

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-532562

(P2020-532562A)

(43) 公表日 令和2年11月12日(2020.11.12)

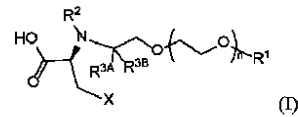
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 279/14 (2006.01)	C07C 279/14 CSP	4C076
C07D 233/64 (2006.01)	C07D 233/64 106	4C084
A61K 47/22 (2006.01)	A61K 47/22	4C085
A61K 47/18 (2006.01)	A61K 47/18	4H006
A61K 39/395 (2006.01)	A61K 39/395 D	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 81 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-512875 (P2020-512875)	(71) 出願人	596129215 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション Merck Sharp & Dohme Corp. アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907 ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 U. S. A.
(86) (22) 出願日	平成30年8月31日 (2018. 8. 31)	(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(85) 翻訳文提出日	令和2年4月14日 (2020. 4. 14)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/048995		
(87) 国際公開番号	W02019/050780		
(87) 国際公開日	平成31年3月14日 (2019. 3. 14)		
(31) 優先権主張番号	62/554, 134		
(32) 優先日	平成29年9月5日 (2017. 9. 5)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
最終頁に続く			

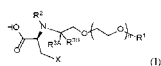
(54) 【発明の名称】 生物学的製剤の粘度を低下させるための化合物

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の PEG 化アミノ酸化合物及び薬学的に許容されるその塩 [X、R¹、R²、R^{3A}、R^{3B} 及び n は本明細書で定義の通りである。] に関するものである。本発明は、高濃度の生物学的活性成分 (A B I) と組み合わせて本発明の PEG 化アミノ酸化合物若しくは薬学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される担体を含む組成物に関するものでもある。本発明の実施形態において、前記 A B I は、ヒトプログラム死受容体 1 (P D - 1) に特異的に結合する抗 P D - 1 抗体又はその抗原結合性断片である。本発明はさらに、医薬組成物の水溶液の粘度を低下させる方法であって、本発明の化合物を当該溶液に加えることを含む方法に関するものである。本発明は、処置を必要とする対象者に対して、治療上有効量の本発明の医薬組成物を投与することによる、がんのような病的疾患若しくは症状を治療する方法も提供する。



【化 1】

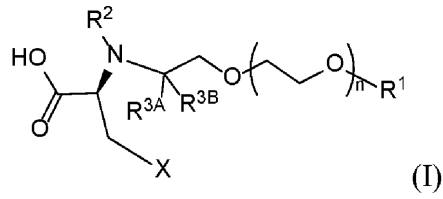


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【化 1】

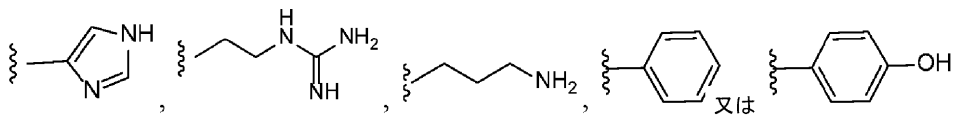


10

[式中、

X は、

【化 2】

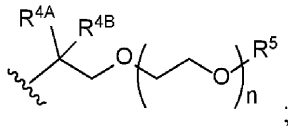


であり、

R¹ は、H 又はメチルであり；

R² は、H 又は

【化 3】



であり、

R^{3A} 及び R^{3B} は、それぞれ H であるか、又は、一緒になってオキシを形成し；

R^{4A} 及び R^{4B} は、それぞれ H であるか、又は、一緒になってオキシを形成し；

R⁵ は H 又はメチルであり；そして、

n の各出現は、独立に 1 ~ 5 であり；そしてここで、

【化 4】



は、化合物の残りの部分への結合箇所を示す。]

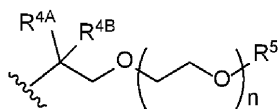
【請求項 2】

R⁷ が H である、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

R² が

【化 5】



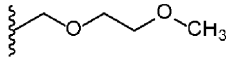
である、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

50

【請求項 4】

R² が

【化 6】



である、請求項 3 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

R¹ がメチルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。 10

【請求項 6】

R^{3A} 及び R^{3B} が H である、請求項 5 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

R^{3A} 及び R^{3B} が一緒になってオキソを形成する、請求項 5 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

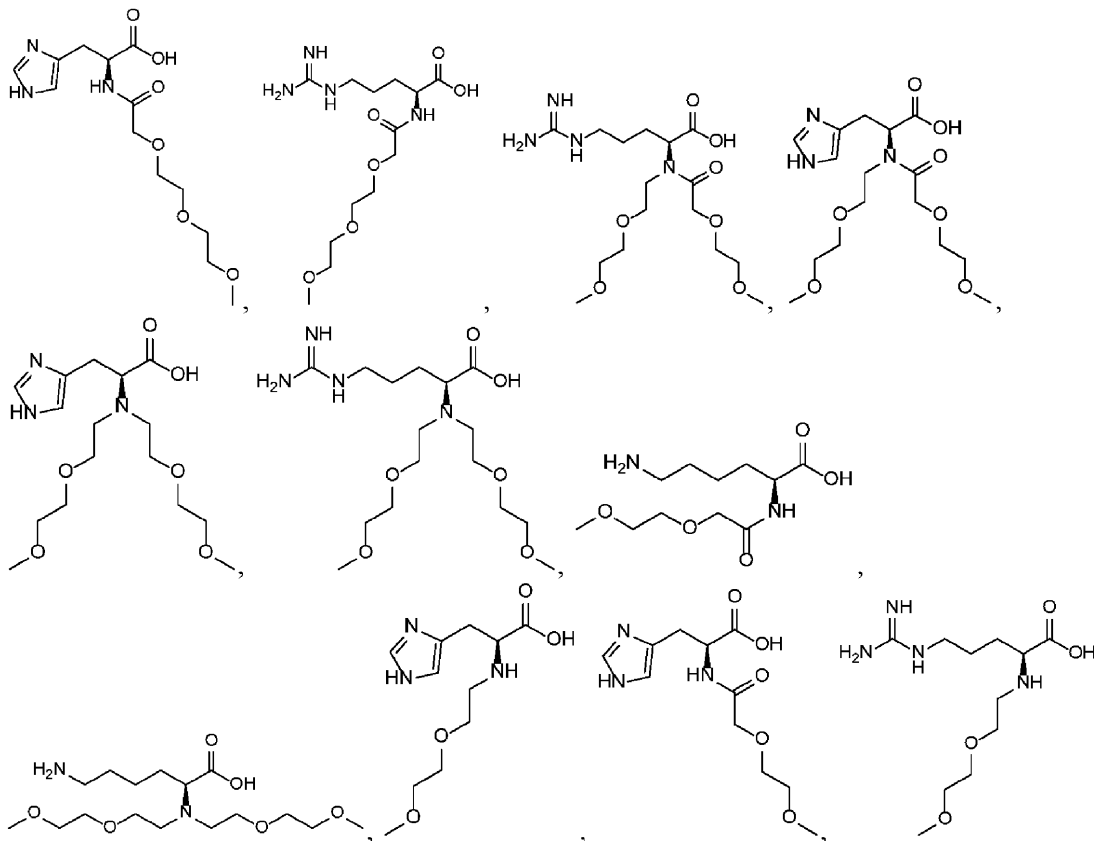
【請求項 8】

n の各出現が独立に 1 ~ 3 である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

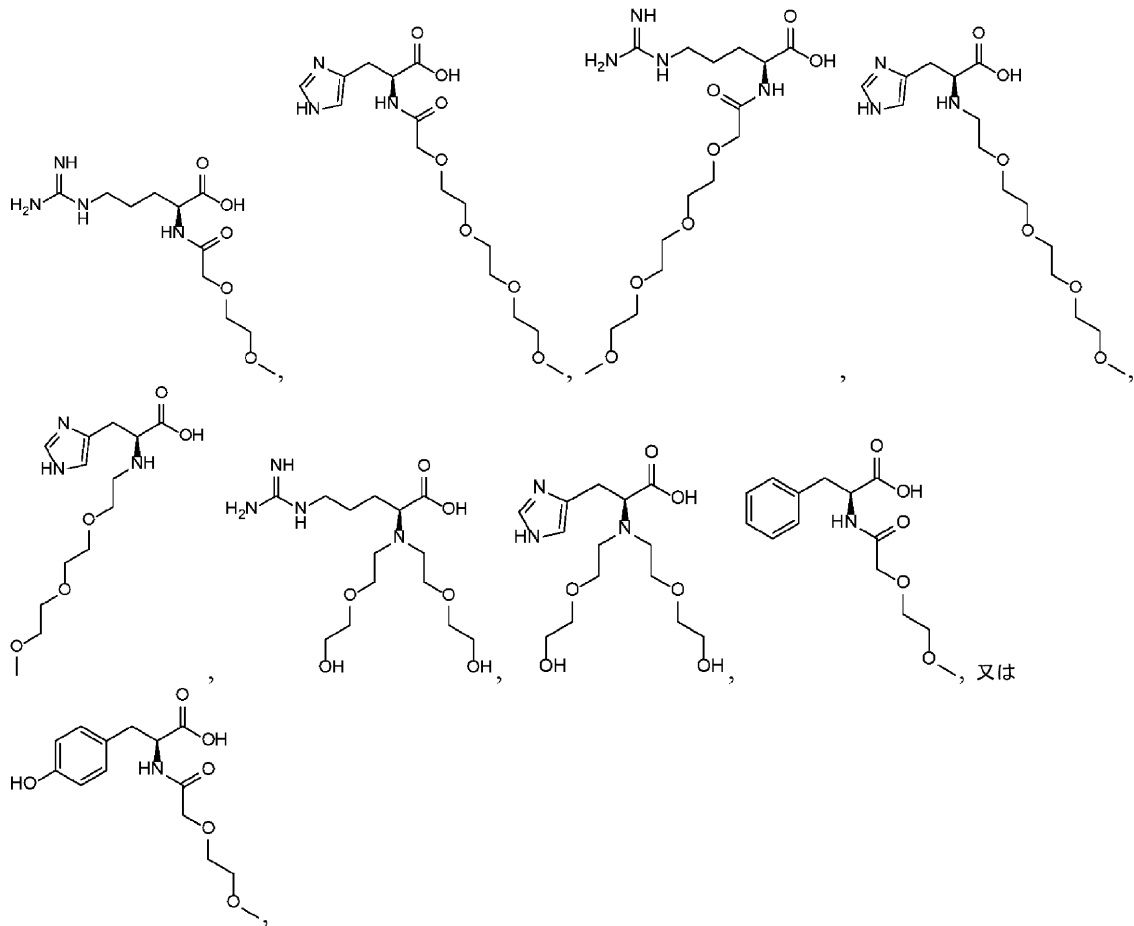
下記構造を有する請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。 20

【化 7】



30

40



10

20

【請求項 10】

生物学的活性成分（ABI）及び請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物であって、ここで、当該 ABI が、抗体若しくはその抗原結合性断片又は治療用タンパク質である医薬組成物。

30

【請求項 11】

前記 ABI が、濃度約 50～250 mg/mL で存在する抗体若しくはその抗原結合性断片である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

約 5 mM～約 20 mM の濃度で約 pH 5.0～約 pH 6.0 のヒスチジン緩衝液をさらに含む、請求項 10 又は 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

約 0.01%～約 0.04% 重量/体積のノニオン系界面活性剤をさらに含む、請求項 10～12 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記ノニオン系界面活性剤がポリソルベート 80 である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 15】

ポリソルベート 80 が約 0.02% 重量/体積の重量比で存在する、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

安定剤をさらに含む、請求項 10～15 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記安定剤がショ糖である、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記ショ糖が約 6%～約 8% 重量/体積の重量比で存在する、請求項 17 に記載の医薬

50

組成物。

【請求項 19】

前記 A B I が、ヒトプログラム死受容体 1 (P D - 1) に特異的に結合する抗 P D - 1 抗体又はその抗原結合性断片である、請求項 10 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記抗 P D - 1 抗体若しくはその抗原結合性断片が、配列番号 1、配列番号 2 及び配列番号 3 を含む三つの軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及び配列番号 6、配列番号 7 及び配列番号 8 を含む三つの重鎖 C D R を含む、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記抗ヒト P D - 1 抗体又はその抗原結合性断片が、配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む V_L 領域、及び配列番号 9 に記載のアミノ酸配列を含む V_H 領域を含む、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記抗 P D - 1 抗体又はその抗原結合性断片が、配列番号 5 に記載のアミノ酸の配列を含む若しくはそれからなる軽鎖、及び配列番号 10 に記載のアミノ酸の配列を含む若しくはそれからなる重鎖を含む、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記ヒト P D - 1 抗体又はその抗原結合性断片がペンプロリズマブである、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記抗体又はその抗原結合性断片が、100 ~ 250 mg / mL の濃度で存在し、そしてここで、前記組成物が 10 mM ヒスチジン、7 % ショ糖及び 0.02 % ポリソルベート 80 を含む、請求項 11 及び 19 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記組成物が水溶液である、請求項 10 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

第 2 の A B I をさらに含む、請求項 10 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

100 ~ 200 mg / mL のペンプロリズマブ、10 mM ヒスチジン緩衝液及び請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物。

【請求項 28】

ショ糖及びポリソルベート 80 をさらに含む、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

(a) 約 50 mg / mL ~ 約 250 mg / mL の濃度で A B I を含む医薬製剤を提供し、ここで、当該製剤は水溶液である；及び

(b) 請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を当該溶液に加える、ことを含む医薬製剤の粘度を低下させる方法であって、

ここで、当該化合物の添加後の前記医薬製剤の粘度が 25 m P a - S である方法。

【請求項 30】

処置を必要とする対象者に対して、治療上有効量の請求項 10 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を投与することを含む、疾患又は病的症状の治療方法。

【請求項 31】

前記医薬組成物が、静脈投与又は皮下投与によって投与される、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

水溶液の医薬組成物の粘度を低下させるための請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩の使用であって、当該医薬組成物が、約 50 ~ 250 mg / mL の濃度で存在する生物学的活性成分 (A B I) を含む使用。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式(I)の新規なPEG化アミノ酸及びその使用に関するものである。当該化合物は、高濃度の生物学的治療薬を含む製剤の粘度を低下させる賦形剤として有用である。

【0002】

関連出願の相互参照

本願は、2017年9月5日出願の米国暫定特許出願第62/554,134号(この内容は、参照によって全体が本明細書に組み込まれる。)の恩恵を主張するものである。

10

【0003】

電子的に提出された配列表の参照

本願の配列表は、ファイル名「24494WOPCT-SEQLIST-07AUG2018.TXT」(作成日2018年8月7日、ファイルサイズ33.1Kb)のASCIIフォーマット配列表としてEFS-Webを介して電子的に提出されている。EFS-Webを介して提出されたこの配列表は、本願の一部であり、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0004】

20

バイオテクノロジーの発達により、多くの治療用の組換えタンパク質及びモノクローナル抗体製品が登場した。商業的に可能な生物製品は多くの場合、特に皮下投与が好ましい送達経路である場合に、高濃度(50mg/mL以上)の生物学的活性成分を含む液体製剤の開発を必要とする。しかしながら、これらの製品の製剤は、十分な安定性の提供、凝集物形成の可能性の克服、及びタンパク質又は抗体に関連する高粘度の克服を含むいくつかの問題を未だに抱えている。Shire et al., Challenges in the Development of High Protein Concentration Formulations. J. Pharm. Sci. 93(6):1390-1402(2004)を参照する。高粘度液体製剤は、製造及び送達に難があることから特に問題である。

30

【0005】

製剤成分を変えることによる製剤粘度を管理するいくつかの方法が提案されている。総覧については、Jezek et al. Viscosity of concentrated therapeutic protein compositions, Advanced Drug Delivery Reviews, 63:1101-1117(2011); Tomar et al., Molecular basis of high viscosity in concentrated antibody solutions; Strategies for high concentration drug product development. MABS 8(2):216-228(2016)を参照する。例えば、EP2116265には、粘度を低下させる手段として生理pH範囲外に製剤pHを変えること、又は製剤に>100mM塩を含めることが提案されている。Liur(US2007/0053900)は、他の製剤成分と組み合わせてヒスチジン及び/又はアルギニン-HClを用いて、高濃度の抗体を含む製剤の粘度を制御することを提案している。Kaishevara(US2003/0138417)は、高濃度抗体製剤でのコハク酸又はヒスチジン剤及びポリソルベートと組み合わせた、各種の塩又はアミノ酸、特にプロリンから選択される浸透張力調節剤の使用を開示している。Bowenら(WO2011/139718)は、ある種の荷電アミノ酸を含む特定の化合物を生物学的製剤に加えることで粘度を低下させることを提案している。Soaneら(US9,605,051)は、高濃度治療抗体製剤とともに使用するための粘度低下賦形剤としてのカフェインを開示している。製剤成分による生

40

50

物学的製剤の溶液粘度のさらなる制御方法が、Larson et al, WO2015/038818、Dauty et al.、及びUS特許出願公開番号2014/0044708に開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】EP2116265

【特許文献2】US2007/0053900

【特許文献3】US2003/0138417

【特許文献4】WO2011/139718

10

【特許文献5】US9,605,051

【特許文献6】WO2015/038818

【特許文献7】US特許出願公開番号2014/0044708

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Shire et al., Challenges in the Development of High Protein Concentration Formulations. J. Pharm. Sci. 93(6): 1390-1402 (2004)

【非特許文献2】Jezek et al. Viscosity of concentrated therapeutic protein compositions, Advanced Drug Delivery Reviews, 63:1101-1117 (2011)

20

【非特許文献3】Tomar et al., Molecular basis of high viscosity in concentrated antibody solutions; Strategies for high concentration drug product development. MABS 8(2): 216-228 (2016)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0008】

生物学的製剤の粘度低下のための上記の製剤成分が提案されているにも拘わらず、高濃度のタンパク質又は抗体を含む溶液の粘度を制御することができる製剤賦形剤及び組成物が現在も必要とされている。

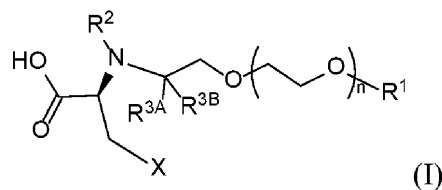
【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、生物学的活性成分を含む医薬製剤中で賦形剤として有用な式IのPEG化アミノ酸化合物に関する。詳細には、本発明は、下記式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を含み：

【化1】

40

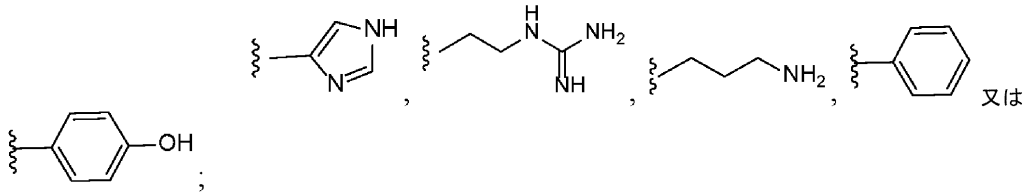


【0010】

式中、

Xは、

【化2】



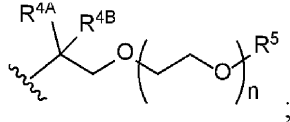
であり、

R^1 は、H又はメチルであり；

R^2 は、H又は

10

【化3】



であり、

R^{3A} 及び R^{3B} は、それぞれHであるか、又は一緒になってオキシを形成し；

R^{4A} 及び R^{4B} は、それぞれHであるか、又は一緒になってオキシを形成し；

R^5 は、H又はメチルであり；そして

n の各出現は、独立に1～5であり；

20

【化4】

⋮

は、化合物の残りの部分への結合箇所を示す。

【0011】

式Iの化合物は、生物学的活性成分；即ち抗体若しくはその抗原結合性断片又は治療用タンパク質を含む医薬製剤の粘度を低下させる上で有用である。従って、ある種の実施形態において、本発明は、式Iの化合物若しくは薬学的に許容されるその塩、生物学的活性成分（ABI）、及び薬学的に許容される担体を含む組成物を提供する。特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、1以上の別の賦形剤を含んでも良い。一部の実施形態において、ABIは、高濃度、例えば約50mg/mL～約250mg/mLで組成物中に存在する。特定の実施形態において、前記ABIは、ヒトPD-1に特異的に結合する抗ヒトPD-1抗体又はその抗原結合性断片である。本発明はさらに、処置を必要とする患者への式Iの化合物若しくは薬学的に許容されるその塩の投与による、又は式Iの化合物若しくはその塩及び薬学的に許容される担体を含む組成物の投与による、病的疾患若しくは症状の治療方法を含む。

30

【0012】

本発明の実施形態、下位実施形態、態様及び特徴は、本明細書においてさらに詳細に記載されるか、下記の記述、実施例及び添付の特許請求の範囲から明らかになる。

【発明を実施するための形態】

40

【0013】

本発明は、式（I）の新規なPEG化アミノ酸及びその使用に関する。当該化合物は、高濃度の生物学的治療薬を含む製剤の粘度を低下させるための賦形剤として有用であり、それについては、以下でより詳細に説明する。

【0014】

I. 定義及び略称

本明細書及び特許請求の範囲を通じて使用される場合、下記の略称が用いられる。

【0015】

ABI：生物学的活性成分

API：医薬活性成分

50

(Boc) ₂ O	: ジ - tert - ブチルジカーボネート	
CDR	: 別段の断りがない限り、カバット番号付けシステムを用いて定義される、免疫グロブリン可変領域における相補性決定領域	
CELITE	: 珪藻土	
CHO	: チャイニーズハムスター卵巣	
CI	: 信頼区間	
CTLA4	: 細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4	
DCM	: ジクロロメタン	
DEA	: N, N - ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	: N, N - ジメチルホルムアミド	10
D ₂ O	: 重水	
DTPA	: ジエチレントリアミン五酢酸	
EC ₅₀	: 50%効力又は結合を生じる濃度	
ELISA	: 酵素結合免疫吸着検定法	
EtOAc	: 酢酸エチル	
EtOH	: エタノール	
FFPE	: ホルマリン固定、パラフィン包埋	
FR	: フレームワーク領域	
HATU	: (1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾ	
口 [4, 5 - b]	ピリジニウム3 - オキサイド・ヘキサフルオロホスフェート)	20
HRP	: 西洋ワサビペルオキシダーゼ	
FINS CC	: 頭頸部扁平上皮癌	
IC ₅₀	: 50%阻害を生じる濃度	
IgG	: 免疫グロブリンG	
IHC	: 免疫組織化学又は免疫組織化学の	
LC - MS	: 液体クロマトグラフィー - 質量分析 (LCMSとも略される)	
mAb	: モノクローナル抗体	
Me	: メチル	
MeOH	: メタノール	
MES	: 2 - (N - モルホリノ)エタンスルホン酸	30
NCBI	: 全米バイオテクノロジー情報センター	
NMR	: 核磁気共鳴	
NSCLC	: 非小細胞肺癌	
PCR	: ポリメラーゼ連鎖反応	
PD - 1	: プログラム死1 (別名: プログラム細胞死 - 1及びプログラム死受容体1)	
PD - L1	: プログラム細胞死1リガンド1	
PD - L2	: プログラム細胞死1リガンド2	
PEG	: ポリエチレングリコール	
PS80	: ポリソルベート80	
TEA	: トリエチルアミン (Et ₃ Nとも略される)	40
TFA	: トリフルオロ酢酸	
TL C	: 薄層クロマトグラフィー	
TNBC	: 三種陰性乳がん	
V _H	: 免疫グロブリン重鎖可変領域	
V _K	: 免疫グロブリン軽鎖可変領域	
V _L	: 免疫グロブリン軽鎖可変領域	
v/v	: 体積比	
WFI	: 注射用水	
w/v	: 重量/体積。	
[0016]		50

本発明についての理解をより容易にできるようにするため、ある種の技術用語及び科学用語を下記で具体的に定義する。本文書中の別の箇所で具体的に定義されない限り、本明細書で使用される全ての他の技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野における通常の技術を有する者によって共通に理解される意味を有するものである。

【0017】

本明細書及び添付の特許請求の範囲を通じて使用される場合、単数形「一つの(a)」、「一つの(an)」及び「その(the)」は、文脈上他の意味が明瞭に示されていない限り、複数の言及を含むものである。

【0018】

「又は」という場合、それは、文脈上、示された可能性のうちの一つが明瞭に指示されていない限り、どちらか又は両方の可能性を示すものである。場合により、「及び/又は」を用いて、どちらか又は両方の可能性を強調した。

【0019】

本明細書で使用される場合、「生物学的活性成分」(又は「ABI」)は、抗体若しくはその抗原結合性断片、又は治療用タンパク質又はペプチドのいずれかである医薬製剤の有効成分を指す。ABIは、患者に投与した場合に所望の陽性治療効果、例えば疾患若しくは症状の治療若しくは予防(それには、疾患又は病的症状の進行の停止若しくは遅延、疾患の臨床症状の重度若しくは期間の軽減/短縮、類似の未処置患者における予想生存と比較した患者の生存の延長、及び疾患若しくは症状の完全若しくは部分的緩和の誘発などがある。)を誘発する上で有用な、生物学的医薬製剤の成分である。「医薬活性成分」(又は「API」)は、抗体及びその抗原結合性断片、タンパク質及び小分子(これらに限定されるものではない)を含む病的疾患若しくは症状を治療若しくは予防する上で有用な、医薬製剤中の有効成分を指す。

【0020】

本明細書で使用される場合、「抗体B」は、高アフィニティのヒト化IgG1抗IL23p19モノクローナル抗体である。

【0021】

「治療する」又は「~の治療」は、陽性治療効果を誘発するために、患者に本発明の組成物を投与することを意味する。それらの用語は、必ずしも、全ての疾患又は障害症状の完全な消失を示すものではない。がん又は免疫症状「の治療」は、免疫症状若しくはがん症状を有する患者、又はがん若しくは病原性感染(例えば、ウイルス、細菌、真菌)と診断若しくはその素因があるとされた患者に本発明の組成物を投与することで、少なくとも一つの陽性治療効果、例えばがん細胞数の低下、腫瘍サイズの低減、がん細胞の周囲臓器への浸潤速度低下、又は腫瘍転移若しくは腫瘍増殖の速度低下を達成することを指す。「治療」は、次のこと:抗腫瘍免疫応答の誘発/増加、病原体、毒物及び/又は自己抗原に対する免疫応答の刺激、ウイルス感染に対する免疫応答の刺激、1以上の腫瘍マーカーの数の低下、腫瘍細胞の増殖若しくは生存の阻害、1以上のがん病変若しくは腫瘍の消失若しくはサイズ低下、1以上の腫瘍マーカーのレベル低下、がんの改善、重度若しくは期間の軽減/短縮、類似の未処置患者における予想生存と比較した患者の生存の延長の1以上を含み得る。

【0022】

「免疫症状」又は「免疫障害」は、例えば、病的炎症、及び自己免疫障害若しくは疾患を包含する。「免疫症状」は、感染、持続感染、及び、がん、腫瘍及び血管新生のような増殖症状、例えば免疫系による根絶に抵抗する感染、腫瘍及びがんも指す。「がん症状」には、例えば、がん、がん細胞、腫瘍、血管新生、及び、異形成のような前がん症状を含む。

【0023】

がんにおける陽性治療効果は、多くの方法で測定することができる(W. A. Weber, J. Nucl. Med. 50:1S-10S(2009)を参照)。例えば、腫瘍増殖阻害に関して、NCI基準によれば、T/C 42%が、抗腫瘍活性の最

10

20

30

40

50

小レベルである。T/C < 10% は、高抗腫瘍活性レベルと考えられ、T/C (%) = 処置者腫瘍体積中央値 / 対照腫瘍体積中央値 × 100 である。一部の実施形態において、本発明の製剤の投与によって達成される処置は、無進行生存 (PFS)、無病生存 (DFS) 又は全生存 (OS) のいずれかである。PFS は、「腫瘍進行までの時間」とも称され、がんが増殖しない処置中及び処置後の時間の長さを示し、患者が完全応答若しくは部分応答を経験した時間、並びに患者が安定な疾患を経験した時間を含む。DFS は、患者が無疾患の症状である処置中及び処置後の時間の長さを指す。OS は、未経験若しくは未処置の個体若しくは患者と比較した平均余命の延長を指す。本発明の製剤、治療方法及び使用の実施形態は全ての患者において陽性治療効果を達成する上で有効ではない可能性があるが、スチューデント t 検定、カイ二乗検定、マン・ホイットニーによる U 検定、クラスカル・ウォリス検定 (H 検定)、ヨンクヒール = タブストラ検定及びウィルコクソン検定のような当業界で公知のいずれかの統計的検定によって決定される統計的に有意な対象者数においてそうあるべきである。

10

20

30

40

50

【0024】

「患者」(別称として、本明細書では「対象者」又は「個体」と称される。)という用語は、本発明の製剤によって治療可能な哺乳動物(例えば、ラット、マウス、イヌ、ネコ、ウサギ)、最も好ましくはヒトを指す。「患者」という用語は、処置を必要とする非ヒト動物、例えば家畜及び飼育動物、例えばウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ウサギ、ネコ、イヌ及び他の動物(これらに限定されるものではない)も含み得る。一部の実施形態において、患者は成体患者である。他の実施形態において、患者は小児患者である。「処置を必要とする」患者は、本発明の組成物が治療対象とする疾患若しくは障害と診断された、それを有すると疑われる、若しくはそれに罹患しやすい個体、又は障害の予防が望まれる患者である。

【0025】

「抗体」という用語は、所望の生理活性を示すいずれかの形態の抗体を指す。従って、それは最も広い意味で使用され、具体的には、モノクローナル抗体(全長モノクローナル抗体を含む)、ポリクローナル抗体、ヒト化、完全ヒト抗体、及びキメラ抗体を包含するが、これらに限定されるものではない。「親抗体」は、所期の用途のための抗体の修飾、例えばヒト治療抗体として使用するための抗体のヒト化に先立つ抗原への免疫系の曝露によって得られる抗体である。

【0026】

概して、基本的な抗体構造単位は、四量体を含む。各四量体には、二つの同一のポリペプチド鎖対が含まれ、各対は一つの「軽」鎖(約 25 kDa)及び一つの「重」鎖(約 50 ~ 70 kDa)を有する。各鎖のアミノ末端部分は、主として抗原認識を担う約 100 ~ 110 又はそれ以上のアミノ酸の可変領域を含む。各軽/重鎖対の可変領域が、抗体結合部位を形成している。従って、一般に、完全な抗体は二つの結合部位を有する。重鎖のカルボキシ末端部分は、主としてエフェクター機能を担う定常領域を規定し得る。典型的には、ヒト軽鎖は、軽鎖及び軽鎖に分類される。さらに、ヒト重鎖は、典型的には μ 、 δ 、 γ 、又は ϵ に分類され、それぞれ IgM、IgD、IgG、IgA、及び IgE として抗体のアイソタイプを規定する。軽鎖内及び重鎖内で、可変領域及び定常領域が、約 12 以上のアミノ酸の「J」領域によって連結されており、重鎖は約 10 以上のアミノ酸の「D」領域も含む。Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N. Y. (1989))を参照する。

【0027】

典型的には、重鎖及び軽鎖の両方の可変領域は、相補性決定領域(CDR)とも称される三つの超可変領域を含み、それらは、比較的保存されたフレームワーク領域(FR)内にある。CDRは、通常、フレームワーク領域によってアラインされて、特異的エピトープに結合することが可能である。一般に、N末端からC末端まで、軽鎖及び重鎖双方の可変ドメインは、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及びFR4を含

む。各ドメインへのアミノ酸の割当ては、一般に、Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32: 1-75; Kabat, et al. (1977) J. Biol. Chem. 252: 6609-6616; Chothia, et al. (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917、又はChothia, et al. (1989) Nature 342: 878-883の定義に従っている。

【0028】

10

特定の標的タンパク質「に特異的に結合する」抗体とは、他のタンパク質と比較して、その標的に対する優先結合を示す抗体であるが、この特異性は、絶対的な結合特異性を必要としない。その結合が、例えば偽陽性等の不所望の結果もたらすことなく、サンプル中の標的タンパク質の存在の決定因子であるならば、抗体がその所期の標的に「特異的」であると考えられる。本発明に有用な抗体又はその結合断片は、非標的タンパク質との親和性よりも少なくとも2倍、好ましくは少なくとも10倍、より好ましくは少なくとも20倍、最も好ましくは少なくとも100倍大きい親和性で、標的タンパク質に結合する。本明細書で用いられる場合、抗体が所与のアミノ酸配列、例えば成熟ヒトPD-1分子のアミノ酸配列を含むポリペプチドに結合するが、その配列がないタンパク質に結合しない場合に、この配列は、それを含むポリペプチドに特異的に結合すると言える。

20

【0029】

「キメラ抗体」とは、重鎖及び/又は軽鎖の一部が、特定の生物種（例えばヒト）に由来する抗体、又は特定の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一であるか、又はこれに相同である一方で、残りの鎖が、別の生物種（例えばマウス）に由来する抗体、又は別の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一である、又はこれに相同である抗体、並びにそのような抗体の断片（これらが所望の生物活性を示す限り）を指す。

【0030】

「薬学的に有効量」又は「治療上有効量」という用語は、十分な治療組成物又は製剤が患者に導入されて疾患若しくは症状が治療される量を意味する。このレベルが、年齢、体重などの患者の特徴に応じて変動し得ることは、当業者であれば理解するものである。本発明の化合物（即ち、式Iの化合物）に関して用いられる場合の「有効量」という用語は、当該化合物を含まない同一製剤と比較して製剤粘度を低下させるのに十分な化合物量を意味する。医薬活性成分又は生物学的活性成分の「有効量」は、細胞、組織、系、動物又はヒトにおいて追求される応答を誘発する上で十分な量を意味する。1実施形態において、有効量は、治療される疾患若しくは症状の症状を緩和する上での「治療上有効量」である。別の実施形態において、有効量は、防がれる疾患若しくは症状の症状を予防する上での「予防上有効量」である。活性化合物（即ち、有効成分）を塩として投与する場合、有効成分の量に言及がある場合、それは、その化合物の遊離酸又は遊離塩基についてのものである。本発明の化合物、即ち式Iの化合物を修飾するのに用いられる場合、「有効量」は、所望の機能、例えば溶液粘度の許容される範囲内への低下又は維持を行う上で十分な化合物量が製剤中に存在することを意味する。

30

40

【0031】

物質若しくは組成物の量（例えば、mM又はM）、製剤成分のパーセント（体積比又は重量/体積）、溶液/製剤のpH、又は方法における段階を特徴付けるパラメータの値などを修飾する場合の、「約」という用語は、例えば物質若しくは組成物の製造、特性決定及び/又は使用に関する典型的な測定手順、取り扱い手順及びサンプリング手順により；これらの手順における不慮のエラーにより；組成物の製造若しくは使用又は手順の実施に用いられる成分の製造、入手元もしくは純度における差によって生じ得る数量における変動を指す。ある種の実施形態において、「約」は、適切な単位の ± 0.1 、 0.2 、 0

50

．3、0．4、0．5、1．0、2．0、3．0、4．0、又は5．0の変動を意味し得る。ある種の実施形態において、「約」は、±0．1%、0．5%、1%、2%、3%、4%、5%、又は10%の変動を意味し得る。

【0032】

「がん」、「がん性の」、又は「悪性腫瘍」という用語は、典型的には、調節不能な細胞増殖によって特徴付けられる、哺乳類の生理学的状態を指し、又は説明する。がんの例として、癌腫、リンパ腫、白血病、芽腫及び肉腫を含み、これらに限定されない。そのようながんのより特定の例には、扁平上皮癌、骨髄腫、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、神経膠腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、消化器（管）がん、腎臓がん、卵巣がん、肝がん、リンパ芽球性白血病、リンパ球性白血病、結腸直腸がん、子宮体がん、腎臓がん、前立腺がん、甲状腺がん、黒色腫、軟骨肉腫、神経芽細胞腫、膵がん、多形神経膠芽腫、子宮頸がん、脳がん、胃がん、膀胱がん、肝がん、乳がん、結腸癌及び頭頸部がんを含む。

10

【0033】

「Chothia」は、Al-Lazikani et al., JMB 273: 927-948 (1997)に記載の抗体番号付けシステムを意味する。

【0034】

本明細書で使用される「Kabat」は、Elvin A. Kabat ((1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)によって開発された免疫グロブリンアラインメント及び番号付けシステムを意味する。

20

【0035】

「PD-1結合性断片」、「その抗原結合性断片」、「その結合性断片」又は「その断片」という用語は、抗原（ヒトPD-1）に結合しその活性を抑制する（例えば、PDL1及びPDL2へのPD-1の結合を遮断する）その生物活性を実質的にはなおも保有する、抗体の断片又は誘導体を含む。従って、「抗体断片」又はPD-1結合性断片という用語は、完全長抗体の一部、一般には、その抗原結合性又は可変領域を意味する。抗体断片の例には、Fab、Fab₂及びFv断片；ジアボディ；直鎖状抗体；一本鎖抗体分子、例えばsc-Fv；並びに抗体断片から形成される多重特異性抗体などがある。典型的には、結合性断片又は誘導体はそのPD-1抑制活性の少なくとも10%を保有する。所望の生物学的効果を発揮するのに十分なアフィニティを有するいずれの結合性断片も有用であるが、好ましくは、結合性断片又は誘導体はそのPD-1抑制活性の少なくとも25%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%又は100%（又はそれ以上）を保有する。一部の実施形態において、抗原結合性断片は、関連のない抗原とのアフィニティの少なくとも2倍、好ましくは少なくとも10倍、より好ましくは少なくとも20倍、最も好ましくは少なくとも100倍のアフィニティでその抗原に結合する。1実施形態において、抗体は、例えばスクヤチャード解析によって測定される、約10⁹リットル/molより大きいアフィニティを有する（Munsen et al. (1980) Analyt. Biochem. 107: 220-239）。PD-1結合性断片は、その生物活性を実質的に改変しない保存的アミノ酸置換を有する変異体を含み得るものでもある。

30

40

【0036】

「ヒト抗体」は、ヒト免疫グロブリンタンパク質配列のみを含む抗体を指す。ヒト抗体は、マウスで、マウス細胞で又はマウス細胞由来のハイブリドーマで産生される場合、マウス炭水化物鎖を含み得る。同様に、「マウス抗体」又は「ラット抗体」は、それぞれマウス又はラット免疫グロブリン配列を含む抗体を指す。

【0037】

「ヒト化抗体」という用語は、非ヒト（例えば、マウス）抗体及びヒト抗体からの配列

50

を含有する抗体の形態を意味する。そのような抗体は、非ヒト免疫グロブリン由来の最小配列を含有する。一般に、該ヒト化抗体は、少なくとも一つ、典型的には二つの可変ドメインの実質的に全てを含み、ここで、超可変ループの全て又は実質的に全ては非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、そして、FR領域の全て又は実質的に全てはヒト免疫グロブリン配列のものである。ヒト化抗体は、所望により、免疫グロブリン定常領域(Fc)(典型的にはヒト免疫グロブリンのもの)の少なくとも一部分を含む。アフィニティを増加させるため、ヒト化抗体の安定性を増強するため又は他の理由により、あるアミノ酸置換が含まれ得るが、齧歯類抗体のヒト化形態は、一般に、該親齧歯類抗体の同一CDR配列を含む。

【0038】

本発明の組成物で有用な抗体には、エフェクター機能の改変をもたらすために修飾された(又は遮蔽された)Fc領域を有する抗体も含まれる。例えば、米国特許第5,624,821号、WO 2003/086310、WO 2005/120571、WO 2006/0057702、Presta(2006)Adv. Drug Delivery Rev. 58:640-656を参照する。そのような修飾は、診断及び療法における可能な有益な効果を伴って免疫系の種々の反応を増強又は抑制するために用いられうる。Fc領域の改変には、アミノ酸変化(置換、欠失及び挿入)、グリコシル化又は脱グリコシル化及び複数のFcの付加が含まれる。該Fcに対する改変は治療用抗体における抗体の半減期をも変化させ、より長い半減期はより低頻度の投与につながり、それに伴い、簡便さの向上及び物質の使用量の減少をもたらすであろう。Presta(2005)J. Allergy Clin. Immunol. 116:731(734-35)を参照する。

【0039】

「完全ヒト抗体」は、ヒト免疫グロブリンタンパク質配列のみを含む抗体を意味する。完全ヒト抗体は、マウスにおいて、又はマウス細胞において、又はマウス細胞由来のハイブリドーマにおいて産生された場合には、マウス炭水化物鎖を含有しうる。同様に、「マウス抗体」は、マウス免疫グロブリン配列のみを含む抗体を意味する。完全ヒト抗体は、ヒトにおいて、ヒト免疫グロブリン生殖系列配列を有するトランスジェニック動物において、ファージディスプレイ若しくは他の分子生物学的方法により産生されうる。

【0040】

「超可変領域」は、抗原結合をもたらす抗体のアミノ酸残基を意味する。超可変領域は、「相補性決定領域」、即ち「CDR」からのアミノ酸残基、例えば、Kabato番号付けシステム(Kabat et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)によって測定される軽鎖可変ドメイン内の残基24~34(CDR L1)、50~56(CDR L2)及び89~97(CDR L3)並びに重鎖可変ドメイン内の残基31~35(CDR H1)、50~65(CDR H2)及び95~102(CDR H3)、並びに/又は、「超可変ループ」からの残基(即ち、軽鎖可変ドメイン内の残基26~32(L1)、50~52(L2)及び91~96(L3)並びに重鎖可変ドメイン内の26~32(H1)、53~55(H2)及び96~101(H3)(Chothia and Lesk(1987) J. Mol. Biol. 196:901-917))を含む。本明細書中で用いる「フレームワーク」又は「FR」残基という用語は、本明細書中でCDR残基として定められた超可変領域残基以外の可変ドメイン残基を意味する。CDR及びFR残基は、Kabatoの標準配列定義に従って決定される(Kabat et al. (1987) Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda Md.)。

【0041】

10

20

30

40

50

「保存的修飾変異体」又は「保存的置換」は、当業者に公知のアミノ酸置換を意味し、生じる分子の生理活性を変えることなく該ポリペプチドの必須領域であっても作ることができる。そのような典型的な置換は、好ましくは、下記のように表 1 に記載のものに従って行うことができる。

【 0 0 4 2 】

表 1：保存的アミノ酸置換の例

【表 1】

元の残基	保存的置換
Ala (A)	Gly ; Ser
Arg (R)	Lys, His
Asn (N)	Glu ; His
Asp (D)	Glu ; Asn
Cys (C)	Ser ; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp ; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn ; Gln
Ile (I)	Leu ; Val
Leu (L)	Ile ; Val
Lys (K)	Arg ; His
Met (M)	Leu ; Ile ; Tyr
Phe (F)	Tyr ; Met ; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr ; Phe
Tyr (Y)	Trp ; Phe
Val (V)	Ile ; Leu

10

20

30

【 0 0 4 3 】

また、概して、ポリペプチドの非必須領域における単一のアミノ酸の置換が生理活性を実質的に変えないことは当業者には認識されている。例えば、Watson et al . , (1 9 8 7) Molecular Biology of the Gene , The Benjamin / Cummings Pub . Co . , p . 2 2 4 (4 t h Edition) を参照する。

【 0 0 4 4 】

本明細書及び特許請求の範囲を通じて用いられる、「からなる」という用語又はその変形型、例えば「から実質的になる」若しくは「から実質的になり」は、任意の列挙されている要素又は要素群の包含、及び特定されている投与計画、方法又は組成物の基本的又は新規特性を実質的に変化させない、列挙されている要素と類似した又は異なる性質の他の要素の随意的包含を示す。非限定的な例としては、列挙されているアミノ酸配列から実質的になる結合性化合物は、該結合性化合物の特性に実質的に影響を及ぼさない 1 以上のアミノ酸残基の置換を含む、1 以上のアミノ酸をも含むうる。

40

【 0 0 4 5 】

「を含む」、又は、「を含む (comprise)」、「を含む (comprises)」又は「からなる (comprised of)」のような変形型は、本明細書及び特

50

許請求の範囲を通じて、包括的に、即ち、言及されている特徴の存在を明記するが、文脈により、表現言語又は必要な示唆のために他の形でのものが必要とされない限り、本発明の実施形態のいずれかの実施又は使用を実質的に促進し得る別の特徴の存在又は付加を排除しないように使用される。

【0046】

「単離抗体」及び「単離抗体断片」とは、精製状態を指し、そのような文脈において、名付けられた分子は、核酸、タンパク質、脂質、炭水化物、又は他の材料、例えば細胞残留物及び増殖培地のような他の生体分子が実質的にないことを意味する。通常、「単離～」という用語は、本明細書中に記載される結合化合物の実験上の使用又は治療上の使用を実質的に妨害する量で存在しない限り、そのような材料の完全な不在、又は水、緩衝液、若しくは塩の不在を指すものではない。

10

【0047】

本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」、「mAb」又は「Mab」とは、実質的に均質な抗体の集団を指し、即ち、その集団を構成する抗体分子は、微かに存在する可能性がある自然突然変異を除いて、アミノ酸配列が同一である。対照的に、従来の（ポリクローナル）抗体の調製物は、典型的には、可変ドメイン、特にCDR中に様々なアミノ酸配列を有する多数の様々な抗体を含んでおり、これらは多くの場合、様々なエピトープに対して特異的である。修飾語「モノクローナル」は、実質的に均質な抗体集団から得られることとなる抗体の特性を示しており、特定の方法による抗体の産生を必要とすると解釈されるべきでない。例えば、本発明に従って用いることができるモノクローナル抗体は、Kohler et al. (1975) Nature 256: 495が最初に記載したハイブリドーマ法によって作出してもよく、又は、組換えDNA法（例えば、米国特許第4,816,567号参照）によって作出してもよい。「モノクローナル抗体」はまた、例えばClackson et al. (1991) Nature 352: 624-628及びMarks et al. (1991) J. Mol. Biol. 222: 581-597に記載される技術を用いて、ファージ抗体ライブラリから単離してもよい。Presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116: 731も参照する。

20

【0048】

「腫瘍」とは、任意のサイズの悪性の、若しくは潜在的に悪性の新生物、又は組織腫瘍を指し、そして原発腫瘍及び続発性新生物を含む。固形腫瘍とは、通常、嚢胞即ち液体領域を含有しない組織の異常増殖又は腫瘍である。異なる形態の固形腫瘍が、それを形成する細胞の種類から名付けられている。固形腫瘍の例としては、肉腫、癌腫及びリンパ腫である。白血病（血液のがん）は、一般に、固形腫瘍を形成しない(National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms)。

30

【0049】

本明細書で用いられる場合、「可変領域」又は「V領域」とは、異なる抗体間で配列が変異しているIgG鎖のセグメントを意味する。このセグメントは、軽鎖においてKabatah残基109にまで、そして重鎖において113にまで及ぶ。

40

【0050】

「バッファー」という用語は、本発明の製剤の溶液pHを許容される範囲に維持するか、本発明の凍結乾燥製剤の場合、凍結乾燥前に許容される溶液pHを提供する物質を包含する。

【0051】

「医薬製剤」という用語は、有効成分を有効にしうる形態であり、該製剤が投与されると考えられる対象に対して有毒な追加的成分を全く含有しない製剤を指す。

【0052】

「薬学的に許容される」は、使用される有効成分の有効用量を提供するために対象者に合理的に投与され得る賦形剤（媒体、添加剤）及び組成物であって、「一般に安全と見な

50

される」もの、例えばヒトに投与した場合に、生理的に耐容性であり、異常亢進などのアレルギー性又は類似の有害反応を通常は生じないものを指す。別の実施形態において、この用語は、連邦政府又は州政府の規制当局によって承認されているか、米国薬局方又は動物及び詳細にはヒトでの使用に関する別の一般に認められている薬局方に挙げられている分子体及び組成物を指す。

【0053】

「安定」製剤は、それに含まれるAPIが貯蔵に際してその物理的安定性及び/又は化学的安定性及び/又は生物活性を実質的に保有するような製剤である。タンパク質安定性を測定するための種々の分析技術が当技術分野で利用可能であり、Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991)及びJones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10:29-90 (1993)に概説されている。安定性は、選択された温度で選択された時間にわたって測定されうる。

10

【0054】

「安定」な医薬抗体製剤は、冷凍温度(2~8)で少なくとも3か月間、好ましくは6か月間、より好ましくは1年間、より一層好ましくは2年間までにわたって観察される有意な変化を伴わない医薬抗体製剤である。さらに、「安定」な液体製剤には、25及び40を含む温度で、1か月間、3か月間、6か月間、12か月間及び/又は24か月間を含む期間にわたって所望の特徴を示すものが含まれる。安定性に関する典型的な許容される基準は以下のとおりである。SEC-HPLCにより測定された場合に、典型的に、抗体単量体の約10%以下、好ましくは約5%以下が分解する。該医薬抗体製剤は、視覚的分析により、無色、又は透明ないし微かにオパール色である。該製剤の濃度、pH及び浸透圧重量モル濃度は+/-10%以下の変化を有する。効力は、典型的に、参照体の50~150%の範囲内である。典型的に、約10%以下、好ましくは約5%以下のクリッピング(clipping)が観察される。典型的に、約10%以下、好ましくは約5%以下の凝集が生じる。

20

【0055】

医薬製剤において抗体が「その物理的安定性を保有する」のは、それが、色及び/又は透明度の目視検査、或いはUV光散乱、サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)及び動的光散乱の際に、凝集、沈殿及び/又は変性の有意な増加を示さない場合である。タンパク質コンホメーションの変化は、タンパク質の三次元構造を決定する蛍光分光法により、及びタンパク質の二次構造を決定するFTIR分光法により評価されうる。

30

【0056】

医薬製剤において抗体が「その化学的安定性を保有する」のは、それが有意な化学的変化を示さない場合である。化学的安定性は、化学的に変化した形態のタンパク質を検出し定量することにより評価されうる。タンパク質の化学構造をしばしば改変する分解過程は、加水分解又はクリッピング(サイズ排除クロマトグラフィー及びSDS-PAGEのような方法により評価される)、酸化(質量分析又はMALDI/TOF/MSと組み合わせられたペプチドマッピングのような方法により評価される)、脱アミド化(イオン交換クロマトグラフィー、毛管等電点フォーカシング、ペプチドマッピング、イソアスパラギン酸測定のような方法により評価される)及び異性化(イソアスパラギン酸含量の測定、ペプチドマッピングなどにより評価される)を含む。

40

【0057】

医薬製剤において抗体が「その生物活性を保有する」のは、ある時点における該抗体の生物活性が、該医薬製剤が製造された時点で示した生物活性の所定範囲内である場合である。抗体の生物活性は、例えば、抗原結合アッセイにより決定されうる。

【0058】

本発明の1実施形態は、最初に定義の、又は前記実施形態、下位実施形態、態様、クラス又は下位クラスのいずれかで定義の式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩であり

50

、ここで、その化合物又はその塩は、実質的に純粋型のものである。本明細書で使用される場合、「実質的に純粋な」は、好適には少なくとも約60重量%、典型的には少なくとも約70重量%、好ましくは少なくとも約80重量%、より好ましくは少なくとも約90重量%（例えば、約90重量%～約99重量%）、さらにより好ましくは少なくとも約95重量%（例えば、約95重量%～約99重量%、又は約98重量%～100重量%）、最も好ましくは少なくとも約99重量%（例えば、100重量%）の式Iの化合物若しくはその塩を含む生成物（例えば、当該化合物又は塩を与える反応混合物から単離された生成物）が当該化合物又は塩からなることを意味する。当該化合物及び塩の純度のレベルは、標準的な分析方法、例えば薄層クロマトグラフィー、ゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィー、及び/又は質量分析を用いて求めることができる。1を超える分析方法を用い、それらの方法が測定される純度レベルにおいて実験的に有意な差を提供する場合、最も高いレベルの純度を提供する方法が優先される。100%純度の化合物又は塩は、標準的な分析方法によって求められる検出可能な不純物を含まないものである。

10

20

30

40

50

【0059】

1以上の不斉中心を有し、立体異性体の混合物として得られる可能性がある本発明の化合物に関して、実質的に純粋な化合物は、別段で明瞭に描かれていない限り、立体異性体の実質的に純粋な混合物又は実質的に純粋な個々のジアステレオマー若しくはエナンチオマーであることができる。本発明は、式Iの化合物の全ての立体異性体型を包含するものである。具体的な立体化学が示されていない限り、本発明は、これら化合物のそのような全ての異性体型を包含することを意図する。式Iの化合物に存在する不斉中心は、全てが互いに独立に、(R)配置又は(S)配置を有することができる。キラル炭素への結合が本発明の構造式中で直線として描かれている場合、キラル炭素の(R)配置及び(S)配置の両方、従って、両方のエナンチオマー及びそれらの混合物がその式に包含されることは理解される。同様に、キラル炭素についてのキラル指定なしに化合物名が記載されている場合、キラル炭素の(R)配置及び(S)配置の両方、従って、個々のエナンチオマー及びそれらの混合物がその名称によって包含されることが理解される。具体的な立体異性体又はその混合物の製造は実施例で特定され、その場合に、そのような立体異性体又は混合物が得られたが、それは、全ての立体異性体及びその混合物が本発明の範囲に含まれることをいかなる形でも制限するものではない。

【0060】

本発明は、全ての可能なエナンチオマー及びジアステレオマー及び2以上の立体異性体の混合物、例えばあらゆる比率でのエナンチオマー及び/又はジアステレオマーの混合物を含む。従って、エナンチオマーは、左旋性対掌体及び右旋性対掌体の両方としてのエナンチオマー的に純粋な形で、ラセミ体の形で、及びあらゆる比率での二つのエナンチオマーの混合物の形で本発明の主題である。シス/トランス異性の場合、本発明はシス型及びトランス型並びに全ての比率でのこれらの型の混合物を含む。個々の立体異性体の製造は、所望に応じて、一般的方法による混合物の分離によって、例えばクロマトグラフィー又は結晶化によって、合成のための立体化学的に均一な出発材料の使用によって、又は立体選択的合成によって行うことができる。適宜に、立体異性体の分離前に誘導体化を行うことができる。立体異性体の混合物の分離は、式Iの化合物の合成時の中間段階で行うことができ、又はそれを最終ラセミ生成物で行うことができる。絶対立体化学は、必要に応じて、既知の立体配置の立体中心を含む試薬で誘導体化される結晶性生成物又は結晶性中間体のX線結晶構造解析によって決定することができる。そのようなラセミ体、エナンチオマー、又はジアステレオマーの特定の異性体、塩、溶媒和物（水和物など）又は溶媒和塩が示されていないならば、本発明は、そのような全ての異性体、並びにそのようなラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー及びそれらの混合物の塩、溶媒和物（水和物を含む）及び溶媒和塩を含む。

【0061】

「オキソ」は、二重結合によって別の原子に連結されている酸素原子を意味し、「=O」と表すことができる。

【0062】

何らかの可変要素（例えば、 n ）がいずれかの構成要素又は式 I で複数ある場合、各出現についてのその定義は、全ての他の出現でのその定義から独立である。さらに、置換基及び / 又は可変要素の組み合わせは、そのような組み合わせによって安定な化合物となる場合にのみ可能である。

【0063】

本明細書で使用される場合、波線：

【化5】



は、その化合物の残り部分への結合箇所を示す。

【0064】

本開示を通じて使用される標準的な命名法下では、指定の側鎖の末端部分が最後に記載され、その前に結合箇所に向かって隣接する官能基が記載される。

【0065】

本発明の化合物を選択するに当たり、各種置換基、即ち R^1 、 R^2 などを、化学構造の連結性及び安定性の公知の原理と一致するように選択すべきであることは、当業者には明らかであろう。

【0066】

異なることが明瞭に記載されていない限り、本明細書で引用される範囲はいずれも包括的である。例えば、式 I において、「 n は 1 ~ 5 である。」は、 n が 1、2、3、4 又は 5 であることができることを意味する。やはり理解すべき点として、本明細書で引用のいずれの範囲も、その範囲内の全ての下位範囲をその範囲に包含する。従って、例えば、「 n は 1 ~ 5 である。」は、その態様として、 n が 1 ~ 4 である、 n が 1 ~ 3 である、 n が 1 又は 2 である、 n が 2 ~ 5 である、 n が 2 ~ 4 である、及び n が 2 又は 3 である、を含む。

【0067】

「安定な」化合物は、製造および単離が可能であり、その構造および特性がそのままであるか、本明細書に記載の目的（例えば、対象者への治療的投与）のための当該化合物の使用を可能とするだけの期間にわたって本質的に変化しないままとすることができる化合物である。本発明の化合物は、式 I によって包含される安定な化合物に限定される。

【0068】

「化合物」という用語は、ある種の実施形態において、それが安定である限りにおいて、その水和物又は溶媒和物を指す。水和物は水と錯形成した化合物であり、溶媒和物は有機溶媒と錯形成した化合物である。

【0069】

上記で示したように、本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で用いることができる。当業者には、本発明の化合物が塩を形成し得る場合は明らかであろう。「薬学的に許容される塩」という用語は、親化合物に類似の有効性を保有し、生物学的又は他の点で望ましくないものではない（例えば、その被投与者にとって有毒でもなく、他の点でも有害でない）塩（両性イオンのような内部塩を含む）を指す。従って、本発明の 1 実施形態は、本発明の化合物の薬学的に許容される塩を提供する。本明細書で用いられる場合、「塩」という用語は、次のもの：無機及び / 又は有機酸と形成された酸性塩、並びに無機及び / 又は有機塩基と形成された塩基性塩のいずれかを示す。本発明の化合物の塩は、当業者には公知の方法によって、例えば、媒体中、例えば塩が沈殿する媒体中、又は水系媒体中、ある量の、例えば当量の酸若しくは塩基と本発明の化合物を反応させ、次に凍結乾燥することで形成することができる。そのような酸塩及び塩基塩は全て、本発明の範囲内の薬学的に許容される塩であり、全ての酸塩及び塩基塩は、本発明の目的に関して対応する化合物の遊離型と等価であると考えられる。

【0070】

10

20

30

40

50

本明細書で記載のように、本発明は、式 I の化合物、生物学的活性成分、適宜に 1 以上の他の活性成分（例えば、第 2 の A B I 若しくは A P I ）、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を含む。担体の特徴は、投与経路によって決まる。「薬学的に許容される」は、医薬組成物の成分が互いに適合性でなければならず、有効成分の有効性を障害せず、その被投与者に有害（例えば、有毒）はないことを意味する。従って、本発明による組成物は、阻害剤に加えて、希釈剤、充填剤、塩、緩衝剤、安定剤、可溶化剤、及び当業界で公知の他の材料を含むことができる。

【0071】

本発明の組成物の投与は、好適には非経口であることができ、ここで、当該組成物は、好適には当業界で公知の製剤方法、例えば、Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2006 の 39、41、42、44 及び 45 章に記載の製剤の調製及び投与方法を用いる特定の経路により投与用に製剤される。1 実施形態において、本発明の化合物は、病院環境で静脈投与される。別の実施形態では、投与は皮下である。

10

【0072】

II. 本発明の化合物：

本発明の化合物（即ち、式 I の化合物）は、製剤の粘度を低下させるため、生物学的活性成分（即ち、抗体又はその抗原結合性断片）を含む医薬製剤、特に高濃度の生物学的活性成分を含む製剤中の賦形剤として有用である。高濃度 A B I 及び本発明の化合物を含む組成物は、処置を必要とする患者に対して、静脈投与又は皮下投与を介して投与されることができる。

20

【0073】

本明細書に記載の本発明の化合物の各種実施形態のそれぞれにおいて、式 I、及びその各種実施形態の可変要素などの各可変要素は、別段の断りがない限り、他の可変要素から独立に選択される。

【0074】

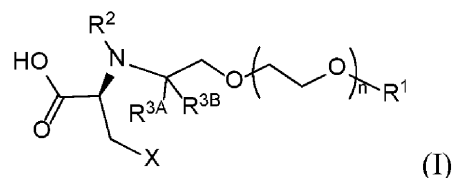
本発明は、別段の断りがない限り、本明細書に記載の本発明の化合物の各種実施形態、例えば式 I の化合物及びその各種実施形態及び実施例の化合物のそれぞれについて、その化合物の全ての形態、例えば当該化合物及び薬学的に許容されるその塩の溶媒和物、水和物、立体異性体及び互変異体を包含する。さらに、本明細書に記載の実施例において、本発明の化合物は、塩の形で描かれる場合がある。そのような場合、理解すべき点として、本発明の化合物は、そのような塩の遊離酸型若しくは遊離塩基型、及び任意の前記遊離酸型若しくは遊離塩基型の薬学的に許容される塩を含む。

30

【0075】

1 態様において、本発明は、下記式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含み：

【化 6】



40

【0076】

式中、

X、n、R¹、R²、R^{3A}、及び R^{3B} は、式 (I) の化合物について本明細書で定義の通りであり（即ち、「発明を解決するための手段」で定義の通りである）；ここで、当該化合物は、溶液の全体的な粘度を低下させるため、液体医薬製剤中の賦形剤としての使用に好適であり得る。

【0077】

本発明の第 1 の実施形態（実施形態 E 1）は、X、n、R¹、R²、R^{3A}；及び R^{3B} が「発明を解決するための手段」で式 (I) において定義の通りである式 I の化合物、

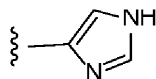
50

又は薬学的に許容されるその塩である。

【0078】

第2の実施形態（実施形態E2）は、Xが

【化7】



【0079】

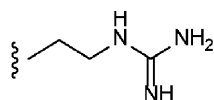
であり、そして、他の全ての可変要素が実施形態E1で定義の通りである、式Iの化合物若しくは薬学的に許容されるその塩である。

10

【0080】

第3の実施形態（実施形態E3）は、Xが

【化8】



【0081】

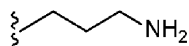
であり、そして、他の全ての可変要素が実施形態E1で定義の通りである、式Iの化合物若しくは薬学的に許容されるその塩である。

20

【0082】

第4の実施形態（実施形態E4）は、Xが

【化9】



【0083】

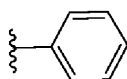
であり、そして、他の全ての可変要素が実施形態E1で定義の通りである、式Iの化合物若しくは薬学的に許容されるその塩である。

【0084】

第5の実施形態（実施形態E5）は、Xが

30

【化10】



【0085】

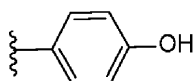
であり、そして、他の全ての可変要素が実施形態E1で定義の通りである、式Iの化合物若しくは薬学的に許容されるその塩である。

【0086】

第6の実施形態（実施形態E6）は、Xが

【化11】

40



【0087】

であり、そして、他の全ての可変要素が実施形態E1で定義の通りである、式Iの化合物若しくは薬学的に許容されるその塩である。

【0088】

第7の実施形態（実施形態E7）は、Xが実施形態E2～E6のいずれかで定義されており、R¹がHであり、そして、他の全ての可変要素が実施形態E1で定義の通りである、式Iの化合物若しくは薬学的に許容されるその塩である。

50

【0089】

実施形態（実施形態 E 8）は、X が実施形態 E 2 ~ E 6 のいずれかで定義されており、R¹ がメチルであり、そして、他の全ての可変要素が実施形態 E 1 で定義の通りである、式 I の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩である。

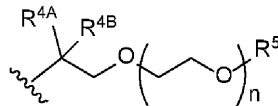
【0090】

第 9 の実施形態（実施形態 E 9）は、X が実施形態 E 2 ~ E 6 のいずれかで定義されており、R¹ が実施形態 E 7 ~ E 8 のいずれかで定義されており、R² が H であり、そして、他の全ての可変要素が実施形態 E 1 で定義の通りである、式 I の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩である。

【0091】

第 10 の実施形態（実施形態 E 10）は、X が実施形態 E 2 ~ E 6 のいずれかで定義されており、R¹ が実施形態 E 7 ~ E 8 のいずれかで定義されており、R² が

【化 12】



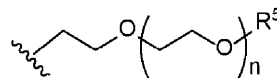
【0092】

であり、そして、他の全ての可変要素が実施形態 E 1 で定義の通りである、式 I の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩である。

【0093】

第 11 の実施形態（実施形態 E 11）は、X が実施形態 E 2 ~ E 6 のいずれかで定義されており、R¹ が実施形態 E 7 ~ E 8 のいずれかで定義されており、R² が

【化 13】



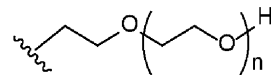
【0094】

であり、そして、他の全ての可変要素が実施形態 E 1 で定義の通りである、式 I の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩である。

【0095】

実施形態 E 11 の下位実施形態において、R² は

【化 14】

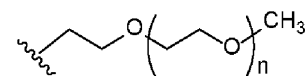


である。

【0096】

実施形態 E 11 の別の下位実施形態において、R² は

【化 15】



である。

【0097】

実施形態 E 11 の別の下位実施形態において、R² は

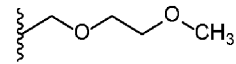
10

20

30

40

【化 1 6】

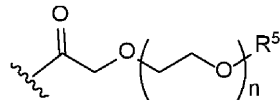


である。

【 0 0 9 8】

第 1 2 の実施形態（実施形態 E 1 2）は、X が実施形態 E 2 ~ E 6 のいずれかで定義されており、 R^1 が実施形態 E 7 ~ E 8 のいずれかで定義されており、 R^2 が

【化 1 7】



10

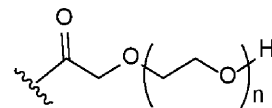
【 0 0 9 9】

であり、そして、他の全ての可変要素が実施形態 E 1 で定義の通りである、式 I の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩である。

【 0 1 0 0】

実施形態 E 1 2 の下位実施形態において、 R^2 は

【化 1 8】



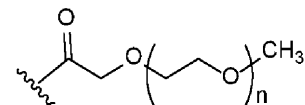
20

である。

【 0 1 0 1】

実施形態 E 1 2 の別の下位実施形態において、 R^2 は

【化 1 9】



30

である。

【 0 1 0 2】

実施形態 E 1 0 ~ E 1 2 の下位実施形態において、 R^2 における n は 1 である。実施形態 E 1 0 ~ E 1 2 の別の下位実施形態において、 R^2 における n は 2 である。実施形態 E 1 0 ~ E 1 2 の別の下位実施形態において、 R^2 における n は 3 である。実施形態 E 1 0 ~ E 1 2 のさらに他の下位実施形態において、 R^2 における n は 4 である。実施形態 E 1 0 ~ E 1 2 のさらに別の下位実施形態において、 R^2 における n は 5 である。実施形態 E 1 0 ~ E 1 2 の他の下位実施形態において、 R^2 における n は、1 ~ 4、1 ~ 3 又は 1 ~ 2 である。

40

【 0 1 0 3】

第 1 3 の実施形態（実施形態 E 1 3）は、X が実施形態 E 2 ~ E 6 のいずれかで定義されており、 R^1 が実施形態 E 7 ~ E 8 のいずれかで定義されており、 R^2 が実施形態 E 9 ~ E 1 2 のいずれかで定義されており、 R^{3A} 及び R^{3B} がそれぞれ H であり、そして、他の全ての可変要素が実施形態 E 1 で定義の通りである、式 I の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩である。

【 0 1 0 4】

第 1 4 の実施形態（実施形態 E 1 4）は、X が実施形態 E 2 ~ E 6 のいずれかで定義さ

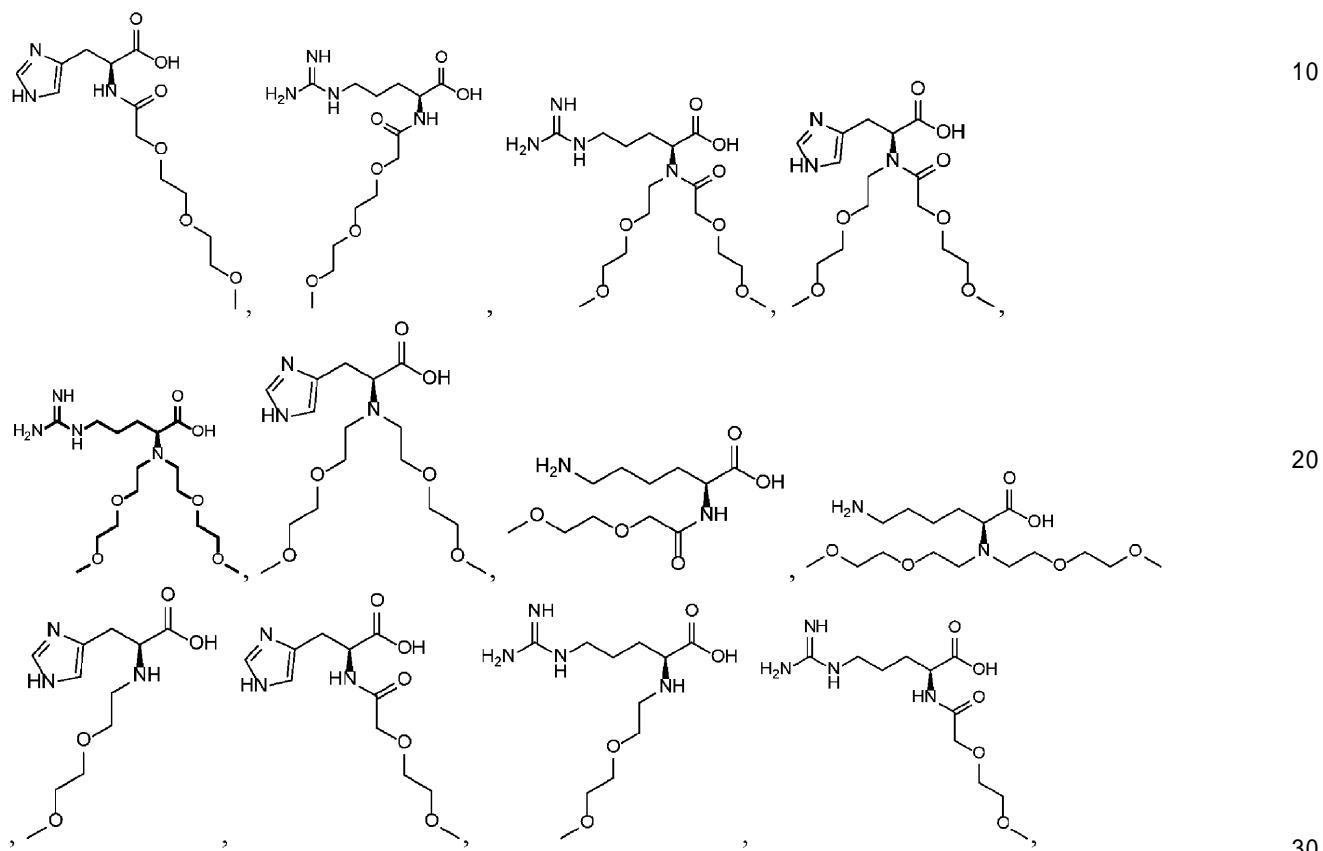
50

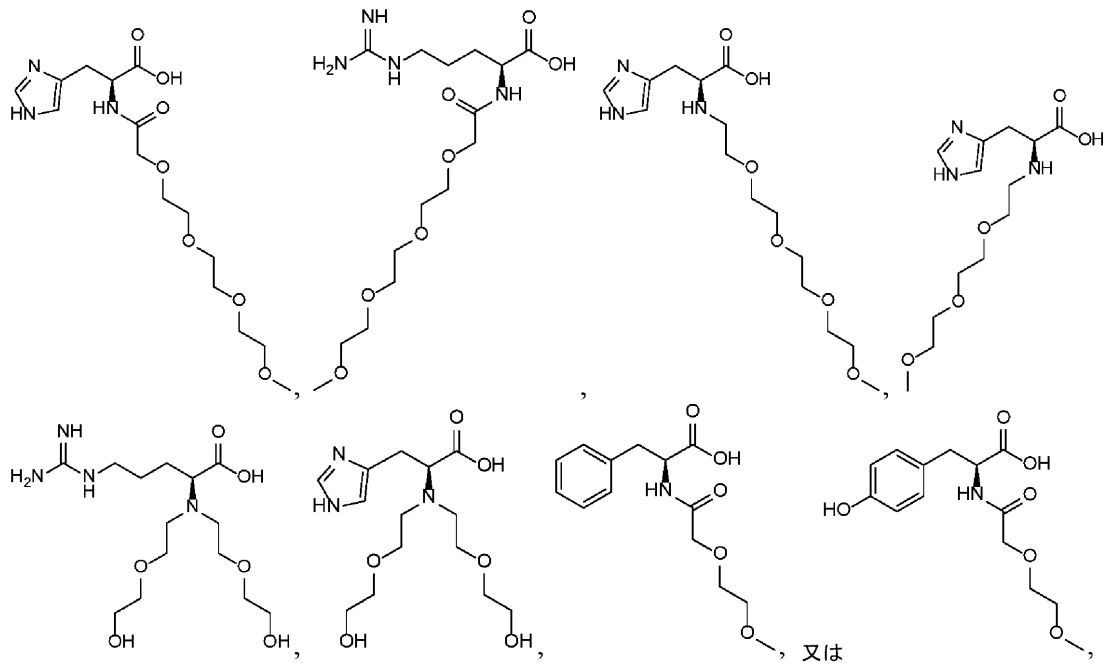
れており、 R^1 が実施形態 E 7 ~ E 8 のいずれかで定義されており、 R^2 が実施形態 E 9 ~ E 13 のいずれかで定義されており、 R^{3A} 及び R^{3B} が一緒になってオキソを形成しており、そして、他の全ての可変要素が実施形態 E 1 で定義の通りである、式 I の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩である。

【0105】

本発明の第 15 の実施形態（実施形態 E 15）は、下記の構造：

【化 20】





10

20

30

40

50

【 0 1 0 6 】

を有するか、その構造からなる式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩である。

【 0 1 0 7 】

本発明の他の実施形態には、下記を含む。

【 0 1 0 8 】

(a) 有効量の生物学的活性成分、上記で定義の式 I の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【 0 1 0 9 】

(b) 有効量の第 2 の生物学的活性成分又は医薬活性成分をさらに含む、(a) の医薬組成物。

【 0 1 1 0 】

(c) 前記 A B I が、抗体又はその抗原結合性断片である (a) の医薬組成物。

【 0 1 1 1 】

(d) 前記抗体又はその抗原結合性断片が、PD - 1、PD - L 1、PD - L 2、CTLA 4、LAG 3、BTLA、TIM 3、HVEM、GITR、CD 2 7、TIGIT、ILT 2、ILT 3、ILT 4、ILT 5、SIRP、KG 2 A、KG 2 C、KG 2 E、TSLP、IL 1 0、VISTA、VEGF、EGFR、Her 2 / neu、VEGF 受容体、他の増殖因子受容体、CD 2 0、CD 2 8、CD 4 0、CD - 4 0 L、CD 7 0、OX - 4 0、4 - 1 B B、及び ICOS からなる群から選択される抗原に特異的に結合する、(c) の医薬組成物。

【 0 1 1 2 】

(e) 前記抗体又はその抗原結合性断片が、PD - 1、PD - L 1、PD - L 2、CTLA 4、LAG 3、GITR、CD 2 7、及び TIGIT からなる群から選択される抗原に特異的に結合する、(d) の医薬組成物。

【 0 1 1 3 】

(f) 前記抗体又はその抗原結合性断片が、PD - 1、PD - L 1 又は PD - L 2 に特異的に結合する、(c) の医薬組成物。

【 0 1 1 4 】

(g) A B I が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、ピディリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ又はデュルバルマブである、(f) の医薬組成物。

【 0 1 1 5 】

(h) 前記抗体又はその抗原結合性断片が、PD-1 に特異的に結合する、(c) の医薬組成物。

【0116】

(i) 前記ABI がペンプロリズマブである、(a) の医薬組成物。

【0117】

(j) 第2のABI をさらに含み、ここで、第2のABI が、CTLA4、LAG3、GITR、CD27 及びTIGIT からなる群から選択される抗原に特異的に結合する抗体又はその抗原結合性断片である、(f)、(g) 又は(h) の医薬組成物。

【0118】

(k) 疾患又は他の病的症状の治療方法であって、そのような治療を必要とする対象者に対して、有効量の上記で定義の式Iの化合物若しくは薬学的に許容されるその塩、及び治療上有効量のABIを含む組成物を投与することを含む治療方法。

10

【0119】

(l) がん性症状の治療方法であって、そのような治療を必要とする対象者に対して、治療上有効量のABIと組み合わせて有効量の上記で定義の式Iの化合物若しくは薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法。

【0120】

(m) 疾患又は他の病的症状の治療方法であって、そのような治療を必要とする対象者に対して、治療上有効量の(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、又は(j)の医薬組成物を投与することを含む方法。

20

【0121】

(n) がん性症状の治療方法であって、そのような治療を必要とする対象者に対して、治療上有効量の(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)又は(j)の医薬組成物を投与することを含む方法。

【0122】

(q) (l) 又は(n) に記載のがん性症状の治療方法であって、ここで、がんが、メラノーマ、肺がん、頭頸部がん、膀胱がん、乳がん、消化管がん、多発性骨髄腫、肝細胞がん、リンパ腫、腎臓がん、中皮腫、卵巣がん、食道がん、肛門がん、胆道がん、結腸直腸がん、子宮頸がん、甲状腺がん、唾液腺がん、前立腺がん(例えば、ホルモン抵抗性前立腺腺癌)、膵臓がん、結腸がん、食道がん、肝臓がん、甲状腺がん、膠芽細胞腫、神経膠腫、及び他の新生物性悪性腫瘍からなる群から選択される方法。

30

【0123】

本発明は、生物学的製剤(即ち、ABIを含む製剤)の粘度を低下させるのに使用される、式Iの化合物若しくは薬学的に許容されるその塩も含む。

【0124】

本発明はさらに、(i) 癌治療で使用される、(ii) 癌治療のための医薬として使用される、又は(iii) 癌治療のための医薬の調製(又は製造)で使用される、式Iの化合物若しくは薬学的に許容されるその塩、及び(a) 抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片、(b) 抗PDL1抗体又はその抗原結合性断片、(c) 抗PDL2抗体又はその抗原結合性断片、(d) 抗Her2/Neu抗体又はその抗原結合性断片、(e) 抗OX40抗体又はその抗原結合性断片、(f) 抗4-1BB抗体又はその抗原結合性断片、(g) 抗CTLA4抗体又はその抗原結合性断片、(h) 抗GITR抗体又はその抗原結合性断片、(i) 抗CD27抗体又はその抗原結合性断片、及び(j) 抗TIGIT抗体又はその抗原結合性断片から選択されるABIを含む医薬製剤を含む。これらの使用において、本発明の化合物は、1以上の追加の治療剤と組み合わせて用いても良い。

40

【0125】

本発明の化合物及び塩の実施形態において、理解すべき点として、組み合わせが安定な化合物若しくは塩を提供し、当該実施形態の記述と一致する程度に、各実施形態を1以上の他の実施形態と組み合わせることができる。さらに理解すべき点として、上記の(a)

50

から (g) として提供される組成物及び方法の実施形態は、実施形態の組み合わせの結果としてのそのような実施形態を含む、化合物及び / 又は塩の全ての実施形態を包含するものと理解される。

【0126】

本発明の別の実施形態は、使用される本発明の化合物が、上記で記載の実施形態、下位実施形態、クラス又は下位クラスのうちの一つの化合物である、上記の医薬組成物、組み合わせ及び方法、及び前の段落に記載の使用を含む。当該化合物は、これらの実施形態において、薬学的に許容される塩の形で用いても良い。

【0127】

本発明の別の実施形態には、使用される本発明の化合物又はその塩が実質的に純粋である、前述の段落に記載の医薬組成物、組み合わせ、方法及び使用のそれぞれを含む。

10

【0128】

III. 本発明の組成物

本発明は、本発明の化合物 (即ち式 I の化合物) 又は薬学的に許容されるその塩、及び生物学的活性成分 (ABI) を含む安定な生物学的製剤 (即ち医薬組成物) であって、前記 ABI が抗体若しくはその抗原結合性断片、又は治療用タンパク質又はペプチドである製剤を提供する。別の実施形態において、本発明は、本発明の化合物及び治療上有効量の医薬活性成分を含む安定な製剤を提供する。特定の実施形態において、API は小分子である。

【0129】

本発明はさらに、本発明の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩、及び PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、LAG3、BTLA、TIM3、HVEM、GITR、CD27、TIGIT、ILT2、ILT3、ILT4、ILT5、SIRP、KG2A、KG2C、KG2E、TSLP、IL10、VISTA、VEGF、EGFR、Her2/neu、VEGF受容体、他の増殖因子受容体、CD20、CD28、CD40、CD-40L、CD70、OX-40、4-1BB、及びICOSからなる群から選択される抗原に特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合性断片を含む医薬組成物を提供する。

20

【0130】

本発明の実施形態において、ABIの量は、治療上有効量である。

30

【0131】

具体的な実施形態において、本発明は、本発明の化合物 (即ち式 (I) の化合物) 若しくは薬学的に許容されるその塩、及び、生物学的活性成分 (PD-1 ABI) として、ヒトPD-1 (例えば、ヒト又はヒト化抗PD-1抗体) に特異的に結合する抗ヒトPD-1抗体若しくはその抗原結合性断片を含む医薬組成物、並びにその本発明の製剤の使用方法に関するものである。抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片を、本発明の組成物及び方法で用いることができる。特定の実施形態において、PD-1 ABIは、ペンプロリズマブ (ペンプロリズマブ後発生物製剤を含む) 及びニボルマブ (ニボルマブ後発生物製剤を含む) から選択される抗PD-1抗体である。具体的な実施形態において、抗PD-1抗体はペンプロリズマブである。別の実施形態において、抗PD-1抗体はニボルマブである。表2は、例示的な抗ヒトPD-1抗体ペンプロリズマブ及びニボルマブのアミノ酸配列を提供する。本発明の製剤及び方法で有用な別のPD-1抗体及び抗原結合性断片を表3に示している。

40

【0132】

一部の実施形態において、本発明の医薬組成物で使用される抗ヒトPD-1抗体又はその抗原結合性断片は、CDRL1、CDRL2及びCDRL3の3種類の軽鎖CDR及び / 又はCDRH1、CDRH2及びCDRH3の3種類の重鎖CDRを含む。

【0133】

本発明の1実施形態において、CDRL1は配列番号1若しくは配列番号1の変異体であり、CDRL2は配列番号2又は配列番号2の変異体であり、そして、CDRL3は、

50

配列番号 3 又は配列番号 3 の変異体である。

【 0 1 3 4 】

1 実施形態において、CDRH 1 は配列番号 6 又は配列番号 6 の変異体であり、CDRH 2 は配列番号 7 又は配列番号 7 の変異体であり、そして、CDRH 3 は、配列番号 8 若しくは配列番号 8 の変異体である。

【 0 1 3 5 】

1 実施形態において、前記 3 種類の軽鎖 CDR は配列番号 1、配列番号 2 及び配列番号 3 であり、前記 3 種類の重鎖 CDR は、配列番号 6、配列番号 7 及び配列番号 8 である。

【 0 1 3 6 】

本発明の別の実施形態において、CDRL 1 は配列番号 11 若しくは配列番号 11 の変異体であり、CDRL 2 は配列番号 12 若しくは配列番号 12 の変異体であり、そして、CDRL 3 は、配列番号 13 若しくは配列番号 13 の変異体である。

10

【 0 1 3 7 】

1 実施形態において、CDRH 1 は配列番号 16 若しくは配列番号 16 の変異体であり、CDRH 2 は配列番号 17 若しくは配列番号 17 の変異体であり、そして、DRH 3 は、配列番号 18 若しくは配列番号 18 の変異体である。

【 0 1 3 8 】

1 実施形態において、前記 3 種類の軽鎖 CDR は、配列番号 1、配列番号 2、及び配列番号 3 であり、前記 3 種類の重鎖 CDR は、配列番号 6、配列番号 7 及び配列番号 8 である。

20

【 0 1 3 9 】

別の実施形態において、前記 3 種類の軽鎖 CDR は、配列番号 11、配列番号 12、及び配列番号 13 であり、前記 3 種類の重鎖 CDR は、配列番号 16、配列番号 17 及び配列番号 18 である。

【 0 1 4 0 】

本発明のさらなる実施形態において、CDRL 1 は、配列番号 21 又は配列番号 21 の変異体であり、CDRL 2 は、配列番号 22 又は配列番号 22 の変異体であり、そして、CDRL 3 は、配列番号 23 又は配列番号 23 の変異体である。

【 0 1 4 1 】

さらに別の実施形態において、CDRH 1 は配列番号 24 又は配列番号 24 の変異体であり、CDRH 2 は配列番号 25 又は配列番号 25 の変異体であり、そして、CDRH 3 は配列番号 26 又は配列番号 26 の変異体である。

30

【 0 1 4 2 】

別の実施形態において、前記 3 種類の軽鎖 CDR は、配列番号 21、配列番号 22 及び配列番号 23 であり、前記 3 種類の重鎖 CDR は、配列番号 24、配列番号 25 及び配列番号 26 である。

【 0 1 4 3 】

ある種の実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩、及び抗ヒト PD - 1 抗体若しくはその抗原結合性断片を含む医薬組成物を提供し、ここで、前記抗 PD - 1 抗体又は抗原結合性断片は、軽鎖可変領域及び重鎖可変領域を含む。一部の実施形態において、前記軽鎖可変領域は配列番号 4 又は配列番号 4 の変異体を含み、そして、前記重鎖可変領域は配列番号 9 又は配列番号 9 の変異体を含む。さらに別の実施形態において、前記軽鎖可変領域は配列番号 14 若しくは配列番号 14 の変異体を含み、そして、前記重鎖可変領域は配列番号 19 若しくは配列番号 19 の変異体を含む。さらに別の実施形態において、前記重鎖可変領域は配列番号 27 又は配列番号 27 の変異体を含み、そして、前記軽鎖可変領域は配列番号 28 若しくは配列番号 28 の変異体、配列番号 29 若しくは配列番号 29 の変異体、又は配列番号 30 若しくは配列番号 30 の変異体を含む。そのような実施形態において、変異体軽鎖又は重鎖可変領域配列は、1 個、2 個、3 個、4 個若しくは 5 個のアミノ酸置換を有する以外、参照配列と同一である。一部の実施形態において、前記置換は、フレームワーク領域 (即ち、CDR の外) にある

40

50

。一部の実施形態において、前記アミノ酸置換のうちの1個、2個、3個、4個若しくは5個が保存的置換である。

【0144】

本発明の医薬組成物の1実施形態において、抗ヒトPD-1抗体又は抗原結合性断片は、配列番号4を含む若しくはそれからなる軽鎖可変領域及び配列番号9を含む若しくはそれからなる重鎖可変領域を含む。さらに別の実施形態において、抗ヒトPD-1抗体又は抗原結合性断片は、配列番号14を含む若しくはそれからなる軽鎖可変領域及び配列番号19を含む若しくはそれからなる重鎖可変領域を含む。本発明の製剤の1実施形態において、抗ヒトPD-1抗体又は抗原結合性断片は、配列番号28を含む若しくはそれからなる軽鎖可変領域及び配列番号27を含む若しくはそれからなる重鎖可変領域を含む。さらに別の実施形態において、抗ヒトPD-1抗体又は抗原結合性断片は、配列番号29を含む若しくはそれからなる軽鎖可変領域及び配列番号27を含む若しくはそれからなる重鎖可変領域を含む。別の実施形態において、抗体又は抗原結合性断片は、配列番号30を含む若しくはそれからなる軽鎖可変領域及び配列番号27を含む若しくはそれからなる重鎖可変領域を含む。

10

【0145】

別の実施形態において、本発明の医薬組成物は、式(I)の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩、及び上記のVLドメイン又はVHドメインのうち的一方と少なくとも95%、90%、85%、80%、75%又は50%の配列相同性を有するVLドメイン及び/又はVHドメインを有し、PD-1への特異的結合を示す抗ヒトPD-1抗体又は抗原結合性タンパク質を含む。別の実施形態において、本発明の医薬組成物の抗ヒトPD-1抗体又は抗原結合性タンパク質は、1、2、3、4又は5以上までのアミノ酸置換を有するVL及びVHドメインを含み、PD-1への特異的結合を示す。

20

【0146】

上記実施形態のいずれにおいても、PD-1 ABIはヒトPD-1に特異的に結合する全長抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片であり得る。ある種の実施形態において、PD-1 ABIは、IgM、IgG、IgD、IgA、及びIgEを含む任意の種類の免疫グロブリンから選択される全長抗PD-1抗体である。好ましくは、その抗体はIgG抗体である。任意のアイソタイプのIgGを用いることができ、例えばIgG1、IgG2、IgG3及びIgG4を含む。異なる定常ドメインは、本明細書で提供のVL及びVH領域に付加させることができる。例えば、本発明の抗体(又は断片)の特定の所期の用途が、変化したエフェクター機能を誘発することであった場合、IgG1以外の重鎖定常ドメインを用いることができる。IgG1抗体は、長い半減期及びエフェクター機能、例えば補体活性化及び抗体依存性細胞傷害性を提供するが、そのような活性は、抗体の全ての用途に望ましいとは限らない可能性がある。そのような場合、例えば、IgG4定常ドメインを用いることができる。

30

【0147】

本発明の実施形態において、PD-1 ABIは、配列番号5に記載のアミノ酸残基の配列を含む若しくはそれからなる軽鎖及び配列番号10に記載のアミノ酸残基の配列を含む若しくはそれからなる重鎖を含む抗PD-1抗体である。別の実施形態において、PD-1 ABIは、配列番号15に記載のアミノ酸残基の配列を含む若しくはそれからなる軽鎖及び配列番号20に記載のアミノ酸残基の配列を含む若しくはそれからなる重鎖を含む抗PD-1抗体である。別の実施形態において、PD-1 APIは、配列番号32に記載のアミノ酸残基の配列を含む若しくはそれからなる軽鎖及び配列番号31に記載のアミノ酸残基の配列を含む若しくはそれからなる重鎖を含む抗PD-1抗体である。別の実施形態において、PD-1 APIは、配列番号33に記載のアミノ酸残基の配列を含む若しくはそれからなる軽鎖及び配列番号31に記載のアミノ酸残基の配列を含む若しくはそれからなる重鎖を含む抗PD-1抗体である。さらに別の実施形態において、PD-1 APIは、配列番号34に記載のアミノ酸残基の配列を含む若しくはそれからなる軽鎖及び配列番号31に記載のアミノ酸残基の配列を含む若しくはそれからなる重鎖を含む抗

40

50

PD-1抗体である。一部の本発明の共製剤において、PD-1 APIは、ペンプロリズマブ又はペンプロリズマブ後発生物製剤である。一部の本発明の共製剤において、PD-1 APIは、ニボルマブ又はニボルマブ後発生物製剤である。

【0148】

通常、本発明の医薬組成物の抗PD-1抗体及び抗原結合性断片のアミノ酸配列変異体は、参照抗体又は抗原結合性断片（例えば、重鎖、軽鎖、VH、VL、又はヒト化配列）と少なくとも75%、より好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95、98又は99%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を有するであろう。本明細書で定義の配列に関する同一性若しくは相同性は、本明細書において、必要な場合は、配列をアラインさせ、ギャップを導入して最大配列同一性パーセントを達成させた後、配列同一性の一部として保存的置換を全く考慮しないで、抗PD-1残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基のパーセントと定義される。N末端、C末端若しくは内部の伸長、欠失若しくは抗体配列への挿入のいずれも、配列同一性又は相同性に影響するものと解釈すべきではない。

【0149】

配列同一性は、二つのポリペプチドのアミノ酸が、その二つの配列を至適にアラインした場合に等価な位置で同一である度合いを指す。配列同一性は、BLASTアルゴリズムを用いて求めることができ、その場合に、個々の参照配列の全長にわたり個々の配列間で最大の一致を提供するように、そのアルゴリズムのパラメータを選択する。次の参考文献は、配列解析に多くの場合で用いられるBLASTアルゴリズムに関するものである。BLAST ALGORITHMS: Altschul, S.F., et al, (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410; Gish, W., et al, (1993) Nature Genet. 3:266-272; Madden, T.L., et al, (1996) Meth. Enzymol. 266:131-141; Altschul, S.F., et al, (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402; Zhang, J., et al, (1997) Genome Res. 7:649-656; Wootton, J.C., et al, (1993) Comput. Chem. 17:149-163; Hancock, J.M. et al, (1994) Comput. Appl. Biosci. 10:67-70; ALIGNMENT SCORING SYSTEMS: Dayhoff, M.O., et al, A model of evolutionary change in proteins. in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (ed.), pp. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Schwartz, R.M., et al, Matrices for detecting distant relationships. in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (ed.), pp. 353-358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Altschul, S.F., (1991) J. Mol. Biol. 219:555-565; States, D.J., et al, (1991) Methods 3:66-70; Henikoff, S., et al, (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-10919; Altschul, S.F., et al, (1993) J. Mol. Evol. 36:290-300; ALIGNMENT STATISTICS: Karlin, S., et al, (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 87:2264-2268; Karlin, S., et al., (19

10

20

30

40

50

93) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877; Dembo, A., et al., (1994) Ann. Prob. 22:2022-2039; and Altschul, S.F. Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments. in Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1-14, Plenum, New York.

【0150】

同様に、いずれのクラスの軽鎖も、本明細書における組成物及び方法で用いることができる。具体的には、
、
又はその変異体が本発明の組成物及び方法で有用である。

10

【0151】

表2. PD-1抗体配列の例

【表 2】

抗体の特徴	アミノ酸配列	配列番号
ペムブロリズマブ軽鎖		
CDR1	RASKGVSTSGYSYLH	1
CDR2	LASYLES	2
CDR3	QHSRDLPLT	3
可変領域	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSG YSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA SYLES SGV PARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGKVEIK	4
軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSG YSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA SYLES SGV PARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGKVEIK KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	5
ペムブロリズマブ重鎖		
CDR1	NYMY	6
CDR2	GINPSNGGTNFNEKFKN	7
CDR3	RDYRFDMGFDY	8
可変領域	QVQLVQSGVEVKKPGASVKV SCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGG INPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSS	9
重鎖	QVQLVQSGVEVKKPGASVKV SCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGG INPSNGGTNFNEKFKN	10

10

20

30

40

	RVTLLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARR DYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLYSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK		10
ニボルマブ軽鎖			
抗体の特 徴	アミノ酸配列	配列 番号	20
CDR1	RASQSVSSYLA	1 1	
CDR2	DASRAT	1 2	
CDR3	QQSSNWPRT	1 3	
可変領域	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYDASRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQ GTKVEIK	1 4	30
軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSG SGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFG QGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKIDSTYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTH	1 5	40

	QGLSSPVTKSFNRGEC	
ニボルマブ重鎖		
CDR1	NSGMH	16
CDR2	VIWYDGSKRYYADSVKG	17
CDR3	NDDY	18
可変領域	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSG MHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKG RFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATN DDYWGQGTLVTVSS	19
重鎖	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSG MHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKG RFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATN DDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSDQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI S KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLGK	20

10

20

30

【 0 1 5 2 】

表 3 . 本発明の組成物で有用な別の PD - 1 抗体及び抗原結合性断片

【表 3】

A. WO2008/156712におけるhPD-1、08Aの軽鎖及び重鎖CDRを含む抗体及び抗原結合性断片	
CDRL1	配列番号21
CDRL2	配列番号22
CDRL3	配列番号23
CDRH1	配列番号24
CDRH2	配列番号25
CDRH3	配列番号26
B. WO2008/156712における成熟h109A重鎖可変領域及び成熟K09A軽鎖可変領域の一つを含む抗体及び抗原結合性断片	
重鎖VR	配列番号27
軽鎖VR	配列番号28又は配列番号29又は配列番号30
C. WO2008/156712における成熟409重鎖及び成熟K09A軽鎖の一つを含む抗体及び抗原結合性断片	
重鎖	配列番号31
軽鎖	配列番号32又は配列番号33又は配列番号34

10

20

【0153】

本発明の医薬組成物の一部の実施形態において、ABI（例えば、抗PD-1抗体若しくはその抗原結合性断片）は、約10mg/mL～約250mg/mLの濃度で存在する。別の実施形態において、ABIは、約25mg/mL～約250mg/mL、約50mg/mL～約250mg/mL、約75mg/mL～約250mg/mL、約100mg/mL～約250mg/mL、約10mg/mL～約200mg/mL、約25mg/mL～約200mg/mL、約50mg/mL～約200mg/mL、約75mg/mL～約200mg/mL、約100mg/mL～約200mg/mL、約10mg/mL～約150mg/mL、約25mg/mL～約150mg/mL、約50mg/mL～約150mg/mL、約75mg/mL～約150mg/mL、約100mg/mL～約150mg/mL、約100mg/mL～約250mg/mL、又は約100mg/mL～約200mg/mLの濃度で存在する。

30

【0154】

別の実施形態において、ABIは、約10mg/mL、約20mg/mL、約25mg/mL、約30mg/mL、約40mg/mL、約50mg/mL、約60mg/mL、約70mg/mL、約75mg/mL、約80mg/mL、約90mg/mL、約100mg/mL、約110mg/mL、約120mg/mL、約130mg/mL、約140mg/mL、約150mg/mL、約160mg/mL、約170mg/mL、約180mg/mL、約190mg/mL、約200mg/mL、約210mg/mL、約220mg/mL、約230mg/mL、約240mg/mL、又は約250mg/mLの濃度で存在する。

40

【0155】

本明細書に記載のように、式Iの化合物は、溶液の粘度を低下させるのに有用であることで、高濃度のABIを溶液製剤で用いることが可能となる（即ち、高濃度のABIを達

50

成するのに凍結乾燥/再生を必要とせず)。従って、ある種の実施形態において、本発明の医薬組成物は水溶液である。本発明のこの態様の実施形態において、溶液の粘度は、 $30\text{ mPa}\cdot\text{S}$ (ミリパスカル・秒又は cP (センチポアズ))、 $29\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $28\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $27\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $26\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $25\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $24\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $23\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $22\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $21\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $20\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $19\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、又は $18\text{ mPa}\cdot\text{S}$ である。さらなる実施形態において、溶液の粘度は、約 $15\text{ mPa}\cdot\text{S}$ ~約 $30\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、約 $17\text{ mPa}\cdot\text{S}$ ~約 $28\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、約 $17\text{ mPa}\cdot\text{S}$ ~約 $27\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、約 $17\text{ mPa}\cdot\text{S}$ ~約 $26\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、約 $17\text{ mPa}\cdot\text{S}$ ~約 $25\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、約 $18\text{ mPa}\cdot\text{S}$ ~約 $28\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、約 $18\text{ mPa}\cdot\text{S}$ ~約 $27\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、約 $18\text{ mPa}\cdot\text{S}$ ~約 $26\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、約 $18\text{ mPa}\cdot\text{S}$ ~約 $25\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、約 $19\text{ mPa}\cdot\text{S}$ ~約 $28\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、約 $19\text{ mPa}\cdot\text{S}$ ~約 $27\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、約 $19\text{ mPa}\cdot\text{S}$ ~約 $26\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、約 $19\text{ mPa}\cdot\text{S}$ ~約 $25\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、約 $20\text{ mPa}\cdot\text{S}$ ~約 $28\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、約 $20\text{ mPa}\cdot\text{S}$ ~約 $27\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、約 $20\text{ mPa}\cdot\text{S}$ ~約 $26\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、又は約 $20\text{ mPa}\cdot\text{S}$ ~約 $25\text{ mPa}\cdot\text{S}$ である。粘度は、当業界で公知の粘度計、例えば、 mVROC (粘度計/流量計 - On-A-Chip 、 RheoSense , $\text{Inc. San Ramon, CA}$)を用いて測定することができる。

10

【0156】

特定の製剤が開発される必要に応じて、1以上の追加の賦形剤を本発明の医薬組成物に加えることができる。そのような追加の賦形剤は、医薬組成物での使用において安全であり、製剤の安定性に悪影響を与えるものではない。本発明の製剤に加えることができる追加の賦形剤の1例には、患者の免疫系の ABI に対する免疫応答を高めるために加えることができる補助剤を含む。製剤に加えることができる他の賦形剤には、緩衝剤、安定剤、可溶化剤、浸透張力調節剤、キレート剤、保存剤、デキストラン、硫酸デキストラン、デキストラン T40 、ジエタノールアミン、グアニジン、塩化カルシウム、クエン酸ナトリウム、アルブミン、ゼラチン、ポリエチレングリコール (PEG)、脂質及びヘパリンを含むが、これらに限定されるものではない。当業者であれば、製剤中での機能並びに計画されている投与方法、用量並びに製剤の予想貯蔵時間及び温度のような他の要素に応じてどの追加賦形剤を所望の医薬製剤に含めるべきかを容易に決定することができる。当業者は、前記追加賦形剤の量は変動し得るものであることを理解するものであり、ヒト若しくは動物への投与に安全であり、且つ所望の機能に有効でもある適切な量を容易に決定することができる。典型的には、追加の賦形剤は、約 10 ~約 500 mM の濃度で存在することができる。

20

30

【0157】

IV. 使用方法

1態様において、本発明は、式Iの化合物を当該製剤に加えることを含む医薬製剤の粘度の低下方法に関しここで、該製剤は水溶液である。本発明の実施形態において、当該医薬製剤は ABI を含む。具体的な実施形態において、 ABI は、 50 mg/mL 以上、 75 mg/mL 以上、 100 mg/mL 以上、 125 mg/mL 以上、 150 mg/mL 以上、 175 mg/mL 以上、又は 200 mg/mL 以上の濃度で存在する。

40

【0158】

従って、本発明は、

(a) ABI 及び式Iの化合物を含む医薬製剤を提供し、ここで、当該 ABI は、約 50 mg/mL ~約 250 mg/mL の濃度で存在し、当該製剤は水溶液である；そして

(b) 式Iの化合物を当該溶液に加える；ことを含む、医薬製剤の粘度の低下方法を提供し、ここで、当該化合物の添加後の当該医薬製剤の粘度は、 $30\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $29\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $28\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $27\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $26\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $25\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $24\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $23\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $22\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $21\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $20\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、 $19\text{ mPa}\cdot\text{S}$ 、又は $18\text{ mPa}\cdot\text{S}$ である。

【0159】

50

溶液での本発明の医薬組成物の粘度は、同じ賦形剤を含み同じpHであるが、式Iの化合物を含まない医薬組成物より低い。本発明のある種の実施形態において、溶液での本発明の医薬組成物の粘度は、アルギニン若しくは薬学的に許容されるその塩、ヒスチジン若しくは薬学的に許容されるその塩、フェニルアラニン若しくは薬学的に許容されるその塩、チロシン若しくは薬学的に許容されるその塩、又はリジン若しくは薬学的に許容されるその塩を含む（即ち、式Iの化合物を含まない）同じ組成物より低い。

【0160】

本発明はまた、当該対象者に対して、(1)ABI、(2)式(I)の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩、及び(3)薬学的に許容される担体を含む医薬組成物の有効量を投与することを含む、対象者におけるがんの治療方法に関するものでもあり、ここで、ABIは、抗体又はその抗原結合性断片であるか、又はがんを治療する治療的タンパク質又はペプチドである。この方法の具体的な実施形態において、当該組成物は、静脈投与を介して対象者に投与される。他の実施形態において、当該組成物は、皮下投与によって対象者に投与される。

10

【0161】

本発明の方法のいずれにおいても、がんは、メラノーマ、肺がん、頭頸部がん、膀胱がん、乳がん、消化管がん、多発性骨髄腫、肝細胞がん、リンパ腫、腎臓がん、中皮腫、卵巣がん、食道がん、肛門がん、胆道がん、結腸直腸がん、子宮頸がん、甲状腺がん、唾液腺がん、前立腺がん（例えば、ホルモン不応性前立腺腺癌）、膵臓がん、結腸がん、食道がん、肝臓がん、甲状腺がん、膠芽細胞腫、神経膠腫、及び他の新生物性悪性腫瘍からなる群から選択することができる。

20

【0162】

一部の実施形態において、肺がんは非小細胞肺がんである。

【0163】

別の実施形態において、肺がんは小細胞肺がんである。

【0164】

一部の実施形態において、リンパ腫はホジキンリンパ腫である。

【0165】

他の実施形態において、リンパ腫は非ホジキンリンパ腫である。特定の実施形態において、リンパ腫は縦隔大細胞型B細胞リンパ腫である。

30

【0166】

一部の実施形態において、乳がんは三種陰性乳がんである。

【0167】

さらに別の実施形態において、乳がんはER+/HER2-乳がんである。

【0168】

一部の実施形態において、膀胱がんは尿路上皮がんである。

【0169】

一部の実施形態において、頭頸部がんは上咽頭がんである。一部の実施形態において、がんは甲状腺がん。他の実施形態において、がんは唾液腺がんである。他の実施形態において、がんは頭頸部の扁平細胞癌である。

40

【0170】

一部の実施形態において、がんは、高レベルのマイクロサテライト不安定性(MSI-H)を有する転移性結腸直腸がんである。

【0171】

一部の実施形態において、がんは、メラノーマ、非小細胞肺がん、再発性若しくは難治性の古典的ホジキンリンパ腫、縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、頭頸部扁平細胞癌、尿路上皮がん、食道がん、胃がん、子宮頸がん及び肝細胞がんからなる群から選択される。

【0172】

上記治療方法の他の実施形態において、がんは血液系腫瘍である。ある種の実施形態において、その血液系腫瘍は、急性リンパ性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)

50

)、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、慢性骨髄性白血病 (CML)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、EBV 陽性 DLBCL、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、T 細胞 / 組織球豊富大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫 (HL)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、多発性骨髄腫 (MM)、骨髄細胞白血病 - 1 タンパク質 (Mcl-1)、骨髄異形成症候群 (MDS)、非ホジキンリンパ腫 (NHL) 又は小リンパ球性リンパ腫 (SLL) である。

【0173】

生検材料又は手術用材料における腫瘍浸潤性リンパ球の存在に関して改善された無病生存率及び全生存率を示す悪性腫瘍、例えば、メラノーマ、結腸直腸がん、肝臓がん、腎臓がん、胃がん / 食道がん、乳がん、膵臓がん及び卵巣がんが、本明細書に記載の方法及び治療に包含される。そのようながんのサブタイプは、Tリンパ球による免疫による制御に対して影響されやすいことが知られている。さらに、増殖が本明細書に記載の抗体を用いて阻害可能な難治性若しくは再発性悪性腫瘍が含まれる。

10

【0174】

一部の実施形態において、本発明の組成物は、被験組織検体における PD - L 1 及び / 又は PD - L 2 の発現上昇を特徴とするがん、例えば卵巣がん、腎臓がん、結腸直腸がん、膵臓がん、乳がん、肝臓がん、胃がん、食道がん及びメラノーマを有する対象者に投与される。本発明の組成物による治療が有効であり得る別のがんには、例えばカポジ肉腫、肝臓がん、上咽頭がん、リンパ腫、子宮頸がん、外陰がん、肛門がん、陰茎がん及び口腔がんの原因であることが知られているヒト免疫不全ウイルス、A 型、B 型及び C 型肝炎ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、ヒトパピローマウイルスのようなウイルスによる持続的感染に関連するがんを含む。

20

【0175】

別の態様には、本発明の医薬組成物を用いて、感染又は感染性疾患を有する、有する疑いがある、または有するリスクを持った患者を治療する方法を含む。本発明のこの態様の具体的な実施形態において、当該医薬組成物の ABI は、拮抗薬である抗 PD - 1 抗体又は抗原結合性断片である。従って、本発明は、有効量の本発明の組成物を対象者に投与することを含む、哺乳動物対象者における慢性感染の治療方法を提供する。この方法の一部の具体的な実施形態において、組成物は、静脈投与によって対象者に投与される。他の実施形態において、組成物は、皮下投与によって対象者に投与される。

30

【0176】

この態様において、本発明の組成物は単独で又はワクチンと組み合わせて用いて、病原体、毒物及び自己抗原に対する免疫応答を刺激することができる。本発明の組成物を用いて、ヒト免疫不全ウイルス、A 型、B 型及び C 型肝炎ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、ヒトパピローマウイルス及びヘルペスウイルスを含む (これらに限定されるものではない) ヒトへのウイルス感染に対する免疫応答を刺激することができる。拮抗薬である抗 PD - 1 抗体又は抗体断片を含む本発明の組成物を用いて、細菌若しくは真菌寄生生物及び他の病原体による感染に対する免疫応答を刺激することができる。慢性ウイルス感染と考えられるものには、B 型及び C 型肝炎及び HIV によるウイルス感染がある。

40

【0177】

本発明の組成物は、1 以上の「追加の治療剤」と組み合わせて患者に投与することができる。その追加の治療剤は、生物学的薬物 (VEGF、EGFR、Her2/neu、VEGF 受容体、他の増殖因子受容体、CD20、CD40、CD - 40L、OX - 40、4 - 1BB、及びICOS) に対する抗体を含む (これらに限定されるものではない)、増殖阻害剤、免疫原 (例えば、弱毒化がん細胞、腫瘍抗原、抗原提示細胞、例えば腫瘍由来の抗原若しくは核酸を加えた樹状細胞、免疫刺激サイトカイン類 (例えば、IL - 2、IFN - 2、GM - CSF)、及び限定されるものではないが GM - CSF のような免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクションされた細胞) であることができる。

50

【0178】

上記で記載のように、本発明の方法の一部の実施形態において、当該方法はさらに、追加の治療剤を投与することを含む。特定の実施形態において、前記追加の治療剤は、抗LAG3抗体若しくはその抗原結合性断片、抗GITR抗体若しくはその抗原結合性断片、抗TIGIT抗体若しくはその抗原結合性断片、抗CD27抗体若しくはその抗原結合性断片、ILT2抗体若しくはその抗原結合性断片、ILT3抗体若しくはその抗原結合性断片、ILT4抗体若しくはその抗原結合性断片、ILT5抗体若しくはその抗原結合性断片、又はIL-10抗体若しくはその抗原結合性断片である。1実施形態において、前記追加の治療剤は、IL-12を発現するニューカッスル病ウイルスベクターである。さらに別の実施形態において、前記追加の治療剤は、ディナシクリブである。さらに別の実施形態において、前記追加の治療剤は、STING作動薬である。さらに別の実施形態において、前記追加の治療剤は、ディナシクリブである。さらに別の実施形態において、前記追加の治療剤は、PARP阻害剤である。さらに別の実施形態において、前記追加の治療剤は、ディナシクリブである。別の実施形態において、前記追加の治療剤は、MEK阻害剤である。別の実施形態において、前記追加の治療剤は、CXCR2拮抗薬である。別の実施形態において、前記追加の治療剤は、ナパリキシンである。別の実施形態において、前記追加の治療剤は、オラパリブである。別の実施形態において、前記追加の治療剤は、セルメチニブである。

10

【0179】

好適な投与経路には、例えば、非経口送達、例えば筋肉投与、皮下投与、並びにくも膜下投与、直接心室内投与、静脈投与、腹腔内投与を含み得る。薬剤は、腹腔内投与、非経口投与、動脈注射若しくは静脈注射のような多様な従来法で投与されることができる。

20

【0180】

前記追加の治療剤の用量の選択は、その者の血清若しくは組織代謝速度、症状のレベル、その者の免疫原性、及び標的細胞のアクセス性、治療される個体の組織若しくは臓器を含むいくつかの要素によって決まる。前記追加の治療剤の用量は、許容されるレベルの副作用を与える量であるべきである。従って、それぞれの追加の治療剤（例えば、生物学的薬物又は化学療法剤）の用量及び投与回数は、部分的に、特定の治療剤、治療されるがんの重度、及び患者の特徴によって決まる。抗体、サイトカイン及び小細胞の適切な用量を選択する上での指針が利用可能である。例えば、Wawrzynczak (1996)

30

Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (ed.) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, NY; Baert et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom et al. (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon et al. (2001)

New Engl. J. Med. 344:783-792; Beniaminovitz et al. (2000) New Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky et al. (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602; Physicians' Desk Reference 2003 (Physicians' Desk Reference, 57th Ed); Medical Economics Company; ISBN: 1563634457; 57th edition (November 2002)を参照する。適切な投与法の決定は、例えば、治療に影響するか治療に影響すると予測されることが当業界で公知であるか疑われて

40

50

いるパラメータ又は因子を用いて、臨床医が行うことができ、それは、例えば、患者の病歴（例えば、過去の治療）、治療されるがんの種類及び段階、及び併用療法における治療剤の1以上に対する応答のバイオマーカーに依存する。

【0181】

各種参考文献が、前記追加の治療剤のための薬学的に許容される担体又は賦形剤の選択を容易にする上で利用可能であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences and U.S. Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984); Hardman et al. (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, NY; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, NY; Avis et al. (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, NYを参照する。

10

20

【0182】

一部の実施形態において、本発明の組成物は、連続注入によって、又は例えば、1日、1~7回/週、1週間、2週間、3週間、1ヶ月、2ヶ月などの間隔での用量によって投与される。好ましい用量プロトコルは、重大な望ましくない副作用を回避する最大容量又は投薬回数が関与するものである。合計1週用量は、通常は少なくとも0.05 µg/kg、0.2 µg/kg、0.5 µg/kg、1 µg/kg、10 µg/kg、100 µg/kg、0.2 mg/kg、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg、10 mg/kg、25 mg/kg、50 mg/kg以上である。例えば、Yang et al. (2003) New Engl. J. Med. 349:427-434; Herold et al. (2002) New Engl. J. Med. 346:1692-1698; Liu et al. (1999) J. Neurol. Neurosurg. Psych. 67:451-456; Portielji et al. (2000) Cancer Immunol. Immunother. 52:133-144を参照する。小分子治療剤、例えば、ペプチド模倣剤、天然物又は有機化合物の所望の用量は、モル/kg基準で抗体又はポリペプチドに関してほぼ同じである。

30

40

【0183】

ある種の実施形態において、投与は、治療の期間を通じて、医薬製剤、即ちABI及び式Iの化合物を含む製剤の用量を1.0、3.0、及び10 mg/kgと上昇させながら対象者に投与することを含むことになる。その製剤は、再生液体製剤であることができるか、それは凍結乾燥されたことがない液体製剤であることができる。時間経過は変えることができ、所望の効果が得られる限り続けることができる。ある種の実施形態において、用量上昇を、約10 mg/kgの用量まで続ける。ある種の実施形態において、対象者は、メラノーマ又は他の形態の固形腫瘍の組織学的若しくは細胞学的診断を有するものであり、ある種の場合、対象者は、計測できない疾患を有する可能性がある。ある種の実施形態において、対象者は、他の化学療法で治療されたことがあり、他の実施形態では対象

50

者は処置未経験であろう。

【0184】

さらに別の実施形態において、投与レジメは、治療の期間を通じて、本明細書に記載の医薬製剤（即ち、A B I 及び式 I の化合物を含む製剤）のいずれかの 1、3、又は 10 mg / kg の用量を投与することを含む。そのような一定量投与レジメの場合、投与の間隔は、約 14 日（± 2 日）である。ある種の実施形態において、投与の間隔は約 21 日（± 2 日）である。

【0185】

ある種の実施形態において、投与レジメは、患者内用量上昇を行いながら、約 0.005 mg / kg ~ 約 10 mg / kg の用量を投与することを含む。ある種の実施形態において、5 mg / kg 又は 10 mg / kg の用量を、3 週間に 1 回、又は 2 週間に 1 回の間隔で投与する。さらに別の実施形態において、メラノーマ患者又は他の固形腫瘍の患者の場合、3 mg / kg の用量を 3 週間の間隔で投与する。これらの実施形態において、患者は切除不能の疾患を有するべきであるが、患者は手術を過去に受けたことがあっても良い。

10

【0186】

ある種の実施形態において、対象者は、本明細書に記載の任意の医薬製剤の 30 分間 I V 注入投与を受ける。用量上昇のある種の実施形態において、用量間隔は、第 1 の用量と第 2 の用量の間で約 28 日（± 1 日）である。ある種の実施形態において、第 2 の用量と第 3 の用量の間の間隔は、約 14 日（± 2 日）である。ある種の実施形態において、第 2 の用量に続く用量については、投与間隔は約 14 日（± 2 日）となる。

20

【0187】

皮下投与は、注射器を用いるか、又は他の注射機器（例えば、Inject-ease（登録商標）装置）；注射ペン；又は無針装置（例えば、Medijector 及び Biojector（登録商標））を用いて、注射によって行うことができる。

【0188】

本発明の実施形態は、（a）治療法（例えば、ヒト身体の）；（b）医薬；（c）抗腫瘍免疫応答の誘発若しくは増強；（d）患者における 1 以上の腫瘍マーカー数の低減；（e）腫瘍若しくは血液がんの増殖の停止若しくは遅延；（f）PD - 1 関連疾患の進行の停止若しくは遅延；（g）進行がんの停止若しくは遅延；（h）PD - 1 関連疾患の安定化；（i）腫瘍細胞の増殖若しくは生存の阻害；（j）1 以上のがん性病変若しくは腫瘍の消去若しくは大きさ低減；（k）PD - 1 関連疾患の進行、発症若しくは重度の軽減；（l）がんのような PD - 1 関連疾患の臨床症状の重度若しくは期間の低減、（m）同様の未治療患者における予想生存と比較した患者生存の延長、（n）がん性症状若しくは他の PD - 1 関連疾患の完全若しくは部分的緩和の誘発、（o）がんの治療、又は（p）感染若しくは感染疾患の治療の：（i）そのための使用、（ii）そのための医薬若しくは組成物としての使用、又は（iii）そのための医薬製造における使用のための、本明細書に記載の生物学的製剤の 1 以上も含む。

30

【0189】

本明細書で言及した全ての刊行物が、本発明に関連して使用されると考えられる方法及び材料についての記載及び開示に関して、参照によって本明細書に組み込まれる。

40

【0190】

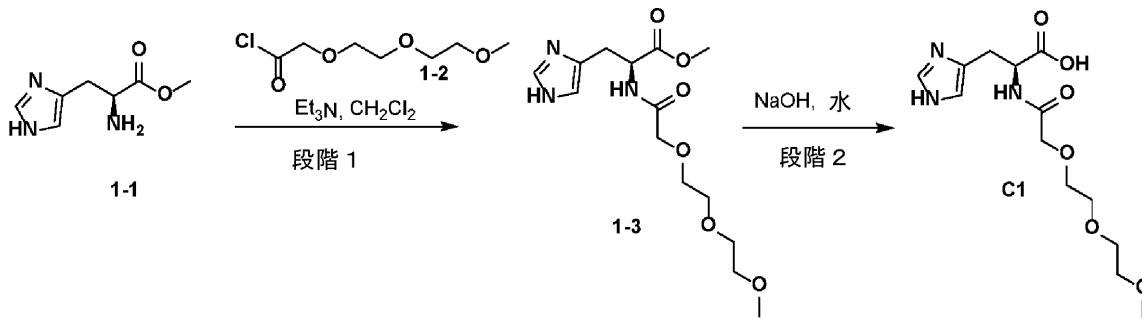
以上、添付の図面を参照して、本明細書における本発明の異なる実施形態について説明したが、理解すべき点として、本発明は、それらの正確な実施形態に限定されるものではなく、添付の特許請求の範囲で定義の本発明の範囲若しくは精神を逸脱しない限りにおいて、各種の変更及び改変を当業者が行うことが可能である。

【0191】

実施例 1

化合物 1 (C1) : (S) - 12 - ((1H - イミダゾール - 4 - イル)メチル) - 10 - オキソ - 2, 5, 8 - トリオキサ - 11 - アザトリデカン - 13 - 酸の製造

【化 2 1】



10

【 0 1 9 2 】

段階 1 . (S) - メチル 1 2 - ((1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル) - 1 0 - オキシ - 2 , 5 , 8 - トリオキサ - 1 1 - アザトリデカン - 1 3 - オエートの製造 :

(S) - メチル 2 - アミノ - 3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロパノエート (1 - 1) (5 g 、 2 9 . 6 m m o l) のジクロロメタン (2 5 m L) 及びトリエチルアミン (8 . 9 7 、 8 9 m m o l) 中溶液に、ジクロロメタン (2 5 m L) 中の 2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ) アセチルクロライド (1 - 2) (5 . 8 1 g 、 2 9 . 6 m m o l) (酸から新たに調製) を 0 で滴下した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応完了を T L C によって確認した。飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、次に、それを濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、10%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S) - メチル 1 2 - ((1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル) - 1 0 - オキシ - 2 , 5 , 8 - トリオキサ - 1 1 - アザトリデカン - 1 3 - オエート (1 - 3) を液体として得た。LC - MS ESI / APCI ; C₁₄H₂₃N₃O₆ [M + 1]⁺ の計算値 : 330 . 35 、実測値 : 330 . 2 。¹H NMR 400 MHz 、DMSO - d₆ : 8 . 1 5 (d 、 J = 1 0 . 4 0 H z 、 1 H) 、 7 . 6 3 (s 、 1 H) 、 6 . 8 6 (s 、 1 H) 、 4 . 5 8 (t 、 J = 9 . 2 0 H z 、 1 H) 、 3 . 9 2 (s 、 2 H) 、 3 . 6 5 (s 、 3 H) 、 3 . 5 8 (s 、 3 H) 、 3 . 5 0 - 3 . 5 2 (m 、 8 H) 、 2 . 9 7 (d 、 J = 9 . 2 0 H z 、 2 H) 。

20

30

【 0 1 9 3 】

段階 2 . (S) - 1 2 - ((1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル) - 1 0 - オキシ - 2 , 5 , 8 - トリオキサ - 1 1 - アザトリデカン - 1 3 - 酸の製造 :

(S) - メチル 1 2 - ((1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル) - 1 0 - オキシ - 2 , 5 , 8 - トリオキサ - 1 1 - アザトリデカン - 1 3 - オエート (1 - 3) (4 . 7 g 、 1 4 . 2 m m o l) の MeOH (5 0 . 0 m L) 及び水 (1 0 . 0 m L) 中の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム (0 . 8 5 g 、 2 1 . 3 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応完了を T L C によって確認した。1 . 5 N HCl を反応混合物に加え、それを減圧下に濃縮した。粗残留物をメタノールに溶かし、CELITE 床で濾過し、濾液を再度濃縮した。粗生成物を最初に 5 % アンモニア / メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、水で溶離を行う逆相クロマトグラフィーによって再度精製して、(S) - 1 2 - ((1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル) - 1 0 - オキシ - 2 , 5 , 8 - トリオキサ - 1 1 - アザトリデカン - 1 3 - 酸 (C 1) を固体として得た。LC - MS ESI / APCI ; C₁₃H₂₁N₃O₆ [M + H]⁺ の計算値 : 316 . 33 、実測値 : 316 . 4 。¹H NMR 400 MHz 、D₂O : 8 . 2 2 (s 、 1 H) 、 7 . 0 6 (s 、 1 H) 、 4 . 4 1 (t 、 J = 4 . 8 0 H z 、 1 H) 、 3 . 9 4 (s 、 2 H) 、 3 . 5 2 - 3 . 5 4 (m 、 8 H) 、 3 . 2 6 (s 、 3 H) 、 3 . 1 6 (q 、 J = 4 . 8 0 H z 、 1 H) 、 2 . 9 8 (q 、 J = 8 . 4 0 H z 、 1 H) 。

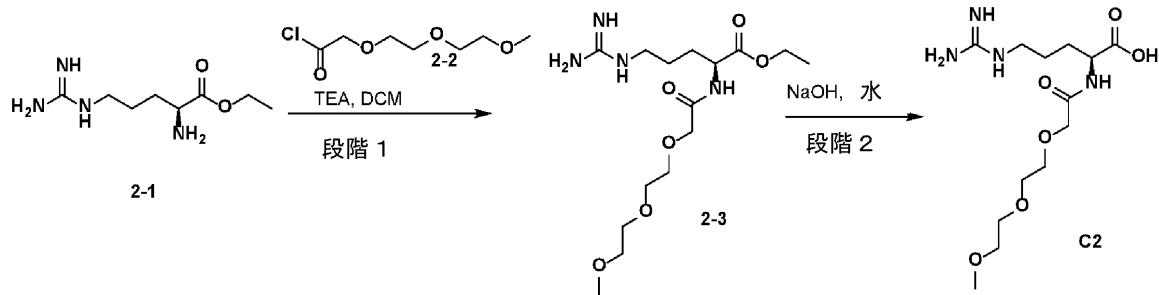
40

【 0 1 9 4 】

50

実施例 2

化合物 2 (C 2) : (S) - 12 - (3 - グアニジノプロピル) - 10 - オキソ - 2 ,
5 , 8 - トリオキサ - 11 - アザトリデカン - 13 - 酸の製造
【化 2 2】



10

【 0 1 9 5 】

段階 1 . (S) - エチル 12 - (3 - グアニジノプロピル) - 10 - オキソ - 2 , 5 ,
8 - トリオキサ - 11 - アザトリデカン - 13 - オエートの製造 :

(S) - エチル 2 - アミノ - 5 - グアニジノペンタノエート (2 - 1) (5 g、24 .
72 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 及びトリエチルアミン (10 . 34 mL、
74 . 2 mmol) 中溶液に、ジクロロメタン (25 mL) 中の 2 - (2 - (2 - メトキシ
シエトキシ) エトキシ) アセチルクロライド (2 - 2) (4 . 86 g、24 . 72 mmol)
1) (酸から新たに調製) を 0 で滴下した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応
完了を TLC によって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、それ
を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、10%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行
うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S) - エチ
ル 12 - (3 - グアニジノプロピル) - 10 - オキソ - 2 , 5 , 8 - トリオキサ - 11 -
アザトリデカン - 13 - オエート (2 - 3) を液体として得た。LC - MS ESI / A
PCI ; C₁₅H₃₀N₄O₆ [M + 1]⁺ の計算値 : 363 . 42、実測値 : 363 .
2。¹H NMR 400 MHz、DMSO - d₆ : 8 . 01 (s、1H)、7 . 83
(s、1H)、4 . 26 (t、J = 8 . 00 Hz、1H)、4 . 14 (q、J = 1 . 20
Hz、2H)、4 . 09 - 4 . 10 (m、2H)、3 . 95 (s、2H)、3 . 53 - 3
. 54 (m、8H)、3 . 43 (s、3H)、1 . 87 - 1 . 84 (m、2H)、1 . 4
6 - 1 . 48 (m、2H)、1 . 19 (t、J = 9 . 60 Hz、3H)。

20

30

【 0 1 9 6 】

段階 2 . (S) - 12 - (3 - グアニジノプロピル) - 10 - オキソ - 2 , 5 , 8 - ト
リオキサ - 11 - アザトリデカン - 13 - 酸の製造 :

(S) - エチル 12 - (3 - グアニジノプロピル) - 10 - オキソ - 2 , 5 , 8 - トリ
オキサ - 11 - アザトリデカン - 13 - オエート (2 - 3) (4 g、11 . 04 mmol
) のメタノール (50 mL) 及び水 (10 mL) 中の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム (0
. 662 g、16 . 56 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応
完了を TLC によって確認した。反応混合物を 1 . 5 N HCl で中和し、減圧下に濃縮
した。粗残留物をメタノールに溶かし、CELITE 床で濾過し、濾液を再度濃縮した。
粗生成物を最初に 5%アンモニア/メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカ
ラムクロマトグラフィーによって精製し、水で溶離を行う逆相クロマトグラフィーによ
って再度精製して、(S) - 12 - (3 - グアニジノプロピル) - 10 - オキソ - 2 , 5 ,
8 - トリオキサ - 11 - アザトリデカン - 13 - 酸 (C 2) を固体として得た。LC - M
S ESI / APCI ; C₁₃H₂₆N₄O₆ [M + H]⁺ の計算値 : 335 . 19、実
測値 : 335 . 2。¹H NMR 400 MHz、D₂O : 4 . 14 - 4 . 16 (m、
1H)、4 . 01 (s、2H)、3 . 60 - 3 . 61 (m、6H)、3 . 53 - 3 . 53
(m、2H)、3 . 30 (s、3H)、3 . 11 (t、J = 6 . 36 Hz、2H)、1 .
79 - 1 . 81 (m、1H)、1 . 66 - 1 . 68 (m、1H)、1 . 51 - 1 . 52 (

40

50

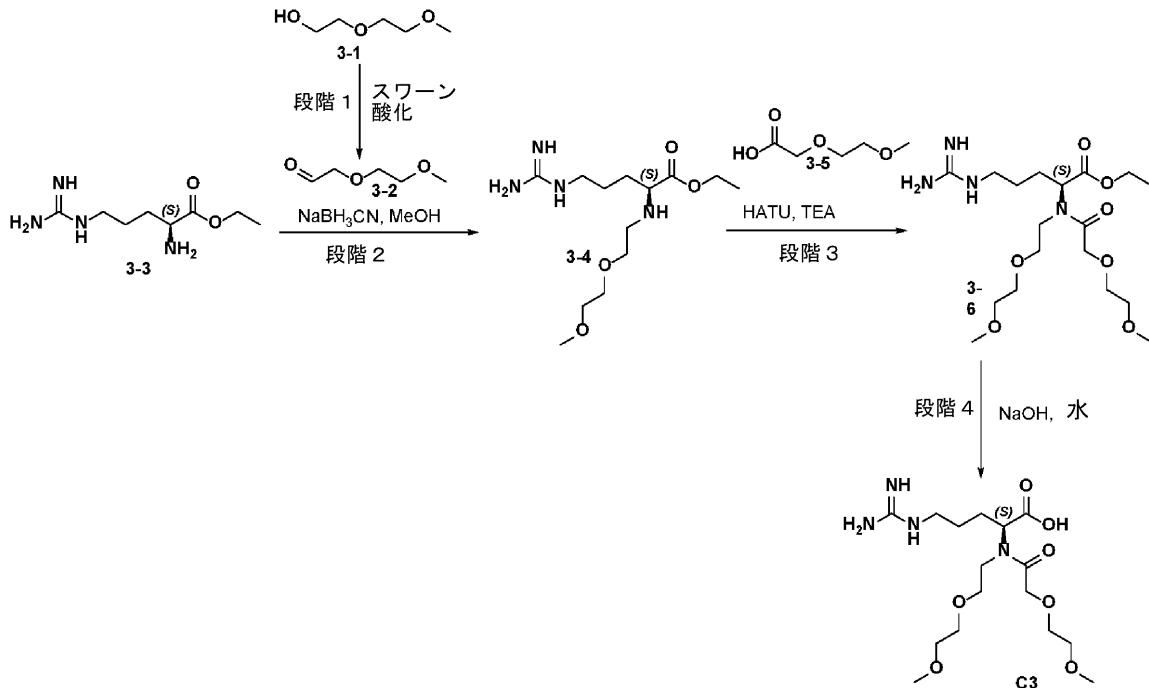
m、2 H)。

【0197】

実施例3

化合物3(C3)：(S)-5-グアニジノ-2-(2-(2-メトキシエトキシ)-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アセトアミド)ペンタン酸の製造

【化23】



10

20

【0198】

図式における使用される各種原料及び試薬は、市販されているか、当業者によって容易に作成される。化合物3-2を、Seifert et al., J. Med. Chem. 2014, 57, 9870-9888に開示の文献プロトコールに従って合成した。

30

【0199】

段階2.(S)-エチル5-グアニジノ-2-((2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)ペンタノエートの製造:

(S)-エチル2-アミノ-5-グアニジノペンタノエート(3-3)(30.0g、148mmol)のMeOH(300.0mL)中溶液に、2-(2-メトキシエトキシ)アセトアルデヒド(3-2)(26.2g、222mmol)及び酢酸(1.69mL、29.6mmol)を加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌した。反応混合物を冷却して0とし、水素化シアノホウ素ナトリウム(13.8g、222mmol)を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応完了をTLCによって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、7%メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-エチル5-グアニジノ-2-((2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)ペンタノエート(3-4)を得た。LC-MS ESI/APCI; C₁₃H₂₈N₄O₄[M+H]⁺の計算値:305.3、実測値:305.2。

40

【0200】

段階3.(S)-エチル5-グアニジノ-2-(2-(2-メトキシエトキシ)-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アセトアミド)ペンタノエートの製造:

DMF(100mL)中のHATU(25.5g、67.1mmol)、トリエチルアミン(12.47mL、89mmol)、(S)-エチル5-グアニジノ-2-((2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)ペンタノエート(3-4)(17.70g、

50

58.2 mmol) を、2-(2-メトキシエトキシ)酢酸(3-5)(6 g、44.7 mmol) の DMF (30 mL) 中溶液に加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応完了を TLC によって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、生成物をジクロロメタンで抽出した(100 mL で5回)。合わせた有機層をラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、10%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-エチル5-グアニジノ-2-(2-(2-メトキシエトキシ)-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アセトアミド)ペンタノエート(3-6)を固体として得た。LC-MS ESI/APCI; C₁₈H₃₆N₄O₇[M+H]⁺ の計算値: 421.5、実測値: 421.2。

10

【0201】

段階4. (S)-5-グアニジノ-2-(2-(2-メトキシエトキシ)-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アセトアミド)ペンタン酸の製造:

(S)-エチル5-グアニジノ-2-(2-(2-メトキシエトキシ)-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アセトアミド)ペンタノエート(3-6)(4 g、9.07 mmol) の MeOH (40.0 mL) 及び水(8.0 mL) 中の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム(0.571 g、14.27 mmol) を加え、反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応完了を TLC によって確認した。反応混合物を 1.5 N HCl で中和し、減圧下に濃縮した。粗残留物をメタノールに溶かし、CELITE 床で濾過し、濾液を再度濃縮した。粗生成物を最初に10%アンモニア/メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、水で溶離を行う逆相クロマトグラフィーによって再度精製して、(S)-5-グアニジノ-2-(2-(2-メトキシエトキシ)-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アセトアミド)ペンタン酸(C3)を固体として得た。LC-MS ESI/APCI; C₁₆H₃₂N₄O₇[M+H]⁺ の計算値: 393.44、実測値: 393.4。¹H NMR 400 MHz、D₂O: 5.433-4.31 (m、1H)、4.24 (s、2H)、3.58-3.62 (m、12H)、3.23 (s、3H)、3.28 (s、3H)、3.09-3.11 (m、2H)、1.89-1.92 (m、1H)、1.64-1.67 (m、1H)、1.47-1.48 (m、2H)。

20

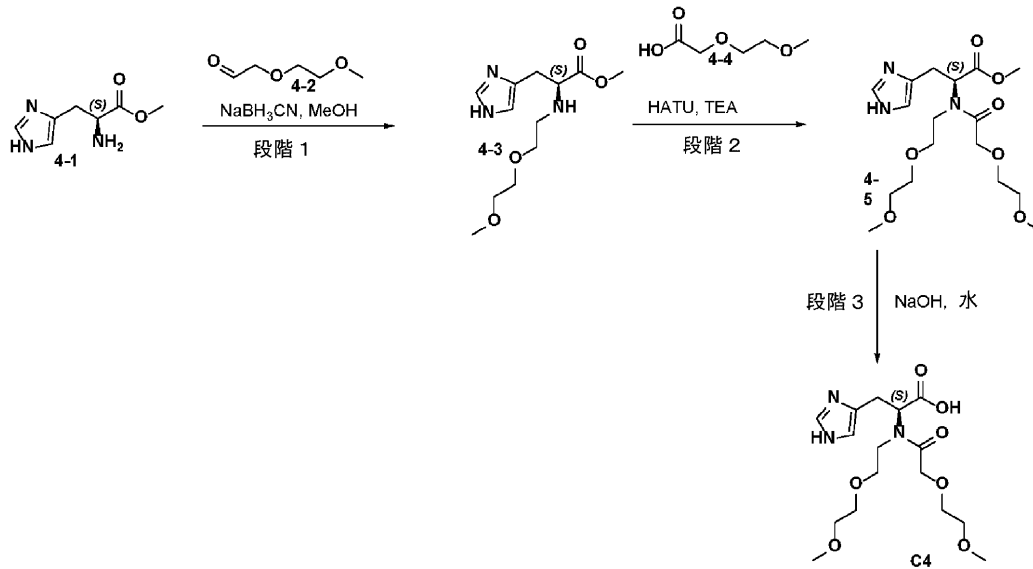
【0202】

実施例4

化合物4(C4): (S)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-(2-(2-メトキシエトキシ)-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アセトアミド)プロパン酸の製造

30

【化 2 4】



10

【0203】

段階 1 . (S) - メチル 3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - ((2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル) アミノ) プロパノエートの製造 :

20

(S) - メチル 2 - アミノ - 3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロパノエート (4 - 1) (15 g、89 mmol) のメタノール (150 mL) 中溶液に、2 - (2 - メトキシエトキシ) アセトアルデヒド (4 - 2) (15.6 g、133 mmol) 及び酢酸 (1.01 mL、17.8 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を冷却して 0 とし、水素化シアノホウ素ナトリウム (8.36 g、133 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応完了を TLC によって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、7%メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S) - メチル 3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - ((2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル) アミノ) プロパノエート (4 - 3) を得た。LC - MS ESI / APC I ; C₁₂H₂₁N₃O₄ [M + H]⁺ の計算値 : 272.3、実測値 : 272.2。

30

【0204】

段階 2 . (S) - メチル 3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) - N - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル) アセトアミド) プロパノエートの製造 :

2 - (2 - メトキシエトキシ) 酢酸 (4 - 4) (4.2 g、31.3 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 中溶液に、ジクロロメタン (60 mL) 中の HATU (17.8 g、47.0 mmol)、トリエチルアミン (8.80 mL、62.6 mmol) 及び (S) - メチル 3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - ((2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル) アミノ) プロパノエート (4 - 3) (8.5 g、31.3 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応完了を TLC によって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、生成物をジクロロメタンで抽出した (100 mL で 5 回)。次に、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、5%メタノール / ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S) - メチル 3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) - N - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル) アセトアミド) プロパノエート (4 - 4) を固体として得た。LC - MS ESI / APC I ; C₁₇H₂₉N₃O₇ [M + H]⁺ の計算値 : 388.42、実測値 : 388.2。

40

50

【0205】

段階4．(S)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-(2-(2-メトキシエトキシ)-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アセトアミド)プロパン酸の製造：

(S)-メチル3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-(2-(2-メトキシエトキシ)-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アセトアミド)プロパノエート(4-5)(7.1g、15.21mmol)のMeOH(70.0mL)及び水(15.0mL)中の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム(1.08g、27.1mmol)を加え、反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応完了をTLCによって確認した。反応混合物を1.5N HClで中和し、減圧下に濃縮した。粗残留物をメタノールに溶かし、CELLITE床で濾過し、濾液を再度濃縮した。粗生成物を最初に10%アンモニア/メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、水で溶離を行う逆相クロマトグラフィーによって再度精製して、(S)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-(2-(2-メトキシエトキシ)-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アセトアミド)プロパン酸(C4)を固体として得た。LC-MS ESI/APCI; $C_{16}H_{27}N_3O_7$ [M+H]⁺の計算値：374.44、実測値：374.2。¹H NMR 400MHz、D₂O：8.49(s、1H)、7.15(s、1H)、4.35-4.36(m、1H)、4.27(s、2H)、3.48-3.50(m、12H)、3.29-3.27(m、2H)、3.29(s、3H)、3.25(s、3H)。

10

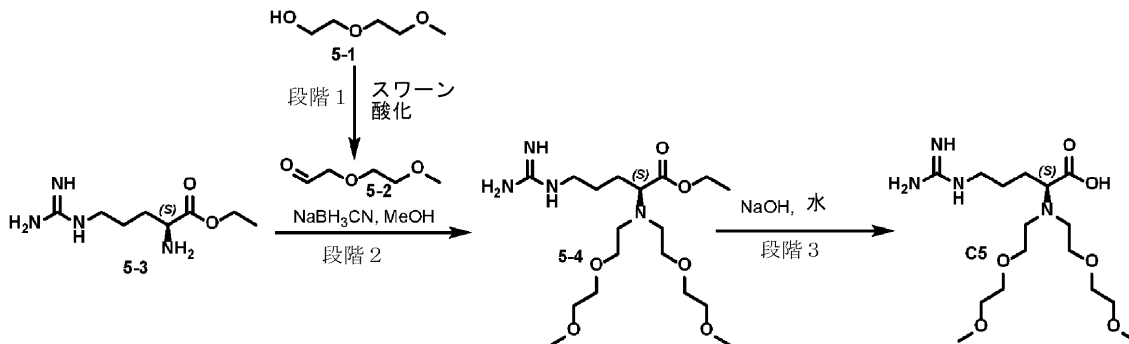
20

【0206】

実施例5

化合物5(C5)：(S)-2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)グアニジノペンタン酸の製造

【化25】



30

【0207】

段階2．(S)-エチル2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-5-グアニジノペンタノエートの製造：

(S)-エチル2-アミノ-5-グアニジノペンタノエート(5-3)(10.0g、49.5mmol)のMeOH(100.0mL)中溶液に、2-(2-メトキシエトキシ)アセトアルデヒド(5-2)(23.3g、198mmol)及び酢酸(0.565mL、9.9mmol)を加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌した。反応混合物を冷却して0とし、水素化シアノホウ素ナトリウム(4.66g、74.2mmol)を少量ずつ加え、反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応完了をTLCによって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、生成物をジクロロメタンで抽出した(100mLで5回)。次に、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、10%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-エチル2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-5-グアニジノペンタノエート(5-4)を得た。LC-MS ESI/APCI; $C_{18}H_{38}N_4O_6$ [

40

50

$M + 1$]⁺ の計算値：406.28、実測値：407.4。¹H NMR (400 MHz、DMSO)：7.42 (bs、1H)、7.25 (bs、1H)、6.85 (bs、2H)、4.12 - 4.05 (m、2H)、3.49 - 3.47 (m、4H)、3.43 - 3.40 (m、8H)、3.38 - 3.36 (m、1H)、3.24 (s、6H)、3.11 - 3.09 (m、2H)、2.80 - 2.66 (m、4H)、1.63 - 1.60 (m、2H)、1.50 - 1.43 (m、2H)、1.20 (t、J = 7.2 Hz、3H)。

【0208】

段階3. (S)-2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-5-グアニジノペンタン酸の製造：

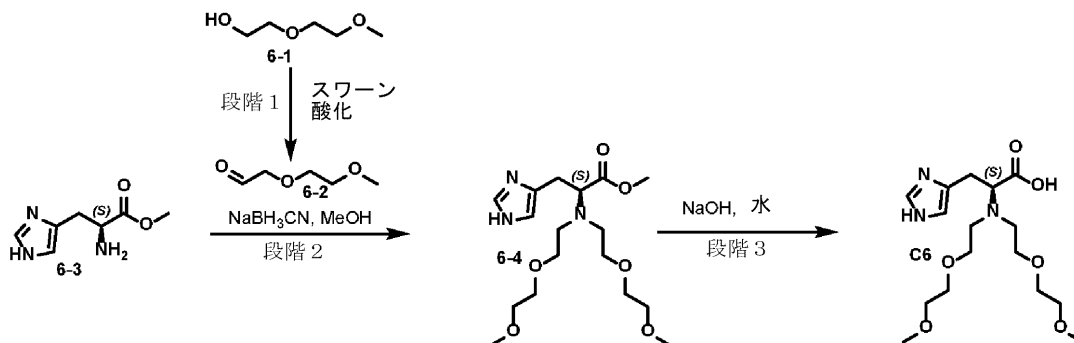
(S)-エチル2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-5-グアニジノペンタノエート(5-4)(5.4g、13.3mmol)のMeOH(60.0mL)及び水(10.0mL)中溶液を攪拌しながら、それに水酸化ナトリウム(0.797g、19.9mmol)を加え、反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応完了をTLCによって確認した。1.5N HClを反応混合物に加え、減圧下に濃縮した。粗残留物をメタノールに溶かし、CELITE床で濾過し、濾液を再度濃縮した。粗生成物を最初に10%アンモニア/メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、水で溶離を行う逆相クロマトグラフィーによって再度精製して、(S)-2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-5-グアニジノペンタン酸(C5)を固体として得た。LC-MS ESI/APCI; C₁₆H₃₄N₄O₆ [M+H]⁺ の計算値：379.4、実測値：379.0。¹H NMR (400 MHz、D₂O)：3.86 - 3.66 (m、4H)、3.86 - 3.76 (m、1H)、3.62 - 3.60 (m、4H)、3.57 - 3.55 (m、4H)、3.47 - 3.39 (m、4H)、3.29 (s、6H)、3.17 (t、J = 6.8 Hz、2H)、1.86 - 1.80 (m、2H)、1.74 - 1.62 (m、2H)。

【0209】

実施例6

化合物6(C6)：(S)-2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸の製造

【化26】



【0210】

段階2. (S)-メチル2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノエートの製造：

(S)-メチル2-アミノ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノエート(6-3)(10g、59.1mmol)のMeOH(100.0mL)中溶液に、2-(2-メトキシエトキシ)アセトアルデヒド(6-2)(27.9g、236mmol)及び酢酸(0.67mL、11.82mmol)を加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌した。反応混合物を冷却して0とし、水素化シアノホウ素ナトリウム(5.57g、89mmol)を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応完了をTLCによって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、生成物をジクロ

10

20

30

40

50

ロメタンで抽出した(100 mLで5回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。粗生成物を7%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-メチル2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノエート(6-4)を固体として得た。LC-MS ESI/APCI; $C_{17}H_{31}N_3O_6$ [M+1]⁺の計算値: 374.44、実測値: 374.2。

【0211】

段階3. (S)-2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノ酸の製造:

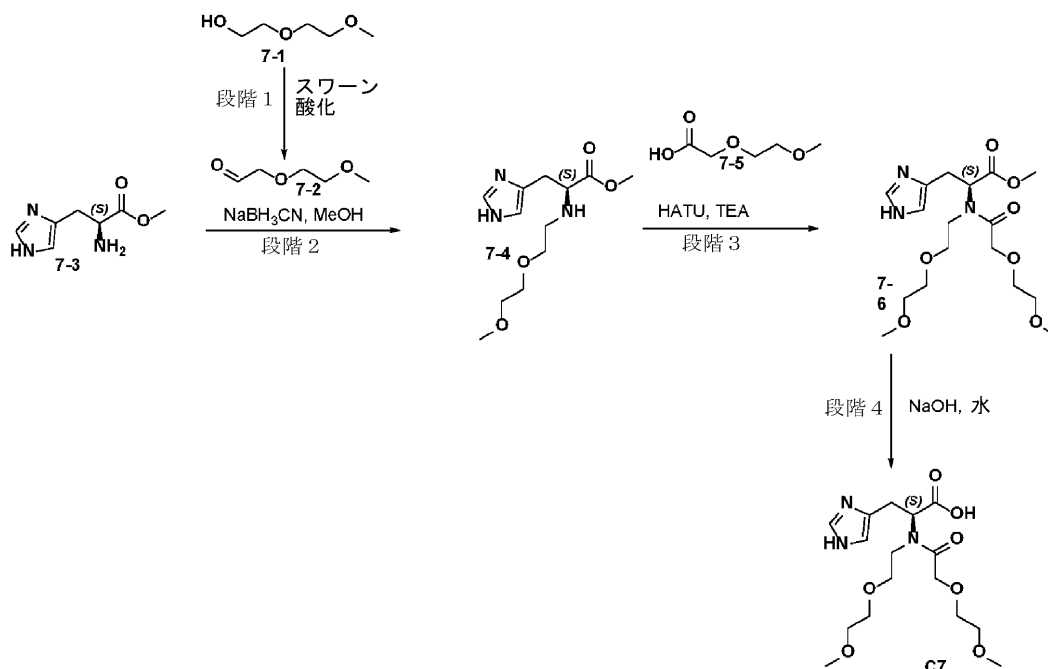
(S)-メチル2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノエート(6-4)(6.5 g, 17.30 mmol)のMeOH(65.0 mL)及び水(12.0 mL)中の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム(1.03 g, 25.95 mmol)を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応完了をTLCによって確認した。反応混合物を1.5N HClで中和し、減圧下に濃縮した。粗残留物をメタノールに溶かし、CELITE床で濾過し、濾液を再度濃縮した。粗生成物を最初に10%アンモニア/メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、水で溶離を行う逆相クロマトグラフィーによって再度精製して、(S)-2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノ酸(C6)を固体として得た。LC-MS ESI/APCI; $C_{16}H_{29}N_3O_6$ [M+H]⁺の計算値: 360.41、実測値: 360.2。¹H NMR(400 MHz, D₂O): 400 MHz, D₂O: 8.22(s, 1H)、7.15(s, 1H)、3.90(t, J=7.20 Hz, 1H)、3.60-3.62(m, 4H)、3.55-3.56(m, 4H)、3.50-3.50(m, 4H)、3.28(s, 6H)、3.19-3.19(m, 4H)、3.06-3.07(m, 2H)。

【0212】

実施例7

化合物7(C7): (S)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-(2-(2-メトキシエトキシ)-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アセトアミド)プロパノ酸塩酸塩の製造

【化27】



10

20

30

40

50

【0213】

段階2．(S)-メチル3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)プロパノエートの製造：

(S)-メチル2-アミノ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノエート(7-3)(15g、89mmol)のメタノール(150mL)中溶液に、2-(2-メトキシエトキシ)アセトアルデヒド(7-2)(15.6g、133mmol)及び酢酸(1.01mL、17.8mmol)を加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌した。反応混合物を冷却して0とし、水素化シアノホウ素ナトリウム(8.36g、133mmol)を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応完了をTLCによって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を7%メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-メチル3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)プロパノエート(7-4)を得た。LC-MS ESI/APCI; $C_{12}H_{21}N_3O_4 [M+H]^+$ の計算値：272.3、実測値：272.2。

10

【0214】

段階3．(S)-メチル3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-(2-(2-メトキシエトキシ)-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アセトアミド)プロパノエートの製造：

2-(2-メトキシエトキシ)酢酸(7-5)(4.2g、31.3mmol)のジクロロメタン(40mL)中溶液に、ジクロロメタン(60mL)中のHATU(17.8g、47.0mmol)、トリエチルアミン(8.80mL、62.6mmol)及び(S)-メチル3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)プロパノエート(7-4)(8.5g、31.3mmol)を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応完了をTLCによって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、生成物をジクロロメタンで抽出した(100mLで5回)。次に、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、5%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-メチル3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-(2-(2-メトキシエトキシ)-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アセトアミド)プロパノエート(7-6)を固体として得た。LC-MS ESI/APCI; $C_{17}H_{29}N_3O_7 [M+H]^+$ の計算値：388.42、実測値：388.2。

20

30

【0215】

段階4．(S)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-(2-(2-メトキシエトキシ)-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アセトアミド)プロパン酸塩酸塩の製造：

(S)-メチル3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-(2-(2-メトキシエトキシ)-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アセトアミド)プロパノエート(7-6)(7.1g、18.34mmol)のMeOH(70.0mL)及び水(15.0mL)中の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム(1.1g、27.5mmol)を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応完了をTLCによって確認した。反応混合物を1.5N HClでpH2~3の酸性とし、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0.1% HCl水溶液で溶離を行う逆相クロマトグラフィーによって精製して、(S)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-(2-(2-メトキシエトキシ)-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アセトアミド)プロパン酸塩酸塩(C7)を固体として得た。LC-MS ESI/APCI; $C_{16}H_{27}N_3O_7 [M+H]^+$ の計算値：374.44、実測値：374.2。¹H NMR 400MHz、D₂O：8.52(s、1H)、7.22(s、1H)、4.32(s、2H)、4.28-4.29(m、1H)、3.54-3.54(m、12H)、3.43-3.43(m、2H)、3.30

40

50

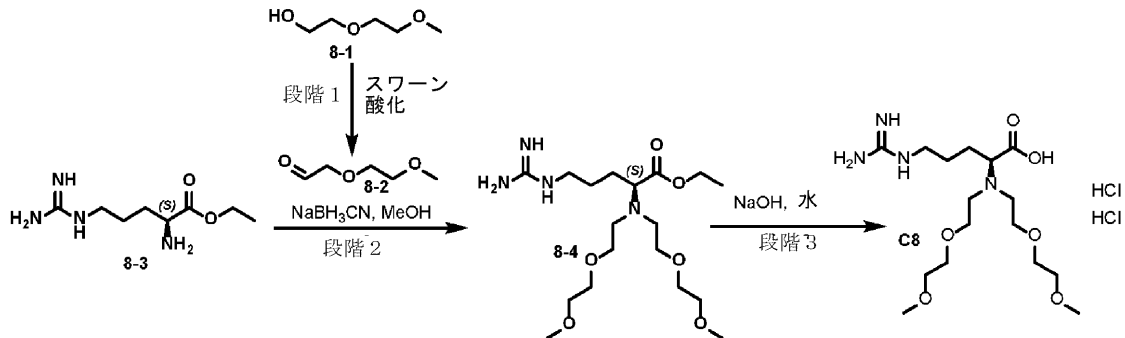
(s、3H)、3.25 (s、3H)。

【0216】

実施例8

化合物8(C8)：(S)-2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-5-グアニジノペンタン酸・2塩酸塩の製造

【化28】



10

【0217】

段階2.(S)-エチル2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-5-グアニジノペンタノエートの製造:

(S)-エチル2-アミノ-5-グアニジノペンタノエート(8-3)(10.0g、49.5mmol)のMeOH(100.0mL)中溶液に、2-(2-メトキシエトキシ)アセトアルデヒド(8-2)(23.3g、198mmol)及び酢酸(0.565mL、9.9mmol)を加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌した。反応混合物を冷却して0とし、水素化シアノホウ素ナトリウム(4.66g、74.2mmol)を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応完了をTLCによって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、生成物をジクロロメタンで抽出した(100mLで5回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、10%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-エチル2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-5-グアニジノペンタノエート(8-4)を得た。LC-MS ESI/APCI; C₁₈H₃₈N₄O₆ [M+1]⁺の計算値:407.28、実測値:407.4。¹H NMR(400MHz、DMSO):7.42(bs、1H)、7.25(bs、1H)、6.85(bs、2H)、4.12-4.05(m、2H)、3.49-3.47(m、4H)、3.43-3.40(m、8H)、3.38-3.36(m、1H)、3.24(s、6H)、3.11-3.09(m、2H)、2.80-2.66(m、4H)、1.63-1.60(m、2H)、1.50-1.43(m、2H)、1.20(t、J=7.2Hz、3H)。

20

30

【0218】

段階3.(S)-2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-5-グアニジノペンタン酸・2塩酸塩の製造:

(S)-エチル2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-5-グアニジノペンタノエート(8-4)(5.4g、13.3mmol)のMeOH(60.0mL)及び水(10.0mL)中の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム(0.797g、19.9mmol)を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応完了をTLCによって確認した。1.5N HClを反応混合物に加え、減圧下に濃縮した。粗残留物をメタノールに溶かし、CELITE床で濾過し、濾液を再度濃縮した。反応混合物を1.5N HClでpH2~3の酸性とし、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0.1%HCl水溶液で溶離を行う逆相クロマトグラフィーによって精製して、(S)-2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-5-グアニジノペンタン酸・2塩酸塩(C8)を固体として得た。LC-MS ESI/APCI; C₁₆H₃₄N₄O₆ [M+H

40

50

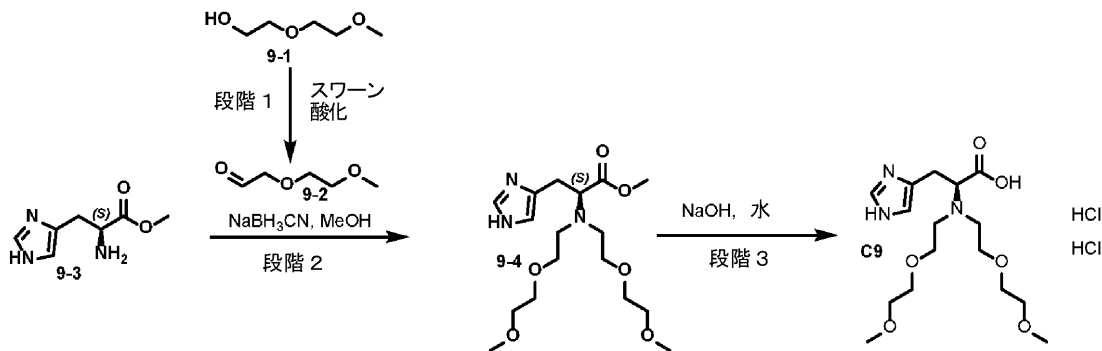
] + の計算値：379.25、実測値：379.0。¹H NMR (400 MHz、D₂O)：3.86 - 3.66 (m、4 H)、3.86 - 3.76 (m、1 H)、3.62 - 3.60 (m、4 H)、3.57 - 3.55 (m、4 H)、3.47 - 3.39 (m、4 H)、3.29 (s、6 H)、3.17 (t、J = 6.8 Hz、2 H)、1.86 - 1.80 (m、2 H)、1.74 - 1.62 (m、2 H)。

【0219】

実施例 9

化合物 9 (C9)：(S)-2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸・2塩酸塩の製造

【化29】



10

20

【0220】

段階 2 . (S)-メチル 2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノエートの製造：

(S)-メチル 2-アミノ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノエート (9-3) (10 g、59.1 mmol) の MeOH (100.0 mL) 中溶液に、2-(2-メトキシエトキシ)アセトアルデヒド (9-2) (27.9 g、236 mmol) 及び酢酸 (0.67 mL、11.82 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を冷却して 0 とし、水素化シアノホウ素ナトリウム (5.57 g、89 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応完了を TLC によって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、生成物をジクロロメタンで抽出した (100 mL で 5 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、7%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-メチル 2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノエート (9-4) を固体として得た。LC-MS ESI/APCI; C₁₇H₃₁N₃O₆ [M+1]⁺ の計算値：374.44、実測値：374.2。

30

【0221】

段階 3 . (S)-2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸・2塩酸塩の製造：

(S)-メチル 2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノエート (9-4) (6.5 g、17.30 mmol) の MeOH (65.0 mL) 及び水 (12.0 mL) 中の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム (1.03 g、25.95 mmol) を加え、反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応完了を TLC によって確認した。反応混合物を 1.5 N HCl で pH 2~3 の酸性とし、減圧下に濃縮した。残留物をメタノールに溶かし、CELITE 床で濾過し、濾液を再度濃縮した。粗生成物を、0.1% HCl 水溶液で溶離を行う逆相クロマトグラフィーによって精製して、(S)-2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸・2塩酸塩 (C9) を固体として得た。LC-MS ESI/APCI; C₁₆H₂₉N₃O₆ [M+H]⁺ の計算値

40

50

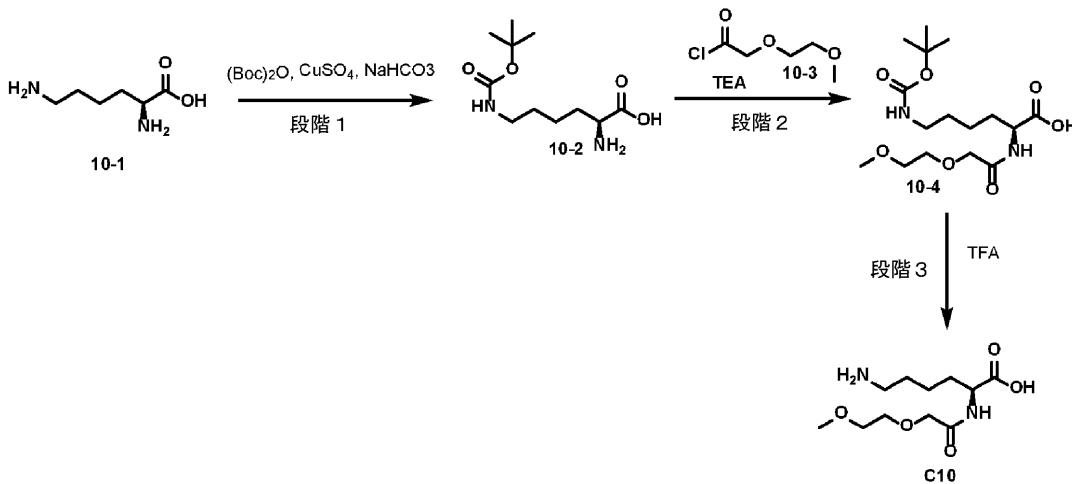
: 360.41、実測値: 360.2。¹H NMR 400 MHz、D₂O: 8.58 (s、1H)、7.34 (s、1H)、4.43 (t、J = 4.60 Hz、1H)、3.79 - 3.80 (m、4H)、3.58 - 3.59 (m、6H)、3.47 - 3.48 (m、6H)、3.39 - 3.40 (m、2H)、3.26 (s、6H)。

【0222】

実施例 10

化合物 10 (C10): (S)-6-アミノ-2-(2-(2-メトキシエトキシ)アセトアミド)ヘキサン酸の製造

【化30】



10

20

【0223】

化合物 10-2 を、Journal of the American Chemical Society, 2015, vol. 137, 6975 - 6978 に記載のプロトコールに従って合成した。

【0224】

段階 2. (S)-6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(2-(2-メトキシエトキシ)アセトアミド)ヘキサン酸の製造:

30

(S)-2-アミノ-6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸 (10-2) (9.18 g、37.3 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 及びトリエチルアミン (11.3 g、111 mmol) 中溶液に、ジクロロメタン (50 mL) 中の 2-(2-メトキシエトキシ)アセチルクロライド (10-3) (5.66 g、37.3 mmol (酸から新たに調製)) を 0 で滴下した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応完了を TLC によって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、15%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(2-(2-メトキシエトキシ)アセトアミド)ヘキサン酸 (10-4) を液体として得た。LC-MS ESI/APCI; C₁₆H₃₀N₂O₇ [M+1]⁺ の計算値: 363.41、実測値: 363.2。

40

【0225】

段階 3. (S)-6-アミノ-2-(2-(2-メトキシエトキシ)アセトアミド)ヘキサン酸の製造:

(S)-6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(2-(2-メトキシエトキシ)アセトアミド)ヘキサン酸 (10-4) (4 g、11.04 mmol) のジクロロメタン (20.0 mL) 中の攪拌溶液に、TFA (8.50 mL、110 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応完了を TLC によって確認した。反応混合物を 1.5 N HCl で中和し、減圧下に濃縮した。粗残留物をメタノールに溶かし、CELLITE 床で濾過し、濾液を再度濃縮した。粗生成物を最初に 10%アンモニ

50

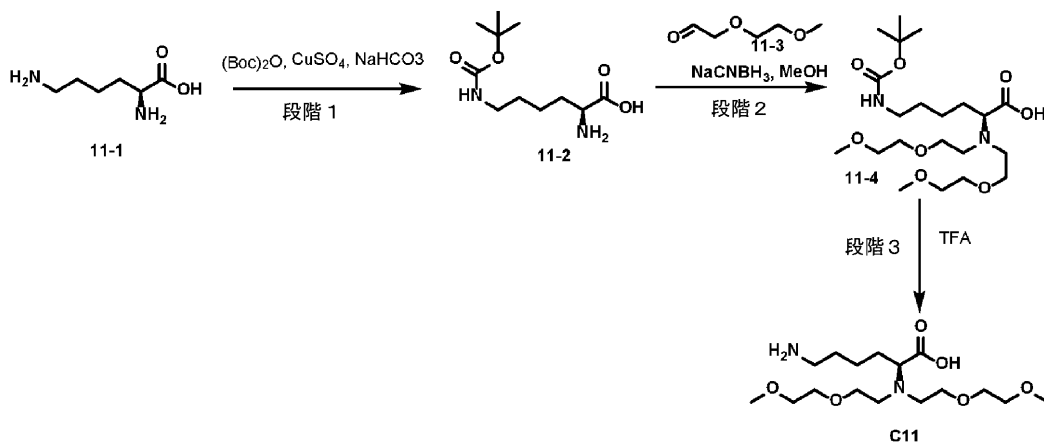
アノメタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、そして、水で溶離を行う逆相クロマトグラフィーによって再度精製して、(S)-6-アミノ-2-(2-(2-メトキシエトキシ)アセトアミド)ヘキサン酸(C10)を固体として得た。LC-MS ESI/APCI; C₁₁H₂₂N₂O₅ [M+H]⁺の計算値: 263.3、実測値: 263.4。¹H NMR 400 MHz、D₂O: 4.14 (t、J = 5.20 Hz、1H)、4.01 (s、2H)、3.65 - 3.66 (m、2H)、3.56 - 3.57 (m、2H)、3.31 (s、3H)、2.89 (t、J = 7.60 Hz、2H)、1.78 - 1.78 (m、1H)、1.64 - 1.66 (m、3H)、1.55 - 1.55 (m、2H)。

【0226】

実施例 11

化合物 11 (C11): (S)-6-アミノ-2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)ヘキサン酸の製造

【化31】



【0227】

段階 2. (S)-2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸の製造:

(S)-2-アミノ-6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸(11-2) (6 g、24.36 mmol)のMeOH (60.0 mL)中溶液に、2-(2-メトキシエトキシ)アセトアルデヒド(11-3) (11.51 g、97 mmol)及び酢酸 (0.27 mL、4.87 mmol)を加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌した。反応混合物を冷却して0とした。水素化シアノホウ素ナトリウム (4.59 g、73.1 mmol)を少量ずつ加え、反応混合物を室温で20時間攪拌した。反応完了をTLCによって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、7%メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸(11-4)を得た。LC-MS ESI/APCI; C₂₁H₄₂N₂O₈ [M+H]⁺の計算値: 451.56、実測値: 451.2。

【0228】

段階 3. (S)-6-アミノ-2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)ヘキサン酸の製造:

(S)-2-(ビス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸(11-4) (3 g、6.6 mmol)のジクロロメタン (15.0 mL)中の攪拌溶液に、TFA (5.06 mL、66.6 mmol)を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応完了をTLCによって確認した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウムで中和し、減圧下に濃縮した。粗残留物をメタノールに溶かし、CELITE床で濾過し、濾液を再度濃縮した。粗生成物を最初に10%

10

20

30

40

50

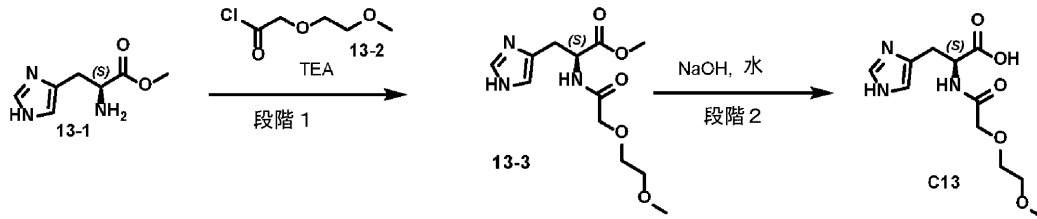
)を固体として得た。LC-MS ESI/APCI; $C_{11}H_{19}N_3O_4$ [M+H]⁺の計算値: 258.28、実測値: 258.2。¹H NMR 400 MHz、D₂O: 7.54 (s, 1H)、6.78 (s, 1H)、3.49 - 3.50 (m, 6H)、3.26 (s, 3H)、3.24 (t, J = 7.20 Hz, 1H)、2.76 - 2.76 (m, 2H)、2.66 - 2.67 (m, 1H)、2.50 - 2.52 (m, 1H)。

【0232】

実施例13

化合物13(C13): (2-(2-メトキシエトキシ)アセチル)-L-ヒスチジンの製造

【化33】



【0233】

段階1. メチル(2-(2-メトキシエトキシ)アセチル)-L-ヒスチジネートの製造:

(S)-メチル2-アミノ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノエート(13-1)(5g、29.6mmol)のジクロロメタン(25mL)及びトリエチルアミン(8.97、89mmol)中溶液に、ジクロロメタン(25mL)中の2-(2-メトキシエトキシ)アセチルクロライド(13-2)(4.49g、29.6mmol)(酸から新たに調製)を0で滴下した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応完了をTLCによって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、それを濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、7%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル(2-(2-メトキシエトキシ)アセチル)-L-ヒスチジネート(13-3)を液体として得た。LC-MS ESI/APCI; $C_{12}H_{19}N_3O_5$ [M+1]⁺の計算値: 286.30、実測値: 286.2。

【0234】

段階2. (2-(2-メトキシエトキシ)アセチル)-L-ヒスチジンの製造:

メチル(2-(2-メトキシエトキシ)アセチル)-L-ヒスチジネート(13-3)(4.7g、16.4mmol)のMeOH(47.0mL)及び水(5.0mL)中溶液に、水酸化ナトリウム(0.98g、24.6mmol)を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応完了をTLCによって確認した。1.5N HClを反応混合物に加え、それを減圧下に濃縮した。粗残留物をメタノールに溶かし、CELITE床で濾過し、濾液を再度濃縮した。粗生成物を最初に5%アンモニア/メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、そして、水で溶離を行う逆相クロマトグラフィーによって再度精製して、(2-(2-メトキシエトキシ)アセチル)-L-ヒスチジン(C13)を固体として得た。LC-MS ESI/APCI; $C_{11}H_{17}N_3O_5$ [M+H]⁺の計算値: 272.27、実測値: 272.2。¹H NMR 400 MHz、D₂O: 8.22 (s, 1H)、7.06 (s, 1H)、4.41 (q, J = 4.96 Hz, 1H)、3.93 (d, J = 3.00 Hz, 2H)、3.55 - 3.57 (m, 4H)、3.25 (s, 3H)、3.13 - 3.16 (m, 1H)、2.99 - 3.00 (m, 1H)。

【0235】

実施例14

化合物14(C14): (S)-5-グアニジノ-2-(2-(2-メトキシエトキ

10

20

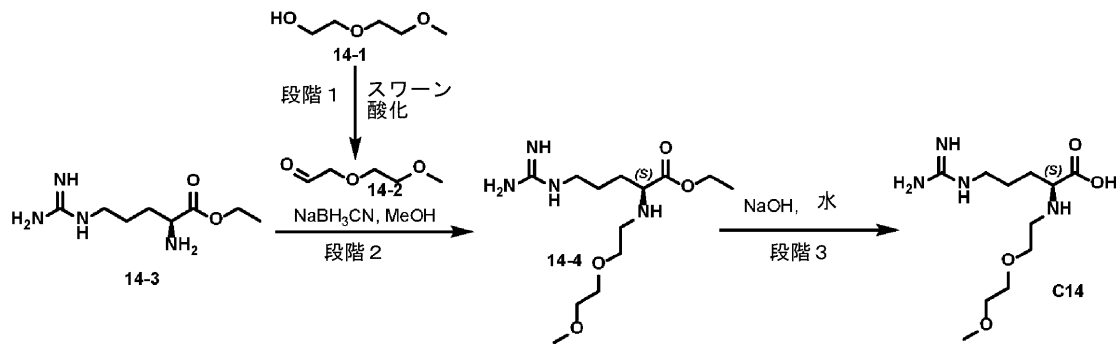
30

40

50

シ) エチル) アミノ) ペンタン酸の製造

【化34】



10

【0236】

段階2. (S)-エチル5-グアニジノ-2-((2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)ペンタノエートの製造:

(S)-エチル2-アミノ-5-グアニジノペンタノエート(14-3)(30.0g、148mmol)のMeOH(300.0mL)中溶液に、2-(2-メトキシエトキシ)アセトアルデヒド(14-2)(26.2g、222mmol)及び酢酸(1.69mL、29.6mmol)を加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌した。反応混合物を冷却して0とし、水素化シアノホウ素ナトリウム(13.8g、222mmol)を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応完了をTLCによって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、それを濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を、7%メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-エチル5-グアニジノ-2-((2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)ペンタノエート(14-4)を得た。LC-MS ESI/APCI; $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ [M+H]⁺の計算値: 305.3、実測値: 305.2。

20

【0237】

段階3. (S)-5-グアニジノ-2-((2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)ペンタン酸の製造:

メチル(S)-エチル5-グアニジノ-2-((2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)ペンタノエート(14-4)(5g、16.4mmol)のMeOH(50.0mL)及び水(5.0mL)中溶液に、水酸化ナトリウム(0.98g、24.6mmol)を加え、反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応完了をTLCによって確認した。1.5N HClを反応混合物に加え、それを減圧下に濃縮した。粗残留物をメタノールに溶かし、CELITE床で濾過し、濾液を再度濃縮した。粗生成物を最初に5%アンモニア/メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、そして、水で溶離を行う逆相クロマトグラフィーによって再度精製して、(S)-5-グアニジノ-2-((2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)ペンタン酸(C14)を固体として得た。LC-MS ESI/APCI; $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ [M+H]⁺の計算値: 277.34、実測値: 277.2。¹H NMR 400MHz、D₂O: 3.55-3.56(m、6H)、3.28(s、3H)、3.15-3.17(m、1H)、3.10(t、J=6.80Hz、2H)、2.81-2.82(m、1H)、2.68-2.70(m、1H)、1.50-1.52(m、4H)。

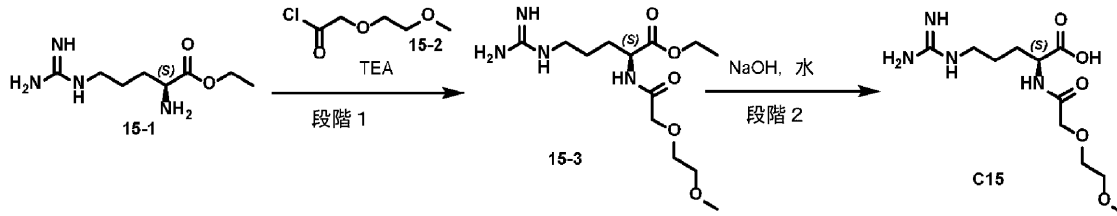
40

【0238】

実施例15

化合物15(CI5): (2-(2-メトキシエトキシ)アセチル)-L-アルギニン・2塩酸塩の製造

【化 3 5】



【 0 2 3 9 】

段階 1 . エチル (2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル) - L - アルギニネートの製造 10
 (S) - エチル 2 - アミノ - 5 - グアニジノペンタノエート (15 - 1) (5 g 、 2 4 . 7 2 m m o l) のジクロロメタン (2 5 m L) 及びトリエチルアミン (1 0 . 3 4 m L 、 7 4 . 2 m m o l) 中溶液に、ジクロロメタン (2 5 m L) 中の 2 - (2 - メトキシエトキシ) アセチルクロライド (15 - 2) (3 . 7 6 g 、 2 4 . 7 2 m m o l) (酸から新たに調製) を 0 で滴下した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応完了を T L C によって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、7 % メタノール / ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル (2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル) - L - アルギニネート (15 - 3) を液体として得た。LC - MS ESI / APCI ; C₁₃H₂₆N₄O₅ [M + 1]⁺ の計算値 : 3 1 9 . 3 7 、実測値 : 3 1 9 . 2 。 20

【 0 2 4 0 】

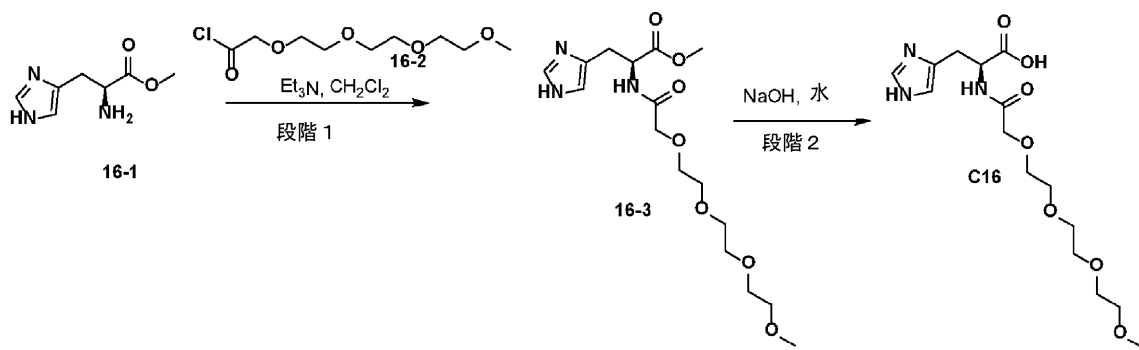
段階 2 . (2 - (2 - メトキシエトキシ) アセチル) - L - アルギニン・2 塩酸塩の製造 :
 メチルエチル (2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル) - L - アルギニネート (15 - 3) (6 . 1 g 、 1 9 . 1 m m o l) の MeOH (6 1 . 0 m L) 及び水 (6 . 0 m L) 中溶液に、水酸化ナトリウム (1 . 1 5 g 、 2 8 . 7 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応完了を T L C によって確認した。反応混合物を 1 . 5 N HCl で pH (2 - 3) の酸性とし、減圧下に濃縮した。残留物をメタノールに溶かし、CELLITE 床で濾過し、濾液を再度濃縮した。粗生成物を、0 . 1 % HCl 水溶液で溶離を行う逆相クロマトグラフィーによって精製して、(2 - (2 - メトキシエトキシ) アセチル) - L - アルギニン・2 塩酸塩 (C 1 5) を得た。LC - MS ESI / APCI ; C₁₁H₂₂N₄O₅ [M + 1]⁺ の計算値 : 2 9 1 . 3 2 、実測値 : 2 9 1 . 2 。¹H NMR 4 0 0 M H z 、 DMSO - d₆ : 9 . 3 6 (s 、 1 H) 、 7 . 7 2 (s 、 1 H) 、 7 . 6 7 (s 、 4 H) 、 3 . 8 9 (t 、 J = 6 . 0 0 H z 、 1 H) 、 3 . 8 5 (s 、 2 H) 、 3 . 5 8 - 3 . 5 9 (m 、 2 H) 、 3 . 4 4 - 3 . 4 7 (m 、 2 H) 、 3 . 2 6 (s 、 3 H) 、 3 . 0 2 - 3 . 0 4 (m 、 2 H) 、 1 . 6 4 - 1 . 6 5 (m 、 2 H) 、 1 . 5 6 - 1 . 5 7 (m 、 2 H) 。 30

【 0 2 4 1 】

実施例 1 6

化合物 1 6 (C 1 6) : ((2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラオキサトリデカン - 1 3 - オイル) - L - ヒスチジンの製造 40

【化 3 6】



10

【 0 2 4 2 】

段階 1 . メチル (2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラオキサトリデカン - 1 3 - オイル) - L - ヒスチジネートの製造 :

(S) - メチル 2 - アミノ - 3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロパノエート (1 6 - 1) (5 g 、 2 9 . 6 m m o l) のジクロロメタン (2 5 m L) 及びトリエチルアミン (8 . 9 7 、 8 9 m m o l) 中溶液に、ジクロロメタン (2 5 m L) 中の 2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラオキサトリデカン - 1 3 - オイルクロライド (1 6 - 2) (5 . 8 1 g 、 2 9 . 6 m m o l) (酸から新たに調製) を 0 で滴下した。反応混合物を室温で 3 時間 20 攪拌した。反応完了を T L C によって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、10%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル (2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラオキサトリデカン - 1 3 - オイル) - L - ヒスチジネート (1 6 - 3) を液体として得た。L C - M S E S I / A P C I ; C ₁₆ H ₂₇ N ₃ O ₇ [M + 1] ⁺ の計算値 : 3 7 4 . 1 8 、実測値 : 3 7 4 . 2 。

【 0 2 4 3 】

段階 2 . ((2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラオキサトリデカン - 1 3 - オイル) - L - ヒスチジンの製造 :

(S) - メチル 1 2 - ((1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル) - 1 0 - オキソ - 2 , 5 , 8 - トリオキサ - 1 1 - アザトリデカン - 1 3 - オエート (1 6 - 3) (4 . 7 g 、 1 4 . 2 m m o l) の Me O H (5 0 . 0 m L) 及び水 (1 0 . 0 m L) 中の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム (0 . 8 5 g 、 2 1 . 3 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応完了を T L C によって確認した。1 . 5 N H C l を反応混合物に加え、それを減圧下に濃縮した。粗残留物をメタノールに溶かし、セライト床で濾過し、濾液を再度濃縮した。粗生成物を最初に 5 % アンモニア / メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、そして、水で溶離を行う逆相クロマトグラフィーによって再度精製して、((2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラオキサトリデカン - 1 3 - オイル) - L - ヒスチジン (C 1 6) を固体として得た。L C - M S E S I / A P C I ; C ₁₅ H ₂₅ N ₃ O ₇ [M + H] ⁺ の計算値 : 3 1 7 . 3 3 、実測値 : 3 1 7 . 1 7 。¹ H N M R 4 0 0 M H z 、 D ₂ O : 8 . 5 2 (s 、 1 H) 、 7 . 2 2 (s 、 1 H) 、 4 . 7 0 - 4 . 5 9 (m 、 1 H) 、 3 . 9 9 - 3 . 9 7 (m 、 2 H) 、 3 . 5 4 - 3 . 6 1 (m 、 1 1 H) 、 3 . 2 6 - 3 . 2 8 (m 、 4 H) 、 3 . 0 9 - 3 . 0 7 (m 、 2 H) 。

30

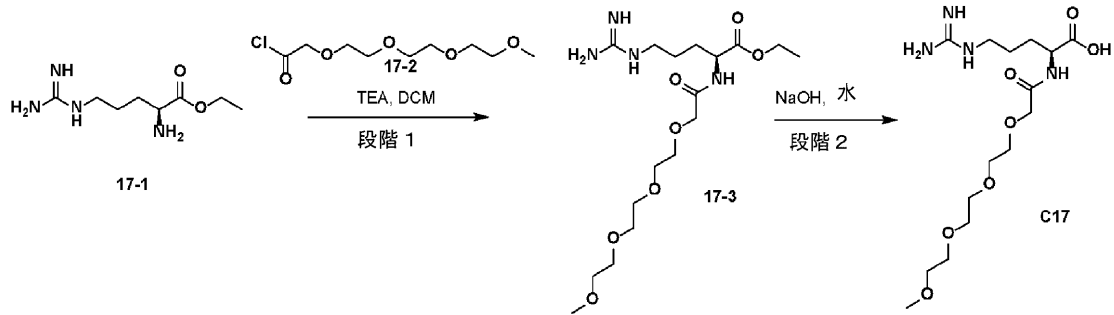
40

【 0 2 4 4 】

実施例 1 7

化合物 1 7 (C 1 7) : (2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラオキサトリデカン - 1 3 - オイル) - L - アルギニンの製造

【化 3 7】



10

【 0 2 4 5】

段階 1 . エチル (2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラオキサトリデカン - 1 3 - オイル) - L - アルギニネートの製造 :

エチル L - アルギニネート (1 7 - 1) (9 g , 4 4 . 5 m m o l) のジクロロメタン (1 0 0 m L) 及びトリエチルアミン (1 0 . 3 4 m L , 7 4 . 2 m m o l) 中溶液に、ジクロロメタン (2 5 m L) 中の 2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラオキサトリデカン - 1 3 - オイルクロライド (1 7 - 2) (1 0 . 7 1 g , 4 4 . 5 m m o l) (酸から新たに調製) を 0 で滴下した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応完了を T L C によって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、1 0 % メタノール / ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル (2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラオキサトリデカン - 1 3 - オイル) - L - アルギニネート (1 7 - 3) を液体として得た。L C - M S E S I / A P C I ; C _{1 7} H _{3 4} N ₄ O ₇ [M + 1] ⁺ の計算値 : 4 0 7 . 2 4 、実測値 : 4 0 7 . 2 。

20

【 0 2 4 6】

段階 2 . (2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラオキサトリデカン - 1 3 - オイル) - L - アルギニンの製造 :

エチル (2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラオキサトリデカン - 1 3 - オイル) - L - アルギニネート (1 7 - 3) (5 g , 1 1 . 1 9 m m o l) のメタノール (5 0 m L) 及び水 (1 0 m L) 中の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム (0 . 7 4 g , 1 8 . 4 5 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応完了を T L C によって確認した。反応混合物を 1 . 5 N H C l で中和し、減圧下に濃縮した。粗残留物をメタノールに溶かし、C E L I T E 床で濾過し、濾液を再度濃縮した。粗生成物を最初に 5 % アンモニア / メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、そして、水で溶離を行う逆相クロマトグラフィーによって再度精製して、(2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラオキサトリデカン - 1 3 - オイル) - L - アルギニン (C 1 7) を固体として得た。L C - M S E S I / A P C I ; C _{1 5} H _{3 0} N ₄ O ₇ [M + H] ⁺ の計算値 : 3 7 9 . 2 1 、実測値 : 3 7 9 . 2 。¹ H N M R 4 0 0 M H z , D ₂ O : 4 . 3 5 - 4 . 3 6 (m , 1 H) , 4 . 0 5 (s , 2 H) , 3 . 5 8 - 3 . 6 9 (m , 1 0 H) , 3 . 5 2 - 3 . 5 3 (m , 2 H) , 3 . 2 9 - 0 . 0 0 (m , 3 H) , 3 . 1 4 (t , J = 6 . 8 0 H z , 2 H) , 1 . 8 6 - 1 . 8 7 (m , 1 H) , 1 . 6 9 - 1 . 7 0 (m , 1 H) , 1 . 5 4 - 1 . 5 6 (m , 2 H) 。

30

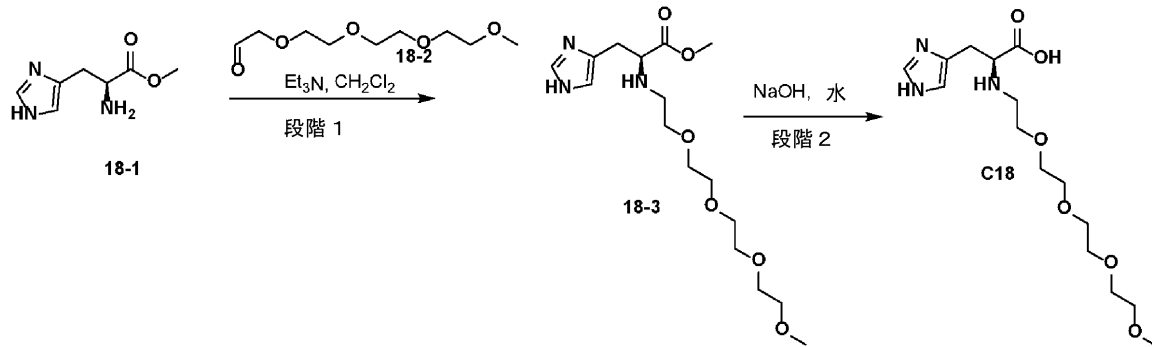
40

【 0 2 4 7】

実施例 1 8

化合物 1 8 (C 1 8) : (2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラオキサトリデカン - 1 3 - イル) - L - ヒスチジンの製造

【化 3 8】



10

【0248】

段階 2 . メチル (2 , 5 , 8 , 11 - テトラオキサトリデカン - 13 - イル) - L - ヒスチジネートの製造 :

メチル L - ヒスチジネート (18 - 1) (6 . 0 g , 53 . 2 mmol) の MeOH (50 . 0 mL) 中溶液に、2 , 5 , 8 , 11 - テトラオキサトリデカン - 13 - アール (18 - 2) (70 . 97 g , 53 . 2 mmol) 及び酢酸 (1 . 69 mL , 29 . 6 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を冷却して 0 とし、水素化シアノホウ素ナトリウム (3 . 34 g , 53 . 2 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応完了を TLC によって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、7 % メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル (2 , 5 , 8 , 11 - テトラオキサトリデカン - 13 - イル) - L - ヒスチジネート (18 - 3) を得た。LC - MS ESI / APC I ; C₁₆H₂₉N₃O₆ [M + H]⁺ の計算値 : 360 . 21、実測値 : 360 . 2。

20

【0249】

段階 3 . (2 , 5 , 8 , 11 - テトラオキサトリデカン - 13 - イル) - L - ヒスチジンの製造 :

メチル (2 , 5 , 8 , 11 - テトラオキサトリデカン - 13 - イル) - L - ヒスチジネート (18 - 3) (4 . 5 g , 12 . 5 mmol) の MeOH (50 . 0 mL) 及び水 (5 . 0 mL) 中溶液に、水酸化ナトリウム (0 . 75 g , 18 . 78 mmol) を加え、反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応完了を TLC によって確認した。1 . 5 N HCl を反応混合物に加え、減圧下に濃縮した。粗残留物をメタノールに溶かし、CELTITE 床で濾過し、濾液を再度濃縮した。粗生成物を最初に 5 % アンモニア / メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、そして、水で溶離を行う逆相クロマトグラフィーによって再度精製して、(2 , 5 , 8 , 11 - テトラオキサトリデカン - 13 - イル) - L - ヒスチジン (C18) を固体として得た。LC - MS ESI / APC I ; C₁₅H₂₇N₃O₆ [M + H]⁺ の計算値 : 346 . 19、実測値 : 346 . 2。¹H NMR 400 MHz、D₂O : 4 . 37 (t、J = 4 . 00 Hz、1 H)、4 . 05 (s、2 H)、3 . 52 - 3 . 53 (m、12 H)、3 . 29 (s、3 H)、3 . 14 (t、J = 6 . 80 Hz、2 H)、1 . 87 - 1 . 88 (m、1 H)、1 . 69 - 1 . 70 (m、1 H)、1 . 54 - 1 . 56 (m、2 H)。

30

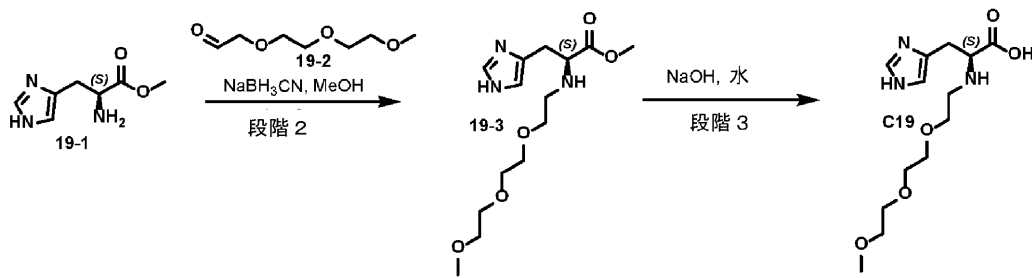
40

【0250】

実施例 19

化合物 19 (C19) : (2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ) エチル) - L - ヒスチジンの製造

【化 3 9】



10

【0251】

段階 2 . メチル (2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ) エチル) - L - ヒスチジネートの製造 :

(S) - メチル 2 - アミノ - 3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロパノエート (19 - 1) (5 g 、 29 . 6 mmol) のメタノール (75 mL) 中溶液に、2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ) アセトアルデヒド (19 - 2) (7 . 1 g 、 44 . 3 mmol) 及び酢酸 (1 . 01 mL 、 17 . 4 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を冷却して 0 とし、水素化シアノホウ素ナトリウム (2 . 79 g 、 44 . 3 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応完了を TLC によって確認した。次に、飽和重炭酸ナトリウムを反応混合物に加え、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、7 % メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル (2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ) エチル) - L - ヒスチジネート (19 - 3) を得た。LC - MS ESI / APC I ; C₁₄H₂₅N₃O₅ の計算値 : [M + H]⁺ 316 . 18 、実測値 : 316 . 2 。

20

【0252】

段階 3 . (2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ) エチル) - L - ヒスチジンの製造 :

(S) - メチル 3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - ((2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル) アミノ) プロパノエート (19 - 3) (3 g 、 9 . 51 mmol) の MeOH (50 . 0 mL) 及び水 (10 . 0 mL) 中の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム (0 . 57 g 、 14 . 2 mmol) を加え、反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応完了を TLC によって確認した。粗残留物をメタノールに溶かし、CELTITE 床で濾過し、濾液を再度濃縮した。粗生成物を最初に 5 % アンモニア / メタノールで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、そして、水で溶離を行う逆相クロマトグラフィーによって再度精製して、(2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ) エチル) - L - ヒスチジン (C19) を固体として得た。LC - MS ESI / APC I ; C₁₃H₂₃N₃O₅ [M + H]⁺ の計算値 : 302 . 16 、実測値 : 302 . 2 。¹H NMR 400 MHz 、 D₂O : 8 . 20 (s 、 1 H) 、 7 . 16 (s 、 1 H) 、 3 . 85 (t 、 J = 6 . 40 Hz 、 1 H) 、 3 . 70 (t 、 J = 4 . 80 Hz 、 2 H) 、 3 . 59 - 3 . 61 (m 、 6 H) 、 3 . 52 - 3 . 53 (m 、 2 H) 、 3 . 28 (s 、 3 H) 、 3 . 16 - 3 . 17 (m 、 4 H) 。

30

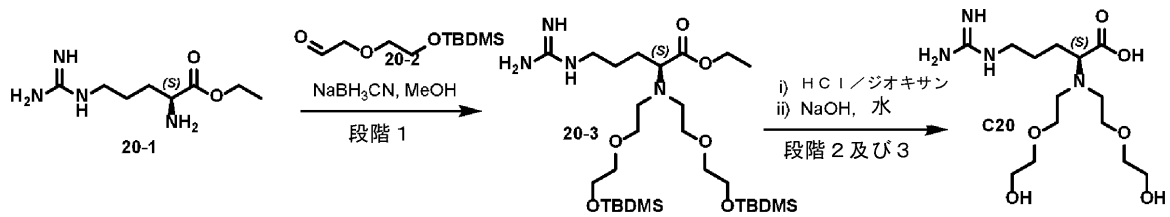
40

【0253】

実施例 20

化合物 20 (C20) : (S) - 2 - (ビス (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) アミノ) - 5 - グアニジノペンタン酸の製造

【化 4 0】



【 0 2 5 4】

段階 1 . (S) - エチル 10 - (2 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) エチル) - 11 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチル - 4 , 7 - ジオキサ - 10 - アザ - 3 - シラドデカン - 12 - オエートの製造 :

(S) - エチル 2 - アミノ - 5 - グアニジノペンタノエート (20 - 1) (10 g 、 49 . 6 mmol) の MeOH (100 mL) 中の攪拌溶液に、 2 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) アセトアルデヒド (20 - 2) (43 . 2 g 、 198 mmol) 及び酢酸 (1 . 0 mL) を加え、反応混合物を 0 で 15 分間攪拌した。次に、水素化シアノホウ素ナトリウム (2 . 79 g 、 44 . 3 mmol) を同じ温度で加えた。次に、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。TLC 及び LCMS 分析により、所望の生成物の生成が示された。飽和重炭酸ナトリウム溶液 (50 mL) を反応混合物に加え、それを次に濃縮した。水層を DCM で逆抽出した (100 mL で 5 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄した (150 mL で 1 回) 。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。粗取得物を、10% MeOH で溶離を行うシリカゲル 60 - 120 メッシュでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S) - エチル 10 - (2 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) エチル) - 11 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチル - 4 , 7 - ジオキサ - 10 - アザ - 3 - シラドデカン - 12 - オエート (20 - 3) を液体として得た。LC - MS ESI / APCI ; C₂₈H₆₂N₄O₆Si₂ [M + H]⁺ の計算値 : 606 . 42 、実測値 : 606 . 1。

【 0 2 5 5】

段階 2 . (S) - エチル 2 - (ビス (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) アミノ) - 5 - グアニジノペンタノエートの製造 :

(S) - エチル 10 - (2 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) エチル) - 11 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチル - 4 , 7 - ジオキサ - 10 - アザ - 3 - シラドデカン - 12 - オエート (20 - 3) (5 . 1 g 、 8 . 40 mmol) の CH₂Cl₂ (20 mL) 中の攪拌溶液に、HCl / ジオキサン (10 . 5 mL 、 42 . 0 mmol) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、(S) - エチル 2 - (ビス (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) アミノ) - 5 - グアニジノペンタノエートを固体として得た。

【 0 2 5 6】

段階 3 . (S) - 2 - (ビス (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) アミノ) - 5 - グアニジノペンタン酸の製造 :

(S) - エチル 2 - (ビス (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) アミノ) - 5 - グアニジノペンタノエート (3 . 11 g 、 8 . 22 mmol) の MeOH (50 mL) 中の攪拌溶液に、水 (10 mL) 及び NaOH (0 . 493 g 、 12 . 33 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。TLC 及び LCMS 分析により、所望の生成物の生成が示された。反応混合物を濃縮し、1 . 5 N HCl で中和し、濃縮した。残留物をメタノールに溶かし、CELITE で濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗取得物を、3 - 5% アンモニア / メタノールで溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S) - 2 - (ビス (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) アミノ) - 5 - グアニジノペンタン酸 (C20) を固体として得た。LC - MS ESI

10

20

30

40

50

/ A P C I ; C₁₄ H₃₀ N₄ O₆ [M + H]⁺ の計算値 : 351.22、実測値 : 351.2。¹ H N M R 400 M H z、D₂ O : 3.82 - 3.83 (m、1 H)、3.77 - 3.78 (m、4 H)、3.64 - 3.65 (m、4 H)、3.55 - 3.56 (m、4 H)、3.42 - 3.48 (m、4 H)、3.17 (t、J = 6.80 H z、2 H)、1.82 - 1.84 (m、4 H)。

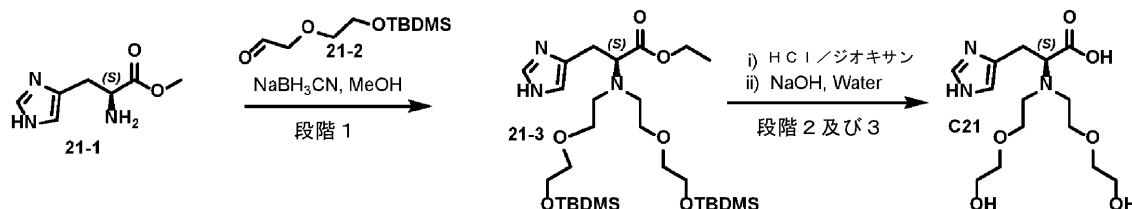
【0257】

実施例 21

化合物 21 (C 21) : (S) - 2 - (ビス (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) アミノ) - 3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロパン酸の製造

【化 4 1】

10



【0258】

段階 1 . (S) - メチル 11 - ((1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル) - 10 - (2 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) エチル) - 2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチル - 4 , 7 - ジオキサ - 10 - アザ - 3 - シラドデカン - 12 - オエートの製造 :

20

(S) - メチル 2 - アミノ - 3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロパノエート (21 - 1) (5 g、29.6 mmol) の MeOH (50 mL) 中の攪拌溶液に、2 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) アセトアルデヒド (21 - 2) (32.3 g、148 mmol) 及び酢酸 (0.846 mL、14.78 mmol) を加えた。反応混合物を 0 で 15 分間攪拌した。次に、水素化シアノホウ素ナトリウム (2.79 g、44.3 mmol) を同じ温度で加えた。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。T L C 及び L C M S 分析により、所望の生成物の生成が示された。飽和重炭酸ナトリウム溶液 (50 mL) を反応混合物に加え、それを濃縮した。水層を C H₂ C l₂ で逆抽出した (100 mL で 5 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄した (150 mL で 1 回)。有機層を Na₂ S O₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。粗取得物を、10% MeOH / ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲル 60 - 120 メッシュでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S) - メチル 11 - ((1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル) - 10 - (2 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) エチル) - 2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチル - 4 , 7 - ジオキサ - 10 - アザ - 3 - シラドデカン - 12 - オエート (21 - 3) を液体として得た。L C - M S E S I / A P C I ; C₂₈ H₅₇ N₃ O₆ S i₂ [M + H]⁺ の計算値 : 589.38、実測値 : 589.2。

30

【0259】

40

段階 2 : (S) - メチル 11 - ((1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル) - 10 - (2 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) エチル) - 2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチル - 4 , 7 - ジオキサ - 10 - アザ - 3 - シラドデカン - 12 - オエート 3 (8 g、13.94 mmol) の C H₂ C l₂ (80 mL) 中の攪拌溶液に、H C l / ジオキササン (8.68 g、69.7 mmol) を加え、反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。T L C 及び L C M S 分析により、所望の生成物の生成が示された。反応混合物を減圧下に濃縮して、所望の化合物 (S) - メチル 2 - (ビス (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) アミノ) - 3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロパノエートを得て、それを精製せずに次の段階で用いた。

【0260】

50

段階 3 : (S) - メチル 2 - (ビス (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) アミノ) - 3 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) プロパノエート (3.0 g、8.69 mmol) のメタノール (30 mL) 中の攪拌溶液に、NaOH (0.521 g、13.03 mmol) を加え、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。TLC 及び LCMS 分析により、所望の生成物の生成が示された。反応混合物を濃縮し、水相を 1.5 N HCl で中和し、濃縮し、残留物をメタノールに溶かし、CELITE で濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗取得物を、3 - 5 % アンモニア / メタノールで溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物を得て、それを、水で溶離を行う逆相クロマトグラフィーによってさらに精製して、(S) - 2 - (ビス (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) アミノ) - 3 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) プロパン酸 (C21) を液体として得た。LC - MS ESI / APCI ; $C_{14}H_{25}N_3O_6 [M+H]^+$ の計算値 : 332.17、実測値 : 332.2。 1H NMR 400 MHz、 D_2O : 8.21 (s、1H)、7.15 (s、1H)、3.96 (t、 $J = 7.12$ Hz、1H)、3.66 - 3.67 (m、4H)、3.57 - 3.59 (m、4H)、3.50 - 3.51 (m、4H)、3.25 - 3.26 (m、6H)。

10

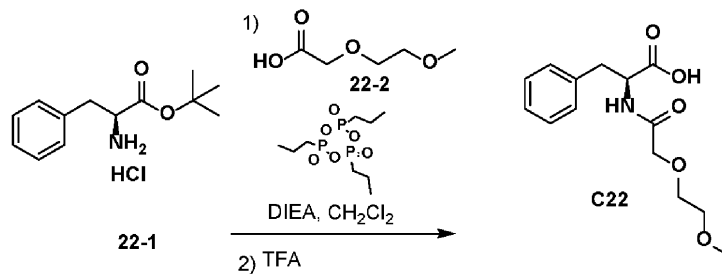
【0261】

実施例 22

化合物 22 (C22) : [(2 - (2 - メトキシエトキシ) アセチル) - L - フェニルアラニン] の製造

【化 42】

20



【0262】

30

(S) - tert - ブチル 2 - アミノ - 3 - (4 - (tert - ブトキシ) フェニル) プロパノエート塩酸塩 (22 - 1) (2.75 g、10.67 mmol) 及び 2 - (2 - メトキシエトキシ) 酢酸 (22 - 2) (1.717 g、12.0 mmol) を CH_2Cl_2 50 mL に懸濁させた。2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスフィナン 2, 4, 6 - トリオキサイド (T3P) 溶液 (50 % EtOAc 溶液、13.58 mL、21.34 mmol) を加え、その直後に DIEA (2.79 mL、16 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。次に、混合物を TFA (8.16 mL、107 mmol) で処理し、終夜攪拌した。混合物を高真空下に濃縮した。残留物について、0 - 70 % ヘキサン / EtOAc - EtOH (3 : 1) で溶離を行うシリカでのクロマトグラフィーを行って、(2 - (2 - メトキシエトキシ) アセチル) - L - フェニルアラニン (C22) を油状物として得た。LC - MS ESI / APCI ; $C_{14}H_{19}NO_5 [M+1]^+$ の計算値 : 282.13、実測値 : 282.18。 1H NMR 400 MHz、DMSO - d_6 : 12.71 (s、1H)、7.76 (d、 $J = 8.21$ Hz、1H)、7.19 - 7.31 (m、5H)、4.53 (m、1H)、3.85 (m、2H)、3.47 (m、4H)、3.25 (s、1H)、3.12 (dd、 $J = 4.81$ Hz、14.10 Hz、1H)、2.98 (dd、 $J = 9.19$ Hz、14.20 Hz、1H)。

40

【0263】

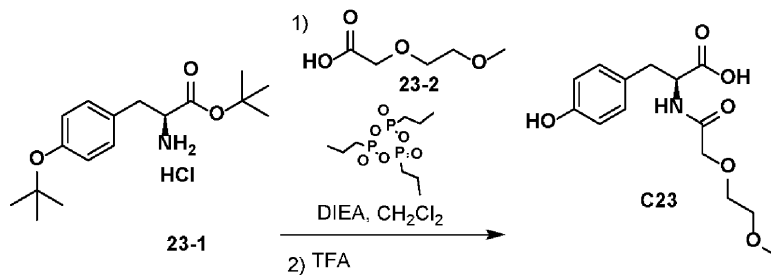
実施例 23

化合物 23 (C23) : (2 - (2 - メトキシエトキシ) アセチル) - L - チロシンの

50

製造

【化43】



10

【0264】

(S)-tert-ブチル2-アミノ-3-(4-(tert-ブトキシ)フェニル)プロパノエート塩酸塩(23-1)(3.48g、10.55mmol)及び2-(2-メトキシエトキシ)酢酸(23-2)(1.698g、12.66mmol)をCH₂Cl₂ 50mLに懸濁させた。2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキサイド(T3P)溶液(50%EtOAc溶液、13.43mL、21.10mmol)を加え、その直後にDIEA(22.76mL、15.82mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。次に、混合物をTFA(8.07mL、105mmol)で処理し、終夜攪拌した。混合物を高真空下に濃縮した。残留物について、0-70%ヘキサン/EtOAc-EtOH(3:1)で溶離を行うシリカでのクロマトグラフィーを行って、(2-(2-メトキシエトキシ)アセチル)-L-チロシン(C23)を油状物として得た。その油状物は、室温で1週間静置しているとゆっくり固化して、半固体を与えた。LC-MS ESI/APCI; C₁₄H₁₉NO₆ [M+1]⁺の計算値: 298.12、実測値: 298.19。¹H NMR 400MHz、DMSO-d₆: 12.74(s、1H)、9.19(s、1H)、7.65(d、J=9.37Hz、1H)、6.99(d、J=8.45Hz、2H)、6.66(d、J=8.62Hz、2H)、4.44(m、1H)、3.85(m、2H)、3.41-3.56(m、4H)、3.26(s、1H)、2.99(dd、J=5.15Hz、14.00Hz、1H)、2.86(dd、J=8.58Hz、13.91Hz、1H)。

20

30

【0265】

実施例24

PEG化賦形剤を含む医薬組成物の粘度

ペンプロリズマブ製剤は、10mMヒスチジン緩衝液、濃度200mg/mLのペンプロリズマブ、及び濃度200mMの被験賦形剤(本明細書に記載の、本発明のPEG化賦形剤)(pHをpH5.5に調節)を含むものであった。賦形剤を含まないペンプロリズマブ製剤は、10mMヒスチジン緩衝液(pH5.5)中の200mg/mLペンプロリズマブからなるものであった。ペンプロリズマブ製剤とともに用いる10mMヒスチジン緩衝液は、10mM L-ヒスチジン/無菌水(pHを5.5に調節)からなるものであった。

40

【0266】

抗体B製剤は、10mMヒスチジン緩衝液、濃度177mg/mLの抗体B及び濃度200mMの被験賦形剤(本明細書に記載の、本発明のPEG化賦形剤)(pHをpH6.0に調節)を含むものであった。賦形剤を含まない抗体B製剤は、10mMヒスチジン緩衝液(pH6.0)中の177mg/mL抗体Bからなるものであった。抗体Bとともに用いる10mMヒスチジン緩衝液は、10mM L-ヒスチジン/無菌水(pHを6.0に調節)からなるものであった。

【0267】

粘度測定: 全ての粘度測定は、mVROC(粘度計/流量計-On-A-Chip、RheoSense, Inc. San Ramon, CA)を用いて行った。被験製

50

剤を250 μ L Hamilton気密注射器に入れ、次にそれを、mVROCの注射器ジャケット内に入れた。その装置は、適切な流量での粘度測定のために、製剤をチップに注入した。ほとんどの測定を二連で行った。

【0268】

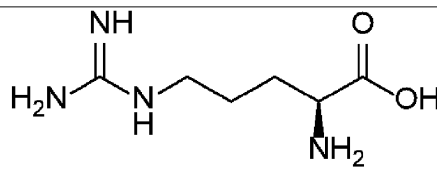
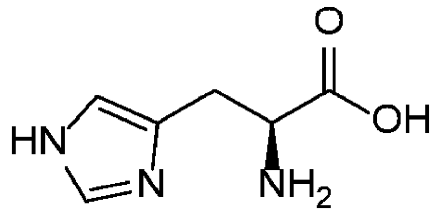
被験製剤の粘度を、下記の表4で提供している。結果は、被験PEG化賦形剤（即ち、式Iの化合物）が、本発明の賦形剤を含まない同じ製剤と比較して高濃度のモノクローナル抗体製剤の粘度を低下させることができたことを示している。さらに、10mMヒスチジン緩衝液、200mg/mLペンブロリズマブ、及び0.2M式Iの化合物を含む全ての被験製剤は、10mMヒスチジン緩衝液、200mg/mLペンブロリズマブ、0.2Mアルギニン又はヒスチジンを含む被験製剤より低い粘度を有しており、それは、本発明の化合物が業界において典型的に使用される化合物と比較して高い粘度低下能力を提供することを示している。同様に、10mMヒスチジン緩衝液、177mg/mL抗体B、及び0.2M式Iの化合物を含む被験製剤は、式Iの化合物を含まない同じ製剤より低い粘度を有していた。

10

【0269】

表4．被験製剤の粘度

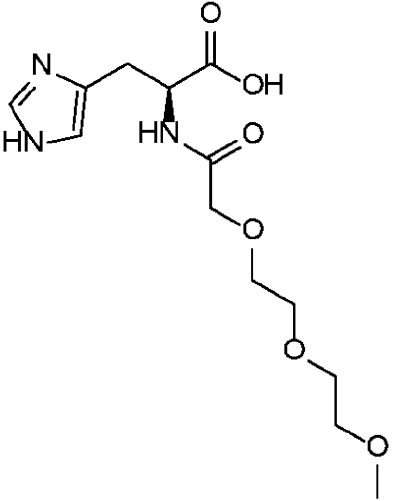
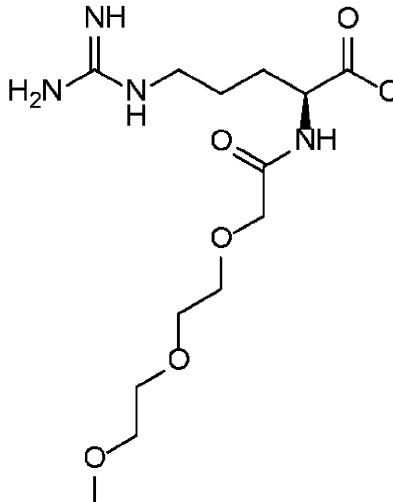
【表4】

賦形剤	賦形剤構造	粘度1 (mPa-s)	粘度2 (mPa-s)	粘度平均 (mPa-s)
ペンブロリズマブ製剤：10mMヒスチジン緩衝液、200mg/mLペンブロリズマブ、0.2M賦形剤				
なし (Pembrolizumab 1)		47.24	46.91	47.08
なし (Pembrolizumab 2)		47.24	46.91	48.58
アルギニン		30.25	30.55	30.40
ヒスチジン		35.79	35.32	35.56

20

30

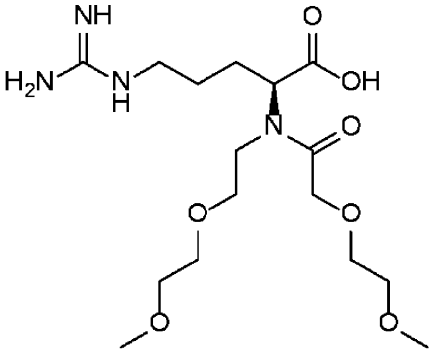
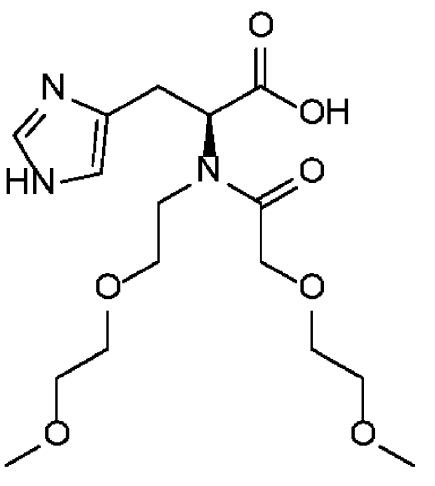
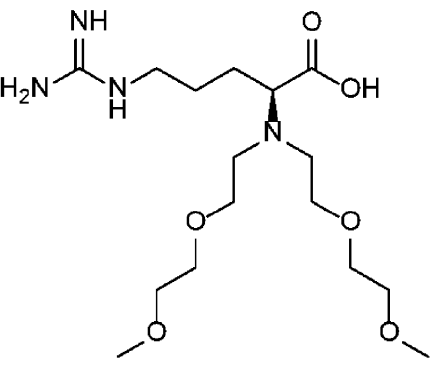
40

実施例1	 <chem>COC(=O)CCOCCN[C@@H](Cc1c[nH]cn1)C(=O)O</chem>	23. 12	23. 27	23. 20
実施例2	 <chem>COC(=O)CCOCCNC(=O)C[C@H](CNC(=O)N)CCCC(=O)N</chem>	22. 05	22. 24	22. 15

10

20

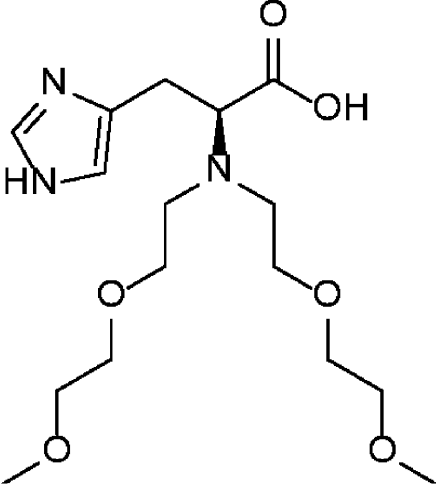
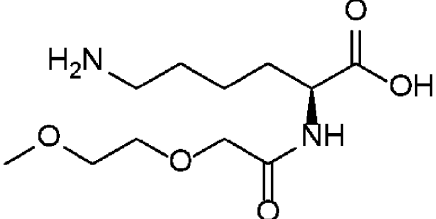
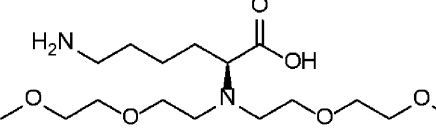
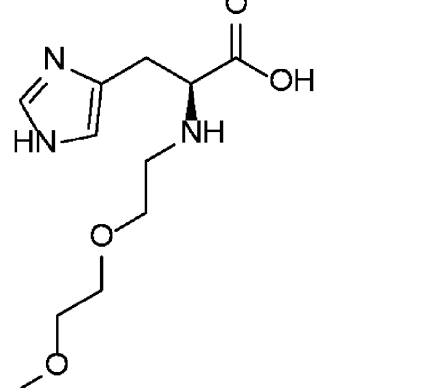
30

実施例3		21.12	21.18	21.15
実施例4		19.64	19.28	19.46
実施例5		18.02* *4つの値の 平均	18.37 * *4つの値 の平均	18.19 ** **8つの 値の平均

10

20

30

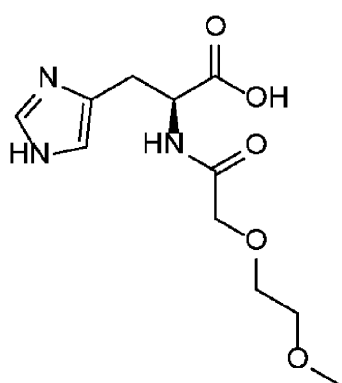
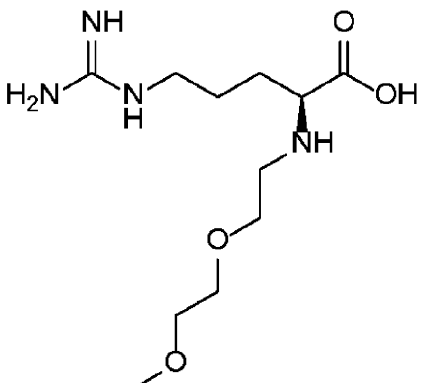
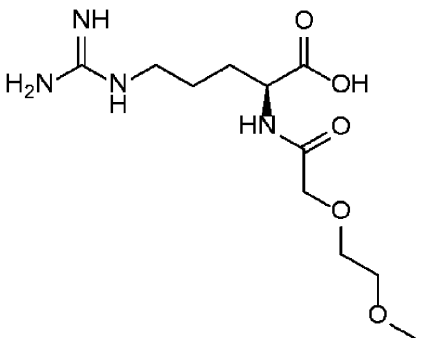
実施例6		17.57* *3つの値の 平均	18.10 * *3つの値 の平均	17.13 ** **6つの 値の平均
実施例10		26.39	26.35	26.37
実施例11		21.36	21.50	21.43
実施例12		22.19	22.33	22.26

10

20

30

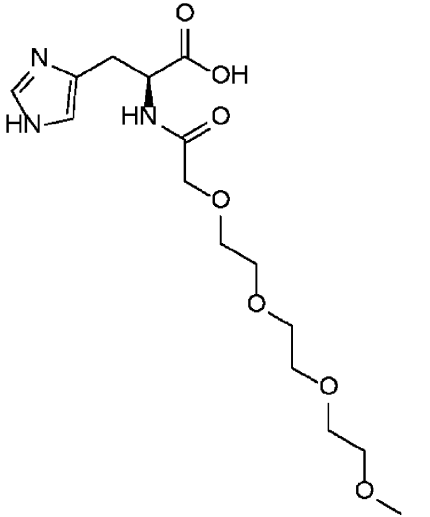
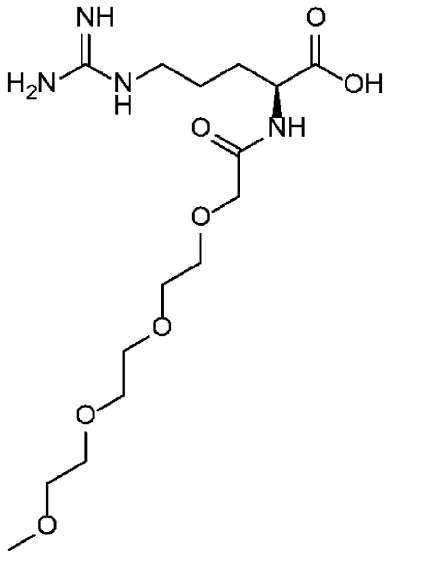
40

实施例13	 <chem>COCCOC(=O)N[C@@H](Cc1c[nH]cn1)C(=O)O</chem>	20.05	20.09	20.07
实施例14	 <chem>COCCOC(=O)N[C@@H](CCCCNC(=O)N)C(=O)O</chem>	24.59	24.76	24.68
实施例15	 <chem>COCCOC(=O)N[C@@H](CCCCNC(=O)N)C(=O)O</chem>	18.67	ND	18.67

10

20

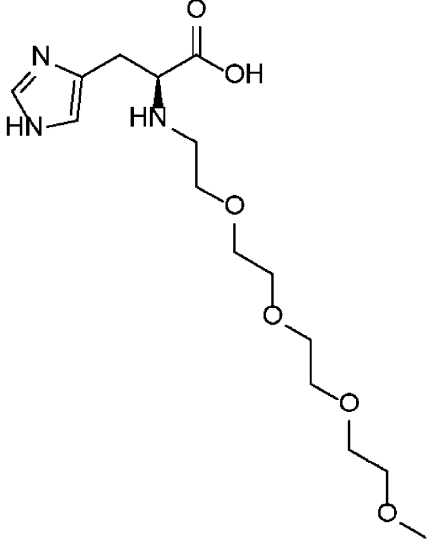
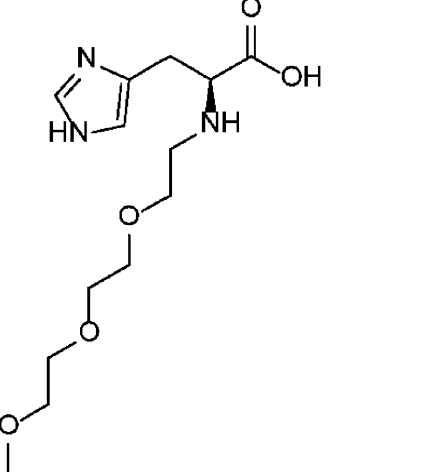
30

実施例 16		23. 33	23. 54	23. 44
実施例 17		23. 09	22. 82	22. 96

10

20

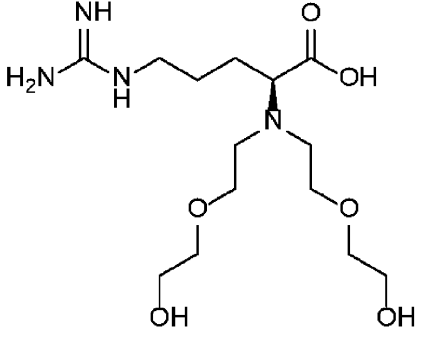
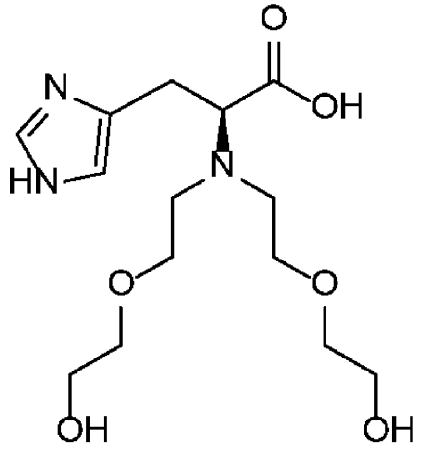
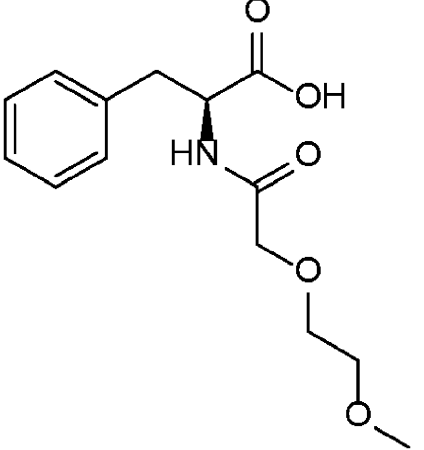
30

実施例18		22.82	22.47	22.65
実施例19		26.58	26.83	26.71

10

20

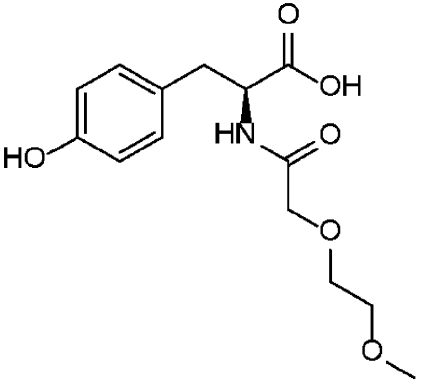
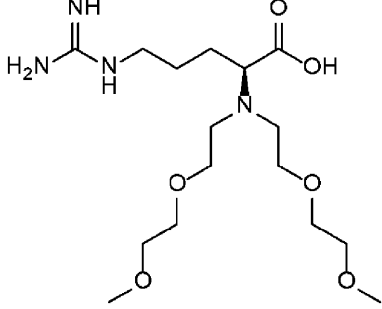
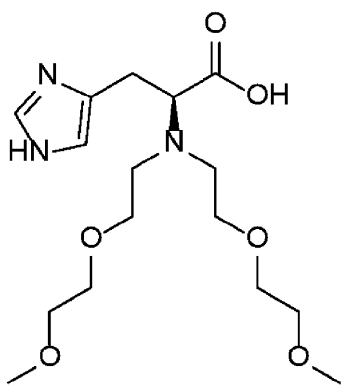
30

実施例 20		25. 28	25. 42	25. 35
実施例 21		23. 19	23. 16	23. 18
実施例 22		17. 77	17. 63	17. 70

10

20

30

実施例23		20.15	20.09	20.12
抗体B製剤：10mMヒスチジン緩衝液、177mg/mL抗体B、0.2賦形剤				
実施例8	 HCl HCl	22.25	22.19	22.22
実施例9	 HCl HCl	26.55	26.67	26.64
なし		41.52	41.08	41.30

10

20

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/048995

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(B) - A61K 39/395; A61K 38/03; A61K 47/22 (2018.01) CPC - A61K 47/22; A61K 38/03; A61K 39/395 (2018.08)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/133.1 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PURCHEM, Compound Summary for SID 281990137, Available Date: 13 January 2016 [retrieved on 23 October 2018]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/281990137 > entire document	1, 2
A	US 8,933,075 B2 (FUZIANS BIOMEDICALS INC et al) 13 January 2015 (13.01.2015) entire document	1, 2
A	US 2012/0231972 A1 (GOLYSHIN et al) 13 September 2012 (13.09.2012) entire document	1, 2
A	US 9,278,131 B2 (ADOCIA) 08 March 2016 (08.03.2016) entire document	1, 2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"G" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 11 December 2018		Date of mailing of the international search report 20 DEC 2018
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpline: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2018/048995

Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. forming part of the international application as filed:
 in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 on paper or in the form of an image file.
- b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2018/048995

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

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 8, 10-32
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

See Extra Sheet

Claims 1 and 2 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on the formula (I) as described in the Lack of Unity of Invention (See Extra Sheet). The claims are restricted to a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: X is the first shown structure; R1 is H; R2 is H; R3A and R3B are each H; each occurrence of n is 1; and wherein the wavy bond indicates the point of attachment to the rest of the compound.

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2018/048995

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-7 and 9 are drawn to compounds of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: X is the first shown structure; R1 is H; R2 is H; R3A and R3B are each H; each occurrence of n is 1; and wherein the wavy bond indicates the point of attachment to the rest of the compound. It is believed that claims 1 and 2 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: X is the first shown structure; R1 is methyl; R2 is H; R3A and R3B are each H; each occurrence of n is 1; and wherein the wavy bond indicates the point of attachment to the rest of the compound. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

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

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables R1, R2, X, R3A, R3B, n, and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by Substance Record for SID 281990137 to PubChem.

Substance Record for SID 281990137 to PubChem teaches a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: X is the first shown structure; R1 is methyl; R2 is H; R3A and R3B together form oxo; each occurrence of n is 1; and wherein the wavy bond indicates the point of attachment to the rest of the compound (Pg. 3,...see shown structure...).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K 38/02	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K 47/34	(2017.01)	A 6 1 K	38/02	
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K 45/06	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
C 0 7 C 229/26	(2006.01)	A 6 1 K	45/06	
C 0 7 C 229/34	(2006.01)	C 0 7 C	229/26	
		C 0 7 C	229/34	

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

- (74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
- (74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
- (74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
- (74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
- (74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵
- (74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐
- (74)代理人 100203035
弁理士 五味淵 琢也
- (74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和
- (74)代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一
- (74)代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔
- (74)代理人 100202267
弁理士 森山 正浩
- (74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
- (74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

- (72)発明者 チウ, リン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07076、スコッチ・プレーンズ、カレン・コート・6
- (72)発明者 トゥーサン, ナタリー・ワイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 シャオ, ドン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07033、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロード・2000
- (72)発明者 バカル, ベーター
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07033、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロード・2000
- (72)発明者 カシ, ラメシュ・エス
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07059、ウォーレン、ヒッコリー・レーン・5
- (72)発明者 バーク, アネット
スウェーデン国、パティッレ・43330、オガルデスヴァーゲン・110アー
- Fターム(参考) 4C076 AA12 BB13 BB16 CC27 DD07 DD60Z DD66Q EE23F FF17 FF36
4C084 AA02 AA17 AA19 BA44 NA03 NA20 ZB26 ZC75
4C085 AA13 AA14 BB11 EE01 EE03
4H006 AA01 AA03 AB28 BJ50 BP10 BS10