

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6444902号  
(P6444902)

(45) 発行日 平成30年12月26日 (2018.12.26)

(24) 登録日 平成30年12月7日 (2018.12.7)

(51) Int. Cl.

F I

**A 6 1 K 47/68 (2017.01)**

A 6 1 K 47/68

**A 6 1 K 39/395 (2006.01)**

A 6 1 K 39/395

C

**A 6 1 K 31/5517 (2006.01)**

A 6 1 K 39/395

E

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

A 6 1 K 39/395

L

**C 0 7 K 16/32 (2006.01)**

A 6 1 K 39/395

T

請求項の数 19 (全 180 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-562150 (P2015-562150)  
 (86) (22) 出願日 平成26年3月13日 (2014.3.13)  
 (65) 公表番号 特表2016-512211 (P2016-512211A)  
 (43) 公表日 平成28年4月25日 (2016.4.25)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/054958  
 (87) 国際公開番号 W02014/140174  
 (87) 国際公開日 平成26年9月18日 (2014.9.18)  
 審査請求日 平成29年3月9日 (2017.3.9)  
 (31) 優先権主張番号 61/778, 752  
 (32) 優先日 平成25年3月13日 (2013.3.13)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 508098350  
 メドイミュン・リミテッド  
 Medimmune Limited  
 英国シービー21・6ジーエイチ、ケンブリッジ、グランタ・パーク、ミルスタイン・ビルディング  
 Milstein Building, Granta Park, Cambridge CB21 6GH, England  
 (74) 代理人 110000523  
 アクシス国際特許業務法人

最終頁に続く

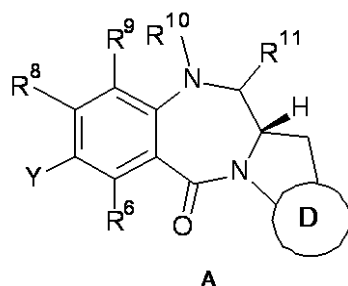
(54) 【発明の名称】 ピロロベンゾジアゼピン及びその結合体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式 (A) の結合体並びにその塩及び溶媒和物：

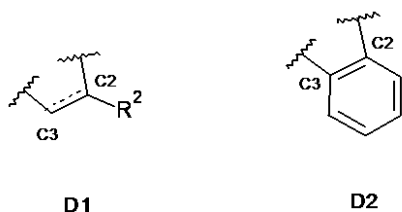
【化1】



式中、

D は基 D 1 又は D 2 のいずれかを表し：

## 【化 2】



点線は、C 2 と C 3 との間の二重結合の任意の存在を示し；

C 2 と C 3 との間に二重結合が存在する場合には、 $R^2$  は次よりなる基から選択され；

10

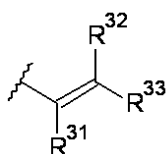
( i a ) 次よりなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよい  $C_{5-10}$  アリール基；ハロ、ニトロ、シアノ、エーテル、カルボキシ、エステル、 $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{3-7}$  ヘテロシクリル及びビスオキシ  $C_{1-3}$  アルキレン；

( i b )  $C_{1-5}$  飽和脂肪族アルキル；

( i c )  $C_{3-6}$  飽和シクロアルキル；

( i d )

## 【化 3】

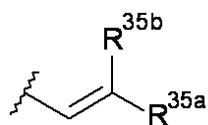


20

ここで、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$  及び  $R^{33}$  は、独立して H、 $C_{1-3}$  飽和アルキル、 $C_{2-3}$  アルケニル、 $C_{2-3}$  アルキニル及びシクロプロピルから選択され、ここで、 $R^2$  基中の炭素原子の合計数は 5 以下であり；

( i e )

## 【化 4】

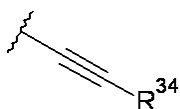


30

ここで、 $R^{35a}$  及び  $R^{35b}$  の一方は H であり、他方は次のものから選択され：ハロ、メチル、メトキシから選択される基で置換されていてよいフェニル；ピリジル；及びチオフェニル；

( i f )

## 【化 5】



ここで、 $R^{34}$  は H； $C_{1-3}$  飽和アルキル； $C_{2-3}$  アルケニル； $C_{2-3}$  アルキニル；シクロプロピル；ハロ、メチル、メトキシから選択される基で置換されていてよいフェニル；ピリジル；及びチオフェニルから選択され；

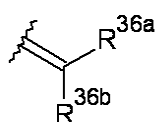
40

( i g ) ハロ；

C 2 と C 3 との間に単結合が存在する場合には、

$R^2$  は

## 【化 6】



50

であり、ここで、 $R^{36a}$ 及び $R^{36b}$ は、独立して、H、F、 $C_{1-4}$ 飽和アルキル、 $C_{2-3}$ アルケニル（該アルキル及びアルケニル基は $C_{1-4}$ アルキルアミド及び $C_{1-4}$ アルキルエステルから選択される基で置換されていてよい）から選択され；又は、 $R^{36a}$ 及び $R^{36b}$ の一方がHであり、他方がニトリル及び $C_{1-4}$ アルキルエステルから選択され；

$R^6$ 及び $R^9$ は、独立して、H、R、OH、OR、SH、SR、 $NH_2$ 、NHR、 $NRR'$ 、 $NO_2$ 、 $SnMe_3$ 及びハロから選択され；

(a)  $R^{10}$ はHであり、 $R^{11}$ はOH又は $OR^A$ であり、ここで、 $R^A$ は $C_{1-4}$ アルキルであり；又は

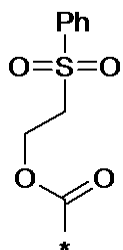
(b)  $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、それらが結合している窒素原子と炭素原子との間に窒素 - 炭素二重結合を形成し；又は

(c)  $R^{10}$ はHであり、 $R^{11}$ は $OSO_zM$ であり、 $z$ は2又は3であり、 $M$ は薬学的に許容できる一価の陽イオンであり；又は

(d)  $R^{11}$ はOH又は $OR^A$ であり、ここで $R^A$ は $C_{1-4}$ アルキルであり、 $R^{10}$ は、次のものから選択され：

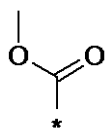
(d - i)

【化7】



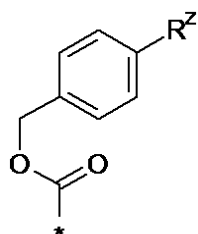
(d - i i)

【化8】



(d - i i i)

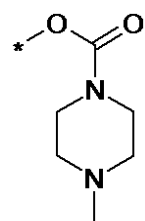
【化9】



ここで、 $R^Z$ は、次のものから選択され：

(z - i)

【化10】



(z - i i)  $OC(=O)CH_3$ ；

(z - i i i)  $NO_2$ ；

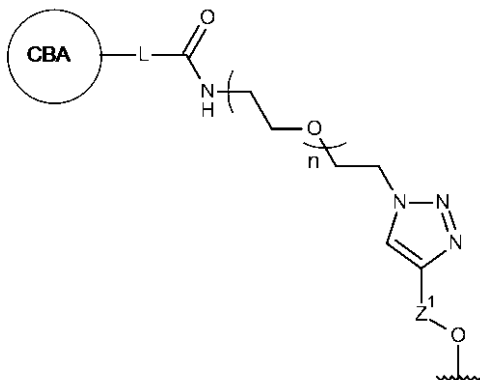
(z - i v)  $OMe$ ；

( z - v ) グルクロニド ;

( z - v i ) - C ( = O ) - X<sub>1</sub> - N H C ( = O ) X<sub>2</sub> - N H - R<sup>ZC</sup>、ここで、 - C ( = O ) - X<sub>1</sub> - N H - 及び - C ( = O ) - X<sub>2</sub> - N H - は天然アミノ酸残基を表し、 R<sup>ZC</sup>は M e 、 O M e 、 O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O M e から選択され ;

Y は次式 A 1 及び A 2 から選択され :

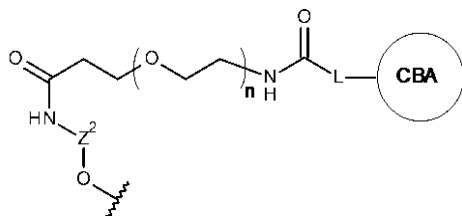
【化 1 1】



10

( A 1 )

【化 1 2】



20

( A 2 )

Z<sup>1</sup> は C<sub>1-3</sub> アルキレン基であり ;

Z<sup>2</sup> は C<sub>1-3</sub> アルキレン基であり ;

L は細胞結合剤に結合するリンカーであり ;

C B A は細胞結合剤であり ;

n は 0 ~ 4 8 の間の整数であり ;

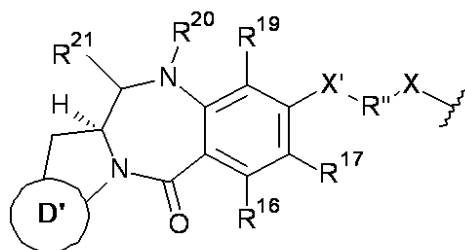
R 及び R' は、それぞれ独立して、置換されていてよい C<sub>1-12</sub> アルキル、C<sub>3-20</sub> ヘテロシクリル及び C<sub>5-20</sub> アリール基から選択され、任意に、基 N R R' に関連して、R 及び R' は、それらが結合している窒素原子と共に、置換されていてよい 4、5、6 又は 7 員の複素環を形成し ;

R<sup>8</sup> は次のいずれかであり :

( a ) H、R、O H、O R、S H、S R、N H<sub>2</sub>、N H R、N R R'、N O<sub>2</sub>、S n M e<sub>3</sub> 及びハロから独立に選択されるもの ; 又は

( b ) 次式 A\* のもの :

【化 1 3】



A\*

30

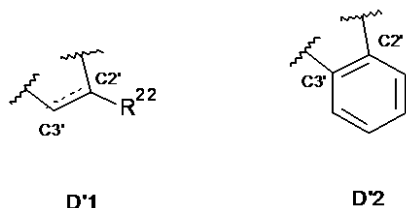
40

式中、

50

D' は次の基 D' 1 又は D' 2 のいずれかを表し：

【化 1 4】



ここで、点線は、C 2' と C 3' との間に二重結合が任意に存在することを示し；

R<sup>17</sup> は、独立して、H、R、OH、OR、SH、SR、NH<sub>2</sub>、NHR、NRR'、NO<sub>2</sub>、SnMe<sub>3</sub> 及びハロから選択され；

R'' は、鎖が 1 個以上のヘテロ原子、例えば O、S、N(H)NMe で及び / 又は芳香族環、例えばベンゼン又はピリジン（該環は置換されていてよい）で中断されていてよい C<sub>3-12</sub> アルキレン基であり；

X 及び X' は独立して O、S 及び N(H) から選択され；

R<sup>22</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup> 及び R<sup>21</sup> は、それぞれ R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> 及び R<sup>11</sup> について定義したとおりである。

【請求項 2】

R<sup>6</sup> 及び R<sup>9</sup> が両方とも H である、請求項 1 に記載の結合体。

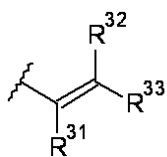
【請求項 3】

D が D 1 であり、C 2 と C 3 との間に二重結合が存在し、R<sup>2</sup> がメトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、ビスオキシメチレン、メチル - ピペラジニル、モルホリノ及びメチル - チオフェニルから選択される 1 ~ 3 個の置換基を有するフェニルである、請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 4】

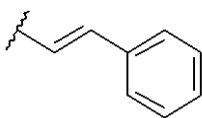
D が D 1 であり、C 2 と C 3 との間に二重結合が存在し、R<sup>2</sup> が ( a ) メチル、エチル又はプロピル；( b ) シクロプロピル；( c ) 次式の基：

【化 1 5】



( ここで、R<sup>2</sup> 基の炭素原子の総数が 3 以下である ) ； ( d ) 次式の基：

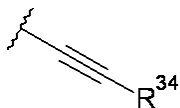
【化 1 6】



； ( e )

次式の基：

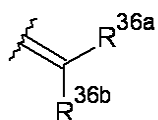
【化 1 7】



( 式中、R<sup>34</sup> は H 及びメチルから選択される )  
から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

【請求項 5】

D が D<sup>1</sup> であり、C<sup>2</sup> と C<sup>3</sup> との間に単結合が存在し、R<sup>2</sup> が  
【化 18】



であり、式中、

- (a) R<sup>36a</sup> 及び R<sup>36b</sup> が両方とも H であり；
  - (b) R<sup>36a</sup> 及び R<sup>36b</sup> が両方ともメチルであり；又は
  - (c) R<sup>36a</sup> 及び R<sup>36b</sup> の一方が H であり、他方がメチル及びエチルから選択される、
- 請求項 1 又は 2 に記載の結合体。

10

【請求項 6】

R<sup>10</sup> が H であり、R<sup>11</sup> が OH である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の結合体。

【請求項 7】

R<sup>10</sup> 及び R<sup>11</sup> が、これらが結合する窒素原子と炭素原子との間で窒素 - 炭素二重結合を形成する、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の結合体。

【請求項 8】

R<sup>8</sup> が OR<sup>8A</sup> であり、ここで、R<sup>8A</sup> は Me である、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の結合体。

【請求項 9】

R<sup>8</sup> が式 A<sup>\*</sup> のものであり、X 及び X' が O であり、R'' が C<sub>3-7</sub> アルキレン基であり、R<sup>17</sup> が OR<sup>17A</sup> であり、ここで、R<sup>17A</sup> は Me である、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の結合体。

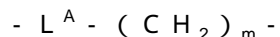
20

【請求項 10】

R<sup>16</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup> 及び D' がそれぞれ R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup> 及び D と同一である、請求項 9 に記載の結合体。

【請求項 11】

L は次式のものである、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の結合体：

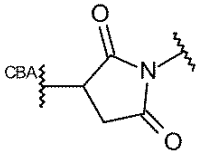
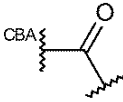
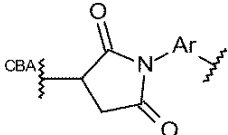
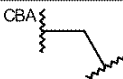
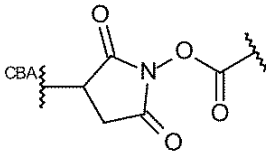
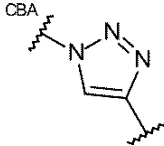
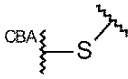
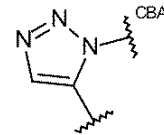
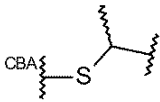
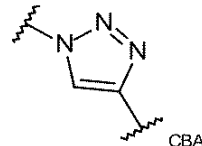
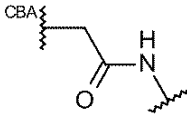
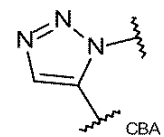
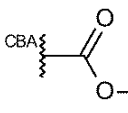


ここで、m は 0 ~ 6 であり；

L<sup>A</sup> は、次のものから選択される：

30

## 【化 19】

(L <sup>A1-1</sup> )		(L <sup>A6</sup> )	
(L <sup>A1-2</sup> )		(L <sup>A7</sup> )	
(L <sup>A2</sup> )		(L <sup>A8-1</sup> )	
(L <sup>A3-1</sup> )		(L <sup>A8-2</sup> )	
(L <sup>A3-2</sup> )		(L <sup>A9-1</sup> )	
(L <sup>A4</sup> )		(L <sup>A9-2</sup> )	
(L <sup>A5</sup> )			

ここで、ArはC<sub>5-6</sub>アリーレン基を表す。

## 【請求項 12】

前記細胞結合剤が抗体又はその活性な断片であり、該抗体又は抗体断片は腫瘍関連抗原に対する抗体又は抗体断片である、請求項1～11のいずれかに記載の結合体。

## 【請求項 13】

前記抗体又は抗体断片が、次の(1)～(88)から選択される1種以上の腫瘍関連抗原又は細胞表面受容体に結合する抗体である、請求項12に記載の結合体：

- (1) BMPR1B；
- (2) E16；
- (3) STEAP1；
- (4) O772P；
- (5) MPF；
- (6) Napi3b；
- (7) Sema5b；
- (8) PSCA hlg；
- (9) ETBR；
- (10) MSG783；
- (11) STEAP2；
- (12) TrpM4；
- (13) CRIPTO；

( 1 4 ) C D 2 1 ;	
( 1 5 ) C D 7 9 b ;	
( 1 6 ) F c R H 2 ;	
( 1 7 ) H E R 2 ;	
( 1 8 ) N C A ;	
( 1 9 ) M D P ;	
( 2 0 ) I L 2 0 R - ;	
( 2 1 ) B r e v i c a n ;	
( 2 2 ) E p h B 2 R ;	
( 2 3 ) A S L G 6 5 9 ;	10
( 2 4 ) P S C A ;	
( 2 5 ) G E D A ;	
( 2 6 ) B A F F - R ;	
( 2 7 ) C D 2 2 ;	
( 2 8 ) C D 7 9 a ;	
( 2 9 ) C X C R 5 ;	
( 3 0 ) H L A - D O B ;	
( 3 1 ) P 2 X 5 ;	
( 3 2 ) C D 7 2 ;	
( 3 3 ) L Y 6 4 ;	20
( 3 4 ) F c R H 1 ;	
( 3 5 ) I R T A 2 ;	
( 3 6 ) T E N B 2 ;	
( 3 7 ) P S M A - F O L H 1 ;	
( 3 8 ) S S T ;	
( 3 8 . 1 ) S S T R 2 ;	
( 3 8 . 2 ) S S T R 5 ;	
( 3 8 . 3 ) S S T R 1 ;	
( 3 8 . 4 ) S S T R 3 ;	
( 3 8 . 5 ) S S T R 4 ;	30
( 3 9 ) I T G A V ;	
( 4 0 ) I T G B 6 ;	
( 4 1 ) C E A C A M 5 ;	
( 4 2 ) M E T ;	
( 4 3 ) M U C 1 ;	
( 4 4 ) C A 9 ;	
( 4 5 ) E G F R v I I I ;	
( 4 6 ) C D 3 3 ;	
( 4 7 ) C D 1 9 ;	
( 4 8 ) I L 2 R A ;	40
( 4 9 ) A X L ;	
( 5 0 ) C D 3 0 - T N F R S F 8 ;	
( 5 1 ) B C M A - T N F R S F 1 7 ;	
( 5 2 ) C T A g s - C T A ;	
( 5 3 ) C D 1 7 4 ( L e w i s Y ) - F U T 3 ;	
( 5 4 ) C L E C 1 4 A ;	
( 5 5 ) G R P 7 8 - H S P A 5 ;	
( 5 6 ) C D 7 0 ;	
( 5 7 ) 幹細胞特異的抗原 ;	
( 5 8 ) A S G - 5 ;	50



- ( 5 9 ) E N P P 3 ;  
 ( 6 0 ) P R R 4 ;  
 ( 6 1 ) G C C - G U C Y 2 C ;  
 ( 6 2 ) L i v - 1 - S L C 3 9 A 6 ;  
 ( 6 3 ) 5 T 4 ;  
 ( 6 4 ) C D 5 6 - N C M A 1 ;  
 ( 6 5 ) C a n A g ;  
 ( 6 6 ) F O L R 1 ;  
 ( 6 7 ) G P N M B ;  
 ( 6 8 ) T I M - 1 - H A V C R 1 ; 10  
 ( 6 9 ) R G - 1 / 前立腺腫瘍標的 M i n d i n - M i n d i n / R G - 1 ;  
 ( 7 0 ) B 7 - H 4 - V T C N 1 ;  
 ( 7 1 ) P T K 7 ;  
 ( 7 2 ) C D 3 7 ;  
 ( 7 3 ) C D 1 3 8 - S D C 1 ;  
 ( 7 4 ) C D 7 4 ;  
 ( 7 5 ) クラウディン - C L s ;  
 ( 7 6 ) E G F R ;  
 ( 7 7 ) H e r 3 ;  
 ( 7 8 ) R O N - M S T 1 R ; 20  
 ( 7 9 ) E P H A 2 ;  
 ( 8 0 ) C D 2 0 - M S 4 A 1 ;  
 ( 8 1 ) テネイシン C - T N C ;  
 ( 8 2 ) F A P ;  
 ( 8 3 ) D K K - 1 ;  
 ( 8 4 ) C D 5 2 ;  
 ( 8 5 ) C S 1 - S L A M F 7 ;  
 ( 8 6 ) エンドグリン - E N G ;  
 ( 8 7 ) アネキシン A 1 - A N X A 1 ;  
 ( 8 8 ) V - C A M ( C D 1 0 6 ) - V C A M 1 。 30

【請求項 1 4】

治療に使用するための請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の結合体。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の結合体と薬学的に許容される希釈剤、キャリア又は賦形剤とを含む医薬組成物。

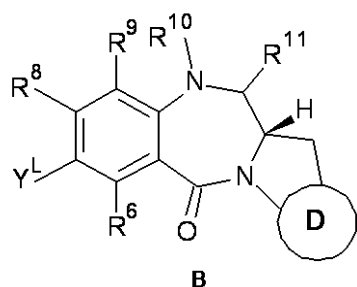
【請求項 1 6】

被検体における癌の治療に使用するための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の結合体又は請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

次式 ( B ) の化合物：

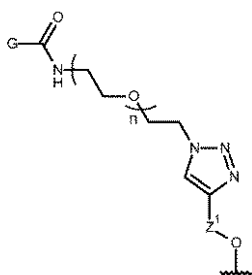
【化 2 0】



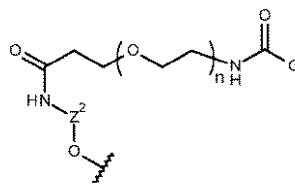
式中、

$Y^L$ は次式 B 1 及び B 2 から選択され：

【化 2 1】



(B1)



(B2)

10

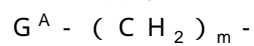
Gは細胞結合剤に結合するためのリンカーであり；

D、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 及びnは、請求項 1 ～ 11 のいずれかで定義されたとおりである。

20

【請求項 18】

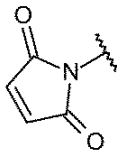
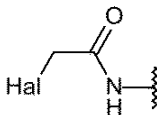
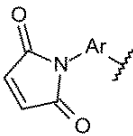
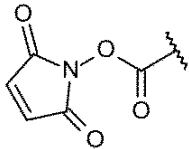
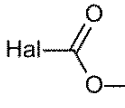
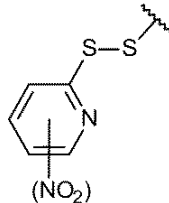
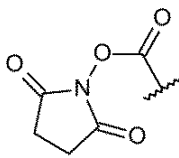
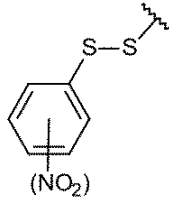
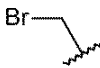
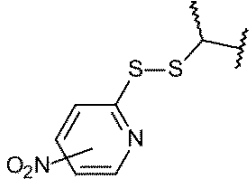

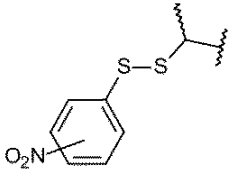

Gは次式のものである、請求項 17 に記載の化合物：



ここで、mは0～6であり；

$G^A$ は、次のものから選択され：

## 【化 2 2】

(G <sup>A1-1</sup> )		(G <sup>A4</sup> )	 ここで、Hal = I、Br、Cl
(G <sup>A1-2</sup> )			
(G <sup>A2</sup> )		(G <sup>A5</sup> )	
(G <sup>A3-1</sup> )	 ここで、NO <sub>2</sub> 基は任意である	(G <sup>A6</sup> )	
(G <sup>A3-2</sup> )	 ここで、NO <sub>2</sub> 基は任意である	(G <sup>A7</sup> )	
(G <sup>A3-3</sup> )	 ここで、NO <sub>2</sub> 基は任意である	(G <sup>A8</sup> )	
(G <sup>A3-4</sup> )	 ここで、NO <sub>2</sub> 基は任意である	(G <sup>A9</sup> )	

ここで、ArはC<sub>5-6</sub>アリーレン基を表す。

## 【請求項 19】

次式(C)の化合物

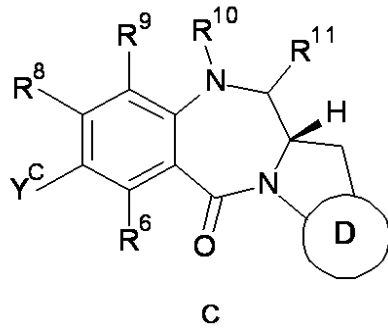
10

20

30

40

## 【化 2 3】

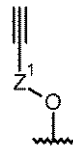


10

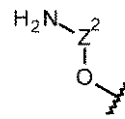
ここで、

$Y^C$ は次式 C 1 及び C 2 から選択され：

## 【化 2 4】



(C1)



(C2)

20

D、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $Z^1$ 及び $Z^2$ は、請求項 1 ~ 11 のいずれかで定義されたとおりである。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

30

## 【0001】

本発明は、ピロロベンゾジアゼピン (PBD)、特に細胞結合剤に結合するリンカーを有するピロロベンゾジアゼピンに関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

発明の背景ピロロベンゾジアゼピン

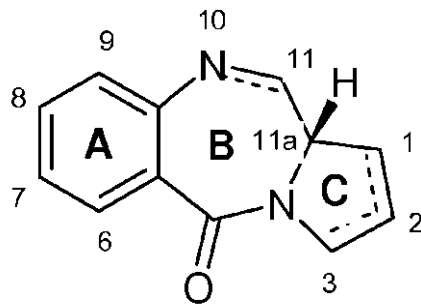
いくつかのピロロベンゾジアゼピン (PBD) には、DNA の特定の配列を認識して結合する能力がある。好ましい配列は PuG Pu である。最初の PBD 抗腫瘍抗生物質であるアントラマイシンは、1965 年に発見された (Leimgruber 外, J. Am. Chem. Soc., 87, 5793 - 5795 (1965); Leimgruber 外, J. Am. Chem. Soc., 87, 5791 - 5793 (1965))。それ以来、天然に存在する多数の PBD が報告されており、様々なアナログに対する多数の合成経路が開発されている (Thurston 外, Chem. Rev. 1994, 433 - 465 (1994); Antonow, D. 及び Thurston, D. E., Chem. Rev. 2011 111 (4), 2815 - 2864)。ファミリーとしては次のものが挙げられる：アブペイマイシン (Hochlowski 外, J. Antibiotics, 40, 145 - 148 (1987))、キカマイシン (Konishi 外, J. Antibiotics, 37, 200 - 206 (1984))、DC-81 (特開昭 58 - 180487 号公報; Thurston 外, Chem. Brit., 26, 767 - 772

40

50

(1990); Bose 外, Tetrahedron, 48, 751 - 758 (1992))、マゼトラマイシン (Kuminoto 外, J. Antibiotics, 33, 665 - 667 (1980))、ネオトラマイシン A 及び B (Takeuchi 外, J. Antibiotics, 29, 93 - 96 (1976))、ポロトラマイシン (Tsunakawa 外, J. Antibiotics, 41, 1366 - 1373 (1988))、プロトラカルシン (Shimizu 外, J. Antibiotics, 29, 2492 - 2503 (1982); Langley 及び Thurston, J. Org. Chem., 52, 91 - 97 (1987))、シバノミシン (DC-102) (Hara 外, J. Antibiotics, 41, 702 - 704 (1988); Itoh 外, J. Antibiotics, 41, 1281 - 1284 (1988))、シピロマイシン (Leber 外, J. Am. Chem. Soc., 110, 2992 - 2993 (1988)) 及びトマイシン (Arima 外, J. Antibiotics, 25, 437 - 444 (1972))。PBD は次の一般構造のものである：

【化 1】

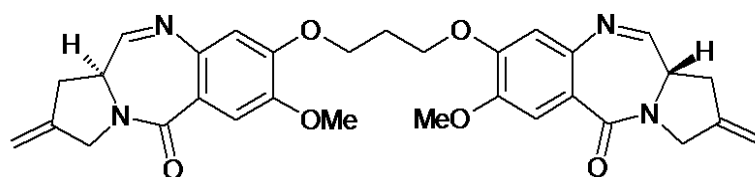


これらのものは、それらの芳香族 A 環及びピロロ C 環の両方における置換基の数、種類及び位置、並びに C 環の飽和度が相違する。B 環中には、DNA のアルキル化を担当する求電子性中心である N10 - C11 位にイミン (N=C)、カルビノールアミン (NH - CH(OH))、又はカルビノールアミンメチルエーテル (NH - CH(OMe)) のいずれかが存在する。既知の天然物の全ては、キラル C11a 位に (S) - 配置を有し、これは C 環から A 環の方に見て右回りのねじれを与える。これは、これらに B 型 DNA の副溝とのイソヘリシティに好適な三次元形状を与え、これにより結合部位にぴたりと嵌ることになる (Kohn, In Antibiotics III, Springer-Verlag, New York, pp. 3 - 11 (1975); Hurley and Needham - VanDevanter, Acc. Chem. Res., 19, 230 - 237 (1986))。副溝に付加物を形成する能力は、DNA プロセッシングを妨害すること、すなわちそれらを抗腫瘍剤として使用することを可能にする。

【0003】

特に有利なピロロベンゾジアゼピン化合物は、Gregson 外 (Chem. Commun., 1999, 797 - 798) に化合物 1 として、また Gregson 外 (J. Med. Chem., 2001, 44, 1161 - 1174) には化合物 4a として記載されている。SJG136 としても知られているこの化合物を以下に示す：

【化 2】



SJG-136

【0004】

WO2005/085251 には C2 アリール置換基を有するものなどの他の PBD 二

10

20

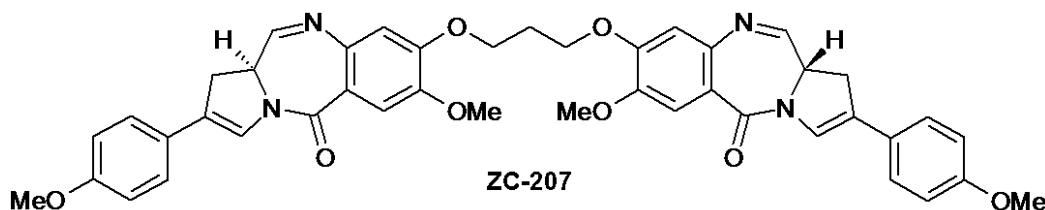
30

40

50

量体化合物も記載されており、例えば次のとおりである：

【化 3】



【0005】

これらの化合物は、非常に有用な細胞毒性剤であることが示されている。

10

【0006】

抗体 - 薬剤結合体

癌、免疫障害及び血管新生障害の患者の分子標的治療のために抗体療法が確立されている (Carter, P. (2006) *Nature Reviews Immunology* 6:343-357)。細胞傷害性作用剤又は細胞増殖阻害剤、すなわち癌治療で腫瘍細胞を死滅又は阻害する薬剤を局所送達するために抗体 - 薬剤結合体 (ADC)、すなわち免疫結合体を使用することは、薬剤部分を腫瘍に送達すること、及び薬剤部分の細胞内蓄積を目的とする一方で、結合体を形成していないこれらの薬剤を全身投与すると、正常細胞のみならず除去されることが望まれる腫瘍細胞に許容できないレベルの毒性をもたらす可能性がある (Xie 外 (2006) *Expert Opin. Biol. Ther.* 6(3):281-291; Kovtun 外 (2006) *Cancer Res.* 66(6):3214-3121; Law 外 (2006) *Cancer Res.* 66(4):2328-2337; Wu 外 (2005) *Nature Biotech.* 23(9):1137-1145; Lambert J. (2005) *Current Opin. in Pharmacol.* 5:543-549; Hamann P. (2005) *Expert Opin. Ther. Patents* 15(9):1087-1103; Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212; Trail 外 (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:328-337; Syrigos and Epenetos (1999) *Anticancer Research* 19:605-614)。

20

30

【0007】

このため、最小限の毒性で最大限の効果が求められる。ADCを設計し洗練させるための努力は、薬剤の作用機構、薬剤連結、薬剤/抗体比(ローディング)、及び薬剤放出性質だけでなく、モノクローナル抗体(mAb)の選択性に重点が置かれている (Juntula 外, 2008b *Nature Biotech.*, 26(8):925-932; Dornan 外 (2009) *Blood* 114(13):2721-2729; 米国特許第7521541号; 米国特許第7723485号; WO2009/052249; McDonagh (2006) *Protein Eng. Design & Sel.* 19(7):299-307; Doronina 外 (2006) *Bioconj. Chem.* 17:114-124; Erickson 外 (2006) *Cancer Res.* 66(8):1-8; Sanderson 外 (2005) *Clin. Cancer Res.* 11:843-852; Jeffrey 外 (2005) *J. Med. Chem.* 48:1344-1358; Hamblett 外 (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:7063-7070)。薬剤部分は、チューブリン結合、DNA結合、プロテアソーム及び/又はトポイソメラーゼ阻害を含む機構により、それらの細胞傷害性及び細胞増殖阻害効果を付与することができる。細胞毒性剤によっては、大きな抗体又はタンパク質受容体リガンドと結合体を形成したときに不活性化する傾向や活性が低下する傾向がある。

40

【0008】

ADCにおけるPBD

50

二量体のPBDは、薬物結合体における薬剤として開示されてきた。例えば、WO2011/130598には、抗体などの細胞結合剤への結合用のリンカー基を有する二量体PBD化合物が開示されており、ここで、このリンカー基は、利用可能なN10位の一つに結合され、一般的にはリンカー基への酵素の作用によって切断される。

【0009】

これに対し、WO2011/130613及びWO2011/130616には、抗体などの細胞結合剤への結合用のリンカー基を有するPBD二量体化合物が開示されており、ここで、このリンカー基は、C2位の一つに芳香族基を介して結合され、一般的にリンカー基への酵素の作用によって切断される。また、このような抗体薬剤結合体は、Flyagre, J外のChem. Biol. Drug Des. 81:113-121(2013)にも記載されており、これには他のタイプの抗体薬剤結合体も記載されている。

10

【0010】

さらなるアプローチがWO2007/085930に記載されており、この文献には、トマイシン様二量体が抗体などの細胞結合剤への結合用のリンカー基を有し、ここで、このリンカー基は、トマイシン単位間の鎖に結合され、一般的にリンカー基への酵素の作用によって切断される。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】国際公開第2005/085177号パンフレット

20

【特許文献2】国際公開第2011/130613号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2011/130616号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2007/085930号パンフレット

【特許文献5】米国特許第7521541号明細書

【特許文献6】米国特許第7723485号明細書

【特許文献7】国際公開第2009/052249号パンフレット

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Leimgruber外, J. Am. Chem. Soc., 87, 5793-5795(1965)

30

【非特許文献2】Leimgruber外, J. Am. Chem. Soc., 87, 5791-5793(1965)

【非特許文献3】Thurstont外, Chem. Rev. 1994, 433-465(1994)

【非特許文献4】Antonow, D. 及びThurstont, D. E., Chem. Rev. 2011 111(4), 2815-2864

【非特許文献5】Hochlowski外, J. Antibiotics, 40, 145-148(1987)

【非特許文献6】Konishi外, J. Antibiotics, 37, 200-206(1984)

40

【非特許文献7】Thurstont外, Chem. Brit., 26, 767-772(1990)

【非特許文献8】Bose外, Tetrahedron, 48, 751-758(1992)

【非特許文献9】Bose外, Tetrahedron, 48, 751-758(1992)

【非特許文献10】Takeuchi外, J. Antibiotics, 29, 93-96(1976)

【非特許文献11】Tsunakawa外, J. Antibiotics, 41, 1366-1373(1988)

50

- 【非特許文献12】Shimizu外, J. Antibiotics, 29, 2492 - 2503 (1982)
- 【非特許文献13】Langley及びThurston, J. Org. Chem., 52, 91 - 97 (1987)
- 【非特許文献14】Hara外, J. Antibiotics, 41, 702 - 704 (1988)
- 【非特許文献15】Itoh外, J. Antibiotics, 41, 1281 - 1284 (1988)
- 【非特許文献16】Leber外, J. Am. Chem. Soc., 110, 2992 - 2993 (1988) 10
- 【非特許文献17】Arima外, J. Antibiotics, 25, 437 - 444 (1972)
- 【非特許文献18】Kohn, In Antibiotics III. Springer-Verlag, New York, pp. 3 - 11 (1975)
- 【非特許文献19】Hurley and Needham - VanDevanter, Acc. Chem. Res., 19, 230 - 237 (1986)
- 【非特許文献20】Gregson外 (Chem. Commun. 1999, 797 - 798)
- 【非特許文献21】Carter, P. (2006) Nature Reviews Immunology 6: 343 - 357 20
- 【非特許文献22】Xie外 (2006) Expert. Opin. Biol. Ther. 6 (3): 281 - 291
- 【非特許文献23】Kovtun外 (2006) Cancer Res. 66 (6): 3214 - 3121
- 【非特許文献24】Law外 (2006) Cancer Res. 66 (4): 2328 - 2337
- 【非特許文献25】Wu外 (2005) Nature Biotech. 23 (9): 1137 - 1145
- 【非特許文献26】Lambert J. (2005) Current Opin. in Pharmacol. 5: 543 - 549 30
- 【非特許文献27】Hamann P. (2005) Expert Opin. Ther. Patents 15 (9): 1087 - 1103
- 【非特許文献28】Payne, G. (2003) Cancer Cell 3: 207 - 212
- 【非特許文献29】Trail外 (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52: 328 - 337
- 【非特許文献30】Syrigos and Epenetos (1999) Anticancer Research 19: 605 - 614
- 【非特許文献31】Junutula外, 2008b Nature Biotech., 26 (8): 925 - 932 40
- 【非特許文献32】Dornan外 (2009) Blood 114 (13): 2721 - 2729
- 【非特許文献33】McDonagh (2006) Protein Eng. Design & Sel. 19 (7): 299 - 307
- 【非特許文献34】Doronina外 (2006) Bioconj. Chem. 17: 114 - 124
- 【非特許文献35】Erickson外 (2006) Cancer Res. 66 (8): 1 - 8; Sanderson外 (2005) Clin. Cancer Res. 11: 843 - 852
- 【非特許文献36】Jeffrey外 (2005) J. Med. Chem. 48: 134 50



4 - 1 3 5 8

【非特許文献37】Hamblett外(2004)Clin. Cancer Res. 10:7063-7070

【非特許文献38】Flyagre, J外のChem. Biol. Drug Des. 81:113-121(2013)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明者は、細胞結合剤とのPBD結合体、特にPBD抗体結合体を形成させるための新規なアプローチを開発した。

10

【課題を解決するための手段】

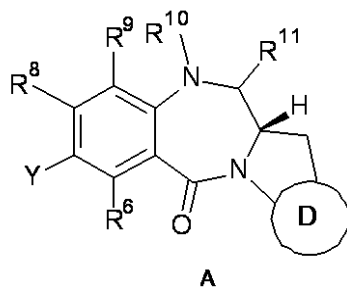
【0014】

一般的な態様において、本発明は、細胞結合剤への結合用のリンカーを有するPBD化合物を含む結合体を提供し、ここで、該リンカーは、1個のPBD単位のC7位に切断できない態様で結合する。この細胞結合剤は、好ましくは抗体である。また、本発明は、結合した連結単位を有するPBD化合物及びそれらの合成のための中間体を提供する。

【0015】

本発明の第一の態様は、式(A)の結合体：

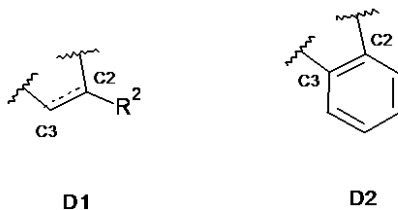
【化4】



20

並びにその塩及び溶媒和物を提供し、式中、  
Dは基D1又はD2のいずれかを表し：

【化5】



30

点線は、C2とC3との間の二重結合の任意の存在を示し；

C2とC3との間に二重結合が存在する場合には、R<sup>2</sup>は次よりなる基から選択され：

(i a) 次よりなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてよいC<sub>5-10</sub>アリール基：ハロ、ニトロ、シアノ、エーテル、カルボキシ、エステル、C<sub>1-7</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>ヘテロシクリル及びビスオキシC<sub>1-3</sub>アルキレン；

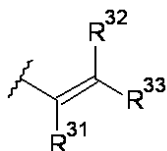
40

(i b) C<sub>1-5</sub>飽和脂肪族アルキル；

(i c) C<sub>3-6</sub>飽和シクロアルキル；

(i d)

## 【化 6】

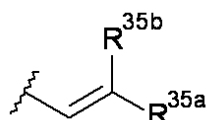


ここで、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 及び $R^{33}$ は、独立してH、 $C_{1-3}$ 飽和アルキル、 $C_{2-3}$ アルケニル、 $C_{2-3}$ アルキニル及びシクロプロピルから選択され、ここで、 $R^2$ 基中の炭素原子の合計数は5以下であり；

( i e )

10

## 【化 7】

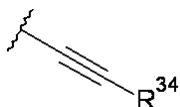


ここで、 $R^{35a}$ 及び $R^{35b}$ の一つはHであり、他のものは次のものから選択され：ハロ、メチル、メトキシから選択される基で置換されていてよいフェニル；ピリジル；及びチオフェニル；

( i f )

20

## 【化 8】

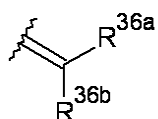


ここで、 $R^{34}$ はH； $C_{1-3}$ 飽和アルキル； $C_{2-3}$ アルケニル； $C_{2-3}$ アルキニル；シクロプロピル；ハロ、メチル、メトキシから選択される基で置換されていてよいフェニル；ピリジル；及びチオフェニルから選択され；

( i g ) ハロ；

$C2$ と $C3$ との間に単結合が存在する場合には、 $R^2$ は

## 【化 9】



であり、ここで、 $R^{36a}$ 及び $R^{36b}$ は、独立して、H、F、 $C_{1-4}$ 飽和アルキル、 $C_{2-3}$ アルケニル（該アルキル及びアルケニル基は $C_{1-4}$ アルキルアミド及び $C_{1-4}$ アルキルエステルから選択される基で置換されていてよい）から選択され；又は、 $R^{16a}$ 及び $R^{16b}$ の一方がHの場合には、他方はニトリル及び $C_{1-4}$ アルキルエステルから選択され；

$R^6$ 及び $R^9$ は、独立して、H、R、OH、OR、SH、SR、 $NH_2$ 、 $NHR$ 、 $NRR'$ 、 $NO_2$ 、 $SnMe_3$ 及びハロから選択され；

40

( a )  $R^{10}$ はHであり、 $R^{11}$ はOH又は $OR^A$ であり、ここで、 $R^A$ は $C_{1-4}$ アルキルであり；又は

( b )  $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、それらが結合している窒素原子と炭素原子との間に窒素 - 炭素二重結合を形成し；又は

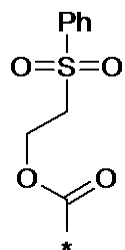
( c )  $R^{10}$ はHであり、 $R^{11}$ は $OSO_zM$ であり、 $z$ は2又は3であり、 $M$ は薬学的に許容できる一価の陽イオンであり；又は

( d )  $R^{11}$ はOH又は $OR^A$ であり、ここで $R^A$ は $C_{1-4}$ アルキルであり、 $R^{10}$ は、次のものから選択され；

( d - i )

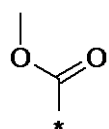
50

【化 1 0】



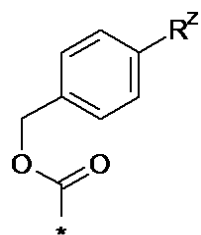
( d - i i )

【化 1 1】



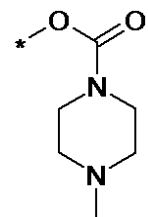
( d - i i i )

【化 1 2】

ここで、 $R^Z$ は、次のものから選択され：

( z - i )

【化 1 3】

( z - i i )  $OC(=O)CH_3$ ；( z - i i i )  $NO_2$ ；( z - i v )  $OMe$ ；

( z - v ) グルクロニド；

( z - v i )  $-C(=O)-X_1-NHC(=O)X_2-NH-R^{ZC}$ 、ここで、 $-C(=O)-X_1-NH-$  及び  $-C(=O)-X_2-NH-$  は天然アミノ酸残基を表し、 $R^{ZC}$ は  $Me$ 、 $OMe$ 、 $OCH_2CH_2OMe$  から選択され；

Y は次式 A 1、A 2 及び A 3 から選択され：

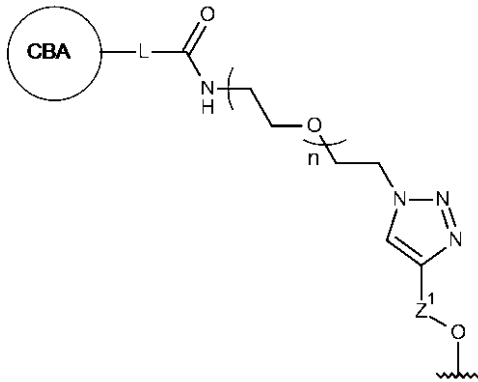
10

20

30

40

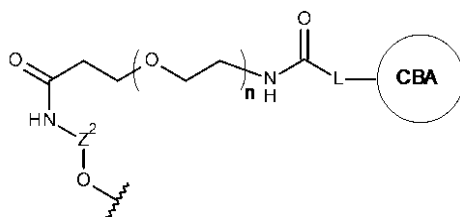
## 【化 1 4】



10

( A 1 )

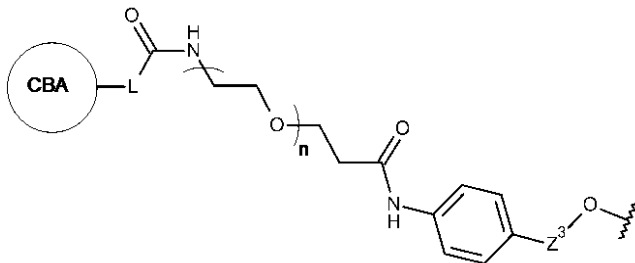
## 【化 1 5】



20

( A 2 )

## 【化 1 6】



30

( A 3 )

Z<sup>1</sup>はC<sub>1-3</sub>アルキレン基であり；Z<sup>2</sup>はC<sub>1-3</sub>アルキレン基であり；Z<sup>3</sup>はC<sub>1-3</sub>アルキレン基であり；

Lは細胞結合剤に結合するリンカーであり；

CBAは細胞結合剤であり；

nは0～48の間の整数であり；

R及びR'は、それぞれ独立して、置換されていてよいC<sub>1-12</sub>アルキル、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル及びC<sub>5-20</sub>アリール基から選択され、任意に、基NRR'に関連して、R及びR'は、それらが結合している窒素原子と共に、置換されていてよい4、5、6又は7員の複素環を形成し；

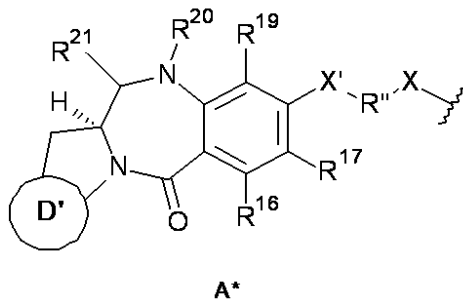
40

R<sup>8</sup>は次のいずれかであり；

(a) H、R、OH、OR、SH、SR、NH<sub>2</sub>、NHR、NRR'、NO<sub>2</sub>、SnMe<sub>3</sub>及びハロから独立に選択されるもの；又は

(b) 次式A\*のもの；

## 【化 17】

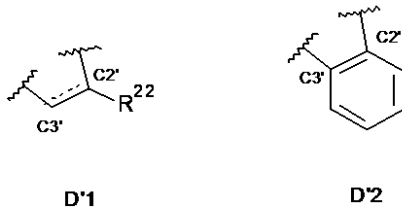


10

式中、

D' は次の基 D' 1 又は D' 2 のいずれかを表し：

## 【化 18】



20

ここで、点線は、C 2' と C 3' との間に二重結合が任意に存在することを示し；

R<sup>17</sup> は、独立して、H、R、OH、OR、SH、SR、NH<sub>2</sub>、NHR、NRR'、NO<sub>2</sub>、SnMe<sub>3</sub> 及びハロから選択され；

R'' は、鎖が 1 個以上のヘテロ原子、例えば O、S、N(H)NMe で及び / 又は芳香族環、例えばベンゼン又はピリジン（該環は置換されていてよい）で中断されていてよい C<sub>3-12</sub> アルキレン基であり；

X 及び X' は独立して O、S 及び N(H) から選択され；

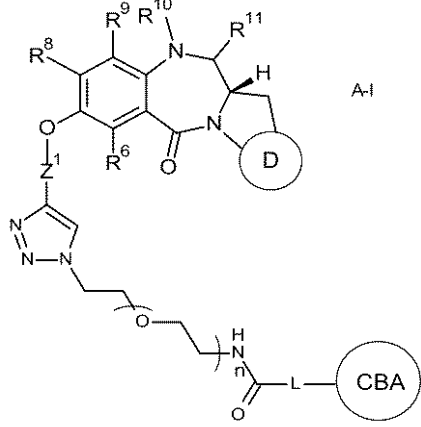
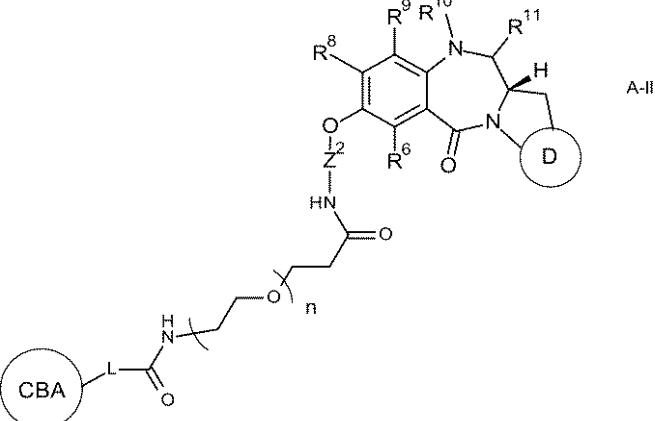
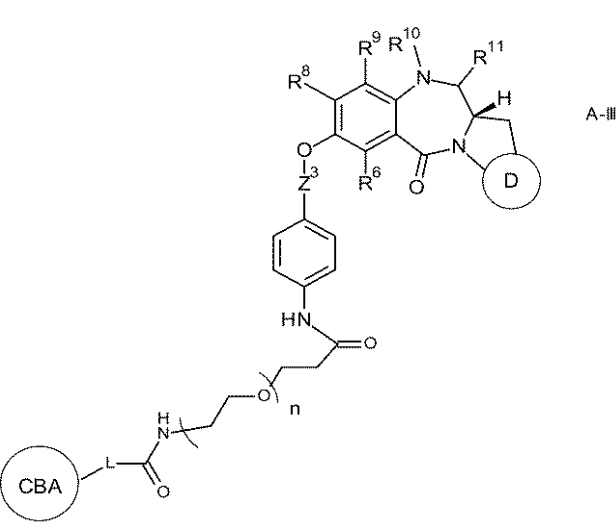
R<sup>22</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup> 及び R<sup>21</sup> は、それぞれ R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> 及び R<sup>11</sup> について定義したとおりである。

## 【0016】

30

したがって、式 A は、Y に応じて、次式 A - I、A - II 及び A - III から選択される：

## 【化 1 9】

Y	A
(A1)	 <p style="text-align: right;">A-I</p>
(A2)	 <p style="text-align: right;">A-II</p>
(A3)	 <p style="text-align: right;">A-III</p>

10

20

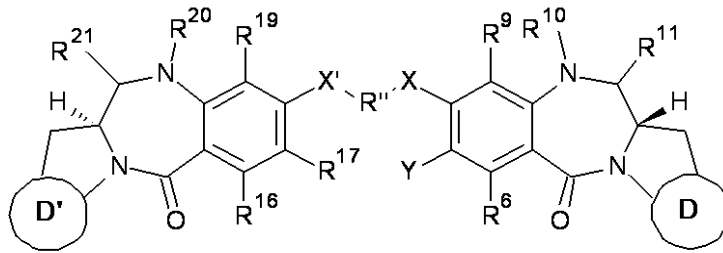
30

40

## 【 0 0 1 7】

$R^8$  が  $A^*$  の場合には、この化合物は次式  $A^*A$  のものである：

## 【化 2 0】



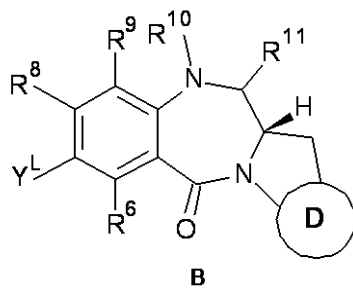
A\*A

10

## 【 0 0 1 8】

本発明の第2の態様は、次式(B)の新規な薬剤-リンカー化合物：

## 【化 2 1】

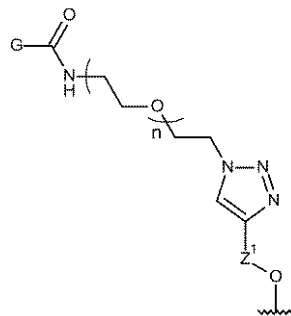


B

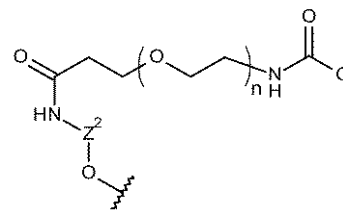
20

並びにそれらの塩及び溶媒和物を提供し、式中、  
Y<sup>L</sup>は次式B 1、B 2 及び B 3 から選択され：

## 【化 2 2】

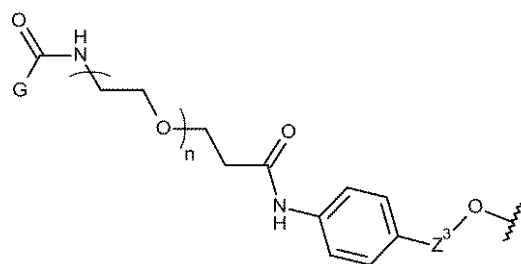


(B1)



(B2)

30



(B3)

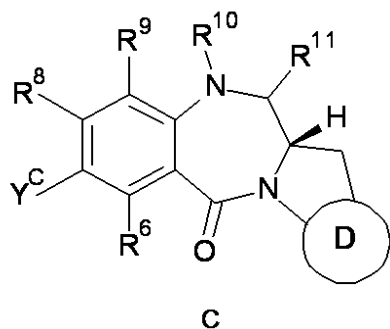
40

Gは細胞結合剤に結合するためのリンカーであり；  
残りの基は、第1の態様で定義されたとおりである。

## 【 0 0 1 9】

また、本発明の第3の態様は、本発明の薬剤-リンカー及び結合体の製造に使用できる  
一般式(C)の化合物

## 【化 2 3】

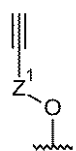


10

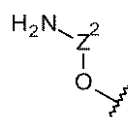
並びにそれらの塩及び溶媒和物も提供し、

Y<sup>C</sup>は次式 C 1、C 2 及び C 3 から選択され：

## 【化 2 4】

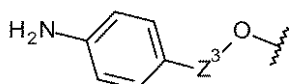


(C 1)



(C 2)

20



(C 3)

残りの基は、第 1 の態様で定義されたとおりである。

## 【0 0 2 0】

本発明の第 4 の態様は、本発明の第 1 の態様の化合物の治療方法における使用を提供する。第 4 の態様は、第 1 の態様の化合物及び薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

## 【0 0 2 1】

30

本発明の第 5 の態様は、増殖性疾患の治療方法において使用するための本発明の第 1 の態様の化合物又は本発明の第 4 の態様の医薬組成物を提供する。また、第 5 の態様は、第 1 の態様の化合物の、増殖性疾患の治療のための医薬の製造方法における使用、及び増殖性疾患を有する哺乳動物の治療方法であって、第 1 の態様の化合物又は第 4 の態様の医薬組成物の有効量を投与することを含む方法を提供する。

## 【0 0 2 2】

本発明の第 6 の態様は、第 2 の態様の薬剤 - リンカーと細胞結合剤とを結合させる工程を含む、本発明の第 1 の態様の化合物の合成方法を提供する。

## 【0 0 2 3】

本発明の第 7 の態様は、第 3 の態様の化合物と 1 種以上の好適な試薬とを反応させる工程を含む、第 2 の態様の薬剤 - リンカーの合成方法を提供する。

40

## 【発明を実施するための形態】

## 【0 0 2 4】

発明の詳細な説明

## 優先

次の優先は、上記のような本発明の全ての態様に適用することができ、又は単一の態様に関連することができる。これらの優先は、任意の組み合わせで互いに組み合わせることができる。

## 【0 0 2 5】

D

50



いくつかの実施形態では、DはD 1である。

いくつかの実施形態では、DはD 2である。

【0026】

R<sup>8</sup>

いくつかの実施形態では、R<sup>8</sup>は、H、OH、OR、SH、SR、NH<sub>2</sub>、NHR、NR  
R' 及びハロゲンから独立して選択できる。

【0027】

いくつかの実施形態では、R<sup>8</sup>はH、OH及びORから独立して選択でき、ここで、R  
は、置換されていてよいC<sub>1-7</sub>アルキル、C<sub>3-10</sub>ヘテロシクリル及びC<sub>5-10</sub>アリール基から  
選択できる。R<sup>8</sup>中のRは、いくつかの実施形態では置換されていても置換されていなく  
てもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基であることができる。関心のある置換基はC<sub>5-6</sub>アリール基（  
例えばフェニル）である。

10

【0028】

いくつかの実施形態では、R<sup>8</sup>はOMe及びOCH<sub>2</sub>Phから選択される。

【0029】

いくつかの実施形態では、R<sup>8</sup>は式A\*のものであるため、この化合物はPBD二量体で  
ある。

【0030】

二量体リンカー

X及びX'は好ましくはOである。

20

【0031】

R''は、鎖が1個以上のヘテロ原子、例えばO、S、N(H)NMe及び/又は芳香族環、  
例えばベンゼン又はピリジン（該環は置換されていてよい）によって中断されていて  
よいC<sub>3-12</sub>アルキレン基である。

【0032】

いくつかの実施形態では、R''は鎖が1個以上のヘテロ原子及び/又は芳香族環、例え  
ばベンゼン又はピリジンによって中断されていてよいC<sub>3-12</sub>アルキレン基である。

いくつかの実施形態では、R''はO、Sから選択される1個以上のヘテロ原子、NMe及  
び/又は芳香族環（該環は置換されていてよい）によって中断されていてよいC<sub>3-12</sub>アル  
キレン基であることができる。

30

【0033】

いくつかの実施形態では、芳香環は、C<sub>5-20</sub>アリーレン基であり、ここで、アリーレン  
とは、芳香族化合物の2個の芳香族環原子から2個の水素原子を除いた二価部分であつて  
、その部分が5～20個の環原子を有するものをいう。

【0034】

いくつかの実施形態では、R''は、鎖が1個以上のヘテロ原子、例えばO、S、N(H)  
NMe及び/又は芳香族環、例えばベンゼン又はピリジン（該環はNH<sub>2</sub>で置換されて  
いてよい）によって中断されていてよいC<sub>3-12</sub>アルキレン基であることができる。

【0035】

いくつかの実施形態では、R''はC<sub>3-12</sub>アルキレン基であることができる。

40

いくつかの実施形態では、R''はC<sub>3</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>9</sub>及びC<sub>11</sub>アルキレン基から選択で  
きる。

いくつかの実施形態では、R''はC<sub>3</sub>、C<sub>5</sub>及びC<sub>7</sub>アルキレン基から選択できる。

いくつかの実施形態では、R''はC<sub>3</sub>及びC<sub>5</sub>アルキレン基から選択できる。

いくつかの実施形態では、R''はC<sub>3</sub>アルキレン基である。

いくつかの実施形態では、R''はC<sub>5</sub>アルキレン基である。

【0036】

上で列挙したアルキレン基は、1個以上のヘテロ原子及び/又は芳香環、例えばベンゼ  
ン又はピリジン（該環は、置換されていてよい）によって中断されていてよい。

【0037】

50

上で列挙したアルキレン基は、1個以上のヘテロ原子及び/又は芳香環、例えばベンゼン又はピリジンによって中断されていてよい。

【0038】

上で列挙したアルキレン基は不飽和直鎖脂肪族アルキレン基であることができる。

【0039】

R<sup>1</sup>は、好ましくは、置換基を有しないC<sub>3-7</sub>アルキレン基である。最も好ましくは、R<sup>1</sup>はC<sub>3</sub>、C<sub>5</sub>又はC<sub>7</sub>アルキレンである。最も好ましくは、R<sup>1</sup>はC<sub>3</sub>又はC<sub>5</sub>アルキレンである。

【0040】

R<sup>6</sup>

10

いくつかの実施形態では、R<sup>6</sup>は、H、R、OH、OR、SH、SR、NH<sub>2</sub>、NHR、NRR'、NO<sub>2</sub>、SnMe<sub>3</sub>及びハロゲンから独立して選択できる。

【0041】

いくつかの実施形態では、R<sup>6</sup>はH、OH、OR、SH、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>及びハロゲンから独立して選択できる。

【0042】

いくつかの実施形態では、R<sup>6</sup>は独立してH及びハロゲンから選択される。

【0043】

いくつかの実施形態では、R<sup>6</sup>は独立してHである。

【0044】

20

これらの実施形態はR<sup>16</sup>にも当てはまる。

【0045】

R<sup>9</sup>

いくつかの実施形態では、R<sup>9</sup>はH、R、OH、OR、SH、SR、NH<sub>2</sub>、NHR、NRR'、NO<sub>2</sub>、SnMe<sub>3</sub>及びハロゲンから独立して選択できる。

【0046】

いくつかの実施形態では、R<sup>9</sup>は独立してHである。

【0047】

また、これらの実施形態はR<sup>19</sup>にも当てはまる。

【0048】

30

いくつかの実施形態では、R<sup>17</sup>は、H、OH、OR、SH、SR、NH<sub>2</sub>、NHR、NRR'及びハロゲンから独立して選択できる。

【0049】

いくつかの実施形態では、R<sup>17</sup>はH、OH及びORから独立して選択でき、ここで、Rは、置換されていてよいC<sub>1-7</sub>アルキル、C<sub>3-10</sub>ヘテロシクリル及びC<sub>5-10</sub>アリール基から選択できる。R<sup>17</sup>中のRは、いくつかの実施形態では置換されていても置換されていなくてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基であることができる。関心のある置換基はC<sub>5-6</sub>アリール基（例えばフェニル）である。

【0050】

いくつかの実施形態では、R<sup>17</sup>はOMe及びOCH<sub>2</sub>Phから選択される。

40

【0051】

R<sup>2</sup>

R<sup>2</sup>がC<sub>5-10</sub>アリール基の場合には、いくつかの実施形態ではこれはC<sub>5-7</sub>アリール基であることができる。C<sub>5-7</sub>アリール基はフェニル基又はC<sub>5-7</sub>ヘテロアリール基、例えばフラニル、チオフェニル及びピリジルであることができる。いくつかの実施形態では、R<sup>2</sup>はフェニルであることができる。他の実施形態では、R<sup>2</sup>はチオフェニル、例えば2-チオフェニル及び3-チオフェニルであることができる。

【0052】

R<sup>2</sup>がC<sub>5-10</sub>アリール基の場合には、いくつかの実施形態ではこれはC<sub>8-10</sub>アリール、例えばキノリニル又はイソキノリニル基であることができる。キノリニル又はイソキノリ

50

ニル基は、任意の利用可能な環位置を介してPBDコアに結合できる。例えば、キノリニルは、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、5-キノリニル、6-キノリニル、7-キノリニル及び8-キノリニルであることができる。これらのうち、3-キノリニル及び6-キノリニルが好ましい場合がある。イソキノリニルは、1-イソキノリニル、3-イソキノリニル、4-イソキノリニル、5-イソキノリニル、6-イソキノリニル、7-イソキノリニル及び8-イソキノリニルであることができる。これらのうち、3-イソキノリニル及び6-イソキノリニルが好ましい場合がある。

【0053】

$R^2$ が $C_{5-10}$ アリール基の場合には、これは任意の数の置換基を保持することができる。いくつかの実施形態では、これは1~3個の置換基を保持することができる。いくつかの実施形態では、これは1又は2個の置換基を保持することができる。いくつかの実施形態では、これは単一の置換基を保持することができる。これらの置換基は任意の位置にあることができる。

10

【0054】

$R^2$ が $C_{5-7}$ アリール基の場合には、いくつかの実施形態では、単一の置換基は、化合物の残りのものへの結合には隣接していない環原子上にあることができる、すなわち、化合物の残りのものへの結合に対して 又は であることができる。したがって、 $C_{5-7}$ アリール基がフェニルである実施形態では、置換基は、メタ若しくはパラ位にあることができる、又はパラ位にあることができる。

【0055】

20

$R^2$ が $C_{8-10}$ アリール基、例えばキノリニル又はイソキノリニルの場合には、いくつかの実施形態では、キノリン又はイソキノリン環の任意の位置に任意の数の置換基が存在することができる。いくつかの実施形態では、これは、1、2又は3個の置換基を保持し、これらは、近い方の環若しくは遠い方の環又はその両方(複数の置換基の場合)にあることができる。

【0056】

$R^2$ が $C_{5-10}$ アリール基である場合の $R^2$ 置換基

$R^2$ が $C_{5-10}$ アリール基である場合に $R^2$ 上の置換基がハロである実施形態では、これはF又はCl、いくつかの実施形態ではClであることができる。

【0057】

30

$R^2$ が $C_{5-10}$ アリール基である場合に $R^2$ 上の置換基がエーテルである実施形態では、これは、いくつかの実施形態ではアルコキシ基、例えば $C_{1-7}$ アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ)であることができ、又はいくつかの実施形態では $C_{5-7}$ アリールオキシ基(例えばフェノキシ、ピリジルオキシ、フラニルオキシ)であることができる。アルコキシ基は、それ自体が例えばアミノ基(例えばジメチルアミノ)でさらに置換されていてよい。

【0058】

$R^2$ が $C_{5-10}$ アリール基である場合に $R^2$ 上の置換基が $C_{1-7}$ アルキルである実施形態では、これは $C_{1-4}$ アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル)であることができる。

40

【0059】

$R^2$ が $C_{5-10}$ アリール基である場合に $R^2$ 上の置換基が $C_{3-7}$ ヘテロシクリルである実施形態では、これは $C_6$ 窒素含有ヘテロシクリル基、例えばモルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニルであることができる。これらの基は、窒素原子を介してPBD部分の残りの部分に結合することができる。これらの基は、例えば $C_{1-4}$ アルキル基でさらに置換されていてよい。 $C_6$ 窒素含有ヘテロシクリル基がピペラジニルの場合には、該さらなる置換基は、第2窒素環原子上にあってもよい。

【0060】

$R^2$ が $C_{5-10}$ アリール基である場合に $R^2$ 上の置換基がビスオキシ $C_{1-3}$ アルキレンである実施形態では、これはビスオキシメチレン又はビスオキシエチレンであることができる

50

。

## 【 0 0 6 1 】

$R^2$ が $C_{5-10}$ アリール基である場合に $R^2$ 上の置換基がエステルである実施形態では、これは好ましくはメチルエステル又はエチルエステルであることができる。

## 【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態では、 $R^2$ が $C_{5-10}$ アリール基である場合の置換基としては、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、ビスオキシメチレン、メチル - ピペラジニル、モルホリノ、メチル - チオフェニル、ジメチルアミノプロピルオキシ及びカルボキシが挙げられる。

## 【 0 0 6 3 】

10

いくつかの実施形態では、 $R^2$ は、4 - メトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - エトキシフェニル、3 - エトキシフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - クロロフェニル、3, 4 - ビスオキシメチレンフェニル、4 - メチルチオフェニル、4 - シアノフェニル、4 - フェノキシフェニル、3 - キノリニル及び6 - キノリニル、3 - イソキノリニル及び6 - イソキノリニル、2 - チエニル、2 - フラニル、メトキシナフチル、ナフチル、4 - ニトロフェニル、4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)フェニル及び3, 4 - ビスオキシメチレンフェニルから選択できる。

## 【 0 0 6 4 】

$R^2$ が $C_{1-5}$ 飽和脂肪族アルキルである場合には、これはメチル、エチル、プロピル、ブチル又はペンチルであることができる。いくつかの実施形態では、これはメチル、エチル又はプロピル(n - ペンチル又はイソプロピル)であることができる。これらの実施形態のいくつかでは、これはメチルであることができる。他の実施形態では、直鎖又は分岐であることができるブチル又はペンチルとすることができる。

20

## 【 0 0 6 5 】

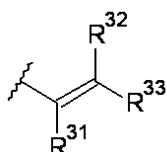
$R^2$ が $C_{3-6}$ 飽和シクロアルキルである場合には、これはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであることができる。いくつかの実施形態では、これはシクロプロピルであることができる。

## 【 0 0 6 6 】

$R^2$ が

## 【 化 2 5 】

30



である場合には、いくつかの実施形態では、 $R^2$ 基中における炭素の総数は4以下又は3以下である。

## 【 0 0 6 7 】

いくつかの実施形態では、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 及び $R^{33}$ の1個はHであり、他の2個の基はH、 $C_{1-3}$ 飽和アルキル、 $C_{2-3}$ アルケニル、 $C_{2-3}$ アルキニル及びシクロプロピルから選択される。

40

## 【 0 0 6 8 】

他の実施形態では、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 及び $R^{33}$ の2つはHであり、他の基はH、 $C_{1-3}$ 飽和アルキル、 $C_{2-3}$ アルケニル、 $C_{2-3}$ アルキニル及びシクロプロピルから選択される。

## 【 0 0 6 9 】

いくつかの実施形態では、Hではない基はメチル及びエチルから選択される。これらの実施形態のいくつかでは、Hではない基はメチルである。

## 【 0 0 7 0 】

いくつかの実施形態では、 $R^{31}$ はHである。

## 【 0 0 7 1 】

50

いくつかの実施形態では、 $R^{32}$ はHである。

【0072】

いくつかの実施形態では、 $R^{33}$ はHである。

【0073】

いくつかの実施形態では、 $R^{31}$ 及び $R^{32}$ はHである。

【0074】

いくつかの実施形態では、 $R^{31}$ 及び $R^{33}$ はHである。

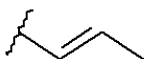
【0075】

いくつかの実施形態では、 $R^{32}$ 及び $R^{33}$ はHである。

【0076】

特に関心のある $R^2$ は、

【化26】

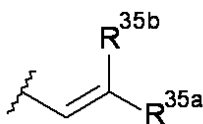


である。

【0077】

$R^2$ が

【化27】

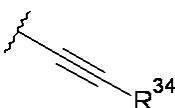


の場合には、いくつかの実施形態では、Hではない基( $R^{35a}$ 又は $R^{35b}$ )は置換されていてよいフェニルである。フェニルの任意の置換基がハ口の場合には、これはフルオロであることができる。所定の実施形態では、フェニル基は非置換である。

【0078】

$R^2$ が

【化28】



である場合には、 $R^{34}$ がフェニルであるいくつかの実施形態では、これは非置換である。他の実施形態では、フェニル基は単一のフルオロ置換基を保持する。他の実施形態では、 $R^{14}$ はH、メチル、エチル、エテニル及びエチニルから選択される。これらの実施形態のいくつかでは、 $R^{14}$ はH及びメチルから選択される。

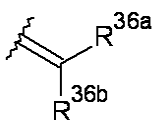
【0079】

$R^2$ がハ口の場合には、いくつかの実施形態では、これはフルオロである。

【0080】

C2とC3との間に単結合が存在する場合には、 $R^2$ は、

【化29】



である。

【0081】

いくつかの実施形態では、 $R^{36a}$ 及び $R^{36b}$ は両方ともHである。

【0082】

他の実施形態では、 $R^{36a}$ 及び $R^{36b}$ は両方ともメチルである。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 3 】

さらなる実施形態では、 $R^{36a}$ 及び $R^{36b}$ の一方はHであり、他方は $C_{1-4}$ 飽和アルキル、 $C_{2-3}$ アルケニル（該アルキル及びアルケニル基は置換されていてよい）から選択される。これらのさらなる実施形態のいくつかでは、Hではない基はメチル及びエチルから選択できる。

## 【 0 0 8 4 】

$R^{22}$

C 2 と C 3 との間に二重結合が存在する場合における $R^2$ についての上記優先は、同様にC 2 ' と C 3 ' との間に二重結合が存在する場合における $R^{22}$ にも当てはまる。

## 【 0 0 8 5 】

C 2 と C 3 との間に単結合が存在する場合における $R^2$ についての上記優先は、同様にC 2 ' と C 3 ' との間に単結合が存在する場合に存在する場合における $R^{22}$ にも当てはまる。

## 【 0 0 8 6 】

N 1 0 - C 1 1

所定の実施形態では、 $R^{10}$ はHであり、 $R^{11}$ はOH、 $OR^A$ であり、ここで $R^A$ は $C_{1-4}$ アルキルである。これらの実施形態のいくつかでは、 $R^{11}$ はOHである。これらの実施形態の他のものでは、 $R^{11}$ は $OR^A$ であり、 $R^A$ は $C_{1-4}$ アルキルである。これらの実施形態のいくつかでは、 $R^A$ はメチルである。

## 【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態では、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、これらが結合する窒素原子と炭素原子との間で窒素 - 炭素二重結合を形成する。

## 【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態では、 $R^{10}$ はHであり、 $R^{11}$ は $OSO_zM$ であり、ここで、 $z$ は2又は3であり、 $M$ は薬学的に許容できる一価の陽イオンである。これらの実施形態のいくつかでは、 $M$ は薬学的に許容できる一価の陽イオンであり、 $Na^+$ であることができる。さらに、いくつかの実施形態では、 $z$ は3である。

## 【 0 0 8 9 】

$R^{10}$ が(d - i i i)である所定の実施形態では、ベンゼン環上、例えば $R^2$ に対してオルトに追加のニトロ基が存在することができる。

## 【 0 0 9 0 】

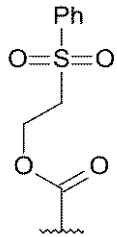
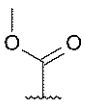
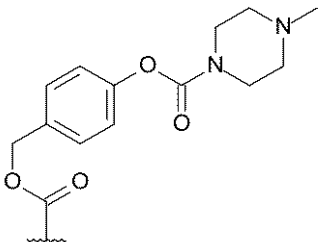
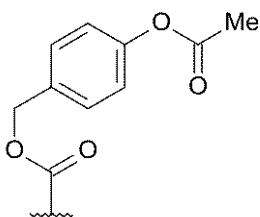
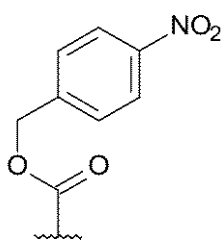
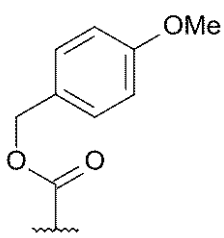
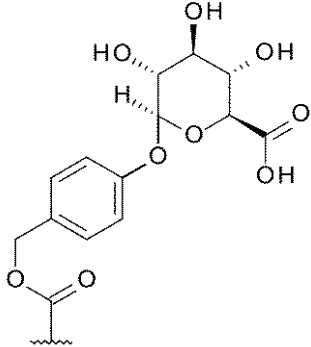
いくつかの実施形態では、 $R^{11}$ はOH又は $OR^A$ であり、ここで、 $R^A$ は $C_{1-4}$ アルキルであり、 $R^{10}$ は、次のものから選択される：

10

20

30

## 【化 3 0 - 1】

R <sup>10a</sup>	
R <sup>10b</sup>	
R <sup>10c</sup>	
R <sup>10d</sup>	
R <sup>10e</sup>	
R <sup>10f</sup>	
R <sup>10g</sup>	

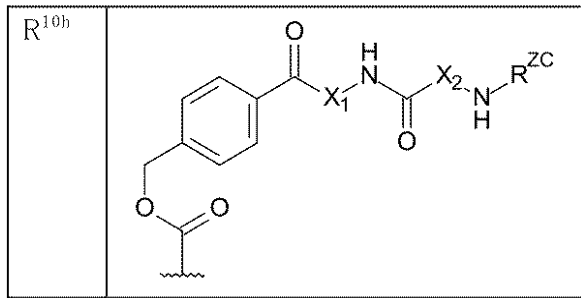
10

20

30

40

## 【化 3 0 - 2】



10

## 【0091】

- C(=O) - X<sub>1</sub> - NH C(=O) X<sub>2</sub> - NH - はジペプチドを表す。ジペプチド中のアミノ酸は、天然アミノ酸の任意の組み合わせであることができる。ジペプチドは、カテプシン仲介切断についての作用部位であることができる。

## 【0092】

一実施形態では、ジペプチド - C(=O) - X<sub>1</sub> - NH C(=O) X<sub>2</sub> - NH - は、次のものから選択される：

- P h e - L y s - 、
- V a l - A l a - 、
- V a l - L y s - 、
- A l a - L y s - 、
- V a l - C i t - 、
- P h e - C i t - 、
- L e u - C i t - 、
- I l e - C i t - 、
- P h e - A r g - 、
- T r p - C i t -

20

ここで、C i t はシトルリンである。

## 【0093】

好ましくは、ジペプチド - C(=O) - X<sub>1</sub> - NH C(=O) X<sub>2</sub> - NH - は、次のものから選択される：

- P h e - L y s - 、
- V a l - A l a - 、
- V a l - L y s - 、
- A l a - L y s - 、
- V a l - C i t -

30

## 【0094】

最も好ましくは、ジペプチド - C(=O) - X<sub>1</sub> - NH C(=O) X<sub>2</sub> - NH - は - P h e - L y s - 又は - V a l - A l a - である。

## 【0095】

Dubowchik 外, Bioconjugate Chemistry, 2002, 13, 855 - 869 に記載されたものを含めて他のジペプチドの組み合わせを使用することができる。この文献を参照により本明細書で援用する。

40

## 【0096】

一実施形態では、アミノ酸側鎖は適宜誘導体化される。例えば、アミノ酸側鎖のアミノ基又はカルボキシ基を誘導体化することができる。

## 【0097】

一実施形態では、リジンなどの側鎖アミノ酸のアミノ基 NH<sub>2</sub> は、NHR 及び NRR' よりなる群から選択された誘導体化形態である。

一実施形態では、アスパラギン酸などの側鎖アミノ酸のカルボキシ基 COOH は、CO

50



OR、CONH<sub>2</sub>、CONHR及びCONRR'よりなる群から選択される誘導体化形態である。

【0098】

一実施形態では、アミノ酸側鎖は、適宜化学的に保護される。この側鎖保護基は、上記の基とすることができる。本発明者は、保護アミノ酸配列が酵素によって切断可能であることを実証した。例えば、Bocで側鎖保護されたLys残基を含むジペプチド配列がカテプシンにより切断可能であることを実証した。

【0099】

アミノ酸側鎖のための保護基は、当該技術分野において周知であり、Novabiochem社のカタログに記載されている。追加の保護基戦略は、Organic Synthesis (グリーン及びワッツ)における保護基に示されている。

【0100】

可能な側鎖保護基を、反応性側鎖官能基を有するアミノ酸について以下に示す：

Arg : Z、Mtr、Tos ;

Asn : Trt、Xan ;

Asp : Bzl、t-Bu ;

Cys : Acm、Bzl、Bzl-OMe、Bzl-Me、Trt ;

Glu : Bzl、t-Bu ;

Gln : Trt、Xan ;

His : Boc、Dnp、Tos、Trt ;

Lys : Boc、Z-Cl、Fmoc、Z、Alloc ;

Ser : Bzl、TBDMS、TBDPS ;

Thr : Bz ;

Trp : Boc ;

Tyr : Bzl、Z、Z-Br。

【0101】

一実施形態では、側鎖保護は、適宜、キャッピング基として又はその一部として与えられる基に対して直交的となるように選択される。したがって、側鎖保護基の除去は、キャッピング基又はキャッピング基の一部である任意の保護基官能基を除去しない。

【0102】

本発明の他の実施形態では、選択されたアミノ酸は、反応性側鎖官能基を有さないものである。例えば、アミノ酸は、Ala、Gly、Ile、Leu、Met、Phe、Pro及びValから選択できる。

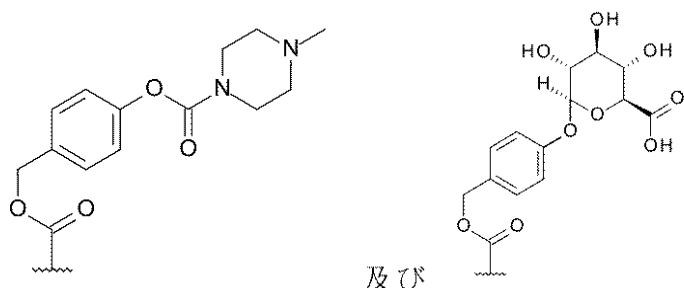
【0103】

本発明ではL<sup>1</sup>がジペプチドを含む場合には、-C(=O)-X<sub>1</sub>-NHC(=O)X<sub>2</sub>-NH-が同じジペプチドであることが特に好ましい。

【0104】

他の好ましいR<sup>10</sup>基としては、次のものが挙げられる。

【化31】



【0105】

上記優先は同様にR<sup>20</sup>及びR<sup>21</sup>にも当てはまる。

【0106】

R 及び R'

いくつかの実施形態では、R は、置換されていてよい  $C_{1-12}$  アルキル、 $C_{3-20}$  ヘテロシクリル及び  $C_{5-20}$  アリール基から独立して選択される。これらの基は、それぞれ以下の置換基の節で定義される。

## 【0107】

いくつかの実施形態では、R は、独立して、置換されていてよい  $C_{1-12}$  アルキルである。他の実施形態では、R は、独立して、置換されていてよい  $C_{3-20}$  ヘテロシクリルである。さらなる実施形態では、R は、独立して、置換されていてよい  $C_{5-20}$  アリールである。さらなる実施形態では、R は、独立して、置換されていてよい  $C_{1-12}$  アルキルである。

## 【0108】

$R^2$  に関連して上で説明したのは、好ましいアルキル及びアリール基に関する様々な実施形態並びに任意の置換基の同一性及び数である。R について適用されるとき  $R^2$  について示された優先は、適宜、他の R 基全てにも適用できる。

## 【0109】

R についての優先は R' にも適用される。

## 【0110】

本発明の所定の実施形態では、置換基  $NR^2R'$  を有する化合物が提供される。一実施形態では、R 及び R' は、それらが結合する窒素原子と共に置換されていてよい 4、5、6 又は 7 員の複素環を形成する。この環は、さらなるヘテロ原子、例えば、N、O 又は S を含有することができる。これらの実施形態のいくつかでは、複素環は、それ自体が R 基で置換されている。さらなる N ヘテロ原子が存在する場合には、置換基は、N ヘテロ原子上にあることができる。

## 【0111】

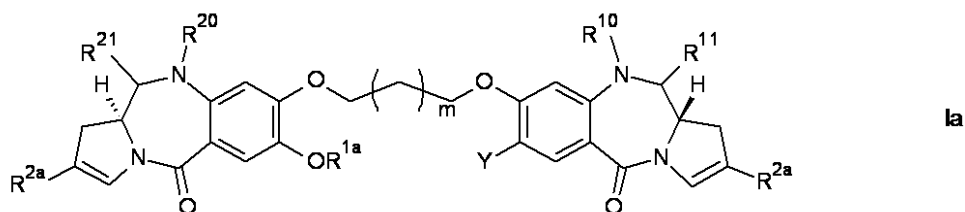
二量体

いくつかの実施形態では、基  $X'$ 、D、 $R^{16}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$  及び  $R^{21}$  は、それぞれ X、D'、 $R^6$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  と同一である。これらの実施形態では、PBD 単量体単位は、同じ置換基を有するが、ただし 7 位にある。

## 【0112】

本発明の第 1 の態様の特に好ましい化合物は、次式 Ia のものであることができる：

## 【化 3 2】



Ia

ここで、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  及び Y は上で定義したとおりであり；

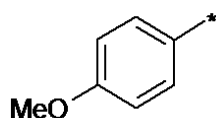
m は 1 又は 3 であり；

$R^{1a}$  はメチル又はフェニルであり；

$R^{2a}$  は、次のものから選択される：

(a)

## 【化 3 3】



；

(b)

10

20

30

40

50

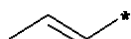
【化 3 4】



;

( c )

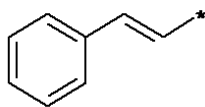
【化 3 5】



;

( d )

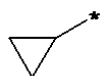
【化 3 6】



;

( e )

【化 3 7】



;

( f )

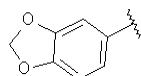
【化 3 8】



;

( g )

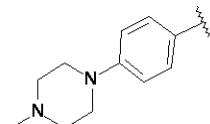
【化 3 9】



; 及び

( h )

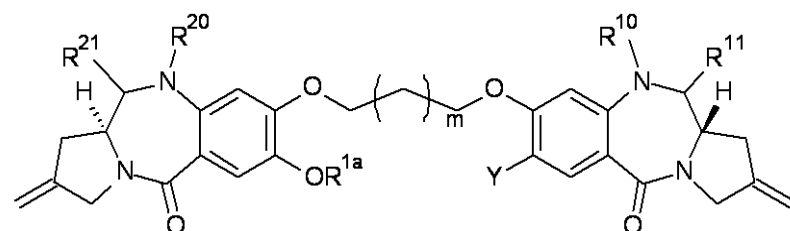
【化 4 0】



【 0 1 1 3 】

本発明の第 1 の態様の特に好ましい化合物は、次式 I b のものであることができる：

【化 4 1】

**b**

式中、

10

20

30

40

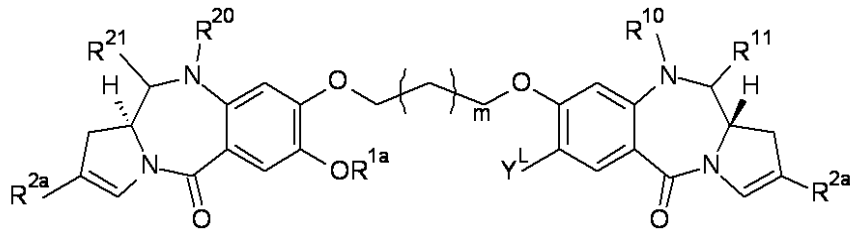
50

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 及び $Y$ は上で定義したとおりであり；  
 $m$ は1又は3であり；  
 $R^{1a}$ はメチル又はフェニルである。

【0114】

本発明の第2の態様の特に好ましい化合物は、次式IIaのものであることができる：

【化42】



IIa

10

式中、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 及び $Y^L$ は上で定義したとおりであり；

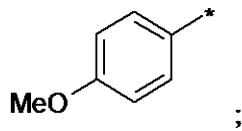
$m$ は1又は3であり；

$R^{1a}$ はメチル又はフェニルであり；

$R^{2a}$ は、次のものから選択される：

(a)

【化43】



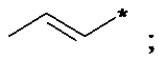
(b)

【化44】



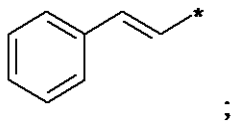
(c)

【化45】



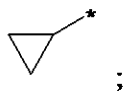
(d)

【化46】



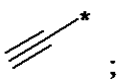
(e)

【化47】



(f)

【化48】



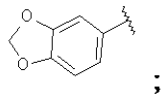
(g)

20

30

40

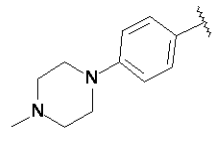
## 【化 4 9】



及び

( h )

## 【化 5 0】

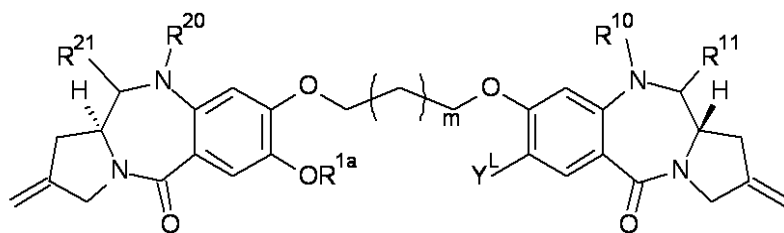


10

## 【 0 1 1 5】

本発明の第 2 の態様の特に好ましい化合物は、次式 I I b のものであることができる：

## 【化 5 1】



IIb

20

ここで、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  及び  $Y^L$  は上で定義したとおりであり；

$m$  は 1 又は 3 であり；

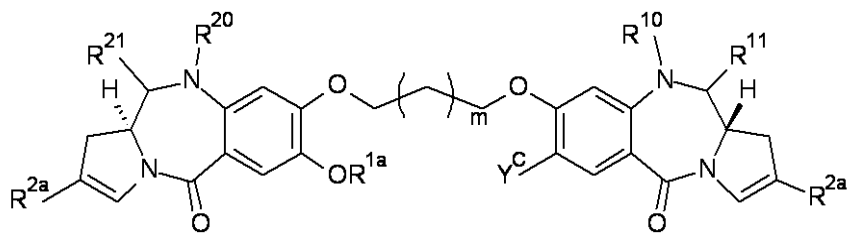
$R^{1a}$  はメチル又はフェニルである。

## 【 0 1 1 6】

本発明の第 3 の態様の特に好ましい化合物は、次式 I I I a のものとすることができる：

：

## 【化 5 2】



IIIa

30

ここで、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  及び  $Y^C$  は上で定義したとおりであり；

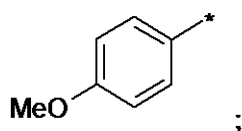
$m$  は 1 又は 3 であり；

$R^{1a}$  はメチル又はフェニルであり；

$R^{2a}$  は、次のものから選択される：

( a )

## 【化 5 3】



( b )

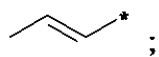
40

【化 5 4】



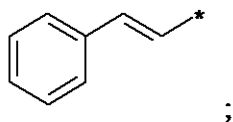
( c )

【化 5 5】



( d )

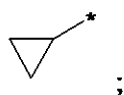
【化 5 6】



10

( e )

【化 5 7】



( f )

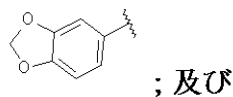
【化 5 8】



20

( g )

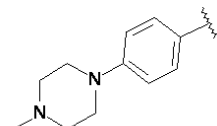
【化 5 9】



; 及び

( h )

【化 6 0】

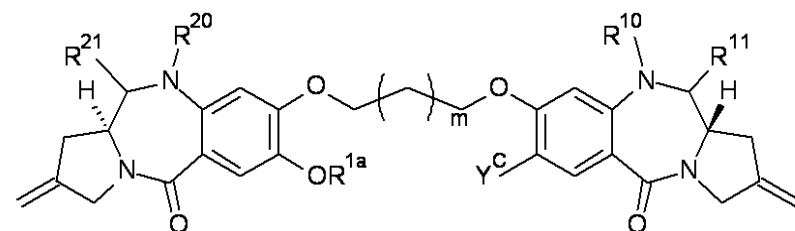


30

【 0 1 1 7】

本発明の第 3 の態様の特に好ましい化合物は、式 I I I b のものとすることができる：

【化 6 1】



40

IIIb

ここで、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  及び  $Y^C$  は上で定義したとおりであり；

$m$  は 1 又は 3 であり；

$R^{1a}$  はメチル又はフェニルである。

【 0 1 1 8】

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$

50

いくつかの実施形態では、 $Z^1$ はメチレンである。いくつかの実施形態では、 $Z^1$ はエチレンである。いくつかの実施形態では、 $Z^1$ はプロピレンである。

【0119】

いくつかの実施形態では、 $Z^2$ はメチレンである。いくつかの実施形態では、 $Z^2$ はエチレンである。いくつかの実施形態では、 $Z^2$ はプロピレンである。

【0120】

いくつかの実施形態では、 $Z^3$ はメチレンである。いくつかの実施形態では、 $Z^3$ はエチレンである。いくつかの実施形態では、 $Z^3$ はプロピレンである。

【0121】

$n(Y, Y^L)$

10

いくつかの実施形態では、 $n(Y$ 又は $Y^L$ 中)は0～24の整数である。

いくつかの実施形態では、 $n(Y$ 又は $Y^L$ 中)は0～12の整数である。

いくつかの実施形態では、 $n(Y$ 又は $Y^L$ 中)は0～8の整数である。

いくつかの実施形態では、 $n(Y$ 又は $Y^L$ 中)は0～6の整数である。

いくつかの実施形態では、 $n(Y$ 又は $Y^L$ 中)は0である。

いくつかの実施形態では、 $n(Y$ 又は $Y^L$ 中)は1である。

いくつかの実施形態では、 $n(Y$ 又は $Y^L$ 中)は2である。

いくつかの実施形態では、 $n(Y$ 又は $Y^L$ 中)は3である。

いくつかの実施形態では、 $n(Y$ 又は $Y^L$ 中)は4である。

いくつかの実施形態では、 $n(Y$ 又は $Y^L$ 中)は5である。

いくつかの実施形態では、 $n(Y$ 又は $Y^L$ 中)は6である。

いくつかの実施形態では、 $n(Y$ 又は $Y^L$ 中)は7である。

いくつかの実施形態では、 $n(Y$ 又は $Y^L$ 中)は8である。

20

【0122】

いくつかの実施形態では、 $Z^1$ はメチレンであり、 $n$ は3である。

いくつかの実施形態では、 $Z^2$ はプロピレンであり、 $n$ は8である。

【0123】

L及びG

Lは、結合体化合物において細胞結合剤に結合したリンカーである。Gは、結合体化合物を形成するために細胞結合剤にPBD二量体を結合させるためのリンカーである。

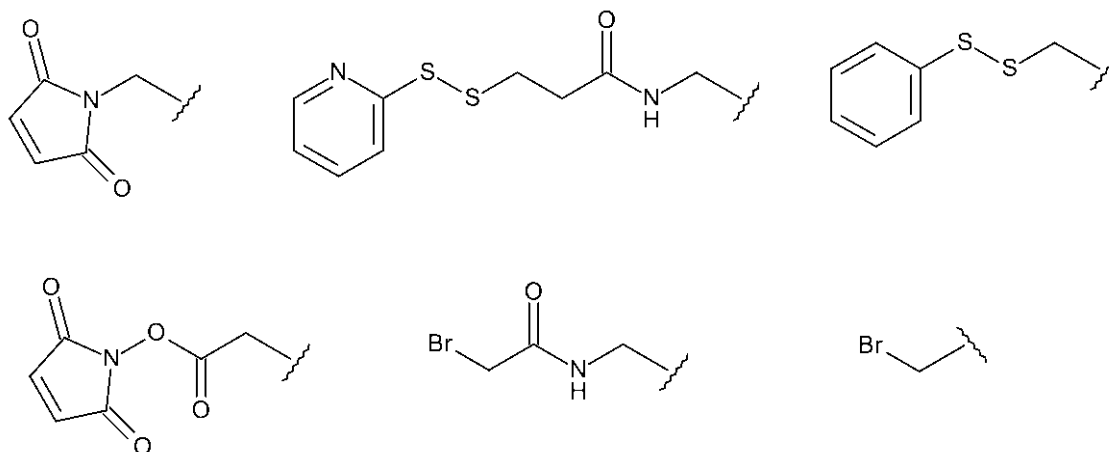
30

【0124】

好ましくは、リンカーは、細胞結合剤上の求核性官能基との反応のための求電子性官能基を含有する。抗体上の求核基としては、(i) N末端アミン基、(ii) 側鎖アミン基、例えばリジン、(iii) 側鎖チオール基、例えばシステイン、及び(iv) 抗体がグリコシル化された場合には糖ヒドロキシル又はアミノ基が挙げられるが、これらに限定されない。アミン、チオール及びヒドロキシル基は求核性であり、リンカー部分及びリンカー試薬上の求電子基と共有結合を形成するように反応することができ、これらのリンカー試薬としては、(i) マレイミド基、(ii) 活性化ジスルフィド、(iii) NHS (N-ヒドロキシスクシンイミド) エステル、HOBt (N-ヒドロキシベンゾトリアゾール) エステル、ハロホルメート及び酸ハロゲン化物などの活性エステル；(iv) ハロアセトアミドなどのアルキルハロゲン化物及びベンジルハロゲン化物；及び(v) アルデヒド、ケトン、カルボキシルが挙げられ、これらのうちのいくつかは、次のとおり例示される：

40

## 【化 6 2】



10

## 【0125】

所定の抗体は、還元可能な鎖間ジスルフィド、すなわちシステイン架橋を有する。抗体は、D T T（ジチオトレイトール）などの還元剤で処理することにより、リンカー試薬との結合のために反応性となることができる。したがって、それぞれのシステイン架橋は、理論的には、2個の反応性のチオール求核基を形成する。追加の求核基をリシンと2-イミノチオラン（トラウト試薬）とを反応させて抗体に導入し、アミンをチオールに転化させることができる。反応性チオール基を、1、2、3、4個以上のシステイン残基を導入することによって抗体（又はその断片）に導入することができる（例えば、1個以上の非天然システインアミノ酸残基を含む変異抗体を調製する）。米国特許第7521541号は、反応性システインアミノ酸を導入することによって工学的抗体を教示する。いくつかの実施形態では、リンカーは、抗体上に存在する求電子基と反応性のある反応性求核基を有する。抗体上の有用な求電子基としては、アルデヒド及びケトンカルボニル基が挙げられるが、これらに限定されない。リンカーの求核基のヘテロ原子は、抗体上の求電子基と反応することができ、抗体単位への共有結合を形成することができる。リンカー上の有用な求核基としては、ヒドラジド、オキシム、アミノ、ヒドロキシル、ヒドラジン、チオセミカルバゾン、ヒドラジンカルボキシレート及びアリールヒドラジドが挙げられるが、これらに限定されない。抗体上の求電子基は、リンカーへの結合のために便利な部位を与える。

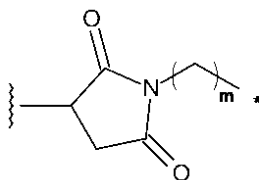
20

30

## 【0126】

一実施形態では、基 L は、

## 【化 6 3】



40

であり、ここで、アスタリスクは、基 Y の他の部分への結合点を示し、波線は細胞結合剤への結合点を示し、m は 0 ~ 6 である。一実施形態では、m は 5 である。

## 【0127】

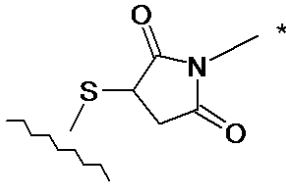
一実施形態では、細胞結合剤と L の間の結合は、該細胞結合剤のチオール残基と L のマレイミド基とを介する。

## 【0128】

一実施形態では、細胞結合剤と L との間の結合は、次のとおりである：



## 【化 6 4】



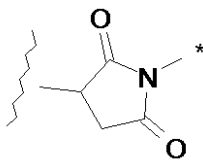
ここで、アスタリスクは、L 基の残りの部分又は Y 基の残りの部分への結合点を示し、波線は、細胞結合剤の残りの部分への結合点を示す。この実施形態では、S 原子は、典型的には細胞結合剤に由来する。

10

## 【0 1 2 9】

上記各実施形態では、別の官能基を、以下に示すマレイミド誘導基の代わりに使用することができる：

## 【化 6 5】



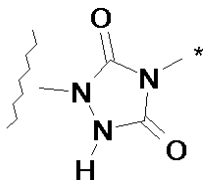
ここで、波線は、前記のように細胞結合剤への結合点を示し、アスタリスクは、L 基の残りの部分又は Y 基の残りの部分への結合を示す。

20

## 【0 1 3 0】

一実施形態では、マレイミド誘導基は、次の基に置き換えられる：

## 【化 6 6】



ここで、波線は、細胞結合剤への結合点を示し、アスタリスクは、L 基の残りの部分又は Y 基の残りの部分への結合を示す。

30

## 【0 1 3 1】

一実施形態では、マレイミド誘導基は、任意に細胞結合剤と共に、次のものから選択される基で置き換えられる：

- C ( = O ) N H - 、
- C ( = O ) O - 、
- N H C ( = O ) - 、
- O C ( = O ) - 、
- O C ( = O ) O - 、
- N H C ( = O ) O - 、
- O C ( = O ) N H - 、
- N H C ( = O ) N H - 、
- N H C ( = O ) N H 、
- C ( = O ) N H C ( = O ) - 、
- S - 、
- S - S - 、
- C H <sub>2</sub> C ( = O ) -
- C ( = O ) C H <sub>2</sub> - 、
- = N - N H - 及び
- N H - N = 。

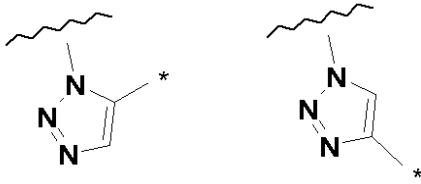
40

50

## 【 0 1 3 2 】

－実施形態では、マレイミド誘導基は、任意に細胞結合剤と共に、次のものから選択される基で置き換えられる：

## 【 化 6 7 】



10

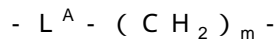
ここで、波線は、細胞結合剤への結合点又はL基の残りの部分若しくはY基の残りの部分への結合のいずれかを示し、アスタリスクは、細胞結合剤への別の結合点又はL基の残りの部分若しくはY基の残りの部分への結合を示す。

## 【 0 1 3 3 】

Y基の残りの部分を細胞結合剤に結合するためにLとして使用することができる他の基は、WO 2 0 0 5 / 0 8 2 0 2 3号に記載されている。

## 【 0 1 3 4 】

したがって、本発明の実施形態では、Lは次式のものである：



ここで、mは0～6であり；

L<sup>A</sup>は、次のものから選択される：

20

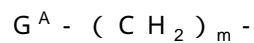
## 【化 6 8】

(L <sup>A1-1</sup> )		(L <sup>A6</sup> )	
(L <sup>A1-2</sup> )		(L <sup>A7</sup> )	
(L <sup>A2</sup> )		(L <sup>A8-1</sup> )	
(L <sup>A3-1</sup> )		(L <sup>A8-2</sup> )	
(L <sup>A3-2</sup> )		(L <sup>A9-1</sup> )	
(L <sup>A4</sup> )		(L <sup>A9-2</sup> )	
(L <sup>A5</sup> )			

ここで、ArはC<sub>5-6</sub>アリーレン基、例えばフェニレンを表す。

## 【0135】

したがって、本発明の実施形態では、Gは次式のものである：



ここで、mは0～6であり；

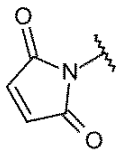
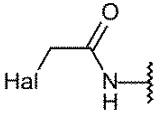
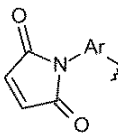
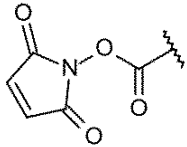
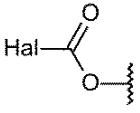
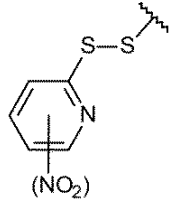
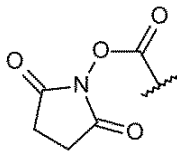
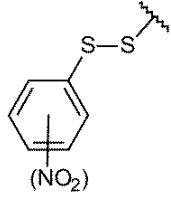
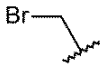
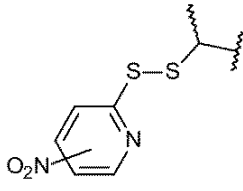

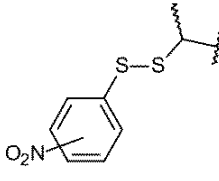

G<sup>A</sup>は、次のものから選択され：

10

20

30

## 【化 6 9】

(G <sup>A1-1</sup> )		(G <sup>A4</sup> )	 ここで、H a l = I、B r、C l
(G <sup>A1-2</sup> )			
(G <sup>A2</sup> )		(G <sup>A5</sup> )	
(G <sup>A3-1</sup> )	 ここで、NO <sub>2</sub> 基は任意である	(G <sup>A6</sup> )	
(G <sup>A3-2</sup> )	 ここで、NO <sub>2</sub> 基は任意である	(G <sup>A7</sup> )	
(G <sup>A3-3</sup> )	 ここで、NO <sub>2</sub> 基は任意である	(G <sup>A8</sup> )	
(G <sup>A3-4</sup> )	 ここで、NO <sub>2</sub> 基は任意である	(G <sup>A9</sup> )	

ここで、A r はC<sub>5-6</sub>アリーレン基、例えばフェニレンを表す。

## 【0136】

いくつかの実施形態では、mは2又は5であることができる。

## 【0137】

## 細胞結合剤

細胞結合剤は、任意の種類のものであり、かつ、ペプチド及び非ペプチドを含むことができる。これらは、抗体又は少なくとも1つの結合部位を含む抗体のフラグメント、リンホカイン、ホルモン、ホルモン模倣薬、ビタミン、成長因子、栄養素輸送分子若しくは任意の他の細胞結合分子若しくは物質を包含することができる。

## 【0138】

10

20

30

40

50

## ペプチド

－実施形態では、細胞結合剤は、4～30個、好ましくは6～20個の連続するアミノ酸残基を含む直鎖又は環状ペプチドである。この実施形態では、1種の細胞結合剤は、1種の単量体又は二量体ピロロベンゾジアゼピン化合物に結合されていることが好ましい。

【0139】

－実施形態では、細胞結合剤は、インテグリン<sub>6</sub>を結合するペプチドを含む。このペプチドは、XYSについて<sub>6</sub>に対して選択的であることができる。

【0140】

－実施形態では、細胞結合剤は、A20FMDV-Cysポリペプチドを含む。A20FMDV-Cysは次の配列を有する：NAVPNLRGDLQVLAQKVARTC。あるいは、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個又は10個のアミノ酸残基が別のアミノ酸残基で置換されているA20FMDV-Cys配列の変異体を使用することができる。さらに、ポリペプチドは、配列NAVXXXXXXXRXRTCを有することができる。

【0141】

## 抗体

ここで、用語「抗体」は、最も広い意味で使用され、かつ、特に、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、二量体、多量体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、及び所望の生物学的活性を示す限りにおいて抗体断片をカバーする（Miller外（2003）*Journal of Immunology* 170:4854-4861）。抗体は、マウス、ヒト、ヒト化、キメラ、又は他の種に由来することができる。抗体とは、特定の抗原を認識し、そしてそれに結合することのできる免疫系によって生成されるタンパク質のことである。（Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik（2001）*Immunobiology*, 第5版, Garland Publishing, New York）。標的抗原は、一般に、複数の抗体上のCDRによって認識される多数の結合部位（エピトープとも呼ばれる）を有する。異なるエピトープに特異的に結合するそれぞれの抗体は異なる構造を有する。したがって、一つの抗原は、複数の対応する抗体を有することができる。抗体は、全長免疫グロブリン分子又は全長免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、標的の抗原又はその部分に免疫特異的に結合する抗原結合部位を含む分子を含み、このような標的としては、自己免疫疾患に関連する自己免疫抗体を産生する1種以上の癌細胞細胞が挙げられるが、これらに限定されない。免疫グロブリンは、免疫グロブリン分子の任意の型（例えばIgG、IgE、IgM、IgD及びIgA）、クラス（例えばIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2）又はサブクラスのものであることができる。免疫グロブリンは、ヒト、マウス、又はウサギ起源を含めて任意の種に由来できる。

【0142】

「抗体断片」は、全長抗体の一部、一般にはその抗原結合領域又は可変領域を含む。抗体断片の例としては、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>及びscFv断片；二重特異性抗体；直鎖抗体；Fab発現ライブラリーによって産生される断片、抗イディオタイプ（抗Id）抗体、CDR（相補性決定領域）、及び癌細胞抗原、ウイルス抗原又は微生物抗原、単鎖抗体分子に免疫特異的に結合する上記のいずれかのエピトープ結合断片；及び抗体フラグメントから形成される多重特異性抗体が挙げられる。

【0143】

ここで使用するとき、用語「モノクローナル抗体」とは、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体をいう、すなわち、その集団を構成する個々の抗体は、少量で存在し得る、自然に生じる場合がある突然変異を除いて同一である。モノクローナル抗体は、単一の抗原部位に対して向けられる非常に特異的なものである。さらに、異なる決定基（エピトープ）に対する異なる抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対するものである。それらの特異性に加えて、モノクローナル抗体は、他の抗体によって汚染されずに合成できるという点で有利である。

修飾語「モノクローナル」は、実質的に均一な抗体集団から得られるときの抗体の特徴を示すが、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするものと解釈されるべきではない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、K o h l e r 外 ( 1 9 7 5 ) N a t u r e 2 5 6 : 4 9 5 で最初に記載されたハイブリドーマ法によって作製でき、又は組換えDNA法(米国特許第4816567号を参照)によって作製できる。また、モノクローナル抗体は、例えばC l a c k s o n 外 ( 1 9 9 1 ) N a t u r e , 3 5 2 : 6 2 4 - 6 2 8 ; M a r k s 外 ( 1 9 9 1 ) J . M o l . B i o l , 2 2 2 : 5 8 1 - 5 9 7 に記載された技術を使用してファージ抗体ライブラリーから単離でき、又は完全ヒト免疫グロブリン系を運ぶトランスジェニックマウス( L o n b e r g ( 2 0 0 8 ) C u r r . O p i n i o n 2 0 ( 4 ) : 4 5 0 - 4 5 9 ) から単離できる。

10

#### 【0144】

ここで、モノクローナル抗体は特に、重鎖及び/又は軽鎖の一部が特定の種に由来する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の対応配列と同一又は相同である一方で、鎖の残りが別の種に由来する又は別の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体の対応配列と同一又は相同である「キメラ」抗体、並びに所望の生物学的活性を示す限りにおいてこのような抗体の断片が挙げられる(米国特許第4816567号;及びM o r r i s o n 外 ( 1 9 8 4 ) P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A , 8 1 : 6 8 5 1 - 6 8 5 5 )。キメラ抗体としては、非ヒト霊長類(例えば旧世界ザル又は類人猿)及びヒトの定常領域配列に由来する可変ドメイン抗原結合配列を含む「霊長類化」抗体が挙げられる。

20

#### 【0145】

ここで、「そのままの抗体」とは、V L 及びV H ドメイン並びに軽鎖定常ドメイン(C L )及び重鎖定常ドメイン、C H 1、C H 2 及びC H 3 を含むものである。定常ドメインは、天然配列定常ドメイン(例えば、ヒト天然配列定常ドメイン)又はそのアミノ酸配列変異体とすることができる。そのままの抗体は、抗体のF c 領域(天然配列F c 領域又はアミノ酸配列変異体F c 領域)に起因する生物学的活性を指す1以上の「エフェクター機能」を有することができる。抗体エフェクター機能の例としては、C 1 q 結合;補体依存性細胞傷害;F c 受容体結合;抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(A D C C );食作用;B細胞受容体及びB C R などの細胞表面受容体の下方調節が挙げられる。

#### 【0146】

30

そのままの抗体は、それらの重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、異なる「クラス」に割り当てることができる。そのままの抗体の5種の主要なクラス:I g A、I g D、I g E、I g G 及びI g M が存在し、これらのいくつかは、「サブクラス」(アイソタイプ)、例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 及びI g A 2 にさらに分類できる。異なる抗体のクラスに相当する重鎖定常ドメインは、それぞれ、  
、  
、  
及びμと呼ばれる。免疫グロブリンの異なるクラスのサブユニット構造及び三次元立体配置はよく知られている。

#### 【0147】

#### ヒト化

非ヒト抗体又は抗体フラグメントの生体内免疫原性を低減させるための技術としては、「ヒト化」と呼ばれるものが挙げられる。

40

#### 【0148】

「ヒト化抗体」とは、可変領域の一部、好ましくはそのままのヒト可変ドメインよりも実質的に少ない部分が非ヒト種由来の対応配列によって置換され、しかも修飾された可変領域が別のタンパク質、好ましくはヒト抗体の定常領域の少なくとも別の部分に結合しているヒト抗体の修飾された可変領域の一部を少なくとも含むポリペプチドを意味する。表現「ヒト化抗体」には、1個以上の相補性決定領域(「C D R」)アミノ酸残基及び/又は1個以上のフレームワーク領域(「F W」又は「F R」)アミノ酸残基がげっ歯類又は他の非ヒト抗体における類似部位由来のアミノ酸残基によって置換されたヒト抗体が含まれる。また、表現「ヒト化抗体」には、実質的にヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を有

50

する F R と、実質的に非ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を有する C D R とを含む免疫グロブリンアミノ酸配列変異体又はその断片も含まれる。

【 0 1 4 9 】

非ヒト（例えば、マウス）抗体の「ヒト化」型は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含むキメラ抗体である。あるいは、別の見方をすると、ヒト化抗体は、ヒト配列の代わりに非ヒト（例えばマウス）抗体から選択された配列も含むヒト抗体である。ヒト化抗体は、その結合及び／又は生物学的活性を有意に変化させない同一の又は異なる種からの保存的アミノ酸置換又は非天然残基を含むことができる。このような抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含むキメラ抗体である。

【 0 1 5 0 】

「C D R 移植」、「誘導選択」、「脱免疫化」、「表面再生」（「ベニアリング」としても知られている）、「複合抗体」、「ヒトストリング内容最適化」及びフレームワークシャッフリングを含めて、様々なヒト化技術が存在する。

【 0 1 5 1 】

#### C D R グラフティング

この技術では、ヒト化抗体は、レシピエント抗体の相補性決定領域（C D R）からの残基が、所望の特性を有するマウス、ラット、ラクダ、ウシ、ヤギ又はウサギなどの非ヒト種の C D R（ドナー抗体）からの残基によって置換されたヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である（実際には、非ヒト C D R は、ヒトフレームワーク上に「グラフト」される）。いくつかの例では、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域（F R）残基は、対応する非ヒト残基で置換されている（これは、例えば、特定の F R 残基が抗原結合に有意な効果を及ぼす場合に生じる可能性がある）。

【 0 1 5 2 】

さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にも、移入された C D R 又はフレームワーク配列にも見出されない残基を含むことができる。これらの修飾は、抗体の特性をさらに洗練しかつ最大限にするために行われる。したがって、一般に、ヒト化抗体は、超可変ループの全て又は実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのそれに対応し、かつ、F R 領域の全て又は実質的に全てがヒト免疫グロブリン配列のそれである、少なくとも 1 個、一態様では 2 個の可変ドメインの全てを含む。ヒト化抗体は、任意に、免疫グロブリン定常領域（F c）の少なくとも一部又はヒト免疫グロブリンのそれを含むであろう。

【 0 1 5 3 】

#### 誘導選択

この方法は、特定のエピトープに特異的な所定の非ヒト抗体の  $V_H$  又は  $V_L$  ドメインとヒト  $V_H$  又は  $V_L$  ライブラリーとを組み合わせることからなり、特異的ヒト V ドメインは、目的の抗原に対して選択される。その後、この選択されたヒト  $V_H$  を  $V_L$  ライブラリーと組み合わせ、完全にヒトの  $V_H \times V_L$  の組み合わせを生成する。この方法は、Nature Biotechnology (N. Y.) 12, (1994) 899-903 に記載されている。

【 0 1 5 4 】

#### 複合抗体

この方法では、ヒト抗体のアミノ酸配列の 2 以上のセグメントを最終抗体分子内で組み合わせる。これらは、複数のヒト  $V_H$  及び  $V_L$  配列セグメントを、最終複合抗体の V 領域中におけるヒト T 細胞エピトープを制限又は回避する組み合わせで組み合わせることによって構築される。必要な場合には、T 細胞エピトープは、T 細胞エピトープに貢献する又はこれをコードする V 領域セグメントを、T 細胞エピトープを回避する別のセグメントに置換することによって制限又は回避される。この方法は、US 2008/0206239 A1 に記載されている。

【 0 1 5 5 】

#### 脱免疫化

この方法は、治療用抗体（又は他の分子）の V 領域からヒト（又は他の第 2 種）T 細胞

10

20

30

40

50

エピトープを除去することを含む。治療用抗体V領域配列は、例えば、MHC結合モチーフのデータベースとの比較により、MHCクラスII-結合モチーフの存在について分析される（例えばwww.wehi.edu.auでホストされる「モチーフ」データベース）。あるいは、MHCクラスII-結合モチーフは、Altuvia外（J.Mol.Biol.249 244-250（1995））によって考案されたような計算スレッド化手法を使用して同定できる；これらの方法では、V領域配列からの連続重複ペプチドを、MHCクラスIIタンパク質への結合エネルギーについて試験する。このデータを、両親媒性、ロスバードモチーフ及びカテプシンBの切断部位並びに他のプロセシング酵素などの正常に提示されるペプチドに関連する他の配列の特徴に関する情報と組み合わせることができる。

10

#### 【0156】

潜在的な第2種（例えば、ヒト）のT細胞エピトープが同定されたら、これらを1以上のアミノ酸の変更によって除去する。修飾アミノ酸は、通常、T細胞エピトープ自体の内部にあるが、タンパク質の一次又は二次構造の点でエピトープに隣接していてもよい（すなわち、一次構造においては隣接していなくてもよい）。最も典型的には、変更は、置換によるものであるが、いくつかの状況では、アミノ酸の付加又は欠失がより適切であろう。

#### 【0157】

全ての変更は、組換えDNA技術によって達成でき、その結果、最終分子は、部位特異的突然変異誘発などのよく確立された方法を使用して、組換え宿主からの発現により調製できる。しかし、タンパク質化学又は分子変更の任意の他の手段を使用することも可能である。

20

#### 【0158】

##### 再表面化

この方法は、次のことを含む：

（a）非ヒト抗体可変領域の三次元モデルを構築することによって非ヒト（例えば齧歯類）抗体（又はその断片）の可変領域の立体配座構造を決定すること；

（b）重鎖及び軽鎖フレームワーク位置のセットを与えるように十分な数の非ヒト及びヒト抗体可変領域重鎖及び軽鎖のX線結晶構造からの相対アクセシビリティ分布を使用して配列アラインメントを生成し、その際、アラインメント位置は、該十分な数の非ヒト抗体重鎖及び軽鎖の98%で同一である；

30

（c）ヒト化される非ヒト抗体について、工程（b）で生成されたフレームワーク位置のセットを使用して重鎖及び軽鎖表面露出アミノ酸残基のセットを定義する；

（d）ヒト抗体アミノ酸配列から、工程（c）で定義された表面露出アミノ酸残基のセットと最も同一性の高い重鎖及び軽鎖の表面露出アミノ酸残基のセットを同定し、ここで、このヒト抗体からの重鎖及び軽鎖は、対になる又は自然には対にならない；

（e）ヒト化される非ヒト抗体のアミノ酸配列において、工程（c）で定義された重鎖及び軽鎖表面露出アミノ酸残基のセットを工程（d）で定義された重鎖及び軽鎖の表面露出アミノ酸残基のセットで置換すること；

（f）工程（e）で特定された置換により得られた非ヒト抗体の可変領域の三次元モデルを構築すること；

40

（g）工程（a）及び（f）で構築された三次元モデルを比較することにより、ヒト化される非ヒト抗体の相補性決定領域の任意の残基の任意の原子の5 内にある工程（c）又は（d）で同定されたセットから任意のアミノ酸残基を同定すること；及び

（h）工程（g）で同定された任意の残基をヒトから元の非ヒトアミノ酸残基に変更して、それによって表面露出アミノ酸残基の非ヒト抗体ヒト化セットを定義すること；

ただし工程（a）を最初に実施する必要はないが、工程（g）の前に実施しなければならないことを条件とする。

#### 【0159】

##### 超ヒト化

50



この方法は、非ヒト配列と機能的ヒト生殖系遺伝子レパートリーとを比較する。非ヒト配列と同一又は密接に関連する正準構造をコードするヒト遺伝子が選択される。CDR内において最も高い相同性を有する選択されたヒトの遺伝子をFRドナーとして選択する。最後に、非ヒトCDRはこれらのヒトFRにグラフトされる。この方法は、WO 2005/079479 A2号に記載されている。

【0160】

#### ヒトストリングコンテンツ最適化

この方法は、非ヒト（例えばマウス）の配列とヒト生殖細胞系遺伝子のレパートリーとを比較し、それらの差異を、潜在的MHC/T細胞エピトープのレベルで配列を定量するヒトストリングコンテンツ（HSC）として記録する。標的配列を、グローバルな同一性指標を使用するのではなく、そのHSCを最大化することによってヒト化して複数の多様なヒト化変異体を生成する（Molecular Immunology, 44, (2007) 1986 - 1998に記載されている）。

10

【0161】

#### フレームワークシャフリング

非ヒト抗体のCDRは、全ての既知の重鎖及び軽鎖ヒト生殖細胞系遺伝子フレームワークを包含するcDNAプールにインフレームで融合される。その後、ヒト化抗体は、例えばファージ表示抗体ライブラリーのパニングによって選択される。これは、この方法は、Methods 36, 43 - 60 (2005)に記載されている。

20

【0162】

細胞結合剤の例としては、WO 2007/085930号において使用のために記載された薬剤が挙げられる（この文献は、本明細書において援用する）。

【0163】

本発明の実施形態における使用のための腫瘍関連抗原及び同族抗体を以下に列挙する。

【0164】

#### 腫瘍関連抗原及び同族抗体

(1) BMPRII (骨形成タンパク質受容体II型)

#### ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号NM\_001203

GenBankバージョン番号NM\_001203.2 GI: 169790809

30

GenBank履歴更新日時: 2012年9月23日02:06PM

【0165】

#### ポリペプチド

GenBankアクセッション番号NP\_001194

GenBankバージョン番号NP\_001194.1 GI: 4502431

GenBank履歴更新日時: 2012年9月23日02:06PM

【0166】

#### 相互参照

ten Dijke, P. 外 Science 264 (5155): 101 - 104 (1994), Oncogene 14 10 (11): 1377 - 1382 (1997); WO 2004/063362 (Claim 2); WO 2003/042661 (Claim 12);

40

US 2003/134790 - A1 (Page 38 - 39); WO 2002/102235 (Claim 13; Page 296); WO 2003/055443

(Page 91 - 92); WO 2002/99122 (Example 2; Page 528 - 530); WO 2003/029421 (Claim 6);

WO 2003/024392 (Claim 2; Fig 112); WO 2002/98358 (Claim 1; Page 183); WO 2002/54940

(Page 100 - 101); WO 2002/59377 (Page 349 - 350); WO 2002/30268 (Claim 27; Page 376);

50

15 WO2001/48204 (Example; Fig 4); NP\_\_001194  
骨形態形成タンパク質受容体, type

IB / pid = NP\_\_001194.1.; MIM: 603248; AY065994  
【0167】

(2) E16 (LAT1, SLC7A5)

#### ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 NM\_\_003486

GenBank バージョン番号 NM\_\_003486.5 GI: 71979931

GenBank 履歴更新日時: 2012年6月27日 12:06 PM

【0168】

10

#### ポリペプチド

GenBank アクセション番号 NP\_\_003477

GenBank バージョン番号 NP\_\_003477.4 GI: 71979932

GenBank 履歴更新日時: 2012年6月27日 12:06 PM

【0169】

#### 相互参照

Biochem. Biophys. Res.

Commun. 255 (2), 283 - 288 (1999), Nature 395 (6  
699): 288 - 291 (1998), Gaugitsch, H.W., et

20 al (1992) J. Biol. Chem. 267 (16): 11267 - 112  
73); WO2004/048938 (Example 2);

20

WO2004/032842 (Example IV); WO2003/042661 (C  
laim 12); WO2003/016475 (Claim 1);

WO2002/78524 (Example 2); WO2002/99074 (C  
laim 19; Page 127 - 129); WO2002/86443

(Claim 27; Pages 222, 393); WO2003/003906 (C  
laim 10; Page 293); WO2002/64798 (Claim

33; Page 93 - 95); WO2000/14228 (Claim 5; Page  
133 - 136); US2003/224454 (Fig 3);

25 WO2003/025138 (Claim 12; Page 150); NP\_\_0  
03477 溶質キャリアファミリー7 (陽イオン性アミノ酸トランスポーター, y + s  
ystem), member 5 / pid = NP\_\_003477.3 - ホモ・サピエンス;

30

MIM: 600182; ; NM\_\_015923。

【0170】

(3) STEAP1 (前立腺の6回膜貫通上皮抗原)

#### ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 NM\_\_012449

GenBank バージョン番号 NM\_\_012449.2 GI: 22027487

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月9日 02:57 PM

【0171】

40

#### ポリペプチド

GenBank アクセション番号 NP\_\_036581

GenBank バージョン番号 NP\_\_036581.1 GI: 9558759

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月9日 02:57 PM

【0172】

#### 相互参照

Cancer Res. 61 (15), 5857 - 5860 (2001), Hubert  
、R.S. 外 (1999) Proc. Natl.

Acad. Sci. U.S.A. 96 (25): 14523 - 14528); WO200  
4/065577 (Claim 6); WO2004/027049 (Fig 1L); E

50

P 1 3 9 4 2 7 4 ( E x a m p l e 1 1 ) ; W O 2 0 0 4 / 0 1 6 2 2 5 ( C l a i m 2 ) ; W O 2 0 0 3 / 0 4 2 6 6 1 ( C l a i m 1 2 ) ; U S 2 0 0 3 / 1 5 7 0 8 9 ( E x a m p l e 5 ) ; U S 2 0 0 3 / 1 8 5 8 3 0 ( E x a m p l e 5 ) ; U S 2 0 0 3 / 0 6 4 3 9 7 ( F i g 2 ) ; W O 2 0 0 2 / 8 9 7 4 7 ( E x a m p l e 5 ; P a g e 6 1 8 - 6 1 9 ) ; W O 2 0 0 3 / 0 2 2 9 9 5 ( E x a m p l e 9 ; F i g 1 3 A , 3 5 E x a m p l e 5 3 ; P a g e 1 7 3 , E x a m p l e 2 ; F i g 2 A ) ; 前立腺の6回膜貫通上皮抗原 ; M I M : 6 0 4 4 1 5 。

【 0 1 7 3 】

( 4 ) 0 7 7 2 P ( C A 1 2 5 , M U C 1 6 )

#### ヌクレオチド

G e n B a n k アクセション番号 A F 3 6 1 4 8 6

G e n B a n k バージョン番号 A F 3 6 1 4 8 6 . 3 G I : 3 4 5 0 1 4 6 6

G e n B a n k 履歴更新日時 : 2 0 1 0 年 3 月 1 1 日 0 7 : 5 6 A M

【 0 1 7 4 】

#### ポリペプチド

G e n B a n k アクセション番号 A A K 7 4 1 2 0

G e n B a n k バージョン番号 A A K 7 4 1 2 0 . 3 G I : 3 4 5 0 1 4 6 7

G e n B a n k 履歴更新日時 : 2 0 1 0 年 3 月 1 1 日 0 7 : 5 6 A M

【 0 1 7 5 】

#### 相互参照

J . B i o l . C h e m . 2 7 6 ( 2 9 ) : 2 7 3 7 1 - 2 7 3 7 5 ( 2 0 0 1 ) ; W O 2 0 0 4 / 0 4 5 5 5 3 ( C l a i m 1 4 ) ; W O 2 0 0 2 / 9 2 8 3 6 ( C l a i m 6 ; F i g 1 2 ) ; W O 2 0 0 2 / 8 3 8 6 6 ( C l a i m 1 5 ; P a g e 1 1 6 - 1 2 1 ) ; U S 2 0 0 3 / 1 2 4 1 4 0 ( E x a m p l e 1 6 ) ; G I : 3 4 5 0 1 4 6 7 ;

【 0 1 7 6 】

( 5 ) M P F ( M P F , M S L N , S M R , 巨核球増強因子 , メソテリン )

#### ヌクレオチド

G e n B a n k アクセション番号 N M \_ 0 0 5 8 2 3

G e n B a n k バージョン番号 N M \_ 0 0 5 8 2 3 . 5 G I : 2 9 3 6 5 1 5 2 8

G e n B a n k 履歴更新日時 : 2 0 1 2 年 9 月 2 日 0 1 : 4 7 P M

【 0 1 7 7 】

#### ポリペプチド

G e n B a n k アクセション番号 N P \_ 0 0 5 8 1 4

G e n B a n k バージョン番号 N P \_ 0 0 5 8 1 4 . 2 G I : 5 3 9 8 8 3 7 8

G e n B a n k 履歴更新日時 : 2 0 1 2 年 9 月 2 日 0 1 : 4 7 P M

【 0 1 7 8 】

#### 相互参照

Y a m a g u c h i , N . 外 B i o l . C h e m . 2 6 9 ( 2 ) , 8 0 5 - 8 0 8 ( 1 9 9 4 ) , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . 9 6 ( 2 0 ) : 1 1 5 3 1 - 1 1 5 3 6 ( 1 9 9 9 ) , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . 9 3 1 0 ( 1 ) : 1 3 6 - 1 4 0 ( 1 9 9 6 ) , J . B i o l . C h e m . 2 7 0 ( 3 7 ) : 2 1 9 8 4 - 2 1 9 9 0 ( 1 9 9 5 ) ; W O 2 0 0 3 / 1 0 1 2 8 3 ( C l a i m 1 4 ) ; ( W O 2 0 0 2 / 1 0 2 2 3 5 ( C l a i m 1 3 ; P a g e 2 8 7 - 2 8 8 ) ; W O 2 0 0 2 / 1 0 1 0 7 5 ( C l a i m 4 ; P a g e 3 0 8 - 3 0 9 ) ; W O 2 0 0 2 / 7 1 9 2 8 ( P a g e 3 2 0 - 3 2 1 ) ; W O 9 4 / 1 0 3 1 2 ( P a g e 5 2 - 5 7 ) ; I M : 6 0 1 0 5 1 。

【 0 1 7 9 】

( 6 ) N a p i 3 b ( N A P I - 3 B , N P T I I b , S L C 3 4 A 2 , 溶質キャリアファミリー-34 (リン酸ナトリウム) ,

10

20

30

40

50

member 2, II型ナトリウム依存性リン酸トランスポーター3b)

#### ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号NM\_006424

GenBankバージョン番号NM\_006424.2 GI:110611905

GenBank履歴更新日時:2012年7月22日03:39PM

【0180】

#### ポリペプチド

GenBankアクセッション番号NP\_006415

GenBankバージョン番号NP\_006415.2 GI:110611906

GenBank履歴更新日時:2012年7月22日03:39PM

10

【0181】

#### 相互参照

J. Biol. Chem. 277(22):19665-19672(2002), Genomics 62(2):281-284(1999), Feild, J. A. 外(1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 258(3):578-582; WO2004/022778(Claim 2); EP1394274(Example 11); WO2002/102235(Claim 13; Page 20326); EP0875569(Claim 1; Page 17-19); WO2001/57188(Claim 20; Page 329); WO2004/032842(Example IV); WO2001/75177(Claim 24; Page 139-140); MIM:604217。

20

【0182】

(7) Sema5b(FLJ10372, KIAA1445, Mm.42015, SEMA5B, SEMAG, セマフォリン5b Hlog, 25セマドメイン, 7個のトロンボスポンジンリピート(1型及び1型様), 膜貫通ドメイン(TM)及び短い細胞質ドメイン(セマフォリン)5B)

#### ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号AB040878

GenBankバージョン番号AB040878.1 GI:7959148

GenBank履歴更新日時:2006年8月2日05:40PM

30

【0183】

#### ポリペプチド

GenBankアクセッション番号BAA95969

GenBankバージョン番号BAA95969.1 GI:7959149

GenBank履歴更新日時:2006年8月2日05:40PM

【0184】

#### 相互参照

Nagase T. 外(2000) DNA Res. 7(2):143-150; WO2004/000997(Claim 1); WO2003/003984(Claim 1); WO2002/06339(Claim 1; Page 50); WO2001/88133(Claim 1; Page 41-43, 48-58); WO2003/054152(Claim 20); WO2003/101400(Claim 11); Accession:30 Q9P283; Genew; HGNC:10737

40

【0185】

(8) PSCA hlg(2700050C12Rik, C530008O16Rik, RIKEN cDNA 2700050C12, RIKEN cDNA 2700050C12遺伝子)

#### ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号AY358628

GenBankバージョン番号AY358628.1 GI:37182377

50

GenBank履歴更新日時：2009年12月1日04:15AM

【0186】

ポリペプチド

GenBankアクセッション番号AAQ88991

GenBankバージョン番号AAQ88991.1 GI:37182378

GenBank履歴更新日時：2009年12月1日04:15AM

【0187】

相互参照

Ross外(2002)Cancer Res. 62:2546-2553;US2003/129192(Claim 2);US2004/044180(Claim 12);US2004/044179 35(Claim 11);US2003/096961(Claim 11);US2003/232056(Example 5);WO2003/105758 16(Claim 12);US2003/206918(Example 5);EP1347046(Claim 1);WO2003/025148(Claim 20);GI:37182378。

10

【0188】

(9)ETBR(エンドセリンB型受容体)

ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号AY275463

GenBankバージョン番号AY275463.1 GI:30526094

GenBank履歴更新日時：2010年3月11日02:26AM

【0189】

ポリペプチド

GenBankアクセッション番号AAP32295

GenBankバージョン番号AAP32295.1 GI:30526095

GenBank履歴更新日時：2010年3月11日02:26AM

【0190】

相互参照

Nakamuta M.外Biochem. Biophys. Res. Commun. 177, 34-39, 1991;Ogawa Y.外Biochem. Biophys. Res. Commun. 178, 248-255, 1991;Arai H.外Jpn. Circ. J. 56, 1303-1307, 1992;Arai H.外J. Biol. Chem. 268, 3463-3470, 1993;Sakamoto A., Yanagisawa M.外Biochem. Biophys. Res. Commun. 178, 656-663, 1991;Elshourbagy N. A.外J. Biol. Chem. 268, 3873-3879, 1993;Haendler B.外J. Cardiovasc. Pharmacol. 20, s1-S4, 1992;Tsutsumi M.外Gene 228, 43-49, 1999;Strausberg R. L.外Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99, 16899-16903, 2002;Bourgeois C.外J. Clin. Endocrinol. Metab. 82, 3116-3123, 1997;Okamoto Y.外Biol. Chem. 272, 21589-21596, 1997;Verheij J. B.外Am. J. Med. Genet. 108, 223-225, 2002;Hofstra R. M. W.外Eur. J. Hum. Genet. 5, 180-185, 1997;Puffenberger E. G.外Cell 79, 1257-1266, 1994;Attie T., et al, Hum. Mol. Genet. 4, 2407-15 2409, 1995;Auricchio A.外Hum. Mol. Genet. 5:351-354, 1996;Amiel J.外Hum. Mol. Genet. 5, 355-357, 1996;Hofstra R. M. W.外Nat. Genet. 12, 445-447, 1996;Svensson P. J.外Hum.

30

40

50

Genet. 103, 145 - 148, 1998; Fuchs S. 外Mol. Med. 7, 115 - 124, 2001; Pingault V. 外(2002) Hum. Genet. 111, 198 - 206; WO2004/045516 (Claim 1); WO2004/048938 (Example 2); WO2004/040000 (Claim 151); WO2003/087768 (Claim 1); 20 WO2003/016475 (Claim 1); WO2003/016475 (Claim 1); WO2002/61087 (Fig 1); WO2003/016494 (Fig 6); WO2003/025138 (Claim 12; Page 144); WO2001/98351 (Claim 1; Page 124 - 125); EP0522868 (Claim 8; Fig 2); WO2001/77172 (Claim 1; Page 297 - 299); US2003/109676; US6518404 (Fig 3); US5773223 (Claim 1a; Col 31 - 34); WO2004/001004.

【0191】

(10) MSG783 (RNF124, 仮想タンパク質FLJ20315)

ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 NM\_017763

GenBank バージョン番号 NM\_017763.4 GI: 167830482

GenBank 履歴更新日時: 2012年7月22日12:34AM

【0192】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 NP\_060233

GenBank バージョン番号 NP\_060233.3 GI: 56711322

GenBank 履歴更新日時: 2012年7月22日12:34AM

【0193】

相互参照

WO2003/104275 (Claim 1); WO2004/046342 (Example 2); WO2003/042661 (Claim 12); WO2003/083074 (Claim 14; Page 61); WO2003/018621 (Claim 1); WO2003/024392 (Claim 2; Fig 93); WO2001/66689 (Example 6); Locus ID: 54894.

【0194】

(11) STEAP2 (HGNC\_8639, IPCA-1, PCANAP1, STAMP1, STEAP2, STMP, 前立腺癌関連遺伝子1, 前立腺癌関連タンパク質1, 前立腺の6回膜貫通上皮抗原2, 6貫通前立腺タンパク質)

ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 AF455138

GenBank バージョン番号 AF455138.1 GI: 22655487

GenBank 履歴更新日時: 2010年3月11日01:54AM

【0195】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 AAN04080

GenBank バージョン番号 AAN04080.1 GI: 22655488

GenBank 履歴更新日時: 2010年3月11日01:54AM

【0196】

相互参照

Lab. Invest. 82(11): 1573 - 1582 (2002); WO2003/087306; US2003/064397 (Claim 1; Fig 1); WO2002/72596 (Claim 13; Page 54 - 55); WO2001/72962 (Claim 1; Fig 4B); 35 WO2003/104270 (Cl

10

20

30

40

50

aim 11); WO2003/104270 (Claim 16); US2004/005598 (Claim 22); WO2003/042661 (Claim 12); US2003/060612 (Claim 12; Fig 10); WO2002/26822 (Claim 23; Fig 2); WO2002/16429 (Claim 12; Fig 10); GI: 22655488。

【0197】

(12) TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, 一過性受容体電位陽イオンチャネル5, サブファミリーM, メンバー4)

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 NM\_017636

10

GenBank バージョン番号 NM\_017636.3 GI: 304766649

GenBank 履歴更新日時: 2012年6月29日11:27AM

【0198】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 NP\_060106

GenBank バージョン番号 NP\_060106.2 GI: 21314671

GenBank 履歴更新日時: 2012年6月29日11:27AM

【0199】

相互参照

Xu, X. Z. 外 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98 (19): 10692 - 10697 (2001), Cell 109 (3): 397 - 407 (2002), J. Biol. Chem. 278 (33): 30813 - 30820 (2003); US2003/143557 (Claim 4); WO2000/40614 (Claim 14; Page 100 - 103); WO2002/10382 (Claim 1; Fig 9A); WO2003/042661 (Claim 12); WO2002/30268 (Claim 27; Page 391); US2003/219806 (Claim 4); WO2001/62794 (Claim 10 14; Fig 1A - D); MIM: 606936。

20

【0200】

(13) CRIP TO (CR, CR1, CRGF, CRIP TO, TDGF1, 奇形癌由来成長因子)

30

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 NM\_003212

GenBank バージョン番号 NM\_003212.3 GI: 292494881

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月23日02:27PM

【0201】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 NP\_003203

GenBank バージョン番号 NP\_003203.1 GI: 4507425

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月23日02:27PM

40

【0202】

相互参照

Ciccodicola, A. 外 EMBO J. 8 (7): 1987 - 1991 (1989), Am. J. Hum. Genet. 49 (3): 555 - 565 (1991); US2003/224411 (Claim 1); WO2003/083041 (Example 1); WO2003/034984 (Claim 12); WO2002/88170 (Claim 2; Page 52 - 53); WO2003/024392 (Claim 2; Fig 58); WO2002/16413 (Claim 1; Page 94 - 95, 105); WO2002/22808 (Claim 2; Fig 1); US5854399 (Example 2; Col 17 - 18); US5792616 (

50

Fig 2) ; MIM : 187395。

【0203】

(14) CD21 (CR2 (補体レセプター2) 又はC3DR (C3d / エプスタイン・バーウイルス受容体) 又はHs. 73792)

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 M26004

GenBank バージョン番号 M26004.1 GI : 181939

GenBank 履歴更新日時 : 2010年6月23日08:47AM

【0204】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 AAA35786

GenBank バージョン番号 AAA35786.1 GI : 181940

GenBank 履歴更新日時 : 2010年6月23日08:47AM

【0205】

相互参照

Fujisaku 外 (1989) J. Biol. Chem. 264 (4) : 2118 - 2125 ; Weis J. J. 外 J. Exp. Med. 167, 1047 - 1066, 1988 ; Moore M. 外 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 84, 9194 - 9198, 1987 ; Barel M. 外 Mol. Immunol. 35, 1025 - 1031, 1998 ; Weis J. J. 外 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 83, 5639 - 5643, 1986 ; Sinha S. K. 外 (1993) J. Immunol. 150, 5311 - 5320 ; WO2004/045520 (Example 4) ; US2004/005538 (Example 1) ; WO2003/062401 (Claim 9) ; WO2004/045520 (Example 4) ; WO91/02536 (Fig 9.1 - 9.9) ; WO2004/020595 (Claim 1) ; Accession : P20023 ; Q13866 ; Q14212 ; EMBL ; M26004 ; AAA35786.1。

【0206】

(15) CD79b (CD79B, CD79, Igb (免疫グロブリン関連), B29)

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 NM\_000626

GenBank バージョン番号 NM\_000626.2 GI : 90193589

GenBank 履歴更新日時 : Jun 26, 2012 01:53PM

【0207】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 NP\_000617

GenBank バージョン番号 NP\_000617.1 GI : 11038674

GenBank 履歴更新日時 : 2012年6月26日01:53PM

【0208】

相互参照

Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (2003) 100 (7) : 4126 - 4131, Blood (2002) 100 (9) : 3068 - 3076, Muller 外 (1992) Eur. J. Immunol. 22 (6) : 1621 - 1625 ; WO2004/016225 (claim 2, Fig 140) ; WO2003/087768, US2004/101874 (claim 1, page 102) ; WO2003/062401 (claim 9) ; WO2002/78524 (Example 2) ; US2002/150573 (claim 35, page 15) ; US5644033 ; WO2003/048202 (claim 1, pages 306 and 309) ; WO 99/58658, US6534482 (claim 13, F

10

20

30

40

50



ig 17A/B); WO2000/55351 (claim 11, pages 11  
45 - 1146); MIM: 147245

【0209】

(16) FcRH2 (IFGP4, IRTA4, SPAP1A (SH2ドメイン含有ホス  
ファターゼアンカータンパク質5 1a), SPAP1B, SPAP1C)

ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 NM\_030764

GenBank バージョン番号 NM\_030764.3 GI: 227430280

GenBank 履歴更新日時: 2012年6月30日12:30AM

【0210】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 NP\_110391

GenBank バージョン番号 NP\_110391.2 GI: 19923629

GenBank 履歴更新日時: 2012年6月30日12:30AM

【0211】

相互参照

AY358130); Genome Res. 13(10): 2265 - 2270 (20  
03), Immunogenetics 54(2): 87 - 95 (2002), Blo  
od 99(8): 2662 - 2669 (2002), Proc. Natl. Acad.  
Sci. U. S. A. 98(17): 9772 - 9777 (2001), Xu, M. J.  
外 (2001) Biochem. Biophys. Res. Commun. 280(3)  
: 768 - 775; WO2004/016225 (Claim 2); WO2003/0  
77836; WO2001/38490 (Claim 5; Fig 18D - 1 - 18D  
- 2); WO2003/097803 (Claim 12); 10 WO2003/08  
9624 (Claim 25); : MIM: 606509.

【0212】

(17) HER2 (ErbB2)

ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 M11730

GenBank バージョン番号 M11730.1 GI: 183986

GenBank 履歴更新日時: 2010年6月23日08:47AM

【0213】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 AAA75493

GenBank バージョン番号 AAA75493.1 GI: 306840

GenBank 履歴更新日時: 2010年6月23日08:47AM

【0214】

相互参照

Coussens L. 外 Science (1985) 230(4730): 1132 -  
1139); Yamamoto T. 外 Nature 319, 230 - 234, 198  
6; Semba K. 外 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 82, 6  
497 - 6501, 1985; Swiercz J. M. 外 J. Cell Biol. 1  
65, 869 - 15 880, 2004; Kuhns J. J. 外 J. Biol. Ch  
em. 274, 36422 - 36427, 1999; Cho H. - S. 外 Nature  
421, 756 - 760, 2003; Ehsani A. 外 (1993) Genomi  
cs 15, 426 - 429; WO2004/048938 (Example 2); W  
O2004/027049 (Fig 1I); WO2004/009622; WO200  
3/081210; WO2003/089904 (Claim 9); WO2003/0  
16475 (Claim 1); US2003/118592; WO2003/0085  
37

10

20

30

40

50

(Claim 1); WO 2003/055439 (Claim 29; Fig 1A-B); WO 2003/025228 (Claim 37; Fig 5C); 20 WO 2002/22636 (Example 13; Page 95-107); WO 2002/12341 (Claim 68; Fig 7); WO 2002/13847 (Page 71-74); WO 2002/14503 (Page 114-117); WO 2001/53463 (Claim 2; Page 41-46); WO 2001/41787 (Page 15); WO 2000/44899 (Claim 52; Fig 7); WO 2000/20579 (Claim 3; Fig 2); US 5869445 (Claim 3; Col 31-38); WO 9630514 (Claim 2; Page 56-61); EP 1439393 (Claim 7); WO 2004/043361 (Claim 7); WO 2004/022709; WO 2001/0024425 (Example 3; Fig 4); Accession: P04626; EMBL; M11767; AAA35808.1. EMBL; M11761; AAA35808.1.

10

#### 【0215】

##### 抗体

Ab bott : US 20110177095

例えば、配列番号3 (CDR-H1)、配列番号4 (CDR-H2)、配列番号5 (CDR-H3)、配列番号104及び/又は配列番号6 (CDR-L1)、配列番号7 (CDR-L2)、及び配列番号8 (CDR-L3)のアミノ酸配列を有するCDRに全体的に少なくとも80%の配列同一性を有するCDRを含む抗体。ここで、抗HER2抗体又は抗HER2結合断片は、配列番号1のVH及び配列番号2のVLを有する抗体と比較して、免疫原性が低下している。

20

#### 【0216】

Bi ogen : US 20100119511

例えば、ATCCアクセッション番号: PTA-10355、PTA-10356、PTA-10357、PTA-10358

例えば、BIIB71F10 (配列番号: 11、13)、BIIB69A09 (配列番号: 15、17); BIIB67F10 (配列番号: 19、21); BIIB67F11 (配列番号: 23、25)、BIIB66A12 (配列番号: 27、29)、BIIB66C01 (配列番号: 31、33)、BIIB65C10 (配列番号: 35、37)、BIIB65H09 (配列番号: 39、41) 及びBIIB65B03 (配列番号: 43、45) よりなる群から選択される抗体の6つの全てのCDR又は同一であるCDR若しくは該CDRのからの2以下の変更を有するCDRを含む、HER2に結合する精製抗体分子。

30

#### 【0217】

ハーセプチン (Genentech) - US 6,054,297; ATCCアクセッション番号CRL-10463 (Genentech)

#### 【0218】

ペルツズマブ (Genentech)

US 20110117097

40

例えば、配列番号15及び16、配列番号17及び18、配列番号23及び24並びにATCCアクセッション番号 HB-12215、HB-12216、CRL10463、HB-12697参照。

US 20090285837

US 20090202546

例えば、ATCCアクセッション番号: HB-12215、HB-12216、CRL10463、HB-12698。

US 20060088523

・例えば、ATCCアクセッション番号: HB-12215、HB-12216

・例えば、それぞれ配列番号3及び4の可変軽鎖及び可変重鎖アミノ酸配列を含む

50

抗体。

・例えば、配列番号15及び23から選択される軽鎖アミノ酸配列と配列番号16及び24から選択される重鎖のアミノ酸配列とを含む抗体

US20060018899

・例えば、ATCCアクセッション番号：(7C2)HB-12215、(7F3)HB-12216、(4D5)CRL-10463、(2C4)HB-12697。

・例えば、配列番号23のアミノ酸配列を含む抗体或いはそれらの脱アミド化及び/又は酸化変異体。

【0219】

US2011/0159014

10

・例えば、配列番号1の超可変領域を含む軽鎖可変ドメインを有する抗体。

・例えば、配列番号2の超可変領域を含む重鎖可変ドメインを有する抗体。

【0220】

US20090187007

グリコトープ：TrasGEX抗体 <http://www.glycotope.com/pipeline>

例えば、International Joint Cancer Institute and Shanghai 参照

Hospital Cancer Cent: HMTI-Fc Ab-Gao J. 外BMB Rep. 2009 Oct 31; 42(10): 636-41。

20

【0221】

Symphogen: US20110217305

Union Stem Cell & Gene Engineering, China - Liu HQ. 外Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. 2010 May; 26(5): 456-8。

【0222】

(18)NCA(CEACAM6)

ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号 M18728

GenBankバージョン番号 M18728.1 GI: 189084

GenBank履歴更新日時: 2010年6月23日08:48AM

30

【0223】

ポリペプチド

GenBankアクセッション番号 AAA59907

GenBankバージョン番号 AAA59907.1 GI: 189085

GenBank履歴更新日時: 2010年6月23日08:48AM

【0224】

相互参照

Barnett T. 外Genomics 3, 59-66, 1988; Tawaragi Y. 外Biochem. Biophys. Res. Commun. 150, 89-96, 1988; Strausberg R. L. 外Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99: 16899-16903, 2002; WO2004/063709; EP1439393 (Claim 7); WO2004/044178 (Example 4); WO2004/031238; WO2003/042661 (Claim 12); WO2002/78524 (Example 2); WO2002/86443 (Claim 27; Page 427); WO2002/60317 (Claim 2); Accession: P40199; Q14920; EMBL; M29541; AA A59915.1。

40

EMBL; M18728。

【0225】

50

( 1 9 ) M D P ( D P E P 1 )

ヌクレオチド

G e n B a n k ア ク セ ッ シ ョ ン 番 号 B C 0 1 7 0 2 3

G e n B a n k バ ー ジ ョ ン 番 号 B C 0 1 7 0 2 3 . 1 G I : 1 6 8 7 7 5 3 8

G e n B a n k 履 歴 更 新 日 時 : 2 0 1 2 年 3 月 6 日 0 1 : 0 0 P M

【 0 2 2 6 】

ポリペプチド

G e n B a n k ア ク セ ッ シ ョ ン 番 号 A A H 1 7 0 2 3

G e n B a n k バ ー ジ ョ ン 番 号 A A H 1 7 0 2 3 . 1 G I : 1 6 8 7 7 5 3 9

G e n B a n k 履 歴 更 新 日 時 : 2 0 1 2 年 3 月 6 日 0 1 : 0 0 P M

【 0 2 2 7 】

相互参照

P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . 9 9 ( 2 6 ) : 1 6 8 9 9 - 1 6 9 0 3 ( 2 0 0 2 ) ; W O 2 0 0 3 / 0 1 6 4 7 5 ( C l a i m 1 ) ; W O 2 0 0 2 / 6 4 7 9 8 ( C l a i m 3 3 ; P a g e 8 5 - 8 7 ) ; J P 0 5 0 0 3 7 9 0 ( 図 6 - 8 ) ; W O 9 9 / 4 6 2 8 4 ( F i g 9 ) ; M I M : 1 7 9 7 8 0 .

【 0 2 2 8 】

( 2 0 ) I L 2 0 R - ( I L 2 0 R a , Z C Y T O R 7 )

ヌクレオチド

G e n B a n k ア ク セ ッ シ ョ ン 番 号 A F 1 8 4 9 7 1

G e n B a n k バ ー ジ ョ ン 番 号 A F 1 8 4 9 7 1 . 1 G I : 6 0 1 3 3 2 4

G e n B a n k 履 歴 更 新 日 時 : 2 0 1 0 年 3 月 1 0 日 1 0 : 0 0 P M

【 0 2 2 9 】

ポリペプチド

G e n B a n k ア ク セ ッ シ ョ ン 番 号 A A F 0 1 3 2 0

G e n B a n k バ ー ジ ョ ン 番 号 A A F 0 1 3 2 0 . 1 G I : 6 0 1 3 3 2 5

G e n B a n k 履 歴 更 新 日 時 : 2 0 1 0 年 3 月 1 0 日 1 0 : 0 0 P M

【 0 2 3 0 】

相互参照

C l a r k H . F . 外 G e n o m e R e s . 1 3 , 2 2 6 5 - 2 2 7 0 , 2 0 0 3 ; M u n g a l l A . J . 外 N a t u r e 4 2 5 , 8 0 5 - 8 1 1 , 2 0 0 3 ; B l u m b e r g H . 外 C e l l 1 0 4 , 9 - 1 9 , 2 0 0 1 ; D u m o u t i e r L . 外 J . I m m u n o l . 1 6 7 , 3 5 4 5 - 3 5 4 9 , 2 0 0 1 ; P a r r i s h - N o v a k J . 外 J . B i o l . C h e m . 2 7 7 , 4 7 5 1 7 - 4 7 5 2 3 , 2 0 0 2 ; P l e t n e v S . 外 ( 2 0 0 3 ) 1 0 B i o c h e m i s t r y 4 2 : 1 2 6 1 7 - 1 2 6 2 4 ; S h e i k h F . 外 ( 2 0 0 4 ) J . I m m u n o l . 1 7 2 , 2 0 0 6 - 2 0 1 0 ; E P 1 3 9 4 2 7 4 ( E x a m p l e 1 1 ) ; U S 2 0 0 4 / 0 0 5 3 2 0 ( E x a m p l e 5 ) ; W O 2 0 0 3 / 0 2 9 2 6 2 ( P a g e 7 4 - 7 5 ) ; W O 2 0 0 3 / 0 0 2 7 1 7 ( C l a i m 2 ; P a g e 6 3 ) ; W O 2 0 0 2 / 2 2 1 5 3 ( P a g e 4 5 - 4 7 ) ; U S 2 0 0 2 / 0 4 2 3 6 6 ( P a g e 2 0 - 2 1 ) ; W O 2 0 0 1 / 4 6 2 6 1 ( P a g e 5 7 - 5 9 ) ; W O 2 0 0 1 / 4 6 2 3 2 ( P a g e 6 3 - 6 5 ) ; W O 9 8 / 3 7 1 9 3 ( C l a i m 1 ; P a g e 5 5 - 5 9 ) ; A c c e s s i o n : Q 9 U H F 4 ; Q 6 U W A 9 ; Q 9 6 S H 8 ; E M B L ; A F 1 8 4 9 7 1 ; A A F 0 1 3 2 0 . 1 .

【 0 2 3 1 】

( 2 1 ) プ レ ビ カ ン ( B C A N , B E H A B )

ヌクレオチド

G e n B a n k ア ク セ ッ シ ョ ン 番 号 A F 2 2 9 0 5 3

G e n B a n k バ ー ジ ョ ン 番 号 A F 2 2 9 0 5 3 . 1 G I : 1 0 7 9 8 9 0 2

G e n B a n k 履 歴 更 新 日 時 : 2 0 1 0 年 3 月 1 1 日 1 2 : 5 8 A M

10

20

30

40

50

## 【0232】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 AAG23135

GenBank バージョン番号 AAG23135.1 GI:10798903

GenBank 履歴更新日時: 2010年3月11日12:58AM

## 【0233】

相互参照

Gary S. C. 外 Gene 256, 139 - 147, 2000; Clark H. F. 外 Genome Res. 13, 2265 - 2270, 2003; Strausberg R. L. 外 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99, 16899 - 16903, 2002; US2003/186372 (Claim 11); US2003/186373 (Claim 11); US2003/119131 (Claim 1; Fig 52); US2003/119122 (Claim 1; 20 Fig 52); US2003/119126 (Claim 1); US2003/119121 (Claim 1; Fig 52); US2003/119129 (Claim 1); US2003/119130 (Claim 1); US2003/119128 (Claim 1; Fig 52); US2003/119125 (Claim 1); WO2003/016475 (Claim 1); WO2002/02634 (Claim 1)

10

## 【0234】

(22) EphB2R (DRT, ERK, Hek5, EPHT3, Tyro5)

20

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 NM\_004442

GenBank バージョン番号 nm\_004442.6 GI:111118979

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月8日04:43PM

## 【0235】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 NP\_004433

GenBank バージョン番号 NP\_004433.2 GI:21396504

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月8日04:43PM

## 【0236】

相互参照

Chan, J. 及び Watt, V. M., Oncogene 6(6), 1057 - 1061 (1991) Oncogene 10(5): 897 - 905 (1995), Annu. Rev. Neurosci. 21: 309 - 345 (1998), Int. Rev. Cytol. 196: 177 - 244 (2000); WO2003042661 (Claim 12); WO200053216 (Claim 1; Page 41); WO2004065576 (Claim 1); WO2004020583 (Claim 9); WO2003004529 (Page 128 - 132); WO200053216 (Claim 1; Page 42); MIM: 600997.

30

## 【0237】

(23) ASLG659 (B7h)

40

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 AX092328

GenBank バージョン番号 AX092328.1 GI:13444478

GenBank 履歴更新日時: 2011年1月26日07:37AM

## 【0238】

相互参照

US2004/0101899 (Claim 2); WO2003104399 (Claim 11); WO2004000221 (Fig 3); US2003/165504 (Claim 1); US2003/124140 (Example 2); US200

50

3 / 0 6 5 1 4 3 ( F i g 6 0 ) ; W O 2 0 0 2 / 1 0 2 2 3 5 ( C l a i m 1 3 ;  
P a g e 2 9 9 ) ; U S 2 0 0 3 / 0 9 1 5 8 0 ( E x a m p l e 2 ) ; W O 2 0 0  
2 / 1 0 1 8 7 ( C l a i m 6 ; F i g 1 0 ) ; W O 2 0 0 1 / 9 4 6 4 1 ( C l a  
i m 1 2 ; F i g 7 b ) ; W O 2 0 0 2 / 0 2 6 2 4 ( C l a i m 1 3 ; F i g  
1 A - 1 B ) ; U S 2 0 0 2 / 0 3 4 7 4 9 ( C l a i m 5 4 ; P a g e 4 5 - 4 6  
); W O 2 0 0 2 / 0 6 3 1 7 ( E x a m p l e 2 ; P a g e 3 2 0 - 3 2 1 , C l  
a i m 3 4 ; P a g e 3 2 1 - 3 2 2 ) ; W O 2 0 0 2 / 7 1 9 2 8 ( P a g e 4  
6 8 - 4 6 9 ) ; W O 2 0 0 2 / 0 2 5 8 7 ( E x a m p l e 1 ; F i g 1 ) ; W O  
2 0 0 1 / 4 0 2 6 9 ( E x a m p l e 3 ; P a g e s 1 9 0 - 1 9 2 ) ; W O 2 0  
0 0 / 3 6 1 0 7 ( E x a m p l e 2 ; P a g e 2 0 5 - 2 0 7 ) ; W O 2 0 0 4 /  
0 5 3 0 7 9 ( C l a i m 1 2 ) ; W O 2 0 0 3 / 0 0 4 9 8 9 ( C l a i m 1 ) ;  
W O 2 0 0 2 / 7 1 9 2 8 ( P a g e 2 3 3 - 2 3 4 , 4 5 2 - 4 5 3 ) ; W O 0 1  
/ 1 6 3 1 8 。

10

## 【0239】

(24) P S C A ( 前立腺幹細胞抗原前駆体 )

ヌクレオチド

G e n B a n k アクセション番号 A J 2 9 7 4 3 6

G e n B a n k バージョン番号 A J 2 9 7 4 3 6 . 1 G I : 9 3 6 7 2 1 1

G e n B a n k 履歴更新日時 : 2 0 1 1 年 2 月 1 日 1 1 : 2 5 A M

## 【0240】

20

ポリペプチド

G e n B a n k アクセション番号 C A B 9 7 3 4 7

G e n B a n k バージョン番号 C A B 9 7 3 4 7 . 1 G I : 9 3 6 7 2 1 2

G e n B a n k 履歴更新日時 : 2 0 1 1 年 2 月 1 日 1 1 : 2 5 A M

## 【0241】

相互参照

R e i t e r R . E . 外 P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . 9 5 ,  
1 7 3 5 - 1 7 4 0 , 1 9 9 8 ; G u Z . 外 O n c o g e n e 1 9 ,  
1 2 8 8 - 1 2 9 6 , 2 0 0 0 ; B i o c h e m . B i o p h y s . R e s . C o m m u  
n . ( 2 0 0 0 ) 2 7 5 ( 3 ) : 7 8 3 - 7 8 8 ; W O 2 0 0 4 / 0 2 2 7 0 9 ; E P 1  
3 9 4 2 7 4 ( E x a m p l e 1 1 ) ; U S 2 0 0 4 / 0 1 8 5 5 3 ( C l a i m 1  
7 ) ; W O 2 0 0 3 / 0 0 8 5 3 7 ( C l a i m 1 ) ; W O 2 0 0 2 / 8 1 6 4 6 ( C  
l a i m 1 ; P a g e 1 6 4 ) ; W O 2 0 0 3 / 0 0 3 9 0 6 ( C l a i m 1 0 ;  
P a g e 2 8 8 ) ; W O 2 0 0 1 / 4 0 3 0 9 ( E x a m p l e 1 ; F i g 1 7 )  
; U S 2 0 0 1 / 0 5 5 7 5 1 ( E x a m p l e 1 ; F i g 1 b ) ; W O 2 0 0 0 /  
3 2 7 5 2 ( C l a i m 1 8 ; F i g 1 ) ; W O 9 8 / 5 1 8 0 5 ( C l a i m 1  
7 ; P a g e 9 7 ) ; W O 9 8 / 5 1 8 2 4 ( C l a i m 1 0 ; P a g e 9 4 ) ;  
W O 9 8 / 4 0 4 0 3 ( C l a i m 2 ; F i g 1 B ) ; A c c e s s i o n : O 4 3  
6 5 3 ; E M B L ; A F 0 4 3 4 9 8 ; A A C 3 9 6 0 7 . 1

30

## 【0242】

40

(25) G E D A

ヌクレオチド

G e n B a n k アクセション番号 A Y 2 6 0 7 6 3

G e n B a n k バージョン番号 A Y 2 6 0 7 6 3 . 1 G I : 3 0 1 0 2 4 4 8

G e n B a n k 履歴更新日時 : 2 0 1 0 年 3 月 1 1 日 0 2 : 2 4 A M

## 【0243】

ポリペプチド

G e n B a n k アクセション番号 A A P 1 4 9 5 4

G e n B a n k バージョン番号 A A P 1 4 9 5 4 . 1 G I : 3 0 1 0 2 4 4 9

G e n B a n k 履歴更新日時 : 2 0 1 0 年 3 月 1 1 日 0 2 : 2 4 A M

50

## 【0244】

相互参照

AP14954 脂肪腫HMGIC融合パートナー様タンパク質 / p i d = A A P 1 4 9 5 4 . 1 - ホモ・サピエンス ( human ) ; WO2003 / 054152 ( C l a i m 20 ) ; WO2003 / 000842 ( C l a i m 1 ) ; WO2003 / 023013 ( E x a m p l e 3 , C l a i m 20 ) ; US2003 / 194704 ( C l a i m 45 ) ; G I : 30102449 ;

## 【0245】

( 26 ) B A F F - R ( B 細胞活性化因子受容体、B L y S 受容体3、B R 3 )

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 A F 1 1 6 4 5 6

GenBank バージョン番号 A F 1 1 6 4 5 6 . 1 G I : 4585274

GenBank 履歴更新日時：2010年3月10日09:44PM

## 【0246】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 A A D 2 5 3 5 6

GenBank バージョン番号 A A D 2 5 3 5 6 . 1 G I : 4585275

GenBank 履歴更新日時：2010年3月10日09:44PM

## 【0247】

相互参照

B A F F 受容体 / p i d = N P \_ 4 4 3 1 7 7 . 1 - ホモ・サピエンス : T h o m p s o n , J . S . 外 S c i e n c e 293 ( 5537 ) , 2108 - 2111 ( 2001 ) ; WO2004 / 058309 ; WO2004 / 011611 ; WO2003 / 045422 ( E x a m p l e ; P a g e 32 - 33 ) ; WO2003 / 014294 ( C l a i m 35 ; F i g 6B ) ; WO2003 / 035846 ( C l a i m 70 ; P a g e 615 - 616 ) ; WO2002 / 94852 ( C o l 136 - 137 ) ; WO2002 / 38766 25 ( C l a i m 3 ; P a g e 133 ) ; WO2002 / 24909 ( E x a m p l e 3 ; F i g 3 ) ; M I M : 606269 ; N P \_ 4 4 3 1 7 7 . 1 ; N M \_ 0 5 2 9 4 5 \_ 1 ; A F 1 3 2 6 0 0

## 【0248】

( 27 ) C D 2 2 ( B 細胞受容体 C D 2 2 - B アイソフォーム , B L - C A M , L y b - 8 , L y b 8 , S I G L E C - 2 , F L J 22814 )

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 A K 0 2 6 4 6 7

GenBank バージョン番号 A K 0 2 6 4 6 7 . 1 G I : 10439337

GenBank 履歴更新日時：2006年9月11日11:24PM

## 【0249】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 B A B 1 5 4 8 9

GenBank バージョン番号 B A B 1 5 4 8 9 . 1 G I : 10439338

GenBank 履歴更新日時：2006年9月11日11:24PM

## 【0250】

相互参照

W i l s o n 外 ( 1991 ) J . E x p . M e d . 173 : 137 - 146 ; 30 WO2003 / 072036 ( C l a i m 1 ; F i g 1 ) ; I M : 107266 ; N P \_ 001762 . 1 ; N M \_ 001771 \_ 1。

## 【0251】

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 X 5 2 7 8 5

GenBank バージョン番号 X 5 2 7 8 5 . 1 G I : 29778

10

20

30

40

50

GenBank履歴更新日時：2011年2月2日10:09AM

【0252】

ポリペプチド

GenBankアクセッション番号CAA36988

GenBankバージョン番号CAA36988.1 GI:29779

GenBank履歴更新日時：2011年2月2日10:09AM

【0253】

相互参照

Stamenkovic I. 外, Nature 345 (6270), 74-77 (1990)

10

【0254】

他の情報

公式記号：CD22

別名：SIGLEC-2、SIGLEC2

他の名称：B細胞受容体CD22；Bリンパ球細胞接着分子；BL-CAM；CD22抗原；T細胞表面抗原Leu-14；シアル酸結合Ig様レクチン2；シアル酸結合Ig様レクチン2

【0255】

抗体

G5/44 (Inotuzumab) : DiJoseph JF. 外, Cancer Immunol Immunother. 2005 Jan; 54 (1) : 11-24。

20

Epratuzumab - Goldenberg DM. 外 Expert Rev Anticancer Ther. 6 (10) : 1341-53, 2006。

【0256】

(28) CD79a (CD79A、CD79)、免疫グロブリン関連、Ig (CD79B) と共有結合的に相互作用しかつIgM35分子と表面上に複合体を形成し、B細胞分化に関与するシグナルを伝達するB細胞特異的タンパク質), pI: 4.84, MW: 25028 TM: 2

[P] Gene Chromosome: 19q13.2)。

【0257】

30

ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号NM\_001783

GenBankバージョン番号nm\_001783.3 GI:90193587

GenBank履歴更新日時：2012年6月26日01:48PM

【0258】

ポリペプチド

GenBankアクセッション番号NP\_001774

GenBankバージョン番号NP\_001774.1 GI:4502685

GenBank履歴更新日時：2012年6月26日01:48PM

【0259】

40

相互参照

WO2003/088808, US2003/0228319; WO2003/062401 (claim 9); US2002/150573 (claim 4, page 13-14); WO99/58658 (claim 13, Fig 16); WO92/07574 (Fig 1); US5644033; Ha 外 (1992) J. Immunol. 148 (5) : 1526-1531; Muller 外 (1992) Eur. J. Immunol. 22 : 1621-1625; Hashimoto 外 (1994) Immunogenetics 40 (4) : 287-295; Preud'homme 外 (1992) Clin. Exp. Immunol. 90 (1) : 141-146; Yu 外 (1992) J. Immunol. 148 (2) 633-637; Sakaguchi 外 (19

50



88) EMBO J. 7(11): 3457-3464

【0260】

(29) CXCR5 (バーキットリンパ腫受容体1、すなわち、CXCL13ケモカインによって活性化され、リンパ球の移動及び体液性防御において機能し、HIV-2感染における10の役割、おそらくはエイズ、リンパ腫、骨髄腫及び白血病の発症の役割を果たすGタンパク質共役型受容体); 372aa, pI: 8.54 MW: 41959 TM: 7[P] Gene Chromosome: 11q23.3。

【0261】

ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号NM\_001716

10

GenBankバージョン番号nm\_001716.4 GI: 342307092

GenBank履歴更新日時: 2012年9月30日01:49PM

【0262】

ポリペプチド

GenBankアクセッション番号NP\_001707

GenBankバージョン番号NP\_001707.1 GI: 4502415

GenBank履歴更新日時: 2012年9月30日01:49PM

【0263】

相互参照

WO2004/040000; WO2004/015426; US2003/105292 (Example 2); US6555339 (Example 2); WO2002/61087 (Fig 1); WO2001/57188 (Claim 20, page 269); WO2001/72830 (pages 12-13); WO2000/22129 (Example 1, 第152-153頁, 15 Example 2, 第254-256頁); WO99/28468 (claim 1, 第38頁); US5440021 (Example 2, col 49-52); WO94/28931 (第56-58頁); WO92/17497 (claim 7, Fig 5); Dobner外(1992) Eur. J. Immunol. 22: 2795-2799; Barella外(1995) Biochem. J. 309: 773-779

20

【0264】

(30) HLA-DOB (ペプチドを結合し、20をCD4+Tリンパ球に提示するMHCクラスII分子(Ia抗原)のサブユニット); 273aa, pI: 6.56, MW: 30820. TM: 1[P] Gene Chromosome: 6p21.3)

30

【0265】

ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号NM\_002120

GenBankバージョン番号nm\_002120.3 GI: 118402587

GenBank履歴更新日時: 2012年9月8日04:46PM

【0266】

ポリペプチド

GenBankアクセッション番号NP\_002111

GenBankバージョン番号NP\_002111.1 GI: 4504403

GenBank履歴更新日時: 2012年9月8日04:46PM

40

【0267】

相互参照

Tonnelie外(1985) EMBO J. 4(11): 2839-2847; Jonsson外(1989) Immunogenetics 29(6): 411-413; Beck外(1992) J. Mol. Biol. 228: 433-441; Strausberg外(2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99: 16899-16903; Servenius外(1987) J. Biol. Chem. 2

50

62:8759-8766; Beck外(1996) J. Mol. Biol. 25 25  
5:1-13; Naruse外(2002) Tissue Antigens 59:5  
12-519; WO99/58658 (claim 13, Fig 15); US615  
3408 (Col 35-38); US5976551 (col 168-170); U  
S6011146 (col 145-146); Kasahara外(1989) Imm  
unogenetics 30(1):66-68; Larhammar外(1985)  
J. Biol. Chem. 260(26):14111-14119

【0268】

(31) P2X5 (プリン受容体P2Xリガンドゲートイオンチャンネル5、すなわち細胞外ATPによってゲート開閉されるイオンチャンネルであり、シナプス伝達及び神経発生に關与する可能性があり、欠乏は特発性排尿筋不安定性の病態生理に寄与する可能性がある); 422 aa), pI:7.63, MW:47206 TM:1 [P] Gene Chromosome:17p13.3)。

10

【0269】

ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号NM\_002561

GenBankバージョン番号nm\_002561.3 GI:325197202

GenBank履歴更新日時:2012年6月27日12:41AM

【0270】

ポリペプチド

20

GenBankアクセッション番号NP\_002552

GenBankバージョン番号NP\_002552.2 GI:28416933

GenBank履歴更新日時:2012年6月27日12:41AM

【0271】

相互参照

Le外(1997) FEBS Lett. 418(1-2):195-199; WO20  
04/047749; WO2003/072035 (claim 10); Touchm  
an外(2000) Genome Res. 10:165-173; WO2002/22  
660 (claim 20); WO2003/093444 (claim 1); WO2  
003/087768 (claim 1); WO2003/029277 (第82頁)

30

【0272】

(32) CD72 (B細胞分化抗原CD72、Lyb-2); 359aa, pI:8.6  
6, MW:40225, TM:15 [P] Gene Chromosome:9p13.  
3)。

【0273】

ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号NM\_001782

GenBankバージョン番号NM\_001782.2 GI:194018444

GenBank履歴更新日時:2012年6月26日01:43PM

【0274】

ポリペプチド

40

GenBankアクセッション番号NP\_001773

GenBankバージョン番号NP\_001773.1 GI:4502683

GenBank履歴更新日時:2012年6月26日01:43PM

【0275】

相互参照

WO2004042346 (claim 65); WO2003/026493 (第51  
-52頁, 57-58); WO2000/75655 (第105-106頁); Von  
Hoegen外(1990) J. Immunol. 144(12):4870-4877  
; Strausberg外(2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA

50

99:16899-16903。

【0276】

(33) LY64 (リンパ球抗原64 (RP105)、すなわちロイシンリッチリピート (LRR) ファミリーのI型膜タンパク質であり、B細胞活性化及びアポトーシスを調節し、機能の喪失は全身性エリテマトーデス患者における疾患活性増加に関連する) ; 661aa, pI: 6.20, MW: 74147 TM: 1 [P] Gene Chromosome: 5q12)。

【0277】

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 NM\_005582

10

GenBank バージョン番号 nm\_005582.2 GI: 167555126

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月2日01:50PM

【0278】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 NP\_005573

GenBank バージョン番号 NP\_005573.2 GI: 167555127

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月2日01:50PM

【0279】

相互参照

US2002/193567; WO97/07198 (claim 11, 第39-42頁); Miura 外 (1996) 15 Genomics 38(3): 299-304; Miura 外 (1998) Blood 92: 2815-2822; WO2003/083047; WO97/44452 (claim 8, 第57-61頁); WO2000/12130 (第24-26頁)。

20

【0280】

(34) FcRH1 (Fc受容体様タンパク質1、すなわち、C2型Ig様及びITAMドメインを含み、Bリンパ球20分化において所定の役割を果たす可能性のある免疫グロブリンFcドメインのための推定受容体) ; 429aa, pI: 5.28, MW: 46925 TM: 1 [P] Gene Chromosome: 1q21-1q22)

【0281】

30

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 NM\_052938

GenBank バージョン番号 nm\_052938.4 GI: 226958543

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月2日01:43PM

【0282】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 NP\_443170

GenBank バージョン番号 NP\_443170.1 GI: 16418419

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月2日01:43PM

【0283】

40

相互参照

WO2003/077836; WO2001/38490 (claim 6, Fig 18E-1-18-E-2); Davis 外 (2001) Proc. Natl. Acad. Sci USA 98(17): 9772-9777; WO2003/089624 (claim 8); EP1347046 (claim 1); WO2003/089624 (claim 7)。

【0284】

(35) IRTA2 (免疫グロブリンスーパーファミリー受容体転座関連2、すなわちB細胞の発達及びリンパ腫において可能な役割を果たす推定免疫; 転座による遺伝子の脱調節がいくつかのB細胞悪性腫瘍で発生する) ; 977aa, pI: 6.88, MW: 10

50

6468, TM: 1 [ P ] Gene Chromosome: 1q21)

【0285】

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 AF343662

GenBank バージョン番号 AF343662.1 GI: 13591709

GenBank 履歴更新日時: 2010年3月11日01:16AM

【0286】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 AAK31325

GenBank バージョン番号 AAK31325.1 GI: 13591710

GenBank 履歴更新日時: 2010年3月11日01:16AM

【0287】

相互参照

AF343663, AF343664, AF343665, AF369794, AF397453, AK090423, AK090475, AL834187, AY358085; Mouse: AK089756, AY158090, AY506558; NP\_112571.1; WO2003/024392 (claim 2, Fig 97); Nakayama 外 (2000) Biochem. Biophys. Res. Commun. 277 (1): 124-127; WO2003/077836; WO2001/38490 (claim 3, Fig 18B-1-18B-2).

【0288】

(36) TENB2 (成長因子及びフォリスタチンのEGF/ヘレグリンファミリーに関連するTMEFF2、トモレグリン、TPEF、HPP1、TR、推定膜貫通35プロテオグリカン); 374aa)

【0289】

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 AF179274

GenBank バージョン番号 AF179274.2 GI: 12280939

GenBank 履歴更新日時: 2010年3月11日01:05AM

【0290】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 AAD55776

GenBank バージョン番号 AAD55776.2 GI: 12280940

GenBank 履歴更新日時: 2010年3月11日01:05AM

【0291】

相互参照

NCBI アクセッション: AAD55776, AAF91397, AAG49451, NCBI RefSeq: NP\_057276; NCBI Gene: 23671; OMIM: 605734; SwissProt Q9UIK5; AY358907, CAF85723, CQ782436; WO2004/074320; JP2004113151; WO2003/042661; WO2003/009814; EP1295944 (第69-70頁); WO2002/30268 (第329頁); WO2001/90304; US2004/249130; US2004/022727; WO2004/063355; US2004/197325; US2003/232350; 5 US2004/005563; US2003/124579; Horie 外 (2000) Genomics 67: 146-152; Uchida 外 (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 266: 593-602; Liang 外 (2000) Cancer Res. 60: 4907-12; Glynnne-Jones 外 (2001) Int J Cancer. Oct 15; 94 (2): 178-84.

【0292】

10

20

30

40

50

( 3 7 ) P S M A - F O L H 1 葉酸ヒドロラーゼ ( 前立腺特異的膜抗原 ) 1 )  
ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 M 9 9 4 8 7

GenBank バージョン番号 M 9 9 4 8 7 . 1 G I : 1 9 0 6 6 3

GenBank 履歴更新日時 : 2 0 1 0 年 6 月 2 3 日 0 8 : 4 8 A M

【 0 2 9 3 】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 A A A 6 0 2 0 9

GenBank バージョン番号 A A A 6 0 2 0 9 . 1 G I : 1 9 0 6 6 4

GenBank 履歴更新日時 : 2 0 1 0 年 6 月 2 3 日 0 8 : 4 8 A M

【 0 2 9 4 】

相互参照

I s r a e l i R . S . 外 C a n c e r R e s . 5 3 ( 2 ) , 2 2 7 - 2 3 0 ( 1 9 9 3 )

【 0 2 9 5 】

他の情報

公式記号 : F O L H 1

別名 : G I G 2 7 , F G C P , F O L H , G C P 2 , G C P I I , N A A L A D 1 , N A A L A d a s e , P S M , P S M A , m G C P

他の名称 : N - アセチル化 結合酸性ジペプチダーゼ 1 ; N - アセチル化 - 結合酸性ジペプチダーゼ I ; N A A L A D アーゼ I ; 細胞成長阻害遺伝子 2 7 タンパク質 ; ホリルポリ - グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ ; グルタミン酸カルボキシラーゼ I I ; グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ 2 ; グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ I I ; 膜グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ ; 前立腺特異的膜抗原変異体 F ; プテロイルポリ - グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ

【 0 2 9 6 】

抗体

U S 7 , 6 6 6 , 4 2 5 :

次の A T C C 基準を有するハイブリドーマによって産生される抗体 : A T C C アクセション番号 H B - 1 2 1 0 1 、 A T C C アクセション番号 H B - 1 2 1 0 9 、 A T C C アクセション番号 H B - 1 2 1 2 7 及び A T C C アクセション番号 H B - 1 2 1 2 6 。

【 0 2 9 7 】

P r o s c a n : 8 H 1 2 、 3 E 1 1 、 1 7 G 1 、 2 9 B 4 、 3 0 C 1 及び 2 0 F 2 よりなる群より選択されるモノクローナル抗体 ( U S 7 , 8 1 1 , 5 6 4 ; M o f f e t t S . 外 H y b r i d o m a ( L a r c h m t ) . 2 0 0 7 D e c ; 2 6 ( 6 ) : 3 6 3 - 7 2 ) 。

【 0 2 9 8 】

C y t o g e n : モノクローナル抗体 7 E 1 1 - C 5 ( A T C C アクセション番号 H B 1 0 4 9 4 ) 及び 9 H 1 0 - A 4 ( A T C C アクセション番号 H B 1 1 4 3 0 ) - U S 5 , 7 6 3 , 2 0 2

【 0 2 9 9 】

G l y c o M i m e t i c s : N U H 2 - A T C C アクセション番号 H B 9 7 6 2 ( U S 7 , 1 3 5 , 3 0 1 )

【 0 3 0 0 】

H u m a n G e n o m e S c i e n c e : H P R A J 7 0 - A T C C アクセション番号 9 7 1 3 1 ( U S 6 , 8 2 4 , 9 9 3 ) ; アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション ( 「 A T C C 」 ) 寄託番号 9 7 1 3 1 として寄託された c D N A クローン ( H P R A J 7 0 ) によってコードされるアミノ酸配列

【 0 3 0 1 】

M e d a r e x : フコシル残基を欠く抗 P S M A 抗体 - U S 7 , 8 7 5 , 2 7 8

10

20

30

40

50

## 【0302】

マウス抗PSMA抗体としては、3F5、4G6、3D7、1、1、4E10-1、14、3E11、4D8、3E6、3C9、2C7、1G3、3C4、3C6、4D4、1G9、5C8B9、3G6、4C8B9及びモノクローナル抗体が挙げられる。3F5、4G6、3D7、1、1、4E10-1、14、3E11、4D8、3E6、3C9、2C7、1G3、3C4、3C6、4D4、1G9、5C8B9、3G6又は4C8B9を分泌するハイブリドーマは公的寄託されており、米国特許第61595081号に記載されている。関連するハイブリドーマは公的寄託されており、米国特許第6107090号に記載されている。さらに、J591のヒト化バージョンを含めて、ヒト化抗PSMA抗体がWO02/098897号にさらに詳細に記載されている。

10

## 【0303】

他のマウス抗ヒトPSMA抗体は、従来技術に記載されている。例えば、mAb 107-1A4 (Wang, S. 外, (2001) Int. J. Cancer 92:871-876) 及びmAb 2C9 (Kato, K. 外, (2003) Int. J. Urol. 10:439-444)。

## 【0304】

ヒト抗PSMAモノクローナル抗体の例としては、もともとWO01/09192号パンフレット及びWO03/064606号パンフレット並びに2005年2月18日に出版された米国仮出願第60/654125号(名称「Human Monoclonal Antibodies to Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)」)に記載されているように単離されかつ構造的に特徴づけられた4A3、7F12、8C12、8A11、16F9、2A10、2C6、2F5及び1C3抗体が挙げられる。4A3、7F12、8C12、8A11、16F9、2A10、2C6、2F5及び1C3のVHアミノ酸配列は、それぞれ配列番号:1-9に示されている。4A3、7F12、8C12、8A11は、16F9、2A10、2C6、2F5及び1C3のVLアミノ酸配列は、それぞれ配列番号:10-18に示されている。

20

## 【0305】

他のヒト抗PSMA抗体としては、WO03/034903号パンフレット及び米国特許出願第2004/0033229号に開示された抗体が挙げられる。

30

## 【0306】

NW Biotherapeutics: ATCCアクセッション番号HB12060を有する3F5、4G6、ATCCアクセッション番号HB12309を有する3D7-1、I、ATCCアクセッション番号HB12310を有する4E10-1、14、3E11(ATCC HB12488)、4D8(ATCC HB12487)、3E6(ATCC HB12486)、3C9(ATCC HB12484)、2C7(ATCC HB12490)、1G3(ATCC HB12489)、3C4(ATCC HB12494)、3C6(ATCC HB12491)、4D4(ATCC HB12493)、1G9(ATCC HB12495)、5C8B9(ATCC HB12492)及び3G6(ATCC HB12485)よりなる群から選択されるハイブリドーマ細胞株(米国特許第6,150,508号参照)。

40

## 【0307】

PSMAデベロップメントカンパニー/Progenics/Cytogen-Seattle Genetics: ATCCアクセッション番号PTA-3258の下で寄託されたハイブリドーマによって産生されるmAb 3.9又はATCCアクセッション番号PTA-3347の下で寄託されたハイブリドーマによって産生されるmAb 10.3(米国特許第7850971号参照)

## 【0308】

PSMAデベロップメントカンパニー-PSMA抗体組成物(US20080286284号、表1)

50

この出願は、2003年3月21日に出願された米国特許出願第10/395894号（米国特許第7850971号）の分割出願である。

【0309】

ドイツ国University Hospital Freiburg - mAbs 3 / A12、3/E7及び3/F11 (Wolf P. 外Prostate. 2010 Apr 1; 70(5): 562-9)。

【0310】

(38) SST (ソマトスタチン受容体; 5種のサブタイプがあることに注意)

(38.1) SSTR2 (ソマトスタチン受容体2)

ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号NM\_001050

GenBankバージョン番号nm\_001050.2 GI: 44890054

GenBank履歴更新日時: 2012年8月19日01:37PM

【0311】

ポリペプチド

GenBankアクセッション番号NP\_001041

GenBankバージョン番号NP\_001041.1 GI: 4557859

GenBank履歴更新日時: 2012年8月19日01:37PM

【0312】

相互参照

Yamada Y. 外Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 89(1), 251-255 (1992); Susini C. 外Ann Oncol. 2006 Dec; 17(12): 1733-42

【0313】

他の情報

公式記号: SSTR2

他の名称: SRIF-1; SS2R; ソマトスタチン受容体2型

【0314】

(38.2) SSTR5 (ソマトスタチン受容体5)

ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号D16827

GenBankバージョン番号D16827.1 GI: 487683

GenBank履歴更新日時: 2006年8月1日12:45PM

【0315】

ポリペプチド

GenBankアクセッション番号BAA04107

GenBankバージョン番号BAA04107.1 GI: 487684

GenBank履歴更新日時: 2006年8月1日12:45PM

【0316】

相互参照

Yamada, Y. 外Biochem. Biophys. Res. Commun. 195(2), 844-852 (1993)

【0317】

他の情報

公式記号: SSTR5

別名: SS-5-R

他の名称: ソマトスタチン受容体サブタイプ5; ソマトスタチン受容体5型

(38.3) SSTR1

(38.4) SSTR3

(38.5) SSTR4

10

20

30

40

50

## 【0318】

AvB6 - 両方のサブユニット (39 + 40)

(39) ITGAV (インテグリン、 V ;

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 M14648 J02826 M18365

GenBank バージョン番号 M14648.1 GI: 340306

GenBank 履歴更新日時: 2010年6月23日08:56AM

## 【0319】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 AAA36808

GenBank バージョン番号 AAA36808.1 GI: 340307

GenBank 履歴更新日時: 2010年6月23日08:56AM

## 【0320】

相互参照

Suzuki S. 外 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 83 (22), 8614 - 8618 (1986)

## 【0321】

他の情報

公式記号: ITGAV

別名: CD51、MSK8、VNRA、VTNR

他の名称: モノクローナル抗体 L230 によって同定される抗原; インテグリン - V ;  
インテグリン V beta 3 ; インテグリン V (ピトロネクチン受容体、 ポリペプチ  
ド、抗原 CD51) ; ピトロネクチン受容体サブユニット

## 【0322】

(40) ITGB6 (インテグリン、 6 )

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 NM\_000888

GenBank バージョン番号 nm\_000888.3 GI: 9966771

GenBank 履歴更新日時: 2012年6月27日12:46AM

## 【0323】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 NP\_000879

GenBank バージョン番号 NP\_000879.2 GI: 9625002

GenBank 履歴更新日時: 2012年6月27日12:46AM

## 【0324】

相互参照

Sheppard D. J. 外 Biol. Chem. 265 (20), 11502 - 11507 (1990)

## 【0325】

他の情報

公式記号: ITGB6

他の名称: インテグリン - 6

## 【0326】

抗体

Biogen: US7, 943, 742号 - ハイブリドーマクローン 6.3G9 及び 6.8G6 は、それぞれ ATCC アクセッション番号 ATCC PTA-3649 及び - 3645 に寄託された。

## 【0327】

Biogen: US7, 465, 449号 - いくつかの実施形態では、この抗体は、ハイブリドーマ 6.1A8、6.3G9、6.8G6、6.2B1、6.2B10、6.2A

10

20

30

40

50



1、6.2E5、7.1G10、7.7G5、又は7.1C5によって産生される抗体と同じ重鎖及び軽鎖ポリペプチド配列を含む。

【0328】

Centocor (J&J) : US 7, 550, 142号 ; US 7, 163, 681号  
例えばUS 7, 550, 142号において - 配列番号7及び配列番号8に示されるアミノ酸配列を含むヒト重鎖及びヒト軽鎖可変領域を有する抗体。

【0329】

Seattle Genetics : 15H3 (Ryan MC, 外 Cancer Res April 15, 2012 ; 72 (8補足) : 4630)

【0330】

(41) CEACAM5 (癌胎児性抗原関連細胞接着分子5)  
ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 M17303

GenBank バージョン番号 M17303.1 GI : 178676

GenBank 履歴更新日時 : 2010年6月23日 08:47 AM

【0331】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 AAB59513

GenBank バージョン番号 AAB59513.1 GI : 178677

GenBank 履歴更新日時 : 2010年6月23日 08:47 AM

【0332】

相互参照

Beauchemin N, 外 Mol. Cell. Biol. 7 (9), 3221-3230 (1987)

【0333】

他の情報

公式記号 : CEACAM5

別名 : CD66e、CEA

他の名称 : 胎便抗原100

【0334】

抗体

AstraZeneca - MedImmune : US 20100330103 ; US 20080057063 ;

US 20020142359

・例えば、次の配列 : 重鎖 ; CDR1 - DNYMH、CDR2 - WIDPENGDT EYAPKFRG、CDR3 - LIYAGYLAMD Y ; 及び軽鎖 CDR1 - SASSSVTYMH、CDR2 - STSNLAS、CDR3 - QQRSTYPLTを持つ抗体相補性決定領域 (CDR) を有する抗体。

・ヨーロピアン・コレクション・オブ・セル・カルチャー (ECACC) 寄託番号 96022936として寄託されたハイブリドーマ806.077。

【0335】

Research Corporation Technologies, Inc. : US 5, 047, 507

【0336】

Bayer Corporation : US 6, 013, 772

【0337】

BioAlliance : US 7, 982, 017 ; US 7, 674, 605

US 7, 674, 605

・配列番号1のアミノ酸配列からの重鎖可変領域配列及び配列番号2のアミノ酸配列からの軽鎖可変領域配列を含む抗体。

10

20

30

40

50

・配列番号5のアミノ酸配列からの重鎖可変領域配列及び配列番号6のアミノ酸配列からの軽鎖可変領域配列を含む抗体。

【0338】

Celltech Therapeutics Limited: US 5, 877, 293

【0339】

The Dow Chemical Company: US 5, 472, 693; US 6, 417, 337; US 6, 333, 405

US 5, 472, 693 - 例えば、ATCC No. CRL - 11215

US 6, 417, 337 - 例えば、ATCC CRL - 12208

US 6, 333, 405 - 例えば、ATCC CRL - 12208

【0340】

Immunomedics, Inc: US 7, 534, 431; US 7, 230, 084; US 7, 300, 644; US 6, 730, 300;

US 20110189085

・軽鎖可変領域のCDRを有する抗体は、次のものを含む：

CDR1はKASQDVGTSA(配列番号20)を含み；CDR2はWTSTRHT(配列番号21)を含み；及びCDR3はQQYSLYRS(配列番号22)を含み；

及び抗CEA抗体の重鎖可変領域のCDRは、次のものを含む：

CDR1はTYWMS(配列番号23)を含み；CDR2はEIHPDSSSTINYAPSLKD(配列番号24)を含み、CDR3はLYFGFPWFAY(配列番号25)を含む。

US 20100221175; US 20090092598; US 20070202044; US 20110064653; US 20090185974; US 20080069775.

【0341】

(42) MET (met 癌原遺伝子、肝細胞成長因子受容体)

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 M35073

GenBank バージョン番号 M35073.1 GI: 187553

GenBank 履歴更新日時: 2012年3月6日 11:12 AM

【0342】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 AAA59589

GenBank バージョン番号 AAA59589.1 GI: 553531

GenBank 履歴更新日時: 2012年3月6日 11:12 AM

【0343】

相互参照

Dean M. 外 Nature 318(6044), 385-388(1985)

【0344】

他の情報

公式記号: MET

別名: AUTS9、HGFR、RCCP2、c-Met

他の名称: HGF 受容体; HGF/SF 受容体; SF 受容体; 肝細胞成長因子受容体; met 癌原遺伝子チロシンキナーゼ; 癌原遺伝子 c-Met; 分散因子受容体; チロシンプロテインキナーゼ Met

【0345】

抗体

Abgenix/Pfizer: US 20100040629

例えば、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(ATCC)アクセッション番

10

20

30

40

50

号 P T A - 5 0 2 6 を有するハイブリドーマ 1 3 . 3 . 2 によって産生される抗体 ; A T C C アクセション番号 P T A - 5 0 2 7 を有するハイブリドーマ 9 . 1 . 2 によって産生される抗体 ; A T C C アクセション番号 P T A - 5 0 2 8 を有するハイブリドーマ 8 . 7 0 . 2 によって産生される抗体 ; 又は A T C C アクセション番号 P T A - 5 0 2 9 を有するハイブリドーマ 6 . 9 0 . 3 によって産生される抗体。

【 0 3 4 6 】

A m g e n / P f i z e r : U S 2 0 0 5 0 0 5 4 0 1 9

例えば、X 2 がグルタミン酸であり、X 4 がセリンである配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を有する重鎖及び X 8 がアラニンである配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む抗体（シグナル配列なし）；配列番号 6 に示されるアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号 8 に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む抗体（シグナル配列なし）；配列番号 1 0 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号 1 2 に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む抗体（シグナル配列なし）；又は配列番号 1 4 に示されるアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号 1 6 に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む抗体（シグナル配列なし）。

10

【 0 3 4 7 】

A g o u r o n P h a r m a c e u t i c a l s ( 現ファイザー ) : U S 2 0 0 6 0 0 3 5 9 0 7

【 0 3 4 8 】

E l i L i l l y : U S 2 0 1 0 0 1 2 9 3 6 9

20

【 0 3 4 9 】

G e n e n t e c h : U S 5 , 6 8 6 , 2 9 2 ; U S 2 0 1 0 0 0 2 8 3 3 7 ; U S 2 0 1 0 0 0 1 6 2 4 1 ; U S 2 0 0 7 0 1 2 9 3 0 1 ; U S 2 0 0 7 0 0 9 8 7 0 7 ; U S 2 0 0 7 0 0 9 2 5 2 0 ; U S 2 0 0 6 0 2 7 0 5 9 4 ; U S 2 0 0 6 0 1 3 4 1 0 4 ; U S 2 0 0 6 0 0 3 5 2 7 8 ; U S 2 0 0 5 0 2 3 3 9 6 0 ; U S 2 0 0 5 0 0 3 7 4 3 1

U S 5 , 6 8 6 , 2 9 2 号、例えば、A T C C H B - 1 1 8 9 4 及び A T C C H B - 1 1 8 9 5

U S 2 0 1 0 0 0 1 6 2 4 1 号、例えば、A T C C H B - 1 1 8 9 4 ( ハイブリドーマ 1 A 3 . 3 . 1 3 ) 又は H B - 1 1 8 9 5 ( ハイブリドーマ 5 D 5 . 1 1 . 6 )

30

【 0 3 5 0 】

国防医学院，台湾：L u R M . 外 B i o m a t e r i a l s . 2 0 1 1 A p r ; 3 2 ( 1 2 ) : 3 2 6 5 - 7 4 。

【 0 3 5 1 】

N o v a r t i s : U S 2 0 0 9 0 1 7 5 8 6 0

・例えば、重鎖 4 6 8 7 の C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 の配列（ここで、重鎖 4 6 8 7 の C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 の配列は、それぞれ配列番号 5 8 の残基 2 6 - 3 5、5 0 - 6 5 及び 9 8 - 1 0 2 である）及び軽鎖 5 0 9 7 の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 の配列（ここで、軽鎖 5 0 9 7 の C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 の配列は、配列番号 3 7 の残基 2 4 - 3 9、5 5 - 6 1 及び 9 4 - 1 0 0 である）を含む抗体。

40

【 0 3 5 2 】

P h a r m a c i a C o r p o r a t i o n : U S 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4

【 0 3 5 3 】

P i e r r e F a b r e : U S 2 0 1 1 0 2 3 9 3 1 6、U S 2 0 1 1 0 0 9 7 2 6 2、U S 2 0 1 0 0 1 1 5 6 3 9

【 0 3 5 4 】

S u m s u n g : U S 2 0 1 1 0 1 2 9 4 8 1 - 例えば、アクセス番号 K C L R F - B P - 0 0 2 1 9 又は K C L R F - B P - 0 0 2 2 3 の受託番号を有するハイブリドーマ細胞から産生される抗体。

【 0 3 5 5 】

50

Samsung : US 20110104176 - 例えば、アクセッション番号 KCLRF - BP - 00220 を有するハイブリドーマ細胞によって産生される抗体。

【0356】

University of Turin Medical School : DN - 30  
Pacchiana G. 外 J Biol Chem. 2010 Nov 12 ; 285  
(46) : 36149 - 57

【0357】

Van Andel Research Institute : Jiao Y. 外 Mol  
Biotechnol. 2005 Sep ; 31 (1) : 41 - 54 .

