

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6560681号  
(P6560681)

(45) 発行日 令和1年8月14日(2019.8.14)

(24) 登録日 令和1年7月26日(2019.7.26)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 K 47/54 (2017.01)	A 6 1 K 47/54	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	E
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 38/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

請求項の数 27 (全 218 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-542987 (P2016-542987)	(73) 特許権者	516186636
(86) (22) 出願日	平成26年12月29日 (2014.12.29)		ザイムワークス インコーポレイティド
(65) 公表番号	特表2017-502047 (P2017-502047A)		カナダ国, プリティッシュコロンビア プ
(43) 公表日	平成29年1月19日 (2017.1.19)		イ6エイチ 3ブイ9, バンクーバー, ウ
(86) 国際出願番号	PCT/CA2014/000920		エスト エイス アベニュー 1385-ス
(87) 国際公開番号	W02015/095953		イト 540
(87) 国際公開日	平成27年7月2日 (2015.7.2)	(74) 代理人	100099759
審査請求日	平成29年12月27日 (2017.12.27)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	61/921, 242	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成25年12月27日 (2013.12.27)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
(31) 優先権主張番号	62/051, 899	(74) 代理人	100087413
(32) 優先日	平成26年9月17日 (2014.9.17)		弁理士 古賀 哲次
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

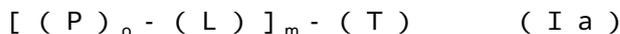
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物結合体のためのスルホンアミド含有連結系

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造 (I) :

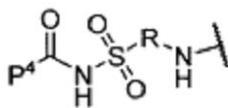


〔式中、(P)は生物活性化合物であり、(L)はリンカーであり、(T)は標的指向部分であり、mは1~10の整数であり、かつoは1~20の整数である〕

を有する結合体であって、

ここで、(P)は、以下の構造 (XX) :

【化1】



(XX)

〔式中、

$P^4$  は、(P)の残部であり；

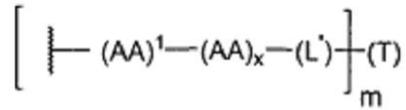
Rは、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、随意に置換されるヘテロアリール、 $-COR^{27}$ 、 $-CSR^{27}$ 、 $-OR^{27}$  及び  $-NHR^{27}$

- からなる群より選択され、群中、各 R<sup>27</sup> は、独立して、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールである

を有し、及び

(L) - (T) は、以下の構造 (III) :

【化 2】



10

(III)

〔式中、

各 AA は、独立して、アミノ酸であり；

x は、0 ~ 25 の整数であり；および

(L') は、リンカー (L) の残部であるかまたは存在しない；

ここで、(AA)<sup>1</sup> は、(AA)<sup>1</sup> - (AA)<sub>x</sub> の C 末端アミノ酸であり、構造 (XX) 中の R に結合した -NH- 基は、構造 (III) 中の (AA)<sup>1</sup> とジャンクションペプチド結合 (JPB) を形成し、及び

20

ここで、(AA)<sup>1</sup> - (AA)<sub>x</sub> は一緒になって、JPB の酵素開裂を促進するアミノ酸配列を含む

を有する、上記結合体。

【請求項 2】

(AA)<sup>1</sup> - (AA)<sub>x</sub> が、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド、またはペントペプチドである、請求項 1 に記載の結合体。

【請求項 3】

ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド、またはペントペプチドが、N 末端から C 末端に、Val - Cit、Ala - Phe、Phe - Lys、Val - Ala、Val - Lys、Ala - Lys、Phe - Cit、Leu - Cit、Ile - Cit、Trp - Cit、Phe - Arg、Val - Lys (Ac)、Phe - Lys (Ac)、Me - Val - Cit、Gly - Val - Cit、Pro - Pro - Pro、D - Ala - Phe - Lys、(D) - Val - Leu - Lys、Gly - Gly - Arg、Ala - Ala - Asn、Lys - Ser - Gly - Arg、Gly - Phe - Leu - Gly、Leu - Ser - Gly - Arg、Ala - Leu - Ala - Leu、Gly - Gly - Gly - Arg - Arg、Gly - Lys - Ala - Phe - Arg - Arg、及びホモ Gly - Arg - Ser - Arg - Gly から選択される配列を含む、請求項 2 に記載の結合体。

30

【請求項 4】

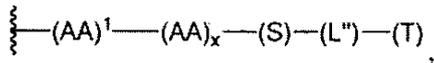
(AA)<sup>1</sup> - (AA)<sub>x</sub> が、N 末端から C 末端に、Val - Cit、Phe - Lys、Val - Lys、Ala - Pro、D - Ala - Phe - Lys、及び D - Phe - Phe - Lys から選択される配列を含むジペプチドまたはトリペプチドである、請求項 2 に記載の結合体。

40

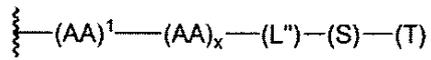
【請求項 5】

(L') が、ストレッチャー部分を含み、かつ - (AA)<sup>1</sup> - (AA)<sub>x</sub> - (L') - (T) が構造 (VII) または (VIII) :

【化 3】



(VII)



(VIII)

10

〔式中、L''は随意にリンカー(L)の残部であり、(S)は、ストレッチャー部分である〕

の1つを有する、請求項1~4のいずれか1項に記載の結合体。

【請求項6】

L'が、1つまたは複数のアルキルオキシ単位をさらに含む、請求項1~4のいずれか1項に記載の結合体。

【請求項7】

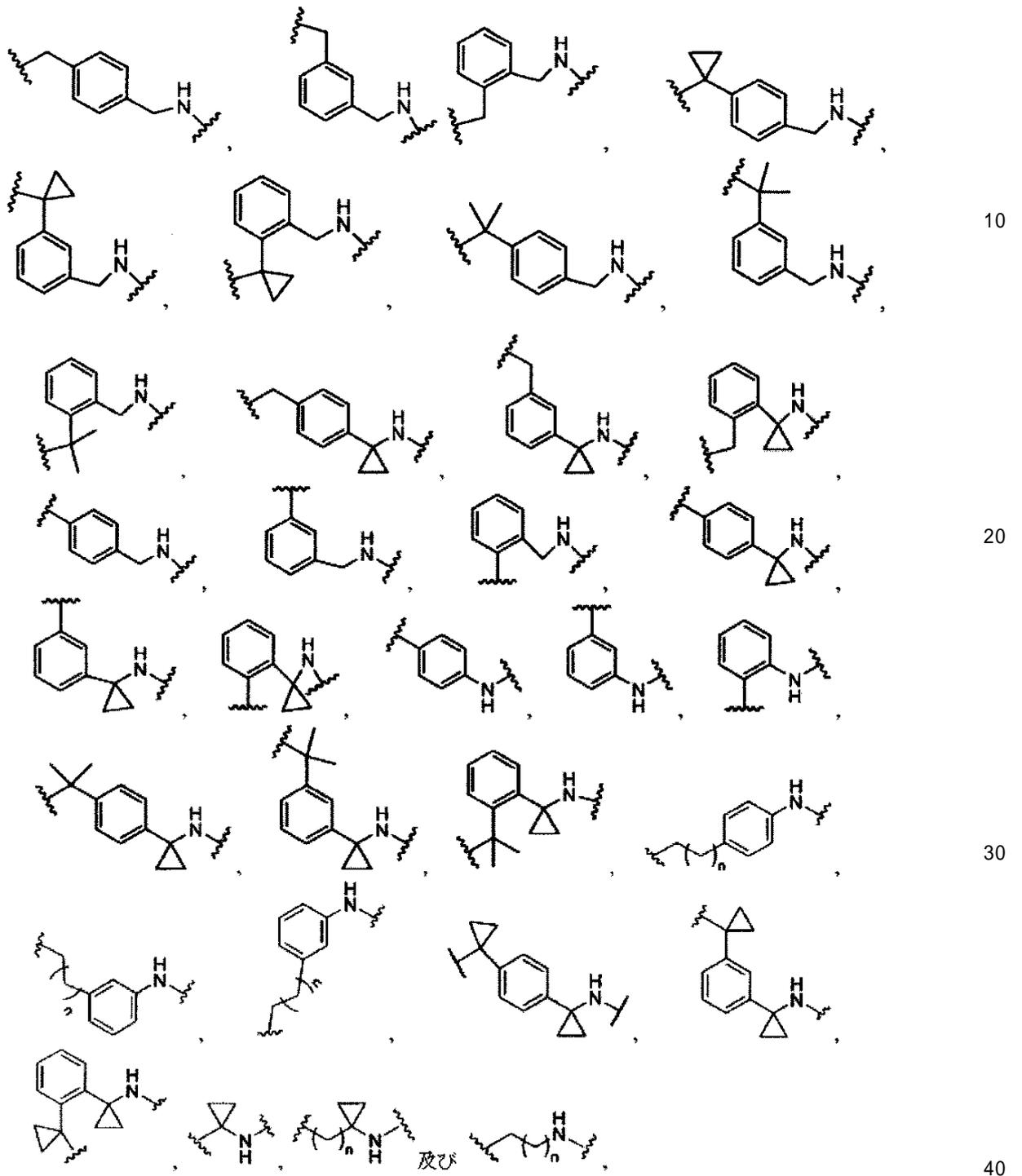
Rが、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル及び随意に置換されるヘテロアリールからなる群より選択される、請求項1~6のいずれか1項に記載の結合体。

20

【請求項8】

- R - NH -が、以下：

## 【化4】

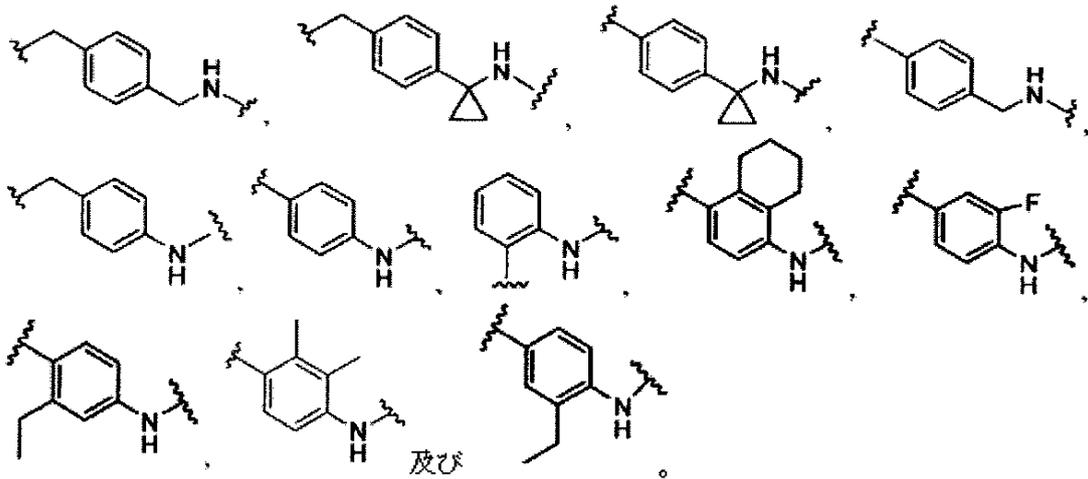


〔式中、各  $n$  は、独立して、0 ~ 10 の整数である〕  
 からなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の結合体。

## 【請求項 9】

- R - NH - が、以下：

## 【化5】



10

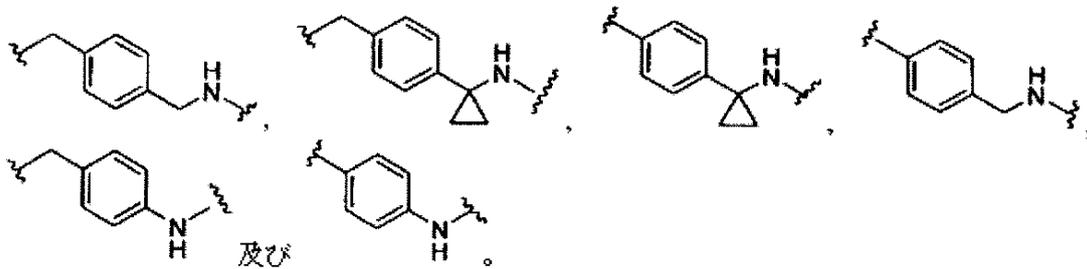
からなる群より選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の結合体。

## 【請求項10】

- R - NH - が、以下：

## 【化6】

20



30

からなる群より選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の結合体。

## 【請求項11】

生物活性化合物が、細胞毒性化合物である、請求項1～10のいずれか1項に記載の結合体。

## 【請求項12】

細胞毒性化合物が、微小管を破壊するペプチドトキシンである、請求項11に記載の結合体。

## 【請求項13】

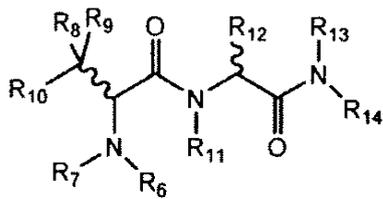
生物活性化合物が、ヘミアステリンもしくはその類似体、アウリスタチンもしくはその類似体、またはツブリシンもしくはその類似体である、請求項11に記載の結合体。

40

## 【請求項14】

(P)が、以下の構造(XIV)：

## 【化7】



(XIV)

10

〔式中：

R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、独立して、H、及び直鎖、分岐鎖、もしくは非芳香族環状骨格を有する飽和もしくは不飽和の部分からなる群から選択され、この骨格は、1～10個の炭素原子を有し、炭素原子は、-OH、-I、-Br、-Cl、-F、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-CHO、-COSH、または-NO<sub>2</sub>で随意に置換され；または、R<sub>7</sub>及びR<sub>10</sub>は、縮合して環を形成し；

R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>は、独立して、H、R'、ArR'-からなる群から選択され；または、R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>は一緒になって環を形成し、この環は、R'の定義内において、3員～7員の非芳香族環状骨格であり；

20

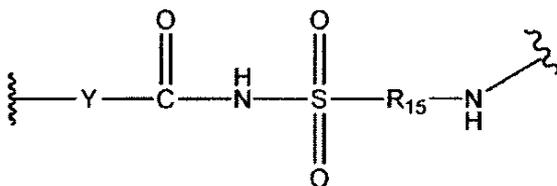
R<sub>10</sub>は、H、R'、ArR'-、及びArからなる群より選択され；

R<sub>11</sub>は、H、R'、及びArR'-からなる群より選択され；

R<sub>12</sub>及びR<sub>13</sub>は、独立して、H、R'、及びArR'-からなる群より選択され；

R<sub>14</sub>は、以下：

## 【化8】



30

であり；

R<sub>15</sub>は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、随意に置換されるヘテロアリール、-COR<sub>24</sub>-、-CSR<sub>24</sub>-、-OR<sub>24</sub>-、及び-NHR<sub>24</sub>-からなる群より選択され、各R<sub>24</sub>は、独立して、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、または置換されるヘテロアリールであり；

40

R'は、直鎖、分岐鎖、もしくは非芳香族環状骨格を有する飽和もしくは不飽和の部分であり、この骨格は、1～10個の炭素原子、0～4個の窒素原子、0～4個の酸素原子、及び0～4個の硫黄原子を有し、この炭素原子は、O、=S、OH、-OR<sub>16</sub>、-O<sub>2</sub>CR<sub>16</sub>、-SH、-SR<sub>16</sub>、-SOCR<sub>16</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sub>16</sub>、-N(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>、-NHCO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>、-NR<sub>16</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>、-I、-Br、-Cl、-F、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>、-CHO、-COR<sub>16</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHR<sub>16</sub>、-CON(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>、-COSH、-COSR<sub>16</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SO<sub>3</sub>H、-SOR<sub>16</sub>、または-SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>で随意に置換され、R<sub>16</sub>は、直鎖、分岐鎖、もしくは環状の、炭素原子1～10個を有する飽和もしくは不飽和アルキル基であり；

Yは、直鎖の、飽和もしくは不飽和の、炭素原子1～6個を有するアルキル基であり、

50

このアルキル基は、 $R'$ 、 $ArR'$  -、または $X$ で随意に置換され；かつ、

$X$ は、 $-OH$ 、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-O_2CR'$ 、 $-SH$ 、 $-SR'$ 、 $-SO_2CR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')$ 、 $-NHCOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CHO$ 、 $-COR'$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR'$ 、 $-CON(R')$ 、 $-COSH$ 、 $-COSR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR'$ 、及び $-SO_2R'$ からなる群より選択され；かつ、

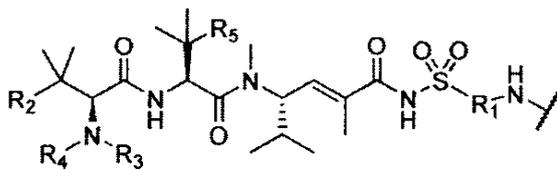
式(XIV)の $R_{15}$ と結合した $-NH-$ 基は、 $(AA)^1$ とジャンクションペプチド結合(JPB)を形成する]

を有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の結合体。

【請求項15】

(P)が、以下の構造(VI)：

【化9】



(VI)

〔式中、

$R_1$ は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、随意に置換されるヘテロアリール、 $-COR_{24}$  -、 $-CSR_{24}$  -、 $-OR_{24}$  -、及び $-NHR_{24}$  - からなる群より選択され、各 $R_{24}$ は、独立して、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、または置換されるヘテロアリールであり；

$R_2$ は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、随意に置換されるヘテロアリールからなる群より選択され；及び

$R_3$ 及び $R_4$ は、それぞれ、独立してHまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり；

$R_5$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $-SH$ である〕；

を有し、ここで、構造(V)中の $R_1$ に結合した $-NH-$ 基は、 $(AA)^1$ とジャンクションペプチド結合(JPB)を形成する、請求項1～6のいずれか1項に記載の結合体。

【請求項16】

$R_1$ が、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールからなる群より選択される、請求項15に記載の結合体。

【請求項17】

$-R^1 - NH -$  が、以下

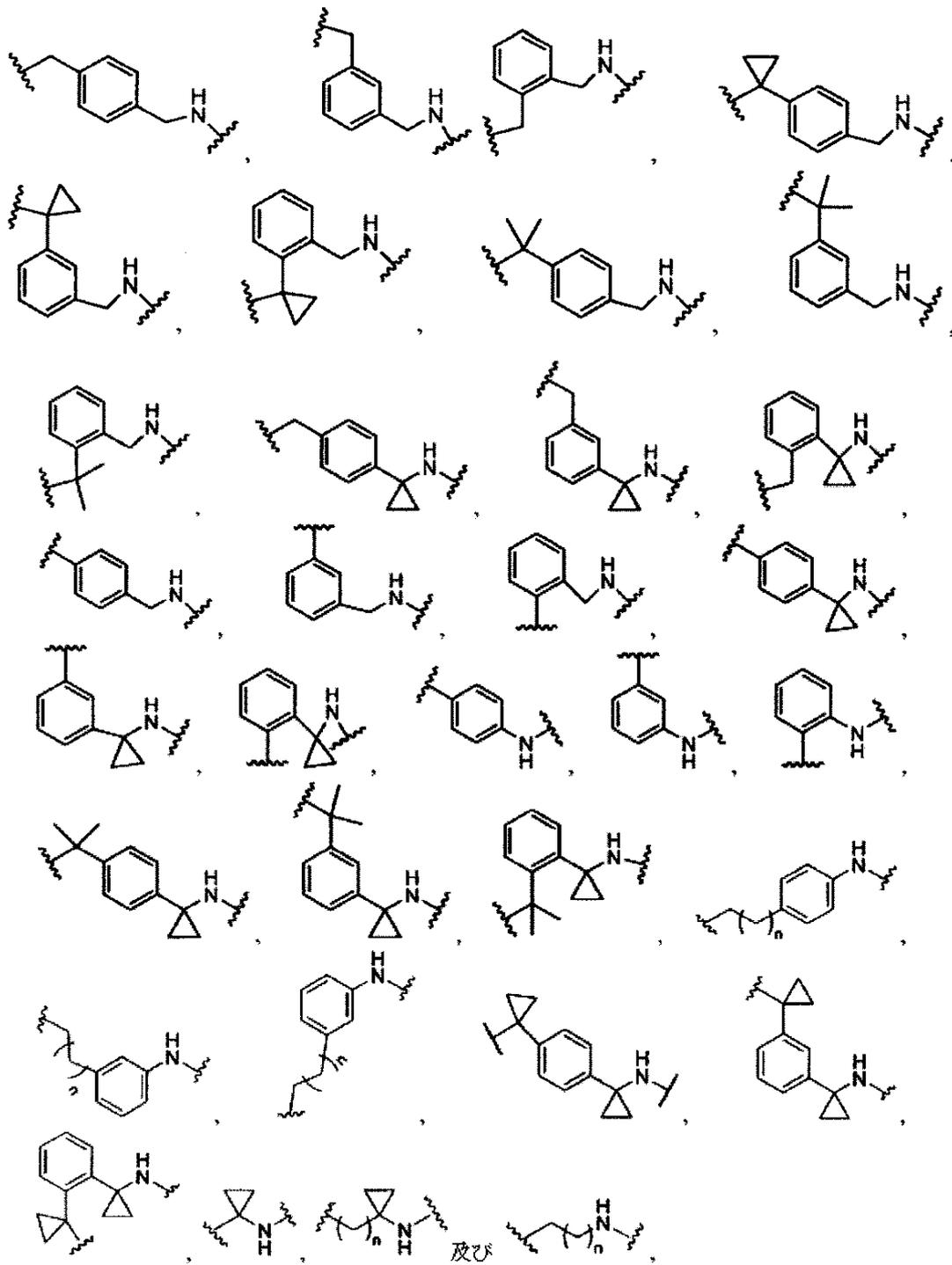
10

20

30

40

【化10】

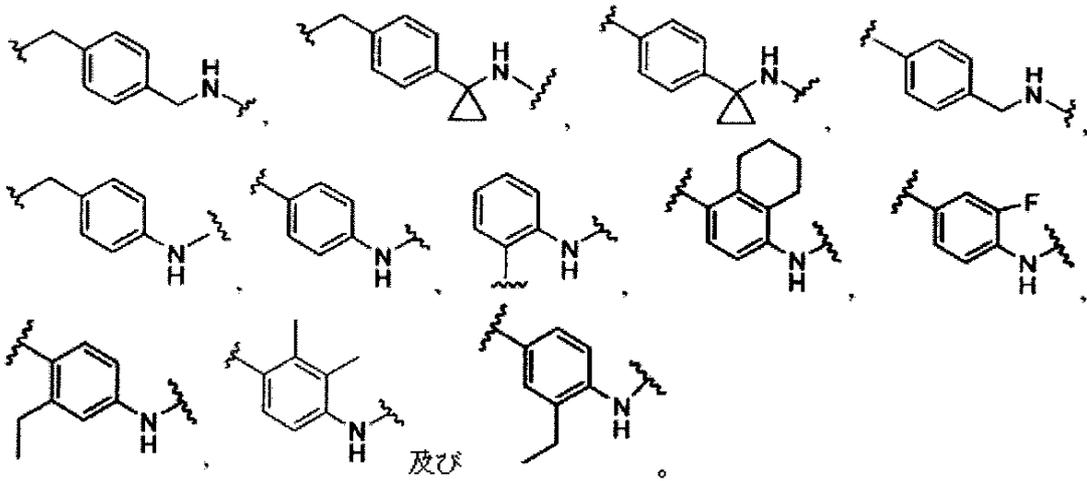


〔式中、各  $n$  は、独立して、0 ~ 10 の整数である〕  
 からなる群から選択される、請求項 15 に記載の結合体。

【請求項 18】

- R<sup>1</sup> - NH - が、以下

## 【化 1 1】



10

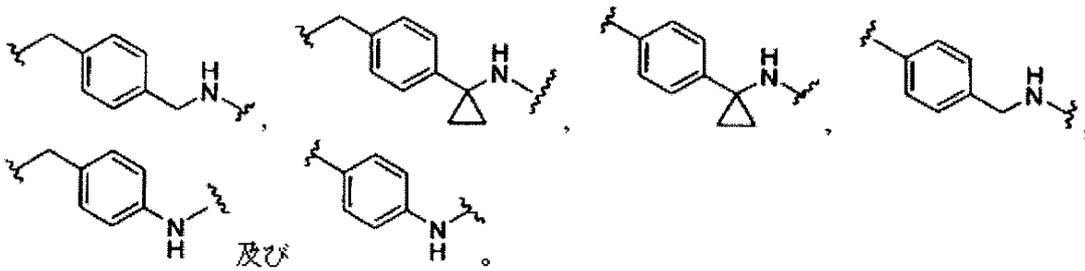
からなる群より選択される、請求項 1 5 に記載の結合体。

## 【請求項 1 9】

$R_2$ が、以下

## 【化 1 2】

20



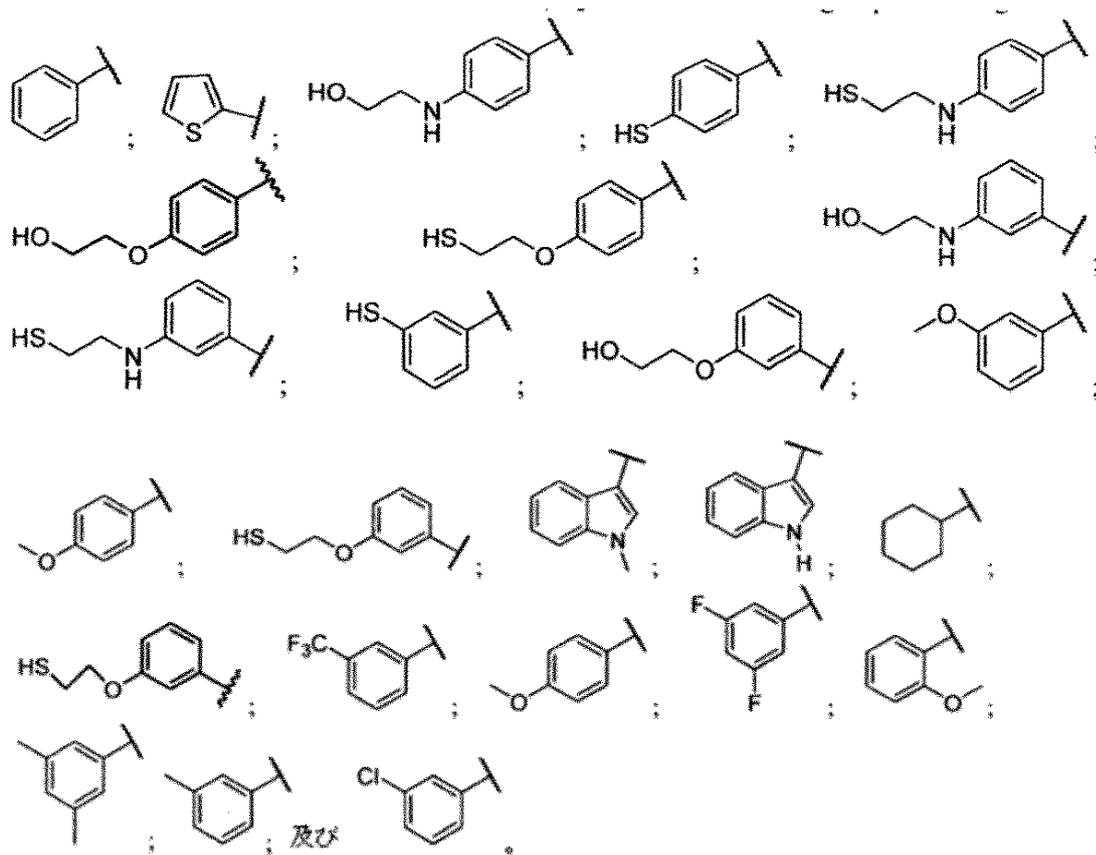
30

からなる群より選択される、請求項 1 5 に記載の結合体。

## 【請求項 2 0】

$R_2$ が、以下

【化 1 3】



10

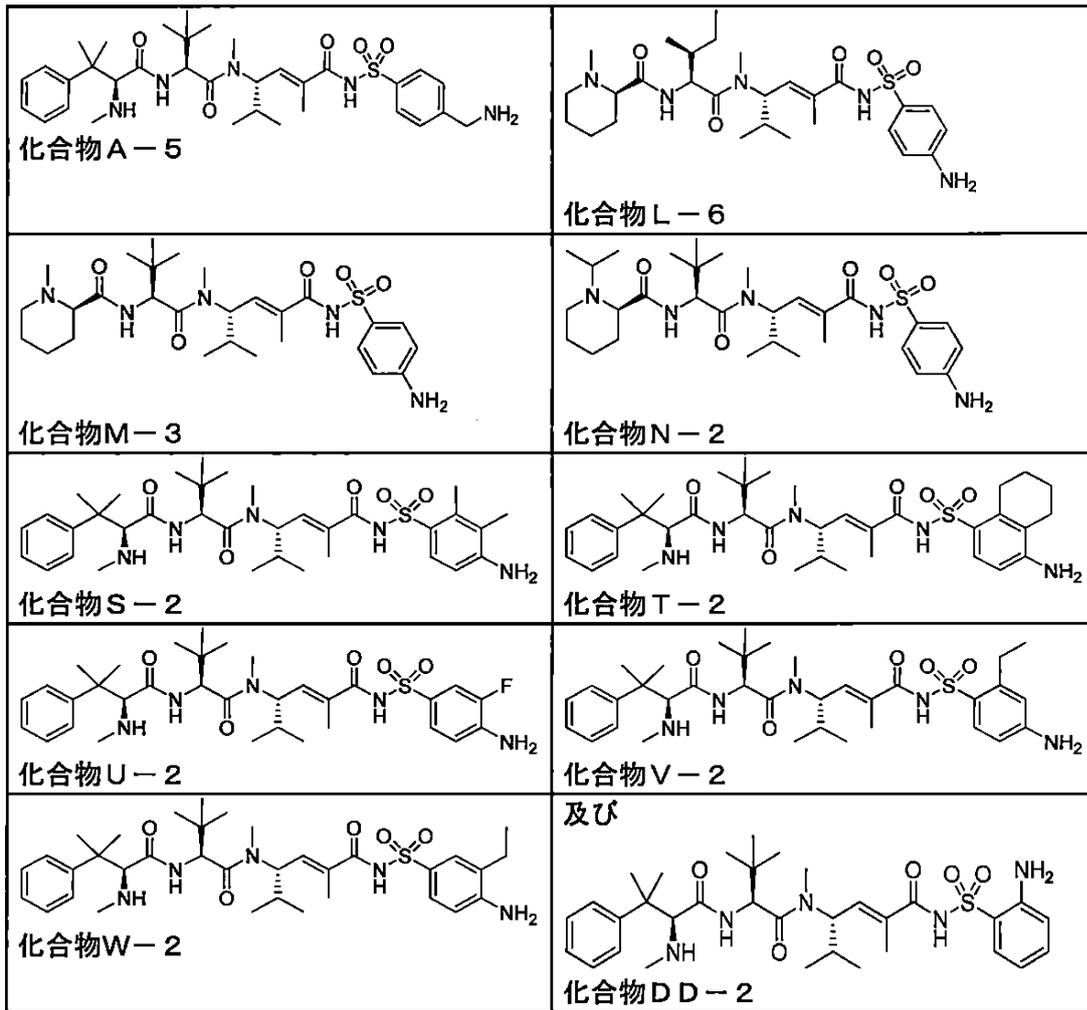
20

からなる群より選択される、請求項 15 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の結合体。

【請求項 2 1】

(P) が、以下：

## 【化 1 4】



から選択される化合物の一価ラジカルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の結合体。

## 【請求項 2 2】

o が 1 である、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の結合体。

## 【請求項 2 3】

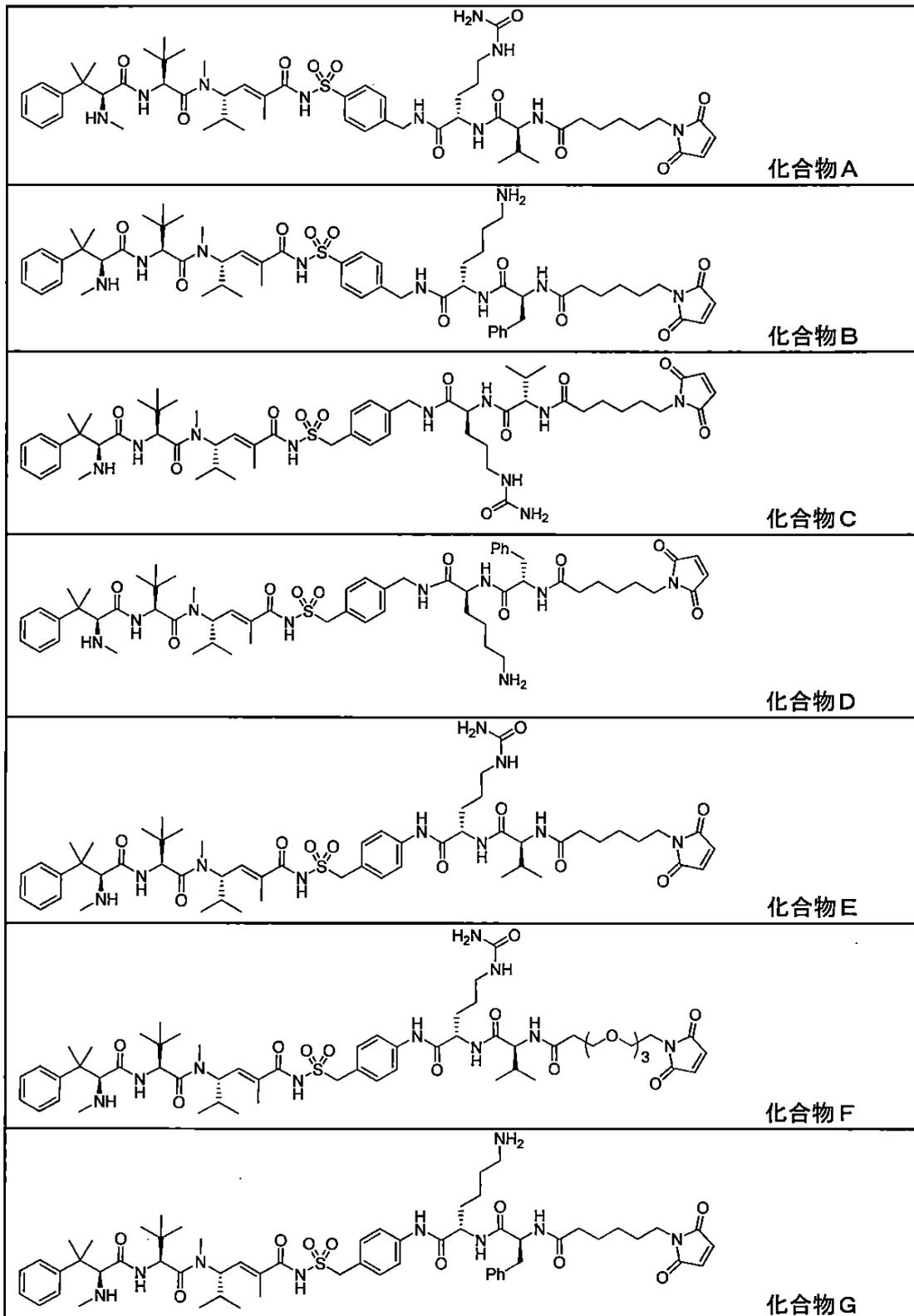
( P ) 。 - ( L ) - が、以下：

10

20

30

## 【化 15 - 1】



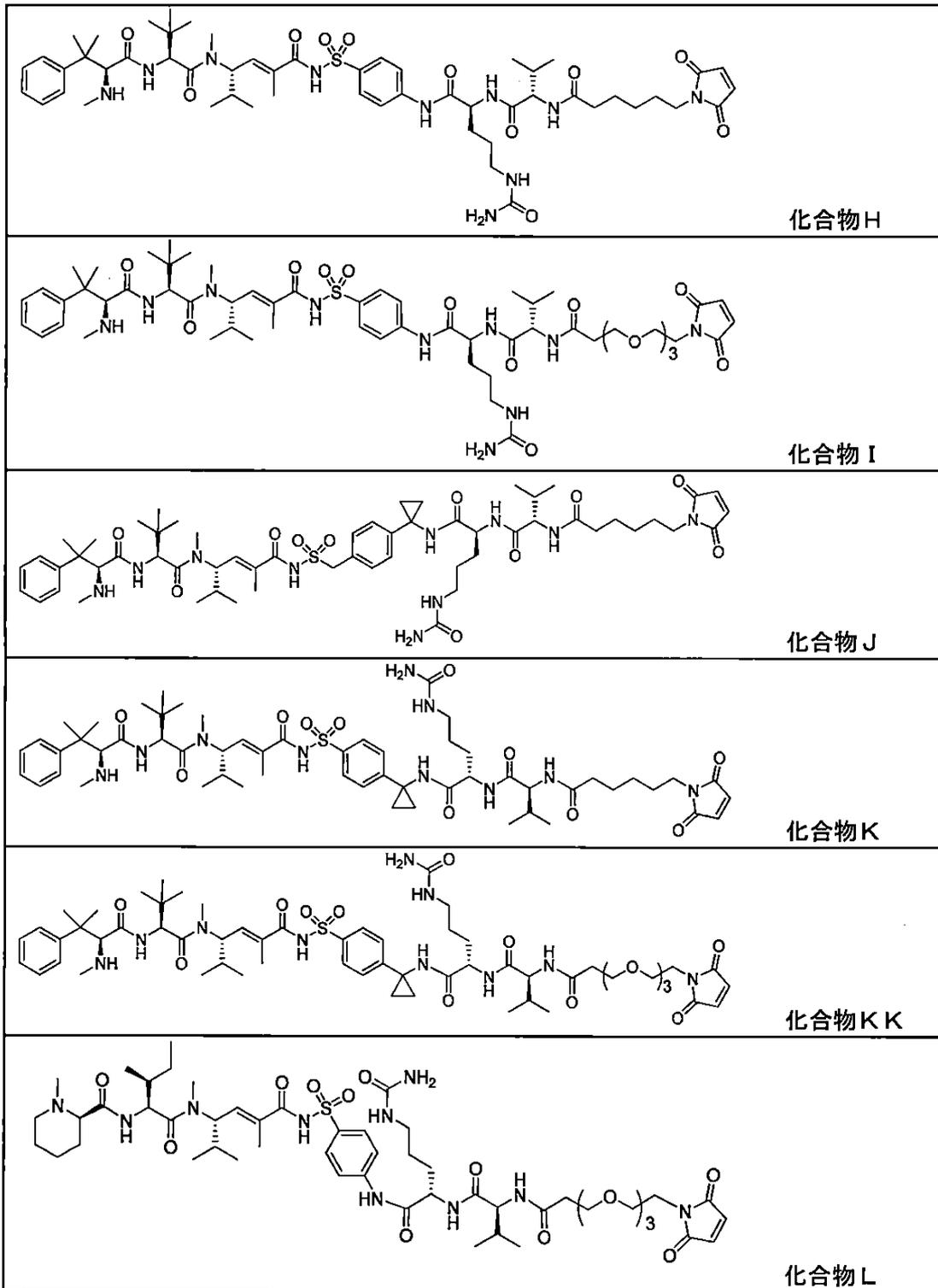
10

20

30

40

【化 1 5 - 2】



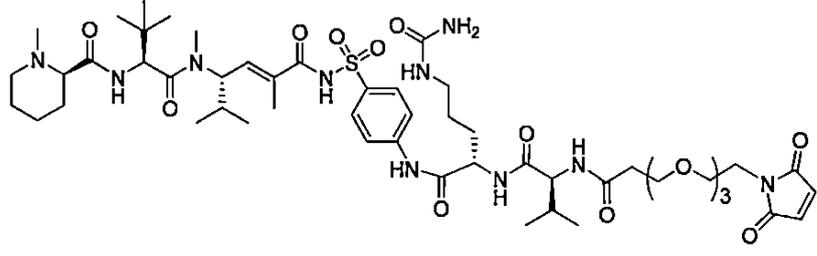
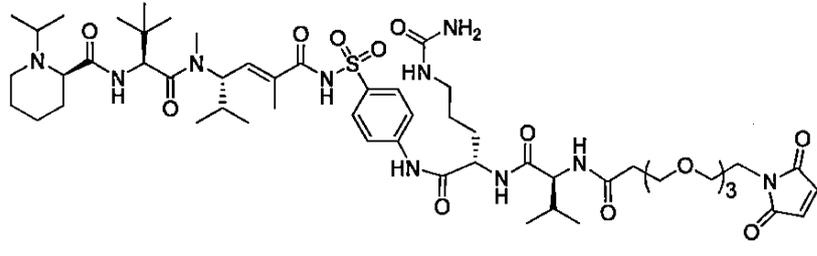
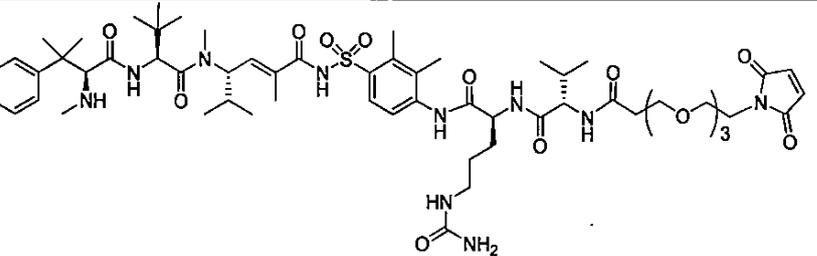
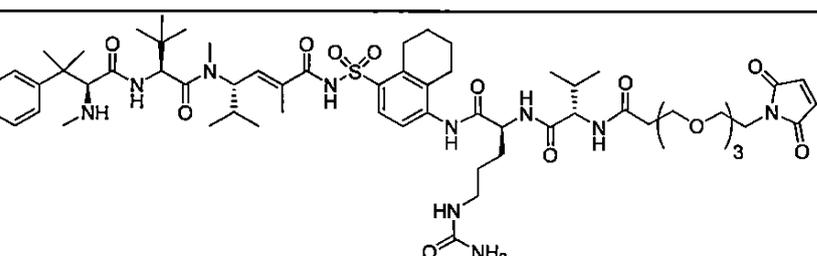
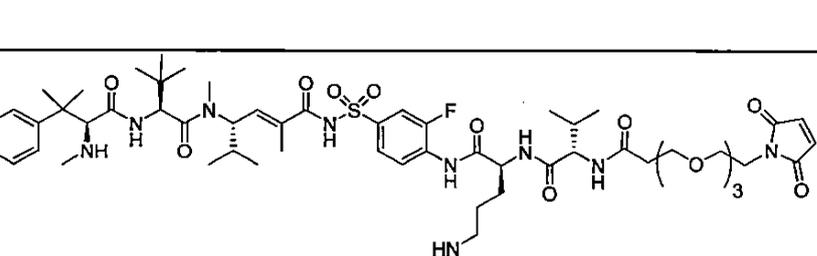
10

20

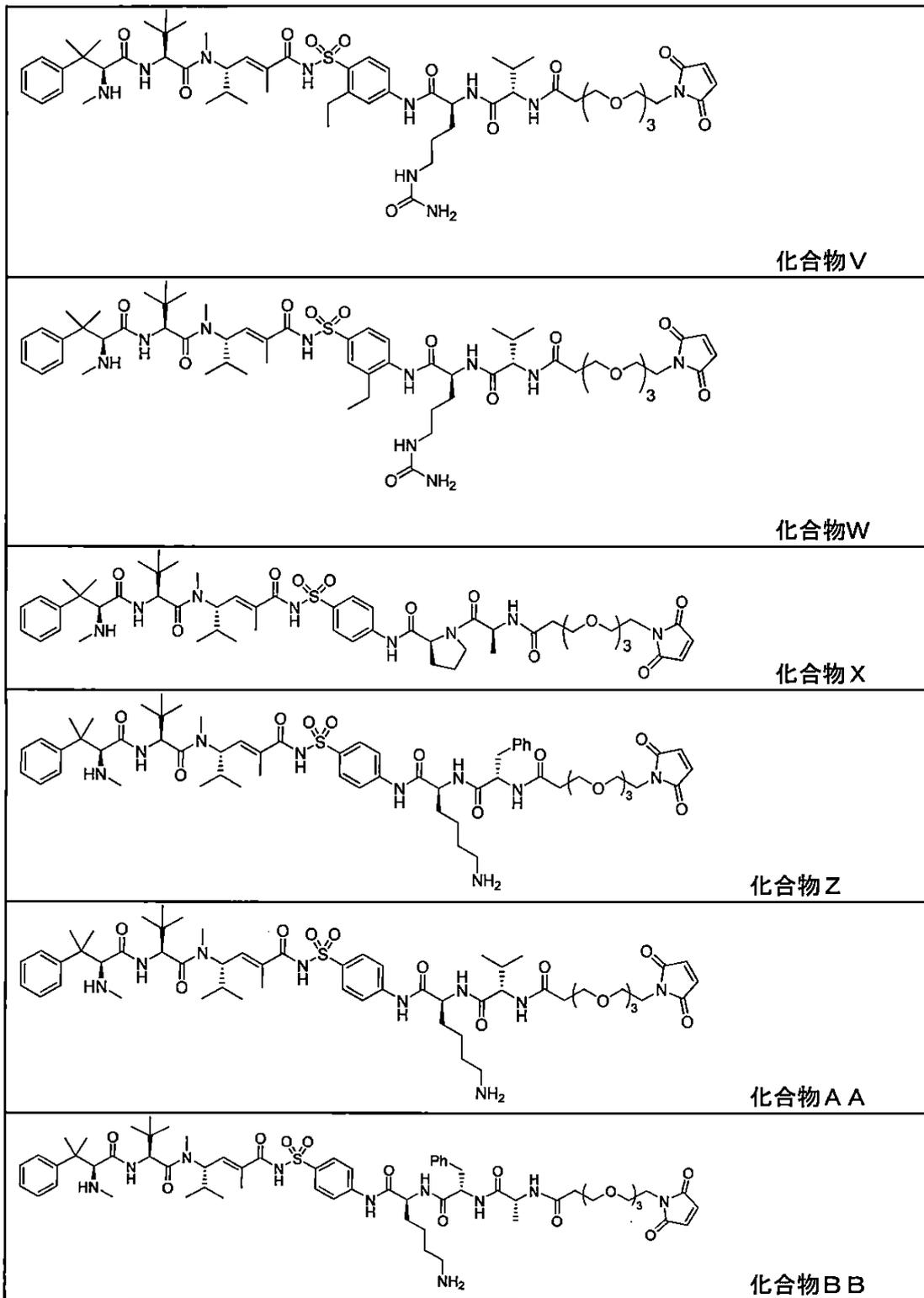
30

40

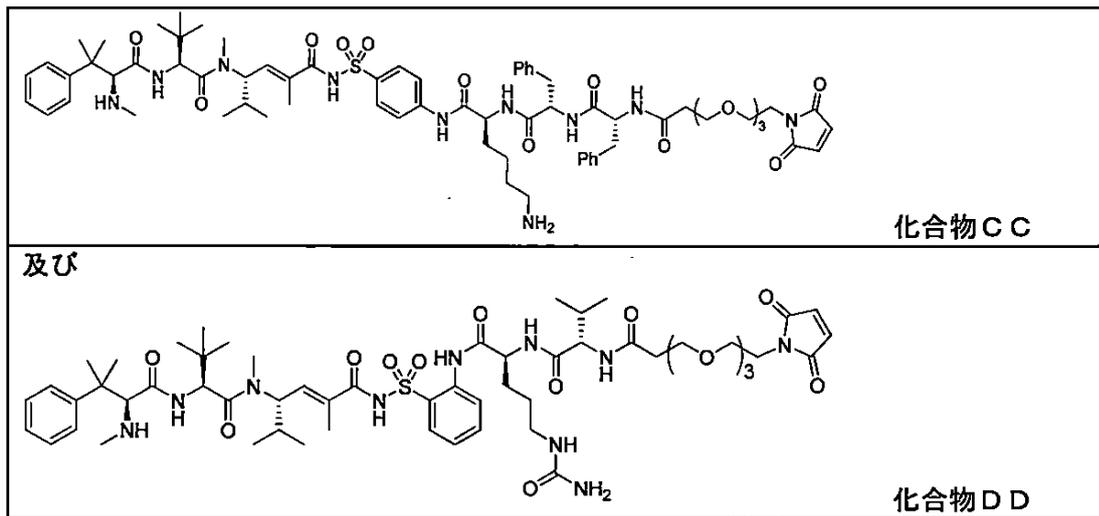
【化 15 - 3】

	化合物M	10
	化合物N	10
	化合物S	20
	化合物T	30
	化合物U	40

【化 1 5 - 4】



## 【化 1 5 - 5】



10

から選択される化合物の一価ラジカルである、請求項 1 に記載の結合体。

## 【請求項 2 4】

( T ) が抗体または抗体断片である、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の結合体。

20

## 【請求項 2 5】

抗体または抗体断片が、腫瘍細胞に存在する抗原と特異的に結合する、請求項 2 4 に記載の結合体。

## 【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の結合体、及び薬学上許容されるキャリア、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 2 7】

哺乳類で癌を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の結合体の使用。

## 【発明の詳細な説明】

30

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

## 関連出願の相互参照

本出願は、米国特許法第 1 1 9 条 ( e ) の定めにより、米国仮特許出願第 6 1 / 9 2 1 , 2 4 2 号 ( 2 0 1 3 年 1 2 月 2 7 日出願 ) 及び米国仮特許出願第 6 2 / 0 5 1 , 8 9 9 号 ( 2 0 1 4 年 9 月 1 7 日出願 ) の優先権による利益を主張し、これらの出願は、その全体において、本明細書中参照として援用される。

## 【0 0 0 2】

本発明は、標的指向部分に結合させたペイロードをそこから放出する連結系、及びその使用方法に関する。

40

## 【背景技術】

## 【0 0 0 3】

送達足場は、生物学、化学、及び医薬の分野で多くの用途が見ついている。例えば、癌などの疾患を治療するための標的細胞または組織への薬物や他の作用剤の送達は、長年にわたり多くの研究の焦点となってきた。現在患者に非経口投与される作用剤のほとんどは、標的指向性がなく、その結果、作用剤の全身性送達になり、作用剤が不要な、そして望ましくないことが多い身体の細胞及び組織へ送達される。このことは、有害な薬物副作用をもたらす可能性があり、また、薬物 ( 例えば、化学療法薬 ( 抗癌用 ) ) の投与可能な用量を制限することが多い。薬物の経口投与は、簡便かつ経済的な投与様式であると考えられているものの、薬物がいったん吸収されて体循環に入ってしまうと、非標的細胞に対

50

する非特異的毒性という同様の懸念を抱えている。さらに複雑化させる要因として、経口での生体利用能及び胃腸管における薬物の滞留による問題がある。薬物が滞留することで胃腸管は薬物に余計に晒されることとなり、したがって胃腸管毒性の危険性が出てくる。

【0004】

したがって、主要な目的は、細胞及び組織に対して作用剤を特異的に標的指向性にする方法を開発することであった。そのような治療の利点として、そのような作用剤が他の細胞及び組織に不適切に送達されることの総合的な生理作用を回避することが挙げられる。細胞毒性または有糸分裂阻害剤（例えば、癌の治療において、腫瘍細胞を死滅させるまたは阻害する薬物）の標的指向化送達のための抗体薬物結合体の使用は、薬物部分の腫瘍への標的指向化送達ならびに腫瘍細胞及び腫瘍環境への蓄積を可能にする。対照的に、結合体ではない薬物作用剤の全身投与は、除去しようとしている腫瘍細胞だけでなく正常細胞に対しても許容できないレベルの毒性をもたらす可能性がある。

10

【0005】

遊離薬物を放出することができる結合体を形成するための、薬物と抗体または他の標的指向性部分との連結には、考慮すべき様々な要因が関わっており、そのような要因として、薬物を結合させるための化学基の固有性及び位置、薬物放出の機構（例えば、開裂可能な結合を介するもの）、薬物放出をもたらすための構造要素（例えば、酵素認識配列及び開裂可能な結合）、ならびに薬物放出の結果生じるあらゆる構造的修飾などが挙げられる。必要とされるものは、薬物活性を損ねない結合及び特異的薬物放出の手段である。場合によっては、注目している薬物に化学的ハンドルを導入することが、効果的な結合及び薬物送達に望ましいかもしれない。

20

【0006】

医薬分野では、所望の標的位置で、選択的に、強力な有糸分裂阻害性及び細胞毒性化合物を放出することが可能な薬物結合体が必要とされている。本開示は、そうした必要を満たし、さらに関連する利点を提供する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

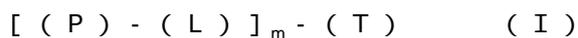
【0007】

簡潔には、本開示は、結合体中に標的指向部分と連結したペイロード化合物を含む組成物に関するものであり、その製造法及び使用法に関する。1つの実施形態において、本発明は、酵素開裂が可能であり、酵素開裂に際して標的指向部分からペイロード化合物を放出することができる結合体を提供する。1つの実施形態において、標的指向部分は、抗体である。1つの実施形態において、ペイロード化合物は、生物活性化合物である。1つの実施形態において、ペイロード化合物は、細胞毒性または細胞分裂阻害薬である。1つの実施形態において、ペイロードは、標識部分である。

30

【0008】

したがって、1つの実施形態において、本発明は、以下の構造を有する組成物を提供する：



式中、(P)は、ペイロード化合物であり、(L)は、リンカーであり、(T)は、標的指向部分であり、かつmは、1～10の整数である。特定の実施形態において、mは1である。

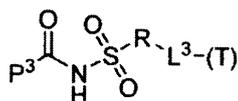
40

【0009】

1つの実施形態において、(P)は、以下の構造に示すとおり(L)を通じて(T)と連結しており：

【0010】

## 【化1】



(XXI)

10

## 【0011】

式中：

Rは、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、随意に置換されるヘテロアリール、 $-COR^{27}-$ 、 $-CSR^{27}-$ 、 $-OR^{27}-$ 、及び $-NHR^{27}-$ からなる群より選択され、群中、各 $R^{27}$ は、独立して、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールであり、

$P^3$ は、(P)または(P)の一部であり、

$L^3$ は、(L)または(L)の一部であり、かつ

(T)は、標的指向部分である。

20

## 【0012】

好適な実施形態において、Rは、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールからなる群より選択される。

## 【0013】

本明細書中開示されるとおり、本発明の1つの実施形態において、N-アシルスルホンアミド部分が化学基(R)と共有結合で連結し、(R)は、リンカー(L)の一部を形成するアミノ酸のカルボニル基とペプチド結合(ジャンクションペプチド結合(JPB))を形成する窒素原子を含むように、N-アシルスルホンアミド含有結合体を合成することができる。1つの実施形態において、JPBは、酵素による開裂が可能である。N-アシルスルホンアミドと類似する部分、例えばN-アシルスルファミドなども使用可能である((R)の性質によって)。

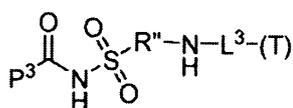
30

## 【0014】

したがって、いくつかの実施形態において、式(I)の化合物が提供され、式中、(P)は、以下の構造に示すとおりに(L)を通じて(T)と連結しており：

## 【0015】

## 【化2】



(XXVI)

40

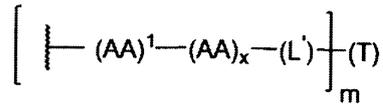
## 【0016】

式中、 $-L^3-(T)$ は、以下の構造を有し：

## 【0017】

50

## 【化3】



(III)

## 【0018】

10

式中、 $P^3$ は、ペイロード化合物(P)の残部であり、かつ $R''$ と結合した-NH-基は、式(III)の $(AA)^1$ と、本明細書中ジャンクションペプチド結合(JPB)と称するペプチド結合を形成し、

式中、 $R''$ は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、随意に置換されるヘテロアリール、-COR<sup>27</sup>-、-CSR<sup>27</sup>-、-OR<sup>27</sup>-、及び-NHR<sup>27</sup>-からなる群より選択され、群中、各R<sup>27</sup>は、独立して、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールであり、式中、各AAは、独立して、アミノ酸であり、式中、xは、0~25の整数であり、式中、(L')は、(もしあれば)リンカー(L)の残部であり、式中、(T)は、標的指向部分である。1つの実施形態において、 $(AA)^1 - (AA)_x$ は、ひとまとめにして、JPBの酵素開裂を促進することができるアミノ酸配列を構成する。

20

## 【0019】

1つの実施形態において、複数のペイロード部分(P)が単独のリンカー部分(L)に結合している。

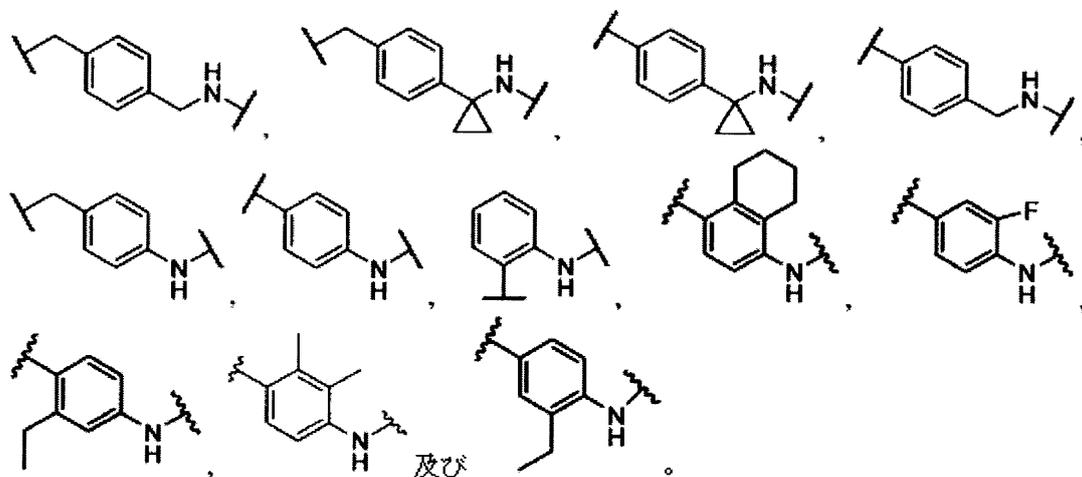
## 【0020】

いくつかの実施形態において、式(XXVI)の $-R''-NH-$ は、以下からなる群より選択される：

## 【0021】

30

## 【化4】



40

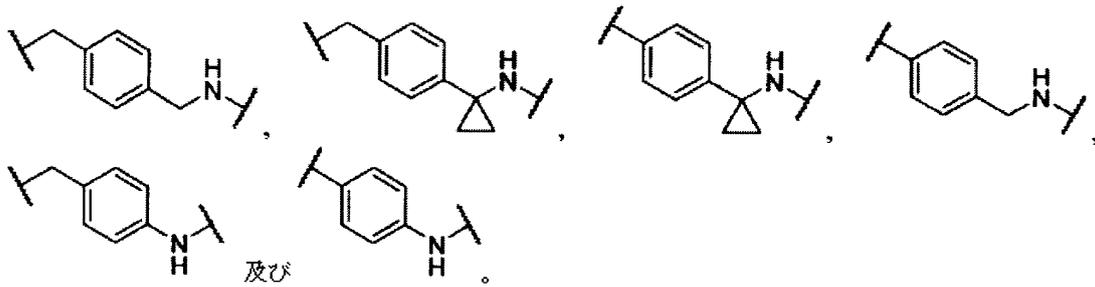
## 【0022】

いくつかの実施形態において、式(XXVI)の $-R''-NH-$ は、以下からなる群より選択される：

50

【 0 0 2 3 】

【 化 5 】



10

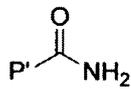
【 0 0 2 4 】

1つの実施形態において、式(I)の化合物の開裂は、式(IV)の化合物をもたらす：

:

【 0 0 2 5 】

【 化 6 】



(IV)

20

【 0 0 2 6 】

式中、P'は、式(XXVI)のP<sup>3</sup>に該当する。

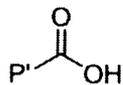
【 0 0 2 7 】

1つの実施形態において、式(I)の化合物の開裂は、式(XIX)の化合物をもたらす：

30

【 0 0 2 8 】

【 化 7 】



(XIX)

40

【 0 0 2 9 】

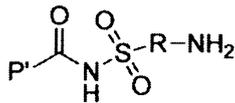
式中、P'は、式(XXVI)のP<sup>3</sup>に該当する。

【 0 0 3 0 】

1つの実施形態において、JPBの開裂は、式(V)の化合物をもたらす：

【 0 0 3 1 】

## 【化 8】



(V)

## 【 0 0 3 2 】

10

式中、P' は、式 ( X X V I ) の P<sup>3</sup> に該当する。

## 【 0 0 3 3 】

1つの実施形態において、本発明は、構造 ( I ) を有する組成物の製造方法を提供する。構造 ( I ) を有する組成物は、広範囲にわたる合成経路及び広範囲にわたる反応体を用いて製造することができる。例えば、式 ( X X V I ) の N - アシルスルホンアミド部分及び R 基は、同一の反応体に存在しても、異なる反応体に存在してもよい。N - アシルスルホンアミド部分は、1つの反応体に存在してもよいし、結合反応工程において2つの反応体から形成されてもよい。J P B は、反応体内にそのまま存在してもよいし、結合反応工程において2つの反応体から形成されてもよい。J P B は、J P B の酵素開裂を促進するアミノ酸配列も含有する1つの反応体内にそのまま存在してもよいし、酵素開裂を促進するアミノ酸配列が結合反応工程において複数の反応体から、形成されて J P B と一緒にされてもよい。お分かりだろうが、「R」基との組み合わせにおいて、式 ( I )、( I I ) ( I I I )、( X X I )、及び ( X X V I ) の化合物は、N - アシルスルホンアミド (例えば、スルファムアミドなど) と類似していてもよい。

20

## 【 0 0 3 4 】

別の実施形態において、構造 ( I ) を有する組成物、またはその立体異性体、薬学上許容される塩、もしくはプロドラッグ、及び薬学上許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

## 【 0 0 3 5 】

別の実施形態において、構造 ( I ) を有する組成物の治療への使用方法が提供される。詳細には、本開示は、哺乳類での癌の治療方法を提供し、本方法は、癌の治療を必要とする哺乳類に、構造 ( I ) を有する組成物を、あるいは構造 ( I ) を有する組成物及び薬学上許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤を含む医薬組成物を、有効量で投与することを含む。

30

## 【 0 0 3 6 】

別の実施形態において、本開示は、哺乳類での腫瘍増殖の阻害方法を提供し、本方法は、腫瘍増殖の阻害を必要とする哺乳類に、構造 ( I ) を有する組成物を、あるいは構造 ( I ) を有する組成物及び薬学上許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤を含む医薬組成物を、有効量で投与することを含む。

## 【 0 0 3 7 】

40

別の実施形態において、本開示は、構造 ( I ) を有する組成物を用いた、*in vitro*での癌細胞の死滅方法を提供する。別の実施形態において、本開示は、哺乳類における *in vitro*での癌細胞の死滅方法を提供し、本方法は、癌細胞の死滅を必要とする哺乳類に、構造 ( I ) を有する組成物を、あるいは構造 ( I ) を有する組成物及び薬学上許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤を含む医薬組成物を、有効量で投与することを含む。

## 【 0 0 3 8 】

本開示のこれら及び他の態様は、以下の詳細な説明を参照することで明らかとなるだろう。

## 【 図面の簡単な説明 】

50

## 【0039】

【図1】3種の細胞株（HCC1954、NCI-N87、及びジャーカット）に対する化合物Aの細胞毒性データプロットを示す。

【図2】3種の細胞株（HCC1954、NCI-N87、及びジャーカット）に対する化合物Bの細胞毒性データプロットを示す。

【図3】3種の細胞株（HCC1954、NCI-N87、及びジャーカット）に対する化合物Cの細胞毒性データプロットを示す。

【図4】3種の細胞株（HCC1954、NCI-N87、及びジャーカット）に対する化合物Dの細胞毒性データプロットを示す。

【図5】3種の細胞株（HCC1954、NCI-N87、及びジャーカット）に対する化合物Eの細胞毒性データプロットを示す。

10

【図6】2種の細胞株（HCC1954及びNCI-N87）に対する化合物Fの細胞毒性データプロットを示す。

【図7】3種の細胞株（HCC1954、NCI-N87、及びジャーカット）に対する化合物Gの細胞毒性データプロットを示す。

【図8】3種の細胞株（HCC1954、NCI-N87、及びジャーカット）に対する化合物Hの細胞毒性データプロットを示す。

【図9】3種の細胞株（HCC1954、NCI-N87、及びジャーカット）に対する化合物Iの細胞毒性データプロットを示す。

【図10】2種の細胞株（HCC1954及びNCI-N87）に対する化合物Jの細胞毒性データプロットを示す。

20

【図11】3種の細胞株 [ HCC1954（ヒト乳癌）、NCI-N87（ヒト胃癌）、及びジャーカット（ヒトT細胞白血病） ] に対する化合物Kの細胞毒性データプロットを示す。

【図12】NCI-N87腫瘍細胞を接種し、22日目にビヒクル、T-DM1、T-化合物I、またはT-化合物Kのいずれかを12mg/kgで単回IV注射して処置したNSGマウスの体重を示す、n=10。

【図13】NCI-N87腫瘍細胞を接種し、22日目にビヒクル、T-DM1、T-化合物I、またはT-化合物Kのいずれかを12mg/kgで単回IV注射して処置したNSGマウスの腫瘍体積を示す、n=10。

30

【図14】NCI-N87腫瘍細胞を接種し、22日目にビヒクル、T-DM1、T-I、またはT-Kのいずれかを12mg/kgで単回IV注射して処置したNSGマウスの生存率を示す、n=10。

【図15】NCI-N87腫瘍細胞を接種し（マトリゲル併用）、27日目にビヒクル、トラスツズマブ（T）、T-DM1、T-化合物Eを1、3、7、または12mg/kgで単回IV注射して処置したNSGマウスについて、実験マウスの体重をベースライン（27日目）に対する変化率で表したものを示す。データは、n=6（Veh及びT）、n=7（T-DM1を3mg/kg）、及びその他の群は全てn=8の平均（±SEM）で示す。

【図16】ADC、トラスツズマブ、またはビヒクルの単回投薬後の実験マウスの腫瘍体積を示す。

40

【図17】NSGマウスを27日目にビヒクル、トラスツズマブ（T）、T-DM1、またはT-化合物Eを1、3、7、または12mg/kgで単回IV注射して処置してから、NCI-N87腫瘍体積（マトリゲル併用）が腫瘍再発（処置日に比べて体積が2倍に増加）になる時間を示す。データは、n=6（Veh及びT）、n=7（T-DM1を3mg/kg）、及びn=8の平均（+ / SEM）で示す。\*\*\*P<0.001

## 【発明を実施するための形態】

## 【0040】

以下の説明において、本開示の様々な実施形態を完全に理解できるようにするため、特定の具体的な詳細を示す。しかしながら、当業者なら、そうした詳細がなくても本開示が

50

実施可能であることがわかるだろう。

【0041】

文脈上他の意味に解釈すべき場合を除いて、本明細書及び請求項の全体を通じて、「含む (comprise)」という用語ならびにそれらの活用形、例えば複数形「comprises」及び進行形「comprising」などは、非限定的で包括的な意味、すなわち「～を含むが、それに限定されない」として解釈されるものとする。

【0042】

本明細書全体を通じて「1つの実施形態」または「実施形態」と言う場合、実施形態に関連して記載される特定の特徵、構造、または特性が、本開示の少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。そのため、本開示全体を通じて様々な箇所に現れる「1つの実施形態において」または「実施形態において」という語句は、必ずしも全てがまさにその実施形態に関しての記述とは限らない。そのうえさらに、特定の特徵、構造、または特性は、1つまたは複数の実施形態において、適切であればどのような様式で組み合わせてもよい。

【0043】

特に明記しない限り、本明細書中使用される以下の用語及び語句は、以下の意味を有するものとする。商品名が本明細書中使用される場合、本出願人は、その商品名の製剤製品、後発医薬品、及びその商品名の製品の医薬有効成分を独立して含むことを意図する。

【0044】

「抗体」という用語は、本明細書中、最も広義の意味で用いられ、具体的には、インタクトなモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2つのインタクトな抗体から形成される多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、及び所望の生物活性を示す限りにおける抗体断片を包含する。「抗体」という用語は、全長免疫グロブリン分子、または全長免疫グロブリン分子の機能活性部分、すなわち、注目している標的の抗原またはその一部と免疫特異的に結合する抗原結合部位を含有する分子を示す。本明細書中開示される免疫グロブリンは、任意の種類（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、及びIgA）、クラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2）、またはサブクラスの免疫グロブリン分子が可能である。免疫グロブリンは、任意の種に由来するものが可能である。1つの態様において、免疫グロブリンは、ヒト、マウス、またはウサギ起原のものである。別の態様において、抗体は、ポリクローナル、モノクローナル、多重特異性（例えば、二重特異性）の、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体、直鎖抗体、一本鎖抗体、ダイアボディ、マキシボディ、ミニボディ、Fv、Fab断片、F(ab')断片、F(ab')<sub>2</sub>断片、Fab発現ライブラリーにより産生される断片、抗体イデオタイプ（抗id）抗体、CDR、及び上記のいずれかのものの標的抗原に免疫特異的に結合するエピトープ結合断片である。

【0045】

「モノクローナル抗体」という用語は、本明細書中使用される場合、実質的に同種の抗体の集団、すなわち、集団を構成する個々の抗体が、少量で存在する可能性のある自然に生じる変異を除いては同一である抗体の集団から得られる抗体を示す。モノクローナル抗体には、「キメラ」抗体、「キメラ」抗体では、重鎖及び/または軽鎖の一部が、特定の種に由来する抗体または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体の該当する配列と同一であるか同種であり、一方そのまたはそれらの鎖の残部は、別の種に由来する抗体または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体並びにその様な抗体の断片（例えば、U.S. Pat. No. 4,816,567; 及び Morrison et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855の該当する配列と同一であるか同種である。モノクローナル抗体として、完全ヒト定常領域及び非ヒト起原のCDRを含有していてもよいヒト化抗体も含まれる。

【0046】

「インタクトな」抗体とは、抗原結合可変領域も、軽鎖定常ドメイン (CL) ならびに重鎖定常ドメイン、C<sub>H1</sub>、C<sub>H2</sub>、及びC<sub>H3</sub>も、含むものである。定常ドメインは、天然配

10

20

30

40

50

列定常ドメイン（例えば、ヒト天然配列定常ドメイン）であってもよいし、そのアミノ酸配列変異体であってもよい。

【0047】

インタクトな抗体は、1つまたは複数の「エフェクター機能」を有することができ、エフェクター機能とは、抗体のFc領域（天然配列Fc領域またはアミノ酸配列変異型Fc領域）に起因する生物活性を示す。抗体エフェクター機能の例として、C1q結合；補体依存性細胞毒性（CDC）；Fc受容体結合；抗体依存性細胞媒介性細胞毒性（ADCC）；ファゴサイトーシス；細胞表面受容体の下方制御（例えば、B細胞受容体；BCR）などが挙げられる。いくつかの実施形態において、抗体は、エフェクター機能が欠落している。

10

【0048】

「抗体断片」は、インタクトな抗体の一部、好ましくは抗体の抗原結合領域または可変領域を含むものを含む。抗体断片の例としてFab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、及びFv断片；ダイアボディ；直鎖抗体；一本鎖抗体分子；マキシボディ；ミニボディ；ならびに抗体断片から形成された多重特異性抗体が挙げられる。

【0049】

「単離された」抗体とは、その抗体の本来の環境である成分から同定され及び分離され及び/または回収されたものである。その抗体の本来の環境の混入成分とは、抗体の診断使用または治療使用に干渉すると思われる物質であり、そのような物質として、酵素及びホルモンおよび他のタンパク質性または非タンパク質性溶質を挙げることができる。いくつかの実施形態において、抗体は、（1）ローリー法で測定した場合に純度95重量%超、最も好ましくは99重量%超まで、（2）スピニングカップ配列決定装置を用いて、N末端または内部アミノ酸配列の少なくとも15アミノ酸残基を得るのに十分な程度まで、あるいは（3）還元または非還元条件下、クーマシーブルー、または好ましくは銀染色を用いるSDS-PAGEにより均一性となるまで、精製することができる。単離された抗体には、組換え細胞内に*in situ*で存在する抗体が含まれる。なぜなら、その抗体の本来の環境に存在する成分のうち少なくとも1種は存在しないだろうからである。しかしながら、通常は、単離された抗体は、少なくとも1回の精製工程により調製されるだろう。

20

【0050】

注目している抗原と「結合する」抗体とは、抗原を発現する細胞を標的とする上でその抗体が役に立つように、その抗原と、十分な親和性で結合することができるものである。

30

【0051】

「天然配列」ポリペプチドとは、自然物に由来するポリペプチドと同一のアミノ酸配列を有するものである。そのような天然配列ポリペプチドは、自然物から単離することも可能であるし、組換えまたは合成手段により生成することも可能である。すなわち、天然配列ポリペプチドは、自然に生じるヒトポリペプチド、マウスポリペプチド、または任意の他の哺乳類種のポリペプチドのアミノ酸配列を有することができる。

【0052】

「アミノ酸」または「残基」という用語は、本明細書中使用される場合、20種の自然に生じるアミノ酸のいずれか1種、自然に生じるアミノ酸のいずれか1種のD型のもの、非天然のアミノ酸、ならびにそれらの誘導體、類似体、及び模倣物が挙げられる。自然に生じるアミノ酸をはじめとしてどのようなアミノ酸も、市販品として購入する、または当該分野で既知の方法により合成することができる。非天然のアミノ酸の例として、シトルリン（「Cit」）、ノルロイシン（「Nle」）、ノルバリン（「Nva」）、 $\gamma$ -アラニン、L-またはD-ナフトアラニン、オルニチン（「Om」）、ホモアルギニン（homoArg）、及びM. Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis," 1st and 2nd revised ed., Springer-Verlag, New York, N.Y., 1984 and 1993、及びStewart and Young, "Solid Phase Pe

40

50

ptide Synthesis, " 2nd ed., Pierce Chemical Co., Rockford, Ill., 1984に記載のものなどペプチド分野で周知のものが挙げられ、これらの文献は本明細書中参照として援用される。一般アミノ酸は、それらの正式名称、標準一文字記法、または標準三文字記法により示すことができ、例えば、: A、Ala、アラニン; C、Cys、システイン; D、Asp、アスパラギン酸; E、Glu、グルタミン酸; F、Phe、フェニルアラニン; G、Gly、グリシン; H、His、ヒスチジン; I、Ile、イソロイシン; K、Lys、リシン; L、Leu、ロイシン; M、Met、メチオニン; N、Asn、アスパラギン; P、Pro、プロリン; Q、Gln、グルタミン; R、Arg、アルギニン; S、Ser、セリン; T、Thr、トレオニン; V、Val、バリン; W、Trp、トリプトファン; X、Hyp、ヒドロキシプロリン; Y、Tyr、チロシンである。本明細書中の組成物のあらゆるアミノ酸は、自然に生じるもの、合成によるもの、及びその誘導体または模倣物が可能である。アミノ酸残基が1つまたは複数のキラル中心を有する場合、D、L、メソ、トレオもしくはエリトロ(当てはまる場合)ラセミ体、またはそれらの混合物のいずれであっても、本発明の範囲内に含まれる。「細胞内で開裂した」及び「細胞内開裂」という用語は、細胞の内側で、本発明の組成物に起こるプロセスまたは反応を示す。1つの実施形態において、細胞の内側で、ペイロード(P)とリンカー(L)を連結するジャンクションペプチド結合(JPB)が切断されて、ペイロード(P)が標的指向部分(T)から遊離する。本明細書中記載されるとおり、1つの実施形態において、遊離ペイロード(P)は、式(IV)及び式(V)及び式(XIX)から選択される構造を有する化合物であってもよい。当該分野で既知の他のリンカーも本発明で使用することができる。リンカーは、例えば、酵素開裂または化学開裂が可能であってもいいし、開裂可能でなくてもよい。1つの実施形態において、ペイロードは、(T)及び/または(L)の分解またはタンパク質分解を通じて遊離することができる。

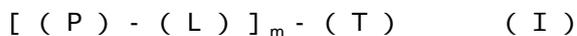
10

20

## 【0053】

「細胞外で開裂した」及び「細胞外開裂」という用語は、細胞の外側で、本発明の組成物に起こるプロセスまたは反応を示す。1つの実施形態において、細胞の外側で、ペイロード(P)とリンカー(L)を連結するジャンクションペプチド結合(JPB)が切断されて、ペイロード(P)が標的指向部分(T)から遊離する。本明細書中開示されるとおり、1つの実施形態において、遊離ペイロード(P)は、式(IV)、(V)、及び(XIX)から選択される構造を有する化合物である。したがって、1つの実施形態において、本発明は、以下の構造を有する組成物を提供し:

30



式中、(P)はペイロード化合物であり、(L)は存在しないかまたはリンカーであり、(T)は標的指向部分であり、かつmは1~10の整数である。特定の実施形態において、mは1である。

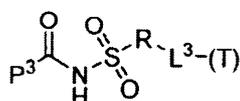
## 【0054】

1つの実施形態において、(P)は、以下の構造に示すとおり(L)を通じて(T)と連結しており:

## 【0055】

## 【化9】

40



(XXI)

## 【0056】

50

式中：

Rは、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、随意に置換されるヘテロアリール、 $-COR^{27}-$ 、 $-CSR^{27}-$ 、 $-OR^{27}-$ 、及び $-NHR^{27}-$ からなる群より選択され、群中、各 $R^{27}$ は、独立して、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールであり；

$P^3$ は、(P)または(P)の一部であり；

$L^3$ は、(L)または(L)の一部であり；かつ

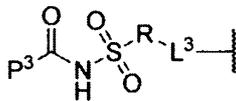
(T)は、標的指向部分である。

【0057】

1つの実施形態において、(P)-(L)は、以下の構造(II)を有し：

【0058】

【化10】



(II),

【0059】

式中：

Rは、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、随意に置換されるヘテロアリール、 $-COR^{27}-$ 、 $-CSR^{27}-$ 、 $-OR^{27}-$ 、及び $-NHR^{27}-$ からなる群より選択され、群中、各 $R^{27}$ は、独立して、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールであるか、またはRは存在せず、

(P)は、 $P^3$ であり、かつ開裂後は $P^3$ と結合したN-アシルスルホンアミド-Rの任意の部分であり；かつ

(L)は、 $L^3$ であり、かつ開裂後は $L^3$ と結合したN-アシルスルホンアミド-Rの任意の部分である。

【0060】

好適な実施形態において、Rは、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールからなる群より選択されるか、またはRは存在しない。

【0061】

いくつかの実施形態において、Rは存在し、かつ(L)は存在し、かつ(L)と(P)はペプチド結合により連結している。

【0062】

いくつかの実施形態において、(L)及び $L^3$ は存在せず、かつ(P)は(T)と結合しており、かつ式(XXXI)の構造を有する：

【0063】

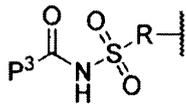
10

20

30

40

## 【化 1 1】



(XXXI)

## 【0064】

10

多様な化合物が、本発明において（P）として利用できる。特に注目されるものとして、抗生物質、診断薬（例えば検出可能な標識）、抗炎症剤、抗ウイルス剤、細胞毒性剤、及び抗癌剤が挙げられる。

## 【0065】

同じく提供されるのは、酵素開裂が可能であり、かつ酵素開裂に際して標的指向部分（T）からペイロード化合物（P）を放出することができる、式（I）の化合物である。いくつかの実施形態において、ペイロード化合物は、生物活性化合物である。いくつかの実施形態において、ペイロード化合物は、細胞毒性または細胞分裂阻害薬である。

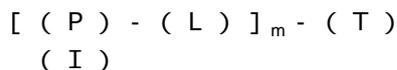
## 【0066】

本明細書中開示されるとおり、N - アシルスルホンアミド含有開裂可能結合体は、N - アシルスルホンアミド部分が化学基（R）と共有結合で連結しているように合成することができ、（R）は、酵素による開裂が可能なペプチド結合（ジャンクションペプチド結合（JPB））の酵素開裂を促進するアミノ酸配列の一部を形成するアミノ酸のカルボニル基でもって、JPBを形成する窒素原子と共有結合している。N - アシルスルホンアミドと類似した部分、例えばN - アシルスルファミドも用いることができる。

20

## 【0067】

1つの実施形態において、本発明は、式Iの化合物を提供し：

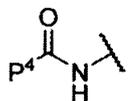


式中、（P）は、以下の構造（XXX）を有する生物活性化合物である：

30

## 【0068】

## 【化 1 2】

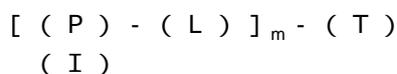


(XXX)

40

## 【0069】

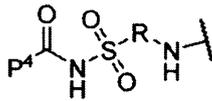
1つの実施形態において、本発明は、式Iの化合物を提供し：



式中、（P）は生物活性化合物であり、（L）はリンカーであり、（T）は標的指向部分であり、かつmは1～10の整数であり、式中、（P）は以下の構造XXを有し：

## 【0070】

【化 1 3】



(XX)

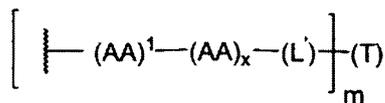
【 0 0 7 1】

10

かつ、式中、(L) - (T) は以下の構造 (III) を有し：

【 0 0 7 2】

【化 1 4】



(III)

20

【 0 0 7 3】

式中、 $P^4$ は、ペイロード化合物(P)の残部であり、かつ式(II)のRと結合した-NH-基は、式(III)の $(AA)^1$ と、本明細書中ジャンクションペプチド結合(JPB)と称するペプチド結合を形成し、JPBは酵素開裂が可能であり、式中、Rは、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、随意に置換されるヘテロアリール、 $-COR^{27}$ -、 $-CSR^{27}$ -、 $-OR^{27}$ -、及び $-NHR^{27}$ -からなる群より選択され、群中、各 $R^{27}$ は、独立して、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールであり、式中、各AAは、独立して、アミノ酸であり、式中、xは0~25の整数であり、式中、(L')はリンカー(L)の残部(もしあれば)であり、式中、(T)は標的指向部分であり、かつ式中、 $(AA)^1$  -  $(AA)_x$ は一緒になって、JPBの酵素開裂を促進することができるアミノ酸配列を構成する。

30

【 0 0 7 4】

特定の実施形態において、mは1である。

【 0 0 7 5】

いくつかの実施形態において、Rは、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールからなる群より選択される。

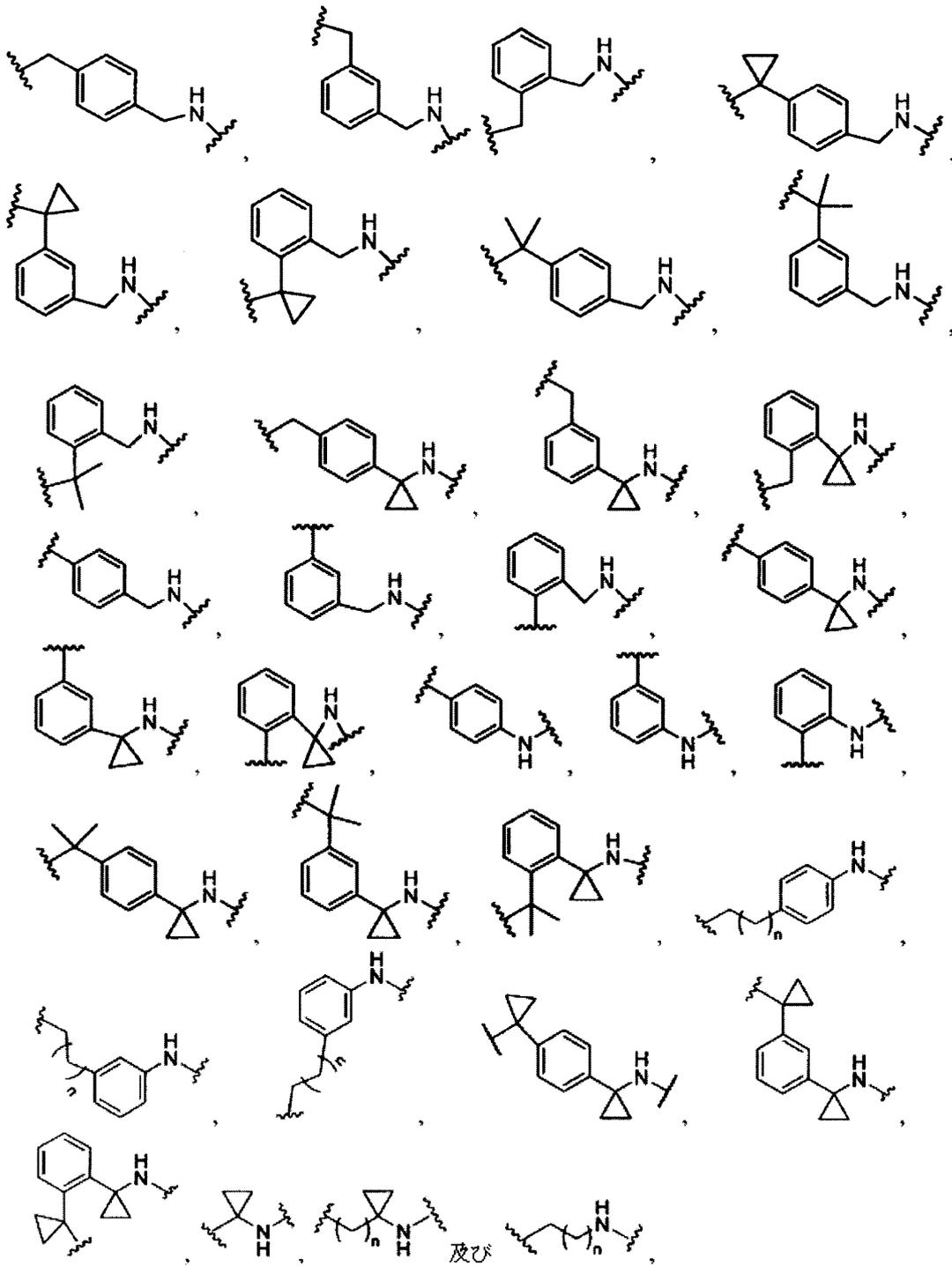
40

【 0 0 7 6】

1つの実施形態において、式XXの-R-NH-は、以下から選択され：

【 0 0 7 7】

【化15】



10

20

30

40

【0078】

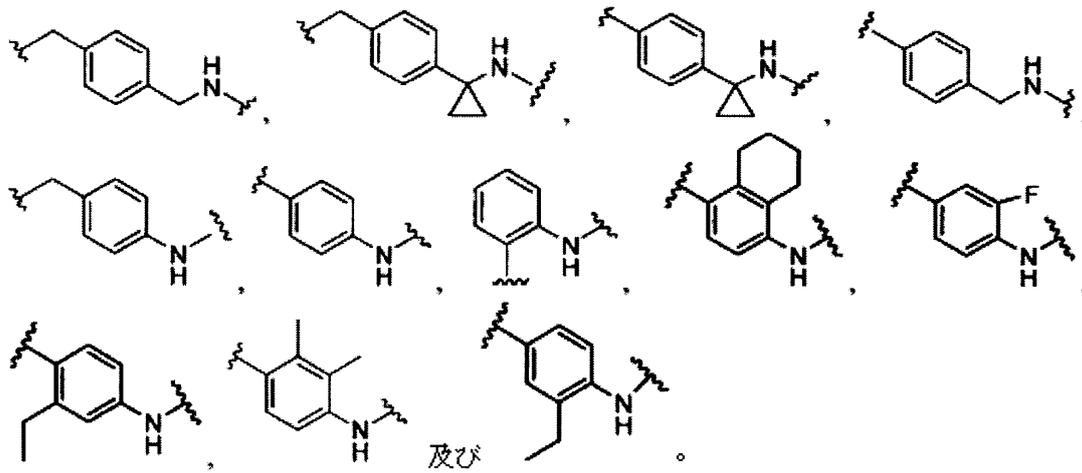
式中、各nは、独立して、0～10の整数である。

【0079】

好適な実施形態において、式XXの - R - NH - は、以下から選択される：

【0080】

【化16】



10

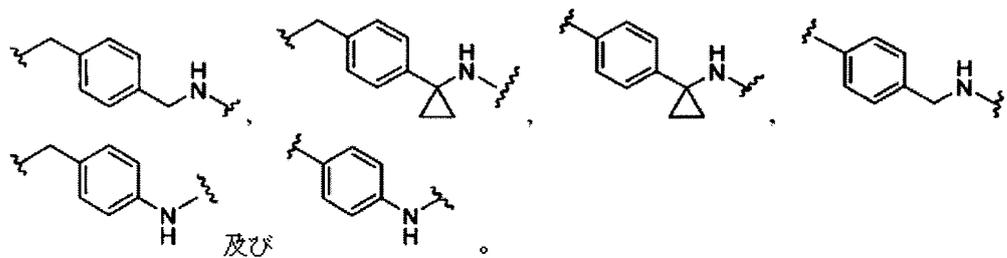
【0081】

好適な実施形態において、式XXの - R - NH - は、以下から選択される：

20

【0082】

【化17】



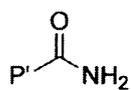
30

【0083】

1つの実施形態において、開裂は、式(IV)の化合物をもたらす：

【0084】

【化18】



(IV)

40

【0085】

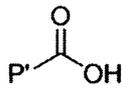
式中、P' は、式XXの P<sup>4</sup> に相当する。

【0086】

1つの実施形態において、開裂は、式(XIX)の化合物をもたらす：

【0087】

【化19】



(XIX)

【0088】

10

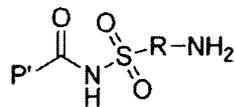
式中、P' は、式XXのP<sup>4</sup>に相当する。

【0089】

1つの実施形態において、JPBの開裂は、式(V)の化合物をもたらす：

【0090】

【化20】



(V)

20

【0091】

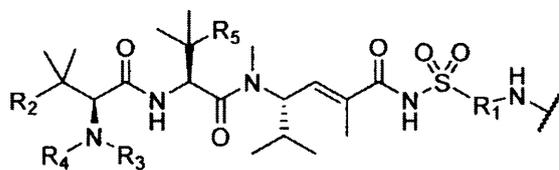
式中、P' は、式XXのP<sup>4</sup>に相当する。

【0092】

発明の1つの実施形態において、Pは以下の構造(VI)：

【0093】

【化21】



(VI)

30

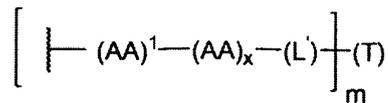
【0094】

40

またはその立体異性体、プロドラッグもしくは薬学上許容される塩を有し、かつ(L) - (T) は、以下の構造(III)を有し：

【0095】

【化 2 2】



(III)

【 0 0 9 6 】

10

式中：

mは、1～10の整数であり；

R<sub>1</sub>は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル及び随意に置換されるヘテロアリール、-COR<sub>24</sub>-、-CSR<sub>24</sub>-、-OR<sub>24</sub>-、及び-NHR<sub>24</sub>-からなる群より選択され、群中、各R<sub>24</sub>は、独立して、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールであり；

R<sub>2</sub>は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールからなる群より選択され；

20

R<sub>3</sub>は、H及びC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選択され；R<sub>4</sub>は、H及びC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選択され；かつR<sub>5</sub>は、C<sub>1-6</sub>アルキル及び-SHからなる群より選択され、かつ

式中、式(VI)のR<sub>1</sub>と結合した-NH-基は、式(III)の(AA)<sup>1</sup>とジャンクションペプチド結合(JPB)を形成し、JPBは酵素開裂が可能であり、式中、各AAは、独立して、アミノ酸であり、式中、xは、0～25の整数であり、式中、(L')はリンカー(L)の残部(もしあれば)であり、式中、(T)は標的指向部分であり、かつ式中、(AA)<sup>1</sup>-(AA)<sub>x</sub>は一緒になって、(JPB)の酵素開裂を促進することができるアミノ酸配列を構成する。

30

【 0 0 9 7 】

好適な実施形態において、R<sub>3</sub>はHである。

【 0 0 9 8 】

好適な実施形態において、R<sub>4</sub>はメチルである。

【 0 0 9 9 】

好適な実施形態において、mは1である。

【 0 1 0 0 】

1つの実施形態において、R<sub>1</sub>は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールからなる群より選択される。

40

【 0 1 0 1 】

さらなる実施形態において、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールのそれぞれは、独立して、=O、=S、-OH、-OR<sub>28</sub>、-O<sub>2</sub>CR<sub>28</sub>、-SH、-SR<sub>28</sub>、-SOCR<sub>28</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-NHR<sub>28</sub>、-N(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOR<sub>28</sub>、-NR<sub>28</sub>COR<sub>28</sub>、-I、-Br、-Cl、-F、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>、-CHO、-COR<sub>28</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHR<sub>28</sub>、-CON(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>、-COSH、-COSR<sub>28</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SO<sub>3</sub>

50

H、 $-SOR_{28}$ 、または $-SO_2R_{28}$ で随意に置換され、群中、各 $R_{28}$ は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-SH$ で随意に置換されるアルキルである。

## 【0102】

別のさらなる実施形態において、随意に置換されるアリール及び随意に置換されるヘテロアリのそれぞれは、独立して、随意に置換されるフェニル、随意に置換されるナフチル、随意に置換されるアントラシル、随意に置換されるフェナントリル、随意に置換されるフリル、随意に置換されるピロリル、随意に置換されるチオフェニル、随意に置換されるベンゾフリル、随意に置換されるベンゾチオフェニル、随意に置換されるキノリニル、随意に置換されるイソキノリニル、随意に置換されるイミダゾリル、随意に置換されるチアゾリル、随意に置換されるオキサゾリル、及び随意に置換されるピリジニルからなる群より選択される。

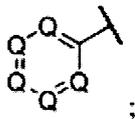
10

## 【0103】

別のさらなる実施形態において、 $R_2$ は、以下の構造(A)、(B)、(C)、(D)のうち1つから選択され：

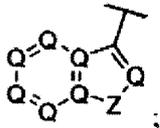
## 【0104】

## 【化23】

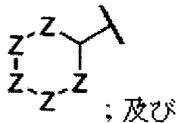


(A)

20

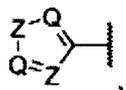


(B)



(C)

30



(D)

40

## 【0105】

式中：

各Qは、独立して、 $CR_{29}$ またはNから選択され；

各Zは、独立して、 $C(R_{29})_2$ 、 $NR_{29}$ 、S、またはOから選択され；

各 $R_{29}$ は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-R_{28}$ 、 $-OR_{28}$ 、 $-O_2CR_{28}$ 、 $-SH$ 、 $-SR_{28}$ 、 $-SOCR_{28}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR_{28}$ 、 $-N(R_{28})_2$ 、 $-NHCOR_{28}$ 、 $-NR_{28}COR_{28}$ 、 $-R_{28}NH_2$ 、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R_{28}$ 、 $-CHO$ 、 $-COR_{28}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR_{28}$ 、 $-CON(R_{28})_2$ 、 $-COSH$ 、 $-COSR_{28}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR_{28}$ 、または $-SO_2R_{28}$ からなる群より選択され、群中、各 $R_{28}$ は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-SH$ で随意

50

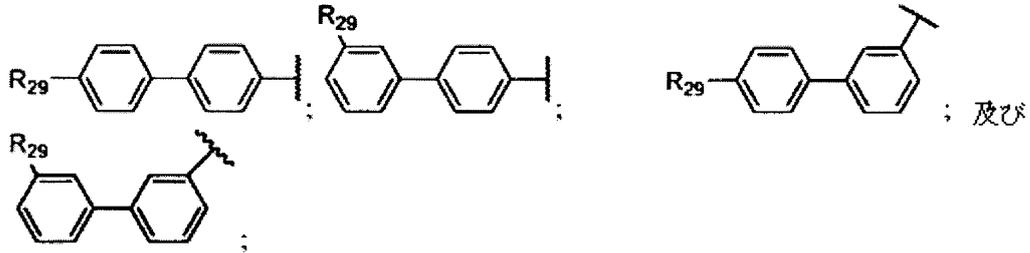
に置換されるアルキルである。

【0106】

別のさらなる実施形態において、 $R_2$ は、以下からなる群より選択され：

【0107】

【化24】



10

【0108】

式中、各 $R_{29}$ は、独立して、 $H$ 、 $-OH$ 、 $-R_{28}$ 、 $-OR_{28}$ 、 $-O_2CR_{28}$ 、 $-SH$ 、 $-SR_{28}$ 、 $-SOCR_{28}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR_{28}$ 、 $-N(R_{28})_2$ 、 $-NHCO R_{28}$ 、 $-NR_{28}COR_{28}$ 、 $-R_{28}NH_2$ 、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R_{28}$ 、 $-CHO$ 、 $-COR_{28}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR_{28}$ 、 $-CON(R_{28})_2$ 、 $-COSH$ 、 $-COSR_{28}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR_{28}$ 、または $-SO_2R_{28}$ からなる群より選択され、群中、各 $R_{28}$ は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-SH$ で随意に置換されるアルキルである。

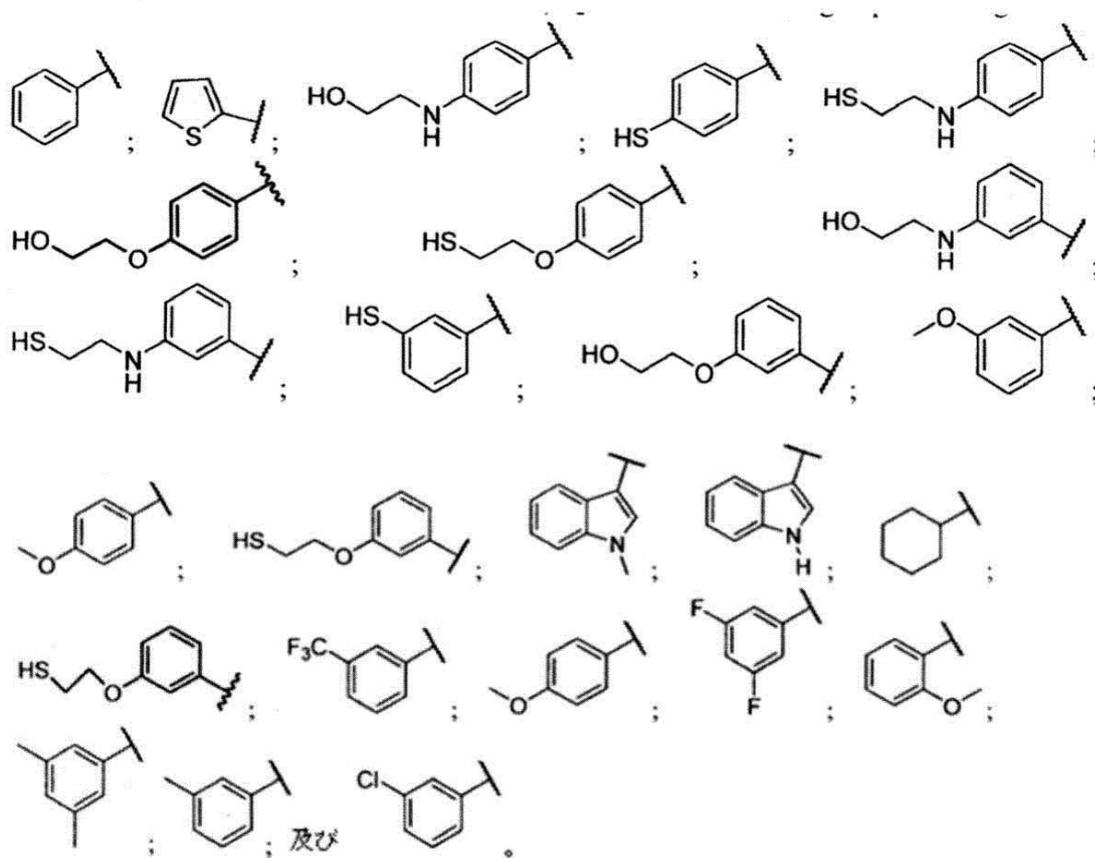
20

【0109】

別のさらなる実施形態において、 $R_2$ は、以下からなる群より選択される：

【0110】

## 【化25】



10

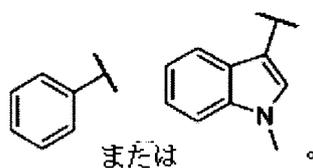
20

## 【0111】

別のさらなる実施形態において、 $R_2$ は、以下のとおりである：

## 【0112】

## 【化26】



## 【0113】

別のさらなる実施形態において、 $R_3$ 、 $R_4$ 、及び $R_5$ は、それぞれ、メチルである。

## 【0114】

別のさらなる実施形態において、 $R_3$ はHであり、 $R_4$ はメチルであり、かつ $R_5$ はメチルである。

## 【0115】

当然のことながら、上記に記載されるとおりの構造(VI)の化合物の実施形態のどれでも、及び本明細書に記載されるとおりの構造(VI)の化合物の $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_{28}$ 、または $R_{29}$ 基について本明細書に記載される特定の置換基どれでも、独立して、他の実施形態及び/または構造(VI)の化合物の置換基と組み合わせて、上記に具体的に開示されていない本開示の実施形態を形成することができる。また、置換基の列挙が、特定の実施形態及び/または請求項における特定の $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_{28}$ 、または $R_{29}$ のどれかについて列挙されるものである事象において、当然のことながら、

30

40

50

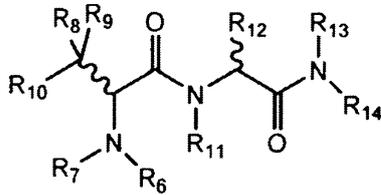
各個別の置換基を、特定の実施形態及び/または請求項から削除でき、かつ残りの置換基の列挙は、本開示の範囲内にあるものと見なされる。

【0116】

本発明の1つの実施形態において、Pは、以下の構造(XIV)：

【0117】

【化27】



(XIV)

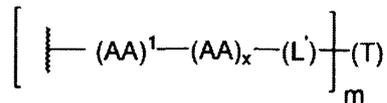
10

【0118】

またはその立体異性体、プロドラッグ、もしくは薬学上許容される塩を有し、かつ(L<sup>a</sup>)-(T)は、以下の構造(III)を有し：

【0119】

【化28】



(III)

20

【0120】

式中：

R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、独立して、以下からなる群より選択され：H、及び直鎖、分岐鎖、もしくは非芳香族環状骨格を有する飽和もしくは不飽和の部分、この骨格は、1~10個の炭素原子を有し、この炭素原子は以下で随意に置換され：-OH、-I、-Br、-Cl、-F、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-CHO、-COSH、または-NO<sub>2</sub>；または、R<sub>7</sub>及びR<sub>10</sub>は、縮合して環を形成し；

R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>は、独立して、以下からなる群より選択され：H、R'、ArR'-、または、R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>は一緒になって環を形成し；

R<sub>10</sub>は、以下からなる群より選択され：H、R'、ArR'-、及びAr；または、R<sub>10</sub>及びR<sub>7</sub>は、縮合して環を形成し；

R<sub>11</sub>は、以下からなる群より選択され：H、R'、及びArR'-；

R<sub>12</sub>及びR<sub>13</sub>は、独立して、以下からなる群より選択され：H、R'、及びArR'-；

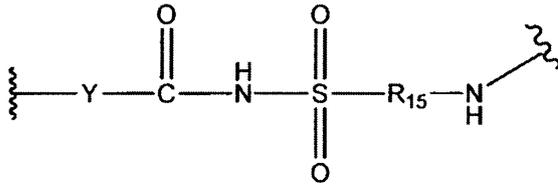
R<sub>14</sub>は、以下：

【0121】

30

40

## 【化29】



## 【0122】

10

であり；かつ

$R_{15}$ は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル及び随意に置換されるヘテロアリール、 $-COR_{24}$ 、 $-CSR_{24}$ 、 $-OR_{24}$ 、及び $-NHR_{24}$ からなる群より選択され、群中、各 $R_{24}$ は、独立して、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールであり；

式中、 $R'$ は、直鎖、分岐鎖、もしくは非芳香族環状骨格を有する飽和もしくは不飽和の部分と定義され、この骨格は、1～10個の炭素原子、0～4個の窒素原子、0～4個の酸素原子、及び0～4個の硫黄原子を有し、この炭素原子は、以下で随意に置換され：  
 $=O$ 、 $=S$ 、 $OH$ 、 $-OR_{16}$ 、 $-O_2CR_{16}$ 、 $-SH$ 、 $-SR_{16}$ 、 $-SOCR_{16}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_{16}$ 、 $-N(R_{16})_2$ 、 $-NHCOR_{16}$ 、 $-NR_{16}COR_{16}$ 、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R_{16}$ 、 $-CHO$ 、 $-COR_{16}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR_{16}$ 、 $-CON(R_{16})_2$ 、 $-COSH$ 、 $-COSR_{16}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR_{16}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、群中、 $R_{16}$ は、直鎖、分岐鎖、もしくは環状の、炭素原子1～10個を有する飽和もしくは不飽和アルキル基であり；

20

$R_8$ と $R_9$ が一緒になることで形成される環は、 $R'$ の定義内において、3員～7員の非芳香族環状骨格であり、

$Y$ は、以下からなる群より選択される部分と定義され：直鎖の、飽和もしくは不飽和の、炭素原子1～6個を有するアルキル基、このアルキル基は、 $R'$ 、 $ArR'$ 、または $X$ で随意に置換され；かつ、

30

$X$ は、以下からなる群より選択される部分と定義され： $-OH$ 、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-O_2CR'$ 、 $-SH$ 、 $-SR'$ 、 $-SOCR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')$ 、 $-NHCOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CHO$ 、 $-COR'$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR'$ 、 $-CON(R')$ 、 $-COSH$ 、 $-COSR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR'$ 、及び $-SO_2R'$ ；かつ

式中、式(XIV)の $R_{15}$ と結合した $-NH-$ 基は、式(III)の $(AA)^1$ とジャンクションペプチド結合(JPB)を形成し、JPBは酵素開裂が可能であり、式中、各 $AA$ は、独立してアミノ酸であり、式中、 $x$ は、0～25の整数であり、式中、 $(L')$ は、リンカー(L)の残部(もしあれば)であり、式中、 $(T)$ は、標的指向部分であり、かつ式中、 $(AA)^1-(AA)_x$ は一緒になって、(JPB)の酵素開裂を促進することができるアミノ酸配列を構成する。

40

## 【0123】

1つの実施形態において、 $Ar$ は、以下からなる群より選択される芳香環である：フェニル、ナフチル、アントラシル、ピロリル。

## 【0124】

さらなる実施形態において、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換される

50

ヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールのそれぞれは、独立して、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-OH$ 、 $-OR_{28}$ 、 $-O_2CR_{28}$ 、 $-SH$ 、 $-SR_{28}$ 、 $-SO_2CR_{28}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR_{28}$ 、 $-N(R_{28})_2$ 、 $-NHCOR_{28}$ 、 $-NR_{28}COR_{28}$ 、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R_{28}$ 、 $-CHO$ 、 $-COR_{28}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR_{28}$ 、 $-CON(R_{28})_2$ 、 $-COSH$ 、 $-COSR_{28}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR_{28}$ 、または $-SO_2R_{28}$ で随意に置換され、各 $R_{28}$ は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-SH$ で随意に置換されるアルキルである。

## 【0125】

別のさらなる実施形態において、随意に置換されるアリール及び随意に置換されるヘテロアリールのそれぞれは、独立して、随意に置換されるフェニル、随意に置換されるナフチル、随意に置換されるアントラシル、随意に置換されるフェナントリル、随意に置換されるフリル、随意に置換されるピロリル、随意に置換されるチオフェニル、随意に置換されるベンゾフリル、随意に置換されるベンゾチオフェニル、随意に置換されるキノリニル、随意に置換されるイソキノリニル、随意に置換されるイミダゾリル、随意に置換されるチアゾリル、随意に置換されるオキサゾリル、及び随意に置換されるピリジニルからなる群より選択される。

10

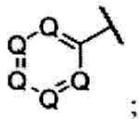
## 【0126】

別のさらなる実施形態において、 $R_{10}$ は、以下の構造(A)、(B)、(C)、(D)のうち1つから選択され：

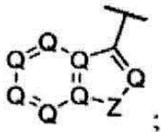
## 【0127】

20

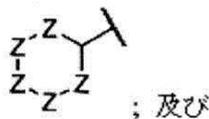
## 【化30】



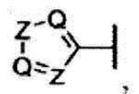
(A)



(B)



(C)



(D)

30

40

## 【0128】

式中：

各 $Q$ は、独立して、 $CR_{29}$ または $N$ から選択され；

各 $Z$ は、独立して、 $C(R_{29})_2$ 、 $NR_{29}$ 、 $S$ 、または $O$ から選択され；

各 $R_{29}$ は、独立して、 $H$ 、 $-OH$ 、 $-R_{28}$ 、 $-OR_{28}$ 、 $-O_2CR_{28}$ 、 $-SH$ 、 $-SR_2$

50

8、 $-SO_2CR_{28}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR_{28}$ 、 $-N(R_{28})_2$ 、 $-NHCO_2R_{28}$ 、 $-NR_{28}CO_2R_{28}$ 、 $-R_{28}NH_2$ 、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R_{28}$ 、 $-CHO$ 、 $-COR_{28}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR_{28}$ 、 $-CON(R_{28})_2$ 、 $-COSH$ 、 $-COSR_{28}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR_{28}$ 、または $-SO_2R_{28}$ からなる群より選択され、群中、各 $R_{28}$ は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-SH$ で随意に置換されるアルキルである。

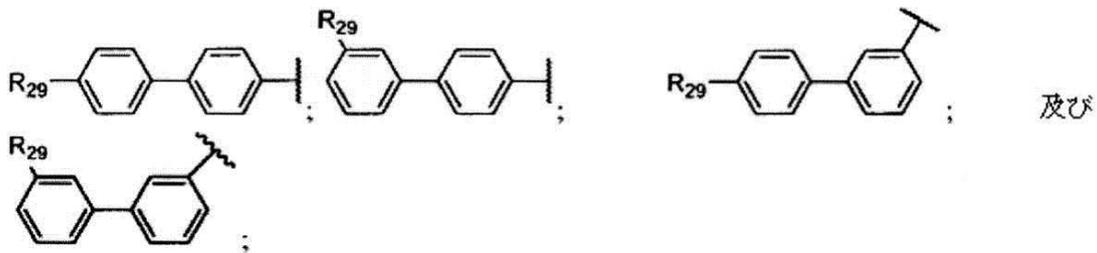
【0129】

別のさらなる実施形態において、 $R_{10}$ は、以下からなる群より選択され：

【0130】

【化31】

10



20

【0131】

式中、各 $R_{29}$ は、独立して、 $H$ 、 $-OH$ 、 $-R_{28}$ 、 $-OR_{28}$ 、 $-O_2CR_{28}$ 、 $-SH$ 、 $-SR_{28}$ 、 $-SO_2CR_{28}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR_{28}$ 、 $-N(R_{28})_2$ 、 $-NHCO_2R_{28}$ 、 $-NR_{28}CO_2R_{28}$ 、 $-R_{28}NH_2$ 、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R_{28}$ 、 $-CHO$ 、 $-COR_{28}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR_{28}$ 、 $-CON(R_{28})_2$ 、 $-COSH$ 、 $-COSR_{28}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR_{28}$ 、または $-SO_2R_{28}$ からなる群より選択され、群中、各 $R_{28}$ は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-SH$ で随意に置換されるアルキルである。

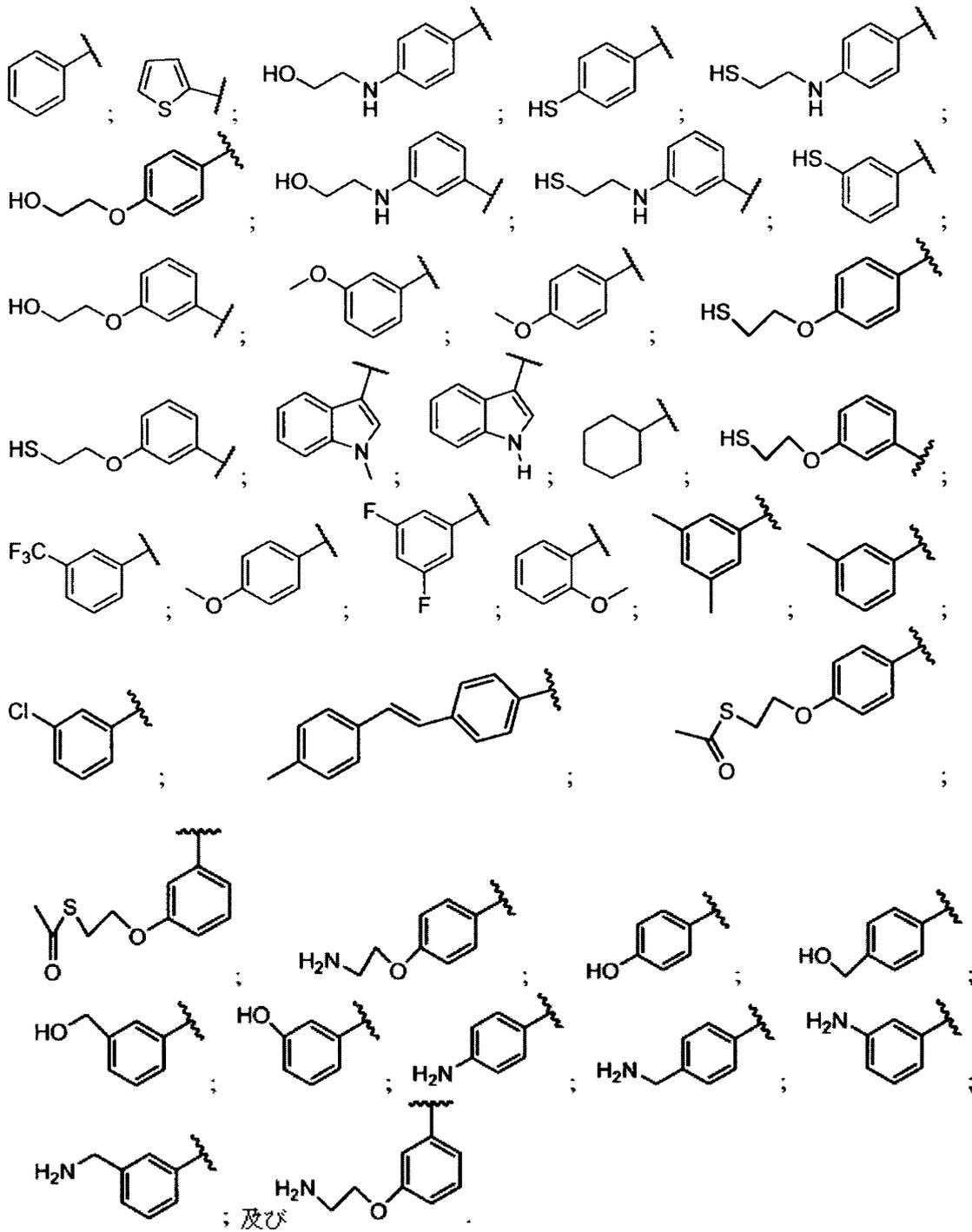
【0132】

別のさらなる実施形態において、 $R_{10}$ は、以下からなる群より選択される：

【0133】

30

【化32】



10

20

30

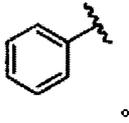
40

【0134】

別のさらなる実施形態において、R<sub>10</sub>は、以下のとおりである：

【0135】

【化 3 3】



【0 1 3 6】

別のさらなる実施形態において、 $R_6$ 及び $R_7$ は、それぞれ、メチルである。

【0 1 3 7】

別のさらなる実施形態において、 $R_6$ はHであり、かつ $R_7$ はメチルである。

【0 1 3 8】

1つの実施形態において、 $R_{12}$ は分岐鎖C4アルキルである。

【0 1 3 9】

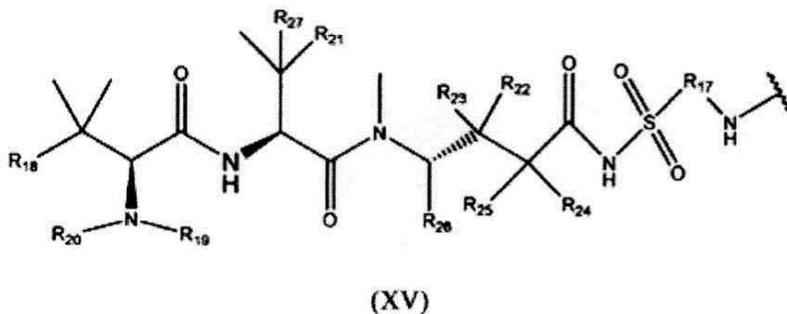
当然のことながら、上記に記載されるとおりの構造(XIV)の化合物の実施形態のどれでも、及び上記に記載されるとおりの構造(XIV)の化合物の $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{28}$ 、または $R_{29}$ 基について本明細書に記載される特定の置換基どれでも、独立して、他の実施形態及び/または構造(XIV)の化合物の置換基と組み合わせて、上記に具体的に開示されていない本開示の実施形態を形成することができる。また、置換基の列挙が、特定の実施形態及び/または請求項における特定の $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{28}$ 、または $R_{29}$ のどれかについて列挙されるものである事象において、当然のことながら、各個別の置換基を、特定の実施形態及び/または請求項から削除でき、かつ残りの置換基の列挙は、本開示の範囲内にあるものと見なされる。

【0 1 4 0】

本発明の1つの実施形態において、Pは、以下の構造(XV)：

【0 1 4 1】

【化 3 4】



【0 1 4 2】

またはその立体異性体、プロドラッグ、もしくは薬学上許容される塩を有し；かつ(L) - (T)は、以下の構造(III)を有し：

【0 1 4 3】

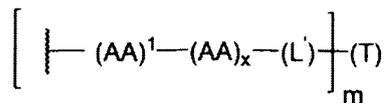
10

20

30

40

## 【化 3 5】



(III)

## 【 0 1 4 4 】

10

式中：

R<sub>17</sub>は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル及び随意に置換されるヘテロアリール、-COR<sub>24</sub>-、-CSR<sub>24</sub>-、-OR<sub>24</sub>-、及び-NHR<sub>24</sub>-からなる群より選択され、群中、各R<sub>24</sub>は、独立して、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールであり；

R<sub>18</sub>は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールからなる群より選択され；

20

R<sub>19</sub>は、H及びC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選択され；

R<sub>20</sub>は、H及びC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選択され；かつ

R<sub>21</sub>及びR<sub>27</sub>は、独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、及び-SHからなる群より選択されるが、ただし、R<sub>21</sub>及びR<sub>27</sub>が両方ともHであることは不可能であり；

R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>24</sub>、及びR<sub>25</sub>は、独立して、H及びC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選択され、R<sub>22</sub>及びR<sub>23</sub>の少なくとも一方はHであり；またはR<sub>23</sub>及びR<sub>24</sub>は、二重結合を形成し、R<sub>22</sub>はHであり、かつR<sub>25</sub>はHまたはC<sub>1-6</sub>アルキルであり；かつ

R<sub>26</sub>は、H及びC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選択され；かつ

式中、式(XV)のR<sub>17</sub>と結合した-NH-基は、式(III)の(AA)<sup>1</sup>とジャンクションペプチド結合(JPB)を形成し、JPBは酵素開裂が可能であり、式中、各AAは、独立して、アミノ酸であり、式中、xは、0~25の整数であり、式中、(L')はリンカー(L)の残部(もしあれば)であり、式中、(T)は標的指向部分であり、かつ式中、(AA)<sup>1</sup>-(AA)<sub>x</sub>は一緒になって、(JPB)の酵素開裂を促進することができるアミノ酸配列を構成する。

30

## 【 0 1 4 5 】

さらなる実施形態において、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールのそれぞれは、独立して、=O、=S、-OH、-OR<sub>28</sub>、-O<sub>2</sub>CR<sub>28</sub>、-SH、-SR<sub>28</sub>、-SOCR<sub>28</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-NHR<sub>28</sub>、-N(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOR<sub>28</sub>、-NR<sub>28</sub>COR<sub>28</sub>、-I、-Br、-Cl、-F、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>、-CHO、-COR<sub>28</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHR<sub>28</sub>、-CON(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>、-COSH、-COSR<sub>28</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SO<sub>3</sub>H、-SOR<sub>28</sub>、または-SO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>で随意に置換され、各R<sub>28</sub>は、独立して、ハロゲン、-OH、または-SHで随意に置換されるアルキルである。

40

## 【 0 1 4 6 】

別のさらなる実施形態において、随意に置換されるアリール及び随意に置換されるヘテロアリールのそれぞれは、独立して、随意に置換されるフェニル、随意に置換されるナフチル、随意に置換されるアントラシル、随意に置換されるフェナントリル、随意に置換されるフリル、随意に置換されるピロリル、随意に置換されるチオフェニル、随意に置換さ

50

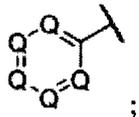
れるベンゾフリル、随意に置換されるベンゾチオフェニル、随意に置換されるキノリニル、随意に置換されるイソキノリニル、随意に置換されるイミダゾリル、随意に置換されるチアゾリル、随意に置換されるオキサゾリル、及び随意に置換されるピリジニルからなる群より選択される。

【0147】

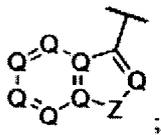
別のさらなる実施形態において、 $R_{18}$ は、以下の構造(A)、(B)、(C)、(D)のうち1つから選択され：

【0148】

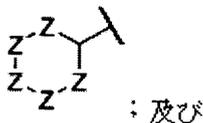
【化36】



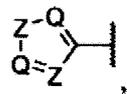
(A)



(B)



(C)



【0149】

式中：

各Qは、独立して、 $CR_{29}$ またはNであり；

各Zは、独立して、 $C(R_{29})_2$ 、 $NR_{29}$ 、S、またはOであり；

各 $R_{29}$ は、独立して、H、-OH、 $-R_{28}$ 、 $-OR_{28}$ 、 $-O_2CR_{28}$ 、-SH、 $-SR_{28}$ 、 $-SO_2CR_{28}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR_{28}$ 、 $-N(R_{28})_2$ 、 $-NHCOR_{28}$ 、 $-NR_{28}COR_{28}$ 、 $-R_{28}NH_2$ 、-I、-Br、-Cl、-F、-CN、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R_{28}$ 、-CHO、 $-COR_{28}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR_{28}$ 、 $-CON(R_{28})_2$ 、 $-COSH$ 、 $-COSR_{28}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR_{28}$ 、または $-SO_2R_{28}$ からなる群より選択され、群中、各 $R_{28}$ は、独立して、ハロゲン、-OH、または-SHで随意に置換されるアルキルである。

【0150】

別のさらなる実施形態において、 $R_{18}$ は、以下からなる群より選択され：

【0151】

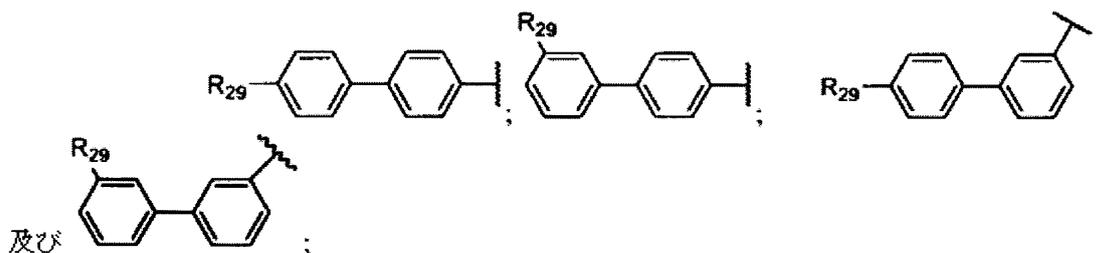
10

20

30

40

【化 3 7】



10

【0152】

式中、各  $R_{29}$  は、独立して、 $H$ 、 $-OH$ 、 $-R_{28}$ 、 $-OR_{28}$ 、 $-O_2CR_{28}$ 、 $-SH$ 、 $-SR_{28}$ 、 $-SOCR_{28}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR_{28}$ 、 $-N(R_{28})_2$ 、 $-NHCOR_2$ 、 $-NR_{28}COR_{28}$ 、 $-R_{28}NH_2$ 、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R_{28}$ 、 $-CHO$ 、 $-COR_{28}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR_{28}$ 、 $-CON(R_{28})_2$ 、 $-COSH$ 、 $-COSR_{28}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR_{28}$ 、または  $-SO_2R_{28}$  からなる群より選択され、群中、各  $R_{28}$  は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、または  $-SH$  で随意に置換されるアルキルである。

【0153】

20

別のさらなる実施形態において、 $R_{18}$  は、以下からなる群より選択される：

【0154】



別のさらなる実施形態において、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、及び $R_{27}$ は、それぞれ、メチルである。

【0158】

別のさらなる実施形態において、 $R_{19}$ はHであり、 $R_{20}$ はメチルであり、 $R_{21}$ はメチルであり、かつ $R_{27}$ はメチルである。

【0159】

当然のことながら、上記に記載されるとおりの構造(XV)の化合物の実施形態のどれでも、及び上記に記載されるとおりの構造(XV)の化合物の $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{28}$ 、または $R_{29}$ 基について本明細書中記載される特定の置換基のどれでも、独立して、他の実施形態及び/または構造(XV)の化合物の置換基と組み合わせて、上記に具体的に開示されていない本開示の実施形態を形成することができる。また、置換基の列挙が、特定の実施形態及び/または請求項における特定の $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{28}$ 、または $R_{29}$ のどれかについて列挙されるものである事象において、当然のことながら、各個別の置換基を、特定の実施形態及び/または請求項から削除でき、かつ残りの置換基の列挙は、本開示の範囲内にあるものと見なされる。

10

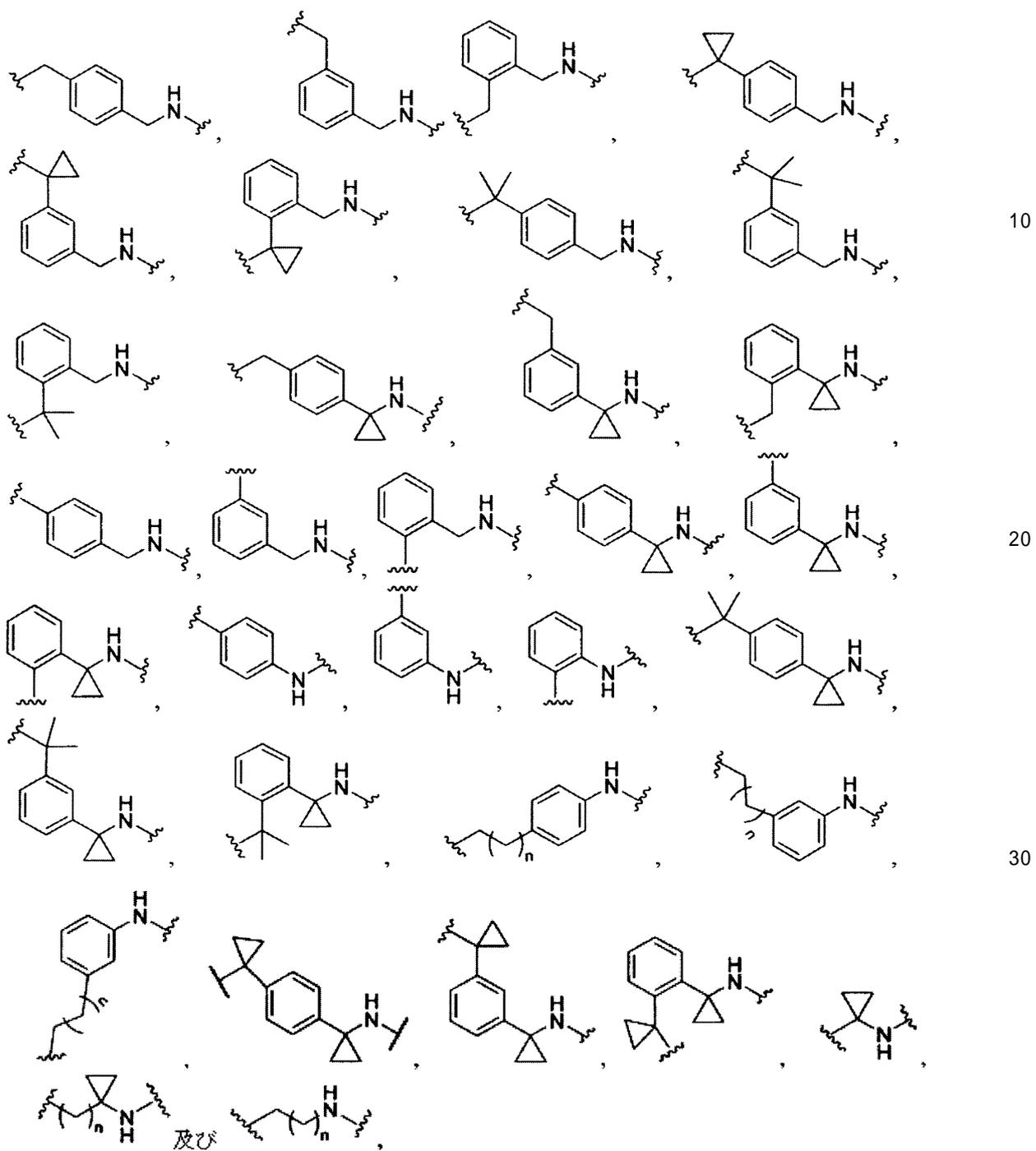
【0160】

1つの実施形態において、構造(VI)の $-R_1-NH-$ 、構造(XIV)の $-R_{15}-NH-$ 、または構造(XV)の $-R_{17}-NH-$ は、以下から選択され：

【0161】

20

## 【化40】



## 【0162】

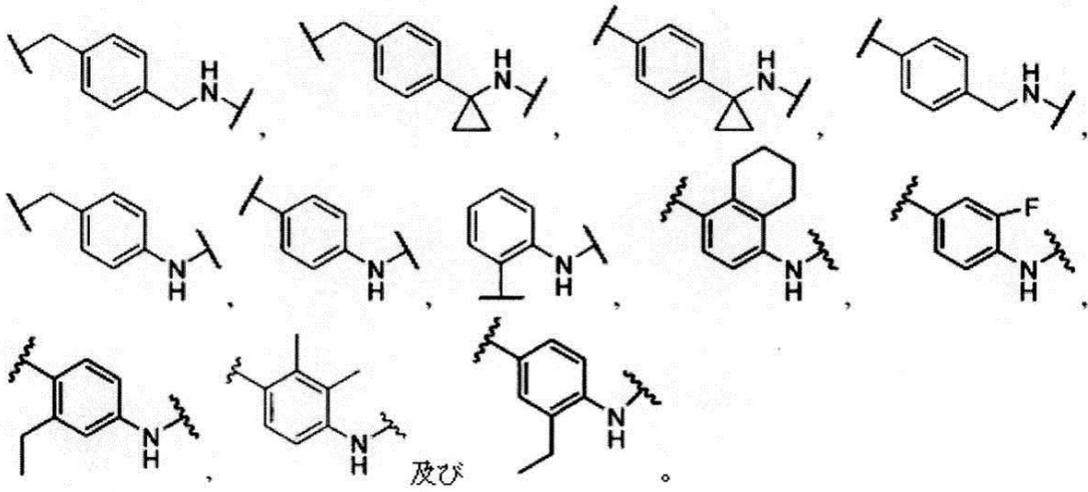
式中、各 $n$ は、独立して、0～10の整数である。

## 【0163】

好適な実施形態において、構造(VI)の $-R_1-NH-$ 、構造(XIV)の $-R_{15}-NH-$ 、または構造(XV)の $-R_{17}-NH-$ は、以下から選択される：

## 【0164】

【化41】



10

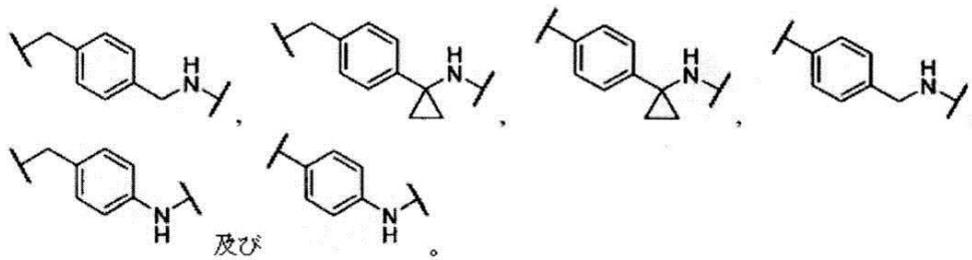
【0165】

好適な実施形態において、構造(VI)の - R<sub>1</sub> - NH -、構造(XIV)の - R<sub>15</sub> - NH -、または構造(XV)の - R<sub>17</sub> - NH - は、以下から選択される：

20

【0166】

【化42】



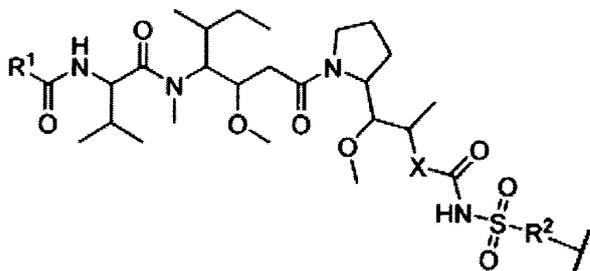
30

【0167】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、以下の式(XI)：

【0168】

【化43】



XI

40

50

## 【0169】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

$R^1$ は、以下から選択され：アミノ -  $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ - アリール、アミノ -  $C_3 - C_7$ シクロアルキル、アミノ - ヘテロシクリル、及びヘテロシクリル、これらはそれぞれ、アリール、アリール -  $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、カルボキシル、カルボキサミド、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル -  $C_1 - C_6$ アルキル、グアニジノ、ハロ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル -  $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシル、及びチオから選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換され；または

$R^1$ は、 $R^a R^b N C H (R^c)$  - であり；

$R^a$ は、以下から選択され：H及び $C_1 - C_6$ アルキル；

$R^b$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり；かつ

$R^c$ は、 $R^d - C H (C H_3)_2$  - であり；かつ

$R^d$ は、以下から選択され：H、アリール、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、及びヘテロアリール、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換され： $C_1 - C_4$ アシルチオ、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ アルキルオキシ、アミノ、アミノ -  $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ -  $C_1 - C_4$ アルキル、及びチオ、群中、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、及び $C_1 - C_4$ アルキルオキシは、 $C_1 - C_4$ アルキルアリール、ヒドロキシル、及びチオから選択される1つの置換基でさらに随意に置換され；または

$R^b$ 及び $R^c$ は、それらがそれぞれ結合した原子と一緒にあって、ヘテロシクリルジイルを形成し；

$R^2$ は、以下から選択され： $C_2 - C_6$ アルキル、アリール、アリール -  $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル -  $C_1 - C_6$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール -  $C_1 - C_6$ アルキル、及びヘテロシクリル、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換され： $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、アミノ、アミノ -  $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ - アリール、アミノ -  $C_3 - C_7$ シクロアルキル、アリール、カルボキサミド、カルボキシル、シアノ、 $C_1 - C_6$ ハロアシル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、及びチオ -  $C_1 - C_6$ アルキル；かつ

Xは $-C(O)NHCH(CH_2R^3)$  - であるか、またはXは存在せず；かつ

$R^3$ は、以下から選択され：アリール、ヘテロアリール、及び $C_3 - C_7$ シクロアルキル、これらはそれぞれ、アミノ及びヒドロキシルから選択される1つの置換基で随意に置換される。

## 【0170】

同じく提供されるのは、(P)が、式XI、XI a、XI b、XI c、XI d、XI e、XI f、XI g、XI h、XI i、XI j、もしくはXI kの化合物、またはその薬学上許容される塩である、実施形態である。(P)は、(L)が存在する場合には(L)と、(L)が存在しない場合には(T)と共有結合している。

## 【0171】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式XI aの化合物：

## 【0172】

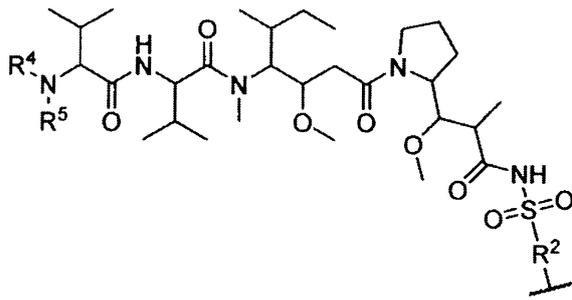
10

20

30

40

【化44】



XIa

10

【0173】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

R<sup>2</sup>は、以下から選択され：C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、及びヘテロシクリル、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換され：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アミノ-アリール、アミノ-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリール、カルボキサミド、カルボキシル、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、及びチオ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル；かつ

20

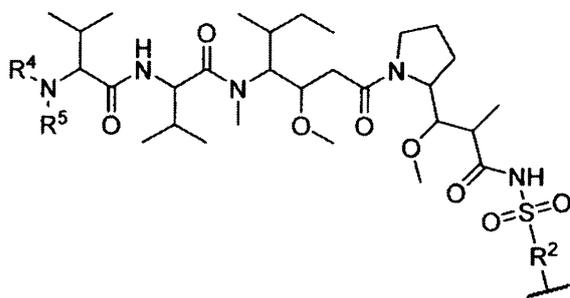
R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、以下から選択される：H及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル。

【0174】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式XIaの化合物：

【0175】

【化45】



XIa

30

40

【0176】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

R<sup>2</sup>は、以下から選択され：4-アミノベンジル、4-(アミノメチル)ベンジル、4-(アミノメチル)フェニル、4-アミノフェニル、ベンジル、3-メルカプトプロピル、2-メルカプトエチル、4-(メルカプトメチル)フェニル、p-トルイル、2,4,6-トリメチルフェニル、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、2,4,6-トリイソプロピルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-クロロフェニル、3-シアノフェニル、2-ニトロフェニル、4-メトキシ-2-ニトロフェニル、4-アミノカルボ

50

ニル - 2 - ニトロフェニル、4 - メトキシフェニル、フェニル、2 - フルオロベンジル、  
 ピペリジン - 1 - イル、*o* - トルイル、4 - ブロモフェニル、ナフタレン - 2 - イル、4  
 - メトキシカルボニルフェニル、2 - (トリフルオロメチル) ベンジル、ヘキサン - 2 -  
 イル、2 - メトキシエチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、ピリジン - 3 - イ  
 ルメチル、4 - カルボキシフェニル、3 - アミノフェニル、ピリジン - 3 - イル、チエン  
 - 2 - イル、4 - ヒドロキシフェニル、4 - (1 - アミノシクロプロピル) ベンジル、4  
 - (1 - アミノシクロプロピル) フェニル、2 - メチルベンジル、4 - ニトロベンジル、  
 4 - クロロベンジル、フェネチル、4 - ブロモベンジル、4 - シアノベンジル、3 - ニト  
 ロベンジル、4 - *tert* - ブチルベンジル、2 - ニトロベンジル、4 - ニトロフェネチ  
 ル、2 - クロロ - 3 - メトキシカルボニルフェニル、2 - アミノフェニル、[1, 1' -  
 ビフェニル] - 4 - イル、4' - アミノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル、4 - フ  
 ルオロベンジル、3 - (トリフルオロメチル) ベンジル、3 - (トリフルオロメトキシ)  
 ベンジル、3, 4 - ジクロロベンジル、2 - シアノベンジル、3 - クロロベンジル、4 -  
 アミノ - 2 - エチルフェニル、4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル、4  
 - アミノ - 2, 3 - ジメチルフェニル、4 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフ  
 タレン - 1 - イル、4 - アミノ - 3 - メチルフェニル、4 - アミノ - 3 - フルオロフェニ  
 ル、4 - アミノ - 3 - エチルフェニル、及び 4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメチル) フ  
 エニル；かつ

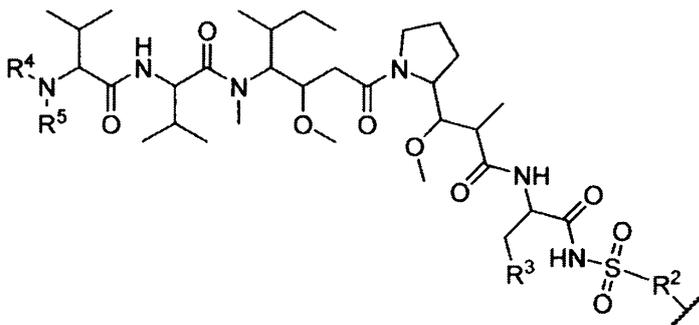
R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、以下から選択される：H及びメチル。

【0177】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式XIbの化合物：

【0178】

【化46】



XIb

【0179】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

R<sup>2</sup>は、以下から選択され：C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキ  
 ル、C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、ヘテロアリ  
 ール、ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、及びヘテロシクリル、これらはそれぞれ、以  
 下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換され：C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>  
 - C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、ア  
 ミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、アミノ - アリール、アミノ - C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリー  
 ル、カルボキサミド、カルボキシル、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアル  
 コキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、及びチオ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル；

R<sup>3</sup>は、以下から選択され：アリール、ヘテロアリール、及びC<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキル  
 、これらはそれぞれ、アミノ及びヒドロキシルから選択される1つの置換基で随意に置換  
 され；かつ

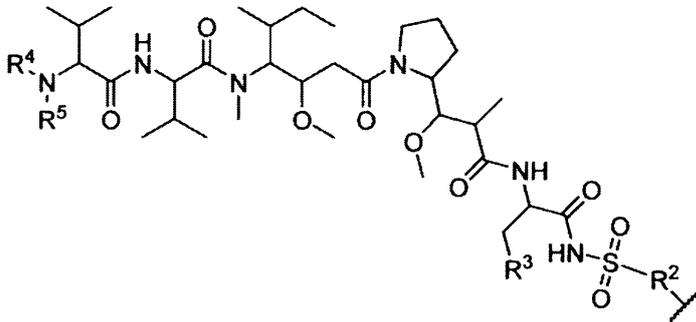
$R^4$ 及び $R^5$ は、それぞれ独立して、以下から選択される：H及び $C_1 - C_6$ アルキル。

【0180】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式XIbの化合物：

【0181】

【化47】



XIb

【0182】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

$R^2$ は、以下から選択され：4 - アミノベンジル、4 - (アミノメチル)ベンジル、4 - (アミノメチル)フェニル、4 - アミノフェニル、ベンジル、3 - メルカプトプロピル、2 - メルカプトエチル、4 - (メルカプトメチル)フェニル、p - トルイル、2, 4, 6 - トリメチルフェニル、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニル、4 - tert - ブチルフェニル、4 - クロロフェニル、3 - シアノフェニル、2 - ニトロフェニル、4 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル、4 - アミノカルボニル - 2 - ニトロフェニル、4 - メトキシフェニル、フェニル、2 - フルオロベンジル、ピペリジン - 1 - イル、o - トルイル、4 - プロモフェニル、ナフタレン - 2 - イル、4 - メトキシカルボニルフェニル、2 - (トリフルオロメチル)ベンジル、ヘキサン - 2 -

イル、2 - メトキシエチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、ピリジン - 3 - イルメチル、4 - カルボキシフェニル、3 - アミノフェニル、ピリジン - 3 - イル、チエン - 2 - イル、4 - ヒドロキシフェニル、4 - (1 - アミノシクロプロピル)ベンジル、4 - (1 - アミノシクロプロピル)フェニル、2 - メチルベンジル、4 - ニトロベンジル、4 - クロロベンジル、フェネチル、4 - プロモベンジル、4 - シアノベンジル、3 - ニトロベンジル、4 - tert - ブチルベンジル、2 - ニトロベンジル、4 - ニトロフェネチル、2 - クロロ - 3 - メトキシカルボニルフェニル、2 - アミノフェニル、[1, 1' -

ピフェニル] - 4 - イル、4' - アミノ - [1, 1' - ピフェニル] - 4 - イル、4 - フルオロベンジル、3 - (トリフルオロメチル)ベンジル、3 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル、3, 4 - ジクロロベンジル、2 - シアノベンジル、3 - クロロベンジル、4 -

アミノ - 2 - エチルフェニル、4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - アミノ - 2, 3 - ジメチルフェニル、4 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル、4 - アミノ - 3 - メチルフェニル、4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル、4 - アミノ - 3 - エチルフェニル、及び4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル；

$R^3$ は、以下から選択され：1H - インドール - 3 - イル、4 - アミノフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル、シクロヘキシル、及びフェニル；かつ

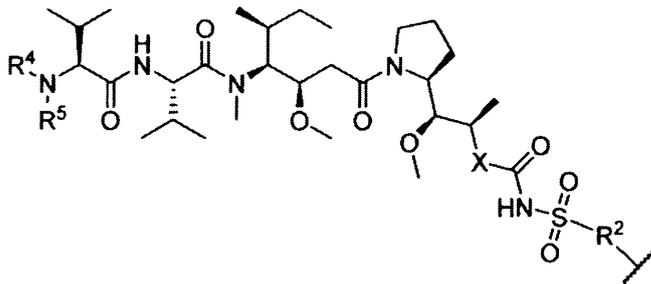
$R^4$ 及び $R^5$ は、それぞれ独立して、以下から選択される：H及びメチル。

【0183】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式XIcの化合物：

【0184】

【化48】



10

XIc

【0185】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

R<sup>2</sup>は、以下から選択され：C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、及びヘテロシクリル、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換され：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アミノ-アリール、アミノ-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリール、カルボキサミド、カルボキシル、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、及びチオ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル；かつ

20

Xは、-C(O)NHCH(CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>)-であるか、またはXは存在せず；かつ

R<sup>3</sup>は、以下から選択され：アリール、ヘテロアリール、及びC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、これらはそれぞれ、アミノ及びヒドロキシルから選択される1つの置換基で随意に置換され；かつ

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、以下から選択される：H及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル。

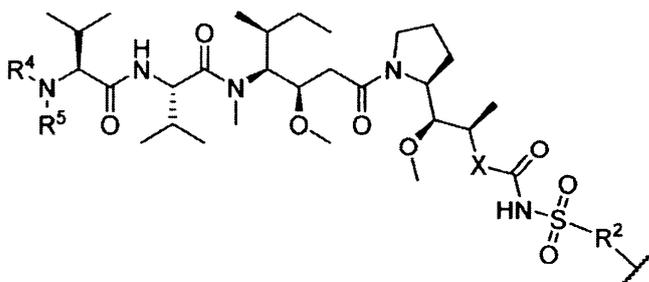
30

【0186】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式XIcの化合物：

【0187】

【化49】



40

XIc

【0188】

またはその薬学上許容される塩であり、

式中：

50

$R^2$ は、以下から選択され：4 - アミノベンジル、4 - (アミノメチル)ベンジル、4 - (アミノメチル)フェニル、4 - アミノフェニル、ベンジル、3 -メルカプトプロピル、2 -メルカプトエチル、4 - (メルカプトメチル)フェニル、p - トルイル、2, 4, 6 - トリメチルフェニル、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニル、4 - tert - ブチルフェニル、4 - クロロフェニル、3 - シアノフェニル、2 - ニトロフェニル、4 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル、4 - アミノカルボニル - 2 - ニトロフェニル、4 - メトキシフェニル、フェニル、2 - フルオロベンジル、ピペリジン - 1 - イル、o - トルイル、4 - プロモフェニル、ナフタレン - 2 - イル、4 - メトキシカルボニルフェニル、2 - (トリフルオロメチル)ベンジル、ヘキサン - 2 - イル、2 - メトキシエチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、ピリジン - 3 - イルメチル、4 - カルボキシフェニル、3 - アミノフェニル、ピリジン - 3 - イル、チエン - 2 - イル、4 - ヒドロキシフェニル、4 - (1 - アミノシクロプロピル)ベンジル、4 - (1 - アミノシクロプロピル)フェニル、2 - メチルベンジル、4 - ニトロベンジル、4 - クロロベンジル、フェネチル、4 - プロモベンジル、4 - シアノベンジル、3 - ニトロベンジル、4 - tert - ブチルベンジル、2 - ニトロベンジル、4 - ニトロフェネチル、2 - クロロ - 3 - メトキシカルボニルフェニル、2 - アミノフェニル、[1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル、4' - アミノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル、4 - フルオロベンジル、3 - (トリフルオロメチル)ベンジル、3 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル、3, 4 - ジクロロベンジル、2 - シアノベンジル、3 - クロロベンジル、4 - アミノ - 2 - エチルフェニル、4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - アミノ - 2, 3 - ジメチルフェニル、4 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル、4 - アミノ - 3 - メチルフェニル、4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル、4 - アミノ - 3 - エチルフェニル、及び4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル；かつ

10

20

Xは、 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ であるか、またはXは存在せず；かつ

$R^3$ は、以下から選択され：1H - インドール - 3 - イル、4 - アミノフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル、シクロヘキシル、及びフェニル；かつ

$R^4$ 及び $R^5$ は、それぞれ独立して、以下から選択される：H及びメチル。

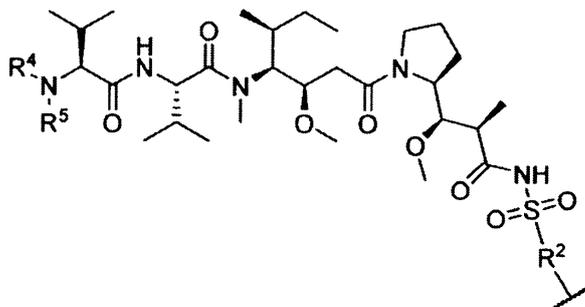
【0189】

30

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式XI dの化合物：

【0190】

【化50】



XI d

40

【0191】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

$R^2$ は、以下から選択され：C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキ

50

ル、 $C_4 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル -  $C_1 - C_6$ アルキル、ヘテロアリー  
ール、ヘテロアリール -  $C_1 - C_6$ アルキル、及びヘテロシクリル、これらはそれぞれ、以  
下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換され： $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1$   
-  $C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、アミノ、ア  
ミノ -  $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ - アリール、アミノ -  $C_3 - C_7$ シクロアルキル、アリー  
ル、カルボキサミド、カルボキシル、シアノ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアル  
コキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、及びチオ -  $C_1 - C_6$ アルキル；かつ

$R^4$ 及び $R^5$ は、それぞれ独立して、以下から選択される： $H$ 及び $C_1 - C_6$ アルキル。

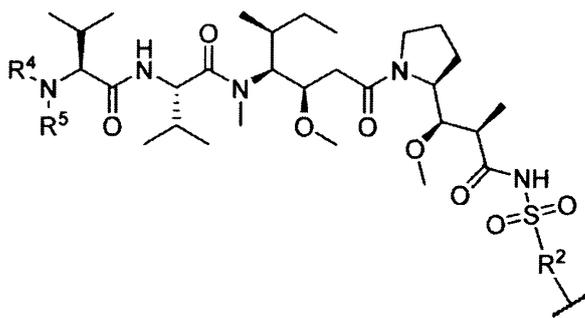
【0192】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式XI dの化合物：

10

【0193】

【化51】



20

XI d

【0194】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

$R^2$ は、以下から選択され：4 - アミノベンジル、4 - (アミノメチル)ベンジル、4  
- (アミノメチル)フェニル、4 - アミノフェニル、ベンジル、3 - メルカプトプロピル  
、2 - メルカプトエチル、4 - (メルカプトメチル)フェニル、p - トルイル、2, 4,  
6 - トリメチルフェニル、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、2, 4, 6 - トリイ  
ソプロピルフェニル、4 - tert - ブチルフェニル、4 - クロロフェニル、3 - シアノ  
フェニル、2 - ニトロフェニル、4 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル、4 - アミノカルボ  
ニル - 2 - ニトロフェニル、4 - メトキシフェニル、フェニル、2 - フルオロベンジル、  
ピペリジン - 1 - イル、o - トルイル、4 - プロモフェニル、ナフタレン - 2 - イル、4  
- メトキシカルボニルフェニル、2 - (トリフルオロメチル)ベンジル、ヘキサン - 2 -  
イル、2 - メトキシエチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、ピリジン - 3 - イ  
ルメチル、4 - カルボキシフェニル、3 - アミノフェニル、ピリジン - 3 - イル、チエン  
- 2 - イル、4 - ヒドロキシフェニル、4 - (1 - アミノシクロプロピル)ベンジル、4  
- (1 - アミノシクロプロピル)フェニル、2 - メチルベンジル、4 - ニトロベンジル、  
4 - クロロベンジル、フェネチル、4 - プロモベンジル、4 - シアノベンジル、3 - ニト  
ロベンジル、4 - tert - ブチルベンジル、2 - ニトロベンジル、4 - ニトロフェネチ  
ル、2 - クロロ - 3 - メトキシカルボニルフェニル、2 - アミノフェニル、[1, 1' -  
ピフェニル] - 4 - イル、4' - アミノ - [1, 1' - ピフェニル] - 4 - イル、4 - フ  
ルオロベンジル、3 - (トリフルオロメチル)ベンジル、3 - (トリフルオロメトキシ)  
ベンジル、3, 4 - ジクロロベンジル、2 - シアノベンジル、3 - クロロベンジル、4 -  
アミノ - 2 - エチルフェニル、4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4  
- アミノ - 2, 3 - ジメチルフェニル、4 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフ  
タレン - 1 - イル、4 - アミノ - 3 - メチルフェニル、4 - アミノ - 3 - フルオロフェニ

30

40

50

ル、4 - アミノ - 3 - エチルフェニル、及び4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル；かつ

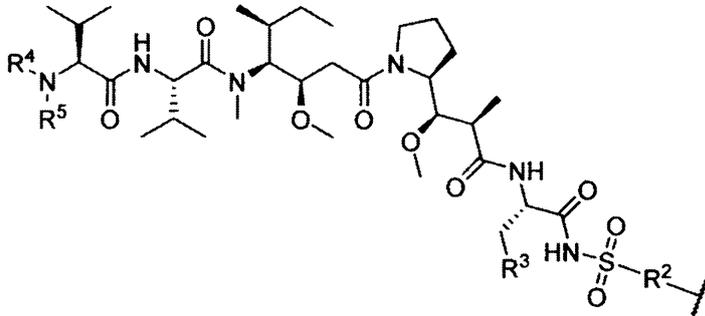
R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、以下から選択される：H及びメチル。

【0195】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式XIeの化合物：

【0196】

【化52】



XIe

【0197】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

R<sup>2</sup>は、以下から選択され：C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、及びヘテロシクリル、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換され：C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、アミノ - アリール、アミノ - C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリール、カルボキサミド、カルボキシル、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、及びチオ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル；かつ

R<sup>3</sup>は、以下から選択され：アリール、ヘテロアリール、及びC<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキル、これらはそれぞれ、アミノ及びヒドロキシルから選択される1つの置換基で随意に置換され；かつ

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、以下から選択される：H及びC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル。

【0198】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式XIeの化合物：

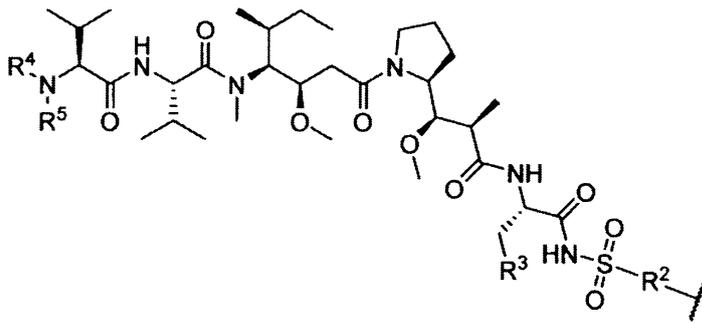
【0199】

10

20

30

【化53】



XIe

10

【0200】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

R<sup>2</sup>は、以下から選択され：4 - アミノベンジル、4 - (アミノメチル)ベンジル、4 - (アミノメチル)フェニル、4 - アミノフェニル、ベンジル、3 - メルカプトプロピル、2 - メルカプトエチル、4 - (メルカプトメチル)フェニル、p - トルイル、2, 4, 6 - トリメチルフェニル、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニル、4 - tert - ブチルフェニル、4 - クロロフェニル、3 - シアノフェニル、2 - ニトロフェニル、4 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル、4 - アミノカルボニル - 2 - ニトロフェニル、4 - メトキシフェニル、フェニル、2 - フルオロベンジル、ピペリジン - 1 - イル、o - トルイル、4 - プロモフェニル、ナフタレン - 2 - イル、4 - メトキシカルボニルフェニル、2 - (トリフルオロメチル)ベンジル、ヘキサン - 2 - イル、2 - メトキシエチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、ピリジン - 3 - イルメチル、4 - カルボキシフェニル、3 - アミノフェニル、ピリジン - 3 - イル、チエン - 2 - イル、4 - ヒドロキシフェニル、4 - (1 - アミノシクロプロピル)ベンジル、4 - (1 - アミノシクロプロピル)フェニル、2 - メチルベンジル、4 - ニトロベンジル、4 - クロロベンジル、フェネチル、4 - プロモベンジル、4 - シアノベンジル、3 - ニトロベンジル、4 - tert - ブチルベンジル、2 - ニトロベンジル、4 - ニトロフェネチル、2 - クロロ - 3 - メトキシカルボニルフェニル、2 - アミノフェニル、[1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル、4' - アミノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル、4 - フルオロベンジル、3 - (トリフルオロメチル)ベンジル、3 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル、3, 4 - ジクロロベンジル、2 - シアノベンジル、3 - クロロベンジル、4 - アミノ - 2 - エチルフェニル、4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - アミノ - 2, 3 - ジメチルフェニル、4 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル、4 - アミノ - 3 - メチルフェニル、4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル、4 - アミノ - 3 - エチルフェニル、及び4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル；かつ

20

30

40

R<sup>3</sup>は、以下から選択され：1H - インドール - 3 - イル、4 - アミノフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル、シクロヘキシル、及びフェニル；かつ

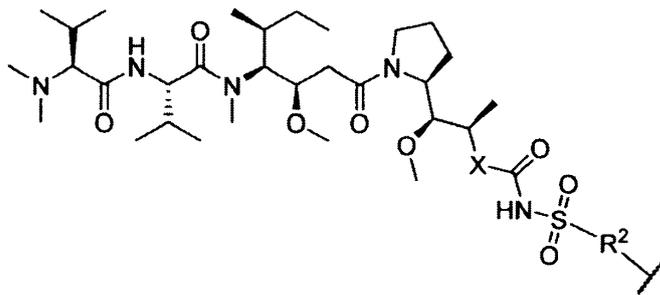
R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、以下から選択される：H及びメチル。

【0201】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式XI fの化合物：

【0202】

【化54】



XI f

10

【0203】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

$R^2$ は、以下から選択され： $C_2 - C_6$ アルキル、アリール、アリール- $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル- $C_1 - C_6$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ アルキル、及びヘテロシクリル、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換され： $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、アミノ、アミノ- $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ-アリール、アミノ- $C_3 - C_7$ シクロアルキル、アリール、カルボキサミド、カルボキシル、シアノ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、及びチオ- $C_1 - C_6$ アルキル；かつ

20

$X$ は、 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ であるか、または $X$ は存在せず；かつ

$R^3$ は、以下から選択され：アリール、ヘテロアリール、及び $C_3 - C_7$ シクロアルキル、これらはそれぞれ、アミノ及びヒドロキシルから選択される1つの置換基で随意に置換される。

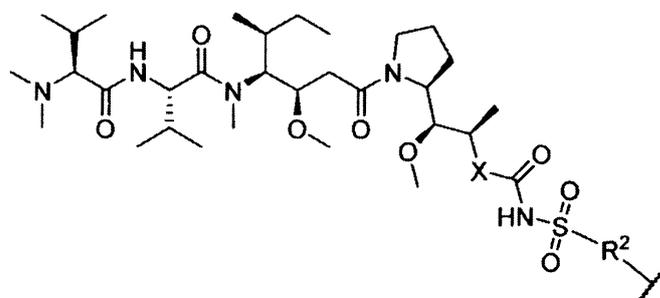
【0204】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式XI fの化合物：

30

【0205】

【化55】



XI f

40

【0206】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

$R^2$ は、以下から選択され：4-アミノベンジル、4-(アミノメチル)ベンジル、4-(アミノメチル)フェニル、4-アミノフェニル；かつ

$X$ は、 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ であるか、または $X$ は存在せず；かつ

50

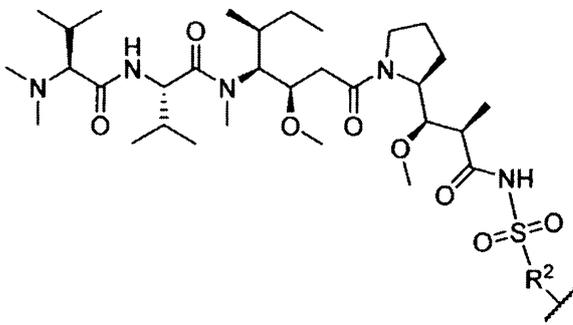
$R^3$ は、以下から選択される：1H-インドール-3-イル、4-アミノフェニル、4-ヒドロキシフェニル、5-ヒドロキシピリジン-2-イル、シクロヘキシル、及びフェニル。

【0207】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式XIgの化合物：

【0208】

【化56】



XIg

10

20

【0209】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

$R^2$ は、以下から選択され： $C_2 - C_6$ アルキル、アリール、アリール- $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル- $C_1 - C_6$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ アルキル、及びヘテロシクリル、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換される： $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、アミノ、アミノ- $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ-アリール、アミノ- $C_3 - C_7$ シクロアルキル、アリール、カルボキサミド、カルボキシル、シアノ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、及びチオ- $C_1 - C_6$ アルキル。

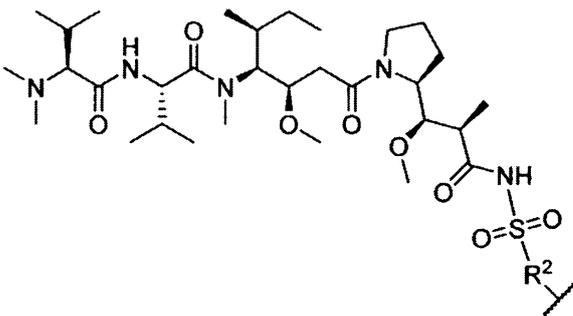
30

【0210】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式XIgの化合物：

【0211】

【化57】



XIg

40

【0212】

50

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

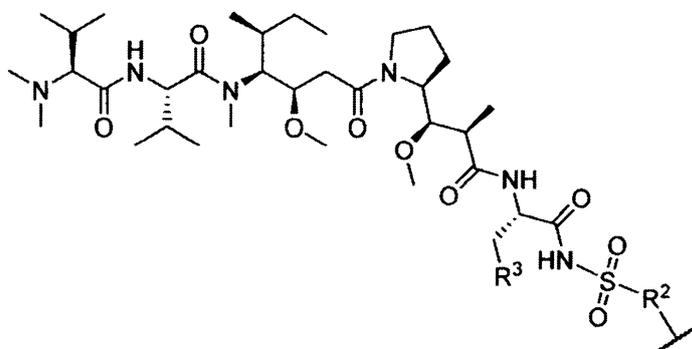
$R^2$ は、以下から選択される：4 - アミノベンジル、4 - (アミノメチル)ベンジル、4 - (アミノメチル)フェニル、4 - アミノフェニル。

【0213】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式XIhの化合物：

【0214】

【化58】



XIh

【0215】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

$R^2$ は、以下から選択され： $C_2 - C_6$ アルキル、アリール、アリール -  $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル -  $C_1 - C_6$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール -  $C_1 - C_6$ アルキル、及びヘテロシクリル、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換され： $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、アミノ、アミノ -  $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ - アリール、アミノ -  $C_3 - C_7$ シクロアルキル、アリール、カルボキサミド、カルボキシル、シアノ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、及びチオ -  $C_1 - C_6$ アルキル；かつ

$R^3$ は、以下から選択され：アリール、ヘテロアリール、及び $C_3 - C_7$ シクロアルキル、これらはそれぞれ、アミノ及びヒドロキシルから選択される1つの置換基で随意に置換される。

【0216】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式XIhの化合物：

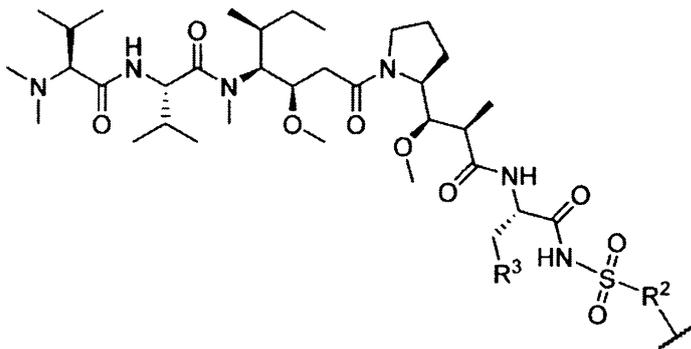
【0217】

10

20

30

【化59】



XIb

10

【0218】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

$R^2$ は、以下から選択され：4 - アミノベンジル、4 - (アミノメチル)ベンジル、4 - (アミノメチル)フェニル、4 - アミノフェニル；かつ

$R^3$ は、以下から選択される：1H - インドール - 3 - イル、4 - アミノフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル、シクロヘキシル、及びフェニル。

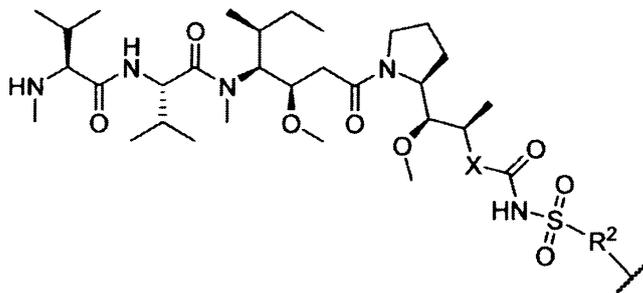
20

【0219】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式XIiの化合物：

【0220】

【化60】



XIi

30

【0221】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

$R^2$ は、以下から選択され： $C_2 - C_6$ アルキル、アリール、アリール -  $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル -  $C_1 - C_6$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール -  $C_1 - C_6$ アルキル、及びヘテロシクリル、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換され： $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、アミノ、アミノ -  $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ - アリール、アミノ -  $C_3 - C_7$ シクロアルキル、アリール、カルボキサミド、カルボキシル、シアノ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、及びチオ -  $C_1 - C_6$ アルキル；

Xは、 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ であるか、またはXは存在せず；かつ

40

50

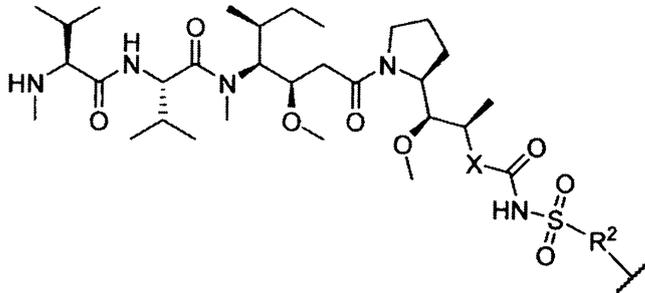
R<sup>3</sup>は、以下から選択され：アリール、ヘテロアリール、及びC<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキル、これらはそれぞれ、アミノ及びヒドロキシルから選択される1つの置換基で随意に置換される。

【0222】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式X I iの化合物：

【0223】

【化61】



Xii

【0224】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

R<sup>2</sup>は、以下から選択され：4 - アミノベンジル、4 - (アミノメチル)ベンジル、4 - (アミノメチル)フェニル、4 - アミノフェニル、ベンジル、3 - メルカプトプロピル、2 - メルカプトエチル、4 - (メルカプトメチル)フェニル、p - トルイル、2, 4, 6 - トリメチルフェニル、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニル、4 - tert - ブチルフェニル、4 - クロロフェニル、3 - シアノフェニル、2 - ニトロフェニル、4 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル、4 - アミノカルボニル - 2 - ニトロフェニル、4 - メトキシフェニル、フェニル、2 - フルオロベンジル、ピペリジン - 1 - イル、o - トルイル、4 - プロモフェニル、ナフタレン - 2 - イル、4 - メトキシカルボニルフェニル、2 - (トリフルオロメチル)ベンジル、ヘキサン - 2 - イル、2 - メトキシエチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、ピリジン - 3 - イルメチル、4 - カルボキシフェニル、3 - アミノフェニル、ピリジン - 3 - イル、チエン - 2 - イル、4 - ヒドロキシフェニル、4 - (1 - アミノシクロプロピル)ベンジル、4 - (1 - アミノシクロプロピル)フェニル、2 - メチルベンジル、4 - ニトロベンジル、4 - クロロベンジル、フェネチル、4 - プロモベンジル、4 - シアノベンジル、3 - ニトロベンジル、4 - tert - ブチルベンジル、2 - ニトロベンジル、4 - ニトロフェネチル、2 - クロロ - 3 - メトキシカルボニルフェニル、2 - アミノフェニル、[1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル、4' - アミノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル、4 - フルオロベンジル、3 - (トリフルオロメチル)ベンジル、3 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル、3, 4 - ジクロロベンジル、2 - シアノベンジル、3 - クロロベンジル、4 - アミノ - 2 - エチルフェニル、4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - アミノ - 2, 3 - ジメチルフェニル、4 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル、4 - アミノ - 3 - メチルフェニル、4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル、4 - アミノ - 3 - エチルフェニル、及び4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル；

Xは、-C(O)NHCH(CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>)-であるか、またはXは存在せず；かつ

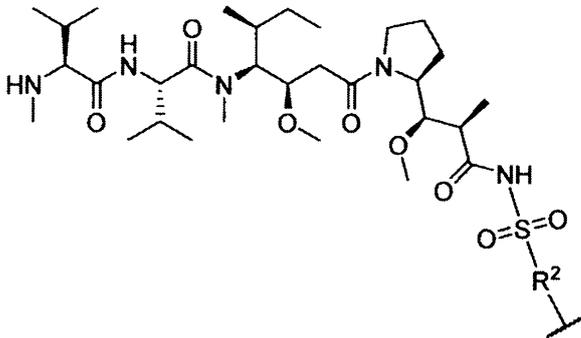
R<sup>3</sup>は、以下から選択される：1H - インドール - 3 - イル、4 - アミノフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル、シクロヘキシル、及びフェニル。

【0225】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式Ijの化合物：

【0226】

【化62】



10

XIj

【0227】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

20

$R^2$ は、以下から選択され： $C_2 - C_6$ アルキル、アリール、アリール- $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル- $C_1 - C_6$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ アルキル、及びヘテロシクリル、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換される： $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、アミノ、アミノ- $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ-アリール、アミノ- $C_3 - C_7$ シクロアルキル、アリール、カルボキサミド、カルボキシル、シアノ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、及びチオ- $C_1 - C_6$ アルキル。

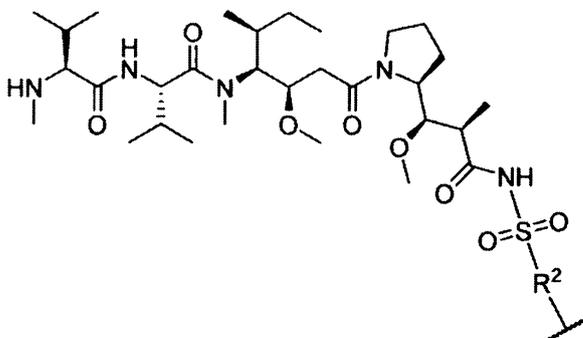
【0228】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式Ijの化合物：

30

【0229】

【化63】



40

XIj

【0230】

またはその薬学上許容される塩であり、式中：

$R^2$ は、以下から選択される： $4 -$ アミノベンジル、 $4 -$ (アミノメチル)ベンジル、 $4 -$ (アミノメチル)フェニル、 $4 -$ アミノフェニル、ベンジル、 $3 -$ メルカプトプロピ

50

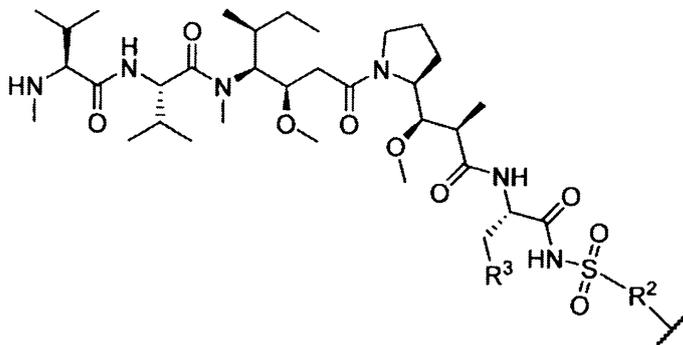
ル、2 -メルカプトエチル、4 - (メルカプトメチル)フェニル、p -トルイル、2 , 4 , 6 -トリメチルフェニル、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、2 , 4 , 6 -トリイソプロピルフェニル、4 - tert -ブチルフェニル、4 -クロロフェニル、3 -シアノフェニル、2 -ニトロフェニル、4 -メトキシ - 2 -ニトロフェニル、4 -アミノカルボニル - 2 -ニトロフェニル、4 -メトキシフェニル、フェニル、2 -フルオロベンジル、ピペリジン - 1 -イル、o -トルイル、4 -プロモフェニル、ナフタレン - 2 -イル、4 -メトキシカルボニルフェニル、2 - (トリフルオロメチル)ベンジル、ヘキサン - 2 -イル、2 -メトキシエチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、ピリジン - 3 -イルメチル、4 -カルボキシフェニル、3 -アミノフェニル、ピリジン - 3 -イル、チエン - 2 -イル、4 -ヒドロキシフェニル、4 - (1 -アミノシクロプロピル)ベンジル、4 - (1 -アミノシクロプロピル)フェニル、2 -メチルベンジル、4 -ニトロベンジル、4 -クロロベンジル、フェネチル、4 -プロモベンジル、4 -シアノベンジル、3 -ニトロベンジル、4 - tert -ブチルベンジル、2 -ニトロベンジル、4 -ニトロフェネチル、2 -クロロ - 3 -メトキシカルボニルフェニル、2 -アミノフェニル、[ 1 , 1 ' -ピフェニル ] - 4 -イル、4 ' -アミノ - [ 1 , 1 ' -ピフェニル ] - 4 -イル、4 -フルオロベンジル、3 - (トリフルオロメチル)ベンジル、3 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル、3 , 4 -ジクロロベンジル、2 -シアノベンジル、3 -クロロベンジル、4 -アミノ - 2 -エチルフェニル、4 -アミノ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 -アミノ - 2 , 3 -ジメチルフェニル、4 -アミノ - 5 , 6 , 7 , 8 -テトラヒドロナフタレン - 1 -イル、4 -アミノ - 3 -メチルフェニル、4 -アミノ - 3 -フルオロフェニル、4 -アミノ - 3 -エチルフェニル、及び4 -アミノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル。

【 0 2 3 1 】

本発明の1つの実施形態において、( P )は、式 X I k の化合物：

【 0 2 3 2 】

【化 6 4 】



XIk

【 0 2 3 3 】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

R<sup>2</sup>は、以下から選択され：C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、及びヘテロシクリル、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換され：C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、アミノ - アリール、アミノ - C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリール、カルボキサミド、カルボキシル、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、及びチオ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル；かつ

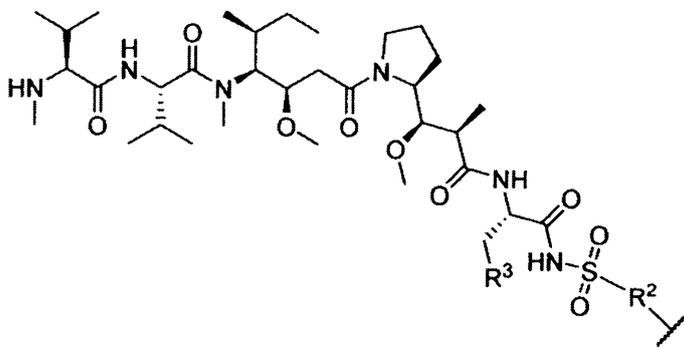
R<sup>3</sup>は、以下から選択され：アリール、ヘテロアリール、及びC<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキル、これらはそれぞれ、アミノ及びヒドロキシルから選択される1つの置換基で随意に置換される。

【0234】

本発明の1つの実施形態において、(P)は、式XI kの化合物：

【0235】

【化65】



XI k

【0236】

及びその薬学上許容される塩であり、式中：

R<sup>2</sup>は、以下から選択され：4 - アミノベンジル、4 - (アミノメチル)ベンジル、4 - (アミノメチル)フェニル、4 - アミノフェニル、ベンジル、3 - メルカプトプロピル、2 - メルカプトエチル、4 - (メルカプトメチル)フェニル、p - トルイル、2, 4, 6 - トリメチルフェニル、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニル、4 - tert - ブチルフェニル、4 - クロロフェニル、3 - シアノフェニル、2 - ニトロフェニル、4 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル、4 - アミノカルボニル - 2 - ニトロフェニル、4 - メトキシフェニル、フェニル、2 - フルオロベンジル、ピペリジン - 1 - イル、o - トルイル、4 - ブロモフェニル、ナフタレン - 2 - イル、4 - メトキシカルボニルフェニル、2 - (トリフルオロメチル)ベンジル、ヘキサン - 2 - イル、2 - メトキシエチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、ピリジン - 3 - イルメチル、4 - カルボキシフェニル、3 - アミノフェニル、ピリジン - 3 - イル、チエン - 2 - イル、4 - ヒドロキシフェニル、4 - (1 - アミノシクロプロピル)ベンジル、4 - (1 - アミノシクロプロピル)フェニル、2 - メチルベンジル、4 - ニトロベンジル、4 - クロロベンジル、フェネチル、4 - ブロモベンジル、4 - シアノベンジル、3 - ニトロベンジル、4 - tert - ブチルベンジル、2 - ニトロベンジル、4 - ニトロフェネチル、2 - クロロ - 3 - メトキシカルボニルフェニル、2 - アミノフェニル、[1, 1' - ピフェニル] - 4 - イル、4' - アミノ - [1, 1' - ピフェニル] - 4 - イル、4 - フルオロベンジル、3 - (トリフルオロメチル)ベンジル、3 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル、3, 4 - ジクロロベンジル、2 - シアノベンジル、3 - クロロベンジル、4 - アミノ - 2 - エチルフェニル、4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - アミノ - 2, 3 - ジメチルフェニル、4 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル、4 - アミノ - 3 - メチルフェニル、4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル、4 - アミノ - 3 - エチルフェニル、及び4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル；かつ

R<sup>3</sup>は、以下から選択される：1H - インドール - 3 - イル、4 - アミノフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル、シクロヘキシル、及びフェニル。

## 【 0 2 3 7 】

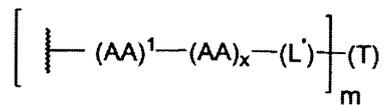
1つの実施形態において、式 X I 及び X I a ~ X I k のいずれにおいても ( - R<sup>2</sup> - ) は、( - R' - NH - ) であり、式中、R' は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、随意に置換されるヘテロアリール、- C O R<sup>27</sup> - 、 - C S R<sup>27</sup> - 、 - O R<sup>27</sup> - 、及び - N H R<sup>27</sup> - からなる群より選択され、群中、各 R<sup>27</sup> は、独立して、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールである。

## 【 0 2 3 8 】

1つの実施形態において、( - R' - NH - ) は、- ( L ) - ( T ) と連結しており：

## 【 0 2 3 9 】

## 【 化 6 6 】



(III)

## 【 0 2 4 0 】

式中、R' と結合した - NH - 基は、式 ( I I I ) の ( A A )<sup>1</sup> と、本明細書中ジャンクションペプチド結合 ( J P B ) と称するペプチド結合を形成する。A A は、独立して、アミノ酸であり、式中、x は、0 ~ 25 の整数であり、式中、( L' ) はリンカー ( L ) の残部であり、式中、( T ) は標的指向部分である。1つの実施形態において、( A A )<sup>1</sup> - ( A A )<sub>x</sub> は一緒になって、J P B の開裂を促進することができるアミノ酸配列を構成する。

## 【 0 2 4 1 】

1つの実施形態において、標的指向部分は、抗体である。したがって、1つの実施形態において、本明細書中記載される化合物、またはその薬学上許容される塩もしくはプロドラッグを含む抗体薬物結合体 ( A D C ) が提供される。

## 【 0 2 4 2 】

1つの実施形態において、本発明は、式 I I の組成物の作成方法を提供する。

## 【 0 2 4 3 】

別の実施形態において、式 I I の組成物またはその薬学上許容される塩と、及び薬学上許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

## 【 0 2 4 4 】

別の実施形態において、治療における式 I I の組成物の使用方法が提供される。詳細には、本開示は、哺乳類における癌の治療方法を提供し、本方法は、癌の治療を必要とする哺乳類に、式 I I の組成物、あるいは式 I I の組成物及び薬学上許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤を含む医薬組成物を、有効量で投与することを含む。

## 【 0 2 4 5 】

別の実施形態において、本開示は、哺乳類における腫瘍増殖の阻害方法を提供し、本方法は、腫瘍増殖の阻害を必要とする哺乳類に、式 I I の組成物、あるいは式 I I の組成物及び薬学上許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤を含む医薬組成物を、有効量で投与することを含む。

## 【 0 2 4 6 】

別の実施形態において、本開示は、式 I I の組成物を用いた、i n v i t r o での癌

10

20

30

40

50

細胞の死滅方法を提供する。別の実施形態において、本開示は、哺乳類における、*in vivo*での癌細胞の死滅方法を提供し、本方法は、癌細胞の死滅を必要とする哺乳類に、式 I I の組成物、あるいは式 I I の組成物及び薬学上許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤を含む医薬組成物を、有効量で投与することを含む。

【0247】

別の実施形態において、本開示は、癌がある哺乳類の生存期間の延長方法を提供し、本方法は、生存期間の延長を必要とする哺乳類に、式 I I の組成物、あるいは式 I I の組成物及び薬学上許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤を含む医薬組成物を、有効量で投与することを含む。

【0248】

別の実施形態において、本開示は、哺乳類で癌を治療するための医薬の製造における、式 I I の組成物またはその薬学上許容される塩の使用を提供する。

【0249】

別の実施形態において、本開示は、哺乳類で腫瘍増殖を阻害するための医薬の製造における、式 I I の組成物の使用を提供する。

【0250】

別の実施形態において、本開示は、癌がある哺乳類の生存率を高めるための医薬の製造における、式 I I の組成物の使用を提供する。

【0251】

別の実施形態において、本開示は、治療としてヒトまたは動物の身体を処置する方法で使用するための、式 I I の組成物、あるいは式 I I の組成物を含む医薬組成物を提供する。

【0252】

別の実施形態において、本開示は、哺乳類で癌を処置するのに使用するための、式 I I の組成物、あるいは式 I I の組成物を含む医薬組成物を提供する。

【0253】

別の実施形態において、本開示は、哺乳類で腫瘍増殖を阻害するのに使用するための、式 I I の組成物、あるいは式 I I の組成物を含む医薬組成物を提供する。

【0254】

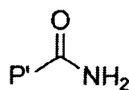
別の実施形態において、本開示は、癌がある哺乳類の生存率を高めるのに使用するための、式 I I の組成物、あるいは式 I I の組成物を含む医薬組成物を提供する。

【0255】

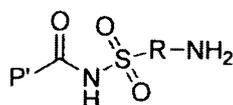
1つの実施形態において、JPBの開裂は、式 (IV) の化合物または式 (V) の化合物をもたらす：

【0256】

【化67】



(IV)



(V)

【0257】

10

20

30

40

50

式中、P' は、式 ( I I ) の P' に相当する。

【 0 2 5 8 】

「アミノ」は、 $-NH_2$ 置換基を示す。

【 0 2 5 9 】

「シアノ」は、 $-CN$ 置換基を示す。

【 0 2 6 0 】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 置換基を示す。

【 0 2 6 1 】

「イミノ」は、 $=NH$ 置換基を示す。

【 0 2 6 2 】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ 置換基を示す。

【 0 2 6 3 】

「オキシ」は、 $=O$ 置換基を示す。

【 0 2 6 4 】

「チオール」は、 $-SH$ 置換基を示す。

【 0 2 6 5 】

「チオキシ」は、 $=S$ 置換基を示す。

【 0 2 6 6 】

「アルキル」は、炭素原子及び水素原子のみからなる直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖置換基を示し、アルキルは、飽和または不飽和であって（すなわち、1つまたは複数の二重結合及び/または三重結合を含み）、1～25個の炭素原子（ $C_1 - C_{25}$ アルキル）、好ましくは1～8個の炭素原子（ $C_1 - C_8$ アルキル）、または1～6個の炭素原子（ $C_1 - C_6$ アルキル）を有し、単結合によって分子の残部と結合するものであり、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、1-メチルエチル（イソ-プロピル）、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、1,1-ジメチルエチル（*t*-ブチル）、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、エテニル、1-プロペン-1-イル、1-ブテン-1-イル、1-ペンテン-1-イル、ペンタン-1,4-ジエニル、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどがある。本明細書中で特に具体的に明記しない限り、アルキル基は、随意に置換されてもよい。

【 0 2 6 7 】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、炭素原子及び水素原子のみからなる、分子の残部と置換基を連結する直鎖または分岐鎖の二価炭化水素鎖を示し、「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、飽和または不飽和であって（すなわち、1つまたは複数の二重結合及び/または三重結合を含み）、1～25個の炭素原子、好ましくは1～12個の炭素原子を有し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、*n*-ブチレン、エテニレン、プロベニレン、*n*-ブテニレン、プロピニレン、*n*-ブチニレンなどがある。アルキレン鎖は、単結合または二重結合を通じて分子の残部と結合し、また単結合または二重結合を通じて置換基と結合する。分子の残部に対して及び置換基に対してアルキレン鎖が結合する結合点は、1個の炭素を通じてでも鎖内の任意の2個の炭素を通じてでも可能である。本明細書中で特に具体的に明記しない限り、アルキレン鎖は、随意に置換されてもよい。

【 0 2 6 8 】

「アルコキシ」は、式 $-OR_a$ の置換基を示し、式中、 $R_a$ は、1～25個の炭素原子、好ましくは1～12個の炭素原子を有する上記で定義されるとおりのアルキル置換基である。本明細書中で特に具体的に明記しない限り、アルコキシ基は、随意に置換されてもよい。

【 0 2 6 9 】

「アルキルアミノ」は、式 $-NHR_a$ または $-NR_aR_a$ の置換基を示し、式中、各 $R_a$ は、独立して、1～25個の炭素原子、好ましくは1～12個の炭素原子を有する上記で定義されるとおりのアルキル置換基である。本明細書中で特に具体的に明記しない限り、アルキルアミノ基は、随意に置換されてもよい。

10

20

30

40

50

## 【0270】

「チオアルキル」は、式 - S R<sub>a</sub> の置換基を示し、式中、R<sub>a</sub> は、1 ~ 25 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 12 個の炭素原子を有する上記で定義されるとおりのアルキル置換基である。本明細書中で特に具体的に明記しない限り、チオアルキル基は、随意に置換されてもよい。

## 【0271】

「アリール」は、水素、6 ~ 18 個の炭素原子、及び少なくとも 1 つの芳香環を含む炭化水素環系置換基を示す。本開示の目的上、アリール置換基は、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系が可能であり、この基には、縮合したまたは架橋した環系が含まれる。アリール置換基として、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、*a*s-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレリアデン、ピレン、及びトリフェニレンに由来するアリール置換基が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で特に具体的に明記しない限り、「アリール」という用語または「アリ - (ar -)」という接頭語（「アラルキル」に含まれるものなど）は、随意に置換されるアリール置換基を含むものとする。

10

## 【0272】

「アラルキル」は、式 - R<sub>b</sub> - R<sub>c</sub> の置換基を示し、式中、R<sub>b</sub> は、上記で定義されるとおりのアルキレン鎖であり、R<sub>c</sub> は 1 つまたは複数の上記で定義されるとおりのアリール置換基であり、アラルキルには、例えば、ベンジル、ジフェニルメチルなどがある。本明細書中で特に具体的に明記しない限り、アラルキル基は、随意に置換されてもよい。

20

## 【0273】

「シクロアルキル」または「炭素環式環」は、炭素原子及び水素原子のみからなる、安定な非芳香族の単環式または多環式炭化水素置換基を示し、この基には、縮合したまたは架橋した環系が含まれ、3 ~ 15 個の炭素原子、好ましくは 3 ~ 10 個の炭素原子を有し、飽和または不飽和であり、単結合により分子の残部と結合する。単環式置換基として、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。多環式置換基として、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、7,7-ジメチル-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書中で特に具体的に明記しない限り、シクロアルキル基は、随意に置換されてもよい。

30

## 【0274】

「シクロアルキルアルキル」は、式 - R<sub>b</sub> R<sub>d</sub> の置換基を示し、式中、R<sub>d</sub> は、上記で定義されるとおりのアルキレン鎖、R<sub>b</sub> は、上記で定義されるとおりのシクロアルキル置換基である。本明細書中で特に具体的に明記しない限り、シクロアルキルアルキル基は、随意に置換されてもよい。

## 【0275】

「縮合した」は、本開示の化合物中の既存の環構造に縮合した、本明細書中記載される任意の環構造を示す。縮合環がヘテロシクリル環またはヘテロアリール環である場合、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環の一部になる既存の環構造上の任意の炭素原子が、窒素原子で置き換えられていてよい。

40

## 【0276】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブromo、クロロ、フルオロ、またはヨードを示す。

## 【0277】

「ハロアルキル」は、1 つまたは複数の上記で定義されるとおりのハロ置換基で置換されている、上記で定義されるとおりのアルキル置換基を示し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,2-ジフルオロエチル、3-ブromo-2-フルオロプロピル、1,2-ジブromoエチルなどがある。本明細書中で特に具体的に明記しない限り、ハロアルキル基は、随意に置換されてもよい。

50

## 【0278】

「ヘテロシクリル」または「複素環式環」は、2～12個の炭素原子及び1～6個のヘテロ原子からなる安定な3員～18員の非芳香族環構造を示し、ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄からなる群より選択される。本明細書中で特に具体的に明記しない限り、ヘテロシクリル置換基は、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系が可能であり、この基には、縮合したまたは架橋した環系が含まれ；ヘテロシクリル置換基の窒素原子、炭素原子、または硫黄原子は、随意に酸化されていてもよく；窒素原子は、随意に四級化されていてもよく；ヘテロシクリル置換基は、部分飽和でも完全飽和でもよい。そのようなヘテロシクリル置換基の例として、ジオキサニル、チエニル〔1, 3〕ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、及び1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で特に具体的に明記しない限り、ヘテロシクリル基は、随意に置換されてもよい。

10

## 【0279】

「N-ヘテロシクリル」は、少なくとも1個の窒素を有し、分子の残部に対してヘテロシクリル置換基が結合する結合点がヘテロシクリル置換基の窒素原子を通じてである、上記で定義されるとおりのヘテロシクリル置換基を示す。本明細書中で特に具体的に明記しない限り、N-ヘテロシクリル基は、随意に置換されてもよい。

20

## 【0280】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式 - R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>の置換基を示し、式中、R<sub>b</sub>は、上記で定義されるとおりのアルキレン鎖であり、R<sub>c</sub>は、上記で定義されるとおりのヘテロシクリル置換基であり、もしヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルであれば、ヘテロシクリルは、窒素原子でアルキル置換基と結合していてもよい。本明細書中で特に具体的に明記しない限り、ヘテロシクリルアルキル基は、随意に置換されてもよい。

## 【0281】

「ヘテロアリール」は、水素原子、1～13個の炭素原子、1～6個のヘテロ原子、及び少なくとも1つの芳香環を含む5員～14員環の環系を示し、ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄からなる群より選択される。本開示の目的上、ヘテロアリール置換基は、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系が可能であり、この基には、縮合したまたは架橋した環系が含まれ；ヘテロアリール置換基の窒素、炭素、または硫黄原子は、随意に酸化されてもよく；窒素原子は、随意に四級化されてもよい。例として、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ〔b〕〔1, 4〕ジオキセピニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフエニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ〔4, 6〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキサゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キ

30

40

50

ナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、及びチオフェニル（すなわちチエニル）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で特に具体的に明記しない限り、ヘテロアリアル基は、随意に置換されてもよい。

【0282】

「N - ヘテロアリアル」は、少なくとも1個の窒素を有し、分子の残部に対してヘテロアリアル置換基が結合する結合点がヘテロアリアル置換基の窒素原子を通じてである、上記で定義されるとおりのヘテロアリアル置換基を示す。本明細書中で特に具体的に明記しない限り、N - ヘテロアリアル基は、随意に置換されてもよい。

10

【0283】

「ヘテロアリアルアルキル」は、式 - R<sub>b</sub>R<sub>f</sub>の置換基を示し、式中、R<sub>b</sub>は、上記で定義されるとおりのアルキレン鎖であり、R<sub>f</sub>は、上記で定義されるとおりのヘテロアリアル置換基である。本明細書中で特に具体的に明記しない限り、ヘテロアリアルアルキル基は、随意に置換されてもよい。

【0284】

本明細書中使用される「置換される」という用語は、上記の基（すなわち、アルキル、アルキレン、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリアル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N - ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、N - ヘテロアリアル及び/またはヘテロアリアルアルキル）のいずれかにおいて、少なくとも1個の水素原子が、非水素原子との結合に置き換えられていることを意味し、非水素原子は、以下などであるが、それらに限定されない：F、Cl、Br、及びIなどのハロゲン原子；ヒドロキシル基、アルコキシ基、及びエステル基などの基中の酸素原子；チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基、及びスルホキシド基などの基中の硫黄原子；アジド、アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリアルアミン、アルキルアリアルアミン、ジアリアルアミン、N - オキシド、イミド、及びエナミンなどの基中の窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリアルシリル基、アルキルジアリアルシリル基、及びトリアリアルシリル基などの基中のケイ素原子；ならびに様々な他の基中の他のヘテロ原子。「置換される」はまた、上記の基のいずれかにおいて、1個または複数の水素原子がヘテロ原子との高次の結合（例えば、二重結合または三重結合）によって置き換えられていることを意味し、ヘテロ原子としては、オキソ、カルボニル、カルボキシル、及びエステル基中の酸素；ならびに、イミン、オキシム、ヒドラゾン、及びニトリルなどの基中の窒素である。例えば、「置換される」には、上記の基のいずれかにおいて、1個または複数の水素原子が、-NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>、-NR<sub>g</sub>C(=O)R<sub>h</sub>、-NR<sub>g</sub>C(=O)NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>、-NR<sub>g</sub>C(=O)OR<sub>h</sub>、-NR<sub>g</sub>C(=NR<sub>g</sub>)NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>、-NR<sub>g</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>h</sub>、-OC(=O)NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>、-OR<sub>g</sub>、-SR<sub>g</sub>、-SOR<sub>g</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>、-OSO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>、-SO<sub>2</sub>OR<sub>g</sub>、=NSO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>、及び-SO<sub>2</sub>NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>に置き換えられていることが含まれる。「置換される」にはまた、上記の基のいずれかにおいて、1個または複数の水素原子が、-C(=O)R<sub>g</sub>、-C(=O)OR<sub>g</sub>、-C(=O)NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>に置き換えられていることが含まれる。上記において、R<sub>g</sub>及びR<sub>h</sub>は、同一であるか異なっていて、独立して水素、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリアル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N - ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、N - ヘテロアリアル及び/またはヘテロアリアルアルキルである。「置換される」はさらに、上記の基のいずれかにおいて、1個または複数の水素原子が、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリアル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N - ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、N - ヘテロアリアル及び/またはヘテロアリアルアルキル基との結合によって置き換えら

20

30

40

50

れていることを意味する。また、上記の置換基のそれぞれも、1つまたは複数の上記置換基で随意に置換されてもよい。

【0285】

「保護基」という用語は、本明細書中使用される場合、反応性基、例えばであって限定ではないがヒドロキシル基及びアミノ基を、合成手順の間望ましくない反応から保護するとして当該分野で既知である易動性の化学部分を示す。本明細書では、保護基で保護されたヒドロキシル基及びアミノ基は、それぞれ、「保護ヒドロキシル基」及び「保護アミノ基」と称する。保護基は、典型的には、他の反応性部位での反応中に、ある部位を選択的及び/または相互独立的に保護するために用いられ、その後外すことで、元通りのまたはさらなる反応に利用できる無保護の基を得ることができる。当該分野で既知のとおり保護基は、概して、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999)に記載される。化学基は、前駆体として本開示の化合物に選択的に導入することができる。例えば、アミノ基は、合成の所望の時点でアミノ基に化学変換できるアジド基として本開示の化合物に入れることができる。一般に、化学基は、適切な時点でその基の最終形に変換されることを目的として、親分子の他の領域を修飾する反応に対しては不活性であるように、保護されるまたは前駆体として存在する。さらなる代表的な保護基または前駆基は、Agrawal, et al., *Protocols for Oligonucleotide Conjugates*, Eds, Humana Press; New Jersey, 1994; Vol. 26 pp. 1-72に記載される。「ヒドロキシル保護基」の例として、*t*-ブチル、*t*-ブトキシメチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、2-トリメチルシリルエチル、*p*-クロロフェニル、2,4-ジニトロフェニル、ベンジル、2,6-ジクロロベンジル、ジフェニルメチル、*p*-ニトロベンジル、トリフェニルメチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、トリフェニルシリル、ベンゾイルホルマート、アセタート、クロロアセタート、トリクロロアセタート、トリフルオロアセタート、ピバロアート、ベンゾアート、*p*-フェニルベンゾアート、9-フルオレニルメチルカーボナート、メシラート、及びトシラートが挙げられるが、これらに限定されない。「アミノ保護基」の例として、カルバマート保護基、例えば2-トリメチルシリルエトキシカルボニル(Teoc)、1-メチル-1-(4-ビフェニル)-エトキシカルボニル(Bpoc)、*t*-ブトキシカルボニル(BOC)、アリルオキシカルボニル(Alloc)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)、及びベンジルオキシカルボニル(Cbz)など；アミド保護基、例えば、ホルミル、アセチル、トリハロアセチル、ベンゾイル、及びニトロフェニルアセチルなど；スルホンアミド保護基、例えば2-ニトロベンゼンスルホニルなど；ならびにイミン及び環状イミド保護基、例えばフタルイミド及びジチアスクシノイルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0286】

「プロドラッグ」は、生理的条件下で、または加溶媒分解により、本開示の生物活性化合物へと変換可能な化合物を意味するものとする。すなわち、「プロドラッグ」という用語は、本開示の化合物の薬学上許容される代謝前駆体を示す。プロドラッグは、その投与を必要としている対象に投与される時点では不活性であってもよいが、しかし、*in vivo*で本開示の活性化合物に変換される。プロドラッグは、典型的には、*in vivo*で、例えば血中の加水分解により、迅速に変換されて、本開示の親化合物をもたらす。プロドラッグ化合物は、哺乳類生物において、溶解性、組織適合性、または放出遅延といった利点を提供することが多い(Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)。プロドラッグの詳細については、Higuchi, T., et al., A.C.S. Symposium Series, Vol. 14、及びBiorevers

10

20

30

40

50

ible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に記載されている。

【0287】

本開示の化合物のプロドラッグは、本開示化合物に存在する官能基を修飾することにより調製することができ、その修飾とは、ルーチン操作または *in vivo* いずれかで、開裂して本開示の親化合物になるようなやり方である。プロドラッグとして、本開示の化合物中、ヒドロキシ、アミノ、またはメルカプト基が任意の基と結合しており、本開示の化合物のプロドラッグが対象哺乳類に投与された場合に、その任意の基が開裂して、それぞれ遊離ヒドロキシ、遊離アミノ、または遊離メルカプト基を形成するものが挙げられる。プロドラッグの例として、本開示の化合物の、アルコール官能基の酢酸エステル、ギ酸エステル、または安息香酸エステル誘導体、あるいはアミン官能基のアミド誘導体などが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0288】

「薬物抗体比」または「DAR」は、標的指向部分、すなわち、抗体と結合した、薬物部分の個数を示すものとする。特定の実施形態において、 $[(P) - (L)]$  中には同数のペイロード (P) 及びリンカー (L) が存在し、DARは、式Iの「m」の値により表され、1 ~ 10の整数となることが可能である。他の実施形態において、リンカー (L) は、複数のペイロード (P) を1つの標的指向部分 (T) に連結する多官能基ユニットである。

20

【0289】

本開示はまた、1個または複数の原子が、異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられていることにより同位体標識された、構造 (I) の薬学上許容される化合物を包含するものとする。本開示の化合物に組み込み可能な同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば、それぞれ $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、及び $^{125}\text{I}$ などが挙げられる。こうした放射標識化合物は、化合物の有効性を、例えば、作用部位もしくは様式、または薬理学的に重要な作用部位との結合親和性を特性決定することにより、判定または測定するのに役立つ可能性がある。特定の同位体標識された構造 (I) の化合物、例えば、放射性同位体を組み込んでいるものは、薬物及び/または基質の組織分布研究に有用である。放射性同位体であるトリチウム (すなわち $^3\text{H}$ ) 及び炭素14 (すなわち $^{14}\text{C}$ ) は、それらの組み込みやすさ及び検出手段がすぐに使えるという点で、この目的に特に役立つ。

30

【0290】

より重い同位体、例えば重水素 (すなわち $^2\text{H}$ ) での置換は、例えば、代謝安定性が高まることによる特定の治療上の利点、例えば、*in vivo* 半減期が長くなる、または必要用量が減少するなどをもたらす可能性があり、したがって、状況によっては好適である可能性がある。

【0291】

ポジトロン放出同位体、例えば $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、及び $^{13}\text{N}$ などでの置換は、基質受容体占有率を検査するためのポジトロン放出トポグラフィー (PET) 試験で役立つ可能性がある。同位体標識された構造 (I) の化合物は、一般に、当業者に既知である従来技術により、または以下に記載されるとおりの調製及び実施例に記載されるものと類似のプロセスで、それまでに用いた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を用いることにより、調製することができる。

40

【0292】

本開示はまた、開示化合物の *in vivo* 代謝産物も包含するものとする。そのような産物は、投与された化合物の、主に酵素プロセスによる、例えば、酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などによるものであってよい。したがって、本開示は、本開示の化合物の代謝産物をもたらすのに十分な期間、本開示の化合物を哺乳類に投与すること

50

を含むプロセスにより産生される化合物を含む。そのような産物は、典型的には、放射標識された本開示の化合物を検出可能な用量で、動物、例えばラット、マウス、モルモット、サルに、またはヒトに投与し、代謝が起こるのに十分な時間を経過させ、そして化合物の変換産物を尿または血液などの生体試料から単離することにより、同定される。

【0293】

「安定化合物」及び「安定構造」は、反応混合物から有用な程度の純度まで単離しても、及び有効な治療薬へと配合しても分解しないぐらい十分に頑丈な化合物を意味するものとする。

【0294】

「哺乳類」として、ヒト、ならびに実験動物および愛玩動物両方の家畜動物（例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ）、ならびに非家畜動物、例えば野生動物などが挙げられる。

10

【0295】

「随意の」または「随意に」は、その語に続いて記載される、ある状況の事象が起こるかもしれないし起こらないかもしれないこと、ならびにその記載には、その事象または状況が起こる場合も、起こらない場合も含まれること、を意味する。例えば、「随意に置換されるアリアル」は、アリアル置換基が、置換されているかもしれないし、されていなくてもいいこと、ならびにこの記載が、置換されたアリアル置換基及び置換されていないアリアル置換基の両方を含むことを意味する。

【0296】

「薬学上許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤」として、特に制限なく、ヒトまたは家畜動物での使用が認められるとして米国食品医薬品局により認可されている任意のアジュバント、キャリア、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、保存料、染料/着色剤、調味料、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶媒、または乳化剤が挙げられる。

20

【0297】

「薬学上許容される塩」として、酸付加塩及び塩基付加塩の両方が挙げられる。

【0298】

「薬学上許容される酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的有効性及び性質を保持し、生物学的にでもそれ以外でも望ましくないということがなく、かつ無機酸及び有機酸で形成される塩を示し、無機酸として、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などがあるがこれらに限定されず、有機酸として、例えば、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、カンファー酸、カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、ケイヒ酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキシ-グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸、などがあるがこれらに限定されない。

30

40

【0299】

「薬学上許容される塩基付加塩」とは、遊離酸の生物学的有効性及び性質を保持し、生物学的にでもそれ以外でも望ましくないということがない塩を示す。これらの塩は、無機塩基または有機塩基と遊離酸との付加から形成される。無機塩基による塩として、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄

50

塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩などが挙げられるが、これらに限定されない。好適な無機塩は、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、及びマグネシウム塩である。有機塩基による塩として、第一級、第二級、及び第三級アミン、自然に生じる置換アミンをはじめとする置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂の塩、例えば、アンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、2 - ジメチルアミノエタノール、2 - ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラミン、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N - エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられるが、これらに限定されない。特に好適な有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインである。

10

#### 【0300】

結晶化は、たいいてい、本開示の化合物の溶媒和物を生成する。本明細書中使用される場合、「溶媒和物」という用語は、本開示の化合物1分子または複数分子と溶媒1分子または複数分子で構成される凝集体を示す。溶媒は水であってもよく、その場合、溶媒和物は水和物でもあり得る。あるいは、溶媒は、有機溶媒であってもよい。すなわち、本開示の化合物は、一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物などの水和物としても、該当する溶媒和型としても存在が可能である。本開示の化合物は、本当に溶媒和物であってもよいし、そうでなければ、本開示の化合物は、偶発的に水を含有しているに過ぎないか水と他の偶発的溶媒の混合物を含有しているに過ぎなくてもよい。

20

#### 【0301】

「医薬組成物」とは、本開示の化合物、及び生物活性化合物を哺乳類、例えば、ヒトに送達するために当該分野で一般に認められる媒体の配合物を示す。そのような媒体として、医薬組成物用の、あらゆる薬学上許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤が挙げられる。

#### 【0302】

本明細書中、治療すべき疾患の限定ではなく例として、良性腫瘍及び悪性腫瘍；白血病及びリンパ系悪性腫瘍、詳細には乳癌、卵巣癌、胃癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、甲状腺癌、膵癌、前立腺癌、または膀胱癌；神経細胞障害、グリア細胞障害、星状細胞障害、視床下部及び他の腺性障害、マクロファージ性障害、上皮障害、間質障害、ならびに胞胚腔障害が挙げられる。

30

#### 【0303】

「有効量」または「治療上有効量」は、本開示の化合物が、哺乳類、好ましくはヒトに投与された場合に、哺乳類、好ましくはヒトにおいて、以下に定義されるとおり、癌または腫瘍細胞の治療を実現するのに十分な量を示す。「治療上有効量」を構成する本開示の化合物の量は、化合物、症状及びその重篤度、投与様式、ならびに治療しようとする哺乳類の年齢によって変わるだろうが、当業者なら、本人の知識及び本開示に基づいてルーチン的に決めることができる。

40

#### 【0304】

「治療する」または「治療」は、本明細書中使用される場合、注目の疾患または症状を有する哺乳類、好ましくはヒトにおける、注目の疾患または症状の治療を包含し、以下を含む：

i) 哺乳類においてその疾患または症状が発生するのを防ぐこと、詳細には、その哺乳類がその症状を発生しやすいものの、その症状を発生しているとはまだ診断されていない場合に、防ぐこと；

ii) その疾患または症状を阻害すること、すなわち、その発症を抑止すること；

iii) その疾患または症状を緩和すること、すなわち、その疾患または症状の後退を

50

引き起こすこと；あるいは

i v) その疾患または症状に由来する症候を緩和すること、すなわち、根底にある疾患または症状を解決することなく疼痛を緩和すること。

【0305】

治療上有効量の薬物は、癌細胞の個数を減少させ；腫瘍の大きさを縮小し；末梢器官への癌細胞浸潤を阻害し（すなわち、ある程度遅くさせ、好ましくは阻止し）；腫瘍転移を阻害し（すなわち、ある程度遅くさせ、好ましくは阻止し）；ある程度、腫瘍増殖を阻害し；及び/または、癌に関連する1つまたは複数の症候を、ある程度、緩和する可能性がある。薬物が、既存の癌細胞の増殖阻害及び/または死滅を可能とする限りにおいて、その薬物は、細胞分裂阻害及び/または細胞毒性であり得る。本発明の化合物は、好ましくは細胞毒性である。癌治療については、有効性は、例えば、腫瘍増殖停止期間（TTP）を評価することにより及び/または奏効率（RR）を求めることにより測定可能である。

10

【0306】

薬物の「有効量」は、癌細胞の死滅に関して言及される場合には、死滅効果をもたらすのに十分な薬物量を示す。

【0307】

本開示化合物を用いる治療が検討される固形腫瘍として、以下が挙げられるが、それらに限定されない：肉腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膀胱癌、骨癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、食道癌、胃癌（例えば、胃腸癌）、口腔癌、鼻腔癌、咽頭癌、扁平上皮癌（例えば、肺のもの）、基底細胞癌、腺癌（例えば、肺のもの）、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性肺癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胚性癌腫、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、小細胞肺癌、膀胱癌、肺癌、非小細胞肺癌、上皮癌、神経膠腫、グリア芽細胞腫、多形性星細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫瘍、乏突起膠腫、髄膜腫、皮膚癌、黒色腫、神経芽細胞腫、及び網膜芽細胞腫。本開示化合物を用いる治療が検討される血液由来癌として、以下が挙げられるが、それらに限定されない：急性リンパ芽球性白血病「ALL」、急性リンパ芽球性B細胞白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、急性骨髄芽球性白血病「AML」、急性前骨髄球性白血病「APL」、急性単芽球性白血病、急性赤白血病、急性巨核芽球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性非リンパ球性白血病、急性未分化白血病、慢性骨髄性白血病「CML」、慢性リンパ性白血病「CLL」、有毛細胞白血病、及び多発性骨髄腫。本開示化合物を用いる治療が検討される急性及び慢性白血病として、以下が挙げられるが、それらに限定されない：リンパ芽球性、骨髄性、リンパ性、及び骨髄球性白血病。本開示化合物を用いる治療が検討されるリンパ腫として、以下が挙げられるが、それらに限定されない：ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、重鎖病、及び真性赤血球増加症。本開示化合物を用いる治療が検討される他の癌として、以下が挙げられるが、それらに限定されない：腹膜癌、肝細胞癌、肝細胞腫、唾液腺癌、外陰部癌、甲状腺、陰茎癌、肛門癌、頭頸部癌、腎細胞癌、急性未分化大細胞癌、及び皮膚未分化大細胞癌。

20

30

40

【0308】

癌には、腫瘍、転移、その他制御不能または望ましくない細胞増殖を特徴とする疾患もしくは障害などがあるが、これらに限らず様々な癌が、本開示化合物の投与により治療または予防することができる。

【0309】

他の実施形態において、癌を治療または予防する方法が提供され、本方法は、治療または予防を必要としている患者に、追加の治療方法と併用して、本明細書中開示される化合物を有効量で投与することを含む。1つの実施形態において、追加の治療方法として、化学療法薬を用いた治療が挙げられる。1つの実施形態において、化学療法薬は、その薬を用いた治療に対して癌が治療抵抗性であることが報告されたことがないものである。別の

50

実施形態において、化学療法薬は、その薬を用いた治療に対して癌が治療抵抗性であることがわかっているものである。本発明の化合物は、化学療法薬の前、後、または同時に投与することができる。

【0310】

1つの実施形態において、追加の治療方法は、放射線療法である。本発明の化合物は、放射線の前、後、または同時に投与することができる。

【0311】

本発明の化合物はまた、癌の治療として手術を受けた、または受ける予定である患者に投与することができる。

【0312】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、化学療法薬と同時に、または放射線療法と同時に投与される。別の特定の実施形態において、化学療法薬または放射線療法は、本発明の化合物の投与の前に、または投与に続いて投与され、1つの態様において、本発明の化合物の投与の少なくとも1時間、5時間、12時間、1日、1週間、1ヶ月、さらなる態様においては数ヶ月（例えば、長くて3ヶ月まで）、前または後に投与される。

【0313】

化学療法薬は、一連の治療課程に渡って投与することができる。本明細書中列举される化学療法薬またはその他の当該分野で既知の化学療法薬のいずれか1種またはそれらの組み合わせを投与することができる。放射線に関して、治療しようとする癌の種類に応じて、任意の放射線療法プロトコルを用いることができる。例えば、何ら限定するものではないが、X線照射を投与することができる；詳細には、深部腫瘍に対して高エネルギー超高压（1 MeV エネルギーを超える照射）が利用可能であり、皮膚癌に対して電子線及び常用電圧X線照射が利用可能である。ガンマ線放出同位体、例えばラジウム、コバルトなどの元素の放射性同位体なども投与することができる。

【0314】

さらに、本発明の化合物を用いた癌の治療方法は、化学療法または放射線療法が、例えば、治療される対象にとって許容不可能なまたは耐えられない副作用をもたらすほど、毒性が高すぎるということが判明したまたは判明する可能性がある場合に、化学療法または放射線療法の代替手段として提供される。さらに、本発明の化合物を用いた癌の治療方法は、手術が、治療される対象にとって許容不可能なまたは耐えられないものであることが判明したまたは判明する可能性がある場合に、手術の代替手段として提供される。

【0315】

本発明の化合物はまた、以下に限定されないが白血病及びリンパ腫をはじめとするある特定の癌の治療のためなどに、*in vitro* または *ex vivo* の様式でも使用することができる。そのような治療には、自家幹細胞移植が関与する。自家幹細胞移植は、多工程プロセスが関与する可能性があり、このプロセスでは、動物の自家造血幹細胞を収穫して全ての癌細胞を取り除き、次いで、高線量の放射線療法と併用してまたは併用せずに本発明の化合物を有効量で投与することにより、残った動物の骨髄細胞集団を根絶して、幹細胞移植物を動物に注入して戻す。ある特定の実施形態において、有効量は、高用量である。次いで、骨髄機能が再建されて動物が回復する間、支持療法を提供する。

【0316】

癌の治療方法は、さらに、治療を必要としている患者に、抗癌剤である別の治療薬とともに、本発明の化合物を有効量で投与することを含む。適切な抗癌剤として、メトトレキサート、タキソール、L-アスパラギナーゼ、メルカプトプリン、チオグアニン、ヒドロキシ尿素、シタラピン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、シスプラチン、カルボプラチン、マイトマイシン、ダカルバジン、プロカルビジン、トポテカン、ナイトロジェンマスタード、シトキサン、エトポシド、5-フルオロウラシル、BCNU、イリノテカン、カンプトテシン、ブレオマイシン、ドキシソルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、アクチノマイシンD、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ミトキサントロン、アスパラギナーゼ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルピン

10

20

30

40

50

、パクリタキセル、及びドセタキセルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0317】

化学療法薬の他の例として、以下が挙げられる：チオテパ及びCYTOXAN（登録商標）シクロホスファミドなどのアルキル化剤；ブスルファン、トレオスルファン、インプロスルファン、及びピポスルファンなどのスルホン酸アルキル；ベンゾドーパ（benzodopa）、カルボコン、メツレドーパ（meturedopa）、及びウレドーパ（uredopa）などのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、及びトリメチルオロメラミン（trimethylolomelamine）をはじめとするエチレンイミン及びメチラメラミン（methylamelamine）；TLK286（TELCYTA（登録商標））；アセトゲニン（特に、プラタシン及びプラタシノン）；-9-テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、MARINOL（登録商標））；-ラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；カンプトテシン（合成類似体であるトポテカン（HYCAMTIN（登録商標））、CPT-11（イリノテカン、CAMPTOSAR（登録商標））、アセチルカンプトテシン、スコポレチン、及び9-アミノカンプトテシンを含む）；プリオスタチン；カリスタチン；CC-1065（その合成類似体であるアドゼレシン、カルゼレシン、及びビゼレシンを含む）；ポドフィロトキシン；ポドフィリン酸；テニポシド；クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン1及びクリプトフィシン8）；ドラスタチン；ズオカルマイシン（合成類似体である、KW-2189及びCB1-TM1を含む）；エロイテロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンギスタチン；クロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド（cholophosphamide）、エストラムスチン、イホスファミド、メクロルエタミン、メクロルエタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノブエンピキン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、及びウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード；デカルバジン（decarbazine）などのトリアジン；カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチンなどのニトロソ尿素；エトポシド、テニポシド、トポテカン、9-アミノカンプトテシン、カンプトテシンオルクリスナトール（orcrisnatol）などのエピポドフィリン；クロドロネートなどのビスホスホネート；抗生物質、例えば、エンジイン抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特にカリケアマイシン<sub>1</sub>及びカリケアマイシン<sub>1</sub>（例えば、Agnew, Chem. Int'l. Ed. Engl., 33:183-186（1994）を参照）及びアントラサイクリン、例えばアンナマイシン、AD32、アクラルピシン、ダウノルピシン、デキスラゾキサン、DX-52-1、エピルピシン、GPX-100、イダルピシン、KRN5500、メノガリル、ジネマイシンAを含むジネマイシン、エスペラマイシン、ネオカルジノスタチンクロモホア及び関連する色素タンパク質エンジイン抗生物質クロモホア、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウトラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン（例えば、A2及びB2）、カクチノマイシン、カラピシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、デトルピシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ADRIAMYCIN（登録商標）ドキシソルピシン（モルホリノ-ドキシソルピシン、シアノモルホリノ-ドキシソルピシン、2-ピロリノ-ドキシソルピシン、リポソーム化ドキシソルピシン、及びデオキシドキシソルピシンを含む）、エソルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシンCなどのマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペブレオマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン（queiamycin）、ロドルピシン（rodorubicin）、ストレプトニグリン、ストレプトゾトシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、及びゾルピシンなど；ベルテポルフィン（BPD-MA）、フタロシアニン、腫瘍親和性感光色素Pc4、及びデメトキシ-ヒポクレリンA（2BA-2-DMHA）などの光線力学療法；デノプテリン、プテロプテリン（pteropterin）、及びトリメトレキセートなどの葉酸類似体；フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、及びチオグアニンなどのdプリン類似体；アンシタピン、アザシチジン、6-アザウリジン、カ

10

20

30

40

50

ルモフル、シタラピン、シトシンアラビノシド、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、及びフロクスウリジンなどのピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、及びテストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、及びトリロスタンなどの抗副腎剤；フォリン酸（ロイコボリン）などの葉酸補充剤；アセグラトン；ALIMTA（登録商標）、LY231514、ペメトレキセド、ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤（メトレキセート及びトリメトレキセートなど）などの葉酸代謝拮抗抗悪性腫瘍剤；5-フルオロウラシル（5-FU）及びそのプロドラッグ（UFT、S-1、及びカペシタピンなど）、フロクスウリジン、ドキシフルリジン、及びラルチトレキセドなどの代謝拮抗剤；ならびにラルチトレキセド（TOMUDEX（登録商標）、TDX）などのチミジル酸シタターゼ阻害剤及びグリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ阻害剤；エニルウラシルなどのジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ阻害剤；アルドホスファミドグリコシド；アミノレプリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトレキセート；デフォファミン（defofamine）；デメコルシン；ジアジクオン；エルホルミチン（elformithine）；エリプチニウム酢酸塩；エボシロン；エトグルシド；ガリウム硝酸塩；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダニン；マイタンシン及びアンサミトシンなどのマイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）多糖複合体（JHS Natural Products, Eugene, Oreg.）；ラゾキサン；リゾキシシ  
 ；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテシン（特にT-2トキシシ、ベラクリン（verracurin）A、ロリジンA、及びアングエイジン）；ウレタン；ピンデシン（ELDISINE（登録商標）、FILDESIN（登録商標））；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトプロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン（gacytosine）；アラビノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド及びタキサン、例えば、TAXOL（登録商標）すなわちパクリタキセル（Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.）、ABRAXANE（登録商標）すなわちパクリタキセルのクレモフォルを含まない、アルブミン加工したナノ粒子配合物（American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.）、及びTAXOTERE（登録商標）すなわちドセタキセル（Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France）；クロラムブシル；ゲムシタピン（GEMZAR（登録商標））；6-チオグアニン；メルカプトプリン；白金；シスプラチン、オキサリプラチン、及びカルボプラチンなどの白金類似体または白金系類似体；ピンプラスチン（VELBAN（登録商標））；エトボシド（VP-16）；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン（ONCOVIN（登録商標））；ピンカアルカロイド；ピノレルピン（NAVELBINE（登録商標））；ベルケイド；レプリミド；サリドマイド；IMiD3；ロバスタチン；ベラパミル；タブシガルジン；1-メチル-4-フェニルピリジニウム；スタウロスポリンなどの細胞周期阻害剤；ノバントロン；エダトレキセート；ダウノマイシ  
 ン；ミトキサントロン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DFMO）；EB1089、CB1093、及びKH1060などのビタミンD3類似体；レチノイン酸などのレチノイド；上記のいずれかについての薬学上許容される塩、酸、または誘導体；ならびにCHOP（シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、及びブレドニゾロンの併用療法の略称）、及びFOLFOX（オキサリプラチン（EFOXATIN（登録商標））を5-FU及びロイコボリンと併用した治療レジメンの略称）などの上記の2種または複数の組み合わせ。

【0318】

腫瘍でホルモン作用を制御または阻害するように作用する抗ホルモン作用剤、例えば、

10

20

30

40

50

抗エストロゲン剤及び選択的エストロゲン受容体修飾薬 (SERM) として、例えば、タモキシフェン (NOLVADEX (登録商標) すなわちタモキシフェンを含む)、ラロキシフェン、メガストロール (megastrol)、ドロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、及びFARESTON (登録商標) すなわちトレミフェンが挙げられ；副腎でのエストロゲン産生を制御する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE (登録商標) すなわち酢酸メガストロール、AROMASIN (登録商標) すなわちエキセメスタン、ホルメスタン、ファドロゾール、RIVISOR (登録商標) すなわちボロゾール、FEMARA (登録商標) すなわちレトロゾール、及びARIMIDEX (登録商標) すなわちアナストロゾールなど；ならびに抗アンドロゲン剤、例えば、フルタミド、ピカルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリンなど；ならびにトロキサシタピン (1,3-ジオキサランヌクレオシドシトシン類似体)；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、常軌を逸した細胞増殖に関係するシグナル伝達経路での遺伝子発現を阻害するもの、例えば、PKC-、Raf、H-Ras、及び上皮増殖因子受容体 (EGF-R) など；遺伝子治療ワクチンなどのワクチン、例えば、ALLOVECTIN (登録商標) ワクチン、LEUVECTIN (登録商標) ワクチン、及びVAXID (登録商標) ワクチン；PROLEUKIN (登録商標) rIL-2；LURTOTECAN (登録商標) トポイソメラーゼ1阻害剤；ABARELIX (登録商標) rmRH；ならびに上記のいずれかの薬学上許容される塩、酸、または誘導体。

10

20

## 【0319】

本開示の化合物、またはそれらの薬学上許容される塩は、1つまたは複数の不斉中心を有する可能性があり、したがって、絶対立体化学という点で、(R)-もしくは(S)-、またはアミノ酸については(D)-もしくは(L)-と定義することが可能な、鏡像異性体及びジアステレオマーまたは他の立体異性体形を生じさせる可能性がある。本開示は、そのような異性体として可能なもの全て、ならびにそれらのラセミ体及び光学上純粋な形を包含するものとする。光学活性な、(+)及び(-)、(R)-及び(S)-、または(D)-及び(L)-異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製することもできるし、あるいは従来技術、例えばクロマトグラフィー及び分別再結晶を用いて分割することもできる。個々の鏡像異性体を調製/単離する従来技術として、適切な光学上純粋な前駆体からのキラル合成または例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いたラセミ体 (または塩もしくは誘導体のラセミ体) の分割が挙げられる。本明細書中記載される化合物がオレフィン二重結合または他の幾何不斉中心を有する場合、特に明記しない限り、その化合物はE型及びZ型幾何異性体の両方を含むものとする。同様に、全ての互変異性型も含まれるものとする。

30

## 【0320】

「立体異性体」は、同一結合で結合した同一原子からなるが、互換性のない異なる三次元構造を有する化合物を示す。本開示は、様々な立体異性体及びそれらの混合物を考慮に入れており、「鏡像異性体」を包含する。「鏡像異性体」は、その分子が互いに重ね合わせられない鏡像である2つの立体異性体を示す。

40

## 【0321】

「互変異性体」は、ある分子の1つの原子からその分子の別の原子へのプロトン移動を示す。本開示は、上記化合物のいずれについても互変異性体を含む。

## 【0322】

## 標的指向部分 (T)

表題組成物の標的指向部分 (T) は、その範囲内に、受容体、抗原または他の所定の標的細胞集団に関連する受容性部分と、結合、または反応性会合、または複合体形成する、任意の単位 (T) を包含する。標的指向部分 (T) は、標的として狙いたい細胞集団の部分と結合、複合体形成、または反応する分子である。標的指向部分の例として、注目の細胞の表面に存在する自然に生じる分子、ならびにその断片及びそれに由来するペプチド

50

と結合することができる化合物が挙げられる。そのような標的指向部分は、単独で生物活性を有しても有していなくてもよい（例えば、生物活性を有するサイトカイン）。標的指向部分の例として、抗体、細胞表面受容体のリガンド、細菌及び病原体由来リガンドをはじめとする非ヒト細胞に由来するリガンドが挙げられる。広範囲に渡る適切な標的指向部分が当該分野で既知である。例えば、WO 2013117705を参照。

#### 【0323】

1つの態様において、標的指向部分（T）は、ペイロード化合物（P）（薬物（D）であってもよい）を、標的指向部分（T）が反応する特定の標的細胞集団に送達するように作用する。そのような標的指向部分として、巨大分子量タンパク質、例えば、全長抗体、抗体断片、もっとも分子量の小さいタンパク質、ポリペプチドまたはペプチド、レクチン、糖タンパク質、サイトカイン、非ペプチド、ビタミン、栄養輸送分子（トランスフェリンなど、しかしこれに限定されない）、または任意の他の細胞結合分子もしくは物質、これらの断片、これらに由来するペプチド、またはこれらに基づくペプチドが挙げられるが、それらに限定されない。

10

#### 【0324】

標的指向部分（T）は、標的指向部分（T）のヘテロ原子を介してリンカー（L）と結合を形成することができる。標的指向部分（T）に存在する可能性があるヘテロ原子として、硫黄（1つの実施形態において、（T）のスルフヒドリル基に由来）、酸素（1つの実施形態において、（T）のヒドロキシル基に由来）、及び窒素（1つの実施形態において、（T）の第一級または第二級アミノ基に由来）が挙げられる。これらのヘテロ原子は、その自然状態で、例えば、自然に生じる抗体で、標的指向部分（T）に存在することも可能であるし、例えば、化学修飾または組換え手段を介して標的指向部分（T）に導入することも可能である。

20

#### 【0325】

1つの実施形態において、標的指向部分（T）は、スルフヒドリル基を有し、スルフヒドリル基の硫黄原子を介してリンカー（L）と結合する。別の実施形態において、標的指向部分（T）は、1つまたは複数のスルフヒドリル基を導入するように化学修飾することが可能な1つまたは複数のリシン残基を有する。標的指向部分（T）は、スルフヒドリル基を介してリンカー（L）と結合する。リシンを修飾するのに使用可能な試薬として、N-スクシンイミジル=S-アセチルチオアセタート（SATA）及び2-イミノチオラン塩酸塩（トラウト試薬）が挙げられるが、これらに限定されない。好適な実施形態において、複数の（L）が（T）に付加される。

30

#### 【0326】

別の実施形態において、（L）は、1つまたは複数のスルフヒドリル基を有するように化学修飾することが可能な1つまたは複数の炭化水素基を有することができる。標的指向部分（T）は、スルフヒドリル基の硫黄原子を介してリンカー（L）と結合する。さらに別の実施形態において、（T）は、アルデヒド（-CHO）基を提供するように酸化させることが可能な1つまたは複数の炭化水素基を有することができる（例えば、Laguzza et al., 1989, J. Med. Chem. 32(3): 548-55を参照）。該当するアルデヒドは、リンカー（L）の一部分の反応性部位と結合を形成することができる。標的指向部分（T）のカルボニル基と反応可能な反応性部位として、ヒドラジン及びヒドロキシルアミンが挙げられるが、これらに限定されない。リンカー（L）の結合または会合のためのタンパク質修飾の他のプロトコルは、Coligan et al., Current Protocols in Protein Science, vol. 2, John Wiley & Sons (2002)に記載されており、これは参照として本明細書中援用される。

40

#### 【0327】

標的指向部分（T）として、例えば、タンパク質、ポリペプチド、またはペプチドを挙げることができ、これらには、トランスフェリン、上皮増殖因子（「EGF」）、ボンベシン、ガストリン、ガストリン放出ペプチド、血小板由来成長因子、IL-2、IL-6

50

、TGF- またはTGF- などの形質転換増殖因子(「TGF」)、ワクシニア増殖因子(「VGF」)、インシュリン及びインシュリン様成長因子I及びII、レクチン、ならびに低密度リポタンパク質由来のアポタンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0328】

標的指向部分(T)はまた、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体などの抗体も含むことができる。抗体は、特定の抗原決定基に向かわせることが可能であり、抗原決定基として、例えば、癌細胞抗原、ウイルス抗原、微生物抗原、タンパク質、ペプチド、炭水化物、化学物質、核酸、またはそれらの断片などが挙げられる。ポリクローナル抗体を産生する方法は、当該分野で既知である。注目の抗原に対するモノクローナル抗体(mAb)は、当該分野で既知の任意の技法を用いて調製することが可能である。そのような技法として、Kohler and Milstein(1975, Nature 256, 495-497)が最初に記載したハイブリドーマ技法、ヒトB細胞ハイブリドーマ技法(Kozbor et al., 1983, Immunology Today 4:72)、及びEBVハイブリドーマ技法(Cole et al., 1985, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., pp.77-96)が挙げられるが、これらに限定されない。選択リンパ球抗体法(SLAM)(Babcock, J.S., et al., A novel strategy for generating monoclonal antibodies from single, isolated lymphocytes producing antibodies of defined specificities. Proc Natl Acad Sci USA, 1996.93(15):p.7843-8)及び(McLean GR, Olsen OA, Watt IN, Rathanaswami P, Leslie KB, Babcock JS, Schrader JW. Recognition of human cytomegalovirus by human primary immunoglobulins identifies an innate foundation to an adaptive immune response; J Immunol. 2005 Apr 15; 174(8):4768-78)。そのような抗体は、IgG、IgM、IgE、IgA、及びIgDをはじめとする任意の免疫グロブリンクラス及びそれらの任意のサブクラスのものであってよい。本発明で使用されるmAbを産生するハイブリドーマは、in vitroで培養してもin vivoで培養してもよい。

#### 【0329】

モノクローナル抗体は、例えば、ヒトモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体、抗体断片、またはキメラ抗体(例えば、ヒト-マウス抗体)が可能である。ヒトモノクローナル抗体は、当該分野で既知の多数の方法のどれで作られてもよい(例えば、Teng et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:7308-7312; Kozbor et al., 1983, Immunology Today 4:72-79; 及びOlsson et al., 1982, Meth. Enzymol. 92:3-16; 同じく、Huse et al., 1989, Science 246:1275-1281及びMcLean et al. J Immunol. 2005 Apr 15; 174(8):4768-78)も参照。

#### 【0330】

抗体は、二重特異性抗体であることも可能である。二重特異性抗体の作成方法は、当該分野で既知である。全長二重特異性抗体の従来製造法は、2種の免疫グロブリン重鎖軽鎖対の同時発現に基づいており、これら2種の鎖は異なる特異性を有している(例えば、Milstein et al., 1983, Nature 305:537-539; International Publication No. WO93/08829、Trauneker et al., 1991, EMBO J. 10:3655-3659を参照)。

10

20

30

40

50

## 【0331】

様々なアプローチに従って、所望の結合特異性を持つ抗体可変ドメイン（抗体抗原結合部位）が、免疫グロブリン定常ドメイン配列に融合させられる。融合は、好ましくは、少なくともヒンジの一部、 $C_{H2}$ 、及び $C_{H3}$ 領域を含む免疫グロブリン重鎖定常ドメインと行われる。融合体の少なくとも1つに存在する、軽鎖結合に必要な部位を含む第一重鎖定常領域（ $C_{H1}$ ）を有することが好ましい。免疫グロブリン重鎖融合体、及び所望であれば、免疫グロブリン軽鎖をコードする配列の核酸を、別個の発現ベクターに挿入し、適切な宿主生命体に同時形質移入する。こうすることで、構築で用いられる3本のポリペプチド鎖が等比でないことが最適の収率を与える実施形態において、3つのポリペプチド断片の相互割合を調製する上での柔軟性が得られる。しかしながら、少なくとも2本のポリペプチド鎖を等比で発現することが、高収率をもたらす場合、または比率は特に重要ではない場合、1つの発現ベクターに、2本または3本全てのポリペプチド鎖のコード配列を挿入することが可能である。

10

## 【0332】

例えば、二重特異性抗体は、一方の腕に第一の結合特異性を持つハイブリッド免疫グロブリン重鎖を、他方の腕にハイブリッド免疫グロブリン重鎖軽鎖対（第二の結合特異性を提供する）を有することができる。この非対称構造は、所望の二重特異性化合物を、望んでいない免疫グロブリン鎖の組み合わせから分離しやすくする、というの、二重特異性分子の半分にのみ、免疫グロブリン軽鎖が存在することが、簡易な分離方法を提供するからである（国際公開WO94/04690これは、その全体が本明細書中に参照として援用される）。

20

## 【0333】

二重特異性抗体の製造についての更なる詳細は、例えば、Suresh et al., 1986, Methods in Enzymology 121:210; Rodrigues et al., 1993, J. Immunology 151:6954-6961; Carter et al., 1992, Bio/Technology 10:163-167; Carter et al., 1995, J. Hematotherapy 4:463-470; Merchant et al., 1998, Nature Biotechnology 16:677-681を参照。そうした技法を用いて、本明細書中定義されるとおりの疾患の治療または予防用の二重特異性抗体を調製することができる。

30

## 【0334】

二機能性抗体は、European Patent Publication No. EPA0105360にも記載されている。この参照で開示されるとおり、ハイブリッドまたは二機能性抗体は、生物学的に、すなわち、細胞融合技法によるか、または化学的に、特に架橋剤またはジスルフィド架橋形成試薬を用いてのいずれかにより誘導することが可能であり、抗体全体を含んでもその断片を含んでもよい。そのようなハイブリッド抗体を得るための方法は、例えば、International Publication WO83/03679、及びEuropean Patent Publication No. EPA0217577に開示されており、これらは両方とも本明細書中に参照として援用される。

40

## 【0335】

抗体は、標的抗原（例えば、癌抗原、ウイルス抗原、微生物抗原、または細胞もしくはマトリクスに結合した他の抗体）と免疫特異的に結合する抗体の、機能的に活性な、断片、誘導体、または類似体も可能である。これに関して、「機能的に活性な」は、断片、誘導体、または類似体が、それら断片、誘導体、または類似体が由来する抗体により認識されるのと同様の抗原を認識することが可能であることを意味する。具体的には、例示の実施形態において、免疫グロブリン分子のイディオタイプの抗原性は、抗原を特異的に認識するC末端からCDRまでの配列であるフレームワーク配列及びCDR配列を削除することにより、向上させることができる。どのCDR配列が抗原に結合するかを決定するため

50

、CDR配列を有する合成ペプチドを、当該分野で既知の任意の結合アッセイ方法（例えば、ピアコアアッセイ）による、抗原との結合アッセイに用いることができる（例えば、Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md.; Kabat et al., 1980, J. Immunology 125(3): 961-969を参照）。

【0336】

他の有用な抗体として、抗体断片、例えば、以下に限定されないが、抗体のF(ab')<sub>2</sub>断片、Fab断片、Fab'、Fv断片、ならびに重鎖及び軽鎖二量体、またはそれらの任意の極小断片、例えば、Fvまたは単鎖抗体(SCA)などが挙げられる（例えば、U.S. Pat. No. 4,946,778; Bird, 1988, Science 242:423-42; Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; 及びWard et al., 1989, Nature 334:544-54に記載されるとおり）。

【0337】

ヒト部分及び非ヒト部分の両方を含むキメラ及びヒト化モノクローナル抗体などの組換え抗体は、標準組換えDNA技法を用いて作ることが可能であるが、これらも使用可能である。（例えば、U.S. Pat. No. 4,816,567; 及びU.S. Pat. No. 4,816,397を参照。）ヒト化抗体は、非ヒト種由来の1つまたは複数の相補性決定領域(CDR)及びヒト免疫グロブリン分子由来のフレームワーク領域を有する、非ヒト種由来の抗体分子である（例えば、U.S. Pat. No. 5,585,089を参照。）キメラ及びヒト化モノクローナル抗体は、当該分野で既知の組換えDNA技法により、例えば、以下において記載される方法を用いて、製造することが可能である：International Publication No. WO87/02671; European Patent Publication No. 0184187; European Patent Publication No. 0171496; European Patent Publication No. 0173494; International Publication No. WO86/01533; U.S. Pat. No. 4,816,567; European Patent Publication No. 012023; Better et al., 1988, Science 240:1041-1043; Liu et al., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:3439-3443; Liu et al., 1987, J. Immunol. 139:3521-3526; Sun et al., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:214-218; Nishimura et al., 1987, Cancer Res. 47:999-1005; Wood et al., 1985, Nature 314:446-449; Shaw et al., 1988, J. Natl. Cancer Inst. 80:1553-1559; Morrison, 1985, Science 229:1202-1207; Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214; U.S. Pat. No. 5,225,539; Jones et al., 1986, Nature 321:552-525; Verhoeyan et al., 1988, Science 239:1534; 及びBeidler et al., 1988, J. Immunol. 141:4053-4060。

【0338】

完全ヒト抗体を使用することができる。ヒト抗体は、例えば、内在性免疫グロブリン重鎖及び軽鎖遺伝子を発現することはできないが、ヒト重鎖及び軽鎖遺伝子を発現することはできる遺伝子導入マウスを用いて、調製することができる。遺伝子導入マウスを、通常の様式で、選ばれた抗原、例えば、本発明のポリペプチド全体または一部分で免疫化する。抗原を対象とするモノクローナル抗体は、従来ハイブリドーマ技術を用いて得ること

10

20

30

40

50

ができる。遺伝子導入マウスが抱えるヒト免疫グロブリン導入遺伝子は、B細胞分化中に再配列し、続いてクラススイッチ及び体細胞突然変異を起こす。すなわち、そのような技法を用いて、治療に有用なIgG、IgA、IgM、及びIgE抗体を産生させることが可能である。ヒト抗体を産生させるこの技法の概要については、Lonberg and Huszar (1995, Int. Rev. Immunol. 13: 65 - 93)を参照。ヒト抗体及びヒトモノクローナル抗体を産生させるこの技術、及びそのような抗体を産生させるプロトコルの詳細な説明については、例えば、U.S. Pat. Nos. 5,625,126; 5,633,425; 5,569,825; 5,661,016; 及び 5,545,806を参照。

#### 【0339】

選ばれたエピトープを認識するヒト抗体は、「誘導選択法」と称する技法を用いても製造することができる。このアプローチでは、選ばれた非ヒトモノクローナル抗体、例えば、マウス抗体を用いて、同じエピトープを認識する完全ヒト抗体の選択を誘導する。(例えば、Jespers et al., 1994, Biotechnology 12: 899 - 903を参照。)ヒト抗体は、当該分野で既知の様々な技法を用いても製造することができ、そのような方法として、ファージディスプレイライブラリーが挙げられる(例えば、Hoogenboom and Winter, 1991, J. Mol. Biol. 227: 381; Marks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222: 581; Quan and Carter, 2002, "The rise of monoclonal antibodies as therapeutics," in Anti-IgE and Allergic Disease, Jardieu, P.M. and Fick Jr., R.B., eds., Marcel Dekker, New York, N.Y., Chapter 20, pp. 427 - 469を参照)。

#### 【0340】

他の実施形態において、抗体は、抗体の融合タンパク質であるか、それらの機能的に活性な断片である。例えば、抗体は、N末端またはC末端いずれかにおいて、共有結合(例えば、ペプチド結合)を介して、抗体ではない別のタンパク質(またはその一部分、例えばタンパク質の少なくとも10、20、または50のアミノ酸からなる部分)のアミノ酸配列と融合することができる。

#### 【0341】

抗体はまた、いずれかの修飾、すなわち任意の種類の子の共有結合により修飾されている類似体及び誘導体も含むが、ただしそのような共有結合は抗体がその抗原結合免疫特異性を保持できる場合に限定される。例えば、何ら限定するものではないが、抗体の誘導体及び類似体として、例えば、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、既知の保護/ブロック基による誘導体化、タンパク質分解開裂、細胞抗体単位または他のタンパク質との連結、などによりさらに修飾されたものが挙げられる。多数の化学修飾のどれであっても、既知の技法により行うことが可能であり、そのような技法として、特異的開裂、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシン存在下での代謝合成などが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、類似体または誘導体は、1つまたは複数の非天然アミノ酸を有することができる。

#### 【0342】

抗体は、Fc受容体と相互作用するアミノ酸残基に、修飾(例えば、置換、欠失、または付加)を有することができる。詳細には、抗体として、抗FcドメインとFcRn受容体との相互作用に関与すると同定されているアミノ酸残基に修飾を有する抗体が含まれる(例えば、International Publication No. WO97/34631を参照、これは、その全体が本明細書中に参照として援用される)。標的抗原に対して免疫特異的な抗体は、市販で得るまたは他の供給源から得ることも可能であるし、当業者に既知の任意の方法、例えば、化学合成または組換え発現技法により製造することも可能である。癌細胞抗原に対して免疫特異的な抗体をコードするヌクレオチド配列は、

10

20

30

40

50

例えば、GenBankデータベースまたは同様なデータベース、文献刊行物から、あるいは通例のクローニング及び配列決定により、得ることができる。

【0343】

癌治療に利用可能な抗体の例として、以下が挙げられるが、それらに限定されない：ヒト化抗HER2モノクローナル抗体、HERCEPTIN(登録商標)(トラスツズマブ; Genentech); RITUXAN(登録商標)(リツキシマブ; Genentech)、これは非ホジキンリンパ腫の患者の治療用のキメラ抗CD20モノクローナル抗体である; OvaRex(AltaRex Corporation, MA)、これは卵巣癌治療用のマウス抗体である; Panorex(Glaxo Wellcome, NC)、これは結腸直腸癌治療用のマウスIgG2a抗体である; セツキシマブまたはアービタックス(Imclone Systems Inc., Y)、これは上皮増殖因子陽性癌、例えば頭頸部癌などの治療用の抗EGFR IgGキメラ抗体である; Vitaxin(MedImmune, Inc., MD)、これは肉腫治療用のヒト化抗体である; Campath I/H(Leukosite, MA)、これは慢性リンパ性白血病(CLL)治療用のヒト化IgG1抗体である; Smart MI95(Protein Design Labs, Inc., CA)、これは急性骨髄性白血病(AML)治療用のヒト化抗CD33 IgG抗体である; LymphoCide(Immunomedics, Inc., NJ)、これは非ホジキンリンパ腫治療用のヒト化抗CD22 IgG抗体である; Smart ID10(Protein Design Labs, Inc., CA)、これは非ホジキンリンパ腫治療用のヒト化抗HLA-DR抗体である; Oncolymp(Techniclone, Inc., CA)、これは非ホジキンリンパ腫治療用の放射標識マウス抗-HLA-Dr10抗体である; Allomune(BioTransplant, CA)、これはホジキン病または非ホジキンリンパ腫治療用のヒト化抗CD2mAbである; アバスチン(Genentech, Inc., CA)、これは肺癌及び結腸直腸癌治療用の抗VEGFヒト化抗体である; エブラツズマブ(Immunomedics, Inc., NJ及びAmgen, CA)、これは非ホジキンリンパ腫治療用の抗CD22抗体である; 及びCEAcide(Immunomedics, NJ)、これは結腸直腸癌治療用のヒト化抗CEA抗体である。

【0344】

癌治療に有用な他の抗体として、以下が挙げられるが、それらに限定されない：以下の抗原に対する抗体(例示の癌を括弧内に示す)：CA125(卵巣癌)、CA15-3(細胞腫)、CA19-9(細胞腫)、L6(細胞腫)、Lewis Y(細胞腫)、Lewis X(細胞腫)、フェトプロテイン(細胞腫)、CA242(結腸直腸癌)、胎盤性アルカリホスファターゼ(細胞腫)、前立腺特異的膜抗原(前立腺癌)、前立腺酸性ホスファターゼ(前立腺癌)、上皮増殖因子(細胞腫)、MAGE-1(細胞腫)、MAGE-2(細胞腫)、MAGE-3(細胞腫)、MAGE-4(細胞腫)、抗トランスフェリン受容体(細胞腫)、p97(黒色腫)、MUC1-KLH(乳癌)、CEA(結腸直腸癌)、gp100(黒色腫)、MART1(黒色腫)、前立腺特異的抗原(PSA)(前立腺)、IL-2受容体(T細胞白血病及びリンパ腫)、CD20(非ホジキンリンパ腫)、CD52(白血病)、CD33(白血病)、CD22(リンパ腫)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(細胞腫)、CD38(多発性骨髄腫)、CD40(リンパ腫)、ムチン(細胞腫)、P21(細胞腫)、MPG(黒色腫)、及びNeu癌遺伝子産物(細胞腫)。いくつかの具体的な有用抗体として、以下が挙げられるが、それらに限定されない：BR96mAb(Trail et al., 1993, Science 261:212-215)、BR64(Trail et al., 1997, Cancer Research 57:100-105)、CD40抗原に対するmAb、例えばS2C6mAb(Francisco et al., 2000, Cancer Res. 60:3225-3231)ならびにそれらのキメラ及びヒト化変異体など、cD33抗原に対するmAb; EphA2抗原に対するmAb; CD70抗原に対するmAb、例えば1F6mAb及び2F2mAbならびにそれらのキメラ及びヒト化変異体など、及びCD30抗原に対

10

20

30

40

50

するmAb、例えばAC10 (Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151: 5896-5906; Wahl et al., 2002, Cancer Res. 62(13): 3736-42)、ならびにそれらのキメラ及びヒト化変異体。腫瘍関連抗原に結合する多くの他の内部移行抗体が使用可能であり、検討されてきた(例えば、Franke et al., 2000, Cancer Biother. Radiopharm. 15: 459-76; Murray, 2000, Semin. Oncol. 27: 64-70; Breitling et al., Recombinant Antibodies, John Wiley, and Sons, New York, 1998を参照)。

#### 【0345】

抗体は、標的細胞または標的細胞集団に存在する抗原と結合する抗体も可能である。例えば、膜貫通ポリペプチド及びその他のマーカーは、1種または複数の正常体(例えば、非癌性細胞)と比較して、1種または複数の特定型の標的細胞(例えば、癌細胞)の表面で特異的に発現される可能性がある。そのようなマーカーは、正常細胞の表面と比較して、標的細胞の表面でより大量に発現する、または、より強い免疫原性を示すことが多い。そのような細胞表面抗原ポリペプチドの同定により、抗体を利用した治療を通じて細胞を特異的に標的として破壊することができるようになった。すなわち、いくつかの実施形態において、抗体として、腫瘍関連抗原(TAA)に対する抗体が挙げられるが、これに限定されない。そのような腫瘍関連抗原は、当該分野で既知であり、当該分野で周知である方法及び情報を用いて抗体を製造するために使用するために調製することができる。

#### 【0346】

EP2552957、WO/2012/116453、WO/2012/032080も参照。Zybody(登録商標)、<http://www.zyngenia.com/technology.html>も参照。ヒト重鎖限定抗体技術、<http://www.crescendobiologics.com/>も参照。WO2010001251、酵母菌に基づくヒト抗体酵母菌に基づくプラットフォーム<http://www.adimab.com/science-and-technology/technology-overview/>、mAbLogix(登録商標)プラットフォーム<http://www.dna.com/technology>、モノクローナル発見プラットフォーム<http://www.igenica.com/technology/>、WO2009/157771、EP2560993、WO2013004842、WO2012166560も参照。

#### 【0347】

##### リンカー部分(L)

表題組成物はさらに、リンカー部分(L)を含む。ペイロード(P)と同様に、リンカー部分(L)は、本発明の構築された結合体の全体像から特徴付けられる。したがって、本明細書中特徴付けられるとりのリンカー(L)は、必ずしも、結合体の合成に用いた特定の反応体に該当する必要はないが、そうなる可能性はある。リンカー(L)の構成要素は、多数の反応体から寄せ集められたものであってもよい。

#### 【0348】

1つの実施形態において、リンカー部分(L)は、ペイロード(P)と標的指向部分(T)を連結して結合体化合物、(T)-(L)-(P)を形成するのに使用可能な二官能性化合物である。そのような結合体は、標的細胞(例えば、腫瘍細胞)への薬物の選択的送達を可能にする。特定の実施形態において、リンカー部分として、二価置換基、例えば、アルキルジイル、アリールジイル、ヘテロアリールジイル、例えば-(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-などの部分、アルキルオキシ(例えば、ポリエチレンオキシ、PEG、ポリメチレンオキシ)及びアルキルアミノ(例えば、ポリエチレンアミノ、ジェファミン(登録商標))の繰返し単位など;ならびに二酸エステル及びアミド、例えばコハク酸エステル、スクシンアミド、ジグリコール酸エステル、マロン酸エステル、及びカプロアミドなどが挙げられる。本明細書中開示される化合物は、ペイロード及び標的指向部分に結合するた

10

20

30

40

50

めの反応性部位を有するリンカー部分を用いて、調製することができる。

【0349】

いくつかの実施形態において、(L)は、(T)に存在する求核基と反応性である求電子基を有する反応性部位を有する。(T)上の有用な求核基として、スルフヒドリル基、ヒドロキシル基、及びアミノ基が挙げられるが、これらに限定されない。(T)の求核基のヘテロ原子が、(L)の求電子基と反応性であり、(L)と共有結合を形成する。有用な求電子基として、マレイミド基及びハロアセトアミド基が挙げられるが、これらに限定されない。(T)の求核基は、(L)が結合するのに好都合な部位を提供する。

【0350】

いくつかの実施形態において、(L)は、標的指向部分に存在する求電子基と反応性である求核基を有する反応性部位を有する。標的指向部分の有用な求電子基として、アルデヒド及びケトンのカルボニル基が挙げられるが、これらに限定されない。(L)の求核基のヘテロ原子が、標的指向部分の求電子基と反応して、標的指向部分と共有結合を形成することができる。(L)の有用な求核基として、ヒドラジド、オキシム、アミノ、ヒドラジン、チオセミカルバゾン、ヒドラジンカルボキシラート、及びアリールヒドラジドが挙げられるが、これらに限定されない。標的指向部分の求電子基は、(L)が結合するのに好都合な部位を提供する。

【0351】

カルボン酸官能基及びクロロギ酸官能基もまた、(L)にとって有用な反応性部位である。なぜなら、それらは、例えば、P<sup>1</sup>のアミノ基と反応してアミド結合を形成することができるからである。反応性部位として同じく有用であるのは、(L)のカーボナート官能基、例えば、これに限定されないがp-ニトロフェニルカーボナートなどであり、これは、例えば、P<sup>1</sup>のアミノ基と反応してカルバマート結合を形成することができる。

【0352】

お分かりだろうが、先行技術で教示されるリンカー部分、及び特に薬物送達の文脈で使用が教示されるリンカー部分はどれも、本発明で使用することができる。前述の記載の範囲を限定するものではないが、1つの実施形態において、(L)は、WO 2012/113847 (に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 8,288,352に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 5,028,697に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 5,006,652に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 5,094,849に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 5,053,394に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 5,122,368に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 5,547,667に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 5,622,929に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 5,708,146に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 6,468,522に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 6,103,236に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 6,638,509に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 6,214,345に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 6,759,509に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、WO 2007/103288に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、WO 2008/083312に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、WO 2003/068144に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、WO 2004/016801に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、WO 2009/134976に開示されるリンカー部分を含

10

20

30

40

50

む。別の実施形態において、(L)は、WO2009/134952に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、WO2009/134977に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、WO2002/08180に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、WO2004/043493に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、WO2007/018431に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、WO2003/026577に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、WO2005/077090に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、WO2005/082023に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、WO2007/011968に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、WO2007/038658に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、WO2007/059404に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、WO2006/110476に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、WO2005/112919に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、WO2008/103693に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 6,756,037に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 7,087,229に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 7,122,189に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 7,332,164に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 5,556,623に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 5,643,573に開示されるリンカー部分を含む。別の実施形態において、(L)は、U.S. 5,665,358に開示されるリンカー部分を含む。自壊性(self-immolative)要素を含むリンカー(L)もまた使用することができる。例えば、U.S. Pat. No. 6,214,345を参照。自壊性(self-immolative)要素の例として、p-アミノベンジルカルバモイル(PABC)がある。市販されているリンカーを本発明で使用してもよい。例えば、市販されている開裂性リンカースルホスクシンイミジル=6-[3'-2-ピリジルジチオ)-プロピオンアミド]ヘキサノアート(スルホ-LC-SPDP: Thermo Pierce Cat# 21650)及び非開裂性リンカースクシンイミジル=4-[N-マレイミドメチル]シクロヘキサン-1-カルボキシラート(SMCC: Thermo Pierce Cat# 22360)を、本明細書中実証するとおり、使用することができる。WO2012171020、WO2010138719、一群の市販のリンカー、例えばConcortis製品http://www.concortis.com/homeも参照のこと。Kim et al., Bioconjugate Chemistry, 21(8):1513-1519 AUG 2010も参照のこと。EP2326349も参照のこと。銅不要のクリック化学リンカー、Angew. Chem. Int. Ed., 2010, 49, p. 9422-9425, ChemBioChem, 2011, 12, p. 1309-1312、http://www.synaffix.com/technology/も参照のこと。

【0353】

いくつかの実施形態において、(L)は、SPDP、SMCC、vcPABC、MCvcPABC、MTvc、ADvc、マレイミド、NHS、ビオチン、ストレプトアビジン、ニュートラアビジン、グリコシド、またはそれらの組み合わせを含む。

【0354】

いくつかの実施形態において、(L)は、SPDPを含む。

【0355】

いくつかの実施形態において、(L)は、SMCCを含む。

【0356】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、(L)は、vcPABCを含む。

【0357】

いくつかの実施形態において、(L)は、MCvcPABCを含む。

【0358】

いくつかの実施形態において、(L)は、MTvcを含む。

【0359】

いくつかの実施形態において、(L)は、ADVcを含む。

【0360】

いくつかの実施形態において、(L)は、マレイミドを含む。

【0361】

いくつかの実施形態において、(L)は、NHSを含む。

【0362】

いくつかの実施形態において、(L)は、ビオチンを含む。

【0363】

いくつかの実施形態において、(L)は、ストレプトアビジンを含む。

【0364】

いくつかの実施形態において、(L)は、ニュートラアビジンを含む。

【0365】

いくつかの実施形態において、(L)は、グリコシドを含む。

【0366】

いくつかの実施形態において、(L)は、存在しない。

【0367】

1つの実施形態において、リンカー(L)は、ペイロード(P)を標的指向部分(T)に連結して、結合体組成物[(P)-(L)]<sub>m</sub>-(T)を形成する二官能性単位であって、(P)と(L)の間のジャンクションペプチド結合(JPB)で酵素開裂して(P)を放出することができる二官能性単位である。そのような結合体は、ペイロード(P)の標的細胞(例えば、腫瘍細胞)への選択的送達を可能にする。別の実施形態において、リンカー(L)は、ペイロード(P)を標的指向部分(T)に連結して、結合体組成物[(P)-(L)]<sub>m</sub>-(T)を形成する二官能性単位であって、(P)と(L)の間で酵素開裂して(P)を放出することができる二官能性単位である。

【0368】

特定のリンカー(L)は、複数のペイロード(P)及び1つの標的指向部分(T)に結合することができる。すなわち、特定の実施形態において、リンカー(L)は、複数のペイロード(P)を1つの標的指向部分(T)に連結して、結合体組成物[(P)-(L)]<sub>m</sub>-(T)を形成する多官能性単位である。また、ペイロード(P)が多量体化してリンカー(L)に結合することが可能である。したがって、当然のことながら、特定の実施形態において、[(P)-(L)]は、(L)より多い数の(P)を含む。特定の実施形態において、[(P)-(L)]に、ペイロード(P)及びリンカー(L)は同数で存在する。1つの実施形態において、式Iの中でも、本発明は、式(Ia)の構造を有する組成物を提供し：



式中、oは、1~1000の整数である。1つの実施形態において、oは、1~100の整数である。別の実施形態において、oは、1~50の整数である。別の実施形態において、oは、1~20の整数である。別の実施形態において、oは、1~10の整数である。

【0369】

特定の実施形態において、リンカー(L)及び標的指向部分(T)は、一緒になって、以下の構造(III)を有し：

【0370】

10

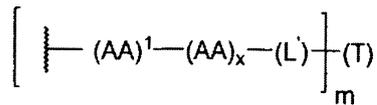
20

30

40

50

【化 6 8】



(III)

【 0 3 7 1】

式中、 $(\text{AA})^1$ のカルボニルは、構造(II)の(R)に結合した-NH-基と、本明細書中ジャンクションペプチド結合(JPB)と称するペプチド結合を形成し、JPBは酵素開裂が可能であり、式中、各AAは、独立してアミノ酸であり、式中、xは、0~25の整数であり、式中、(L')は、リンカー(L)の残部(もしあれば)であり、式中、(T)は、標的指向部分であり、かつ式中、 $(\text{AA})^1 - (\text{AA})_x$ は一緒になって、JPBの酵素開裂を促進することができるアミノ酸配列を構成する。

10

【 0 3 7 2】

アミノ酸単位 $(\text{AA})^1 - (\text{AA})_x$ は、ジャンクションペプチド結合(JPB)の開裂をもたらして標的指向部分(T)からペイロード(P)を放出させる、認識配列を構成する。そのような酵素開裂を提供することができる配列ならどれでも使用できる。そのような配列として、US6,214,345に記載される利用可能な配列が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、PABC自壊性(self-immolative)単位を直接アミノ酸配列に連結するペプチド結合の開裂を指示する当該分野で既知のアミノ酸配列を、本発明で使用することができる。本発明で有用な追加のアミノ酸配列は、当業者により実験的に容易に決定できる。本発明の特定の実施形態において、アミノ酸単位、 $(\text{AA})^1 - (\text{AA})_x$ は、プロテアーゼによる(JPB)の開裂を可能にし、それにより、そのようなプロテアーゼと接触した際に結合体からのペイロード(P)放出を促進する。本発明の特定の実施形態において、そのようなプロテアーゼとして、リソソーム酵素などの細胞内プロテアーゼが挙げられる。本発明のさらなる実施形態において、そのようなプロテアーゼとして、細胞外プロテアーゼが挙げられる。

20

30

【 0 3 7 3】

アミノ酸単位 $(\text{AA})^1 - (\text{AA})_x$ の例として、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド、及び/またはペプタペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。ジペプチドの例として、Val-Cit、Ala-Phe、Phe-Lys、Val-Ala、Val-Lys(Ac)、Phe-Lys(Ac)、またはMe-Val-Citが挙げられる。なお、ペプチド及びタンパク質の命名の慣例はアミノ酸配列をN末端からC末端に向かって並べるものであるが、JPBの配置は、 $(\text{AA})^1 - (\text{AA})_x$ アミノ酸配列において $(\text{AA})^1$ がC-末端アミノ酸であるようになっている。したがって、JPBの酵素開裂を促進するアミノ酸配列がバリン-シトルリンである実施形態ならば、式(III)の $(\text{AA})^1$ は、シトルリンであり、シトルリンのカルボニル基が、構造(II)の(R)と結合した-NH-基とJPBを形成するだろう。いくつかの実施形態において、追加のアミノ酸がバリンのN末端を通じてバリン-シトルリンに連結し、したがって、 $(\text{AA})_x$ の「x」は、1より大きい整数である。

40

【 0 3 7 4】

トリペプチドの例として、Gly-Val-Cit、Pro-Pro-Pro、D-Ala-Phe-Lys、(D)-Val-Leu-Lys、Gly-Gly-Arg、及びAla-Ala-Asnが挙げられる。例示のため及びはっきりさせるため、トリペプチドが(gly-val-cit)の場合、式(III)の $(\text{AA})^1$ は、シトルリンである。アミノ酸単位は、自然に生じるアミノ酸残基、ならびに少数アミノ酸及び非天然のアミノ酸類似体、例えばシトルリンを含んでもよい。D-アミノ酸は、本発明での使用に

50

含まれる。アミノ酸単位は、特定の酵素、例えば、腫瘍関連プロテアーゼ、カテプシンB、C、及びD、またはプラスミンプロテアーゼなどによる酵素開裂に対するそれらの選択性に基づいて設計及び最適化することができる。

【0375】

テトラペプチドの例として、Lys - Ser - Gly - Arg、Gly - Phe - Leu - Gly、Leu - Ser - Gly - Arg、Ala - Leu - Ala - Leu、Gly - Gly - Gly - Arg - Arg、Gly - Lys - Ala - Phe - Arg - Arg、及びホモGly - Arg - Ser - Arg - Glyを挙げることができる。

【0376】

本発明のリンカーに使用されるアミノ酸配列の例として、Phe - Lys、Val - Lys、Ala - Lys、Val - Cit、Phe - Cit、Leu - Cit、Ile - Cit、Trp - Cit、Phe - Arg内のアミノ酸配列が挙げられる。これらの配列は、ドキシルピシンの放出に用いられてきた。例えば、表1、Dubowchik, Firestone et al. Bioconjugate Chem. 2002, 13, 855 - 869及び文献中に記載される引用を参照。本発明のリンカーに使用されるアミノ酸配列の別の例は、Pro - Proである（例えば、Gianolio et al. Cancer Chemother Pharmacol 2012 70, 439 - 449を参照）。本発明で有用なアミノ酸配列については、Firestone et al., US 6, 214, 345も参照。本発明で有用なアミノ酸配列については、Miao et al., WO 2013 / 173392も参照、WO 2013 / 173392は非天然アミノ酸を含むアミノ酸配列を含むが、それに限定されない。Dubowchik et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters 8: 3341 - 3346, 1998も参照。Burke et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters 19: 2650 - 2653, 2009も参照。Jeffrey et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters 16: 358 - 362, 2006も参照。当業者にはお分かりだろうが、追加のアミノ酸は、リンカー(L)においてJPBの酵素開裂を促進するアミノ酸配列のN末端側に含まれていてもよい。

【0377】

1つの例において、JPBは、疾患に関連したプロテアーゼにより開裂可能である。別の例において、JPBは、概して癌により増加するまたは癌に関連したプロテアーゼにより開裂可能である。さらに別の例において、JPBは、癌関連細胞により分泌されるプロテアーゼにより開裂可能である。別の例において、JPBは、特定の癌により増加するまたは特定の癌に関連した酵素により開裂可能である。

【0378】

本発明の特定の実施形態において、リンカーの残部(L')は、以下の構造(VII)または(VIII)に示すとおり、アミノ酸単位、(AA)<sup>1</sup> - (AA)<sub>x</sub>との間に、及び標的指向部分(T)との間に、ストレッチャー部分(S)を含み：

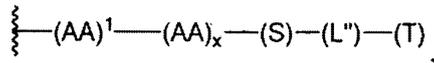
【0379】

10

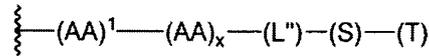
20

30

【化 6 9】



(VII)



(VIII)

10

【0380】

式中、 $(AA)^1$ のカルボニルは、構造(I I)の(R)に結合した-NH-基と、本明細書中ジャンクションペプチド結合(J P B)と称するペプチド結合を形成し、J P Bは酵素開裂が可能であり、式中、各AAは、独立してアミノ酸であり、式中、xは、0~25の整数であり、式中、(L')は、リンカー(L)の残部(もしあれば)であり、式中(S)は、ストレッチャー単位であり、式中、(T)は、標的指向部分であり、かつ式中、 $(AA)^1 - (AA)_x$ は一緒になって、J P Bの酵素開裂を促進することができるアミノ酸配列を構成する。

20

【0381】

本発明の特定の実施形態において、このストレッチャーは、US7,964,566及びUS6,214,345に記載されるとおりである。

【0382】

ペイロード部分(P)

リンカー部分(L)と同様に、ペイロード(P)は、本発明の構築された結合体の全体像から特徴付けられる。したがって、本明細書中特徴付けられるとおりのペイロード(P)は、必ずしも、結合体の合成に用いた特定の反応体に該当する必要はないが、そうなる可能性はある。ペイロード(P)の構成要素は、多数の反応体から寄せ集められたものであってもよい。

30

【0383】

多種多様な化合物を用いて、本発明の結合体の所望のペイロード(P)構成要素を構築することができる。アミドとして(式(I V)の場合)またはN-アシルスルホンアミド-(R)-NH<sub>2</sub>基を有する化合物として(式(V)の場合)機能する化合物であればどれでも、本結合体技術を用いて、標的細胞または組織に送達することができる。式(I V)のアミドまたは式(V)のN-アシルスルホンアミド-(R)-NH<sub>2</sub>化合物を(直接、または適切な修飾の後に)生成するのに使用可能な前駆体化合物であればどれでも本発明で使用できる。特に好適であるのは、アミド含有薬物、活性アミド誘導体を有するカルボン酸含有薬物、カルボン酸含有薬物、及び式(V)を有する薬物である。式(I)の結合体を生成するために用いられる合成経路及び特定の反応体は、制限されない。ペイロード(P)として生物活性化合物の範囲に含まれるのは、*in vivo*で活性化させることが可能な前駆体である。

40

【0384】

1つの実施形態において、式(I)の結合体は、式(I V)または(V)の生物活性化合物を送達するために使用することができる。本発明の組成物として標的場所に有利に送達される可能性のある適切なペイロード化合物(P)として、例えば、抗生物質、診断薬(例えば検出可能な標識)、抗炎症剤、抗ウイルス剤、細胞毒性剤、及び抗癌剤が挙げられる。他の適切なペイロード(P)として、当該分野で既知の診断薬が挙げられ、そのような診断薬として、多種多様な検出可能な標識の1種または複数種を用いるものが挙げられる。検出可能な標識は、レポーター、例えば、<sup>125</sup>Iなどの放射性同位体、酵素、フル

50

オレセイン、テトラメチルローダミン、シアニン色素、アレキサ色素、またはボディパイ色素などの蛍光試薬または基、化学発光試薬または基、あるいは電気化学的物質が可能である。検出可能な標識は、当該分野で既知のとおりの特異的結合対の一員であることも可能である。他の適切な検出可能な標識は、当業者に容易に明らかとなるだろう。

## 【0385】

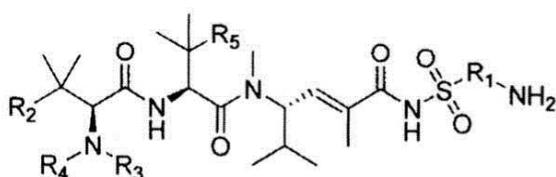
1つの実施形態において、式(IV)または(V)の化合物は、細胞毒性または細胞分裂阻害活性を示す。本発明は、式(IV)または(V)の生物活化合物を、注目している細胞に送達する組成物及び方法を提供する。

## 【0386】

1つの実施形態において、(P)は、薬化合物(D)である。1つの実施形態において、(D)は、以下の構造(XVII)：

## 【0387】

## 【化70】



(XVIII)

## 【0388】

を有する化合物、またはその立体異性体、プロドラッグ、もしくは薬学上許容される塩であり、式中：

R<sub>1</sub>は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、随意に置換されるヘテロアリール、-COR<sub>24</sub>-、-CSR<sub>24</sub>-、-OR<sub>24</sub>-、及び-NHR<sub>24</sub>-からなる群より選択され、群中、各R<sub>24</sub>は、独立して、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールであり；

R<sub>2</sub>は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>3</sub>は、H及びC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選択され；

R<sub>4</sub>は、H及びC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選択され；かつ

R<sub>5</sub>は、C<sub>1-6</sub>アルキル及び-SHからなる群より選択される。

## 【0389】

1つの実施形態において、R<sub>1</sub>は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールからなる群より選択される。

## 【0390】

さらなる実施形態において、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールのそれぞれは、独立して、=O、

10

20

30

40

50

= S、-OH、-OR<sub>28</sub>、-O<sub>2</sub>CR<sub>28</sub>、-SH、-SR<sub>28</sub>、-SO<sub>2</sub>CR<sub>28</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-NHR<sub>28</sub>、-N(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOR<sub>28</sub>、-NR<sub>28</sub>COR<sub>28</sub>、-I、-Br、-Cl、-F、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>、-CHO、-COR<sub>28</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHR<sub>28</sub>、-CON(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>、-COSH、-COSR<sub>28</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SO<sub>3</sub>H、-SOR<sub>28</sub>、または-SO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>で随意に置換され、群中、各R<sub>28</sub>は、独立して、ハロゲン、-OH、または-SHで随意に置換されるアルキルである。

## 【0391】

別のさらなる実施形態において、随意に置換されるアリール及び随意に置換されるヘテロアリのそれぞれは、独立して、随意に置換されるフェニル、随意に置換されるナフチル、随意に置換されるアントラシル、随意に置換されるフェナントリル、随意に置換されるフリル、随意に置換されるピロリル、随意に置換されるチオフェニル、随意に置換されるベンゾフリル、随意に置換されるベンゾチオフェニル、随意に置換されるキノリニル、随意に置換されるイソキノリニル、随意に置換されるイミダゾリル、随意に置換されるチアゾリル、随意に置換されるオキサゾリル、及び随意に置換されるピリジニルからなる群より選択される。

10

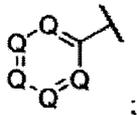
## 【0392】

別のさらなる実施形態において、R<sub>2</sub>は、以下の構造(A)、(B)、(C)、(D)のうち1つから選択され：

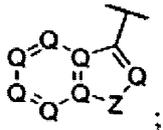
## 【0393】

## 【化71】

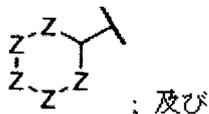
20



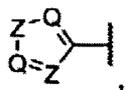
(A)



(B)



(C)



(D)

30

40

## 【0394】

式中：

各Qは、独立して、CR<sub>29</sub>またはNであり；

各Zは、独立して、C(R<sub>29</sub>)<sub>2</sub>、NR<sub>29</sub>、S、またはOであり；

各R<sub>29</sub>は、独立して、H、-OH、-R<sub>28</sub>、-OR<sub>28</sub>、-O<sub>2</sub>CR<sub>28</sub>、-SH、-SR<sub>28</sub>、-SO<sub>2</sub>CR<sub>28</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-NHR<sub>28</sub>、-N(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOR<sub>28</sub>、-N

50

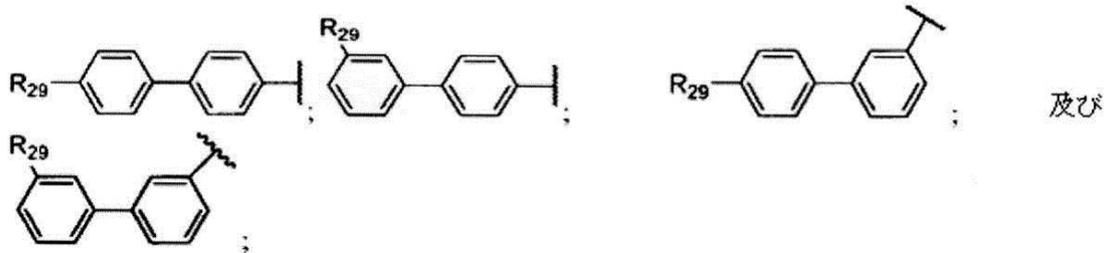
$R_{28}COR_{28}$ 、 $-R_{28}NH_2$ 、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R_{28}$ 、 $-CHO$ 、 $-COR_{28}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR_{28}$ 、 $-CON(R_{28})_2$ 、 $-COSH$ 、 $-COSR_{28}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR_{28}$ 、または $-SO_2R_{28}$ からなる群より選択され、群中、各 $R_{28}$ は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-SH$ で随意に置換されるアルキルである。

【0395】

別のさらなる実施形態において、 $R_2$ は、以下からなる群より選択され：

【0396】

【化72】



10

【0397】

式中、各 $R_{29}$ は、独立して、 $H$ 、 $-OH$ 、 $-R_{28}$ 、 $-OR_{28}$ 、 $-O_2CR_{28}$ 、 $-SH$ 、 $-SR_{28}$ 、 $-SOCR_{28}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR_{28}$ 、 $-N(R_{28})_2$ 、 $-NHCOR_{28}$ 、 $-NR_{28}COR_{28}$ 、 $-R_{28}NH_2$ 、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R_{28}$ 、 $-CHO$ 、 $-COR_{28}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR_{28}$ 、 $-CON(R_{28})_2$ 、 $-COSH$ 、 $-COSR_{28}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR_{28}$ 、または $-SO_2R_{28}$ からなる群より選択され、群中、各 $R_{28}$ は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-SH$ で随意に置換されるアルキルである。

20

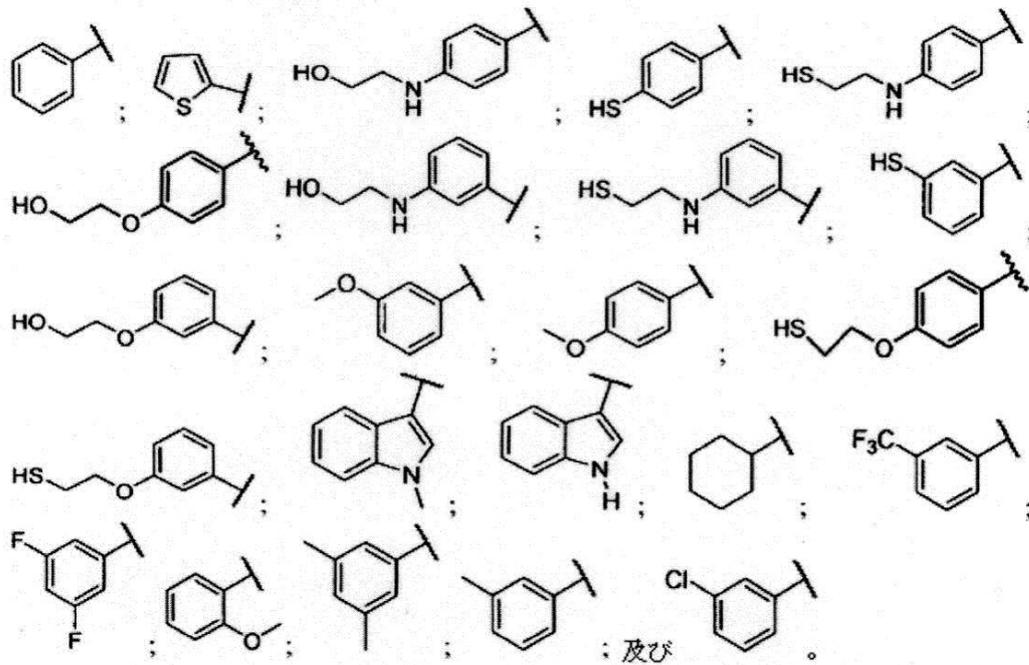
【0398】

別のさらなる実施形態において、 $R_2$ は、以下からなる群より選択される：

【0399】

30

【化73】



10

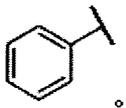
20

【0400】

別のさらなる実施形態において、R<sub>2</sub>は、以下のとおりである：

【0401】

【化74】



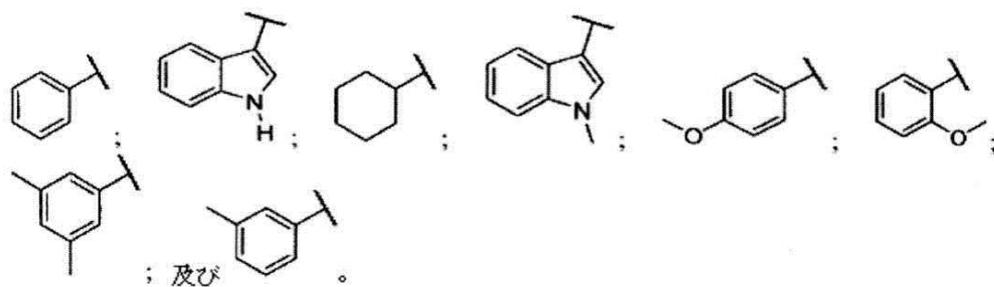
30

【0402】

1つの実施形態において、R<sub>2</sub>は、以下からなる群より選択される：

【0403】

【化75】



40

【0404】

別のさらなる実施形態において、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、及びR<sub>5</sub>は、それぞれ、メチルである。

【0405】

50

別のさらなる実施形態において、 $R_3$ はHであり、 $R_4$ はメチルであり、かつ $R_5$ はメチルである。

【0406】

当然のことながら、上記に記載されるとおりの構造(XVII)の化合物の実施形態のどれでも、及び本明細書中記載されるとおりの構造(XVII)の化合物の $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_{28}$ 、または $R_{29}$ 基について本明細書中記載される特定の置換基のどれでも、独立して、他の実施形態及び/または構造(XVII)の化合物の置換基と組み合わせて、上記に具体的に開示されていない本開示の実施形態を形成することができる。また、置換基の列挙が、特定の実施形態及び/または請求項における特定の $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_{28}$ 、または $R_{29}$ のどれかについて列挙されるものである事象において、当然のことながら、各個別の置換基を、特定の実施形態及び/または請求項から削除でき、かつ残りの置換基の列挙は、本開示の範囲内にあるものと見なされる。

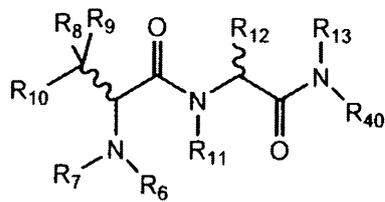
10

【0407】

別の実施形態において、(D)は、以下の構造(XVI)：

【0408】

【化76】



(XVI)

20

【0409】

を有する化合物、またはその立体異性体、プロドラッグ、もしくは薬学上許容される塩であり、式中：

30

$R_6$ 及び $R_7$ は、独立して、以下からなる群より選択され：H、及び直鎖、分岐鎖、もしくは非芳香族環状骨格を有する飽和もしくは不飽和の部分、この骨格は、1~10個の炭素原子を有し、この炭素原子は以下で随意に置換され：-OH、-I、-Br、-Cl、-F、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-CHO、-COSH、または-NO<sub>2</sub>；または、 $R_7$ 及び $R_{10}$ は、縮合して環を形成し；

$R_8$ 及び $R_9$ は、独立して、以下からなる群より選択され：H、 $R'$ 、 $ArR'-$ 、または、 $R_8$ 及び $R_9$ は一緒になって環を形成し；

$R_{10}$ は、以下からなる群より選択され：H、 $R'$ 、 $ArR'-$ 、及び $Ar$ ；または、 $R_{10}$ 及び $R_7$ は、縮合して環を形成し；

$R_{11}$ は、以下からなる群より選択され：H、 $R'$ 、及び $ArR'-$ ；

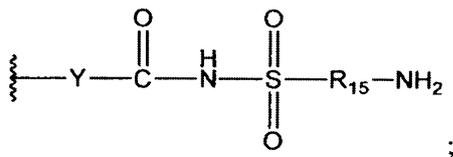
40

$R_{12}$ 及び $R_{13}$ は、独立して、以下からなる群より選択され：H、 $R'$ 、及び $ArR'-$ ；かつ

$R_{40}$ は、以下のとおりであり：

【0410】

## 【化77】



## 【0411】

10

式中：

$R_{15}$ は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル及び随意に置換されるヘテロアリール、 $-\text{COR}_{24}-$ 、 $-\text{CSR}_{24}-$ 、 $-\text{OR}_{24}-$ 、及び $-\text{NHR}_{24}-$ からなる群より選択され、群中、各 $R_{24}$ は、独立して、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、または随意に置換されるヘテロアリールであり；

$R'$ は、直鎖、分岐鎖、もしくは非芳香族環状骨格を有する飽和もしくは不飽和の部分と定義され、この骨格は、1～10個の炭素原子、0～4個の窒素原子、0～4個の酸素原子、及び0～4個の硫黄原子を有し、この炭素原子は、以下で随意に置換され： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_{16}$ 、 $-\text{O}_2\text{CR}_{16}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}_{16}$ 、 $-\text{SOCR}_{16}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}_{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{16})_2$ 、 $-\text{NHCOR}_{16}$ 、 $-\text{NRCOR}_{16}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{16}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COR}_{16}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}_{16}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}_{16})_2$ 、 $-\text{COSH}$ 、 $-\text{COSR}_{16}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SOR}_{16}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ 、群中、 $R_{16}$ は、直鎖、分岐鎖、もしくは環状の、炭素原子1～10個を有する飽和もしくは不飽和アルキル基であり；

20

$R_8$ と $R_9$ が一緒になることで形成される環は、 $R'$ の定義内において、3員～7員の非芳香族環状骨格であり、

$Y$ は、以下からなる群より選択される部分と定義され：直鎖の、飽和もしくは不飽和の、炭素原子1～6個を有するアルキル基、このアルキル基は $R'$ 、 $\text{ArR}'-$ 、または $X$ で随意に置換され；かつ、

30

$X$ は、以下からなる群より選択される部分と定義される： $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{O}_2\text{CR}'$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SOCR}'$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NHCOR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{COSH}$ 、 $-\text{COSR}'$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SOR}'$ 、及び $-\text{SO}_2\text{R}'$ 。

## 【0412】

1つの実施形態において、 $R_{15}$ は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールからなる群より選択される。

40

## 【0413】

1つの実施形態において、 $\text{Ar}$ は、フェニル、ナフチル、アントラシル、ピロリルからなる群より選択される芳香環である。

## 【0414】

さらなる実施形態において、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールのそれぞれは、独立して、 $=\text{O}$ 、

50

= S、-OH、-OR<sub>28</sub>、-O<sub>2</sub>CR<sub>28</sub>、-SH、-SR<sub>28</sub>、-SO<sub>2</sub>CR<sub>28</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-NHR<sub>28</sub>、-N(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOR<sub>28</sub>、-NR<sub>28</sub>COR<sub>28</sub>、-I、-Br、-Cl、-F、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>、-CHO、-COR<sub>28</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHR<sub>28</sub>、-CON(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>、-COSH、-COSR<sub>28</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SO<sub>3</sub>H、-SOR<sub>28</sub>、または-SO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>で随意に置換され、群中、各R<sub>28</sub>は、独立して、ハロゲン、-OH、または-SHで随意に置換されるアルキルである。

## 【0415】

別のさらなる実施形態において、随意に置換されるアリール及び随意に置換されるヘテロアリのそれぞれは、独立して、随意に置換されるフェニル、随意に置換されるナフチル、随意に置換されるアントラシル、随意に置換されるフェナントリル、随意に置換されるフリル、随意に置換されるピロリル、随意に置換されるチオフェニル、随意に置換されるベンゾフリル、随意に置換されるベンゾチオフェニル、随意に置換されるキノリニル、随意に置換されるイソキノリニル、随意に置換されるイミダゾリル、随意に置換されるチアゾリル、随意に置換されるオキサゾリル、及び随意に置換されるピリジニルからなる群より選択される。

10

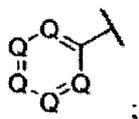
## 【0416】

別のさらなる実施形態において、R<sub>10</sub>は、以下の構造(A)、(B)、(C)、(D)のうち1つから選択され：

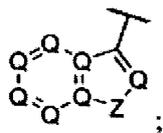
## 【0417】

## 【化78】

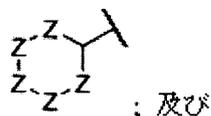
20



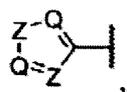
(A)



(B)



(C)



(D)

30

40

## 【0418】

式中：

各Qは、独立して、CR<sub>29</sub>またはNであり；

各Zは、独立して、C(R<sub>29</sub>)<sub>2</sub>、NR<sub>29</sub>、S、またはOであり；

各R<sub>29</sub>は、独立して、H、-OH、-R<sub>28</sub>、-OR<sub>28</sub>、-O<sub>2</sub>CR<sub>28</sub>、-SH、-SR<sub>28</sub>、-SO<sub>2</sub>CR<sub>28</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-NHR<sub>28</sub>、-N(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOR<sub>28</sub>、-N

50

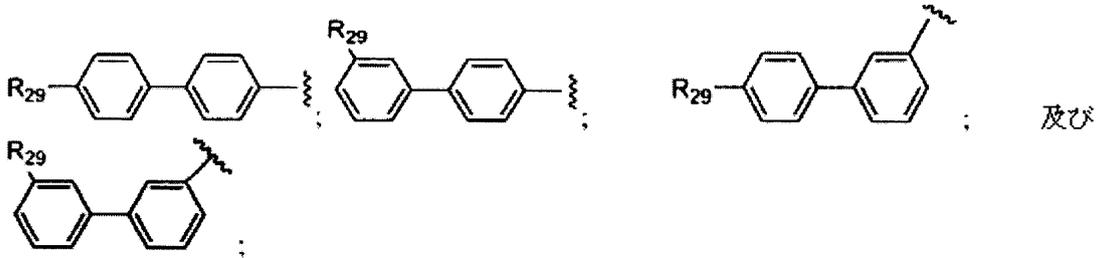
$R_{28}COR_{28}$ 、 $-R_{28}NH_2$ 、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R_{28}$ 、 $-CHO$ 、 $-COR_{28}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR_{28}$ 、 $-CON(R_{28})_2$ 、 $-COSH$ 、 $-COSR_{28}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR_{28}$ 、または $-SO_2R_{28}$ からなる群より選択され、群中、各 $R_{28}$ は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-SH$ で随意に置換されるアルキルである。

【0419】

別のさらなる実施形態において、 $R_{10}$ は、以下からなる群より選択され：

【0420】

【化79】



10

20

【0421】

式中、各 $R_{29}$ は、独立して、 $H$ 、 $-OH$ 、 $-R_{28}$ 、 $-OR_{28}$ 、 $-O_2CR_{28}$ 、 $-SH$ 、 $-SR_{28}$ 、 $-SOCR_{28}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR_{28}$ 、 $-N(R_{28})_2$ 、 $-NHCOR_{28}$ 、 $-NR_{28}COR_{28}$ 、 $-R_{28}NH_2$ 、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R_{28}$ 、 $-CHO$ 、 $-COR_{28}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR_{28}$ 、 $-CON(R_{28})_2$ 、 $-COSH$ 、 $-COSR_{28}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR_{28}$ 、または $-SO_2R_{28}$ からなる群より選択され、群中、各 $R_{28}$ は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-SH$ で随意に置換されるアルキルである。

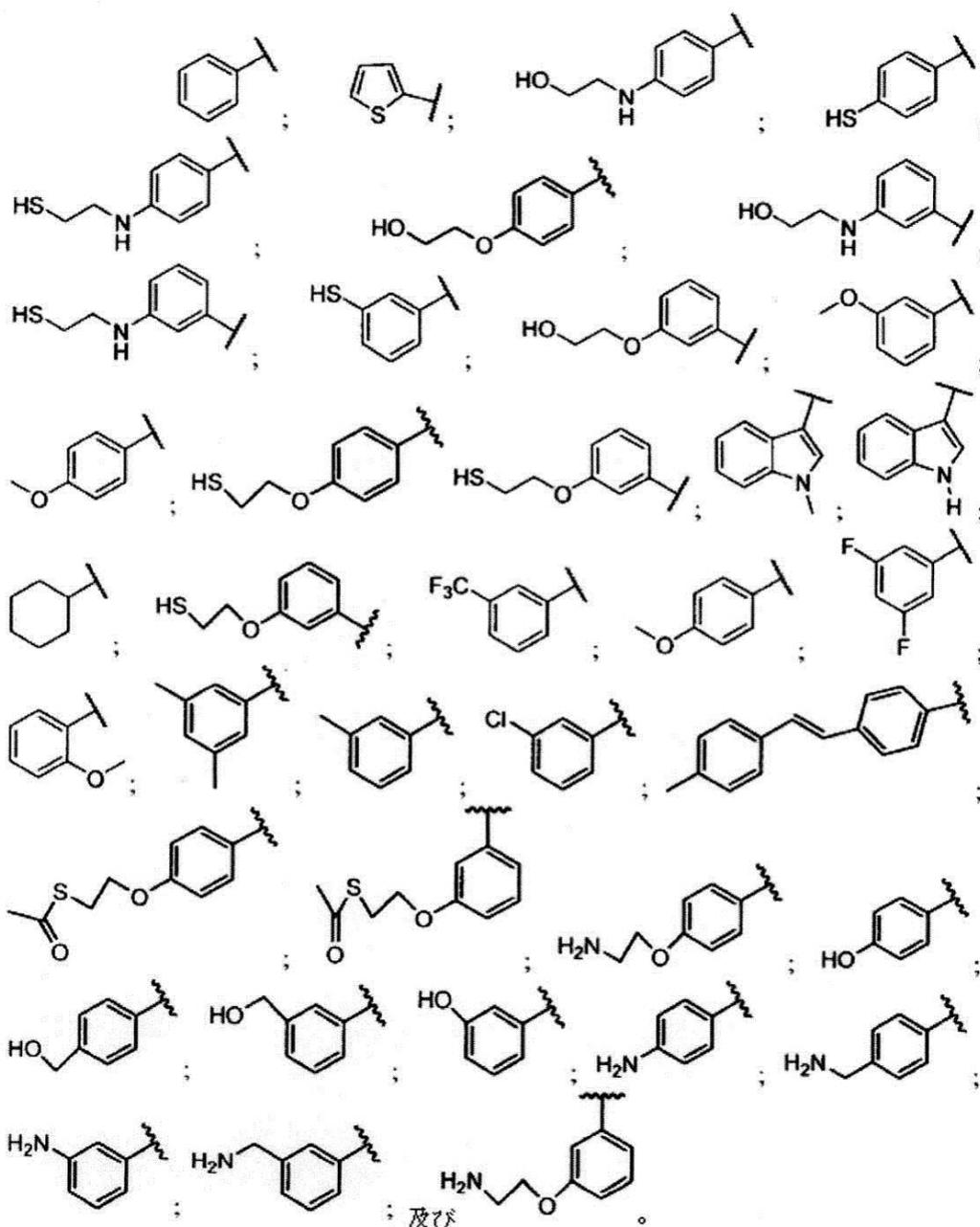
【0422】

別のさらなる実施形態において、 $R_{10}$ は、以下からなる群より選択される：

【0423】

30

【化80】



10

20

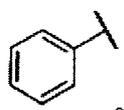
30

【0424】

別のさらなる実施形態において、R<sub>10</sub>は、以下のとおりである：

【0425】

【化81】



【0426】

別のさらなる実施形態において、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、それぞれ、メチルである。

【0427】

40

50

別のさらなる実施形態において、 $R_6$ はHであり、かつ $R_7$ はメチルである。

【0428】

1つの実施形態において、 $R_{12}$ はC4分岐鎖アルキルである。

【0429】

当然のことながら、上記に記載されるとおりの構造(XVI)の化合物の実施形態のどれでも、及び本明細書に記載されるとおりの構造(XVII)の化合物の $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{28}$ 、または $R_{29}$ 基について本明細書に記載される特定の置換基のどれでも、独立して、他の実施形態及び/または構造(XVII)の化合物の置換基と組み合わせて、上記に具体的に開示されていない本開示の実施形態を形成することができる。また、置換基の列挙が、特定の実施形態及び/または請求項における特定の $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{28}$ 、または $R_{29}$ のどれかについて列挙されるものである事象において、当然のことながら、各個別の置換基を、特定の実施形態及び/または請求項から削除でき、かつ残りの置換基の列挙は、本開示の範囲内にあるものと見なされる。

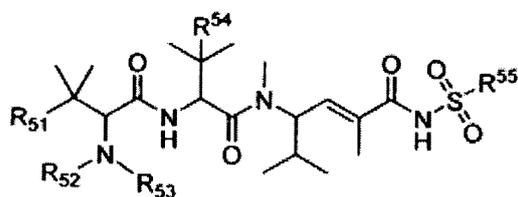
10

【0430】

いくつかの実施形態において、(P)は、式(XXV)の化合物の一価ラジカルであり：

【0431】

【化82】



式(XXV)

20

【0432】

式中：

$R^{51}$ は、以下から選択され：アリール、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル、及びヘテロアリール、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換され： $C_1$ - $C_4$ アシルチオ、 $C_2$ - $C_4$ アルケニル、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_1$ - $C_4$ アルキルアミノ、 $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、アミノ、アミノ- $C_1$ - $C_4$ アルキル、ハロ、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ- $C_1$ - $C_4$ アルキル、及びチオ、群中、 $C_2$ - $C_4$ アルケニル、 $C_1$ - $C_4$ アルキルアミノ、及び $C_1$ - $C_4$ アルコキシは、 $C_1$ - $C_4$ アルキルアリール、ヒドロキシル、及びチオから選択される1つの置換基でさらに随意に置換され；

$R^{52}$ 及び $R^{53}$ は、それぞれ、独立して以下から選択され：H及び $C_1$ - $C_6$ アルキル；

$R^{54}$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル及びチオからなる群より選択され；かつ

$R^{55}$ は、以下から選択され： $C_1$ - $C_6$ アルキル、アリール、アリール- $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換され： $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルキルアミノ、アミノ、アミノ- $C_1$ - $C_6$ アルキル、アミノ-アリール、アミノ- $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル、アリール、カルボキサミド、カルボキシル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、及びチオ- $C_1$ - $C_6$ アルキル；かつ

30

40

【0433】

いくつかの実施形態において、 $R^{51}$ は、以下から選択され：H、アリール、 $C_3$ - $C_7$ シ

50

クロアルキル、及びヘテロアリール、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換され： $C_1 - C_4$ アシルチオ、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、アミノ、アミノ- $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、及びチオ、群中、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、及び $C_1 - C_4$ アルコキシは、p-トルイル、ヒドロキシル、及びチオから選択される1つの置換基でさらに随意に置換される。

## 【0434】

いくつかの実施形態において、 $R^{51}$ は、以下から選択され： $H$ 、アリール、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、及びヘテロアリール、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換される： $(2 - \text{ヒドロキシエチル})$ アミノ、 $(2 - \text{メルカプトエチル})$ アミノ、 $2 - (\text{アセチルチオ})$ エトキシ、 $2 - \text{アミノエトキシ}$ 、 $2 - \text{ヒドロキシエトキシ}$ 、 $2 - \text{メルカプトエトキシ}$ 、 $3 - \text{メトキシ}$ 、 $4 - \text{メチルスチリル}$ 、アミノ、アミノメチル、クロロ、フルオロ、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メチル、チオ、トリフルオロメチル。

## 【0435】

いくつかの実施形態において、 $R^{51}$ は、以下から選択され： $H$ 、シクロヘキシル、 $1H - \text{インドール} - 3 - \text{イル}$ 、フェニル、及びチエン- $2 - \text{イル}$ 、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換される： $(2 - \text{ヒドロキシエチル})$ アミノ、 $(2 - \text{メルカプトエチル})$ アミノ、 $2 - (\text{アセチルチオ})$ エトキシ、 $2 - \text{アミノエトキシ}$ 、 $2 - \text{ヒドロキシエトキシ}$ 、 $2 - \text{メルカプトエトキシ}$ 、 $3 - \text{メトキシ}$ 、 $4 - \text{メチルスチリル}$ 、アミノ、アミノメチル、クロロ、フルオロ、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メチル、チオ、及びトリフルオロメチル。

## 【0436】

いくつかの実施形態において、 $R^{51}$ は、以下から選択される： $H$ 、 $1H - \text{インドール} - 3 - \text{イル}$ 、 $1 - \text{メチル} - 1H - \text{インドール} - 3 - \text{イル}$ 、 $2 - \text{メトキシフェニル}$ 、 $3 - ((2 - \text{ヒドロキシエチル})アミノ)フェニル$ 、 $3 - ((2 - \text{メルカプトエチル})アミノ)フェニル$ 、 $3 - (2 - (\text{アセチルチオ})エトキシ)フェニル$ 、 $3 - (2 - \text{ヒドロキシエトキシ})フェニル$ 、 $3 - (2 - \text{メルカプトエトキシ})フェニル$ 、 $3 - (4 - \text{メチルスチリル})フェニル$ 、 $3 - (\text{アミノメチル})フェニル$ 、 $3 - (\text{ヒドロキシメチル})フェニル$ 、 $3 - \text{ヒドロキシフェニル}$ 、 $3, 5 - \text{ジフルオロフェニル}$ 、 $3, 5 - \text{ジメチルフェニル}$ 、 $3 - \text{アミノフェニル}$ 、 $3 - \text{クロロフェニル}$ 、 $3 - \text{メルカプトフェニル}$ 、 $3 - \text{メトキシフェニル}$ 、 $3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}$ 、 $4 - ((2 - \text{ヒドロキシエチル})アミノ)フェニル$ 、 $4 - ((2 - \text{メルカプトエチル})アミノ)フェニル$ 、 $4 - (2 - (\text{アセチルチオ})エトキシ)フェニル$ 、 $4 - (2 - \text{アミノエトキシ})フェニル$ 、 $4 - (2 - \text{ヒドロキシエトキシ})フェニル$ 、 $4 - (2 - \text{メルカプトエトキシ})フェニル$ 、 $4 - (\text{アミノメチル})フェニル$ 、 $4 - (\text{ヒドロキシメチル})フェニル$ 、 $4 - \text{アミノフェニル}$ 、 $4 - \text{ヒドロキシフェニル}$ 、 $4 - \text{メルカプトフェニル}$ 、 $4 - \text{メトキシフェニル}$ 、シクロヘキシル、チエン- $2 - \text{イル}$ 、m-トルイル、及びフェニル。

## 【0437】

いくつかの実施形態において、 $R^{51}$ は、以下から選択される： $H$ 、 $1H - \text{インドール} - 3 - \text{イル}$ 、 $1 - \text{メチル} - 1H - \text{インドール} - 3 - \text{イル}$ 、 $2 - \text{メトキシフェニル}$ 、 $3 - ((2 - \text{ヒドロキシエチル})アミノ)フェニル$ 、 $3 - ((2 - \text{メルカプトエチル})アミノ)フェニル$ 、 $3 - (2 - \text{ヒドロキシエトキシ})フェニル$ 、 $3 - (2 - \text{メルカプトエトキシ})フェニル$ 、 $3, 5 - \text{ジフルオロフェニル}$ 、 $3, 5 - \text{ジメチルフェニル}$ 、 $3 - \text{クロロフェニル}$ 、 $3 - \text{メルカプトフェニル}$ 、 $3 - \text{メトキシフェニル}$ 、 $3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}$ 、 $4 - ((2 - \text{ヒドロキシエチル})アミノ)フェニル$ 、 $4 - ((2 - \text{メルカプトエチル})アミノ)フェニル$ 、 $4 - 4 - (2 - \text{ヒドロキシエトキシ})フェニル$ 、 $4 - (2 - \text{メルカプトエトキシ})フェニル$ 、 $4 - \text{メルカプトフェニル}$ 、 $4 - \text{メトキシフェニル}$ 、シクロヘキシル、チエン- $2 - \text{イル}$ 、m-トルイル、及びフェニル。

10

20

30

40

50

## 【0438】

いくつかの実施形態において、R<sup>51</sup>はフェニルである。

## 【0439】

いくつかの実施形態において、R<sup>52</sup>はHである。

## 【0440】

いくつかの実施形態において、R<sup>52</sup>はメチルである。

## 【0441】

いくつかの実施形態において、R<sup>53</sup>はメチルである。

## 【0442】

いくつかの実施形態において、R<sup>54</sup>はメチルである。

10

## 【0443】

いくつかの実施形態において、R<sup>55</sup>は、以下から選択され：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換される：1-アミノシクロプロピル、4-アミノフェニル、アミノ、アミノメチル、ブromo、tert-ブチル、カルボキサミド、カルボキシル、クロロ、シアノ、シクロペンチル、エチル、フルオロ、ヒドロキシ、イソプロピル、メトキシ、メチル、ニトロ、フェニル、ピリジン-3-イル、チオ、チオメチル、トリフルオロメトキシ、及びトリフルオロメチル。

## 【0444】

20

いくつかの実施形態において、R<sup>55</sup>は、以下から選択され：5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル、ベンジル、シクロヘキシル、エチル、ヘキサ-2-イル、メチル、ナフタレン-2-イル、ピペリジン-1-イル、フェニル、プロピル、ピリジン-3-イル、及びチエン-2-イル、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換される：1-アミノシクロプロピル、4-アミノフェニル、アミノ、アミノメチル、ブromo、tert-ブチル、カルボキサミド、カルボキシル、クロロ、シアノ、シクロペンチル、エチル、フルオロ、ヒドロキシ、イソプロピル、メトキシ、メチル、ニトロ、フェニル、ピリジン-3-イル、チオ、チオメチル、トリフルオロメトキシ、及びトリフルオロメチル。

## 【0445】

30

いくつかの実施形態において、R<sup>55</sup>は、以下から選択される：4-アミノベンジル、4-(アミノメチル)ベンジル、4-(アミノメチル)フェニル、4-アミノフェニル、ベンジル、3-メルカプトプロピル、2-メルカプトエチル、4-(メルカプトメチル)フェニル、p-トルイル、メチル、2, 4, 6-トリメチルフェニル、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-クロロフェニル、3-シアノフェニル、2-ニトロフェニル、4-メトキシ-2-ニトロフェニル、4-アミノカルボニル-2-ニトロフェニル、4-メトキシフェニル、4-アミノフェニル、フェニル、2-フルオロベンジル、ピペリジン-1-イル、o-トルイル、4-ブromoフェニル、ナフタレン-2-イル、4-メトキシカルボニルフェニル、2-(トリフルオロメチル)ベンジル、ヘキサ-2-イル、2-メトキシエチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、ピリジン-3-イルメチル、4-カルボキシルフェニル、3-アミノフェニル、ピリジン-3-イル、チエン-2-イル、4-ヒドロキシフェニル、4-(1-アミノシクロプロピル)ベンジル、4-(1-アミノシクロプロピル)フェニル、2-メチルベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、フェネチル、4-ブromoベンジル、4-シアノベンジル、3-ニトロベンジル、4-tert-ブチルベンジル、2-ニトロベンジル、4-ニトロフェネチル、2-クロロ-3-メトキシカルボニルフェニル、2-アミノフェニル、[1, 1'-ピフェニル]-4-イル、4'-アミノ-[1, 1'-ピフェニル]-4-イル、4-フルオロベンジル、3-(トリフルオロメチル)ベンジル、3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル、3, 4-ジクロロベンジル、2-シアノベンジル、3-クロロベンジル、4-アミノ-2-エチルフェ

40

50

ニル、4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - アミノ - 2, 3 - ジメチルフェニル、4 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル、4 - アミノ - 3 - メチルフェニル、4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル、4 - アミノ - 3 - エチルフェニル、及び4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル。

【0446】

いくつかの実施形態において、 $R^{55}$ は、以下から選択され：アリアル及びアリアル -  $C_1 - C_6$ アルキル、これらはそれぞれ、以下から選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換される：アミノ及びアミノ -  $C_1 - C_6$ アルキル。

【0447】

いくつかの実施形態において、 $R^{55}$ は、以下から選択される：4 - アミノベンジル、4 - (アミノメチル)ベンジル、4 - (アミノメチル)フェニル、4 - アミノフェニル、及びベンジル。

10

【0448】

いくつかの実施形態において、 $R^{55}$ は4 - アミノベンジルである。

【0449】

いくつかの実施形態において、 $R^{55}$ は4 - (アミノメチル)ベンジルである。

【0450】

いくつかの実施形態において、 $R^{55}$ は4 - (アミノメチル)フェニルである。

【0451】

いくつかの実施形態において、 $R^{55}$ は4 - アミノフェニルである。

20

【0452】

いくつかの実施形態において、 $R^{55}$ はベンジルである。

【0453】

いくつかの実施形態において、Pは、International Application No. PCT/US14/29463またはU.S. Serial No. 14/213,504に開示される化合物の一価ラジカルである。

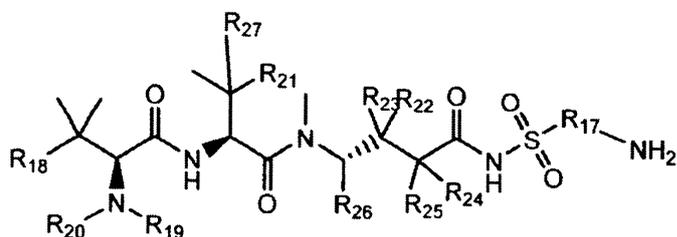
【0454】

別の実施形態において、(D)は、以下の構造(XVII)；

【0455】

【化83】

30



(XVII)

40

【0456】

またはその立体異性体、プロドラッグ、もしくは薬学上許容される塩を有し；式中：

$R_{17}$ は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリアル、随意に置換されるヘテロシクリル、随意に置換されるヘテロアリアル、 $-COR_{24}-$ 、 $-CSR_{24}-$ 、 $-OR_{24}-$ 、及び $-NHR_{24}-$ からなる群より選択され、群中、各 $R_{24}$ は、独立して、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリアル、随意に置換されるヘテロシクリル、または随意に置換されるヘテロアリアルであり；

50

R<sub>18</sub>は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>19</sub>は、H及びC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選択され；

R<sub>20</sub>は、H及びC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選択され；

R<sub>21</sub>及びR<sub>27</sub>は、独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、及び-SHからなる群より選択され、ただしR<sub>21</sub>及びR<sub>27</sub>は、両方ともがHであることは不可能であり；

R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>24</sub>、及びR<sub>25</sub>は、独立してH及びC<sub>1-6</sub>アルキルであり、R<sub>22</sub>及びR<sub>23</sub>の少なくとも1つはHであり；またはR<sub>23</sub>及びR<sub>24</sub>は二重結合を形成し、R<sub>22</sub>はHであり、かつR<sub>25</sub>はHまたはC<sub>1-6</sub>アルキルであり；かつ

R<sub>26</sub>は、H及びC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選択される。

【0457】

1つの実施形態において、R<sub>17</sub>は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールからなる群より選択される。

【0458】

さらなる実施形態において、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールはそれぞれ、独立して、=O、=S、-OH、-OR<sub>28</sub>、-O<sub>2</sub>CR<sub>28</sub>、-SR<sub>28</sub>、-SOCR<sub>28</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-NHR<sub>28</sub>、-N(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOR<sub>28</sub>、-NR<sub>28</sub>COR<sub>28</sub>、-I、-Br、-Cl、-F、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>、-CHO、-COR<sub>28</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHR<sub>28</sub>、-CON(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>、-COSH、-COSR<sub>28</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SO<sub>3</sub>H、-SOR<sub>28</sub>、または-SO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>で随意に置換され、群中、各R<sub>28</sub>は、独立して、ハロゲン、-OH、または-SHで随意に置換されるアルキルである。

【0459】

別のさらなる実施形態において、随意に置換されるアリール及び随意に置換されるヘテロアリールはそれぞれ、独立して、随意に置換されるフェニル、随意に置換されるナフチル、随意に置換されるアントラシル、随意に置換されるフェナントリル、随意に置換されるフリル、随意に置換されるピロリル、随意に置換されるチオフェニル、随意に置換されるベンゾフリル、随意に置換されるベンゾチオフェニル、随意に置換されるキノリニル、随意に置換されるイソキノリニル、随意に置換されるイミダゾリル、随意に置換されるチアゾリル、随意に置換されるオキサゾリル、及び随意に置換されるピリジニルからなる群より選択される。

【0460】

別のさらなる実施形態において、R<sub>18</sub>は、以下の構造(A)、(B)、(C)、(D)のうち1つから選択され：

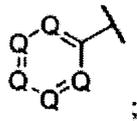
【0461】

10

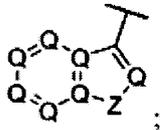
20

30

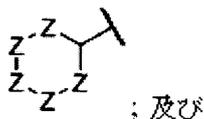
## 【化 8 4】



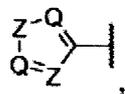
(A)



(B)



(C)



(D)

10

20

## 【 0 4 6 2 】

式中：

各 Q は、独立して、 $CR_{29}$  または N であり；

各 Z は、独立して、 $C(R_{29})_2$ 、 $NR_{29}$ 、S、または O であり；

各  $R_{29}$  は、独立して、H、-OH、 $-R_{28}-OR_{28}$ 、 $-O_2CR_{28}$ 、-SH、 $-SR_{28}$ 、 $-SO_2CR_{28}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR_{28}$ 、 $-N(R_{28})_2$ 、 $-NHCOR_{28}$ 、 $-NR_{28}COR_{28}$ 、 $-R_{28}NH_2$ 、-I、-Br、-Cl、-F、-CN、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R_{28}$ 、-CHO、 $-COR_{28}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR_{28}$ 、 $-CON(R_{28})_2$ 、 $-COSH$ 、 $-COSR_{28}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR_{28}$ 、または  $-SO_2R_{28}$  からなる群より選択され、群中、各  $R_{28}$  は、独立して、ハロゲン、-OH、または -SH で随意に置換されるアルキルである。

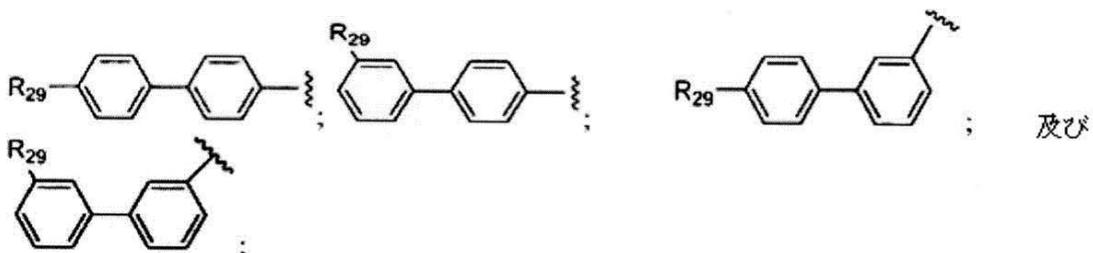
30

## 【 0 4 6 3 】

別のさらなる実施形態において、 $R_{18}$  は、以下からなる群より選択され：

## 【 0 4 6 4 】

## 【化 8 5】



40

50

## 【0465】

式中、各  $R_{29}$  は、独立して、 $H$ 、 $-OH$ 、 $-R_{28}$ 、 $-OR_{28}$ 、 $-O_2CR_{28}$ 、 $-SH$ 、 $-SR_{28}$ 、 $-SO_2CR_{28}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR_{28}$ 、 $-N(R_{28})_2$ 、 $-NHCOR_{28}$ 、 $-NR_{28}COR_{28}$ 、 $-R_{28}NH_2$ 、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R_{28}$ 、 $-CHO$ 、 $-COR_{28}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR_{28}$ 、 $-CON(R_{28})_2$ 、 $-COSH$ 、 $-COSR_{28}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR_{28}$ 、または  $-SO_2R_{28}$  からなる群より選択され、群中、各  $R_{28}$  は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、または  $-SH$  で随意に置換されるアルキルである。

## 【0466】

別のさらなる実施形態において、 $R_{18}$  は、以下からなる群より選択される：

10

## 【0467】



## 【0470】

別のさらなる実施形態において、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、及び $R_{27}$ は、それぞれ、メチルである。

## 【0471】

別のさらなる実施形態において、 $R_{19}$ はHであり、 $R_{20}$ はメチルであり、 $R_{21}$ はメチルであり、かつ $R_{27}$ はメチルである。

## 【0472】

当然のことながら、上記に記載されるとおりの構造(XVII)の化合物の実施形態のどれでも、及び本明細書中記載されるとおりの構造(XVII)の化合物の $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{28}$ 、または $R_{29}$ 基について本明細書中記載される特定の置換基のどれでも、独立して、他の実施形態及び/または構造(XVII)の化合物の置換基と組み合わせて、上記に具体的に開示されていない本開示の実施形態を形成することができる。また、置換基の列挙が、特定の実施形態及び/または請求項における特定の $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{28}$ 、または $R_{29}$ のどれかについて列挙されるものである事象において、当然のことながら、各個別の置換基を、特定の実施形態及び/または請求項から削除でき、かつ残りの置換基の列挙は、本開示の範囲内にあるものと見なされる。

## 【0473】

いくつかの実施形態において、(P)は、細胞毒性化合物である。

## 【0474】

いくつかの実施形態において、(P)は、微小管を破壊するペプチドトキシンである。

## 【0475】

いくつかの実施形態において、(P)は、ヘミアステリンまたはその類似体である。

## 【0476】

いくつかの実施形態において、(P)は、ツブリシンまたはその類似体である。

## 【0477】

いくつかの実施形態において、(P)は、アウリスタチンまたはその類似体である。

## 【0478】

いくつかの実施形態において、(P)は、細胞毒性化合物、例えば、U.S. 7,579,323; WO 2004/026293; U.S. 8,129,407; US 2014/0227295; WO 2013/068874; US 2013/0095123; US 2013/0190243; WO 2014/126198; EP 2740493; WO 2014086942; WO 2013072813; WO 2012166559; WO 2012166560; WO 2012123423; WO 2011154359; WO 2006063707; WO 2003008378; WO 2002000263; US 2013/224,228; WO 2013/085925; WO 2014/009774; US 8,476,451; U.S. 2011/0027274; または関連出願もしくは特許、あるいは Lundquist et al., Organic Letters, (3), pp. 781-783, 2001; Domling et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 7235-7239; Kaur et al., Biochem J., (2006), 396: 235-242; Steinmetz et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 4888-4892; Khalil et al., ChemBioChem 2006, 7, 678-683; Peltier et al., J. AM. CHEM. SOC. 2006, 128, 16018-16019に開示される化合物である。いくつかの実施形態において、細胞毒性化合物は、リトプロカミア・リチストイデス(Lithoplocamia lithistoïdes)由来のポリケチドである。リトプロカミア・リチストイデス由来のポリケチドの例として、Martin et al., J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 10164-10171に開示されるものが挙げられる。いくつかの実施形態において、リトプロカミア・リチストイデス由来のポリケチドは、以下から

10

20

30

40

50

選択される：PM050489及びPM060184。

【0479】

本発明の特定の実施形態において、式(I)の結合体は、(T)を、以下の構造(XII)を有する(P)-(L)前駆体と結合することにより調製され：



式中、FGは、標的指向部分(T)の1個または複数の原子と共有結合を形成する官能基である。本発明のさらなる実施形態において、FGは、(T)のヘテロ原子と結合を形成する。

【0480】

本発明の特定の実施形態において、FG基は、マレイミドを含む。当業者にはお分かりだろうが、追加の部分及び結合技術を用いてもよく、そのような技術として、トランスグルタミナーゼ配列、2-プロモアセトアミド化学反応、グリコシル化化学反応などが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、WO2013173391、WO2013173392、WO2013173393、及びUS7,964,566に開示される結合化学反応を参照。

【0481】

投与という目的については、本開示の化合物は、無加工の化合物として投与されてもよいし、医薬組成物として配合されてもよい。本開示の医薬組成物は、構造(I)の化合物と、及び薬学上許容されるキャリア、希釈剤、もしくは賦形剤とを含む。構造(I)の化合物は、組成物中に、注目する特定の疾患または症状を治療するのに有効である量、すなわち癌または腫瘍細胞増殖を処置するのに十分であり、かつ好ましくは患者にとって許容できる毒性である量で、存在する。構造(I)の化合物の活性は、当業者により、例えば、以下の実施例に記載されるとおりにして決定することができる。適切な濃度及び投薬量は、当業者により容易に決定することができる。

【0482】

本開示の化合物、またはそれらの薬学上許容される塩を、純粋な形状でまたは適切な医薬組成物にして投与することは、同様な効用をもたらすための作用剤の投与様式として許容されるものであればどのような様式を介してでも行うことができる。本開示の医薬組成物は、本開示の化合物と適切な薬学上許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤とを組み合わせるにより調製することができ、配合して固形、半固形、液状、またはガス状、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏、液剤、坐剤、注射剤、吸入剤、ゲル剤、マイクロスフェア剤、及びエアゾール剤などの製剤にすることが可能である。そのような医薬組成物を投与する典型的な経路として、特に制限はなく、経口、外用、経皮、吸入、非経口、舌下、頬側、直腸内、腔内、及び鼻腔内が挙げられる。非経口という用語は、本明細書中使用される場合、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射、または輸液技法を含む。本開示の医薬組成物は、その組成物が患者に投与された際に、その組成物に含まれる活性成分が生体利用可能なものとなるように、配合される。対象または患者に投与される組成物は、1つまたは複数の投薬単位の形状を取り、例えば、錠剤なら1回分の投薬単位であるかもしれないし、エアゾール形状の本開示の化合物が入った容器なら複数回分の投薬単位を収容するかもしれない。そのような剤形を調製する実際の方法は、当業者に既知であるか、または明白である；例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)を参照。投与されようとする組成物は、どのような場合でも、注目する疾患または症状の治療のために、本開示の教示に従って、本開示の化合物またはその薬学上許容される塩を治療上有効量で含有するだろう。

【0483】

本開示の医薬組成物は、固形であっても液状であってもよい。1つの態様において、キャリアは粒状であり、そうすると、組成物は、例えば、錠剤または散剤の形状である。キ

10

20

30

40

50

キャリアは液状でもよく、その場合の組成物は、例えば、経口シロップ、注射液、またはエアゾール剤であり、エアゾール剤は、例えば、吸入投与に有用である。

【0484】

経口投与を意図する場合、本開示の医薬組成物は、典型的には、固形または液状であり、半固形、半液状、懸濁液、及びゲル状は、本明細書中、固形または液状いずれかであると見なされる剤形の範囲内に含まれる。

【0485】

経口投与用固形組成物として、医薬組成物は、配合して散剤、顆粒剤、圧縮錠剤、丸剤、カプセル剤、チューインガム、ウエハースなどの形状にすることができる。そのような固形組成物は、典型的には、1種または複数の不活性希釈剤または可食キャリアを含有する。また、以下のうち1種または複数が存在してもよい：結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微結晶性セルロース、トラガカント・ゴム、またはゼラチンなど；賦形剤、例えばデンプン、ラクトース、またはデキストリンなど；崩壊剤、例えばアルギン酸、アルギン酸ナトリウム、プリモゲル(Primogel)、コーンスターチなど；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムまたはステロテックス(Sterotex)など；流動促進剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素など；甘味剤、例えばスクロースまたはサッカリンなど；香味剤、例えばペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジ香料など；及び着色剤。

10

【0486】

医薬組成物が、カプセル剤、例えば、ゼラチンカプセル剤の形状である場合、この医薬組成物は、上記の種類の材料の他に、ポリエチレングリコールまたは油などの液状キャリアを含有してもよい。

20

【0487】

本開示の医薬組成物は、液状、例えば、エリキシル剤、シロップ剤、液剤、乳剤、または懸濁剤などの形状であってもよい。液体は、2つの例として、経口投与用であっても、注射による送達用であってもよい。経口投与を意図する場合、本開示の医薬組成物は、典型的には、本化合物の他に、甘味剤、保存料、染料/着色剤、及び調味料のうち1種または複数を含む。注入により投与されることを意図する組成物において、界面活性剤、保存料、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、緩衝剤、安定剤、及び等張剤のうち1種または複数が含まれていてもよい。

30

【0488】

液状の本開示の医薬組成物は、それらが、液剤、懸濁剤または他の形状である場合、以下のアジュバントのうち1種または複数を含んでいてもよい：滅菌希釈剤、例えば、注射用水、食塩水、好ましくは生理食塩水、リンガー溶液、等張性塩化ナトリウムなど、揮発性油、例えば合成モノまたはジグリセリド(これらは溶媒または懸濁媒体として働くことができる)、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の溶媒；抗細菌剤、例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベンなど；抗酸化剤、例えばアスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウムなど；キレート化剤、例えばエチレンジアミン四酢酸など；緩衝剤、例えば酢酸化合物、クエン酸化合物、リン酸化合物、ならびに塩化ナトリウムまたはブドウ糖などの等張性調節用剤。非経口製剤は、アンプル、使い捨てシリンジ、またはガラス製もしくはプラスチック製の複数用量バイアルに封入することができる。生理食塩水は、好適なアジュバントである。注射用医薬組成物は、好ましくは滅菌されている。

40

【0489】

非経口または経口投与いずれかを意図する液状の本開示の医薬組成物は、本開示の化合物を、適切な投薬量が得られる量で含有していなければならない。

【0490】

本開示の医薬組成物は、外用投与を意図するものでもよく、その場合、キャリアは溶液、乳濁液、軟膏、またはゲル基材を適切に含むことができる。基材は、例えば、以下のうち1種または複数を含むことができる：ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、

50

ミツロウ、鉱物油、水及びアルコールなどの希釈剤、ならびに乳化剤及び安定剤。外用投与用医薬組成物には、増粘剤が存在してもよい。経皮投与を意図する場合、組成物は、経皮パッチまたはイオン導入装置を含んでもよい。

【0491】

本開示の医薬組成物は、例えば、坐剤の形状をした、直腸内投与を意図するものでもよく、坐剤は、直腸で溶解して薬物を放出する。直腸内投与用組成物は、適切な非刺激性賦形剤として油性基材を含有することができる。そのような基材として、特に制限なく、ラノリン、カカオバター、及びポリエチレングリコールが挙げられる。

【0492】

本開示の医薬組成物は、固形または液状投薬単位の物理的形狀を修飾する様々な材料を含むことができる。例えば、組成物は、活性成分を包むコーティング殻を形成する材料を含んでもよい。コーティング殻を形成する材料は、典型的には不活性であり、例えば、糖、セラック、及び他の腸溶コーティング剤から選択することができる。あるいは、活性成分は、ゼラチンカプセルに封入されてもよい。

10

【0493】

本開示の医薬組成物は、エアゾール剤として投与可能な投薬単位の調製されてもよい。エアゾール剤という用語は、コロイドの性質を持つものから加圧包装からなる系まで及び様々な系を表すのに使用される。送達は、液化もしくは圧縮気体によるものでも、活性成分を分注する適切なポンプ系によるものでもよい。本開示の化合物のエアゾール剤は、活性成分を送達する目的で、単相、二相、または三相系で送達されてもよい。エアゾール剤の送達は、必須容器、アクチベーター、バルブ、補助容器などを含み、これらをまとめてキットとすることができる。当業者なら、過度の実験をすることなく、好適なエアゾール剤を決定することができる。

20

【0494】

本開示の医薬組成物は、医薬分野で周知の方法論により調製されてもよい。例えば、注射による投与を意図する医薬組成物は、溶液が形成されるように本開示の化合物と滅菌蒸留水を組み合わせることにより、調製することができる。均質な溶液または懸濁液の形成を促進するために界面活性剤を加えてもよい。界面活性剤とは、水性送達系において、本開示の化合物の溶解または均質な懸濁を促進するように、本開示の化合物と非共有的に相互作用する化合物である。

30

【0495】

本開示の化合物、またはそれらの薬学上許容される塩は、治療上有効量で投与されるが、治療上有効量は、様々な要因に従って変化し、そのような要因として、用いる特定の化合物の活性；その化合物の代謝安定性及び作用の長さ；患者の年齢、体重、総合的な健康状態、性別、及び食事；投与の様式及び時間；排出速度；薬物の組み合わせ；特定の疾患または症状の重篤度；ならびに治療を受ける対象が挙げられる。

【0496】

本開示の化合物、またはそれらの薬学上許容される誘導体は、1種または複数の他の治療薬の投与と同時に、その前に、またはその後に投与してもよい。そのような併用療法として、本開示の化合物及び1種または複数の追加活性作用剤を含有する単独の医薬剤形配合物の投与、ならびに本開示の化合物及び各活性作用剤の各個別医薬剤形配合物の投与が挙げられる。例えば、本開示の化合物及びその他の活性作用剤は、錠剤またはカプセル剤などの単独の経口投薬組成物に含まれて一緒に患者に投与されることも可能であるし、または各作用剤が別個の経口剤形配合物に含まれて投与されることも可能である。別個の剤形配合物が使用される場合、本開示の化合物及び1種または複数の追加活性作用剤は、基本的に同じ時間に、すなわち、同時に、またはお互いにずれた時間に、すなわち、順次投与することができる；併用療法は、当然ながら、これらレジメンの全てを含むものとする。

40

【0497】

当然ながら、本明細書において、示される式の、置換基及び/または可変項目の組み合

50

わせは、その組み合わせが安定化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0498】

同じく当業者ならお分かりだろうが、本明細書に記載される合成プロセスにおいて、中間体化合物の官能基は、適切な保護基で保護される必要があるかもしれない。そのような官能基として、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、及びカルボン酸が挙げられる。上記のとおり、ヒドロキシの適切な保護基として、トリアルキシルまたはジアリールアルキシル（例えば、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル、またはトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどが挙げられ、アミノ、アミジノ、及びグアニジノの適切な保護基として、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。メルカプトの適切な保護基として、 $-C(O)-R''$ （式中、 $R''$ は、アルキル、アリール、またはアリールアルキルである）、*p*-メトキシベンジル、トリチルなどが挙げられる。カルボン酸の適切な保護基として、アルキル、アリール、またはアリールアルキルエステルが挙げられる。保護基は、標準技法に従って付けることも外すこともでき、そのような技法は当業者に既知であり、本明細書に記載されたとおりである。保護基の使用については、Green, T. W. and P. G. M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wileyに詳細に記載されている。当業者ならお分かりだろうが、保護基はまた、ワング樹脂、リンク(Rink)樹脂、または2-クロロトリチル-クロリド樹脂などの重合体樹脂であってもよい。

10

【0499】

同じく当業者ならお分かりだろうが、本開示の化合物の保護誘導体は、そのままでは薬理学活性を持たないかもしれないものの、それらを哺乳類に投与することができ、その後体内で代謝されて、薬理的に活性な本開示の化合物を形成することができる。したがって、そのような誘導体は、「プロドラッグ」と記載することができる。本開示の化合物の全てのプロドラッグは、本開示の範囲内に含まれる。

20

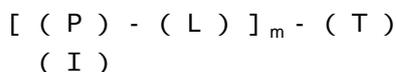
【0500】

そのうえさらに、遊離の塩基または酸の形で存在する本開示の化合物は、当業者に既知の方法により、適切な無機もしくは有機の塩基または酸で処理することにより、それらの薬学上許容される塩に変換することができる。本開示の化合物の塩は、標準技法により、それらの遊離の塩基または酸の形に変換することができる。

30

【0501】

以下の実施例は、本開示の化合物、すなわち構造(I)の化合物を作成する様々な方法を例示する：



式中、(P)はペイロード化合物であり、(L)はリンカーであり、(T)は標的指向部分であり、かつmは1~10の整数である。特定の実施形態において、mは1である。

【0502】

当然ながら、当業者は、これらの化合物を、同様な方法により、または当業者に既知の他の方法を組み合わせることにより、作成することができる。同じく当然ながら、当業者は、以下に記載されるのと同様な様式で、以下に具体的に示されていない構造(I)の他の化合物を、適切な出発要素を用い、必要に応じて合成パラメータを修飾することにより、製造することができるだろう。概して、出発要素は、Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI、及びFluorochem USAなどの供給元より入手することもできるし、当業者に既知である情報源に従って合成することもできるし（例えば、Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)を参照）、本明細書に記載されたとおりに調製することもできる。

40

50

【0503】

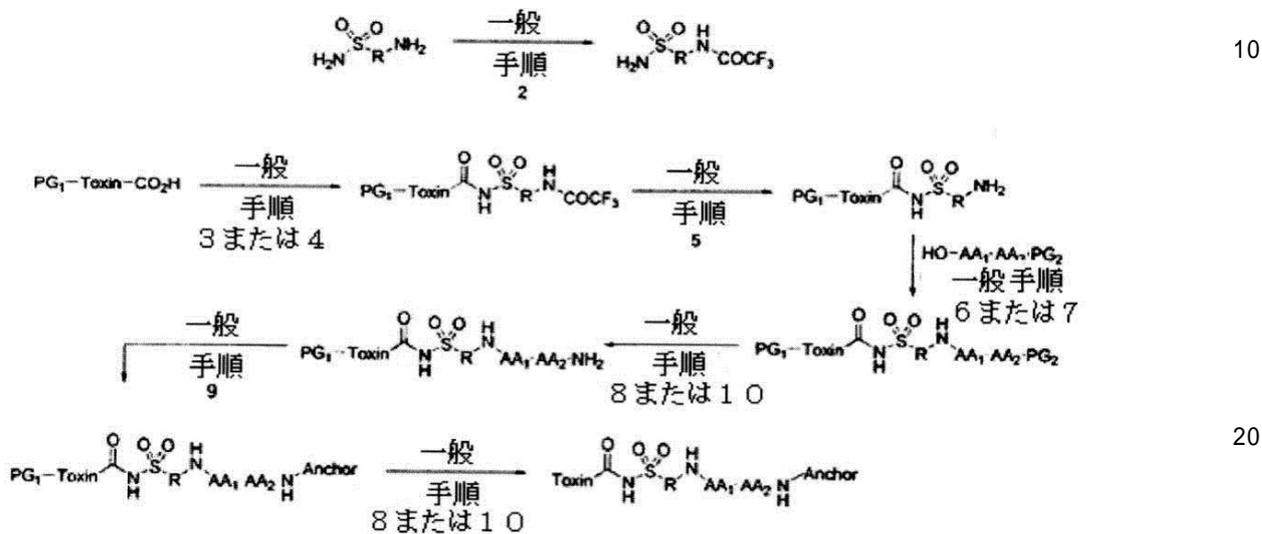
以下の実施例は、例示のみを目的として提供され、制限するものではない。

【0504】

P - Lの合成の一般的方法

【化88】

スキーム1



スキーム1

【0505】

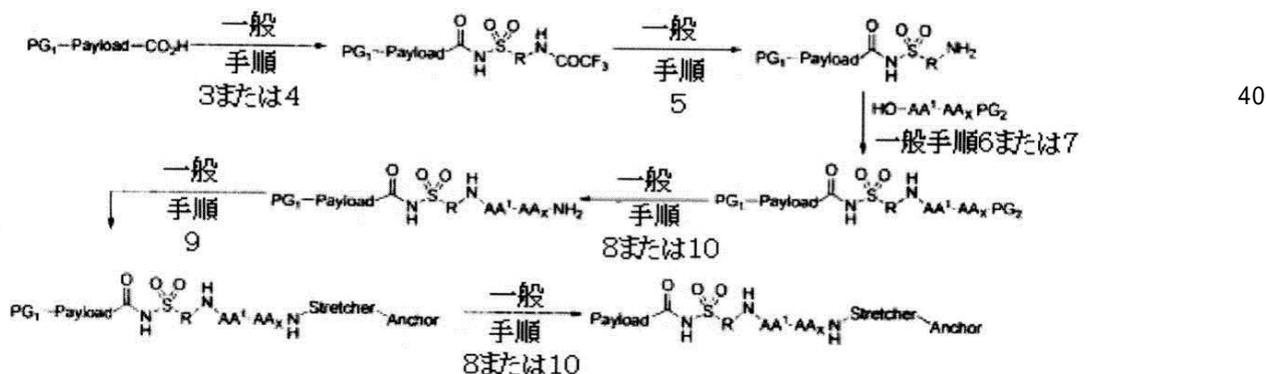
スキーム1は、P - L複合体を合成する一般スキームの特定の実施形態を例示する。本発明のさらなる実施形態において、保護基 (PG1) をToxin (または薬物) から外してから、アミノ酸 (例えば、AA<sub>1</sub> - AA<sub>2</sub>) を付加する。本発明の特定の実施形態において、Anchorは、Targetと共有結合を形成することができる官能基を含む。本発明の他の実施形態においてAnchorは、Stretcherを含む。

30

【0506】

【化89】

スキーム2



スキーム2

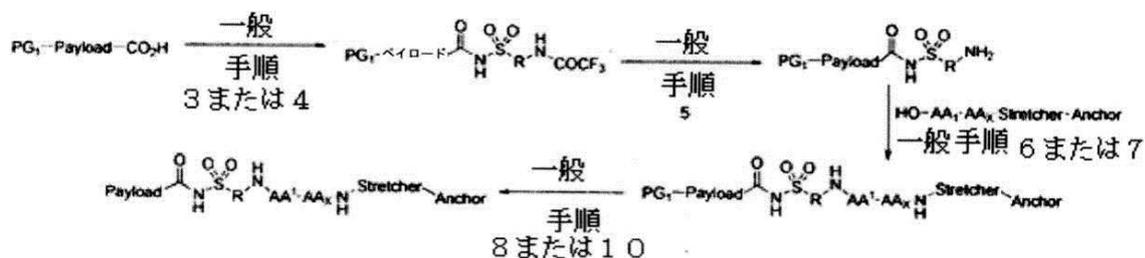
【0507】

スキーム 2 は、ペイロードと A A 配列の間の J P B が、ストレッチャー及びアンカー部分を導入する前に構築される場合の、P - L 複合体の収束性合成の一般スキームの特定の実施形態を例示する。この合成アプローチは、以下の化合物を生成させるのに用いられた：化合物 A、化合物 B、化合物 C、化合物 D、化合物 E、化合物 F、化合物 G、化合物 H、化合物 I、化合物 J、化合物 K、化合物 K K、化合物 N、化合物 X、化合物 Z、化合物 A A、化合物 B B、化合物 C C、及び化合物 D D。

【 0 5 0 8 】

【 化 9 0 】

### スキーム 3



スキーム 3

【 0 5 0 9 】

スキーム 3 は、J P B が、ペイロードと、すでにストレッチャー及びアンカー官能基を有するタンパク質分解性配列との間に確立される場合の、P - L 複合体の収束性合成の一般スキームの特定の実施形態を例示する。この合成アプローチは、以下の化合物を生成するのに用いられた：化合物 L、化合物 M、化合物 O、化合物 P、化合物 Q、化合物 R、化合物 S、化合物 T、化合物 U、化合物 V、及び化合物 W。

【 0 5 1 0 】

本発明の特定の実施形態において、一般スキームは、以下に説明するとおりの手順を含む。当業者には当然のことながら、これらの手順は、本発明の特定の実施形態の例示であり、当該分野で適切であることが既知の代替溶媒、試薬、及び保護基を用いて行うことができる。

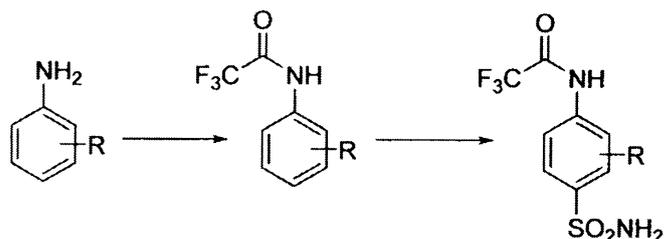
【 実施例 】

【 0 5 1 1 】

一般手順 1：4 - アニリノスルホンアミドの合成

【 0 5 1 2 】

【 化 9 1 】



【 0 5 1 3 】

攪拌した出発物質のアニリンを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に加えた懸濁液または溶液 (0.1 M) をに、トリフルオロ無水酢酸 (1.1 当量) を加えた。反応物を約 1 時間攪拌放置し、それが

10

20

30

40

50

ら減圧濃縮した。残渣を $\text{CHCl}_3$ に溶解させて濃縮する操作を2回行い、所望のトリフルオロアセトアニリドを、予想される分析結果とともに定量的収率で得た。

【0514】

トリフルオロアセトアニリド(約8 mmol)を、 $\text{CHCl}_3$ (10 mL)に溶解させた。攪拌しながら、クロロスルホン酸(3当量)を加えた。得られる溶液を70℃で1時間加熱し、次いで室温に冷却し、それから攪拌しながら塩化チオニル(2当量)を加えた。得られる二相混合物を70℃で15分間再加熱した。次いで、反応混合物を希釈して減圧濃縮する操作を2回行い、過剰な酸を除去した。

【0515】

得られるフェニルクロロスルホン酸を、1,4-ジオキサン(約10 mL)に溶解させ、得られる溶液を、0℃で、激しく攪拌しながら、濃アンモニア水(10 mL)に滴下した。1 Mクエン酸を加えて反応物をクエンチし、 $\text{pH} = 3$ に調整した。ほとんどの場合、スルホンアミドが沈殿したので、これを水相から直接濾過した；生成物が沈殿しなかった場合は、反応物を酢酸エチル(約100 mL)で希釈し、分液ロートに移して、有機相をブラインで洗ってから、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濃縮して、所望の4-トリフルオロアセトアニリド置換スルホンアミドを得た。

10

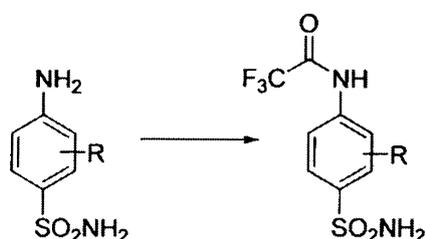
【0516】

一般手順2：トリフルオロアセトアミドの導入

【0517】

【化92】

20



30

【0518】

アミンを1,4-ジオキサンに加えた懸濁液を攪拌しながら、そこにトリフルオロ無水酢酸(1.1当量)を加えた。反応混合物は、懸濁液から溶液へと変化し、そして再び懸濁液へと戻った。反応の進行は、完了するまでTLC及び/またはHPLC-MSにより観察した。出発物質が完全に消費されてしまったら、反応物をヘキサンまたはジエチルエーテルで希釈し、ブフナーロートで濾過し、得られる固体を減圧乾燥させて、純粋なトリフルオロアセトアミドを得た。

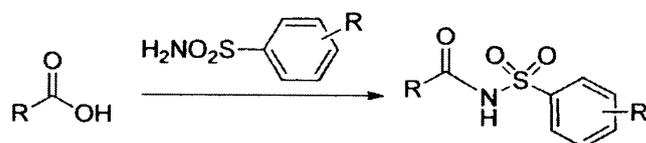
【0519】

一般手順3：DCC/DMAPを介したN-アシルスルホンアミド形成

【0520】

【化93】

40



【0521】

酸をジクロロメタンに加えた溶液を攪拌しながら、そこにスルホンアミド溶液(1.3

50

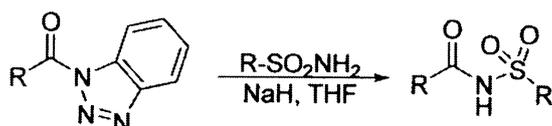
当量、必要に応じて、溶媒は、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはそれらの混合物)を加えた。ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.2当量)を加え、続いてN,N-ジメチルアミノピリジン(1.2当量)を加えた。反応過程は、HPLC-MSにより観察し(典型的には16時間)、過剰な副生成物は、ジエチルエーテルを加えることにより沈殿させることが可能であった。固体を濾別し、1:1のジエチルエーテル/ジクロロメタンで洗った。有機層を1つにまとめて、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、所望のN-アシルスルホンアミドを得た。

【0522】

一般手順4: 代替手順 - アシルベンゾトリアゾールを介したN-アシルスルホンアミド形成

【0523】

【化94】



【0524】

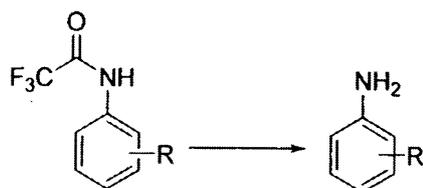
この手順は、ARKIVOC 2004(xii), 14-22に記載されるものを応用した。

【0525】

一般手順5: トリフルオロアセトアミドの鹼化

【0526】

【化95】



【0527】

トリフルオロアセトアミド含有合成体を1,4-ジオキサンまたはメタノールに加えた溶液に、水酸化リチウム(10当量)及び水(10% v/v)を加えた。反応物を室温で、または随意に50℃に加熱して、攪拌放置した。反応過程は、HPLC-MSにより観察した。反応が完了したら、揮発分を減圧除去し、水層を5% w/vクエン酸または1M塩酸の水溶液でクエンチした。得られる水溶液をジクロロメタンまたは酢酸エチルで続けて洗い、有機相をプールし、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応生成物は、「そのまま」使用するか、必要に応じてシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

【0528】

一般手順6: HATUを介したペプチド結合形成

【0529】

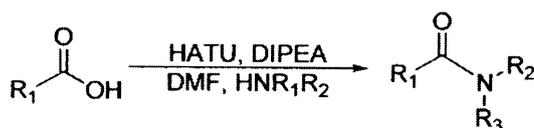
10

20

30

40

## 【化 9 6】



## 【0530】

カルボン酸を最小量のジクロロメタンまたはN,N-ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合物に加えた溶液を攪拌しながら、0 で、そこにHATU(1.05~1.2当量)と、及びN,N-ジイソプロピルアミン(2~4当量)または2,4,6-コリジン(2~4当量)のいずれかを加えた。導入時間として短時間(5~20分間)攪拌を続け、それから反応物にアミン化合物のジクロロメタン溶液を加えた。反応物を室温に昇温させ、HPLC-MSにより進行を観察した。反応が完了したら、揮発分を減圧除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーまたは逆相HPLCにより精製して、適切な純度のアミドを得た。

10

## 【0531】

一般手順7: EDCI/Cu(II)を介したペプチド結合形成

カルボン酸を最小量の30%N,N-ジメチルホルムアミド含有ジクロロメタンに加えた溶液を攪拌しながら、そこに1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.95当量)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(1.0当量)、アミン化合物(0.33当量)、及び塩化銅(II)無水物(1.0当量)を順に、試薬を加えるごとに少し間を空けながら加えた。室温で攪拌を続け、反応の進行は、HPLC-MSにより観察した。反応が完了したら、揮発分を減圧除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーまたは逆相HPLCにより精製して、適切な純度のアミドを得た。

20

## 【0532】

一般手順8: Fmoc基の除去

Fmoc保護した化合物を20%ピペリジン含有N,N-ジメチルホルムアミドに溶解させた。反応過程は、HPLC-MSにより観察した。反応が完了したら、揮発分を全て減圧除去して、残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製するか、または次の工程に直接用いた。

30

## 【0533】

一般手順9: NHS活性化エステルを用いたアミンのN-アシル化

アミンを最小量のN,N-ジメチルホルムアミドに加えた溶液に、該当するN-ヒドロキシスクシンイミド含有エステル(1.5当量)を加えた。反応の進行は、HPLC-MSにより観察し(典型的には、約16時間)、それから揮発分を全て減圧除去した。次いで、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーまたは逆相HPLCにより精製して、所望のアミド生成物を得た。

## 【0534】

一般手順10: Boc基の除去

Boc-保護した化合物をジクロロメタンに加えた溶液に、10%v/vトリフルオロ酢酸を加えた。反応過程は、HPLC-MSにより観察した。反応が完了したら、揮発分を全て減圧除去した。残留物を、逆相HPLC、シリカゲルクロマトグラフィー、または冷メタノール/ジクロロメタン/ジエチルエーテルの混合液からの沈殿により精製した。

40

## 【0535】

一般手順11: エステルの鹼化

エステル含有化合物を1,4-ジオキサンまたはメタノールに加えた溶液に、水酸化リチウム(10当量)及び水(10%v/v)を加えた。反応物を室温で、または随意に50に加熱して、攪拌放置した。反応過程は、HPLC-MSにより観察した。反応が完了したら、揮発分を減圧除去し、水層のpHを必要があれば調整して、水層をジクロロメ

50

タンまたは酢酸エチルで続けて洗った。有機相をプールし、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応生成物は、「そのまま」使用するか、必要に応じてシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

【0536】

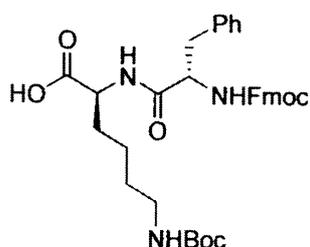
共通反応体：

化合物1：Fmoc-Phe-Lys(Boc)-OH：(S)-2-((S)-2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド)-6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキサン酸；Fmoc-フェニルアラニン-リシン(Boc)-OH

【0537】

【化97】

10



20

【0538】

表題化合物を、Walker et al., Bioorganic Med Chem Lett, 2004, 14, 4323-4327に従って調製した。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.28 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.71-7.57 (m, 2H), 7.41 (td,  $J = 7.6, 3.8$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.19 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.79 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.37-4.24 (m, 1H), 4.24-4.07 (m, 5H), 3.02 (dd,  $J = 13.8, 3.5$  Hz, 1H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.83-2.71 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.68-1.51 (m, 1H), 1.46-1.22 (m, 13H).  $m/z$  計算値  $C_{35}H_{41}N_3O_7 = 615.29$ . 実測値  $[M+H]^+ = 616.27$ ,  $[M-Boc+2H]^+ = 516.16$ .

30

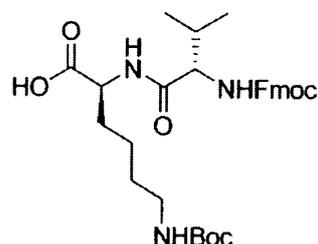
【0539】

化合物2：Fmoc-Val-Lys(Boc)-OH：(S)-2-((S)-2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキサン酸

【0540】

【化98】

40



【0541】

50

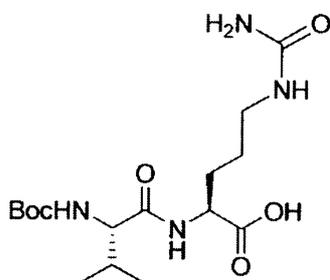
表題化合物を、M. A. Walker, et al. Bio. Org. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 4323-4327に基づいて調製したが、出発物質には(S)-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル=2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-メチルプタノアートをを用いた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.49-4.36 (m, 3H), 4.26 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.08 (dq, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.81-1.66 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H). m/z 計算値C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> = 567.3 実測値 [M - Boc + H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 468.8.

【0542】

化合物3: Boc-Val-Cit-OH: (S)-2-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルプタンアミド)-5-ウレイドペンタン酸

【0543】

【化99】



【0544】

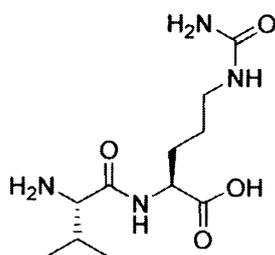
表題化合物を、US 2010/0233190 A1に従って合成し、分光測定データも一致した。

【0545】

化合物4: H-Val-Cit-OH: (S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルプタンアミド)-5-ウレイドペンタン酸

【0546】

【化100】



【0547】

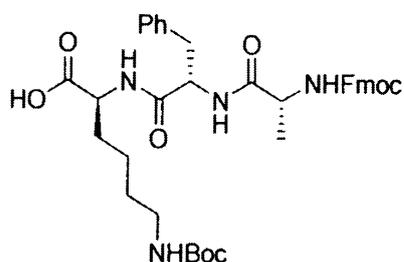
表題化合物を、一般手順10に従ってBoc-VC-OH体から調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.21 - 7.97 (m, 3H), 4.24 (td, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 0H), 3.63 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.10 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 1.61 (dtd, J = 14.1, 9.0, 5.6 Hz, 1H), 1.45 (dtd, J = 14.7, 8.2, 7.3, 3.7 Hz, 2H), 0.97 (dd, J = 6.9, 5.0 Hz, 6H).

【0548】

化合物5: Fmoc-Ala(D)-Phe-Lys(Boc)-OH: (5R, 8S, 11S) - 8-ベンジル-11-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-5-メチル-3,6,9-トリオキソ-2-オキサ-4,7,10-トリアザドデカン-12-酸

【0549】

【化101】



【0550】

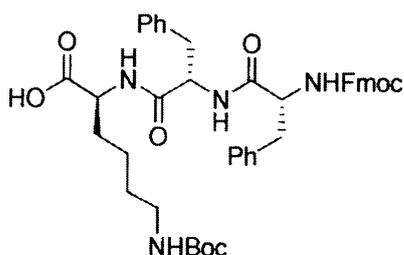
表題化合物を、化合物1から一般手順8により、続いて一般手順9を通じて(R)-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル=2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)プロパノアートで処理することにより、調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.57 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.13 (m, 5H), 6.77 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 10.8, 10.3, 3.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.10 (m, 4H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 13.8, 2.8 Hz, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.37 (s, 4H), 1.36 (s, 9H), 0.96 (d, J = 7.1 Hz, 3H). m/z 計算値 C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> = 686.3 実測値 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 709.9.

【0551】

化合物6: Fmoc-Phe(D)-Phe-Lys-OH: (5R, 8S, 11S) - 5,8-ジベンジル-11-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,6,9-トリオキソ-2-オキサ-4,7,10-トリアザドデカン-12-酸

【0552】

## 【化102】



10

## 【0553】

表題化合物を、化合物1から一般手順8を用い、続いて一般手順9を通じて、(R)-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル=2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-フェニルプロパノアートで処理することにより、調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.59 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.35 - 7.10 (m, 12H), 6.77 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.73 - 4.62 (m, 1H), 4.28 - 4.03 (m, 5H), 3.09 (dd, J = 13.7, 3.8 Hz, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.74 (dd, J = 13.7, 10.4 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 13H). m/z 計算値 C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> = 762.4 実測値 [M + Na]<sup>+</sup> = 785.9.

20

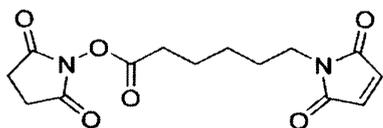
## 【0554】

化合物7: MC-NHS: 2,5-ジオキソピロリジン-1-イル=6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノアート

30

## 【0555】

## 【化103】



## 【0556】

攪拌した6-アミノカプロン酸(10.0 g、76.2 mmol、1.0当量)を酢酸(75 mL)に加えた溶液に、無水マレイン酸(7.85 g、80.0 mmol、1.05当量)を加えた。固体は数分で溶解し、それから約5分後、白色固体が析出し始めた。1時間後、懸濁液は濃くなり白色ケーキ状物として分離した。この物質をすくい出してフリットロートに移し、トルエンで洗い、加熱しながら真空乾燥させて、痕跡量の酢酸を全て除去した。

40

## 【0557】

中間体粉末をトルエン(250 mL)に入れ、トリエチルアミン(21.3 mL、152 mmol、2.0当量)を加え、混合物を、ディーンスタークトラップを用いて加熱還流させた。5時間還流後、混合物を冷却し、フラスコに粘稠な残渣を残して透明なトルエ

50

ン層をデカンテーションした。トルエンを減圧除去して、6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノ酸トリエチルアミン塩を得た。この塩をトルエンに再溶解させ、少量の酢酸を加え、次いで濃縮した。次に、混合物を50%飽和重炭酸ナトリウムに入れ、1MのHClを加えてpHを3に調整すると、乳状の沈殿が生じた。これをEtOAcで3回抽出し、有機物を1つにまとめて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、純粋な6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノアートを得た(3.08g、19%)。

## 【0558】

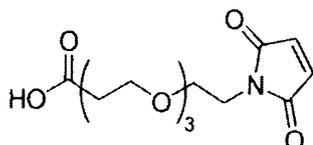
10 攪拌した6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノアートを(3.08g、14.6mmol、1.0当量)及びN-ヒドロキシスクシンイミド(1.76g、15.3mmol、1.05当量)をEtOAc(30mL)に加えた溶液に、0 で、ジシクロヘキシルカルボジイミド(3.16g、15.3mmol、1.05当量)を加えた。次いで、反応物を室温まで昇温させた。20時間後、反応物を濾過し、EtOAcで洗い、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して表題化合物(2.16g、48%)を透明油状物として得た。これは徐々に固化してワックス状白色固体になった。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 6.71 (s, 2H), 3.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.63 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.80 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.73 - 1.57 (m, 2H), 1.50 - 1.35 (m, 2H). m/z 計算値 C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> = 308.10. 実測値 [M+H]<sup>+</sup> = 309.13. Rf = 0.28 (50% EtOAc / Hex).

## 【0559】

化合物8: MT-OH: 3-(2-(2-(2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸

## 【0560】

## 【化104】



## 【0561】

表題化合物を、Wamecke, A., Kratz, F. *Bioconjugate Chemistry* 2003, 14, 377-387に従って調製した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 6.74 (s, 2H), 3.87 - 3.72 (m, 4H), 3.72 - 3.62 (m, 10H), 2.73 - 2.64 (m, 2H). m/z 計算値 C<sub>13</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>7</sub> = 301.12. 実測値 [M+H]<sup>+</sup> = 302.14.

## 【0562】

化合物9: MT-NHS: 2,5-ジオキソピロリジン-1-イル = 3-(2-(2-(2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノアートを

## 【0563】

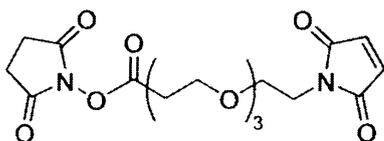
10

20

30

40

## 【化105】



## 【0564】

5 : 1のEtOAc / ジオキサン 30 mL 中、室温で、MT-OH (2.6 g、8.6 mmol、1.0 当量) を、ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.87 g、9.06 mmol、1.05 当量)、及び N-ヒドロキシスクシンイミド (1.04 g、6.06 mmol、1.05 当量) で処理した。36 時間後、混合物を濾過し、EtOAc で洗い、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (309 mg、9.0%) を透明油状物として、出発物質 (1.31 g、50% 回収) とともに得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 6.72 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 10H), 2.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.86 (s, 4H), 1.32 - 1.19 (m, 2H). m/z 計算値 C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> = 398.13. 実測値 [M+H]<sup>+</sup> = 399.15, [M+Na]<sup>+</sup> = 421.14. Rf = 0.59 (10% (5% AcOH / MeOH) / 10% Hex / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

10

20

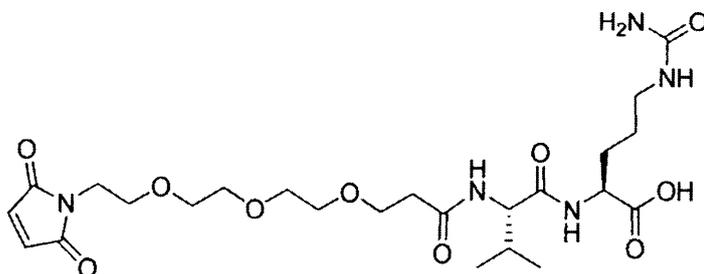
## 【0565】

化合物 10 : MT-Val-Cit-OH : (14R, 17R) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 14 - イソプロピル - 12, 15 - ジオキソ - 17 - (3 - ウレイドプロピル) - 3, 6, 9 - トリオキサ - 13, 16 - ジアザオクタデカン - 18 - 酸

## 【0566】

## 【化106】

30



## 【0567】

ジオキサン (0.50 mL) 中、H-VC-OH (0.50 g、1.287 mmol) ) 及び MT-NHS (0.512 g、1.287 mmol) に N,N-ジ-イソプロピルエチルアミン (0.448 mL、2 当量) を用いて、表題化合物を調製した。出発物質が消費されたら (約 16 時間、HPLC-MS により判断)、反応物を減圧濃縮し、得られる油状物を分取 HPLC-MS により精製した。所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を白色粉末として得た (0.351 g、63%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 6.76 (s, 2H), 4.54 - 4.59 (m, 1H), 4.33 - 4.38 (m, J = 7.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 5H), 3.60 - 3.68 (m, 10H), 3.18 - 3.22 (m, 2H), 2.55 - 2.62 (m, 2H), 2.10 - 2.18 (m, 1H), 1.90

40

50

- 2.05 (m, 1H), 1.72 - 1.85 (m, 1H), 1.54 - 1.65 (m, 2H), 0.98 (t, J = 6.6 Hz, 6H).

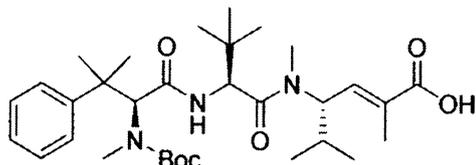
【0568】

化合物11: Boc-HTI-286-OH: (6S, 9S, 12S, E)-9-tert-ブチル-12-イソプロピル-2,2,5,11,14-ペンタメチル-4,7,10-トリオキソ-6-(2-フェニルプロパン-2-イル)-3-オキサ-5,8,11-トリアザペンタデカ-13-エン-15-酸

【0569】

【化107】

10



【0570】

表題化合物を、Nieman et al. J. Nat. Prod. 2003, 66, 183-199に従って調製した。

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (dq, J = 9.8, 1.6 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.94 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.10 (s, 9H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

$\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_6$  計算値  $[\text{M}+\text{H}]^+ 574.38$ . 実測値  $[\text{M}+\text{Na}]^+ 586.42$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+ 574.46$ ,  $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+ 474.39$ .

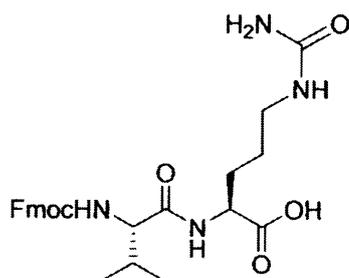
30

【0571】

化合物12: Fmoc-Val-Cit-OH: (S)-2-((S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-5-ウレイドペンタン酸、Fmoc-バリン-シトルリン-OH

【0572】

【化108】



40

【0573】

表題化合物を、Dubowchik et al., Bioconjugate Chem., 2002, 13, 855-869に従って調製した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 12.56 (s, 1H), 8.

50

2.1 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.23 (m, 2H), 5.96 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.34 - 4.09 (m, 4H), 3.93 (dd, J = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 2.96 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.86 - 1.63 (m, 1H), 1.57 (dtd, J = 13.9, 9.0, 5.4 Hz, 1H), 1.41 (dhept, J = 13.2, 6.9 Hz, 2H), 0.88 (dd, J = 13.3, 6.7 Hz, 6H). C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 計算値 [M+H]<sup>+</sup> 497.23. 実測値 [M+H]<sup>+</sup> 497.19.

10

## 【実施例 1】

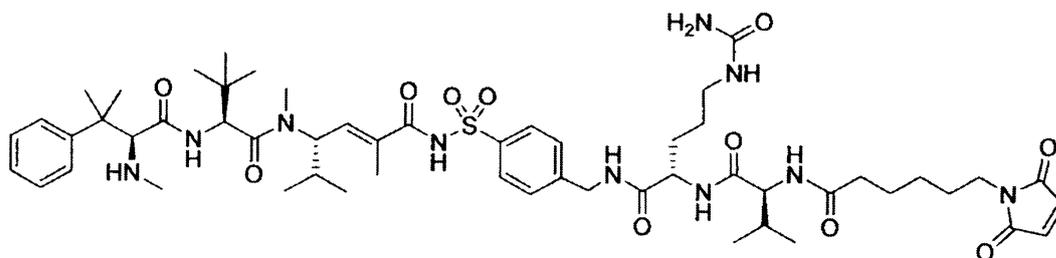
## 【0574】

化合物 A : (S, E) - N - (4 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - (6 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) ヘキサンアミド) - 3 - メチルブタンアミド) - 5 - ウレイドペンタンアミド) メチル) フェニルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド) ブタンアミド) ヘキサ - 2 - エンアミド

## 【0575】

20

## 【化109】



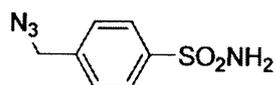
30

## 【0576】

化合物 A - 1 : 4 - (アジドメチル) ベンゼンスルホンアミド

## 【0577】

## 【化110】



40

## 【0578】

撹拌した 4 - (プロモメチル) ベンゼンスルホンアミド (0.50 g) を N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) に加えた溶液にアジ化ナトリウム (0.20 g) を加えた。懸濁液を 3 時間 50 に加熱し、それから溶媒を減圧除去した。残渣を酢酸エチルと水で分配した。有機相をブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、乾固させて、表題化合物をシロップ状物として得た。これは放置すると固化した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 8.06 - 7.91 (m, 2H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.48 (s, 2H).

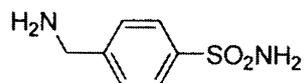
50

【 0 5 7 9 】

化合物 A - 2 : 4 - (アミノメチル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 5 8 0 】

【 化 1 1 1 】



10

【 0 5 8 1 】

磁気攪拌子を備えた丸底フラスコ中、4 - (アジドメチル) ベンゼンスルホンアミド (0.354 g) をメタノール (10 mL) に加えた溶液に、10% Pd/C (約 0.05 g) を加えた。フラスコを減圧にして脱気し、水素を充填した。この脱気及び充填を3回繰り返し、それから懸濁液を一晩攪拌放置した。16時間後、TLC分析では、出発物質が完全に消費されたことが示された。反応物をメタノール (40 mL) で希釈し、セライト (登録商標) を加え、混合物をフリットガラスロートで濾過した。得られる溶液を乾固させた。<sup>1</sup>H NMR から、この物質は、この段階で、精製することなくさらに使用するのに十分なほど純粋であることが示された。

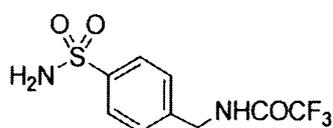
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.77 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 3.76 (d, J = 11.9 Hz, 2H).

【 0 5 8 2 】

化合物 A - 3 : 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (4 - スルファモイルベンジル) アセトアミド

【 0 5 8 3 】

【 化 1 1 2 】



30

【 0 5 8 4 】

一般手順 2 に従って 4 - (アミノメチル) ベンゼンスルホンアミドと TFAA を反応させることより、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR スペクトルは、回転異性体のため複雑であった。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.91 - 7.75 (m, 2H), 7.55 - 7.31 (m, 4H), 4.72 (m, 2H), 4.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.18 (s, 2H).

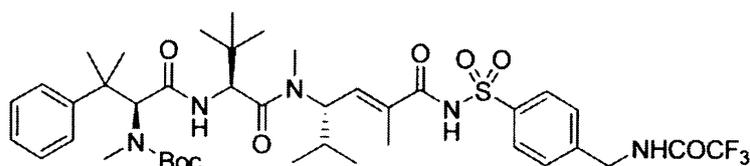
【 0 5 8 5 】

化合物 A - 4 : tert - ブチル = (S) - 1 - ((S) - 1 - (((S, E) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 - (4 - ((2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド)メチル)フェニルスルホンアミド)ヘキサ - 4 - エン - 3 - イル) (メチル)アミノ) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 3 - フェニルブタン - 2 - イル (メチル) カルバマート)

【 0 5 8 6 】

40

## 【化113】



## 【0587】

10

一般手順3に従って、Boc-HTI-286-OH及び化合物A-4から表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.11-7.99 (m, 2H), 7.50 (dd,  $J = 18.3, 7.9$  Hz, 4H), 7.39-7.07 (m, 7H), 6.43 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.68 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.00 (d,  $J = 33.9$  Hz, 3H), 2.88 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.34 (s, 2H), 2.00 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 1.81 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.43 (s, 13H), 0.98-0.68 (m, 14H).  $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$  計算値  $[\text{M}+\text{H}]^+ 838.40$ ; 実測値  $[\text{M}+\text{Na}]^+ 860.48$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ 838.46$ ;  $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+ 738.33$ .

20

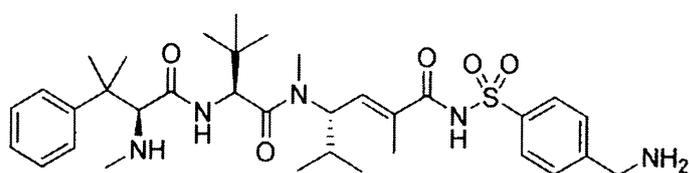
## 【0588】

化合物A-5: (S, E)-N-(4-(アミノメチル)フェニルスルホニル)-2,5-ジメチル-4-((S)-N,3,3-トリメチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)-3-フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ-2-エンアミド

## 【0589】

## 【化114】

30



## 【0590】

一般手順5及び10に従って、tert-ブチル=(S)-1-((S)-1-((S, E)-2,5-ジメチル-6-オキソ-6-(4-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)フェニルスルホンアミド)ヘキサ-4-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルアミノ)-3-メチル-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル(メチル)カルバマートから表題化合物を調整した。

40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.13 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.59-7.41 (m, 4H), 7.37 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.51 (dd,  $J = 9.4, 1.7$  Hz, 1H), 5.01 (t,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.12-1.96 (m, 1H), 1.84 (d,  $J =$

50

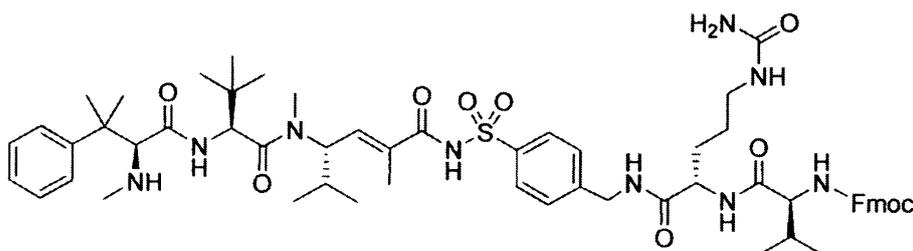
1.5 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.91 (m, 6H).  $C_{34}H_{51}N_5O_5S$  計算値 [M+H]<sup>+</sup> 642.38; 実測値 [M+H]<sup>+</sup> 642.40.

【0591】

化合物 A - 6 : (9H-フルオレン-9-イル)メチル = (S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - (N - ((S, E) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ - 2 - エノイル)スルファモイル)ベンジルアミノ) - 1 - オキソ - 5 - ウレイドペンタン - 2 - イルアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバマート

【0592】

【化115】



【0593】

一般手順6に従って、(S, E) - N - (4 - (アミノメチル)フェニルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ - 2 - エンアミド及びFmoc - Val - Cit - OHから合成した。DIPEA及びAcOHの少量の混入が見られた。この物質は次の工程に「そのまま」用いた。

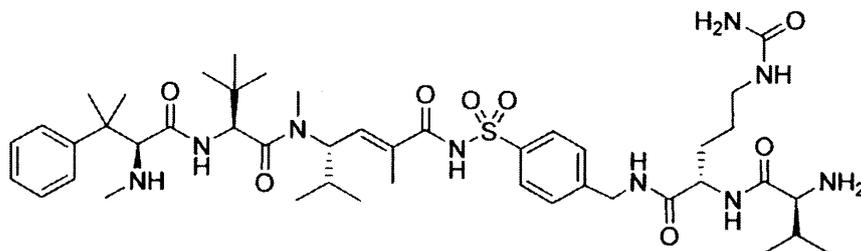
$C_{60}H_{81}N_9O_{10}S$  計算値 [M+H]<sup>+</sup> 1120.58; 実測値 [M+H]<sup>+</sup> 1120.68.

【0594】

化合物 A - 7 : (S, E) - N - (4 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタンアミド) - 5 - ウレイドペンタンアミド)メチル)フェニルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ - 2 - エンアミド

【0595】

【化116】



【0596】

一般手順8に従って、(9H-フルオレン-9-イル)メチル = (S) - 1 - ((S)

10

20

30

40

50

- 1 - ( 4 - ( N - ( ( S , E ) - 2 , 5 - ジメチル - 4 - ( ( S ) - N , 3 , 3 - トリメチル - 2 - ( ( S ) - 3 - メチル - 2 - ( メチルアミノ ) - 3 - フェニルブタンアミド ) ブタンアミド ) ヘキサ - 2 - エノイル ) スルファモイル ) ベンジルアミノ ) - 1 - オキソ - 5 - ウレイドペンタン - 2 - イルアミノ ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバマートから表題化合物を合成した。

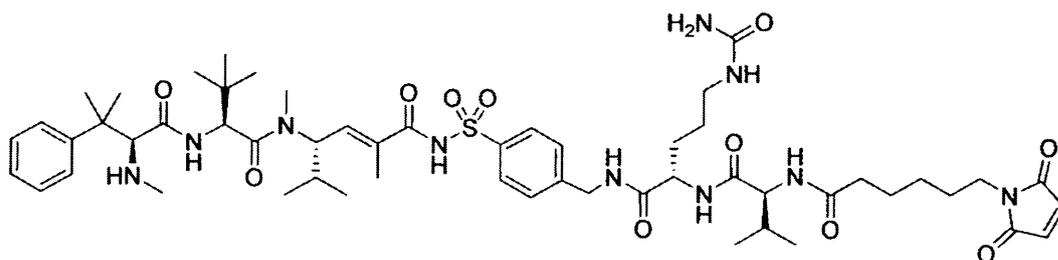
【 0 5 9 7 】

化合物 A : ( S , E ) - N - ( 4 - ( ( ( S ) - 2 - ( ( S ) - 2 - ( 6 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル ) ヘキサンアミド ) - 3 - メチルブタンアミド ) - 5 - ウレイドペンタンアミド ) メチル ) フェニルスルホニル ) - 2 , 5 - ジメチル - 4 - ( ( S ) - N , 3 , 3 - トリメチル - 2 - ( ( S ) - 3 - メチル - 2

10

【 0 5 9 8 】

【 化 1 1 7 】



20

【 0 5 9 9 】

一般手順 9 に従って化合物 A - 7 及び MC - NHS から表題化合物を合成し、分取 HPLC により精製し、一般手順 10 に従って脱保護した。

<sup>1</sup>H NMR ( 6 0 0 M H z , メタノール - d<sub>4</sub> ) 7 . 8 9 ( d , J = 8 . 0 H z , 2 H ) , 7 . 5 3 - 7 . 4 7 ( m , 2 H ) , 7 . 3 9 ( t , J = 7 . 5 H z , 4 H ) , 7 . 2 8 ( t , J = 7 . 3 H z , 1 H ) , 6 . 8 2 ( s , 2 H ) , 6 . 6 7 ( d , J = 9 . 3 H z , 1 H ) , 5 . 0 3 ( t , J = 1 0 . 0 H z , 1 H ) , 4 . 5 1 - 4 . 3 5 ( m , 3 H ) , 4 . 1 8 ( d , J = 7 . 4 H z , 1 H ) , 3 . 6 5 ( s , 1 H ) , 3 . 5 0 ( t , J = 7 . 1 H z , 2 H ) , 3 . 3 1 ( s , 3 H ) , 3 . 2 0 - 3 . 0 1 ( m , 5 H ) , 2 . 3 5 - 2 . 1 8 ( m , 5 H ) , 2 . 0 8 ( d q , J = 1 3 . 9 , 6 . 9 H z , 1 H ) , 2 . 0 2 - 1 . 9 1 ( m , 6 H ) , 1 . 9 1 - 1 . 7 7 ( m , 4 H ) , 1 . 7 2 ( d t d , J = 1 4 . 0 , 9 . 3 , 5 . 2 H z , 1 H ) , 1 . 6 6 - 1 . 4 0 ( m , 1 0 H ) , 1 . 3 7 ( s , 3 H ) , 1 . 3 4 - 1 . 2 4 ( m , 3 H ) , 1 . 0 3 ( s , 9 H ) , 0 . 9 6 ( d d , J = 6 . 8 , 4 . 0 H z , 6 H ) , 0 . 9 1 - 0 . 8 6 ( m , 3 H ) , 0 . 8 4 ( d , J = 6 . 6 H z , 3 H )

30

40

C<sub>55</sub>H<sub>82</sub>N<sub>10</sub>O<sub>11</sub>S 計算値 m / z [ M + H ]<sup>+</sup> 1 0 9 1 . 5 9 ; 実測値 [ M + H ]<sup>+</sup> 1 0 9 1 . 6 7 .

【 実施例 2 】

【 0 6 0 0 】

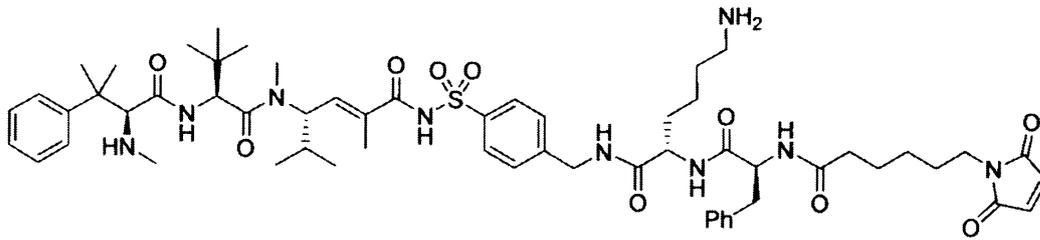
化合物 B : ( S , E ) - N - ( 4 - ( ( ( R ) - 6 - アミノ - 2 - ( ( R ) - 2 - ( 6 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル ) ヘキサンアミド ) - 3 - フェニルプロパンアミド ) ヘキサンアミド ) メチル ) フェニルスルホニル ) - 2 , 5 - ジメチル - 4 - ( ( S ) - N , 3 , 3 - トリメチル - 2 - ( ( S ) - 3 - メチル - 2 - ( メチルアミノ ) - 3 - フェニルブタンアミド ) ブタンアミド ) ヘキサ - 2 - エンア

50

≡ド

【0601】

【化118】



10

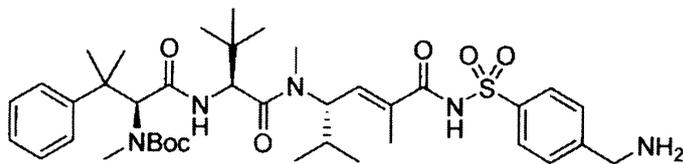
【0602】

化合物 B - 1 a : tert - ブチル = ( S ) - 1 - ( ( S ) - 1 - ( ( ( S , E ) - 6 - ( 4 - ( アミノメチル ) フェニルスルホンアミド ) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソヘキサ - 4 - エン - 3 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルアミノ ) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 3 - フェニルブタン - 2 - イル ( メチル ) カルバマート

【0603】

【化119】

20



【0604】

一般手順 5 に従って、tert - ブチル = ( S ) - 1 - ( ( S ) - 1 - ( ( ( S , E ) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 - ( 4 - ( ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド ) メチル ) フェニルスルホンアミド ) ヘキサ - 4 - エン - 3 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルアミノ ) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 3 - フェニルブタン - 2 - イル ( メチル ) カルバマート ) , 化合物 A - 4 から表題化合物を調製した。

【0605】

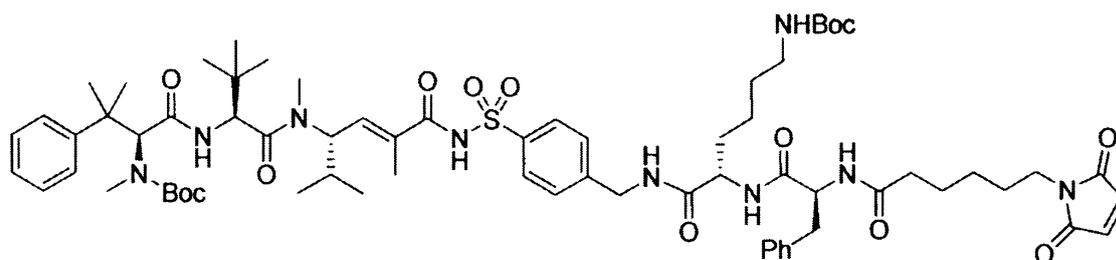
化合物 B - 1

【0606】

30



## 【化 1 2 2】



10

## 【0 6 1 3】

一般手順 9 に従って、化合物 B - 2 及び MC - NHS から表題化合物を調製した。

$C_{69}H_{99}N_9O_{14}S$  計算値  $m/z = 1309.70 \text{ amu}$  ; 実測値  $[M+H]^+ = 1310.89$  ,  $[M+Na]^+ = 1332.91$  ,  $[M-Boc+2H]^+ = 1210.86$  ,  $[M-2Boc+3H]^+ = 1110.77$  .

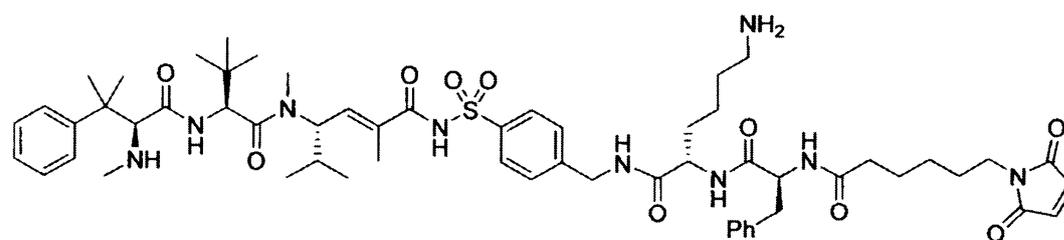
## 【0 6 1 4】

化合物 B : (S, E) - N - (4 - ( ( (R) - 6 - アミノ - 2 - ( (R) - 2 - (6 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) ヘキサナムイド) - 3 - フェニルプロパンアミド) ヘキサナムイド) メチル) フェニルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ( (S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ( (S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド) ブタンアミド) ヘキサ - 2 - エンアミド

20

## 【0 6 1 5】

## 【化 1 2 3】



30

## 【0 6 1 6】

一般手順 10 に従って、化合物 B - 3 から表題化合物を調製した。

$C_{59}H_{83}N_9O_{10}S$  計算値  $m/z = 1109.60 \text{ amu}$  ; 実測値  $[M+H]^+ = 1110.76$  ,  $[M+Na]^+ = 1132.75$  ,  $[(M+2H)/2]^{2+} = 556.11$  .

40

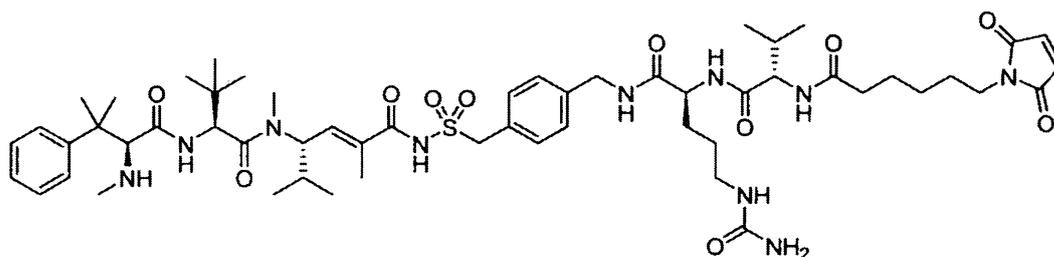
## 【実施例 3】

## 【0 6 1 7】

化合物 C : (S, E) - N - (4 - ( ( (S) - 2 - ( (S) - 2 - (6 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) ヘキサナムイド) - 3 - メチルブタンアミド) - 5 - ウレイドペンタンアミド) メチル) ベンジルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ( (S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ( (S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド) ブタンアミド) ヘキサ - 2 - エンアミド

## 【0 6 1 8】

## 【化124】



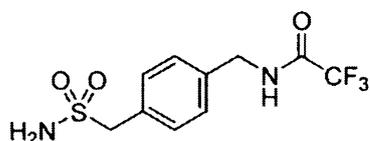
10

## 【0619】

化合物 C - 1 a : 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - ( 4 - ( スルファモイルメチル ) ベンジル ) アセトアミド

## 【0620】

## 【化125】



20

## 【0621】

一般手順2に従って、市販されている(4-(アミノメチル)フェニル)メタンスルホンアミド及びTFAAから表題化合物を合成した。

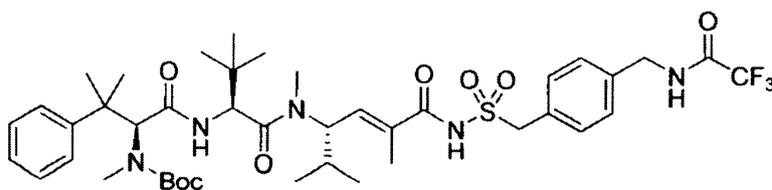
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, アセトン- $d_6$ ) 9.05 (s, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.56 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 4.35 (s, 2H).

## 【0622】

化合物 C - 1 :

## 【0623】

## 【化126】



40

## 【0624】

一般手順3に従って、Boc-HTI-286-OH及び2, 2, 2 - トリフルオロ - N - ( 4 - ( スルファモイルメチル ) ベンジル ) アセトアミド、化合物 C - 1 a から表題化合物を調製した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 7.49 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 5H), 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.36 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.69 (s, 3H), 4.46 (s, 3H), 3.06 - 2.91 (m, 3H), 2.88 (d,  $J = 4.7$  Hz, 3H)

50

, 2.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.52 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.23 - 1.12 (m, 1H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 0.90 (d, J = 6.0 Hz, 9H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

$C_{42}H_{60}F_3N_5O_8S$  計算値  $m/z = 851.41 \text{ amu}$ ; 実測値  $[M+H]^+ = 852.47$ ,  $[M+Na]^+ = 874.47$ ,  $[M-Boc+2H]^+ = 752.38$ .

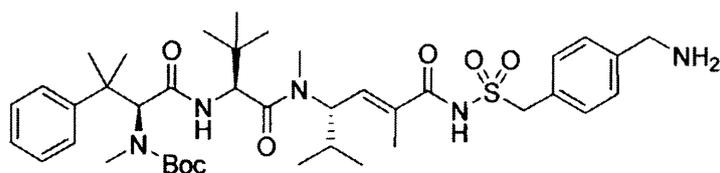
【0625】

化合物 C - 2 :

【0626】

【化127】

10



20

【0627】

一般手順3に従って、化合物C-1から表題化合物を調製した。

$^1H$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 4H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.07 - 4.94 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.05 - 2.82 (m, 3H), 1.92 - 1.82 (m, 4H), 1.58 - 1.32 (m, 16H), 0.97 - 0.85 (m, 12H), 0.85 - 0.74 (m, 4H).

$C_{40}H_{61}N_5O_7S$  計算値  $m/z = 755.43 \text{ amu}$ ; 実測値  $[M+H]^+ = 756.46$ ,  $[M+Na]^+ = 778.48$ ,  $[M-Boc+2H]^+ = 656.39$ .

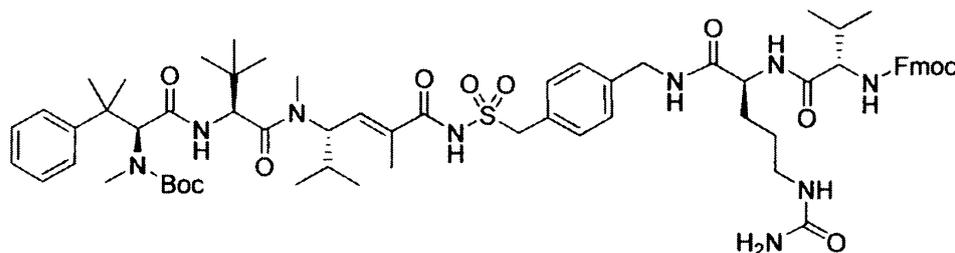
【0628】

化合物 C - 3 :

【0629】

【化128】

30



40

【0630】

一般手順6に従って、化合物C-2及びFmoc-Val-Cit-OHから表題化合物を調製した。

$C_{66}H_{91}N_9O_{12}S$  計算値  $m/z = 1233.65 \text{ amu}$ ; 実測値  $[M+H]^+ = 12$

50

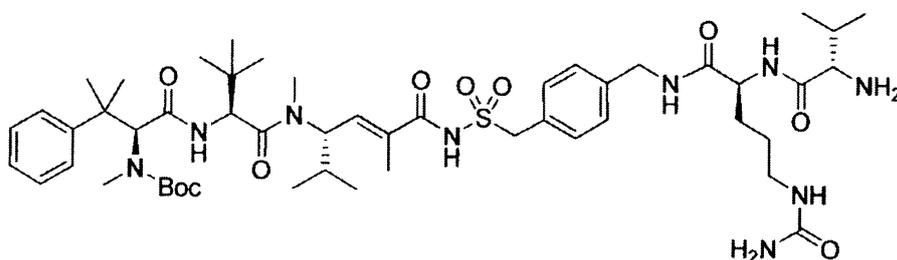
34.82,  $[M + Na]^+ = 1256.80$ ,  $[M - Boc + 2H]^+ = 1134.73$ .

【0631】

化合物 C - 4 :

【0632】

【化129】



10

【0633】

一般手順 8 に従って、化合物 C - 3 から表題化合物を調製した。

$C_{51}H_{81}N_9O_{10}S$  計算値  $m/z = 1011.58$  amu ; 実測値  $[M + H]^+ = 1012.72$ ,  $[M + Na]^+ = 1034.68$ ,  $[M - Boc + 2H]^+ = 912.66$ .

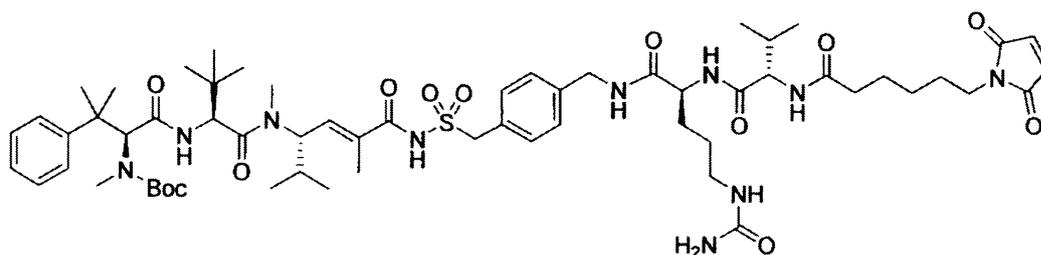
20

【0634】

化合物 C - 5 :

【0635】

【化130】



30

【0636】

一般手順 9 に従って、化合物 C - 4 及び MC - NHS から表題化合物を調製した。

$C_{61}H_{92}N_{10}O_{13}S$  計算値  $m/z = 1204.66$  amu ; 実測値  $[M + H]^+ = 1205.84$ ,  $[M + Na]^+ = 1227.82$ ,  $[M - Boc + 2H]^+ = 1105.75$ .

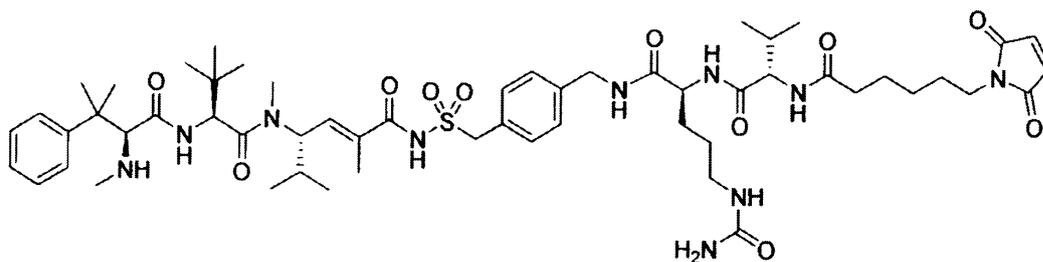
40

【0637】

化合物 C : (S, E) - N - (4 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - (6 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) ヘキサンアミド) - 3 - メチルブタンアミド) - 5 - ウレイドペンタンアミド) メチル) ベンジルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド) ブタンアミド) ヘキサ - 2 - エンアミド

【0638】

## 【化 1 3 1】



10

## 【 0 6 3 9 】

一般手順 10 に従って、化合物 C - 5 から表題化合物を調製した。

$C_{56}H_{84}N_{10}O_{11}S$  計算値  $m/z = 1104.60$  amu ; 実測値  $[M+H]^+ = 1105.78$  ,  $[M+Na]^+ = 1127.76$  ,  $[(M+2H)/2]^{2+} = 553.60$  .

## 【実施例 4】

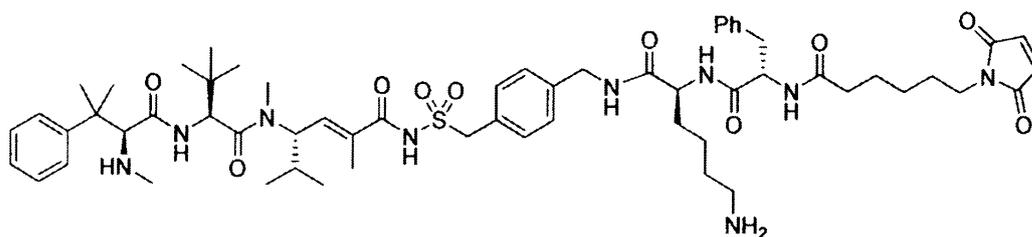
## 【 0 6 4 0 】

化合物 D : ( S , E ) - N - ( 4 - ( ( ( R ) - 6 - アミノ - 2 - ( ( R ) - 2 - ( 6 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル ) ヘキサンアミド ) - 3 - フェニルプロパンアミド ) ヘキサンアミド ) メチル ) ベンジルスルホニル ) - 2 , 5 - ジメチル - 4 - ( ( S ) - N , 3 , 3 - トリメチル - 2 - ( ( S ) - 3 - メチル - 2 - ( メチルアミノ ) - 3 - フェニルブタンアミド ) ブタンアミド ) ヘキサ - 2 - エンアミド

20

## 【 0 6 4 1 】

## 【化 1 3 2】



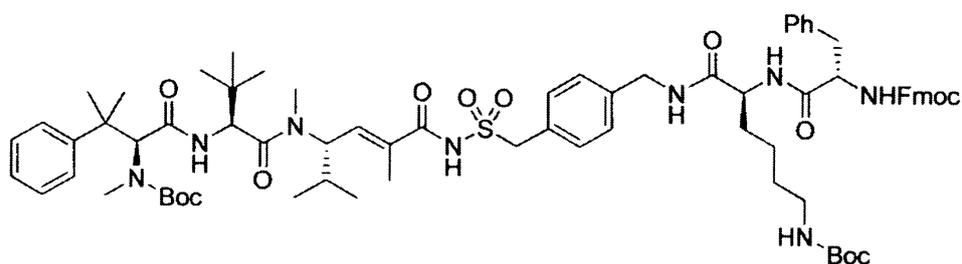
30

## 【 0 6 4 2 】

化合物 D - 1 :

## 【 0 6 4 3 】

## 【化 1 3 3】



50

## 【0644】

一般手順6に従って、化合物C-2及びFmoc-Phe-Lys(Boc)-OHから表題化合物を調製した。

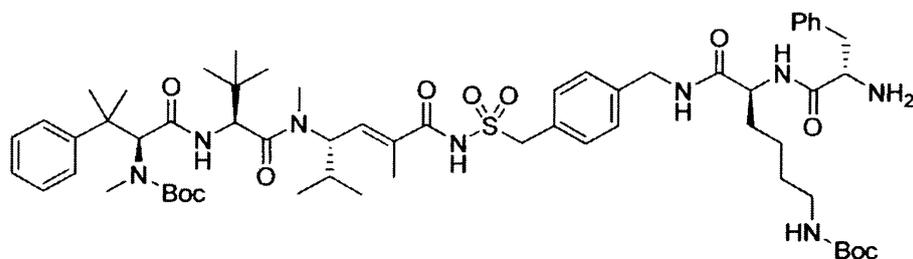
$C_{75}H_{100}N_8O_{13}S$  計算値  $m/z = 1352.71$  amu ; 実測値  $[M+H]^+ = 1353.96$  ,  $[M+Na]^+ = 1375.83$  ,  $[M-Boc+2H]^+ = 1253.78$  ,  $[M-2Boc+H]^+ = 1153.70$  .

## 【0645】

化合物D-2 :

## 【0646】

## 【化134】



10

20

## 【0647】

一般手順8に従って、化合物D-1から表題化合物を調製した。

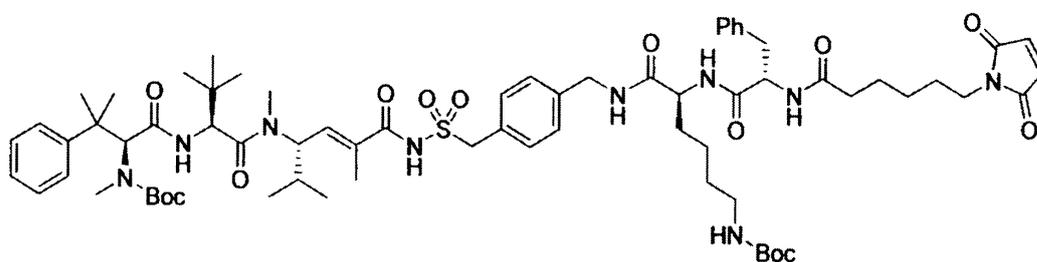
$C_{60}H_{90}N_8O_{11}S$  計算値  $m/z = 1130.64$  amu ; 実測値  $[M+H]^+ = 1131.75$  ,  $[M+Na]^+ = 1153.75$  ,  $[M-Boc+2H]^+ = 1031.68$  ,  $[M-2Boc+3H]^+ = 931.61$  .

## 【0648】

化合物D-3 :

## 【0649】

## 【化135】



30

40

## 【0650】

一般手順9に従って、化合物D-2及びMC-NHSから表題化合物を調製した。

$C_{70}H_{101}N_9O_{14}S$  計算値  $m/z = 1323.72$  amu ; 実測値  $[M+H]^+ = 1324.96$  ,  $[M+Na]^+ = 1346.94$  ,  $[M-Boc+2H]^+ = 1224.87$  ,  $[M-2Boc+3H]^+ = 1124.79$  .

## 【0651】

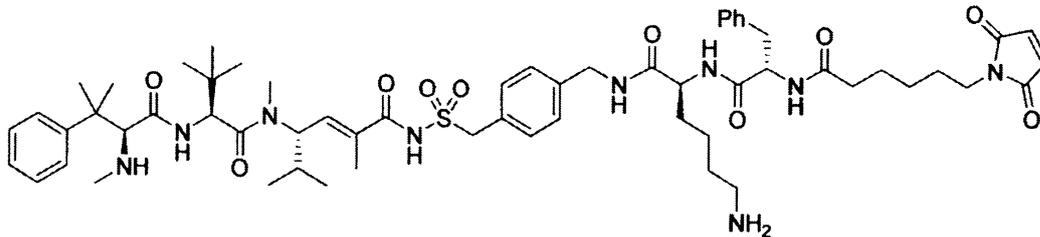
化合物D : (S, E) - N - (4 - ((R) - 6 - アミノ - 2 - ((R) - 2 - (6 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) ヘキサンアミド) - 3 - フェニルプロパンアミド) ヘキサンアミド) メチル) ベンジルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル -

50

2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ - 2 - エンアミド

【0652】

【化136】



10

【0653】

一般手順10に従って、化合物D-3から表題化合物を調製した。

$C_{60}H_{85}N_9O_{10}S$  計算値  $m/z = 1123.61 \text{ amu}$ ; 実測値  $[M+H]^+ = 1124.75$ ,  $[M+Na]^+ = 1146.77$ ,  $[(M+2H)/2]^{2+} = 563.09$ .

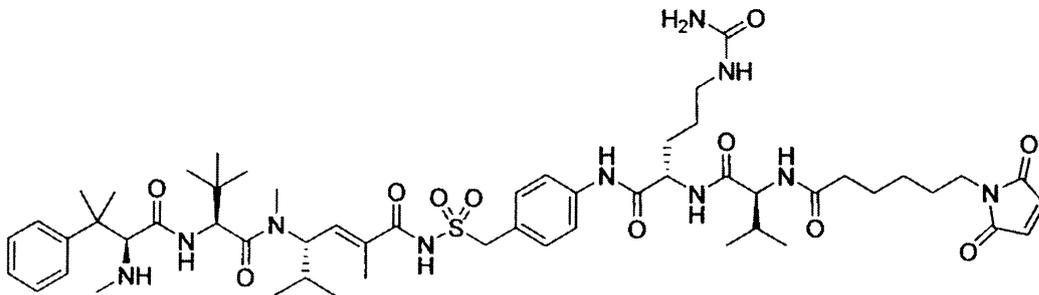
【実施例5】

【0654】

化合物E: (S, E) - N - (4 - ((R) - 2 - ((R) - 2 - (6 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル)ヘキサナムイド) - 3 - メチルブタンアミド) - 5 - ウレイドペンタンアミド)ベンジルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ - 2 - エンアミド

【0655】

【化137】



30

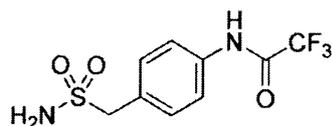
【0656】

化合物E-1a: 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (4 - (スルファモイルメチル)フェニル)アセトアミド

【0657】

40

## 【化138】



## 【0658】

一般手順2に従って、市販されている(4-アミノフェニル)メタンスルホンアミド及びTFAAから表題化合物を合成した。 10

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.31 (s, 1H), 7.79-7.51 (m, 2H), 7.51-7.23 (m, 2H), 6.85 (s, 2H), 4.27 (s, 2H).

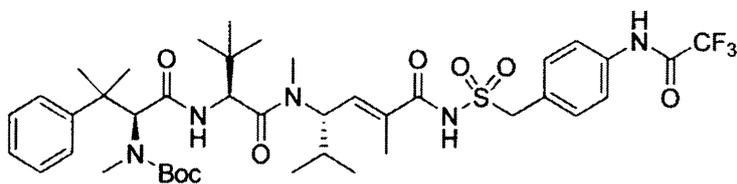
## 【0659】

化合物E-1:

## 【0660】

## 【化139】

20



## 【0661】

一般手順3に従って、Boc-HTI-286-OH及び2,2,2-トリフルオロ-N-(4-(スルファモイルメチル)フェニル)アセトアミド、化合物E-1aから表題化合物を合成した。 30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, クロロホルム- $d$ ) 8.81 (s, 1H), 7.66-7.50 (m, 3H), 7.50-7.31 (m, 5H), 7.23 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J = 9.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.22 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.05-4.80 (m, 3H), 4.72-4.40 (m, 2H), 2.97-2.74 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.95 (m, 4H), 1.68-1.35 (m, 15H), 1.02-0.63 (m, 15H).

$\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$  計算値  $[\text{M}+\text{H}]^+ 838.40$ ; 実測値  $[\text{M}+\text{Na}]^+ 860.48$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ 838.52$ ;  $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+ 738.39$ . 40

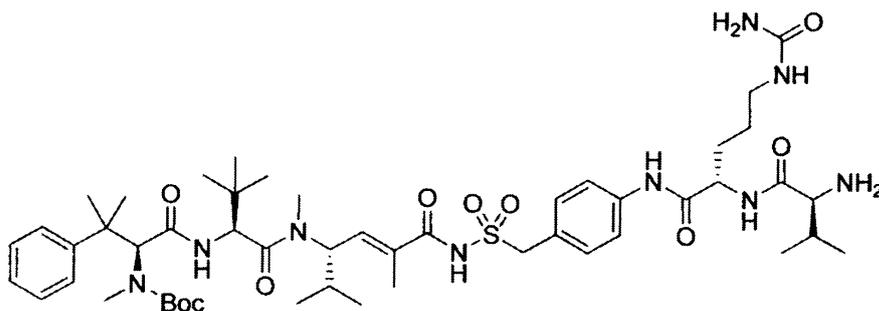
## 【0662】

化合物E-2:

## 【0663】



【化 1 4 2】



10

【0670】

一般手順 8 に従って、化合物 E - 3 から表題化合物を調製した。

$C_{50}H_{79}N_9O_{10}S$  計算値  $[M + Na]^+ 998.57$ ; 実測値  $[M + H]^+ 998.75$ ;  $[M - Boc + H]^+ 898.69$ .

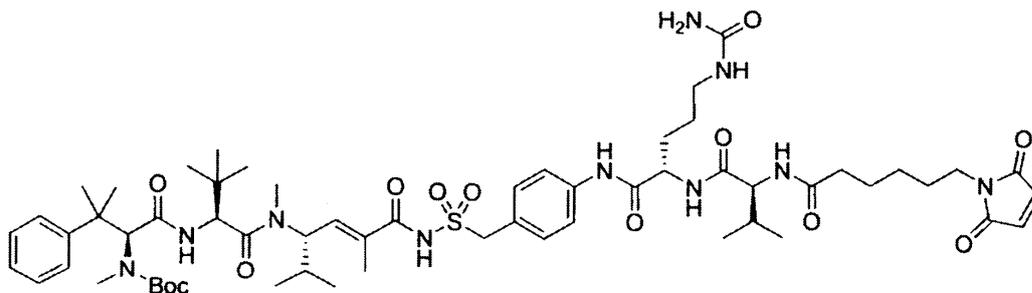
【0671】

化合物 E - 5 :

【0672】

20

【化 1 4 3】



30

【0673】

一般手順 9 に従って、化合物 E - 4 と MC - NHS の反応から表題化合物を調製した。

$C_{60}H_{90}N_{10}O_{13}S$  計算値  $[M + H]^+ 1191.64$ ; 実測値  $[M + H]^+ 1191.74$ ;  $[M - Boc + 2H]^+ 1091.67$ .

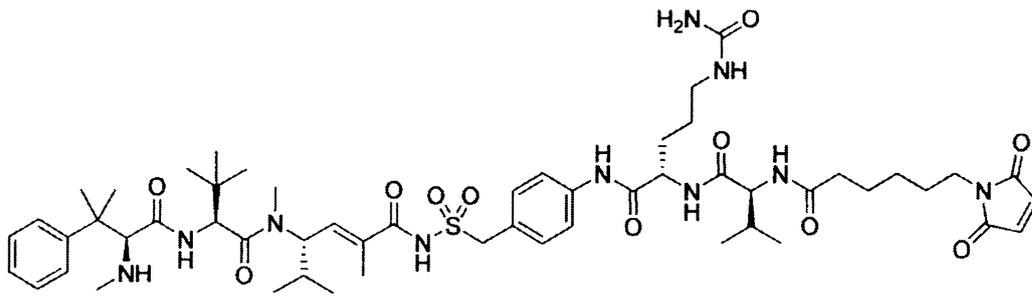
【0674】

化合物 E : (S, E) - N - (4 - ((R) - 2 - ((R) - 2 - (6 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) ヘキサナムイド) - 3 - メチルブタンアミド) - 5 - ウレイドペンタンアミド) ベンジルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド) ブタンアミド) ヘキサ - 2 - エナムイド

40

【0675】

【化144】



10

【0676】

一般手順10に従って、化合物E-5から表題化合物を調製した。

$C_{55}H_{82}N_{10}O_{11}S$  計算値  $[M+H]^+ 1091.59$ ; 実測値  $[M+H]^+ 1091.67$ .

【実施例6】

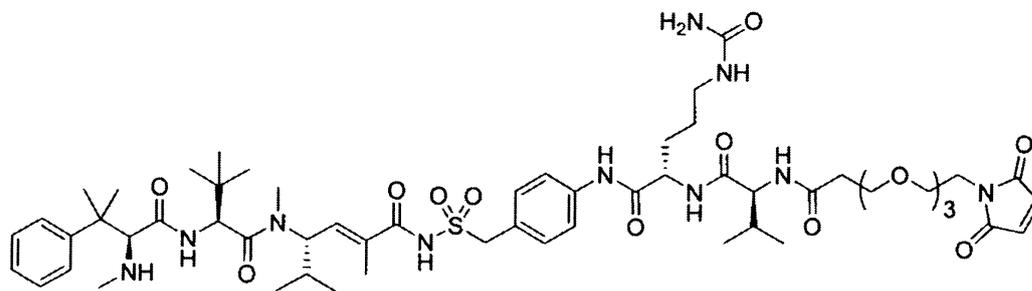
【0677】

化合物F: - (4 - ((14S, 17S) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 14 - イソプロピル - 12, 15 - ジオキソ - 17 - (3 - ウレイドプロピル) - 3, 6, 9 - トリオキサ - 13, 16 - ジアザオクタデカンアミド) ベンジルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド) ブタンアミド) ヘキサ - 2 - エンアミド

20

【0678】

【化145】



30

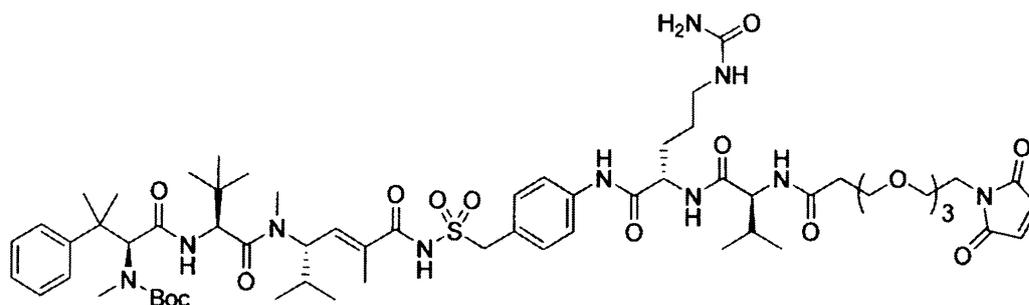
【0679】

化合物F-1:

【0680】

40

【化146】



10

【0681】

攪拌した化合物 E - 4 (40.0 mg、0.040 mmol、1.0 当量) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) に加えた溶液に MT - OH (18.1 mg、0.060 mmol、1.5 当量) を加えた。次いで、トリエチルアミン (0.017 mL、0.120 mmol、3.0 当量)、次に向山試薬 (15.4 mg、0.060 mmol、1.5 当量) を加えた。3 時間後、約 1 当量の、酸、トリエチルアミン、及び向山試薬を加え、さらに 30 分以上経過後、HPLC では、出発物質である化合物 E - 4 の消費が示された。反応混合物をヘキサン 0.25 mL で希釈し、フラッシュクロマトグラフィーに直接添加して、表題化合物 (29.3 mg、57%) を透明な黄色膜状物として得た。

20

$\text{C}_{63}\text{H}_{96}\text{N}_{10}\text{O}_{16}\text{S}$  計算値  $m/z = 1280.67$  . 実測値  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1281.94$  ,  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 1303.91$  ,  $[\text{M} - \text{Boc} + 2\text{H}]^+ = 1181.86$  .  $R_f = 0.45$  (10% (5% AcOH / MeOH) / 10% Hex /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) .

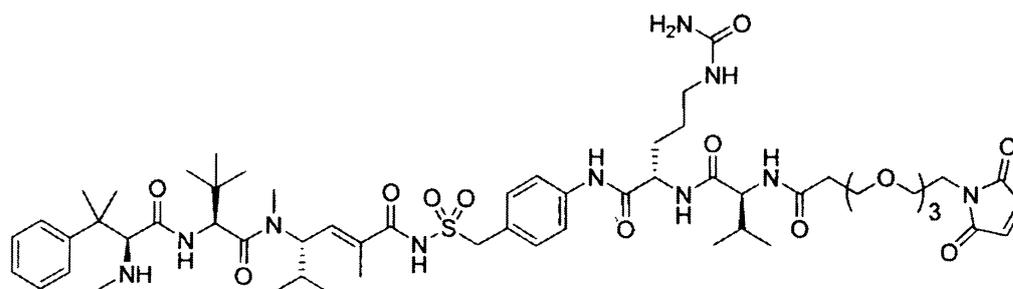
【0682】

化合物 F : (S, E) - N - (4 - ((14S, 17S) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 14 - イソプロピル - 12, 15 - ジオキソ - 17 - (3 - ウレイドプロピル) - 3, 6, 9 - トリオキサ - 13, 16 - ジアザオクタデカンアミド) ベンジルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド) ブタンアミド) ヘキサ - 2 - エンアミド

30

【0683】

【化147】



40

【0684】

一般手順 10 に従って、化合物 F - 1 から表題化合物を調製した。

$\text{C}_{58}\text{H}_{88}\text{N}_{10}\text{O}_{14}\text{S}$  計算値  $m/z = 1180.62$  . 実測値  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1181.82$  ,  $[(\text{M} + 2\text{H}) / 2]^{2+} = 591.60$  .

50

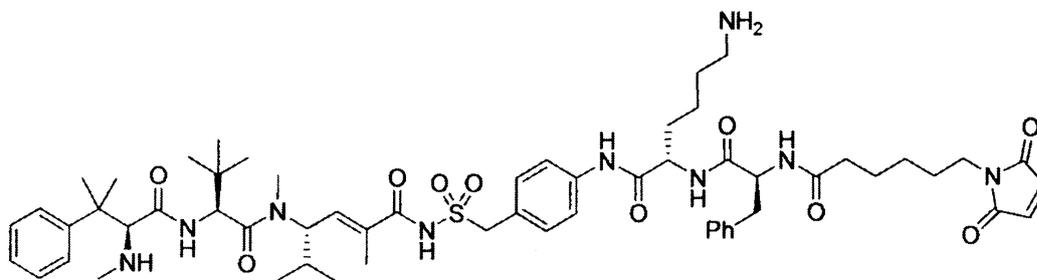
## 【実施例 7】

## 【0685】

化合物 G : (S, E) - N - (4 - ((R) - 6 - アミノ - 2 - ((R) - 2 - (6 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) ヘキサンアミド) - 3 - フェニルプロパンアミド) ヘキサンアミド) ベンジルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド) ブタンアミド) ヘキサ - 2 - エンアミド

## 【0686】

## 【化148】



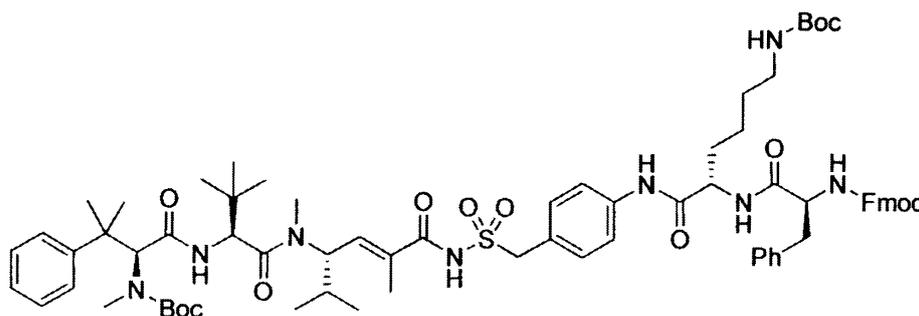
10

## 【0687】

化合物 G - 1 :

## 【0688】

## 【化149】



20

30

## 【0689】

一般手順 6 に従って、化合物 E - 2 及び Fmoc - Phe - Lys (Boc) - OH から表題化合物を調製した。

$C_{74}H_{98}N_8O_{13}S$  計算値  $m/z = 1338.70 \text{ amu}$ ; 実測値  $[M+H]^+ = 1339.96$ ,  $[M+Na]^+ = 1361.92$ ,  $[M-Boc+2H]^+ = 1239.85$ ,  $[M-2Boc+H]^+ = 1139.77$ .

40

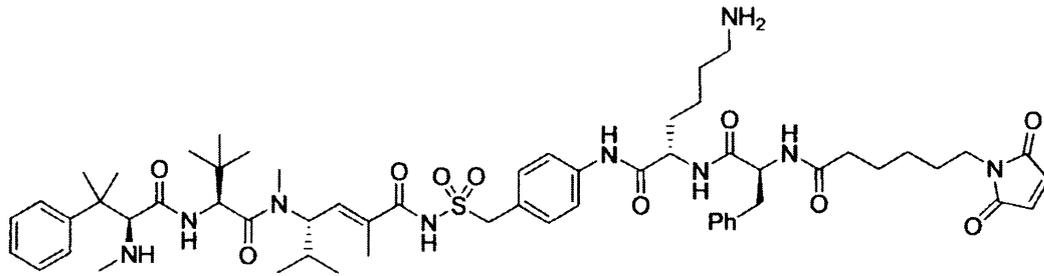
## 【0690】

化合物 G - 2 :

## 【0691】



【化152】



10

【0698】

一般手順10に従って、化合物G-3から表題化合物を調製した。

$C_{59}H_{83}N_9O_{10}S$  計算値  $m/z = 1109.60 \text{ amu}$ ; 実測値  $[M+H]^+ = 1110.71$ ,  $[M+Na]^+ = 1132.74$ ,  $[(M+2H)/2]^{2+} = 556.18$

【実施例8】

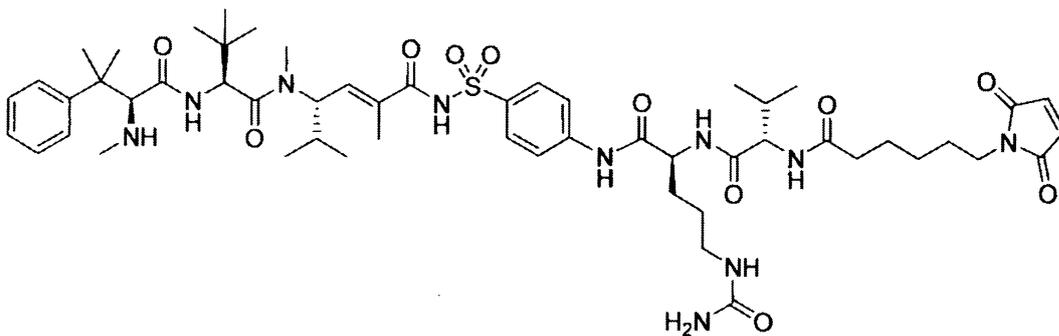
【0699】

化合物H: (S, E)-N-(4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-ジ  
オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサンアミド)-3-メチル  
ブタンアミド)-5-ウレイドペンタンアミド)フェニルスルホニル)-2,5-ジメチ  
ル-4-((S)-N,3,3-トリメチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチル  
アミノ)-3-フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ-2-エンアミド

20

【0700】

【化153】



30

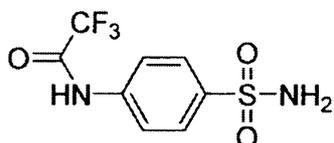
【0701】

化合物H-1a: 2,2,2-トリフルオロ-N-(4-スルファモイルフェニル)ア  
セトアミド

40

【0702】

【化154】



【0703】

50

一般手順 2 を用いて、市販されているスルファニルアミド及び T F A A から表題化合物を合成し、ほぼ定量的収率で得た。

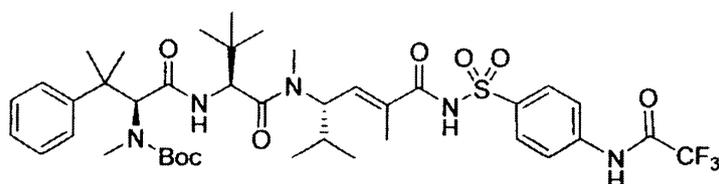
【 0 7 0 4 】

化合物 H - 1 b : tert - ブチル = ( S ) - 1 - ( ( S ) - 1 - ( ( ( S , E ) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 - ( 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド ) フェニルスルホンアミド ) ヘキサ - 4 - エン - 3 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルアミノ ) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 3 - フェニルブタン - 2 - イル ( メチル ) カルバマート

【 0 7 0 5 】

【 化 1 5 5 】

10



【 0 7 0 6 】

撈拌した Boc - H T I - 2 8 6 - O H ( 0 . 4 0 0 g 、 0 . 7 m m o l ) 及び 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - ( 4 - スルファモイルフェニル ) アセトアミド ( 0 . 2 4 4 、 1 . 3 当量 ) を酢酸エチル ( 1 0 m L ) に加えた溶液に N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド ( 0 . 2 0 2 g 、 1 . 4 当量 ) 及び N , N - ジメチル - 4 - アミノピリジン ( 0 . 1 1 9 g 、 1 . 4 当量 ) を加えた。撈拌を一晩続け、それから反応物をジエチルエーテル ( 6 0 m L ) で希釈し、固体を濾別し、ジエチルエーテル ( 3 0 m L ) で洗い、濾液を濃縮して、無色油状物を得た。油状物を、アイソレラ ( 登録商標 ) カラムに 5 - 5 0 % E t O A c ( 5 % A c O H 含有 ) 含有ヘキサンをカラム 2 5 本分の体積に渡り用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の物質を含む画分をプールし、濃縮して、表題化合物 ( 0 . 5 0 4 g 、 8 6 % ) を無色発泡物として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z , メタノール -  $d_4$  ) 8 . 1 4 - 8 . 0 3 ( m , 2 H ) , 7 . 9 8 - 7 . 8 3 ( m , 3 H ) , 7 . 4 7 ( d , J = 7 . 6 H z , 2 H ) , 7 . 3 2 ( d , J = 7 . 6 , 2 H ) , 7 . 2 0 ( q , J = 7 . 4 , 6 . 2 H z , 2 H ) , 6 . 4 4 ( d , J = 9 . 1 H z , 1 H ) , 5 . 1 6 ( s , 1 H ) , 4 . 6 8 ( d , J = 9 . 0 H z , 1 H ) , 3 . 0 8 - 2 . 9 5 ( m , 3 H ) , 2 . 8 7 ( d , J = 6 . 4 H z , 3 H ) , 2 . 0 1 ( m , 6 H ) , 1 . 8 0 ( d , J = 1 1 . 7 H z , 3 H ) , 1 . 6 2 ( d , J = 6 . 4 H z , 1 H ) , 1 . 5 2 - 1 . 3 6 ( m , 1 4 H ) , 1 . 2 6 ( m , 1 H ) , 0 . 9 8 - 0 . 7 2 ( m , 1 5 H ) .  $C_{40}H_{56}F_3N_5O_8S$  計算値  $m/z$  [  $M+H$  ]  $^+824.38$  ; 実測値 [  $M+Na$  ]  $^+846.43$  ; [  $M+H$  ]  $^+824.40$  ; [  $M-Boc+2H$  ]  $^+724.34$  .

30

40

【 0 7 0 7 】

化合物 H - 1 c : tert - ブチル = ( S ) - 1 - ( ( S ) - 1 - ( ( ( S , E ) - 6 - ( 4 - アミノフェニルスルホンアミド ) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソヘキサ - 4 - エン - 3 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルアミノ ) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 3 - フェニルブタン - 2 - イル ( メチル ) カルバマート

【 0 7 0 8 】

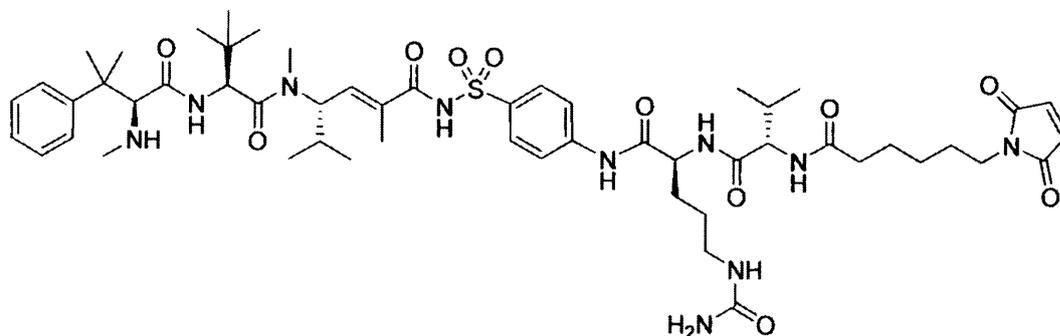




化合物 H : ( S , E ) - N - ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( ( S ) - 2 - ( 6 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル ) ヘキサナムイド ) - 3 - メチルブタンアミド ) - 5 - ウレイドペンタンアミド ) フェニルスルホニル ) - 2 , 5 - ジメチル - 4 - ( ( S ) - N , 3 , 3 - トリメチル - 2 - ( ( S ) - 3 - メチル - 2 - ( メチルアミノ ) - 3 - フェニルブタンアミド ) ブタンアミド ) ヘキサ - 2 - エンアミド

【 0 7 2 0 】

【 化 1 6 0 】



10

【 0 7 2 1 】

一般手順 10 に従って、tert - ブチル = ( S ) - 1 - ( ( S ) - 1 - ( ( ( S , E ) - 6 - ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( ( S ) - 2 - ( 6 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル ) ヘキサナムイド ) - 3 - メチルブタンアミド ) - 5 - ウレイドペンタンアミド ) フェニルスルホンアミド ) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソヘキサ - 4 - エン - 3 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルアミノ ) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 3 - フェニルブタン - 2 - イル ( メチル ) カルバマートから表題化合物を調製した。

$C_{54}H_{80}N_{10}O_{11}S$  計算値  $m/z [M+H]^+ 1077.63$  ; 実測値  $[M+H]^+ 1077.68$  .

【 実施例 9 】

【 0 7 2 2 】

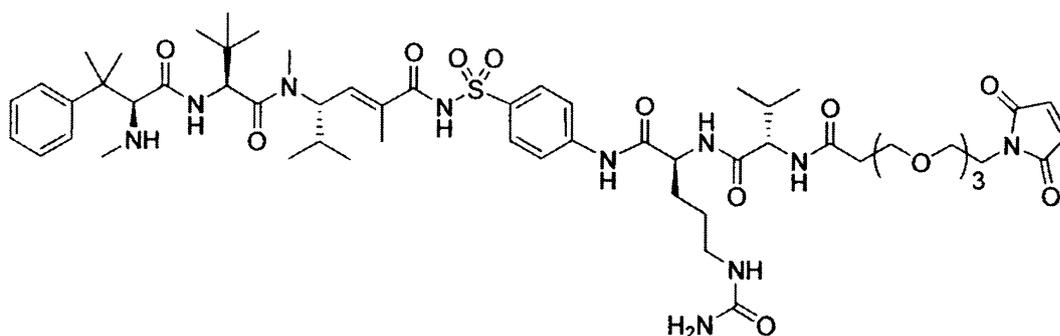
化合物 I : ( S , E ) - N - ( ( 4 - ( ( 14 S , 17 S ) - 1 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル ) - 14 - イソプロピル - 12 , 15 - ジオキソ - 17 - ( 3 - ウレイドプロピル ) - 3 , 6 , 9 - トリオキサ - 13 , 16 - ジアザオクタデカンアミド ) フェニル ) スルホニル ) - 2 , 5 - ジメチル - 4 - ( ( S ) - N , 3 , 3 - トリメチル - 2 - ( ( S ) - 3 - メチル - 2 - ( メチルアミノ ) - 3 - フェニルブタンアミド ) ブタンアミド ) ヘキサ - 2 - エンアミド

【 0 7 2 3 】

20

30

## 【化161】



10

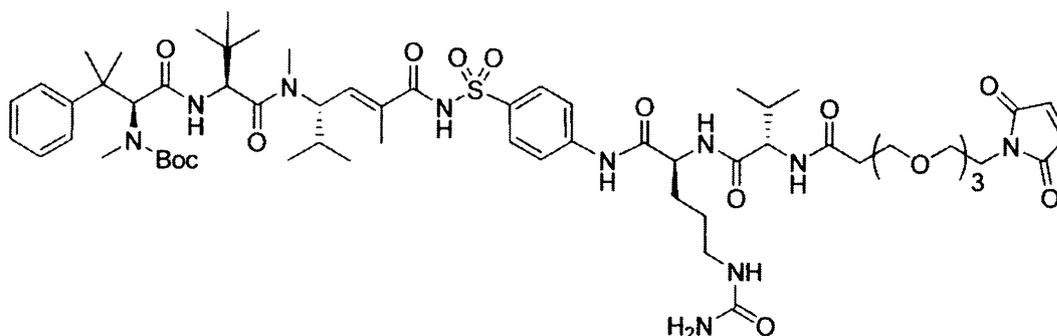
## 【0724】

化合物I-1: *tert*-ブチル = ((*S*)-1-(((*S*)-1-(((*S*, *E*)-6-(4-((14*S*, 17*S*)-1-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-イル))-14-イソプロピル-12, 15-ジオキソ-17-(3-ウレイドプロピル))-3, 6, 9-トリオキサ-13, 16-ジアザオクタデカンアミド)フェニルスルホンアミド)-2, 5-ジメチル-6-オキソヘキサ-4-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル)(メチル)カルバマート

20

## 【0725】

## 【化162】



30

## 【0726】

一般手順9に従って、*tert*-ブチル = (*S*)-1-(((*S*)-1-(((*S*, *E*)-6-(4-((*S*)-2-((*S*)-2-アミノ-3-メチルブタンアミド)-5-ウレイドペンタンアミド)フェニルスルホンアミド)-2, 5-ジメチル-6-オキソヘキサ-4-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルアミノ)-3-メチル-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル(メチル)カルバマート(化合物H-2)及びMT-NHSから表題化合物を調製した。

40

$m/z$  計算値  $C_{62}H_{94}N_{10}O_{16}S = 1266.66$ . 実測値  $[M+H]^+ = 1267.87$   $[M+Na]^+ = 1289.86$ ,  $[M-Boc+2H]^+ = 1167.82$ .  $R_f = 0.49$  (10% (5% AcOH / MeOH) /  $CH_2Cl_2$ ).

## 【0727】

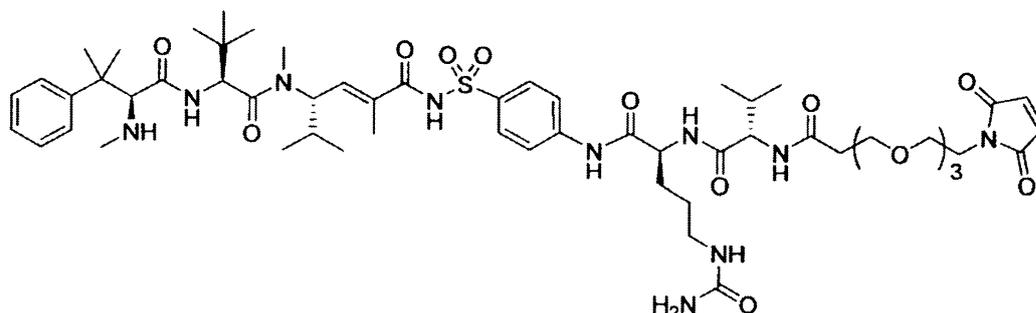
化合物I: (*S*, *E*)-N-(4-((14*S*, 17*S*)-1-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-イル))-14-イソプロピル-12, 15-ジオキソ-17-(3-ウレイドプロピル))-3, 6, 9-トリオキサ-13, 16-ジアザオクタデカンアミド)フェニルスルホニル)-2, 5-ジメチル-4-((*S*)-N,

50

3,3-トリメチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)-3-フェニル  
ブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ-2-エンアミド

【0728】

【化163】



10

【0729】

一般手順10に従って、tert-ブチル=((S)-1-(((S)-1-(((S), E)-6-(4-((14S, 17S)-1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル))-14-イソプロピル-12,15-ジオキソ-17-(3-ウレイドプロピル))-3,6,9-トリオキサ-13,16-ジアザオクタデカンアミド)フェニルスルホンアミド)-2,5-ジメチル-6-オキソヘキサ-4-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル)(メチル)カルバマート(化合物I-1)から表題化合物を調製した。

20

m/z計算値  $C_{57}H_{86}N_{10}O_{14}S = 1166.60$  . 実測値  $[M+H]^+ = 1167.67$  ,  $[(M+2H)/2]^{2+} = 584.57$  .

【実施例10】

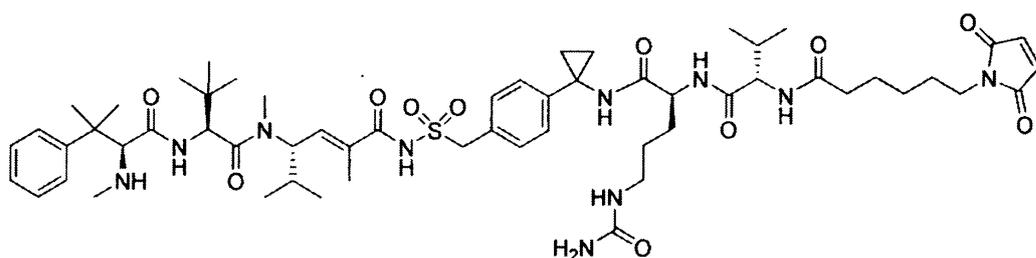
【0730】

化合物J : (S, E)-N-(4-(1-((R)-2-((R)-2-(6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサナムイド)-3-メチルブタンアミド)-5-ウレイドペンタンアミド)シクロプロピル)ベンジルスルホニル)-2,5-ジメチル-4-((S)-N,3,3-トリメチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)-3-フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ-2-エンアミド

30

【0731】

【化164】



40

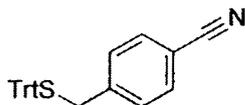
【0732】

化合物J-1a : 4-(トリチルチオメチル)ベンゾニトリル

50

【0733】

【化165】



【0734】

撈拌したN<sub>2</sub>下、0 で、水素化ナトリウム(60%、鉍物油に分散、214 mg、5.36 mmol、1.05当量)をTHF(5 mL)に加えた懸濁液にトリチルメルカプタン(1.48 g、5.36 mmol、1.05当量)のTHF(5 mL)溶液を滴下した。15分後、4-(プロモメチル)ベンゾニトリル(1.00 g、5.10 mmol、1.0当量)のTHF(5 mL)溶液を加え、反応物を室温に昇温させた。1時間後、TLCは出発物質の完全な変換を示した。飽和塩化アンモニウム、次いで適量のdH<sub>2</sub>Oを加えて、反応をクエンチした。混合物をエーテルで3回抽出し、飽和ブラインで洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粘稠な黄色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(1.76 g、88%)を明白色粉末として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 7.52(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47(d, 7.1 Hz, 6H), 7.33(t, J = 7.5 Hz, 6H), 7.26(t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.19(d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.40(s, 2H). m/z 計算値C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N S = 391.14. 実測値[M + Na]<sup>+</sup> = 414.13. R<sub>f</sub> = 0.32(10% EtOAc/Hex).

20

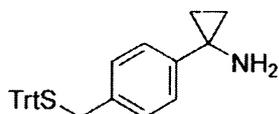
【0735】

化合物J-1b: 1-(4-(トリチルチオメチル)フェニル)シクロプロパンアミン

【0736】

【化166】

30



【0737】

N<sub>2</sub>雰囲気下、4-(トリチルチオメチル)ベンゾニトリル(1.47 g、3.75 mmol、1.0当量)を40 mLのTHFに入れ、次いで-78 に冷却した。この溶液に、Ti(O-iPr)<sub>4</sub>(1.21 mL、4.13 mmol、1.1当量)を加え、次いで臭化エチルマグネシウム(3M、2.75 mL、8.26 mmol、2.2当量)を5分かけて滴下した。ドライアイス浴を外し、溶液を室温に昇温させた。室温で45分後、その時点で非常に暗色の反応混合物に、BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(0.93 mL、7.51 mmol、2.0当量)を加えた。さらに2.5時間撈拌後、2MのHClを5 mL用いて反応物をクエンチし、続いて2MのNaOHを約15 mL用いてpHを強塩基性に調整した。混合物に適量の水を加え、次いで75 mLのEtOAcで3回抽出し、dH<sub>2</sub>Oで1回洗い、飽和ブラインで1回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、透明油状物とした。この物質をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(680 mg、36%)を透明油状物として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 7.49(d, J = 7.8 Hz, 6H), 7.33(t, J = 7.7 Hz, 6H), 7.26(t, J

50

= 7.2 Hz, 3H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.06 (dd, J = 7.9, 5.0 Hz, 2H), 0.95 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 2H). m/z 計算値  $C_{29}H_{27}NS = 421.19$ . 実測値  $[M+H]^+ = 422.19$ .  $R_f = 0.21$  (50% EtOAc/Hex).

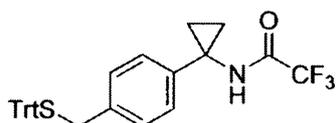
【0738】

化合物 J-1c: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1-(4-(トリチルチオメチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミド

【0739】

【化167】

10



【0740】

撹拌した1-(4-(トリチルチオメチル)フェニル)シクロプロパンアミン(680 mg、1.61 mmol、1.0当量)を $CH_2Cl_2$ に加えた溶液に無水トリフルオロ酢酸(0.448 mL、3.22 mmol、2.0当量)及びトリエチルアミン(0.45 mL、3.22 mmol、2.0当量)を加えた。2時間後、TLC及びHPLCは、出発物質の完全な変換を示した。NaHCO<sub>3</sub>を3 mL加えて反応をクエンチし、次いで適量の $dH_2O$ を加え、混合物を $CH_2Cl_2$ で3回抽出した。有機物を1つにまとめて、飽和ブラインで洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、黄色発泡物として、表題化合物(715 mg、86%)を次の工程に移るのに十分な純度で得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 6H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 7.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 1.40 - 1.24 (m, 4H). m/z 計算値  $C_{31}H_{26}F_3NOS = 517.17$ . 実測値  $[M+Na]^+ = 540.25$ .  $R_f = 0.71$  (50% EtOAc/Hex).

30

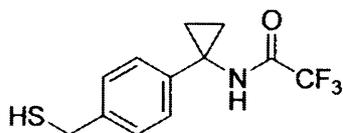
【0741】

化合物 J-1d: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1-(4-(メルカプトメチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミド

【0742】

【化168】

40



【0743】

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1-(4-(トリチルチオメチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミド(715 mg、1.38 mmol、1.0当量)を5 mLの $CH_2Cl_2$ に加えて、2.5 mLのTFAで処理した。1分後、TIPSH(0.42 mL、2.1 mmol、1.5当量)を加えると、黄色が消失した。30分後、TLCは、反

50

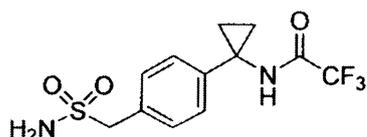
応が完了したことを示した。混合物を濃縮し、次いで $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いて1回、トルエンを用いて2回、共蒸着した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(261mg、69%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) 7.35 - 7.23 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 3.74 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.77 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 1.36 (s, 4H)。R<sub>f</sub> = 0.47 (20% EtOAc/Hex)。

【0744】

化合物J-1e: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1-(4-(スルファモイルメチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミド

【0745】

【化169】



【0746】

撈拌した2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1-(4-(メルカプトメチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミド(220mg、0.799mmol、1.0当量)をアセトニトリルに加えた溶液に、 $\text{dH}_2\text{O}$ (0.029mL、1.6mmol、2.0当量)、塩化テトラブチルアンモニウム(110mg、0.40mmol、0.5当量)、次いでN-クロコスクシンイミド(320mg、2.40mmol、3.0当量)を加えた。20分後、TLCでは出発物質が確認できなかった。90分後、濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ (0.18mL、3.2mmol、4.0当量)を加えた。10分後、1mLの $\text{NH}_4\text{Cl}$ を加え、混合物をEtOAcで3回抽出した。有機物を1つにまとめて、 $\text{dH}_2\text{O}$ で2回、飽和ブラインで1回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して透明油状物とした。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(192mg、74%)を白色固体として得た。

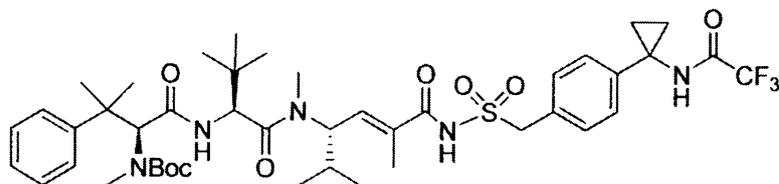
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 10.21 (s, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.85 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 1.27 (dt,  $J = 6.1, 2.3$  Hz, 4H)。R<sub>f</sub> = 0.26 (50% EtOAc/Hex)。

【0747】

化合物J-1:

【0748】

【化170】



【0749】

一般手順3に従って、2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1-(4-(スルファモイルメチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミド(化合物J-1e)及びBoc-HTI-286-OHから表題化合物を調製した。

10

20

30

40

50

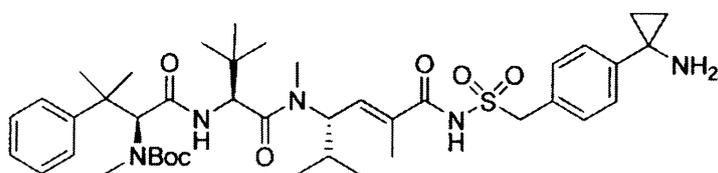
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-d) 8.54 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.11 (m, 5H), 6.33 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 6.28 - 6.14 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.97 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 4.84 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 4.70 - 4.56 (m, 1H), 4.50 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.62 - 1.57 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.45 - 1.34 (m, 4H), 0.85 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 0.82 - 0.67 (m, 12H).  $m/z$  計算値  $\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_8\text{S} = 877.43$ . 実測値  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 900.67$ .  $R_f = 0.34$  (50% (2% AcOH / EtOAc) / Hex).

【0750】

化合物 J - 2 :

【0751】

【化171】



【0752】

一般手順5に従って、MeOH/H<sub>2</sub>O中で化合物J-1から表題化合物を調製した。

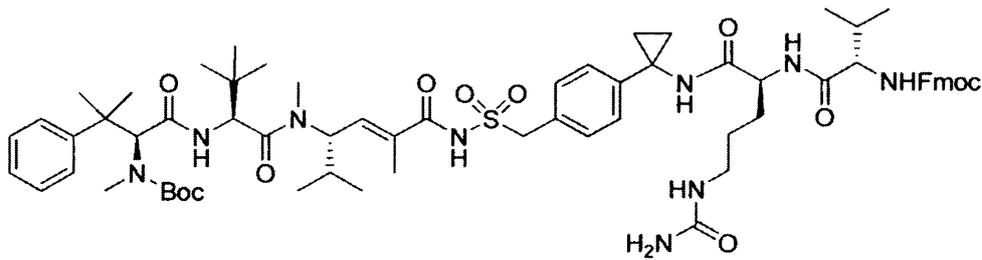
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-d) 7.62 - 7.48 (m, 4H), 7.35 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.31 - 7.12 (m, 3H), 6.51 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.36 - 6.18 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.00 - 4.86 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.60 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.07 - 2.73 (m, 6H), 2.02 - 1.84 (m, 4H), 1.68 - 1.51 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 1.16 (s, 2H), 0.89 - 0.81 (m, 12H), 0.80 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).  $m/z$  計算値  $\text{C}_{42}\text{H}_{63}\text{N}_5\text{O}_7\text{S} = 781.44$ . 実測値  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 782.63$ .

【0753】

化合物 J - 3 :

【0754】

【化172】



10

【0755】

一般手順6に従って、化合物J-2及びFmoc-Val-Cit-OHから表題化合物を調製した。

$m/z$  計算値  $C_{68}H_{93}N_9O_{12}S = 1259.67$  . 実測値  $[M+H]^+ = 1261.11$  ,  $[M+Na]^+ = 1283.06$  ,  $[M-Boc+2H]^+ = 1160.97$  .  $R_f = 0.54$  (5% MeOH / (2% AcOH / EtOAc)) .

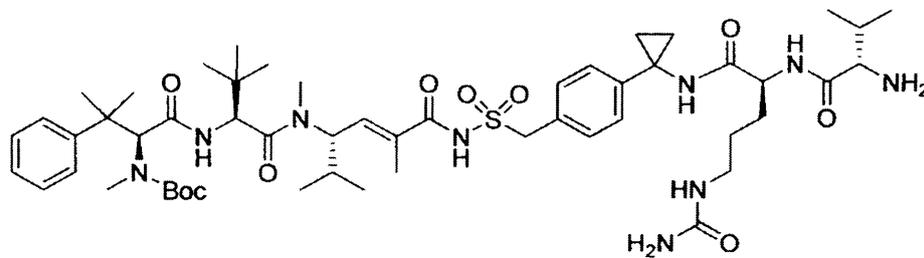
【0756】

化合物J-4 :

【0757】

【化173】

20



30

【0758】

一般手順8に従って、化合物J-3から表題化合物を調製した。

$m/z$  計算値  $C_{53}H_{83}N_9O_{10}S = 1037.60$  . 実測値  $[M+H]^+ = 1038.90$  ,  $[M-Boc+2H]^+ = 938.78$  .  $R_f$  約 0.1 (25% MeOH /  $CH_2Cl_2$ ) .

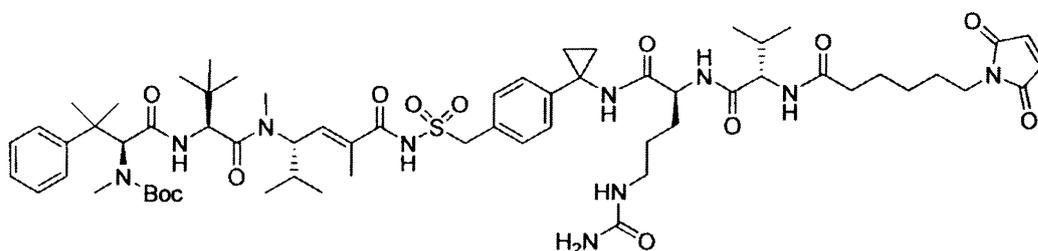
【0759】

化合物J-5 :

【0760】

【化174】

40



50

## 【0761】

一般手順9に従って、化合物J-4及びMC-NHSから表題化合物を調製した。

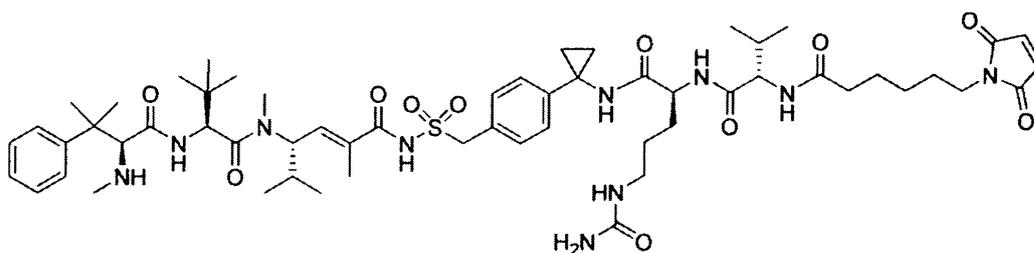
m/z計算値  $C_{63}H_{94}N_{10}O_{13}S = 1230.67$  . 実測値  $[M+H]^+ = 1232.11$  ,  $[M+Na]^+ = [M-Boc+2H]^+ = 1132.01$  .  $R_f = 0.44$  (10% (5% AcOH/MeOH) /  $CH_2Cl_2$ ) .

## 【0762】

化合物J : (S, E) - N - (4 - (1 - ((R) - 2 - ((R) - 2 - (6 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) ヘキサンアミド) - 3 - メチルブタンアミド) - 5 - ウレイドペンタンアミド) シクロプロピル) ベンジルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド) ブタンアミド) ヘキサ - 2 - エンアミド

## 【0763】

## 【化175】



## 【0764】

一般手順10に従って、化合物J-5から表題化合物を調製した。

m/z計算値  $C_{58}H_{86}N_{10}O_{11}S = 1130.62$  . 実測値  $[M+H]^+ = 1131.95$  ,  $[(M+2H)/2]^{2+} = 566.69$  .

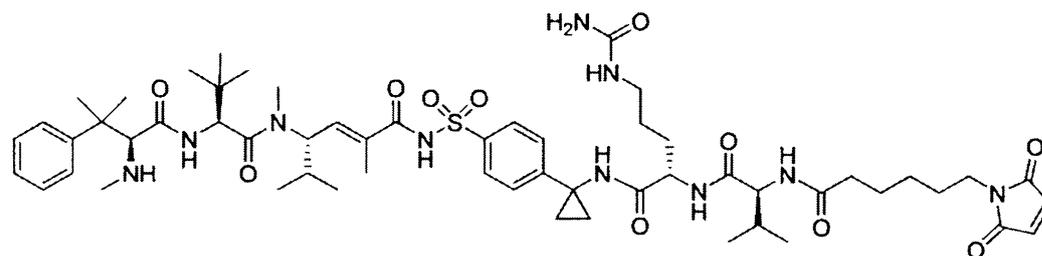
## 【実施例11】

## 【0765】

化合物K : (S, E) - N - (4 - (1 - ((R) - 2 - ((R) - 2 - (6 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) ヘキサンアミド) - 3 - メチルブタンアミド) - 5 - ウレイドペンタンアミド) シクロプロピル) フェニルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド) ブタンアミド) ヘキサ - 2 - エンアミド

## 【0766】

## 【化176】



## 【0767】

化合物K-1a : 1 - フェニルシクロプロパンアミン

10

20

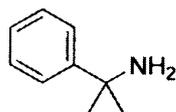
30

40

50

【0768】

【化177】



【0769】

10

Bertus, P., Szymoniak, J. J. *Org. Chem.*, 2003, 68, 7133 - 7136 に記載のとおり、ベンゾニトリル (1.0 mL、9.7 mmol) から表題化合物を調製し、270 mg (21%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-d) 7.44 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 1.18 - 1.06 (m, 2H), 1.07 - 0.95 (m, 2H).  $R_f = 0.28$  (5% (5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  /  $\text{MeOH}$ ) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

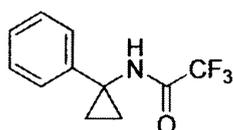
【0770】

化合物 K - 1b : 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (1 - フェニルシクロプロピル) アセトアミド

20

【0771】

【化178】



【0772】

30

撹拌した 1 - フェニルシクロプロパンアミン (270 mg、2.03 mmol、1.0 当量) をジオキサン (5 mL) に加えた溶液に、トリフルオロ無水酢酸 (0.310 mL、2.23 mmol、1.1 当量) を加えた。5 分後、TLC は出発物質が完全に変換されたことを示した。混合物を濃縮し、次いで、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で 1 回、トルエンで 1 回共エバポレートして、表題化合物 (453 mg、97%) をフレーク状白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-d) 7.47 - 7.15 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 1.65 (s, 4H).  $m/z$  計算値  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO} = 229.07$ . 実測値  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 230.14$ .  $R_f = 0.82$  (5% (5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  /  $\text{MeOH}$ ) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

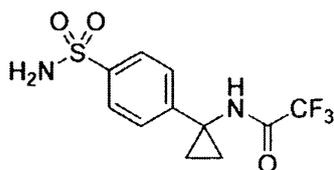
【0773】

40

化合物 K - 1c : 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (1 - (4 - スルファモイルフェニル)シクロプロピル) アセトアミド

【0774】

## 【化179】



## 【0775】

10

0 で、攪拌したクロロスルホン酸 (0.78 mL、11.8 mmol、6.0 当量) に固形の 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (1 - フェニルシクロプロピル) アセトアミド (450 mg、1.96 mmol、1.0 当量) を少しずつ、温度を低く保ちながら、加えた。加え終わったら、混合物を 50 に加熱した。1 分後、気体の発生がおさまってから、反応物を放冷した。混合物をゆっくりと、飛び散るので注意しながら、氷の入ったビーカーに入れた。氷の中に残った固体を濾別した。この固体を真空乾燥させ、次いで THF (4 mL) に入れた。濃 NH<sub>4</sub>OH (0.44 mL、7.85 mmol、4.0 当量) を加えると、溶液は黒緑色になった。2 分後、TLC は、スルホニルクロリド中間体が完全に消費されたことを示した。無色になるまで 2 M の HCl を加え、次いで混合物を EtOAc で 3 回抽出し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> で 1 回洗い、飽和ブラインで 1 回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮してフレーク状固体を得た。粗物質をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (235 mg、39%) を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.28 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 2H). m/z 計算値 C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S = 308.04. 実測値 [M + H]<sup>+</sup> = 309.07. R<sub>f</sub> = 0.27 (50% EtOAc / Hex).

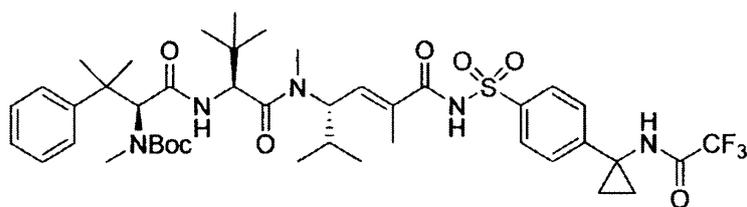
## 【0776】

化合物 K - 1 d : tert - ブチル = (S) - 1 - ((S) - 1 - ((S, E) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 - (4 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) シクロプロピル) フェニルスルホンアミド) ヘキサ - 4 - エン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 3 - フェニルブタン - 2 - イル (メチル) カルバマート

30

## 【0777】

## 【化180】



40

## 【0778】

一般手順 3 に従って、2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (1 - (4 - スルファモイルフェニル) シクロプロピル) アセトアミド (化合物 K - 1 c) 及び Boc - HTI - 286 - OH から表題化合物を調製した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 8.51 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.3

50

2 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 3H), 6.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.17 - 6.08 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.97 - 4.76 (m, 1H), 4.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 10.4 Hz, 6H), 2.01 - 1.79 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.49 (s, 4H), 1.46 (s, 9H), 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.77 (s, 9H). m/z 計算値  $C_{43}H_{60}F_3N_5O_8S = 863.41$ . 実測値  $[M+H]^+ = 864.56$ ,  $[M+Na]^+ = 886.52$ ,  $[M-Boc+2H]^+ = 764.44$ .  $R_f = 0.34$  (50% (2% AcOH/EtOAc)/Hex).

10

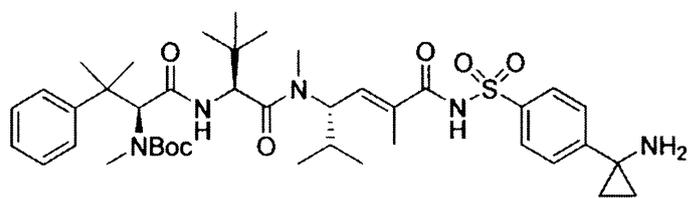
【0779】

化合物 K-1e: tert-ブチル = (S)-1-((S)-1-(((S,E)-6-(4-(1-アミノシクロプロピル)フェニルスルホンアミド)-2,5-ジメチル-6-オキソヘキサ-4-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルアミノ)-3-メチル-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル(メチル)カルバマート

【0780】

【化181】

20



【0781】

一般手順5に従って、ジオキサン中で、化合物 tert-ブチル = (S)-1-((S)-1-(((S,E)-2,5-ジメチル-6-オキソ-6-(4-(1-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)シクロプロピル)フェニルスルホンアミド)ヘキサ-4-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルアミノ)-3-メチル-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル(メチル)カルバマートから表題化合物を調製した。

30

$^1H$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.03 - 4.94 (m, 1H), 4.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.94 - 1.89 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.40 - 1.37 (m, 2H), 1.36 - 1.32 (m, 2H), 0.87 (d, J = 6.0 Hz, 12H), 0.82 - 0.76 (m, 3H). m/z 計算値  $C_{41}H_{61}N_5O_7S = 767.43$ . 実測値  $[M+H]^+ = 768.51$   $[M-Boc+2H]^+ = 668.38$ .  $R_f = 0.32$  (10% EtOAc/Hex).

40

【0782】

化合物 K-1:

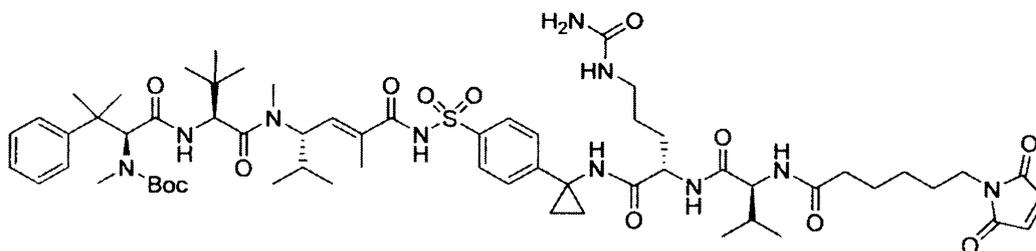
【0783】



ン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルア  
 ミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 3 - フェニルブタン - 2 - イル (メチル) カルバマー  
 ト

【0789】

【化184】



10

【0790】

一般手順9に従って、tert - ブチル = (S) - 1 - ((S) - 1 - (((S, E)  
 - 6 - (4 - (1 - ((R) - 2 - ((R) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタンアミド) -  
 5 - ウレイドペンタンアミド)シクロプロピル)フェニルスルホンアミド) - 2, 5 - ジ  
 メチル - 6 - オキソヘキサ - 4 - エン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3, 3 - ジメチ  
 ル - 1 - オキソブタン - 2 - イルアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 3 - フェニルブタ  
 ン - 2 - イル (メチル) カルバマー ト及びMC - NHS から表題化合物を調製した。

20

m/z 計算値  $C_{62}H_{92}N_{10}O_{13}S = 1216.66$  . 実測値  $[M+H]^+ = 1217.89$  ,  
 $[M+Na]^+ = 1239.94$  ,  $[M-Boc+2H]^+ = 1117.82$  .  
 $R_f = 0.39$  (10% (5% AcOH / MeOH) /  $CH_2Cl_2$ ) .

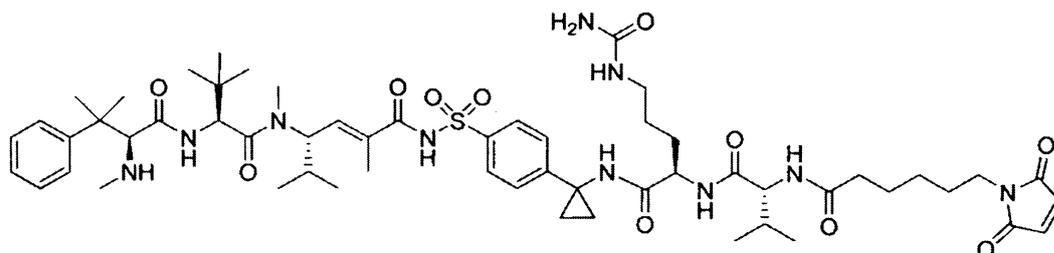
【0791】

化合物K : (S, E) - N - (4 - (1 - ((R) - 2 - ((R) - 2 - (6 - (2,  
 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル)ヘキサ  
 ンアミド) - 3 - メチルブタンアミド) - 5 - ウレイドペンタンアミド)シクロプロピル)  
 フェニルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3  
 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ  
 2 - エンアミド

30

【0792】

【化185】



40

【0793】

一般手順10に従って、化合物K - 3 から表題化合物を調製した。

m/z 計算値  $C_{57}H_{84}N_{10}O_{11}S = 1116.60$  . 実測値  $[M+H]^+ = 1117.77$  ,  
 $[(M+2H)/2]^{2+} = 559.56$  .

【実施例12】

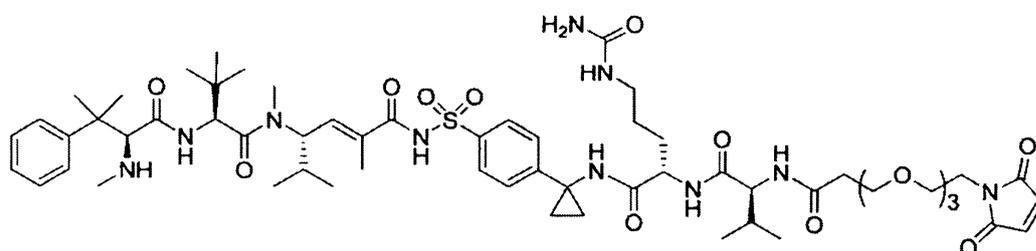
【0794】

50

化合物KK : (S, E) - N - (4 - (1 - ((14S, 17S) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 14 - イソプロピル - 12, 15 - ジオキソ - 17 - (3 - ウレイドプロピル) - 3, 6, 9 - トリオキサ - 13, 16 - ジアザオクタデカンアミド)シクロプロピル)フェニルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ - 2 - エンアミド

【0795】

【化186】



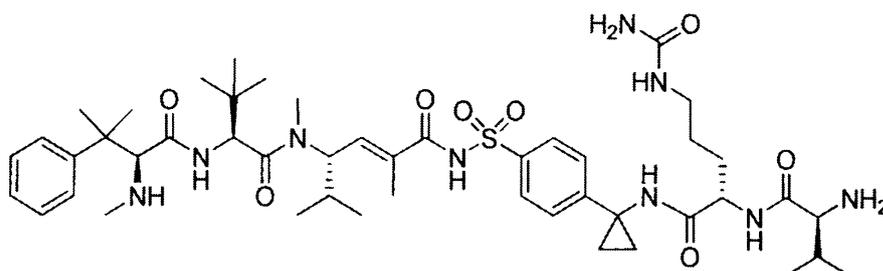
10

【0796】

化合物KK - 1 : (S, E) - N - (4 - (1 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタンアミド) - 5 - ウレイドペンタンアミド)シクロプロピル)フェニルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ - 2 - エンアミド

【0797】

【化187】



30

【0798】

一般手順10に従って、化合物K - 2から表題化合物を調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, メタノール -  $d_4$ ) 7.97 - 7.90 (m, 2 H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (dd,  $J = 8.5, 6.9$  Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 6.46 (dd,  $J = 9.4, 1.7$  Hz, 1H), 5.02 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.43 (dd,  $J = 8.6, 5.8$  Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.71 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.22 (dt,  $J = 13.4, 6.7$  Hz, 1H), 2.04 (q,  $J = 8.8, 7.8$  Hz, 1H), 1.89 - 1.68 (m, 4H), 1.58 (dq,  $J = 14.5, 8.7, 8.3$  Hz, 2H), 1.48 (s, 4H), 1.36 (d,  $J = 14.3$  Hz, 5H), 1.15 - 0.99 (m, 16H), 0.90 (dd,  $J = 6.$

40

50

6, 3.4 Hz, 6H).  $m/z$  計算値  $C_{47}H_{73}N_9O_8S = 923.53$ . 実測値  $[M+H]^+ = 924.8$ .

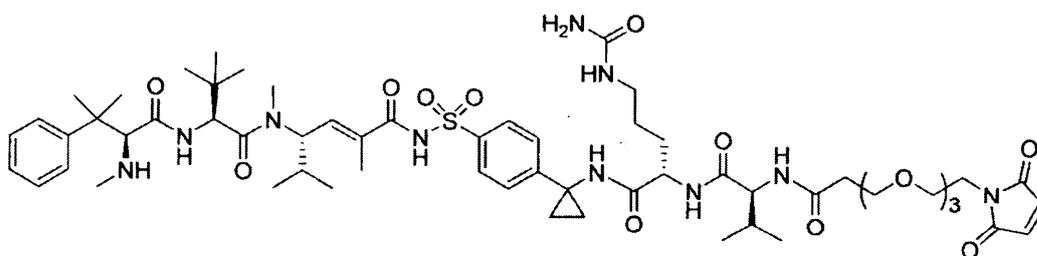
【0799】

化合物KK: (S, E)-N-(4-(1-((14S, 17S)-1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-14-イソプロピル-12,15-ジオキソ-17-(3-ウレイドプロピル)-3,6,9-トリオキサ-13,16-ジアザオクタデカンアミド)シクロプロピル)フェニルスルホニル)-2,5-ジメチル-4-((S)-N,3,3-トリメチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)-3-フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ-2-エンアミド

【0800】

【化188】

10



20

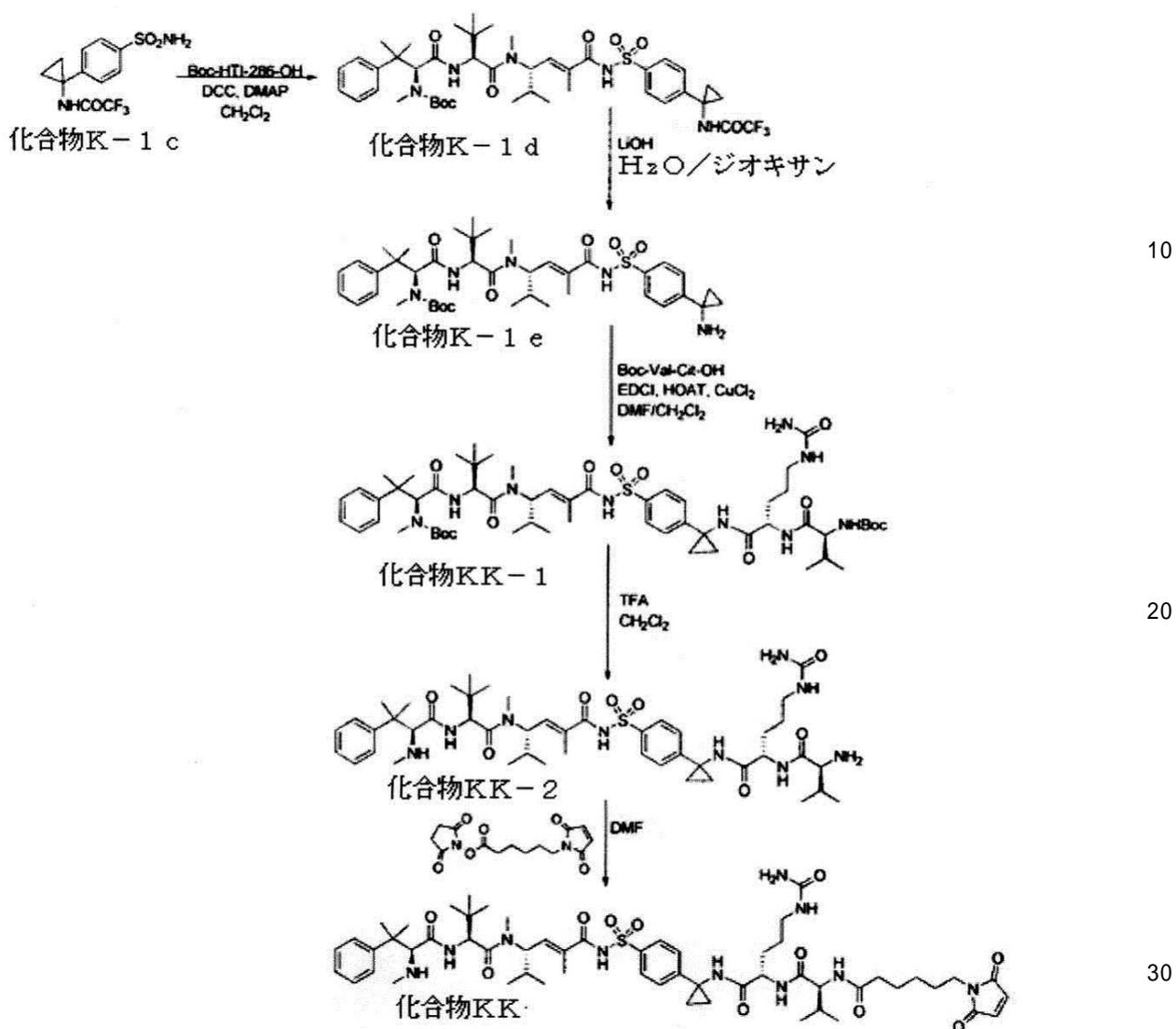
【0801】

一般手順9に従って、化合物KK-1及びMT-NHSから表題化合物を調製し、それから分取HPLC-MSにより精製した。 $^1H$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 7.99-7.91 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.48 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.44-7.31 (m, 3H), 6.84 (s, 2H), 6.45 (dd,  $J = 9.3, 1.7$  Hz, 1H), 5.00 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.35 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.81-3.67 (m, 4H), 3.67-3.54 (m, 10H), 3.25-3.05 (m, 5H), 2.64-2.47 (m, 5H), 2.20-1.99 (m, 2H), 1.85 (d,  $J = 1.3$  Hz, 4H), 1.73 (dq,  $J = 9.5, 4.5$  Hz, 1H), 1.66-1.28 (m, 11H), 1.12-0.94 (m, 16H), 0.90 (dd,  $J = 6.6, 4.9$  Hz, 6H).  $m/z$  計算値  $C_{60}H_{90}N_{10}O_{14}S = 1206.64$ . 実測値  $[M+H]^+ = 1207.9$ .

【0802】

30

## 【化 1 8 9】



## 【実施例 13】

## 【0803】

化合物 L : (R) - N - ((2S, 3S) - 1 - (((S, E) - 6 - (4 - ((14S, 17S) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 14 - イソプロピル - 12, 15 - ジオキソ - 17 - (3 - ウレイドプロピル) - 3, 6, 9 - トリオキサ - 13, 16 - ジアザオクタデカンアミド) フェニルスルホンアミド) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソヘキサ - 4 - エン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0804】

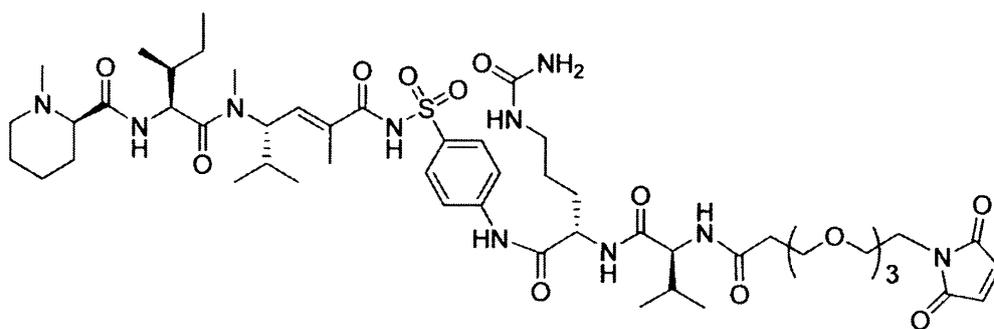
10

20

30

40

【化190】



10

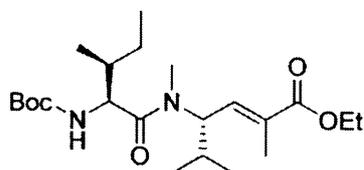
【0805】

化合物 L - 1 : ( S , E ) - エチル = 4 - ( tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ) - 2 , 5 - ジメチルヘキサ - 2 - エノアート , Boc - ICD - OEt

【0806】

【化191】

20



【0807】

一般手順6を用いて、( S , E ) - エチル = 2 , 5 - ジメチル - 4 - (メチルアミノ) ヘキサ - 2 - エノアート (US7, 579, 323B1に従って合成) 及び Boc - イソロイシン - OH から表題化合物を合成した。NMR は、試料を TFA 処理して Boc 基を外し、スペクトルの回転異性体を解析して得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 6.68 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 5.33 (s, OH), 4.97 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.07 - 1.83 (m, 5H), 1.53 (s, 1H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.00 - 0.83 (m, 9H) .

30

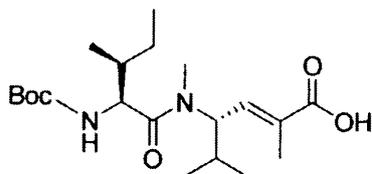
【0808】

化合物 L - 2 : ( S , E ) - 4 - ( ( 2 S , 3 R ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ) - N , 3 - ジメチルペンタンアミド) - 2 , 5 - ジメチルヘキサ - 2 - エン酸

40

【0809】

## 【化192】



## 【0810】

10

一般手順11を用いて、Boc-ICD-OEtから表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 6.79 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 10.6, 9.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.94 (s, J = 1.5 Hz, 4H), 1.77 - 1.54 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.14 (dt, J = 15.8, 8.0 Hz, 1H), 0.97 - 0.81 (m, 12H).

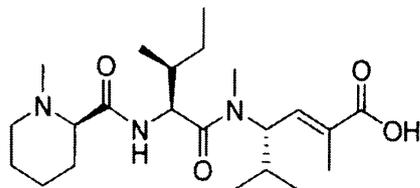
## 【0811】

化合物L-3: (S, E)-4-((2S, 3S)-N, 3-ジメチル-2-((R)-1-メチルピペリジン-2-カルボキサミド)ペンタンアミド)-2, 5-ジメチルヘキサ-2-エン酸

20

## 【0812】

## 【化193】



30

## 【0813】

表題化合物は、一般手順10に従って化合物L-1から合成し、そして一般手順6を用いて遊離アミン体をD-(N-メチル)-ピペコリン酸と反応させた。最後に、一般手順11を用いてC末端カルボン酸基を遊離させ、それから分取規模のHPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 6.77 (dd, J = 9.5, 1.4 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.90 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 3H), 1.69 - 1.52 (m, 2H), 1.31 - 1.16 (m, 1H), 0.98 - 0.86 (m, 12H). C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 計算値 m/z = 409.29 実測値 [M+H]<sup>+</sup> = 410.91.

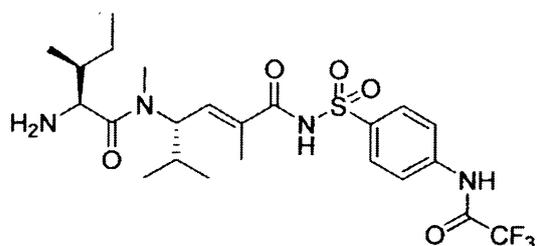
40

## 【0814】

化合物L-4: (S, E)-4-((2S, 3S)-2-アミノ-N, 3-ジメチルペンタンアミド)-2, 5-ジメチル-N-(4-(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)フェニルスルホニル)ヘキサ-2-エンアミド

## 【0815】

## 【化194】



10

## 【0816】

表題化合物は、一般手順11に従って化合物L-2から調整し、続いて一般手順2に従って2,2,2-トリフルオロ-N-(4-スルファモイルフェニル)アセトアミドを用いてN-アシルスルホンアミド体を生成し、続いて一般手順10を行った。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.00-7.85 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.39 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 4.14 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.08-1.91 (m, 1H), 1.67 (s, J = 1.5 Hz, 3H), 1.41-1.35 (m, J = 13.3, 7.6, 3.2 Hz, 1H), 1.10-0.88 (m, 4H), 0.77 (ddd, J = 17.2, 9.0, 5.4 Hz, 9H).

20

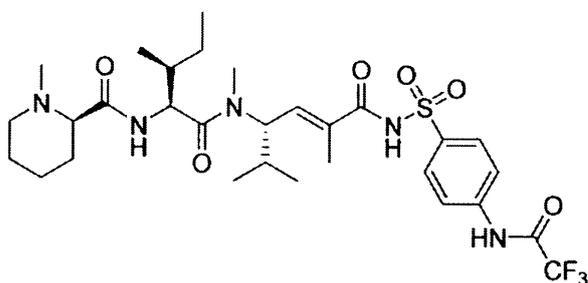
## 【0817】

化合物L-5: (R)-N-((2S,3S)-1-(((S,E)-2,5-ジメチル-6-オキソ-6-(4-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)フェニルスルホンアミド)ヘキサ-4-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-1-メチルピペリジン-2-カルボキサミド

## 【0818】

## 【化195】

30



## 【0819】

一般手順6に従って、化合物L-4及びN-メチル-D-ピペコリン酸から表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 7.97 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 0H), 6.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 3H), 1.84 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.78-1.54 (m, 5H), 1.25-1.13 (m, 1H), 0.92 (s, 1H), 0.91-0.86 (m, 8H), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 3H). C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>

40

50

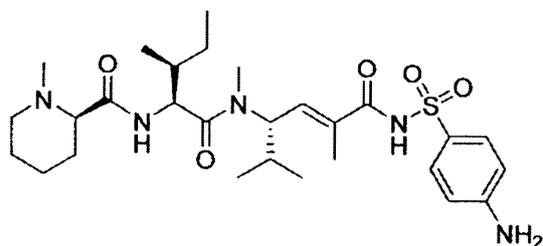
$N_5O_6S$  計算値  $m/z = 659.30$  実測値  $[M+H]^+ = 660.88$ .

【0820】

化合物 L - 6 : (R) - N - ((2S, 3S) - 1 - (((S, E) - 6 - (4 - アミノフェニルスルホンアミド) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソヘキサ - 4 - エン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキサミド

【0821】

【化196】



【0822】

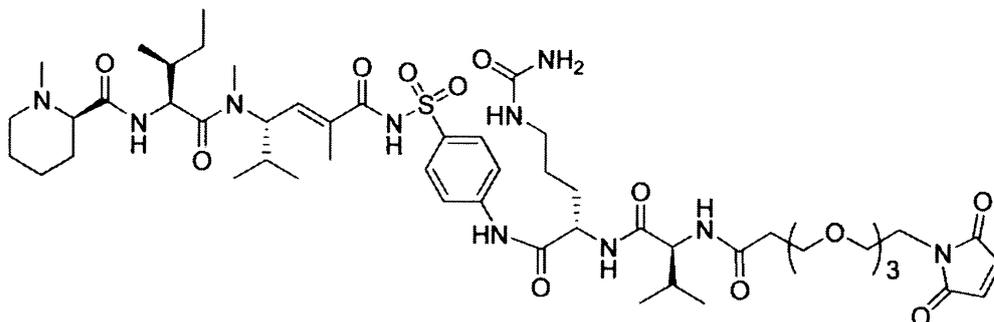
一般手順5に従って、化合物 L - 5 から表題化合物を調製した。 $^1H$  NMR (400 MHz, メタノール -  $d_4$ ) 7.72 (d, 2H), 6.69 (d, 2H), 6.42 (dd,  $J = 9.2, 1.7$  Hz, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 3.72 (dd,  $J = 12.2, 3.2$  Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.20 - 1.92 (m, 3H), 1.84 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 2H), 1.29 - 1.16 (m, 1H), 0.96 - 0.85 (m, 12H).  $C_{28}H_{45}N_5O_5S$  計算値  $m/z = 563.31$  実測値  $[M+H]^+ = 564.93$ .

【0823】

化合物 L : (R) - N - ((2S, 3S) - 1 - (((S, E) - 6 - (4 - ((14S, 17S) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 14 - イソプロピル - 12, 15 - ジオキソ - 17 - (3 - ウレイドプロピル) - 3, 6, 9 - トリオキサ - 13, 16 - ジアザオクタデカンアミド) フェニルスルホンアミド) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソヘキサ - 4 - エン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキサミド

【0824】

【化197】



10

20

30

40

50

## 【0825】

一般手順7に従って、化合物L-6及びMT-Val-Cit-OHから表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 8.00 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 6.83 (s, 2H), 6.46 (dd, J = 9.1, 1.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.22 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.80-3.73 (m, 3H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.58 (d, J = 2.2 Hz, 8H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 3H), 2.00-1.88 (m, 3H), 1.83 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.81-1.71 (m, 4H), 1.68-1.52 (m, 4H), 1.29-1.14 (m, 1H), 1.01 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 0.94-0.86 (m, 12H).  
C<sub>52</sub>H<sub>82</sub>N<sub>10</sub>O<sub>14</sub>S 計算値 m/z = 1102.57 実測値 [M+H]<sup>+</sup> = 1104.22

10

## 【実施例14】

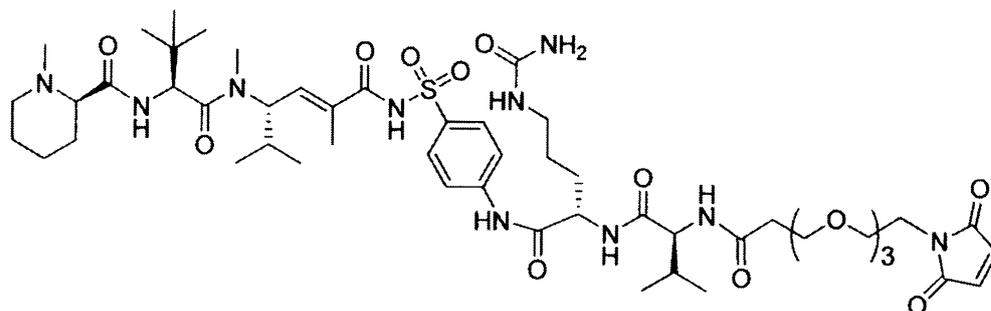
## 【0826】

化合物M: (R)-N-((S)-1-(((S,E)-6-(4-((14S,17S)-1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-14-イソプロピル-12,15-ジオキソ-17-(3-ウレイドプロピル)-3,6,9-トリオキサ-13,16-ジアザオクタデカンアミド)フェニルスルホンアミド)-2,5-ジメチル-6-オキソヘキサ-4-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-1-メチルピペリジン-2-カルボキサミド

20

## 【0827】

## 【化198】



30

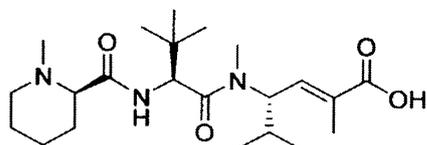
## 【0828】

化合物M-1: (S,E)-2,5-ジメチル-4-(((S)-N,3,3-トリメチル-2-((R)-1-メチルピペリジン-2-カルボキサミド)ブタンアミド)ヘキサ-2-エン酸

40

## 【0829】

## 【化199】



50

## 【0830】

一般手順6及び11に従って、(S, E) - エチル = 4 - ((S) - 2 - アミノ - N, 3, 3 - トリメチルブタンアミド) - 2, 5 - ジメチルヘキサ - 2 - エノアート (US 7, 579, 323 B1に従って合成) 及び D - N - メチル - ピペコリン酸から表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 6.60 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.68 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.90 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.56 - 1.43 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H). C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 計算値 m/z = 409.29 実測値 [M+H]<sup>+</sup> = 410.92.

10

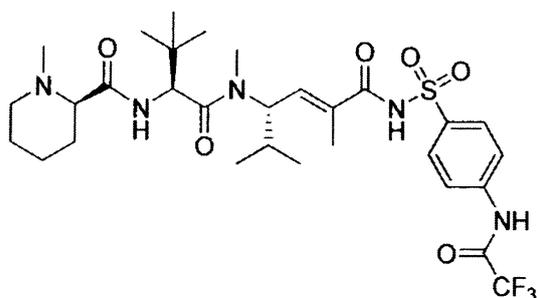
## 【0831】

化合物 M - 2: (R) - N - ((S) - 1 - ((S, E) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) フェニルスルホンアミド) ヘキサ - 4 - エン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0832】

## 【化200】

20



30

## 【0833】

一般手順3を用いて、化合物 M - 1 及び 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (4 - スルファモイルフェニル) アセトアミドから表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.01 - 4.92 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.82 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.22 - 1.90 (m, 4H), 1.85 (d, J = 1.4 Hz, 5H), 1.60 (m, 1H), 1.40 - 1.22 (m, 4H), 1.03 (s, 9H), 0.89 (dd, J = 17.1, 6.5 Hz, 6H). C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S 計算値 m/z = 659.76 実測値 [M+H]<sup>+</sup> = 660.95.

40

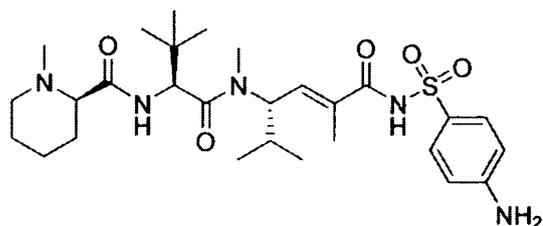
## 【0834】

化合物 M - 3: (R) - N - ((S) - 1 - ((S, E) - 6 - (4 - アミノフェニルスルホンアミド) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソヘキサ - 4 - エン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0835】

50

## 【化201】



10

## 【0836】

一般手順5に従って、化合物M-2から表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 7.76 - 7.66 (m, 2H), 6.74 - 6.64 (m, 2H), 6.42 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 12.2, 3.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 1H), 3.13 (s, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.16 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.96 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.89 - 1.51 (m, 6H), 1.03 (s, 9H), 0.89 (dd, J = 16.3, 6.5 Hz, 6H). C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 計算値 m/z = 563.31 実測値 [M+H]<sup>+</sup> = 564.93.

20

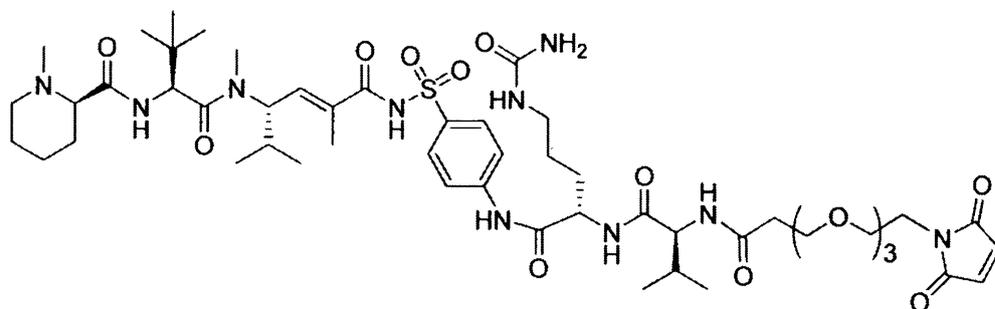
## 【0837】

化合物M: (R)-N-((S)-1-(((S,E)-6-(4-((14S,17S)-1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-14-イソプロピル-12,15-ジオキソ-17-(3-ウレイドプロピル)-3,6,9-トリオキサ-13,16-ジアザオクタデカンアミド)フェニルスルホンアミド)-2,5-ジメチル-6-オキソヘキサ-4-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-1-メチルピペリジン-2-カルボキサミド

## 【0838】

30

## 【化202】



40

## 【0839】

一般手順7に従って、化合物M-3及びMT-Val-Cit-OHから表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (s, 2H), 6.46 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.96 - 4.91 (m, 1H), 4.72 - 4.68 (m, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 1H), 4.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 3H)

50

, 3.72 - 3.67 (m, 2H), 3.65 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 8H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.19 - 2.01 (m, 4H), 2.00 - 1.90 (m, 3H), 1.84 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 3H), 1.61 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 1.03 (s, 11H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H). C<sub>52</sub>H<sub>82</sub>N<sub>10</sub>O<sub>14</sub>S 計算値 m/z = 1102.57  
 実測値 [M + H]<sup>+</sup> = 1104.30.

10

## 【実施例15】

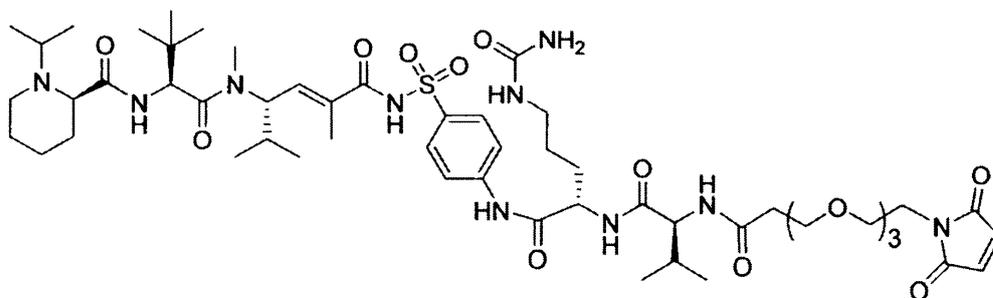
## 【0840】

化合物N: (R)-N-((S)-1-(((S,E)-6-(4-((14S,17S)-1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-14-イソプロピル-12,15-ジオキソ-17-(3-ウレイドプロピル)-3,6,9-トリオキサ-13,16-ジアザオクタデカンアミド)フェニルスルホンアミド)-2,5-ジメチル-6-オキソヘキサ-4-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-1-イソプロピルピペリジン-2-カルボキサミド

## 【0841】

## 【化203】

20



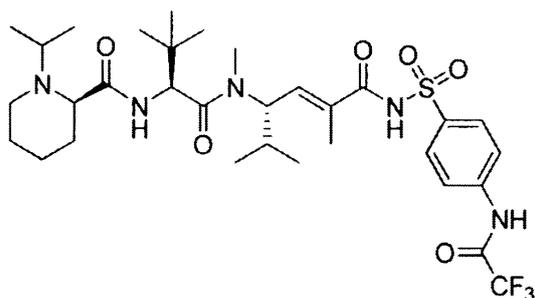
30

## 【0842】

化合物N-1: (R)-N-((S)-1-(((S,E)-2,5-ジメチル-6-オキソ-6-(4-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)フェニルスルホンアミド)ヘキサ-4-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-1-イソプロピルピペリジン-2-カルボキサミド

## 【0843】

## 【化204】



10

## 【0844】

一般手順3を用いて、(S, E) - 4 - ((S) - 2 - ((R) - 1 - イソプロピルピペリジン - 2 - カルボキサミド) - N, 3, 3 - トリメチルブタンアミド) - 2, 5 - ジメチルヘキサ - 2 - エン酸 (US 2012/0309938 A1 に従って調製) 及び 2, 2 - トリフルオロ - N - (4 - スルファモイルフェニル) アセトアミドから表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.12 (dd, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.95 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.04 - 2.89 (m, 1H), 2.13 (dd, J = 17.2, 6.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 4H), 1.84 (d, J = 1.5 Hz, 4H), 1.71 - 1.52 (m, 1H), 1.29 (dd, J = 28.0, 6.7 Hz, 8H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.01 (s, 10H), 0.86 (dd, J = 28.2, 6.5 Hz, 7H). C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S 計算値 m/z = 687.33 実測値 [M + H]<sup>+</sup> = 688.9.

20

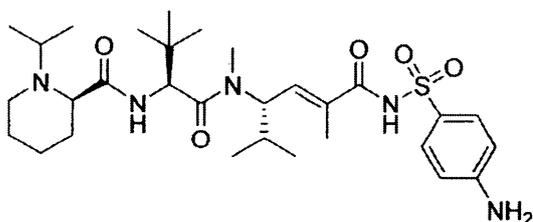
## 【0845】

化合物 N - 2 : (R) - N - ((S) - 1 - ((S, E) - 6 - (4 - アミノフェニル)スルホンアミド) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソヘキサ - 4 - エン - 3 - イル) (メチル)アミノ) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 - イソプロピルピペリジン - 2 - カルボキサミド

30

## 【0846】

## 【化205】



40

## 【0847】

一般手順5に従って、化合物 N - 1 から表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 7.75 - 7.62 (m, 2H), 6.74 - 6.62 (m, 2H), 6.59 - 6.35 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.09 (dd, J = 11.7, 3.3 Hz, 1H), 3.52 - 3.38 (

50

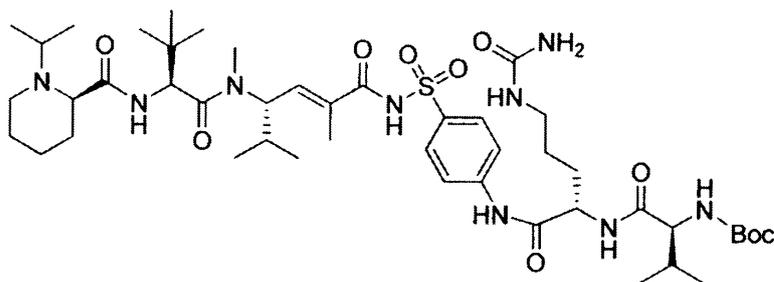
m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.12 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.06 - 1.73 (m, 11H), 1.70 - 1.50 (m, 1H), 1.28 (dd, J = 28.8, 6.7 Hz, 6H), 1.02 (s, 9H), 0.87 (dd, J = 27.7, 6.5 Hz, 6H). C<sub>30</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 計算値 m/z = 591.35 実測値 [M+H]<sup>+</sup> = 593.0.

【0848】

化合物 N - 3 : tert - ブチル = (S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - (N - ((S, E) - 4 - ((S) - 2 - ((R) - 1 - イソプロピルピペリジン - 2 - カルボキサミド) - N, 3, 3 - トリメチルブタンアミド) - 2, 5 - ジメチルヘキサ - 2 - エノイル)スルファモイル)フェニルアミノ) - 1 - オキソ - 5 - ウレイドペンタン - 2 - イルアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバマート

【0849】

【化206】



【0850】

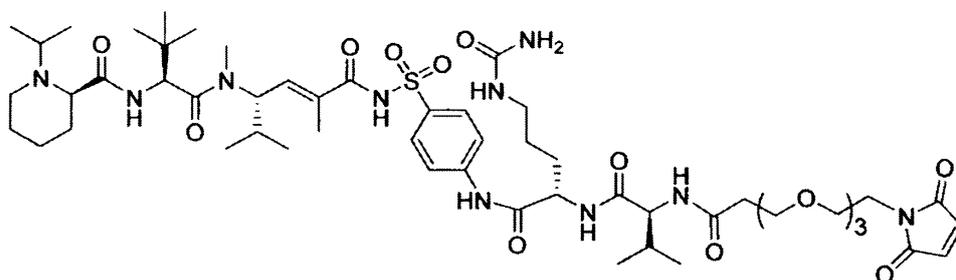
一般手順7に従って、化合物 N - 2 及び Boc - Val - Cit - OH から表題化合物を合成した。C<sub>46</sub>H<sub>77</sub>N<sub>9</sub>O<sub>10</sub>S 計算値 m/z = 947.55 実測値 [M+H]<sup>+</sup> = 949.2.

【0851】

化合物 N : (R) - N - ((S) - 1 - ((S, E) - 6 - (4 - ((14S, 17S) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 14 - イソプロピル - 12, 15 - ジオキソ - 17 - (3 - ウレイドプロピル) - 3, 6, 9 - トリオキサ - 13, 16 - ジアザオクタデカンアミド)フェニルスルホンアミド) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソヘキサ - 4 - エン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 - イソプロピルピペリジン - 2 - カルボキサミド

【0852】

【化207】



【0853】

一般手順 10 及び 9 に従って、化合物 N - 3 及び M T - N H S から表題化合物を調製し、それから分取 H P L C - M S により精製した。

$C_{54}H_{86}N_{10}O_{14}S$  計算値  $m/z = 1130.60$  実測値  $[M+H]^+ = 1132.5$

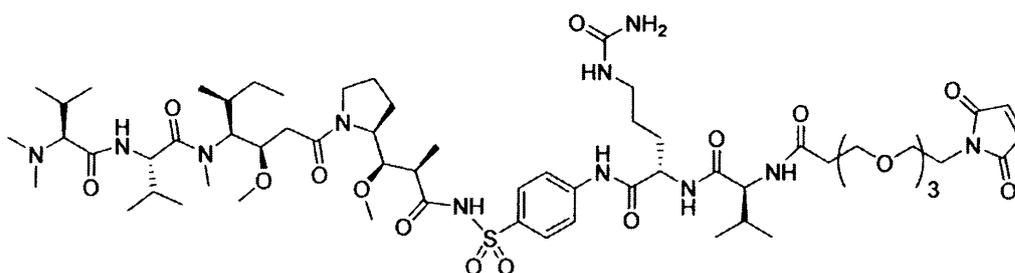
【実施例 16】

【0854】

化合物 O : (R) - N - (4 - (N - ((2R, 3R) - 3 - ((S) - 1 - ((3R, 4S, 5R) - 4 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルブタンアミド) - N, 3 - ジメチルブタンアミド) - 3 - メトキシ - 5 - メチルヘプタノイル)ピロリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - メチルプロパノイル)スルファモイル)フェニル) - 2 - ((S) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 14 - イソプロピル - 12 - オキソ - 3, 6, 9 - トリオキサ - 13 - アザペンタデカンアミド) - 5 - ウレイドペンタンアミド。

【0855】

【化208】

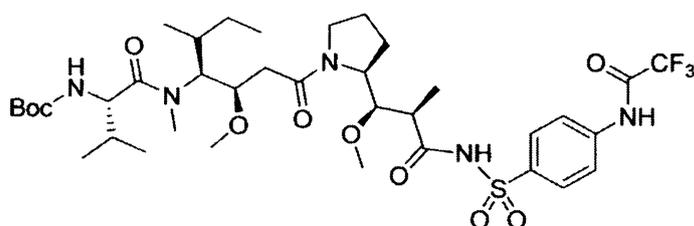


【0856】

化合物 O - 1 : tert - ブチル = (S) - 1 - (((3R, 4S, 5R) - 3 - メトキシ - 1 - ((S) - 2 - ((1R, 2R) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド)フェニルスルホンアミド)プロピル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル)(メチル)アミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバマート

【0857】

【化209】



【0858】

一般手順 3 に従って、 $CH_2Cl_2/DMF$  (2 mL、10 : 1、v/v) 中、市販されている Boc - Val - Dip - Dap - OH (0.08 g、0.14 mmol) 及び 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (4 - スルファモイルフェニル)アセトアミド (0.045 g、1.2 当量) に、ジシクロヘキシルカルボジイミド (0.0347 g、1.2 当量)、N, N - ジメチル - 4 - アミノピリジン (0.0205 g、1.2 当量) を用いて、表題化合物を調製した。表題化合物を、10 - 45% EtOAc (2% AcOH 含有) 含有ヘキサンをカラム 10 本分の体積に渡って用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより

単離した。(0.112 g、98%)。C<sub>37</sub>H<sub>58</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>S 計算値 m/z = 821.39 実測値 [M+H]<sup>+</sup> = 823.04。

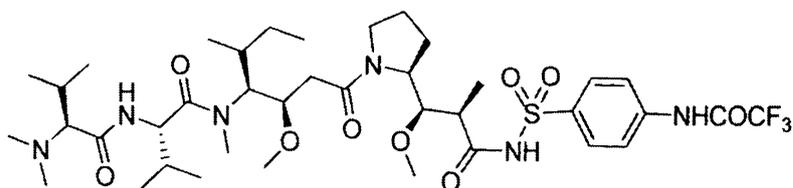
【0859】

化合物 O-2 : (S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R, 4S, 5R)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-(4-(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)フェニルスルホンアミド)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N, 3-ジメチルブタンアミド。

【0860】

【化210】

10



【0861】

一般手順 10 に従って化合物 O-1 (0.111 g、0.133 mmol) をトリフルオロ酢酸で処理し、続いて CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中で N, N-ジメチルバリン (0.029 g、0.20 mmol、1.5 当量) を HATU (0.076 g、1.5 当量) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.093 mL、4 当量) で活性化し、一般手順 6 に従って、先に生成させた TFA 塩を導入することにより、表題化合物を調製した。粗反応物を乾固させ、最小量の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解させ、シリカゲルクロマトグラフィー (3-20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> をカラム 10 本分の体積で使用、カラムは 25 g) により精製して、表題化合物を無色油状物として得た (0.108 g、97%) C<sub>39</sub>H<sub>63</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S 計算値 m/z = 848.43 実測値 [M+H]<sup>+</sup> 850.11。

20

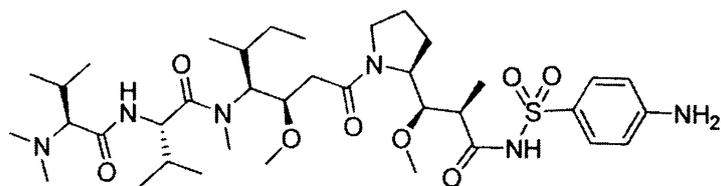
【0862】

化合物 O-3 : (S)-N-((3R, 4S, 5R)-1-((S)-2-((1R, 2R)-3-(4-アミノフェニルスルホンアミド)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N, 3-ジメチルブタンアミド。

30

【0863】

【化211】



40

【0864】

一般手順 5 に従って、ジオキサソ (5.0 mL) 中、化合物 O-2 (0.114 g、0.13 mmol) に水酸化リチウム (0.671 mL、1 M、5 当量) を用いて、室温で 16 時間かけて、表題化合物を調製した。飽和 NH<sub>4</sub>Cl で溶液を pH 7 に調整し、減圧濃縮して、乳状の懸濁液を得、繰返し抽出を行った (3 × 20 mL、EtOAc)。有機相をプールし、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、それ以上精製することなく用い

50

た ( 0 . 0 9 7 g 、 9 6 % ) 。  $C_{37}H_{64}N_6O_8S$  計算値  $m/z = 752.45$  実測値  $[M+H]^+754.16$  .

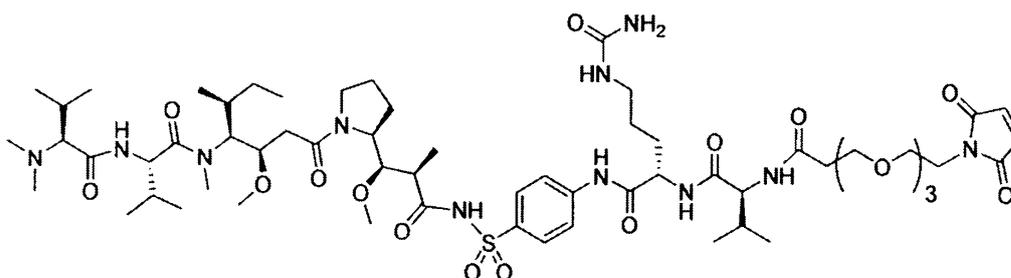
【 0 8 6 5 】

化合物 O : ( R ) - N - ( 4 - ( N - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( ( 3 R , 4 S , 5 R ) - 4 - ( ( S ) - 2 - ( ( S ) - 2 - ( ジメチルアミノ ) - 3 - メチルブタンアミド ) - N , 3 - ジメチルブタンアミド ) - 3 - メトキシ - 5 - メチルヘプタノイル ) ピロリジン - 2 - イル ) - 3 - メトキシ - 2 - メチルプロパノイル ) スルファモイル ) フェニル ) - 2 - ( ( S ) - 1 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル ) - 1 4 - イソプロピル - 1 2 - オキソ - 3 , 6 , 9 - トリオキサ - 1 3 - アザペンタデカンアミド ) - 5 - ウレイドペンタンアミド。

10

【 0 8 6 6 】

【 化 2 1 2 】



20

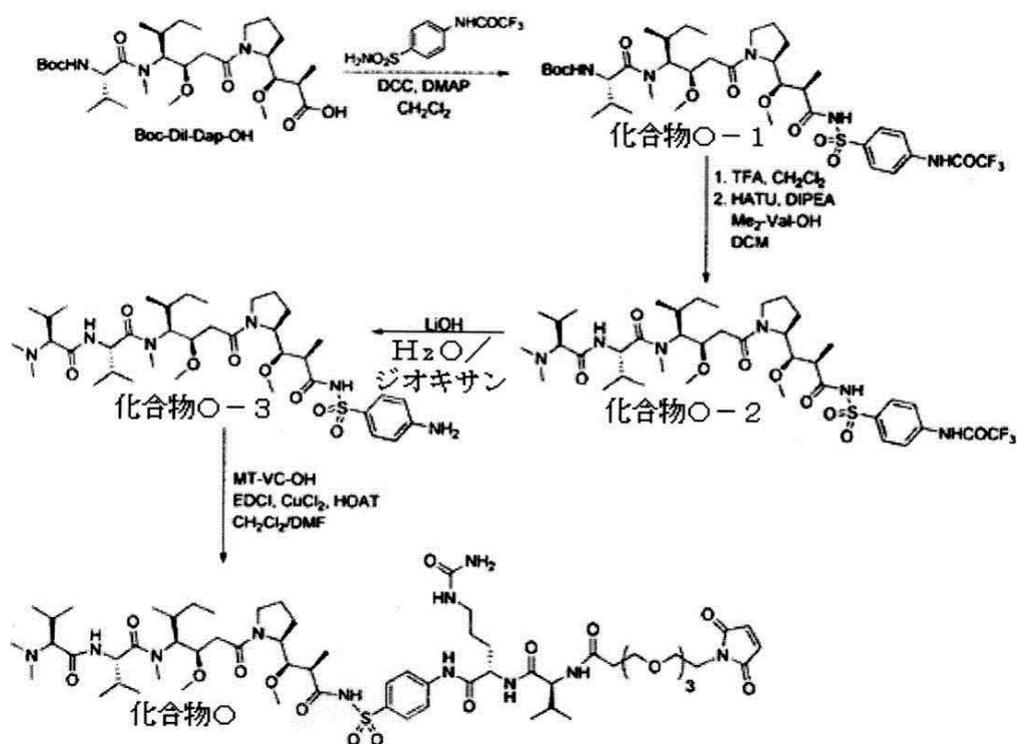
【 0 8 6 7 】

一般手順 7 を用いて、ジクロロメタン / DMF ( 7 : 1 v / v ) の混合液中、MT - VAL - CIT - OH ( 0 . 0 3 9 4 g 、 0 . 0 7 1 m m o l 、 2 当量 ) 及び化合物 O - 3 ( 0 . 0 3 0 g 、 0 . 0 3 5 m m o l ) に、EDCI ( 0 . 0 1 1 5 g 、 2 . 1 当量 ) 、ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 0 . 0 1 0 1 g 、 2 . 1 当量 ) 、及び塩化銅 ( II ) ( 0 . 0 1 0 g 、 2 . 1 当量 ) を用いて、表題化合物を合成した。反応が完了したら、反応物を濃縮し、TMEDA のメタノール溶液で処理してから、減圧濃縮した。青色残渣をメタノールに溶解させ、分取規模の HPLC - MS により精製し、生成物含有画分を凍結乾燥させた結果、表題化合物 ( 4 . 6 5 m g ) を綿状白色吸湿性固体として得た。  $C_{61}H_{101}N_{11}O_{17}S$  計算値  $m/z = 1291.71$  実測値  $[M+H]^+1292.89$  .

30

【 0 8 6 8 】

## 【化 2 1 3】



10

20

## 【実施例 17】

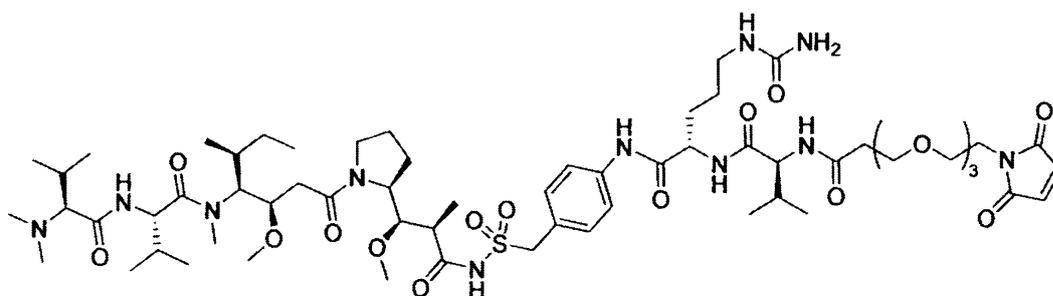
## 【0869】

化合物 P : (S) - N - ( 4 - ( ( N - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( ( 3 R , 4 S , 5 R ) - 4 - ( ( S ) - 2 - ( ( S ) - 2 - ( ジメチルアミノ ) - 3 - メチルブタンアミド ) - N , 3 - ジメチルブタンアミド ) - 3 - メトキシ - 5 - メチルヘプタノイル ) ピロリジン - 2 - イル ) - 3 - メトキシ - 2 - メチルプロパノイル ) スルファモイル ) メチル ) フェニル ) - 2 - ( ( S ) - 1 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル ) - 14 - イソプロピル - 12 - オキソ - 3 , 6 , 9 - トリオキサ - 13 - アザペンタデカンアミド ) - 5 - ウレイドペンタンアミド

30

## 【0870】

## 【化 2 1 4】



40

## 【0871】

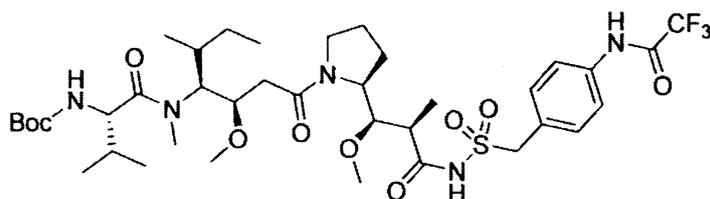
化合物 P - 1 : tert - ブチル = ( S ) - 1 - ( ( ( 3 R , 4 S , 5 R ) - 3 - メトキシ - 1 - ( ( S ) - 2 - ( ( 1 R , 2 R ) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 - ( ( 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド ) フェニル ) メチルスルホンアミド ) プロピル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル )

50

(メチル)アミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバマート。

【0872】

【化215】



10

【0873】

一般手順3を通じて、市販されているBoc - Val - Dil - Dap - OH及び2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (4 - (スルファモイルメチル)フェニル)アセトアミドから表題化合物を調製した。C<sub>38</sub>H<sub>60</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>S計算値m/z = 835.40 実測値[M + H]<sup>+</sup> = 836.7.

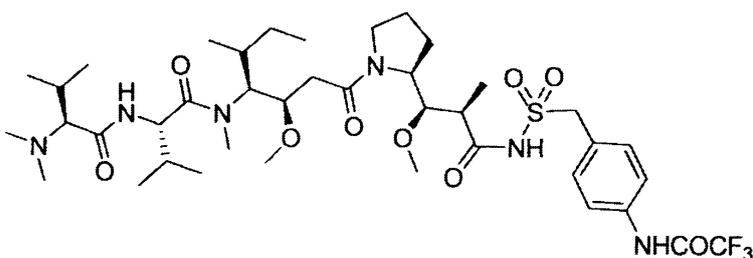
【0874】

化合物P - 2 : (S) - 2 - ((S) - 2 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルブタンアミド) - N - ((3R, 4S, 5R) - 3 - メトキシ - 1 - ((S) - 2 - ((1R, 2R) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 - ((4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド)フェニル)メチルスルホンアミド)プロピル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - メチル - 1 - オキソヘブタン - 4 - イル) - N, 3 - ジメチルブタンアミド

20

【0875】

【化216】



30

【0876】

一般手順6に従って、化合物P - 1及びN, N - ジメチルバリンから表題化合物を調製した。C<sub>40</sub>H<sub>65</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S計算値m/z = 862.45 実測値[M + H]<sup>+</sup> = 863.2.

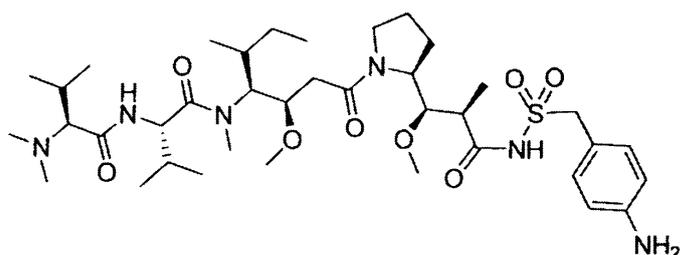
【0877】

化合物P - 3 : (S) - N - ((3R, 4S, 5R) - 1 - ((S) - 2 - ((1R, 2R) - 3 - ((4 - アミノフェニル)メチルスルホンアミド) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘブタン - 4 - イル) - 2 - ((S) - 2 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルブタンアミド) - N, 3 - ジメチルブタンアミド

40

【0878】

## 【化 2 1 7】



10

## 【0 8 7 9】

一般手順 5 に従って、化合物 P - 2 から表題化合物を調製した。C<sub>38</sub>H<sub>66</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S 計算値  $m/z = 766.47$  実測値  $[M - C_7H_8O_2S + H]^+ = 599.0$  (キノンメチド断片化及び 4 - アミノベンジルスルホナート基の欠落)。

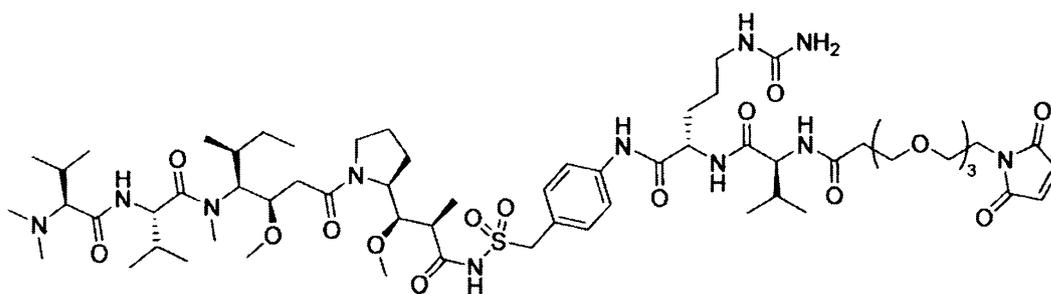
## 【0 8 8 0】

化合物 P : (S) - N - (4 - ((N - ((2R, 3R) - 3 - ((S) - 1 - ((3R, 4S, 5R) - 4 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルブタンアミド) - N, 3 - ジメチルブタンアミド) - 3 - メトキシ - 5 - メチルヘプタノイル)ピロリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - メチルプロパノイル)スルファモイル)メチル)フェニル) - 2 - ((S) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 14 - イソプロピル - 12 - オキソ - 3, 6, 9 - トリオキサ - 13 - アザペンタデカンアミド) - 5 - ウレイドペンタンアミド

20

## 【0 8 8 1】

## 【化 2 1 8】



30

## 【0 8 8 2】

一般手順 5 を用いて、MT - VAL - CIT - OH 及び化合物 P - 3 から表題化合物を合成し、分取 HPLC クロマトグラフィーにより精製した。C<sub>61</sub>H<sub>101</sub>N<sub>11</sub>O<sub>17</sub>S 計算値  $m/z = 1305.73$  実測値  $[M + H]^+ = 1306.9$ 。

40

## 【実施例 1 8】

## 【0 8 8 3】

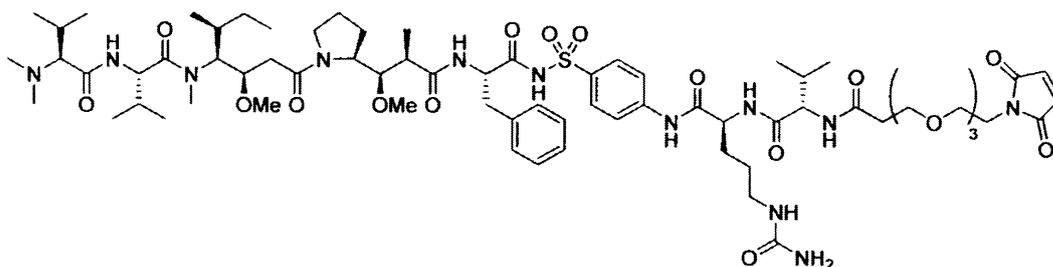
化合物 Q : (S) - N - (4 - ((N - ((S) - 2 - ((2R, 3R) - 3 - ((S) - 1 - ((3R, 4S, 5R) - 4 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルブタンアミド) - N, 3 - ジメチルブタンアミド) - 3 - メトキシ - 5 - メチルヘプタノイル)ピロリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - メチルプロパンアミド) - 3 - フェニルプロパノイル)スルファモイル)フェニル) - 2 - ((S) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 14 - イソプロピル - 12 - オキソ - 3, 6, 9 - トリオキサ - 13 - アザペンタデカンアミド) - 5 - ウレ

50

イドペンタンアミド

【 0 8 8 4 】

【 化 2 1 9 】



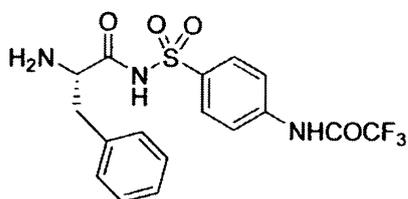
10

【 0 8 8 5 】

化合物 Q - 1 : ( S ) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - N - ( 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド ) フェニルスルホニル ) プロパンアミド

【 0 8 8 6 】

【 化 2 2 0 】



20

【 0 8 8 7 】

一般手順 3 及び 1 0 に従って、Boc - フェニルアラニン及び 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - ( 4 - スルファモイルフェニル ) アセトアミドから調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 11 . 4 2 ( s , 1 H ) , 7 . 8 4 ( d , J = 8 . 7 Hz , 2 H ) , 7 . 7 3 - 7 . 6 4 ( m , 1 H ) , 7 . 6 9 ( d , J = 8 . 7 Hz , 2 H ) , 7 . 2 4 - 7 . 1 4 ( m , 3 H ) , 7 . 1 3 - 7 . 0 6 ( m , 2 H ) , 3 . 6 5 - 3 . 6 0 ( m , 1 H ) , 3 . 0 6 ( dd , J = 1 4 . 2 , 5 . 1 Hz , 1 H ) , 2 . 9 1 ( dd , J = 1 4 . 1 , 7 . 1 Hz , 1 H ) . C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S 計算値 m / z = 4 1 5 . 0 8 実測値 [ M + H ]<sup>+</sup> = 4 1 6 . 5 .

30

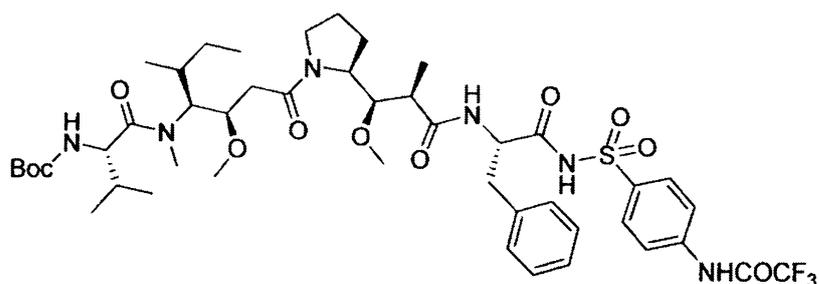
【 0 8 8 8 】

化合物 Q - 2 : tert - ブチル = ( S ) - 1 - ( ( ( 3 R , 4 S , 5 R ) - 3 - メトキシ - 1 - ( ( S ) - 2 - ( ( 1 R , 2 R ) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 - ( ( S ) - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 1 - ( 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド ) フェニルスルホンアミド ) プロパン - 2 - イルアミノ ) プロピル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバマート。

40

【 0 8 8 9 】

## 【化221】



10

## 【0890】

一般手順6を用いて、市販されているBoc-Val-Dip-Dap-OH(0.07g)及び化合物Q-1から表題化合物を合成した。 $C_{48}H_{67}F_3N_6O_{11}S$ 計算値 $m/z = 968.45$  実測値 $[M+Na]^+ = 992.1$ .

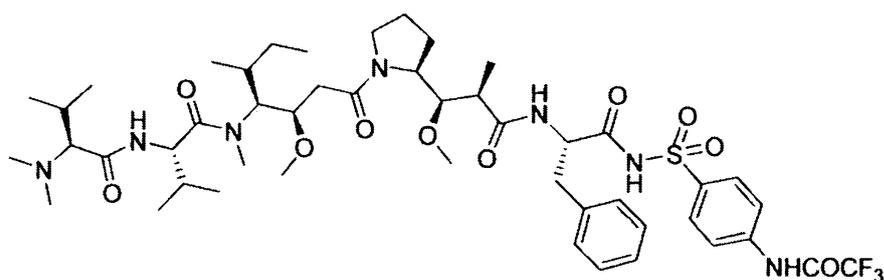
## 【0891】

化合物Q-3:(S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5R)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(4-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)フェニルスルホンアミド)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N,3-ジメチルブタンアミド。

20

## 【0892】

## 【化222】



30

## 【0893】

一般手順10及び6を用いて、化合物Q-2(110mg)及びN,N-ジメチルパリンから表題化合物を調製した。 $C_{48}H_{72}F_3N_7O_{10}S$ 計算値 $m/z = 995.50$  実測値 $[M+H]^+ = 997.3$ .

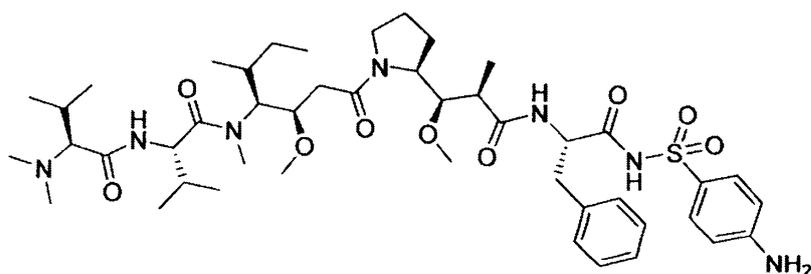
## 【0894】

化合物Q-4:(S)-N-((3R,4S,5R)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-(4-アミノフェニルスルホンアミド)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イルアミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド。

40

## 【0895】

## 【化223】



10

## 【0896】

一般手順5を用いて、化合物Q-3(100mg)から表題化合物を調製した。 $C_{46}H_{73}N_7O_9S$  計算値  $m/z = 899.52$  実測値  $[M+H]^+ 901.3$ .

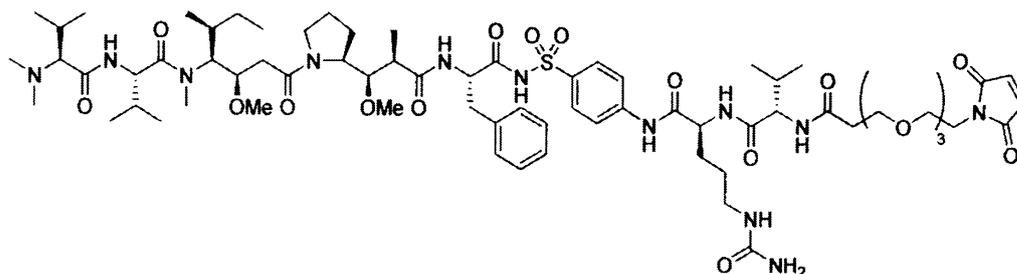
## 【0897】

化合物Q: (S)-N-(4-(N-((S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5R)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノイル)スルファモイル)フェニル)-2-((S)-1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-14-イソプロピル-12-オキソ-3,6,9-トリオキサ-13-アザペンタデカンアミド)-5-ウレイドペンタンアミド

20

## 【0898】

## 【化224】



30

## 【0899】

一般手順7を用いて、化合物Q-4(25mg)及びMT-Val-Cit-OH(63mg)から表題化合物を調製した。 $C_{70}H_{110}N_{12}O_{18}S$  計算値  $m/z = 1438.8$  amu; 実測値  $[M+H]^+ = 1440.2$ ,  $[(M+2H)/2]^{2+} = 720.5$

40

## 【実施例19】

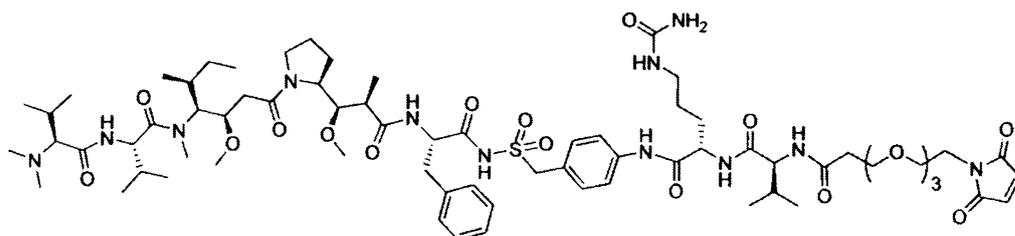
## 【0900】

化合物R: (S)-N-(4-(N-((S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノイル)スルファモイル)メチルフェニル)-2-((S)-1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-14-イソプロピル-12-オキソ-3,6,9-トリオキサ-13-アザペンタデカンアミド)-5-ウレイドペンタンアミド

50

【0901】

【化225】



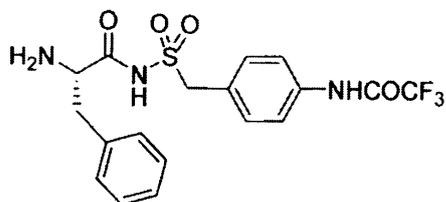
10

【0902】

化合物 R - 1 : ( S ) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - N - ( 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド ) ベンジルスルホニル ) プロパンアミド

【0903】

【化226】



20

【0904】

一般手順4及び10 ( S ) - tert - ブチル = 1 - オキシ - 3 - フェニル - 1 - ( フェニルメチルスルホンアミド ) プロパン - 2 - イルカルバマートを用いて、Boc - フェニルアラニン及び2,2,2-トリフルオロ - N - ( 4 - スルファモイルフェニル ) アセトアミドから表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 7.76 - 7.71 ( m , 2 H ) , 7.58 ( d , J = 8.4 Hz , 2 H ) , 7.36 - 7.21 ( m , 8 H ) , 4.34 ( d , J = 13.1 Hz , 1 H ) , 4.30 ( d , J = 13.1 Hz , 1 H ) , 3.62 ( dd , J = 8.2 , 4.6 Hz , 1 H ) , 3.21 - 3.09 ( m , 1 H ) , 2.89 ( dd , J = 14.3 , 8.3 Hz , 1 H ) . C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S 計算値 m / z = 429.10 実測値 [ M + H ]<sup>+</sup> = 430.7。

30

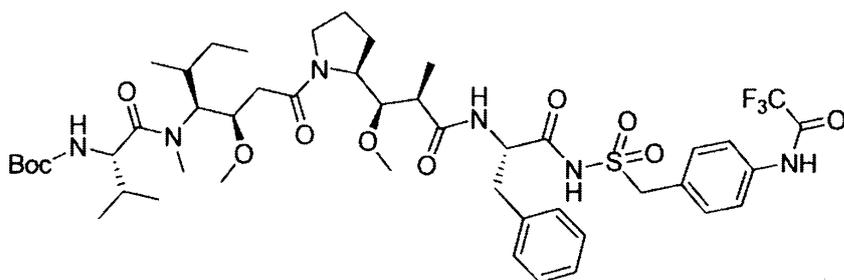
【0905】

化合物 R - 2 : tert - ブチル = ( S ) - 1 - ( ( ( 3 R , 4 S , 5 R ) - 3 - メトキシ - 1 - ( ( S ) - 2 - ( ( 1 R , 2 R ) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキシ - 3 - ( ( S ) - 1 - オキシ - 3 - フェニル - 1 - ( 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド ) フェニルメチルスルホンアミド ) プロパン - 2 - イルアミノ ) プロピル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - メチル - 1 - オキシヘプタン - 4 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イルカルバマート。

40

【0906】

## 【化227】



10

## 【0907】

一般手順6に従って、市販されているBoc-Val-Dil-Dap-OH及び化合物R-1から表題化合物を調製した。 $C_{47}H_{69}F_3N_6O_{11}S$ 計算値 $m/z = 982.47$  実測値 $[M+Na]^+ = 1006.2$ 。

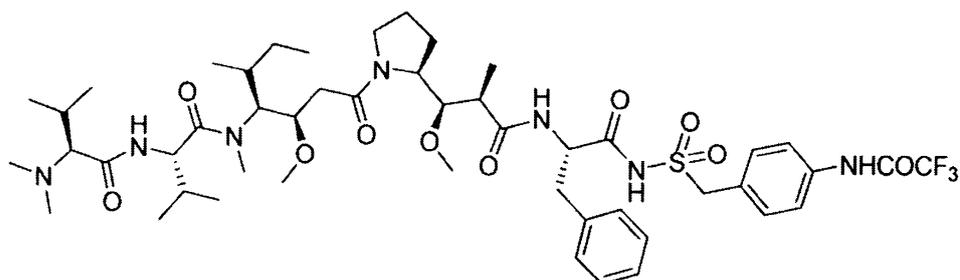
## 【0908】

化合物R-3: (S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5R)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(4-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)フェニルメチルスルホンアミド)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N,3-ジメチルブタンアミド。

20

## 【0909】

## 【化228】



30

## 【0910】

一般手順10及び6に従って、化合物R-2及びN,N-ジメチルバニリンから表題化合物を調製した。 $C_{49}H_{74}F_3N_7O_{10}S$ 計算値 $m/z = 1009.52$  実測値 $[M+H]^+ = 1011.0$ 。

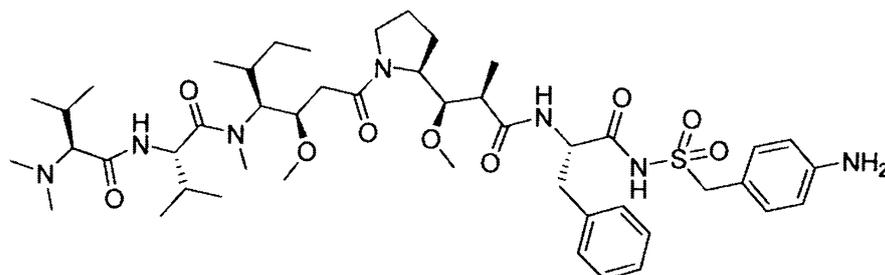
40

## 【0911】

化合物R-4: (S)-N-((3R,4S,5R)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-(4-アミノフェニルメチルスルホンアミド)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イルアミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-メチルブタンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド。

## 【0912】

## 【化229】



10

## 【0913】

一般手順5に従って、化合物R-3から表題化合物を調製した。C<sub>47</sub>H<sub>75</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>S計算値m/z = 913.53 実測値[M - C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S + Na]<sup>+</sup> = 768.1 (キノンメチド断片化及び4-アミノベンジルスルホナートの欠落)。

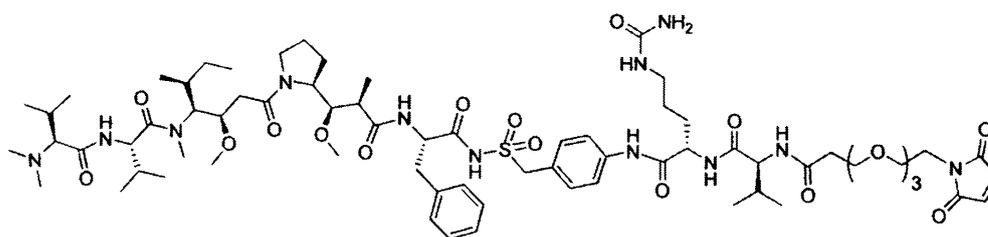
## 【0914】

化合物R : (S) - N - (4 - (N - ((S) - 2 - ((2R, 3R) - 3 - ((S) - 1 - ((3R, 4S, 5S) - 4 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルブタンアミド) - N, 3 - ジメチルブタンアミド) - 3 - メトキシ - 5 - メチルヘプタノイル)ピロリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - メチルプロパンアミド) - 3 - フェニルプロパノイル)スルファモイル)メチルフェニル) - 2 - ((S) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 14 - イソプロピル - 12 - オキソ - 3, 6, 9 - トリオキサ - 13 - アザペンタデカンアミド) - 5 - ウレイドペンタンアミド

20

## 【0915】

## 【化230】



30

## 【0916】

一般手順7に従って、化合物R-4及びMT-Val-Cit-OHから表題化合物を調整し、分取HPLCにより精製した。m/z計算値C<sub>71</sub>H<sub>112</sub>N<sub>12</sub>O<sub>18</sub>S = 1452.8 実測値[M + H]<sup>+</sup> = 1454.6.

40

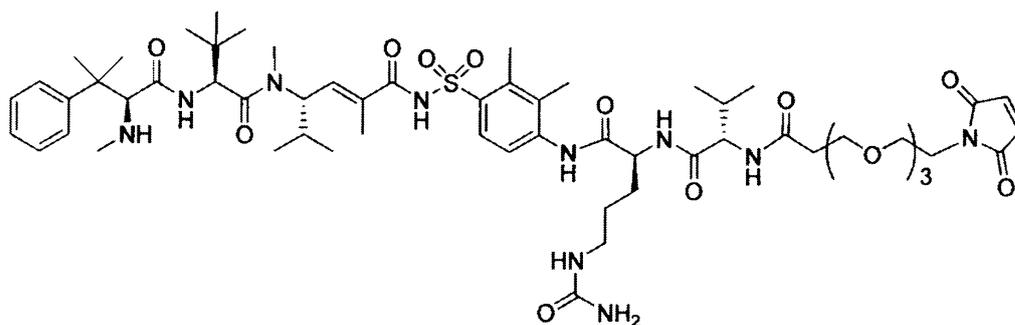
## 【実施例20】

## 【0917】

化合物S : (S, E) - N - (4 - ((14R, 17R) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 14 - イソプロピル - 12, 15 - ジオキソ - 17 - (3 - ウレイドプロピル) - 3, 6, 9 - トリオキサ - 13, 16 - ジアザオクタデカンアミド) - 2, 3 - ジメチルフェニルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ - 2 - エンアミド

## 【0918】

## 【化231】



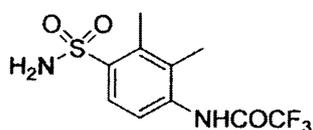
10

## 【0919】

化合物 S - 1 : N - ( 2 , 3 - ジメチル - 4 - スルファモイルフェニル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド

## 【0920】

## 【化232】



20

## 【0921】

一般手順1に従って、2,3-ジメチルアニリンから合成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.25 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)

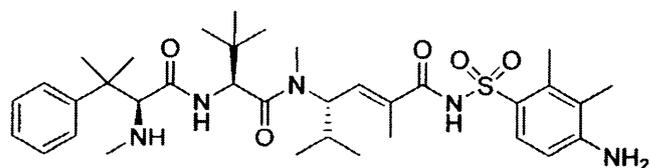
30

## 【0922】

化合物 S - 2 : ( S , E ) - N - ( 4 - アミノ - 2 , 3 - ジメチルフェニル ) - 2 , 5 - ジメチル - 4 - ( ( S ) - N , 3 , 3 - トリメチル - 2 - ( ( S ) - 3 - メチル - 2 - ( メチルアミノ ) - 3 - フェニルブタンアミド ) ブタンアミド ) ヘキサ - 2 - エンアミド

## 【0923】

## 【化233】



40

## 【0924】

一般手順3、5、及び10を用いて、Boc-HTI-286-OH及び化合物S-1から合成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 7.75 (d,  $J = 8.8$

50

Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.87 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.92 (dd, J = 6.8, 6.5 Hz, 6H).

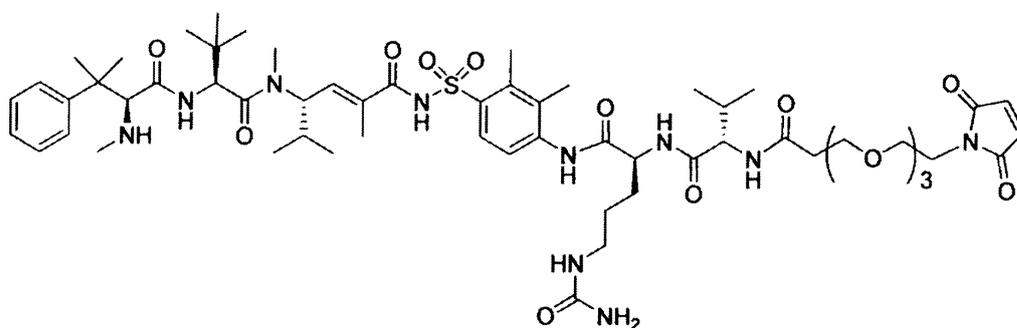
$C_{35}H_{53}N_5O_5S$  計算値  $m/z = 655.38$  実測値  $[M+H]^+ = 656.4$ .

【0925】

化合物 S : (S, E) - N - (4 - ((14R, 17R) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 14 - イソプロピル - 12, 15 - ジオキソ - 17 - (3 - ウレイドプロピル) - 3, 6, 9 - トリオキサ - 13, 16 - ジアザオクタデカンアミド) - 2, 3 - ジメチルフェニルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド) ブタンアミド) ヘキサ - 2 - エンアミド

【0926】

【化234】



【0927】

一般手順9に従って、化合物 S - 2 及び MT - NHS から合成した。

$^1H$  NMR (400 MHz, メタノール -  $d_4$ ) 8.01 (dd, J = 11.0, 8.2 Hz, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.50 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 4H), 3.64 (td, J = 5.5, 1.2 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 3.2 Hz, 7H), 3.29 - 3.13 (m, 5H), 2.67 - 2.46 (m, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.20 - 1.92 (m, 4H), 1.93 - 1.75 (m, 3H), 1.65 (dp, J = 16.0, 7.8 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 38.9 Hz, 6H), 1.14 - 0.96 (m, 16H), 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

$m/z$  計算値  $C_{59}H_{90}N_{10}O_{14}S = 1194.64$  実測値  $[M+H]^+ = 1195.51$ ;  $[(M+2H)/2]^+ = 599.09$

【実施例21】

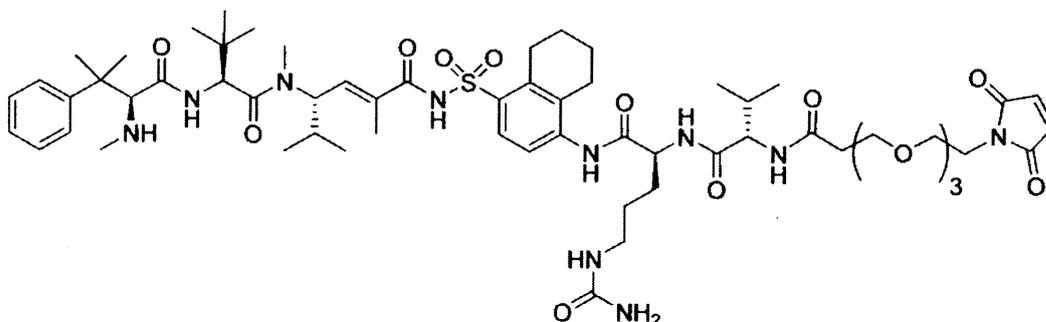
【0928】

化合物 T : ( S , E ) - N - ( 4 - ( ( 1 4 R , 1 7 R ) - 1 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル ) - 1 4 - イソプロピル - 1 2 , 1 5 - ジオキソ - 1 7 - ( 3 - ウレイドプロピル ) - 3 , 6 , 9 - トリオキサ - 1 3 , 1 6 - ジアザオクタデカンアミド ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イルスルホニル ) - 2 , 5 - ジメチル - 4 - ( ( S ) - N , 3 , 3 - トリメチル - 2 - ( ( S ) - 3 - メチル - 2 - ( メチルアミノ ) - 3 - フェニルブタンアミド ) ブタンアミド ) ヘキサ - 2 - エンアミド

【 0 9 2 9 】

【 化 2 3 5 】

10



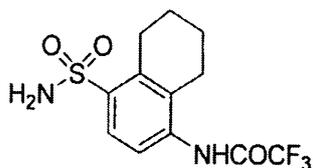
20

【 0 9 3 0 】

化合物 T - 1 : 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - ( 4 - スルファモイル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル ) アセトアミド

【 0 9 3 1 】

【 化 2 3 6 】



30

【 0 9 3 2 】

一般手順 1 に従って、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - アミンから合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z , D M S O -  $d_6$  ) 1 1 . 0 4 ( s , 1 H ) , 7 . 7 9 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 4 6 ( s , 2 H ) , 7 . 3 0 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 3 . 1 4 ( s , 1 H ) , 2 . 7 7 ( d , J = 1 5 . 4 H z , 1 H ) , 2 . 7 2 - 2 . 5 7 ( m , 4 H ) , 1 . 7 3 ( p , J = 3 . 3 H z , 4 H ) .

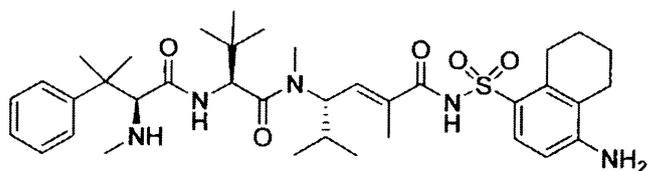
40

【 0 9 3 3 】

化合物 T - 2 : ( S , E ) - N - ( 4 - アミノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イルスルホニル ) - 2 , 5 - ジメチル - 4 - ( ( S ) - N , 3 , 3 - トリメチル - 2 - ( ( S ) - 3 - メチル - 2 - ( メチルアミノ ) - 3 - フェニルブタンアミド ) ブタンアミド ) ヘキサ - 2 - エンアミド

【 0 9 3 4 】

## 【化237】



## 【0935】

10

一般手順3、5、及び10を用いて、Boc-HTI-286-OH及び化合物T-1から合成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 7.74 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.48 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 5.00 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.10-3.05 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.87-1.75 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.92 (dd,  $J = 7.1$  Hz, 6H).

20

$\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  計算値  $m/z = 681.39$  実測値  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 682.4$ .

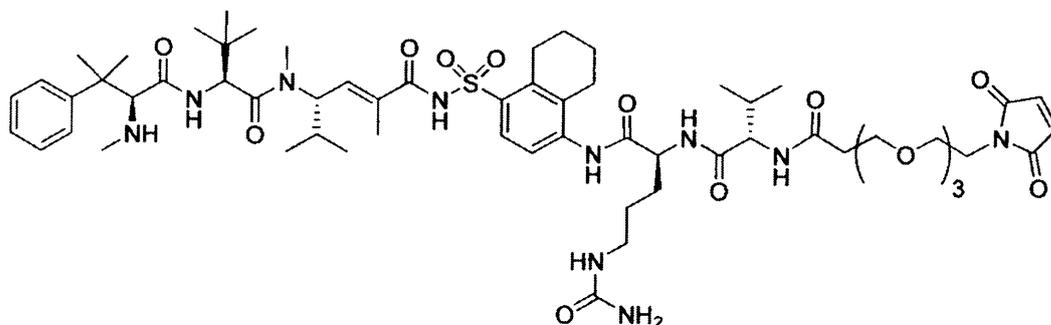
## 【0936】

化合物T: (S, E)-N-(4-((14R, 17R)-1-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-14-イソプロピル-12, 15-ジオキソ-17-(3-ウレイドプロピル)-3, 6, 9-トリオキサ-13, 16-ジアザオクタデカンアミド)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イルスルホニル)-2, 5-ジメチル-4-((S)-N, 3, 3-トリメチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)-3-フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ-2-エンアミド

30

## 【0937】

## 【化238】



40

## 【0938】

一般手順9に従って、化合物T-2及びMT-NHSから合成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 7.98 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.47 (dd,  $J = 8.5, 6.8$  Hz, 2H), 7.42

50

- 7.30 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.50 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.62 (td, J = 8.1, 7.5, 5.0 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 3.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 3.64 (td, J = 5.9, 1.5 Hz, 2H), 3.29 - 3.08 (m, 7H), 2.74 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.62 - 2.46 (m, 5H), 2.20 - 1.94 (m, 4H), 1.91 - 1.75 (m, 7H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.00 (dd, J = 6.8, 3.4 Hz, 6H), 0.92 (t, J = 6.6 Hz, 6H).

m/z 計算値  $C_{61}H_{92}N_{10}O_{14}S = 1220.65$  実測値  $[M+H]^+ 1221.48$  ;  $[(M+2H)/2]^+ 611.39$

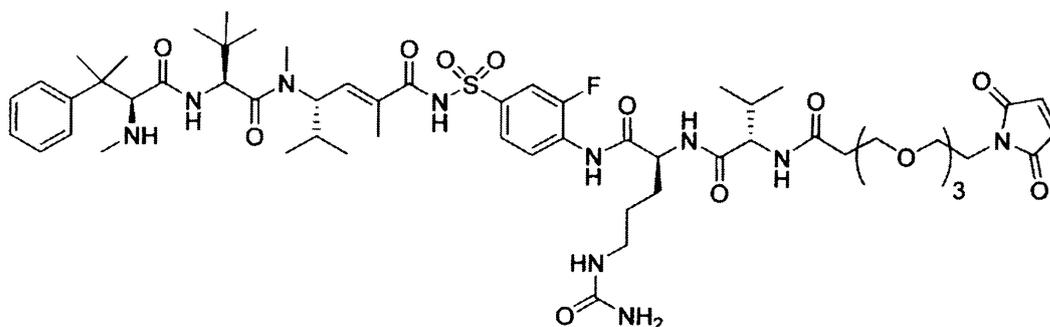
【実施例 22】

【0939】

化合物 U : (S, E) - N - (4 - ((14R, 17R) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 14 - イソプロピル - 12, 15 - ジオキソ - 17 - (3 - ウレイドプロピル) - 3, 6, 9 - トリオキサ - 13, 16 - ジアザオクタデカンアミド) - 3 - フルオロフェニルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ - 2 - エンアミド

【0940】

【化 239】

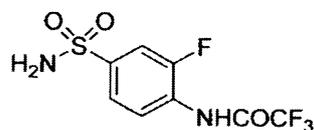


【0941】

化合物 U - 1 : 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (2 - フルオロ - 4 - スルファモイルフェニル) アセトアミド

【0942】

【化 240】



【0943】

一般手順 1 に従って、2 - フルオロアニリンから合成した。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO -  $d_6$ ) 11.58 (s, 1H), 7.

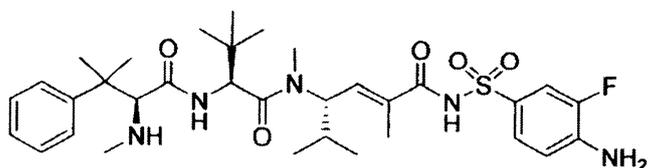
8 5 - 7 . 6 6 ( m , 3 H ) , 7 . 5 6 ( s , 2 H ) .

【 0 9 4 4 】

化合物 U - 2 : ( S , E ) - N - ( 4 - アミノ - 3 - フルオロフェニルスルホニル ) - 2 , 5 - ジメチル - 4 - ( ( S ) - N , 3 , 3 - トリメチル - 2 - ( ( S ) - 3 - メチル - 2 - ( メチルアミノ ) - 3 - フェニルブタンアミド ) ブタンアミド ) ヘキサ - 2 - エンアミド

【 0 9 4 5 】

【 化 2 4 1 】



10

【 0 9 4 6 】

一般手順 3、5、及び 10 を用いて、Boc - HTI - 286 - OH 及び化合物 U - 1 から合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz , メタノール -  $d_4$  ) 7 . 6 2 - 7 . 5 5 ( m , 3 H ) , 7 . 5 4 ( s , 1 H ) , 7 . 4 8 ( t , J = 7 . 7 \text{ Hz} , 2 H ) , 7 . 3 7 ( t , J = 7 . 3 \text{ Hz} , 1 H ) , 6 . 8 5 ( t , J = 8 . 6 \text{ Hz} , 1 H ) , 6 . 4 5 ( d , J = 9 . 3 \text{ Hz} , 1 H ) , 4 . 9 8 ( t , J = 9 . 9 \text{ Hz} , 1 H ) , 4 . 9 2 ( s , 1 H ) , 4 . 3 4 ( s , 1 H ) , 3 . 1 6 ( s , 3 H ) , 2 . 5 0 ( s , 3 H ) , 2 . 1 2 - 2 . 0 0 ( m , 1 H ) , 1 . 8 8 ( d , J = 1 . 4 \text{ Hz} , 3 H ) , 1 . 4 6 ( s , 3 H ) , 1 . 3 7 ( s , 3 H ) , 1 . 0 7 ( s , 9 H ) , 0 . 9 1 ( dd , J = 6 . 8 \text{ Hz} , 6 H ) .

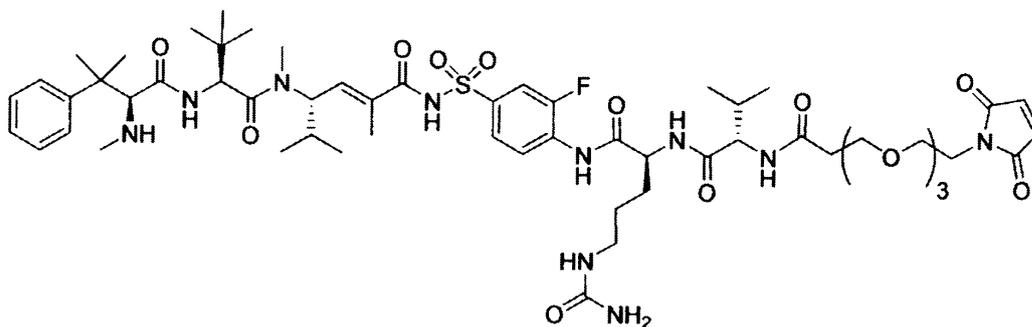
$\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$  計算値  $m/z = 645.34$  [  $\text{M} + \text{H}$  ] $^+ = 646.4$

【 0 9 4 7 】

化合物 U : ( S , E ) - N - ( 4 - ( ( 14 R , 17 R ) - 1 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル ) - 14 - イソプロピル - 12 , 15 - ジオキソ - 17 - ( 3 - ウレイドプロピル ) - 3 , 6 , 9 - トリオキサ - 13 , 16 - ジアザオクタデカンアミド ) - 3 - フルオロフェニルスルホニル ) - 2 , 5 - ジメチル - 4 - ( ( S ) - N , 3 , 3 - トリメチル - 2 - ( ( S ) - 3 - メチル - 2 - 5 ( メチルアミノ ) - 3 - フェニルブタンアミド ) ブタンアミド ) ヘキサ - 2 - エンアミド

【 0 9 4 8 】

【 化 2 4 2 】



40

【 0 9 4 9 】

50

一般手順9に従って、化合物U-2及びMT-NHSから合成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.42 - 8.28 (m, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.50 (dd,  $J = 9.3, 1.8$  Hz, 1H), 5.02 - 4.90 (m, 2H), 4.67 (td,  $J = 7.9, 7.2, 4.8$  Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.26 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.76 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.70 (td,  $J = 5.5, 1.2$  Hz, 2H), 3.67 - 3.53 (m, 10H), 3.28 - 3.06 (m, 5H), 2.61 - 2.47 (m, 5H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.71 (m, 4H), 1.61 (dt,  $J = 15.2, 7.1$  Hz, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.13 - 0.95 (m, 16H), 0.91 (dd,  $J = 6.6, 4.9$  Hz, 6H).

$m/z$  計算値  $\text{C}_{57}\text{H}_{85}\text{FN}_{10}\text{O}_{14}\text{S} = 1184.60$  実測値  $[\text{M} + \text{H}]^+ 1185.47$ ;  $[(\text{M} + 2\text{H}) / 2]^+ 593.41$

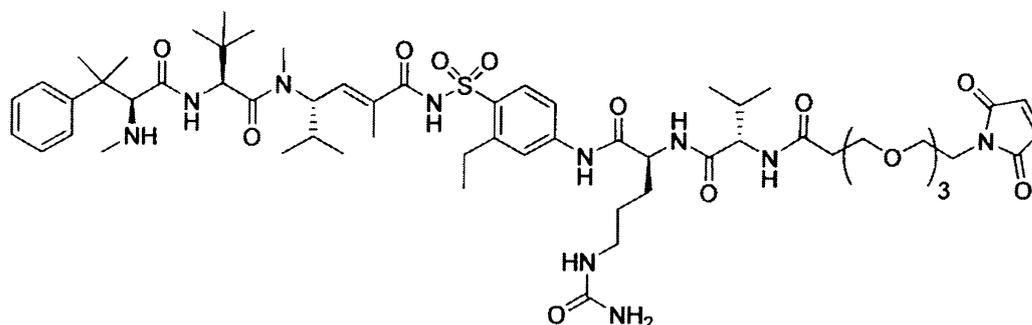
【実施例23】

【0950】

化合物V: (S, E) - N - (4 - ((14R, 17R) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 14 - イソプロピル - 12, 15 - ジオキソ - 17 - (3 - ウレイドプロピル) - 3, 6, 9 - トリオキサ - 13, 16 - ジアザオクタデカンアミド) - 2 - エチルフェニルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ - 2 - エンアミド

【0951】

【化243】

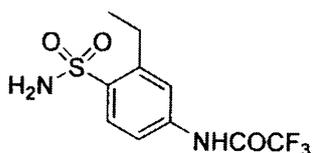


【0952】

化合物V-1: N - (3 - エチル - 4 - スルファモイルフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド

【0953】

## 【化244】



## 【0954】

10

一般手順1に従って、3-エチルアニリンから合成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.48 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 3.02 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.24 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

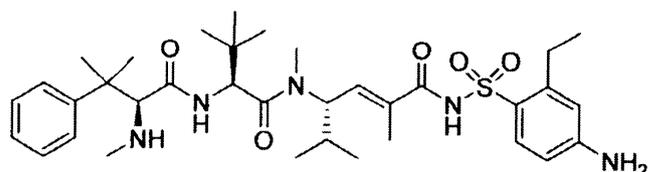
## 【0955】

化合物V-2: (S, E)-N-(4-アミノ-2-エチルフェニルスルホニル)-2,5-ジメチル-4-((S)-N,3,3-トリメチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)-3-フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ-2-エンアミド

20

## 【0956】

## 【化245】



30

## 【0957】

一般手順3、5、及び10を用いて、Boc-HTI-286-OH及び化合物V-1から合成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 7.79 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.48 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.01 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.87 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.91 (dd,  $J = 6.6$  Hz, 6H).

40

$\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  計算値  $m/z = 655.38$   $[\text{M} + \text{H}]^+ = 656.4$ .

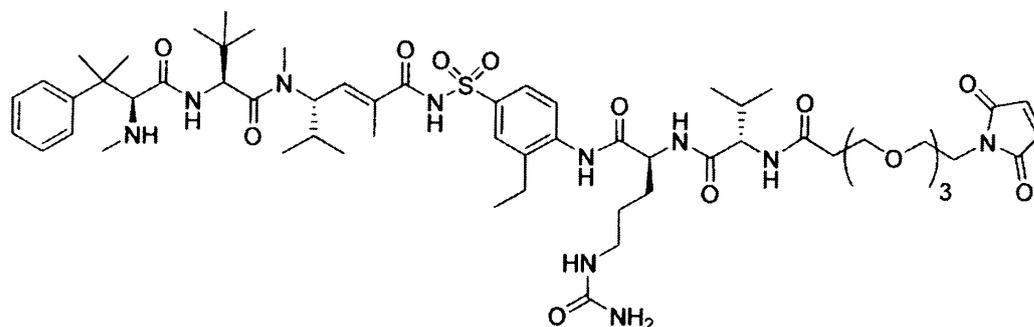
## 【0958】

化合物V: (S, E)-N-(4-((14R, 17R)-1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-14-イソプロピル-12,15-ジオキソ-17-(3-ウレイドプロピル)-3,6,9-トリオキサ-13,16-ジアザオクタデカンアミド)-2-エチルフェニルスルホニル)-2,5-ジメチル-4-

50



【化247】



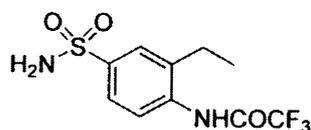
10

【0963】

化合物W-1: N-(2-エチル-4-スルファモイルフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

【0964】

【化248】



20

【0965】

一般手順1に従って、2-エチルアニリンから合成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.21 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.2, 2.2$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 2.64 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.16 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

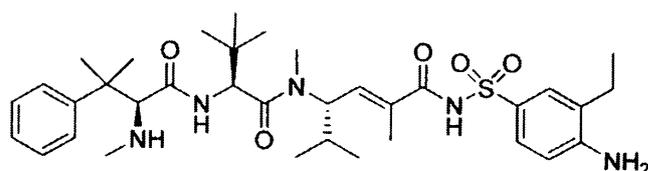
30

【0966】

化合物W-2: (S,E)-N-(4-アミノ-3-エチルフェニルスルホニル)-2,5-ジメチル-4-((S)-N,3,3-トリメチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)-3-フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ-2-エンアミド

【0967】

【化249】



40

【0968】

一般手順3、5、及び10を用いて、Boc-HTI-286-OH及び化合物W-1から合成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 7.66 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 1H), 7.55

50

(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.54 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.87 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.91 (dd, J = 6.4 Hz, 6H)

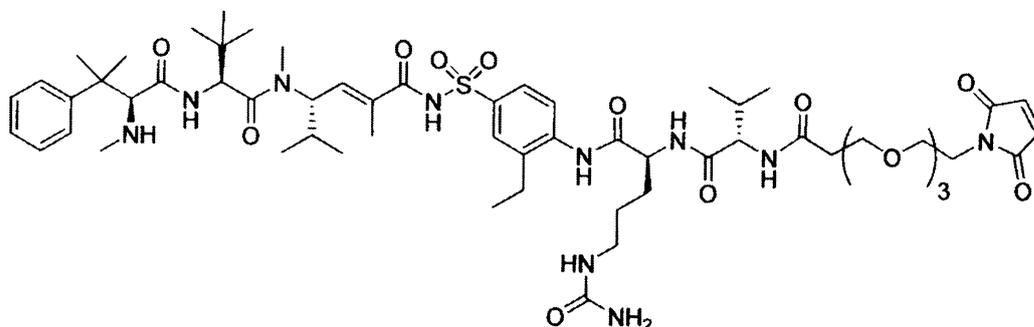
$C_{35}H_{53}N_5O_5S$  計算値  $m/z = 655.38$   $[M+H]^+ = 656.5$

【0969】

化合物W: (S, E) - N - (4 - ((14R, 17R) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 14 - イソプロピル - 12, 15 - ジオキソ - 17 - (3 - ウレイドプロピル) - 3, 6, 9 - トリオキサ - 13, 16 - ジアザオクタデカンアミド) - 3 - エチルフェニルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ - 2 - エンアミド

【0970】

【化250】



【0971】

一般手順9に従って、化合物W - 2及びMT - NHSから合成した。

$^1H$  NMR (400 MHz, メタノール -  $d_4$ ) 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.48 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 8.4, 7.6, 3.7 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.25 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.82 - 3.67 (m, 4H), 3.67 - 3.53 (m, 10H), 3.29 - 3.09 (m, 5H), 2.77 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62 - 2.46 (m, 5H), 2.20 - 1.95 (m, 4H), 1.91 - 1.74 (m, 4H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.12 - 0.95 (m, 16H), 0.91 (dd, J = 6.6, 4.6 Hz, 6H).

$m/z$  計算値  $C_{59}H_{90}N_{10}O_{14}S = 1194.64$  実測値  $[M+H]^+ = 1195.54$ ;  $[(M+2H)/2]^+ = 599.09$

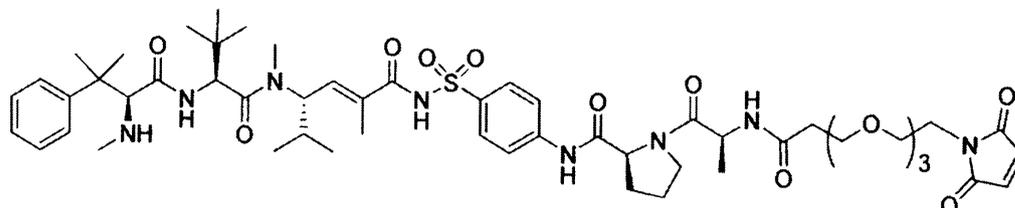
【実施例25】

## 【0972】

化合物X：(S)-N-(4-(N-(S,E)-2,5-ジメチル-4-((S)-N,3,3-トリメチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)-3-フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ-2-エノイル)スルファモイル)フェニル)-1-((S)-1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-14-メチル-12-オキソ-3,6,9-トリオキサ-13-アザペンタデカン)ピロリジン-2-カルボキサミド

## 【0973】

## 【化251】



10

## 【0974】

一般手順7に従って、化合物H-1c及びBoc-Ala-Pro-OHから合成し、続いて一般手順10に従ってBocを外し、一般手順9に従ってMT-NHSを導入し、それから分取HPLCにより精製した。

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 7.99 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.48 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.54-6.42 (m, 1H), 5.07-4.95 (m, 2H), 4.67 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.57 (dd,  $J = 8.4, 4.6$  Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.80-3.66 (m, 5H), 3.61 (dd,  $J = 18.6, 4.6$  Hz, 10H), 3.16 (s, 3H), 2.58-2.42 (m, 5H), 2.36 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 2.23-1.98 (m, 4H), 1.86 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.07 (s, 10H), 0.91 (t,  $J = 6.3$  Hz, 6H).

30

$m/z$  計算値  $\text{C}_{59}\text{H}_{90}\text{N}_{10}\text{O}_{14}\text{S} = 1078.54$  実測値  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1079.48$ ;  $[(\text{M} + 2\text{H}) / 2]^+ = 540.27$

## 【実施例26】

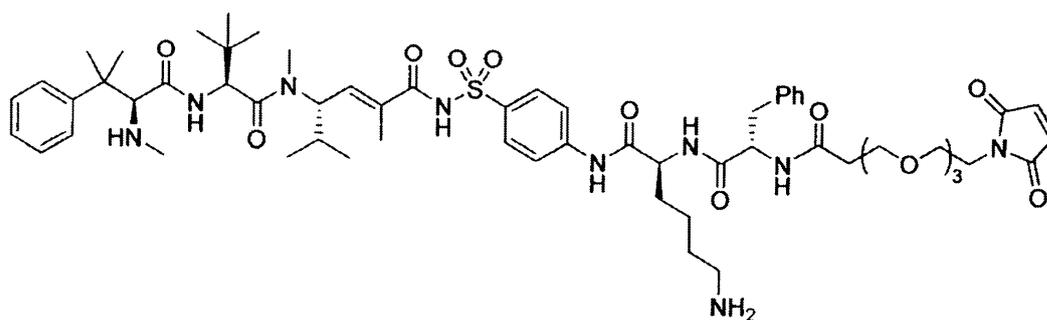
## 【0975】

化合物Z：(S,E)-N-(4-((14S,17S)-17-(4-アミノブチル)-14-ベンジル-1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-12,15-ジオキソ-3,6,9-トリオキサ-13,16-ジアザオクタデカンアミド)フェニルスルホニル)-2,5-ジメチル-4-((S)-N,3,3-トリメチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)-3-フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ-2-エンアミド

40

## 【0976】

## 【化252】



10

## 【0977】

一般手順7に従って表題化合物を化合物H-1c及びFmoc-Phe-Lys(Boc)-OHから合成し、続いて一般手順8に従ってFmocを外し、一般手順9に従ってMT-NHSでアシル化し、一般手順10に従って脱保護し、それから分取HPLCにより精製した。m/z計算値 $C_{61}H_{87}N_9O_{13}S = 1185.6$  実測値 $[M+H]^+ = 1186.6$ 及び $[(M+2H)^+]/2 = 593.9$ 。

## 【実施例27】

20

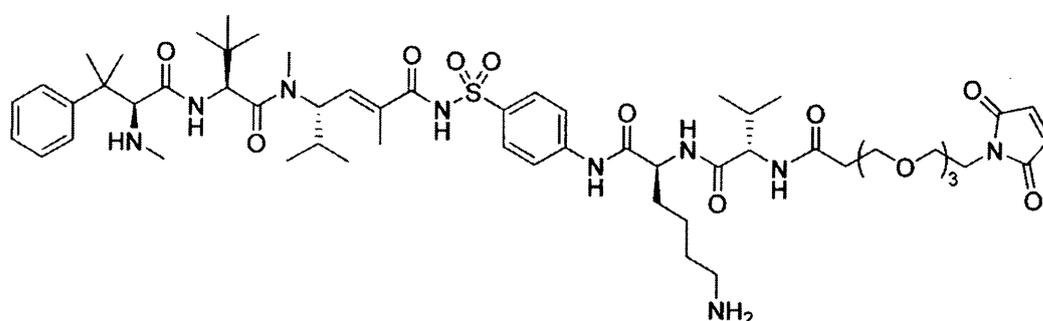
## 【0978】

化合物AA：(S,E)-N-(4-((14S,17S)-17-(4-アミノブチル)-1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-14-イソプロピル-12,15-ジオキソ-3,6,9-トリオキサ-13,16-ジアザオクタデカンアミド)フェニルスルホニル)-2,5-ジメチル-4-((S)-N,3,3-トリメチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)-3-フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ-2-エンアミド

## 【0979】

## 【化253】

30



40

## 【0980】

一般手順7に従って表題化合物を化合物H-1c及びFmoc-Val-Lys(Boc)-OHから調整し、続いて一般手順8に従ってFmocを外し、一般手順9に従ってMT-NHSでアシル化し、一般手順10に従って脱保護し、それから分取HPLCにより精製した。m/z計算値 $C_{57}H_{87}N_9O_{13}S = 1137.6$  実測値 $[M+H]^+ = 1138.5$ 及び $[(M+2H)^+]/2 = 569.8$ 。

## 【実施例28】

## 【0981】

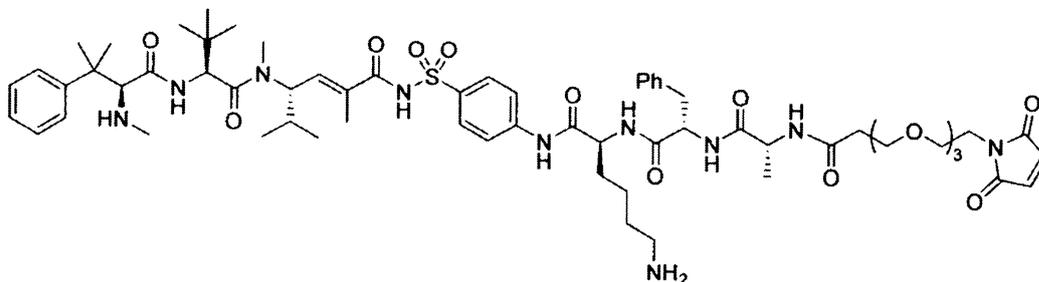
化合物BB：(S,E)-N-(4-((2S,5S,8R)-2-(4-アミノブチル)-1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-14-イソプロピル-12,15-ジオキソ-3,6,9-トリオキサ-13,16-ジアザオクタデカンアミド)フェニルスルホニル)-2,5-ジメチル-4-((S)-N,3,3-トリメチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)-3-フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ-2-エンアミド

50

ル) - 5 - ベンジル - 21 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 8 - メチル - 4, 7, 10 - トリオキソ - 13, 16, 19 - トリオキサ - 3, 6, 9 - トリアザヘンイコサンアミド) フェニルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド) ブタンアミド) ヘキサ - 2 - エンアミド

【0982】

【化254】



10

【0983】

一般手順7に従って、表題化合物を化合物H-1c及びFmoc-Ala-Phe(D)-Lys(Boc)-OHから調製した。得られる物質をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、次いで一般手順8で処理してFmoc保護基を外し、続いて一般手順9に従ってMT-NHSで処理し、一般手順10に従って脱保護し、それから分取HPLCにより精製した。m/z計算値C<sub>64</sub>H<sub>92</sub>N<sub>10</sub>O<sub>14</sub>S = 1256.7 実測値[M+H]<sup>+</sup> = 1258.3及び[(M+2H)<sup>+</sup>/2]<sup>2+</sup> = 630.2.

20

【実施例29】

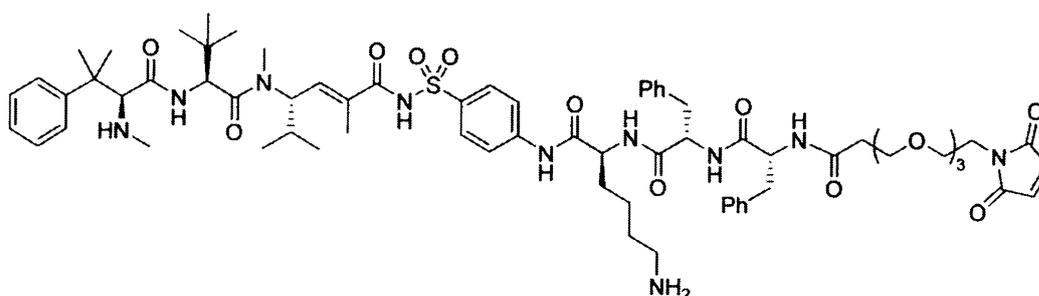
【0984】

化合物CC: (S, E) - N - (4 - ((2S, 5S, 8R) - 2 - (4 - アミノブチル) - 5, 8 - ジベンジル - 21 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 4, 7, 10 - トリオキソ - 13, 16, 19 - トリオキサ - 3, 6, 9 - トリアザヘンイコサンアミド) フェニルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド) ブタンアミド) ヘキサ - 2 - エンアミド

30

【0985】

【化255】



40

【0986】

一般手順7に従って表題化合物を化合物H-1c及びFmoc-Phe-Phe(D)-Lys(Boc)-OHから調整し、一般手順8に従ってFmocを外し、一般手順9に従ってMT-NHSで反応させ、一般手順10に従って脱保護し、続いて分取HPLCにより精製した。m/z計算値C<sub>69</sub>H<sub>94</sub>N<sub>10</sub>O<sub>14</sub>S = 1332.7 実測値[M+H]<sup>+</sup>

50

= 1 3 3 4 . 3 及び  $[(M + 2H^+) / 2]^{2+} = 6 6 8 . 2 .$

【実施例 30】

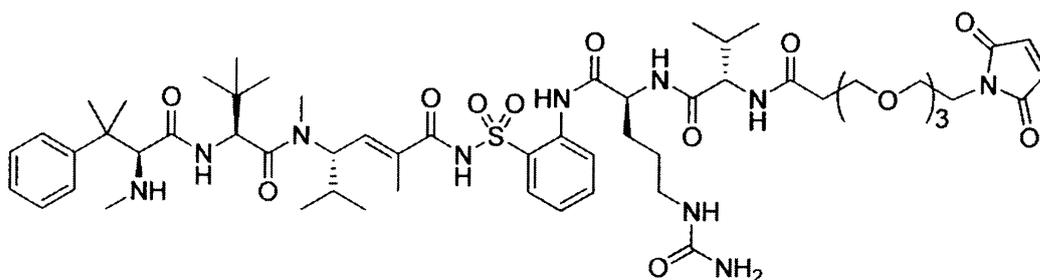
【0987】

化合物 DD : (S, E) - N - (2 - ((14S, 17S) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 14 - イソプロピル - 12, 15 - ジオキソ - 17 - (3 - ウレイドプロピル) - 3, 6, 9 - トリオキサ - 13, 16 - ジアザオクタデカンアミド)フェニルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ - 2 - エンアミド

【0988】

【化 256】

10



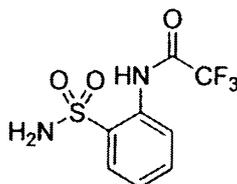
20

【0989】

化合物 DD - 1 : 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (2 - スルファモイルフェニル)アセトアミド

【0990】

【化 257】



30

【0991】

一般手順 2 に従って、2 - アミノベンゼンスルホンアミドから表題化合物を作った。

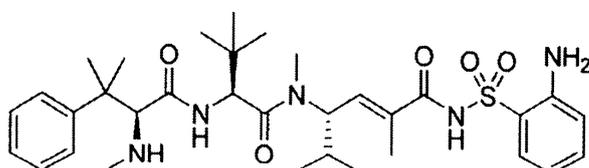
【0992】

化合物 DD - 2 : (S, E) - N - (2 - アミノフェニルスルホニル) - 2, 5 - ジメチル - 4 - ((S) - N, 3, 3 - トリメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ - 2 - エンアミド

【0993】

【化 258】

40



50

## 【0994】

一般手順3及び5に従って、化合物D-1及びBoc-HTI-286-OHから表題化合物を作った。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 7.75 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.88 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

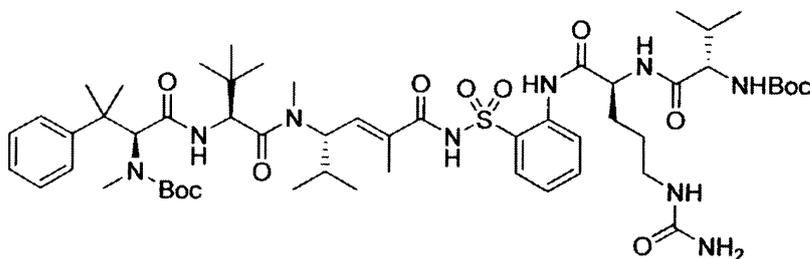
C<sub>33</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 計算値 m/z = 627.35 amu; 実測値 [M+H]<sup>+</sup> = 628.36, [M+Na]<sup>+</sup> = 650.37, [(M+2H)/2]<sup>2+</sup> = 314.76

## 【0995】

化合物DD-3:

## 【0996】

## 【化259】



## 【0997】

一般手順7に従って、化合物DD-2及びBoc-Val-Cit-OHから表題化合物を生成した。C<sub>54</sub>H<sub>85</sub>N<sub>9</sub>O<sub>12</sub>S 計算値 m/z = 1083.60 amu; 実測値 [M+H]<sup>+</sup> = 1084.8, [M+Na]<sup>+</sup> = 1106.7.

## 【0998】

化合物DD-4: (S, E)-N-(2-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタンアミド)-5-ウレイドペンタンアミド)フェニルスルホニル)-2,5-ジメチル-4-((S)-N,3,3-トリメチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)-3-フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ-2-エンアミド

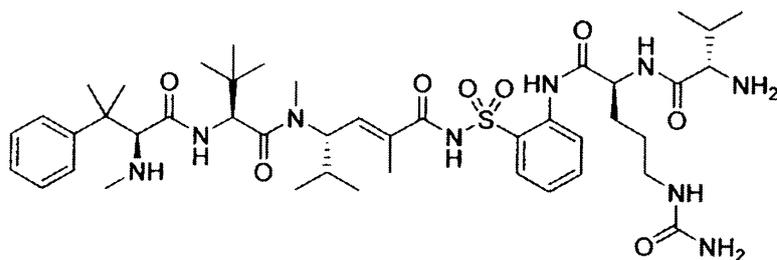
## 【0999】

10

20

30

## 【化260】



10

## 【1000】

一般手順10に従って、化合物DD-3から表題化合物を生成した。 $C_{44}H_{69}N_9O_8S$   
 計算値  $m/z = 883.50 \text{ amu}$ ; 実測値  $[M+H]^+ = 884.6$ ,  $[M+Na]^+ = 906.6$ ,  $[(M+2H)/2]^{2+} = 442.8$ .

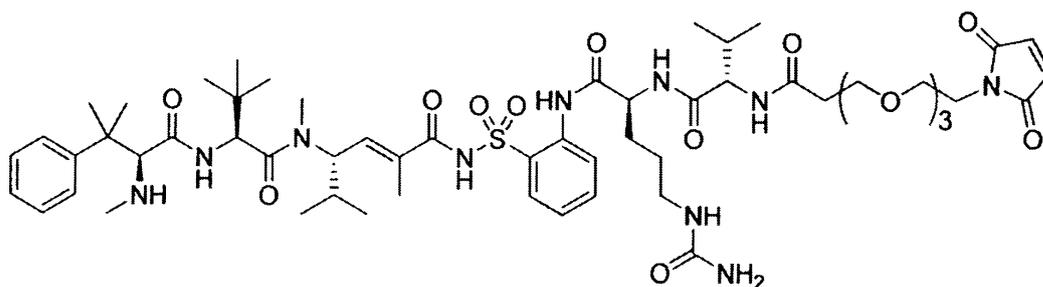
## 【1001】

化合物DD: (S, E)-N-(2-((14S, 17S)-1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-14-イソプロピル-12,15-ジオキソ-17-(3-ウレイドプロピル)-3,6,9-トリオキサ-13,16-ジアザオクタデカンアミド)フェニルスルホニル)-2,5-ジメチル-4-((S)-N,3,3-トリメチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)-3-フェニルブタンアミド)ブタンアミド)ヘキサ-2-エンアミド

20

## 【1002】

## 【化261】



30

## 【1003】

一般手順9に従って、化合物DD-4及びMT-NHSから表題化合物を生成し、それから分取HPLC-MSにより精製した。 $^1H$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.16 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.95 (dd,  $J = 8.0, 1.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 2H), 7.42 (dt,  $J = 15.5, 7.8 \text{ Hz}$ , 3H), 7.29 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.19 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H), 6.85 (s, 2H), 6.62 (d,  $J = 9.3 \text{ Hz}$ , 1H), 4.66 (s, 1H), 4.61 (dd,  $J = 9.1, 4.5 \text{ Hz}$ , 1H), 4.37 (d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 1H), 3.76 (dd,  $J = 7.5, 5.7 \text{ Hz}$ , 2H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 10H), 3.29-3.13 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.70 (s, 6H), 2.65-2.49 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H), 2.00 (dt,  $J = 17.2, 6.2 \text{ Hz}$ , 2H), 1

40

50

. 86 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.66 (dt, J = 14.5, 7.8 Hz, 2H), 1.01 (d, J = 13.3 Hz, 15H), 0.87 (dd, J = 21.4, 6.6 Hz, 6H).

$C_{57}H_{86}N_{10}O_{14}S$  計算値  $m/z = 1166.60$  amu; 実測値  $[M+H]^+ = 1167.8$ ,  $[M+Na]^+ = 1189.9$ ,  $[(M+2H)/2]^{2+} = 584.4$ .

#### 【1004】

生物アッセイ

生物学実施例 1

トラスツズマブを用いたADCによるHER2陽性細胞を死滅させる選択的*in vitro*細胞毒性のアッセイ:

10

調製した各結合体について、HER2陰性ジャーカット細胞よりもNCI-N87またはHCC1954などのHER2陽性細胞株を選択的に死滅させることを実証した。表1に、ヒト胃癌細胞株NCI-N87及び/またはヒト乳癌細胞株HCC1954に対して、及びヒトT細胞白血病細胞株ジャーカットに対して試験した場合の、トラスツズマブを化合物A-DDと結合させることにより形成したADCの細胞毒性活性をまとめる。

#### 【1005】

簡単には、細胞をATCCから入手し、提供される製品シートに記載されるとおりに培養した。細胞を、Costar 3904 黒色平底96ウェルプレートに、25000細胞/mL (2500細胞/ウェル) で播種した。附着細胞株の細胞は、5%CO<sub>2</sub>雰囲気中37℃で一晩インキュベートして、細胞をマイクロタイタープレート表面に附着させ、一方、浮遊(ジャーカット)細胞は、使用直前に蒔いた。ADCは、所望の最終濃度の5倍で、適切な細胞増殖培地中に直接希釈した。次いで、これらのADCを1:3の8段階で滴定した。試験物質が存在しない対照(増殖培地のみ)を、各マイクロタイタープレートに6つ組で存在させた。調製した化合物/ADC被滴定物(25µL/ウェル)を、3つ組で、HCC1954及び/またはNCI-N87細胞及びジャーカット細胞の両方に添加した。細胞及び被滴定物を、3夜(ジャーカット)及び3もしくは5夜(HCC1954/NCI-N87)、37℃、5%CO<sub>2</sub>でインキュベートした。インキュベーション後、調製したCell Titer - Glo(登録商標)30µLを各アッセイウェルに添加することにより、Cell Titer - Glo(登録商標)試薬で細胞生存率を測定した。混合物を、暗中、少なくとも20分間インキュベートしてから、マイクロプレートルミノメーター(積分時間500ms)を用いて発光を測定した。収集した相対発光単位(RLU)を、上記の培地のみ対照を用いて、細胞毒性%に換算した(細胞毒性% = 1 - [ウェルのRLU/培地のみ対照の平均RLU])。データ(細胞毒性%対ADC濃度(log<sub>10</sub>[nM]))をプロットし、GraphPad Prismソフトウェアv.5.02を用いて非線形回帰法により分析して、EC<sub>50</sub>推定値を得た。

20

30

#### 【1006】

【表 1】

表 1

トラスツズマブADC	EC50、nM		
	細胞株		
	N87	HCC1954	ジャーカット*
mAb-化合物A	0.017	0.079	
mAb-化合物B	0.059	0.083	
mAb-化合物C	0.039	0.084	
mAb-化合物D	0.041	0.123	
mAb-化合物E	0.033	0.018	
mAb-化合物F	0.125	0.131	
mAb-化合物G	0.056	0.128	
mAb-化合物H	0.03	0.068	
mAb-化合物I	0.047	0.065	
mAb-化合物J	0.131	0.136	
mAb-化合物K	0.055	0.103	
mAb-化合物KK	0.091	nd	
mAb-化合物L	0.099	nd	
mAb-化合物M	0.031	nd	
mAb-化合物N	0.44	nd	
mAb-化合物O	0.010	nd	
mAb-化合物P	0.010	nd	
mAb-化合物Q	0.005	nd	
mAb-化合物R	0.042	nd	
mAb-化合物S	0.112	nd	
mAb-化合物T	0.210	nd	>10nM
mAb-化合物U	0.333	nd	
mAb-化合物V	0.247	nd	>10nM
mAb-化合物W	0.184	nd	
mAb-化合物X	0.424	nd	
mAb-化合物Z	0.007	nd	
mAb-化合物AA	0.013	nd	
mAb-化合物BB	0.020	nd	
mAb-化合物CC	0.022	nd	
mAb-化合物-DD	0.051	nd	

nd-未定

\*記載がないかぎり、ジャーカット細胞株に対して細胞毒性は観測されなかった。

## 【1007】

カテプシンBリンカー開裂アッセイ

トラスツズマブを結合させて調製したADCを、カテプシンB (Sigma C8286) による開裂及び放出に対する感受性についてアッセイした。ADCを、Zeba 40kDa MWCOSピンカラムを用いて、25mMのNaOAc、1mMのEDTA、pH5.0の緩衝液に交換した。ADCは、1~3mg/mLの濃度(トラスツズマブから作成した標準曲線を用いるBCAアッセイにより概算)。典型的な実験では、各ADCの一定分量(50uL; 100ug)を、カテプシンB(20mMのDTT、10mMのEDTA、8mMのNaOAcで10uL中、約5ug)または酵素を含まない緩衝液で処理し、反応物を37°Cでインキュベートした。2時間後、溶液をPall NanoS

10

20

30

40

50

ep 30 KDa MWCO遠心スピンフィルターで濾過し、濾液を、液体クロマトグラフィー質量分析（適切な希釈後）により分析して、カテプシンBの作用によりADCから放出された小分子を同定した。遊離薬物分析のRP-LCMSは、Waters Acquity H Class UPLCにAcquity UPLC BEH C18カラム（1.7µm、2.1×50mm）を用いて行った。MicroMass Q-TOF Premierを用い、走査範囲を100～3000m/zとして、高分解能質量分析検出を達成した。クロマトグラフィーは、0.3ml/分で5.5分かけてAを98%から40%へとする直線勾配（A：0.1%ギ酸含有H<sub>2</sub>O、B：0.1%ギ酸含有ACN）、続いて洗い流し及び再平衡して初期状態にすることにより行った。データ収集及び分析は、Masslynx 4.1で行った。開裂アッセイの定量結果を、表1に示す。

10

## 【1008】

試験した結合体のうち、以下のものは*in vitro*でカテプシンBにより放出された。mAb-化合物A；mAb-化合物C；mAb-化合物D；mAb-化合物I；mAb-化合物N；mAb-化合物O；mAb-化合物P；mAb-化合物Q；mAb-化合物R；mAb-10化合物S；mAb-化合物T；mAb-化合物U；mAb-化合物V；mAb-化合物W；mAb-化合物Z；mAb-化合物BB。

## 【1009】

## 生物学実施例2

## NCI-N87 担癌マウスでのトキシン有効性試験

メスのNOD/SCID（NSG）マウス（Jackson Laboratories）に、背部で、NCI-N87腫瘍細胞株を皮下移植した。NCI-N87ヒト胃癌細胞は、細胞毒性治療の前に採取された胃の十分に分化した細胞腫の肝臓転移に由来した。腫瘍を、胸腺欠損ヌードマウスで異種移植として3代継代培養して、細胞株を確立した。

20

## 【1010】

腫瘍を25日間かけて確立させ、試験対象を、各グループ（n=10）の腫瘍体積分布が等しくなる（平均体積>170mm<sup>3</sup>）ように、腫瘍体積に従ってグループ分けした（表2）。

## 【1011】

試験物を、試験グループ分け表に示す用量で、1回（22日目）、静脈内投与した。注射後臨床観察記録（PICOR）書式を用いて、動物の健康を急いで評価した。体重（図12）及び腫瘍体積（図13）を、月曜、水曜、及び金曜日ごとに測定した。動物は、その腫瘍が大きさ800mm<sup>3</sup>に達するまで、試験対象とし、そうでなくなったら人道的な終点を迎えさせるために安楽死させる必要があった。

30

## 【1012】

## 【表2】

表2：生物学実施例2の試験グループ分け。

グループ番号	試験物	n	投与経路	用量 (mg/kg)	投薬体積 (mL/kg)	スケジュール
1	ビヒクル	10	IV	N/A	10	qd×1
2	T-DM1	10	IV	12	10	qd×1
4	T-化合物I	10	IV	12	10	qd×1
5	T-化合物K	10	IV	12	10	qd×1

40

## 【1013】

評価したADCは、腫瘍体積を減少させる及び腫瘍再増殖を遅らせるのに有効である。試験したADCは全て、ビヒクルと比較して、腫瘍再発までの日数を有意に増加させた（図14）。T-化合物Iは、T-DM1と比較して有意に生存率を向上させたが、T-化

50

化合物Kと比較した場合には有意差は見られなかった。T-化合物Kは、T-DM1と比較して有意に生存率を向上させたが、T-化合物Iと比較した場合には有意差は見られなかった。

【1014】

生物学実施例3

NCI-N87担癌マウスでのトキシン有効性試験

メスのNOD/SCID (NSG)マウス(Jackson Laboratories)に、背部で、NCI-N87腫瘍細胞株を皮下移植した。NCI-N87ヒト胃癌細胞は、細胞毒性治療の前に採取された胃の十分に分化した細胞腫の肝臓転移に由来した。腫瘍を、胸腺欠損ヌードマウスで異種移植として3代継代培養して、細胞株を確立した。

10

【1015】

腫瘍を25日間かけて確立させ、試験対象を、各グループ(n=6~8)の腫瘍体積分布が等しくなる(平均体積>150mm<sup>3</sup>)ように、腫瘍体積に従ってグループ分けした(表3)。

【1016】

試験物を、表3の試験グループ分けに示す用量で、1回(27日目)、静脈内投与した。注射後臨床観察記録(PICOR)書式を用いて、動物の健康を急いで評価した。体重(図15)及び腫瘍体積(図16)を、月曜、水曜、及び金曜日ごとに測定した。動物は、その腫瘍が大きさ800mm<sup>3</sup>に達するまで、試験対象とし、そうでなくなったら人道的な終点を迎えさせるために安楽死させる必要があった。

20

【1017】

【表3】

表3：生物学実施例3試験グループ分けSTUDYGROUPING

グループ番号	試験物	n	投与経路	用量 (mg/kg)	投薬体積 (mL/kg)	スケジュール
1	ビヒクル	6	IV	N/A	10	qd×1
2	トラスツズマブ	6	IV	12	10	qd×1
3	T-DM1	7	IV	12	10	qd×1
4	T-DM1	7	IV	7	10	qd×1
5	T-DM1	7	IV	3	10	qd×1
6	T-DM1	7	IV	1	10	qd×1
11	T-化合物E	8	IV	12	10	qd×1
12	T-化合物E	8	IV	7	10	qd×1
13	T-化合物E	8	IV	3	10	qd×1
14	T-化合物E	8	IV	1	10	qd×1

30

T=トラスツズマブ

40

【1018】

評価したADCは、腫瘍体積を減少させる及び腫瘍再増殖を遅らせるのに有効である。T-化合物Eは、NCI-N87担癌NSGマウスにおいて、単回IV投与後、3mg/kgの用量で再発までの期間に、及び7mg/kgの用量で生存率(図示せず)に有意に効果を有した。ADC用量と効果の間には直接の関連性が存在した。NCI-N87担癌NSGマウスにおいて、ADCの投薬量を増加させると、再発までの期間及び生存率における効果も有意に大きくなった。全てのADCについて、最高用量の12mg/kgで、腫瘍体積、腫瘍再発までの期間、及び生存率の減少が最大となった。全ての治療は、試験マウスにとって十分許容できるものであった。

【1019】

50

本明細書中で言及される、米国特許、米国特許出願公開公報、米国特許出願、外国特許、外国特許出願、及び非特許文献は全て、本開示と矛盾しないかぎりにおいて、その全体が、参照として本明細書中に援用される。

【 1 0 2 0 】

上記からお分かりいただけるだろうが、本開示の具体的な実施形態が、本明細書中、例示を目的として説明されてきたものの、本開示の精神及び範囲から逸脱することなく様々な修飾を行うことが可能である。したがって、本開示は、添付の請求項による場合を除いて、限定されない。

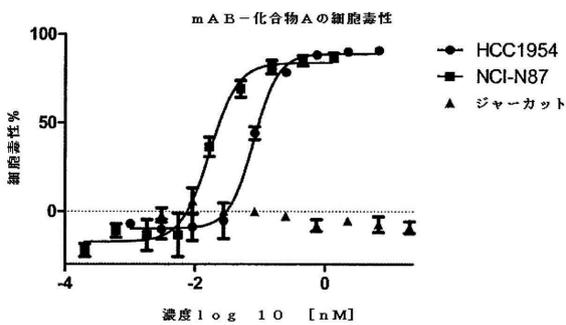
【 1 0 2 1 】

本明細書中の様々な部分を任意の適切な様式で組み合わせてもよいものとする。例えば、本発明の実施例、方法、態様、実施形態などは、本発明の任意の他の実施形態、方法、実施例、または態様に適切に組み込むまたは併用することができる。

10

【 図 1 】

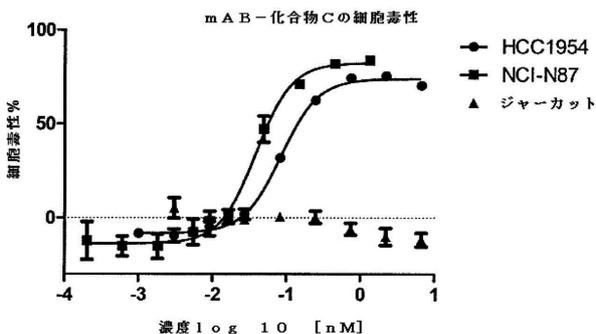
図1



7

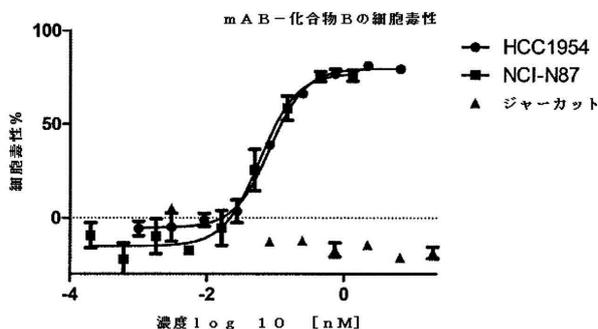
【 図 3 】

図3



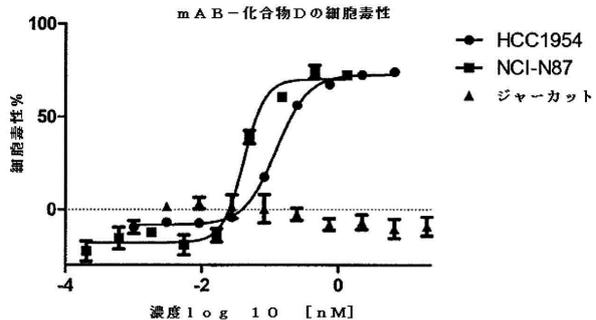
【 図 2 】

図2



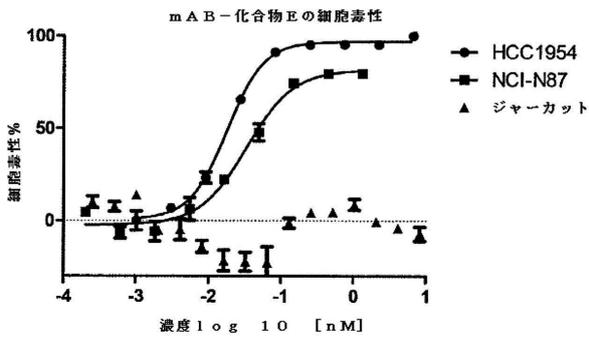
【 図 4 】

図4



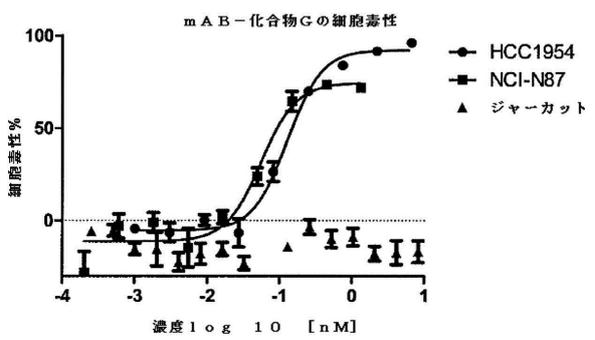
【 図 5 】

図 5



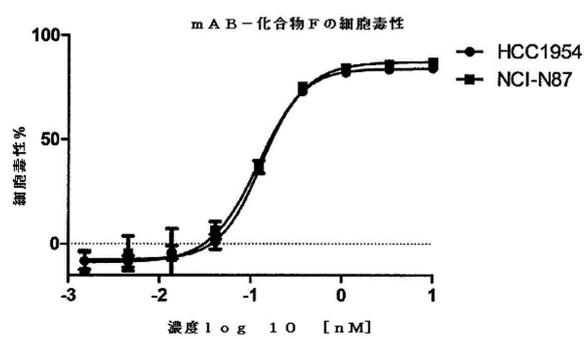
【 図 7 】

図 7



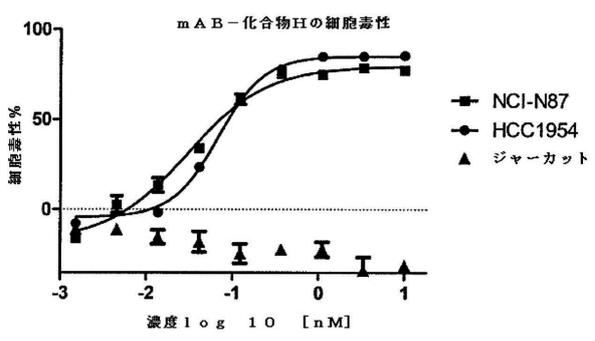
【 図 6 】

図 6



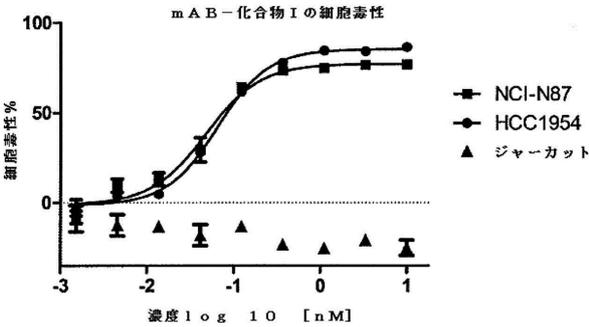
【 図 8 】

図 8



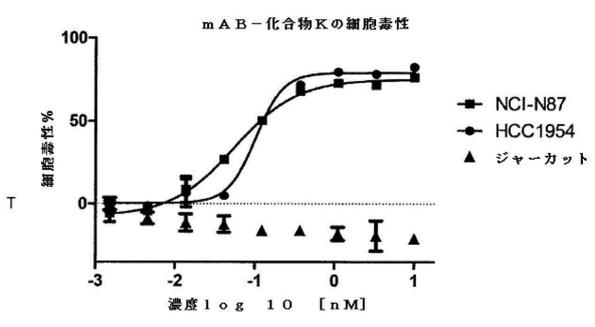
【 図 9 】

図 9



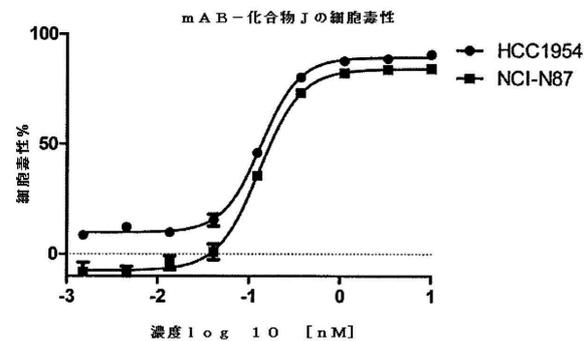
【 図 1 1 】

図 1 1



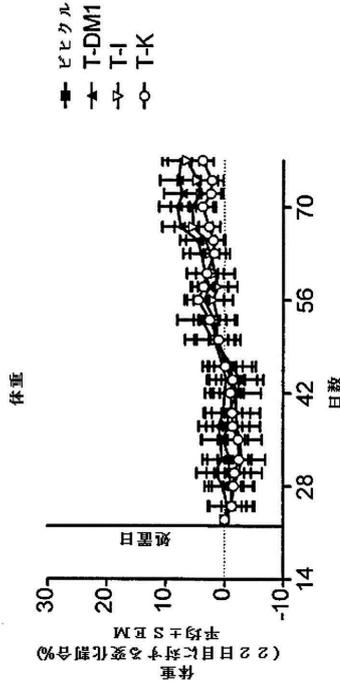
【 図 1 0 】

図 1 0



【 図 1 2 】

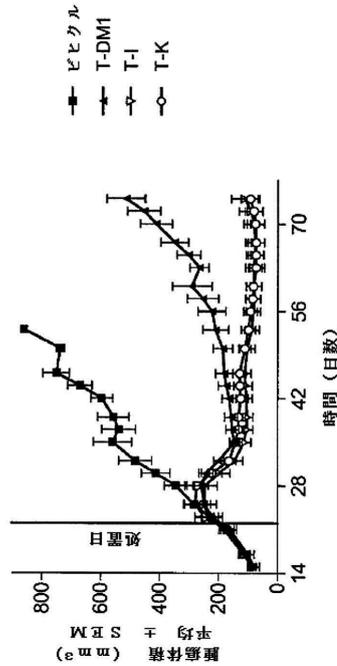
図 1 2



NCI-N87 腫瘍細胞を接種し、22日目にビヒクル、T-DM1、T-I、またはT-Kのいずれかを12mg/kgで単回IV注射して処置したNSGマウスの体重、n=10。

【 図 1 3 】

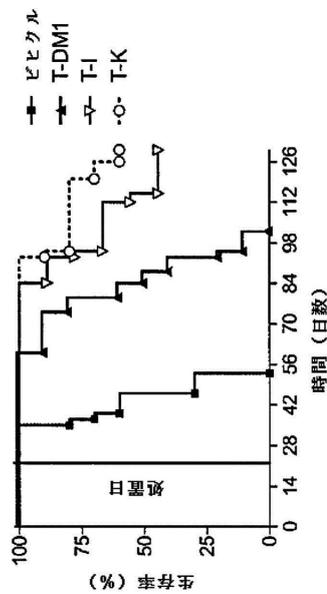
図 1 3



NCI-N87 腫瘍細胞を接種し22日目にビヒクル、T-DM1、T-I、またはT-Kのいずれかを12mg/kgで単回IV注射して処置したNSGマウスの腫瘍体積、n=10。

【 図 1 4 】

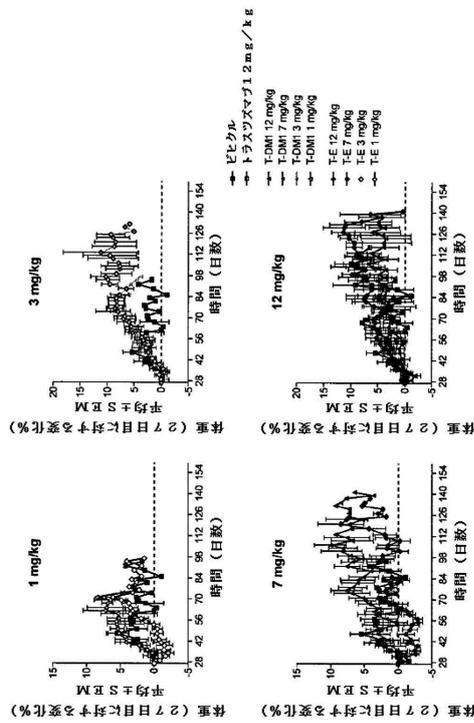
図 1 4



NCI-N87 腫瘍細胞を接種し、22日目にビヒクル、T-DM1、T-I、またはT-Kのいずれかを12mg/kgで単回IV注射して処置したNSGマウスの生存率、n=10。

【 図 1 5 】

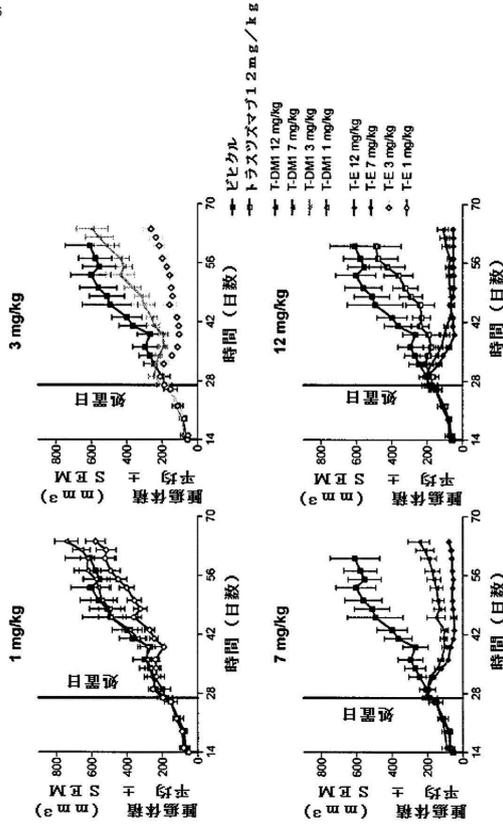
図 1 5



実験マウスの体重、NCI-N87 腫瘍細胞を接種し(マトリゲル併用)、27日目にビヒクル、トラスツズマブ(T)、T-DM1、T-I、T-Kを1、3、7、または12mg/kgで単回IV注射して処置したNSGマウスについて、体重をベースライン(27日目)に対する変化率で表す。データは、用量(mg/kg)で別れている。データは、n=6 (VehicleおよびT)、n=7 (T-DM1を3mg/kg)、およびその他の群は全てn=8の平均(±SEM)を示す。

【 図 16 】

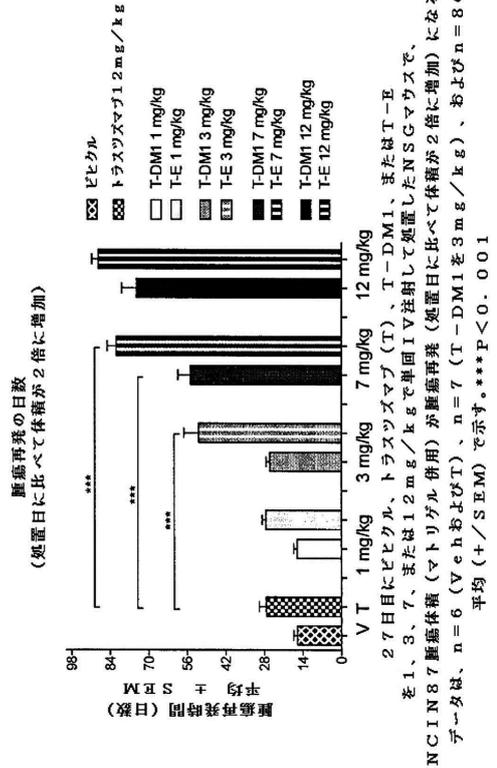
図 16



A D C、トラスツズマブ、またはビヒカルの単回投薬後の実験マウスの腫瘍体積。

【 図 17 】

図 17



腫瘍再発の日数  
(処置日に比べて体積が2倍に増加)

27日にビヒカル、トラスツズマブ (T)、T-DM1、またはT-Eを1、3、7、または12 mg/kgで単回IV注射して処置したNSGマウスで、NCIN87腫瘍体積 (マトリゲル 併用) が腫瘍再発 (処置日に比べて体積が2倍に増加) になる日数。データは、n = 6 (VehicleおよびT)、n = 7 (T-DM1を3 mg/kg)、およびn = 8の平均 (+/SEM) で示す。\*\*\*P < 0.001

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
C 0 7 K 16/30	(2006.01)	A 6 1 P 35/04
		C 0 7 K 16/30

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(72)発明者 ジェフリー シー・ウィンターズ

カナダ国, プリティッシュコロンビア, ブイ5エル 1ワイ1, バンクーバー, ファーンドール  
ストリート 2040

(72)発明者 アレクサンダー エル・マンデル

カナダ国, プリティッシュコロンビア ブイ6エム 4シー2, バンクーバー, バルサム ストリ  
ート 2307-6055

(72)発明者 エリス マリー ジョゼー ブルケ

カナダ国, ケベック, ジー4ティー 3ジー6, エタン-デュ-ノール, シュマン プファール  
162

(72)発明者 ジェイムズ アール・リッチ

カナダ国, プリティッシュコロンビア, ブイ5ティー 2アール7, バンクーバー, フィフティ  
ース アベニュー イースト 786

(72)発明者 トム ハン シャオ シー

カナダ国, プリティッシュコロンビア ブイ6エイチ 4ジェイ5, バンクーバー, ウエスト ブ  
ロードウェイ 1005-1030

審査官 横山 敏志

(56)参考文献 特表2008-510795(JP,A)

特表2005-530717(JP,A)

特表2001-526294(JP,A)

特開平07-070175(JP,A)

特表2008-521828(JP,A)

特表2016-516063(JP,A)

特表2007-502304(JP,A)

Chem Bio Chem, 2011年, vol.12, pp.750-760, doi: 10.1022/cbic.20100639

Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2010年 2月 6日, Vol.20, pp.1834-18  
36

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 K 3 8 / 0 0

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 2

A 6 1 P 3 5 / 0 4

C 0 7 K 1 6 / 3 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )