

(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 1

**A61K 47/68 (2017.01)**  
**A61K 39/395 (2006.01)**  
**A61K 31/5517 (2006.01)**  
**A61P 35/00 (2006.01)**  
**C07K 16/32 (2006.01)**

A 61 K 47/68  
A 61 K 39/395  
A 61 K 39/395  
A 61 K 39/395  
A 61 K 39/395

C

E

L

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) 國際出願番号 PCT/EP2014/054958  
(87) 國際公開番号 WO2014/140174  
(87) 國際公開日 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  
メドイミューン・リミテッド  
MedImmune Limited  
英國シービー21・6ジーイチ、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  
Milestone Building, G  
rant Park, Cambridg  
e 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

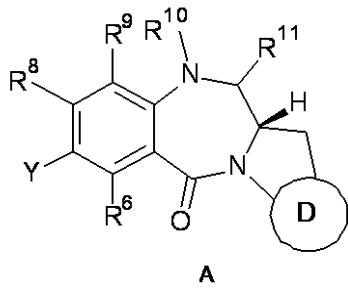
(54) 【発明の名称】ピロロベンゾジアゼピン及びその結合体

## (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：

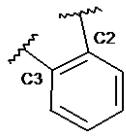
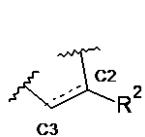
## 【化 1】



式中、

Dは基D1又はD2のいずれかを表し：

## 【化2】



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： 10

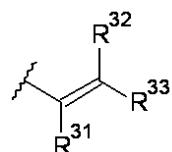
(i a) 次よりなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてよいC<sub>5-10</sub>アリール基：ハロ、ニトロ、シアノ、エーテル、カルボキシ、エステル、C<sub>1-7</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>ヘテロシクリル及びビスオキシC<sub>1-3</sub>アルキレン；

(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3】

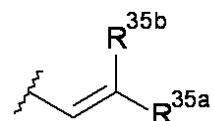


20

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

(i e)

## 【化4】

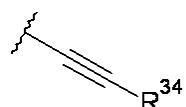


30

ここで、R<sup>35a</sup>及びR<sup>35b</sup>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】



40

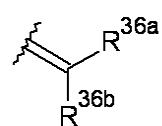
ここで、R<sup>34</sup>はH；C<sub>1-3</sub>飽和アルキル；C<sub>2-3</sub>アルケニル；C<sub>2-3</sub>アルキニル；シクロプロピル；ハロ、メチル、メトキシから選択される基で置換されていてよいフェニル；ピリジル；及びチオフェニルから選択され；

(i g) ハロ；

C2とC3との間に単結合が存在する場合には、

R<sup>2</sup>は

## 【化6】



50

であり、ここで、 $R^{36a}$ 及び $R^{36b}$ は、独立して、H、F、C<sub>1-4</sub>飽和アルキル、C<sub>2-3</sub>アルケニル（該アルキル及びアルケニル基はC<sub>1-4</sub>アルキルアミド及びC<sub>1-4</sub>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、 $\underline{R^{36a}}$ 及び $\underline{R^{36b}}$ の一方が

Hであり、他方がニトリル及びC<sub>1-4</sub>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<sub>2</sub>、NHR、NRR'、NO<sub>2</sub>、S n Me<sub>3</sub>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<sup>A</sup>であり、ここで、R<sup>A</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキルであり；又は

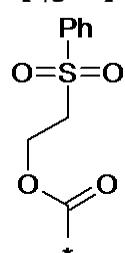
(b)  $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、それらが結合している窒素原子と炭素原子との間に窒素-炭素二重結合を形成し；又は

(c)  $R^{10}$ はHであり、 $R^{11}$ はOSO<sub>z</sub>M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<sup>A</sup>であり、ここでR<sup>A</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキルであり、 $R^{10}$ は、次のものから選択され：

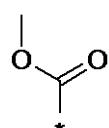
(d-i)

【化7】



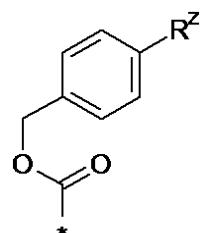
(d-ii)

【化8】



(d-iii)

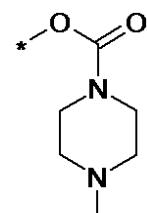
【化9】



ここで、R<sup>Z</sup>は、次のものから選択され：

(z-i)

【化10】



(z-ii) O C ( = O ) CH<sub>3</sub>;

(z-iii) NO<sub>2</sub>;

(z-v) O Me;

10

20

30

40

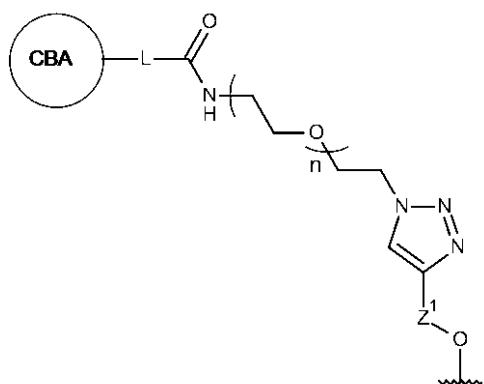
50

(z-v) グルクロニド；

(z-vi) - C(=O) - X<sub>1</sub> - NH C(=O) X<sub>2</sub> - NH - R<sup>ZC</sup>、ここで、- C(=O) - X<sub>1</sub> - NH - 及び - C(=O) - X<sub>2</sub> - NH - は天然アミノ酸残基を表し、R<sup>ZC</sup>はMe、OMe、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMeから選択され；

Yは次式A1及びA2から選択され：

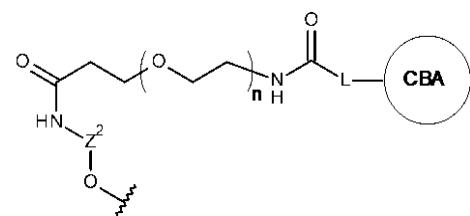
【化11】



10

(A1)

【化12】



20

(A2)

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；

CBAは細胞結合剤であり；

nは0~48の間の整数であり；

30

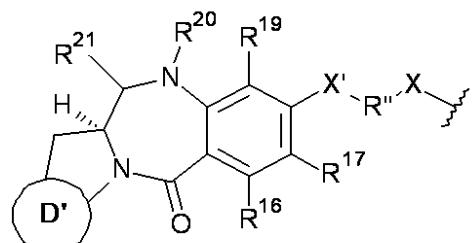
R及びR'は、それぞれ独立して、置換されていてよいC<sub>1-12</sub>アルキル、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル及びC<sub>5-20</sub>アリール基から選択され、任意に、基NRR'に関連して、R及びR'は、それらが結合している窒素原子と共に、置換されていてよい4、5、6又は7員の複素環を形成し；

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13】



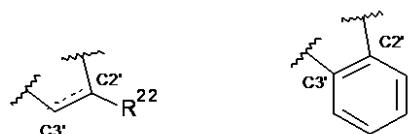
A\*

式中、

50

D'は次の基D'1又はD'2のいずれかを表し：

【化14】



D'1

D'2

ここで、点線は、C2' と C3'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>  
、S<sub>n</sub>M<sub>e</sub><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。

20

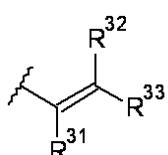
【請求項3】

DがD1であり、C2とC3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D1であり、C2とC3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：

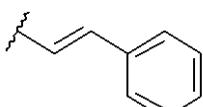
【化15】



30

(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16】



40

; (e)

次式の基：

【化17】

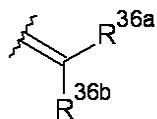


(式中、R<sup>34</sup>はH及びメチルから選択される)  
から選択される、請求項1又は2に記載の結合体。

【請求項5】

50

DがD<sub>1</sub>であり、C<sub>2</sub>とC<sub>3</sub>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。

【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。

【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：

-L<sup>A</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-

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：

10

20

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>アリーベン基を表す。

## 【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) B M P R 1 B ;
- (2) E 1 6 ;
- (3) S T E A P 1 ;
- (4) O 7 7 2 P ;
- (5) M P F ;
- (6) N a p i 3 b ;
- (7) S e m a 5 b ;
- (8) P S C A h l g ;
- (9) E T B R ;
- (10) M S G 7 8 3 ;
- (11) S T E A P 2 ;
- (12) T r p M 4 ;
- (13) C R I P T O ;

10

20

30

40

50

( 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 14】**

治療に使用するための請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の結合体。

**【請求項 15】**

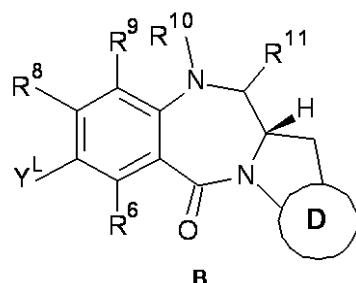
請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の結合体と薬学的に許容される希釈剤、キャリア又は賦形剤とを含む医薬組成物。

**【請求項 16】**

被検体における癌の治療に使用するための、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の結合体又は請求項 15 に記載の医薬組成物。

**【請求項 17】**

次式 (B) の化合物 :

**【化 20】**

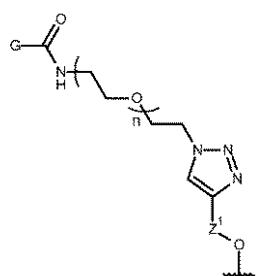
40

50

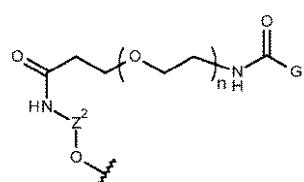
式中、

$Y^L$ は次式B1及びB2から選択され：

【化21】



(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<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>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：

$G^A - (CH_2)_m -$

ここで、mは0～6であり；

$G^A$ は、次のものから選択され：

## 【化22】

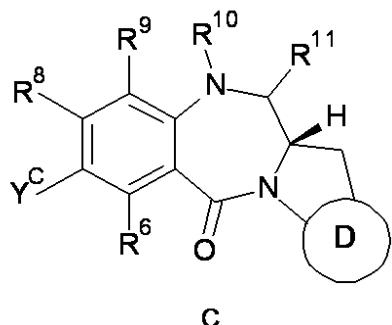
(G <sup>A 1-1</sup> )		(G <sup>A 4</sup> )		ここで、Hal = I、Br、C <sub>1</sub>	10
(G <sup>A 1-2</sup> )					
(G <sup>A 2</sup> )		(G <sup>A 5</sup> )			
(G <sup>A 3-1</sup> )		(G <sup>A 6</sup> )			20
(G <sup>A 3-2</sup> )		(G <sup>A 7</sup> )			
(G <sup>A 3-3</sup> )		(G <sup>A 8</sup> )			30
(G <sup>A 3-4</sup> )		(G <sup>A 9</sup> )			40

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

【化23】

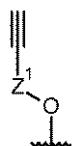


10

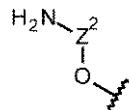
ここで、

 $Y^C$ は次式C 1及びC 2から選択され：

【化24】



(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

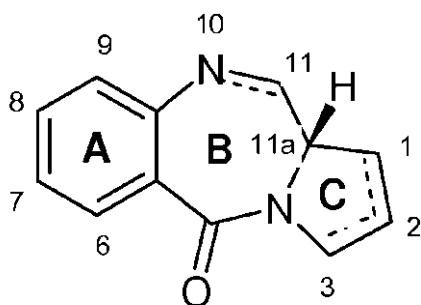
いくつかのピロロベンゾジアゼピン(PBD)には、DNAの特定の配列を認識して結合する能力がある。好ましい配列はPuGPyである。最初のPBD抗腫瘍抗生物質であるアントラマイシンは、1965年に発見された(Leimgruber外, J. Am. Chem. Soc., 87, 5793-5795(1965); Leimgruber外, J. Am. Chem. Soc., 87, 5791-5793(1965))。それ以来、天然に存在する多数のPBDが報告されており、様々なアナログに対する多数の合成経路が開発されている(Thurston外, Chem. Rev. 1994, 433-465(1994); 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：アブベイマイシン(Hochlowskii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 (Kumimoto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) )、シビロマイシン (Leber外, J. Am. Chem. Soc., 110, 2992 - 2993 (1988) ) 及びトママイシン (Arima外, J. Antibiotics, 25, 437 - 444 (1972))。PBDは次の一般構造のものである:

【化1】



10

20

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)で) 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ー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-Vandeventer, 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。

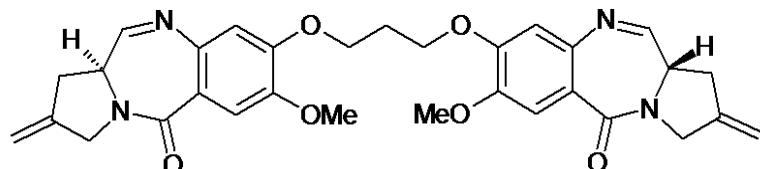
30

【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。SJG-136としても知られているこの化合物を以下に示す:

40

【化2】



SJG-136

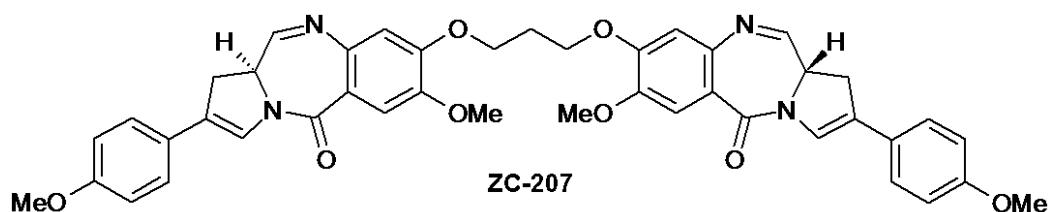
【0004】

WO 2005 / 085251 にはC2アリール置換基を有するものなどの他のPBD二

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; Trai1外(2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52 : 328 - 337; Syrigos and Epenetos (1999) *Anticancer Research* 19 : 605 - 614)。

20

【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(Junutula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、WO 2011/130598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、WO 2011/130613及びWO 2011/130616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、F1y agre, 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WO 2007/085930に記載されており、この文献には、トマ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】Thurston外, Chem. Rev. 1994, 433 - 465 (1994)

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

40

【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)

【非特許文献7】Thurston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】Traill 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. 8 1 : 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】**

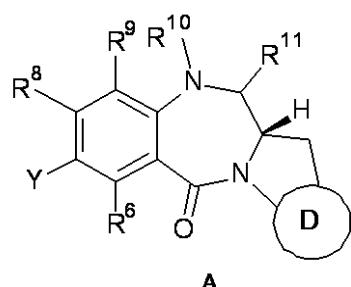
**【0014】**

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】**

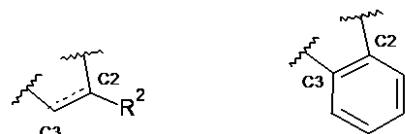
本発明の第一の態様は、式 (A) の結合体：

**【化 4】**

**A**

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】**

**D1****D2**

点線は、C2 と C3 との間の二重結合の任意の存在を示す；

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：

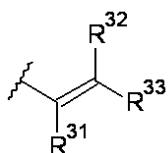
(i a) 次よりなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよい C<sub>5-10</sub> アリール基：ハロ、ニトロ、シアノ、エーテル、カルボキシ、エステル、C<sub>1-7</sub> アルキル、C<sub>3-7</sub> ヘテロシクリル及びビスオキシ C<sub>1-3</sub> アルキレン； 40

(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】

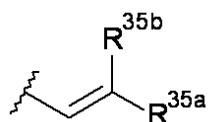


ここで、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>及びR<sup>33</sup>は、独立してH、C<sub>1-3</sub>飽和アルキル、C<sub>2-3</sub>アルケニル、C<sub>2-3</sub>アルキニル及びシクロプロピルから選択され、ここで、R<sup>2</sup>基中の炭素原子の合計数は5以下であり；

(i e)

10

## 【化7】

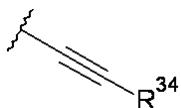


ここで、R<sup>35a</sup>及びR<sup>35b</sup>の一つはHであり、他のものは次のものから選択され：ハロ、メチル、メトキシから選択される基で置換されていてよいフェニル；ピリジル；及びチオフェニル；

(i f)

20

## 【化8】



ここで、R<sup>34</sup>はH；C<sub>1-3</sub>飽和アルキル；C<sub>2-3</sub>アルケニル；C<sub>2-3</sub>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；

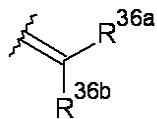
(i g) ハロ；

C 2とC 3との間に単結合が存在する場合には、

R<sup>2</sup>は

## 【化9】

30



であり、ここで、R<sup>36a</sup>及びR<sup>36b</sup>は、独立して、H、F、C<sub>1-4</sub>飽和アルキル、C<sub>2-3</sub>アルケニル（該アルキル及びアルケニル基はC<sub>1-4</sub>アルキルアミド及びC<sub>1-4</sub>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<sup>16a</sup>及びR<sup>16b</sup>の一方がHの場合には、他方はニトリル及びC<sub>1-4</sub>アルキルエステルから選択され；

R<sup>6</sup>及びR<sup>9</sup>は、独立して、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>及びハロから選択され；

(a) R<sup>10</sup>はHであり、R<sup>11</sup>はO H又はO R<sup>A</sup>であり、ここで、R<sup>A</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキルであり；又は

(b) R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>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<sup>10</sup>はHであり、R<sup>11</sup>はO S O<sub>z</sub> M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

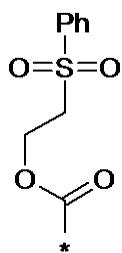
(d) R<sup>11</sup>はO H又はO R<sup>A</sup>であり、ここでR<sup>A</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキルであり、R<sup>10</sup>は、次のものから選択され：

(d - i)

40

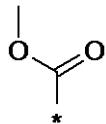
50

【化10】



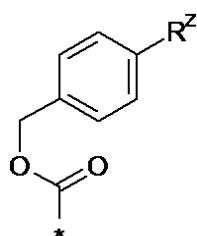
(d - i i)

【化11】



(d - i i i)

【化12】



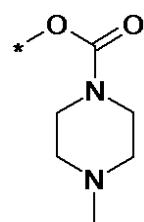
10

20

ここで、 $\text{R}^z$ は、次のものから選択され：

(z - i)

【化13】



30

(z - i i)  $\text{OCH}_3$ ;(z - i i i)  $\text{NO}_2$ ;(z - i v)  $\text{OMe}$ ;

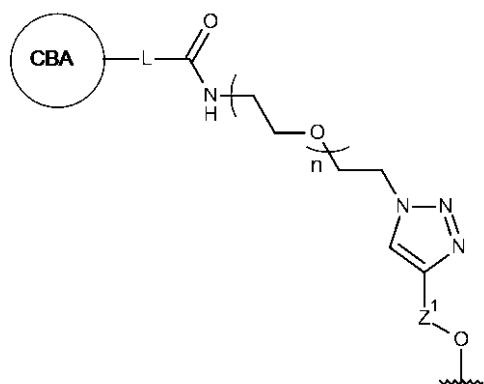
(z - v) グルクロニド；

(z - v i)  $-\text{C}(=\text{O})-\text{X}_1-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{X}_2-\text{NH}-\text{R}^{z\text{c}}$ 、ここで、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{X}_1-\text{NH}-$ 及び $-\text{C}(=\text{O})-\text{X}_2-\text{NH}-$ は天然アミノ酸残基を表し、 $\text{R}^{z\text{c}}$ は  $\text{Me}$ 、 $\text{OMe}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ から選択され；

Yは次式A1、A2及びA3から選択され：

40

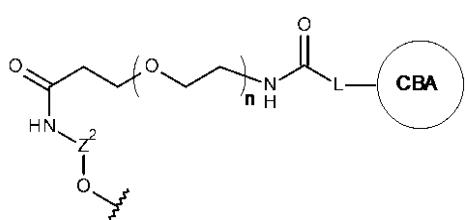
## 【化14】



10

(A1)

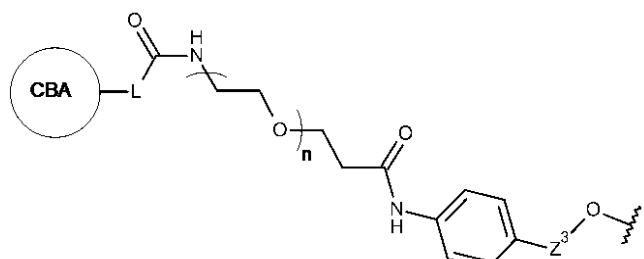
## 【化15】



20

(A2)

## 【化16】



30

(A3)

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；

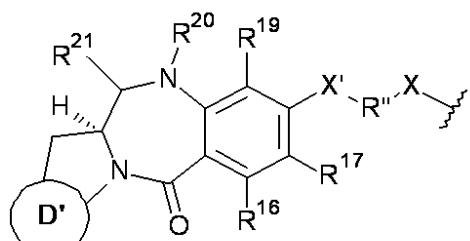
R<sup>8</sup>は次のいずれかであり：

(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<sup>\*</sup>のもの：

40

## 【化17】

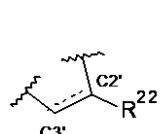
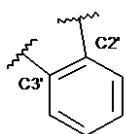
**A\***

10

式中、

D'は次の基D'1又はD'2のいずれかを表し：

## 【化18】

**D'1****D'2**

20

ここで、点線は、C2' と C3'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、NR<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、S<sub>n</sub>M<sub>e</sub><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：

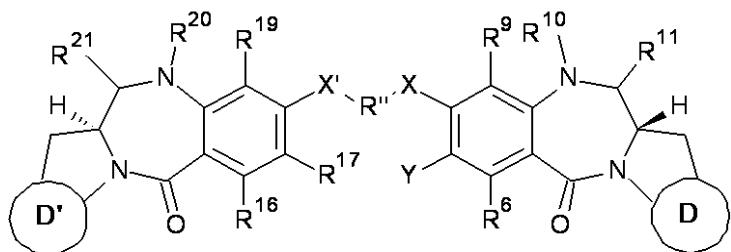
## 【化19】

Y	A	
(A1)	<p style="text-align: center;">A-I</p>	10
(A2)	<p style="text-align: center;">A-II</p>	20
(A3)	<p style="text-align: center;">A-III</p>	30 40

## 【0017】

R<sup>8</sup>がA<sup>\*</sup>の場合には、この化合物は次式A<sup>\*</sup>Aのものである：

【化20】



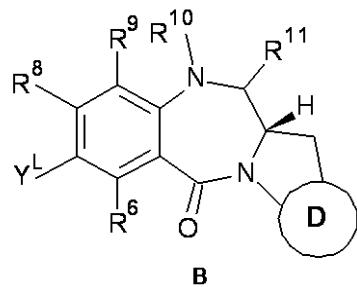
A\*A

10

【0018】

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21】

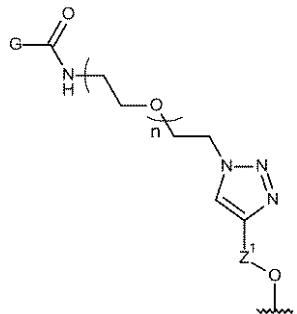


20

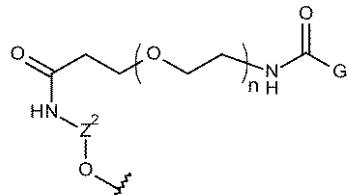
並びにそれらの塩及び溶媒和物を提供し、式中、

Y<sup>1</sup>は次式B1、B2及びB3から選択され：

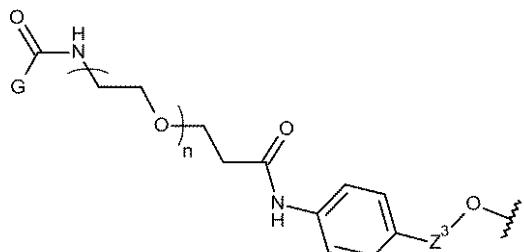
【化22】



(B1)



(B2)



(B3)

30

Gは細胞結合剤に結合するためのリンカーであり；

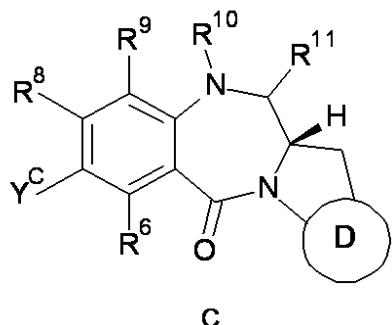
残りの基は、第1の態様で定義されたとおりである。

【0019】

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

40

## 【化23】

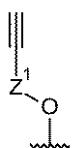


10

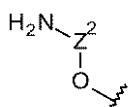
並びにそれらの塩及び溶媒和物も提供し、

$Y^C$ は次式C 1、C 2及びC 3から選択され：

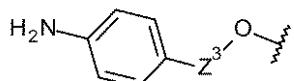
## 【化24】



(C 1)



(C 2)



(C 3)

20

残りの基は、第1の態様で定義されたとおりである。

## 【0020】

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。

## 【0021】

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。

## 【0022】

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。

## 【0023】

本発明の第7の態様は、第3の態様の化合物と1種以上的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】

## 【0024】

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。

## 【0025】

D

50

いくつかの実施形態では、DはD1である。

いくつかの実施形態では、DはD2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(10  
例えばフェニル)である。

**【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<sup>\*</sup>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って  
、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>7</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>7</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>7</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> 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】

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】

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。

【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

10

20

30

40

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。

#### 【 0 0 5 3 】

R<sup>2</sup>がC<sub>5-10</sub>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。

#### 【 0 0 5 4 】

R<sup>2</sup>がC<sub>5-7</sub>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<sub>5-7</sub>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、又はパラ位にあることができる。

#### 【 0 0 5 5 】

R<sup>2</sup>がC<sub>8-10</sub>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。

#### 【 0 0 5 6 】

##### R<sup>2</sup>がC<sub>5-10</sub>アリール基である場合のR<sup>2</sup>置換基

R<sup>2</sup>がC<sub>5-10</sub>アリール基である場合にR<sup>2</sup>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。

#### 【 0 0 5 7 】

R<sup>2</sup>がC<sub>5-10</sub>アリール基である場合にR<sup>2</sup>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<sub>1-7</sub>アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ)ができる、又はいくつかの実施形態ではC<sub>5-7</sub>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)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。

#### 【 0 0 5 8 】

R<sup>2</sup>がC<sub>5-10</sub>アリール基である場合にR<sup>2</sup>上の置換基がC<sub>1-7</sub>アルキルである実施形態では、これはC<sub>1-4</sub>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。

#### 【 0 0 5 9 】

R<sup>2</sup>がC<sub>5-10</sub>アリール基である場合にR<sup>2</sup>上の置換基がC<sub>3-7</sub>ヘテロシクリルである実施形態では、これはC<sub>6</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル基でさらに置換されていてよい。C<sub>6</sub>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。

#### 【 0 0 6 0 】

R<sup>2</sup>がC<sub>5-10</sub>アリール基である場合にR<sup>2</sup>上の置換基がビスオキシC<sub>1-3</sub>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

10

20

30

40

50

。

## 【0061】

$R^2$ 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。

## 【0062】

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。

## 【0063】

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。

10

## 【0064】

$R^2$ 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ます。

20

## 【0065】

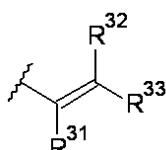
$R^2$ が $C_{3-6}$ 飽和シクロアルキルである場合には、これはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであることができる。いくつかの実施形態では、これはシクロプロピルであることができる。

## 【0066】

$R^2$ が

## 【化25】

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。

## 【0067】

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

## 【0068】

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。

## 【0069】

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。

## 【0070】

いくつかの実施形態では、 $R^{31}$ はHである。

## 【0071】

50

いくつかの実施形態では、R<sup>32</sup>はHである。

【0072】

いくつかの実施形態では、R<sup>33</sup>はHである。

【0073】

いくつかの実施形態では、R<sup>31</sup>及びR<sup>32</sup>はHである。

【0074】

いくつかの実施形態では、R<sup>31</sup>及びR<sup>33</sup>はHである。

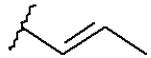
【0075】

いくつかの実施形態では、R<sup>32</sup>及びR<sup>33</sup>はHである。

【0076】

特に関心のあるR<sup>2</sup>は、

【化26】

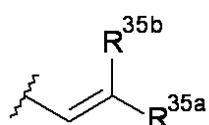


である。

【0077】

R<sup>2</sup>が

【化27】

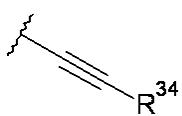


の場合には、いくつかの実施形態では、Hではない基(R<sup>35a</sup>又はR<sup>35b</sup>)は置換されていてよいフェニルである。フェニルの任意の置換基がハロの場合には、これはフルオロであることができる。所定の実施形態では、フェニル基は非置換である。

【0078】

R<sup>2</sup>が

【化28】



である場合には、R<sup>34</sup>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<sup>14</sup>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<sup>14</sup>はH及びメチルから選択される。

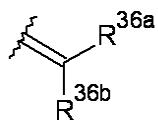
【0079】

R<sup>2</sup>がハロの場合には、いくつかの実施形態では、これはフルオロである。

【0080】

C<sub>2</sub>とC<sub>3</sub>との間に単結合が存在する場合には、R<sup>2</sup>は、

【化29】



である。

【0081】

いくつかの実施形態では、R<sup>36a</sup>及びR<sup>36b</sup>は両方ともHである。

【0082】

他の実施形態では、R<sup>36a</sup>及びR<sup>36b</sup>は両方ともメチルである。

10

20

30

40

50

## 【0083】

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。

## 【0084】

 $R^{22}$ 

$C_2$ 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。

## 【0085】

10

$C_2$ 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が存在する場合における $R^{22}$ にも当てはまる。

## 【0086】

N10 - C11

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。

## 【0087】

20

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。

## 【0088】

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。

## 【0089】

$R^{10}$ が(d-ii)である所定の実施形態では、ベンゼン環上、例えば $R^Z$ 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。

30

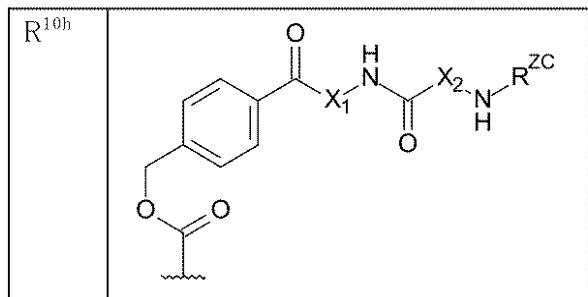
## 【0090】

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：

## 【化 3 0 - 1】

$R^{10a}$		
$R^{10b}$		10
$R^{10c}$		
$R^{10d}$		20
$R^{10e}$		30
$R^{10f}$		
$R^{10g}$		40

## 【化30-2】



10

## 【0091】

- C ( = O ) - X<sub>1</sub> - N H C ( = O ) X<sub>2</sub> - N H - 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> - N H C ( = O ) X<sub>2</sub> - N H - 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】

好みしくは、ジペプチド - C ( = O ) - X<sub>1</sub> - N H C ( = O ) X<sub>2</sub> - N H - 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】

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

## 【0095】

40

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。

## 【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 N H<sub>2</sub> は、 N H R 及び N R R' 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 C O O H は、 C O

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、Novabiochém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 (グリーン及びワツツ)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-O-Me、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。

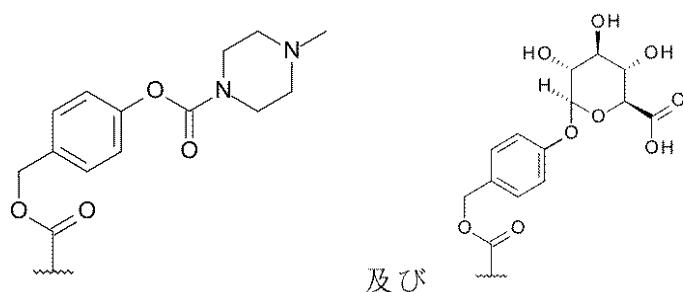
【0103】

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>-NH-C(=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】

10

20

30

40

50

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<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<sub>1-12</sub>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<sub>3-20</sub>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<sub>5-20</sub>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<sub>1-12</sub>アルキルである。

## 【0108】

R<sup>2</sup>に関する上で説明したのは、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のR<sup>2</sup>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。

10

## 【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NRR'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へテロ原子が存在する場合には、置換基は、Nへテロ原子上にあることができる。

20

## 【0111】

二量体

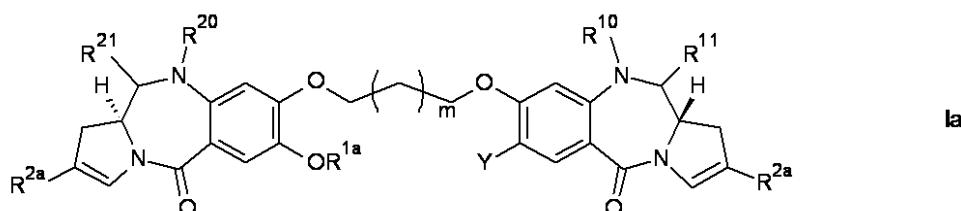
いくつかの実施形態では、基X'、D、R<sup>16</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>及びR<sup>21</sup>は、それぞれX、D'、R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>と同一である。これらの実施形態では、PBD単量体単位は、同じ置換基を有するが、ただし7位にある。

## 【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32】

30



ここで、

R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>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；

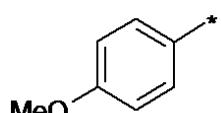
40

R<sup>1a</sup>はメチル又はフェニルであり；

R<sup>2a</sup>は、次のものから選択される：

(a)

## 【化33】



；

(b)

50

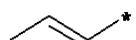
【化34】



;

(c)

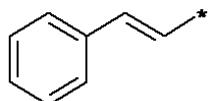
【化35】



;

(d)

【化36】



10

;

(e)

【化37】



20

;

(f)

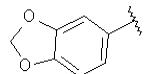
【化38】



;

(g)

【化39】

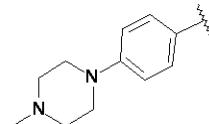


30

; 及び

(h)

【化40】

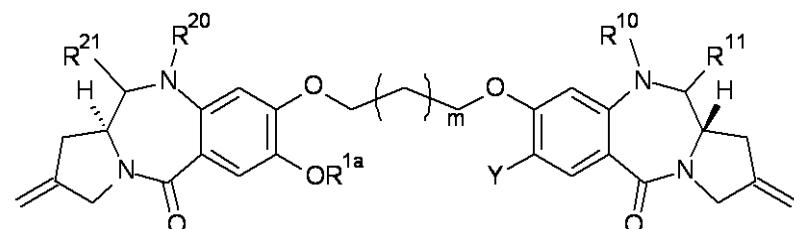


【0113】

40

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

【化41】

**b**

式中、

50

R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>及びYは上で定義したとおりであり；

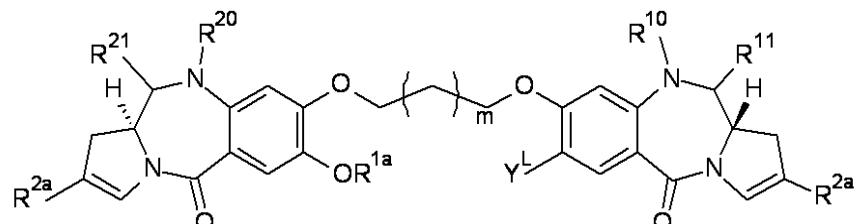
mは1又は3であり；

R<sup>1a</sup>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<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>及びY<sup>L</sup>は上で定義したとおりであり；

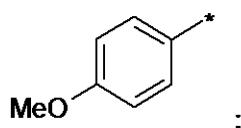
mは1又は3であり；

R<sup>1a</sup>はメチル又はフェニルであり；

R<sup>2a</sup>は、次のものから選択される：

(a)

【化43】



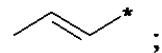
(b)

【化44】



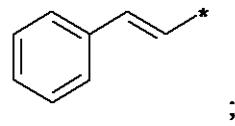
(c)

【化45】



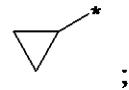
(d)

【化46】



(e)

【化47】



(f)

【化48】



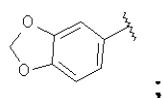
(g)

20

30

40

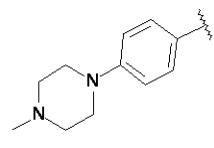
## 【化49】



及び

(h)

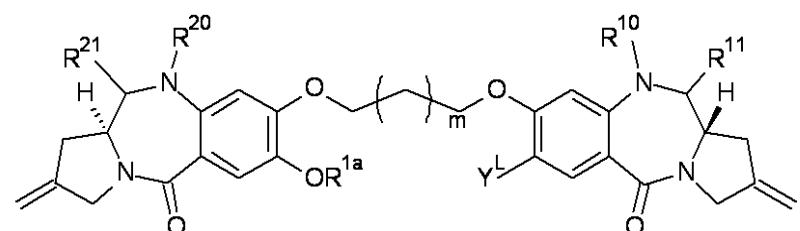
## 【化50】



## 【0115】

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

## 【化51】



IIb

10

20

ここで、

R&lt;sup&gt;10&lt;/sup&gt;、R&lt;sup&gt;11&lt;/sup&gt;、R&lt;sup&gt;20&lt;/sup&gt;、R&lt;sup&gt;21&lt;/sup&gt;及びY&lt;sup&gt;L&lt;/sup&gt;は上で定義したとおりであり；

mは1又は3であり；

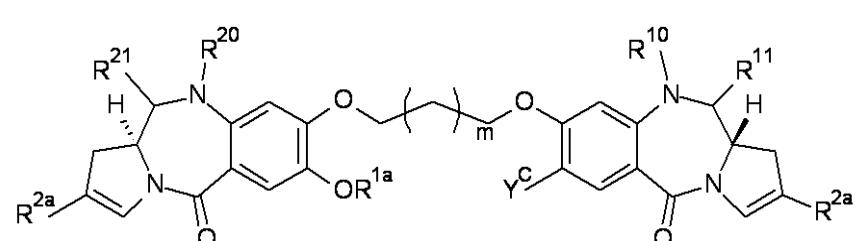
R&lt;sup&gt;1a&lt;/sup&gt;はメチル又はフェニルである。

## 【0116】

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

：

## 【化52】



IIIa

30

ここで、

R&lt;sup&gt;10&lt;/sup&gt;、R&lt;sup&gt;11&lt;/sup&gt;、R&lt;sup&gt;20&lt;/sup&gt;、R&lt;sup&gt;21&lt;/sup&gt;及びY&lt;sup&gt;C&lt;/sup&gt;は上で定義したとおりであり；

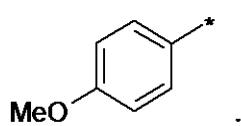
mは1又は3であり；

R&lt;sup&gt;1a&lt;/sup&gt;はメチル又はフェニルであり；

R&lt;sup&gt;2a&lt;/sup&gt;は、次のものから選択される：

(a)

## 【化53】



(b)

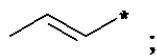
40

【化 5 4】



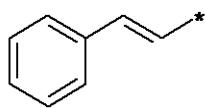
( c )

【化 5 5】



( d )

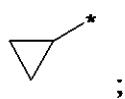
【化 5 6】



10

( e )

【化 5 7】



( f )

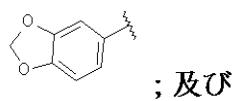
【化 5 8】



20

( g )

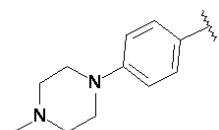
【化 5 9】



; 及び

( h )

【化 6 0】

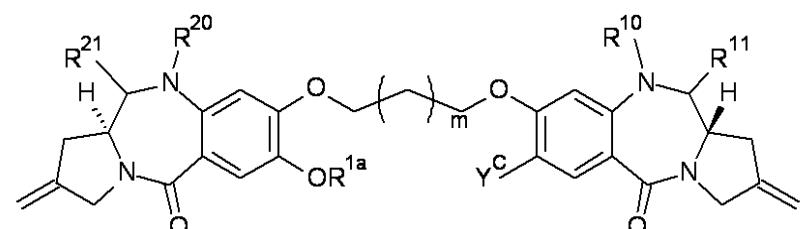


30

【0117】

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

【化 6 1】



40

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。

【0118】

 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 

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<sup>L</sup>)

10

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

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

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

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

いくつかの実施形態では、 $n (Y \text{ 又は } Y^L \text{ 中})$  は 0 である。

いくつかの実施形態では、 $n (Y \text{ 又は } Y^L \text{ 中})$  は 1 である。

いくつかの実施形態では、 $n (Y \text{ 又は } Y^L \text{ 中})$  は 2 である。

いくつかの実施形態では、 $n (Y \text{ 又は } Y^L \text{ 中})$  は 3 である。

いくつかの実施形態では、 $n (Y \text{ 又は } Y^L \text{ 中})$  は 4 である。

いくつかの実施形態では、 $n (Y \text{ 又は } Y^L \text{ 中})$  は 5 である。

いくつかの実施形態では、 $n (Y \text{ 又は } Y^L \text{ 中})$  は 6 である。

いくつかの実施形態では、 $n (Y \text{ 又は } Y^L \text{ 中})$  は 7 である。

いくつかの実施形態では、 $n (Y \text{ 又は } Y^L \text{ 中})$  は 8 である。

#### 【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。

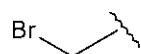
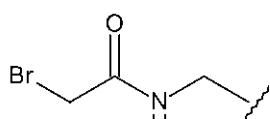
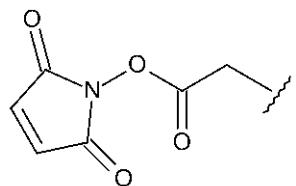
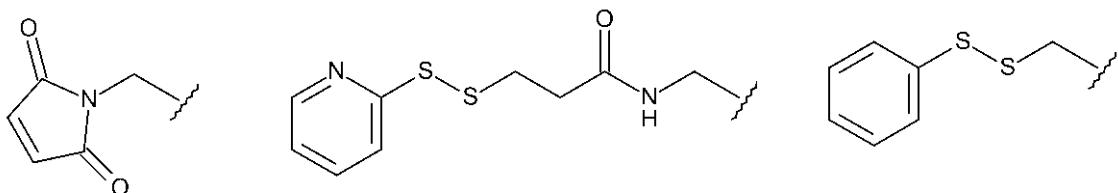
30

#### 【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) 抗体がグリコシリ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－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－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、次のとおりに例示される：

40

## 【化62】



10

## 【0125】

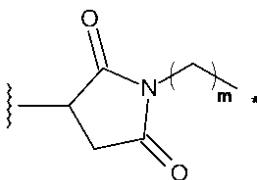
所定の抗体は、還元可能な鎖間ジスルフィド、すなわちシスティン架橋を有する。抗体は、DTT（ジチオトレイクトール）などの還元剤で処理することにより、リンカー試薬との結合のために反応性となることができる。したがって、それぞれのシスティン架橋は、理論的には、2個の反応性のチオール求核基を形成する。追加の求核基をリシンと2-イミノチオラン（トラウト試薬）とを反応させて抗体に導入し、アミンをチオールに転化させることができる。反応性チオール基を、1、2、3、4個以上のシスティン残基を導入することによって抗体（又はその断片）に導入することができる（例えば、1個以上の非天然システィンアミノ酸残基を含む変異抗体を調製する）。米国特許第7521541号は、反応性システィ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

## 【0126】

一実施形態では、基Lは、

## 【化63】



30

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。

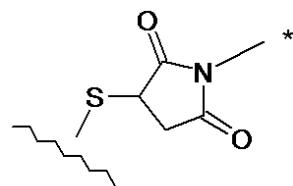
## 【0127】

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64】



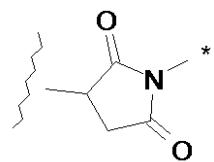
ここで、アスタリスクは、L基の残りの部分又はY基の残りの部分への結合点を示し、波線は、細胞結合剤の残りの部分への結合点を示す。この実施形態では、S原子は、典型的には細胞結合剤に由来する。

10

## 【0129】

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65】



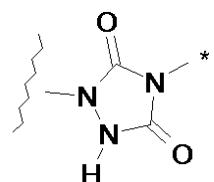
ここで、波線は、前記のように細胞結合剤への結合点を示し、アスタリスクは、L基の残りの部分又はY基の残りの部分への結合を示す。

20

## 【0130】

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66】



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

## 【0131】

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) NH - ,
- C (= O) O - ,
- NH C (= O) - ,
- OC (= O) - ,
- OC (= O) O - ,
- NH C (= O) O - ,
- OC (= O) NH - ,
- NH C (= O) NH - ,
- NH C (= O) NH ,
- C (= O) NH C (= O) - ,
- S - ,
- S - S - ,
- CH<sub>2</sub>C (= O) -
- C (= O) CH<sub>2</sub> - ,
- = N - NH - 及び
- NH - N = 。

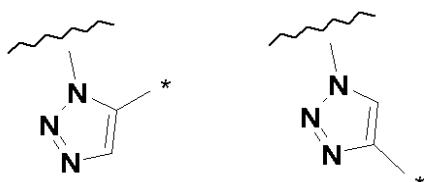
40

50

## 【0132】

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：

## 【化67】



10

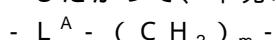
ここで、波線は、細胞結合剤への結合点又はL基の残りの部分若しくはY基の残りの部分への結合のいずれかを示し、アスタリスクは、細胞結合剤への別の結合点又はL基の残りの部分若しくはY基の残りの部分への結合を示す。

## 【0133】

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 2005 / 082023号に記載されている。

## 【0134】

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

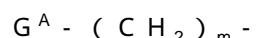
## 【化68】

(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69】

(G <sup>A1-1</sup> )		(G <sup>A4</sup> )	
(G <sup>A1-2</sup> )			ここで、Hal = I、Br、Cl
(G <sup>A2</sup> )		(G <sup>A5</sup> )	
(G <sup>A3-1</sup> )		(G <sup>A6</sup> )	
(G <sup>A3-2</sup> )		(G <sup>A7</sup> )	
(G <sup>A3-3</sup> )		(G <sup>A8</sup> )	
(G <sup>A3-4</sup> )		(G <sup>A9</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。

【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

一実施形態では、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】

一実施形態では、細胞結合剤は、インテグリン $\alpha_6$ を結合するペプチドを含む。このペプチドは、XY<sub>5</sub>について $\alpha_6$ に対して選択的であることができる。

## 【0140】

一実施形態では、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：N A V P N L R G D L Q V L A Q K V A R T C。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N A V X X X X X X X X X X X X X X X R T Cを有することができる。

10

## 【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（Mille r外（2003）Jour. 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。

20

## 【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產生される断片、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、单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。

30

## 【0143】

ここで使用するときに、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、抗原上の单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。

40

50

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產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、Kohler外(1975)Nature 256:495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Clackson外(1991)Nature, 352:624-628; Marks外(1991)J. Mol. Biol., 222:581-597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(Lonberg(2008)Current Opinion 20(4):450-459)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Morrison外(1984)Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855)。キメラ抗体としては、非ヒト靈長類(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「靈長類化」抗体が挙げられる。

20

#### 【0145】

ここで、「そのままの抗体」とは、VL及びVHドメイン並びに軽鎖定常ドメイン(CL)及び重鎖定常ドメイン、CH1、CH2及びCH3を含むもののことである。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Fc領域(天然配列Fc領域又はアミノ酸配列変異体Fc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、C1q結合; 補体依存性細胞傷害; Fc受容体結合; 抗体依存性細胞介性細胞傷害(ADCC); 食作用; B細胞受容体及びBCRなどの細胞表面受容体の下方調節が挙げられる。

30

#### 【0146】

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:IgA、IgD、IgE、IgG及びIgM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、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA及びIgA2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、γ、δ、ε、α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(「CDR」)アミノ酸残基及び/又は1個以上のフレームワーク領域(「FW」又は「FR」)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ーフリングを含めて、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つ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<sub>H</sub> 又は V<sub>L</sub> ドメインとヒト V<sub>H</sub> 又は V<sub>L</sub> 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<sub>H</sub> を V<sub>L</sub> ライブラリーと組み合わせて、完全にヒトの V<sub>H</sub> × V<sub>L</sub> 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、U S 2 0 0 8 / 0 2 0 6 2 3 9 A 1 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いてもよい）。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；
- (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；
- (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。

30

#### 【0159】

##### 超ヒト化

40

50

この方法は、非ヒト配列と機能的ヒト生殖系列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、WO2005/079479 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列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）。

#### 【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。

#### 【0162】

細胞結合剤の例としては、WO2007/085930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) BMPR1B（骨形成タンパク質受容体IB型）

##### ヌクレオチド

GenBank アクセション番号 NM\_001203

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

GenBank 履歴更新日時：2012年9月23日02:06PM

#### 【0165】

##### ポリペプチド

GenBank アクセション番号 NP\_001194

GenBank バージョン番号 NP\_001194.1 G I : 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) ; WO2004/063362 (Claim 2) ; WO2003/042661 (Claim 12) ;

US2003/134790-A1 (Page 38-39) ; WO2002/102235 (Claim 13; Page 296) ; WO2003/055443 (Page 91-92) ; WO2002/99122 (Example 2; Page 528-530) ; WO2003/029421 (Claim 6) ;

WO2003/024392 (Claim 2; Fig 112) ; WO2002/98358 (Claim 1; Page 183) ; WO2002/54940 (Page 100-101) ; WO2002/59377 (Page 349-350) ; WO2002/30268 (Claim 27; Page 376) ;

10

20

30

40

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)

#### スクレオチド

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 (Claim  
12); WO2003/016475 (Claim 1);

WO2002/78524 (Example 2); WO2002/99074 (Claim  
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+sy  
stem), member 5 / pid = NP\_003477.3 - ホモ・サピエンス;  
MIM: 600182; ; NM\_015923。

30

【0170】

(3) STEAP1 (前立腺の6回膜貫通上皮抗原)

#### スクレオチド

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 ( Example 11 ) ; WO 2 0 0 4 / 0 1 6 2 2 5 ( Claim 2 ) ; WO 2 0 0 3 / 0 4 2 6 6 1 ( Claim 12 ) ; US 2 0 0 3 / 1 5 7 0 8 9 ( Example 5 ) ; US 2 0 0 3 / 1 8 5 8 3 0 ( Example 5 ) ; US 2 0 0 3 / 0 6 4 3 9 7 ( Fig 2 ) ; WO 2 0 0 2 / 8 9 7 4 7 ( Example 5 ; Page 6 1 8 - 6 1 9 ) ; WO 2 0 0 3 / 0 2 2 9 9 5 ( Example 9 ; Fig 1 3 A , 3 5 Example 5 3 ; Page 1 7 3 , Example 2 ; Fig 2 A ) ; 前立腺の6回膜貫通上皮抗原 ; MIM : 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 )

又クレオチド

10

GenBank アクセション番号 AF 3 6 1 4 8 6

GenBank バージョン番号 AF 3 6 1 4 8 6 . 3 GI : 3 4 5 0 1 4 6 6

GenBank 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

GenBank アクセション番号 A A K 7 4 1 2 0

GenBank バージョン番号 A A K 7 4 1 2 0 . 3 GI : 3 4 5 0 1 4 6 7

GenBank 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

20

J . Biol . Chem . 2 7 6 ( 2 9 ) : 2 7 3 7 1 - 2 7 3 7 5 ( 2 0 0 1 ) ) ; WO 2 0 0 4 / 0 4 5 5 5 3 ( Claim 1 4 ) ; WO 2 0 0 2 / 9 2 8 3 6 ( Claim 6 ; Fig 1 2 ) ; WO 2 0 0 2 / 8 3 8 6 6 ( Claim 1 5 ; Page 1 1 6 - 1 2 1 ) ; US 2 0 0 3 / 1 2 4 1 4 0 ( Example 1 6 ) ; GI : 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 )

又クレオチド

GenBank アクセション番号 N M \_ 0 0 5 8 2 3

GenBank バージョン番号 N M \_ 0 0 5 8 2 3 . 5 GI : 2 9 3 6 5 1 5 2 8

30

GenBank 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

GenBank アクセション番号 N P \_ 0 0 5 8 1 4

GenBank バージョン番号 N P \_ 0 0 5 8 1 4 . 2 GI : 5 3 9 8 8 3 7 8

GenBank 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

Yamaguchi , N . 外 Biol . Chem . 2 6 9 ( 2 ) , 8 0 5 - 8 0 8 ( 1 9 9 4 ) , Proc . Natl . Acad . Sci . U . S . A . 9 6 ( 2 0 ) : 1 1 5 3 1 - 1 1 5 3 6 ( 1 9 9 9 ) , Proc . Natl . Acad . Sci . U . S . A . 9 3 1 0 ( 1 ) : 1 3 6 - 1 4 0 ( 1 9 9 6 ) , J . Biol . Chem . 2 7 0 ( 3 7 ) : 2 1 9 8 4 - 2 1 9 9 0 ( 1 9 9 5 ) ) ; WO 2 0 0 3 / 1 0 1 2 8 3 ( Claim 1 4 ) ; ( WO 2 0 0 2 / 1 0 2 2 3 5 ( Claim 1 3 ; Page 2 8 7 - 2 8 8 ) ; WO 2 0 0 2 / 1 0 1 0 7 5 ( Claim 4 ; Page 3 0 8 - 3 0 9 ) ; WO 2 0 0 2 / 7 1 9 2 8 ( Page 3 2 0 - 3 2 1 ) ; WO 9 4 / 1 0 3 1 2 ( Page 5 2 - 5 7 ) ; IM : 6 0 1 0 5 1 。

40

## 【 0 1 7 9 】

( 6 ) Nap i 3 b ( N A P I - 3 B , N P T I I b , S L C 3 4 A 2 , 溶質キャリアアフアミリー 3 4 ( リン酸ナトリウム ) ,

50

member 2 , II型ナトリウム依存性リン酸トランスポーター 3 b )

スクレオチド

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) , Field, J. A. et al (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 258(3) : 578 - 582 ; WO2004/022778 (Claim 2) ; EP1394274 (Example 11) ; WO2002/102235 (Claim 13 ; Page 20 326) ; 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pon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)

スクレオチド

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. et al (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, C530008016Rik, RIKEN cDNA 2700050C12, RIKEN cDNA 2700050C12 遺伝子)

スクレオチド

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 履歷更新日時：2009年12月1日 04:15 AM

【 0 1 8 6 】

## ポリペプチド

G e n B a n k アクセッショ n 番号 A A Q 8 8 9 9 1

GenBankバージョン番号 AAQ88991.1 GI:37182378

GenBank 履歷更新日時：2009年12月1日 04:15 AM

【 0 1 8 7 】

相互参照

Ross外(2002)Cancer Res. 62: 2546-2553; US 2003/096961 (Claim 11); US 2003/232056 (Example 5); WO 2003/105758 16 (Claim 12); US 2003/206918 (Example 5); EP 1 347 046 (Claim 1); WO 2003/025148 (Claim 20); GI: 37182378。

【 0 1 8 8 】

### ( 9 ) E T B R ( エンドセリン B 型受容体 )

ヌクレオチド

GenBank アクセッショ n 番号 A Y 2 7 5 4 6 3

G e n B a n k バージョン番号 A Y 2 7 5 4 6 3 . 1 G I : 3 0 5 2 6 0 9 4

G e n B a n k 履歷更新日時：2 0 1 0 年 3 月 1 1 日 0 2 : 2 6 A M

〔 0 1 8 9 〕

## ポリペプチド

G e n B a n k アクセッショ n 番号 A A P 3 2 2 9 5

GenBankバージョン番号 AAP32295.1 GI:30526095

G e n B a n k 履歷更新日時：2 0 1 0 年 3 月 1 1 日 0 2 : 2 6 A M

[ 0 1 9 0 ]

相互参照

Genet. 103, 145 - 148, 1998; Fuchs S. et al. Mol. Med. 7, 115 - 124, 2001; Pingault V. et al. (2002) Hum. Genet. 111, 198 - 206; WO 2004/045516 (Claim 1); WO 2004/048938 (Example 2); WO 2004/040000 (Claim 151); WO 2003/087768 (Claim 1); 20 WO 2003/016475 (Claim 1); WO 2003/016475 (Claim 1); WO 2002/61087 (Fig. 1); WO 2003/016494 (Fig. 6); WO 2003/025138 (Claim 12; Page 144); WO 2001/98351 (Claim 1; Page 124 - 125); EP 0522868 (Claim 8; Fig. 2); WO 2001/77172 (Claim 1; Page 297 - 299); US 2003/109676; US 6518404 (Fig. 3); US 5773223 (Claim 1a; Col 31 - 34); WO 2004/001004.

[ 0 1 9 1 ]

( 1 0 ) M S G 7 8 3 ( R N F 1 2 4 , 仮想タンパク質 F L J 2 0 3 1 5 )

ヌクレオチド

G e n B a n k アクセッショ n 番号 N M \_ 0 1 7 7 6 3

G e n B a n k バージョン番号 N M \_ 0 1 7 7 6 3 . 4 G I : 1 6 7 8 3 0 4 8 2

GenBank 履歷更新日時：2012年7月22日12:34 AM

[ 0 1 9 2 ]

## ポリペプチド

G e n B a n k アクセッショ n 番号 N P 0 6 0 2 3 3

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

G e n B a n k 履歷更新日時：2 0 1 2 年 7 月 2 2 日 1 2 : 3 4 A M

【 0 1 9 3 】

相互参照

WO 2003 / 104275 (Claim 1) ; WO 2004 / 046342 (Example 2) ; WO 2003 / 083074 (Claim 14 ; Page 61) ; WO 2003 / 018621 (Claim 1) ; WO 2003 / 024392 (Claim 2 ; Fig 93) ; WO 2001 / 66689 (Example 6) ; Locus ID : 54894 .

[ 0 1 9 4 ]

(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)

スクレオチド

GenBank アクセス番号 AE455138

GenBankバージョン番号 A E 4 5 5 1 3 8 . 1 G I : 2 2 6 5 5 4 8 7

GenBank 履歷更新日時：2010年3月11日 01:54 AM

[ 0 1 9 5 ]

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 AAN04080

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

GenBank 履歷更新日時：2010年3月11日 01:54 AM

[ 0 1 9 6 ]

相互參照

L a b . I n v e s t . 8 2 ( 1 1 ) : 1 5 7 3 - 1 5 8 2 ( 2 0 0 2 ) ) ; W O 2 0 0  
3 / 0 8 7 3 0 6 ; U S 2 0 0 3 / 0 6 4 3 9 7 ( C l a i m 1 ; F i g 1 ) ; W O  
2 0 0 2 / 7 2 5 9 6 ( C l a i m 1 3 ; P a g e 5 4 - 5 5 ) ; W O 2 0 0 1 / 7  
2 9 6 2 ( C l a i m 1 ; F i g 4 B ) ; 3 5 W O 2 0 0 3 / 1 0 4 2 7 0 ( C l

aim 11) ; WO 2003/104270 (Claim 16) ; US 2004/0  
 05598 (Claim 22) ; WO 2003/042661 (Claim 12) ;  
 US 2003/060612 (Claim 12; Fig 10) ; WO 2002/26  
 822 (Claim 23; Fig 2) ; WO 2002/16429 (Claim 1  
 2; Fig 10) ; GI : 22655488.

## 【0197】

(12) TrpM4 (BR 22450, FLJ 20041, 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)

スクレオチド

GenBank アクセション番号 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 (2  
 002), J. Biol. Chem. 278 (33) : 30813 - 30820 (200  
 3) ; US 2003/143557 (Claim 4) ; WO 2000/40614 (C  
 laim 14; Page 100 - 103) ; WO 2002/10382 (C  
 laim 1; Fig 9A) ; WO 2003/042661 (Claim 12) ; WO 20  
 02/30268 (Claim 27; Page 391) ; US 2003/21980  
 6 (Claim 4) ; WO 2001/62794 (Claim 10 14; Fig  
 1A - D) ; MIM : 606936.

## 【0200】

(13) CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, 奇形癌由  
 来成長因子)

30

スクレオチド

GenBank アクセション番号 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 (198  
 9), Am. J. Hum. Genet. 49 (3) : 555 - 565 (1991) ; U  
 S 2003/224411 (Claim 1) ; WO 2003/083041 (Exam  
 ple 1) ; WO 2003/034984 (Claim 12) ; WO 2002/88  
 170 (Claim 2; Page 52 - 53) ; WO 2003/024392 (C  
 laim 2; Fig 58) ; WO 2002/16413 (Claim 1; Page  
 94 - 95, 105) ; WO 2002/22808 (Claim 2; Fig 1) ; U  
 S 5854399 (Example 2; Col 17 - 18) ; US 5792616 (

50

F i g 2 ) ; M I M : 1 8 7 3 9 5 。

**【 0 2 0 3 】**

( 1 4 ) C D 2 1 ( C R 2 ( 補体レセプター 2 ) 又は C 3 D R ( C 3 d / エプスタイン・バーウイルス受容体 ) 又は H s . 7 3 7 9 2 )

又クレオチド

G e n B a n k アクセッション番号 M 2 6 0 0 4

G e n B a n k バージョン番号 M 2 6 0 0 4 . 1 G I : 1 8 1 9 3 9

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 : 4 7 A M

**【 0 2 0 4 】**

ポリペプチド

10

G e n B a n k アクセッション番号 A A A 3 5 7 8 6

G e n B a n k バージョン番号 A A A 3 5 7 8 6 . 1 G I : 1 8 1 9 4 0

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 : 4 7 A M

**【 0 2 0 5 】**

相互参照

F u j i s a k u 外 ( 1 9 8 9 ) J . B i o l . C h e m . 2 6 4 ( 4 ) : 2 1 1 8 - 2  
1 2 5 ) ; W e i s J . J . 外 J . E x p . M e d . 1 6 7 , 1 0 4 7 - 1 0 6 6 , 1  
9 8 8 ; M o o r e M . 外 P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . 8 4  
, 9 1 9 4 - 9 1 9 8 , 1 9 8 7 ; B a r e l M . 外 M o l . I m m u n o l . 3 5 ,  
1 0 2 5 - 1 0 3 1 , 1 9 9 8 ; W e i s J . J . 外 P r o c . N a t l . A c a d .  
S c i . U . S . A . 8 3 , 5 6 3 9 - 5 6 4 3 , 1 9 8 6 ; S i n h a S . K . 外 ( 20  
1 9 9 3 ) J . I m m u n o l . 1 5 0 , 5 3 1 1 - 5 3 2 0 ; W O 2 0 0 4 / 0 4 5 5  
2 0 ( E x a m p l e 4 ) ; U S 2 0 0 4 / 0 0 5 5 3 8 ( E x a m p l e 1 ) ; W  
O 2 0 0 3 / 0 6 2 4 0 1 ( C l a i m 9 ) ; W O 2 0 0 4 / 0 4 5 5 2 0 ( E x a  
m p l e 4 ) ; W O 9 1 / 0 2 5 3 6 ( F i g 9 . 1 - 9 . 9 ) ; W O 2 0 0 4 / 0 2  
0 5 9 5 ( C l a i m 1 ) ; A c c e s s i o n : P 2 0 0 2 3 ; Q 1 3 8 6 6 ; Q 1  
4 2 1 2 ; E M B L ; M 2 6 0 0 4 ; A A A 3 5 7 8 6 . 1 。

**【 0 2 0 6 】**

( 1 5 ) C D 7 9 b ( C D 7 9 B , C D 7 9 , I G b ( 免疫グロブリン関連 ) , B 2  
9 )

30

又クレオチド

G e n B a n k アクセッション番号 N M \_ 0 0 0 6 2 6

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

G e n B a n k 履歴更新日時： J u n 2 6 , 2 0 1 2 0 1 : 5 3 P M

**【 0 2 0 7 】**

ポリペプチド

G e n B a n k アクセッション番号 N P \_ 0 0 0 6 1 7

G e n B a n k バージョン番号 N P \_ 0 0 0 6 1 7 . 1 G I : 1 1 0 3 8 6 7 4

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

**【 0 2 0 8 】**

相互参照

P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . ( 2 0 0 3 ) 1 0 0 ( 7 ) : 4 1  
2 6 - 4 1 3 1 , B l o o d ( 2 0 0 2 ) 1 0 0 ( 9 ) : 3 0 6 8 - 3 0 7 6 , M u l l  
e r 外 ( 1 9 9 2 ) E u r . J . I m m u n o l . 2 2 ( 6 ) : 1 6 2 1 - 1 6 2 5 ) ;  
W O 2 0 0 4 / 0 1 6 2 2 5 ( c l a i m 2 , F i g 1 4 0 ) ; W O 2 0 0 3 / 0 8  
7 7 6 8 , U S 2 0 0 4 / 1 0 1 8 7 4 ( c l a i m 1 , p a g e 1 0 2 ) ; W O 2  
0 0 3 / 0 6 2 4 0 1 ( c l a i m 9 ) ; W O 2 0 0 2 / 7 8 5 2 4 ( E x a m p l e  
2 ) ; U S 2 0 0 2 / 1 5 0 5 7 3 ( c l a i m 3 5 5 , p a g e 1 5 ) ; U S 5  
6 4 4 0 3 3 ; W O 2 0 0 3 / 0 4 8 2 0 2 ( c l a i m 1 , p a g e s 3 0 6 a  
n d 3 0 9 ) ; W O 9 9 / 5 8 6 5 8 , U S 6 5 3 4 4 8 2 ( c l a i m 1 3 , F 50

ig 17A/B) ; WO 2000/55351 (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)

スクレオチド

GenBank アクセッション番号 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】**

10

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 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 ; WO 2004/016225 (Claim 2) ; WO 2003/0  
77836 ; WO 2001/38490 (Claim 5; Fig 18D-1 - 18D  
- 2) ; WO 2003/097803 (Claim 12) ; 10 WO 2003/08  
9624 (Claim 25) ; : MIM: 606509。

20

**【0212】**

(17) HER2 (Erbb2)

スクレオチド

GenBank アクセッション番号 M11730

GenBank バージョン番号 M11730.1 GI : 183986

30

GenBank 履歴更新日時: 2010年6月23日08:47AM

**【0213】**

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 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 ; WO 2004/048938 (Example 2) ; W  
O 2004/027049 (Fig 1I) ; WO 2004/009622 ; WO 200  
3/081210 ; WO 2003/089904 (Claim 9) ; WO 2003/0  
16475 (Claim 1) ; US 2003/118592 ; WO 2003/0085

40

(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.

### 【0215】

#### 抗体

Abbott : 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。

### 【0216】

Biogen : 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、BIIIB71F10(配列番号：11、13)、BIIIB69A09(配列番号：15、17)；BIIIB67F10(配列番号：19、21)；BIIIB67F11(配列番号：23、25)、BIIIB66A12(配列番号：27、29)、BIIIB66C01(配列番号：31、33)、BIIIB65C10(配列番号：35、37)、BIIIB65H09(配列番号：39、41)及びBIIIB65B03(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。

### 【0217】

ハーセプチニン(Genentech)-US6,054,297；ATCCアクセッション番号CRL-10463(Genentech)

### 【0218】

ペルツズマブ(Genentech)

US 20110117097

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

10

20

30

40

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

U S 2 0 0 6 0 0 1 8 8 9 9

・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】

U S 2 0 1 1 / 0 1 5 9 0 1 4

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】

U S 2 0 0 9 0 1 8 7 0 0 7

グリコトープ：TrasGELEX 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 B MB Rep. 2009 Oct 31 ; 42 (10) : 636 - 41.

20

#### 【0221】

Sympheogen : U S 2 0 1 1 0 2 1 7 3 0 5

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)

#### スクレオチド

GenBank アクセッション番号 M18728

GenBank バージョン番号 M18728.1 GI : 189084

30

GenBank 履歴更新日時：2010 年 6 月 23 日 08 : 48 AM

#### 【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 : 48 AM

#### 【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

(19) MDP (DPEP1)

スクレオチド

GenBank アクセッション番号 BC017023

GenBank バージョン番号 BC017023.1 GI : 16877538

GenBank 履歴更新日時：2012年3月6日01:00PM

【0226】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 AAH17023

GenBank バージョン番号 AAH17023.1 GI : 16877539

GenBank 履歴更新日時：2012年3月6日01:00PM

10

【0227】

相互参照

Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99(26) : 16899 - 16903 (2002) ; WO2003/016475 (Claim 1) ; WO2002/64798 (Claim 33 ; Page 85 - 87) ; JP05003790 (図6-8) ; WO99/46284 (Fig 9) ; MIM : 179780。

【0228】

(20) IL20R - (IL20Ra, ZCYTOR7)

スクレオチド

GenBank アクセッション番号 AF184971

20

GenBank バージョン番号 AF184971.1 GI : 6013324

GenBank 履歴更新日時：2010年3月10日10:00PM

【0229】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号AAF01320

GenBank バージョン番号AAF01320.1 GI : 6013325

GenBank 履歴更新日時：2010年3月10日10:00PM

【0230】

相互参照

Clark H. F. 外 Genome Res. 13, 2265 - 2270, 2003 ; Mungall A. J. 外 Nature 425, 805 - 811, 2003 ; Blumberg H. 外 Cell 104, 9 - 19, 2001 ; Dumoutier L. 外 J. Immunol. 167, 3545 - 3549, 2001 ; Parrish - Novak J. 外 J. Biol. Chem. 277, 47517 - 47523, 2002 ; Pletnev S. 外 (2003) 10 Biochemistry 42 : 12617 - 12624 ; Sheikh F. 外 (2004) J. Immunol. 172, 2006 - 2010 ; EP1394274 (Example 11) ; US2004/005320 (Example 5) ; WO2003/029262 (Page 74 - 75) ; WO2003/002717 (Claim 2 ; Page 63) ; WO2002/22153 (Page 45 - 47) ; US2002/042366 (Page 20 - 21) ; WO2001/46261 (Page 57 - 59) ; WO2001/46232 (Page 63 - 65) ; WO98/37193 (Claim 1 ; Page 55 - 59) ; Accession : Q9UHF4 ; Q6UWA9 ; Q96SH8 ; EMBL ; A F 184971 ; AAF01320.1。

30

40

【0231】

(21) ブレビカン (BCAN, BEHAB)

スクレオチド

GenBank アクセッション番号 AF229053

GenBank バージョン番号 AF229053.1 GI : 10798902

GenBank 履歴更新日時：2010年3月11日12:58AM

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12:58 AM

【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)

【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04:43 PM

【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04:43 PM

【0236】

相互参照 30

Chan, J. 及び Watt, V. M., Oncogene 6(6), 1057-1061 (1991) Oncogene 10(5): 897-905 (1995), Ann. 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.

【0237】

(23) ASL G659 (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07:37 AM

【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

## 【 0 2 3 9 】

( 2 4 ) 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 アクセッション番号 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

## 【 0 2 4 0 】 20

ポリペプチド

G e n B a n k アクセッション番号 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

## 【 0 2 4 1 】

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 : 0 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

## 【 0 2 4 2 】 40

( 2 5 ) G E D A

ヌクレオチド

G e n B a n k アクセッション番号 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

## 【 0 2 4 3 】

ポリペプチド

G e n B a n k アクセッション番号 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

A P 1 4 9 5 4 脂肪腫 H M G I C 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 ( h u m a n ) ; W O 2 0 0 3 / 0 5 4 1 5 2 ( C l a i  
 m 2 0 ) ; W O 2 0 0 3 / 0 0 0 8 4 2 ( C l a i m 1 ) ; W O 2 0 0 3 / 0 2 3 0  
 1 3 ( E x a m p l e 3 , C l a i m 2 0 ) ; U S 2 0 0 3 / 1 9 4 7 0 4 ( C l a  
 i m 4 5 ) ; G I : 3 0 1 0 2 4 4 9 ;

## 【0245】

( 2 6 ) 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 )

又クレオチド

10

G e n B a n k アクセッション番号 A F 1 1 6 4 5 6

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

G e n B a n k 履歴更新日時： 2 0 1 0 年 3 月 1 0 日 0 9 : 4 4 P M

## 【0246】

ポリペプチド

G e n B a n k アクセッション番号 A A D 2 5 3 5 6

G e n B a n k バージョン番号 A A D 2 5 3 5 6 . 1 G I : 4 5 8 5 2 7 5

G e n B a n k 履歴更新日時： 2 0 1 0 年 3 月 1 0 日 0 9 : 4 4 P M

## 【0247】

相互参照

20

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 2 9 3 ( 5 5 3 7 ) , 2 1 0 8 - 2 1 1 1 ( 2 0 0  
 1 ) ; W O 2 0 0 4 / 0 5 8 3 0 9 ; W O 2 0 0 4 / 0 1 1 6 1 1 ; W O 2 0 0 3 / 0 4  
 5 4 2 2 ( E x a m p l e ; P a g e 3 2 - 3 3 ) ; W O 2 0 0 3 / 0 1 4 2 9 4 ( C  
 l a i m 3 5 ; F i g 6 B ) ; W O 2 0 0 3 / 0 3 5 8 4 6 ( C l a i m 7 0 ; P  
 a g e 6 1 5 - 6 1 6 ) ; W O 2 0 0 2 / 9 4 8 5 2 ( C o l 1 3 6 - 1 3 7 ) ; W  
 O 2 0 0 2 / 3 8 7 6 6 2 5 ( C l a i m 3 ; P a g e 1 3 3 ) ; W O 2 0 0 2 /  
 2 4 9 0 9 ( E x a m p l e 3 ; F i g 3 ) ; M I M : 6 0 6 2 6 9 ; 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】

30

( 2 7 ) 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 2 2 8 1 4 )

又クレオチド

G e n B a n k アクセッション番号 A K 0 2 6 4 6 7

G e n B a n k バージョン番号 A K 0 2 6 4 6 7 . 1 G I : 1 0 4 3 9 3 3 7

G e n B a n k 履歴更新日時： 2 0 0 6 年 9 月 1 1 日 1 1 : 2 4 P M

## 【0249】

ポリペプチド

G e n B a n k アクセッション番号 B A B 1 5 4 8 9

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

40

G e n B a n k 履歴更新日時： 2 0 0 6 年 9 月 1 1 日 1 1 : 2 4 P M

## 【0250】

相互参照

W i l s o n 外 ( 1 9 9 1 ) J . E x p . M e d . 1 7 3 : 1 3 7 - 1 4 6 ; 3 0 W O  
 2 0 0 3 / 0 7 2 0 3 6 ( C l a i m 1 ; F i g 1 ) ; I M : 1 0 7 2 6 6 ; N P \_  
 0 0 1 7 6 2 . 1 ; N M \_ 0 0 1 7 7 1 \_ 1 。

## 【0251】

又クレオチド

G e n B a n k アクセッション番号 X 5 2 7 8 5

G e n B a n k バージョン番号 X 5 2 7 8 5 . 1 G I : 2 9 7 7 8

50



88) E M B O J . 7 ( 1 1 ) : 3 4 5 7 - 3 4 6 4

**【 0 2 6 0 】**

( 2 9 ) C X C R 5 ( バーキットリンパ腫受容体 1 、 すなわち、 C X C L 1 3 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、 H I V - 2 感染における 1 0 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 ) ; 3 7 2 a a , p I : 8 . 5 4 MW : 4 1 9 5 9 TM : 7 [ P ] Gene Chromosome : 1 1 q 2 3 . 3 。

**【 0 2 6 1 】**

**スクレオチド**

G e n B a n k アクセッション番号 N M \_ 0 0 1 7 1 6

10

G e n B a n k バージョン番号 n m \_ 0 0 1 7 1 6 . 4 GI : 3 4 2 3 0 7 0 9 2

G e n B a n k 履歴更新日時 : 2 0 1 2 年 9 月 3 0 日 0 1 : 4 9 P M

**【 0 2 6 2 】**

**ポリペプチド**

G e n B a n k アクセッション番号 N P \_ 0 0 1 7 0 7

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

G e n B a n k 履歴更新日時 : 2 0 1 2 年 9 月 3 0 日 0 1 : 4 9 P M

**【 0 2 6 3 】**

**相互参照**

W O 2 0 0 4 / 0 4 0 0 0 0 ; W O 2 0 0 4 / 0 1 5 4 2 6 ; U S 2 0 0 3 / 1 0 5 2 9  
2 ( E x a m p l e 2 ) ; U S 6 5 5 5 3 3 9 ( E x a m p l e 2 ) ; W O 2 0 0 2  
/ 6 1 0 8 7 ( F i g 1 ) ; W O 2 0 0 1 / 5 7 1 8 8 ( C l a i m 2 0 , p a g e  
2 6 9 ) ; W O 2 0 0 1 / 7 2 8 3 0 ( p a g e s 1 2 - 1 3 ) ; W O 2 0 0 0 / 2  
2 1 2 9 ( E x a m p l e 1 , 第 1 5 2 - 1 5 3 頁 , 1 5 E x a m p l e 2 , 第 2  
5 4 - 2 5 6 頁 ) ; W O 9 9 / 2 8 4 6 8 ( c l a i m 1 , 第 3 8 頁 ) ; U S 5 4 4 0  
0 2 1 ( E x a m p l e 2 , c o l 4 9 - 5 2 ) ; W O 9 4 / 2 8 9 3 1 ( 第 5 6 -  
5 8 頁 ) ; W O 9 2 / 1 7 4 9 7 ( c l a i m 7 , F i g 5 ) ; D o b n e r 外 ( 1  
9 9 2 ) E u r . J . I m m u n o l . 2 2 : 2 7 9 5 - 2 7 9 9 ; B a r e l l a 外 ( 1  
9 9 5 ) B i o c h e m . J . 3 0 9 : 7 7 3 - 7 7 9

20

**【 0 2 6 4 】**

30

( 3 0 ) H L A - D O B ( ペプチドを結合し、 2 0 を C D 4 + T リンパ球に提示する M H C クラス I I 分子 ( I a 抗原 ) の サブユニット ) ; 2 7 3 a a , p I : 6 . 5 6 , M W : 3 0 8 2 0 . T M : 1 [ P ] Gene Chromosome : 6 p 2 1 . 3 )

**【 0 2 6 5 】**

**スクレオチド**

G e n B a n k アクセッション番号 N M \_ 0 0 2 1 2 0

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

G e n B a n k 履歴更新日時 : 2 0 1 2 年 9 月 8 日 0 4 : 4 6 P M

**【 0 2 6 6 】**

**ポリペプチド**

40

G e n B a n k アクセッション番号 N P \_ 0 0 2 1 1 1

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

G e n B a n k 履歴更新日時 : 2 0 1 2 年 9 月 8 日 0 4 : 4 6 P M

**【 0 2 6 7 】**

**相互参照**

T o n n e l l e 外 ( 1 9 8 5 ) E M B O J . 4 ( 1 1 ) : 2 8 3 9 - 2 8 4 7 ; J o  
n s s o n 外 ( 1 9 8 9 ) I m m u n o g e n e t i c s 2 9 ( 6 ) : 4 1 1 - 4 1 3  
; B e c k 外 ( 1 9 9 2 ) J . M o l . B i o l . 2 2 8 : 4 3 3 - 4 4 1 ; S t r a u  
s b e r g 外 ( 2 0 0 2 ) P r o c . N a t l . A c a d . S c i U S A 9 9 : 1 6  
8 9 9 - 1 6 9 0 3 ; S e r v e n i u s 外 ( 1 9 8 7 ) J . B i o l . C h e m . 2 5 0

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ネルであり、シナプス伝達及び神経発生に関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がある) ; 422 aa, pI : 7.63, MW : 47206 TM : 1 [P] Gene Chromosome : 17p13.3)。

## 【0269】

スクレオチド

GenBank アクセション番号 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12:41 AM

## 【0270】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 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12:41 AM

## 【0271】

相互参照

Le 外 (1997) FEBS Lett. 418(1-2) : 195 - 199 ; WO2004/047749 ; WO2003/072035 (claim 10) ; Touchman 外 (2000) Genome Res. 10 : 165 - 173 ; WO2002/22660 (claim 20) ; WO2003/093444 (claim 1) ; WO2003/087768 (claim 1) ; WO2003/029277 (第82頁)

## 【0272】

(32) CD72 (B細胞分化抗原CD72、Lyb-2) ; 359aa, pI : 8.66, MW : 40225, TM : 15 [P] Gene Chromosome : 9p13.3)。

## 【0273】

スクレオチド

GenBank アクセション番号 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01:43 PM

## 【0274】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 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01:43 PM

## 【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

10

20

30

40

50

9 9 : 1 6 8 9 9 - 1 6 9 0 3。

**【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】**

スクレオチド

GenBank アクセション番号 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)

30

**【0281】**

スクレオチド

GenBank アクセション番号 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

40

**【0283】**

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: 100

50

6 4 6 8 , TM : 1 [ P ] Gene Chromosome : 1 q 2 1 )

【 0 2 8 5 】

スクレオチド

GenBank アクセッション番号 AF 3 4 3 6 6 2

GenBank バージョン番号 AF 3 4 3 6 6 2 . 1 GI : 1 3 5 9 1 7 0 9

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

【 0 2 8 6 】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 A A K 3 1 3 2 5

GenBank バージョン番号 A A K 3 1 3 2 5 . 1 GI : 1 3 5 9 1 7 1 0

10

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

【 0 2 8 7 】

相互参照

AF 3 4 3 6 6 3 , AF 3 4 3 6 6 4 , AF 3 4 3 6 6 5 , AF 3 6 9 7 9 4 , AF 3 9  
7 4 5 3 , AK 0 9 0 4 2 3 , AK 0 9 0 4 7 5 , AL 8 3 4 1 8 7 , AY 3 5 8 0 8 5  
; Mouse : AK 0 8 9 7 5 6 , AY 1 5 8 0 9 0 , AY 5 0 6 5 5 8 ; NP\_1 1 2  
5 7 1 . 1 ; WO 2 0 0 3 / 0 2 4 3 9 2 ( claim 2 , Fig 9 7 ) ; Nakayama 外 ( 2 0 0 0 ) Biochem. Biophys. Res. Commun. 2 7  
7 ( 1 ) : 1 2 4 - 1 2 7 ; WO 2 0 0 3 / 0 7 7 8 3 6 ; WO 2 0 0 1 / 3 8 4 9 0 ( 20  
claim 3 , Fig 1 8 B - 1 - 1 8 B - 2 ) 。

【 0 2 8 8 】

( 3 6 ) T E N B 2 ( 成長因子及びフォリスタチンの E G F / ヘレグリンファミリーに関連する T M E F F 2 、トモレグリン、 T P E F 、 H P P 1 、 T R 、推定膜貫通 3 5 プロテオグリカン ) ; 3 7 4 a a )

【 0 2 8 9 】

スクレオチド

GenBank アクセッション番号 AF 1 7 9 2 7 4

GenBank バージョン番号 AF 1 7 9 2 7 4 . 2 GI : 1 2 2 8 0 9 3 9

GenBank 履歴更新日時 : 2 0 1 0 年 3 月 1 1 日 0 1 : 0 5 A M

【 0 2 9 0 】

30

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 A A D 5 5 7 7 6

GenBank バージョン番号 A A D 5 5 7 7 6 . 2 GI : 1 2 2 8 0 9 4 0

GenBank 履歴更新日時 : 2 0 1 0 年 3 月 1 1 日 0 1 : 0 5 A M

【 0 2 9 1 】

相互参照

N C B I アクセッション : A A D 5 5 7 7 6 , A A F 9 1 3 9 7 , A A G 4 9 4 5 1 , N  
C B I Ref Seq : N P \_ 0 5 7 2 7 6 ; N C B I G e n e : 2 3 6 7 1 ; O M I M  
: 6 0 5 7 3 4 ; S w i s s P r o t Q 9 U I K 5 ; A Y 3 5 8 9 0 7 , C A F 8 5 7  
2 3 , C Q 7 8 2 4 3 6 ; WO 2 0 0 4 / 0 7 4 3 2 0 ; J P 2 0 0 4 1 1 3 1 5 1 ; W  
O 2 0 0 3 / 0 4 2 6 6 1 ; WO 2 0 0 3 / 0 0 9 8 1 4 ; E P 1 2 9 5 9 4 4 ( 第 6 9  
- 7 0 頁 ) ; WO 2 0 0 2 / 3 0 2 6 8 ( 第 3 2 9 頁 ) ; WO 2 0 0 1 / 9 0 3 0 4 ; U  
S 2 0 0 4 / 2 4 9 1 3 0 ; U S 2 0 0 4 / 0 2 2 7 2 7 ; WO 2 0 0 4 / 0 6 3 3 5 5  
; U S 2 0 0 4 / 1 9 7 3 2 5 ; U S 2 0 0 3 / 2 3 2 3 5 0 ; 5 U S 2 0 0 4 / 0 0  
5 5 6 3 ; U S 2 0 0 3 / 1 2 4 5 7 9 ; Horie 外 ( 2 0 0 0 ) G e n o m i c s  
6 7 : 1 4 6 - 1 5 2 ; U ch i d a 外 ( 1 9 9 9 ) B i o c h e m . B i o p h y s .  
R e s . C o m m u n . 2 6 6 : 5 9 3 - 6 0 2 ; Liang 外 ( 2 0 0 0 ) C a n c e  
r R e s . 6 0 : 4 9 0 7 - 1 2 ; G l y n n e - J o n e s 外 ( 2 0 0 1 ) I n t  
J C a n c e r . O c t 1 5 ; 9 4 ( 2 ) : 1 7 8 - 8 4 .

【 0 2 9 2 】

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

G e n B a n k アクセッション番号 M 9 9 4 8 7

G e n B a n k バージョン番号 M 9 9 4 8 7 . 1 G I : 1 9 0 6 6 3

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 : 4 8 A M

【 0 2 9 3 】

ポリペプチド

G e n B a n k アクセッション番号 A A A 6 0 2 0 9

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

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 : 4 8 A M

10

【 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

20

【 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產生される抗体 : A T C C アクセッション番号 H B - 1 2 1 0 1 、 A T C C アクセッション番号 H B - 1 2 1 0 9 、 A T C C アクセッション番号 H B - 1 2 1 2 7 及び A T C C アクセッション番号 H B - 1 2 1 2 6 。

30

【 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 アクセッション番号 H B 1 0 4 9 4 ) 及び 9 H 1 0 - A 4 ( A T C C アクセッション番号 H B 1 1 4 3 0 ) - U S 5 , 7 6 3 , 2 0 2

40

【 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 アクセッション番号 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 アクセッション番号 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 : フコシリル残基を欠く抗 P S M A 抗体 - U S 7 , 8 7 5 , 2 7 8

50

## 【0302】

マウス抗PSMA抗体としては、3F5.4G6、3D7.1.1、4E10-1.1  
4、3E11、4D8、3E6、3C9、2C7、1G3、3C4、3C6、4D4、1  
G9、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、2  
C7、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 10  
7-1A4 (Wang, S. et al., (2001) Int. J. Cancer 92: 871  
- 876) 及び mAb 2C9 (Kato, K. et al., (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日に出願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、2  
A10、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、3E  
11(ATCC HB12488)、4D8(ATCC HB12487)、3E6(AT  
TCC HB12486)、3C9(ATCC HB12484)、2C7(ATCC  
HB12490)、1G3(ATCC HB12489)、3C4(ATCC HB12  
494)、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-Sattle 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產生される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產生されるmAb 10.3(米国特許第7,850,971号参照)

## 【0308】

PSMAデベロップメントカンパニー - PSMA抗体組成物(US200802862  
84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University Hospital Freiburg-mAbs 3/A 12、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)

又クレオチド

10

GenBank アクセション番号 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

20

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)

又クレオチド

30

GenBank アクセション番号 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

40

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

50

## 【0318】

A v B 6 - 両方のサブユニット ( 3 9 + 4 0 )

( 3 9 ) I T G A V ( インテグリン、 V ;

スクレオチド

G e n B a n k アクセッション番号 M 1 4 6 4 8 J 0 2 8 2 6 M 1 8 3 6 5

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

## 【0319】

ポリペプチド

G e n B a n k アクセッション番号 A A A 3 6 8 0 8

10

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

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 6 A M

## 【0320】

相互参照

S u z u k i S . 外 P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . 8 3 ( 2 2 ) , 8 6 1 4 - 8 6 1 8 ( 1 9 8 6 )

## 【0321】

他の情報

公式記号： I T G A V

別名： C D 5 1 、 M S K 8 、 V N R A 、 V T N R

20

他の名称： モノクローナル抗体 L 2 3 0 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 ( ビトロネクチン受容体、 ポリペプチド、 抗原 C D 5 1 ) ； ビトロネクチン受容体サブユニット

## 【0322】

( 4 0 ) I T G B 6 ( インテグリン， 6 )

スクレオチド

G e n B a n k アクセッション番号 N M \_ 0 0 0 8 8 8

G e n B a n k バージョン番号 n m \_ 0 0 0 8 8 8 . 3 G I : 9 9 6 6 7 7 1

G e n B a n k 履歴更新日時： 2 0 1 2 年 6 月 2 7 日 1 2 : 4 6 A M

## 【0323】

30

ポリペプチド

G e n B a n k アクセッション番号 N P \_ 0 0 0 8 7 9

G e n B a n k バージョン番号 N P \_ 0 0 0 8 7 9 . 2 G I : 9 6 2 5 0 0 2

G e n B a n k 履歴更新日時： 2 0 1 2 年 6 月 2 7 日 1 2 : 4 6 A M

## 【0324】

相互参照

S h e p p a r d D . J . 外 B i o l . C h e m . 2 6 5 ( 2 0 ) , 1 1 5 0 2 - 1 1 5 0 7 ( 1 9 9 0 )

## 【0325】

他の情報

40

公式記号： I T G B 6

他の名称： インテグリン - 6

## 【0326】

抗体

B i o g e n : U S 7 , 9 4 3 , 7 4 2 号 - ハイブリドーマクローン 6 . 3 G 9 及び 6 . 8 G 6 は、 それぞれ A T C C アクセッション番号 A T C C P T A - 3 6 4 9 及び - 3 6 4 5 に寄託された。

## 【0327】

B i o g e n : U S 7 , 4 6 5 , 4 4 9 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 . 1 A 8 、 6 . 3 G 9 、 6 . 8 G 6 、 6 . 2 B 1 、 6 . 2 B 1 0 、 6 . 2 A

50

1、6.2E5、7.1G10、7.7G5、又は7.1C5によって產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) : US7,550,142号；US7,163,681号  
例えばUS7,550,142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) CEA CAM5 (癌胎児性抗原関連細胞接着分子5)

スクレオチド

GenBank アクセション番号 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08:47AM

**【0331】**

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 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08:47AM

**【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 : CEA CAM5

別名 : CD66e, CEA

他の名称 : 胎便抗原100

**【0334】**

抗体

Astrazeneca - MedImmune : US20100330103 ; US20080057063 ;

US20020142359

- ・例えば、次の配列：重鎖；CDR1 - DN YMH、CDR2 - W I D P E N G D T E Y A P K F R G、CDR3 - L I Y A G Y L A M D Y；及び軽鎖CDR1 - S A S S S V T Y M H、CDR2 - S T S N L A S、CDR3 - Q Q R S T Y P L T 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(ECAACC)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. : US5,047,507

**【0336】**

Bayer Corporation : US6,013,772

**【0337】**

BioAlliance : US7,982,017 ; US7,674,605  
US7,674,605

- ・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 : US5,877,293

**【0339】**

The Dow Chemical Company : US5,472,693; US6,417,337; US6,333,405

US5,472,693 - 例えば、ATCC No. CRL-11215

US6,417,337 - 例えば、ATCC CRL-12208

US6,333,405 - 例えば、ATCC CRL-12208

10

**【0340】**

Immunomedics, Inc : US7,534,431; US7,230,084; US7,300,644; US6,730,300;

US20110189085

・軽鎖可変領域のCDRを有する抗体は、次のものを含む：

CDR1はKASQDVGTSVA(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。

US20100221175; US20090092598; US20070202044; US20110064653; US20090185974; US20080069775.

20

**【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 アクセション番号 M35073

GenBank バージョン番号 M35073.1 GI : 187553

30

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】**

40

他の情報

公式記号：MET

別名：AUTS9、HGF R、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 : US20100040629

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

50

号PTA-5026を有するハイブリドーマ13.3.2によって產生される抗体；ATCCアクセッショング番号PTA-5027を有するハイブリドーマ9.1.2によって產生される抗体；ATCCアクセッショング番号PTA-5028を有するハイブリドーマ8.70.2によって產生される抗体；又はATCCアクセッショング番号PTA-5029を有するハイブリドーマ6.90.3によって產生される抗体。

## 【0346】

Amgen/Pfizer : US20050054019

例えば、X2がグルタミン酸であり、X4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X8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10に記載のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号12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14に示されるアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号16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）。

## 【0347】

Agouron Pharmaceuticals（現ファイザー）：US20060035907

## 【0348】

Eli Lilly : US20100129369

## 【0349】

Genentech : US5,686,292 ; US20100028337 ; US20100016241 ; US20070129301 ; US20070098707 ; US20070092520 ; US20060270594 ; US20060134104 ; US20060035278 ; US20050233960 ; US20050037431

US5,686,292号、例えば、ATCC HB-11894及びATCC HB-11895

US20100016241号、例えば、ATCC HB-11894（ハイブリドーマ1A3.3.13）又はHB-11895（ハイブリドーマ5D5.11.6）

## 【0350】

国防医学院、台湾：Lu RM. 外 Biomaterials. 2011 Apr; 32(12) : 3265-74。

## 【0351】

Novartis : US20090175860

・例えば、重鎖4687のCDR1、CDR2及びCDR3の配列（ここで、重鎖4687のCDR1、CDR2及びCDR3の配列は、それぞれ配列番号58の残基26-35、50-65及び98-102である）及び軽鎖5097のCDR1、CDR2、及びCDR3の配列（ここで、軽鎖5097のCDR1、CDR2及びCDR3の配列は、配列番号37の残基24-39、55-61及び94-100である）を含む抗体。

## 【0352】

Pharmacia Corporation : US20040166544

## 【0353】

Pierre Fabre : US20110239316, US20110097262, US20100115639

## 【0354】

Samsung : US 20110129481 - 例えば、アクセッショング番号KCLR-F-BP-00219又はKCLRF-BP-00223の受託番号を有するハイブリドーマ細胞から產生される抗体。

## 【0355】

10

20

30

40

50

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

**【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)

10

スクレオチド

GenBank アクセッショング番号 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 アクセッショング番号 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

20

**【0360】**

相互参照

Gendler S. J. 外 J. Biol. Chem. 265(25), 15286 - 15293 (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

30

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 Lungens-6； ムチン1、膜貫通； ムチン-1； ピーナツ反応性尿ムチン； 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 によって產生される Alt-1 抗体。

**【0363】**

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

40

**【0364】**

CRT : 5E5 - Sorensen AL. 外 Glycobiology vol. 16 no. 2 pp. 96 - 107, 2006 ; HMFG2 - Burkhell J. 外 Cancer Res., 47, 5476 - 5482 (1987)

**【0365】**

Glycotope GT-MAB : GT-MAB 2.5 - GEX (Website : ttp://www.glycotope.com/pipeline/pankombagex)

**【0366】**

Immunogen : US 7,202,346

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 : Imuteren - Ivanov PK. 外 Biotech hnol 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)

スクレオチド

GenBank アクセッション番号 X 66839

GenBank バージョン番号 X 66839.1 GI : 1000701

GenBank 履歴更新日時 : 2011年2月2日10:15AM

## 【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10:15AM

## 【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 : CA IX、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/folio/Pipeline/>)

【0379】  
Bayer : US7,462,696  
【0380】  
Bayer / Morphosys : 3ee9 mAb - Petrul 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  
【0382】  
Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences (Bayer) - US5,955,075  
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 : US7,816,493  
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 (LM BP) 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。  
【0384】  
Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences : US20080177046 ; US20080176310 ; US20080176258 ; US20050031623  
【0385】  
Novartis : US20090252738  
【0386】  
Wilex : US7,691,375 - 例えば、ハイブリドーマ細胞株 DSM ASC2526 によって產生される抗体。  
【0387】  
Wilex : US20110123537 ; Rencarex : Kennett RH. 外 Curr Opin Mol Ther. 2003 Feb; 5(1): 70-5  
【0388】  
Xencor : US20090162382  
【0389】  
(45) EGFRvIII (上皮成長因子受容体 (EGFR) 、転写産物変異体 3 )  
スクレオチド  
GenBank アクセッション番号 NM\_201283  
GenBank バージョン番号 NM\_201283.1 G I : 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 G I : 41327734

G e n B a n k 履歴更新日時：2012年9月30日01:47PM

【0391】

相互参照

B a t r a S K . 外 C e l l G r o w t h D i f f e r 1 9 9 5 ; 6 : 1 2 5 1  
- 1 2 5 9 。

【0392】

抗体：

U S 7 , 6 2 8 , 9 8 6 及び U S 7 , 7 3 6 , 6 4 4 ( A m g e n )

例えば、配列番号 1 4 2 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 1 4 4 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】

U S 2 0 1 0 0 1 1 1 9 7 9 ( A m g e n )

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 1 3 . 1 . 2 ( 配列番号 1 3 8 )、 1 3 1 ( 配列番号 2 )、 1 7 0 ( 配列番号 4 )、 1 5 0 ( 配列番号 5 )、 0 9 5 ( 配列番号 7 )、 2 5 0 ( 配列番号 9 )、 1 3 9 ( 配列番号 1 0 )、 2 1 1 ( 配列番号 1 2 )、 1 2 4 ( 配列番号 1 3 )、 3 1 8 ( 配列番号 1 5 )、 3 4 2 ( 配列番号 1 6 ) 及び 3 3 3 ( 配列番号 1 7 ) の C D R 1 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 C D R 1 ；

抗体 1 3 . 1 . 2 ( 配列番号 1 3 8 )、 1 3 1 ( 配列番号 2 )、 1 7 0 ( 配列番号 4 )、 1 5 0 ( 配列番号 5 )、 0 9 5 ( 配列番号 7 )、 2 5 0 ( 配列番号 9 )、 1 3 9 ( 配列番号 1 0 )、 2 1 1 ( 配列番号 1 2 )、 1 2 4 ( 配列番号 1 3 )、 3 1 8 ( 配列番号 1 5 )、 3 4 2 ( 配列番号 1 6 ) 及び 3 3 3 ( 配列番号 1 7 ) の C D R 2 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 C D R 2 ；及び

抗体 1 3 . 1 . 2 ( 配列番号 1 3 8 )、 1 3 1 ( 配列番号 2 )、 1 7 0 ( 配列番号 4 )、 1 5 0 ( 配列番号 5 )、 0 9 5 ( 配列番号 7 )、 2 5 0 ( 配列番号 9 )、 1 3 9 ( 配列番号 1 0 )、 2 1 1 ( 配列番号 1 2 )、 1 2 4 ( 配列番号 1 3 )、 3 1 8 ( 配列番号 1 5 )、 3 4 2 ( 配列番号 1 6 )、 及び 3 3 3 ( 配列番号 1 7 ) の C D R 3 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 C D R 3 。

【0394】

U S 2 0 0 9 0 2 4 0 0 3 8 ( A m g e n )

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 1 9 、配列番号 1 4 2 、配列番号 1 4 4 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 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む。 30

【0395】

U S 2 0 0 9 0 1 7 5 8 8 7 ( A m g e n )

例えば、抗体 1 3 . 1 . 2 ( 配列番号 1 3 8 )、 1 3 1 ( 配列番号 2 )、 1 7 0 ( 配列番号 4 )、 1 5 0 ( 配列番号 5 )、 0 9 5 ( 配列番号 7 )、 2 5 0 ( 配列番号 9 )、 1 3 9 ( 配列番号 1 0 )、 2 1 1 ( 配列番号 1 2 )、 1 2 4 ( 配列番号 1 3 )、 3 1 8 ( 配列番号 1 5 )、 3 4 2 ( 配列番号 1 6 ) 及び 3 3 3 ( 配列番号 1 7 ) 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】

U S 2 0 0 9 0 1 5 6 7 9 0 ( A m g e n )

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 1 9 、配列番号 1 4 2 、配列番号 1 4 4 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 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む。

【0397】

U S 2 0 0 9 0 1 5 5 2 8 2 、 U S 2 0 0 5 0 0 5 9 0 8 7 及び U S 2 0 0 5 0 0 5 3 6 0 8 ( A m g e n )

例えば、抗体 1 3 . 1 . 2 ( 配列番号 1 3 8 )、 1 3 1 ( 配列番号 2 )、 1 7 0 ( 配列番号 4 ) 及び 3 3 3 ( 配列番号 1 7 ) 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。 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】

M R 1 - 1 ( U S 7 , 1 2 9 , 3 3 2 ; D u k e )

例えば、C D R 3 V HにおいてS 9 8 P - T 9 9 Y及びC D R 3 V LにおいてF 9 2 Wの置換を有する配列番号18の配列を有する変異抗体。

## 【0399】

L 8 A 4 、 H 1 0 、 Y 1 0 ( W i k s t r a n d C J . 外 C a n c e r R e s . 1 9 10  
9 5 J u l 1 5 ; 5 5 ( 1 4 ) : 3 1 4 0 - 8 ; D u k e )

## 【0400】

U S 2 0 0 9 0 3 1 1 8 0 3 ( H a r v a r d U n i v e r s i t y )

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】

U S 2 0 0 7 0 2 7 4 9 9 1 ( マツズマブとしても知られている E M D 7 2 0 0 0 ; 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】

U S 6 , 1 2 9 , 9 1 5 ( シェリング )

例えば、配列番号1、2、3、4、5及び6。

## 【0403】

m A b C H 1 2 - W a n g H . 外 F A S E B J . 2 0 1 2 J a n ; 2 6 ( 1 ) :  
7 3 - 8 0 ( 上海癌研究所 ) 。

## 【0404】

R A b D M v I I I - G u p t a P . 外 B M C B i o t e c h n o l . 2 0 1 0  
O c t 7 ; 1 0 : 7 2 ( スタンフォード大学医療センター ) .

## 【0405】

m A b U a 3 0 - O h m a n L . 外 T u m o u r B i o l . 2 0 0 2 M a r - A 30  
p r ; 2 3 ( 2 ) : 6 1 - 9 ( ウプサラ大学 )

## 【0406】

H a n D G . 外 N a n F a n g Y i K e D a X u e X u e B a o . 2 0  
1 0 J a n ; 3 0 ( 1 ) : 2 5 - 9 ( 西安交通大学 )

## 【0407】

( 4 6 ) C D 3 3 ( C D 3 3 分子 )

ヌクレオチド

G e n B a n k アクセッション番号 M \_ 2 3 1 9 7

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

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 : 4 7 A M

40

## 【0408】

ポリペプチド

G e n B a n k アクセッション番号 A A A 5 1 9 4 8

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

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 : 4 7 A M

## 【0409】

相互参照

S i m m o n s D . 外 J . I m m u n o l . 1 4 1 ( 8 ) , 2 7 9 7 - 2 8 0 0 ( 1 9  
8 8 )

## 【0410】

50

他の情報

公式記号 : C D 3 3

別名 : S I G L E C - 3 、 S I G L E C 3 、 p 6 7

他の名称 : C D 3 3 抗原 ( g p 6 7 ) ; g p 6 7 ; 骨髄細胞表面抗原 C D 3 3 ; I g 様レクチン 3 シアル酸結合 ; シアル酸結合 I g 様レクチン

## 【 0 4 1 1 】

抗体

H 1 9 5 ( L i n t u z u m a b ) - R a z a A . 外 L e u k L y m p h o m a .  
2 0 0 9 A u g ; 5 0 ( 8 ) : 1 3 3 6 - 4 4 ; U S 6 , 7 5 9 , 0 4 5 ( S e a t t  
l e G e n e t i c s / I m m u n o m e d i c s )

10

## 【 0 4 1 2 】

m A b O K T 9 : S u t h e r l a n d , D . R . 外 , P r o c N a t l A c a d  
S c i U S A 7 8 ( 7 ) : 4 5 1 5 - 4 5 1 9 1 9 8 1 , S c h n e i d e r ,  
C . 外 J B i o l C h e m 2 5 7 , 8 5 1 6 - 8 5 2 2 ( 1 9 8 2 )

## 【 0 4 1 3 】

m A b E 6 : H o o g e n b o o m , H . R . 外 J I m m u n o l 1 4 4 , 3 2 1  
1 - 3 2 1 7 ( 1 9 9 0 )

## 【 0 4 1 4 】

U S 6 , 5 9 0 , 0 8 8 ( H u m a n G e n o m e S c i e n c e s )

例えば、配列番号 1 及び 2 並びに A T C C アクセッション番号 9 7 5 2 1

20

## 【 0 4 1 5 】

U S 7 , 5 5 7 , 1 8 9 ( I m m u n o g e n )

例えば、配列番号 1 ~ 3 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R 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 C D R を含む軽鎖可変領域を含む抗体又はそ  
の断片

## 【 0 4 1 6 】

( 4 7 ) C D 1 9 ( C D 1 9 分子 )

ヌクレオチド

G e n B a n k アクセッション番号 N M \_ 0 0 1 1 7 8 0 9 8

G e n B a n k バージョン番号 N M \_ 0 0 1 1 7 8 0 9 8 . 1 G I : 2 9 6 0 1 0 9

2 0

G e n B a n k 履歴更新日時 : 2 0 1 2 年 9 月 1 0 日 1 2 : 4 3 A M

## 【 0 4 1 7 】

ポリペプチド

G e n B a n k アクセッション番号 N P \_ 0 0 1 1 7 1 5 6 9

G e n B a n k バージョン番号 N P \_ 0 0 1 1 7 1 5 6 9 . 1 G I : 2 9 6 0 1 0 9

2 1

G e n B a n k 履歴更新日時 : 2 0 1 2 年 9 月 1 0 日 1 2 : 4 3 A M

## 【 0 4 1 8 】

相互参照

T e d d e r T F . 外 J . I m m u n o l . 1 4 3 ( 2 ) : 7 1 2 - 7 ( 1 9 8 9 )

40

## 【 0 4 1 9 】

他の情報

公式記号 : C D 1 9

別名 : B 4 、 C V I D 3

他の名称 : B リンパ球抗原 C D 1 9 ; B リンパ球表面抗原 B 4 ; T 細胞表面抗原 L e u -  
1 2 ; 分化抗原 C D 1 9

## 【 0 4 2 0 】

抗体

I m m u n o g e n : H u B 4 - A 1 - K a t i b A M . 外 C l i n C a n c e r R

50

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

【0421】

4G7: Kugler M. et al. Protein Eng Des Sel. 2009

Mar; 22(3): 135-47

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

【0422】

AstraZeneca / MedImmune: MED1-551-Herbst R. et al. J Pharmacol Exp Ther. 2010 Oct; 335(1): 21

3-22

10

【0423】

Glenmark Pharmaceuticals: GBR-401-Hou S. et al.

Mol Cancer Ther November 2011 10 (会議要旨補足)

C164

【0424】

US7,109,304 (Immunomedics)

例えば、hA19V<sub>k</sub>の配列（配列番号7）及びhA19V<sub>H</sub>の配列（配列番号10）を含む抗体

【0425】

US7,902,338 (Immunomedics)

20

例えば、配列番号16 (KASQSVVDYDGDSYLN) の軽鎖相補性決定領域CDR配列CDR1；配列番号17 (DASNLV<sub>S</sub>) のCDR2；及び配列番号18 (QQS TEDPWT) のCDR3と、重鎖CDR配列、配列番号19 (SYWMN) のCDR1；配列番号20 (QIWPGDGDTNYNGKFKG) のCDR2及び配列番号21 (RETTT VGRYYYYAMDY) 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Kabat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】

30

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

【0427】

MorphoSys / Xencor: MOR-208/XmAb-5574-Zalevsky J. et al. 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】

40

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

例えば、US20120082664の図6及び配列番号80

【0430】

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

【0431】

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

50

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 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 アクセッション番号 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 : Baxilisimab [Simullect])

【0436】

US6,521,230 (Novartis / UCL : Baxilisimab [Simullect])

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】

Dacizumab-Rech AJ.外 Ann NY 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 アクセッション番号 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

40

【0439】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 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 Oncogene . 2 0 1 0 Sep 2 3 ; 2 9 ( 3 8 ) : 5 2 5 4 - 6 4 . ( Genentech )

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 )

スクレオチド

G e n B a n k アクセッション番号 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 アクセッション番号 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

30

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-17 )

スクレオチド

G e n B a n k アクセッション番号 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

40

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

## 【0449】

ポリペプチド

G e n B a n k アクセッション番号 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; 肿瘍壞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

Fratta E.外, Mol Oncol. 2011 Apr; 5(2):164-8  
 2; Lim SH.外, Am J Blood Res. 2012; 2(1):29-3  
 5.

## 【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)

スクレオチド

GenBank アクセション番号 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), 128  
 8-1303 (1990)

## 【0456】

他の情報

公式記号: FUT3

別名: CD174、FT3B、Fuct-I 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 アクセション番号 NM175060)

スクレオチド

GenBank アクセション番号 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

10

20

30

40

50

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))

スクレオチド

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01:42PM

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01:42PM

## 【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：78kDa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

スクレオチド

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08:54AM

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08:54AM

## 【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；K1-24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

8 7

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 アクセッション番号 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；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

GenBank アクセッション番号 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 アクセッション番号 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

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受容体）

##### ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 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 アクセッション番号 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

20

30

40

50

## 【0483】

相互参照

De Sauvage F. J. et al. Biol. Chem. 266 (27), 1791  
 2-17918 (1991); Singh S. et al. 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; 熱安定性工  
10  
ンテロトキシン受容体; 腸グアニル酸シクラーゼ

## 【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)

スクレオチド

GenBank アクセション番号 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04:35PM

## 【0486】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 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04:35PM

## 【0487】

相互参照

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

## 【0488】

他の情報

公式記号: SLC39A6

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; z  
rt-及びIRT様タンパク質6

## 【0489】

(63) 5T4、栄養膜糖タンパク質、TPBG-TPBG(栄養膜糖タンパク質)

スクレオチド

GenBank アクセション番号 AJ012159

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

GenBank 履歴更新日時: 2011年2月1日10:27AM

## 【0490】

ポリペプチド

GenBank アクセション番号 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10:27AM

## 【0491】

相互参照

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

## 【0492】

他の情報

- ・公式記号 : T P B G
- ・別名 : 5 T 4、5 T 4 A G、M 6 P 1
- ・他の名称 : 5 T 4 腫瘍胎児抗原 ; 5 T 4 腫瘍胎児栄養膜糖タンパク質 ; 5 T 4 腫瘍栄養膜糖タンパク質

## 【0493】

( 6 4 ) C D 5 6 - N C M A 1 ( 神経細胞接着分子 1 )

ヌクレオチド

G e n B a n k アクセッション番号 N M \_ 0 0 0 6 1 5  
 G e n B a n k バージョン番号 N M \_ 0 0 0 6 1 5 . 6      G I : 3 3 6 2 8 5 4 3 3  
 G e n B a n k 履歴更新日時 : 2 0 1 2 年 9 月 2 3 日 0 2 : 3 2 P M

10

## 【0494】

ポリペプチド

G e n B a n k アクセッション番号 N P \_ 0 0 0 6 0 6  
 G e n B a n k バージョン番号 N P \_ 0 0 0 6 0 6 . 3      G I : 9 4 4 2 0 6 8 9  
 G e n B a n k 履歴更新日時 : 2 0 1 2 年 9 月 2 3 日 0 2 : 3 2 P M

## 【0495】

相互参照

D i c k s o n , G . 外 , C e l l 5 0 ( 7 ) , 1 1 1 9 - 1 1 3 0 ( 1 9 8 7 )

20

## 【0496】

他の情報

公式記号 : N C A M 1  
 別名 : C D 5 6、M S K 3 9、N C A M  
 他の名称 : モノクローナル抗体 5 . 1 H 1 1 によって認識される抗原 ;  
 神経細胞接着分子、N C A M

## 【0497】

抗体

免疫原 : H u N 9 0 1 ( S m i t h S V . 外 C u r r O p i n M o l T h e r .  
 2 0 0 5 A u g ; 7 ( 4 ) : 3 9 4 - 4 0 1 )

30

例えば、マウス N 9 0 1 抗体からのヒト化を参照。 R o g u s k a , M . A . 外 , P r o  
 c N a t l A c a d S c i U S A F e b 1 9 9 4 ; 9 1 : 9 6 9 - 9 7 3 の  
 F i g . 1 b 及び 1 e 参照。

## 【0498】

( 6 5 ) C a n A g ( 腫瘍関連抗原 C A 2 4 2 )

相互参照

H a g l u n d C . 外 B r J C a n c e r 6 0 : 8 4 5 - 8 5 1 , 1 9 8 9 ; B  
 a e c k s t r o m D . 外 J B i o l C h e m 2 6 6 : 2 1 5 3 7 - 2 1 5 4 7  
 , 1 9 9 1

40

## 【0499】

抗体

h u C 2 4 2 ( T o l c h e r A W 外 , J C l i n O n c o l . 2 0 0 3 J a n  
 1 5 ; 2 1 ( 2 ) : 2 1 1 - 2 2 ; 免疫原 )

例えば、U S 2 0 0 8 0 1 3 8 8 9 8 A 1 の配列番号 1 及び 2 参照。

## 【0500】

( 6 6 ) F O L R 1 ( 葉酸受容体 1 )

ヌクレオチド

G e n B a n k アクセッション番号 J 0 5 0 1 3  
 G e n B a n k バージョン番号 J 0 5 0 1 3 . 1      G I : 1 8 2 4 1 7  
 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 : 4 7 A M

50

【0501】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 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】

10

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】

20

(67) GPNMB (糖タンパク質(膜貫通)nmn)

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 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 アクセッション番号 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

30

【0507】

相互参照

Weterman 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、HGFIN、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HGFIN；膜貫通糖タンパク質NMB

40

【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 アクセッション番号 AF043724

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

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

【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)

スクレオチド

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】

30

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)

スクレオチド

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

G e n B a n k 履歴更新日時：2008年11月28日01:51PM

【0520】

相互参照

P a r k S . K . 外 , J . B i o c h e m . 119(2) , 235 - 239 (1996)  
)

【0521】

他の情報

公式記号：P T K 7

別名：C C K - 4、C C K 4

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) C D 3 7 (C D 3 7 分子)

スクレオチド

G e n B a n k アクセッション番号 N M \_ 0 0 1 0 4 0 0 3 1

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

G e n B a n k 履歴更新日時：2012年7月29日02:08PM

【0523】

ポリペプチド

G e n B a n k アクセッション番号 N P \_ 0 0 1 0 3 5 1 2 0

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

G e n B a n k 履歴更新日時：2012年7月29日02:08PM

【0524】

相互参照

S c h w a r t z - A l b i e z R . 外 J . I m m u n o l . 140(3) , 905 -  
914 (1988)

【0525】

他の情報

公式記号：C D 3 7

別名：G P 5 2 - 4 0、T S P A N 2 6

他の名称：C D 3 7 抗原；細胞分化抗原37；白血球抗原C D 3 7；白血球表面抗原C D  
3 7；テトラスパニン-26；t s p a n - 2 6

【0526】

抗体

B o e h r i n g e r I n g e l h e i m : m A b 37.1 ( H e i d e r K H  
. 外 B l o o d . 2 0 1 1 O c t 1 3 ; 1 1 8 ( 1 5 ) : 4 1 5 9 - 6 8 )

【0527】

T r u b i o n : C D 3 7 - S M I P ( G 2 8 - 1 s c F v - I g ) ( ( Z h a o X  
. 外 B l o o d . 2 0 0 7 ; 1 1 0 : 2 5 6 9 - 2 5 7 7 ) 40

例えば、U S 2 0 1 1 0 1 7 1 2 0 8 A 1 の配列番号253参照。

【0528】

免疫原：K 7 1 5 3 A ( D e c k e r t J . 外 C a n c e r R e s p r i l 1 5  
, 2 0 1 2 ; 7 2 ( 8 S u p p l e m e n t ) : 4 6 2 5 )

【0529】

(73) C D 1 3 8 - S D C 1 (シンデカン1)

スクレオチド

G e n B a n k アクセッション番号 A J 5 5 1 1 7 6

G e n B a n k バージョン番号 A J 5 5 1 1 7 6 . 1 G I : 2 9 2 4 3 1 4 1

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

Bioteest：キメラ化MAb(nBTO62)- (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不变鎖)

ヌクレオチド

GenBankアクセション番号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变ポリペプチド、クラスII抗原関連）；HLAクラスII組織適合性抗原鎖；HLA-DR抗原関連不变鎖；HLA-DR-；Ia関連不变鎖；MHC HLA-DRガンマ鎖；クラスII抗原の鎖；p33

【0539】

抗体

50

Immunomedics : hLL1 (Milatuzumab) - Berkova Z .外Expert Opin Investig Drugs. 2010 Jan; 19(1): 141-9)

例えば、US20040115193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) Claudins - CLs (Claudins)

相互参照

10

Offner S. 外Cancer Immunol Immunother. 2005 May; 54(5): 431-45, Suzuki H. 外Ann NY 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) EGFR (上皮成長因子受容体)

スクレオチド

GenBank アクセッション番号 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

20

**【0543】**

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 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

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

**【0545】**

30

他の情報

公式記号: EGFR

別名: ERBB、ERBB1、HER1、PIG61、mENA

他の名称: 鳥類赤芽球性白血病ウイルス(v-erb-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-ErbB-1; 受容体チロシンプロテインキナーゼerbB-1

**【0546】**

抗体

BMS : セツキシマブ(Erbbitux) - Broadbridge VT. 外Expert Rev Anticancer Ther. 2012 May; 12(5): 555-65.

40

例えば、US6217866 - ATTC 寄託番号9764を参照。

**【0547】**

Amgen : パニツムマブ(Vectibix) - Argiles G. 外Future Oncol. 2012 Apr; 8(4): 373-89

例えば、US6235883の配列番号: 23-38参照。

**【0548】**

Genmab : ザルツムマブ - Rivera F. 外Expert Opin Biol Ther. 2009 May; 9(5): 667-74.

**【0549】**

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、U S 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

G e n B a n k アクセッション番号 M 3 4 3 0 9

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

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 : 4 7 P M

10

**【 0 5 5 1 】**

ポリペプチド

G e n B a n k アクセッション番号 A A A 3 5 9 7 9

G e n B a n k バージョン番号 A A A 3 5 9 7 9 . 1 G I : 3 0 6 8 4 1

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 : 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 】**

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 )

例えば、U S 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。

30

**【 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

G e n B a n k アクセッション番号 X 7 0 0 4 0

G e n B a n k バージョン番号 X 7 0 0 4 0 . 1 G I : 3 6 1 0 9

G e n B a n k 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 】**

ポリペプチド

G e n B a n k アクセッション番号 C C A 4 9 6 3 4

G e n B a n k バージョン番号 C C A 4 9 6 3 4 . 1 G I : 3 6 1 1 0

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

40

**【 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：C D 1 3 6、C D w 1 3 6、P T K 8、R O N

他の名称：M S P 受容体；M S T 1 R 変異体R O N 3 0；M S T 1 R 変異体R O N 6 2；P T K 8 プロテインチロシンキナーゼ8；R O N 変異体E 2 E 3；c - m e t 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；p 1 8 5 - R O N；可溶性R O N 変異体1；可溶性R O N 変異体2；可溶性R O N 変異体3；可溶性R O N 変異体4

### 【0 5 5 9】

( 7 9 ) E P H A 2 ( E P H 受容体A 2 )

#### スクレオチド

G e n B a n k アクセッショ n 番号B C 0 3 7 1 6 6

G e n B a n k バージョン番号B C 0 3 7 1 6 6 . 2 G I : 3 3 8 7 9 8 6 3

10

G e n B a n k 履歴更新日時：2 0 1 2 年3月6日0 1 : 5 9 P M

### 【0 5 6 0】

#### ポリペプチド

G e n B a n k アクセッショ n 番号A A H 3 7 1 6 6

G e n B a n k バージョン番号A A H 3 7 1 6 6 . 1 G I : 2 2 7 1 3 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 : 5 9 P M

### 【0 5 6 1】

#### 相互参照

S t r a u s b e r g R . L . 外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 )

20

### 【0 5 6 2】

#### 他の情報

公式記号：E P H A 2

別名：A R C C 2、C T P A、C T P P 1、E C K

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E P H A 2 変異体1；チロシン-タンパク質キナーゼ受容体E C K

### 【0 5 6 3】

#### 抗体

M e d i m m u n e : 1 C 1 ( L e e J W . 外C l i n C a n c e r R e s . 2 0 1 0 M a y 1 ; 1 6 ( 9 ) : 2 5 6 2 - 2 5 7 0 )

30

例えば、U S 2 0 0 9 0 3 0 4 7 2 1 A 1 の図7及び8を参照。

### 【0 5 6 4】

( 8 0 ) C D 2 0 - M S 4 A 1 ( 膜貫通4ドメインサブファミリーA、メンバー1 )

#### スクレオチド

G e n B a n k アクセッショ n 番号M 2 7 3 9 4

G e n B a n k バージョン番号M 2 7 3 9 4 . 1 G I : 1 7 9 3 0 7

G e n B a n k 履歴更新日時：2 0 0 9 年1 1 月3 0 日1 1 : 1 6 A M

### 【0 5 6 5】

#### ポリペプチド

G e n B a n k アクセッショ n 番号A A A 3 5 5 8 1

40

G e n B a n k バージョン番号A A A 3 5 5 8 1 . 1 G I : 1 7 9 3 0 8

G e n B a n k 履歴更新日時：2 0 0 9 年1 1 月3 0 日1 1 : 1 6 A M

### 【0 5 6 6】

#### 相互参照

T e d d e r T . F . 外P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . 8 5 ( 1 ) , 2 0 8 - 2 1 2 ( 1 9 8 8 )

### 【0 5 6 7】

#### 他の情報

公式記号：M S 4 A 1

別名：B 1、B p 3 5、C D 2 0、C V I D 5、L E U - 1 6、M S 4 A 2、S 7

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：オファツムマブ-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)

#### スクレオチド

GenBank アクセション番号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

10

### 【0572】

#### ポリペプチド

GenBank アクセション番号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

20

### 【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)

30

### 【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；ヘキサプラチオン(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/A D1/16

### 【0575】

#### 抗体

Philogren : 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)

40

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、 )

#### スクレオチド

GenBank アクセション番号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

50

【0577】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 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09:22 AM

【0578】

相互参照

Scalman, 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 (DICKKOPF1) ホモログ (アフリカツメガエル)

スクレオチド

GenBank アクセッション番号 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01:48 PM

20

【0581】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 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01:48 PM

【0582】

相互参照

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

30

【0583】

他の情報

公式記号: DKK1

別名: UNQ492 / PRO1008、DKK-1、SK

他の名称: dikkopf 関連タンパク質-1; dikkopf-1 様; dikkopf 様タンパク質1; dikkopf 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)

40

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

【0585】

(84) CD52 (CD52 分子)

スクレオチド

GenBank アクセッション番号 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01:48 PM

【0586】

ポリペプチド

GenBank アクセッション番号 NP\_001794

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01:48PM

### 【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)-Skoeetz N.外 Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15; 2:CD008078.

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

### 【0590】

(85) CS1-SLAMF7(SLAMファミリーメンバー7)

20

#### スクレオチド

GenBankアクセション番号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11:24AM

### 【0591】

#### ポリペプチド

GenBankアクセション番号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11:24AM

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; nove1 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)

#### スクレオチド

50

GenBank アクセッション番号 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 アクセッション番号 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

10

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

公式記号：ENG

【0598】

他の情報

別名：R P 1 1 - 2 2 8 B 1 5 . 2、C D 1 0 5、E N D、H H T 1、O R W、O R W 1  
 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

20

GenBank アクセッション番号 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 アクセッション番号 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

30

Waller B. P. 外, Nature 320(6057), 77-81 (1986)

【0602】

他の情報

公式記号：ANXA1

別名：R P 1 1 - 7 1 A 2 4 . 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 ; クロモビンジン-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)

40

ヌクレオチド

GenBank アクセッション番号 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 アクセッション番号 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】

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

抗インテグリン v 6

R H A B 6 . 2

Q V Q L V Q S G S E L K K P G A S V K I S C K A S G F A F T D S Y M H W V R Q A  
P G Q G L E W M G W I D P E N G D T E Y A P K F Q G R F V F S L D T S V S T A Y  
L Q I S S L K A E D T A V Y Y C T R G T P T A V P N L R G D L Q V L A Q K V A G  
P Y P F D Y W G Q G T L V T V S S

10

R H C B 6 . 2

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F I D S Y M H W V R Q A  
P G Q R L E W M G W I D P E N G D T E Y A P K F Q G R V T I T T D T S A S T A Y  
M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R G T P T A V P N L R G D L Q V L A Q K V A G  
P Y P F D Y W G Q G T L V T V S S

20

R H F

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N F I D S Y M H W V R Q A  
P G Q R L E W M G W I D P E N G D T E Y A P K F Q G R V T F T T D T S A S T A Y  
M E L S S L R S E D T A V Y Y C N E G T P T G P Y Y F D Y W G Q G T L V T V S S

R H F B 6

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N F I D S Y M H W V R Q A  
P G Q R L E W M G W I D P E N G D T E Y A P K F Q G R V T F T T D T S A S T A Y  
M E L S S L R S E D T A V Y Y C N E G T P T A V P N L R G D L Q V L A Q K V A G  
P Y Y F D Y W G Q G T L V T V S S

30

R H A Y 1 0 0 b P

Q V Q L V Q S G S E L K K P G A S V K I S C K A S G F A F T D S Y M H W V R Q A  
P G Q G L E W M G W I D P E N G D T E Y A P K F Q G R F V F S L D T S V S T A Y  
L Q I S S L K A E D T A V Y Y C T R G T P T G P Y P F D Y W G Q G T L V T V S S

R K F

40

E N 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

R K F L 3 6 L 5 0

E N 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 L Q Q K P G  
Q A P R L L I Y L 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

R K C

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V H D I ' 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R H A ' 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 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  
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R H B ' 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R H C ' 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 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R H D ' 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R H E ' 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R H F ' 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R H G ' 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R K A ' 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R K B ' 5

50

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RKC'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 M 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RKD'5

10

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 M 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RKE'5

N I V 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 D R F T G S G S A T D F I 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RKF'5

20

N I V 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 M 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 I 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RKG'5

N I V 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 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 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

## 【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II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。

## 【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產生される。

30

## 【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ConjA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ConjBを含む。

40

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C o n j 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C o n j 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P B D 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シ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、これらの方針としては、(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 Biotech., 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】

10

20

30

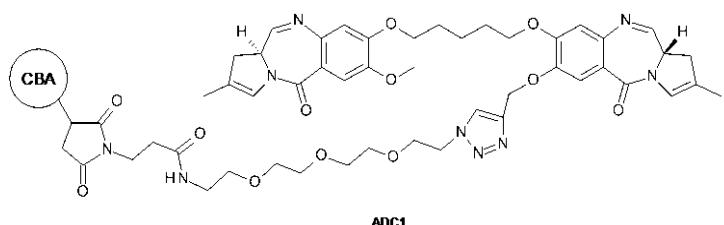
40

50

好ましい化合物

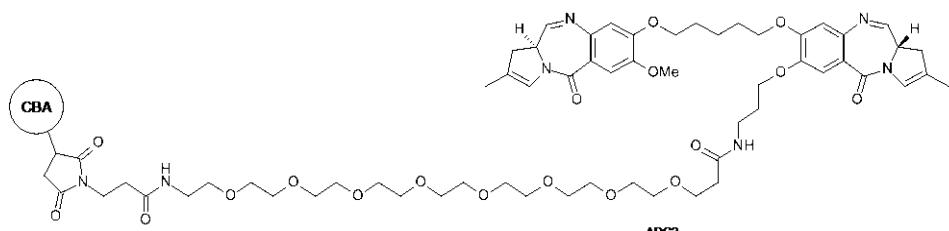
本発明の第2の態様の特に好ましい化合物としては、次のものが挙げられる：

## 【化70】



10

## 【化71】

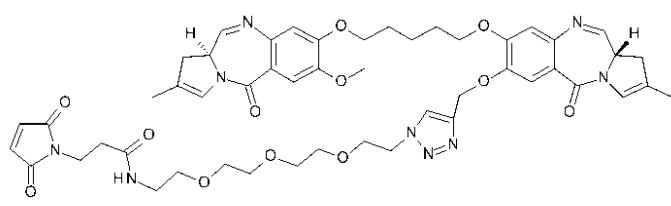


## 【0627】

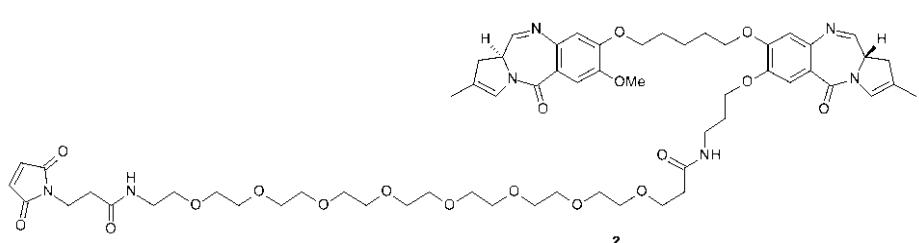
本発明の第2の態様の特に好ましい化合物としては、次のものが挙げられる：

20

## 【化72】



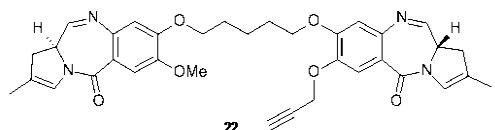
## 【化73】



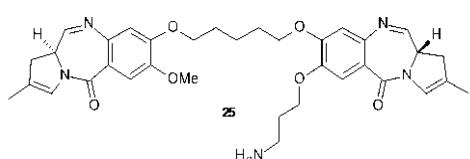
## 【0628】

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】



## 【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ベースを介した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】

$C_{2\sim 12}$ ヘテロアルキル：本明細書で使用するときに、用語「 $C_{2\sim 12}$ 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<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) - 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<sub>2</sub>とすることができます。好ましい実施形態では、端末は-CH<sub>3</sub>である。

#### 【0642】

$C_{2\sim 12}$ アルケニル：本明細書で使用するときに、用語「 $C_{2\sim 12}$ 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<sub>2</sub>)、1-プロペニル(-CH=CH-CH<sub>3</sub>)、2-プロペニル(アリル、-CH-CH=CH<sub>2</sub>)、イソプロペニル(1-メチルビニル、-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>)、ブテニル(C<sub>4</sub>)、ペンテニル(C<sub>5</sub>)及びヘキセニル(C<sub>6</sub>)が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0644】

$C_{2\sim 12}$ アルキニル：本明細書で使用する用語「 $C_{2\sim 12}$ 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≡CH)及び2-プロピニル(プロパルギル、-CH<sub>2</sub>-C≡CH)が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0646】

$C_{3\sim 12}$ シクロアルキル：ここで使用するときに、用語「 $C_{3\sim 12}$ 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：

飽和单環式炭化水素化合物：

シクロプロパン(C<sub>3</sub>)、シクロブタン(C<sub>4</sub>)、シクロ pentan(C<sub>5</sub>)、シクロヘキサン(C<sub>6</sub>)、シクロヘプタン(C<sub>7</sub>)、メチルシクロプロパン(C<sub>4</sub>)、ジメチルシクロプロパン(C<sub>5</sub>)、メチルシクロブタン(C<sub>5</sub>)、ジメチルシクロブタン(C<sub>6</sub>)、メチルシクロ pentan(C<sub>6</sub>)、ジメチルシクロ pentan(C<sub>7</sub>)、メチルシクロヘキサン(C<sub>7</sub>)；シクロヘキサン(C<sub>7</sub>)；

不飽和单環式炭化水素化合物：

シクロプロベン(C<sub>3</sub>)、シクロブテン(C<sub>4</sub>)、シクロ penten(C<sub>5</sub>)、シクロヘキセン(C<sub>6</sub>)、メチルシクロプロベン(C<sub>4</sub>)、ジメチルシクロプロベン(C<sub>5</sub>)、メチルシクロブテン(C<sub>5</sub>)、ジメチルシクロブテン(C<sub>6</sub>)、メチルシクロ penten(C<sub>6</sub>)、ジメチルシクロ penten(C<sub>7</sub>)及びメチルシクロヘキセン(C<sub>7</sub>)；及び

飽和多環式炭化水素化合物：

ノルカラン(C<sub>7</sub>)、ノルピナン(C<sub>7</sub>)、ノルボルナン(C<sub>7</sub>)。

#### 【0648】

$C_{3\sim 20}$ ヘテロシクリル：本明細書で使用するときに、用語「 $C_{3\sim 20}$ 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1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 $C_{3\sim 20}$ 、 $C_{3\sim 7}$ 、 $C_{5\sim 6}$ 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「 $C_{5\sim 6}$ 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（テトラヒドロビラン）（ $C_6$ ）、ジヒドロビラン（ $C_6$ ）、ピラン（ $C_6$ ）、オキセピン（ $C_7$ ）；

$S_1$ ：チイラン（ $C_3$ ）、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（ $C_7$ ）；

$O_2$ ：ジオキソラン（ $C_5$ ）、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】

置換单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】

$C_{5\sim 20}$ アリール：本明細書で使用するときに、用語「 $C_{5\sim 20}$ 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 $C_{3\sim 20}$ 、 $C_{5\sim 7}$ 、 $C_{5\sim 6}$ 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「 $C_{5\sim 6}$ 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。

10

20

30

40

50

## 【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<sub>9</sub>）、インデン（C<sub>9</sub>）、イソインデン（C<sub>9</sub>）、テトラリン（1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン）（C<sub>10</sub>）、アセナフテン（C<sub>12</sub>）、フルオレン（C<sub>13</sub>）、フェナレン（C<sub>13</sub>）、アセフェナントレン（C<sub>15</sub>）及びアセアントレン（C<sub>16</sub>）。

## 【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<sub>1</sub>：ピロール（アゾール）（C<sub>5</sub>）、ピリジン（アジン）（C<sub>6</sub>）；  
O<sub>1</sub>：フラン（オキソール）（C<sub>5</sub>）；  
S<sub>1</sub>：チオフェン（チオール）（C<sub>5</sub>）；  
N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>：オキサゾール（C<sub>5</sub>）、イソオキサゾール（C<sub>5</sub>）、イソオキサジン（C<sub>6</sub>）；  
N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>：オキサジアゾール（フラサン）（C<sub>5</sub>）；  
N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>：オキサトリアゾール（C<sub>5</sub>）；  
N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>：チアゾール（C<sub>5</sub>）、イソチアゾール（C<sub>5</sub>）；  
N<sub>2</sub>：イミダゾール（1,3-ジアゾール）（C<sub>5</sub>）、ピラゾール（1,2-ジアゾール）（C<sub>5</sub>）、ピリダジン（1,2-ジアジン）（C<sub>6</sub>）、ピリミジン（1,3-ジアジン）（C<sub>6</sub>）（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<sub>6</sub>）；  
N<sub>3</sub>：トリアゾール（C<sub>5</sub>）、トリアジン（C<sub>6</sub>）；及び  
N<sub>4</sub>：テトラゾール（C<sub>5</sub>）。

## 【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<sub>9</sub>（2個の縮合環を有する）：ベンゾフラン（O<sub>1</sub>）、イソベンゾフラン（O<sub>1</sub>）、インドール（N<sub>1</sub>）、イソインドール（N<sub>1</sub>）、インドリジン（N<sub>1</sub>）、インドリン（N<sub>1</sub>）、イソインドリン（N<sub>1</sub>）、プリン（N<sub>4</sub>）（例えば、アデニン、グアニン）、ベンズイミダゾール（N<sub>2</sub>）、インダゾール（N<sub>2</sub>）、ベンゾオキサゾール（N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>）、ベンズイソオキサゾール（N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>）、ベンゾジオキソール（O<sub>2</sub>）、ベンゾフラサン（N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>）、ベンゾトリアゾール（N<sub>3</sub>）、ベンゾチオフラン（S<sub>1</sub>）、ベンゾチアゾール（N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>）、ベンゾチアジアゾール（N<sub>2</sub>S<sub>1</sub>）；

次のものから誘導されるC<sub>10</sub>（2個の縮合環を有する）：クロメン（O<sub>1</sub>）、イソクロメン（O<sub>1</sub>）、クロマン（O<sub>1</sub>）、イソクロマン（O<sub>1</sub>）、ベンゾジオキサン（O<sub>2</sub>）、キノリン（N<sub>1</sub>）、イソキノリン（N<sub>1</sub>）、キノリジン（N<sub>1</sub>）、ベンゾオキサジン（N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>）、ベンゾジアジン（N<sub>2</sub>）、ピリドピリジン（N<sub>2</sub>）、キノキサリン（N<sub>2</sub>）、キナゾリン（N<sub>2</sub>）、シンノリン（N<sub>2</sub>）、フタラジン（N<sub>2</sub>）、ナフチリジン（N<sub>2</sub>）、ブテリジン（N<sub>4</sub>）；

ベンゾジアゼピン（N<sub>2</sub>）から誘導されるC<sub>11</sub>（2個の縮合環を有する）；

カルバゾール（N<sub>1</sub>）、ジベンゾフラン（O<sub>1</sub>）、ジベンゾチオフェン（S<sub>1</sub>）、カルボリン（N<sub>2</sub>）、ペリミジン（N<sub>2</sub>）、ピリドインドール（N<sub>2</sub>）から誘導されるC<sub>13</sub>（3個の縮合環を有する）；及び

次のものから誘導されるC<sub>14</sub>（3個の縮合環を有する）：アクリジン（N<sub>1</sub>）、キサンテン（O<sub>1</sub>）、チオキサンテン（S<sub>1</sub>）、オキサントレン（O<sub>2</sub>）、フェノキサチイン（O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>）、フェナジン（N<sub>2</sub>）、フェノキサジン（N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>）、フェノチアジン（N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>）、チアントレン（S<sub>2</sub>）、フェナントリジン（N<sub>1</sub>）フェナントロリン（N<sub>2</sub>）、フェナジン（N<sub>2</sub>）。

## 【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<sub>1~7</sub>アルキル基（以下に述べるC<sub>1~7</sub>アルコキシ基ともいう）、C<sub>3~20</sub>ヘテロシクリル基（C<sub>3~20</sub>ヘテロシクリルオキシ基ともいう）又はC<sub>5~20</sub>アリール基（C<sub>5~20</sub>アリールオキシ基ともいう）であり、好ましくはC<sub>1~7</sub>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<sub>1~7</sub>アルキル基である。C<sub>1~7</sub>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<sub>1~7</sub>アルキル基、C<sub>3~20</sub>ヘテロシクリル基又はC<sub>5~20</sub>アリール基、好ましくはC<sub>1~7</sub>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になって、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、ヘミアセタールの置換基、例えば、C<sub>1~7</sub>アルキル基、C<sub>3~20</sub>ヘテロシクリル基又はC<sub>5~20</sub>アリール基、好ましくはC<sub>1~7</sub>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： - CR(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<sub>1~7</sub>アルキル基、C<sub>3~20</sub>ヘテロシクリル基又はC<sub>5~20</sub>アリール基、好ましくはC<sub>1~7</sub>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： - CR(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<sub>1~7</sub>アルキル基、C<sub>3~20</sub>ヘテロシクリル基又はC<sub>5~20</sub>アリール基、好ましくはC<sub>1~7</sub>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】

イミノ(イミン) : = N R、ここで、Rはイミノ置換基、例えば、水素、C<sub>1~7</sub>アルキル基、C<sub>3~20</sub>ヘテロシクリル基又はC<sub>5~20</sub>アリール基、好ましくは水素又はC<sub>1~7</sub>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<sub>1~7</sub>アルキル基(C<sub>1~7</sub>アルキルアシル若しくはC<sub>1~7</sub>アルカノイルともいう)、C<sub>3~20</sub>ヘテロシクリル基(C<sub>3~20</sub>ヘテロシクリルともいう)又はC<sub>5~20</sub>アリール基(C<sub>5~20</sub>アリールアシルともいう)、好ましくは、C<sub>1~7</sub>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<sub>3</sub>(アセチル)、- C (= O) CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(プロピオニル)、- C (= O) C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(t-ブチリル)及び- C (= O) Ph(ベンゾイル、フェノン)。

## 【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<sub>1~7</sub>アルキル基、C<sub>3~20</sub>ヘテロシクリル基又はC<sub>5~20</sub>アリール基、好ましくはC<sub>1~7</sub>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<sub>3</sub>、- C (= O) OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- C (= O) OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>及び- C (= O) OPPh。

30

## 【0679】

アシルオキシ(逆エステル) : - O C (= O) R、ここで、Rはアシルオキシの置換基であり、例えば、C<sub>1~7</sub>アルキル基、C<sub>3~20</sub>ヘテロシクリル基又はC<sub>5~20</sub>アリール基、好ましくはC<sub>1~7</sub>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: - O C (= O) CH<sub>3</sub>(アセトキシ)、- O C (= O) CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- O C (= O) C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、- O C (= O) Ph及び- O C (= O) CH<sub>2</sub>Ph。

## 【0680】

40

オキシカルボイルオキシ : - O C (= O) OR、ここで、Rはエステルの置換基であり、例えば、C<sub>1~7</sub>アルキル基、C<sub>3~20</sub>ヘテロシクリル基又はC<sub>5~20</sub>アリール基、好ましくはC<sub>1~7</sub>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: - O C (= O) OCH<sub>3</sub>、- O C (= O) OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- O C (= O) OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>及び- O C (= O) OPPh。

## 【0681】

アミノ : - NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ここで、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は独立してアミノ置換基であり、例えば、水素、C<sub>1~7</sub>アルキル基(C<sub>1~7</sub>アルキルアミノ若しくはジ-C<sub>1~7</sub>アルキルアミノともいう)、C<sub>3~20</sub>ヘテロシクリル基、若しくはC<sub>5~20</sub>アリール基、好ましくはH若しくはC<sub>1~7</sub>アルキル基、又は、「環状」アミノ基の場合には、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は、それらが結合してい

50

る窒素原子と一緒にになって、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(-NH<sub>2</sub>)、第二級(-NHR<sup>1</sup>)又は第三級(-NHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)であることができる、また、陽イオン形態では、第四級(-<sup>+</sup>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>)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：-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及び-NHP<sub>2</sub>。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)：-C(=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ここで、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>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：-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及び-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、並びにR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、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。10

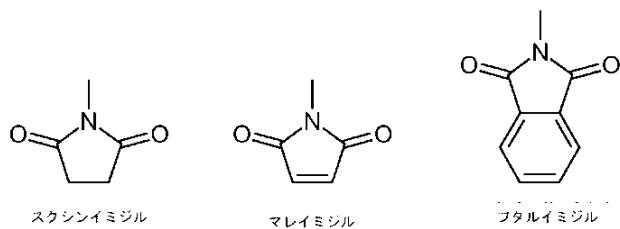
#### 【0683】

チオアミド(チオカルバミル)：-C(=S)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ここで、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>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：-C(=S)NH<sub>2</sub>、-C(=S)NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-C(=S)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及び-C(=S)NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>。20

#### 【0684】

アシルアミド(アシルアミノ)：-NR<sup>1</sup>C(=O)R<sup>2</sup>、式中：R<sup>1</sup>はアミドの置換基であり、例えば、水素、C<sub>1～7</sub>アルキル基、C<sub>3～20</sub>ヘテロシクリル基、又はC<sub>5～20</sub>アリール基、好ましくは水素又はC<sub>1～7</sub>アルキル基であり、R<sup>2</sup>は、アシルの置換基であり、例えば、C<sub>1～7</sub>アルキル基、C<sub>3～20</sub>ヘテロシクリル基又はC<sub>5～20</sub>アリール基、好ましくは水素又はC<sub>1～7</sub>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：-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及び-NHC(=O)Ph。R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は一緒にになって、例えば、スクシンイミジル、マレイミジル、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：30

#### 【化76】



#### 【0685】

アミノカルボニルオキシ：-OC(=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ここで、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>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：-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHMe、-OC(=O)NM<sub>2</sub>及び-OC(=O)NEt<sub>2</sub>。

#### 【0686】

ウレイド：-N(R<sup>1</sup>)CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、ここで、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、独立に、アミノ基について定義したとおりのアミノの置換基であり、R<sup>1</sup>は、ウレイドの置換基であり、例えば、水素、C<sub>1～7</sub>アルキル基、C<sub>3～20</sub>ヘテロシクリル基、又はC<sub>5～20</sub>アリール基、好ましくは水素又はC<sub>1～7</sub>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50

が、これらに限定されない： - NHCONH<sub>2</sub>、 - NHCONHMe、 - NHCONHe  
t、 - NHCONMe<sub>2</sub>、 - NHCONEt<sub>2</sub>、 - NMeCONH<sub>2</sub>、 - NMeCONHM  
e、 - NMeCONHe t、 - NMeCONMe<sub>2</sub>及び - NMeCONEt<sub>2</sub>。

## 【0687】

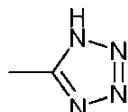
グアニジノ： - NH - C (= NH) NH<sub>2</sub>。

## 【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>1～7</sub>アルキル基、C<sub>3～20</sub>ヘテロシクリル基、又はC<sub>5～20</sub>アリール基、好ましくはH 又はC<sub>1～7</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】

20

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>1～7</sub>アルキル基、C<sub>3～20</sub>ヘテロシクリル基、又はC<sub>5～20</sub>アリール基、好ましくはH 又はC<sub>1～7</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>。

## 【0691】

ニトロ： - NO<sub>2</sub>。

## 【0692】

ニトロソ： - NO。

## 【0693】

30

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】

40

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>1～7</sub>アルキル基（C<sub>1～7</sub>アルキルチオ基ともいう）、C<sub>3～20</sub>ヘテロシクリル基、又はC<sub>5～20</sub>アリール基、好ましくはC<sub>1～7</sub>アルキル基である。C<sub>1～7</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

50

$\text{H}_2\text{C}\text{H}_3$ 。

【0702】

ジスルフィド：-SS-R、ここで、Rは、ジスルフィドの置換基であり、例えば、 $\text{C}_{1\sim 7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3\sim 20}$ ヘテロシクリル基、又は $\text{C}_{5\sim 20}$ アリール基、好ましくは $\text{C}_{1\sim 7}$ アルキル基（ここでは、 $\text{C}_{1\sim 7}$ アルキルジスルフィドともいう）である。 $\text{C}_{1\sim 7}$ 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：-SS $\text{CH}_3$ 及び-SS $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

【0703】

スルフィン（スルフィニル、スルホキシド）：-S(=O)R、ここで、Rは、スルフィンの置換基であり、例えば、 $\text{C}_{1\sim 7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3\sim 20}$ ヘテロシクリル基又は $\text{C}_{5\sim 20}$ アリール基、好ましくは $\text{C}_{1\sim 7}$ 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：-S(=O) $\text{CH}_3$ 及び-S(=O) $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

10

【0704】

スルホン（スルホニル）：-S(=O)<sub>2</sub>R、ここで、Rは、スルホンの置換基であり、例えば、 $\text{C}_{1\sim 7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3\sim 20}$ ヘテロシクリル基、又は $\text{C}_{5\sim 20}$ アリール基、好ましくは、フッ素化又は過フッ素化 $\text{C}_{1\sim 7}$ アルキル基を含めて $\text{C}_{1\sim 7}$ 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：-S(=O)<sub>2</sub> $\text{CH}_3$ （メタンスルホニル、メシリル）、-S(=O)<sub>2</sub> $\text{CF}_3$ （トリフリル）、-S(=O)<sub>2</sub> $\text{CH}_2\text{CH}_3$ （エシリル）、-S(=O)<sub>2</sub> $\text{C}_4\text{F}_9$ （ノナフリル）、-S(=O)<sub>2</sub> $\text{CH}_2\text{CF}_3$ （トレシリル）、-S(=O)<sub>2</sub> $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ （タウリル）、-S(=O)<sub>2</sub>Ph（フェニルスルホニル、ベシリル）、4-メチルフェニルスルホニル（トシリル）、4-クロロフェニルスルホニル（クロシリル）、4-プロモフェニル（プロシリル）、4-ニトロフェニル（ノシリル）、2-ナフタレン（ナプシリル）及び5-ジメチルアミノナフタレン-1-イルスルホネート（ダンシリル）。

20

【0705】

スルフィン酸（スルフィノ）：-S(=O)OH、-SO<sub>2</sub>H。

【0706】

スルホン酸（スルホ）：-S(=O)<sub>2</sub>OH、-SO<sub>3</sub>H。

30

【0707】

スルフィネート（スルフィン酸エステル）：-S(=O)OR；ここで、Rは、スルフィネートの置換基であり、例えば、 $\text{C}_{1\sim 7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3\sim 20}$ ヘテロシクリル基又は $\text{C}_{5\sim 20}$ アリール基、好ましくは $\text{C}_{1\sim 7}$ 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：-S(=O)OC $\text{H}_3$ （メトキシスルフィニル；スルフィン酸メチル）及び-S(=O)OC $\text{H}_2\text{CH}_3$ （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）：-S(=O)<sub>2</sub>OR、ここで、Rは、スルホネート置換基であり、例えば、 $\text{C}_{1\sim 7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3\sim 20}$ ヘテロシクリル基又は $\text{C}_{5\sim 20}$ アリール基、好ましくは $\text{C}_{1\sim 7}$ 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：-S(=O)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>（メトキシスルホニル；スルホン酸メチル）及び-S(=O)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>（エトキシスルホニル；スルホン酸エチル）。

40

【0709】

スルフィニルオキシ：-OS(=O)R、ここで、Rは、スルフィニルオキシ置換基であり、例えば、 $\text{C}_{1\sim 7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3\sim 20}$ ヘテロシクリル基又は $\text{C}_{5\sim 20}$ アリール基、好ましくは $\text{C}_{1\sim 7}$ 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：-OS(=O)CH<sub>3</sub>及び-OS(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

【0710】

スルホニルオキシ：-OS(=O)<sub>2</sub>R、ここで、Rは、スルホニルオキシの置換基で

50

あり、例えば、 $C_{1\sim 7}$ アルキル基、 $C_{3\sim 20}$ ヘテロシクリル基又は $C_{5\sim 20}$ アリール基、好ましくは $C_{1\sim 7}$ 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)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>（メシレート）及び-OS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>（エシレート）。

## 【0711】

スルフェート：-OS(=O)<sub>2</sub>OR；ここで、Rは、スルフェートの置換基であり、例えば、 $C_{1\sim 7}$ アルキル基、 $C_{3\sim 20}$ ヘテロシクリル基又は $C_{5\sim 20}$ アリール基、好ましくは $C_{1\sim 7}$ 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)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>及び-SO(=O)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

## 【0712】

スルファミル（スルファモイル；スルフィン酸アミド、スルフィンアミド）：-S(=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ここで、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>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<sub>2</sub>、-S(=O)NH(CH<sub>3</sub>)、-S(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-S(=O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-S(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及び-S(=O)NHP<sub>h</sub>。

## 【0713】

スルホニアミド（スルフィナモイル；スルホン酸アミド；スルホニアミド）：-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ここで、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>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。スルホニ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)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及び-S(=O)<sub>2</sub>NHP<sub>h</sub>。

## 【0714】

スルファミノ：-NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>OH、ここで、R<sup>1</sup>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)<sub>2</sub>OH及び-N(CH<sub>3</sub>)S(=O)<sub>2</sub>OH。

## 【0715】

スルホニアミノ：-NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R、ここで、R<sup>1</sup>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、スルホニアミノ置換基であり、例えば、 $C_{1\sim 7}$ アルキル基、 $C_{3\sim 20}$ ヘテロシクリル基又は $C_{5\sim 20}$ アリール基、好ましくは $C_{1\sim 7}$ アルキル基である。スルホニ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)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及び-N(CH<sub>3</sub>)S(=O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>。

## 【0716】

スルフィンアミノ：-NR<sup>1</sup>S(=O)R、ここで、R<sup>1</sup>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、 $C_{1\sim 7}$ アルキル基、 $C_{3\sim 20}$ ヘテロシクリル基又は $C_{5\sim 20}$ アリール基、好ましくは $C_{1\sim 7}$ 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<sub>3</sub>及び-N(CH<sub>3</sub>)S(=O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>。

## 【0717】

ホスフィノ（ホスфин）：-PR<sub>2</sub>、ここで、Rは、ホスフィノ置換基であり、例えば、-H、 $C_{1\sim 7}$ アルキル基、 $C_{3\sim 20}$ ヘテロシクリル基、又は $C_{5\sim 20}$ アリール基、好ましくは-H、 $C_{1\sim 7}$ アルキル基又は $C_{5\sim 20}$ 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<sub>2</sub>、-P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-P(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-P(t-Bu)<sub>2</sub>及び-P(Ph)<sub>2</sub>。

## 【0718】

ホスホ：-P(=O)<sub>2</sub>。

## 【0719】

ホスフィニル（ホスфинオキシド）：-P(=O)R<sub>2</sub>、ここで、Rはホスフィニル置換基であり、例えば、 $C_{1\sim 7}$ アルキル基、 $C_{3\sim 20}$ ヘテロシクリル基、又は $C_{5\sim 20}$ アリール基。

10

20

30

40

50

ル基、好ましくは  $C_{1\sim 7}$  アルキル基又は  $C_{5\sim 20}$  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) ( $CH_3$ )<sub>2</sub>、 - P (=O) ( $CH_2CH_3$ )<sub>2</sub>、 - P (=O) (*t-Bu*)<sub>2</sub> 及び - P (=O) (*Ph*)<sub>2</sub>。

## 【0720】

ホスホン酸(ホスホノ)： - P (=O) (OH)<sub>2</sub>。

## 【0721】

ホスホネート(ホスホノエステル)： - P (=O) (OR)<sub>2</sub>R は、ホスホネートの置換基であり、例えば、 - H、  $C_{1\sim 7}$  アルキル基、  $C_{3\sim 20}$  ヘテロシクリル基、又は  $C_{5\sim 20}$  アリール基、好ましくは - H、  $C_{1\sim 7}$  アルキル基又は  $C_{5\sim 20}$  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) ( $OCH_3$ )<sub>2</sub>、 - P (=O) ( $OCH_2CH_3$ )<sub>2</sub>、 - P (=O) (*O-t-Bu*)<sub>2</sub> 及び - P (=O) (*OPh*)<sub>2</sub>。  
10

## 【0722】

リン酸(ホスホノオキシ)： - OP (=O) (OH)<sub>2</sub>。

## 【0723】

ホスフェート(ホスホノオキシエステル)： - OP (=O) (OR)<sub>2</sub>R は、ホスフェートの置換基であり、例えば、 - H、  $C_{1\sim 7}$  アルキル基、  $C_{3\sim 20}$  ヘテロシクリル基、又は  $C_{5\sim 20}$  アリール基、好ましくは - H、  $C_{1\sim 7}$  アルキル基又は  $C_{5\sim 20}$  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： - OP (=O) ( $OCH_3$ )<sub>2</sub>、 - OP (=O) ( $OCH_2CH_3$ )<sub>2</sub>、 - OP (=O) (*O-t-Bu*)<sub>2</sub> 及び - OP (=O) (*OPh*)<sub>2</sub>。  
20

## 【0724】

亜リン酸： - OP (OH)<sub>2</sub>。

## 【0725】

ホスファイト： - OP (OR)<sub>2</sub>R は、ホスファイトの置換基であり、例えば、 - H、  $C_{1\sim 7}$  アルキル基、  $C_{3\sim 20}$  ヘテロシクリル基、又は  $C_{5\sim 20}$  アリール基、好ましくは - H、  $C_{1\sim 7}$  アルキル基又は  $C_{5\sim 20}$  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 ( $OCH_3$ )<sub>2</sub>、 - OP ( $OCH_2C$   
H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、 - OP (*O-t-Bu*)<sub>2</sub> 及び - OP (*OPh*)<sub>2</sub>。  
30

## 【0726】

ホスホラミダイト： - OP (OR<sup>1</sup>) - NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、 R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> 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)  $C_{1\sim 7}$  アルキル基、  $C_{3\sim 20}$  ヘテロシクリル基、又は  $C_{5\sim 20}$  アリール基、好ましくは - H、  $C_{1\sim 7}$  アルキル基又は  $C_{5\sim 20}$  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 ( $CH_3$ )<sub>2</sub>、 - OP ( $OCH_2CH_3$ ) - N (i - Pr)<sub>2</sub> 及び - OP ( $OCH_2CH_2CN$ ) - N (i - Pr)<sub>2</sub>。

## 【0727】

ホスホラミデート： - OP (=O) (OR<sup>1</sup>) - NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、 R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> 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)  $C_{1\sim 7}$  アルキル基、  $C_{3\sim 20}$  ヘテロシクリル基、又は  $C_{5\sim 20}$  アリール基、好ましくは - H、  $C_{1\sim 7}$  アルキル基又は  $C_{5\sim 20}$  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 ( $CH_3$ )<sub>2</sub>、 - OP (=O) ( $OCH_2CH_3$ ) - N (i - Pr)<sub>2</sub> 及び - OP (=O) ( $OCH_2CH_2CN$ ) - N (i - Pr)<sub>2</sub>。  
40

## 【0728】

アルキレン

$C_{3\sim 12}$  アルキレン：ここで使用するときに、用語「 $C_{3\sim 12}$  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 $C_{3\sim 12}$ 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）、- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ （ブチレン）、- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ （ペンチレン）及び- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ （ヘプチレン）。

10

#### 【0730】

分岐飽和 $C_{3\sim 12}$ 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 $C_{3\sim 12}$ アルキレン基（ $C_{3\sim 12}$ 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：- $CH=CH-CH_2-$ 、- $CH_2-CH=CH_2-$ 、- $CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、- $CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、- $CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、- $CH=CH-CH=CH-CH_2-$ 、- $CH=CH-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、- $CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 及び- $CH_2-C=C-CH_2-$ 。

20

#### 【0732】

分岐部分不飽和 $C_{3\sim 12}$ アルキレン基（ $C_{3\sim 12}$ 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- $C=C-CH(CH_3)-$ 。

#### 【0733】

脂環式飽和 $C_{3\sim 12}$ アルキレン基（ $C_{3\sim 12}$ 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 $C_{3\sim 12}$ アルキレン基（ $C_{3\sim 12}$ 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

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<sup>-</sup>）、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<sup>+</sup>H R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>）、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<sup>-</sup>）、塩又は溶媒和物のみならず、従来の保護形態が含まれる。

40

#### 【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、Berge外、J. Pharm. Sci., 66, 1 - 19 (1977) で議論されている。

### 【0737】

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<sup>-</sup>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<sup>+</sup>及びK<sup>+</sup>などのアルカリ金属イオン、Ca<sup>2+</sup>及びMg<sup>2+</sup>などのアルカリ土類陽イオン、及びAl<sup>3+</sup>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<sub>4</sub><sup>+</sup>）及び置換アンモニウムイオン（例えばNH<sub>3</sub>R<sup>+</sup>、NH<sub>2</sub>R<sub>2</sub><sup>+</sup>、NH<sub>3</sub>R<sub>3</sub><sup>+</sup>、NR<sub>4</sub><sup>+</sup>）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、ジシクロヘキシリルアミン、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<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>+</sup>である。  
10

### 【0738】

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<sub>2</sub>は-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>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。  
20

### 【0739】

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、ラクトビオン酸、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、ビルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファン酸、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。  
30

### 【0740】

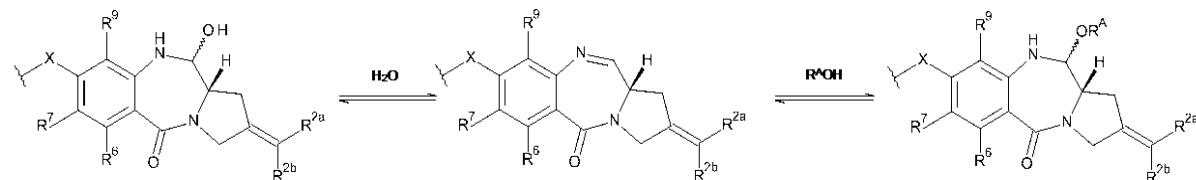
#### 溶媒和物

活性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、活性化合物、活性化合物の塩）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。  
40

### 【0741】

本発明は、溶媒が水又はアルコール（R<sup>A</sup>OH、ここでR<sup>A</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである）である場合に、以下に示されるPBD部分のイミン結合に溶媒が付加する化合物を含む。

### 【化78】



### 【0742】

これらの形態は、PBD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、アトロブ、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。

10

#### 【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する異なる化合物をいう。

20

#### 【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Wilens, S., 'Stereochimistry 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ブ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があり、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。

30

40

50

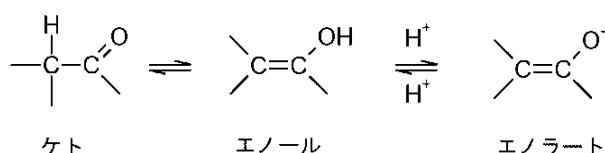
## 【0750】

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に用語「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 - OC H<sub>3</sub>に対する言及は、その構造異性体、ヒドロキシメチル基 - CH<sub>2</sub>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、C<sub>1~7</sub>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

## 【0751】

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79】



10

20

## 【0752】

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。

## 【0753】

30

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、Hは<sup>1</sup>H、<sup>2</sup>H(D)及び<sup>3</sup>H(T)を含めた任意の同位体形態ができる；Cは<sup>12</sup>C、<sup>13</sup>C及び<sup>14</sup>Cを含めた任意の同位体形態ができる；Oは<sup>16</sup>O及び<sup>18</sup>Oを含めた任意の同位体形態などができる。

## 【0754】

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、<sup>2</sup>H(重水素、D)、<sup>3</sup>H(トリチウム)、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>F、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>S及び<sup>125</sup>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<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C及び<sup>14</sup>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(PET)や単一光子放射型コンピュータ断層撮影法(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(ADME)に関連する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。<sup>18</sup>F標識化合物はPET又は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

40

50

水素（すなわち、<sup>2</sup>H又は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數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）のための方法は、当技術分野で知られており、又はここで教示した方法若しくは既知の方法を既知の態様で適合させることによって容易に得られる。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。CellTiter-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）。CellTiter-Glo（登録商標）アッセイは、自動ハイスクロ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）AntiCancer 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（CellTiter-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。CellTiter-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。計数に好適な单分散細胞懸濁液は、細胞塊を破壊するように吸引を繰り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 $100\mu\text{l}$ ）。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( $20\mu\text{g}/\text{ml}$ )のストック溶液( $1\text{ml}$ )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、 $15\text{ml}$ 遠心管内で $100\mu\text{l} \sim 900\mu\text{l}$ 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( $100\mu\text{l}$ )4つの反復ウェルを、予め細胞懸濁液( $100\mu\text{l}$ )が入れられた96ウェルブラックプレートに分注し、 $200\mu\text{l}$ の最終容量にする。対照ウェルは、細胞培養培地( $100\mu\text{l}$ )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、アラマーブルーアッセイを使用して評価する。アラマーブルー(*In vitro*)をプレート全体にわたってに分注し（ウェル当たり $20\mu\text{l}$ ）、4時間インキュベートする。アラマーブルー蛍光を、励起 $570\text{nm}$ 、発光 $585\text{nm}$ 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、*Fox5mmtv*遺伝子導入マウスから増やされるが、この移植片は、ハーセプチニ（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( $\text{mg}/\text{kg}$ )のADC及びPBD薬物接触( $\mu\text{g}/\text{m}^2$ )で、並びにプラセボ緩衝液対照（ビヒクリ）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 P B D 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 ( A D C ) 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。

【 0 7 7 2 】

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。

【 0 7 7 3 】

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

【 0 7 7 4 】

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。

【 0 7 7 5 】

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。

【 0 7 7 6 】

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、肺臓癌、脳癌、肉腫、骨肉腫、カポジ肉腫、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。

20

【 0 7 7 7 】

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、肺臓、脳、及び皮膚が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【 0 7 7 8 】

一実施形態では、治療は肺臓癌の治療である。

【 0 7 7 9 】

一実施形態では、治療は、細胞の表面に<sup>6</sup>インテグリンを有する腫瘍の治療である。

【 0 7 8 0 】

本発明の抗体 - 薬剤結合体 ( A D C ) 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

【 0 7 8 1 】

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、肺臓癌、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）、ゲムシタビン（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）、ブリストル・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 - ペンタアザビシクロ [ 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 - プテニル ) 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）及びドキソルビシン（ADRIMYCIN（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smithkline）、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（CAMPTOSEAR（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）、クロラムブシリ、AG1478、AG1571（SU5271；Sugen）、テムシロリムス（TORISEL（登録商標）、Wyeth）、バゾパニブ（グラクソsmithkline）、カンフォスファミド（TELCYTA（登録商標）、Telik）、チオテバ及びシクロホスファミド（CYTOXAN（登録商標）、NEOSAR（登録商標））；ズルファン、インプロスルファン及びピポスルファンなどのスルホン酸アルキル；ベンゾドーパ、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）；ブリオスタチン；カリスタチン；CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビ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）；エレウテロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチイン；スponギスタチン；クロラムブシリ、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、ノベムビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスターなどナイトロジエンマスター；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；エンジイ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gamma1I、カリケアマイシンomega1I（Angew Chem. Int'l. 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イン抗生物質発色団）、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、カラビシン、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、ダウノルビシン、デト  
10  
20  
30  
40  
50

ルビシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、モルホリノ - ドキソルビシン、シアノモルホリノ - ドキソルビシン、2 - ピロリノ - ドキソルビシン及びデオキシドキソルビシン)、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、ネモルビシン、マルセロマイシン、マイトイマイシンCなどのマイトイマイシン類、ミコフェノール酸、ナガラマイシン、オリボマイシン、ペブロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、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、ゾルビシン；メトトレキセート及び5 - フルオロウラシル(5 - FU)などの抗代謝産物；デノブテリン、メトトレキサート、ブテロブテリン、トリメトレキセートなどの葉酸アナログ；フルダラビン、6 - メルカプトブリン、チアミブリン、チオグアニンなどのプリンアナログ；アンシタピン、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、エノシタピン、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、プロピオニ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；ビサントレン；エダトラキセート；デホファミン；デメコルチニン；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；エポチロン；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；ピラルビシン；ロソキサントロン；ボドフィリニン酸；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK(登録商標)多糖類複合体(米国オレゴン州ユージーンのJHS 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及びアンギイジン)；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；ピボブロマン；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；メルカプトブリン；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；ビンプラスチン；エトポシド(VP - 16)；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ビノレルビン(NAVELBINE(登録商標))；ノバントロン；テニポシド；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノブテリン；カベシタピン(XELODA(登録商標)、ロシュ)。イバンドロネット；CPT - 11；トボイソメラーゼインヒビターRFS2000；ジフルオロメチルオルニチン(DMFO)；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(NOLVADEX(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、LY117018、オナブリストン及びFARESTON(登録商標)(トレミフィンシトレーント)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(SERM)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、MEGASE(登録商標)(酢酸メゲストロール)、AROMASIN(登録商標)(エキセスタン；ファイザー)、ホルメスター、ファドロゾール、RIVISOR(登録商標)(ボロゾール)、FEMARA(登録商標)(レトロゾール；ノバルティス)及びARIMIDEX(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、ビカルタミド、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ピン(1, 3 - ジオキソランヌクレオシドシトシンアナログ)；(iv) MEEK阻害剤などのプロテインキナーゼ阻害剤(WO2007/044515)；(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関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P K C - 、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)、Genentech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)、オファツムマブ(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)、ワイズ社)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、アポリズマブ、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、エプラツズマブ、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、ペクツズマブ、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、トリリズマブ、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ます。錠剤は、固体キャリア又はアジュvant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、リングル注射液、乳酸リング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[<sup>11</sup>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に、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の過剰な毒性、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）の組織との接觸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と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、时限又は持続放出性；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等）。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、リングル液又は乳酸加リング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 ng / ml ~ 約 10 µg / ml、例えば約 10 ng / ml ~ 約 1 µg / 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。

#### 【 0 8 0 4 】

##### 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実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。

#### 【 0 8 0 5 】

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。

#### 【 0 8 0 6 】

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 ng ~ 25 mg（より典型的には約 1 µg ~ 約 10 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。

#### 【 0 8 0 7 】

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 mg を 1 日 3 回。

#### 【 0 8 0 8 】

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 mg を 1 日 2 回。

#### 【 0 8 0 9 】

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 mg を 1 日 2 回。

#### 【 0 8 1 0 】

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 mg を 1 日 3 又は 4 回。

#### 【 0 8 1 1 】

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

10

20

30

40

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、 $1\text{ }\mu\text{g}/\text{kg} \sim 15\text{ mg/kg}$ (例えば $0.1 \sim 20\text{ mg/kg}$ )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 $1\text{ }\mu\text{g}/\text{kg} \sim 100\text{ mg/kg}$ 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 $0.1 \sim 10\text{ mg/kg}$ 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 $4\text{ mg/kg}$ 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 20

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に、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合物の量又は活性化合物を含む材料、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合物の量又は活性化合物を含む材料、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Ab-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фин塩酸塩; Getz et al.(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

10

20

30

40

50

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  $\text{^6} \text{C}$  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 A 1 のものである結合体は、Y<sup>L</sup> が式 B 1 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 A 2 のものである結合体は、Y<sup>L</sup> が式 B 2 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 A 3 のものである結合体は、Y<sup>L</sup> が式 B 3 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

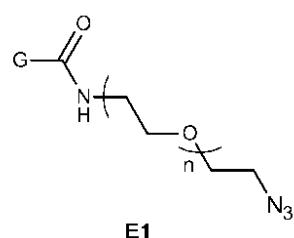
#### 【0824】

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 B 1 のものである薬剤 - リンカー化合物は、Y<sup>C</sup> が式 C 1 のものである化合物から、好適な溶媒中において次式 E 1 の化合物と反応させることにより合成できる：

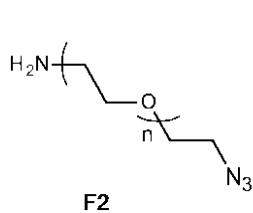
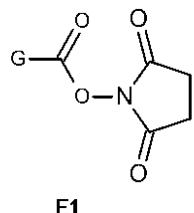
#### 【化80】



40

式 E 1 の化合物は、次式 F 1 及び F 2 の化合物の反応によりその場で形成できる：

## 【化 8 1】

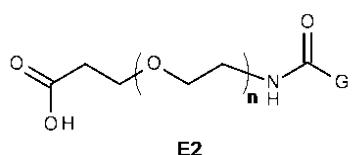


## 【0826】

Y<sup>L</sup>が式B2のものである薬剤-リンカー化合物は、Y<sup>C</sup>が式C2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E2の化合物と反応させることにより合成できる：

10

## 【化 8 2】

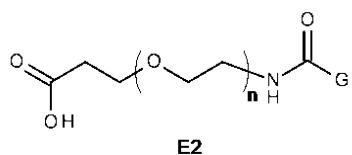


## 【0827】

Y<sup>L</sup>が式B3のものである薬剤-リンカー化合物は、Y<sup>C</sup>が式C3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E2の化合物と反応させることにより合成できる：

20

## 【化 8 3】

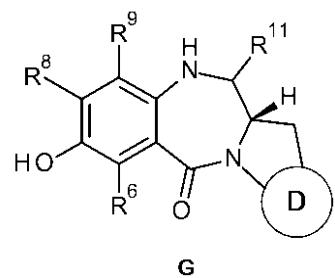


## 【0828】

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

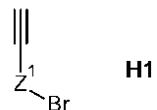


## 【0829】

Y<sup>C</sup>が式C1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H1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】

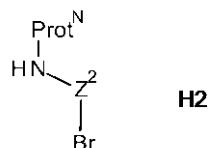


## 【0830】

Y<sup>C</sup>が式C2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H2の化合物：

50

## 【化 8 6】



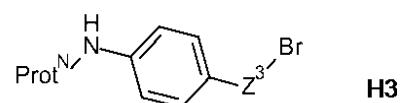
(ここで、Prot<sup>N</sup>はAlloなどアミン保護基である。)とを反応させ、その後標準的な条件下でアミンの脱保護をすることによって合成できる。使用される保護基は、化合物中の任意の他の保護基に対して直交的でなければならない。

10

## 【0831】

Y<sup>C</sup>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】



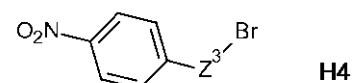
(ここで、Prot<sup>N</sup>はAlloなどアミン保護基である。)とを反応させ、その後標準的な条件下でアミンの脱保護をすることによって合成できる。使用される保護基は、化合物中の任意の他の保護基に対して直交的でなければならない。

20

## 【0832】

或いは、Y<sup>C</sup>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】



30

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。

## 【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R<sup>A</sup>基)を含むように改変できる。

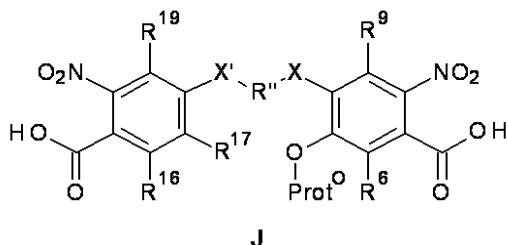
## 【0836】

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89】



ここで、Prot<sup>o</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。

10

【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。

20

【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60F254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60F254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ス社から購入した。

30

【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。スピントリニティを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】

L C M S 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）

40

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。

50

## 【0843】

## LCMS方法2

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：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95%Bまで増加させる。組成を95%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3.0mL/分であり、400μL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：220～400nm。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)オニキスモノリックC1850×4.60mm。 10

## 【0844】

## LCMS方法3

HPLC(島津製作所LCMS-200)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0.25分にわたって保持し、次いで2分かけて5%Bから100%Bまで増加させる。組成を100%Bで0.5分間保持し、次いで0.05分で5%Bに戻し、そこで0.05分間保持した。総勾配実行時間は3分に等しい。

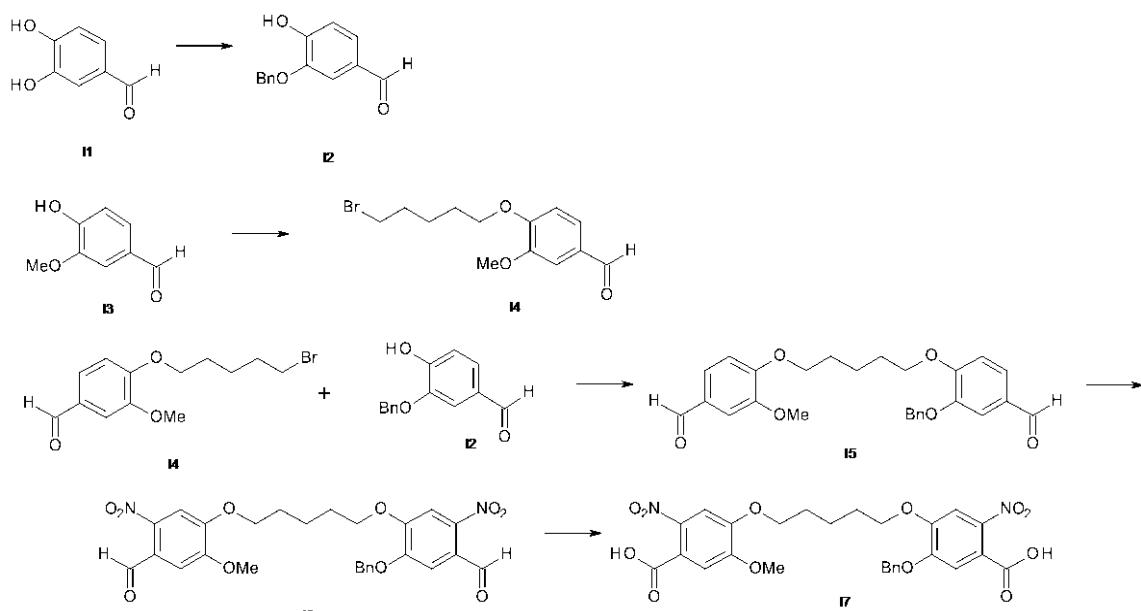
流速は0.8mL/分である。波長検出範囲：220～400nm。カラム：Waters Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7μm 2.1×50mm。 20

## 【0845】

## 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(I7)

## 【化90】



## 【0846】

(i) 3-(ベンジルオキシ)-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(I2)

水素化ナトリウム(51.2g、1.27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DMSO(800mL)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I1(80グラム、579.2ミリモル)の乾燥DMSO溶液(160mL)を40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30分間攪拌した。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

。臭化ベンジル（68.8 mL、579.2ミリモル、1当量）を滴下添加し、そしてこの反応物を一晩攪拌した。この反応混合物を氷に注ぎ、HCl（1M）でpHが酸性になるまでクエンチし、そしてEtOAc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（80.7 g、60%収率）。LC/MS（方法3）  
1.43分（イオン化なし）。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） 9.81 (s, 1 H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.45 - 7.34 (m, 7 H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H)。

## 【0847】

(ii) 4-((5-プロモペンチル)オキシ)-3-メトキシベンズアルデヒド（I4）

バニリンI3（50 g、328ミリモル）をアセトン（1 L）に溶解させた。ジプロモペンタン（227 g、985ミリモル、3当量）及び炭酸カリウム（68 g、492ミリモル、1.5当量）を添加した。スラリーを65℃に加温し、2時間攪拌し、次いで80℃で30分間攪拌した。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%EtOAcのヘキサン溶液（4 L）、次いで10%EtOAcのヘキサン溶液（1 L）及び25%EtOAcのヘキサン溶液に付して白色の固体を得た（53.7 g、54%収率）。LC/MS（方法3）  
1.63分（ES+）m/z（相対強度）302.53 ([M+H]<sup>+</sup>, 100)。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） 9.83 (s, 1 H), 7.42 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.10 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.43 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 1.92 (m, 4 H), 1.64 (tt, J = 9.7, 6.2 Hz, 2 H)。

## 【0848】

(iii) 3-((ベンジルオキシ)-4-((4-(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（I5）

4-((5-プロモペンチル)オキシ)-3-メトキシベンズアルデヒドI4（40.0 g、132.81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I2（30.3 g、132.81ミリモル、1当量）をジメチルホルムアミド（200 mL）に溶解させた。炭酸カリウム（13.8 g、99.61ミリモル、0.75当量）及びヨウ化テトラブチルアンモニウム（4.9 g、13.28ミリモル、0.1当量）を添加した。この反応混合物を80℃に加温し、そして12時間攪拌した。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、1NのNaOH、1NのHCl、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（75 g、定量的収率）。LC/MS（方法3）1.77分（ES+）m/z（相対強度）449.15 [M+H]<sup>+</sup>, 471.25 [M+Na]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） 9.83 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 7.46 (dd, J = 3.1, 1.4 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 2 H), 7.41 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.37 - 7.32 (m, 2 H), 7.30 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.09 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 2.01 - 1.89 (m, 4 H), 1.77 - 1.64 (m, 2 H)。

## 【0849】

(iv) 5-((ベンジルオキシ)-4-((4-(4-ホルミル-2-メトキシ-5-ニ

10

20

30

40

40

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 度で硝酸(68%、60 mL)を添加した。この反  
応混合物を20分間にわたり0 度及び室温で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4.2 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 )

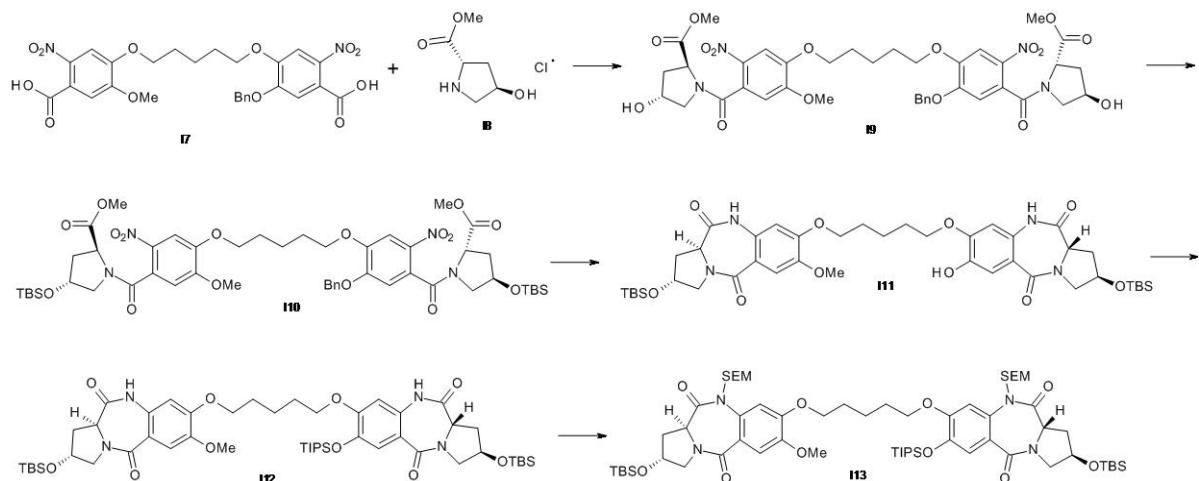
亜塩素酸ナトリウム(35.3 g、390ミリモル、5当量)及びリン酸ナトリウム(26.2 g、218.4ミリモル、2.8当量)の水(250 mL)溶液を、5 - (ベン  
ジルオキシ) - 4 - ((5 - (4 - ホルミル - 2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシ)ペ  
ンチル)オキシ) - 2 - ニトロベンズアルデヒド I 6 (4.2 g、7.8ミリモル)のTHF  
(200 mL)溶液に添加した。続いて、過酸化水素(60%、103 mL、2.18モル、28当量)を素早く添加した。30分後、反応物を1NのHClでクエンチし、酢酸  
エチルで抽出した。有機層をブラインド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(2.6 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 )

## 【化91】



## 【0852】

(i) (2S,4R)-メチル 1-(4-((5-(2-(ベンジルオキシ)-4-((2S,4R)-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(I9)

塩化オキサリル(7.6 mL、89.92ミリモル、3当量)を、I7(17.1 g、29.97ミリモル)のジクロロメタン(150 mL)及びDMF(2 mL)溶液に添加した。20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碎した。形成された黄色固体を濾過し、-40で、I8(13.6 g、74.93ミリモル、2.5当量)のジクロロメタン(100 mL)及びトリエチルアミン(20.92 mL、149.87ミリモル、5当量)溶液に少しづつ添加した。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50%酢酸エチルから100%酢酸エチル、次いで、ジクロロメタン中5%から20%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15 g、61%)。LC/MS(方法3)1.47分(ES+)m/z(相対強度)825.45([M+H]<sup>+</sup>, 100)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.65(s, 1 H), 7.61(s, 1 H), 7.45-7.27(m, 5 H), 6.89(s, 1 H), 6.81(s, 1 H), 5.20(s, 2 H), 4.85-4.74(m, 2 H), 4.40(d, J = 20.3 Hz, 2 H), 4.21-4.02(m, 4 H), 3.91(s, 3 H), 3.79(s, 6 H), 3.53-3.41(m, 2 H), 3.13(d, J = 11.1 Hz, 1 H), 3.04(d, J = 11.0 Hz, 1 H), 2.79-2.72(m, J = 4.3 Hz, 1 H), 2.63(s, 1 H), 2.42-2.32(m, 2 H), 2.21-2.06(m, J = 11.3 Hz, 2 H), 2.02-1.89(m, 4 H), 1.76-1.65(m, 2 H)。

## 【0853】

(ii) (2S,4R)-メチル 1-(4-((5-(2-(ベンジルオキシ)-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(I10)

I9(14 g、16.97ミリモル)、塩化t-ブチルジメチルシリル(12.8 g、84.87ミリモル、5当量)及びイミダゾール(13.9 g、203.64ミリモル、12当量)を120で一緒に溶融させた。反応を30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10%酢酸エチル；モノ付加物を収集するためにヘキサン中50%酢酸エチルから100%酢酸エチル、次いで、ジクロロメタン中5%から20%のメタノール)。

10

20

30

40

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)。

L C / M S (方法3) 2.17分。<sup>1</sup>H N M R (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 = 5.6Hz, 2H), 4.73 - 7.79(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, 4.6Hz, 1H), 3.03(dd, J = 10.4, 2.4Hz, 2H), 2.96(dd, J = 10.2, 2.8Hz, 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 = 1.1Hz, 6H), -0.03(d, J = 5.5Hz, 6H)。 10

#### 【0854】

(i i i) (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]ピロ口[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]ピロ口[1, 2 - a][1, 4]ジアゼピン - 5, 11(10H, 11aH) - ジオン(I11) 20

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%)。

L C / M S (方法3) 1.91分、(ES+) m/z (相対強度) 839.35([M+H]<sup>+</sup>, 100)。 30

#### 【0855】

(i 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) - 2, 3, 5, 10, 11, 11a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ[e]ピロ口[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]ピロ口[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%)。 40

L C / M S (方法3) 2.31分、<sup>1</sup>H N M R (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, 3.8Hz, 2H), 4.00(t, J = 6.4Hz, 2H), 3.95(t, J = 6.2Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 3.73 - 3.58(m, 4H), 2.84 - 2.76(m, 2H), 2.09 - 1.96(m, 1H), 1. 50

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) 10

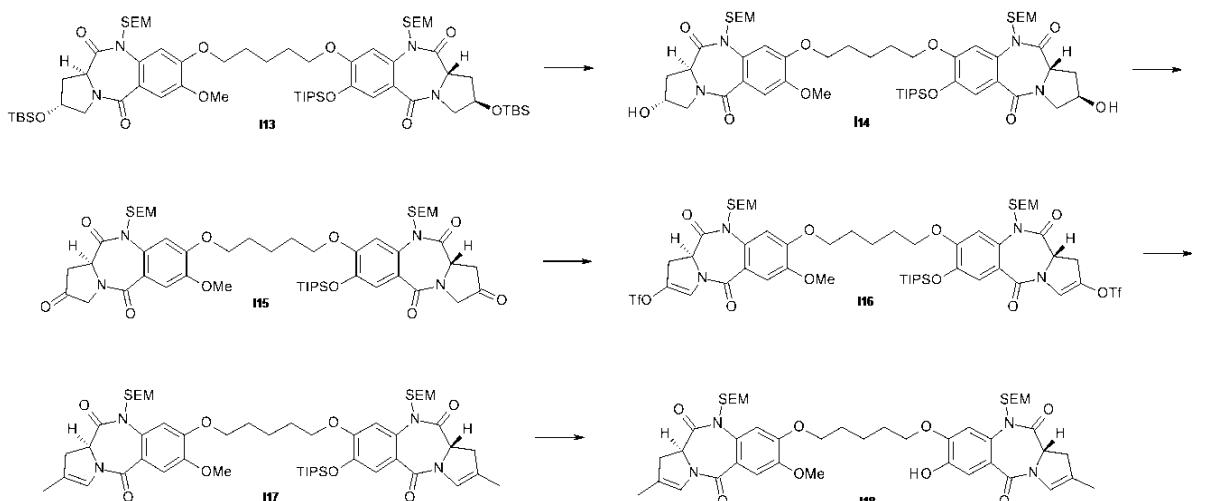
I12 (15.4g, 15.74ミリモル) を乾燥テトラヒドロフラン (250mL) に溶解させ、-30 (ドライアイス / アセトン) に冷却した。N - ブチルリチウム (29mL, 46.41ミリモル、3当量) を滴下し、そして反応混合物を -30 で 1 時間攪拌した。塩化 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル (8.2mL, 46.41ミリモル、3当量) を滴下し、冷浴を除去した。反応混合物を周囲温度で 12 時間攪拌し、溶媒を回転蒸発によって除去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水及びブライントで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして過剰の溶媒を減圧下で回転蒸発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。 20

<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)。 30

## 【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) 40

## 【化92】



## 【0858】

(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(I14)

20

粗I13(15.74ミリモル)を乾燥テトラヒドロフラン(40mL)及び1%(v/v)濃度のHC1のメタノール(120mL)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(400MHz, 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, 3.2Hz, 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

## 【0859】

(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(I15)

40

TCCA(1.62g、7.00ミリモル、1.2当量)を粗I14(5.84ミリモル)、TEMPO(90mg、0.58ミリモル、0.1当量)及び酢酸ナトリウム(1.14g、14.00ミリモル、2.4当量)のジクロロメタン溶液(120mL)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(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)7.32(s, 2H), 7.23(s, 1H), 7.18(s, 1H), 5.53(dd, J=10.0, 1.6Hz, 2H), 4.70(t, J=9.6Hz, 2H), 4.66-4.58(m, 2H), 4.22(d, J=20.1Hz, 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(dd, J=19.2, 5.8, 3.1Hz, 2H), 2.78(dd, J=19.3, 9.9Hz, 2H), 1.95(dd, J=14.6, 7.3Hz, 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】

(i i i)(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]ピロ口[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]ピロ口[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(2.12mL、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(40mL)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(2.12mL、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(400MHz, 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=10.0Hz, 2H), 4.74-4.66(m, 2H), 4.63(d, J=11.0Hz, 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=1.1Hz, 9H), 1.09(d, J=1.1Hz, 9H), 1.01-0.91(m, 4H), 0.02(s, 18H)。

## 【0861】

(i v)(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]ピロ口[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]

] ピロ口 [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 11 ( 10 H , 11 a H ) - ジオン ( I 17 )

トリフェニルアルシン ( 588 mg、1.92ミリモル、0.8当量) を、トリフレート I 16 ( 3.1 g、2.4ミリモル、1当量) と、メチルボロン酸 ( 1.0 g、16.8ミリモル、7当量) と、酸化銀 ( 4.45 g、19.2ミリモル、8当量) と、第三リン酸カリウム ( 6.1 g、28.8ミリモル、12当量)との乾燥ジオキサン ( 40 mL ) 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(II) ( 184 mg、0.48ミリモル、0.2当量)を添加した。反応は、70 °C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TLC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；20%から50%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、36%)。LC/MS(方法3) 2.34分、イオン化なし、<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.35 ( s , 2 H ) , 7.20 ( s , 1 H ) , 7.16 ( s , 1 H ) , 6.68 ( d , J = 1.3 Hz , 1 H ) , 6.64 ( d , J = 1.4 Hz , 1 H ) , 5.53 ( s , 1 H ) , 5.51 ( s , 1 H ) , 4.67 ( t , J = 10.1 Hz , 2 H ) , 4.45 ( dt , J = 10.5 , 3.2 Hz , 2 H ) , 4.08 - 3.94 ( m , 4 H ) , 3.90 ( s , 3 H ) , 3.77 ( dd , J = 8.9 , 7.5 Hz , 2 H ) , 3.68 ( dt , J = 10.0 , 5.2 Hz , 2 H ) , 3.43 ( d , J = 16.5 Hz , 2 H ) , 2.78 ( d , J = 10.4 Hz , 2 H ) , 2.00 - 1.86 ( m , 4 H ) , 1.83 ( s , 3 H ) , 1.82 ( s , 3 H ) , 1.72 - 1.68 ( m , 2 H ) , 1.30 - 1.25 ( m , 3 H ) , 1.09 ( s , 9 H ) , 1.06 ( s , 9 H ) , 0.99 - 0.94 ( m , 4 H ) , 0.02 ( s , 18 H )。

#### 【0862】

( v ) ( 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 , 11 a - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ[ e ] ピロ口 [ 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 ) - 1 H - ベンゾ[ e ] ピロ口 [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 11 ( 10 H , 11 a H ) - ジオン ( I 18 )

リチウム酢酸 ( 110 mg、1.08ミリモル、1当量)を化合物I 17 ( 1.1 g、1.08ミリモル)の湿潤ジメチルホルムアミド ( 20 mL、50:1のDMF/水) 溶液に添加した。反応物を周囲温度で12時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、クエン酸(pH~3)、ブライൻ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て生成物を得た(1.03 g、定量的)。

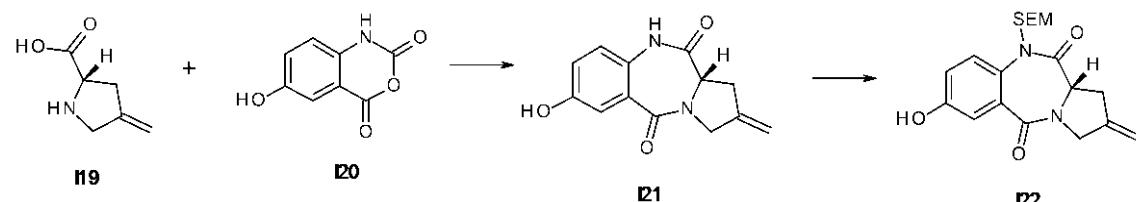
LC/MS(方法3) 1.98分、(ES+)m/z(相対強度) 863.35 [M+H]<sup>+</sup>、<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.44 ( s , 1 H ) , 7.35 ( s , 1 H ) , 7.20 ( s , 1 H ) , 7.19 ( s , 1 H ) , 6.70 - 6.62 ( m , 2 H ) , 6.21 ( br , 1 H ) , 5.51 ( dd , J = 10.0 , 5.3 Hz , 2 H ) , 4.66 ( dd , J = 11.3 , 10.1 Hz , 2 H ) , 4.46 ( dd , J = 10.4 , 3.2 Hz , 2 H ) , 4.18 - 3.99 ( m , 4 H ) , 3.90 ( s , 3 H ) , 3.78 ( td , J = 9.7 , 6.9 Hz , 2 H ) , 3.67 ( td , J = 9.7 , 6.8 Hz , 2 H ) , 3.49 - 3.35 ( m , 2 H ) , 2.81 - 2.68 ( m , 2 H ) , 2.00 - 1.89 ( m , 4 H ) , 1.82 ( s , 3 H ) , 1.81 ( s , 3 H ) , 1.75 - 1.63 ( m , 2 H ) , 0.97 ( ddd , J = 9.9 , 6.6 , 3.3 Hz , 4 H ) , 0.01 ( s , 18 H )。

#### 【0863】

( d ) ( 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 - 1 H - ベンゾ[ e ] ピロ口 [ 1 , 2 - a ] [ 1 ,

## 4]ジアゼピン-5,11(10H,11aH)-ジオン(I23)

【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]ピロ口[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5,11(10H,11aH)-ジオン(I21) 10

フェノールイサト酸無水物I20(1.59g、8.88ミリモル、1当量)、塩酸塩I19(1.60g、9.7ミリモル、1.1当量)、ジイソプロピルエチルアミン(2.06mL、11.8ミリモル、1.3当量)をDMSO(8mL)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(1g)。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(600mg)。LC/MS(1.97分(ES-)m/z(相対強度)242.7([M-H]<sup>-</sup>, 100)); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) 10.24(s, 1H), 9.64(s, 1H), 7.15(d, J=2.5Hz, 1H), 7.01-6.90(m, 2H), 5.08(s, 2H), 4.31-4.16(m, 2H), 4.03(d, J=16.2, 1.3Hz, 1H), 3.20(d, J=16.1Hz, 1H), 2.77(dd, J=15.9, 9.4Hz, 1H)。

【0865】

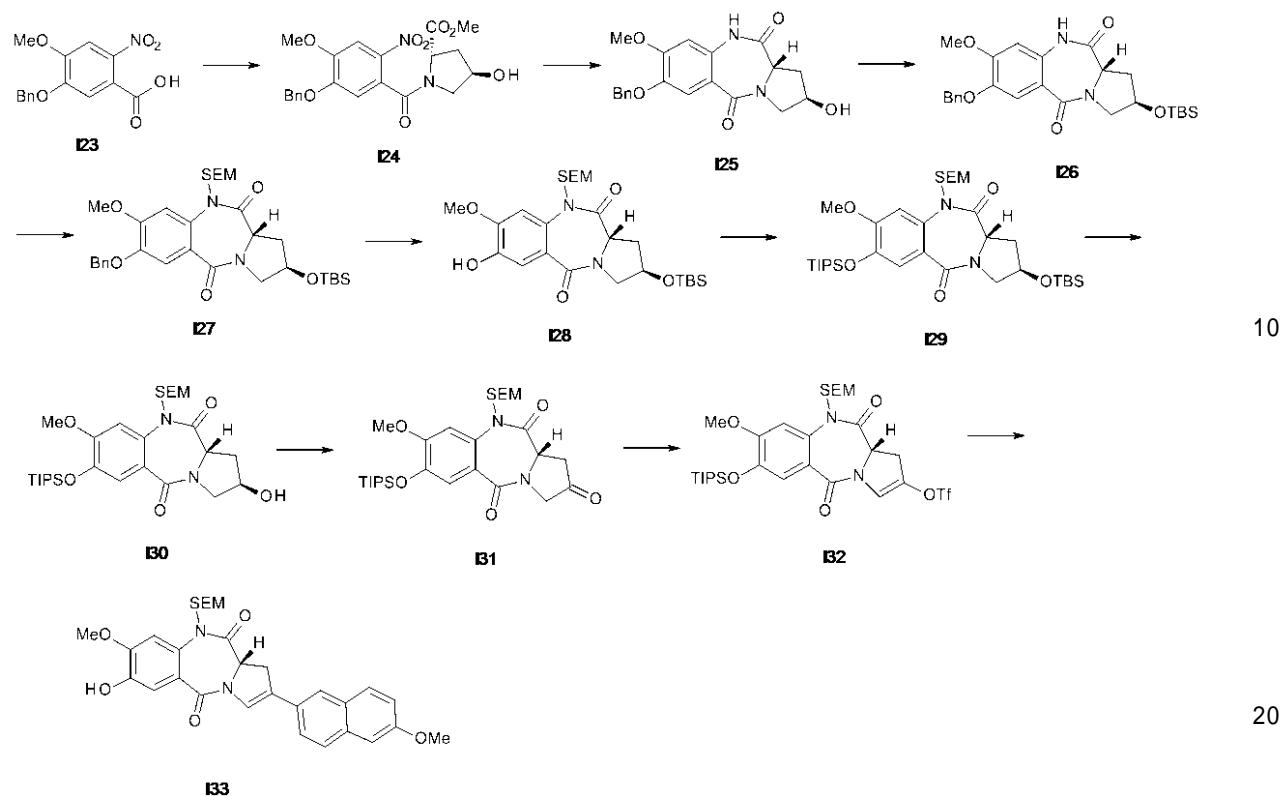
(ii)(S)-7-ヒドロキシ-2-メチレン-10-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロ口[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5,11(10H,11aH)-ジオン(I22)

n-BuLi(2.51mL、4.02ミリモル、2.2当量)を-78でフェノールジラクタムI21(447mg、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(670mg、711μL、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/50mL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(502mg)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]ピロ口[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5,11(10H,11aH)-ジオン(I33) 40

## 【化94】



## 【0867】

(i) (2S, 4R)-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(I24)

塩化オキサリル(1.19 mL、1.73 g、13.6ミリモル)を、ニトロ安息香酸I23(2.77 g、9.1ミリモル)及びDMF(3滴)の無水DCM(50 mL)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16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MeOH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、LC/MS(3.27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DCMの最小量に再溶解させ、そしてジエチルエーテルで粉碎した。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40の真空オーブンで1時間にわたって乾燥させた。固体酸塩化物を、(2S, 4R)-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(1.86 g、10.2ミリモル、1.15当量)及びTEA(3.10 mL、2.25 g、22.2ミリモル、2.5当量)のDCM(40 mL)への攪拌懸濁液に-40(ドライアイス/C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>CN)で5分間にわたって少しづつ加えた。すぐに、LC/MS(2.70分(ES+)m/z(相対強度)431.01([M+H]<sup>+</sup>, 100))及びTLC(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DCM(20 mL)で希釈し、そして1NのHCl(30 mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(30 mL)、ブライン(40 mL)、乾燥(MgSO<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、94%)。LC/MS(2.70分(ES+)m/z(相対強度)431.01([M+H]<sup>+</sup>, 100)); <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70(d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.48-7.30(m, 5 H), 6.89(s, 1 H), 5.29(d, J = 5.5 Hz, 1 H), 5.25(d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.84(t, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.40(s, 1 H), 3.99(d, J = 10.0 Hz, 3 H), 3.82(s, 3 H), 3.46(s, 1 H), 3.33(dd, J = 11.3, 4.2 Hz, 1 H), 3.12-2.96(m, 1 H), 2.51-2.29(m, 1 H), 2.22-2.07(m, 1 H)。

## 【0868】

(i i) (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(10g、153ミリモル、19当量(過剰))を、ニトロエステルI24(3.5g、8.1ミリモル)のメタノール中5%ギ酸(70mL)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(30mL)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(380μL、12.2mmol)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、溶媒を真空中で除去し、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(2.77g、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(400MHz, 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, 4.4Hz, 1H), 4.19(dd, J = 8.0, 6.0Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.65(dd, J = 11.8, 3.3Hz, 1H), 3.50-3.42(m, 1H), 2.70-2.60(m, 1H), 2.03-1.91(m, 1H)。

## 【0869】

(i i i) (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(5.32g、35.3ミリモル)及びイミダゾール(5.76g、84.6ミリモル)を0℃(氷/アセトン)でジラクタムI25(2.6g、7.1ミリモル)の無水DMF(30mL)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攪拌した。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(~200mL)上に注ぎ、攪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中で回転蒸発させた。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(2.42g、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(400MHz, 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 = 11.9Hz, 2H), 4.51(p, J = 5.5Hz, 1H), 4.19(dd, J = 8.2, 4.3Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.68(dd, J = 27.8, 11.9, 5.4Hz, 2H), 2.82(dt, J = 12.7, 4.9Hz, 1H), 2.17-1.94(m, 1H), 0.92-0.81(m, 9H), 0.08(d, J = 3.0Hz, 6H)。

## 【0870】

(i v) (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(1.6Mのヘキサン溶液4.7mL、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(2.42g、5.01ミリモル)の無水THF(30mL)への攪拌懸濁液に滴下した。反応混合物をこの温度で1時間攪拌し

10

20

30

40

50

、その時点で、ニートSEMCL (1.33mL、1.25g、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 (100mL) に溶解し、H<sub>2</sub>O (100mL)、ブライン (30mL) 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 (2.23g、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 (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.49 - 7.28 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 5.55 - 5.49 (m, 1H), 5.18 (q, J = 11.9Hz, 2H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.56 (p, J = 5.8Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 8.2, 3.8Hz, 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, 4.0Hz, 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)。<sup>10</sup>

## 【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)<sup>20</sup>

ベンジルエーテルI27 (2.23g、3.63ミリモル) をParr水素化装置内で10%のPd/C (220mg、10%w/w) の存在下に40PSIで一晩酢酸エチル (40mL) 中において水素化し、その後、完了をLC/MSで観察した。固体物をセライトろ過により除去し、得られた濾液を真空下で濃縮した。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 (1.90g, 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 (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.46 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.51 (d, J = 9.9Hz, 1H), 4.66 (d, J = 8.1Hz, 1H), 4.57 (p, J = 5.8Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 8.2, 3.8Hz, 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 = 0.9Hz, 6H), 0.03 (d, J = 3.2Hz, 9H)。<sup>30</sup>

## 【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)<sup>40</sup>

ニートの塩化トリイソプロピルシリル (1.55mL、1.39g、7.24ミリモル) をイミダゾール (743mg、10.9ミリモル) と先に調製したフェノールI28 (1.90g、3.64ミリモル)との混合物 (一緒に磨碎) 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融し、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、フラスコの底に固体物が形成することが観察された。この反応混合物を5%EtOAc/ヘキサンで希釀し、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 (2.5g、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 (400)<sup>50</sup>

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】

(vivi) (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) 10

第二級TBSエーテルI29(2.5g、3.68ミリモル)を1%(v/v)濃水性HClのメタノール(20mL)溶液とTHF(5mL)との混合物に溶解させた。20

で6時間攪拌した後、TLC(50:50v/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(100mL)に溶解させ、水で洗浄した(2×100mL)。合わせた有機層を、ブライン(60mL)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(2.08g、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)。 20

## 【0874】

(vivi) (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(600mg、2.58ミリモル、0.7当量)をI30(2.08g、3.68ミリモル、1当量)の乾燥ジクロロメタン(50mL)及びTEMPO(57mg、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(50mL)、チオ硫酸ナトリウム(50mL中1.5g)、ブライン(100mL)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:90:10v/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(1.40g、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(400MHz, 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)。 30

## 【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) 50

トリフルオロメタンスルホン酸無水物（1.24 mL、2.08 g、7.37ミリモル、3当量）を、2,6-ルチジン（1.16 mL、1.06 g、9.96ミリモル、4当量、ふるい上で乾燥）の存在下で、ケトンI31（1.40 g、2.49ミリモル、1当量）の乾燥ジクロロメタン（50 mL）への激しく攪拌した懸濁液に-50（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：95:5 v/v のヘキサン/EtOAc から 80:20 v/v のヘキサン/EtOAc）に供して所望の生成物を得た（1.34 g、77%）。LC/MS（方法2）4.08分（ES+）m/z（相対強度）716.82 ([M+Na]+, 100)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 3.91 (ddd, J = 16.3, 3.7, 1.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (td, J = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 16.3, 11.1, 2.4 Hz, 1H), 1.34 - 1.20 (m, 3H), 1.10 (d, J = 7.2 Hz, 18 H), 1.02 - 0.94 (m, 2H), 0.05 - 0.01 (m, 9H)。<sup>20</sup>

#### 【0876】

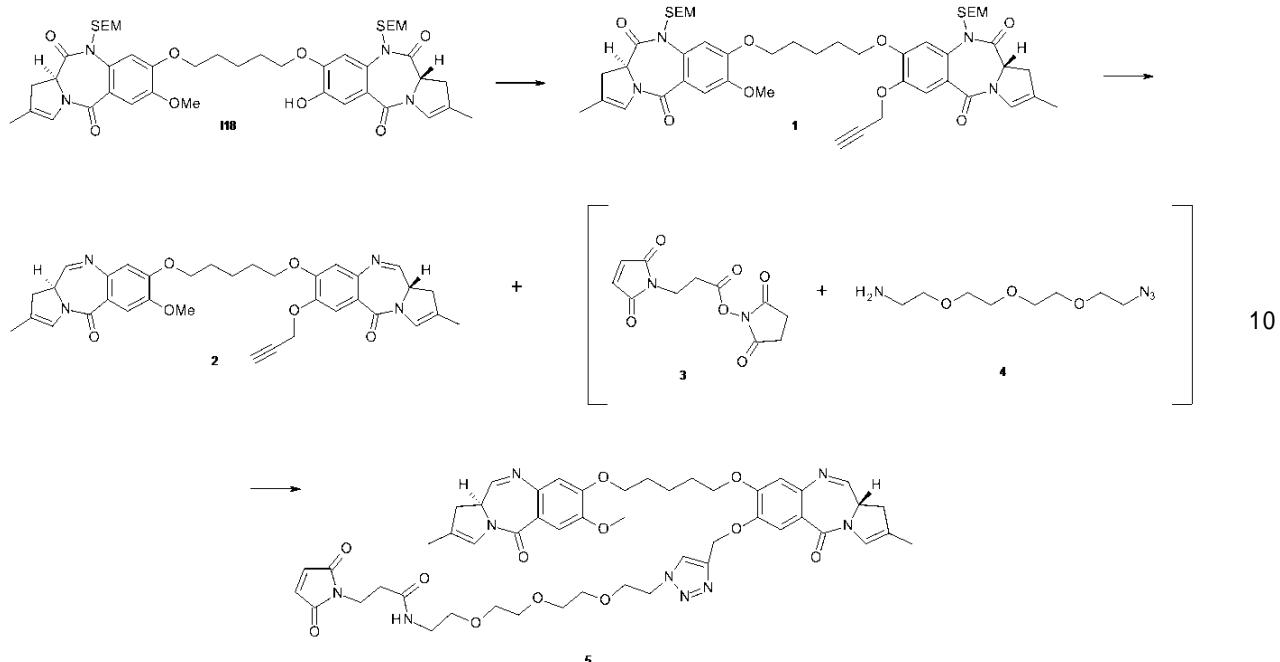
(x) (S)-8-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-7-((トリイソプロピルシリル)オキシ)-10-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5,11(10H,11aH)-ジオン(I33)

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (112 mg、95.2 μモル、0.05当量)を、エノールトリフレートI32 (1.35 g、1.94ミリモル)と、6-メトキシ-2-ナフチルボロン酸 (1.02 g、5.05ミリモル、2.6当量)と、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.07 g、5.04ミリモル)と、ジオキサン (15 mL)との攪拌混合物に添加した。この反応混合物を35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TLC (EtOAc/ヘキサン) 及びLC/MS (4.22分 (ES+) m/z (相対強度) 702.88 ([M+H]+, 100))により観察された。反応混合物をEtOAc (100 mL)で希釈し、ブライン (200 mL)で洗浄し、乾燥し (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た。フラッシュ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 70:30 v/v のヘキサン/EtOAc）による精製でTIPS保護C2アリールを得、これを直ちに湿潤DMF (50/1のDMF/水v/v)に再溶解させた。固体酢酸リチウム (198 mg、1.94ミリモル、1当量)を添加し、そして反応を40で3時間、その後-20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 (pH ~ 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 (1.17 g、定量的)。LC/MS (3.33分 (ES+) m/z (相対強度) 546.77 ([M+H]+, 100))。<sup>30</sup>

#### 【0877】

例1

## 【化95】



## 【0878】

(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]ピロ口[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]ピロ口[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5,11(10H,11aH)-ジオン(1)ヨウ化テ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)及び臭化プロパルギル(0.1mL、0.973ミリモル、2.1当量)を、アルコールI 18(400mg、0.463ミリモル)のジメチルホルムアミド(10mL)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(448mg、定量的)。LC/MS(方法3)2.04分、イオン化なし、<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.52(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.20(s, 1H), 6.67(s, 2H), 5.52(dd, J = 10.0, 4.2Hz, 2H), 4.78(t, J = 2.5Hz, 2H), 4.68(dd, J = 10.0, 7.8Hz, 2H), 4.46(dt, J = 10.4, 3.4Hz, 2H), 4.14-4.00(m, 4H), 3.90(s, 3H), 3.84-3.73(m, 2H), 3.73-3.62(m, 2H), 3.44(d, J = 16.6Hz, 2H), 2.80-2.72(m, 2H), 2.52(t, J = 2.4Hz, 1H), 1.99-1.92(m, 4H), 1.83(s, 3H), 1.83(s, 3H), 1.75-1.68(m, 2H), 0.97(dd, J = 9.7, 6.7, 3.0Hz, 4H), 0.01(s, 18H)。

## 【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]ピロ口[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]ピロ口[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5(11aH)-オン(2)

化合物 1 ( 500 mg、0.55ミリモル ) を乾燥 THF ( 15 mL ) に溶解させ、-78 に冷却した。リチウムトリエチルボロヒドロリド ( 1.39 mL、1.39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 -78 で攪拌した。30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 mL / 12 mL / 2 mL ) 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日間周囲温度で攪拌したままにした。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 ( 240 mg、72 % )。LC / MS ( 方法 3 ) 1.88分、( ES+ ) m / z ( 相対強度 ) 608.68 [ M + H ]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.80 ( d, J = 4.1 Hz, 1H ), 7.79 ( d, J = 4.1 Hz, 1H ), 7.63 ( s, 1H ), 7.48 ( s, 1H ), 6.78 ( s, 1H ), 6.77 ( s, 1H ), 6.72 ( br, 2H ), 4.81 - 4.76 ( m, 2H ), 4.28 - 4.18 ( m, 2H ), 4.12 - 4.01 ( m, 4H ), 3.91 ( s, 3H ), 3.24 - 3.09 ( m, 2H ), 2.94 ( dd, J = 16.8, 5.0 Hz, 2H ), 2.52 ( t, J = 2.3 Hz, 1H ), 1.99 - 1.85 ( m, 4H ), 1.81 ( s, 6H ), 1.71 - 1.60 ( m, 2H )。

## 【 0880 】

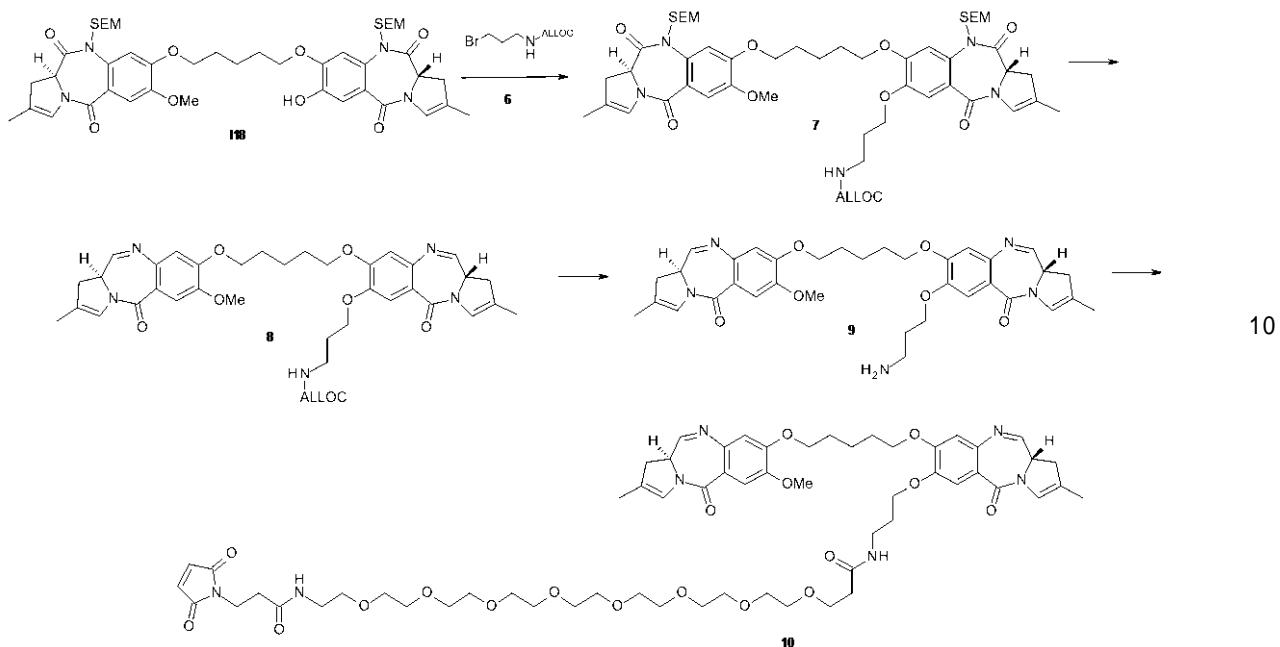
( c ) 3 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル ) - N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - ( ( ( S ) - 8 - ( ( 5 - ( ( ( S ) - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 11a - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [ e ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 8 - イル ) オキシ ) ベンチル ) オキシ ) - 2 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 11a - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [ e ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] 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 ( 5 )

アジド 4 ( 64 μL、0.328ミリモル、1.2当量 ) をスクシンイミド 3 ( 100 mg、0.375ミリモル、1.3当量 ) の乾燥 DMSO ( 2 mL ) 溶液に添加し、そしてこの反応混合物を 12 時間周囲温度で攪拌した。別の丸底フラスコにおいて、化合物 2 ( 170 mg、0.279ミリモル ) を t - ブタノール ( 2 mL ) に溶解させた。水 ( 2 mL ) を添加し、その後アスコルビン酸ナトリウム ( 11 mg、0.056ミリモル、0.2当量 ) 及び硫酸銅 ( 4 mg、0.014ミリモル、0.05当量 ) を添加した。その後、DMSO 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、そして周囲温度で攪拌した。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 % ~ 10 % 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 ( 40 mg、15 % )。LC / MS ( 方法 3 ) 1.29分、( ES+ ) m / z ( 相対強度 ) 978.40 [ M + H ]<sup>+</sup>

## 【 0881 】

例 2

## 【化96】



## 【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)

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6(154 mg、0.695ミリモル、1.5当量)を、アルコールI18(400 mg、0.463ミリモル)のジメチルホルムアミド(5 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。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(420 mg、90%)。

LC/MS(方法3)2.05分、(ES+)m/z(相対強度)863.35[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 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, 5.7 Hz, 1H), 5.57(br, 1H), 5.48(dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 2H), 5.22(dd, J = 18.3, 1.4 Hz, 1H), 5.15(dd, J = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 4.67(t, J = 9.9 Hz, 2H), 4.51(d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.44(dd, J = 10.4, 5.2, 3.3 Hz, 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, 10.5 Hz, 2H), 2.04 - 1.88(m, 6H), 1.80(s, 6H), 1.66(d, J = 7.0 Hz, 2H), 0.94(ddt, J = 9.4, 6.6, 2.5 Hz, 4H), 0.01(s, 18H)。

## 【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

] 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 , 11 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 ( 580 mg, 0.55ミリモル) を乾燥 THF ( 15 mL ) に溶解させ、 - 78 に冷却した。リチウムトリエチルボロヒドリド ( 1.44 mL, 1.44ミリモル、 2.5 当量) を滴下添加した。この反応物を - 78 でアルゴン下で攪拌した。30 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 mL / 12 mL / 2 mL ) 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 日間周囲温度で攪拌したままにした。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 ( 220 mg, 54 % ) 。 10

L C / M S ( 方法 3 ) 1.41 分、 ( E S + ) m / z ( 相対強度 ) 712.40 [ M + H ] + , <sup>1</sup>H N M R ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.80 ( dd , J = 3.9, 1.0 Hz , 2 H ) , 7.49 ( s , 1 H ) , 7.47 ( s , 1 H ) , 6.78 ( s , 2 H ) , 6.73 ( d , J = 1.3 Hz , 2 H ) , 5.96 - 5.83 ( m , 1 H ) , 5.68 ( br , 1 H ) , 5.27 ( d , J = 17.2 Hz , 1 H ) , 5.17 ( dd , J = 10.4, 1.2 Hz , 1 H ) , 4.54 ( d , J = 5.1 Hz , 2 H ) , 4.28 - 4.16 ( m , 2 H ) , 4.16 - 4.00 ( m , 6 H ) , 3.91 ( s , 3 H ) , 3.48 ( br , 1 H ) , 3.50 - 3.38 ( m , 2 H ) , 3.36 - 3.34 ( m , 1 H ) , 3.24 - 3.11 ( m , 2 H ) , 2.95 ( dd , J = 16.8, 4.8 Hz , 2 H ) , 2.05 - 2.00 ( m , 2 H ) , 1.99 - 1.89 ( m , 4 H ) , 1.83 ( s , 6 H ) 。 20

#### 【 0884 】

( 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 , 11 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 ( 11 aH ) - オン ( 9 ) 30

テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 7 mg, 0.006ミリモル、 0.06 当量) を、 8 ( 80 mg, 0.112ミリモル) 及びピロリジン ( 23 μL, 0.28ミリモル、 2.5 当量) の乾燥ジクロロメタン ( 2 mL ) 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 時間攪拌した。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 ) 1.05 分、 ( E S + ) m / z ( 相対強度 ) 628.35 [ M + H ] + 。 40

#### 【 0885 】

( 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 , 11 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 , 11 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 , 12 , 15 , 18 , 21 , 24 - オクタオキサヘプタコサン - 27 - アミド ( 10 )

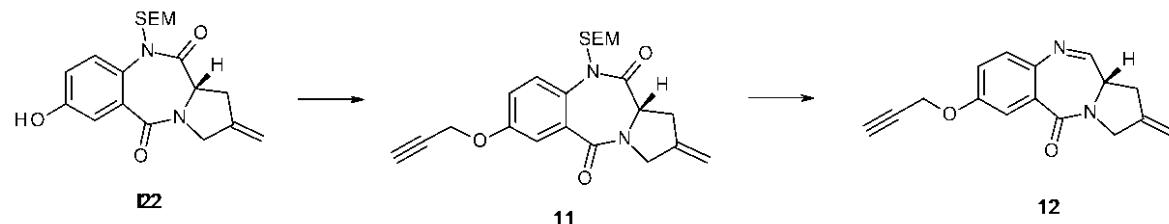
1 - エチル - 3 - ( 3 ' - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド ( E D C I, 11 mg, 0.060ミリモル、 1.1 当量) を、粗生成物 9 ( 0.056ミリモル) 及び M 50

a 1 - ( P E G )<sub>8</sub> 酸 ( 35 mg、0.060 ミリモル、1.1 当量 ) の乾燥ジクロロメタン ( 2 mL ) 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 LC / MS 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；100%クロロホルムからクロロホルム中メタノール 10% )。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 19 mg、28% )。LC / MS (方法 3) 1.30 分、(ES+) m/z (相対強度) 1202.55 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.45 - 6.34 (m, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.18 - 3.95 (m, 6H), 3.91 (s, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 4H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 28H), 3.54 - 3.49 (m, 2H), 3.49 - 3.36 (m, 6H), 3.35 - 3.34 (m, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 2.94 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.69 - 1.63 (m, 2H), 0.90 - 0.77 (m, 1H)。<sup>10</sup>

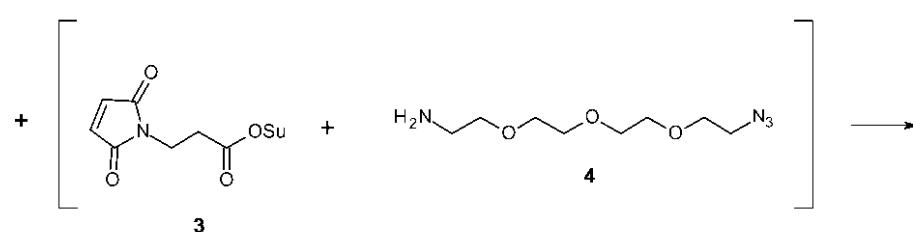
## 【0886】

## 例 3

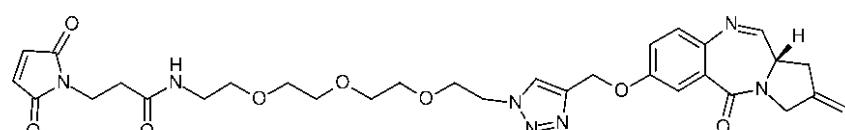
## 【化 97】



20



30



40

## 【0887】

(a) (S)-2-メチレン-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)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5,11(10H,11aH)-ジオン (11)

臭化プロパルギル (149 μL、158 mg、1.33 ミリモル、1.05 当量) を、フェノール I 22 (477 mg、1.27 ミリモル、1 当量)、TBAI (47 mg、0.50

. 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(dt, 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-カルビ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、カルビ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-(4-(((2-メチレン-5-オキソ-2,3,5

10

20

30

30

40

50

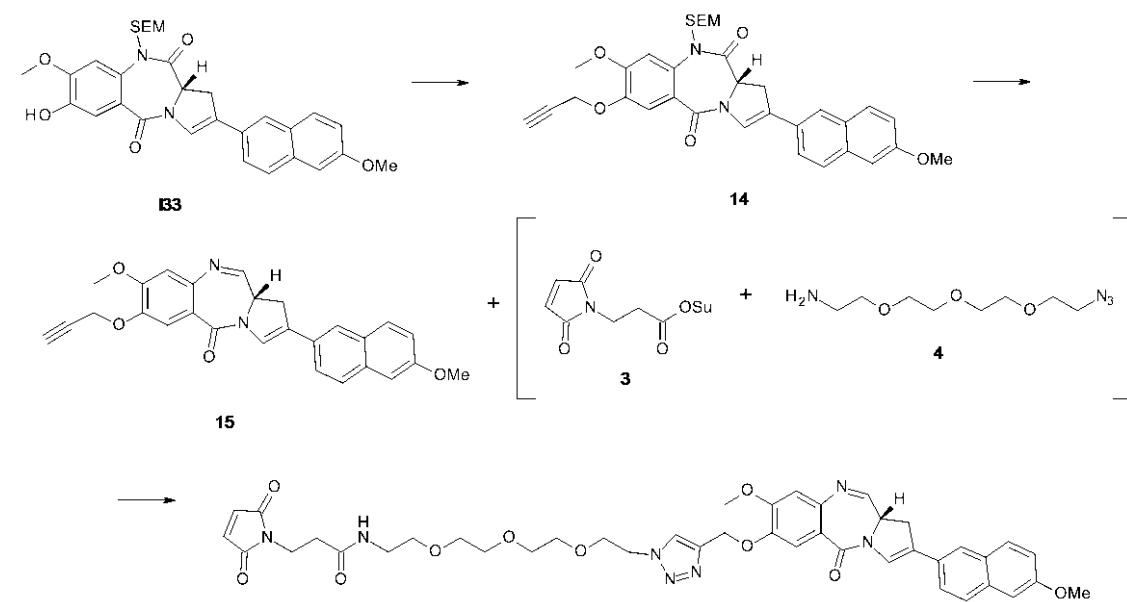
, 11a - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ e ] ピロ口 [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼビン - 7 - イル) オキシ) メチル) - 1H - 1 , 2 , 3 - チアゾール - 1 - イル) エトキシ) エトキシ) エチル) プロパンアミド ( 13 )

アミノ - ( Peg )<sub>3</sub> - アジド 4 ( 86.1 mg, 78 μL, 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 ( 100 mg, 0.38 ミリモル, 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 - PBD 12 ( 100 mg, 0.38 ミリモル, 1 当量) と、アスコルビン酸ナトリウム ( 15 mg, 0.076 ミリモル, 0.2 当量) と、硫酸銅 ( 4.69 mg, 0.018 ミリモル, 0.05 当量) との t - ブタノール / 水 1 / 1 の v / v ( 1.2 mL ) 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。揮発物を真空中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 ( 25 mg, 10 % )。LC / M ( 2.28 分 ( ES+ ) m/z ( 相対強度 ) 636.16 ([M + H]<sup>+</sup>, 100) ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.90 ( s, 1H ), 7.71 ( d, J = 4.4 Hz, 1H ), 7.61 ( d, J = 2.9 Hz, 1H ), 7.29 ( d, J = 8.8 Hz, 1H ), 7.18 ( dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H ), 6.67 ( s, 2H ), 6.46 ( s, 1H ), 5.26 ( d, J = 7.1 Hz, 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 = 7.2 Hz, 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, 9.0 Hz, 1H ), 2.95 ( dd, J = 16.0, 1.5 Hz, 1H ), 2.49 ( t, J = 7.2 Hz, 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(2×100mL)、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: 35:65v/vのヘキサン/Et<sub>2</sub>Oから0:100v/vのヘキサン/Et<sub>2</sub>O)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)); [ ]<sup>21</sup>D = +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), 4.08ddd, J = 16.0, 3.3, 1.7Hz, 1H), 3.97-3.89(m, 6H), 3.83(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(1×50mL)、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SEM-カルビ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(95:5v/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90:10v/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 . 8 7 ( d d , J = 4 . 6 , 2 . 4 H z , 2 H ) , 4 . 4 9 ( d d d , J = 1 1 . 6 , 5 . 1 , 4 . 1 H z , 1 H ) , 3 . 9 9 - 3 . 9 1 ( m , 6 H ) , 3 . 7 2 ( d d d , J = 1 6 . 1 , 1 1 . 5 , 2 . 0 H z , 1 H ) , 3 . 5 3 ( d d d , J = 1 6 . 2 , 5 . 1 , 1 . 7 H z , 1 H ) , 2 . 5 6 ( t , J = 2 . 4 H z , 1 H ) 。

### 【0893】

( c ) ( S ) - 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 - ( 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 , 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 ) エチル ) プロパンアミド ( 1 6 ) 10

アミノ - ( P e g )<sub>3</sub> - アジド 4 ( 3 4 . 2  $\mu$  L、3 7 . 6 m g、0 . 1 7 ミリモル、0 . 9 当量) を 2 5 でマレイミドスクシンイミド 3 ( 5 6 . 1 m g、0 . 2 1 ミリモル、1 . 1 当量) の D M S O ( 0 . 5 m L) 溶液に添加し、4 5 分間反応させた。この溶液をプロパルギル - P B D 1 5 ( 8 4 m g、0 . 1 9 ミリモル、1 当量) と、アスコルビン酸ナトリウム ( 7 . 6 m g、0 . 0 3 8 ミリモル、0 . 2 当量) と、硫酸銅 ( 2 . 4 m g、0 . 0 1 0 ミリモル、0 . 0 5 当量) との t - ブタノール / 水 1 / 1 v / v ( 1 m L) 中混合物に添加した。D M S O ( 2 . 5 m L) 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 L C / M S 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 / 9 9 ~ 5 / 9 5)で精製して所望の生成物を得た。収量：6 4 m g ( 4 1 %)。L C / M S ( 2 . 8 5 分 ( E S + ) m / z ( 相対強度 ) 8 0 8 . 6 1 ( [ M + H ]<sup>+</sup> , 1 0 0 ) ) ; <sup>1</sup>H N M R ( 5 0 0 M H z , C D C 1<sub>3</sub> ) 7 . 9 6 ( d , J = 4 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 9 4 ( s , 1 H ) , 7 . 7 4 - 7 . 6 8 ( m , 3 H ) , 7 . 6 4 - 7 . 5 6 ( m , 3 H ) , 7 . 1 9 - 7 . 1 0 ( m , 2 H ) , 6 . 8 6 ( s , 1 H ) , 6 . 6 5 ( s , 2 H ) , 6 . 4 4 ( s , 1 H ) , 5 . 3 3 ( q , J = 1 1 . 9 H z , 2 H ) , 4 . 6 0 - 4 . 5 4 ( m , 2 H ) , 4 . 5 0 ( d t , J = 9 . 1 , 5 . 0 H z , 1 H ) , 3 . 9 5 - 3 . 8 8 ( m , 8 H ) , 3 . 8 2 ( t , J = 7 . 3 H z , 2 H ) , 3 . 7 7 - 3 . 6 5 ( m , 2 H ) , 3 . 6 5 - 3 . 5 8 ( m , 5 H ) , 3 . 5 8 - 3 . 5 1 ( m , 3 H ) , 3 . 5 2 - 3 . 4 7 ( m , 2 H ) , 3 . 3 9 ( d d , J = 1 0 . 6 , 5 . 3 H z , 2 H ) , 2 . 4 9 ( t d , J = 7 . 0 , 0 . 8 H z , 2 H ) 。

### 【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 P B S、ヒスチジン緩衝液、ホウ酸ナトリウム緩衝液、T R I S 緩衝液)に加えて 1 ~ 5 m g / m L に希釈する。新たに調製した T C E P (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。T C E P 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。3 7

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 、 1 0 、 1 3 、 1 6 ) を、希薄 D M S O 溶液として添加する(最終 D M S O 濃度は、反応混合物の 1 0 % ( 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攪拌する。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 ( N E M ) 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。1 0 k D a 以上の分子量をカットオフする遠心スピンド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filtration ( T F F ) 又は高速タンパク質液体クロマトグラフィー ( F P L C ) 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 ( R P ) 又は疎水性相互作用クロマトグラフィー ( H I C ) に、

20

30

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 (ビシンコニン酸アッセイBCA; Smith, P. K. et al., (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、ConjA)

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 - アセチルシスティン (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。ConjA1 単量体ピーグに相当する画分をプールし、15 mL の Amicon Ultra 11 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 ConjA1 濃度が 1.2 mL 中 1.49 mg / mL であり、得られた ConjA1 の質量が 1.79 mg (収率 90%) であることを示した。

20

## 【0897】

280 nm 及び 330 nm での ConjA1 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 u XB-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、抗体あたり化合物 10 の 2.7 分子の薬剤 / 抗体比 (DAR) と一致する。

30

## 【0898】

280 nm での ConjA1 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 UPLC BEH 200 SEC 1.7 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、ConjA2)

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 時間攪拌

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、100mMで10μL)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、100mMで15μL)でクエンチし、その後、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)1.5mL/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、15mLのAmicon Ultra trace 11 50kDa MWCOスピニ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1.2mL中1.49mg/mLであり、得られたConj A2の質量が1.79mg(収率90%)であることを示した。

10

#### 【0900】

280nm及び330nm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 3.6u XB-C18 150×2.1mm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】

280nm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 BEH 200 SEC 1.7μm 4.6×150mm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)(2.0mg、13.3ナノモル)を、10mMのホウ酸ナトリウム(pH8.4)、2.5mMのEDTAを含有する還元緩衝液1.8mLに希釈して、最終抗体濃度を1.11mg/mLにする。TCEPの10mM溶液を加え(2モル当量/抗体、26.6ナノモル、2.66μL)、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、0.2mL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)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)1.5mL/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、15mLのAmicon Ultra trace 11 50kDa MWCOスピニ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0.65mL中3.13mg/mLであり、得られたConj Bの質量が1.61mg(収率80%)であることを示した。

30

#### 【0903】

280nm及び330nm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 3.6u XB-C18 150×2.1mm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】

280nm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 BEH 200 SEC 1.7μm 4.6×150mm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 mg、6.7 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 0.9 mL に希釈して、最終抗体濃度を 1.11 mg/mL にする。TCEP の 1 mM 溶液を加え（3 モル当量 / 抗体、20 ナノモル、20 μL）、加熱ブロックで還元混合物を +37° 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 モル当量 / 抗体、67 ナノモル、0.1 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）200 PG を充填した GE ヘルスケア XK 16/70 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 C 单量体ピークに相当する画分をプールし、15 mL の Amicon Ultrafilter 50 kDa 10

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 C 濃度が 1.0 mL 中 0.70 mg/mL であり、得られた Conj C の質量が 0.70 mg（収率 70%）であることを示した。

#### 【0906】

280 nm 及び 330 nm での Conj C 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 A 5 μm 50 × 2.1 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（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。20

#### 【0907】

##### 結合体 D（ハーセプチン - 16、Conj D）

ハーセプチン（商標）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 0.9 mL に希釈して、最終抗体濃度を 1.11 mg/mL にする。TCEP の 1 mM 溶液を加え（3 モル当量 / 抗体、20 ナノモル、20 μL）、加熱ブロックで還元混合物を +37° 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 モル当量 / 抗体、67 ナノモル、0.1 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）200 PG を充填した GE ヘルスケア XK 16/70 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 D 单量体ピークに相当する画分をプールし、15 mL の Amicon Ultrafilter 50 kDa MWCO スpin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 D 濃度が 1.0 mL 中 0.55 mg/mL であり、得られた Conj D の質量が 0.55 mg（収率 55%）であることを示した。30

#### 【0908】

280 nm 及び 330 nm での Conj D 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 A 5 μm 50 × 2.1 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（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。40

#### 【0909】

##### 例 6：生体内 ADC 有効性試験

CB.17 SCID マウス（8 週～12 週齢）に、腫瘍断片 1 mm<sup>3</sup>を側腹部に皮下注射する。腫瘍の大きさが平均で 100～150 mm<sup>3</sup>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 mm<sup>3</sup>又は 60 日の時点で、いずれか早く到達した方である。レスポンダーについてはその後も追跡することができる。50

## 【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0.2mL又はビヒクル単独0.2mLを静脈内注射する。ADC濃度を、単回投与で、例えば、0.3又は1.0mg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20mL)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(5mL)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50mL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、15mL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400g)。上澄みを吸引し、そしてペレットを10mL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单分散細胞懸濁液を生じさせるためには反復吸引(10mL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(10μL)をトリパンブルー(10μL)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20×10<sup>4</sup>/mLに希釈し、そして50μl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。1020

## 【0912】

抗体薬剤結合体(ADC)(20μg/mL)のストック溶液(1mL)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900μLに100μl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50μLを、前日に播種された50μL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、50μL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20μL)、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490nm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。30

## 【0914】

## 【表1】

ADC	EC <sub>50</sub> (μg/mL)
ConjA	0.06187

40

## 【0915】

略語

A c アセチル

A c m アセトアミドメチル

A l l 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、Bz1-OMeはメトキシベンジルであり、Bz1-Meはメチルベンゼンである

50

C b z 又はZ ベンジルオキシカルボニル、この場合、Z - C 1 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ロモ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 - 1 0 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 トシリル

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	10
WO 2 0 0 1 / 6 6 6 8 9	
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	10
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	20
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	30
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	40
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	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	10
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	20
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	30
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	40
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	50

WO 2 0 1 0 / 0 9 1 1 5 0  
 WO 9 1 / 0 2 5 3 6  
 WO 9 2 / 0 7 5 7 4  
 WO 9 2 / 1 7 4 9 7  
 WO 9 4 / 1 0 3 1 2  
 WO 9 4 / 2 8 9 3 1  
 WO 9 6 3 0 5 1 4  
 WO 9 7 / 0 7 1 9 8  
 WO 9 7 / 4 4 4 5 2  
 WO 9 8 / 1 3 0 5 9 10  
 WO 9 8 / 3 7 1 9 3  
 WO 9 8 / 4 0 4 0 3  
 WO 9 8 / 5 1 8 0 5  
 WO 9 8 / 5 1 8 2 4  
 WO 9 9 / 2 8 4 6 8  
 WO 9 9 / 4 6 2 8 4  
 WO 9 9 / 5 8 6 5 8  
**【0917】**  
 Am. J. Hum. Genet. 49 (3) : 555 - 565 (1991)  
 Amiel J. et al. Hum. Mol. Genet. 5, 355 - 357, 1996 20  
 Amir et al. (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42: 4494 - 4499  
 9  
 Amsberry et al. (1990) J. Org. Chem. 55: 5867  
 Angew. Chem. Int'l. Ed. Engl. (1994) 33: 183 - 186  
 Annu. Rev. Neurosci. 21: 309 - 345 (1998)  
 Arai H. et al. J. Biol. Chem. 268, 3463 - 3470, 1993  
 Arai H. et al. Jpn. Circ. J. 56, 1303 - 1307, 1992  
 Arima, et al., J. Antibiotics, 25, 437 - 444 (1972)  
 Attie T. et al., Hum. Mol. Genet. 4, 2407 - 2409, 1995  
 Auricchio A. et al. Hum. Mol. Genet. 5: 351 - 354, 1996 30  
 Barela M. et al. Mol. Immunol. 35, 1025 - 1031, 1998  
 Barella et al. (1995) Biochem. J. 309: 773 - 779  
 Barnett T. et al. Genomics 3, 59 - 66, 1988  
 Beck et al. (1992) J. Mol. Biol. 228: 433 - 441  
 Beck et al. (1996) J. Mol. Biol. 255: 1 - 13  
 Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1 - 19 (1977)  
 Biochem. Biophys. Res. Commun. (2000) 275 (3):  
 783 - 788  
 Biochem. Biophys. Res. Commun. 255 (2), 283 - 288 40  
 8 (1999)  
 Blood (2002) 100 (9) : 3068 - 3076  
 Blood 99 (8) : 2662 - 2669 (2002)  
 Blumberg H. et al. Cell 104, 9 - 19, 2001  
 Bose, et al., Tetrahedron, 48, 751 - 758 (1992)  
 Bourgeois C. et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 82,  
 3116 - 3123, 1997  
 Brinster et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85  
 : 836  
 Buchman and Berg (1988) Mol. Cell. Biol. 8: 43 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 (1989)  
 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 new model of prostate cancer progression to androgen independence. The Prostate 2003; 55: 239 - 46 20  
 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 General Strategy For Improving The Pharmacokinetics Of Proteins」 J. Biol. Chem. 277: 35035 - 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, 13, 855 - 869 40  
 Dubowchik, 外, (1997) Tetrahedron Letters, 38: 5257 - 60  
 Dumoutier L.外J. Immunol. 167, 3545 - 3549, 2001  
 E. Schroder and K. Lubke, The Peptides, volume 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 - 38  
 79, 1993  
 Erickson外(2006) Cancer Res. 66(8): 1 - 8  
 Field, 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 peptid e 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  
 Glynne-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 )  
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 ) Immuno Biology , 5th Ed . , Garland Publishing , New York  
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  
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 )  
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

- 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
- P reud ' homme外( 1 9 9 2 ) C lin . E xp . I mmunol . 9 0 ( 1 ) : 1 4 1 - 1 4 6
- P roc . Natl . Acad . Sci . U . S . A . ( 2 0 0 3 ) 1 0 0 ( 7 ) : 4 1 2 6 - 4 1 3 1
- P roc . Natl . Acad . Sci . U . S . A . 9 3 ( 1 ) : 1 3 6 - 1 4 0 ( 1 9 9 6 )
- P roc . Natl . Acad . Sci . U . S . A . 9 8 ( 1 7 ) : 9 7 7 2 - 9 7 7 7 ( 2 0 0 1 )
- P roc . Natl . Acad . Sci . U . S . A . 9 9 ( 2 6 ) : 1 6 8 9 9 - 1 6 9 0 3 ( 2 0 0 2 )
- P roc . Natl . Acad . Sci . U . S . A . 9 6 ( 2 0 ) : 1 1 5 3 1 - 1 1 5 3 6 ( 1 9 9 9 )
- P rotective Groups in Organic Synthesis , Greene and Wuts , 3rd Edition , 1999 , John Wiley & Sons Inc .
- Puffenberger E . G . 外 C ell 7 9 , 1 2 5 7 - 1 2 6 6 , 1 9 9 4
- Rao 外( 1 9 9 7 ) B reast C ancer Res . and T reatmen t 4 5 : 1 4 9 - 1 5 8
- Reiter R . E . 外 P roc . Natl . Acad . Sci . U . S . A . 9 5 , 1 7 3 5 - 1 7 4 0 , 1 9 9 8
- Remington ' s Pharmaceutical Sciences , 20th edition , pub . Lippincott , Williams & Wilkins , 2 0 0 0
- Rodrigues 外( 1 9 9 5 ) C hemistry B iology 2 : 2 2 3
- Ross 外( 2 0 0 2 ) C ancer Res . 6 2 : 2 5 4 6 - 2 5 5 3
- S . P . Parker , Ed . , McGraw - Hill D ictionary o f C hemical T erms ( 1 9 8 4 ) McGraw - Hill B ook C ompany , New York
- Sakaguchi 外( 1 9 8 8 ) E MBO J . 7 ( 1 1 ) : 3 4 5 7 - 3 4 6 4
- Sakamoto A . , Yanagisawa M . 外 B iochem . Biophys . Res . Commun . 1 7 8 , 6 5 6 - 6 6 3 , 1 9 9 1
- Sanderson 外( 2 0 0 5 ) C lin . C ancer Res . 1 1 : 8 4 3 - 8 5 2
- S emba K . 外 P roc . Natl . Acad . Sci . U . S . A . 8 2 , 6 4 9 7 - 6 5 0 1 , 1 9 8 5
- S ervenius 外( 1 9 8 7 ) J . B iol . C hem . 2 6 2 : 8 7 5 9 - 8 7 6 6
- Shamis 外( 2 0 0 4 ) J . Am . C hem . Soc . 1 2 6 : 1 7 2 6 - 1 7 3 1
- Sheikh F . 外( 2 0 0 4 ) J . Immunol . 1 7 2 , 2 0 0 6 - 2 0 1 0
- Shimizu 外 , J . A ntibiotics , 2 9 , 2 4 9 2 - 2 5 0 3 ( 1 9 8 2 )
- Sinha S . K . 外( 1 9 9 3 ) J . Immunol . 1 5 0 , 5 3 1 1 - 5 3 2 0
- Storm 外( 1 9 7 2 ) J . Amer . C hem . Soc . 9 4 : 5 8 1 5
- S trausberg 外( 2 0 0 2 ) P roc . Natl . Acad . Sci USA 9 9 : 1 6 8 9 9 - 1 6 9 0 3
- S un 外( 2 0 0 2 ) B ioorganic & Medicinal C hemistry Letters 1 2 : 2 2 1 3 - 2 2 1 5
- S un 外( 2 0 0 3 ) B ioorganic & Medicinal C hemist 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  
 Tonnelie 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・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、メドミューン・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 國際公開第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)