【0358】

(43) MUC1 (ムチン1、細胞表面関連)

#### ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 J05581

GenBank バージョン番号 J05581.1 GI : 188869

GenBank 履歴更新日時 : 2010年6月23日08:48AM

【0359】

#### ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 AAA59876

GenBank バージョン番号 AAA59876.1 GI : 188870

GenBank 履歴更新日時 : 2010年6月23日08:48AM

【0360】

#### 相互参照

Gendler S. J. 外 J. Biol. Chem. 265 (25) , 15286 - 1  
5293 (1990)

【0361】

#### 他の情報

公式記号 : MUC1

別名 : RP11 - 263K19.2、CD227、EMA、H23AG、KL - 6、MAM6、MUC - 1、MUC - 1 / SEC、MUC - 1 / X、MUC1 / ZD、PEM、PEMT、PUM

他の名称 : DF3 抗原 ; H23 抗原 ; 乳癌関連抗原 DF3 ; 癌関連ムチン ; エピシアリン ; krebs von den Lungen - 6 ; ムチン1、膜貫通 ; ムチン - 1 ; ピーナッツ反応性尿ムチン ; 多型性上皮ムチン ; 腫瘍関連上皮ムチン ; 腫瘍関連上皮膜抗原 ; 腫瘍関連ムチン

【0362】

#### 抗体

AltaRex - Quest Pharma Tech : US 6 , 716 , 966 - 例えば、ハイブリドーマ ATCC 番号 PTA - 975 によって産生される Alt - 1 抗体。

【0363】

AltaRex - Quest Pharma Tech : US 7 , 147 , 850

【0364】

CRT : 5E5 - Sorensen AL. 外 Glycobiology vol. 16  
no. 2 pp. 96 - 107 , 2006 ; HMF G2 - Burchell J. 外 Cancer Res. , 47 , 5476 - 5482 (1987)

【0365】

Glycotope GT - MAB : GT - MAB 2.5 - GEX (Website :  
http : // www . glycotope . com / pipeline / pankoma  
b - gex )

【0366】

Immunogen : US 7 , 202 , 346

10

20

30

40

50

例えば、抗体MJ - 170 : ハイブリドーマ細胞株MJ - 170 ATCCアクセッション番号PTA - 5286モノクローナル抗体MJ - 171 : ハイブリドーマ細胞株MJ - 171 ATCCアクセッション番号PTA - 5287 ; モノクローナル抗体MJ - 172 : ハイブリドーマ細胞株MJ - 172 ATCCアクセッション番号PTA - 5288 ; 又はモノクローナル抗体MJ - 173 : ハイブリドーマ細胞株MJ - 173 ATCCアクセッション番号PTA - 5302

【0367】

Immunomedics : US 6,653,104

【0368】

Ramot Tel Aviv Uni : US 7,897,351

10

【0369】

Regents Uni . CA : US 7,183,388 ; US 20040005647 ; US 20030077676。

【0370】

Roche GlycArt : US 8,021,856

【0371】

ロシア国立がん研究センター : Imuteraan - Ivanov PK . 外 Biotechnol J . 2007 Jul ; 2 ( 7 ) : 863 - 70

【0372】

Technische Univ Braunschweig : ( IIB6 , HT186 - B7 , HT186 - D11 , HT186 - G2 , HT200 - 3A - C1 , HT220 - M - D1 , HT220 - M - G8 ) - Thie H . 外 PLoS One . 2011 Jan 14 ; 6 ( 1 ) : e15921

20

【0373】

( 44 ) CA9 ( 炭酸脱水素酵素IX )

#### ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号X66839

GenBankバージョン番号X66839.1 GI : 1000701

GenBank履歴更新日時 : 2011年2月2日10 : 15 AM

【0374】

30

#### ポリペプチド

GenBankアクセッション番号CAA47315

GenBankバージョン番号CAA47315.1 GI : 1000702

GenBank履歴更新日時 : 2011年2月2日10 : 15 AM

【0375】

#### 相互参照

Pastorek J . 外 Oncogene 9 ( 10 ) , 2877 - 2888 ( 1994 )

【0376】

#### 他の情報

40

公式記号 : CA9

別名 : CAIX、MN

他の名称 : CA - IX ; P54 / 58N ; RCC関連抗原G250 ; RCC関連タンパク質G250 ; カーボネートデヒドラターゼIX ; 炭酸アンヒドラーゼ9 ; 炭酸デヒドラターゼ ; 膜抗原MN ; pMW1 ; 腎細胞癌関連抗原G250

【0377】

#### 抗体

Abgenix / Amgen : US 20040018198

【0378】

Affibody : 抗CAIXアフィボディ分子

50

(<http://www.affibody.com/en/Product-Portfolio/Pipeline/>)

【0379】

Bayer: US 7, 462, 696

【0380】

Bayer/Morphosys: 3ee9 mAb - Petru HM. 外Mol Cancer Ther. 2012 Feb; 11(2): 340-9

【0381】

Harvard Medical School: 抗体G10、G36、G37、G39、G45、G57、G106、G119、G6、G27、G40及びG125。Xu C. 外PLOS One. 2010 Mar 10; 5(3): e9625 10

【0382】

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences (Bayer) - US 5, 955, 075

例えば、M75 - ATCCアクセッション番号HB11128又はMN12 - ATCCアクセッション番号HB11647

【0383】

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences: US 7, 816, 493

例えば、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクションにATCC番号HB11128の下で寄託されたハイブリドーマVU-M75から分泌されるM75モノクローナル抗体; 又はベルギー国ゲントのゲント大学にあるLaboratorium VOOR Moleculaire Biologie - Plasmidencollectie (LMBP) での微生物のベルギー協調コレクション (BCCM) の国際寄託機関にアクセッション番号LMBP6009CBの下で寄託されたハイブリドーマV/10-VUから分泌されるV/10モノクローナル抗体。 20

【0384】

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences US 20080177046; US 20080176310; US 20080176258; US 20050031623 30

【0385】

Novartis: US 20090252738

【0386】

Willex: US 7, 691, 375 - 例えば、ハイブリドーマ細胞株DSM ASC 2526によって産生される抗体。

【0387】

Willex: US 20110123537; Rencarex: Kennett RH. 外Curr Opin Mol Ther. 2003 Feb; 5(1): 70-5

【0388】

Xencor: US 20090162382 40

【0389】

(45) EGFRvIII (上皮成長因子受容体 (EGFR)、転写産物変異体3)

ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号NM\_201283

GenBankバージョン番号NM\_201283.1 GI: 41327733

GenBank履歴更新日時: 2012年9月30日01:47PM

【0390】

ポリペプチド

GenBankアクセッション番号NP\_958440

GenBankバージョン番号NP\_958440.1 GI: 41327734 50

GenBank履歴更新日時：2012年9月30日01:47PM

【0391】

相互参照

Batra SK. 外Cell Growth Differ 1995; 6: 1251-1259。

【0392】

抗体：

US7, 628, 986及びUS7, 736, 644 (Amgen)

例えば、配列番号142及び変異体よりなるから選択される重鎖可変領域アミノ酸配列並びに配列番号144及び変異体よりなる群から選択される軽鎖可変領域アミノ酸配列。

10

【0393】

US20100111979 (Amgen)

例えば、次のものを有する重鎖アミノ酸配列を含む抗体：抗体13.1.2 (配列番号138)、131 (配列番号2)、170 (配列番号4)、150 (配列番号5)、095 (配列番号7)、250 (配列番号9)、139 (配列番号10)、211 (配列番号12)、124 (配列番号13)、318 (配列番号15)、342 (配列番号16)及び333 (配列番号17)のCDR1領域についてのアミノ酸配列よりなる群から選択される配列からなるCDR1；

抗体13.1.2 (配列番号138)、131 (配列番号2)、170 (配列番号4)、150 (配列番号5)、095 (配列番号7)、250 (配列番号9)、139 (配列番号10)、211 (配列番号12)、124 (配列番号13)、318 (配列番号15)、342 (配列番号16)及び333 (配列番号17)のCDR2領域についてのアミノ酸配列よりなる群から選択される配列からなるCDR2；及び

20

抗体13.1.2 (配列番号138)、131 (配列番号2)、170 (配列番号4)、150 (配列番号5)、095 (配列番号7)、250 (配列番号9)、139 (配列番号10)、211 (配列番号12)、124 (配列番号13)、318 (配列番号15)、342 (配列番号16)、及び333 (配列番号17)のCDR3領域についてのアミノ酸配列よりなる群から選択される配列からなるCDR3。

【0394】

US20090240038 (Amgen)

例えば、重鎖又は軽鎖ポリペプチドの少なくとも1つを有する抗体は、配列番号2、配列番号19、配列番号142、配に列144番号及びそれらの任意の組み合わせよりなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。

30

【0395】

US20090175887 (Amgen)

例えば、抗体13.1.2 (配列番号138)、131 (配列番号2)、170 (配列番号4)、150 (配列番号5)、095 (配列番号7)、250 (配列番号9)、139 (配列番号10)、211 (配列番号12)、124 (配列番号13)、318 (配列番号15)、342 (配列番号16)及び333 (配列番号17)の重鎖アミノ酸配列よりなる群から選択される重鎖アミノ酸配列を有する抗体。

40

【0396】

US20090156790 (Amgen)

例えば、重鎖ポリペプチド及び軽鎖ポリペプチドを有する抗体であり、ここで、重鎖又は軽鎖ポリペプチドの少なくとも1つは、配列番号2、配列番号19、配列番号142、配列番号144及びそれらの任意の組み合わせよりなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0397】

US20090155282、US20050059087及びUS20050053608 (Amgen)

例えば、抗体13.1.2 (配列番号138)、131 (配列番号2)、170 (配列番号

50

号4)、150(配列番号5)、095(配列番号7)、250(配列番号9)、139(配列番号10)、211(配列番号12)、124(配列番号13)、318(配列番号15)、342(配列番号16)、及び333(配列番号17)の重鎖アミノ酸配列よりなる群から選択される抗体重鎖アミノ酸配列。

【0398】

MR1-1(US7,129,332;Duke)

例えば、CDR3 VHにおいてS98P-T99Y及びCDR3 VLにおいてF92Wの置換を有する配列番号18の配列を有する変異抗体。

【0399】

L8A4、H10、Y10(Wikstrand CJ.外Cancer Res.1995 Jul 15;55(14):3140-8;Duke)

【0400】

US20090311803(Harvard University)

例えば、抗体重鎖可変領域について配列番号9及び軽鎖可変領域アミノ酸配列について配列番号3

【0401】

US20070274991(マツズマブとしても知られているEMD72000;ハーバード大学)

例えば、軽鎖及び重鎖についてそれぞれ配列番号3及び9

【0402】

US6,129,915(シェリング)

例えば、配列番号1、2、3、4、5及び6。

【0403】

mAb CH12-Wang H.外FASEB J.2012 Jan;26(1):73-80(上海癌研究所)。

【0404】

RAbDMvIII-Gupta P.外BMC Biotechnol.2010 Oct 7;10:72(スタンフォード大学医療センター)。

【0405】

mAb Ua30-Ohman L.外Tumour Biol.2002 Mar-Apr;23(2):61-9(ウプサラ大学)

【0406】

Han DG.外Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.2010 Jan;30(1):25-9(西安交通大学)

【0407】

(46)CD33(CD33分子)

ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号M\_23197

GenBankバージョン番号NM\_23197.1 GI:180097

GenBank履歴更新日時:2010年6月23日08:47AM

【0408】

ポリペプチド

GenBankアクセッション番号AAA51948

GenBankバージョン番号AAA51948.1 GI:188098

GenBank履歴更新日時:2010年6月23日08:47AM

【0409】

相互参照

Simmons D.外J.Immunol.141(8),2797-2800(1988)

【0410】

10

20

30

40

50



他の情報

公式記号：CD33

別名：SIGLEC-3、SIGLEC3、p67

他の名称：CD33抗原(gp67)；gp67；骨髓細胞表面抗原CD33；Ig様レクチン3シアル酸結合；シアル酸結合Ig様レクチン

【0411】

抗体

H195(Lintuzumab) - Raza A. 外 Leuk Lymphoma. 2009 Aug; 50(8): 1336-44; US6,759,045 (Seattle Genetics/Immunomedics)

10

【0412】

mAb OKT9: Sutherland, D.R. 外, Proc Natl Acad Sci USA 78(7): 4515-4519 1981, Schneider, C. 外 J Biol Chem 257, 8516-8522 (1982)

【0413】

mAb E6: Hoogenboom, H.R. 外 J Immunol 144, 3211-3217 (1990)

【0414】

US6,590,088 (Human Genome Sciences)

例えば、配列番号1及び2並びにATCCアクセッション番号97521

20

【0415】

US7,557,189 (Immunogen)

例えば、配列番号1～3のアミノ酸配列を有する3つのCDRを含む重鎖可変領域及び配列番号4～6のアミノ酸配列を有する3つのCDRを含む軽鎖可変領域を含む抗体又はその断片

【0416】

(47)CD19(CD19分子)

ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号NM\_001178098

GenBankバージョン番号NM\_001178098.1 GI: 296010920

30

GenBank履歴更新日時: 2012年9月10日12:43AM

【0417】

ポリペプチド

GenBankアクセッション番号NP\_001171569

GenBankバージョン番号NP\_001171569.1 GI: 296010921

GenBank履歴更新日時: 2012年9月10日12:43AM

【0418】

相互参照

40

Tedder TF. 外 J. Immunol. 143(2): 712-7 (1989)

【0419】

他の情報

公式記号：CD19

別名：B4、CVID3

他の名称：Bリンパ球抗原CD19；Bリンパ球表面抗原B4；T細胞表面抗原Leu-12；分化抗原CD19

【0420】

抗体

Immunogen: HuB4-Al-KatibAM. 外 Clin Cancer R

50

es. 2009 Jun 15; 15(12): 4038-45.

【0421】

4G7: Kugler M. 外 Protein Eng Des Sel. 2009 Mar; 22(3): 135-47

例えば、Knappik, A. 外, J Mol Biol 2000 Feb; 296(1): 57-86の図3の配列

【0422】

AstraZeneca/MedImmune: MEDI-551-Herbst R. 外 J Pharmacol Exp Ther. 2010 Oct; 335(1): 213-22

【0423】

Glenmark Pharmaceuticals: GBR-401-Hou S. 外 Mol Cancer Ther November 2011 10(会議要旨補足) C164

【0424】

US7,109,304(Immunomedics)

例えば、hA19Vkの配列(配列番号7)及びhA19VHの配列(配列番号10)を含む抗体

【0425】

US7,902,338(Immunomedics)

例えば、配列番号16(KASQSV D Y D G D S Y L N)の軽鎖相補性決定領域CDR配列CDR1; 配列番号17(DASNLVS)のCDR2; 及び配列番号18(QQSTEDPWT)のCDR3と、重鎖CDR配列、配列番号19(SYWMN)のCDR1; 配列番号20(QIWP G D G D T N Y N G K F K G)のCDR2及び配列番号21(RET T T V G R Y Y Y A M D Y)のCDR3とを含み、また、ヒト抗体フレームワーク(FR)及び親マウス抗体の対応するフレームワーク領域配列から置換された1以上のフレームワーク領域アミノ酸残基を有する定常領域配列を含み、ここで、該置換FR残基は、重鎖可変領域のKabab残基91においてセリンからフェニルアラニンへの置換を有する抗体又はその抗原結合性フラグメント。

【0426】

Medarex: MDX-1342-Cardarelli PM. 外 Cancer Immunol Immunother. 2010 Feb; 59(2): 257-65.

【0427】

MorphoSys/Xencor: MOR-208/XmAb-5574-Zalovsky J. 外 Blood. 2009 Apr 16; 113(16): 3735-43

【0428】

US7,968,687(Seattle Genetics)

配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号24のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む抗体又はその抗原結合性フラグメント。

【0429】

4G7 chim-Lang P. 外 Blood. 2004 May 15; 103(10): 3982-5(テュービンゲン大学)

例えば、US20120082664の図6及び配列番号80

【0430】

Zhejiang University School of Medicine: 2E8-Zhang J. 外 J Drug Target. 2010 Nov; 18(9): 675-8

【0431】

(48) IL2RA(インターロイキン2受容体、); NCBI参照配列: NM\_000417.2);

10

20

30

40

50

ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 NM\_000417

GenBank バージョン番号 NM\_000417.2 GI: 269973860

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月9日04:59PM

【0432】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 NP\_000408

GenBank バージョン番号 NP\_000408.1 GI: 4557667

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月9日04:59PM

【0433】

10

相互参照

Kuziel W. A. 外 J. Invest. Dermatol. 94 (6 SUPPL)  
, 27S-32S (1990)

【0434】

他の情報

公式記号: IL2RA

別名: RP11-536K7.1, CD25, IDDM10, IL2R, TCGFR

他の名称: FIL-2 受容体サブユニット ; IL-2-RA; IL-2R サブユニット  
; IL2-RA; TAC 抗原; インターロイキン-2 受容体サブユニット ; P55

【0435】

20

抗体

US6,383,487 (Novartis/UCL: Baxiliximab [Simulect])

【0436】

US6,521,230 (Novartis/UCL: Baxiliximab [Simulect])

例えば、抗原結合部位を有する抗体は、配列番号7のアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号8のアミノ酸配列を有するCDR2及び配列番号9のアミノ酸配列を有するCDR3を含む少なくとも一つの領域を含み;又は全体として配列に取り込まれたCDR1、CDR2及びCDR3は、全体として配列に取り込まれた配列番号7、8及び9に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。

30

【0437】

Daclizumab-Rech AJ. 外 Ann N Y Acad Sci. 2009 Sep; 1174:99-106 (Roche)

【0438】

(49) AXL (AXL 受容体チロシンキナーゼ)

ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 M76125

GenBank バージョン番号 M76125.1 GI: 292869

GenBank 履歴更新日時: 2010年6月23日08:53AM

【0439】

40

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 AAA61243

GenBank バージョン番号 AAA61243.1 GI: 29870

GenBank 履歴更新日時: 2010年6月23日08:53AM

【0440】

相互参照

O' Bryan J. P. 外 Mol. Cell. Biol. 11 (10), 5016-5031 (1991); Bergsagel P. L. 外 J. Immunol. 148 (2), 590-596 (1992)

50

## 【0441】

他の情報

公式記号：A X L

別名：J T K 1 1、U F O

他の名称：A X L 癌遺伝子；A X L 形質転換配列 / 遺伝子；癌遺伝子 A X L；チロシン・タンパク質キナーゼ受容体 U F O

## 【0442】

抗体

Y W 3 2 7 . 6 S 2 - Y e X . 外 O n c o g e n e . 2 0 1 0 S e p 2 3 ; 2 9 ( 3 8 ) : 5 2 5 4 - 6 4 . ( G e n e n t e c h )

10

## 【0443】

B e r g e n B i o : B G B 3 2 4 ( h t t p : / / w w w . b e r g e n b i o . c o m / B G B 3 2 4 )

## 【0444】

( 5 0 ) C D 3 0 - T N F R S F 8 ( 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー 8 )

ヌクレオチド

G e n B a n k アクセション番号 M 8 3 5 5 4

G e n B a n k バージョン番号 M 8 3 5 5 4 . 1 G I : 1 8 0 0 9 5

G e n B a n k 履歴更新日時：2 0 1 0 年 6 月 2 3 日 0 8 : 5 3 A M

20

## 【0445】

ポリペプチド

G e n B a n k アクセション番号 A A A 5 1 9 4 7

G e n B a n k バージョン番号 A A A 5 1 9 4 7 . 1 G I : 1 8 0 0 9 6

G e n B a n k 履歴更新日時：2 0 1 0 年 6 月 2 3 日 0 8 : 5 3 A M

## 【0446】

相互参照

D u r k o p H . 外 C e l l 6 8 ( 3 ) , 4 2 1 - 4 2 7 ( 1 9 9 2 )

## 【0447】

他の情報

公式記号：T N F R S F 8

別名：C D 3 0、D 1 S 1 6 6 E、K i - 1

他の名称：C D 3 0 L 受容体；K i - 1 抗原；サイトカイン受容体 C D 3 0；リンパ球活性化抗原 C D 3 0；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 8

## 【0448】

( 5 1 ) B C M A ( B 細胞成熟抗原 ) - T N F R S F 1 7 ( 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー 1 7 )

ヌクレオチド

G e n B a n k アクセション番号 Z 2 9 5 7 4

G e n B a n k バージョン番号 Z 2 9 5 7 4 . 1 G I : 4 7 1 2 4 4

G e n B a n k 履歴更新日時：2 0 1 1 年 2 月 2 日 1 0 : 4 0 A M

40

## 【0449】

ポリペプチド

G e n B a n k アクセション番号 C A A 8 2 6 9 0

G e n B a n k バージョン番号 C A A 8 2 6 9 0 . 1 G I : 4 7 1 2 4 5

G e n B a n k 履歴更新日時：2 0 1 1 年 2 月 2 日 1 0 : 4 0 A M

## 【0450】

相互参照

L a a b i Y . 外 N u c l e i c A c i d s R e s . 2 2 ( 7 ) , 1 1 4 7 - 1 1 5 4 ( 1 9 9 4 )

50

## 【0451】

他の情報

公式記号：TNFRSF17

別名：BCM、BCMA、CD269

他の名称：B細胞成熟抗原；B細胞成熟因子；B細胞の成熟タンパク質；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー17

## 【0452】

(52)CT Ags - CTA (癌精巣抗原)

相互参照

Fratton E. 外, Mol Oncol. 2011 Apr; 5(2): 164 - 82; Lim SH. 外, Am J Blood Res. 2012; 2(1): 29 - 35.

## 【0453】

(53)CD174 (ルイスY) - FUT3 (フコシルトランスフェラーゼ3 (ガラクトシド3 (4) - L - フコシルトランスフェラーゼ、ルイス血液型)

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号NM000149

GenBank バージョン番号NM000149.3 GI: 148277008

GenBank 履歴更新日時: 2012年6月26日04:49PM

## 【0454】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号NP\_000140

GenBank バージョン番号NP\_000140.1 GI: 4503809

GenBank 履歴更新日時: 2012年6月26日04:49PM

## 【0455】

相互参照

Kukowska-Latallo, J. F. 外 Genes Dev. 4(8), 1288 - 1303 (1990)

## 【0456】

他の情報

公式記号：FUT3

別名：CD174、FT3B、FucT - III、LE、Les

他の名称：ルイスFT； - (1, 3 / 1, 4) - フコシルトランスフェラーゼ；血液型ルイス - 4 - フコシルトランスフェラーゼ；フコシルトランスフェラーゼIII；ガラクトシド3 (4) - L - フコシルトランスフェラーゼ

## 【0457】

(54)CLEC14A (C型レクチンドメインファミリー14、メンバーA；GenBank アクセッション番号NM175060)

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号NM175060

GenBank バージョン番号NM175060.2 GI: 371123930

GenBank 履歴更新日時: 2012年4月1日03:34PM

## 【0458】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号NP\_778230

GenBank バージョン番号NP\_778230.1 GI: 28269707

GenBank 履歴更新日時: 2012年4月1日03:34PM

## 【0459】

他の情報

公式記号：CLEC14A

別名：UNQ236 / PRO269、C14orf27、CEG1、EGFR - 5  
 他の名称：C型レクチンドメインファミリー14メンバーA；CLECT及びEGF様ドメイン含有タンパク質；上皮成長因子受容体5

【0460】

(55) GRP78 - HSPA5 (ヒートショック70kDaタンパク質5 (グルコース調節タンパク質、78kDa))

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 NM005347

GenBank バージョン番号 NM005347.4 GI: 305855105

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月30日 01:42 PM

10

【0461】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 NP\_005338

GenBank バージョン番号 NP\_005338.1 GI: 16507237

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月30日 01:42 PM

【0462】

相互参照

Ting J. 外 DNA 7 (4), 275 - 286 (1988)

【0463】

他の情報

20

公式記号: HSPA5

別名: BIP、GRP78、MIF2

他の名称: 78 kDa グルコース調節タンパク質；内腔小胞体Ca(2+)結合タンパク質 grp78；免疫グロブリン重鎖結合タンパク質

【0464】

(56) CD70 (CD70分子) L08096

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 L08096

GenBank バージョン番号 L08096.1 GI: 307127

GenBank 履歴更新日時: 2012年6月23日 08:54 AM

30

【0465】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 AAA36175

GenBank バージョン番号 AAA36175.1 GI: 307128

GenBank 履歴更新日時: 2012年6月23日 08:54 AM

【0466】

相互参照

Goodwin R. G. 外 Cell 73 (3), 447 - 456 (1993)

【0467】

他の情報

40

公式記号: CD70

別名: CD27L、CD27LG、TNFSF7

他の名称: CD27リガンド；CD27-L；CD70抗原；KI-24抗原；表面抗原CD70；腫瘍壊死因子(リガンド)スーパーファミリー、メンバー7；腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー7

【0468】

抗体

CD70に対するMDX-1411 (Medarex)

【0469】

h1F6 (Oflazoglu, E. 外, Clin Cancer Res. 2008

50

Oct 1; 14 (19): 6171-80; Seattle Genetics)

例えば、US20060083736号の配列番号: 1、2、11及び12並びに図1。

【0470】

(57) 幹細胞特異的抗原。例えば:

- ・ 5T4 (以下のエントリー (63) 参照)
- ・ CD25 (上のエントリー (48) を参照)
- ・ CD32

・ ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 ABK42161

GenBank バージョン番号 ABK42161.1 GI: 117616286 10

GenBank 履歴更新日時: Jul 25, 2007 03:00 PM

・ LGR5 / GPR49

・ ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 NM\_003667

GenBank バージョン番号 NM\_003667.2 GI: 2447588

6

GenBank 履歴更新日時: 2012年7月22日 03:38 PM

・ ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 NP\_003658

GenBank バージョン番号 NP\_003658.1 GI: 4504379 20

GenBank 履歴更新日時: 2012年7月22日 03:38 PM

・ Prominin / CD133

・ ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 NM\_006017

GenBank バージョン番号 NM\_006017.2 GI: 2249941

87

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月30日 01:47 PM

・ ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 NP\_006008

GenBank バージョン番号 NP\_006008.1 GI: 5174387 30

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月30日 01:47 PM

【0471】

(58) ASG-5

相互参照

(Smith L.M. 外, AACR 2010 Annual Meeting (abstract #2590); Gudas J.M. 外, AACR 2010 Annual Meeting (abstract #4393))

【0472】

抗体

抗AGS-5抗体: M6.131 (Smith, L.M. 外, AACR 2010 Annual Meeting (abstract #2590)) 40

【0473】

(59) ENPP3 (エクトヌクレオチドピロホスファターゼ / ホスホジエステラーゼ3)

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 AF005632

GenBank バージョン番号 AF005632.2 GI: 4432589

GenBank 履歴更新日時: 2010年3月10日 09:41 PM

【0474】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 AAC51813

GenBank バージョン番号 AAC51813.1 GI: 2465540

GenBank 履歴更新日時: 2010年3月10日09:41PM

【0475】

相互参照

Jin-Hua P. 外 Genomics 45(2), 412-415 (1997)

【0476】

他の情報

公式記号: ENPP3

別名: RP5-988G15.3、B10、CD203c、NPP3、PD-IBETA 10  
、PDNP3

他の名称: E-NPP3; dJ1005H11.3 (ホスホジエステラーゼI /ヌクレオチドピロホスファターゼ3); dJ914N13.3 (ホスホジエステラーゼI /ヌクレオチドピロホスファターゼ3); エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼファミリーメンバー3; gp130RB13-6; ホスホジエステラーゼI; ホスホジエステラーゼI /ヌクレオチドピロホスファターゼ3; ホスホジエステラーゼ-I

【0477】

(60) PRR4 (プロリンリッチ4 (涙液))

ヌクレオチド

20

GenBank アクセション番号 NM\_007244

GenBank バージョン番号 NM\_007244.2 GI: 154448885

GenBank 履歴更新日時: 2012年6月28日12:39PM

【0478】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 NP\_009175

GenBank バージョン番号 NP\_009175.2 GI: 154448886

GenBank 履歴更新日時: 2012年6月28日12:39PM

【0479】

相互参照

30

Dickinson D. P. 外 Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36(10), 2020-2031 (1995)

【0480】

他の情報

公式記号: PRR4

別名: LPRP、PROL4

他の名称: 涙液プロリンリッチタンパク質; 上咽頭癌関連プロリンリッチタンパク質4; プロリンリッチポリペプチド4; プロリンリッチタンパク質4

【0481】

(61) GCC-GUCY2C (グアニル酸シクラーゼ2C (熱安定性エンテロトキシン 40  
受容体)

ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 NM\_004963

GenBank バージョン番号 NM\_004963.3 GI: 222080082

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月2日01:50PM

【0482】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 NP\_004954

GenBank バージョン番号 NP\_004954.2 GI: 222080083

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月2日01:50PM

50



## 【0483】

相互参照

De Sauvage F. J. 外 J. Biol. Chem. 266 (27), 17912 - 17918 (1991); Singh S. 外 Biochem. Biophys. Res. Commun. 179 (3), 1455 - 1463 (1991)

## 【0484】

他の情報

公式記号: GUCY2C

別名: DIAR6、GUC2C、MUCIL、STAR

他の名称: GC-C; STA受容体; グアニル酸シクラーゼC; hSTAR; 熱安定性エンテロトキシン受容体; 腸グアニル酸シクラーゼ 10

## 【0485】

(62) Liv-1 - SLC39A6 (溶質キャリアファミリー39 (亜鉛トランスポーター)、メンバー6)

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 U41060

GenBank バージョン番号 U41060.2 GI: 12711792

GenBank 履歴更新日時: 2009年11月30日 04:35 PM

## 【0486】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 AAA96258

GenBank バージョン番号 AAA96258.2 GI: 12711793

GenBank 履歴更新日時: 2009年11月30日 04:35 PM

## 【0487】

相互参照

Taylor KM. 外 Biochim Biophys Acta. 2003 Apr 1; 1611 (1-2): 16-30

## 【0488】

他の情報

公式記号: SLC39A6 30

別名: LIV-1

他の名称: LIV-1 タンパク質、エストロゲン調節; ZIP-6; エストロゲン調節タンパク質 LIV-1; 溶質キャリアファミリー39 (金属イオントランスポーター)、メンバー6; 溶質キャリアファミリー39 メンバー6; 亜鉛トランスポーター ZIP6; zrt- 及び IRT 様タンパク質 6

## 【0489】

(63) ST4、栄養膜糖タンパク質、TPBG-TPBG (栄養膜糖タンパク質)

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 AJ012159

GenBank バージョン番号 AJ012159.1 GI: 3805946 40

GenBank 履歴更新日時: 2011年2月1日 10:27 AM

## 【0490】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 CAA09930

GenBank バージョン番号 CAA09930.1 GI: 3805947

GenBank 履歴更新日時: 2011年2月1日 10:27 AM

## 【0491】

相互参照

King K. W. 外, Biochim. Biophys. Acta 1445 (3), 257-270 (1999) 50

## 【0492】

他の情報

- ・公式記号：TPBG
- ・別名：5T4、5T4AG、M6P1
- ・他の名称：5T4腫瘍胎児抗原；5T4腫瘍胎児栄養膜糖タンパク質；5T4腫瘍栄養膜糖タンパク質

## 【0493】

(64)CD56 - NCMA1 (神経細胞接着分子1)

ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号NM\_\_000615

10

GenBankバージョン番号NM\_\_000615.6 GI:336285433

GenBank履歴更新日時：2012年9月23日02:32PM

## 【0494】

ポリペプチド

GenBankアクセッション番号NP\_\_000606

GenBankバージョン番号NP\_\_000606.3 GI:94420689

GenBank履歴更新日時：2012年9月23日02:32PM

## 【0495】

相互参照

Dickson, G. 外, Cell 50(7), 1119 - 1130 (1987)

20

## 【0496】

他の情報

公式記号：NCAM1

別名：CD56、MSK39、NCAM

他の名称：モノクローナル抗体5.1H11によって認識される抗原；

神経細胞接着分子、NCAM

## 【0497】

抗体

免疫原：HuN901 (Smith SV. 外 Curr Opin Mol Ther. 2005 Aug; 7(4): 394 - 401)

30

例えば、マウスN901抗体からのヒト化を参照。Roguska, M. A. 外, Proc Natl Acad Sci USA Feb 1994; 91: 969 - 973のFig. 1b及び1e参照。

## 【0498】

(65) CanAg (腫瘍関連抗原CA242)

相互参照

Haglund C. 外 Br J Cancer 60: 845 - 851, 1989; Baeckstrom D. 外 J Biol Chem 266: 21537 - 21547, 1991

## 【0499】

40

抗体

huC242 (Tolcher AW 外, J Clin Oncol. 2003 Jan 15; 21(2): 211 - 22; 免疫原)

例えば、US20080138898A1の配列番号1及び2参照。

## 【0500】

(66) FOLR1 (葉酸受容体1)

ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号J05013

GenBankバージョン番号J05013.1 GI:182417

GenBank履歴更新日時：2010年6月23日08:47AM

50

## 【0501】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 AAA35823

GenBank バージョン番号 AAA35823.1 GI: 182418

GenBank 履歴更新日時: 2010年6月23日08:47AM

## 【0502】

相互参照

Elwood P. C. 外 J. Biol. Chem. 264 (25), 14893 - 14901 (1989)

## 【0503】

他の情報

公式記号: FOLR1

別名: FBP、FOLR

他の名称: FR - ; KB細胞FBP; 成人葉酸結合タンパク質; 結合タンパク質葉酸; 葉酸受容体 ; 葉酸受容体、成人; 卵巣腫瘍関連抗原MOV18

## 【0504】

抗体

M9346A - Whiteman KR. 外 Cancer Res April 15, 2012; 72 (8 Supplement): 4628 (免疫原)

## 【0505】

(67) GPNMB (糖タンパク質 (膜貫通) nmb)

ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 X76534

GenBank バージョン番号 X76534.1 GI: 666042

GenBank 履歴更新日時: 2011年2月2日10:10AM

## 【0506】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 CAA54044

GenBank バージョン番号 CAA54044.1 GI: 666043

GenBank 履歴更新日時: 2011年2月2日10:10AM

## 【0507】

相互参照

Wettermann M. A. 外 Int. J. Cancer 60 (1), 73 - 81 (1995)

## 【0508】

他の情報

公式記号: GPNMB

別名: UNQ1725 / PRO9925、HGF IN、NMB

他の名称: 糖タンパク質NMB; NMB様タンパク質糖タンパク質; オステオアクチビン; 膜貫通糖タンパク質HGF IN; 膜貫通糖タンパク質NMB

## 【0509】

抗体

Celldex Therapeutics: CR011 (Tse KF. 外 Clin Cancer Res. 006 Feb 15; 12 (4): 1373 - 82)

例えば、EP1827492B1の配列番号22、24、26、31、33及び35を参照。

## 【0510】

(68) TIM-1 - HAVCR1 (A型肝炎ウイルス細胞受容体1)

ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 AF043724

10

20

30

40

50

GenBank バージョン番号 AF043724.1 GI: 2827453

GenBank 履歴更新日時: 2010年3月10日06:24PM

【0511】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 AAC39862

GenBank バージョン番号 AAC39862.1 GI: 2827454

GenBank 履歴更新日時: 2010年3月10日06:24PM

【0512】

相互参照

Feigelsstock D. 外 J. Virol. 72(8), 6621-6628 (1998) 10

【0513】

他の情報

公式記号: HAVCR1

別名: HAVCR、HAVCR-1、KIM-1、KIM1、TIM、TIM-1、TIM1、TIMD-1、TIMD1

他の名称: T細胞免疫グロブリンドメイン及びムチンドメインタンパク質1; T細胞膜タンパク質1; 腎臓損傷分子1

【0514】

(69) RG-1 / 前立腺腫瘍標的 Mindin - Mindin / RG-1 20

相互参照

Parry R. 外 Cancer Res. 2005 Sep 15; 65(18): 8397-405

【0515】

(70) B7-H4-VTCN1 (Vセットドメイン含有T細胞活性化インヒビター1)

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 BX648021

GenBank バージョン番号 BX648021.1 GI: 34367180

GenBank 履歴更新日時: 2011年2月2日08:40AM

【0516】

相互参照

Sica GL. 外 Immunity. 2003 Jun; 18(6): 849-61

【0517】

他の情報

公式記号: VTCN1

別名: RP11-229A19.4、B7-H4、B7H4、B7S1、B7X、B7h.5、PRO1291、VCTN1

他の名称: B7ファミリーメンバー、H4; B7スーパーファミリーメンバー1; T細胞共刺激分子B7X; T細胞共刺激分子B7X; Vセットドメイン 含有T細胞活性化インヒビター1; 免疫共刺激タンパク質B7-H4 40

【0518】

(71) PTK7 (PTK7プロテインチロシンキナーゼ7)

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 AF447176

GenBank バージョン番号 AF447176.1 GI: 17432420

GenBank 履歴更新日時: 2008年11月28日01:51PM

【0519】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 AAL39062

GenBank バージョン番号 AAL39062.1 GI: 17432421 50

GenBank履歴更新日時：2008年11月28日01:51PM

【0520】

相互参照

Park S. K. 外, J. Biochem. 119 (2), 235 - 239 (1996)

【0521】

他の情報

公式記号：PTK7

別名：CKK-4、CKK4

他の名称：結腸癌キナーゼ4；不活性チロシンプロテインキナーゼ7；擬似チロシンキナーゼ受容体7；チロシン-タンパク質キナーゼ様7 10

【0522】

(72)CD37 (CD37分子)

ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号NM\_001040031

GenBankバージョン番号NM\_001040031.1 GI:91807109

GenBank履歴更新日時：2012年7月29日02:08PM

【0523】

ポリペプチド

20

GenBankアクセッション番号NP\_001035120

GenBankバージョン番号NP\_001035120.1 GI:91807110

GenBank履歴更新日時：2012年7月29日02:08PM

【0524】

相互参照

Schwartz - Albiez R. 外 J. Immunol. 140 (3), 905 - 914 (1988)

【0525】

他の情報

30

公式記号：CD37

別名：GP52-40、TSPAN26

他の名称：CD37抗原；細胞分化抗原37；白血球抗原CD37；白血球表面抗原CD37；テトラスパニン-26；tspan-26

【0526】

抗体

Boehringer Ingelheim: mAb 37.1 (Heider KH. 外 Blood. 2011 Oct 13; 118 (15): 4159 - 68)

【0527】

Trubion: CD37-SMIP (G28-1 scFv-Ig) ((Zhao X. 外 Blood. 2007; 110: 2569 - 2577) 40

例えば、US20110171208A1の配列番号253参照。

【0528】

免疫原：K7153A (Deckert J. 外 Cancer Res 71 (15), 2012; 72 (8 Supplement): 4625)

【0529】

(73)CD138-SDC1 (シンデカン1)

ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号AJ551176

GenBankバージョン番号AJ551176.1 GI:29243141

50

GenBank履歴更新日時：2011年2月1日12:09PM

【0530】

#### ポリペプチド

GenBankアクセッション番号CAD80245

GenBankバージョン番号CAD80245.1 GI:29243142

GenBank履歴更新日時：2011年2月1日12:09PM

【0531】

#### 相互参照

O'Connell FP. 外Am J Clin Pathol. 2004 Feb;  
121(2):254-63

10

【0532】

#### 他の情報

公式記号：SDC1

別名：CD138、SDC、SYND1、シンデカン

他の名称：CD138抗原；ヘパランスルフェートプロテオグリカン線維芽細胞増殖因子受容体；シンデカンプロテオグリカン1；シンデカン-1

【0533】

#### 抗体

Biotech: キメラ化MAb(nBT062) - (Jagannath S. 外Poster ASH #3060, 2010; WIPO特許出願WO/2010/128087)

20

例えば、US20090232810の配列番号1及び2を参照

【0534】

免疫原：B-B4(Tassone P. 外Blood 104\_\_3688-3696)

例えば、US20090175863A1の配列番号1及び2を参照

【0535】

(74)CD74(CD74分子、主要組織適合遺伝子複合体クラスII不変鎖)

#### ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号NM\_004355

GenBankバージョン番号NM\_004355.1 GI:343403784

30

GenBank履歴更新日時：2012年9月23日02:30PM

【0536】

#### ポリペプチド

GenBankアクセッション番号NP\_004346

GenBankバージョン番号NP\_004346.1 GI:10835071

GenBank履歴更新日時：2012年9月23日02:30PM

【0537】

#### 相互参照

Kudo, J. 外Nucleic Acids Res. 13(24), 8827-8841(1985)

40

【0538】

#### 他の情報

公式記号：CD74

別名：DHLAG、HLADG、II、IA-GAMMA

他の名称：CD74抗原(主要組織適合遺伝子複合体の不変ポリペプチド、クラスII抗原関連)；HLAクラスII組織適合性抗原鎖；HLA-DR抗原関連不変鎖；HLA-DR-；Ia関連不変鎖；MHC HLA-DRガンマ鎖；クラスII抗原の鎖；p33

【0539】

#### 抗体

50

Immunomedics : h L L 1 ( M i l a t u z u m a b ) - B e r k o v a Z  
. 外 Expert Opin Investig Drugs . 2010 Jan ; 19  
( 1 ) : 141 - 9 )

例えば、US 20040115193の配列番号19、20、21、22、23及び24  
を参照

【0540】

Genmab : HuMax - CD74 ( Webサイトを参照 )

【0541】

( 75 ) C l a u d i n s - C L s ( C l a u d i n s )

#### 相互参照

Offner S . 外 Cancer Immunol Immunother . 2005  
May ; 54 ( 5 ) : 431 - 45 , Suzuki H . 外 Ann N Y Acad  
Sci . 2012 Jul ; 1258 : 65 - 70 )

ヒトでは、このファミリーの24メンバーが記載されている - 参考文献を参照。

【0542】

( 76 ) E G F R ( 上皮成長因子受容体 )

#### ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 NM\_\_005228

GenBank バージョン番号 NM\_\_005228.3 GI : 41927737

GenBank 履歴更新日時 : 2012年9月30日01:47PM

【0543】

#### ポリペプチド

GenBank アクセション番号 NP\_\_005219

GenBank バージョン番号 NP\_\_005219.2 GI : 29725609

GenBank 履歴更新日時 : 2012年9月30日01:47PM

【0544】

#### 相互参照

Dhomen NS . 外 Crit Rev Oncog . 2012 ; 17 ( 1 ) : 31 -  
50

【0545】

#### 他の情報

公式記号 : E G F R

別名 : E R B B、E R B B 1、H E R 1、P I G 6 1、m E N A

他の名称 : 鳥類赤芽球性白血病ウイルス ( v - e r b - b ) 癌遺伝子ホモログ ; 細胞増殖  
阻害タンパク質 40 ; 細胞増殖誘導タンパク質 61 ; 癌原遺伝子 c - E r b B - 1 ; 受容  
体チロシンプロテインキナーゼ e r b B - 1

【0546】

#### 抗体

BMS : セツキシマブ ( E r b i t u x ) - B r o a d b r i d g e V T . 外 Expe  
rt Rev Anticancer Ther . 2012 May ; 12 ( 5 ) : 55  
5 - 65 .

例えば、US 6217866 - ATTC 寄託番号 9764 を参照。

【0547】

Amgen : パニツムマブ ( V e c t i b i x ) - A r g i l e s G . 外 Future  
Oncol . 2012 Apr ; 8 ( 4 ) : 373 - 89

例えば、US 6235883の配列番号 : 23 - 38 参照。

【0548】

Genmab : ザルツムマブ - R i v e r a F . 外 Expert Opin Biol  
Ther . 2009 May ; 9 ( 5 ) : 667 - 74 .

【0549】

10

20

30

40

50

Y M B i o s c i e n c e s : ニモツズマブ - R a m a k r i s h n a n M S . 外 M  
A b s . 2 0 0 9 J a n - F e b ; 1 ( 1 ) : 4 1 - 8 .

例えば、US 5 8 9 1 9 9 6 の配列番号 : 2 7 - 3 4 参照。

【 0 5 5 0 】

( 7 7 ) H e r 3 ( E r b B 3 ) - E R B B 3 ( v - e r b - b 2 赤芽球性白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ 3 ( 鳥 ) )

ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 M 3 4 3 0 9

GenBank バージョン番号 M 3 4 3 0 9 . 1 G I : 1 8 3 9 9 0

GenBank 履歴更新日時 : 2 0 1 0 年 6 月 2 3 日 0 8 : 4 7 P M

10

【 0 5 5 1 】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 A A A 3 5 9 7 9

GenBank バージョン番号 A A A 3 5 9 7 9 . 1 G I : 3 0 6 8 4 1

GenBank 履歴更新日時 : 2 0 1 0 年 6 月 2 3 日 0 8 : 4 7 P M

【 0 5 5 2 】

相互参照

P l o w m a n , G . D . , 外 , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A .  
8 7 ( 1 3 ) , 4 9 0 5 - 4 9 0 9 ( 1 9 9 0 )

【 0 5 5 3 】

20

他の情報

公式記号 : E R B B 3

別名 : E r b B - 3 、 H E R 3 、 L C C S 2 、 M D A - B F - 1 、 c - e r b B - 3 、 c  
- e r b B 3 、 e r b B 3 - 、 p 1 8 0 - E r b B 3 に、 p 4 5 - s E r b B 3 、 P 8 5  
- s E r b B 3

他の名称 : 癌原遺伝子様タンパク質 c - E r b B - 3 ; 受容体チロシンプロテインキナー  
ゼ e r b B - 3 ; チロシンキナーゼ型細胞表面受容体 H E R 3

【 0 5 5 4 】

抗体

M e r i m a c k P h a r m a : M M - 1 2 1 ( S c h o e b e r l B . 外 C a n c  
e r R e s . 2 0 1 0 M a r 1 5 ; 7 0 ( 6 ) : 2 4 8 5 - 2 4 9 4 )

30

例えば、US 2 0 1 1 0 2 8 1 2 9 配列番号 1、2、3、4、5、6、7 及び 8 参照。

【 0 5 5 5 】

( 7 8 ) R O N - M S T 1 R ( マクロファージ刺激受容体 1 ( c - M e t 関連チロシンキ  
ナーゼ ) )

ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 X 7 0 0 4 0

GenBank バージョン番号 X 7 0 0 4 0 . 1 G I : 3 6 1 0 9

GenBank 履歴更新日時 : 2 0 1 1 年 2 月 2 日 1 0 : 1 7 P M

【 0 5 5 6 】

40

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 C C A 4 9 6 3 4

GenBank バージョン番号 C C A 4 9 6 3 4 . 1 G I : 3 6 1 1 0

GenBank 履歴更新日時 : 2 0 1 1 年 2 月 2 日 1 0 : 1 7 P M

【 0 5 5 7 】

相互参照

R o n s i n C . 外 O n c o g e n e 8 ( 5 ) , 1 1 9 5 - 1 2 0 2 ( 1 9 9 3 )

【 0 5 5 8 】

他の情報

公式記号 : M S T 1 R

50



別名：CD136、CDw136、PTK8、RON

他の名称：MSP受容体；MST1R変異体RON30；MST1R変異体RON62；PTK8プロテインチロシンキナーゼ8；RON変異体E2E3；c-met関連チロシンキナーゼ；マクロファージ刺激タンパク質受容体；p185-RON；可溶性RON変異体1；可溶性RON変異体2；可溶性RON変異体3；可溶性RON変異体4

【0559】

(79)EPHA2(EPH受容体A2)

#### ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号BC037166

GenBankバージョン番号BC037166.2 GI:33879863

10

GenBank履歴更新日時：2012年3月6日01:59PM

【0560】

#### ポリペプチド

GenBankアクセッション番号AAH37166

GenBankバージョン番号AAH37166.1 GI:22713539

GenBank履歴更新日時：2012年3月6日01:59PM

【0561】

#### 相互参照

Strausberg R.L.外Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.  
.99(26),16899-16903(2002)

20

【0562】

#### 他の情報

公式記号：EPHA2

別名：ARCC2、CTPA、CTPP1、ECK

他の名称：エフリンA型受容体2；上皮細胞受容体タンパク質チロシンキナーゼ；可溶性EPHA2変異体1；チロシン-タンパク質キナーゼ受容体ECK

【0563】

#### 抗体

Medimmune:1C1(Lee JW.外Clin Cancer Res.20  
10 May 1;16(9):2562-2570)

30

例えば、US20090304721A1の図7及び8を参照。

【0564】

(80)CD20-MS4A1(膜貫通4ドメインサブファミリーA、メンバー1)

#### ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号M27394

GenBankバージョン番号M27394.1 GI:179307

GenBank履歴更新日時：2009年11月30日11:16AM

【0565】

#### ポリペプチド

GenBankアクセッション番号AAA35581

40

GenBankバージョン番号AAA35581.1 GI:179308

GenBank履歴更新日時：2009年11月30日11:16AM

【0566】

#### 相互参照

Tedder T.F.外Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.85(  
1),208-212(1988)

【0567】

#### 他の情報

公式記号：MS4A1

別名：B1、Bp35、CD20、CVID5、LEU-16、MS4A2、S7

50

他の名称：Bリンパ球抗原CD20；Bリンパ球細胞表面抗原B1；CD20抗原；CD20受容体；白血球表面抗原Leu-16

【0568】

#### 抗体

Genentech/Roche：リツキシマブ - Abdulla NE. 外 BioDrugs. 2012 Apr 1; 26(2): 71-82.

例えば、US5736137、ATCC寄託番号HB-69119参照。

【0569】

GSK/Genmab：オフアツムマブ - Nightingale G. 外 Ann Pharmacother. 2011 Oct; 45(10): 1248-55.

例えば、US20090169550A1の配列番号2、4及び5を参照。

【0570】

Immunomedics：ベルツズマブ - Goldenberg DM. 外 Leuk Lymphoma. 2010 May; 51(5): 747-55.

例えば、US7919273B2の配列番号1、2、3、4、5及び6を参照。

【0571】

(81) テネイシンC - TNC (テネイシンC)

#### ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号NM\_002160

GenBankバージョン番号NM\_002160.3 GI: 340745336

GenBank履歴更新日時：2012年9月23日02:33PM

【0572】

#### ポリペプチド

GenBankアクセッション番号NP\_002151

GenBankバージョン番号NP\_002151.2 GI: 153946395

GenBank履歴更新日時：2012年9月23日02:33PM

【0573】

#### 相互参照

Nies D.E. 外 J. Biol. Chem. 266(5), 2818-2823 (1991); Siri A. 外 Nucleic Acids Res. 19(3), 525-531 (1991)

【0574】

#### 他の情報

公式記号：TNC

別名：150-225、GMEM、GP、HXB、JI、TN、TN-C

他の名称：GP150-225；サイトタクチン；神経膠腫関連細胞外マトリックス抗原；ヘキサブラチオン（テネイシン）；筋腱間抗原；ニューロネクチン；テネイシン；テネイシンCアイソフォーム14 / AD1 / 16

【0575】

#### 抗体

Philogen：G11(von Lukowicz T. 外, J Nucl Med. 2007 Apr; 48(4): 582-7)及びF16(Pedretti M.

外 Lung Cancer. 2009 Apr; 64(1): 28-33)

例えば、US7968685の配列番号29、35、45及び47参照。

【0576】

(82) FAP (線維芽細胞活性化タンパク質、)

#### ヌクレオチド

GenBankアクセッション番号U09278

GenBankバージョン番号U09278.1 GI: 1888315

GenBank履歴更新日時：2010年6月23日09:22AM

10

20

30

40

50

## 【0577】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 AAB49652

GenBank バージョン番号 AAB49652.1 GI: 1888316

GenBank 履歴更新日時: 2010年6月23日09:22AM

## 【0578】

相互参照

Scanlan, M. J. 外, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 91(12), 5657-5661 (1994)

## 【0579】

他の情報

公式記号: FAP

別名: DPPIV、FAPA

他の名称: 170kDa メラノーマ膜結合ゼラチナーゼ; 膜内在性セリンプロテアーゼ; セプラーゼ

## 【0580】

(83) DKK-1 (Dickkopf 1 ホモログ (アフリカツメガエル))

ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 NM\_012242

GenBank バージョン番号 NM\_012242.2 GI: 61676924

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月30日01:48PM

## 【0581】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 NP\_036374

GenBank バージョン番号 NP\_036374.1 GI: 7110719

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月30日01:48PM

## 【0582】

相互参照

Fedi P. 外 J. Biol. Chem. 274(27), 19465-19472 (1999)

## 【0583】

他の情報

公式記号: DKK1

別名: UNQ492 / PRO1008、DKK-1、SK

他の名称: dickkopf 関連タンパク質-1; dickkopf-1 様; dickkopf 様タンパク質1; dickkopf 関連タンパク質1; hDkk-1

## 【0584】

抗体

Novartis: BHQ880 (Fulciniti M. 外 Blood. 2009 Jul 9; 114(2): 371-379)

例えば、US20120052070A1 の配列番号 100 及び 108 を参照。

## 【0585】

(84) CD52 (CD52 分子)

ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 NM\_001803

GenBank バージョン番号 NM\_001803.2 GI: 68342029

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月30日01:48PM

## 【0586】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 NP\_001794

10

20

30

40

50

GenBank バージョン番号 NP\_001794.2 GI: 68342030

GenBank 履歴更新日時: 2012年9月30日 01:48 PM

【0587】

相互参照

Xia M. Q. 外 Eur. J. Immunol. 21(7), 1677-1684 (1991)

【0588】

他の情報

公式記号: CD52

別名: CDW52

10

他の名称: CAMPATH-1 抗原; CD52 抗原 (CAMPATH-1 抗原); CDW52 抗原 (CAMPATH-1 抗原); ケンブリッジ病理1 抗原; 精巣上体分泌タンパク質 E5; he5; ヒト精巣上体特異的タンパク質 5

【0589】

抗体

アレムツズマブ (キャンパス) - Skoetz N. 外 Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15; 2:CD008078.

例えば、アクセッション番号 DB00087 (BIOD00109、BTD00109) 参照。

【0590】

20

(85) CS1 - SLAMF7 (SLAMファミリーメンバー7)

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 NM\_021181

GenBank バージョン番号 NM\_021181.3 GI: 1993571

GenBank 履歴更新日時: 2012年6月29日 11:24 AM

【0591】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 NP\_067004

GenBank バージョン番号 NP\_067004.3 GI: 19923572

GenBank 履歴更新日時: 2012年6月29日 11:24 AM

30

【0592】

相互参照

Boles K. S. 外 Immunogenetics 52(3-4), 302-307 (2001)

【0593】

他の情報

公式記号: SLAMF7

別名: UNQ576 / PRO1138、19A、CD319、CRACC、CS1

他の名称: 19A24 タンパク質; CD2 サブセット1; CD2 様受容体活性化細胞傷害性細胞; CD2 様受容体活性化細胞傷害性細胞; 膜タンパク質 FOAP-12; novel LY9 (リンパ球抗原9) 様タンパク質; タンパク質 19A

40

【0594】

抗体

BMS: エロツズマブ / HuLuc63 (Benson DM. 外 J Clin Oncol. 2012 Jun 1; 30(16): 2013-2015)

例えば、US20110206701 の配列番号 9、10、11、12、13、14、15 及び 16 参照。

【0595】

(86) エンドグリン - ENG (エンドグリン)

ヌクレオチド

50

GenBank アクセション番号 AF035753

GenBank バージョン番号 AF035753.1 GI: 3452260

GenBank 履歴更新日時: 2010年3月10日06:36PM

【0596】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 AAC32802

GenBank バージョン番号 AAC32802.1 GI: 3452261

GenBank 履歴更新日時: 2010年3月10日06:36PM

【0597】

相互参照

Rius C. 外 Blood 92(12), 4677-4690(1998)

公式記号: ENG

【0598】

他の情報

別名: RP11-228B15.2、CD105、END、HHT1、ORW、ORW1

他の名称: CD105 抗原

【0599】

(87) アネキシン A1 - ANXA1 (アネキシン A1)

ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 X05908

GenBank バージョン番号 X05908.1 GI: 34387

GenBank 履歴更新日時: 2011年2月2日10:02AM

【0600】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 CCA29338

GenBank バージョン番号 CCA29338.1 GI: 34388

GenBank 履歴更新日時: 2011年2月2日10:02AM

【0601】

相互参照

Wallner B. P. 外, Nature 320(6057), 77-81(1986)

【0602】

他の情報

公式記号: ANXA1

別名: RP11-71A24.1、ANX1、LPC1

他の名称: アネキシン I (リポコルチン I); アネキシン 1; カルパクチン II; カルパクチン - 2; クロモピンジン - 9; リポコルチン I; P35; ホスホリパーゼ A2 阻害タンパク質

【0603】

(88) V-CAM (CD106) - VCAM1 (血管細胞接着分子 1)

ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 M60335

GenBank バージョン番号 M60335.1 GI: 340193

GenBank 履歴更新日時: 2010年6月23日08:56AM

【0604】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 AAA61269

GenBank バージョン番号 AAA61269.1 GI: 340194

GenBank 履歴更新日時: 2010年6月23日08:56AM

【0605】

10

20

30

40

50

相互参照

Hession C. 外 J. Biol. Chem. 266 (11), 6682 - 6685  
(1991)

【0606】

他の情報

公式記号 VCAM1

別名：CD106、INCAM-100

他の名称：CD106抗原；血管細胞接着タンパク質1

【0607】

抗体配列

10

抗インテグリン v 6

RHAB6.2

QVQLVQSGSE LKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHWRQA  
PGQG LEWMGWIDPENG DTEYAPKFQGRFVFS LDTSVSTAY  
LQISSSLKAEDTAVYYCTRGTPTAVPNLRGDLQVLAQKVAG  
PYPF DYWGQG GTLVTVSS

RHCB6.2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDSYMHWRQA  
PGQRL EWMGWIDPENG DTEYAPKFQGRVTITTDTSASTAY  
MELSSSLRSEDTAVYYCARGTPTAVPNLRGDLQVLAQKVAG  
PYPF DYWGQG GTLVTVSS

20

RHF

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNFIDSYMHWRQA  
PGQRL EWMGWIDPENG DTEYAPKFQGRVTFTTDTSASTAY  
MELSSSLRSEDTAVYYCNEGTP TGPYYFDYWGQG GTLVTVSS

RHFB6

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNFIDSYMHWRQA  
PGQRL EWMGWIDPENG DTEYAPKFQGRVTFTTDTSASTAY  
MELSSSLRSEDTAVYYCNEGTP TAVPNLRGDLQVLAQKVAG  
PYYFDYWGQG GTLVTVSS

30

RHAY100bP

QVQLVQSGSE LKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHWRQA  
PGQG LEWMGWIDPENG DTEYAPKFQGRFVFS LDTSVSTAY  
LQISSSLKAEDTAVYYCTRGTPTGPYPFDYWGQG GTLVTVSS

RKF

40

ENVLTQSPGTL SLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPG  
QAPRL LIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE  
DFAVYYCQQRSSYP LTFGGG GTKVEIK

RKFL36L50

ENVLTQSPGTL SLSPGERATLSCSASSSVSYMHWLQQKPG  
QAPRL LIYLT SNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE  
DFAVYYCQQRSSYP LTFGGG GTKVEIK

RKC

50

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C S A S S S V S Y M H W F Q Q K P G  
Q A P R L L I Y S T S N L A S G I P D R F S G S G S G T D F T L T I S R L E P E  
D F A V Y Y C Q Q R S S Y P L T F G G G T K V E I K

抗 C D 3 3

C D 3 3   H u m 1 9 5   V H

Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G Y T F T D Y N M H W V R Q A  
P G Q G L E W I G Y I Y P Y N G G T G Y N Q K F K S K A T I T A D E S T N T A Y  
M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R G R P A M D Y W G Q G T L V T V S S

10

C D 3 3   H u m 1 9 5   V K

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S E S V D N Y G I S F M N W F  
Q Q K P G K A P K L L I Y A A S N Q G S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S  
S L Q P D D F A T Y Y C Q Q S K E V P W T F G Q G T K V E I K

抗 C D 1 9

C D 1 9   B 4 表面再構成 V H

Q V Q L V Q P G A E V V K P G A S V K L S C K T S G Y T F T S N W M H W V K Q R  
P G Q G L E W I G E I D P S D S Y T N Y N Q N F K G K A K L T V D K S T S T A Y  
M E V S S L R S D D T A V Y Y C A R G S N P Y Y Y A M D Y W G Q G T S V T V S S

20

C D 1 9   B 4 表面再構成 V K

E I V L T Q S P A I M S A S P G E R V T M T C S A S S G V N Y M H W Y Q Q K P G  
T S P R R W I Y D T S K L A S G V P A R F S G S G S G T S Y S L T I S S M E P E  
D A A T Y Y C H Q R G S Y T F G G G T K L E I K

抗 H e r 2

ハーセプチン V H 鎖

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F N I K D T Y I H W V R Q A  
P G K G L E W V A R I Y P T N G Y T R Y A D S V K G R F T I S A D T S K N T A Y  
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C S R W G G D G F Y A M D Y W G Q G T L V T V S S

30

ハーセプチン V L 鎖

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D V N T A V A W Y Q Q K P  
G K A P K L L I Y S A S F L Y S G V P S R F S G S R S G T D F T L T I S S L Q P  
E D F A T Y Y C Q Q H Y T T P P T F G Q G T K V E I K

抗 C D 2 5

S i m u l e c t   V K ( バシリキシマブとしても知られている )

Q I V S T Q S P A I M S A S P G E K V T M T C S A S S S R S Y M Q W Y Q Q K P G  
T S P K R W I Y D T S K L A S G V P A R F S G S G S G T S Y S L T I S S M E A E  
D A A T Y Y C H Q R S S Y T F G G G T K L E I K

40

S i m u l e c t   V H

Q L Q Q S G T V L A R P G A S V K M S C K A S G Y S F T R Y W M H W I K Q R P G  
Q G L E W I G A I Y P G N S D T S Y N Q K F E G K A K L T A V T S A S T A Y M E  
L S S L T H E D S A V Y Y C S R D Y G Y Y F D F W G Q G T T L T V S S

抗 P S M A

脱免疫化 V H ' 1

50

E V Q L V Q S G P E V K K P G A T V K I S C K T S G Y T F T E Y T I H W V K Q A  
P G K G L E W I G N I N P N N G G T T Y N Q K F E D K A T L T V D K S T D T A Y  
M E L S S L R S E D T A V Y Y C A A G W N F D Y W G Q G T L L T V S S

脱免疫化 V K ' 1

D I Q M T Q S P S S L S T S V G D R V T L T C K A S Q D V G T A V D W Y Q Q K P  
G P S P K L L I Y W A S T R H T G I P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P  
E D F A D Y Y C Q Q Y N S Y P L T F G P G T K V D I K

脱免疫化 V H 1 ' 5

10

E V K L V E S G G G L V Q P G G S M K L S C V A S G F T F S N Y W M N W V R Q A  
P G K G L E W V A E I R S Q S N N F A T H Y A E S V K G R V T I S R D D S K S I  
V Y L Q M N N L R A E D T G V Y Y C T R R W N N F W G Q G T T V T V S S

脱免疫化 V H 2 ' 5

E V K L V E S G G G L V Q P G G S L K L S C V A S G F T F S N Y W M N W V R Q A  
P G K G L E W V A E I R S Q S N N F A T H Y A E S V K G R V T I S R D D S K S I  
V Y L Q M N N L R A E D T A V Y Y C T R R W N N F W G Q G T T V T V S S

脱免疫化 V H 3 ' 5

20

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L K L S C V A S G F T F S N Y W M N W V R Q A  
P G K G L E W V A E I R S Q S N N F A T H Y A E S V K G R V T I S R D D S K S I  
V Y L Q M N N L R A E D T A V Y Y C T R R W N N F W G Q G T T V T V S S

脱免疫化 V H 4 ' 5

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L K L S C V A S G F T F S N Y W M N W V R Q A  
P G K G L E W V A E I R S Q S N N F A T H Y A E S V K G R F T I S R D D S K S I  
V Y L Q M N N L R A E D T A V Y Y C T R R W N N F W G Q G T T V T V S S

脱免疫化 V K 1 ' 5

30

N I V M T Q F P S S M S A S V G D R V T I T C K A S E N V G T Y V S W Y Q Q K P  
D Q S P K M L I Y G A S N R F T G V P D R F T G S G S A T D F T L T I S S L Q T  
E D L A D Y Y C G Q S Y T F P Y T F G Q G T K L E M K

脱免疫化 V K 2 ' 5

N I V M T Q F P S S M S A S V G D R V T I T C K A S E N V G T Y V S W Y Q Q K P  
D Q S P K M L I Y G A S N R F T G V P D R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q A  
E D L A D Y Y C G Q S Y T F P Y T F G Q G T K L E I K

脱免疫化 V K 3 ' 5

40

N I Q M T Q F P S A M S A S V G D R V T I T C K A S E N V G T Y V S W Y Q Q K P  
D Q S P K M L I Y G A S N R F T G V P D R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q A  
E D L A D Y Y C G Q S Y T F P Y T F G Q G T K L E I K

脱免疫化 V K 4 ' 5

N I Q M T Q F P S A M S A S V G D R V T I T C K A S E N V G T Y V S W Y Q Q K P  
D Q S P K M L I Y G A S N R F T G V P D R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q A  
E D E A D Y Y C G Q S Y T F P Y T F G Q G T K L E I K

脱免疫化 V K D I ' 5

50



N I V M T Q F P K S M S A S A G E R M T L T C K A S E N V G T Y V S W Y Q Q K P  
T Q S P K M L I Y G A S N R F T G V P D R F S G S G S G T D F I L T I S S V Q A  
E D L V D Y Y C G Q S Y T F P Y T F G G G T K L E M K

脱免疫化VH DI ' 5

E V K L E E S G G G L V Q P G G S M K I S C V A S G F T F S N Y W M N W V R Q S  
P E K G L E W V A E I R S Q S N N F A T H Y A E S V K G R V I I S R D D S K S S  
V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C T R R W N N F W G Q G T T V T V S S

ヒト化RHA ' 5

10

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L K L S C A A S G F T F S N Y W M N W V R Q A  
S G K G L E W V G E I R S Q S N N F A T H Y A E S V K G R F T I S R D D S K N T  
A Y L Q M N S L K T E D T A V Y Y C T R R W N N F W G Q G T T V T V S S

ヒト化RHB ' 5

E V K L V E S G G G L V Q P G G S L K L S C A A S G F T F S N Y W M N W V R Q A  
S G K G L E W V A E I R S Q S N N F A T H Y A E S V K G R V I I S R D D S K N T  
V Y L Q M N S L R T E D T A V Y Y C T R R W N N F W G Q G T T V T V S S

ヒト化RHC ' 5

20

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L K L S C A A S G F T F S N Y W M N W V R Q A  
S G K G L E W V A E I R S Q S N N F A T H Y A E S V K G R V I I S R D D S K N T  
V Y L Q M N S L R T E D T A V Y Y C T R R W N N F W G Q G T T V T V S S

ヒト化RHD ' 5

E V K L V E S G G G L V Q P G G S L K L S C A A S G F T F S N Y W M N W V R Q A  
S G K G L E W V G E I R S Q S N N F A T H Y A E S V K G R V I I S R D D S K N T  
V Y L Q M N S L R T E D T A V Y Y C T R R W N N F W G Q G T T V T V S S

ヒト化RHE ' 5

30

E V K L V E S G G G L V Q P G G S L K L S C A A S G F T F S N Y W M N W V R Q A  
S G K G L E W V A E I R S Q S N N F A T H Y A E S V K G R F T I S R D D S K N T  
V Y L Q M N S L R T E D T A V Y Y C T R R W N N F W G Q G T T V T V S S

ヒト化RHF ' 5

E V K L V E S G G G L V Q P G G S L K L S C A A S G F T F S N Y W M N W V R Q A  
S G K G L E W V A E I R S Q S N N F A T H Y A E S V K G R V I I S R D D S K N T  
A Y L Q M N S L R T E D T A V Y Y C T R R W N N F W G Q G T T V T V S S

ヒト化RHG ' 5

40

E V K L V E S G G G L V Q P G G S L K L S C A A S G F T F S N Y W M N W V R Q A  
S G K G L E W V A E I R S Q S N N F A T H Y A E S V K G R V I I S R D D S K N T  
A Y L Q M N S L R T E D T A V Y Y C T R R W N N F W G Q G T T V T V S S

ヒト化RKA ' 5

D I Q M T Q S P S S V S A S V G D R V T I T C K A S E N V G T Y V S W Y Q Q K P  
G T A P K L L I Y G A S N R F T G V P S R F S G S G S A T D F T L T I N N L Q P  
E D F A T Y Y C G Q S Y T F P Y T F G Q G T K V E I K

ヒト化RKB ' 5

50

DIQMTQSPSSSVSA SVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKP  
GTAPKLLIYGASNRF TGVPSRFSGSGSATDFTLTINNLP  
EDFATYYCGQSYTFPYTFGGQGTKVEIK

#### ヒト化RKC'5

DIQMTQSPSSSVSA SVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKP  
GTAPKMLIYGASNRF TGVPSRFSGSGSATDFTLTINNLP  
EDFATYYCGQSYTFPYTFGGQGTKVEIK

#### ヒト化RKD'5

DIQMTQSPSSSVSA SVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKP  
GTAPKMLIYGASNRF TGVPSRFSGSGSATDFTLTINNLP  
EDFATYYCGQSYTFPYTFGGQGTKVEIK

10

#### ヒト化RKE'5

NI VMTQSPSSSVSA SVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKP  
GTAPKLLIYGASNRF TGV PDRFTGSGSATDFILTINNLP  
EDFATYYCGQSYTFPYTFGGQGTKVEIK

#### ヒト化RKF'5

NI VMTQSPSSSVSA SVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKP  
GTAPKMLIYGASNRF TGV PDRFTGSGSATDFILTINNLP  
EDFATYYCGQSYTFPYTFGGQGTKVEIK

20

#### ヒト化RKG'5

NI VMTQSPSSSVSA SVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKP  
GTAPKMLIYGASNRF TGV PDRFTGSGSATDFTLTINNLP  
EDFATYYCGQSYTFPYTFGGQGTKVEIK

#### 【0608】

親抗体は、アルブミン結合ペプチド(ABP)配列を含む融合タンパク質であることも可能である(Dennis外(2002)「Albumin Binding As A General Strategy For Improving The Pharmacokinetics Of Proteins」J Biol Chem. 277: 35035 - 35043; WO01/45746)。本発明の抗体は、以下に教示されるABP配列を持つ融合タンパク質を含む：(i) Dennis外(2002) J Biol Chem. 277: 35035 - 35043の表III及び表IV、第35038頁；(ii) US2004/0001827の[0076]；及び(iii) WO01/45746の第12 - 13頁。これらは全て本明細書中において参照として援用される。

30

#### 【0609】

一実施形態では、抗体は、腫瘍関連抗原<sub>6</sub>に特異的な標的に対して産生される。

40

#### 【0610】

細胞結合剤は、結合体として又は結合体の一部として導入される前に、例えば該結合剤の検出又は精製に役立つように標識できる。この標識は、ビオチン標識とすることができる。別の実施形態では、細胞結合剤は放射性同位元素で標識できる。

#### 【0611】

本発明の実施形態は、細胞結合剤が上記の抗原のいずれかに対する抗体から選択されるConj Aを含む。

#### 【0612】

本発明の実施形態は、細胞結合剤が上記の抗原のいずれかに対する抗体から選択されるConj Bを含む。

50

## 【0613】

本発明の実施形態は、細胞結合剤が、上記の抗体のいずれかから選択されるConj Aを含む。

## 【0614】

本発明の実施形態は、細胞結合剤が上記の抗体のいずれかから選択されるConj Bを含む。

## 【0615】

本発明は、細胞結合剤が上記の抗原のいずれかに対する抗体及び様々な薬剤に結合された上記の抗体のいずれかから選択される結合体に関するものであることができる。

## 【0616】

薬剤負荷

薬剤負荷は、細胞結合剤、例えば抗体当たりPBD薬剤の数平均である。本発明の化合物がシステインに結合している場合には、薬剤負荷は、抗体当たり1～8の薬剤(D)の範囲であることができ、すなわち、この場合、1、2、3、4、5、6、7、及び8個の薬剤部分が細胞結合剤に共有結合している。結合体の組成物は、1～8の薬剤の範囲と結合した細胞結合剤、例えば抗体のコレクションを含む。本発明の化合物がリジンに結合している場合には、薬剤負荷は細胞結合剤当たり1～80薬剤(D)の範囲であることができるが、40、20、10又は8の上限が好ましい場合がある。結合体の組成物は、1～80、1～40、1～20、1～10又は1～8の範囲の薬剤と結合した細胞結合剤、例えば抗体のコレクションを含む。

## 【0617】

結合反応によるADCの調製の際における抗体当たりの薬剤の平均数は、UV、逆相HPLC、HIC、質量分析、ELISAアッセイ、電気泳動などの従来の手段によって特徴付けることができる。また、pの観点でのADCの定量的分布も決定することができる。ELISAにより、ADCの特定の調製物におけるpの平均値を決定することができる(Hamblett外(2004)Clin. Cancer Res. 10:7063-7070; Sanderson外(2005)Clin. Cancer Res. 11:843-852)。ただし、p(薬剤)値の分布は、抗体-抗原結合及びELISAの検出限界によって識別可能ではない。また、抗体-薬剤結合体の検出のためのELISAアッセイは、薬剤部分が重鎖や軽鎖断片などの抗体に結合する場所又は特定のアミノ酸残基を判定しない。いくつかの例では、pが他の薬剤負荷を有するADCからの所定値である場合に、均一なADCの分離、精製及び特性評価は、逆相HPLC又は電気泳動などの手段によって達成できる。また、このような技術は、他のタイプの結合体にも適用可能である。

## 【0618】

いくつかの抗体-薬剤結合体について、pは、抗体上の結合部位の数により制限されることがある。例えば、抗体は、1個のみ若しくは数個のシステインチオール基を有することができ、又は1個のみ若しくは数個の十分に反応性のチオール基を有することができ、これらを介してリンカーを結合させることができる。より高い薬剤負荷、例えば $p > 5$ は、所定の抗体-薬剤結合体の凝集、不溶性、毒性又は細胞透過性の損失を引き起こす可能性がある。

## 【0619】

典型的には、薬剤部分の理論最大値未満が結合反応中に抗体に結合する。抗体は、例えば、薬剤-リンカー中間体(D-L)又はリンカー試薬とは反応しない多くのリジン残基を含むことができる。最も反応性のあるリジン基のみがアミン反応性リンカー試薬と反応することができる。また、最も反応性のあるシステインチオール基のみがチオール反応性リンカー試薬と反応することができる。一般に、抗体は、たとえあったとしても、薬剤部分に結合することのできる多くの遊離及び反応性システインチオール基を含まない。化合物の抗体における大部分のシステインチオール残基は、ジスルフィド架橋として存在し、かつ、部分的又は全体的な還元条件下でジチオスレイトール(DTT)又はTCEPなど

10

20

30

40

50

の還元剤で還元されなければならない。ADCの負荷（薬剤／抗体比）は、いくつかの異なる方法で制御することができ、これらの方法としては、（i）抗体に対する薬剤－リンカー中間体（D－L）又はリンカー試薬のモル過剰を制限すること：（ii）結合反応の時間又は温度を制限すること、及び（iii）システインチオール修飾についての部分的又は制限還元条件が挙げられる。

#### 【0620】

所定の抗体は、還元可能な鎖間ジスルフィド、すなわちシステイン架橋を有する。抗体は、DTT（ジチオスレイトール）などの還元剤で処理することにより、リンカー試薬との結合について反応性となる場合がある。したがって、それぞれのシステイン架橋は、理論的には、2個の反応性のチオール求核基を形成することになる。追加の求核基を、アミンをチオールに転化させるリシンと2－イミノチオラン（トラウトの試薬）との反応により抗体に導入することができる。反応性のチオール基は、1、3、3、4個以上のシステイン残基を設計することにより抗体（又はその断片）に導入できる（例えば、1個以上の非天然システインアミノ酸残基を含む変異抗体を調製する）。US7521541には、反応性システインアミノ酸の導入による設計抗体が教示されている。

#### 【0621】

システインアミノ酸は、抗体中にありかつ鎖内又は分子間ジスルフィド結合を形成しない反応性部位で操作できる（Junutula外、2008b Nature Biotechnology, 26(8):925-932; Dornan外(2009) Blood 114(13):2721-2729; US7521541; US7723485; WO2009/052249）。操作されたシステインチオールは、マレイミドや－ハロアミドなどのチオール反応性求電子基を有するリンカー試薬又は本発明の薬剤－リンカー試薬と反応してシステイン設計抗体及びPBD薬剤部分を有するADCを形成することができる。このように、薬剤部分の位置を設計し、制御し、そして知ることができる。薬剤負荷は制御できる。というのは、設計システインチオール基は、典型的には、チオール反応性リンカー試薬又は薬剤－リンカー試薬と高い収率で反応するからである。重鎖又は軽鎖上の単一部位での置換によりシステインアミノ酸を導入するようにIgG抗体を設計すると、対称の抗体上に2つの新たなシステインが得られる。2付近の薬剤負荷は、結合体製品ADCのほぼ均一性により達成できる。

#### 【0622】

抗体の複数の求核性又は求電子基が薬剤－リンカー中間体又はリンカー試薬、続いて薬剤部分試薬と反応する場合には、得られる生成物は、ADC化合物と、抗体に結合した薬剤部分の分布、例えば1、2、3などとの混合物である。ポリマー逆相（PLRP）及び疎水性相互作用（HIC）などの液体クロマトグラフィー法は、薬剤負荷値によって混合物中の化合物を分離することができる。単一の薬剤負荷値（P）を有するADCの調製物は単離できるが、これらの単一負荷値ADCは、依然として不均一な混合物であることができる。というのは、薬剤部分は、抗体上の異なる部位でリンカーを介して結合できるからである。

#### 【0623】

したがって、本発明の抗体－薬剤結合体組成物は、抗体－薬剤結合体化合物の混合物を含み、その際、その抗体は1個以上のPBDの薬剤部分を有し、しかもその薬剤部分は様々なアミノ酸残基で抗体に結合できる。

#### 【0624】

一実施形態では、抗体当たりのピロロベンゾジアゼピン二量体基の平均数は、1～20の範囲にある。いくつかの実施形態では、この範囲は、1～8、2～8、2～6、2～4及び4～8から選択される。

#### 【0625】

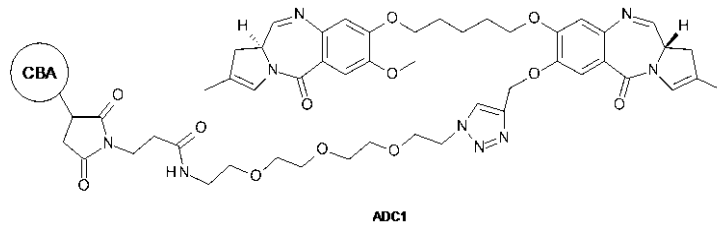
いくつかの実施形態では、抗体当たり1個の二量体ピロロベンゾジアゼピン基が存在する。

#### 【0626】

好ましい化合物

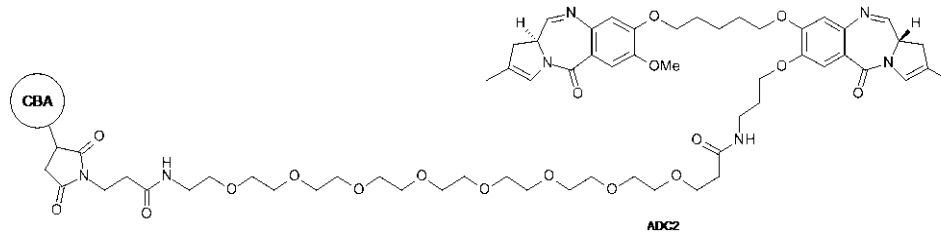
本発明の第2の態様の特に好ましい化合物としては、次のものが挙げられる：

## 【化70】



10

## 【化71】

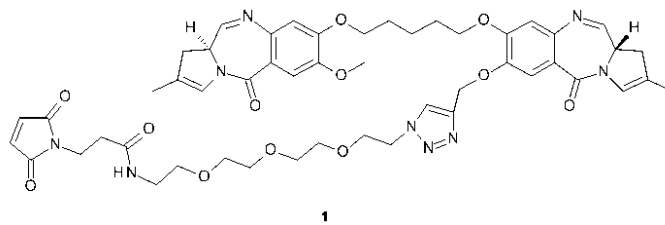


## 【0627】

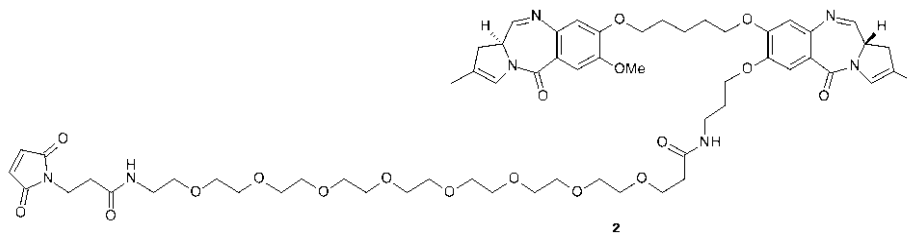
本発明の第2の態様の特に好ましい化合物としては、次のものが挙げられる：

20

## 【化72】



## 【化73】

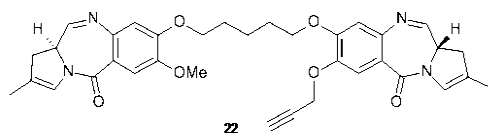


30

## 【0628】

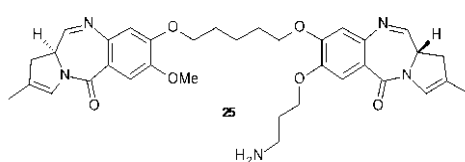
本発明の第3の態様の特に好ましい化合物としては、次のものが挙げられる：

## 【化74】



40

## 【化75】



## 【0629】

置換基

50

本明細書で使用するときに、語句「置換されていてよい」は、非置換であってもよく又は置換されていてよい親基に関連する。

【0630】

特に断らない限り、本発明で使用するときに用語「置換された」は、1個以上の置換基を有する親基に関する。用語「置換基」は、ここでは従来の意味で使用され、共有結合している化学的部分又は適切な場合には、親基に融合された化学的部分を意味する。多種多様な置換基がよく知られており、様々な親基へのそれらの形成及び導入方法もよく知られている。

【0631】

好ましい実施形態では、ここで記載される置換基（任意の置換基を含む）は、細胞結合剤に対して反応のない基に限定される。この場合、細胞結合剤への結合は、細胞結合剤に対するリンカー基を介した2つのPBD部分間の架橋から形成される。PBD構造の他の部分に位置する反応性官能基が細胞結合剤に対する追加の結合を形成することもできる場合がある（これを架橋ということもできる）。これらの追加の結合は、結合体の輸送及び生物学的活性を変化させることができる。したがって、いくつかの実施形態では、追加の置換基は、反応性官能基を欠いているものに限定される。

10

【0632】

一実施形態では、置換基は、R、OR、SR、NRR'、NO<sub>2</sub>、ハロ、CO<sub>2</sub>R、COR、CONH<sub>2</sub>、CONHR、及びCONRR'よりなる群から選択される。一実施形態では、置換基は、R、OR、SR、NRR'、NO<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>R、COR、CONH<sub>2</sub>、CONHR、及びCONRR'よりなる群から選択される。一実施形態では、置換基は、R、OR、SR、NRR'、NO<sub>2</sub>及びハロよりなる群から選択される。一実施形態では、置換基は、R、OR、SR、NRR'、及びNO<sub>2</sub>よりなる群から選択される。

20

【0633】

上記の実施形態のいずれかを本明細書に記載の置換基のいずれかに適用することができる。あるいは、置換基は、以下に列挙する基のうちの1以上から選択できる。

【0634】

置換基の例を以下で詳しく説明する。

【0635】

C<sub>1-12</sub>アルキル：本明細書で使用される用語「C<sub>1-12</sub>アルキル」とは、脂肪族又は脂環式であってもよくかつ飽和又は不飽和であってもよい（例えば、部分的に不飽和、完全に不飽和）、1~12個の炭素原子を有する炭化水素化合物の炭素原子から水素原子を除去することにより得られる1価部分をいう。したがって、用語「アルキル」には、以下に説明するサブクラスのアルケニル、アルキニル、シクロアルキルなどが含まれる

30

【0636】

飽和アルキル基の例としては、メチル（C<sub>1</sub>）、エチル（C<sub>2</sub>）、プロピル（C<sub>3</sub>）、ブチル（C<sub>4</sub>）、ペンチル（C<sub>5</sub>）、ヘキシル（C<sub>6</sub>）及びヘプチル（C<sub>7</sub>）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0637】

飽和直鎖アルキル基の例としては、メチル（C<sub>1</sub>）、エチル（C<sub>2</sub>）、n-プロピル（C<sub>3</sub>）、n-ブチル（C<sub>4</sub>）、n-ペンチル（アミル）（C<sub>5</sub>）、n-ヘキシル（C<sub>6</sub>）及びn-ヘプチル（C<sub>7</sub>）が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0638】

飽和分岐アルキル基の例としては、次のものが挙げられる：イソプロピル（C<sub>3</sub>）、イソブチル（C<sub>4</sub>）、s-ブチル（C<sub>4</sub>）、t-ブチル（C<sub>4</sub>）、イソペンチル（C<sub>5</sub>）及びネオペンチル（C<sub>5</sub>）。

【0639】

アルキル基は、O、N（H）及びSから選択される1個以上のヘテロ原子によって中断されていてよい。このような基を「ヘテロアルキル」ということができる。

【0640】

50

$C_{2-12}$ ヘテロアルキル：本明細書で使用するときに、用語「 $C_{2-12}$ ヘテロアルキル」とは、2～12個の炭素原子と、O、N(H)及びS、好ましくはO及びSから選択される1個以上のヘテロ原子とを有する炭化水素化合物の炭素原子から水素原子を除去することにより得られる一価部分をいう。

【0641】

ヘテロアルキル基の例としては、 $-(OCH_2CH_2)-$ 型の1個以上のエチレングリコール単位を含むものが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアルキル基の末端は、ヘテロ原子の主要な形態、例えば、 $-OH$ 、 $-SH$ 又は $-NH_2$ とすることができる。好ましい実施形態では、末端は $-CH_3$ である。

【0642】

$C_{2-12}$ アルケニル：本明細書で使用するときに、用語「 $C_{2-12}$ アルケニル」とは、1個以上の炭素-炭素二重結合を有するアルキル基をいう。

【0643】

不飽和アルケニル基の例としては、エチニル(ビニル、 $-CH=CH_2$ )、1-プロペニル( $-CH=CH-CH_3$ )、2-プロペニル(アリル、 $-CH-CH=CH_2$ )、イソプロペニル(1-メチルビニル、 $-C(CH_3)=CH_2$ )、ブテニル( $C_4$ )、ペンテニル( $C_5$ )及びヘキセニル( $C_6$ )が挙げられるが、これらに限定されない。

【0644】

$C_{2-12}$ アルキニル：本明細書で使用する用語「 $C_{2-12}$ アルキニル」は、1個以上の炭素-炭素三重結合を有するアルキル基を意味する。

【0645】

不飽和アルキニル基の例としては、エチニル( $-C\equiv CH$ )及び2-プロピニル(プロパルギル、 $-CH_2-C\equiv CH$ )が挙げられるが、これらに限定されない。

【0646】

$C_{3-12}$ シクロアルキル：ここで使用するときに、用語「 $C_{3-12}$ シクロアルキル」とは、シクリル基でもあるアルキル基をいう；すなわち、環状炭化水素(炭素環式)化合物の脂環式環原子から水素原子を除去することによって得られる1価の部分であって、該部分が3～7個の環原子を含めて3～7個の炭素原子を有するものである。

【0647】

シクロアルキル基の例としては、次のものから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない：

飽和単環式炭化水素化合物：

シクロプロパン( $C_3$ )、シクロブタン( $C_4$ )、シクロペンタン( $C_5$ )、シクロヘキサン( $C_6$ )、シクロヘプタン( $C_7$ )、メチルシクロプロパン( $C_4$ )、ジメチルシクロプロパン( $C_5$ )、メチルシクロブタン( $C_5$ )、ジメチルシクロブタン( $C_6$ )、メチルシクロペンタン( $C_6$ )、ジメチルシクロペンタン( $C_7$ )、メチルシクロヘキサン( $C_7$ )；シクロヘキサン( $C_7$ )；

不飽和単環式炭化水素化合物：

シクロプロペン( $C_3$ )、シクロブテン( $C_4$ )、シクロペンテン( $C_5$ )、シクロヘキセン( $C_6$ )、メチルシクロプロペン( $C_4$ )、ジメチルシクロプロペン( $C_5$ )、メチルシクロブテン( $C_5$ )、ジメチルシクロブテン( $C_6$ )、メチルシクロペンテン( $C_6$ )、ジメチルシクロペンテン( $C_7$ )及びメチルシクロヘキセン( $C_7$ )；及び

飽和多環式炭化水素化合物：

ノルカラン( $C_7$ )、ノルピナン( $C_7$ )、ノルボルナン( $C_7$ )。

【0648】

$C_{3-20}$ ヘテロシクリル：本明細書で使用するときに、用語「 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル」とは、複素環式化合物の環原子から水素原子を除去することにより得られる一価部分であって、その部分が3～20個の環原子を有し、そのうち1～10個が環ヘテロ原子であるものをいう。好ましくは、各環は3～7個の環原子を有し、そのうちの1～4個は環ヘテロ原子である。

10

20

30

40

50

## 【0649】

本明細書において、接頭辞（例えば $C_{3-20}$ 、 $C_{3-7}$ 、 $C_{5-6}$ など）は、環原子（炭素原子かヘテロ原子かどうかを問わない）の数又は環原子の数の範囲を示す。例えば、本明細書で使用する用語「 $C_{5-6}$ ヘテロシクリル」とは、5又は6個の環原子を有するヘテロシクリル基をいう。

## 【0650】

単環式ヘテロシクリル基の例としては、次のものから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない：

$N_1$ ：アジリジン（ $C_3$ ）、アゼチジン（ $C_4$ ）、ピロリジン（テトラヒドロピロール）（ $C_5$ ）、ピロリン（例えば、3-ピロリン、2,5-ジヒドロピロール）（ $C_5$ ）、2H-ピロール又は3H-ピロール（イソピロール、イソアゾール）（ $C_5$ ）、ピペリジン（ $C_6$ ）、ジヒドロピリジン（ $C_6$ ）、テトラヒドロピリジン（ $C_6$ ）、アゼピン（ $C_7$ ）；

$O_1$ ：オキシラン（ $C_3$ ）、オキセタン（ $C_4$ ）、オキソラン（テトラヒドロフラン）（ $C_5$ ）、オキソール（ジヒドロフラン）（ $C_5$ ）、オキサン（テトラヒドロピラン）（ $C_6$ ）、ジヒドロピラン（ $C_6$ ）、ピラン（ $C_6$ ）、オキセピン（ $C_7$ ）；

$S_1$ ：チラン（ $C_3$ ）、チエタン（ $C_4$ ）、チオラン（テトラヒドロチオフェン）（ $C_5$ ）、チアン（テトラヒドロチオピラン）（ $C_6$ ）、チエパン（ $C_7$ ）；

$O_2$ ：ジオキシラン（ $C_5$ ）、ジオキサン（ $C_6$ ）、及びジオキセパン（ $C_7$ ）；

$O_3$ ：トリオキサン（ $C_6$ ）；

$N_2$ ：イミダゾリジン（ $C_5$ ）、ピラゾリジン（ジアゾリジン）（ $C_5$ ）、イミダゾリン（ $C_5$ ）、ピラゾリン（ジヒドロピラゾール）（ $C_5$ ）、ピペラジン（ $C_6$ ）；

$N_1O_1$ ：ヒドロオキサゾール（ $C_5$ ）、ジヒドロオキサゾール（ $C_5$ ）、テトラヒドロイソオキサゾール（ $C_5$ ）、ジヒドロイソオキサゾール（ $C_5$ ）、モルホリン（ $C_6$ ）、テトラヒドロオキサジン（ $C_6$ ）、ジヒドロオキサジン（ $C_6$ ）、オキサジン（ $C_6$ ）；

$N_1S_1$ ：チアゾリン（ $C_5$ ）、チアゾリジン（ $C_5$ ）、チオモルホリン（ $C_6$ ）；

$N_2O_1$ ：オキサジアジン（ $C_6$ ）；

$O_1S_1$ ：オキサチオール（ $C_5$ ）及びオキサチアン（チオキサン）（ $C_6$ ）；並びに

$N_1O_1S_1$ ：オキサチアジン（ $C_6$ ）。

## 【0651】

置換単環式ヘテロシクリル基の例としては、環状の形態の糖類から誘導されるもの、例えば、アラビノフラノース、リキソフラノース、リボフラノース及びキシロフラノースなどのフラノース（ $C_5$ ）並びにアロピラノース、アルトロピラノース、グルコピラノース、マンノピラノース、ガラクトピラノース、イドピラノース、ガラクトピラノース及びタロピラノースなどのピラノース（ $C_6$ ）が挙げられる。

## 【0652】

$C_{5-20}$ アリール：本明細書で使用するときに、用語「 $C_{5-20}$ アリール」とは、芳香族化合物の芳香環原子から水素原子を除去することにより得られる一価部分であって、その部分が3～20個の環原子を有するものを意味する。好ましくは、各環は5～7個の環原子を有する。

## 【0653】

本明細書において、接頭辞（例えば $C_{3-20}$ 、 $C_{5-7}$ 、 $C_{5-6}$ など）は、環原子（炭素原子又はヘテロ原子かどうかを問わない）の数又は環原子の数の範囲を示す。例えば、本明細書で使用する用語「 $C_{5-6}$ アリール」とは、5又は6個の環原子を有するアリール基をいう。

## 【0654】

環原子は、「カルボアリール基」のように、全て炭素原子である。

カルボアリール基の例としては、ベンゼン（すなわちフェニル）（ $C_6$ ）、ナフタレン（ $C_{10}$ ）、アズレン（ $C_{10}$ ）、アントラセン（ $C_{14}$ ）、フェナントレン（ $C_{14}$ ）、ナフタセン（ $C_{18}$ ）及びピレン（ $C_{16}$ ）から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。



## 【0655】

複数の縮合環であってそのうちの少なくとも一つが芳香環であるものを有するアリール基の例としては、次のものから誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない：インダン（例えば2,3-ジヒドロ-1H-インデン）（ $C_9$ ）、インデン（ $C_9$ ）、イソインデン（ $C_9$ ）、テトラリン（1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン（ $C_{10}$ ）、アセナフテン（ $C_{12}$ ）、フルオレン（ $C_{13}$ ）、フェナレン（ $C_{13}$ ）、アセフェナントレン（ $C_{15}$ ）及びアセアントレン（ $C_{16}$ ）。

## 【0656】

あるいは、環原子は、「ヘテロアリール基」のように、1個以上のヘテロ原子を含むことができる。単環式ヘテロアリール基の例としては、次のものから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない：

$N_1$ ：ピロール（アゾール）（ $C_5$ ）、ピリジン（アジン）（ $C_6$ ）；

$O_1$ ：フラン（オキソール）（ $C_5$ ）；

$S_1$ ：チオフェン（チオール）（ $C_5$ ）；

$N_1O_1$ ：オキサゾール（ $C_5$ ）、イソオキサゾール（ $C_5$ ）、イソオキサジン（ $C_6$ ）；

$N_2O_1$ ：オキサジアゾール（フラザン）（ $C_5$ ）；

$N_3O_1$ ：オキサトリアゾール（ $C_5$ ）；

$N_1S_1$ ：チアゾール（ $C_5$ ）、イソチアゾール（ $C_5$ ）；

$N_2$ ：イミダゾール（1,3-ジアゾール）（ $C_5$ ）、ピラゾール（1,2-ジアゾール）（ $C_5$ ）、ピリダジン（1,2-ジアジン）（ $C_6$ ）、ピリミジン（1,3-ジアジン）（ $C_6$ ）（例えば、シトシン、チミン、ウラシル）、ピラジン（1,4-ジアジン）（ $C_6$ ）；

$N_3$ ：トリアゾール（ $C_5$ ）、トリアジン（ $C_6$ ）；及び

$N_4$ ：テトラゾール（ $C_5$ ）。

## 【0657】

縮合環を含むヘテロアリールの例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない：

次のものから誘導される $C_9$ （2個の縮合環を有する）：ベンゾフラン（ $O_1$ ）、イソベンゾフラン（ $O_1$ ）、インドール（ $N_1$ ）、イソインドール（ $N_1$ ）、インドリジン（ $N_1$ ）、インドリン（ $N_1$ ）、イソインドリン（ $N_1$ ）、プリン（ $N_4$ ）（例えば、アデニン、グアニン）、ベンズイミダゾール（ $N_2$ ）、インダゾール（ $N_2$ ）、ベンゾオキサゾール（ $N_1O_1$ ）、ベンズイソオキサゾール（ $N_1O_1$ ）、ベンゾジオキソール（ $O_2$ ）、ベンゾフラザン（ $N_2O_1$ ）、ベンゾトリアゾール（ $N_3$ ）、ベンゾチオフラン（ $S_1$ ）、ベンゾチアゾール（ $N_1S_1$ ）、ベンゾチアジアゾール（ $N_2S$ ）；

次のものから誘導される $C_{10}$ （2個の縮合環を有する）：クロメン（ $O_1$ ）、イソクロメン（ $O_1$ ）、クロマン（ $O_1$ ）、イソクロマン（ $O_1$ ）、ベンゾジオキサン（ $O_2$ ）、キノリン（ $N_1$ ）、イソキノリン（ $N_1$ ）、キノリジン（ $N_1$ ）、ベンゾオキサジン（ $N_1O_1$ ）、ベンゾジアジン（ $N_2$ ）、ピリドピリジン（ $N_2$ ）、キノキサリン（ $N_2$ ）、キナゾリン（ $N_2$ ）、シンノリン（ $N_2$ ）、フタラジン（ $N_2$ ）、ナフチリジン（ $N_2$ ）、プテリジン（ $N_4$ ）；

ベンゾジアゼピン（ $N_2$ ）から誘導される $C_{11}$ （2個の縮合環を有する）；

カルバゾール（ $N_1$ ）、ジベンゾフラン（ $O_1$ ）、ジベンゾチオフェン（ $S_1$ ）、カルボリン（ $N_2$ ）、ペリミジン（ $N_2$ ）、ピリドインドール（ $N_2$ ）から誘導される $C_{13}$ （3個の縮合環を有する）；及び

次のものから誘導される $C_{14}$ （3個の縮合環を有する）：アクリジン（ $N_1$ ）、キサンテン（ $O_1$ ）、チオキサンテン（ $S_1$ ）、オキサントレン（ $O_2$ ）、フェノキサチン（ $O_1S_1$ ）、フェナジン（ $N_2$ ）、フェノキサジン（ $N_1O_1$ ）、フェノチアジン（ $N_1S_1$ ）、チアントレン（ $S_2$ ）、フェナントリジン（ $N_1$ ）フェナントロリン（ $N_2$ ）、フェナジン（ $N_2$ ）。

## 【0658】

10

20

30

40

50

上記の基は、単独か別の置換基の一部かどうかを問わず、それら自体がそれら自体及び以下に示す追加の置換基から選択される1個以上の基で随意に置換されていてもよい。

【0659】

ハロ：-F、-Cl、-Br及び-I。

【0660】

ヒドロキシ：-OH。

【0661】

エーテル：-OR、ここで、Rは、エーテル置換基、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基（以下に述べる $C_{1-7}$ アルコキシ基ともいう）、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基（ $C_{3-20}$ ヘテロシクリルオキシ基ともいう）又は $C_{5-20}$ アリール基（ $C_{5-20}$ アリールオキシ基ともいう）であり、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。

10

【0662】

アルコキシ：-OR、ここで、Rは、アルキル基、例えば $C_{1-7}$ アルキル基である。 $C_{1-7}$ アルコキシ基の例としては、-OMe（メトキシ）、-OEt（エトキシ）、-O(NPr)（n-プロポキシ）、-O(iPr)（イソプロポキシ）、-O(nBu)（n-ブトキシ）、-O(sBu)（s-ブトキシ）、-O(iBu)（イソブトキシ）及び-O(tBu)（t-ブトキシ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0663】

アセタール：-CH(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>2</sup>)、式中：R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、独立して、アセタール置換基は、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基又は $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基であり、或いは、「環状」アセタール基の場合には、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それらが結合している2個の酸素原子及びそれらが結合している炭素原子と一緒に、4～8個の環原子を有する複素環を形成する。アセタール基の例としては、-CH(OMe)<sub>2</sub>、-CH(OEt)<sub>2</sub>及び-CH(OMe)(OEt)が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0664】

ヘミアセタール：-CH(OH)(OR<sup>1</sup>)、式中：R<sup>1</sup>は、ヘミアセタルの置換基、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基又は $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。ヘミアセタール基の例としては、-CH(OH)(OMe)及び-CH(OH)(OEt)が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0665】

ケタール：-C(R)(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>2</sup>)、ここで、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、アセタールについて定義したとおりのものであり、Rは水素以外のケタールの置換基であり、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基又は $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。ケタールとしては次のものが挙げられるが、これらに限定されない：-C(Me)(OMe)<sub>2</sub>、-C(Me)(OEt)<sub>2</sub>、-C(Me)(OMe)(OEt)、-C(Et)(OMe)<sub>2</sub>、-C(Et)(OEt)<sub>2</sub>及び-C(Et)(OMe)(OEt)。

【0666】

ヘミケタール：-C(R)(OH)(OR<sup>1</sup>)、ここで、R<sup>1</sup>はヘミアセタールについて定義したとおりのものであり、Rは水素以外のヘミケタールの置換基であり、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基又は $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。ヘミアセタール基の例としては、-C(Me)(OH)(OMe)、-C(Et)(OH)(OMe)、-C(Me)(OH)(OEt)及び-C(Et)(OH)(OEt)が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0667】

オキソ（ケト-オン）：=O。

【0668】

チオン（チオケトン）：=S。

【0669】

50

イミノ(イミン) :  $=NR$ 、ここで、 $R$ はイミノ置換基、例えば、水素、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基又は $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは水素又は $C_{1-7}$ アルキル基である。エステル基の例としては、 $=NH$ 、 $=NMe$ 、 $=NEt$ 及び $=NPh$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0670】

ホルミル(カルボアルデヒド、カルボキシアルデヒド) :  $-C(=O)H$ 。

【0671】

アシル(ケト) :  $-C(=O)R$ 、式中： $R$ は、アシルの置換基であり、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基( $C_{1-7}$ アルキルアシル若しくは $C_{1-7}$ アルカノイルともいう)、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基( $C_{3-20}$ ヘテロシクリルともいう)又は $C_{5-20}$ アリール基( $C_{5-20}$ アリールアシルともいう)、好ましくは、 $C_{1-7}$ アルキル基である。アシル基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-C(=O)CH_3$ (アセチル)、 $-C(=O)CH_2CH_3$ (プロピオニル)、 $-C(=O)C(CH_3)_3$ ( $t$ -ブチリル)及び $-C(=O)Ph$ (ベンゾイル、フェノン)。

10

【0672】

カルボキシ(カルボン酸) :  $-C(=O)OH$ 。

【0673】

チオカルボキシ(チオカルボン酸) :  $-C(=S)SH$ 。

【0674】

チオロカルボキシ(チオロカルボン酸) :  $-C(=O)SH$ 。

20

【0675】

チオノカルボキシ(チオノカルボン酸) :  $-C(=S)OH$ 。

【0676】

イミド酸 :  $-C(=NH)OH$ 。

【0677】

ヒドロキサム酸 :  $-C(=NOH)OH$ 。

【0678】

エステル(カルボキシレート、カルボン酸エステル、オキシカルボニル) :  $-C(=O)OR$ 、ここで、 $R$ はエステルの置換基であり、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基又は $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。エステル基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 及び $-C(=O)OPh$ 。

30

【0679】

アシルオキシ(逆エステル) :  $-OC(=O)R$ 、ここで、 $R$ はアシルオキシの置換基であり、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基又は $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。アシルオキシ基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-OC(=O)CH_3$ (アセトキシ)、 $-OC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-OC(=O)C(CH_3)_3$ 、 $-OC(=O)Ph$ 及び $-OC(=O)CH_2Ph$ 。

【0680】

オキシカルボイルオキシ :  $-OC(=O)OR$ 、ここで、 $R$ はエステルの置換基であり、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基又は $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。エステル基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-OC(=O)OCH_3$ 、 $-OC(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-OC(=O)OC(CH_3)_3$ 及び $-OC(=O)OPh$ 。

40

【0681】

アミノ :  $-NR^1R^2$ 、ここで、 $R^1$ 及び $R^2$ は独立してアミノ置換基であり、例えば、水素、 $C_{1-7}$ アルキル基( $C_{1-7}$ アルキルアミノ若しくはジ- $C_{1-7}$ アルキルアミノともいう)、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、若しくは $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは $H$ 若しくは $C_{1-7}$ アルキル基、又は、「環状」アミノ基の場合には、 $R^1$ と $R^2$ は、それらが結合してい

50

る窒素原子と一緒にあって、4～8個の環原子を有する複素環を形成する。アミノ基は、第一級（ $-\text{NH}_2$ ）、第二級（ $-\text{NHR}^1$ ）又は第三級（ $-\text{NHR}^1\text{R}^2$ ）であることができ、また、陽イオン形態では、第四級（ $-\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3$ ）であることができる。アミノ基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 及び $-\text{NHPh}$ 。環状アミノ基の例としては、アジリジノ、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、及びチオモルホリノが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0682】

アミド（カルバモイル、カルバミル、アミノカルボニル、カルボキシアミド）： $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、ここで、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、独立して、アミノ基について定義したアミノ置換基である。アミノ基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 及び $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、並びに $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、例えば、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル及びピペラジノカルボニルのような複素環構造を形成するアミド基。

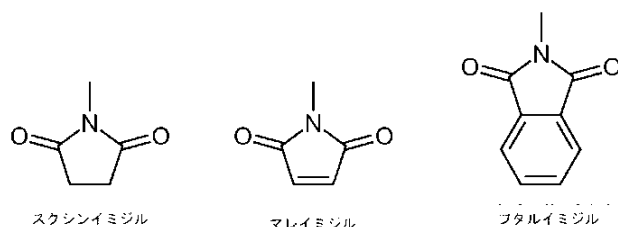
#### 【0683】

チオアミド（チオカルバミル）： $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、ここで、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、独立して、アミノ基について定義したアミノ置換基である。アミノ基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 及び $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 。

#### 【0684】

アシルアミド（アシルアミノ）： $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ 、式中： $\text{R}^1$ はアミドの置換基であり、例えば、水素、 $\text{C}_{1-7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $\text{C}_{5-20}$ アリール基、好ましくは水素又は $\text{C}_{1-7}$ アルキル基であり、 $\text{R}^2$ は、アシルの置換基であり、例えば、 $\text{C}_{1-7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-20}$ ヘテロシクリル基又は $\text{C}_{5-20}$ アリール基、好ましくは水素又は $\text{C}_{1-7}$ アルキル基である。アシルアミド基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 及び $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$ 。 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は一緒にあって、例えば、スクシンイミジル、マレイイミジル、及びフタルイミジルのように環状構造を形成してもよい：

#### 【化76】



#### 【0685】

アミノカルボニルオキシ： $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、ここで、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、独立して、アミノ基について定義したアミノ置換基である。アミノカルボニルオキシ基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHMe}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NMe}_2$ 及び $-\text{OC}(=\text{O})\text{NEt}_2$ 。

#### 【0686】

ウレイド： $-\text{N}(\text{R}^1)\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、ここで、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は、独立に、アミノ基について定義したアミノの置換基であり、 $\text{R}^1$ は、ウレイドの置換基であり、例えば、水素、 $\text{C}_{1-7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $\text{C}_{5-20}$ アリール基、好ましくは水素又は $\text{C}_{1-7}$ アルキル基である。ウレイド基の例としては、次のものが挙げられる

が、これらに限定されない：-NHCONH<sub>2</sub>、-NHCONHMe、-NHCONHEt、-NHCONMe<sub>2</sub>、-NHCONEt<sub>2</sub>、-NMeCONH<sub>2</sub>、-NMeCONHMe、-NMeCONHEt、-NMeCONMe<sub>2</sub>及び-NMeCONEt<sub>2</sub>。

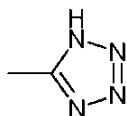
【0687】

グアニジノ：-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>。

【0688】

テトラゾリル：4個の窒素原子及び1個の炭素原子を有する芳香族5員環。

【化77】



10

【0689】

イミノ：=NR、ここで、Rは、イミノの置換基であり、例えば水素、C<sub>1</sub>~<sub>7</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>~<sub>20</sub>ヘテロシクリル基、又はC<sub>5</sub>~<sub>20</sub>アリール基、好ましくはH又はC<sub>1</sub>~<sub>7</sub>アルキル基である。イミノ基の例としては、=NH、=NMe及び=NEtが挙げられるが、これらに限定されない。

【0690】

アミジン（アミジノ）：-C(=NR)NR<sub>2</sub>、ここで、各Rはアミジンの置換基であり、例えば、水素、C<sub>1</sub>~<sub>7</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>~<sub>20</sub>ヘテロシクリル基、又はC<sub>5</sub>~<sub>20</sub>アリール基、好ましくはH又はC<sub>1</sub>~<sub>7</sub>アルキル基である。アミジン基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない：-C(=NH)NH<sub>2</sub>、-C(=NH)NMe<sub>2</sub>及び-C(=NMe)NMe<sub>2</sub>。

20

【0691】

ニトロ：-NO<sub>2</sub>。

【0692】

ニトロソ：-NO。

【0693】

アジド：-N<sub>3</sub>。

【0694】

シアノ（ニトリル、カルボニトリル）：-CN。

【0695】

イソシアノ：-NC。

【0696】

シアナト：-OCN。

【0697】

イソシアナト：-NCO。

【0698】

チオシアノ（チオシアナト）：-SCN。

【0699】

イソチオシアノ（イソチオシアナト）：-NCS。

【0700】

スルフヒドリル（チオール、メルカプト）：-SH。

【0701】

チオエーテル（スルフィド）：-SR、ここで、Rはチオエーテルの置換基であり、例えば、C<sub>1</sub>~<sub>7</sub>アルキル基（C<sub>1</sub>~<sub>7</sub>アルキルチオ基ともいう）、C<sub>3</sub>~<sub>20</sub>ヘテロシクリル基、又はC<sub>5</sub>~<sub>20</sub>アリール基、好ましくはC<sub>1</sub>~<sub>7</sub>アルキル基である。C<sub>1</sub>~<sub>7</sub>アルキルチオ基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない：-SCH<sub>3</sub>及び-SC

30

40

50

$\text{H}_2\text{CCH}_3$ 。

【0702】

ジスルフィド： $-\text{SS}-\text{R}$ 、ここで、 $\text{R}$ は、ジスルフィドの置換基であり、例えば、 $\text{C}_{1-7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $\text{C}_{5-20}$ アリール基、好ましくは $\text{C}_{1-7}$ アルキル基（ここでは、 $\text{C}_{1-7}$ アルキルジスルフィドともいう）である。 $\text{C}_{1-7}$ アルキルジスルフィド基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-\text{SSCH}_3$ 及び $-\text{SSCH}_2\text{CH}_3$ 。

【0703】

スルフィン（スルフィニル、スルホキシド）： $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$ 、ここで、 $\text{R}$ は、スルフィンの置換基であり、例えば、 $\text{C}_{1-7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-20}$ ヘテロシクリル基又は $\text{C}_{5-20}$ アリール基、好ましくは $\text{C}_{1-7}$ アルキル基である。スルフィン置換基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 及び $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

【0704】

スルホン（スルホニル）： $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ 、ここで、 $\text{R}$ は、スルホンの置換基であり、例えば、 $\text{C}_{1-7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $\text{C}_{5-20}$ アリール基、好ましくは、フッ素化又は過フッ素化 $\text{C}_{1-7}$ アルキル基を含めて $\text{C}_{1-7}$ アルキル基である。スルホン基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ （メタンスルホニル、メシル）、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CF}_3$ （トリフリル）、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ （エシル）、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_4\text{F}_9$ （ノナフリル）、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ （トレシル）、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ （タウリル）、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ph}$ （フェニルスルホニル、ベシル）、4-メチルフェニルスルホニル（トシル）、4-クロロフェニルスルホニル（クロシル）、4-プロモフェニル（プロシル）、4-ニトロフェニル（ノシル）、2-ナフタレン（ナブシル）及び5-ジメチルアミノナフタレン-1-イルスルホネート（ダンシル）。

【0705】

スルフィン酸（スルフィノ）： $-\text{S}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 。

【0706】

スルホン酸（スルホ）： $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 。

【0707】

スルフィネート（スルフィン酸エステル）： $-\text{S}(=\text{O})\text{OR}$ ；ここで、 $\text{R}$ は、スルフィネートの置換基であり、例えば、 $\text{C}_{1-7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-20}$ ヘテロシクリル基又は $\text{C}_{5-20}$ アリール基、好ましくは $\text{C}_{1-7}$ アルキル基である。スルフィネート基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-\text{S}(=\text{O})\text{OCH}_3$ （メトキシスルフィニル；スルフィン酸メチル）及び $-\text{S}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ （エトキシスルフィニル、スルフィン酸エチル）。

【0708】

スルホネート（スルホン酸エステル）： $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}$ 、ここで、 $\text{R}$ は、スルホネート置換基であり、例えば、 $\text{C}_{1-7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-20}$ ヘテロシクリル基又は $\text{C}_{5-20}$ アリール基、好ましくは $\text{C}_{1-7}$ アルキル基である。スルホネート基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OCH}_3$ （メトキシスルホニル；スルホン酸メチル）及び $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ （エトキシスルホニル；スルホン酸エチル）。

【0709】

スルフィニルオキシ： $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}$ 、ここで、 $\text{R}$ は、スルフィニルオキシ置換基であり、例えば、 $\text{C}_{1-7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-20}$ ヘテロシクリル基又は $\text{C}_{5-20}$ アリール基、好ましくは $\text{C}_{1-7}$ アルキル基である。スルフィニル基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-\text{OS}(=\text{O})\text{CH}_3$ 及び $-\text{OS}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

【0710】

スルホニルオキシ： $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}$ 、ここで、 $\text{R}$ は、スルホニルオキシの置換基で

10

20

30

40

50

あり、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基又は $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。スルホニルオキシ基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-OS(=O)_2CH_3$ （メシレート）及び $-OS(=O)_2CH_2CH_3$ （エシレート）。

【0711】

スルフェート： $-OS(=O)_2OR$ ；ここで、 $R$ は、スルフェートの置換基であり、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基又は $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。スルフェート基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-OS(=O)_2OCH_3$ 及び $-SO(=O)_2OCH_2CH_3$ 。

【0712】

スルファミル（スルファミル；スルフィン酸アミド、スルフィンアミド）： $-S(=O)NR^1R^2$ 、ここで、 $R^1$ 及び $R^2$ は、独立して、アミノ基について定義したアミノ置換基である。スルファミル基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-S(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)NH(CH_3)$ 、 $-S(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)NH(CH_2CH_3)$ 、 $-S(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 及び $-S(=O)NHPh$ 。

【0713】

スルホンアミド（スルフィナモイル；スルホン酸アミド；スルホンアミド）： $-S(=O)_2NR^1R^2$ 、ここで、 $R^1$ 及び $R^2$ は、独立して、アミノ基について定義したアミノ置換基である。スルホンアミド基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH(CH_3)$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)_2NH(CH_2CH_3)$ 、 $-S(=O)_2N(CH_2CH_3)_2$ 及び $-S(=O)_2NHPh$ 。

【0714】

スルファミノ： $-NR^1S(=O)_2OH$ 、ここで、 $R^1$ は、アミノ基について定義したとおりのアミノ置換基である。スルファミノ基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-NHS(=O)_2OH$ 及び $-N(CH_3)S(=O)_2OH$ 。

【0715】

スルホンアミノ： $-NR^1S(=O)_2R$ 、ここで、 $R^1$ は、アミノ基について定義したとおりのアミノ置換基であり、 $R$ は、スルホンアミノ置換基であり、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基又は $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。スルホンアミノ基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-NHS(=O)_2CH_3$ 及び $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$ 。

【0716】

スルフィンアミノ： $-NR^1S(=O)R$ 、ここで、 $R^1$ は、アミノ基について定義したとおりのアミノ置換基であり、 $R$ はスルフィンアミノ置換基であり、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基又は $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。スルフィンアミノ基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-NHS(=O)CH_3$ 及び $-N(CH_3)S(=O)C_6H_5$ 。

【0717】

ホスフィノ（ホスフィン）： $-PR_2$ 、ここで、 $R$ は、ホスフィノ置換基であり、例えば、 $-H$ 、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは $-H$ 、 $C_{1-7}$ アルキル基又は $C_{5-20}$ アリール基である。ホスフィノ基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-PH_2$ 、 $-P(CH_3)_2$ 、 $-P(CH_2CH_3)_2$ 、 $-P(t-Bu)_2$ 及び $-P(Ph)_2$ 。

【0718】

ホスホ： $-P(=O)_2$ 。

【0719】

ホスフィニル（ホスフィンオキシド）： $-P(=O)R_2$ 、ここで、 $R$ はホスフィニル置換基であり、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $C_{5-20}$ アリー

10

20

30

40

50

ル基、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基又は $C_{5-20}$ アリール基である。ホスフィニル基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-P(=O)(CH_3)_2$ 、 $-P(=O)(CH_2CH_3)_2$ 、 $-P(=O)(t-Bu)_2$ 及び $-P(=O)(Ph)_2$ 。

#### 【0720】

ホスホン酸（ホスホノ）： $-P(=O)(OH)_2$ 。

#### 【0721】

ホスホネート（ホスホノエステル）： $-P(=O)(OR)_2R$ は、ホスホネートの置換基であり、例えば、 $-H$ 、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは $-H$ 、 $C_{1-7}$ アルキル基又は $C_{5-20}$ アリール基である。ホスホネート基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-P(=O)(OCH_3)_2$ 、 $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$ 、 $-P(=O)(O-t-Bu)_2$ 及び $-P(=O)(OPh)_2$ 。

10

#### 【0722】

リン酸（ホスホノオキシ）： $-OP(=O)(OH)_2$ 。

#### 【0723】

ホスフェート（ホスホノオキシエステル）： $-OP(=O)(OR)_2R$ は、ホスフェートの置換基であり、例えば、 $-H$ 、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは $-H$ 、 $C_{1-7}$ アルキル基又は $C_{5-20}$ アリール基である。ホスフェート基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-OPP(=O)(OCH_3)_2$ 、 $-OPP(=O)(OCH_2CH_3)_2$ 、 $-OPP(=O)(O-t-Bu)_2$ 及び $-OPP(=O)(OPh)_2$ 。

20

#### 【0724】

亜リン酸： $-OP(OH)_2$ 。

#### 【0725】

ホスファイト： $-OP(OR)_2R$ は、ホスファイトの置換基であり、例えば、 $-H$ 、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは $-H$ 、 $C_{1-7}$ アルキル基又は $C_{5-20}$ アリール基である。ホスファイト基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-OP(OCH_3)_2$ 、 $-OP(OCH_2CH_3)_2$ 、 $-OP(O-t-Bu)_2$ 及び $-OP(OPh)_2$ 。

30

#### 【0726】

ホスホラミダイト： $-OP(OR^1)-NR^2_2$ 、 $R^1$ 及び $R^2$ は、ホスホラミダイトの置換基であり、例えば、 $-H$ 、（随意に置換された） $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは $-H$ 、 $C_{1-7}$ アルキル基又は $C_{5-20}$ アリール基である。ホスホラミダイト基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-OP(OCH_2CH_3)-N(CH_3)_2$ 、 $-OP(OCH_2CH_3)-N(i-Pr)_2$ 及び $-OP(OCH_2CH_2CN)-N(i-Pr)_2$ 。

#### 【0727】

ホスホラミデート： $-OP(=O)(OR^1)-NR^2_2$ 、 $R^1$ 及び $R^2$ は、ホスホラミデートの置換基であり、例えば、 $-H$ 、（随意に置換された） $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $C_{5-20}$ アリール基、好ましくは $-H$ 、 $C_{1-7}$ アルキル基又は $C_{5-20}$ アリール基である。ホスホラミデート基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-OP(=O)(OCH_2CH_3)-N(CH_3)_2$ 、 $-OP(=O)(OCH_2CH_3)-N(i-Pr)_2$ 及び $-OP(=O)(OCH_2CH_2CN)-N(i-Pr)_2$ 。

40

#### 【0728】

#### アルキレン

$C_{3-12}$ アルキレン：ここで使用するとき、用語「 $C_{3-12}$ アルキレン」とは、脂肪族又は脂環式であることができ、かつ、飽和、部分的に不飽和又は完全に不飽和であることができる3～12個の炭素原子を有する炭化水素化合物（特に断らない限り）の2個の水

50



素原子（両方とも同じ炭素原子からのもの又は2個の異なる炭素原子のいずれかからのもの）を除去することにより得られる二座部分をいう。したがって、「アルキレン」という用語には、以下に説明するサブクラスのアルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレンなどが含まれる。

#### 【0729】

直鎖飽和  $C_{3-12}$  アルキレン基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-(CH_2)_n-$ （ここで、 $n$ は3～12の整数である）、例えば、 $-CH_2CH_2CH_2-$ （プロピレン）、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ （ブチレン）、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ （ペンチレン）及び $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ （ヘプチレン）。

10

#### 【0730】

分岐飽和  $C_{3-12}$  アルキレン基の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 、及び $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 。

#### 【0731】

直鎖部分不飽和  $C_{3-12}$  アルキレン基（ $C_{3-12}$  アルケニレン及びアルキニレン基）の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、及び $-CH_2-C \equiv C-CH_2-$ 。

20

#### 【0732】

分岐部分不飽和  $C_{3-12}$  アルキレン基（ $C_{3-12}$  アルケニレン及びアルキニレン基）の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない： $-C(CH_3)=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH(CH_3)-$ 及び $-C \equiv C-CH(CH_3)-$ 。

#### 【0733】

脂環式飽和  $C_{3-12}$  アルキレン基（ $C_{3-12}$  シクロアルキレン）の例としては、シクロペンチレン（例えば、1,3-シクロペンチレン）及びシクロヘキシレン（例えば1,4-シクロヘキシレン）が挙げられるが、これらに限定されない。

30

#### 【0734】

脂環式部分不飽和  $C_{3-12}$  アルキレン基（ $C_{3-12}$  シクロアルキレン）の例としては、シクロペンテニレン（例えば、4-シクロペンテン-1,3-イレン）、シクロヘキセニレン（例えば、2-シクロヘキセン-1,4-イレン；3-シクロヘキセン-1,2-イレン；2,5-シクロヘキサジエン-1,4-イレン）が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0735】

#### 他の形態の包含

40

特に断らない限り、上に含まれるのは、これらの置換基の周知のイオン、塩、溶媒和物及び保護された形態である。例えば、カルボン酸（ $-COOH$ ）への言及には、陰イオン性（カルボキシレート）型（ $-COO^-$ ）、その塩又は溶媒和物のみならず、通常の保護された形態が含まれる。同様に、アミノ基に対する言及には、アミノ基のプロトン化形態（ $-N^+HR^1R^2$ ）、塩又は溶媒和物、例えば、塩酸塩のみならず、アミノ基の通常の保護形態が含まれる。同様に、ヒドロキシル基に対する言及には、陰イオン形態（ $-O^-$ ）、塩又は溶媒和物のみならず、従来の保護形態が含まれる。

#### 【0736】

#### 塩

活性化合物の対応する塩、例えば、薬学的に許容される塩を調製し、精製し及び/又は

50

取り扱うことが便利又は望ましい場合がある。薬学的に許容される塩の例は、B e r g e 外, J . P h a r m . S c i . , 6 6 , 1 - 1 9 ( 1 9 7 7 ) で議論されている。

#### 【 0 7 3 7 】

例えば、化合物が陰イオン性である又は陰イオン性であることができる官能基を有する場合（例えば、 $-COOH$ は、 $-COO^-$ であることができる）、好適な陽イオンで塩が形成され得る。好適な無機陽イオンの例としては、 $Na^+$ 及び $K^+$ などのアルカリ金属イオン、 $Ca^{2+}$ 及び $Mg^{2+}$ などのアルカリ土類陽イオン、及び $Al^{+3}$ などの他の陽イオンが挙げられるが、これらに限定されない。好適な有機陽イオンの例としては、アンモニウムイオン（すなわち $NH_4^+$ ）及び置換アンモニウムイオン（例えば $NH_3R^+$ 、 $NH_2R_2^+$ 、 $NHR_3^+$ 、 $NR_4^+$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの好適な置換アンモニウムイオンの例は、次のものから誘導されるものである：エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン及びトロメタミン、並びにリジン及びアルギニンなどのアミノ酸。一般的な第四級アンモニウムイオンの例は $N(CH_3)_4^+$ である。

#### 【 0 7 3 8 】

化合物が陽イオン性である又は陽イオン性であることのできる官能基を有する場合（例えば $-NH_2$ は $-NH_3^+$ であることができる）、好適な陰イオンで塩を形成させることができる。好適な無機陰イオンの例としては、以下の無機酸から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、及び亜リン酸。

#### 【 0 7 3 9 】

好適な有機陰イオンの例としては、次の有機酸から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない：2 - アセトキシ安息香酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、桂皮酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフタレンカルボン酸、イセチオン酸、乳酸、ラクチオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、粘液酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、フェニルスルホン酸、プロピオン酸、ピルピン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、及び吉草酸。好適な高分子有機陰イオンの例としては、以下のポリマー酸から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない：タンニン酸、カルボキシメチルセルロース。

#### 【 0 7 4 0 】

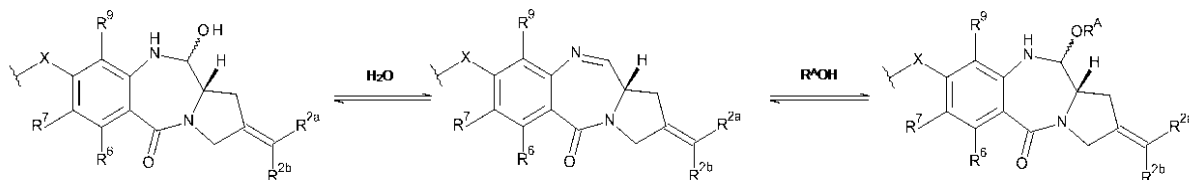
##### 溶媒和物

活性化化合物の対応する溶媒和物を調製、精製、及び／又は処理することが好都合又は望ましい場合がある。用語「溶媒和物」は、ここでは、溶質（例えば、活性化化合物、活性化化合物の塩）と溶媒との複合体をいうために従来の意味で使用される。溶媒が水である場合、溶媒和物は、簡便には水和物、例えば、一水和物、二水和物、三水和物などと呼ぶことができる。

#### 【 0 7 4 1 】

本発明は、溶媒が水又はアルコール（ $R^A OH$ 、ここで $R^A$ は、 $C_1 - 4$ アルキルである）である場合に、以下に示される P B D 部分のイミン結合に溶媒が付加する化合物を含む。

#### 【 化 7 8 】



#### 【 0 7 4 2 】

10

20

30

40

50

これらの形態は、P B Dのカルビノールアミン及びカルビノールアミンエーテル形態と呼ぶことができる（上記R<sup>10</sup>に関連する節で説明したように）。これらの平衡のバランスは、化合物が見出される条件のみならず、その部分自体の性質にも依存する。

【0743】

これらの特定の化合物は、例えば凍結乾燥によって固体状態で単離できる。

【0744】

異性体

本発明の所定の化合物は、1種以上の特定の幾何、光学、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、アトロプ、立体異性、互変異性、立体配座又はアノマー形態で存在でき、これらのものとしては限定されないが、シス及びトランス型；E-及びZ型；c、t及びr型；エンド及びエキソ型；R、S及びメソ型；D及びL型；d及びl型；(+)及び(-)型；ケト、エノール及びエノラート型；syn型及びアンチ型；向斜及び背斜型；及び型；軸及び赤道型；舟、椅子、ねじれ、エンベロープ及びいす型；並びにこれらの組み合わせが挙げられ、以下、まとめて「異性体」（又は「異性体型」）と呼ぶ。

【0745】

用語「キラル」とは、鏡像相手の重ね合わせ不可能な特性を有する分子をいうのに対し、用語「アキラル」とは、それらの鏡像相手に重ね合わせることができる分子をいう。

【0746】

用語「立体異性体」とは、同一の化学構造を有するが、空間における原子又は基の配置に関して異なる化合物をいう。

【0747】

「ジアステレオマー」とは、2以上のキラル中心を有し、かつ、それらの分子が互いに鏡像でない立体異性体をいう。ジアステレオマーは、様々な物性、例えば、融点、沸点、スペクトル特性及び反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動及びクロマトグラフィーなどの高分解能分析手順下で分離できる。

【0748】

「鏡像異性体」とは、互いに重ね合わせることができない鏡像である、化合物の2種の立体異性体をいう。

【0749】

ここで使用される立体化学の定義及び規則は、S. P. Parker 著, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, ニューヨーク；並びに Eliel, E. 及び Wilen, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons 社, ニューヨーク, 1994 に従う。本発明の化合物は、不斉中心又はキラル中心を含むことができるため、様々な立体異性体形で存在することができる。ジアステレオマー、エナンチオマー及びアトロプ異性体並びにラセミ混合物などのそれらの混合物を含めて（これらに限定されない）、本発明の化合物の全ての立体異性体は、本発明の一部をなす。多くの有機化合物は光学的に活性な形態で存在する、すなわち、これらは平面偏光の面を回転させる能力を有する。光学的に活性な化合物を記載する際に、接頭辞D及びL、又はR及びSは、そのキラル中心周辺の分子の絶対配置を示すために使用される。接頭辞D及びL又は(+)及び(-)は、化合物による平面偏光の回転の符号を示すために使用され、(-)又はl、化合物が左旋性であることを意味する。(+)又はdの接頭辞の化合物は右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、これらが互いに鏡像であることを除き同一である。また、特定の立体異性体は、エナンチオマーと呼ばれることもあり、そのような異性体の混合物はエナンチオマー混合物と呼ばれる場合が多い。エナンチオマーの50:50混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体と呼ばれ、これは、化学反応又はプロセスにおいて立体選択性又は立体特異性が存在しなかった場合に生じることがある。用語「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」とは、光学活性を欠く2つのエナンチオマー種の等モル混合物をいう。

10

20

30

40

50

## 【 0 7 5 0 】

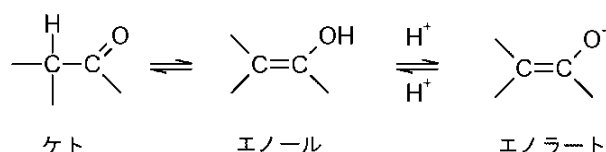
互変異性型について以下で説明される場合を除き、ここで使用するとき用語「異性体」から具体的に除外されるのは、構造異性体（すなわち、単に空間的な原子の位置ではなく原子間の結合が異なる異性体）であることに注意されたい。例えば、メトキシ基 -  $\text{OCH}_3$  に対する言及は、その構造異性体、ヒドロキシメチル基 -  $\text{CH}_2\text{OH}$  に対する言及であると解釈すべきではない。同様に、オルト - クロロフェニルに対する言及は、その構造異性体であるメタ - クロロフェニルに対する言及であると解釈すべきではない。しかし、構造の種類に対する言及は、その種類内に入る構造的異性体を含むことができる（例えば、 $\text{C}_{1-7}$ アルキルは、*n* - プロピル及びイソプロピルを含み；ブチルは、*n* - ブチル、イソブチル、*s* - ブチル及び *t* - ブチルを含み；メトキシフェニルは、オルト - 、メタ - 及びパラ - メトキシフェニルを含む）。

10

## 【 0 7 5 1 】

上記の除外は、例えば、次の互変異性体対と同様に、互変異性形態、例えばケト、エノール及びエノラート型には関連しない：ケト/エノール（以下に示す）、イミン/エナミン、アミド/イミノアルコール、アミジン/アミジン、ニトロソ/オキシム、チオケトン/エンチオール、*N* - ニトロソ/ヒドロキシアゾ及びニトロ/アシ - ニトロ。

## 【 化 7 9 】



20

## 【 0 7 5 2 】

用語「互変異性体」又は「互変異性体」とは、低エネルギー障壁を介して相互に変換可能な様々なエネルギーの構造異性体をいう。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピック互変異性体としても知られている）は、ケト - エノール及びイミン - エナミン異性化などの、プロトンの移動による相互変換を含む。原子価互変異性体は、結合電子のうちのいくつかの再構成による相互変換を含む。

## 【 0 7 5 3 】

用語「異性体」に具体的に含まれるのは、一つ以上の同位体置換を有する化合物であることに留意されたい。例えば、 $\text{H}$  は  $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$  ( $\text{D}$ ) 及び  $^3\text{H}$  ( $\text{T}$ ) を含めた任意の同位体形態であることができ； $\text{C}$  は  $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$  及び  $^{14}\text{C}$  を含めた任意の同位体形態であることができ； $\text{O}$  は  $^{16}\text{O}$  及び  $^{18}\text{O}$  を含めた任意の同位体形態などであることができる。

30

## 【 0 7 5 4 】

本発明の化合物に導入することができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位元素、例えば、 $^2\text{H}$ （重水素、 $\text{D}$ ）、 $^3\text{H}$ （トリチウム）、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$  及び  $^{125}\text{I}$  が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の様々な同位体標識化合物、例えば  $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$  及び  $^{14}\text{C}$  などの放射性同位体が導入される。このような同位体標識化合物は、薬剤又は基質組織分布アッセイを含めて、代謝研究、反応速度論研究、検出又は陽電子放出断層撮影（ $\text{PET}$ ）や単一光子放射型コンピュータ断層撮影法（ $\text{SPECT}$ ）などの画像化技術或いは又は患者の放射線治療に有用な場合がある。本発明の重水素標識又は置換治療化合物は、分布、代謝及び排出（ $\text{ADME}$ ）に関連する  $\text{DMPK}$ （薬物代謝及び薬物動態）特性を向上させることができる。重水素などのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性から生じる所定の治療上の利点、例えば生体内半減期の増大又は用量要件の低減を与える。 $^{18}\text{F}$  標識化合物は  $\text{PET}$  又は  $\text{SPECT}$  研究に有用な場合がある。本発明の化合物及びプロドラッグの同位体標識化合物は、一般に、非同位体標識試薬の代わりに容易に入手可能な同位体標識試薬を使用することにより、以下で説明するスキーム又は実施例及び製造例に開示されている手順を実施することによって調製できる。さらに、より重い同位体、特に重

40

50

水素（すなわち、 $^2\text{H}$ 又は $\text{D}$ ）による置換は、より大きな代謝安定性に起因する所定の治療上の利点、例えば、生体内半減期の延長又は必要用量の減少又は治療指数の改善を与えることができる。この文脈における重水素は置換基とみなされることが分かる。このようなより重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体濃縮係数により定義できる。本発明の化合物では、特定の同位体として特に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定同位体を表すことを意味する。

#### 【0755】

特に明記しない限り、特定の化合物への言及には、そのラセミ体及び他の混合物を含めて（全体的又は部分的に）、そのようなすべての異性体が含まれる。このような異性体形態の調製（例えば不斉合成）及び分離（例えば分別結晶及びクロマトグラフィー手段）の

10

#### 【0756】

##### 生物学的活性

##### 試験管内細胞増殖アッセイ

一般に、抗体-薬剤結合体（ADC）の細胞毒性又は細胞増殖抑制活性は、細胞培養培地中におけるADCの抗体に受容体タンパク質を有する哺乳動物細胞を曝露し；約6時間～約5日にわたって細胞を培養し；細胞生存率を測定することによって測定される。細胞ベースの試験管内アッセイを使用して、本発明のADCの生存率（増殖）、細胞傷害性及びアポトーシス（カスパーゼ活性化）の誘導を測定する。

20

#### 【0757】

抗体-薬剤結合体の試験管内での効能を、細胞増殖アッセイによって測定することができる。Cell Titer - Glo（登録商標）発光細胞生存率アッセイは、甲虫ルシフェラーゼの組換え体発現に基づく市販（米国ウィスコンシン州マディソンのプロメガ社I）の均一アッセイ法である（米国特許第5583024号；同5674713号及び同5700670号）。この細胞増殖アッセイは、存在するATPの定量化、代謝的に活性な細胞の指標に基づいて培養中の生存細胞の数を決定する（Crouch外（1993）J. Immunol. Meth. 160:81-88；米国特許第6602677号）。Cell Titer - Glo（登録商標）アッセイは、自動ハイスループットスクリーニング（HTS）を施すことができる96ウェルの形式で実施される（Cree外（1995）Anti Cancer Drugs 6:398-404）。均一アッセイ手順は、血清添加培地で培養した細胞に単一の試薬（Cell Titer - Glo（登録商標）試薬）を直接添加することを含む。細胞洗浄、培地の除去及び複数回のピペッティング工程は必要ではない。このシステムは、試薬を添加し混合した後10分以内に384ウェル形式で15個程度の細胞/ウェルを検出する。細胞をADCで連続的に処理することができ、又は細胞を処理し、そしてADCから分離することができる。一般に、簡単にすなわち3時間処理された細胞は、連続的に処理された細胞と同じ効能を示した。

30

#### 【0758】

均一「添加・混合・測定」形式は、細胞溶解及びATPの存在量に比例する発光シグナルの生成をもたらす。ATPの量は、培養中に存在する細胞の数に正比例する。Cell Titer - Glo（登録商標）アッセイは、ルシフェラーゼ反応によって生成される「成長型」発光シグナルを生成し、これは、使用する細胞の種類及び媒体によって一般により5時間を超える半減期を有する。生存細胞は、相対発光単位（RLU）に反映される。基質である甲虫ルシフェリンは、光子のATPからAMPへの付随的変換及び光子の生成で、組換えホタルルシフェラーゼによって酸化的に脱カルボキシル化される。

40

#### 【0759】

また、抗体-薬剤結合体の試験管内での効能は、細胞傷害性アッセイでも測定できる。培養接着細胞を、PBSで洗浄し、トリプシンで分離させ、10% FCSを含む完全培地で希釈し、遠心分離し、新たな培地に再懸濁、そして血球計数器で計数する。懸濁培養物を直接計数する。計数に好適な単分散細胞懸濁液は、細胞塊を破壊するように吸引を繰り返す。

50

返すことにより懸濁液の攪拌を要する場合がある。

【0760】

細胞懸濁液を所望の接種密度に希釈し、そしてブラック96ウェルプレートに分配する（ウェル当たり100 $\mu$ l）。接着細胞株のプレートを一晩インキュベートして接着させる。懸濁細胞培養物を接種の日に使用することができる。

【0761】

ADC（20 $\mu$ g/ml）のストック溶液（1ml）を、適切な細胞培養培地で作製する。ストックADCの連続10倍希釈を、15ml遠心管内で100 $\mu$ l～900 $\mu$ lの細胞培養培地を連続的に移すことによって作製する。

【0762】

各ADC希釈液（100 $\mu$ l）4つの反復ウェルを、予め細胞懸濁液（100 $\mu$ l）が入れられた96ウェルブラックプレートに分注し、200 $\mu$ lの最終容量にする。対照ウェルは、細胞培養培地（100 $\mu$ l）を受け入れる。

【0763】

細胞株の世代時間が30時間を超える場合には、ADCのインキュベーションは、5日間にわたるが、それ以外の場合は4日間のインキュベーションを行う。

【0764】

インキュベーション期間の終了時に、細胞生存率を、アラマブルーアッセイを使用して評価する。アラマブルー（Invitrogen）をプレート全体にわたってに分注し（ウェル当たり20 $\mu$ l）、4時間インキュベートする。アラマブルー蛍光を、励起570nm、発光585nmでVarioskanフラッシュプレートリーダーにより測定する。細胞生存率（%）を、対照ウェル中における平均蛍光と比較した、ADC処理ウェル中における平均蛍光から算出する。

【0765】

生体内有効性

本発明の抗体薬剤結合体（ADC）の生体内有効性は、マウスでの腫瘍異種移植片試験により測定することができる。例えば、本発明の抗HER2ADCの生体内有効性は、高度発現HER2遺伝子導入外植片マウスモデルにより測定することができる。同種移植片は、F05mmtv遺伝子導入マウスから増やされるが、この移植片は、ハーセプチン（登録商標）治療に反応しない、又はほとんど反応しない。処置対照を、ある特定の用量レベル（mg/kg）のADC及びPBD薬物接触（ $\mu$ g/m<sup>2</sup>）で、並びにプラセボ緩衝液対照（ビヒクル）で、1回処置し、2週間以上にわたり観察して、腫瘍倍加の時間、細胞殺傷の対数及び腫瘍縮小を測定する。

【0766】

使用

本発明の結合体は、標的位置にPBDの化合物を与えるために使用される。

【0767】

標的位置は、好ましくは、増殖性の細胞集団である。抗体は、増殖細胞集団上に存在する抗原に対する抗体である。

【0768】

一実施形態では、抗原は、非増殖性細胞集団では存在しない、又は増殖細胞集団、例えば腫瘍細胞集団中に存在する抗原の量と比較して低いレベルで存在する。

【0769】

標的位置は、試験管内、生体内又は生体外であることができる。

【0770】

本発明の抗体-薬剤結合体（ADC）の化合物は、抗癌活性に対して有用性を有するものを含む。特に、化合物は、PBDの薬剤部分、すなわち毒素に結合、すなわちリンカーによって共有結合した抗体を含む。

【0771】

標的位置では、リンカーは切断できない。本発明の抗体-薬剤結合体（ADC）化合物

10

20

30

40

50

は、リンカーが切断してPBD薬剤部分を放出することなく細胞毒性効果を有することができる。本発明の抗体-薬剤結合体(ADC)は、腫瘍組織に細胞毒性剤の有効用量を選択的に送達し、それによって、より高い選択性、すなわちより低い有効用量が達成できる。

【0772】

したがって、一態様では、本発明は、治療に使用するためのここに記載される結合体化合物を提供する。

【0773】

さらなる態様では、増殖性疾患の治療に使用するためのここに記載した結合体化合物を提供する。本発明の第2の態様は、増殖性疾患を治療するための医薬の製造における結合体化合物の使用を提供する。

10

【0774】

当業者であれば、候補結合体が任意の特定の細胞型について増殖性状態を治療するかどうかを容易に決定することができる。例えば、特定の化合物により与えられる活性を評価するために簡便に使用することができるアッセイを、以下の実施例に記載する。

【0775】

用語「増殖性疾患」とは、試験管内であるか生体内であるかを問わず、腫瘍性成長又は過形成性成長といった、望ましくない過剰又は異常細胞の不必要な又は制御されない細胞増殖をいう。

【0776】

20

増殖性状態の例としては、限定されないが、良性、前悪性及び悪性の細胞増殖、例えば、新生物及び腫瘍(例えば、組織球、神経膠腫、星状細胞腫、骨腫)、癌(例えば、肺癌、小細胞、肺癌、消化器癌、大腸癌、結腸癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、肝臓癌、腎臓癌、膀胱癌、膵臓癌、脳癌、肉腫、骨肉腫、カボジ肉腫、黒色腫)、リンパ腫、白血病、乾癬、骨疾患、線維増殖性障害(例えば結合組織の)及びアテローム性動脈硬化症が挙げられるが、これらに限定されない。特に関心のある癌としては、白血病及び卵巣癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0777】

細胞の任意のタイプを処置することができ、例えば、肺、胃腸(例えば腸、結腸を含む)、乳房(乳腺)、卵巣、前立腺、肝臓(肝)、腎臓(腎)、膀胱、膵臓、脳、及び皮膚が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0778】

一実施形態では、治療は膵臓癌の治療である。

【0779】

一実施形態では、治療は、細胞の表面に。インテグリンを有する腫瘍の治療である。

【0780】

本発明の抗体-薬剤結合体(ADC)を使用して、例えば腫瘍抗原の過剰発現によって特徴付けられる様々な疾患又は障害を治療することができると考えられる。代表的な状態又は過剰増殖性疾患としては、良性又は悪性腫瘍；白血病、血液悪性腫瘍及びリンパ性悪性腫瘍が挙げられる。その他のものとしては、神経細胞、グリア、星状細胞、視床下部、腺、マクロファージ、上皮、間質、胞胚腔、炎症、血管新生及び自己免疫疾患を含めて免疫学的なものが挙げられる。

40

【0781】

一般的に、治療される疾患又は障害は、癌などの過剰増殖性疾患である。ここで治療される癌の例としては、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病又はリンパ性悪性腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。このような癌のより特定の例としては、扁平上皮細胞癌(例えば上皮扁平細胞癌)、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺の腺癌及び肺の扁平上皮癌を含む肺癌、腹膜の癌、肝細胞癌、胃腸癌などの胃部癌又は胃癌、膵臓癌、神経膠芽細胞腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝細胞癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結

50

腸直腸癌、子宮内膜癌又は子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌又は腎癌、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝癌、肛門癌、陰茎癌並びに頭頸部癌が挙げられる。

#### 【0782】

A D C 化合物を治療に使用することができる自己免疫疾患としては、リウマチ性疾患（例えば、関節リウマチ、シェーグレン症候群、強皮症、S L E 及びループス腎炎のような狼瘡、多発性筋炎／皮膚筋炎、クリオグロブリン血症、抗リン脂質抗体症候群及び乾癬性関節炎など）、変形性関節症、自己免疫性胃腸及び肝臓障害（例えば、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、自己免疫性胃炎及び悪性貧血、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎及びセリアック病など）、血液学的疾患（例えば、血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病、輸血後紫斑病及び自己免疫性溶血性貧血など）、アテローム性動脈硬化症、ブドウ膜炎、自己免疫性聴覚疾患（例えば、内耳疾患及び聴力低下など）、ベーチェット病、レイノー症候群、臓器移植及び自己免疫内分泌障害（例えば、インスリン依存性糖尿病（I D D M）などの糖尿病関連自己免疫疾患、アジソン病及び自己免疫性甲状腺疾患（例えばグレーブス病及び甲状腺炎）など）が挙げられる。より好ましいこのような疾患としては、例えば、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、A N C A 関連血管炎、狼瘡、多発性硬化症、シェーグレン症候群、グレーブス病、I D D M、悪性貧血、甲状腺炎及び糸球体腎炎が挙げられる。

10

#### 【0783】

##### 治療方法

本発明の結合体は、治療方法に使用できる。また、提供されるのは、治療を必要とする被験体に、治療に有効な量の本発明の結合体化合物を投与することを含む治療方法である。「治療に有効な量」という用語とは、患者に対して利益を示すのに十分な量のことである。このような利益は少なくとも一つの症状の少なくとも改善であることができる。実際の投与量及び投与の割合と時間経過は、治療されるものの性質及び重症度に依存する。治療の処方、例えば、投与量の決定は、一般開業医及び他の医師の責任の範囲内である。

20

#### 【0784】

本発明の化合物は、治療される状態に応じて同時に又は連続的に、単独で又は他の治療と組み合わせて投与できる。治療及び療法の例としては、化学療法（例えば化学療法剤などの薬物を含めた活性剤の投与）、手術及び放射線治療が挙げられるが、これらに限定されない。

30

#### 【0785】

「化学療法剤」は、作用機構にかかわらず癌の治療に有用な化学化合物である。化学療法剤の部類としては、アルキル化剤、代謝拮抗剤、紡錘体毒植物アルカロイド、細胞毒性／抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、抗体、光増感剤及びキナーゼ阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。化学療法剤としては、「標的治療」及び従来の化学療法で使用される化合物が挙げられる。

#### 【0786】

化学療法剤の例としては、エルロチニブ（T A R C E V A（登録商標）、Genentech / O S I Pharm.）、ドセタキセル（T A X O T E R E（登録商標）、サノフィ・アベンティス）、5 - F U（フルオロウラシル、5 - フルオロウラシル、C A S 番号 5 1 - 2 1 - 8）、ゲムシタピン（G E M Z A R（登録商標）、リリー）、P D - 0 3 2 5 9 0 1（C A S 番号 3 9 1 2 1 0 - 1 0 - 9、ファイザー）、シスプラチン（シスジアミン、ジクロロ白金（I I）、C A S 番号 1 5 6 6 3 - 2 7 - 1）、カルボプラチン（C A S 番号 4 1 5 7 5 - 9 4 - 4）、パクリタキセル（T A X O L（登録商標）、プリストル・マイヤーズスクイブオンコロジー、米国ニュージャージー州プリンストン）、トラスツズマブ（H E R C E P T I N（登録商標）、ジェネンテック）、テモゾロミド（4 - メチル - 5 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 6 , 8 - ペンタアザピシクロ [ 4 . 3 . 0 ] ノナ - 2 , 7 , 9 - トリエン - 9 - カルボキサミド、C A S 番号 8 5 6 2 2 - 9 3 - 1、T E M O D A R（登録商標）、T E M O D A L（登録商標）、シェリング・プラウ）、タモキシフェン（（Z） - 2 - [ 4 - （1 , 2 - ジフェニル - 1 - ブテニル）フェノキシ ] - N , N

40

50



- ジメチルエタンアミン、NOLVADEX (登録商標)、ISTUBAL (登録商標)、VALODEX (登録商標) 及びドキシソルピシン (ADRIAMYCIN (登録商標))、Akti-1/2、HPPD 及びラパマイシンが挙げられる。

# 【0787】

化学療法剤のさらなる例としては、次のものが挙げられる：オキサリプラチン (ELOXATIN (登録商標)、サノフィ)、ボルテゾミブ (VELCADE (登録商標)、Millennium Pharm.)、スーテント (SUNITINIB (登録商標)、SU11248、ファイザー)、レトロゾール (FEMARA (登録商標)、ノバルティス)、メシル酸イマチニブ (GLEEVEC (登録商標)、ノバルティス)、XL-518 (MEK 阻害剤、エクセリクシス、WO2007/044515)、ARRY-886 (MEK 阻害剤、AZD6244、アレイバイオファーマ、アストラゼネカ)、SF-1126 (PI3K 阻害剤、Semafore Pharmaceuticals)、BEZ-235 (PI3K 阻害剤、ノバルティス)、XL-147 (PI3K 阻害剤、エクセリクシス)、PTK787/ZK222584 (ノバルティス)、フルベストラント (FASLODEX (登録商標)、アストラゼネカ)、ロイコボリン (フォリン酸)、ラパマイシン (シロリムス、RAPAMUNE (登録商標)、Wyeth 社)、ラパチニブ (TYKERB (登録商標)、GSK572016、グラクソスミスクライン)、ロナファルニブ (SARASAR (商標)、SCH66336、シェリング・プラウ)、ソラフェニブ (NEXAVAR (登録商標)、BAY43-9006、バイエル研究所)、ゲフィチニブ (IRESSA (登録商標)、アストラゼネカ)、イリノテカン (CAMPTOSAR (登録商標)、CPT-11、ファイザー)、チピファルニブ (ZARNESTRA (商標)、ジョンソン・エンド・ジョンソン)、ABRAXANE (商標) (クレモフォアを含まない)、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤 (American Pharmaceutical Partners、米国イリノイ州 Schaumburg)、バンデタニブ (rINN、ZD6474、ZACTIMAR、アストラゼネカ)、クロラムブシル、AG1478、AG1571 (SU5271; Sugen)、テムシロリムス (TORISEL (登録商標)、Wyeth)、パゾパニブ (グラクソスミスクライン)、カンフォスファミド (TELCYTA (登録商標)、Telik)、チオテパ及びシクロホスファミド (CYTOXAN (登録商標)、NEOSAR (登録商標))；ブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファンなどのスルホン酸アルキル；ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ及びウレドーパなどのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド及びトリメチロメラミンを含むエチレンイミン及びメチルアメラミン；アセトゲニン (特にプラタシン及びプラタシノン)；カンプトテシン (合成アナログトポテカンを含む)；プリオスタチン；カリスタチン；CC-1065 (そのアドゼレシン、カルゼレシン及びピゼレシン合成アナログを含む)；クリプトフィシン (特にクリプトフィシン1及びクリプトフィシン8)；ドラスタチン；デュオカルマイシン (合成アナログのKW-2189及びCB1-TM1を含む)；エレウテロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンギスタチン；クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムピチン、フェネステリン、ブレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタートなどのナイトロジェンマスタート；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチンなどのニトロソ尿素；エンジン抗生物質などの抗生物質 (例えばカリケアマイシン、カリケアマイシン gamma 1 I、カリケアマイシン omega 1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33: 183-186)；ダイネミシン、ダイネミシン A；クロドロネートなどのビスホスホネート；エスペラマイシン；並びにネオカルチノスタチン発色団及び関連する色素タンパク質エンジン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラピシン、ミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デト

10

20

30

40

50

ルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、モルホリノ - ドキソルピシン、シアノモルホリノ - ドキソルピシン、2 - ピロリノ - ドキソルピシン及びデオキシドキシルピシン)、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、ネモルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシンCなどのマイトマイシン類、ミコフェノール酸、ナガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン；メトトレキセート及び5 - フルオロウラシル(5 - F U)などの抗代謝産物；デノブテリン、メトトレキサート、プテロブテリン、トリメトトレキセートなどの葉酸アナログ；フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリンアナログ；アンシタビン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンなどのピリミジンアナログ；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎；フォリン酸などの葉酸補充液；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキセート；デホファミン；デメコルチン；ジアジクオン；エルホルニチン；エリブチニウムアセテート；エボチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダイニン；メイタンシン及びアンサマイトシンなどのメイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモル；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；ポドフィリニン酸；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；P S K (登録商標)多糖類複合体(米国オレゴン州ユージーンのJ H S Natural Products)；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2'' - トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン(特に、T - 2毒素、ベラクリンA、ロリジンA及びアングイジン)；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン；アラビノシド(「Ara - C」)；シクロホスファミド；チオテパ；6 - チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；シスプラチン及びカルボプラチンなどの白金アナログ；ピンブラスチン；エトボシド(V P - 16)；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ピノレルピン(N A V E L B I N E (登録商標))；ノバントロン；テニボシド；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノブテリン；カベシタビン(X E L O D A (登録商標)、ロシュ)。イバンドロネート；C P T - 11；トポイソメラーゼインヒビターR F S 2 0 0 0；ジフルオロメチルオルニチン(D M F O)；レチノイン酸などのレチノイド；並びに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸及び誘導体。

#### 【0788】

また、「化学療法剤」の定義に含まれるのは、次のものである：(i)例えばタモキシフェン(N O L V A D E X (登録商標)；クエン酸タモキシフェン)、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、L Y 117018、オナプリストン及びF A R E S T O N (登録商標)(トレミフィンシトレート)を含めて抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体モジュレーター(S E R M)などの腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように作用する抗ホルモン剤；(ii)例えば、4(5) - イミダゾール、アミノグルテチミド、M E G A S E (登録商標)(酢酸メゲストロール)、A R O M A S I N (登録商標)(エキセメスタン；ファイザー)、ホルメスタニー、ファドロゾール、R I V I S O R (登録商標)(ボロゾール)、F E M A R A (登録商標)(レトロゾール；ノバルティス)及びA R I M I D E X (登録商標)(アナストロゾール；アストラゼネカ)などの副腎でのエストロゲン産生を調節する、酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤；(iii)フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド及びゴセレリンなどの抗アンドロゲン；並びにトロキサシタビン(1, 3 - ジオキソランヌクレオシドシトシンアナログ)；(iv)M E K阻害剤などのプロテインキナーゼ阻害剤(W O 2 0 0 7 / 0 4 4 5 1 5)；(v)脂質キ

10

20

30

40

50

ナーゼ阻害剤；(v i) アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に異常な細胞増殖に關与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えばオブリメルセン(G E N A S E N S E (登録商標)、ジェンタ社)などPKC - 、R a f 及びH - R A S ；(V i i) V E G F 発現阻害剤(例えば、A N G I O Z Y M E (登録商標))及びH E R 2 発現阻害剤などのリボザイム；(v i i i) 遺伝子治療ワクチンなどのワクチン、例えば、A L L O V E C T I N (登録商標)、L E U V E C T I N (登録商標)及びV A X I D (登録商標)；P R O L E U K I N (登録商標) r I L - 2 ；L U R T O T E C A N (登録商標)などのトポイソメラーゼ1 阻害剤；A B A R E L I X (登録商標) r m R H ；(i x) ベバシズマブ(A V A S T I N (登録商標)、G e n e n t e c h 社)などの抗血管新生剤；並びに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸及び誘導体。

10

## 【0789】

また、「化学療法剤」の定義に含まれるのは、アレムツズマブ(C a m p a t h)、ベバシズマブ(A V A S T I N (登録商標)、ジェネンテック社)などの治療用抗体；セツキシマブ(E R B I T U X (登録商標)、I m c l o n e 社)；パニツムマブ(V E C T I B I X (登録商標)、アムジェン)、リツキシマブ(R I T U X A N (登録商標)、ジェネンテック/バイオジェン・アイデック)、オフアツムマブ(A R Z E R R A (登録商標)、G S K)、ペルツズマブ(P E R J E T A T M、O M N I T A R G (商標)、2 C 4、ジェネンテック社)、トラスツズマブ(H E R C E P T I N (登録商標)、ジェネンテック社)、トシツモマブ(B e x x a r、C o r i x i a)並びに抗体薬剤結合体、ゲムツズマブオゾガマイシン(M y l o t a r g (登録商標)、ワイス社)である。

20

## 【0790】

本発明の結合体と組み合わせた化学療法剤としての治療可能性を有するヒト化モノクローナル抗体としては、次のものが挙げられる：アレムツズマブ、アボリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピネオズマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴル、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、ホントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、オゾガマイシンイノツズマブ、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペシフシツズマブ、ベクツズマブ、ペルツズマブ、ペキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、シブロッツズマブ、シプリズマブ、ソンツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、トラスツズマブ、ツコツズマブセルモロイキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ及びビシリズマブ。

30

## 【0791】

本発明に係る医薬組成物及び本発明に従って使用するための医薬組成物は、活性成分、すなわち結合体化合物に加えて、薬学的に許容される賦形剤、担体、緩衝剤、安定剤又は当業者に周知の他の材料を含むことができる。このような材料は、非毒性であるべきであり、活性成分の有効性を妨害してはならない。担体その他の材料の正確な性質は、経口又は注射、例えば、皮膚、皮下又は静脈内であることができる投与経路に依存する。

40

## 【0792】

経口投与用の医薬組成物は、錠剤、カプセル、粉末又は液体形態とすることができる。錠剤は、固体キャリア又はアジュバントを含むことができる。液体医薬組成物は、一般に、水、石油、動物油又は植物油、鉱油又は合成油などの液体キャリアを含む。生理食塩溶液、デキストロース又は他の糖類溶液又はエチレングリコール、プロピレングリコール若しくはポリエチレングリコールなどのグリコールを含むことができる。カプセルは、ゼラチンなどの固体キャリアを含むことができる。

## 【0793】

静脈内、皮膚若しくは皮下注射又は罹患部位での注射について、活性成分は、発熱物質

50

を含まず、かつ、適切な pH、等張性及び安定性を有する非経口的に許容できる水溶液の形態である。当業者は、例えば、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、乳酸リンゲル注射液などの等張性ビヒクル用いて適切な溶液をうまく調製することができる。必要に応じて、保存剤、安定剤、緩衝剤、抗酸化剤及び / 又は他の添加剤を含むことができる。

【0794】

#### 処方物

結合体化合物を単独で使用（例えば、投与）することが可能であるが、組成物又は諸方物として与えることが好ましい場合が多い。

【0795】

一実施形態では、組成物は、ここで記載される結合体化合物と、薬学的に許容されるキャリア、希釈剤又は賦形剤とを含む医薬組成物（例えば、諸方物、製剤、薬剤）である。

10

【0796】

一実施形態では、組成物は、ここで説明する少なくとも1種の結合体化合物と、当業者に知られている1種以上の他の薬学的に許容される成分、例えば、限定されないが、薬学的に許容されるキャリア、希釈剤、賦形剤、アジュバント、充填剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、潤滑剤、安定剤、可溶化剤、界面活性剤（例えば、湿潤剤）、マスキング剤、着色剤、香味剤及び甘味剤とを含む医薬組成物である。

【0797】

一実施形態では、組成物は、他の活性剤、例えば他の治療薬又は予防薬をさらに含む。

【0798】

20

好適なキャリア、希釈剤、賦形剤などは、標準的な薬学の教科書に見出すことができる。例えば、Handbook of Pharmaceutical Additives、第2版（M. Ash及びI. Ash編）、2001（Synapse Information Resources, Inc. 米国ニューヨークEndicott）、Remington's Pharmaceutical Sciences、第20版、Lippincott, Williams & Wilkins、2000；及びHandbook of Pharmaceutical Excipients、第2版、1994参照。

【0799】

本発明の別の態様は、ここで定義される少なくとも1種の $[^{11}\text{C}]$ 放射性同位元素標識結合体又は結合体様化合物と、当業者に周知の1種以上の他の薬学的に許容される成分、例えば、キャリア、希釈剤、賦形剤などとを混合させることを含む医薬組成物の製造方法に関する。別個の単位として処方する場合（例えば、錠剤など）には、各単位は、活性化合物の所定量（投与量）を含む。

30

【0800】

ここで使用するとき、用語「薬学的に許容される」とは、音響医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題若しくは合併症なしに、当該被験者（例えば、ヒト）の組織との接触における使用に好適で、合理的な利益／リスク比に見合った化合物、成分、材料、組成物、剤形などをいう。それぞれのキャリア、希釈剤、賦形剤などは、処方物の他の成分と適合するという意味で「許容可能」でなければならない。

40

【0801】

処方物は、薬学の分野で周知の任意の方法によって調製できる。このような方法は、活性化合物と、1種以上の補助成分を構成するキャリアとを一緒にする工程を含む。一般に、処方物は、活性化合物とキャリア（例えば、液体キャリア、微粉固体キャリアなど）とを均一かつ密接に混合し、そして必要に応じて、その後、生成物を成形することによって調製される。

【0802】

処方物は、速又は遅放性；即時、遅延、時限又は持続放出性；又はそれらの組み合わせを与えるように調製できる。

【0803】

50

非経口投与（例えば、注射による）に好適な処方物としては、水性又は非水性の等張性で発熱物質を含まない滅菌液体（例えば、溶液、懸濁液）が挙げられ、そこに、活性成分が溶解、懸濁又はそうでなければ準備されている（例えば、リポソーム又は他の微粒子で）。このような液体は、抗酸化剤、緩衝剤、保存剤、安定剤、静菌剤、懸濁化剤、増粘剤及び処方物を目的のレシピエントの血液（又は他の関連する体液）と等張にする溶質などの薬学的に許容される他の成分をさらに含有することができる。賦形剤の例としては、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などが挙げられる。このような処方物に使用するのに好適な等張性キャリアの例としては、塩化ナトリウム注射液、リンゲル液又は乳酸加リンゲル注射液が挙げられる。典型的には、液体中における活性成分の濃度は、約  $1 \text{ ng/ml}$  ~ 約  $10 \text{ }\mu\text{g/ml}$ 、例えば約  $10 \text{ ng/ml}$  ~ 約  $1 \text{ }\mu\text{g/ml}$  である。処方物は、単位用量又は複数用量の密封容器、例えばアンプル及びバイアルで提供でき、そして使用直前に無菌液体キャリア、例えば注射用の水の添加しか必要とされないフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存できる。即席注射溶液及び懸濁液は、滅菌粉末、顆粒及び錠剤から調製できる。

10

#### 【0804】

##### 用量

結合体化合物及び結合体化合物を含む組成物の適切な投与量は、患者によって変更できることが当業者であれば分かるであろう。最適投与量の決定は、一般に、任意のリスク又は有害な副作用に対して治療効果のレベルのバランスをとることを伴う。選択される用量レベルは、特定の化合物の活性、投与経路、投与時間、化合物の排泄速度、治療期間、併用される他の薬物、化合物及び/又は材料、状態の重症度、並びに患者の種類、性別、年齢、体重、状態、一般的健康状態及び病歴（これらに限定されない）を含め、様々な要因に依存するであろう。化合物の量及び投与経路は、最終的には医師、獣医師、又は臨床医の判断になるが、一般に、用量は、重大な有害又は有毒な副作用を引き起こすことなく所望の効果を實現する作用部位での局所濃度を達成するように選択される。

20

#### 【0805】

投与は、治療の過程を通して連続的又は断続的に（例えば適切な間隔での分割用量で）単回投与で実施できる。投与の最も有効な手段及び用量を決定する方法は、当業者には周知であり、かつ、治療のために使用される処方物、治療の目的、治療される標的細胞及び治療される対象により変わってくる。単回又は複数回投与は、治療する医師、獣医師、又は臨床医によって選択される用量レベル及びパターンで実施できる。

30

#### 【0806】

一般に、活性化合物の好適な用量は、1日当たり被験体の体重1キログラム当たり約約  $100 \text{ ng}$  ~  $25 \text{ mg}$ （より典型的には約  $1 \text{ }\mu\text{g}$  ~ 約  $10 \text{ mg}$ ）の範囲である。活性化合物が塩、エステル、アミド、プロドラッグ等である場合には、投与量は親化合物に基づいて計算されるため、使用される実際の重量は比例して増加する。

#### 【0807】

一実施形態では、活性化合物は、以下の投与計画に従ってヒト患者に投与される：約  $100 \text{ mg}$  を1日3回。

#### 【0808】

一実施形態では、活性化合物は、以下の投与計画に従ってヒト患者に投与される：約  $150 \text{ mg}$  を1日2回。

40

#### 【0809】

一実施形態では、活性化合物は、以下の投与計画に従ってヒト患者に投与される：約  $200 \text{ mg}$  を1日2回。

#### 【0810】

しかし、一実施形態では、結合体化合物は、以下の投与計画に従ってヒト患者に投与される：約  $50$  又は約  $75 \text{ mg}$  を1日3又は4回。

#### 【0811】

一実施形態では、結合体化合物は、以下の投与計画に従ってヒト患者に投与される：約

50

100又は約125mgを1日2回。

【0812】

上記の投与量は、結合体（PBD部分及び抗体へのリンカーを含む）又は与えられるPBD化合物の有効量、例えばリンカーの切断後に放出可能な化合物の量に適用できる。

【0813】

疾患の予防又は治療について、本発明のADCの適切な投薬量は、上で定義されるように、治療される疾患のタイプ、疾患の重症度及び経過、その分子が予防又は治療目的で投与されるかどうか、以前の治療、患者の病歴及び抗体に対する応答並びに主治医の裁量に依存する。この分子は、患者に一度に又は一連の治療にわたって好適に投与される。疾患のタイプ及び重症度に応じて、 $1\mu\text{g}/\text{kg} \sim 15\text{mg}/\text{kg}$ （例えば $0.1 \sim 20\text{mg}/\text{kg}$ ）の分子は、例えば、1回以上の別個の投与によるか連続注射によるかどうかを問わず、患者への投与のための最初の候補投与量である。典型的な一日用量は、上記の要因に応じて約 $1\mu\text{g}/\text{kg} \sim 100\text{mg}/\text{kg}$ 以上の範囲の場合がある。患者に投与されるADCの例示的な用量は、患者の体重の約 $0.1 \sim 10\text{mg}/\text{kg}$ の範囲にある。数日間以上にわたる反復投与については、状態に応じて、疾患症状の所望の抑制が生じるまで治療を維持する。典型的な投薬計画は、約 $4\text{mg}/\text{kg}$ の初期負荷投与量、その後ADCの毎週、2週間又は3週間の追加投与量を投与する過程を含む。他の投薬計画も有用な場合がある。この治療の進行は、従来の技術及びアッセイによって容易に監視される。

【0814】

治療

症状を治療する文脈においてここで使用される用語「治療」とは、一般に、ヒト又は動物（例えば、獣医学用途における）かどうかを問わず、いくつかの所望の治療効果、例えば状態の進行の阻害が達成される治療及び治療をいい、かつ、進行速度の低下、進行速度の停止、症状の退縮、状態の寛解及び状態の治癒を含む。また、予防手段としての治療（すなわち、予防、防止）も含まれる。

【0815】

ここで使用するとき、用語「治療上有効な量」とは、所望の治療計画に従って投与された場合にいくつかの所望の治療効果を生じさせるのに有効で、合理的な利益/リスク比に見合う活性化化合物の量又は活性化化合物を含む材料、組成物若しくは投薬の量をいう。

【0816】

同様に、用語「予防上有効な量」とは、所望の治療計画に従って投与された場合にいくつかの所望の予防効果を生じさせるのに有効で、合理的な利益/リスク比に見合う活性化化合物の量又は活性化化合物を含む材料、組成物若しくは投薬の量をいう。

【0817】

抗体薬剤結合体の調製

抗体薬剤結合体は、（1）求核性基又は抗体の求電子性基と二価のリンカー試薬との反応、共有結合を介して、抗体-リンカー中間生成物A-b-Lを形成すること、続いて活性化薬剤部分試薬との反応、及び（2）薬剤部分試薬とリンカー試薬との反応、共有結合を介して薬剤-リンカー試薬D-Lを形成すること、続いて抗体の求核性基又は求電子性基との反応を含む、当業者に既知の有機化学作用、条件及び試薬を用いて、いくつかの経路により調製することができる。結合方法（1）及び（2）は、本発明の抗体-薬剤結合体を調製するために様々な抗体及びリンカーを用いることができる。

【0818】

抗体上の求核基としては、側鎖チオール基、例えばシステインが挙げられるが、これらに限定されない。チオール基は求核性であり、本発明のもののように反応してリンカー部分上の求電子基と共有結合を形成することができる。所定の抗体は、還元性鎖間ジスルフィド、すなわちシステイン架橋を有する。抗体は、DTT（クリーランド試薬、ジチオトレイトール）又はTCEP（トリス（2-カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩；Getz外（1999）Anal. Biochem. 第273巻：73-80；Soltec Ventures, Beverly, MA）などの還元剤での処理によって、リンカー試

薬との結合について反応になることができる。このようにして、それぞれのシステインジスルフィド架橋は、理論的には、2個の反応性チオール求核基を形成することになる。付加的な求核基を、アミンをチオールに転換させるリシンと2-イミノチオラン（トラウト試薬）との反応により抗体に導入することができる。

【0819】

#### 被験体 / 患者

被験体 / 患者は、動物、哺乳動物、胎盤哺乳類、有袋類（例えば、カンガルー、ウォンバット）、単孔類（例えば、カモノハシカモノハシ）、げっ歯類（例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス）、ネズミ科（例えば、マウス）、ウサギ目（例えば、ウサギ）、鳥類（例えば、鳥）、イヌ科（例えば、犬）、ネコ科（例えば、猫）、ウマ科（例えば、馬）、ブタ（例えば、豚）、ヒツジ（例えば、羊）、ウシ属（例えば、雌牛）、霊長類、サル（例えば、猿又は類人猿）、サル（例えば、マーモセット、ヒヒ）、類人猿（例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル）又はヒトであることができる。

10

【0820】

また、被験体 / 患者は、その発達形態のうち任意のもの、例えば胎児であることができる。好ましい一実施形態では、被験体 / 患者はヒトである。

【0821】

一実施形態において、患者は、各患者が細胞の表面に  $\alpha_6$  インテグリンを有する腫瘍を有する集団である。

20

【0822】

#### 合成

式Aの結合体は、対応する式Bの薬剤 - リンカー化合物から、これらと細胞結合剤とを適切な条件下で反応させることによって合成できる。したがって、Yが式A1のものである結合体は、Y<sup>L</sup>が式B1のものである薬剤 - リンカー化合物から合成できる。Yが式A2のものである結合体は、Y<sup>L</sup>が式B2のものである薬剤 - リンカー化合物から合成できる。Yが式A3のものである結合体は、Y<sup>L</sup>が式B3のものである薬剤 - リンカー化合物から合成できる。

【0823】

上記のような条件は、それ自体が細胞結合剤の結合部位の性質を反映する、薬剤 - リンカー化合物と細胞結合剤との間に形成される結合の種類に依存する。

30

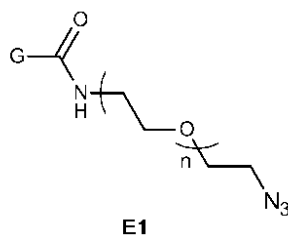
【0824】

式Bの薬剤 - リンカー化合物は、式Cの対応する化合物から合成できる。

【0825】

Y<sup>L</sup>が式B1のものである薬剤 - リンカー化合物は、Y<sup>C</sup>が式C1のものである化合物から、好適な溶媒中において次式E1の化合物と反応させることにより合成できる：

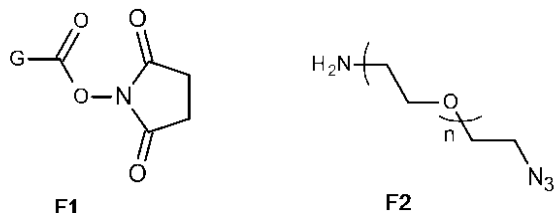
【化80】



40

式E1の化合物は、次式F1及びF2の化合物の反応によりその場で形成できる：

## 【化 8 1】

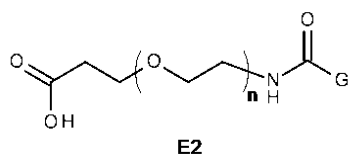


## 【 0 8 2 6 】

$Y^L$  が式 B 2 のものである薬剤 - リンカー化合物は、 $Y^C$  が式 C 2 のものである化合物から、アミドカップリング試薬の存在下において適当な溶媒中で次式 E 2 の化合物と反応させることにより合成できる：

10

## 【化 8 2】

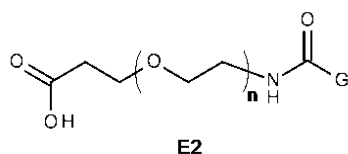


## 【 0 8 2 7 】

$Y^L$  が式 B 3 のものである薬剤 - リンカー化合物は、 $Y^C$  が式 C 3 のものである化合物から、アミドカップリング試薬の存在下において適切な溶媒中で次式 E 2 の化合物と反応させることにより合成できる：

20

## 【化 8 3】

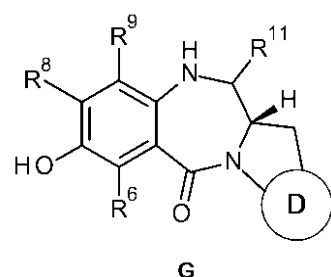


## 【 0 8 2 8 】

式 C の化合物は、次式 G の対応する化合物から作製できる：

## 【化 8 4】

30

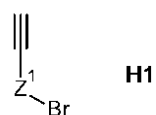


## 【 0 8 2 9 】

$Y^C$  が式 C 1 のものである式 C の化合物は、ヨウ化テトラブチルアンモニウム及び炭酸カリウムの存在下で、式 G の化合物と次式 H 1 の化合物とを反応させることにより合成できる：

40

## 【化 8 5】



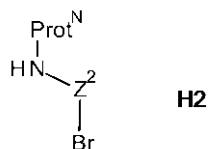
## 【 0 8 3 0 】

$Y^C$  が式 C 2 のものである式 C の化合物は、ヨウ化テトラブチルアンモニウム及び炭酸カリウムの存在下で、式 G の化合物と次式 H 2 の化合物：

50



## 【化 8 6】



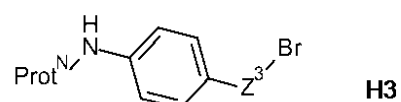
(ここで、 $\text{Prot}^N$ はAllocなどのアミン保護基である。)とを反応させ、その後標準的な条件下でアミンの脱保護をすることによって合成できる。使用される保護基は、化合物中の任意の他の保護基に対して直交的でなければならない。

10

## 【0831】

$\text{Y}^C$ が式C3のものである式Cの化合物は、ヨウ化テトラブチルアンモニウム及び炭酸カリウムの存在下で、式Gの化合物と次式H3の化合物:

## 【化 8 7】



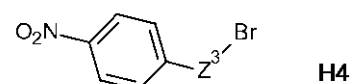
(ここで、 $\text{Prot}^N$ はAllocなどのアミン保護基である。)とを反応させ、その後標準的な条件下でアミンの脱保護をすることによって合成できる。使用される保護基は、化合物中の任意の他の保護基に対して直交的でなければならない。

20

## 【0832】

或いは、 $\text{Y}^C$ が式C3のものである式Cの化合物は、ヨウ化テトラブチルアンモニウム及び炭酸カリウムの存在下で、式Gの化合物と次式H4の化合物:

## 【化 8 8】



とを反応させ、その後標準的な条件下でニトロ基の還元をすることによって合成できる。

30

## 【0833】

単一のPBD部分を含む式Gの化合物は、WO2005/085259の開示、特に、第31～39頁の記載に従って合成できる。この文献は、本明細書に参照により援用される。また、2012年10月12日に出願された同時係属出願PCT/EP2012/070232の教示も参照されたい。

## 【0834】

2個のイミン部分を含有するPBD化合物の合成は、次の文献において広範に議論されている。これらの議論を参照により本明細書で援用する。

- a) WO00/12508 (第14～30頁)、
- b) WO2005/023814 (第3～10頁)、
- c) WO2004/043963 (第28～29頁)、
- d) WO2005/085251 (第30～39頁) 及び
- e) WO2011/130598 (第126～150頁)

40

## 【0835】

上記WO2005/085259号の開示は、2個のPBD部分を含む式Gの化合物の合成に関連する。そこに開示されている合成法は、C7での直交保護ヒドロキシル基(すなわちスキーム4における $\text{R}^A$ 基)を含むように改変できる。

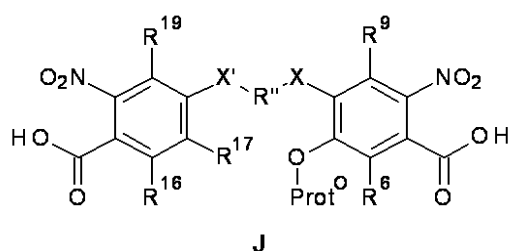
## 【0836】

或いは、式Gの化合物は、上記文献に記載されたとおりに合成できるが、ただし、次式

50

J の二量体のコアから出発する：

【化 8 9】



ここで、Prot<sup>0</sup>は、ヒドロキシ保護基である。このような式 J の化合物は、本願の実  
施例と同様の方法によって製造できる。

【0837】

#### アミン保護基

アミン保護基は当業者に周知である。Organic Synthesis、第四版、  
John Wiley & Sons、2007年 (ISBN 978-0-471-69754-1)、第696～871頁におけるグリーン保護基の好適な保護基の開示を特に参照  
されたい。

【0838】

#### ヒドロキシ保護基

ヒドロキシ保護基は当業者に周知である。Organic Synthesis、第四  
版、John Wiley & Sons、2007年 (ISBN 978-0-471-69754-1)、第16～298頁におけるグリーン保護基の好適な保護基の開示を特に参  
照されたい。

【実施例】

【0839】

#### 一般的な条件

反応の進行を、アルミニウムプレート上の蛍光指示薬と共にメルクキーゼルゲル 60  
F 254 シリカゲルを使用して薄層クロマトグラフィー (TLC) により監視した。特に  
明記しない限り、TLC の可視化を UV 光及びヨウ素蒸気で達成した。フラッシュクロマ  
トグラフィーは、メルクキーゼルゲル 60 F 254 シリカゲルを使用して実施した。抽出  
及びクロマトグラフィー溶媒は、フィッシャー・サイエンティフィック社 (英国) から購  
入し、さらに精製することなく使用した。全ての化学物質は、Aldrich、VWR、  
及びコンビブロック社から購入した。

【0840】

<sup>1</sup>H 及び <sup>13</sup>C NMR スペクトルは、ブルカーアバンス 400 分光計で得た。カップリン  
グ定数はヘルツ (Hz) で示す。化学シフトをテトラメチルシランから低磁場に百万分率  
(ppm) で記録する。スピン多重度を s (一重項)、bs (広範囲 一重項)、d (二  
重項)、t (三重項)、q (四重項)、p (五重項) 又は m (多重項) として記載する。

【0841】

LCMS 方法 1 (特に示さない限りにおいて使用されるデフォルト方法)

HPLC (ウォーターズ・アライアンス 2695) を、水 (A) (ギ酸 0.1%) 及び  
アセトニトリル (B) (ギ酸 0.1%) の移動相を用いて行った。勾配：1.0 分にわたり  
初期組成 5% B を保持し、続いて 3 分かけて 5% B から 95% B に増加させる。この組  
成を 95% B で 0.1 分間保持し、次いで 0.03 分で 5% B に戻し、そしてそこで 0.  
87 分間保持した。総勾配実行時間は 5 分に等しい。

【0842】

流速は 3.0 mL / 分であり、400 µL を、質量分析計に入るゼロのデッドボリュー  
ムのティーピースを介して分割した。波長検出範囲：220～400 nm。機能種別：ダ  
イオードアレイ (535 スキャン)。カラム：Phenomenex (登録商標) オニキ  
スモノリシック C18 50 × 4.60 mm。

## 【 0 8 4 3 】

## L C M S 方法 2

H P L C ( ウォーターズ・アライアンス 2 6 9 5 ) を、水 ( A ) ( ギ酸 0 . 1 % ) 及びアセトニトリル ( B ) ( ギ酸 0 . 1 % ) の移動相を用いて行った。勾配：初期組成 5 % B を 1 . 0 分 にわたって保持し、次いで 2 . 5 分 かけて 5 % B から 9 5 % B まで増加させる。組成を 9 5 % B で 0 . 5 分 間保持し、次いで 0 . 1 分 で 5 % B に戻し、そこで 0 . 9 分 間保持した。総勾配実行時間は 5 分 に等しい。

流速は 3 . 0 m L / 分であり、4 0 0  $\mu$  L を、質量分析計に入るゼロのデッドボリュームのティーピースを介して分割した。波長検出範囲：2 2 0 ~ 4 0 0 n m 。機能種別：ダイオードアレイ ( 5 3 5 スキャン ) 。カラム：P h e n o m e n e x ( 登録商標 ) オニキスモノリシック C 1 8 5 0  $\times$  4 . 6 0 m m 。

10

## 【 0 8 4 4 】

## L C M S 方法 3

H P L C ( 島津製作所 L C M S - 2 0 0 ) を、水 ( A ) ( ギ酸 0 . 1 % ) 及びアセトニトリル ( B ) ( ギ酸 0 . 1 % ) の移動相を用いて行った。勾配：初期組成 5 % B を 0 . 2 5 分 にわたって保持し、次いで 2 分 かけて 5 % B から 1 0 0 % B まで増加させる。組成を 1 0 0 % B で 0 . 5 分 間保持し、次いで 0 . 0 5 分 で 5 % B に戻し、そこで 0 . 0 5 分 間保持した。総勾配実行時間は 3 分 に等しい。

流速は 0 . 8 m L / 分である。波長検出範囲：2 2 0 ~ 4 0 0 n m 。カラム：W a t e r s A c q u i t y U P L C B E H S h i e l d R P 1 8 1 . 7  $\mu$  m 2 . 1  $\times$  5 0 m m 。

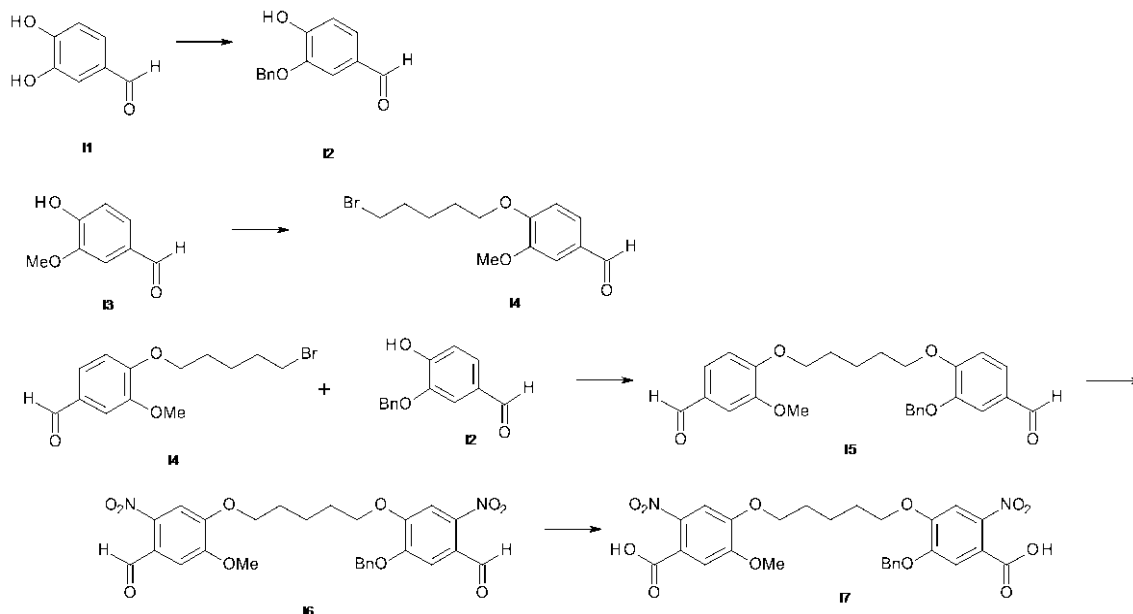
20

## 【 0 8 4 5 】

## 重要な中間体の合成

( a ) 5 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - ( ( 5 - ( 4 - カルボキシ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシ ) ペンチル ) オキシ ) - 2 - ニトロ安息香酸 ( I 7 )

## 【 化 9 0 】



30

40

## 【 0 8 4 6 】

( i ) 3 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド ( I 2 )

水素化ナトリウム ( 5 1 . 2 g 、 1 . 2 7 モル 、 2 . 2 当量 ) を、三口フラスコ内においてヘキサンで 2 回すすぎ、そして無水 D M S O ( 8 0 0 m L ) を添加した。このフラスコを室温で水浴中に置いた。3 , 4 - ジヒドロキシベンズアルデヒド I 1 ( 8 0 グラム、5 7 9 . 2 ミリモル ) の乾燥 D M S O 溶液 ( 1 6 0 m L ) を 4 0 分 間にわたり滴下漏斗で滴下添加し、そしてこの反応混合物をアルゴン下で 3 0 分 間撹拌した。添加中に、多くの水素ガスが形成されるため、脱脂綿及び塩化カルシウムの出口をネックの一つに配置する

50

。臭化ベンジル ( 6 8 . 8 m L、5 7 9 . 2 ミリモル、1 当量 ) を滴下添加し、そしてこの反応物を一晚撹拌した。この反応混合物を氷に注ぎ、H C l ( 1 M ) で p H が酸性になるまでクエンチし、そして E t O A c で抽出した。次いで、有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発によって除去した。得られた残留物に、純粋ジクロロメタンと共にシリカパッドを施した。得られた物質をヘキサン中最小のジクロロメタンで沈殿させた。得られた白色沈殿物を濾過し、そして乾燥させて所期の化合物を得た ( 8 0 . 7 g、6 0 % 収率 )。L C / M S ( 方法 3 ) 1 . 4 3 分 ( イオン化なし )。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z, C D C l<sub>3</sub>) 9 . 8 1 ( s, 1 H ), 7 . 5 1 ( d, J = 1 . 8 H z, 1 H ), 7 . 4 5 - 7 . 3 4 ( m, 7 H ), 7 . 0 6 ( d, J = 8 . 1 H z, 1 H ), 6 . 2 4 ( s, 1 H ), 5 . 1 7 ( s, 2 H )。

10

## 【 0 8 4 7 】

( i i ) 4 - ( ( 5 - ブロモペンチル ) オキシ ) - 3 - メトキシベンズアルデヒド ( I 4 )

バニリン I 3 ( 5 0 g、3 2 8 ミリモル ) をアセトン ( 1 L ) に溶解させた。ジブロモペンタン ( 2 2 7 g、9 8 5 ミリモル、3 当量 ) 及び炭酸カリウム ( 6 8 g、4 9 2 ミリモル、1 . 5 当量 ) を添加した。スラリーを 6 5 に加温し、2 時間撹拌し、次いで 8 0 で 3 0 分間撹拌した。得られた炭酸カリウムを濾過し、過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発によって除去した。得られた残渣をシリカのパッド : 7 . 5 % E t O A c のヘキサン溶液 ( 4 L )、次いで 1 0 % E t O A c のヘキサン溶液 ( 1 L ) 及び 2 5 % E t O A c のヘキサン溶液に付して白色の固体を得た ( 5 3 . 7 g、5 4 % 収率 )。L C / M S ( 方法 3 ) 1 . 6 3 分 ( E S + ) m / z ( 相対強度 ) 3 0 2 . 5 3 ( [ M + H ]<sup>+</sup>, 1 0 0 )。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z, C D C l<sub>3</sub>) 9 . 8 3 ( s, 1 H ), 7 . 4 2 ( d d, J = 8 . 1, 1 . 9 H z, 1 H ), 7 . 4 0 ( d, J = 1 . 9 H z, 1 H ), 6 . 9 5 ( d, J = 8 . 1 H z, 1 H ), 4 . 1 0 ( t, J = 6 . 6 H z, 2 H ), 3 . 9 1 ( s, 3 H ), 3 . 4 3 ( t, J = 6 . 7 H z, 2 H ), 1 . 9 2 ( m, 4 H ), 1 . 6 4 ( t t, J = 9 . 7, 6 . 2 H z, 2 H )。

20

## 【 0 8 4 8 】

( i i i ) 3 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - ( ( 5 - ( 4 - ホルミル - 2 - エトキシフェノキシ ) ペンチル ) オキシ ) ベンズアルデヒド ( I 5 )

4 - ( ( 5 - ブロモペンチル ) オキシ ) - 3 - メトキシベンズアルデヒド I 4 ( 4 0 . 0 g、1 3 2 . 8 1 ミリモル、1 当量 ) 及び 3 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド I 2 ( 3 0 . 3 g、1 3 2 . 8 1 ミリモル、1 当量 ) をジメチルホルムアミド ( 2 0 0 m L ) に溶解させた。炭酸カリウム ( 1 3 . 8 g、9 9 . 6 1 ミリモル、0 . 7 5 当量 ) 及びヨウ化テトラブチルアンモニウム ( 4 . 9 g、1 3 . 2 8 ミリモル、0 . 1 当量 ) を添加した。この反応混合物を 8 0 に加温し、そして 1 2 時間撹拌した。得られた炭酸カリウムを濾過し、過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発によって除去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、その後水、1 N の N a O H、1 N の H C l、水及びブラインで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発により除去して、所期の化合物を明黄色の油状物として得た ( 7 5 g、定量的収率 )。L C / M S ( 方法 3 ) 1 . 7 7 分 ( E S + ) m / z ( 相対強度 ) 4 4 9 . 1 5 [ M + H ]<sup>+</sup>, 4 7 1 . 2 5 [ M + N a ]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z, C D C l<sub>3</sub>) 9 . 8 3 ( s, 1 H ), 9 . 8 1 ( s, 1 H ), 7 . 4 6 ( d d, J = 3 . 1, 1 . 4 H z, 2 H ), 7 . 4 3 ( d, J = 1 . 7 H z, 2 H ), 7 . 4 1 ( d d, J = 8 . 1, 1 . 9 H z, 1 H ), 7 . 3 9 ( d, J = 1 . 8 H z, 1 H ), 7 . 3 7 - 7 . 3 2 ( m, 2 H ), 7 . 3 0 ( d d, J = 5 . 0, 3 . 6 H z, 1 H ), 6 . 9 7 ( d, J = 8 . 1 H z, 1 H ), 6 . 9 2 ( d, J = 8 . 1 H z, 1 H ), 5 . 1 5 ( s, 2 H ), 4 . 1 3 ( t, J = 6 . 4 H z, 2 H ), 4 . 0 9 ( t, J = 6 . 6 H z, 2 H ), 3 . 8 8 ( s, 3 H ), 2 . 0 1 - 1 . 8 9 ( m, 4 H ), 1 . 7 7 - 1 . 6 4 ( m, 2 H )。

30

40

## 【 0 8 4 9 】

( i v ) 5 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - ( ( 5 - ( 4 - ホルミル - 2 - メトキシ - 5 - ニ

50

トロフェノキシ)ペンチル)オキシ) - 2 - ニトロベンズアルデヒド (I 6)

3 - (ベンジルオキシ) - 4 - ((5 - (4 - ホルミル - 2 - エトキシフェノキシ)ペンチル)オキシ)ベンズアルデヒド I 5 (30 g、66.40ミリモル)をジクロロメタン(60 mL)に溶解させ、そして0 で硝酸(68%、60 mL)を添加した。この反応混合物を20分間にわたり0 で及び室温で3時間攪拌し、次いで冷水を添加した。形成した沈殿物を濾過し、水で洗浄した。白色固体を真空乾燥させた。白色の固体の42 gを得た(水残留のため>100%の収率)。LC/MS(方法3)1.88分、イオン化なし。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.44(s, 1H), 10.41(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.46 - 7.30(m, 6H), 5.25(s, 2H), 4.20(dd, J = 12.2, 5.9 Hz, 2H), 4.13(dd, J = 15.1, 8.7 Hz, 2H), 3.96(s, 3H), 2.01(dt, J = 14.1, 6.4 Hz, 4H), 1.80 - 1.65(m, 2H).

【0850】

(v) 5 - (ベンジルオキシ) - 4 - ((5 - (4 - カルボキシ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシ)ペンチル)オキシ) - 2 - ニトロ安息香酸 (I 7)

亜塩素酸ナトリウム(35.3 g、390ミリモル、5当量)及びリン酸ナトリウム(26.2 g、218.4ミリモル、2.8当量)の水(250 mL)溶液を、5 - (ベンジルオキシ) - 4 - ((5 - (4 - ホルミル - 2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシ)ペンチル)オキシ) - 2 - ニトロベンズアルデヒド I 6 (42 g、78ミリモル)のTHF(200 mL)溶液に添加した。続いて、過酸化水素(60%、103 mL、2.18モル、2.8当量)を素早く添加した。30分後、反応物を1 NのHClでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発によって除去した。得られた残渣を最小限のジクロロメタンに溶解させ、エーテルで沈殿させた。淡黄色の固体(26 g、58%)を濾過し、エーテルで洗浄し、そして次の反応のために粗生成物として使用した。

LC/MS(方法3)1.69分(ES+) m/z(相対強度)569.35 [M+H]<sup>+</sup>。

【0851】

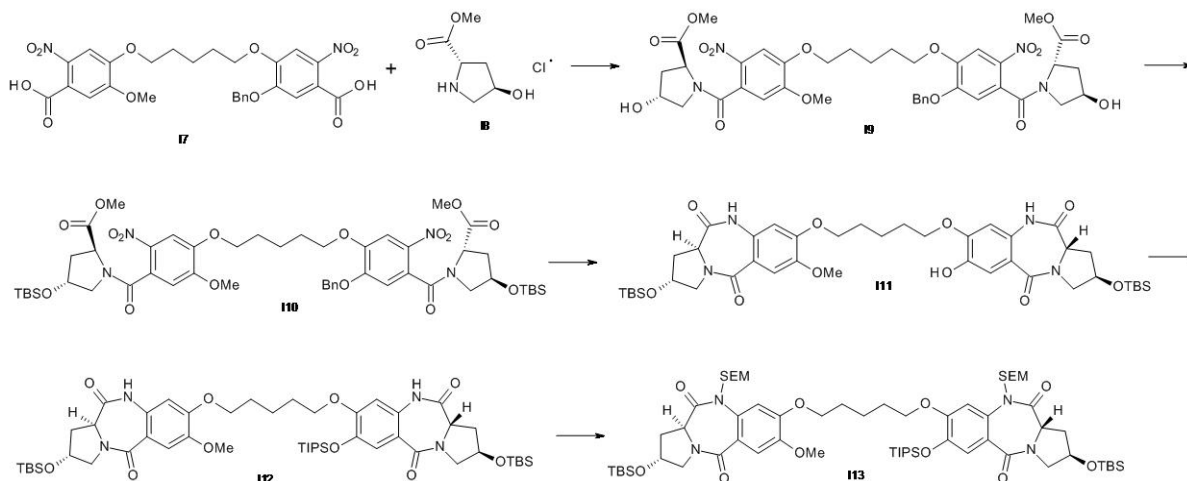
(b) (2R, 11aS) - 2 - ((t - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 8 - ((5 - ((2R, 11aS) - 2 - ((t - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 5, 11 - ジオキソ - 7 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 10 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 2, 3, 5, 10, 11, 11a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 8 - イル)オキシ)ペンチル)オキシ) - 7 - メトキシ - 10 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 5, 11(10H, 11aH) - ジオン (I 13)

10

20

30

## 【化 9 1】



10

## 【 0 8 5 2 】

( i ) ( 2 S , 4 R ) - メチル 1 - ( 4 - ( ( 5 - ( 2 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ( メトキシカルボニル ) ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 5 - ニトロフェノキシ ) ペンチル ) オキシ ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロベンゾイル ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキシレート ( I 9 )

塩化オキサリル ( 7 . 6 m L 、 8 9 . 9 2 ミリモル、3 当量 ) を、I 7 ( 1 7 . 1 g 、 2 9 . 9 7 ミリモル ) のジクロロメタン ( 1 5 0 m L ) 及び D M F ( 2 m L ) 溶液に添加した。2 0 分後、溶媒を減圧下での回転蒸発によって除去し、最小のジクロロメタンを添加して該粗生成物を溶解させ、そしてジエチルエーテルで粉砕した。形成された黄色固体を濾過し、- 4 0 ° で、I 8 ( 1 3 . 6 g 、 7 4 . 9 3 ミリモル、2 . 5 当量 ) のジクロロメタン ( 1 0 0 m L ) 及びトリエチルアミン ( 2 0 . 9 2 m L 、 1 4 9 . 8 7 ミリモル、5 当量 ) 溶液に少しずつ添加した。反応を数分後に完了した。溶媒を減圧下で回転蒸発により除去し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付した ( シリカゲル ; モノ付加物を収集するためにヘキサン中 5 0 % 酢酸エチルから 1 0 0 % 酢酸エチル、次いで、ジクロロメタン中 5 % から 2 0 % のメタノール ) 。純粋な画分を集め、合わせ、そして過剰な溶離液を減圧下で回転蒸発により除去して生成物を得た ( 3 工程で 1 5 g 、 6 1 % ) 。LC / MS ( 方法 3 ) 1 . 4 7 分 ( E S + ) m / z ( 相対強度 ) 8 2 5 . 4 5 ( [ M + H ] + , 1 0 0 ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 6 5 ( s , 1 H ) , 7 . 6 1 ( s , 1 H ) , 7 . 4 5 - 7 . 2 7 ( m , 5 H ) , 6 . 8 9 ( s , 1 H ) , 6 . 8 1 ( s , 1 H ) , 5 . 2 0 ( s , 2 H ) , 4 . 8 5 - 4 . 7 4 ( m , 2 H ) , 4 . 4 0 ( d , J = 2 0 . 3 H z , 2 H ) , 4 . 2 1 - 4 . 0 2 ( m , 4 H ) , 3 . 9 1 ( s , 3 H ) , 3 . 7 9 ( s , 6 H ) , 3 . 5 3 - 3 . 4 1 ( m , 2 H ) , 3 . 1 3 ( d , J = 1 1 . 1 H z , 1 H ) , 3 . 0 4 ( d , J = 1 1 . 0 H z , 1 H ) , 2 . 7 9 - 2 . 7 2 ( m , J = 4 . 3 H z , 1 H ) , 2 . 6 3 ( s , 1 H ) , 2 . 4 2 - 2 . 3 2 ( m , 2 H ) , 2 . 2 1 - 2 . 0 6 ( m , J = 1 1 . 3 H z , 2 H ) , 2 . 0 2 - 1 . 8 9 ( m , 4 H ) , 1 . 7 6 - 1 . 6 5 ( m , 2 H ) 。

20

30

40

## 【 0 8 5 3 】

( i i ) ( 2 S , 4 R ) - メチル 1 - ( 4 - ( ( 5 - ( 2 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) - 2 - ( メトキシカルボニル ) ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 5 - ニトロフェノキシ ) ペンチル ) オキシ ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロベンゾイル ) - 4 - ( ( t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) ピロリジン - 2 - カルボキシレート ( I 1 0 )

I 9 ( 1 4 g 、 1 6 . 9 7 ミリモル ) 、塩化 t - ブチルジメチルシリル ( 1 2 . 8 g 、 8 4 . 8 7 ミリモル、5 当量 ) 及びイミダゾール ( 1 3 . 9 g 、 2 0 3 . 6 4 ミリモル、1 2 当量 ) を 1 2 0 ° で一緒に溶解させた。反応を 3 0 分後に完了させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに供した ( シリカゲル ; ヘキサン中 1 0 % 酢酸エ

50

チルから100%酢酸エチル)。純粋な画分を集め、合わせ、そして過剰な溶離液を減圧下で回転蒸発により除去して生成物を得た(17g、定量的)。

LC/MS(方法3)2.17分。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.69(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.43-7.27(m, 5H), 6.87(s, 1H), 6.78(s, 1H), 5.17(d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.73-4.79(m, 2H), 4.45-4.34(m, 2H), 4.32-4.10(m, 2H), 4.09-4.00(m, 2H), 3.90(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.48-3.41(m, 1H), 3.29(dd, J = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 3.03(dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 2H), 2.96(dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 2H), 2.31-2.21(m, 2H), 2.19-2.05(m, 2H), 2.00-1.88(m, 4H), 1.74-1.66(m, 2H), 0.82(s, 18H), 0.02(d, J = 1.1 Hz, 6H), -0.03(d, J = 5.5 Hz, 6H)。

#### 【0854】

(iii)(2R, 11aS) - 2 - ((t-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 8 - ((5 - ((2R, 11aS) - 2 - ((t-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 7 - ヒドロキシ - 5, 11 - ジオキソ - 2, 3, 5, 10, 11, 11a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 8 - イル)オキシ)ペンチル)オキシ) - 7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 5, 11(10H, 11aH) - ジオン(I11)

ギ酸アンモニウム(106g、168ミリモル、10当量)をI10(17.7g、16.80ミリモル)のエタノール溶液(500mL)に添加した。炭素担持パラジウム(1.8g、10%)を酢酸エチルで湿潤させ、そして反応混合物に添加した。溶液を70に加温した。20分後、反応混合物をセライトを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を回転蒸発によって除去した。残留物を酢酸エチルに溶解させ、飽和塩化アンモニウム水溶液及びブラインで洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発によって除去して所期の化合物を黄色ガム質として得た(13.9g、98%)。

LC/MS(方法3)1.91分、(ES+)m/z(相対強度)839.35([M+H]<sup>+</sup>, 100)。

#### 【0855】

(iv)(2R, 11aS) - 2 - ((t-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 8 - ((5 - ((2R, 11aS) - 2 - ((t-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 5, 11 - ジオキソ - 7 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 2, 3, 5, 10, 11, 11a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 8 - イル)オキシ)ペンチル)オキシ) - 7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 5, 11(10H, 11aH) - ジオン(I12)

I11(13.9g、16.56ミリモル)、塩化トリイソプロピルシリル(3.6mL、18.36ミリモル、1.1当量)及びイミダゾール(3.4g、49.94ミリモル、3当量)を120で一緒に溶融させた。反応を30分後に完了した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに供した(シリカゲル;ヘキサン中10%酢酸エチルから100%酢酸エチルの)。純粋な画分を集め、合わせ、そして過剰な溶離液を減圧下で回転蒸発により除去して生成物を得た(15.4g、93%)。

LC/MS(方法3)2.31分、<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.81(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.43(s, 2H), 6.47(s, 1H), 6.42(s, 1H), 4.54-4.43(m, 2H), 4.17(dt, J = 7.6, 3.8 Hz, 2H), 4.00(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.95(t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 3.73-3.58(m, 4H), 2.84-2.76(m, 2H), 2.09-1.96(m, 1H), 1.

9.2 - 1.85 (m, 4H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.31 - 1.17 (m, 3H), 1.08 (d, J = 2.5 Hz, 9H), 1.06 (d, J = 2.5 Hz, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), 0.07 (s, 6H)。

【0856】

(v) (2R, 11aS) - 2 - ((t - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 8 - ((5 - ((2R, 11aS) - 2 - ((t - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 5, 11 - ジオキソ - 7 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 10 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 2, 3, 5, 10, 11, 11a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 8 - イル)オキシ)ペンチル)オキシ) - 7 - メトキシ - 10 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 5, 11 (10H, 11aH) - ジオン (I13)

I12 (15.4 g、15.74ミリモル)を乾燥テトラヒドロフラン(250 mL)に溶解させ、-30 (ドライアイス/アセトン)に冷却した。N - ブチルリチウム(29 mL、46.41ミリモル、3当量)を滴下し、そして反応混合物を-30 で1時間攪拌した。塩化2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル(8.2 mL、46.41ミリモル、3当量)を滴下し、冷浴を除去した。反応混合物を周囲温度で12時間攪拌し、溶媒を回転蒸発によって除去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発により除去して次の反応のための粗生成物として使用される黄色の油状物として所望の化合物を得た。

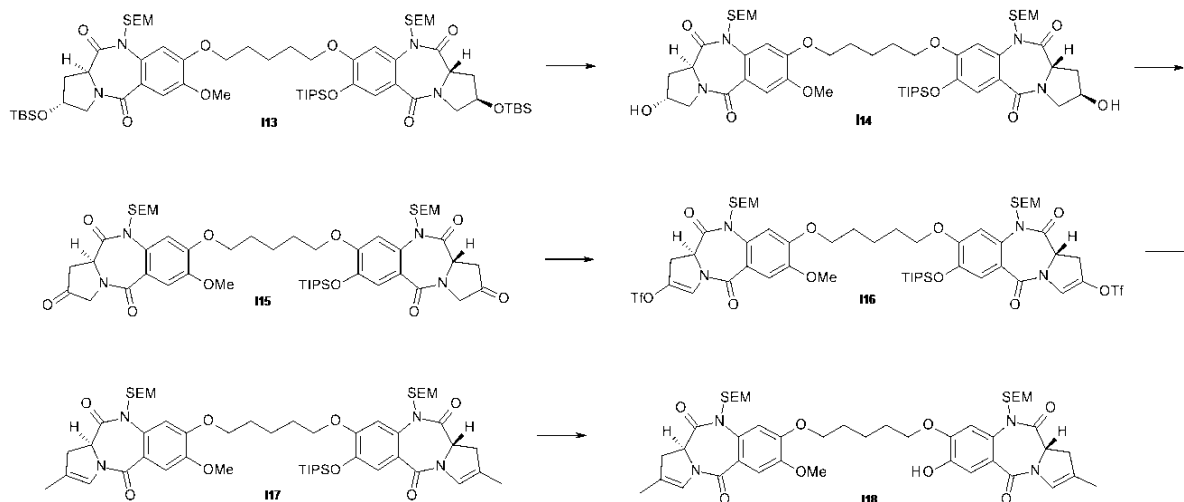
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.34 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.49 (dd, J = 10.0, 1.8 Hz, 2H), 4.64 (dd, J = 9.9, 7.5 Hz, 2H), 4.56 (dt, J = 8.9, 5.7 Hz, 2H), 4.21 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 2H), 4.09 - 3.93 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.82 - 3.61 (m, 6H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 2.90 - 2.76 (m, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 4H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.34 - 1.19 (m, 3H), 1.10 (d, J = 2.7 Hz, 9H), 1.08 (d, J = 2.7 Hz, 9H), 0.96 (ddd, J = 9.1, 6.9, 2.0 Hz, 4H), 0.86 (d, J = 2.9 Hz, 9H), 0.85 (d, J = 2.9 Hz, 9H), 0.09 (s, 6H), 0.07 (s, 6H), 0.01 (d, J = 3.2 Hz, 18H)。

【0857】

(c) (S) - 7 - ヒドロキシ - 8 - ((5 - ((S) - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 5, 11 - ジオキソ - 10 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 5, 10, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 8 - イル)オキシ)ペンチル)オキシ) - 2 - メチル - 10 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 5, 11 (10H, 11aH) - ジオン (I18)



## 【化 9 2】



10

## 【 0 8 5 8】

(i) (2R, 11aS) - 2 - ヒドロキシ - 8 - ( ( 5 - ( ( ( 2R, 11aS ) - 2 - ヒドロキシ - 5 , 11 - ジオキソ - 7 - ( (トリイソプロピルシリル) オキシ) - 10 - ( ( 2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 2 , 3 , 5 , 10 , 11 , 11a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ[ e ]ピロロ[ 1 , 2 - a ][ 1 , 4 ]ジアゼピン - 8 - イル) オキシ) ペンチル) オキシ) - 7 - メトキシ - 10 - ( ( 2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[ e ]ピロロ[ 1 , 2 - a ][ 1 , 4 ]ジアゼピン - 5 , 11 ( 10H , 11aH ) - ジオン ( I 14 )

20

粗 I 13 ( 15 . 74 ミリモル ) を乾燥テトラヒドロフラン ( 40 mL ) 及び 1 % ( v / v ) 濃度の HCl のメタノール ( 120 mL ) 溶液に溶解させた。この反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水 ( 2 回 ) 、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発により除去して、次の反応のために粗生成物として使用される黄色の油状物として所期の化合物を得た。LC / MS ( 方法 3 ) 2 . 08 分、( ES + ) m / z ( 相対強度 ) 1027 . 40 [ M + H ] <sup>+</sup> , <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 32 ( s , 1H ) , 7 . 32 ( s , 1H ) , 7 . 20 ( s , 1H ) , 7 . 14 ( s , 1H ) , 5 . 49 ( dd , J = 10 . 0 , 3 . 2 Hz , 2H ) , 4 . 69 - 4 . 57 ( m , 3H ) , 4 . 33 - 4 . 24 ( m , 2H ) , 4 . 16 - 3 . 93 ( m , 4H ) , 3 . 88 ( s , 3H ) , 3 . 89 - 3 . 55 ( m , 6H ) , 3 . 00 - 2 . 88 ( m , 2H ) , 2 . 53 ( br , 1H ) , 2 . 17 - 2 . 05 ( m , 2H ) , 2 . 00 - 1 . 86 ( m , 4H ) , 1 . 78 - 1 . 63 ( m , 3H ) , 1 . 46 - 1 . 39 ( m , 2H ) , 1 . 36 - 1 . 19 ( m , 4H ) , 1 . 09 ( s , 9H ) , 1 . 07 ( s , 9H ) , 1 . 01 - 0 . 92 ( m , 4H ) , 0 . 02 ( s , 18H ) 。

30

## 【 0 8 5 9】

(ii) (S) - 7 - メトキシ - 10 - ( ( 2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル ) - 8 - ( ( 5 - ( ( ( S ) - 2 , 5 , 11 - トリオキソ - 7 - ( (トリイソプロピルシリル) オキシ) - 10 - ( ( 2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 2 , 3 , 5 , 10 , 11 , 11a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ[ e ]ピロロ[ 1 , 2 - a ][ 1 , 4 ]ジアゼピン - 8 - イル) オキシ) ペンチル) オキシ) - 1H - ベンゾ[ e ]ピロロ[ 1 , 2 - a ][ 1 , 4 ]ジアゼピン - 2 , 5 , 11 ( 3H , 10H , 11aH ) - トリオン ( I 15 )

40

TCCA ( 1 . 62 g 、 7 . 00 ミリモル、 1 . 2 当量 ) を粗 I 14 ( 5 . 84 ミリモル ) 、TEMPO ( 90 mg 、 0 . 58 ミリモル、 0 . 1 当量 ) 及び酢酸ナトリウム ( 1 . 14 g 、 14 . 00 ミリモル、 2 . 4 当量 ) のジクロロメタン溶液 ( 120 mL ) に - 10 で添加した ( アセトン / 氷 ) 。反応物を 30 分間攪拌し、そしてセライトを通して

50

濾過した。次いで、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。有機相を、チオ硫酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発によって除去した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに供した（シリカゲル；ヘキサン中20%～70%酢酸エチル）。純粋な画分を集め、合わせ、そして過剰な溶離液を減圧下で回転蒸発により除去して生成物を得た（3工程で3.21g、54%）。LC/MS（方法3）2.17分、（ES+） $m/z$ （相対強度）1023.75 [M+H]<sup>+</sup>、<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）7.32（s, 2H）, 7.23（s, 1H）, 7.18（s, 1H）, 5.53（dd, J = 10.0, 1.6 Hz, 2H）, 4.70（t, J = 9.6 Hz, 2H）, 4.66 - 4.58（m, 2H）, 4.22（d, J = 20.1 Hz, 2H）, 4.13 - 3.95（m, 4H）, 3.91（s, 3H）, 3.89 - 3.74（m, 4H）, 3.72 - 3.62（m, 2H）, 3.56（dddd, J = 19.2, 5.8, 3.1 Hz, 2H）, 2.78（dd, J = 19.3, 9.9 Hz, 2H）, 1.95（dd, J = 14.6, 7.3 Hz, 4H）, 1.76 - 1.63（m, 2H）, 1.33 - 1.23（m, 3H）, 1.10（s, 9H）, 1.09（s, 9H）, 1.02 - 0.90（m, 4H）, 0.02（s, 18H）。

# 【0860】

（iii）（S）-8-（（5-（（（S）-5, 11-ジオキソ-2-（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）-7-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）-10-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-5, 10, 11, 11a-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イル）オキシ）ペンチル）オキシ）-7-メトキシ-5, 11-ジオキソ-10-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-5, 10, 11, 11a-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート（I16）

無水2, 6-ルチジン（2.12 mL、18.17ミリモル、6.2当量）を-50（アセトン/ドライアイス）でI15（3g、2.93ミリモル）の乾燥ジクロロメタン溶液（40 mL）に一度に注入した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物（2.12 mL、18.17ミリモル、6当量）を、温度を監視しながらゆっくりと添加した。20分後、冷水をなお冷たい反応混合物に添加し、そして有機層を分離し、冷飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発によって除去した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに供した（シリカゲル；ヘキサン中5%～20%酢酸エチル）。純粋な画分を集め、合わせ、そして過剰な溶離液を減圧下で回転蒸発により除去して生成物を得た（3.1g、82%）。LC/MS（方法3）2.37分、イオン化なし、<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）7.32（s, 2H）, 7.23（s, 1H）, 7.19（s, 1H）, 7.14（s, 1H）, 7.11（s, 1H）, 5.54（d, J = 10.0 Hz, 2H）, 4.74 - 4.66（m, 2H）, 4.63（d, J = 11.0 Hz, 2H）, 4.09 - 3.96（m, 4H）, 3.94 - 3.87（m, 2H）, 3.90（s, 3H）, 3.82 - 3.76（m, 2H）, 3.69 - 3.65（m, 2H）, 3.22 - 3.08（m, 2H）, 1.99 - 1.90（m, 4H）, 1.75 - 1.64（m, 2H）, 1.33 - 1.21（m, 3H）, 1.11（d, J = 1.1 Hz, 9H）, 1.09（d, J = 1.1 Hz, 9H）, 1.01 - 0.91（m, 4H）, 0.02（s, 18H）。

# 【0861】

（iv）（S）-7-メトキシ-2-メチル-8-（（5-（（（S）-2-メチル-5, 11-ジオキソ-7-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）-10-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-5, 10, 11, 11a-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イル）オキシ）ペンチル）オキシ）-10-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[e]

】ピロロ[ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 1 1 ( 1 0 H , 1 1 a H ) - ジオン ( I 1 7 )

トリフェニルアルシン ( 5 8 8 m g 、 1 . 9 2 ミリモル、 0 . 8 当量 ) を、トリフレート I 1 6 ( 3 . 1 g 、 2 . 4 ミリモル、 1 当量 ) と、メチルボロン酸 ( 1 . 0 g 、 1 6 . 8 ミリモル、 7 当量 ) と、酸化銀 ( 4 . 4 5 g 、 1 9 . 2 ミリモル、 8 当量 ) と、第三リン酸カリウム ( 6 . 1 g 、 2 8 . 8 ミリモル、 1 2 当量 ) との乾燥ジオキサン ( 4 0 m L ) 中混合物にアルゴン雰囲気下で添加した。この反応物をアルゴンで 3 回フラッシュし、そして塩化ビス ( ベンゾニトリル ) パラジウム ( I I ) ( 1 8 4 m g 、 0 . 4 8 ミリモル、 0 . 2 当量 ) を添加した。反応は、 7 0 ° で攪拌される前に、 3 回アルゴンでフラッシュした。 1 時間後、反応が完了したことを T L C で観察し、パッドセライトを通して濾過した。溶媒を減圧下で回転蒸発によって除去した。得られた残渣をカラムフラッシュクロマトグラフィーに供した ( シリカゲル ; 2 0 % から 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサン ) 。純粋な画分を集め、合わせ、そして過剰な溶離液を減圧下で回転蒸発により除去して生成物を得た ( 1 . 1 g 、 3 6 % ) 。 L C / M S ( 方法 3 ) 2 . 3 4 分、イオン化なし、<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 3 5 ( s , 2 H ) , 7 . 2 0 ( s , 1 H ) , 7 . 1 6 ( s , 1 H ) , 6 . 6 8 ( d , J = 1 . 3 H z , 1 H ) , 6 . 6 4 ( d , J = 1 . 4 H z , 1 H ) , 5 . 5 3 ( s , 1 H ) , 5 . 5 1 ( s , 1 H ) , 4 . 6 7 ( t , J = 1 0 . 1 H z , 2 H ) , 4 . 4 5 ( d t , J = 1 0 . 5 , 3 . 2 H z , 2 H ) , 4 . 0 8 - 3 . 9 4 ( m , 4 H ) , 3 . 9 0 ( s , 3 H ) , 3 . 7 7 ( d d , J = 8 . 9 , 7 . 5 H z , 2 H ) , 3 . 6 8 ( d t , J = 1 0 . 0 , 5 . 2 H z , 2 H ) , 3 . 4 3 ( d , J = 1 6 . 5 H z , 2 H ) , 2 . 7 8 ( d , J = 1 0 . 4 H z , 2 H ) , 2 . 0 0 - 1 . 8 6 ( m , 4 H ) , 1 . 8 3 ( s , 3 H ) , 1 . 8 2 ( s , 3 H ) , 1 . 7 2 - 1 . 6 8 ( m , 2 H ) , 1 . 3 0 - 1 . 2 5 ( m , 3 H ) , 1 . 0 9 ( s , 9 H ) , 1 . 0 6 ( s , 9 H ) , 0 . 9 9 - 0 . 9 4 ( m , 4 H ) , 0 . 0 2 ( s , 1 8 H ) 。

#### 【 0 8 6 2 】

( v ) ( S ) - 7 - ヒドロキシ - 8 - ( ( 5 - ( ( ( S ) - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 5 , 1 1 - ジオキソ - 1 0 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 5 , 1 0 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ e ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 8 - イル ) オキシ ) ペンチル ) オキシ ) - 2 - メチル - 1 0 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ e ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 1 1 ( 1 0 H , 1 1 a H ) - ジオン ( I 1 8 )

リチウム酢酸 ( 1 1 0 m g 、 1 . 0 8 ミリモル、 1 当量 ) を化合物 I 1 7 ( 1 . 1 g 、 1 . 0 8 ミリモル ) の湿潤ジメチルホルムアミド ( 2 0 m L 、 5 0 : 1 の D M F / 水 ) 溶液に添加した。反応物を周囲温度で 1 2 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、クエン酸 ( p H ~ 3 ) 、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発により除去したて生成物を得た ( 1 . 0 3 g 、 定量的 ) 。

L C / M S ( 方法 3 ) 1 . 9 8 分、( E S + ) m / z ( 相対強度 ) 8 6 3 . 3 5 [ M + H ] <sup>+</sup>、<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 4 4 ( s , 1 H ) , 7 . 3 5 ( s , 1 H ) , 7 . 2 0 ( s , 1 H ) , 7 . 1 9 ( s , 1 H ) , 6 . 7 0 - 6 . 6 2 ( m , 2 H ) , 6 . 2 1 ( b r , 1 H ) , 5 . 5 1 ( d d , J = 1 0 . 0 , 5 . 3 H z , 2 H ) , 4 . 6 6 ( d d , J = 1 1 . 3 , 1 0 . 1 H z , 2 H ) , 4 . 4 6 ( d d , J = 1 0 . 4 , 3 . 2 H z , 2 H ) , 4 . 1 8 - 3 . 9 9 ( m , 4 H ) , 3 . 9 0 ( s , 3 H ) , 3 . 7 8 ( t d , J = 9 . 7 , 6 . 9 H z , 2 H ) , 3 . 6 7 ( t d , J = 9 . 7 , 6 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 4 9 - 3 . 3 5 ( m , 2 H ) , 2 . 8 1 - 2 . 6 8 ( m , 2 H ) , 2 . 0 0 - 1 . 8 9 ( m , 4 H ) , 1 . 8 2 ( s , 3 H ) , 1 . 8 1 ( s , 3 H ) , 1 . 7 5 - 1 . 6 3 ( m , 2 H ) , 0 . 9 7 ( d d d , J = 9 . 9 , 6 . 6 , 3 . 3 H z , 4 H ) , 0 . 0 1 ( s , 1 8 H ) 。

#### 【 0 8 6 3 】

( d ) ( S ) - 7 - ヒドロキシ - 2 - メチレン - 1 0 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ e ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] [ 1 ,

10

20

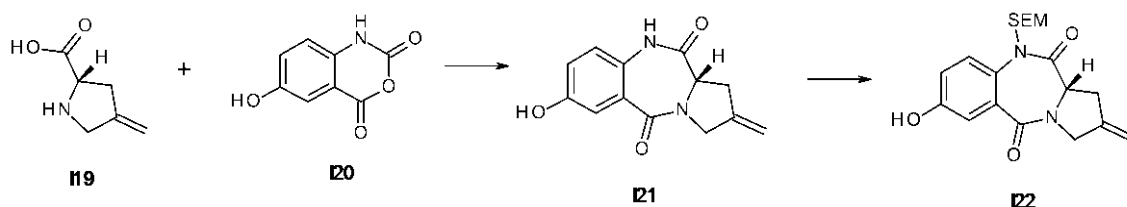
30

40

50

## 4] ジアゼピン - 5, 11 (10H, 11aH) - ジオン (I 23)

## 【化93】



## 【0864】

(i) (S) - 7 - ヒドロキシ - 2 - メチレン - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [e] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 5, 11 (10H, 11aH) - ジオン (I 21)

フェノールイサト酸無水物 I 20 (1.59 g、8.88 ミリモル、1 当量)、塩酸塩 I 19 (1.60 g、9.7 ミリモル、1.1 当量)、ジイソプロピルエチルアミン (2.06 mL、11.8 ミリモル、1.3 当量) を DMSO (8 mL) に懸濁し、15 分間にわたって 120 で加熱した。LC/MS モニタリングから、出発物質の総消費が示された。反応混合物を水及び氷で希釈し、そして得られた沈殿物をろ過により回収した (1 g)。この生成物をアセトニトリル中において再結晶させて所期の生成物を得た (600 mg)。LC/MS (1.97 分 (ES-) m/z (相対強度) 242.7 ([M - H]<sup>-</sup>, 100)) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 10.24 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.31 - 4.16 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 16.2, 1.3 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 15.9, 9.4 Hz, 1H)。

## 【0865】

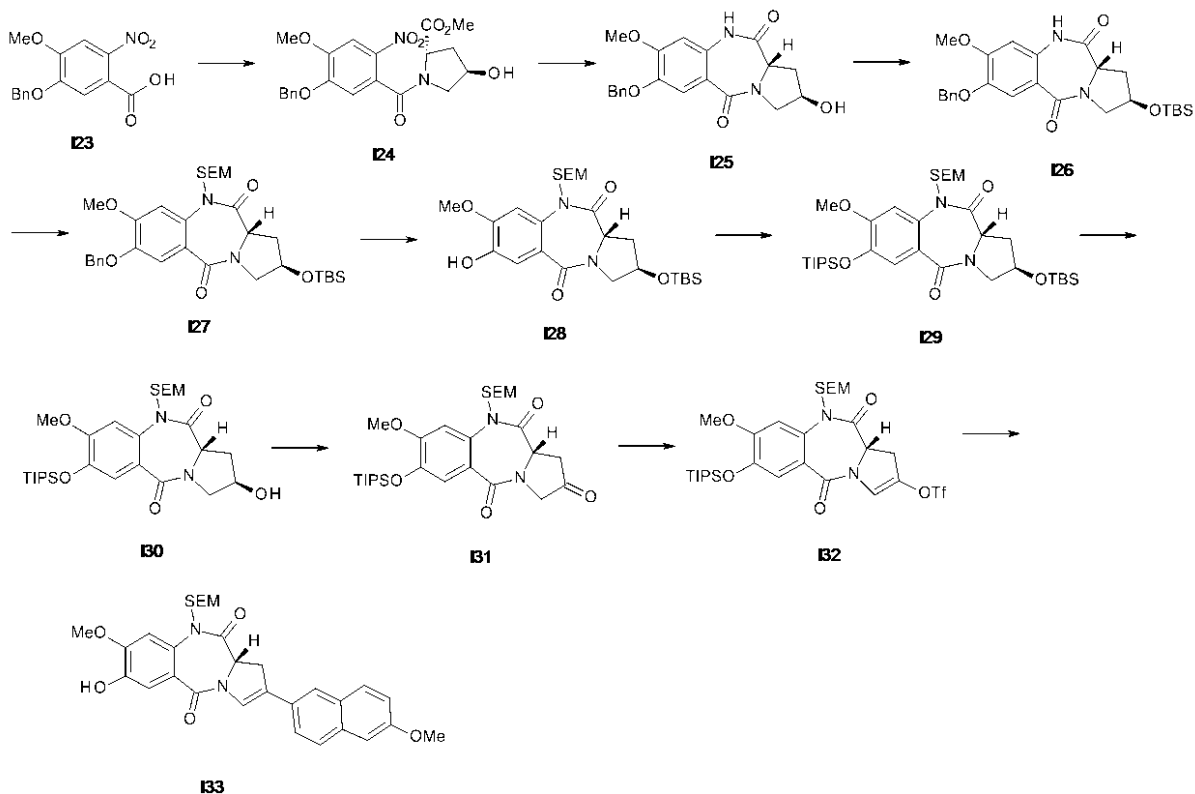
(ii) (S) - 7 - ヒドロキシ - 2 - メチレン - 10 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [e] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 5, 11 (10H, 11aH) - ジオン (I 22)

n - BuLi (2.51 mL、4.02 ミリモル、2.2 当量) を -78 でフェノールジラクタム I 21 (447 mg、1.83 ミリモル、1 当量) の無水 THF への懸濁液に添加した。SEM 塩化物 (670 mg、711 μL、4.02 ミリモル、2.2 当量) を激しく攪拌しながらゆっくりと注入した。混合物を室温に戻した後、メタノール中希 HCl で処理した (濃塩酸 / 50 mL のメタノールの 3 滴)。この混合物を 40 で加熱してフェノール SEM エーテルの加水分解を促進させ、そしてこの反応を LC/MS 及び TLC (酢酸エチル) により監視した。この混合物を、酢酸エチルと水との間で分配し、その後ブラインで洗浄した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (80 / 20 酢酸エチル / ヘキサン) により、生成物を 73% の収率 (502 mg) で得た。LC/MS (3.10 分 (ES-) m/z (相対強度) 372.9 ([M - H]<sup>-</sup>, 100))。

## 【0866】

(e) (S) - 8 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 7 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 10 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ベンゾ [e] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 5, 11 (10H, 11aH) - ジオン (I 33)

## 【化 9 4】



10

20

## 【 0 8 6 7 】

( i ) ( 2 S , 4 R ) - メチル 1 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - メトキシ - 2 - ニトロベンゾイル ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキシレート ( I 2 4 )

塩化オキサリル ( 1 . 1 9 m L 、 1 . 7 3 g 、 1 3 . 6 ミリモル ) を、ニトロ安息香酸 I 2 3 ( 2 . 7 7 g 、 9 . 1 ミリモル ) 及び D M F ( 3 滴 ) の無水 D C M ( 5 0 m L ) への攪拌懸濁液に添加した。初期泡立ち後、反応懸濁液は溶液になり、この混合物を室温で 1 6 時間攪拌させた。酸塩化物への転化を、反応混合物のサンプルを M e O H で処理することによって確認し、得られたメチルエステルを、L C / M S ( 3 . 2 7 分 ) で観察した。溶媒の大部分を減圧下で蒸発させて除去した。得られた濃縮液を乾燥 D C M の最小量に再溶解させ、そしてジエチルエーテルで粉砕した。得られた黄色沈殿物を濾過により集め、冷ジエチルエーテルで洗浄し、そして 4 0 〃 の真空オープンで 1 時間にわたって乾燥させた。固体酸塩化物を、( 2 S , 4 R ) - メチル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキシレート塩酸塩 ( 1 . 8 6 g 、 1 0 . 2 ミリモル、1 . 1 5 当量 ) 及び T E A ( 3 . 1 0 m L 、 2 . 2 5 g 、 2 2 . 2 ミリモル、2 . 5 当量 ) の D C M ( 4 0 m L ) への攪拌懸濁液に、4 0 〃 ( ドライアイス / C H <sub>3</sub> C N ) で 5 分間にわたって少しずつ加えた。すぐに、L C / M S ( 2 . 7 0 分 ( E S + ) m / z ( 相対強度 ) 4 3 1 . 0 1 ( [ M + H ] <sup>+</sup> , 1 0 0 ) ) 及び T L C ( 酢酸エチル ) によって判断したときに反応が完了した。混合物を D C M ( 2 0 m L ) で希釈し、そして 1 N の H C l ( 3 0 m L ) 、飽和 N a H C O <sub>3</sub> ( 3 0 m L ) 、ブライン ( 4 0 m L ) 、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) で洗浄し、濾過し、そして溶媒を真空中で蒸発させて、オレンジ色の固体として純粋な生成物を得た ( 3 . 7 g 、 9 4 % ) 。 L C / M S ( 2 . 7 0 分 ( E S + ) m / z ( 相対強度 ) 4 3 1 . 0 1 ( [ M + H ] <sup>+</sup> , 1 0 0 ) ) ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 7 0 ( d , J = 1 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 4 8 - 7 . 3 0 ( m , 5 H ) , 6 . 8 9 ( s , 1 H ) , 5 . 2 9 ( d , J = 5 . 5 H z , 1 H ) , 5 . 2 5 ( d , J = 7 . 2 H z , 1 H ) , 4 . 8 4 ( t , J = 8 . 1 H z , 1 H ) , 4 . 4 0 ( s , 1 H ) , 3 . 9 9 ( d , J = 1 0 . 0 H z , 3 H ) , 3 . 8 2 ( s , 3 H ) , 3 . 4 6 ( s , 1 H ) , 3 . 3 3 ( d d , J = 1 1 . 3 , 4 . 2 H z , 1 H ) , 3 . 1 2 - 2 . 9 6 ( m , 1 H ) , 2 . 5 1 - 2 . 2 9 ( m , 1 H ) , 2 . 2 2 - 2 . 0 7 ( m , 1 H ) 。

30

40

50

## 【0868】

(ii) (2R, 11aS) - 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 5, 11(10H, 11aH) - ジオン (I25)

亜鉛粉末 (10 g、153ミリモル、19当量 (過剰)) を、ニトロエステル I24 (3.5 g、8.1ミリモル) のメタノール中5%ギ酸 (70 mL) 溶液に添加した。発熱が観察され、その後ニトロからアニリンへの還元を行った。LC/MS (2.47分 (ES+) m/z (相対強度) 401.03 ([M+H]<sup>+</sup>, 100))。得られた懸濁液をセライトを通して濾過し、メタノール (30 mL) で洗浄して透明なる液を得た。溶媒及び残留ギ酸を蒸発により除去した。残渣をメタノールに再溶解し、ヒドラジン水和物 (380 µL、12.2 mmol) をこの溶液に添加し、そして完了が観察されるまで反応混合物を60 で加熱した。LC/MS (2.45分 (ES+) m/z (相対強度) 369.01 ([M+H]<sup>+</sup>, 100))。混合物を室温まで冷却し、溶媒を真空下で除去し、残渣をジエチルエーテルで突き碎き、沈殿物を濾過により回収し、真空デシケーター内で乾燥させて白色粉末として所期の生成物を得た (2.77 g、92%)。LC/MS (2.45分 (ES+) m/z (相対強度) 369.01 ([M+H]<sup>+</sup>, 100))。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 7.95 (s, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 6H), 6.77 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (dd, J = 11.8, 3.3 Hz, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 1H)。

## 【0869】

(iii) (2R, 11aS) - 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((t-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 8 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 5, 11(10H, 11aH) - ジオン (I26)

TBSCl (5.32 g、35.3ミリモル) 及びイミダゾール (5.76 g、84.6ミリモル) を0 (氷/アセトン) でジラクタム I25 (2.6 g、7.1ミリモル) の無水DMF (30 mL) 溶液に添加した。混合物を3時間にわたって窒素雰囲気下で撹拌した。その時間の後に、LC/MS (3.60分 (ES+) m/z (相対強度) 483.09 ([M+H]<sup>+</sup>, 100)) で判断されるように反応が完了したとみなした。反応混合物を氷 (~200 mL) 上に注ぎ、撹拌しながら室温まで加温した。得られた白色沈殿物を真空濾過により回収し、H<sub>2</sub>Oで洗浄し、酢酸エチルに再溶解させ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、その後真空下で回転蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して (50/50 酢酸エチル/ヘキサン) 所望の化合物を得た (2.42 g、71%)。LC/MS (3.60分 (ES+) m/z (相対強度) 483.09 ([M+H]<sup>+</sup>, 100))。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.26 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 - 7.28 (m, 5H), 6.47 (s, 1H), 5.16 (q, J = 11.9 Hz, 2H), 4.51 (p, J = 5.5 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (dd, J = 27.8, 11.9, 5.4 Hz, 2H), 2.82 (dt, J = 12.7, 4.9 Hz, 1H), 2.17 - 1.94 (m, 1H), 0.92 - 0.81 (m, 9H), 0.08 (d, J = 3.0 Hz, 6H)。

## 【0870】

(iv) (2R, 11aS) - 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((t-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 8 - メトキシ - 10 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 5, 11(10H, 11aH) - ジオン (I27)

n-BuLi (1.6 Mのヘキサン溶液 4.7 mL、7.52ミリモル) の溶液を、窒素雰囲気下において -60 でジラクタム I26 (2.42 g、5.01ミリモル) の無水THF (30 mL) への撹拌懸濁液に滴下した。反応混合物をこの温度で1時間撹拌し

10

20

30

40

50

、その時点で、ニートSEMCL (1.33 mL、1.25 g、7.51ミリモル)を滴下した。反応混合物を室温までゆっくりと温め、そして窒素雰囲気下で2時間攪拌した。TLC (酢酸エチル) 及びLC/MS (4.30分 (ES+) m/z (相対強度) 613.16 ([M+H]<sup>+</sup>, 100)) によって判断して反応が完了したとみなした。THFを真空中で蒸発させて除去し、そして得られた残渣をEtOAc (100 mL) に溶解し、H<sub>2</sub>O (100 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして真空中で蒸発させて粗N10-SEM保護ジラクタムを得た (2.23 g、72%)。この生成物を精製することなく次の工程に持ち込んだ。LC/MS (4.30分 (ES+) m/z (相対強度) 613.16 ([M+H]<sup>+</sup>, 100))。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.49 - 7.28 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 5.55 - 5.49 (m, 1H), 5.18 (q, J = 11.9 Hz, 2H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.56 (p, J = 5.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 - 3.58 (m, 4H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 2.84 (ddd, J = 12.8, 5.5, 4.0 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.04 - 0.89 (m, 6H), 0.89 - 0.84 (m, 9H), 0.05 - 0.00 (m, 9H)。

**【0871】**

(v) (2R, 11aS) - 2 - ((t-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 7 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 10 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 5, 11 (10H, 11aH) - ジオン (I28)

ベンジルエーテルI27 (2.23 g、3.63ミリモル)をParr水素化装置内で10%のPd/C (220 mg、10% w/w) の存在下に40 PSIで一晩酢酸エチル (40 mL) 中において水素化し、その後、完了をLC/MSで観察した。固形物をセライトろ過により除去し、得られた濾液を真空中で濃縮した。得られた残渣が十分な純度であることが判明し、さらに精製することなく次の工程で実施した (1.90 g, 100%)。

LC/MS (3.87分 (ES+) m/z (相対強度) 522.81 ([M+H]<sup>+</sup>, 100))。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.46 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.51 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.57 (p, J = 5.8 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 - 3.50 (m, 4H), 2.92 - 2.74 (m, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 1H), 1.06 - 0.89 (m, 2H), 0.89 - 0.82 (m, 9H), 0.09 (d, J = 0.9 Hz, 6H), 0.03 (d, J = 3.2 Hz, 9H)。

**【0872】**

(vi) (2R, 11aS) - 2 - ((t-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 8 - メトキシ - 7 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 10 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 5, 11 (10H, 11aH) - ジオン (I29)

ニートの塩化トリイソプロピルシリル (1.55 mL、1.39 g、7.24ミリモル)をイミダゾール (743 mg、10.9ミリモル)と先に調製したフェノールI28 (1.90 g、3.64ミリモル)との混合物 (一緒に磨砕) に添加した。この混合物を、フェノール及びイミダゾールが溶解し、溶液になるまで加熱した (100 )。この反応混合物を5分間攪拌した後、放冷したところ、フラスコの底に固形物が形成することが観察された。この反応混合物を5% EtOAc / ヘキサンで希釈し、そしてシリカゲルに直接ロードし、そしてカラムを5% EtOAc / ヘキサンで溶離し、続いて10% EtOAc / ヘキサンで溶離した。過剰の溶離液を減圧下で回転蒸発により除去し、その後高真空中で乾燥させて油状物として得た (2.5 g、100%)。LC/MS (4.50分 (ES+) m/z (相対強度) 679.49 ([M+H]<sup>+</sup>, 100))。<sup>1</sup>H NMR (40

10

20

30

40

50

0 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.51 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.55 (p, J = 5.6 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 - 3.51 (m, 4H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 3H), 1.09 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 18H), 1.00 - 0.89 (m, 2H), 0.89 - 0.81 (m, 9H), 0.08 (s, 6H), 0.03 (s, 9H)。

【0873】

(vii) (2R, 11aS) - 2 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 7 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 10 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 5, 11 (10H, 11aH) - ジオン (I30)

第二級TBSエーテルI29 (2.5 g、3.68ミリモル)を1% (v/v) 濃水性HClのメタノール (20 mL) 溶液とTHF (5 mL) との混合物に溶解させた。20で6時間攪拌した後、TLC (50:50 v/v のEtOAc/ヘキサン) による反応混合物の分析から、反応がほぼ完了したことが明らかになった。この反応混合物をEtOAc (100 mL) に溶解させ、水で洗浄した (2 x 100 mL)。合わせた有機層を、ブライン (60 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧下で蒸発させて粗生成物を得 (2.08 g、3.68ミリモル、100%)、これを粗生成物として次の工程で直接使用した。LC/MS 3.77分 (ES+) m/z (相対強度) 565.29 ([M+H]<sup>+</sup>, 100)。

【0874】

(viii) (S) - 8 - メトキシ - 7 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 10 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 2, 5, 11 (3H, 10H, 11aH) - トリオン (I31)

TCCA (600 mg、2.58ミリモル、0.7当量)をI30 (2.08 g、3.68ミリモル、1当量)の乾燥ジクロロメタン (50 mL) 及びTEMPO (57 mg、0.36ミリモル、0.1当量)の攪拌溶液に - 10 (氷/アセトン浴) で添加した。この反応混合物を激しく20分間攪拌し、その時点でTLC (25/75 酢酸エチル/ヘキサン) から出発物質の完全な消費が明らかになった。この反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、チオ硫酸ナトリウム (50 mL 中 1.5 g)、ブライン (100 mL) で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下での回転蒸発、その後フラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配溶離: 90:10 v/v のヘキサン/EtOAc から 80:20 (v/v) のヘキサン/EtOAc) により、所期の生成物を得た (1.40 g、67%)。LC/MS 3.87分 (ES+) m/z (相対強度) 563.05 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.35 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.55 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 9.9, 3.1 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 20.1 Hz, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 4H), 3.79 (td, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 3.68 (td, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 19.2, 3.1 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 18.2, 9.9 Hz, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 3H), 1.10 (d, J = 7.3 Hz, 18H), 0.98 (ddd, J = 9.6, 6.5, 4.1 Hz, 2H), 0.05 - 0.01 (m, 9H)。

【0875】

(ix) (S) - 8 - メトキシ - 5, 11 - ジオキソ - 7 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 10 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 5, 10, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (I32)



トリフルオロメタンスルホン酸無水物 ( 1 . 2 4 m L 、 2 . 0 8 g 、 7 . 3 7 ミリモル、 3 当量 ) を、 2 , 6 - ルチジン ( 1 . 1 6 m L 、 1 . 0 6 g 、 9 . 9 6 ミリモル、 4 当量、ふるい上で乾燥 ) の存在下で、ケトン I 3 1 ( 1 . 4 0 g 、 2 . 4 9 ミリモル、 1 当量 ) の乾燥ジクロロメタン ( 5 0 m L ) への激しく攪拌した懸濁液に - 5 0 ( アセトン / ドライアイス浴 ) で注入した ( 温度制御 ) 。この反応混合物を 1 . 5 時間攪拌し、そのときに、ミニワークアップ ( 水 / ジクロロメタン ) 後に LC / MS から反応が完了したことが明らかになった。水を依然として冷たい反応混合物に添加し、そして有機層を分離し、飽和重炭酸ナトリウム、ブライン及び硫酸マグネシウムで洗浄した。有機相を濾過し、過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発により除去した。残渣をカラムフラッシュクロマトグラフィー ( 勾配溶離 : 9 5 : 5 v / v のヘキサン / E t O A c から 8 0 : 2 0 v / v のヘキサン / E t O A c ) に供して所望の生成物を得た ( 1 . 3 4 g 、 7 7 % ) 。 LC / MS ( 方法 2 ) 4 . 0 8 分 ( E S + ) m / z ( 相対強度 ) 7 1 6 . 8 2 ( [ M + N a ] <sup>+</sup> , 1 0 0 ) 。 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 3 4 ( s , 1 H ) , 7 . 2 2 ( s , 1 H ) , 7 . 1 1 ( t , J = 2 . 0 H z , 1 H ) , 5 . 5 5 ( d , J = 9 . 9 H z , 1 H ) , 4 . 6 9 ( d , J = 9 . 9 H z , 1 H ) , 4 . 6 3 ( d d , J = 1 1 . 0 , 3 . 7 H z , 1 H ) , 3 . 9 1 ( d d d , J = 1 6 . 3 , 3 . 7 , 1 . 8 H z , 1 H ) , 3 . 8 6 ( s , 3 H ) , 3 . 8 0 ( t d , J = 9 . 5 , 7 . 1 H z , 1 H ) , 3 . 6 9 ( t d , J = 9 . 5 , 7 . 1 H z , 1 H ) , 3 . 1 6 ( d d d , J = 1 6 . 3 , 1 1 . 1 , 2 . 4 H z , 1 H ) , 1 . 3 4 - 1 . 2 0 ( m , 3 H ) , 1 . 1 0 ( d , J = 7 . 2 H z , 1 8 H ) , 1 . 0 2 - 0 . 9 4 ( m , 2 H ) , 0 . 0 5 - 0 . 0 1 ( m , 9 H ) 。

#### 【 0 8 7 6 】

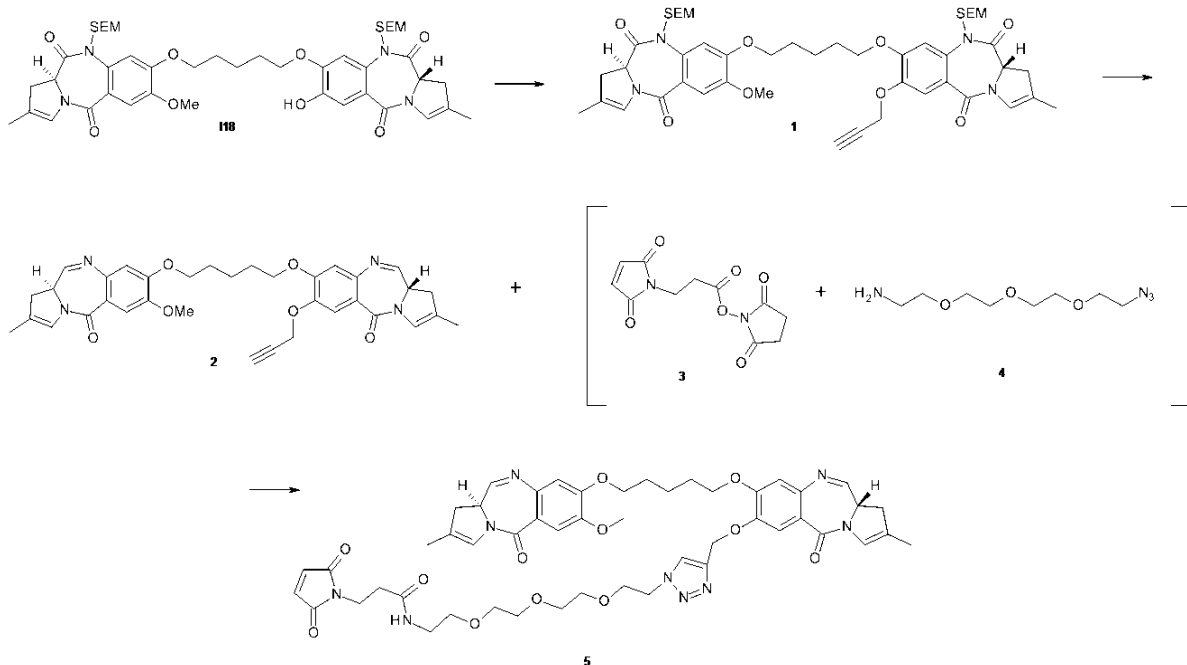
( x ) ( S ) - 8 - メトキシ - 2 - ( 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル ) - 7 - ( ( トリイソプロピルシリル ) オキシ ) - 1 0 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ e ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 1 1 ( 1 0 H , 1 1 a H ) - ジオン ( I 3 3 )

P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 1 1 2 m g 、 9 5 . 2 μ モル、 0 . 0 5 当量 ) を、エノールトリフレート I 3 2 ( 1 . 3 5 g 、 1 . 9 4 ミリモル ) と、 6 - メトキシ - 2 - ナフチルボロン酸 ( 1 . 0 2 g 、 5 . 0 5 ミリモル、 2 . 6 当量 ) と、 K <sub>3</sub> P O <sub>4</sub> ( 1 . 0 7 g 、 5 . 0 4 ミリモル ) と、ジオキサン ( 1 5 m L ) との攪拌混合物に添加した。この反応混合物を 3 5 で 2 時間にわたってアルゴン雰囲気下で攪拌し、その時間の後に、出発物質の完全な消費が T L C ( E t O A c / ヘキサン ) 及び LC / MS ( 4 . 2 2 分 ( E S + ) m / z ( 相対強度 ) 7 0 2 . 8 8 ( [ M + H ] <sup>+</sup> , 1 0 0 ) ) により観察された。反応混合物を E t O A c ( 1 0 0 m L ) で希釈し、ブライン ( 2 0 0 m L ) で洗浄し、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、そして減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー ( 勾配溶離 : 9 0 : 1 0 v / v のヘキサン / E t O A c から 7 0 : 3 0 v / v のヘキサン / E t O A c ) による精製で T I P S 保護 C 2 アリールを得、これを直ちに湿潤 D M F ( 5 0 / 1 の D M F / 水 v / v ) に再溶解させた。固体酢酸リチウム ( 1 9 8 m g 、 1 . 9 4 ミリモル、 1 当量 ) を添加し、そして反応を 4 0 で 3 時間、その後 - 2 0 で 3 日間にわたり進行させた。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、クエン酸 ( p H ~ 3 ) 、水及びブラインで洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして過剰酢酸エチルを減圧下で回転蒸発により除去して脱保護された物質を得た ( 1 . 1 7 g 、定量的 ) 。 LC / MS ( 3 . 3 3 分 ( E S + ) m / z ( 相対強度 ) 5 4 6 . 7 7 ( [ M + H ] <sup>+</sup> , 1 0 0 ) ) 。

#### 【 0 8 7 7 】

##### 例 1

## 【化 95】



10

## 【0878】

20

(a) (S) - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 8 - ( ( 5 - ( ( ( S ) - 2 - メチル - 5 , 11 - ジオキソ - 7 - ( 2 - プロピン - 1 - イルオキシ ) - 10 - ( ( 2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 5 , 10 , 11 , 11a - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[ e ]ピロロ[ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ]ジアゼピン - 8 - イル)オキシ)ペンチル)オキシ) - 10 - ( ( 2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ベンゾ[ e ]ピロロ[ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ]ジアゼピン - 5 , 11 ( 10H , 11aH ) - ジオン ( 1 )

ヨウ化テトラブチルアンモニウム ( 34 mg 、 0 . 093 ミリモル、 0 . 2 当量 )、炭酸カリウム ( 96 mg 、 0 . 694 ミリモル、 1 . 5 当量 ) 及び臭化プロパルギル ( 0 . 1 mL 、 0 . 973 ミリモル、 2 . 1 当量 ) を、アルコール I 18 ( 400 mg 、 0 . 463 ミリモル ) のジメチルホルムアミド ( 10 mL ) 溶液に添加した。この反応混合物を 70 で 1 時間攪拌し、その後、反応が完了していることが LC / MS によって観察された。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で 3 回洗浄し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発により除去して所望の生成物を得た ( 448 mg 、 定量的 )。LC / MS ( 方法 3 ) 2 . 04 分、イオン化なし、<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 52 ( s , 1 H ) , 7 . 35 ( s , 1 H ) , 7 . 23 ( s , 1 H ) , 7 . 20 ( s , 1 H ) , 6 . 67 ( s , 2 H ) , 5 . 52 ( dd , J = 10 . 0 , 4 . 2 Hz , 2 H ) , 4 . 78 ( t , J = 2 . 5 Hz , 2 H ) , 4 . 68 ( dd , J = 10 . 0 , 7 . 8 Hz , 2 H ) , 4 . 46 ( dt , J = 10 . 4 , 3 . 4 Hz , 2 H ) , 4 . 14 - 4 . 00 ( m , 4 H ) , 3 . 90 ( s , 3 H ) , 3 . 84 - 3 . 73 ( m , 2 H ) , 3 . 73 - 3 . 62 ( m , 2 H ) , 3 . 44 ( d , J = 16 . 6 Hz , 2 H ) , 2 . 80 - 2 . 72 ( m , 2 H ) , 2 . 52 ( t , J = 2 . 4 Hz , 1 H ) , 1 . 99 - 1 . 92 ( m , 4 H ) , 1 . 83 ( s , 3 H ) , 1 . 83 ( s , 3 H ) , 1 . 75 - 1 . 68 ( m , 2 H ) , 0 . 97 ( ddd , J = 9 . 7 , 6 . 7 , 3 . 0 Hz , 4 H ) , 0 . 01 ( s , 18 H )。

30

40

## 【0879】

(b) (S) - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 8 - ( ( 5 - ( ( ( S ) - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - ( 2 - プロピン - 1 - イルオキシ ) - 5 , 11a - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[ e ]ピロロ[ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ]ジアゼピン - 8 - イル)オキシ)ペンチル)オキシ) - 1H - ベンゾ[ e ]ピロロ[ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ]ジアゼピン - 5 ( 11aH ) - オン ( 2 )

50

化合物 1 ( 5 0 0 m g、0 . 5 5 ミリモル ) を乾燥 T H F ( 1 5 m L ) に溶解させ、 - 7 8 ° に冷却した。リチウムトリエチルボロヒドライド ( 1 . 3 9 m L、1 . 3 9 ミリモル、2 . 5 当量 ) を滴下添加した。この反応物をアルゴン下において - 7 8 ° で撹拌した。3 0 分後、冷浴を除去し、水を添加した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発により除去した。得られた残留物をジクロロメタン / メタノール / 水の混合物 ( 3 / 6 / 1、6 m L / 1 2 m L / 2 m L ) に溶解させた。シリカゲルを溶液が濃くなるまで添加し、そして 5 日間周囲温度で撹拌したままにした。反応混合物を濾過し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発により除去した。得られた残渣をカラムフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル ; 5 % メタノール / クロロホルム ) に供した。純粋な画分を集め、合わせ、過剰な溶離液を減圧下で回転蒸発により除去して所望の生成物を得た ( 2 4 0 m g、7 2 % )。LC / MS ( 方法 3 ) 1 . 8 8 分、( E S + ) m / z ( 相対強度 ) 6 0 8 . 6 8 [ M + H ] <sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z, C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 8 0 ( d, J = 4 . 1 H z, 1 H ), 7 . 7 9 ( d, J = 4 . 1 H z, 1 H ), 7 . 6 3 ( s, 1 H ), 7 . 4 8 ( s, 1 H ), 6 . 7 8 ( s, 1 H ), 6 . 7 7 ( s, 1 H ), 6 . 7 2 ( b r, 2 H ), 4 . 8 1 - 4 . 7 6 ( m, 2 H ), 4 . 2 8 - 4 . 1 8 ( m, 2 H ), 4 . 1 2 - 4 . 0 1 ( m, 4 H ), 3 . 9 1 ( s, 3 H ), 3 . 2 4 - 3 . 0 9 ( m, 2 H ), 2 . 9 4 ( d d, J = 1 6 . 8, 5 . 0 H z, 2 H ), 2 . 5 2 ( t, J = 2 . 3 H z, 1 H ), 1 . 9 9 - 1 . 8 5 ( m, 4 H ), 1 . 8 1 ( s, 6 H ), 1 . 7 1 - 1 . 6 0 ( m, 2 H )。

#### 【 0 8 8 0 】

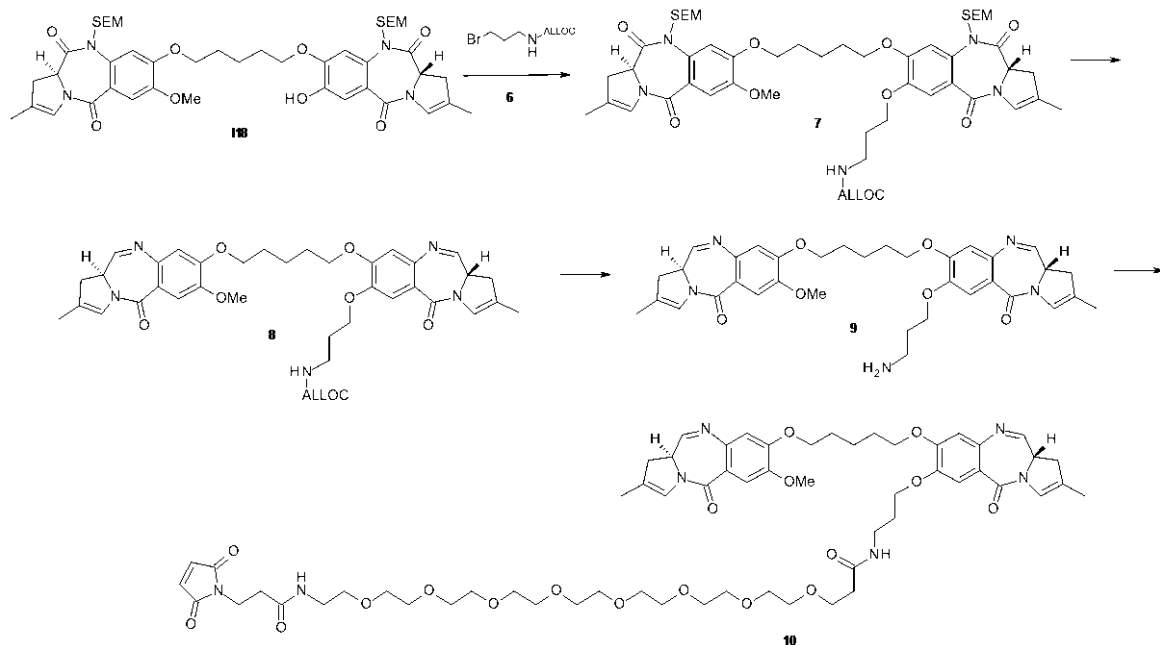
( c ) 3 - ( 2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル ) - N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - ( ( ( S ) - 8 - ( ( 5 - ( ( ( S ) - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 5, 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ e ] ピロロ [ 1, 2 - a ] [ 1, 4 ] ジアゼピン - 8 - イル ) オキシ ) ペンチル ) オキシ ) - 2 - メチル - 5 - オキソ - 5, 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ e ] ピロロ [ 1, 2 - a ] [ 1, 4 ] ジアゼピン - 7 - イル ) オキシ ) メチル ) - 1 H - 1, 2, 3 - チアゾール - 1 - イル ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エチル ) プロパンアミド ( 5 )

アジド 4 ( 6 4 μ L、0 . 3 2 8 ミリモル、1 . 2 当量 ) をスクシンイミド 3 ( 1 0 0 m g、0 . 3 7 5 ミリモル、1 . 3 当量 ) の乾燥 D M S O ( 2 m L ) 溶液に添加し、そしてこの反応混合物を 1 2 時間周囲温度で撹拌した。別の丸底フラスコにおいて、化合物 2 ( 1 7 0 m g、0 . 2 7 9 ミリモル ) を t - ブタノール ( 2 m L ) に溶解させた。水 ( 2 m L ) を添加し、その後アスコルビン酸ナトリウム ( 1 1 m g、0 . 0 5 6 ミリモル、0 . 2 当量 ) 及び硫酸銅 ( 4 m g、0 . 0 1 4 ミリモル、0 . 0 5 当量 ) を添加した。その後、D M S O 中における反応混合物 ( 反応した 4 及び 3 との ) を水 / t - ブタノール中の反応混合物に添加した。この反応混合物をアルゴンで脱気し、そして周囲温度で撹拌した。反応が 1 時間後に完了し、その後ジクロロメタンで希釈し、水で 2 回洗浄し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発により除去した。得られた残渣をカラムフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル ; 2 % ~ 1 0 % メタノール / クロロホルム ) に供した。純粋な画分を集め、合わせ、そして過剰な溶離液を減圧下で回転蒸発により除去して所望の生成物を得た ( 4 0 m g、1 5 % )。LC / MS ( 方法 3 ) 1 . 2 9 分、( E S + ) m / z ( 相対強度 ) 9 7 8 . 4 0 [ M + H ] <sup>+</sup>

#### 【 0 8 8 1 】

#### 例 2

## 【化 96】



10

## 【0882】

(a) アリル(3-((S)-8-((5-((S)-7-メトキシ-2-メチル-5,11-ジオキソ-10-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5,10,11,11a-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-8-イル)オキシ)ペンチル)オキシ)-2-メチル-5,11-ジオキソ-10-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5,10,11,11a-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)オキシ)プロピル)カーバメート(7)

20

ヨウ化テトラブチルアンモニウム(34mg、0.093ミリモル、0.2当量)、炭酸カリウム(96mg、0.694ミリモル、1.5当量)及び6(154mg、0.695ミリモル、1.5当量)を、アルコールI18(400mg、0.463ミリモル)のジメチルホルムアミド(5mL)溶液に添加した。この反応混合物を70℃で1時間攪拌し、その後、反応が完了していることがLC/MSによって観察された。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で3回洗浄し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発により除去して所望の生成物を得た(420mg、90%)。

30

LC/MS(方法3)2.05分、(ES+)m/z(相対強度)863.35[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.17(s, 1H), 6.64(br, 2H), 5.87(ddd, J=22.7, 10.9, 5.7Hz, 1H), 5.57(br, 1H), 5.48(dd, J=10.0, 3.0Hz, 2H), 5.22(dd, J=18.3, 1.4Hz, 1H), 5.15(dd, J=10.4, 1.2Hz, 1H), 4.67(t, J=9.9Hz, 2H), 4.51(d, J=5.5Hz, 2H), 4.44(ddd, J=10.4, 5.2, 3.3Hz, 2H), 4.16-3.99(m, 6H), 3.87(s, 3H), 3.79-3.72(tdd, 2H), 3.70-3.59(m, 2H), 3.43(br, 1H), 3.42-3.34(m, 3H), 2.73(dd, J=16.6, 10.5Hz, 2H), 2.04-1.88(m, 6H), 1.80(s, 6H), 1.66(d, J=7.0Hz, 2H), 0.94(ddd, J=9.4, 6.6, 2.5Hz, 4H), 0.01(s, 18H)。

40

## 【0883】

(b) アリル(3-((S)-8-((5-((S)-7-メトキシ-2-メチル-5-オキソ-5,11a-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4

50

〕ジアゼピン - 8 - イル)オキシ)ペンチル)オキシ) - 2 - メチル - 5 - オキソ - 5 ,  
1 1 a - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ e ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 7  
- イル)オキシ)プロピル)カーバメート ( 8 )

化合物 7 ( 5 8 0 m g 、 0 . 5 5 ミリモル ) を乾燥 T H F ( 1 5 m L ) に溶解させ、 -  
7 8 に冷却した。リチウムトリエチルボロヒドリド ( 1 . 4 4 m L 、 1 . 4 4 ミリモル  
、 2 . 5 当量 ) を滴下添加した。この反応物を - 7 8 でアルゴン下で撹拌した。3 0 分  
後、冷浴を除去し、水を添加した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し  
、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発により除去した  
。得られた残留物をジクロロメタン / メタノール / 水の混合物 ( 3 / 6 / 1 、 6 m L / 1  
2 m L / 2 m L ) に溶解させた。シリカゲルを溶液が濃厚になるまで添加し、そして 5 日  
間周囲温度で撹拌したままにした。反応混合物を濾過し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネ  
シウムで乾燥し、濾過し、そして過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発により除去した。得られ  
た残渣をカラムフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル ; 5 % メタノール / クロロホルム ) に供した。純粋な画分を集め、合わせ、そして過剰な溶離液を減圧下で回転蒸発に  
より除去して所望の生成物を得た ( 2 2 0 m g 、 5 4 % ) 。

L C / M S ( 方法 3 ) 1 . 4 1 分、( E S + ) m / z ( 相対強度 ) 7 1 2 . 4 0 [ M + H ]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 8 0 ( d d , J = 3 . 9 , 1 . 0 H z , 2 H ) , 7 . 4 9 ( s , 1 H ) , 7 . 4 7 ( s , 1 H ) , 6 . 7 8 ( s , 2 H ) , 6 . 7 3 ( d , J = 1 . 3 H z , 2 H ) , 5 . 9 6 - 5 . 8 3 ( m , 1 H ) , 5 . 6 8 ( b r , 1 H ) , 5 . 2 7 ( d , J = 1 7 . 2 H z , 1 H ) , 5 . 1 7 ( d d , J = 1 0 . 4 , 1 . 2 H z , 1 H ) , 4 . 5 4 ( d , J = 5 . 1 H z , 2 H ) , 4 . 2 8 - 4 . 1 6 ( m , 2 H ) , 4 . 1 6 - 4 . 0 0 ( m , 6 H ) , 3 . 9 1 ( s , 3 H ) , 3 . 4 8 ( b r , 1 H ) , 3 . 5 0 - 3 . 3 8 ( m , 2 H ) , 3 . 3 6 - 3 . 3 4 ( m , 1 H ) , 3 . 2 4 - 3 . 1 1 ( m , 2 H ) , 2 . 9 5 ( d d , J = 1 6 . 8 , 4 . 8 H z , 2 H ) , 2 . 0 5 - 2 . 0 0 ( m , 2 H ) , 1 . 9 9 - 1 . 8 9 ( m , 4 H ) , 1 . 8 3 ( s , 6 H ) 。

#### 【 0 8 8 4 】

( c ) ( S ) - 7 - ( 3 - アミノプロポキシ ) - 8 - ( ( 5 - ( ( ( S ) - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ e ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 8 - イル)オキシ)ペンチル)オキシ) - 2 - メチル - 1  
H - ベンゾ [ e ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 ( 1 1 a H ) - オン ( 9 )

テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 7 m g 、 0 . 0 0 6 ミリモル、0 . 0 6 当量 ) を、8 ( 8 0 m g 、 0 . 1 1 2 ミリモル ) 及びピロリジン ( 2 3 μ L 、 0 . 2 8 ミリモル、2 . 5 当量 ) の乾燥ジクロロメタン ( 2 m L ) 溶液に添加した。この反応物をアルゴンで 3 回フラッシュし、室温で 3 時間撹拌した。次いで、反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液及びブラインで順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして過剰のジクロロメタンを減圧下で回転蒸発により除去した。得られた残渣を次の反応のために粗混合物として使用した。L C / M S ( 方法 3 ) 1 . 0 5 分、( E S + ) m / z ( 相対強度 ) 6 2 8 . 3 5 [ M + H ]<sup>+</sup>。

#### 【 0 8 8 5 】

( d ) 1 - ( 3 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル ) プロパンアミド ) - N - ( 3 - ( ( ( S ) - 8 - ( ( 5 - ( ( ( S ) - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ e ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 8 - イル)オキシ)ペンチル)オキシ) - 2 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ e ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 7 - イル)オキシ)プロピル) - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1 , 2 4 - オクタオキサヘプタコサン - 2 7 - アミド ( 1 0 )

1 - エチル - 3 - ( 3 ' - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド ( E D C I 、 1 1 m g 、 0 . 0 6 0 ミリモル、1 . 1 当量 ) を、粗生成物 9 ( 0 . 0 5 6 ミリモル ) 及び M

10

20

30

40

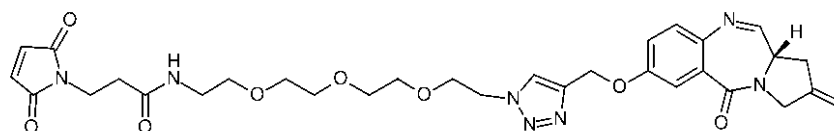
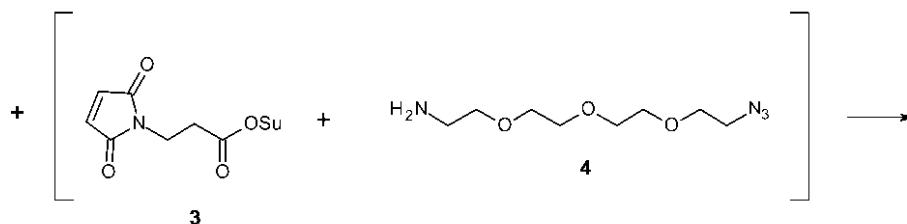
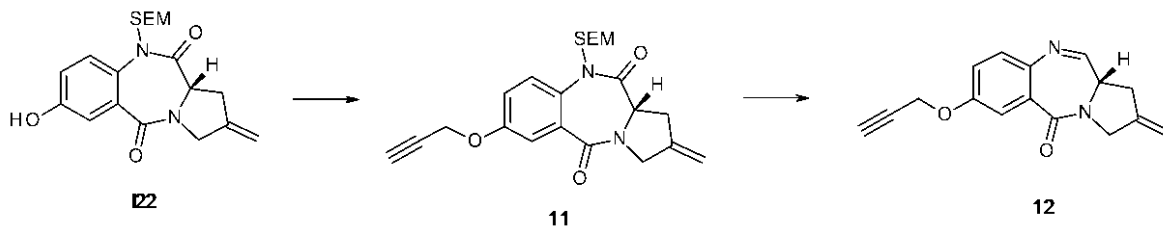
50

a 1 - ( P E G )<sub>8</sub>酸 ( 3 5 m g 、 0 . 0 6 0 ミリモル、 1 . 1 当量 ) の乾燥ジクロロメタン ( 2 m L ) 溶液に添加した。反応物をアルゴンで 3 回脱気し、そして 1 時間攪拌し、そして出発物質の存在はもはや L C / M S では観察されなかった。反応物をジクロロメタンで希釈し、水及びブラインで順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして過剰のジクロロメタンを減圧下で回転蒸発により除去した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに供した ( シリカゲル ; 1 0 0 % クロロホルムからクロロホルム中メタノール 1 0 % ) 。純粋な画分を集め、合わせ、そして過剰な溶離液を減圧下で回転蒸発により除去して所望の生成物を得た ( 2 工程で 1 9 m g 、 2 8 % ) 。 L C / M S ( 方法 3 ) 1 . 3 0 分、 ( E S + ) m / z ( 相対強度 ) 1 2 0 2 . 5 5 [ M + H ]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) 7 . 7 9 ( d , J = 4 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 4 8 ( d , J = 5 . 1 H z , 1 H ) , 6 . 7 7 ( d , J = 1 . 8 H z , 1 H ) , 6 . 7 2 ( d , J = 3 . 5 H z , 1 H ) , 6 . 6 8 ( s , 2 H ) , 6 . 4 5 - 6 . 3 4 ( m , 1 H ) , 4 . 5 9 - 4 . 4 8 ( m , 1 H ) , 4 . 2 8 - 4 . 2 0 ( m , 1 H ) , 4 . 1 8 - 3 . 9 5 ( m , 6 H ) , 3 . 9 1 ( s , 2 H ) , 3 . 8 6 - 3 . 7 5 ( m , 4 H ) , 3 . 7 5 - 3 . 6 7 ( m , 2 H ) , 3 . 6 3 - 3 . 5 8 ( m , 2 8 H ) , 3 . 5 4 - 3 . 4 9 ( m , 2 H ) , 3 . 4 9 - 3 . 3 6 ( m , 6 H ) , 3 . 3 5 - 3 . 3 4 ( m , 1 H ) , 3 . 2 0 - 3 . 1 3 ( m , 2 H ) , 2 . 9 4 ( d , J = 1 6 . 8 H z , 2 H ) , 2 . 5 0 ( t , J = 7 . 2 H z , 2 H ) , 2 . 4 6 - 2 . 3 7 ( m , 2 H ) , 2 . 0 7 - 1 . 9 9 ( m , 2 H ) , 1 . 9 7 - 1 . 9 1 ( m , 4 H ) , 1 . 8 2 ( s , 3 H ) , 1 . 7 7 ( s , 3 H ) , 1 . 6 9 - 1 . 6 3 ( m , 2 H ) , 0 . 9 0 - 0 . 7 7 ( m , 1 H ) 。

【 0 8 8 6 】

例 3

【 化 9 7 】



13

【 0 8 8 7 】

( a ) ( S ) - 2 - メチレン - 7 - ( 2 - プロピン - 1 - イルオキシ ) - 1 0 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ e ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 1 1 ( 1 0 H , 1 1 a H ) - ジオン ( 1 1 )

臭化プロパルギル ( 1 4 9 μ L 、 1 5 8 m g 、 1 . 3 3 ミリモル、 1 . 0 5 当量 ) を、フェノール I 2 2 ( 4 7 7 m g 、 1 . 2 7 ミリモル、 1 当量 ) 、 T B A I ( 4 7 m g 、 0

10

20

30

40

50

、127ミリモル、0.1当量)及び炭酸カリウム(132mg、0.96ミリモル、0.75当量)の乾燥DMF(10mL)への懸濁液に添加し、そして1時間にわたって75で攪拌し、そのときに完了が観察された。この反応混合物を酢酸エチル(100mL)と水(100mL)との間に分配した。有機物をさらに水(2×100mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。収率=420mg(80%)。LC/MS(3.43分(ES+)m/z(相対強度)413.07([M+H]<sup>+</sup>, 100));<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.63(dd, J=9.0, 1.7Hz, 1H), 7.44(d, J=3.1Hz, 1H), 7.17-7.11(m, 1H), 5.48(dd, J=9.9, 1.5Hz, 1H), 5.22-5.07(m, 2H), 4.74(d, J=2.7Hz, 2H), 4.68(d, J=9.2Hz, 1H), 4.40-4.14(m, 3H), 3.69(dtd, J=16.8, 9.6, 7.7Hz, 2H), 3.43(d, J=15.9Hz, 1H), 2.88-2.71(m, 1H), 2.60-2.47(m, 1H), 1.04-0.88(m, 2H), 0.08-0.06(m, 9H)。

# 【0888】

(b)(S)-2-メチレン-7-(2-プロピン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5(11aH)-オン(12)

THF中1Mのスーパーヒドリド(1.32mL、1.3当量)を-78でジラクタム11(420mg、1.02ミリモル、1当量)のTHF溶液にゆっくりと注入した。反応を1時間にわたって監視し、その後、出発物質の完全な転化をLC/MS(3.02分(ES+)m/z(相対強度)267.10([M+H]<sup>+</sup>, 100))で観察した。この反応混合物を慎重にH<sub>2</sub>O(500mL)で希釈し、そして酢酸エチル(50mL)で抽出した。合わせた有機層を水(1×50mL)、ブライン(1×20mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして35で減圧下で蒸発させて中間体SEM-カルピノールアミンを得た。この白色固体を直ちにエタノール(40mL)、DCM(15mL)及びH<sub>2</sub>O(5mL)に溶解させ、フラッシュシリカゲル(30g)で処理した。この濃厚な懸濁液を室温で72時間攪拌し、その後、所望の生成物の有意量の形成をTLC(95:5v/vのCHCl<sub>3</sub>/MeOH)で観察した。反応混合物を、非常に広い多孔度3焼結漏斗を通して濾過し、そしてそれ以上の生成物が溶出しなくなるまで(TLCで確認)パッドを90:10v/vのCHCl<sub>3</sub>/MeOHでゆっくりかつ十分に洗浄した。ろ液をブライン(300mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして真空中で蒸発させ、その後高真空乾燥させて粗生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(勾配溶離:100%HPLCグレードCHCl<sub>3</sub>から98:2v/vのCHCl<sub>3</sub>/MeOH)による精製で、カルピノールアミンエーテルとイミンの混合物として所望の生成物を得た(155mg、57%)。NMRサンプルを得るために、材料(10mg)をHPLCグレードのCHCl<sub>3</sub>(50mL)で処理し、一晩放置してイミン型の形成を促進させた。溶媒を減圧下で蒸発させて除去し、そして残留物を再びHPLCグレードのCHCl<sub>3</sub>(50mL)で処理し、4時間放置した。

LC/MS(2.28分(ES+)m/z(相対強度)267.10([M+H]<sup>+</sup>, 100));<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.71(d, J=4.4Hz, 1H), 7.60(d, J=3.0Hz, 1H), 7.29(d, J=8.8Hz, 1H), 7.17(dd, J=8.8, 3.0Hz, 1H), 5.23-5.19(m, 1H), 5.18(s, 1H), 4.79-4.75(m, 2H), 4.32-4.26(m, 1H), 3.89(s, 1H), 3.78-3.69(m, 1H), 3.49(d, J=5.5Hz, 1H), 3.12(dd, J=16.1, 9.1Hz, 1H), 2.96(dd, J=3.0, 1.4Hz, 1H)。

# 【0889】

(c)(S)-3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-N-(2-(2-(2-(2-(4-(2-メチレン-5-オキソ-2,3,5

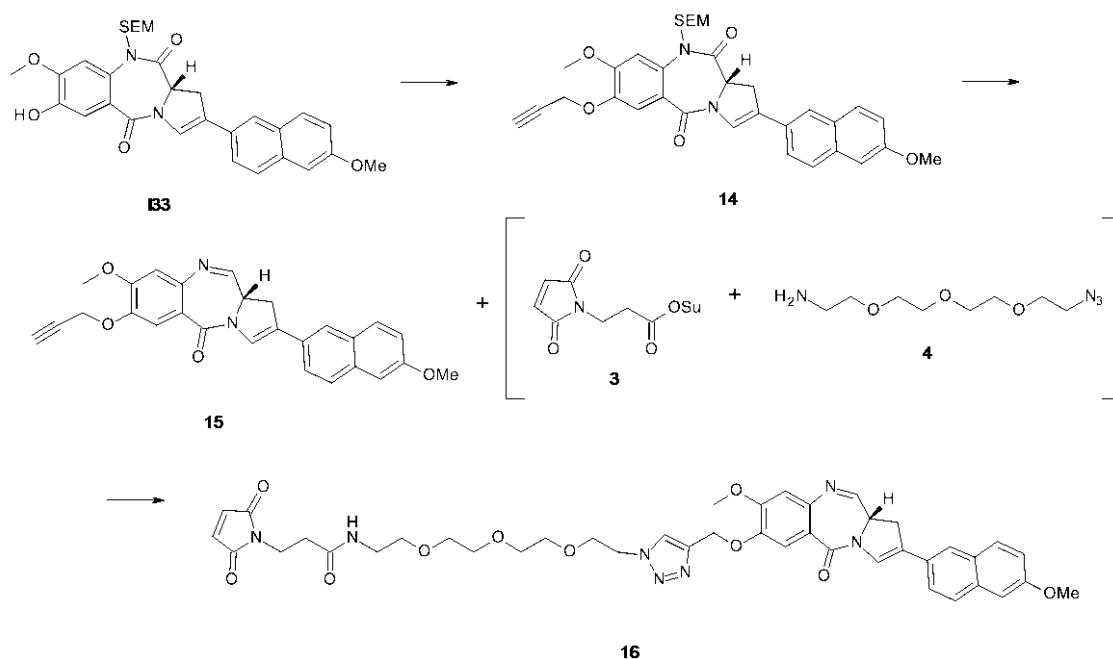
、11a-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)オキシ)メチル)-1H-1,2,3-チアゾール-1-イル)エトキシ)エトキシ)エチル)プロパンアミド(13)

アミノ-(Peg)<sub>3</sub>-アジド4(86.1mg、78μL、0.39ミリモル、1.05当量)を25でマレイミドスクシンイミド3(100mg、0.38ミリモル、1当量)のDMSO(0.5mL)溶液に添加し、45分間反応させた。この溶液を、プロパルギル-PBD12(100mg、0.38ミリモル、1当量)と、アスコルビン酸ナトリウム(15mg、0.076ミリモル、0.2当量)と、硫酸銅(4.69mg、0.018ミリモル、0.05当量)とのt-ブタノール/水1/1のv/v(1.2mL)中混合物に添加した。反応物を脱気し、そしてアルゴン下で進行させた。2時間後、反応のLC/MSプロファイルを、PBDアミノ-(peg)<sub>3</sub>と並んで生成物の有意な形成が有望と判断した。一晩進行させると、LC/MSプロファイルは貧弱になった。反応混合物をクロロホルム/メタノール(90/10、v/v)と水との間で分配した。有機層を水で洗浄し、続いてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。揮発物を真空下で回転蒸発により除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(勾配メタノール/クロロホルム1/99~20/80)で精製した。生成物(UV下でダークスポット)がアミノ-(peg)<sub>3</sub>-PBD(UV下で青色光彩)との混合画分として生じ、これをさらに分取TLCで精製した(25mg、10%)。LC/M(2.28分(ES+))m/z(相対強度)636.16([M+H]<sup>+</sup>, 100); <sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.90(s, 1H), 7.71(d, J=4.4Hz, 1H), 7.61(d, J=2.9Hz, 1H), 7.29(d, J=8.8Hz, 1H), 7.18(dd, J=8.8, 3.0Hz, 1H), 6.67(s, 2H), 6.46(s, 1H), 5.26(d, J=7.1Hz, 1H), 5.23-5.16(m, 2H), 4.61-4.53(m, 2H), 4.32-4.25(m, 1H), 3.94-3.87(m, 2H), 3.82(t, J=7.2Hz, 2H), 3.65-3.53(m, 10H), 3.52-3.46(m, 3H), 3.43-3.35(m, 2H), 3.14(dd, J=16.0, 9.0Hz, 1H), 2.95(dd, J=16.0, 1.5Hz, 1H), 2.49(t, J=7.2Hz, 2H)。

【0890】

#### 例 4

【化98】



【0891】

10

20

30

40

50



(a) (S) - 8 - メトキシ - 2 - ( 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル ) - 7 - ( 2 - プロピン - 1 - イルオキシ ) - 10 - ( ( 2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル ) - 1H - ベンゾ[ e ]ピロロ[ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ]ジアゼピン - 5 , 11 ( 10H , 11aH ) - ジオン ( 14 )

臭化プロパルギル ( 251  $\mu$ L、2.24ミリモル1.05当量 ) を、粗フェノール I 33 ( 1.17g、2.14ミリモル、1当量 )、TBAI ( 79mg、0.21ミリモル、1当量 ) 及び炭酸カリウム ( 221mg、1.60ミリモル、0.75当量 ) の乾燥 DMF ( 10mL ) への懸濁液に添加し、1時間にわたって75 で攪拌し、そのときに、完了が観察された。この反応混合物を酢酸エチル ( 100mL ) と水 ( 100mL ) との間で分配した。有機物をさらに水 ( 2  $\times$  100mL )、ブライン ( 50mL ) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。残渣をカラムフラッシュクロマトグラフィー ( 勾配溶離 : 35 : 65 v / v のヘキサン / Et 2O から 0 : 100 v / v のヘキサン / Et 2O ) に供して所望の生成物を得た ( 594mg、粗生成物から47%、3工程で52% )。LC / MS ( 3.85分 ( ES + ) m / z ( 相対強度 ) 584.92 ( [ M + H ] <sup>+</sup>, 100 ) ) ; [  $\alpha$  ] <sup>21</sup><sub>D</sub> = +345° ( c = 0.229, クロロホルム ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.75 - 7.64 ( m, 3H ), 7.64 - 7.55 ( m, 2H ), 7.52 ( s, 1H ), 7.32 ( s, 1H ), 7.19 - 7.08 ( m, 2H ), 5.59 ( d, J = 10.0Hz, 1H ), 4.92 - 4.77 ( m, 2H ), 4.71 ( dd, J = 10.4, 3.8Hz, 2H ), 4.08 ( ddd, J = 16.0, 3.3, 1.7Hz, 1H ), 3.97 - 3.89 ( m, 6H ), 3.83 ( td, J = 9.4, 7.2Hz, 1H ), 3.72 ( td, J = 9.4, 7.1Hz, 1H ), 3.27 ( ddd, J = 15.9, 10.6, 2.1Hz, 1H ), 2.56 ( t, J = 2.4Hz, 1H ), 1.05 - 0.95 ( m, 2H ), 0.07 - 0.02 ( m, 9H )。

【 0892 】

(b) (S) - 8 - メトキシ - 2 - ( 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル ) - 7 - ( 2 - プロピン - 1 - イルオキシ ) - 1H - ベンゾ[ e ]ピロロ[ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ]ジアゼピン - 5 ( 11aH ) - オン ( 15 )

THF 中 1M のスーパーヒドリド ( 1.27mL、1.27ミリモル、1.3当量 ) を、ジラクタム 14 ( 573mg、0.98ミリモル、1当量 ) の THF ( 10mL ) 溶液に -78 でゆっくりと注入した。この反応物を1時間監視し、その後、出発物質の完全な転化を LC / MS ( 3.03分 ( ES + ) m / z ( 相対強度 ) 456.88 ( [ M + H ] <sup>+</sup>, 100 ) ) で直接観察した。この反応混合物を慎重に H<sub>2</sub>O ( 500mL ) で希釈し、クロロホルム ( 50mL ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 1  $\times$  50mL )、ブライン ( 1  $\times$  20mL ) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして35 で減圧下で蒸発させて中間SEM - カルピノールアミンを得た。この白色固体を直ちにエタノール ( 40mL )、DCM ( 15mL ) 及び H<sub>2</sub>O ( 5mL ) に溶解させ、フラッシュシリカゲル ( 30g ) で処理した。濃厚な懸濁液を室温で72時間攪拌し、その後、所望の生成物の有意量の形成を TLC ( 95 : 5 v / v の CHCl<sub>3</sub> / MeOH ) で観察した。反応混合物を非常に広い多孔度3の焼結漏斗を通して濾過し、そしてそれ以上の生成物が溶出しなくなるまで ( TLC で確認 ) パッドを 90 : 10 v / v の CHCl<sub>3</sub> / MeOH でゆっくりかつ徹底的に洗浄した。ろ液をブライン ( 100mL ) で洗浄し、乾燥させ ( MgSO<sub>4</sub> )、濾過し、そして真空中で蒸発させ、その後高真空乾燥させて粗生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー ( 酢酸エチル ) により精製して、所望の生成物を得た ( 100mg、23% )。NMR サンプルを得るために、材料 ( 10mg ) を HPLC グレードの CHCl<sub>3</sub> ( 50mL ) で処理し、一晩放置してイミン型の形成を促進させた。溶媒を減圧下で蒸発させて除去し、そして残留物を再び HPLC グレードの CHCl<sub>3</sub> ( 50mL ) で処理し、4時間放置した。LC / MS ( 3.03分 ( ES + ) m / z ( 相対強度 ) 456.88 ( [ M + H<sub>2</sub>O ] <sup>+</sup>, 100 ) ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 500MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.96 ( d, J = 4.0Hz, 1H ), 7.74 - 7.68 ( m, 3H ), 7.63 - 7.57 ( m, 3H ), 7.19 - 7.09 ( m, 2H ), 6.87 ( s, 1H

), 4.87 (dd, J = 4.6, 2.4 Hz, 2H), 4.49 (ddd, J = 11.6, 5.1, 4.1 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 6H), 3.72 (ddd, J = 16.1, 11.5, 2.0 Hz, 1H), 3.53 (ddd, J = 16.2, 5.1, 1.7 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 2.4 Hz, 1H)。

#### 【0893】

(c) (S) - 3 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - N - (2 - (2 - (2 - (2 - (4 - ((8 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 5, 11a - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[e]ピロロ[1, 2 - a][1, 4]ジアゼピン - 7 - イル)オキシ)メチル) - 1H - 1, 2, 3 - チアゾール - 1 - イル)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)プロパンアミド(16

10

アミノ - (Peg)<sub>3</sub> - アジド4 (34.2 μL, 37.6 mg, 0.17ミリモル、0.9当量)を25 でマレイミドスクシンイミド3 (56.1 mg, 0.21ミリモル、1.1当量)のDMSO (0.5 mL)溶液に添加し、45分間反応させた。この溶液をプロパルギル - PBD15 (84 mg, 0.19ミリモル、1当量)と、アスコルビン酸ナトリウム (7.6 mg, 0.038ミリモル、0.2当量)と、硫酸銅 (2.4 mg, 0.010ミリモル、0.05当量)とのt - ブタノール/水1/1 v/v (1 mL)中混合物に添加した。DMSO (2.5 mL)を添加して溶解性を向上させる。反応物を脱気させ、アルゴン下で進行させた。5時間後、反応のLC/MSプロファイルは、生成物の有意な形成を示した。反応混合物をクロロホルムと水との間で分配した。有機層を水で洗浄し、続いてブラインで洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥させた。揮発物を真空下で回転蒸発により除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配メタノール/クロロホルム1/99 ~ 5/95)で精製して所望の生成物を得た。収量: 64 mg (41%)。LC/MS (2.85分 (ES+) m/z (相対強度) 808.61 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.96 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 3H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.33 (q, J = 11.9 Hz, 2H), 4.60 - 4.54 (m, 2H), 4.50 (dt, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 8H), 3.82 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 5H), 3.58 - 3.51 (m, 3H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 3.39 (dd, J = 10.6, 5.3 Hz, 2H), 2.49 (td, J = 7.0, 0.8 Hz, 2H)。

20

30

#### 【0894】

#### 例5

#### 一般的な抗体結合手順

抗体を、還元緩衝液 (例: リン酸緩衝食塩水PBS、ヒスチジン緩衝液、ホウ酸ナトリウム緩衝液、TRIS緩衝液)に加えて1 ~ 5 mg/mLに希釈する。新たに調製したTCEP (トリス (2 - カルボキシエチル) ホスフィン塩酸塩) 溶液を加えて、システインジスルフィド架橋を選択的に還元する。TCEPの量は、還元の標的レベルに比例しており、抗体あたり1 ~ 4モル当量の範囲内で、2 ~ 8種の反応性チオールを生成する。37で数時間還元させた後、混合物を室温まで冷却して、過剰の薬物リンカー (5、10、13、16)を、希薄DMSO溶液として添加する (最終DMSO濃度は、反応混合物の10% (体積/体積)まで達する)。混合物を、適切な時間の長さで、通常は1 ~ 3時間にわたって4又は室温のいずれかで穏やかに震盪撹拌する。過剰な反応性チオールを、結合体化の終了時に、N - エチルマレイミド (NEM)のような「チオールキャップ化試薬」と反応させることができる。10 kDa以上の分子量をカットオフする遠心スピンフィルターを用いて抗体薬剤結合体を濃縮し、次いで接線流濾過 (TFF)又は高速タンパク質液体クロマトグラフィー (FPLC)により精製する。相当する抗体薬剤結合体を、逆相クロマトグラフィー (RP)又は疎水性相互作用クロマトグラフィー (HIC)に、

40

50

UV - 可視分光計、蛍光分光計又は質量分析計検出を連動させて用いて、抗体あたりの薬剤比率 (DAR) を評価する高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 又は超高速液体クロマトグラフィー (UHPLC) による分析で測定することができる; 凝集レベル及び単量体純度は、分子ふるいクロマトグラフィーにUV - 可視分光計、蛍光分光計又は質量分析計検出を連動させて用いて、HPLC 又はUHPLC により分析することができる。最終複合体濃度を、分光測定 (280 nm、214 nm、及び330 nmでの吸光度) 及び生化学アッセイ (ピシンコニン酸アッセイBCA; Smith, P. K. 外, (1985) Anal. Biochem. 150 (1): 76 - 85; 参照として既知濃度のIgG抗体を用いる) の併用により決定する。抗体薬剤結合体を、一般に、無菌条件下で0.2 µmフィルターを用いて滅菌濾過し、+4、-20、又は-80 で貯蔵する。

10

【0895】

特定の結合体の例を以下に記載する。

【0896】

#### 結合体A1 (ハーセプチン - 10、Conj A)

ハーセプチン (商標) (2.0 mg、13.3 ナノモル) を、10 mMのホウ酸ナトリウム (pH 8.4)、2.5 mMのEDTAを含有する還元緩衝液1.8 mLに希釈して、最終抗体濃度を1.11 mg/mLにする。TCEPの10 mM溶液を加え (2モル当量/抗体、26.6 ナノモル、20 µL)、加熱ブロックで還元混合物を+37 で2.5時間加熱する。室温まで冷却した後、化合物10をDMSO溶液として加える (3.5モル当量/抗体、45 ナノモル、0.2 mLのDMSO中)。溶液を室温で2時間攪拌し、次にコンジュゲーションをN - エチルマレイミド (1マイクロモル、100 mMで10 µL) を加えてクエンチし、その後、15分後にN - アセチルシステイン (1.5マイクロモル、100 mMで15 µL) でクエンチし、その後、スーパーデックス (商標) 200 PGを充填したGEヘルスケアXK16/70カラムを用いてAKTA (商標) FPLCに注入し、滅菌濾過リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 1.5 mL/分で溶出させる。Conj A1単量体ピークに相当する画分をプールし、15 mLのAmicon Ultracell 50 kDa MWCOスピンフィルターを使用して濃縮し、分析し、そして滅菌濾過する。BCAアッセイから、最終Conj A濃度が1.2 mL中1.49 mg/mLであり、得られたConj A1の質量が1.79 mg (収率90%) であることを示した。

20

30

【0897】

280 nm及び330 nmでのConj A1の還元サンプルについて水及びアセトニトリルの勾配で溶出するPhenomenex Aeris 3.6 µ X B - C18 150 × 2.1 mmを使用する島津プロミネンスシステムでのUHPLC分析 (化合物10特異的) から、化合物10のいくつかの分子に結合した軽鎖と重鎖との混合物が示されたが、これは、抗体当たり化合物10の2.7分子の薬剤/抗体比 (DAR) と一致する。

【0898】

280 nmでのConj A1サンプルについて5%のイソプロパノール (v/v) を含有する滅菌濾過リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で溶出するウォーターズ・アクイティール UPLC BEH200 SEC1.7 µm 4.6 × 150 mmカラムを使用する島津プロミネンスシステムでのUHPLC分析から、99%を超える単量体純度が示され、不純物は検出されなかった。

40

【0899】

#### 結合体A2 (ハーセプチン - 10、Conj A2)

ハーセプチン (商標) (2.0 mg、13.3 ナノモル) を、10 mMのホウ酸ナトリウム (pH 8.4)、2.5 mMのEDTAを含有する還元緩衝液1.8 mLに希釈して、最終抗体濃度を1.11 mg/mLにする。TCEPの10 mM溶液を加え (2モル当量/抗体、26.6 ナノモル、2.66 µL)、加熱ブロックで還元混合物を+37 で2.5時間加熱する。室温まで冷却した後、化合物10をDMSO溶液として加える (3.5モル当量/抗体、45 ナノモル、0.2 mLのDMSO中)。溶液を室温で2時間攪

50

拌し、次にコンジュゲーションをN - エチルマレイミド ( 1 マイクロモル、100 mMで10  $\mu$  L ) を加えてクエンチし、その後、15分後にN - アセチルシステイン ( 1.5 マイクロモル、100 mMで15  $\mu$  L ) でクエンチし、その後、スーパーデックス ( 商標 ) 200 PG を充填したGEヘルスケアXK16 / 70カラムを用いてAKTA ( 商標 ) FPLCに注入し、滅菌濾過リン酸緩衝生理食塩水 ( PBS ) 1.5 mL / 分で溶出させる。Conj A2単量体ピークに相当する画分をプールし、15 mLのAmicon Ultracell 50 kDa MWCOスピニングフィルターを使用して濃縮し、分析し、そして滅菌濾過する。BCAアッセイから、最終Conj A2濃度が1.2 mL中1.49 mg / mLであり、得られたConj A2の質量が1.79 mg ( 収率90% ) であることを示した。

10

#### 【0900】

280 nm及び330 nmでのConj A2の還元サンプルについて水及びアセトニトリルの勾配で溶出するPhenomenex Aeris 3.6  $\mu$  XB - C18150  $\times$  2.1 mmを使用する島津プロミネンスシステムでのUHPLC分析 ( 化合物10特異的 ) から、化合物10のいくつかの分子に結合した軽鎖と重鎖との混合物が示されたが、これは、抗体当たり化合物10の2.7分子の薬剤 / 抗体比 ( DAR ) と一致する。

#### 【0901】

280 nmでのConj A2サンプルについて5%のイソプロパノール ( v / v ) を含有する滅菌濾過リン酸緩衝生理食塩水 ( PBS ) で溶出するウォーターズ・アクイティーUPLC BEH200 SEC1.7  $\mu$  m4.6  $\times$  150 mmカラムを使用する島津プロミネンスシステムでのUHPLC分析から、99%を超える単量体純度が示され、不純物は検出されなかった。

20

#### 【0902】

##### 結合体B ( ハーセプチン - 5、Conj B )

ハーセプチン ( 商標 ) ( 2.0 mg、13.3 ナノモル ) を、10 mMのホウ酸ナトリウム ( pH 8.4 )、2.5 mMのEDTAを含有する還元緩衝液1.8 mLに希釈して、最終抗体濃度を1.11 mg / mLにする。TCEPの10 mM溶液を加え ( 2モル当量 / 抗体、26.6 ナノモル、2.66  $\mu$  L )、加熱ブロックで還元混合物を+37で2.0時間加熱した。室温まで冷却した後、化合物5をDMSO溶液として加える ( 10モル当量 / 抗体、133 ナノモル、0.2 mLのDMSO中 )。溶液を室温で1時間攪拌し、次に結合体を、スーパーデックス ( 商標 ) 200 PG を充填したGEヘルスケアXK16 / 70カラムを用いてAKTA ( 商標 ) FPLCに注入し、滅菌濾過リン酸緩衝生理食塩水 ( PBS ) 1.5 mL / 分で溶出させる。Conj B単量体ピークに相当する画分をプールし、15 mLのAmicon Ultracell 50 kDa MWCOスピニングフィルターを使用して濃縮し、分析し、そして滅菌濾過する。BCAアッセイから、最終Conj B濃度が0.65 mL中3.13 mg / mLであり、得られたConj Bの質量が1.61 mg ( 収率80% ) であることを示した。

30

#### 【0903】

280 nm及び330 nmでのConj Bの還元サンプルについて水及びアセトニトリルの勾配で溶出するPhenomenex Aeris 3.6  $\mu$  XB - C18150  $\times$  2.1 mmを使用する島津プロミネンスシステムでのUHPLC分析 ( 化合物5特異的 ) から、化合物5のいくつかの分子に結合した軽鎖と重鎖との混合物が示されたが、これは、抗体当たり化合物5の4分子の薬剤 / 抗体比 ( DAR ) と一致する。

40

#### 【0904】

280 nmでのConj Bサンプルについて5%のイソプロパノール v / v を含有する滅菌濾過リン酸緩衝生理食塩水 ( PBS ) で溶出するウォーターズ・アクイティーUPLC BEH200 SEC1.7  $\mu$  m4.6  $\times$  150 mmカラムを使用する島津プロミネンスシステムでのUHPLC分析から、98.6%を超える単量体純度が示された。

#### 【0905】

##### 結合体C ( ハーセプチン - 13、Conj C )

50

ハーセプチン（商標）（ $1.0\text{ mg}$ 、 $6.7\text{ ナノモル}$ ）を、 $10\text{ mM}$ のホウ酸ナトリウム（ $\text{pH } 8.4$ ）、 $2.5\text{ mM}$ のEDTAを含有する還元緩衝液 $0.9\text{ mL}$ に希釈して、最終抗体濃度を $1.11\text{ mg/mL}$ にする。TCEPの $1\text{ mM}$ 溶液を加え（ $3\text{ モル当量 / 抗体}$ 、 $20\text{ ナノモル}$ 、 $20\text{ }\mu\text{L}$ ）、加熱ブロックで還元混合物を $+37^\circ\text{C}$ で $1.5$ 時間加熱した。室温まで冷却した後、化合物13をDMSO溶液として加える（ $10\text{ モル当量 / 抗体}$ 、 $6.7\text{ ナノモル}$ 、 $0.1\text{ mL}$ のDMSO中）。溶液を室温で1時間攪拌し、次に結合混合物をHPLCで分析し、続いてスーパーデックス（商標）200PGを充填したGEヘルスケアXK16/70カラムを用いてAKTA（商標）FPLCに注入し、滅菌濾過リン酸緩衝生理食塩水（PBS） $1.5\text{ mL / 分}$ で溶出させる。ConjC単量体ピークに相当する画分をプールし、 $15\text{ mL}$ のAmicon Ultracell  $50\text{ kDa}$  MWCOスピンフィルターを使用して濃縮し、分析し、そして滅菌濾過する。BCAアッセイから、最終ConjC濃度が $1.0\text{ mL}$ 中 $0.70\text{ mg/mL}$ であり、得られたConjCの質量が $0.70\text{ mg}$ （収率 $70\%$ ）であることを示した。

#### 【0906】

$280\text{ nm}$ 及び $330\text{ nm}$ でのConjCの還元サンプルについて水及びアセトニトリルの勾配で溶出するAgilent Technologies PLRP-S  $1000\text{ A } 5\text{ }\mu\text{m } 50\times 2.1\text{ mm}$ カラムを使用する島津プロミネンスシステムでのUPLC分析（化合物13特異的）から、化合物13のいくつかの分子に結合した軽鎖と重鎖との混合物が示されたが、これは、抗体当たり化合物13の $> 2.7$ 分子の薬剤 / 抗体比（DAR）と一致する。

#### 【0907】

#### 結合体D（ハーセプチン - 16、ConjD）

ハーセプチン（商標）を、 $10\text{ mM}$ のホウ酸ナトリウム（ $\text{pH } 8.4$ ）、 $2.5\text{ mM}$ のEDTAを含有する還元緩衝液 $0.9\text{ mL}$ に希釈して、最終抗体濃度を $1.11\text{ mg/mL}$ にする。TCEPの $1\text{ mM}$ 溶液を加え（ $3\text{ モル当量 / 抗体}$ 、 $20\text{ ナノモル}$ 、 $20\text{ }\mu\text{L}$ ）、加熱ブロックで還元混合物を $+37^\circ\text{C}$ で $1.5$ 時間加熱した。室温まで冷却した後、化合物16をDMSO溶液として加える（ $10\text{ モル当量 / 抗体}$ 、 $6.7\text{ ナノモル}$ 、 $0.1\text{ mL}$ のDMSO中）。溶液を室温で1時間攪拌し、次に結合混合物をHPLCで分析し、続いてスーパーデックス（商標）200PGを充填したGEヘルスケアXK16/70カラムを用いてAKTA（商標）FPLCに注入し、滅菌濾過リン酸緩衝生理食塩水（PBS） $1.5\text{ mL / 分}$ で溶出させる。ConjD単量体ピークに相当する画分をプールし、 $15\text{ mL}$ のAmicon Ultracell  $50\text{ kDa}$  MWCOスピンフィルターを使用して濃縮し、分析し、そして滅菌濾過する。BCAアッセイから、最終ConjD濃度が $1.0\text{ mL}$ 中 $0.55\text{ mg/mL}$ であり、得られたConjDの質量が $0.55\text{ mg}$ （収率 $55\%$ ）であることを示した。

#### 【0908】

$280\text{ nm}$ 及び $330\text{ nm}$ でのConjDの還元サンプルについて水及びアセトニトリルの勾配で溶出するAgilent Technologies PLRP-S  $1000\text{ A } 5\text{ }\mu\text{m } 50\times 2.1\text{ mm}$ カラムを使用する島津プロミネンスシステムでのUPLC分析（化合物16特異的）から、化合物16のいくつかの分子に結合した軽鎖と重鎖との混合物が示されたが、これは、抗体当たり化合物16の $3.56$ 分子の薬剤 / 抗体比（DAR）と一致する。

#### 【0909】

#### 例6：生体内ADC有効性試験

CB.17 SCIDマウス（ $8\text{ 週} \sim 12\text{ 週}$ 齢）に、腫瘍断片 $1\text{ mm}^3$ を側腹部に皮下注射する。腫瘍の大きさが平均で $100 \sim 150\text{ mm}^3$ に到達したら、治療を開始する。マウスの体重を週に2回測定することができる。腫瘍の大きさを週に2回測定してもよい。動物は個別に監視することができる。実験の終点は、腫瘍体積が $1000\text{ mm}^3$ 又は60日の時点で、いずれか早く到達した方である。レスポonderについてはその後も追跡することができる。

## 【0910】

10匹の異種移植マウスの複数の群に、リン酸緩衝食塩水（ビヒクル）中における抗体薬剤結合体（ADC）若しくはそのままの抗体0.2 mL又はビヒクル単独0.2 mLを静脈内注射する。ADC濃度を、単回投与で、例えば、0.3又は1.0 mgのADC/kg体重となるように調節することができる。各マウスに、一定間隔、例えば、1週間間隔で同一用量を3回与えることができる。

## 【0911】

試験管内細胞毒性

T75フラスコ中のサブコンフルエント（約80～90%の集密度）SK-BR-3細胞から培地を吸引し、そしてPBS（約20 mL）を添加して培養液を洗い流した。PBSを吸引し、トリプシン-EDTA（5 mL）を加えた。フラスコを最大約5分にわたって37℃のガス供給インキュベーターに戻した。フラスコをプラスチックから細胞を除去し、分離させるように鋭く叩いた。細胞懸濁液を滅菌50 mLスクリュートップ遠心分離管に移した。培地（マッコイ+10% FCS）を、15 mLの最終体積になるように添加し、その後、この管を遠心分離した（5分間にわたって400 g）。上澄みを吸引し、そしてペレットを10 mLの培地に再懸濁した。細胞塊を破碎し、かつ、カウントするのに適した単分散細胞懸濁液を生じさせるためには反復吸引（10 mLピペットのアップダウン）が必要となる場合がある。細胞懸濁液（10 µL）をトリパンブルー（10 µL）と混合し、そして生/死細胞を血球計で計数して細胞濃度及び生存率を決定した。細胞懸濁液を $2.0 \times 10^4$  / mLに希釈し、そして50 µLを透明な96ウェル平底プレートに分注した。細胞を一晩インキュベートして、使用前に回復を可能にした。

## 【0912】

抗体薬剤結合体（ADC）（20 µg/mL）のストック溶液（1 mL）を細胞培養培地への濾過滅菌ADCの希釈により作製した。ストックADCの8×10倍希釈のセットを、細胞培養培地の900 µLに100 µLを連続的に移すことにより24ウェルプレート内で作製した。

## 【0913】

各ADC希釈液の50 µLを、前日に播種された50 µL細胞懸濁液を含む96ウェルプレートの4つの複製ウェルに分注する。対照のウェルは、50 µLの細胞培養培地を受け取る。細胞及びADCを含む96ウェルプレートを、4日間にわたってCO<sub>2</sub>ガス供給インキュベーター内において37℃でインキュベートした。インキュベーション期間の終了時に、生細胞をMTSアッセイで測定した。MTS（Promega）を各ウェルに分注し（ウェル当たり20 µL）、CO<sub>2</sub>ガス供給インキュベーター内において37℃で4時間にわたってインキュベートする。ウェルの吸光度を490 nmで測定した。細胞生存率（%）を、4つの対照ウェル（100%）の平均吸光度と比較した4つのADC処理ウェルの平均吸光度から算出する。

## 【0914】

## 【表1】

ADC	EC <sub>50</sub> (µg/mL)
Conj A	0.06187

## 【0915】

略語

Ac アセチル

Ac m アセトアミドメチル

All o c アリルオキシカルボニル

B o c ジ - t - ブチルジカーボネート

t - B u t - ブチル

B z l ベンジル、この場合、B z l - O M eはメトキシベンジルであり、B z l - M eはメチルベンゼンである

C b z 又は Z ベンジルオキシカルボニル、この場合、Z - C l 及び Z - B r は、それぞれクロロベンジルオキシカルボニル及びブromoベンジルオキシカルボニルである

D M F N , N - ジメチルホルムアミド

D n p ジニトロフェニル

D T T ジチオトレイトール

F m o c 9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニル

i m p N - 10 イミン保護基 : 3 - ( 2 - メトキシエトキシ ) プロパノエートヴァル - V a l - A l a - P A B

M C - O S u マレイミドカプロイル - O - N - スクシンイミド

M o c メトキシカルボニル

10

M P マレイミドプロパンアミド

M t r 4 - メトキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルベンゼンスルホニル

P A B p - アミノベンジルオキシカルボニル

P E G エチレンオキシ

P N Z p - ニトロベンジルカルバメート

P s e c 2 - ( フェニルスルホニル ) エトキシカルボニル

T B D M S t - ブチルジメチルシリル

T B D P S t - ブチルジフェニルシリル

T e o c 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシカルボニル

T o s トシル

20

T r o c 塩化 2 , 2 , 2 - トリクロロエトキシカルボニル

T r t トリチル

X a n キサンチル

【 0 9 1 6 】

#### 参考文献

次の参考文献を参照によりそれらの全体について援用する。

E P 0 5 2 2 8 6 8

E P 0 8 7 5 5 6 9

E P 1 2 9 5 9 4 4

E P 1 3 4 7 0 4 6

30

E P 1 3 9 4 2 7 4

E P 1 3 9 4 2 7 4

E P 1 4 3 9 3 9 3

特開平 5 - 0 0 3 7 9 0 号公報

特開 2 0 0 4 - 1 1 3 1 5 1 号公報

特開昭 5 8 - 1 8 0 4 8 7 号公報

U S 2 0 0 1 / 0 5 5 7 5 1

U S 2 0 0 2 / 0 3 4 7 4 9

U S 2 0 0 2 / 0 4 2 3 6 6

U S 2 0 0 2 / 1 5 0 5 7 3

40

U S 2 0 0 2 / 1 9 3 5 6 7

U S 2 0 0 3 / 0 2 2 8 3 1 9

U S 2 0 0 3 / 0 6 0 6 1 2

U S 2 0 0 3 / 0 6 4 3 9 7

U S 2 0 0 3 / 0 6 5 1 4 3

U S 2 0 0 3 / 0 9 1 5 8 0

U S 2 0 0 3 / 0 9 6 9 6 1

U S 2 0 0 3 / 1 0 5 2 9 2

U S 2 0 0 3 / 1 0 9 6 7 6

U S 2 0 0 3 / 1 1 8 5 9 2

50

U S 2 0 0 3 / 1 1 9 1 2 1	
U S 2 0 0 3 / 1 1 9 1 2 2	
U S 2 0 0 3 / 1 1 9 1 2 5	
U S 2 0 0 3 / 1 1 9 1 2 6	
U S 2 0 0 3 / 1 1 9 1 2 8	
U S 2 0 0 3 / 1 1 9 1 2 9	
U S 2 0 0 3 / 1 1 9 1 3 0	
U S 2 0 0 3 / 1 1 9 1 3 1	
U S 2 0 0 3 / 1 2 4 1 4 0	
U S 2 0 0 3 / 1 2 4 5 7 9	10
U S 2 0 0 3 / 1 2 9 1 9 2	
U S 2 0 0 3 / 1 3 4 7 9 0 - A 1	
U S 2 0 0 3 / 1 4 3 5 5 7	
U S 2 0 0 3 / 1 5 7 0 8 9	
U S 2 0 0 3 / 1 6 5 5 0 4	
U S 2 0 0 3 / 1 8 5 8 3 0	
U S 2 0 0 3 / 1 8 6 3 7 2	
U S 2 0 0 3 / 1 8 6 3 7 3	
U S 2 0 0 3 / 1 9 4 7 0 4	
U S 2 0 0 3 / 2 0 6 9 1 8	20
U S 2 0 0 3 / 2 1 9 8 0 6	
U S 2 0 0 3 / 2 2 4 4 1 1	
U S 2 0 0 3 / 2 2 4 4 5 4	
U S 2 0 0 3 / 2 3 2 0 5 6	
U S 2 0 0 3 / 2 3 2 3 5 0	
U S 2 0 0 3 0 0 9 6 7 4 3	
U S 2 0 0 3 0 1 3 0 1 8 9	
U S 2 0 0 3 0 9 6 7 4 3	
U S 2 0 0 3 1 3 0 1 8 9	
U S 2 0 0 4 / 0 0 0 1 8 2 7	30
U S 2 0 0 4 / 0 0 5 3 2 0	
U S 2 0 0 4 / 0 0 5 5 3 8	
U S 2 0 0 4 / 0 0 5 5 6 3	
U S 2 0 0 4 / 0 0 5 5 9 8	
U S 2 0 0 4 / 0 1 0 1 8 9 9	
U S 2 0 0 4 / 0 1 8 5 5 3	
U S 2 0 0 4 / 0 2 2 7 2 7	
U S 2 0 0 4 / 0 4 4 1 7 9	
U S 2 0 0 4 / 0 4 4 1 8 0	
U S 2 0 0 4 / 1 0 1 8 7 4	40
U S 2 0 0 4 / 1 9 7 3 2 5	
U S 2 0 0 4 / 2 4 9 1 3 0	
U S 2 0 0 4 0 0 1 8 1 9 4	
U S 2 0 0 4 0 0 5 2 7 9 3	
U S 2 0 0 4 0 0 5 2 7 9 3	
U S 2 0 0 4 0 1 2 1 9 4 0	
U S 2 0 0 5 / 2 7 1 6 1 5	
U S 2 0 0 6 / 1 1 6 4 2 2	
U S 4 8 1 6 5 6 7	
U S 5 3 6 2 8 5 2	50



U S 5 4 4 0 0 2 1	
U S 5 5 8 3 0 2 4	
U S 5 6 2 1 0 0 2	
U S 5 6 4 4 0 3 3	
U S 5 6 7 4 7 1 3	
U S 5 7 0 0 6 7 0	
U S 5 7 7 3 2 2 3	
U S 5 7 9 2 6 1 6	
U S 5 8 5 4 3 9 9	
U S 5 8 6 9 4 4 5	10
U S 5 9 7 6 5 5 1	
U S 6 0 1 1 1 4 6	
U S 6 1 5 3 4 0 8	
U S 6 1 5 3 4 0 8	
U S 6 2 1 4 3 4 5	
U S 6 2 1 8 5 1 9	
U S 6 2 6 8 4 8 8	
U S 6 5 1 8 4 0 4	
U S 6 5 3 4 4 8 2	
U S 6 5 5 5 3 3 9	20
U S 6 6 0 2 6 7 7	
U S 6 6 7 7 4 3 5	
U S 6 7 5 9 5 0 9	
U S 6 8 3 5 8 0 7	
U S 7 2 2 3 8 3 7	
U S 7 3 7 5 0 7 8	
U S 7 5 2 1 5 4 1	
U S 7 7 2 3 4 8 5	
W O 0 0 / 0 1 2 5 0 8	
W O 0 0 / 1 2 5 0 7	30
W O 0 0 / 1 2 5 0 8	
W O 0 1 / 1 6 3 1 8	
W O 0 1 / 4 5 7 4 6	
W O 0 2 / 0 8 8 1 7 2	
W O 0 3 / 0 2 6 5 7 7	
W O 0 3 / 0 4 3 5 8 3	
W O 0 4 / 0 3 2 8 2 8	
W O 2 0 0 0 / 1 2 1 3 0	
W O 2 0 0 0 / 1 4 2 2 8	
W O 2 0 0 0 / 2 0 5 7 9	40
W O 2 0 0 0 / 2 2 1 2 9	
W O 2 0 0 0 / 3 2 7 5 2	
W O 2 0 0 0 / 3 6 1 0 7	
W O 2 0 0 0 / 4 0 6 1 4	
W O 2 0 0 0 / 4 4 8 9 9	
W O 2 0 0 0 / 5 5 3 5 1	
W O 2 0 0 0 / 7 5 6 5 5	
W O 2 0 0 0 5 3 2 1 6	
W O 2 0 0 1 / 0 0 2 4 4	
W O 2 0 0 1 / 3 8 4 9 0	50

WO 2 0 0 1 / 4 0 2 6 9  
WO 2 0 0 1 / 4 0 3 0 9  
WO 2 0 0 1 / 4 1 7 8 7  
WO 2 0 0 1 / 4 6 2 3 2  
WO 2 0 0 1 / 4 6 2 6 1  
WO 2 0 0 1 / 4 8 2 0 4  
WO 2 0 0 1 / 5 3 4 6 3  
WO 2 0 0 1 / 5 7 1 8 8  
WO 2 0 0 1 / 6 2 7 9 4  
WO 2 0 0 1 / 6 6 6 8 9 10  
WO 2 0 0 1 / 7 2 8 3 0  
WO 2 0 0 1 / 7 2 9 6 2  
WO 2 0 0 1 / 7 5 1 7 7  
WO 2 0 0 1 / 7 7 1 7 2  
WO 2 0 0 1 / 8 8 1 3 3  
WO 2 0 0 1 / 9 0 3 0 4  
WO 2 0 0 1 / 9 4 6 4 1  
WO 2 0 0 1 / 9 8 3 5 1  
WO 2 0 0 2 / 0 2 5 8 7  
WO 2 0 0 2 / 0 2 6 2 4 20  
WO 2 0 0 2 / 0 6 3 1 7  
WO 2 0 0 2 / 0 6 3 3 9  
WO 2 0 0 2 / 1 0 1 0 7 5  
WO 2 0 0 2 / 1 0 1 8 7  
WO 2 0 0 2 / 1 0 2 2 3 5  
WO 2 0 0 2 / 1 0 3 8 2  
WO 2 0 0 2 / 1 2 3 4 1  
WO 2 0 0 2 / 1 3 8 4 7  
WO 2 0 0 2 / 1 4 5 0 3  
WO 2 0 0 2 / 1 6 4 1 3 30  
WO 2 0 0 2 / 1 6 4 2 9  
WO 2 0 0 2 / 2 2 1 5 3  
WO 2 0 0 2 / 2 2 6 3 6  
WO 2 0 0 2 / 2 2 6 6 0  
WO 2 0 0 2 / 2 2 8 0 8  
WO 2 0 0 2 / 2 4 9 0 9  
WO 2 0 0 2 / 2 6 8 2 2  
WO 2 0 0 2 / 3 0 2 6 8  
WO 2 0 0 2 / 3 8 7 6 6  
WO 2 0 0 2 / 5 4 9 4 0 40  
WO 2 0 0 2 / 5 9 3 7 7  
WO 2 0 0 2 / 6 0 3 1 7  
WO 2 0 0 2 / 6 1 0 8 7 ;  
WO 2 0 0 2 / 6 4 7 9 8  
WO 2 0 0 2 / 7 1 9 2 8  
WO 2 0 0 2 / 7 2 5 9 6  
WO 2 0 0 2 / 7 8 5 2 4  
WO 2 0 0 2 / 8 1 6 4 6  
WO 2 0 0 2 / 8 3 8 6 6  
WO 2 0 0 2 / 8 6 4 4 3 50

WO 2 0 0 2 / 8 8 1 7 0  
WO 2 0 0 2 / 8 9 7 4 7  
WO 2 0 0 2 / 9 2 8 3 6  
WO 2 0 0 2 / 9 4 8 5 2  
WO 2 0 0 2 / 9 8 3 5 8  
WO 2 0 0 2 / 9 9 0 7 4  
WO 2 0 0 2 / 9 9 1 2 2  
WO 2 0 0 3 / 0 0 0 8 4 2  
WO 2 0 0 3 / 0 0 2 7 1 7  
WO 2 0 0 3 / 0 0 3 9 0 6  
WO 2 0 0 3 / 0 0 3 9 8 4  
WO 2 0 0 3 / 0 0 4 9 8 9  
WO 2 0 0 3 / 0 0 8 5 3 7  
WO 2 0 0 3 / 0 0 9 8 1 4  
WO 2 0 0 3 / 0 1 4 2 9 4  
WO 2 0 0 3 / 0 1 6 4 7 5  
WO 2 0 0 3 / 0 1 6 4 9 4  
WO 2 0 0 3 / 0 1 8 6 2 1  
WO 2 0 0 3 / 0 2 2 9 9 5  
WO 2 0 0 3 / 0 2 3 0 1 3  
WO 2 0 0 3 / 0 2 4 3 9 2  
WO 2 0 0 3 / 0 2 5 1 3 8  
WO 2 0 0 3 / 0 2 5 1 4 8  
WO 2 0 0 3 / 0 2 5 2 2 8  
WO 2 0 0 3 / 0 2 6 4 9 3  
WO 2 0 0 3 / 0 2 9 2 6 2  
WO 2 0 0 3 / 0 2 9 2 7 7  
WO 2 0 0 3 / 0 2 9 4 2 1  
WO 2 0 0 3 / 0 3 4 9 8 4  
WO 2 0 0 3 / 0 3 5 8 4 6  
WO 2 0 0 3 / 0 4 2 6 6 1  
WO 2 0 0 3 / 0 4 5 4 2 2  
WO 2 0 0 3 / 0 4 8 2 0 2  
WO 2 0 0 3 / 0 5 4 1 5 2  
WO 2 0 0 3 / 0 5 5 4 3 9  
WO 2 0 0 3 / 0 5 5 4 4 3  
WO 2 0 0 3 / 0 6 2 4 0 1  
WO 2 0 0 3 / 0 6 2 4 0 1  
WO 2 0 0 3 / 0 7 2 0 3 5  
WO 2 0 0 3 / 0 7 2 0 3 6  
WO 2 0 0 3 / 0 7 7 8 3 6  
WO 2 0 0 3 / 0 8 1 2 1 0  
WO 2 0 0 3 / 0 8 3 0 4 1  
WO 2 0 0 3 / 0 8 3 0 4 7  
WO 2 0 0 3 / 0 8 3 0 7 4  
WO 2 0 0 3 / 0 8 7 3 0 6  
WO 2 0 0 3 / 0 8 7 7 6 8  
WO 2 0 0 3 / 0 8 8 8 0 8  
WO 2 0 0 3 / 0 8 9 6 2 4  
WO 2 0 0 3 / 0 8 9 9 0 4

10

20

30

40

50

WO 2 0 0 3 / 0 9 3 4 4 4  
WO 2 0 0 3 / 0 9 7 8 0 3  
WO 2 0 0 3 / 1 0 1 2 8 3  
WO 2 0 0 3 / 1 0 1 4 0 0  
WO 2 0 0 3 / 1 0 4 2 7 0  
WO 2 0 0 3 / 1 0 4 2 7 5  
WO 2 0 0 3 / 1 0 5 7 5 8  
WO 2 0 0 3 0 0 4 5 2 9  
WO 2 0 0 3 0 4 2 6 6 1  
WO 2 0 0 3 1 0 4 3 9 9  
WO 2 0 0 4 / 0 0 0 9 9 7  
WO 2 0 0 4 / 0 0 1 0 0 4  
WO 2 0 0 4 / 0 0 9 6 2 2  
WO 2 0 0 4 / 0 1 1 6 1 1  
WO 2 0 0 4 / 0 1 5 4 2 6  
WO 2 0 0 4 / 0 1 6 2 2 5  
WO 2 0 0 4 / 0 2 0 5 9 5  
WO 2 0 0 4 / 0 2 2 7 0 9  
WO 2 0 0 4 / 0 2 2 7 7 8  
WO 2 0 0 4 / 0 2 7 0 4 9  
WO 2 0 0 4 / 0 3 1 2 3 8  
WO 2 0 0 4 / 0 3 2 8 2 8  
WO 2 0 0 4 / 0 3 2 8 4 2  
WO 2 0 0 4 / 0 4 0 0 0 0  
WO 2 0 0 4 / 0 4 3 3 6 1  
WO 2 0 0 4 / 0 4 3 9 6 3  
WO 2 0 0 4 / 0 4 4 1 7 8  
WO 2 0 0 4 / 0 4 5 5 1 6  
WO 2 0 0 4 / 0 4 5 5 2 0  
WO 2 0 0 4 / 0 4 5 5 5 3  
WO 2 0 0 4 / 0 4 6 3 4 2  
WO 2 0 0 4 / 0 4 7 7 4 9  
WO 2 0 0 4 / 0 4 8 9 3 8  
WO 2 0 0 4 / 0 5 3 0 7 9  
WO 2 0 0 4 / 0 6 3 3 5 5  
WO 2 0 0 4 / 0 6 3 3 6 2  
WO 2 0 0 4 / 0 6 3 7 0 9  
WO 2 0 0 4 / 0 6 5 5 7 7  
WO 2 0 0 4 / 0 7 4 3 2 0  
WO 2 0 0 4 0 0 0 2 2 1  
WO 2 0 0 4 0 2 0 5 8 3  
WO 2 0 0 4 0 4 2 3 4 6  
WO 2 0 0 4 0 6 5 5 7 6  
WO 2 0 0 5 / 0 2 3 8 1 4  
WO 2 0 0 5 / 0 8 2 0 2 3  
WO 2 0 0 5 / 0 8 5 2 5 1  
WO 2 0 0 6 / 1 1 1 7 5 9  
WO 2 0 0 7 / 0 4 4 5 1 5  
WO 2 0 0 7 / 0 8 5 9 3 0  
WO 2 0 0 9 / 0 5 2 2 4 9

10

20

30

40

50

WO 2010 / 091150

WO 91 / 02536

WO 92 / 07574

WO 92 / 17497

WO 94 / 10312

WO 94 / 28931

WO 9630514

WO 97 / 07198

WO 97 / 44452

WO 98 / 13059

WO 98 / 37193

WO 98 / 40403

WO 98 / 51805

WO 98 / 51824

WO 99 / 28468

WO 99 / 46284

WO 99 / 58658

## 【0917】

Am. J. Hum. Genet. 49 (3) : 555 - 565 (1991)

Amiel J. 外 Hum. Mol. Genet. 5, 355 - 357, 1996

Amir 外 (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42 : 4494 - 4499

Amsberry 外 (1990) J. Org. Chem. 55 : 5867

Angew. Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33 : 183 - 186

Annu. Rev. Neurosci. 21 : 309 - 345 (1998)

Arai H. 外 J. Biol. Chem. 268, 3463 - 3470, 1993

Arai H. 外 Jpn. Circ. J. 56, 1303 - 1307, 1992

Arima, 外, J. Antibiotics, 25, 437 - 444 (1972)

Attie T. 外, Hum. Mol. Genet. 4, 2407 - 2409, 1995

Auricchio A. 外 Hum. Mol. Genet. 5 : 351 - 354, 1996

Barel M. 外 Mol. Immunol. 35, 1025 - 1031, 1998

Barella 外 (1995) Biochem. J. 309 : 773 - 779

Barnett T. 外 Genomics 3, 59 - 66, 1988

Beck 外 (1992) J. Mol. Biol. 228 : 433 - 441

Beck 外 (1996) J. Mol. Biol. 255 : 1 - 13

Berge, 外, J. Pharm. Sci., 66, 1 - 19 (1977)

Biochem. Biophys. Res. Commun. (2000) 275 (3) : 783 - 788

Biochem. Biophys. Res. Commun. 255 (2), 283 - 288 (1999)

Blood (2002) 100 (9) : 3068 - 3076

Blood 99 (8) : 2662 - 2669 (2002)

Blumberg H. 外 Cell 104, 9 - 19, 2001

Bose, 外, Tetrahedron, 48, 751 - 758 (1992)

Bourgeois C. 外 J. Clin. Endocrinol. Metab. 82, 3116 - 3123, 1997

Brinster 外 (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85 : 836

Buchman and Berg (1988) Mol. Cell. Biol. 8 : 43

10

20

30

40

50

- 95  
 Cancer Res. 61 (15), 5857 - 5860 (2001)  
 Carl外 (1981) J. Med. Chem. 24: 479 - 480  
 Carlsson外 (1978) Biochem. J. 173: 723 - 737  
 Carter, P. (2006) Nature Reviews Immunology  
 6: 343 - 357  
 Cell 109 (3): 397 - 407 (2002)  
 CellTiter Glo Luminescent Cell Viability  
 Assay, Promega Corp. Technical Bulletin T  
 B288 10  
 Chakravarty外 (1983) J. Med. Chem. 26: 638 - 644  
 Chan, J. and Watt, V.M., Oncogene 6 (6), 1057 -  
 1061 (1991)  
 Child外 (1999) J. Biol. Chem. 274: 24335 - 24341  
 Cho H.-S.外 Nature 421, 756 - 760, 2003  
 Ciccodicola, A.外 EMBO J. 8 (7): 1987 - 1991 (198  
 9)  
 Clackson外 (1991) Nature, 352: 624 - 628  
 Clark H.F.外 Genome Res. 13, 2265 - 2270, 2003  
 Corey E, Quinn JE, Buhler KR, 外, LuCap35: a n 20  
 ew model of prostate cancer progression  
 to androgen independence. The Prostate 20  
 03; 55: 239 - 46  
 Coussens L.外 Science (1985) 230 (4730): 1132 -  
 1139  
 Cree外 (1995) AntiCancer Drugs 6: 398 - 404  
 Crouch外 (1993) J. Immunol. Meth. 160: 81 - 88  
 Davis外 (2001) Proc. Natl. Acad. Sci USA 98 (17  
 ): 9772 - 9777  
 de Groot外 (2001) J. Org. Chem. 66: 8815 - 8830 30  
 de Groot外 (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42: 4490  
 - 4494  
 Dennis 外, (2002) 「Albumin Binding As A Gen  
 eral Strategy For Improving The Pharmac  
 o kinetics Of Proteins」 J Biol Chem. 277: 350  
 35 - 35043  
 Dobner外 (1992) Eur. J. Immunol. 22: 2795 - 2799  
 Dornan外 (2009) Blood 114 (13): 2721 - 2729  
 Doronina外 (2006) Bioconj. Chem. 17: 114 - 124  
 Dubowchik 外, Bioconjugate Chemistry, 2002, 40  
 13, 855 - 869  
 Dubowchik, 外, (1997) Tetrahedron Letters, 38  
 : 5257 - 60  
 Dumoutier L.外 J. Immunol. 167, 3545 - 3549, 200  
 1  
 E. Schroder and K. Lubke, The Peptides, volum  
 e 1, pp 76 - 136 (1965) Academic Press  
 Ehsani A.外 (1993) Genomics 15, 426 - 429  
 Eliel, E. and Wilen, S., 「Stereochemistry of  
 Organic Compounds」, John Wiley & Sons, In 50

- c., New York, 1994
- Elshourbagy N. A. 外 J. Biol. Chem. 268, 3873 - 3879, 1993
- Erickson 外 (2006) Cancer Res. 66(8): 1 - 8
- Feild, J. A. 外 (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 258(3): 578 - 582
- Fields, G. and Noble, R. (1990) 「Solid phase peptide synthesis utilizing 9-fluorenyl methoxy amino acids」, Int. J. Peptide Protein Res. 35: 161 - 214 10
- Fuchs S. 外 Mol. Med. 7, 115 - 124, 2001
- Fujisaku 外 (1989) J. Biol. Chem. 264(4): 2118 - 2125)
- Gary S. C. 外 Gene 256, 139 - 147, 2000
- Gaugitsch, H. W. 外 (1992) J. Biol. Chem. 267(16): 11267 - 11273)
- Geiser 外 「Automation of solid-phase peptide synthesis in Macromolecular Sequencing and Synthesis」, Alan R. Liss, Inc., 1988, pp. 199 - 218 20
- Genome Res. 13(10): 2265 - 2270 (2003)
- Genomics 62(2): 281 - 284 (1999)
- Geoghegan & Stroh, (1992) Bioconjugate Chem. 3: 138 - 146
- Getz 外 (1999) Anal. Biochem. Vol 273: 73 - 80
- Glynn-Jones 外 (2001) Int J Cancer. Oct 15; 94(2): 178 - 84
- Gregson 外, Chem. Commun. 1999, 797 - 798
- Gregson 外, J. Med. Chem. 2001, 44, 1161 - 1174
- Gu Z. 外 Oncogene 19, 1288 - 1296, 2000 30
- Ha 外 (1992) J. Immunol. 148(5): 1526 - 1531
- Haendler B. 外 J. Cardiovasc. Pharmacol. 20, s1 - S4, 1992
- Hamann P. (2005) Expert Opin. Ther. Patents 15(9): 1087 - 1103
- Hamblett 外 (2004) Clin. Cancer Res. 10: 7063 - 7070
- Handbook of Pharmaceutical Additives, 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA) 40
- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, 1994
- Hara, 外, J. Antibiotics, 41, 702 - 704 (1988)
- Hashimoto 外 (1994) Immunogenetics 40(4): 287 - 295
- Hay 外, (1999) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9: 2237
- Herdwijn, P. 外, Canadian Journal of Chemistry. 1982, 60, 2903 - 7
- Hermanson, G. T. (1996) Bioconjugate Techniq 50

- ues ; Academic Press : New York , p 234 - 242
- Hochlowski , 外 , J . Antibiotics , 40 , 145 - 148 ( 1987 )
- Hofstra R . M . W . 外 Eur . J . Hum . Genet . 5 , 180 - 185 , 1997
- Hofstra R . M . W . 外 Nat . Genet . 12 , 445 - 447 , 1996
- Horie 外 ( 2000 ) Genomics 67 : 146 - 152
- Hubert , R . S . 外 ( 1999 ) Proc . Natl . Acad . Sci . U . S . A . 96 ( 25 ) : 14523 - 14528 )
- Hurley and Needham - VanDevanter , Acc . Chem . Res . , 19 , 230 - 237 ( 1986 ) 10
- Immunogenetics 54 ( 2 ) : 87 - 95 ( 2002 )
- Int . Rev . Cytol . 196 : 177 - 244 ( 2000 )
- Itoh , 外 , J . Antibiotics , 41 , 1281 - 1284 ( 1988 )
- J . Biol . Chem . 270 ( 37 ) : 21984 - 21990 ( 1995 )
- J . Biol . Chem . 276 ( 29 ) : 27371 - 27375 ( 2001 )
- J . Biol . Chem . 277 ( 22 ) : 19665 - 19672 ( 2002 )
- J . Biol . Chem . 278 ( 33 ) : 30813 - 30820 ( 2003 )
- Janeway , C . , Travers , P . , Walport , M . , Shlomchik ( 2001 ) Immunobiology , 5th Ed . , Garland Publishing , New York 20
- Jeffrey 外 ( 2005 ) J . Med . Chem . 48 : 1344 - 1358
- Jonsson 外 ( 1989 ) Immunogenetics 29 ( 6 ) : 411 - 413
- Junutula , 外 , 2008b Nature Biotech . , 26 ( 8 ) : 925 - 932
- Kang , G - D . , 外 , Chem . Commun . , 2003 , 1680 - 1689
- Kasahara 外 ( 1989 ) Immunogenetics 30 ( 1 ) : 66 - 68
- King 外 ( 2002 ) Tetrahedron Letters 43 : 1987 - 1990 30
- Kingsbury 外 ( 1984 ) J . Med . Chem . 27 : 1447
- Kohler 外 ( 1975 ) Nature 256 : 495
- Kohn , in Antibiotics III . Springer - Verlag , New York , pp . 3 - 11 ( 1975 ) .
- Konishi , 外 , J . Antibiotics , 37 , 200 - 206 ( 1984 )
- Kovtun 外 ( 2006 ) Cancer Res . 66 ( 6 ) : 3214 - 3121
- Kuhns J . J . 外 J . Biol . Chem . 274 , 36422 - 36427 , 1999
- Kuminoto , 外 , J . Antibiotics , 33 , 665 - 667 ( 1980 ) 40
- Kurebayashi 外 ( 1999 ) Brit . Jour . Cancer 79 ( 5 - 6 ) : 707 - 717
- Lab . Invest . 82 ( 11 ) : 1573 - 1582 ( 2002 )
- Lambert J . ( 2005 ) Current Opin . in Pharmacol . 5 : 543 - 549
- Langley and Thurston , J . Org . Chem . , 52 , 91 - 97 ( 1987 )
- Larhammar 外 ( 1985 ) J . Biol . Chem . 260 ( 26 ) : 14111 - 14119 50



- Law外(2006)Cancer Res. 66(4):2328-2337
- Le外(1997)FEBS Lett. 418(1-2):195-199
- Leber, 外, J. Am. Chem. Soc., 110, 2992-2993 (1988)
- Leimgruber, 外, J. Am. Chem. Soc., 87, 5791-5793 (1965)
- Leimgruber, 外, J. Am. Chem. Soc., 87, 5793-5795 (1965)
- Levenson外(1997)Cancer Res. 57(15):3071-3078 10
- Liang外(2000)Cancer Res. 60:4907-12
- Manfre, F. 外, J. Org. Chem. 1992, 57, 2060-2065
- Marks外(1991)J. Mol. Biol., 222:581-597
- McDonagh(2006)Protein Eng. Design & Sel., 19(7):299-307
- Mendoza外(2002)Cancer Res. 62:5485-5488
- Miller外(2003)Jour. of Immunology 170:4854-4861
- Miura外(1996)Genomics 38(3):299-304
- Miura外(1998)Blood 92:2815-2822 20
- Moore M. 外Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 84, 9194-9198, 1987
- Morrison外(1984)Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855
- Muller外(1992)Eur. J. Immunol. 22(6):1621-1625
- Mungall A. J. 外Nature 425, 805-811, 2003
- Nagase T. 外(2000)DNA Res. 7(2):143-150)
- Nakamuta M. 外Biochem. Biophys. Res. Commun. 177, 34-39, 1991 30
- Nakayama外(2000)Biochem. Biophys. Res. Commun. 277(1):124-127
- Naruse外(2002)Tissue Antigens 59:512-519
- Nature 395(6699):288-291(1998)
- Neuberger and Williams(1988)Nucleic Acids Res. 16:6713
- Novabiochem Catalog 2006/2007
- Ogawa Y. 外Biochem. Biophys. Res. Commun. 178, 248-255, 1991
- Okamoto Y. 外Biol. Chem. 272, 21589-21596, 1997 40
- Oncogene 10(5):897-905(1995)
- Oncogene 14(11):1377-1382(1997))
- Parrish-Novak J. 外J. Biol. Chem. 277, 47517-47523, 2002
- Payne, G. (2003)Cancer Cell 3:207-212
- Phillips外(2008)Cancer Res. 68(22):9280-9290
- Pingault V. 外(2002)Hum. Genet. 111, 198-206
- Pletnev S. 外(2003)Biochemistry 42:12617-1 50

2 6 2 4

Preud'homme外(1992) Clin. Exp. Immunol. 90(1)  
: 141 - 146

Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (2003) 100(7): 41  
26 - 4131

Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93(1): 136 - 140 (1  
996)

Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98(17): 9772 - 977  
7 (2001)

Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99(26): 16899 - 16 10  
903 (2002)

Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 96(20): 11531 - 11  
536 (1999)

Protective Groups in Organic Synthesis, G  
reene and Wuts, 3rd Edition, 1999, John Wil  
ey & Sons Inc.

Puffenberger E. G. 外 Cell 79, 1257 - 1266, 199  
4

Rao外(1997) Breast Cancer Res. and Treatmen  
t 45: 149 - 158 20

Reiter R. E. 外 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 95,  
1735 - 1740, 1998

Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th  
edition, pub. Lippincott, Williams & Wilki  
ns, 2000

Rodrigues外(1995) Chemistry Biology 2: 223

Ross外(2002) Cancer Res. 62: 2546 - 2553

S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of  
Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Co  
mpany, New York 30

Sakaguchi外(1988) EMBO J. 7(11): 3457 - 3464

Sakamoto A., Yanagisawa M. 外 Biochem. Biophys  
s. Res. Commun. 178, 656 - 663, 1991

Sanderson外(2005) Clin. Cancer Res. 11: 843 - 8  
52

Semba K. 外 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 82, 649  
7 - 6501, 1985

Servenius外(1987) J. Biol. Chem. 262: 8759 - 876  
6

Shamis外(2004) J. Am. Chem. Soc. 126: 1726 - 1731 40

Sheikh F. 外(2004) J. Immunol. 172, 2006 - 2010

Shimizu外, J. Antibiotics, 29, 2492 - 2503 (1982  
)

Sinha S. K. 外(1993) J. Immunol. 150, 5311 - 5320

Storm外(1972) J. Amer. Chem. Soc. 94: 5815

Strausberg外(2002) Proc. Natl. Acad. Sci USA  
99: 16899 - 16903

Sun外(2002) Bioorganic & Medicinal Chemist  
ry Letters 12: 2213 - 2215

Sun外(2003) Bioorganic & Medicinal Chemist 50

- ry 11:1761-1768
- Svensson P. J. 外Hum. Genet. 103, 145-148, 1998
- Swiercz J. M. 外J. Cell Biol. 165, 869-880, 2004
- Syrigos and Epenetos (1999) Anticancer Research 19:605-614
- Takeuchi, 外, J. Antibiotics, 29, 93-96 (1976)
- Tawaragi Y. 外Biochem. Biophys. Res. Commun. 150, 89-96, 1988
- ten Dijke, P. 外Science 264(5155):101-104 (1994) 10
- Thompson, J. S. 外Science 293(5537), 2108-2111 (2001) WO 2004/058309
- Thurston, 外, Chem. Brit., 26, 767-772 (1990)
- Thurston, 外, Chem. Rev. 1994, 433-465 (1994)
- Toki 外(2002) J. Org. Chem. 67:1866-1872
- Tonnelle 外(1985) EMBO J. 4(11):2839-2847
- Touchman 外(2000) Genome Res. 10:165-173
- Trail 外(2003) Cancer Immunol. Immunother. 52:328-337 20
- Tsunakawa, 外, J. Antibiotics, 41, 1366-1373 (1988)
- Tsutsumi M. 外Gene 228, 43-49, 1999
- Uchida 外(1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 266:593-602
- Verheij J. B. 外Am. J. Med. Genet. 108, 223-225, 2002
- Von Hoegen 外(1990) J. Immunol. 144(12):4870-4877
- Webster 外(1994) Semin. Cancer Biol. 5:69-76 30
- Weis J. J. 外J. Exp. Med. 167, 1047-1066, 1988
- Weis J. J. 外Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 83, 5639-5643, 1986
- Wilson 外(1991) J. Exp. Med. 173:137-146
- Wu 外(2005) Nature Biotech. 23(9):1137-1145
- Xie 外(2006) Expert. Opin. Biol. Ther. 6(3):281-291
- Xu, M. J. 外(2001) Biochem. Biophys. Res. Commun. 280(3):768-775 WO 2004/016225
- Xu, X. Z. 外Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98(19):10692-10697 (2001) 40
- Yamaguchi, N. 外Biol. Chem. 269(2), 805-808 (1994)
- Yamamoto T. 外Nature 319, 230-234, 1986
- Yu 外(1992) J. Immunol. 148(2) 633-637

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
**C 0 7 D 519/00 (2006.01)** A 6 1 K 31/5517  
A 6 1 P 35/00  
C 0 7 K 16/32  
C 0 7 D 519/00 3 1 1  
C 0 7 D 519/00 C S P

(72)発明者 フィリップ・ウィルソン・ハワード  
イギリス国イー１・２エイエックス、ロンドン・グレーター・ロンドン、ニュー・ロード４２、キ  
ューエムビー・イノベーション・センター、メドイミュン・スパイロジェン・ビジネス・ユニッ  
ト

審査官 今村 明子

(56)参考文献 国際公開第２０１１／１３０５９８（WO，A１）  
Biochemistry，２００５年 ３月２２日，Vol.44，No.11，p.4135-4147  
TETRAHEDRON，２００２年，Vol.58，p.8107-8111  
HETEROCYCLES，２００４年，Vol.62，p.693-711

(58)調査した分野(Int.Cl.，DB名)  
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2  
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0  
A 6 1 K 3 3 / 0 0 - 3 3 / 4 4  
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9  
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0  
A 6 1 K 3 9 / 3 9 5  
C 0 7 D 5 1 9 / 0 0  
C 0 7 K 1 6 / 3 2  
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )