(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2019-515025
(P2019-515025A)
(43)公表日　令和1年6月6日(2019.6.6)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 491/147	(2006.01)	C07D	491/147	CSP	4C050
C07D 519/00	(2006.01)	C07D	519/00	301	4C072
A61K 31/4375	(2006.01)	A61K	31/4375		4C076
A61K 31/519	(2006.01)	A61K	31/519		4C086
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 66 頁）　最終頁に続く

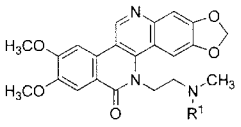
(21)出願番号　特願2019-502543 (P2019-502543)
(86)(22)出願日　平成29年4月3日 (2017.4.3)
(85)翻訳文提出日　平成30年11月28日 (2018.11.28)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/025779
(87)国際公開番号　WO2017/176648
(87)国際公開日　平成29年10月12日 (2017.10.12)
(31)優先権主張番号　62/318,139
(32)優先日　平成28年4月4日 (2016.4.4)
(33)優先権主張国　米国 (US)

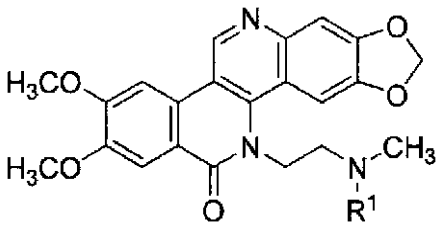
(71)出願人　517349186
ラトガース　ザ　ステイト　ユニバーシティー　オブ　ニュージャージー
アメリカ合衆国　０８９０１　ニュージャージー州　ニューブランズウィック　サマセット　ストリート　８３
(74)代理人　110001302
特許業務法人北青山インターナショナル
(72)発明者　ラヴォア，エドモンド　ジェイ．
アメリカ合衆国　ニュージャージー州　０８９０１，ニューブランスウィック，サマーセットアンドジョージストリーツ，オールドクイーンズビルディング

最終頁に続く

(54)【発明の名称】トポイソメラーゼ毒

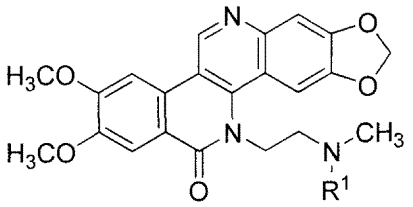
(57)【要約】
本明細書で提供するのは、式（Ｉ）の化合物：





およびその塩である。本明細書で提供するのはまた、式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物、式（Ｉ）の化合物を調製するためのプロセス、式（Ｉ）の化合物を調製するのに有用な中間体、および式（Ｉ）の化合物を使用して、癌、細菌感染症、または真菌感染症などの疾患を治療するための治療方法である。

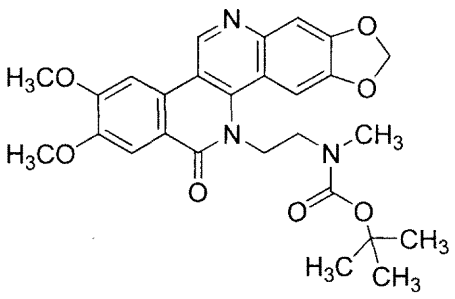
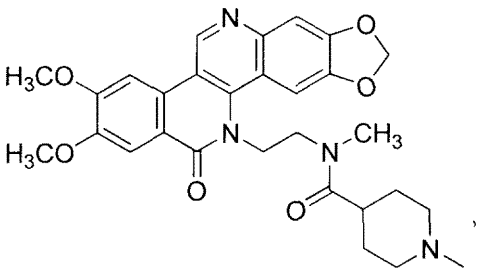
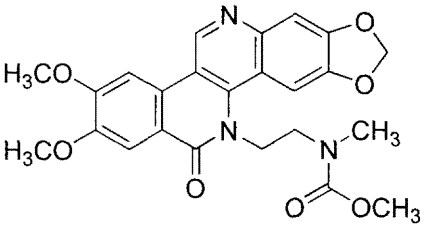
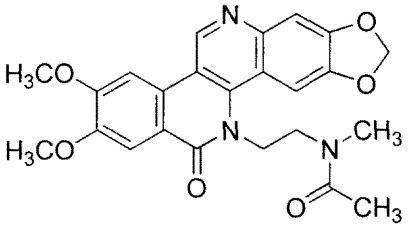
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物：



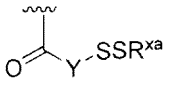
Ｉ

（式中、Ｒ^{1}は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、自己犠牲部分、または１つ以上のターゲティング部分で置換されたリンカーであり；
Ｒ^{a}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、５～６員の単環式複素環、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、Ｒ^{a}のあらゆる（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルは、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシ、－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、ＣＯＯＲ^{c}、またはＮＲ^{d}Ｒ^{e}で任意選択で置換されており、Ｒ^{a}の、あらゆる５～６員の単環式複素環、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、Ｒ^{f}、ＣＯＯＲ^{c}、またはＮＲ^{d}Ｒ^{e}で任意選択で置換されており；
Ｒ^{b}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、５～６員の単環式複素環、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、Ｒ^{b}のあらゆる（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルは、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシ、－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、ＣＯＯＲ^{c}、またはＮＲ^{d}Ｒ^{e}で任意選択で置換されており、Ｒ^{b}の、あらゆる５～６員の単環式複素環、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシ、Ｒ^{f}、ＣＯＯＲ^{c}、またはＮＲ^{d}Ｒ^{e}で任意選択で置換されており；
各Ｒ^{c}は、独立に、水素または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキルであり；
各Ｒ^{d}およびＲ^{e}は、独立に、水素または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）アルキルである、またはＲ^{d}およびＲ^{e}は、それに付着している窒素と共に、１つ以上の（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）アルキルで任意選択で置換された３～７員の単環式複素環を形成し；
各Ｒ^{f}は、独立に、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルまたは－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルであり、ここでは、Ｒ^{f}のあらゆる（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルまたは－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルは、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシ、ＣＯＯＲ^{c}、またはＮＲ^{d}Ｒ^{e}で任意選択で置換されている）
またはその塩。
【請求項２】
請求項１に記載の化合物において、Ｒ^{1}が、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}または－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}であることを特徴とする化合物。
【請求項３】
請求項１に記載の化合物において、Ｒ^{1}が、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}であることを特徴とする化合物。
【請求項４】
請求項１に記載の化合物において、Ｒ^{1}が、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}であることを特徴とする化合物。
【請求項５】
請求項１乃至３の何れか一項に記載の化合物において、Ｒ^{a}が、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルまたはピペリジニルであり、前記ピペリジニルが、１つ以上のハロゲン、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、または－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルで任意選択で置換されていることを特徴とする化合物。
【請求項６】
請求項１乃至３の何れか一項に記載の化合物において、Ｒ^{a}が、メチルまたはピペリジ

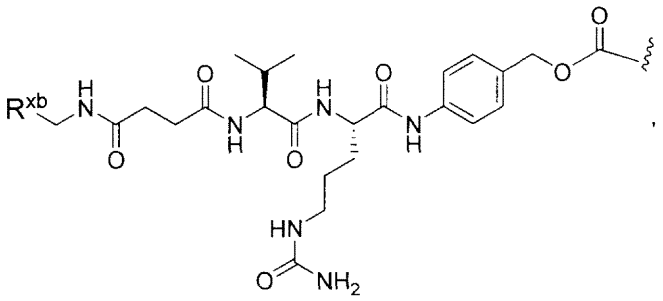
ニルであることを特徴とする化合物。
【請求項７】
請求項１乃至２または４の何れか一項に記載の化合物において、R^bが、（C_1～C_6）アルキルであることを特徴とする化合物。
【請求項８】
請求項１乃至２または４の何れか一項に記載の化合物において、R^bが、メチルまたはｔ－ブチル．ブトキシカルボニルであることを特徴とする化合物。
【請求項９】
請求項１に記載の化合物において、


,

,

または


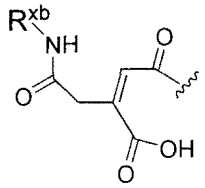
であり、またはその薬学的に許容し得る塩であることを特徴とする化合物。
【請求項１０】
請求項１に記載の化合物において、R^1が、自己犠牲部分であることを特徴とする化合物。
【請求項１１】
請求項１または１０に記載の化合物において、R^1が、



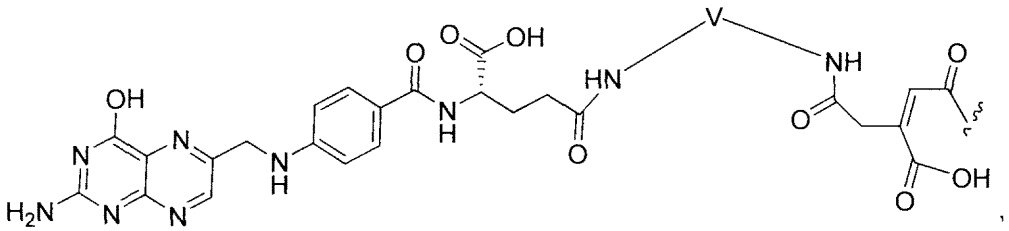
,



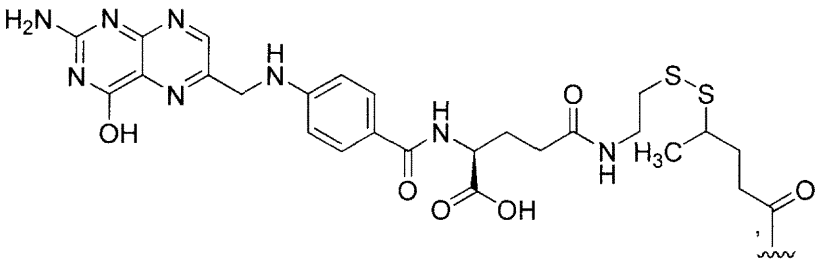
,



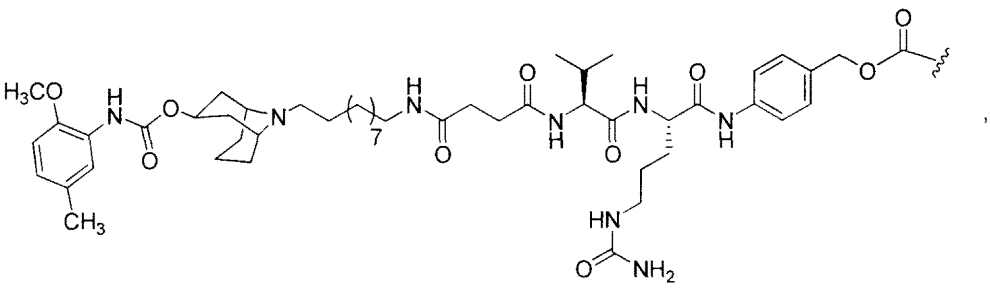
,



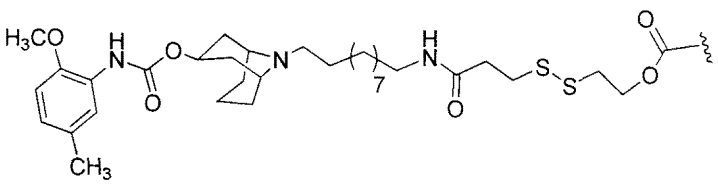
,



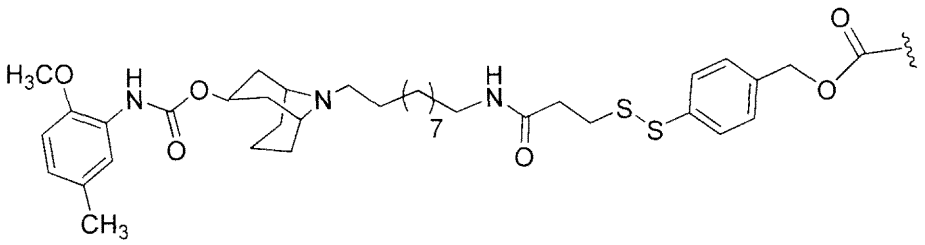
,



,



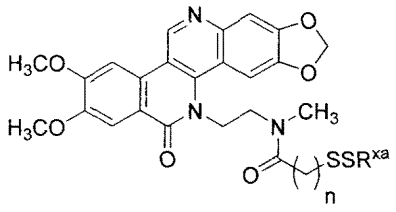
または

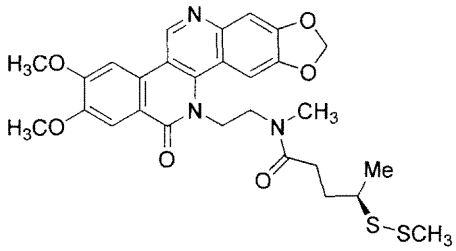


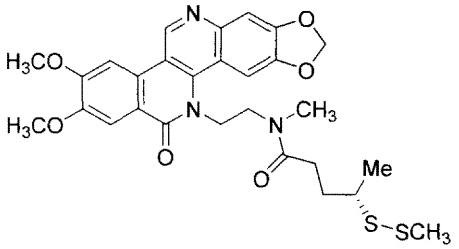
（式中、Ｙは、（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキルであり；Ｖは、Ｖに付着することが示された２つの窒素原子と共に、ポリアミンであり；Ｒ^{xa}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、Ｒ^{xa}のあらゆるフェニルまたは５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキルで任意選択で置換されており；Ｒ^{xb}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、Ｒ^{xb}のあらゆるフェニルまたは５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、または－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキルで任意選択で置換されている）
である自己犠牲部分であることを特徴とする化合物。

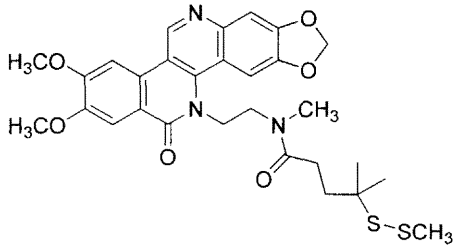
【請求項１２】

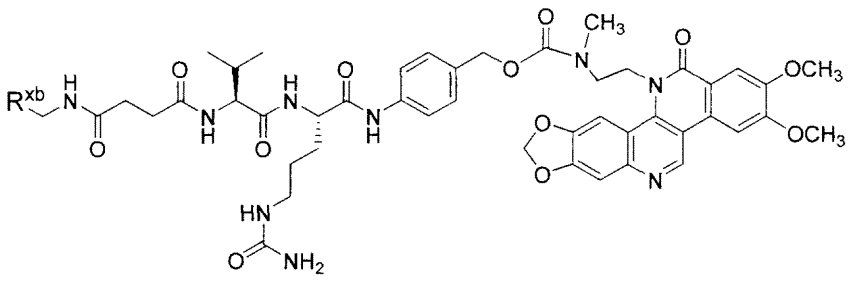
請求項１に記載の化合物において、前記式Ｉの化合物が、

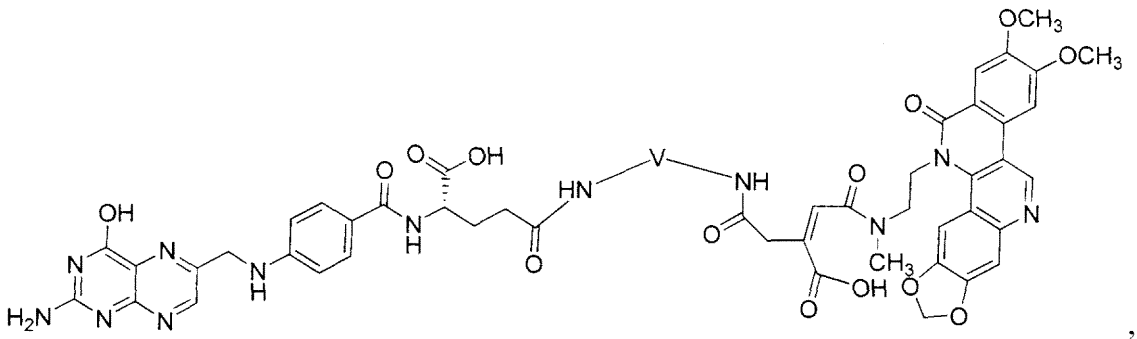




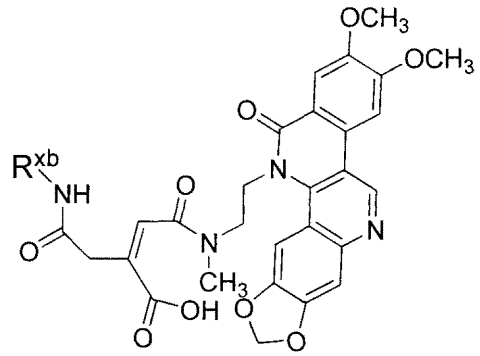




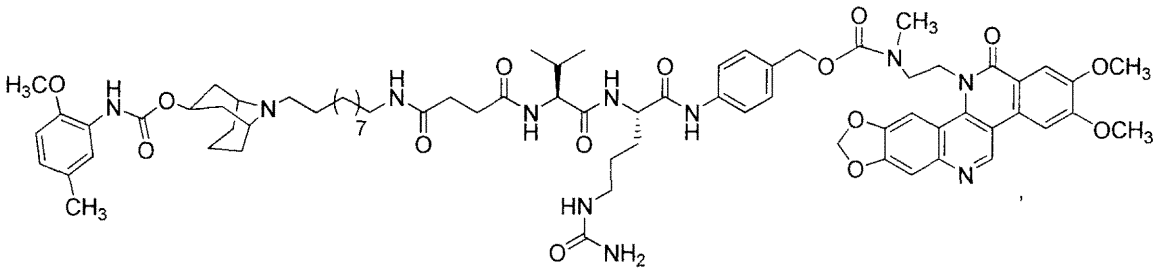




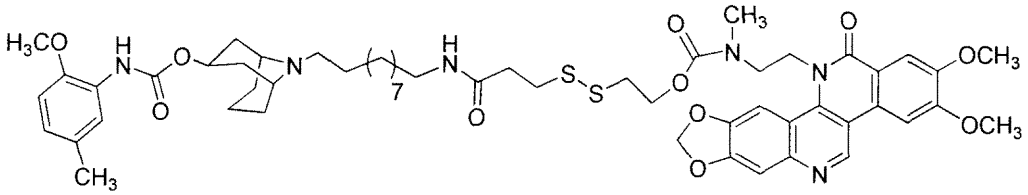
,



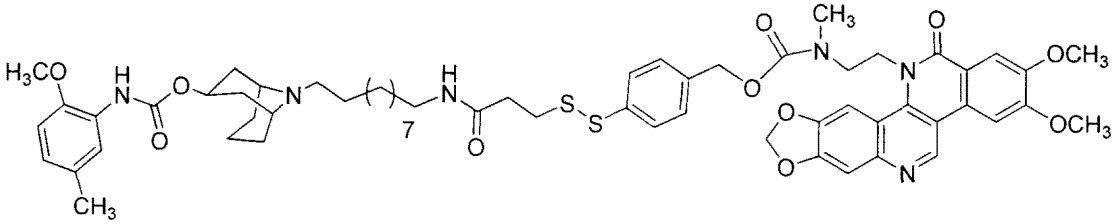
,



,



または

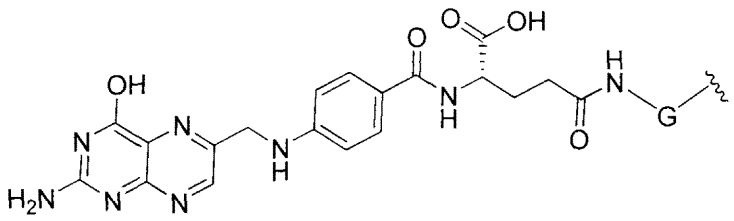


（式中、ｎは、１、２、または３であり；Ｒ^{xa}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、Ｒ^{xa}のあらゆるフェニルまたは５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキルで任意選択で置換されており；Ｒ^{xb}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、あらゆるフェニルまたは５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、または－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキルで任意選択で置換されており、Ｖは、Ｖに付着することが示された２つの窒素原子と共に、ポリアミンである）であるか；またはその薬学的に許容し得る塩

であることを特徴とする化合物。

【請求項１３】

請求項１または請求項１０に記載の化合物において、Ｒ^{1}が、



（式中、Ｇは、２から２５個の炭素原子を有する、分枝または非分枝の、飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、ここでは、１つ以上（例えば１、２、３、または４個）の炭素原子は、（－Ｏ－）、（－ＮＨ－）、または（－Ｓ－）によって任意選択で置き換えられ、かつ、前記炭化水素鎖は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルカノイル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルカノイルオキシ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシカルボニル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ（＝Ｏ）、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、およびヘテロアリールオキシから選択される１つ以上の（例えば１、２、３、または４個の）置換基で、炭素上で任意選択で置換されている）

である自己犠牲部分であることを特徴とする化合物。

【請求項１４】

請求項１に記載の化合物において、Ｒ^{1}が、１つ以上のターゲティング部分で置換されたリンカーであることを特徴とする化合物。

【請求項１５】

請求項１または請求項１４に記載の化合物において、前記リンカーが、約２０ダルトンから約４００ダルトンの分子量を有することを特徴とする化合物。

【請求項１６】

請求項１または請求項１４に記載の化合物において、前記リンカーが、炭素、窒素、酸素、硫黄、および水素を含む約５～２００個の原子を含むことを特徴とする化合物。

【請求項１７】

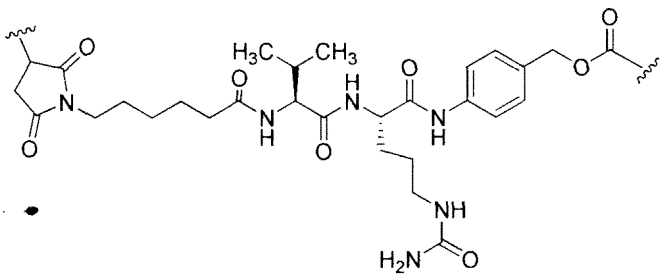
請求項１または請求項１４に記載の化合物において、前記リンカーが、炭素、窒素、酸素、硫黄、および水素を含む約７～７５個の原子を含むことを特徴とする化合物。

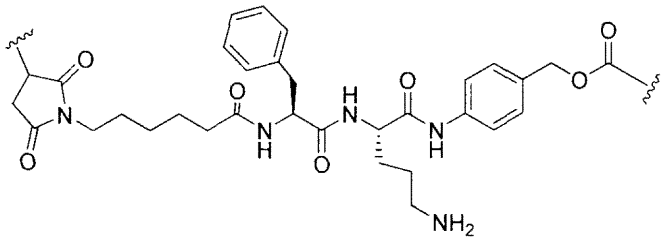
【請求項１８】

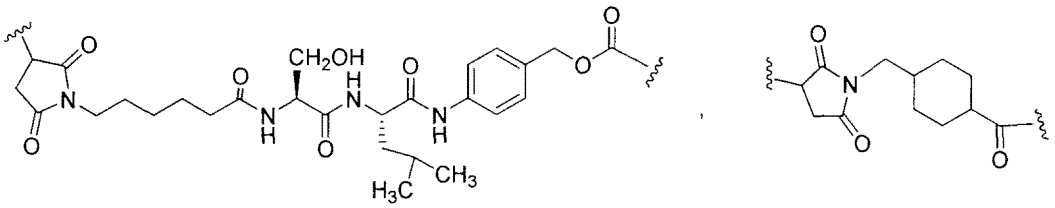
請求項１または請求項１４に記載の化合物において、前記リンカーが、２から６０個の炭素原子を有する、分枝または非分枝の、飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、１つ以上（例えば１、２、３、または４個）の前記炭素原子が、（－Ｏ－）、フェニル、スクシンイムジル（ｓｕｃｃｉｎｉｍｄｙｌ）、または（－ＮＨ－）によって任意選択で置き換えられ、かつ、前記炭化水素鎖が、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルカノイル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルカノイルオキシ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシカルボニル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルチオ、オキソ、アジド、アミノ、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ（＝Ｏ）、カルボキシ、フェニル、フェノキシ、５～６員の単環式ヘテロアリール、および５～６員の単環式ヘテロアリールオキシから選択される１つ以上の（例えば１、２、３、または４個の）置換基で、炭素上で任意選択で置換されていることを特徴とする化合物。

【請求項１９】

請求項１または請求項１４に記載の化合物において、前記リンカーが、次の式：



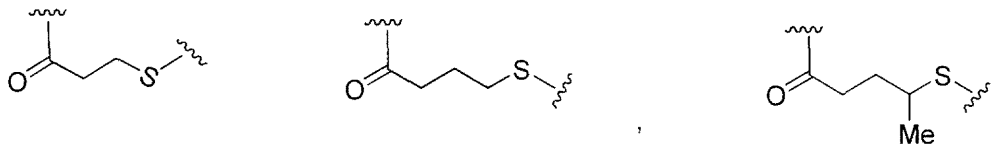


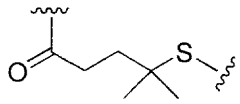


（式中、左の波線は、ターゲティング部分への付着点を表し、かつ、右の波線は、式Ｉの化合物の残部への付着点である）を有することを特徴とする化合物。

【請求項２０】

請求項１または請求項１４に記載の化合物において、前記リンカーが、次の式：



または 

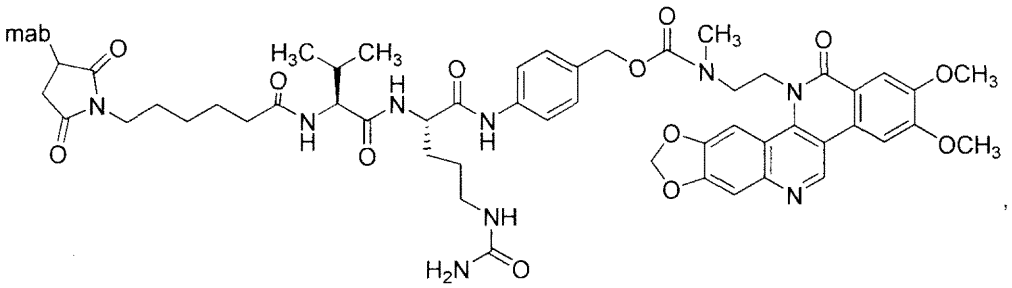
（式中、右の波線は、ターゲティング部分への付着点を表し、かつ、左の波線は、式Ｉの化合物の残部への付着点である）を有することを特徴とする化合物。

【請求項２１】

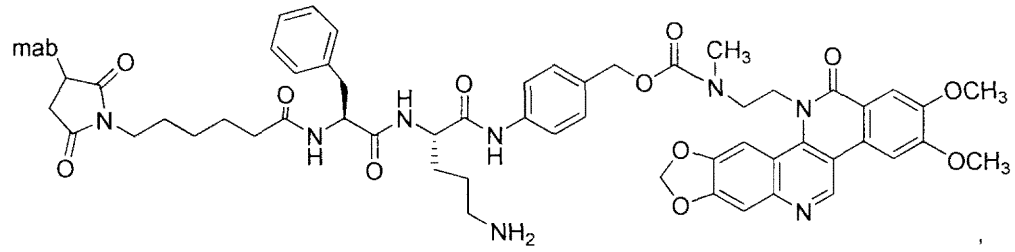
請求項１または１４乃至２０の何れか一項に記載の化合物において、前記ターゲティング部分が、モノクローナル抗体（ｍａｂ）であることを特徴とする化合物。

【請求項２２】

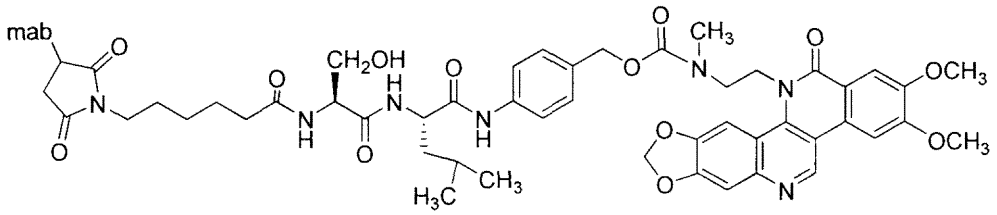
請求項１に記載の化合物において、前記式Ｉの化合物が、


mab
O
O
N
O
H3C
CH3
O
N
H
O
H
N
O
O
N
H
CH3
N
O
O
OCH3
OCH3
O
O
N
NH
H2N
O

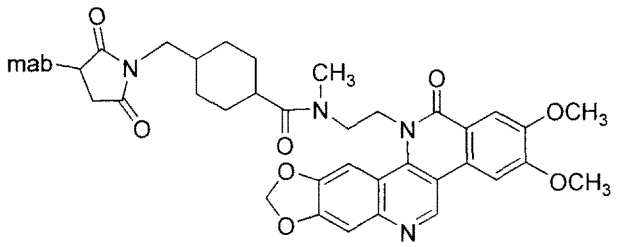
,


mab
O
O
N
O
O
N
H
O
H
N
O
O
N
H
CH3
N
O
O
OCH3
OCH3
O
O
N
NH2

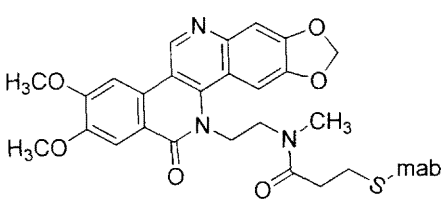
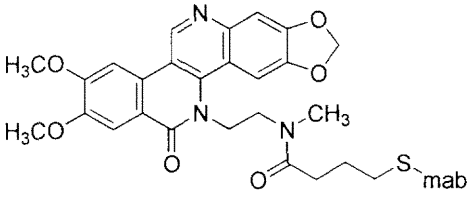
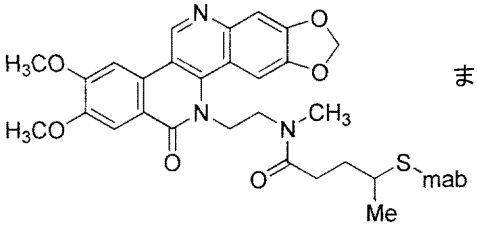
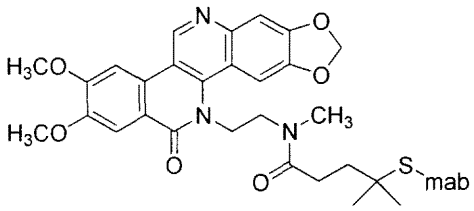
,


mab
O
O
N
O
CH2OH
O
N
H
O
H
N
O
O
N
H
CH3
N
O
O
OCH3
OCH3
O
O
N
H3C
CH3

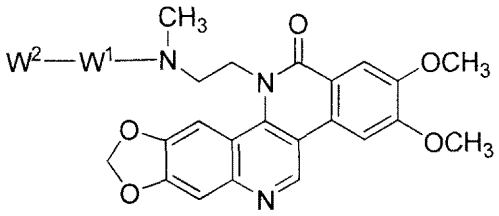
,


mab
O
O
N
O
CH3
N
O
O
N
O
OCH3
OCH3
O
O
N

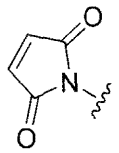
,




または


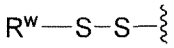
であるか、またはその薬学的に許容し得る塩
であることを特徴とする、請求項１に記載の化合物。
【請求項２３】
請求項２１乃至２２の何れか一項に記載の化合物において、前記ｍａｂが、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ７０、Ｈｅｒ２、またはＣＥＡに対するモノクローナル抗体であることを特徴とする化合物。
【請求項２４】
請求項１乃至２３の何れか一項に記載した通りの化合物またはその薬学的に許容し得る塩と、薬学的に許容し得る希釈剤または担体とを含むことを特徴とする医薬組成物。
【請求項２５】
癌細胞成長を抑制する方法において、前記癌細胞の成長を抑制するために有効な量の請求項１乃至２３の何れか一項に記載した通りの化合物またはその薬学的に許容し得る塩を、癌で苦しむ哺乳類に投与することを含むことを特徴とする方法。
【請求項２６】
哺乳類における抗真菌効果を生じる方法において、抗真菌効果を提供するために有効な量の請求項１乃至２３の何れか一項に記載した通りの化合物またはその薬学的に許容し得る塩を、前記哺乳類に投与することを含むことを特徴とする方法。
【請求項２７】
医学療法に使用するためである、請求項１乃至２３の何れか一項に記載した通りの化合物またはその薬学的に許容し得る塩。
【請求項２８】
癌または真菌感染症の予防または治療的処置に使用するためである、請求項１乃至２３の何れか一項に記載した通りの化合物またはその薬学的に許容し得る塩。
【請求項２９】
哺乳類における癌または真菌感染症の治療のための医薬品の製造のためである、請求項１乃至２３の何れか一項に記載した通りの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の使用。
【請求項３０】
式ＩＩＩの化合物：



（式中、W^1は、リンカーであり；
W^2は、



または

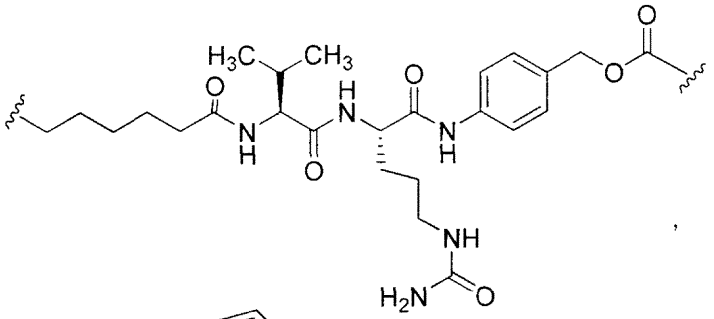


であり；
R^wは、１つ以上のハロゲン、NO_2、または（C_1～C_6）アルキルによって任意選択で置換された５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、前記アルキルは、１つ以上のハロゲンによって任意選択で置換されている）
またはその塩。
【請求項３１】
請求項３０に記載の化合物において、R^wが、１つ以上のハロゲン、NO_2、または（C_1～C_6）アルキルによって任意選択で置換された６員の単環式ヘテロアリールであり、前記アルキルが、１つ以上のハロゲンによって任意選択で置換されていることを特徴とする化合物。
【請求項３２】
請求項３０に記載の化合物において、R^wが、１つ以上のハロゲン、NO_2、または（C_1～C_6）アルキルによって任意選択で置換されたピリジルであり、前記アルキルが、１つ以上のハロゲンによって任意選択で置換されていることを特徴とする化合物。
【請求項３３】
請求項３０に記載の化合物において、R^wが、ピリド－２－イルまたは４－ニトロピリド－２－イルであることを特徴とする化合物。
【請求項３４】
請求項３０乃至３３の何れか一項に記載の化合物において、W^1が、炭素、窒素、酸素、硫黄、および水素を含む約５～２００個の原子を含むことを特徴とする化合物。
【請求項３５】
請求項３０乃至３３の何れか一項に記載の化合物において、W^1が、炭素、窒素、酸素、硫黄、および水素を含む約５～１００個の原子を含むことを特徴とする化合物。
【請求項３６】
請求項３０乃至３３の何れか一項に記載の化合物において、W^1が、炭素、窒素、酸素、硫黄、および水素を含む約７～１００個の原子を含むことを特徴とする化合物。
【請求項３７】
請求項３０乃至３３の何れか一項に記載の化合物において、W^1が、炭素、窒素、酸素、硫黄、および水素を含む約７～７５個の原子を含むことを特徴とする化合物。
【請求項３８】
請求項３０乃至３３の何れか一項に記載の化合物において、W^1が、炭素、窒素、酸素、および水素を含む約７～７５個の原子を含むことを特徴とする化合物。
【請求項３８】

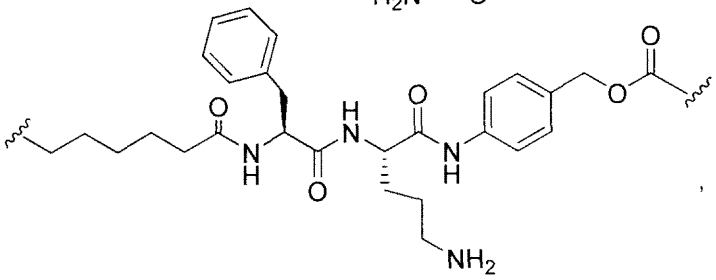
請求項３０乃至３３の何れか一項に記載の化合物において、W^1が、２から６０個の炭素原子を有する、分枝または非分枝の、飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、１つ以上（例えば１、２、３、または４個）の前記炭素原子が、（－Ｏ－）、フェニル、または（－ＮＨ－）によって任意選択で置き換えられ、かつ、前記炭化水素鎖が、（C_1～C_6）アルコキシ、（C_3～C_6）シクロアルキル、（C_1～C_6）アルカノイル、（C_1～C_6）アルカノイルオキシ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル、（C_1～C_6）アルキルチオ、オキソ、アジド、アミノ、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ（＝Ｏ）、カルボキシ、フェニル、フェノキシ、５～６員の単環式ヘテロアリール、および５～６員の単環式ヘテロアリールオキシから選択される１つ以上の（例えば１、２、３、または４個の）置換基で、炭素上で任意選択で置換されていることを特徴とする化合物。

【請求項３９】

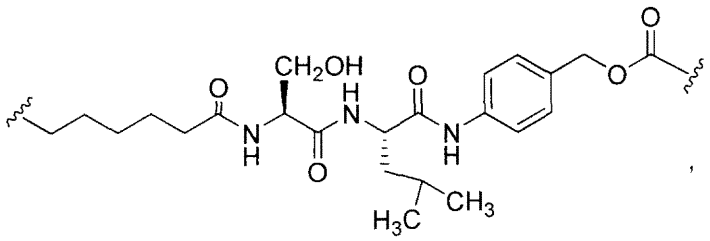
請求項３０乃至３３の何れか一項に記載の化合物において、W^1が、



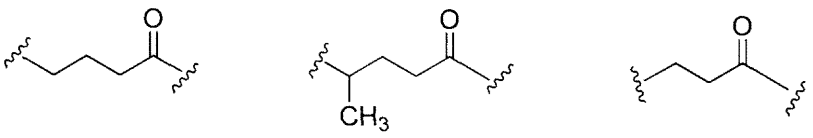
,

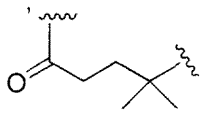


,



,



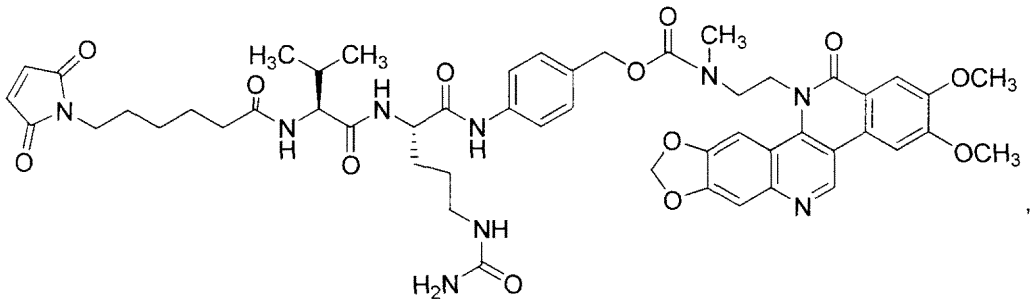


または

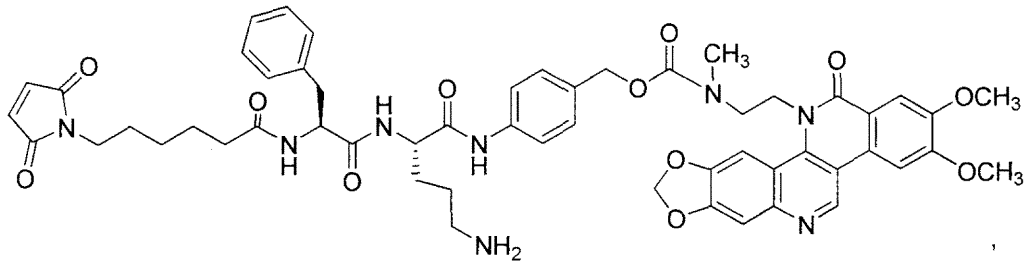
であることを特徴とする化合物。

【請求項４０】

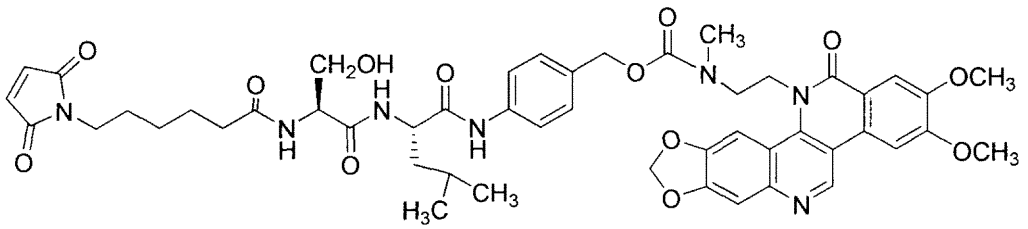
請求項３０に記載の化合物において、式ＩＩＩの化合物が、



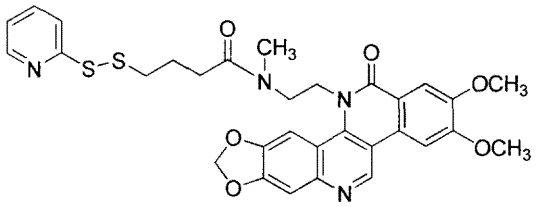
,



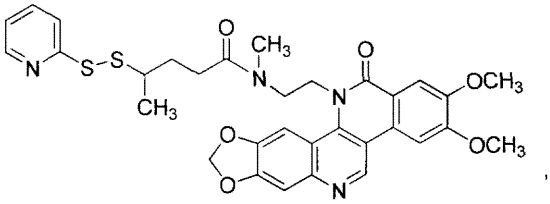
,



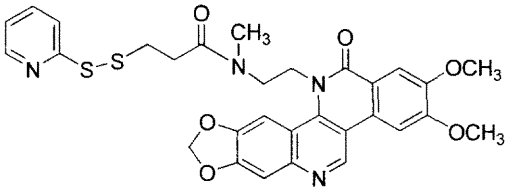
,



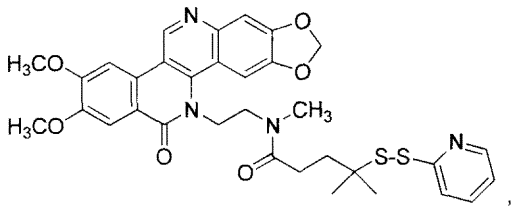
,



,

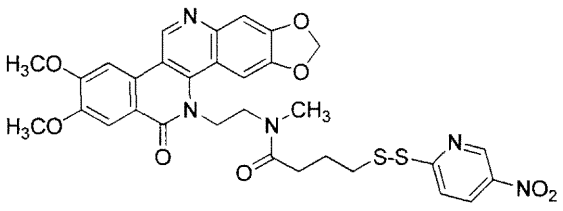


,



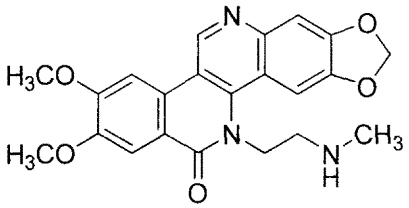
,

または



またはその塩
であることを特徴とする化合物。
【発明の詳細な説明】

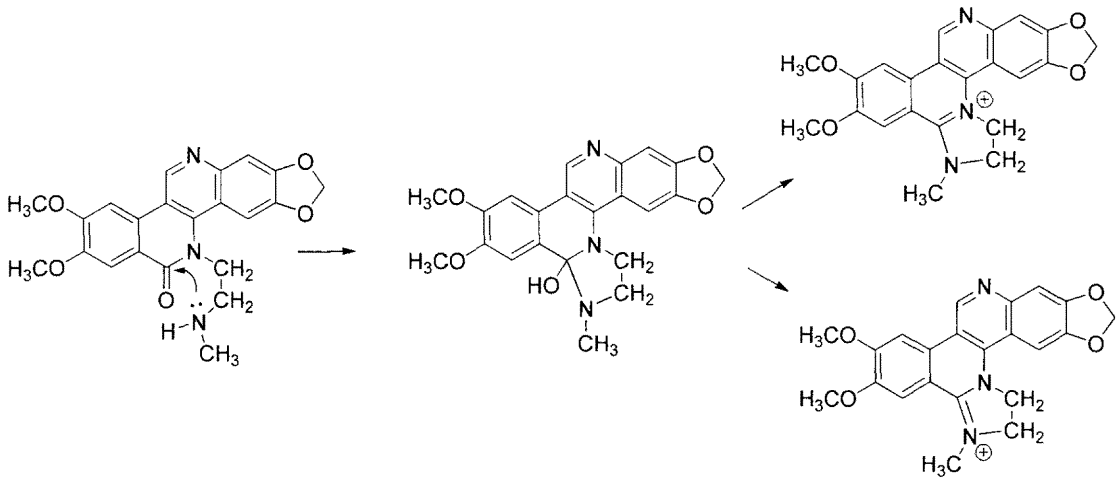
【技術分野】
【０００１】
発明の優先権
本願は、参照により本明細書にその全体が組み込まれる２０１６年４月４日に出願された米国仮特許出願第６２／３１８，１３９号明細書の優先権を主張する。
【背景技術】
【０００２】
式ＩＩ（８，９－ジメトキシ－２，３－メチレンジオキシ－５－［２－（Ｎ－メチルアミノ）エチル］－５Ｈ－ジベンゾ［ｃ，ｈ］１，６－ナフチリジン－６－オン）の非カンプトテシントポイソメラーゼＩ－ターゲティング剤は、いくつかのヒト腫瘍型に対する抗腫瘍剤として非常に強力であることが公知である（２００２年１１月１４日に出願され、２００３年５月２２日に国際公開第０３／０４１６６０号パンフレットとして公開された、国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ０２／３６９０１号明細書）。



II

しかし、この化合物は、種々の精製プロセスにかけられた場合に、反応性の中間体を形成する可能性がある。こうした反応性の中間体の形成を、スキーム１に図示する。この分子内脱水環化によるこれらのイミン反応性の中間体の形成は変動的であり、これらの求電子剤が、利用可能な求核剤と相互作用する可能性があるので、副生成物の形成をもたらす可能性がある。水性の系では、これは、重要な問題ではないが、この化合物の精製、保管、および特徴付けに関する懸念が存在する。したがって、これらの反応性の中間体形成を低下させる式ＩＩの化合物のプロドラッグが好都合であろう。

スキーム1



【０００３】
式ＩＩの化合物はまた、７．４の典型的な生理的ｐＨよりも低いまたは高いｐＨを固有に有する器官部位などのある種の器官部位で最適に曝露されない可能性がある。さらに、最適な曝露は、中枢神経系（ＣＮＳ）癌などのＣＮＳの疾患を治療するために、ＣＮＳ内では実現することができない可能性がある。したがって、増強された物理化学特性（例えば、親油性）を有する式ＩＩの化合物のプロドラッグは、ＣＮＳ内の部位への活性な薬剤の送達において好都合であり得る。さらに、式ＩＩの化合物は、癌などの疾患によって行

われる作用の所望の標的部位（例えば、細胞、組織、または器官）への選択的送達（または前記部位での蓄積）のための最適な特性（例えば酸性／塩基性特性または腫瘍親和性）を有しない可能性がある。

【０００４】

したがって、現在、有益な性質をもつ式ＩＩの化合物のプロドラッグの必要性が存在する。こうした有益な性質には、以下のもの、例えば、化学的安定性の向上、前記化合物を処理する方法（例えば、製造中の精製）の向上、前記化合物を特徴付ける方法の向上、細胞、組織、または器官ターゲティングの向上、及び／又は作用の部位での活性化の向上などのうちの１つ以上が含まれ得る。

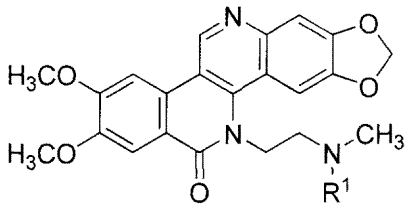
【発明の概要】

【０００５】

出願人は、有益な性質を有することができる式ＩＩの化合物のプロドラッグを発見した。

【０００６】

したがって、一実施態様は、式Ｉの化合物：



Ｉ

（式中、R^1は、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、自己犠牲（ｓｅｌｆ－ｉｍｍｏｌａｔｉｖｅ）部分、または１つ以上のターゲティング部分で置換されたリンカーであり；

R^aは、（C_1～C_6）アルキル、５～６員の単環式複素環、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、R^aのあらゆる（C_1～C_6）アルキルは、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシ、－Ｏ（C_1～C_6）アルキル、$COOR^c$、またはNR^dR^eで任意選択で置換されており、R^aの、あらゆる５～６員の単環式複素環、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、R^f、$COOR^c$、またはNR^dR^eで任意選択で置換されており；

R^bは、（C_1～C_6）アルキル、５～６員の単環式複素環、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、R^bのあらゆる（C_1～C_6）アルキルは、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシ、－Ｏ（C_1～C_6）アルキル、$COOR^c$、またはNR^dR^eで任意選択で置換されており、R^bの、あらゆる５～６員の単環式複素環、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシ、R^f、$COOR^c$、またはNR^dR^eで任意選択で置換されており；

各R^cは、独立に、水素または（C_1～C_4）アルキルであり；

各R^dおよびR^eは、独立に、水素または（C_1～C_3）アルキルである、またはR^dおよびR^eは、それに付着している窒素と共に、１つ以上の（C_1～C_3）アルキルで任意選択で置換された３～７員の単環式複素環を形成し；

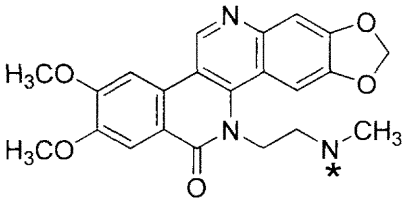
各R^fは、独立に、（C_1～C_6）アルキルまたは－Ｏ（C_1～C_6）アルキルであり、ここでは、R^fのあらゆる（C_1～C_6）アルキルまたは－Ｏ（C_1～C_6）アルキルは、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシ、$COOR^c$、またはNR^dR^eで任意選択で置換されている）

またはその塩を提供する。

【０００７】

一実施態様は、本明細書に記載した通りの式Ｉの化合物またはその薬学的に許容し得る塩と、薬学的に許容し得る希釈剤または担体とを含む医薬組成物を提供する。

【０００８】
一実施態様は、哺乳類（例えばヒト）におけるトポイソメラーゼ活性を調節するための方法において、トポイソメラーゼ調節効果を提供するために、本明細書に記載した通りの有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容し得る塩を哺乳類に投与することを含む方法を提供する。
【０００９】
一実施態様は、癌細胞成長を抑制する方法において、前記癌細胞の成長を抑制するために、本明細書に記載した通りの有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容し得る塩を、それを必要とする哺乳類（例えばヒト）に投与することを含む方法を提供する。
【００１０】
一実施態様は、癌を治療する方法において、本明細書に記載した通りの式Ｉの化合物またはその薬学的に許容し得る塩を、それを必要とする哺乳類（例えばヒト）に投与することを含む方法を提供する。
【００１１】
一実施態様は、医学療法に使用するための（例えば、固形腫瘍を含めた癌の治療に使用するための、本明細書に記載した通りの式Ｉの化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。
【００１２】
一実施態様は、哺乳類（例えばヒト）における癌（例えば固形腫瘍）の治療に有用な医薬品の製造のための、本明細書に記載した通りの式Ｉの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の使用を提供する。
【００１３】
一実施態様は、哺乳類（例えばヒト）における真菌感染症の治療に有用な医薬品の製造のための、本明細書に記載した通りの式Ｉの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の使用を提供する。
【００１４】
一実施態様は、癌（例えば固形腫瘍）または真菌感染症の予防または治療的処置に使用するための、本明細書に記載した通りの式Ｉの化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。
【００１５】
一実施態様は、式Ｉの化合物を調製するのに有用である、本明細書に開示するプロセスおよび新規中間体を提供する。本発明の化合物のいくつかは、本発明の他の化合物を調製するために有用である。
【発明を実施するための形態】
【００１６】
別段の記載がない限り、以下の定義を使用する。
【００１７】
本明細書に記載した式Ｉの化合物は、式ＩＩの化合物のプロドラッグであり、具体的には、化合物式ＩＩのペンダント「メチルアミン」部分の窒素原子での誘導体である。したがって、式Ｉの化合物は、式ＩＩの化合物のペンダントメチルアミン部分からの水素原子の除去（それによって、式Ｉの化合物を生成するために必要とされる空の原子価が作り出される）に由来する式ＩＩの化合物の残基を含む。次の構造は、式ＩＩの化合物の残基を示す。ここでは、アスタリスクは、プロドラッグ（すなわち、式Ｉの化合物）を提供するために化合物が誘導体化される場所を示す。



式Ｉの化合物は、式ＩＩの化合物のプロドラッグとして、最終的に（例えば、投与後のある時点で）、式ＩＩの化合物を提供する。

【００１８】

例えば「（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{10}$）アルキル」および「（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキル」などのアルキルは、１つ以上の、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８　９、１０（または１～６）個の炭素原子を有する、直鎖炭素鎖と分枝炭素鎖の両方を表すが、「プロピル」などの個々のラジカルに対する言及は、直鎖ラジカルのみを包含し、「イソプロピル」などの分枝鎖異性体は、個別に言及される。

【００１９】

アリールは、約９から１０個の環原子を有する、フェニルラジカル、または少なくとも１つの環が芳香族であるオルト縮合した二環式炭素環ラジカルを表す。アリールの例としては、フェニル、インデニル、およびナフチルが挙げられる。

【００２０】

ヘテロアリールは、炭素と、それぞれ非ペルオキシド酸素、硫黄、およびＮ（Ｘ）（ここでは、Ｘは、存在しない、または、Ｈ、Ｏ、（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$）アルキル、フェニル、またはベンジルである）からなる群から選択される１から４個のヘテロ原子とからなる５または６つの環原子を含有する単環式芳香環の環炭素を介して付着されるラジカル、ならびに、そこから得られる約８から１０個の環原子のオルト縮合した二環式複素環、特にベンズ誘導体のラジカル、またはそれにプロピレン、トリメチレン、またはテトラメチレンジラジカルを縮合させることによって得られるものを包含する。ヘテロアリールの例としては、フリル、イミダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、オキサゾイル（ｏｘａｚｏｙｌ）、イソオキサゾイル（ｉｓｏｘａｚｏｙｌ）、チアゾリル、イソチアゾイル（ｉｓｏｔｈｉａｚｏｙｌ）、ピラゾリル、ピロリル、ピラジニル、テトラゾリル、ピリジル（またはそのＮ－オキシド）、チエニル、ピリミジニル（またはそのＮ－オキシド）、インドリル、イソキノリル（またはそのＮ－オキシド）、およびキノリル（またはそのＮ－オキシド）が挙げられる。

【００２１】

用語「複素環」または「複素環式」は、少なくとも１つの環式環内に窒素（$ＮＲ_{x}$、ここでは$Ｒ_{x}$は、水素、アルキル、または、複素環基の付着点での直接結合である）、硫黄、リン、および酸素から選択される少なくとも１つのヘテロ原子、好ましくは１から４個のヘテロ原子を含有し、かつ、単環式または多環式であり得る、一価の飽和または部分的に不飽和の環状の非芳香族基を指す。こうした複素環基は、好ましくは、３から１０個の原子を含有する。複素環基の付着点は、炭素または窒素原子であり得る。この用語には、付着点が、非芳香族ヘテロ原子含有環の上であるという条件で、アリールまたはヘテロアリール基と縮合された複素環基も含まれる。代表的な複素環基としては、例として、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルフォリニル、インドリン－３－イル、２－イミダゾリニル（ｉｍｉｄａｚｏｌｉｎｙｌ）、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－２－イル、キヌクリジニルなどが挙げられる。

【００２２】

例えば「（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルコキシ」などのアルコキシは、式（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキル－Ｏ－の基（ここでは、（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキルは、本明細書で定義した通りである）を指す。アルコキシ基としては、例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｎ－ペントキシ、ｎ－ヘキソキシ、１，２－ジメチルブトキシ、および類似の基が挙げられる。

【００２３】

例えば「（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルカノイルオキシ」などのアルカノイルオキシとしては、例として、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロパノイルオキシ、イソ－プロパノイルオキシ、ｎ－ブタノイルオキシ、ｔｅｒｔ－ブタノイルオキシ、ｓｅｃ－ブタノイルオキシ、ｎ－ペンタノイルオキシ、ｎ－ヘキサノイルオキシ、１，２－ジメチルブタノイルオキシ、および類似の基が挙げられる。

【００２４】
「ヘテロアリールオキシ」は、式ヘテロアリール－Ｏ－の基（ここでは、ヘテロアリールは、本明細書で定義した通りである）を指す。ヘテロアリールオキシ基の例としては、３－ピリジニルオキシ、３－フリルオキシ、および４－イミダゾイルオキシが挙げられる。

【００２５】
例えば「（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルカノイル」などのアルカノイルとしては、例として、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、および類似の基が挙げられる。

【００２６】
例えば「（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルコキシカルボニル」などのアルコキシカルボニルは、式（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルコキシ－Ｃ（＝Ｏ）－の基（ここでは、（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルコキシは、本明細書で定義した通りである）を指し、例として、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、および類似の基が挙げられる。

【００２７】
本明細書で使用する場合、用語「ペプチド」は、２から１００個のアミノ酸の配列である。

【００２８】
本明細書で使用する場合、用語「ポリアミン」には、限定はされないが、ウシ血清アルブミン、エチレンジアミンで処理されているアルギン酸、リゾチーム（例えば、遊離のアミノ基（７個の遊離のアミノ基など）を含有するリゾチームなど）、ポリリジンおよびポリ－αアミノ酸などのポリアミンベースのポリマー、ならびにジアミノアルキル（例えば、２つ以上のアミン（例えば、$ＮＨ_{2}$、ＮＨ（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキル）基で置換された（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{12}$）アルキル；$ＮＨ_{2}$－（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{12}$）アルキル－$ＮＨ_{2}$）が含まれる。一実施態様では、ポリアミンの２つのアミノ基の窒素原子は、式Ｉの化合物の残部（空の原子価を作り出すための、それぞれのアミンからの水素原子の除去を介して；例えばポリアミンの残基）にそれぞれ接続される。次のリストには、本明細書に記載した通りの有用な「ポリアミン」が含まれる；これらの文献の全体を、それぞれ、参照により本明細書に組み込む（（１）W. C. Shen, H. J. P. Ryser, cis－Aconityl spacer between daunomycin and macromolecular carriers：a model of pH－sensitive linkage releasing drug from lysosomotropic conjugate, Biochem. Biophys. Res. Commun. 102（1981）1048－1054；（２）Haas, M., Moolenaar, F., Elsinga, A., Van Der Wouden, E. A., De Jong, P. E., Meijer, D. K. F., De Zeeuw. D., Targeting of Doxorubicin to the Urinary Bladder of the Rat Shows Increased Cytotoxicity in the Bladder Urine Combined With An Absence of Renal Toxicity, Journal of Drug Targeting, 10（1）（2002）81－89；（３）Pinhassi, R. I., Assaraf, Y. G., Farber, S., Stark, M., Ickowicz, D., Drori, S., Domb, A. J., Livney, Y. D., Arabinogalactan－Folic Acid－Drug Conjugate for Targeted Delivery and Target－Activated Release of Anticancer Drugs to Folate Receptor－Overexpressing Cells, Biomacromolecules, 11（2010）294－303；（４）Du, C., Deng, D., Shan, L., Wan, S., Cao, J., Tian, J., Achilef

u, S., Gu, Y., A pH-sensitive doxorubicin prodrug based on folate-conjugated BSA for tumor-targeted drug delivery, Biomaterials 34 (2013) 3087-3097; (5) Ulbrich, K., Etrych, T., Chytil, P., Jelinkova, M., Rihova, B., HPMA copolymers with pH-controlled release of doxorubicin; In vitro cytotoxicity and in vivo antitumor activity, Journal of Controlled Release 87 (2003) 33-47)。

【００２９】

ラジカル、置換基、および範囲について、下に列挙した具体的な好ましい値は、例示目的に過ぎず；これらは、他の定義された値、ならびにラジカルおよび置換基について定義された範囲内の他の値を排除しない。

【００３０】

具体的には、（C_1～C_6）アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、3-ペンチル、またはヘキシルであり得、（C_1～C_6）アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、3-ペントキシ、またはヘキソキシであり得る。

【００３１】

一実施態様では、R^1は、-C(=O)R^aまたは-C(=O)OR^bである。

【００３２】

一実施態様では、R^1は、-C(=O)R^aである。

【００３３】

一実施態様では、R^1は、-C(=O)OR^bである。

【００３４】

一実施態様では、R^aは、（C_1～C_6）アルキルまたはピペリジニルであり、ここでは、ピペリジニルは、1つ以上のハロゲン、（C_1～C_6）アルキル、または-O（C_1～C_6）アルキルで任意選択で置換されている。

【００３５】

一実施態様では、R^aは、メチルまたはピペリジニルである。

【００３６】

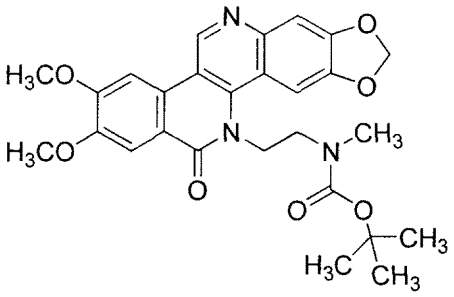
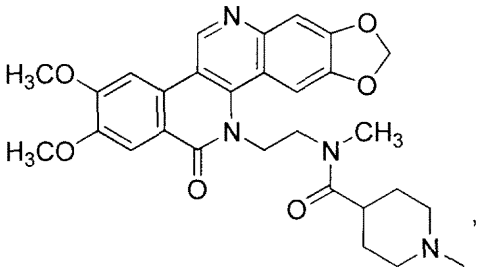
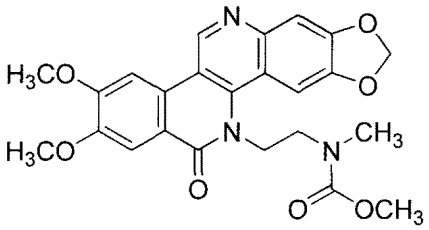
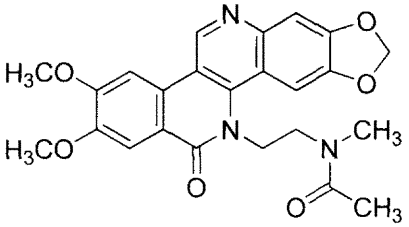
一実施態様では、R^bは、（C_1～C_6）アルキルである。

【００３７】

一実施態様では、R^bは、メチルまたはt-ブチルである。

【００３８】

一実施態様では、式Iの化合物は：




または


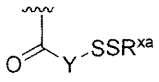
、またはその薬学的に許容し得る塩である。

【００３９】

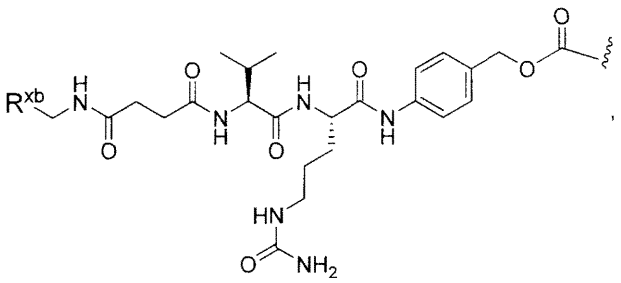
一実施態様では、Ｒ^{1}は、自己犠牲部分である。

【００４０】

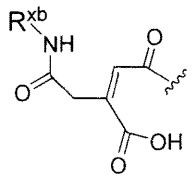
一実施態様では、Ｒ^{1}は、



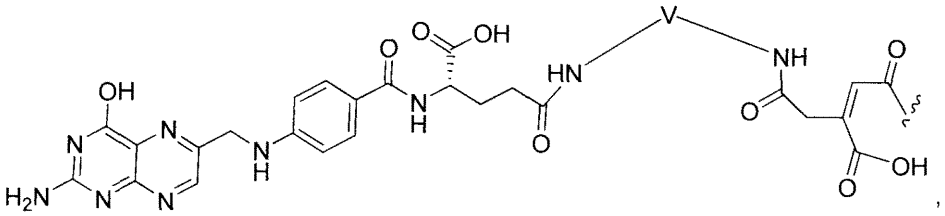
,



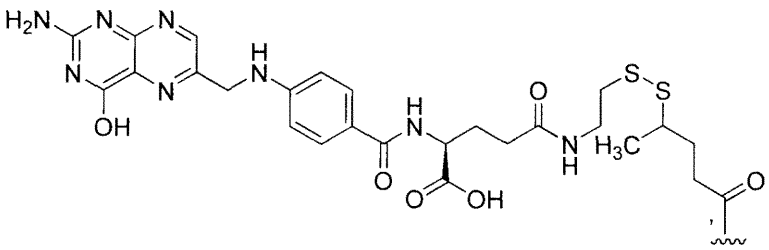
,



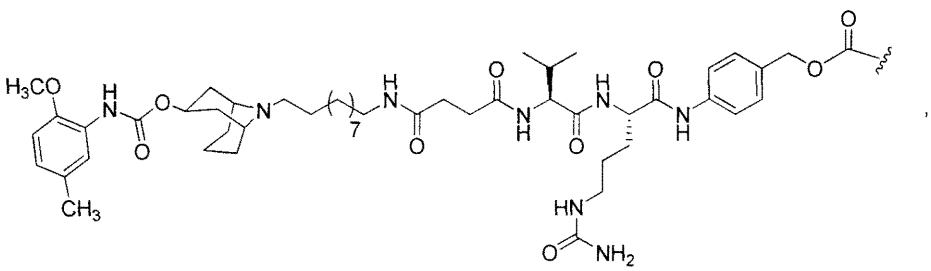
,



,

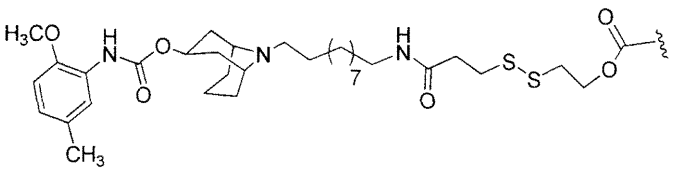


,

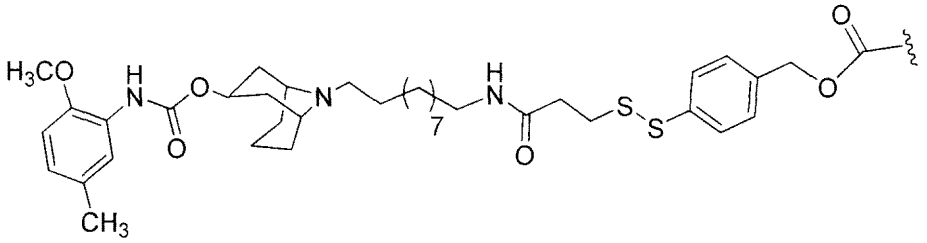


,

.



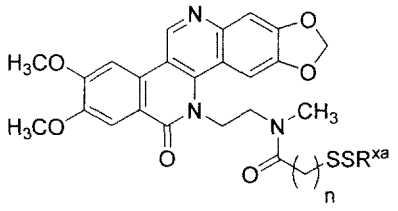
または

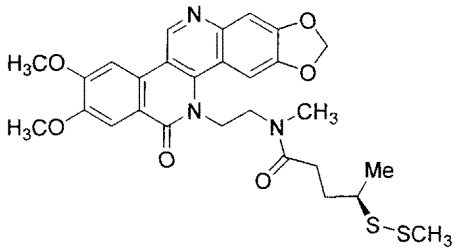


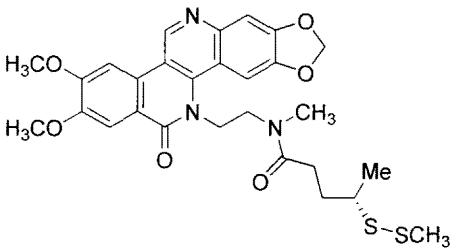
（式中、Ｙは、（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキルであり；Ｖは、Ｖに付着することが示された２つの窒素原子と共に、ポリアミンであり；Ｒ^{xa}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、Ｒ^{xa}のあらゆるフェニルまたは５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキルで任意選択で置換されており；Ｒ^{xb}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、あらゆるフェニルまたは５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、または－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキルで任意選択で置換されている）
である自己犠牲部分である。

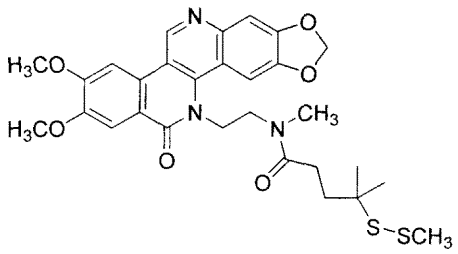
【００４１】

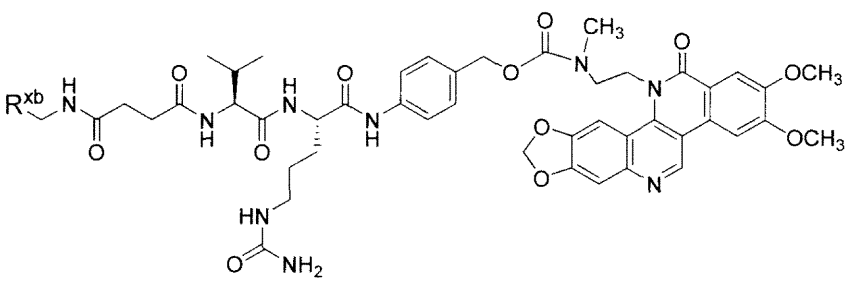
一実施態様では、式Ｉの化合物は、

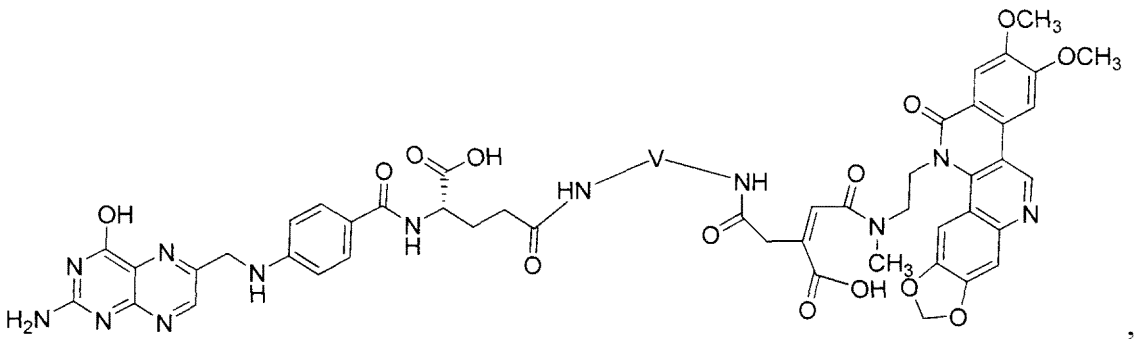




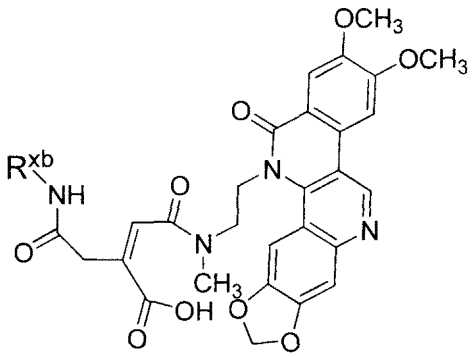




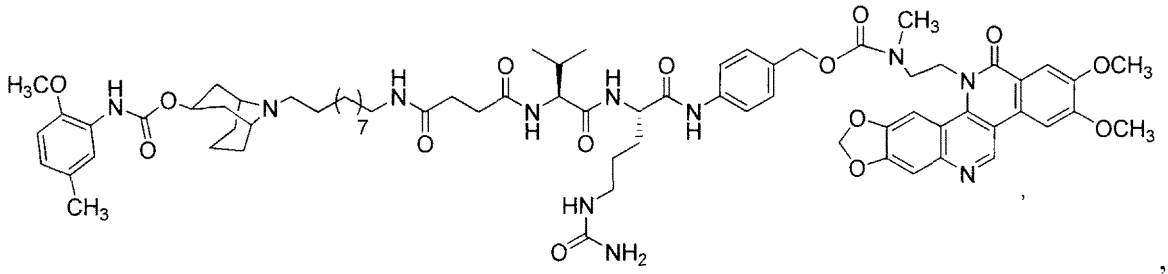




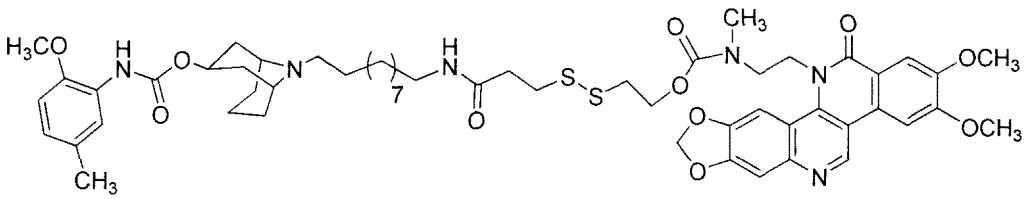
,



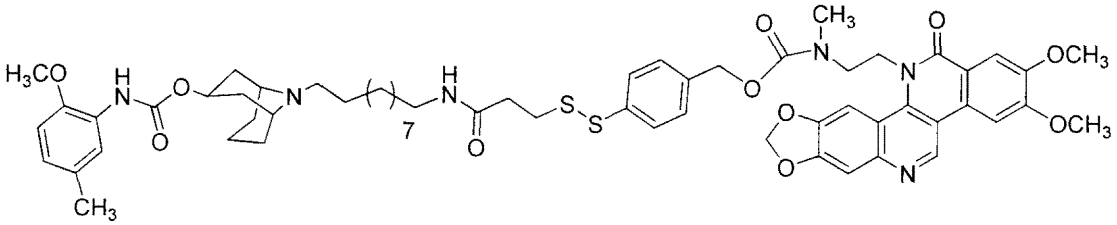
,



,



または

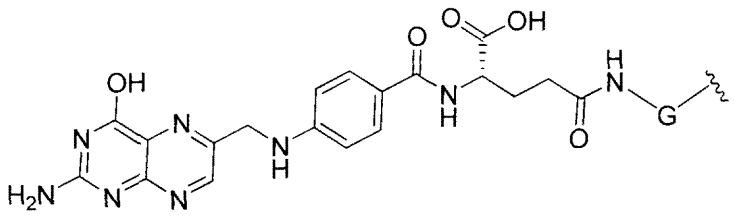


（式中、ｎは、１、２、または３であり；Ｒ^{xa}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、Ｒ^{xa}のあらゆるフェニルまたは５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキルで任意選択で置換されており；Ｒ^{xb}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、あらゆるフェニルまたは５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、または－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキルで任意選択で置換されており、Ｖは、Ｖに付着することが示された２つの窒素原子と

共に、ポリアミンである）；またはその薬学的に許容し得る塩である。

【００４２】

一実施態様では、Ｒ^{1}は、



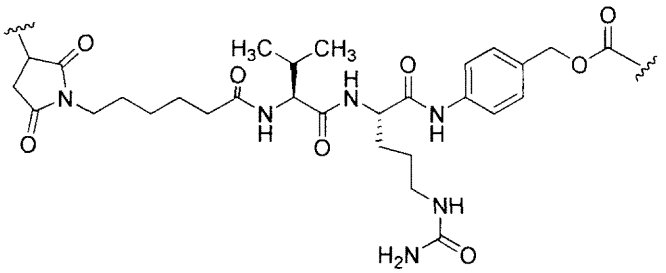
（式中、Ｇは、２から２５個の炭素原子を有する、分枝または非分枝の、飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、ここでは、１つ以上（例えば１、２、３、または４個）の炭素原子は、（－Ｏ－）、（－ＮＨ－）、または（－Ｓ－）によって任意選択で置き換えられ、かつ、前記炭化水素鎖は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルカノイル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルカノイルオキシ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシカルボニル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ（＝Ｏ）、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、およびヘテロアリールオキシから選択される１つ以上の（例えば１、２、３、または４個の）置換基で、炭素上で任意選択で置換されている）である自己犠牲部分である。

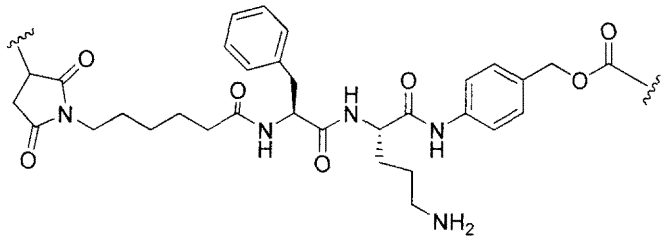
【００４３】

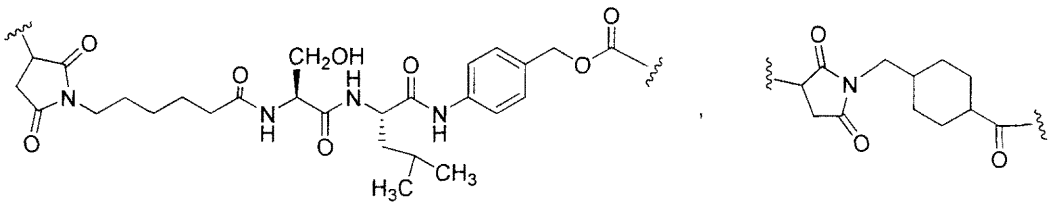
一実施態様では、Ｒ^{1}は、１つ以上のターゲティング部分で置換されたリンカーである。

【００４４】

一実施態様では、リンカーは、次の式：



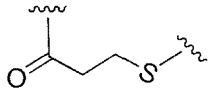
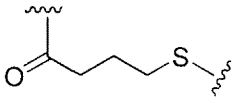
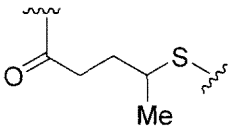
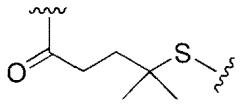




（式中、左の波線は、ターゲティング部分への付着点を表し、かつ、右の波線は、式Ｉの化合物の残部への付着点である）を有する。

【００４５】

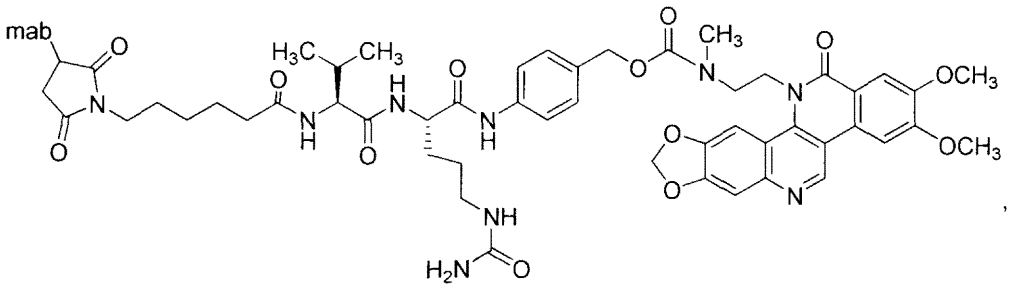
一実施態様では、リンカーは、次の式：

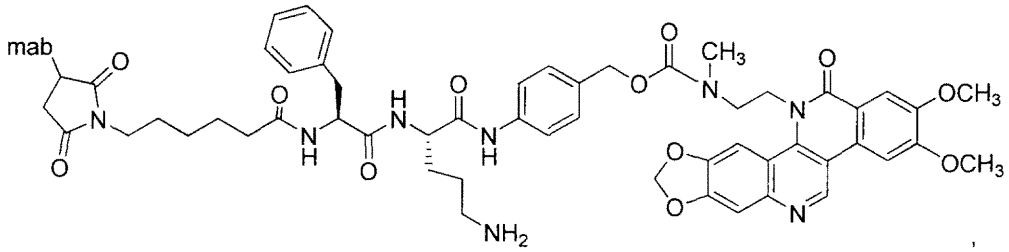

,

,

または


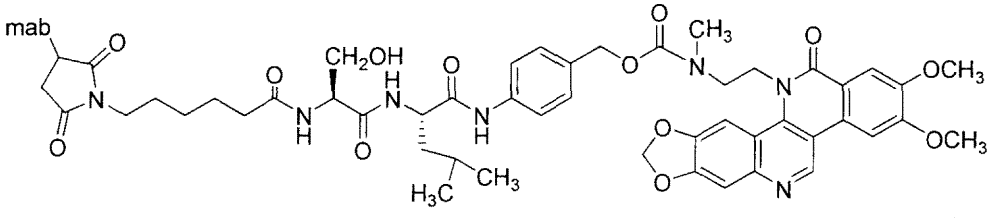
（式中、右の波線は、ターゲティング部分への付着点を表し、かつ、左の波線は、式Ｉの化合物の残部への付着点である）を有する。

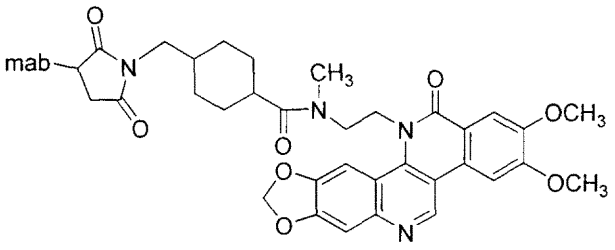
【００４６】

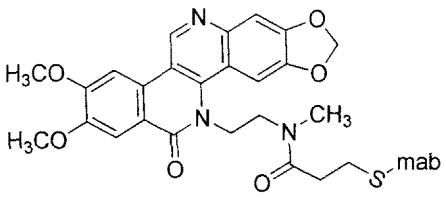
一実施態様では、式Ｉの化合物は、


,

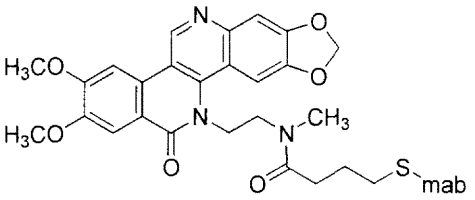

,


,

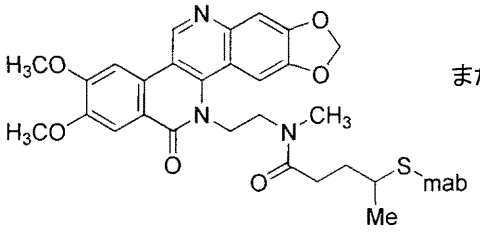

,



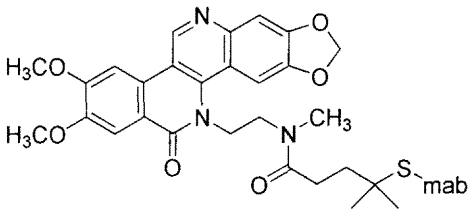
,



,



または



、またはその薬学的に許容し得る塩である。

【００４７】

一実施態様では、ｍａｂは、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ７０、Ｈｅｒ２、またはＣＥＡに対するモノクローナル抗体である。

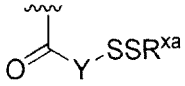
【００４８】

自己犠牲部分.

本明細書で使用する場合、用語「自己犠牲部分」は、生体システムに投与された場合に、自然発生的な化学反応、酵素が触媒する化学反応、光分解、及び／又は代謝性の化学反応の結果として、または、式ＩＩの化合物を提供するためのいくつかの他のプロセスによって、式Ｉの化合物から放出されて、原薬、すなわち活性成分（式ＩＩの化合物）を産生する部分である。いくつかの自己犠牲部分およびその合成のための方法は、Ｔｒａｎｏｙ－Ｏｐａｌｉｎｓｋｙ ｅｔ ａｌ.，Ａｎｔｉ－Ｃａｎｃｅｒ Ａｇｅｎｔｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００８，８，６１８－６３７に、およびその中の参考文献に記載されている。

【００４９】

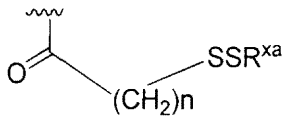
一実施態様では、自己犠牲部分は、



（式中、Ｙは、（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキルであり；Ｒ^{xa}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、Ｒ^{xa}のあらゆるフェニルまたは５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキルで任意選択で置換されている）である。

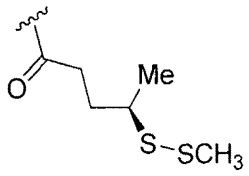
【００５０】

一実施態様では、自己犠牲部分は、

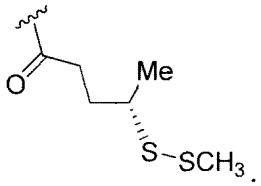


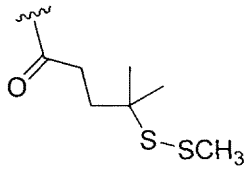
（式中、ｎは、１、２、または３であり；Ｒ^{xa}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、Ｒ^{xa}のあらゆるフェニルまたは５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アル

キル、または（Ｃ１～Ｃ４）アルキルで任意選択で置換されている）
である。
【００５１】
一実施態様では、自己犠牲部分は、

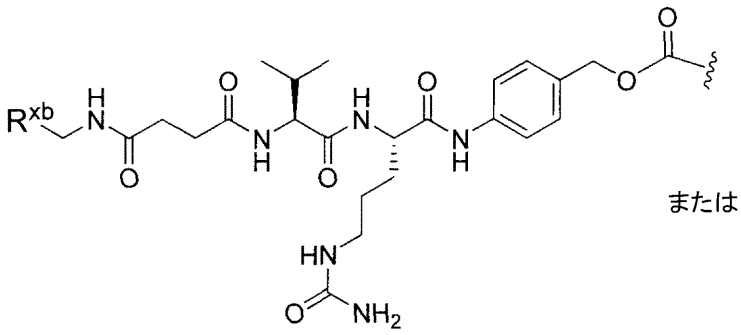


である。
【００５２】
一実施態様では、自己犠牲部分は、

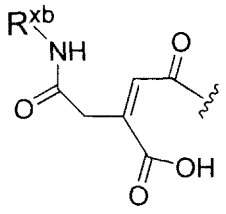




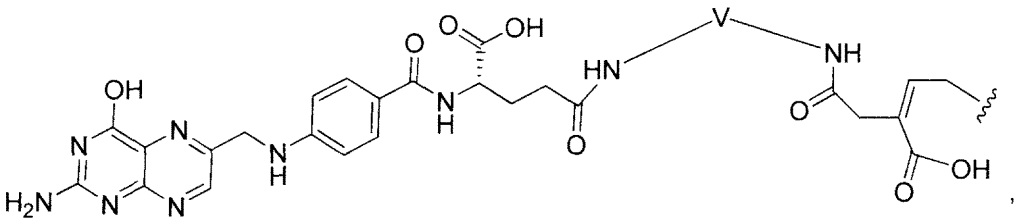
である。
【００５３】
一実施態様では、自己犠牲部分は、

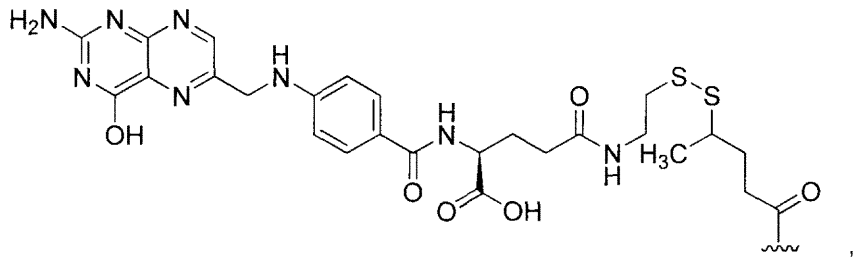


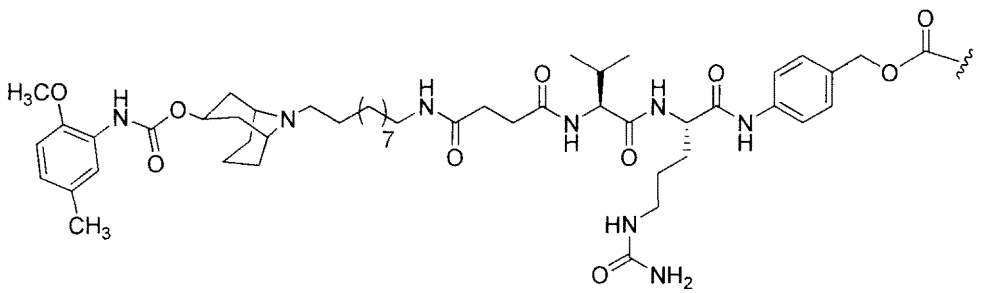
または

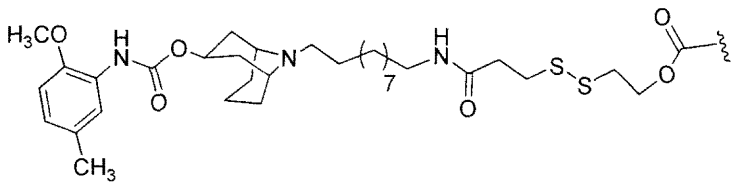


（式中、Ｒｘｂは、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル、－Ｏ（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、あらゆるフェニルまたは５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、または－Ｏ（Ｃ１～Ｃ４）アルキルで任意選択で置換されている）
である。
【００５４】
一実施態様では、自己犠牲部分は、

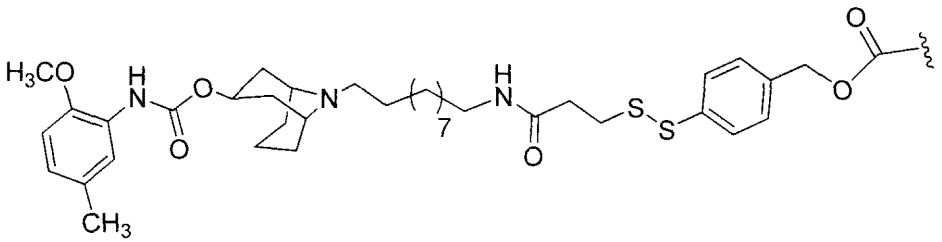








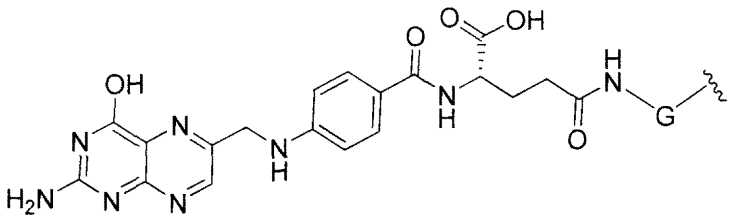
または



（式中、Ｖは、Ｖに付着することが示された２つの窒素原子と共に、ポリアミンである）である。一実施態様では、ポリアミンは、アルギン酸誘導体、ウシ血清アルブミン、ポリリジン、リゾチーム、またはジアミノアルキルを含む。

【００５５】

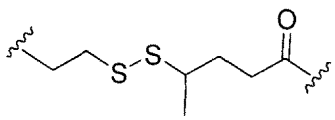
別の実施態様では、自己犠牲部分は、



（式中、Ｇは、２から２５個の炭素原子を有する、分枝または非分枝の、飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、ここでは、１つ以上（例えば１、２、３、または４個）の炭素原子は、（－Ｏ－）、（－ＮＨ－）、または（－Ｓ－）によって任意選択で置き換えられ、かつ、前記炭化水素鎖は、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$）シクロアルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルカノイル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルカノイルオキシ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシカルボニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ（＝Ｏ）、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、およびヘテロアリールオキシから選択される１つ以上の（例えば１、２、３、または４個の）置換基で、炭素上で任意選択で置換されている）
である。

【００５６】

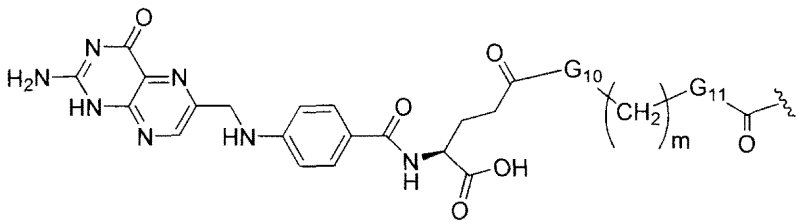
一実施態様では、Ｇは、



である。

【００５７】

別の実施態様では、自己犠牲部分は、



（式中、Ｇ$_{10}$およびＧ$_{11}$は、それぞれ独立に、ＮＨおよびＯであり、ｍは、２または３である）
である。

【００５８】

抗体－薬物複合体.

様々なヒト癌に対して選択的であることが証明されている、いくつかのモノクローナル抗体（ｍａｂ）について、抗体－薬物複合体（ＡＤＣ）が開発されている。この方法論は、副作用を減じつつ、癌化学療法薬の腫瘍性細胞へのターゲティングを向上させるのに有効な手段であることが証明されている。ＡＤＣの形成では、２０を超える様々なモノクローナル抗体が用いられている。これらのモノクローナル抗体は、全身毒性を減じつつ治療効果を向上させる目的で、様々な細胞毒と連結されてきた。その中でも、１つ以上の細胞毒と付着されるＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ７０、Ｈｅｒ２、およびＣＥＡに対するモノクローナル抗体が、より広範に研究されている。細胞毒の化学種の数は、これらのＡＤＣを形成するために使用されているモノクローナル抗体の数と比較して、半分未満である。その中でも、マイタンシノイド、タキソイド、ドキソルビシン、アウリスタチン、カルシチアマイシン（ｃａｌｃｉｃｈｅａｓｍｉｃｉｎ）、ゲルダマイシン（ｇｅｌｄａｍｙｃｉｎ）、ストレプトニグリン、およびカンプトテシン誘導体が、より一般的に選択される細

胞毒である。各モノクローナル抗体と付着される細胞毒の分子の数は、形成される場合に細胞毒に連結する条件に応じて変わり得る。モノクローナル抗体あたり、１つの分子から最大で７個以上までの付着される細胞毒が存在することができる。

【００５９】

効力および代謝安定性は、ＡＤＣを形成するために使用される細胞毒の選択に影響を与える可能性がある因子である。モノクローナル抗体に乗せることができる薬物の量に対する制限が存在するので、効力は、一つの因子である。血漿酵素による細胞毒の不活性化が、癌性細胞に送達されるであろう有効な薬剤の量を制限するであろうから、代謝安定性は、一つの因子である。一実施態様では、本発明は、モノクローナル抗体に対する（リンカーを介する）複合体を形成するのに十分な代謝安定性および到達されやすい機能性を有する強力な細胞毒（例えばフェノール）である、本発明の化合物を提供する。

【００６０】

リンカー：

本明細書で使用する場合、用語「リンカー」には、ターゲティング部分および式Ｉの化合物の残部（すなわち、式Ｉの化合物の残基）と共有結合される基が含まれる。プロドラッグとして機能する化合物の能力を妨げないならば、リンカーの性質は、重要ではない。

【００６１】

一実施態様では、リンカーは、約２０ダルトンから約１００ダルトンの分子量を有する。

【００６２】

一実施態様では、リンカーは、約２０ダルトンから約４００ダルトンの分子量を有する。

【００６３】

別の実施態様では、リンカーは、約５オングストロームから約６０オングストロームの長さを有する。

【００６４】

別の実施態様では、リンカーは、ターゲティング部分を、式Ｉの化合物の残部から、約５オングストロームから約４０オングストローム（両端値を含む）の長さだけ隔てる。

【００６５】

別の実施態様では、リンカーは、約５～２００個の原子（ここでは、これらの原子としては、炭素、窒素、酸素、硫黄、および水素が挙げられる）を含む。

【００６６】

別の実施態様では、リンカーは、約５～１００個の原子（ここでは、これらの原子としては、炭素、窒素、酸素、硫黄、および水素が挙げられる）を含む。

【００６７】

別の実施態様では、リンカーは、約７～１００個の原子（ここでは、これらの原子としては、炭素、窒素、酸素、硫黄、および水素が挙げられる）を含む。

【００６８】

別の実施態様では、リンカーは、約７～７５個の原子（ここでは、これらの原子としては、炭素、窒素、酸素、硫黄、および水素が挙げられる）を含む。

【００６９】

別の実施態様では、リンカーは、約７～７５個の原子（ここでは、これらの原子としては、炭素、窒素、酸素、および水素が挙げられる）を含む。

【００７０】

別の実施態様では、リンカーは、２から６０個の炭素原子を有する、分枝または非分枝の、飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、ここでは、１つ以上（例えば１、２、３、または４個）の炭素原子は、（－Ｏ－）、フェニル、スクシンイムジル（ｓｕｃｃｉｎｉｍｄｙｌ）、または（－ＮＨ－）によって任意選択で置き換えられ、かつ、前記炭化水素鎖は、（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルコキシ、（$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{6}$）シクロアルキル、（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルカノイル、（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルカノイルオキシ、（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルコキシカルボニル、（

C_1～C_6）アルキルチオ、アジド、アミノ、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ（＝Ｏ）、カルボキシ、フェニル、フェノキシ、５～６員の単環式ヘテロアリール、および５～６員の単環式ヘテロアリールオキシから選択される１つ以上の（例えば１、２、３、または４個の）置換基で、炭素上で任意選択で置換されている。

【００７１】

別の実施態様では、リンカーは、式Ｗ－Ａのものであり、ここでは、Ａは、（C_1～C_{24}）アルキル、（C_2～C_{24}）アルケニル、（C_2～C_{24}）アルキニル、（C_3～C_8）シクロアルキル、（C_6～C_{10}）アリール、またはこれらの組み合わせであり；Ｗは、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－、または直接結合であり；各Ｒは、独立に、Ｈまたは（C_1～C_6）アルキルである。

【００７２】

別の実施態様では、リンカーは、式W^1－W^2－W^3－W^4－W^5のものであり、ここでは、W^1は、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、または直接結合であり；W^2は、（C_1～C_6）アルキル、（C_2～C_6）アルケニル、（C_2～C_6）アルキニル、（C_3～C_8）シクロアルキル、または（C_6～C_{10}）アリール、またはこれらの組み合わせであり；W^3は、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－である、または非存在であり；W^4は、（C_1～C_6）アルキル、（C_2～C_6）アルケニル、（C_2～C_6）アルキニル、（C_3～C_8）シクロアルキル、もしくは（C_6～C_{10}）アリール、またはこれらの組み合わせである、または非存在であり；W^5は、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、スクシンイミジル、または非存在であり；ただし、W^4が非存在である場合にはW^5は非存在であるという条件であり；かつ、W^1、W^3、またはW^5の各Ｒは、独立に、Ｈまたは（C_1～C_6）アルキルである。W^1は、式Ｉの化合物に対するリンカーの付着点であること、また、W^2またはW^4のあらゆるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールは、一価または二価であり得ることが理解されよう。

【００７３】

別の実施態様では、リンカーは、ペプチドから形成されるラジカルである。

【００７４】

別の実施態様では、リンカーは、アミノ酸から形成されるラジカルである。

【００７５】

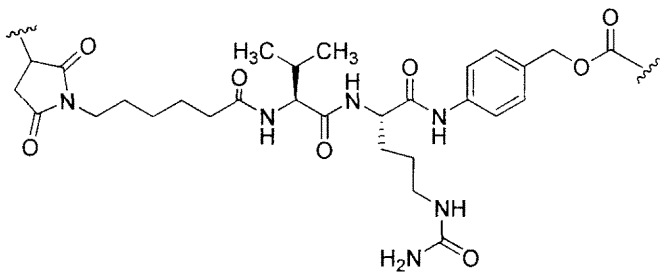
別の実施態様では、リンカーは、ポリ－Ｌ－グルタミン酸、ポリ－Ｌ－アスパラギン酸、ポリ－Ｌ－ヒスチジン、ポリ－Ｌ－オルニチン、ポリ－Ｌ－セリン、ポリ－Ｌ－トレオニン、ポリ－Ｌ－チロシン、ポリ－Ｌ－ロイシン、ポリ－Ｌ－リジン－Ｌ－フェニルアラニン、ポリ－Ｌ－リジン、またはポリ－Ｌ－リジン－Ｌ－チロシンから形成されるラジカルである。

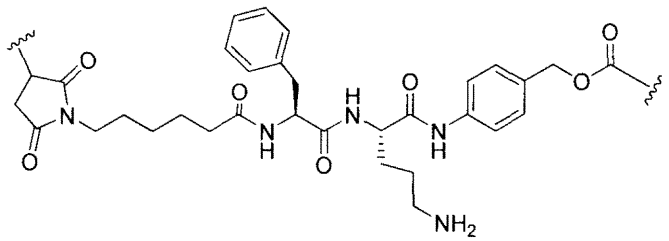
【００７６】

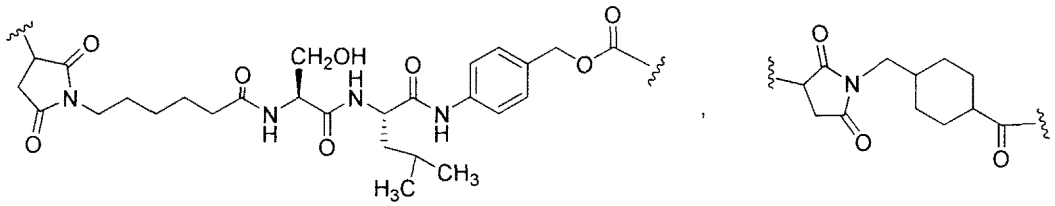
別の実施態様では、リンカーは、式Ｗ－（CH_2）$_n$のものであり、ここでは、ｎは、約１と約１０の間であり；Ｗは、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、または直接結合であり；ここでは、各Ｒは、独立に、Ｈまたは（C_1～C_6）アルキルである。

【００７７】

別の実施態様では、リンカーは、次の式：



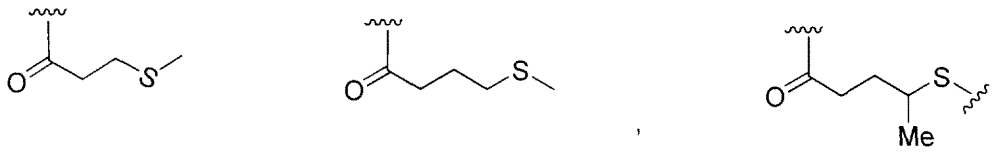


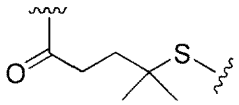


（式中、左の波線は、ターゲティング部分への付着点を表し、かつ、右の波線は、式Ｉの化合物の残部への付着点である）を有する。

【００７８】

別の実施態様では、リンカーは、次の式：



または 

（式中、右の波線は、ターゲティング部分への付着点を表し、かつ、左の波線は、式Ｉの化合物の残部への付着点である）を有する。

【００７９】

別の実施態様では、リンカーは、生体システムに投与された場合に、自然発生的な化学反応、酵素が触媒する化学反応、光分解、及び／又は代謝性の化学反応の結果として、または、いくつかの他のプロセスによって、式Ｉの化合物の残部から放出されて、原薬、すなわち活性成分（式ＩＩの化合物）を産生する。別の実施態様では、リンカーは、生体システムに投与された場合に、式Ｉの化合物から放出されない。

【００８０】

ターゲティング部分：

本明細書で使用する場合、用語「ターゲティング部分」には、限定はされないが、補助されるまたは補助されない様式で、受容体、酵素、タンパク質、膜、細胞、細胞型（例えば癌細胞）、組織を選択的に標的にすることができる、または、生物学的障壁（例えば腸壁または血液脳関門）を横断することができる、あらゆる部分が含まれる。ターゲティング部分としては、限定はされないが、生体分子、膜、タンパク質、細胞、および組織と優先的に相互作用することが公知である、タンパク質、抗体、モノクローナル抗体、糖、お

よびグリコシル化されたタンパク質、または他の分子が挙げられる。本明細書で使用する場合、用語「タンパク質」は、２１個以上のアミノ酸を含む。

【００８１】

種々の癌と関係がある様々な分化抗原群（細胞表面分子）との結合に有用な、いくつかの精製されたモノクローナル抗体が開発されている。その中でも、これらの開発されている広範な精製されたモノクローナル抗体と共に、１つ以上の細胞毒と付着されたＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ７０、ＥＧＦＲ、Ｈｅｒ２、およびＣＥＡに対するモノクローナル抗体から開発されたＡＤＣが、より広範に研究されている。

【００８２】

一実施態様では、ターゲティング部分は、腫瘍細胞膜、腫瘍細胞受容体と結合することが可能な、及び／又は腫瘍細胞に内在化することが可能なタンパク質である。

【００８３】

別の実施態様では、ターゲティング部分は、システイン残基を含むタンパク質であり、かつ、腫瘍細胞膜、腫瘍細胞受容体と結合することが可能、及び／又は腫瘍細胞に内在化することが可能である。

【００８４】

別の実施態様では、ターゲティング部分は、モノクローナル抗体である。

【００８５】

別の実施態様では、モノクローナル抗体は、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ７０、ＥＧＦＲ、Ｈｅｒ２、またはＣＥＡに対する抗体である。次の文献は、個々のモノクローナル抗体、そのそれぞれの抗体－薬物複合体の形成のためのその精製および方法に関する（１．Ａｎｔｉ－ＣＤ３０／ｃＡＣ１０：Ｓｕｎ，Ｍ．Ｍ．Ｃ．，ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍ．，２００５，１６，１２８２－１２９０；ＭｃＤｏｎａｇｈ，Ｃ．Ｆ．，ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｄｅｓｉｇｎ ＆ Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，１９，２９９－３０７；Ｄｏｒｏｎｉｎａ，Ｓ．Ｏ．，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，２００３，２１，７７８－７８４．２．Ａｎｔｉ－ＣＤ７９ｂ：Ｄｏｒｏｎｉｎａ，Ｓ．Ｏ．，ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍ．，２００６，，１７，１１４－１２４；Ｐｏｉｓｏｎ，Ａ．Ｇ．，ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，２００７，１１０，６１６６２３．３．Ａｎｔｉ－ＣＤ１９，Ａｎｔｉ－ＣＤ２０，Ａｎｔｉ－ＣＤ２１，Ａｎｔｉ－ＣＤ２２，Ａｎｔｉ－ＣＤ７２，Ａｎｔｉ－ＣＤ７９ｂ，ａｎｄ Ａｎｔｉ－ＣＤ－１８０：Ｐｏｉｓｏｎ，Ａ．Ｇ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，２００９，６９，２３５８－２３６４．４．ｈｕＣ２４２：Ｅｒｉｃｋｓｏｎ，Ｈ．Ｋ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，２００６，６６，４４２６－４４３３；Ｘｉｅ，Ｈ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．，２００４，３０８，１０７３－１０８２．５．Ａｎｔｉ－ＣＤ３０ ａｎｄ Ａｎｔｉ－ＣＤ７０：Ｂｕｒｋｅ，Ｐ．Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍ．，００９，２０，１２４２－１２５０．６．Ａｎｔｉ－ＣＤ７０：Ａｌｌｅｙ，Ｓ．Ｃ．，ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍ．，２００８，１９，７５９－７６５．７．Ａｎｔｉ－Ｈｅｒ－２ ａｎｄ Ａｎｔｉ－ＣＤ１９：Ｃｈａｒｉ，ＲＶ，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，１９９１，５２，１２７－１３１．Ｌｅｗｉｓ Ｐｈｉｌｌｉｐｓ，Ｇ．Ｄ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，２００８，６８，９２８０－９２９０．８．Ａｎｔｉ－ＣＥＡＣＡＭ５：Ｇｏｖｉｎｄａｎ，Ｓ．Ｖ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，２００９，１５，６０５２－６０６１）。

【００８６】

式Ｉの化合物を含めた本発明の化合物を調製するためのプロセスは、本発明のさらなる実施態様として提供され、次の手順（ここでは、一般的なラジカルの意味は、別段の限定のない限り、上に示した通りである）によって例示される。

【００８７】

本明細書に記載した合成方法において用いられる出発材料は、市販品として入手可能で

ある、または科学文献に報告されている、または当分野で公知の手順を使用して、利用可能な出発材料から容易に調製することができる。上に記載した合成手順のすべてまたは一部の期間に、保護基を任意選択で使用することが望ましい可能性がある。こうした保護基、およびその導入および除去の方法は、当技術分野で周知である。Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．；Ｗｕｔｚ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ Ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”ｓｅｃｏｎｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９１，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．を参照のこと。

【００８８】

キラル中心を有する本発明の化合物が、光学活性形およびラセミ体で存在するおよび単離することができることが、当業者に理解されるであろう。いくつかの化合物は、多形性を呈する可能性がある。本発明が、本明細書に記載した有用な特性を有する、本発明の化合物の、あらゆるラセミ体、光学活性形、多形体、もしくは立体異性形、またはそれらの混合物を包含することを理解するべきであり、（例えば、再結晶技術によるラセミ体の分割によって、光学活性な出発材料からの合成によって、不斉合成によって、またはキラル固定相を使用するクロマトグラフィー分離によって）光学活性形を調製する方法、および、本明細書に記載した標準の試験を使用して、または当技術分野で周知である他の同様の試験を使用して、トポイソメラーゼ阻害活性または細胞傷害活性を決定する方法は、当技術分野で周知である。本発明の化合物は、キラル中心、例えば、R_3とR_4が異なる場合の式Ｉ中の炭素原子を含有することができる。本発明の化合物は、例えば、R_3とR_4が共に＝Ｎ－R_2、およびR_3またはR_4である場合の置換基Ｙ、Ｚ、R_1、R_2の何れか内にキラル中心を含有することもできる。

【００８９】

化合物が、十分に塩基性または酸性である場合には、本発明の化合物の塩が、本発明の化合物を単離または精製するための中間体として有用であり得る。さらに、薬学的に許容し得る酸または塩基塩としての、本発明の化合物の投与が適切であり得る。薬学的に許容し得る塩の例は、生理学的に許容し得るアニオンを形成する酸を用いて形成される有機酸付加塩、例えば、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、α－ケトグルタル酸塩、およびα－グリセロリン酸塩である。塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、炭酸水素塩、および炭酸塩を含めた好適な無機塩も、形成することができる。

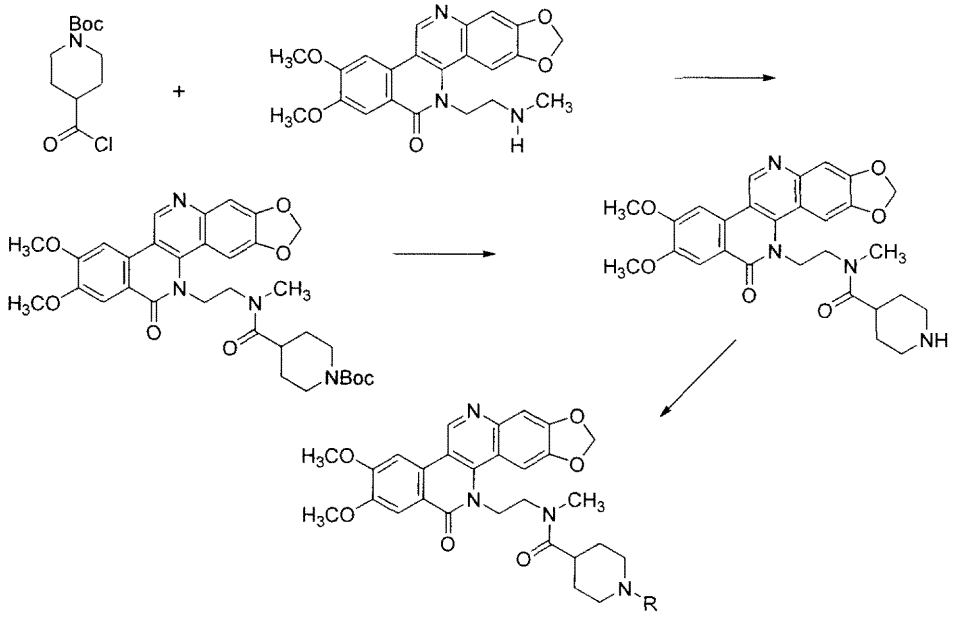
【００９０】

本発明の代表的な化合物は、以下のスキームに図示した通りに調製することができる。

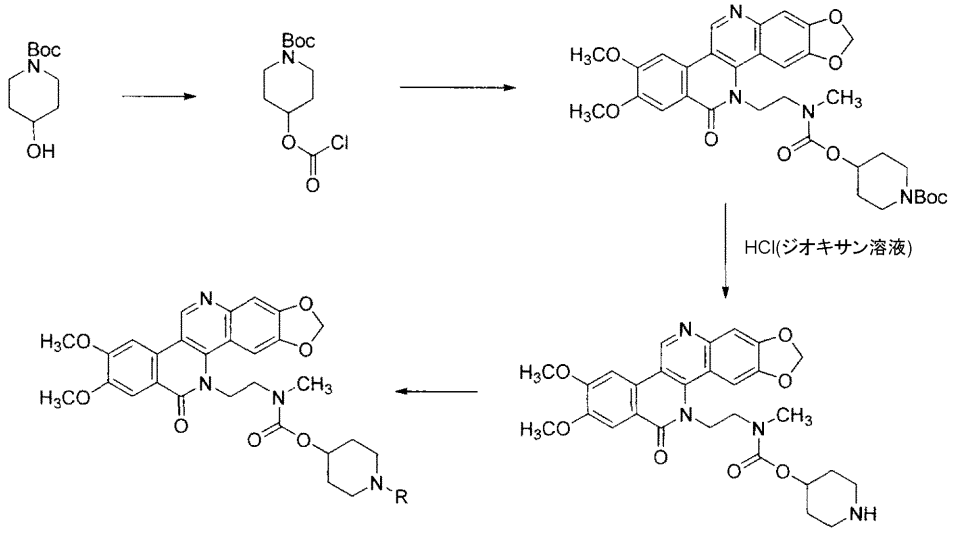
【００９１】

スキーム１は、式Ｉのある種のＮ－アシル誘導体の調製のための一般的方法を図示し、スキーム２は、式Ｉのカルバミン酸誘導体の調製のための一般的方法を図示する（Ｒは、Ｈまたは－（C_1～C_6）アルキルである）。

スキーム1

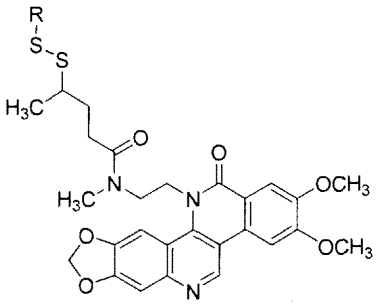


スキーム2



【００９２】

式ＩのＮ－アシル化合物の一つの利点は、この分子のＮ－アシル部分に、ジスルフィドを組み込むことができることである。腫瘍細胞におけるグルタチオンのレベル上昇は、より容易にジスルフィド部分と相互作用し、遊離のスルヒドリル（ｓｕｌｐｈｙｄｒｙｌ）基（これは、カスケードプロドラッグとして、式ＩＩの化合物の形成をもたらすこととなる自己犠牲プロセスを受けることとなる）を形成することができる環境を提供する。こうした誘導体の一例は、化合物：

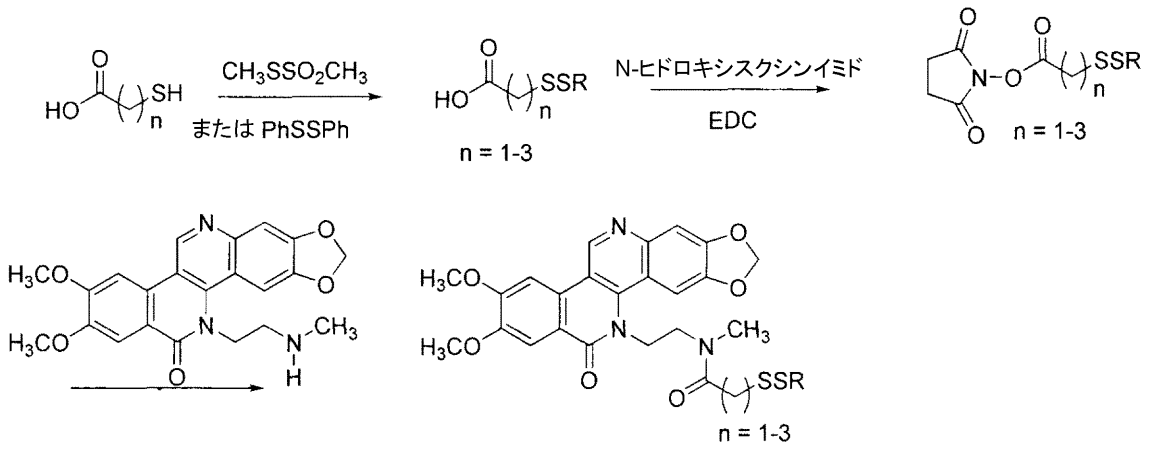


（式中、Ｒは、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、あらゆるフェニルまたは５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、または－Ｏ（Ｃ１～Ｃ４）アルキルで任意選択で置換されている）
である。

【００９３】

スキーム３は、自己犠牲Ｎ－アシルジスルフィド誘導体の調製のための一般的方法を図示する。

スキーム3

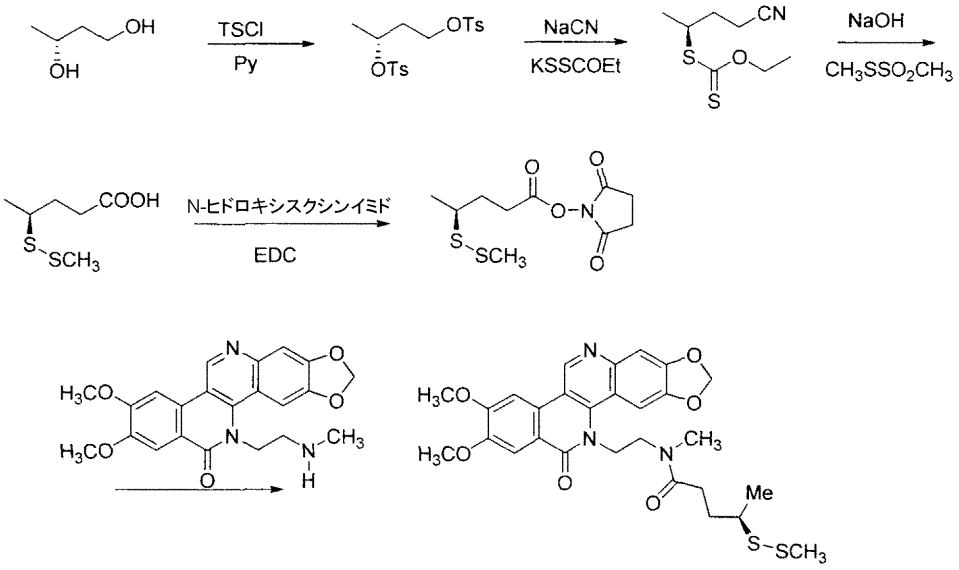


式中、Ｒは、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、あらゆるフェニルまたは５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、または－Ｏ（Ｃ１～Ｃ４）アルキルで任意選択で置換されている。

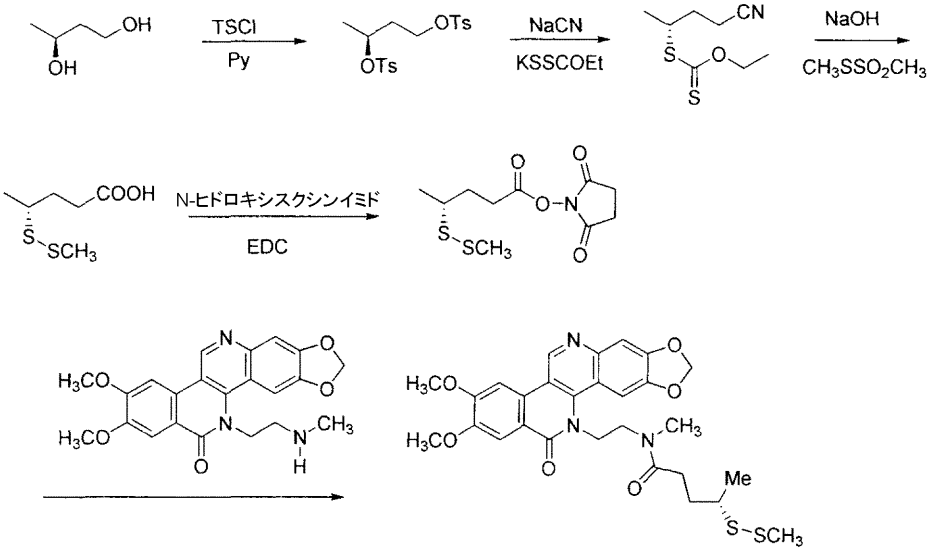
【００９４】

スキーム４および５は、キラルなα－メチル自己犠牲Ｎ－アシルジスルフィド誘導体の調製のための一般的方法を図示する。

スキーム４



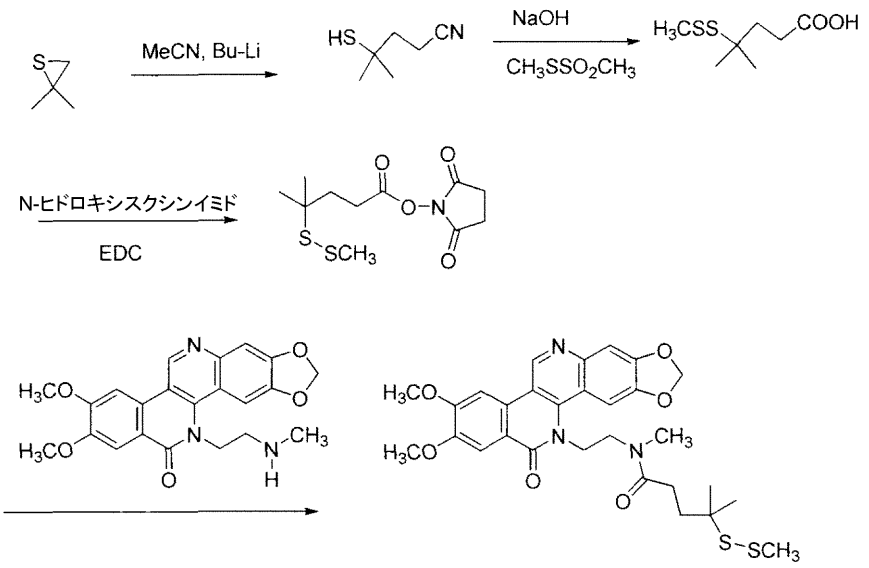
スキーム５



【００９５】

スキーム６は、キラルなα，α－ジメチル自己犠牲Ｎ－アシルジスルフィド誘導体の調製のための一般的方法を図示する。

スキーム６

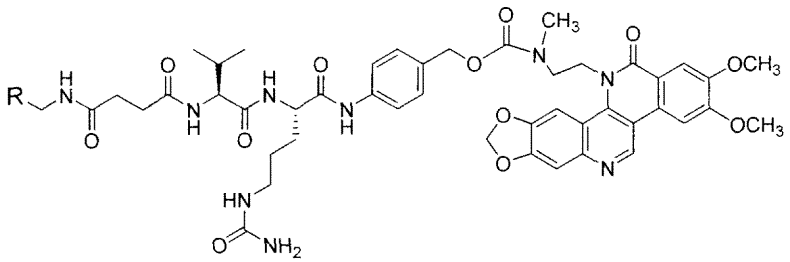


【００９６】

式Ｉの化合物のＮ－アシルまたはＮ－アルキルオキシ誘導体はまた、腫瘍細胞において、または腫瘍細胞の酸性度の高い細胞環境内で上昇される酵素によって選択的に切断することができる部分を含む。これらの切断的変換は、式ＩＩの化合物の形成をもたらすこととなる。こうした誘導体の具体例を、本明細書で以下に例示する。

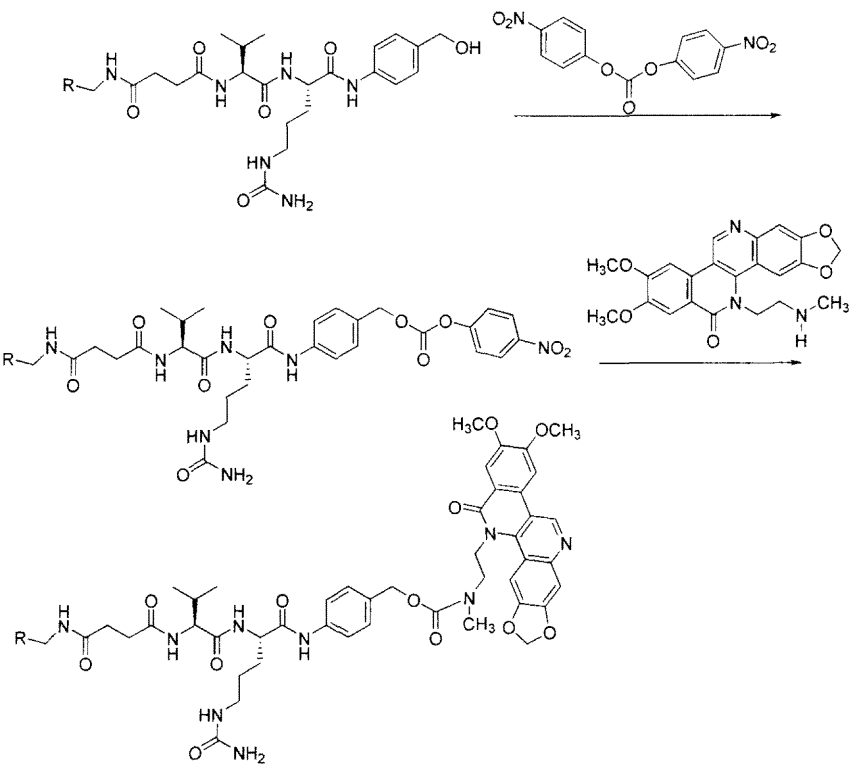
【００９７】

一例は、次の構造の化合物：



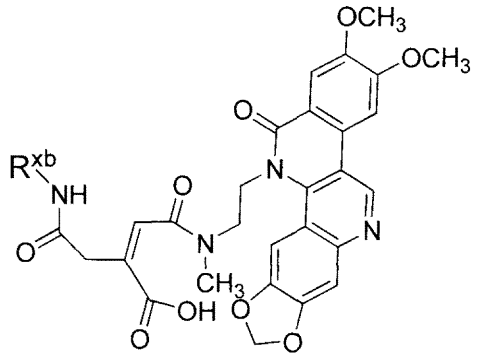
（式中、Ｒは、（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－Ｏ（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキル、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、あらゆるフェニルまたは５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、または－Ｏ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルで任意選択で置換されている）などのカテプシンＢによって活性化される（例えば、切断される）、式Ｉの自己犠牲化合物である。スキーム７は、カテプシンＢ基質である式Ｉの化合物（式中、Ｒは、（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－Ｏ（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキル、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、あらゆるフェニルまたは５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、または－Ｏ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルで任意選択で置換されている）の調製のための一般的方法を図示する。

スキーム７



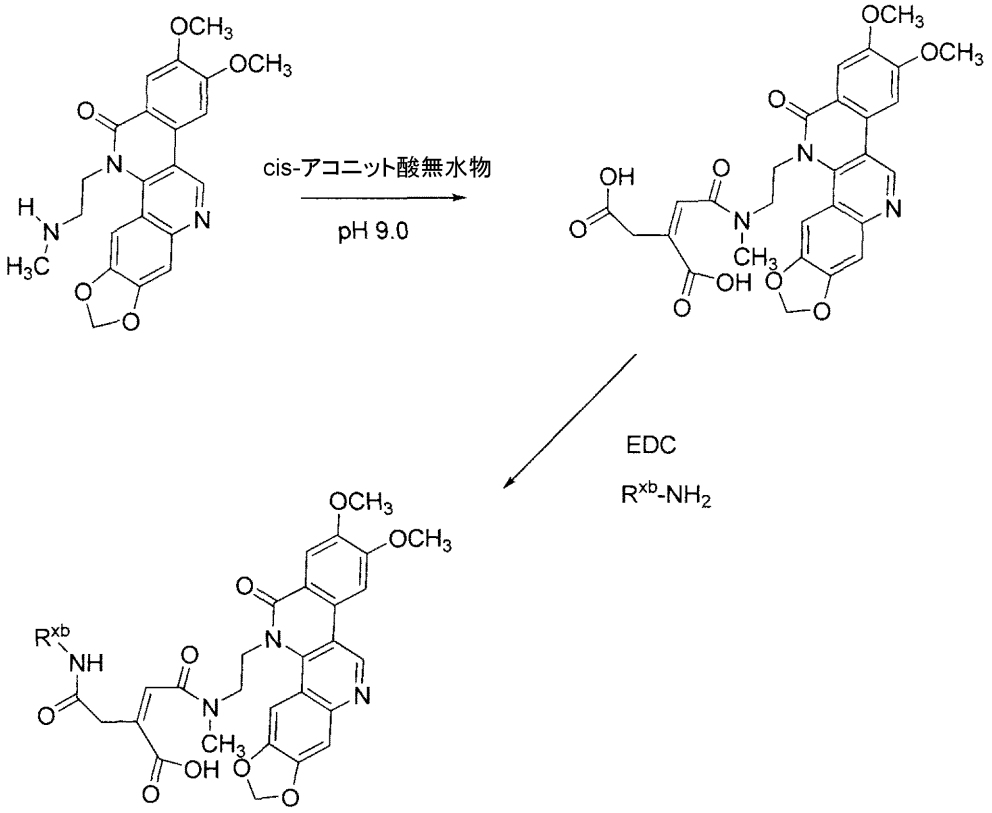
【００９８】

別の例は、次の構造の化合物：



（式中、R^{xb}は、（C_1～C_{10}）アルキル、－Ｏ（C_1～C_{10}）アルキル、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、あらゆるフェニルまたは５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、（C_1～C_4）アルキル、または－Ｏ（C_1～C_4）アルキルで任意選択で置換されている）などの酸によって活性化される（例えば、切断される）、式Ｉの自己犠牲化合物である。スキーム８は、酸に不安定である式Ｉの化合物（式中、R^{xb}は、（C_1～C_{10}）アルキル、－Ｏ（C_1～C_{10}）アルキル、フェニル、または５～６員の単環式ヘテロアリールであり、ここでは、あらゆるフェニルまたは５～６員の単環式ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、（C_1～C_4）アルキル、または－Ｏ（C_1～C_4）アルキルで任意選択で置換されている）の調製のための一般的方法を図示する。

スキーム８

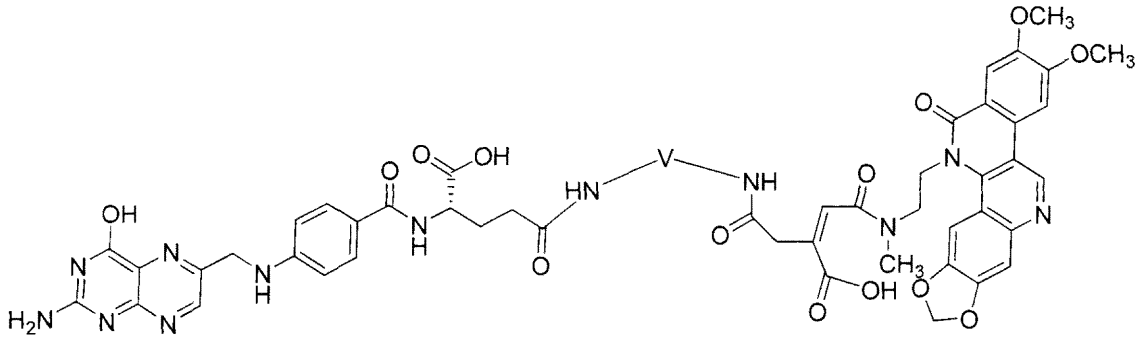


【００９９】

式Ｉの化合物のＮ－アシルまたはＮ－アルキルオキシ誘導体はまた、腫瘍細胞の表面上の輸送機構によって認識され、かつ腫瘍への取り込み増強を可能にする部分を含むことができる。こうした誘導体としては、葉酸を含む式Ｉの化合物が挙げられる。葉酸は、腫瘍細胞への取り込みに関する選択性増強のための機構を提供することが公知である。こうした薬剤の具体例を、本明細書で以下に例示する。

【０１００】

酸に不安定なリンカーで式Ｉの化合物の残部に連結された葉酸部分を含む、式Ｉの自己犠牲化合物の一例は、次の構造の化合物：

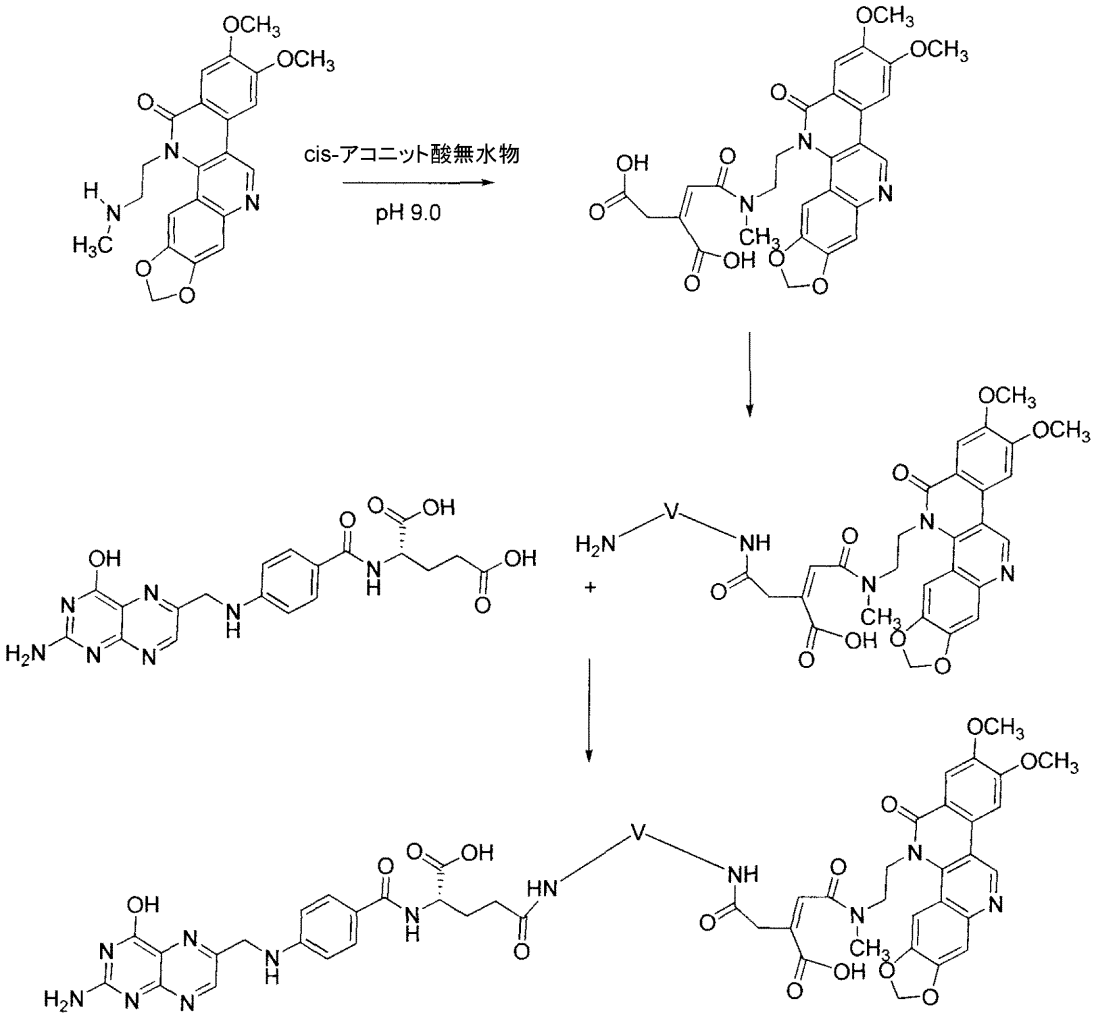


（式中、Ｖは、Ｖに付着することが示された２つの窒素原子と共に、ポリアミンである）である。

【０１０１】

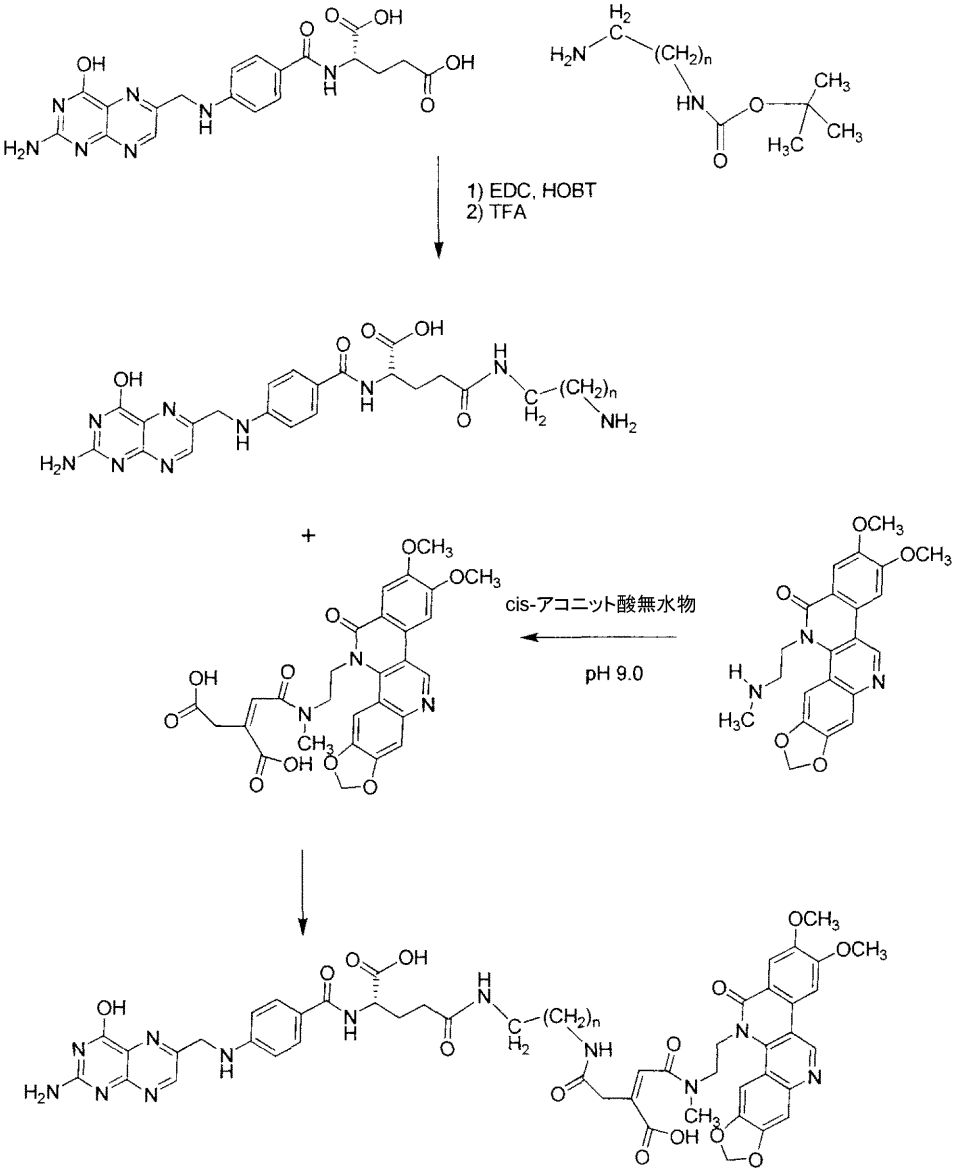
スキーム９ａおよび９ｂは、式Ｉの葉酸連結化合物の調製のための一般的方法を図示する。

スキーム 9a



式中、Ｖは、Ｖに付着することが示された２つの窒素原子と共に、ポリアミンである。一実施態様では、前記ポリアミンは、アルギン酸誘導体、ウシ血清アルブミン、ポリリジン、またはリゾチームを含む。一実施態様では、ポリアミンは、ジアミノアルキルを含む。

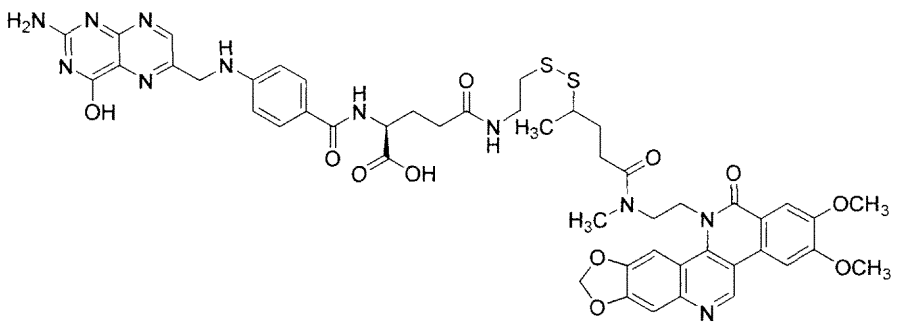
スキーム9b



式中、ｎは、１～６である。

【０１０２】

ジスルフィドリンカーで式Ｉの化合物の残部に連結された葉酸部分を含む、式Ｉの自己犠牲化合物の別の例は、次の構造の化合物：

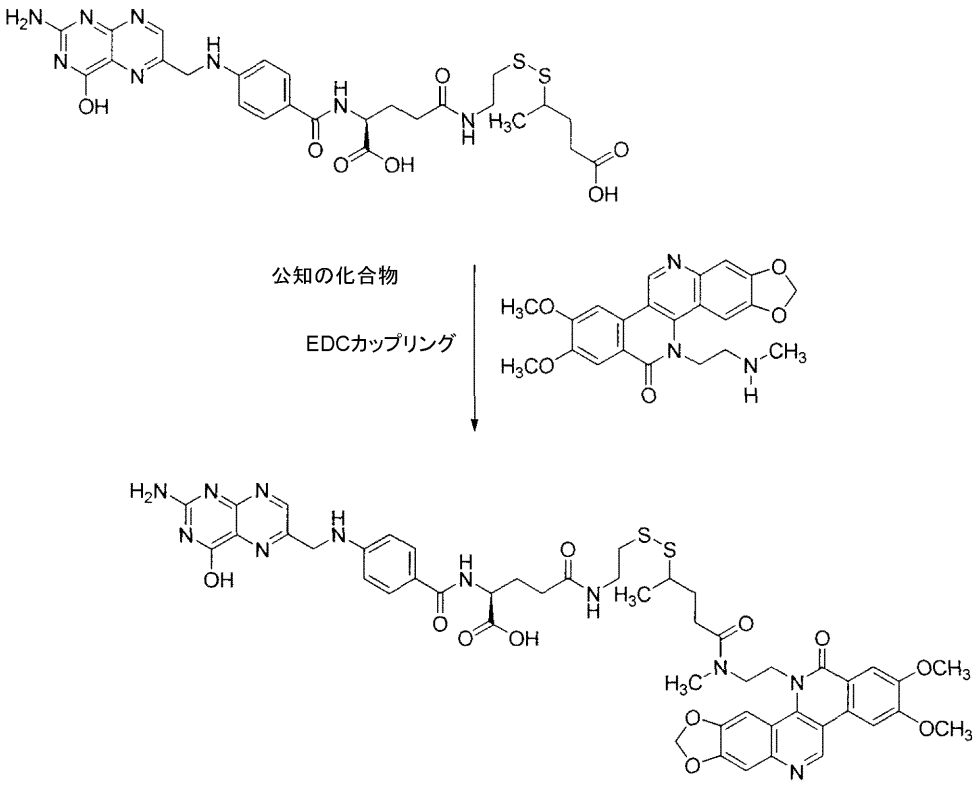


である。

【０１０３】

スキーム１０は、式１の化合物の自己犠牲ジスルフィドプロドラッグ誘導体の調製のための一般的方法を図示する。

スキーム10

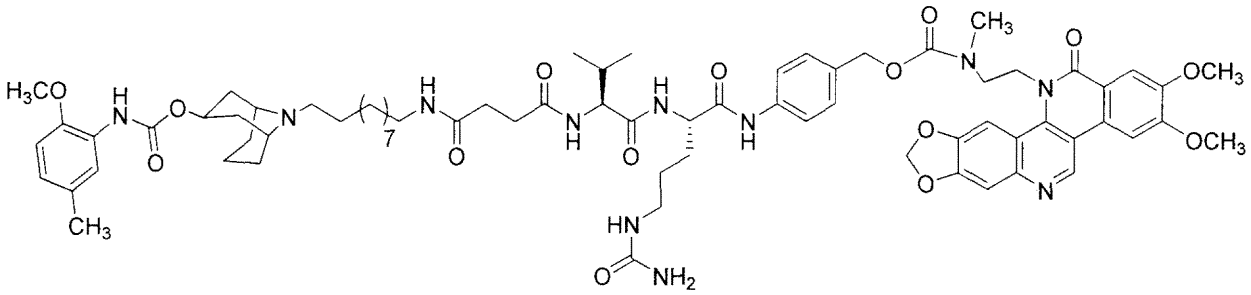


【０１０４】

式Ｉの化合物はまた、ヒト膵癌において高度に発現されるσ２受容体に対して選択的である部分を含むことができる。ＳＷ４３部分は、ヒト膵癌において高度に発現されるσ２受容体に対して選択的であることが示されている。選択的σ２の、式Ｉの化合物の残部への連結は、腫瘍細胞内で不安定であることが予測される可能性があり、選択的腫瘍取り込みと腫瘍細胞を伴う選択的活性化の両方のための手段を提供することができる。

【０１０５】

一例としては、ＳＷ４３を含み、かつ次の構造：

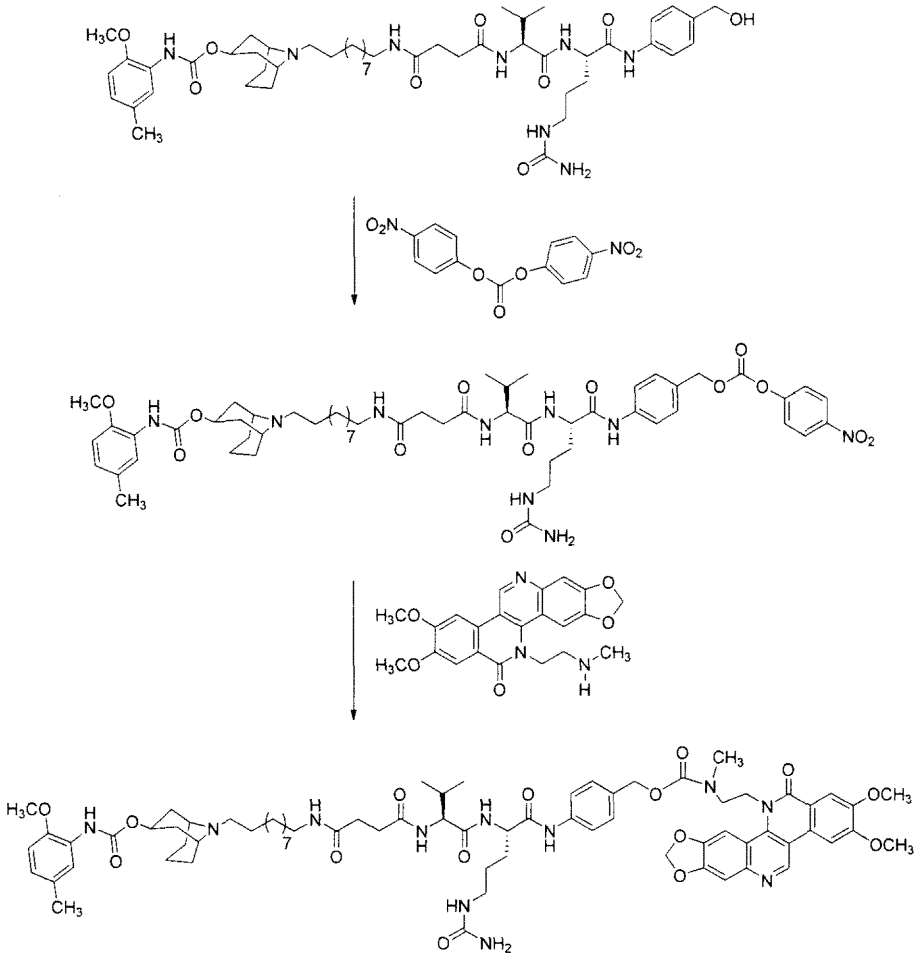


を有するカテプシンＢによって活性化される、式Ｉの化合物が挙げられる。

【０１０６】

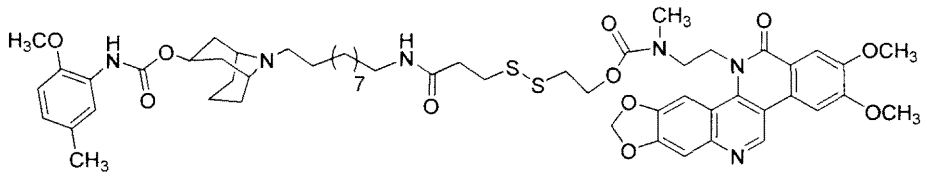
スキーム１１は、ＳＷ４３と連結された式１のカプテプシン（ｃａｐｔｈｅｐｓｉｎ）Ｂ活性化化合物のプロドラッグ誘導体の調製のための一般的方法を図示する。

スキーム11

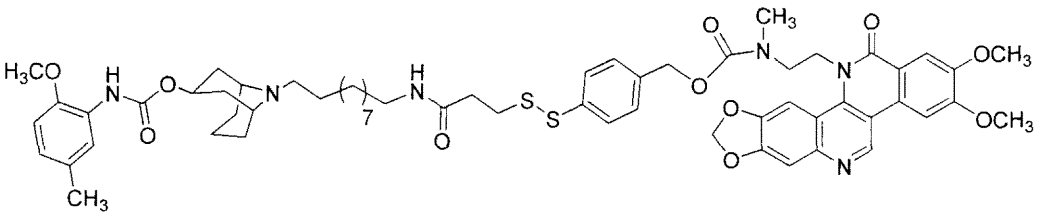


【０１０７】

ＳＷ４３を含む（ここでは、ＳＷ４３は、ジスルフィドによって式Ｉの化合物の残部と連結される）式Ｉの化合物の別の例は、次の化合物



および

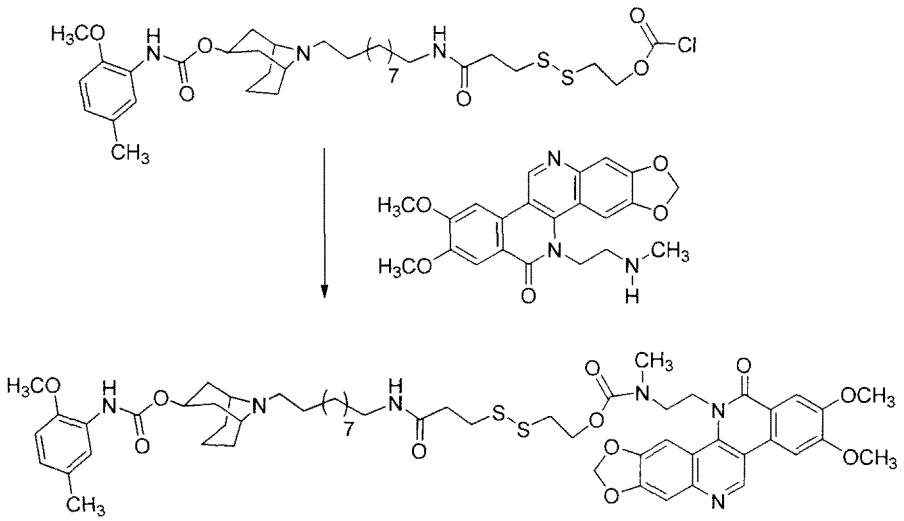


である。

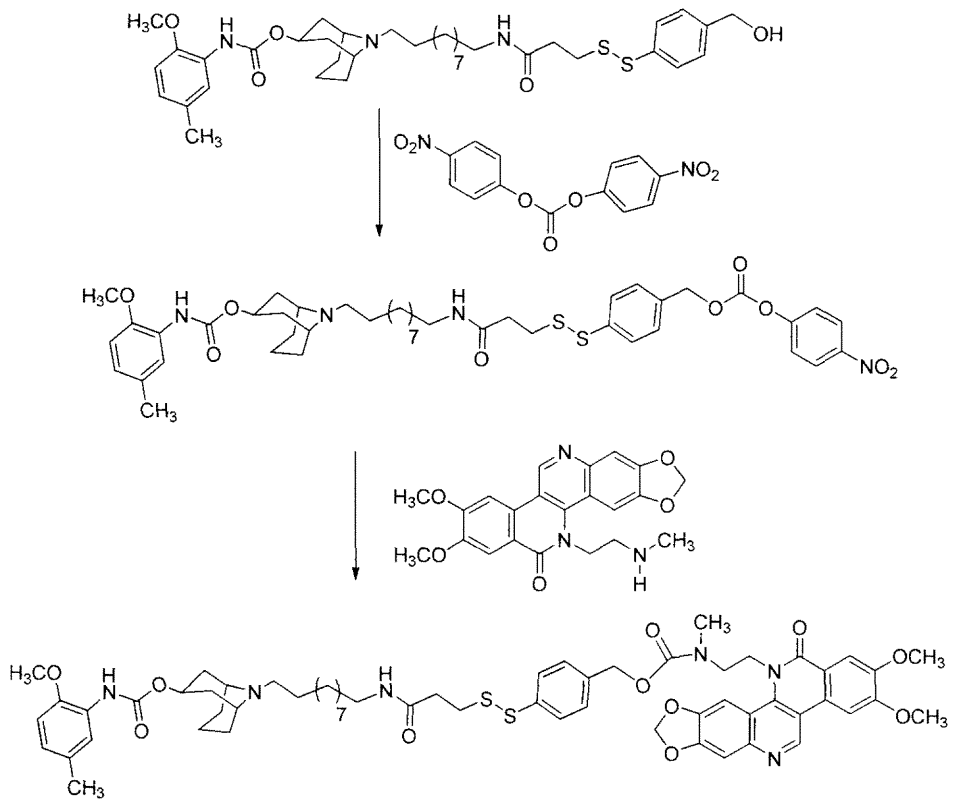
【０１０８】

スキーム１２および１３は、式Ｉのこうした化合物の調製のための一般的方法を図示する。

スキーム12



スキーム13



【０１０９】

式Ｉの別のクラスの化合物は、式ＩＩの化合物の残基と（例えばリンカーを介して）連結された抗体（例えば、モノクローナル抗体）を含む。式Ｉのこれらの化合物は、抗体薬物複合体（ＡＤＣ）としても公知である。本明細書に記載した通り、式ＩＩの化合物の残基は、式ＩＩの化合物の「メチルアミン」アミン部分からの水素の除去によって形成される。したがって、リンカーは、水素の除去による空の原子価の作製を通して、メチルアミン部分の窒素原子に接続される。ＡＤＣのリンカーは、腫瘍細胞において切断されることができ；これらの細胞はまた、式Ｉの化合物の抗体と相互作用することが可能である。なぜなら、これらの抗体は、ある種のタイプの腫瘍上の受容体に対して高度に選択的である

からである。したがって、式Ｉのこれらの化合物は、式ＩＩの化合物（すなわち、活性な化合物）を放出することとなる、追加的クラスの腫瘍特異的癌化学療法剤を提供する。

【０１１０】

抗体薬物複合体（ＡＤＣ）を形成するための、いくつかの標準の方法が存在する。これらの方法は、一般に、式ＩＩの化合物を、適切なリンカーを介してして抗体と接続させることを含み、ここでは、リンカーは、結合（例えば、抗体との共有結合）を形成することが可能である基を含む。これを実現するための、ある方法は、リンカーを式ＩＩの化合物に付着させることを含む。次いで、この薬物－リンカー中間体を、抗体との結合を形成することが可能であるリンカーの基を介して抗体と接続させる。下のスキームは、中間体と抗体との間の結合を形成することが可能な基（例えば、求電子性または反応性の置換基）をもつ、いくつかの強力なリンカー－薬物中間体（すなわち式ＩＩの化合物と「リンカー」を含む中間体）の概要を示す。これらの薬物－リンカー中間体は、本発明の実施態様である。これらの薬物－リンカー中間体は、抗体（例えばモノクローナル抗体）の適切な官能基（例えば、チオール、アルキルアミン、及び／又はヒドロキシル基）と相互作用して、ＡＤＣを形成することとなる。例えば、チオエーテルまたはジスルフィドの何れかの形成をもたらすチオール付加生成物は、有効なＡＤＣを形成するのに特に有用であることが示されている。マレイミド部分は、チオール官能基（多くのタンパク質中に存在するチオール官能基が含まれる）と反応して、スクシンイミジル－硫黄共有結合を形成することが公知である。一般に、様々な方法によって、モノクローナル抗体あたり１から８個の薬物分子を連結させることが可能になっている。したがって、本発明は、「リンカー」を介する、本発明の１つ以上の（例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個またはそれ以上の）化合物の、抗体（例えばモノクローナル抗体）への連結を提供する。

【０１１１】

精製されたモノクローナル抗体ジスルフィドの制御された低下は、「リンカー」の反応性の基と相互作用することが可能である遊離のチオール基を曝露させる。ある種の場合には、ジチオスレイトールに対する量は、より少ないチオール基がリンカーとの相互作用のために利用可能であることを可能にするために、制限される。３．２５および２．７５モル当量の強力な還元剤を使用する、ジチオスリトール（ｄｉｔｈｉｏｔｈｒｉｔｏｌ）（ＤＴＴ）およびトリス（２－カルボキシエチル］ホスフィン（ＴＣＥＰ）を使用して、鎖間のジスルフィド結合を還元し、遊離のチオールが提供されている。より弱いｐＨ５の還元剤アミノエタンチオールを使用する部分的還元は、５００モル当量を実現している。ＴＣＥＰは、マレイミドとあまり反応せず、この過剰の還元剤は、マレイミド含有薬物リンカーを添加する前に除去される必要はない。部分的還元に加えて、完全に還元されたモノクローナル抗体を、５，５’－ジチオビス－（２－ニトロ安息香酸）（ＤＴＮＢ）で部分的に再び酸化させることができる。還元の程度は、ＰＤ－１０カラムを通した最初の精製によって還元混合物の一部を定量し、５，５’－ジチオ－ビス（２－ニトロ安息香酸）を有する抗体－システインチオールの数を数えることによって決定することができる。

【０１１２】

薬物－リンカー中間体は、適切な溶媒（例えばエタノール、ジメチルアセトアミド）に添加することができ、ここで、得られる溶液または混合物を、還元された抗体に添加することができる。例えば、０．１Ｍリン酸緩衝液（ｐＨ７．０、２ｍＭ　ＥＤＴＡ含有）に入れた還元された抗体と、薬物－リンカー中間体を、典型的には、０～２０℃で、１～２０時間反応させる。次いで、過剰及び／又は未反応の薬物－リンカーを、Ｎ－アセチルシテインなどの適切な試薬で反応停止させることができる。ＰＤ－１０カラムを通過させるゲル濾過は、反応停止された薬物リンカーを除去することとなる。得られたＡＤＣを、この時点で、フィルター滅菌することができる。

【０１１３】

このＡＤＣ反応混合物を、１０ｍＭリン酸ナトリウム（ｐＨ７．０）、１０ｍＭ　ＮａＣｌで平衡化したヒドロキシアパタイトカラムに搭載することができる。数カラム体積の同じ緩衝液での洗浄後、ＡＤＣを、典型的には、１００ｍＭリン酸（ｐＨ７．０）および

１０ｍＭ　ＮａＣｌで溶離した。Ａｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａｆｒｅｅ遠心式フィルターユニットを使用して、このＡＤＣを濃縮し、ＰＢＳに緩衝液交換することができる。このようにして形成されたＡＤＣを、場合によっては、異なる薬物／抗体比をもつ複合体を単離するために、疎水性相互作用（ＲＰ－ＨＰＬＣ）クロマトグラフィーにかけることができる。

【０１１４】

スキームに表す方法は、公知のまたは市販品として入手可能な化合物から開始し、反応ステップは、公知の試薬および公知の反応条件を利用する。用語「ｍａｂ」は、モノクローナル抗体を表す。

【０１１５】

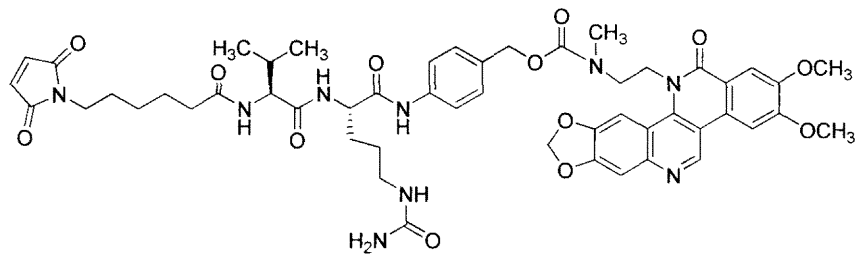
あるクラスの式Ｉの化合物（例えば、ＡＤＣ）としては、ある種の型の腫瘍上の受容体に対して高度に選択的である抗体のリジン部分と相互作用することも可能である、腫瘍細胞において切断されることが公知であるリンカーを伴うものが挙げられる。したがって、これらの式Ｉの化合物は、式ＩＩの化合物（すなわち、活性な化合物）を放出することとなる、追加的クラスの腫瘍特異的癌化学療法剤を提供する。

【０１１６】

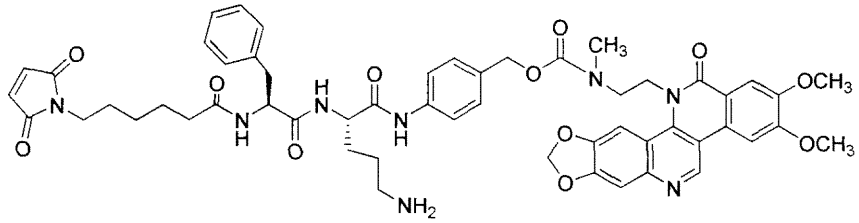
マレイミドと式ＩＩの化合物の残基を含む、（式Ｉの化合物の調製に有用である）薬物－リンカー中間体（ＡＤＣ）を、薬物リンカー中間体のマレイミド部分に対する抗体（例えば、モノクローナル抗体）とカップリングさせて、式ＩのＡＤＣを形成することができる。これらの薬物リンカー中間体はまた、本発明の実施態様であり、本明細書で以下に記載する。マレイミドを、求核基の求核原子などの抗体の何れかの適切な官能基（例えば、一級または二級アミンの窒素、ヒドロキシルの酸素、またはチオールの硫黄）と反応させて、抗体の求核基の求核原子と、対応するスクシンイミジル基との間の結合（すなわち、マレイミド部分と求核基との反応から得られるマレイミドの還元型）を形成することができる。ある特定の求核基原子は、抗体のリジン残基の求核性のアミンである。したがって、一実施態様は、マレイミドと連結された（例えば、式ＩＩの化合物のメチルアミン窒素を介して連結された）式ＩＩの化合物を含む、薬物リンカー中間体を提供する。スキーム１４は、こうした中間体の非限定的な例を示す。

スキーム14

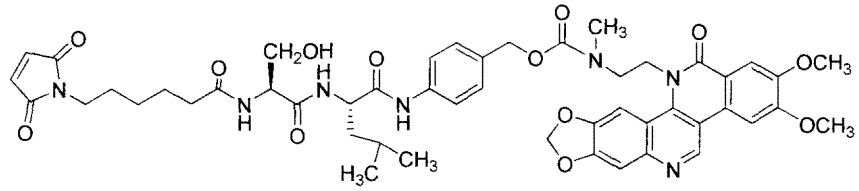
抗体--システインbsedAを複合体化させるための中間体



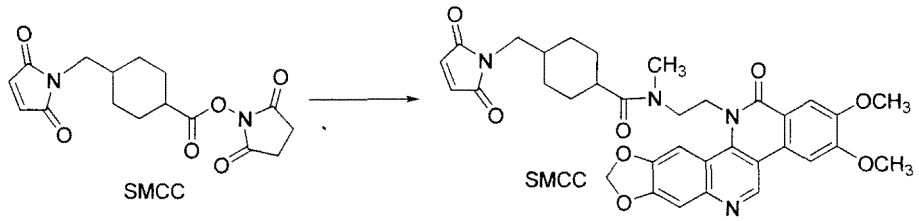
Val-Cit-PABC-Topovale



Phe-Lys-PABC-Topovale



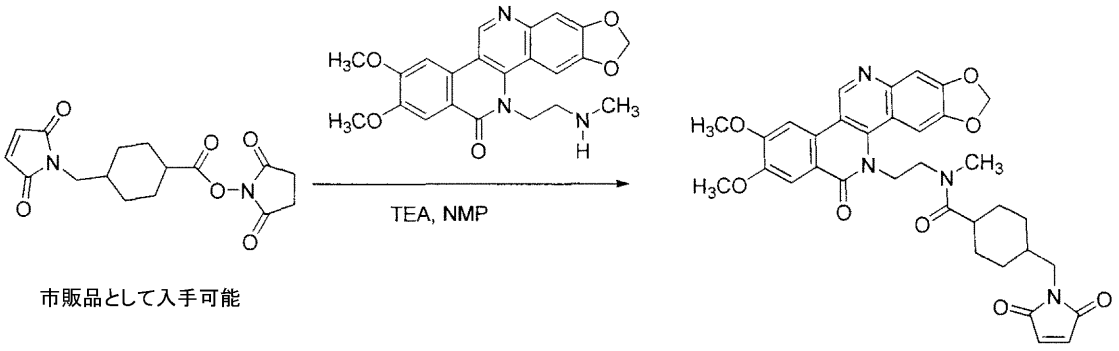
Ser-Leu-PABC-Topovale



【０１１７】

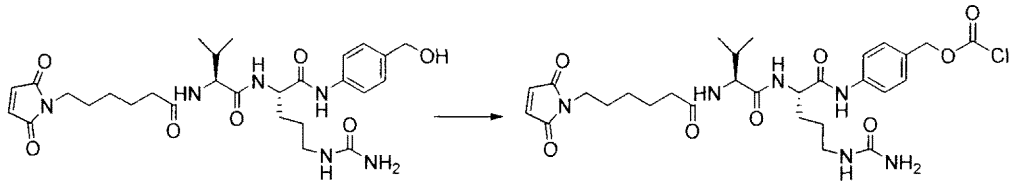
スキーム１５～１７は、例えば腫瘍選択的抗体に対するリジン－連結を形成することができる薬物リンカー中間体を調製するための一般的方法を図示する。

スキーム15

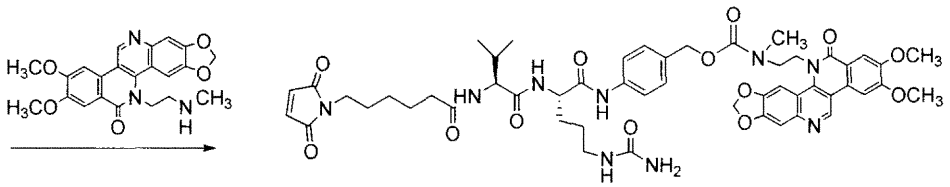


市販品として入手可能

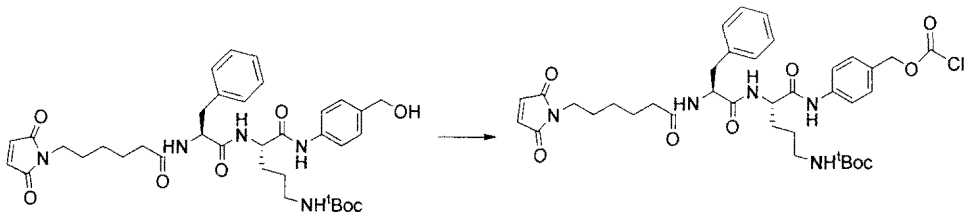
スキーム16



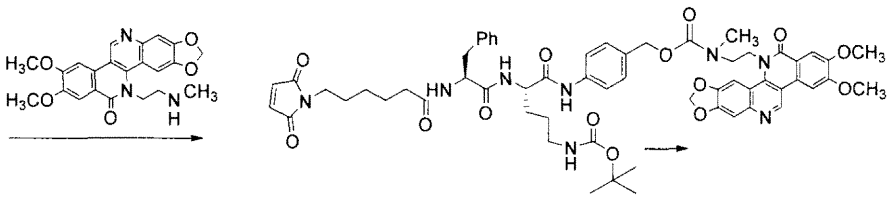
公知の化合物



スキーム17



公知の化合物



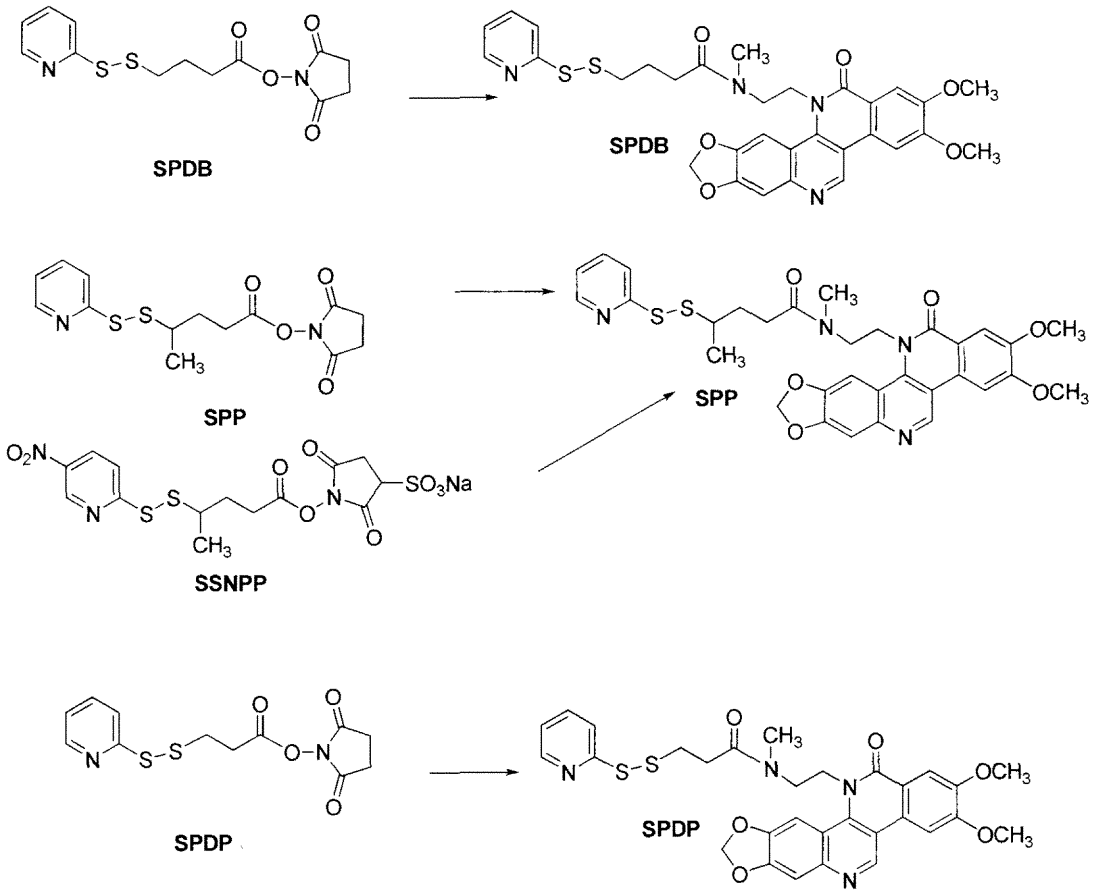
【０１１８】

式Ｉの化合物（ＡＤＣ）はまた、抗体のシステイン残基を、ジスルフィド部分および式ＩＩの化合物の残基を含む薬物リンカー中間体に連結させることによって形成することもできる。こうした中間体の例はまた、本発明の実施態様であり、本明細書で以下に記載す

る。これらの中間体は、ジスルフィド結合を含むリンカーを伴う式ＩＩの化合物を含む。こうした中間体を、抗体などの生体分子のシステイン残基と反応させて、式Ｉの化合物を形成することができる。スキーム１８は、こうした中間体（薬物リンカー中間体）の非限定的な例を示す。

スキーム18

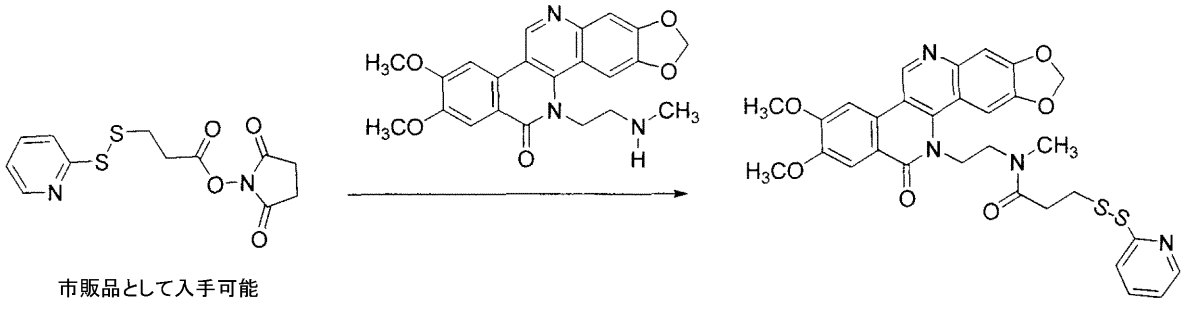
抗体--システインbsedAを複合体化させるための中間体



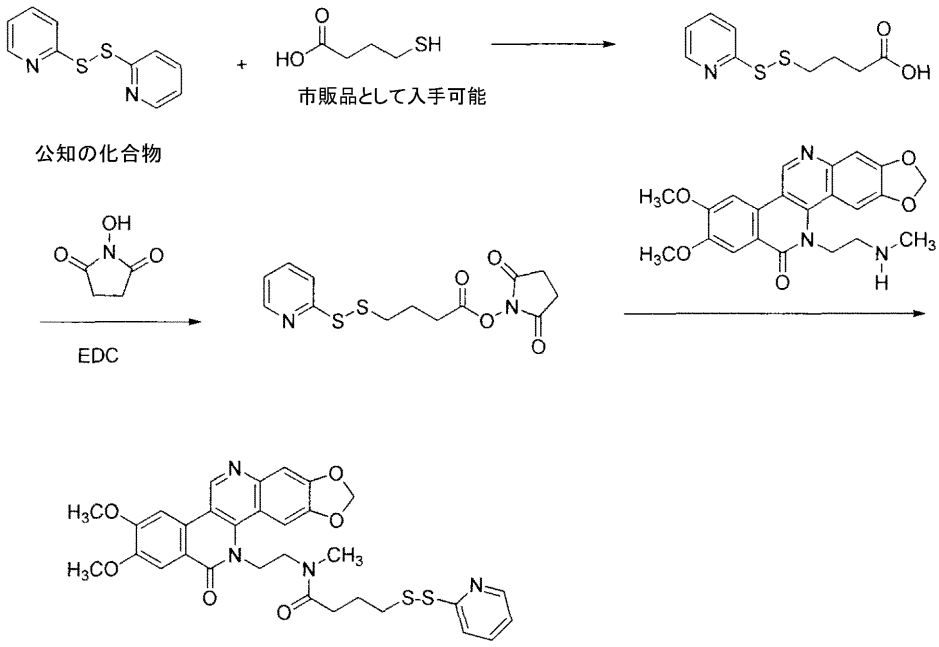
【０１１９】

スキーム１９～２３は、例えば腫瘍選択的抗体に対するシステイン－連結を形成することができる中間体を調製するための一般的方法を図示する。

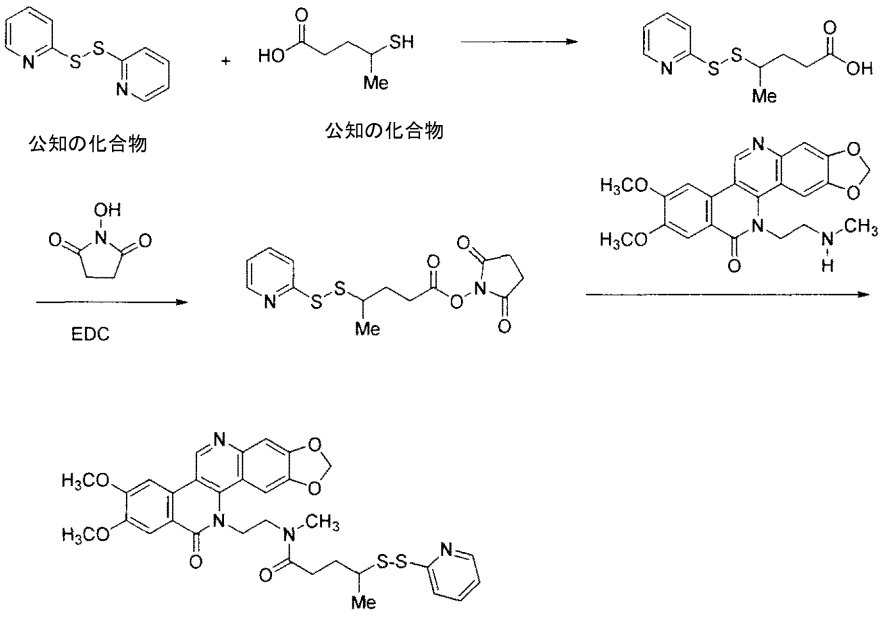
スキーム19



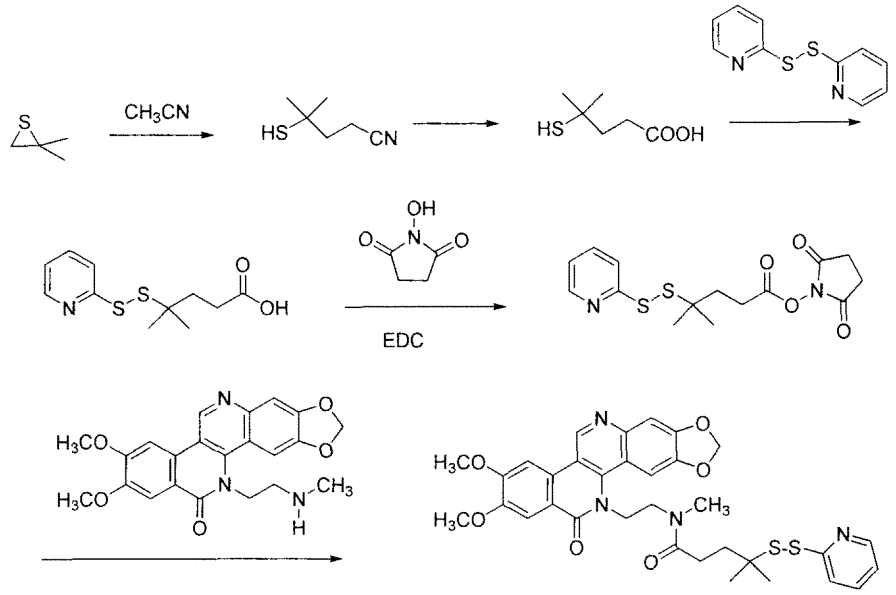
スキーム20



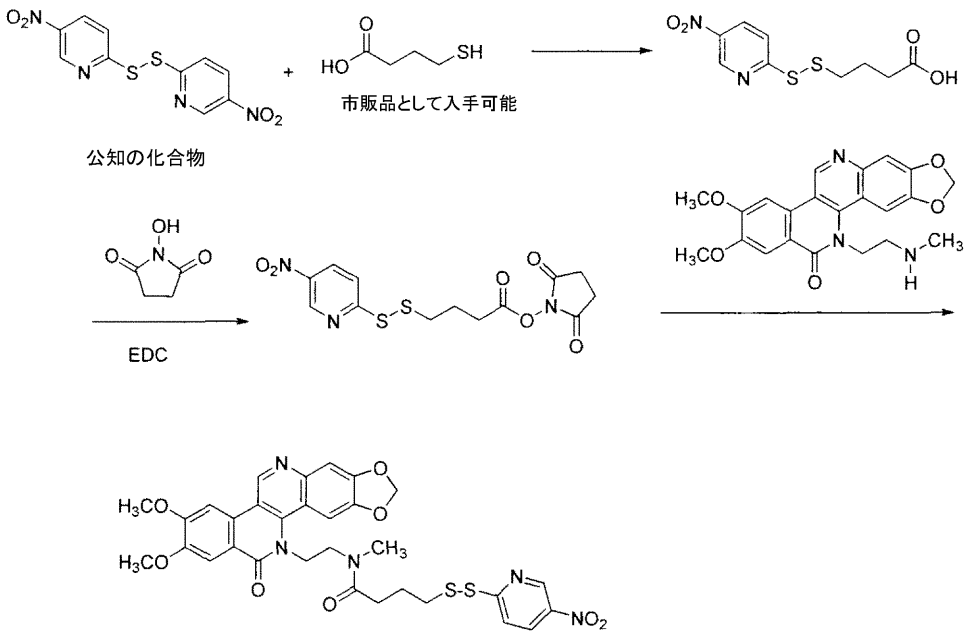
スキーム21



スキーム22



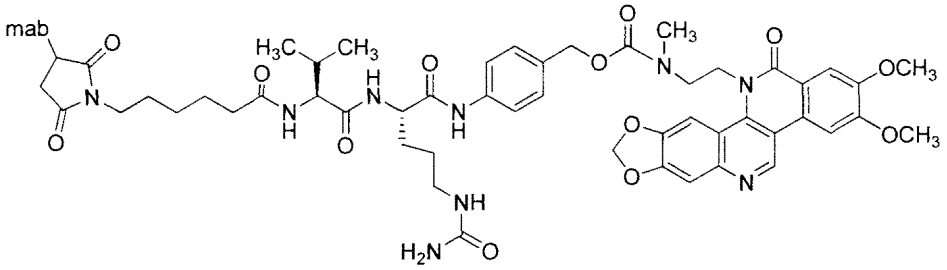
スキーム23

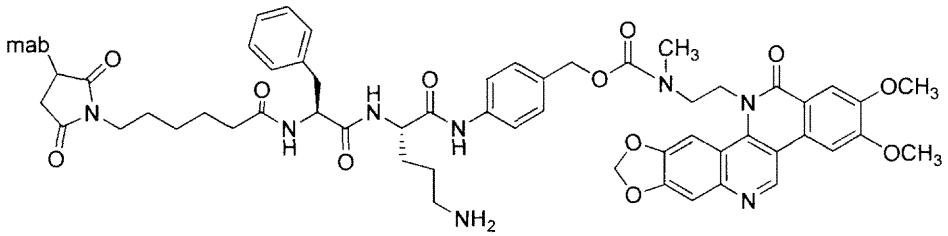


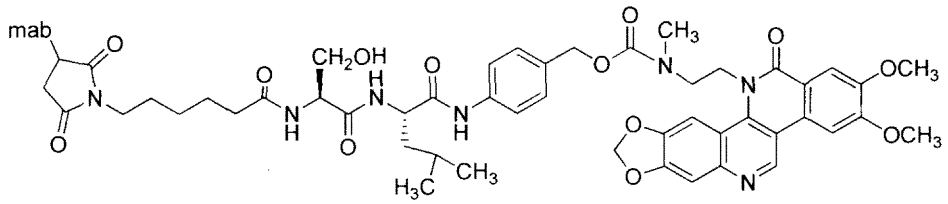
【０１２０】

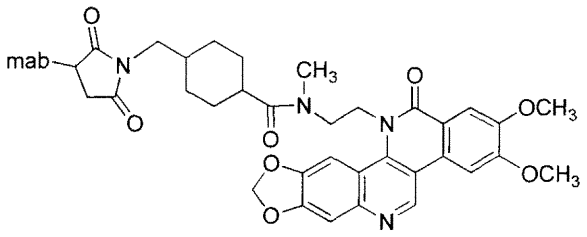
スキーム１４～２３に記載した薬物リンカー中間体（中間体）は、式Ｉの化合物（式ＩのＡＤＣ）を調製するために使用することができる。スキーム２４および２５の構造は、非限定的な式Ｉの化合物（式ＩのＡＤＣ）を表し、したがって本発明の実施態様である。

スキーム24

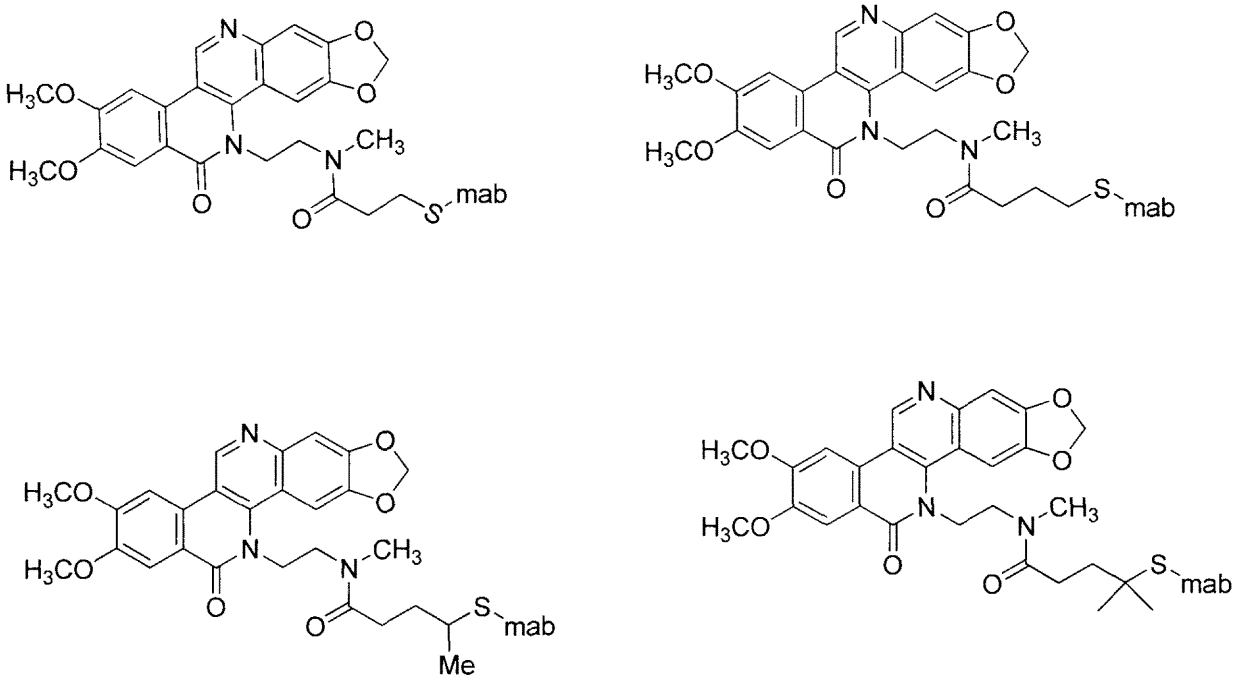

mab
O
N
O
O
H3C
CH3
O
N
H
O
H
N
O
N
H
O
O
CH3
N
O
O
O
N
OCH3
OCH3
NH
H2N
O


mab
O
N
O
O
O
N
H
O
H
N
O
N
H
O
O
CH3
N
O
O
O
N
OCH3
OCH3
NH2


mab
O
N
O
O
CH2OH
O
N
H
O
H
N
O
N
H
O
O
CH3
N
O
O
O
N
OCH3
OCH3
H3C
CH3


mab
O
N
O
O
CH3
N
O
O
O
N
OCH3
OCH3
O
O
N

スキーム25



【０１２１】
薬学的に許容し得る塩は、当技術分野で周知の標準の手順を使用して、例えば、アミンなどの十分に塩基性の化合物を、生理学的に許容し得るアニオンをもたらす好適な酸と反応させることによって得ることができる。カルボン酸の、アルカリ金属、例えば、ナトリウム、カリウム、もしくはリチウム、またはアルカリ土類金属、例えばカルシウム塩も作製することができる。
【０１２２】
本発明の化合物は、医薬組成物として製剤化し、選択される投与経路に適合された様々な形態で、すなわち、経口的に、または静脈内、筋肉内、局所、もしくは皮下経路によって非経口的に、ヒト患者などの哺乳類宿主に投与することができる。典型的には、前記化合物は、注入によって投与されることとなる。
【０１２３】
したがって、本発明化合物は、例えば、不活性な希釈剤または吸収可能な食用担体などの薬学的に許容し得るビヒクルと組み合わせて経口的に、全身的に投与することができる。これらは、ハードまたはソフトゼラチンカプセル中に封入することもできるし、錠剤に圧縮することもできるし、患者の食事の食品に直接的に組み込むこともできる。経口の治療的投与については、活性な化合物は、１つ以上の賦形剤と組み合わせることができ、摂取可能な錠剤、バッカル錠、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁剤、シロップ、オブラート剤（ｗａｆｅｒ）などの形態で使用することができる。こうした組成物および製剤は、少なくとも０．１％の活性な化合物を含有するべきである。組成物および製剤の割合は、当然、変動する可能性があり、好都合には、所与の単位剤形の重量の約２から約６０％であり得る。こうした治療的に有用な組成物中の活性な化合物の量は、有効な投薬量レベルが得られることとなるものである。
【０１２４】
錠剤、トローチ、丸剤、カプセルなどはまた、以下のもの：結合剤、例えばトラガカントゴム、アラビアゴム、トウロモロコシデンプン、またはゼラチン；賦形剤、例えばリン酸二カルシウム；崩壊剤、例えばトウロモロコシデンプン、バレイショデンプン、アルギン酸など；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム；および甘味剤、例えばスクロース

、フルクトース、ラクトース、またはアスパルテームを含有することもできるし、ペパーミント、冬緑油、またはチェリー香料などの着香料を添加することもできる。単位剤形が、カプセルである場合、これは、上記の種類の材料の他に、植物油やポリエチレングリコールなどの液体担体を含有することができる。コーティングとして、または固体の単位剤形の物理的形態をそれ以外に修飾するために、様々な他の材料が存在することができる。例えば、錠剤、丸剤、またはカプセルは、ゼラチン、蝋、シェラック、または糖などでコーティングすることができる。シロップまたはエリキシルは、活性な化合物、甘味剤としてのスクロースまたはフルクトース、保存剤としてのメチルおよびプロピルパラベン、色素、およびチェリーまたはオレンジフレーバーなどの香料を含有することができる。当然、何れかの単位剤形を調製するのに使用される何れかの材料は、用いられる量で、薬学的に許容し得る、かつ実質的に非毒性であるべきである。さらに、活性な化合物は、徐放性製剤および装置に組み込むことができる。

【０１２５】

前記化合物はまた、注入または注射によって静脈内または腹腔内に投与することもできる。前記化合物またはその塩の溶液は、非毒性の界面活性剤と任意選択で混合した水の中で調製することができる。分散系はまた、グリセロール、液体のポリエチレングリコール、トリアセチン、およびそれらの混合物中で、また、油中で調製することができる。これらの製剤は、通常の保管および使用の条件下では、微生物の増殖を防止するために保存剤を含有する。

【０１２６】

注射または注入に適した医薬剤形は、任意選択でリポソームに封入される無菌の注射可能または注入可能溶液または分散系の即時調製のために適合された活性成分を含む、滅菌水溶液もしくは分散系または滅菌粉末を含むことができる。すべての場合において、最終の剤形は、製造および保管の条件下で、無菌、流動性、かつ安定でなければならない。液体の担体またはビヒクルは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、非毒性のグリセリルエステル、および好適なそれらの混合物を含む、溶媒または液体分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、リポソームの形成によって、または分散系の場合には、必要とされる粒径の維持によって、または、界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどによってもたらすことができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖、緩衝液、または塩化ナトリウムを含むことが好ましいであろう。注射用組成物の持続的吸収は、吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの組成物内の使用によってもたらすことができる。

【０１２７】

無菌注射用溶液は、必要とされる量の活性な化合物を、必要に応じて上に列挙した様々な他の成分と共に、適切な溶媒に組み込み、それに続いて濾過滅菌を行うことによって調製される。無菌注射用溶液の調製のための無菌粉末の場合、好ましい調製の方法は、あらかじめ滅菌濾過した溶液中に存在する、活性成分＋あらゆる追加の所望成分の粉末をもたらす、真空乾燥および凍結乾燥技術である。

【０１２８】

局所投与については、本発明化合物は、それだけを（すなわち、本発明化合物が液体である場合に）適用することができる。しかし、一般に、固体または液体であり得る皮膚科学的に許容し得る担体と組み合わせた組成物または製剤として、これを皮膚に投与することが望ましいであろう。

【０１２９】

有用な固体担体としては、タルク、粘土、微結晶セルロース、シリカ、アルミナなどの、微粉化された固体が挙げられる。有用な液体担体としては、任意選択で非毒性の界面活性剤の助けを借りて、本発明化合物を有効なレベルで溶解または分散させることができる、水、アルコールもしくはグリコール、または水－アルコール／グリコールブレンドが挙

げられる。所与の用途のための特性を最適化するために、香料および追加の抗菌剤などの補助剤を添加することができる。生じた液体組成物は、吸収パッドから適用する、または包帯および他の創傷被覆材に含浸させるために使用する、またはポンプ型またはエアロゾル噴霧器を使用して患部に噴霧することができる。

【０１３０】

直接的に使用者の皮膚への適用のための、塗り広げることが可能なペースト、ゲル、軟膏、セッケンなどを形成するために、合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩およびエステル、脂肪族アルコール、変性セルロースまたは変性無機物質などの増粘剤も、液体担体と共に用いることができる。

【０１３１】

本発明の化合物を皮膚に送達するために使用することができる、有用な皮膚科学的組成物の例は、当業者に公知であり；例えば、Ｊａｃｑｕｅｔ　ｅｔ　ａｌ．（米国特許第４，６０８，３９２号明細書）、Ｇｅｒｉａ（米国特許第４，９９２，４７８号明細書）、Ｓｍｉｔｈ　ｅｔ　ａｌ．（米国特許第４，５５９，１５７号明細書）、およびＷｏｒｔｚｍａｎ（米国特許第４，８２０，５０８号明細書）を参照のこと。

【０１３２】

本発明の化合物の有用な投薬量は、動物モデルにおける、そのインビトロ活性、およびインビボ活性を比較することによって決定することができる。マウスおよび他の動物における、ヒトの有効な投薬量の推定のための方法は、当業者に公知であり；例えば、米国特許第４，９３８，９４９号明細書を参照のこと。

【０１３３】

一般に、ローション剤などの液体組成物中の本発明の化合物（１種または複数）の濃度は、約０．１～２５ｗｔ％、好ましくは約０．５～１０ｗｔ％となる。ゲルまたは粉末などの半固体または固体の組成物中の濃度は、約０．１～５ｗｔ％、好ましくは約０．５～２．５ｗｔ％となる。

【０１３４】

治療に使用するために必要とされる、化合物、またはその活性な塩もしくは誘導体の量は、選択される個々の塩だけでなく、投与経路、治療されている状態の性質、ならびに患者の年齢および状態によって変わることとなり、最終的には、担当の医師または臨床医の裁量によるものとなる。

【０１３５】

所望の用量は、好都合には、単一用量で、または適切な間隔で、例えば１日あたり２、３、４回またはそれ以上の副用量として投与される分割用量として、与えることができる。副用量自体を、さらに、例えば、いくつかの不連続のゆるく間隔をあけた投与；例えば、吸入器からの複数回吸入、または眼への複数の液滴の適用に分割することができる。

【０１３６】

本発明の化合物のインビボ抗腫瘍活性は、当技術分野で周知の薬理学的モデルを使用して、例えば、以下に記載するモデル類似（ｍｏｄｅｌ　ｌｉｋｅ）試験Ａを使用して決定することができる。

【０１３７】

試験Ａ．ヒト腫瘍異種移植アッセイ

Ｔａｃｏｎｉｃ　Ｆａｒｍｓ，Ｉｎｃ．（Ｇｅｒｍａｎｔｏｗｎ，ＮＹ，ＵＳＡ）から入手したおよそ９週齢の雌ＮＣＲ／ＮＵ　ＮＵマウスを使用して、バイオアッセイを実施した。ケージあたり４匹のマウスを、層流型のＨＥＰＡフィルター付きのマイクロアイソレーターケージング（ｍｉｃｒｏｉｓｏｌａｔｏｒ　ｃａｇｉｎｇ）（Ａｌｌｅｎｔｏｗｎ　Ｃａｇｉｎｇ　Ｅｑｕｉｐｍｅｎｔ　Ｃｏ．，Ａｌｌｅｎｔｏｗｎ，ＮＪ，ＵＳＡ）に収容する。マウスには、Ｐｕｒｉｎａオートクレーブ対応飼育動物用試料＃５０２１を与え、逆浸透法によって精製した飲料水を自由に与える。動物施設内に到着してから５日後、マウスの右側腹部に、１．５×10^6個のＭＤＡ－ＭＢ－４３５腫瘍細胞（０．１ｍＬのＲＰＭＩ　１６４０培地中）を、ｓｃ注射（２５ゲージ針×５／８”）によって接種

する。ＭＤＡ－ＭＢ－４３５細胞は、ＲＰＭＩ　１６４０培地および１０％ウシ胎児血清を使用して、７５ｃｍ^{2}フラスコ中で成長させる。腫瘍は、接種から１９～２０日時点で十分なサイズのものである。腫瘍を有するマウスを、腫瘍体積に基づいて、各実験群に均等に対応させる。腫瘍体積は、マイクロキャリパーを用いて腫瘍を測定することによって算出する。長さ（ｌ）は、腫瘍の二次元の最大距離であり、幅（ｗ）は、この長さに対して垂直な最大距離である（ｍｍで測定される）。腫瘍体積は、式（ｌ＊ｗ^2）／２を使用して算出する。あらゆるマウスを、毎日、個々に秤量する。研究全体を通して、平均体重に対する治療の効果、または効果の欠如に基づいて、各実験群に対して用量調整を行うことができる。腫瘍体積は、それぞれ個々のマウスについて、１日おきに決定する。

【０１３８】

本明細書に記載した化合物の、能動的に輸送される能力は、当技術分野で周知である薬理学的モデルを使用して、例えば、以下に記載するモデル類似試験Ｂを使用して決定することができる。

【０１３９】

試験Ｂ．排出アッセイ

本発明の代表的な化合物の細胞毒性をまた、細胞株ＫＢ３－１（親細胞株）、ＫＢＶ－１（排出トランスポーターＭＤＲ１を過剰発現するバリアント）およびＫＢＨ５．０（ＢＣＲＰを過剰発現するバリアント）に対して試験した。データを、表３にまとめる。親細胞株とバリアント細胞株との間の相対的細胞毒性の差は、排出トランスポーターに対する基質である化合物を示すことができる。これらのデータは、試験された化合物が、様々な程度で、ＭＤＲ１およびＢＣＲＰに対する基質であり得ること、また、実施例２の化合物が、ＢＣＲＰに対する基質ではないことを示唆している。したがって、本発明の化合物は、他の抗癌剤（ＢＣＲＰによって排出されやすい抗癌剤（例えばアントラサイクリン、ミトキサントロン、トポテカン、イリノテカン、ビサントロン（ｂｉｓａｎｔｈｒｏｎｅ）、ドキソルビシン、ダウノルビシン、およびエピルビン（ｅｐｉｒｕｂｉｎ）が含まれる）に対して抵抗性である腫瘍を治療するのに有用であり得る。

【０１４０】

トポイソメラーゼ阻害剤はまた、抗真菌、抗乾癬（ａｎｔｉｐｓｏｒｉｔｉｃ）（乾癬）、抗原虫、駆虫（ａｎｔｉｈｅｌｍｅｔｉｃ）、および抗ウイルス活性を有することが公知である。したがって、本発明の式ＩＩのトポイソメラーゼ阻害剤プロドラッグ（すなわち、式Ｉの化合物）はまた、抗真菌、抗乾癬（乾癬）、抗原虫、駆虫、または抗ウイルス剤として有用であり得る。したがって、式Ｉのある種の化合物は、哺乳類における全身性の抗真菌、抗乾癬（乾癬）、抗原虫、駆虫、または抗ウイルス剤として、特に有用であり得る。一実施態様は、哺乳類における抗真菌、抗乾癬（乾癬）、抗原虫、駆虫、または抗ウイルス効果を生じるのに有用な医薬品の製造のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の使用を提供する。

【０１４１】

本明細書で使用する場合、用語「哺乳類の固形腫瘍」には、頭頸部、肺、中皮腫、縦隔、食道、胃、膵臓、肝胆道系、小腸、結腸、直腸、肛門、腎臓、尿管、膀胱、前立腺、尿道、陰茎、精巣、婦人科器官、卵巣、乳房、内分泌系、皮膚・中枢神経系の癌；軟部組織および骨の肉腫；ならびに皮膚および眼内起源のメラノーマが含まれる。用語「血液系腫瘍」には、小児白血病およびリンパ腫、ホジキン病、リンパ球性および皮膚起源のリンパ腫、急性および慢性白血病、形質細胞腫瘍、ならびにＡＩＤＳ関連の癌が含まれる。治療のための好ましい哺乳類種は、ヒトおよび家畜である。

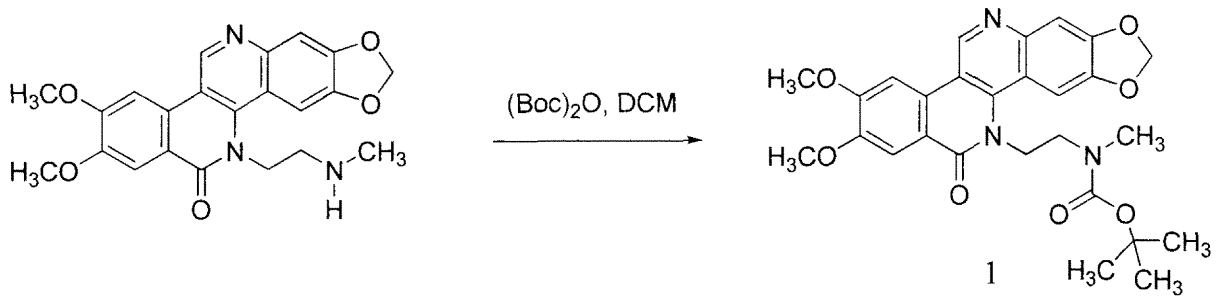
【０１４２】

本発明を、これから、以下の非限定的な実施例によって例示することとする。

【実施例】

【０１４３】

実施例１．化合物１の調製。



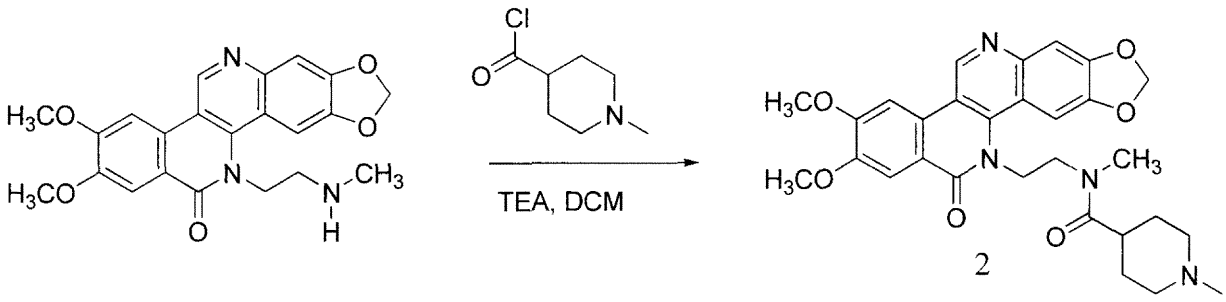
1

２，３－ジメトキシ－１２－（２－（メチルアミノ）－エチル）［１，３］ジオキソロ［４’，５’：４，５］－ベンゾ［１，２－ｈ］ベンゾ［ｃ］［１，６］ナフチリジン－１３（１２Ｈ）－オン

２，３－１２－（２－（メチルアミノ）エチル）－［１，３］ジオキソロ［４’，５’：４，５］－ベンゾ［１，２－ｈ］ベンゾ［ｃ］［１，６］ナフチリジン－１３（１２Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（５ｍＬ）に入れた不完全（ｐａｒｔｉａｌ）溶液に、室温で（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（６５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物は、すぐに可溶性となり、薄層クロマトグラフィーは、出発材料の完全な消費を示した。溶媒を除去し、未精製混合物を、シリカ上でのＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、白色固体として所望の生成物をもたらした（７２ｍｇ、収率５９％）。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）ｄ：９．４（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．７（ｓ，１Ｈ），７．５（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），６．２（ｓ，２Ｈ），４．８（ｍ，２Ｈ），４．１５（ｓ，３Ｈ），４．０８（ｓ，３Ｈ），３．９（ｍ，１Ｈ），３．７（ｓ，１Ｈ），２．７（ｓ，３Ｈ），１．４（ｍ，９Ｈ）．

【０１４４】

実施例２．化合物２の調製。



2

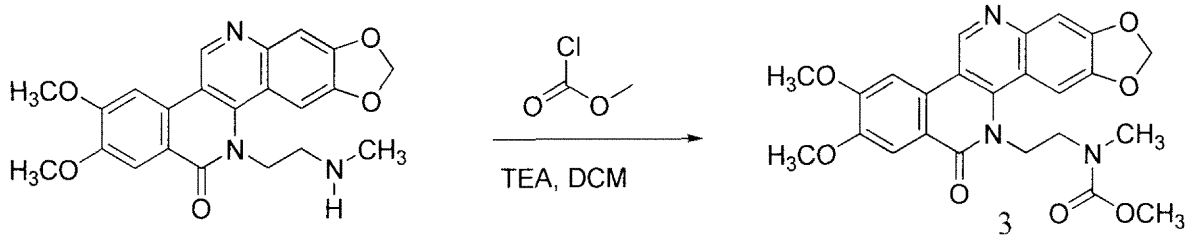
２，３－ジメトキシ－１２－（２－（メチルアミノ）－エチル）［１，３］ジオキソロ［４’，５’：４，５］－ベンゾ［１，２－ｈ］ベンゾ［ｃ］［１，６］ナフチリジン－１３（１２Ｈ）－オン

２，３－ジメトキシ－１２－（２－（メチルアミノ）エチル）－［１，３］ジオキソロ［４’，５’：４，５］－ベンゾ［１，２－ｈ］ベンゾ［ｃ］［１，６］ナフチリジン－１３（１２Ｈ）－オン（３３ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３ｍＬ）に入れた不完全溶液に、－７８℃で、トリエチルアミン（０．０２５ｍｌ、０．１６２ｍｍｏｌ）、それに続いて塩化１－メチルピペリジン－４－カルボニル（３３ｍｇ）を添加した。次いで、この反応混合物を、室温に温まるまで置き、この時点で、ＴＬＣは、出発材料の完全な消費を示した。反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$および飽和食塩水（ｂｒｉｎｅ）で洗浄した。有機層を乾燥させ、減圧下で蒸発させ、未精製残渣を、シリカ上でのＩＳＣＯクロマトグラフィーを使用して精製して、白色固体として生成物をもたらした（２２ｍｇ、収率５１％）。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）ｄ：９．３８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），６．１９（ｓ，２Ｈ），４．７（ｍ，２Ｈ），４．１３（ｓ，

３Ｈ），４．０５（ｓ，３Ｈ），３．９（ｍ，１Ｈ），３．７（ｓ，１Ｈ），２．９５（ｍ，４Ｈ），２．８（ｓ，４Ｈ），２．１（ｍ，１Ｈ），１．６（ｍ，４Ｈ）．

【０１４５】

実施例３．化合物３の調製。



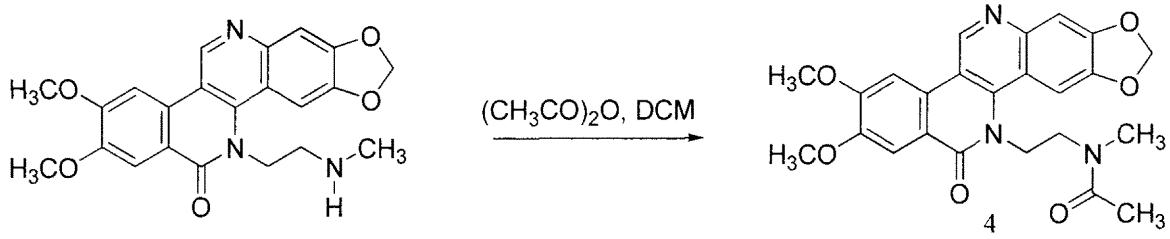
3

２，３－ジメトキシ－１２－（２－（メチルアミノ）－エチル）［１，３］ジオキソロ［４’，５’：４，５］－ベンゾ［１，２－ｈ］ベンゾ［ｃ］［１，６］ナフチリジン－１３（１２Ｈ）－オン

Ｇｅｎ ６４４２８２（２５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（３ｍＬ）に入れた不完全溶液に、－７８℃で、トリエチルアミン（０．０１７ｍｌ、０．１２ｍｍｏｌ）、それに続いてカルボノクロリド酸メチル（ｍｅｔｈｙｌ ｃａｒｂｏｎｏｃｈｌｏｒｉｄａｔｅ）（０．０１０ｍｌ）を添加した。次いで、この反応混合物を、室温に温まるまで置き、この時点で、薄層クロマトグラフィーによる分析は、出発材料の完全な消費を示した。反応混合物を、ＤＣＭで希釈し、$NaHCO_3$および飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ、真空中で蒸発させ、未精製混合物を、シリカ上でのＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、白色固体として所望の生成物をもたらした（２０ｍｇ、収率７１％）。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）ｄ：９．４（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．８（ｓ，１Ｈ），７．７（ｓ，１Ｈ），７．５（ｄ，１Ｈ），６．１９（ｓ，２Ｈ），４．７（ｍ，２Ｈ），４．１６（ｓ，３Ｈ），４．０９（ｓ，３Ｈ），４．０－３．９（ｍ，２Ｈ），３．７（ｄ，３Ｈ），３．０（ｓ，３Ｈ）．

【０１４６】

実施例４．化合物４の調製。



4

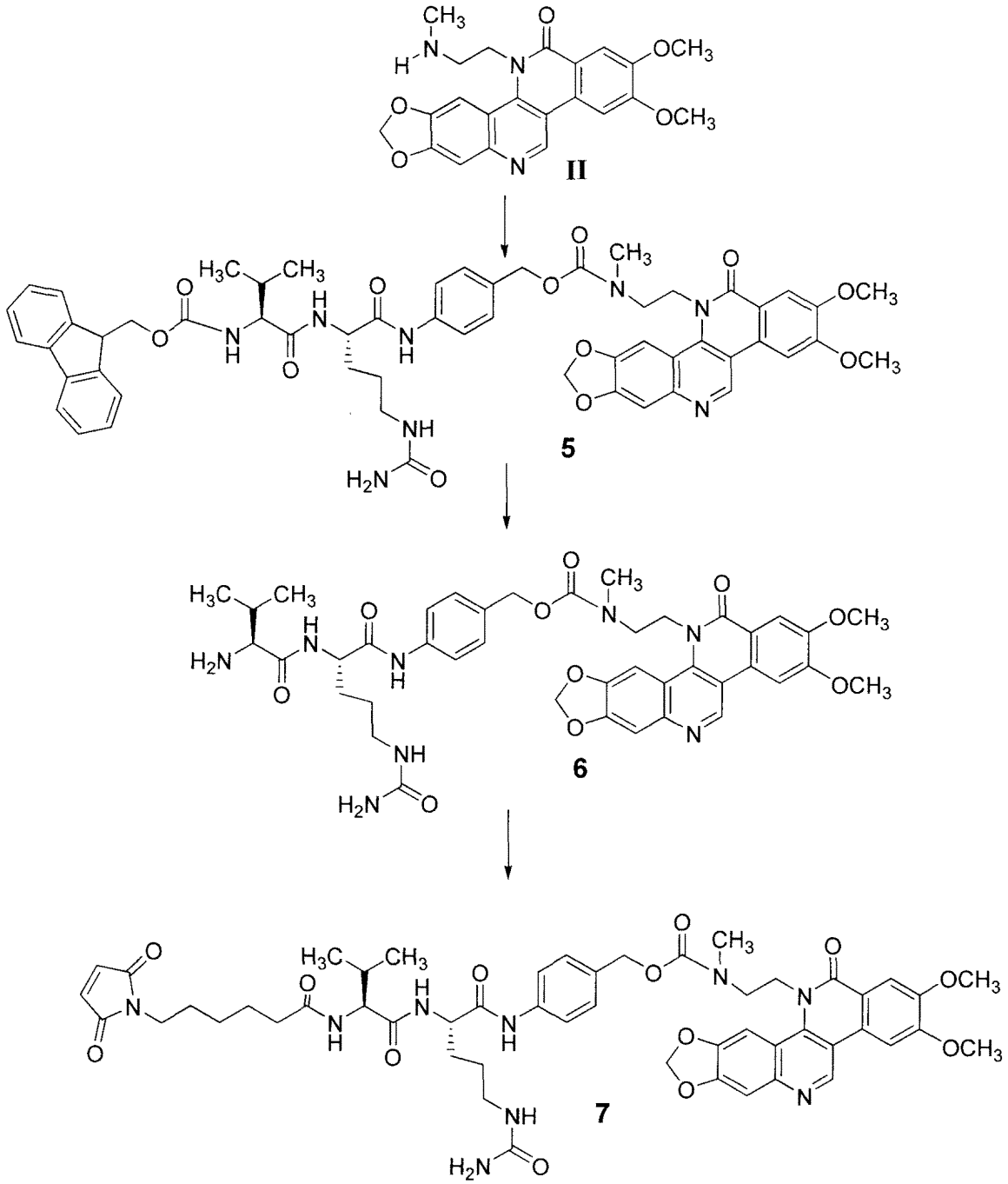
２，３－ジメトキシ－１２－（２－（メチルアミノ）－エチル）［１，３］ジオキソロ［４’，５’：４，５］－ベンゾ［１，２－ｈ］ベンゾ［ｃ］［１，６］ナフチリジン－１３（１２Ｈ）－オン

２，３－ジメトキシ－１２－（２－（メチルアミノ）エチル）［１，３］ジオキソロ［４’，５’：４，５］－ベンゾ［１，２－ｈ］ベンゾ［ｃ］［１，６］ナフチリジン－１３（１２Ｈ）－オン（２０ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２ｍＬ）に入れた不完全溶液に、室温で無水酢酸（０．００６ｍｌ）を添加した。反応混合物は、すぐに可溶性となり、ＴＬＣは、出発材料の完全な消費を示した。溶媒を除去し、未精製混合物を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として生成物をもたらした（１２ｍｇ、収率５２％）。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）ｄ：９．４（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．７（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），６．２３（ｓ，２Ｈ），４．６８（ｍ，２Ｈ），４．１４（ｓ，３Ｈ），４．０７（ｓ，３Ｈ），３．９（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｓ，３

Ｈ）．

【０１４７】

実施例５．化合物７の調製。化合物７は、Ｖａｌ－Ｃｉｔ切断可能リンカーを介する抗体へのＴＯＰ１－ターゲティング剤ＩＩの複合体化のために有用である。



２，３－ジメトキシ－１２－（２－（メチルアミノ）エチル）－［１，３］ジオキソロ［４’，５’：４，５］ベンゾ［１，２－ｈ］ベンゾ［ｃ］［１，６］ナフチリジン－１３（１２Ｈ）－オン（ＩＩ）は、Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＰＡＢＡリンカーによってアシル化することが可能である二級アミンを有する。（Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｉｎｃ．によって開発された）このリンカーは、ＡＤＣプロジェクトにおいて広範に使用されている。これは、ＦＤＡ承認ＡＤＣのための唯一の酵素切断可能リンカー成分に相当する。化合物７は、部分的に還元されたｍＡｂと化合物７のマレイミドとのマレイミド－スルフヒドリルカップリングのために利用した。７の化学合成は、Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｉｎｃ．によって公表されている経路に従う（Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍ．２００２，１３：８５５－８６９；Ｂｌｏｏｄ ２００３，１０２：１４５８－１

４６５；Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈ．，２００３，２１：７７８－７８４）。

【０１４８】

細胞傷害性のＴＯＰ－１ターゲティング剤ＩＩを、ＨＯＢｔ（１当量）（ＤＭＦ－２，６－ルチジン中）（４／１，ｖ／ｖ）の存在下でＦｍｏｃ－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＰＡＢＡ－ＰＮＰ（１当量）にカップリングさせて、化合物５を提供した。反応混合物を蒸発させて、ピペリジン（ＤＭＦ中）（２０ｖ／ｖ％）で処理し、それに続いてセミ分取逆相ＨＰＬＣ精製および凍結乾燥を行った。化合物６を、ＤＩＰＥＡ（２当量）の存在下で、６－マレイミドヘキサン酸コハク酸エステル（ＤＭＦ中）で処理した。化合物７を、ＲＰ－ＨＰＬＣによって精製し、凍結乾燥させた。最終産物を、ジチオスレイトールによってあらかじめ還元したｍＡｂと複合体化させた。

【０１４９】

実施例６．以下は、ヒトにおける治療的または予防的使用のための、本発明の化合物（「化合物Ｘ」）を含有する代表的な医薬剤形を例示する。

（ｉ）錠剤１　ｍｇ／錠

「化合物Ｘ」　１００．０

ラクトース　７７．５

ポビドン　１５．０

クロスカルメロースナトリウム１２．０

微結晶セルロース　９２．５

ステアリン酸マグネシウム　３．０

３００．０

（ｉｉ）錠剤２　ｍｇ／錠

「化合物Ｘ」　２０．０

微結晶セルロース　４１０．０

デンプン　５０．０

デンプングリコール酸ナトリウム　１５．０

ステアリン酸マグネシウム　５．０

５００．０

（ｉｉｉ）カプセル　ｍｇ／カプセル

「化合物Ｘ」　１０．０

コロイド状二酸化ケイ素　１．５

ラクトース　４６５．５

アルファ化デンプン　１２０．０

ステアリン酸マグネシウム　３．０

６００．０

（ｉｖ）注射１（１ｍｇ／ｍｌ）　ｍｇ／ｍｌ

「化合物Ｘ」（遊離の酸の形態）　１．０

二塩基性リン酸ナトリウム　１２．０

一塩基性リン酸ナトリウム　０．７

塩化ナトリウム　４．５

１．０Ｎ水酸化ナトリウム溶液

（７．０～７．５にｐＨ調整）　十分量

注射用水　１ｍＬまで十分量

（ｖ）注射２（１０ｍｇ／ｍｌ）　ｍｇ／ｍｌ

「化合物Ｘ」（遊離の酸の形態）　１０．０

一塩基性リン酸ナトリウム　０．３

リン酸水素ナトリウム　１．１

ポリエチレングリコール４００　２００．０

０１Ｎ水酸化ナトリウム溶液

（７．０～７．５にｐＨ調整））　十分量

注射用水　１ｍＬまで十分量
（ｖｉ）注射３（１ｍｇ／ｍｌ）　ｍｇ／ｍｌ
「化合物Ｘ」（遊離の塩基の形態）　１．０
クエン酸　０．１％
Ｄ５Ｗ　１ｍＬまで十分量
（ｖｉｉ）エアロゾル　ｍｇ／ｃａｎ
「化合物Ｘ」　２０．０
オレイン酸　１０．０
トリクロロモノフルオロメタン　５，０００．０
ジクロロジフルオロメタン　１０，０００．０
ジクロロテトラフルオロエタン　５，０００．０

【０１５０】
上の製剤は、医薬分野において周知である従来の手順によって得ることができる。

【０１５１】
すべての刊行物、特許、および特許文献を、まるで、参照によって個々に組み込まれるかのように、参照によって本明細書に組み込む。本発明を、種々の特定のおよび好ましい実施態様および技術に関して記載してきた。しかし、本発明の趣旨および範囲内から逸脱せずに、多くの変形および変更を行うことができることを理解するべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 17/25779

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C07D 491/14, A61P 31/10, A61P 35/00 (2017.01)
CPC - C07D 491/14

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)
See Search History Document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Feng et al. 'Synthesis of N-substituted 5-[2-(N-alkylamino)ethyl]dibenzo[c,h][1,6]-naphthyridines as novel topoisomerase I-targeting antitumor agents', Bioorganic & Medicinal Chemistry, 05 September 2008 (05.09.2008) Vol.16, page 9295-9301; p9296	1-3, 5, 9
A	Baguley et al. 'Anticancer Drug Development', Academic Press, 17 November 2001 (17.11.2001), page1-397, Retrieved on 06 June 2017 from https://books.google.com/books?id=AInc8kyh8U4C&pg=PA147&lpg=PA147&dq=self-immolative+nitroimidazole&source=bl&ots=wvHZ9qbAvR&sig=BtiGPCBN78g1CakDpRX_hsZyOrQ&hl=en&sa=X&ved=0ahUKEwipg8X2xKnUAhWB8oMKHbXtAoIQ6AEITDAE#v=onepage&q&f=false; p148	1-3, 5, 9
A	US 2008/0214576 A1 (Matteucci et al.) 04 September 2008 (04.09.2008); entire document	1-3, 5, 9
A	US 2013/0303778 A1 (Matteucci et al.) 14 November 2013 (14.11.2013); entire document	1-3, 5, 9

☐ 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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 June 2017	05 SEP 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 17/25779

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.: 21, 23-29
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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 Supplemental Box----------

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 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.:
1-3, 5, 9

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 17/25779

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I+: Claims 1-20, 22, 30-37, 38a, 38b, 39-40 directed to a compound of formula I/III. The compound of formula I/III will be searched to the extent that it encompasses the compound represented by the formula I/III, wherein R1 is -C(=O)Ra, and Ra is (C1-C6) alkyl, or a salt thereof. It is believed that claims 1, 2-3, 5, and 9 (in part) read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1 wherein R1 is -C(=O)ORb, and Rb is (C1-C6) alkyl, or a salt thereof (i.e., claims 1, 4, 7-8, 9(in part)).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of formula I in claim 1 and a salt containing the same, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Group I+ share the technical feature of compound of formula I/III and a salt containing the same.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by US 2008/0214576 A1 to Matteucci et al. (hereinafter 'Matteucci'). Matteucci discloses a compound of formula I/III: wherein R1 is a self-immolative moiety (p27, right col "2nd compound", R1 is 2-nitro-Imidazolylcarbamate which is self-immolative moiety, see document entitled 'Anticancer Drug Development' by Baguley et al. (hereinafter 'Baguley'), p148 "Scheme 17 Activation of 2-nitro-imidazolylcarbamates self-immolative prodrugs by NR").

As said compound and compositions were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+. The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Note:

claims 21, 23-29 are determined unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

There are two claim numbers 38. For the purpose of this lack of unity analysis, the first and the second claim 38 respectively has been respectively assumed as claim 38a and claim 38b.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 31/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/10	
Ａ６１Ｋ 47/68	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68	
Ａ６１Ｐ 43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00 １１１	

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

(72)発明者 パーヒ，アジット ケー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０８９０１，ニューブランスウィック，サマーセットアンドジョージストリーツ，オールドクイーンズビルディング

Ｆターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB07 CC07 DD07 EE02 FF01 GG03 HH01
4C072 MM10 UU01
4C076 AA95 CC27 CC31 EE59 FF70
4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 MA01 MA04 NA13 ZB26 ZB35 ZC20