(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-541058
(P2024-541058A)
(43)公表日　令和6年11月6日(2024.11.6)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07K 16/00	*(2006.01)*	C07K	16/00	4C076
C12N 15/13	*(2006.01)*	C12N	15/13	4C084
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00	4C085
A61P 37/02	*(2006.01)*	A61P	37/02	4C086
A61P 31/00	*(2006.01)*	A61P	31/00	4H045

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全766頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-526535(P2024-526535)
(86)(22)出願日　令和3年11月3日(2021.11.3)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月28日(2024.6.28)
(86)国際出願番号　PCT/CN2021/128453
(87)国際公開番号　WO2022/078524
(87)国際公開日　令和4年4月21日(2022.4.21)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,B
最終頁に続く

(71)出願人　515135790
ハンジョウ ディーエーシー バイオテック シーオー．，エルティディ．
ＨＡＮＧＺＨＯＵ ＤＡＣ ＢＩＯＴＥＣＨ ＣＯ．，ＬＴＤ．
中華人民共和国 ゼジアン プロビンス ３１００１８，ハンヂョウ シティ，ヘダ，シックスス ストリート Ｎｏ．２６０，ゼンタイゾンジ サイエンス アンド テクノロジー パーク，ビルディング １２
(74)代理人　110000659
弁理士法人広江アソシエイツ特許事務所
(72)発明者　ジャオ，ロバート
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２４２１，レキシントン，ローリング
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗体の特異的共役

(57)【要約】
本発明は、ＩｇＧ抗体又は抗体様タンパク質の重軽鎖間のシステイン部位の結合を介して、抗体又は抗体様タンパク質の均一な共役体を調製する方法に関する。本発明はまた、ペイロードの７５％以上、ほとんどの場合８０％以上がＩｇＧ抗体又は抗体様タンパク質の重軽鎖間の特定のシステイン部位に結合した共役体を提供するために、抗体若しくは抗体様タンパク質剤の特異的チオールの生成、その後の薬物／連結体複合体との反応、又は抗体若しくは抗体様タンパク質剤の特異的チオールの生成及び合成された連結体－薬物アセンブリとチオールとの結合を同時に行うワンポット反応のいずれかを含む特異的な方法で、共役体を作製する方法にも関する。本発明はまた、がん、感染症及び免疫学的障害の標的予防又は治療において、均一な共役体を使用する方法にも関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
次の工程を含む、均質共役方法：
（ａ）抗体又は抗体様タンパク質内の鎖間ジスルフィド結合を選択的に還元し、メルカプト基を産生するために、有効量の遷移金属カチオン－アミノキレート／錯体（Ｍ（ＮＲ$_1$Ｒ$_2$Ｒ$_3$）$_{m1}$$^{m2+}$）及び還元剤の存在下、緩衝系で抗体又は抗体様タンパク質、特にＩｇＧ抗体をインキュベートすること；
（ｂ）工程（ａ）で生じたチオール基と反応させるために、チオール反応性基（例えば、マレイミド末端を含む薬物）を有する連結体又はペイロード／連結体複合体を有効量添加すること；及び
（ｃ）任意に、未反応のメルカプト基を再酸化するために、有効量の酸化剤（例えば、デヒドロアスコルビン酸）を加えること；
（ｄ）及び次いで、得られた共役体を精製すること；
（ｅ）任意の前記工程（ｃ）は、未反応の還元剤をクエンチするために、有効量のシスチン又は関連するジスルフィド化合物を添加し、一方、チオール反応性基を含む連結体又は連結体／ペイロード複合体の過剰な共役をクエンチするために、シスチンの還元からシステインを生成することに置き換えることができ、過剰の連結体又は連結体／ペイロード複合体分子をクエンチするために、有効量のシステイン又は関連メルカプト化合物を添加することもできる；
前記遷移金属カチオン－アミノキレート／錯体は、式Ｍ（ＮＲ$_1$Ｒ$_2$Ｒ$_3$）$_{m1}$$^{m2+}$であり、式中、
Ｍは、Ｚｎ$^{2+}$、Ｃｕ$^{2+}$、Ｆｅ$^{2+}$、Ｃｄ$^{2+}$、Ｎｉ$^{2+}$、Ｃｒ$^{2+}$、Ｃｒ$^{3+}$、Ｔｉ$^{2+}$、Ｔｉ$^{3+}$、Ｃｏ$^{2+}$、Ｍｎ$^{2+}$、Ｍｎ$^{3+}$、Ａｇ$^{+}$、及びＨｇ$^{2+}$から選択され；
Ｒ$_1$、Ｒ$_2$及びＲ$_3$はそれぞれ独立に、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_8$ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；Ｃ$_3$－Ｃ$_8$アリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、又はヘテロアリールから選択され；
ｍ１は、１、２、３、４、５、６、７、又は８であり；
ｍ２は、１、２、３、４、５、又は６であり；
加えて、Ｎ、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$及び／又はＲ$_3$自体が、複素環、炭素環、ヘテロ二環、又は炭素二環を形成してもよい；また、（ＮＲ$_1$Ｒ$_2$Ｒ$_3$）$_{m1}$は、二量体、三量体、四量体、五量体、又は六量体を形成することができ、これらの重合体はＮ、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$及び／又はＲ$_3$間で共有結合している；
前記還元剤は有機ホスフィンであり、使用量はタンパク質モル中、１．０～２０当量である；
工程（ｃ）で加えられる前記酸化剤は、ＤＨＡＡ、Ｆｅ$^{3+}$、Ｉ$_2$、Ｃｕ$^{2+}$、Ｍｎ$^{3+}$、ＭｎＯ$_2$、又はＦｅ$^{3+}$／Ｉ$^{-}$の混合物である；反応溶液中で使用される前記酸化剤の濃度は、０．０２ｍＭ～１．０ｍＭ、又はタンパク質モル中１－１００当量である；工程（ａ）で使用する遷移金属カチオン－アミノキレート／錯体Ｍ（ＮＲ$_1$Ｒ$_2$Ｒ$_3$）$_{m1}$$^{m2+}$の濃度は、０．０１ｍＭ～１．０ｍＭ、又はタンパク質モル中０．５－２０当量である；
共役反応のｐＨは通常、約５．０から８．０、好ましくは約５．５から７．５である；共溶媒として、最大３０％のＤＭＡ、ＤＭＦ、エタノール、メタノール、アセトン、アセトニトリル、ＴＨＦ、イソプロピルアルコール、ジオキサン、プロピレングリコール、又はエチレングリコールから選択される水と混合（混和）可能な有機溶媒を、水系緩衝溶液に加えることができる；
共役反応の最適温度は通常、約－５℃から４０℃、好ましくは約０℃から３７℃；更に好ましくは約２℃から８℃である；共役反応の最適反応時間は約１５分から約４８時間、好ましくは３０分から１６時間である；
前記共役体は、Ｓｅｐｈａｄｅｘ　Ｇ２５又はＳｅｐｈａｃｒｙｌ　Ｓ３００カラムゲ

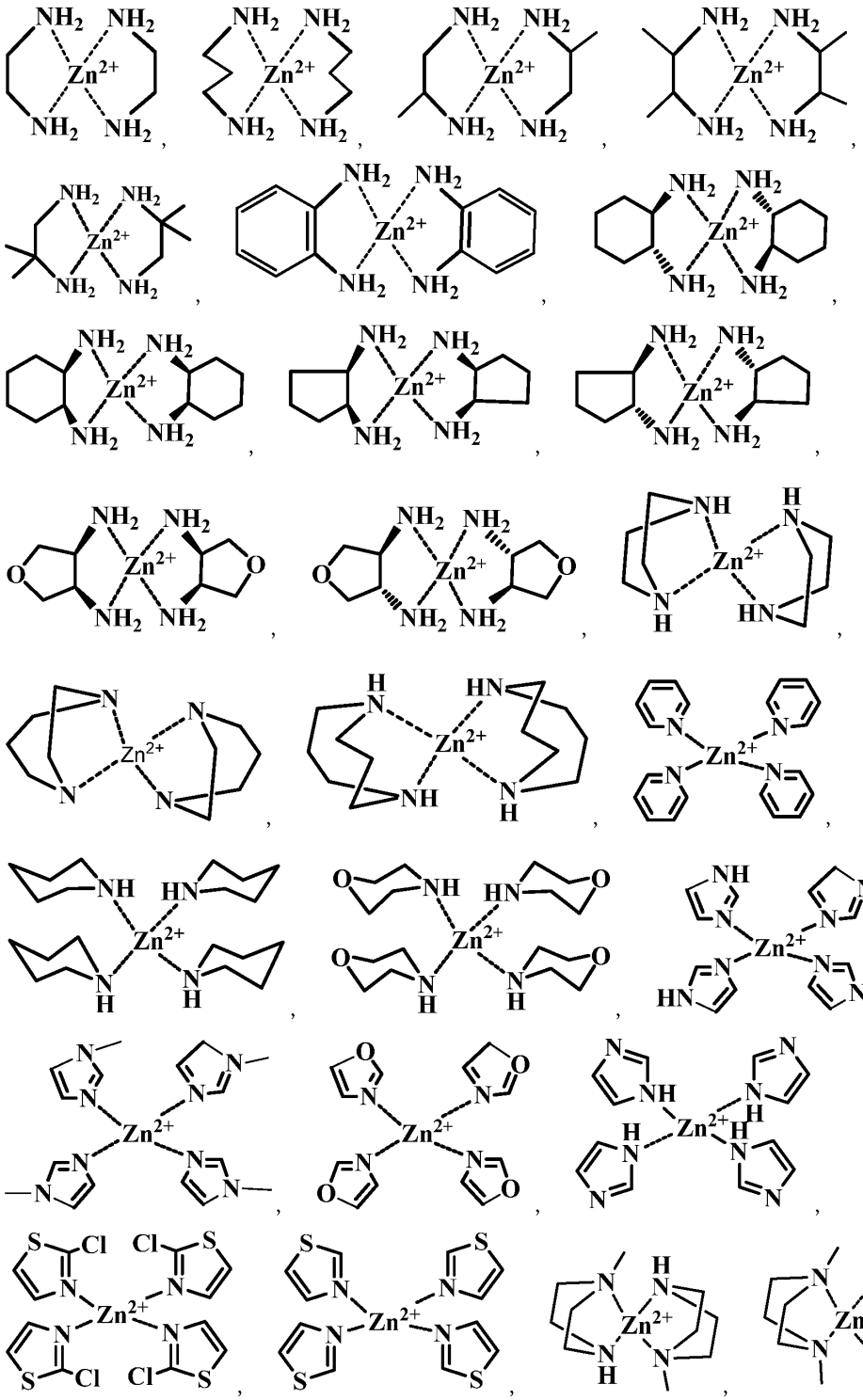
ル濾過、吸着クロマトグラフィー、イオン（カチオン又はアニオン）交換クロマトグラフィー、又は透析（限外濾過又は超濾過（ＵＦ）及び／又は透析濾過（ＤＦ）により精製することができる；

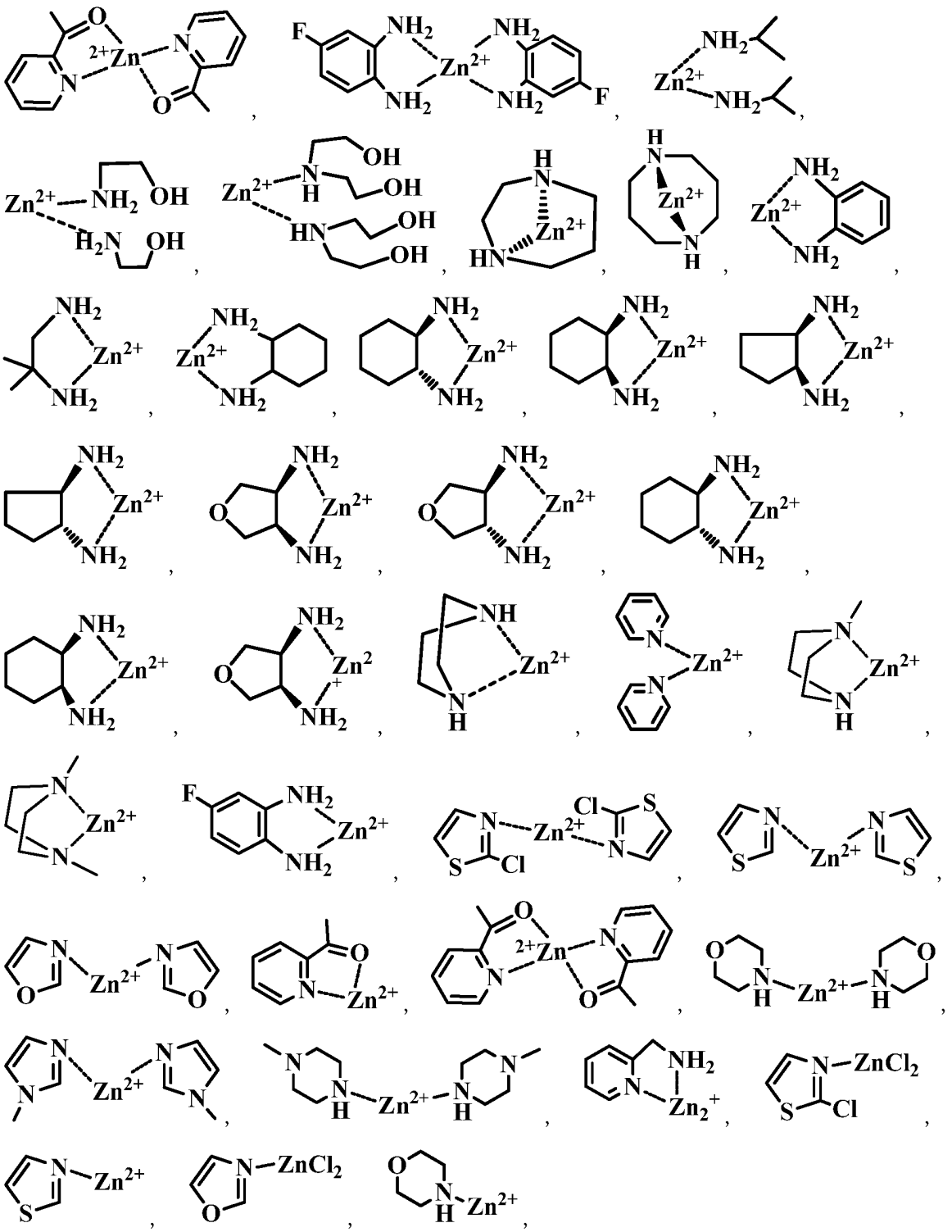
前記共役体の薬物／抗体様タンパク質（抗体）比率（ＤＡＲ）は、波長範囲が２４０－３８０ｎｍのＵＶで、疎水相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）、キャピラリー電気泳動（ＣＥ）で、及び／又はＬＣ－ＭＳ、ＣＥ－ＭＳ、若しくはＬＣ－ＭＳ／ＭＳで測定することもできる。

【請求項２】

請求項１に記載の遷移金属カチオンアミノキレート化合物が以下から選択される；$Zn(NH_2CH_3)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CH_3)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CH_2CH_3)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH(CH_3)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH_2C(CH_3)_3)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2C(CH_3)_3)_2^{2+}$、$Zn(NH(CH_3)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH(CH_2CH_3)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH(CH(CH_3)_2)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH(C(CH_3)_3)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH(CH(CH_2CH3)_2)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH(CH_2C(CH_3)_3)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH(CH_2C(CH_2CH_3)_3)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH(CH_2CH_2C(CH_3)_3)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CH_2OH)_2^{2+}$、$Zn(NH(CH_2CH_2OH)_2)_2^{2+}$、$Zn(N(CH_2CH_2OH)_3)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOH)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CONH_2)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOCH_3)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOCH_2CH_3)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOC(CH_3)_3)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOCH(CH_3)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CH_2COOH)_2^{2+}$、$Zn(NH(CH_2COOH)_2)_2^{2+}$、$Zn(N(CH_2CH_2COOH)_3)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_3)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CH_3)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CH_2CH_3)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH(CH_3)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH_2C(CH_3)_3)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2C(CH_3)_3)_4^{2+}$、$Zn(NH(CH_3)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH(CH_2CH_3)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH(CH(CH_3)_2)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH(C(CH_3)_3)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH(CH(CH_2CH_3)_2)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH(CH_2C(CH_3)_3)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH(CH_2C(CH_2CH_3)_3)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH(CH_2CH_2C(CH_3)_3)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CH_2OH)_4^{2+}$、$Zn(NH(CH_2CH_2OH)_2)_4^{2+}$、$Zn(N(CH_2CH_2OH)_3)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOH)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CONH_2)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOCH_3)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOCH_2CH_3)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOC(CH_3)_3)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOCH(CH_3)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CH_2COOH)_4^{2+}$、$Zn(NH(CH_2COOH)_2)_4^{2+}$、$Zn(N(CH_2CH_2COOH)_3)_4^{2+}$、

【化１】





全ての前記錯体カチオンは、Cl^-、Br^-、I^-、SO_4^{2-}、HSO_4^-、NO_3^-、PO_4^{3-}、HPO_4^{2-}、$H_2PO_4^-$、CO_3^{2-}、HCO_3^-、$HCOO^-$、CH_3COO^-、F_3CCOO^-、Cl_3CCOO^-、FCH_2COO^-、$ClCH_2COO^-$、F_2CHCOO^-、Cl_2CHCOO^-、BF_4^-、SO_3^{2-}、HSO_3^-、$CH_3SO_3^-$、$C_6H_5CH_2SO_3^-$、$C_6H_5SO_3^-$、$C_6H_5COO^-$、$C_6H_5CH_2COO^-$、$C_6F_5O^-$、$C_6H_4(OH)COO^-$、$C_6H_2F_3O^-$、$C_6H_4(NO_2)O^-$、及び$C_6H_2(NO_2)_3O^-$から選択されるアニオンと共に塩として形成されていてもよい；

前記反応溶液中の前記遷移金属カチオン－アミノ錯体の濃度は、タンパク質モルあたり

０．５～２０当量であり、エタノール、メタノール、プロパノール、プロパンジオール、ＤＭＡ、ＤＭＳＯ、ＴＨＦ、又はCH_3CNから選ばれる水混和性有機溶媒と共に、前記反応溶液に加えることができる。

【請求項３】

請求項１に記載の前記有機ホスフィン還元剤は、トリス（ヒドロキシプロピル）－ホスフィン（$P(CH_2CH_2CH_2OH)_3$）、$P(CH_2CH_3)_3$、$P(CH_2CH_2CH_3)_3$、$P(CH_2CH_2-CH_2CH_3)_3$、$P(CH(CH_3)_2)_3$、$P(CH_2CH=CH_2)_3$、$P(CH_2CH_2CN)_3$、$P(CH(CH_3)_2)_2(CH_2CH_2NH_2)$、$P(CH_2CH_2CONH_2)_3$、$P(CH_2CH_2CONHCH_3)_3$、$P(CH_2CH_2CH_2NHCOCH_3)_3$、$NaB(CN)H_3$、$(C_6H_{11})_2P(CH_2)_4P(C_6H_{11})_2$、$(C_6H_{11})_2P(CH_2)_3P-(C_6H_{11})_2$、ジシクロヘキシル（エチル）ホスフィン、ビス［２－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）エチル］アミン、トリシクロヘキシルホスフィン、１，２－エチルジイルビス［ジシクロヘキシル］－ホスフィン、ビス［２－（ジシクロヘキシルホスフィン）エチル］アミン、トリス［２－（ジフェニルホスフィン）エチル］－ホスフィン（$[(C_6H_5)_2PCH_2CH_2]_3P$）、トリフェニルホスフィン、スルホン化トリフェニルホスフィン（２－（ジフェニルホスフィン）ベンゼンスルホン酸（ｄｉＰＰＢＳ）、３－（ジフェニルホスフィン））ベンゼンスルホン酸、４－（ジフェニルホスフィニル）ベンゼンスルホン酸、３，３’，３’’－ホスホトリルトリベンゼンスルホン酸）から選択される；好ましくは、還元剤はＴＥＣＰ又は$P(CH_2CH_2CH_2OH)_3$から選択され、より好ましくは、ＴＥＣＰから選択される；また、工程（Ａ）の前記反応溶液に用いられる還元剤は、濃度が０．０２ｍＭ－１．０ｍＭであるか、又は前記反応溶液中、タンパク質モル中１．０－２０．０当量である；好ましくは、前記還元剤は、タンパク質の２．０－４．０当量で用いられる。

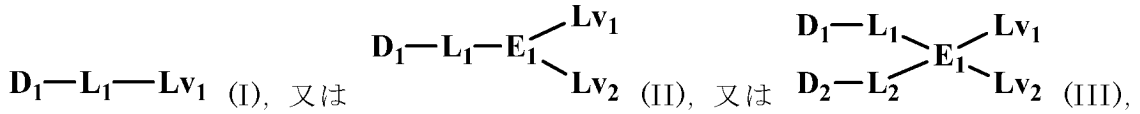
【請求項４】

請求項１に記載の選択的還元を行うための最適な緩衝剤は、ＰＢＳ、Ｍｅｓ、Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓ、Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓプロパン、Ｐｉｐｅｓ、Ａｃｅｓ、Ｍｏｐｓｏ、Ｂｅｓ、Ｍｏｐｓ、Ｈｅｐｅｓ、Ｔｅｓ、Ｐｉｐｐｓ、Ｄｉｐｓｏ、Ｔａｐｓｏ、Ｈｅｐｐｓｏ、Ｔｒｉｓ－ｕｐ、Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、トリシン、Ｈｅｐｐｓ、Ｇｌｙ－Ｇｌｙ、ビシン、Ｔａｐｓ、Ｈｅｐｅｅ、アセテート、ヒスチジン、クエン酸塩、ＭＥＳ、ホウ酸塩、又はこれらの２種、３種若しくは４種から選択される；前記緩衝液のｐＨは４．０－９．０、好ましくは５．０－７．５、より好ましくは５．５－７．５である；反応中の緩衝液の濃度は０．０２－１．０Ｍ、好ましくは２０－１００ｍＭである；共溶媒として、最大３０％のＤＭＡ、ＤＭＦ、エタノール、メタノール、アセトン、アセトニトリル、ＴＨＦ、イソプロピルアルコール、ジオキサン、プロピレングリコール、又はエチレングリコールから選択される水と混合（混和）可能な有機溶媒を、水系緩衝溶液に加えることができる。

【請求項５】

請求項１に記載の薬物／連結体複合体は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）で表される：

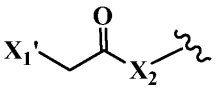
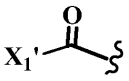
【化２】

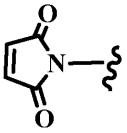
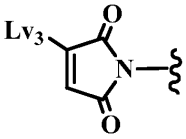


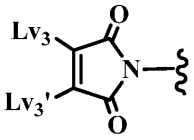
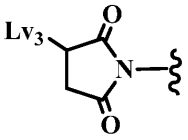
式中、

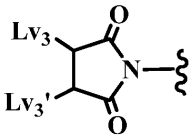
Lv_1及びLv_2はチオール反応基であり、独立して以下から選択される：

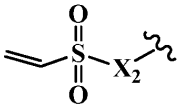
【化３】

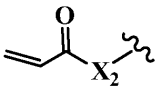

ハロアセチル;

酸ハロゲン化物基;

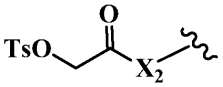

マレイミド;

一置換マレイミド;

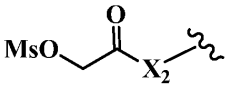

二置換マレイミド;

一置換コハク酸イミド;

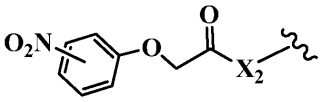

二置換スクシンイミド;

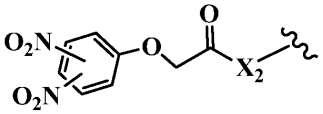
-CHO アルデヒド;

エテンスルホニル;

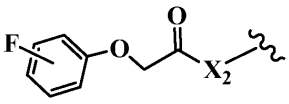

アクリル（アクリロイル）;

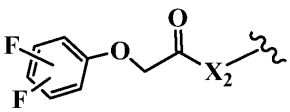

2-(トシルオキシ)アセチル;

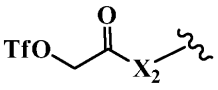

2-(メシルオキシ)アセチル;

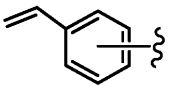

2-(ニトロフェノキシ)アセチル;

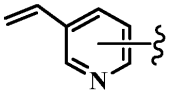

2-(ジニトロフェノキシ)アセチル;

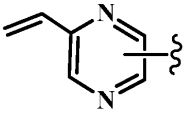

2-(フルオロフェノキシ)-アセチル;

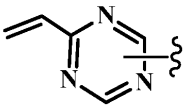

2-(ジフルオロフェノキシ)-アセチル;

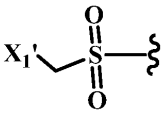

2-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)アセチル;

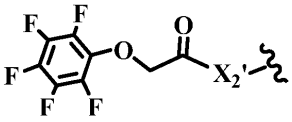

スチレン,

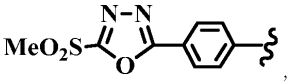

ビニルピリジン,

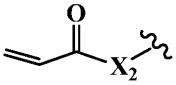

ビニルピラジン,

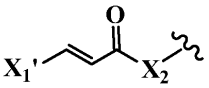

ビニル-1,3,5-トリアジン,

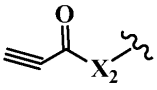

置換メチルスルホニル,

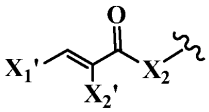

2-(ペンタフルオロフェノキシ)アセチル;

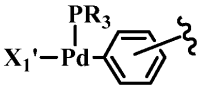

, メチルスルホンフェニルオキサジアゾール (ODA);

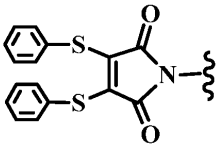

アクリル,

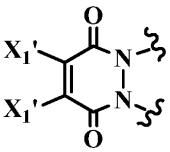

ハローアクリル,

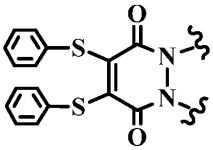

プロピオール,

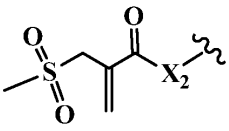

2,3-ジハロアクリル,

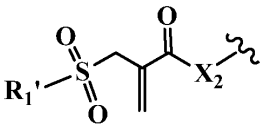

アリールパラジウム錯体,

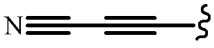
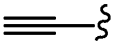
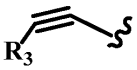

ビス(フェニルスルファニル)-マレイミド,

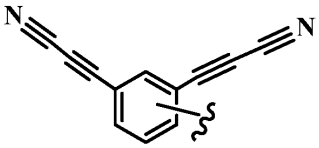

ビスハライドピリダジンジオン,

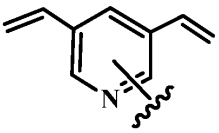
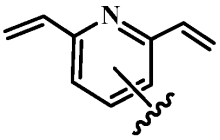

ビスフェニルスルファニルピリダジンジオン,

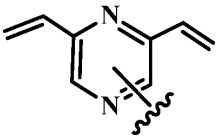
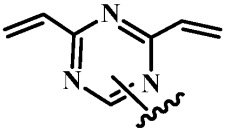

2-((メチルスルホニル)メチル)アクリル,

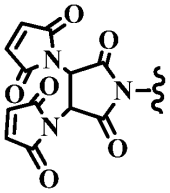

2-((アルキルまたはアリールスルホニル)メチル)アクリル,

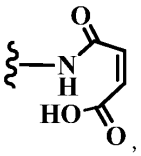
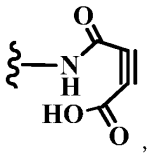
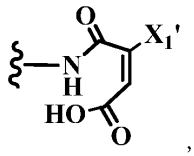
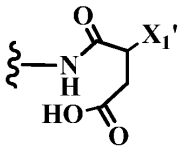
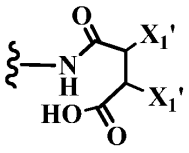

シアノエチニル, 
エチニル; 
アルキニル,

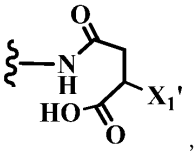
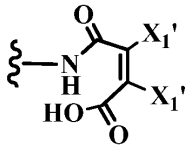
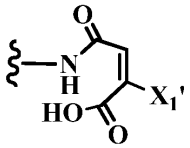
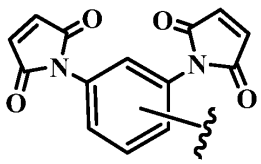

アリーレンジプロピオロニトリル (ADPN),

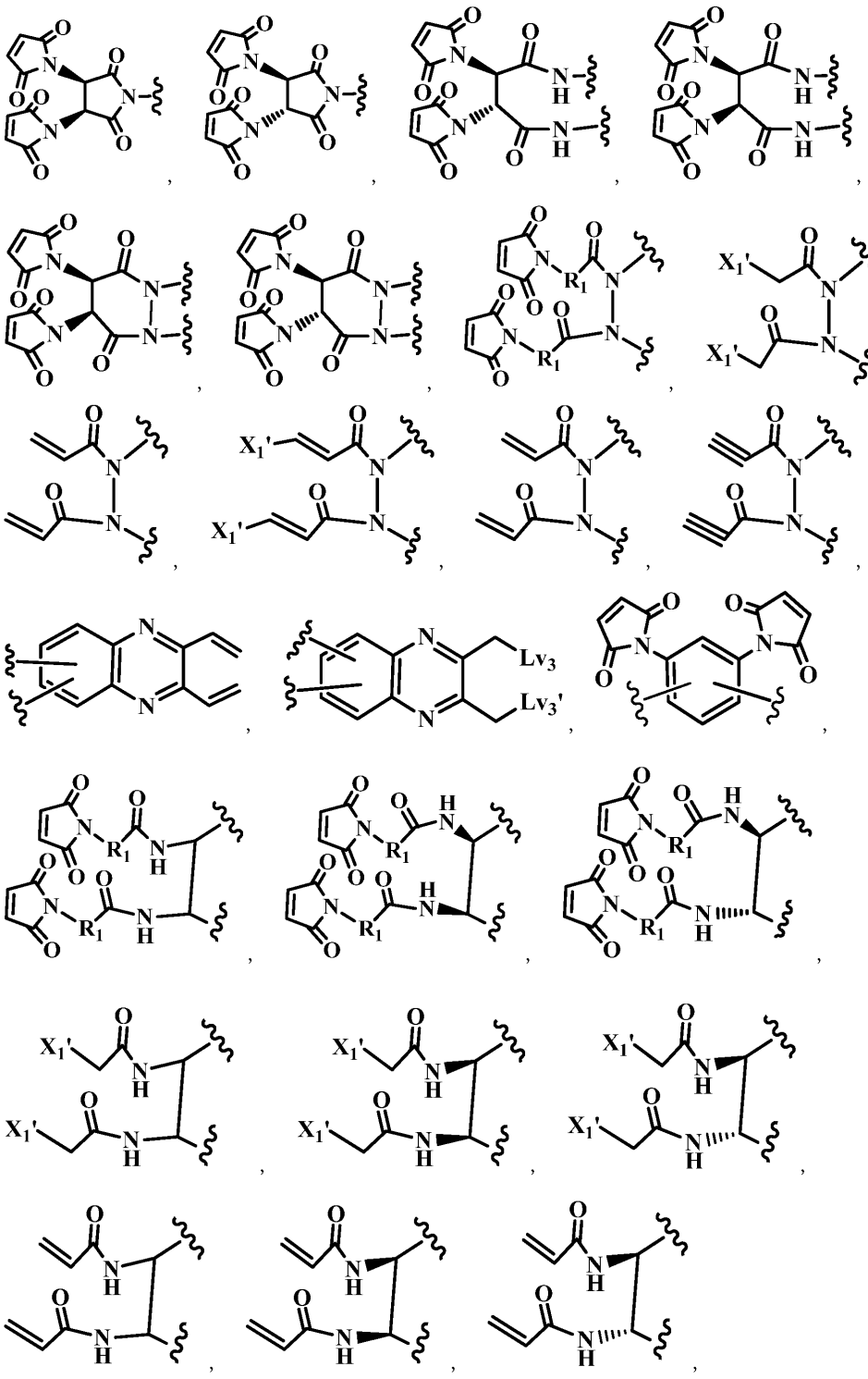

または 
ジビニルピリジン,

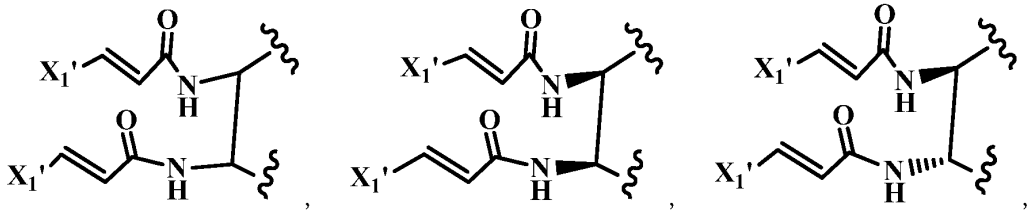

ジビニルピラジン, 
ジビニルトリアジン,


3,4-ビス(マレイミド)-2,5-ジオキソピロリジン,

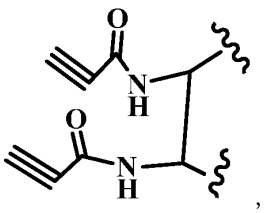
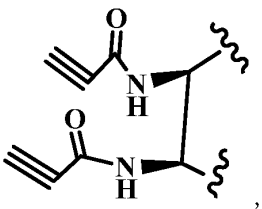
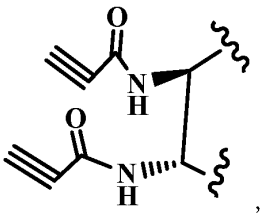
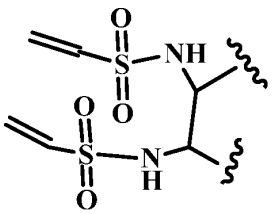
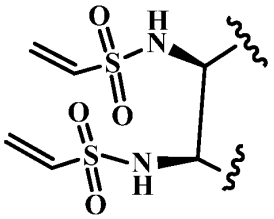
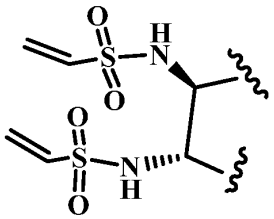
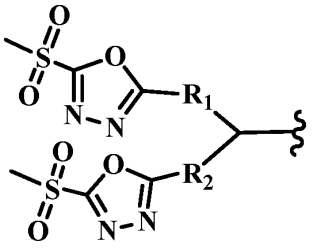
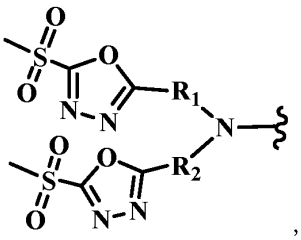
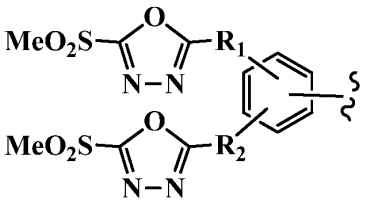
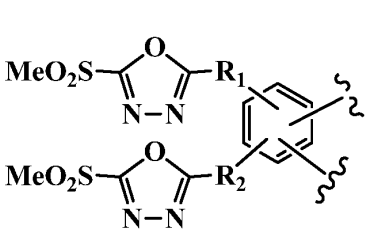
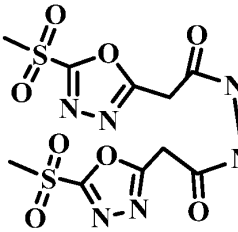
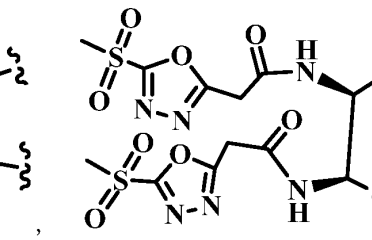
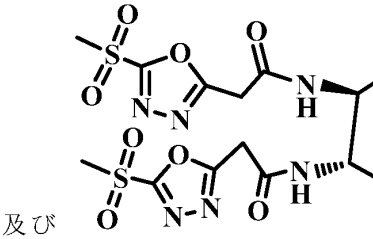

, 
, 
, 
, 
,


, 
, 
, 
,

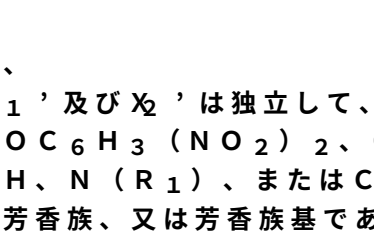

X1'
Lv3
Lv3'


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

及び

,

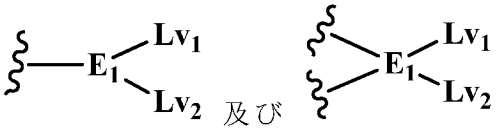
式中、

X_1’及びX_2’は独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＴｆ、ＯＭｓ、OC_6H_4（NO_2）、OC_6H_3（NO_2）$_2$、OC_6F_5、OC_6HF_4、又はLv_3である；X_2は、Ｏ、ＮＨ、Ｎ（R_1）、またはCH_2である；R_3及びR_5は独立してＨ、R_1、芳香族、複素芳香族、又は芳香族基であり、１又はいくつかのＨ原子は独立して、－R_1、－ハロゲン、－OR_1、－SR_1、－NR_1R_2、－NO_2、－Ｓ（Ｏ）R_1、－Ｓ（Ｏ）$_2R_1$、又は－ＣＯＯR_1によって置換される；Lv_3およびLv_3’は独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ニトロフェノキシル、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）、フェノキシル、ベンゼンチオール、ジニトロフェノキシル、ペンタフルオロフェノキシル、テトラフ

ルオロフェノキシル、ジフルオロフェノキシル、モノフルオロフェノキシル、ペンタクロロフェノキシル、トリフレート、イミダゾール、ジクロロフェノキシル、テトラクロロフェノキシル、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、トシレート、メシル酸塩、２－エチル－５－フェニルイソオキサゾリウム－３’－スルホネート、自身又は他の無水物とで形成される無水物、無水アセチル、無水ホルミル、又はペプチドカップリング反応若しくはミツノブ反応のための縮合試薬と共に生成される中間分子から選択される脱離基である；

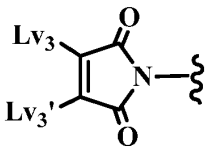
式（ＩＩ）及び式（ＩＩＩ）において、

【化４】

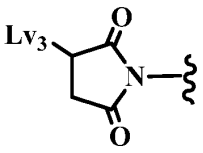


は、以下から選択することができる：

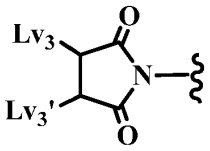
【化５】



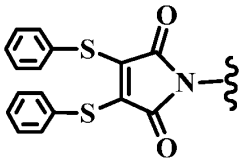
二置換マレイミド;



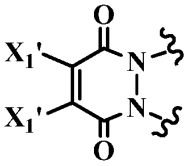
一置換コハク酸イミド;



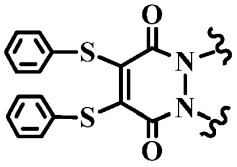
二置換コハク酸イミド;



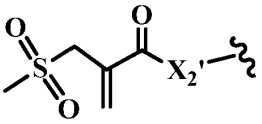
ビスフェニルスルファニルマレイミド,



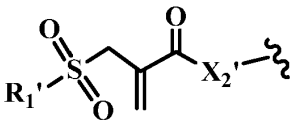
ビスハライドピリダジンジオン,



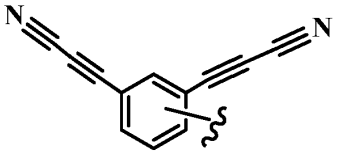
ビスフェニルスルファニルピリダジンジオン,



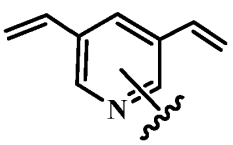
2-((メチルスルホニル)メチル)アクリル,



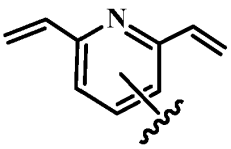
2-((アルキルまたはアリールスルホニル)メチル)アクリル,



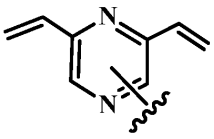
アリーレンジプロピオロニトリル（ADPN),

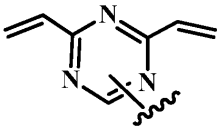


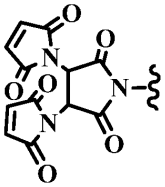
または

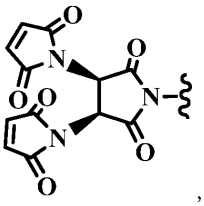
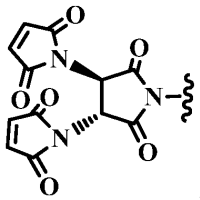
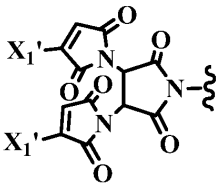
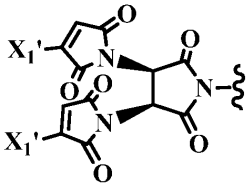
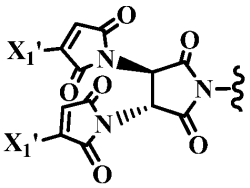
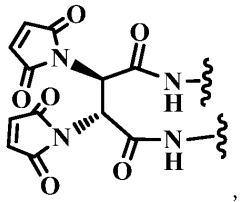
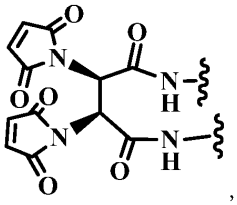
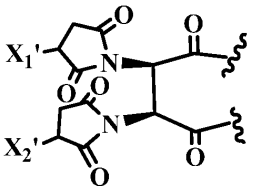
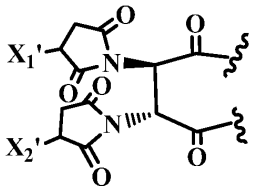
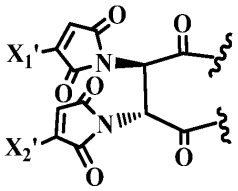
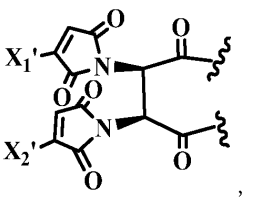
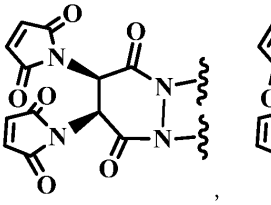
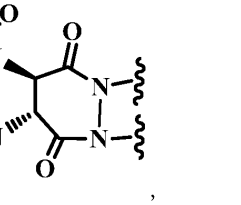
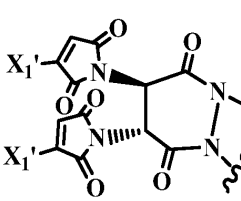
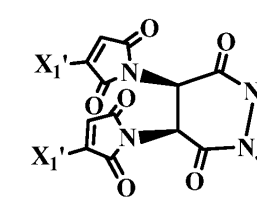
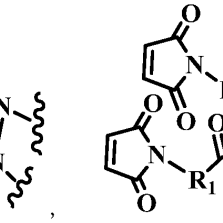


ジビニルピリジン,


ジビニルピラジン,


ジビニルトリアジン,

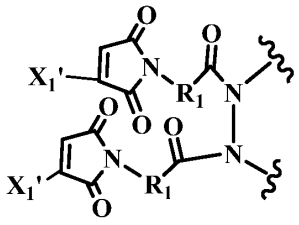
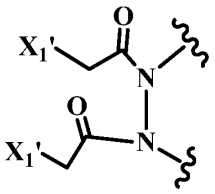
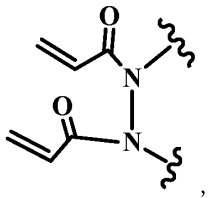

3,4-ビス(マレイミド)-2,5-ジオキソピロリジン,

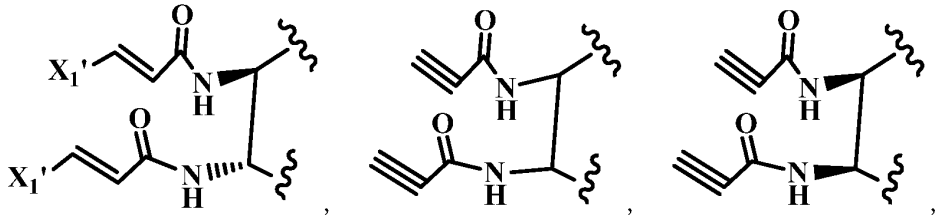
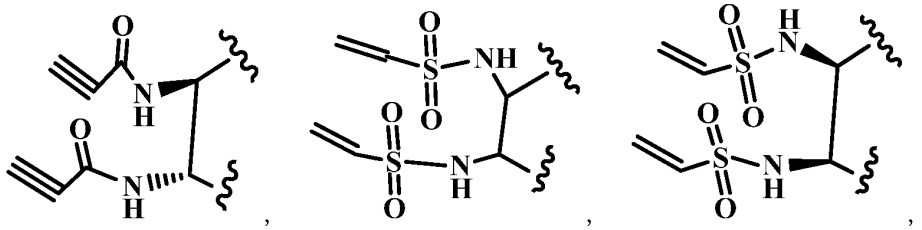
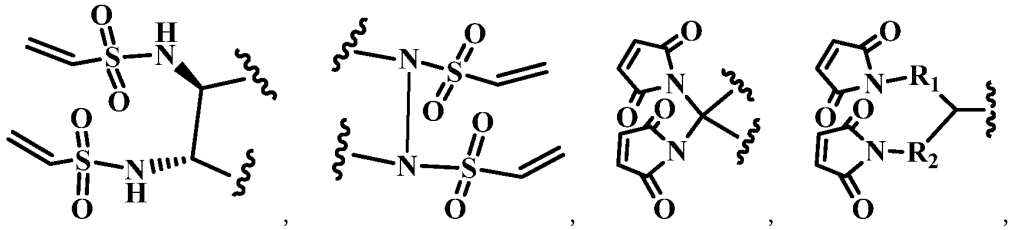
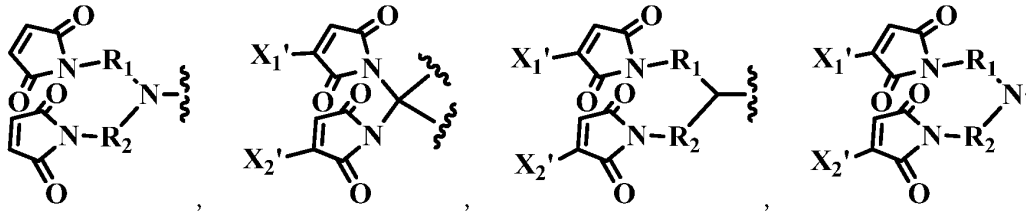

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

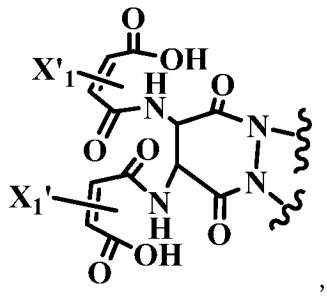
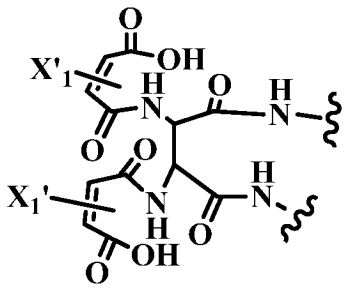
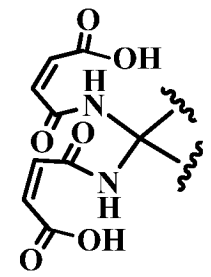
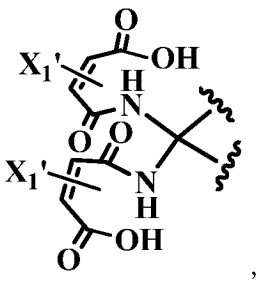
,

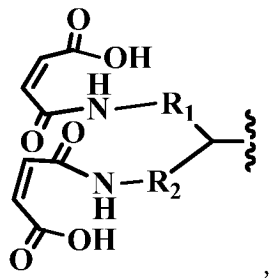
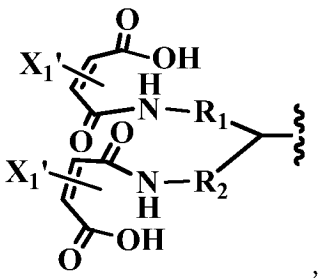
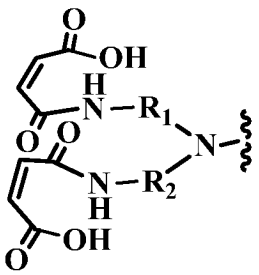
,

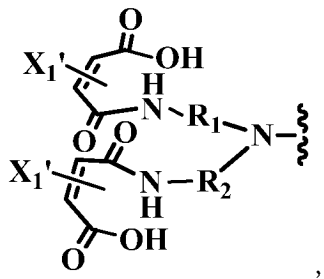
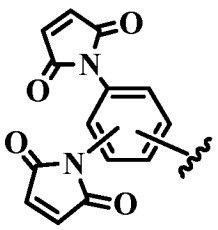
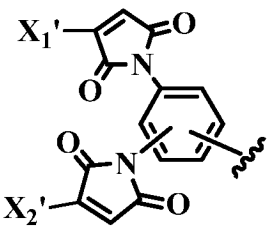
,

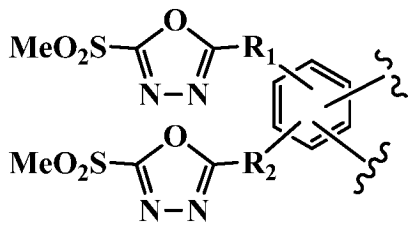
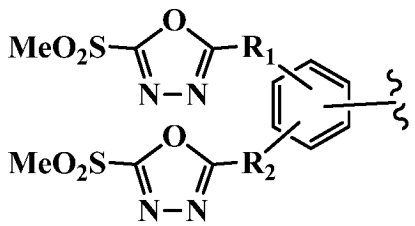
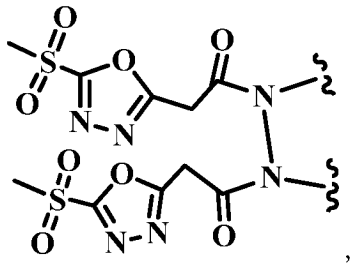

,

,

,

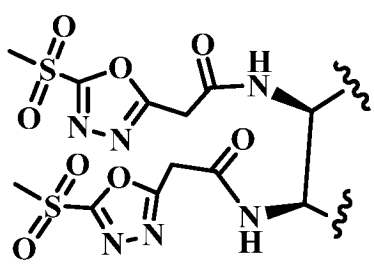
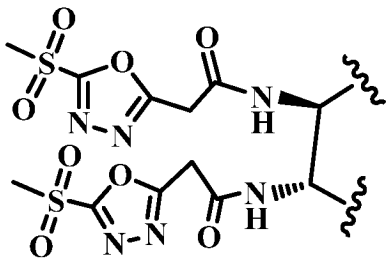





 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 , 及び  ,

式中、Ｌｖ$_3$、Ｌｖ$_3$’、Ｘ$_1$’、及びＸ$_2$’は上記の通りである；２つの原子の中央にある結合

【化６】

—

は、当該２つの原子のいずれかと結合できることを意味する；

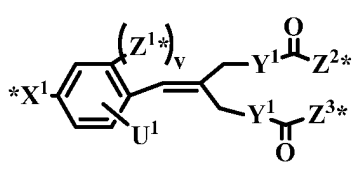
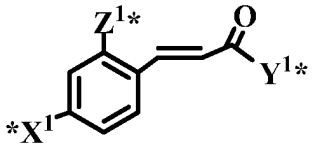
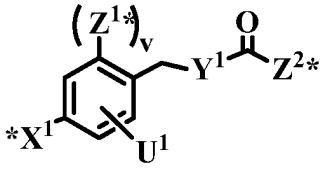
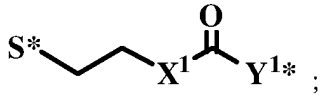
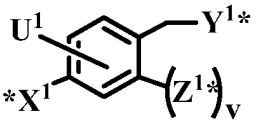
Ｌ$_1$及びＬ$_2$は、同一の又は異なる、それぞれ独立して、Ｏ、ＮＨ、Ｓ、ＮＨＮＨ、Ｎ（Ｒ$_3$）、Ｎ（Ｒ$_3$）Ｎ（Ｒ$_3$’）、又は式（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_p$ＯＲ$_3$、（ＯＣＨ$_2$ＣＨ

（CH_3））$_p$$OR_3$、$NH(CH_2CH_2O)_pOR_3$、$NH(CH_2CH(CH_3)O)_pR_3$、$N[(CH_2CH_2O)_pR_3][(CH_2CH_2O)_{p'}R_3]$、$(OCH_2CH_2)_pCOOR_3$、又は$CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_pCOOR_3$のポリエチレンオキシ単位（式中、ｐおよびｐ’は独立して、０～約１０００から選択される整数である）、又はそれらの組み合わせ；C_1－C_8アルキル；C_2－C_8ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8アリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；から選択され、ここで、R_3及び$R_{3'}$は独立して、Ｈ、C_1－C_8アルキル；C_2－C_8ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルのアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；又は炭素原子数１～８個のエステル、エーテル、若しくはアミド；又は定義中に記載されている１～８個の天然又は非天然アミノ酸；又は式（OCH_2CH_2）$_p$若しくは（$OCH_2CH(CH_3)$）$_p$のポリエチレンオキシ単位（式中、ｐは０から約１０００までの整数である）、又はそれらの組み合わせである；

L_1又はL_2は、自壊性又は非自壊性成分、ペプチジル単位、ヒドラゾン結合、ジスルフィド、エステル、オキシム、アミド、又はチオエーテル結合を含んでもよく、前記自壊性ユニットは、２－アミノイミダゾール－５－メタノール誘導体、複素環式ＰＡＢ類縁体、β－グルクロニド、及びオルト又はパラアミノベンジルアセタールを含む、パラアミオベンジルカルバモイル（ＰＡＢ）基と電子的に類似する芳香族化合物を含む；

前記自壊性連結体成分は、以下の構造のいずれかを有する；

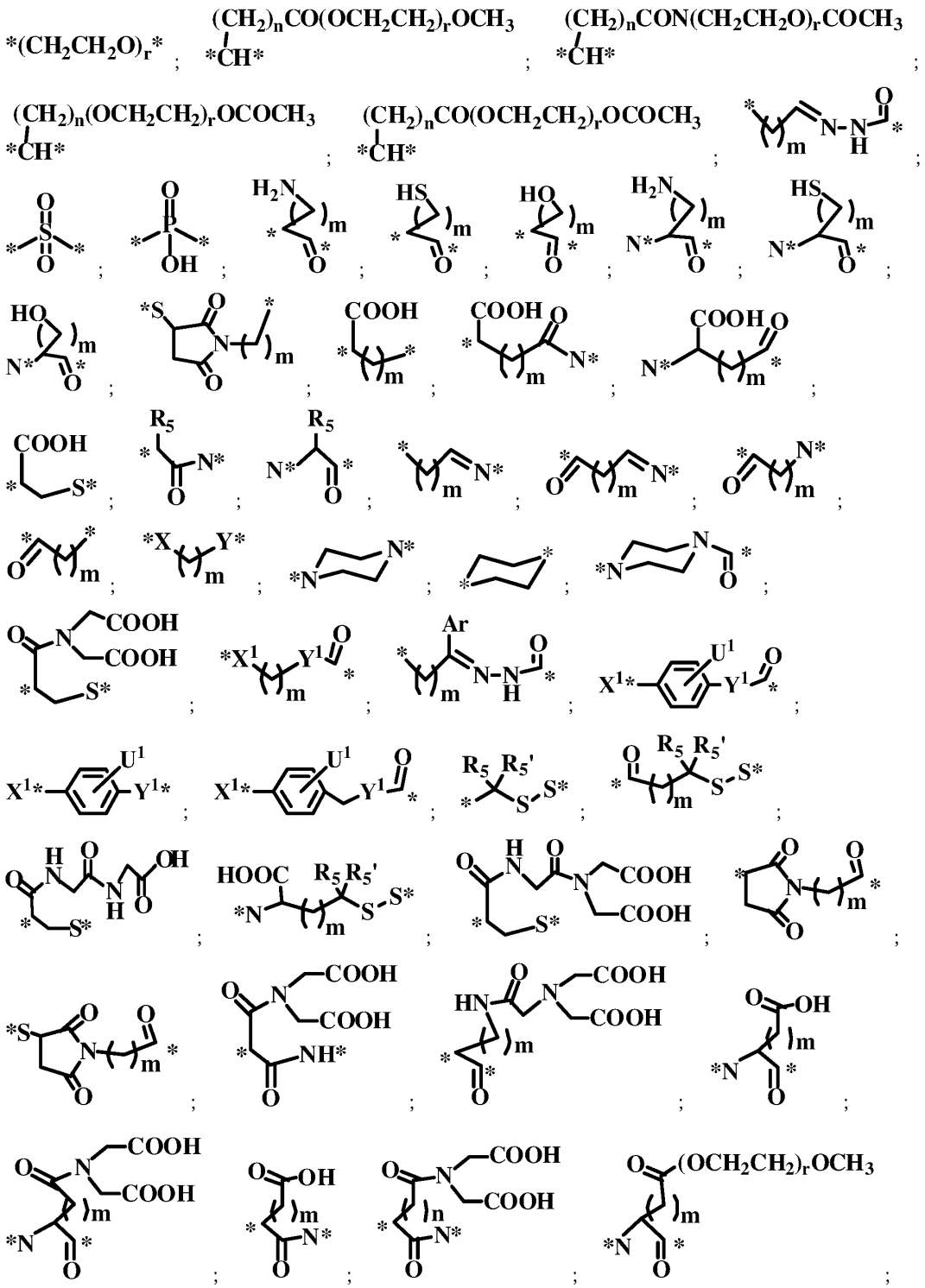
【化７】

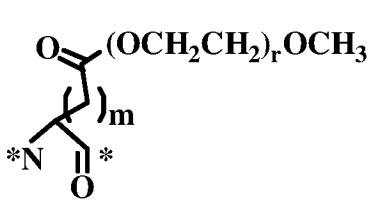
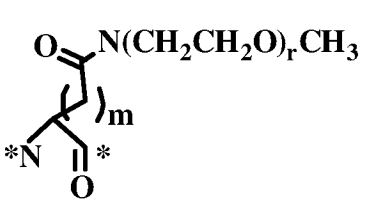
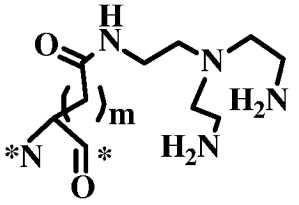
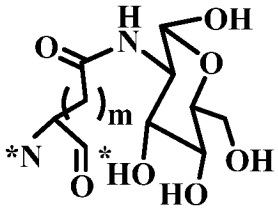

;

;

;

;


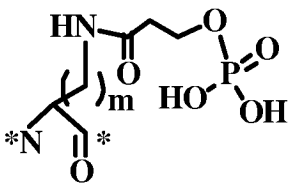
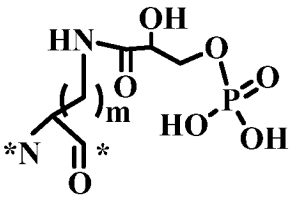
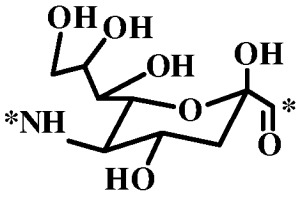
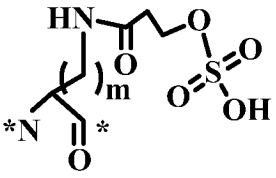
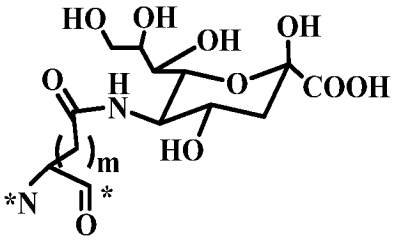
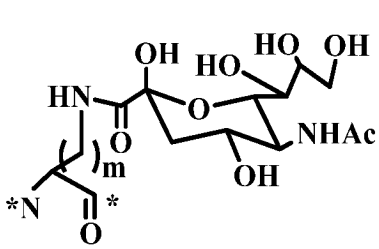
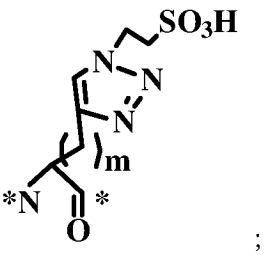
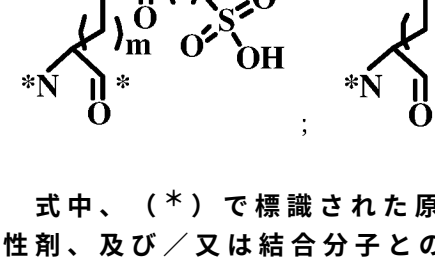
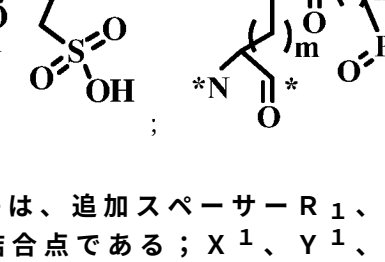
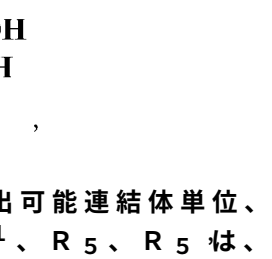
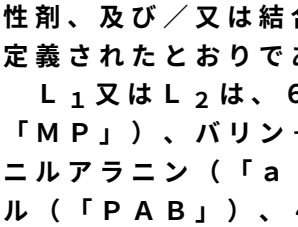
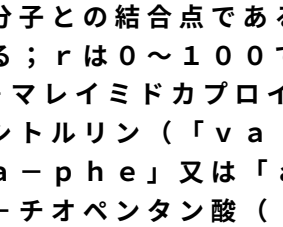
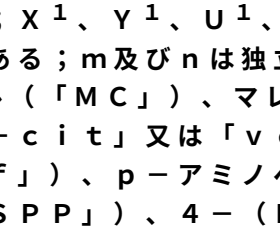
式中、（＊）で標識された原子は、追加のスペーサー、放出可能な連結体単位、細胞傷害性薬剤、及び／又は細胞結合分子（ＣＢＡ）との結合点である；X^1、Y^1、Z^2、及びZ^3は独立して、ＮＨ、Ｏ又はＳである；Z^1は独立して、Ｈ、ＮＨ、Ｏ、又はＳである；ｖは０又は１である；U^1は独立して、Ｈ、ＯＨ、C_1－C_6アルキル、$(OCH_2CH_2)_n$、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、OR_5、SR_5、$NR_5R_{5'}$、$N=NR_5$、$N=R_5$、$NR_5R_{5'}$、NO_2、$SOR_5R_{5'}$、SO_2R_5、SO_3R_5、OSO_3R_5、$PR_5R_{5'}$、$POR_5R_{5'}$、$PO_2R_5R_{5'}$、$OPO(OR_5)(OR_{5'})$、又は$OCH_2PO(OR_5)(OR_{5'})$であり、式中、R_5及び$R_{5'}$は上記の通りである；好ましくはR_5及び$R_{5'}$は独立して、Ｈ、C_1－C_8アルキル；C_2－C_8アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル；C_3－C_8アリール、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアラルキル、アルキルカルボニル；又は薬用陽イオン塩から選択される；

前記非自壊性連結体成分は、以下の構造のいずれかを有する；

【化８】




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

,

式中、（＊）で標識された原子は、追加スペーサーＲ１、放出可能連結体単位、細胞毒性剤、及び／又は結合分子との結合点である；Ｘ１、Ｙ１、Ｕ１、Ｒ５、Ｒ５は、上記で定義されたとおりである；ｒは０～１００である；ｍ及びｎは独立して０～６である；

Ｌ１又はＬ２は、６－マレイミドカプロイル（「ＭＣ」）、マレイミドプロパノイル（「ＭＰ」）、バリン－シトルリン（「ｖａｌ－ｃｉｔ」又は「ｖｃ」）、アラニン－フェニルアラニン（「ａｌａ－ｐｈｅ」又は「ａｆ」）、ｐ－アミノベンジルオキシカルボニル（「ＰＡＢ」）、４－チオペンタン酸（「ＳＰＰ」）、４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１　カルボキシレート（「ＭＣＣ」）、（４－アセチル）アミノ安息香酸（「ＳＩＡＢ」）、４－チオ酪酸（ＳＰＤＢ）、４－チオ－２－ヒドロキシスルホニル酪酸（２－スルホ－ＳＰＤＢ）、又は１～８個の天然又は非天然アミノ酸単位を有する天然又は非天然ペプチドである１又は複数の連結体成分から構成されてもよい。

Ｌ１又はＬ２は、放出可能連結体でもよい。放出可能連結体の語は、ｐＨ不安定性、酸不安定性、塩基不安定性、酸化不安定性、代謝不安定性、生物化学的不安定性、又は酵素不安定性等の、生理的条件で崩壊することができる少なくとも１つの結合を含む連結体を示す。そのような結合の破壊を引き起こす生理的条件は、生物学的又は代謝的プロセスを必ずしも含む必要はなく、その代わりとして、加水分解又は置換反応、例えば、サイトゾルｐＨよりも低いｐＨを有するエンドソーム、及び／又は悪性細胞内のミリモル範囲の豊

富なグルタチオン等の細胞内チオールとのジスルフィド結合交換反応のような、標準的な化学反応を含んでもよい。

前記放出可能連結体（L_1又はL_2）の例には、以下が含まれる：

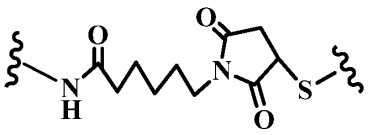
－（CR_5R_6）$_m$（Aa）$_r$（CR_7R_8）$_n$（OCH_2CH_2）$_t$－、－（CR_5R_6）$_m$（CR_7R_8）$_n$（Aa）$_r$（OCH_2CH_2）$_t$－、－（Aa）$_r$－（CR_5R_6）$_m$（CR_7R_8）$_n$（OCH_2CH_2）$_t$－、－（CR_5R_6）$_m$（CR_7R_8）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$（Aa）$_t$－、－（CR_5R_6）$_m$－（CR_7＝CR_8）（CR_9R_{10}）$_n$（Aa）$_t$（OCH_2CH_2）$_r$－、－（CR_5R_6）$_m$（$NR_{11}CO$）（Aa）$_t$（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$－、－（CR_5R_6）$_m$（Aa）$_t$（$NR_{11}CO$）（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$－、－（CR_5R_6）$_m$（OCO）（Aa）$_t$（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$－、－（CR_5R_6）$_m$（$OCNR_7$）（Aa）$_t$（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$－、－（CR_5R_6）$_m$（CO）（Aa）$_t$－（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$－、－（CR_5R_6）$_m$（$NR_{11}CO$）（Aa）$_t$（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$－、－（CR_5R_6）$_m$－（OCO）（Aa）$_t$（CR_9R_{10}）$_n$－（OCH_2CH_2）$_r$－、－（CR_5R_6）$_m$（$OCNR_7$）（Aa）$_t$（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$－、－（CR_5R_6）$_m$（CO）（Aa）$_t$（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$－、－（CR_5R_6）$_m$－フェニル－（CO）（Aa）$_t$（CR_7R_8）$_n$－、－（CR_5R_6）$_m$－フリル－（CO）（Aa）$_t$（CR_7R_8）$_n$－、－（CR_5R_6）$_m$－オキサゾリル－（CO）（Aa）$_t$（CR_7R_8）$_n$－、－（CR_5R_6）$_m$－チアゾリル－（CO）（Aa）$_t$（CR_7R_8）$_n$－、－（CR_5R_6）$_t$－チエニル－（CO）（CR_7R_8）$_n$－、－（CR_5R_6）$_t$－イミダゾリル－（CO）（CR_7R_8）$_n$－、－（CR_5R_6）$_t$－モルホリノ－（CO）（Aa）$_t$（CR_7R_8）$_n$－、－（CR_5R_6）$_t$－ピペラジノ－（CO）（Aa）$_t$（CR_7R_8）$_n$－、－（CR_5R_6）$_t$－N－メチルピペラジン－（CO）（Aa）$_t$（CR_7R_8）$_n$－、－（CR_5R_6）$_m$－（Aa）$_t$フェニル－、－（CR_5R_6）$_m$－（Aa）$_t$フリル－、－（CR_5R_6）$_m$－オキサゾリル（Aa）$_t$－、－（CR_5R_6）$_m$－チアゾリル（Aa）$_t$－、－（CR_5R_6）$_m$－チエニル（Aa）$_t$－、－（CR_5R_6）$_m$－イミダゾリル（Aa）$_t$－、－（CR_5R_6）$_m$－モルホリノ－（Aa）$_t$－、－（CR_5R_6）$_m$－ピペラジノ－（Aa）$_t$－、－（CR_5R_6）$_m$－N－メチルピペラジノ－（Aa）$_t$－、－K（CR_5R_6）$_m$（Aa）$_r$（CR_7R_8）$_n$（OCH_2CH_2）$_t$－、－K（CR_5R_6）$_m$（CR_7R_8）$_n$（Aa）$_r$（OCH_2CH_2）$_t$－、－K（Aa）$_r$（CR_5R_6）$_m$（CR_7R_8）$_n$（OCH_2CH_2）$_t$－、－K（CR_5R_6）$_m$（CR_7R_8）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$（Aa）$_t$－、－K（CR_5R_6）$_m$（CR_7＝R_8）（CR_9R_{10}）$_n$（Aa）$_t$（OCH_2CH_2）$_r$－、－K（CR_5R_6）$_m$（$NR_{11}CO$）（Aa）$_t$（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$－、－K（CR_5R_6）$_m$（Aa）$_t$（$NR_{11}CO$）（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$－、－K（CR_5R_6）$_m$（OCO）（Aa）$_t$（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$－、－K（CR_5R_6）$_m$（$OCNR_7$）（Aa）$_t$（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$－、－K（CR_5R_6）$_m$（CO）（Aa）$_t$（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$－、－K（CR_5R_6）$_m$（$NR_{11}CO$）（Aa）$_t$（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$－、－K（CR_5R_6）$_m$（OCO）（Aa）$_t$（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$－、－K（CR_5R_6）$_m$（$OCNR_7$）（Aa）$_t$（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$－、－K（CR_5R_6）$_m$（CO）（Aa）$_t$（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$－、－K（CR_5R_6）$_m$－フェニル－（CO）（Aa）$_t$（CR_7R_8）$_n$－、－K（CR_5R_6）$_m$－フリル－（CO）（Aa）$_t$（CR_7R_8）$_n$－、－K（CR_5R_6）$_m$－オキサゾリル－（CO）（Aa）$_t$（CR_7R_8）$_n$－、－K（CR_5R_6）$_m$－チアゾリル－（CO）（Aa）$_t$（CR_7R_8）$_n$－、－K（CR_5R_6）$_t$－チエニル－（CO）（CR_7R_8）$_n$－、－K（CR_5R_6）$_t$－イミダゾリル－（CO）（CR_7R_8）$_n$－、－K（CR_5R_6）$_t$－モルホリノ－（CO）（Aa）$_t$（CR_7R_8）$_n$－、－K（CR_5R_6）$_t$－ピペラジノ－（CO）（Aa）$_t$（CR_7R_8）$_n$－、－K（CR_5R_6）$_t$－N－メ

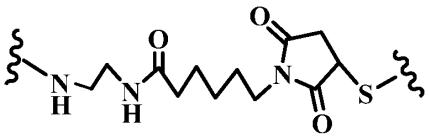
チルピペラジン－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－（Ａａ）$_t$フェニル－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－（Ａａ）$_t$フリル－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－オキサゾリル（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－チアゾリル（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－チエニル（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－イミダゾリル（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－モルホリノ－（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－ピペラジノ－（Ａａ）$_t$Ｇ－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－Ｎ－メチルピペラジノ－（Ａａ）$_t$；式中、ｍ、Ａａ、ｍ、ｎ、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、及びＲ$_5$の定義は上記の通りである；ｔ及びｒは独立して０～１００である；Ｒ$_6$、Ｒ$_7$、及びＲ$_8$は独立して、Ｈ；ハロゲン化物；Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、エーテル、エステル、アミン、若しくはアミドから選択され、１以上のハロゲン化物、ＣＮ、ＮＲ$_1$Ｒ$_2$、ＣＦ$_3$、ＯＲ$_1$、アリール、複素環、Ｓ（Ｏ）Ｒ$_1$、ＳＯ$_2$Ｒ$_1$、－ＣＯ$_2$

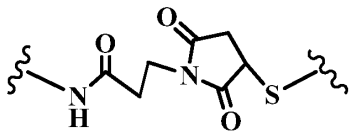
Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＲ$_1$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_1$、－ＣＯＮＲ$_1$、－ＰＯ$_2$Ｒ$_1$Ｒ$_1$$_2$、－ＰＯ$_3$Ｈ、又はＰ（Ｏ）Ｒ$_1$Ｒ$_2$Ｒ$_3$’で任意に置換されていてもよい；ＫはＮＲ$_1$、－ＳＳ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ＝ＮＨ－Ｏ－、－Ｃ＝Ｎ－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＮＨ－、Ｏ、Ｓ、Ｓｅ、Ｂ、又はＣ$_3$～Ｃ$_6$複素芳香環である。

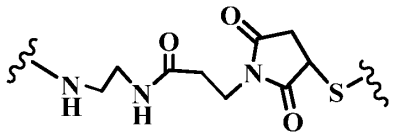
前記連結体Ｌ$_1$及びＬ$_2$の構造は、以下の構造又はそれらの組み合わせとすることができる：

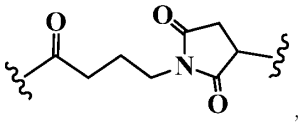
【化９】

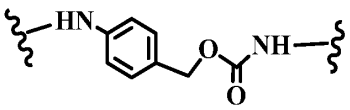

,

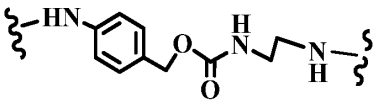

(MC、6-マレイミドカプロイル含有),

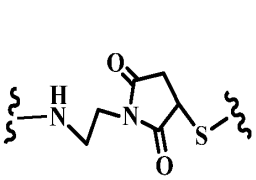

,

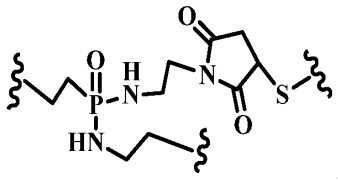

(MP、マレイミドプロパノイル),

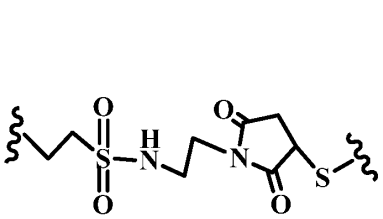

,

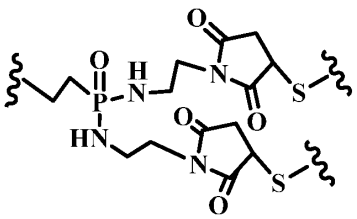

,

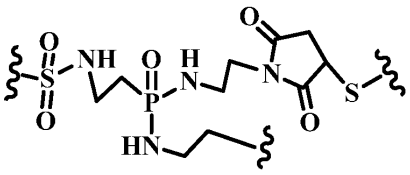
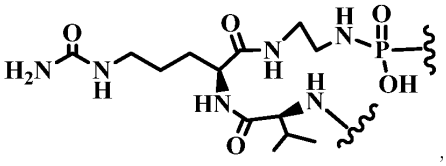

(PAB、p-アミノベンジルオキシカルボニル),

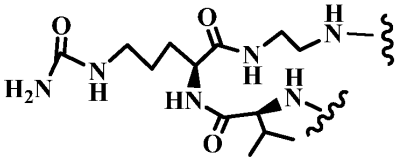

,

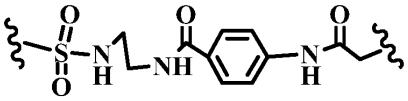

,

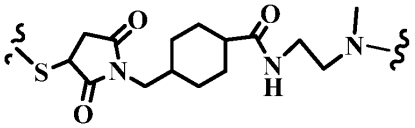

,

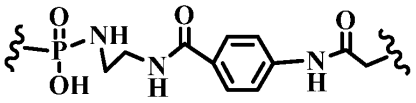
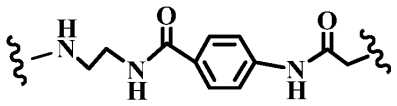

,

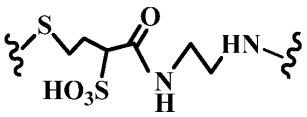
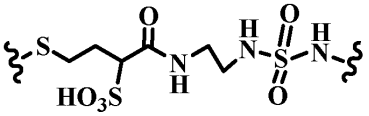

,

,

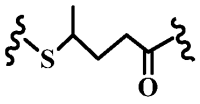

(バリンシトルリン（VC）含有),

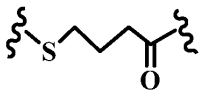

,

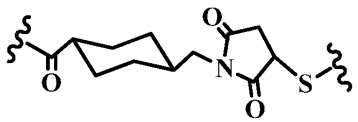

(MCC、4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1 カルボキシレート),

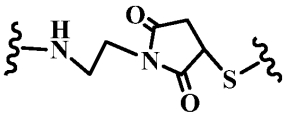

,

((4-アセチル)アミノ安息香酸),

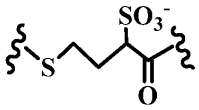

,

(4-チオ-2-ヒドロキシスルホニル-ブチレート、2-スルホ-SPDB), (PAB),

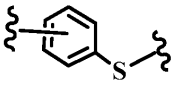

4-チオペンタン酸（SPP),

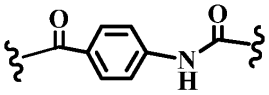

4-チオ-酪酸(SPDB),

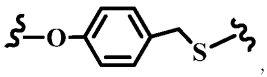

4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート（MCC),

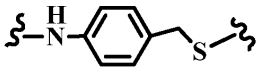

マレイミドエチル（ME），

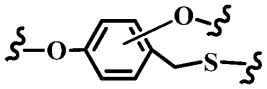

4-チオ-2-ヒドロキシスルホニル-ブチレート(2-スルフォ-SPDB)，

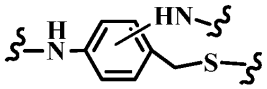

アリールチオール（PhSS），

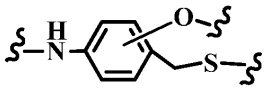

(4-アセチル）アミノ安息香酸塩（SIAB），

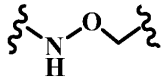
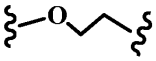

，オキシベンジルチオ，

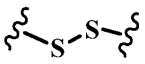
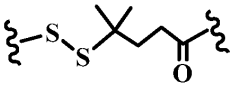

アミノベンジルチオ，

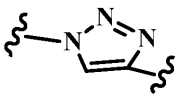
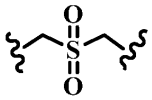

ジオキシベンジルチオ，

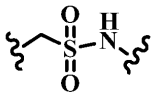
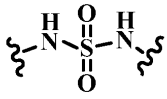

ジアミノベンジルチオ，

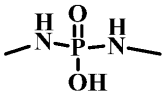
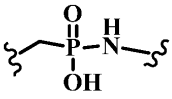

アミノオキシベンジルチオ，

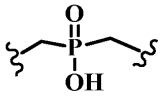
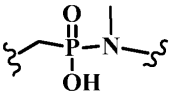

アルコキシアミノ（AOA）， 
エチレンオキシ(EO)，

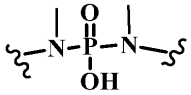

ジチオ， 
4-メチル-4-ジチオペンタン酸（MPDP），

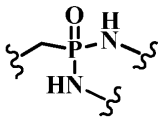

トリアゾール， 
アルキルスルホニル，

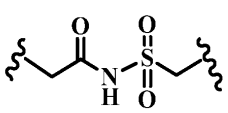
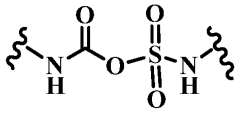
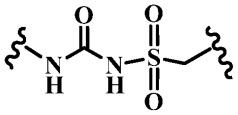

アルキルスルホンアミド,

スルホンビスアミド,

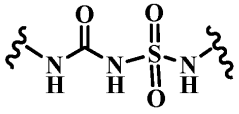
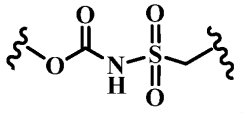
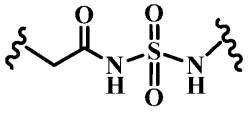

ホスホンジアミド,

アルキルホスホンアミド,

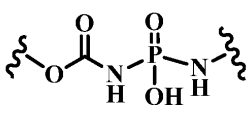
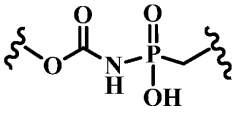
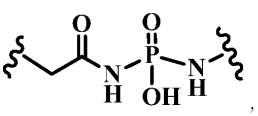

ホスフィン酸,

N-メチルホスホンアミド酸,

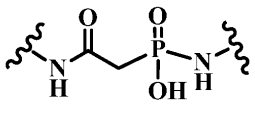
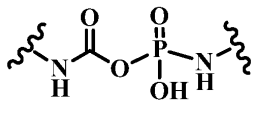

N,N'-ジメチルホスホンアミド酸,

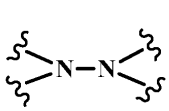
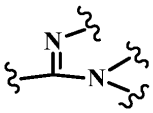

N,N'-ジメチルホスホンジアミド,

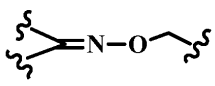
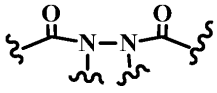

,

,

,

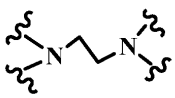

,

,

,

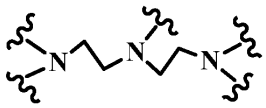

,

,

,

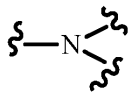
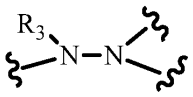
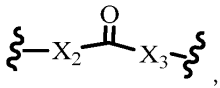
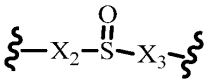

,

,

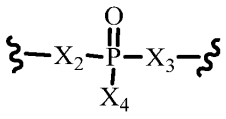
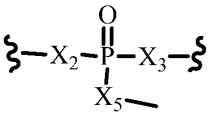
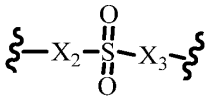

ヒドラジン,

アセトイミドアミド,

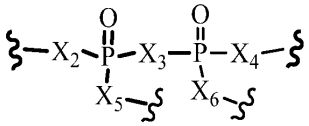
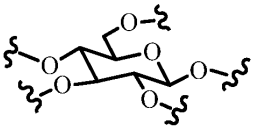
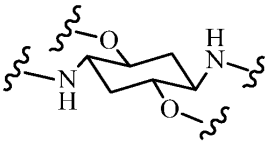

オキシム,

アセチルアセトヒドラジド,

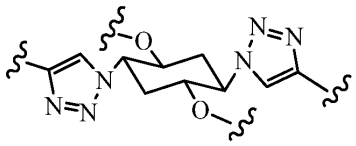
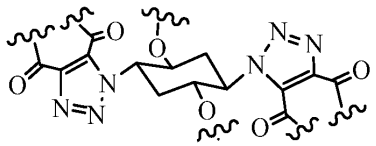

アミノエチルアミン,

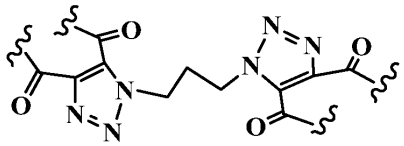
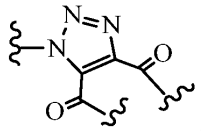
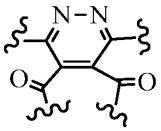
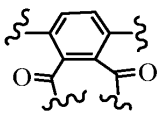

アミノエチル-アミノエチル-アミン,

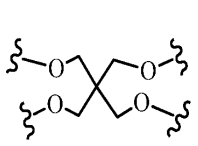
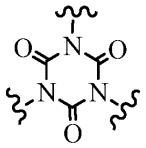
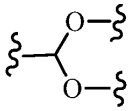
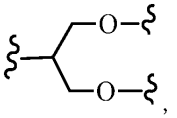
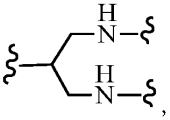
 ,
 ,
 ,
 ,

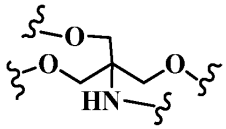
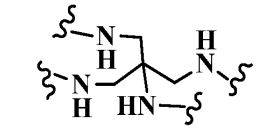
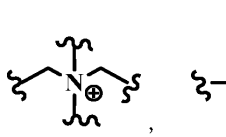
 ,
 ,
 ,

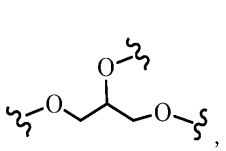
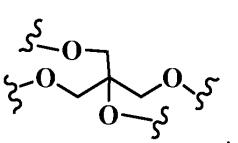
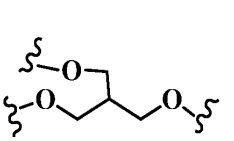
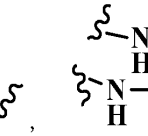
 ,
 ,
 ,

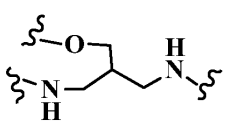
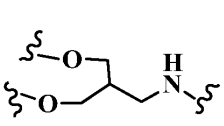
 ,
 ,

 ,
 ,
 ,
 ,

 ,
 ,
 ,
 ,
 ,

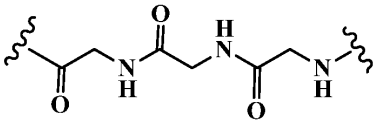
 ,
 ,
 ,

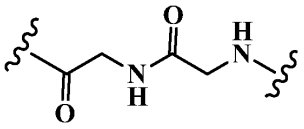
 ,
 ,
 ,
 ,

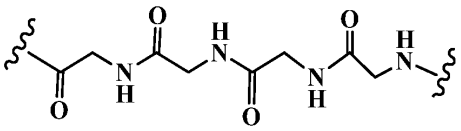
 ,
 ,
,

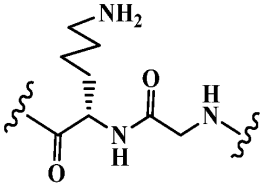
,
,
,
,

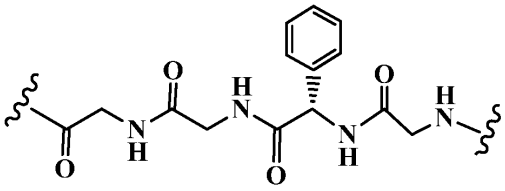
,
,

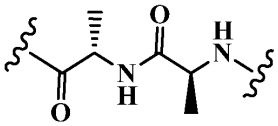

gly-gly-gly,

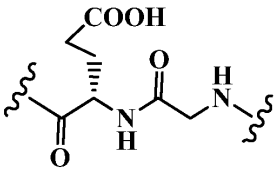

gly-gly,

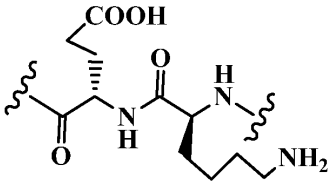

gly-gly-gly-gly,

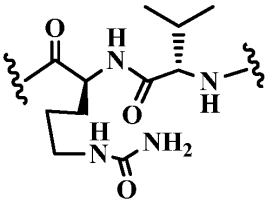

Lys-gly,

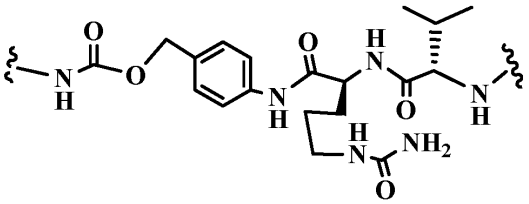

gly-gly-phe-gly,

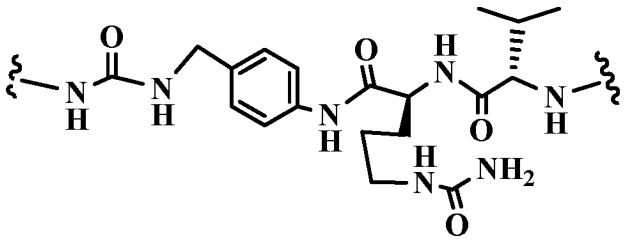
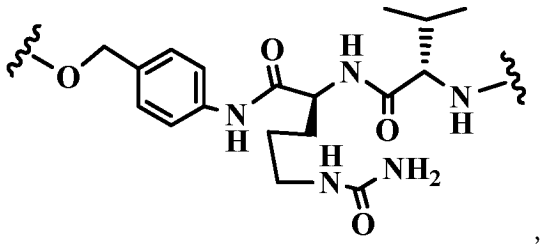
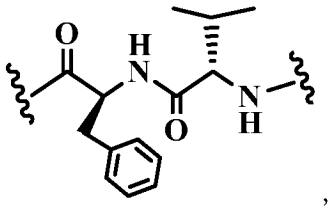
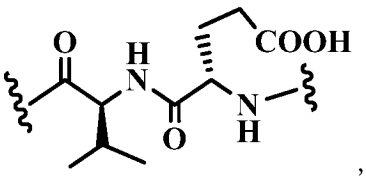
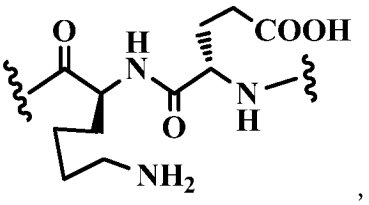
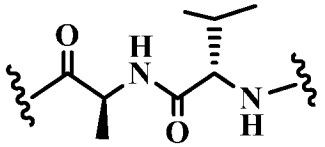
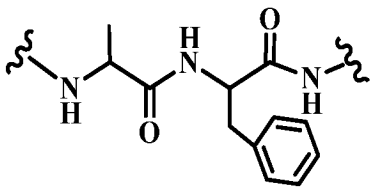
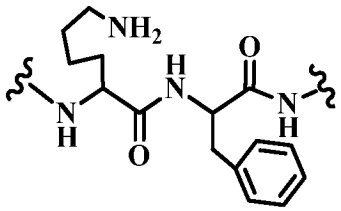

ala-ala,


glu-gly,


glu-lys,


(VC),


,


,

,

,

,

,

,

(ala-phe),

(lys-phe),

式中、 は結合部位である；

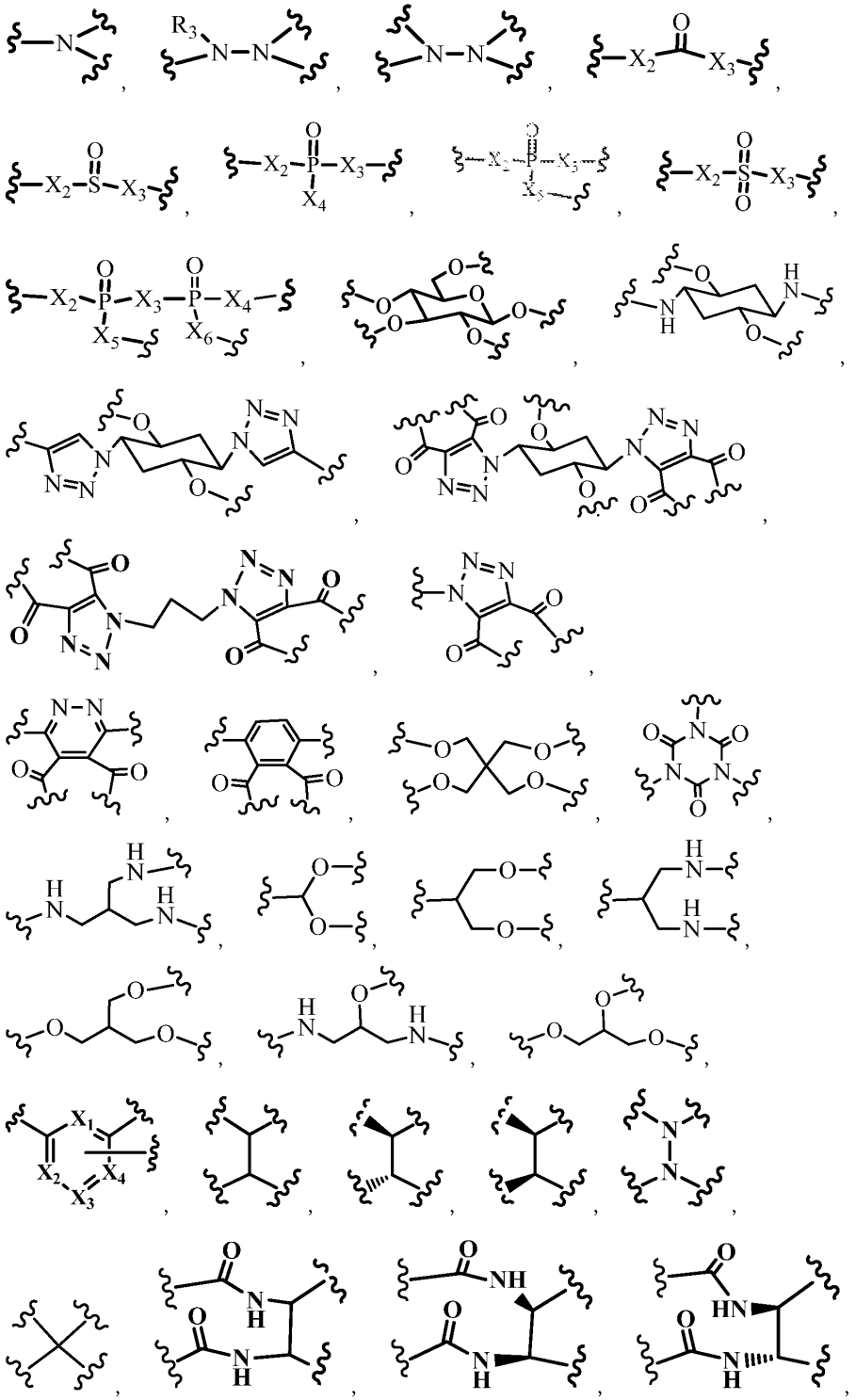
X_2、X_3、X_4、X_5、又はX_6は独立して、NH、NHNH；N（R_{12}）；N（R_{12}）N（R_{12}'）；O；S；C_1～C_6アルキル；C_2～C_6ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3～C_8アリール、Ar－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；CH_2OR_{12}、CH_2SR_{12}、CH_2NHR_{12}、又は１～８個のアミノ酸である；式中、R_{12}及びR_{12}'は独立して、H；C_1～C_8アルキル；C_2～C_8ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3～C_8アリール、Ar－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；又は炭素原子数１～８個のエステル、エーテル、若しくはアミド；又は式（OCH_2CH_2）$_p$若しくは（$OCH_2CH(CH_3)$）$_p$のポリエチレンオキシ単位（式中、pは０から約１００までの整数である）；又はそれらの組み合わせである；

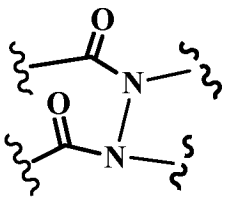
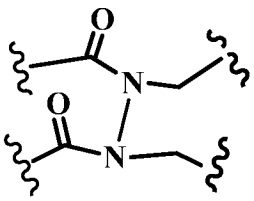
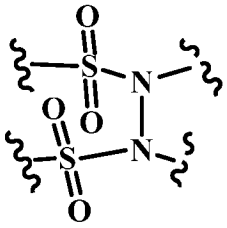
更に、L_1、L_2、X_1、X_2、X_3、X_1'、X_2'、及びX_3'はそれぞれ独立して存在しなくてもよい；

E_1は、Lv_1及びLv_2の２つのチオール反応性基を連結する結合基であり、E_1は、CH、CH_2、NH、NHNH、N（R_3）、N（R_3）N（R_3'）、N＝N、N－N、P、P（＝O）、S、Si、C_2～C_8アルキル、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3～C_8アリール、Ar－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリー

ル；１～４単位のアミノ酸、好ましくはアスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、ヒスチジン、リジン、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セレノシステイン、チロシン、フェニルアラニン、グリシン、プロリン、トリプトファン、アラニンを含むペプチド；又は次の構造のいずれかから選択される：

【化１０】




,

,

,

式中、 は結合部位である；

Ｄは、細胞傷害性薬剤、治療薬、免疫治療用短抗体様タンパク質、又は細胞結合抗体様タンパク質剤の結合又は安定性を増強するための機能分子、細胞表面受容体結合リガンド、抗体断片、ｓｉＲＮＡ、又はＤＮＡ分子であり、好ましくは、以下から選択される：

１）化学療法剤：

ａ）以下からなる群から選択されるアルキル化剤：ナイトロジェンマスタード：クロラムブシル、クロルナファジン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキサイド、マンノムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ミトラクトール、ピポブロマン、ノベンビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、チオテパ、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ＣＣ－１０６５並びにアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシンの合成類似体；デュオカルマイシン並びにその合成類似体であるＫＷ－２１８９及びＣＢＩ－ＴＭＩ；ベンゾジアゼピン二量体又はピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）二量体、トマイマイシン二量体、インドリノベンゾジアゼピン二量体、イミダゾベンゾチアヂアゼピン二量体、又はオキサゾリジノベンゾジアゼピン二量体；カルムスチン、ロムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ニムスチン、ラニムスチンを含むニトロソ尿素化合物；ブスルファン、トレオスルファン、イムプロスルファン、及びピポスルファンを含むアルキルスルホネート；トリアゼン又はダカルバジン；カルボプラチン、シスプラチン、及びオキサリプラチンを含む白金含有化合物；アジリジン類、ベンゾドパ、カルボクオン、メツレドパ、及びウレドパ；エチレンイミン類、並びにアルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミン、トリメチロロメラミン（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｏｌｏｍｅｌａｍｉｎｅ）を含むメチラメラミン類；

ｂ）以下からなる群から選択される植物アルカロイド：ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ナベルビンを含むビンカアルカロイド類；パクリタキセル及びドセタキセルを含むタキソイド類並びにこれらの類似体；ＤＭ１、ＤＭ２、ＤＭ３、ＤＭ４、ＤＭ５、ＤＭ６、ＤＭ７、メイタンシン、アンサマイトシンを含むメイタンシノイド類並びにこれらの類似体；クリプトフィシン１及びクリプトフィシン８の群を含むクリプトフィシン類；エポチロン類、エリュテロビン、ディスコデルモライド、ブリオスタチン類、ドロスタチン類、オーリスタチン類、チューブリシン類、セファロスタチン類；パンクラチスタチン；サルコジクチイン；スポンジスタチン；

ｃ）以下から選択されるＤＮＡトポイソメラーゼ阻害剤：９－アミノカンプトテシン、カンプトテシン、クリスナトール、ダウノマイシン、エトポシド、リン酸エトポシド、イリノテカン、ミトキサントロン、ノバントロン、レチノイン酸（レチノール類）、テニポシド、トポテカン、９－ニトロカンプトテシン又はＲＦＳ２０００を含むエピポドフィリン類；及びマイトマイシン類、並びにそれらの類縁体；

ｄ）代謝拮抗剤：｛［抗葉酸：（ＤＨＦＲ阻害剤：メトトレキサート、トリメトレキサート、デノプテリン、プテロプテリン、アミノプテリン（４－アミノプテロイン酸）、又はその他の葉酸類縁体を含む。）；ＩＭＰデヒドロゲナーゼ阻害剤（ミコフェノール酸、チアゾフリン、リバビリン、ＥＩＣＡＲを含む。）；リボヌクレオチド還元酵素阻害薬

（ヒドロキシウレア、デフェロキサミンを含む。）］；［ピリミジン類縁体：ウラシル類縁体（アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カペシタビン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、５－フルオロウラシル、フロクスウリジン、ラルチトレキセドを含む。）；シトシン類似体：（シタラビン、シトシンアラビノシド、フルダラビンを含む。）；プリン類縁体：（アザチオプリン、フルダラビン、メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン）を含む。］；フォリン酸等の葉酸補充剤｝からなる群から選択される；

ｅ）ホルモン療法剤：受容体拮抗薬：［抗エストロゲン：（メゲストロール、ラロキシフェン、タモキシフェンを含む）；ＬＨＲＨアゴニスト：（ゴセレリン、酢酸リュープロリドを含む）；抗アンドロゲン：（ビカルタミド、フルタミド、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、ゴセレリン、リュープロリド、メピチオスタン、ニルタミド、テストラクトン、トリロスタン、及び他の類似のアンドロゲン阻害剤を含む。）］；レチノイド類／三角筋：［ビタミンＤ３類縁体：（ＣＢ１０９３、ＥＢ１０８９、ＫＨ１０６０、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロールを含む）；光線力学的療法剤：（ベルテポルフィン、フタロシアニン、光増感剤Ｐｃ４、デメトキシヒポクレリンＡを含む）；サイトカイン類：（インターフェロンα、インターフェロンγ、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、ＴＮＦドメイン含有ヒトタンパク質を含む）］｝から選択される；

ｆ）キナーゼ阻害剤：ＢＩＢＷ２９９２（抗ＥＧＦＲ／Ｅｒｂ２）、イマチニブ、ゲフィチニブ、ペガプタニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、スニチニブ、エルロチニブ、ニロチニブ、ラパチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、バンデタニブ、Ｅ７０８０（抗ＶＥＧＦＲ２）、ムブリチニブ、ポナチニブ、バフェチニブ、ボスチニブ、カボザンチニブ、ビスモデギブ、イニパリブ、ルキソリチニブ、ＣＹＴ３８７、アキシチニブ、チボザニブ、ソラフェニブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、ラニビズマブ、パニツムマブ、イスピネシブからなる群から選択される；

ｇ）オラパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、ＣＥＰ９７２２（セファロン）、Ｅ７０１６（エーザイ）、ＢＧＢ－２９０（ベイジーン）、又は３－アミノベンズアミドからなる群から選択されるポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤；

ｈ）エンジイン系抗生物質（カリケアマイシン類、カリケアマイシンγ１、δ１、α１、又はβ１；ダイネミシンＡ及びデオキシダイネミシンを含むダイネミシン；エスペラミシン、ケダルシジン、Ｃ－１０２７、マズロペプチン、又はネオカルジノスタチンクロモフォア及び関連する色素タンパク質エンジイン抗生物質クロモフォアから選択される。）、アクラシノマイシン類、アクチノマイシン、アンスラマイシン（ａｕｔｈｒａｍｙｃｉｎ）、アザセリン、ブレオマイシン類、カクチノマイシン（ｃａｃｔｉｎｏｍｙｃｉｎ）、カラビシン（ｃａｒａｂｉｃｉｎ）、カルミノマイシン、カルジノフィリン；クロモマイシン類、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン、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、エリブリン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン類（ｎｉｔｏｍｙｃｉｎｓ）、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン類、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン（ｓｔｒｅｐｔｏｎｉｇｒｉｎ）、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、ゾルビシンから選択される抗生物質；

ｉ）ポリケチド（アセトゲニン類）、ブラタシン及びブラタシノン；ゲムシタビン、エポキソミシン類及びカルフィルゾミブ、ボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドマイド、トセドスタット、ザイブレスタット、ＰＬＸ４０３２、ＳＴＡ－９０９０、スチムバックス（Ｓｔｉｍｕｖａｘ）、アロベクチン－７、ザイゲバ、プロベンジ、エルボイ、イソプレニル化阻害剤及びロバスタチン、ドーパミン作動性神経毒及び１－メチル－４－フェニルピリジンイオン、細胞周期阻害剤（スタウロスポリンを含む。）、ア

クチノマイシン類（アクチノマイシンＤ、ダクチノマイシンを含む。）、アマニチン類、ブレオマイシン類（ブレオマイシンＡ２、ブレオマイシンＢ２、ペプロマイシンを含む。）、アントラサイクリン類（ダウノルビシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、イダルビシン、エピルビシン、ピラルビシン、ゾルビシンを含む。）、ミトキサントロン、ＭＤＲ阻害剤又はベラパミル、Ca^{2+}ＡＴＰ阻害剤又はタプシガルギン、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤（ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタット（ＭＧＣＤ０１０３）、ベリノスタット、ＰＣＩ－２４７８１、エンチノスタット、ＳＢ９３９、レスミノスタット、ギビノスタット、ＡＲ－４２、ＣＵＤＣ－１０１、スルフォラファン、トリコスタチンＡを含む。）；タプシガルギン、セレコキシブ、グリタゾン類、エピガロカテキンガレート、ジスルフィラム、サリノスポラミドＡ、抗副腎薬（アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンカからなる群から選択される）；アセグラトン；アルドホスファミドクリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン（ａｍｓａｃｒｉｎｅ）；アラビノシド、ベストラブシル；ビサントレン；エダトレキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジコン；エルフォルニチン（ＤＦＭＯ）、エルフォミチン；酢酸エリプチニウム；エトクルシド、硝酸ガリウム、ガシトシン、ヒドロキシ尿素；イバンドロネート、レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）；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；テニュアゾン酸；トリアジコン；２，２’，２’’－トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン類（Ｔ２トキシン、ベルカリンＡ、ロリジンＡ、及びアングイジンを含む。）；ウレタン、ｓｉＲＮＡ、アンチセンス医薬、核酸分解酵素；

２）抗自己免疫疾患薬：シクロスポリン、シクロスポリンＡ、アミノカプロン酸、アザチオプリン、ブロモクリプチン、クロラムブシル、クロロキン、シクロホスファミド、コルチコイド類（アムシノニド、ベタメタゾン、ブデソニド、ヒドロコルチゾン、フルニソリド、フルチカゾンプロピオン酸エステル、フルオコートロンダナゾール（ｆｌｕｏｃｏｒｔｏｌｏｎｅ　ｄａｎａｚｏｌ）、デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾンを含む。）、ＤＨＥＡ、エタネルセプト、ヒドロキシクロロキン、インフリキシマブ、メロキシカム、メトトレキサート、モフェチル、ミコフェノール酸、プレドニゾン、シロリムス、タクロリムス；

３）抗感染症薬（以下を含むがこれらに限定されない）：

ａ）アミノグリコシド類：アミカシン、アストロマイシン、ゲンタマイシン（ネチルマイシン、シソマイシン、イセパマイシン）、ハイグロマイシンＢ、カナマイシン（アミカシン、アルベカシン、ベカナマイシン、ジベカシン、トブラマイシン）、ネオマイシン（フラマイシン、パロモマイシン、リボスタマイシン）、ネチルマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、ベルダミシン；

ｂ）アンフェニコール類：アジダムフェニコール、クロラムフェニコール、フロルフェニコール、チアンフェニコール；

ｃ）アンサマイシン類：ゲルダナマイシン、ハービマイシン；

ｄ）カルバペネム類：ビアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム、シラスタチン、メロペネム、パニペネム；

ｅ）セフェム類：カルバセフェム（ロラカルベフ）、セファセトリル、セファクロル、セフラジン、セファドロキシル、セファロニウム、セファロリジン、セファロチン又はセファロチン、セファレキシン、セファログリシン、セファマンドール、セファピリン、セファトリジン、セファザフル、セファゼドン、セファゾリン、セフブペラゾン、セフカペン、セフダロキシム、セフェピム、セフミノックス、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキサジン、セフテゾル、セフロキシム、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフェタメト、セフメノキシム、セフォジジム、セフォニシド、セフォペラゾン、セフォラニド、セフォタキシム、セフォチアム、セフォゾプラン、セファレキシン、セフピミゾール、セフピラミド、セフピロム、セフポドキシム、セフプロジル、セフキノム、セフスロジン、セフタジジム、セフテラム、セフチブテン、セフチオレン、セフ

チゾキシム、セフトビプロル、セフトリアキソン、セフロキシム、セフゾナム、セファマイシン（セフォキシチン、セフォテタン、セフメタゾールを含む。）、オキサセフェム（フロモキセフ、ラタモキセフ）；

ｆ）糖ペプチド類：ブレオマイシン、バンコマイシン（オリタバンシン、テラバンシンを含む。）、テイコプラニン（ダルババンシン）、ラモプラニン；

ｇ）グリシルサイクリン類：チゲサイクリン；

ｈ）β－ラクタマーゼ阻害剤：ペナム（スルバクタム、タゾバクタム）、クラバム（クラブラン酸）；

ｉ）リンコサミド類：クリンダマイシン、リンコマイシン；

ｊ）リポペプチド類：ダプトマイシン、Ａ５４１４５、カルシウム依存性抗生物質（ＣＤＡ）；

ｋ）マクロライド類：アジスロマイシン、セスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、フルリスロマイシン、ジョサマイシン、ケトライド（テリスロマイシン、セスロマイシン）、ミデカマイシン、ミオカマイシン、オレアンドマイシン、リファマイシン（リファンピシンン、リファンピン、リファブチン、リファペンチン）、ロキタマイシン、ロキシスロマイシン、スペクチノマイシン、スピラマイシン、タクロリムス（ＦＫ５０６）、トロレアンドマイシン、テリスロマイシンン；

ｌ）モノバクタム類：アズトレオナム、チゲモナム；

ｍ）オキサゾリジノン類：リネゾリド；

ｎ）ペニシリン類：アモキシシリン、アンピシリン、ピバンピシリン、ヘタシリン、バカンピシリン、メタンピシリン、タランピシリン、アジドシリン、アズロシリン、ベンジルペニシリン、ベンザチンベンジルペニシリン、ベンザチンフェノキシメチルペニシリン、クロメトシリン、プロカインベンジルペニシリン、カルベニシリン（カリンダシリン）、クロキサシリン、ジクロキサシリン、エピシリン、フルクロキサシリン、メシリナム（ピブメシリナム）、メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペナメシリン、ペニシリン、フェネチシリン、フェノキシメチルペニシリン、ピペラシリン、プロピシリン、スルベニシリン、テモシリン、チカルシリン；

ｏ）ポリペプチド類：バシトラシン、コリスチン、ポリミキシンＢ；

ｐ）キノロン類：アラトロフロキサシン、バロフロキサシン、シプロフロキサシン、クリナフロキサシン、ダノフロキサシン、ジフロキサシン、エノキサシン、エンロフロキサシン、フロキシン、ガレノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、グレパフロキサシン、カノトロバフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、マルボフロキサシン、モキシフロキサシン、ナジフロキサシン、ノルフロキサシン、オルビフロキサシン、オフロキサシン、ペフロキサシン、トロバフロキサシン、グレパフロキサシン、シタフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン、トスフロキサシン、トロバフロキサシン；

ｑ）ストレプトグラミン類：プリスチナマイシン、キヌプリスチン／ダルフォプリスチン；

ｒ）スルホンアミド類：マフェニド、プロントジル、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルアミド、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリム、トリメトプリム－スルファメトキサゾール（コ－トリモキサゾール）；

ｓ）ステロイド系抗菌薬：フシジン酸等；

ｔ）テトラサイクリン類：ドキシサイクリン、クロルテトラサイクリン、クロモサイクリン、デメクロサイクリン、リメサイクリン、メクロサイクリン、メタサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、ペニメピサイクリン、ロリテトラサイクリン、テトラサイクリン、グリシルサイクリン（チゲサイクリン等）；

ｕ）その他の抗生物質：アンノナシン、アルスフェナミン、バクトプレノール阻害剤（バシトラシン）、ＤＡＤＡＬ／ＡＲ阻害剤（サイクロセリン）、ジクチオスタチン、ディスコデルモライド、エレウテロビン、エポチロン、エタンブトール、エトポシド、ファロペネム、フシジン酸、フラゾリドン、イソニアジド、ラウリマリド、メトロニダゾール

、ムピロシン、マイコラクトン、ＮＡＭ合成阻害剤（ホスホマイシン）、ニトロフラントイン、パクリタキセル、プラテンシマイシン、ピラジナミド、キヌプリスチン／ダルホプリスチン、リファンピシン（リファンピン）、タゾバクタムチニダゾール、ウバリシン；

４）抗ウイルス薬：

ａ）侵入／融合阻害剤：アプラビロック、マラビロク、ビクリビロック、ｇｐ４１（エンフビルチド）、ＰＲＯ１４０、ＣＤ４（イバリズマブ）；

ｂ）インテグラーゼ阻害剤：ラルテグラビル、エルビテグラビル、グロボイドナンＡ；

ｃ）成熟阻害剤：ベビリマット、ヴィヴェコン；

ｄ）ノイラミニダーゼ阻害剤：オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル；

ｅ）ヌクレオシド及びヌクレオチド：アバカビル、アシクロビル、アデフォビル、アムドキソビル、アプリシタビン、ブリブジン、シドフォビル、クレブジン、デキセルブシタビン、ジダノシン（ＤＤＩ）、エルブシタビン、エムトリシタビン（ＦＴＣ）、エンテカビル、ファムシクロビル、フルオロウラシル（５－ＦＵ）、３’－フルオロ置換２’，３’－デオキシヌクレオシド類似体（例えば、３’－フルオロ－２’，３’－ジデオキシチミジン（ＦＬＴ）及び３’－フルオロ－２’，３’－ジデオキシグアノシン（ＦＬＧ）からなる群を含む）、ホミビルセン、ガンシクロビル、イドクスウリジン、ラミブジン（３ＴＣ）、Ｌ－ヌクレオシド（例えば、β－Ｌ－チミジン及びβ－Ｌ－２’－デオキシシチジンからなる群を含む）、ペンシクロビル、ラシビル、リバビリン、スタンピジン、スタブジンセット（ｄ４Ｔ）、タリバビリン（ビラミジン）、テルビブジン、テノホビル、トリフルリジン、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ザルシタビン（ｄｄＣ）、ジドブジン（ＡＺＴ）；

ｆ）非ヌクレオシド：アマンタジン、アテビリジン、カプラビリン、ジアリルピリミジン（エトラビリン、リルピビリン）、デラビルジン、ドコサノール、エミビリン、エファビレンツ、ホスカルネット（ホスホリルギ酸）、イミキモド、インターフェロンα、ロビリド、ロデノシン、メチサゾン、ネビラピン、ＮＯＶ－２０５、ペグインターフェロンα、ポドフィロトキシン、リファンピシン、リマンタジン、レシキモド（Ｒ－８４８）、トロマンタジン；

ｇ）プロテアーゼ阻害剤：アンプレナビル、アタザナビル、ボセプレビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、プレコナリル、リトナビル、サキナビル、テラプレビル（ＶＸ－９５０）、チプラナビル；

ｈ）その他の抗ウイルス薬：アブザイム、アルビドール、カラノリドＡ、セラゲニン、シアノビリン－Ｎ、ジアリルピリミジン、没食子酸エピガロカテキン（ＥＧＣＧ）、ホスカルネット、グリフィスシン、タリバビリン（ビラミジン）、ヒドロキシウレア、ＫＰ－１４６１、ミルテフォシン、プレコナリル、ポートマントー阻害剤、リバビリン、セリシクリブ；

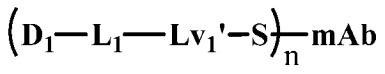
（５）本発明により調製される共役体に用いられる薬物には、放射性同位体も含まれる。放射性同位体（放射性核種）の例は、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{14}Ｃ、^{18}Ｆ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{64}Ｃｕ、^{68}Ｇａ、^{86}Ｙ、^{99}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{133}Ｘｅ、^{177}Ｌｕ、^{211}Ａｔ、又は^{213}Ｂｉである；

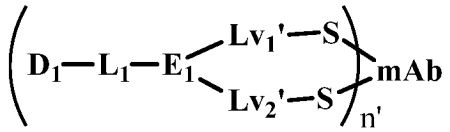
（６）上記の任意の薬物の、薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体。

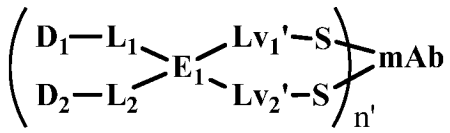
【請求項６】

請求項１に記載の方法により生成された前記抗体又は抗体様タンパク質中のチオール基が独立して、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）の薬物／複合体に同時に又は逐次に反応し、以下に示す式（Ｖ）、（ＶＩ）、又は（ＶＩＩ）の共役体を形成する：

【化１１】


(V),


(VI),

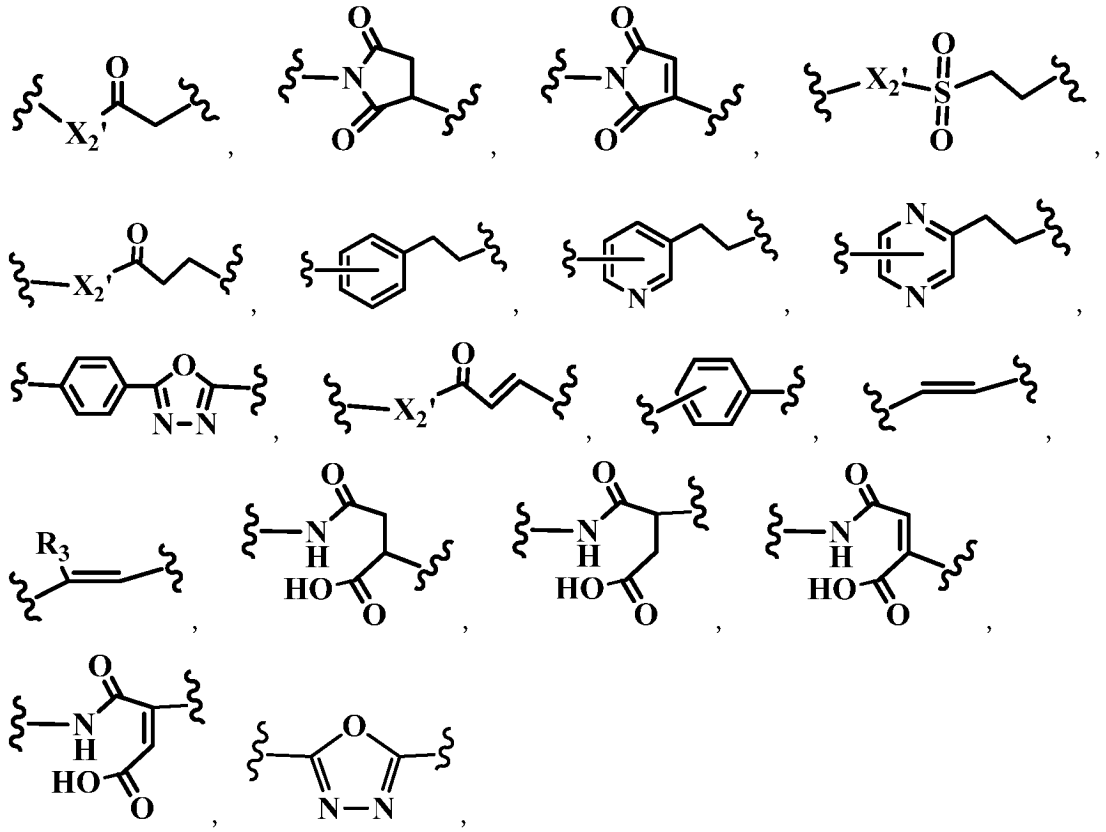

(VII),

式中、

ｎは１～２０である；ｎ’は１～１０である；好ましくは、ｎは１～８であり、ｎ’は１～４である；より好ましくは、ｎは２～４であり、ｎ’は１～２である；D_1、D_2、L_1、L_2、及びE_1は、上記の定義と同じである；Ｓ（硫黄）は、本発明の方法の条件下で、抗体又は抗体様タンパク質中の特定のジスルフィド結合が還元されることによって生成される；ｍＡｂは抗体又は抗体様タンパク質である；Lv_1及びLv_2は、ｍＡｂ中のチオールが、請求項５で定義された構造のLv_1及びLv_2と反応して得られる基である；

Lv_1及びLv_2は独立して、以下の構造を有する：

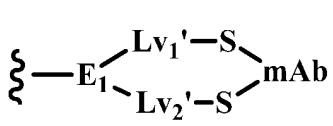
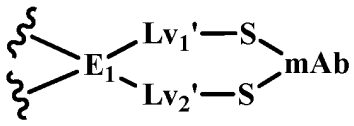
【化１２】



式中、X_2及びR_3は、請求項５と同じ定義である；

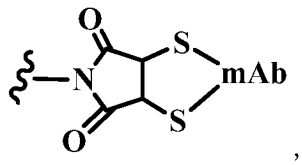
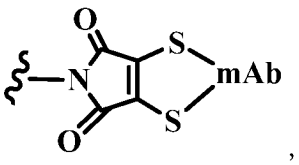
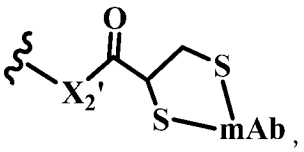
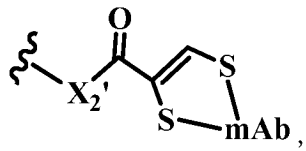
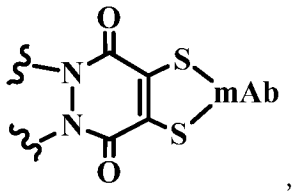
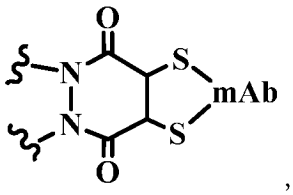
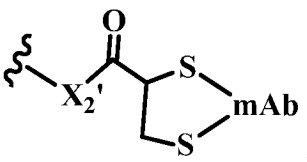
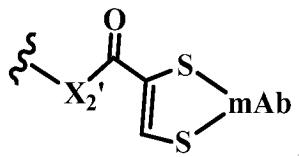
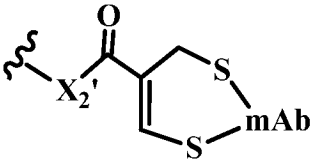
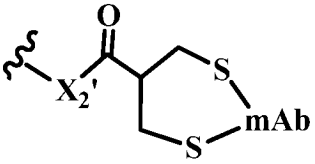
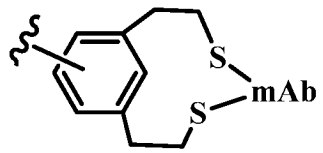
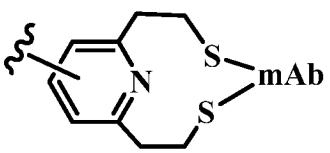
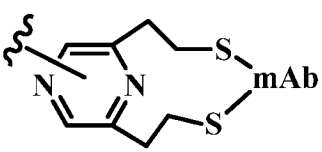
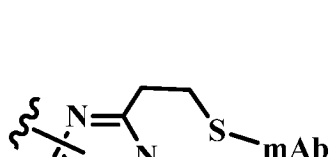
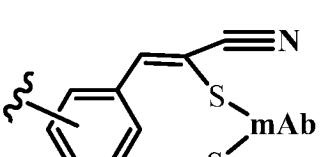
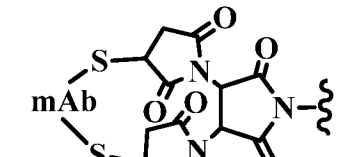
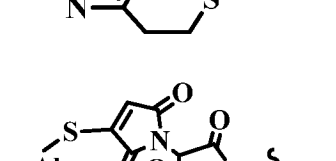
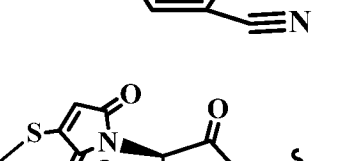
式（ＶＩ）及び式（ＶＩＩ）において、

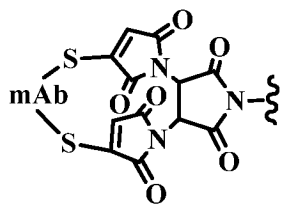
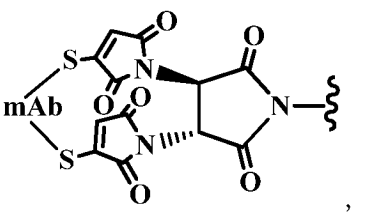
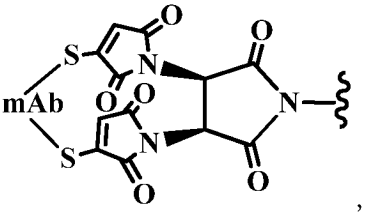
【化１３】


及び


は独立して、以下から選択できる：

【化１４】

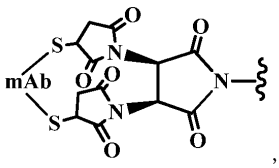
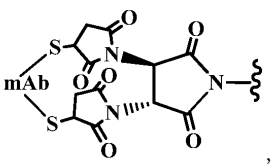
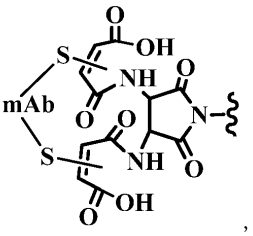
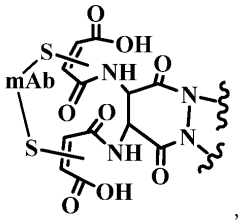
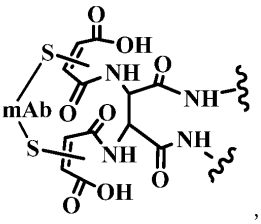
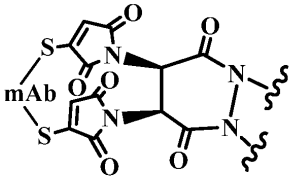
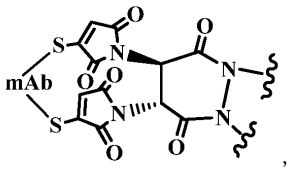
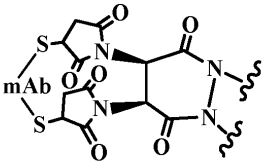
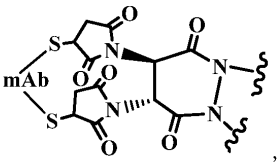
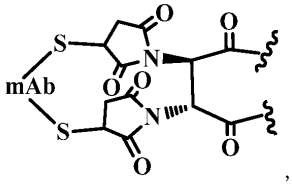
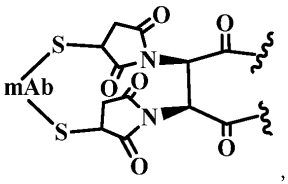
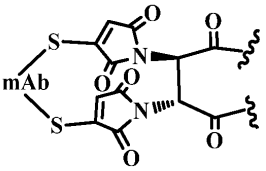
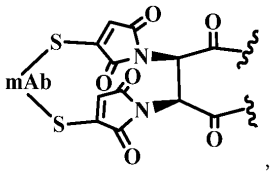
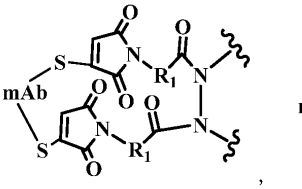
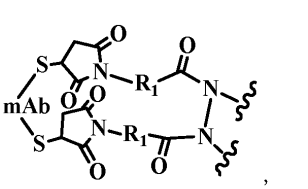

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

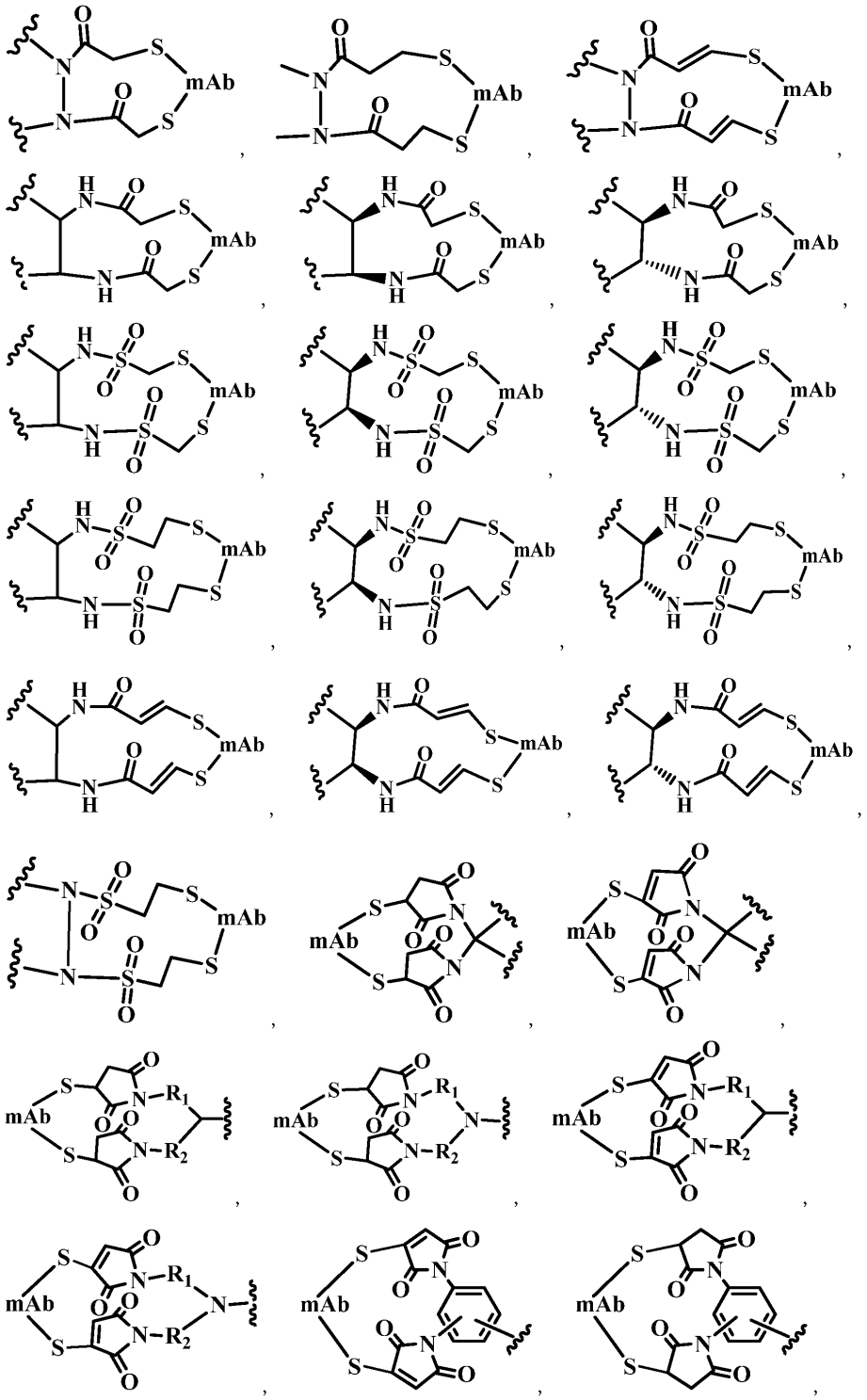
,

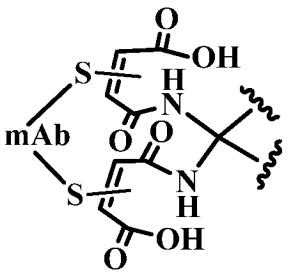
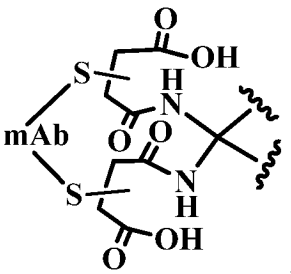
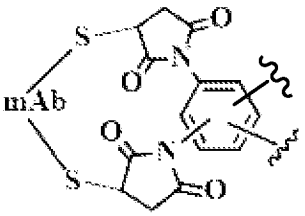
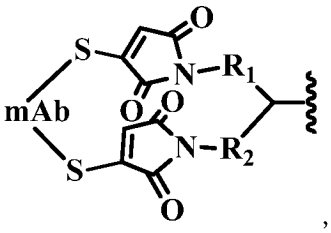
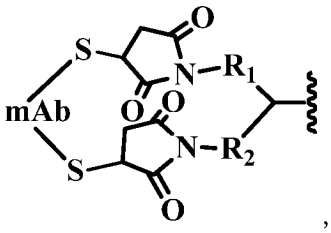
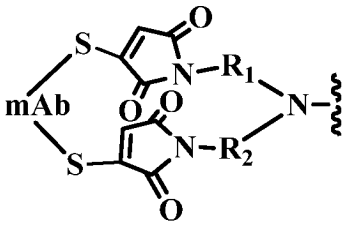
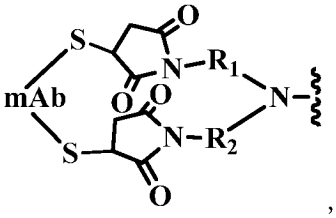
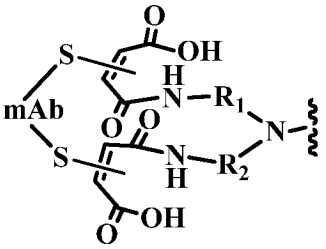
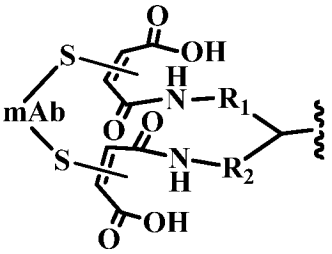
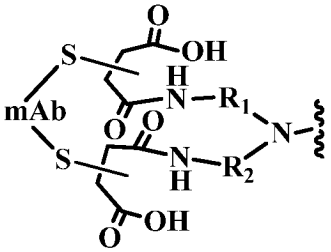
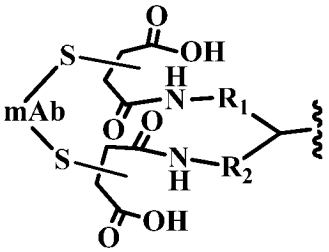
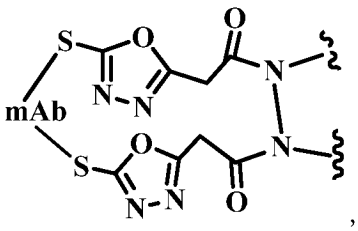
,

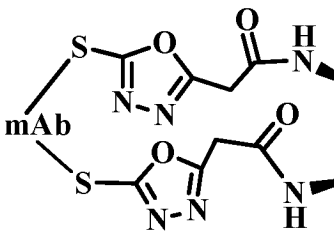
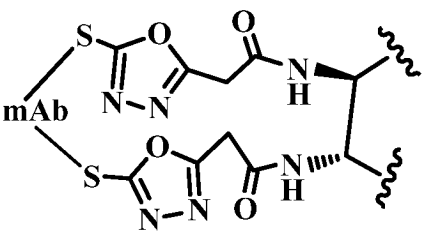
,

,

,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

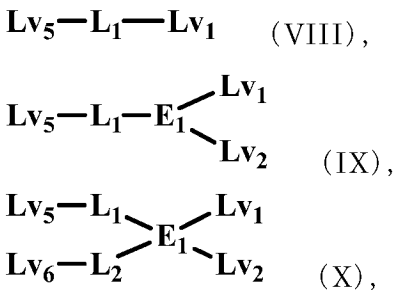
,

,

,

式中、R_1、R_2、及びX_2は、上記と同じ定義である；ｍＡｂは、抗体又は抗体様タンパク質であり、好ましくは、前記共役体は、前記抗体の重軽鎖間のチオールに特異的に結合する。

【請求項７】

共役プロセスにおいて、請求項１に記載の方法で生成された前記抗体又は抗体様タンパク質中のチオール基と、以下に示す式（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、又は（Ｘ）で表される縮合化合物及び独立して薬物D_1及び／又はD_2とを同時に又は逐次的に反応させて、式（Ｖ）、（ＶＩ）、又は（ＶＩＩ）の共役体を形成する：

【化１５】



（VIII），

（IX），

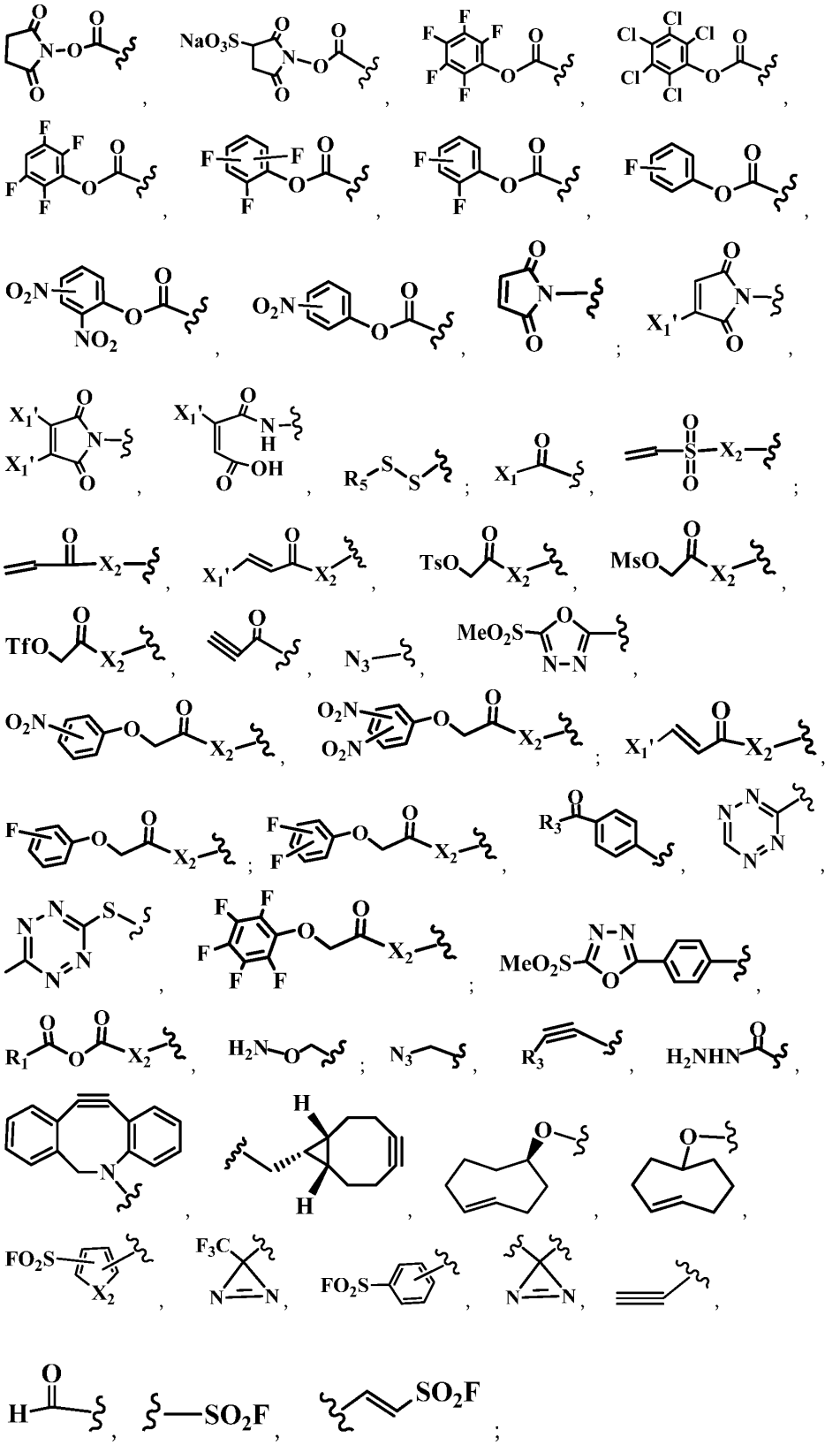
（X），

式中、

Ｌ１、Ｌ２、Ｅ１、Ｌｖ１、及びＬｖ２は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、及び（ＩＩＩ）について上記と同じ定義である；式（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、又は（Ｘ）と薬物Ｄ１及び／又はＤ２との縮合反応は、別の反応ポットで行うことができる；

Ｌｖ５及びＬｖ６は独立して、以下から選択される：

【化１６】



式中、

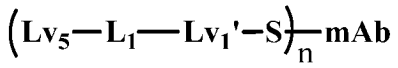
Ｘ１’は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＴｓ（トシレート）、ＯＴｆ（トリフレート）、ＯＭｓ（メシレート）、$OC_6H_4(NO_2)$、$OC_6H_3(NO_2)_2$、OC_6F_5、OC_6HF_4、又はLv_3である；X_2は、Ｏ、ＮＨ、Ｎ（R_1）、又はCH_2である；R_3及びR_5は独立して、Ｈ、R_1、芳香族、複素芳香族、又は１若しくはいくつかのＨ原子

が独立して、－Ｒ１、－ハロゲン、－ＯＲ１、－ＳＲ１、－ＮＲ１Ｒ２、－ＮＯ２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ１、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ１、又は－ＣＯＯＲ１によって置換された芳香族基である；Ｌｖ３及びＬｖ３は独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ニトロフェノキシル；Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）；フェノキシル；ベンゼンチオール、ジニトロフェノキシル；ペンタフルオロフェノキシル；テトラフルオロフェノキシル；ジフルオロフェノキシル；モノフルオロフェノキシル；ペンタクロロフェノキシル；トリフレート；イミダゾール；ジクロロフェノキシル；テトラクロロフェノキシル；１－ヒドロキシベンゾトリアゾール；トシレート；メシル酸塩；２－エチル－５－フェニルイソオキサゾリウム－３’－スルホネート、自身又は無水アセチル及び無水ホルミルから選択される他の無水物とで形成される無水物、又はペプチドカップリング反応若しくはミツノブ反応のための縮合試薬と共に生成される中間分子から選択される脱離基である；ここで、反応がＬｖ１又はＬｖ２と抗体又は抗体様タンパク質中のチオールとの間の反応よりも少なくとも１倍速いか遅い限り、官能基Ｌｖ５及び／又はＬｖ６は、細胞傷害性薬剤中のチオールとも反応することができる。

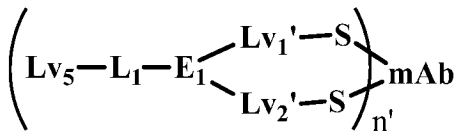
【請求項８】

共役方法において、請求項１に記載の方法で生成された前記抗体又は抗体様タンパク質中のチオール基と、請求項７に示される式（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、又は（Ｘ）とを同時又は独立して逐次的に反応させて、以下の式（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）を形成し、次いで、薬物Ｄ１又はＤ２と独立して反応させて、式（Ｖ）、（ＶＩ）、又は（ＶＩＩ）の共役体を形成する：

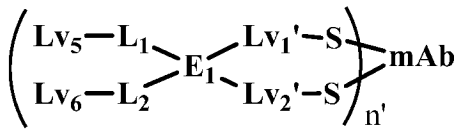
【化１７】



(XI),



(XII),



(XIII),

式中、Ｌｖ５、Ｌｖ６、Ｌ１、Ｌ２、Ｅ１、Ｌｖ１’、Ｌｖ２’、ｍＡｂ、ｎ、及びｎ’は、上記の定義と同じである。

【請求項９】

請求項６、７又は８に記載の薬物Ｄ１及びＤ２は、ＵＶ光、蛍光光、ＩＲ光、近ＩＲ光、可視光を吸収する能力を有する発色団分子；黄色素胞、赤色素胞、虹色素胞、白色素胞、黒色素胞、青色素胞；光で光を再放射する蛍光性化学物質である蛍光分子のクラス又はサブクラス；視覚的光感受性分子のクラス又はサブクラス；発光分子のクラス又はサブクラス；ルミネッセンス分子のクラス又はサブクラス；及びルシフェリン化合物のクラス又はサブクラスである。従って、前記共役体は、細胞結合分子と標的細胞との相互作用を検出、監視、又は研究するために使用できる；

発色団分子は、以下の非タンパク質有機蛍光体：キサンテン誘導体（フルオレセイン、ローダミン、オレゴングリーン、エオシン、及びテキサスレッドを含む）；シアニン誘導体（シアニン、インドカルボシアニン、オキサカルボシアニン、チアカルボシアニン、及びメロシアニンを含む）；スクアレン誘導体及び環置換スクアライン（Ｓｅｔａ、ＳｅＴａｕ、及びＳｑｕａｒｅ色素を含む）；ナフタレン誘導体（ダンシル及びプロダン誘導体を含む）；クマリン誘導体；オキサジアゾール誘導体（ピリジルオキサゾール、ニトロベンゾキサジアゾール、及びベンゾオキサジアゾールを含む）；アントラセン誘導体（ＤＲ

ＡＱ５、ＤＲＡＱ７、及びＣｙＴＲＡＫ　Ｏｒａｎｇｅを含むアントラキノン類を含む）；ピレン誘導体（カスケードブルー）；オキサジン誘導体（ナイルレッド、ナイルブルー、クレシルバイオレット、オキサジン１７０を含む）。アクリジン誘導体（プロフラビン、アクリジンオレンジ、アクリジンイエローを含む）。アリールメチン誘導体（オーラミン、クリスタルバイオレット、マラカイトグリーンを含む）。テトラピロール誘導体（ポルフィン、フタロシアニン、ビリルビンを含む）から選択される；

発色団分子は、以下のフルオロフォア化合物の類縁体及び誘導体から選択できる：ＣＦ色素、ＤＲＡＱ及びＣｙＴＲＡＫプローブ、ＢＯＤＩＰＹ、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ、ＤｙＬｉｇｈｔ　Ｆｌｕｏｒ、Ａｔｔｏ及びＴｒａｎｃｙ、ＦｌｕｏＰｒｏｂｅｓ、Ａｂｂｅｒｉｏｒ色素、ＤＹ及びＭｅｇａＳｔｏｋｅｓ色素、ＳｕｌｆｏＣｙ色素、ＨｉＬｙｔｅ　Ｆｌｕｏｒ、Ｓｅｔａ、ＳｅＴａｕ及びＳｑｕａｒｅ色素、Ｑｕａｓａｒ及びＣａｌＦｌｏｕｒ色素、ＳｕｒｅＬｉｇｈｔ色素（ＡＰＣ、ＲＰＥＰｅｒＣＰ、フィコビリソーム）、ＡＰＣ、ＡＰＣＸＬ、ＲＰＥ、ＢＰＥ、アロフィコシアニン（ＡＰＣ）、アミノクマリン、ＡＰＣ－Ｃｙ７共役体、ＢＯＤＩＰＹ－ＦＬ、カスケードブルー、Ｃｙ２、Ｃｙ３、Ｃｙ３．５、Ｃｙ３Ｂ、Ｃｙ５、Ｃｙ５．５、Ｃｙ７、フルオレセイン、ＦｌｕｏｒＸ、ヒドロキシクマリン、リサミンローダミンＢ、ルシファーイエロー、メトキシクマリン、ＮＢＤ、Ｐａｃｉｆｉｃ　Ｂｌｕｅ、Ｐａｃｉｆｉｃ　Ｏｒａｎｇｅ、ＰＥ－Ｃｙ５共役体、ＰＥ－Ｃｙ７共役体、ＰｅｒＣＰ、Ｒ－フィコエリトリン（ＰＥ）、Ｒｅｄ６１３、Ｓｅｔａ－５５５－アジド、Ｓｅｔａ－５５５－ＤＢＣＯ、Ｓｅｔａ－５５５－ＮＨＳ、Ｓｅｔａ－５８０－ＮＨＳ、Ｓｅｔａ－６８０－ＮＨＳ、Ｓｅｔａ－７８０－ＮＨＳ、Ｓｅｔａ－ＡＰＣ－７８０、Ｓｅｔａ－ＰｅｒＣＰ－６８０、Ｓｅｔａ－Ｒ－ＰＥ－６７０、ＳｅＴａｕ３８０－ＮＨＳ、ＳｅＴａｕ４０５－マレイミド、ＳｅＴａｕ４０５－ＮＨＳ、ＳｅＴａｕ４２５－ＮＨＳ、ＳｅＴａｕ６４７－ＮＨＳ、テキサスレッド、ＴＲＩＴＣ、ＴｒｕＲｅｄ、Ｘ－ローダミン、７－ＡＡＤ（７－アミノアクチノマイシンＤ、ＣＧ選択性）、アクリジンオレンジ、クロモマイシンＡ３、ＣｙＴＲＡＫオレンジ（赤色励起暗）、ＤＡＰＩ、ＤＲＡＱ５、ＤＲＡＱ７、エチジウムブロマイド、ヘキスト３３２５８、ヘキスト３３３４２、ＬＤＳ７５１、ミスラマイシン、ヨウ化プロピジウム（ＰＩ）、ＳＹＴＯＸブルー、ＳＹＴＯＸグリーン、ＳＹＴＯＸオレンジ、チアゾールオレンジ、ＴＯ－ＰＲＯ：シアニン単量体、ＴＯＴＯ－１、ＴＯ－ＰＲＯ－１、ＴＯＴＯ－３、ＴＯ－ＰＲＯ－３、ＹＯｓｅｔａ－１、ＹＯＹＯ－１；以下の化合物又はその誘導体を含む蛍光色素：ＤＣＦＨ（２’７’ジクロロジヒドロ－フルオレセイン、酸化型）、ＤＨＲ（ジヒドローダミン１２３、酸化型、光触媒酸化）、Ｆｌｕｏ－３（ＡＭエステル、ｐＨ＞６）、Ｆｌｕｏ－４（ＡＭエステル、ｐＨ７．２）、Ｉｎｄｏ－１（ＡＭエステル、低／高カルシウム（Ca^{2+}））、ＳＮＡＲＦ（ｐＨ６／９）、アロフィコシアニン（ＡＰＣ）、ＡｍＣｙａｎ１（四量体、Clontech）、ＡｓＲｅｄ２（四量体、Clontech）、Ａｚａｍｉグリーン（単量体）、アズライト、Ｂ－フィコエリトリン（ＢＰＥ）、セルリアン、ＣｙＰｅｔ、ＤｓＲｅｄ単量体（Clontech）、ＤｓＲｅｄ２（「ＲＦＰ」）、ＥＢＦＰ、ＥＢＦＰ２、ＥＣＦＰ、ＥＧＦＰ（弱二量体）、エメラルド（弱二量体）、ＥＹＦＰ（弱二量体）、ＧＦＰ（Ｓ６５Ａ変異体）、ＧＦＰ（Ｓ６５Ｃ変異体）、ＧＦＰ（Ｓ６５Ｌ変異体）、ＧＦＰ（Ｓ６５Ｔ変異体）、ＧＦＰ（Ｙ６６Ｆ変異体）、ＧＦＰ（Ｙ６６Ｈ変異体）、ＧＦＰ（Ｙ６６Ｗ変異体）、GFP_{uv}、ＨｃＲｅｄ１、Ｊ－Ｒｅｄ、カチューシャ、Ｋｕｓａｂｉｒａ　Ｏｒａｎｇｅ（単量体、MBL）、ｍＣＦＰ、ｍＣｈｅｒｒｙ、ｍＣｉｔｒｉｎｅ、Ｍｉｄｒｉｉｓｈｉ　Ｃｙａｎ（二量体、MBL）、ｍＫａｔｅ（ＴａｇＦＰ６３５、単量体）、ｍＫｅｉｍａ－Ｒｅｄ（単量体）、ｍＫＯ、ｍＯｒａｎｇｅ、ｍＰｌｕｍ、ｍＲａｓｐｂｅｒｒｙ、ｍＲＦＰ１（単量体）、ｍＳｔｒａｗｂｅｒｒｙ、ｍＴＦＰ１、ｍＴｕｒｑｕｏｉｓｅ２、Ｐ３（フィコビリソーム複合体）、Ｐｅｒｉｄｉｎｉｎ　Ｃｈｌｏｒｏｐｈｙｌｌ（ＰｅｒＣＰ）、Ｒ－フィコエリトリン（ＲＰＥ）、Ｔ－Ｓａｐｐｈｉｒｅ、ＴａｇＣＦＰ（二量体）、ＴａｇＧＦＰ（二量体）、ＴａｇＲＦＰ（二量体）、ＴａｇＹＦＰ（二量体）、ｔｄＴｏｍａｔｏ（タンデム二量体）、トパーズ、ＴｕｒｂｏＦＰ６０２（二量体）、ＴｕｒｂｏＦＰ６３５（二量体）、Ｔｕｒ

ｂｏＧＦＰ（二量体）、ＴｕｒｂｏＲＦＰ（二量体）、ＴｕｒｂｏＹＦＰ６３５（二量体）、ビーナス、天然型ＧＦＰ、ＹＰｅｔ、Ｚｓグリーン１（四量体）、Ｚｓイエロー１（四量体）、並びにそれらの誘導体。

【請求項１０】

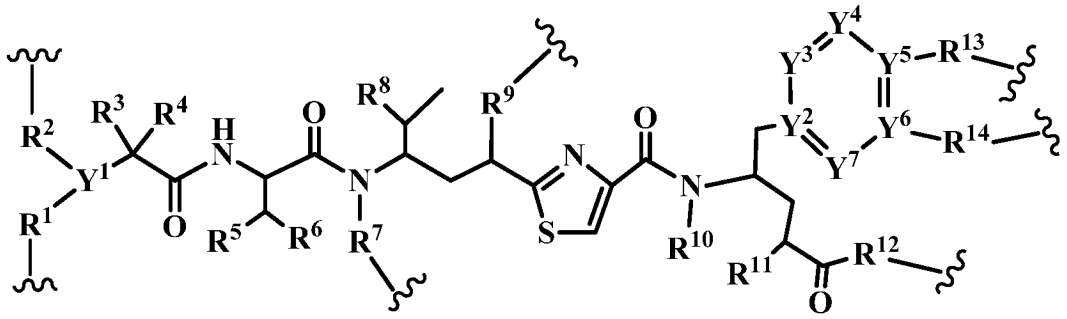
請求項５に記載の薬物D_1及びD_2は独立して、ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）、ポリ（プロピレングリコール）、及びエチレンオキシドとプロピレンオキシドとの共重合体から選択されるポリアルキレングリコールとすることができる；特に好ましくはＰＥＧであり、より特に好ましくは、単官能的に活性化されたヒドロキシＰＥＧ（例えば、ヒドロキシＰＥＧ－モノカルボン酸、ヒドロキシＰＥＧ－モノアルデヒド、ヒドロキシＰＥＧ－モノアミン、ヒドロキシＰＥＧ－モノヒドラジド、ヒドロキシＰＥＧ－モノカルバジド、ヒドロキシＰＥＧ－モノヨードアセトアミド、ヒドロキシＰＥＧ－モノマレイミド、ヒドロキシＰＥＧ－オルトピリジンジスルフィド、ヒドロキシＰＥＧ－モノオキシム、ヒドロキシＰＥＧ－モノフェニルカーボネート、ヒドロキシＰＥＧ－モノフェニルグリオキサール、ヒドロキシＰＥＧ－モノチアゾリジン－２－チオン、ヒドロキシＰＥＧ－モノチオエステル、ヒドロキシＰＥＧ－モノチオール、ヒドロキシＰＥＧ－モノトリアジン、及びヒドロキシＰＥＧ－モノビニルスルホンを含む、一端で活性化されたヒドロキシＰＥＧ）である。前記ポリアルキレングリコールは、約１０ダルトン～約２００ｋＤａの分子量を有し、前記共役体は、哺乳動物に投与した場合の前記抗体又は抗体様タンパク質分子の半減期の延長のために使用することができる。

【請求項１１】

請求項６、７又は８に記載の薬物D_1及びD_2は、チューブリシン及びその類縁体、メイタンシン及びその類縁体、タキサン及びその類縁体、ＣＣ－１０６５及びその類縁体、ダウノルビシン又はドキソルビシン及びその類縁体、アマトキシン及びその類縁体、ベンゾジアゼピン二量体（ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、トマイマイシン、アントラマイシン、インドリノベンゾジアゼピン、イミダゾベンゾチアジアゼピン、又はオキサゾリジノベンゾジアゼピンの二量体）及びその類縁体、カリケアマイシン及びエンジイン抗生物質類縁体、アクチノマイシン及びその類縁体、アザセリン及びその類縁体、ブレオマイシン及びその類縁体、エピルビシン及びその類縁体、タモキシフェン及びその類縁体、イダルビシン及びその類縁体、ドラスタチン及びその類縁体、オーリスタチン（モノメチルオーリスタチン（ＭＭＡＥ）、ＭＭＡＦ、オーリスタチンＰＹＥ、オーリスタチンＴＰ、オーリスタチン２－ＡＱ、６－ＡＱ、ＥＢ（ＡＥＢ）、及びＥＦＰ（ＡＥＦＰ）を含む）及びその類縁体、コンブレタスタチン、デュオカルマイシン及びその類縁体、カンプトテシン及びその類縁体、ゲルダナマイシン及びその類縁体、メトトレキサート及びその類縁体、チオテパ及びその類縁体、ビンデシン及びその類縁体、ビンクリスチン及びその類縁体、ヘミアステリン及びその類縁体、ナズマミド及びその類縁体、スプライセオスタチン、プラジエノリド、ミクロギニン（ｍｉｃｒｏｇｉｎｉｎ）及びその類縁体、ラジオスミン（ｒａｄｉｏｓｕｍｉｎ）及びその類縁体、アルテロバクチン及びその類縁体、ミクロスクレロデルミン及びその類縁体、テオネラミド及びその類縁体、エスペラマイシン及びその類縁体、ＰＮＵ－１５９６８２及びその類縁体、プロテインキナーゼ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＫＳＰ阻害剤、ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ（ＮＡＭＰＴ）阻害剤、免疫毒素、特定の細胞受容体アゴニスト、細胞刺激分子又は細胞内シグナル分子、１又は２以上のＤＮＡ、ＲＮＡ、ｍＲＮＡ、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、及びＰＩＷＩ相互作用ＲＮＡ（ｐｉＲＮＡ）、並びに上述の薬物の立体異性体、等価体、類縁体、又は誘導体であり、

（ａ）以下の式（ＩＶ）を有するチューブリシン及びその類縁体、又は１以上の同位体を有する誘導体、又は薬学的に許容される塩、水和物、若しくは水和塩、又は多形結晶構造、又はその光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、若しくはエナンチオマー：

【化１８】



(IV)

式中、

【化１９】

は独立して、Ｌ$_1$及び／又はＬ$_2$と結合する結合部位である；

Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、及びＲ^{4}は独立して、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル；Ｃ$_2$～Ｃ$_8$ヘテロアルキル、又は複素環；Ｃ$_3$～Ｃ$_8$アリール、Ａｒ－アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、炭素環、又はアルキルカルボニルである；又はＲ^{1}Ｒ^2、Ｒ^{1}Ｒ^3、Ｒ^{2}Ｒ^3、Ｒ^{3}Ｒ^4、Ｒ^{5}Ｒ^6、Ｒ^{11}Ｒ^{12}、又はＲ^{13}Ｒ^{14}は、３～７員の炭素環、シクロアルキル、複素環、ヘテロシクロアルキル、芳香族、又は複素芳香族環系を形成する；Ｌ$_1$又はＬ$_2$に独立して又は同時に結合する場合、Ｒ^{1}及びＲ^{2}が独立して欠いてもよい；

Ｒ^5、Ｒ^6、Ｒ^8、Ｒ^{10}、及びＲ^{11}は独立して、Ｈ、又はＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル若しくはヘテロアルキルである；

Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、Ｒ^{14}、－Ｒ^{14}Ｃ（＝Ｏ）Ｘ^{1}Ｒ^{15}；又は－Ｒ^{14}Ｘ^{1}Ｒ^{15}である；Ｘ^{1}はＯ、Ｓ、Ｓ－Ｓ、ＮＨ、ＣＨ$_2$、又はＮＲ^{14}である；

Ｒ^{9}は、Ｈ、ＯＨ、－Ｏ－、＝Ｏ、－ＯＲ^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{14}－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{14}ＳＳＲ^{15}－、ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{14}）－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{14}Ｒ^{15}、ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{14}）、又はＯＲ^{14}ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{15}）から選択される；

Ｒ^{11}は独立して、Ｈ、Ｒ^1、－Ｒ^{14}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{16}、－Ｒ^{1}Ｘ^{2}Ｒ^2、－Ｒ^{1}Ｃ（＝Ｏ）Ｘ^{2}であり、式中、Ｘ^{2}は、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｒ$_2$）－、－Ｏ－Ｒ^1－、－Ｓ－Ｒ^1－、－Ｓ（＝Ｏ）－Ｒ^1－、又は－ＮＨＲ^{2}である；

Ｒ^{12}は、Ｒ^1、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、ＮＨ、ＮＨＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｒ^{15}）、－ＯＲ^{15}、－Ｒ^{15}ＣＯＲ^{16}、－Ｒ^{15}ＣＯＯＲ^{16}、－Ｒ^{15}Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｒ^{15}Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{17}、－ＳＲ^{16}、Ｒ^{15}Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{16}、－Ｒ^{15}Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{17}）$_2$、－Ｒ^{15}ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{17}）$_2$、－ＣＨ$_2$ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{17}）$_2$、－Ｒ^{15}ＳＯ$_2$Ｒ^{17}、－Ｒ^{15}Ｘ^{2}Ｒ^{16}、－Ｒ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｘ^{2}であり、式中、Ｘ^{2}は、－Ｏ－、ＯＨ、ＳＨ、－Ｓ－、ＮＨ$_2$、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｒ^{15}）－、－Ｏ－Ｒ^{15}－、－Ｓ－Ｒ^{15}－、－Ｓ（＝Ｏ）－Ｒ^{15}－、ＣＨ$_2$、又は－ＮＨＲ^{15}－である；

Ｒ^{13}及びＲ^{14}は独立して、Ｈ、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、Ｎ（Ｒ^{15}）、ＮＨＮＨ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、ＮＨ、ＮＨＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｒ^{15}）、－ＯＲ^{15}、ＣＯ、－ＣＯＸ^2、－ＣＯＸ^{2}Ｒ^{16}、Ｒ^{17}、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＳＲ^{16}、ＮＲ^{16}Ｒ^{17}、Ｎ＝ＮＲ^{16}、Ｎ＝Ｒ^{16}、ＮＯ$_2$、ＳＯＲ^{16}Ｒ^{17}、ＳＯ$_2$Ｒ^{16}、ＳＯ$_3$Ｒ^{16}、ＯＳＯ$_3$Ｒ^{16}、ＰＲ^{16}Ｒ^{17}、ＰＯＲ^{16}Ｒ^{17}、ＰＯ$_2$Ｒ^{16}Ｒ^{17}、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{17}）$_2$、ＯＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{17}）$_2$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{17}、ＯＣ（Ｏ）ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{17}）$_2$、ＰＯ（ＯＲ^{16}）（ＯＲ^{17}）、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{17}）ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{17}）$_2$、ＯＣ（Ｏ）ＮＨＲ^{17}；－Ｏ－（Ｃ$_4$～Ｃ$_{12}$グリコシド）、－Ｎ－（Ｃ$_4$～Ｃ$_{12}$グリ

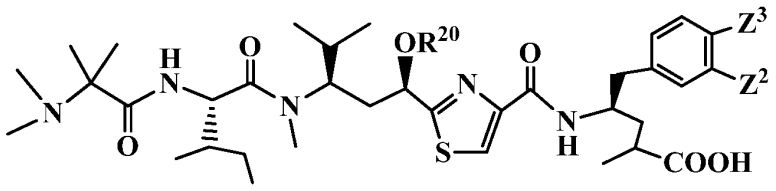
コシド）；C_1～C_8アルキル、ヘテロアルキル；C_2～C_8アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3～C_8アリール、Ａｒ－アルキル、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール、又は炭素原子数２～８個のエステル、エーテル、若しくはアミド；又は１～８個のアミノ酸を含むペプチド（$NH(Aa)_{1～8}$又は$CO(Aa)_{1～8}$（Ｎ末端又はＣ末端$(Aa)_r$、ｒ＝１～８個の同一の又は異なるアミノ酸配列）、又は式$(OCH_2CH_2)_p$又は$(OCH_2CH(CH_3))_p$のポリエチレンオキシ単位（式中、ｐは０～約１０００の整数である）、あるいはそれらの上記の基の組み合わせである；X^2は、Ｏ、Ｓ、Ｓ－Ｓ、ＮＨ、CH_2、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、CHR^1、またはNR^1である。

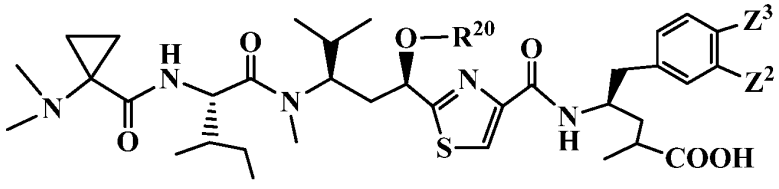
R^{15}、R^{16}、及びR^{17}は独立して、Ｈ、C_1～C_8アルキル、ヘテロアルキル；C_2～C_8アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3～C_8アリール、Ａｒ－アルキル、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール、アルキルカルボニル、又はNa^+、K^+、Cs^+、Li^+、Ca^{2+}、Mg^+、Zn^{2+}、$N^+(R^1)(R^2)(R^3)(R^4)$、若しくは$HN^+(C_2H_5OH)_3$塩である；

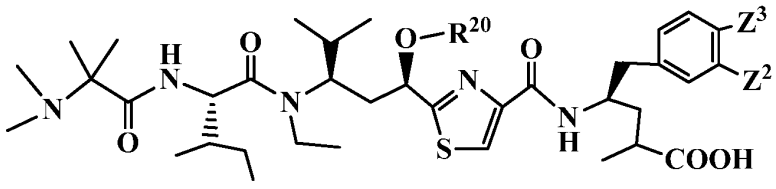
Y^1及びY^2は独立して、Ｎ又はＣＨである；ｑは０又は１である；ｑ＝０の場合、Y^3は存在せず、Y^4、Y^5、Y^6、及びY^7は独立して、ＣＨ、Ｎ、ＮＨ、Ｏ、Ｓ、又はＮ（Ｒ１）であるため、Y^2、Y^4、Y^5、Y^6、及びY^7は、フラン、ピロールチオフェン、チアゾール、オキサゾール及びイミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアジアゾールの複素芳香環を形成する；ｑ＝１の場合、Y^3、Y^4、Y^5、Y^6、及びY^7は独立して、ＣＨ又はＮであるため、Y^2、Y^3、Y^4、Y^5、Y^6、及びY^7は、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、ペンタジンの芳香環を形成する；

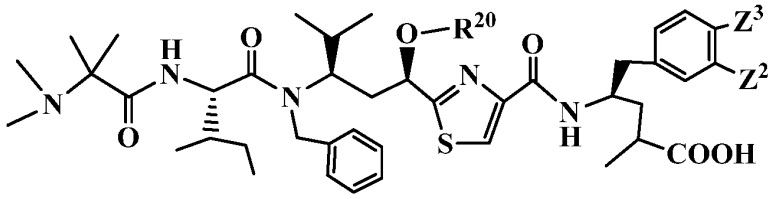
チューブリシン類縁体は特に、以下に示す構造を有する：

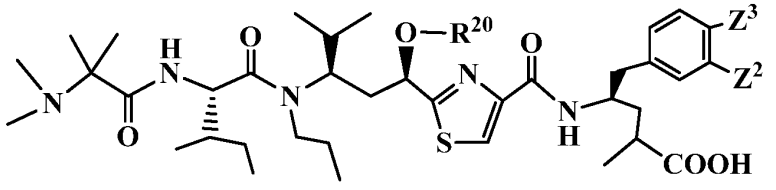
【化２０】

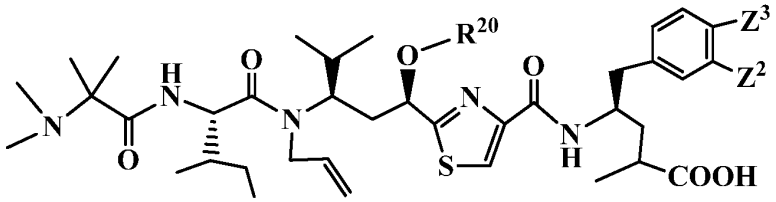

IV-01,

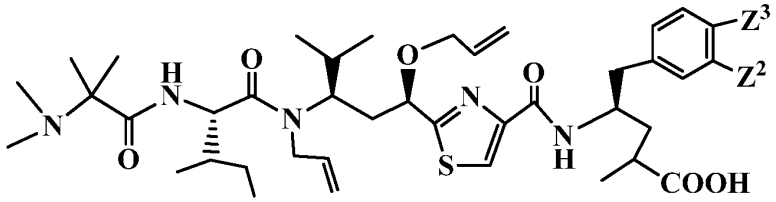

IV-02,

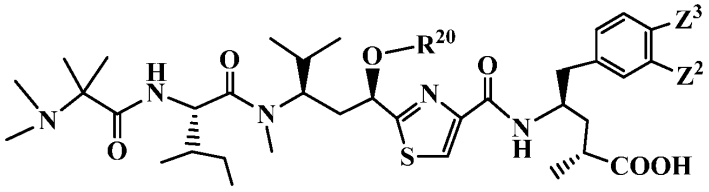

IV-03,

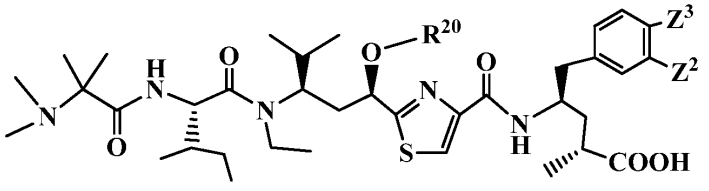

IV-04,

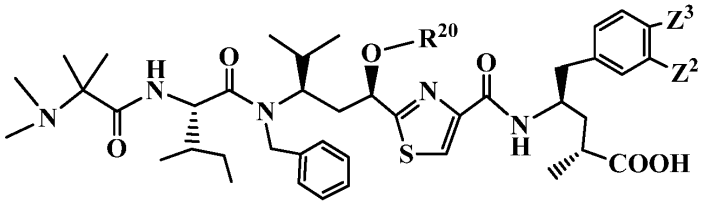

I-05,

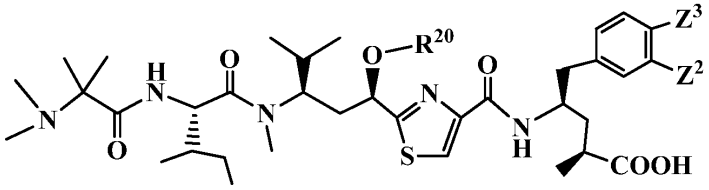

IV-06,

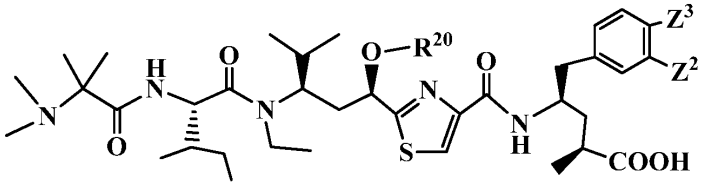

IV-07,

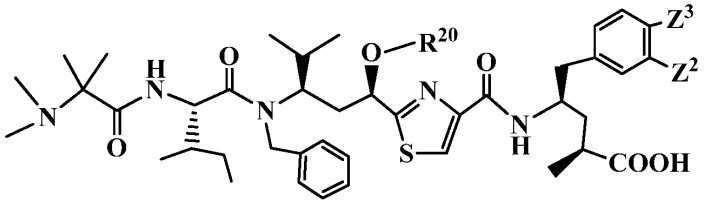

IV-08,

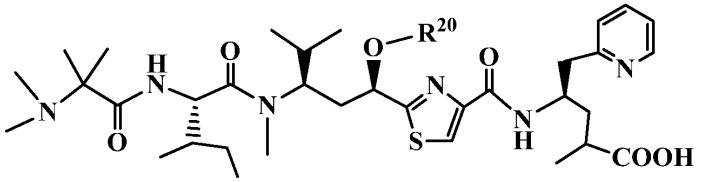

IV-09,

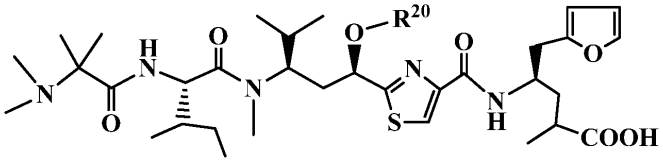

IV-10,

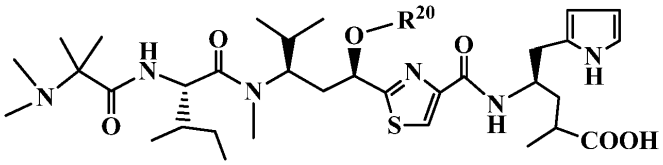

IV-11,

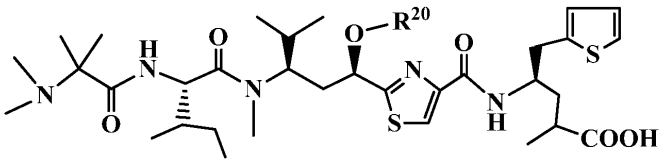

IV-12,

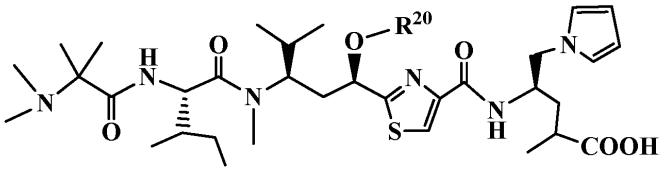

IV-13,

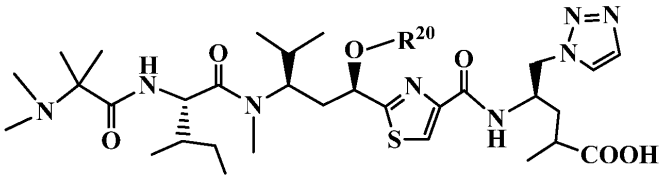

IV-14,

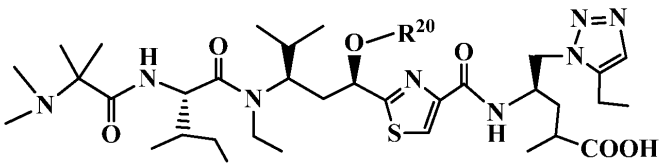

IV-15,

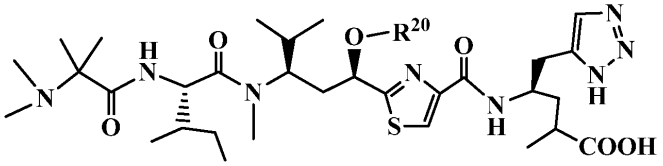

IV-16,

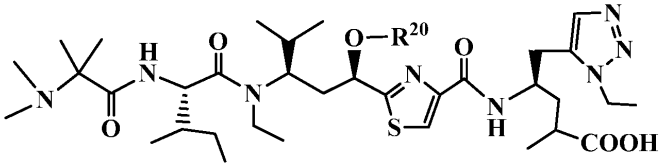

IV-17,

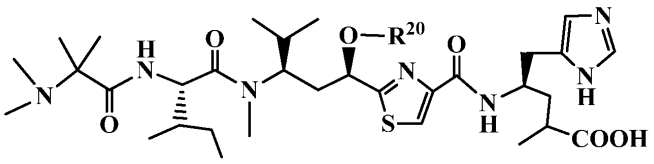

IV-18,

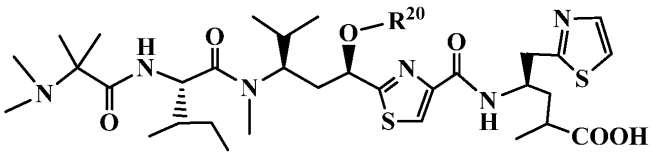

I-19,

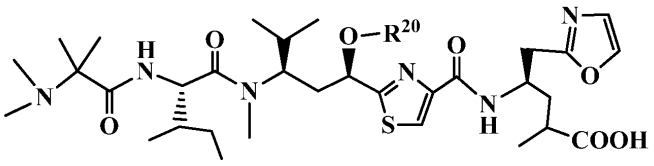

IV-20,

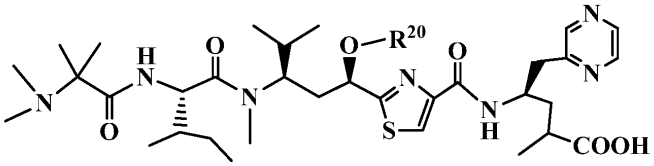

IV-21,

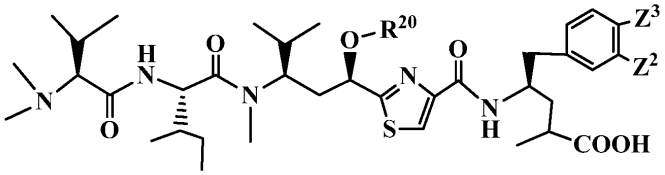

IV-22,

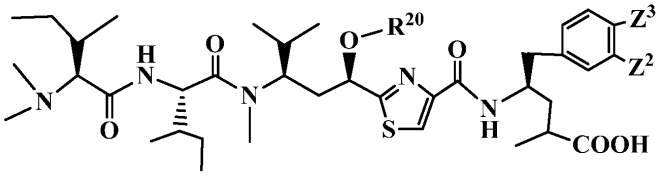

IV-23,

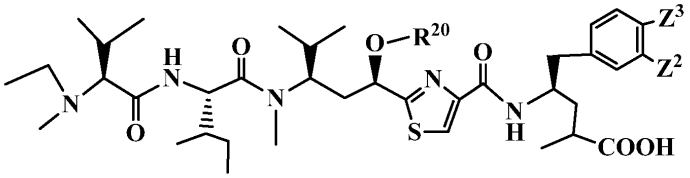

IV-24,

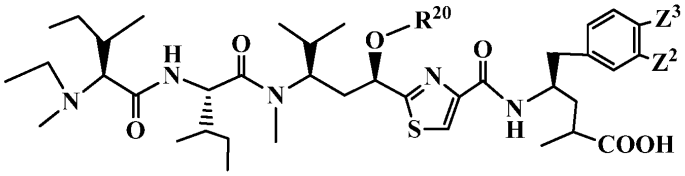

IV-25,

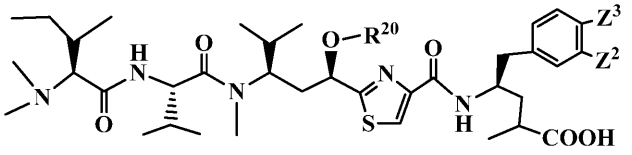

IV-26,

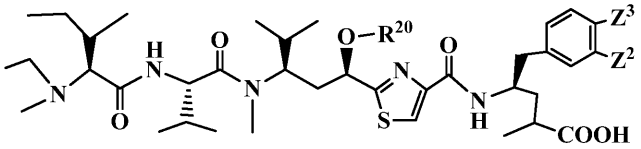

IV-27,

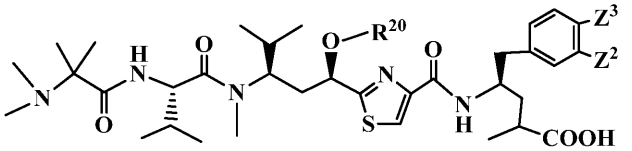

IV-28,

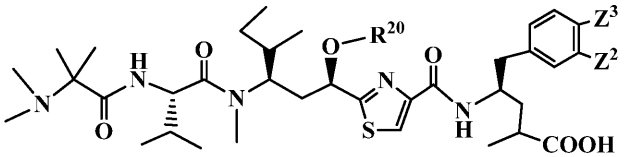

IV-29,

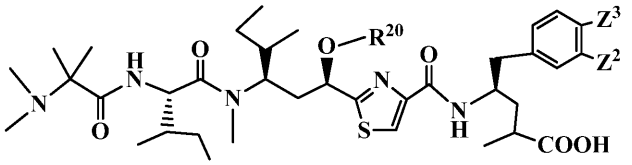

IV-30,

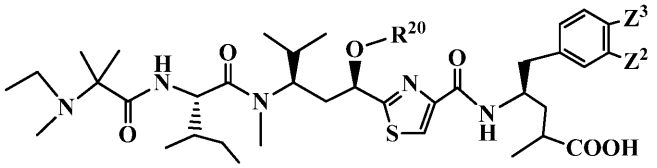

IV-31,

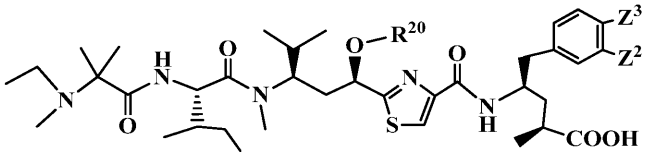

IV-32,

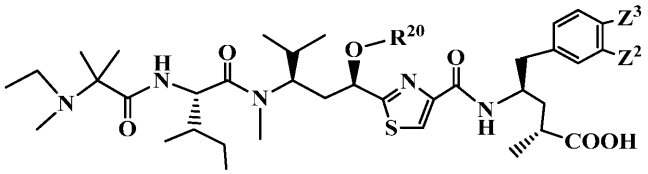

IV-33,

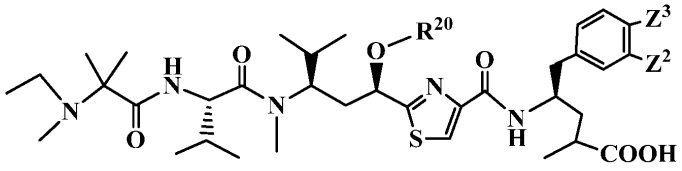

IV-34,

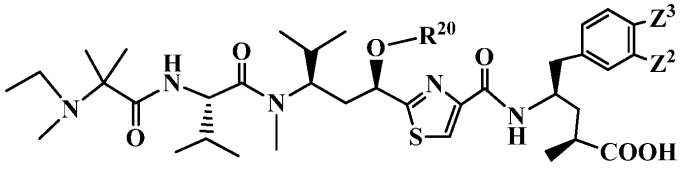

IV-35,

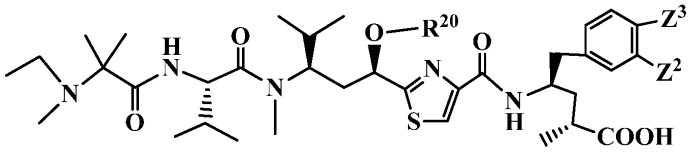

IV-36,

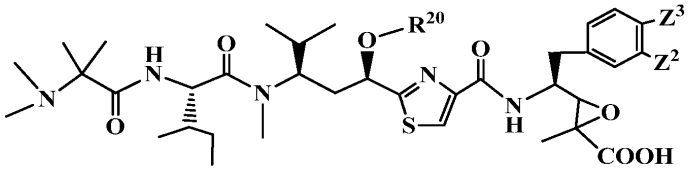

IV-37,

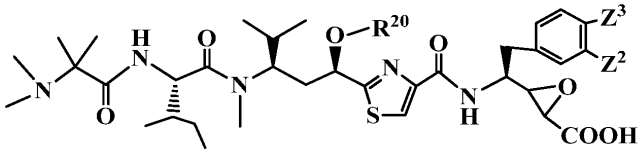

IV-38,

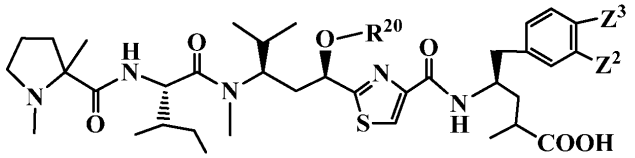

IV-39,

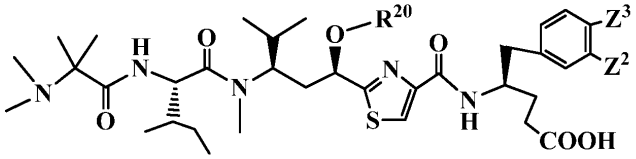

IV-40,

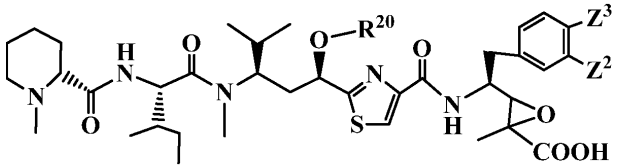

IV-41,

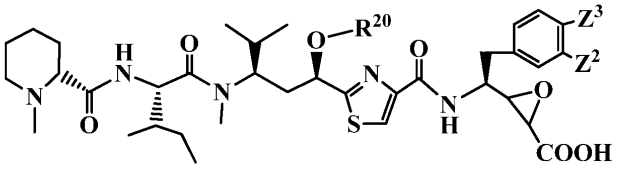

IV-42,

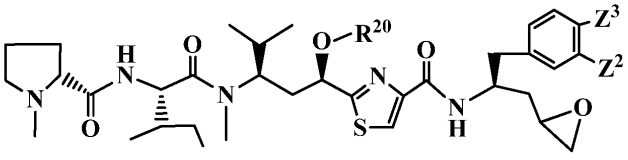

IV-43,

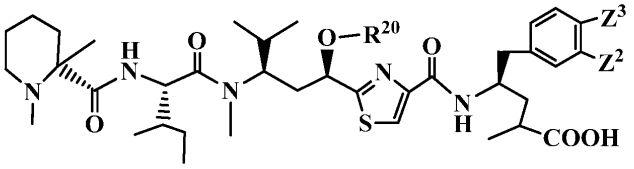

IV-44,

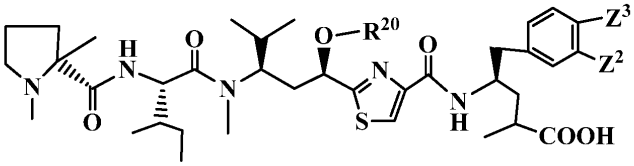

IV-45,

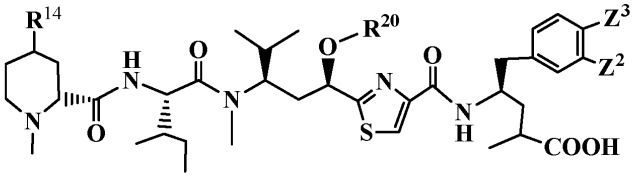

IV-46,

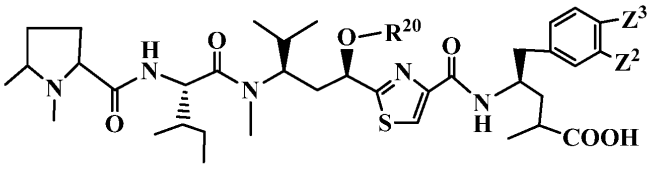

IV-47,

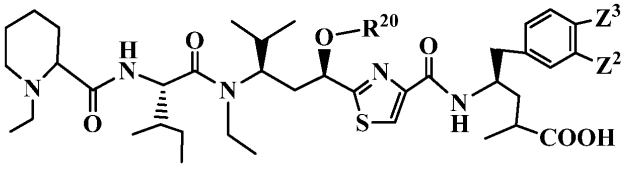

IV-48,

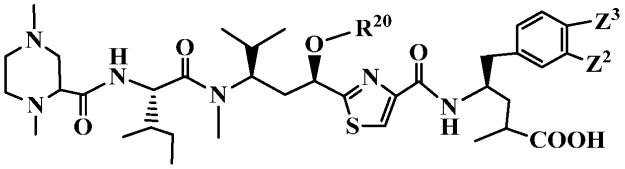

IV-49,

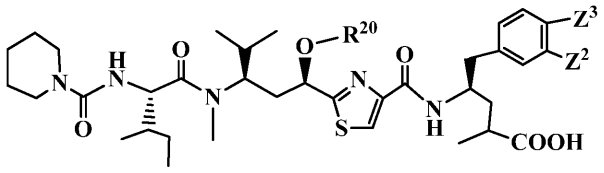

IV-50,

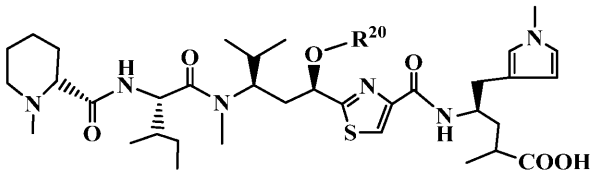

IV-51,

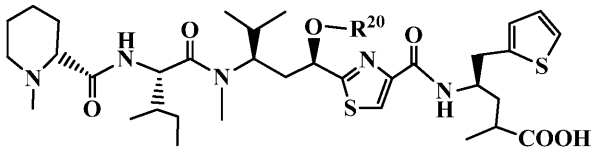

IV-52,

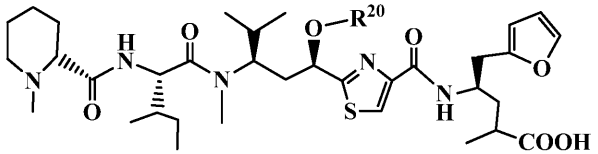

IV-53,

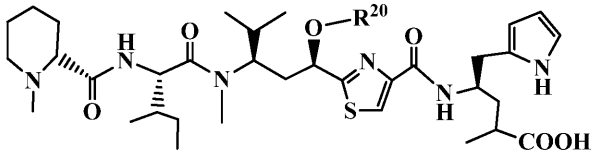

IV-54,

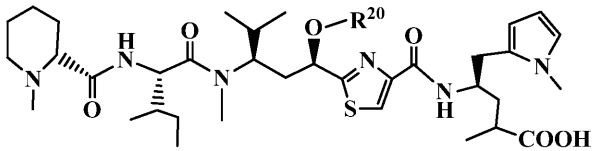

IV-55,

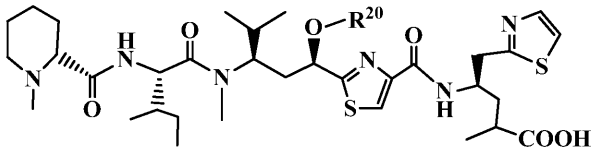

IV-56,

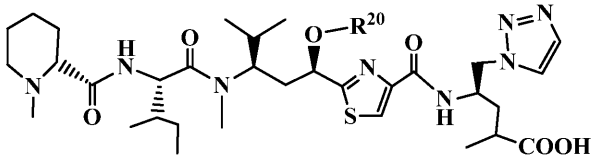

IV-57,

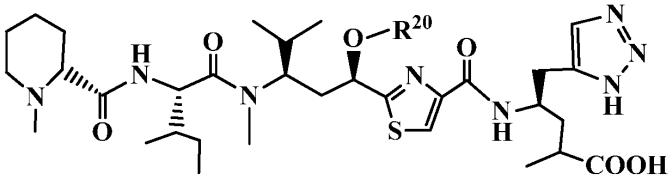

IV-58,

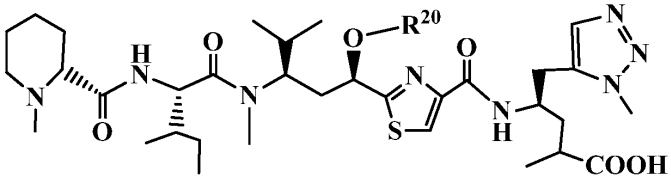

IV-59,

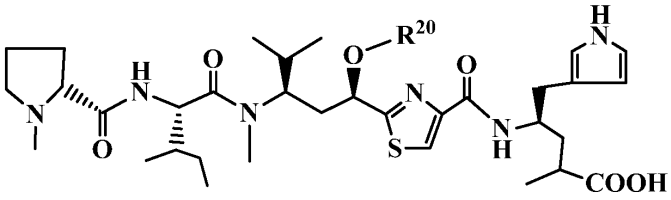

IV-60,

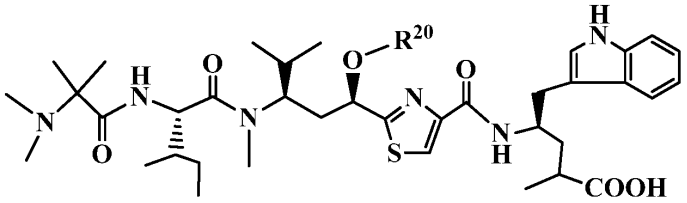

IV-61,

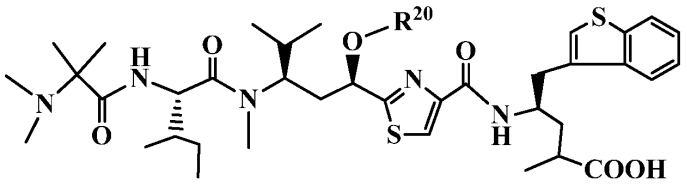

IV-62,

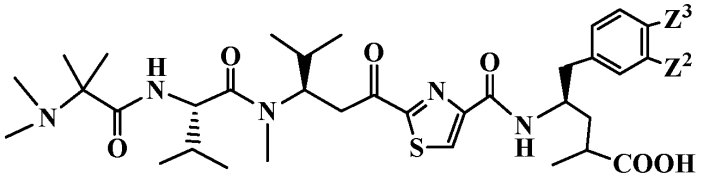

IV-63,

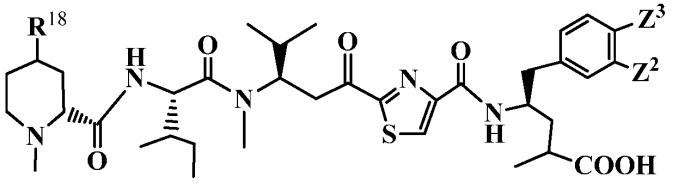

IV-64,

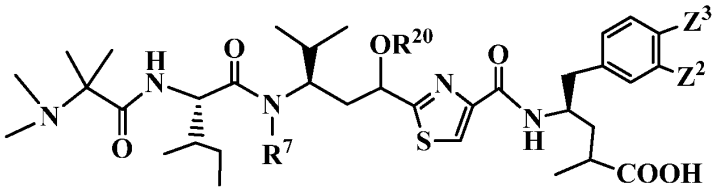

IV-65,

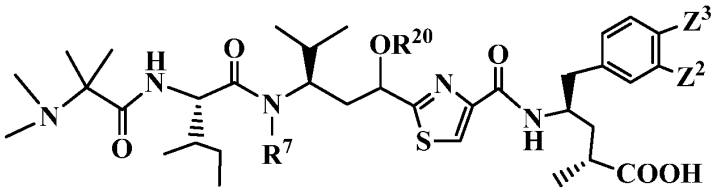

IV-66,

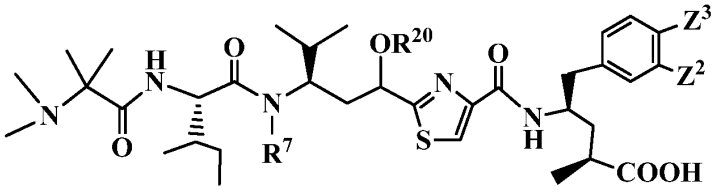

IV-67,

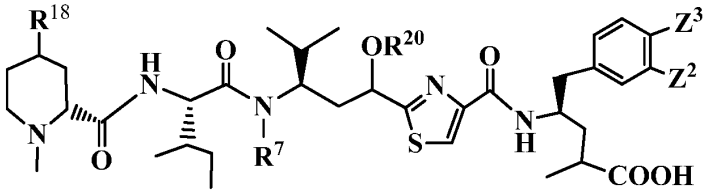

IV-68,

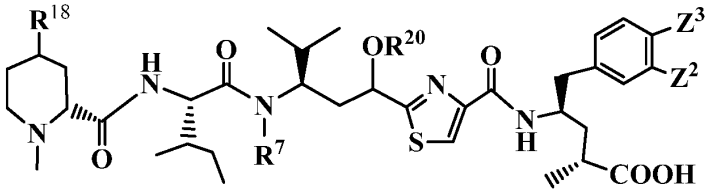

IV-69,

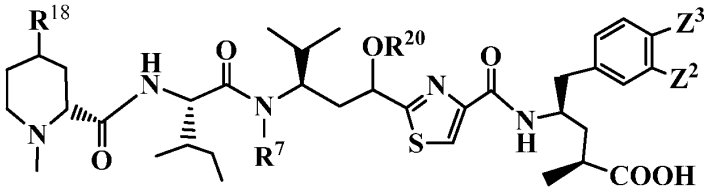

IV-70,

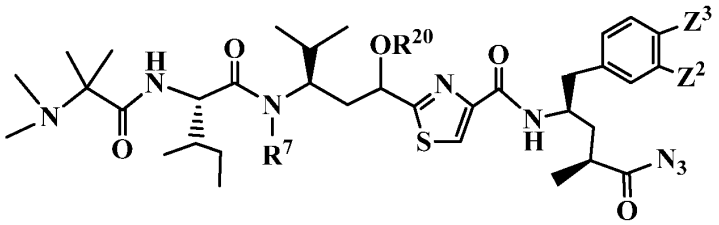

IV-71,

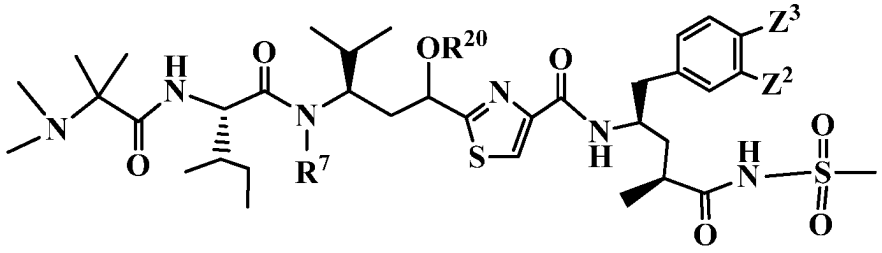

IV-72,


IV-73,

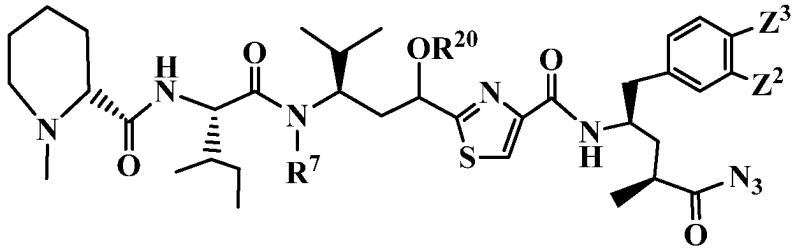

IV-74,


IV-75,

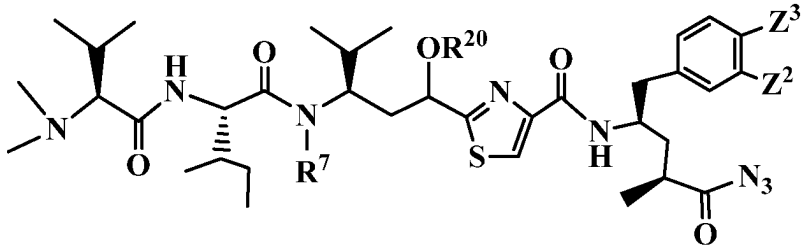

IV-76,



IV-77,



IV-78,



IV-79,

式中、

R^{20}は、H；C_1～C_8の直鎖又は分枝アルキル又はヘテロアルキル；C_2～C_8の直鎖又は分枝アルケニル、アルキニル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3～C_8の直鎖又は分枝アリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；カーボネート（－Ｃ（Ｏ）OR^{17}）、カーバメート（－Ｃ（Ｏ）$NR^{17}R^{18}$）；又は炭素原子数１～８個のカルボン酸塩、エステル、エーテル、若しくはアミド；又は１～８個のアミノ酸；又は式（OCH_2CH_2）$_p$又は（$OCH_2CH(CH_3)$）$_p$のポリエチレンオキシ単位（式中、ｐは０から約１０００までの整数である）；あるいは、R^{20}が存在せず、酸素原子がケトンを形成する、又は上記の組み合わせである；

Z^2及びZ^3は独立して、H、ＯＨ、NH_2、Ｏ、ＮＨ、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、Ｃ（Ｏ）NH_2、R^{18}、$OCH_2OP(O)(OR^{18})_2$、$OC(O)OP(O)(OR^{18})_2$、$OPO(OR^{18})_2$、$NHPO(OR^{18})_2$、$OP(O)(OR^{18})OP(O)(OR^{18})_2$、$OC(O)R^{18}$、$OC(O)NHR^{18}$、$OSO_2(OR_{18})$、Ｏ－（$C_4$～$C_{12}$－グリコシド）、$C_1$～$C_8$の直鎖又は分岐アルキル又はヘテロアルキル；$C_2$～$C_8$の直鎖又は分枝アルケニル、アルキニル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3～C_8の直鎖又は分枝アリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；カーボネート（－Ｃ（Ｏ）OR^{17}）、カーバメート（－Ｃ（Ｏ）$NR^{17}R^{18}$）である；

R^{17}及びR^{18}は独立して、H、直鎖又は分枝アルキル又はヘテロアルキル、C_2～C_8の直鎖又は分枝アルケニル、アルキニル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3～C_8の直鎖又は分枝アリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；カーボネート（－Ｃ（Ｏ）OR^{17}）、カーバメート（－Ｃ（Ｏ）$NR^{17}R^{18}$）である；

R^{19}は、H、ＯＨ、NH_2、$OSO_2(OR^{18})$、$XCH_2OP(O)(OR^{18})$

$_2$、ＸＰＯ（ＯＲ^{18}）$_2$、ＸＣ（Ｏ）ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{18}）$_2$、ＸＣ（Ｏ）Ｒ^{18}、ＸＣ（Ｏ）ＮＨＲ^{18}、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル又はカルボン酸塩；Ｃ$_2$～Ｃ$_8$アルケニル、アルキニル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；Ｃ$_3$～Ｃ$_8$アリール又はアルキルカルボニル；又は医薬用塩である；

Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＨＮＨ、又はＣＨ$_2$である；

Ｒ$_7$は、上記の定義と同じである；

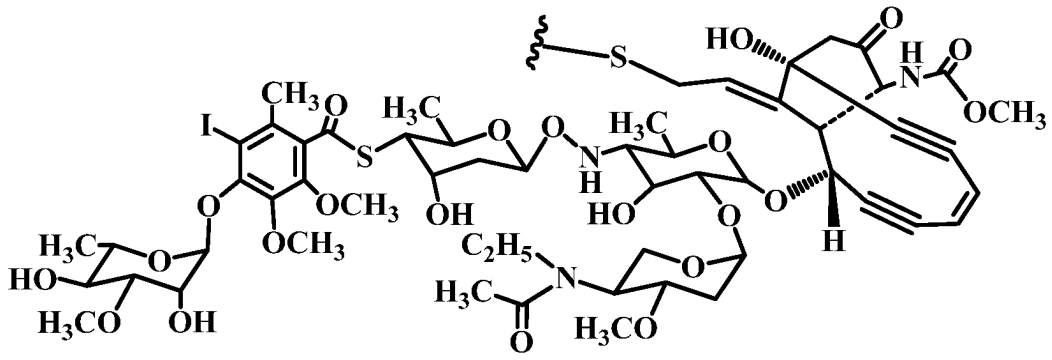
式（ＩＶ－０１）～（ＩＶ－７９）中の結合部位

【化２１】

は、式（ＩＶ）に記載の結合部位と同じである。

（ｂ）以下の式を有するカリケアマイシン及びその関連するエンジイン抗生物質、又は化学元素の同位体、又は薬学的に許容される塩、水和物、若しくは水和塩、又は多形結晶構造、又はその光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、若しくはエナンチオマー：

【化２２】



(Ia),

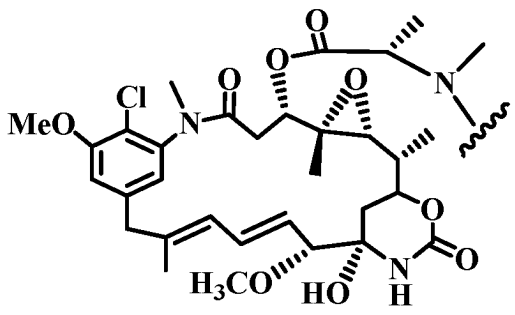
式中、 は、Ｌ$_1$又はＬ$_2$との結合部位である。

式中、

は、Ｌ$_1$又はＬ$_2$との結合部位である。

（ｃ）以下の式で表されるメイタンシノイド類又はその誘導体：

【化２３】



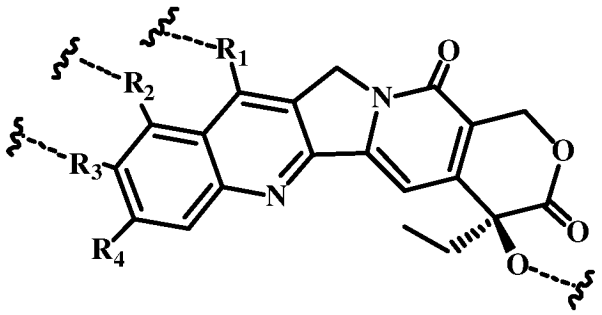
(Ib),

式中、 は、Ｌ$_1$又はＬ$_2$と結合する部位である。

（ｄ）以下の式で表されるカンプトテシン（ＣＰＴ）若しくはその誘導体、又は１以上

の化学元素の同位体、又は薬学的に許容される塩、水和物、若しくは水和塩、又はこれらの化合物の多形結晶構造、又は光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、若しくはエナンチオマー：

【化２４】



(Ic)

式中、

R_1、R_2、及びR_4は独立して、H、F、Cl、Br、CN、NO_2、C_1～C_8アルキル；O－C_1～C_8アルキル；NH－C_1～C_8アルキル；C_2～C_8ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3～C_8アリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；又は炭素原子数２～８個のエステル、エーテル、アミド、カーボネート、尿素、又はカルバメートから選択される；

R_3はH、OH、NH_2、C_1～C_8アルキル；O－C_1～C_8アルキル；NH－C_1～C_8アルキル；C_2～C_8ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；又は炭素原子数２～８個のエステル、エーテル、アミド、カーボネート、尿素、又はカルバメートである；

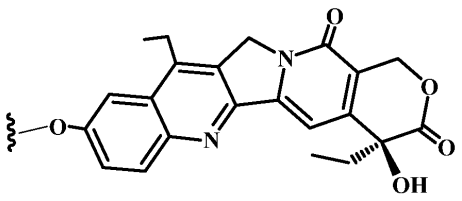
あるいは、R_1R_2、R_2R_3、及びR_3R_4は独立して、５～７員の炭素環、複素環、ヘテロシクロアルキル、芳香族、又は複素芳香族環系を形成する；

【化２５】

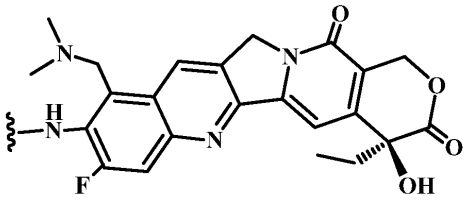
は、Ｌ１又はＬ２と結合できる分子内部位である。

前記カンプトテシン（ＣＰＴ）又はその誘導体、又は１つ以上の化学元素の同位体、又は薬学的に許容される塩、水和物、若しくは水和塩、又はこれらの化合物の多形結晶構造、又は光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、若しくはエナンチオマーは、特に以下の式を有する：

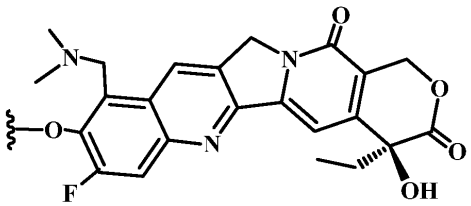
【化２６】



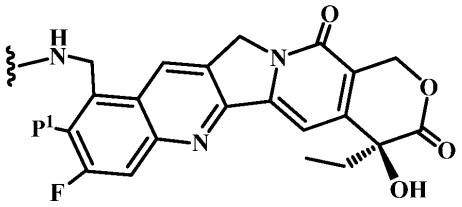
(Ic-01)，　SN-38，



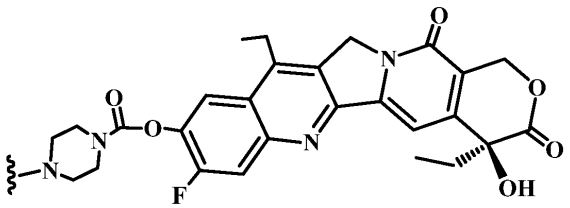
(Ic-02)



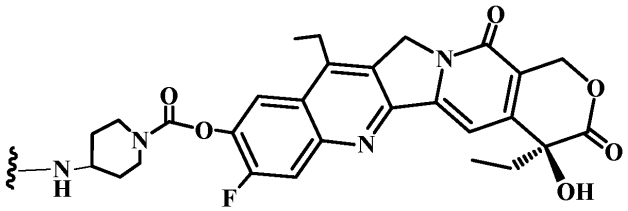
(Ic-03)，トポテカン類縁体、



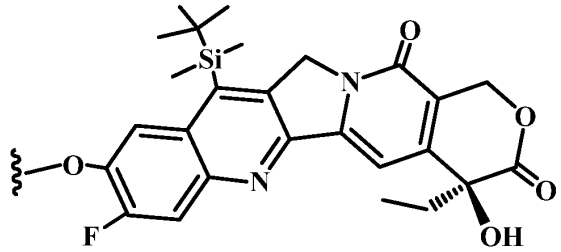
(Ic-04)，



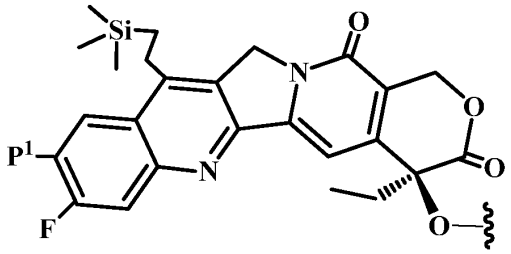
(Ic-05),イリノテカン類似体、



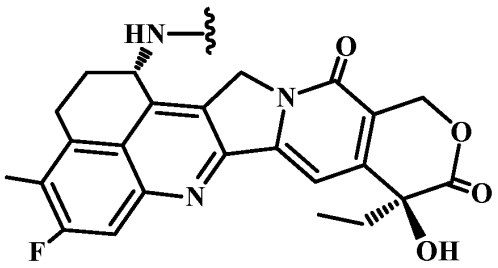
(Ic-06)，イリノテカン類似体、



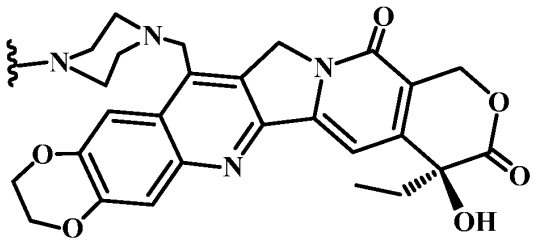
(Ic-07)，シラテカン類似体、



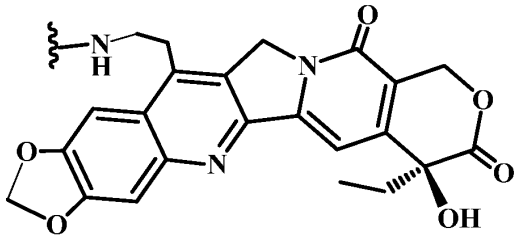
(Ic-08),コシテカン類縁体、



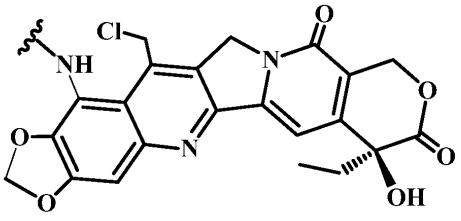
(Ic-09)，エキサテカン 、



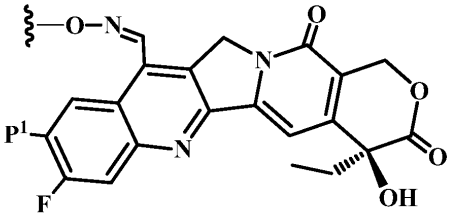
(Ic-10)，ルルトテカン、



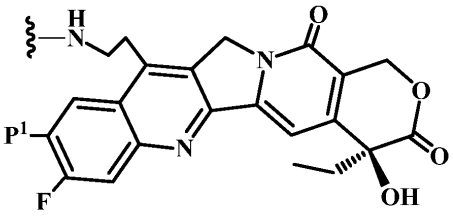
(Ic-11)、



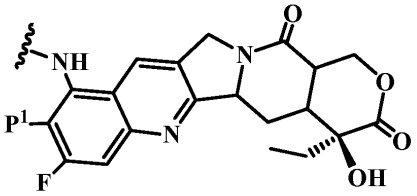
(Ic-12), GI-149893 類縁体、



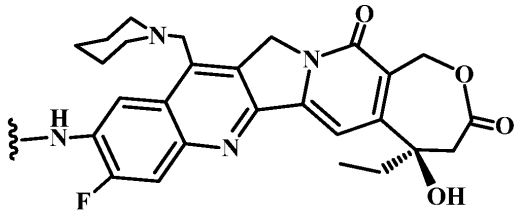
(Ic-13), ギマテカン類縁体、



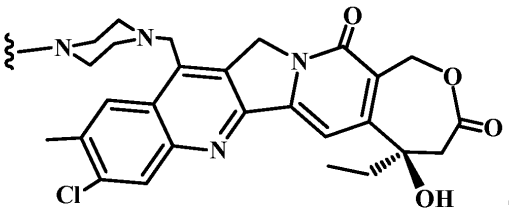
(Ic-14), ベロテカン類縁体



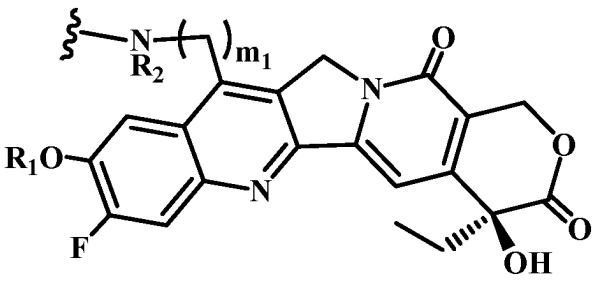
(Ic-15), ルビテカン又は IDEC-132 類縁体、



(Ic-16), BN-80927 類縁体、



(Ic-17), BN-80927 類縁体、

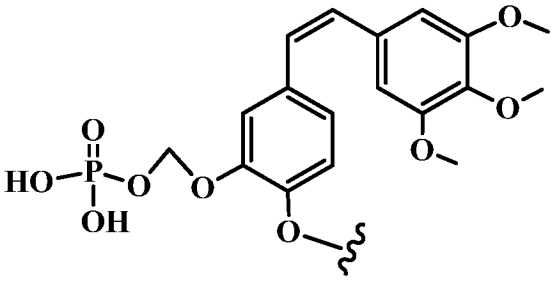


(Ic-18),

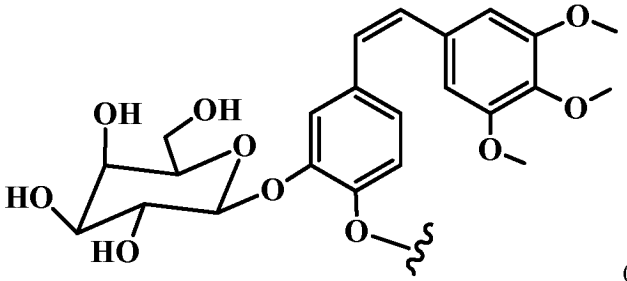
式中、
【化２７】

はＬ$_1$又はＬ$_2$との結合部位である；
Ｐ^{1}は、Ｈ、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＣＯＯＨ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、ＯＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{18}）$_2$、ＯＣ（Ｏ）ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{18}）$_2$、ＯＰＯ（ＯＲ^{18}）$_2$、ＮＨＰＯ（ＯＲ^{18}）$_2$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{18}、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{18}）ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{18}）$_2$、ＯＣ（Ｏ）ＮＨＲ^{18}、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_4$）$_2$ＮＣＨ$_3$、ＯＳＯ$_2$（ＯＲ^{18}）、Ｏ－（Ｃ$_4$－Ｃ$_{12}$－グリコシド）、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_4$）$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_4$）$_2$ＣＨ$_3$、Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$の直鎖状又は分岐状のアルキル）、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$の直鎖又は分岐アルキル又はヘテロアルキル；Ｃ$_2$～Ｃ$_8$の直鎖又は分枝アルケニル、アルキニル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；Ｃ$_3$～Ｃ$_8$の直鎖又は分枝アリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；カーボネート（－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{17}）、カーバメート（－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{17}Ｒ^{18}）；Ｒ^{17}及びＲ^{18}は独立して、Ｈ、直鎖状又は分枝状のアルキル又はヘテロアルキル；Ｃ$_2$～Ｃ$_8$の直鎖又は分枝アルケニル、アルキニル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；Ｃ$_3$～Ｃ$_8$ののの直鎖状又は分枝状のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；カーボネート（－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{17}）、カーバメート（－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{17}Ｒ^{18}）である；
Ｒ$_1$及びＲ$_2$は独立して、Ｈ；Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル；Ｃ$_2$～Ｃ$_8$ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；Ｃ$_3$～Ｃ$_8$アリール、Ａｒ－アラルキルから選択される。
（ｅ）以下の式を有してもよいコンブレタスタチン：

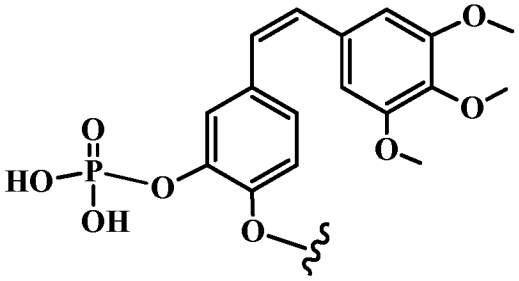
【化２８】



CA-01,



CA-02 （CA4-βGal),

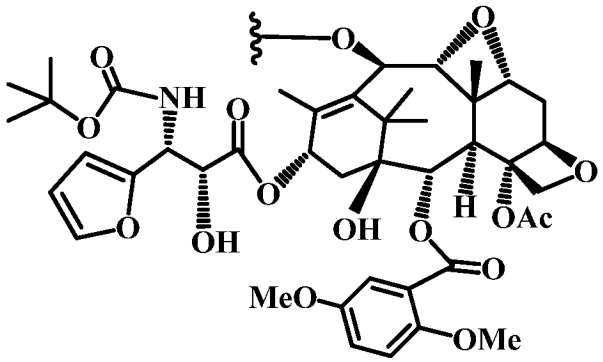


CA-03,

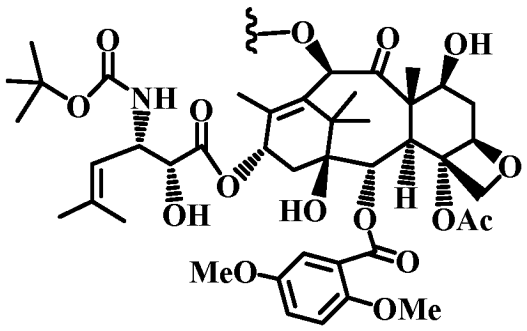
式中、〰は、Ｌ$_1$又はＬ$_2$との結合部位である。

（ｆ）以下の式を有するタキサン：

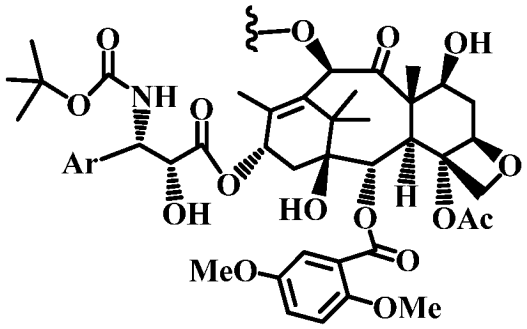
【化２９】



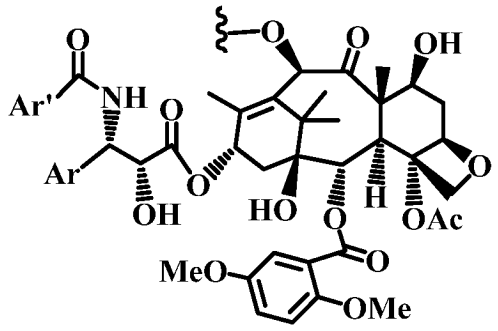
(Id-01),



(Id-02),



(Id-03),



(Id-04),

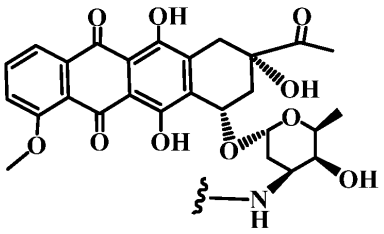
式中、

【化３０】

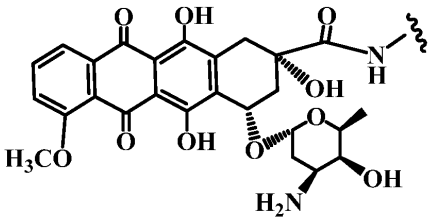
は、Ｌ１又はＬ２との結合部位である；Ａｒ及びＡｒ’は独立して、アリール又はヘテロアリールである。

（ｇ）以下の式を有するアントラサイクリン：

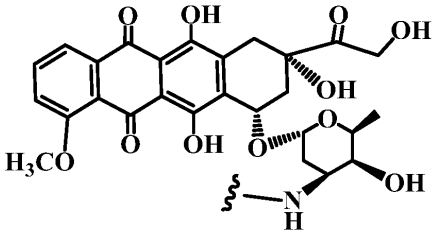
【化３１】



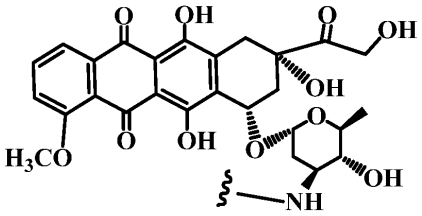
(Ie-01)，ダウノルビシン類縁体、



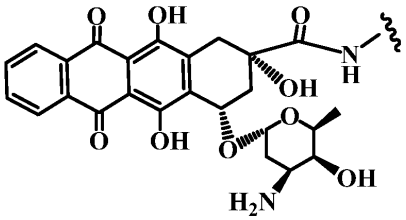
(Ie-02)，ダウノルビシン類縁体、



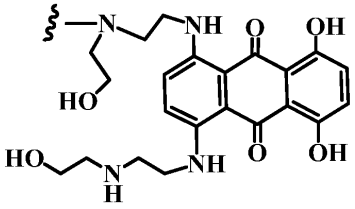
(Ie-03)，ドキソルビシン類縁体、



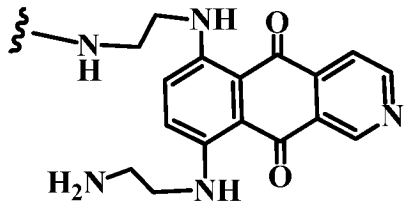
(Ie-04)，エピルビシン類縁体、



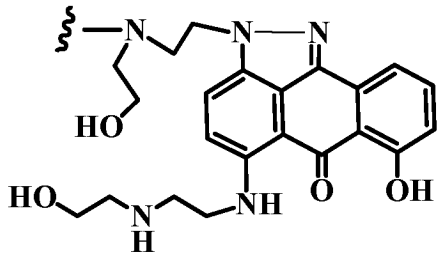
(Ie-05)，イダルビシン類縁体、



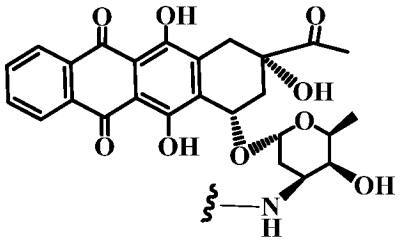
(Ie-06)，ミトキサントロン類縁体、



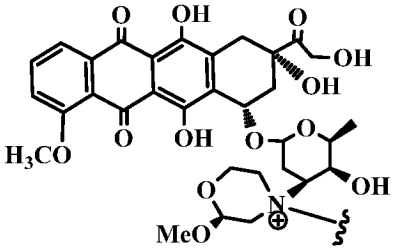
(Ie-07)，ピクサントロンアナログ、



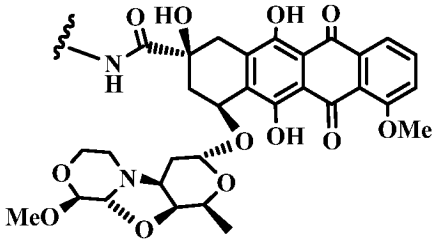
(Ie-08)，ロソキサントロン類縁体、



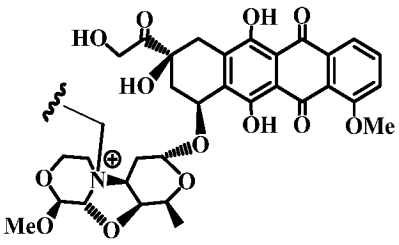
(Ie-09)，



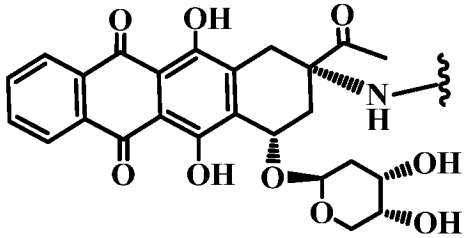
(Ie-10)，



(Ie-11)，



(Ie-12)，

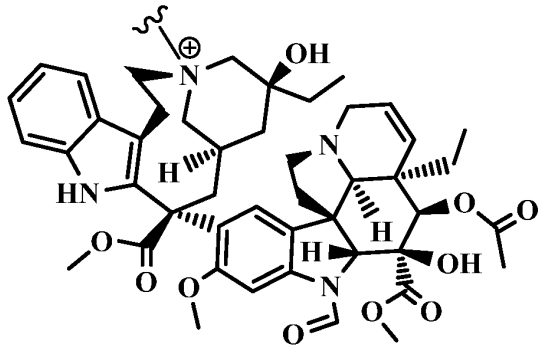


(Ie-13)，アムルビシン類縁体。

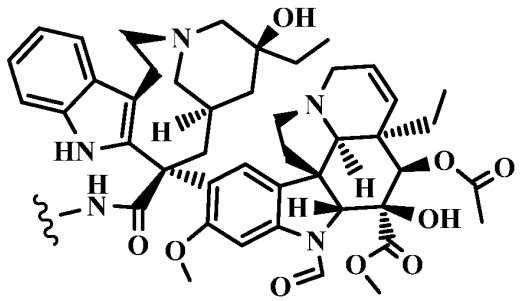
式中、〰は、L_1又はL_2との結合部位である。

（ｈ）ビンカアルカロイドは、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ロイロシン、ビノレルビン、カタランチン、ビンドリン、ビンカミノール、ビネリジン、ミノビンシン、メトキシミノビンシン、ミノビンシニン、ビンカディフホルミン、デソキシビンカミノール、ビンカマジン、ビンカミン、ビンポセチン、及びビンブルニンから選択され、以下の式を有する：

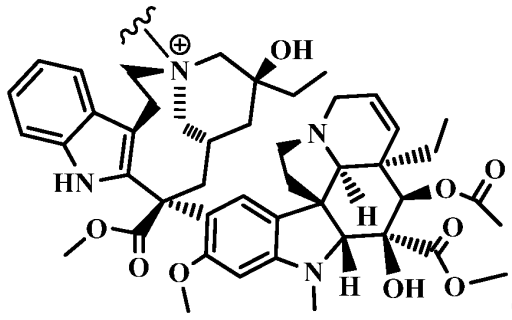
【化３２】



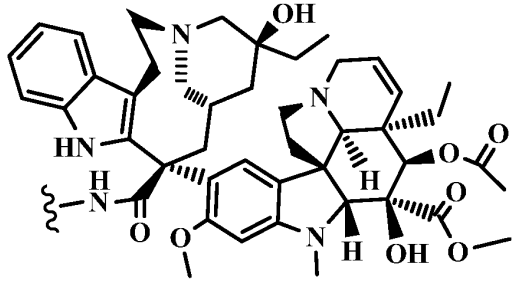
(If-01)，ビンクリスチン(ロイロクリスチン)、



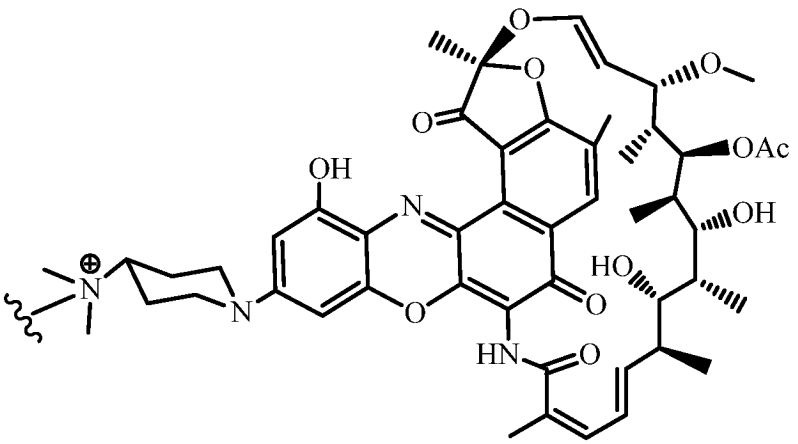
(If-02)，ビンクリスチン（ロイロクリスチン)、



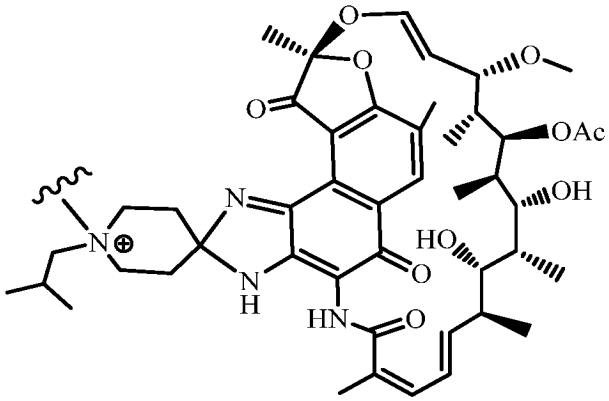
(If-03)，ビンブラスチン、



(If-04)，ビンブラスチン;



(If-05)，リファブチン類縁体

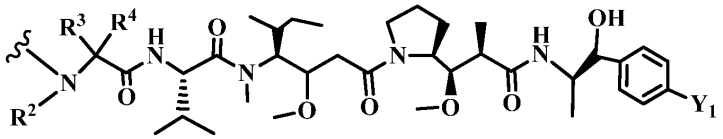


(If-06)，リファブチン類縁体、

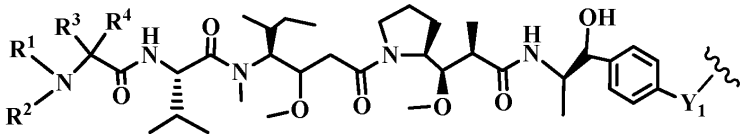
式中、〰は、L_1又はL_2との結合部位である。

（ｉ）ドラスタチン並びにそのペプチド類縁体及び誘導体は、ドラスタチン１０、ドラスタチンＥ（ＡＥ）、ドラスタチンＥＢ（ＡＥＢ）、ドラスタチンＥＦＰ（ＡＥＦＰ）、ＭＭＡＤ（モノメチルオーリスタチンＤ又はモノメチルオーリスタチン１０）、ＭＭＡＦ（モノメチルオーリスタチンＦ又はＮ－メチルバリン－バリン－ドライソロイシン－ドラプロイン－フェニルアラニン）、ＭＭＡＥ（モノメチルオーリスタチンＥ又はＮ－メチルバリン－バリン－ドライソロイシン－ドラプロイン－ノルエフェドリン）、５－ベンゾイル吉草酸－ＡＥエステル（ＡＥＶＢ）、オーリスタチンＦフェニレンジアミン（ＡＦＰ）から選択され、以下の式を有する、又は１以上の化学元素の同位体、又は薬学的に許容される塩、水和物若しくは水和塩、又はこれらの化合物の多形結晶構造、若しくは光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、若しくはエナンチオマーである；

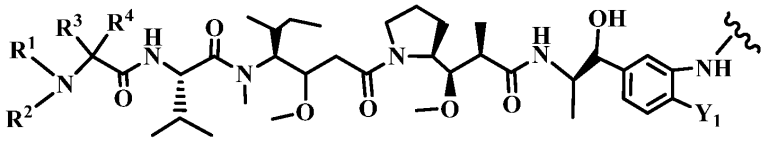
【化３３】



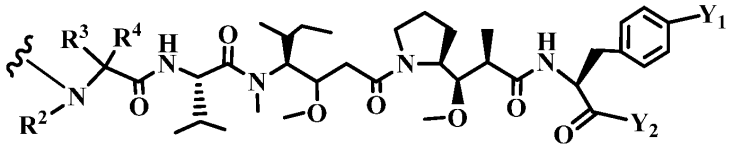
(Ih-01),



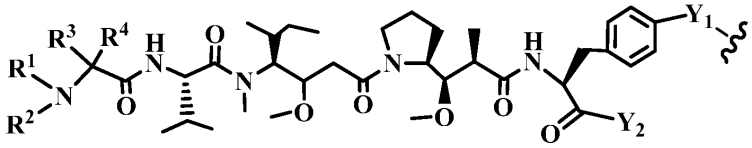
(Ih-02),



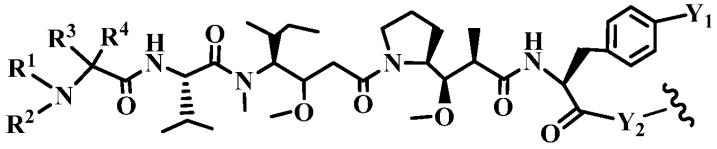
(Ih-03),



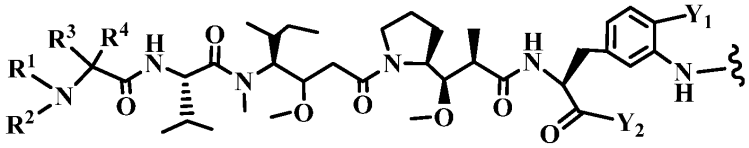
(Ih-04),



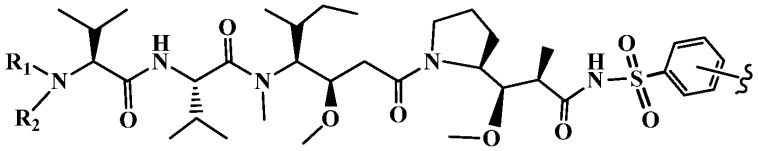
(Ih-05),



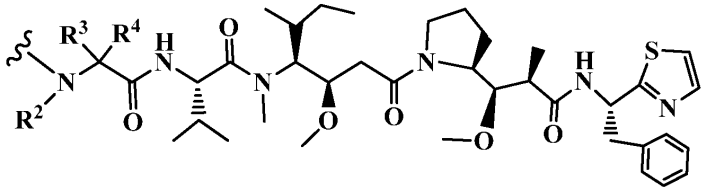
(Ih-06),



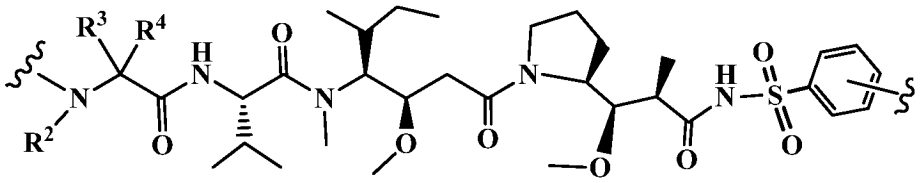
(Ih-07),



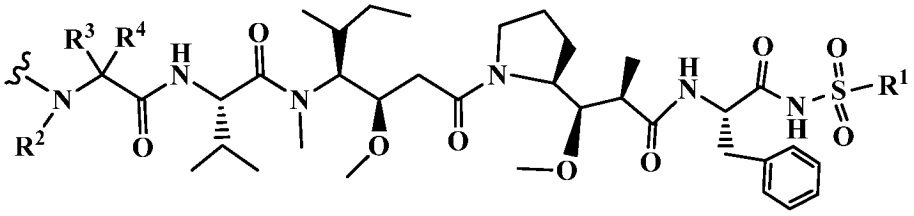
(Ih-08)



(Ih-09),



(Ih-10),



(Ih-11),

式中、

R^1、R^2、R^3、R^4、及びR^5は独立して、H；C_1～C_8の直鎖若しくは分枝アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、エステル、エーテル、アミド、アミン、ヘテロシクロアルキル、又はアシルオキシルアミン；又は１～８個のアミノ酸を含むペプチド、又は式（OCH_2CH_2）$_p$又は（$OCH_2CH(CH_3)$）$_p$（式中、pは１～約５０００の整数である）を有するポリエチレンオキシ単位である；２つのR：R^1R^2、R^2R^3、R^1R^3、又はR^3R^4は、一緒になってもよい、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、又はアルキルシクロアルキル基の３～８員環を形成することができる；

X_3は、H、CH_3、又はX_1R_1であり、式中、X_1はNH、N（CH_3）、NHNH、O、又はSである；R_1は、H、又はC_1－C_8の直鎖若しくは分岐アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、アシルオキシルアミンである；

R^3は、H又はC_1－C_6の直鎖又は分岐アルキルである；

Z_3は、H、$COOR_1$、NH_2、NHR_1、OR_1、$CONHR_1$、$NHCOR_1$、$OCOR_1$、OP（O）（OM_1）（OM_2）、OCH_2OP（O）（OM_1）（OM_2）、OSO_3M_1、R_1、O－グリコシド（グルコシド、ガラクトシド、マンノシド、グルクロノシド／グルクロニド、アロシド、フルクトシド等）、NH－グリコシド、S－グリコシド、又はCH_2－グリコシドである；M_1及びM_2は独立して、H、Na、K、Ca、Mg、NH_4、$NR_1R_2R_3$である。

Y_1及びY_2は、接続部位（Ｌ１及び／又はＬ２と独立して結合する）

【化３４】

と結合している場合、独立して、O、NH、NHNH、NR_5、S、C（O）O、C（O）NH、OC（O）NH、OC（O）O、NHC（O）NH、NHC（O）S、OC（O）N（R_1）、N（R_1）C（O）N（R_2）、C（O）NHNHC（O）、及びC（O）NR_1である；または、接続部位

【化３５】

と結合していない場合、OH、NH_2、$NHNH_2$、NHR_5、SH、C（O）OH、C（O）NH_2、OC（O）NH_2、OC（O）OH、NHC（O）NH_2、NHC（O）SH、OC（O）NH（R_1）、N（R_1）C（O）NH（R_2）、C（O）NHNHC

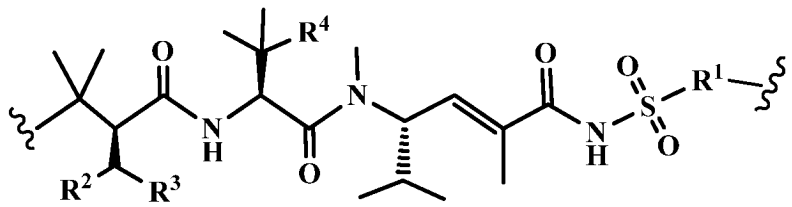
（Ｏ）ＯＨ、及びＣ（Ｏ）ＮＨＲ$_1$である；

Ｒ$_{12}$は、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨＲ$_1$、ＮＨＮＨ$_2$、ＮＨＮＨＣＯＯＨ、Ｏ－Ｒ$_1$－ＣＯＯＨ、ＮＨ－Ｒ$_1$－ＣＯＯＨ、ＮＨ－（Ａａ）$_n$ＣＯＯＨ、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＮＲ$_1$Ｒ$_1$’、ＮＨＯＨ、ＮＨＯＲ$_1$、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ、ＮＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ、ＮＨ－Ａｒ－ＣＯＯＨ、ＮＨ－Ａｒ－ＮＨ$_2$、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＳＯ$_3$Ｈ、ＮＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＳＯ$_3$Ｈ、Ｒ$_1$－ＮＨＳＯ$_3$Ｈ、ＮＨ－Ｒ$_1$－ＮＨＳＯ$_3$Ｈ、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＰＯ$_3$Ｈ$_2$、ＮＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＰＯ$_3$Ｈ$_2$、ＯＲ$_1$、Ｒ$_1$－ＮＨＰＯ$_3$Ｈ$_2$、Ｒ$_1$－ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$、ＯＲ$_1$－ＮＨＰＯ$_3$Ｈ$_2$、ＮＨ－Ｒ$_1$－ＮＨＰＯ$_3$Ｈ$_2$、ＮＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＮＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＮＨ－Ｒ$_1$－ＮＨ$_2$、又はＮＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＰＯ$_3$Ｈ$_2$であり、Ａａは１～８個の同一又は異なるアミノ酸である；ｐは１～５０００である；

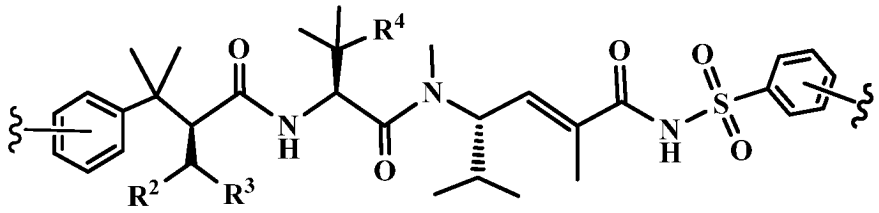
Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_5$’、Ｚ$_1$、Ｚ$_2$、及びｎは、上記の定義と同じである。

（ｊ）以下の式を有するヘミアステリン及びその類縁体：

【化３６】



(Hs-01)



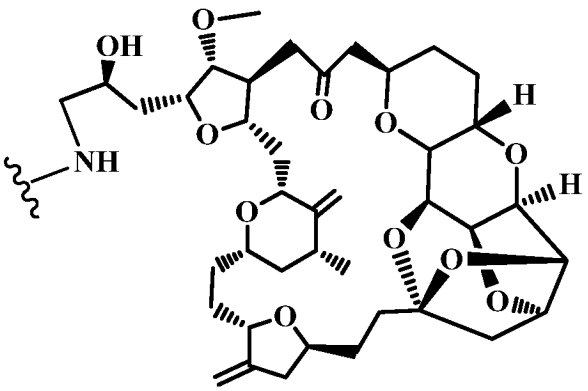
(Hs-02)

式中、

Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、及びＲ^{5}は独立して、Ｈ；Ｃ$_1$～Ｃ$_8$直鎖若しくは分岐アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、エステル、エーテル、アミド、アミン、ヘテロシクロアルキル、又はアシルオキシルアミン；又は１～８個のアミノ酸を含むペプチド、又は式（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_p$若しくは（ＯＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$））$_p$を有するポリエチレンオキシ単位（式中、ｐは１～約５０００の整数である）；Ｒ^{2}Ｒ^{3}は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、又はアルキルシクロアルキル基の３～８員の環を形成することができる。

（ｋ）以下の式を有するエリブリン：

【化３７】

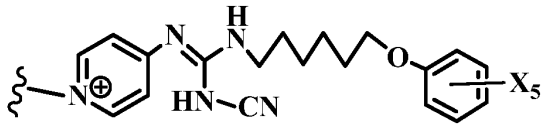


Eb01,

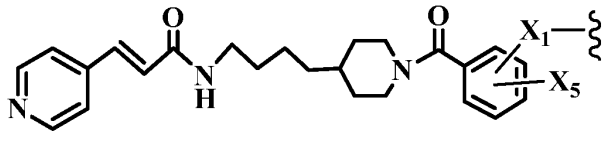
式中、〰は、Ｌ$_1$及び／又はＬ$_2$に独立して結合する結合部位である。

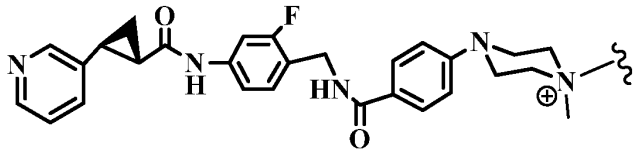
（ｌ）以下の式ＮＰ０１、ＮＰ０２、ＮＰ０３、ＮＰ０４、ＮＰ０５、ＮＰ０６、ＮＰ０７、ＮＰ０８、及びＮＰ０９を有する、ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ（ＮＡＭＰＴ）阻害剤、又は１以上の化学元素の同位体、又は薬学的に許容される塩、水和物、若しくは水和塩、又はこれらの化合物の多形結晶構造、又は光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、若しくはエナンチオマー：

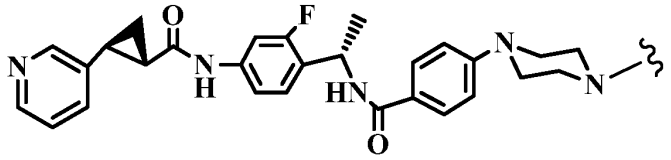
【化３８】

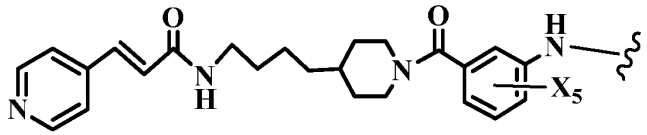

NP01,

NP02,


NP03,

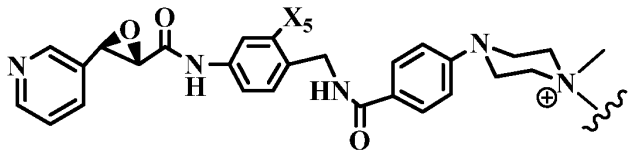

NP04,


NP05,


NP06,

NP07,

NP08,


NP09,

式中、

【化３９】

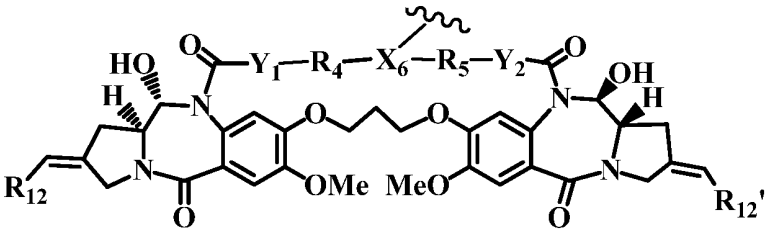
は上記と同じである；

X_5は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、OR_1、R_1、OPO_3H_2、OSO_3H、NHR_1、$OCOR_1$、$NHCOR_1$である。

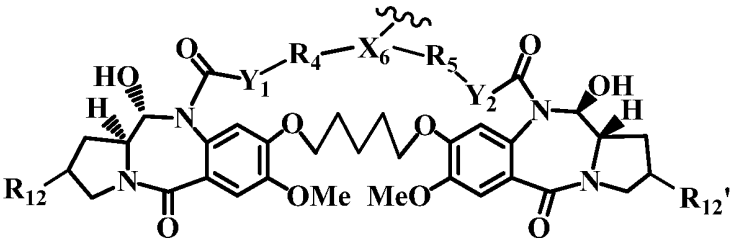
（ｍ）式ＰＢ０１、ＰＢ０２、ＰＢ０３、ＰＢ０４、ＰＢ０５、ＰＢ０６、ＰＢ０７、

ＰＢ０８、ＰＢ０９、ＰＢ１０、ＰＢ１１、ＰＢ１２、ＰＢ１３、ＰＢ１４、ＰＢ１５、及びＰＢ１６を有する、ベンゾジアゼピン二量体及びその類縁体、又は１以上の化学元素の同位体、又は薬学的に許容される塩、水和物、若しくは水和塩、又はこれらの化合物の多形結晶構造、又は光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、若しくはエナンチオマー：

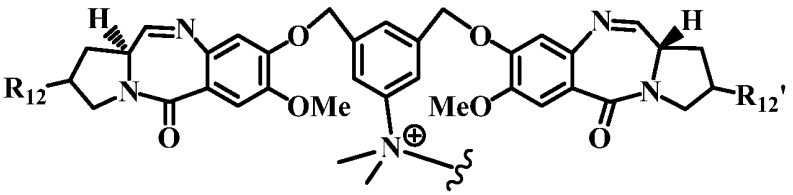
【化４０】



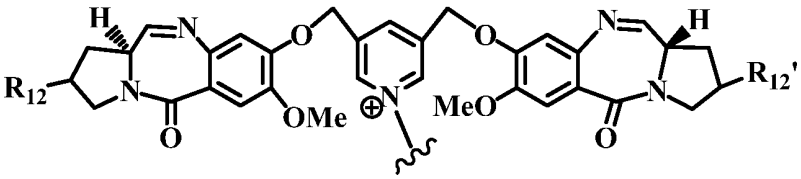
PB01,



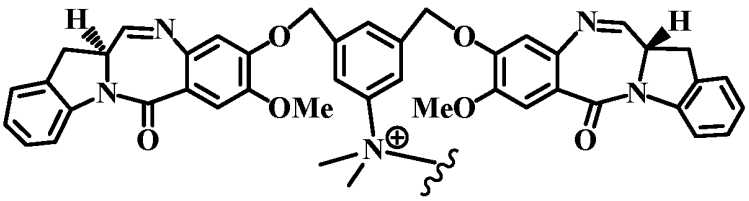
PB02,



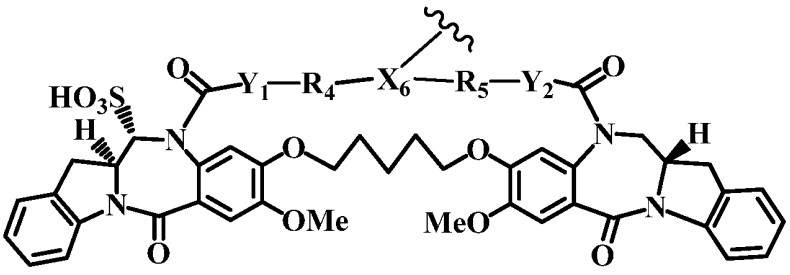
PB03,



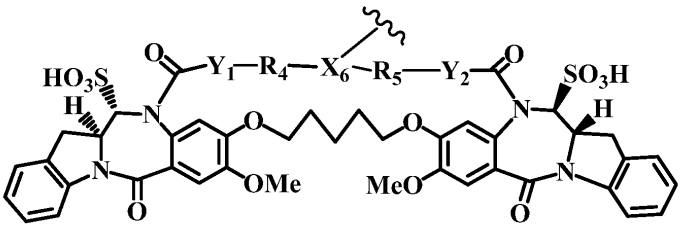
PB04,

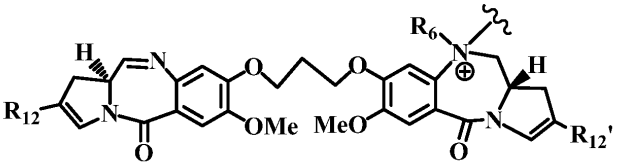


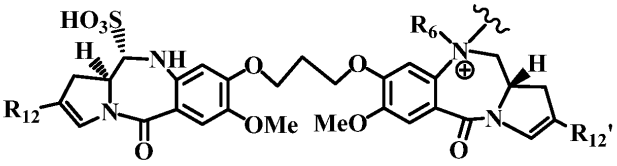
PB05,

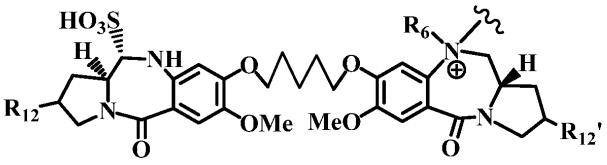


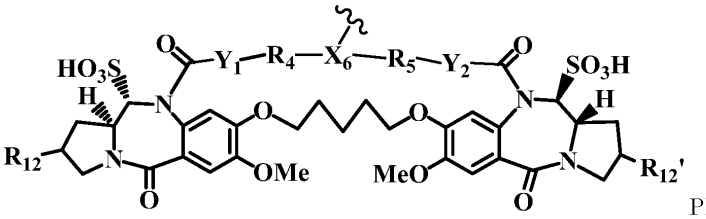
PB06,

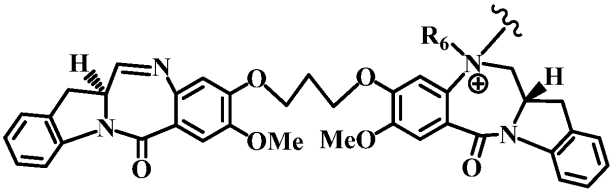

PB07,

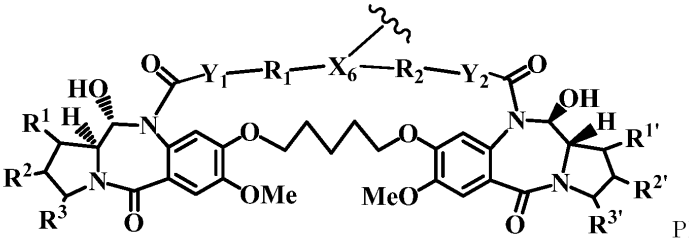

PB08,

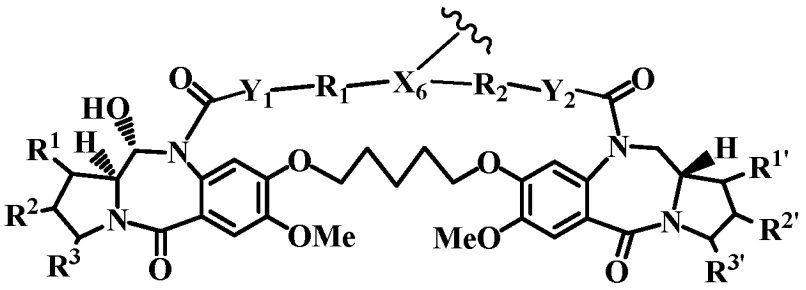

PB09,


PB10,

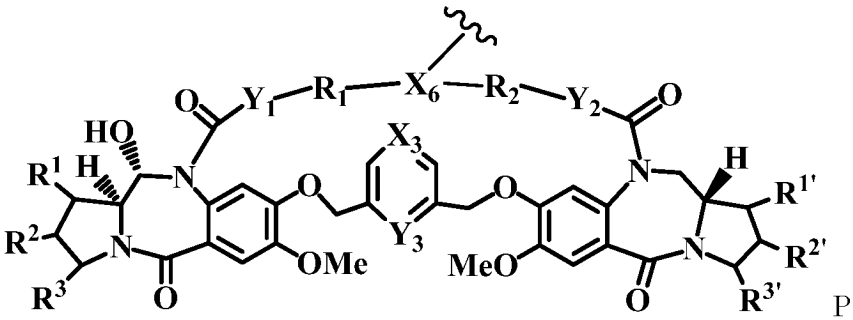

PB11,


PB12,

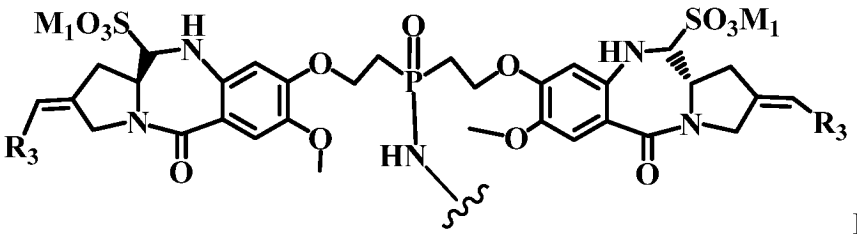

PB13,



PB14,



PB15,



PB16,

式中、

X_1、X_2、Y_1、及びY_2は独立して、O、N、NH、NHNH、NR_5、S、C（O）O、C（O）NH、OC（O）NH、OC（O）O、NHC（O）NH、NHC（O）S、OC（O）N（R_1）、N（R_1）C（O）N（R_1）、CH、C（O）NHNHC（O）、及びC（O）NR_1である；

R^1、R^2、R^3、$R^{1'}$、$R^{2'}$、及び$R^{3'}$は独立して、H；F；Cl；＝O；＝S；OH；SH；C_1－C_8直鎖若しくは分岐アルキル、アリール、アルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、エステル（$COOR_5$又は－OC（O）R_5）、エステル（OR_5）、アミド（$CONR_5$）、カーバメート（$OCONR_5$）、アミン（NHR_5、NR_5R_5）、ヘテロシクロアルキル、又はアシルオキシルアミン（－C（O）NHOH、－ONHC（O）R_5）；又は１～２０個の天然若しくは非天然アミノ酸を含むペプチド、又は式（OCH_2CH_2）$_p$若しくは（$OCH_2CH(CH_3)$）$_p$を有するポリエチレンオキシ単位であり、式中、pは１～約１０００の整数である；２個のR：R^1R^2、R^2R^3、R^1R^3、$R^{1'}R^{2'}$、$R^{2'}R^{3'}$、又は$R^{1'}R^{3'}$は独立して、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、又はアルキルシクロアルキル基の３～８員の環を形成することができる；

X_3及びY_3は独立して、N、NH、CH、若しくはCR_1であり、又はX_3及びY_3のいずれか１つは欠いてもよい；

R_4、R_5、R_6、R_{12}、及び$R_{12'}$は独立して、H、OH、NH_2、NH（CH_3）、$NHNH_2$、COOH、SH、OZ_3、SZ_3、F、Cl、又はC_1－C_8直鎖若しくは分岐アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、アシルオキシルアミンである；

X_6は、CH、C（O）、N、P（O）NH、P（O）NR_1、CHC（O）NH、C_1～C_8の直鎖若しくは分枝アルキル、又はヘテロアルキル；C_3～C_8アリール、ヘテ

ロアリール、アルキルシクロアルキル、アシルオキシ、アルキルアリール、アルキルアリールオキシ、アルキルアリールアミノ、又はＡａ（アミノ酸、好ましくはＬｙｓ、Ｐｈｅ、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｈｉｓ、Ｃｙｓ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ｇｌｎ、Ａｓｎ、Ａｒｇから選択される）；

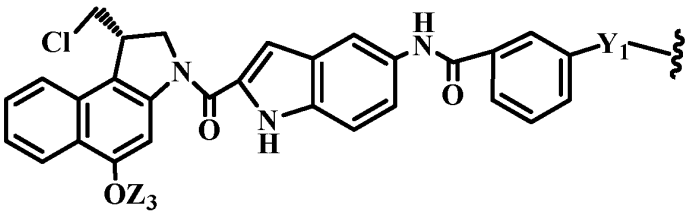
Z_3は、Ｈ、ＯＰ（Ｏ）（OM_1）（OM_2）、OCH_2OP（Ｏ）（OM_1）（OM_2）、OSO_3M_1、又はＯ－グリコシド（グルコシド、ガラクトシド、マンノシド、グルクロノシド／グルクロニド、アロシド、フルクトシド等）、ＮＨ－グリコシド、Ｓ－グリコシド、若しくはCH_2－グリコシドである；M_1及びM_2は独立して、Ｈ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、NH_4、$NR_1R_2R_3$である；

【化４１】

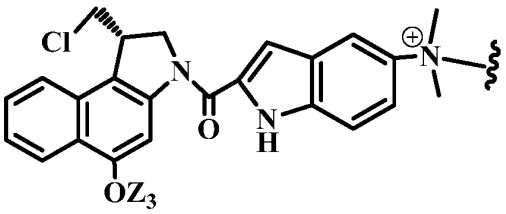
は、上記の定義と同じである。

（ｎ）式ＣＣ０１、ＣＣ０２、ＣＣ０３、ＣＣ０４、ＣＣ０５、ＣＣ０６、及びＣＣ０７の構造を有する、ＣＣ－１０６５類縁体及びドカルマイシン（ｄｏｕｃａｒｍｙｃｉｎ）類縁体：

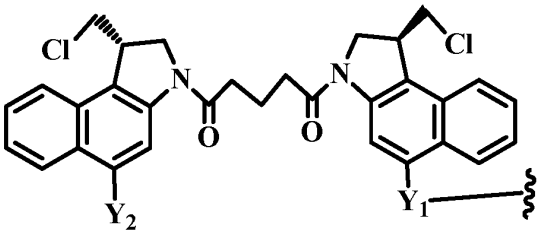
【化４２】



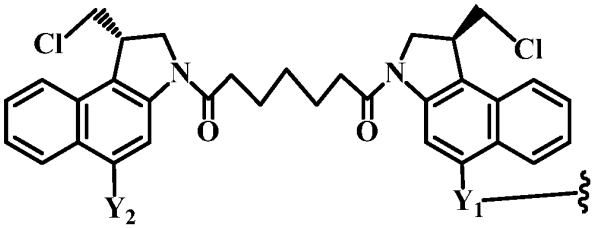
CC01,



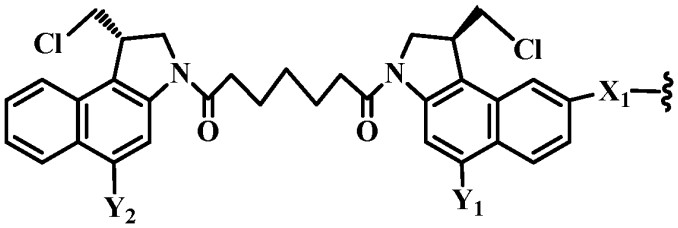
CC02,



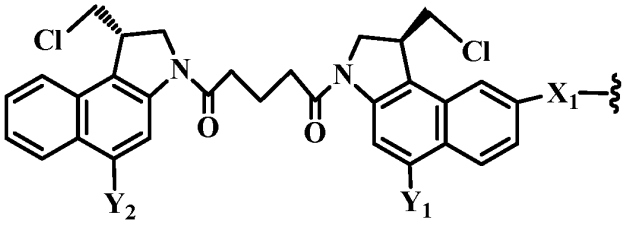
CC03,



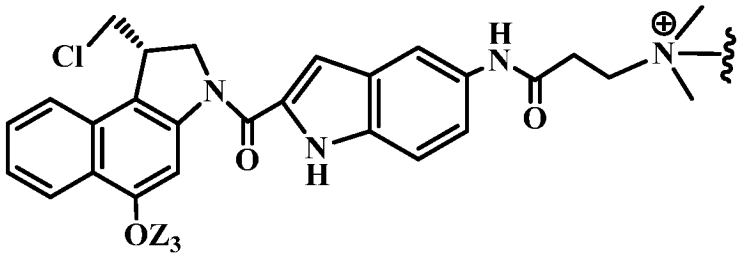
CC04,



CC05,



CC06,



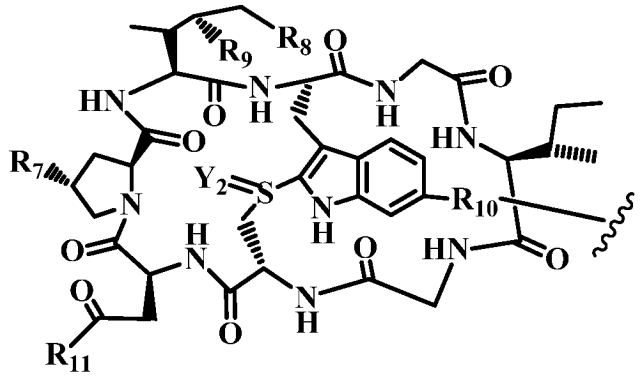
CC07,

式中、
X_1、X_2、Y_1、及びY_2は、接続部位
【化４３】

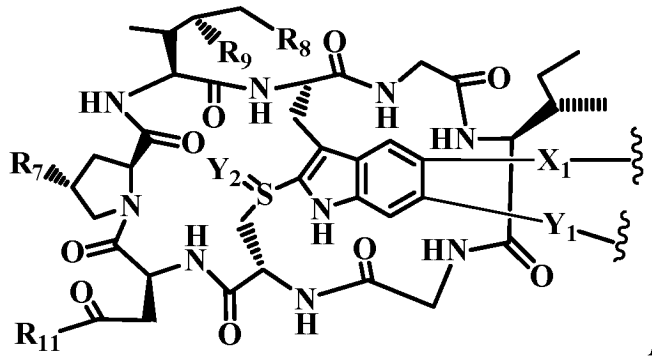
と結合している場合、独立して、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＮＨ、NR_5、Ｓ、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｓ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R_1）、Ｎ（R_1）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_2）、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）、及びＣ（Ｏ）NR_1である；または、接続部位
【化４４】

と結合していない場合、ＯＨ、NH_2、$NHNH_2$、NHR_1、ＳＨ、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＯＣ（Ｏ）NH_2、ＯＣ（Ｏ）ＯＨ、ＮＨＣ（Ｏ）NH_2、ＮＨＣ（Ｏ）ＳＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ（R_1）、Ｎ（R_1）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（R_2）、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、及びＣ（Ｏ）NHR_1である；
Z_3は、Ｈ、ＰＯ（OM_1）（OM_2）、SO_3M_1、$CH_2PO(OM_1)(OM_2)$、$CH_3N(CH_2CH_2)_2NC(O)-$、$O(CH_2CH_2)_2NC(O)-$、R_1、又はグリコシドである；
R_1、R_2、R_3、M_1、M_2、及びｎは、上記の定義と同じである。
（ｏ）以下の式Ａｍ０１、Ａｍ０２、及びＡｍ０３を有する、アマトキシン及びその類縁体、又は１若しくは複数の化学元素の同位体置換、又は薬学的に許容される塩、水和物、若しくは水和塩、又はこれらの化合物の多結晶構造、又は光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、若しくはエナンチオマー：

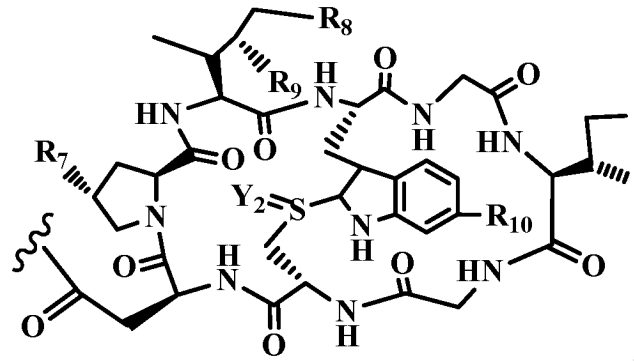
【化４５】



Am01,



Am02,



Am03,

式中、

X_1及びY_1は独立して、O、NH、NHNH、NR_5、S、C（O）O、C（O）NH、OC（O）NH、OC（O）O、NHC（O）NH、NHC（O）S、OC（O）N（R_1）、N（R_1）C（O）N（R_1）、CH_2、CHNH、CH_2O、C（O）NHNHC（O）、及びC（O）NR_1である；

R_7、R_8、及びR_9は独立して、H、OH、OR_1、NH_2、NHR_1、C_1～C_6アルキル、又は欠いている；

Y_2は、O、O_2、NR_1、NH、又は欠いている；

R_{10}は、CH_2、O、NH、NR_1、NHC（O）、NHC（O）NH、NHC（O）O、OC（O）O、C（O）、OC（O）、OC（O）（NR_1）、（NR_1）C（O）（NR_1）、C（O）R_1、又は欠いている；

R_{11}は、OH、NH_2、NHR_1、$NHNH_2$、NHNHCOOH、O－R_1－COOH、NH－R_1－COOH、NH－（Aa）$_r$COOH、O（CH_2CH_2O）$_p$$CH_2CH_2OH$、O（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2NH_2$、NH（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2NH_2$、$NR_1R_2$、O（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2$－COOH、NH（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2COOH$、NH－Ar－COOH、NH－Ar－$NH_2$、O（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2$－$NHSO_3H$、NH（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2NHSO_3H$、$R_1$－$NHSO_3H$、NH－$R_1$－$NHSO_3H$、O（$CH_2CH_2$

Ｏ）$_p$－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＰＯ$_3$Ｈ$_2$、ＮＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＰＯ$_3$Ｈ$_2$、ＯＲ$_1$、Ｒ$_1$－ＮＨＰＯ$_3$Ｈ$_2$、Ｒ$_1$－ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$、ＯＲ$_1$－ＮＨＰＯ$_3$Ｈ$_2$、ＮＨ－Ｒ$_1$－ＮＨＰＯ$_3$Ｈ$_2$、又はＮＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$ＮＨＰＯ$_3$Ｈ$_2$であり、ここで、（Ａａ）$_r$は１～８個のアミノ酸である；

ｎ及びｍ$_1$は独立して、１～２０である；

ｐは１～５０００である；

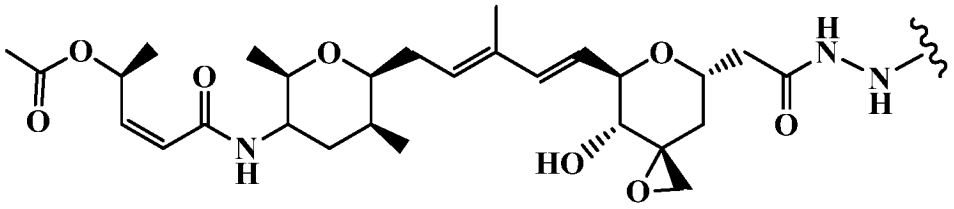
Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ａｒ、及び

【化４６】

は、上記の定義と同じである。

（ｐ）スプライセオスタチン類及びプラジエノリド類は、Ｓｐ－０１のコア構造を有する、スプライセオスタチンＡ、ＦＲ９０１４６４、及び（２Ｓ，３Ｚ）－５－｛［（２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－｛（２Ｅ，４Ｅ）－５－［（３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，７Ｓ）－７－（２－ヒドラジニル－２－オキソエチル）－４－ヒドロキシ－１，６－ジオキサスピロ［２．５］オクト－５－イル］－３－メチルペンタ－２，４－ジエン－１－イル－１｝－２，５－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アミノ｝－５－オキソペンタ－３－エン－２－イルアセテート、プラジエノライドＢ、プラジエノライドＤ、及びＥ７１０７である：

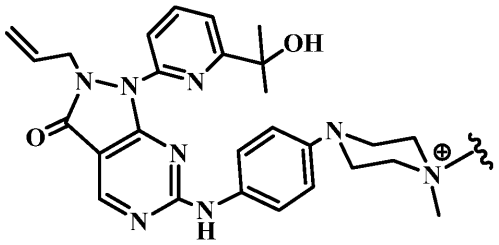
【化４７】



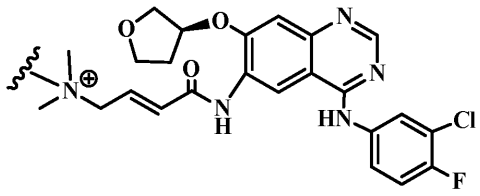
(Sp-01),

（ｑ）プロテインキナーゼ阻害剤は、次の構造のＰＫ０１～ＰＫ４０を有する、アダボセルチブ、アファチニブ、アキシチニブ、バフィチニブ、ボスチニブ、コメチニブ、クリゾチニブ、カボザンチニブ、ダサチニブ、アントレックス・エルロチニブ、エルダフィチニブ、エルロチニブ、フォスタチニブ、ゲフィチニブ、イブルチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、モビチニブ、 ib、パゾパニブ、ポナチニブ、ポナチニブ、レバスチニブ、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、ＳＵ６６５６、トファシチニブ、ヴァンダーベムラフェニブ、エントレクチニブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベシクリブ、ダコミチニブ、ネラチニブ、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、オシメルチニブ、ＡＺＤ３７５９、ナザチニブ（ＥＧＦ８１６）から選択される：

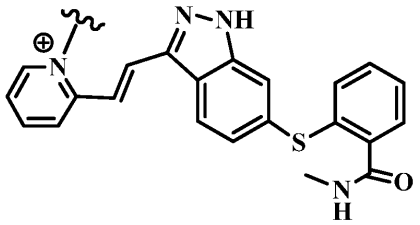
【化４８】



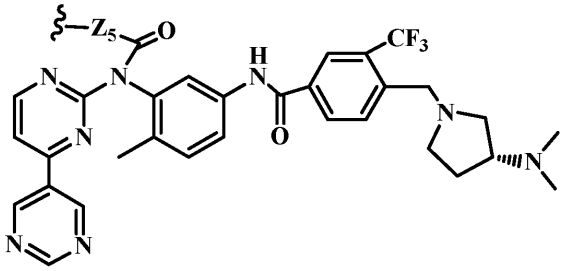
PK01，アダボセルチブ，



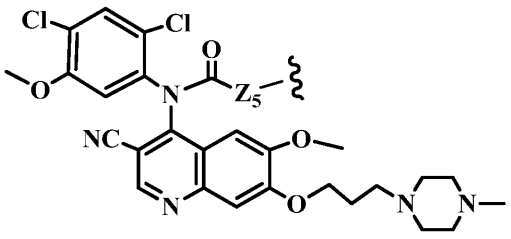
PK02，アファチニブ，



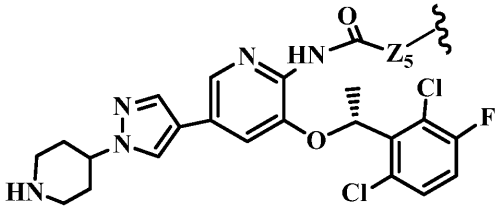
PK03，アキシチニブ，



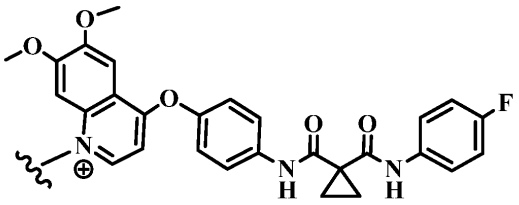
PK04，パフェチニブ



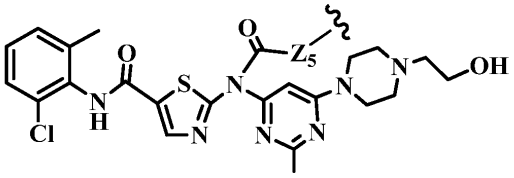
PK05，ボスチニブ，



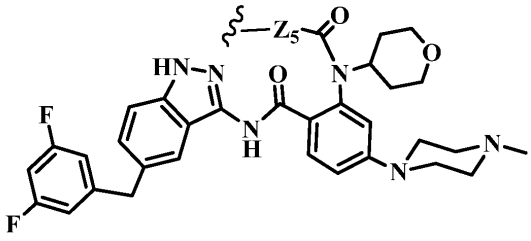
PK06，クリゾチニブ，



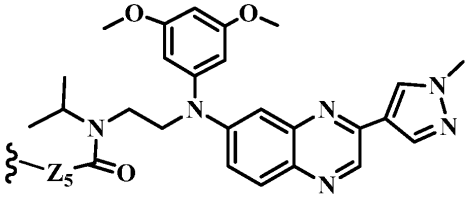
PK07，カボザンチニブ，



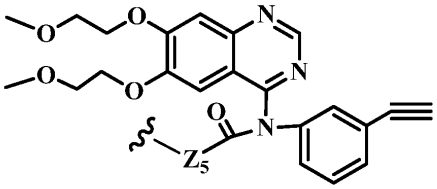
PK08，ダサチニブ，



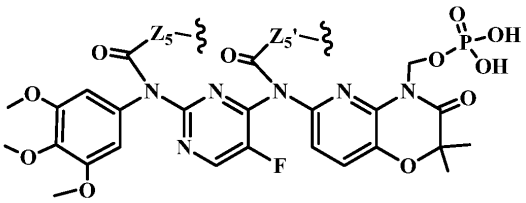
PK09，エレクチニブ，



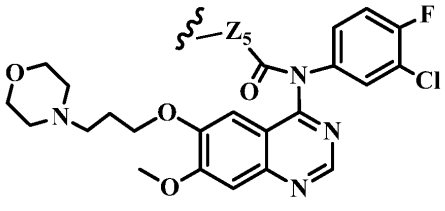
PK10，エルダフィチニブ，



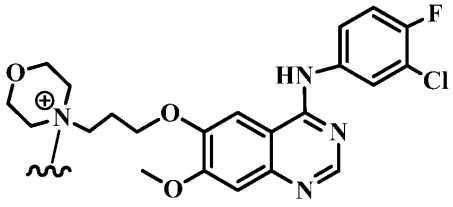
PK11，エルロチニブ，



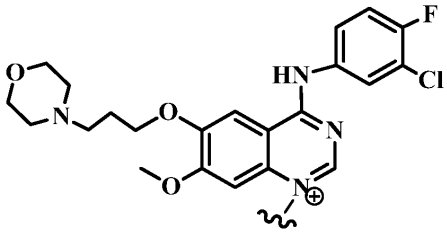
PK12，フォスタマチニブ，



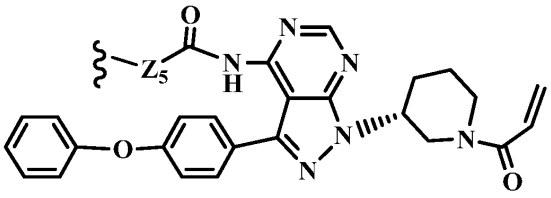
PK13，ゲフィチニブ，



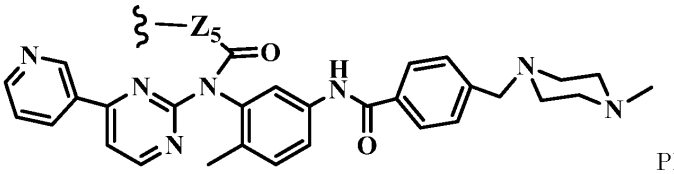
PK14，ゲフィチニブ，



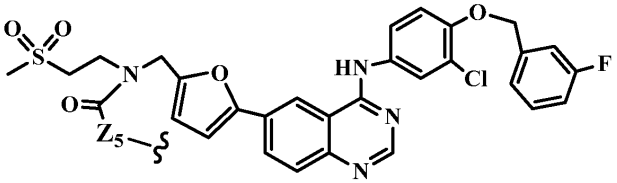
PK15，ゲフィチニブ，



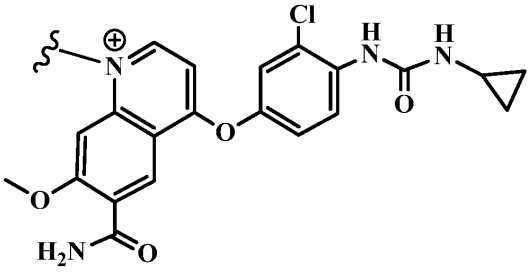
PK16，イブルチニブ，



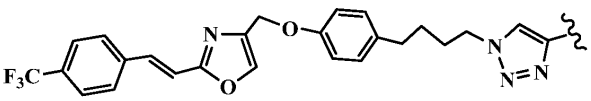
PK17，イマチニブ，



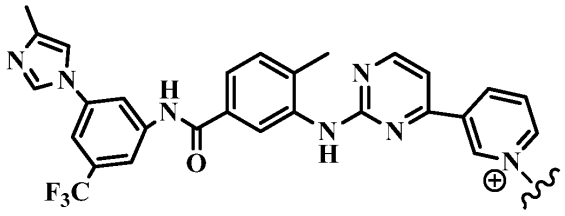
PK18，ラパチニブ，



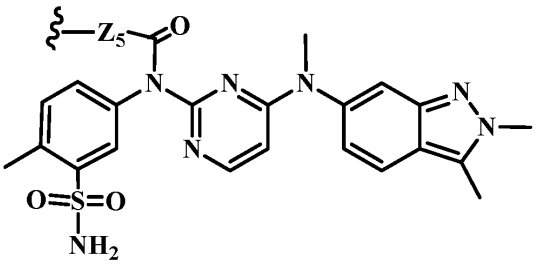
PK19，レンバチニブ，



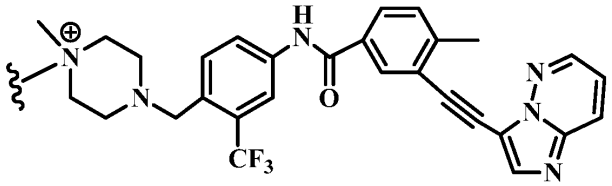
PK20，ムブリチニブ，



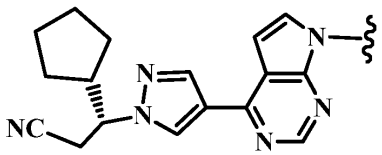
PK21，ニロチニブ，



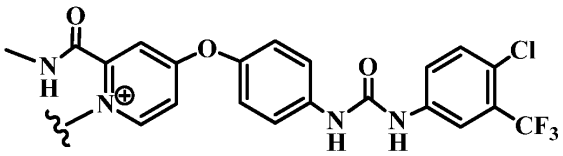
PK22，パゾパニブ，



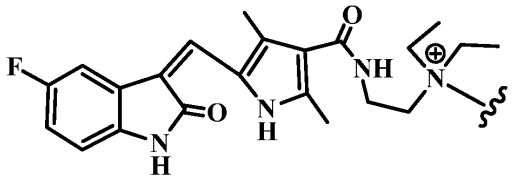
PK23，ポナチニブ，



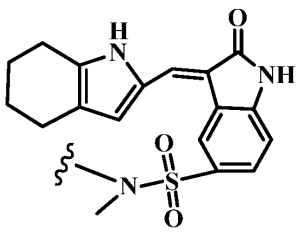
PK24，ルキソリチニブ，



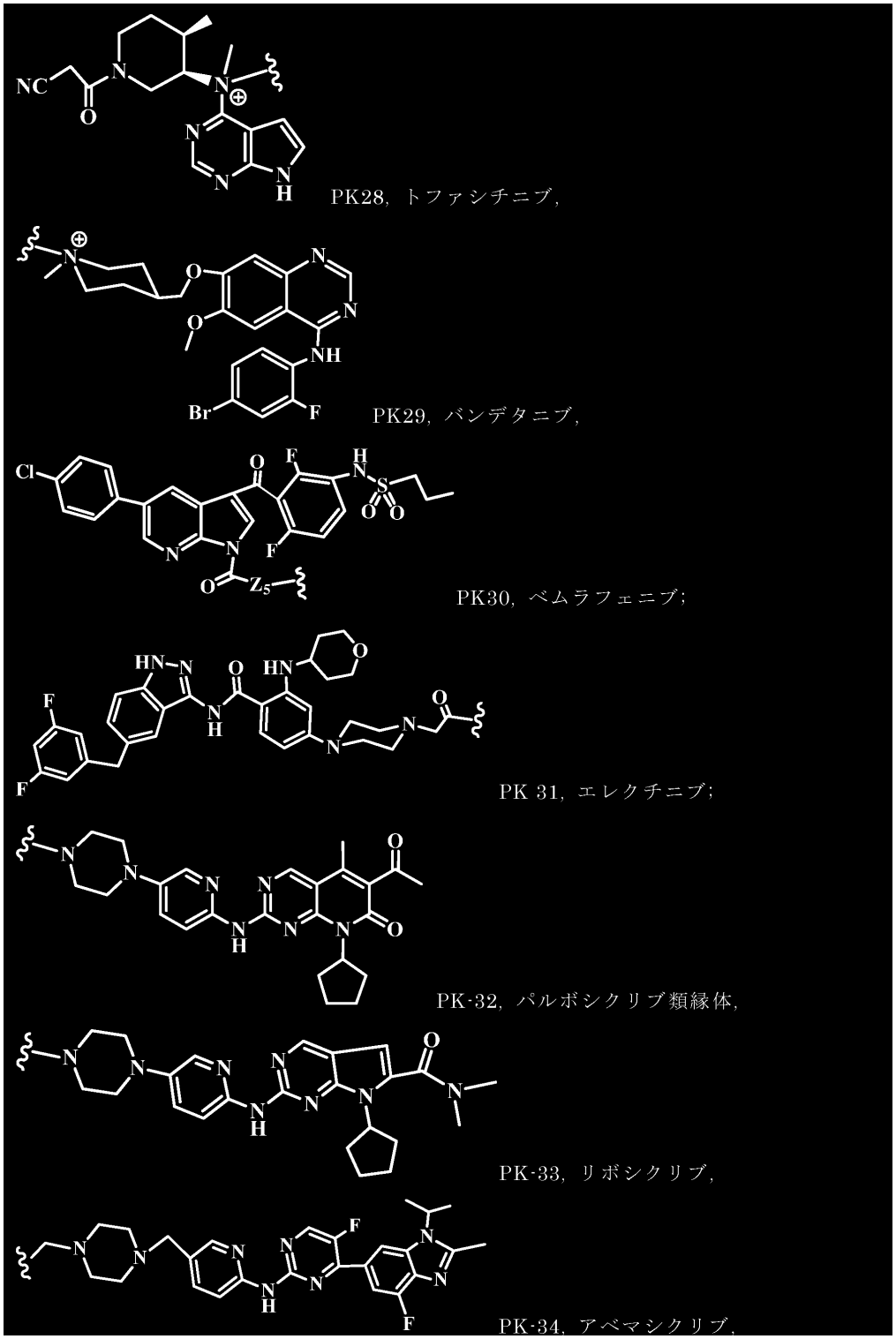
PK25，ソラフェニブ，



PK26，スニチニブ，



PK27，SU6656，



PK28，トファシチニブ，

PK29，バンデタニブ，

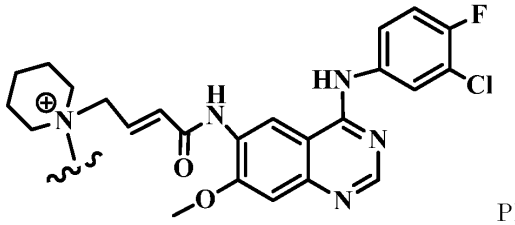
PK30，ベムラフェニブ；

PK 31，エレクチニブ；

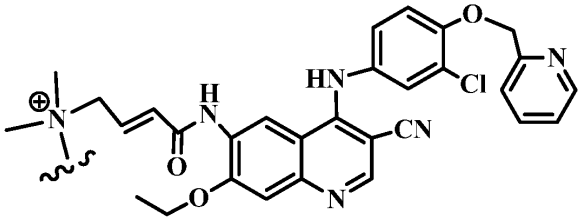
PK-32，パルボシクリブ類縁体，

PK-33，リボシクリブ，

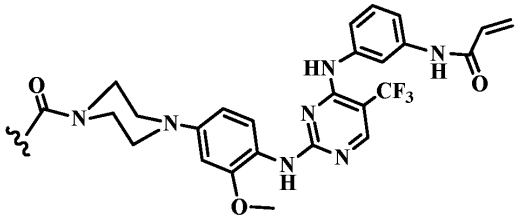
PK-34，アベマシクリブ，



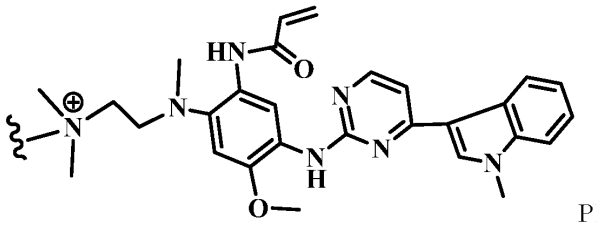
PK-35, ダコミチニブ,



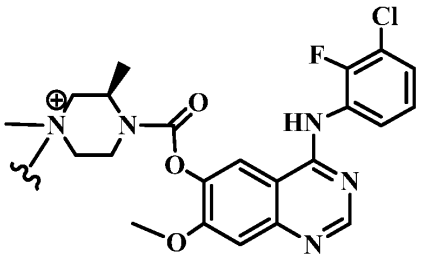
PK-36, ネラチニブ,



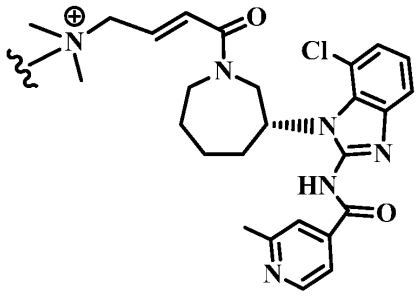
PK-37, ロシレチニブ（CO-1686),



PK-38, オシメルチニブ,



PK-39, AZD3759,



PK-40, ナザルチニブ（EGF816),

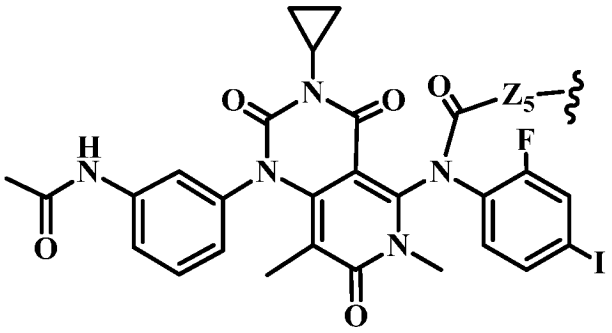
式中、

Z_5及びZ_5は独立して、O、NH、NHNH、NR_5、S、C（O）O、C（O）NH、OC（O）NH、OC（O）O、NHC（O）O、NHC（O）NH、NHC（O）S、OC（O）N（R_1）、N（R_1）C（O）N（R_2）、C（O）NHNHC（O）、及びC（O）NR_1から選択される；R_1及びR_2は、上記の定義と同じである。

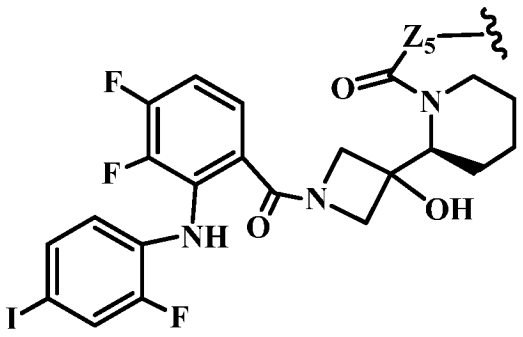
（r）PD0325901、セルメチニブ（AZD6244）、コビメチニブ（XL518）、レファチニブ、トラメチニブ（GSK1120212）、ピマセルチブ、ビニメチニブ（MEK162）、AZD8330、RO4987655、RO5126766、WX－554、E6201、GDC－0623、PD－325901、及びTAK－73

３から選択されるＭＥＫ阻害剤、好ましくは以下の構造を有する：

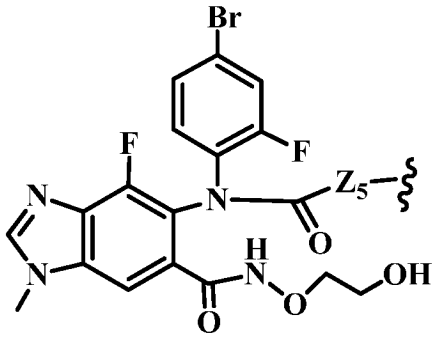
【化４９】



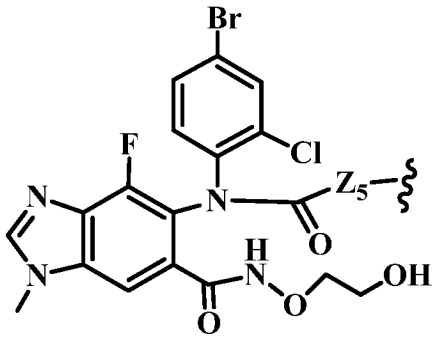
MEK01，トラメチニブ，



MEK02，コビメチニブ，



MEK03，ビニメチニブ，



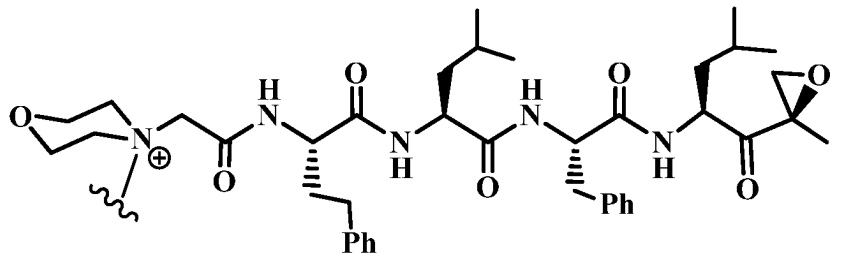
MEK04，セルメチニブ，

式中、

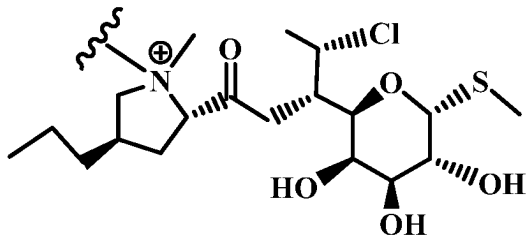
Ｚ５は、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＮＨ、ＮＲ５、Ｓ、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｓ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１）、Ｎ（Ｒ１）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２）、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）、及びＣ（Ｏ）ＮＲ１から選択される；Ｒ１及びＲ２は、上記の定義と同じである。

（ｓ）プロテアーゼ阻害剤は、カルフィルゾミブ、クリンダマイシン、レタパムリン、及びインジブリンから選択され、好ましくは以下の構造を有する：

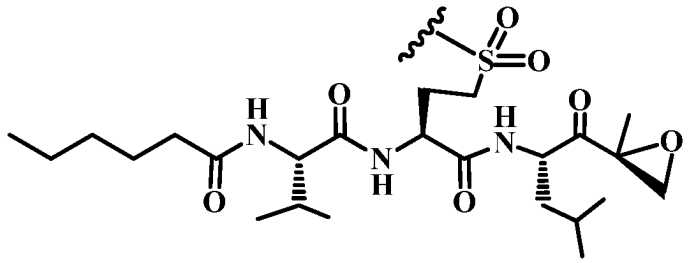
【化５０】



PI01，カルフィゾミド，



PI02，クリンダマイシン，



PI03，カルマフィシン類縁体

（ｔ）免疫毒素は、ジフテリア毒素（ＤＴ）、コレラ毒素（ＣＴ）、トリコサンチン（ＴＣＳ）、ジアンチン（Ｄｉａｎｔｈｉｎ）、シュードモナス外毒素Ａ（ＥＴＡ）、発赤毒素、ジフテリア毒素、ＡＢ毒素、ＩＩＩ型外毒素、プロ溶血素、及びアピ溶血素から選択される；

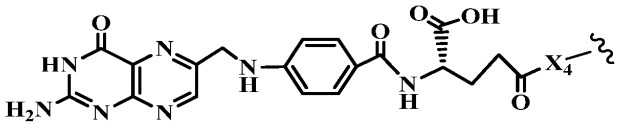
（ｕ）細胞受容体アゴニスト又は細胞刺激分子は、以下から選択される：葉酸誘導体；グルタミン酸尿素誘導体；ソマトスタチン及びその類縁体（オクトレオチド（サンドスタチン）及びランレオチド（ソマチリン）からからなる群から選択される）；芳香族スルホンアミド；下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド（ＰＡＣＡＰ）（ＰＡＣ１）；血管作動性腸管ペプチド（ＶＩＰ／ＰＡＣＡＰ）（ＶＰＡＣ１、ＶＰＡＣ２）；メラノサイト刺激ホルモン（α－ＭＳＨ）；コレシストキニン（ＣＣＫ）／ガストリン受容体アゴニスト、ボンベシン（Ｐｙｒ－Ｇｌｎ－Ａｒｇ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ａｓｎ－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ｇｌｙ－Ｈｉｓ－Ｌｅｕ－Ｍｅｔ－NH_2からなる群から選択）／ガストリン放出ペプチド（ＧＲＰ）；ニューロテンシン受容体リガンド（ＮＴＲ１、ＮＴＲ２、ＮＴＲ３）、サブスタンスＰ（ＮＫ１受容体）リガンド；ニューロペプチドＹ（Ｙ１～Ｙ６）；ＲＧＤ（Ａｒｇ－Ｇｌｙ－Ａｓｐ）、ＮＧＲ（Ａｓｎ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ）、二量体及び多量体環状ＲＧＤペプチド（ｃＲＧＤｆＶから選択）、ＴＡＡＳＧＶＲＳＭＨ、及びＬＴＬＲＷＶＧＬＭＳ（コンドロイチン硫酸プロテオグリカンＮＧ２受容体リガンド）、及びＦ３ペプチドを含むホーミングペプチド；細胞膜透過ペプチド（ＣＰＰ）；ペプチドホルモン、テストステロン産生と同様に、卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）及び黄体形成ホルモン（ＬＨ）を標的として働く、黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）アゴニスト及びアンタゴニスト、並びに性腺刺激ホルモン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）アゴニストであって、ブセレリン（Ｐｙｒ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（ＯｔＢ

ｕ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－ＮＨＥｔ）、ゴナドレリン（Ｐｙｒ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－NH_2）、ゴセレリン（Ｐｙｒ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－）Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（ＯｔＢｕ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－ＡｚＧｌｙ－NH_2）、ヒストレリン（Ｐｙｒ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｈｉｓ（Ｎ－ベンジル）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－ＮＨＥｔ）、リュープロリド（Ｐｙｒ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－ＮＨＥｔ）、ナファレリン（Ｐｙｒ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－２Ｎａｌ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－NH_2）、トリプトレリン（Ｐｙｒ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－NH_2）、ナファレリン、デスロレリン、アバレリックス（Ａｃ－Ｄ－２Ｎａｌ－Ｄ－４－クロロＰｈｅ－Ｄ－３－（３－ピリジル）Ａｌａ－Ｓｅｒ－（Ｎ－Ｍｅ）Ｔｙｒ－Ｄ－Ａｓｎ－Ｌｅｕ－イソプロピルＬｙｓ－Ｐｒｏ－ＤＡｌａ－NH_2）、セトロレリックス（Ａｃ－Ｄ－２Ｎａｌ－Ｄ－４－クロロＰｈｅ－Ｄ－３－（３－ピリジル）Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｃｉｔ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｄ－Ａｌａ－NH_2）、デガレリクス（Ａｃ－Ｄ－２Ｎａｌ－Ｄ－４－クロロＰｈｅ－Ｄ－３－（３－ピリジル）Ａｌａ－Ｓｅｒ－４－アミノＰｈｅ（Ｌ－ヒドロオロチル）－Ｄ－４－アミノＰｈｅ（カルバモイル）－Ｌｅｕ－イソプロピルＬｙｓ－Ｐｒｏ－Ｄ－Ａｌａ－NH_2）、及びガニレリックス（Ａｃ－Ｄ－２Ｎａｌ－Ｄ－４－クロロＰｈｅ－Ｄ－３－（３－ピリジル）Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－（Ｎ９，Ｎ１０－ジエチル）－ホモＡｒｇ－Ｌｅｕ－（Ｎ９，Ｎ１０－ジエチル）－ホモＡｒｇ－Ｐｒｏ－Ｄ－Ａｌａ－NH_2）からなる群から選択される；トール様受容体（ＴＬＲ）リガンド、Ｃ型レクチン、及びＮｏｄｌｉｋｅ　Ｒｅｃｅｐｔｏｒ（ＮＬＲ）リガンドから選択されるパターン認識受容体（ＰＲＲ）；カルシトニン受容体アゴニスト；インテグリン受容体及びその受容体サブタイプ（$\alpha_V\beta_1$、$\alpha_V\beta_3$、$\alpha_V\beta_5$、$\alpha_V\beta_6$、$\alpha_6\beta_4$、$\alpha_7\beta_1$、$\alpha_L\beta_2$、$\alpha_{IIb}\beta_3$からなる群から選択される）アゴニスト（ＧＲＧＤＳＰＫ、シクロ（ＲＧＤｆＶ）（Ｌ１）及びその誘導体［シクロ（－Ｎ（Ｍｅ）Ｒ－ＧＤｆＶ）、シクロ（Ｒ－Ｓａｒ－ＤｆＶ）、シクロ（ＲＧ－Ｎ（Ｍｅ）Ｄ－ｆＶ）、シクロ（ＲＧＤ－Ｎ（Ｍｅ）ｆ－Ｖ）、シクロ（ＲＧＤｆ－Ｎ（Ｍｅ）Ｖ－）（シレンギチド）］からなる群から選択される；アンチカリン（リポカリンの誘導体）；アドネクチン（１０番目のＦＮ３（フィブロネクチン））；設計されたアンキリンリピートタンパク質（ＤＡＲＰｉｎｓ）；アビマー；ＥＧＦ受容体又はＶＥＧＦ受容体アゴニスト；

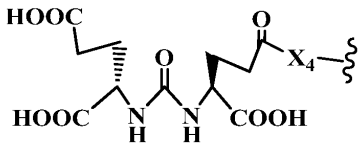
細胞受容体アゴニストの特異的小分子は、以下から選択される：以下の構造を有するＬＢ０１（葉酸）、ＬＢ０２（ＰＭＳＡリガンド）、ＬＢ０３（ＰＭＳＡリガンド）、ＬＢ０４（ＰＭＳＡリガンド）、ＬＢ０５（ソマトスタチン）、ＬＢ０６（ソマトスタチン）、ＬＢ０７（オクトレオチド、ソマトスタチン類縁体）、ＬＢ０８（ラマレオチド、ソマトスタチン類縁体）、ＬＢ０９（バプレオチド（サンバー）、ソマトスタチン類縁体）、ＬＢ１０（ＣＡＩＸリガンド）、ＬＢ１１（ＣＡＩＸリガンド）、ＬＢ１２（ガストリン放出ペプチド受容体（ＧＲＰｒ）、ＭＢＡ）、ＬＢ１３（黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨ－ＲＨ）リガンド及びＧｎＲＨ）、ＬＢ１４（黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨ－ＲＨ）及びＧｎＲＨリガンド）、ＬＢ１５（ＧｎＲＨアンタゴニスト、アバレリックス）、ＬＢ１６（コバラミン、ビタミンＢ１２類縁体）、ＬＢ１７（コバラミン、ビタミンＢ１２類縁体）、ＬＢ１８（$\alpha_V\beta_3$インテグリン受容体のための、環状ＲＧＤペンタペプチド）、ＬＢ１９（ＶＥＧＦ受容体のためのヘテロ二価ペプチドリガンド）、ＬＢ２０（ニューロメジンＢ）、ＬＢ２１（Ｇタンパク質共役受容体のためのボンベシン）、ＬＢ２２（トール様受容体のためのＴＬＲ$_2$）、ＬＢ２３（アンドロゲン受容体のための）、ＬＢ２４（α_Vインテグリン受容体のためのシレンギチド（Ｃｉｌｅｎｇｉｔｉｄｅ）／シクロ（－ＲＧＤｆＶ－））、ＬＢ２３（フルドロコルチゾン）、ＬＢ２５（リファブチン類縁体）、ＬＢ２６（リファブチン類縁体）、ＬＢ２７（リファブチン類縁体）、ＬＢ２８（フルドロコルチゾン）、ＬＢ２９（デキサメタゾン）、ＬＢ３０（プロピオン酸フルチカゾン）、ＬＢ３１（ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、ＬＢ３２（トリアムシノロンアセトニド）、ＬＢ３３（プレドニゾン）、ＬＢ３４（プレドニゾロン）、ＬＢ３５

（メチルプレドニゾロン）、ＬＢ３６（ベタメタゾン）、ＬＢ３７（イリノテカン類縁体）、ＬＢ３８（クリゾチニブ類縁体）、ＬＢ３９（ボルテゾミブ類縁体）、ＬＢ４０（カルフィルゾミブ類縁体）、ＬＢ４１（カルフィルゾミブ類縁体）、ＬＢ４２（リュープロリド類縁体）、ＬＢ４３（トリプトレリン類縁体）、ＬＢ４４（クリンダマイシン）、ＬＢ４５（リラグルチド類縁体）、ＬＢ４６（セマグルチド類縁体）、ＬＢ４７（レタパムリン類縁体）、ＬＢ４８（インジブリン類縁体）、ＬＢ４９（ビンブラスチン類縁体）、ＬＢ５０（リキシセナチド類縁体）、ＬＢ５１（オシメルチニブ類縁体）、ＬＢ５２（ヌクレオシド類縁体）、ＬＢ５３（エルロチニブ類縁体）、又はＬＢ５４（ラパチニブ類縁体）；

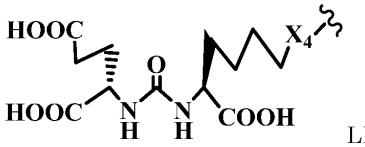
【化５１】



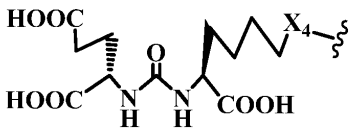
LB01 (葉酸),



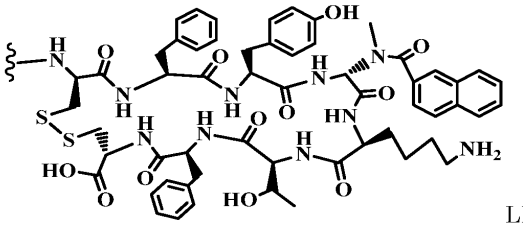
LB02 (PMSA リガンド共役体),



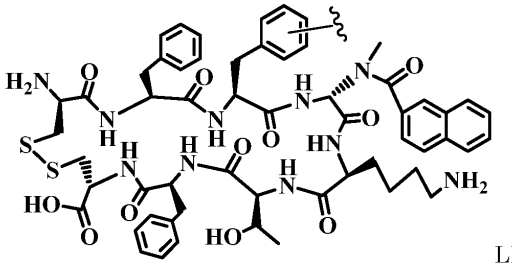
LB03 (PMSA リガンド共役体),



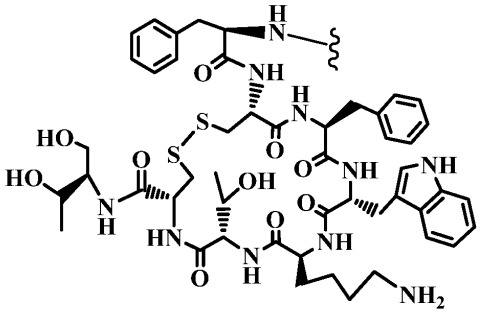
LB04 (PMSA リガンド),



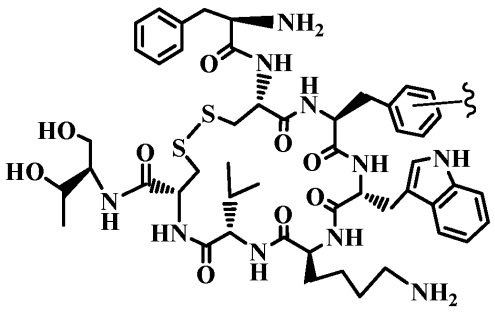
LB05 (ソマトスタチン),



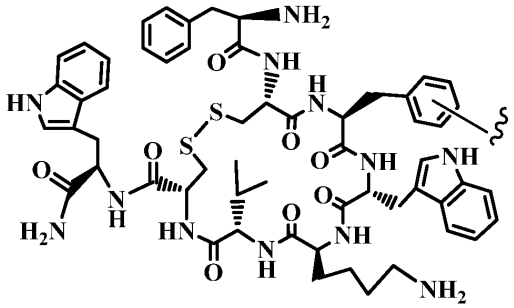
LB06 (ソマトスタチン),



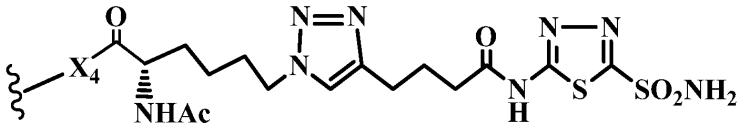
LB07 (オクトレオチド、ソマトスタチン類縁体)



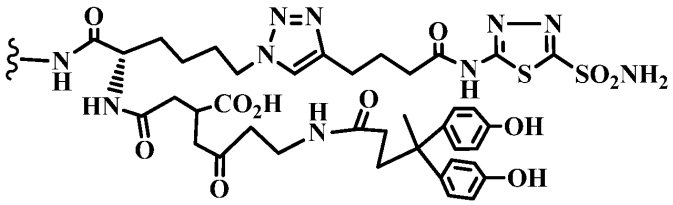
LB08 (ランレオチド、ソマトスタチン類縁体)



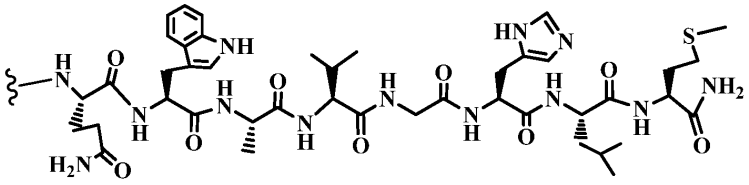
LB09 (バプレオチド (サンバール)、ソマトスタチン類似体)



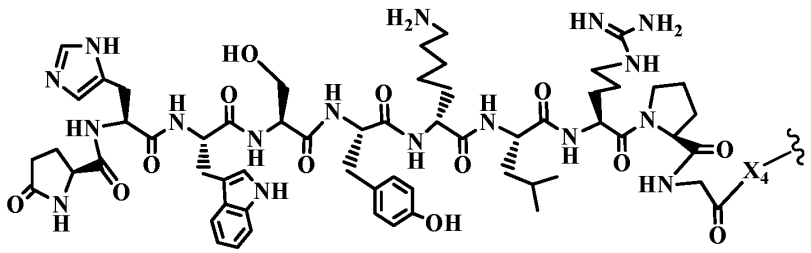
LB10 (CAIX リガンド)



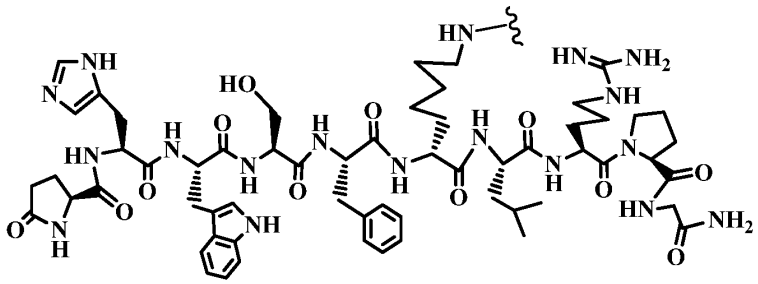
LB11 (CAIX リガンド)



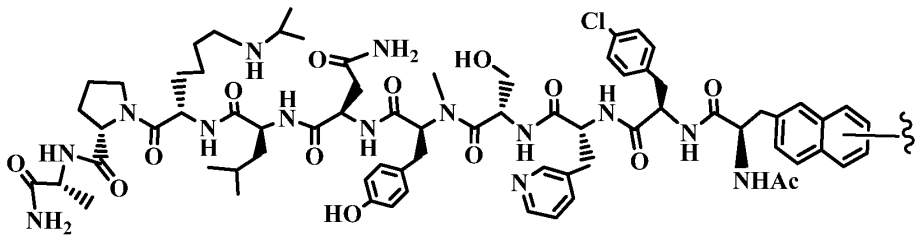
LB12 (ガストリン放出ペプチド受容体 (GRPr)、MBA),



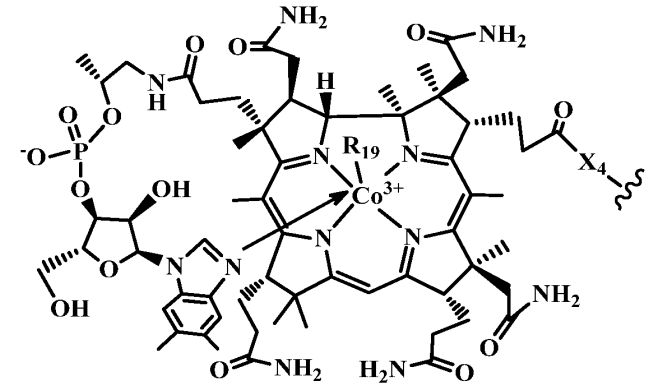
LB13 (黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）リガンド及び GnRH),



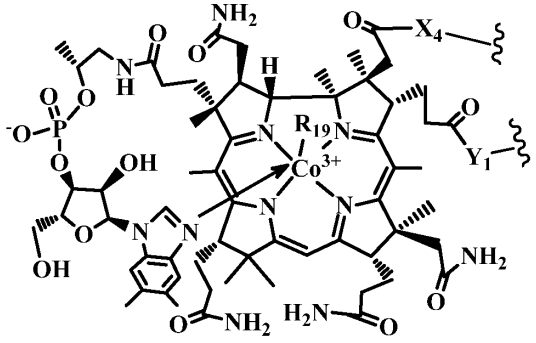
LB14 (黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH)及び GnRH リガンド),



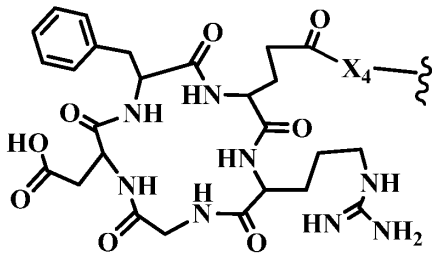
LB15 (GnRH アンタゴニスト、アバレリクス),



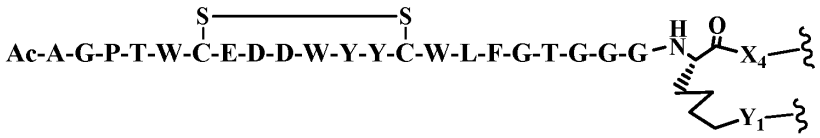
LB16（コバラミン、ビタミン B12 類縁体)、
（R^{19}は、5’デオキシアデノシル、Ｍｅ、ＯＨ、ＣＮである。）



LB17（コバラミン、ビタミン B12 類縁体）
（Ｒ^{19}は、５’デオキシアデノシル、Ｍｅ、ＯＨ、ＣＮである。）

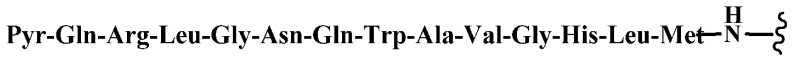


LB18 (αvß3 インテグリン受容体、環状 RGD ペンタペプチド用),

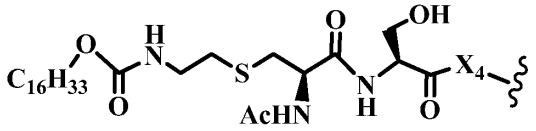


LB19 (VEGF 受容体に対するヘテロ二価ペプチドリガンド複合体),

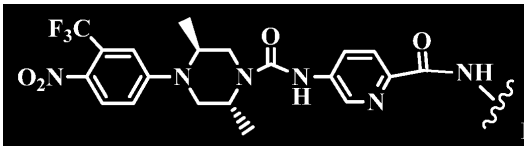
LB20 (ニューロメジン B),



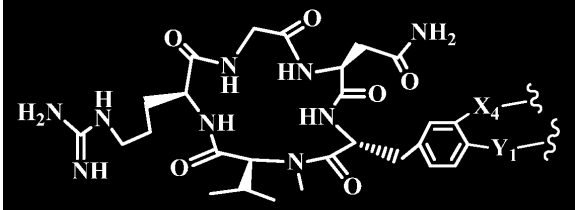
LB21 (G タンパク質共役受容体のボンベシン結合体)



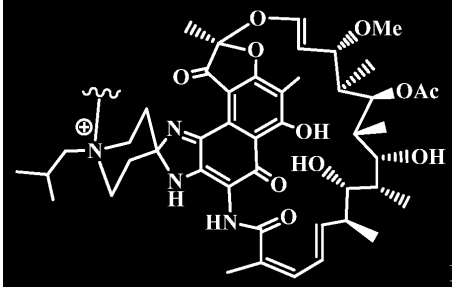
LB22 (Toll 様受容体の TLR2 共役体)



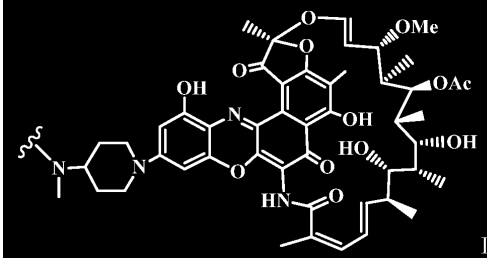
LB23 (アンドロゲン受容体),



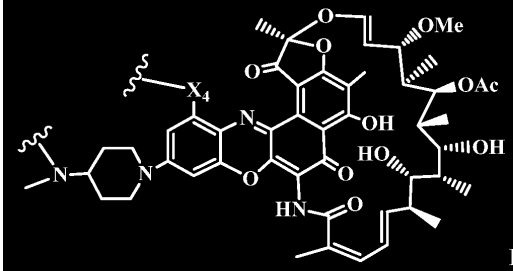
LB24 (αv インテグリン受容体のシレンギタイド/シクロ(-RGDfV-)共役体)



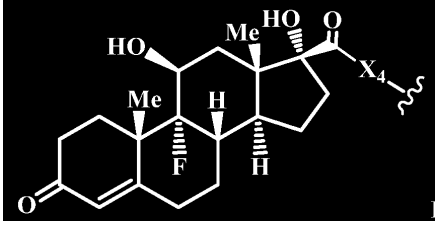
LB25 (リファブチン類縁体),



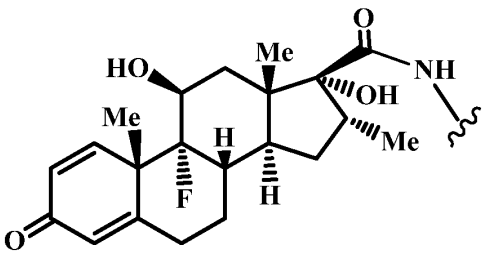
LB26 (リファブチン類似体),



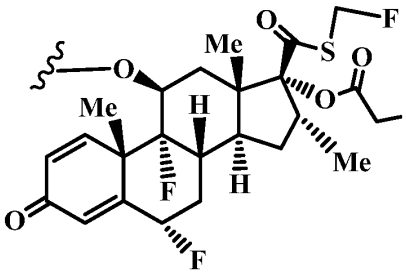
LB27 (リファブチン類縁体),



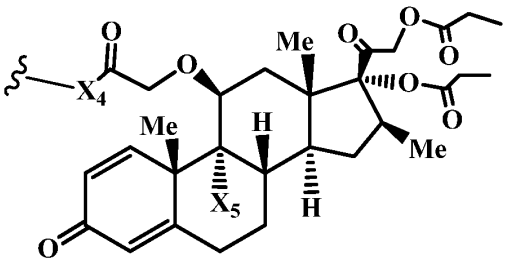
LB28 (フルドロコルチゾン),



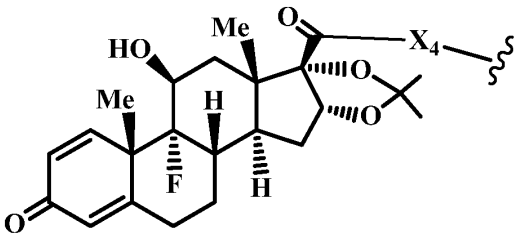
LB29 (デキサメタゾン),



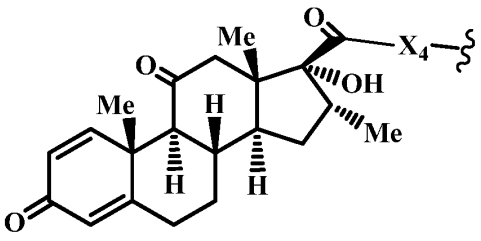
LB30 (プロピオン酸フルチカゾン),



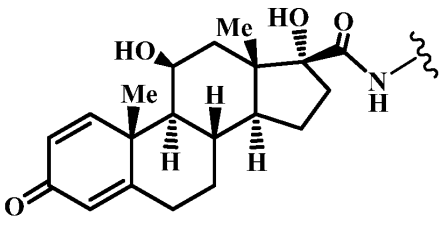
LB31 (ジプロピオン酸ベクロメタゾン)



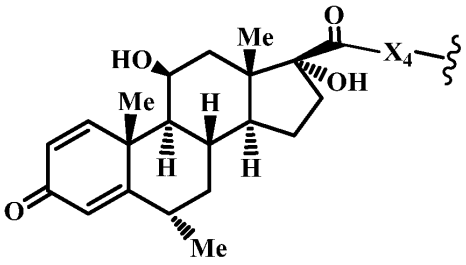
LB32 (トリアムシノロンアセトニド)



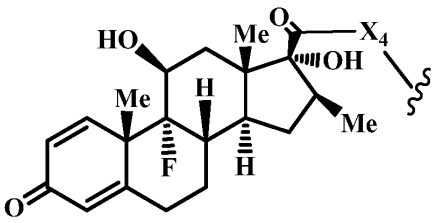
LB33 (プレドニン),



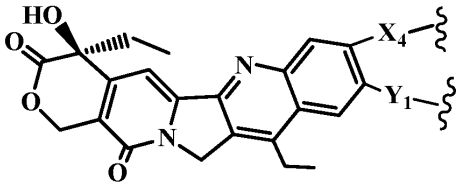
LB34 (プレドニゾロン),



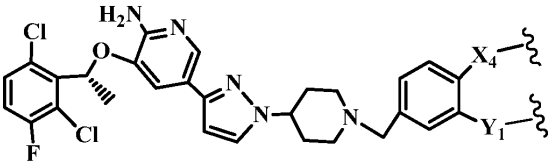
LB35 (メチルプレドニゾロン),



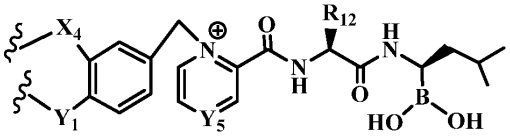
LB36 (ベタメタゾン),



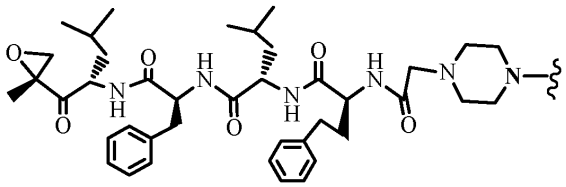
LB37 (イリノテカン類縁体),



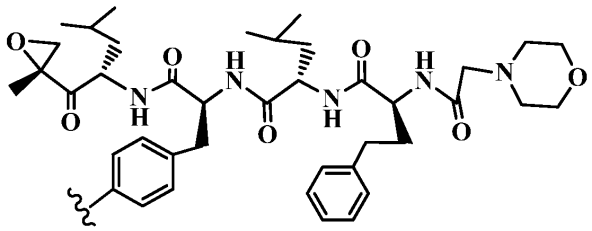
LB38 (クリゾチニブ類縁体),



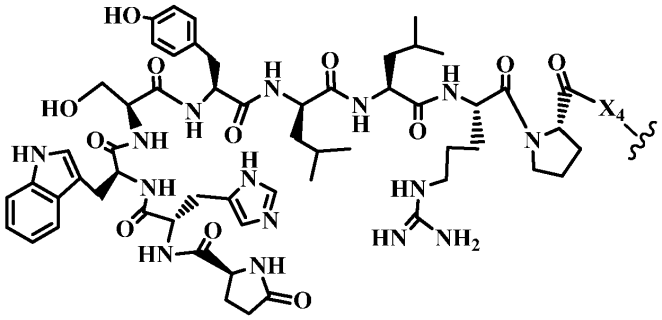
LB39 (ボルテゾミブ類縁体),
（式中、Y_5は、N、CH、C(Cl)、$C(CH_3)$、又は$C(COOR_1)$である；
R_{12}はH、C_1-C_6アルキル、C3-C_8Arである。）



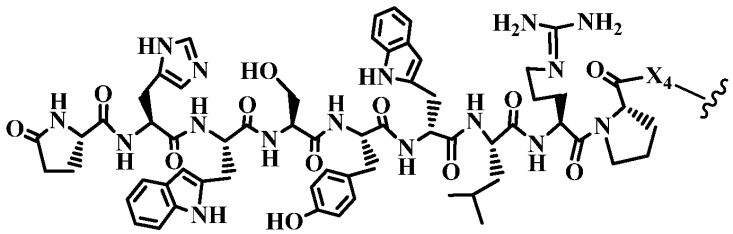
LB40 (カルフィルゾミブ類似体)



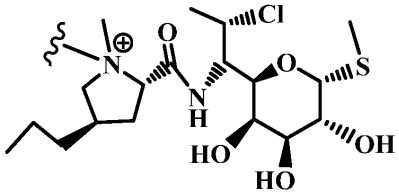
LB41 (カルフィルゾミブ類似体)



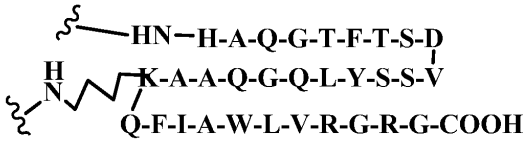
LB42 (ロイプロリド類似体)



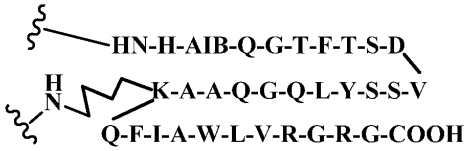
LB43 (トリプトレリン類縁体),



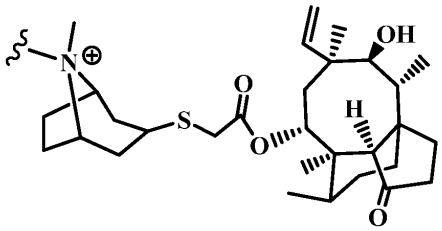
LB44 (クリンダマイシン),



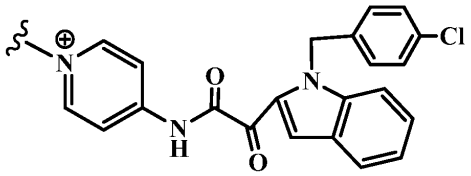
LB45（リラグルチド類似体）



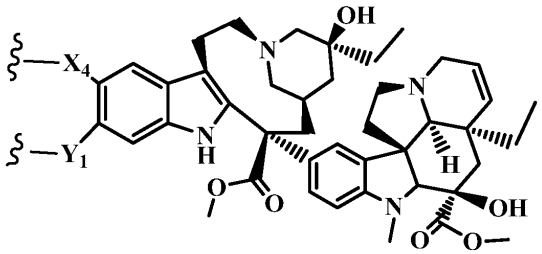
LB46（セマグルチド類似体）



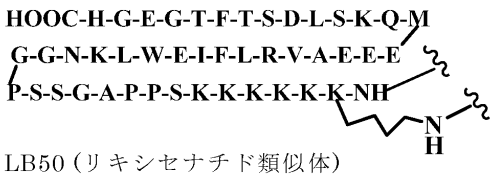
LB47（レタパムリン類似体）



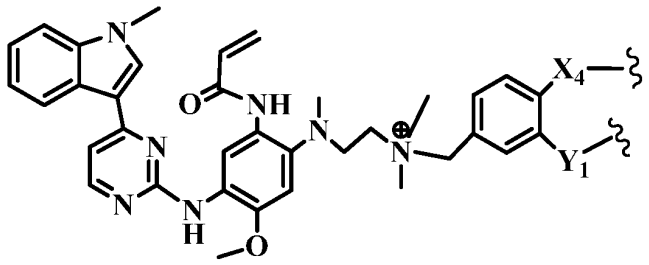
LB48（インジブリン類似体）



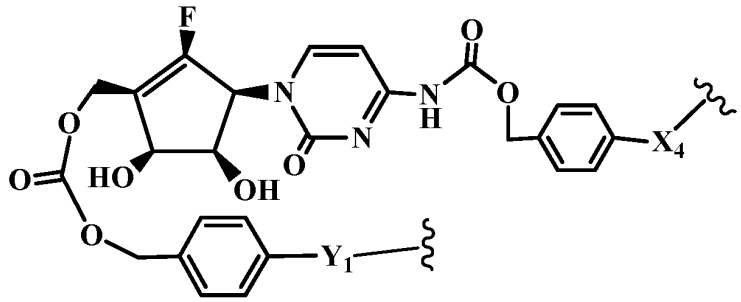
LB49（ビンブラスチン類似体）



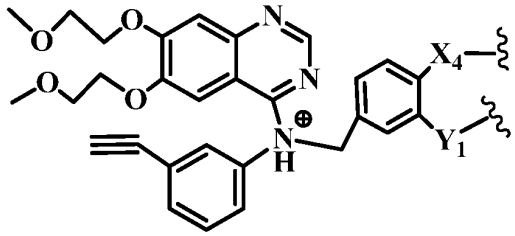
LB50（リキシセナチド類似体）



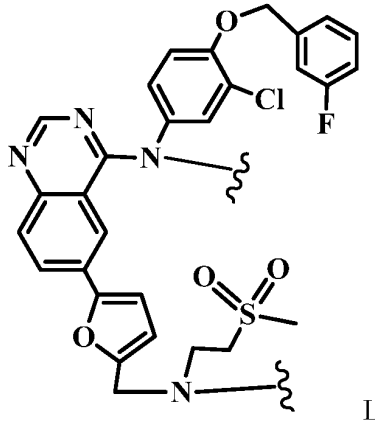
LB51 (オシメルチニブ類似体)



LB52 (ヌクレオシド類似体)



LB53 (エルロチニブ類似体)



LB54 (ラパチニブ類似体);

式中、X_4及びY_1は独立して、O、NH、NHNH、NR_1、S、C(O)O、C(O)NH、OC(O)NH、OC(O)O、NHC(O)NH、NHC(O)S、OC(O)N(R_1)、N(R_1)C(O)N(R_1)、CH_2、C(O)NHNHC(O)、及びC(O)NR_1である。

(v)本発明の方法により抗体又は抗体様タンパク質と共役され、以下の構造を有する、1又は2以上のDNA、RNA、mRNA、低分子干渉RNA(siRNA)、マイクロRNA(miRNA)、及びPIWI相互作用RNA(piRNA):

【化５２】

, SI01，又は

, SI02；

【化５３】

は、本特許の側鎖連結体との結合部位である；

【化５４】

は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、又はｐｉＲＮＡの一本鎖又は二本鎖である；

X_1及びＹは独立して、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＮＨ、NR_1、Ｓ、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｓ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R_1）、Ｎ（R_1）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_1）、CH_2、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）、及びＣ（Ｏ）NR_1である。

【請求項１２】

請求項１、６又は８に記載の抗体又は抗体様タンパク質は、以下から選択される：

（Ａ）プロボディ、ナノボディ、ペプチド、高分子ミセル、リポソーム、リポタンパク質ベースの薬物担体、ナノ粒子薬物担体、デンドリマー、及び細胞結合リガンドと結合若しくは細胞結合リガンドによりコーティングされた上記の分子若しくは粒子、又はこれらの組み合わせからなる群；

（Ｂ）全長抗体（ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、二量体、多量体）、多重特異性抗体（二重特異性抗体、三重特異性抗体、若しくは四重特異性抗体から選択される）；単鎖抗体、標的細胞と結合する抗体断片、モノクローナル抗体、単鎖モノクローナル抗体、標的細胞と結合するモノクローナル抗体断片、キメラ抗体、標的細胞と結合するキメラ抗体断片、ドメイン抗体、標的細胞と結合するドメイン抗体断片、表面再構成型抗体、単鎖表面再構成型抗体、標的細胞と結合する表面再構成型抗体断片、ヒト化抗体若しくは表面再構成型ヒト化抗体、単鎖ヒト化抗体若しくは標的細胞と結合するヒト化抗体断片、抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体、ＣＤＲ、二量体、三量体、四量体、ミニ抗体、プロボディ（ｐｒｏｂｏｄｙ）、プロボディ断片、小分子免疫タンパク質（ＳＩＰ）、リンホカイン抗体様タンパク質、ホルモン抗体様タンパク質、成長因子抗体様タンパク質、コロニー刺激因子抗体様タンパク質、栄養輸送抗体様タンパク質、高分子量抗体様タンパク質、融合抗体様タンパク質、キナーゼ阻害剤抗体様タンパク質、遺伝子標的抗体様タンパク質、ナノ粒子でコーティングされた抗体様タンパク質、又は抗体若しくは大分子量の抗体様タンパク質で修飾されたポリマー；

（Ｃ）腫瘍細胞、ウイルス感染細胞、微生物感染細胞、寄生虫感染細胞、自己免疫疾患細胞、活性化腫瘍細胞、骨髄細胞、活性化Ｔ細胞、影響されているＢ細胞、若しくはメラニン細胞、又は以下の抗原若しくは受容体のうちのいずれかを発現する非正常細胞に対することができるＩｇＧ抗体からなる群：ＣＤ１、ＣＤ１ａ、ＣＤ１ｂ、ＣＤ１ｃ、ＣＤ１

d、CD1e、CD2、CD3、CD3d、CD3e、CD3g、CD4、CD5、CD6、CD7、CD8、CD8a、CD8b、CD9、CD10、CD11a、CD11b、CD11c、CD12w、CD14、CD15、CD16、CD16a、CD16b、CDw17、CD18、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD25、CD26、CD27、CD28、CD29、CD30、CD31、CD32、CD32a、CD32b、CD33、CD34、CD35、CD36、CD37、CD38、CD39、CD40、CD41、CD42、CD42a、CD42b、CD42c、CD42d、CD43、CD44、CD45、CD46、CD47、CD48、CD49b、CD49c、CD49c、CD49d、CD49f、CD50、CD51、CD52、CD53、CD54、CD55、CD56、CD57、CD58、CD59、CD60、CD60a、CD60b、CD60c、CD61、CD62E、CD62L、CD62P、CD63、CD64、CD65、CD65s、CD66、CD66a、CD66b、CD66c、CD66d、CD66e、CD66f、CD67、CD68、CD69、CD70、CD71、CD72、CD73、CD74、CD74、CD75、CD75s、CD76、CD77、CD78、CD79、CD79a、CD79b、CD80、CD81、CD82、CD83、CD84、CD85、CD85a、CD85b、CD85c、CD85d、CD85e、CD85f、CD85g、CD85g、CD85i、CD85j、CD85k、CD85m、CD86、CD87、CD88、CD89、CD90、CD91、CD92、CD93、CD94、CD95、CD96、CD97、CD98、CD99、CD100、CD101、CD102、CD103、CD104、CD105、CD106、CD107、CD107a、CD107b、CD108、CD109、CD110、CD111、CD112、CD113、CD114、CD115、CD116、CD117、CD118、CD119、CD120a、CD120b、CD121、CD121a、CD121b、CD122、CD123、CD123a、CD124、CD125、CD126、CD127、CD128、CD129、CD130、CD131、CD132、CD133、CD134、CD135、CD136、CD137、CD138、CD139、CD140、CD140a、CD140b、CD141、CD142、CD143、CD144、CD145、CDw145、CD146、CD147、CD148、CD149、CD150、CD151、CD152、CD153、CD154、CD155、CD156a、CD156b、CD156c、CD156d、CD157、CD158、CD158a、CD158b1、CD158b2、CD158c、CD158d、CD158e1、CD158e2、CD158f2、CD158g、CD158h、CD158i、CD158j、CD158k、CD159、CD159a、CD159b、CD159c、CD160、CD161、CD162、CD163、CD164、CD165、CD166、CD167、CD167a、CD167b、CD168、CD169、CD170、CD171、CD172、CD172a、CD172b、CD172g、CD173、CD174、CD175、CD175s、CD176、CD177、CD178、CD179、CD179a、CD179b、CD180、CD181、CD182、CD183、CD184、CD185、CD186、CDw186、CD187、CD188、CD189、CD190、CD191、CD192、CD193、CD194、CD195、CD196、CD197、CD198、CDw198、CDw199、CD200、CD201、CD202（a，b）、CD203、CD203c、CD204、CD205、CD206、CD207、CD208、CD209、CD210、CDw210a、CDw210b、CD211、CD212、CD213、CD213a1、CD213a2、CD214、CD215、CD216、CD217、CD218、CDw218a、CD218、CD21b9、CD220、CD221、CD222、CD223、CD224、CD225、CD226、CD227、CD228、CD229、CD230、CD231、CD232、CD233、CD234、CD235a、CD235b、CD236、CD236R、CD238、CD239、CD240、CD240ce、CD240d、CD241、CD242、CD243、CD244、CD245、CD

２４６、ＣＤ２４７、ＣＤ２４８、ＣＤ２４９、ＣＤ２５０、ＣＤ２５１、ＣＤ２５２、ＣＤ２５３、ＣＤ２５４、ＣＤ２５５、ＣＤ２５６、ＣＤ２５７、ＣＤ２５８、ＣＤ２５９、ＣＤ２６０、ＣＤ２６１、ＣＤ２６２、ＣＤ２６３、ＣＤ２６４、ＣＤ２６５、ＣＤ２６６、ＣＤ２６７、ＣＤ２６８、ＣＤ２６９、ＣＤ２７０、ＣＤ２７１、ＣＤ２７２、ＣＤ２７３、ＣＤ２７４、ＣＤ２７５、ＣＤ２７６、ＣＤ２７７、ＣＤ２７８、ＣＤ２７９、ＣＤ２８１、ＣＤ２８２、ＣＤ２８３、ＣＤ２８４、ＣＤ２８５、ＣＤ２８６、ＣＤ２８７、ＣＤ２８８、ＣＤ２８９、ＣＤ２９０、ＣＤ２９１、ＣＤ２９２、ＣＤ２９３、ＣＤ２９４、ＣＤ２９５、ＣＤ２９６、ＣＤ２９７、ＣＤ２９８、ＣＤ２９９、ＣＤ３００、ＣＤ３００ａ、ＣＤ３００ｂ、ＣＤ３００ｃ、ＣＤ３０１、ＣＤ３０２、ＣＤ３０３、ＣＤ３０４、ＣＤ３０５、ＣＤ３０６、ＣＤ３０７、ＣＤ３０７ａ、ＣＤ３０７ｂ、ＣＤ３０７ｃ、ＣＤ３０７ｄ、ＣＤ３０７ｅ、ＣＤ３０７ｆ、ＣＤ３０８、ＣＤ３０９、ＣＤ３１０、ＣＤ３１１、ＣＤ３１２、ＣＤ３１３、ＣＤ３１４、ＣＤ３１５、ＣＤ３１６、ＣＤ３１７、ＣＤ３１８、ＣＤ３１９、ＣＤ３２０、ＣＤ３２１、ＣＤ３２２、ＣＤ３２３、ＣＤ３２４、ＣＤ３２５、ＣＤ３２６、ＣＤ３２７、ＣＤ３２８、ＣＤ３２９、ＣＤ３３０、ＣＤ３３１、ＣＤ３３２、ＣＤ３３３、ＣＤ３３４、ＣＤ３３５、ＣＤ３３６、ＣＤ３３７、ＣＤ３３８、ＣＤ３３９、ＣＤ３４０、ＣＤ３４１、ＣＤ３４２、ＣＤ３４３、ＣＤ３４４、ＣＤ３４５、ＣＤ３４６、ＣＤ３４７、ＣＤ３４８、ＣＤ３４９、ＣＤ３５０、ＣＤ３５１、ＣＤ３５２、ＣＤ３５３、ＣＤ３５４、ＣＤ３５５、ＣＤ３５６、ＣＤ３５７、ＣＤ３５８、ＣＤ３５９、ＣＤ３６０、ＣＤ３６１、ＣＤ３６２、ＣＤ３６３、ＣＤ３６４、ＣＤ３６５、ＣＤ３６６、ＣＤ３６７、ＣＤ３６８、ＣＤ３６９、ＣＤ３７０、ＣＤ３７１、ＣＤ３７２、ＣＤ３７３、ＣＤ３７４、ＣＤ３７５、ＣＤ３７６、ＣＤ３７７、ＣＤ３７８、ＣＤ３７９、ＣＤ３８１、ＣＤ３８２、ＣＤ３８３、ＣＤ３８４、ＣＤ３８５、ＣＤ３８６、ＣＤ３８７、ＣＤ３８８、ＣＤ３８９、ＣＲＩＰＴＯ、ＣＲＩＰＴＯ、ＣＲ、ＣＲ１、ＣＲＧＦ、ＣＲＩＰＴＯ、ＣＸＣＲ５、ＬＹ６４、ＴＤＧＦ１、４－１ＢＢ、ＡＰＯ２、ＡＳＬＧ６５９、ＢＭＰＲ１Ｂ、４－１ＢＢ、５ＡＣ、５Ｔ４（栄養芽細胞糖タンパク質、ＴＰＢＧ、５Ｔ４、Ｗｎｔ活性化阻害因子１又はＷＡＩＦ１）、腺癌抗原、ＡＧＳ－５、ＡＧＳ－２２Ｍ６、アクチビン受容体様キナーゼ１、ＡＦＰ、ＡＫＡＰ－４、ＡＬＫ、αインテグリン、αｖβ６、アミノペプチダーゼＮ、アミロイドβ、アンドロゲン受容体、アンジオポイエチン２、アンジオポイエチン３、アネキシンＡ１、炭疽菌トキシン防御抗原、抗トランスフェリン受容体、ＡＯＣ３（ＶＡＰ－１）、Ｂ７－Ｈ３、炭疽菌、ＢＡＦＦ（Ｂ－細胞活性化因子）、ＢＣＭＡ、Ｂ－リンパ腫細胞、ｂｃｒ－ａｂｌ、ボンベシン、ＢＯＲＩＳ、Ｃ５、Ｃ２４２抗原、ＣＡ１２５（炭水化物抗原１２５、ＭＵＣ１６）、ＣＡ－ＩＸ（又はＣＡＩＸ、炭酸脱水酵素９）、ＣＡＬＬＡ、ＣａｎＡｇ、イヌＩＬ３１、炭酸脱水酵素ＩＸ、心筋ミオシン、ＣＣＬ１１（Ｃ－Ｃモチーフケモカイン１１）、ＣＣＲ４（ＣＣケモカイン受容体４型、ＣＤ１９４）、ＣＣＲ５、ＣＤ３Ｅ（イプシロン）、ＣＥＡ（癌胎児性抗原）、ＣＥＡＣＡＭ３、ＣＥＡＣＡＭ５（癌胎児性抗原）、ＣＦＤ（因子Ｄ）、Ｃｈ４Ｄ５、コレシストキニン２（ＣＣＫ２Ｒ）、ＣＬＤＮ１８（クラウディン－１８）、ＣＬＤＮ１８．１（クラウディン－１８．１）、ＣＬＤＮ１８．２（クラウディン－１８．２）、クランピング因子Ａ、ｃＭｅｔ、ＣＲＩＰＴＯ、ＦＣＳＦ１Ｒ（コロニー刺激因子１受容体、ＣＤ１１５）、ＣＳＦ２（コロニー刺激因子２、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ））、ＣＳＰ４、ＣＴＬＡ４（細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４）、ＣＴＡＡ１６．８８腫瘍抗原、ＣＸＣＲ４、ＣＸＣケモカイン受容体４型、ｃＡＤＰリボースヒドロラーゼ、Ｃｙｃｌｉｎ　Ｂ１、ＣＹＰ１Ｂ１、サイトメガロウイルス、サイトメガロウイルス糖タンパク質Ｂ、ダビガトラン、ＤＬＬ３（デルタ様リガンド３）、ＤＬＬ４（デルタ様リガンド４）、ＤＰＰ４（ジペプチジルペプチダーゼ４）、ＤＲ５（デスレセプター５）、大腸菌志賀毒素１型、大腸菌志賀毒素２型、ＥＤ－Ｂ、ＥＧＦＬ７（タンパク質７含有ＥＧＦ様ドメイン）、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲＩＩ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、エンドグリン、エンドセリンＢ受容体、エンドトキシン、ＥｐＣＡＭ（上皮細胞接着分子）、ＥｐｈＡ２、エピシアリン、ＥＲＢＢ２（上皮成長因子受容体２）、ＥＲＢＢ３、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２ＥＴＳ

融合遺伝子）、大腸菌、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、ＦＡＰ（線維芽細胞活性化タンパク質α）、線維芽細胞表面抗原、ＦＣＧＲ１、α－フェトプロテイン、フィブリンＩＩ、β鎖、フィブロネクチン外部ドメインＢ、ＦＯＬＲ（葉酸受容体）、葉酸受容体α、葉酸ヒドロラーゼ、ＲＳウイルスのＦｏｓ関連抗原１Ｆタンパク質、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体、フコシルＧＭ１、ＧＤ２ガングリオシド、Ｇ－２８（細胞表面糖脂質抗原）、ＧＤ３イディオタイプ、ＧｌｏｂｏＨ、グリピカン３、Ｎ－グリコリルノイラミン酸、ＧＭ３、ＧＭＣＳＦ受容体α鎖、成長分化因子、ＧＰ１００、ＧＰＮＭＢ（膜貫通タンパク質ＮＭＢ）、ＧＵＣＹ２Ｃ（グアニル酸シクラーゼ２Ｃ、グアニル酸シクラーゼＣ（ＧＣ－Ｃ）、腸グアニル酸シクラーゼ、グアニル酸シクラーゼ－Ｃ受容体、熱安定性エンテロトキシン受容体（ｈＳＴＡＲ））、熱ショックタンパク質、血球凝集素、Ｂ型肝炎表面抗原、Ｂ型肝炎ウイルス、ＨＥＲ１（ヒト上皮成長因子受容体１）、ＨＥＲ２、ＨＥＲ２／ｎｅｕ、ＨＥＲ３（ＥＲＢＢ－３）、ＩｇＧ４、ＨＧＦ／ＳＦ（幹細胞増殖因子／細胞分散因子）、ＨＨＧＦＲ、ＨＩＶ－１、ヒストン複合体、ＨＬＡ－ＤＲ（ヒト白血球抗原）、ＨＬＡ－ＤＲ１０、ＨＬＡ－ＤＲＢ、ＨＭＷＭＡＡ、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ＨＮＧＦ、ヒト細胞散乱因子受容体キナーゼ、ＨＰＶ　Ｅ６／Ｅ７、Ｈｓｐ９０、ｈＴＥＲＴ、ＩＣＡＭ－１（細胞間接着分子１）、イディオタイプ、ＩＧＦ１Ｒ（ＩＧＦ－１、インスリン様増殖因子１受容体）、ＩＧＨＥ、ＩＦＮ－γ、インフルエンザ赤血球凝集素、ＩｇＥ、ＩｇＥ　Ｆｃ領域、ＩＧＨＥ、インターロイキン類（ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－６Ｒ、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１１、Ｌ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－１８、ＩＬ－１９、ＩＬ－２０、ＩＬ－２１、ＩＬ－２２、ＩＬ－２３、ＩＬ－２７、又はＩＬ－２８を含む。）、ＩＬ－３１ＲＡ、ＩＬＧＦ２（インスリン様増殖因子２）、インテグリン（α４、$\alpha_{IIIb}\beta_3$、αｖβ３、$\alpha_4\beta_7$、α５β１、α６β４、α７β７、αＩＩβ３、α５β５、αｖβ５）、インターフェ

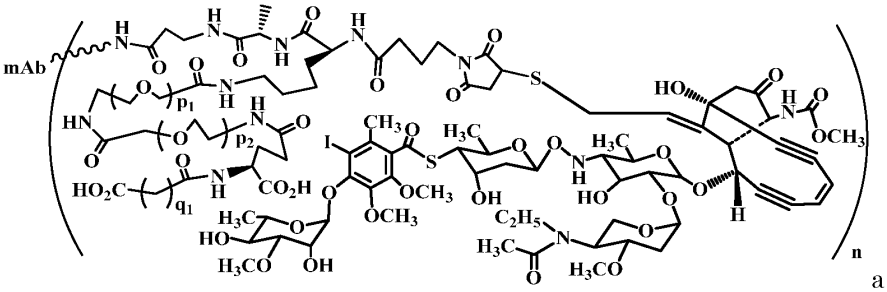
ロンγ誘導タンパク質、ＩＴＡＧＡ２、ＩＴＧＢ２、ＫＩＲ２Ｄ、Ｋａｐｐａ　Ｉｇ、ＬＣＫ、Ｌｅ、レグマイン、ルイス－Ｙ抗原、ＬＦＡ－１（リンパ球機能関連抗原１、ＣＤ１１ａ）、ＬＨＲＨ、ＬＩＮＧＯ－１、リポタイコ酸、ＬＩＶ１Ａ、ＬＭＰ２、ＬＴＡ、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、ＭＡＧＥ－１、ＭＡＧＥ－２、ＭＡＧＥ－３、ＭＡＧＥＡ１、ＭＡＧＥＡ３、ＭＡＧＥ４、ＭＡＲＴ１、ＭＣＰ－１、ＭＩＦ（マクロファージ遊走阻止因子又はグリコシル化阻害因子（ＧＩＦ））、ＭＳ４Ａ１（膜貫通４ドメインサブファミリーＡメンバー１）、ＭＳＬＮ（メソテリン）、ＭＵＣ１（ムチン１、細胞表面関連（ＭＵＣ１）又はＰｏｌｙｍｏｒｐｈｉｃ　ｅｐｉｔｈｅｌｉａｌ　ｍｕｃｉｎ（ＰＥＭ））、ＭＵＣ１－ＫＬＨ、ＭＵＣ１６（ＣＡ１２５）、ＭＣＰ１（単球走化性タンパク質１）、ＭｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１、ＭＬ－ＩＡＰ、ＭＰＧ、ＭＳ４Ａ１（膜貫通型４ドメインサブファミリーＡ）、ＭＹＣＮ、ミエリン関連糖タンパク質、ミオスタチン、ＮＡ１７、ＮＡＲＰ－１、ＮＣＡ－９０（顆粒球抗原）、Ｎｅｃｔｉｎ－４（ＡＳＧ－２２ＭＥ）、ＮＧＦ、神経アポトーシス制御プロテイナーゼ１、ＮＯＧＯ－Ａ、Ｎｏｔｃｈ受容体、ヌクレオリン、Ｎｅｕ癌遺伝子産物、ＮＹ－ＢＲ－１、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＯＸ－４０、ＯｘＬＤＬ（酸化低密度リポタンパク質）、ＯＹ－ＴＥＳ１、Ｐ２１、ｐ５３非変異体、Ｐ９７、Ｐａｇｅ４、ＰＡＰ、抗（Ｎ－グリコリルノイラミン酸）のパラトープ、ＰＡＸ３、ＰＡＸ５、ＰＣＳＫ９、ＰＤＣＤ１（ＰＤ－１、プログラムされた細胞死タンパク質１）、ＰＤＧＦ－Ｒα、（血小板由来成長因子受容体α）、ＰＤＧＦＲ－β、ＰＤＬ－１、ＰＬＡＣ１、ＰＬＡＰ様精巣アルカリホスファターゼ、血小板由来成長因子受容体β、リン酸ナトリウム共輸送体、ＰＭＥＬ１７、ポリシアル酸、プロテイナーゼ３（ＰＲ１）、前立腺癌、ＰＳ（ホスファチジルセリン）、前立腺癌細胞、緑膿菌、ＰＳＭＡ、ＰＳＡ、ＰＳＣＡ、狂犬病ウイルス糖タンパク質、ＲＨＤ（Ｒｈポリペプチド１（ＲｈＰＩ））、アカゲザル因子（Ｒｈｅｓｕｓ　ｆａｃｔｏｒ）、ＲＡＮＫＬ、ＰｈｏＣ，Ｒａｓ変異体、ＲＧＳ５、ＲＯＢＯ４、ＲＳウイルス、ＲＯＮ、ＲＯＲ１、肉腫転移ブレイクポイント、ＳＡＲＴ３、スクレロスチン、ＳＬＡＭＦ７（ＳＬＡＭファミリーメンバ

ー７）、セレクチンＰ、ＳＤＣ１（シンデカン１）、ｓＬｅ（ａ）、ソマトメジンＣ、ＳＩＰ（スフィンゴシン－１－ホスフェート）、ソマトスタチン、精子タンパク質１７、ＳＳＸ２、ＳＴＥＡＰ１（前立腺１の６回膜貫通上皮抗原）、ＳＴＥＡＰ２、ＳＴｎ、ＴＡＧ－７２（腫瘍関連糖タンパク質７２）、サバイビン、Ｔ細胞受容体、Ｔ細胞膜貫通タンパク質、ＴＥＭ１（腫瘍上皮マーカー１）、ＴＥＮＢ２、テナスシンＣ（ＴＮ－Ｃ）、ＴＧＦ－α、ＴＧＦ－β（トランスフォーミング増殖因子β）、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２（トランスフォーミング増殖因子β２）、Ｔｉｅ（ＣＤ２０２ｂ）、Ｔｉｅ２、ＴＩＭ－１（ＣＤＸ－０１４）、ＴＮ、ＴＮＦ、ＴＮＦ－α、ＴＮＦＲＳＦ８、ＴＮＦＲＳＦ１０Ｂ（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１０Ｂ）、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１３Ｂ）、ＴＰＢＧ（栄養膜糖タンパク質）、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１（腫瘍壊死アポトーシス誘導リガンド受容体１）、ＴＲＡＩＬＲ２（細胞死受容体５（ＤＲ５））、腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー２、ＭＵＣ１の腫瘍特異的グリコシル化、ＴＷＥＡＫ受容体、ＴＹＲＰ１（糖タンパク質７５）、ＴＲＰ－１（Ｔｒｏｐ１）、ＴＲＰ－２（Ｔｒｏｐ２）、チロシナーゼ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ、ＶＥＧＦ－Ａ、ＶＥＧＦ－２、ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ２、又はビメンチン、ＷＴ１、ＸＡＧＥ１、又は任意のインスリン成長因子受容体を発現する細胞、又は任意の上皮増殖因子受容体。

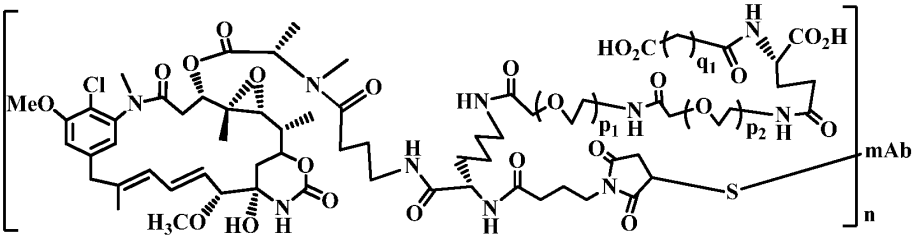
【請求項１３】

７５％超の薬物が、抗体の重鎖間のジスルフィド結合部位に特異的に共役しており、以下の構造：ａ００１－ａ２３３、Ｃ－００９、Ｃ－０２０、Ｃ－０２５、Ｃ－０２７、Ｃ－０３１、Ｃ－０３７、Ｃ－０３８、Ｃ－０３９、Ｃ－０４３、Ｃ－０４６、Ｃ－０５２、Ｃ－０５６、Ｃ－０５９、Ｃ－０６３、Ｃ－０６６、Ｃ－０７１、Ｃ－０７９、Ｃ－０８４、Ｃ－０８７、Ｃ－０９３、Ｃ－０９６、Ｃ－１０２、Ｃ－１０９、Ｃ－１１１、Ｃ－１１８、Ｃ－１２３、Ｃ－１３３、Ｃ－１４３、Ｃ－１５５、Ｃ－１６８、Ｃ－１７２、Ｃ－１８２、Ｃ－１８６、Ｃ－１９８、Ｃ－２０３、Ｃ－２０８、Ｃ－２１４、Ｃ－２１５、Ｃ－２１６、Ｃ－２１７、Ｃ－２１８、Ｃ－２２６、Ｃ－２２７、Ｃ－２３１、Ｃ－２３７、Ｃ－２４９、Ｃ－２５９、Ｃ－２６０、Ｃ－２６１、Ｃ－３２５、Ｃ－３２６、Ｃ－３２７、Ｃ－３２８、Ｃ－３２９、Ｃ－３３０、Ｃ３３１、Ｃ－３３２、Ｃ－３３３、Ｃ－３３４、Ｃ－３３５、Ｃ－３５３、Ｃ－３６３、Ｃ－３７１、Ｃ－３７８、Ｃ－３７９、Ｃ－３８０、Ｃ－３８１、Ｃ－３８４、Ｃ－３８５、Ｃ－３８６、Ｃ－３８７、Ｃ－３９７、Ｃ－４００、Ｃ－４０３、Ｃ－４０６、Ｃ－４０８ａ、Ｃ－４０８ｂ、Ｃ－４０８ｃ、Ｃ－４０８ｄ、Ｃ－４０８ｅ、Ｃ－４０８ｆ、Ｃ－４１０ａ、Ｃ－４１０ｂ、Ｃ－４１０ｃ、Ｃ－４１２ａ、Ｃ－４１２ｂ、Ｃ－４１２ｃ、Ｃ－４１３ａ、Ｃ－４１３ｂ、Ｃ－４１３ｃ、Ｃ－４１３ｄ、Ｃ－４１６ａ、Ｃ－４１６ｂ、Ｃ－４１６ｃ、Ｃ－４１６ｄ、Ｃ－４２２ａ、Ｃ－４２２ｂ、Ｃ－４２２ｃ、Ｃ－４２２ｄ、Ｃ－４２５ａ、Ｃ－４２５ｂ、Ｃ－４２５ｃ、Ｃ－４２５ｄ、Ｃ－４２８ａ、Ｃ－４２８ｂ、Ｃ－４２８ｃ、Ｃ－４２８ｄ、Ｃ－４３１ａ、Ｃ－４３１ｂ、Ｃ－４３１ｃ、Ｃ－４３１ｄである、請求項６に記載の共役体；又は１以上の同位体を含むこれらの化合物の誘導体、薬学的に許容されるこれらの化合物の塩、水和物、若しくは水和塩；又はこれらの化合物の多形結晶構造；又はこれらの化合物の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、若しくはエナンチオマー：

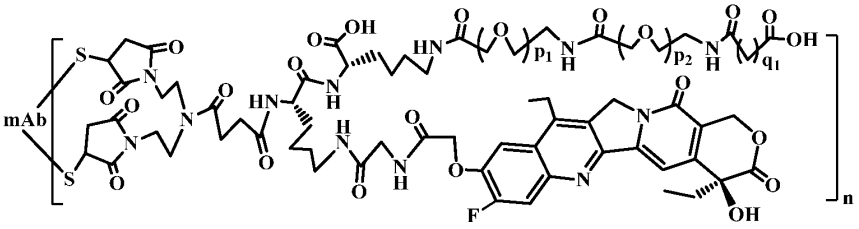
【化５５】



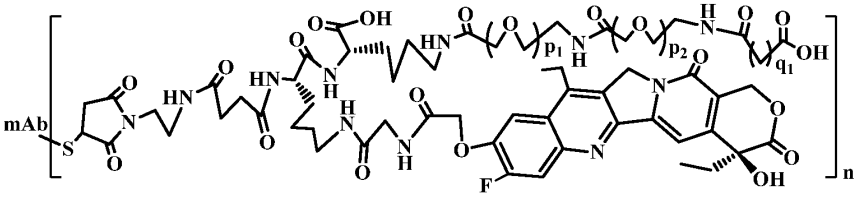
a001,



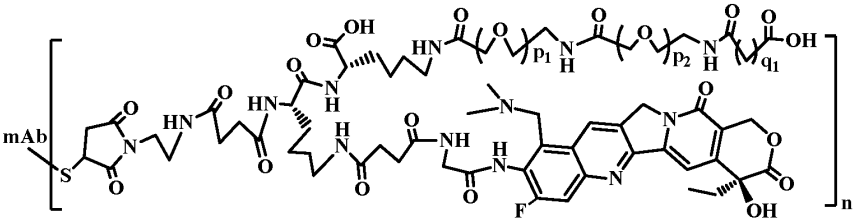
a002,



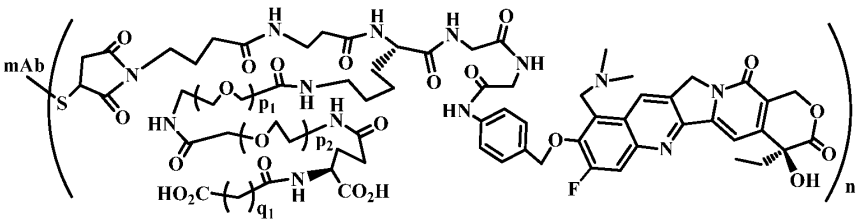
a003,



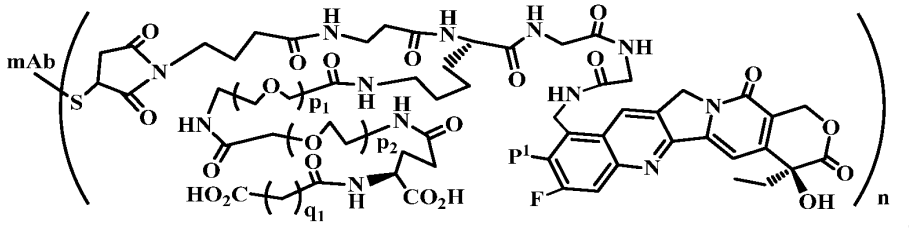
a004,



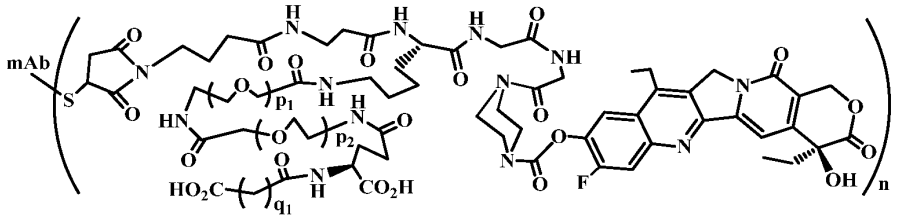
a005,



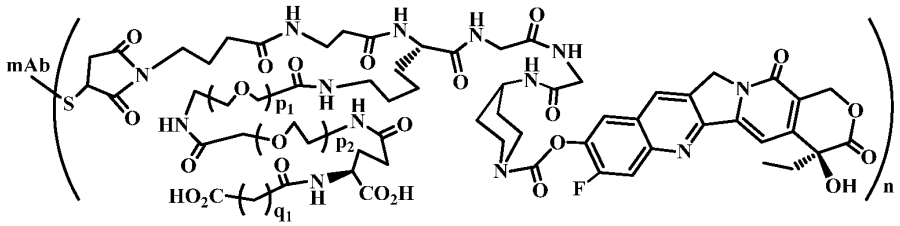
a006,



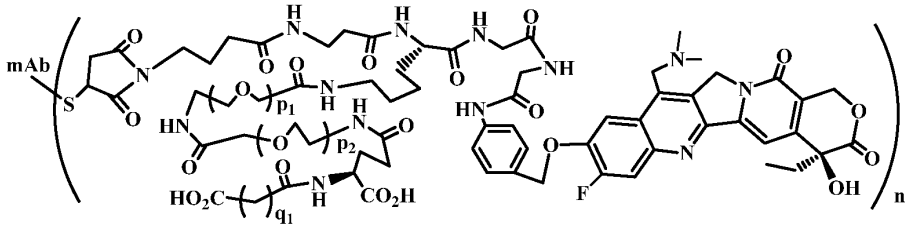
a007,



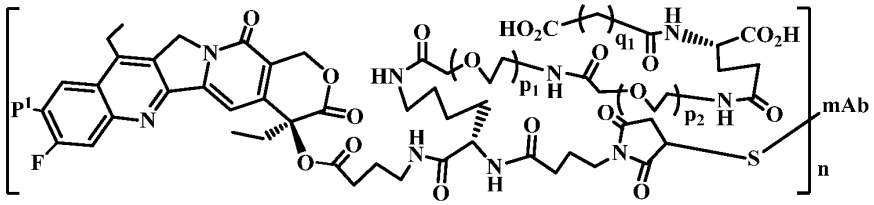
a008,



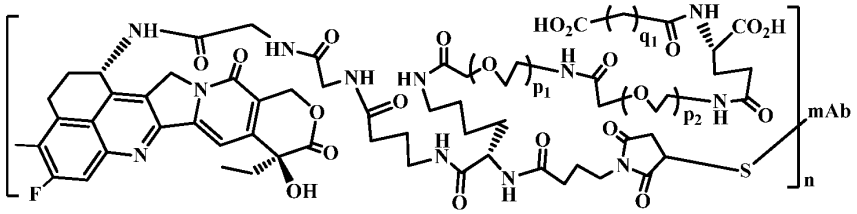
a009,



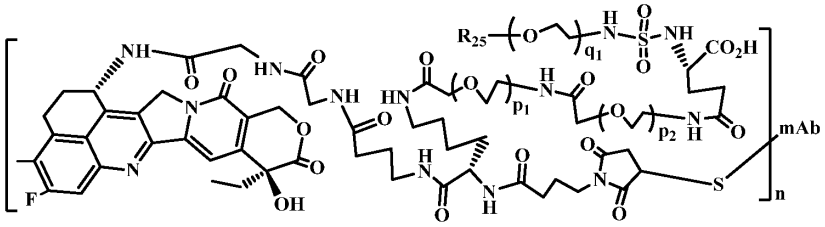
a010,



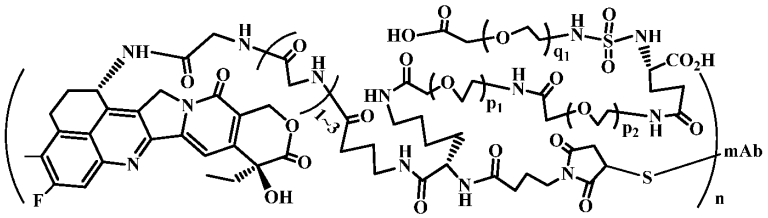
a011,



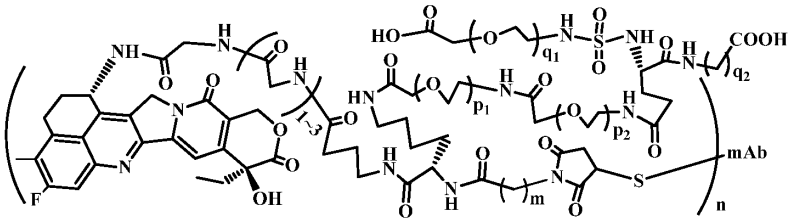
a012,



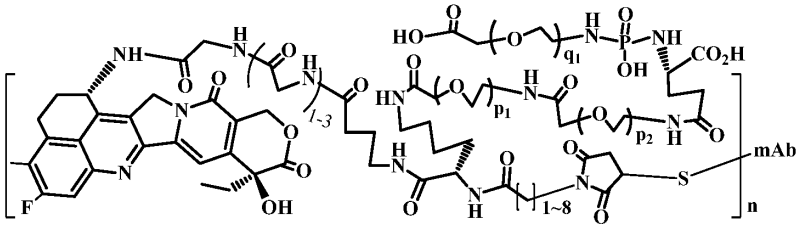
a013,



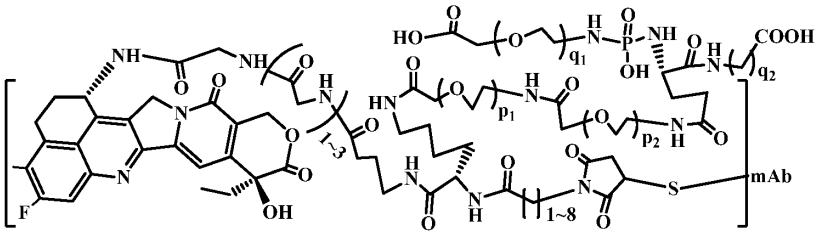
a014,



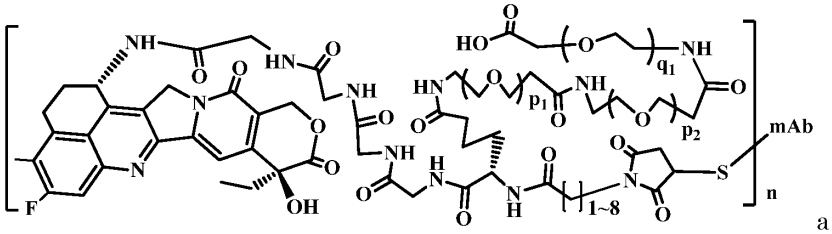
a015,



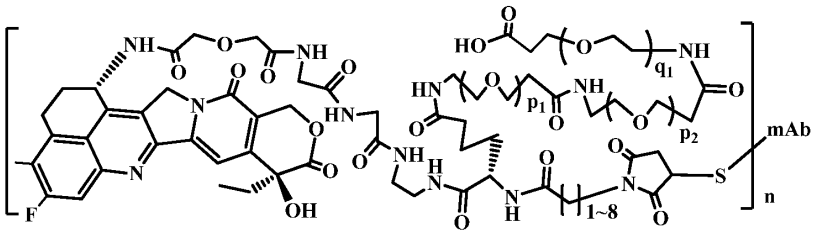
a016,



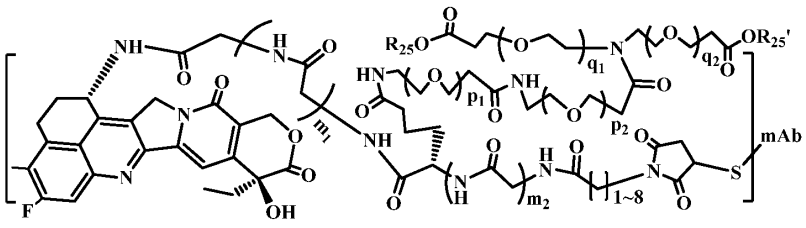
a017,



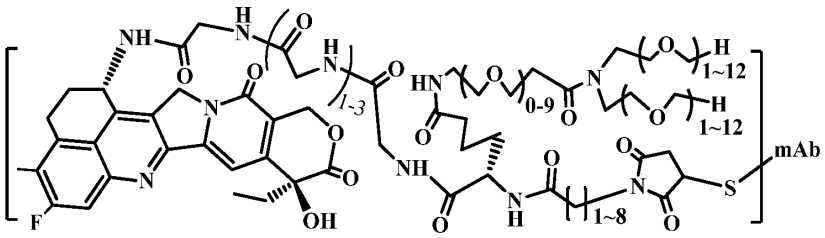
a018,



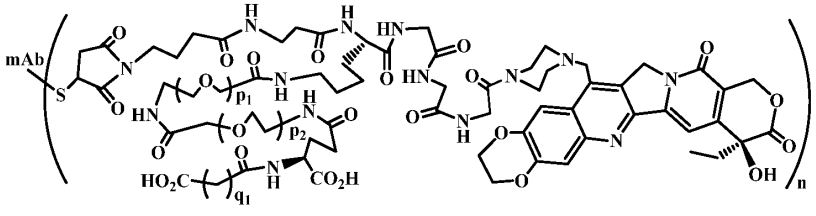
a019,



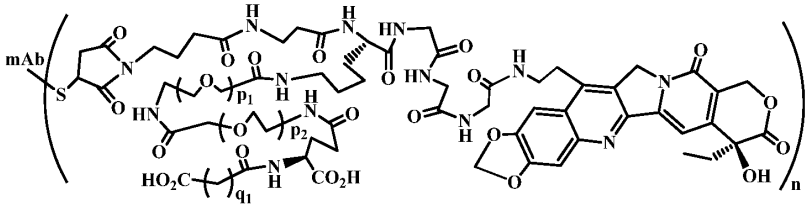
a020,



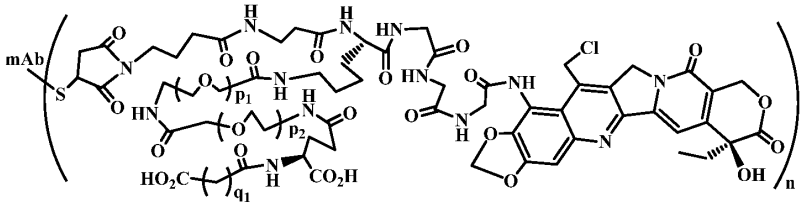
a021,



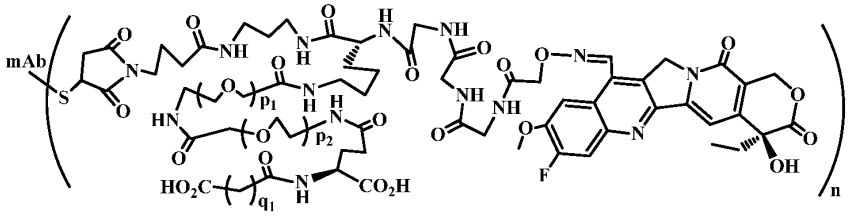
a022,



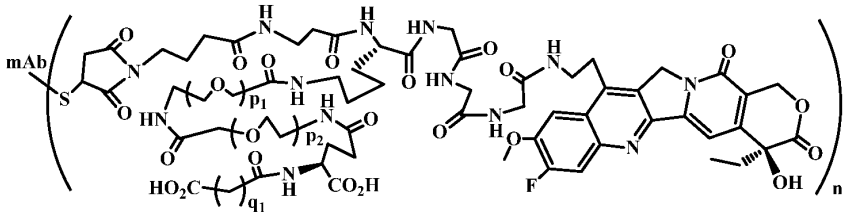
a023,



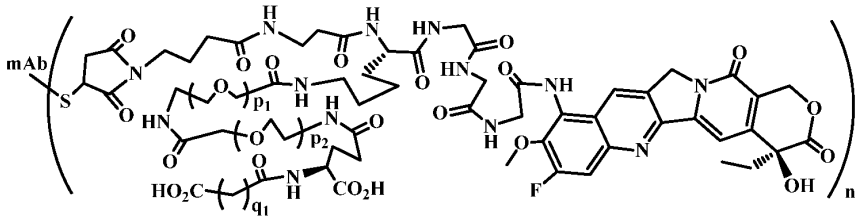
a024,



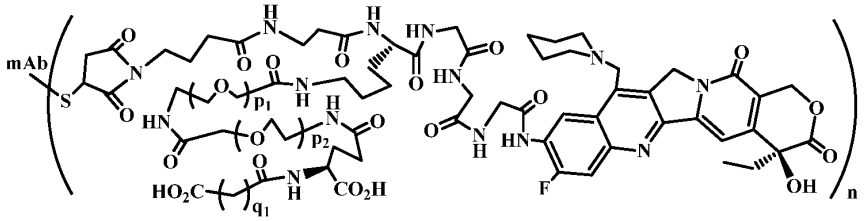
a025,



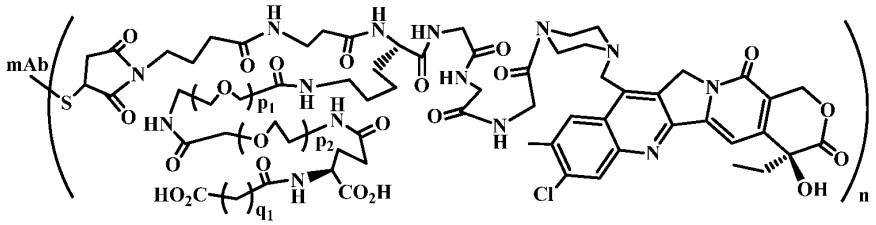
a026,



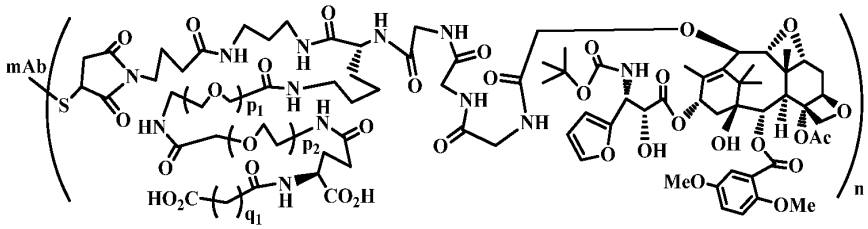
a027,



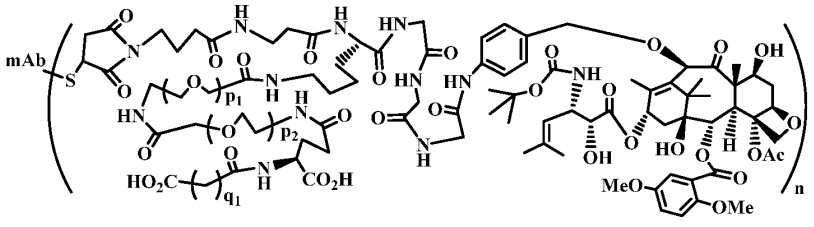
a028,



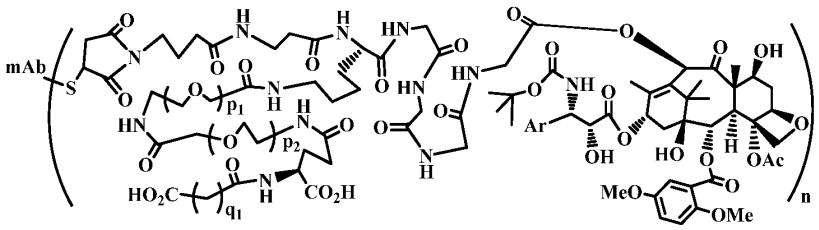
a029,



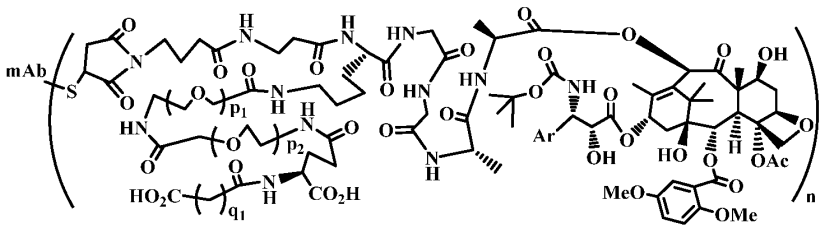
a030,



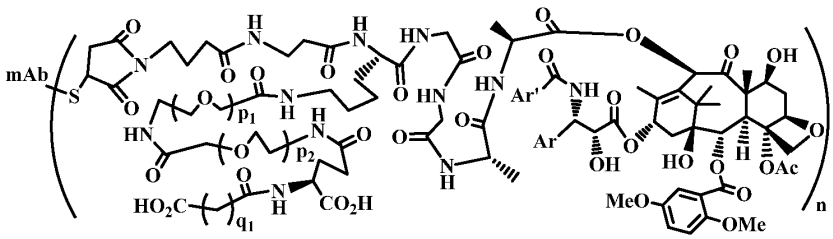
a031,



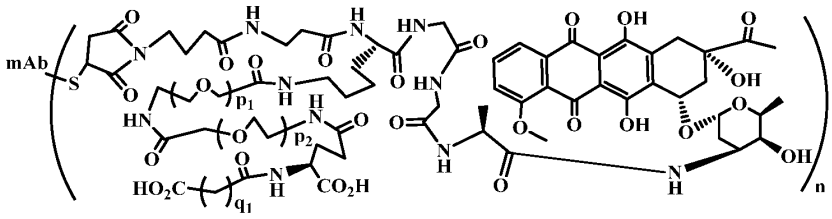
a032,



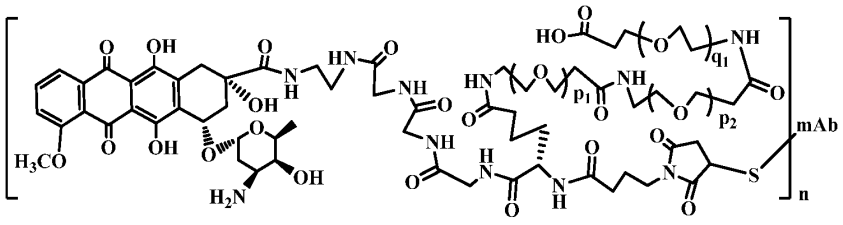
a033,



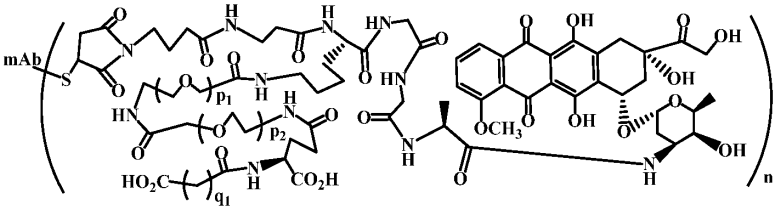
a034,



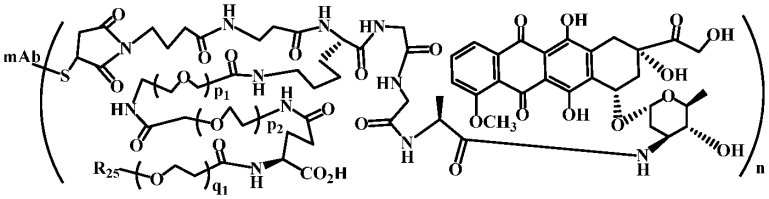
a035,



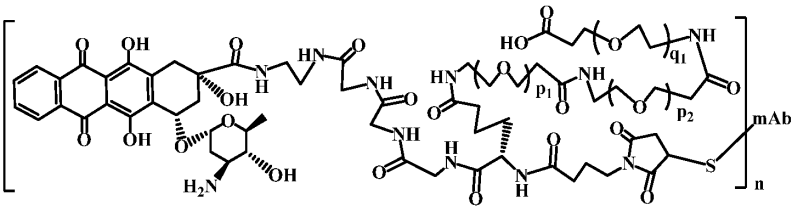
a036,



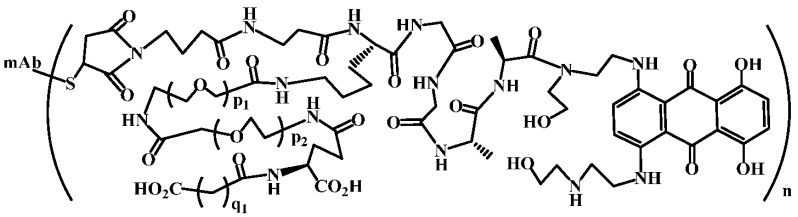
a037,



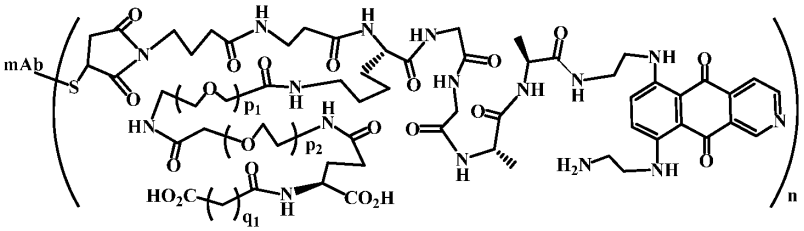
a038,



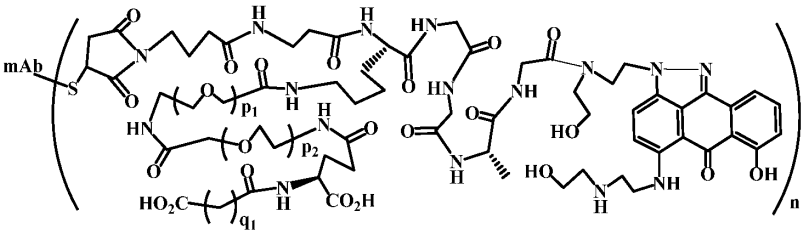
a039,



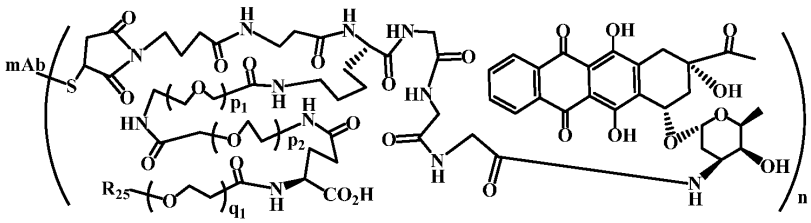
a040,



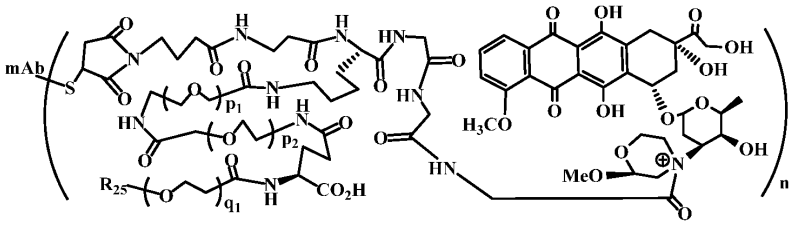
a041,



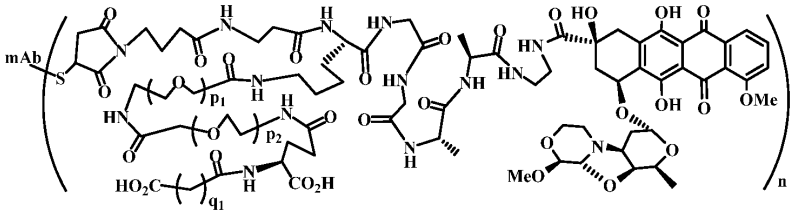
a042,



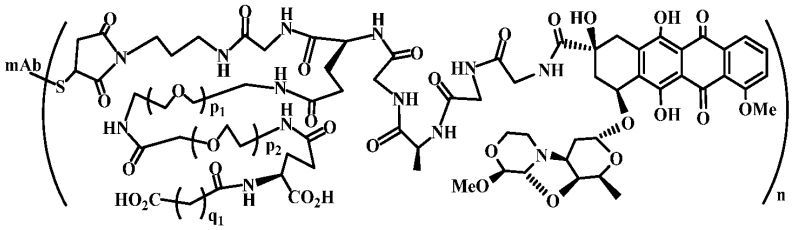
a043,



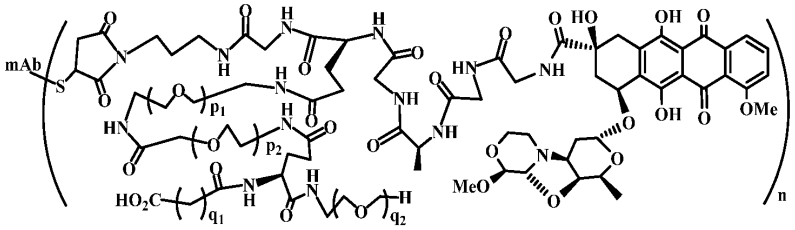
a044,



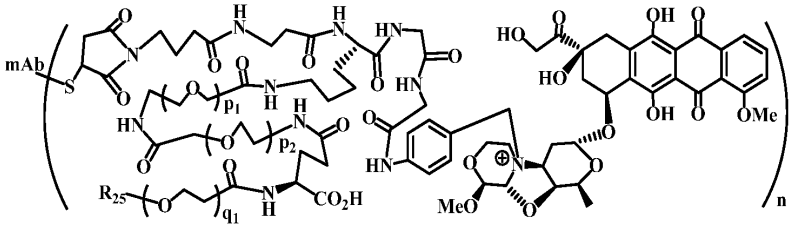
a045,



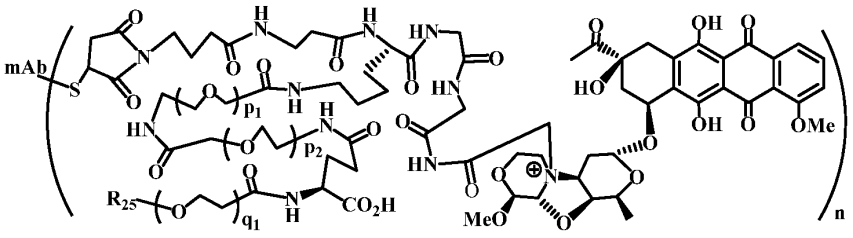
a046,



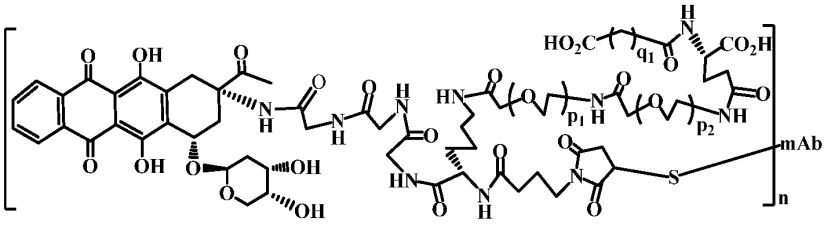
a047,



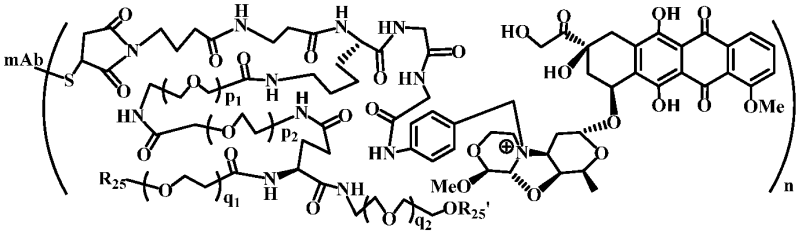
a048,



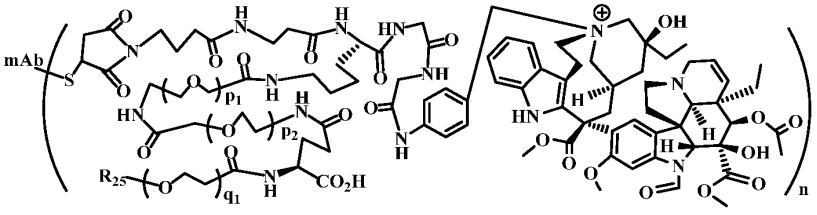
a049,



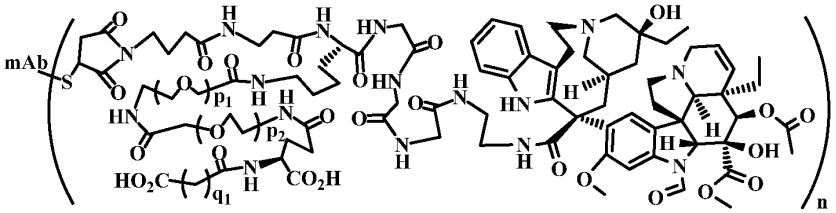
a050,



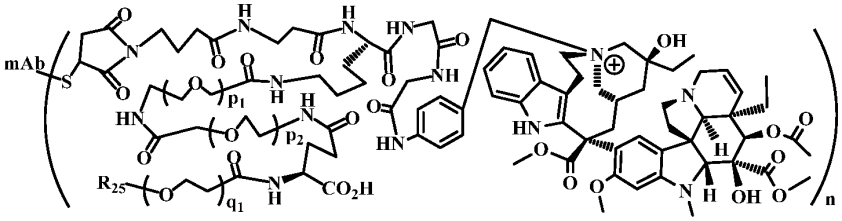
a051,



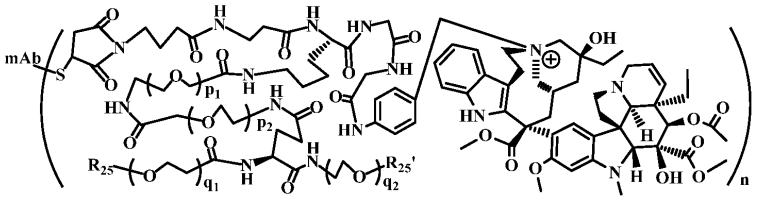
a052,



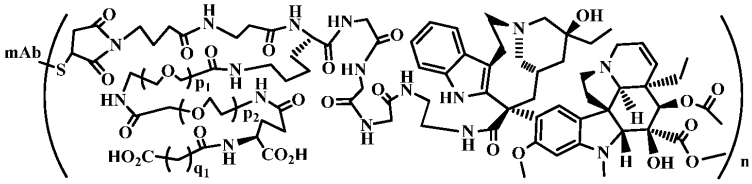
a053,



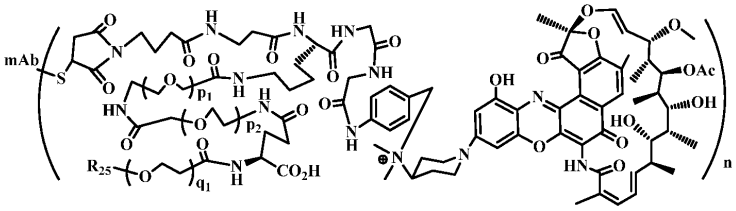
a054,



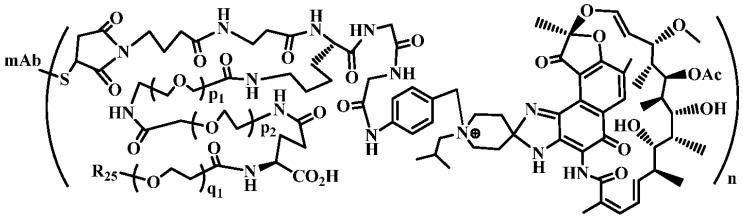
a055,



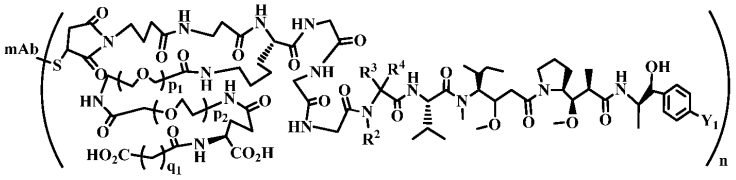
a056,



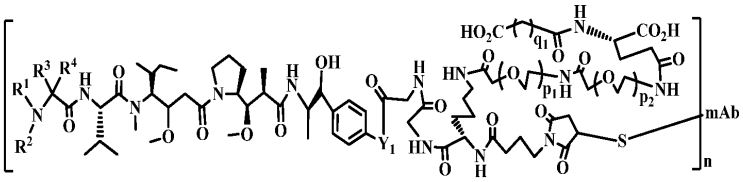
a057,



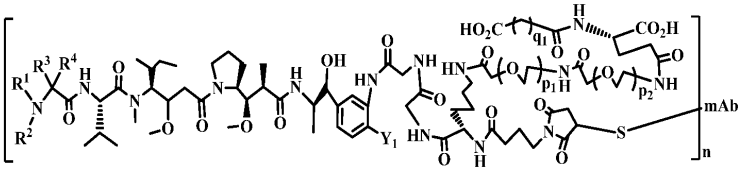
a058,



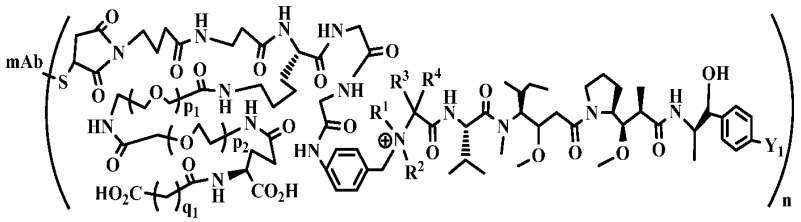
a059,



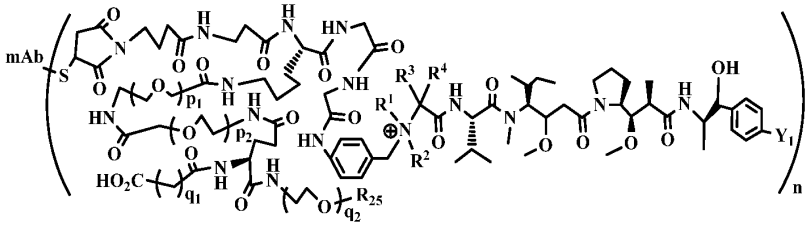
a060,



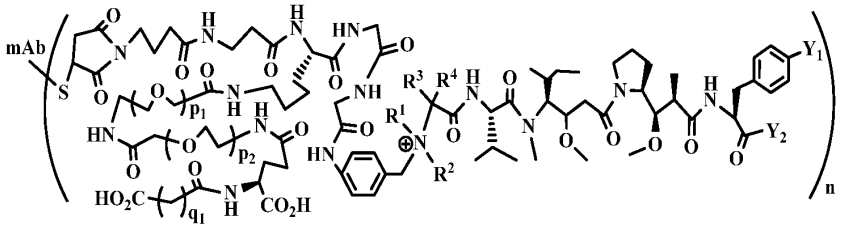
a061,



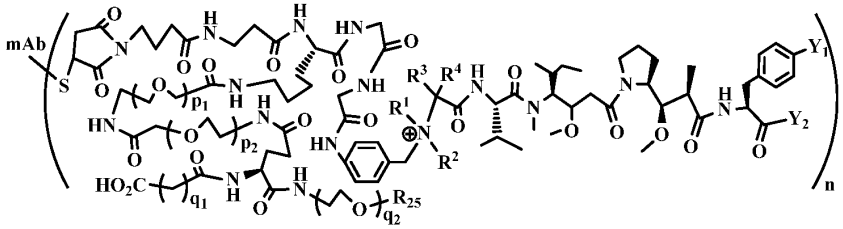
a062,



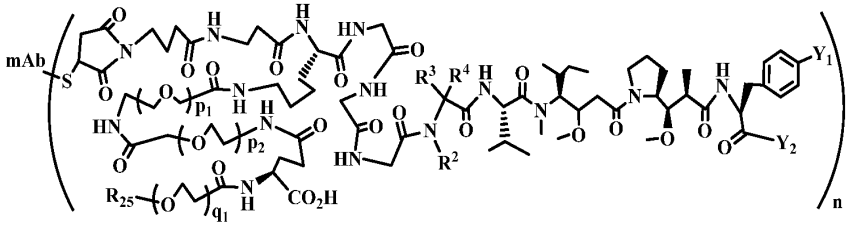
a063,



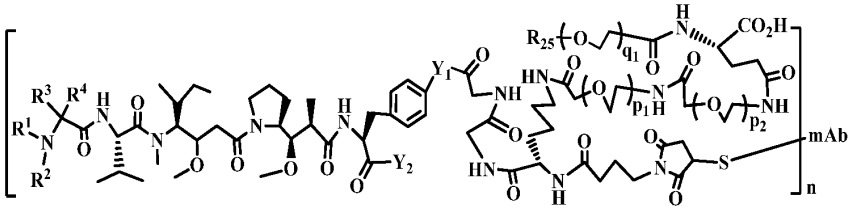
a064,



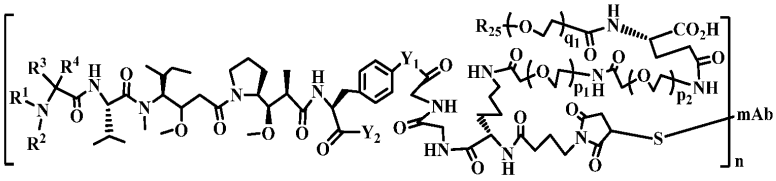
a065,



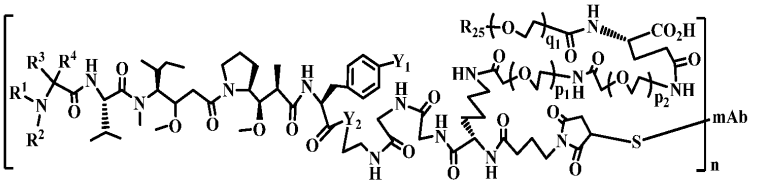
a066,



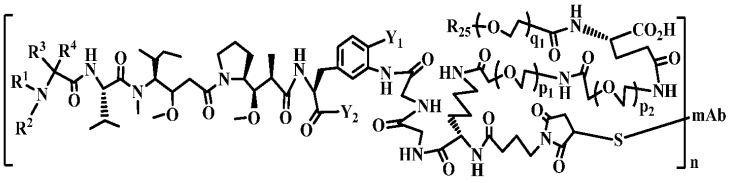
a067,



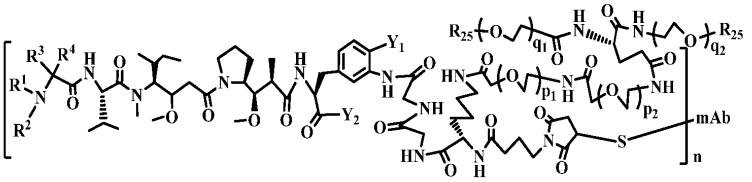
a068,



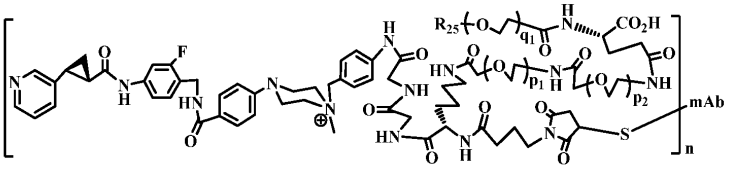
a069,



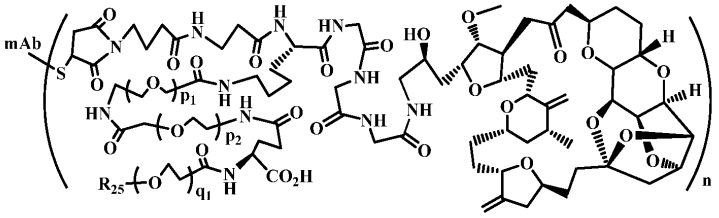
a070,



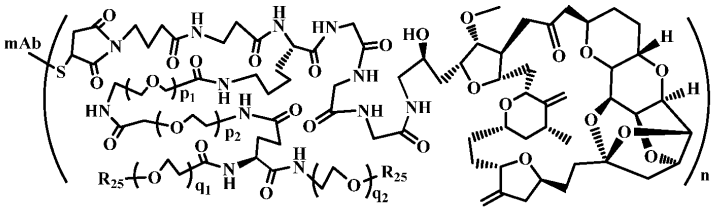
a071,



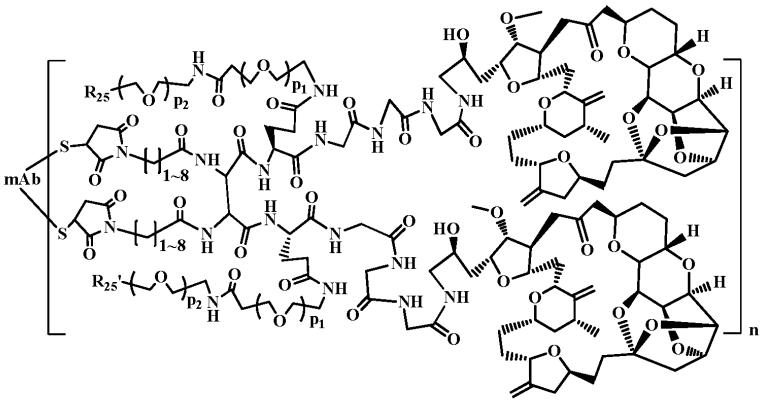
a072,



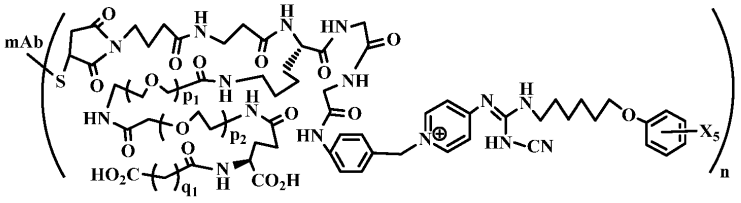
a073,



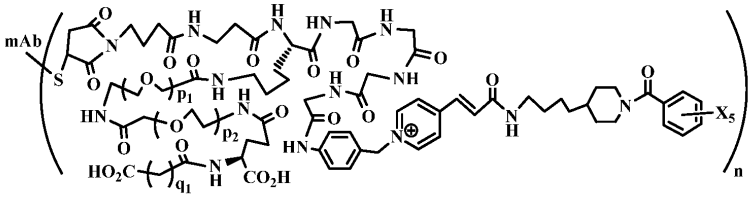
a074,



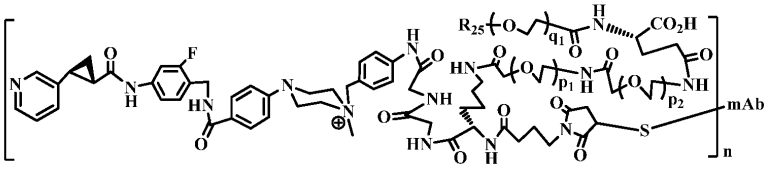
a075,



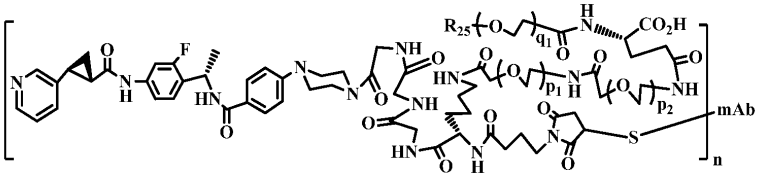
a076,



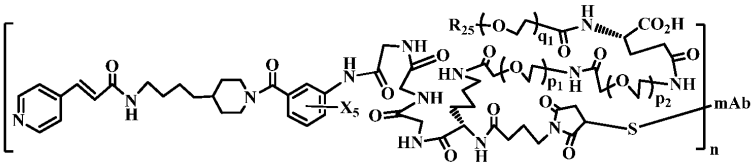
a077,



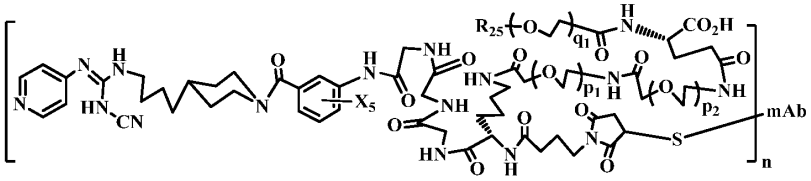
a078,



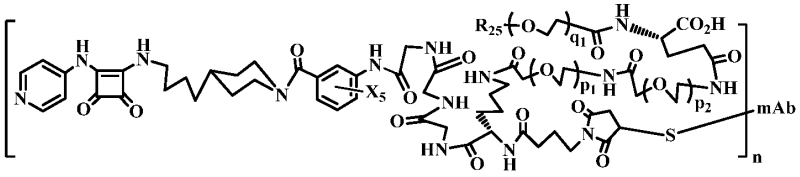
a079,



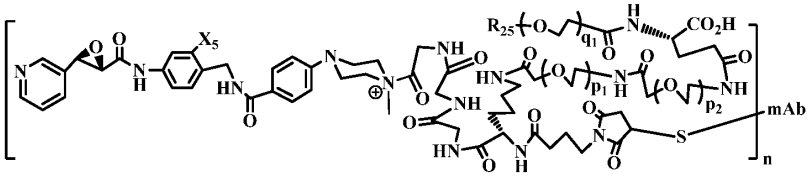
a080,



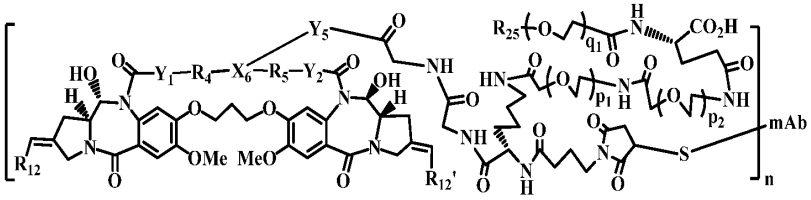
a081,



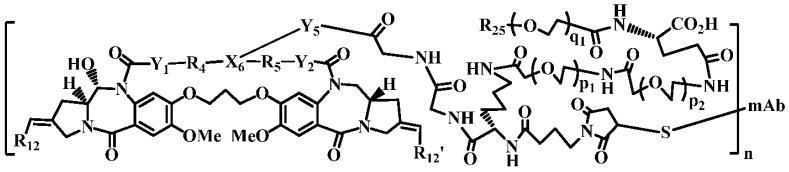
a082,



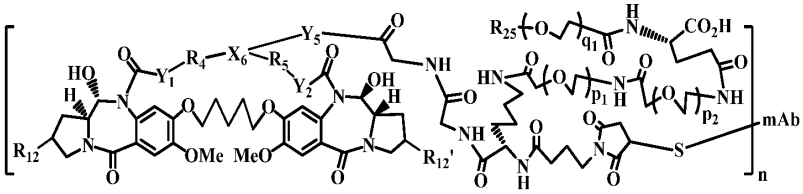
a083,



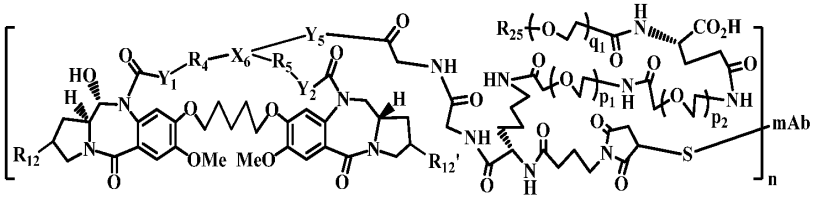
a084,



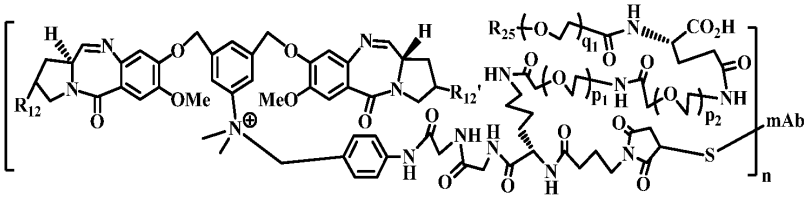
a085,



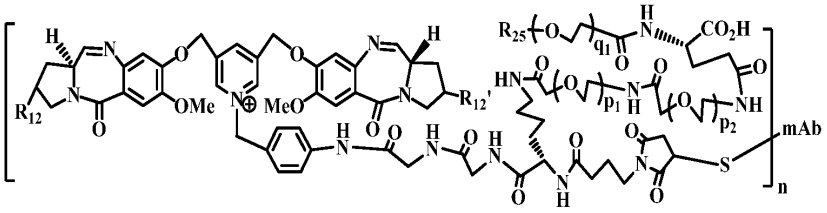
a086,



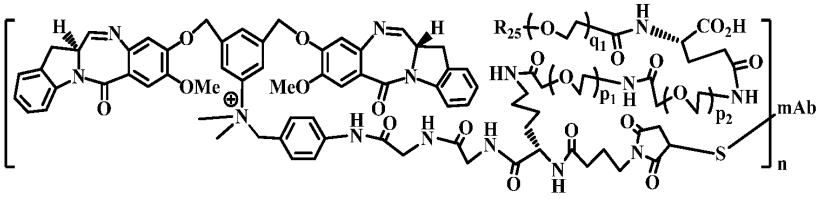
a087,



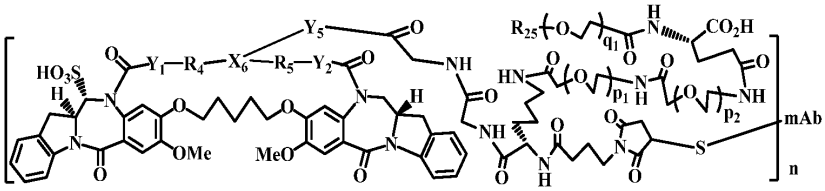
a088,



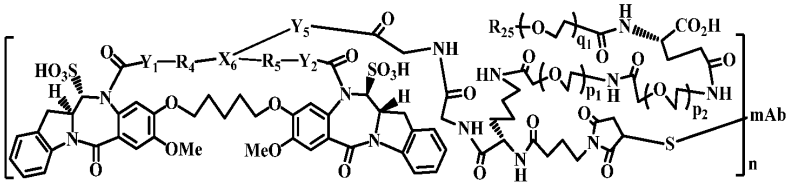
a089,



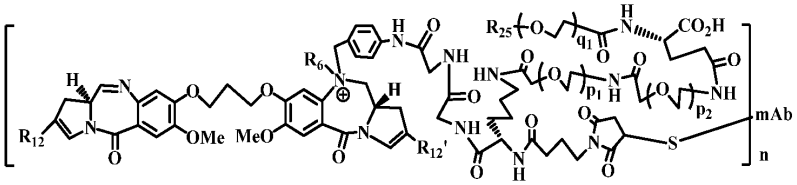
a090,



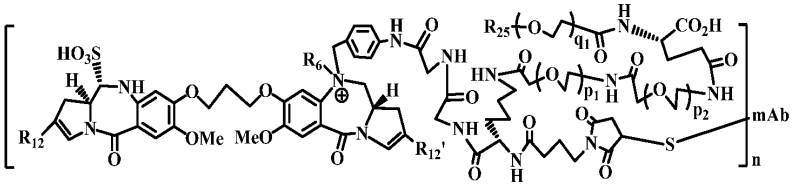
a091,



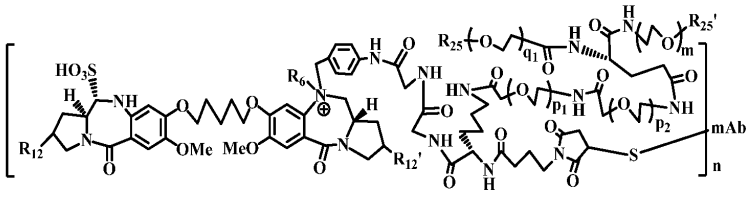
a092,



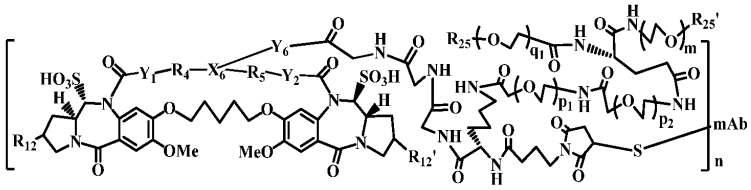
a093,



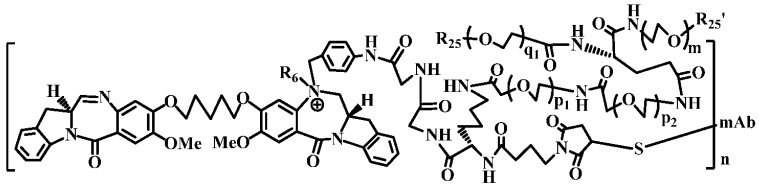
a094,



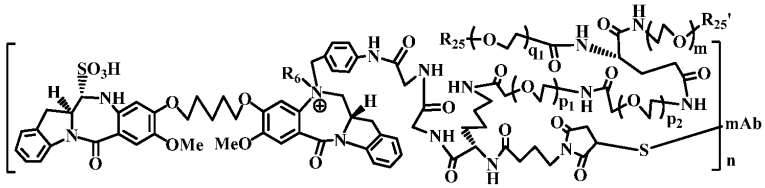
a095,



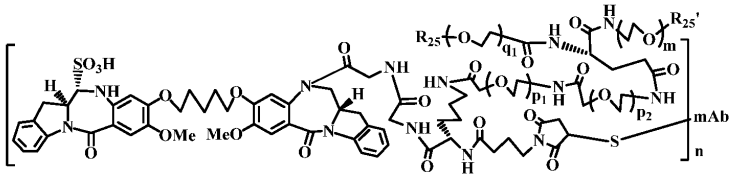
a096,



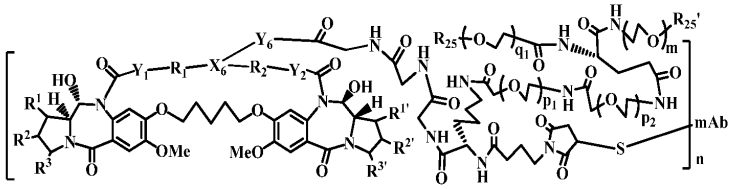
a097,



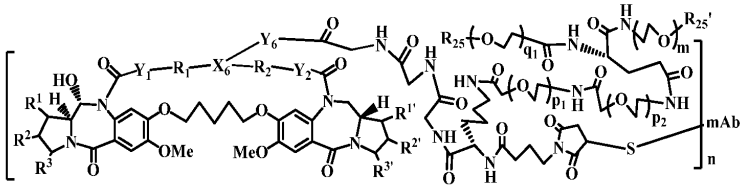
a098,



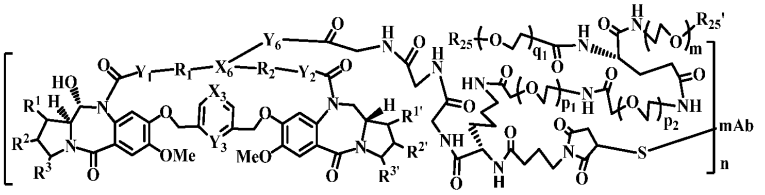
a099,



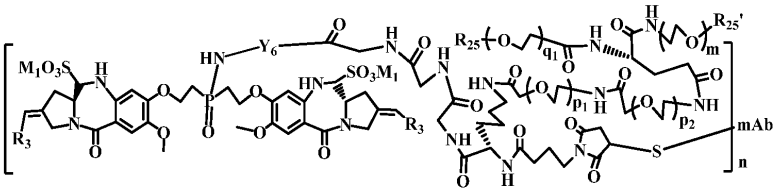
a100,



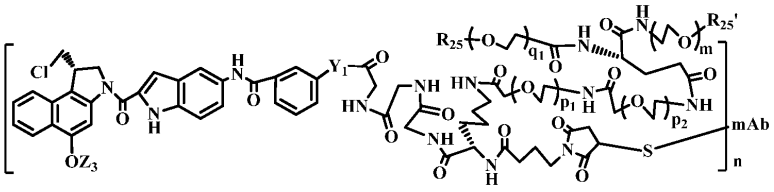
a101,



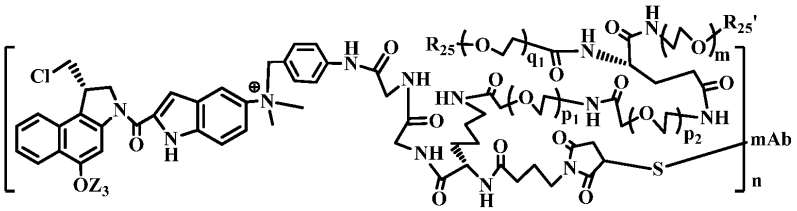
a102,



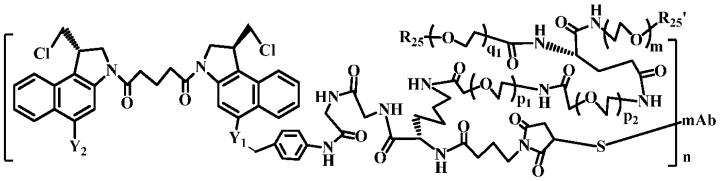
a103,



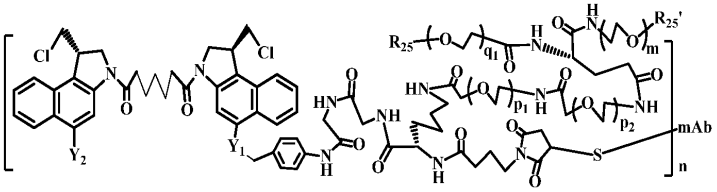
a104,



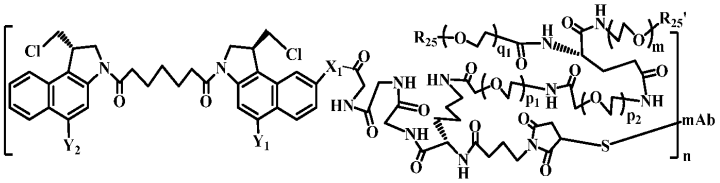
a105,



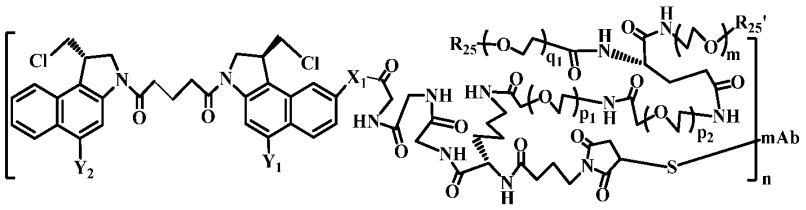
a106,



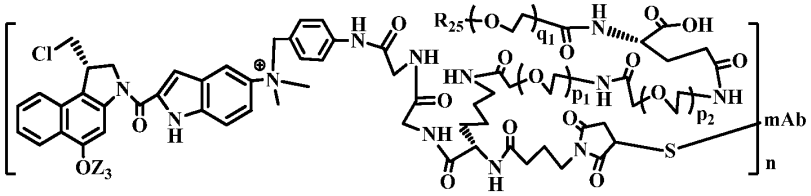
a107,



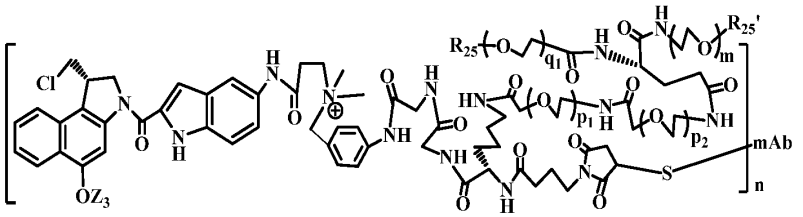
a108,



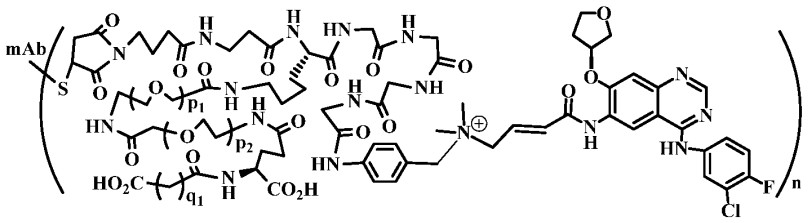
a109,



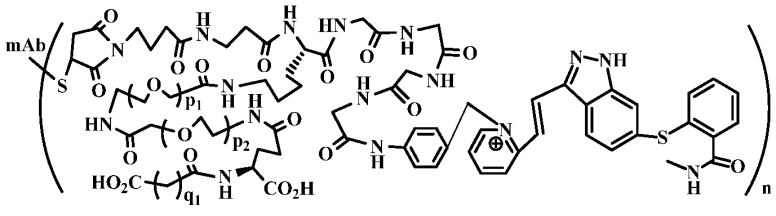
a110,



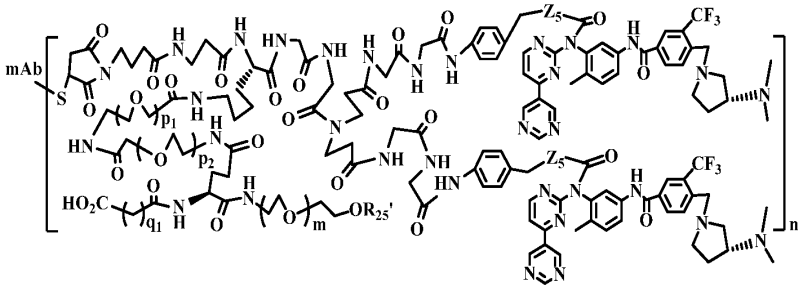
a111,



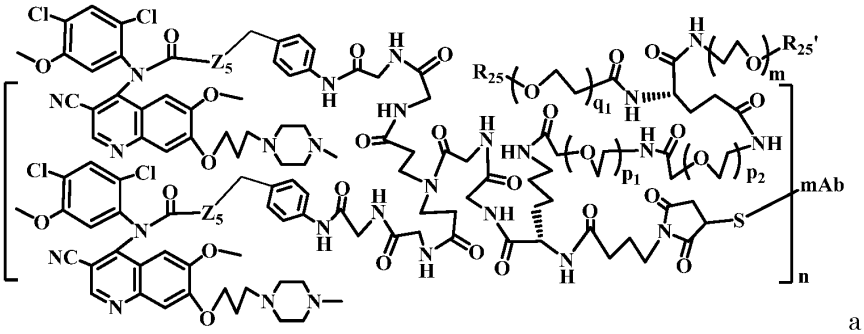
a112,



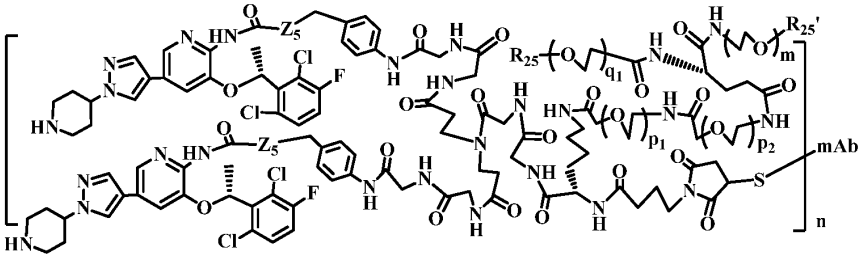
a113,



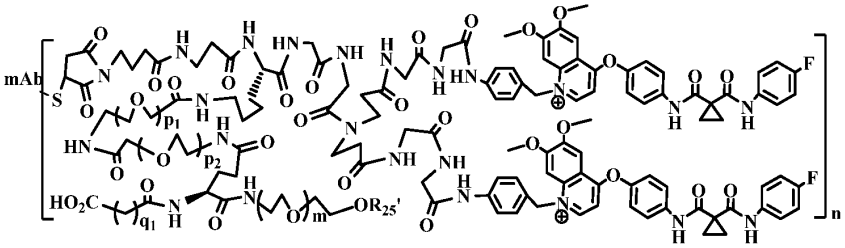
a114,



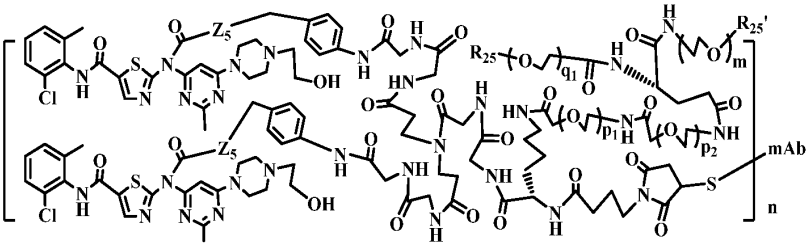
a115,



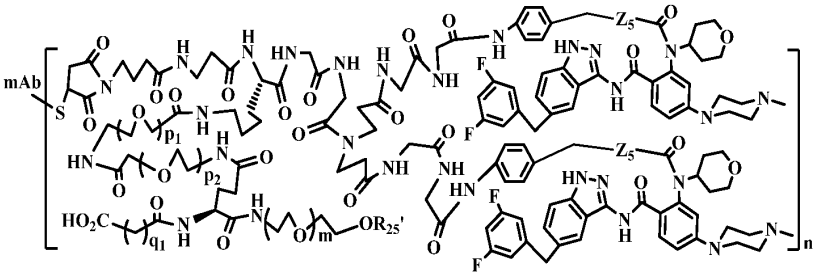
a116,



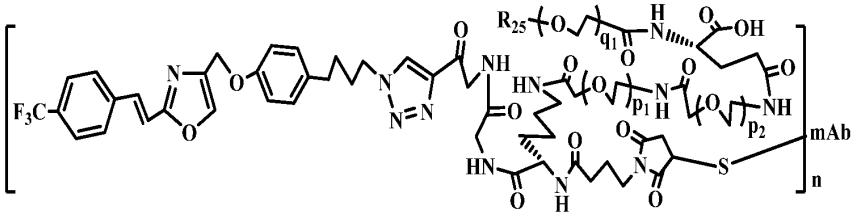
a117,



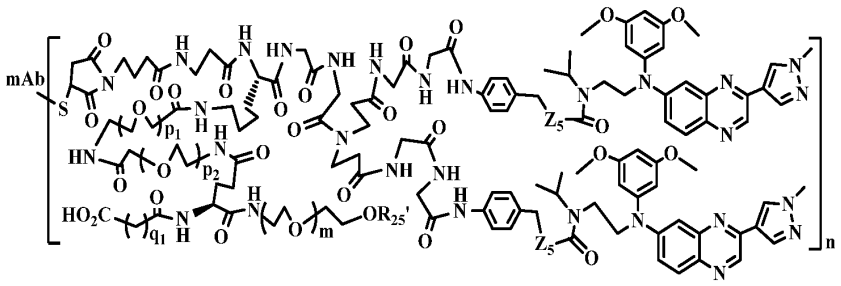
a118,



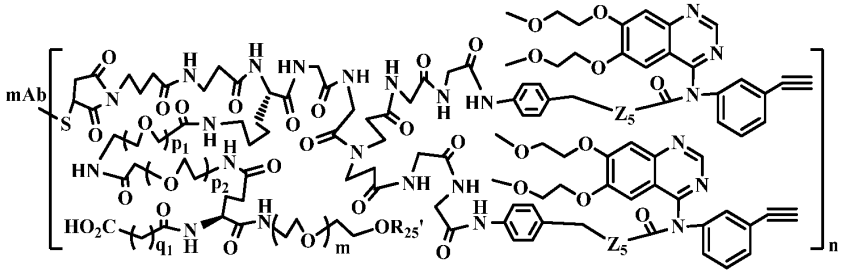
a119,



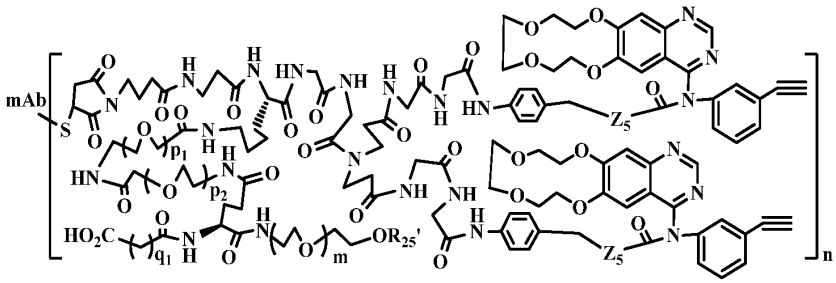
a120,



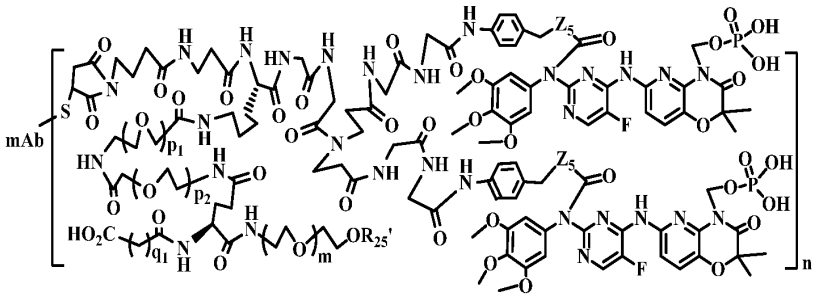
a121,



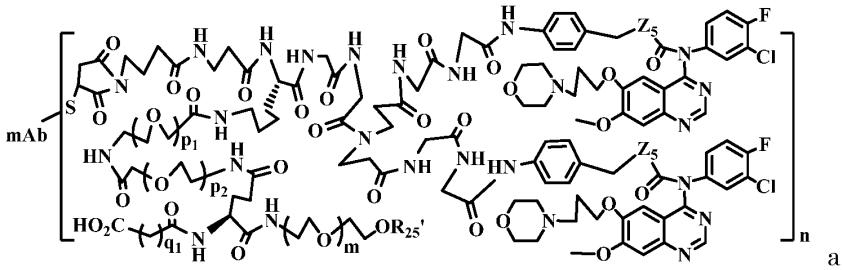
a122,



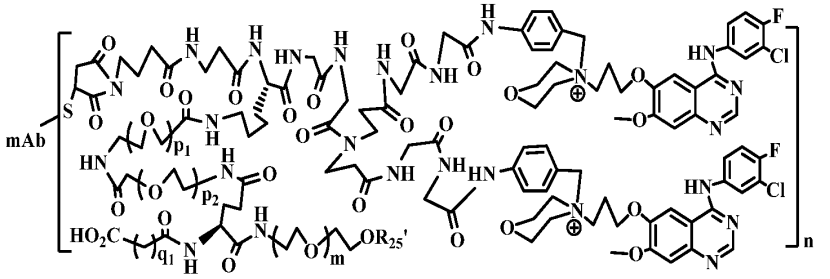
a123,



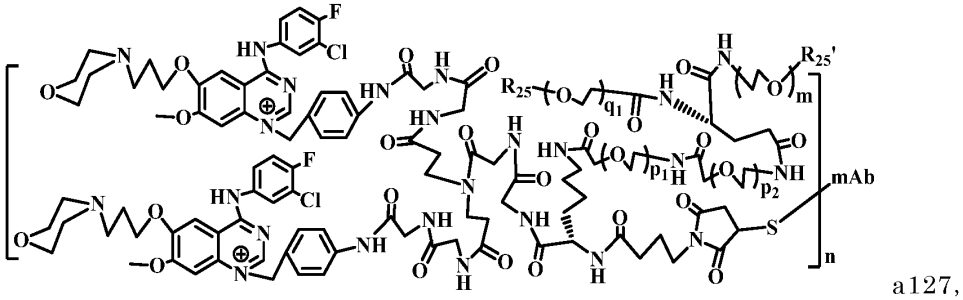
a124,



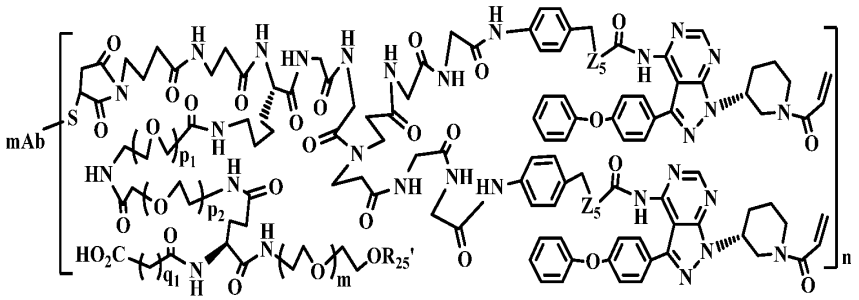
a125,



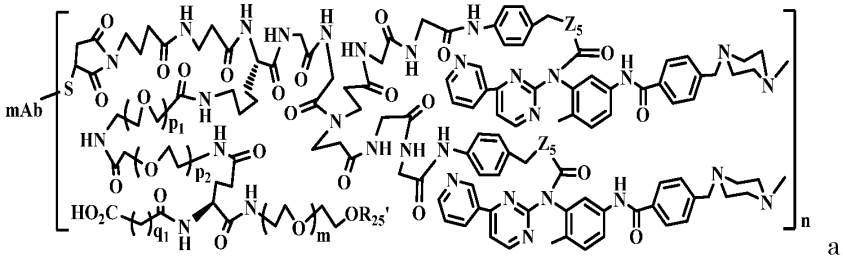
a126,



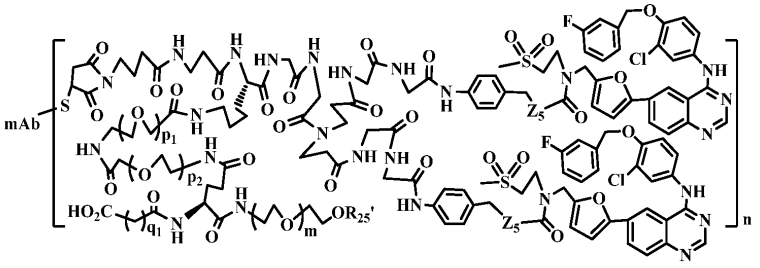
a127,



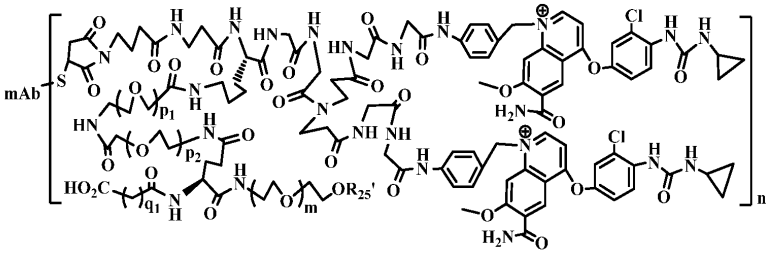
a128,



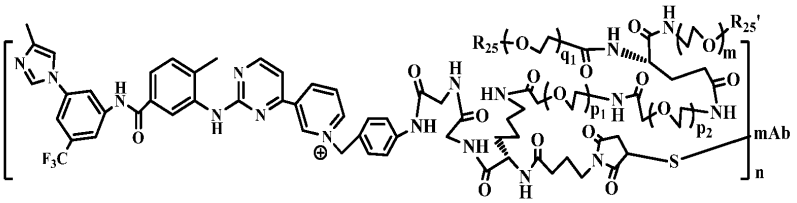
a129,



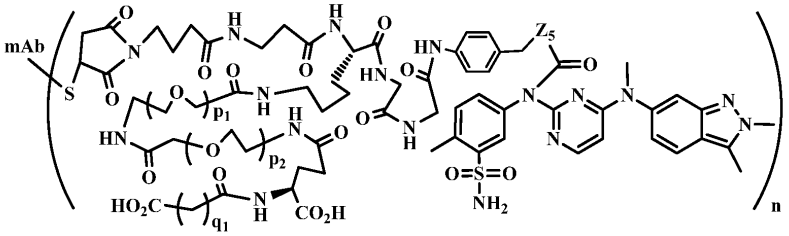
a130,



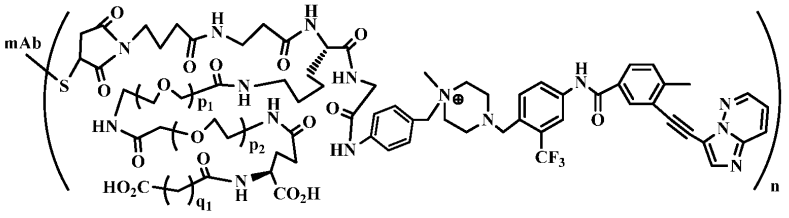
a131,



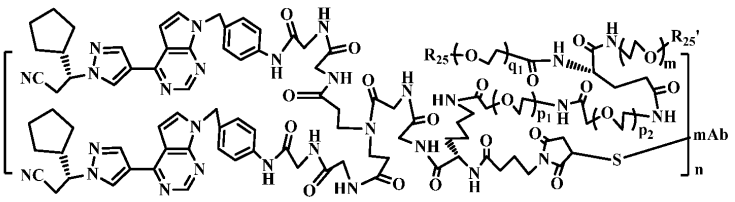
a132,



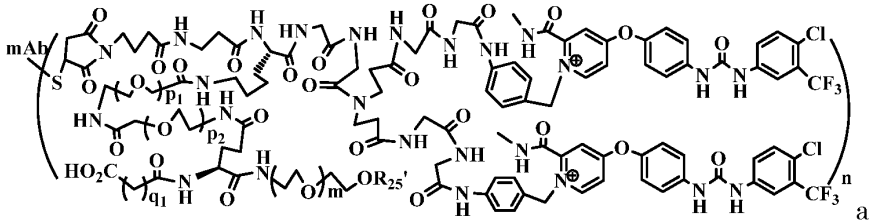
a133,



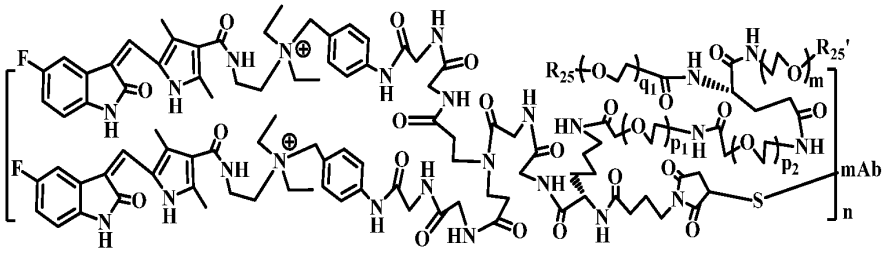
a134,



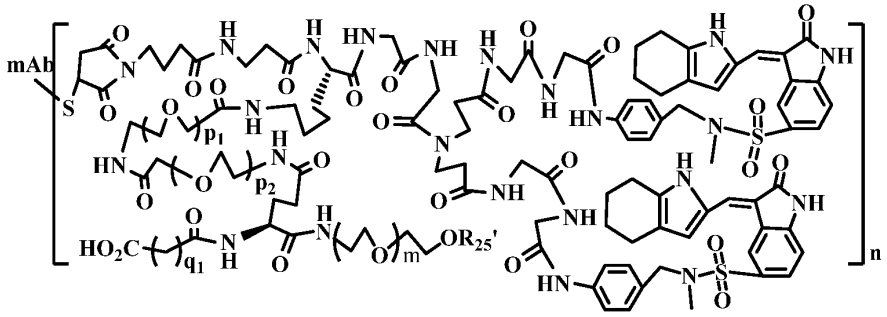
a135,



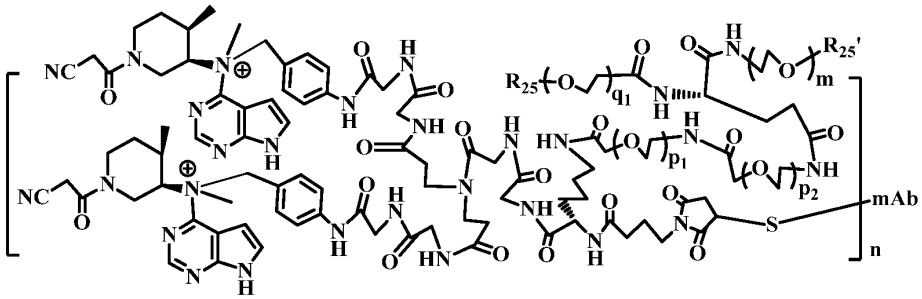
a136,



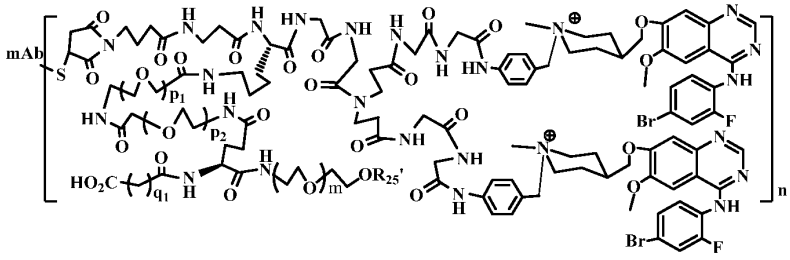
a137,



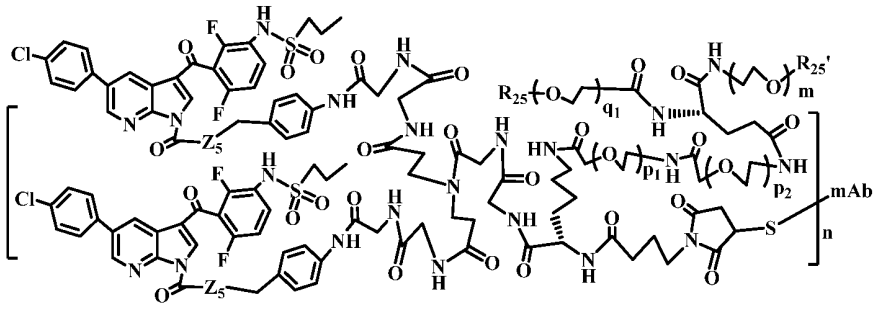
a138,



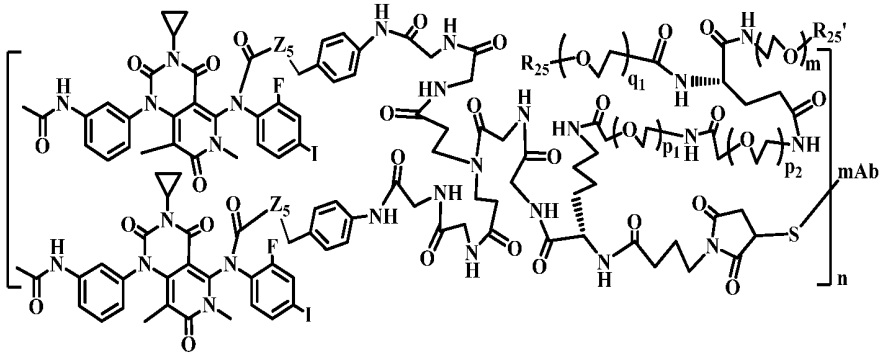
a139,



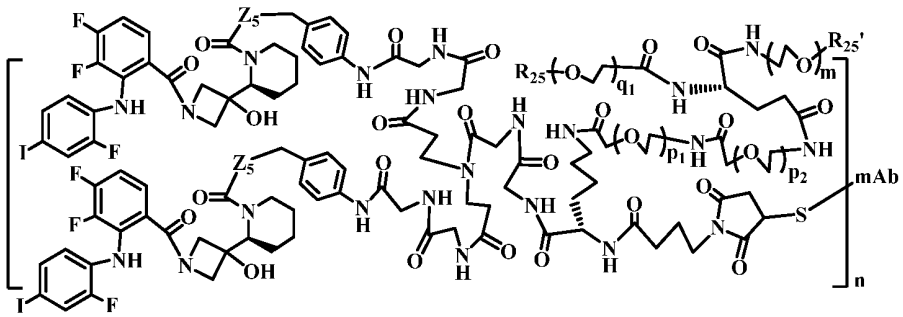
a140,



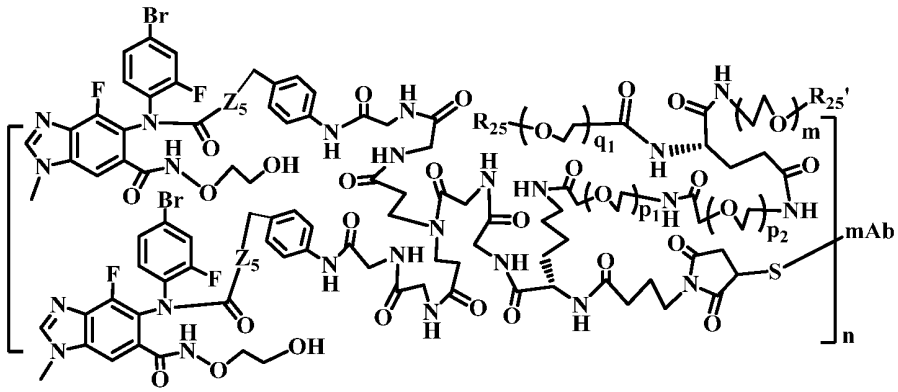
a141,



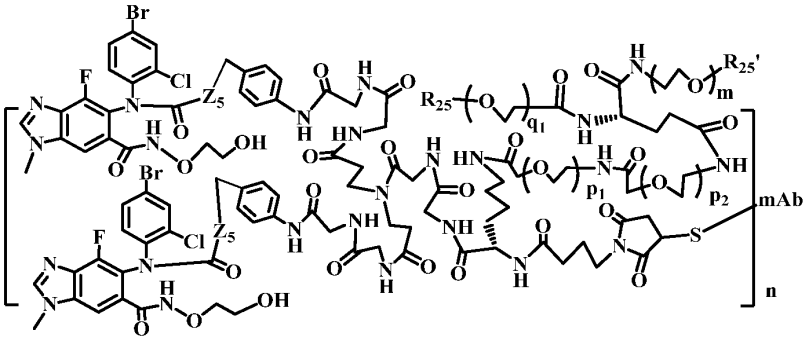
a142,



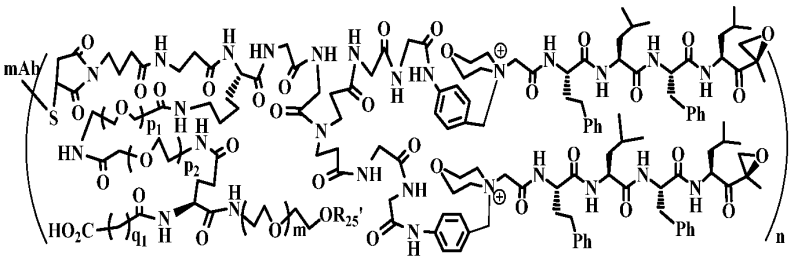
a143,



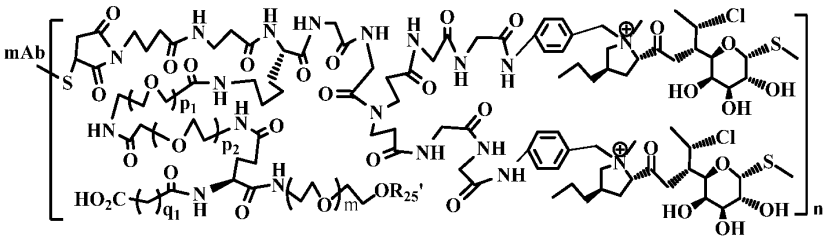
a144,



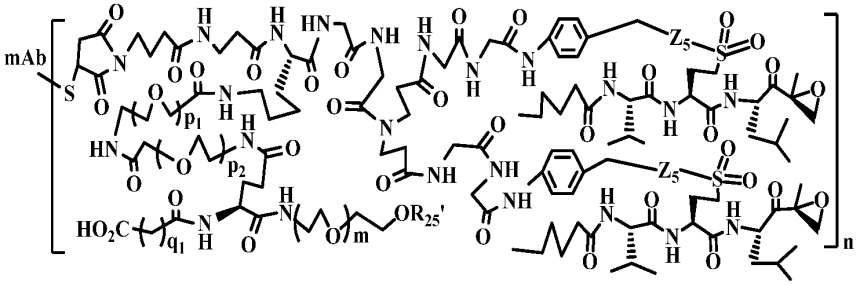
a145,



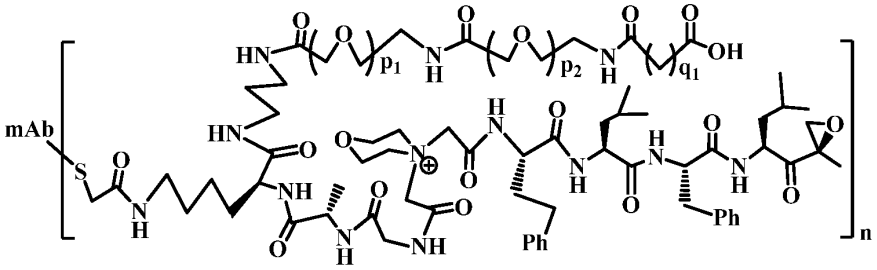
a146,



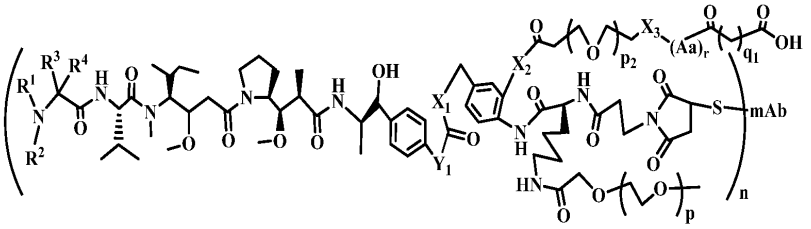
a147,



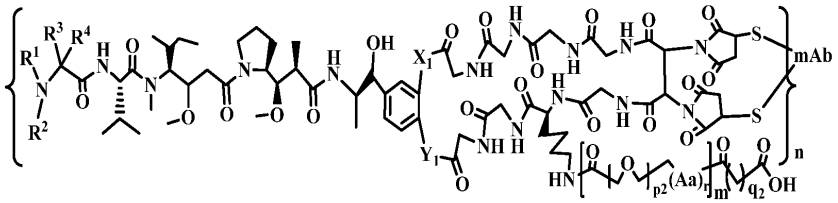
a148,



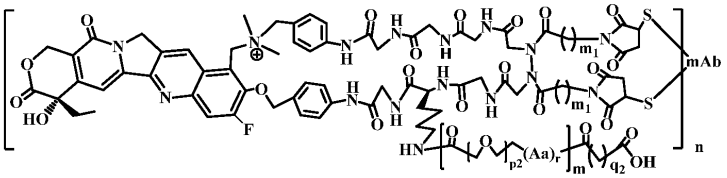
a149,



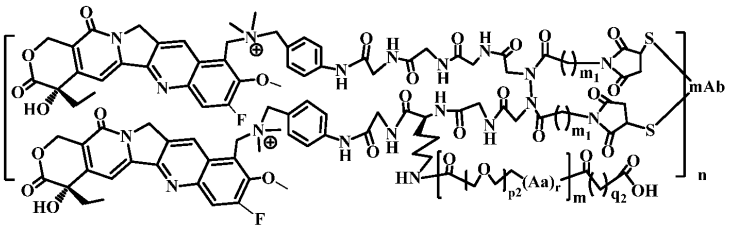
a150,



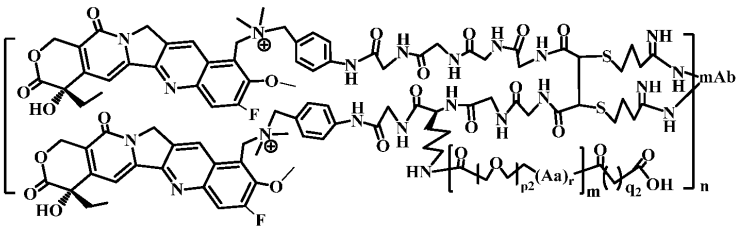
a151,



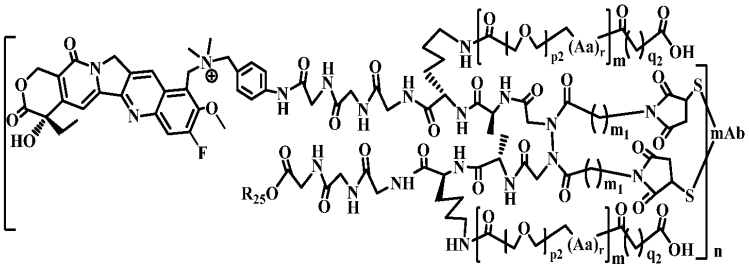
a152,



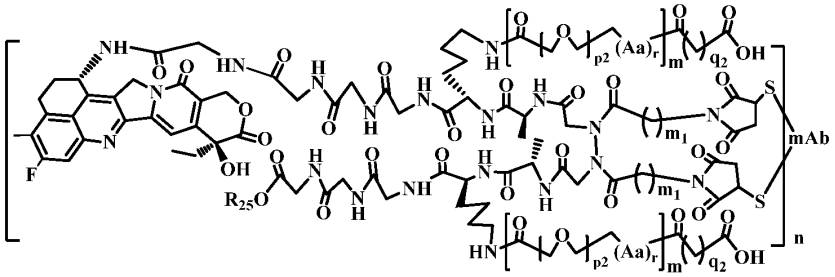
a153,



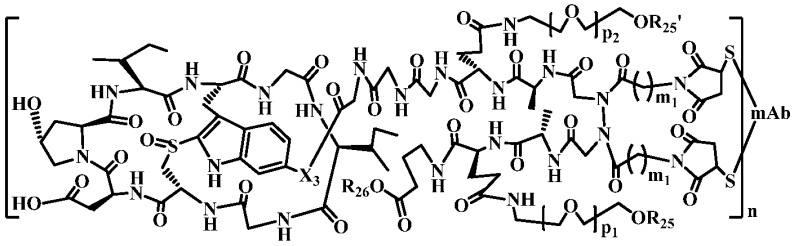
a154,



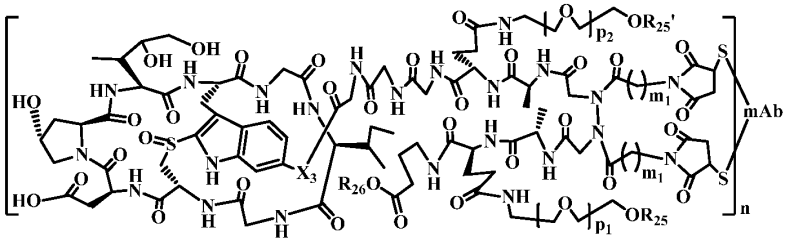
a155,



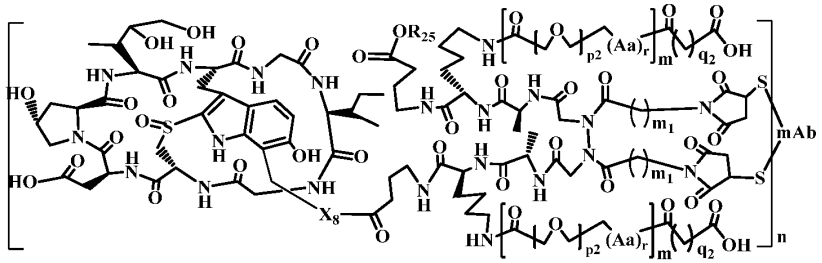
a156,



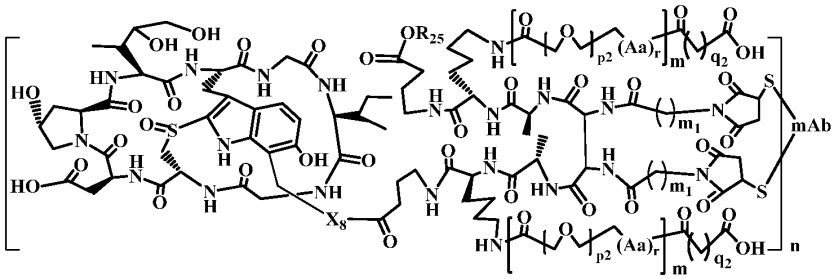
a157,



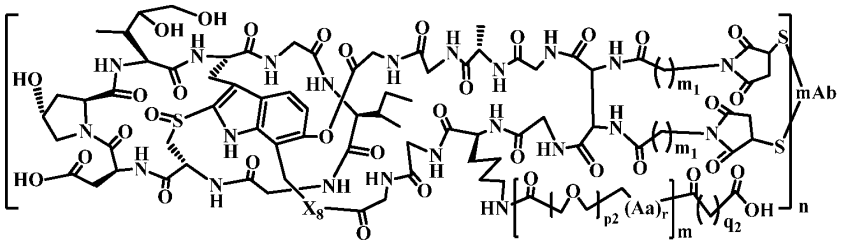
a158,



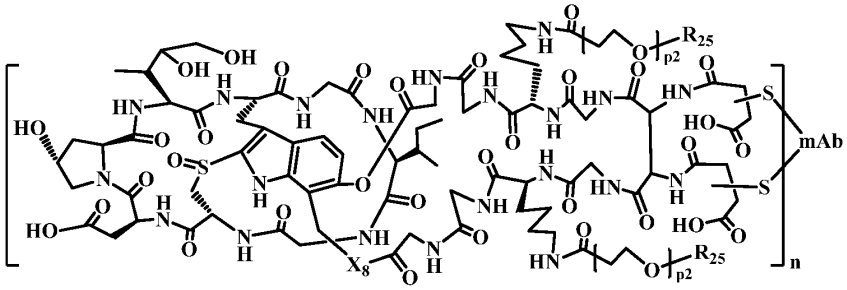
a159,



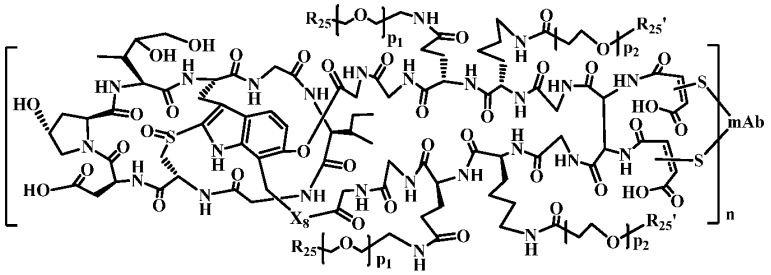
a160,



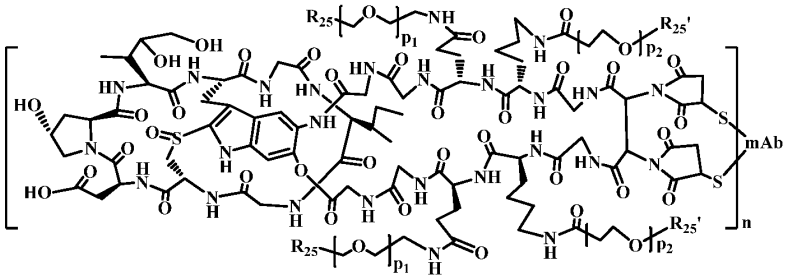
a161,



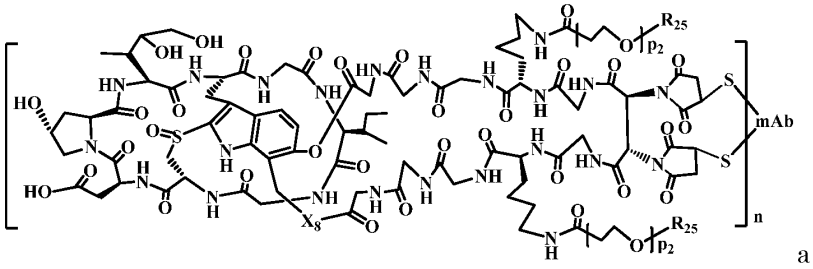
a162,



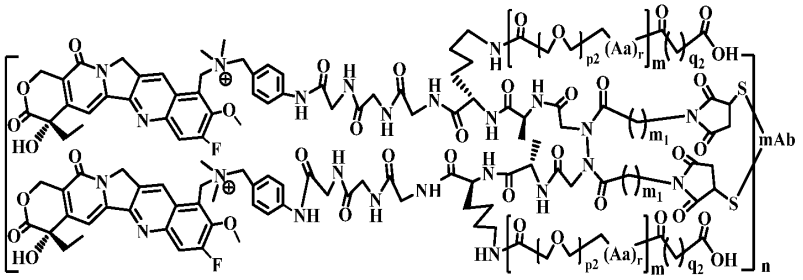
a163,



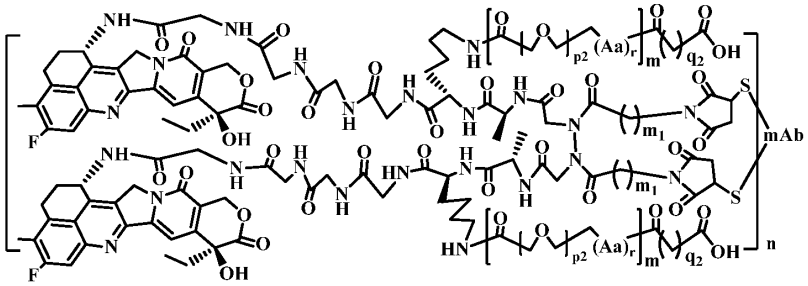
a164.



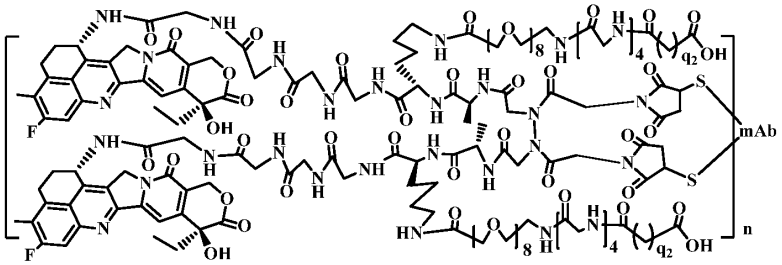
a165,



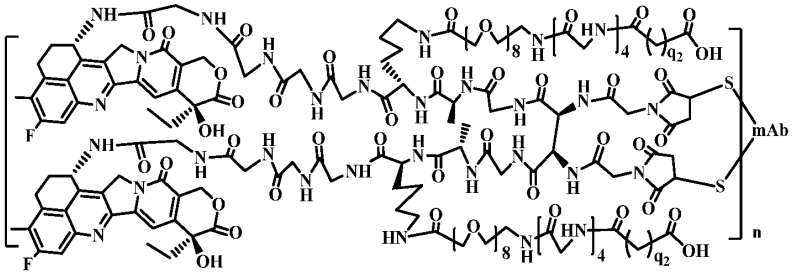
a166,



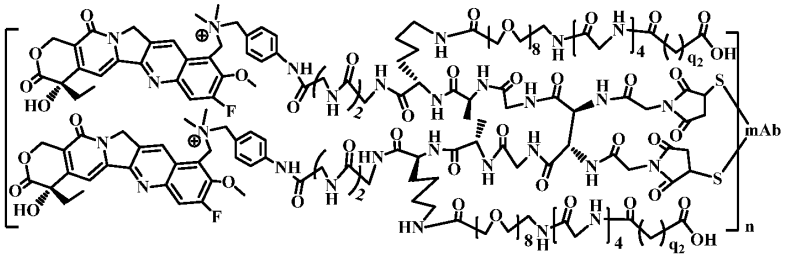
a167,



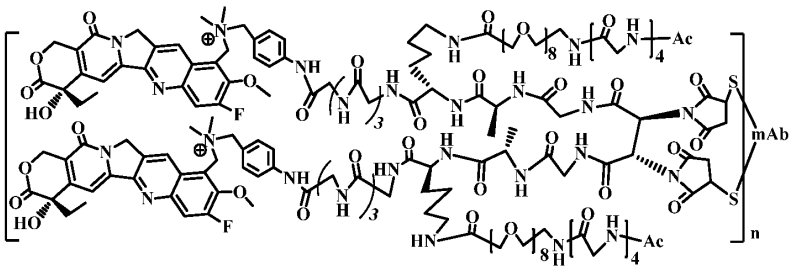
a168,



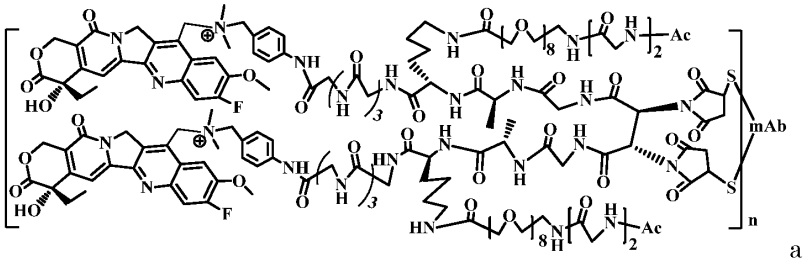
a169,



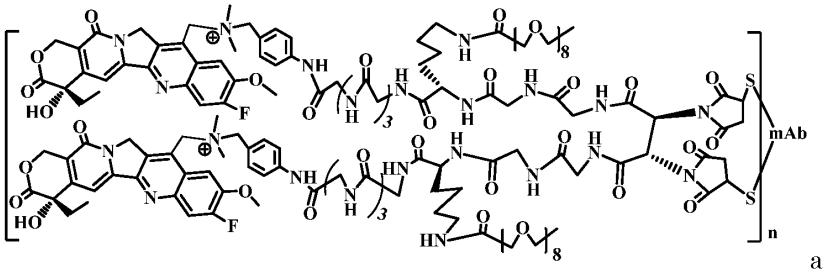
a170,



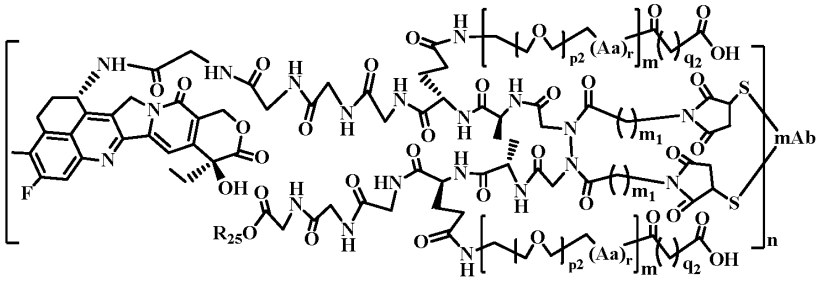
a171,



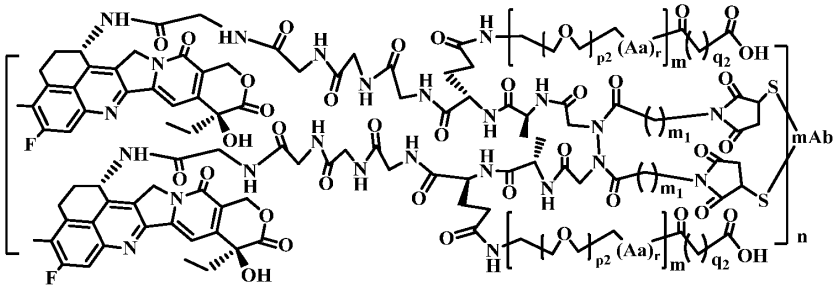
a172,



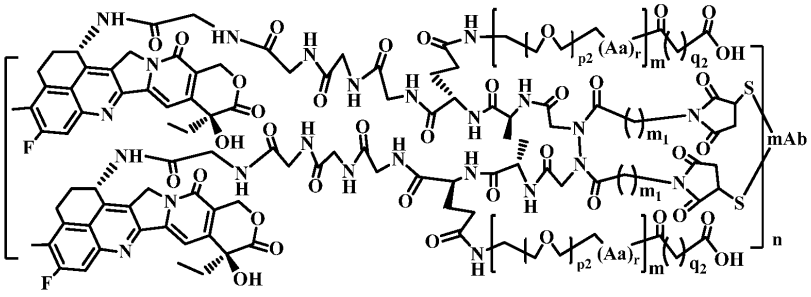
a173,



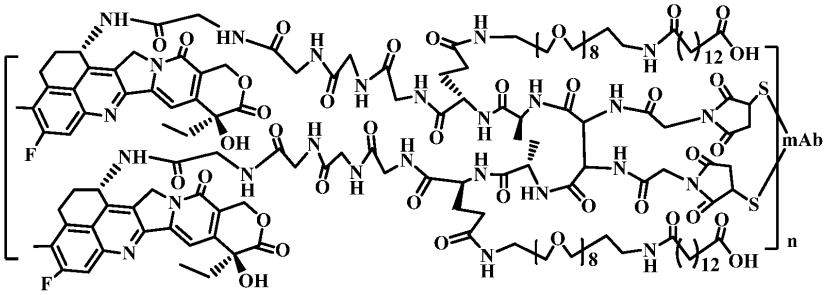
a174,



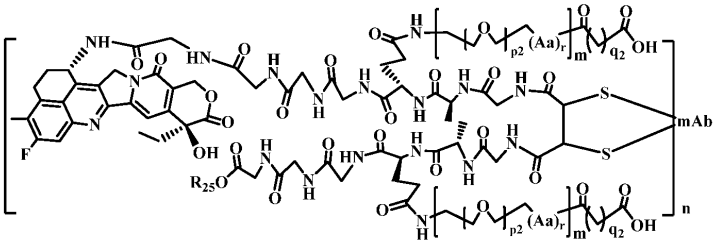
a175,



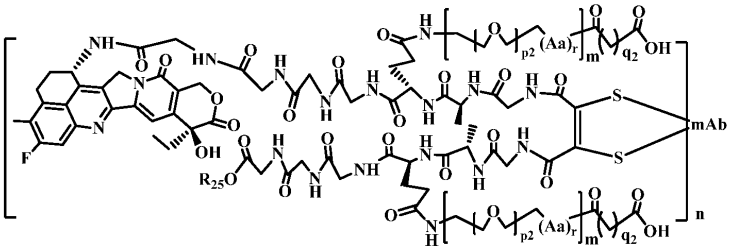
a176,



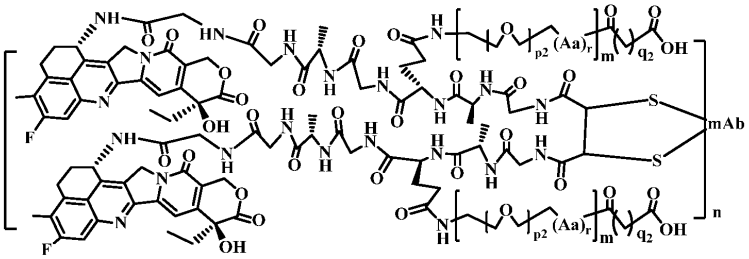
a177,



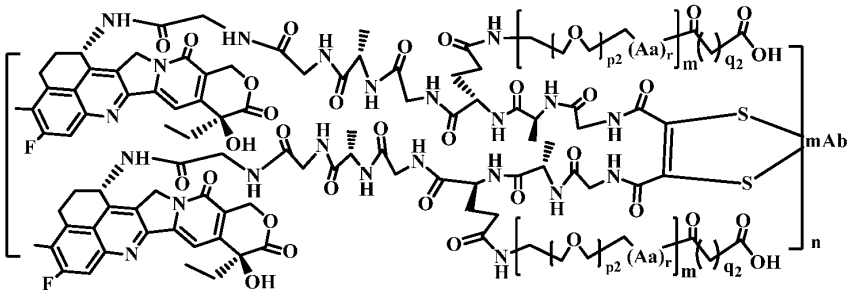
a178,



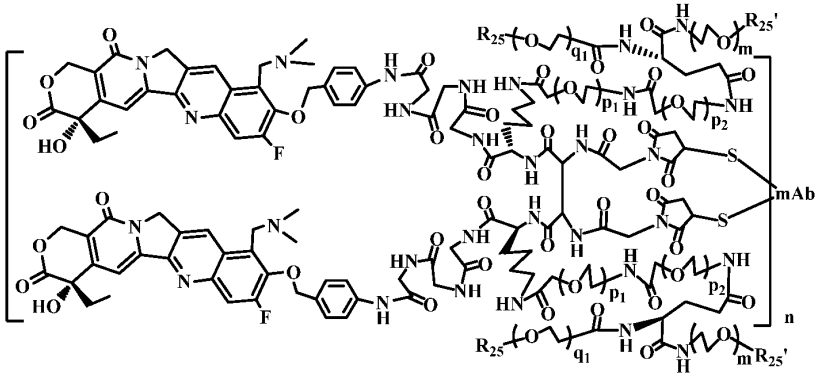
a179,



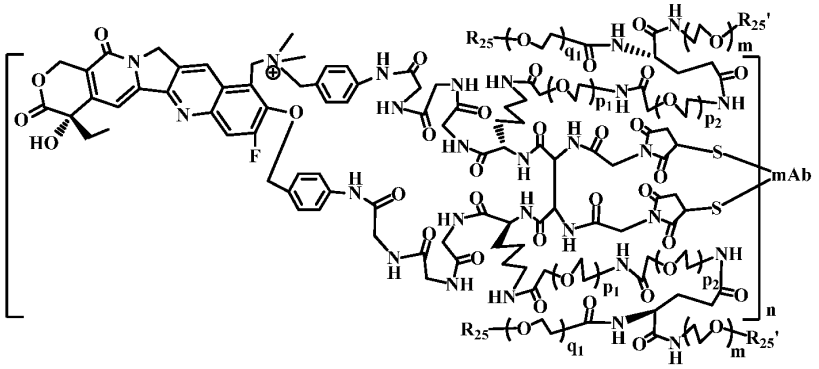
a180,



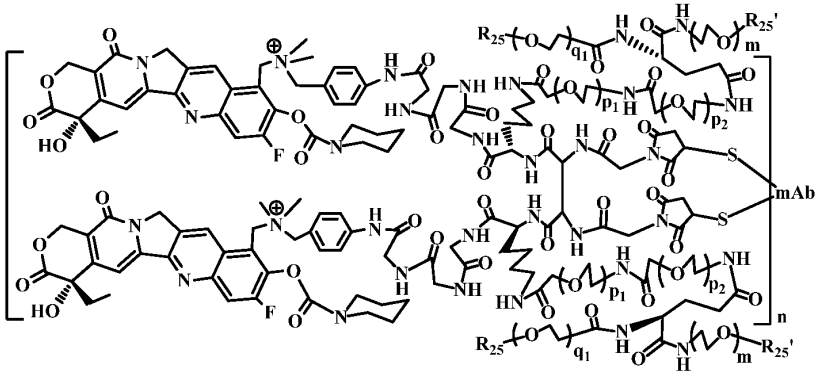
a181,



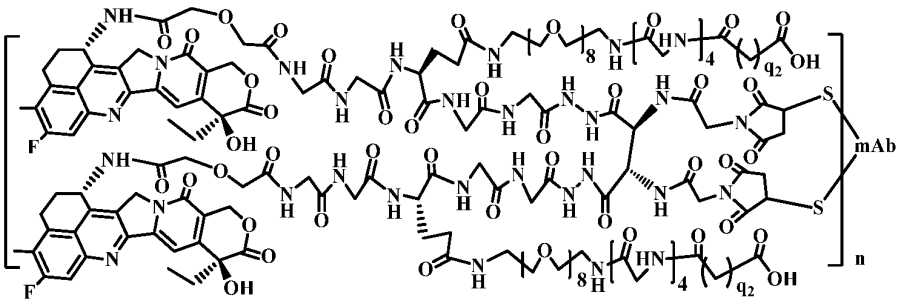
a182,



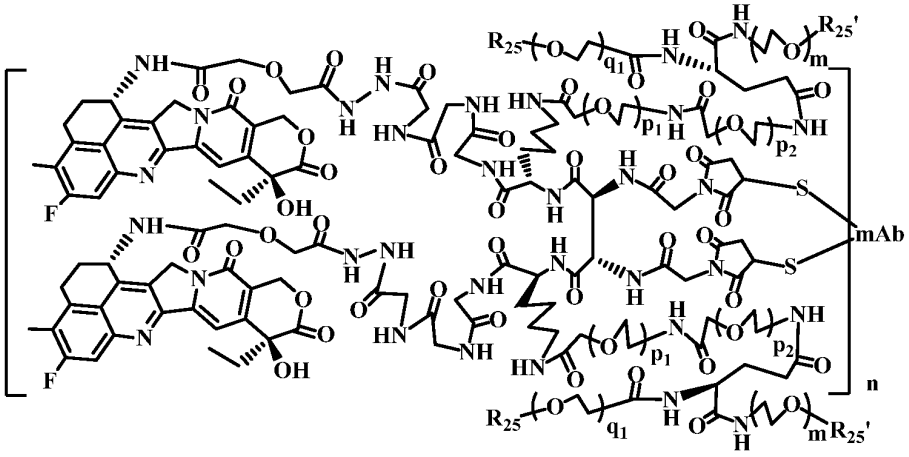
a183,



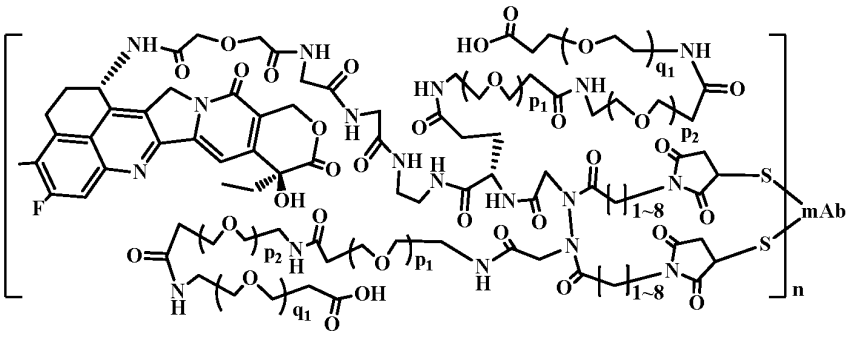
a184,



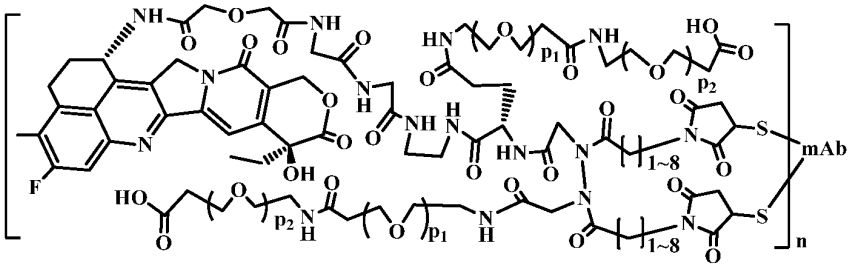
a185,



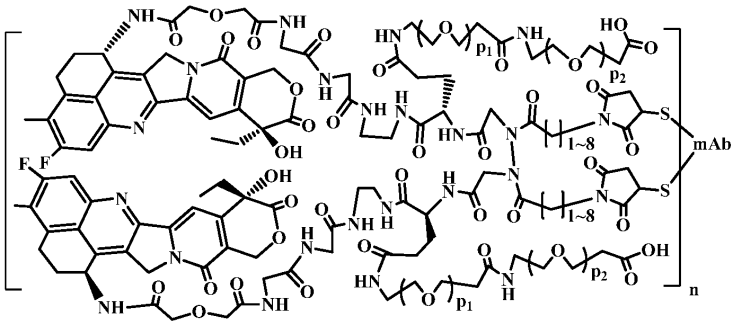
a186,



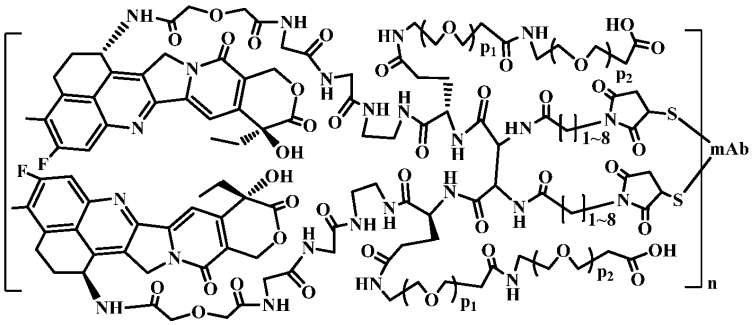
a187,



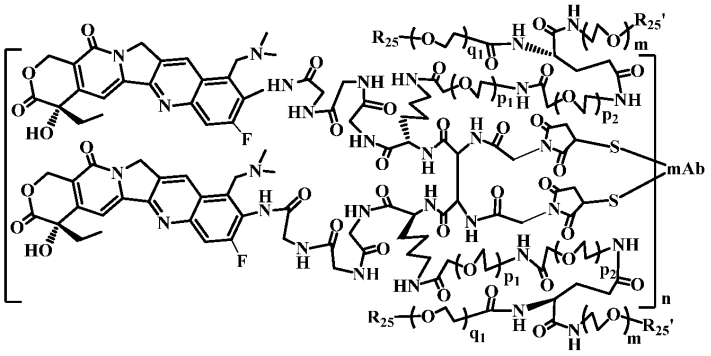
a188,



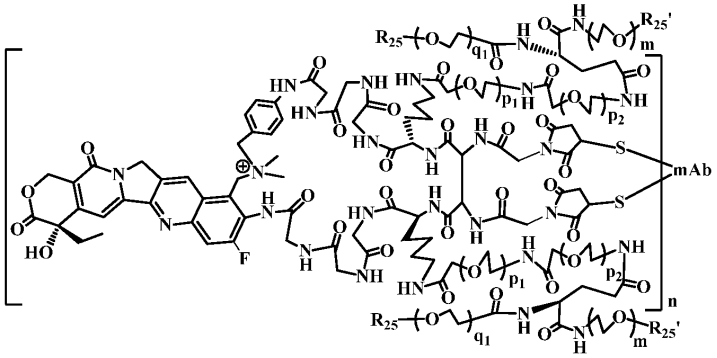
a189,



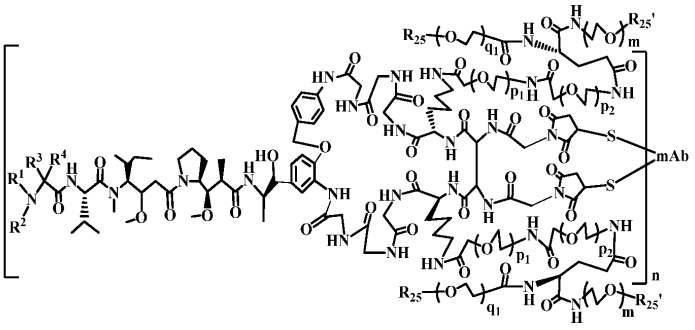
a190,



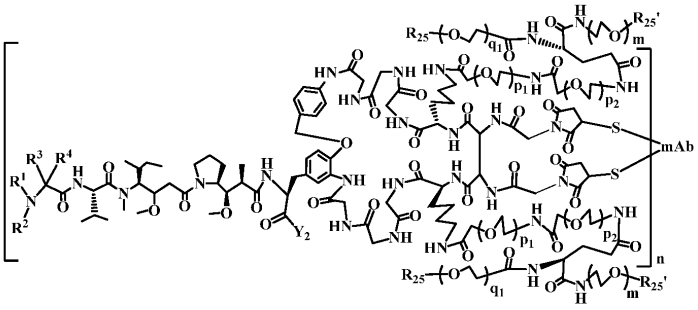
a191,



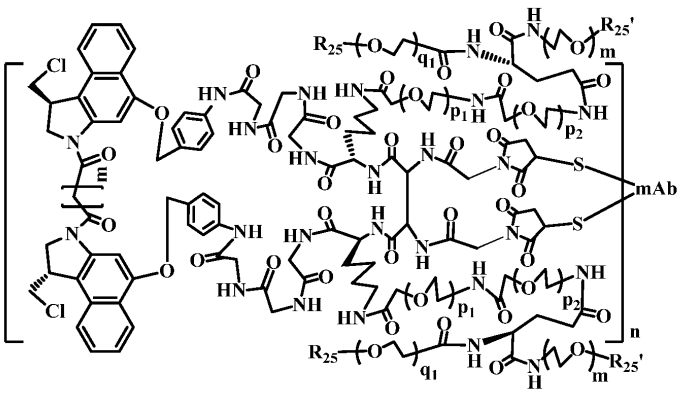
a192,



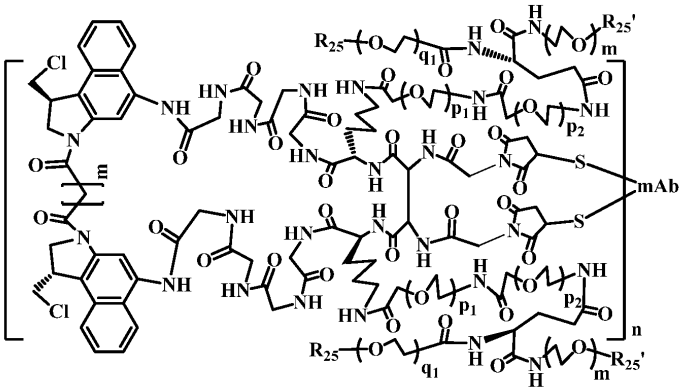
a193,



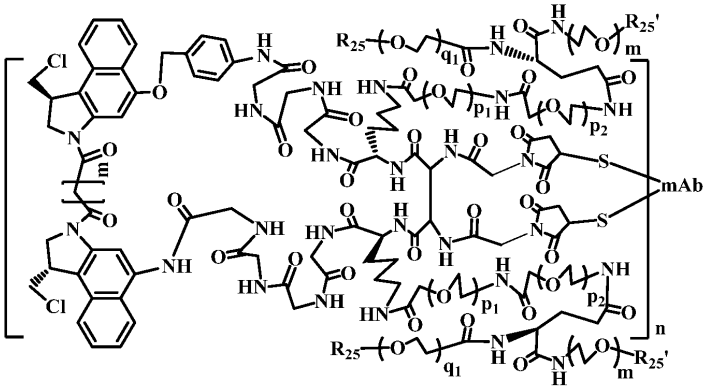
a194,



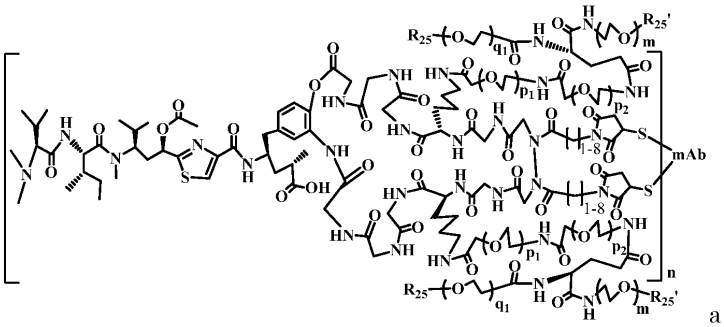
a195,



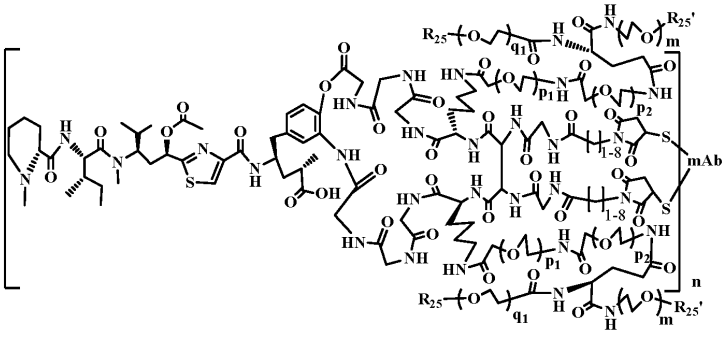
a196,



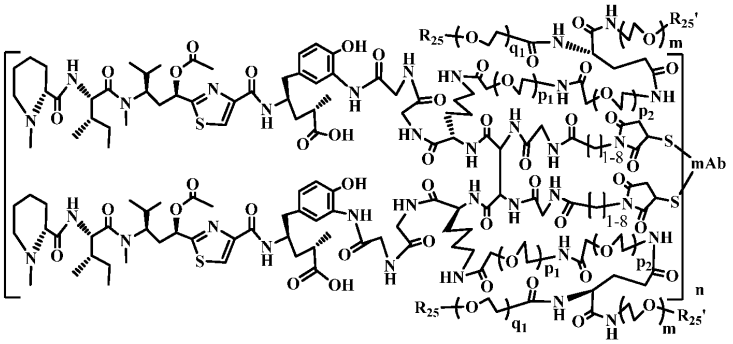
a197,



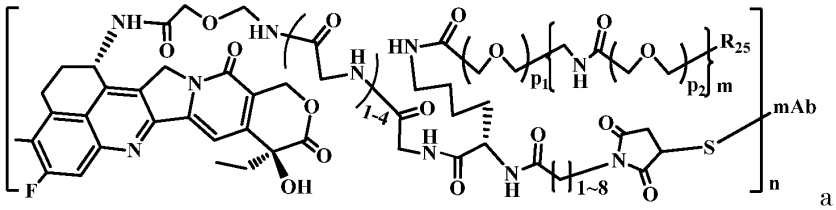
a198,



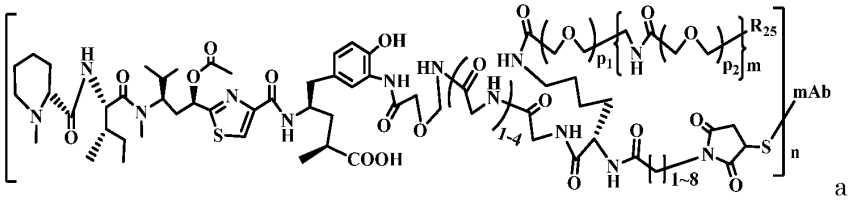
a199,



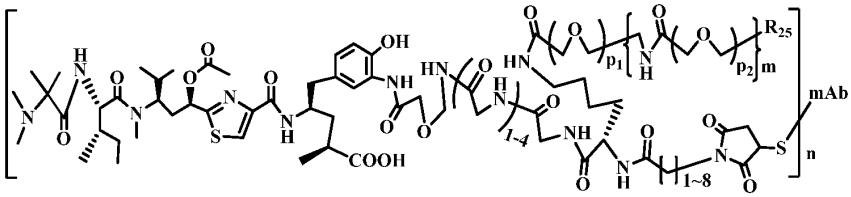
a200,



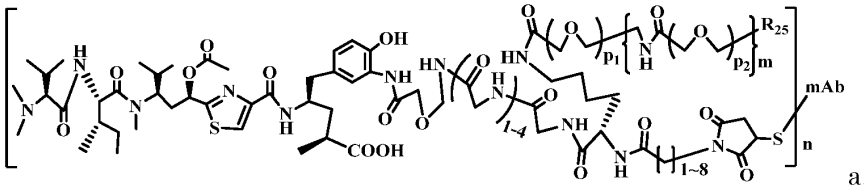
a201,



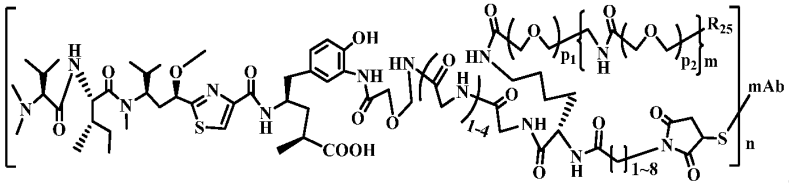
a202,



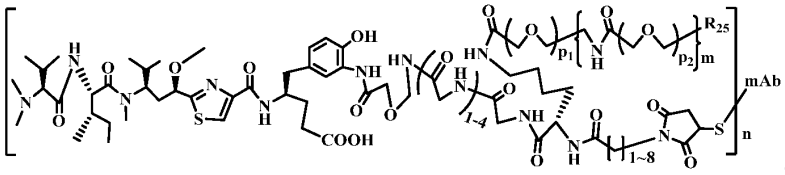
a203,



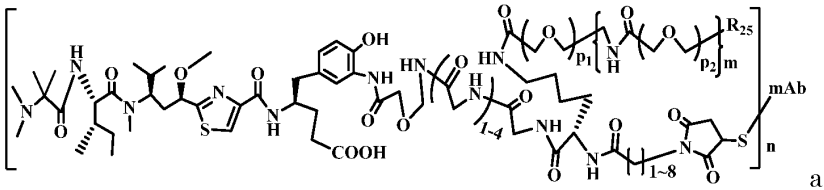
a204,



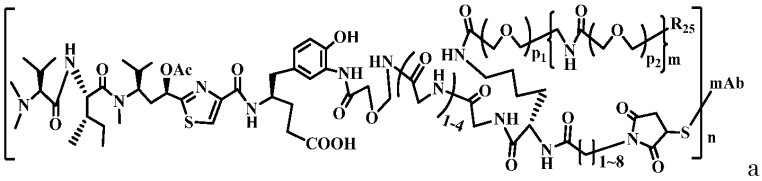
a205,



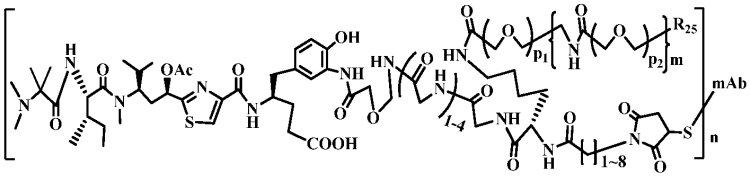
a206,



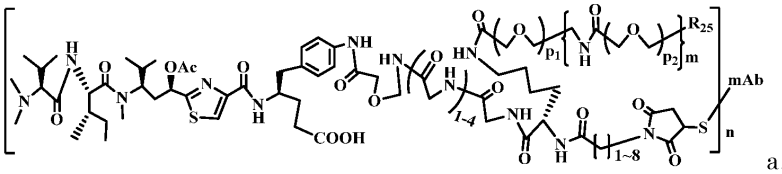
a207,



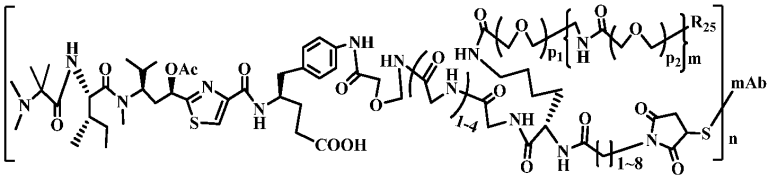
a208,



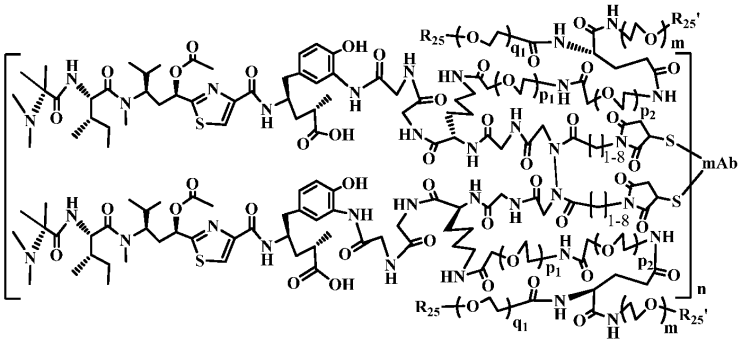
a209,



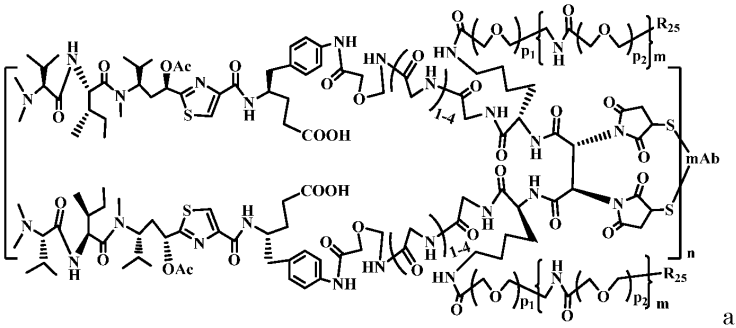
a210,



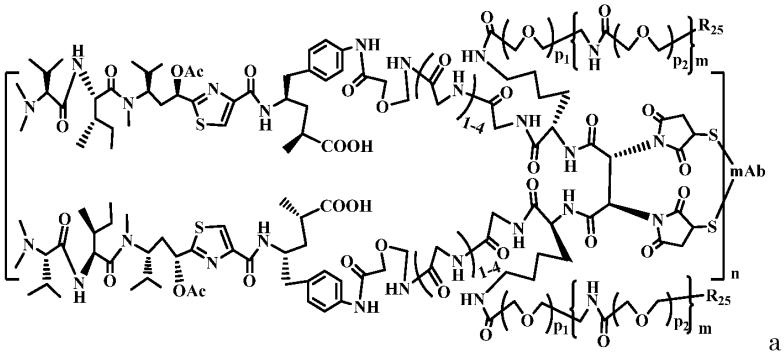
a211,



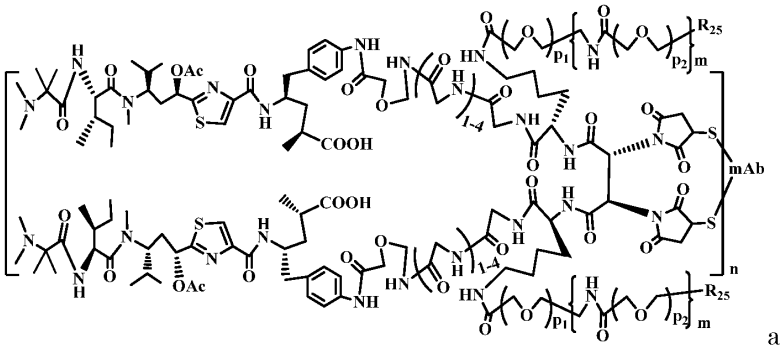
a212,



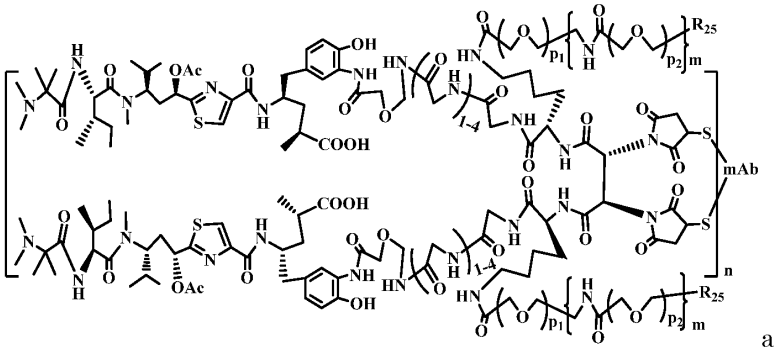
a213,



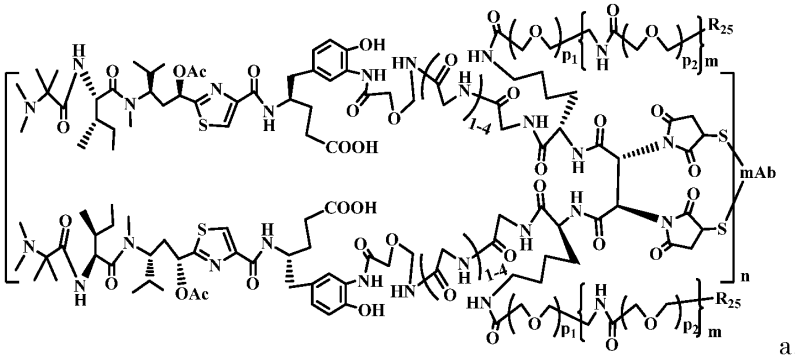
a214,



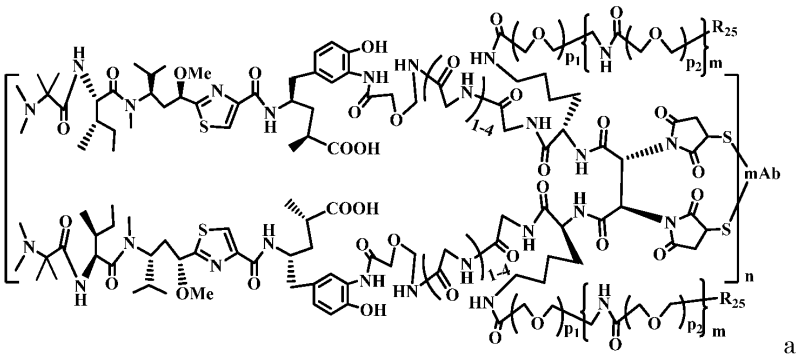
a215,



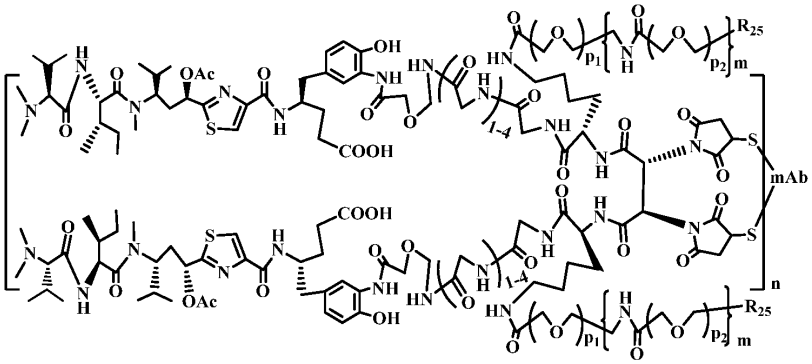
a216,



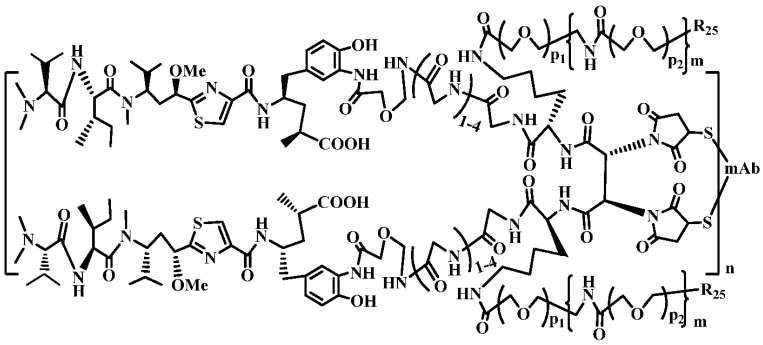
a217,



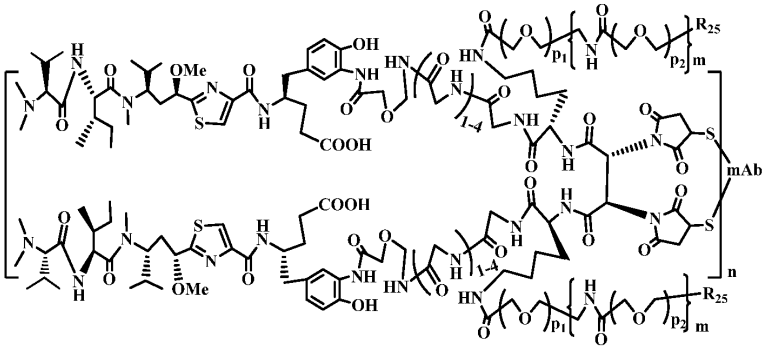
a218,



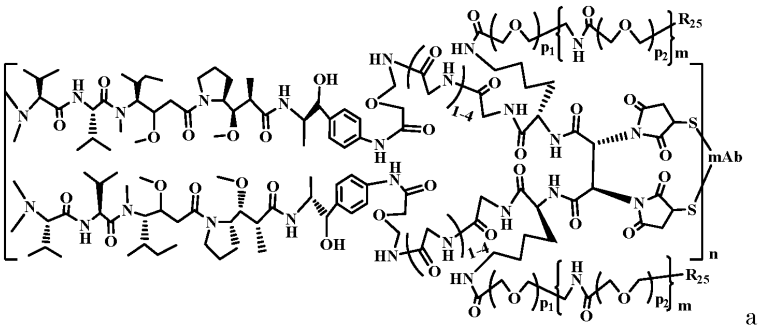
a219,



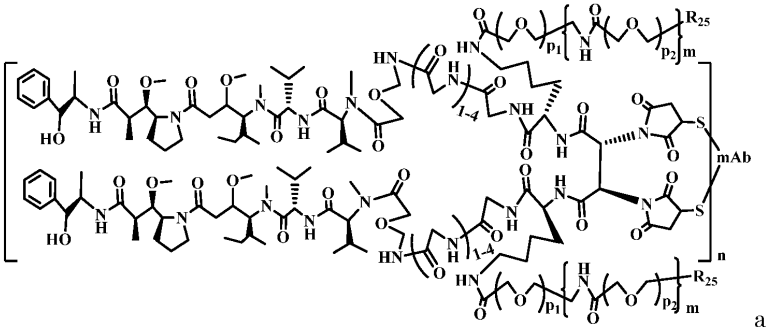
a220,



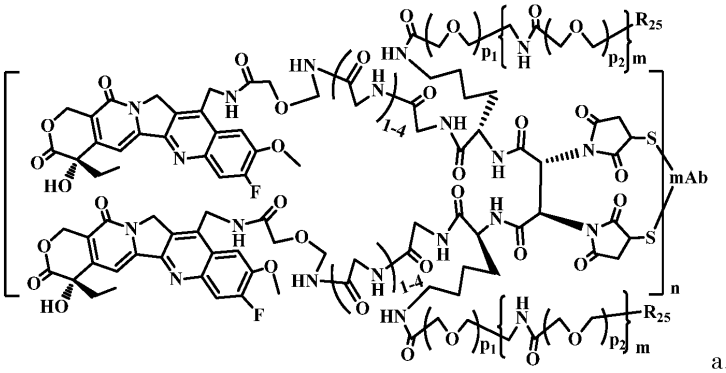
a221,



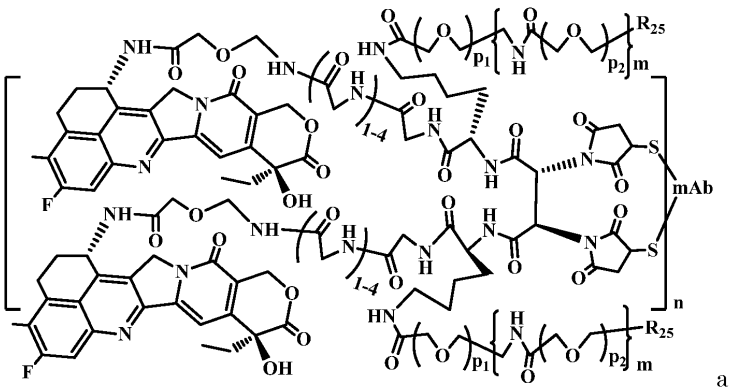
a222,



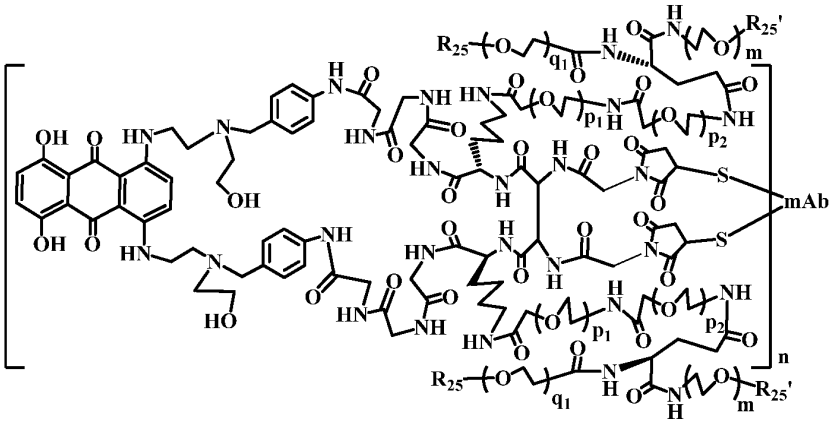
a223,



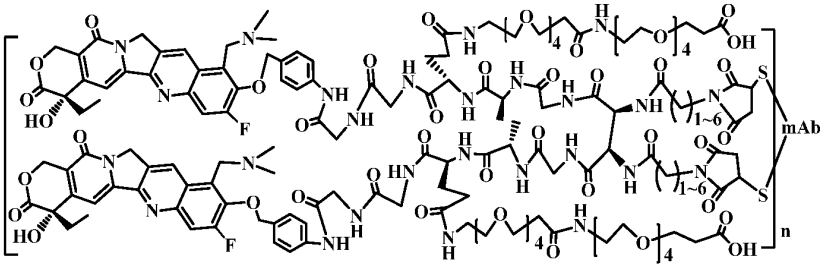
a224,



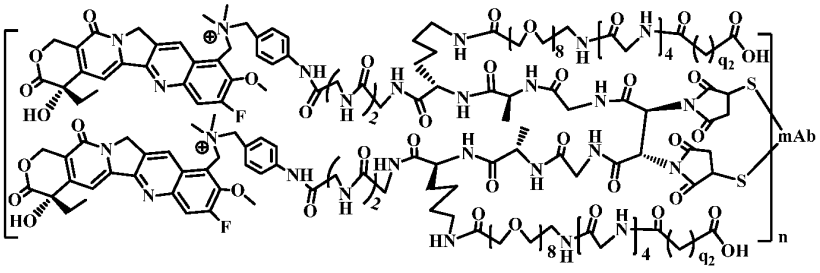
a225,



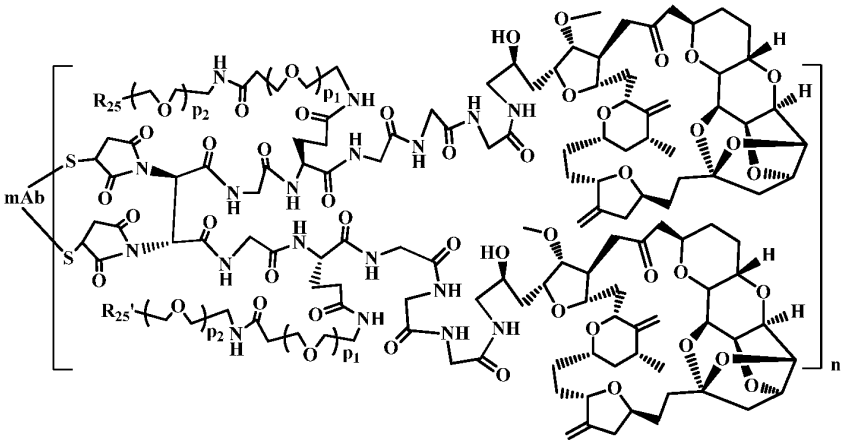
a226,



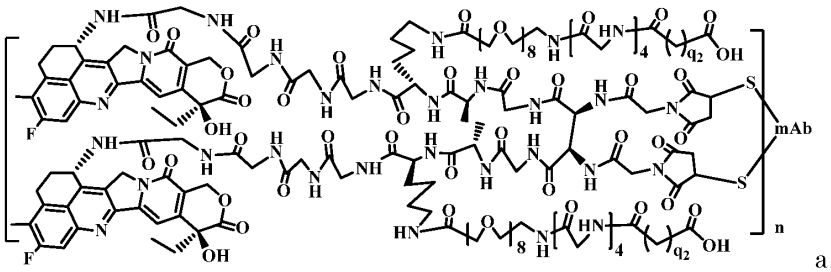
a227,



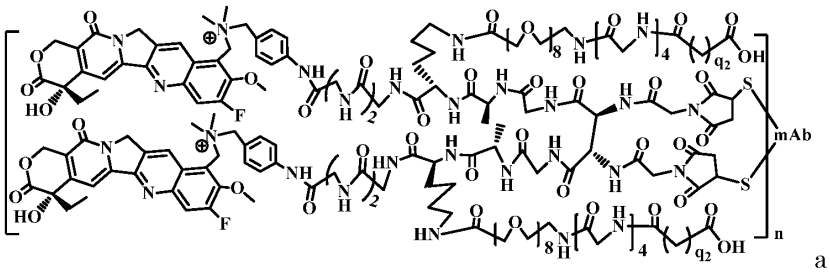
a228,



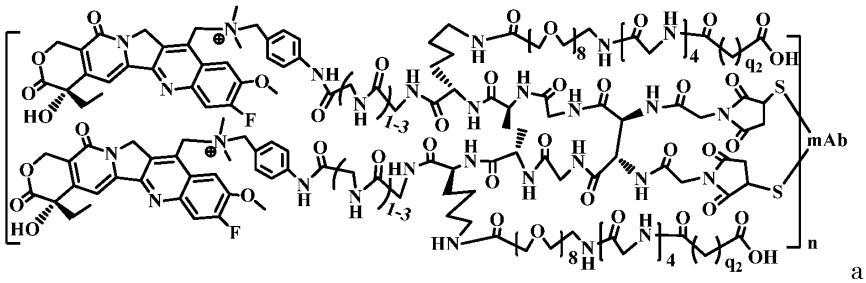
a229,



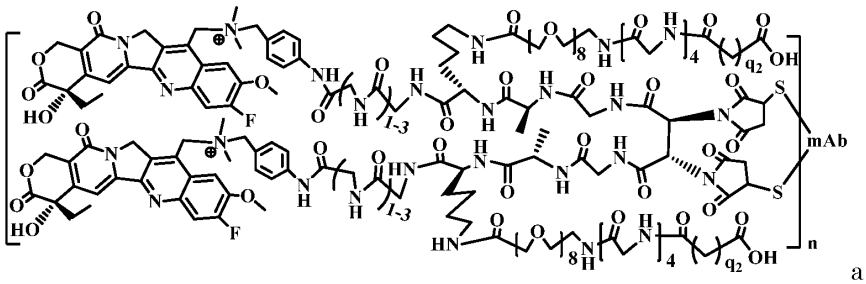
a230,



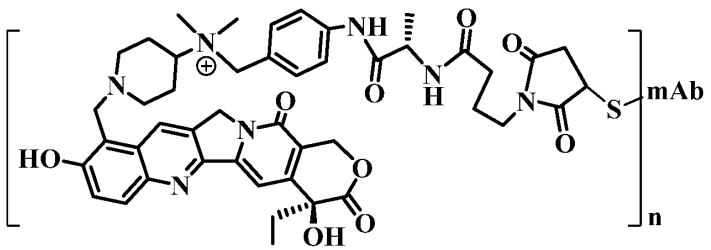
a231,



a232,

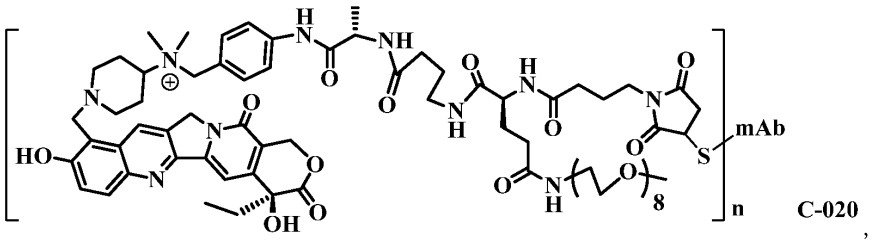


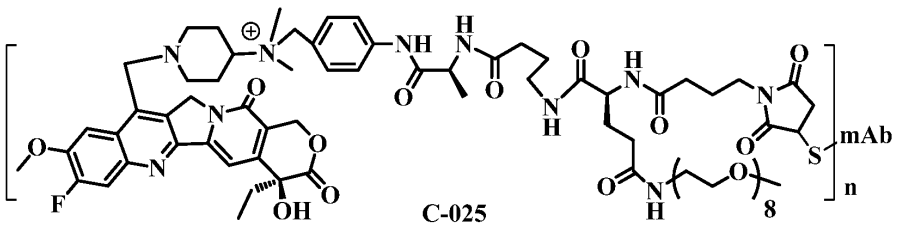
a233,

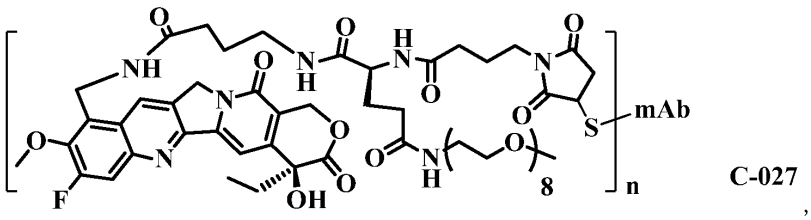


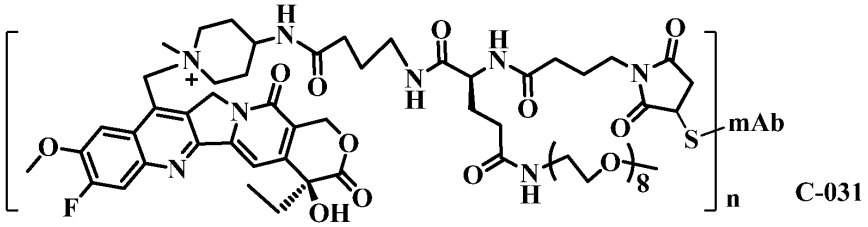
C-009

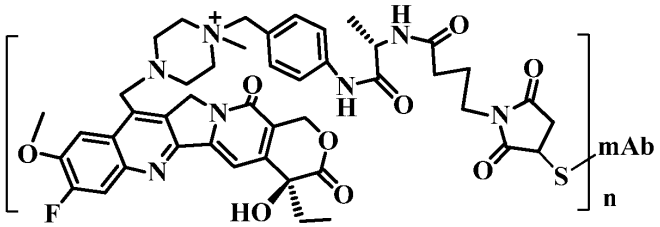
,

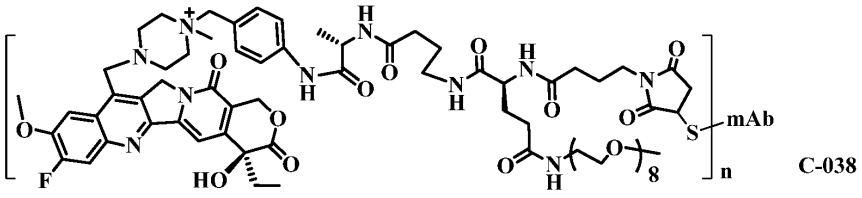

C-020,

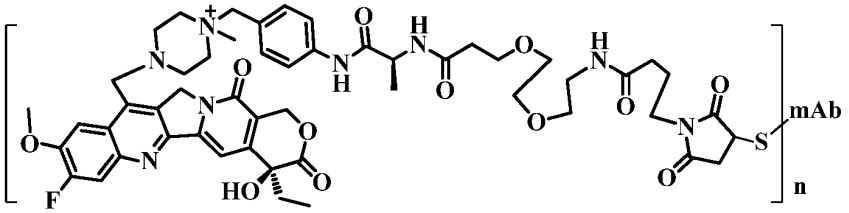

C-025,


C-027,

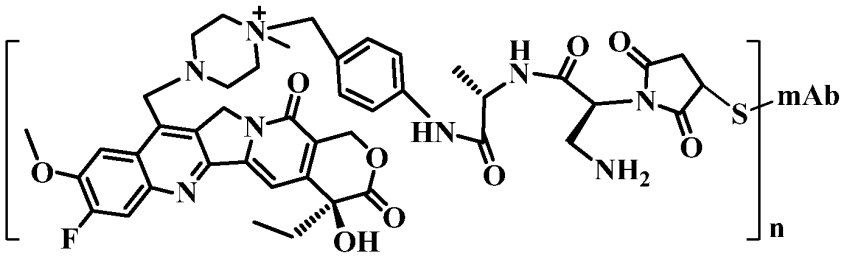

C-031


C-037,

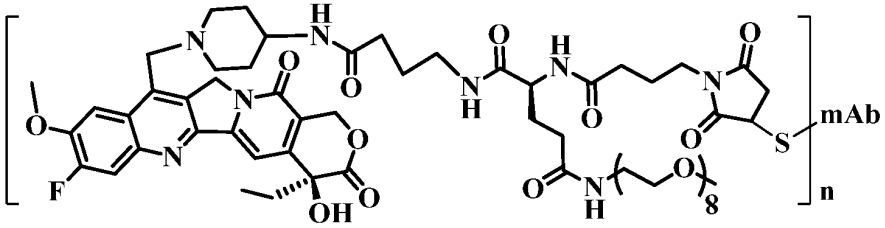

C-038,



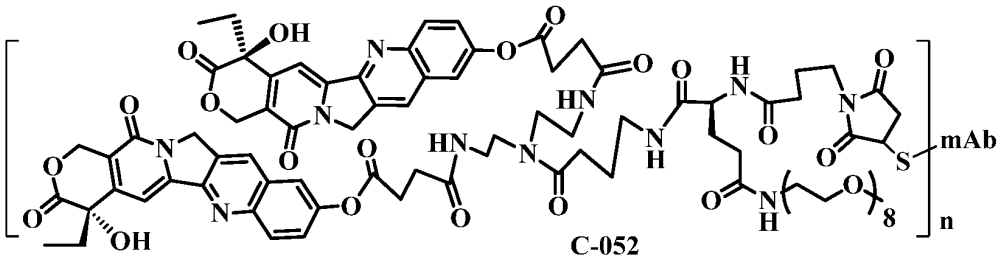
C-039,



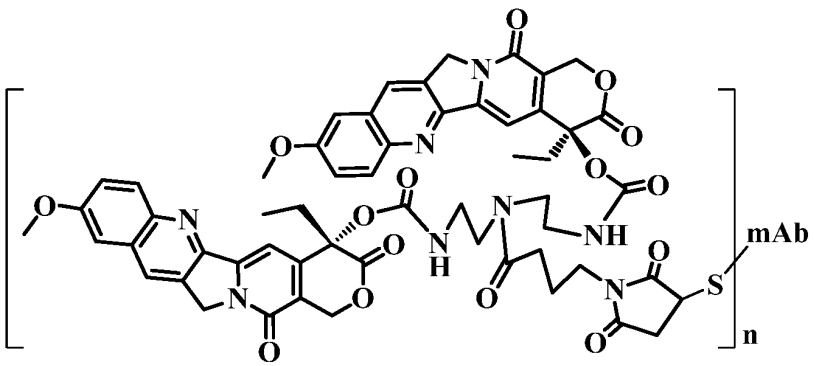
C-043,



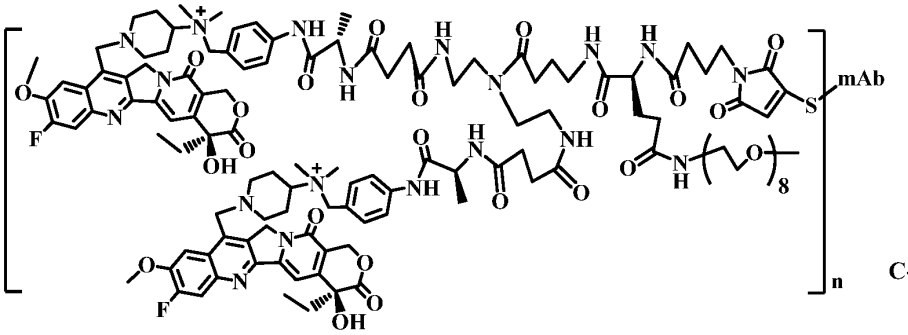
C-046,



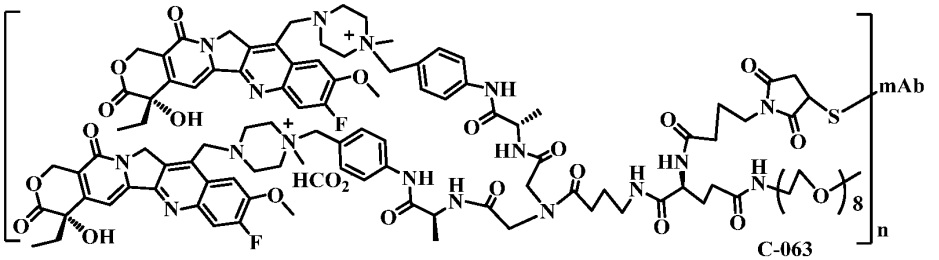
C-052,



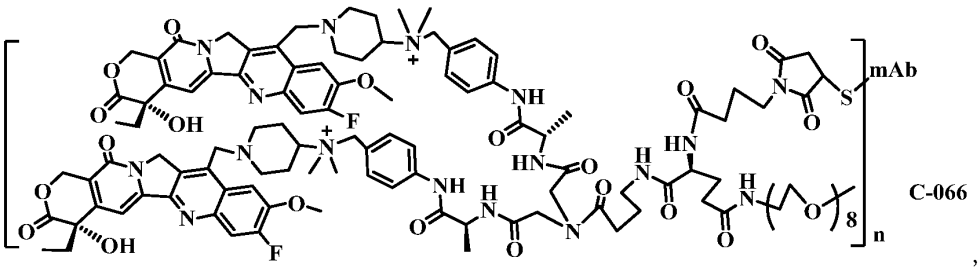
C-056,



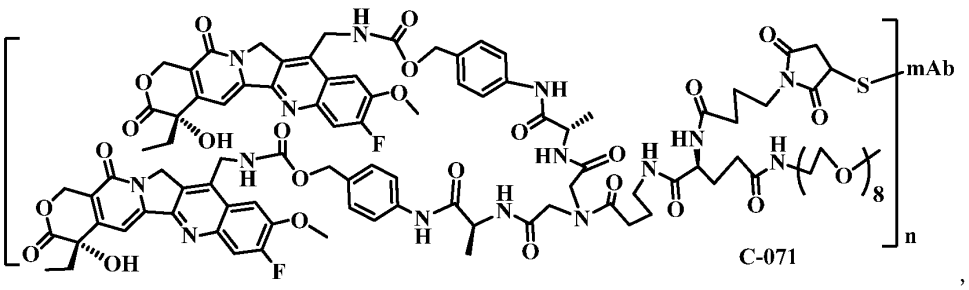
C-059



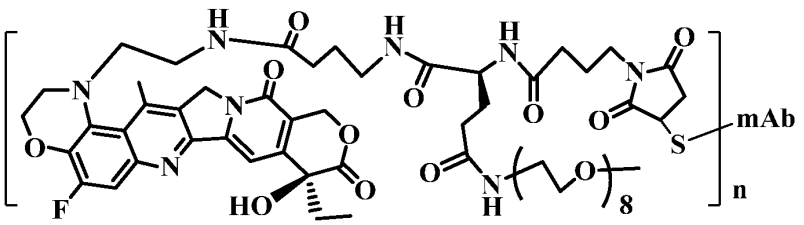
C-063 ,



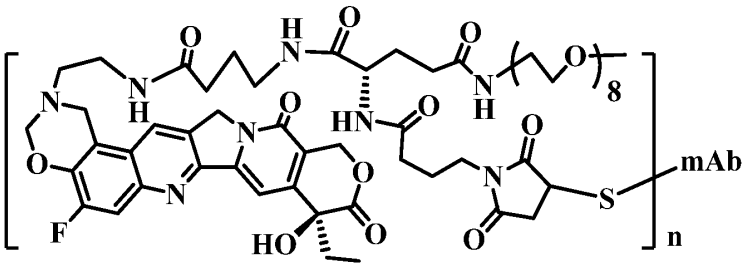
C-066 ,



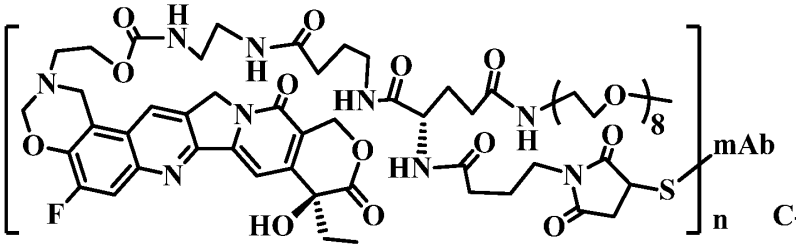
C-071 ,



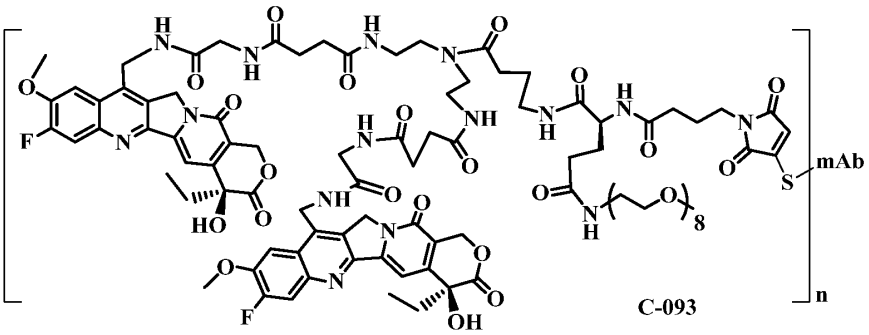
C-079 ,



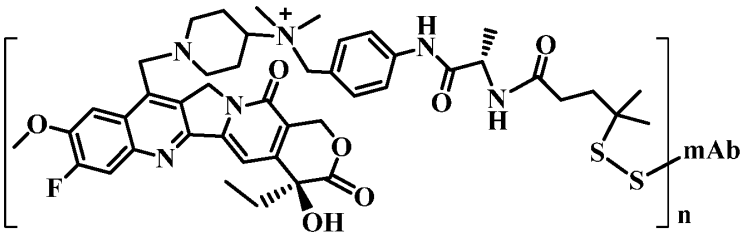
C-084,



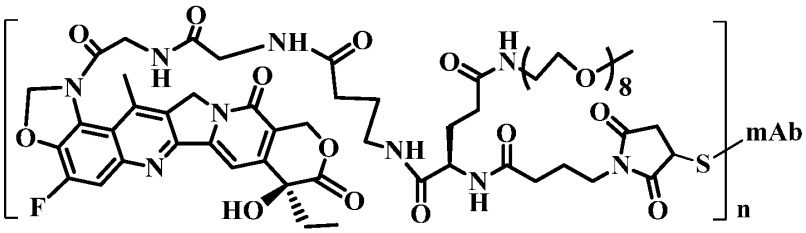
C-087,



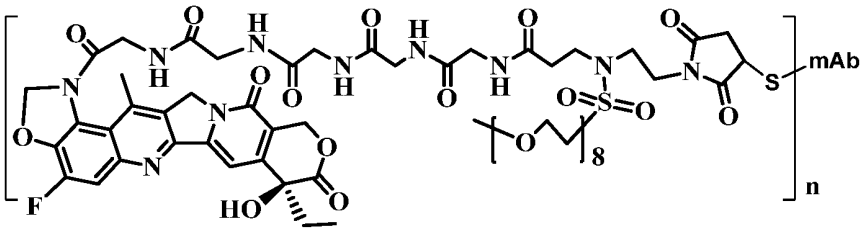
C-093,



C-096,

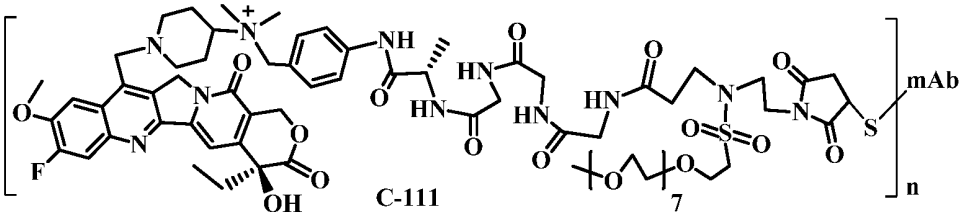


C-102,



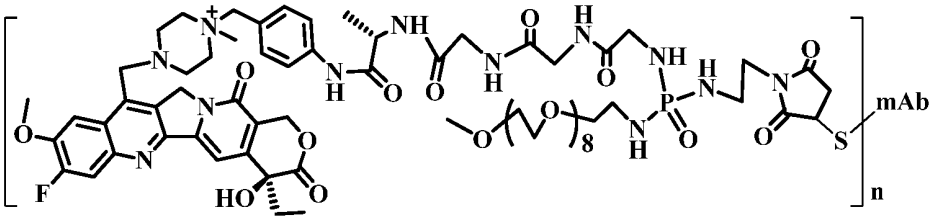
C-109

,



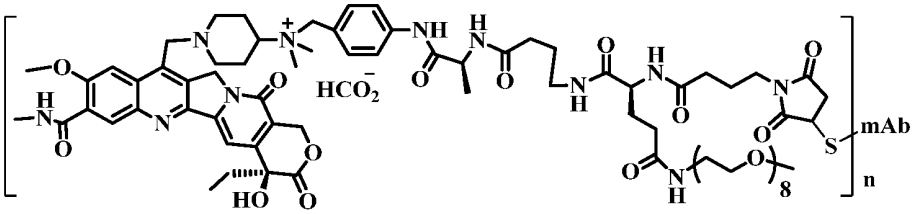
C-111

,



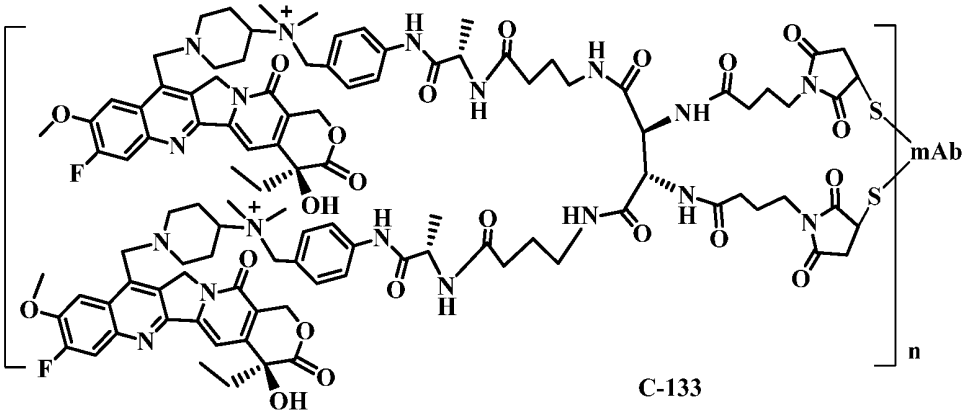
C-118

,



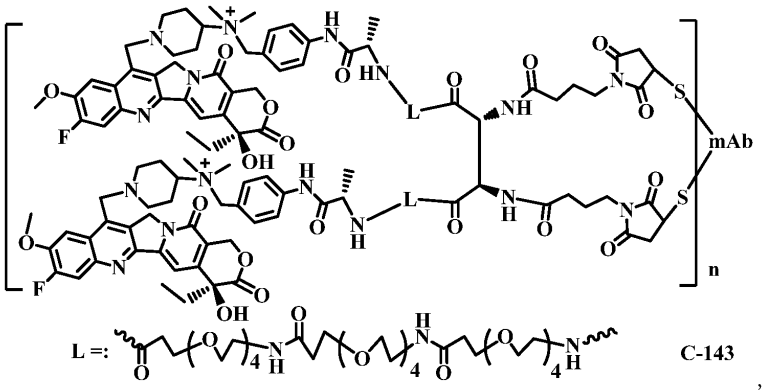
C-123

,

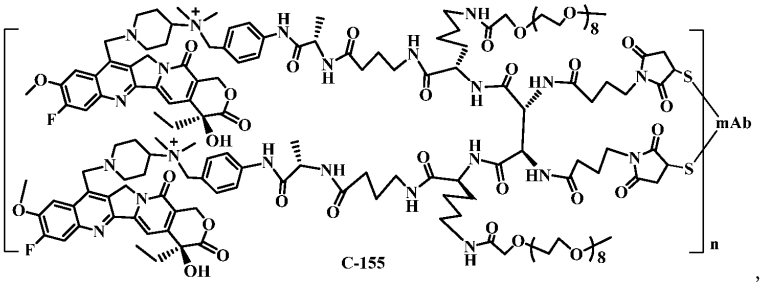


C-133

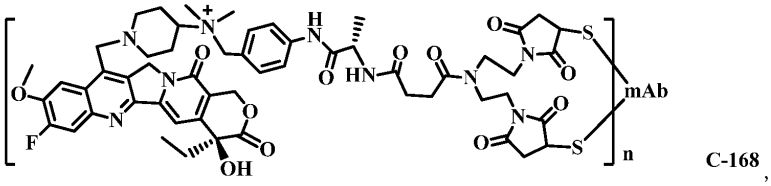
,


L =:
C-143

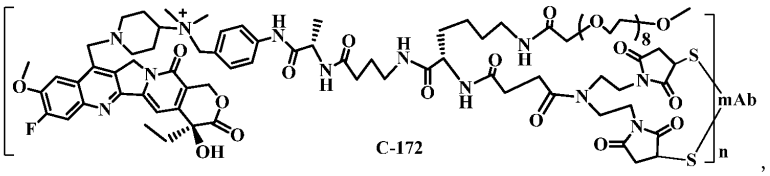
,


C-155

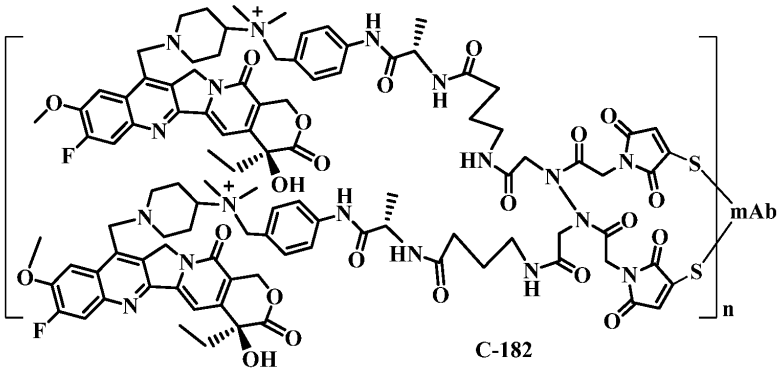
,


C-168

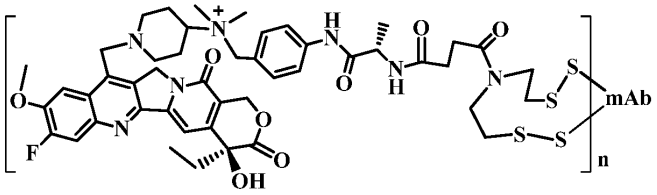
,


C-172

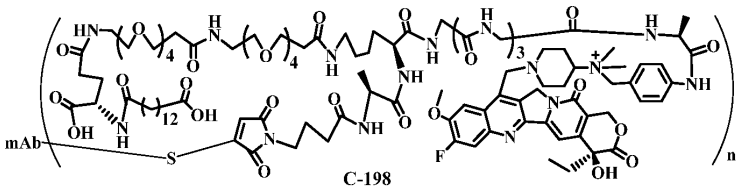
,


C-182

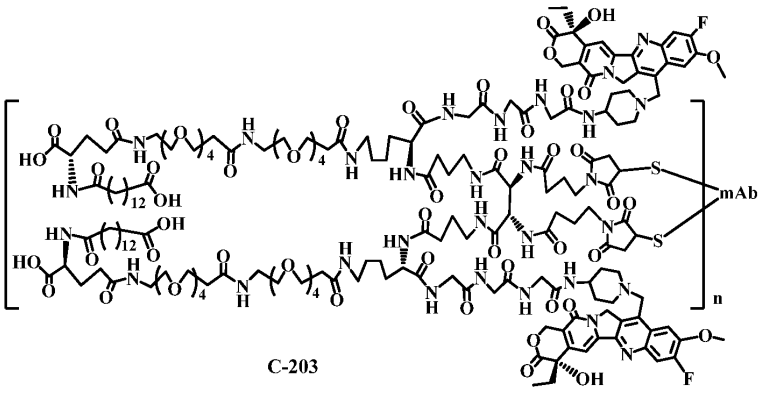
,



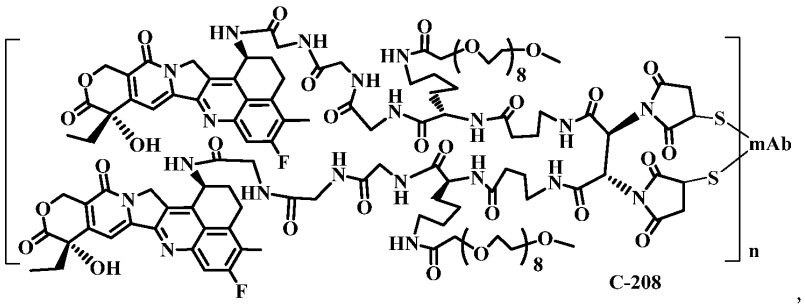
C-186 ,



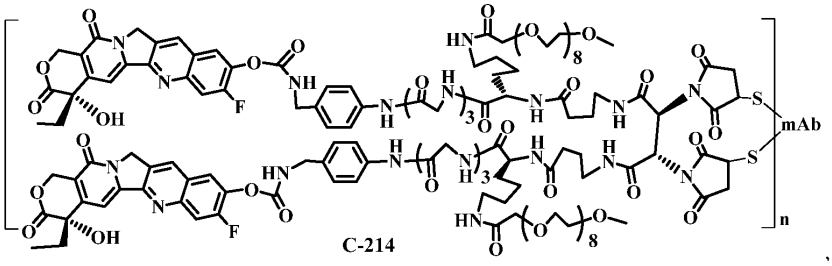
C-198 ,



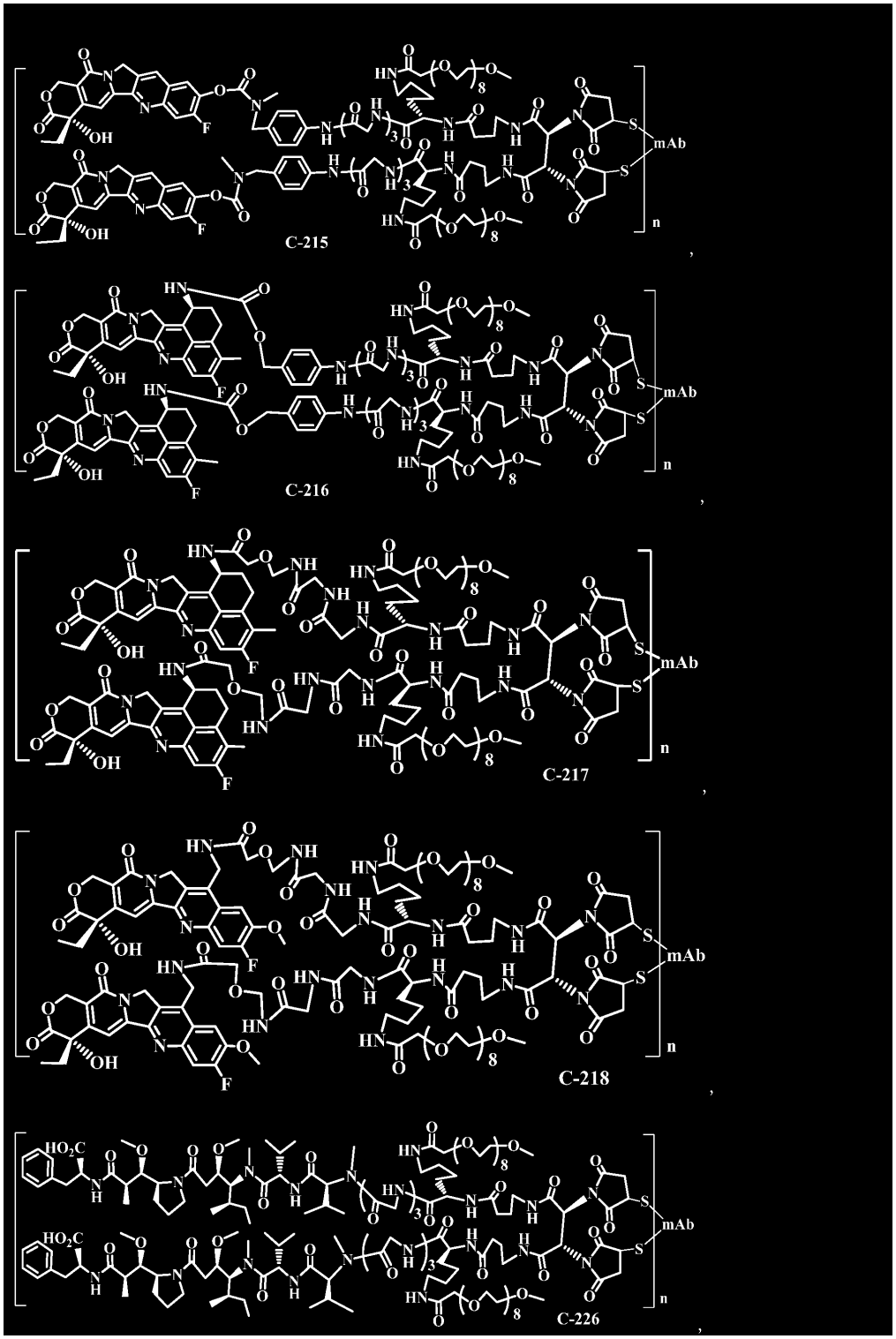
C-203 ,

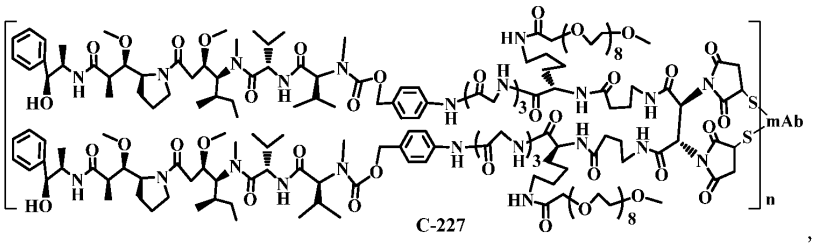


C-208 ,

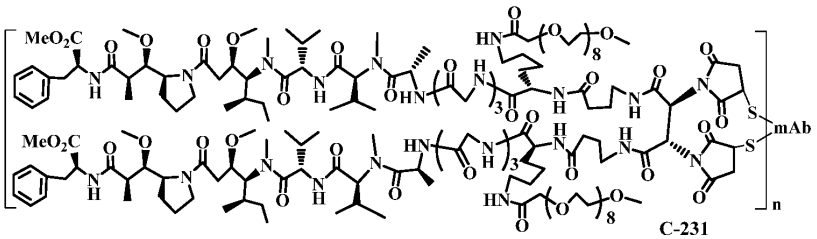


C-214 ,

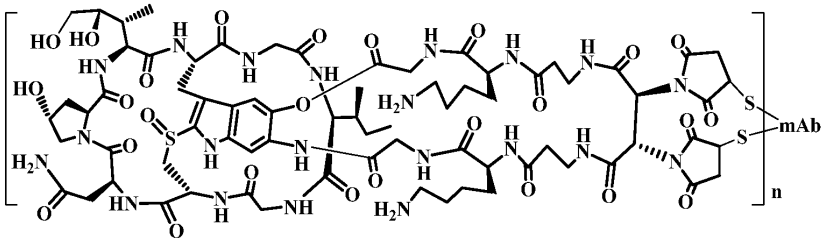

C-215
C-216
C-217
C-218
C-226
mAb
n



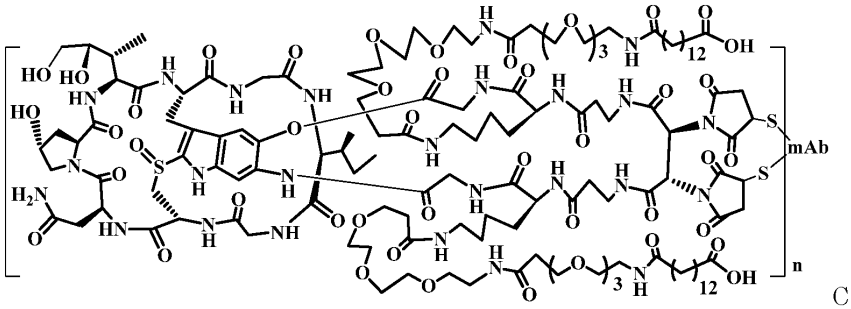
C-227,



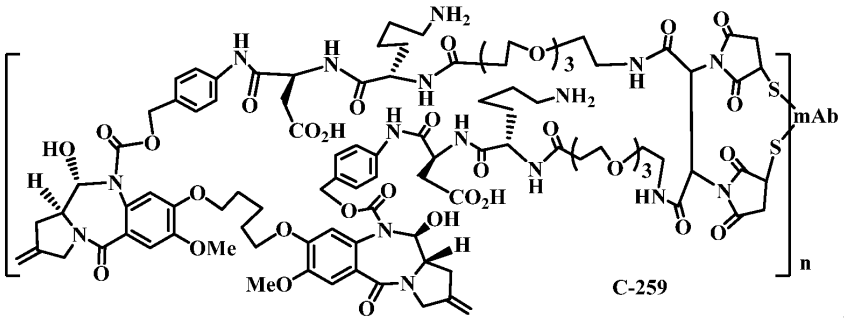
C-231,



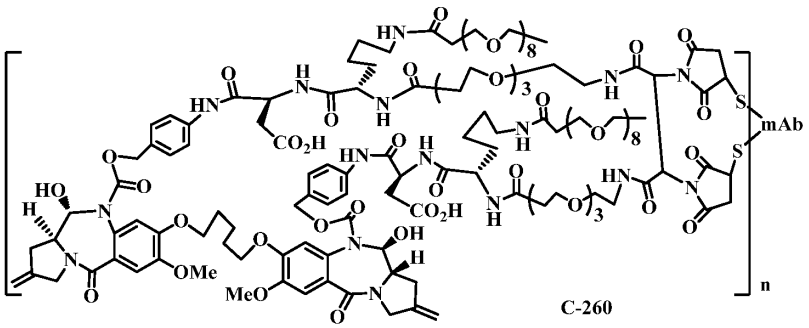
C-237,



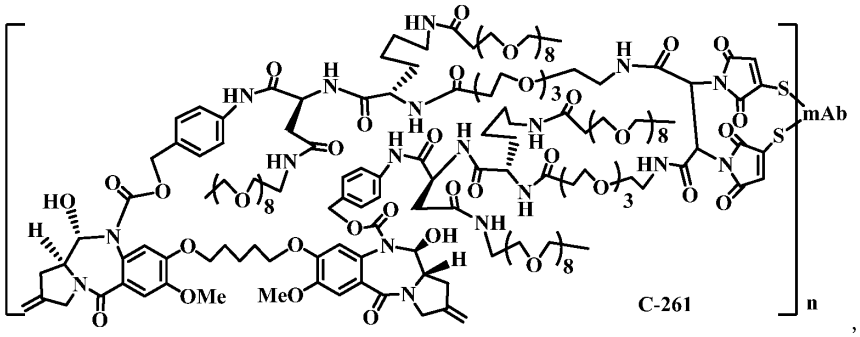
C-249,



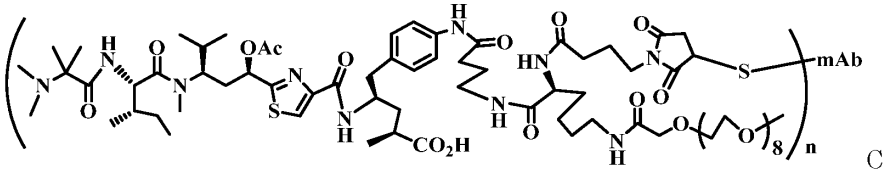
C-259,



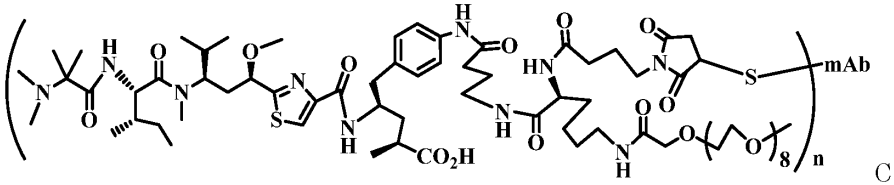
C-260



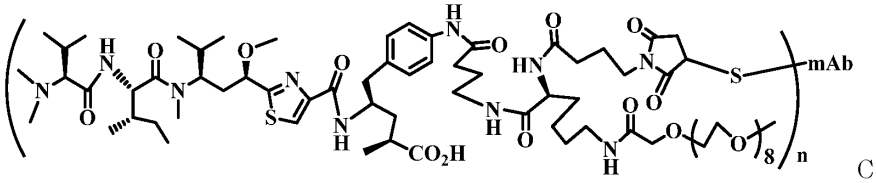
C-261,



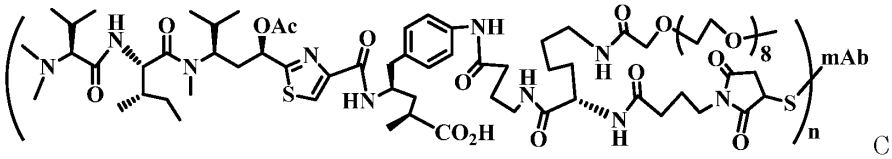
C-325,



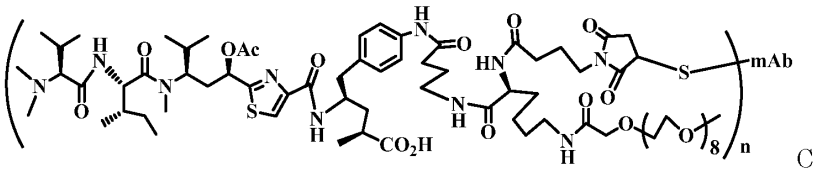
C-326,



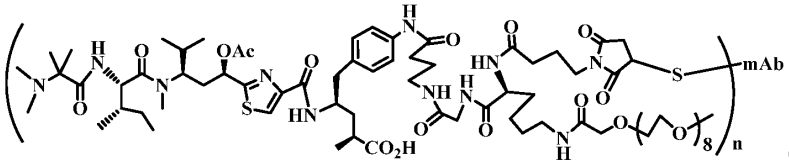
C-327,



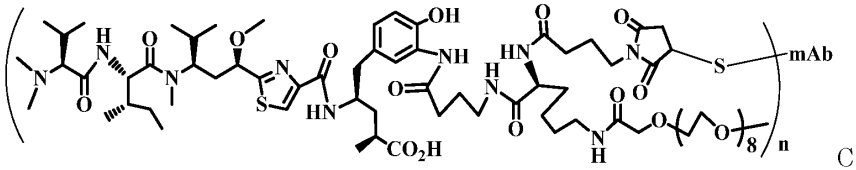
C-328,



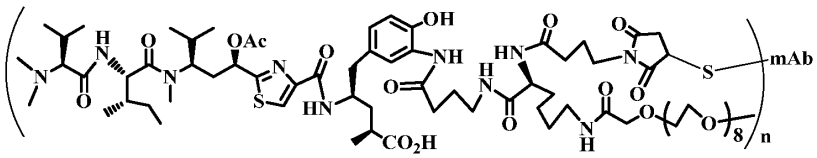
C-329,



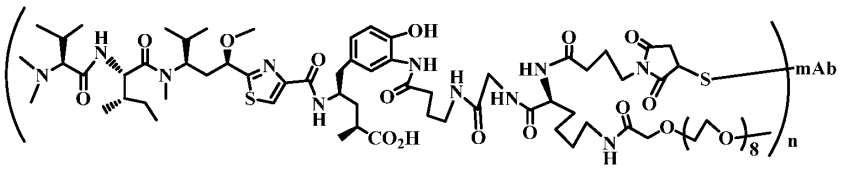
C-330,



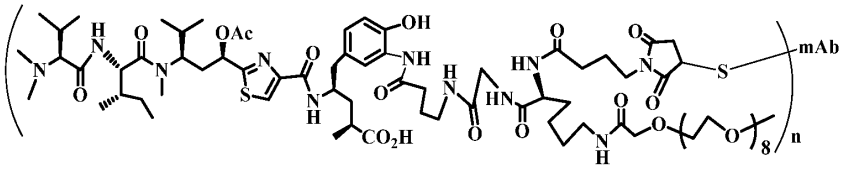
C-331,



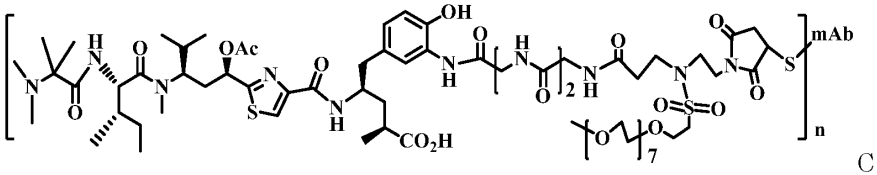
C-332,



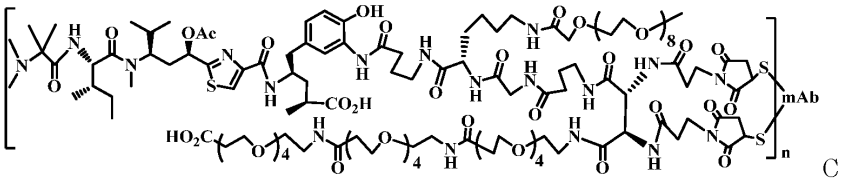
C-333,



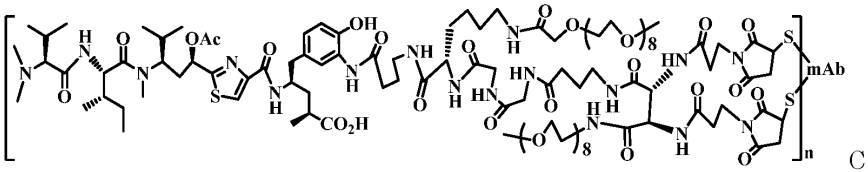
C-334,



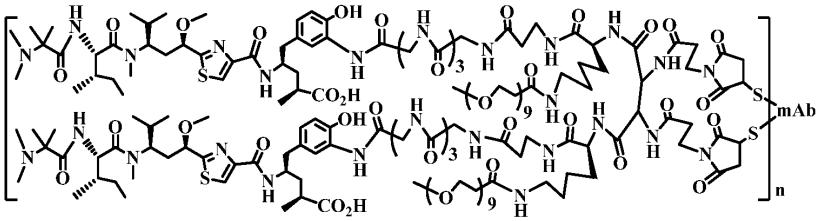
C-335,



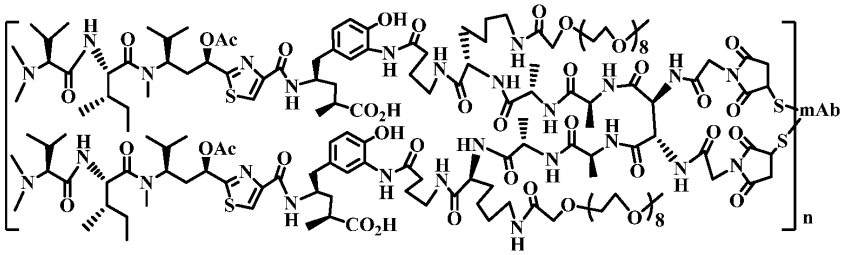
C-353,



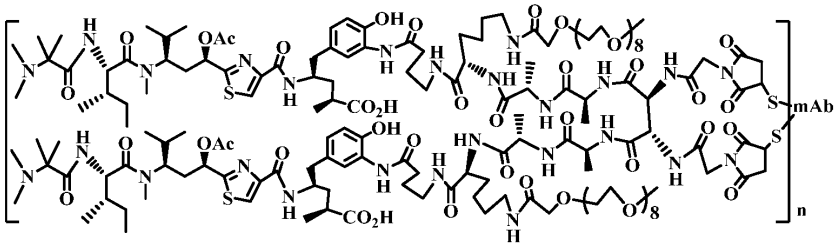
C-363,



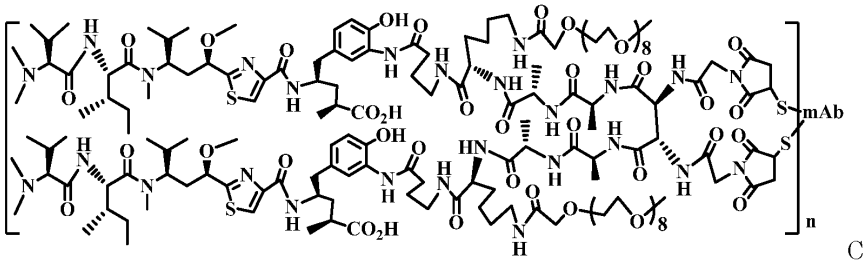
C-371,



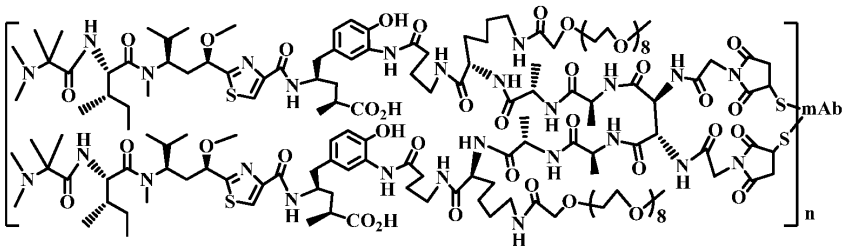
C-378,



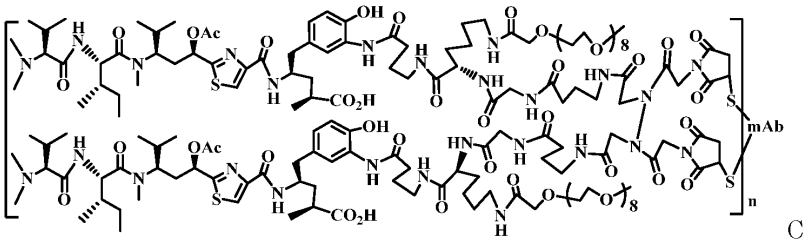
C-379,



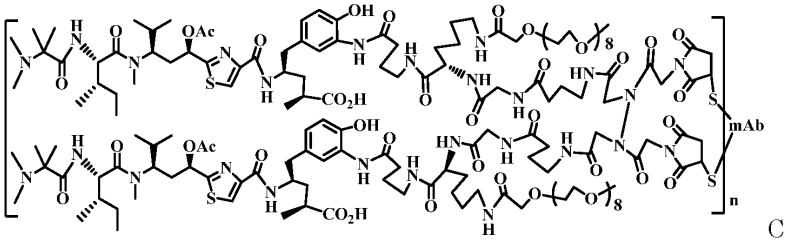
C-380,



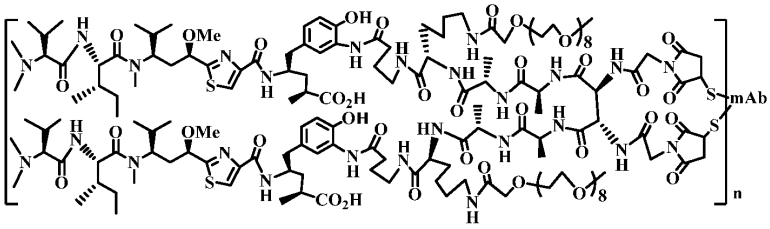
C-381,



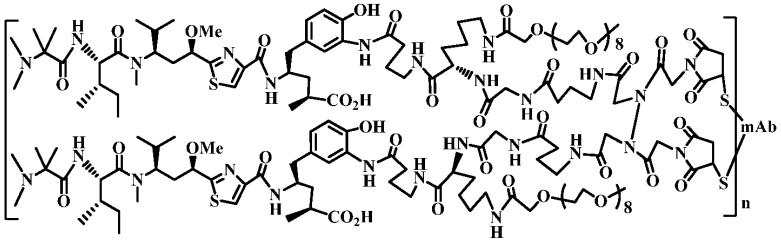
C-384,



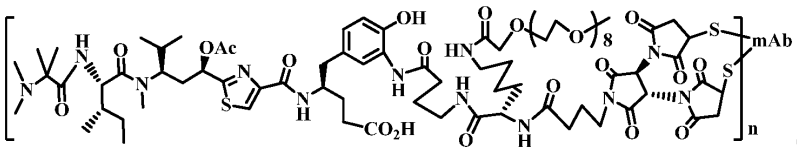
C-385,



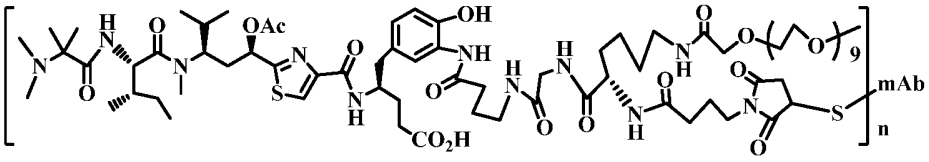
C-386,



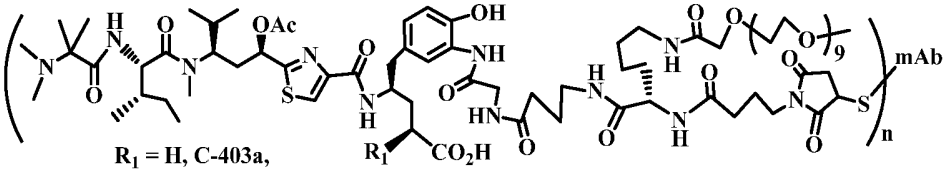
C-387,



C-397,

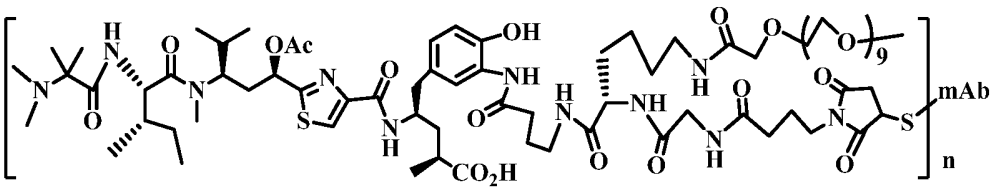


C-400,

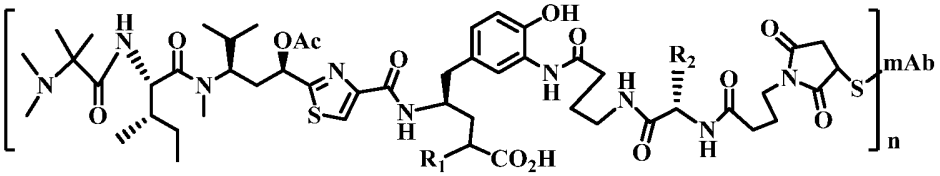


R_1 = H, C-403a,
R_1 = Me, C-403b

C-403a 又は C403b,

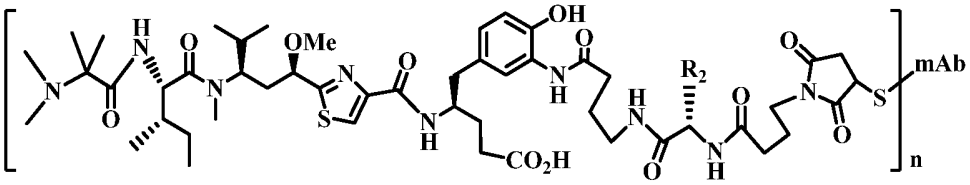


C-406,



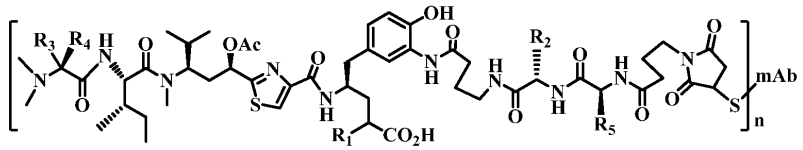
C-408a: R_1 = (R/S)-Me, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
C-408b: R_1 = (S)-Me, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
C-408c: R_1 = (S)-Me, R_2 = $(CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$
C-408d: R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$
C-408e: R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
C-408f: R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$

,

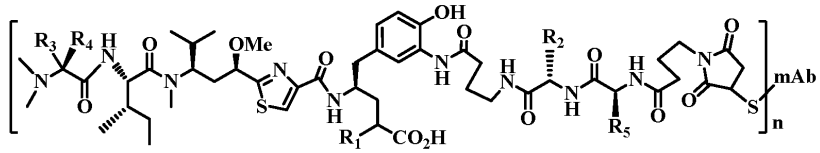


C-410a: R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$
C-410b: R_2 =$(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
C-410c: R_2 = $(CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$

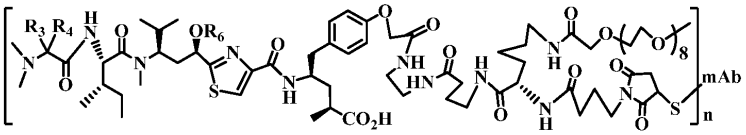
,



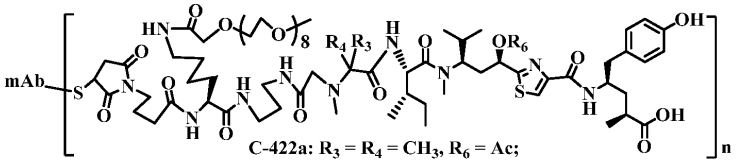
C-412a: R_3 = H, R_4= $(CH_3)_2CH$, R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$, R_5 = H;
C-412b: R_3 = R_4 = CH_3, R_1 = H, R_2 = R_5 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$;
C-412c: R_3 = R_4 = CH_3, R_1 = (S)-Me, R_2 = R_5 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$;
C-412d: R_3 = H, R_4= $(CH_3)_2CH$, R_1 = H, R_5 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, R_2= H;
C-412e: R_3 = R_4 = CH_3, R_1 = (S)-Me, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, R_5= H;
C-412f: R_3 = R_4 = CH_3, R_1 = (S)-Me, R_5 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, R_2= H;



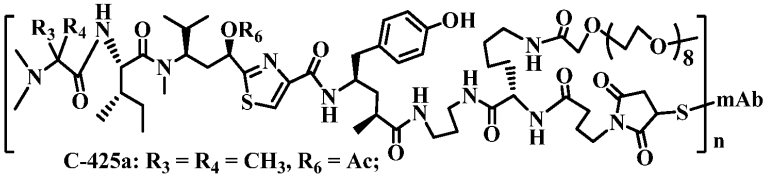
C-413a: R_3 = H, R_4= $(CH_3)_2CH$, R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$, R_5 = H;
C-413b: R_3 = R_4 = CH_3, R_1 = H, R_2 = R_5 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$;
C-413c: R_3 = R_4 = CH_3, R_1 = (S)-Me, R_2 = R_5 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$;
C-413d: R_3 = H, R_4= $(CH_3)_2CH$, R_1 = H, R_5 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, R_2= H;
C-413e: R_3 = R_4 = CH_3, R_1 = (S)-Me, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, R_5= H;
C-413f: R_3 = R_4 = CH_3, R_1 = (S)-Me, R_5 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, R_2= H;



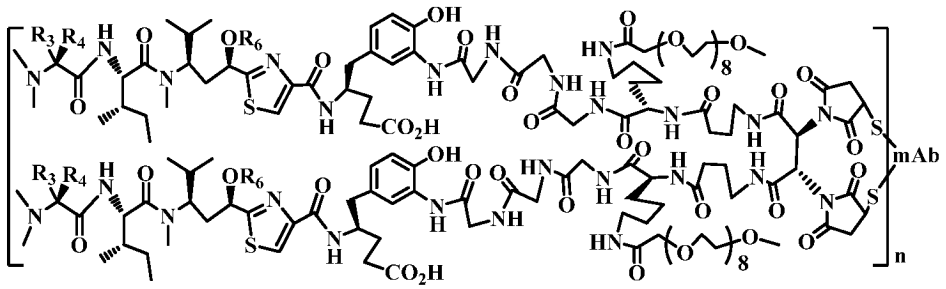
C-416a: R_3 = R_4 = CH_3, R_6 = Ac;
C-416b: R_3 = R_4 = CH_3, R_6 = Me;
C-416c: R_3 = H, R_4 = $(CH_3)_2CH$, R_6 = Ac;
C-416d: R_3 = R_4 = CH_3, R_6 = Me;



C-422a: R_3 = R_4 = CH_3, R_6 = Ac;
C-422b: R_3 = R_4 = CH_3, R_6 = Me;
C-422c: R_3 = H, R_4 = $(CH_3)_2CH$, R_6 = Ac;
C-422d: R_3 = H, R_4 = $(CH_3)_2CH$, R_6 = Me

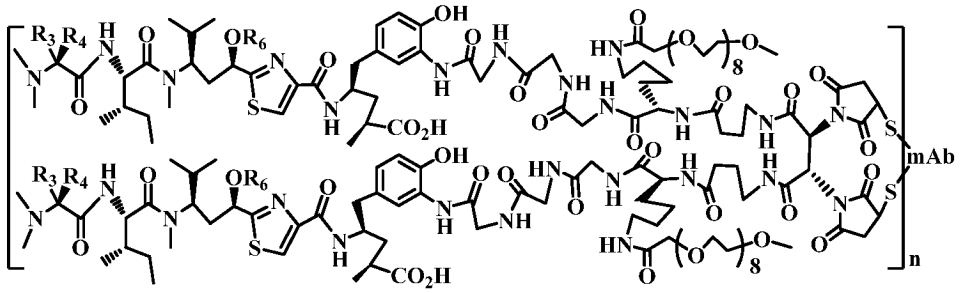


C-425a: R_3 = R_4 = CH_3, R_6 = Ac;
C-425b: R_3 = R_4 = CH_3, R_6 = Me;
C-425c: R_3 = H, R_4 = $(CH_3)_2CH$, R_6 = Ac;
C-425d: R_3 = H, R_4 = $(CH_3)_2CH$, R_6 = Me



C-428a: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 = Ac$;
C-428b: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 = Me$;
C-428c: $R_3 = H$, $R_4 = (CH_3)_2CH$, $R_6 = Ac$;
C-428d: $R_3 = H$, $R_4 = (CH_3)_2CH$, $R_6 = Me$

,



C-431a: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 = Ac$;
C-431b: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 = Me$;
C-431c: $R_3 = H$, $R_4 = (CH_3)_2CH$, $R_6 = Ac$;
C-431d: $R_3 = H$, $R_4 = (CH_3)_2CH$, $R_6 = Me$

,

式中、

ｐ、ｐ１、ｐ２、及びｐ３は独立して、０～１００である；ｍ、ｍ１、及びｍ２は独立して０～２０である；ｎは１～１０である；

Ｐ１は、Ｈ、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、ＯＣＨ２ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ１８）２、ＯＣ（Ｏ）ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ１８）２、ＯＰＯ（ＯＲ１８）２、ＮＨＰＯ（ＯＲ１８）２、ＯＣ（Ｏ）Ｒ１８、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ１８）ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ１８）２、ＯＣ（Ｏ）ＮＨＲ１８、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｃ２Ｈ４）２ＮＣＨ３、ＯＳＯ２（ＯＲ１８）、Ｏ－（Ｃ４－Ｃ１２－配糖体）、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｃ２Ｈ４）２ＣＨ２Ｎ（Ｃ２Ｈ４）２ＣＨ３、Ｏ－（Ｃ１～Ｃ８の直鎖状又は分枝状アルキル）、Ｃ１～Ｃ８の直鎖若しくは分枝アルキル又はヘテロアルキル；Ｃ２～Ｃ８の直鎖又は分枝アルケニル、アルキニル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；Ｃ３～Ｃ８の直鎖又は分枝アリール、アリールアルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；カーボネート（－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１７）、カルバメート（－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１７Ｒ１８）；Ｒ１７及びＲ１８は独立して、Ｈ、直鎖若しくは分枝アルキル又はヘテロアルキル；Ｃ２～Ｃ８の直鎖若しくは分枝アルケニル、アルキニル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；Ｃ３～Ｃ８の直鎖若しくは分枝アリール、アリールアルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；カーボネート（－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１７）、カルバメート（－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１７Ｒ１８）である；

Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ１’、Ｒ２’、Ｒ３’、及びＲ４は独立して、Ｈ、Ｃ１～Ｃ８アルキル；Ｃ２～Ｃ８ヘテロアルキル、若しくは複素環；Ｃ３～Ｃ８アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、炭素環、又はアルキルカルボニルである；又はＲ１とＲ２、Ｒ１とＲ３、Ｒ２とＲ３、Ｒ３とＲ４、Ｒ１’とＲ２’、Ｒ１’とＲ３’、又はＲ２’とＲ３’が、３～７員の炭素環、シクロアルキル、複素環、ヘテロシクロアルキル、芳香族又はヘテロ芳香族環系を

形成する；
　R_4、R_5、$R_{5'}$及びR^6は独立して、H、C_1～C_8の直鎖若しくは分枝アルキル、C_3～C_8のアリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、アシルオキシアミン、又は（Ａｒ）ｒ、ｒ＝１～６（アミノ酸又は同一の若しくは異なるアミノ酸配列を有するペプチド）である；
　R_7、R_8、及びR_9は独立して、H、OH、OR_1、NH_2、NHR_1、C_1－C_6アルキルであるか、又は欠いている；
　R_{10}は、CH_2、O、NH、NR_1、NHC（O）、NHC（O）NH、NHC（O）O、OC（O）O、C（O）、OC（O）、OC（O）（NR_1）、（NR_1）C（O）（NR_1）、C（O）R_1であるか、又は欠いている；
　R^{11}は、OH、NH_2、NHR_1、$NHNH_2$、NHNHCOOH、O－R_1－COOH、NH－R_1－COOH、NH－（Ａａ）ｒCOOH、O（CH_2CH_2O）$_p$$CH_2CH_2OH$、O（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2NH_2$、NH（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2NH_2$、$NR_1R_2$、O（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2$－COOH、NH（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2COOH$、NH－Ａｒ－COOH、NH－Ａｒ－$NH_2$、O（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2$－$NHSO_3H$、NH（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2NHSO_3H$、$R_1$－$NHSO_3H$、NH－$R_1$－$NHSO_3H$、O（$CH_2CH_2O$）$_p$－$CH_2CH_2NHPO_3H_2$、NH（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2NHPO_3H_2$、$OR_1$、$R_1$－$NHPO_3H_2$、$R_1$－$OPO_3H_2$、O（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2OPO_3H_2$、$OR_1$－$NHPO_3H_2$、NH－$R_1$－$NHPO_3H_2$、又はNH（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2$－$CH_2NHPO_3H_2$であり、式中、（Ａａ）ｒは、１～８のアミノ酸である；ｎ及びm_1は独立して、１～２０である；ｐは１～１０００である；R_1、R_2、及びＡｒは本出願で先に定義した通りである；
【化５６】

は、上記と同じ定義である；
　R_{12}及び$R_{12'}$は独立して、H、＝O、　OR_1、NH_2、NH（CH_3）、$NHNH_2$、COOH、SH、OZ_3、SZ_3、F、Ｃｌ、又はC_1～C_8の直鎖状若しくは分枝状のアルキル、C_3～C_8アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、アシルオキシアミンである；
　R_{25}、R_{26}、及び$R_{25'}$は独立して、H、Ａｃ、R_1、C（O）NHR_1、C（O）R_1、R_1COOH、R_1COOR_2、R_1OR_2、R_1CONHR_2、CH_2OAc、CH_2NHAc、R_1NH_2、NR_1R_2、$N^+R_1R_2R_3$、$CH_2CONH(CH_2)_{q1}COOH$、$CH_2CONH(CH_2)_{q1}COOR_1$、$CH_2CONH(CH_2)_{q1}N^+R_1R_2R_3$、又は（Ａａ）ｒである；
　X_1、X_2、X_4、Y_1、及びY_2は、結合部位
【化５７】

に結合した場合、独立して、O、NH、NHNH、NR_5、S、C（O）O、C（O）NH、OC（O）NH、OC（O）O、NHC（O）NH、NHC（O）S、OC（O）N（R_1）、N（R_1）C（O）N（R_2）、CH_2、CHNH、CH_2O、C（O）NHNHC（O）、$OCH_2C_6H_4NH$、$NHCH_2C_6H_4NH$、$SCH_2C_6H_4NH$、及びC（O）NR_1である；又は結合部位

【化５８】

に結合していない場合、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨＮＨ$_2$、ＮＨＲ$_1$、ＳＨ、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、ＯＣ（Ｏ）ＯＨ、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）ＳＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ$_1$）、Ｎ（Ｒ$_1$）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ$_2$）、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、及びＣ（Ｏ）ＮＨＲ$_1$である；更に、Ｓに結合している場合、Ｙ$_2$は、Ｏ、Ｏ$_2$、ＮＲ$_1$、ＮＨ、又は欠いていてもよい；

Ｘ$_3$及びＹ$_3$は独立して、Ｎ、ＮＨ、ＣＨ、ＣＨ$_2$、若しくはＣＲ$_1$であるか、又はＸ$_3$及びＹ$_3$の１つを欠いてもよく、Ｒ$_1$は、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$の直鎖又は分枝アルキル、ヘテロアルキル；Ｃ$_3$～Ｃ$_8$アリール、ヘテロアリール、アルキルシクロアルキル、アシルオキシ、アルキルアリール、アルキルアリールオキシ、アルキルアリールアミノ、アルキルアリールチオール；（Ａｒ）ｒ、ｒ＝１～６（アミノ酸又は同一の若しくは異なるアミノ酸配列を有するペプチド）である；

Ｘ$_3$は、Ｈ、ＣＨ$_3$、又はＸ$_1$Ｒ$_1$であり、Ｘ$_1$は、ＮＨ、Ｎ（ＣＨ$_3$）、ＮＨＮＨ、Ｏ、又はＳであり、Ｒ$_1$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$の直鎖又は分枝アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、アシルオキシアミンである；

Ｚ$_3$は、Ｈ、ＣＯＯＲ$_1$、ＮＨ$_2$、ＮＨＲ$_1$、ＯＲ$_1$、ＣＯＮＨＲ$_1$、ＮＨＣＯＲ$_1$、ＯＣＯＲ$_1$、ＯＰ（Ｏ）（ＯＭ$_1$）（ＯＭ$_2$）、ＯＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＭ$_1$）（ＯＭ$_2$）、ＯＳＯ$_3$Ｍ$_1$、Ｒ$_1$、又はＯ－グリコシド（グルコシド、ガラクトシド、マンノシド、グルクロノシド／グルクロニド、アロシド、フルクトシド等）、ＮＨ－グリコシド、Ｓ－グリコシド若しくはＣＨ$_2$－グリコシドである；Ｍ$_1$及びＭ$_2$は独立して、Ｈ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、ＮＨ$_4$、又はＮＲ$_1$Ｒ$_2$Ｒ$_3$である；

Ｚ$_3$は、ＯＰ（Ｏ）（ＯＭ$_1$）（ＯＭ$_2$）、ＯＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＭ$_1$）（ＯＭ$_2$）、ＯＳＯ$_3$Ｍ$_1$、Ｐ（Ｏ）（ＯＭ$_1$）（ＯＭ$_2$）、ＳＯ$_3$Ｍ$_1$、ＣＨ$_2$Ｐ（Ｏ）（ＯＭ$_1$）（ＯＭ$_2$）、ＣＨ$_3$Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_2$ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、Ｒ$_1$、又はＯ－グリコシド（グルコシド、ガラクトシド、マンノシド、グルクロノシド／グルクロニド、アロシド、フルクトシド等）、ＮＨ－グリコシド、Ｓ－グリコシド若しくはＣＨ$_2$－グリコシドである；Ｍ$_1$及びＭ$_2$は独立して、Ｈ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、ＮＨ$_4$、又はＮＲ$_1$Ｒ$_2$Ｒ$_3$である；

Ｘ$_5$は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＯＲ$_1$、Ｒ$_1$、ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$、ＯＳＯ３Ｈ、ＮＨＲ$_1$、ＯＣＯＲ$_1$、ＮＨＣＯＲ$_1$、ＣＮ、又はＯＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＭ$_1$）（ＯＭ$_2$）である；

Ｙ$_5$は、ＮＨ、ＮＨＮＨ、ＮＲ$_1$、Ｏ、ＯＣＨ$_2$Ｃ$_6$Ｈ$_4$ＮＨ、ＮＨＣＨ$_2$Ｃ$_6$Ｈ$_4$ＮＨ、ＳＣＨ$_2$Ｃ$_6$Ｈ$_4$ＮＨ、Ｒ$_1$、（Ａｒ）ｒ，ｒ＝１－６（アミノ酸又は同一の若しくは異なるアミノ酸配列を有するペプチド）である；

Ｘ$_6$及びＹ$_6$は独立して、ＣＨ、Ｃ（Ｏ）、Ｎ、Ｐ（Ｏ）ＮＨ、Ｐ（Ｏ）ＮＲ$_1$、ＣＨＣ（Ｏ）ＮＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$の直鎖若しくは分枝アルキル、又はＣ$_3$～Ｃ$_8$アリール、ヘテロアリール、アルキルシクロアルキル、アシルオキシ、アルキルアリール、アルキルアリールオキシ、アルキルアリールアミノ、又はＡａ（アミノ酸、好ましくはＬｙｓ、Ｐｈｅ、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｈｉｓ、Ｃｙｓ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ｇｌｎ、Ａｓｎ、Ａｒｇ）である；

Ｚ$_5$及びＺ$_5$は独立して、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＮＨ、ＮＲ$_5$、Ｓ、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｓ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_1$）、Ｎ（Ｒ$_1$）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_2$）、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）、又はＣ（Ｏ）ＮＲ$_1$から選択される；

Ｘ$_8$は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＨＮＨ、ＮＨＲ$_1$、ＳＲ$_{12}$、ＳＳＲ$_{12}$、ＳＳＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｒ$_1$、ＳＳＣ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｒ$_1$、又はＲ$_1$である；

式中、R_1、R_2、及びR_3は、構造式に定義されていない限り、独立して、H、C_1～C_8の直鎖又は分岐アルキル、C_3～C_8のアリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、又はアシルオキシアミンである；

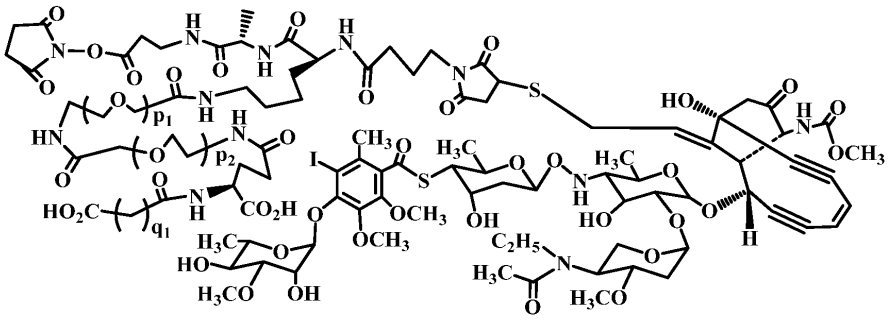
Lv_1は上記で定義された脱離基と同じであり、好ましくは、F、Cl、Br、I、OTs、OMS、$OC_6H_3(NO_2)_2$、OC_6F_5、$OC_6H_4(NO_2)$、OC_6Cl_5から選択される；

M_1及びM_2は独立して、H、Na、K、Ca、Mg、NH_4、又は$NR_1R_2R_3$である。

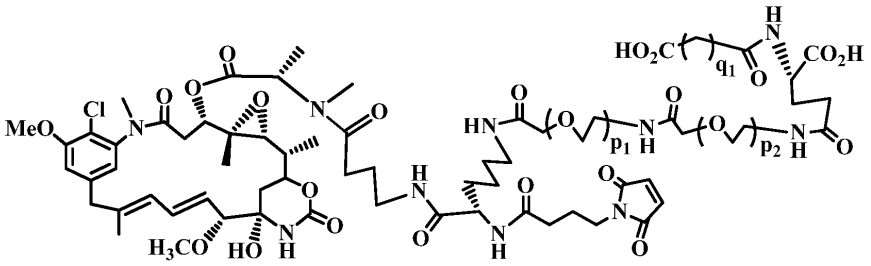
【請求項１４】

以下の構造を有し、且つ薬物の７５％超が、抗体の重鎖と軽鎖の間のジスルフィド結合部位に特異的に共役されている、請求項１又は５に記載の薬物／連結体複合体；又は１以上の同位体を含むこれらの化合物の誘導体、薬学的に許容されるこれらの化合物の塩、水和物、若しくは水和塩；又はこれらの化合物の多形結晶構造；又はこれらの化合物の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、若しくはエナンチオマー：

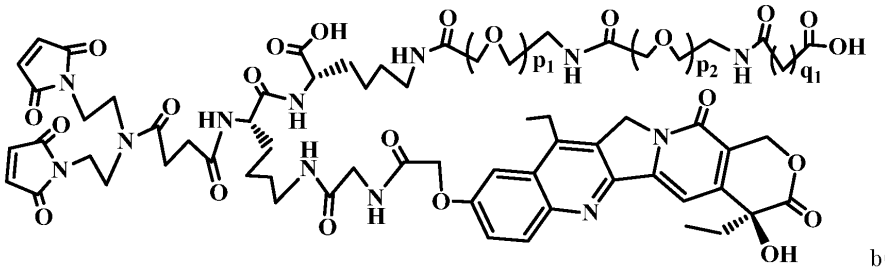
【化５９】



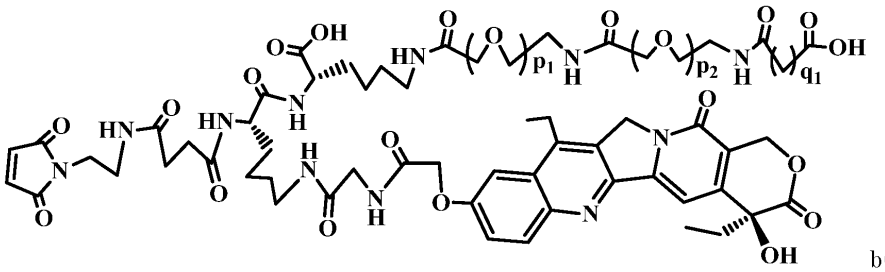
b001,



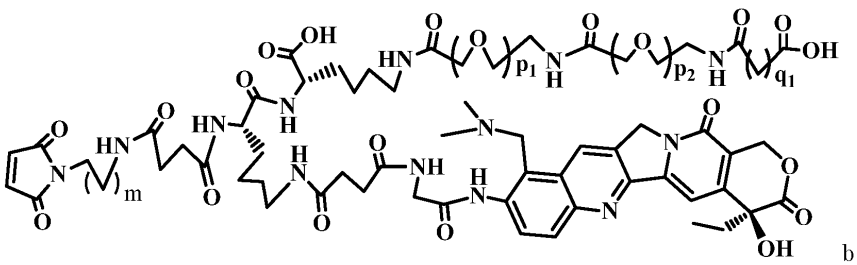
b002,



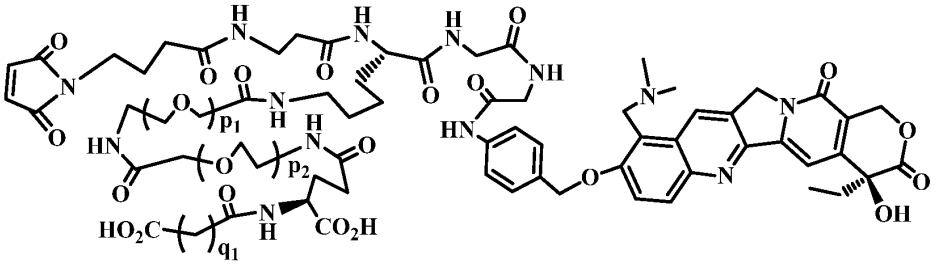
b003,



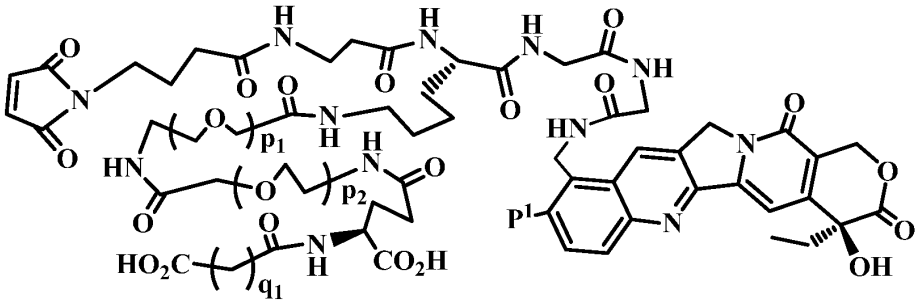
b004,



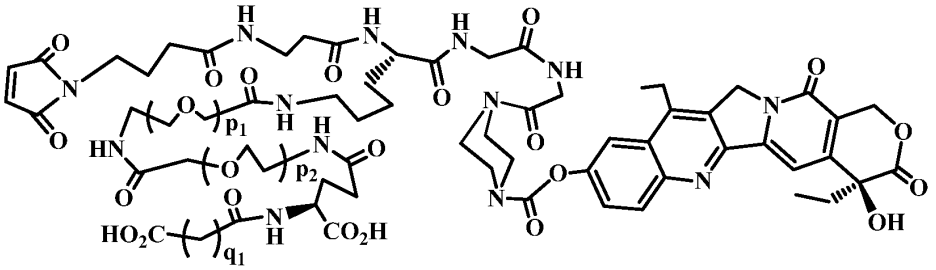
b005,



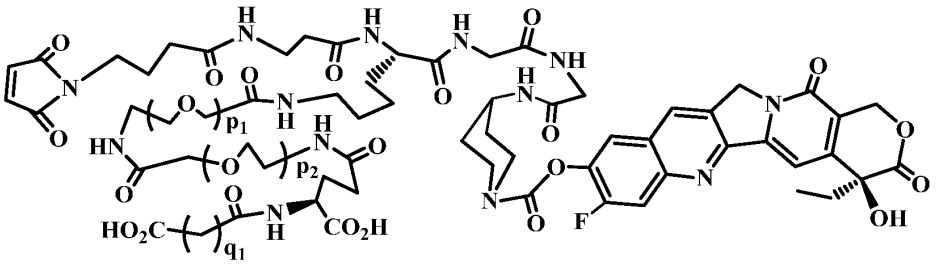
b006,



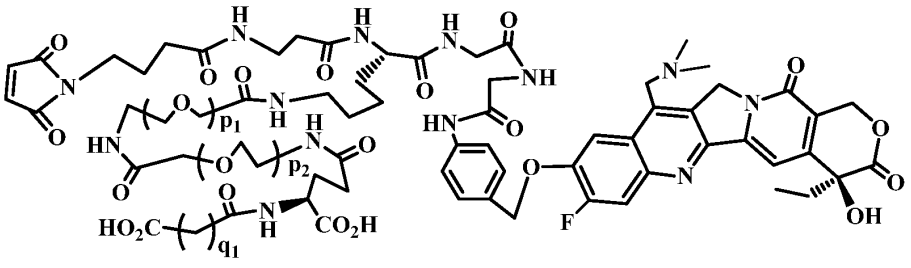
b007,



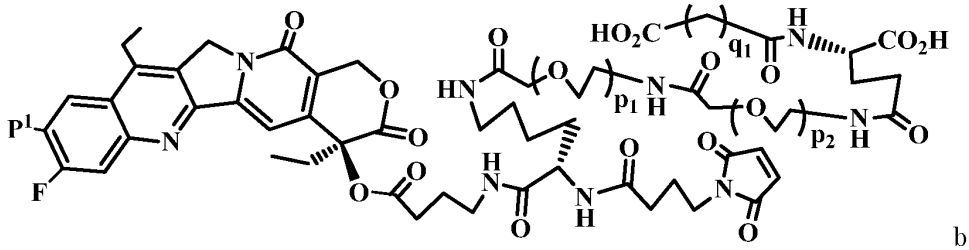
b008,



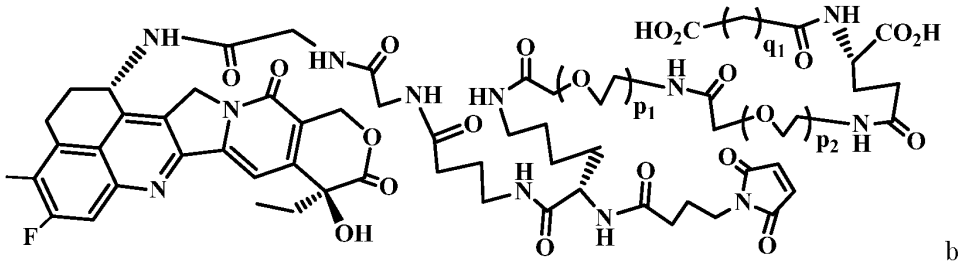
b009,



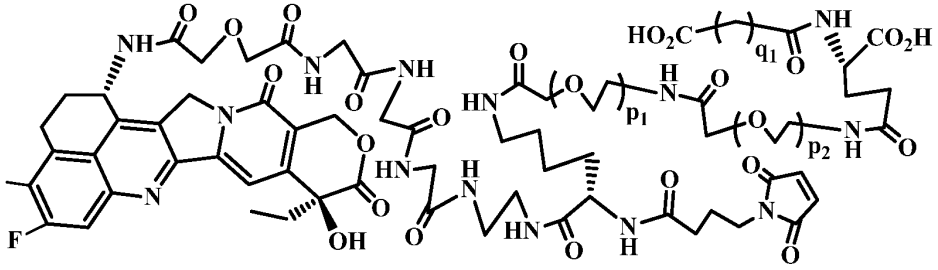
b010,



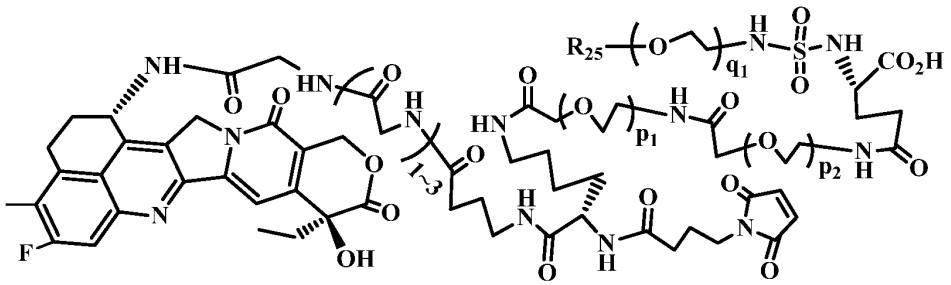
b011,



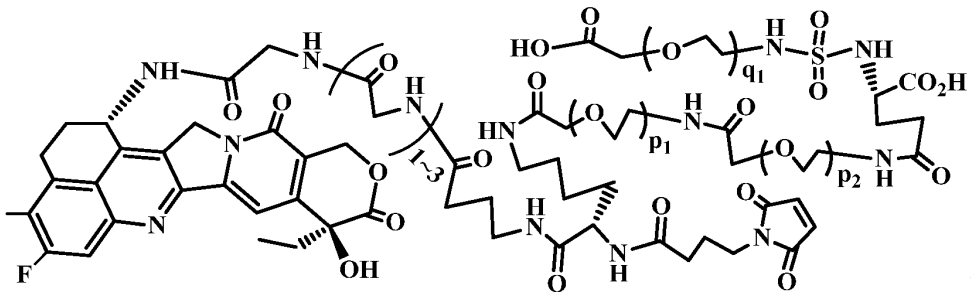
b012,



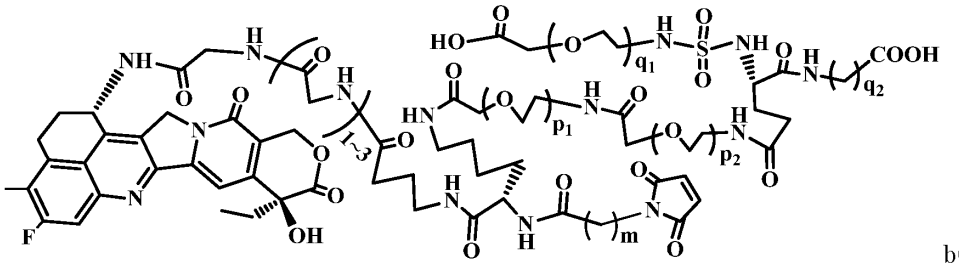
b013,



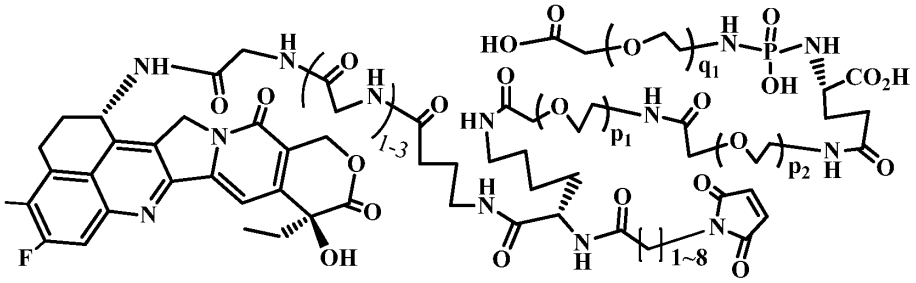
b014,



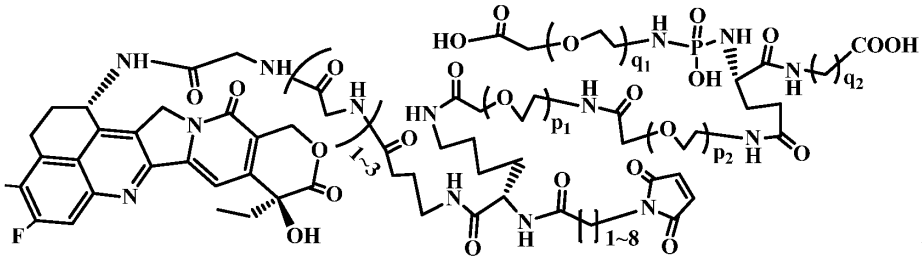
b015,



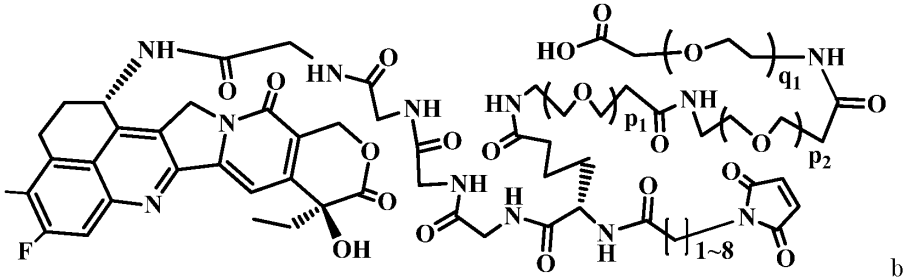
b016,



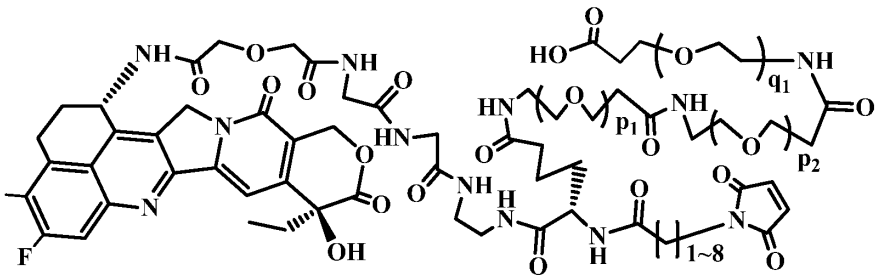
b017,



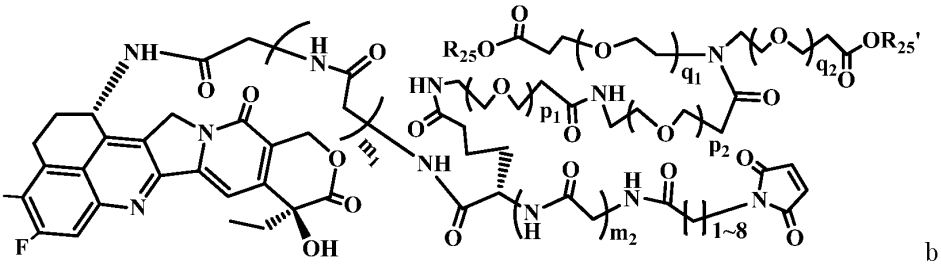
b018,



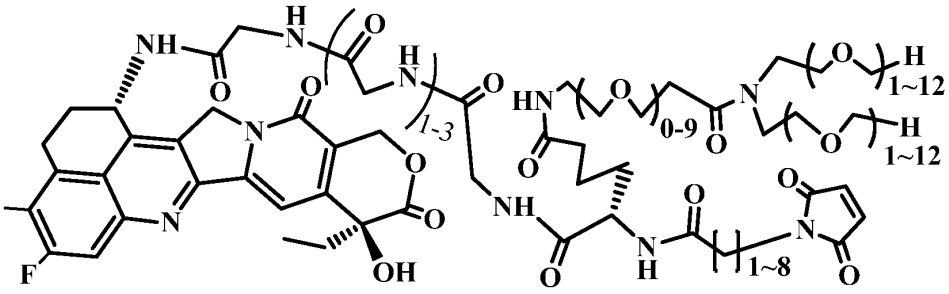
b019,



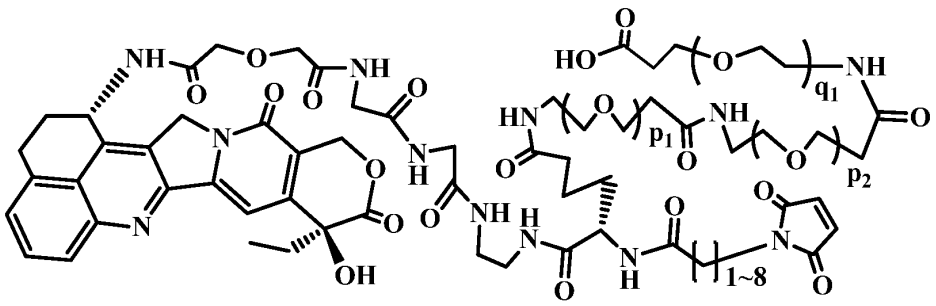
b020,



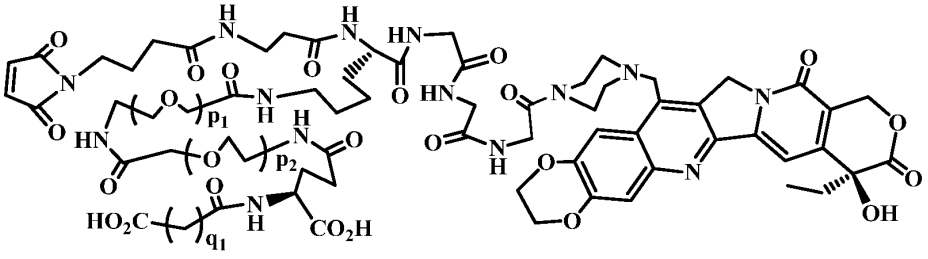
b021,



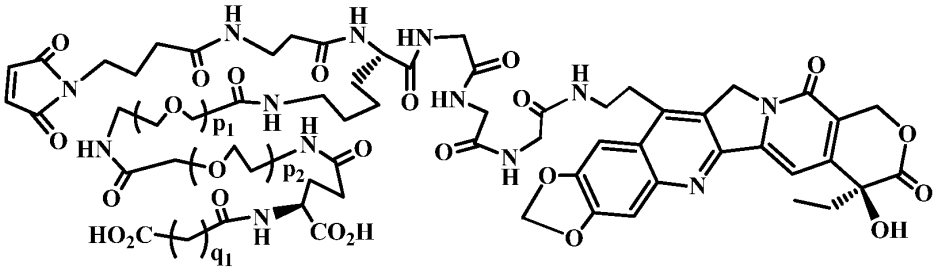
b022,



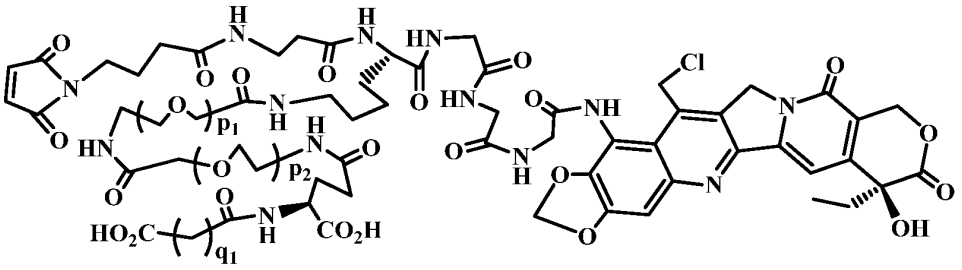
b023,



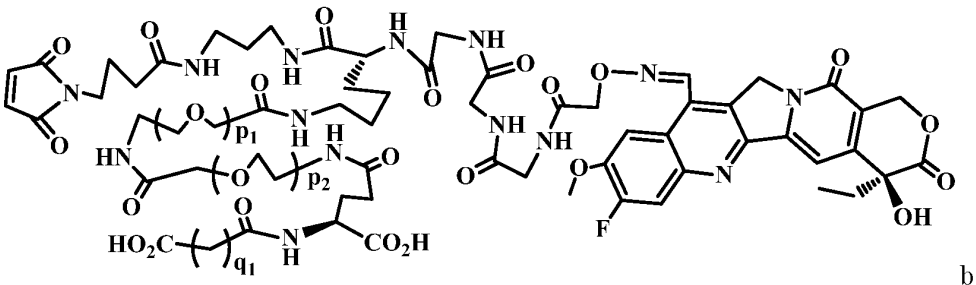
b024,



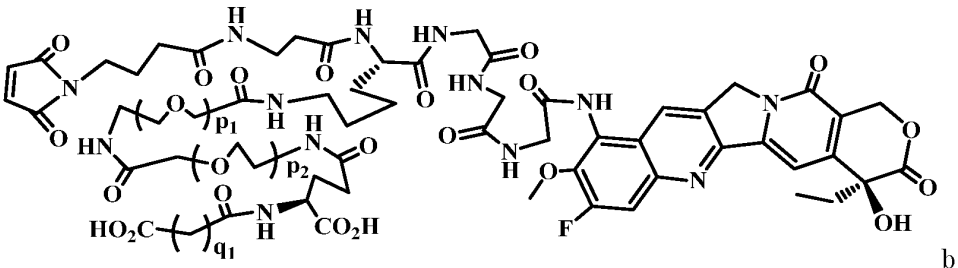
b025,



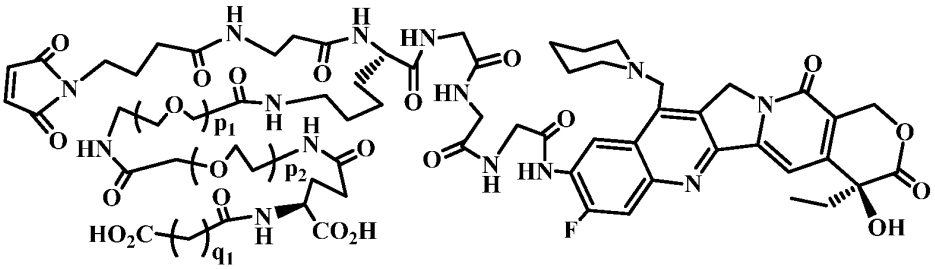
b026,



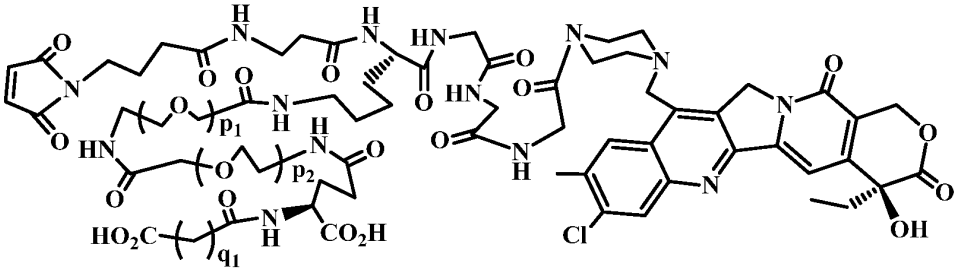
b027,



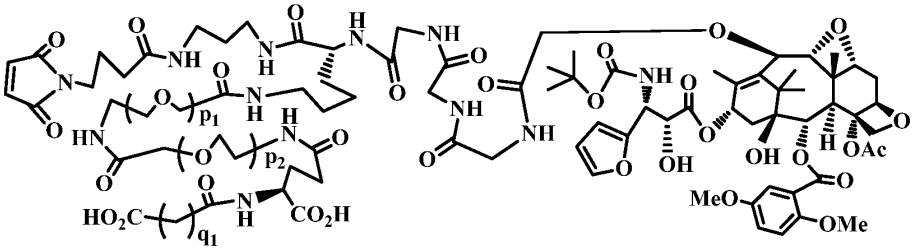
b028,



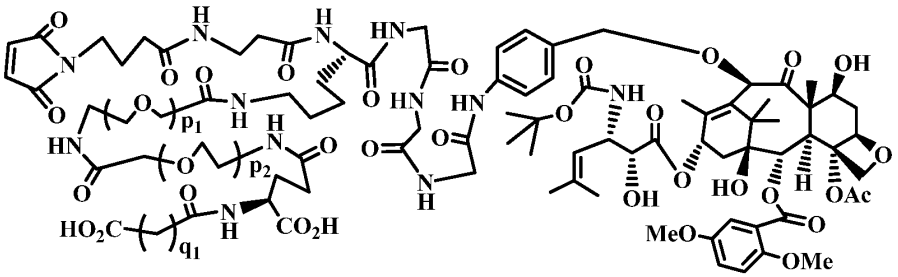
b029,



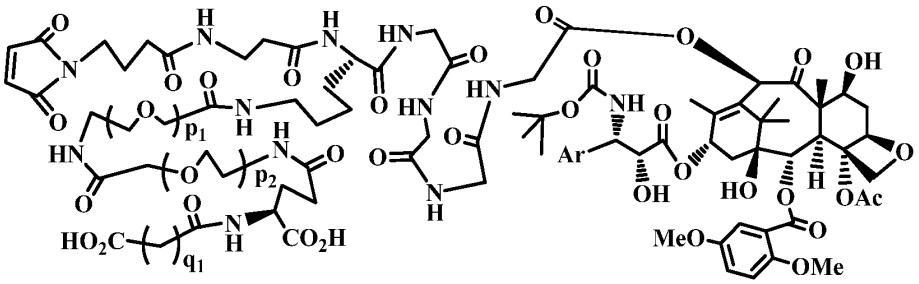
b030,



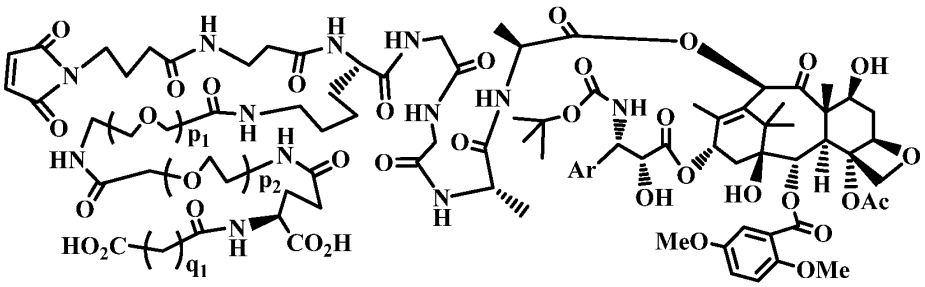
b031,



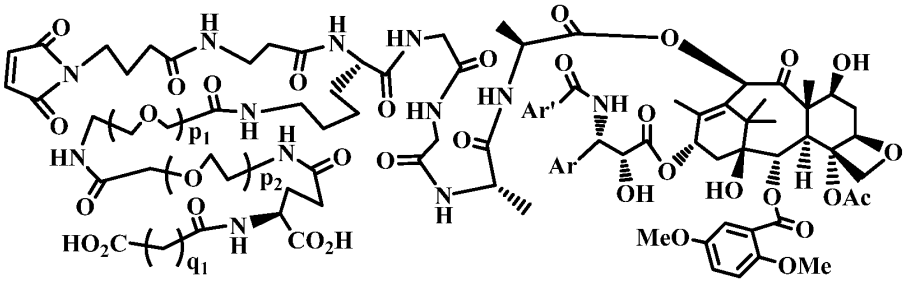
b032,



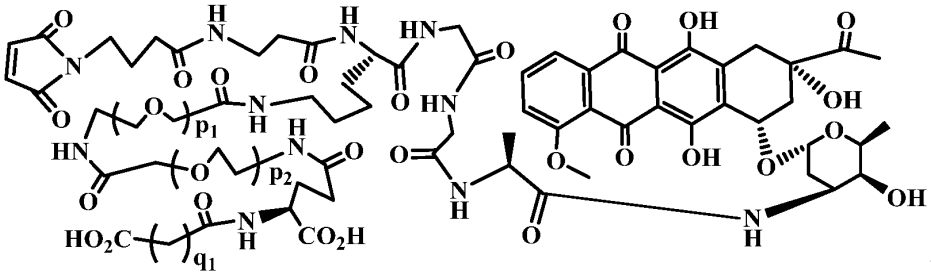
b033,



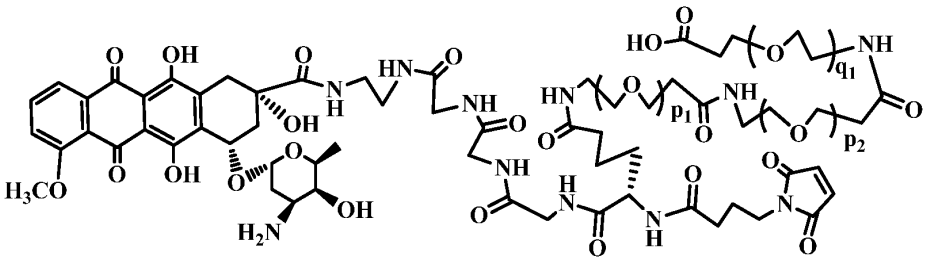
b034,



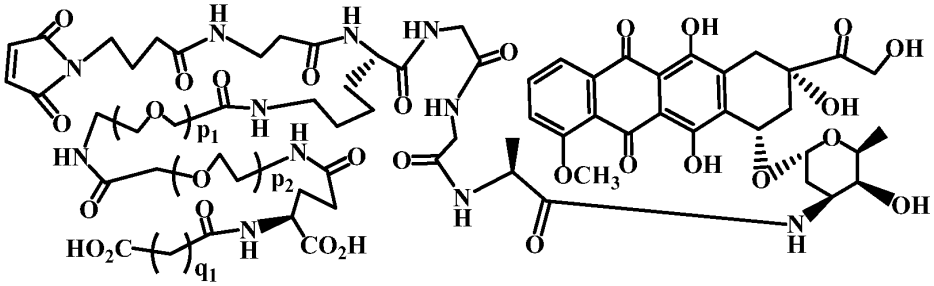
b035,



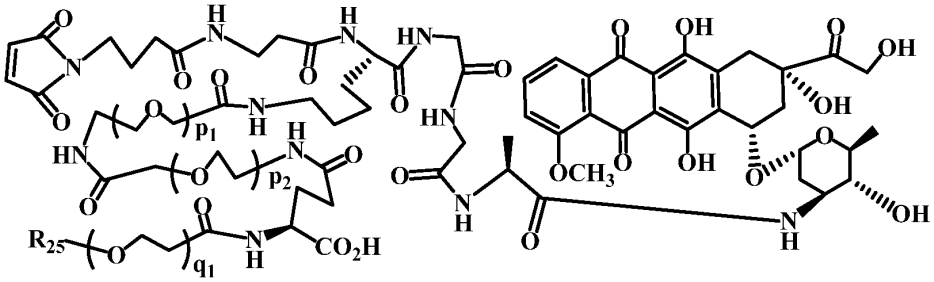
b036,



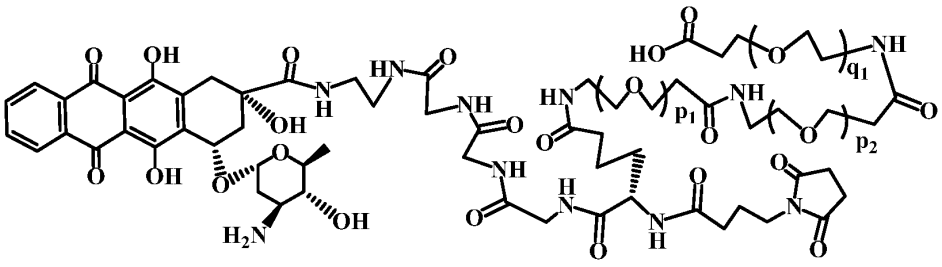
b037,



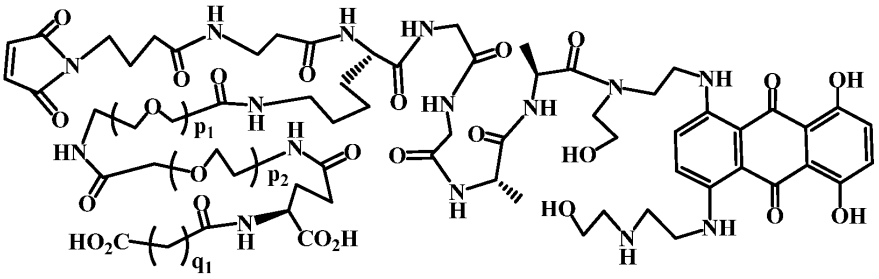
b038,



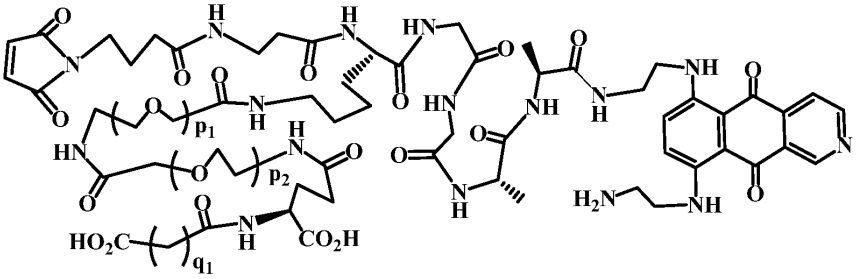
b039,



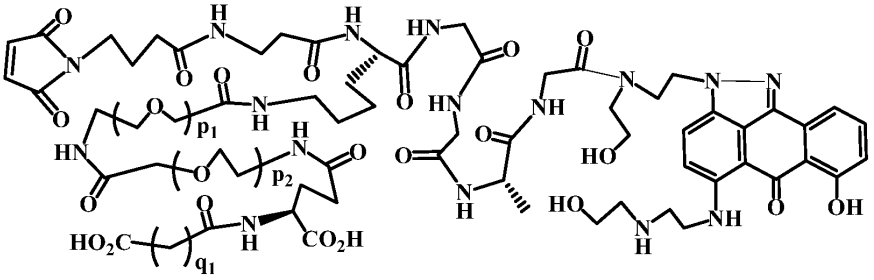
b040,



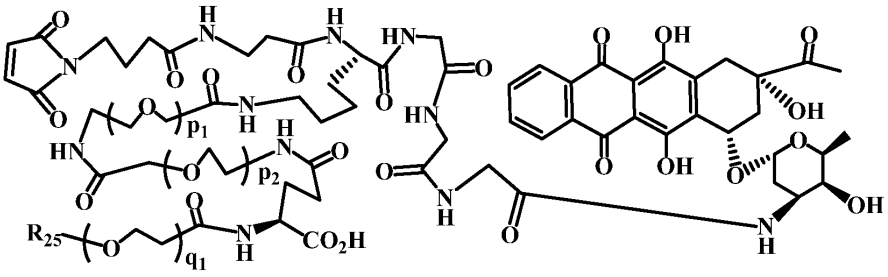
b041,



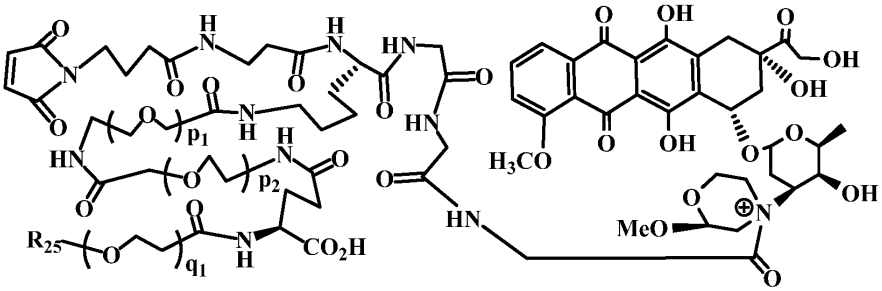
b042,



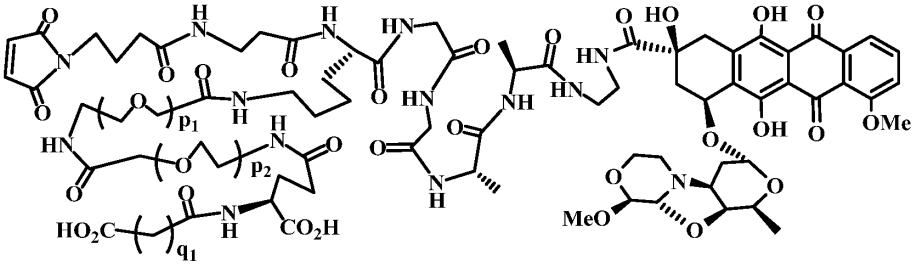
b043,



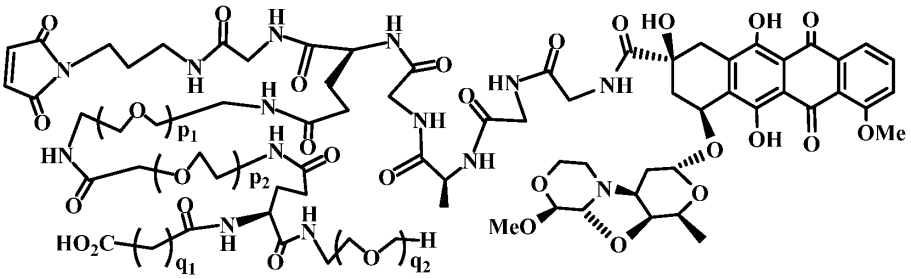
b044,



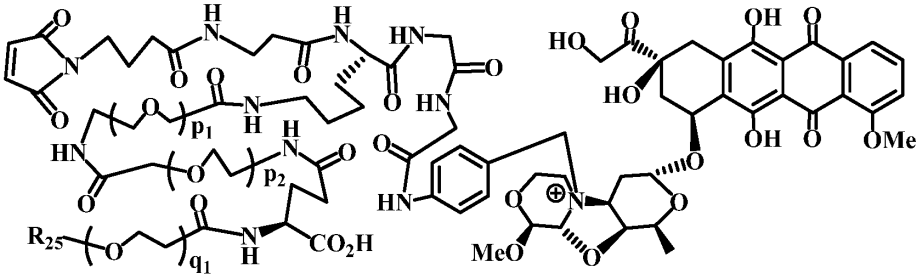
b045,



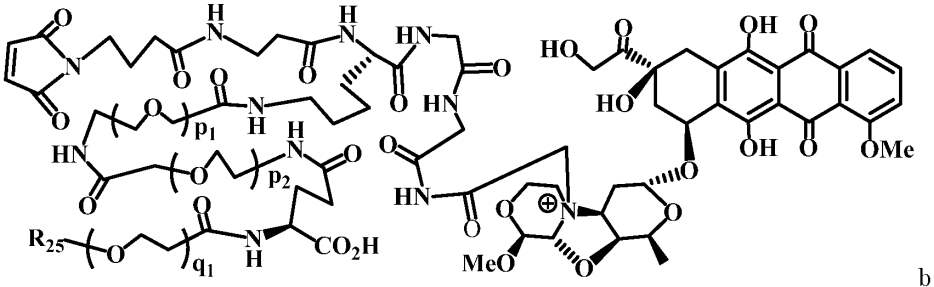
b046,



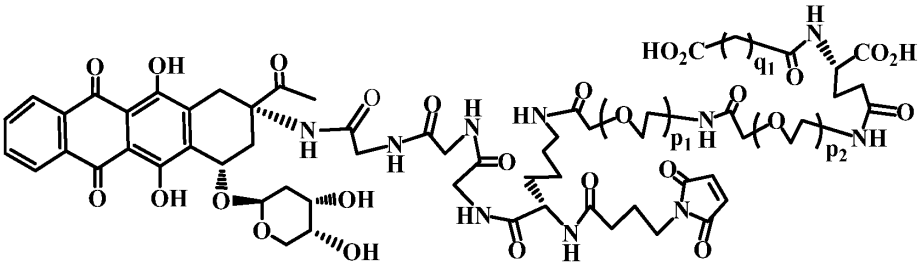
b047,



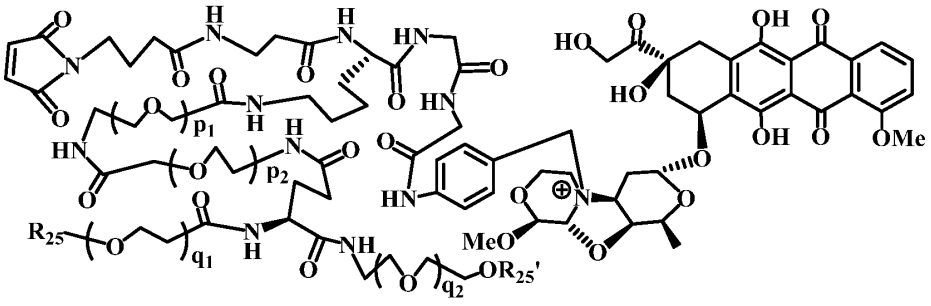
b048,



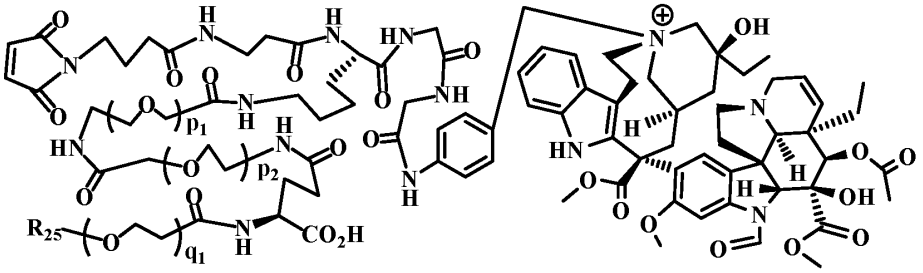
b049,



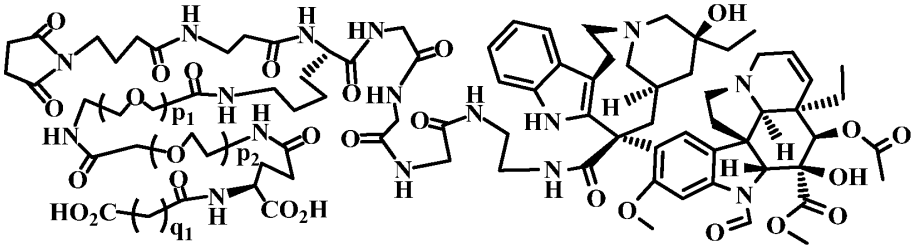
b050,



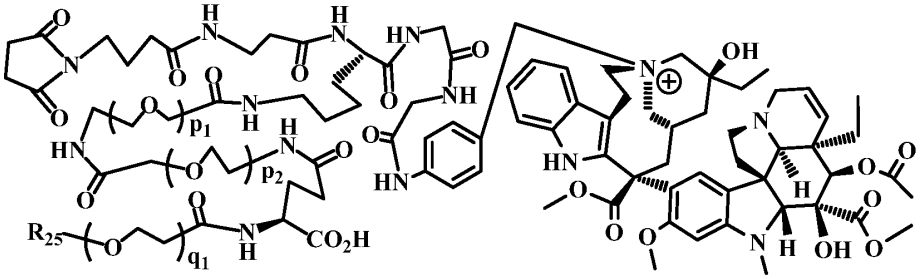
b051,



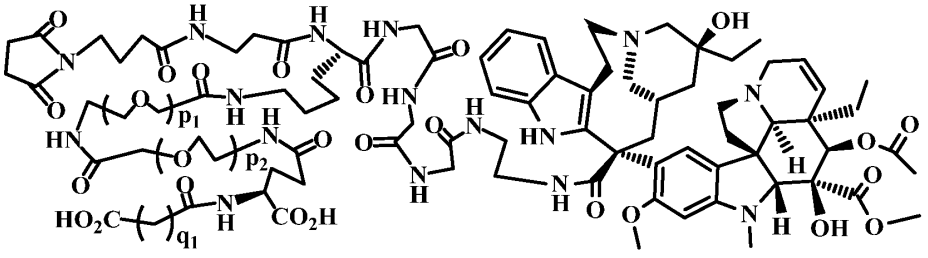
b052,



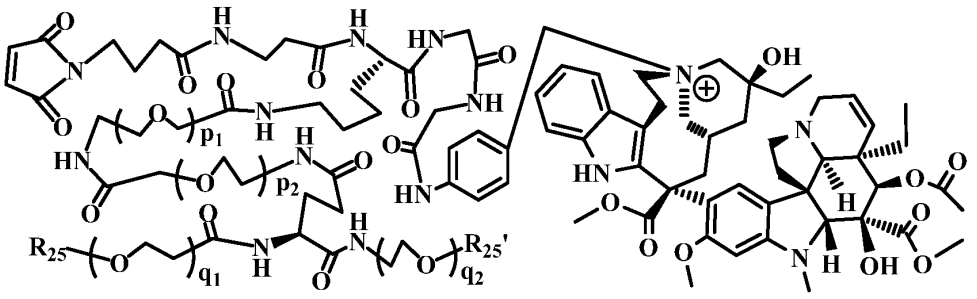
b053,



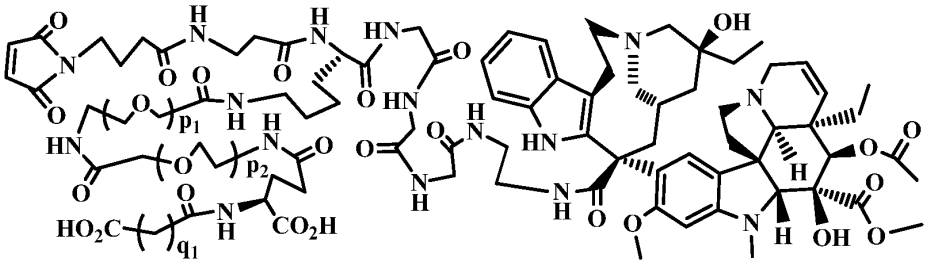
b054,



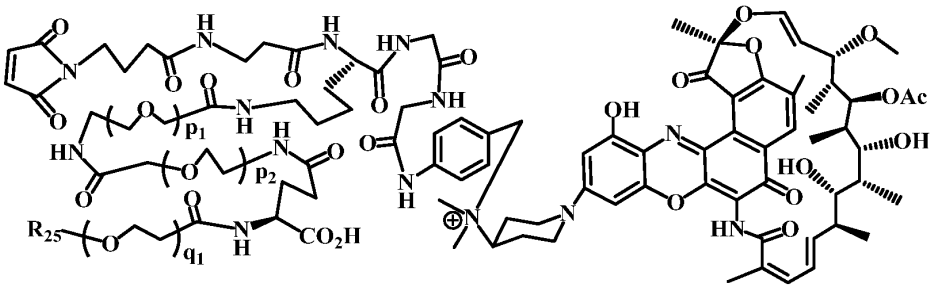
b055,



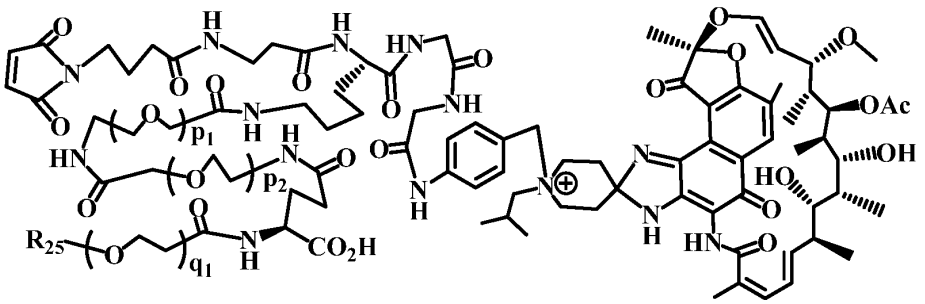
b056,



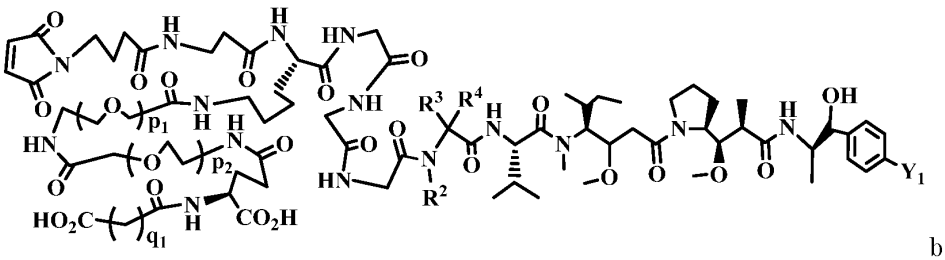
b057,



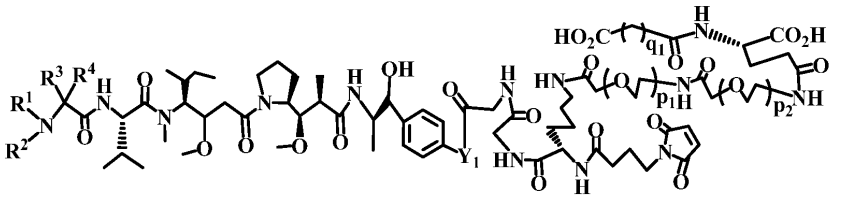
b058,



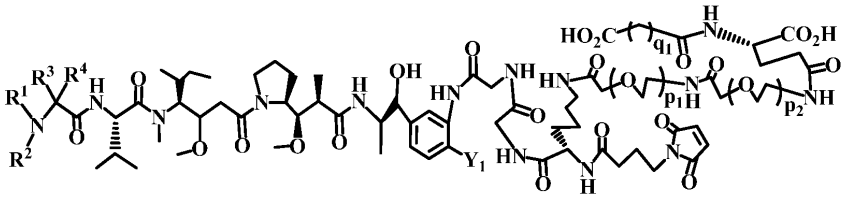
b059,



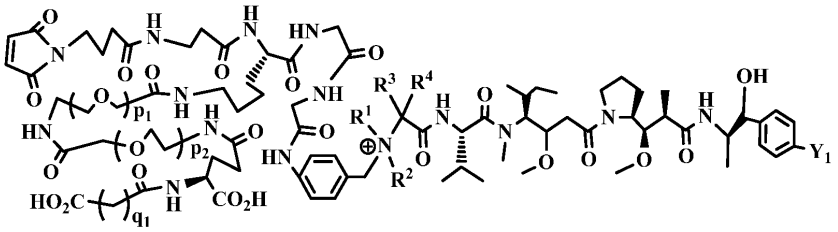
b060,



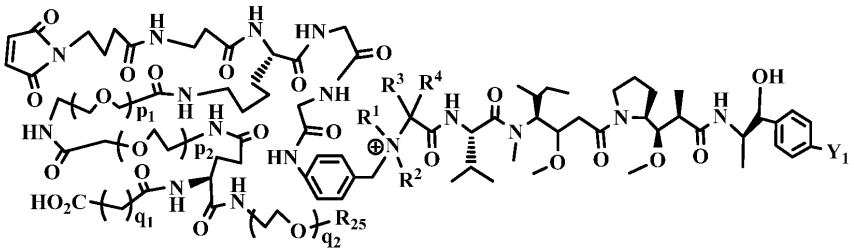
b061,



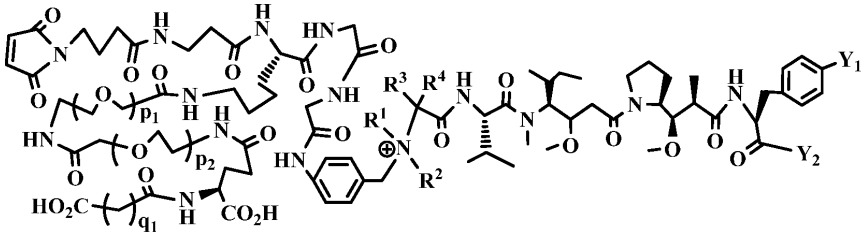
b062,



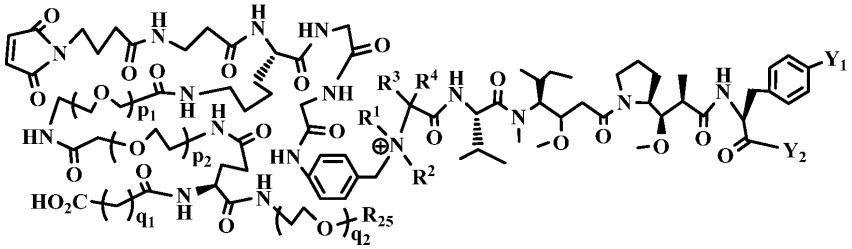
b063,



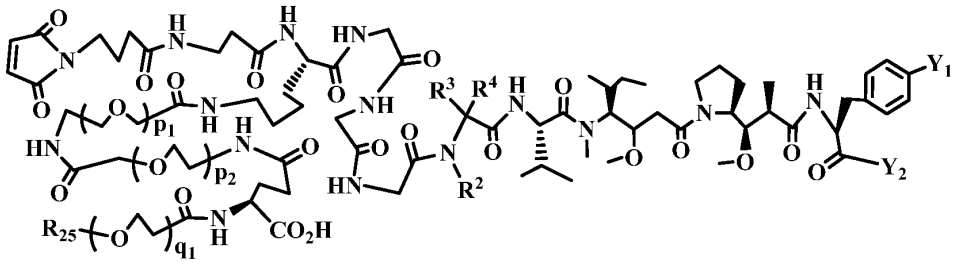
b064,



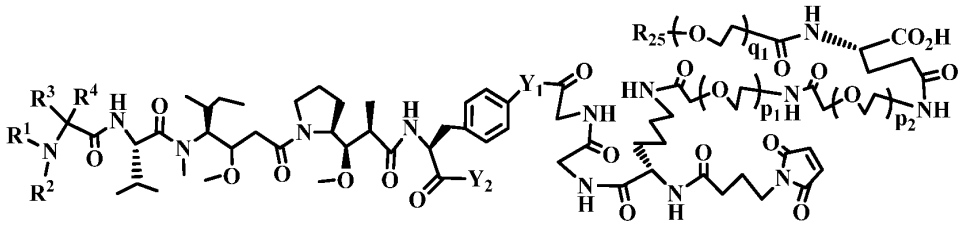
b065,



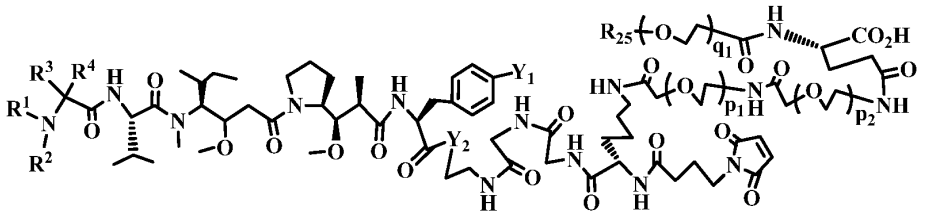
b066,



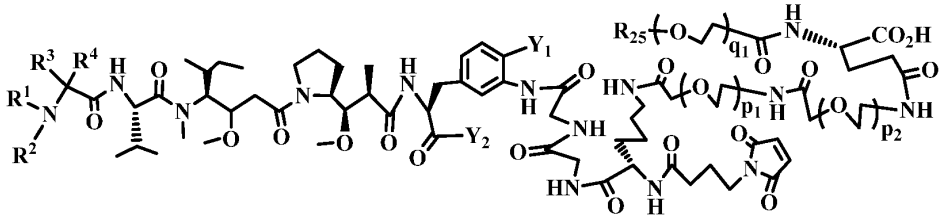
b067,



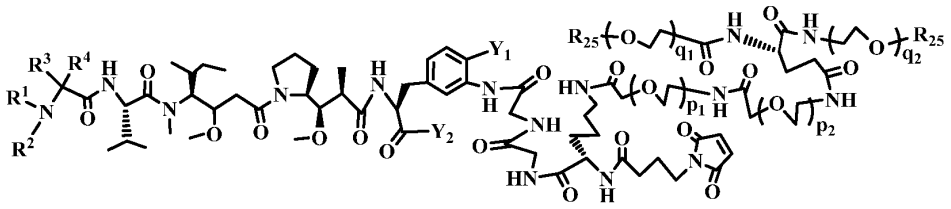
b068,



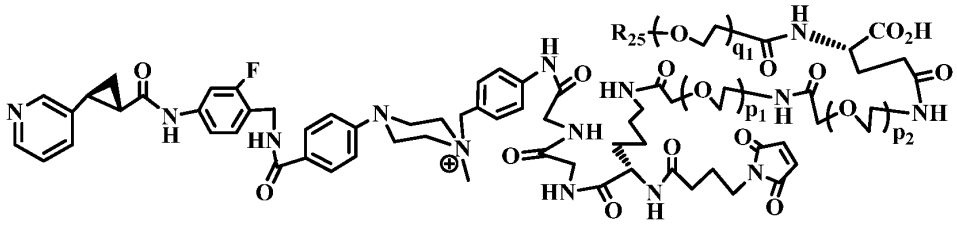
b069,



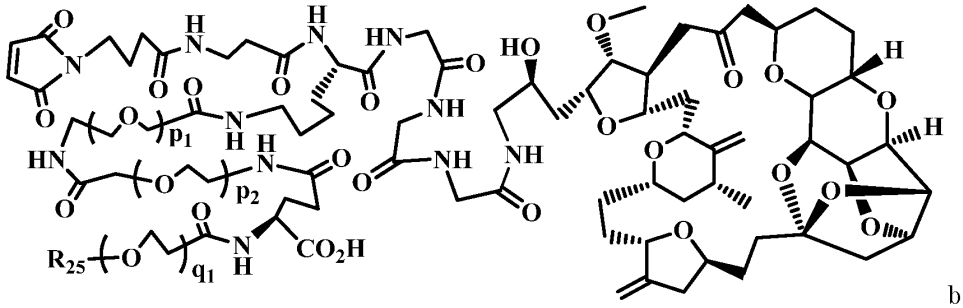
b070,



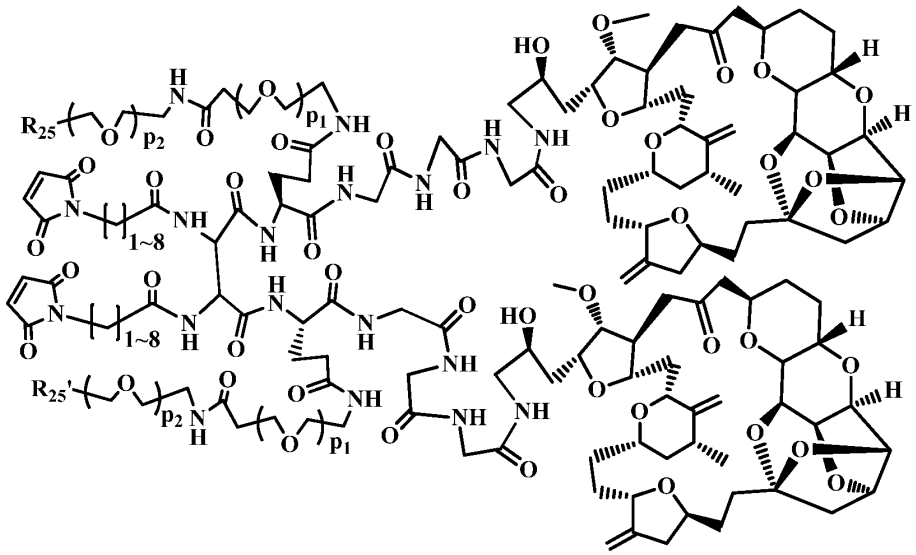
b071,



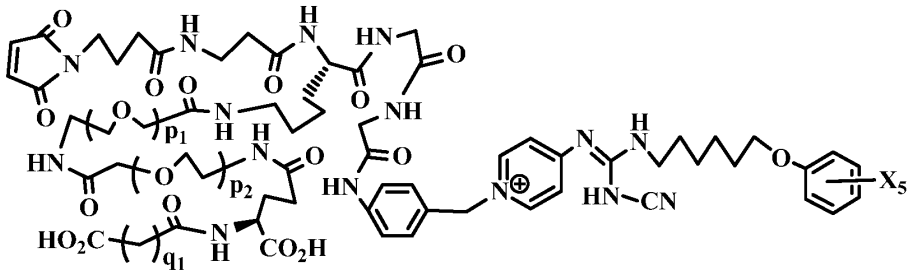
b072,



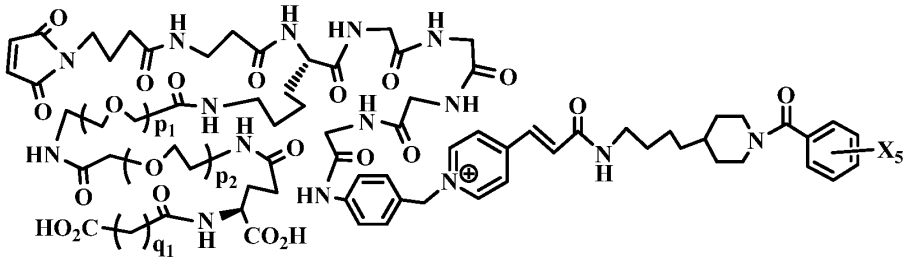
b073,



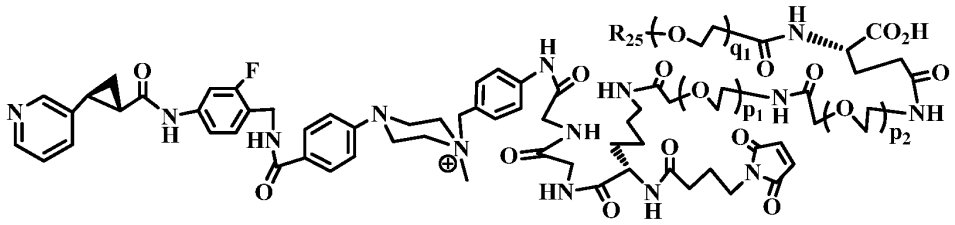
b074,



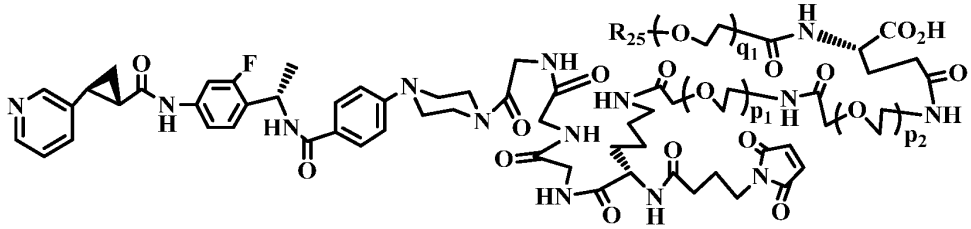
b075,



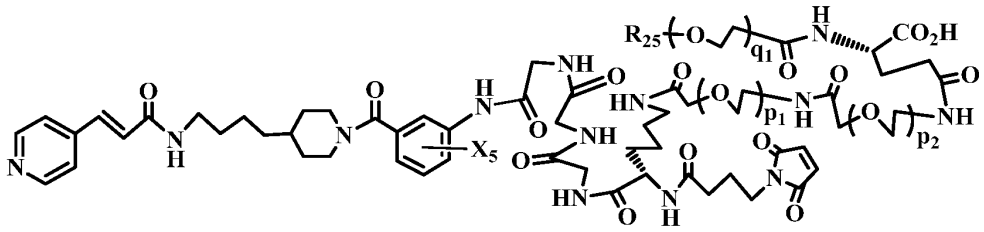
b076,



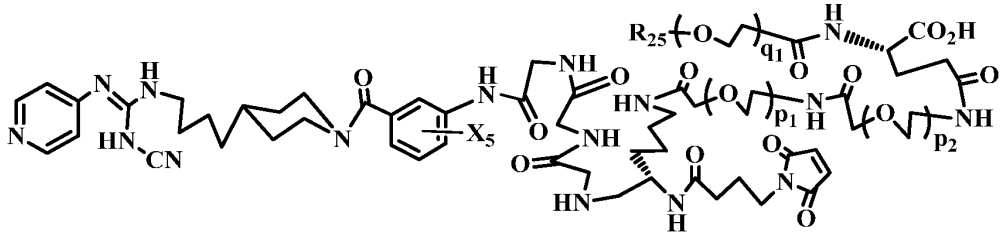
b077,



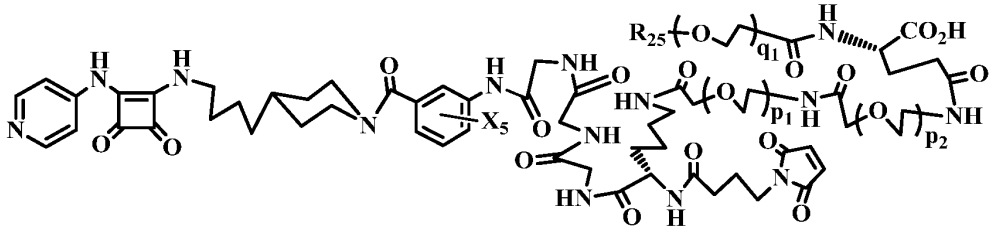
b078,



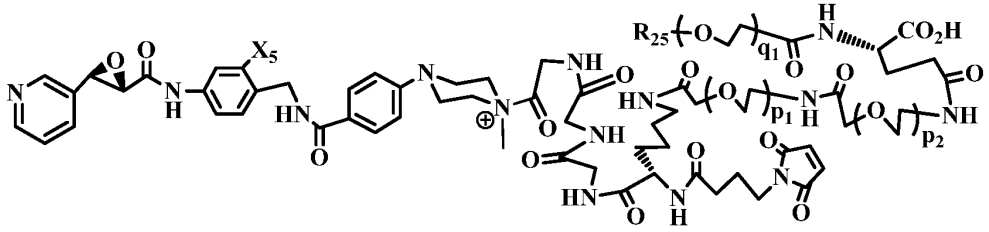
b079,



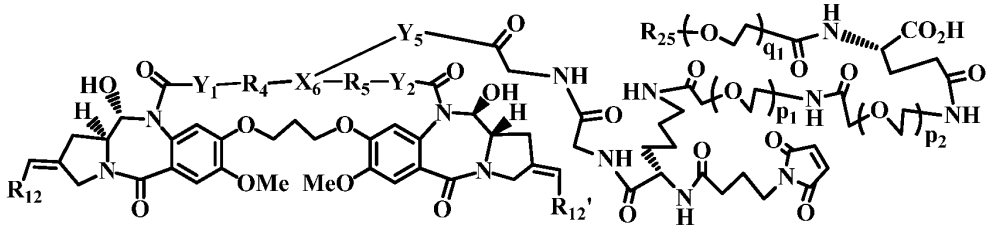
b080,



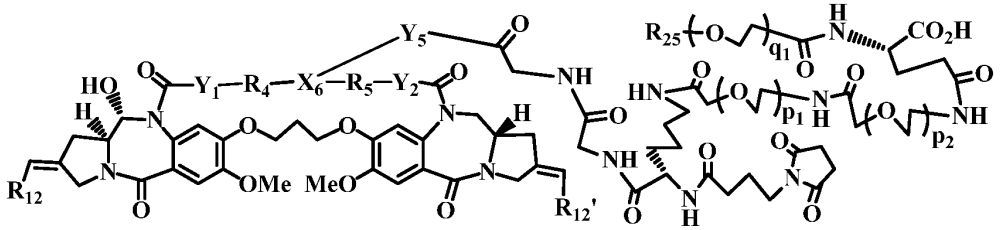
b081,



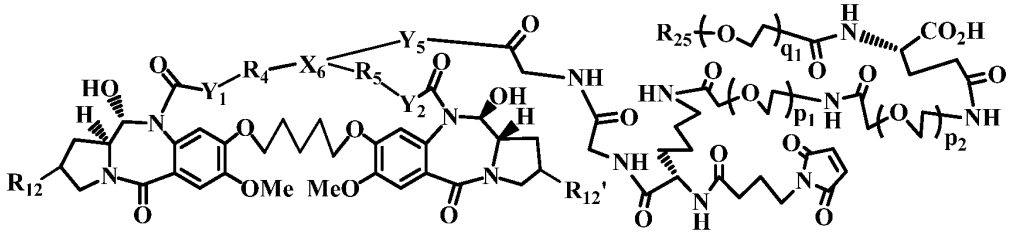
b082,



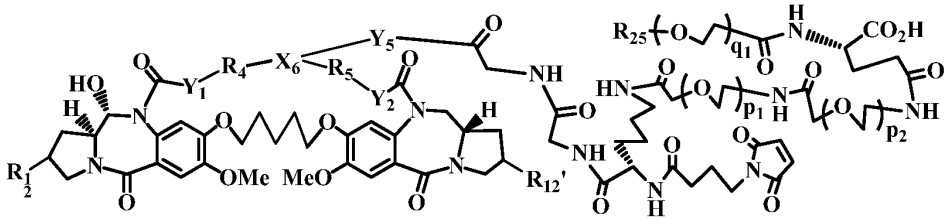
b083,



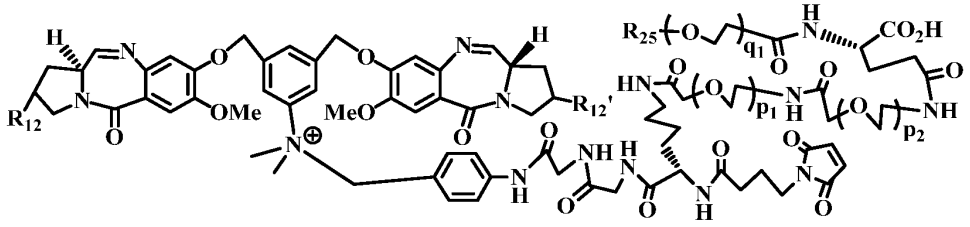
b084,



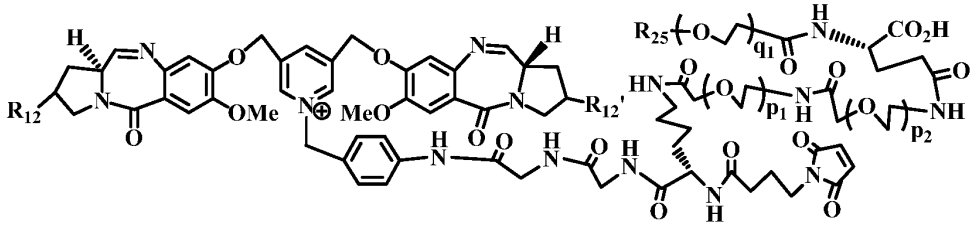
b085,



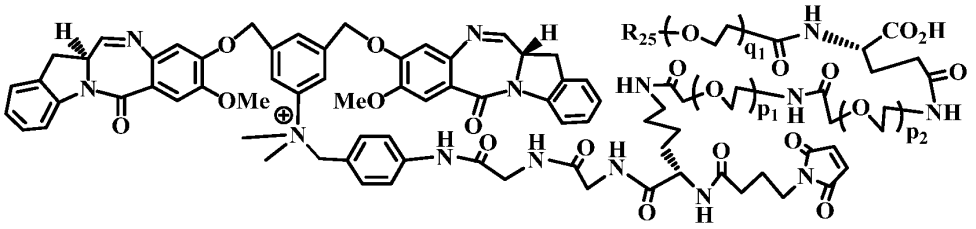
b086,



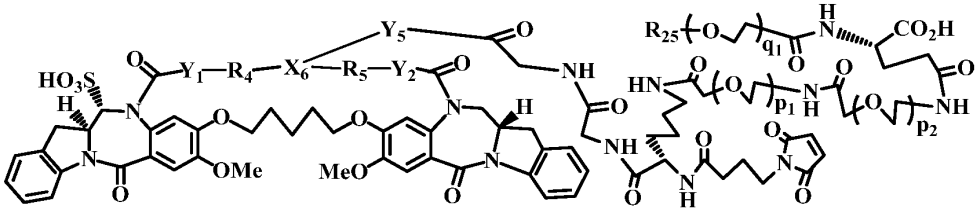
b087,



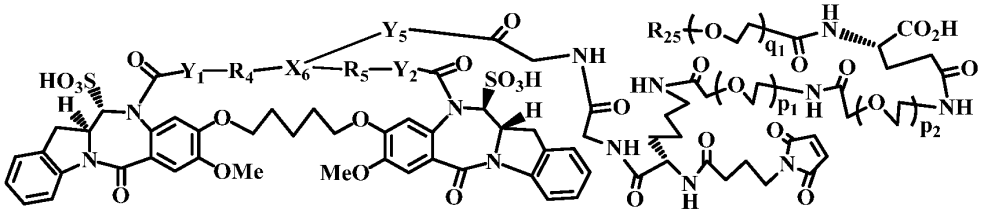
b088,



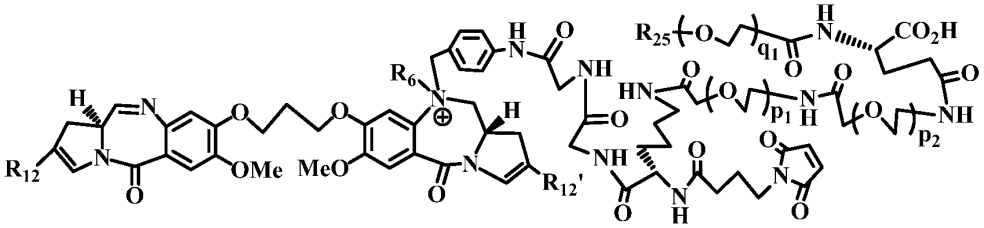
b089,



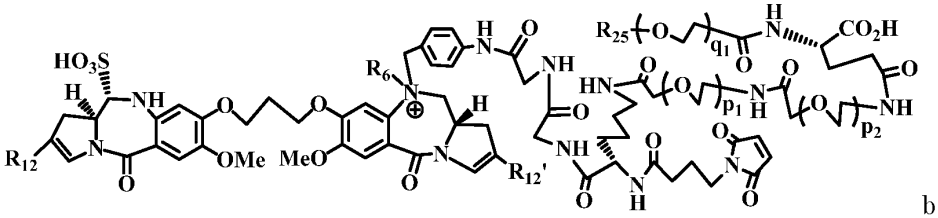
b090,



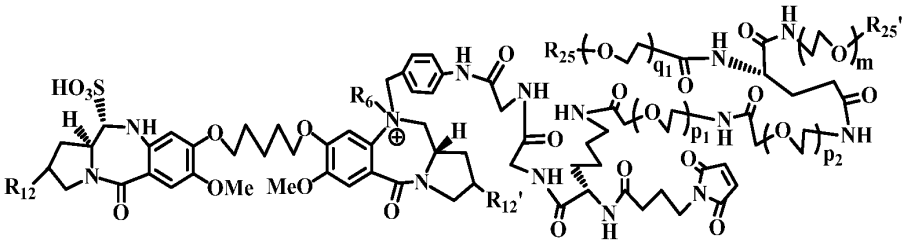
b091,



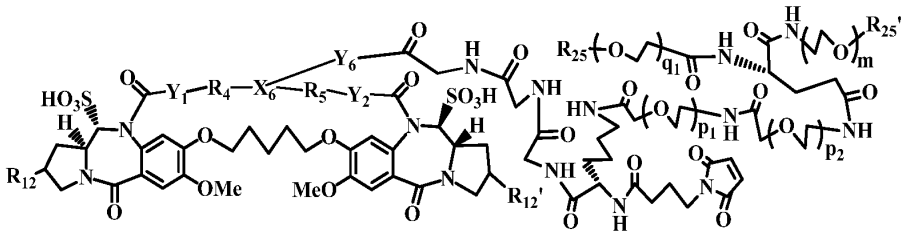
b092,



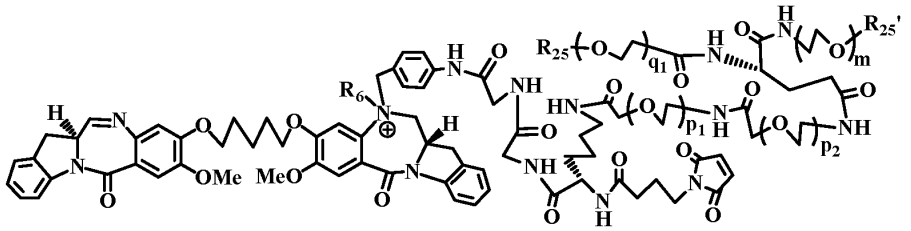
b093,



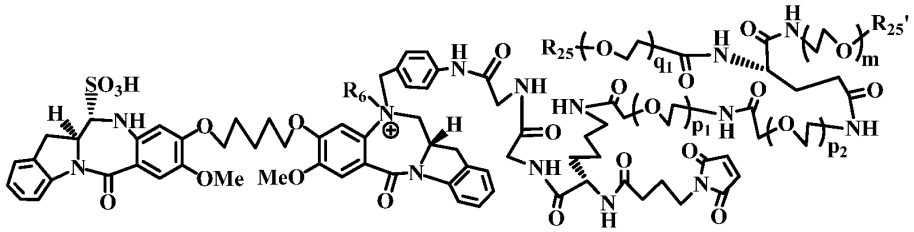
b094,



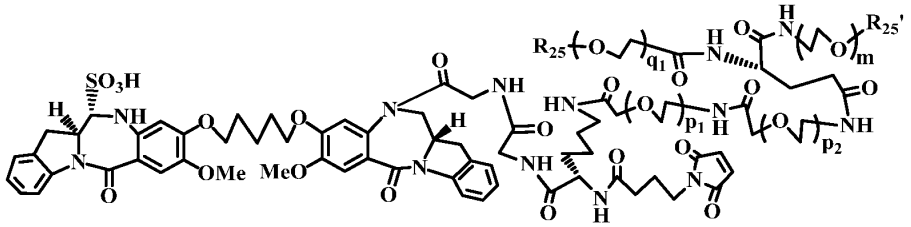
b095,



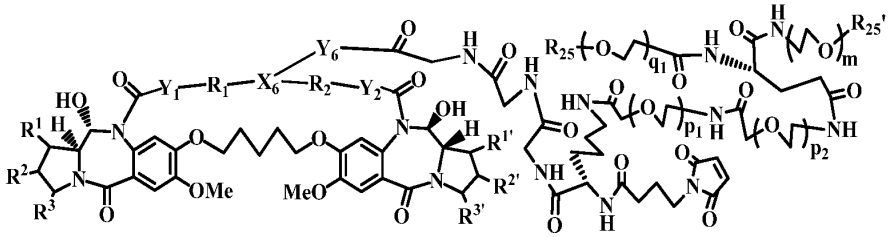
b096,



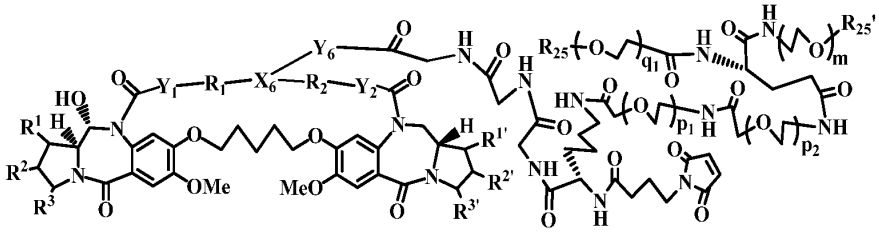
b097,



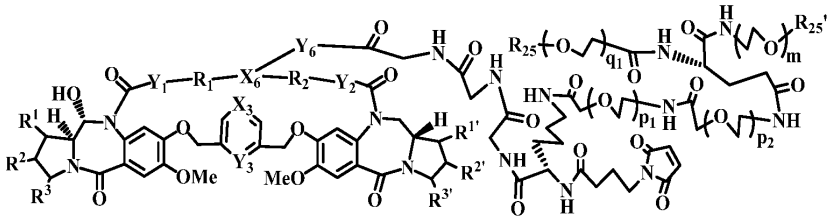
b098,



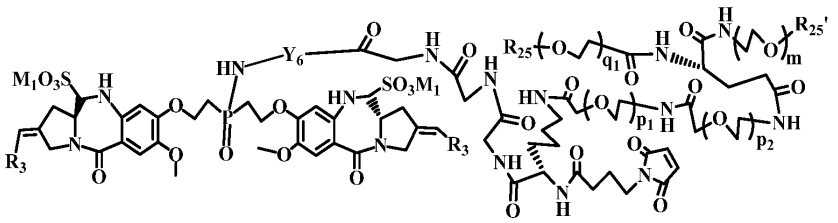
b099,



b100,

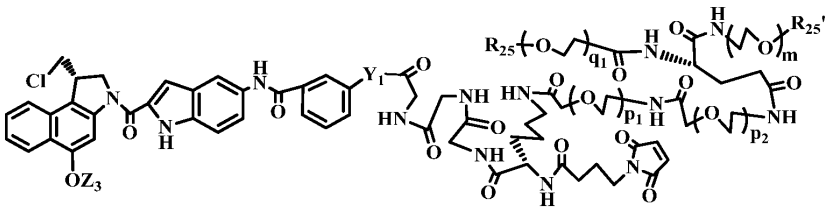


b101,

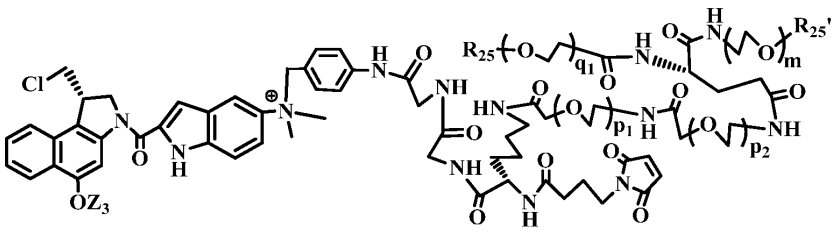


b102,

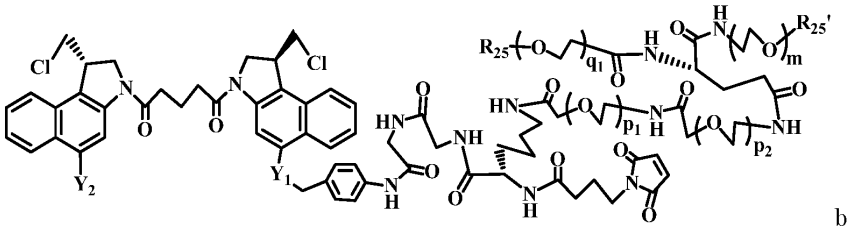
,



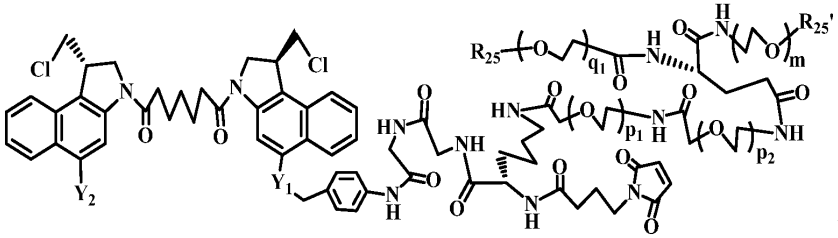
b103,



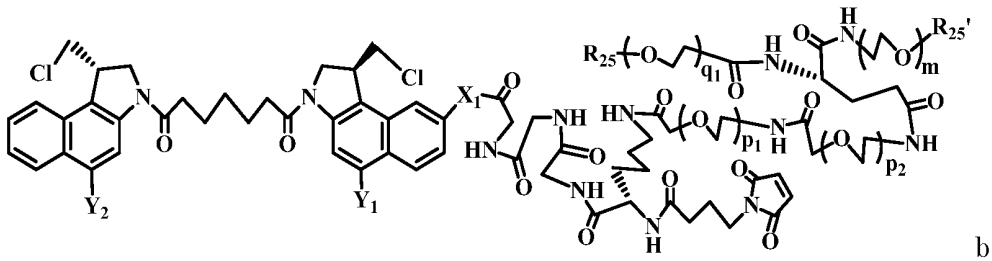
b104,



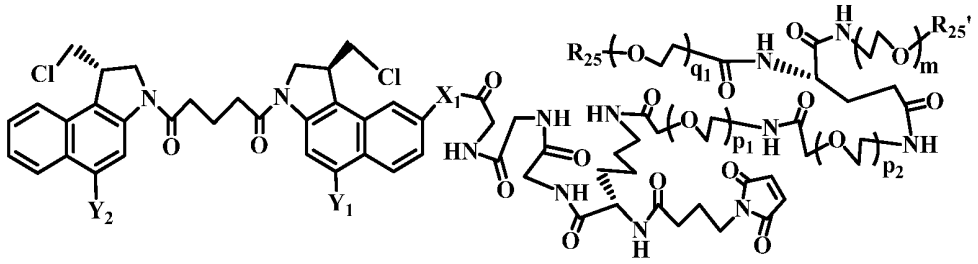
b105,



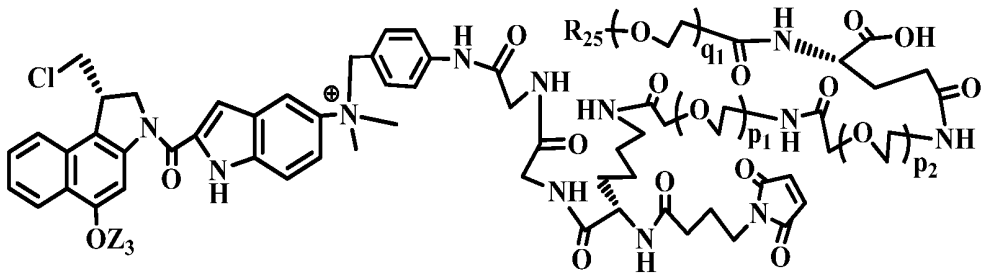
b106,



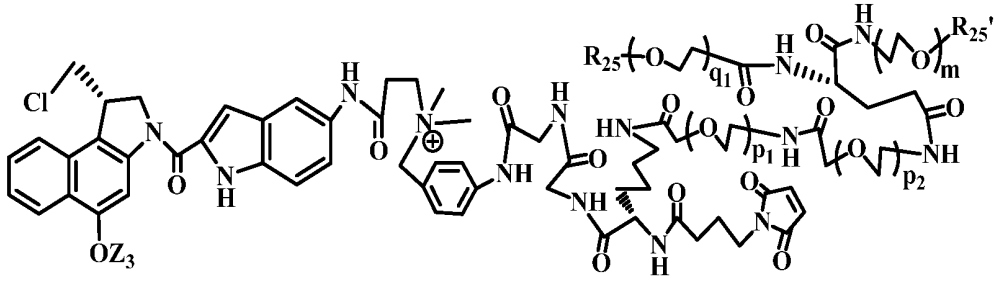
b107,



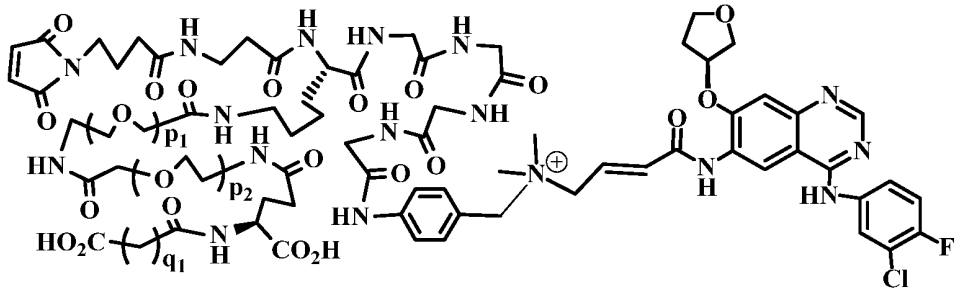
b108,



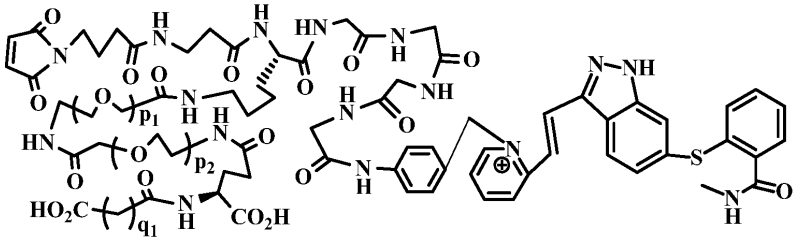
b109,



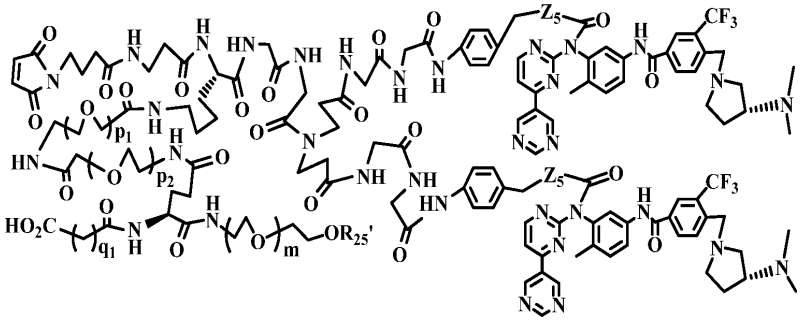
b110,



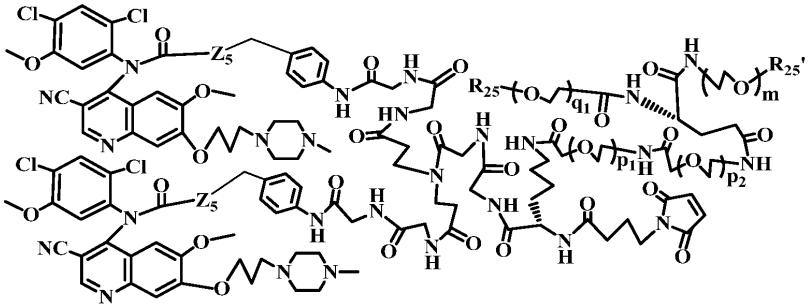
b111,



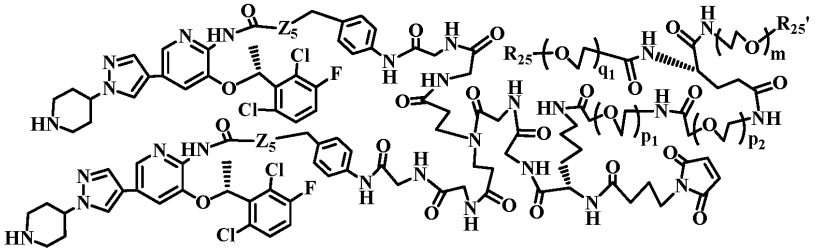
b112,



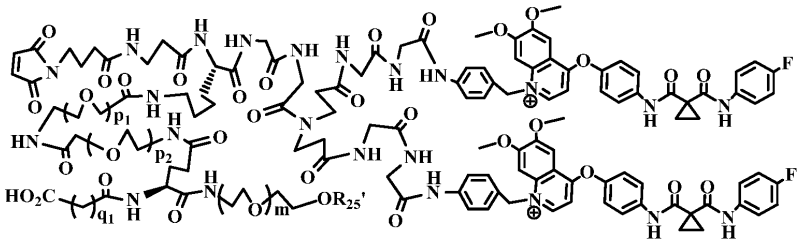
b113,



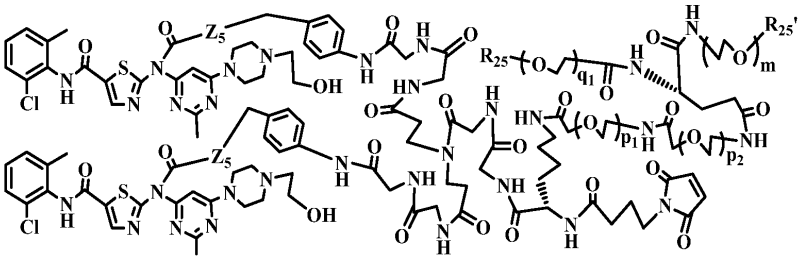
b114,



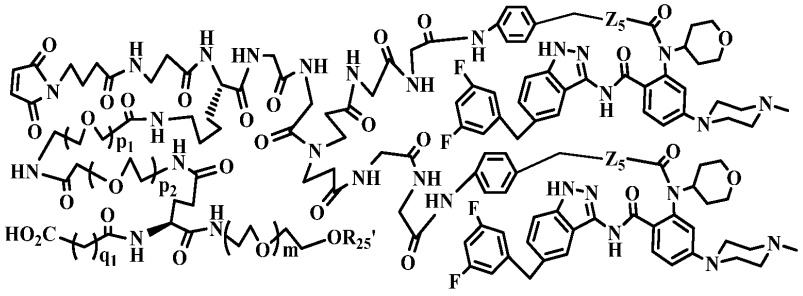
b115,



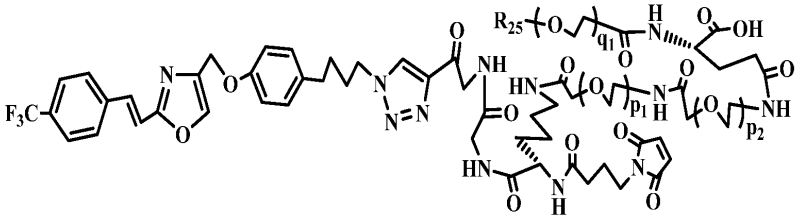
b116,



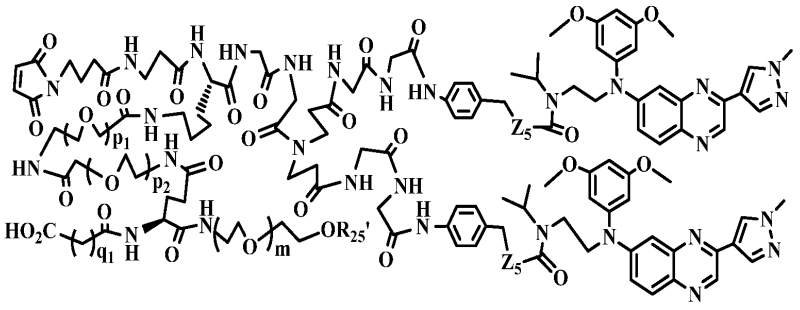
b117,



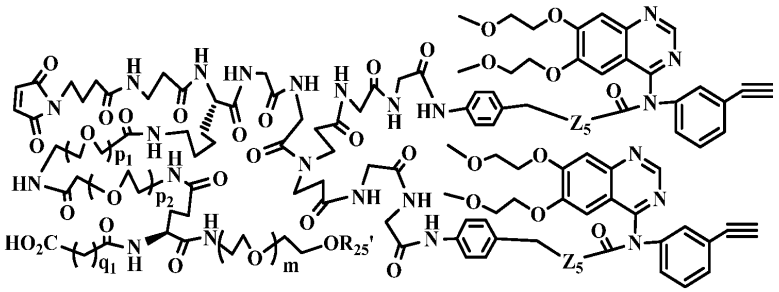
b118,



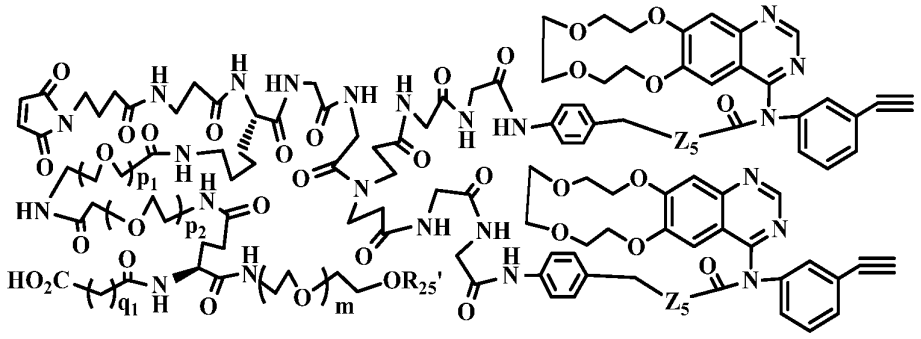
b119,



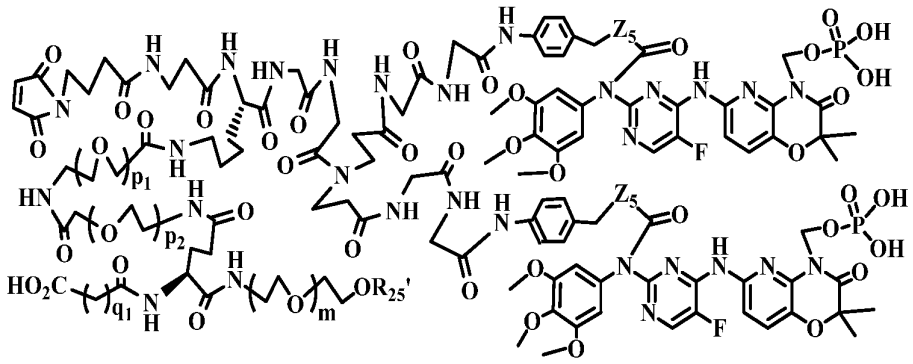
b120,



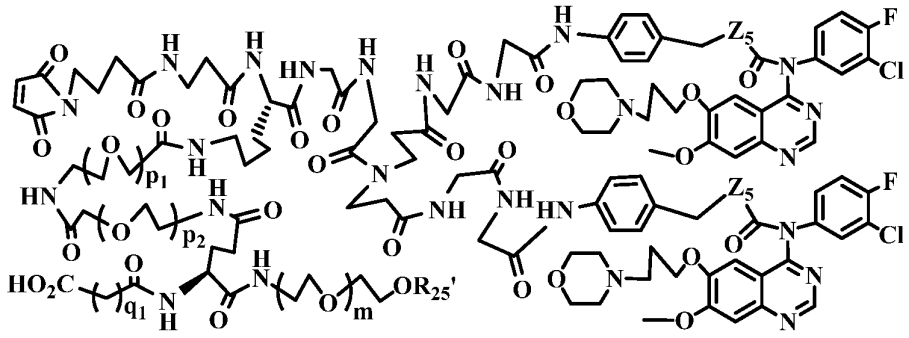
b121,



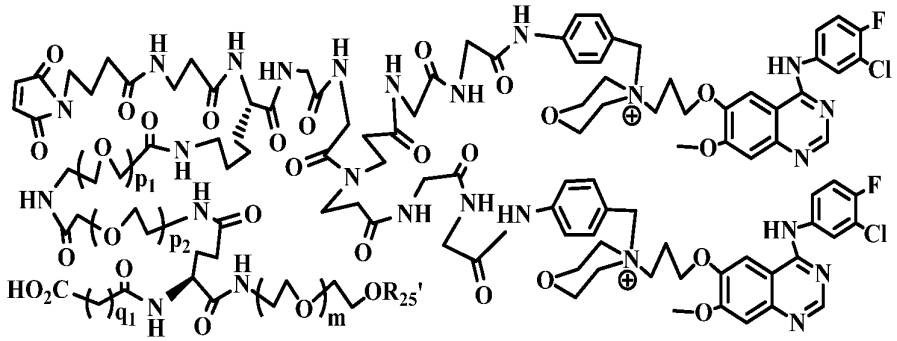
b122,



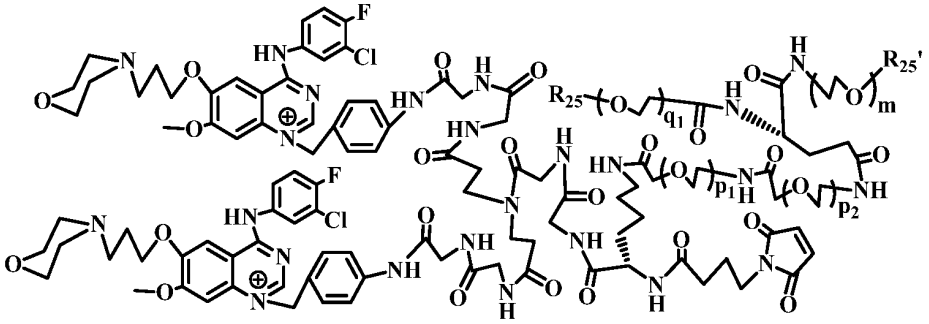
b123,



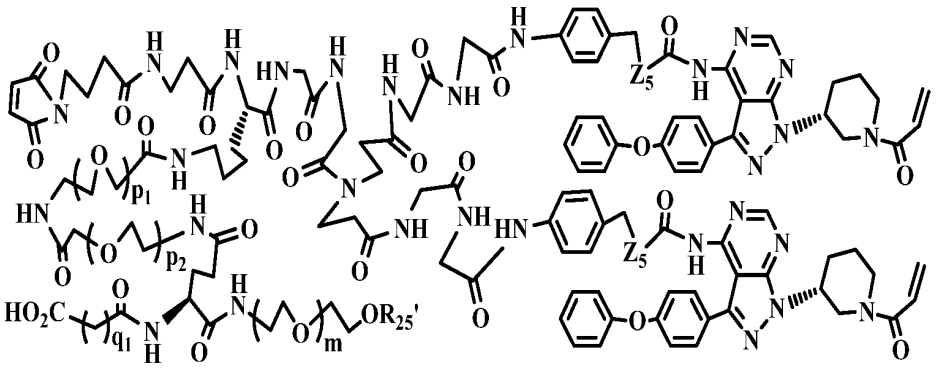
b124,



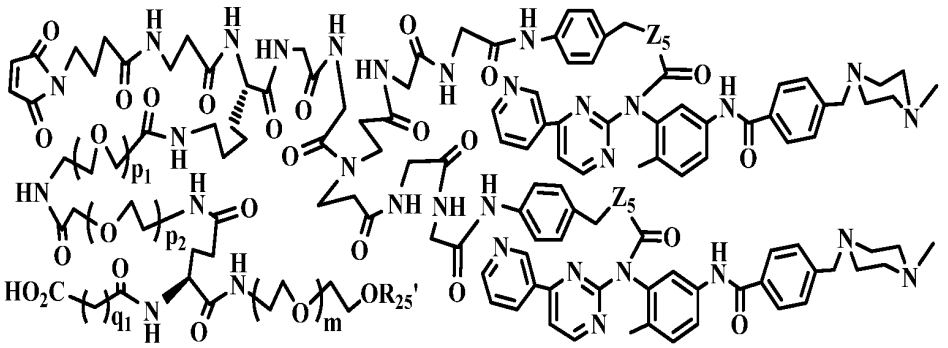
b125,



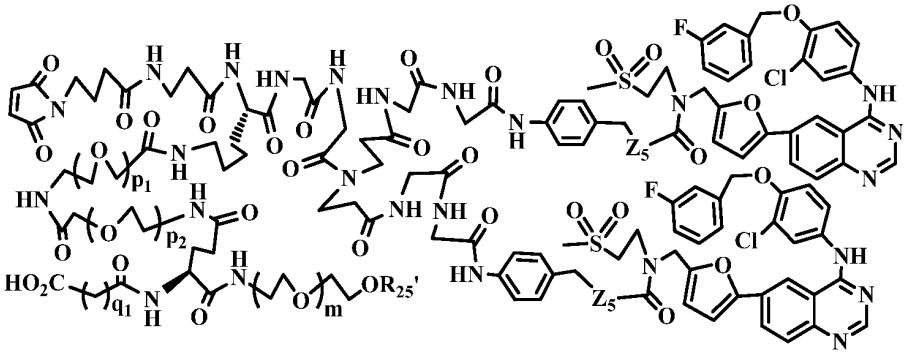
b126,



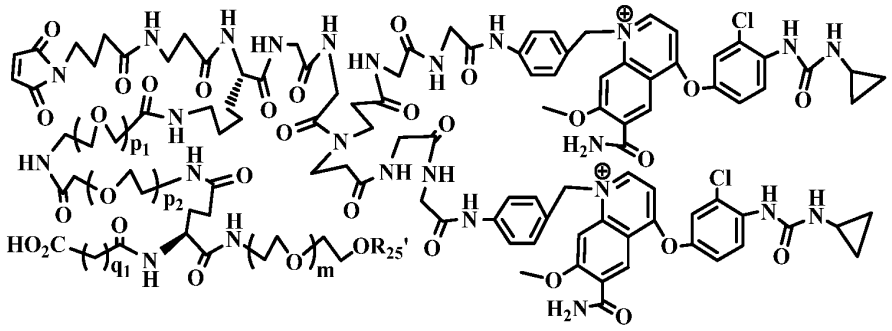
b127,



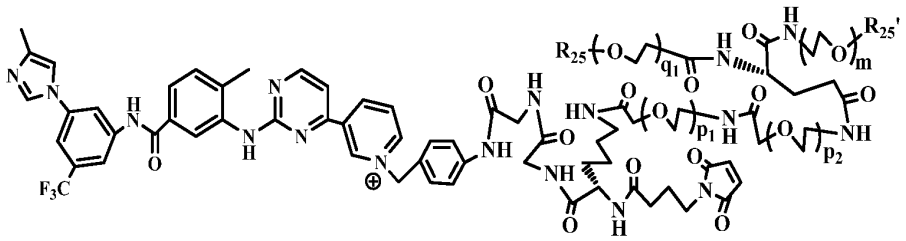
b128,



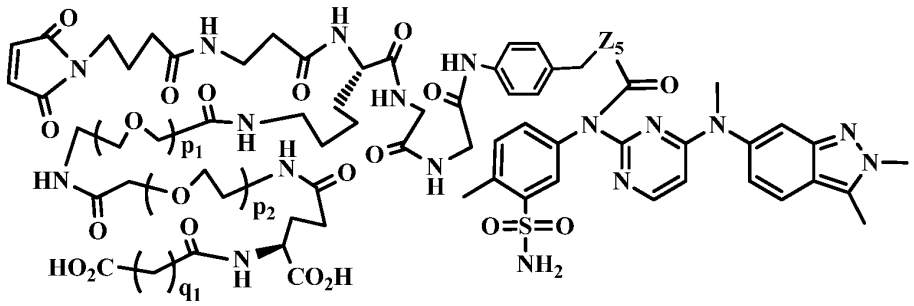
b129,



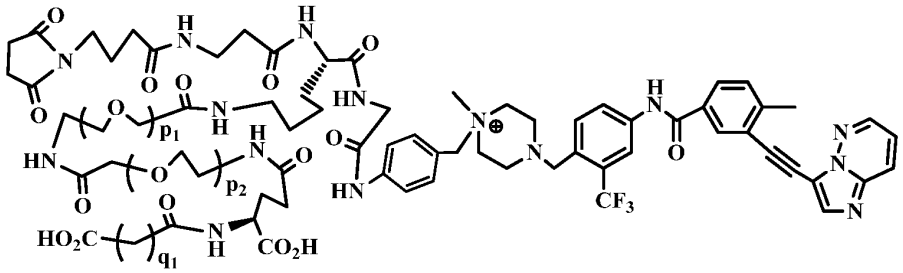
b130,



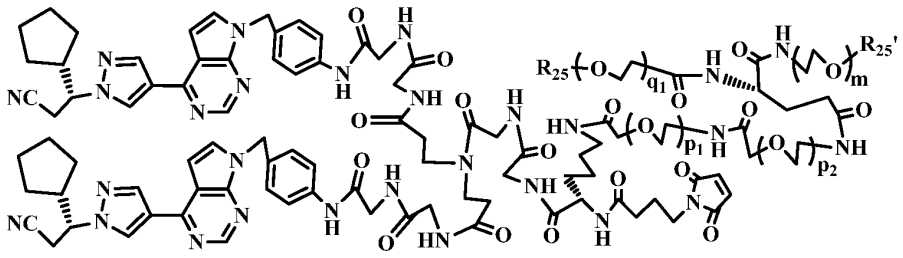
b131,



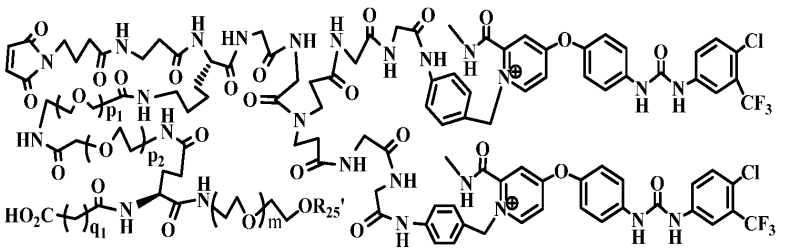
b132,



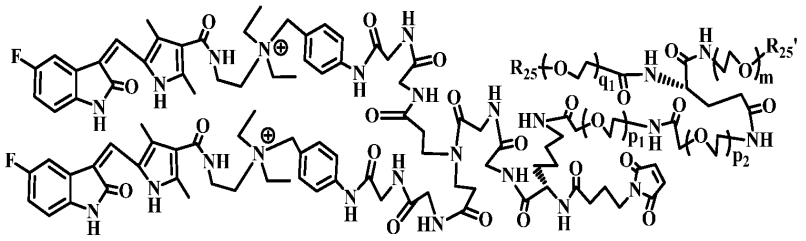
b133,



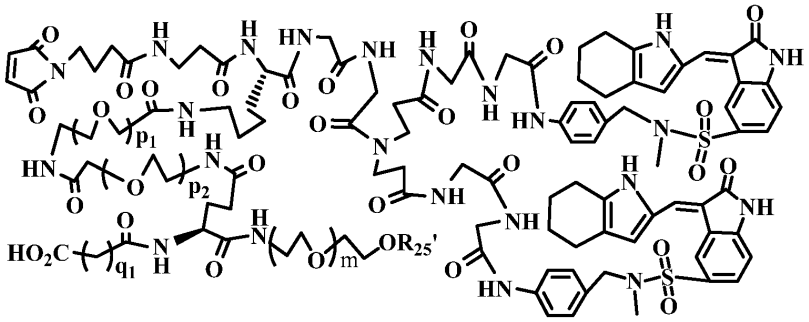
b134,



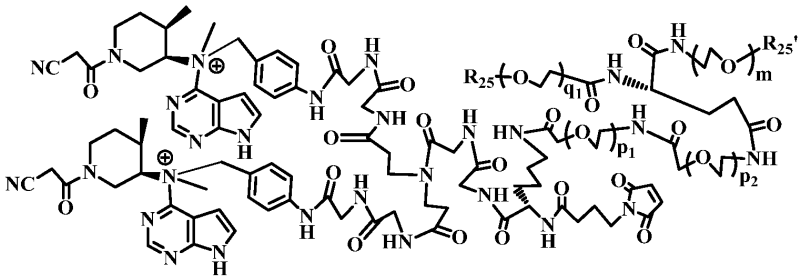
b135,



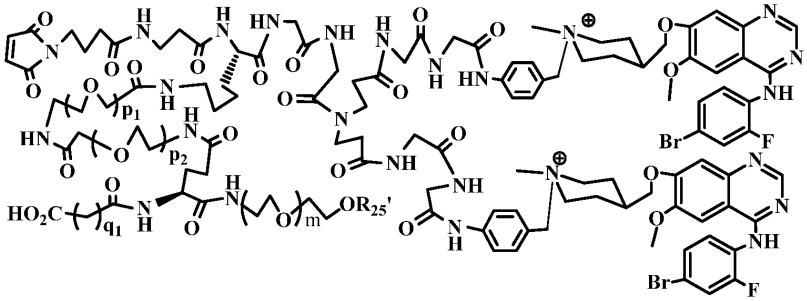
b136,



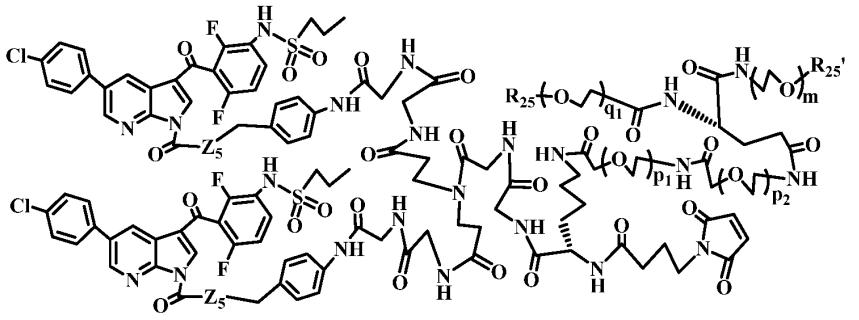
b137,



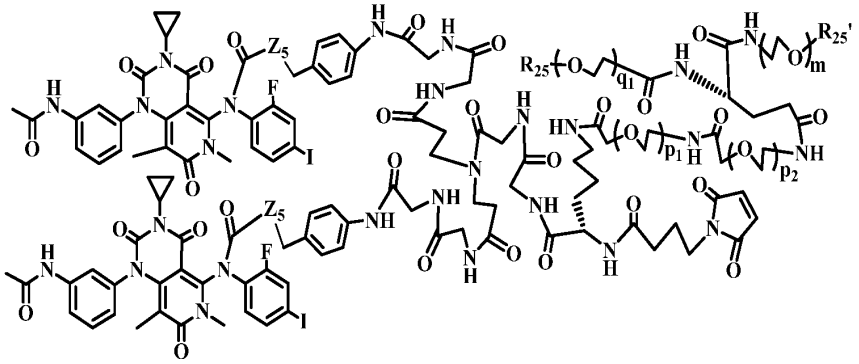
b138,



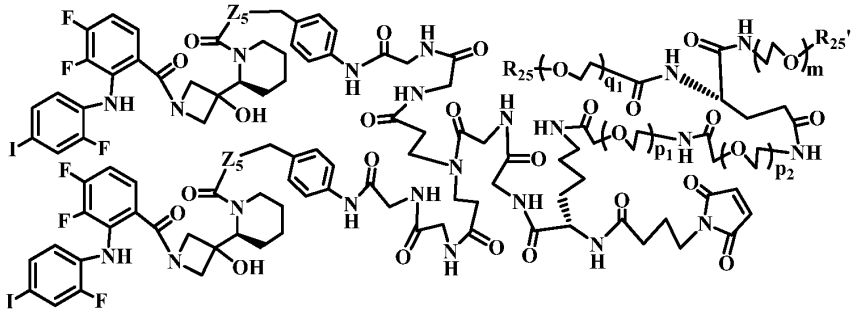
b139,



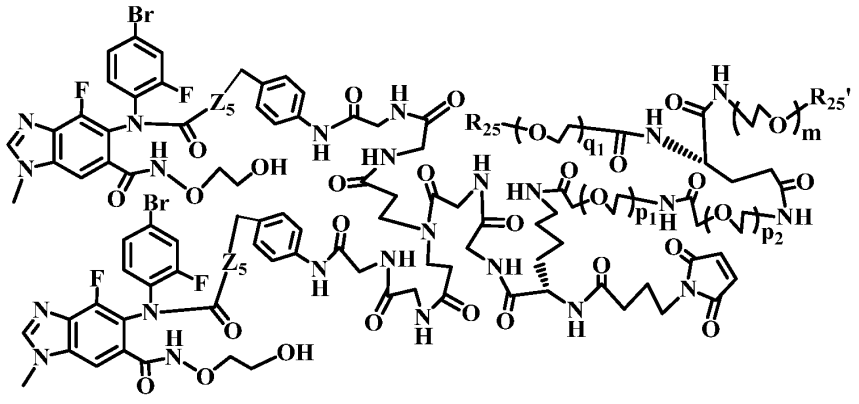
b140,



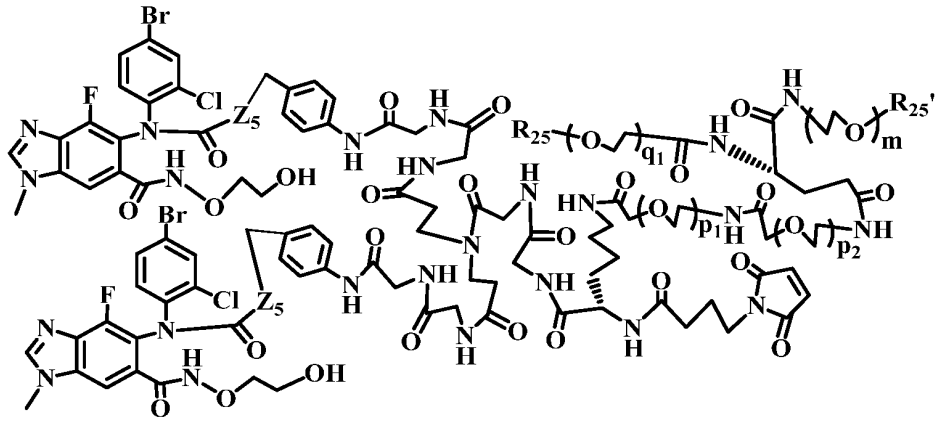
b141,



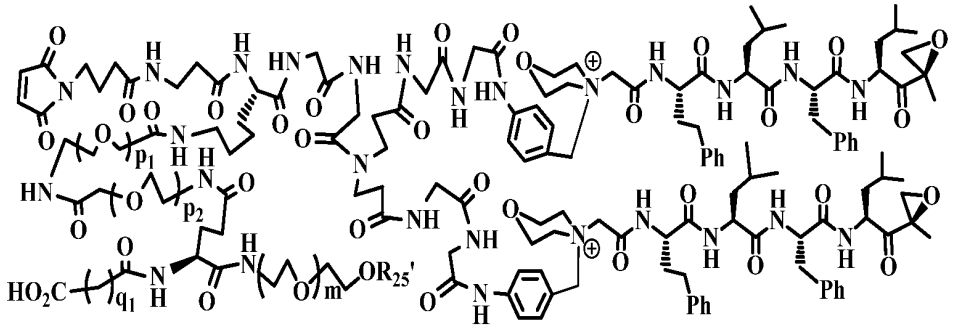
b142,



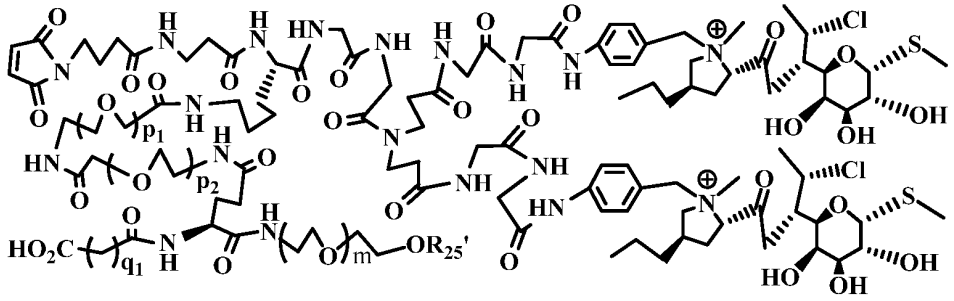
b143,



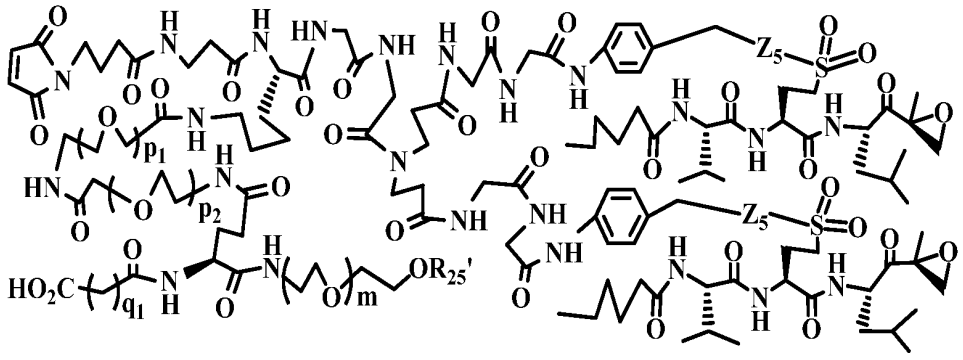
b144,



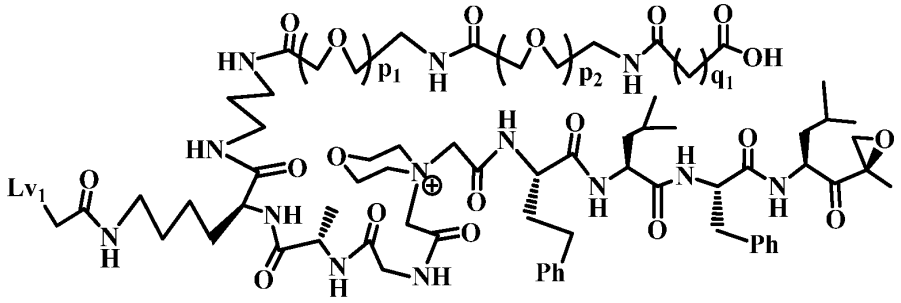
b145,



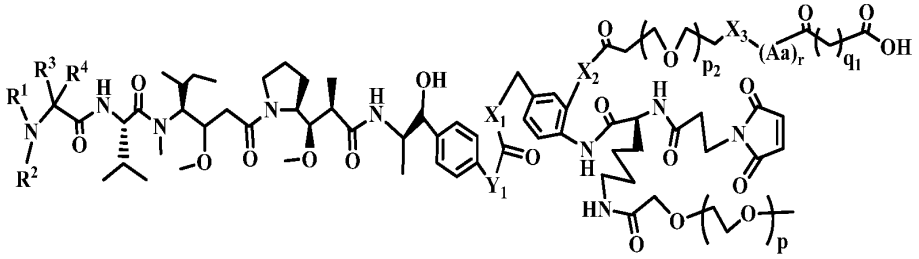
b146,



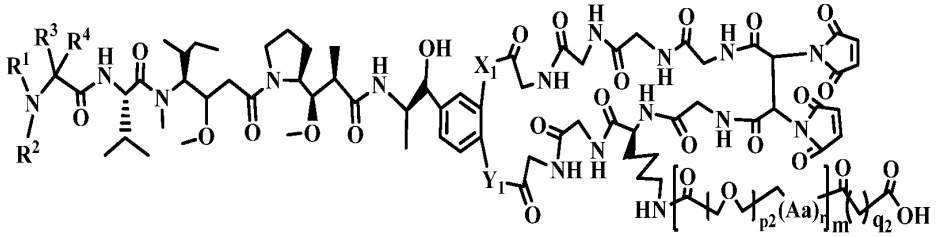
b147,



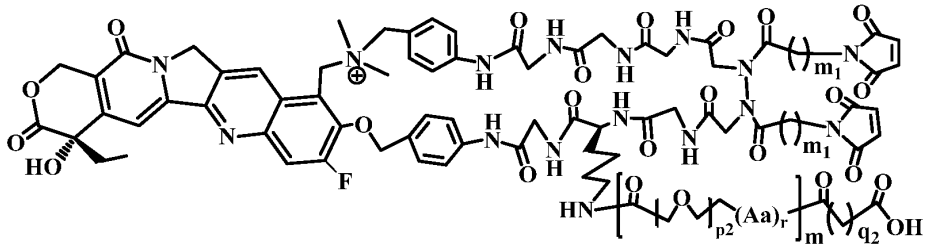
b148,



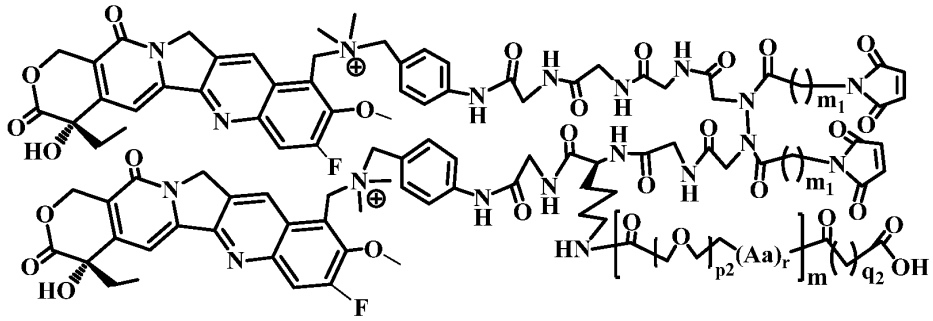
b149,



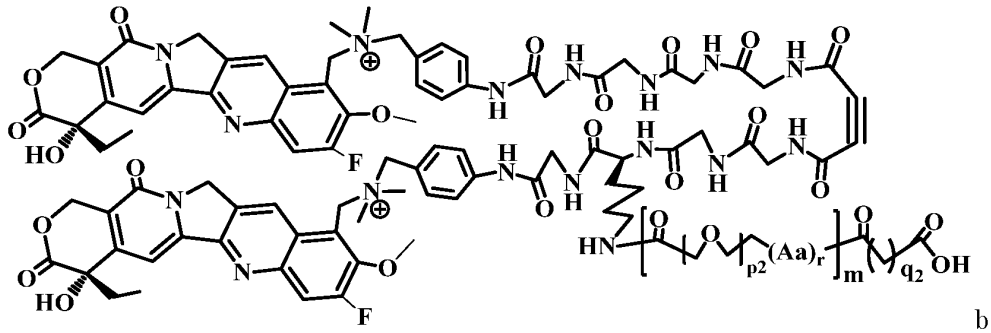
b150,



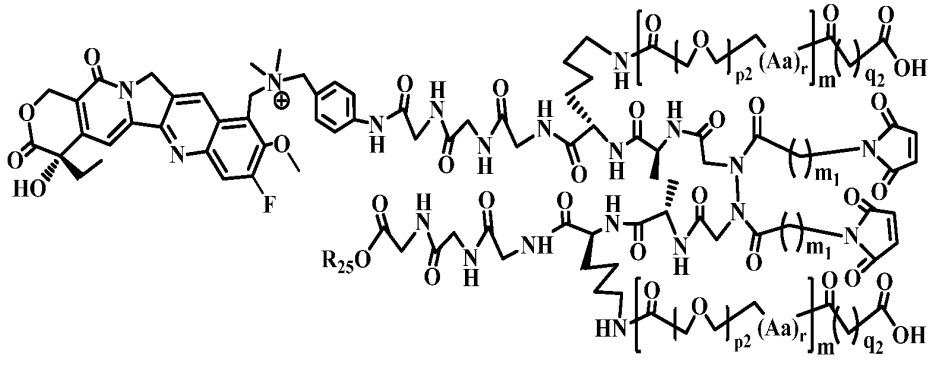
b151,



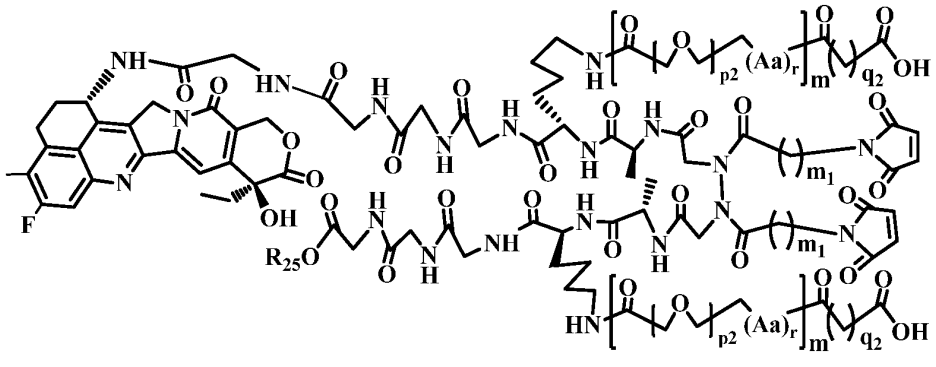
b152,



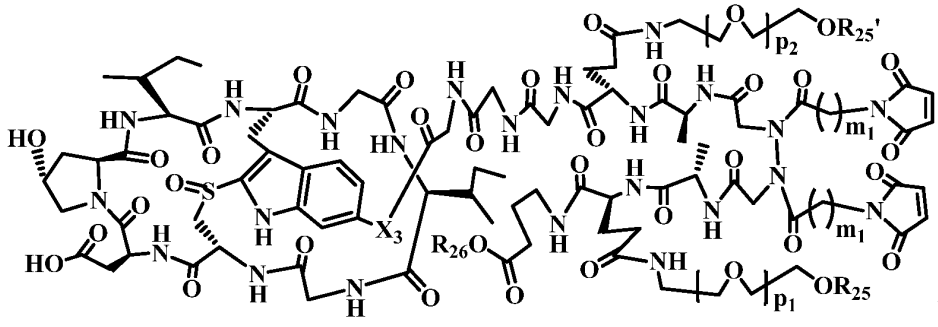
b153,



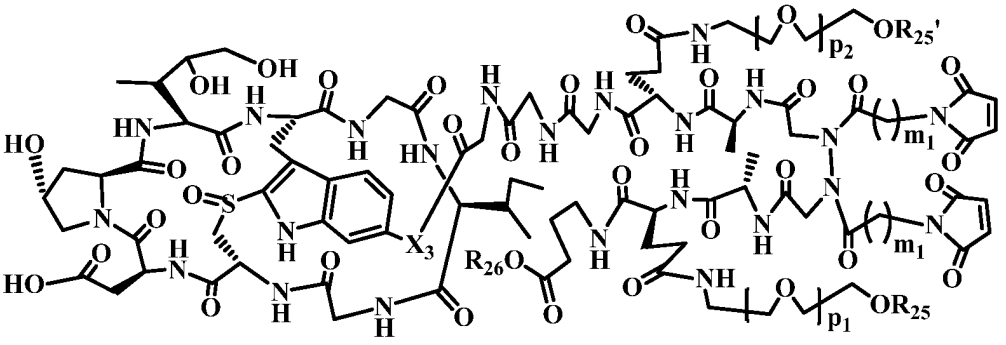
b154,



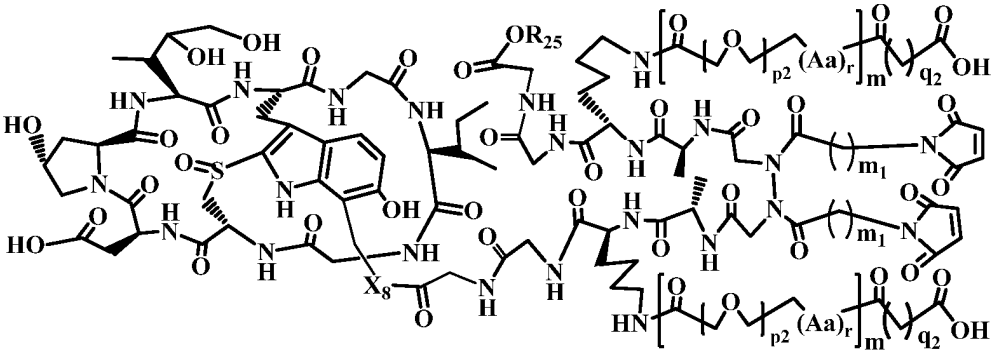
b155,



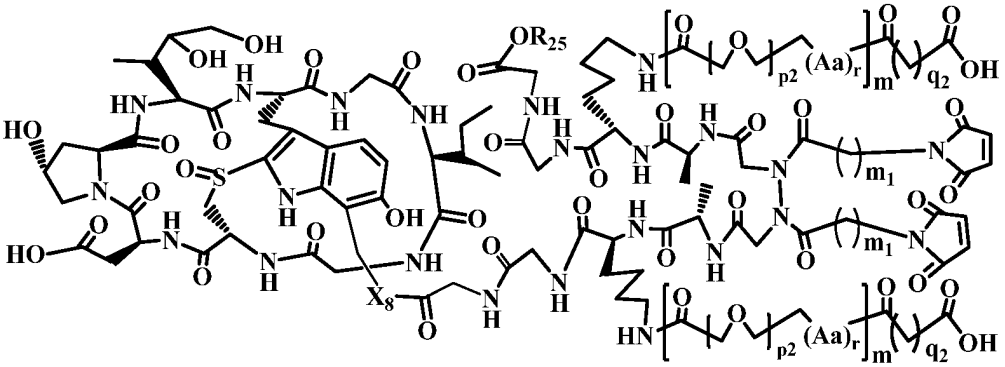
b156,



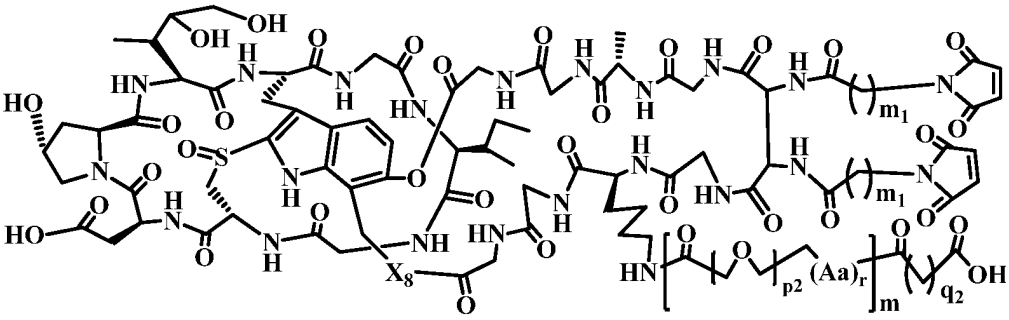
b157,



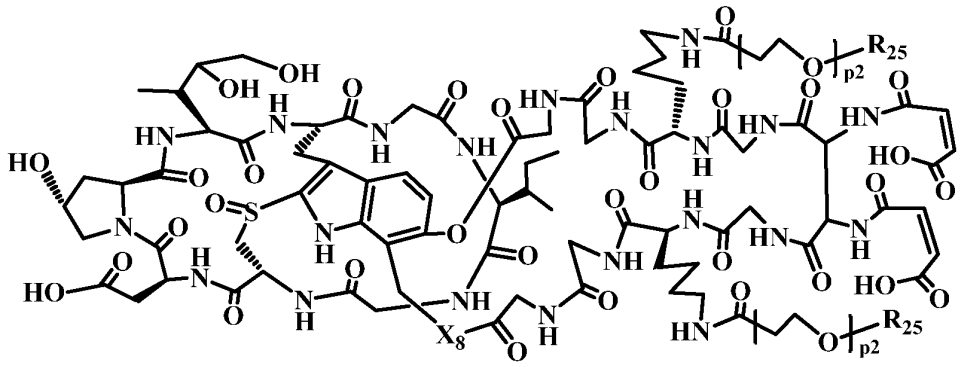
b158,



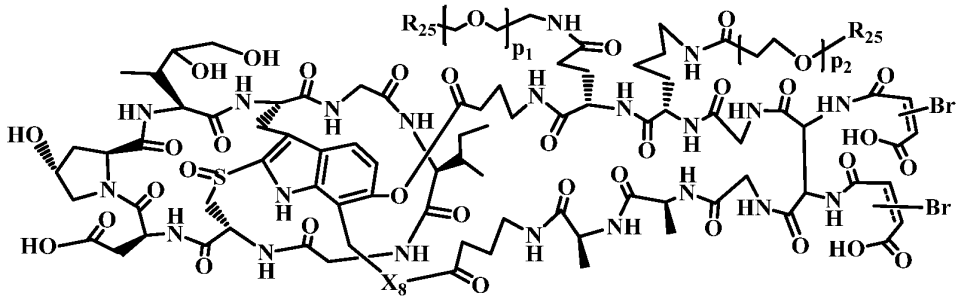
b159,



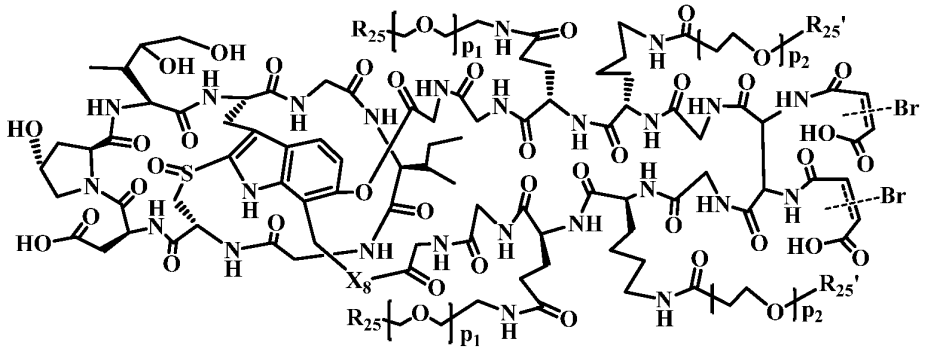
b160,



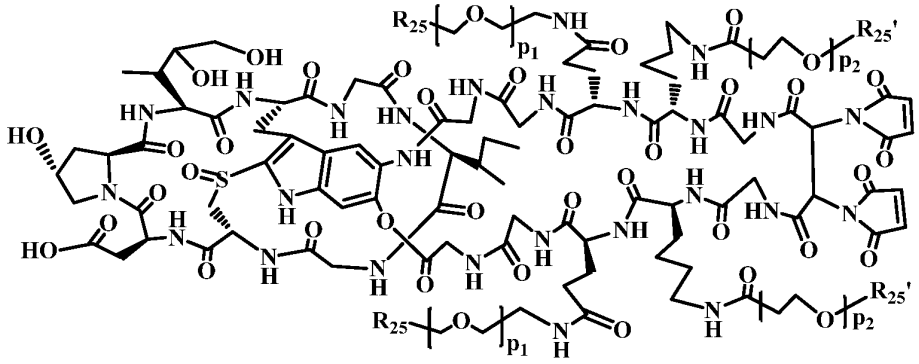
b161,



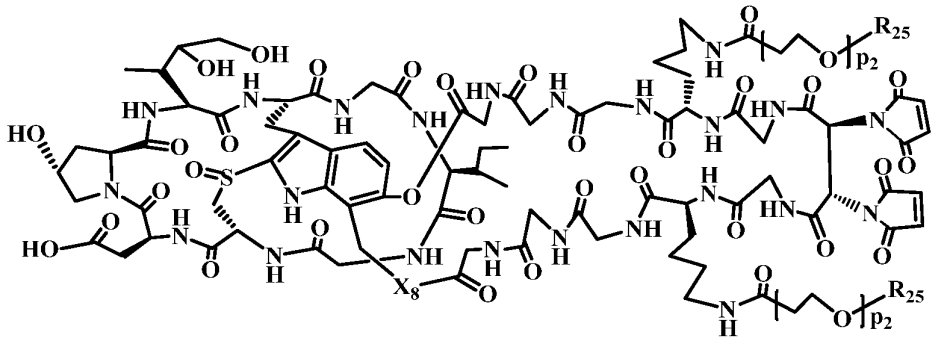
b162,



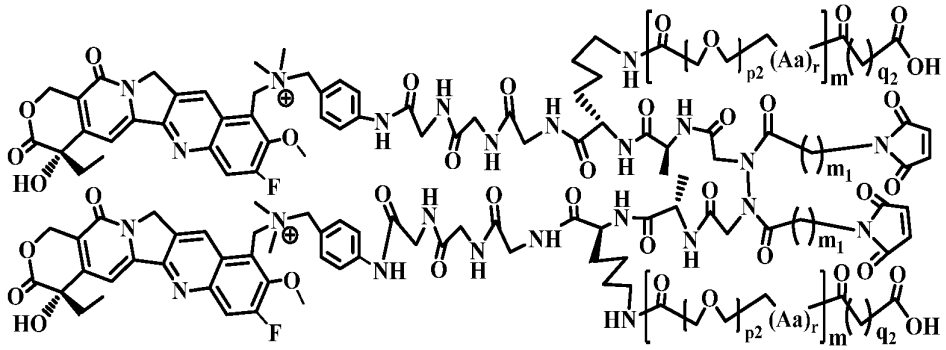
b163,



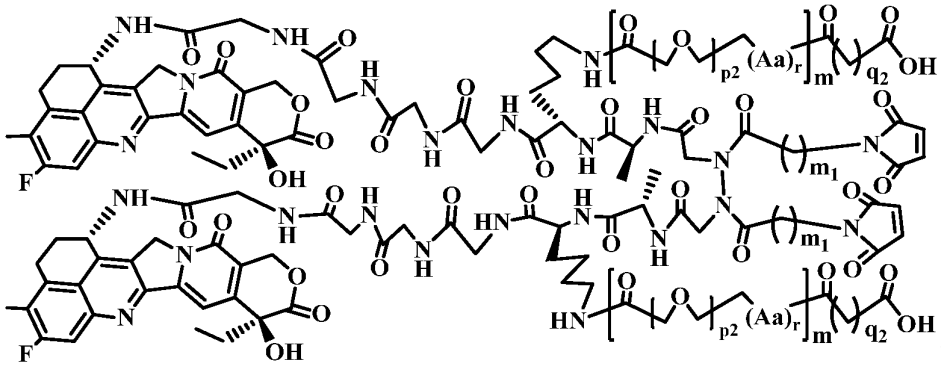
a164.



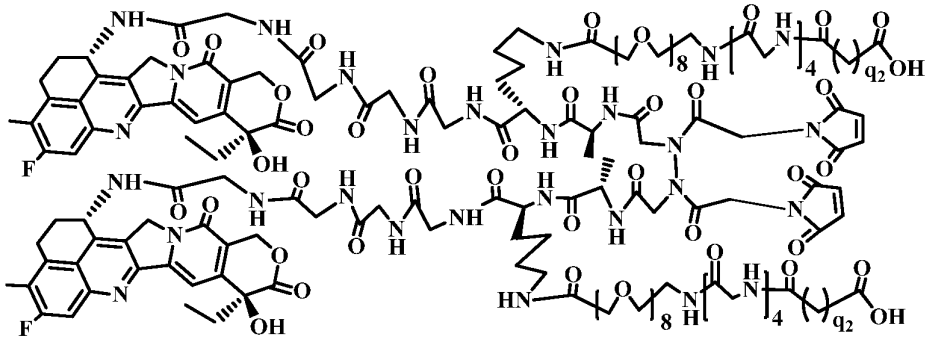
a165,



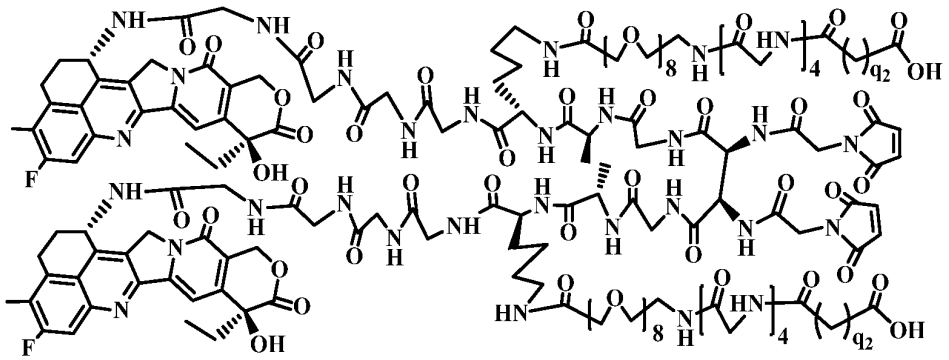
b166,



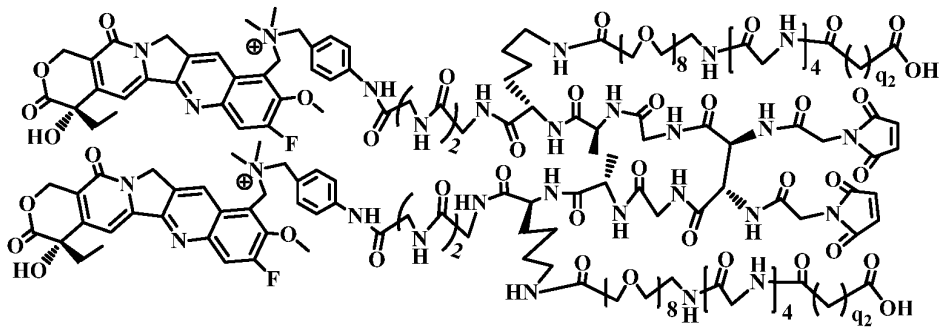
b167,



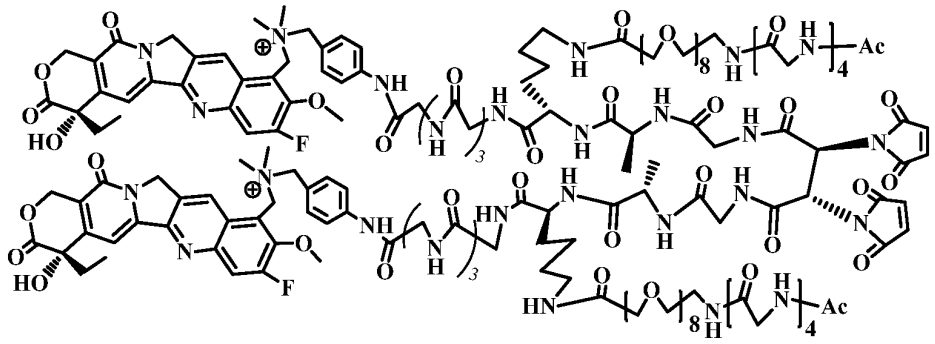
b168,



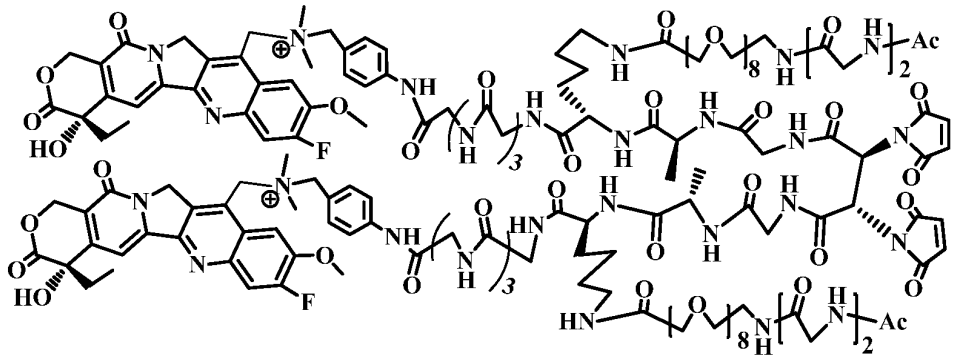
b169,



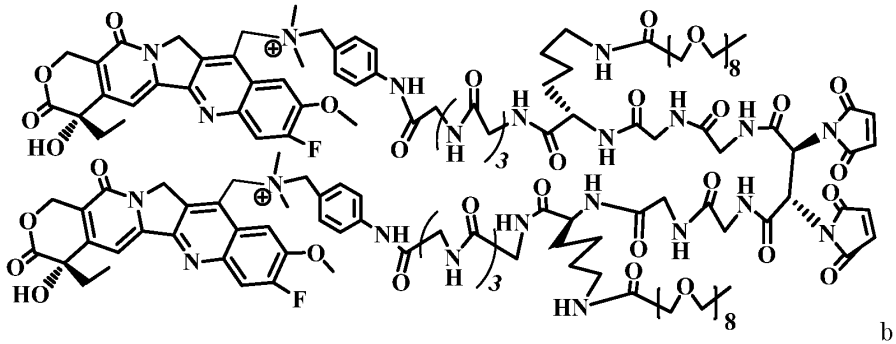
b170,



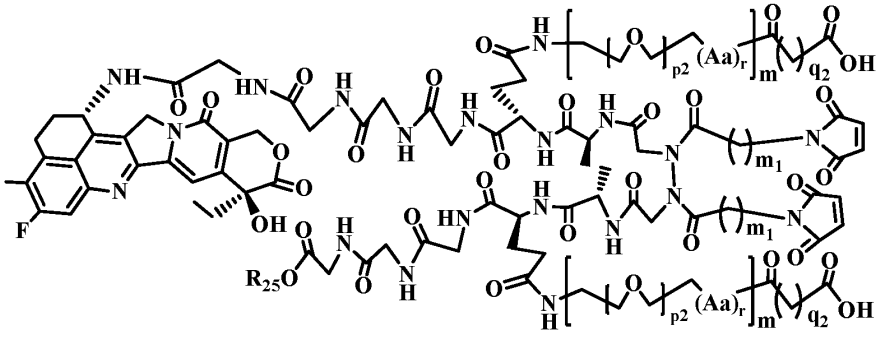
b171,



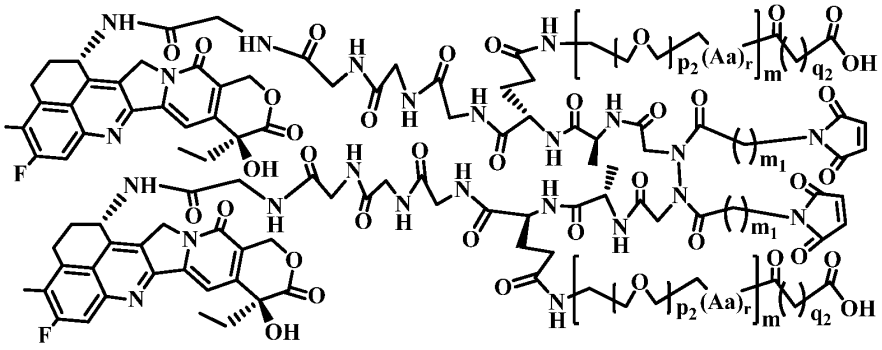
b172,



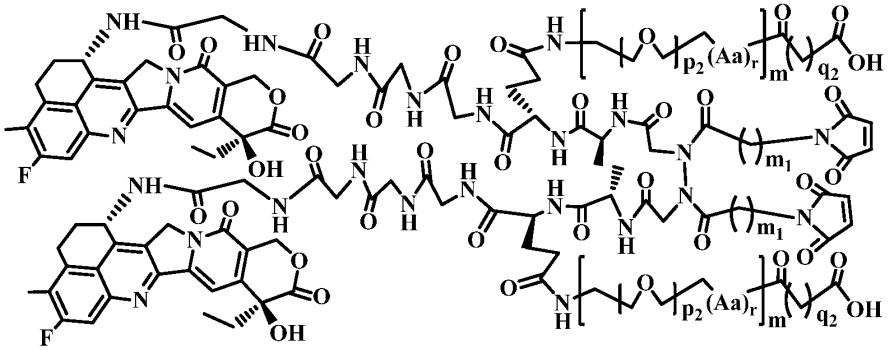
b173,



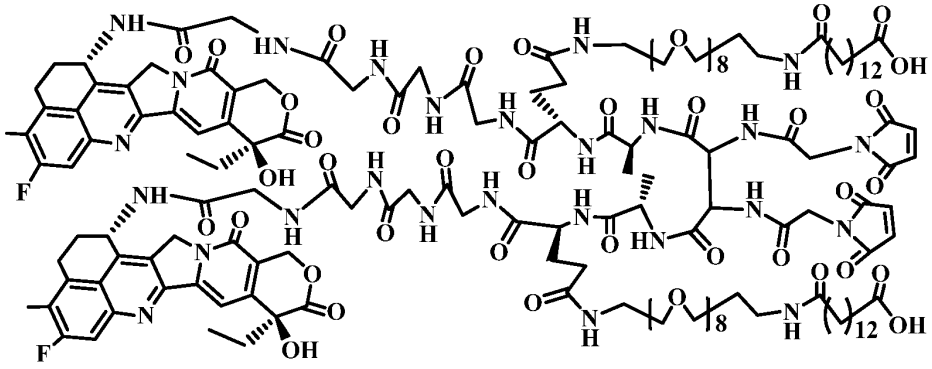
b174,



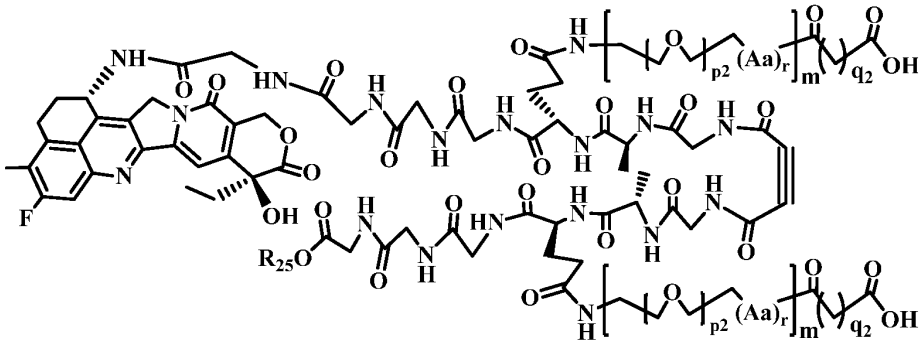
b175,



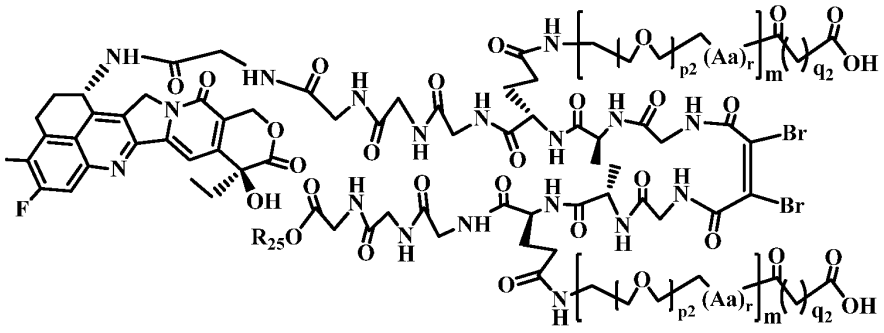
b176,



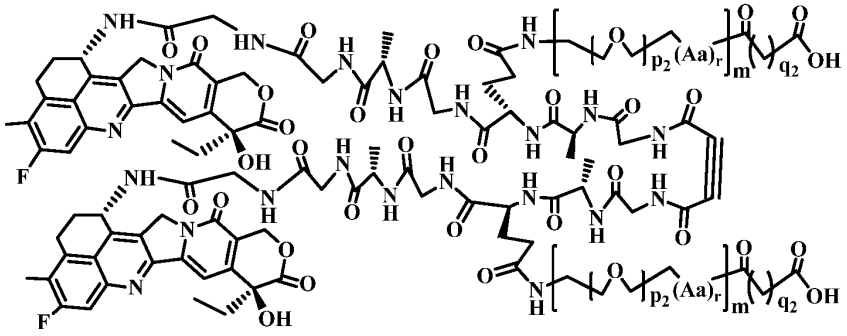
b177,



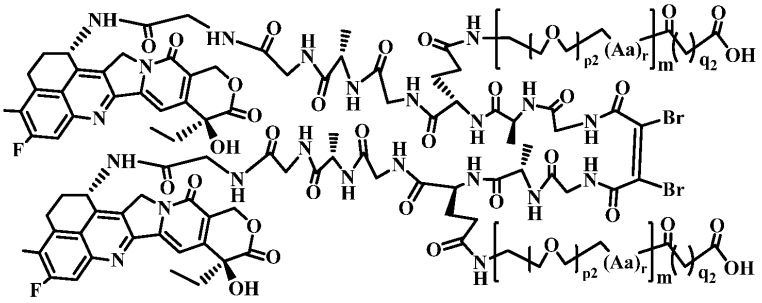
b178,



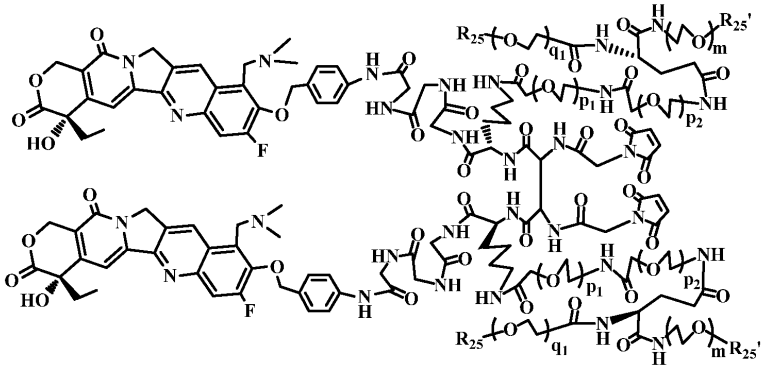
b179,



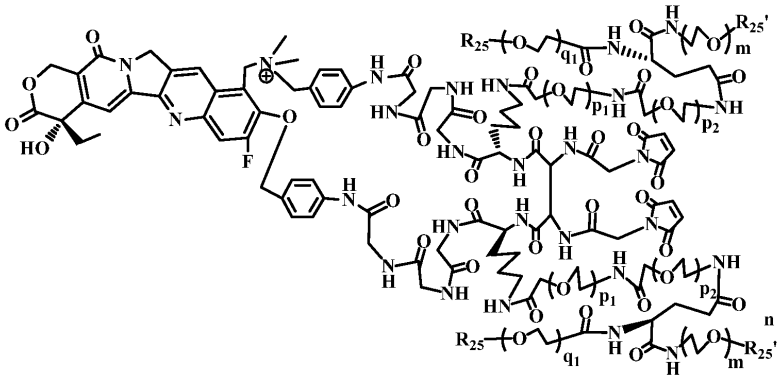
b180,



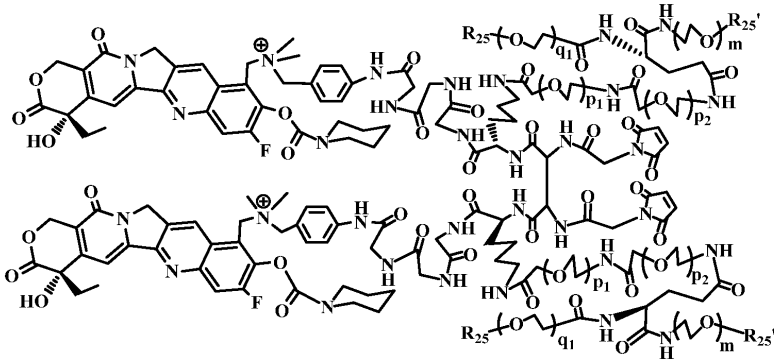
b181,



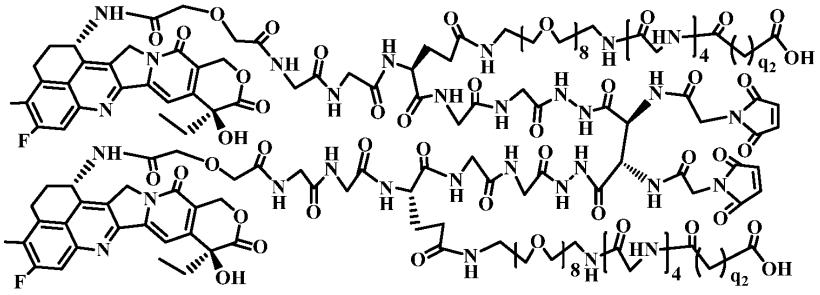
b182,



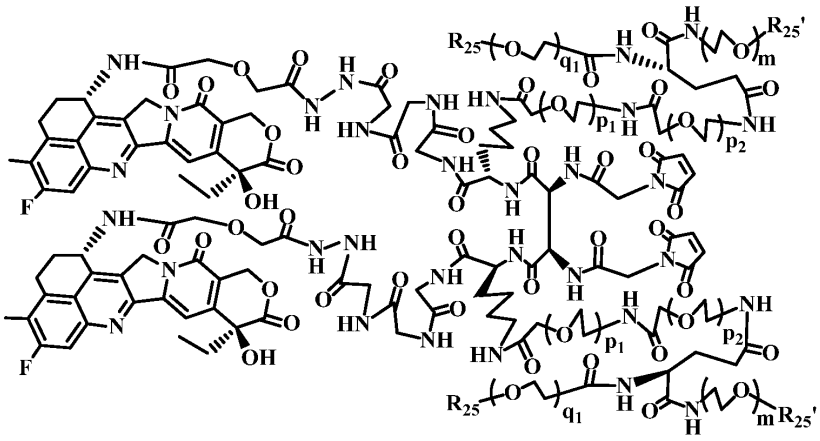
b183,



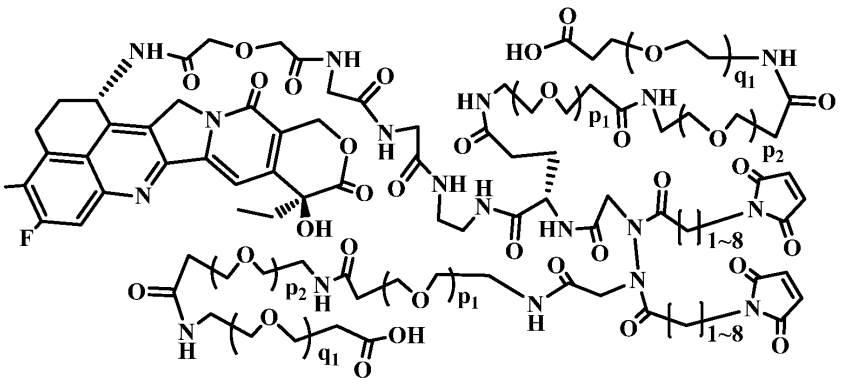
b184,



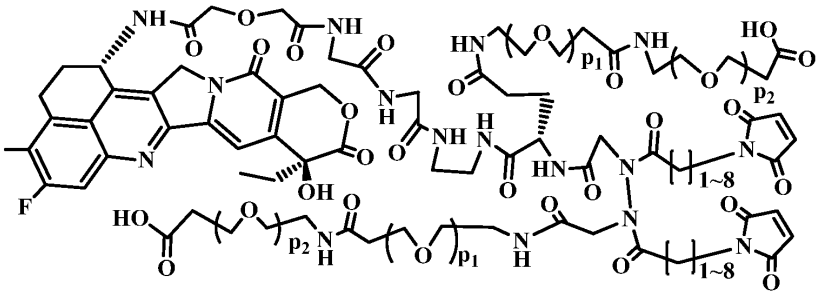
b185,



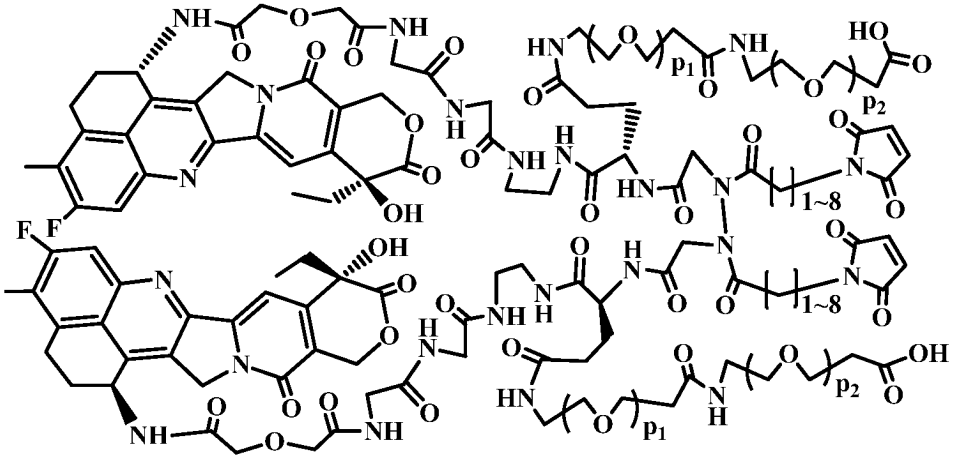
b186,



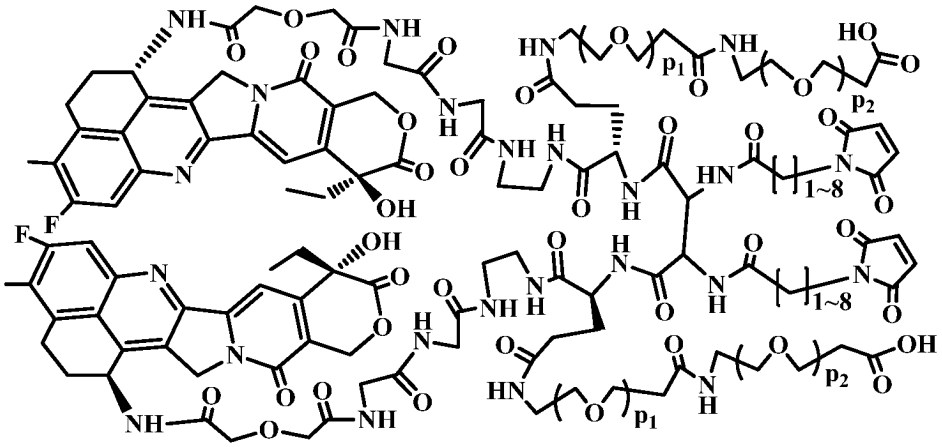
b187,



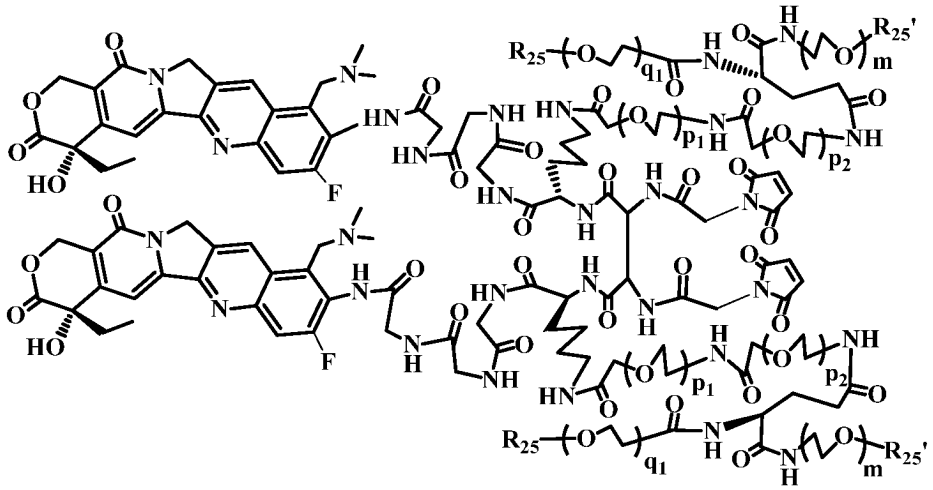
b188,



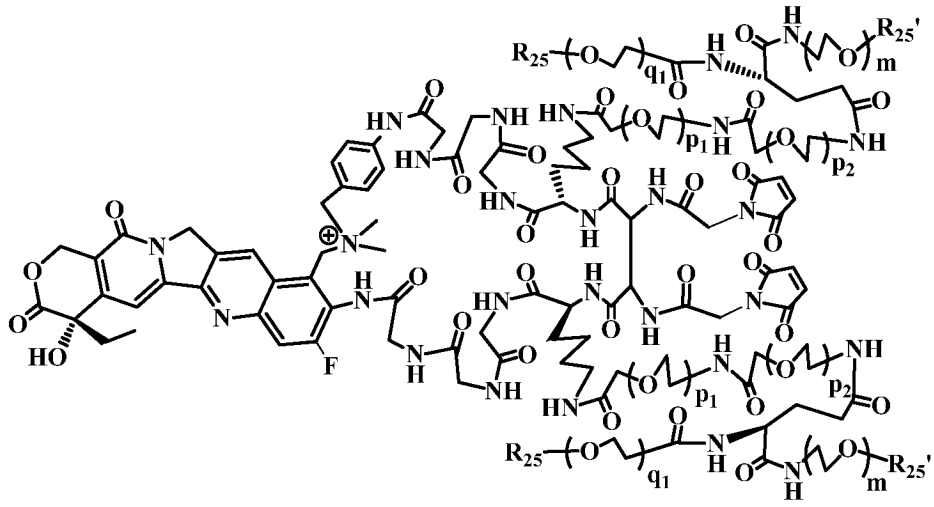
b189,



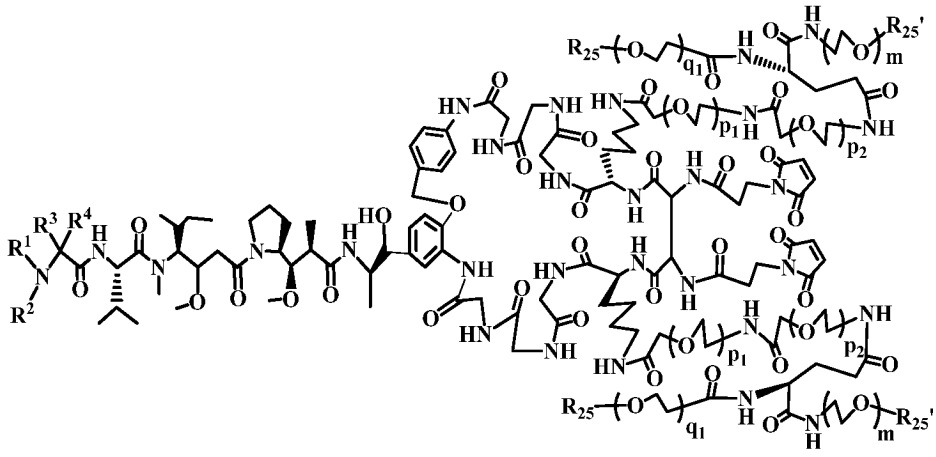
b190,



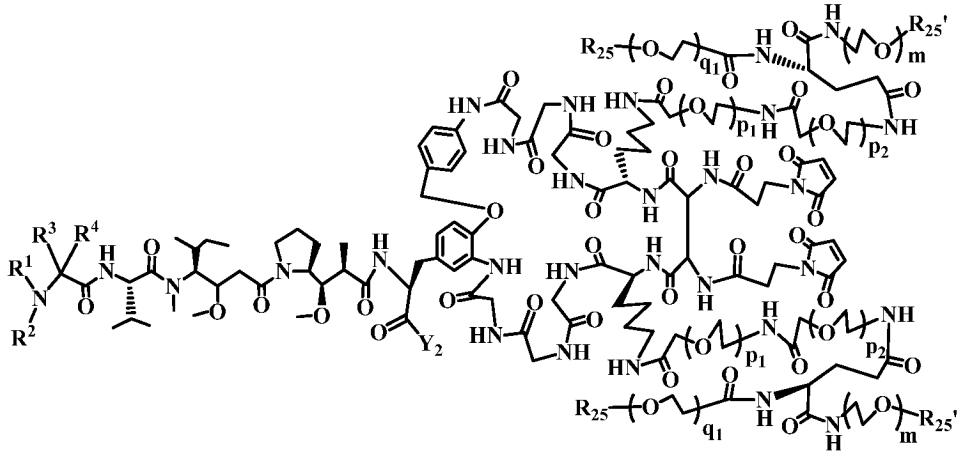
b191,



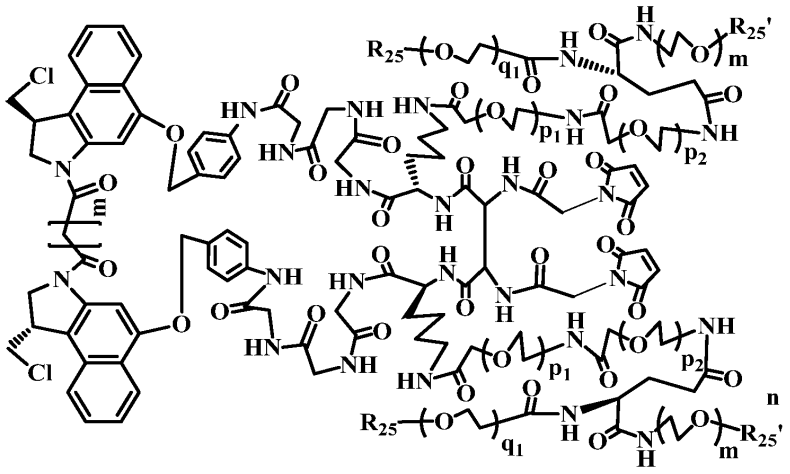
b192,



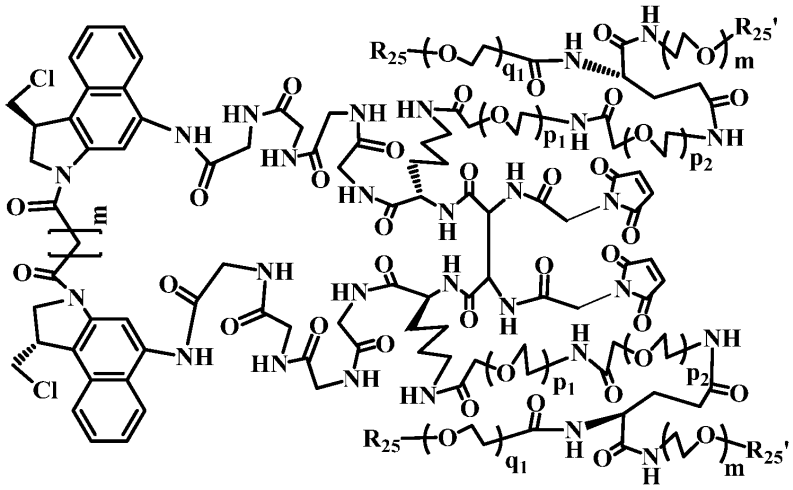
b193,



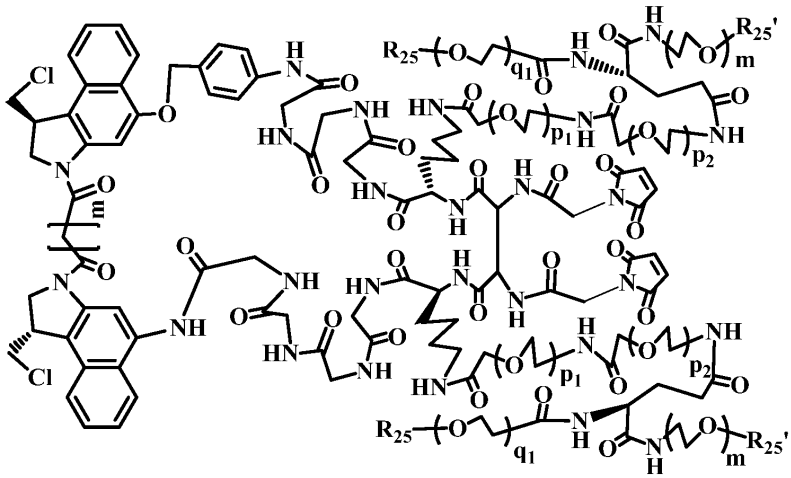
b194,



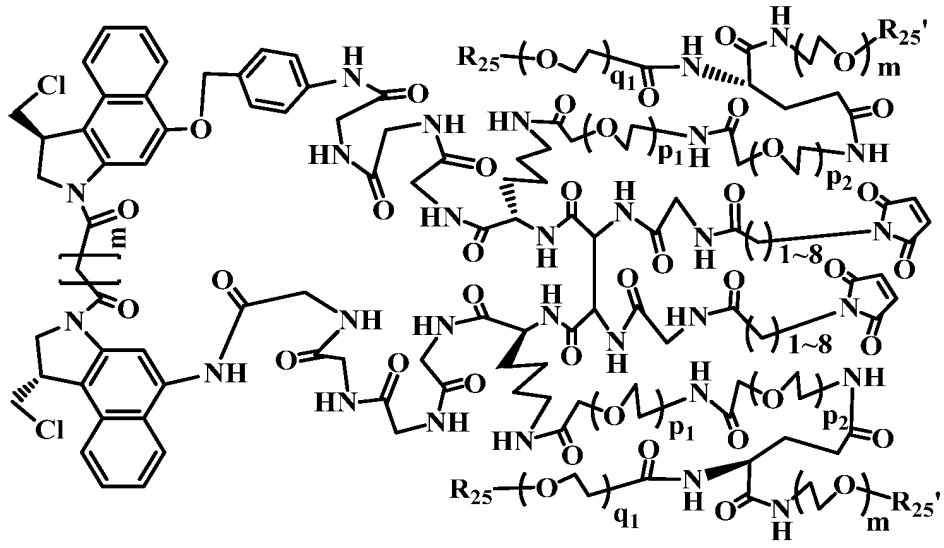
b195,



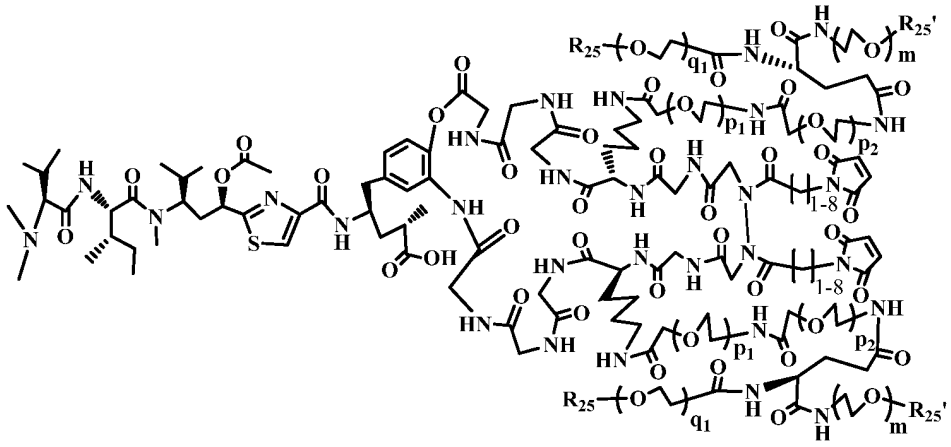
b196,



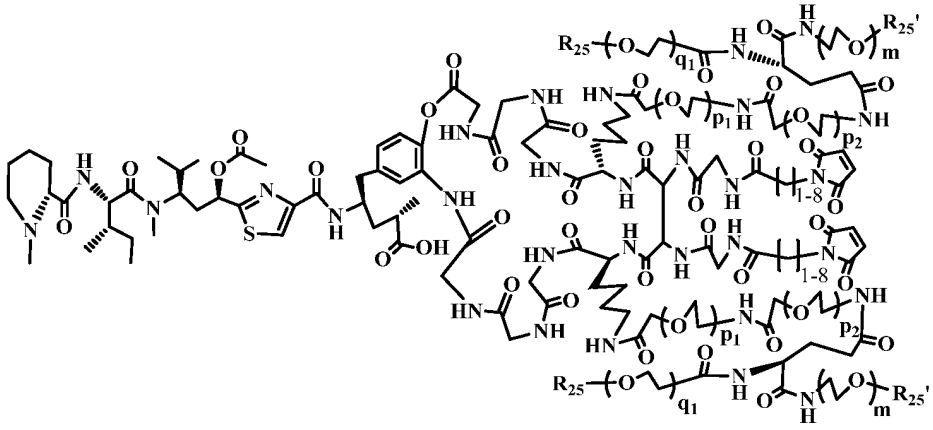
b197,



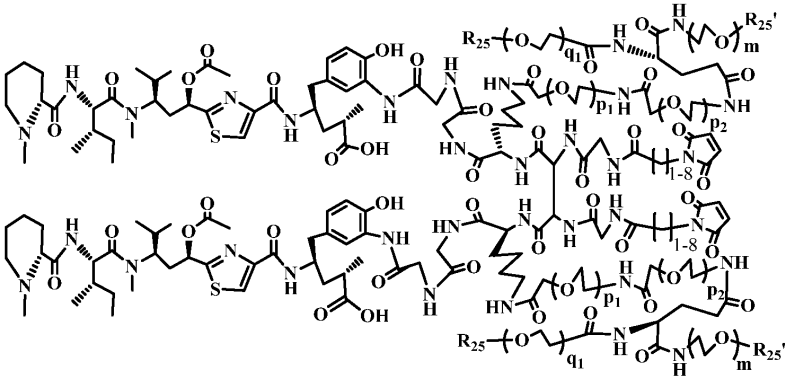
b198,



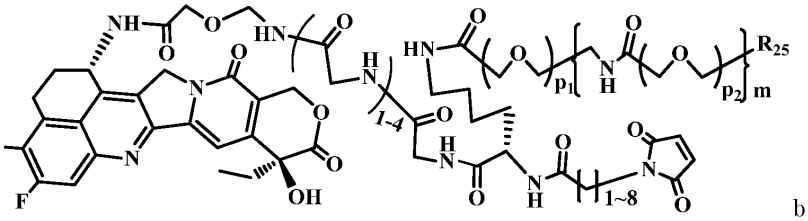
b199,



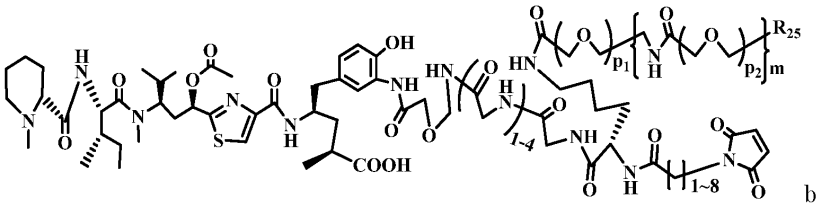
b200,



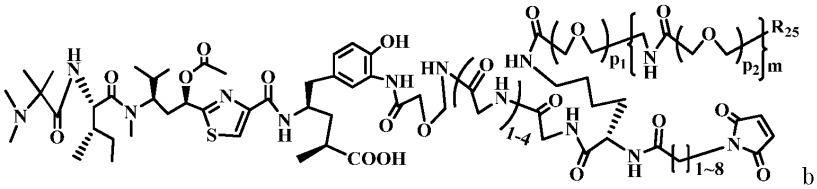
b201,



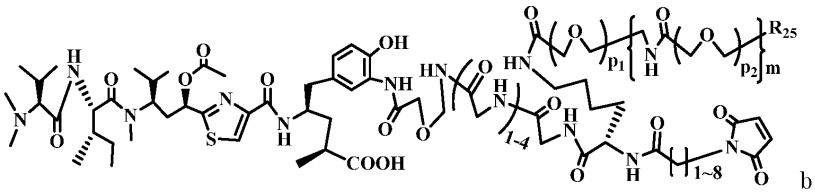
b202,



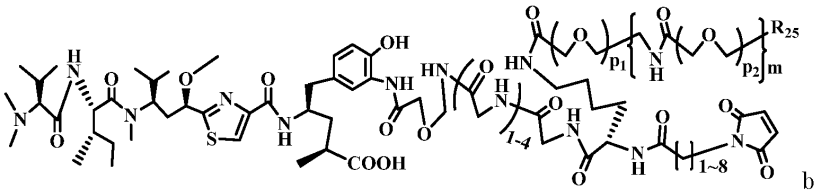
b203,



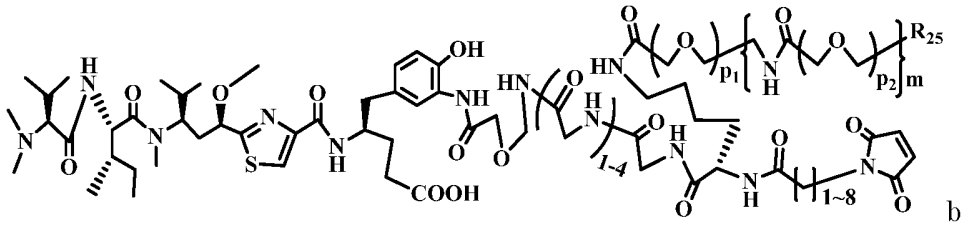
b204,

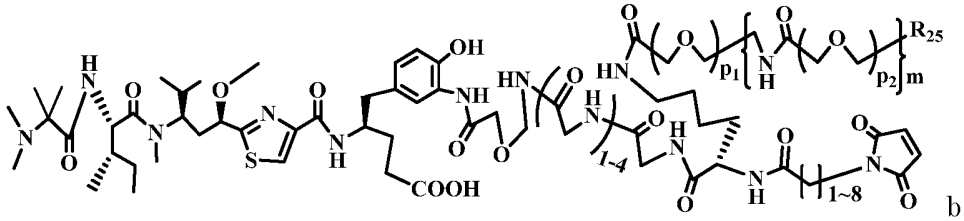


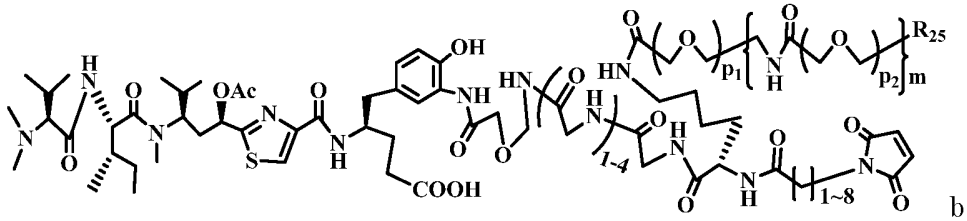
b205,

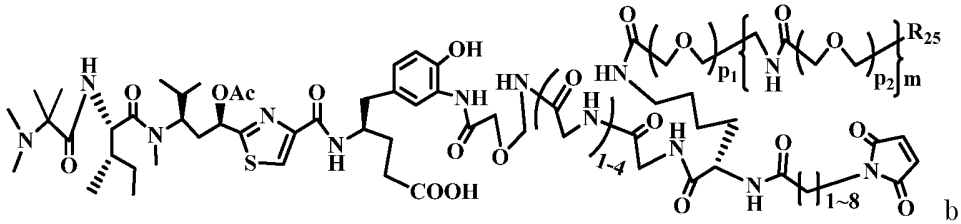


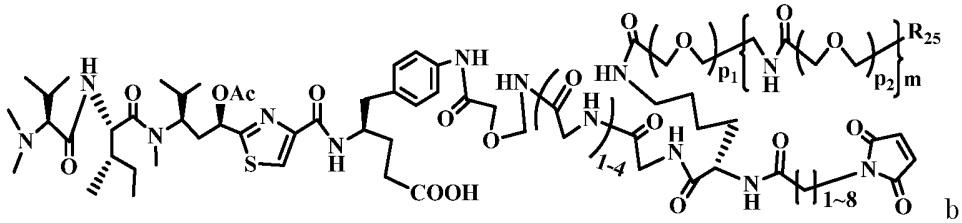
b206,

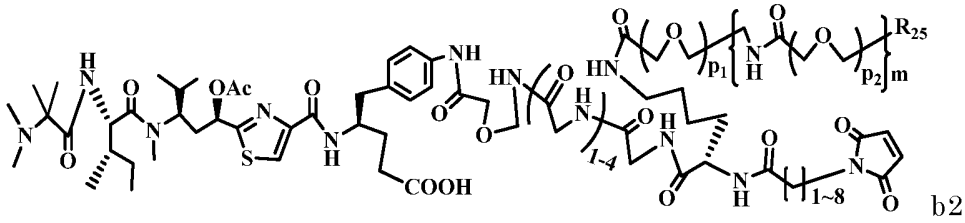

b207,

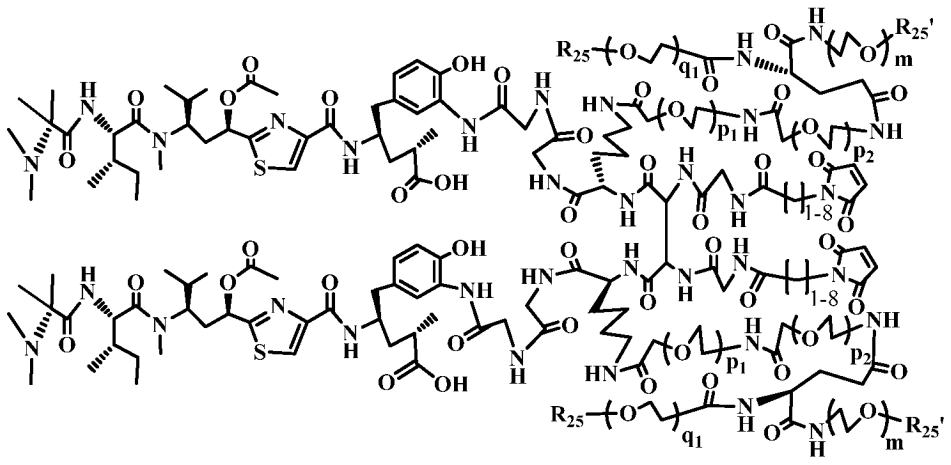

b208,


b209,

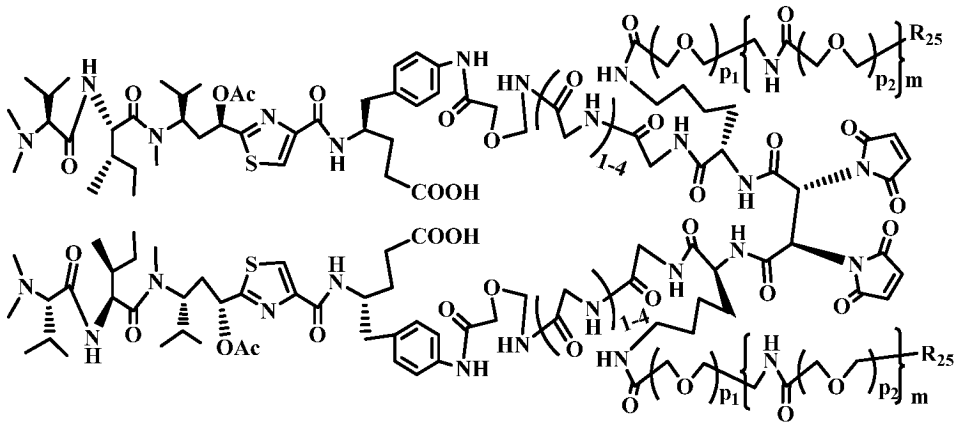

b210,


b211,

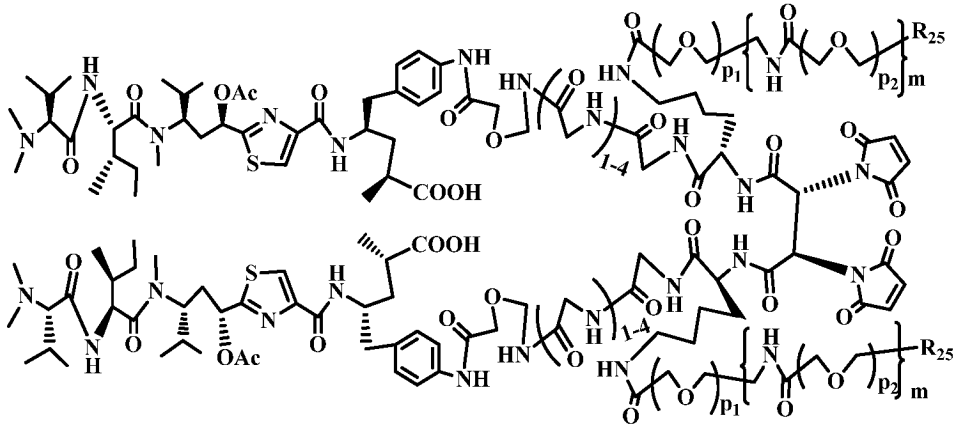

b212,



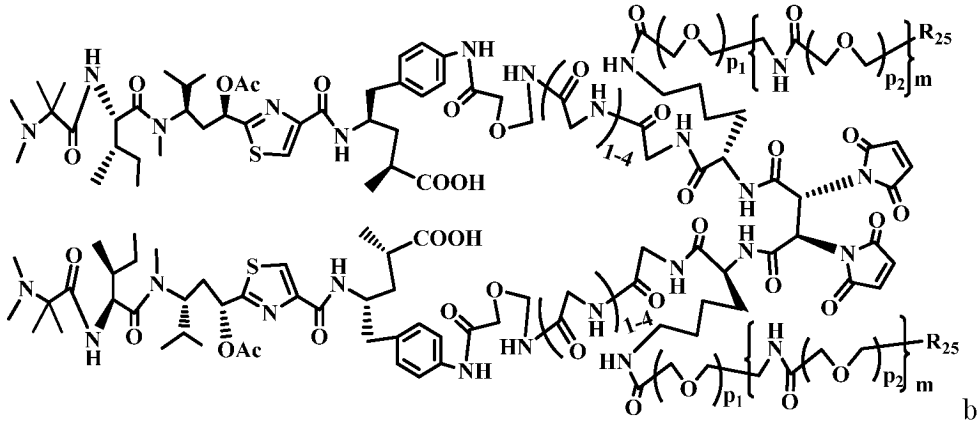
b213,



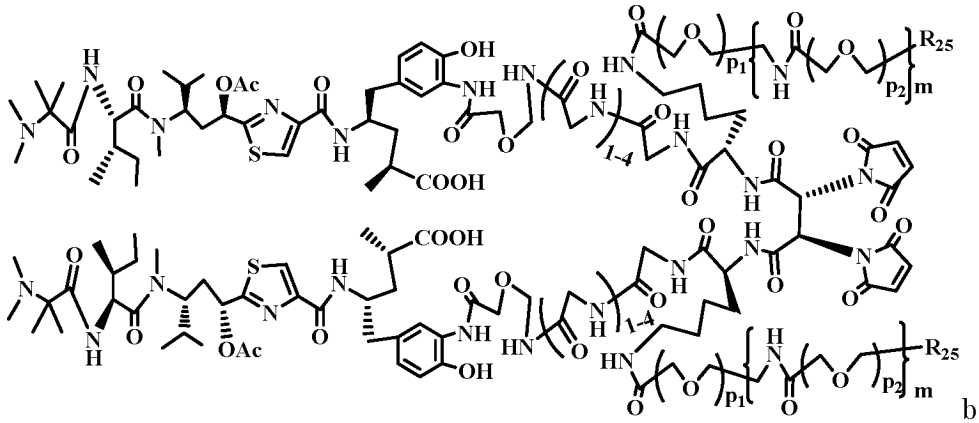
b214,



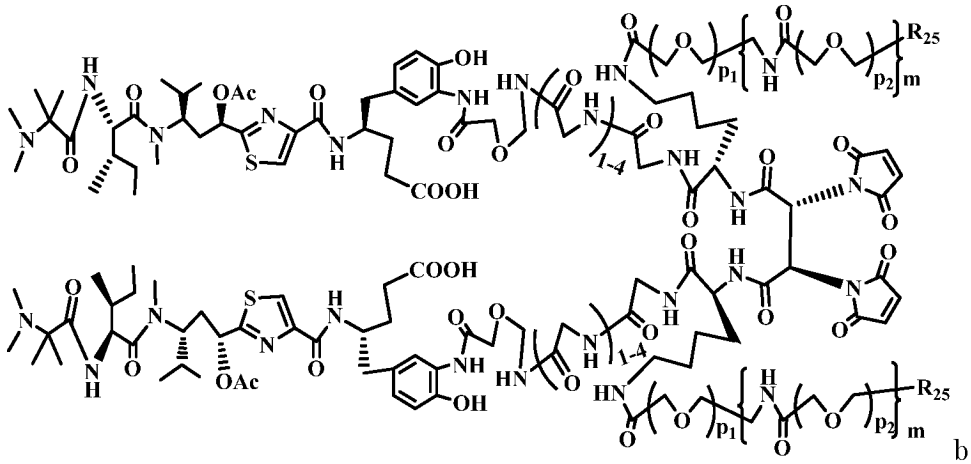
b215,



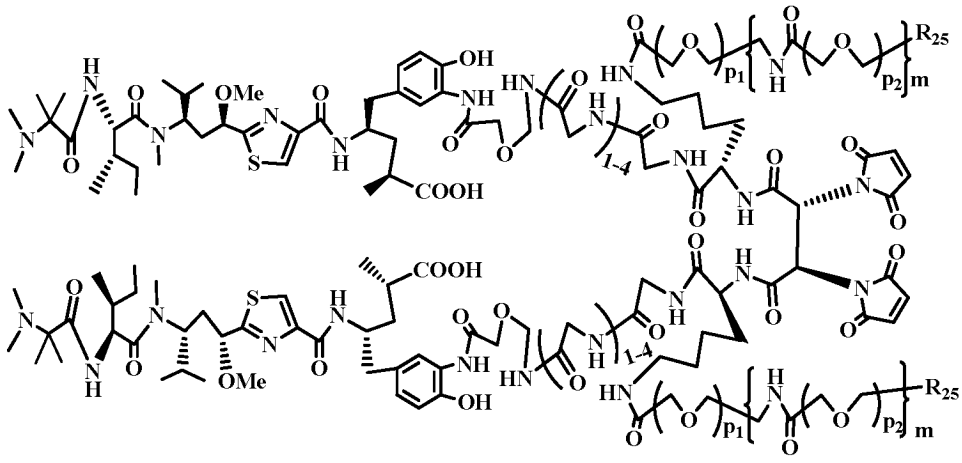
b216,



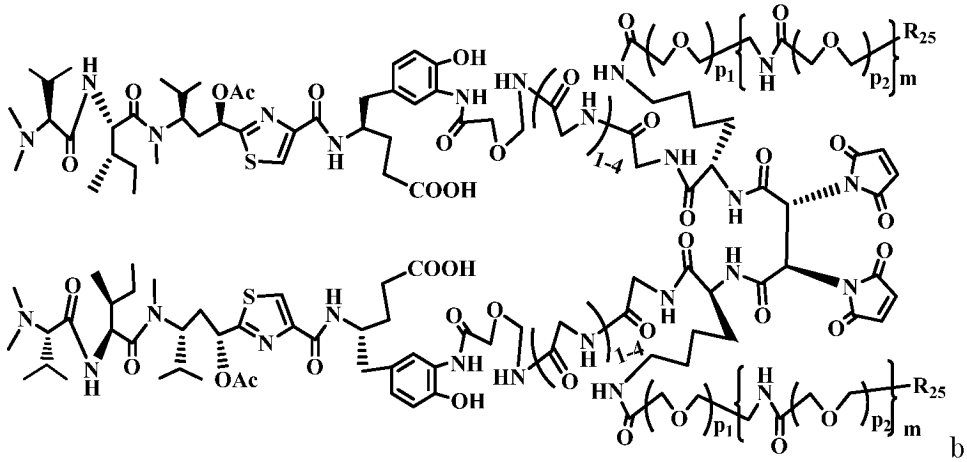
b217,



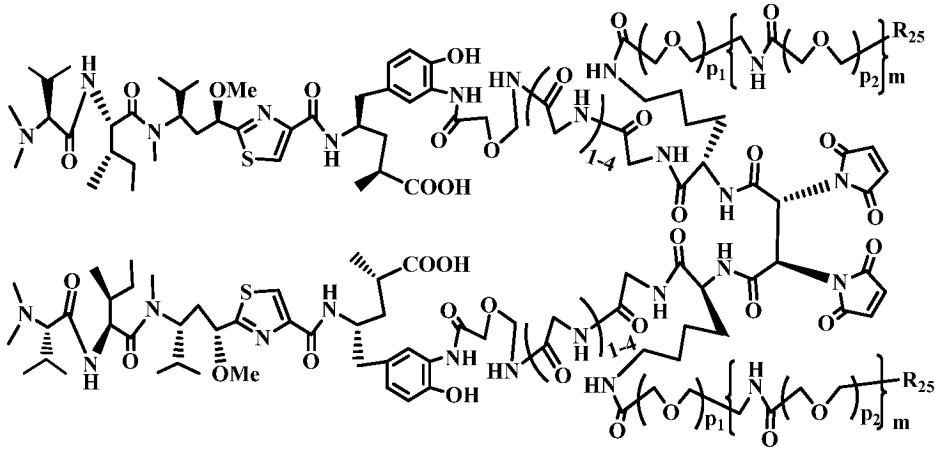
b218,



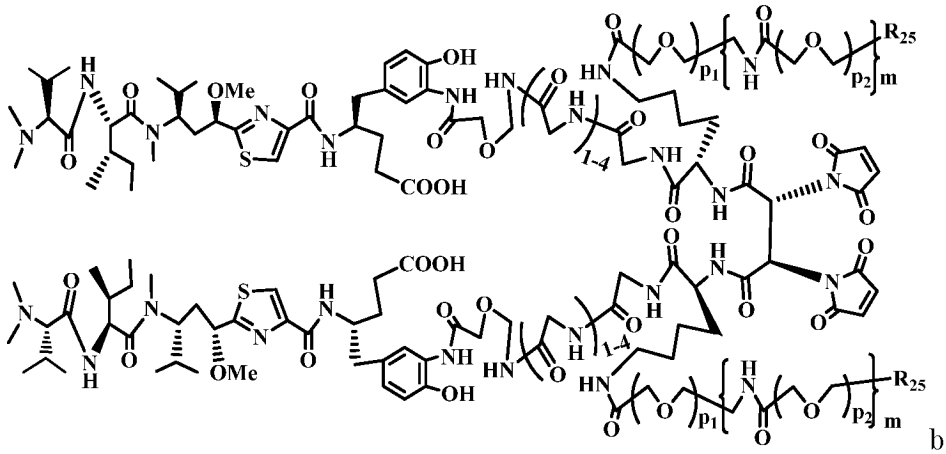
b219,



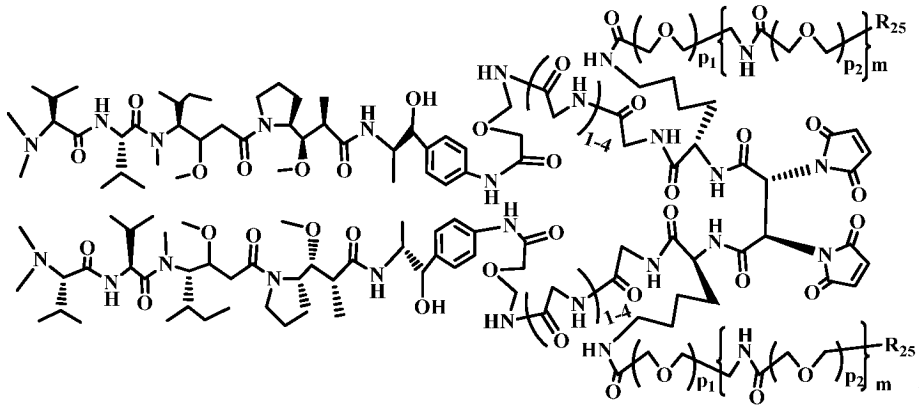
b220,



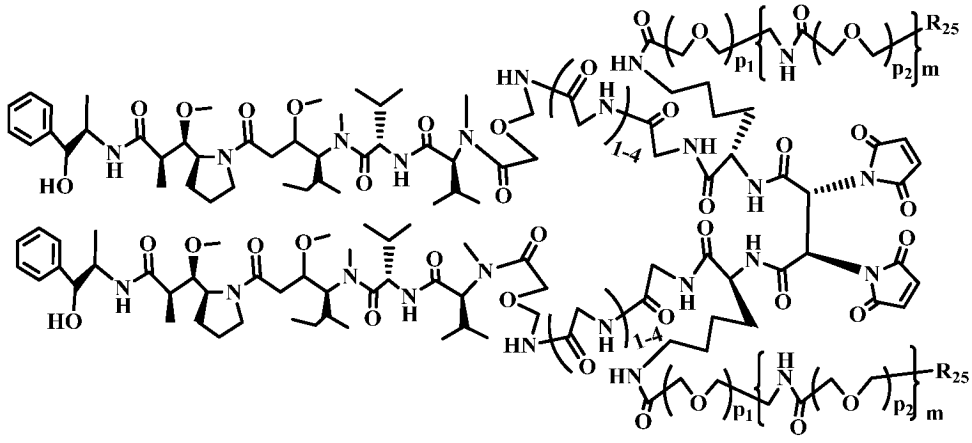
b221,



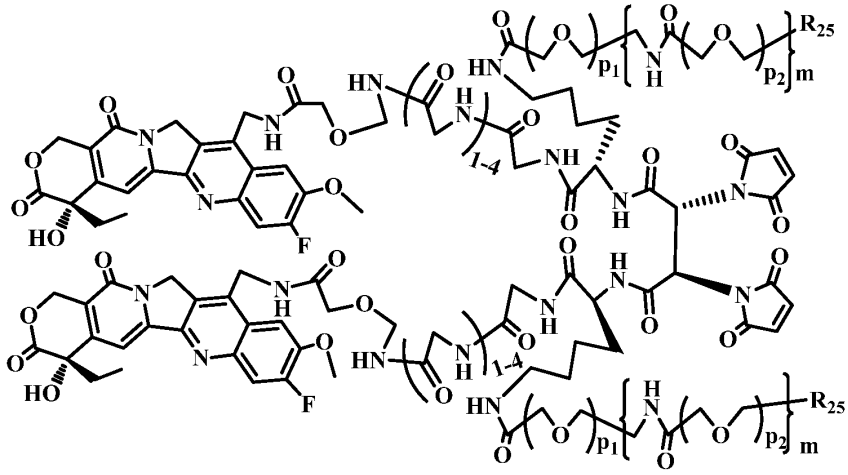
b222,



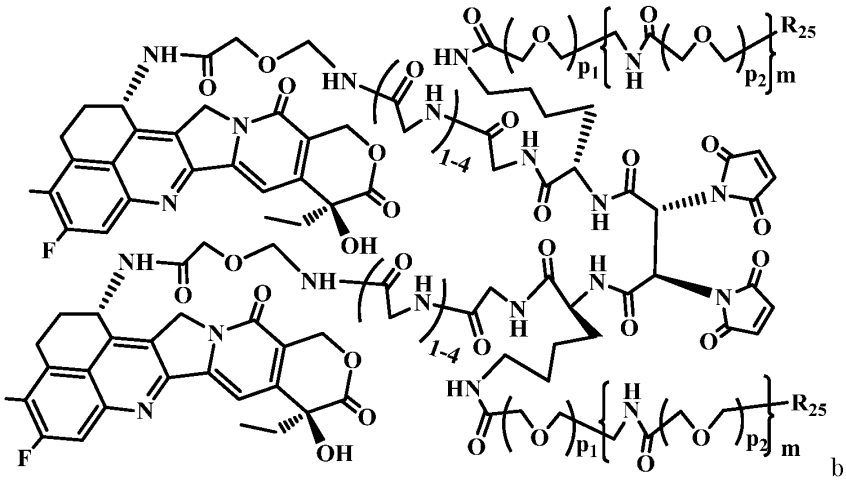
b223,



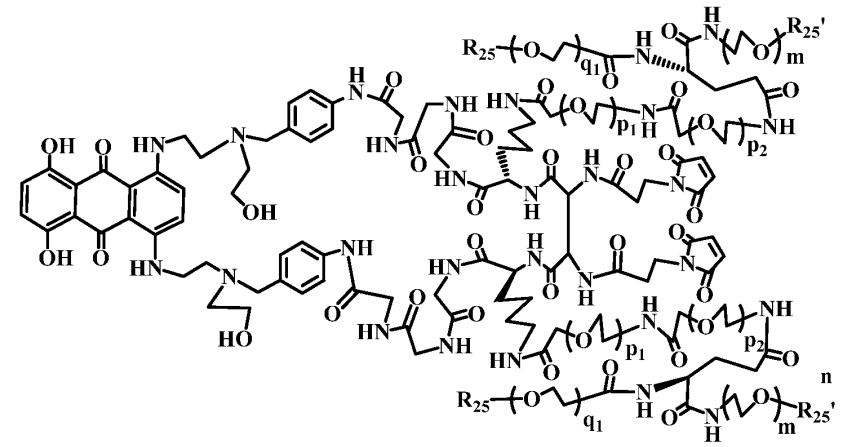
b224,



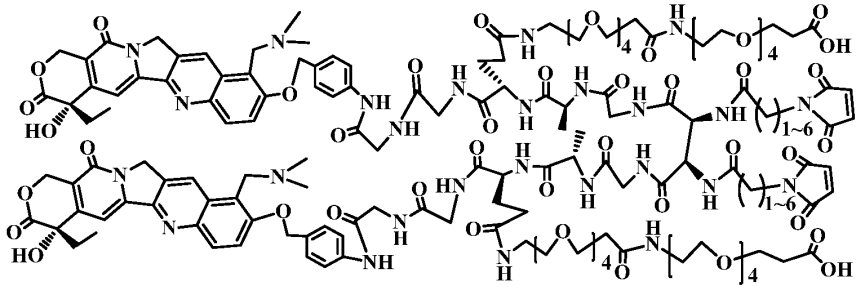
b225,



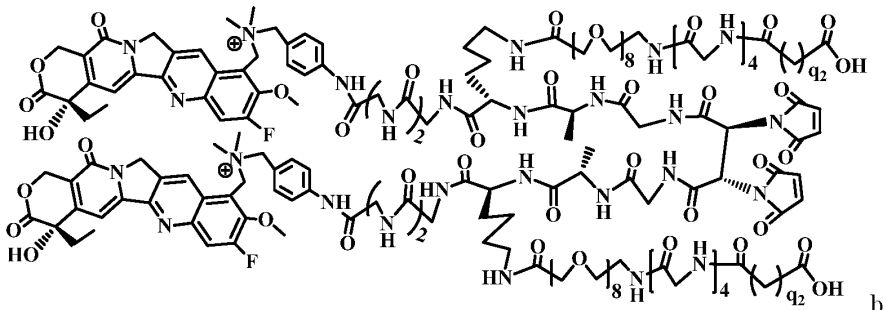
b226,



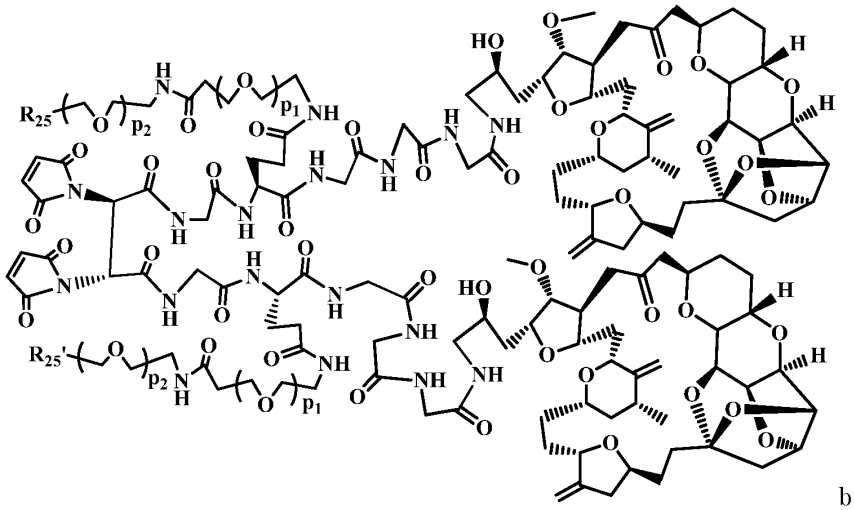
b227,



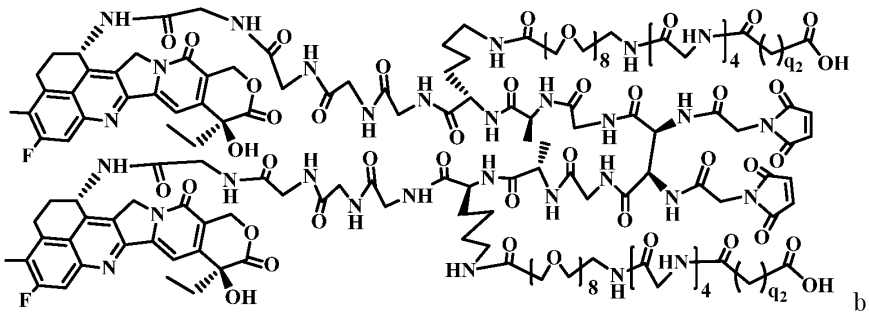
b228,



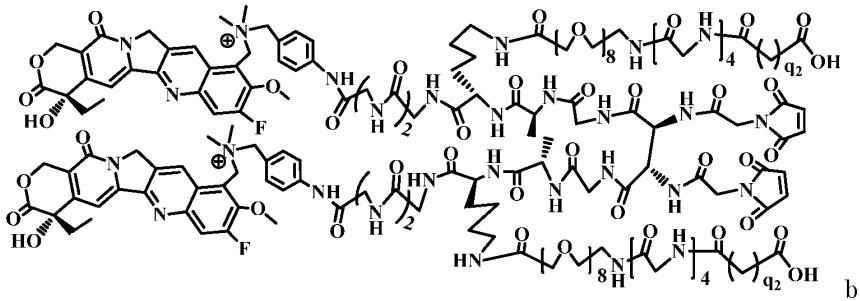
b229,



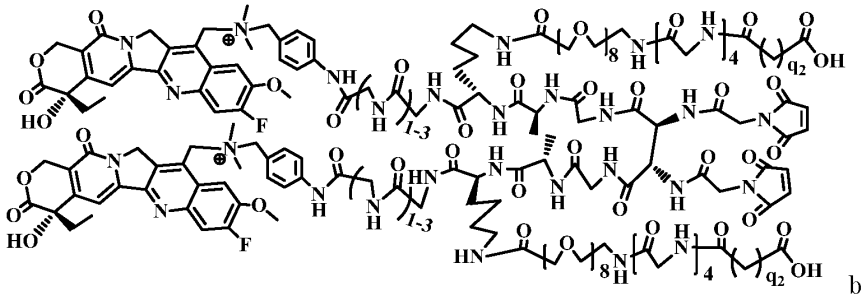
b230,



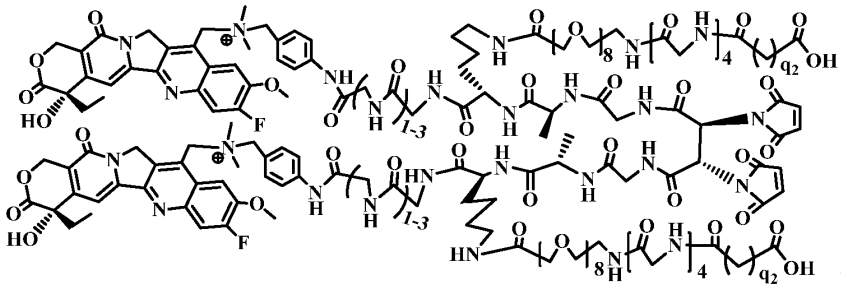
b231,



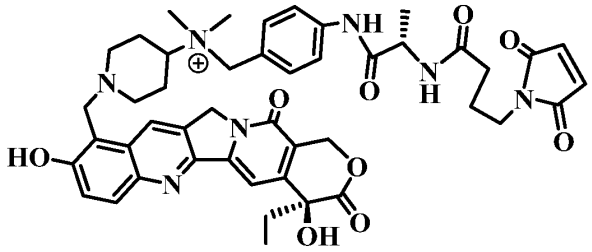
b232,



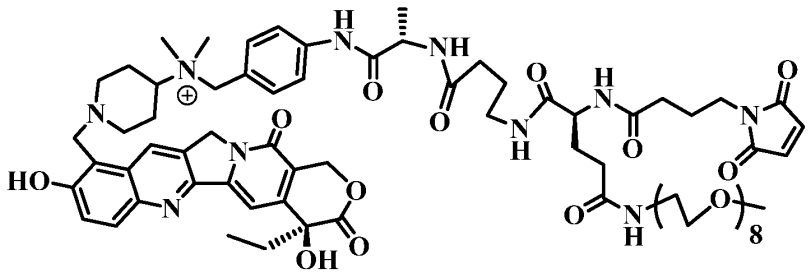
b233,



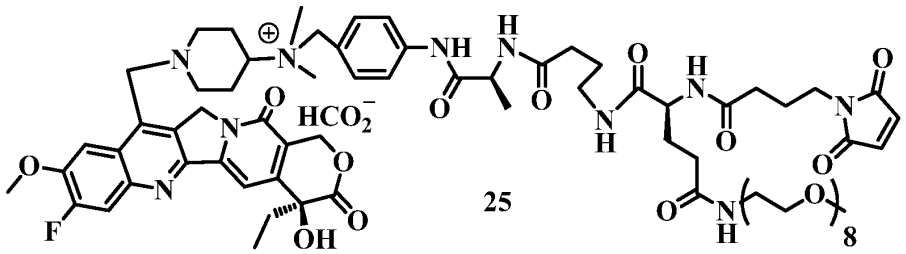
b234,



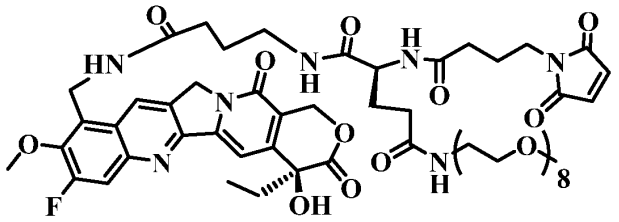
9,



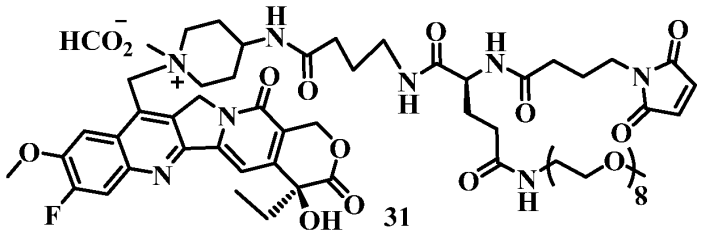
20,



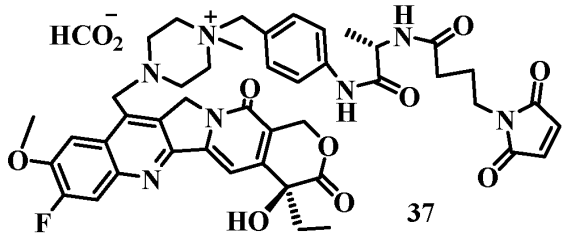
25



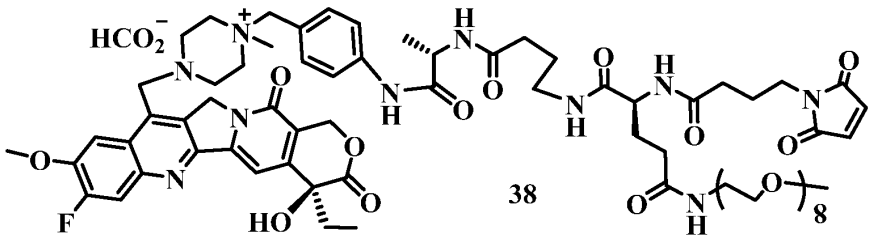
27



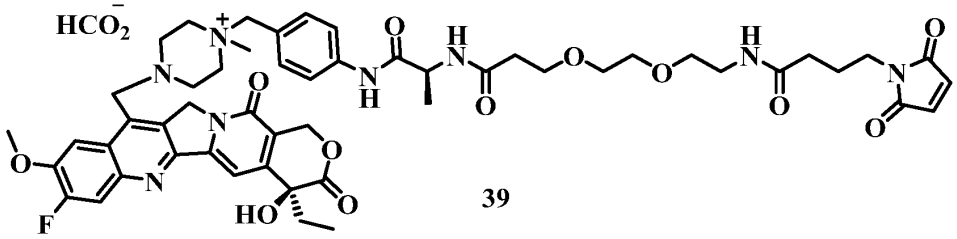
31



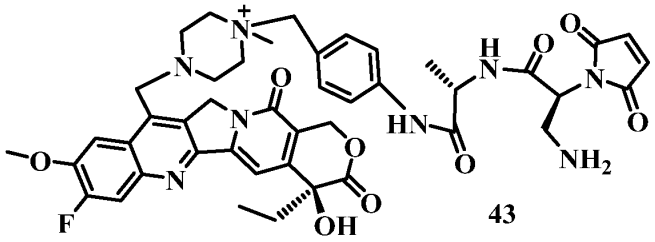
37



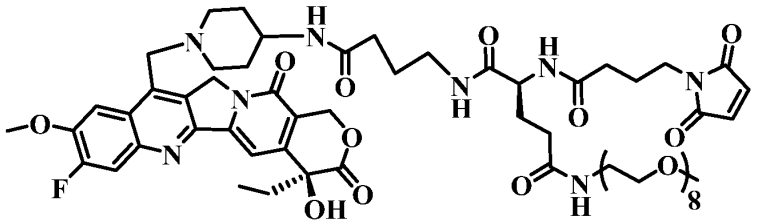
38



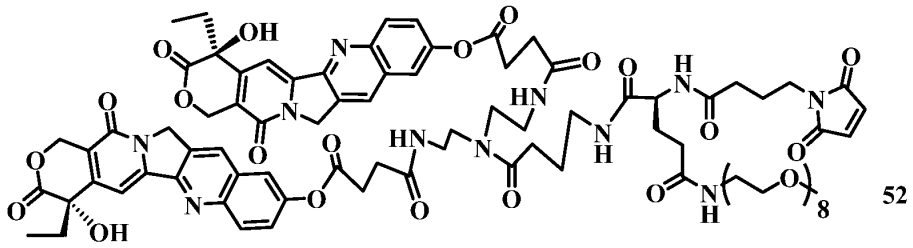
39



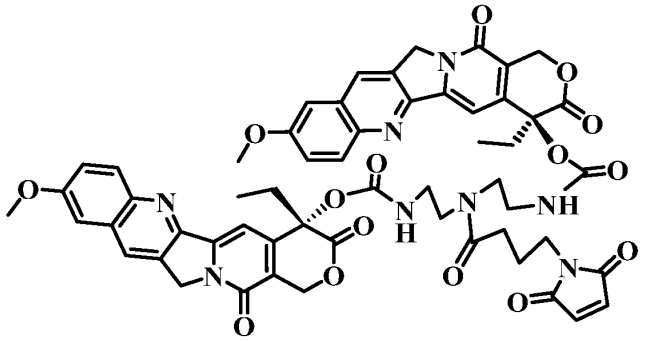
43



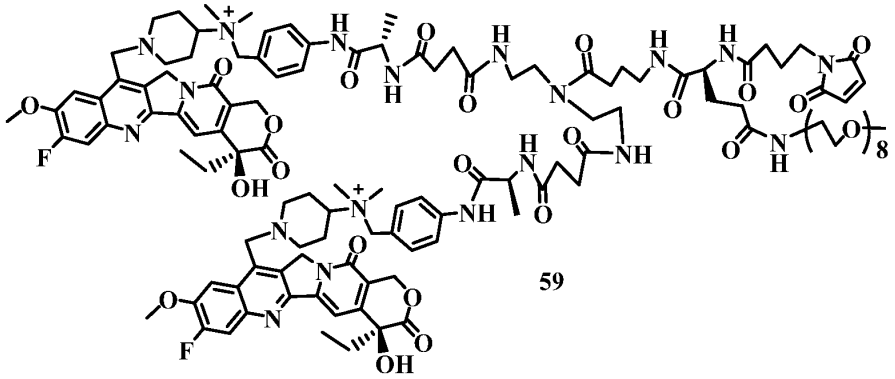
46



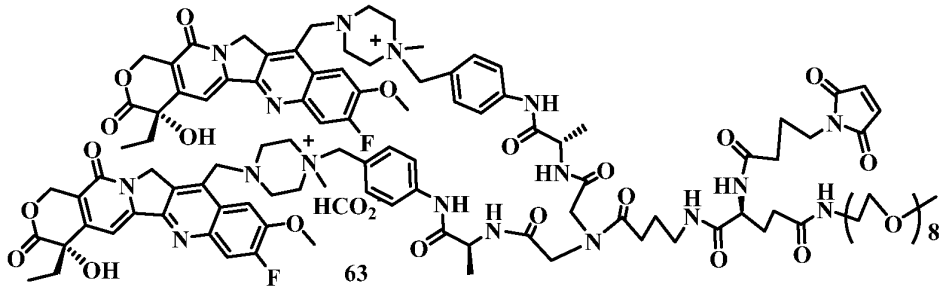
52



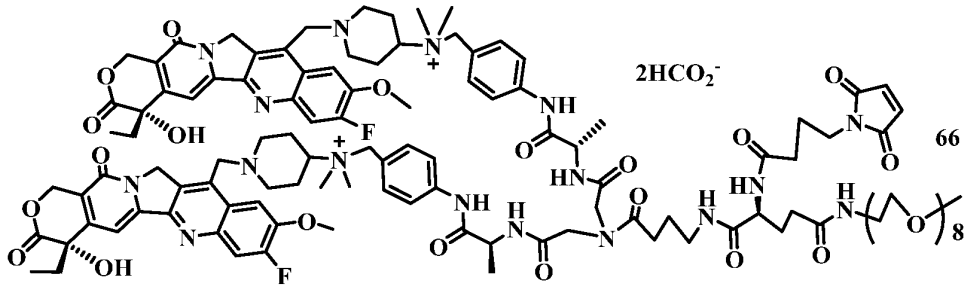
56



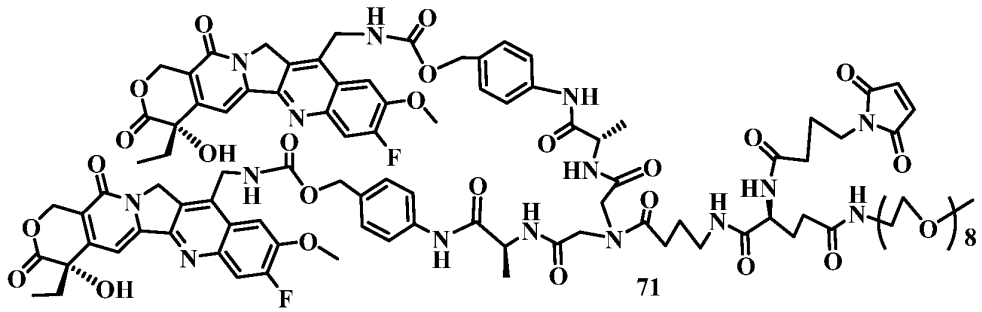
59



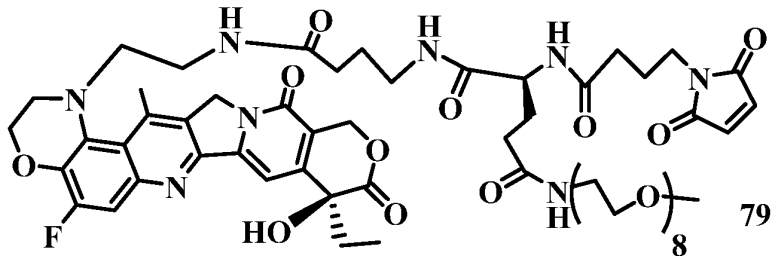
63



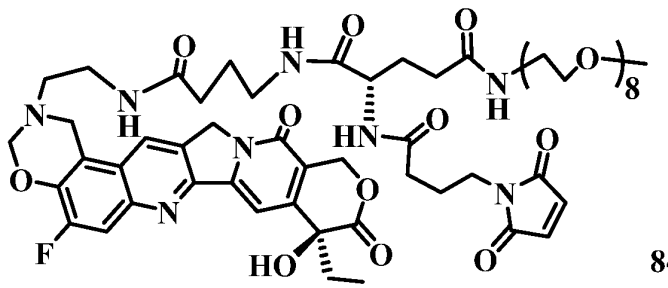
66



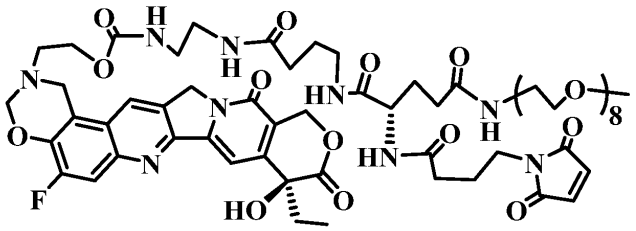
71



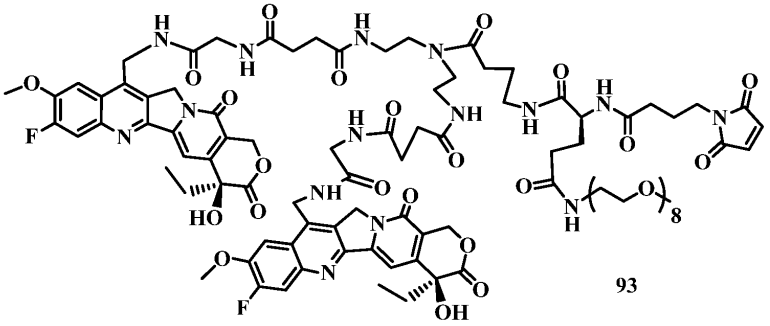
79



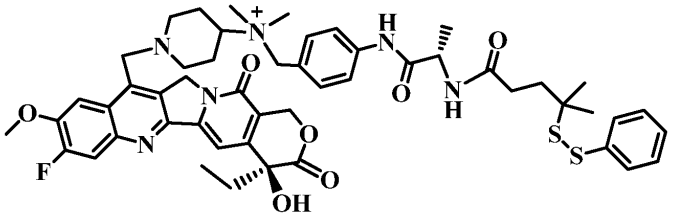
84



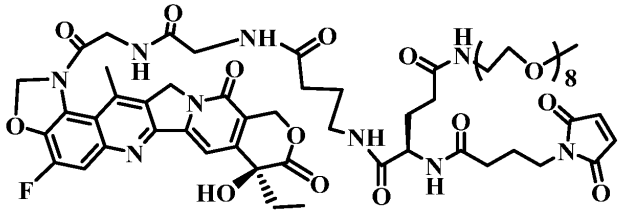
87



93

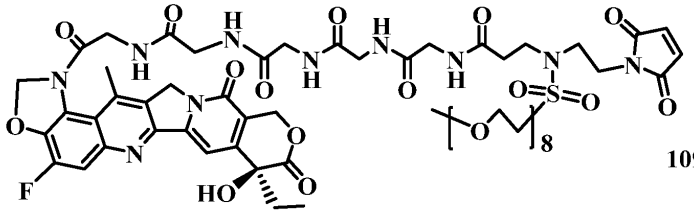


96



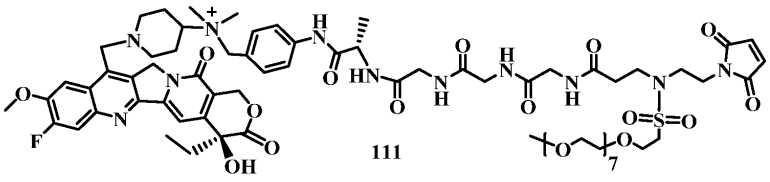
102

,



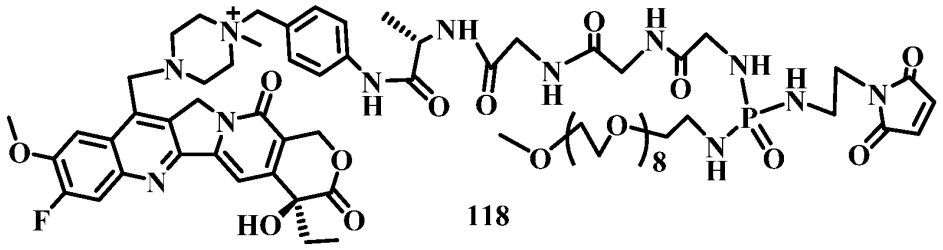
109

,



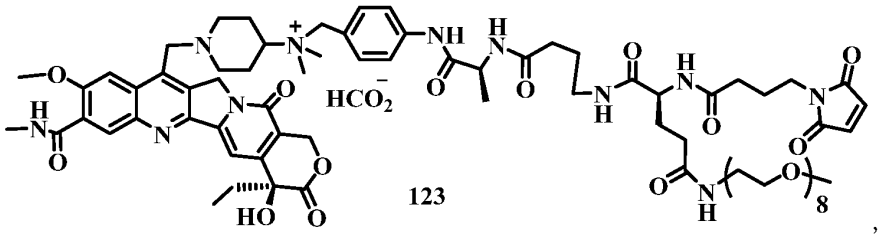
111

,



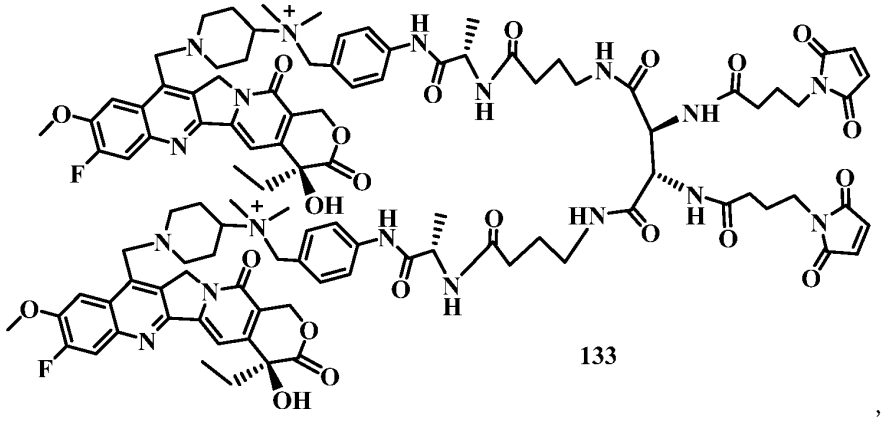
118

,



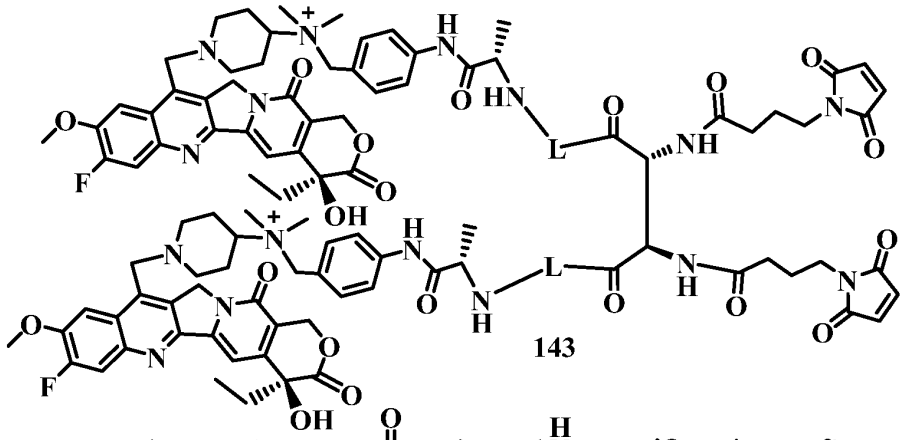
123

,

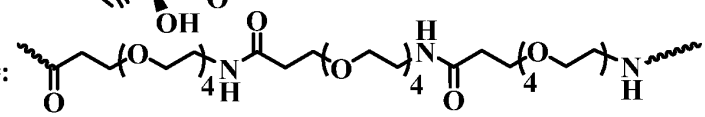


133

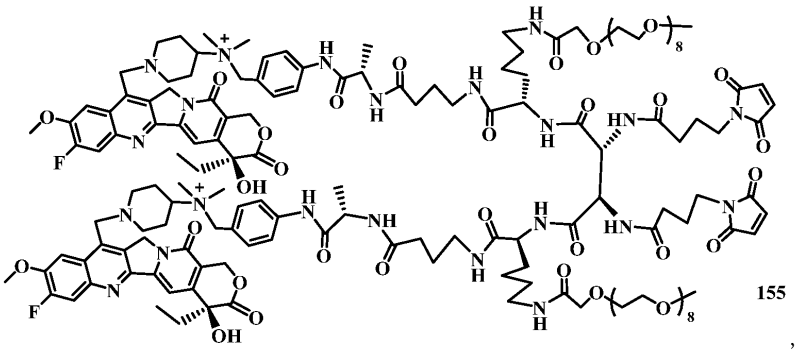
,



143

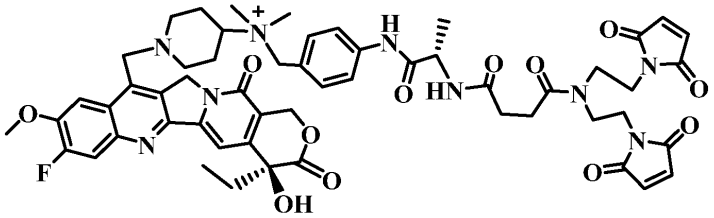
L =: 

,



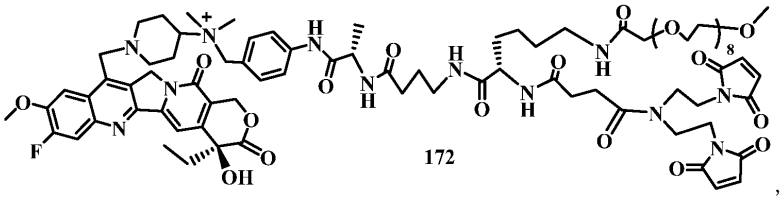
155

,



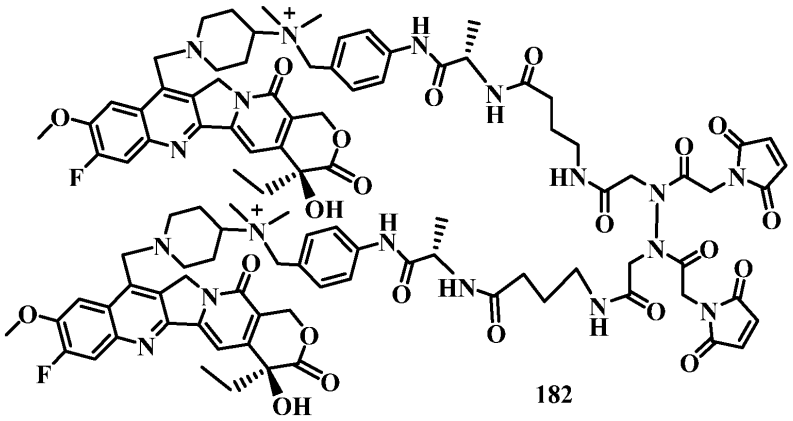
168

,



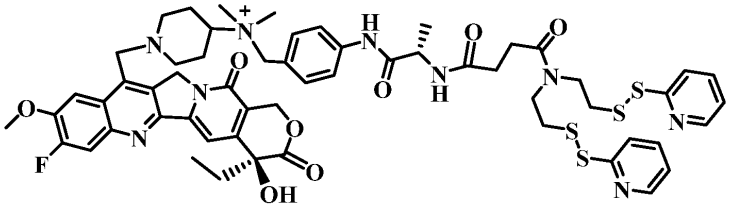
172

,



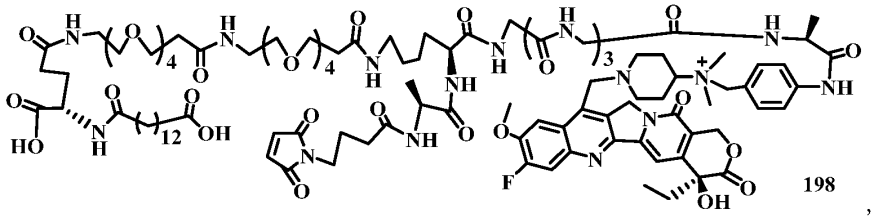
182

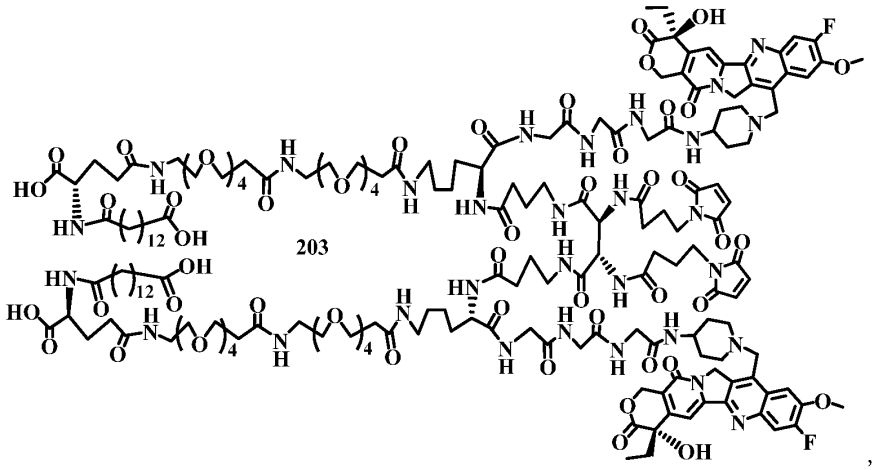
,

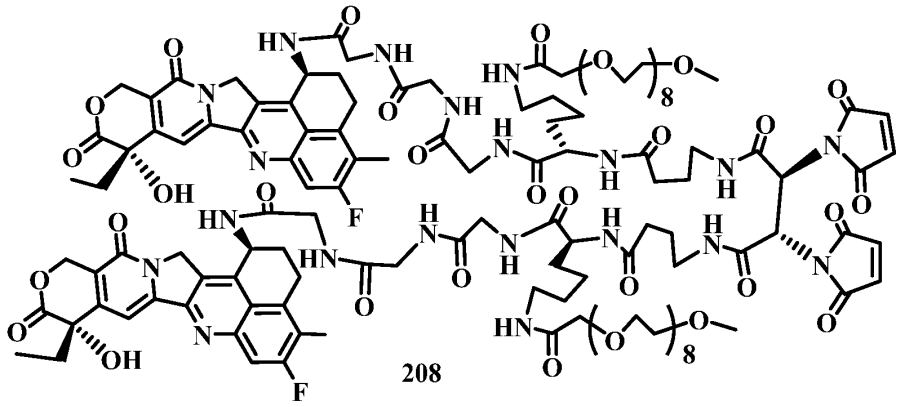


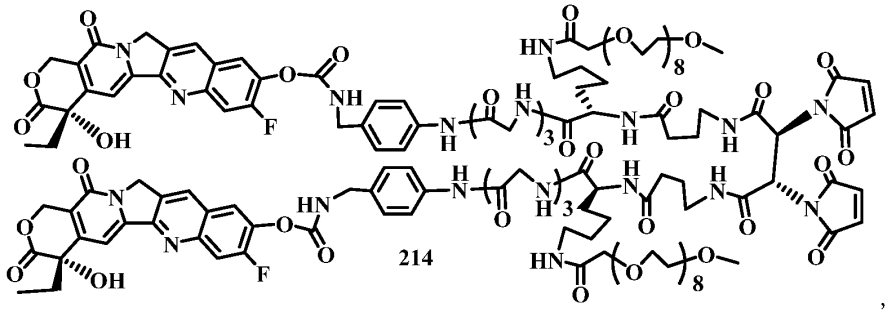
186

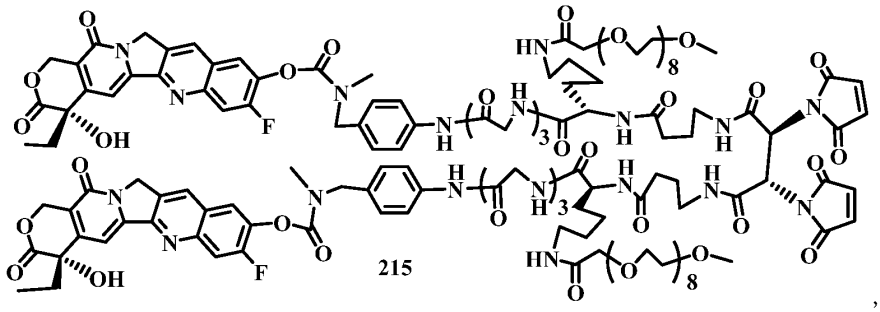
,


198 ,

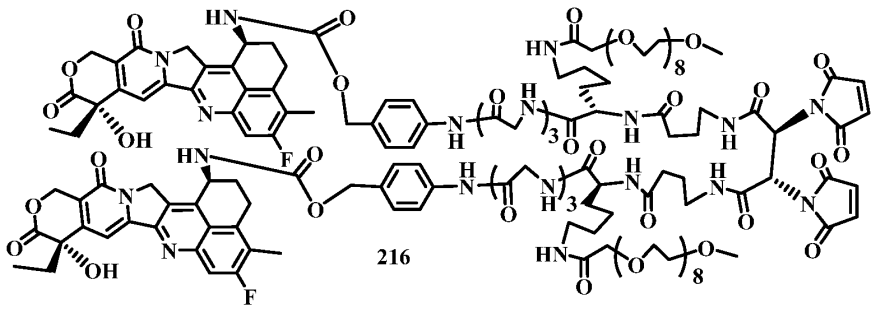

203 ,


208 ,

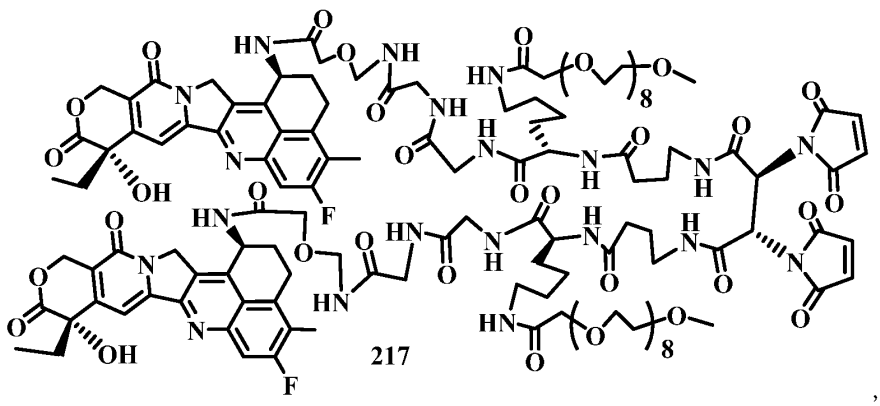

214 ,


215

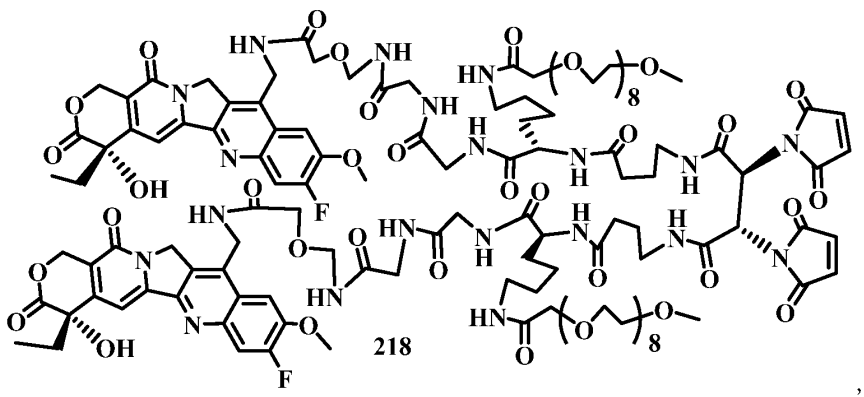
,


216

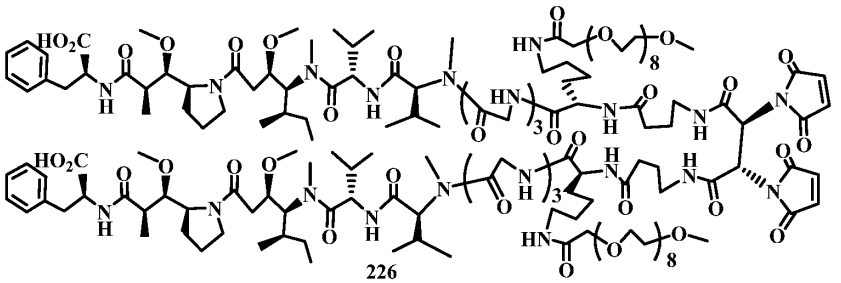
,


217

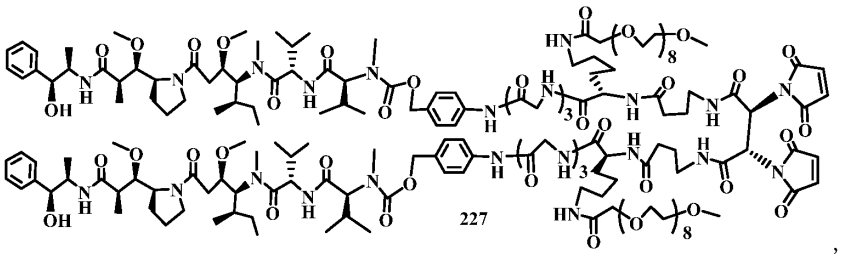
,


218

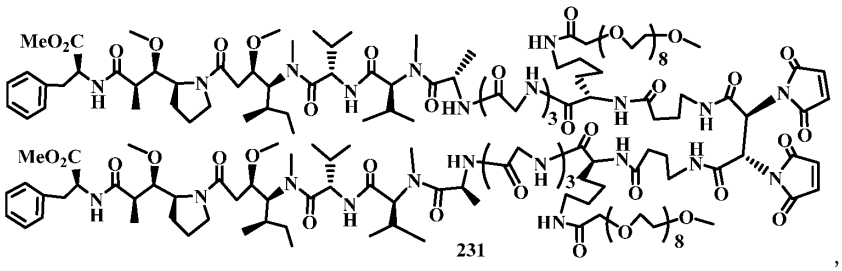
,



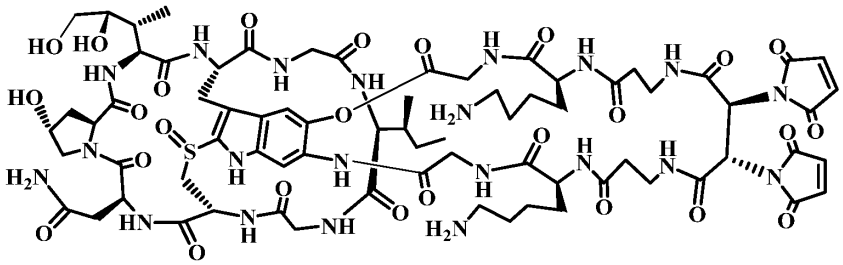
226,



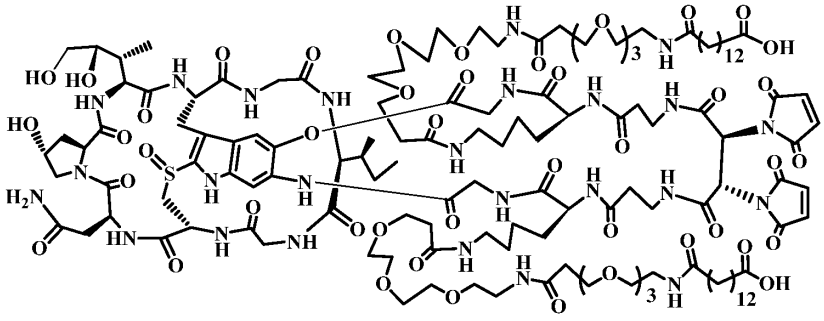
227,



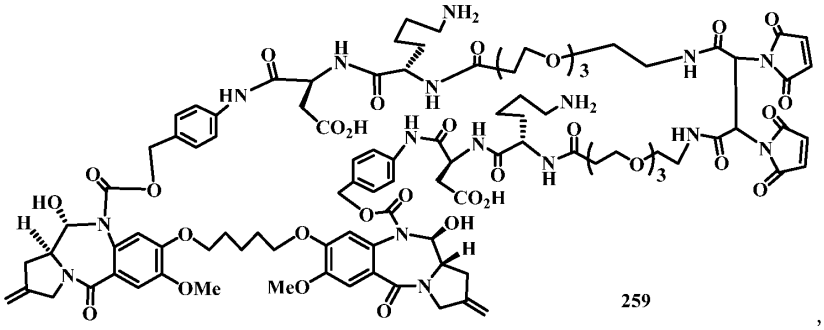
231,



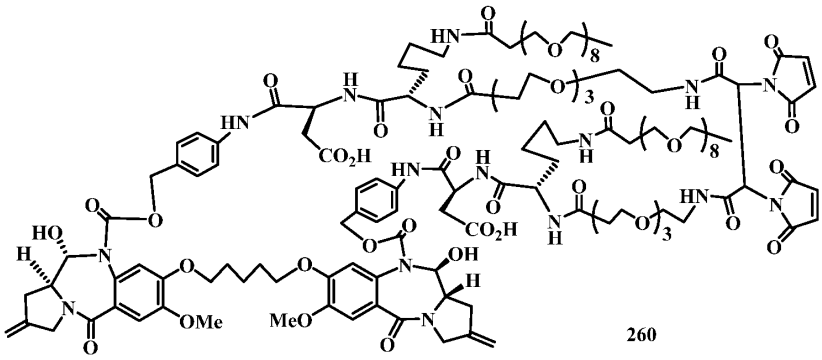
237,



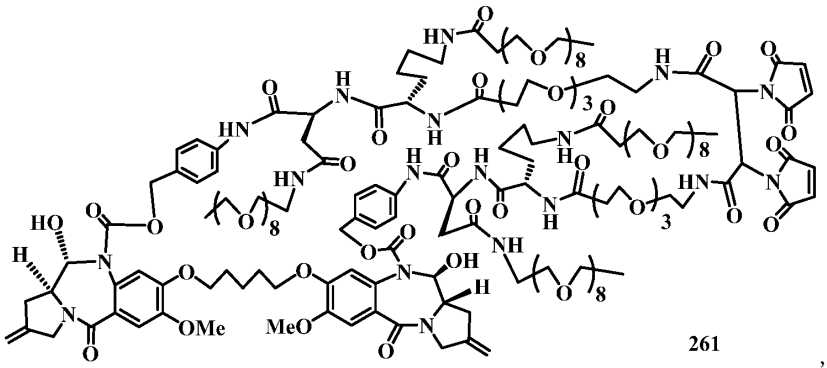
249,



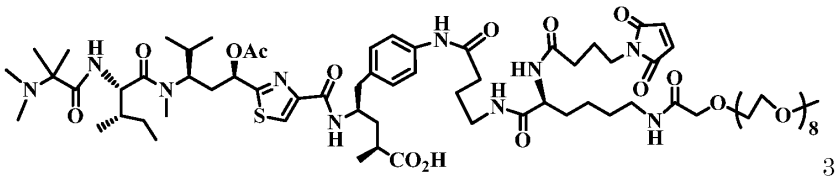
259,



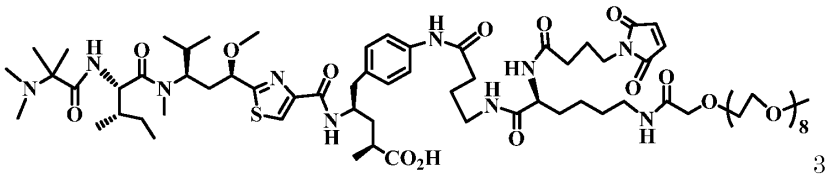
260,



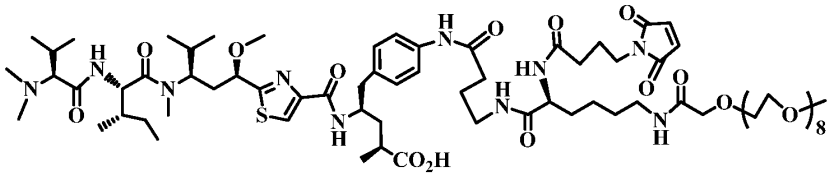
261,



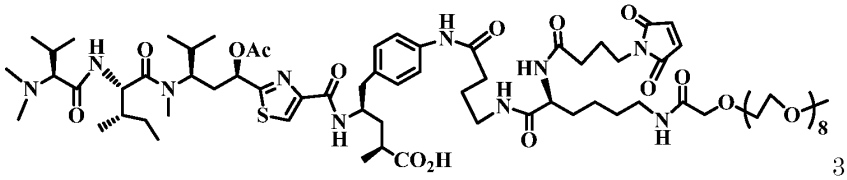
325,



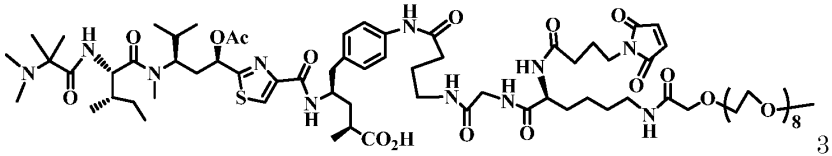
326,



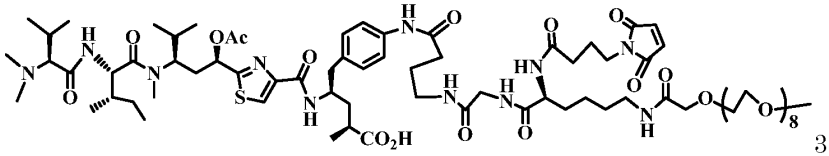
327,



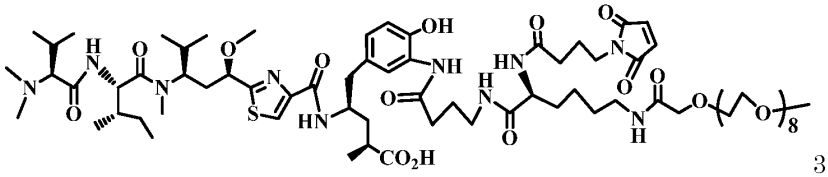
328,



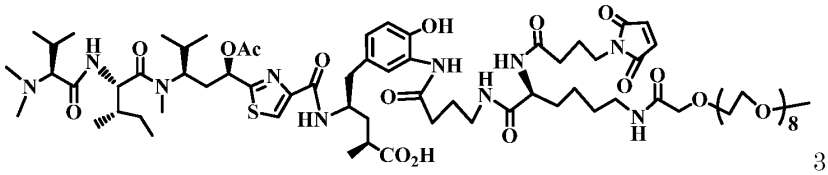
329,



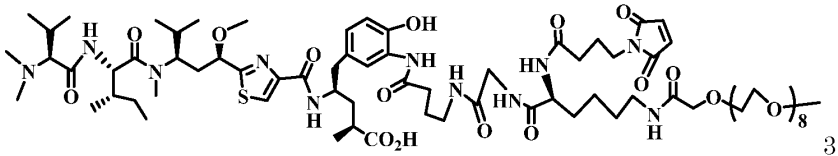
330,



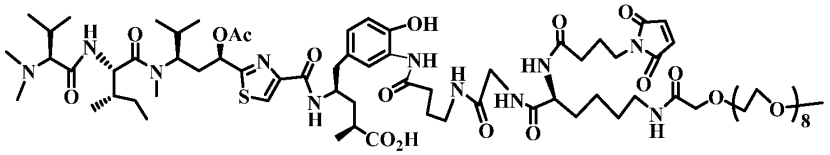
331,



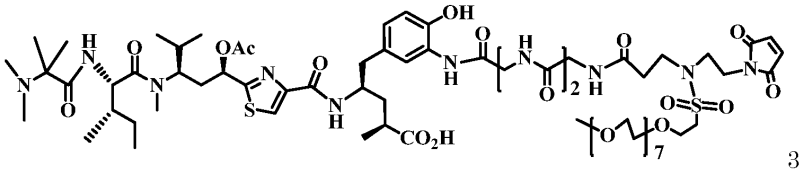
332,



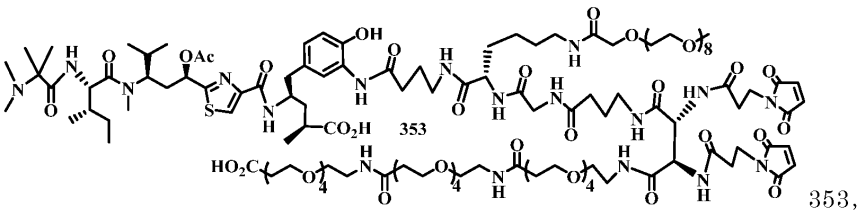
333,



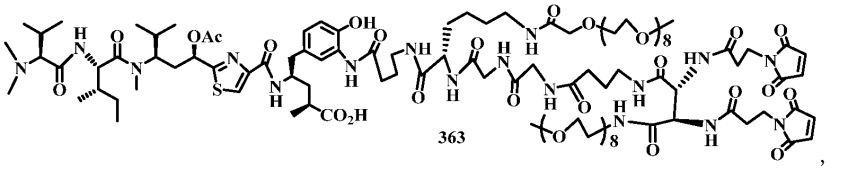
334,



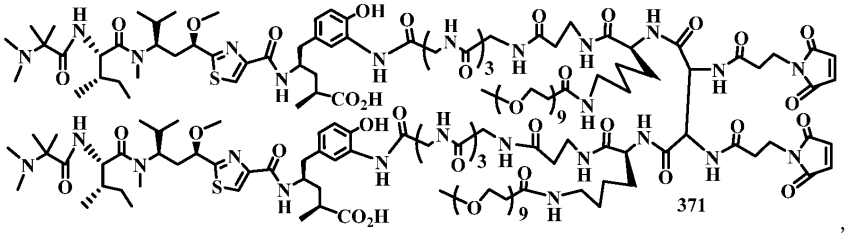
335,



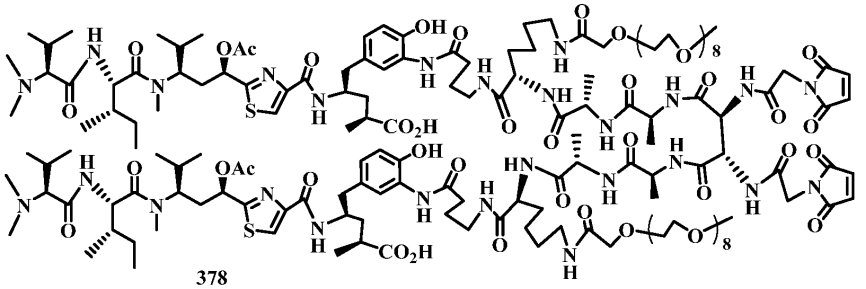
353,



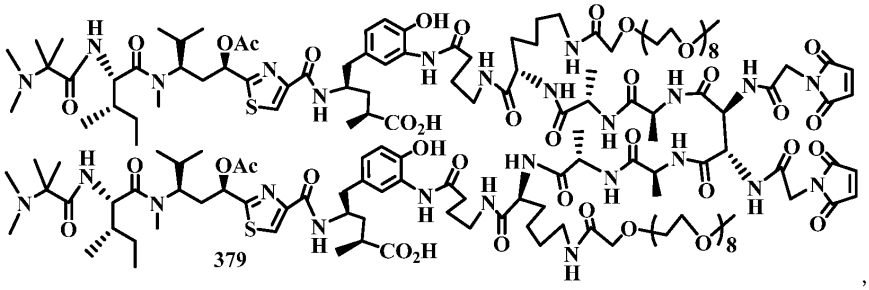
,



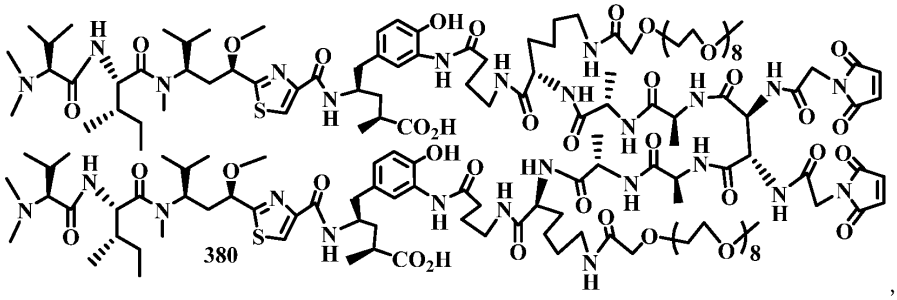
,



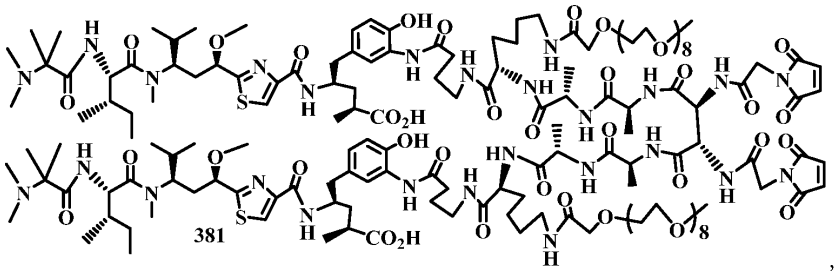
,



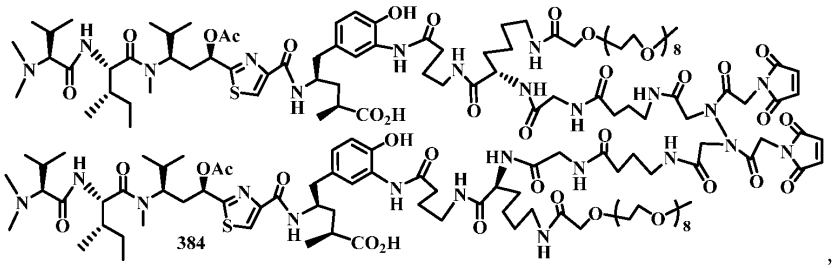
,


380

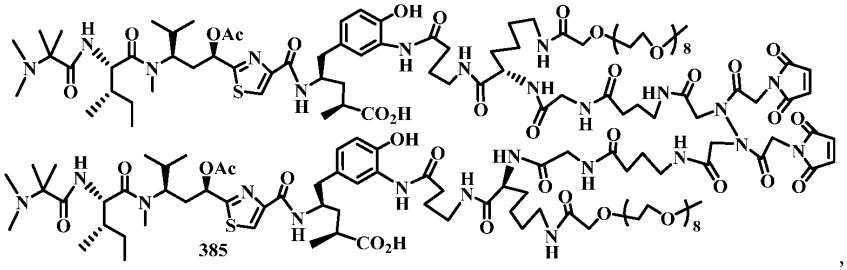
,


381

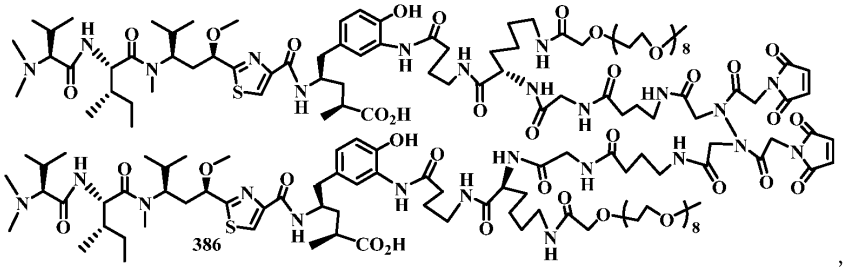
,


384

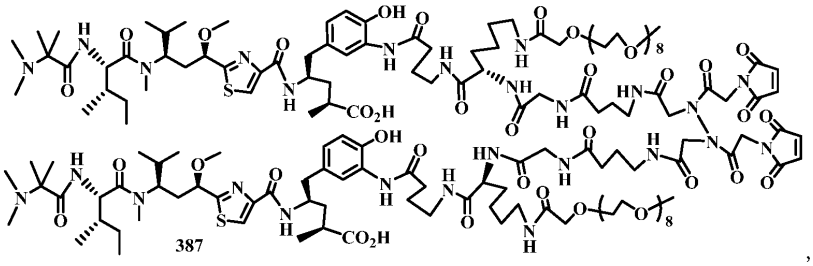
,


385

,

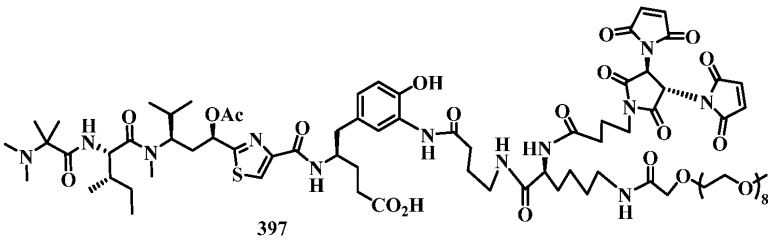

386

,



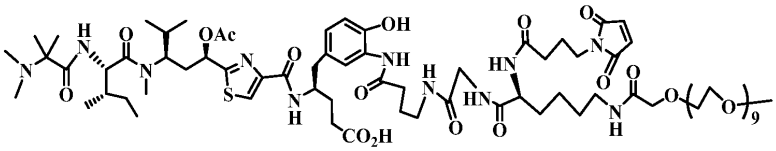
387

,



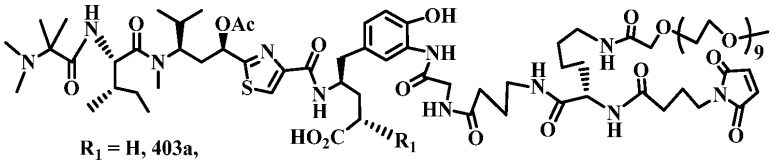
397

,



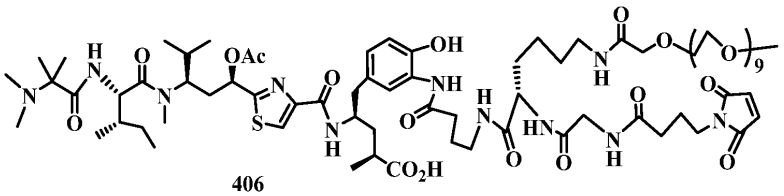
400

,



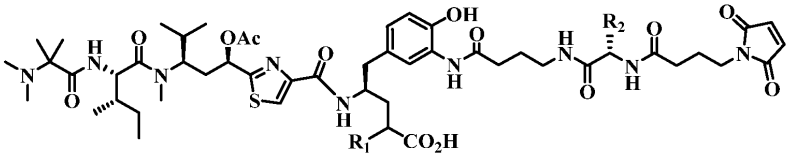
R_1 = H, 403a,
R_1 = Me, 403b

,



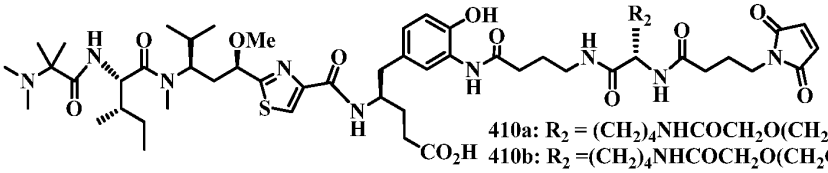
406

,



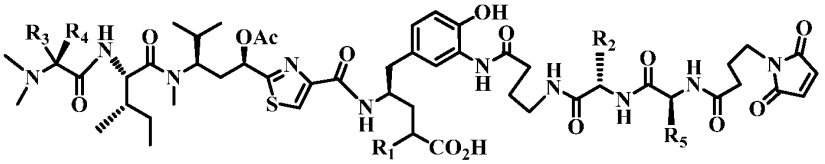
408a: R_1 = (R/S)-Me, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
408b: R_1 = (S)-Me, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
408c: R_1 = (S)-Me, R_2 = $(CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$
408d: R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$
408e: R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
408f: R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$

,



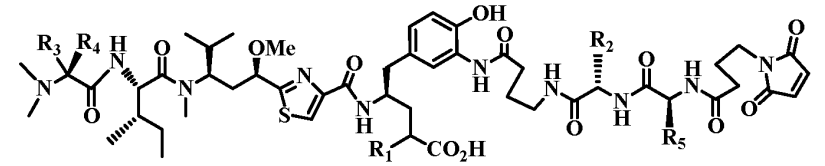
410a: $R_2 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$
410b: $R_2 =(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
410c: $R_2 = (CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$

,



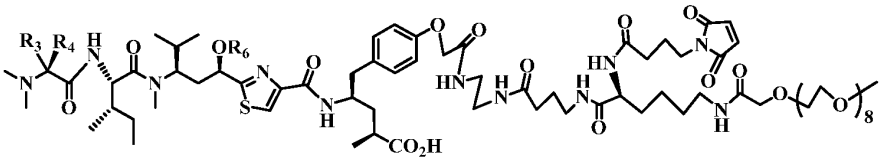
412a: $R_3 = H$, $R_4= (CH_3)_2CH$, $R_1 = H$, $R_2 = (CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$, $R_5 = H$;
412b: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_1 = H$, $R_2 = R_5 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$;
412c: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_1 =$ (S)-Me, $R_2 = R_5 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$;
412d: $R_3 = H$, $R_4= (CH_3)_2CH$, $R_1 = H$, $R_5 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, $R_2= H$;
412e: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_1 =$ (S)-Me, $R_2 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, $R_5= H$;
412f: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_1 =$ (S)-Me, $R_5 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, $R_2= H$;

,



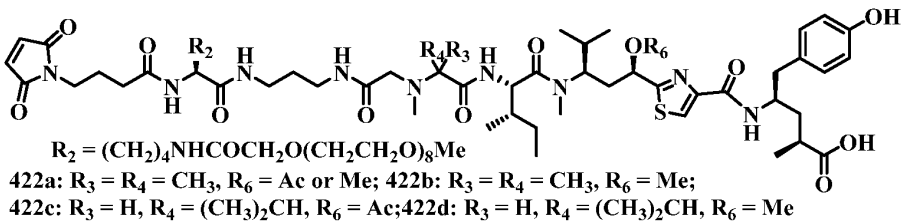
413a: $R_3 = H$, $R_4= (CH_3)_2CH$, $R_1 = H$, $R_2 = (CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$, $R_5 = H$;
413b: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_1 = H$, $R_2 = R_5 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$;
413c: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_1 =$ (S)-Me, $R_2 = R_5 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$;
413d: $R_3 = H$, $R_4= (CH_3)_2CH$, $R_1 = H$, $R_5 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, $R_2= H$;
413e: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_1 =$ (S)-Me, $R_2 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, $R_5= H$;
413f: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_1 =$ (S)-Me, $R_5 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, $R_2= H$;

,



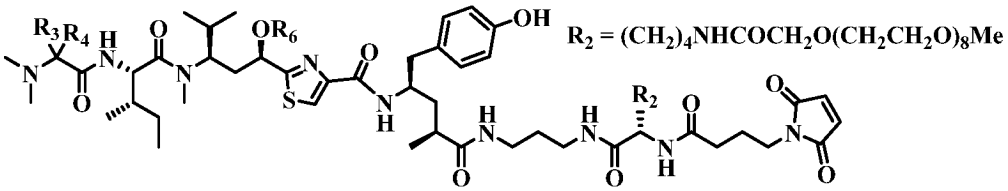
416a: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 =$ Ac; 416b: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 =$ Me
416c: $R_3 = H$, $R_4 = (CH_3)_2CH$, $R_6 =$ Ac; 416d: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 =$ Me

,



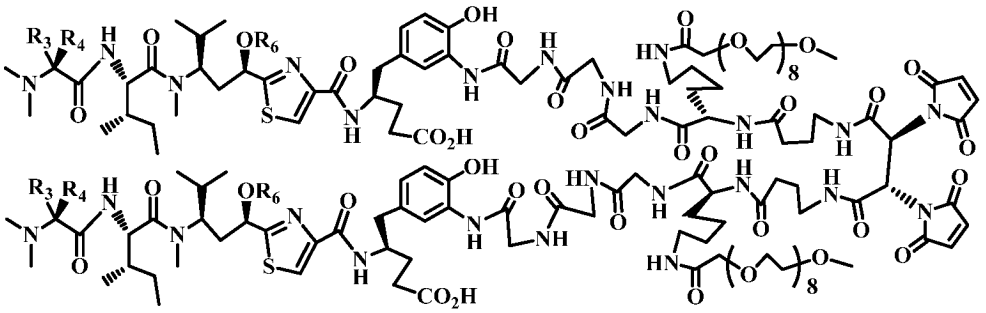
$R_2 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$
422a: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 =$ Ac or Me; 422b: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 =$ Me;
422c: $R_3 = H$, $R_4 = (CH_3)_2CH$, $R_6 =$ Ac;422d: $R_3 = H$, $R_4 = (CH_3)_2CH$, $R_6 =$ Me

,

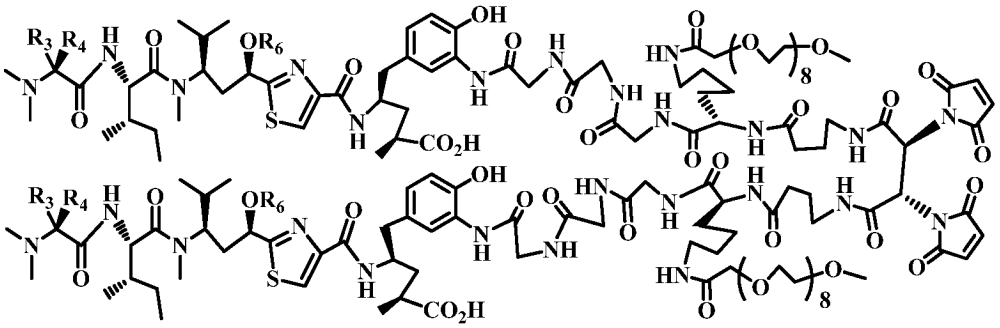


425a: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Ac; 425b: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Me;
425c: R_3 = H, $R_4 = (CH_3)_2CH$, R_6 = Ac; 425d: R_3 = H, $R_4 = (CH_3)_2CH$, R_6 = Me

,



428a: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Ac;
428b: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Me;
428c: R_3 = H, $R_4 = (CH_3)_2CH$, R_6 = Ac;
428d: R_3 = H, $R_4 = (CH_3)_2CH$, R_6 = Me



431a: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Ac;
431b: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Me;
431c: R_3 = H, $R_4 = (CH_3)_2CH$, R_6 = Ac;
431d: R_3 = H, $R_4 = (CH_3)_2CH$, R_6 = Me

式中、m、m_1、m_2、n、P^1、R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{3'}$、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_{12}、$R_{12'}$、R_{25}、R_{26}、$R_{25'}$、X_1、X_2、X_3、X_5、X_6、Y_1、Y_2、Y_6、Z_3、Z_5、p、p_1、p_2、p_3、q_1、q_2、Lv_1、Aa、（Aa）r、Ar、及びmAbは、請求項１３と同じ定義である。

【請求項１５】

請求項１２に記載の腫瘍細胞は、リンパ腫細胞、骨髄腫細胞、腎細胞、乳がん細胞、前立腺がん細胞、卵巣がん細胞、結腸大腸がん細胞、胃がん細胞、扁平上皮がん細胞、小細胞肺がん細胞、非小細胞肺がん細胞、精巣がん細胞、悪性細胞、又は無秩序に成長及び分裂し、がんを引き起こすペースを促進する任意の細胞からなる群から選択される。

【請求項１６】

治療有効量の請求項６又は１３のいずれか１項に記載の特異的共役体と、薬学的に許容される塩、担体、希釈剤、若しくは賦形剤、又は前記共役体の組み合わせと、を含む、がん、自己免疫疾患、又は感染症の治療又は予防のための医薬組成物。

【請求項１７】

液体処方物又は凍結乾燥固体／粉末製剤である、請求項１６に記載の医薬組成物であっ

て、重量基準で
請求項６又は１３のいずれかに記載の１以上の共役体を０．０１％～９９％；
ポリオールを０．０％～２０．０％；
１以上の界面活性剤を０．０％～２．０％；
１以上の保存剤を０．０％～５．０％；
１以上のアミノ酸を０．０％～３０％；
１以上の抗酸化剤を０．０％～５．０％；
１以上の金属キレート剤を０．０％～０．３％；
製剤のｐＨを４．５～７．５に調整するための１以上の緩衝塩を０．０％～３０．０％；及び
患者への投与のために再構成された後、浸透圧を約２５０から３５０ｍＯｓｍの間で調整するための１以上の等張化剤を０．０％～３０．０％；を含み、
前記ポリオールは、フルクトース、マンノース、マルトース、ラクトース、アラビノース、キシロース、リボース、ラムノース、ガラクトース、グルコース、スクロース、トレハロース、ソルボース、メレジトース、ラフィノース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、ラクチトール、エリスリトール、ソルビトールから選択される。グリセロール、又はＬ－グルコン酸塩とその金属塩から選択される；
前記界面活性剤は、ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６５、ポリソルベート８０、ポリソルベート８１、又はポリソルベート８５、ポロキサマー、ポリ（エチレンオキシド）－ポリ（プロピレンオキシド）、ポリエチレン－ポリプロピレン、トリトン；ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）、ラウリル硫酸ナトリウム；オクチルグリコシドナトリウム；ラウリル－、ミリスチル－、リノレル－、又はステアリル－スルホベタイン；ラウリル－、ミリスチル－、リノレル－、又はステアリル－サルコシン；リノレイル－、ミリスチル－、又はセチル－ベタイン；ラウロアミドプロピル－、コカミドプロピル－、リノレアミドプロピル－、ミリスタミドプロピル－、パルミドプロピル－、又はイソステアミドプロピル－ベタイン（ラウロアミドプロピル）；ミリスタミドプロピル－、パルミドプロピル－、又はイソステアラミドプロピル－ジメチルアミン；ナトリウムメチルココイル－、又は二ナトリウムメチルオレイル－タウレート；ドデシルベタイン、ドデシルジメチルアミンオキシド、コカミドプロピルベタイン、及びココアンフォグリシネート；又はイソステアリルエチルイミドニウムエトサルフェート；ポリエチルグリコール、ポリプロピルグリコール、及びエチレンとプロピレングリコールの共重合体から選択される；
前記保存剤は、ベンジルアルコール、オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム、塩化ヘキサトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、ブチルアルコール、メチル又はプロピルパラベン等のアルキルパラベン、カテコール、レソルシノール、シクロヘキサノール、３－ペンタノール、又はｍ－クレゾールから選択される；
前記アミノ酸は、アルギニン、シスチン、グリシン、リジン、ヒスチジン、オルニチン、イソロイシン、ロイシン、アラニン、グリシン、グルタミン酸、又はアスパラギン酸から選択される；
前記抗酸化剤は、アスコルビン酸、グルタチオン、シスチン、又はメチオニンから選択される；
前記キレート剤は、ＥＤＴＡ又はＥＧＴＡから選択される；
前記緩衝塩は、クエン酸、アスコルビン酸、グルコン酸、炭酸、酒石酸、コハク酸、酢酸、又はフタル酸のナトリウム、カリウム、アンモニウム、又はトリヒドロキシエチルアミノ塩；トリス又は塩酸トロメタミン、リン酸塩又は硫酸塩；アルギニン、グリシン、グリシルグリシン、又はヒスチジンのアニオン性の酢酸塩、塩化物、リン酸塩、硫酸塩、又はコハク酸塩から選択される；
前記等張化剤は、マンニトール、ソルビトール、酢酸ナトリウム、塩化カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、クエン酸三ナトリウム、又は塩化ナトリウムから選択さ

れる、医薬組成物。
【請求項１８】
バイアル、ボトル、プレフィルドシリンジ、又はプレフィルド自動注入器シリンジに、液体又は凍結乾燥固体の形態で充填される、請求項１６又は１７に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
インビトロ（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）、インビボ（ｉｎ　ｖｉｖｏ）、又はエクスビボ（ｅｘ　ｖｉｖｏ）で細胞殺傷活性を有する、請求項６若しくは１３に記載の特異的共役体、又は１６若しくは１７に記載の医薬組成物の形態。
【請求項２０】
化学療法薬、放射性療法、免疫治療薬、自己免疫性疾患薬、抗感染症薬、又は相乗的にがん、自己免疫性疾患、若しくは感染疾患を治療若しくは予防するための他の共役体と同時に投与される、請求項１６又は１７に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
請求項２０に記載の相乗剤は、以下の薬物のうちの１つまたはいくつかから選択される：アバタセプト、酢酸アビラテロン、アブラキサン、アセトアミノフェン／ヒドロコドン、アカラブルチニブ、アデュカヌマブ、アダリムマブ、ＡＤＸＳ３１－１４２、ＡＤＸＳ－ＨＥＲ２、アファチニブジマレイン酸塩、アルデスロイキン、アレクチニブ、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アドトラスツズマブ　エムタンシン、アンフェタミン／デキストロアンフェタミン、アナストロゾール、アリピプラゾール、アントラサイクリン、アリピプラゾール、アタザナビル、アテゾリズマブ、アトルバスタチン、アベルマブ、アキシカブタゲン　シロロイセル、アキシチニブ、ベリノスタット、生ＢＣＧ、ズマブ、ベキサロテン、ブリナツモマブ、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブレンツキシマブ　ベドチン、ブリガチニブ、ブデソニド、ブデソニド／ホルモテロール、ブプレノルフィン、カバジタキセル、カボザンチニブ、カプマチニブ、カペシタビン、カーフィルゾミブ、キメラ抗原受容体改変Ｔ（ＣＡＲ－Ｔ）細胞、セレコキシブ、セリチニブ、セツキシマブ、チダミド、シクロスポリン、シナカルセト、クリゾチニブ、コビメチニブ、コセンティクス、クリゾチニブ、ＣＴＬ０１９、ダビガトラン、ダブラフェニブ、ダカルバジン、ダクリズマブ、ダコモチニブ、ダプトマイシン、ダラツムマブ、ダルベポエチンアルファ、ダルナビル、ダサチニブ、デニロイキン・ディフティトックス、デノスマブ、デパコート、デクスランソプラゾール、キシメチルフェニデート、デキサメタゾン、ジヌツキシマブ、ドキシサイクリン、デュロキセチン、デュベリシブ、デュルバル　ウマブ、エロツズマブ、エムトリシタビン／リルピビリン／テノホビル、フマル酸ジソプロキシル、エムトリシットビン／テノホビル／エファビレンツ、エノキサパリン、エンサルチニブ、エンザルタミド、エポエチンα、エルロチニブ、エソメプラゾール、エスゾピクロン、エベロリムス、エクセメスタン、エベロリムス、エクセナチドＥＲ、エゼチミブ、エゼチミブ／シンバスタチン、フェノフィブラート、フィルグラスチム、フィンゴリモド、プロピオン酸フルチカゾン、フルチカゾン／サルメテロール、フルベストラント、ガジバ、ゲフィチニブ、グラチラマー、酢酸ゴセレリン、イコチニブ、イマチニブ、イブリツモマブ　チウキセタン、イブルチニブ、イデラリブ、イホスファミド、インフリキシマブ、イミキモド、イムシスト、免疫ＢＣＧ、イニパリブ、インスリンアスパルト、インスリンデテミル、インスリングラルギン、インスリンリスプロ、インターフェロンアルファ、インターフェロンα１ｂ、インターフェロンα２ａ、インターフェロンアルファα２ｂ、インターフェロンβ、インターフェロンβ１ａ、インターフェロンβ１ｂ、インターフェロンγ１ａ、イアパチニブ、イピリムマブ、臭化イプラトロピウム／サルブタモール、イキサゾミブ、鹿沼、酢酸ランレオチド、レナリドミド、レナリオミド、メシル酸レンバチニブ、レトロゾール、レボチロキシン、レボチロキシン、リドカイン、リネゾリド、リラグルチド、エグザムフェタミン、ＬＮ－１４４、ロルラチニブ、メマンチン、メチルフェニデート、メトプロロール、メキニスト、メリシタビン／リルピビリン／テノホビル、モダフィニル、モメタゾン、ミシダック－Ｃ、ネシツムマブ、ネラチニブ、ニロチニブ、ニラパリブ、ニボルマブ、オファツムマブ、オビヌツズマブ、オラパリブ、オルメサルタン、オルメサルタン／ヒドロク

ロロトジアジド、オマリズマブ、オメガ－３脂肪酸エチルエステル、オンコリン、オセルタミビル、オシメルチニブ、オキシコドン、パルボシクリブ、パリビズマブ、パニツムマブ、パノビノスタット、パゾパニブ、ペンブロリズマブ、ＰＤ－１抗体、ＰＤ－Ｌ１抗体、ペメトレキセド、ペルツズマブ、肺炎球菌複合体ワクチン、ポマリドマイド、ポジオチニブ、プレガバリン、プロスカバックス、プロプラノロール、クエチアピン、ラベプラゾール、塩化ラジウム２２３、ラロキシフェン、ラルテグラビル、ラムシルマブ、ラニビズマブ、レゴラフェニブ、リツキシマブ、リバロキサバン、ロミデプシン、ロスバスタチン、リン酸ルキソリチニブ、サルブタモール、サボリチニブ、セマグルチド、そうですね、シルデナフィル、シルツキシマブ、シプルーセルＴ、シタグリプチン、シタグリプチン／メトホルミン、ソリフェナシン、ソラネズマブ、ソニデギブ、ソラフェニブ、スニチニブ、タクロリムス、タクリムス、タダラフィル、タモキシフェン、タフィンラー、タリモゲン　ラヘルパレプベク、タラゾパリブ、テラポレブリブ、ＩＲ／エムトリシタビン、テノフォビル　フマル酸ジソプロキシル、テストステロンゲル、サリドマイド、ＴＩＣＥ　ＢＣＧ、臭化チオトロピウム、チサゲンルクルーセル、トレミフェン、トラメチニブ、トラスツズマブ、トラスツズマブ　デルクステカン、トラベクテジン（エクテイナサイジン７４３）、トラメチニブ、トレメリムマブ、トリフルリジン／チピラシル、トレチノイン、ウステキヌマブ、バルサルタン、ベリパリブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、ベネトクラクス、ボリノスタット、ジブアフリベルセプト、ゾスタバックス、およびそれらの類似体、誘導体、薬学的に許容される塩、担体、希釈剤もしくは賦形剤、またはそれらの組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、抗体中の特定のシステイン部位の硫黄基の連結を介した、均一な抗体又は抗体様タンパク質分子／剤の共役体を調製する方法に関する。本発明はまた、抗体若しくは抗体様タンパク質剤の特異的なチオール基を生成し、続いて、薬物／連結体複合体と反応すること、又は抗体若しくは抗体様タンパク質剤の特異的なチオール基を生成し、ワンポットで同時に、連結体－薬物アセンブリの合成及びタンパク質との共役を行うことを含む、特定の方法で共役体を調製する方法にも関する。また、がん、感染症、及び免疫疾患の標的予防又は治療における均一な共役体の使用方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

現在、ＡＤＣの開発ペースは加速しており、臨床試験の件数は過去５年間で３倍以上に増加し、市販されているＡＤＣ１２件のうち７件が過去２年間に米国ＦＤＡによって承認されており、この変革的ながん治療への情熱を浮き彫りにしている。連結体によるペイロードと抗体との共役は、ＡＤＣの品質、安全性、有効性、及び全体的な成功を決定する重要な側面である（非特許文献１及び２）。米国ＦＤＡが発表した報告書では、現在、臨床開発段階にあるほとんどのＡＤＣについて、用量制限毒性（ＤＬＴ）は標的抗原とは無関係であるように思われるが、ペイロード／連結体複合体により駆り立てられると述べられている（非特許文献３）。ＡＤＣの連結体及び共役部位は、調製及び保管中のＡＤＣの安定性、並びにインビボでの血液循環における毒性の強弱にも重要な役割を果たすことが知られている（非特許文献４）。

【０００３】

従って、ＡＤＣの化学及び設計に関する現在の研究及び開発の方向性の１つは、連結体－ペイロードコンパートメント及び標的疾患に対するＡＤＣの用量制限毒性（ＤＬＴ）の問題に取り組むための共役化学の拡張である（非特許文献５及び６）。現在、主要な研究開発は、ＡＤＣの治療ウィンドウ（ＴＷ）を拡張するために、ＡＤＣのより長い循環半減期、より高い治療効果、オフターゲット毒性の低減、及び狭い範囲のインビボ薬物動態（ＰＫ）特性、並びに製造プロセスのバッチ間の一貫性の向上を有すると思われる、新規で信頼性の高い部位特異的ＡＤＣ共役法の開発を確立することである（非特許文献６～１３

）。

【０００４】

近年、部位選択的にＡＤＣを調製するためのいくつかの方法が開発されている（非特許文献１４）。これらの方法には、ＧｅｎｅｎｔｅｃｈのＴＨＩＯＭＡＢ技術と呼ばれる、操作された反応性システイン残基等の不対システインの抗体への導入（非特許文献１５及び１６、特許文献１～５）、Ｓｔｒｅｐｔｏｖｅｒｔｉｃｉｌｌｉｕｍ ｍｏｂａｒａｅｎｓｅトランスグルタミナーゼ（ｍＴＧ）（非特許文献１２及び１７、特許文献６）又は微生物トランスグルタミナーゼ（ＭＴＧａｓｅ）（非特許文献１８、特許文献７及び８）によるグルタミンタグの遺伝子的導入、チオールフコースの導入（非特許文献１９）、突然変異誘発による非天然アミノ酸の導入（非特許文献２０～２３、特許文献９～１９）、抗体へのセレノシステインの導入（非特許文献２４、特許文献２０）、ホルミルグリシン生成酵素（ＦＧＥ）による、ＣＸＰＸＲコンセンサス配列に位置するシステインの、ホルミルグリシン（ＦＧｌｙ）への変換（非特許文献２５、特許文献２１～２５）、ガラクトシル及びシアリルトランスフェラーゼを用いた、糖工学によるシアル酸の導入（非特許文献２６及び特許文献２６）、リジンのシクロプロペンの導入と、それに続く、１，４－ジヒドロピリダジンを得るための、共役におけるテトラジン誘導体とのディールス－アルダー環付加反応（非特許文献２７）が含まれる。しかしながら、上記の方法は、抗体のエンジニアリングプロセス及び細胞培養条件の再最適化を必要とし、通常、タンパク質発現の低下、共役体収率の低下、共役部位の制限等の問題を抱えていた。従って、天然抗体の還元された鎖間ジスルフィド結合を再結合させることによる単純な均一共役法のいくつか、例えば、次世代マレイミド（ＮＧＭｓ）と呼ばれる、ブロモ又はジブロモマレイミドの使用（非特許文献２８）若しくはジブロモピリダジンジオン（非特許文献２９及び３０）の使用、３炭素原子架橋（非特許文献３１、特許文献２７及び２８）又はアリーレンジプロピオロニトリル（ＡＤＰＮ）分子（非特許文献３２）を介したビスアルキル化試薬の適用が実際に研究されていた。最近、Ｃｏｕｍａｎｓらは、ＡＤＣの調製のために、抗体中の鎖間ジスルフィド結合を破壊することなく、設計されたシステインのみを還元する還元剤として、２－（ジフェニルホスフィン）－ベンゼンスルホン酸（ｄｉＰＰＢＳ）を用いた（非特許文献３３）。Ｗｕｘｉ ｂｉｏｌｏｇｉｃｓ Ｃｏ．，は、抗体中のシステイン還元を選択的に制御し、次いで、マレイミド連結体を含むペイロードと反応させて、ＡＤＣ生産の均一性を向上させるために、Zn^{2+}イオン（緩衝液中$ZnCl_2$）を適用した（特許文献２９）。しかしながら、ほとんどの抗体は、ＰＢＳ緩衝液等のリン酸塩ベースの緩衝液中に貯蔵され、中性又は塩基性ｐＨにおけるリン酸亜鉛の溶解度定数は、$９．１\times１０^{-３３}$であることから、亜鉛カチオンは、リン酸緩衝液中に急速に沈殿してリン酸亜鉛を形成する（Ｍａｒｔｉｎ，Ｒ．Ｂｒｕｃｅ．“Ｓｏｌｕｂｉｌｉｔｙ ａｎｄ ＳｏｌｕｂｉｌｉｔｙＰｒｏｄｕｃｔｓ（非特許文献３４及び３５について）”非特許文献３６、非特許文献３７及び３８）。従って、$ZnCl_2$を抗体の還元に使用する場合、リン酸亜鉛の沈殿形成を避けるために、リン酸アニオンの量と緩衝液のｐＨを正確に制御しなければならない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００５】

【特許文献１】米国特許第８，３０９，３００号公報
【特許文献２】米国特許第７，８５５，２７５号公報
【特許文献３】米国特許第７，５２１，５４１号公報
【特許文献４】米国特許第７，７２３，４８５号公報
【特許文献５】国際公開第２００８／１４１０４４号公報
【特許文献６】米国特許第８，８７１，９０８号公報
【特許文献７】米国特許出願公開第２０１３／０１８９２８７号公報
【特許文献８】米国特許第７，８９３，０１９号公報
【特許文献９】米国特許第８，７７８，６３１号公報

【特許文献１０】米国特許出願公開第２０１０／０１８４１３５号公報
【特許文献１１】国際公開第２０１０／０８１１１０号公報
【特許文献１２】国際公開第２００６／０６９２４６号公報
【特許文献１３】国際公開第２００７／０５９３１２号公報
【特許文献１４】米国特許第７，３３２，５７１号公報
【特許文献１５】米国特許第７，６９６，３１２号公報
【特許文献１６】米国特許第７，６３８，２９９号公報
【特許文献１７】国際公開第２００７／１３０４５３号公報
【特許文献１８】米国特許第７，６３２，４９２号公報
【特許文献１９】米国特許第７，８２９，６５９号公報
【特許文献２０】米国特許第８，９１６，１５９号公報
【特許文献２１】米国特許第７，９８５，７８３号公報
【特許文献２２】米国特許第８，０９７，７０１号公報
【特許文献２３】米国特許第８，３４９，９１０号公報
【特許文献２４】米国特許出願公開第２０１４／０１４１０２５号公報
【特許文献２５】米国特許出願公開第２０１０／０２１０５４３号公報
【特許文献２６】米国特許出願公開第２０１４／０２９４８６７号公報
【特許文献２７】国際公開第２０１３／１９０２７２号公報
【特許文献２８】国際公開第２０１４／０６４４２４号公報
【特許文献２９】国際出願ＰＣＴ／ＣＮ２０２０／０７５１６２号
【非特許文献】
【０００６】
【非特許文献１】M. Acchione, H. Kwon, et al, 2012, mAbs 4:3, 362-372
【非特許文献２】M. J. Birrer, K. N. Moore, et al, 2019, J. National Cancer Inst., 111(6), 538-549
【非特許文献３】H. Saber and J. K. Leighton, Regulatory Toxicology and PHarmacology 71 (2015) 444-452
【非特許文献４】J. R. McCombs and S. C. Owen, 2015, AAPS Journal 17, 339-351
【非特許文献５】Lambert, J. M. 2016, Ther. Deliv. 7, 279-82
【非特許文献６】Zhao, R. Y. et al, 2011, J. Med. Chem. 54, 3606-23
【非特許文献７】Hussain, A. F., et al, PHarmaceuticals (Basel), 2021, 14(4), 343
【非特許文献８】Sadiki, A., et al, Antib Ther. 2020, 3(4), 271-284
【非特許文献９】Wolska-Washer, A.; Robak, T., Drug Saf, 2019, 42(2), 295-314
【非特許文献１０】Tsuchikama, K., An, Z., Protein Cell. 2018, 9(1), 33-46
【非特許文献１１】Thomas, A. et al, Lancet Oncol. 2016, 17(6), e254-e262
【非特許文献１２】Strop, P., et al 2013 Chem. Biol. 20, 161-67
【非特許文献１３】Wakankar, A. mAbs, 2011, 3, 161-172
【非特許文献１４】Panowski, S, 2014, mAbs 6, 34
【非特許文献１５】Junutula, J. R., et al 2010 Clin. Cancer Res. 16, 4769
【非特許文献１６】Junutula, J. R., et al 2008 Nat Biotechnol. 26, 925-32
【非特許文献１７】Strop, P., Bioconjugate Chem., 2014, 25, 855-862
【非特許文献１８】Dennler, P., et al, 2014, Bioconjug. Chem. 25, 569-578
【非特許文献１９】Okeley, N. M., et al 2013 Bioconjugate Chem. 24, 1650
【非特許文献２０】Axup, J.Y., et al., 2012, Proc. Natl. Acad. Sci. 109, 16101-16106
【非特許文献２１】Zimmerman, E.S., et al., 2014, Bioconjug. Chem. 25, 351-361

【非特許文献２２】Wu, P., et al, 2009 Proc. Natl. Acad. Sci. 106, 3000-5
【非特許文献２３】Rabuka, D., et al, 2012 Nat. Protoc. 7, 1052-67
【非特許文献２４】Hofer, T., et al 2009, Biochemistry 48, 12047-12057
【非特許文献２５】Drake, P.M., et al., 2014, Bioconjug. Chem. 25, 1331-1341
【非特許文献２６】Zhou, Q., et al 2014, Bioconjug.Chem., 25, 510-520
【非特許文献２７】Oller-Salvia, B. et al, 2018 Angew Chem Int Ed Engl, 57, 2831-2834
【非特許文献２８】Schumacher, F.F., et al 2014, Org. Biomol. Chem. 12, 7261-69
【非特許文献２９】A. Maruani, et al, Nat. Commun., 2015, 6, 6645
【非特許文献３０】M. T. Lee, et al, Chem. Sci., 2017, 8, 2056
【非特許文献３１】Badescu, G., et al., 2014, Bioconjug. Chem. 25, 1124-36;
【非特許文献３２】Koniev, O., et al, 2018 MedChemComm. 2018, 9, 827-830
【非特許文献３３】R. G. E. Coumans, et al, Bioconjugate Chem. 2020, 31, 2136-2146
【非特許文献３４】J. Chem. Educ. 1998, 75, 1179-1181
【非特許文献３５】J. Chem. Educ. 1998, 75, 1182-1185
【非特許文献３６】J. Chem. Educ. 2000, 77, 1558;
【非特許文献３７】Dupuis, V., et al, 1992, Biomaterials, 13 (7), 467-470;
【非特許文献３８】https/www.chm.uriedu/weuler/chm112/refmater/ksptable.Html

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
我々は、ブロモマレイミド及びジブロモマレイミド連結体（ＷＯ２０１４／００９７７４）、２，３－ジ置換コハク酸／２－モノ置換／２，３－ジ置換フマル酸又はマレイン酸連結体（ＷＯ２０１５／１５５７５３、ＷＯ２０１６／５９６２２８）、アセチレンジカルボキシル連結体（ＷＯ２０１５／１５１０８０、ＷＯ２０１６／５９６２２８）、ヒドラジン連結体（ＷＯ２０１５／１５１０８１）、及びアクリロイルプロピオイル連結体（ＷＯ２０１８／０８６１３９）を用いるような、天然の抗体の鎖間ジスルフィドが還元された一対のチオール基を再架橋する共役方法をいくつか開示している。本願では、抗体間のジスルフィド結合の選択性還元の制御と、これに続く又は同時に亜鉛アミノ錯体／キレート錯体の配位の下での共役を介した、より均質な共役体の調製における、我々の初期の特許出願の範囲を拡大した。亜鉛アミノ錯体は、$ZnCl_2$と比較して、抗体中のジスルフィド結合の還元の配位において、$ZnCl_2$と比較して利点が大きい。第１に、亜鉛アミノ錯体は$ZnCl_2$よりもはるかにかさ高く、特定の位置（例えば、より特異的に、ＩｇＧ１抗体の重鎖と軽鎖との間のジスルフィド結合の位置）へ、より空間選択的な挿入が可能である。第２に、亜鉛アミノ錯体は、水系溶液でより安定であり、例えば、亜鉛アンモニア錯体イオンの安定度定数は2.9×10^9であり（ｈｔｔｐｓ：／／ｃｈｅｍｐｅｄｉａ．ｉｎｆｏ／ｉｎｆｏ／ｓｔａｂｉｌｉｔｙ／）、これにより、中性ｐＨリン酸緩衝液中の析出が遅くなる。より重要な点は、亜鉛アミノ錯体を用いることにより、抗体の重鎖（ヒンジ部）間のジスルフィド結合を損なうことなく、ＩｇＧ抗体の軽鎖と重鎖との間のジスルフィド結合を化学量論的比例で還元し、我々の以前のデータ（ＷＯ２０１６／０５９６２２）及び他の研究結果（S. Shao, et al, Bioorg Med Chem Lett. 2018, 28, 1363）は、２つの隣接するチオールのビスアルキル化が、鎖間ジスルフィド結合間で共役するよりも、ヒンジ部分の重鎖内で容易に進行することを示していることから、２つの幾何的に隣接するチオールのビスアルキル化をより特異的に達成することができる。要するに、本発明の共役戦略は、抗体工学的改変を必要とせずに、高収率で均一なＡＤＣを得ることができる製造可能性が強固であり、現在のＡＤＣ調製方法の重要な短所を解決できる。この共役戦略は、他の抗体様タンパク質にも直接適用できる。得られた均一なＡ

ＤＣは、従来のヘテロＡＤＣと比較して、改善された薬物動態特性、より良好な有効性、及び低減されたｉｎ　ｖｉｖｏ毒性を示す。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

本発明は、ペイロード（医薬品）の７５％以上が抗体の重軽鎖間のジスルフィド結合部位に特異的に結合された、抗体共役体又は抗体様タンパク質共役体、特に抗体－薬物共役体（ＡＤＣ）の均一性を向上させる共役方法を提供する。

【０００９】

この均一共役方法には、以下の３つの重要な工程が含まれる：

（ａ）抗体又は抗体様タンパク質内の鎖間ジスルフィド結合を選択的に還元し、メルカプト基を産生するために、有効量の遷移金属カチオン－アミノキレート／錯体（Ｍ（ＮＲ$_1$Ｒ$_2$Ｒ$_3$）$_{m1}$$^{m2+}$）及び還元剤（例えば、トリス（２－カルボキシエチル））の存在下、緩衝系（例えば、ＰＢＳ、Ｍｅｓ、Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓ、Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓプロパン、Ｐｉｐｅｓ、Ａｃｅｓ、Ｍｏｐｓｏ、Ｂｅｓ、Ｍｏｐｓ、Ｈｅｐｅｓ、Ｔｅｓ、Ｐｉｐｐｓ、Ｄｉｐｓｏ、Ｔａｐｓｏ、Ｈｅｐｐｓｏ、Ｔｒｉｓ－ｕｐ、Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、トリシン、Ｈｅｐｐｓ、Ｇｌｙ－Ｇｌｙ、ビシン、Ｔａｐｓ、Ｈｅｐｅｅ、アセテート、ヒスチジン、クエン酸塩、ＭＥＳ、又はホウ酸塩）で抗体又は抗体様タンパク質、特にＩｇＧ抗体をインキュベートすること；

（ｂ）工程（ａ）で生じたメルカプト基と反応させるために、チオール反応性基（例えば、マレイミド末端を含む薬物）を有する連結体又はペイロード／連結体複合体を有効量添加すること；及び

（ｃ）未反応のメルカプト基を再酸化し、次いで得られた共役体を精製するために、有効量の酸化剤（例えば、デヒドロアスコルビン酸）を加えること；

（ｄ）工程（ｃ）は、未反応の還元剤をクエンチするために、有効量のシスチン又は関連するジスルフィド化合物を添加し、一方、チオール反応性基（例えば、マレイミド）を含む連結体又は連結体／ペイロード複合体の過剰な共役をクエンチするために、シスチンの還元からシステインを生成することに置き換えることができる。

【００１０】

前記遷移金属カチオン－アミノキレート／錯体は、Ｍ（ＮＲ$_1$Ｒ$_2$Ｒ$_3$）$_{m1}$$^{m2+}$であり、式中、Ｍは、Ｚｎ$^{2+}$、Ｃｕ$^{2+}$、Ｆｅ$^{2+}$、Ｃｄ$^{2+}$、Ｎｉ$^{2+}$、Ｃｒ$^{2+}$、Ｃｒ$^{3+}$、Ｔｉ$^{2+}$、Ｔｉ$^{3+}$、Ｃｏ$^{2+}$、Ｍｎ$^{2+}$、Ｍｎ$^{3+}$、Ａｇ$^{+}$、及びＨｇ$^{2+}$から選択されるが、これらに限定されない。Ｒ$_1$、Ｒ$_2$及びＲ$_3$はそれぞれ独立に、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_8$ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；Ｃ$_3$－Ｃ$_8$アリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、又はヘテロアリールから選択される。ｍ１は、１、２、３、４、５、６、７、又は８である。ｍ２は、１、２、３、４、５、又は６である。好ましくは、ＭはＺｎである；ｍ１は、１、２、３又は４である；ｍ２は、１、２、３又は４である。

【００１１】

加えて、（ＮＲ$_1$Ｒ$_2$Ｒ$_3$）$_{m1}$は、二量体、三量体、四量体、五量体、又は六量体を形成することができ、これらの重合体はＮ、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$及び／又はＲ$_3$間で共有結合し、複素環、炭素環、ヘテロ二環、又は炭素二環を形成することができる。

【００１２】

工程（ａ）で使用される前記遷移金属カチオン－アミノ錯体Ｍ（ＮＲ$_1$Ｒ$_2$Ｒ$_3$）$_{m1}$$^{m2+}$の濃度は、タンパク質モルの０．５～２０当量であり、エタノール、メタノール、プロパノール、プロパンジオール、ＤＭＡ、ＤＭＳＯ、ＴＨＦ、又はＣＨ$_3$ＣＮから選ばれる水混和性有機溶媒と共に、前記反応溶液に加えることができる。

【００１３】

前記還元剤は有機ホスフィンであり、好ましくはトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（ＴＥＣＰ）又はトリス（ヒドロキシプロピル）ホスフィンから選択され、反応溶

液中で０．０２ｍＭ～１．０ｍＭの濃度で、又はタンパク質モルの１．０～２０当量で使用される。工程（ｃ）で添加される酸化剤は、ＤＨＡＡ、Fe^{3+}、I_2、Cu^{2+}、Mn^{3+}、MnO_2、又はFe^{3+}／I^-の混合物でもよい。前記酸化剤は、０．０２ｍＭ～１．０ｍＭの濃度で、又はタンパク質モルの１～１００当量で、前記反応溶液中で使用される。共役反応における最適ｐＨは通常、約５．０～８．０、好ましくは約５．５～７．５である。結合反応における最適温度は通常、約－５～約４０℃、好ましくは約０～３７℃、より好ましくは約２～８℃である。共役反応の最適時間は通常、約１５分から約４８時間、好ましくは約３０分から一晩（１０～１６時間）である。最適な反応条件（ｐＨ、温度、緩衝液、反応物質の濃度等）は、特に使用する抗体様タンパク質、ペイロード／連結体リンカー複合体、還元剤及び／又はＭ（$NR_1R_2R_3)_{m1}^{m2+}$に依存する。

【００１４】

共役方法における前記抗体又は抗体様タンパク質は、還元を区別するためにタンパク質中に２以上のジスルフィド結合を有する限り、任意の種類の抗体又はタンパク質であり得る。また、ペイロード／リンカー複合体は、チオール反応性基を有するものであれば、どのような種類や形式であってもよい。

【００１５】

一言で言えば、従来の方法では、ペイロードの約４０％が抗体のＦａｂ領域にあり、国際公開ＷＯ２０２０／１６４５６１号公報の方法を使用しても、ペイロードの約７０％が抗体のＦａｂ領域にあるのとは対照的に、本願の方法によって調製されたＡＤＣでは、ペイロードの８０％以上が抗体のＦａｂ領域と共役している。ＡＤＣの均質性のための改善された共役方法を伴う本願の利点は、いくつかの実施形態、実験、及び図に関する以下の詳細な説明からより明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００１６】

【図１】抗体中のジスルフィド結合の還元に対する亜鉛アミノ錯体の配位の提案された機序。

【図２】Ｎ－脱グリコシル化及び還元後ＡＤＣの中レベル特性評価。（ａ）脱グリコシル化及びＤＴＴ還元後に得られたＡＤＣ断片のｒｐＨＰＬＣクロマトグラフ。０又は１個の薬物分子が連結した軽鎖（ＬＣ）（Ｌ０及びＬ１）と、０、１、２、又は３個の薬物分子が連結した重鎖（Ｈ０、Ｈ１、Ｈ２、及びＨ３）。（ｂ）表は、様々なＡＤＣ断片の品質及び比率、並びにピーク面積から測定された平均ＤＡＲをまとめたものである。結果は、ペイロードが主に、軽重鎖間の部位に結合していることを示している。

【図３】ペプチドがロードされた薬物／連結体（Ｃ－４０８ｂ）のＭＳ及びＭＳ／ＭＳスペクトル。（ａ）［ＧＥＣ］＋１ペイロード及び（ｂ）［ＳＣＤＫ］＋１ペイロードは、ペイロードが主に、軽重鎖間の部位で連結されていることを示す。

【図４】ＢＣＭＡ共役体Ｃ－４０８ｂから加水分解酵素によって生成され、ＵＰＬＣ－ＭＳによって分析された薬物ロードペプチドの割合。（ａ）軽鎖（ＬＣ）ペプチド［ＧＥＣ］は、０個又は１個の薬物分子（Ｄ０及びＤ１）を結合し、（ｂ）重鎖（ＨＣ）ペプチド［ＳＣＤＫ］は、アーム部分において、０個又は１個の薬物分子（Ｄ０及びＤ１）を結合し、（ｃ）ＨＣペプチド［ＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸ　ＸＸ］は、ヒンジ部分において、０個、１個、又は２個の薬物分子（Ｄ０、Ｄ１及びＤ２）を接続した（ここで、ｘはアミノ酸であり、別途特許出願で公開される。）。結果は、ペイロードが主に（８５％以上）、抗体の軽重鎖間のシステイン部位で共役していることを示した。

【図５】従来の共役方法（亜鉛アミノ錯体による調節なし。２．２～４．０当量のＴＣＥＰ、ｐＨ７．０～７．２）により調製された、ＢＣＭＡ抗体との共役体Ｃ－４０６のＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析。（５ａ）：室温、６．０当量の化合物４０６、４時間共役、ＤＡＲ＝４．０、Ｄ４＝４１．９６％；（５ｂ）：４±２℃、６．０当量の化合物４０６、５時間共役、ＤＡＲ＝４．２、Ｄ４＝４７．１６％；（５ｃ）：４±２℃、６．５当量の化合物４０６、５時間共役、ＤＡＲ＝５．１、Ｄ４＝４０．０３％。

【図６】２．０～２．４当量の塩化亜鉛による調節、ｐＨ＝７．２、４±２℃で１５±２時間の条件で調節された、ＢＣＭＡ抗体との共役体Ｃ－４０６のＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析。（６ａ）：２．０当量の$ZnCl_2$、４．０当量のＴＣＥＰ、６．０当量の化合物４０６、ＤＡＲ＝４．２、Ｄ４＝６８．１５％；（６ｂ）：２．２当量の$ZnCl_2$、４．０当量のＴＣＥＰ、６．５当量の化合物４０６、ＤＡＲ＝４．７、Ｄ４＝６８．３９％；（６ｃ）：２．４当量の$ZnCl_2$、３．５当量のＴＣＥＰ、６．５当量の化合物４０６、ＤＡＲ、＝４．６、Ｄ４＝６２．５３％；（６ｄ）：２．４当量の$ZnCl_2$、４．０当量のＴＣＥＰ、６．５当量の化合物４０６、ＤＡＲ＝５．１、Ｄ４＝６５．１６％。

【図７】２．４当量のＺ－１１、４．０当量のＴＣＥＰ、６．５当量の化合物４０６、ｐＨ＝７．２、４±２℃で５時間の条件で調製された、ＢＣＭＡ抗体との共役体Ｃ－４０６のＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析、ＤＡＲ＝４．６、Ｄ４＝７９．８１％。

【図８】２．４当量のＺ－２８、３．６当量のＴＣＥＰ、６．０当量の化合物０３８、ｐＨ＝７．２、４±２℃で５時間の条件で調製された、ＥＧＦＲ抗体との共役体Ｃ－０３８のＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析、ＤＡＲ＝４．２、Ｄ４＝７９．６８％。

【図９】２．４当量のＺ－２８、３．４当量のＴＣＥＰ、６．０当量の化合物１１１、ｐＨ＝７．２、４±２℃で５時間の条件で調製された、ＥＧＦＲ抗体との共役体Ｃ－１１１のＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析、ＤＡＲ＝４．４、Ｄ４＝８０．３９％。

【図１０】２．４当量のＺ－２８、３．４当量のＴＣＥＰ、６．０当量の化合物２２６、ｐＨ＝７．２、４±２℃で５時間の条件で調製された、ＥＧＦＲ抗体との共役体Ｃ－２２６のＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析、ＤＡＲ＝４．４、Ｄ４＝７７．９４％。

【図１１】２．４当量のＺ－２８、３．４当量のＴＣＥＰ、６．０当量の化合物０３８、ｐＨ＝７．２、４±２℃で５時間の条件で調製された、ＥＧＦＲ抗体との共役体Ｃ－２２７のＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析、ＤＡＲ＝４．０、Ｄ４＝７８．７３％。

【図１２】２．４当量のＺ－２８、３．６当量のＴＣＥＰ、６．０当量の化合物３２５、ｐＨ＝７．２、４±２℃で５時間の条件で調製された、ＢＣＭＡ抗体との共役体Ｃ－３２５のＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析、ＤＡＲ＝４．１、Ｄ４＝８０．１１％。

【図１３】２．４当量のＺ－２８、３．６当量のＴＣＥＰ、６．０当量の化合物３３４、ｐＨ＝７．２、４．２±２℃で５時間の条件で調製された、Ｔｒｏｐ２抗体との共役体Ｃ－３３４のＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析、ＤＡＲ＝４．２、Ｄ４＝８１．１５％。

【図１４】２．４当量のＺ－２８、３．６当量のＴＣＥＰ、６．０当量の化合物３３４、ｐＨ＝７．２、４±２℃で５時間の条件で調製された、Ｈｅｒ２抗体との共役体Ｃ－３３４のＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析、ＤＡＲ＝４．４、Ｄ４＝８０．８２％。

【図１５】２．４当量のＺ－２８、３．６当量のＴＣＥＰ、６．０当量の化合物３３４、ｐＨ＝７．２、４±２℃で５時間の条件で調製された、ＣＤ３３抗体との共役体Ｃ－３３４のＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析、ＤＡＲ＝４．４、Ｄ４＝７９．９３％。

【図１６】２．４当量のＺ－２８、３．６当量のＴＣＥＰ、６．０当量の化合物３７９、ｐＨ＝７．２、４±２℃で５時間の条件で調製された、ＥＧＦＲ抗体との共役体Ｃ－３７９のＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析、ＤＡＲ＝４．４、Ｄ４＝７０．０２％。

【図１７】２．２当量のＺ－２１、３．６当量のＴＣＥＰ、６．０当量の化合物３８５、ｐＨ＝７．２、４±２℃で５時間の条件で調製された、ＥＧＦＲ抗体との共役体Ｃ－３８５のＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析、ＤＡＲ＝３．８、Ｄ４＝６９．５４％。

【図１８】２．２当量のＺ－２１、３．６当量のＴＣＥＰ、６．０当量の化合物３８７、ｐＨ＝７．２、４±２℃で５時間の条件で調製された、ＥＧＦＲ抗体との共役体Ｃ－３８７のＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析、ＤＡＲ＝４．１、Ｄ４＝７７．２５％。

【図１９】２．２当量のＺ－２１、３．６当量のＴＣＥＰ、６．０当量の化合物４１３ｄ、ｐＨ＝７．２、４±２℃で５時間の条件で調製された、ＣＤ３３抗体との共役体Ｃ－４１３ｄのＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析、ＤＡＲ＝４．１、Ｄ４＝７６．７０％。

【図２０】２．２当量のＺ－２１、３．４当量のＴＣＥＰ、６．０当量の化合物４２２ａ、ｐＨ＝７．２、４±２℃で５時間の条件で調製された、ＥＧＦＲ抗体との共役体Ｃ－４２２ａのＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析、ＤＡＲ＝４．２、Ｄ４＝７６．５８％。

【図２１】２．２当量のＺ－２１、３．６当量のＴＣＥＰ、６．０当量の化合物４３１ａ、ｐＨ＝７．２、４±２℃で５時間の条件で調製された、ＥＧＦＲ抗体との共役体Ｃ－４３１ａのＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析、ＤＡＲ＝４．１、Ｄ４＝７７．９７％。
【図２２】２．２当量のＺ－２１、３．６当量のＴＣＥＰ、６．０当量の化合物４３１ａ、ｐＨ＝７．２、４±２℃で５時間の条件で調製された、Ｈｅｒ２抗体との共役体Ｃ－４３１ａのＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析、ＤＡＲ＝４．２、Ｄ４＝７９．４４％。
【図２３】２．２当量のＺ－２１、３．６当量のＴＣＥＰ、６．０当量の化合物４１２ｃ、ｐＨ＝７．２、４±２℃で５時間の条件で調製された、Ｓｔｅａｐ１抗体との共役体Ｃ－４１２ｃのＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析、ＤＡＲ＝４．４、Ｄ４＝８０．０１％。
【図２４】２．２当量のＺ－２１、３．６当量のＴＣＥＰ、６．０当量の化合物４２８ｃ、ｐＨ＝７．２、４±２℃で５時間の条件で調製された、Ｓｔｅａｐ１抗体との共役体Ｃ－４２８ｃのＨＩＣ－ＨＰＬＣ分析、ＤＡＲ＝４．４、Ｄ４＝７９．８３％。
【図２５】ヒト肺腺がんＨＣＣ－８２７細胞異種移植マウスモデルを用いた、投与量６ｍｇ／ｋｇ、静脈内１回注射による、本発明の方法により調製されたＥＧＦＲ抗体との共役体Ｃ－０３１、Ｃ－０３８、Ｃ－０６６、Ｃ－０７１、Ｃ－０９３、Ｃ－１１１、Ｃ－１１８、Ｃ－２０８、Ｃ－２１４、及びＣ－２１６（Ｃ－０６６及びＣ－０７１がＤ８＞７５％であることを除き、全てＤ４＞７５％）と、パクリタキセル＋裸のＥＧＦＲ抗体と、従来の共役方法で調製された共役体Ｃ－０３８（Ｄ４＝４１％）と、ＰＢＳ緩衝液との抗腫瘍効果の比較を示す。本図は、１０個の共役体の全てが、パクリタキセル＋裸のＥＧＦＲ抗体（６ｍｇ／ｋｇのＥＧＦＲ抗体及び１０ｍｇ／ｋｇのパクリタキセル、３×ＱＷ（３週間毎週注射）静脈注射）より優れた抗腫瘍活性を有し、また、本発明の方法により調製された共役体Ｃ－０３８は、従来の方法で調製された共役体よりも良好なインビボ活性を有することを示している。
【図２６】ヒト胃がんＮＣＩ－Ｎ８７細胞異種移植マウスモデルを用いた、投与量６ｍｇ／ｋｇ、静脈内１回注射による、本発明の方法により調製されたＴｒｏｐ２抗体との共役体Ｃ－２１６、Ｃ－２１８、Ｃ－３２８、Ｃ－３８４、Ｃ－４０８ｂ、Ｃ－４１２ｃ、Ｃ－４２２ａ、Ｃ－４２５ａ、及びＣ－４３１ｃ（これらは全て、本発明により調製され、Ｄ４＞７５％（７８～８３％）、ＤＡＲ＝４．２～４．４である）と、従来の共役方法で調製された共役体Ｃ－４０８ｂ（Ｄ４＝４２％、ＤＡＲ＝４．２）と、ＰＢＳ緩衝液との抗腫瘍効果の比較を示す。本図は、９個の共役体の全てが抗腫瘍活性を有し、本発明の方法により調製された共役体Ｃ－４０８ｂは、従来の方法で調製された共役体よりも良好なインビボ活性を有することを示している。
【図２７】ヒト多発性骨髄腫ＮＣＩ－Ｈ９２９細胞異種移植マウスモデルを用いた、投与量６ｍｇ／ｋｇ、静脈内１回注射による、本発明の方法により調製されたＢＣＭＡ抗体との共役体Ｃ－２２７、Ｃ－４０３ａ、Ｃ－４０３ｂ、Ｃ－４０８ｂ、Ｃ－４１２ｅ、Ｃ－４１２ｆ、Ｃ－４２８ｃ、及びＣ－４３１ａ（これらは全て、本発明により調製され、Ｄ４＞７５％（７８～８３％）、ＤＡＲ＝４．１～４．４である）と、従来の共役方法で調製された共役体Ｃ－４０８ｂ（Ｄ４＝４７％、ＤＡＲ＝４．２）と、ＰＢＳ緩衝液との抗腫瘍効果の比較を示す。本図は、９個の共役体の全てが抗腫瘍活性を有し、本発明の方法により調製された共役体Ｃ－４０８ｂは、従来の方法で調製された共役体よりも良好なインビボ活性を有することを示している。
【発明を実施するための形態】
【００１７】
定義
【００１８】
「アルキル」とは、炭素原子から１個又は２個の水素原子を除去することによってアルカンから誘導される脂肪族炭化水素基又は一価基を指す。鎖中にC_1～C_8（１～８の炭素原子）を有する直鎖状又は分岐でもよい。「分岐」とは、直鎖状のアルキル基に１又は複数の低級Ｃ数アルキル基、例えば、メチル、エチル、又はプロピル基が結合していることを指す。アルキル基の具体例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル

、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、３－ペンチル、オクチル、ノニル、デシル、シクロペンチル、シクロヘキシル、２，２－ジメチルブチル、２，３－ジメチルブチル、２，２－ジメチルペンチル、２，３－ジメチルペンチル、３，３－ジメチルペンチル、２，３，４－トリメチルペンチル、３－メチルヘキシル、２，２－ジメチルヘキシル、２，４－ジメチルヘキシル、２，５－ジメチルヘキシル、３，５－ジメチルヘキシル、２，４－ジメチルペンチル、２－メチルヘプチル、３－メチルヘプチル、ｎ－ヘプチル、イソヘプチル、ｎ－オクチル、及びイソオクチルが含まれる。Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基は未置換でもよく、１又は複数の置換基（但し、次の置換基に制限されない）で置換されてもよい。前記置換基としては、－Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）、－アリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ’、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ’、－ＳＲ’、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’、－Ｓ（Ｏ）Ｒ’、－ＯＨ、－ハロゲン、－N_3、－NH_2、－ＮＨ（Ｒ’）、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、及び－ＣＮが挙げられ、尚、Ｒ’はそれぞれ独立にＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル及びアリールから選択される。

【００１９】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を指し、フッ素及び塩素原子が好ましい。

【００２０】

「ヘテロアルキル」とは、１～４個の炭素原子が独立して、Ｏ、Ｓ、及びＮからなる群から選択されたヘテロ原子よりに置換されたＣ$_2$～Ｃ$_8$アルキルをいう。

【００２１】

「炭素環」（Ｃａｒｂｏｃｙｃｌｅ）は、炭素数３～８の単環系又は炭素数７～１３の二環系の飽和又は不飽和環を指す。単環系炭素環類は、３～６、より典型的には５又は６の環原子を有する。二環系炭素環類は、７～１２の環原子を有し、二環系［４，５］、［５，５］、［５，６］、又は［６，６］として配置されるか、あるいは９～１０の環原子を有し、二環系［５，６］又は［６，６］として配置される。代表的なＣ$_3$～Ｃ$_8$の炭素環類（Ｃ$_3$～Ｃ$_8$　ｃａｒｂｏｃｙｃｌｅｓ）には、－シクロプロピル、－シクロブチル、－シクロペンチル、－シクロペンタジエニル、－シクロヘキシル、－シクロヘキセニル、－１，３－シクロヘキサジエニル、－１，４－シクロヘキサジエニル、－シクロヘプチル、－１，３－シクロヘプタジエニル、－１，３，５－シクロヘプタトリエニル、－シクロオクチル、及び－シクロオクタジエニルが含まれるが、これらに限定されない。

【００２２】

Ｃ$_3$～Ｃ$_8$炭素環（Ｃ$_3$～Ｃ$_8$　ｃａｒｂｏｃｙｃｌｅ）は、３、４、５、６、７、又は８個の炭素原子を有する飽和又は不飽和非芳香族炭化水素炭素環状化合物を指す。Ｃ$_3$～Ｃ$_8$炭素環は未置換のものでもよく、あるいは１以上の置換基で置換されたものでもよい。前記置換基としては、これらに限定されないが、－Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）、－アリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ’、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ’、－ＳＲ’、－Ｓ（Ｏ）Ｒ’、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’、－ＯＨ、－ハロゲン、－N_3、－NH_2、－ＮＨ（Ｒ’）、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、及び－ＣＮが含まれ、ここで、Ｒ’はそれぞれ独立にＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル及びアリールから選択される。

【００２３】

「アルケニル」は、炭素－炭素二重結合を有する脂肪族炭化水素基を指し、鎖中に２～８個の炭素原子を有する直鎖状又は分岐状でもよい。アルケニル基には、例えば、エテニル、プロペニル、ｎ－ブテニル、ｉ－ブテニル、３－メチルブト－２－エニル、ｎ－ペンテニル、ヘキシレニル、ヘプテニル、オクテニルが含まれる。

【００２４】

「アルキニル」は、炭素－炭素三重結合を有する脂肪族炭化水素基を指し、鎖中に２～８個の炭素原子を有する直鎖又は分枝状であってもよい。アルキニル基には、例えば、エチニル、プロピニル、ｎ－ブチニル、２－ブチニル、３－メチルブチニル、５－ペンチニ

ル、ｎ－ペンチニル、ヘキシリニル、ヘプチニル、オクチニルが含まれる。

【００２５】

「アルキレン」は、親のアルカンの同一又は２つの異なる炭素原子から２つの水素原子を除去することにより由来する２個の１価基中心を有する、炭素数１～１８の、飽和の、直鎖状又は分岐状鎖又は環状炭化水素基を指す。典型的なアルキレン基には、メチレン（－CH_2－）、１，２－エチル（－CH_2CH_2－）、１，３－プロピル（－$CH_2CH_2CH_2$－）、１，４－ブチル（－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－）等が含まれるが、これらに限定されない。

【００２６】

「アルケニレン」は、親のアルケンの同一又は２つの異なる炭素原子から２つの水素原子を除去することにより由来する２個の１価基中心を有する、炭素数２～１８の、不飽和の、直鎖状又は分岐状鎖又は環状炭化水素基を指す。典型的なアルケニレン基には、１，２－エチレン（－ＣＨ＝ＣＨ－）が含まれるが、これらに限定されない。

【００２７】

「アルキニレン」は、親のアルキンの同一又は２つの異なる炭素原子から２つの水素原子を除去することにより由来する２個の１価基中心を有する、炭素数２～１８の、不飽和の、直鎖状又は分岐状鎖又は環状炭化水素基を指す。典型的なアルキニレン基には、アセチレン、プロパルギル、及び４－ペンチニルが含まれるが、これらに限定されない。

【００２８】

「アリール」又はＡｒは、３～１４個の炭素原子、好ましくは６～１０個の炭素原子を含む、１又は数個の環からなる芳香族又はヘテロ芳香族基を指す。「ヘテロ芳香族基」の語は、芳香族基上の１又は数個の炭素、好ましくは１、２、３、又は４個の炭素原子が、Ｏ、Ｎ、Ｓｉ、Ｓｅ、Ｐ、又はＳ、好ましくはＯ、Ｓ、及びＮで置き換えられたものを指す。アリール又はＡｒの語はまた、１又は数個のＨ原子が独立して、－Ｒ’、－ハロゲン、－ＯＲ’、又は－ＳＲ’、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｎ＝ＮＲ’、－Ｎ＝Ｒ’、－ＮＲ’R_2’’、－ＮＯ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ’、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＲ’、－ＯＳ（Ｏ）$_2$ＯＲ’、－ＰＲ’Ｒ’’、－Ｐ（Ｏ）Ｒ’Ｒ’’、－Ｐ（ＯＲ’）（ＯＲ’’）、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）（ＯＲ’’）又は－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）（ＯＲ’’）により置き換えられたものも指す。前記Ｒ’、Ｒ’’は独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、カルボニル、又は薬学的塩である。

【００２９】

「複素環」（Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅ）は、１～４個の環炭素原子が独立して、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｅ、Ｂ、Ｓｉ、及びＰの群からのヘテロ原子で置換されている環系をいう。好ましいヘテロ原子はＯ、Ｎ、及びＳである。複素環は、The Handbook of Chemistry and Physics、第78版、CRC Press、Inc.、1997-1998、p225-226頁に記載されており、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。好ましい非芳香族複素環には、これらに限定されないが、エポキシ、アジリジニル、チラニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキシラニル、テトラヒドロフラニル、ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、ピラニル、イミダゾリニル、ピロリニル、ピラゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリミジニル、ジヒドロチオピラニル、アゼパニル、並びにフェニル基との縮合から生じる縮合系が含まれる。

【００３０】

「ヘテロアリール」又は芳香族複素環の語は、３～１４員、好ましくは５～１０員の芳香族ヘテロ、単環式、二環式、又は多環式の環をいう。その例には、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、チエニル、ピリミジニル、ピラジニル、テトラゾリル、インドリル、キノリニル、プリニル、イミダゾリル、チエニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、１，２，４－チアジアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾイル、テトラゾリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、イソベンゾフリル、ピラゾリル、カルバゾリ

ル、ベンズイミダゾリル、イソキサゾリル、ピリジル－Ｎ－オキシド、及びフェニル基との縮合から生じる縮合系が含まれる。

【００３１】

「アルキル」、「シクロアルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「複素環基」（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ）等には、２個の水素原子が除去されることにより形成される、対応する「アルキレン」、「シクロアルキレン」、「アルケニレン」、「アルキニレン」、「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」、「複素環基」（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｎｅ）等をも指す。

【００３２】

「アリールアルキル」は、炭素原子、典型的には末端又はsp^3炭素原子に結合した水素原子の１つがアリール基で置換されている、非環式アルキル基を指す。典型的なアリールアルキル基には、これらに限定されないが、ベンジル、２－フェニルエタン－１－イル、２－フェニルエテン－１－イル、ナフチルメチル、２－ナフチルエタン－１－イル、２－ナフチルエテン－１－イル、ナフトベンジル、２－ナフトフェニルエタン－１－イル等が含まれる。

【００３３】

「ヘテロアリールアルキル」は、炭素原子、典型的には末端又はsp^3炭素原子に結合した水素原子の１つがヘテロアリール基で置換されている、非環式アルキル基を指す。典型的なヘテロアリールアルキル基には、これらに限定されないが、２－ベンズイミダゾリルメチル、２－フリルエチル等が含まれる。

【００３４】

「ヒドロキシ保護基」の例には、これらに限定されないが、メトキシメチルエーテル、２－メトキシエトキシメチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、ベンジルエーテル、ｐ－メトキシベンジルエーテル、トリメチルシリルエーテル、トリエチルシリルエーテル、トリイソプロピルシリルエーテル、ｔ－ブチルジメチルシリルエーテル、トリフェニルメチルシリルエーテル、酢酸エステル、置換酢酸エステル、ピバロエート、ベンゾエート、メタンスルホネート、及びｐ－トルエンスルホネートが含まれる。

【００３５】

「脱離基」とは、別の官能基によって置換されることができる官能基を指す。このような離脱基は、当該技術分野でよく知られており、例えば、これらに限定されないが、ハロゲン化物（例えば、塩化物、臭化物、及びヨウ化物）、メタンスルホニル（メシル）、ｐ－トルエンスルホニル（トシル）、トリフルオロメチルスルホニル（トリフラート）、及びトリフルオロメチルスルホネートが含まれる。脱離基として好ましくは、ニトロフェノール；Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）；フェノール；ジニトロフェノール；ペンタフルオロフェノール；テトラフルオロフェノール；ジフルオロフェノール；モノフルオロフェノール；ペンタクロロフェノール；トリフラート；イミダゾール；ジクロロフェノール；テトラクロロフェノール；１－ヒドロキシベンゾトリアゾール；トシレート；メシレート；２－エチル－５－フェニルイソキサゾリウム－３’－スルホネート、自己若しくは他の酸無水物とで形成された酸無水物（例えば、無水酢酸、無水ギ酸）；又はペプチドカップリング反応のための、若しくはミツノブ反応のための縮合試薬により生成する中間体から選択される。

【００３６】

本明細書で以下の略語を使用することができ、以下に示された定義を有する：Ｂｏｃ、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル；ＢｒｏＰ、ブロモトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート；ＣＤＩ、１，１’－カルボニルジイミダゾール；ＤＣＣ、ジシクロヘキシルカルボジイミド；ＤＣＥ、１，２－ジクロロエタン；ＤＣＭ、ジクロロメタン；ＤＩＡＤ、アゾジカルボン酸ジイソプロピル；ＤＩＢＡＬ－Ｈ、水素化ジイソブチルアルミニウム；ＤＩＰＥＡ、ジイソプロピルエチルアミン；ＤＥＰＣ、ジエチルホスホロアニジエート；ＤＭＡ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；ＤＭＡＰ、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン；ＤＭＦ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド；ＤＭＳＯ、ジメチルスル

ホキシド；ＤＴＴ、ジチオスレイトール；ＥＤＣ、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩；ＥＳＩ－ＭＳ、エレクトロスプレー質量分析；ＨＡＴＵ、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’－Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩；ＨＯＢｔ、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール；ＨＰＬＣ、高圧液体クロマトグラフィー；ＮＨＳ、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド；ＭＭＰ、４－メチルモルホリン；ＰＡＢ、ｐ－アミノベンジル；ＰＢＳ、リン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ７．０～７．５）；ＰＥＧ、ポリエチレングリコール；ＳＥＣ、サイズ排除クロマトグラフィー；ＴＣＥＰ、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン；ＴＦＡ、トリフルオロ酢酸；ＴＨＦ、テトラヒドロフラン；Ｖａｌ、バリン。

【００３７】

「アミノ酸（複数可）」は、天然及び／又は非天然アミノ酸、好ましくはα－アミノ酸であり得る。天然アミノ酸は、遺伝暗号によってコードされるものであり、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、チロシン、トリプトファン、及びバリンである。非天然アミノ酸は、タンパク質形成アミノ酸の派生形であり、例えば、ヒドロキシプロリン、ランチオニン、２－アミノイソ酪酸、デヒドロアラニン、γ－アミノ酪酸（神経伝達物質）、オルニチン、シトルリン、β－アラニン（３－アミノプロパン酸）、γ－カルボキシグルタメート、セレノシステイン（ほとんどの真核生物と同様に存在するが、ＤＮＡによって直接コードされていない）、ピロリジン（一部の古細菌と１つの細菌にのみ含まれる）、Ｎ－ホルミルメチオニン（多くの場合、細菌、ミトコンドリア、葉緑体のタンパク質の最初のアミノ酸）、５－ヒドロキシトリプトファン、Ｌ－ジヒドロキシフェニルアラニン、トリヨードチロニン、Ｌ－３，４－ジヒドロキシフェニルアラニン（ＤＯＰＡ）、及びＯ－ホスホセリンが含まれる。アミノ酸という用語は、アミノ酸類縁体及び模倣物も含む。類縁体は、Ｒ基が天然アミノ酸の中に見いだされるものではないことを除いて、天然アミノ酸の同じ一般的な$H_2N(R)CHCO_2H$構造を有する化合物である。類縁体の例には、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニン－スルホキシド、及びメチオニンメチルスルホニウムが含まれる。好ましくは、アミノ酸模倣物は、α－アミノ酸の一般的な化学構造とは異なる構造を有するが、それと同様に機能する化合物である。用語「非天然アミノ酸」は、「Ｄ」の立体化学形態を表すことを意図しており、天然アミノ酸は「Ｌ」形態である。本願において１～８個のアミノ酸が使用される場合、アミノ酸配列はプロテアーゼの切断認識配列であることが好ましい。多くの切断認識配列が当該分野において公知であり、例えば、Matayoshi et al. Science 247: 954 (1990)；Dunn et al. Meth. Enzymol. 241: 254 (1994)；Seidah et al. Meth. Enzymol. 244: 175 (1994)；Thornberry, Meth. Enzymol. 244: 615 (1994)；Weber et al. Meth. Enzymol. 244: 595 (1994)；Smith et al. Meth. Enzymol. 244: 412 (1994)；及びBouvier et al. Meth. Enzymol. 248: 614 (1995)を参照；その開示は参照により本明細書に組み込まれる。特に、配列はＶａｌ－Ｃｉｔ、Ａｌａ－Ｖａｌ、Ａｌａ－Ａｌａ、Ｖａｌ－Ｖａｌ、Ｖａｌ－Ａｌａ－Ｖａｌ、Ｌｙｓ－Ｌｙｓ、Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｖａｌ、Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ、Ｃｉｔ－Ｃｉｔ、Ｖａｌ－Ｌｙｓ、Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｓｎ、Ｌｙｓ、Ｃｉｔ、Ｓｅｒ、及びＧｌｕからなる群から選択される。

【００３８】

「薬学的に」又は「薬学的に許容される」とは、対応する化合物又は化合物組成物が適切な方法で動物又は人間に投与した際に、有害で、アレルギー又は他の有害反応を生じさせないことを指す。

【００３９】

「薬学的に許容される溶媒和物」又は「溶媒和物」は、1又は複数の溶媒分子と開示された化合物との会合を指す。薬理学的に許容される溶媒和物を形成する溶媒の例には、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ＤＭＳＯ、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンが含まれるが、これらに限定されない。

【００４０】
薬学的に許容される補助材料は、全ての担体、希釈剤、助剤又は成形剤を含み、例えば、保存剤、抗酸化剤、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、溶剤、分散性媒質、コーティング剤、抗菌剤、抗真菌剤、等張剤、吸収遅延剤等を含む。医薬分野において、活性を有する薬物成分にこれら補助材料を加えるという方法は一般的な方法である。補助材料が薬物活性成分と相容しない場合を除き、薬物成分に補助材料を加入することが妥当であるとは言える。良好な結果を得るために、活性を有する補助材料を薬物成分に加入してもよい。
【００４１】
本願発明において、「薬用可能な塩」とは、本発明の化合物の塩類誘導物を指す。適当な修飾により、本願発明に係る化合物が相応の酸塩又はアルカリ塩に形成され得る。薬用可能な塩としては、常用の無毒の塩又は第四級アンモニウムを含み、これら塩は、本願発明に係る化合物と相応の無毒の無機酸又は有機酸によって調製され得る。例えば、無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、アミノスルホン酸、リン酸及び硝酸等を含み、有機酸としては、酢酸、プロピオ酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、及び乳酸等を含み、これら酸は薬学的に許容される塩に用いることが可能である。他の塩としては、トロメタモール、メグルミン、ピロールエタノール等のアンモニウム塩、及びナトリウム、カリウム、カルシウム、亜鉛、マグネシウム等の金属塩を含む。
【００４２】
本願発明において、薬学的な塩は、従来の化学方法により、酸性又は塩基性残基を含む親化合物から製造することができる。一般的に、これらの塩は、水、有機溶媒、又は両者の混合溶媒中で、これらの化合物の遊離酸又は遊離塩基形態と化学量論的な量の適切な塩基又は酸との反応により得ることができる。非水系の反応溶媒として一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルが好ましい。適切な塩のリストとしては、「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ」，第１７版．Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ，１９８５，第１４１８頁に挙げられ、当該開示は参照として組み込まれる。
【００４３】
「投与する」（Ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒｉｎｇ）又は「投与」（Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）とは、医薬品又はその他の薬剤を対象に譲渡、送達、導入、運搬する任意の態様をいう。このような態様には、経口投与、局所接触、静脈内、腹腔内、筋肉内、病巣、鼻腔、皮下、又は腔投与が含まれる。また、本発明によって企図されるのは、薬剤を投与する際の装置又は機器の利用である。このような装置は、能動輸送又は受動輸送を利用することができ、低速放出又は高速放出送達装置でもよい。
【００４４】
生物学的緩衝剤の略称及び化学名は以下の通りである：
ＡＣＥＳ（Ｎ－（２－アセトアミド）－２－アミノエタンスルホン酸は、ｐＨ６．１～７．５（ｐＫａ＝６．８８）での緩衝に使用される。
ＡＤＡ（Ｎ－（２－アセトアミド）イミノ二酢酸、Ｎ－（カルバモイルメチル）イミノ二酢酸）は、ｐＨ６．０～７．２（ｐＫａ＝６．６５）での緩衝に有用である。
ＡＭＰＤ（２－アミノ－２－メチル－１，３－プロパンジオール））は、ｐＨ７．８～９．７での緩衝に有用である。
ＡＭＰＳＯ（Ｎ－（１，１－ジメチル－２－ヒドロキシエチル）－３－アミノ－２－ヒドロキシプロパンスルホン酸）。
ＢＥＳ（Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－２－アミノエタンスルホン酸）。
Ｂｉｃｉｎｅ（Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）グリシン）、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ－トリス（ヒドロキシメチル）メタン）は、ｐＨ５．８～７．２（ｐ

Ｋａ＝８．３５）での緩衝に使用される。
ＢｉｓＴｒｉｓ（ビス－（２－ヒドロキシエチル）アミノ－トリス（ヒドロキシメチル）メタン）。
ＢｉｓＴｒｉｓビストリスプロパン（１，３－ビス［トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミノ］プロパン）。
ＤＩＰＳＯ（Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－３－アミノ－２－ヒドロキシプロパンスルホン酸）は、ｐＨ７．０～８．２での緩衝に使用される。
Ｇｌｙ－Ｇｌｙ（ジグリシン、グリシル－グリシン）は、ｐＨ７．５～８．９（ｐＫａ＝８．３０）での緩衝に使用される。
ＨＥＢＰＳ（Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－Ｎ’－（４－ブタンスルホン酸）は、より高いｐＫａ（ｐＫａ＝８．３０）を持つＨＥＰＥＳ及びＥＰＰＳの同族体であり、ｐＨ７．６～９．０での緩衝に使用される。
ＨＥＰＥＳ（４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸；２－モルホリノエタンスルホン酸；２－（４－モルホリノ）エタンスルホン酸；２－（Ｎ－モルホリノ）エタンスルホン酸；モルホリン－４－エタンスルホン酸水和物）は、ｐＨ６．８～８．２での緩衝に広く使用され、２０℃でのｐＫａ：７．４５－７．６５である。
ＨＥＰＰＳ又はＥＰＰＳ（３－［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］プロパンスルホン酸水和物、４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－（２－ヒドロキシプロパンスルホン酸）水和物）は、ｐＨ７．３－８．７（ｐＫａ＝８．００／ピペラジン環）での緩衝剤として使用される。
ＨＥＰＰＳＯ（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－（２－ヒドロキシプロパンスルホン酸）水和物）。
ＭＥＳ（２－（Ｎ－モルホリノ）エタンスルホン酸、一水和物）は、ｐＨ５．２～７．１（ｐＫａ：６．１６）での緩衝剤として使用される。
ＭＯＢＳ（４－モルフォリンブタンスルホン酸；３－（Ｎ－モルフォリノ）ブタンスルホン酸ヘミナトリウム塩）は、より高いｐＫａ／を持つＭＥＳ及びＭＯＰＳの同族体であり、ｐＨ６．９～８．３（ｐＫａ：７．６）の緩衝溶液に使用される。
ＭＯＰＳ（４－モルホリンプロパンスルホン酸ナトリウム塩）。
ＭＯＰＳＯ（β－ヒドロキシ－４－モルホリンプロパンスルホン酸、３－モルホリノ－２－ヒドロキシプロパンスルホン酸）。
ＰＩＰＥＳ（ピペラジン－１，４－ビス（２－エタンスルホン酸）は、ｐＨ６．１～７．５（ｐＫａ＝６．８０）で緩衝するために使用される。
ＰＯＰＳＯ（ピペラジン－１，４－ビス（２－ヒドロキシプロパンスルホン酸）二水和物)。
ＴＡＰＳ（［（２－ヒドロキシ－１，１－ビス（ヒドロキシメチル）エチル）アミノ］－１－プロパンスルホン酸）。
ＴＡＰＳＯ（２－ヒドロキシ－３－［トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミノ］－１－プロパンスルホン酸）。
ＴＥＳ（２－［（２－ヒドロキシ－１，１－ビス（ヒドロキシメチル）エチル）アミノ］エタンスルホン酸）。
トリシン（ピペラジン－Ｎ，Ｎ’－ビス［２－ヒドロキシプロパンスルホン酸］）は、ｐＨ７．４～８．８（ｐＫａ：８．１６）で緩衝するために使用される。

【００４５】

「抗体」という用語は、本明細書では最も広い意味で使用され、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、所望の抗原結合活性を示す抗体断片及び抗体を含む融合タンパク質、並びに抗原認識部位を含む免疫グロブリン分子の他の修飾された構成を含むが、これらに限定されない様々な抗体構造を包含する。抗体には、ＩｇＧ、ＩｇＡ、又はＩｇＭ（又はそのサブクラス）等の任意のクラスの抗体が含まれ、抗体は特定のクラスである必要はない。抗体の重鎖の定常領域のアミノ酸配列に応じて、免疫グロブリンは様々なクラスに割り当てることができる。免疫グロブリンに

は、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭの５つの主要なクラスがあり、これらのいくつかは、更にサブクラス（アイソタイプ）、たとえば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、及びＩｇＡ２に分類できる。免疫グロブリンの様々なクラスに対応する重鎖定常領域は、それぞれアルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ、及びミューと呼ばれる。様々なさクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造と三次元構成はよく知られている。「抗体断片」は、無傷の抗体の一部を含み、無傷の抗体が結合する抗原に結合する、無傷の抗体以外の分子を指す。抗体断片の例としては、これらに限られないが、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ－ＳＨ、Ｆ（ａｂ’）2：ダイアボディ、線状抗体、単鎖抗体分子（例えば、ｓｃＦｖ）、抗体断片（複数可）から形成した多特異抗体断片が挙げられる。「ヒト化」抗体は、非ヒトＨＶＲ由来のアミノ酸残基及びヒトＦＲ由来のアミノ酸残基を含むキメラ抗体を指す。特定の実施形態では、ヒト化抗体は、少なくとも１つ、典型的には２つの可変ドメインの実質的にすべてを含み、ＨＶＲ（例えば、ＣＤＲ）の全て又は実質的に全てが非ヒト抗体のものに対応し、かつ全て又は実質的に全てのＨＶＲ（例えばＣＤＲ）が非ヒト抗体の可変ドメインに対応する。実質的に全てのＦＲはヒト抗体のＦＲに対応する。ヒト化抗体は場合により、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部を含んでもよい。抗体の「ヒト化形態」、例えば非ヒト抗体は、ヒト化を受けた抗体を指す。「可変領域」又は「可変ドメイン」という用語は、抗体の抗原への結合に関与する抗体重鎖又は軽鎖のドメインを指す。天然抗体の重鎖と軽鎖の可変ドメイン（それぞれＶＨ及びＶＬ）は、一般に同様の構造を持ち、各ドメインは４つの保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）と３つの超可変領域（ＨＶＲ）を含む（例えば、Kindt et al., Kuby Immunology, 6th ed., WH Freeman and Co., page 91 (2007)を参照）。単一のＶＨ又はＶＬドメインは、抗原結合特異性を付与するのに十分であり得る。更に、特定の抗原に結合する抗体は、抗原に結合する抗体からＶＨ又はＶＬドメインを使用して単離され、それぞれ相補的なＶＨ又はＶＬドメインのライブラリーをスクリーニングし得る。例えば、Portolano et al., J. Immunol.150: 880-887 (1993); Clarkson et al., Nature 352: 624-628 (1991)。

【００４６】

本明細書で使用する「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均質な抗体の集団から得られた抗体、即ち、集団を構成する個々の抗体は、微量に存在し得る自然発生の突然変異を除いて同一であることを意味する。モノクローナル抗体は、単一の抗原部位に特異的に作用し、高い特異性を有する。「モノクローナル」という修飾語は、実質的に均質な抗体集団から得られた抗体であることを示すものであり、特定の方法による抗体の製造を要求するものと解釈することはできない。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 ａｎｄ Ｍｉｌｓｔｅｉｎ，Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５，１９７５によって最初に記載されたハイブリドーマ法、又は米国特許第４，８１６，５６７号に記載されているような組換えＤＮＡ法によって作製することができる。モノクローナル抗体は、例えば、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２－５５４，１９９０に記載された技術を使用して生成されたファージライブラリから単離することもできる。

【００４７】

本明細書で使用される場合、「ヒト化」抗体は、キメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖、又は非ヒト免疫グロブリンに由来する最小限の配列を含むその断片（Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、又は抗体のサブシークエンスに結合する他の抗原など）である非ヒト（例えばマウス）抗体の形態を指す。好ましくは、ヒト化抗体は、レシピエントの相補性決定領域（ＣＤＲ）由来の残基が、所望の特異性、親和性、及び容量を有するマウス、ラット、又はウサギ等の非ヒト種（ドナー抗体）のＣＤＲ由来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。場合によっては、ヒト免疫グロブリンのＦｖフレームワーク領域（ＦＲ）残基が、対応する非ヒト残基によって置換される。更に、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にも、インポートされたＣＤＲ又はフレームワーク配列にも見出されないが、抗体の性能を更に改良及び最適化するために含まれる残

基を含んでもよい。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも１つ、典型的には２つの可変ドメインの実質的に全てを含み、その中で、ＣＤＲ領域の全て又は実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、ＦＲ領域の全て又は実質的に全てが、ヒト免疫グロブリンのコンセンサス配列のものである。ヒト化抗体は、最適には、免疫グロブリン定常領域又はドメイン（Ｆｃ）、典型的にはヒト免疫グロブリンの定常領域又はドメイン（Ｆｃ）の少なくとも一部も含むであろう。国際公開第９９／５８５７２号に記載されているように、修飾されたＦｃ領域を有する抗体が好ましい。他の形態のヒト化抗体は、元の抗体の１以上のＣＤＲに「由来する」、１以上のＣＤＲとも呼ばれる、元の抗体に対して変更された１以上のＣＤＲ（ＣＤＲ　Ｌ１、ＣＤＲ　Ｌ２、ＣＤＲ　Ｌ３、ＣＤＲ　Ｈ１、ＣＤＲ　Ｈ２、又はＣＤＲ　Ｈ３）を有する。

【００４８】

本明細書で使用される場合、「ヒト抗体」は、ヒトによって産生される抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有する抗体、及び／又は本明細書に開示され、若しくは当業者に既知のヒト抗体を作製するための技術のいずれかを使用して作製された抗体を意味する。ヒト抗体のこの定義には、少なくとも１つのヒト重鎖ポリペプチド又は少なくとも１つのヒト軽鎖ポリペプチドを含む抗体が含まれる。そのような一例は、マウス軽鎖及びヒト重鎖ポリペプチドを含む抗体である。ヒト抗体は、当技術分野で知られている様々な技術を使用して産生することができる。一実施形態では、ヒト抗体はファージライブラリから選択され、そのファージライブラリはヒト抗体を発現する（Vaughan et al., Nature Biotechnology, 14:309-314, 1996；Sheets et al., Proc. Natl. Acad. Sci (USA) 95:6157-6162, 1998; Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381, 1991; Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581, 1991）。ヒト抗体はまた、内因性遺伝子座の代わりにヒト免疫グロブリン遺伝子座が遺伝子導入された動物、例えば内因性免疫グロブリン遺伝子が部分的又は完全に不活化されたマウスの免疫化によって作製することもできる。このアプローチは、米国特許第５，５４５，８０７号；５，５４５，８０６号；５，５６９，８２５号；５、６２５、１２６号；５，６３３，４２５号に記載されている。あるいは、ヒト抗体は、標的抗原に対する抗体を産生するヒトＢリンパ球を不死化することによって調製することもできる（そのようなＢリンパ球は、個体から、またはｃＤＮＡの単一細胞クローニングから回収することができる、又はインビトロで免疫化されている）。例えば、Cole et al. Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss、p. 77、1985; Boerner et al., J. Immunol., 147 (1):86-95, 1991; 及び米国特許第５，７５０，３７３を参照。

【００４９】

用語「キメラ抗体」は、可変領域配列がある種に由来し、定常領域配列が別の種に由来する抗体、例えば、可変領域配列がマウス抗体に由来し、定常領域配列がヒト抗体に由来する抗体を指すことを意図している。

【００５０】

用語「ポリペプチド」、「オリゴペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」は、本明細書では互換的に使用され、任意の長さ、好ましくは比較的短い（例えば、１０～１００アミノ酸）アミノ酸の鎖を指す。鎖は直鎖であっても分枝鎖であってもよく、修飾されたアミノ酸を含んでもよく、及び／又は非アミノ酸によって中断されていてもよい。この用語には、自然に又は介入による修飾、例えば、ジスルフィド結合の形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、又は標識成分との結合等の他の操作又は修飾がされたアミノ酸鎖も含まれる。また、例えば、１以上のアミノ酸の類縁体（例えば、非天然アミノ酸等を含む）を含むポリペプチド、及び当技術分野で知られている他の修飾もこの定義に含まれる。ポリペプチドは単鎖又は結合鎖として存在し得ることが理解される。

【００５１】

「一価抗体」は、１分子あたり１個の抗原結合部位を含む（例えば、ＩｇＧ又はＦａｂ）。いくつかのケースでは、１価抗体は、１以上の抗原結合部位を有することができるが、結合部位は異なる抗原由来である。

【００５２】
「単一特異的抗体」は、抗原上の同一のエピトープに結合する２個の結合部位のような、１分子あたり２個の同一の抗原結合部位を含む（例えば、ＩｇＧ）。従って、それらは１種類の抗原分子を結合するために競合する。天然に存在する抗体のほとんどは、単一特異的である。いくつかのケースでは、単一特異的抗体が一価抗体（例えば、Ｆａｂ）でもよい。
【００５３】
「二価抗体」は、１分子あたり２個の抗原結合部位を含む（例えば、ＩｇＧ）。いくつかのケースでは、２個の結合部位が同じ抗原特異性を持つ場合がある。しかしながら、二価抗体は二重特異的であり得る。
【００５４】
「二重特異的」（ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ）又は「二重特異的」（ｄｕａｌ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ）は、２個の異なる抗原結合部位を有するハイブリッド抗体である。二重特異的抗体の２個の抗原結合部位は、同一の又は異なるタンパク質標的に位置する、２個の異なるエピトープに結合する。
【００５５】
「二重機能性」抗体は、両腕に同じ抗原結合部位（即ち、同じアミノ酸配列）を有するが、それぞれが２個の異なる抗原を認識することができる抗体である。
【００５６】
「ヘテロ多量体」、「ヘテロ多量体複合体」、又は「ヘテロ多量体ポリペプチド」は、第１ポリペプチド及び第２ポリペプチドを少なくとも含み、第２ポリペプチドは、第１ポリペプチドと少なくとも１つのアミノ酸残基において、アミノ酸配列が異なる分子である。ヘテロ多量体は、第１及び第２ポリペプチドにより形成される「ヘテロ二量体」を含んでもよく、又は第１及び第２ポリペプチドに加えてポリペプチドが存在する場合に形成されるより高度な３次構造を含んでもよい。
【００５７】
「ヘテロ二量体」、「ヘテロ二量体タンパク質」、「ヘテロ二量体複合体」、又は「ヘテロ二量体ポリペプチド」は、第１ペプチドと第２ペプチドを含む分子であり、第２ペプチドのアミノ酸配列は、第１ペプチドのアミノ酸配列と少なくとも１つのアミノ酸残基において異なる。
【００５８】
本特許出願において、「ヒンジ領域」、「ヒンジ配列」及びその変異体は、当該分野において良く知られている意味を含み、例えば、Janeway et al., ImmunoBiology: the immune system in health and disease, (Elsevier Science Ltd., NY) (4th ed., 1999); Bloom et al., Protein Science (1997), 6:407-415; Humphreys et al., J. Immunol. Methods (1997), 209:193-202に示されている。
【００５９】
本特許出願において、「免疫グロブリン様ヒンジ領域」、「免疫グロブリン様ヒンジ配列」、及びその変異体は、免疫グロブリン様分子又は抗体様分子（例えば、イムノアドヘシン）のヒンジ領域及びヒンジ配列を指す。いくつかの実施形態において、免疫グロブリン様ヒンジ領域は、そのキメラ形態、例えば、キメラＩｇＧ１／２ヒンジ領域を含む、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、若しくはＩｇＧ４サブタイプのいずれか、又はＩｇＡ、ＩｇＥ、ＩｇＤ、若しくはＩｇＭから来る、又はそれに由来することができる。
【００６０】
本特許出願において、用語「免疫エフェクター細胞」又は「エフェクター細胞」は、ヒト免疫系における天然の細胞レパートリー内の細胞を意味し、これが活性化されて標的細胞の生存能に影響を及ぼすことができる。標的細胞の生存能には、細胞が生存、増殖、及び／又は他の細胞と相互作用する能力が含まれる。
【００６１】
本発明の抗体は、当該技術分野において周知の技術、例えば、組換え技術、ファージデ

ィスプレイ技術、合成技術、又はこれらの技術と当該分野における他の先行技術（例えば、Jayasena, S. D., Clin Chem., 45: 1628-50, 1999及びFellouse, FA, et al., J. Mol. Biol., 373(4): 924-40, 2007を参照）との組み合わせにより調製することができる。

【００６２】

本特許出願において、用語「細胞毒性剤」は、細胞機能を阻害又は防止し、及び／又は細胞死若しくは破壊を引き起こす物質を指す。細胞毒性剤には、放射性同位体（例えば、Ａｔ２１１、Ｉ１３１、Ｉ１２５、Ｙ９０、Ｉｎ１１１、Ｒｅ１８６、Ｒｅ１８８、Ｓｍ１５３、Ｂｉ２１２、Ｐ３２、Ｐｂ２１２、Ｚｒ８９、Ｆ１８、及びＬｕの放射性同位体、例えばＬｕ１７７）；化学療法剤又は薬物（例えば、チューブリシン、メイタンシン、オーリスタチン、ＤＮＡ副溝結合剤（ＰＢＤ二量体等）、デュカルマイシン（ｄｕｃａｒｍｙｓｉｎ）、トポイソメラーゼ阻害剤、ＲＮＡポリメラーゼ阻害剤、ＤＮＡアルキル化剤、メトトレキサート、アドリアマイシン、ビンカアルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド）、ドキソルビシン、メルファラン、マイトマイシンＣ、クロランブシル、ダウノルビシン又は他の挿入剤）；成長阻害剤；核酸分解酵素等の酵素及びその断片；抗生物質；細菌、真菌、植物、又は動物起源の小分子毒素又は酵素活性毒素等の毒素（その断片及び／又は変異体を含む）；並びに本出願を通じて開示される様々な抗腫瘍剤又は抗癌剤が含まれるが、これらに限定されない。

【００６３】

「連結体」とは、抗体を薬物部分に共有結合させる共有結合又は原子鎖を含む化学部分を指す。様々な実施形態において、連結体には、アルキルジイル、アリールジイル、ヘテロアリールジイル等の二価ラジカル、－（CR_2）$_n$Ｏ（CR_2）$_n$－等の部分、アルキルオキシの繰り返し単位（例えば、ポリエチレンオキシ、ＰＥＧ、ポリメチレンオキシ）、及びアルキルアミノ（例えば、ポリエチレンアミノ）；二酸エステル及びアミドとしては、コハク酸エステル、コハク酸アミド、ジグリコール酸エステル、マロン酸エステル、及びカプロアミドが挙げられる。様々な実施形態において、連結体は、バリン、フェニルアラニン、リジン、及びホモリジン等の１又は複数のアミノ酸残基を含むことができる。

【００６４】

本明細書及び特許請求の範囲において、用語「ｃｏｍｐｒｉｓｅ」（含む）、「ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ」（含む）、「ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ」（含む）、及び「ｉｎｃｌｕｄｅｓ」（含む）は、特徴、整数、成分、又は工程の存在を示すために使用され、しかしながら、それらは、１又は複数の他の特徴、整数、成分、工程、若しくはそれら群の存在又は共存を排除するものではない。本明細書に開示された新規の共役体は、架橋連結体を使用する。いくつかの適切な連結体及びそれらの合成例は、本願明細書の実施形態１～４６８１に記載されている。

【００６５】

本発明の共役方法

【００６６】

上記で開示したように、共役方法における本発明の重要な要素は、生体分子のジスルフィド結合の特定の鎖の選択的還元を調整する遷移金属カチオン－アミノ複合体、M（$NR_1R_2R_3$）$_{m1}$$^{m2+}$である。好ましくは、抗体における特定の鎖間ジスルフィド結合。ＬＣ－ＭＳによる以前の研究では、ＩｇＧ抗体の鎖間ジスルフィド結合は、鎖内ジスルフィド結合よりも還元されやすく、軽鎖と重鎖の間のジスルフィド結合は、２つの重鎖間のジスルフィド結合よりも還元されやすいことが示されている。ＩｇＧ抗体の２つの重鎖間ジスルフィド結合のうち、上部のジスルフィド結合は下部のものよりも感受性が高かった。更に、ＣＨ２ドメインのジスルフィド結合は最も還元を受け易いものであった。ＶＬ、ＣＬ、ＶＨ、及びＣＨ１ドメインのジスルフィド結合は、同様で中程度の感受性を有するが、ＣＨ３ドメインのジスルフィド結合は還元の影響を最も受けなかった（Liu, H, et al Anal. Chem., 2010, 82, 5219-5226）。ＷＯ２０２０／１６４５６１のＩｇＧ抗体のジスルフィド結合の還元を調整するために、２～８℃の低温で$ZnCl_2$塩を使用

することにより、上記の識別可能な還元が実際に可能となった。ここで、本発明の共役方法で使用される遷移金属カチオン－アミノ錯体、M（$NR_1R_2R_3$）$_{m1}^{m2+}$は、非常に嵩高であり、ジスルフィド還元を調整できるだけでなく、ＩｇＧ抗体の２個の重鎖間のジスルフィド結合にアクセスするため、還元剤（ＴＣＥＰ等）を立体的に妨げ、より優れた選択的還元及びそれに続く薬物／連結体複合体との共役を示す。

【００６７】

前記遷移金属カチオン－アミノキレート／錯体は、式M（$NR_1R_2R_3$）$_{m1}^{m2+}$であり、式中、Mは、Zn^{2+}、Cu^{2+}、Fe^{2+}、Cd^{2+}、Ni^{2+}、Cr^{2+}、Cr^{3+}、Ti^{2+}、Ti^{3+}、Co^{2+}、Mn^{2+}、Mn^{3+}、Ag^{+}、及びHg^{2+}から選択されるが、これらに限定されない。R_1、R_2及びR_3はそれぞれ独立に、C_1－C_8アルキル、C_2－C_8ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8アリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、又はヘテロアリールから選択される。ｍ１は、１、２、３、４、５、６、７、又は８から選択される。ｍ２は、１、２、３、４、５、６、又は７から選択される。好ましくは、MはZn^{2+}から選択され、ｍ１は１、２、３、又は４から選択され、ｍ２は２、３又は４である。より好ましくは、ｍ１は２である。

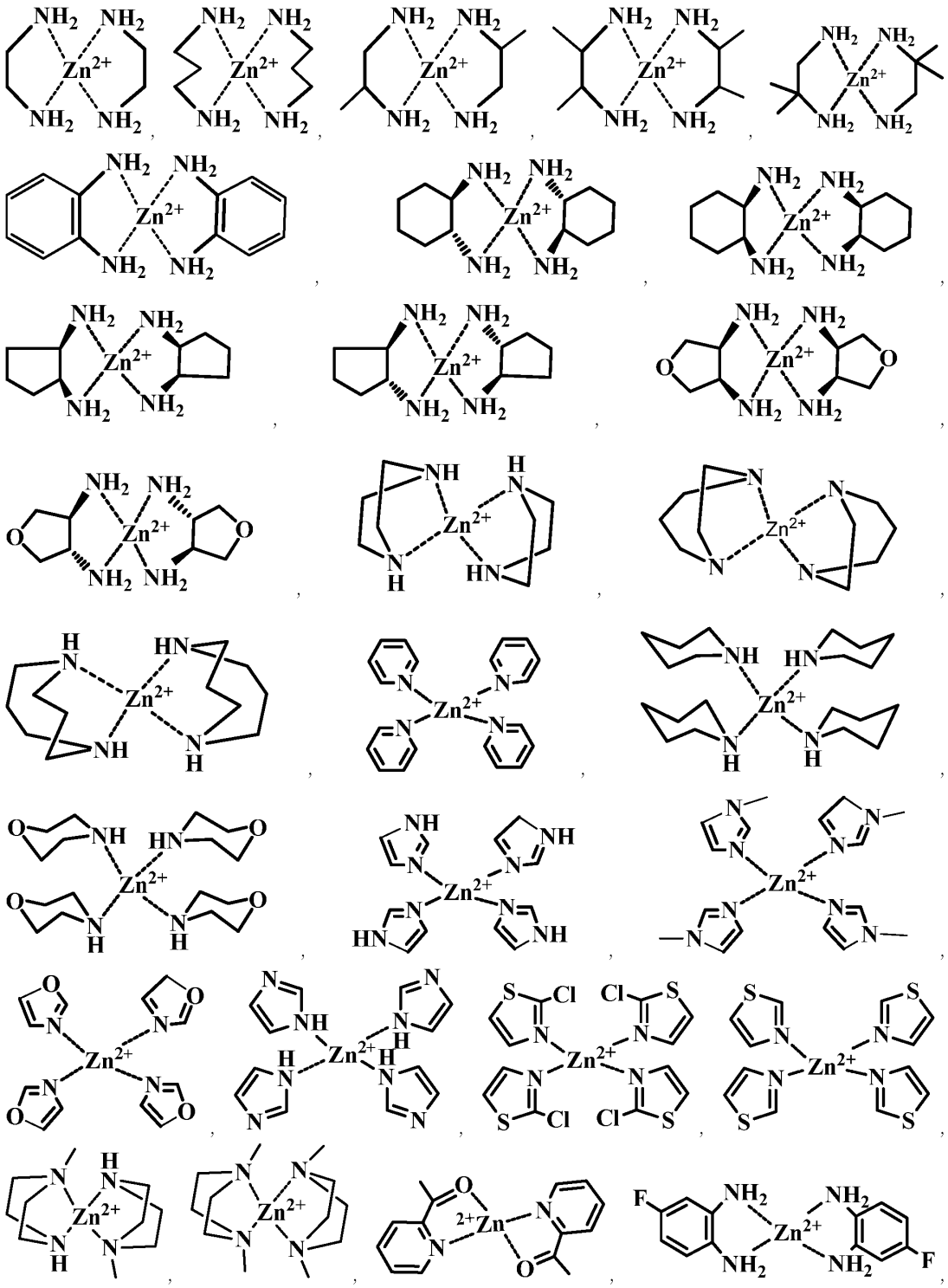
【００６８】

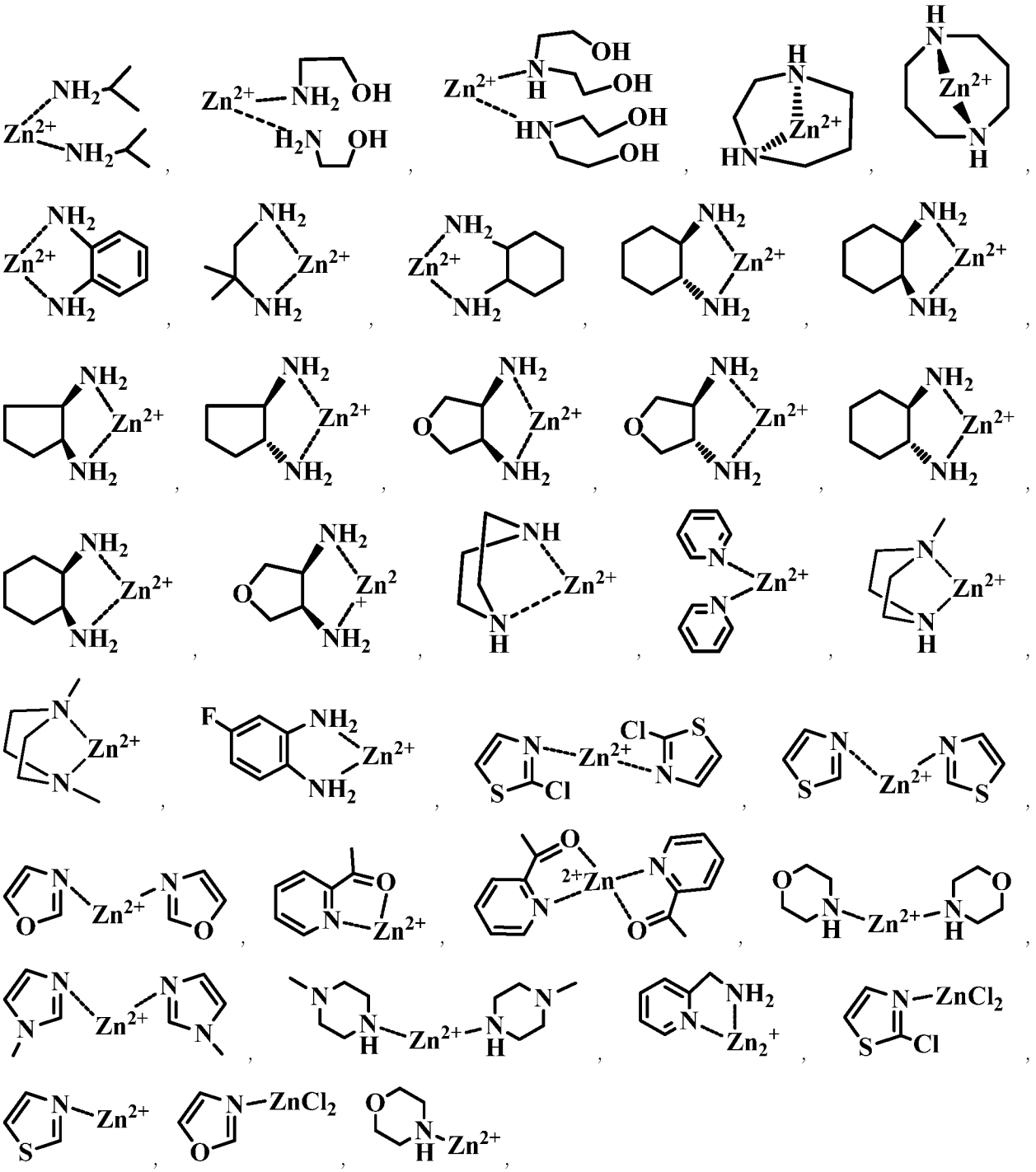
加えて、（$NR_1R_2R_3$）$_{m1}$は、二量体、三量体、四量体、五量体、又は六量体を形成することができ、これらの重合体はN、R_1、R_2及び／又はR_3間で共有結合している。N、R_1、R_2及び／又はR_3自体が、複素環、炭素環、ヘテロ二環、又は炭素二環を形成することができる。

【００６９】

好ましいMがＺｎである場合、好ましいM（$NR_1R_2R_3$）$_{m1}^{m2+}$は、以下のように例示される：$Zn(NH_2CH_3)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CH_3)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CH_2CH_3)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH(CH_3)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH_2C(CH_3)_3)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2C(CH_3)_3)_2^{2+}$、$Zn(NH(CH_3)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH(CH_2CH_3)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH(CH(CH_3)_2)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH(C(CH_3)_3)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH(CH(CH_2CH_3)_2)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH(CH_2C(CH_3)_3)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH(CH_2C(CH_2CH_3)_3)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH(CH_2CH_2C(CH_3)_3)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CH_2OH)_2^{2+}$、$Zn(NH(CH_2CH_2OH)_2)_2^{2+}$、$Zn(N(CH_2CH_2OH)_3)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOH)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CONH_2)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOCH_3)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOCH_2CH_3)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOC(CH_3)_3)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOCH(CH_3)_2)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CH_2COOH)_2^{2+}$、$Zn(NH(CH_2COOH)_2)_2^{2+}$、$Zn(N(CH_2CH_2COOH)_3)_2^{2+}$、$Zn(NH_2CH_3)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CH_3)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CH_2CH_3)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH(CH_3)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH_2C(CH_3)_3)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2C(CH_3)_3)_4^{2+}$、$Zn(NH(CH_3)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH(CH_2CH_3)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH(CH(CH_3)_2)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH(C(CH_3)_3)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH(CH(CH_2CH_3)_2)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH(CH_2C(CH_3)_3)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH(CH_2C(CH_2CH_3)_3)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH(CH_2CH_2C(CH_3)_3)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CH_2OH)_4^{2+}$、$Zn(NH(CH_2CH_2OH)_2)_4^{2+}$、$Zn(N(CH_2CH_2OH)_3)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOH)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CONH_2)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOCH_3)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOCH_2CH_3)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOC(CH_3)_3)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2COOCH(CH_3)_2)_4^{2+}$、$Zn(NH_2CH_2CH_2COOH)_4^{2+}$、$Zn(NH(CH_2COOH)_2)_4^{2+}$、$Zn(N(CH_2CH_2COOH)_3)_4^{2+}$、

【化１】





【００７０】

全ての前記錯体カチオンは、Cl^-、Br^-、I^-、SO_4^{2-}、HSO_4^-、NO_3^-、PO_4^{3-}、HPO_4^{2-}、$H_2PO_4^-$、CO_3^{2-}、HCO_3^-、$HCOO^-$、CH_3COO^-、F_3CCOO^-、Cl_3CCOO^-、FCH_2COO^-、$ClCH_2COO^-$、F_2CHCOO^-、Cl_2CHCOO^-、BF_4^-、SO_3^{2-}、HSO_3^-、$CH_3SO_3^-$、$C_6H_5CH_2SO_3^-$、$C_6H_5SO_3^-$、$C_6H_5COO^-$、$C_6H_5CH_2COO^-$、$C_6F_5O^-$、$C_6H_4(OH)COO^-$、$C_6H_2F_3O^-$、$C_6H_4(NO_2)O^-$、及び$C_6H_2(NO_2)_3O^-$から選択されるが、これらに限定されないアニオンと共に塩として形成することができる。

【００７１】

前記反応溶液中の前記遷移金属カチオン－アミノ錯体は、抗体の０．５～２０当量であり、好ましくは、抗体の１．０～５．０当量である。前記遷移金属カチオン－アミノ錯体は、これらに限定されないが、エタノール、メタノール、プロパノール、プロパンジオール、ＤＭＡ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ＴＨＦ、又はCH_3CNから選ばれる水混和性有機溶媒と共に、前記反応溶液に加えることができる。

【００７２】

遷移金属カチオン－アミノ錯体との還元溶液に使用される前記還元剤は、トリス（ヒドロキシプロピル）－ホスフィン（$P(CH_2CH_2CH_2OH)_3$）、$P(CH_2CH_3)_3$、$P(CH_2CH_2CH_3)_3$、$P(CH_2CH_2-CH_2CH_3)_3$、$P(CH(CH_3)_2)_3$、$P(CH_2CH=CH_2)_3$、$P(CH_2CH_2CN)_3$、$P(CH(CH_3)_2)_2(CH_2CH_2NH_2)$、$P(CH_2CH_2CONH_2)_3$、$P(CH_2CH_2CONHCH_3)_3$、$P(CH_2CH_2CH_2NHCOCH_3)_3$、$NaB(CN)H_3$、$(C_6H_{11})_2P(CH_2)_4P(C_6H_{11})_2$、$(C_6H_{11})_2P(CH_2)_3P-(C_6H_{11})_2$、ジシクロヘキシル（エチル）ホスフィン、ビス［２－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）エチル］アミン、トリシクロヘキシルホスフィン、１，２－エチルジイルビス［ジシクロヘキシル］－ホスフィン、ビス［２－（ジシクロヘキシルホスフィン）エチル］アミン、トリス［２－（ジフェニルホスフィン）エチル］－ホスフィン（$[(C_6H_5)_2PCH_2CH_2]_3P$）、トリフェニルホスフィン、スルホン化トリフェニルホスフィン（２－（ジフェニルホスフィン）ベンゼンスルホン酸（ｄｉＰＰＢＳ）、３－（ジフェニルホスフィン））ベンゼンスルホン酸、４－（ジフェニルホスフィニル）ベンゼンスルホン酸、３，３’，３’’－ホスホトリルトリベンゼンスルホン酸）から選択される。好ましくは、還元剤はＴＥＣＰ又は$P(CH_2CH_2CH_2OH)_3$から選択され、より好ましくは、ＴＥＣＰから選択される。また、前記反応溶液に用いられる還元剤濃度は、０．０４ｍＭ－０．４ｍＭであるか、又は前記反応溶液中、抗体の１．０－１０．０当量である。好ましくは、前記還元剤は、抗体の２．０－４．０当量で用いられる。

【００７３】

選択的還元を行うための最適な緩衝剤は、ＰＢＳ、Ｍｅｓ、Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓ、Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓプロパン、Ｐｉｐｅｓ、Ａｃｅｓ、Ｍｏｐｓｏ、Ｂｅｓ、Ｍｏｐｓ、Ｈｅｐｅｓ、Ｔｅｓ、Ｐｉｐｐｓ、Ｄｉｐｓｏ、Ｔａｐｓｏ、Ｈｅｐｐｓｏ、Ｔｒｉｓ－ｕｐ、Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、トリシン、Ｈｅｐｐｓ、Ｇｌｙ－Ｇｌｙ、ビシン、Ｔａｐｓ、Ｈｅｐｅｅ、アセテート、ヒスチジン、クエン酸塩、ＭＥＳ、ホウ酸塩、又はこれらの２種、３種若しくは４種から選択されるが、これらに限定されない。前記緩衝液のｐＨは４．０－９．０、好ましくは５．０－７．５、より好ましくは５．５－７．５である。反応中の緩衝液の濃度は０．０２－１．０Ｍ、好ましくは２０－２００ｍＭ、より好ましくは２０－１００ｍＭである；共溶媒として、最大３０％のＤＭＡ、ＤＭＦ、エタノール、メタノール、アセトン、アセトニトリル、ＴＨＦ、イソプロピルアルコール、ジオキサン、プロピレングリコール、又はエチレングリコールから選択される水と混合（混和）可能な有機溶媒を、水系緩衝溶液に加えることができる。

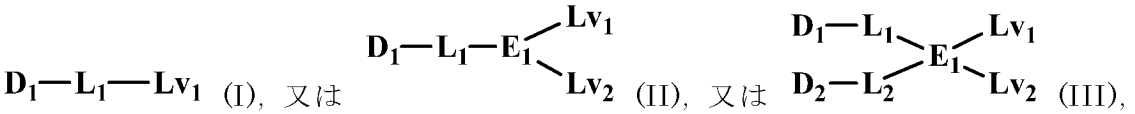
【００７４】

還元反応の至適温度は通常、約－５～４０℃に制御され、反応時間は１５分～４８時間である。しかし、タンパク質共役の技術分野では、反応時間及び温度が特定のタンパク質、特に共役される抗体に基づいて当業者によって決定され得ることはよく理解されている。例えば、好ましい還元反応は通常、約－５～４０℃、好ましくは約０～３７℃、より好ましくは約２～８℃、より正確には４±１度に制御することができる。共役方法は１５分から１２時間であり、より好ましくは、約２～８℃の温度で、プロセス時間は約３０分から１５時間（一晩）である。

【００７５】

還元中又は還元後に、薬物／連結体複合体／アセンブリを還元反応の溶液に直接添加して共役させる。薬物／連結体複合体／アセンブリは、次のように表される式（Ｉ）又は（ＩＩ）を有する：

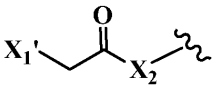
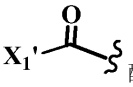
【化２】

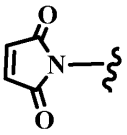
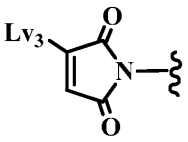


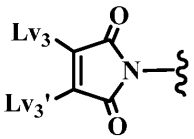
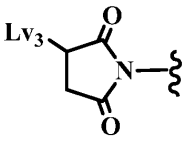
【００７６】

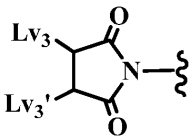
Ｌｖ１及びＬｖ２はチオール反応基であり、独立して以下から選択される：

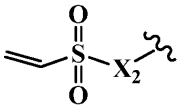
【化３】

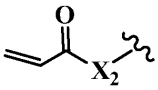

ハロアセチル;

酸ハロゲン化物基;

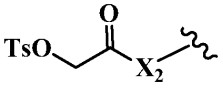

マレイミド;

一置換マレイミド;

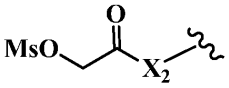

二置換マレイミド;

一置換コハク酸イミド;

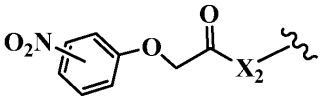

二置換スクシンイミド;

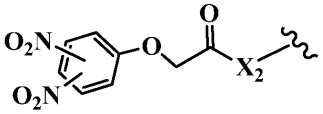
-CHO アルデヒド;

エテンスルホニル;

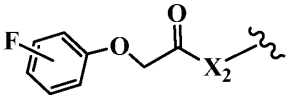

アクリル（アクリロイル）;

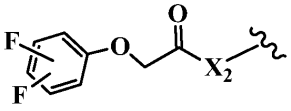

2-(トシルオキシ)アセチル;

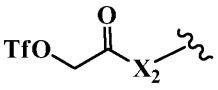

2-(メシルオキシ)アセチル;

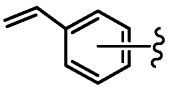
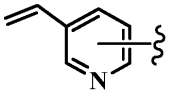

2-(ニトロフェノキシ)アセチル;

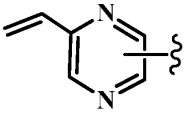
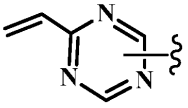

2-(ジニトロフェノキシ)アセチル;

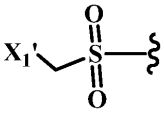

2-(フルオロフェノキシ)-アセチル;

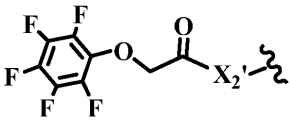

2-(ジフルオロフェノキシ)-アセチル;

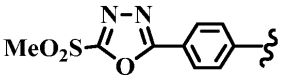

2-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)アセチル;

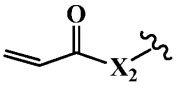
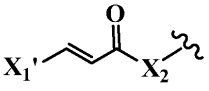

スチレン,

ビニルピリジン,

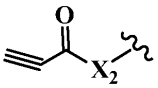
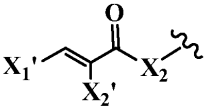

ビニルピラジン,

ビニル-1,3,5-トリアジン,

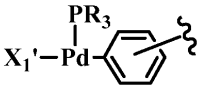

置換メチルスルホニル,

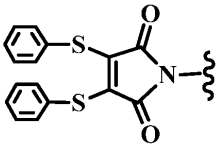

2-(ペンタフルオロフェノキシ)アセチル;

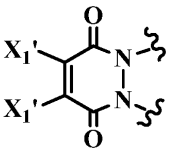

, メチルスルホンフェニルオキサジアゾール (ODA);

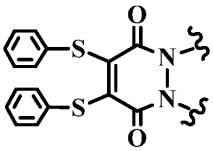

アクリル,

ハローアクリル,

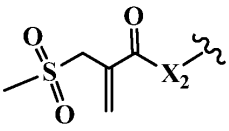

プロピオール,

2,3-ジハロアクリル,


アリールパラジウム錯体,

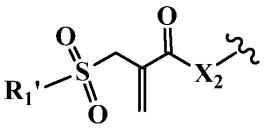

ビス(フェニルスルファニル)-マレイミド,


ビスハライドピリダジンジオン,

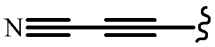

ビスフェニルスルファニルピリダジンジオン,

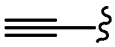


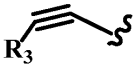
2-((メチルスルホニル)メチル)アクリル,



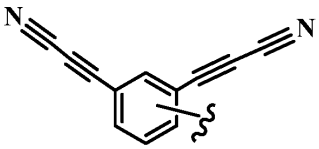
2-((アルキルまたはアリールスルホニル)メチル)アクリル,



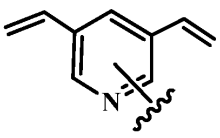
シアノエチニル, 

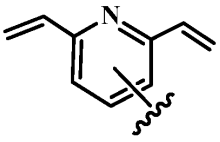
エチニル; 

アルキニル,

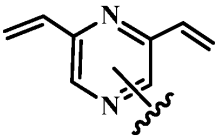


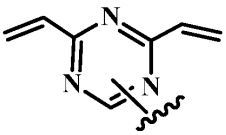
アリーレンジプロピオロニトリル (ADPN),



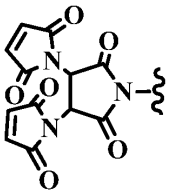
または 

ジビニルピリジン,

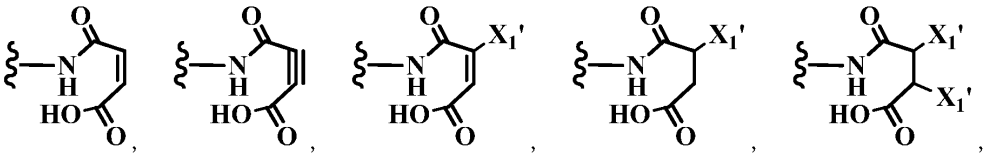


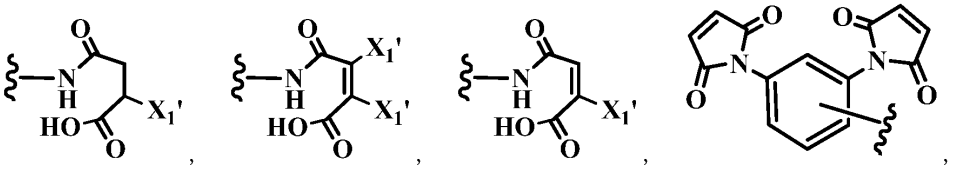
ジビニルピラジン, 

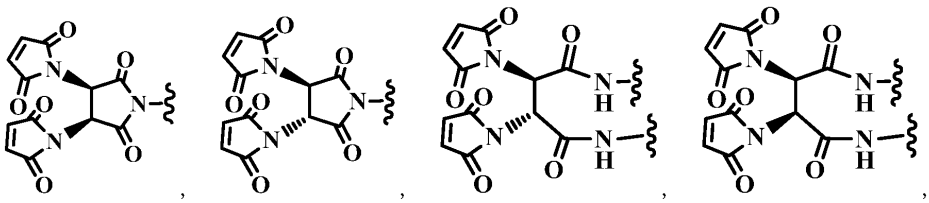
ジビニルトリアジン,

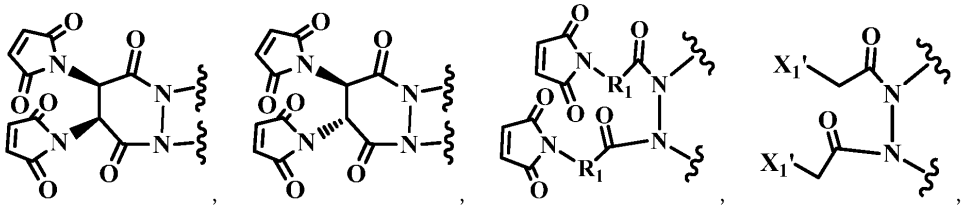


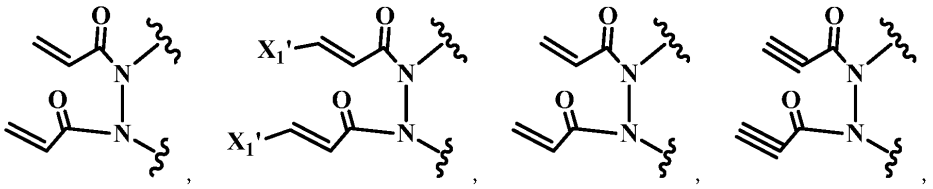
3,4-ビス(マレイミド)-2,5-ジオキソピロリジン,

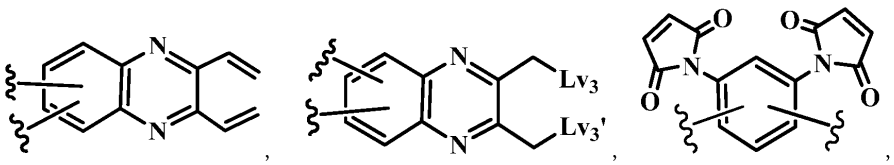


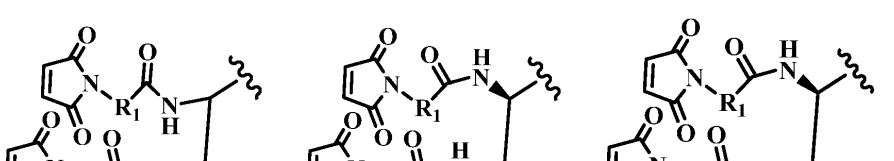


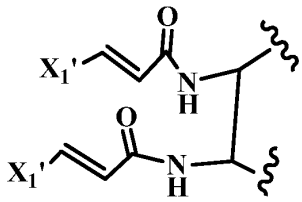
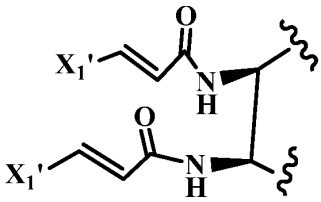
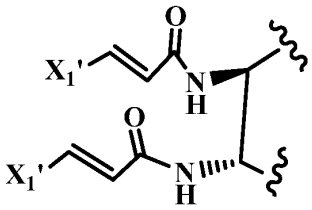


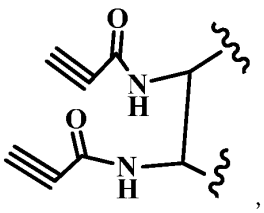
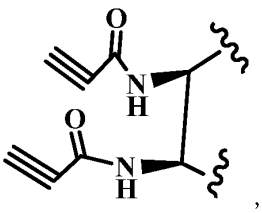
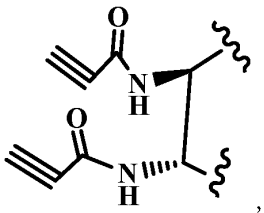


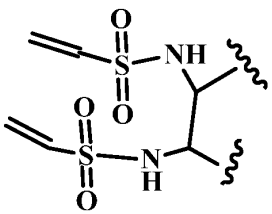
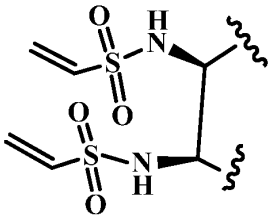
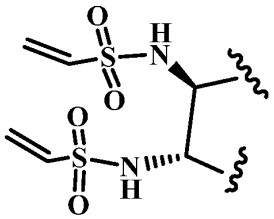


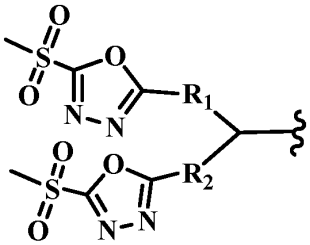
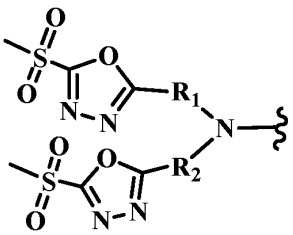
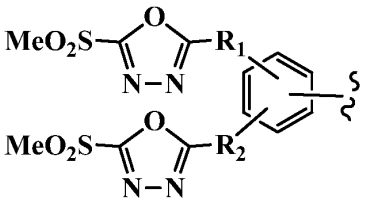


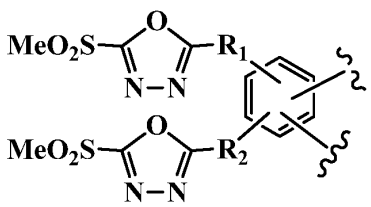
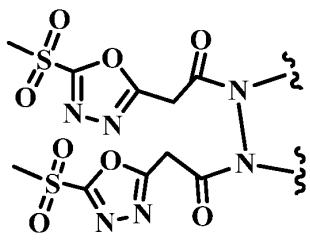
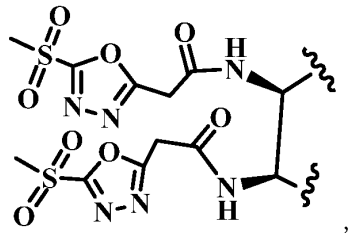


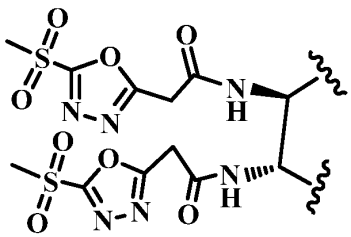
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

及び  ,

【００７７】

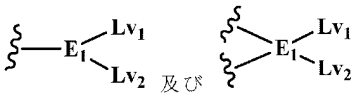
式中、X_1’及びX_2’は独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＴｆ、ＯＭｓ、$OC_6H_4(NO_2)$、$OC_6H_3(NO_2)_2$、OC_6F_5、OC_6HF_4、又はLv_3である；X_2は、Ｏ、ＮＨ、Ｎ（R_1）、またはCH_2である；R_3及びR_5は独立してＨ、R_1、芳香族、複素芳香族、又は芳香族基であり、１又はいくつかのＨ原子は独立して、$-R_1$、－ハロゲン、$-OR_1$、$-SR_1$、$-NR_1R_2$、$-NO_2$、$-S(O)R_1$、$-S(O)_2R_1$、又は$-COOR_1$によって置換される；Lv_3およびLv_3’は独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ニトロフェノキシル、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）、フェノキシル、ベンゼンチオール、ジニトロフェノキシル、ペンタフルオロフェノキシル、

テトラフルオロフェノキシル、ジフルオロフェノキシル、モノフルオロフェノキシル、ペンタクロロフェノキシル、トリフレート、イミダゾール、ジクロロフェノキシル、テトラクロロフェノキシル、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、トシレート、メシル酸塩、２－エチル－５－フェニルイソオキサゾリウム－３’－スルホネート、自身又は他の無水物とで形成される無水物、無水アセチル、無水ホルミル、又はペプチドカップリング反応若しくはミツノブ反応のための縮合試薬と共に生成される中間分子から選択される脱離基である。

【００７８】

式（ＩＩ）及び式（ＩＩＩ）において、

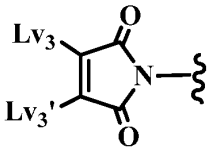
【化４】

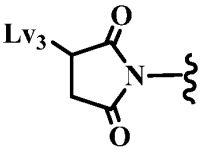


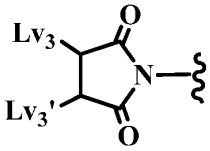
は、以下から選択することができる。

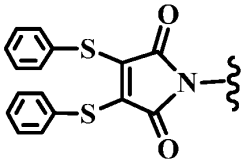
【００７９】

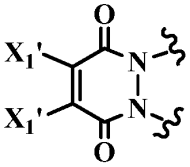
【化５】

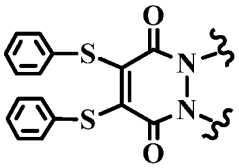

二置換マレイミド;

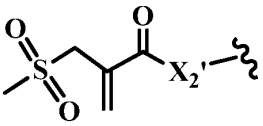

一置換コハク酸イミド;

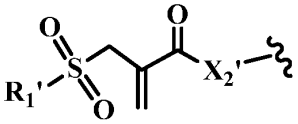

二置換コハク酸イミド;

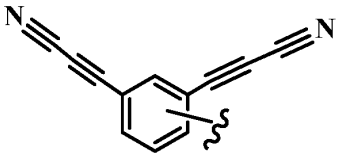

ビスフェニルスルファニルマレイミド,

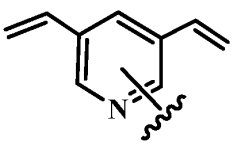

ビスハライドピリダジンジオン,

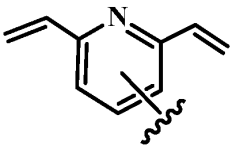

ビスフェニルスルファニルピリダジンジオン,

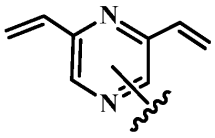

2-((メチルスルホニル)メチル)アクリル,

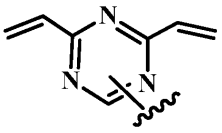

2-((アルキルまたはアリールスルホニル)メチル)アクリル,

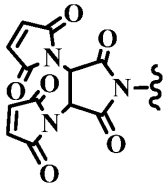

アリーレンジプロピオロニトリル（ADPN),

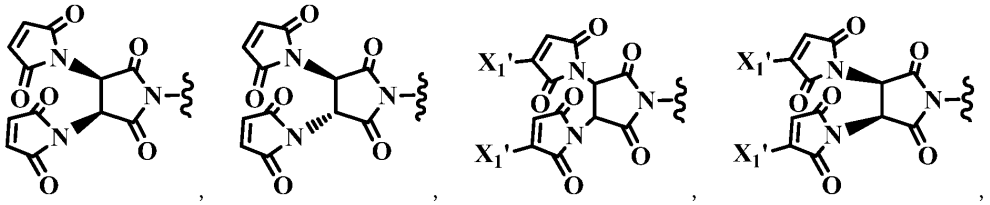

または

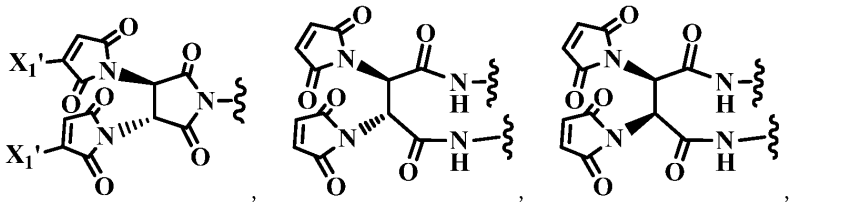

ジビニルピリジン,

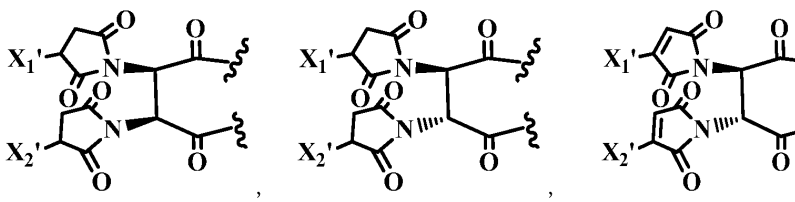

ジビニルピラジン,

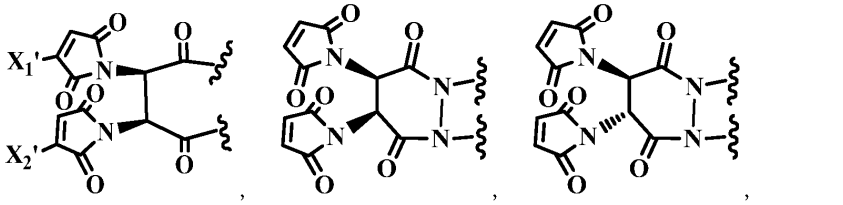

ジビニルトリアジン,

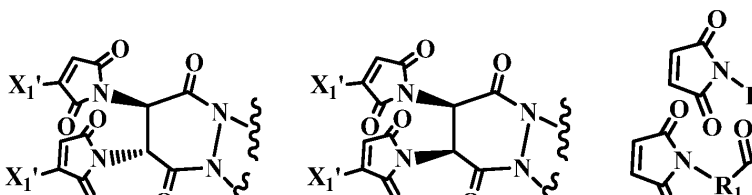

3,4-ビス(マレイミド)-2,5-ジオキソピロリジン,

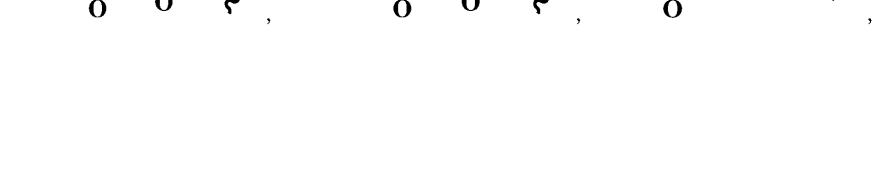

,


,


,

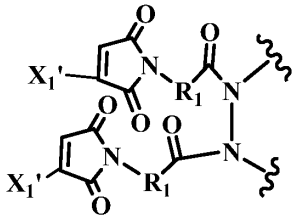
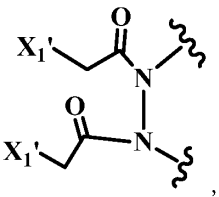
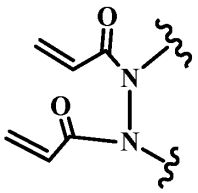
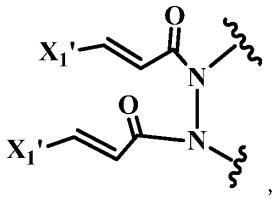
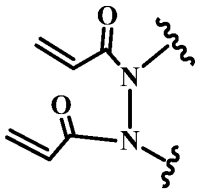
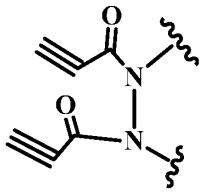
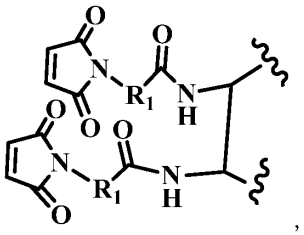
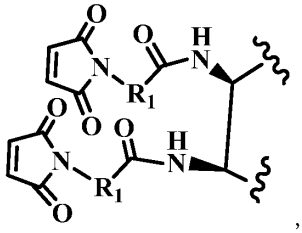
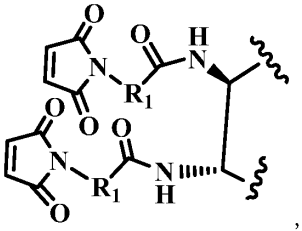
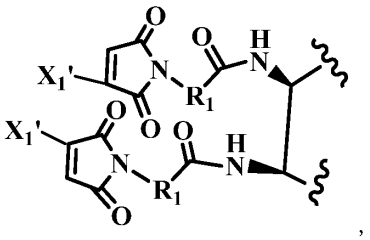
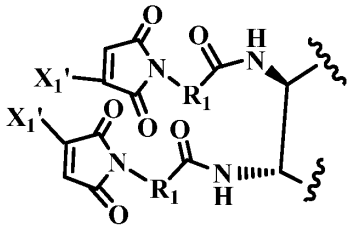
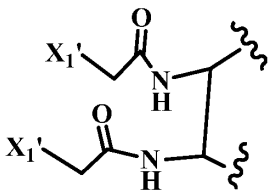

,

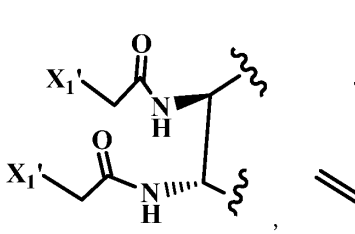

,


,

,

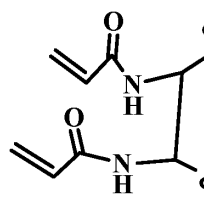
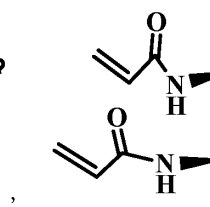
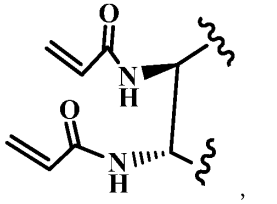
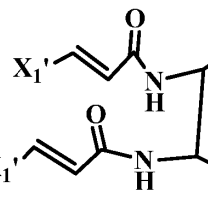
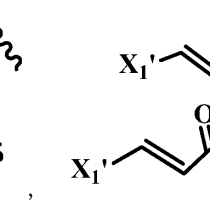
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

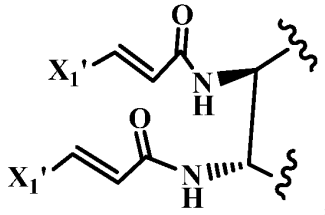
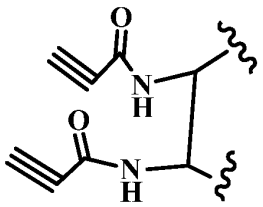
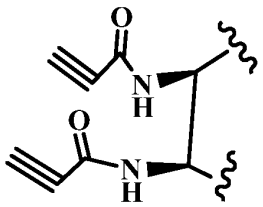
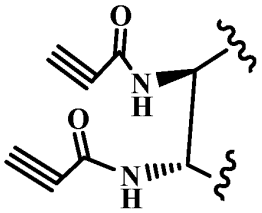
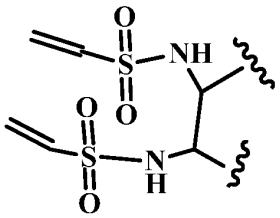
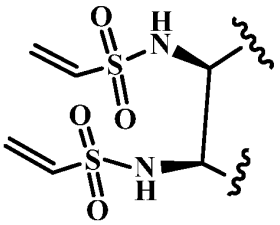
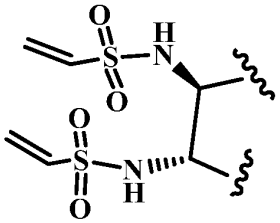
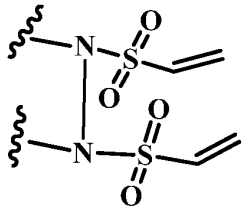
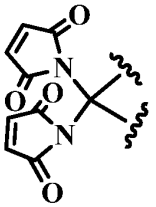
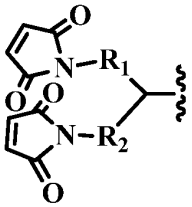
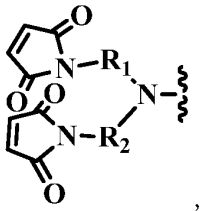
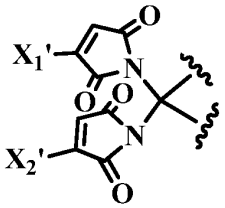
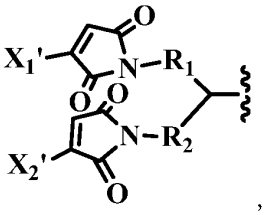
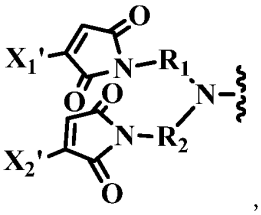
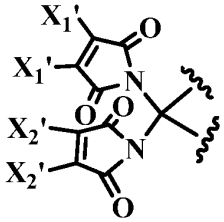
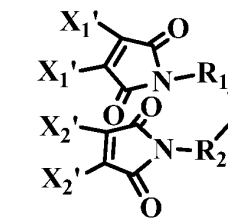
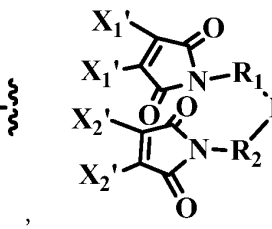
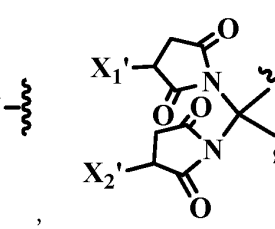
,

,

,

,

,

,

,

,

,

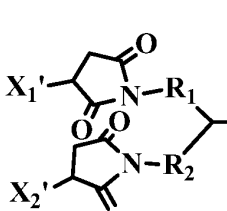
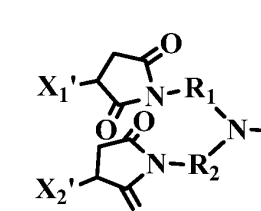
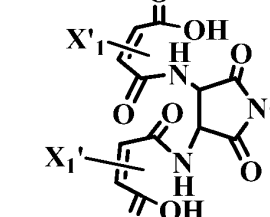
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

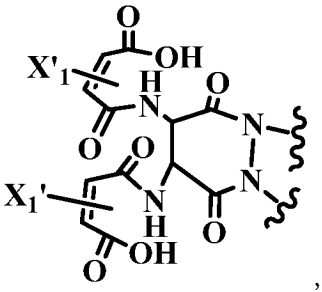
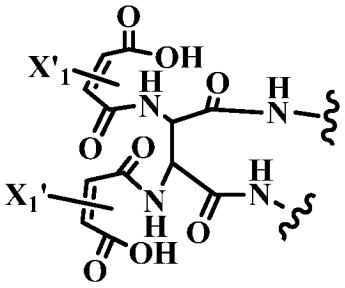
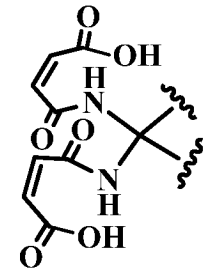
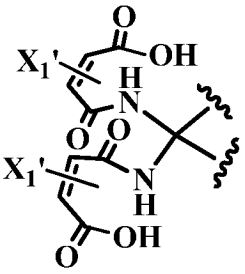
,

,

,

,

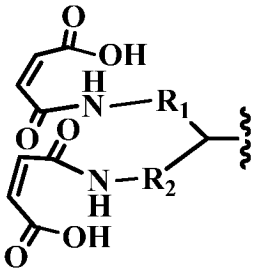
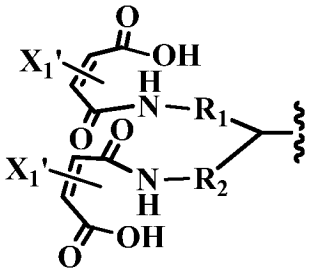
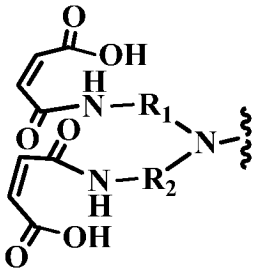
,

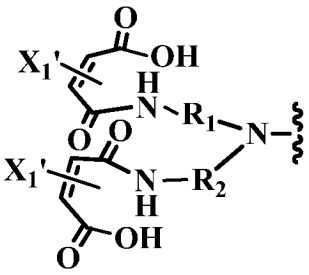
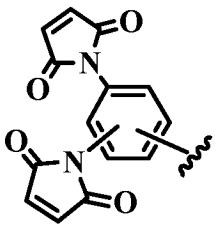
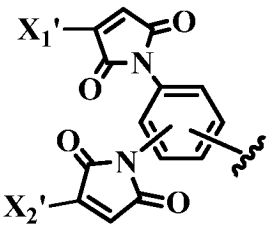
,

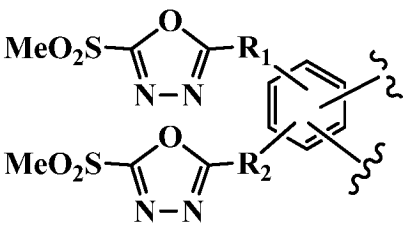
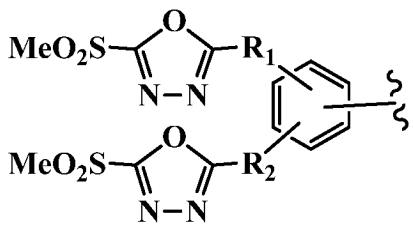
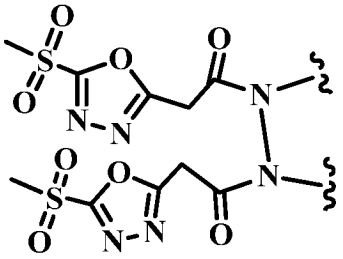
,

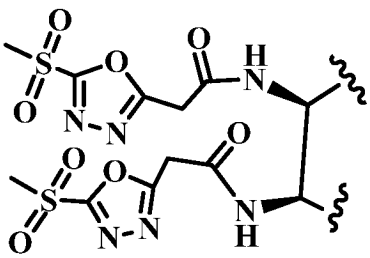
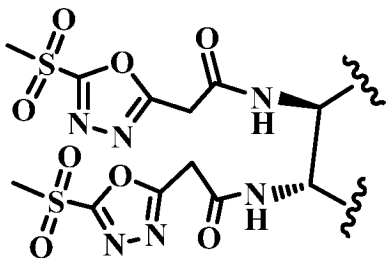
,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 , 及び  ,

【００８０】

式中、Ｌｖ$_3$、Ｌｖ$_3$’、Ｘ$_1$’、及びＸ$_2$’は上記の通りである。２つの原子の中央にある結合

【化６】

—

は、当該２つの原子のいずれかと結合できることを意味する。

【００８１】

Ｌ１及びＬ２は、同一の又は異なる、それぞれ独立して、Ｏ、ＮＨ、Ｓ、ＮＨＮＨ、Ｎ（Ｒ３）、Ｎ（Ｒ３）Ｎ（Ｒ３’）、又は式（ＯＣＨ２ＣＨ２）ｐＯＲ３、（ＯＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３））ｐＯＲ３、ＮＨ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｐＯＲ３、ＮＨ（ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ）ｐＲ３ｐＯＲ３、Ｎ［（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｐＲ３］［（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｐ’Ｒ３’］、（ＯＣＨ２ＣＨ２）ｐＣＯＯＲ３、又はＣＨ２ＣＨ２（ＯＣＨ２ＣＨ２）ｐＣＯＯＲ３のポリエチレンオキシ単位（式中、ｐおよびｐ’は独立して、０～約１０００から選択される整数である）、又はそれらの組み合わせ；Ｃ１－Ｃ８アルキル；Ｃ２－Ｃ８ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ８アリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；から選択され、ここで、Ｒ３及びＲ３’は独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ８アルキル；Ｃ２－Ｃ８ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルのアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；又は炭素原子数１～８個のエステル、エーテル、若しくはアミド；又は定義中に記載されている１～８個の天然又は非天然アミノ酸；又は式（ＯＣＨ２ＣＨ２）ｐ若しくは（ＯＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３））ｐのポリエチレンオキシ単位（式中、ｐは０から約１０００までの整数である）、又はそれらの組み合わせである。

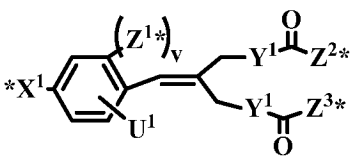
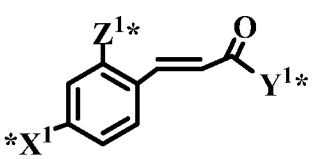
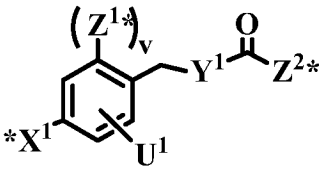
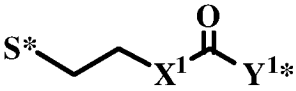
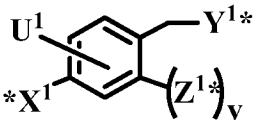
【００８２】

Ｌ１又はＬ２は、自壊性又は非自壊性成分、ペプチジル単位、ヒドラゾン結合、ジスルフィド、エステル、オキシム、アミド、又はチオエーテル結合を含んでもよく、前記自壊性ユニットは、２－アミノイミダゾール－５－メタノール誘導体、複素環式ＰＡＢ類縁体、β－グルクロニド、及びオルト又はパラアミノベンジルアセタールを含む、パラアミオベンジルカルバモイル（ＰＡＢ）基と電子的に類似する芳香族化合物を含む。

【００８３】

好ましくは、前記自壊性連結体成分は、以下の構造のいずれかを有する：

【化７】


;

;

;

;


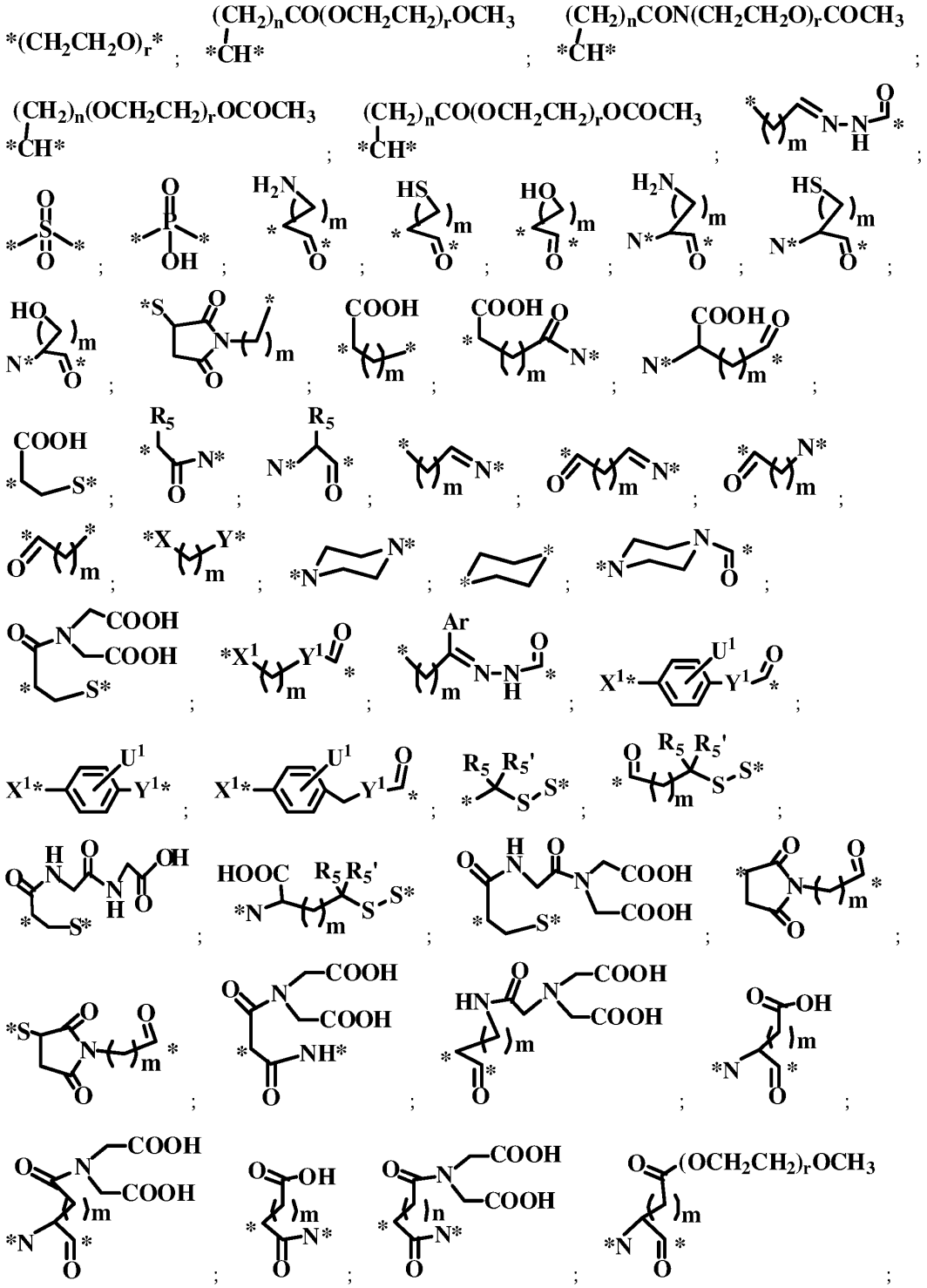
【００８４】

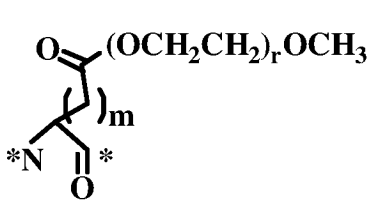
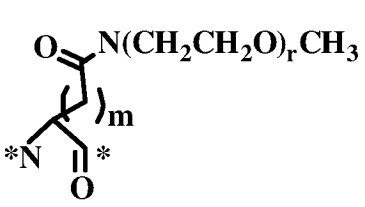
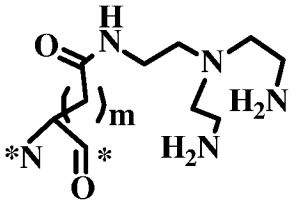
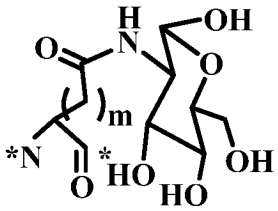
式中、（＊）で標識された原子は、追加のスペーサー、放出可能な連結体単位、細胞傷害性薬剤、及び／又は細胞結合分子（ＣＢＡ）との結合点である；Ｘ１、Ｙ１、Ｚ２、及びＺ３は独立して、ＮＨ、Ｏ又はＳである；Ｚ１は独立して、Ｈ、ＮＨ、Ｏ、又はＳである；ｖは０又は１である；Ｕ１は独立して、Ｈ、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、（ＯＣＨ２ＣＨ２）ｎ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＲ５、ＳＲ５、ＮＲ５Ｒ５’、Ｎ＝ＮＲ５、Ｎ＝Ｒ５、ＮＲ５Ｒ５’、ＮＯ２、ＳＯＲ５Ｒ５’、ＳＯ２Ｒ５、ＳＯ３Ｒ５、ＯＳＯ３Ｒ５、ＰＲ５Ｒ５’、ＰＯＲ５Ｒ５’、ＰＯ２Ｒ５Ｒ５’、ＯＰＯ（ＯＲ５）（ＯＲ５’）、又はＯＣＨ２ＰＯ（ＯＲ５）（ＯＲ５’）であり、式中、Ｒ５及びＲ５’は上記の通りである；好ましくはＲ５及びＲ５’は独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ８アルキル；Ｃ２－Ｃ８アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル；Ｃ３－Ｃ８アリール、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアラルキル、アルキルカルボニル；又は薬用陽イオン塩から選択される。

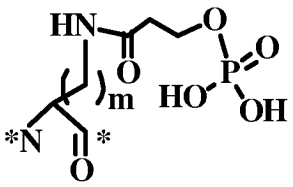
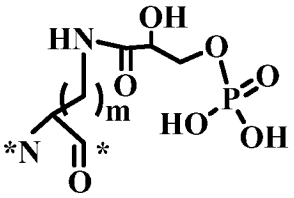
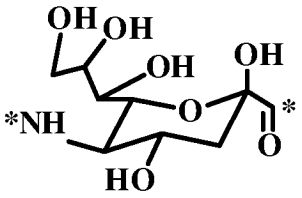
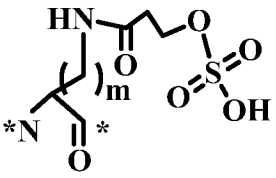
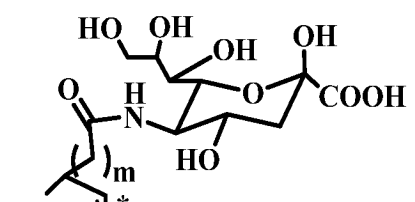
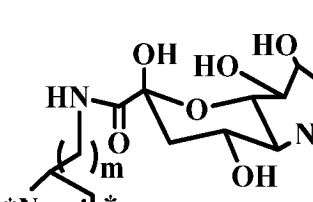
【００８５】

前記非自壊性連結体成分は、以下の構造のいずれかを有する：

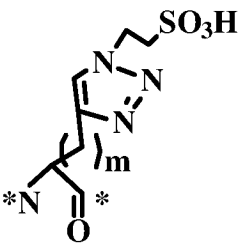
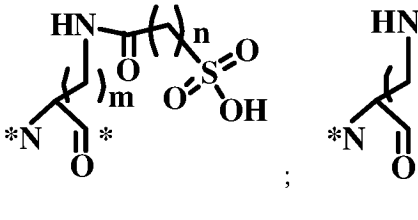
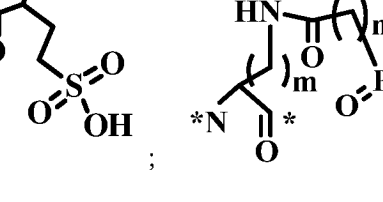
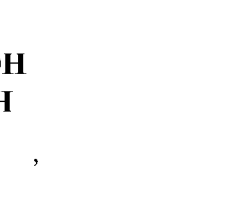
【化８】

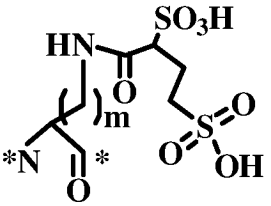



;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

,

【００８６】

式中、（＊）で標識された原子は、追加スペーサーR_1、放出可能連結体単位、細胞毒性剤、及び／又は結合分子との結合点である；X^1、Y^1、U^1、R_5、R_5は、上記で定義されたとおりである；ｒは０～１００である；ｍ及びｎは独立して０～６である；

【００８７】

より好ましくは、L_1又はL_2は、６－マレイミドカプロイル（「ＭＣ」）、マレイミドプロパノイル（「ＭＰ」）、バリン－シトルリン（「ｖａｌ－ｃｉｔ」又は「ｖｃ」）、アラニン－フェニルアラニン（「ａｌａ－ｐｈｅ」又は「ａｆ」）、ｐ－アミノベンジルオキシカルボニル（「ＰＡＢ」）、４－チオペンタン酸（「ＳＰＰ」）、４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１　カルボキシレート（「ＭＣＣ」）、（４－アセチル）アミノ安息香酸（「ＳＩＡＢ」）、４－チオ酪酸（ＳＰＤＢ）、４－チオ－２－ヒドロキシスルホニル酪酸（２－スルホ－ＳＰＤＢ）、又は１～８個の天然又は非天然アミノ酸単位を有する天然又は非天然ペプチドである１又は複数の連結体成分から構成されてもよい。

【００８８】

更に好ましくは、L_1又はL_2は放出可能連結体でもよい。放出可能連結体の語は、ｐＨ不安定性、酸不安定性、塩基不安定性、酸化不安定性、代謝不安定性、生物化学的不安

定性、又は酵素不安定性等の、生理的条件で崩壊することができる少なくとも１つの結合を含む連結体を示す。そのような結合の破壊を引き起こす生理的条件は、生物学的又は代謝的プロセスを必ずしも含む必要はなく、その代わりとして、加水分解又は置換反応、例えば、サイトゾルｐＨよりも低いｐＨを有するエンドソーム、及び／又は悪性細胞内のミリモル範囲の豊富なグルタチオン等の細胞内チオールとのジスルフィド結合交換反応のような、標準的な化学反応を含んでもよい。

【００８９】

前記放出可能連結体（Ｌ、Ｌ$_1$又はＬ$_2$）の例には、以下が含まれるが、これらに限定されない：

－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（Ａａ）$_r$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_t$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$（Ａａ）$_r$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_t$－、－（Ａａ）$_r$－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_t$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$（Ａａ）$_t$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－（ＣＲ$_7$＝ＣＲ$_8$）（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$（Ａａ）$_t$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（ＮＲ$_{11}$ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（Ａａ）$_t$（ＮＲ$_{11}$ＣＯ）（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（ＯＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（ＯＣＮＲ$_7$）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（ＣＯ）（Ａａ）$_t$－（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（ＮＲ$_{11}$ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－（ＯＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（ＯＣＮＲ$_7$）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－フェニル－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－フリル－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－オキサゾリル－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－チアゾリル－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_t$－チエニル－（ＣＯ）（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_t$－イミダゾリル－（ＣＯ）（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_t$－モルホリノ－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_t$－ピペラジノ－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_t$－Ｎ－メチルピペラジン－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－（Ａａ）$_t$フェニル－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－（Ａａ）$_t$フリル－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－オキサゾリル（Ａａ）$_t$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－チアゾリル（Ａａ）$_t$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－チエニル（Ａａ）$_t$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－イミダゾリル（Ａａ）$_t$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－モルホリノ－（Ａａ）$_t$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－ピペラジノ－（Ａａ）$_t$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－Ｎ－メチルピペラジノ－（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（Ａａ）$_r$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$（Ａａ）$_r$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_t$－、－Ｋ（Ａａ）$_r$（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（ＣＲ$_7$＝Ｒ$_8$）（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$（Ａａ）$_t$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（ＮＲ$_{11}$ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（Ａａ）$_t$（ＮＲ$_{11}$ＣＯ）（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（ＯＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（ＯＣＮＲ$_7$）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－フェニル－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－フ

リル－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－オキサゾリル－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－チアゾリル－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_t$－チエニル－（ＣＯ）（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_t$－イミダゾリル－（ＣＯ）（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_t$－モルホリノ－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_t$－ピペラジノ－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_t$－Ｎ－メチルピペラジン－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－（Ａａ）$_t$フェニル－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－（Ａａ）$_t$フリル－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－オキサゾリル（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－チアゾリル（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－チエニル（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－イミダゾリル（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－モルホリノ－（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－ピペラジノ－（Ａａ）$_t$Ｇ－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－Ｎ－メチルピペラジノ－（Ａａ）$_t$。

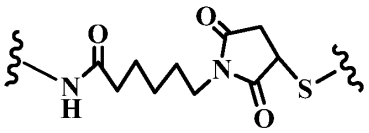
【００９０】

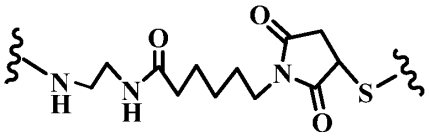
式中、ｍ、Ａａ、ｍ、ｎ、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、及びＲ$_5$の定義は上記の通りである；ｔ及びｒは独立して０～１００である；Ｒ$_6$、Ｒ$_7$、及びＲ$_8$は独立して、Ｈ；ハロゲン化物；Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、エーテル、エステル、アミン、若しくはアミドから選択され、１以上のハロゲン化物、ＣＮ、ＮＲ$_1$Ｒ$_2$、ＣＦ$_3$、ＯＲ$_1$、アリール、複素環、Ｓ（Ｏ）Ｒ$_1$、ＳＯ$_2$Ｒ$_1$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＲ$_1$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_1$、－ＣＯＮＲ$_1$、－ＰＯ$_2$Ｒ$_1$Ｒ$_{12}$、－ＰＯ$_3$Ｈ、又はＰ（Ｏ）Ｒ$_1$Ｒ$_2$Ｒ$_3$で任意に置換されていてもよい；ＫはＮＲ$_1$、－ＳＳ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ＝ＮＨ－Ｏ－、－Ｃ＝Ｎ－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＮＨ－、Ｏ、Ｓ、Ｓｅ、Ｂ、又はＣ$_3$～Ｃ$_6$複素芳香環である。

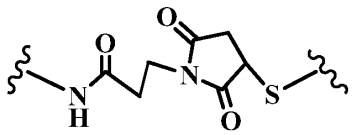
【００９１】

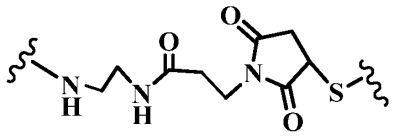
前記連結体Ｌ$_1$及びＬ$_2$の構造には、以下の構造又はそれらの組み合わせとすることができる：

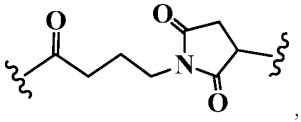
【化９】

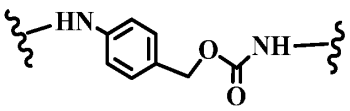

,

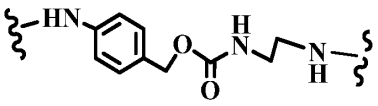

(ＭＣ、6-マレイミドカプロイル含有),

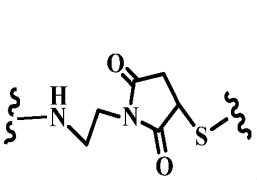

,

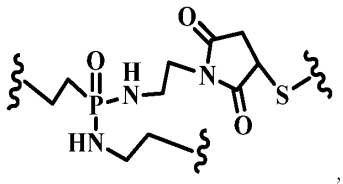

(MP、マレイミドプロパノイル),

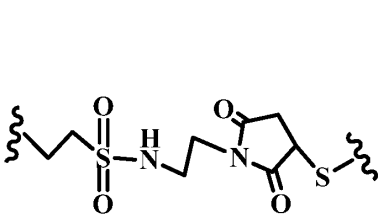

,

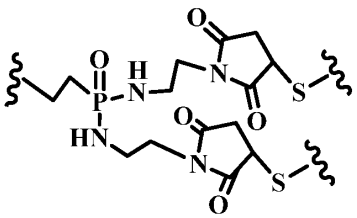

,

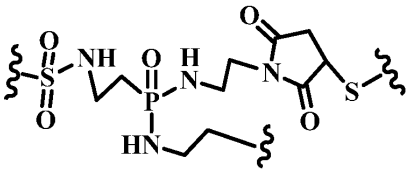
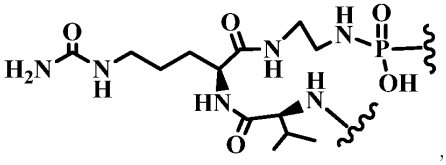
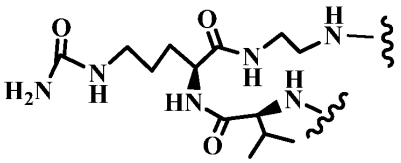

(PAB、p-アミノベンジルオキシカルボニル),

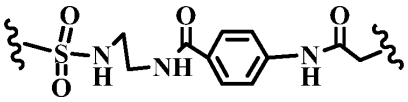
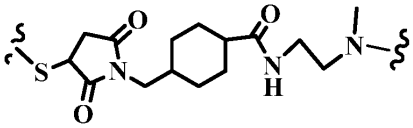

,

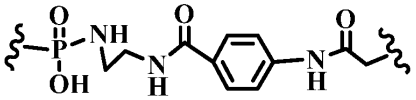
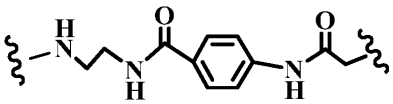

,

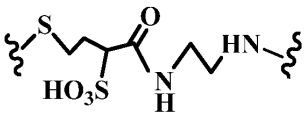
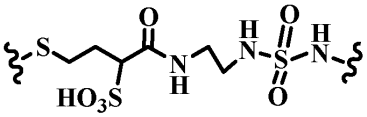

,

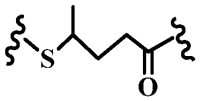

,

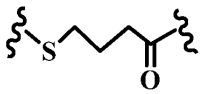

,

,

(バリンシトルリン（VC）含有),

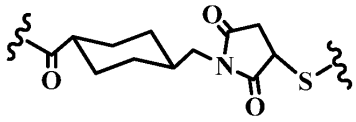

,

(MCC、4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1 カルボキシレート),

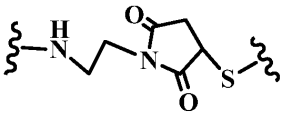

,

((4-アセチル)アミノ安息香酸),

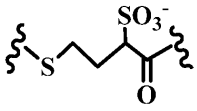

,

(4-チオ-2-ヒドロキシスルホニル-ブチレート、2-スルホ-SPDB), (PAB),

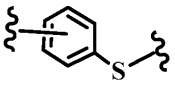

4-チオペンタン酸（SPP),

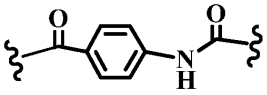

4-チオ-酪酸(SPDB),

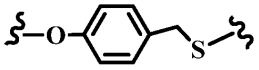

4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート（MCC),

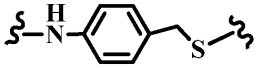

マレイミドエチル（ME），

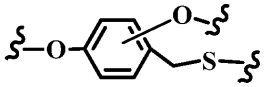

4-チオ-2-ヒドロキシスルホニル-ブチレート(2-スルフォ-SPDB)，

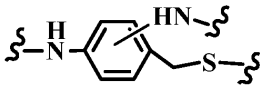

アリールチオール（PhSS），

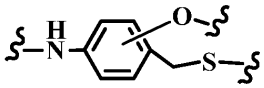

(4-アセチル）アミノ安息香酸塩（SIAB），

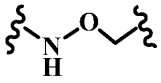

，オキシベンジルチオ，

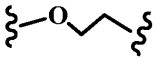

アミノベンジルチオ，

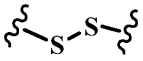

ジオキシベンジルチオ，

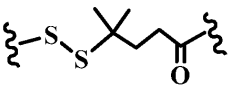

ジアミノベンジルチオ，

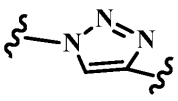

アミノオキシベンジルチオ，

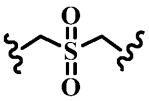

アルコキシアミノ（AOA），

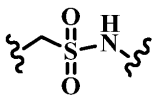
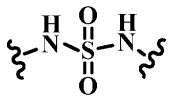

エチレンオキシ(EO)，

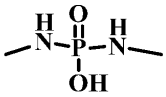
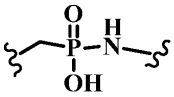

ジチオ，

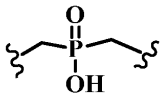
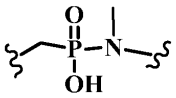

4-メチル-4-ジチオペンタン酸（MPDP），

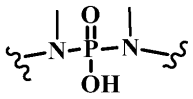

トリアゾール，

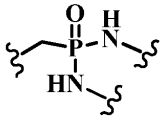

アルキルスルホニル，

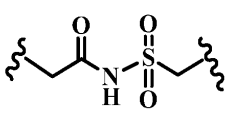
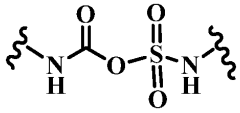
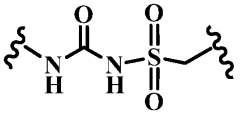

アルキルスルホンアミド,

スルホンビスアミド,

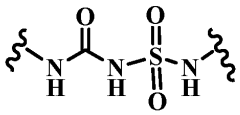
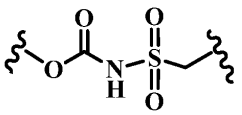
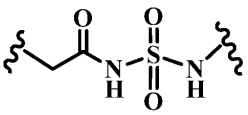

ホスホンジアミド,

アルキルホスホンアミド,

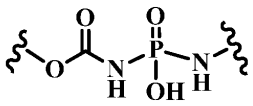
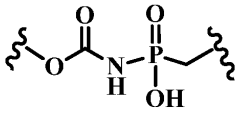
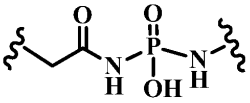

ホスフィン酸,

N-メチルホスホンアミド酸,

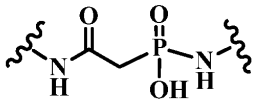
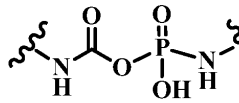

N,N'-ジメチルホスホンアミド酸,

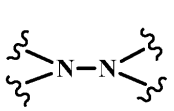
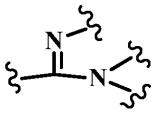

N,N'-ジメチルホスホンジアミド,

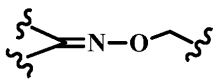
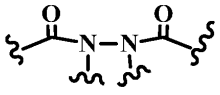

,

,

,

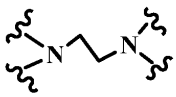

,

,

,

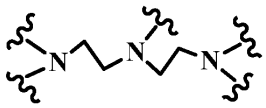

,

,

,

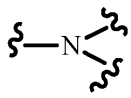
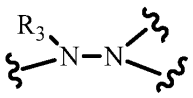
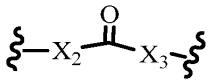
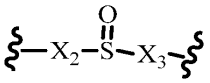

,

,

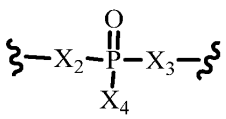
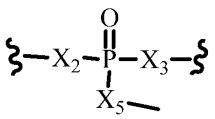
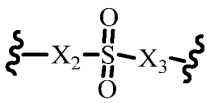

ヒドラジン,

アセトイミドアミド,

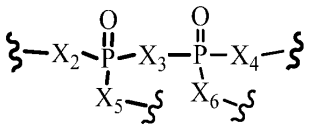
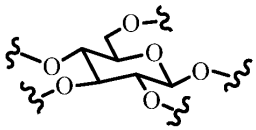
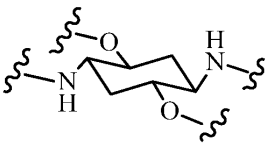

オキシム,

アセチルアセトヒドラジド,

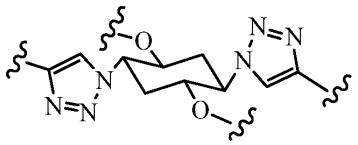
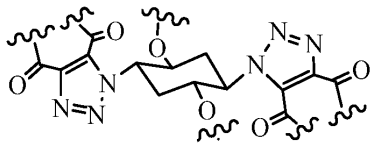

アミノエチルアミン,

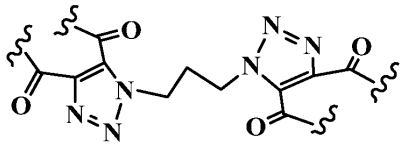
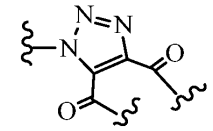
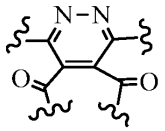
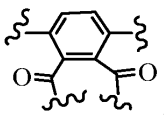

アミノエチル-アミノエチル-アミン,

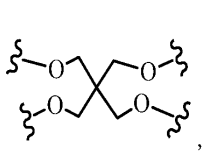
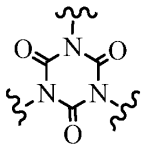
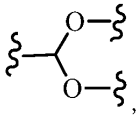
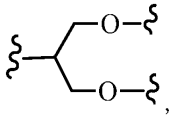
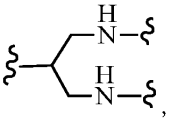

,

,

,

,

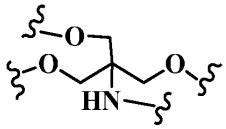
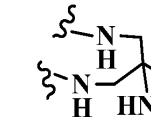
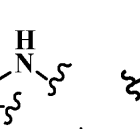
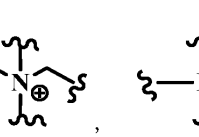
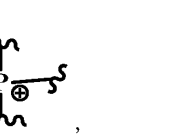

,

,

,

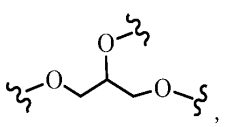
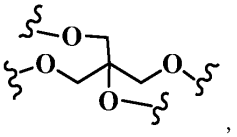
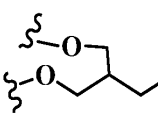
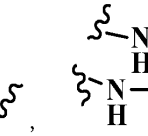

,

,

,

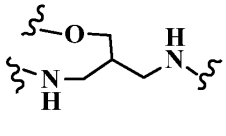
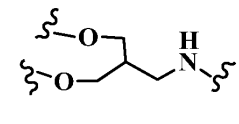

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,

,


,

,

,

,

,


,

,

,

,

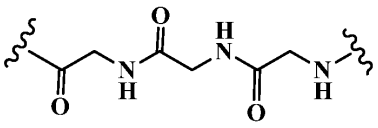

,

,

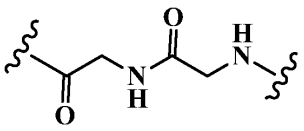
,

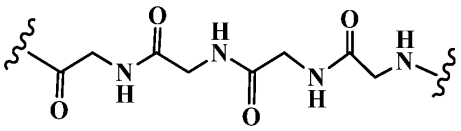
,

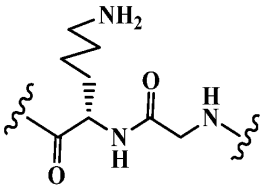
,

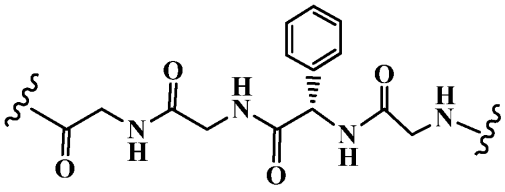
,

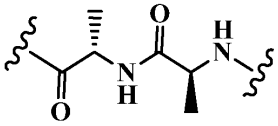

gly-gly-gly,

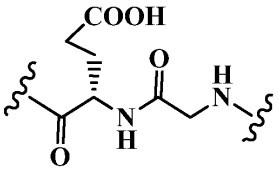

gly-gly,

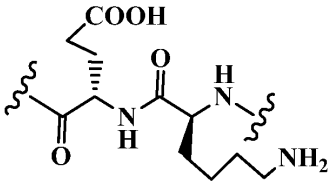

gly-gly-gly-gly,

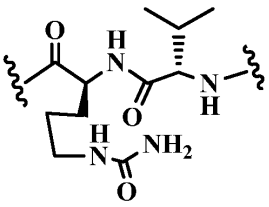

Lys-gly,

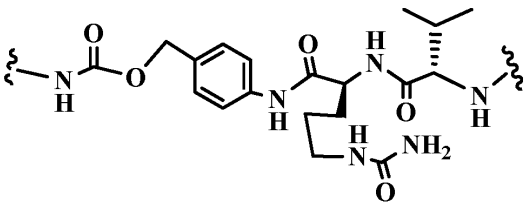

gly-gly-phe-gly,

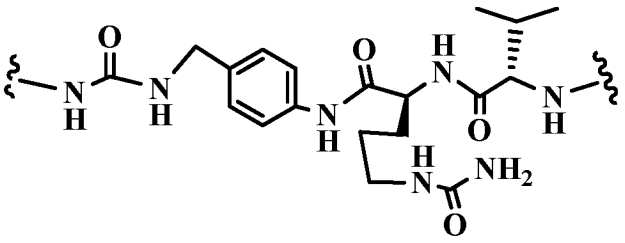
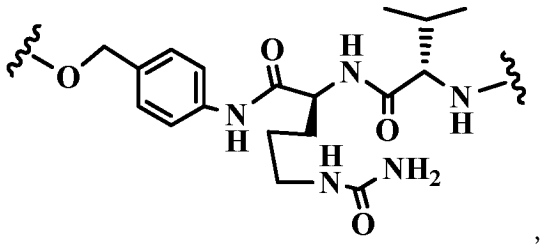
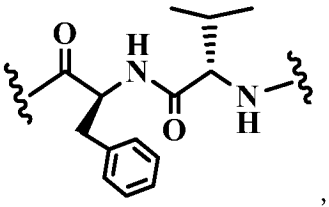
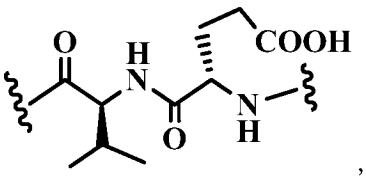
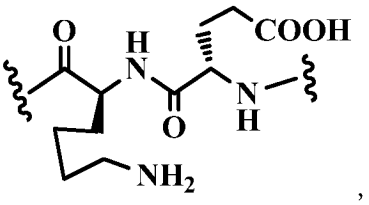
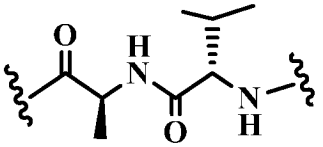
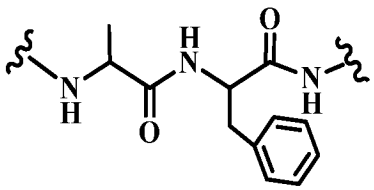
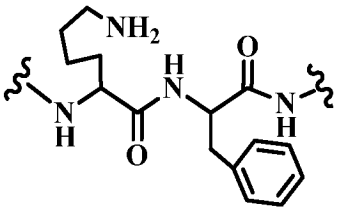

ala-ala,


glu-gly,


glu-lys,


(VC),


,


,

,

,

,

,

,

(ala-phe),

(lys-phe),

式中、 は結合部位である；

【００９２】

式中、X_2、X_3、X_4、X_5、又はX_6は独立して、ＮＨ、ＮＨＮＨ；Ｎ（R_{12}）；Ｎ（R_{12}）Ｎ（R_{12}'）；Ｏ；Ｓ；C_1～C_6アルキル；C_2～C_6ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3～C_8アリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；CH_2OR_{12}、CH_2SR_{12}、CH_2NHR_{12}、又は１～８個のアミノ酸である；式中、R_{12}及びR_{12}'は独立して、Ｈ；C_1～C_8アルキル；C_2～C_8ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3～C_8アリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；又は炭素原子数１～８個のエステル、エーテル、若しくはアミド；又は式（OCH_2CH_2）$_p$若しくは（$OCH_2CH(CH_3)$）$_p$のポリエチレンオキシ単位（式中、ｐは０から約１００までの整数である）；又はそれらの組み合わせである。

【００９３】

更に、L_1、L_2、X_1、X_2、X_3、X_1'、X_2'、及びX_3'はそれぞれ独立して存在しなくてもよい。

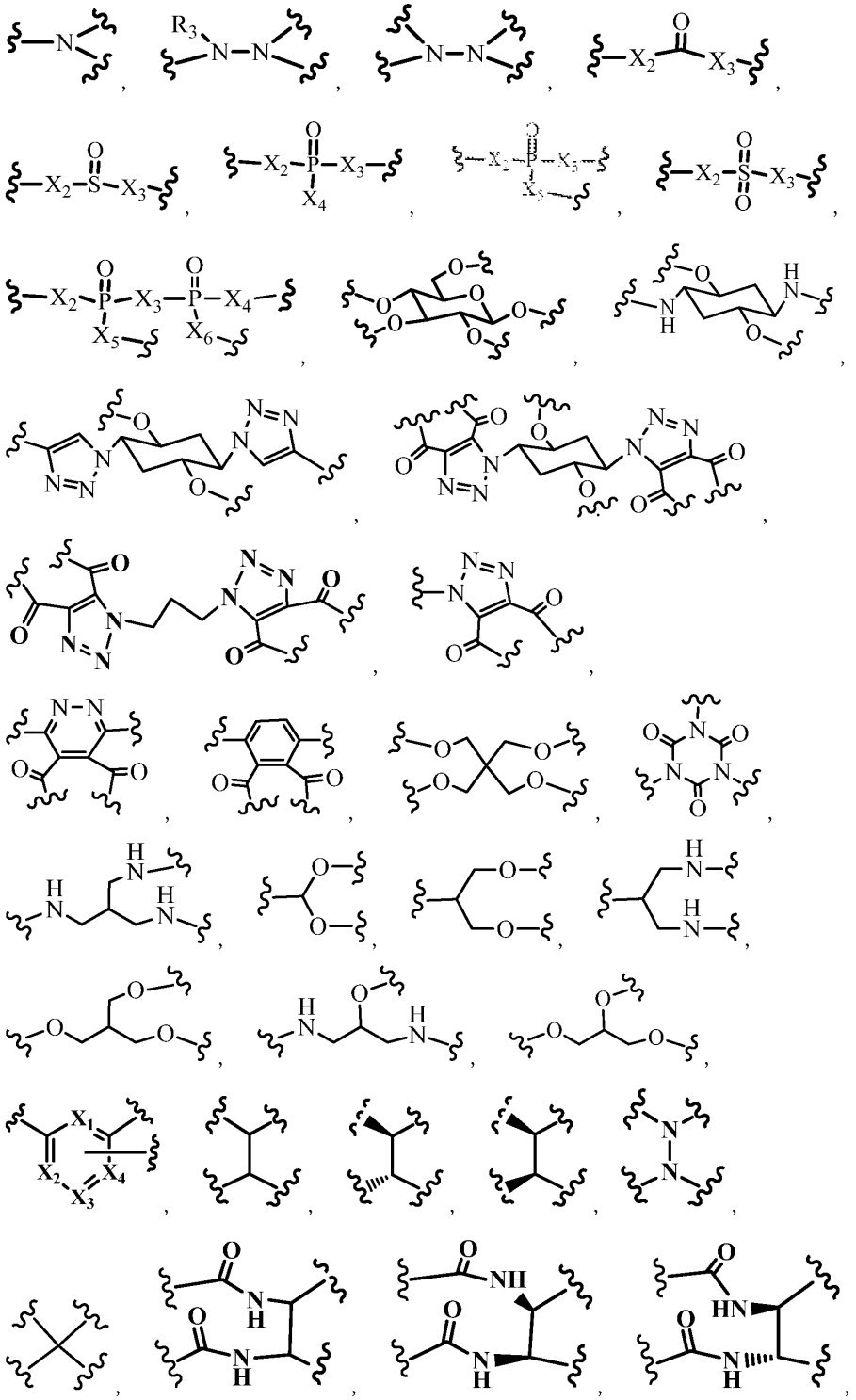
【００９４】

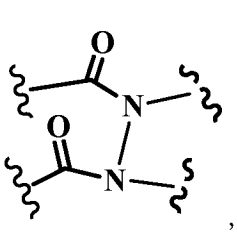
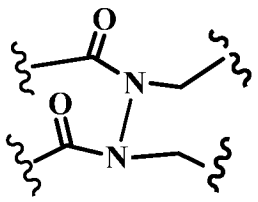
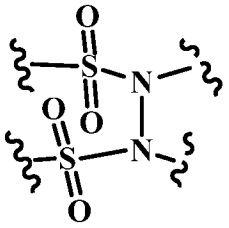
E_1は、Lv_1及びLv_2の２つのチオール反応性基を連結する結合基であり、E_1は、ＣＨ、CH_2、ＮＨ、ＮＨＮＨ、Ｎ（R_3）、Ｎ（R_3）Ｎ（R_3'）、Ｎ＝Ｎ、Ｎ－Ｎ、Ｐ、Ｐ（＝Ｏ）、Ｓ、Ｓｉ、C_2～C_8アルキル、ヘテロアルキル、アルキルシクロア

ルキル、ヘテロシクロアルキル；Ｃ３～Ｃ８アリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；１～４単位のアミノ酸、好ましくはアスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、ヒスチジン、リジン、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セレノシステイン、チロシン、フェニルアラニン、グリシン、プロリン、トリプトファン、アラニンを含むペプチド；又は次の構造のいずれかから選択される。

【００９５】

【化１０】




,

,

,

式中、 は結合部位である；

【００９６】
式中、Ｄは、細胞毒性剤、治療薬、免疫治療用短抗体様タンパク質、又は細胞結合抗体様タンパク質剤の結合又は安定性を増強するための機能分子、細胞表面受容体結合リガンド、抗体断片、ｓｉＲＮＡ、又はＤＮＡ分子である。
【００９７】
細胞毒性剤は以下から選択されるが、これらに限定されない。
【００９８】
１）化学療法剤：
ａ）以下からなる群から選択されるアルキル化剤：ナイトロジェンマスタード：クロラムブシル、クロルナファジン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキサイド、マンノムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ミトラクトール、ピポブロマン、ノベンビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、チオテパ、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ＣＣ－１０６５並びにアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシンの合成類似体；デュオカルマイシン並びにその合成類似体であるＫＷ－２１８９及びＣＢＩ－ＴＭＩ；ベンゾジアゼピン二量体又はピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）二量体、トマイマイシン二量体、インドリノベンゾジアゼピン二量体、イミダゾベンゾチアヂアゼピン二量体、又はオキサゾリジノベンゾジアゼピン二量体；カルムスチン、ロムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ニムスチン、ラニムスチンを含むニトロソ尿素化合物；ブスルファン、トレオスルファン、イムプロスルファン、及びピポスルファンを含むアルキルスルホネート；トリアゼン又はダカルバジン；カルボプラチン、シスプラチン、及びオキサリプラチンを含む白金含有化合物；アジリジン類、ベンゾドパ、カルボクオン、メツレドパ、及びウレドパ；エチレンイミン類、並びにアルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミン、トリメチロロメラミン（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｏｌｏｍｅｌａｍｉｎｅ）を含むメチラメラミン類；
ｂ）以下からなる群から選択される植物アルカロイド：ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ナベルビンを含むビンカアルカロイド類；パクリタキセル及びドセタキセルを含むタキソイド類並びにこれらの類似体；ＤＭ１、ＤＭ２、ＤＭ３、ＤＭ４、ＤＭ５、ＤＭ６、ＤＭ７、メイタンシン、アンサマイトシンを含むメイタンシノイド類並びにこれらの類似体；クリプトフィシン１及びクリプトフィシン８の群を含むクリプトフィシン類；エポチロン類、エリュテロビン、ディスコデルモライド、ブリオスタチン類、ドロスタチン類、オーリスタチン類、チューブリシン類、セファロスタチン類；パンクラチスタチン；サルコジクチイン；スポンジスタチン；
ｃ）以下から選択されるＤＮＡトポイソメラーゼ阻害剤：９－アミノカンプトテシン、カンプトテシン、クリスナトール、ダウノマイシン、エトポシド、リン酸エトポシド、イリノテカン、ミトキサントロン、ノバントロン、レチノイン酸（レチノール類）、テニポシド、トポテカン、９－ニトロカンプトテシン又はＲＦＳ　２０００を含むエピポドフィリン類；及びマイトマイシン類、並びにそれらの類縁体；

ｄ）代謝拮抗剤：｛［抗葉酸：（ＤＨＦＲ阻害剤：メトトレキサート、トリメトレキサート、デノプテリン、プテロプテリン、アミノプテリン（４－アミノプテロイン酸）、又はその他の葉酸類縁体を含む。）；ＩＭＰデヒドロゲナーゼ阻害剤（ミコフェノール酸、チアゾフリン、リバビリン、ＥＩＣＡＲを含む。）；リボヌクレオチド還元酵素阻害薬（ヒドロキシウレア、デフェロキサミンを含む。）］；［ピリミジン類縁体：ウラシル類縁体（アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カペシタビン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、５－フルオロウラシル、フロクスウリジン、ラルチトレキセドを含む。）；シトシン類似体：（シタラビン、シトシンアラビノシド、フルダラビンを含む。）；プリン類縁体：（アザチオプリン、フルダラビン、メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン）を含む。］；フォリン酸等の葉酸補充剤｝からなる群から選択される；

ｅ）ホルモン療法剤：受容体拮抗薬：［抗エストロゲン：（メゲストロール、ラロキシフェン、タモキシフェンを含む）；ＬＨＲＨアゴニスト：（ゴセレリン、酢酸リュープロリドを含む）；抗アンドロゲン：（ビカルタミド、フルタミド、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、ゴセレリン、リュープロリド、メピチオスタン、ニルタミド、テストラクトン、トリロスタン、及び他の類似のアンドロゲン阻害剤を含む。）］；レチノイド類／三角筋：［ビタミンＤ３類縁体：（ＣＢ１０９３、ＥＢ１０８９、ＫＨ１０６０、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロールを含む）；光線力学的療法剤：（ベルテポルフィン、フタロシアニン、光増感剤Ｐｃ４、デメトキシヒポクレリンＡを含む）；サイトカイン類：（インターフェロンα、インターフェロンγ、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、ＴＮＦドメイン含有ヒトタンパク質を含む）］｝から選択される；

ｆ）キナーゼ阻害剤：ＢＩＢＷ２９９２（抗ＥＧＦＲ／Ｅｒｂ２）、イマチニブ、ゲフィチニブ、ペガプタニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、スニチニブ、エルロチニブ、ニロチニブ、ラパチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、バンデタニブ、Ｅ７０８０（抗ＶＥＧＦＲ２）、ムブリチニブ、ポナチニブ、バフェチニブ、ボスチニブ、カボザンチニブ、ビスモデギブ、イニパリブ、ルキソリチニブ、ＣＹＴ３８７、アキシチニブ、チボザニブ、ソラフェニブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、ラニビズマブ、パニツムマブ、イスピネシブからなる群から選択される；

ｇ）オラパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、ＣＥＰ９７２２（セファロン）、Ｅ７０１６（エーザイ）、ＢＧＢ－２９０（ベイジーン）、又は３－アミノベンズアミドからなる群から選択されるポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤；

ｈ）エンジイン系抗生物質（カリケアマイシン類、カリケアマイシンγ１、δ１、α１、又はβ１；ダイネミシンＡ及びデオキシダイネミシンを含むダイネミシン；エスペラミシン、ケダルシジン、Ｃ－１０２７、マズロペプチン、又はネオカルジノスタチンクロモフォア及び関連する色素タンパク質エンジイン抗生物質クロモフォアから選択される。）、アクラシノマイシン類、アクチノマイシン、アンスラマイシン（ａｕｔｈｒａｍｙｃｉｎ）、アザセリン、ブレオマイシン類、カクチノマイシン（ｃａｃｔｉｎｏｍｙｃｉｎ）、カラビシン（ｃａｒａｂｉｃｉｎ）、カルミノマイシン、カルジノフィリン；クロモマイシン類、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン、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、エリブリン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン類（ｎｉｔｏｍｙｃｉｎｓ）、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン類、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン（ｓｔｒｅｐｔｏｎｉｇｒｉｎ）、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、ゾルビシンから選択される抗生物質；

ｉ）ポリケチド（アセトゲニン類）、ブラタシン及びブラタシノン；ゲムシタビン、エポキソミシン類及びカルフィルゾミブ、ボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドミド、

ポマリドマイド、トセドスタット、ザイブレスタット、ＰＬＸ４０３２、ＳＴＡ－９０９０、スチムバックス（Ｓｔｉｍｕｖａｘ）、アロベクチン－７、ザイゲバ、プロベンジ、エルボイ、イソプレニル化阻害剤及びロバスタチン、ドーパミン作動性神経毒及び１－メチル－４－フェニルピリジンイオン、細胞周期阻害剤（スタウロスポリンを含む。）、アクチノマイシン類（アクチノマイシンＤ、ダクチノマイシンを含む。）、アマニチン類、ブレオマイシン類（ブレオマイシンＡ２、ブレオマイシンＢ２、ペプロマイシンを含む。）、アントラサイクリン類（ダウノルビシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、イダルビシン、エピルビシン、ピラルビシン、ゾルビシンを含む。）、ミトキサントロン、ＭＤＲ阻害剤又はベラパミル、Ca^{2+}ＡＴＰ阻害剤又はタプシガルギン、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤（ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタット（ＭＧＣＤ０１０３）、ベリノスタット、ＰＣＩ－２４７８１、エンチノスタット、ＳＢ９３９、レスミノスタット、ギビノスタット、ＡＲ－４２、ＣＵＤＣ－１０１、スルフォラファン、トリコスタチンＡを含む。）；タプシガルギン、セレコキシブ、グリタゾン類、エピガロカテキンガレート、ジスルフィラム、サリノスポラミドＡ、抗副腎薬（アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンカからなる群から選択される）；アセグラトン；アルドホスファミドクリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン（ａｍｓａｃｒｉｎｅ）；アラビノシド、ベストラブシル；ビサントレン；エダトレキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジコン；エルフォルニチン（ＤＦＭＯ）、エルフォミチン；酢酸エリプチニウム；エトクルシド、硝酸ガリウム、ガシトシン、ヒドロキシ尿素；イバンドロネート、レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）；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；テニュアゾン酸；トリアジコン；２，２’，２’’－トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン類（Ｔ２トキシン、ベルカリンＡ、ロリジンＡ、及びアングイジンを含む。）；ウレタン、ｓｉＲＮＡ、アンチセンス医薬、核酸分解酵素；

【００９９】

２）抗自己免疫疾患薬：シクロスポリン、シクロスポリンＡ、アミノカプロン酸、アザチオプリン、ブロモクリプチン、クロラムブシル、クロロキン、シクロホスファミド、コルチコイド類（アムシノニド、ベタメタゾン、ブデソニド、ヒドロコルチゾン、フルニソリド、フルチカゾンプロピオン酸エステル、フルオコートロンダナゾール（ｆｌｕｏｃｏｒｔｏｌｏｎｅ　ｄａｎａｚｏｌ）、デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾンを含む。）、ＤＨＥＡ、エタネルセプト、ヒドロキシクロロキン、インフリキシマブ、メロキシカム、メトトレキサート、モフェチル、ミコフェノール酸、プレドニゾン、シロリムス、タクロリムス；

【０１００】

３）抗感染症薬（以下を含むがこれらに限定されない）：

ａ）アミノグリコシド類：アミカシン、アストロマイシン、ゲンタマイシン（ネチルマイシン、シソマイシン、イセパマイシン）、ハイグロマイシンＢ、カナマイシン（アミカシン、アルベカシン、ベカナマイシン、ジベカシン、トブラマイシン）、ネオマイシン（フラマイシン、パロモマイシン、リボスタマイシン）、ネチルマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、ベルダミシン；

ｂ）アンフェニコール類：アジダムフェニコール、クロラムフェニコール、フロルフェニコール、チアンフェニコール；

ｃ）アンサマイシン類：ゲルダナマイシン、ハービマイシン；

ｄ）カルバペネム類：ビアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム、シラスタチン、メロペネム、パニペネム；

ｅ）セフェム類：カルバセフェム（ロラカルベフ）、セファセトリル、セファクロル、セフラジン、セファドロキシル、セファロニウム、セファロリジン、セファロチン又はセファロチン、セファレキシン、セファログリシン、セファマンドール、セファピリン、セファトリジン、セファザフル、セファゼドン、セファゾリン、セフブペラゾン、セフカ

ペン、セフダロキシム、セフェピム、セフミノックス、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキサジン、セフテゾル、セフロキシム、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフェタメト、セフメノキシム、セフォジジム、セフォニシド、セフォペラゾン、セフォラニド、セフォタキシム、セフォチアム、セフォゾプラン、セファレキシン、セフピミゾール、セフピラミド、セフピロム、セフポドキシム、セフプロジル、セフキノム、セフスロジン、セフタジジム、セフテラム、セフチブテン、セフチオレン、セフチゾキシム、セフトビプロル、セフトリアキソン、セフロキシム、セフゾナム、セファマイシン（セフォキシチン、セフォテタン、セフメタゾールを含む。）、オキサセフェム（フロモキセフ、ラタモキセフ）；

ｆ）糖ペプチド類：ブレオマイシン、バンコマイシン（オリタバンシン、テラバンシンを含む。）、テイコプラニン（ダルババンシン）、ラモプラニン；

ｇ）グリシルサイクリン類：チゲサイクリン；

ｈ）β－ラクタマーゼ阻害剤：ペナム（スルバクタム、タゾバクタム）、クラバム（クラブラン酸）；

ｉ）リンコサミド類：クリンダマイシン、リンコマイシン；

ｊ）リポペプチド類：ダプトマイシン、Ａ５４１４５、カルシウム依存性抗生物質（ＣＤＡ）；

ｋ）マクロライド類：アジスロマイシン、セスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、フルリスロマイシン、ジョサマイシン、ケトライド（テリスロマイシン、セスロマイシン）、ミデカマイシン、ミオカマイシン、オレアンドマイシン、リファマイシン（リファンピシンン、リファンピン、リファブチン、リファペンチン）、ロキタマイシン、ロキシスロマイシン、スペクチノマイシン、スピラマイシン、タクロリムス（ＦＫ５０６）、トロレアンドマイシン、テリスロマイシンン；

ｌ）モノバクタム類：アズトレオナム、チゲモナム；

ｍ）オキサゾリジノン類：リネゾリド；

ｎ）ペニシリン類：アモキシシリン、アンピシリン、ピバンピシリン、ヘタシリン、バカンピシリン、メタンピシリン、タランピシリン、アジドシリン、アズロシリン、ベンジルペニシリン、ベンザチンベンジルペニシリン、ベンザチンフェノキシメチルペニシリン、クロメトシリン、プロカインベンジルペニシリン、カルベニシリン（カリンダシリン）、クロキサシリン、ジクロキサシリン、エピシリン、フルクロキサシリン、メシリナム（ピブメシリナム）、メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペナメシリン、ペニシリン、フェネチシリン、フェノキシメチルペニシリン、ピペラシリン、プロピシリン、スルベニシリン、テモシリン、チカルシリン；

ｏ）ポリペプチド類：バシトラシン、コリスチン、ポリミキシンＢ；

ｐ）キノロン類：アラトロフロキサシン、バロフロキサシン、シプロフロキサシン、クリナフロキサシン、ダノフロキサシン、ジフロキサシン、エノキサシン、エンロフロキサシン、フロキシン、ガレノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、グレパフロキサシン、カノトロバフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、マルボフロキサシン、モキシフロキサシン、ナジフロキサシン、ノルフロキサシン、オルビフロキサシン、オフロキサシン、ペフロキサシン、トロバフロキサシン、グレパフロキサシン、シタフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン、トスフロキサシン、トロバフロキサシン；

ｑ）ストレプトグラミン類：プリスチナマイシン、キヌプリスチン／ダルフォプリスチン；

ｒ）スルホンアミド類：マフェニド、プロントジル、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルアミド、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリム、トリメトプリム－スルファメトキサゾール（コ－トリモキサゾール）；

ｓ）ステロイド系抗菌薬：フシジン酸等；

ｔ）テトラサイクリン類：ドキシサイクリン、クロルテトラサイクリン、クロモサイクリン、デメクロサイクリン、リメサイクリン、メクロサイクリン、メタサイクリン、ミ

ノサイクリン、オキシテトラサイクリン、ペニメピサイクリン、ロリテトラサイクリン、テトラサイクリン、グリシルサイクリン（チゲサイクリン等）；

ｕ）その他の抗生物質：アンノナシン、アルスフェナミン、バクトプレノール阻害剤（バシトラシン）、ＤＡＤＡＬ／ＡＲ阻害剤（サイクロセリン）、ジクチオスタチン、ディスコデルモライド、エレウテロビン、エポチロン、エタンブトール、エトポシド、ファロペネム、フシジン酸、フラゾリドン、イソニアジド、ラウリマリド、メトロニダゾール、ムピロシン、マイコラクトン、ＮＡＭ合成阻害剤（ホスホマイシン）、ニトロフラントイン、パクリタキセル、プラテンシマイシン、ピラジナミド、キヌプリスチン／ダルホプリスチン、リファンピシン（リファンピン）、タゾバクタムチニダゾール、ウバリシン；

【０１０１】

４）抗ウイルス薬：

ａ）侵入／融合阻害剤：アプラビロック、マラビロク、ビクリビロック、ｇｐ４１（エンフビルチド）、ＰＲＯ１４０、ＣＤ４（イバリズマブ）；

ｂ）インテグラーゼ阻害剤：ラルテグラビル、エルビテグラビル、グロボイドナンＡ；

ｃ）成熟阻害剤：ベビリマット、ヴィヴェコン；

ｄ）ノイラミニダーゼ阻害剤：オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル；

ｅ）ヌクレオシド及びヌクレオチド：アバカビル、アシクロビル、アデフォビル、アムドキソビル、アプリシタビン、ブリブジン、シドフォビル、クレブジン、デキセルブシタビン、ジダノシン（ＤＤＩ）、エルブシタビン、エムトリシタビン（ＦＴＣ）、エンテカビル、ファムシクロビル、フルオロウラシル（５－ＦＵ）、３’－フルオロ置換２’，３’－デオキシヌクレオシド類似体（例えば、３’－フルオロ－２’，３’－ジデオキシチミジン（ＦＬＴ）及び３’－フルオロ－２’，３’－ジデオキシグアノシン（ＦＬＧ）からなる群を含む）、ホミビルセン、ガンシクロビル、イドクスウリジン、ラミブジン（３ＴＣ）、Ｌ－ヌクレオシド（例えば、β－Ｌ－チミジン及びβ－Ｌ－２’－デオキシシチジンからなる群を含む）、ペンシクロビル、ラシビル、リバビリン、スタンピジン、スタブジンセット（ｄ４Ｔ）、タリバビリン（ビラミジン）、テルビブジン、テノホビル、トリフルリジン、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ザルシタビン（ｄｄＣ）、ジドブジン（ＡＺＴ）；

ｆ）非ヌクレオシド：アマンタジン、アテビリジン、カプラビリン、ジアリルピリミジン（エトラビリン、リルピビリン）、デラビルジン、ドコサノール、エミビリン、エファビレンツ、ホスカルネット（ホスホリルギ酸）、イミキモド、インターフェロンα、ロビリド、ロデノシン、メチサゾン、ネビラピン、ＮＯＶ－２０５、ペグインターフェロンα、ポドフィロトキシン、リファンピシン、リマンタジン、レシキモド（Ｒ－８４８）、トロマンタジン；

ｇ）プロテアーゼ阻害剤：アンプレナビル、アタザナビル、ボセプレビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、プレコナリル、リトナビル、サキナビル、テラプレビル（ＶＸ－９５０）、チプラナビル；

ｈ）その他の抗ウイルス薬：アブザイム、アルビドール、カラノリドＡ、セラゲニン、シアノビリン－Ｎ、ジアリルピリミジン、没食子酸エピガロカテキン（ＥＧＣＧ）、ホスカルネット、グリフィスシン、タリバビリン（ビラミジン）、ヒドロキシウレア、ＫＰ－１４６１、ミルテフォシン、プレコナリル、ポートマントー阻害剤、リバビリン、セリシクリブ；

【０１０２】

５）本発明の架橋連且つ体を介した共役体に使用される薬物には、放射性同位体も含まれる。放射性同位体（放射性核種）の例は、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{14}Ｃ、^{18}Ｆ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{64}Ｃｕ、^{68}Ｇａ、^{86}Ｙ、^{99}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{133}Ｘｅ、^{177}Ｌｕ、^{211}Ａｔ、又は^{213}Ｂｉである。放射性同位体標識抗体は、受容体標的イメージング実験に有用であり、又は本発明の抗体薬物共役体等による標的治療に使用することができる（Ｗｕ ｅｔ ａｌ (2005) Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ

23(9): 1137-46）。細胞結合分子、例えば、抗体は、Current Protocols in Immunology, Volume 1 and 2, Coligen et al, Ed. Wiley-Interscience, New York, Pubs. (1991)に記載されている技術を使用して、放射性同位体金属に結合、キレート化、又は錯体化する本特許の架橋連結体を介してリガンド試薬で標識することができる。金属イオンと錯体を形成し得るキレート配位子には、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＰ、ＤＯＴＭＡ、ＤＴＰＡ、及びＴＥＴＡ（Macrocyclics, Dallas, Tex. USA）が含まれる。

【０１０３】

６）上記の任意の薬物の、薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体。

【０１０４】

別の実施形態では、薬物Ｄは、細胞結合分子と標的細胞との相互作用を検出、監視、又は研究するための発色団分子とすることができる。ＵＶ光、蛍光光、ＩＲ光、近ＩＲ光、可視光を吸収する能力を有する発色団分子；黄色素胞、赤色素胞、虹色素胞、白色素胞、黒色素胞、青色素胞；光で光を再放射する蛍光性化学物質である蛍光分子のクラス又はサブクラス；視覚的光感受性分子のクラス又はサブクラス；発光分子のクラス又はサブクラス；ルミネッセンス分子のクラス又はサブクラス；及びルシフェリン化合物のクラスまたはサブクラスである。

【０１０５】

発色団分子は、これらに限定されないが、以下の非タンパク質有機蛍光体：キサンテン誘導体（フルオレセイン、ローダミン、オレゴングリーン、エオシン、及びテキサスレッドを含む）；シアニン誘導体（シアニン、インドカルボシアニン、オキサカルボシアニン、チアカルボシアニン、及びメロシアニンを含む）；スクアレン誘導体及び環置換スクアライン（Ｓｅｔａ、ＳｅＴａｕ、及びＳｑｕａｒｅ色素を含む）；ナフタレン誘導体（ダンシル及びプロダン誘導体を含む）；クマリン誘導体；オキサジアゾール誘導体（ピリジルオキサゾール、ニトロベンゾキサジアゾール、及びベンゾオキサジアゾールを含む）；アントラセン誘導体（ＤＲＡＱ５、ＤＲＡＱ７、及びＣｙＴＲＡＫ Ｏｒａｎｇｅを含むアントラキノン類を含む）；ピレン誘導体（カスケードブルー）；オキサジン誘導体（ナイルレッド、ナイルブルー、クレシルバイオレット、オキサジン１７０を含む）。アクリジン誘導体（プロフラビン、アクリジンオレンジ、アクリジンイエローを含む）。アリールメチン誘導体（オーラミン、クリスタルバイオレット、マラカイトグリーンを含む）。テトラピロール誘導体（ポルフィン、フタロシアニン、ビリルビンを含む）から選択することができる。

【０１０６】

あるいは、発色団分子は、以下のフルオロフォア化合物の類縁体及び誘導体から選択できる：ＣＦ色素（Ｂｉｏｔｉｕｍ）、ＤＲＡＱ及びＣｙＴＲＡＫプローブ（ＢｉｏＳｔａｔｕｓ）、ＢＯＤＩＰＹ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）、ＤｙＬｉｇｈｔ Ｆｌｕｏｒ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｐｉｅｒｃｅ）、Ａｔｔｏ及びＴｒａｎｃｙ（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）、ＦｌｕｏＰｒｏｂｅｓ（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ）、Ａｂｂｅｒｉｏｒ色素（Ａｂｂｅｒｉｏｒ）、ＤＹ及びＭｅｇａＳｔｏｋｅｓ色素（Ｄｙｏｍｉｃｓ）、ＳｕｌｆｏＣｙ色素（ＳＥＴＡ ＢｉｏＭｅｄｉｃａｌｓ）、ＨｉＬｙｔｅ Ｆｌｕｏｒ（Ｂｉｏｓｅａｒｃｈ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、Ｓｅｔａ、ＳｅＴａｕ及びＳｑｕａｒｅ色素（ＳＥＴＡ ＢｉｏＭｅｄｉｃａｌｓ）、Ｑｕａｓａｒ及びＣａｌ Ｆｌｏｕｒ色素（Ｂｉｏｓｅａｒｃｈ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、ＳｕｒｅＬｉｇｈｔ色素（ＡＰＣ、ＲＰＥＰｅｒＣＰ、フィコビリソーム）（Ｃｏｌｕｍｂｉａ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、ＡＰＣ、ＡＰＣＸＬ、ＲＰＥ、ＢＰＥ。

【０１０７】

本発明の連結体との反応性があり、又は共役可能な、広く使用されているフルオロフォア化合物の例は：アロフィコシアニン（ＡＰＣ）、アミノクマリン、ＡＰＣ－Ｃｙ７共役体、ＢＯＤＩＰＹ－ＦＬ、カスケードブルー、Ｃｙ２、Ｃｙ３、Ｃｙ３．５、Ｃｙ３Ｂ、Ｃｙ５、Ｃｙ５．５、Ｃｙ７、フルオレセイン、ＦｌｕｏｒＸ、ヒドロキシクマリン、リ

サミンローダミンＢ、ルシファーイエロー、メトキシクマリン、ＮＢＤ、Ｐａｃｉｆｉｃ Ｂｌｕｅ、Ｐａｃｉｆｉｃ Ｏｒａｎｇｅ、ＰＥ－Ｃｙ５共役体、ＰＥ－Ｃｙ７共役体、ＰｅｒＣＰ、Ｒ－フィコエリトリン（ＰＥ）、Ｒｅｄ６１３、Ｓｅｔａ－５５５－アジド、Ｓｅｔａ－５５５－ＤＢＣＯ、Ｓｅｔａ－５５５－ＮＨＳ、Ｓｅｔａ－５８０－ＮＨＳ、Ｓｅｔａ－６８０－ＮＨＳ、Ｓｅｔａ－７８０－ＮＨＳ、Ｓｅｔａ－ＡＰＣ－７８０、Ｓｅｔａ－ＰｅｒＣＰ－６８０、Ｓｅｔａ－Ｒ－ＰＥ－６７０、ＳｅＴａｕ３８０－ＮＨＳ、ＳｅＴａｕ４０５－マレイミド、ＳｅＴａｕ４０５－ＮＨＳ、ＳｅＴａｕ４２５－ＮＨＳ、ＳｅＴａｕ６４７－ＮＨＳ、テキサスレッド、ＴＲＩＴＣ、ＴｒｕＲｅｄ、Ｘ－ローダミンである。

【０１０８】

核酸又はタンパク質の研究のために、本発明の連結体に結合できるフルオロフォア化合物は、以下の化合物又はそれらの誘導体から選択される：７－ＡＡＤ（７－アミノアクチノマイシンＤ、ＣＧ選択性）、アクリジンオレンジ、クロモマイシンＡ３、ＣｙＴＲＡＫオレンジ（赤色励起暗）、ＤＡＰＩ、ＤＲＡＱ５、ＤＲＡＱ７、エチジウムブロマイド、ヘキスト３３２５８、ヘキスト３３３４２、ＬＤＳ７５１、ミスラマイシン、ヨウ化プロピジウム（ＰＩ）、ＳＹＴＯＸブルー、ＳＹＴＯＸグリーン、ＳＹＴＯＸオレンジ、チアゾールオレンジ、ＴＯ－ＰＲＯ：シアニン単量体、ＴＯＴＯ－１、ＴＯ－ＰＲＯ－１、ＴＯＴＯ－３、ＴＯ－ＰＲＯ－３、ＹＯｓｅｔａ－１、ＹＯＹＯ－１；以下の化合物又はその誘導体を含む蛍光色素：ＤＣＦＨ（２’７’ジクロロジヒドロ－フルオレセイン、酸化型）、ＤＨＲ（ジヒドロローダミン１２３、酸化型、光触媒酸化）、Ｆｌｕｏ－３（ＡＭエステル、ｐＨ＞６）、Ｆｌｕｏ－４（ＡＭエステル、ｐＨ７．２）、Ｉｎｄｏ－１（ＡＭエステル、低／高カルシウム（Ca^{2+}））、ＳＮＡＲＦ（ｐＨ６／９）、アロフィコシアニン（ＡＰＣ）、ＡｍＣｙａｎ１（四量体、Clontech）、ＡｓＲｅｄ２（四量体、Clontech）、Ａｚａｍｉグリーン（単量体）、アズライト、Ｂ－フィコエリトリン（ＢＰＥ）、セルリアン、ＣｙＰｅｔ、ＤｓＲｅｄ単量体（Clontech）、ＤｓＲｅｄ２（「ＲＦＰ」）、ＥＢＦＰ、ＥＢＦＰ２、ＥＣＦＰ、ＥＧＦＰ（弱二量体）、エメラルド（弱二量体）、ＥＹＦＰ（弱二量体）、ＧＦＰ（Ｓ６５Ａ変異体）、ＧＦＰ（Ｓ６５Ｃ変異体）、ＧＦＰ（Ｓ６５Ｌ変異体）、ＧＦＰ（Ｓ６５Ｔ変異体）、ＧＦＰ（Ｙ６６Ｆ変異体）、ＧＦＰ（Ｙ６６Ｈ変異体）、ＧＦＰ（Ｙ６６Ｗ変異体）、GFP_{uv}、ＨｃＲｅｄ１、Ｊ－Ｒｅｄ、カチューシャ、Ｋｕｓａｂｉｒａ Ｏｒａｎｇｅ（単量体、ＭＢＬ）、ｍＣＦＰ、ｍＣｈｅｒｒｙ、ｍＣｉｔｒｉｎｅ、Ｍｉｄｒｉｉｓｈｉ Ｃｙａｎ（二量体、ＭＢＬ）、ｍＫａｔｅ（ＴａｇＦＰ６３５、単量体）、ｍＫｅｉｍａ－Ｒｅｄ（単量体）、ｍＫＯ、ｍＯｒａｎｇｅ、ｍＰｌｕｍ、ｍＲａｓｐｂｅｒｒｙ、ｍＲＦＰ１（単量体）、ｍＳｔｒａｗｂｅｒｒｙ、ｍＴＦＰ１、ｍＴｕｒｑｕｏｉｓｅ２、Ｐ３（フィコビリソーム複合体）、Ｐｅｒｉｄｉｎｉｎ Ｃｈｌｏｒｏｐｈｙｌｌ（ＰｅｒＣＰ）、Ｒ－フィコエリトリン（ＲＰＥ）、Ｔ－Ｓａｐｐｈｉｒｅ、ＴａｇＣＦＰ（二量体）、ＴａｇＧＦＰ（二量体）、ＴａｇＲＦＰ（二量体）、ＴａｇＹＦＰ（二量体）、ｔｄＴｏｍａｔｏ（タンデム二量体）、トパーズ、ＴｕｒｂｏＦＰ６０２（二量体）、ＴｕｒｂｏＦＰ６３５（二量体）、ＴｕｒｂｏＧＦＰ（二量体）、ＴｕｒｂｏＲＦＰ（二量体）、ＴｕｒｂｏＹＦＰ６３５（二量体）、ビーナス、天然型ＧＦＰ、ＹＰｅｔ、Ｚｓグリーン１（四量体）、Ｚｓイエロー１（四量体）、並びにそれらの誘導体。

【０１０９】

別の実施形態では、薬物Ｄは、哺乳動物に投与される場合に、細胞結合抗体又は抗体様タンパク質分子の半減期を延長するために使用されるポリアルキレングリコールとすることができる。ポリアルキレングリコールには、これらに限定されないが、ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）、ポリ（プロピレングリコール）、及びエチレンオキシドとプロピレンオキシドとの共重合体から選択されるポリアルキレングリコールが含まれる；特に好ましくはＰＥＧであり、より特に好ましくは、単官能的に活性化されたヒドロキシＰＥＧ（例えば、ヒドロキシＰＥＧ－モノカルボン酸、ヒドロキシＰＥＧ－モノアルデヒド、ヒドロキシＰＥＧ－モノアミン、ヒドロキシＰＥＧ－モノヒドラジド、ヒドロキシＰＥＧ

－モノカルバジド、ヒドロキシＰＥＧ－モノヨードアセトアミド、ヒドロキシＰＥＧ－モノマレイミド、ヒドロキシＰＥＧ－オルトピリジンジスルフィド、ヒドロキシＰＥＧ－モノオキシム、ヒドロキシＰＥＧ－モノフェニルカーボネート、ヒドロキシＰＥＧ－モノフェニルグリオキサール、ヒドロキシＰＥＧ－モノチアゾリジン－２－チオン、ヒドロキシＰＥＧ－モノチオエステル、ヒドロキシＰＥＧ－モノチオール、ヒドロキシＰＥＧ－モノトリアジン、及びヒドロキシＰＥＧ－モノビニルスルホンを含む、一端で活性化されたヒドロキシＰＥＧ）である。

【０１１０】

特定のそのような実施形態では、ポリアルキレングリコールは、約１０ダルトン～約２００ｋＤａ、好ましくは約８８Ｄａ～約４０ｋＤａの分子量；それぞれ約８８Ｄａ～約４０ｋＤａの分子量を有する２つの分岐；及びより好ましくは、それぞれ約８８Ｄａ～約２０ｋＤａの２つの分岐を有する。特定の一実施形態では、ポリアルキレングリコールはポリ（エチレン）グリコールであり、約１０ｋＤａ；約２０ｋＤａ、又は約４０ｋＤａの分子量を有する。特定の実施形態では、ＰＥＧは、ＰＥＧ　１０ｋＤａ（直鎖又は分枝）、ＰＥＧ　２０ｋＤａ（直鎖又は分枝）、又はＰＥＧ　４０ｋＤａ（直鎖又は分枝）である。多くの米国特許、例えば、米国特許第5,428,128; 5,621,039; 5,622,986; 5,643,575; 5,728,560; 5,730,990; 5,738,846; 5,811,076; 5,824,701; 5,840,900; 5,880,131; 5,900,402; 5,902,588; 5,919,455; 5,951,974; 5,965,119; 5,965,566; 5,969,040; 5,981,709; 6,011,042; 6,042,822; 6,113,906; 6,127,355; 6,132,713; 6,177,087; 6,180,095が、直鎖又は分枝の「非抗原性」ＰＥＧポリマー及びその誘導体又は共役体の調製を開示している。

【０１１１】

更に別の実施形態では、Ｄは、より好ましくは強力な細胞毒性剤であり、チューブリシン及びその類縁体、メイタンシン及びその類縁体、タキサン及びその類縁体、ＣＣ－１０６５及びその類縁体、ダウノルビシン又はドキソルビシン及びその類縁体、アマトキシン及びその類縁体、ベンゾジアゼピン二量体（ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、トマイマイシン、アントラマイシン、インドリノベンゾジアゼピン、イミダゾベンゾチアジアゼピン、又はオキサゾリジノベンゾジアゼピンの二量体）及びその類縁体、カリケアマイシン及びエンジイン抗生物質類縁体、アクチノマイシン及びその類縁体、アザセリン及びその類縁体、ブレオマイシン及びその類縁体、エピルビシン及びその類縁体、タモキシフェン及びその類縁体、イダルビシン及びその類縁体、ドラスタチン及びその類縁体、オーリスタチン（モノメチルオーリスタチン（ＭＭＡＥ）、ＭＭＡＦ、オーリスタチンＰＹＥ、オーリスタチンＴＰ、オーリスタチン２－ＡＱ、６－ＡＱ、ＥＢ（ＡＥＢ）、及びＥＦＰ（ＡＥＦＰ）を含む）及びその類縁体、コンブレタスタチン、デュオカルマイシン及びその類縁体、カンプトテシン及びその類縁体、ゲルダナマイシン及びその類縁体、メトトレキサート及びその類縁体、チオテパ及びその類縁体、ビンデシン及びその類縁体、ビンクリスチン及びその類縁体、ヘミアステリン及びその類縁体、ナズマミド及びその類縁体、スプライセオスタチン、プラジエノリド、ミクロギニン（ｍｉｃｒｏｇｉｎｉｎ）及びその類縁体、ラジオスミン（ｒａｄｉｏｓｕｍｉｎ）及びその類縁体、アルテロバクチン及びその類縁体、ミクロスクレロデルミン及びその類縁体、テオネラミド及びその類縁体、エスペラマイシン及びその類縁体、ＰＮＵ－１５９６８２及びその類縁体、プロテインキナーゼ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＫＳＰ阻害剤、ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ（ＮＡＭＰＴ）阻害剤、免疫毒素、特定の細胞受容体アゴニスト、細胞刺激分子又は細胞内シグナル分子、１又は２以上のＤＮＡ、ＲＮＡ、ｍＲＮＡ、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、及びＰＩＷＩ相互作用ＲＮＡ（ｐｉＲＮＡ）、並びに上述の薬物の立体異性体、等価体、類縁体、又は誘導体から選択される。

【０１１２】

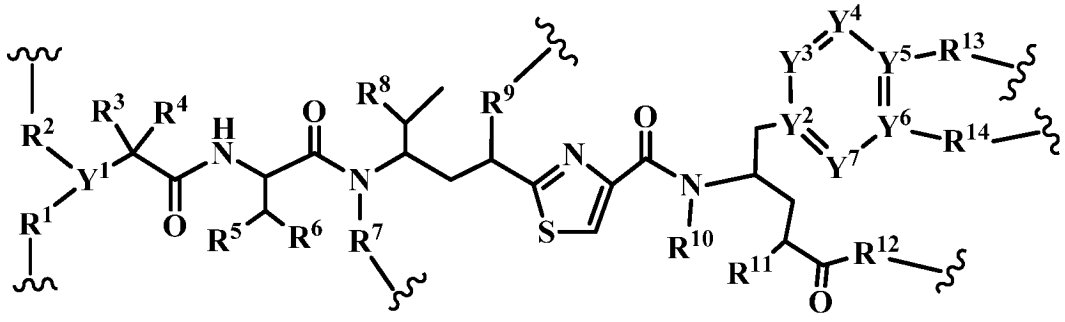
チューブリシン及びその類縁体は、当技術分野で周知であり、既知の方法に従って天然源から単離することも、既知の方法に従って合成的に調製することもできる（例えば、Balasubramanian, R., et al. J. Med. Chem., 2009, 52, 238-40; Wipf, P., et

al. Org. Lett., 2004, 6, 4057-60; Pando, O., et al. J. Am. Chem. Soc., 2011, 133, 7692-5; Reddy 、J. A., et al. Mol. Pharmaceutics, 2009, 6, 1518-25; Raghavan, B., et al. J. Med. Chem., 2008, 51, 1530-33; Patterson, A. W., et al. J. Org. Chem., 2008, 73, 4362-9; Pando, O., et al. Org. Lett., 2009, 11 (24), 5567-9; Wipf, P., et al. Org. Lett., 2007、9 (8)、1605-7; Friestad, G. K.、Org. Lett.、2004、6、3249-52; Peltier, H.M. et al., J. Am. Chem. Soc.、2006、128、16018-9; Chandrasekhar, S., et al. J. Org. Chem., 2009, 74, 9531-4; Liu, Y., et al. Mol. Pharmaceutics, 2012, 9, 168-75; Friestad, G. K., et al Org. Lett., 2009, 11, 1095-8; Kubicek, K., et al., Angew Chem Int Ed Engl, 2010.49: 4809-12; Chai, Y., et al., Chem Biol, 2010, 17 : 296-309; Ullrich, A., et al.,Angew Chem Int Ed Engl、2009、48、4422-5; Sani, M., et al., Angew Chem Int Ed Engl、2007、46、3526-9。 Domling, A., et al., Angew Chem Int Ed Engl、2006、45、7235-9; 特許出願：Zanda, M., et al., カナダ特許出願CA 2710693 (2011); Chai, Y., et al., 欧州特許出願2174947 (2010), WO 2010034724; Leamon, C., et al., WO2010033733、WO2009002993； Ellman, J., et al., PCT WO2009134279; WO 2009012958、米国出願20110263650、20110021568; Matschiner, G., et al., WO2009095447; Vlahov, I., et al., WO2009055562、WO2008112873; Low, P., et al., WO2009026177; Richter W., WO2008138561； Kjems, J., et al.,WO 2008125116; Davis, M., et al., WO2008076333； Diener, J., et al., 米国特許出願第20070041901、WO2006096754; Matschiner, G., et al., WO2006056464; Vaghefi, F., et al., WO2006033913; Doemling, A., ドイツ特許出願DE102004030227, WO2004005327, WO2004005326, WO2004005269; Stanton, M., et al,米 国特許第20040249130; Hoefle, G., et al, Ger. OffenDE10254439、DE10241152、DE10008089; Leung, D., et al, WO2002077036; Reichenbach, H., et al, Ger. Offen. DE19638870; Wolfgang, R.、US20120129779; Chen, H。本特許出願の方法による細胞結合分子との共役のためのチューブリシンの好ましい構造は、PCT/IB2012/053554の特許出願に記載されている。

【０１１３】

以下の式（ＩＶ）を有するチューブリシン類縁体、又は薬学的に許容される塩、水和物、若しくは水和塩；又は多形結晶構造；又はその光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー若しくはエナンチオマー：

【化１１】



(IV)

【０１１４】

式中、

【化１２】

は独立して、L_1及び／又はL_2と結合する結合部位である。

【０１１５】

R^1、R^2、R^3、及びR^4は独立して、Ｈ、C_1～C_8アルキル；C_2～C_8ヘテロアルキル、又は複素環；C_3～C_8アリール、Ａｒ－アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、炭素環、又はアルキルカルボニルである；又はR^1R^2、R^1R^3、R^2R^3、R^3R^4、R^5R^6、$R^{11}R^{12}$、又は$R^{13}R^{14}$は、３～７員の炭素環、シクロアルキル、複素環、ヘテロシクロアルキル、芳香族、又は複素芳香族環系を形成する；L_1又はL_2に独立して又は同時に結合する場合、R^1及びR^2が独立して欠いてもよい；Y^1はＮ又はＣＨである。

【０１１６】

式中、R^5、R^6、R^8、R^{10}、及びR^{11}は独立して、Ｈ、又はC_1～C_4アルキル若しくはヘテロアルキルである。

【０１１７】

式中、R^7は独立して、Ｈ、R^{14}、－R^{14}Ｃ（＝Ｏ）X^1R^{15}；又は－$R^{14}X^1R^{15}$である；X^1はＯ、Ｓ、Ｓ－Ｓ、ＮＨ、CH_2、又はＮR^{14}である。

【０１１８】

式中、R^9は、Ｈ、ＯＨ、－Ｏ－、＝Ｏ、－ＯR^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）R^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨR^{14}－、－ＯＣ（＝Ｏ）R^{14}ＳＳR^{15}－、ＯＰ（＝Ｏ）（ＯR^{14}）－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ$R^{14}R^{15}$、ＯＰ（＝Ｏ）（ＯR^{14}）、又はＯR^{14}ＯＰ（＝Ｏ）（ＯR^{15}）から選択される。

【０１１９】

式中、R^{11}は独立して、Ｈ、R^{14}、－R^{14}Ｃ（＝Ｏ）R^{16}、－$R^{14}X^2R^{16}$、－R^{14}Ｃ（＝Ｏ）X^2であり、式中、X^2は、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－Ｎ（R^{14}）－、－Ｏ－R^{14}－、－Ｓ－R^{14}－、－Ｓ（＝Ｏ）－R^{14}－、又は－ＮＨR^{14}である。

【０１２０】

式中、R^{12}は、R^{15}、－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、ＮＨ、ＮＨＮH_2、－ＮＨ（R^{15}）、－ＯR^{15}、－R^{15}ＣＯR^{16}、－R^{15}ＣＯＯR^{16}、－R^{15}Ｃ（Ｏ）NH_2、－R^{15}Ｃ（Ｏ）ＮＨR^{17}、－ＳR^{16}、R^{15}Ｓ（＝Ｏ）R^{16}、－R^{15}Ｐ（＝Ｏ）（ＯR^{17}）$_2$、－R^{15}ＯＰ（＝Ｏ）（ＯR^{17}）$_2$、－CH_2ＯＰ（＝Ｏ）（ＯR^{17}）$_2$、－R^{15}ＳO_2R^{17}、－$R^{15}X^2R^{16}$、－R^{15}Ｃ（＝Ｏ）X^2であり、式中、X^2は、－Ｏ－、ＯＨ、ＳＨ、－Ｓ－、NH_2、－ＮＨ－、－Ｎ（R^{15}）－、－Ｏ－R^{15}－、－Ｓ－R^{15}－、－Ｓ（＝Ｏ）－R^{15}－、CH_2、又は－ＮＨR^{15}－である。

【０１２１】

R^{13}及びR^{14}は独立して、Ｈ、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、Ｎ（R^{15}）、ＮＨＮＨ、－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、ＮＨ、ＮＨＮH_2、－ＮＨ（R^{15}）、－ＯR^{15}、ＣＯ、－ＣＯX^2、－ＣＯX^2R^{16}、R^{17}、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＳR^{16}、Ｎ$R^{16}R^{17}$、Ｎ＝ＮR^{16}、Ｎ＝R^{16}、NO_2、Ｓ$OR^{16}R^{17}$、SO_2R^{16}、SO_3R^{16}、ＯSO_3R^{16}、Ｐ$R^{16}R^{17}$、ＰＯ$R^{16}R^{17}$、Ｐ$O_2R^{16}R^{17}$、ＯＰ（Ｏ）（ＯR^{17}）$_2$、ＯＣH_2ＯＰ（Ｏ）（ＯR^{17}）$_2$、ＯＣ（Ｏ）R^{17}、ＯＣ（Ｏ）ＯＰ（Ｏ）（ＯR^{17}）$_2$、ＰＯ（ＯR^{16}）（ＯR^{17}）、ＯＰ（Ｏ）（ＯR^{17}）ＯＰ（Ｏ）（ＯR^{17}）$_2$、ＯＣ（Ｏ）ＮＨR^{17}；－Ｏ－（C_4～C_{12}グリコシド）、－Ｎ－（C_4～C_{12}グリコシド）；C_1～C_8アルキル、ヘテロアルキル；C_2～C_8アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3～C_8アリール、Ａｒ－アルキル、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール、又は炭素原子数２～８個のエステル、エーテル、若しくはアミド；又は１～８個のアミノ酸を含むペプチド（ＮＨ（Ａａ）$_{1～8}$又はＣＯ（Ａａ）$_{1～8}$（Ｎ末端又はＣ末端（Ａａ）$_r$、ｒ＝１～８個の同一の又は異なるアミノ酸配列）、又は式（ＯCH_2CH_2）$_p$又は（ＯCH_2ＣＨ（CH_3））$_p$のポリエチレンオキシ単位（式中、ｐは０～約１

０００の整数である）、あるいはそれらの上記の基の組み合わせである；X^2は、Ｏ、Ｓ、Ｓ－Ｓ、ＮＨ、CH_2、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、CHR^{14}、またはNR^{14}である。

【０１２２】

R^{15}、R^{16}、及びR^{17}は独立して、Ｈ、C_1～C_8アルキル、ヘテロアルキル；C_2～C_8アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3～C_8アリール、Ａｒ－アルキル、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール、アルキルカルボニル、又はNa^+、K^+、Cs^+、Li^+、Ca^{2+}、Mg^+、Zn^{2+}、N^+（R^1）（R^2）（R^3）（R^4）、若しくはHN^+（C_2H_5OH）$_3$塩である。

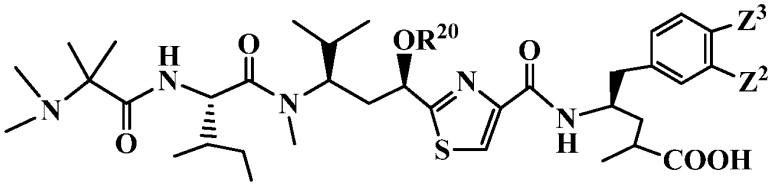
【０１２３】

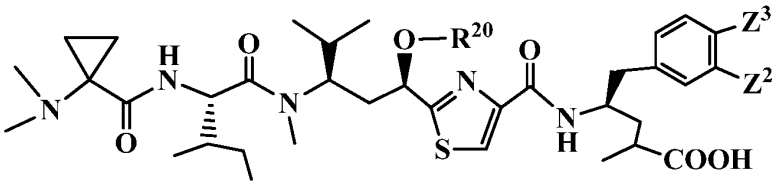
Y^1及びY^2は独立して、Ｎ又はＣＨである；ｑは０又は１である；ｑ＝０の場合、Y^3は存在せず、Y^4、Y^5、Y^6、及びY^7は独立して、ＣＨ、Ｎ、ＮＨ、Ｏ、Ｓ、又はＮ（Ｒ１）であるため、Y^2、Y^4、Y^5、Y^6、及びY^7は、フラン、ピロールチオフェン、チアゾール、オキサゾール及びイミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアジアゾールの複素芳香環を形成する；ｑ＝１の場合、Y^3、Y^4、Y^5、Y^6、及びY^7は独立して、ＣＨ又はＮであるため、Y^2、Y^3、Y^4、Y^5、Y^6、及びY^7は、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、ペンタジンの芳香環を形成する。

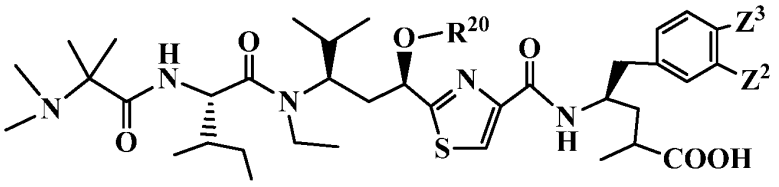
【０１２４】

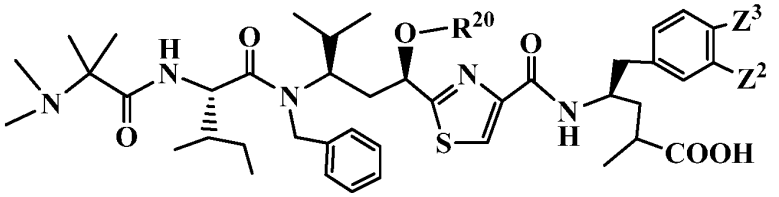
チューブリシン類縁体は特に、以下に示す構造を有する：

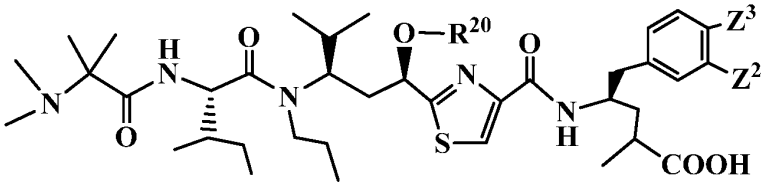
【化１３】

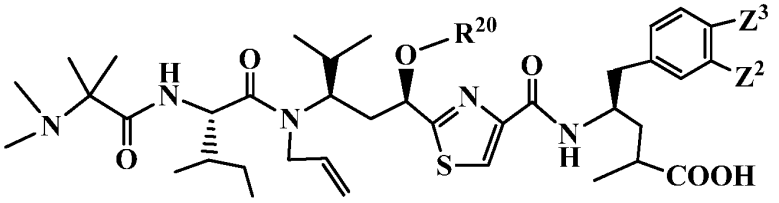

IV-01,

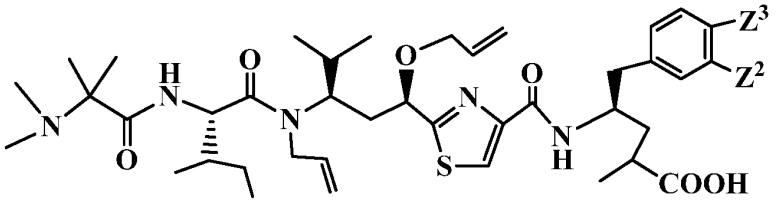

IV-02,

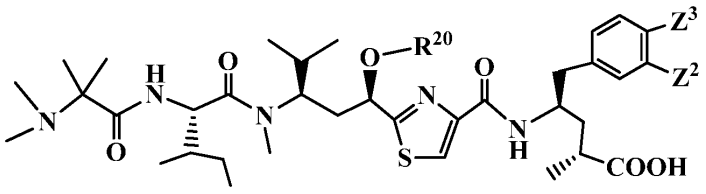

IV-03,

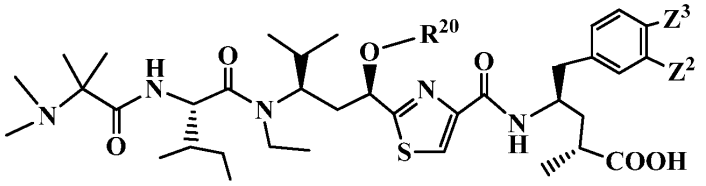

IV-04,

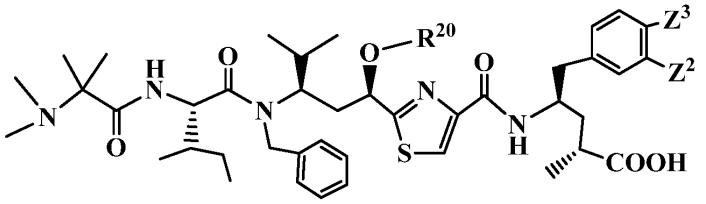

I-05,

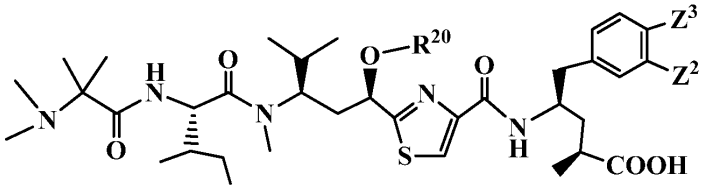

IV-06,

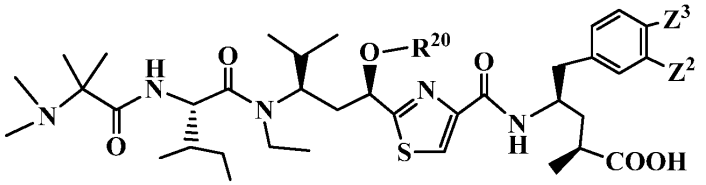

IV-07,

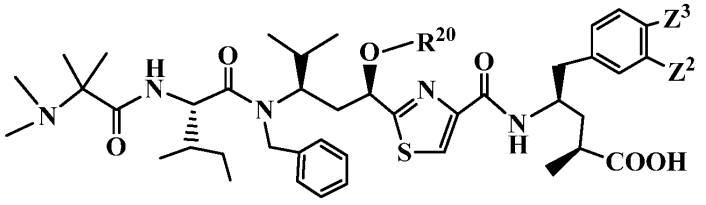

IV-08,

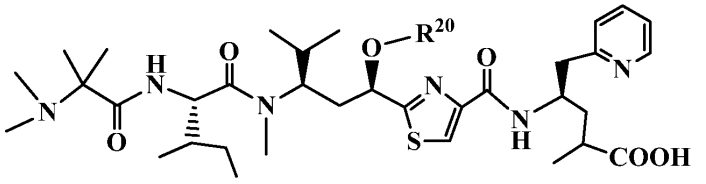

IV-09,

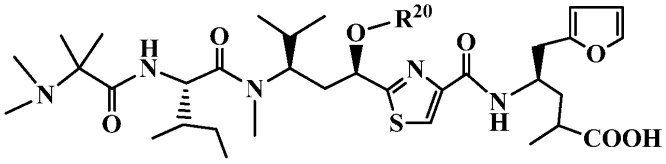

IV-10,

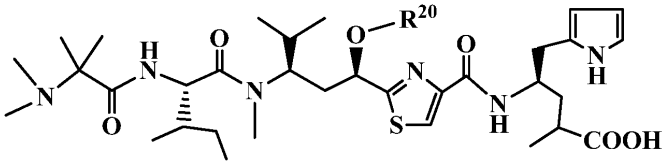

IV-11,

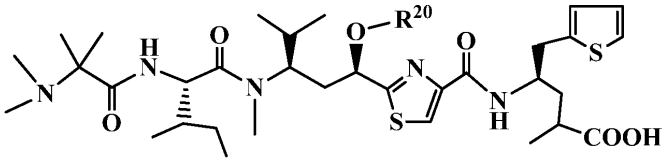

IV-12,

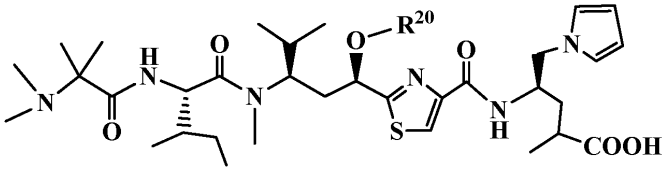

IV-13,

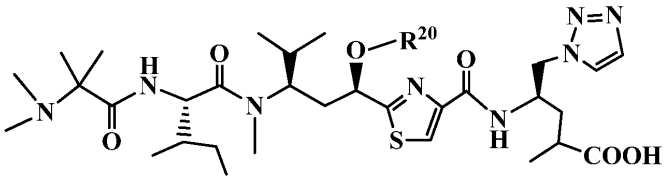

IV-14,

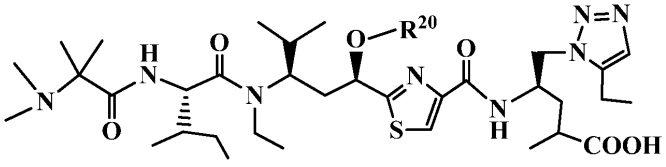

IV-15,

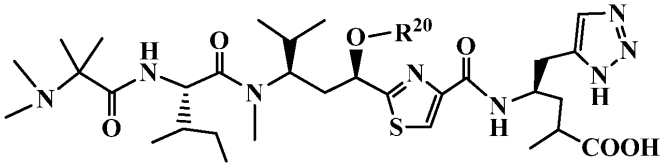

IV-16,

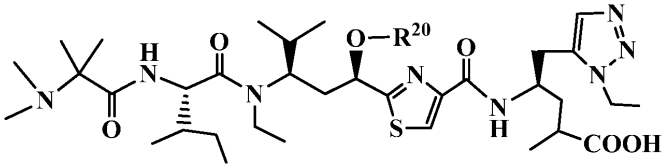

IV-17,

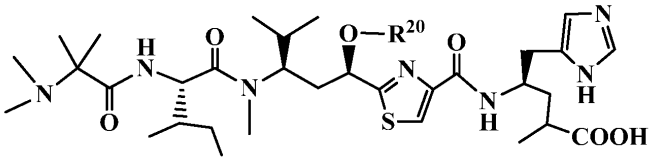

IV-18,

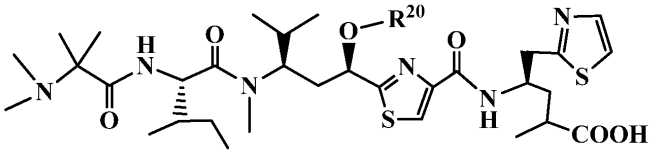

I-19,

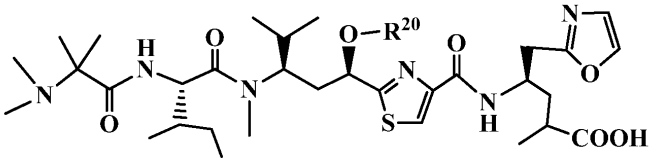

IV-20,

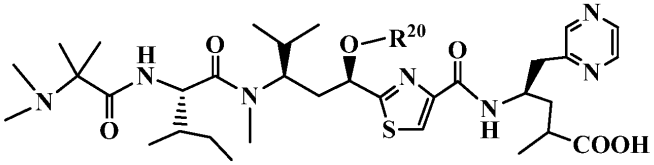

IV-21,

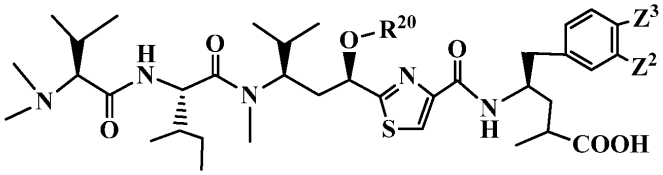

IV-22,

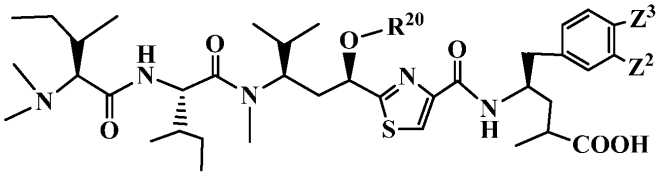

IV-23,

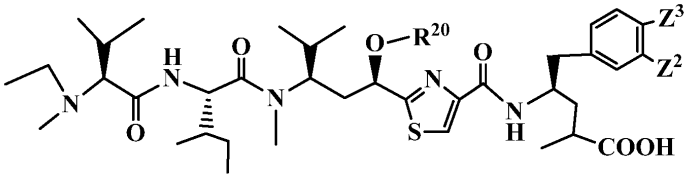

IV-24,

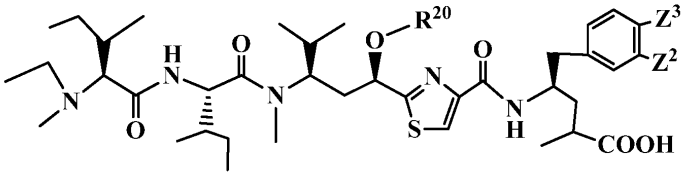

IV-25,

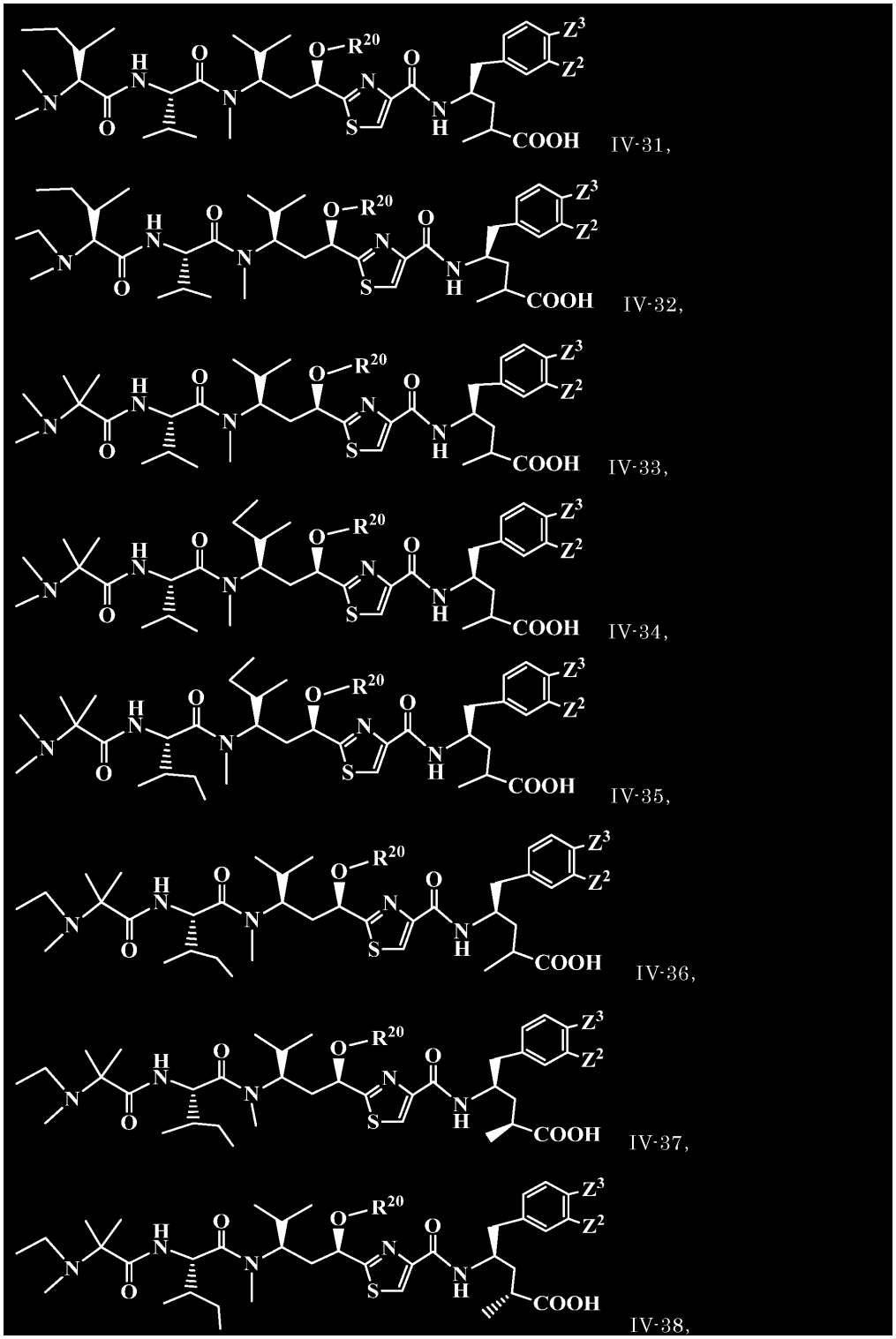

IV-26,


IV-27,


IV-28,


IV-29,


IV-30,



IV-31,

IV-32,

IV-33,

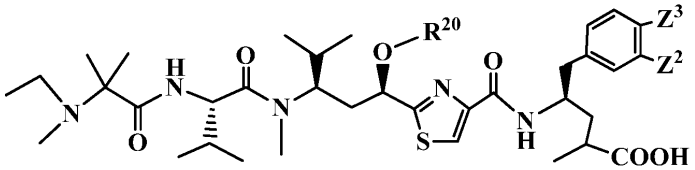
IV-34,

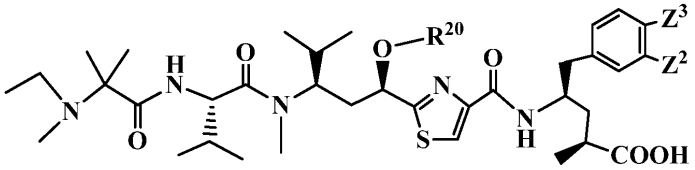
IV-35,

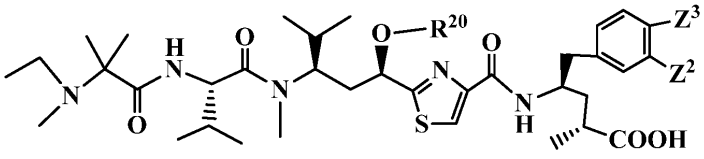
IV-36,

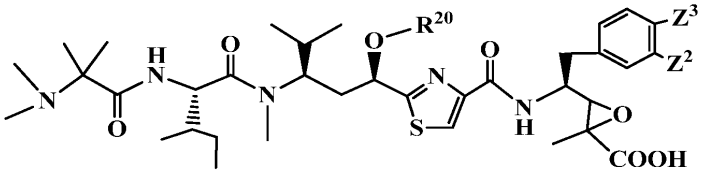
IV-37,

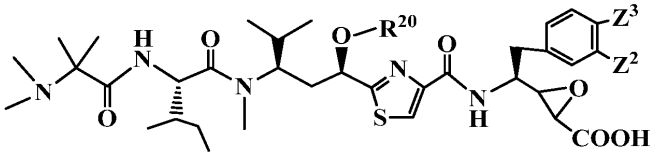
IV-38,

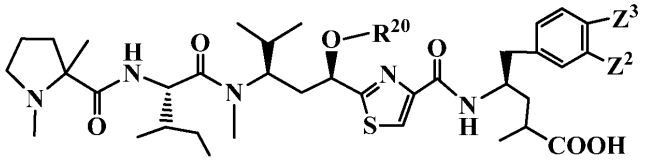

IV-39,

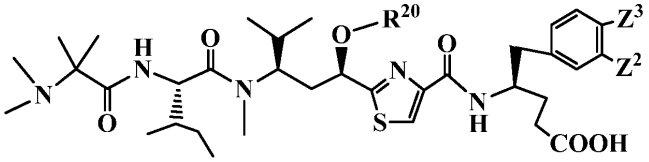

IV-40,

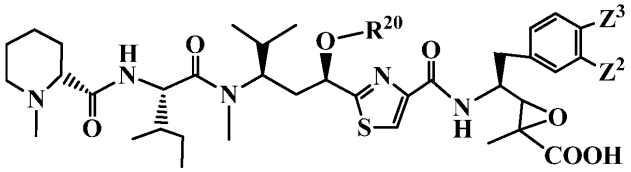

IV-41,

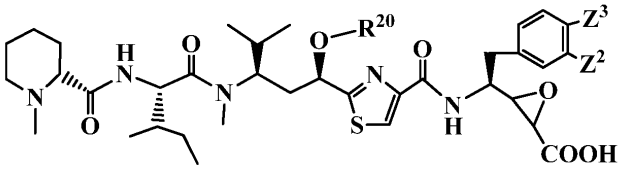

IV-42,

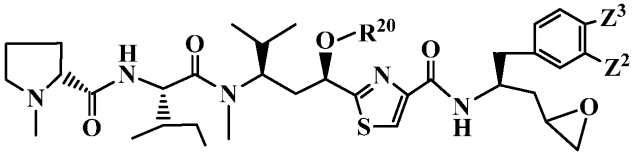

IV-43,

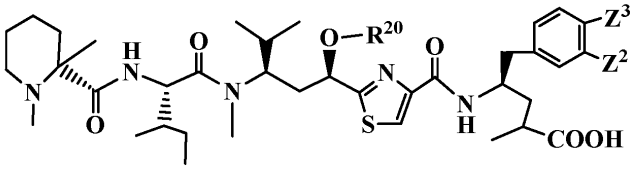

IV-44,

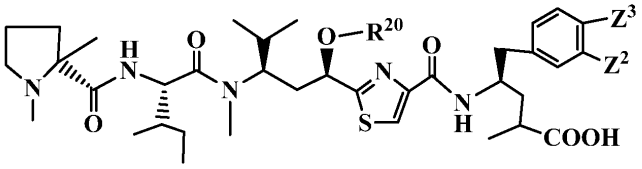

IV-45,

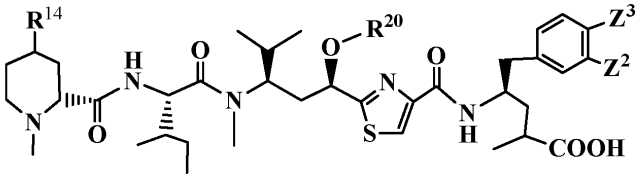

IV-46,

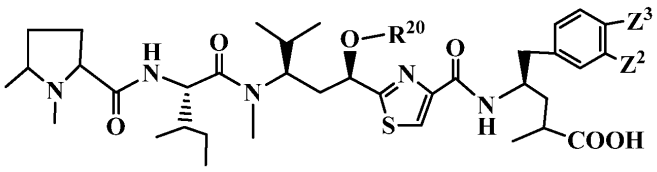

IV-47,

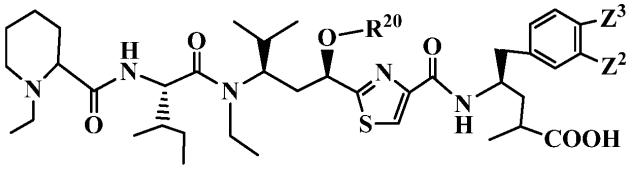

IV-48,

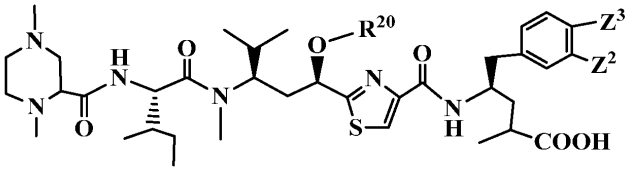

IV-49,

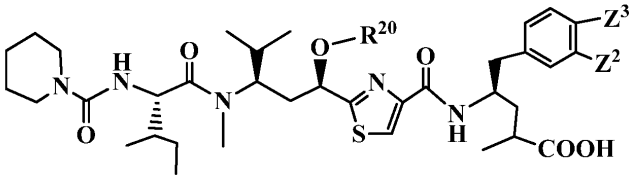

IV-50,

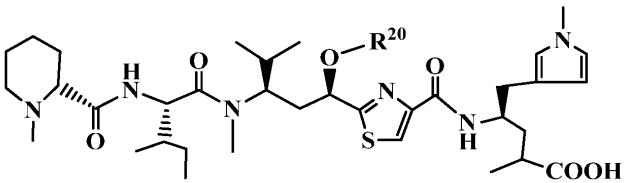

IV-51,

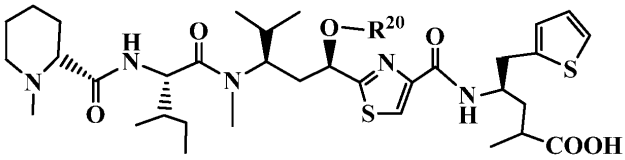

IV-52,

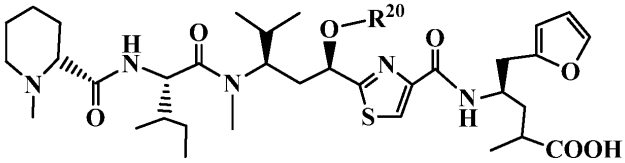

IV-53,

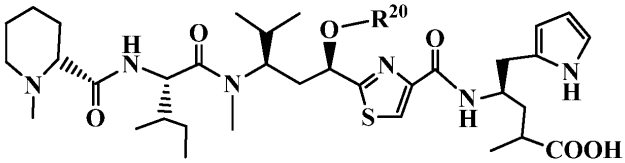

IV-54,

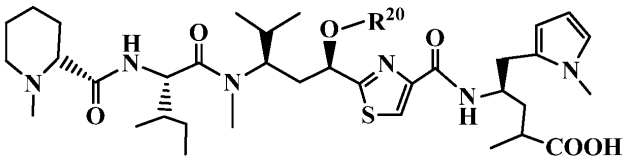

IV-55,

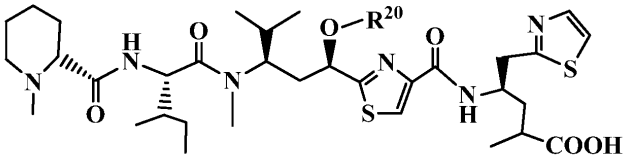

IV-56,

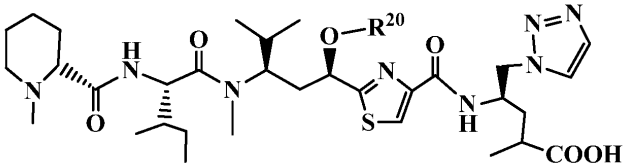

IV-57,

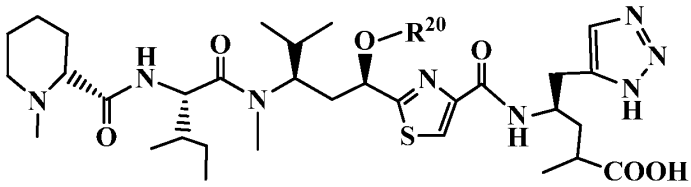

IV-58,

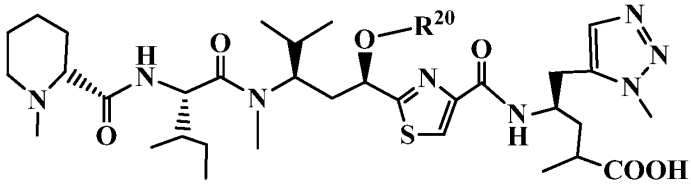

IV-59,

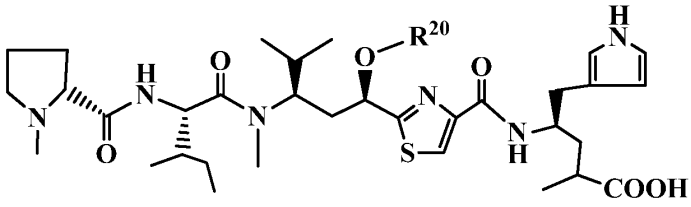

IV-60,

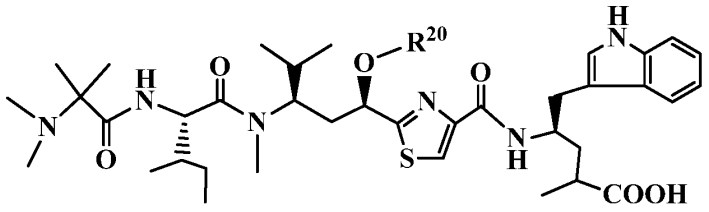

IV-61,

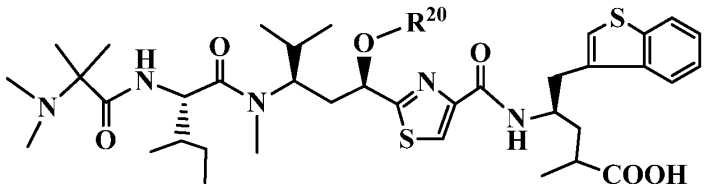

IV-62,

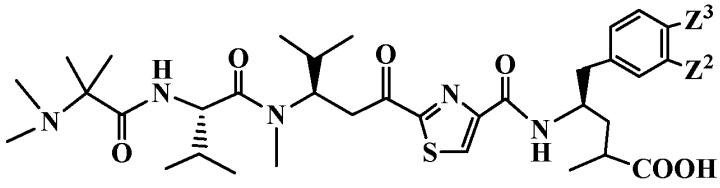

IV-63,

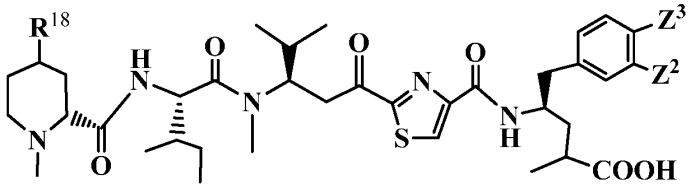

IV-64,

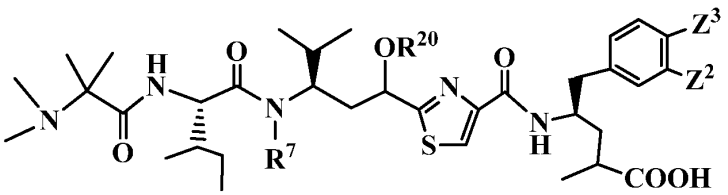

IV-65,

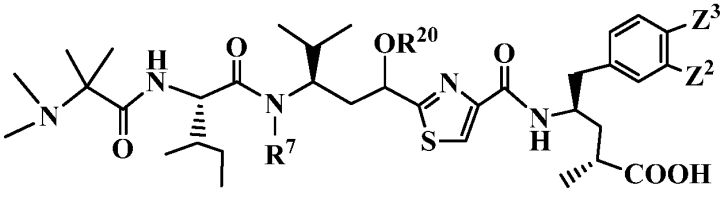

IV-66,

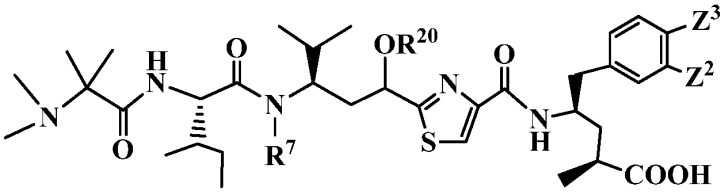

IV-67,

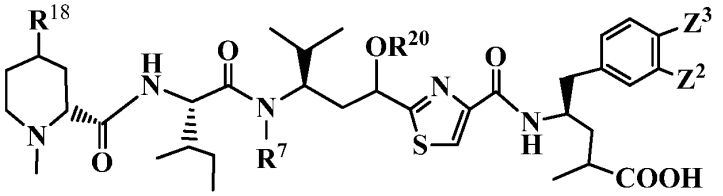

IV-68,

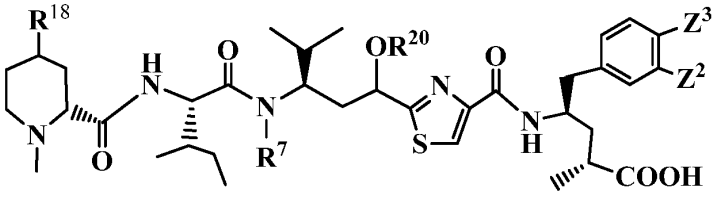

IV-69,

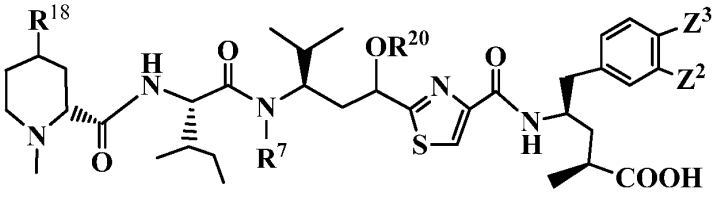

IV-70,

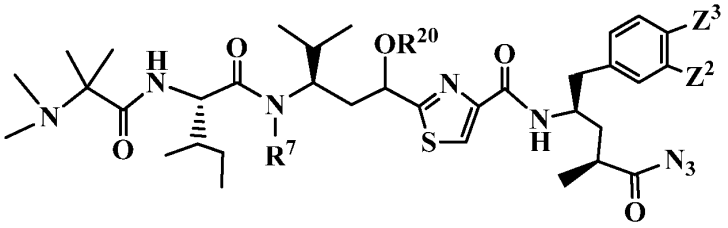

IV-71,

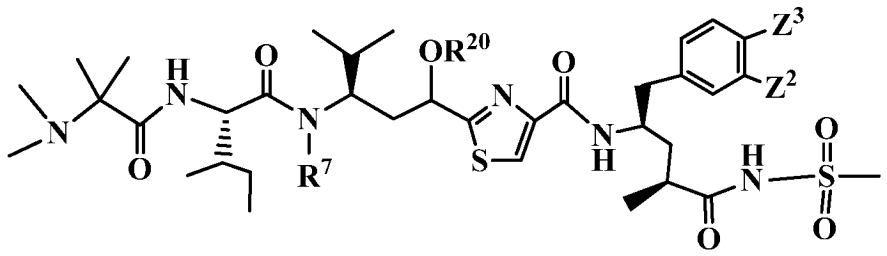

IV-72,


IV-73,

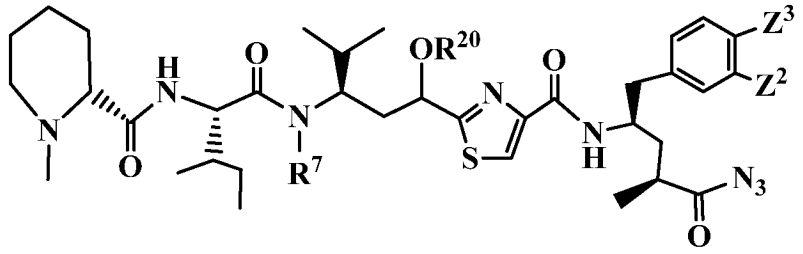

IV-74,


IV-75,

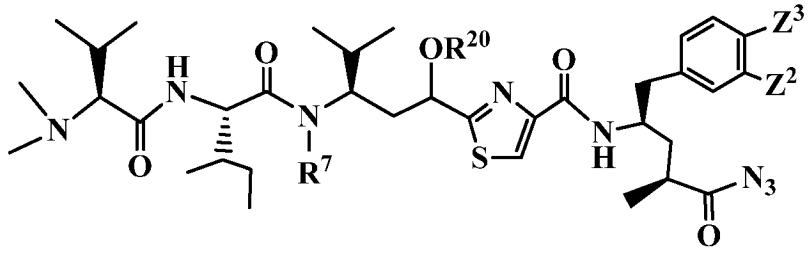

IV-76,



IV-77,



IV-78,



IV-79,

【０１２５】

式中、Ｒ^{20}は、Ｈ；Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$の直鎖又は分枝アルキル又はヘテロアルキル；Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{8}$の直鎖又は分枝アルケニル、アルキニル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$の直鎖又は分枝アリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；カーボネート（－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{17}）、カーバメート（－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{17}Ｒ^{18}）；又は炭素原子数１～８個のカルボン酸塩、エステル、エーテル、若しくはアミド；又は１～８個のアミノ酸；又は式（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{p}$又は（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$））$_{p}$のポリエチレンオキシ単位（式中、ｐは０から約１０００までの整数である）；あるいは、Ｒ^{20}が存在せず、酸素原子がケトンを形成する、又は上記の組み合わせである；

【０１２６】

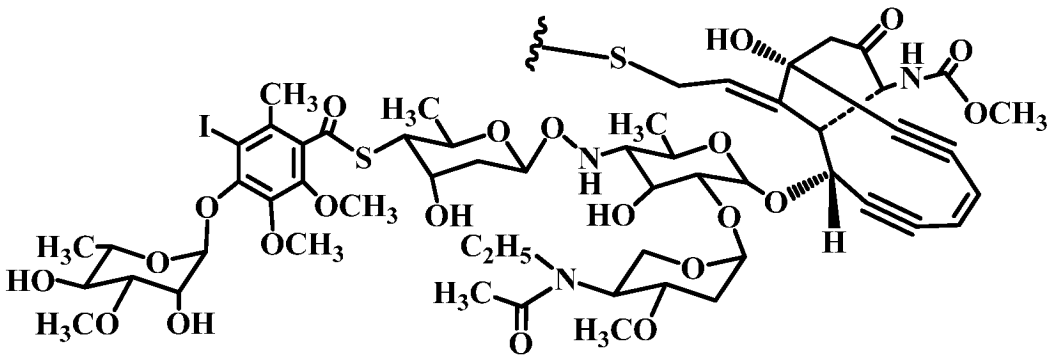
Ｚ^{2}及びＺ^{3}は独立して、Ｈ、ＯＨ、ＮＨ$_{2}$、Ｏ、ＮＨ、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、Ｒ^{18}、ＯＣＨ$_{2}$ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{18}）$_{2}$、ＯＣ（Ｏ）ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{18}）$_{2}$、ＯＰＯ（ＯＲ^{18}）$_{2}$、ＮＨＰＯ（ＯＲ^{18}）$_{2}$、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{18}）ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{18}）$_{2}$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{18}、ＯＣ（Ｏ）ＮＨＲ^{18}、ＯＳＯ$_{2}$（ＯＲ$_{18}$）、Ｏ－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{12}$－グリコシド）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$の直鎖又は分岐アルキル又はヘテロアルキル；Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{8}$の直鎖又は分枝アルケニル、アルキニル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$の直鎖又は分枝アリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；カーボネート（－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{17}）、カーバメート（－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{17}Ｒ^{18}）である。

【０１２７】

Ｒ^{17}及びＲ^{18}は独立して、Ｈ、直鎖又は分枝アルキル又はヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{8}$の直鎖又は分枝アルケニル、アルキニル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$の直鎖又は分枝アリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；カーボネート（－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{17}）、カーバメート（－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{17}Ｒ^{18}）である；

【０１２８】
R^{19}は、Ｈ、ＯＨ、NH_2、$OSO_2(OR^{18})$、$XCH_2OP(O)(OR^{18})_2$、$XPO(OR^{18})_2$、$XC(O)OP(O)(OR^{18})_2$、$XC(O)R^{18}$、$XC(O)NHR^{18}$、C_1～C_8アルキル又はカルボン酸塩；C_2～C_8アルケニル、アルキニル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3～C_8アリール又はアルキルカルボニル；又は医薬用塩である。
【０１２９】
Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＨＮＨ、又はCH_2である。
【０１３０】
R_7は、上記の定義と同じである；
【０１３１】
式中、式（ＩＶ－０１）～（ＩＶ－７９）中の結合部位
【化１４】

は、式（ＩＶ）に記載の結合部位と同じである。
【０１３２】
カリケアマイシン及びその関連するエンジイン抗生物質は、以下に記載されている：Nicolaou, K. C. et al, Science 1992, 256, 1172-1178; Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1993, 90, 5881-8), U.S. Patent Nos. 4, 970, 198; 5, 053, 394; 5, 108, 912; 5, 264, 586; 5, 384, 412; 5, 606, 040; 5, 712, 374; 5, 714, 586; 5, 739, 116; 5, 770, 701; 5, 770, 710; 5, 773, 001; 5, 877, 296; 6, 015, 562; 6, 124, 310; 8, 153, 768。例示的なエンジインとしては、カリケアマイシン、エスペラマイシン、ウンシアラマイシン、ダイネマイシン、及びそれらの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。カリケアマイシンの構造は好ましくは次の式、又は化学元素の同位体、又は薬学的に許容される塩、水和物、若しくは水和塩、又は多形結晶構造、又はその光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー若しくはエナンチオマーである。
【０１３３】
【化１５】



(Ia),

式中、 は、L_1又はL_2との結合部位である。

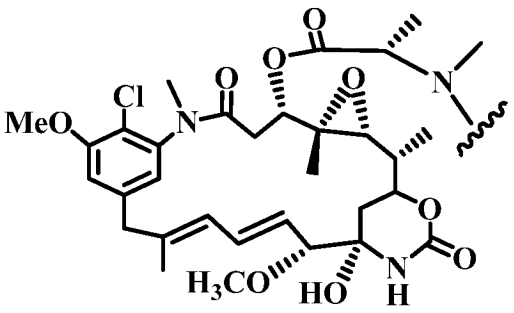
【０１３４】
ゲルダナマイシンは、Ｈｓｐ９０（熱ショックタンパク質９０）に結合するベンゾキノンアンサマイシン系抗生物質であり、抗腫瘍薬として使用されている。例示的なゲルダナマイシンには、１７－ＡＡＧ（１７－Ｎ－アリルアミノ－１７－デメトキシゲルダナマイシン）及び１７－ＤＭＡＧ（１７－ジメチルアミノエチルアミノ－１７－デメトキシゲルダナマイシン）が含まれるが、これらに限定されない。

【０１３５】

メイタンシン又はその誘導体であるメイタンシノイドは、チューブリンの重合阻害を通じて有糸分裂中の微小管形成を阻害することにより、細胞増殖を阻害する。Remillard et al., Science 189:1002-1005 (1975)を参照。例示的なメイタンシン及びメイタンシノイドとしては、メルタンシン（ＤＭ１、ＤＭ４）、メイタンシノール及びその誘導体、並びにアンサマイトシンが挙げられるが、これらに限定されない。メイタンシノイドは、米国特許第4, 256, 746, 4, 361, 650, 4, 307, 016, 4, 294, 757, 4, 294, 757, 4, 371, 533, 4, 424, 219, 4, 331, 598, 4, 450, 254, 4, 364, 866, 4, 313, 946, 4, 315, 929 4, 362, 663, 4, 322, 348, 4, 371, 533, 4, 424, 219, 5, 208, 020, 5, 416, 064, 5, 208, 020; 5, 416, 064; 6, 333.410; 6, 441, 163; 6, 716, 821, 7, 276, 497, 7, 301, 019, 7, 303, 749, 7, 368, 565, 7, 411, 063, 7, 851, 432,、および 8, 163, 888に記載されている。メイタンシノイドの構造は、好ましくは、次の式で表される：

【０１３６】

【化１６】



(Ib),

式中、〰は、Ｌ$_1$又はＬ$_2$と結合する部位である。

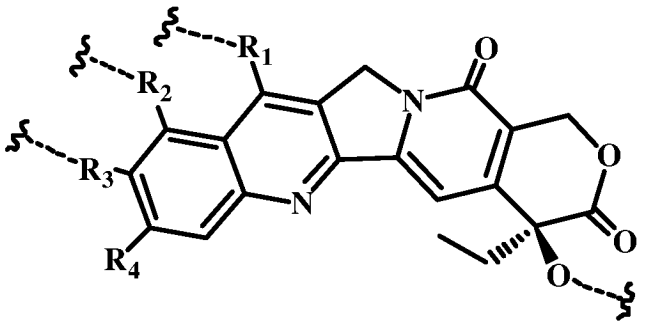
【０１３７】

カンプトテシン（ＣＰＴｓ）とその誘導体は、ＤＮＡの再ライゲーションを防止し、その結果アポトーシスを引き起こす DNA 損傷を生じさせるトポイソメラーゼ阻害剤であり、以下の文献に記載されている：Shang, X. F. et al、Med Res Rev. 2018、38(3) 775-828; Botella, P. and Rivero-Buceta, E.J Control Release 2017、247: 28-54; Martino, E.ら、Bioorg Med Chem Lett. 2017、27(4):701-707; Lu, A., et al.,、Acta Pharmacol Sin 2007、28(2): 307-314。カンプトテシンには、ＳＮ－３８、トポテカン、イリノテカン（ＣＰＴ－１１）、シラテカン（ＤＢ－６７、ＡＲ－６７）、コシテカン（ＢＮＰ－１３５０）、エチリノテカン、エキサテカン、ルルトテカン、ギマテカン（ＳＴ１４８１）、ベロテカン（ＣＫＤ－６０２）、ルビテカン、及び他のいくつかが含まれる（Shang, X. F. et al, Med Res Rev. 2018, 38(3):775-828）。これまでのところ、トポテカン、イリノテカン、ベロテカンの３つのＣＰＴ類縁体が承認され、がん化学療法に使用されており（Palakurthi, S., Expert Opin Drug Deliv. 2015;12(12):1911-21; Shang, X. F. et al, Med Res Rev. 2018, 38(3):775-828）、ＳＮ－３８及びエキサテカンの両者は、臨床試験でＡＤＣ共役体のペイロードとして使用することに成功している（Ocean, A. J. et al, Cancer. 2017, 123(19): 3843-3854; Starodub, A.N., et al, Clin Cancer Res. 2015, 21(17): 3870-8; Cardillo, T.M., et al, Bioconjug Chem. 2015, 26(5): 919-31; Ogitani, Y . et al, Bioorg Med Chem Lett. 2016, 26(20): 5069-5072; Takekawa, N. et al, Int J Cancer. 2017 Oct 15;141(8):1682-1689. 米国特許 7, 591, 994; 7, 999, 083, 8, 080, 250, 8, 268, 317; 米国特許出願 20130090458, 20140099258, 20150297748, 20160279259）。

【０１３８】

カンプトテシン（ＣＰＴ）は、以下の式に示す構造、又は１以上の化学元素の同位体、又は薬学的に許容される塩、水和物、若しくは水和塩、又はこれらの化合物の多形結晶構造、又は光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、若しくはエナンチオマーである：

【化１７】



(Ic)

【０１３９】

式中、R_1、R_2、及びR_4は独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、NO_2、C_1～C_8アルキル；Ｏ－C_1～C_8アルキル；ＮＨ－C_1～C_8アルキル；C_2～C_8ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3～C_8アリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；又は炭素原子数２～８個のエステル、エーテル、アミド、カーボネート、尿素、又はカルバメートから選択される；R_3はＨ、ＯＨ、NH_2、C_1～C_8アルキル；Ｏ－C_1～C_8アルキル；ＮＨ－C_1～C_8アルキル；C_2～C_8ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；又は炭素原子数２～８個のエステル、エーテル、アミド、カーボネート、尿素、又はカルバメートである；あるいは、R_1R_2、R_2R_3、及びR_3R_4は独立して、５～７員の炭素環、複素環、ヘテロシクロアルキル、芳香族、又は複素芳香族環系を形成する。

【０１４０】

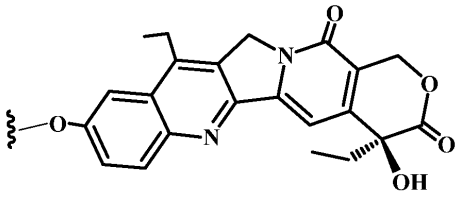
【化１８】

は、Ｌ１又はＬ２と結合できる分子内部位である。

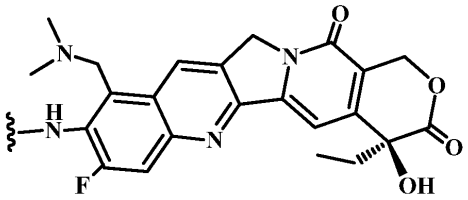
【０１４１】

カンプトテシンの構造は、次の式、又は１つ以上の化学元素の同位体、又は薬学的に許容される塩、水和物、若しくは水和塩、又はこれらの化合物の多形結晶構造、又は光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、若しくはエナンチオマーが好ましい：

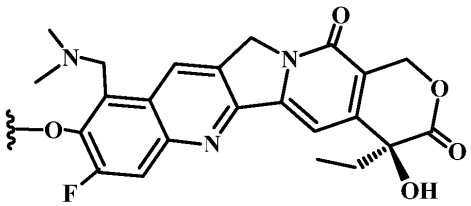
【化１９】



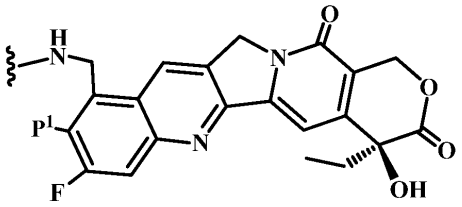
(Ic-01)，　SN-38，



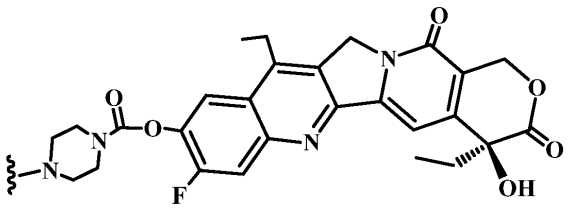
(Ic-02)



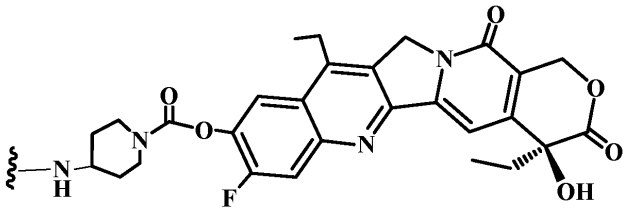
(Ic-03)，トポテカン類縁体、



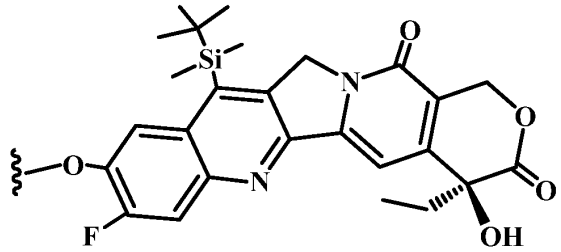
(Ic-04)，



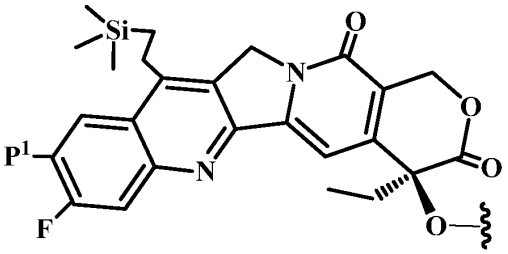
(Ic-05),イリノテカン類似体、



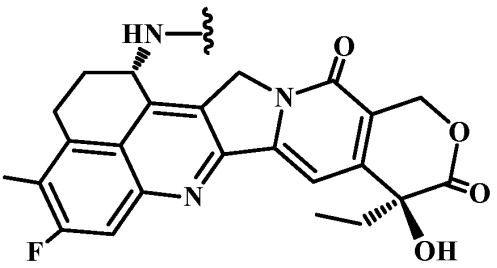
(Ic-06)，イリノテカン類似体、



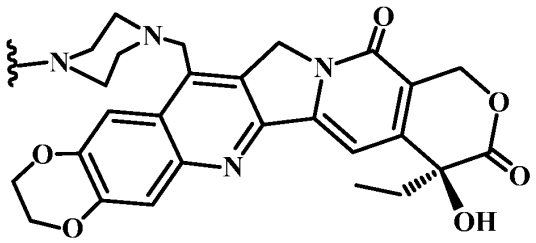
(Ic-07)，シラテカン類似体、



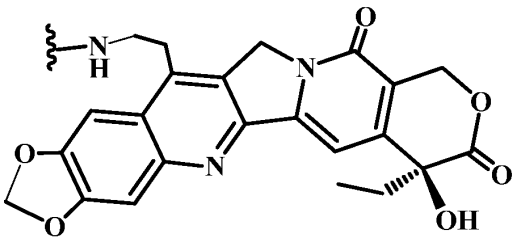
(Ic-08),コシテカン類縁体、



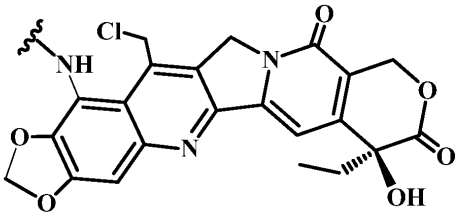
(Ic-09)，エキサテカン 、



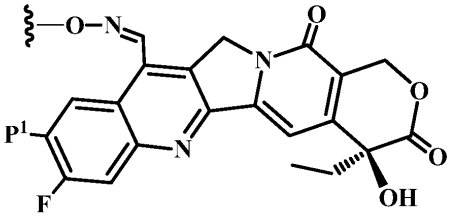
(Ic-10)，ルルトテカン、



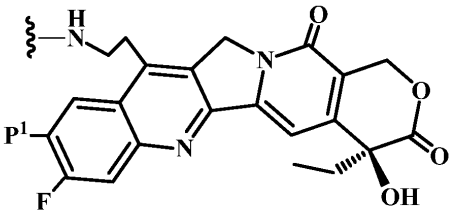
(Ic-11)、



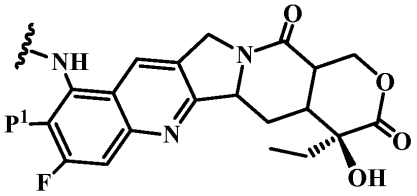
(Ic-12), GI-149893 類縁体、



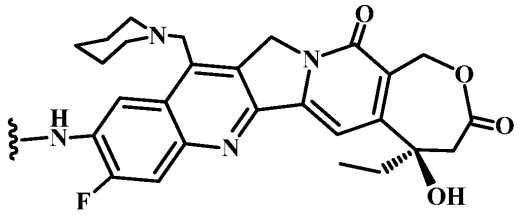
(Ic-13), ギマテカン類縁体、



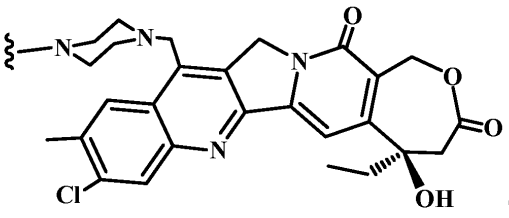
(Ic-14), ベロテカン類縁体



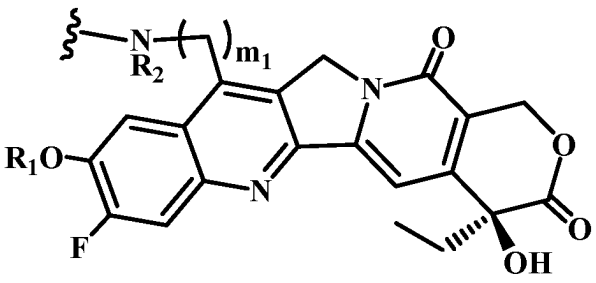
(Ic-15), ルビテカン又は IDEC-132 類縁体、



(Ic-16), BN-80927 類縁体、



(Ic-17), BN-80927 類縁体、

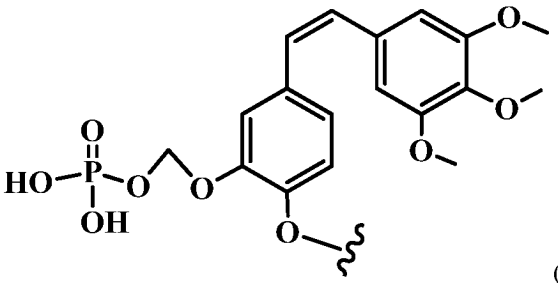


(Ic-18),

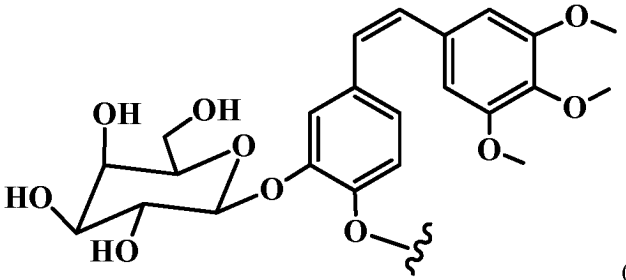
【０１４２】
式中、
【化２０】

はＬ$_1$又はＬ$_2$との結合部位である；
【０１４３】
Ｐ^{1}は、Ｈ、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＣＯＯＨ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、ＯＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{18}）$_2$、ＯＣ（Ｏ）ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{18}）$_2$、ＯＰＯ（ＯＲ^{18}）$_2$、ＮＨＰＯ（ＯＲ^{18}）$_2$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{18}、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{18}）ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{18}）$_2$、ＯＣ（Ｏ）ＮＨＲ^{18}、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_4$）$_2$ＮＣＨ$_3$、ＯＳＯ$_2$（ＯＲ^{18}）、Ｏ－（Ｃ$_4$－Ｃ$_{12}$－グリコシド）、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_4$）$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_4$）$_2$ＣＨ$_3$、Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$の直鎖状又は分岐状のアルキル）、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$の直鎖状又は分岐状のアルキル又はヘテロアルキル；Ｃ$_2$～Ｃ$_8$の直鎖状又は分枝状のアルケニル、アルキニル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；Ｃ$_3$～Ｃ$_8$の直鎖状又は分枝上のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；カーボネート（－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{17}）、カーバメート（－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{17}Ｒ^{18}）；Ｒ^{17}及びＲ^{18}は独立して、Ｈ、直鎖状又は分枝状のアルキル又はヘテロアルキル；Ｃ$_2$～Ｃ$_8$の直鎖状又は分枝状のアルケニル、アルキニル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；Ｃ$_3$～Ｃ$_8$のの直鎖状又は分枝状のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；カーボネート（－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{17}）、カーバメート（－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{17}Ｒ^{18}）である。
【０１４４】
コンブレタスタチンは、腫瘍内の血管破壊特性を持つ天然のフェノールである。例示的なコンブレタスタチン及びその誘導体には、コンブレタスタチンＡ－４（ＣＡ－４）、ＣＡ４－βＧａｌ、ＣＡ－４ＰＤ、ＣＡ４－ＮＰｓ、及びオンブラブリンが含まれるが、これらに限定されない：

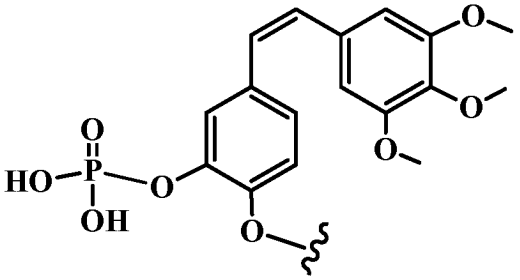
【化２１】



CA-01



CA-02 (CA4-βGal),



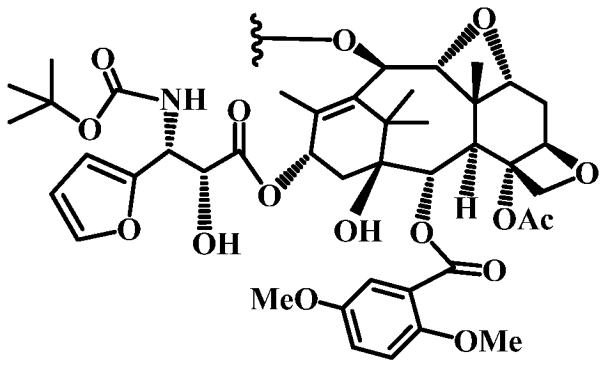
CA-03,

式中、〰は、Ｌ$_1$又はＬ$_2$との結合部位である。

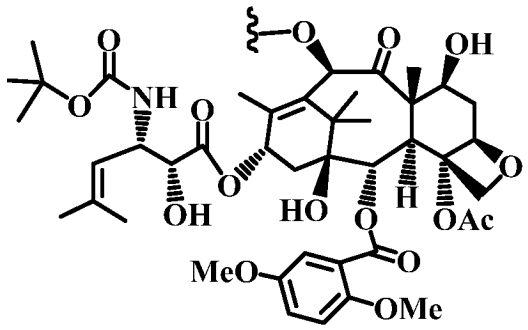
【０１４５】

細胞毒性天然物であるパクリタキセル（タキソール）、半合成誘導体であるドセタキセル（タキソテール）を含むタキサン、及び共役に好ましいそれらの類縁体は、K C. Nicolaou et al., J. Am. Chem. Soc. 117, 2409-20, (1995); Ojima et al, J. Med. Chem. 39:3889-3896 (1996); 40:267-78 (1997); 45, 5620-3 (2002); Ojima et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 96:4256-61 (1999); Kim et al., Bull. Korean Chem. Soc., 20, 1389-90 (1999); Miller, et al. J. Med. Chem., 47, 4802-5 (2004); U.S. Patent No. 5, 475, 011 5, 728, 849, 5, 811, 452; 6, 340, 701; 6, 372, 738; 6, 391, 913, 6.436, 931; 6, 589, 979; 6, 596, 757; 6, 706, 708; 7, 008, 942; 7, 186, 851; 7, 217, 819; 7, 276, 499; 7, 598, 290; 及び7, 667, 054に例示される。タキサンの構造は、次の式が好ましい。

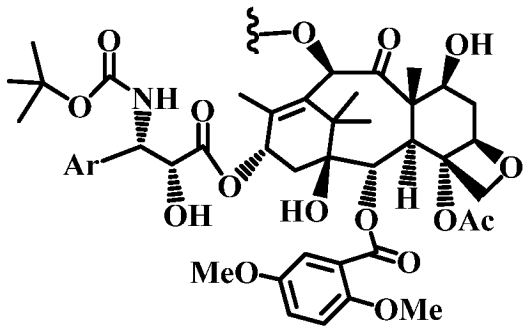
【化２２】



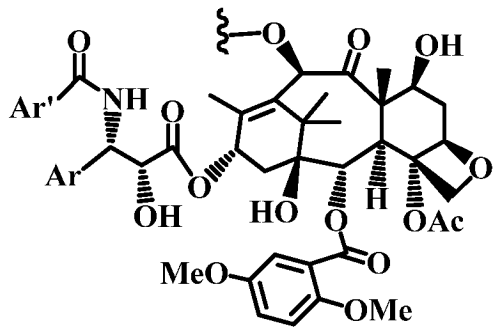
(Id-01),



(Id-02),



(Id-03),



(Id-04),

【０１４６】

式中、

【化２３】

は、Ｌ$_1$又はＬ$_2$との結合部位である；Ａｒ及びＡｒ’は独立して、アリール又はヘテロアリールである。

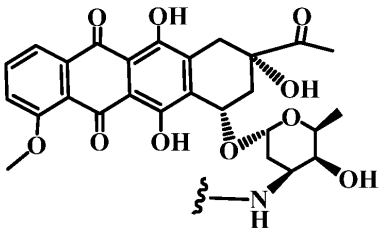
【０１４７】

アントラサイクリンは、ＤＮＡ鎖が切断され、抗体様タンパク質に共有結合している酵素－ＤＮＡ複合体を安定化することができる哺乳動物のＤＮＡトポイソメラーゼＩＩ阻害

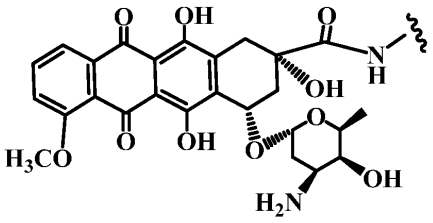
剤である。これらの抗がん剤は、過去数十年間、多くの形態の固形腫瘍や急性白血病の治療において重要な役割を果たし続けている。しかし、アントラサイクリンは心血管疾患の罹患及び死亡を引き起こす（Sagi, J.C., et al, Pharmacogenomics. 2016, 17(9), 1075-87; McGowan, J.V., et al, Cardiovasc Drugs Ther. 2017, 31(1), 63-75）。従って、心臓毒性を軽減しながらそのような分子の比活性を高めるために、研究者らは、これらの薬剤の治療指数を改善するための一般的なアプローチとして、アントラサイクリンと細胞結合抗体又は抗体様タンパク質分子との結合を積極的に使用している（Mollaev, M. et al, Int J Pharm. 2018 Dec 29. pii: S0378-5173(18) 30991-8; Rossin, R., et al, Bioconjug Chem. 2016, 27(7):1697-706; Dal Corso, A,. et al, J Control Release. 2017, 264:211-218）。 例示的なアントラサイクリンとしては、ダウノルビシン、ドキソルビシン（即ち、アドリアマイシン）、エピルビシン、イダルビシン、バルルビシン、及びミトキサントロンが含まれるが、これらに限定されない。本願に使用されるアントラサイクリンの構造は、好ましくは、次の式で表される：

【０１４８】

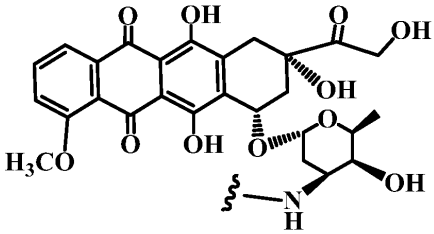
【化２４】



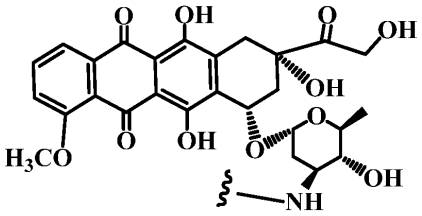
(Ie-01)，ダウノルビシン類縁体、



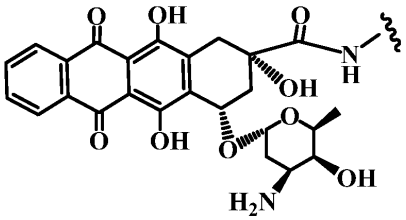
(Ie-02)，ダウノルビシン類縁体、



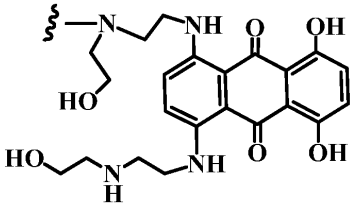
(Ie-03)，ドキソルビシン類縁体、



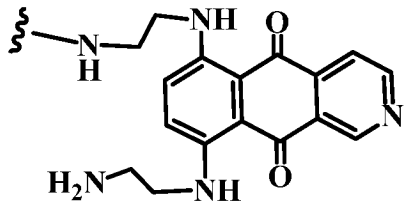
(Ie-04)，エピルビシン類縁体、



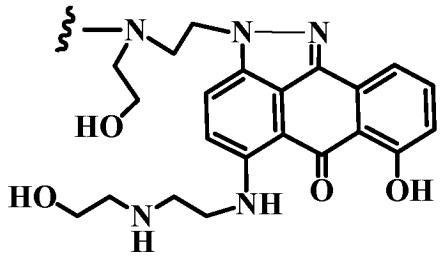
(Ie-05)，イダルビシン類縁体、



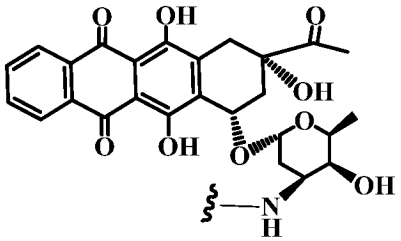
(Ie-06)，ミトキサントロン類縁体、



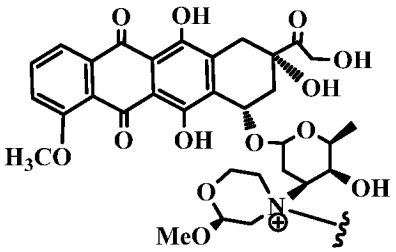
(Ie-07)，ピクサントロンアナログ、



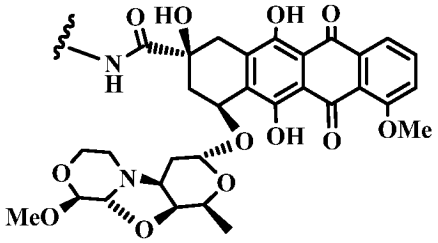
(Ie-08)，ロソキサントロン類縁体、



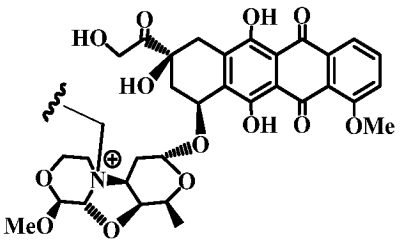
(Ie-09)，



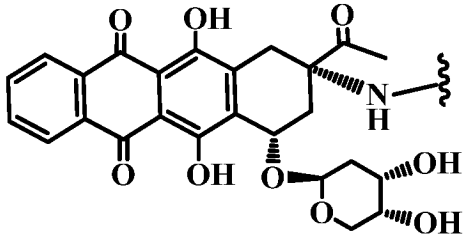
(Ie-10)，



(Ie-11)，



(Ie-12)，



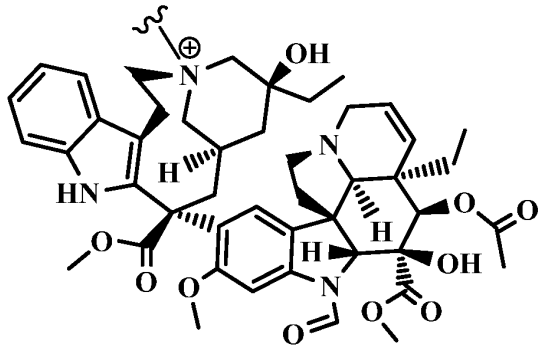
(Ie-13)，アムルビシン類縁体。

式中、〰は、Ｌ$_1$又はＬ$_2$との結合部位である。

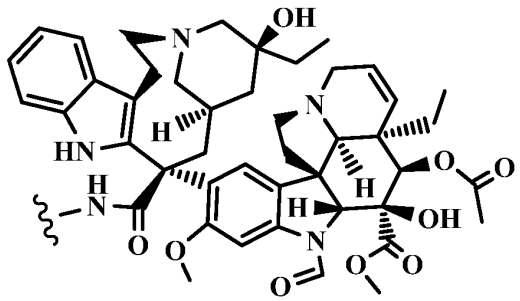
【０１４９】

ビンカアルカロイドは、がん細胞の分裂能力を阻害することによって作用する、抗有糸分裂及び抗微小管アルカロイド剤のセットです。ビンカアルカロイドには、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ロイロシン、ビノレルビン、カタランチン、ビンドリン、ビンカミノール、ビネリジン、ミノビンシン、メトキシミノビンシン、ミノビンシニン、ビンカディフホルミン、デソキシビンカミノール、ビンカマジン、ビンカミン、ビンポセチン、およびビンブルニンが含まれる。ビンカアルカロイドの構造は、好ましくは次の式を有するビンブラスチン、ビンクリスチンである：

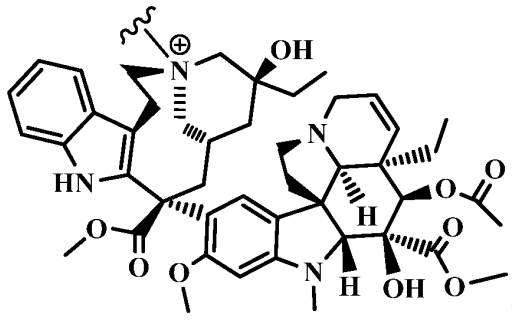
【化２５】



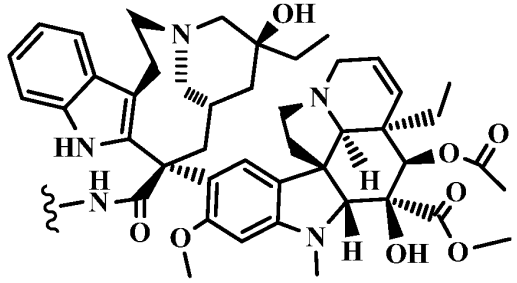
(If-01)，ビンクリスチン(ロイロクリスチン)、



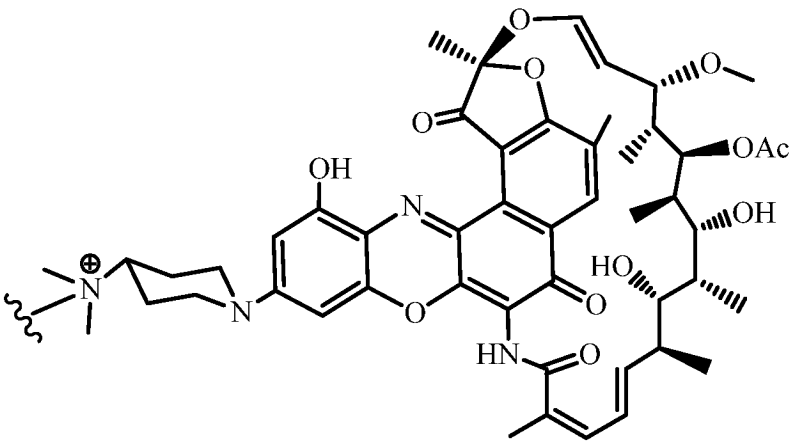
(If-02)，ビンクリスチン（ロイロクリスチン)、



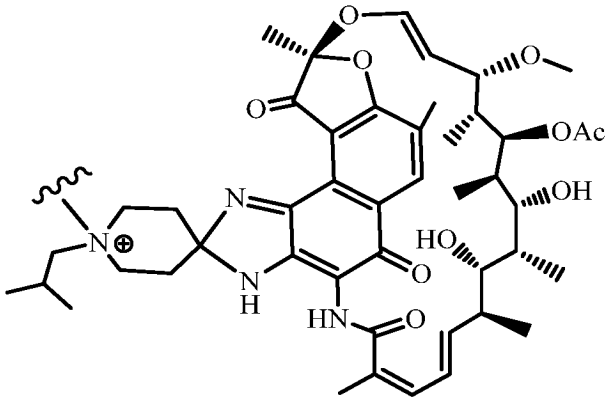
(If-03)，ビンブラスチン、



(If-04)，ビンブラスチン；



(If-05), リファブチン類縁体



(If-06), リファブチン類縁体、

式中、〰は、L_1又はL_2との結合部位である。

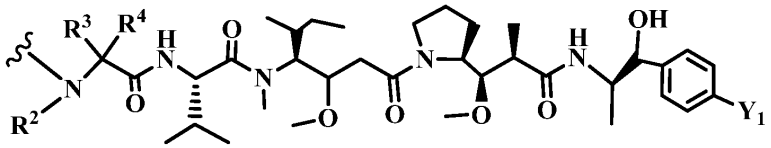
【０１５０】

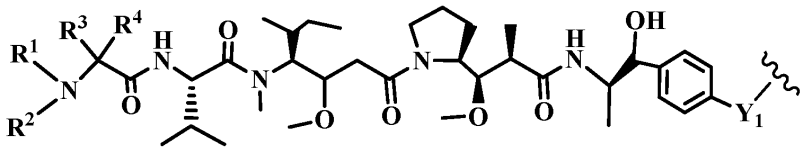
ドラスタチン及びそのペプチド類縁体並びに誘導体であるオーリスタチンは、抗がん作用及び抗真菌作用があることが示されている非常に強力な抗有糸分裂剤です。例えば、米国特許第5,663,149及びPettit et al., Antimicrob. Agents Chemother. 42:2961-2965, 1998を参照。例示的なドラスタチン及びオーリスタチンとしては、ドラスタチン１０、オーリスタチンＥ（ＡＥ）、オーリスタチンＥＢ（ＡＥＢ）、オーリスタチンＥＦＰ（ＡＥＦＰ）、ＭＭＡＤ（モノメチルオーリスタチンＤまたはモノメチルドラスタチン１０）、ＭＭＡＦ（モノメチルオーリスタチンＦ又はＮ－メチルバリン－バリン－ドライソロイイン－ドラプロイン－フェニルアラニン）、ＭＭＡＥ（モノメチルオーリスタチンＥ又はＮ－メチルバリン－バリン－ドライソロイイン－ドラプロイン－ノルエフェドリン）、５－ベンゾイル吉草酸－ＡＥエステル（ＡＥＶＢ）、オーリスタチンＦフェニレンジアミン（ＡＦＰ）、及びおよびその他の新規オーリスタチンが含まれるが、これらに限定されない。オーリスタチンは、Int. J. Oncol. 15: 367-72 (1999); Molecular Cancer Therapeutics, vol. 3, No. 8, pp. 921-32 (2004)； 米国出願番号11134826、20060074008、2006022925。米国特許番号 4414205、4753894、4764368、4816444、4879278、4943628、4978744、5122368、 5165923、5169774、5286637、5410024、5521284、5530097、5554725、5585089、5599902、5629197、 5635483、5654399、5663149、5665860、5708146、5714586、5741892、5767236、5767237、5780588、5821337、5840699、5965537、600493 4、6033876、6034065、6048720、60

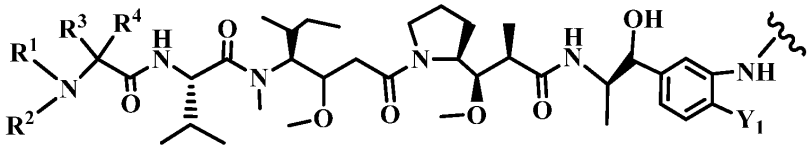
54297、6054561、6124431、6143721、6162930、6214345、6239104、6323315、 6342219、6342221、6407213、6569834、6620911、6639055、6884869、6913748、7090843、7091186、7097840、7098305、7098308、749829 8、7375078、7462352、7553816、7659241、7662387、7745394、7754681、7829531、7837980、7837995、7902338に記載されている。オーリスタチン類縁体の構造は、好ましくは、以下の式（Ｉｈ－０１）、（Ｉｈ－０２）、（Ｉｈ－０３）、（Ｉｈ－０４）、（Ｉｈ－０５）、（Ｉｈ－０６）、（Ｉｈ－０７）、（Ｉｈ－０８）、（Ｉｈ－０９）、（Ｉｈ－１０）、及び（Ｉｈ－１１）、又は１つ以上の化学元素の同位体、又は薬学的に許容される塩、水和物、若しくは水和塩、又はこれらの化合物の多形結晶構造、又は光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、若しくはエナンチオマーである：

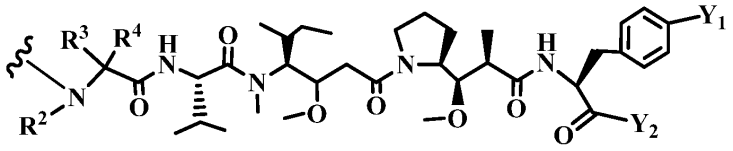
【０１５１】

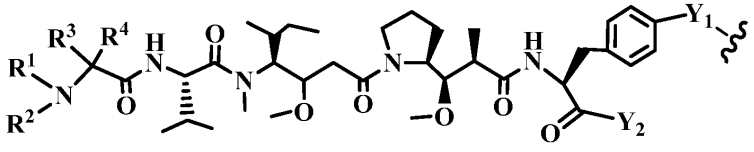
【化２６】

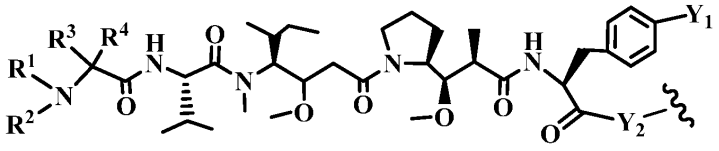

(Ih-01),

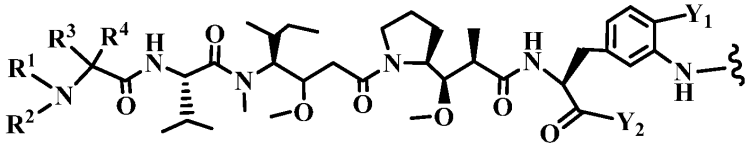

(Ih-02),

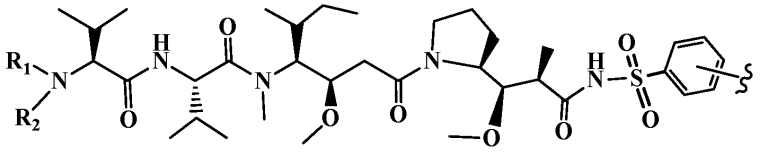

(Ih-03),

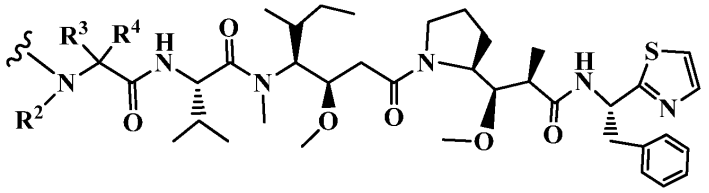

(Ih-04),

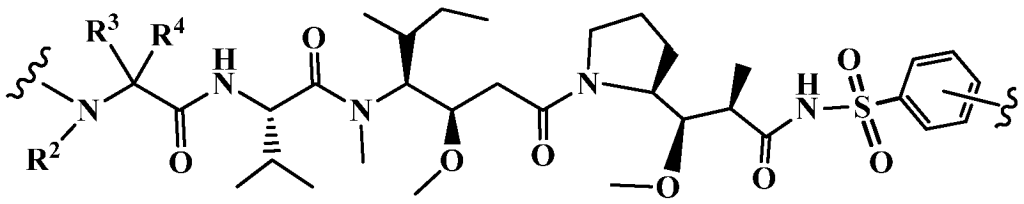

(Ih-05),


(Ih-06),

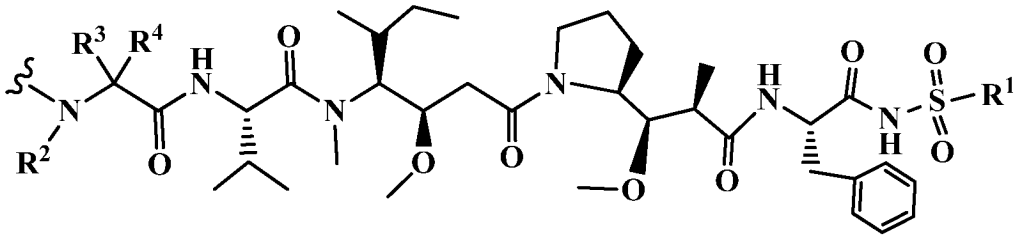

(Ih-07),


(Ih-08)


(Ih-09),



(Ih-10),



(Ih-11),

【０１５２】

式中、R^1、R^2、R^3、R^4、及びR^5は独立して、Ｈ；C_1～C_8の直鎖状若しくは分枝状のアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、エステル、エーテル、アミド、アミン、ヘテロシクロアルキル、又はアシルオキシルアミン；又は１～８個のアミノ酸を含むペプチド、又は式（OCH_2CH_2）$_p$又は（$OCH_2CH(CH_3)$）$_p$（式中、ｐは１～約５０００の整数である）を有するポリエチレンオキシ単位である；２つのＲ：R^1R^2、R^2R^3、R^1R^3、又はR^3R^4は、一緒になってもよい。アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、又はアルキルシクロアルキル基の３～８員環を形成することができる。

【０１５３】

Y_1及びY_2は、接続部位（Ｌ１及び／又はＬ２と独立して結合する）

【化２７】

と結合している場合、独立して、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＮＨ、NR_5、Ｓ、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｓ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R_1）、Ｎ（R_1）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_2）、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）、及びＣ（Ｏ）NR_1である；または、接続部位

【化２８】

と結合していない場合、ＯＨ、NH_2、$NHNH_2$、NHR_5、ＳＨ、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＯＣ（Ｏ）NH_2、ＯＣ（Ｏ）ＯＨ、ＮＨＣ（Ｏ）NH_2、ＮＨＣ（Ｏ）ＳＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ（R_1）、Ｎ（R_1）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（R_2）、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、及びＣ（Ｏ）NHR_1である。

【０１５４】

R_{12}は、ＯＨ、NH_2、NHR_1、$NHNH_2$、ＮＨＮＨＣＯＯＨ、Ｏ－R_1－ＣＯＯＨ、ＮＨ－R_1－ＣＯＯＨ、ＮＨ－（Ａａ）$_n$ＣＯＯＨ、Ｏ（CH_2CH_2O）$_p$$CH_2CH_2OH$、Ｏ（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2NH_2$、ＮＨ（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2NH_2$、$NR_1R_1$、ＮＨＯＨ、$NHOR_1$、Ｏ（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2COOH$、ＮＨ（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2COOH$、ＮＨ－Ａｒ－ＣＯＯＨ、ＮＨ－Ａｒ－$NH_2$、Ｏ（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2NHSO_3H$、ＮＨ（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2NHSO_3H$、$R_1$－ＮＨＳＯ$_3$Ｈ、ＮＨ－$R_1$－ＮＨＳＯ$_3$

Ｈ、Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｐＣＨ２ＣＨ２ＮＨＰＯ３Ｈ２、ＮＨ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｐＣＨ２ＣＨ２ＮＨＰＯ３Ｈ２、ＯＲ１、Ｒ１－ＮＨＰＯ３Ｈ２、Ｒ１－ＯＰＯ３Ｈ２、Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｐＣＨ２ＣＨ２ＯＰＯ３Ｈ２、ＯＲ１－ＮＨＰＯ３Ｈ２、ＮＨ－Ｒ１－ＮＨＰＯ３Ｈ２、ＮＨ（ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ）ｐＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２、ＮＨ（ＣＨ２ＣＨ２Ｓ）ｐＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２、ＮＨ（ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ）ｐＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、ＮＨ（ＣＨ２ＣＨ２Ｓ）ｐＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、ＮＨ－Ｒ１－ＮＨ２、又はＮＨ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｐＣＨ２ＣＨ２ＮＨＰＯ３Ｈ２であり、Ａａは１～８個の同一又は異なるアミノ酸である；ｐは１～５０００である；

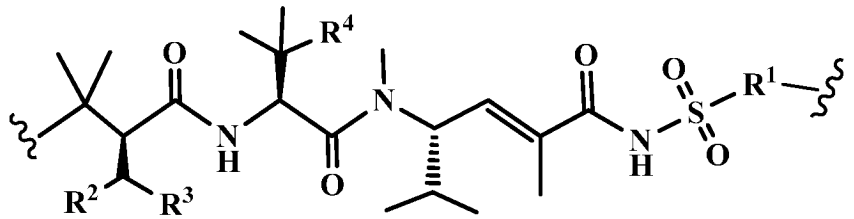
【０１５５】

Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ５’、Ｚ１、Ｚ２、及びｎは、上記の定義と同じである。

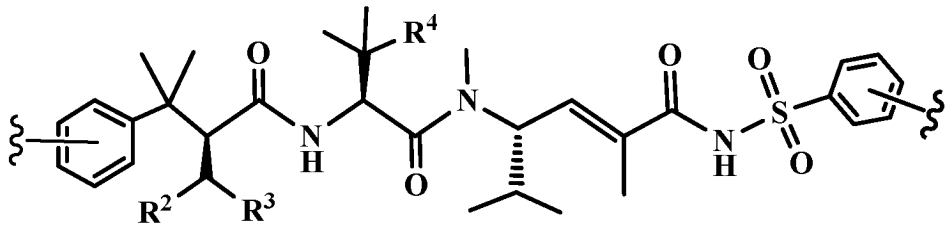
【０１５６】

ヘミアステリン及びその類縁体（ＨＴＩ－２８６等）は、チューブリンに結合し、正常な微小管の動態を破壊し、化学量論量で微小管を解重合する。メイタンシノイドの構造は、好ましくは次の式である：

【化２９】



(Hs-01)



(Hs-02)

【０１５７】

式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、及びＲ５は独立して、Ｈ；Ｃ１～Ｃ８直鎖若しくは分岐アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、エステル、エーテル、アミド、アミン、ヘテロシクロアルキル、又はアシルオキシルアミン；又は１～８個のアミノ酸を含むペプチド、又は式（ＯＣＨ２ＣＨ２）ｐ若しくは（ＯＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３））ｐを有するポリエチレンオキシ単位（式中、ｐは１～約５０００の整数である）；Ｒ２Ｒ３は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、又はアルキルシクロアルキル基の３～８員の環を形成することができる。

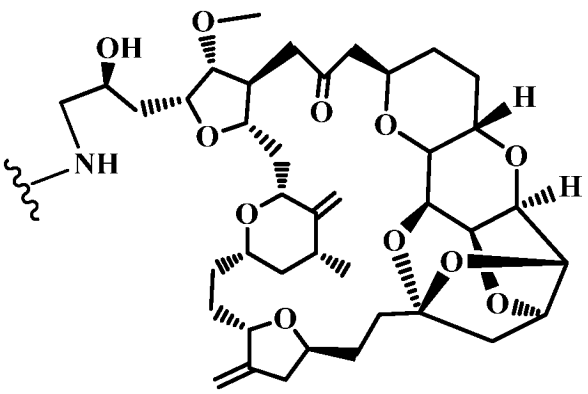
【０１５８】

エリブリンは、既存の微小管のプラス末端にある少数の高親和性部位に主に結合しており、細胞毒性と非細胞毒性の両方の作用機序を有する。その細胞毒性効果は、その抗有糸分裂活性に関連しており、長期かつ不可逆的な有糸分裂阻害の後にがん細胞のアポトーシスが誘導される（Kuznetsov, G. et al, Cancer Research. 2004, 64 (16): 5760-6.; Towle, M. Jら、Cancer Research、2010、71 (2): 496-505）。ヒト乳がんモデルにおける前臨床研究では、その細胞毒性、抗有糸分裂に基づくメカニズムに加えて、エリブリンがその抗有糸分裂効果とは無関係と思われる生存がん細胞や残存腫瘍の生物学にも複雑な効果を及ぼすことが示されている。エリブリンは、アントラサイクリン系とタキサン系の両方の化学療法を含む、末期疾患に対して少なくとも２つの化学療法レジメンを受けた転移性乳がんの治療薬として、又は手術で除去できない（切除不能）若しくは進行している（転移性）脂肪肉腫（軟部肉腫の一種）の治療薬として、米国ＦＤＡによ

って承認されている。エリブリンは、ＡＤＣ共役体のペイロードとして使用されている（US20170252458）。エリブリンの構造は、好ましくは次の式Ｅｂ０１である：

【０１５９】

【化３０】



Eb01,

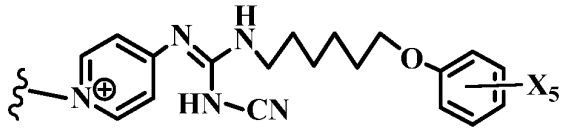
式中、〰は、L_1及び／又はL_2に独立して結合する結合部位である。

【０１６０】

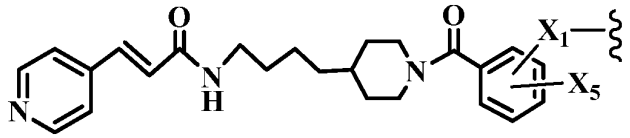
ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ阻害剤（ＮＡＭＰＴ）は、その強力な活性の独特のメカニズムにより、興味深いＡＤＣペイロードとなり得る（Sampath D, et al, Pharmacol Ther 2015; 151, 16-31）。ＮＡＭＰＴは細胞内のニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ＮＡＤ）レベルを調節する。ＮＡＤは、エネルギーと同化代謝をサポートする必須の酸化還元補因子として機能する。ＮＡＤは、代謝においていくつかの重要な役割を果たす。酸化還元反応では補酵素として、ＡＤＰリボシル化反応ではＡＤＰリボース部分の供与体として、セカンドメッセンジャー分子である環状ＡＤＰリボースの前駆体として作用する他、細菌のＤＮＡリガーゼの基質及びNAD^+を使用してタンパク質からアセチル基を除去するサーチュインと呼ばれる酵素群としても作用する。これらの代謝機能に加えて、NAD^+はアデニンヌクレオチドとして出現し、自発的に、又は制御された機構によって細胞から放出され（Smyth L. M, et al, J. Biol. Chem. 2004, 279 (47), 48893-903; Billington R. A, et al, Mol Med. 2006, 12, 324-7)、従って、重要な細胞外の役割を持つことができる（Billington R. A, et al, Mol Med. 2006, 12, 324-7）。ＮＡＭＰＴの阻害剤が存在すると、ＮＡＤレベルが代謝に必要なレベルを下回って低下し、エネルギー危機が生じ、細胞死につながる。これまでのところ、臨床ＮＡＭＰＴ阻害剤候補ＦＫ－８６６、ＣＨＳ－８２８、及びＧＭＸ－１７７７が臨床試験に進みましたが、いずれも客観的な反応が得られる前に用量制限毒性に遭遇した（Holen K., et al, Invest New Drugs 2008, 26, 45-51; Hovstadius, P., et al, Clin Cancer Res 2002, 8, 2843-50; Pishvaian, M. J., et al, J Clin Oncol 2009, 27, 3581）。従って、ＮＡＭＰＴ阻害剤の標的送達にＡＤＣを使用すると、全身毒性を回避して、より広範な治療指数を達成できる可能性がある。ＮＡＭＰＴ阻害剤の構造は、好ましくは次の式、ＮＰ０１、ＮＰ０２、ＮＰ０３、ＮＰ０４、ＮＰ０５、ＮＰ０６、ＮＰ０７、ＮＰ０８、及びＮＰ０９、又は１以上の化学元素の同位体、又は薬学的に許容される塩、水和物、若しくは水和塩、又はこれらの化合物の多形結晶構造、又は光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、若しくはエナンチオマーである：

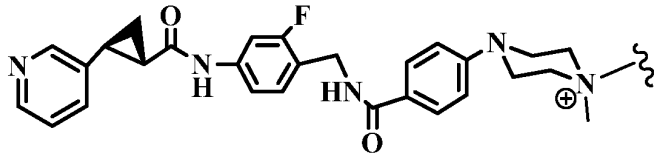
【０１６１】

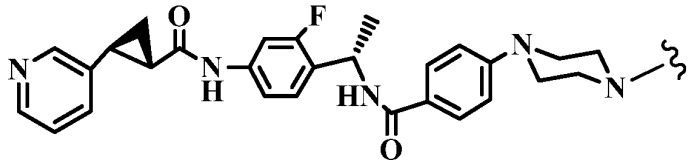
【化３１】

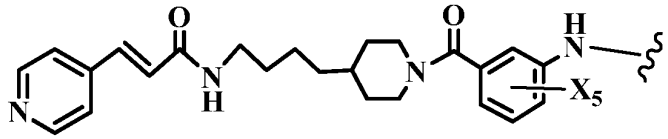

NP01,

NP02,


NP03,

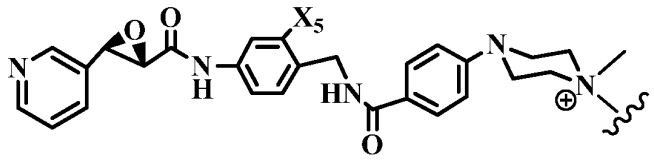

NP04,


NP05,


NP06,

NP07,

NP08,


NP09,

【０１６２】

式中、

【化３２】

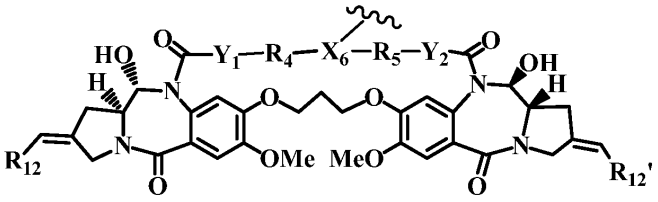
は上記と同じである；X_5は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、OR_1、R_1、OPO_3H_2、OSO_3H、NHR_1、$OCOR_1$、$NHCOR_1$である。

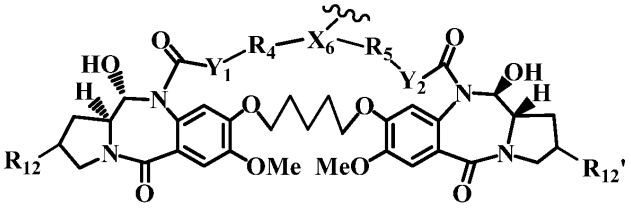
【０１６３】

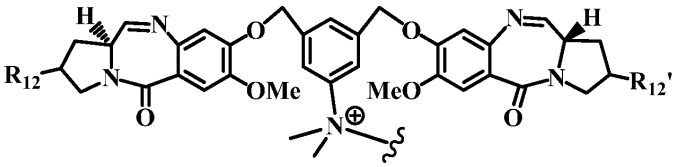
ベンゾジアゼピン二量体及びその類縁体（例えば、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）若しくは（トマイマイシン）の二量体、インドリノベンゾジアゼピン（ＩＧＮ）の二量体、イミダゾベンゾチアジアゼピンの二量体、又はオキサゾリジノベンゾジアゼピンの二量体）は、二本鎖ＤＮＡに結合するイミン官能基１以上のを含む抗腫瘍剤、又はそれらの同等物である。ＰＢＤ及びＩＧＮ分子は天然産物であるアトラマイシン（ａｔｈｒａｍｙｃｉｎ）に基づいており、プリン－グアニン－プリン配列を優先して配列選択的にＤＮＡと相互作用する。本発明において好ましいベンゾジアゼピン二量体は、以下に例示されている：米国特許第8，153，627；8,034,808；7,834,005；7，741，319；7，704，924；7,691,848；7,678,787；7,612,062；7、608、615；7,557,099；7，528，128；7，528，126；7,511,032；7，429，658；7，407，951；7，326，700；7，312、210；7,265、105；7,202,239；7,189,710；7,173,026；7,109,193；7,067,511；7,064,120；7,056,913；7,049,311；7,022,699；7,015,215；6,979,684；6,951,853；6,884,799；6,800,622；6，747，144；6,660,856；6，608，192；6,562,806；6，977，254；6,951,853；6,909,006；6，344，451；5，880,122；4，935，362；4,764,616；4,761,412；4,723,007；4,723,003；4，683,230；4,663,453；4,508,647；4，464，467；4,427,587；4,000,304；米国特許出願公開20100203007、20100316656、20030195196。抗体－ベンゾジアゼピン二量体の共役体の構造の例を、以下のＰＢ０１、ＰＢ０２、ＰＢ０３、ＰＢ０４、ＰＢ０５、ＰＢ０６、ＰＢ０７、ＰＢ０８、ＰＢ０９、ＰＢ１０、ＰＢ１１、ＰＢ１２、ＰＢ１３、ＰＢ１４、ＰＢ１５、及びＰＢ１６に示す。

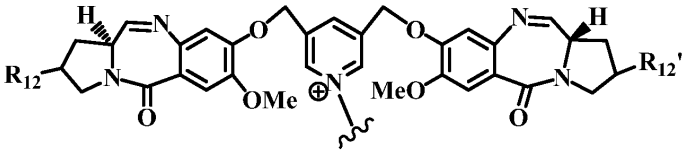
【０１６４】

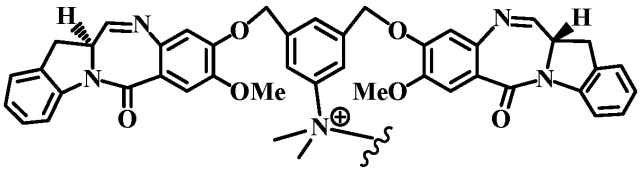
【化３３】

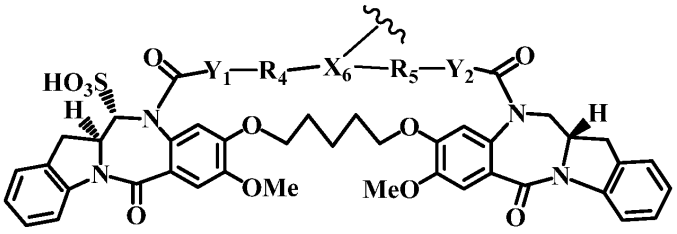

PB01,

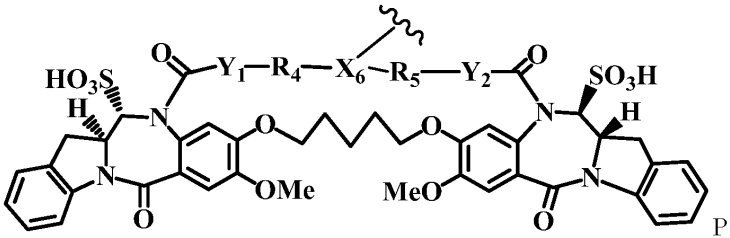

PB02,

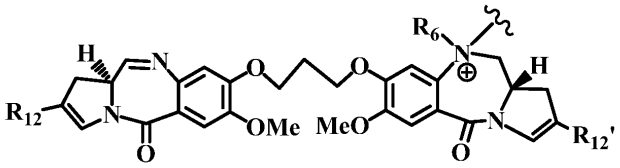

PB03,

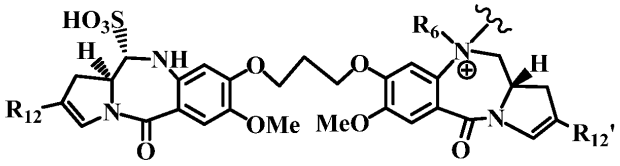

PB04,

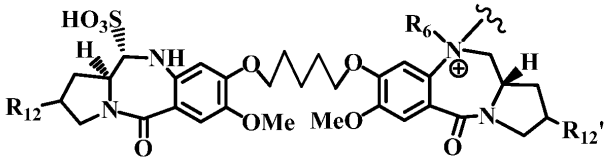

PB05,

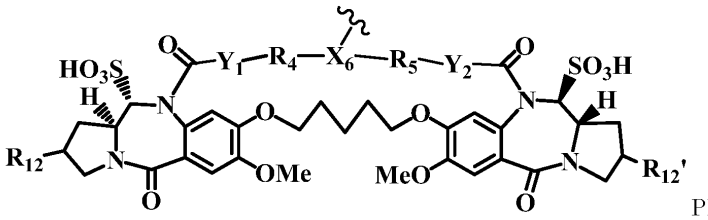

PB06,

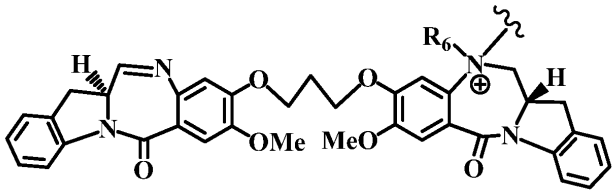

PB07,

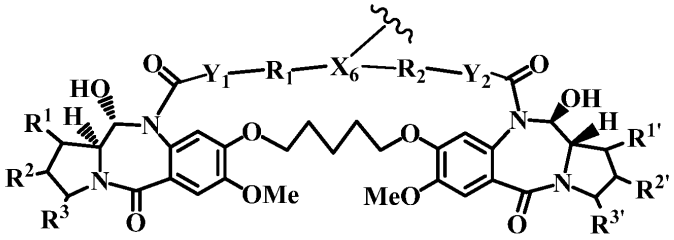

PB08,

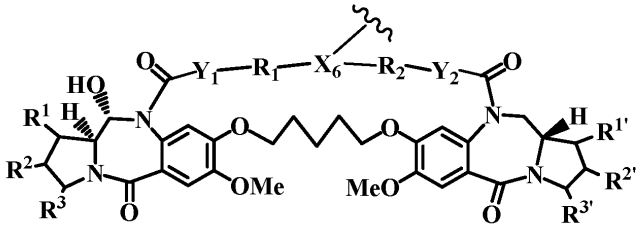

PB09,

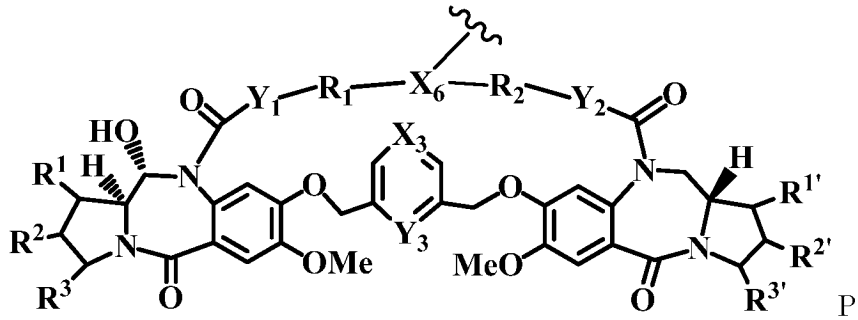

PB10,


PB11,

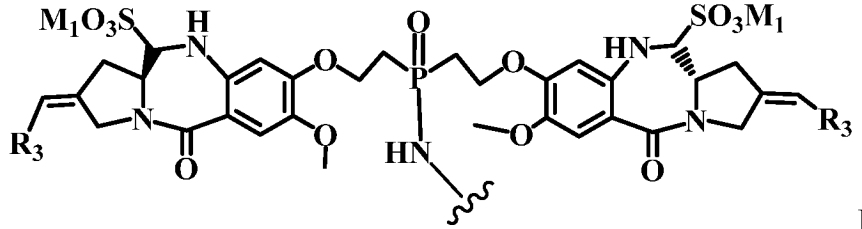

PB12,


PB13,


PB14,



PB15,



PB16,

又は１以上の化学元素の同位体、又は薬学的に許容される塩、水和物、若しくは水和塩、又はこれらの化合物の多形結晶構造、又は光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、若しくはエナンチオマー。

【０１６５】

式中、X_1、X_2、Y_1、Y_2、Z_1、Z_2、及びｎは、上記と同じ定義である。好ましくは、X_1、X_2、Y_1、及びY_2は独立して、Ｏ、Ｎ、ＮＨ、ＮＨＮＨ、NR_5、Ｓ、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｓ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R_1）、Ｎ（R_1）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_1）、ＣＨ、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）、及びＣ（Ｏ）NR_1である。

【０１６６】

R^1、R^2、R^3、$R^{1'}$、$R^{2'}$、及び$R^{3'}$は独立して、Ｈ；Ｆ；Ｃｌ；＝Ｏ；＝Ｓ；ＯＨ；ＳＨ；C_1－C_8直鎖若しくは分岐アルキル、アリール、アルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、エステル（$COOR_5$又は－ＯＣ（Ｏ）R_5）、エステル（OR_5）、アミド（$CONR_5$）、カーバメート（$OCONR_5$）、アミン（NHR_5、NR_5R_5'）、ヘテロシクロアルキル、又はアシルオキシルアミン（－Ｃ（Ｏ）ＮＨＯＨ、－ＯＮＨＣ（Ｏ）R_5）；又は１～２０個の天然若しくは非天然アミノ酸を含むペプチド、又は式（OCH_2CH_2）ｐ若しくは（$OCH_2CH(CH_3)$）ｐを有するポリエチレンオキシ単位であり、式中、ｐは１～約１０００の整数である；２個のＲ：R^1R^2、R^2R^3、R^1R^3、$R^{1'}R^{2'}$、$R^{2'}R^{3'}$、又は$R^{1'}R^{3'}$は独立して、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、又はアルキルシクロアルキル基の３～８員の環を形成することができる。

【０１６７】

X_3及びY_3は独立して、Ｎ、ＮＨ、ＣＨ、若しくはCR_1であり、又はX_3及びY_3はのいずれか１つは欠いてもよい；

【０１６８】

R_1及びR_2は、C_1～C_8の直鎖又は分枝アルキル、ヘテロアルキル；C_3～C_8アリール、ヘテロアリール、アルキルシクロアルキル、アシルオシル、アルキルアリール、アルキルアリールオキシル、アルキルアリールアミノ、アルキルアリールチオール；又は１～６個の同一の又は異なるアミノ酸／ペプチド配列（Ａｒ）ｒ（ｒ＝１－６）である。

【０１６９】

R_4、R_5、R_5'、R_6、R_{12}、及びR_{12}'は独立して、Ｈ、ＯＨ、NH_2、ＮＨ（CH_3）、$NHNH_2$、ＣＯＯＨ、ＳＨ、OZ_3、SZ_3、Ｆ、Ｃｌ、又はC_1－C_8直

鎖若しくは分岐アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、アシルオキシルアミンである。

【０１７０】

Z_3は、Ｈ、ＯＰ（Ｏ）（OM_1）（OM_2）、OCH_2OP（Ｏ）（OM_1）（OM_2）、OSO_3M_1、又はＯ－グリコシド（グルコシド、ガラクトシド、マンノシド、グルクロノシド／グルクロニド、アロシド、フルクトシド等）、ＮＨ－グリコシド、Ｓ－グリコシド、若しくはCH_2－グリコシドである；M_1及びM_2は独立して、Ｈ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、NH_4、$NR_1R_2R_3$である；

【０１７１】

X_6は、ＣＨ、Ｎ、Ｐ（Ｏ）ＮＨ、Ｐ（Ｏ）NR_1、ＣＨＣ（Ｏ）ＮＨ、C_3～C_8アリール、ヘテロアリール、アルキルシクロアルキル、アシルオキシ、アルキルアリール、アルキルアリールオキシ、アルキルアリールアミノ、又はＡａ（アミノ酸、好ましくはＬｙｓ、Ｐｈｅ、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｈｉｓ、Ｃｙｓ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ｇｌｎ、Ａｓｎ、Ａｒｇから選択される）である。

【０１７２】

【化３４】

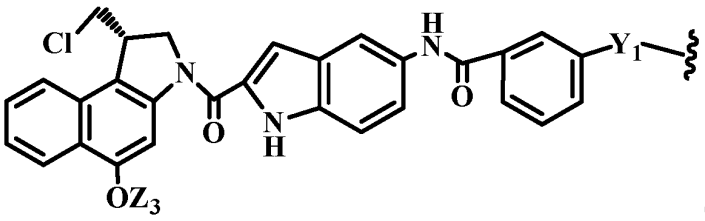
は、上記と同じ定義である。

【０１７３】

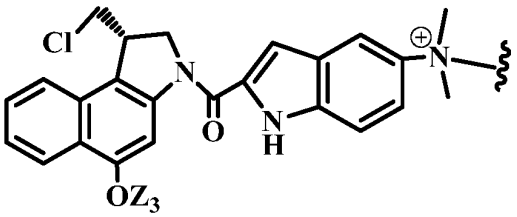
ＣＣ－１０６５類縁体及びデュオカルマイシン類縁体も、本発明の方法の共役に好ましく使用される。ＣＣ－１０６５類縁体及びデュオカルマイシン類縁体の例、並びにそれらの合成は、以下に記載されている。Warpehoski, et al, J. Med. Chem. 31:590603 (1988); D. Boger et al., J. Org. Chem; 66; 6654-61、2001; 米国特許番号: 4169888、4391904、4671958、4816567、4912227、4923990、4952394、4975278、4978757、4994578、5037993、5070092、5084468、5101038、5117006、5137877、5138059、5147786、5187186、5223409、5225539、5288514、5324483、5332740、5332837、5334528、5403484、5427908、5475092、5495009、5530101、5545806、5547667、5569825、5571698、5573922、5580717、5585089、5585499、5587161、5595499、5606017、5622929、5625126、5629430、5633425、5641780、5660829、5661016、5686237、5693762、5703080、5712374、5714586、5739116、5739350、5770429、5773001、5773435、5786377、5786486、5789650、5814318、5846545、5874299、5877296、5877397、5885793、5939598、5962216、5969108、5985908、6060608、6066742、6075181、6103236、6114598、6130237、6132722、6143901、6150584、6162963、6172197、6180370、6194612、6214345、6262271、6281 354、6310209、6329497、6342480、6486326、6512101、6521404、6534660、6544731、6548530、6555313、6555693、6566336、6586618、6593081、6630579、6756397、6759509、6762179、6884869、6897034、6946455、7049316、7087600、7091186、7115573、7129261、7214663、7223837、7304032、7329507、7,329,760、7,388,026、7,655,660、7,655,661、7,906,545、及び8,012,978。本特許の連結体を介した抗体－ＣＣ－１０６５類縁体の共役体の構造の例は、以下のＣＣ０１、ＣＣ０２、ＣＣ０３、ＣＣ０４、ＣＣ０５、ＣＣ０６、及びＣＣ０７に示されている。

【０１７４】

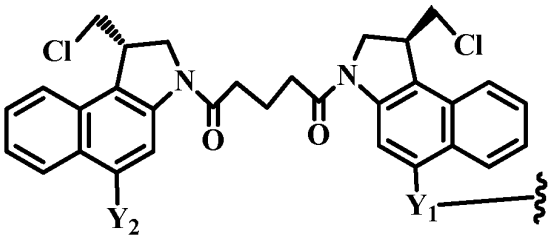
【化３５】



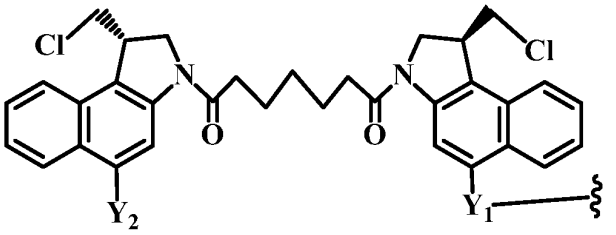
CC01,



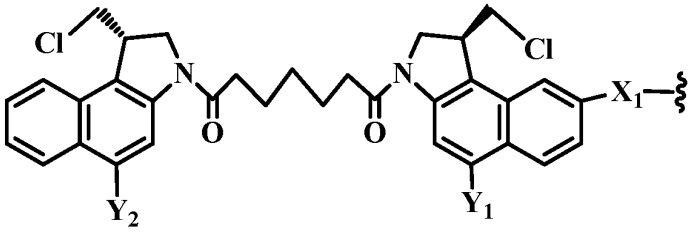
CC02,



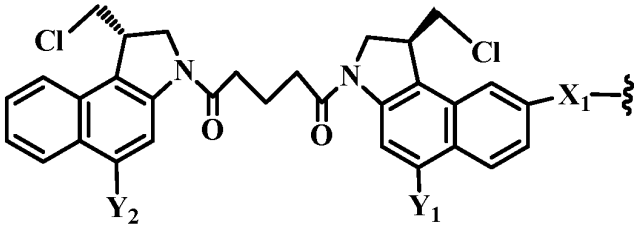
CC03,



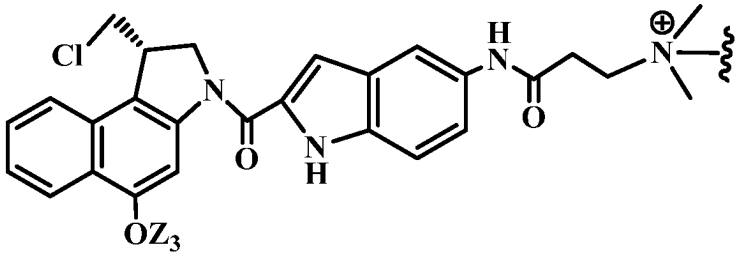
CC04,



CC05,



CC06,



CC07,

【０１７５】
式中、
X_1、X_2、Y_1、及びY_2は、接続部位
【化３６】

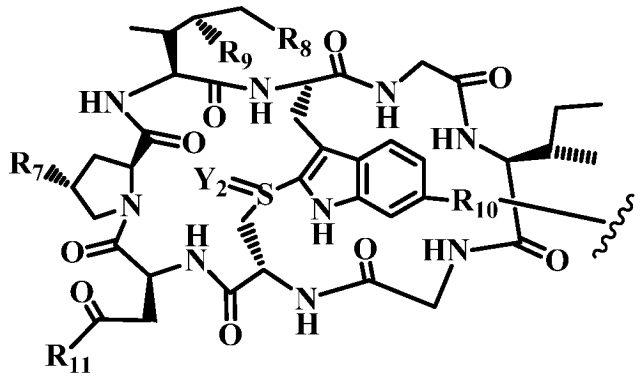
と結合している場合、独立して、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＮＨ、NR_5、Ｓ、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｓ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R_1）、Ｎ（R_1）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_2）、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）、及びＣ（Ｏ）NR_1である；または、接続部位
【化３７】

と結合していない場合、ＯＨ、NH_2、$NHNH_2$、NHR_1、ＳＨ、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＯＣ（Ｏ）NH_2、ＯＣ（Ｏ）ＯＨ、ＮＨＣ（Ｏ）NH_2、ＮＨＣ（Ｏ）ＳＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ（R_1）、Ｎ（R_1）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（R_2）、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、及びＣ（Ｏ）NHR_1である。
【０１７６】
Z_3は、Ｈ、ＰＯ（OM_1）（OM_2）、SO_3M_1、$CH_2PO(OM_1)(OM_2)$、$CH_3N(CH_2CH_2)_2NC(O)-$、$O(CH_2CH_2)_2NC(O)-$、R_1、又はグリコシドである；R_1、R_2、R_3、M_1、M_2、及びｎは、上記の定義と同じである。
【０１７７】
アマトキシン及びその類縁体は、少なくとも１０種類の有毒化合物を含むサブグループであり、いくつかの有毒キノコ属に最初に見出され、最もよく知られているタマゴテングダケ及び他のいくつかのキノコでも本特許の共役に好ましく使用される。これら１０個のアマトキシン類、即ち、α－アマニチン、β－アマニチン、γ－アマニチン、ε－アマニチン、アマヌリン、アマヌリン酸、アマニンアミド、及びアマニン、プロアマヌリンは、３５個のアミノ酸を含むタンパク質の合成前駆体として合成され、最終的に８個のアミノ酸プロリルオリゴペプチダーゼによって開裂された剛直な二環式ペプチドである（Litten, W. 1975 Scientific American232 (3): 90-101;H. E. Hallen, et al 2007 Proc. Nat. Aca. Sci. USA 104, 19097-101; K. Baumann, et al, 1993 Biochemistry 32 (15): 4043-50; Karlson-Stiber C, Persson H. 2003, Toxicon 42 (4): 339-49; Horgen, P. A. et al. 1978 Arch. Microbio. 118 (3): 317-9）。アマトキシン類は、ＲＮＡポリメラーゼＩＩ（Ｐｏｌ　ＩＩ）を阻害し、遺伝子の転写及びタンパク質の生合成を遮断することにより、細胞を殺す（Brodner, O. G. and Wieland, T. 1976 Biochemistry, 15(16): 3480-4; Fiume, L., Curr Probl Clin Biochem, 1977, 7: 23-8; Karlson-Stiber C, Persson H. 2003, Toxicon 42(4): 339-49; Chafin, D. R. , Guo, H. & Price, D. H. 1995 J. Biol. Chem. 270 (32): 19114-19; Wieland (1983) Int. J. Pept. Protein Res. 22(3): 257-76.）。アマトキシン類は、タマゴテングダケから収集して（Yocum, R. R. 1978 Biochemistry 17(18): 3786-9; Zhang, P. et al, 2005, FEMS Microbiol. Lett.252(2), 223-8)、又は担子菌門（Ｂａｓｉｄｉｏｍｙｃｅｔｅ）を用いた発酵により（Muraoka, S. and Shinozawa T., 2000 J. Biosci. Bioeng. 89(1): 73-6)、又はＡ．　Ｆｉｓｓａを用いた発酵により（Guo, X. W., et al, 2006 Wei Sheng Wu Xue Bao 46(3): 373-8）、又はコレラタケモシクハヒメアジロガサモドキの培養により（WO/1990/009799, JP11137291）、調製することができる。しかし、これらの単離及び発酵の収率はかなり低い（培養物５ｍｇ／ｌ未満）。過去３０年間におい

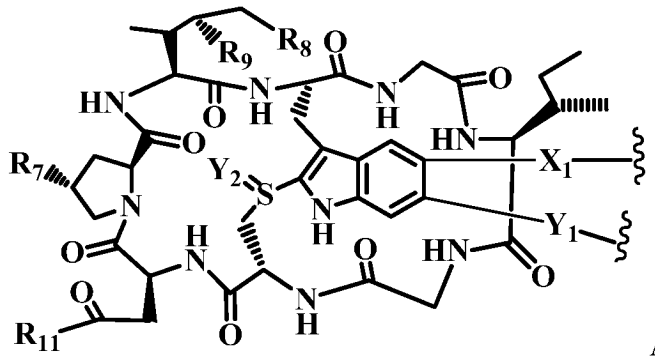
て、アマトキシン及びその類縁体の調製方法がいくつか報告されており（W. E. Savige, A. Fontana, Chem. Commun. 1976, 600-1; Zanotti, G., et al, Int J Pept Protein Res, 1981. 18(2): 162-8; Wieland, T., et al, Eur. J. Biochem. 1981, 117, 161-4; P. A. Bartlett, et al, Tetrahedron Lett. 1982, 23, 619-22; Zanotti, G., et al., Biochim Biophys Acta, 1986. 870(3): 454-62; Zanotti, G., et al., Int. J. Peptide Protein Res. 1987, 30, 323-9; Zanotti, G., et al., Int. J. Peptide Protein Res. 1987, 30, 450-9; Zanotti, G., et al., Int J Pept Protein Res, 1988. 32(1): 9-20; G. Zanotti, T. et al, Int. J. Peptide Protein Res. 1989, 34, 222-8; Zanotti, G., et al., Int J Pept Protein Res, 1990. 35(3): 263-70; Mullersman, J. E. and J. F. Preston, 3rd, Int J Pept Protein Res, 1991. 37(6): 544-51; Mullersman, J.E., et al, Int J Pept Protein Res, 1991. 38(5): 409-16; Zanotti, G., et al, Int J Pept Protein Res, 1992. 40(6): 551-8; Schmitt, W. et al, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 4380-7; Anderson, M.O., et al, J. Org. Chem., 2005, 70(12): 4578-84; J. P. May, et al, J. Org. Chem. 2005, 70, 8424-30; F. Brueckner, P. Cramer, Nat. Struct. Mol. Biol. 2008, 15, 811-8; J. P. May, D. M. Perrin, Chem. Eur. J. 2008, 14, 3404-9; J. P. May, et al, Chem. Eur. J. 2008, 14, 3410-17; Q. Wang, et al, Eur. J. Org. Chem. 2002, 834-9; May, J. P. and D. M. Perrin, Biopolymers, 2007. 88(5): 714-24; May, J. P., et al., Chemistry, 2008. 14(11): 3410-7; S. De Lamo Marin, et al, Eur. J. Org. Chem. 2010, 3985-9; Pousse, G., et al., Org Lett, 2010. 12(16): 3582-5; Luo, H., et al., Chem Biol, 2014. 21(12): 1610-7; Zhao, L., et al., Chembiochem, 2015. 16(10): 1420-5）、これらのほとんどは部分合成法である。その極めて強力な効力と特有の細胞毒性メカニズムにより、アマトキシン類は共役のペイロードとして用いられている（Fiume, L., Lancet, 1969. 2 (7625): 853-4; Barbanti-Brodano, G. and L. Fiume, Nat New Biol, 1973. 243(130): 281-3; Bonetti, E., M. et al, Arch Toxicol, 1976. 35(1): p. 69-73; Davis, M. T., Preston, J. F. Science 1981, 213, 1385-1388; Preston, J.F., et al, Arch Biochem Biophys, 1981. 209(1): 63-71; H. Faulstich, et al, Biochemistry 1981, 20, 6498-504; Barak, L.S., et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 1981. 78(5): 3034-8; Faulstich, H. and L. Fiume, Methods Enzymol, 1985. 112: 225-37; Zhelev, Z., A. et al, Toxicon, 1987. 25(9): 981-7; Khalacheva, K., et al, Eksp Med Morfol, 1990. 29(3): 26-30; U. Bermbach, H. Faulstich, Biochemistry 1990, 29, 6839-45; Mullersman, J. E. and J. F. Preston, Int. J. Peptide Protein Res. 1991, 37, 544-51; Mullersman, J.E. and J. F. Preston, Biochem Cell Biol, 1991. 69(7): 418-27; J. Anderl, H. Echner, H. Faulstich, Beilstein J. Org. Chem. 2012, 8, 2072-84; Moldenhauer, G., et al, J. Natl. Cancer Inst. 2012, 104, 622-34; A. Moshnikova, et al; Biochemistry 2013, 52, 1171-8; Zhao, L., et al., Chembiochem, 2015. 16(10): 1420-5; Zhou, B., et al., Biosens Bioelectron, 2015. 68: 189-96; WO2014/043403, US20150218220, EP 1661584）。我々はしばらくの間、アマトキシン類の共役を研究していた。本発明に適用されるアマトキシン類の構造は、好ましくは、以下のＡｍ０１、Ａｍ０２、及びＡｍ０３、又は１若しくは複数の化学元素の同位体置換、又は薬学的に許容される塩、水和物若しくは水和塩、又はこれらの化合物の多結晶構造、又は光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、若しくはエナンチオマーである：

【０１７８】

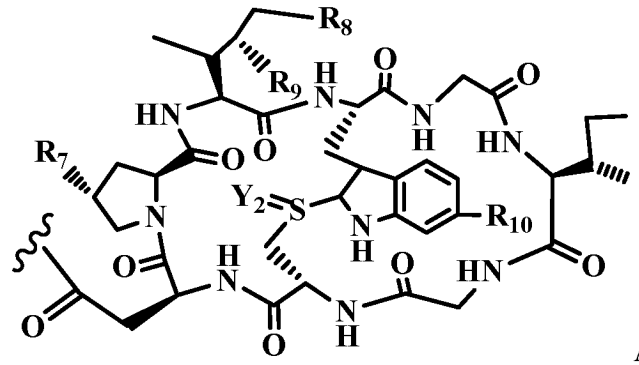
【化３８】



Am01,



Am02,



Am03,

【０１７９】

式中、X_1及びY_1は独立して、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＮＨ、NR_5、Ｓ、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｓ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R_1）、Ｎ（R_1）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_1）、CH_2、ＣＨＮＨ、CH_2O、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）、及びＣ（Ｏ）NR_1である；

【０１８０】

R_7、R_8、及びR_9は独立して、Ｈ、ＯＨ、OR_1、NH_2、NHR_1、C_1～C_6アルキル、又は欠いている；

【０１８１】

Y_2は、Ｏ、O_2、NR_1、ＮＨ、又は欠いている；

【０１８２】

R_{10}は、CH_2、Ｏ、ＮＨ、NR_1、ＮＨＣ（Ｏ）、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）（NR_1）、（NR_1）Ｃ（Ｏ）（NR_1）、Ｃ（Ｏ）R_1、又は欠いている；

【０１８３】

R_{11}は、ＯＨ、NH_2、NHR_1、$NHNH_2$、ＮＨＮＨＣＯＯＨ、Ｏ－R_1－ＣＯＯＨ、ＮＨ－R_1－ＣＯＯＨ、ＮＨ－（Ａａ）$_r$ＣＯＯＨ、Ｏ（CH_2CH_2O）$_p$$CH_2CH_2OH$、Ｏ（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2NH_2$、ＮＨ（$CH_2CH_2O$）$_p$Ｃ

$H_2CH_2NH_2$、NR_1R_2、$O(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_2-COOH$、$NH(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_2COOH$、$NH-Ar-COOH$、$NH-Ar-NH_2$、$O(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_2-NHSO_3H$、$NH(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_2NHSO_3H$、$R_1-NHSO_3H$、$NH-R_1-NHSO_3H$、$O(CH_2CH_2O)_p-CH_2CH_2NHPO_3H_2$、$NH(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_2NHPO_3H_2$、$OR_1$、$R_1-NHPO_3H_2$、$R_1-OPO_3H_2$、$O(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_2OPO_3H_2$、$OR_1-NHPO_3H_2$、$NH-R_1-NHPO_3H_2$、又は$NH(CH_2CH_2O)_pCH_2-CH_2NHPO_3H_2$であり、ここで、$(Aa)_r$は１～８個のアミノ酸である；

【０１８４】

ｎ及びm_1は独立して、１～２０である；

【０１８５】

ｐは１～５０００である；

【０１８６】

R_1、R_2、Ａｒ、及び

【化３９】

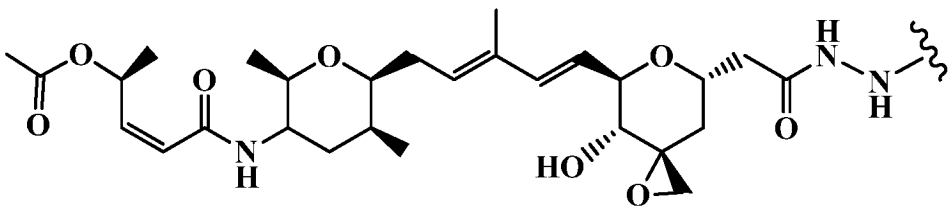
は、上記の定義と同じである。

【０１８７】

スプライセオスタチン類及びプラジエノリド類は、スプライシングを阻害し、スプライセオソームＳＦ３ｂと相互作用する抗腫瘍化合物である。スプライセオスタチン類の例は、これらに限定されないが、Ｓｐ－０１のコア構造を有する、スプライセオスタチンＡ、ＦＲ９０１４６４、及び（２Ｓ，３Ｚ）－５－｛［（２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－｛（２Ｅ，４Ｅ）－５－［（３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，７Ｓ）－７－（２－ヒドラジニル－２－オキソエチル）－４－ヒドロキシ－１，６－ジオキサスピロ［２．５］オクト－５－イル］－３－メチルペンタ－２，４－ジエン－１－イル－１｝－２，５－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アミノ｝－５－オキソペンタ－３－エン－２－イルアセテートである：

【０１８８】

【化４０】



(Sp-01),

【０１８９】

プラジエノリド類の例は、これらに限定されないが、プラジエノライドＢ、プラジエノライドＤ、及びＥ７１０７である。

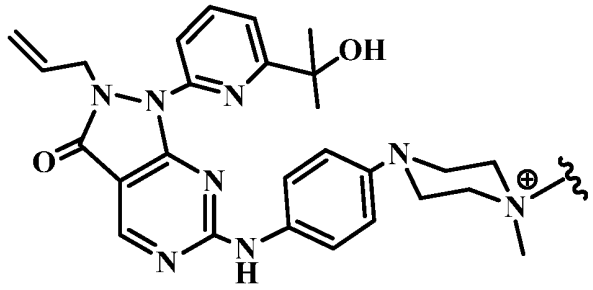
【０１９０】

抗体様タンパク質のセリン、スレオニン、又はチロシンアミノ酸にリン酸基（PO_4）を付加する酵素の作用をブロックするプロテインキナーゼ阻害剤は、タンパク質の機能を調節できる。がんにおけるプロテインキナーゼ（変異体又は過剰発現キナーゼを含む。）の過剰活性、又は他の疾患要因を克服するために細胞機能を調節による疾患の治療に用いることができる。プロテインキナーゼ阻害剤の構造は、好ましくは、以下の式ＰＫ０１～ＰＫ４０を有するアダボセルチブ、アファチニブ、アキシチニブ、バフェチニブ、ボスチ

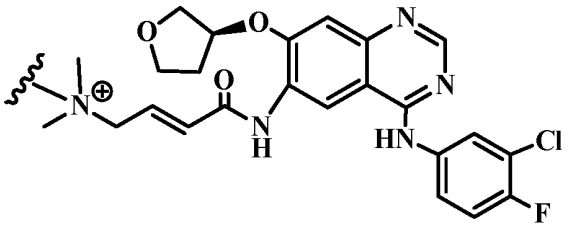
ニブ、コビメチニブ、クリゾチニブ、カボザンチニブ、ダサチニブ、エントレクチニブ、エルダフィチニブ、エルロチニブ、エルロチニブ、フォスタマチニブ、ゲフィチニブ、イブルチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、ムブリチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、ペガプタニブ、ポナチニブ、レバスチニブ、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、ＳＵ６６５６、トファシチニブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、エントレクチニブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、ダコミチニブ、ネラチニブ、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、オシメルチニブ、ＡＺＤ３７５９、ナザルチニブ（ＥＧＦ８１６）である：

【０１９１】

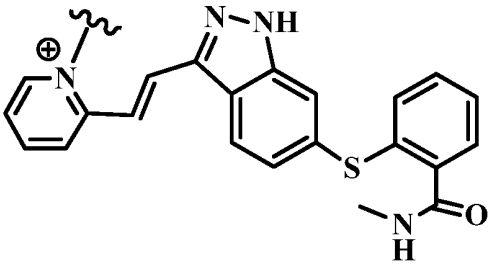
【化４１】



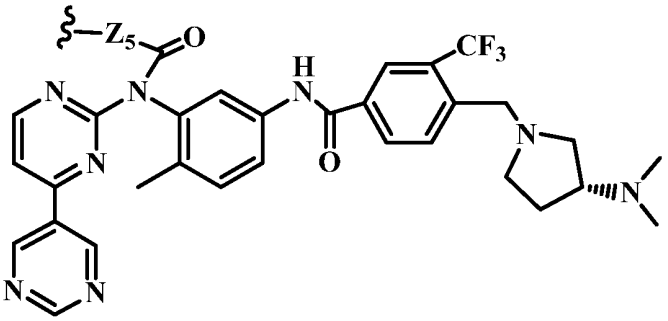
PK01，アダボセルチブ，



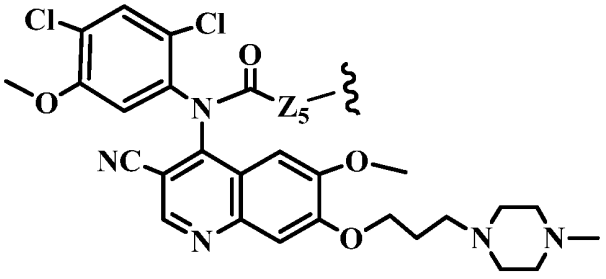
PK02，アファチニブ，



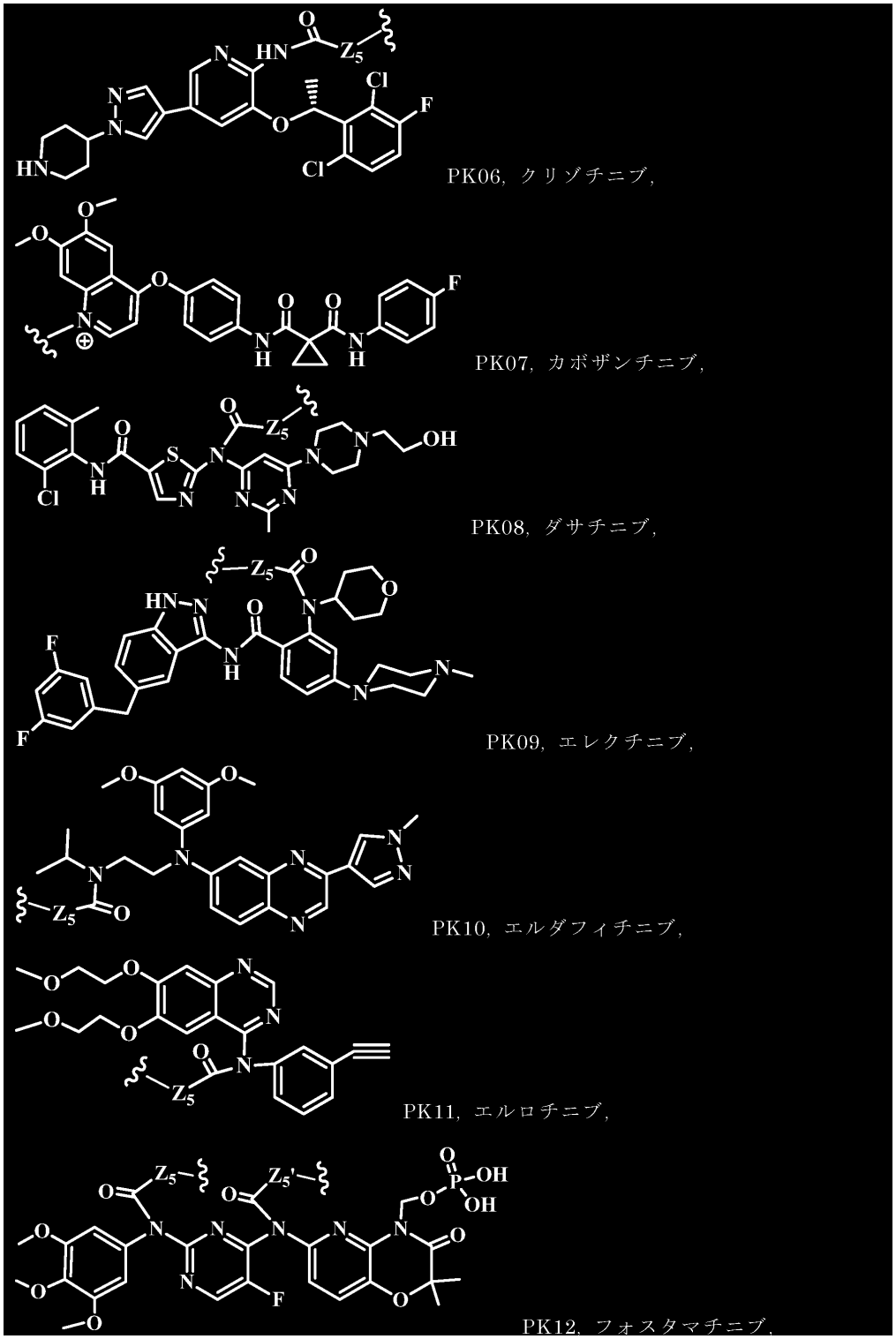
PK03，アキシチニブ，



PK04，バフェチニブ



PK05，ボスチニブ，



PK06，クリゾチニブ，

PK07，カボザンチニブ，

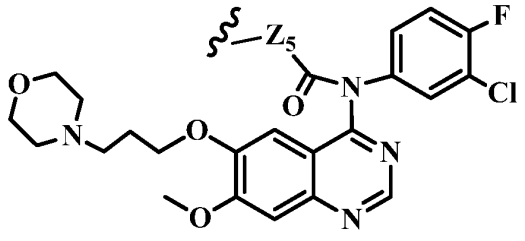
PK08，ダサチニブ，

PK09，エレクチニブ，

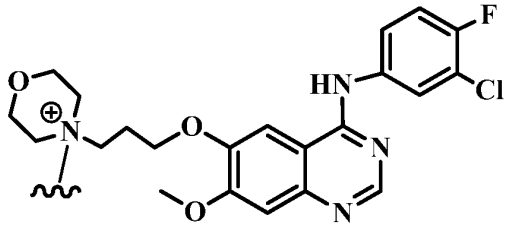
PK10，エルダフィチニブ，

PK11，エルロチニブ，

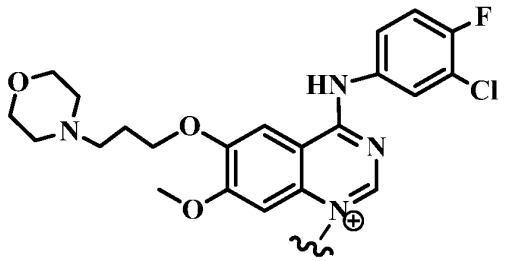
PK12，フォスタマチニブ，



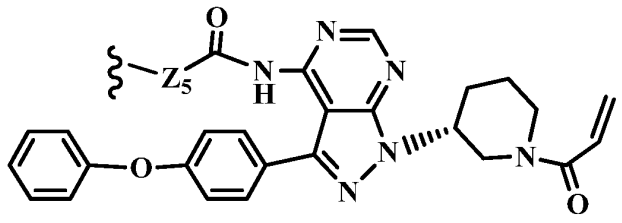
PK13，ゲフィチニブ，



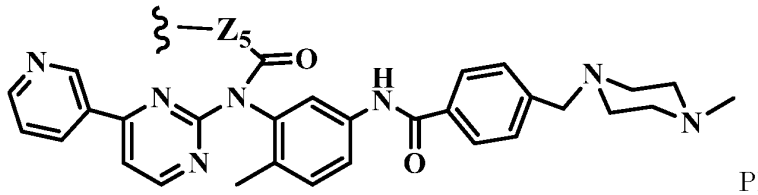
PK14，ゲフィチニブ，



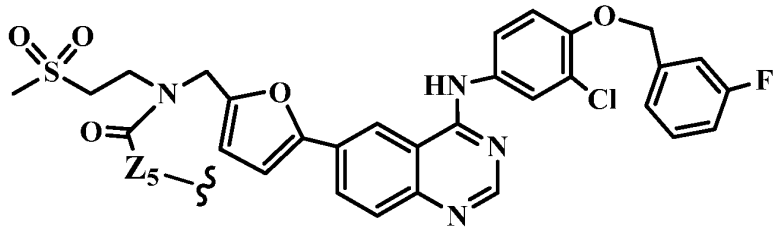
PK15，ゲフィチニブ，



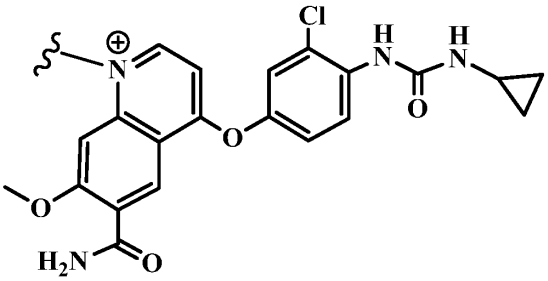
PK16，イブルチニブ，



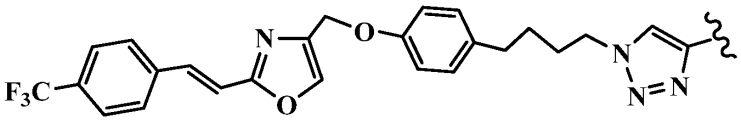
PK17，イマチニブ，



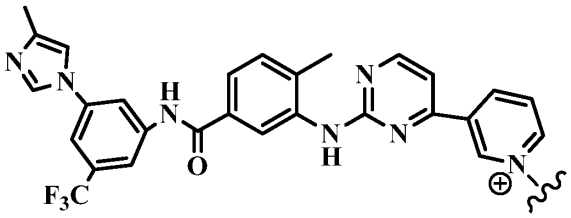
PK18，ラパチニブ，



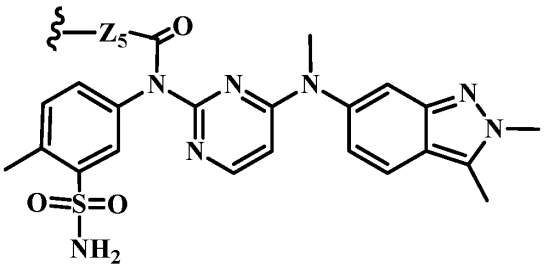
PK19，レンバチニブ，



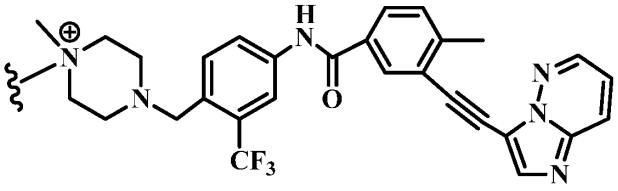
PK20，ムブリチニブ，



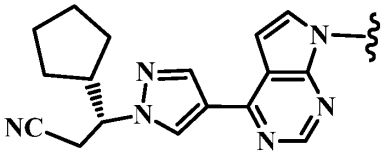
PK21，ニロチニブ，



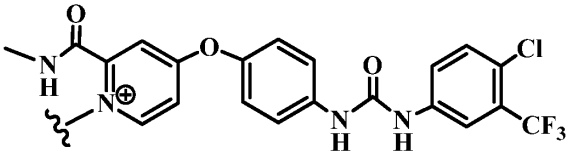
PK22，パゾパニブ，



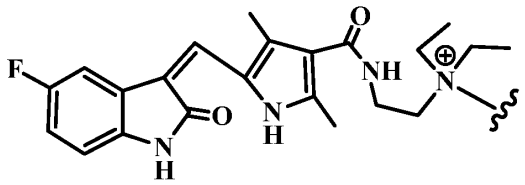
PK23，ポナチニブ，



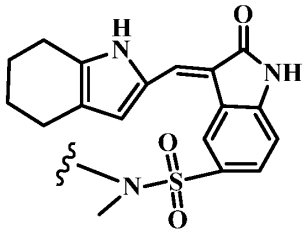
PK24，ルキソリチニブ，



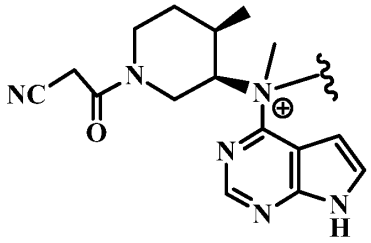
PK25，ソラフェニブ，



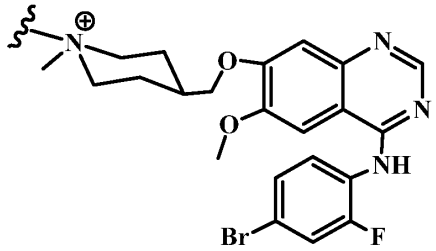
PK26, スニチニブ,



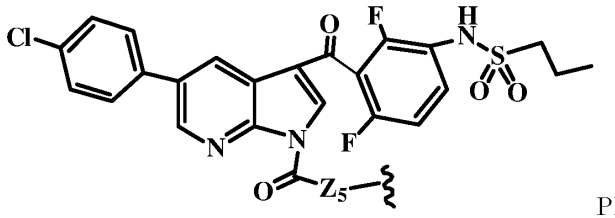
PK27, SU6656,



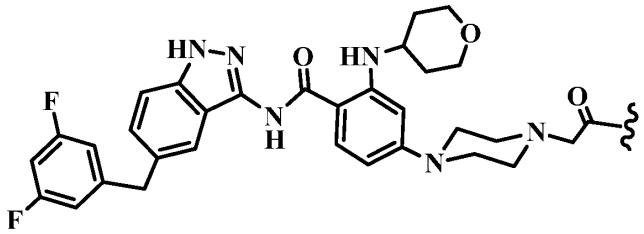
PK28, トファシチニブ,



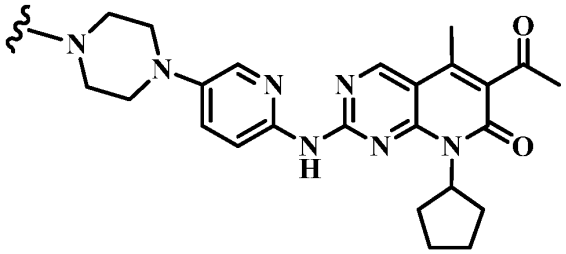
PK29, バンデタニブ,



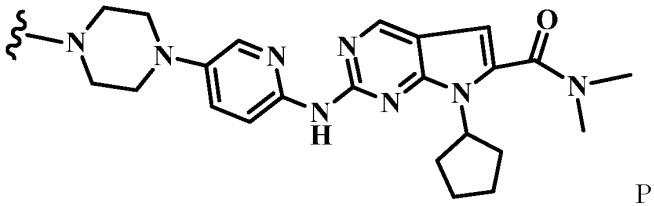
PK30, ベムラフェニブ;



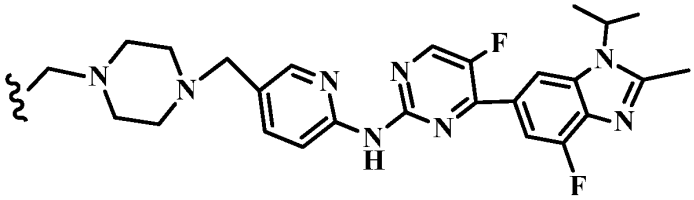
PK 31, エレクチニブ;



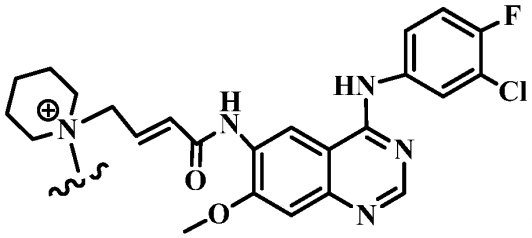
PK-32，パルボシクリブ類似体，



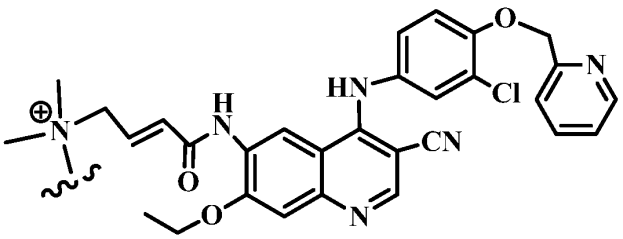
PK-33，リボシクリブ，



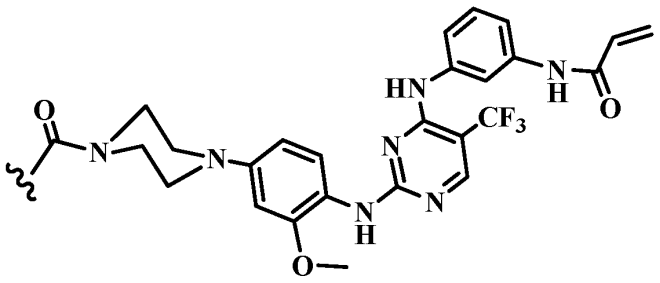
PK-34，アベマシクリブ，



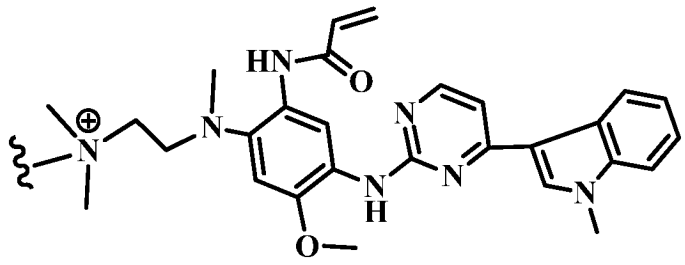
PK-35，ダコミチニブ，



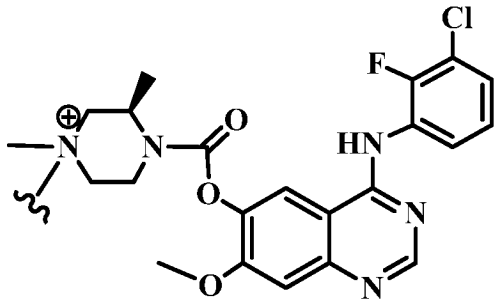
PK-36，ネラチニブ，



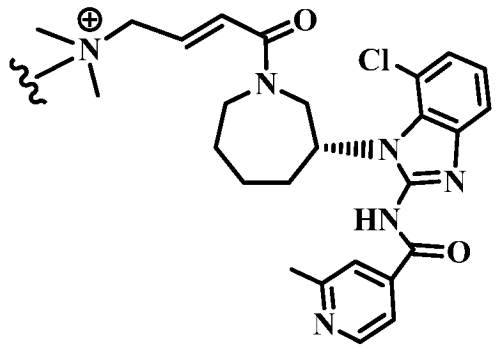
PK-37，ロシレチニブ（CO-1686），



PK-38, オシメルチニブ,



PK-39, AZD3759,



PK-40, ナザルチニブ (EGF816),

【０１９２】

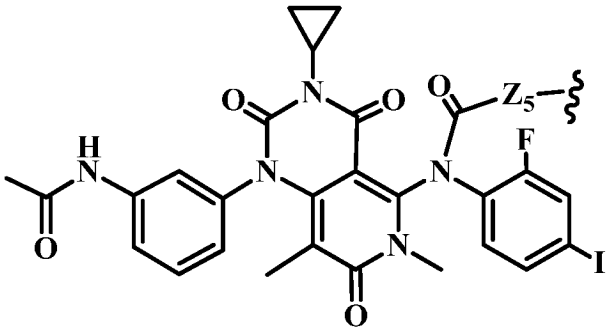
式中、Z_5及びZ_5は独立して、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＮＨ、NR_5、Ｓ、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｓ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R_1）、Ｎ（R_1）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_2）、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）、及びＣ（Ｏ）NR_1から選択される。

【０１９３】

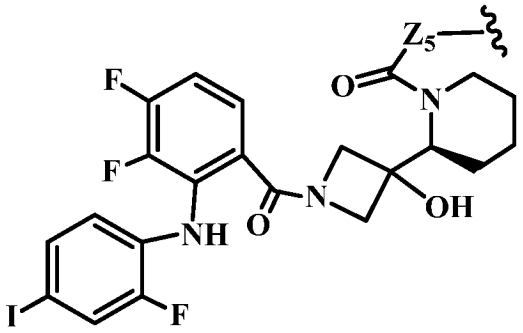
ＭＥＫ阻害剤は、一部のがんで過剰に活性化することが多い分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼＭＥＫ１及び／又はＭＥＫ２を阻害する。ＭＥＫ阻害剤は、ＢＲＡＦ変異黒色腫、ＫＲＡＳ／ＢＲＡＦ変異結腸直腸がん、乳がん、及び非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）の治療に特に使用されます。ＭＥＫ阻害剤は、ＰＤ０３２５９０１、セルメチニブ（ＡＺＤ６２４４）、コビメチニブ（ＸＬ５１８）、レファメチニブ、トラメチニブ（ＧＳＫ１１２０２１２）、ピマセルチブ、ビニメチニブ（ＭＥＫ１６２）、ＡＺＤ８３３０、ＲＯ４９８７６５５、ＲＯ５１２６７６６、ＷＸ－５５４、Ｅ６２０１、ＧＤＣ－０６２３、ＰＤ－３２５９０１、及びＴＡＫ－７３３から選択される。好ましいＭＥＫ阻害剤は、以下の式を有するトラメチニブ（ＧＳＫ１１２０２１２）、コビメチニブ（ＸＬ５１８）、ビニメチニブ（ＭＥＫ１６２）、セルメチニブから選択される：

【０１９４】

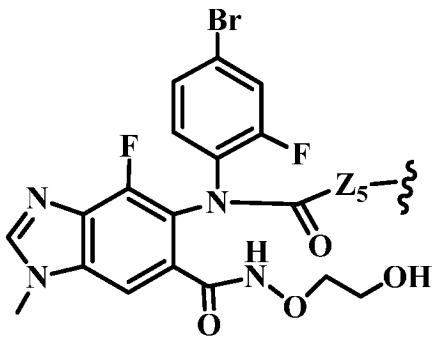
【化４２】



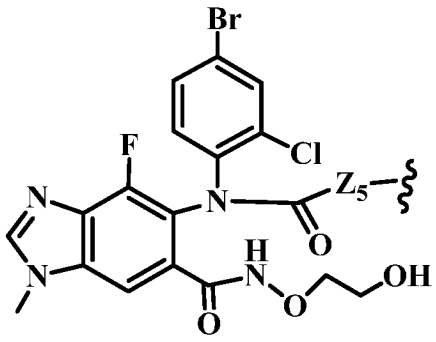
MEK01，トラメチニブ，



MEK02，コビメチニブ，



MEK03，ビニメチニブ，



MEK04，セルメチニブ，

【０１９５】

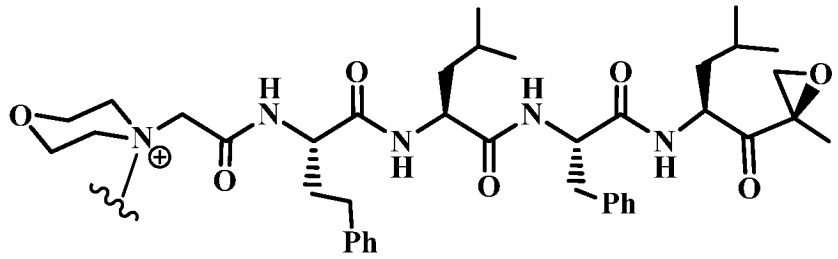
式中、Z_5は、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＮＨ、NR_5、Ｓ、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｓ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R_1）、Ｎ（R_1）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_2）、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）、及びＣ（Ｏ）NR_1から選択される。

【０１９６】

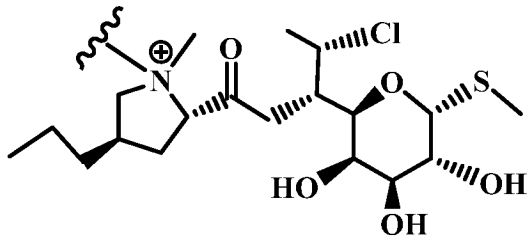
共役体のペイロードとして使用されるプロテアーゼ阻害剤は、好ましくは、以下の構造を有するカルフィルゾミブ、クリンダマイシン、レタパムリン、及びインジブリンから選択される：

【０１９７】

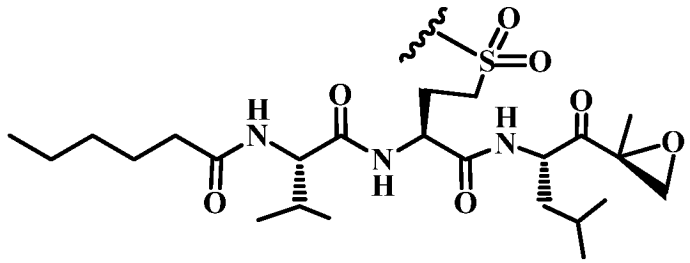
【化４３】



PI01，カルフィゾミド，



PI02，クリンダマイシン，



PI03，カルマフィシンアナログ

【０１９８】

免疫毒素は通常、細菌又は植物タンパク質から誘導される細胞毒性タンパク質である高分子薬物であり、例えば、ジフテリア毒素（ＤＴ）、コレラ毒素（ＣＴ）、トリコサンチン（ＴＣＳ）、ジアンチン（Ｄｉａｎｔｈｉｎ）、シュードモナス外毒素Ａ（ＥＴＡ）、発赤毒素、ジフテリア毒素、ＡＢ毒素、ＩＩＩ型外毒素等が挙げられる。また、活性化するためにタンパク質加水分解処理を必要とする、毒性が高い細菌性孔形成プロ毒素でもよい。このプロ毒素の例としては、プロエロリジン及びその遺伝的改変体であるトプサリシンが挙げられる。トプサリシンは、前立腺に存在する酵素によって選択的に活性化されるように設計された修飾された組換えタンパク質であり、隣接する組織及び神経に損傷を与えることなく、局所的な細胞死や組織破壊を引き起こす。本発明における免疫毒素は、好ましくは、本発明における方法によって、遊離のアミノ基、チオール基、又はカルボキシル基を有するアミノ酸、更に好ましくは、Ｎ－末端アミノ酸と共役する。

【０１９９】

更に、細胞受容体アゴニスト、細胞刺激分子、又は細胞内シグナル伝達分子は、本発明の方法によって、薬物Ｄとして共役することができる。

【０２００】

細胞結合リガンド及び受容体アゴニストは、以下から選択される：葉酸誘導体；グルタミン酸尿素誘導体；ソマトスタチン及びその類縁体（オクトレオチド（サンドスタチン）及びランレオチド（ソマチリン）からからなる群から選択される）；芳香族スルホンアミド；下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド（ＰＡＣＡＰ）（ＰＡＣ１）；血管作動性腸管ペプチド（ＶＩＰ／ＰＡＣＡＰ）（ＶＰＡＣ１、ＶＰＡＣ２）；メラノサイト刺激ホルモン（α－ＭＳＨ）；コレシストキニン（ＣＣＫ）／ガストリン受容体アゴニスト、ボンベシン（Ｐｙｒ－Ｇｌｎ－Ａｒｇ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ａｓｎ－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ｇｌｙ－Ｈｉｓ－Ｌｅｕ－Ｍｅｔ－NH_2からなる群から選択）／ガストリン放出ペプチド（ＧＲＰ）；ニューロテンシン受容体リガンド（ＮＴＲ１、ＮＴＲ２、ＮＴＲ３）、サブスタンスＰ（ＮＫ１受容体）リガンド；ニューロペプチドＹ（Ｙ１～Ｙ６）；ＲＧＤ（Ａｒｇ－Ｇｌｙ－Ａｓｐ）、ＮＧＲ（Ａｓｎ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ）、二量体及

び多量体環状ＲＧＤペプチド（ｃＲＧＤｆＶから選択）、ＴＡＡＳＧＶＲＳＭＨ、及びＬＴＬＲＷＶＧＬＭＳ（コンドロイチン硫酸プロテオグリカンＮＧ２受容体リガンド）、及びＦ３ペプチドを含むホーミングペプチド；細胞膜透過ペプチド（ＣＰＰ）；ペプチドホルモン、テストステロン産生と同様に、卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）及び黄体形成ホルモン（ＬＨ）を標的として働く、黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）アゴニスト及びアンタゴニスト、並びに性腺刺激ホルモン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）アゴニストであって、ブセレリン（Ｐｙｒ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（ＯｔＢｕ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－ＮＨＥｔ）、ゴナドレリン（Ｐｙｒ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－NH_2）、ゴセレリン（Ｐｙｒ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－）Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（ＯｔＢｕ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－ＡｚＧｌｙ－NH_2）、ヒストレリン（Ｐｙｒ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｈｉｓ（Ｎ－ベンジル）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－ＮＨＥｔ）、リュープロリド（Ｐｙｒ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－ＮＨＥｔ）、ナファレリン（Ｐｙｒ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－２Ｎａｌ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－NH_2）、トリプトレリン（Ｐｙｒ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－NH_2）、ナファレリン、デスロレリン、アバレリックス（Ａｃ－Ｄ－２Ｎａｌ－Ｄ－４－クロロＰｈｅ－Ｄ－３－（３－ピリジル）Ａｌａ－Ｓｅｒ－（Ｎ－Ｍｅ）Ｔｙｒ－Ｄ－Ａｓｎ－Ｌｅｕ－イソプロピルＬｙｓ－Ｐｒｏ－ＤＡｌａ－NH_2）、セトロレリックス（Ａｃ－Ｄ－２Ｎａｌ－Ｄ－４－クロロＰｈｅ－Ｄ－３－（３－ピリジル）Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｃｉｔ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｄ－Ａｌａ－NH_2）、デガレリクス（Ａｃ－Ｄ－２Ｎａｌ－Ｄ－４－クロロＰｈｅ－Ｄ－３－（３－ピリジル）Ａｌａ－Ｓｅｒ－４－アミノＰｈｅ（Ｌ－ヒドロオロチル）－Ｄ－４－アミノＰｈｅ（カルバモイル）－Ｌｅｕ－イソプロピルＬｙｓ－Ｐｒｏ－Ｄ－Ａｌａ－NH_2）、及びガニレリックス（Ａｃ－Ｄ－２Ｎａｌ－Ｄ－４－クロロＰｈｅ－Ｄ－３－（３－ピリジル）Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－（Ｎ９，Ｎ１０－ジエチル）－ホモＡｒｇ－Ｌｅｕ－（Ｎ９，Ｎ１０－ジエチル）－ホモＡｒｇ－Ｐｒｏ－Ｄ－Ａｌａ－NH_2）からなる群から選択される；トール様受容体（ＴＬＲ）リガンド、Ｃ型レクチン、及びＮｏｄｌｉｋｅ　Ｒｅｃｅｐｔｏｒ（ＮＬＲ）リガンドから選択されるパターン認識受容体（ＰＲＲ）；カルシトニン受容体アゴニスト；インテグリン受容体及びその受容体サブタイプ（$\alpha_V\beta_1$、$\alpha_V\beta_3$、$\alpha_V\beta_5$、$\alpha_V\beta_6$、$\alpha_6\beta_4$、$\alpha_7\beta_1$、$\alpha_L\beta_2$、$\alpha_{IIb}\beta_3$からなる群から選択される）アゴニスト（ＧＲＧＤＳＰＫ、シクロ（ＲＧＤｆＶ）（Ｌ１）及びその誘導体［シクロ（－Ｎ（Ｍｅ）Ｒ－ＧＤｆＶ）、シクロ（Ｒ－Ｓａｒ－ＤｆＶ）、シクロ（ＲＧ－Ｎ（Ｍｅ）Ｄ－ｆＶ）、シクロ（ＲＧＤ－Ｎ（Ｍｅ）ｆ－Ｖ）、シクロ（ＲＧＤｆ－Ｎ（Ｍｅ）Ｖ－）（シレンギチド）］からなる群から選択される；アンチカリン（リポカリンの誘導体）；アドネクチン（１０番目のＦＮ３（フィブロネクチン））；設計されたアンキリンリピートタンパク質（ＤＡＲＰｉｎｓ）；アビマー；ＥＧＦ受容体又はＶＥＧＦ受容体アゴニスト；

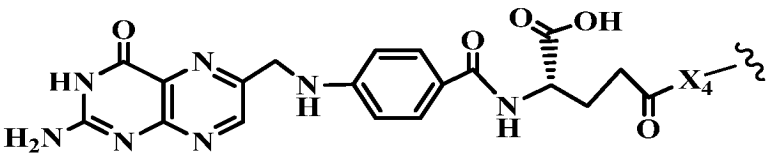
【０２０１】

細胞結合分子／リガンド又は細胞受容体アゴニストは、以下から選択される：ＬＢ０１（葉酸）、ＬＢ０２（ＰＭＳＡリガンド）、ＬＢ０３（ＰＭＳＡリガンド）、ＬＢ０４（ＰＭＳＡリガンド）、ＬＢ０５（ソマトスタチン）、ＬＢ０６（ソマトスタチン）、ＬＢ０７（オクトレオチド、ソマトスタチン類縁体）、ＬＢ０８（ラマレオチド、ソマトスタチン類縁体）、ＬＢ０９（バプレオチド（サンバー）、ソマトスタチン類縁体）、ＬＢ１０（ＣＡＩＸリガンド）、ＬＢ１１（ＣＡＩＸリガンド）、ＬＢ１２（ガストリン放出ペプチド受容体（ＧＲＰｒ）、ＭＢＡ）、ＬＢ１３（黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨ－ＲＨ）リガンド及びＧｎＲＨ）、ＬＢ１４（黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨ－ＲＨ）及びＧｎＲＨリガンド）、ＬＢ１５（ＧｎＲＨアンタゴニスト、アバレリックス）、ＬＢ１６（コバラミン、ビタミンＢ１２類縁体）、ＬＢ１７（コバラミン、ビタミンＢ１２類縁体）、ＬＢ１８（$\alpha_V\beta_3$インテグリン受容体のための、環状ＲＧＤペンタペプチド）、ＬＢ１９（ＶＥＧＦ受容体のためのヘテロ二価ペプチドリガンド）、ＬＢ２０（ニ

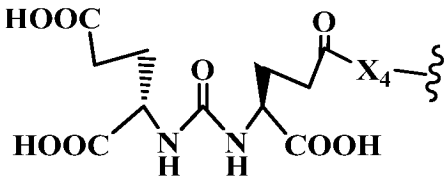
ューロメジンＢ）、ＬＢ２１（Ｇタンパク質共役受容体のためのボンベシン）、ＬＢ２２（トール様受容体のためのＴＬＲ$_2$）、ＬＢ２３（アンドロゲン受容体のための）、ＬＢ２４（α$_v$インテグリン受容体のためのシレンギチド（Ｃｉｌｅｎｇｉｔｉｄｅ）／シクロ（－ＲＧＤｆＶ－））、ＬＢ２３（フルドロコルチゾン）、ＬＢ２５（リファブチン類縁体）、ＬＢ２６（リファブチン類縁体）、ＬＢ２７（リファブチン類縁体）、ＬＢ２８（フルドロコルチゾン）、ＬＢ２９（デキサメタゾン）、ＬＢ３０（プロピオン酸フルチカゾン）、ＬＢ３１（ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、ＬＢ３２（トリアムシノロンアセトニド）、ＬＢ３３（プレドニゾン）、ＬＢ３４（プレドニゾロン）、ＬＢ３５（メチルプレドニゾロン）、ＬＢ３６（ベタメタゾン）、ＬＢ３７（イリノテカン類縁体）、ＬＢ３８（クリゾチニブ類縁体）、ＬＢ３９（ボルテゾミブ類縁体）、ＬＢ４０（カルフィルゾミブ類縁体）、ＬＢ４１（カルフィルゾミブ類縁体）、ＬＢ４２（リュープロリド類縁体）、ＬＢ４３（トリプトレリン類縁体）、ＬＢ４４（クリンダマイシン）、ＬＢ４５（リラグルチド類縁体）、ＬＢ４６（セマグルチド類縁体）、ＬＢ４７（レタパムリン類縁体）、ＬＢ４８（インジブリン類縁体）、ＬＢ４９（ビンブラスチン類縁体）、ＬＢ５０（リキシセナチド類縁体）、ＬＢ５１（オシメルチニブ類縁体）、ＬＢ５２（ヌクレオシド類縁体）、ＬＢ５３（エルロチニブ類縁体）、又はＬＢ５４（ラパチニブ類縁体）；

【０２０２】

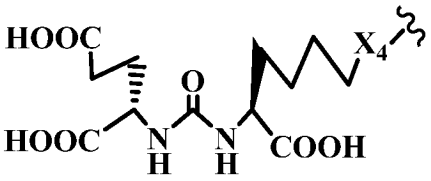
【化４４】



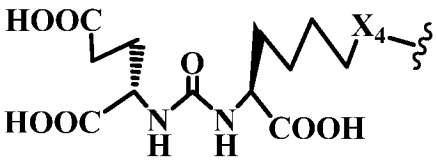
LB01 (葉酸),



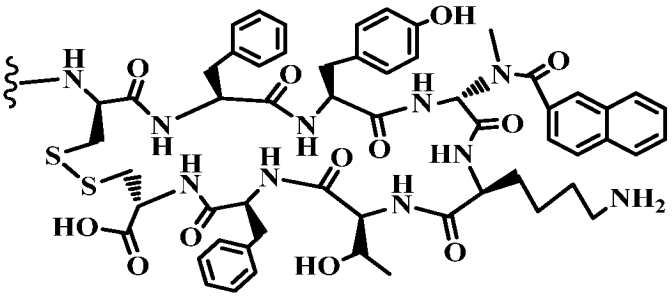
LB02 (PMSA リガンド複合体),



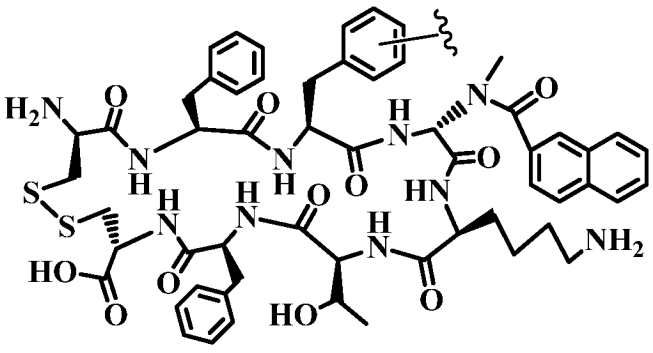
LB03 (PMSA リガンド),



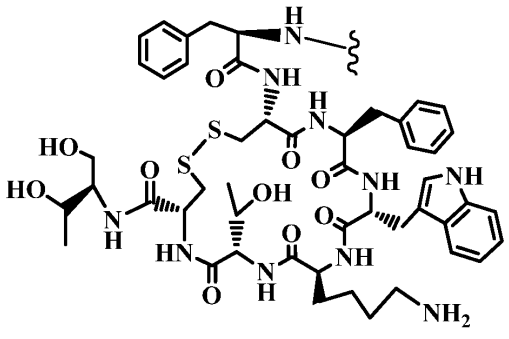
LB04 (PMSA リガンド),



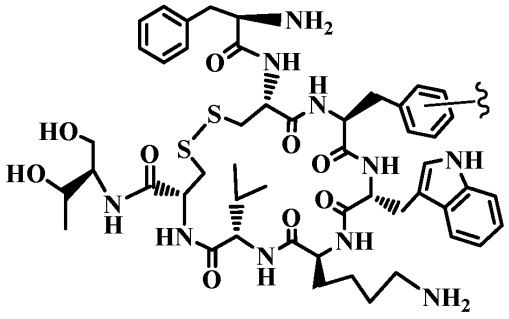
LB05 (ソマトスタチン),



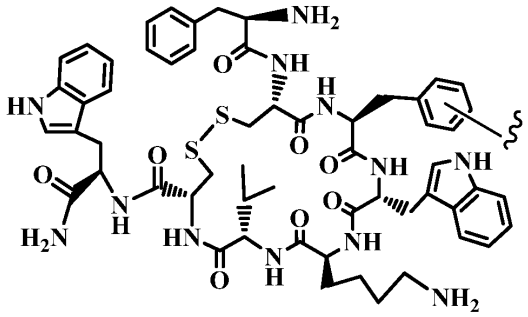
LB06 (ソマトスタチン),



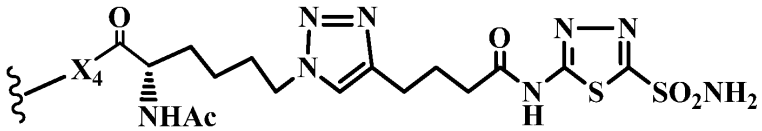
LB07（オクトレオチド、ソマトスタチン類似体),



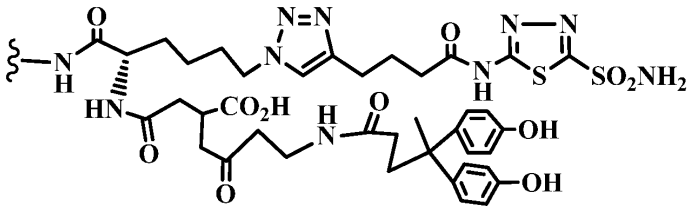
LB08（ランレオチド、ソマトスタチン類似体),



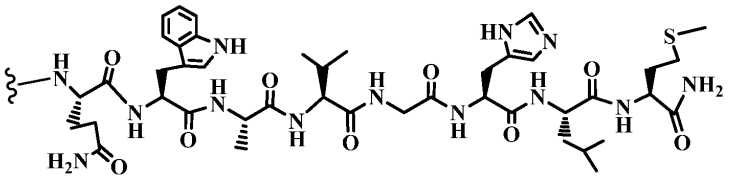
LB09（バプレオチド（サンバール)、ソマトスタチン類似体),



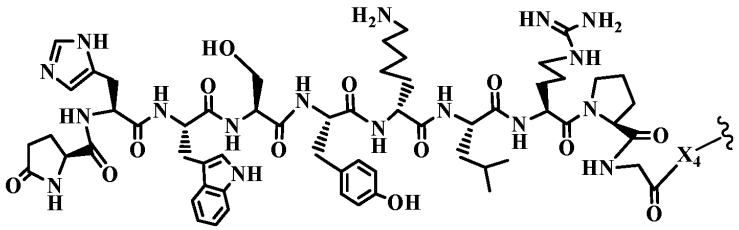
LB10 (CAIX リガンド),



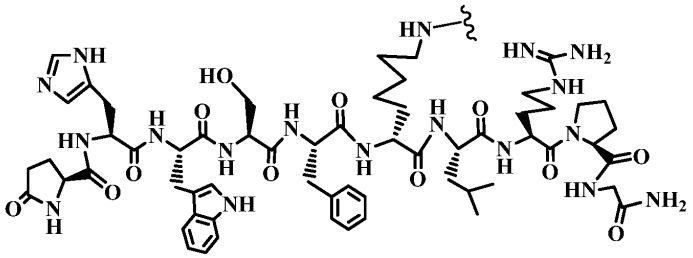
LB11 (CAIX リガンド),



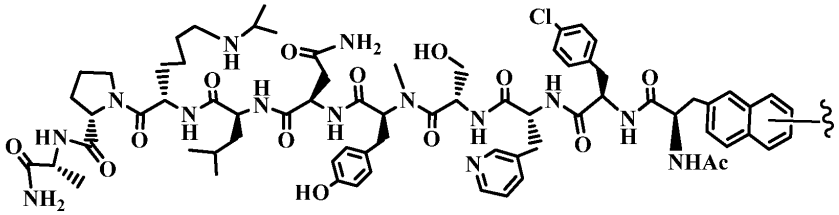
LB12 (ガストリン放出ペプチド受容体 (GRPr)、MBA),



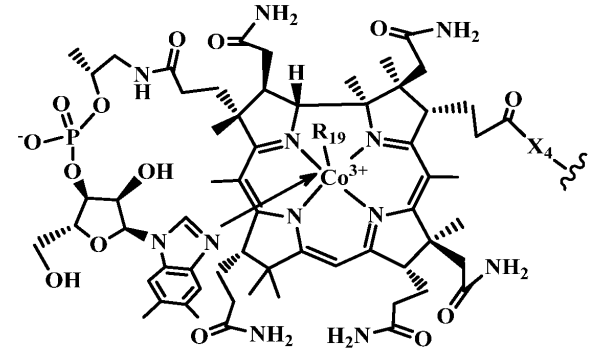
LB13 (黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH) リガンドおよび GnRH),



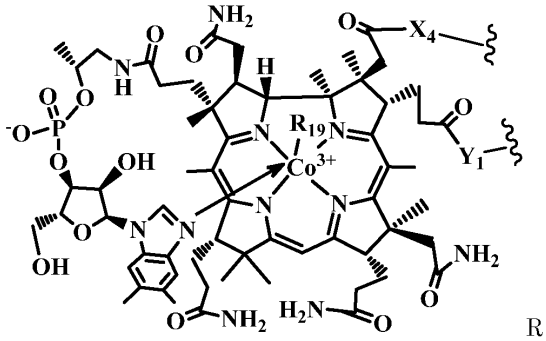
LB14 (黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH) および GnRH リガンド),



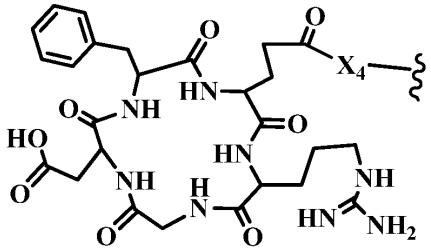
LB15 (GnRH アンタゴニスト、アバレリクス),



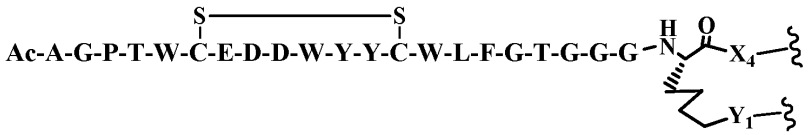
R19 は 5' デオキシアデノシル、Me、OH、CN です。 LB16 (コバラミン、ビタミン B12 類似体)、



R19 は 5' デオキシアデノシル、Me、OH、CN です。 LB17（コバラミン、ビタミン B12 類似体）、



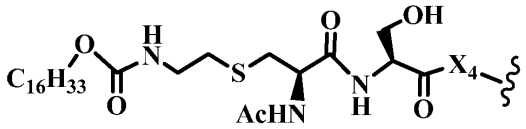
LB18 (αvβ3 インテグリン受容体、環状 RGD ペンタペプチド用),



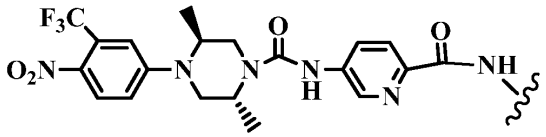
LB19 (VEGF 受容体に対するヘテロ二価ペプチドリガンド複合体),

LB20 (ニューロメジン B),

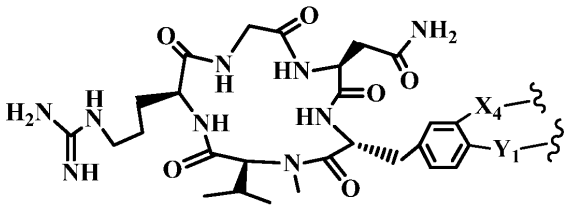
LB21 (G タンパク質共役受容体のボンベシン結合体),



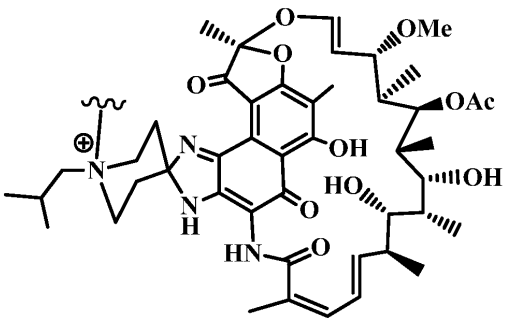
LB22 (Toll 様受容体の TLR2 コンジュゲート),



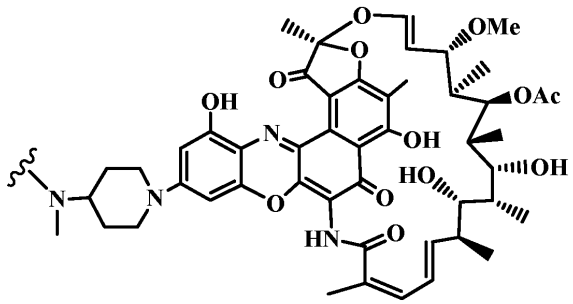
LB23 (アンドロゲン受容体),



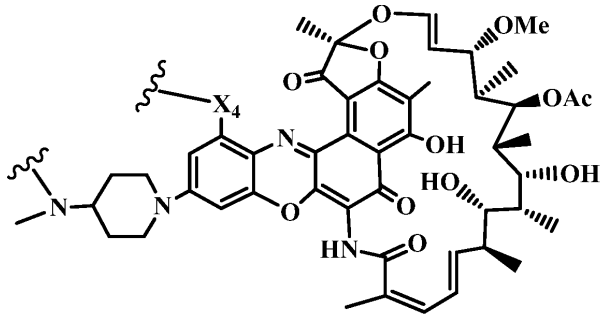
LB24 (αv インテグリン受容体のシレンギタイド/シクロ(-RGDfV-) コンジュゲート)



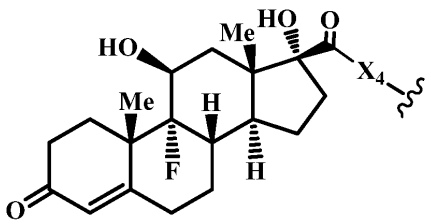
LB25 (リファブチン類似体),



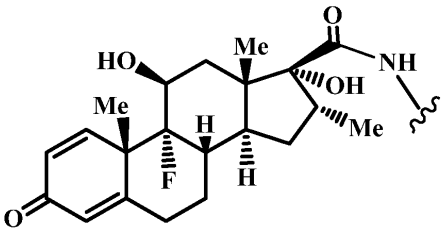
LB26 (リファブチン類似体),



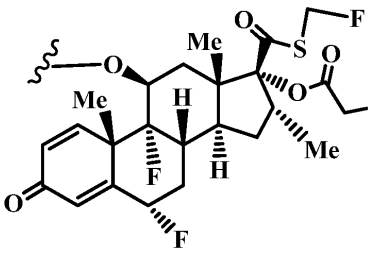
LB27 (リファブチン類似体),



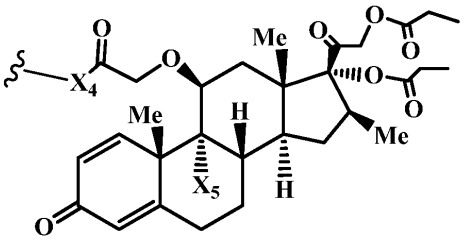
LB28 (フルドロコルチゾン),



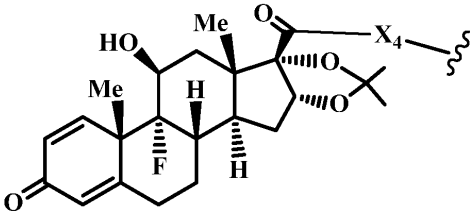
LB29 (デキサメタゾン),



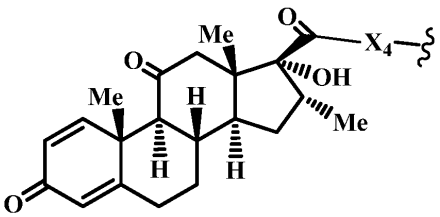
LB30 (プロピオン酸フルチカゾン),



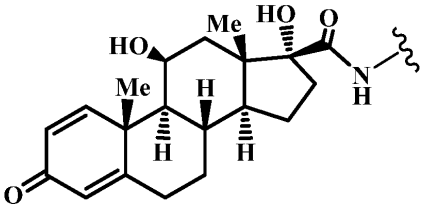
LB31 (ジプロピオン酸ベクロメタゾン),



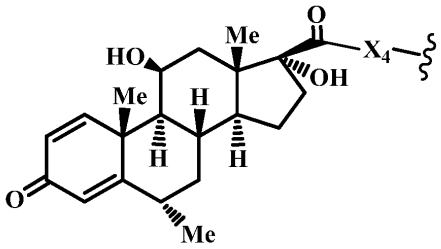
LB32 (トリアムシノロンアセトニド),



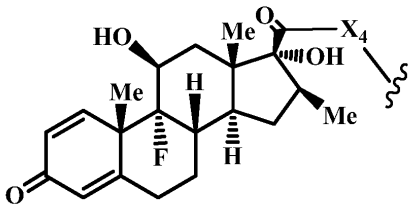
LB33 (プレドニン),



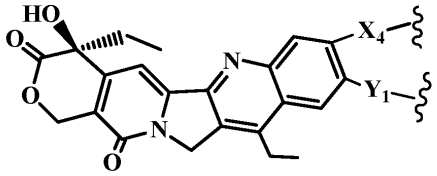
LB34 (プレドニゾロン),



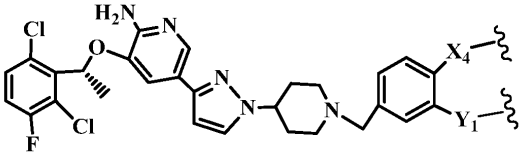
LB35 (メチルプレドニゾロン),



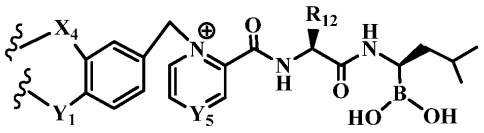
LB36 (ベタメタゾン),



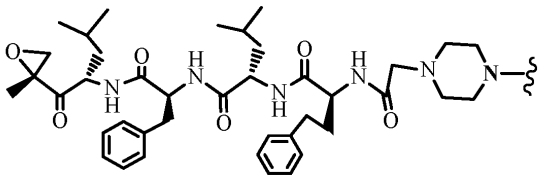
LB37 (イリノテカン類似体),



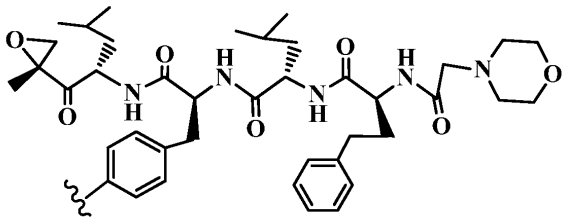
LB38 (クリゾチニブ類似体),



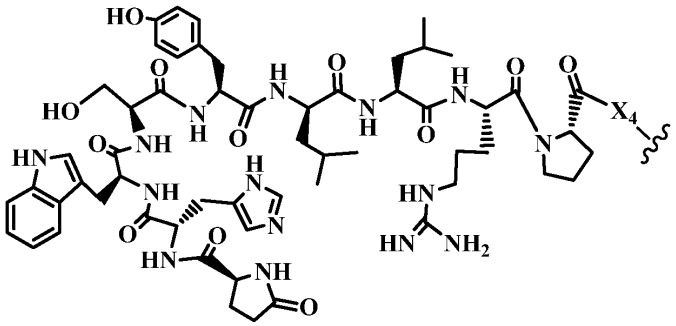
LB39 (ボルテゾミブ類似体), Y5 は, N, CH, C(Cl), C(CH3), または C(COOR1) であり; R12 は H, C1-C6 アルキル, C3-C8 Ar であり;



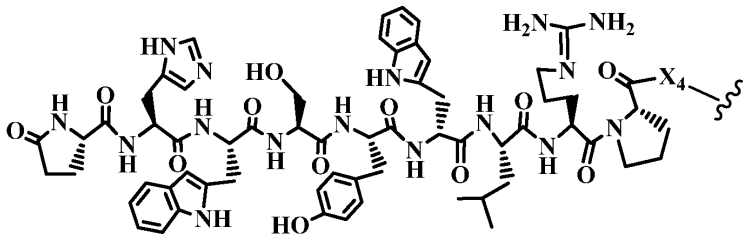
LB40 (カルフィルゾミブ類似体),



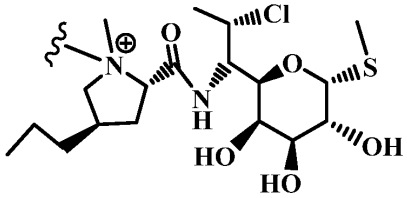
LB41 (カルフィルゾミブ類似体),



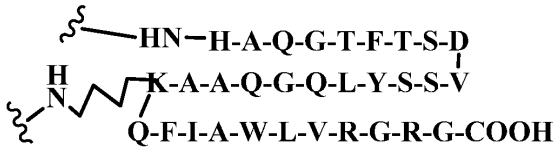
LB42 (ロイプロリド類似体),



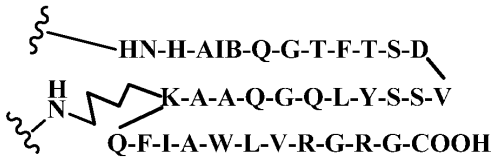
LB43 (トリプトレリン類似体),



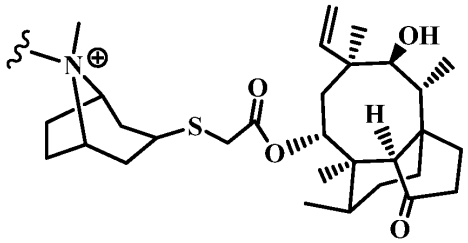
LB44 (クリンダマイシン),



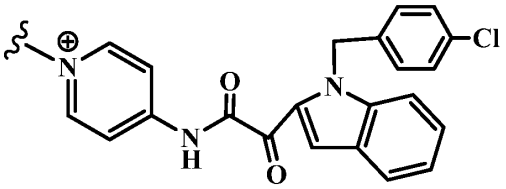
LB45 (リラグルチド類似体),



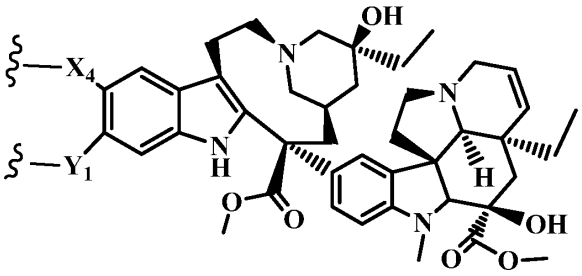
LB46 (セマグルチド類似体),



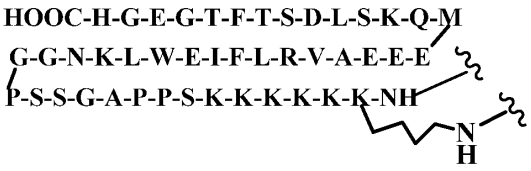
LB47 (レタパムリン類似体),



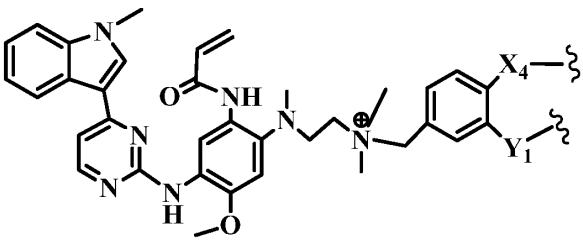
LB48 (インジブリン類似体),



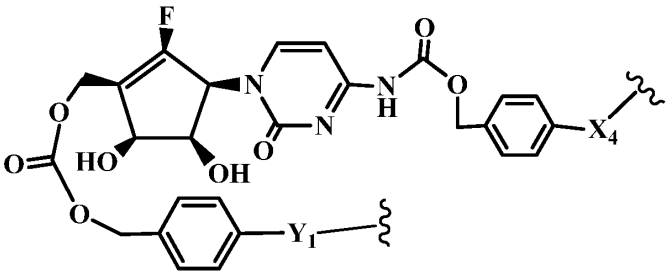
LB49 (ビンブラスチン類似体),



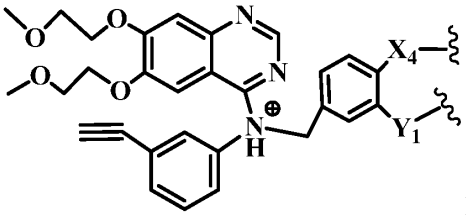
LB50 (リキシセナチド類似体),



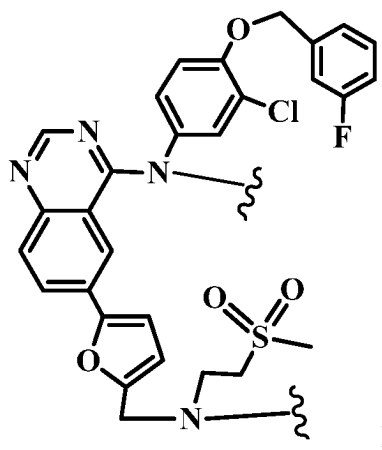
LB51 (オシメルチニブ類似体),



LB52 (ヌクレオシド類似体),



LB53 (エルロチニブ類似体),



LB54 (ラパチニブ類似体);

【０２０３】
式中、X_4及びY_1は独立して、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＮＨ、NR_1、Ｓ、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｓ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R_1）、Ｎ（R_1）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_1）、CH_2、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）、及びＣ（Ｏ）NR_1である。
【０２０４】
別の実施形態では、１又は２以上のＤＮＡ、ＲＮＡ、ｍＲＮＡ、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、及びＰＩＷＩ相互作用ＲＮＡ（ｐｉＲＮＡ）を薬物として、本発明の方法により共役される：
【化４５】

, SI01,

, SI02;

【０２０５】
式中、
【化４６】

は、本特許の側鎖連結体との結合部位である。
【化４７】

は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、又はｐｉＲＮＡの一本鎖又は二本鎖である；X_1及びＹは独立して、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＮＨ、NR_1、Ｓ、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｓ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R_1）、Ｎ（R_1）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_1）、CH_2、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）、及びＣ（Ｏ）NR_1である。
【０２０６】

いくつかの実施形態では、未反応のメルカプトを再び酸化するために、本発明の方法の工程（ｃ）（共役反応工程の後）において加えることができる酸化剤は、好ましくは、デヒドロアスコルビン酸（ＤＨＡＡ）から選択され、これにより、抗体又は抗体様タンパク質のジスルフィド結合が再構築され、抗体はより長い半減期を有する。反応溶液中の酸化剤の濃度は、０．０１ｍＭ～１．０ｍＭとすることができる。

【０２０７】

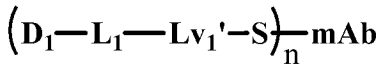
本発明の方法でＤＨＡＡを加えることに代えて、工程（ｃ）において、システインのようなジスルフィド化合物の過剰量を添加することもできる。従って、ジスルフィド化合物は、過剰な還元剤、例えば、工程（ｂ）におけるＴＣＥＰにより還元され、チオール化合物を形成することができ、同時に、チオール反応基（例えば、マレイシド）を含む連結体又は連結体／ペイロード複合体と過剰に共役し、次いで、生成されたチオール－スクシンイミド連結体／ペイロード複合体は、クロマトグラフィーによって除去される。

【０２０８】

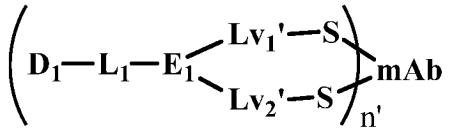
いくつかの実施形態では、本発明の共役方法により抗体又は抗体様タンパク質に特定のチオールを導入し（本発明の共役方法において、抗体又は抗体様タンパク質がＩｇＧ抗体である場合、重軽鎖間のジスルフィド結合のみが還元され、チオールを生成する可能性が高い）、その後、チオールは独立して、共役反応中で式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）と同時に又は逐次に反応し、以下に示す式（Ｖ）、（ＶＩ）、又は（ＶＩＩ）の共役体を形成する：

【０２０９】

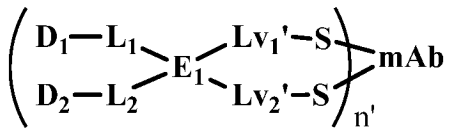
【化４８】



(V),



(VI),



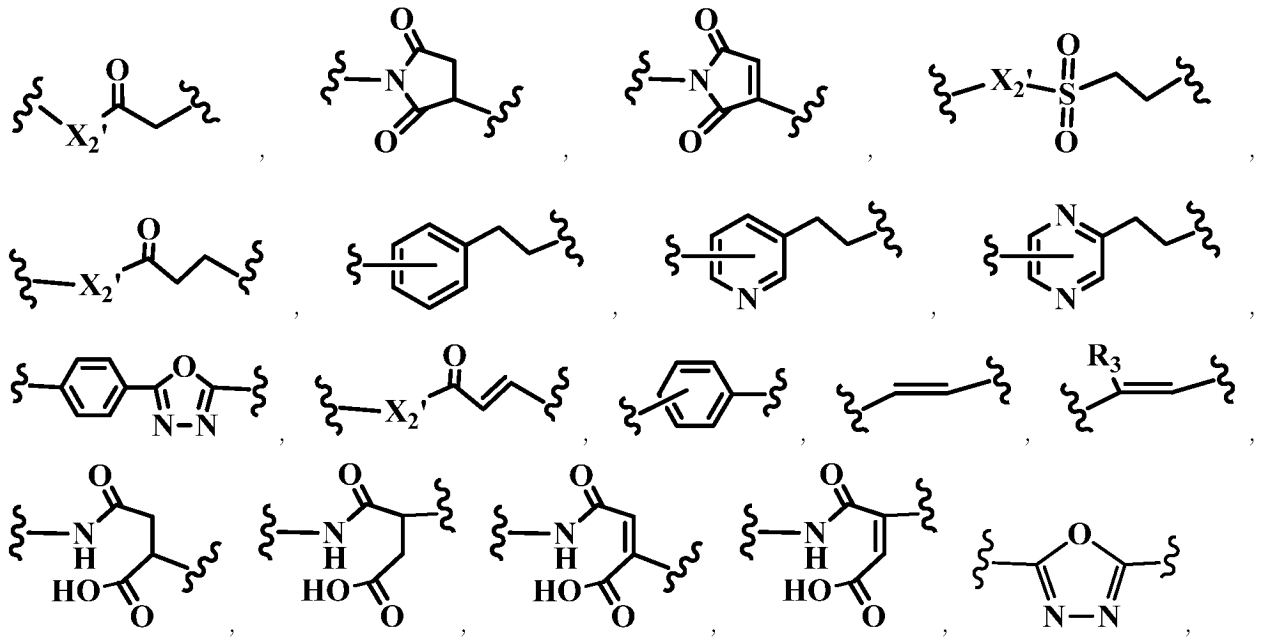
(VII),

【０２１０】

式中、ｎは１～２０である；ｎ’は１～１０である；好ましくは、ｎは１～８であり、ｎ’は１～４である；より好ましくは、ｎは２～４であり、ｎ’は１～２である；D_1、D_2、L_1、L_2、及びE_1は、上記の定義と同じである；Ｓ（硫黄）は、本発明の方法の条件下で、抗体又は抗体様タンパク質中の特定のジスルフィド結合が還元されることによって生成される；ｍＡｂは抗体又は抗体様タンパク質である；Lv_1及びLv_2は、ｍＡｂ中のチオールが、上記の構造のLv_1及びLv_2と反応して得られる基である；Lv_1及びLv_2は独立して、以下の構造を有する：

【０２１１】

【化４９】



【０２１２】

式中、X_2及びR_3は、請求項５と同じ定義である。

【０２１３】

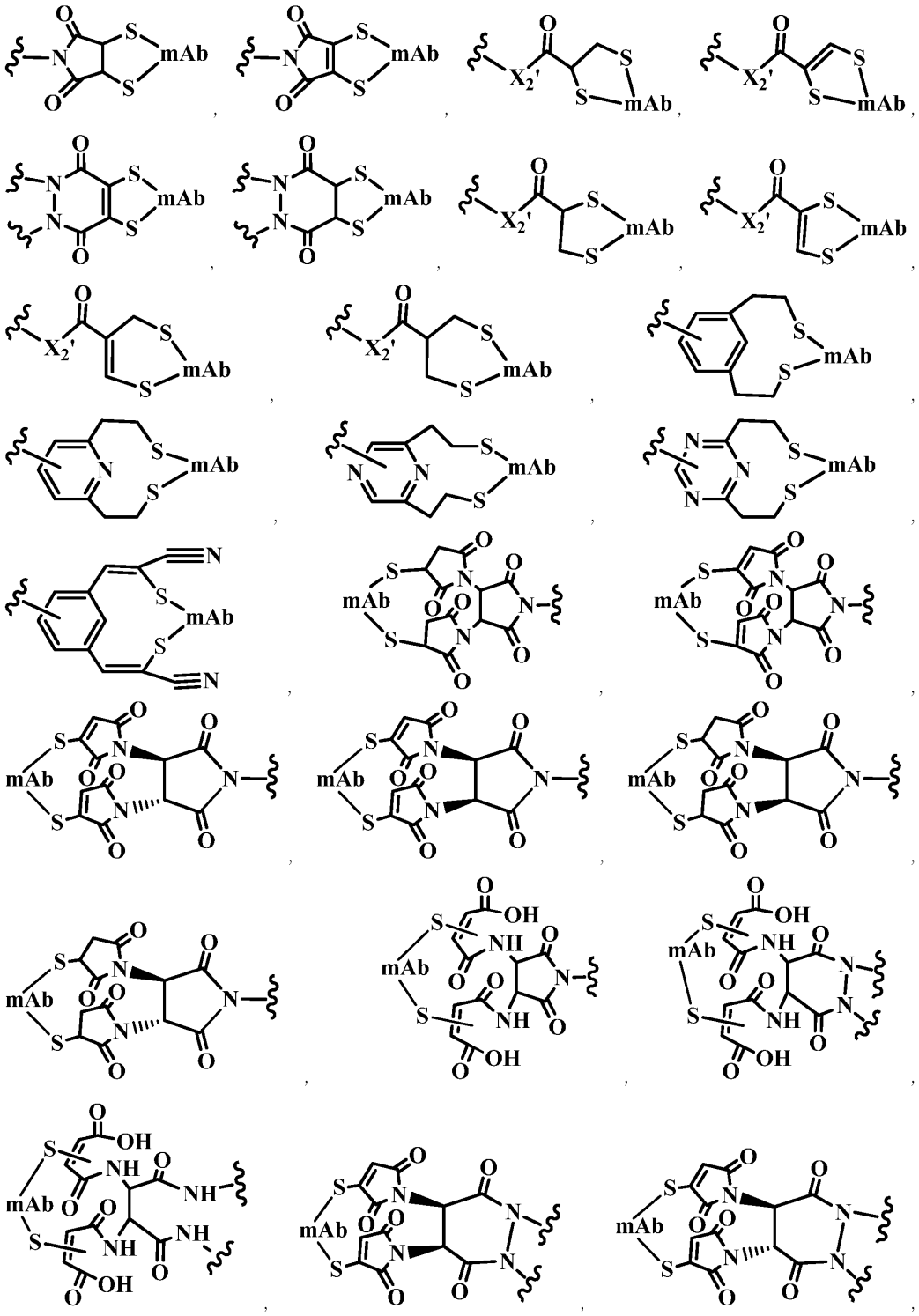
式（ＶＩ）及び式（ＶＩＩ）において、

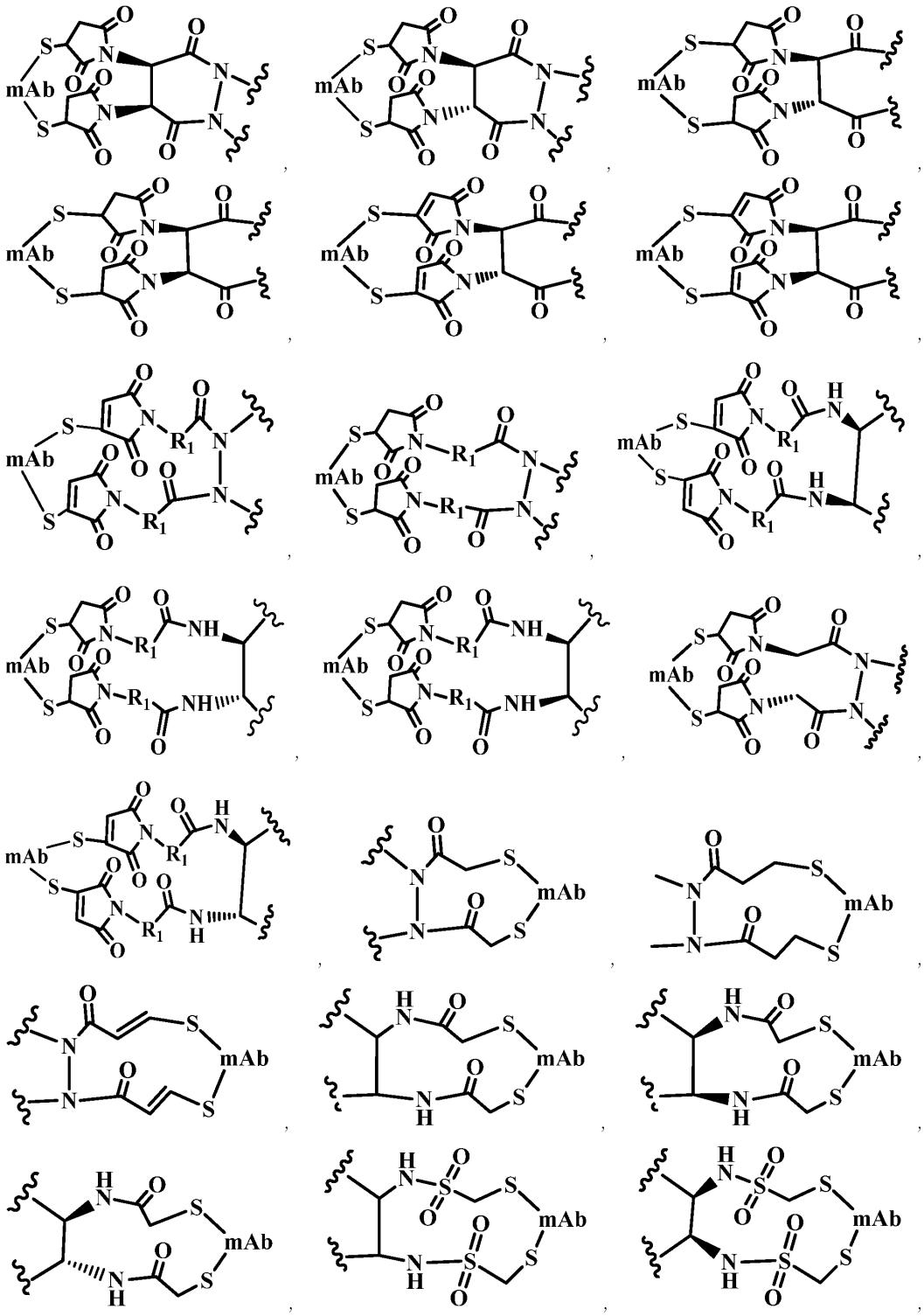
【化５０】

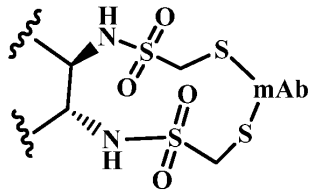
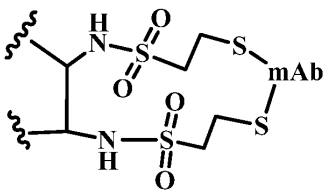
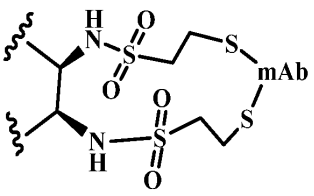
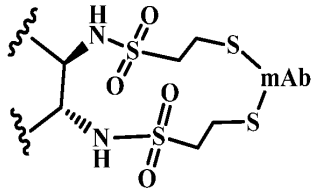
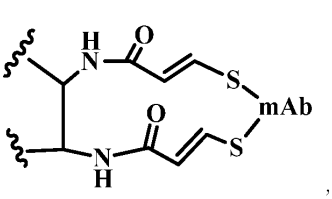
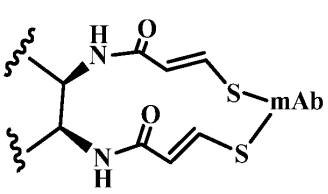
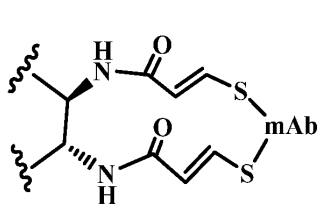
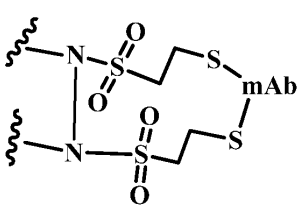
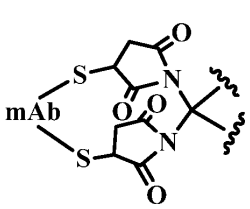
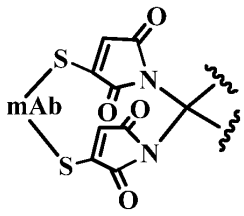
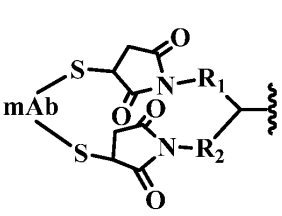
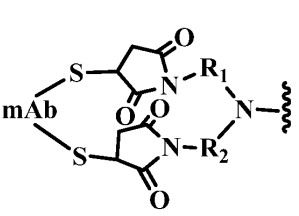
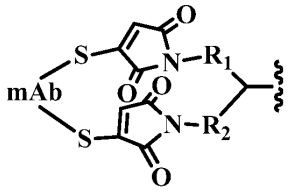
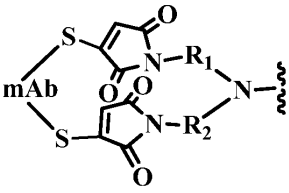
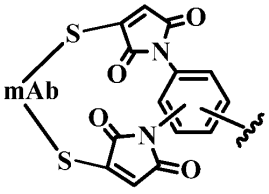
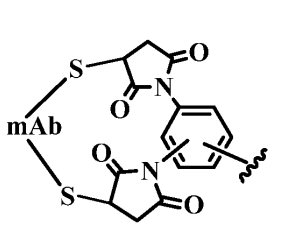
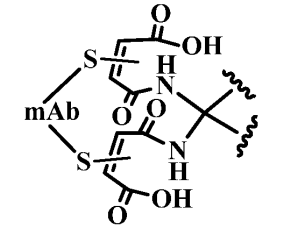
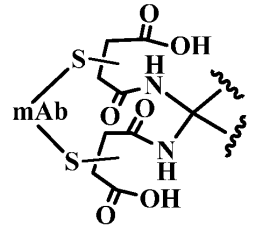
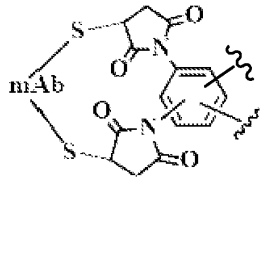
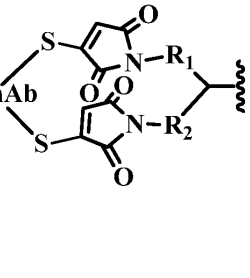
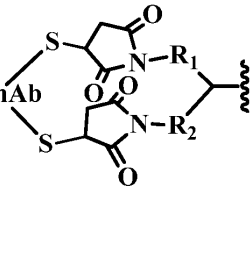
は独立して、以下から選択できる：

【０２１４】

【化５１】





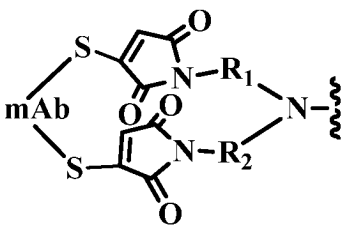
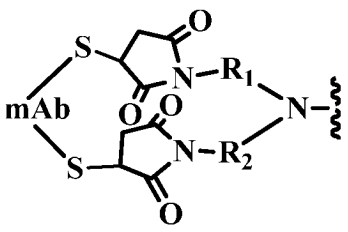
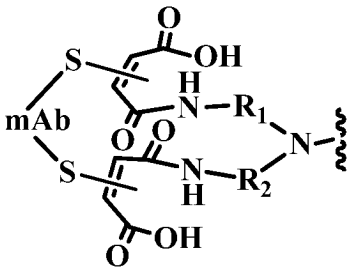
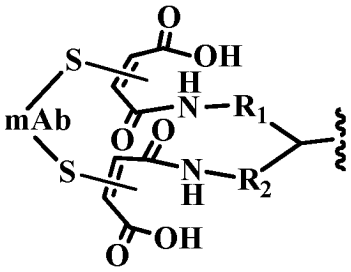
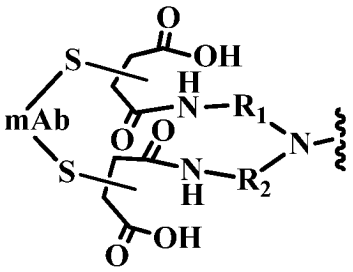
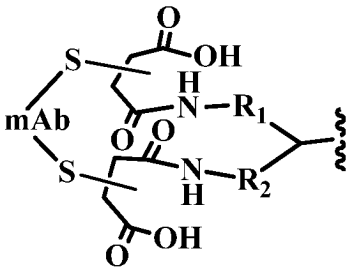
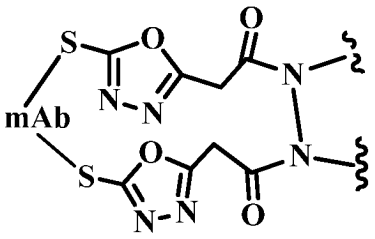
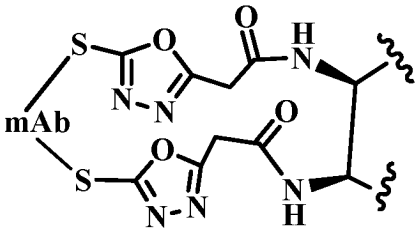
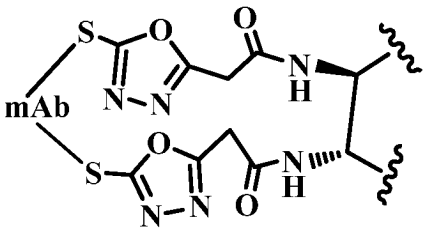

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

50


,

,

,

,

,

,

,

,

,

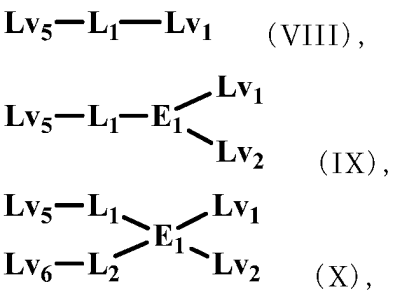
【０２１５】

式中、Ｒ１、Ｒ２、及びＸ２は、上記と同じ定義である；ｍＡｂは、抗体又は抗体様タンパク質であり、好ましくは、抗体様タンパク質が特に抗体である場合、前記共役体は、前記抗体の重鎖と軽鎖の間のチオールに特異的に結合する。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、本特許発明の方法の元で、以下に示す式（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、又は（Ｘ）を有する連結体を、抗体又は抗体様タンパク質中の選択的に還元されたチオール（通常は、抗体又は抗体様タンパク質がＩｇＧ抗体である場合、重鎖と軽鎖との間のチオール）と最初に反応させ、次いで、細胞毒性剤又は細胞毒性剤／連結体と縮合させて、上記に示す式（Ｖ）、（ＶＩ）、又は（ＶＩＩ）の共役体を形成することができる：

【化５２】



（VIII），

（IX），

（X），

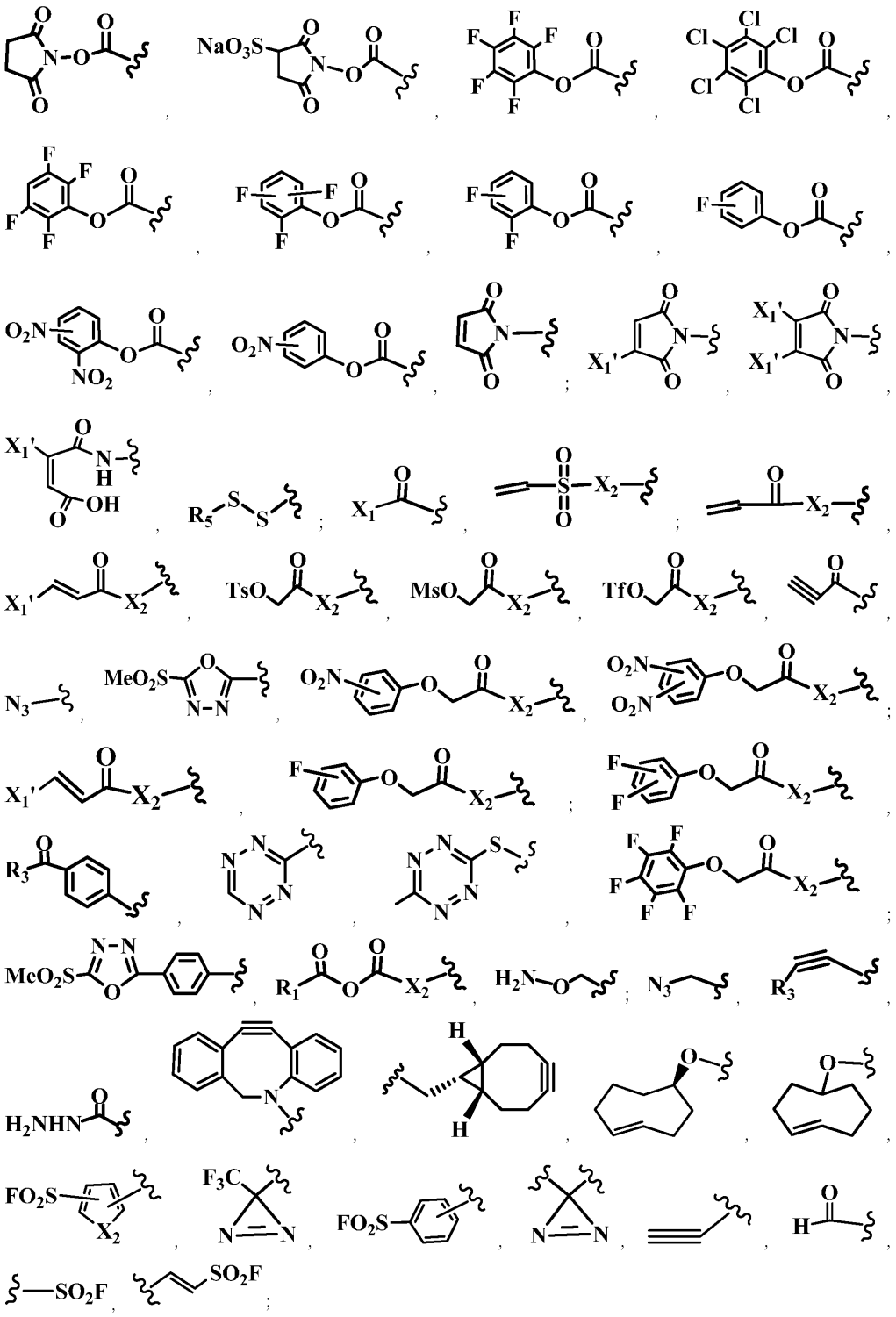
【０２１７】

式中、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｅ$_1$、Ｌｖ$_1$、及びＬｖ$_2$は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、及び（ＩＩＩ）について上記と同じ定義である。

【０２１８】

Ｌｖ$_5$及びＬｖ$_6$は独立して、以下から選択される：

【化５３】



【０２１９】

式中、Ｘ１’は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＴｓ（トシレート）、ＯＴｆ（トリフレート）、ＯＭｓ（メシレート）、$OC_6H_4(NO_2)$、$OC_6H_3(NO_2)_2$、OC_6F_5、OC_6HF_4、又はＬｖ３である；X_2は、Ｏ、ＮＨ、Ｎ（R_1）、又はCH_2である；R_3及びR_5は独立して、Ｈ、R_1、芳香族、複素芳香族、又は１若しくはいくつかのＨ原子が独立して、－R_1、－ハロゲン、－OR_1、－SR_1、－NR_1R_2、－NO_2、－Ｓ（Ｏ）R_1、－Ｓ（Ｏ）$_2R_1$、又は－$COOR_1$によって置換された芳香族基である；Ｌｖ３及びＬｖ３は独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ニトロフェノキシル；Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）；フェノキシル；ベンゼンチオール、ジニトロフェ

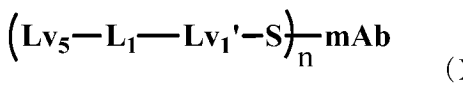
ノキシル；ペンタフルオロフェノキシル；テトラフルオロフェノキシル；ジフルオロフェノキシル；モノフルオロフェノキシル；ペンタクロロフェノキシル；トリフレート；イミダゾール；ジクロロフェノキシル；テトラクロロフェノキシル；１－ヒドロキシベンゾトリアゾール；トシレート；メシル酸塩；２－エチル－５－フェニルイソオキサゾリウム－３’－スルホネート、自身又は無水アセチル及び無水ホルミルから選択される他の無水物とで形成される無水物、又はペプチドカップリング反応若しくはミツノブ反応のための縮合試薬と共に生成される中間分子から選択される脱離基である；ここで、反応がLv_1又はLv_2と抗体又は抗体様タンパク質中のチオールとの間の反応よりも少なくとも１倍速いか遅い限り、官能基Lv_5及び／又はLv_6は、細胞毒性剤中のチオールとも反応することができる。

【０２２０】

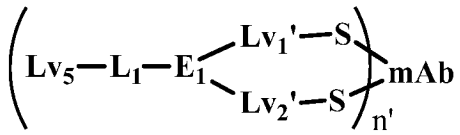
いくつかの実施形態では、本特許の方法の元で、抗体様タンパク質に特定のチオールを導入し、通常は、抗体又は抗体様タンパク質がＩｇＧ抗体である場合、重鎖と軽鎖との間にチオールを生成し、次いで、共役方法において、チオールを以下の式（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、又は（Ｘ）の連結体と同時に又は連続的に反応させて、以下の式（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）を形成し、続いて、薬物D_1又はD_2と独立して反応させて、式（Ｖ）、（ＶＩ）、又は（ＶＩＩ）の共役体を形成する：

【０２２１】

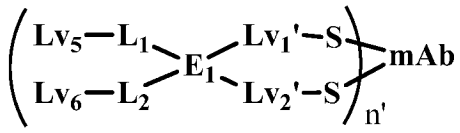
【化５４】



(XI),



(XII),



(XIII),

式中、Lv_5、Lv_6、L_1、L_2、E_1、Lv_1、Lv_2、ｍＡｂ、ｎ、及びｎ’は、上記の定義と同じである。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、本発明の方法の下で、上記の式（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、又は（Ｘ）の連結体は、最初に細胞毒性剤と反応して、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）の細胞毒性剤／連結体複合体分子を形成し、続いて抗体又は抗体様タンパク質中の還元チオールと独立に反応させて、式（Ｖ）、（ＶＩ）、又は（ＶＩＩ）の共役体を形成することができる。式（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、又は（Ｘ）の細胞毒性剤との第１段階の縮合反応は、別個のポット内で行うことができ、得られた式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）の細胞毒性剤／連結体複合体は任意に、抗体様タンパク質中の還元されたチオールと結合させる前に、クロマトグラフィー、抽出、又は沈殿によって精製することができる。抗体様タンパク質におけるジスルフィド結合の特異的還元の第１工程及び式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）との結合反応は、中間体を分離せずに同じポット内で行うことが好ましい。

【０２２３】

細胞毒性剤に対するLv_5及び／又はLv_6との間の反応と、抗体様タンパク質中のチオールに対するLv_1及び／又はLv_2との間の反応を区別するために、式（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、又は（Ｘ）の連結体が関与する反応は、同一の又は異なる反応ポッドで異なる条件で行うことができる。例えば、アミノ基を有する医薬品は、ＥＤＣ、ＴＢＴＵ、ＢｒｏＰ等の縮合試薬の存在下、連結体中のカルボキシル基と縮合することにより、アミド

結合を有する、修飾された式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）の細胞毒性剤／連結体複合体を得ることができる。この縮合反応は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）の細胞毒性剤／連結体複合体を生成するために、アミノ基を有する医薬品と反応することができる、式（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、又は（Ｘ）の連結体の一端にあるカルボキシル基を、ｎ－ヒドロキシイミド（ＮＨＳ）、ペンタフルオロフェニル、ジニトロフェニルエステル、又はカルボン酸塩化物等により活性化させ、その後、同時に又は逐次に、本発明の方法により、抗体様タンパク質のチオールと共役させて、式（Ｖ）、（ＶＩ）、又は（ＶＩＩ）の共役体を形成することによって、生理的緩衝液中で進行させることができる。別の実施形態では、一端にチオール反応性基（例えば、マレイミド、ビニルスルホニル、ハロアセチル、アクリル、置換プロピオリック（ｐｒｏｐｉｏｌｉｃ））を有し、他端には、薬物と反応可能な基（例えば、ヒドロキシスクシンイミジル（ＮＨＳ）、ペンタフルオロフェニル、ジニトロフェニルエステル、アミノ、アルキルオキシアミノ、又はクリックケミストリーが可能な基（例えば、アジド、アルキン、ジベンゾシクロオクチン、ＢＣＮ（（１Ｒ，８Ｓ，９ｓ）－ビシクロ［６．１．０］ノン－４－イン－９－イルメタノール））の両者を有する式（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、又は（Ｘ）の連結体は、ｐＨ４．５～７．５、２℃～４０℃（好ましくは２℃～８℃）の緩衝溶液において、０～３０％の水と混合することができる（混溶性）有機溶媒を加えるか、又は加えずに、本願の方法を適用して、抗体様タンパク質（好ましくは、抗体）のチオールとの共役を進め、それぞれ独立して、式（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）の抗体様タンパク質－連結体共役体を得ることができる。次いで、式（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）の抗体様タンパク質－連結体共役体中の反応性基と反応することができる薬物を反応溶液に順次又は同時に加え、式（Ｖ）、（ＶＩ）、又は（ＶＩＩ）の共役体を得ることができる。任意に、薬物との縮合前に、式（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）の抗体様タンパク質－連結体共役体を精製することができ、第２工程の縮合条件は、例えば、ｐＨを６．５～８．５に調整する、及び／又は、温度を２０～４５℃に調整する等により、変更することができる。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、本発明の共役方法中、薬物と共役する前に、抗体様タンパク質は、アミンからスルフヒドリル（スクシンイミジル（ＮＨＳ）エステル／マレイミド、ＮＨＳエステル／ピリジルジチオール、ＮＨＳエステル／ハロアセチル）への連結体、ジアジリン（ＳＤＡ）からスルフヒドリルへの連結体、アジドからスルフヒドリルへの連結体、アルキンからスルフヒドリルへの連結体、スルフヒドリルから炭水化物（マレイミド／ヒドラジド、ピリジルジチオール／ヒドラジド、ハロアセチル／ヒドラジド）への連結体、ヒドロキシルからスルフヒドリル（イソシアネート／マレイミド）への連結体、、スルフヒドリルからＤＮＡ（マレイミド/ソラレン、ピリジルジチオール／ソラレン、ハロアセチル／ソラレン）への連結体、、スルフヒドリルからカルボキシル（カルボジイミド）への連結体のような、式（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）のヘテロ二官能性架橋連結体との結合により修飾され得る。

【０２２５】

式（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）の修飾された抗体－連結体複合体と反応して最終共役体を与える薬物／細胞毒性剤の反応基は、それに応じて異なる方法によることができる。例えば、ジスルフィド結合を介して連結された共役体は、本発明による抗体様タンパク質の還元及び共役により、２℃～８℃、ｐＨ４．５～６．０で、式（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、又は（Ｘ）の連結体を抗体様タンパク質に共役する最初の工程と、それに続いて、ｐＨ６．５～８．０、２０℃～４０℃で、遊離チオール基を含む薬物と修飾された抗体様タンパク質に結合した連結体内のジスルフィド結合（例えばピリジルジチオ部分）との間のジスルフィド交換により達成される。共役のための遊離チオールを含む薬物を添加する前に、過剰な還元剤（ＴＣＥＰ又はトリ（３－ヒドロキシルプロピル）ホスフィン等）を、反応容器から除去することが好ましい。チオエーテルを介して連結された共役体の合成は、２℃～８℃、ｐＨ４．５～６．０で、マレイミド、ハロアセチル、エチルスルホニル、又は置換プロピオール基の両方のチオール反応性末端を含む連結体と、本特許出

願の方法によって還元された抗体中のチオールとの最初の反応により、式（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）の抗体－連結体複合体を生成し、続いてｐＨ６．５～８．０、２０℃～４０℃で、チオールを含む薬物と反応させて、式（Ｖ）、（ＶＩ）、又は（ＶＩＩ）の共役体を得ることにより達成される。チオエーテル結合共役体の２段階反応のために、同じｐＨ及び／又は温度条件が選択される場合、反応性の二重末端チオールを含む連結体は、４倍以上の当量で共役に使用される。ジスルフィド又はチオール－エーテル結合共役体の好ましい合成方法は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）のジスルフィド又はチオール－エーテル結合を有する薬物－連結体複合体の最初の化学合成と、続いて、本発明の方法に従ってタンパク質（抗体）中のチオールと反応させることにによるものであることに留意されたい。酸に不安定なヒドラゾン結合を有する共役体の合成は、当該技術分野で公知の方法により、カルボニル基と連結体中のヒドラジド部分とを反応させることによって達成することができる（例えば、P. Hamann et al., Cancer Res. 53, 3336-34, 1993; B. Laguzza et al., J. Med. Chem., 32; 548-55, 1959; P. Trail et al., Cancer Res., 57; 100-5, 1997）。トリアゾール結合を有する共役体の合成は、クリックケミストリー（Ｈｕｉｓｇｅｎ付加環化）を介して、薬物の１－イン基と連結体内のアジド部分とを反応させることによって達成できる（Lutz, J-F. et al、2008、Adv. Drug Del Rev. 60, 958-70; Sletten, E.M. et al 2011, Acc Chem. Research 44, 666-76）。オキシムを介して結合した共役体の合成は、ケトン又はアルデヒドを含む修飾抗体様タンパク質とオキシアミン基を含む薬物との反応によって達成される。ヒドロキシル基又はチオール基を有する薬物は、弱塩基の存在下、例えば、ｐＨ８．０～９．５で、ハロゲン、特にカルボン酸のαハロゲン化物を有する式（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）の修飾連結体と反応し、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）のエーテル又はチオールエーテル結合を有する修飾薬物／連結体複合体を得ることができる。ヒドロキシル基を含む薬物は、ＥＤＣ又はＤＣＣ等の脱水剤の存在下で、カルボキシル基を有する式（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）の連結体と縮合してエステル結合を形成し、次いで、薬物／連結体複合体は、本発明の方法の下で、抗体様タンパク質との結合を受ける。アミノ基を含む薬剤は、式（ＶＩＩＩ）又は（ＸＩ）の抗体様タンパク質－連結体上の、ＮＨＳ、イミダゾール、ニトロフェノキシルのカルボキシルエステル；Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）；メチルスルホニルフェノキシル；ジニトロフェノキシル；ペンタフルオロフェノキシル；テトラフルオロフェノキシル；ジフルオロフェノキシル；モノフルオロフェノキシル；ペンタクロロフェノキシル；トリフレート；イミダゾール；ジクロロフェノキシル；テトラクロロフェノキシル；１－ヒドロキシベンゾトリアゾール；トシレート；メシレート；２－エチル－５－フェニルイソオキサゾリウム－３’－スルホネートと縮合して、式（Ｖ）、（ＶＩ）、又は（ＶＩＩ）のアミド結合を介した共役体を得ることができる。

【０２２６】

更なる実施形態では、本特許発明の方法の下で、得られた式（Ｖ）、（ＶＩ）、又は（ＶＩＩ）の共役体は、抗体の重鎖と軽鎖の間のシステイン部位に７５％以上結合しており、１５％未満が抗体の重鎖と重鎖の間のシステイン部位（ヒンジ領域）に結合している。通常、式（Ｖ）又は（ＶＩＩ）では、薬物／抗体比（ＤＡＲ）が４に設定されている場合、抗体内の薬物数のパーセンテージの分布は次のようになる：Ｄ０＜１％、Ｄ２＜１０％、Ｄ４＞７５％、Ｄ６＜１０％、Ｄ８＜１０％；式（ＶＩ）では、薬物／抗体比（ＤＡＲ）が４に設定されている場合、抗体内の薬物数のパーセンテージの分布は次のようになる：Ｄ０＜１％、Ｄ１＜１０％、Ｄ２＞７５％、Ｄ３＜１０％、Ｄ４＜１０％。

【０２２７】

得られた共役体は、標準的な生物化学方法、例えばＳｅｐｈａｄｅｘ　Ｇ２５又はＳｅｐｈａｃｒｙｌ　Ｓ３００カラムによるゲルろ過、吸着クロマトグラフィー、イオン（陽イオンまたは陰イオン）交換、又は透析（限外濾過又は過濾過（ＵＦ）及び透析濾過（ＤＦ））により精製することができる。いくつかの場合では、細胞結合分子として小分子抗体様タンパク質（例えば＜１０ＫＤ）を小分子薬剤で共役させた場合、クロマトグラフィ

ー、例えばＨＰＬＣ、中圧カラムクロマトグラフィー、又はイオン交換クロマトグラフィーによって精製することができる。

【０２２８】

一般に、式（Ｖ）、（ＶＩ）、又は（ＶＩＩ）の共役体は、ワンポット反応のように、式（Ｉ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）の薬物／連結体複合体から生成されることが好ましい。抗体様タンパク質から還元されたチオールが式（Ｉ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）の薬物／連結体複合体の末端にあるチオール反応性基と反応する場合、反応中の遊離チオールの数の測定を通じて、ジスルフィド結合の効率的な還元とチオールの共役をモニターするために、エルマン試薬を任意に使用することができる。１９０～３９０ｎｍ、好ましくは２４０～３８０ｎｍ、より好ましくは２４０～３３０ｎｍの範囲の波長でのＵＶ分光分析が、（結合のモニタリングを介して）反応を補助するために使用されることが好ましい。従って、共役反応は、温度制御環境下での石英セル又はパイレックスフラスコ内で測定又は実行できる。共役体の薬物／タンパク質（抗体）比（ＤＡＲ）は、薬物及びタンパク質の濃度の計算を介して、２４０～３８０ｎｍの範囲の波長でＵＶによって、各薬物／タンパク質断片の積分面積の測定を介して、疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）によって、あるいはキャピラリー電気泳動（ＣＥ）、及び／又はＬＣ－ＭＳ、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ、若しくはＣＥ－ＭＳ（各薬物／タンパク質断片のＬＣ又はＣＥの積分面積とＭＳのピーク強度の両方の測定を介した、液体クロマトグラフィー（ＬＣ）又はＣＥと質量分析計（ＭＳ）との組み合わせ）によって測定することもできる。本発明の共役方法では、薬物又は薬物／連結体複合体が水系緩衝液によく溶けない場合、最大３０％の水と混和可能な（混和性）有機溶媒、例えばＤＭＡ、ＤＭＦ、エタノール、メタノール、アセトン、アセトニトリル、ＴＨＦ、イソプロパノール、ジオキサン、プロピレングリコール、又はエチレンジオールを共溶媒として、水系緩衝液に追加できる。

【０２２９】

抗体様タンパク質の修飾のための水系溶液は、ｐＨ４～９、好ましくは６．０～７．５の間で緩衝され、これらのｐＨ範囲に有用な非求核性緩衝塩を含むことができる。代表的な緩衝剤としては、リン酸塩、酢酸塩、トリエタノールアミンＨＣｌ、ＨＥＰＥＳ、及びＭＯＰＳ緩衝剤が挙げられ、更に、例えばシクロデキストリン、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン、ポリエチレングリコール、スクロース、及び塩（例えば、ＮａＣｌ、ＫＣｌ）等の追加の成分を含むことができる。共役方法に使用される他の生物学的緩衝液は、定義セクションにリストされている。反応の進行状況は、２５２ｎｍでの吸収の減少又は２８０ｎｍでの吸収の増加、あるいはその他の適切な波長での変化を測定することによって監視することができる。反応が完了した後、修飾された細胞結合剤の単離は、常用の方法、例えば、ゲルろ過クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、吸着クロマトグラフィー、又はシリカゲル若しくはアルミナ上のカラムクロマトグラフィー、結晶化、予備薄層クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、又はＨＰＬＣにより行うことができる。

【０２３０】

抗体様タンパク質の修飾にジスルフィド交換反応を使用する場合、修飾の程度は、ＵＶスペクトルを介して放出されるニトロピリジンチオン、ジニトロピリジンジチオン、ピリジンチオン、カルボキシアミドピリジンジチオン、及びジカルボキシアミドピリジンジチオン基の吸光度を測定することによって評価することができる。発色団基を有しない共役体において、修飾又は共役反応は、ＬＣ－ＭＳ、好ましくはＵＰＬＣ－ＱＴＯＦ質量分析法、又はキャピラリー電気泳動法（ＣＥＭＳ）により監視することができる。本明細書に記載されている側鎖架橋連結体は、適宜の置換基を有する任意の薬剤、好ましくは細胞毒性剤と反応し得る多様な官能基を有する。例えば、アミノ又はヒドロキシ置換基を有する修飾細胞結合分子は、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）エステルを有する薬剤と反応することができ、チオール置換基を有する修飾細胞結合分子は、マレイミド又はハロアセチル基を有する薬剤と反応することができる。更に、カルボニル置換基（ケトン又はアルデヒド）を有する修飾細胞結合分子は、ヒドラジド又はアルキルオキシアミンを有す

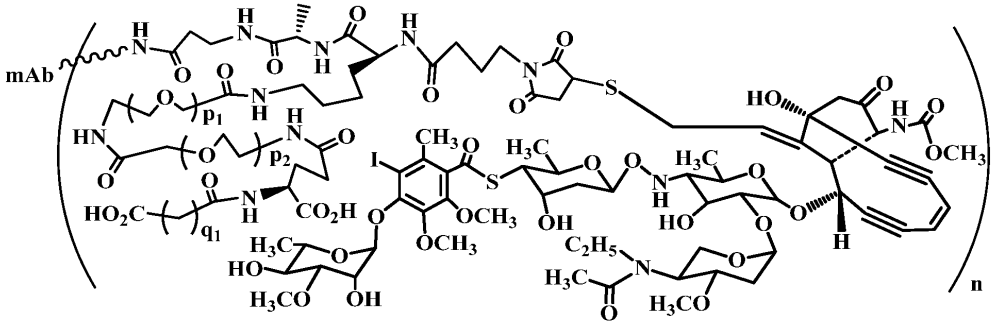
る薬剤と反応することができる。当業者は、連結体上の利用可能な官能基の既知の反応性に基づいて、使用する連結体を容易に決定することができる。

【０２３１】

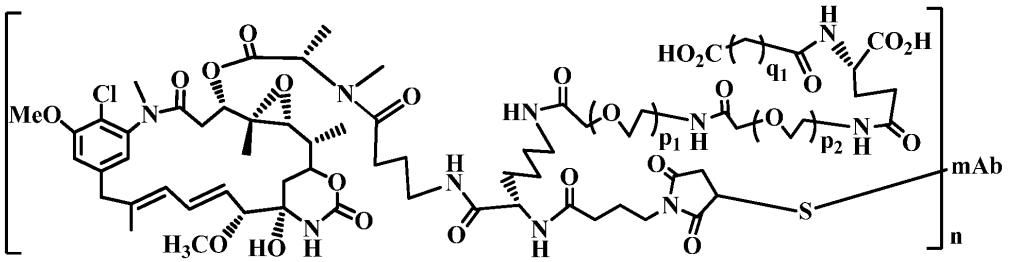
全薬物の８０％を超える量が、抗体の重鎖間のシステインに結合することを達成するために、本発明の方法に従って構築することができる式（Ｖ）、（ＶＩ）、及び（ＶＩＩ）の好ましい共役体の例は、以下に示す構造、又は化学元素の１以上の同位体、薬学的に許容される塩、水和物、若しくは水和塩；又はこれらの化合物の多形結晶構造；又は光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、若しくはエナンチオマーである：

【０２３２】

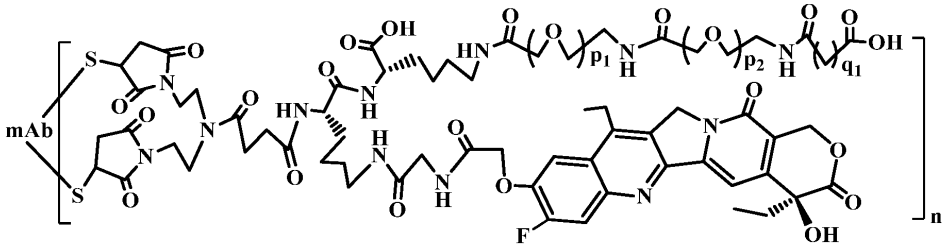
【化５５】



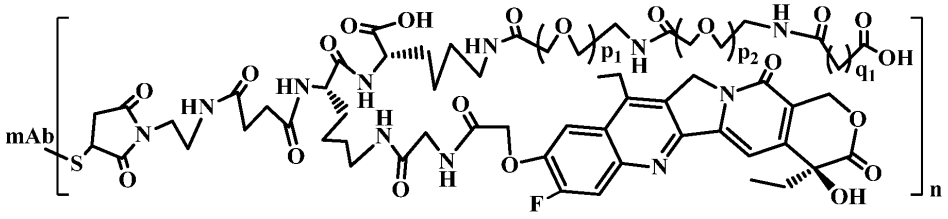
a001,



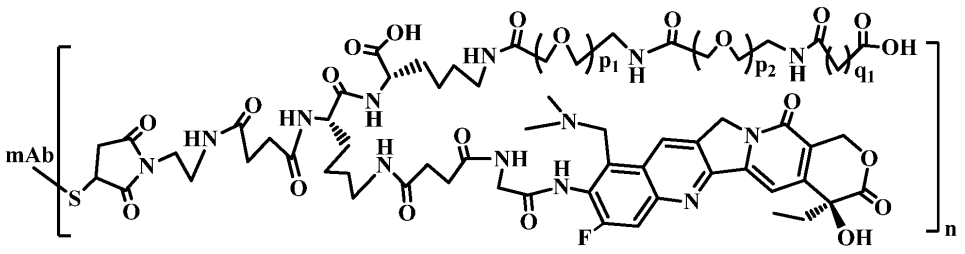
a002,



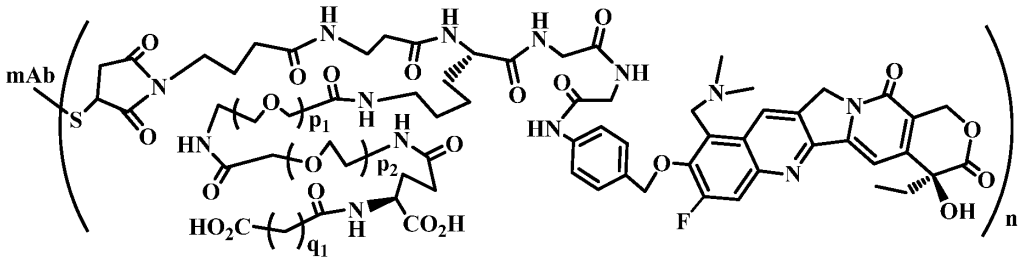
a003,



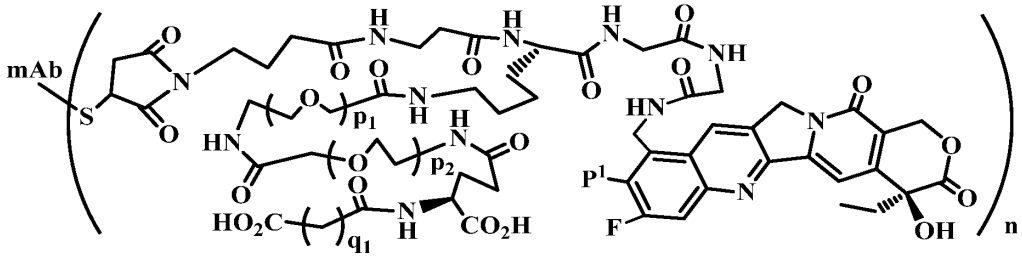
a004,



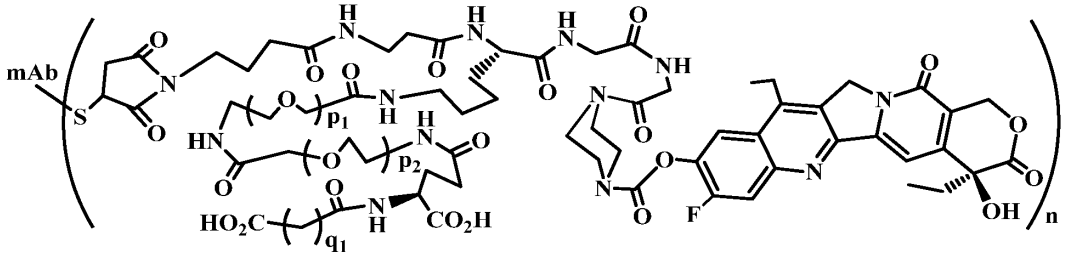
a005,



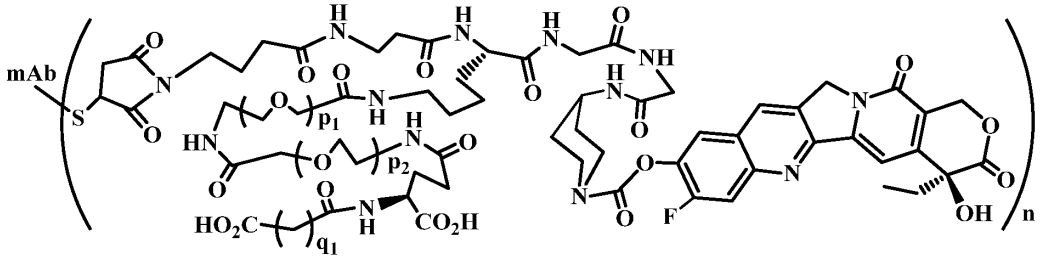
a006,



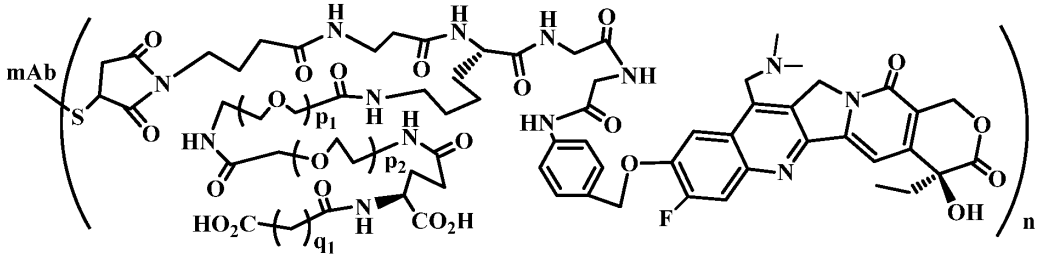
a007,



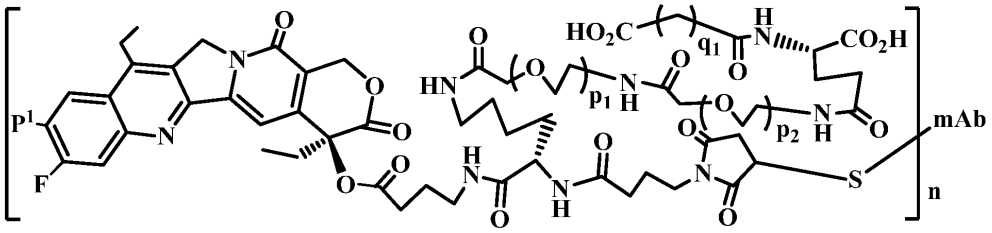
a008,



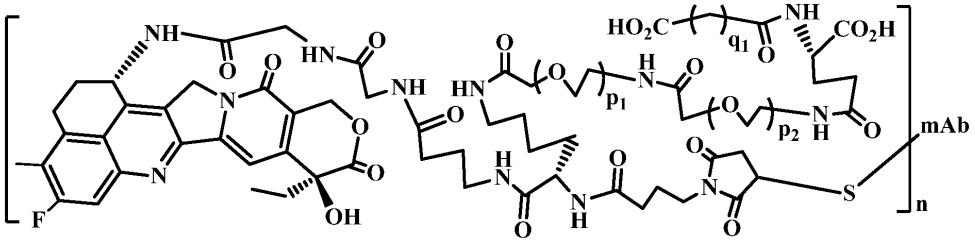
a009,



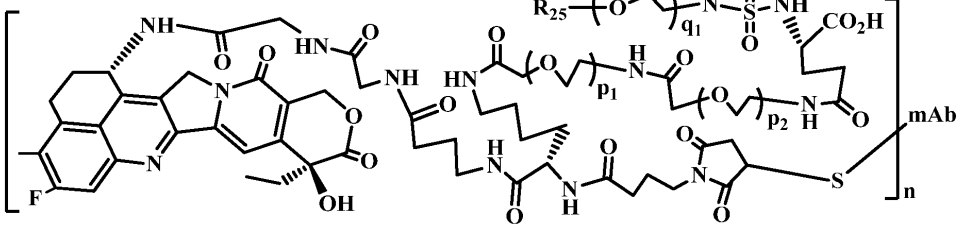
a010,



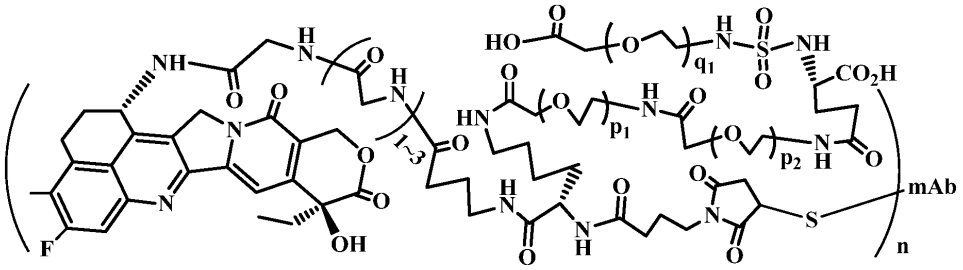
a011,



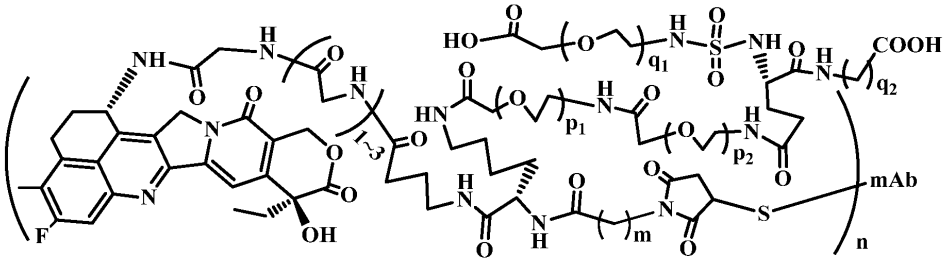
a012,



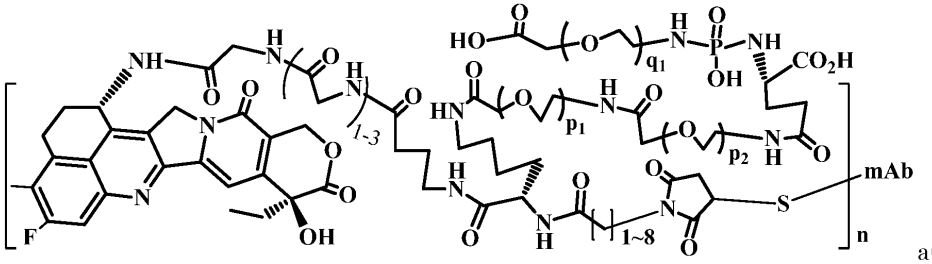
a013,



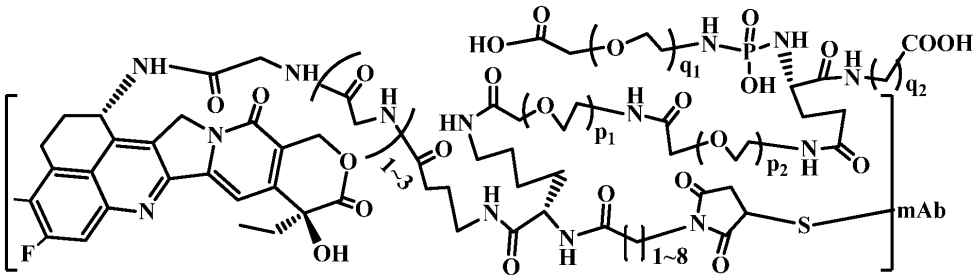
a014,



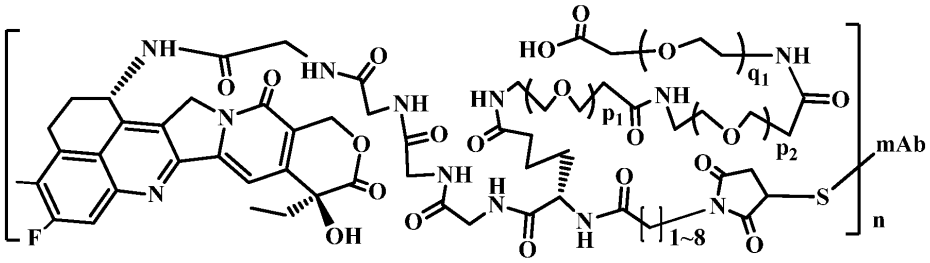
a015,



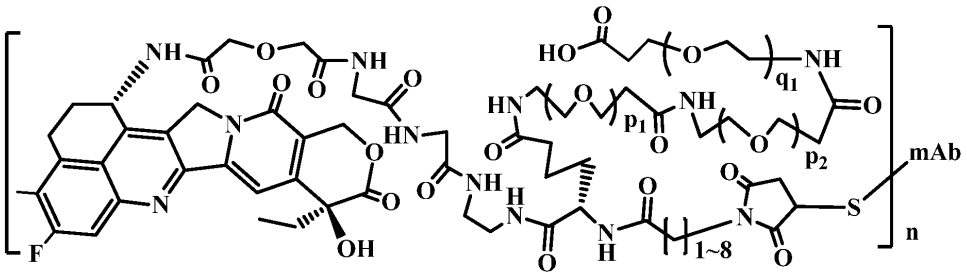
a016,



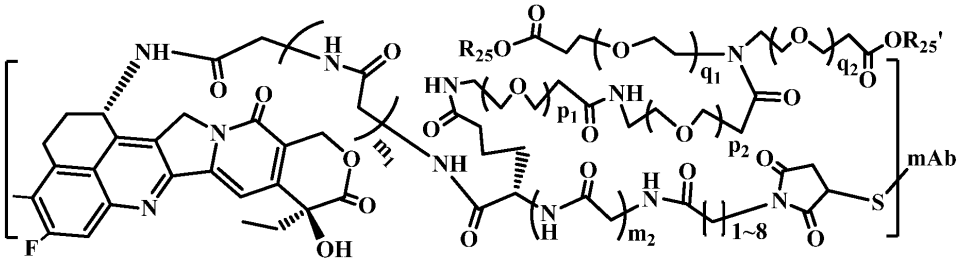
a017,



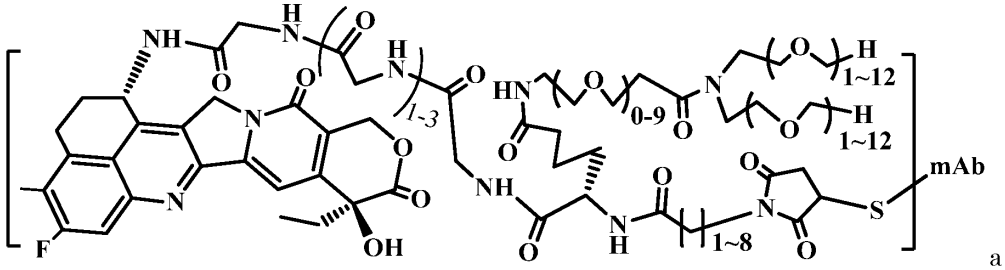
a018,



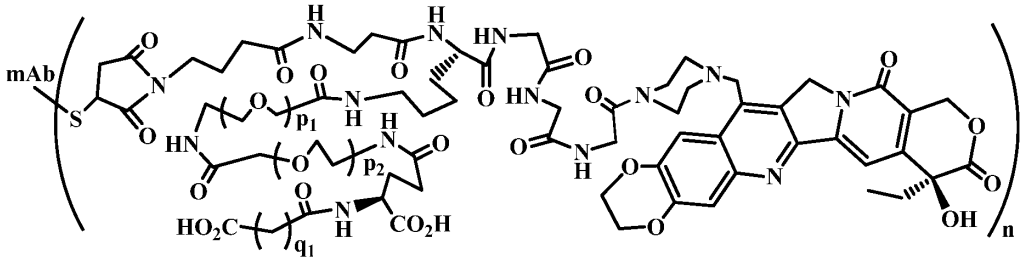
a019,



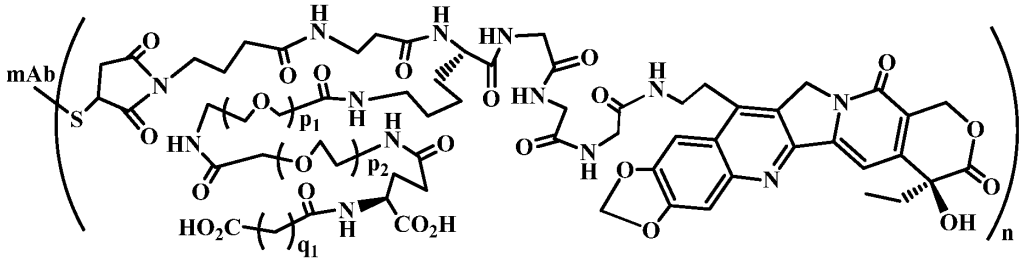
a020,



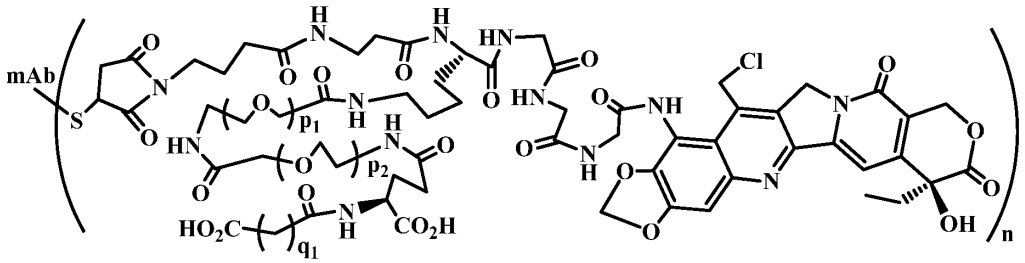
a021,



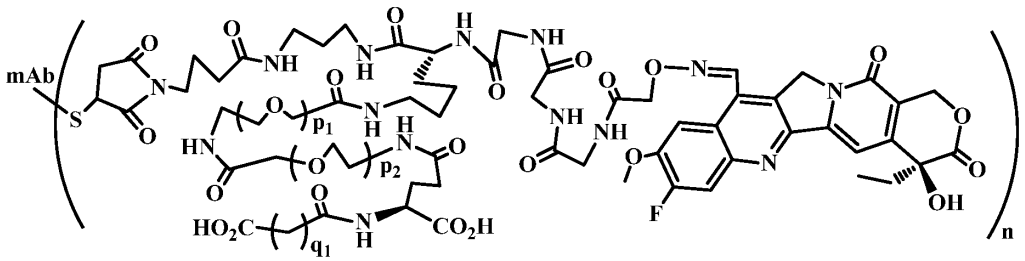
a022,



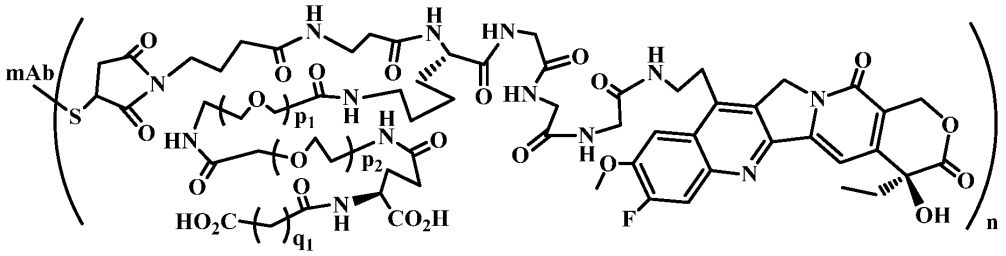
a023,



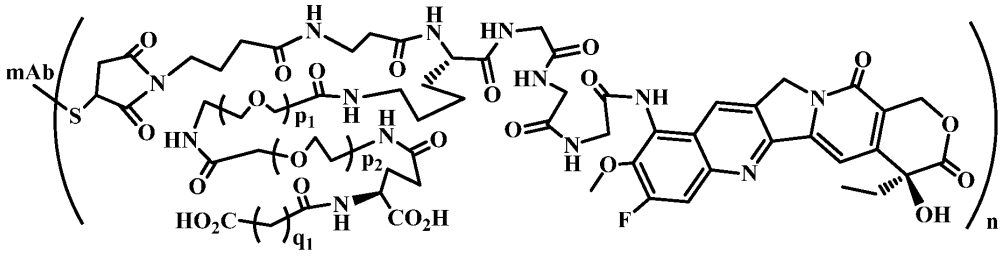
a024,



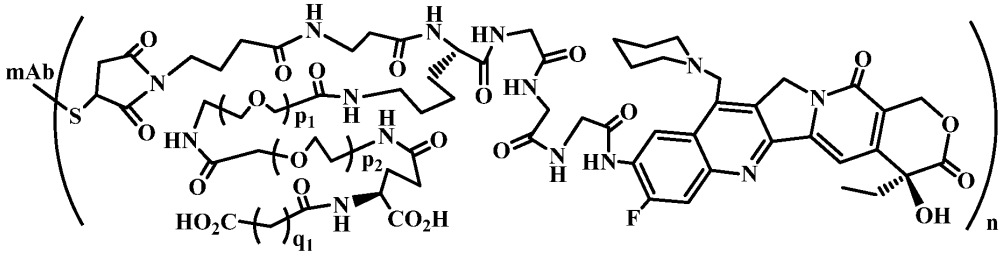
a025,



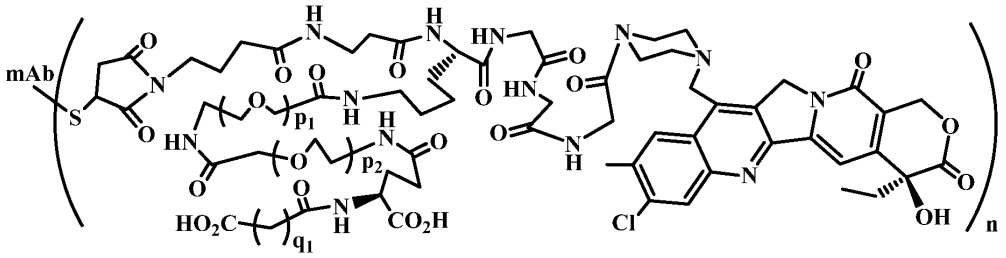
a026,



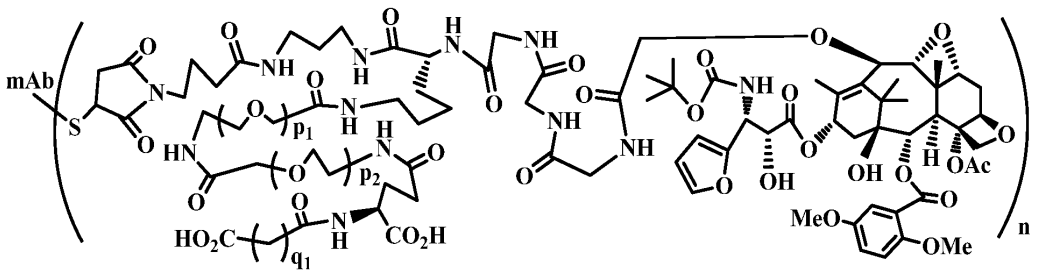
a027,



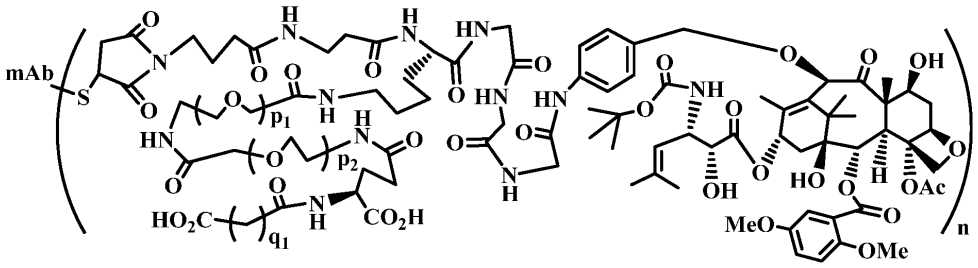
a028,



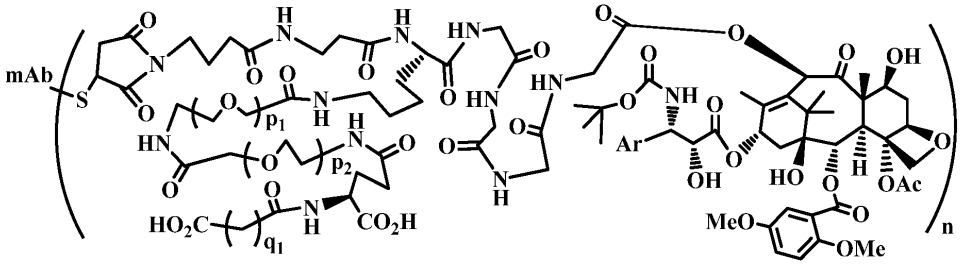
a029,



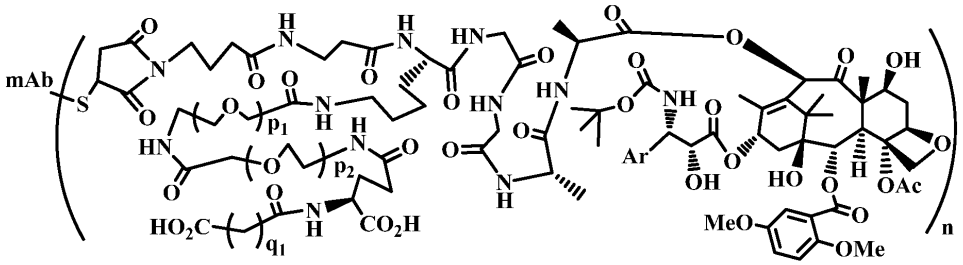
a030,



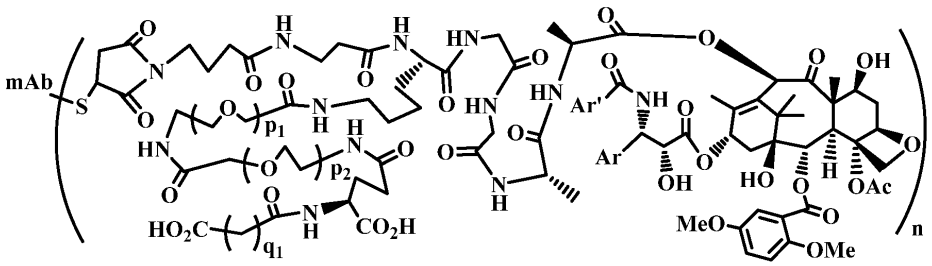
a031,



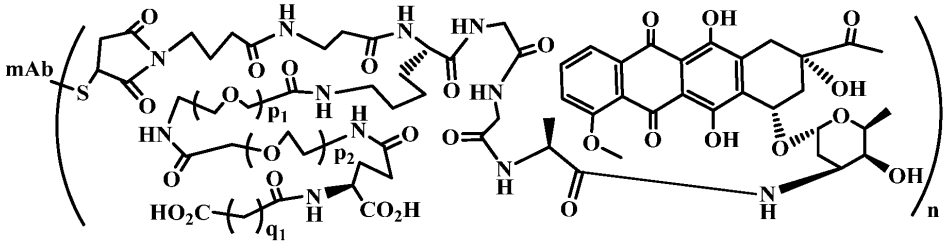
a032,



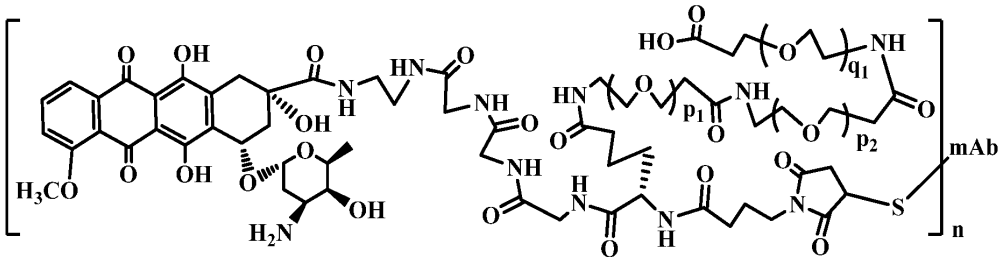
a033,



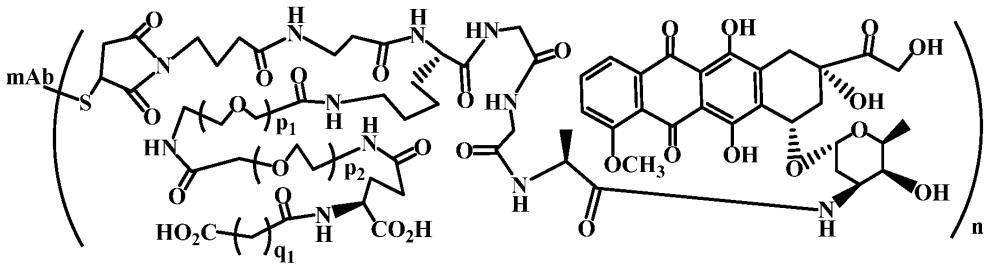
a034,



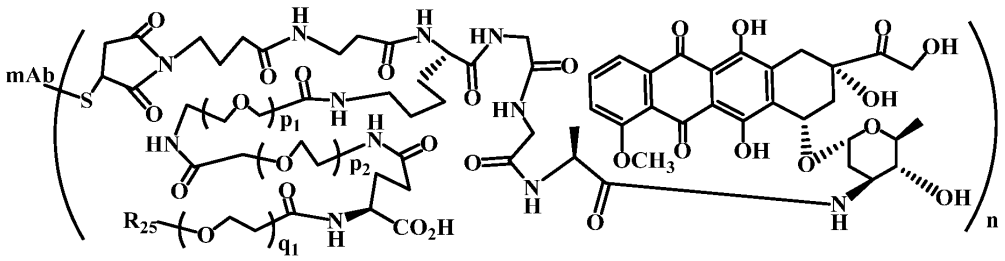
a035,



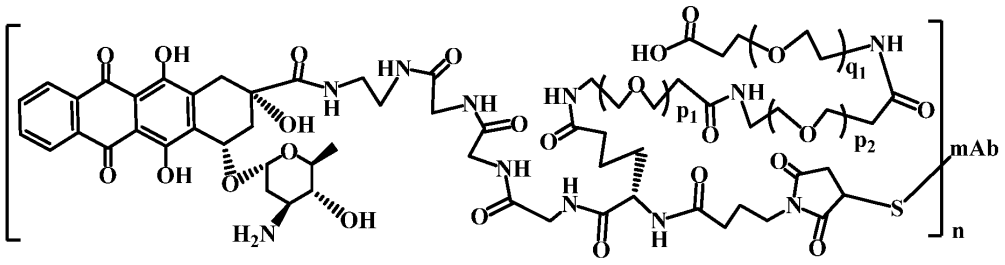
a036,



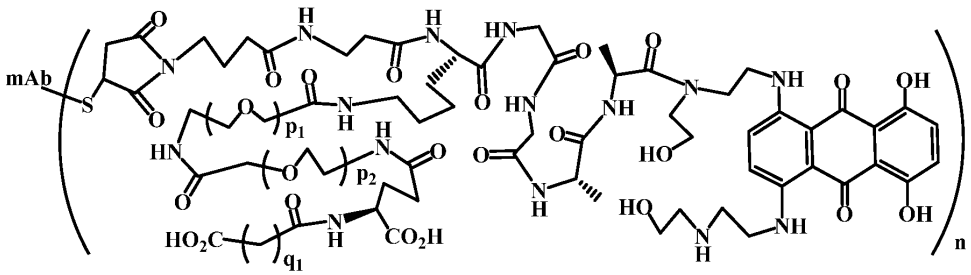
a037,



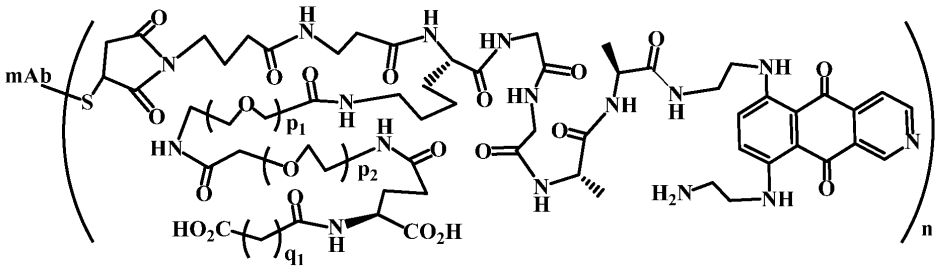
a038,



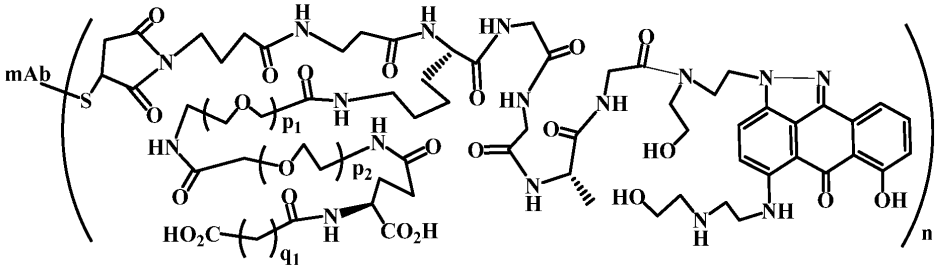
a039,



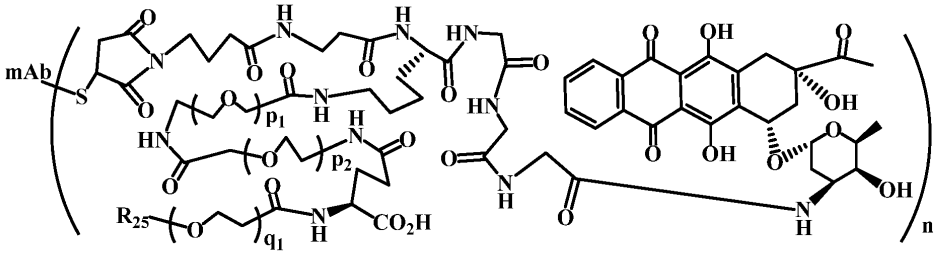
a040,



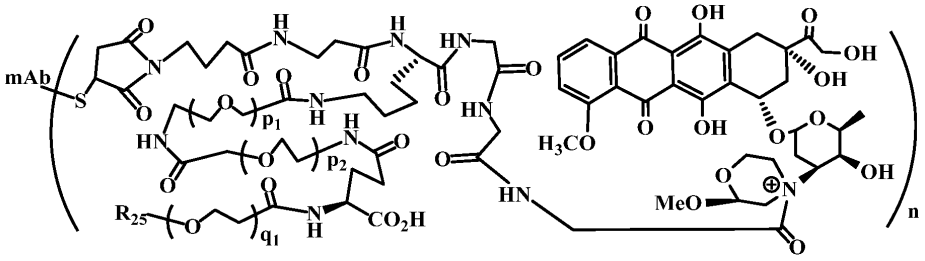
a041,



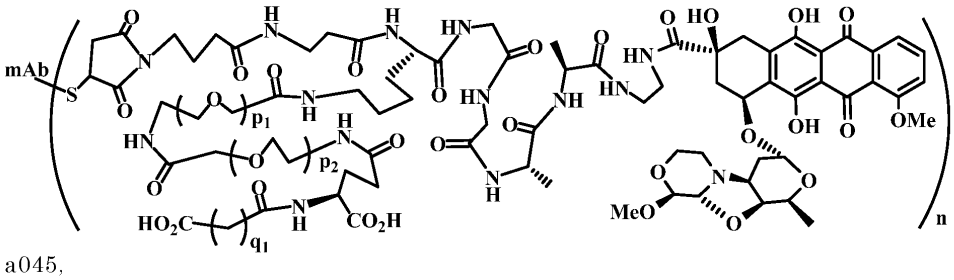
a042,



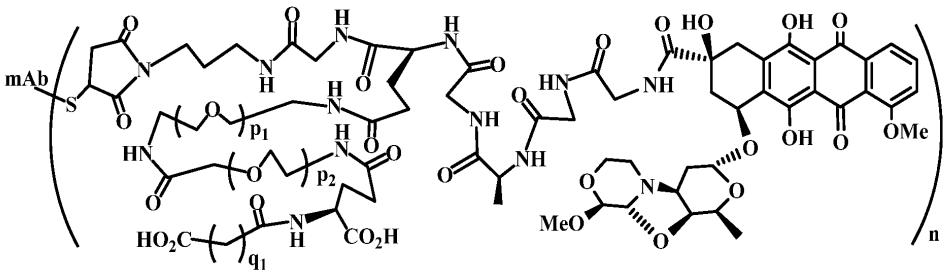
a043,



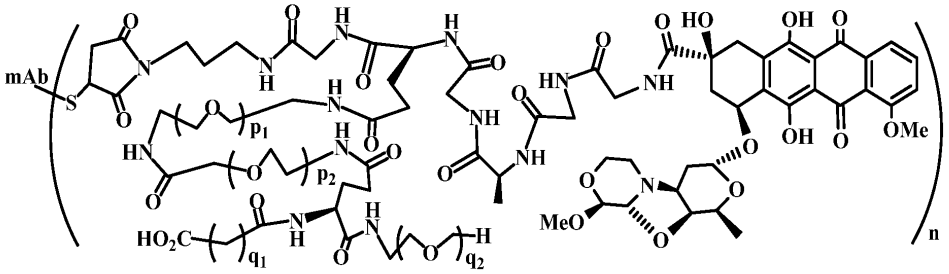
a044,



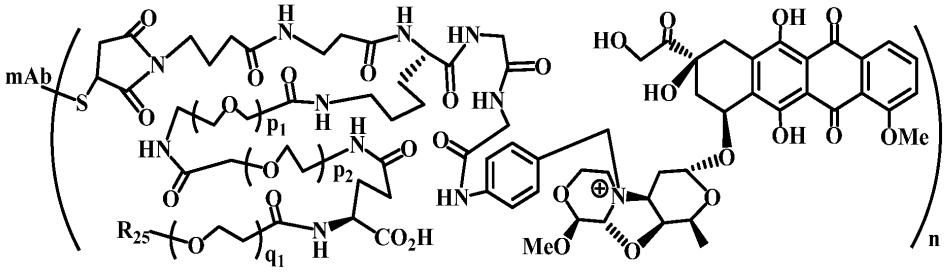
a045,



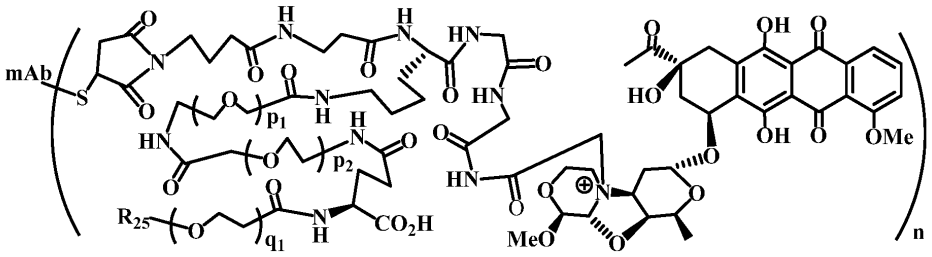
a046,



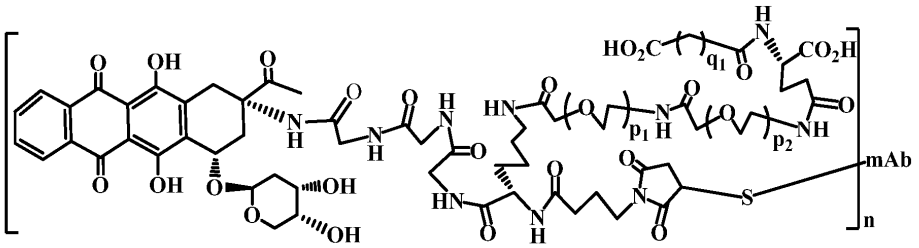
a047,



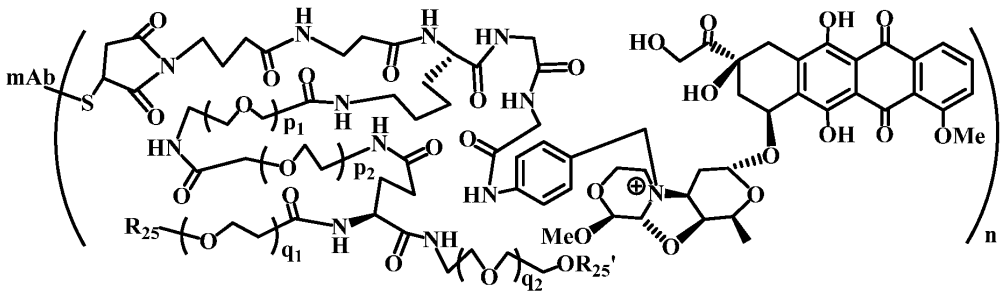
a048,



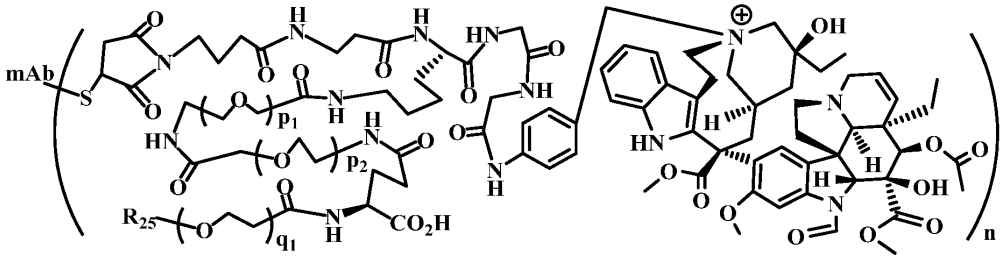
a049,



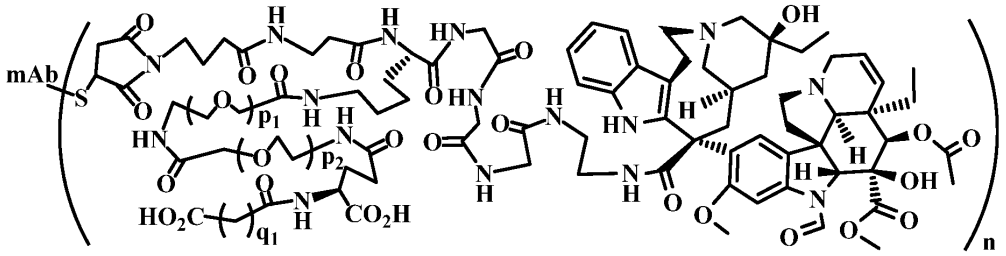
a050,



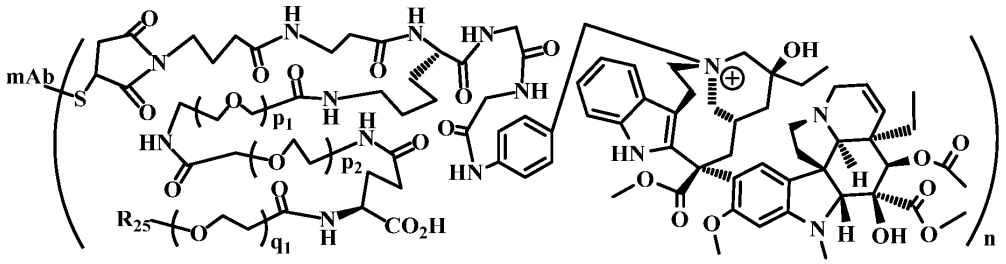
a051,



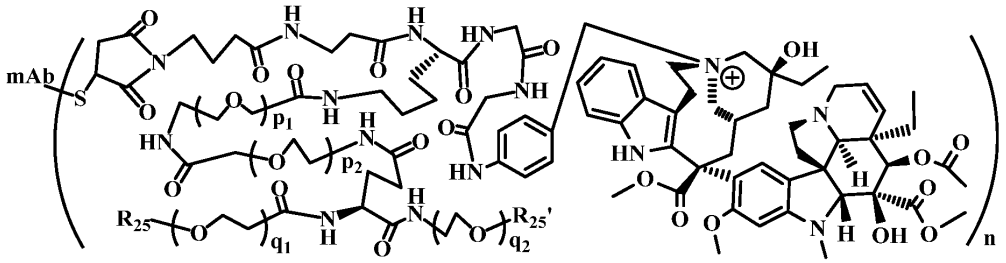
a052,



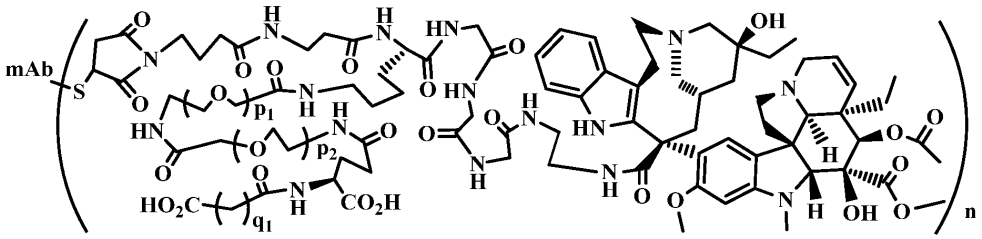
a053,



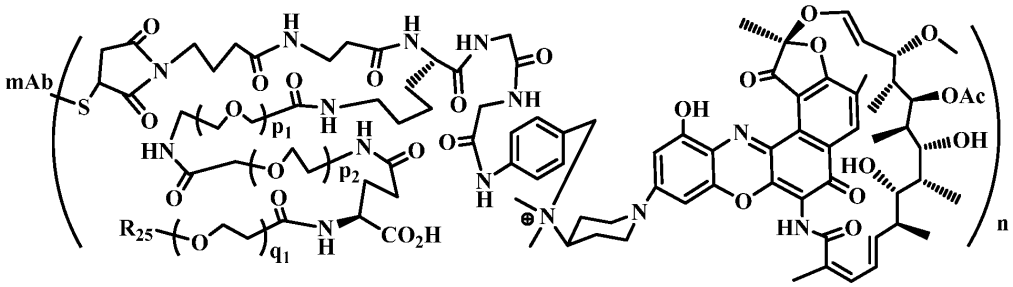
a054,



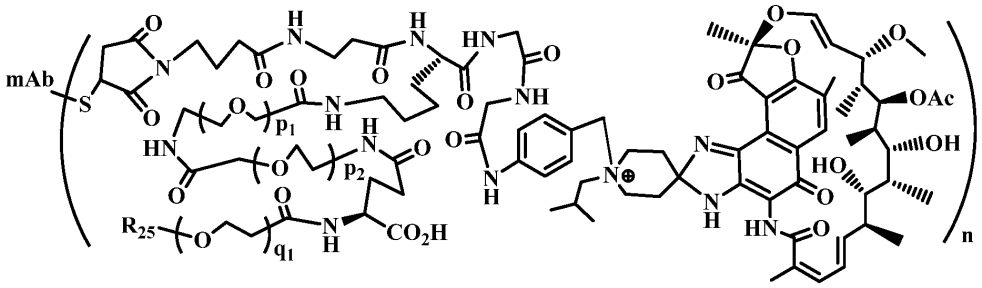
a055,



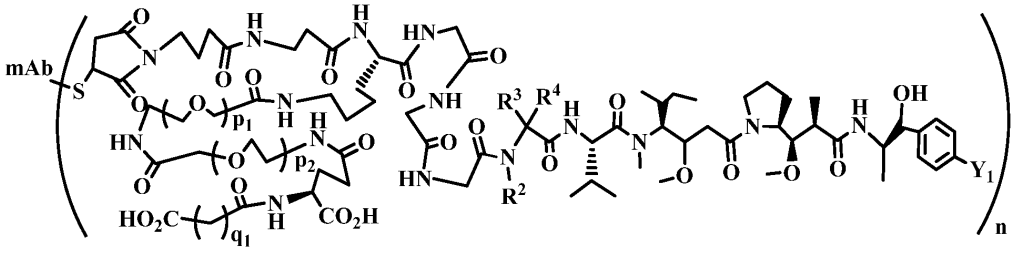
a056,



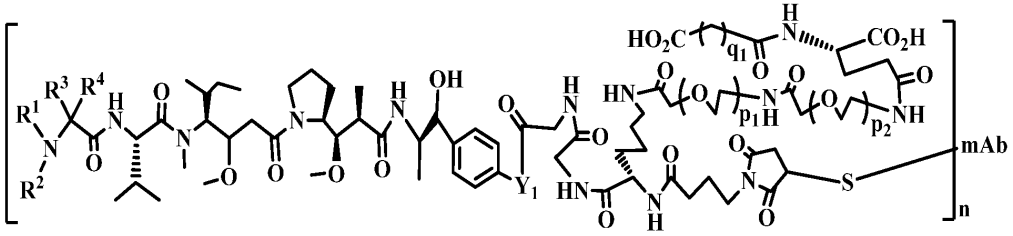
a057,



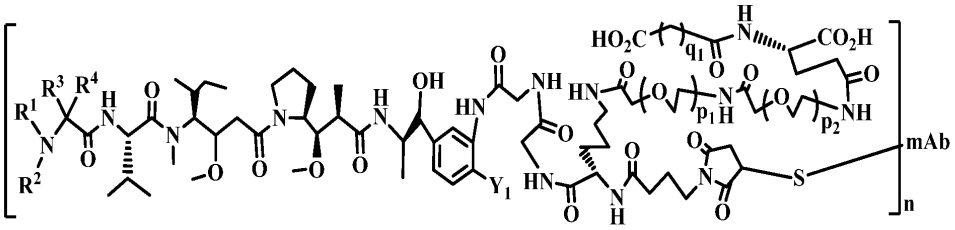
a058,



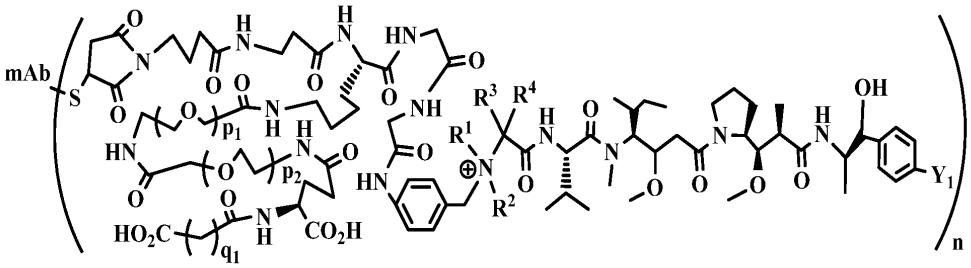
a059,



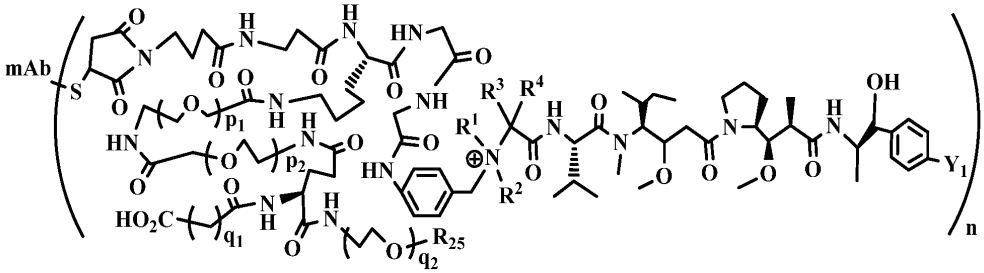
a060,



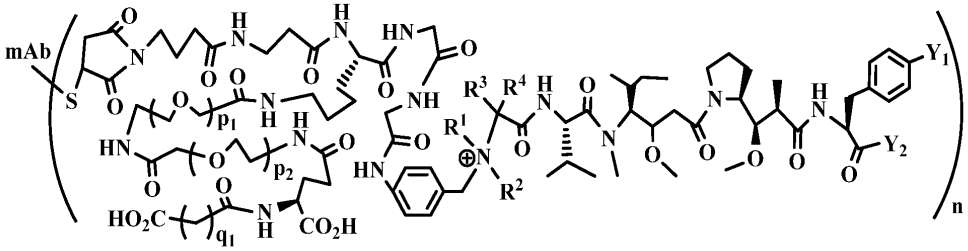
a061,



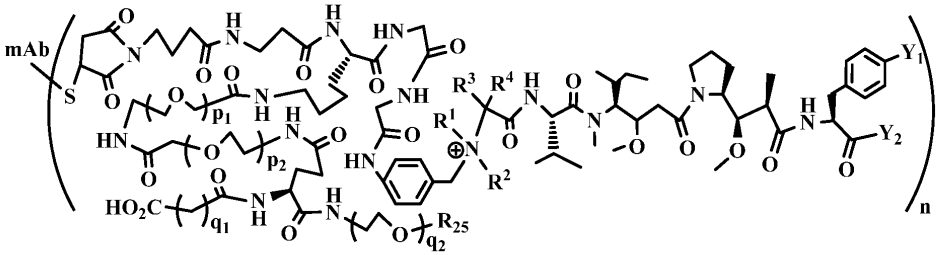
a062,



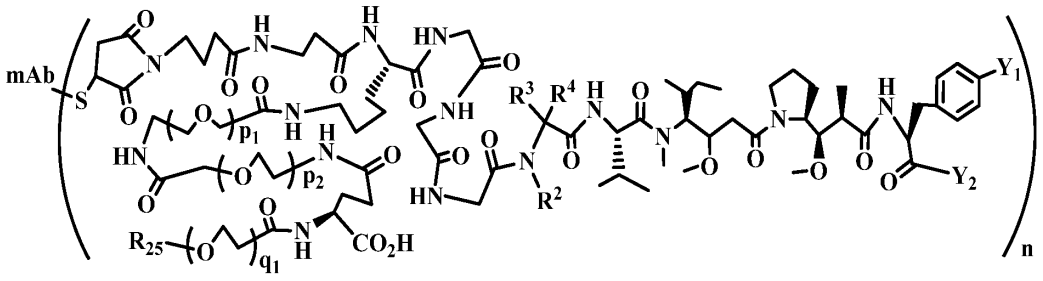
a063,



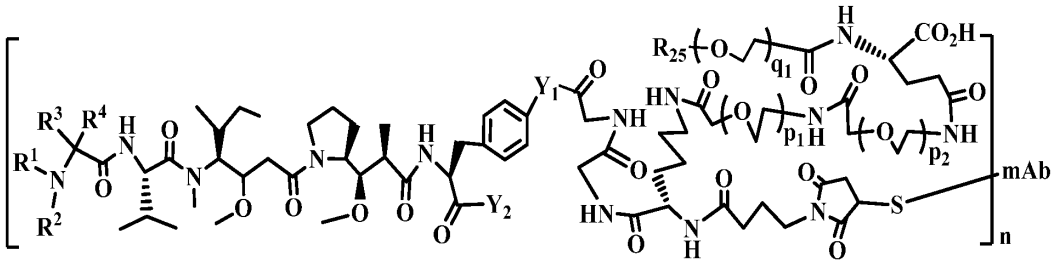
a064,



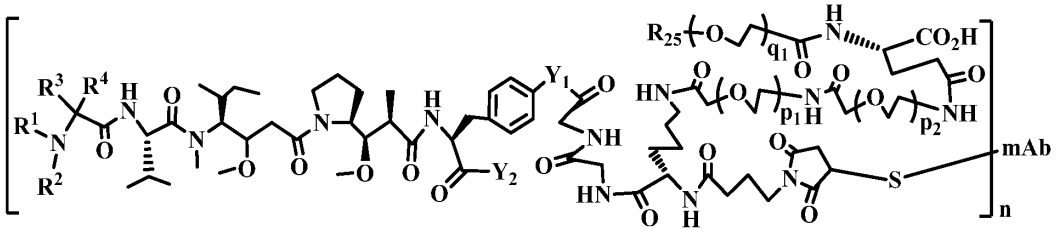
a065,



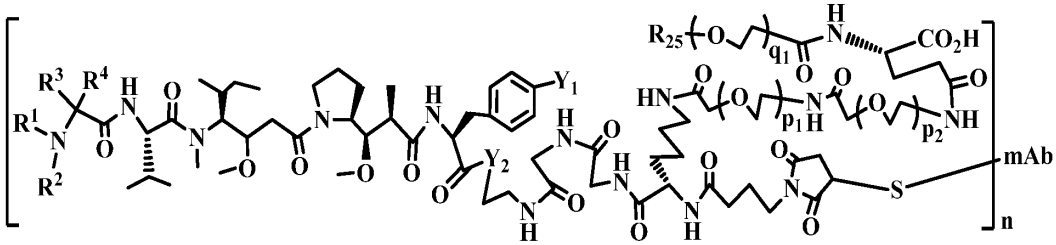
a066,



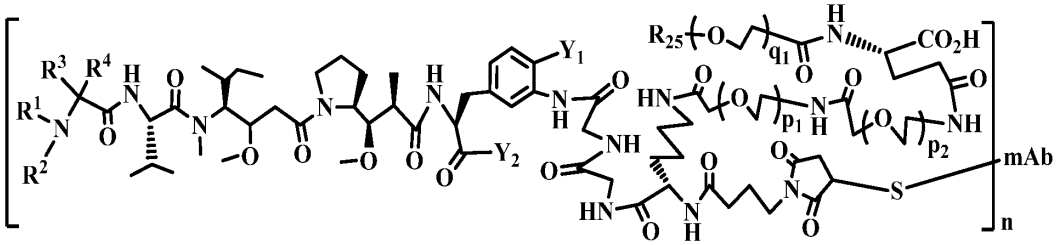
a067,



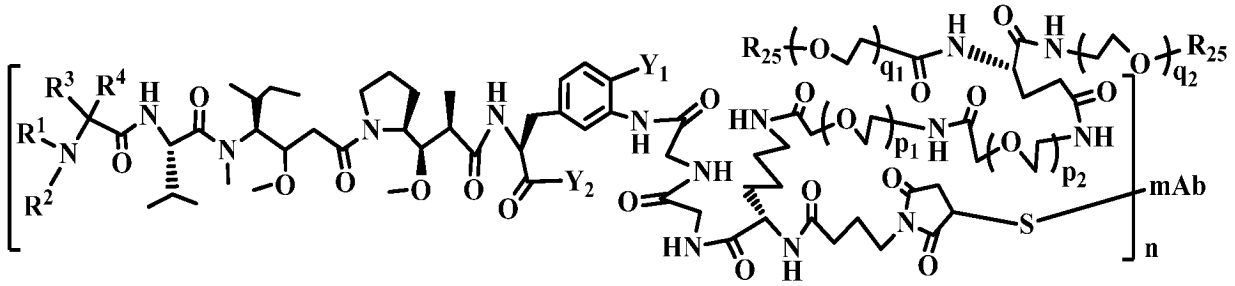
a068,



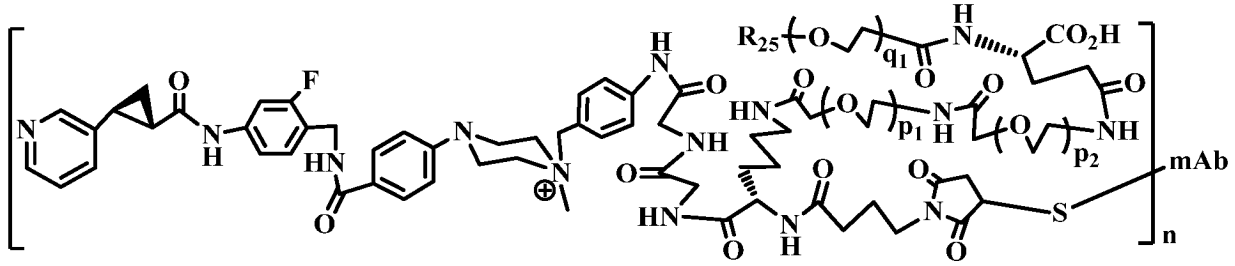
a069,



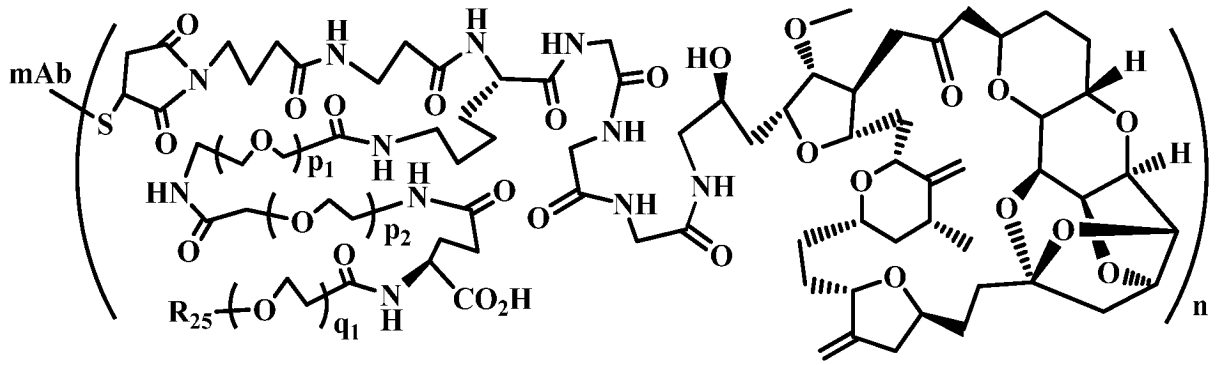
a070,



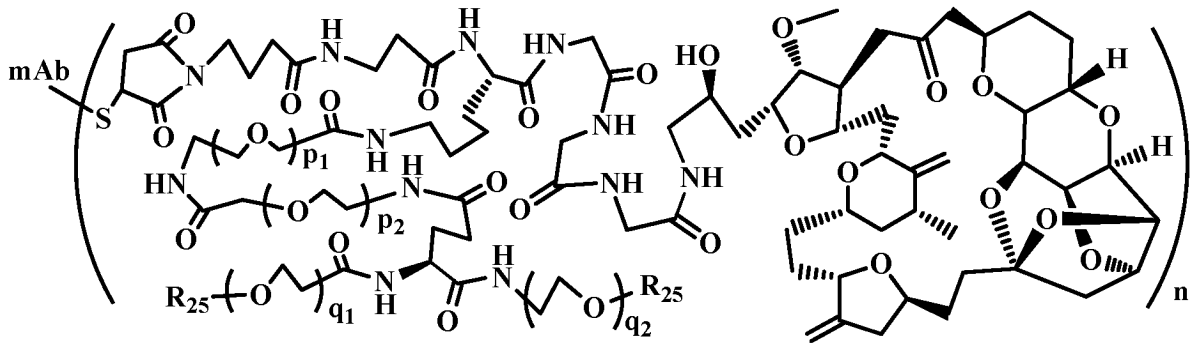
a071,



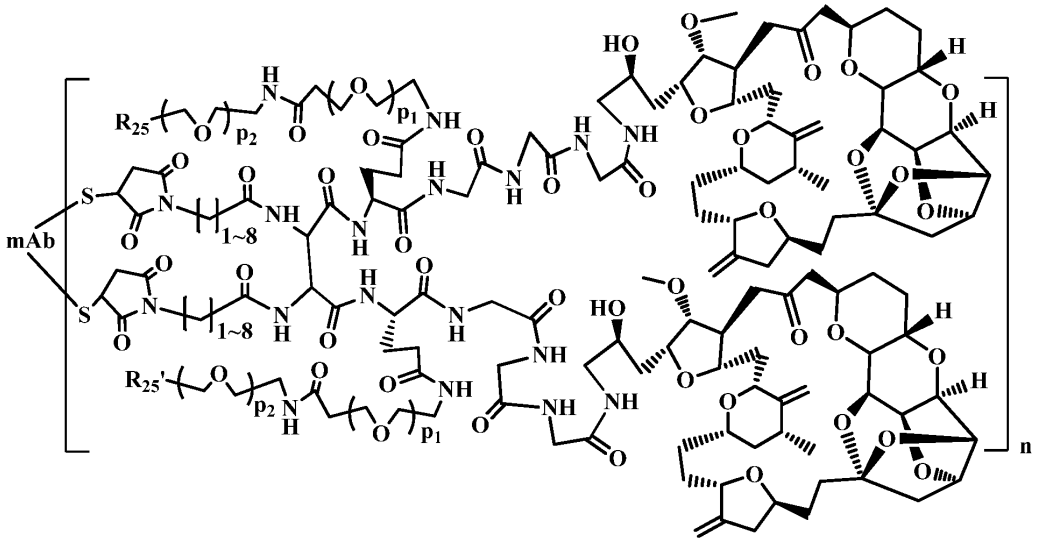
a072,



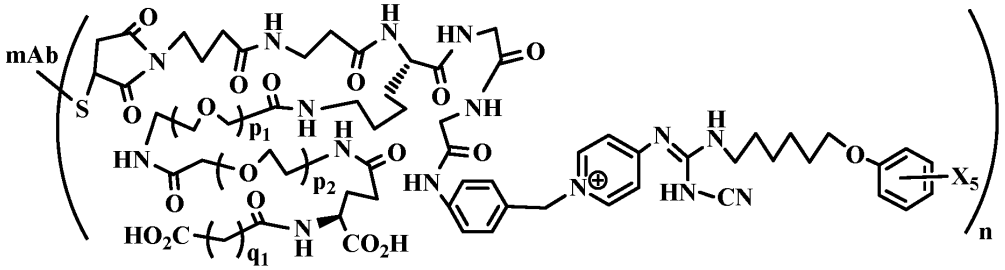
a073,



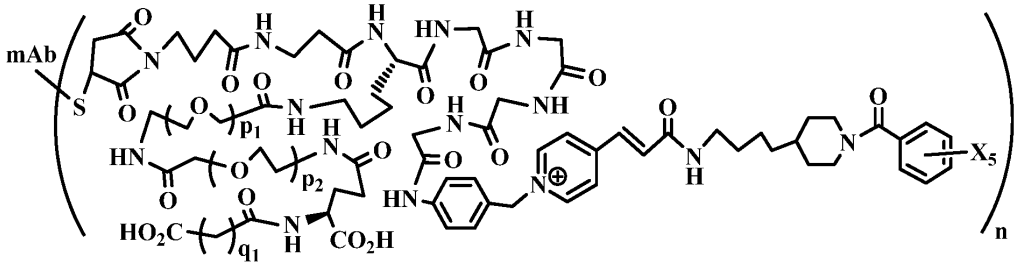
a074,



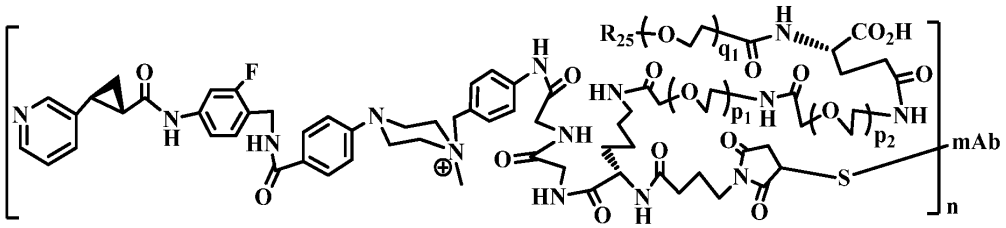
a075,



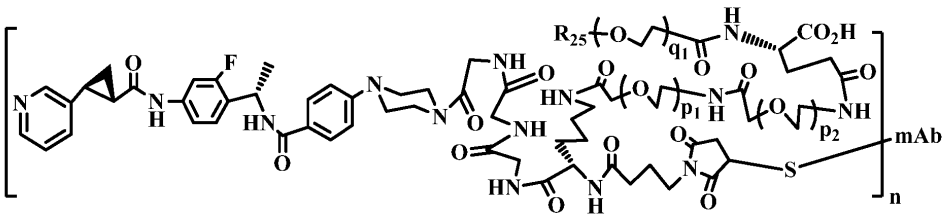
a076,



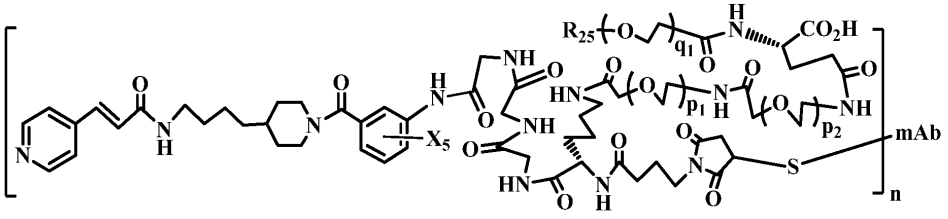
a077,



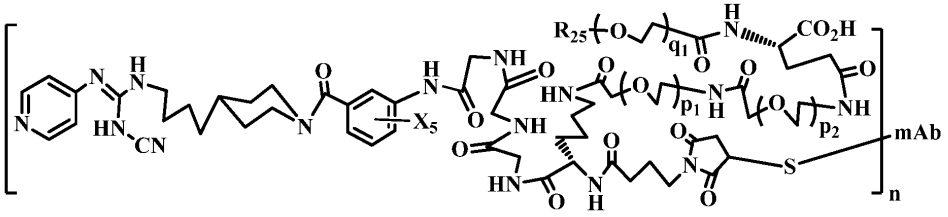
a078,



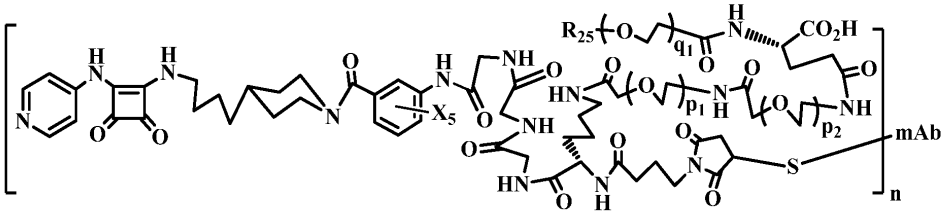
a079,



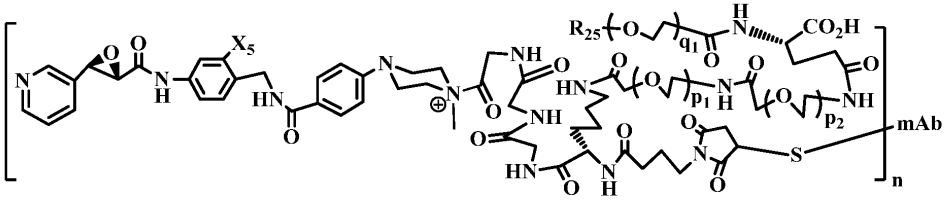
a080,



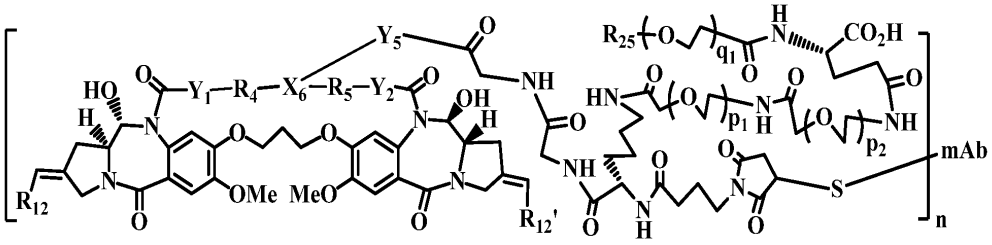
a081,



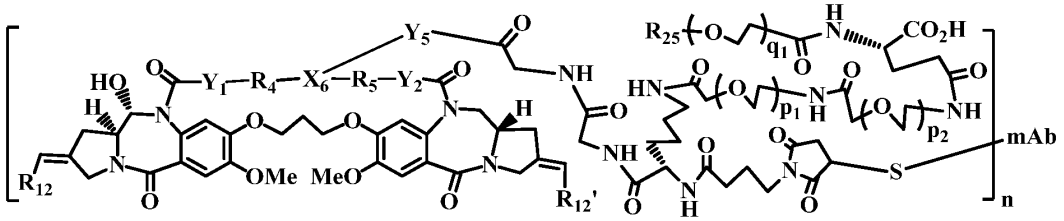
a082,



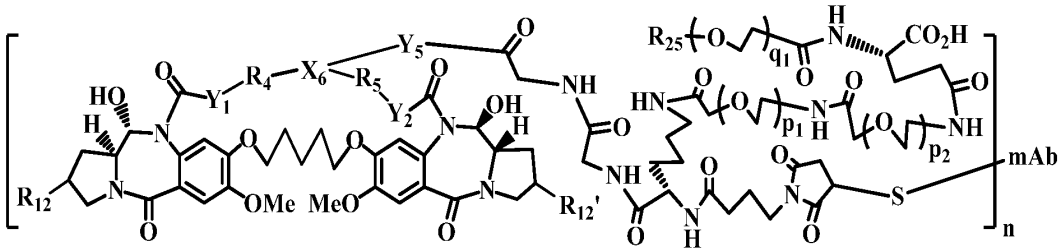
a083,



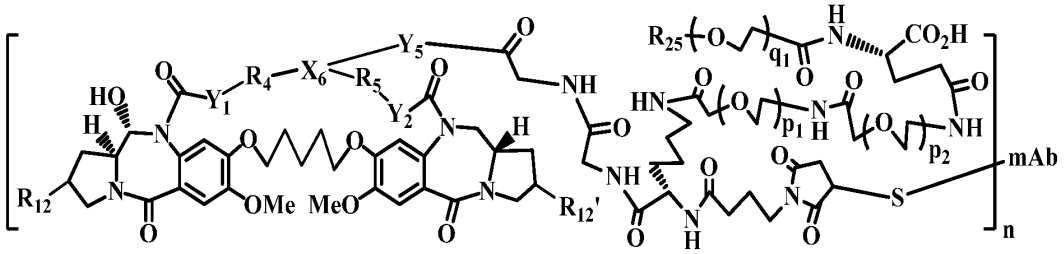
a084,



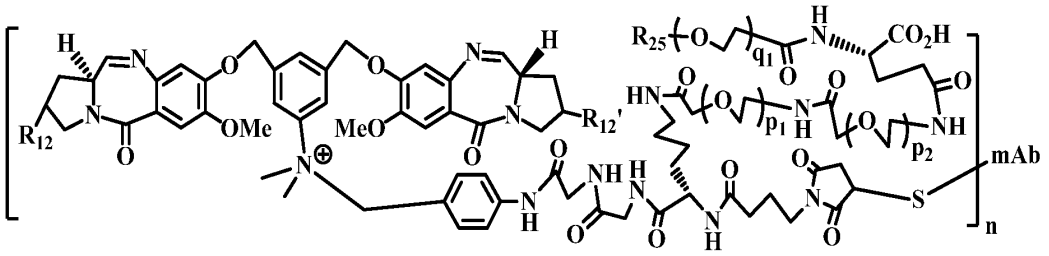
a085,



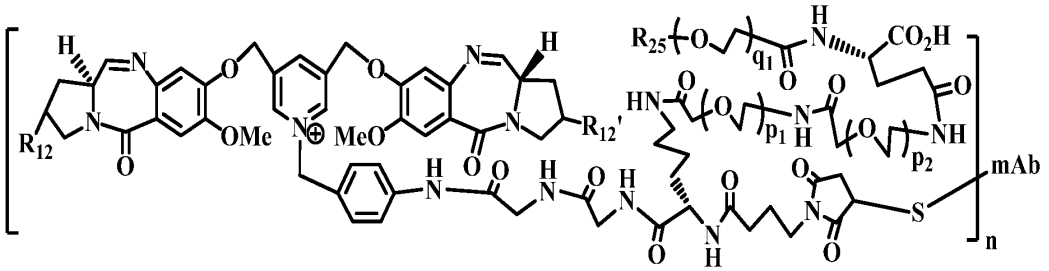
a086,



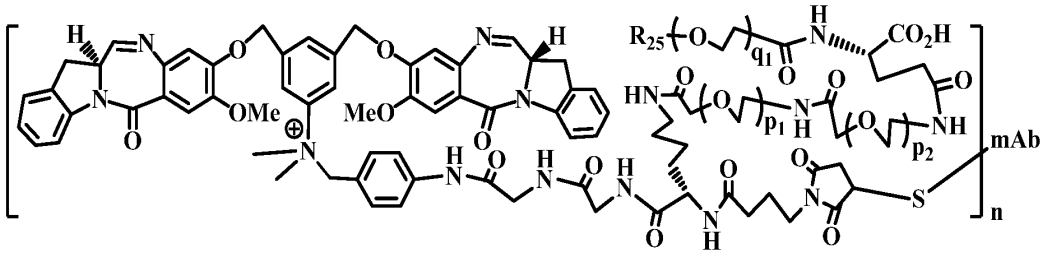
a087,



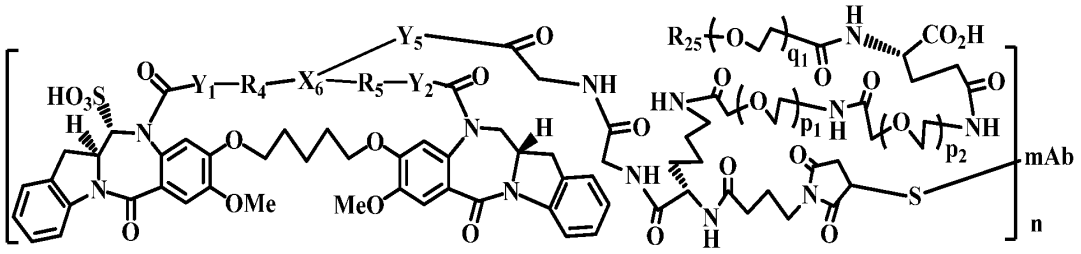
a088,



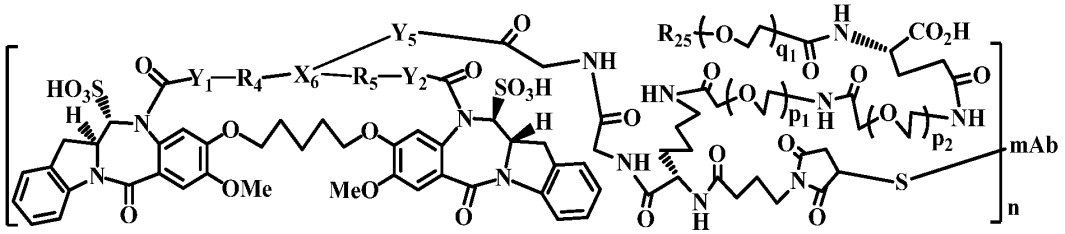
a089,



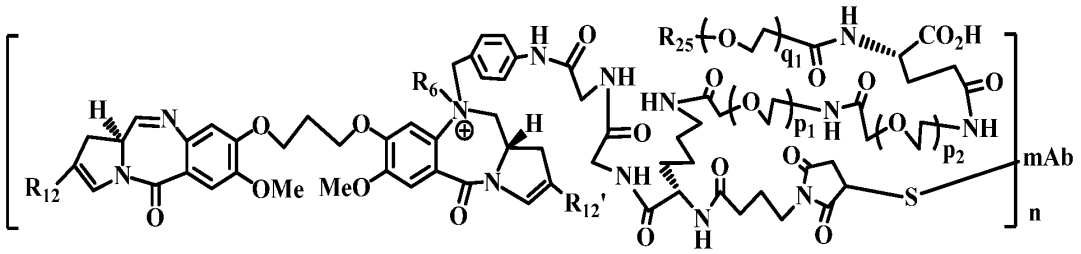
a090,



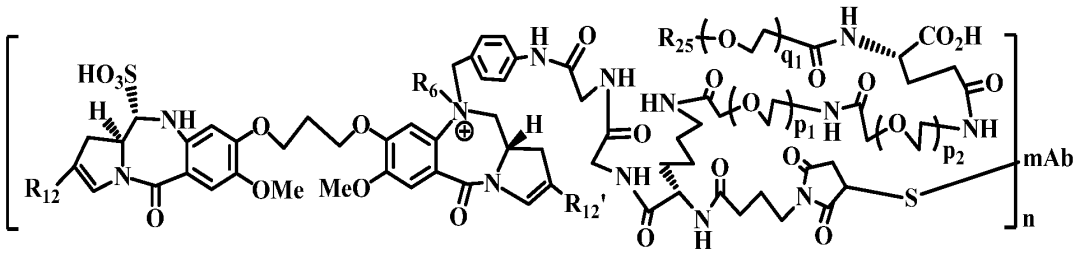
a091,



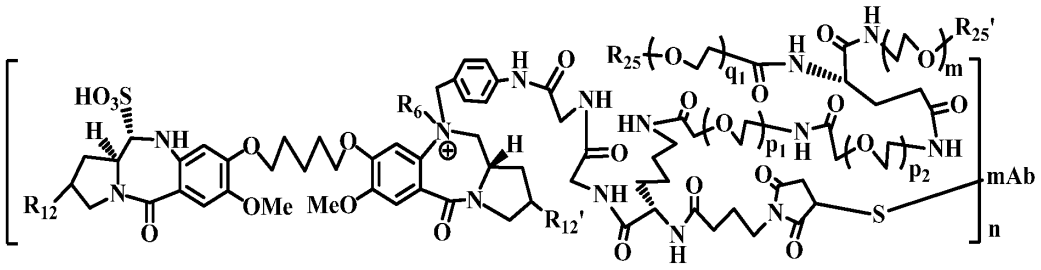
a092,



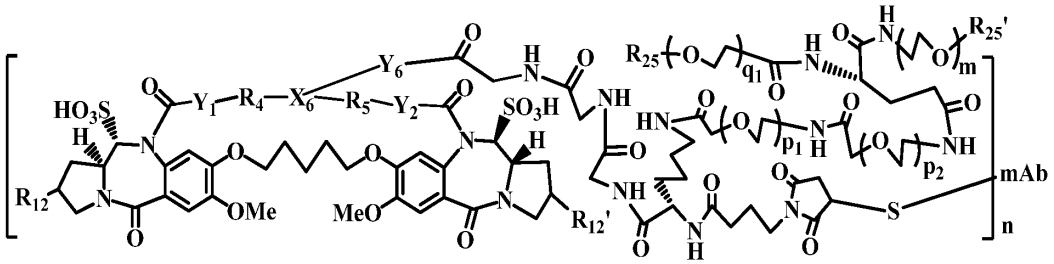
a093,



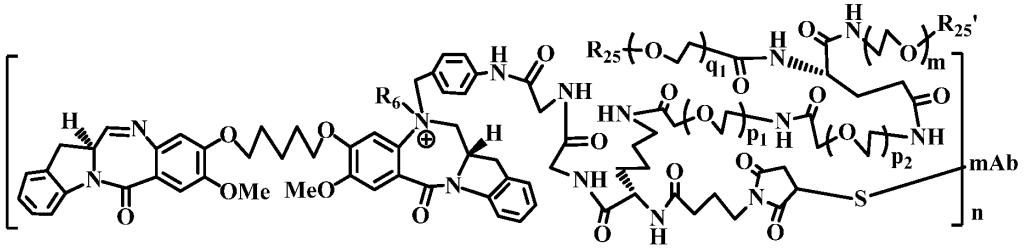
a094,



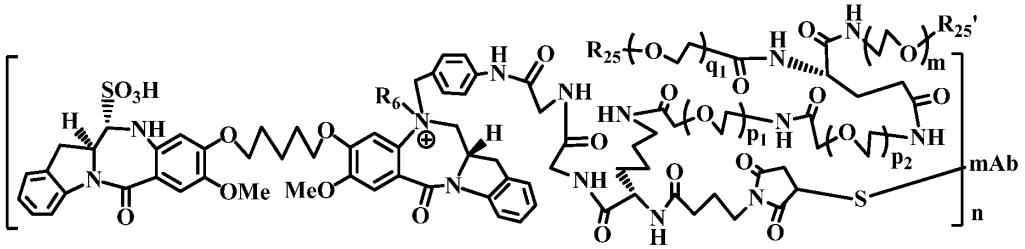
a095,



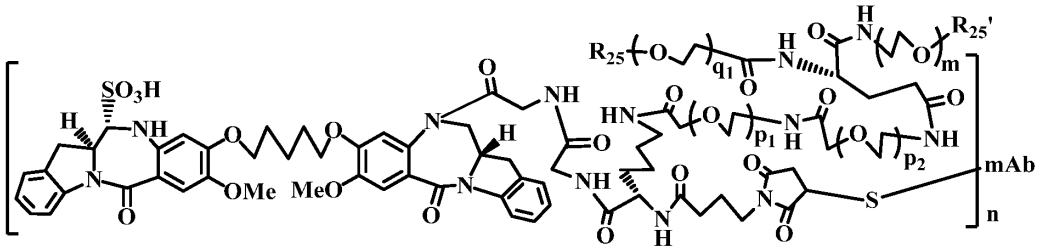
a096,



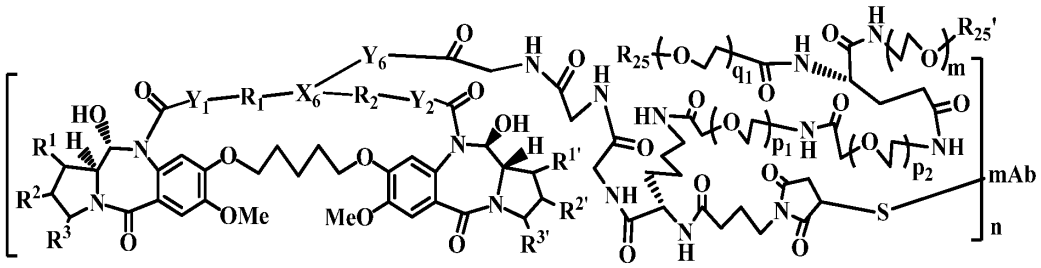
a097,



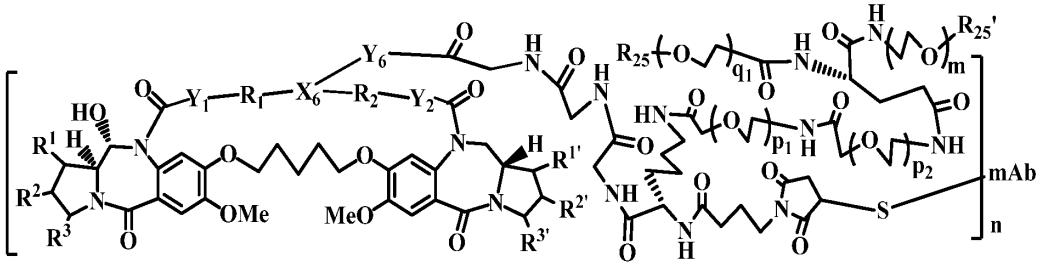
a098,



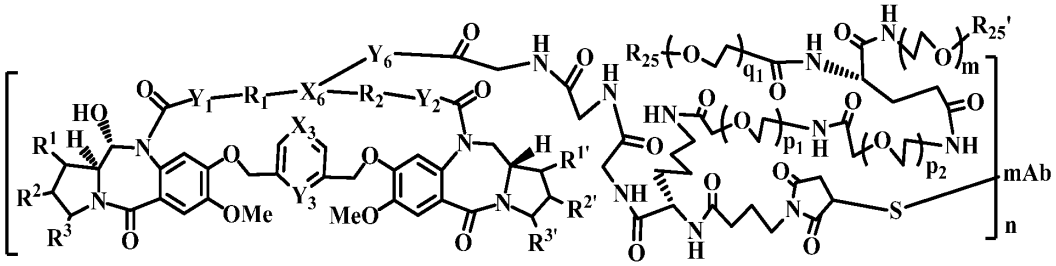
a099,



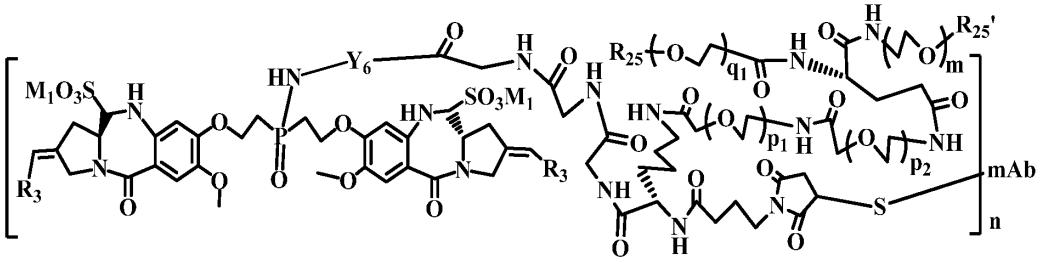
a100,



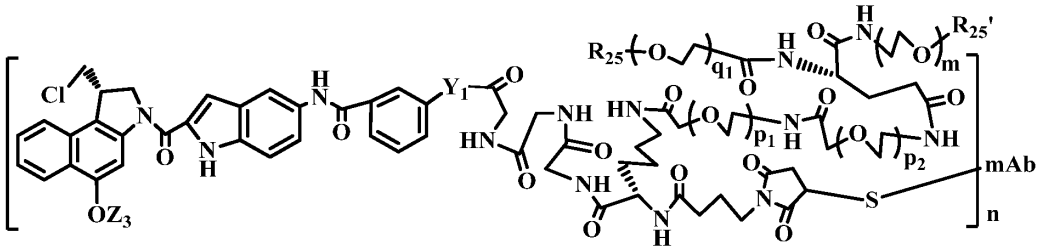
a101,



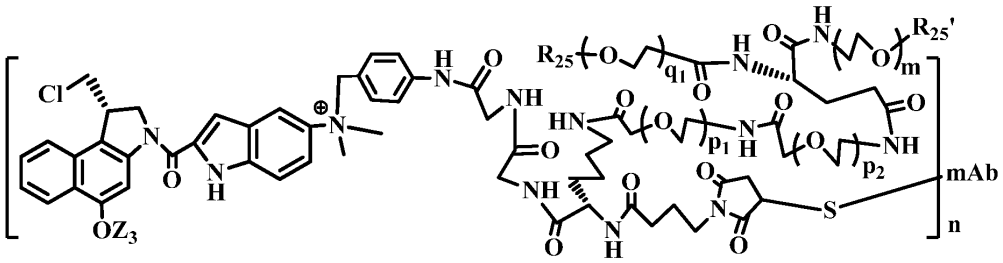
a102,



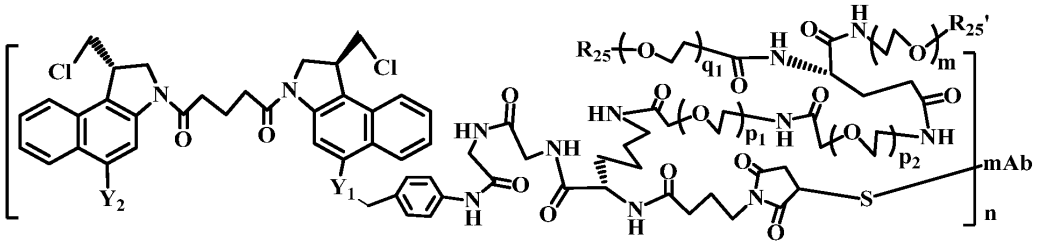
a103,



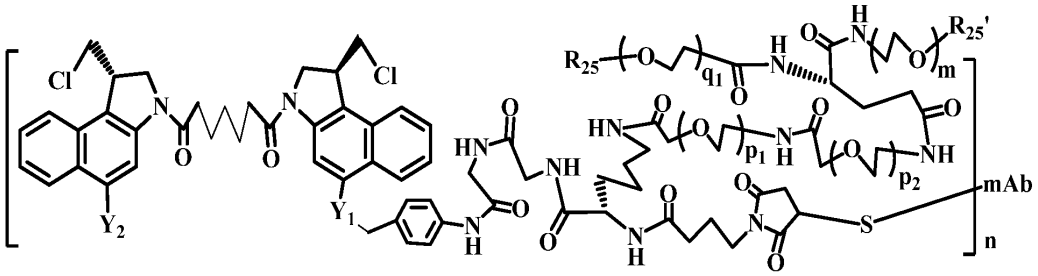
a104,



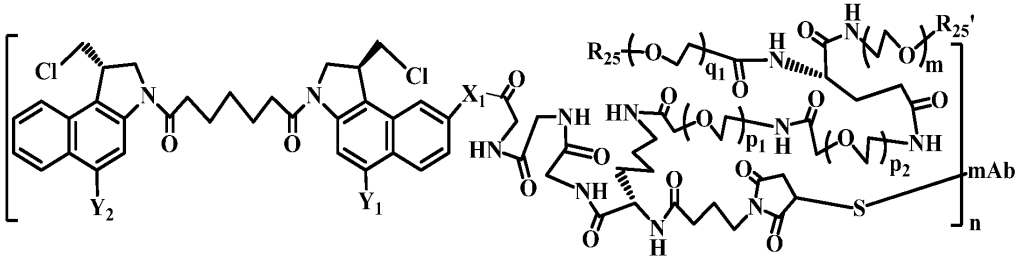
a105,



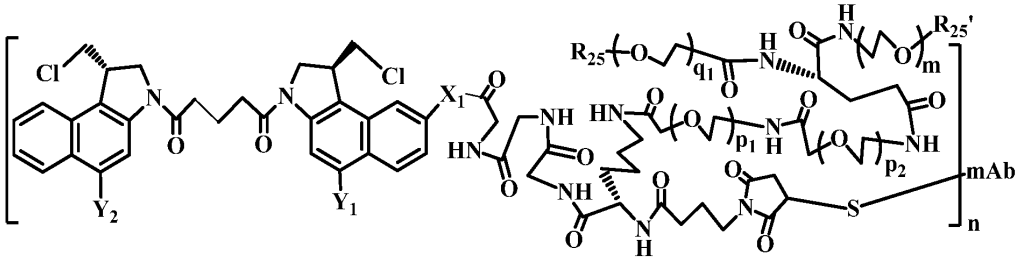
a106,



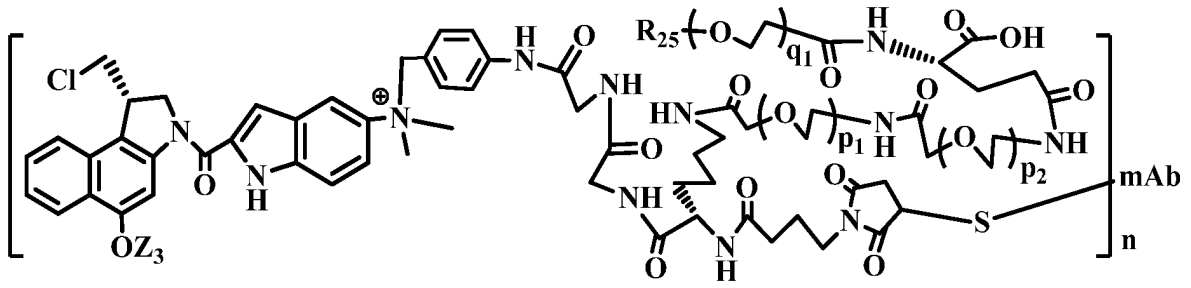
a107,



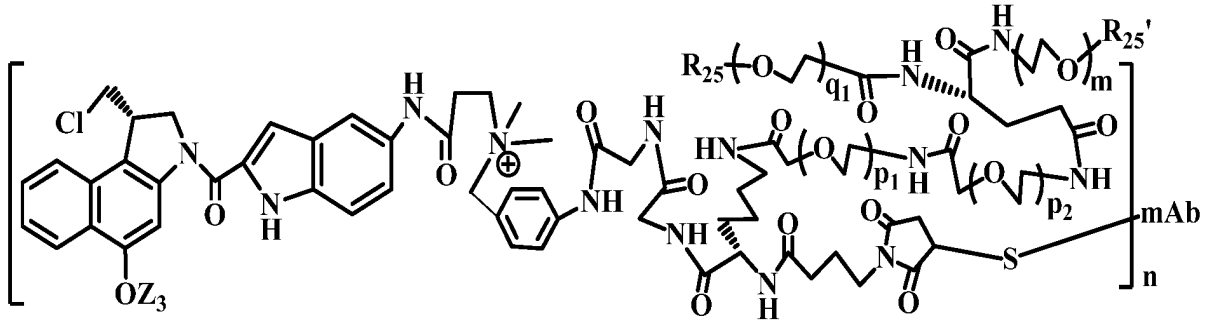
a108,



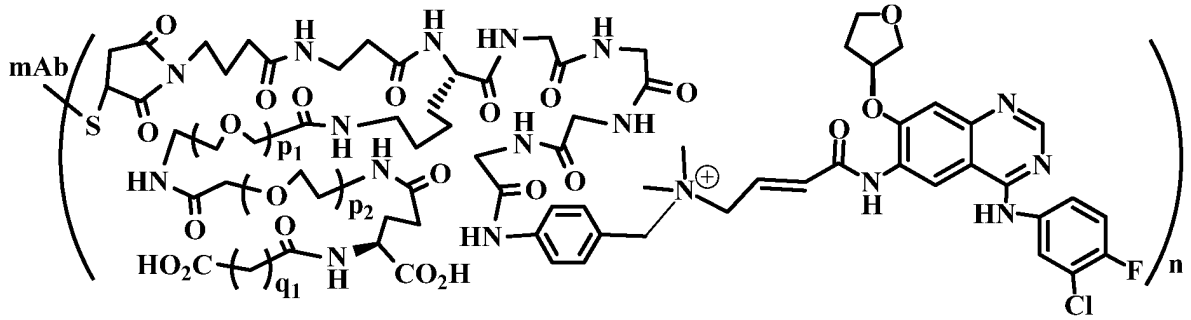
a109,



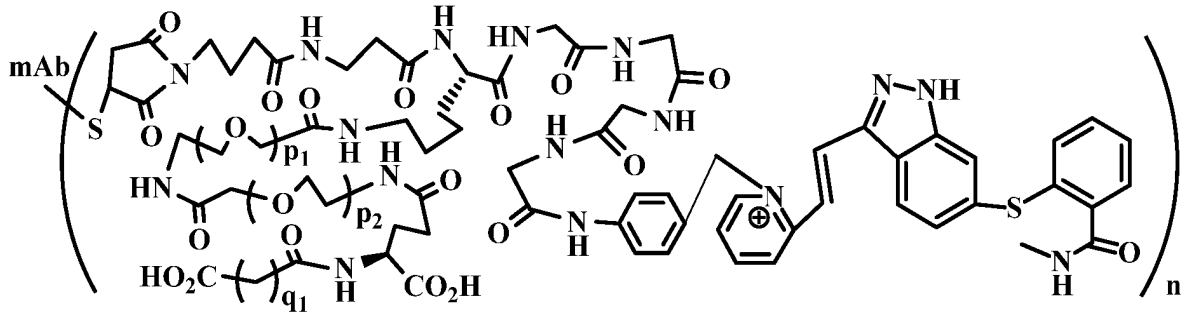
a110,



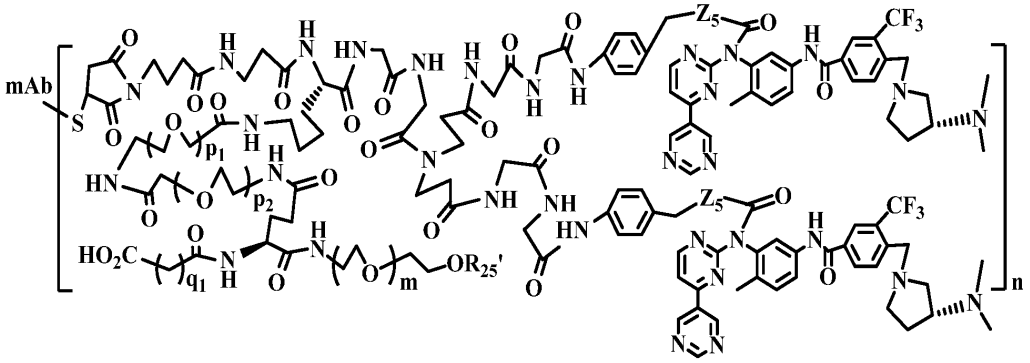
a111,



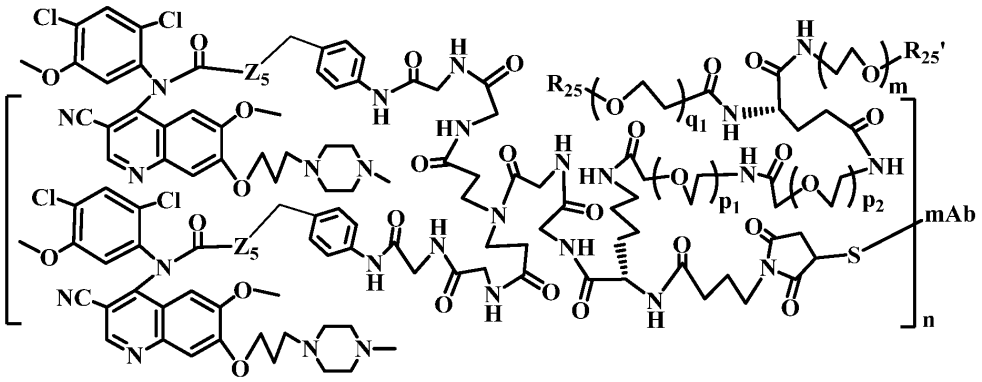
a112,



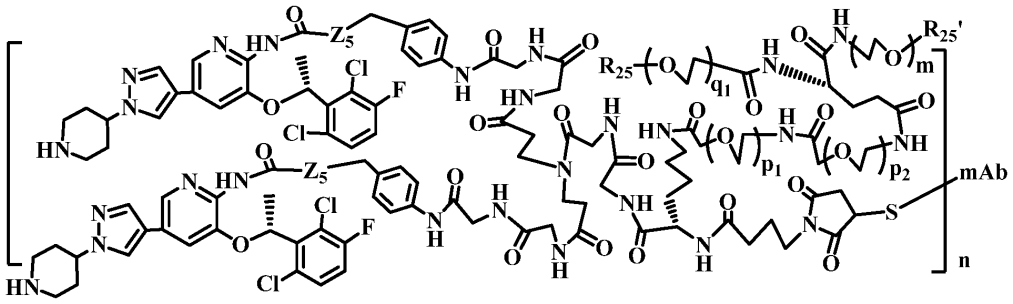
a113,



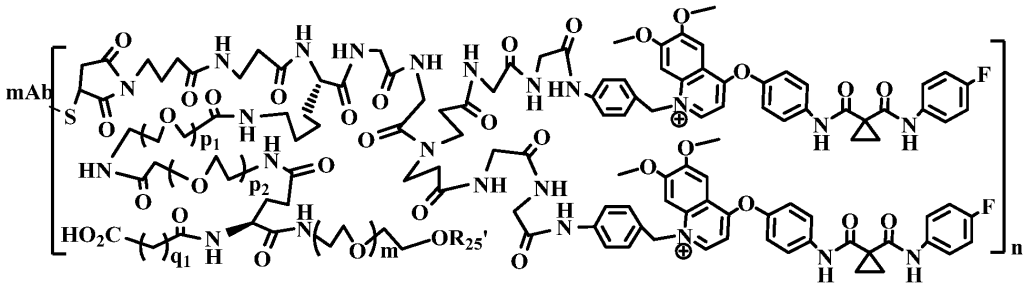
a114,



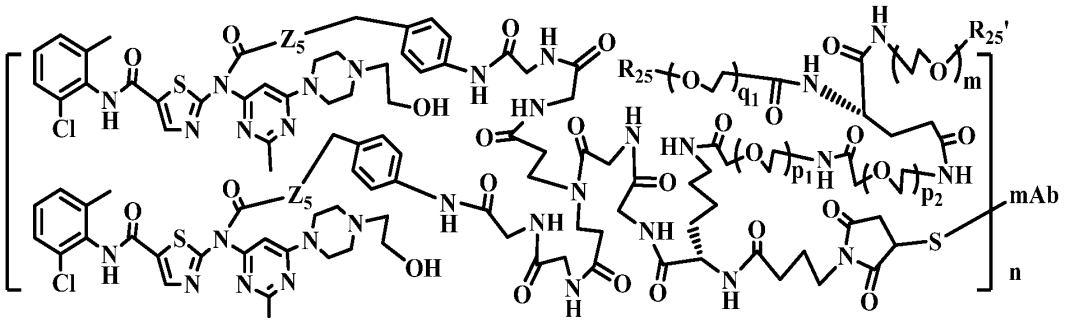
a115,



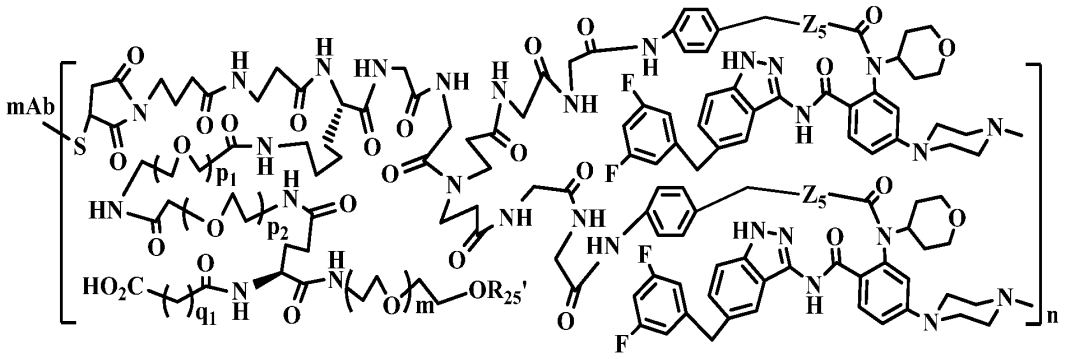
a116,



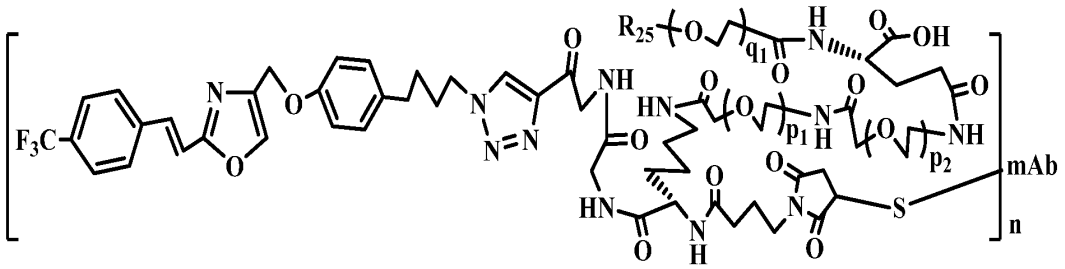
a117,



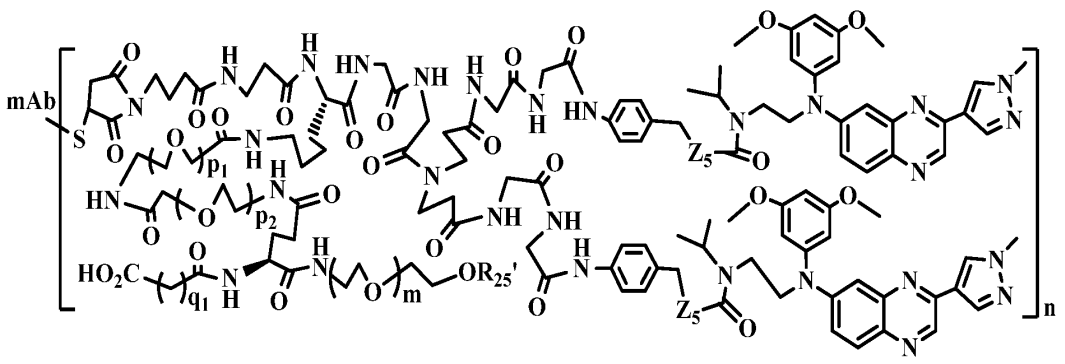
a118,



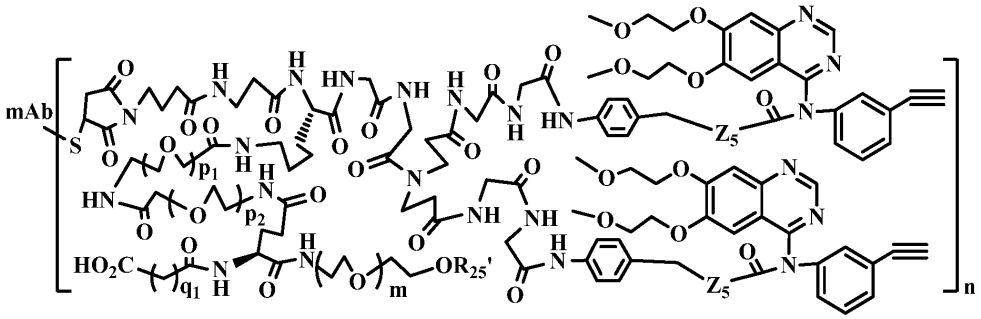
a119,



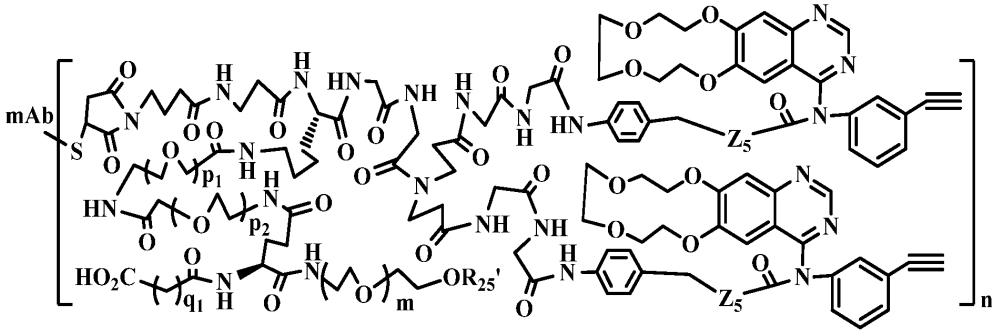
a120,



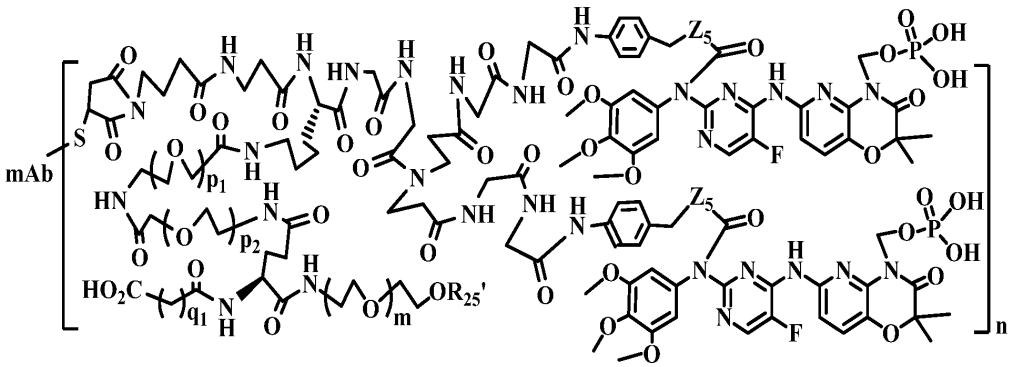
a121,



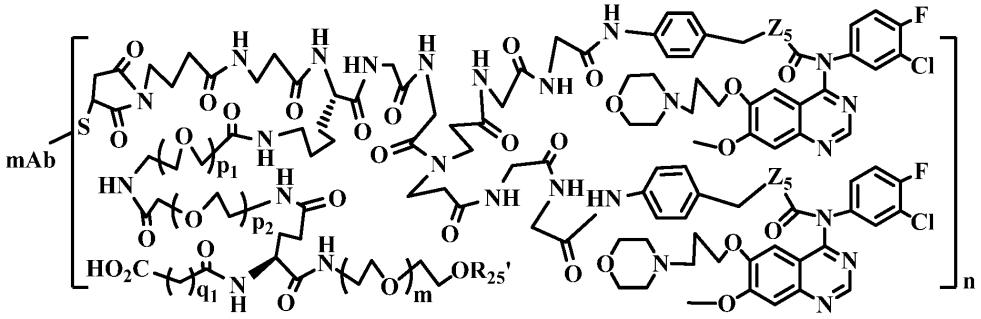
a122,



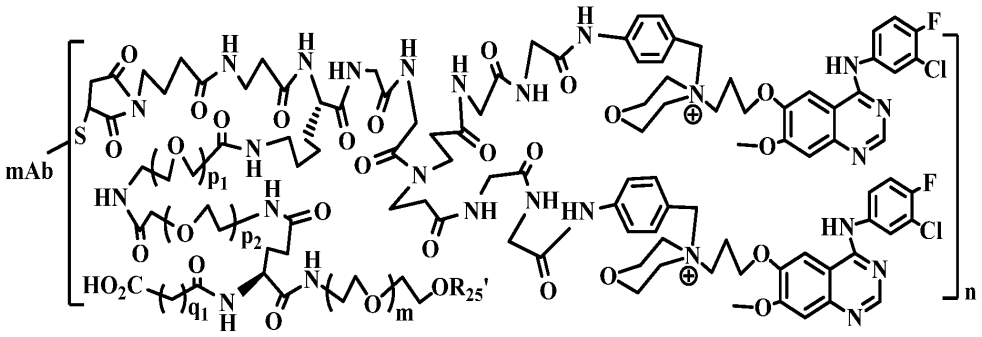
a123,



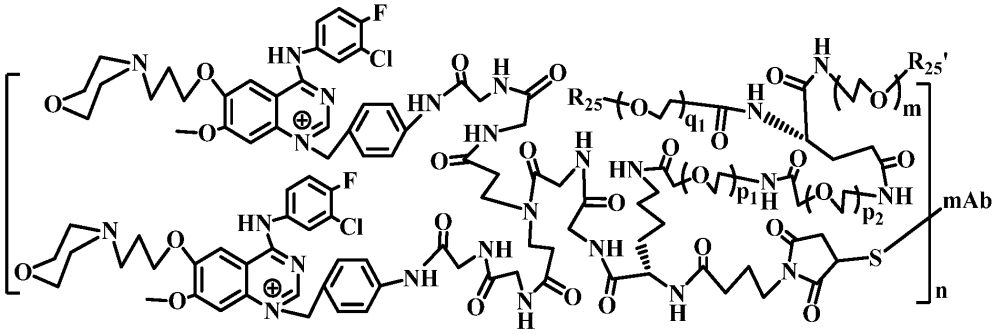
a124,



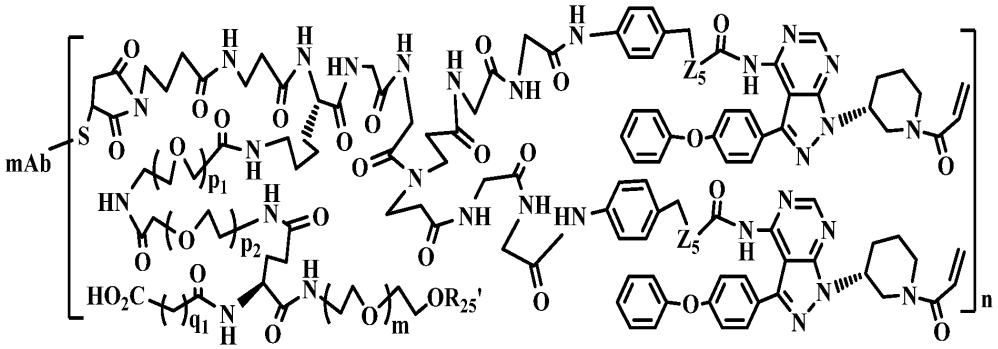
a125,



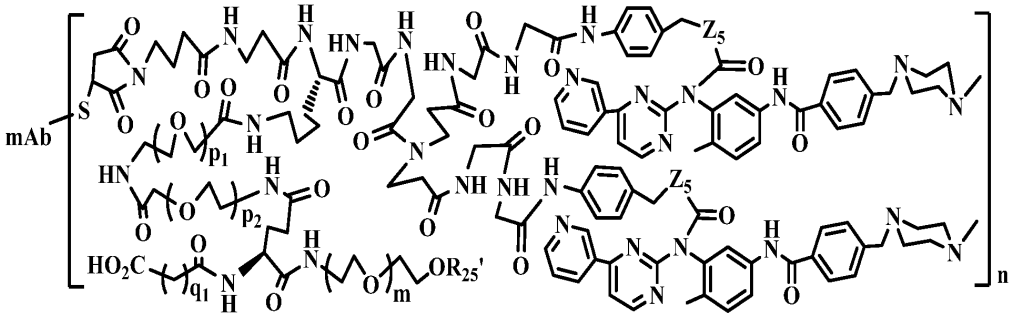
a126,



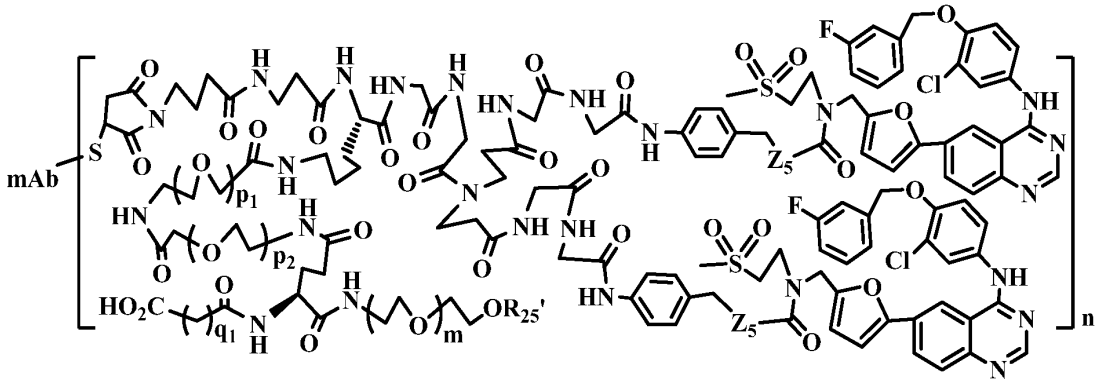
a127,



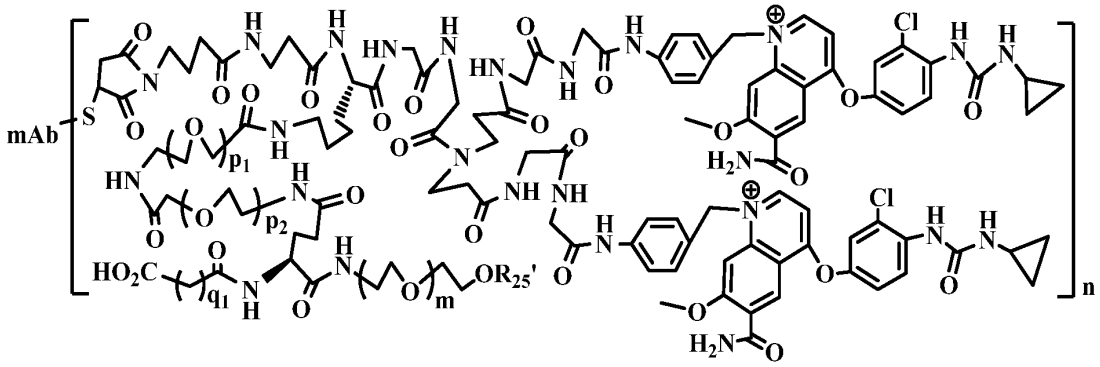
a128,



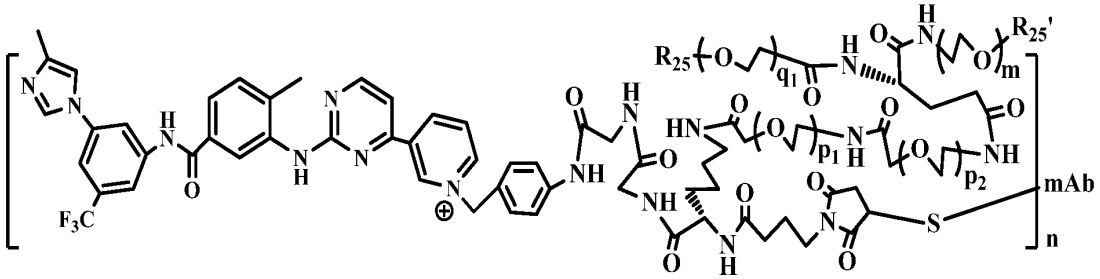
a129,



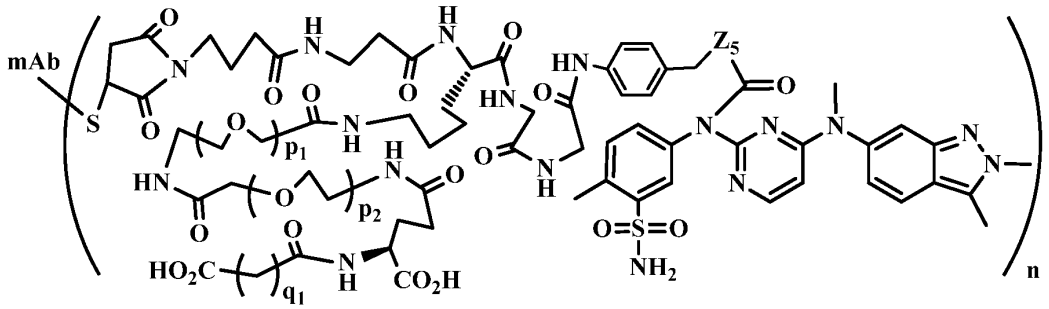
a130,



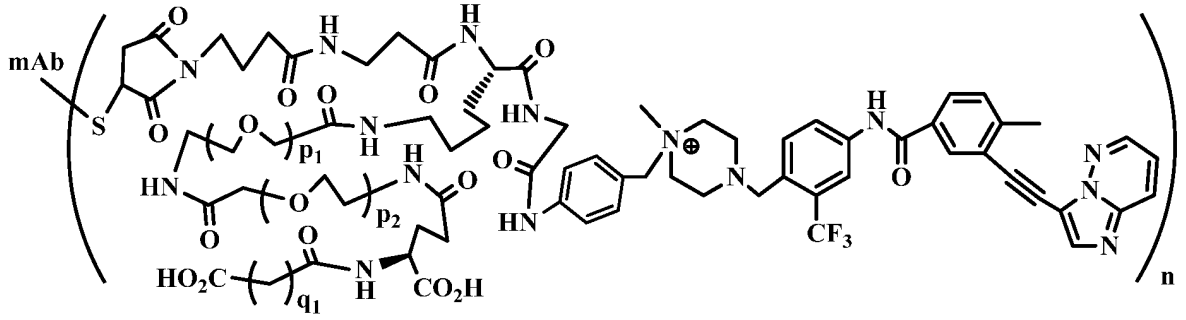
a131,



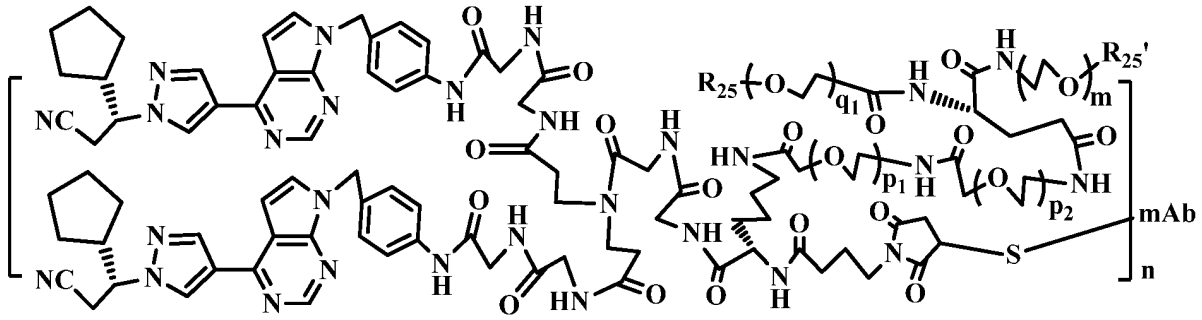
a132,



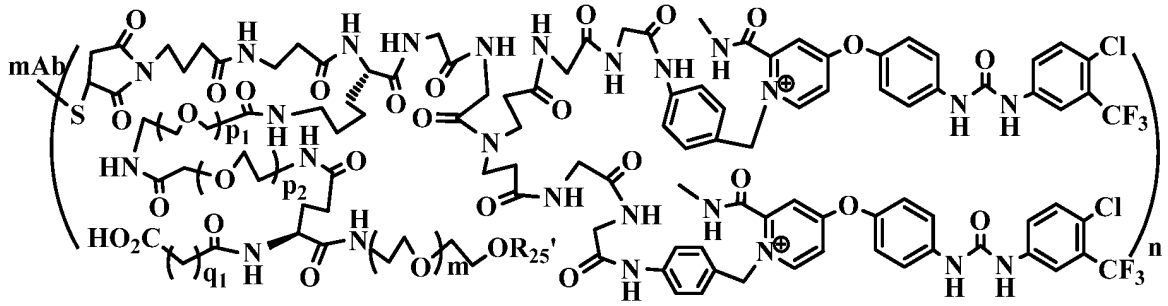
a133,



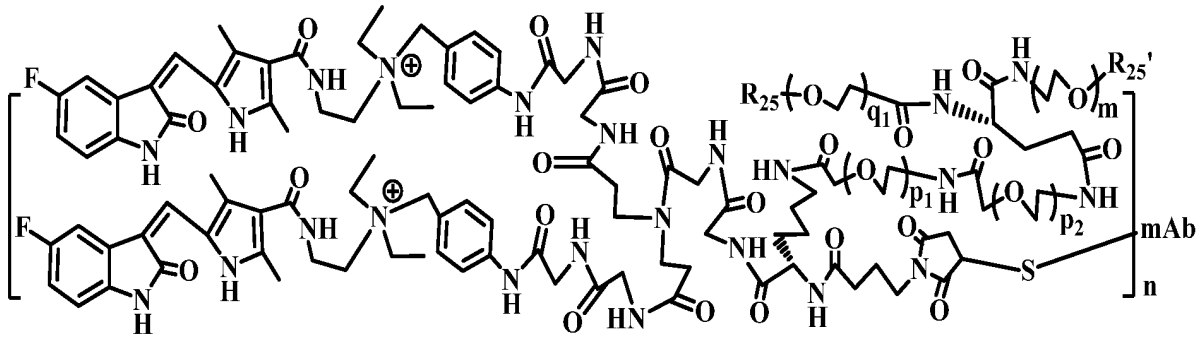
a134,



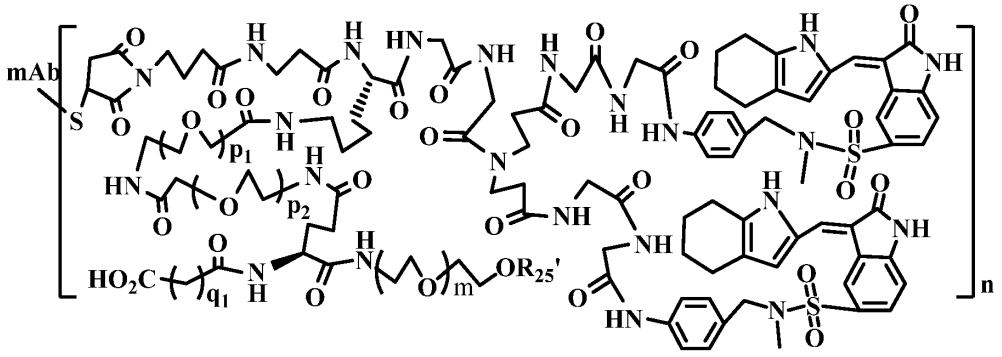
a135,



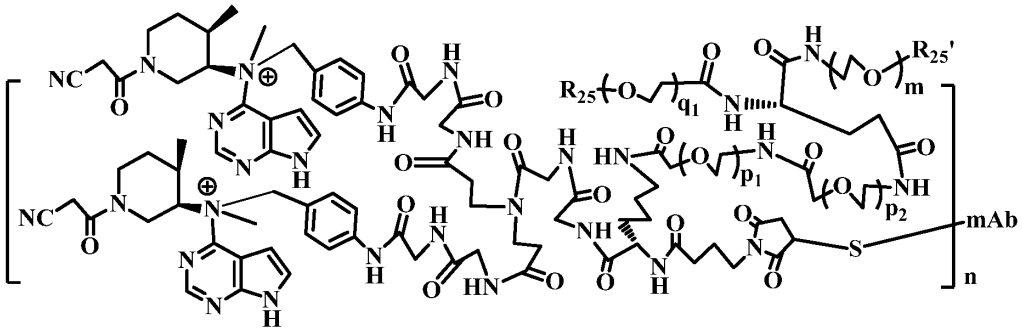
a136,



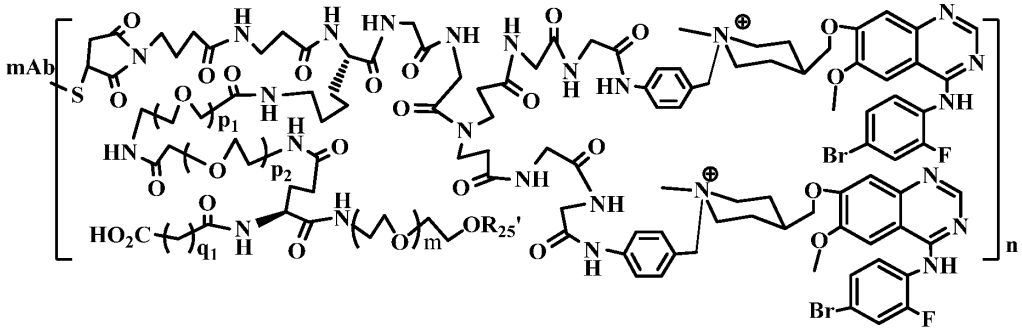
a137,



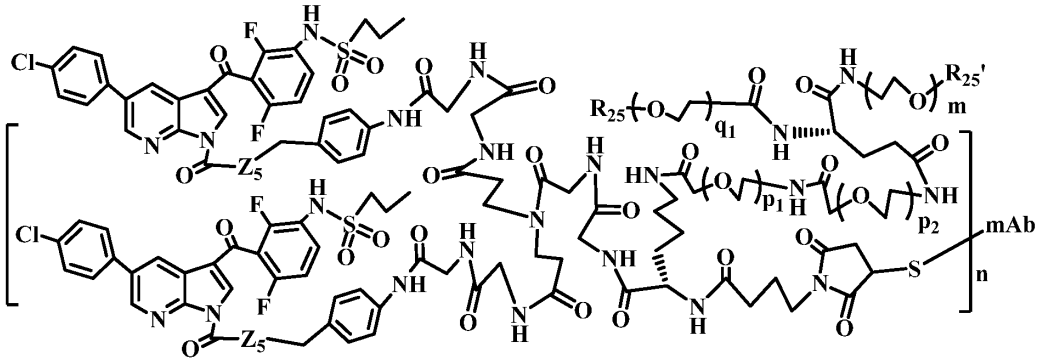
a138,



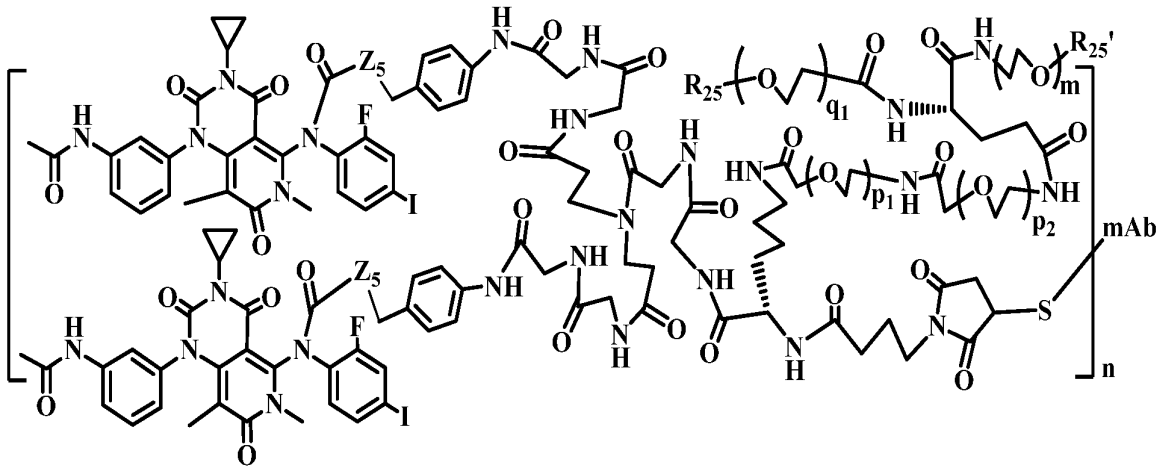
a139,



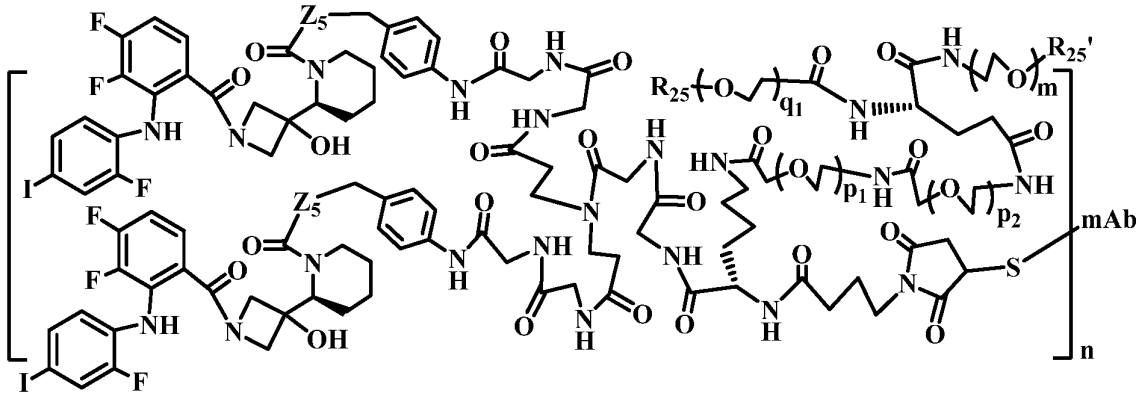
a140,



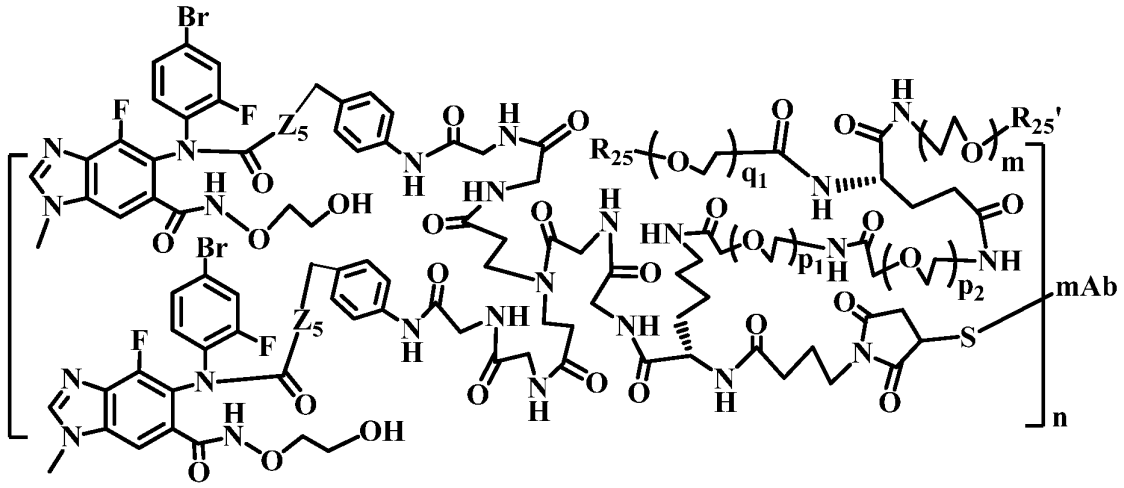
a141,



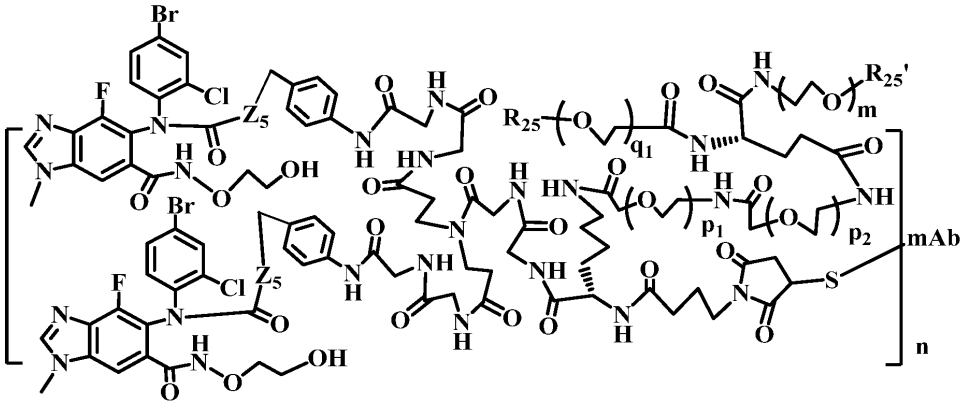
a142,



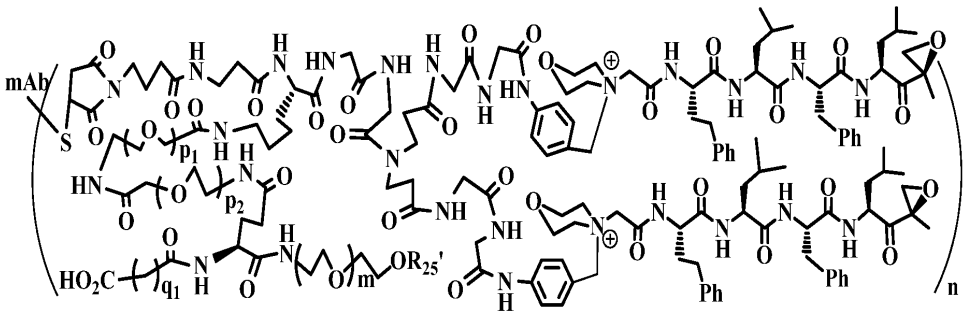
a143,



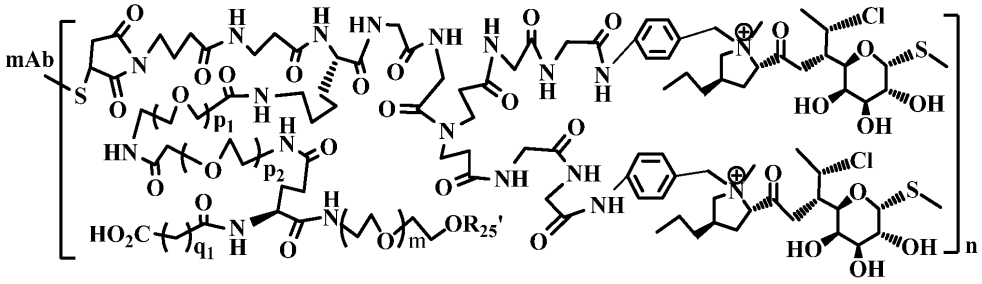
a144,



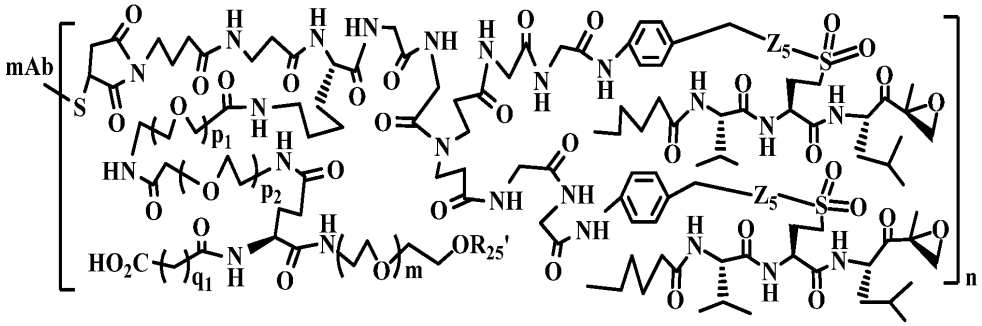
a145,



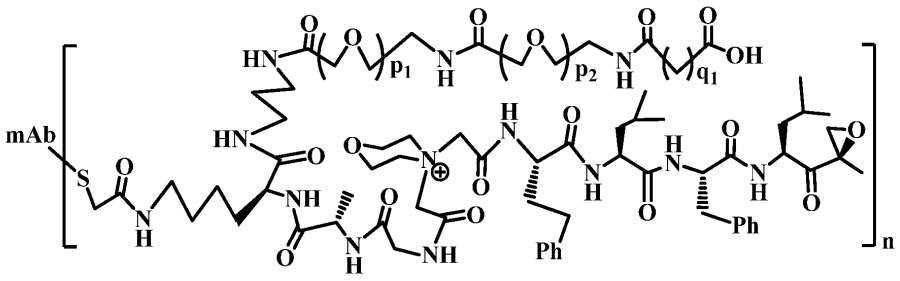
a146,



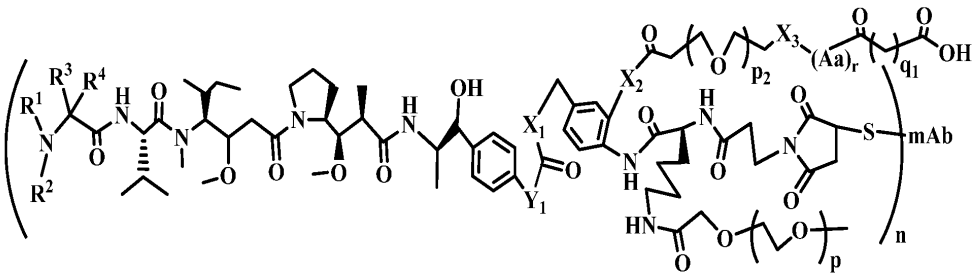
a147,



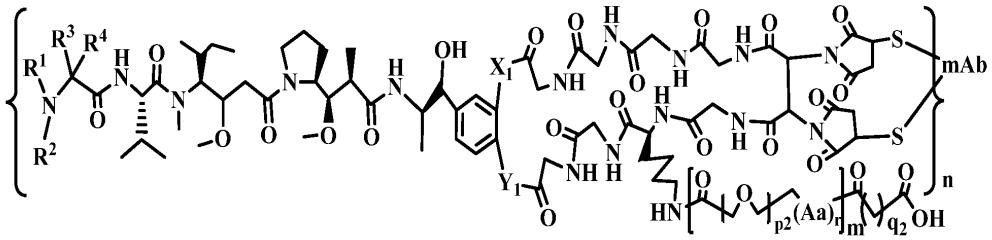
a148,



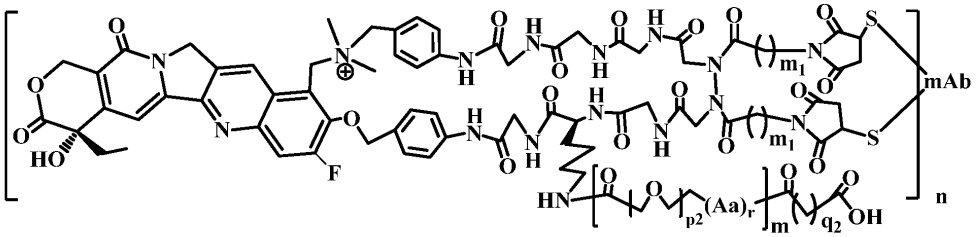
a149,



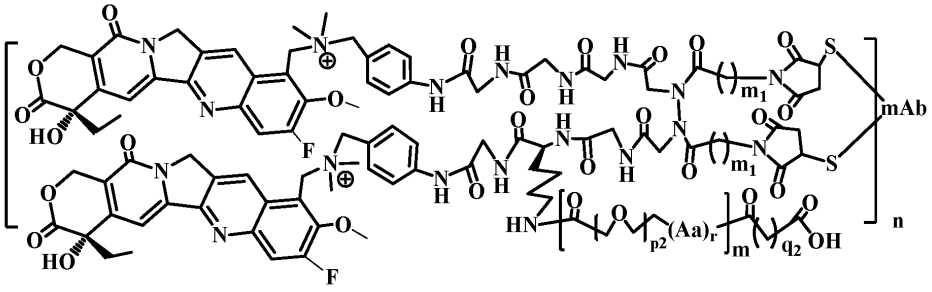
a150,



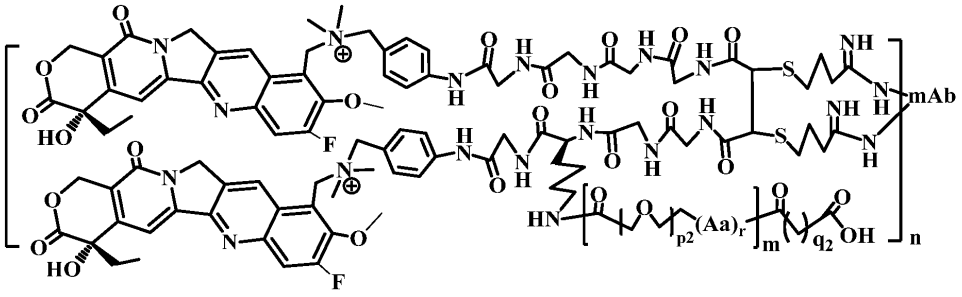
a151,



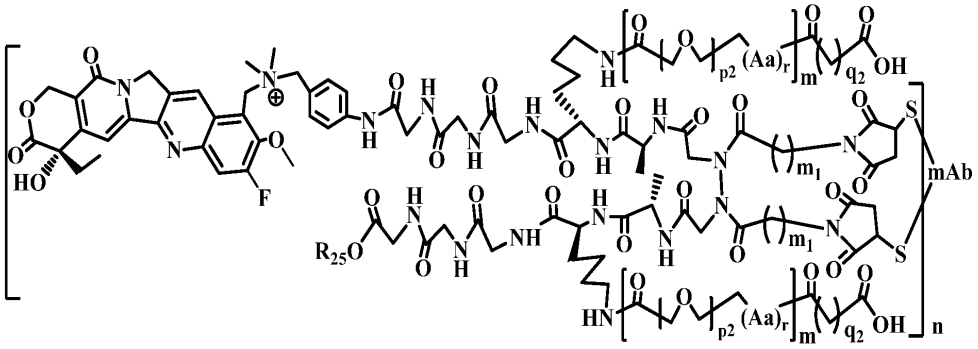
a152,



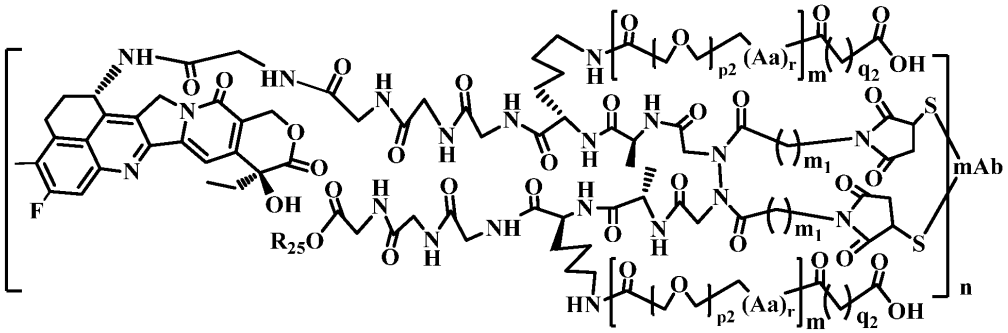
a153,



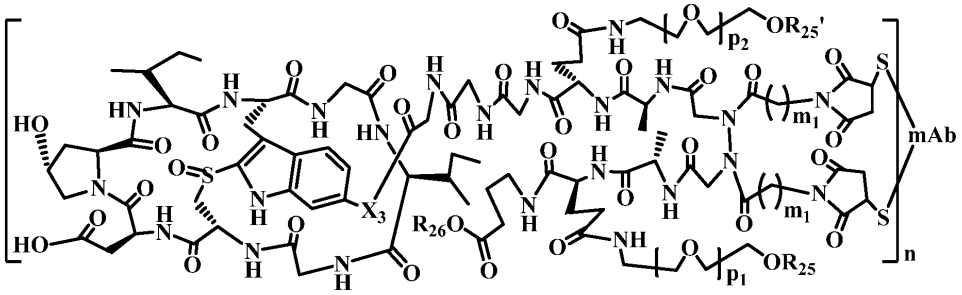
a154,



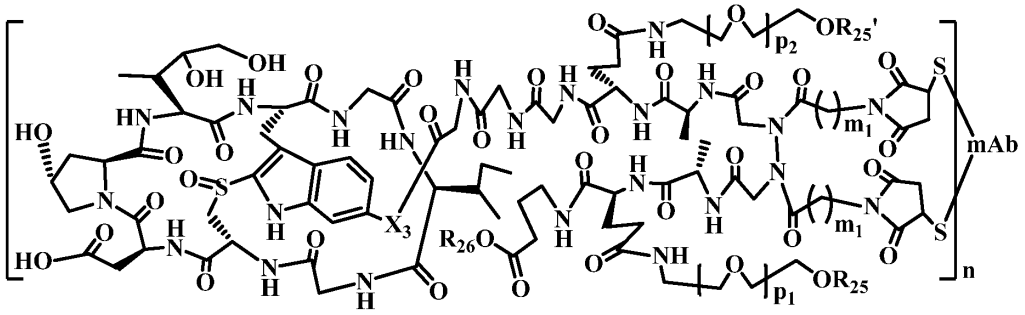
a155,



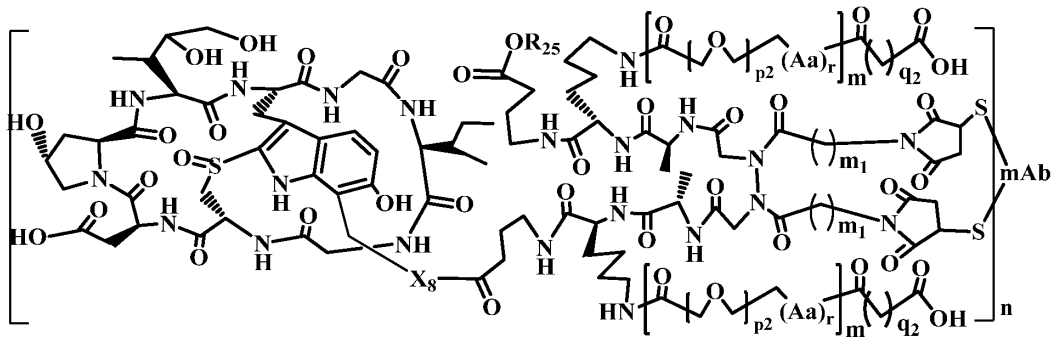
a156,



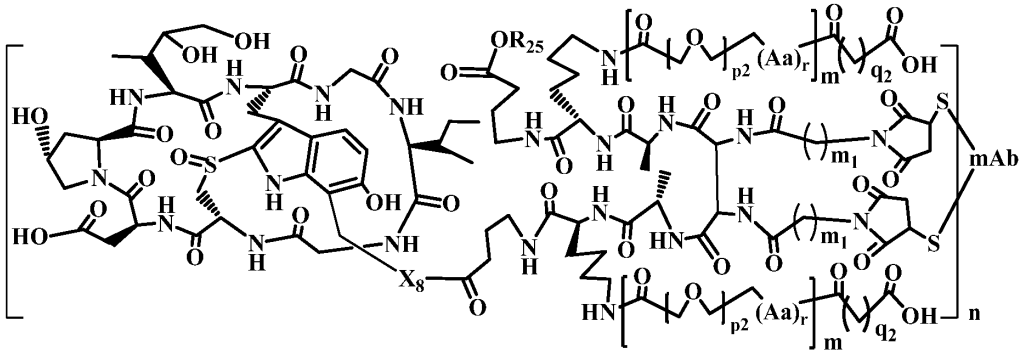
a157,



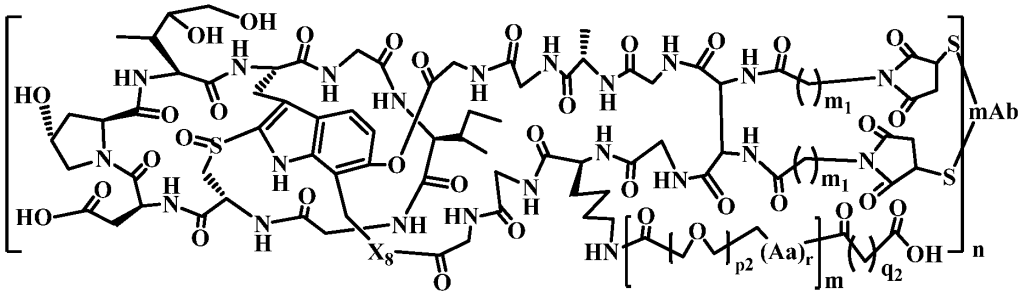
a158,



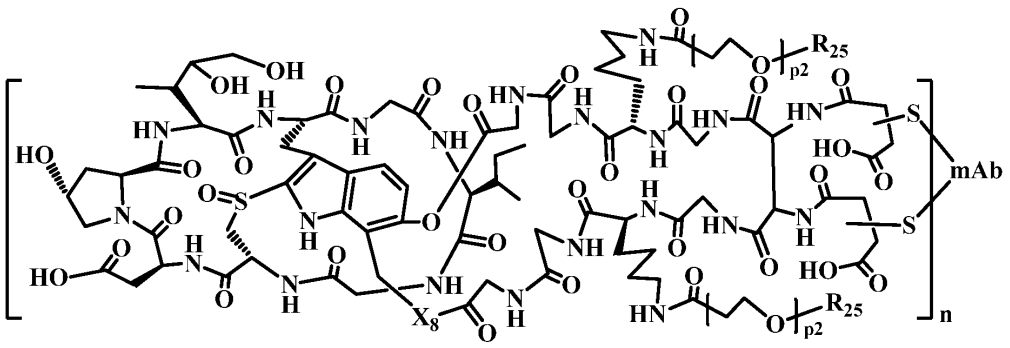
a159,



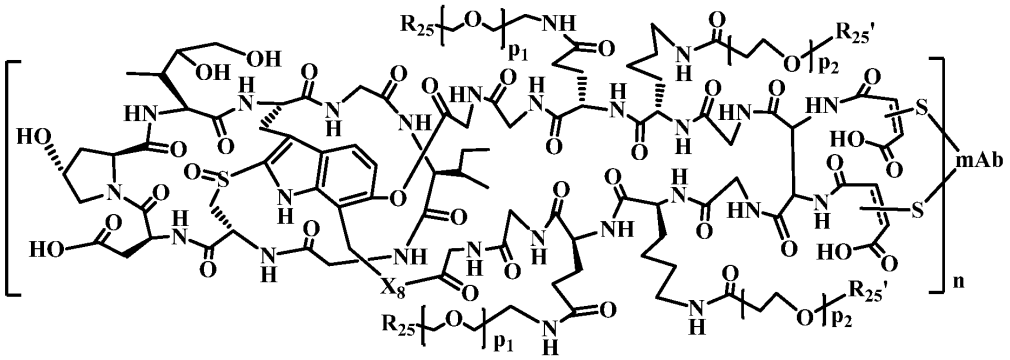
a160,



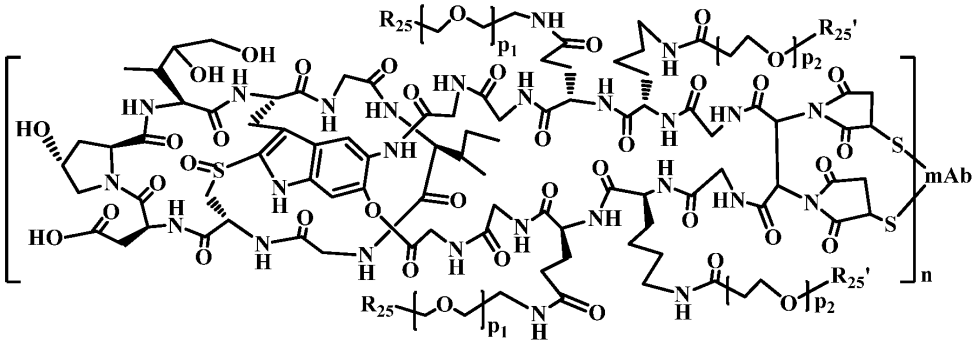
a161,



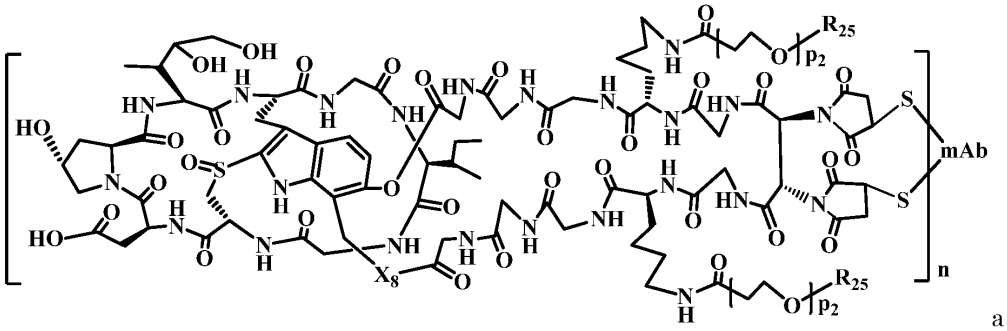
a162,



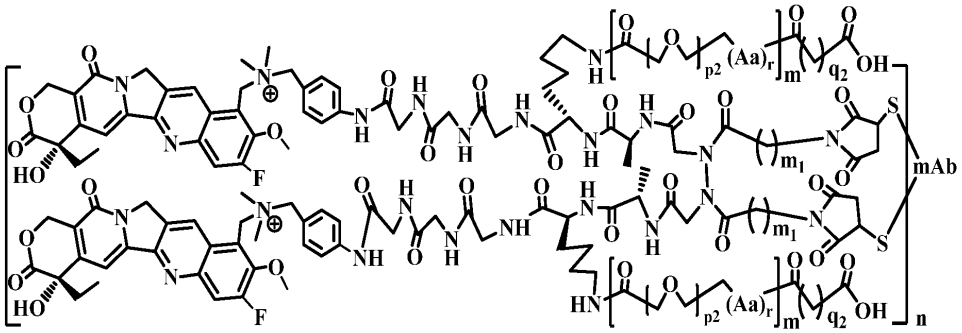
a163,



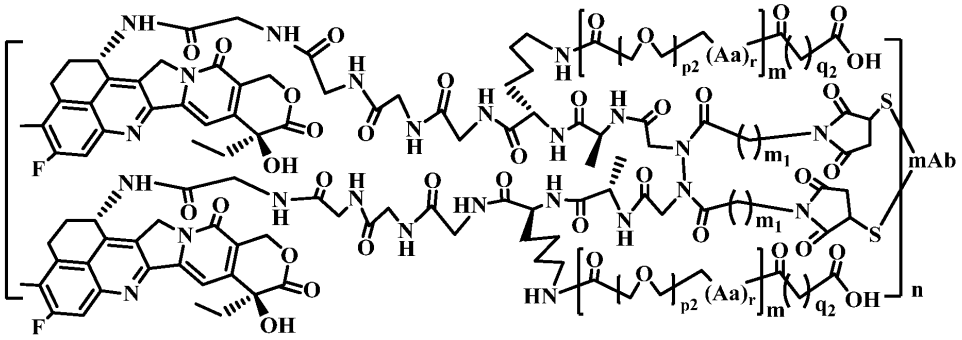
a164.



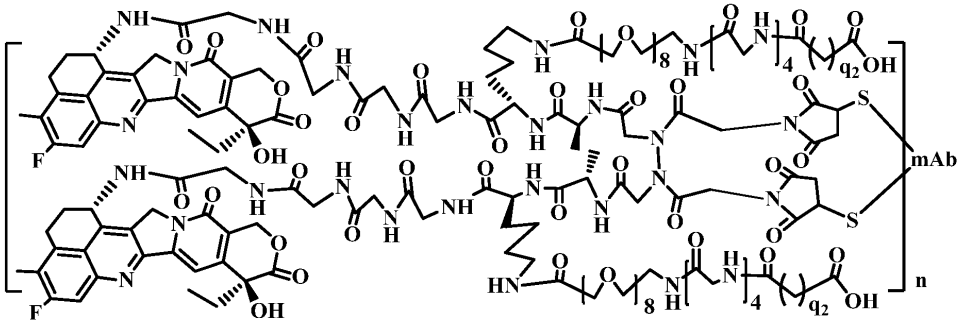
a165,



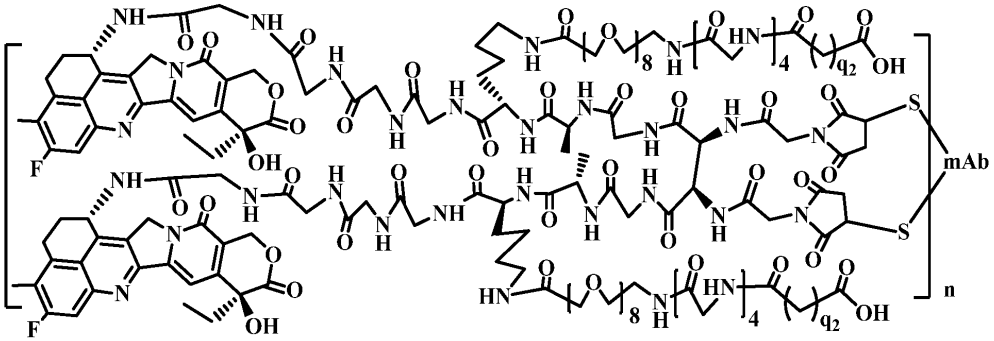
a166,



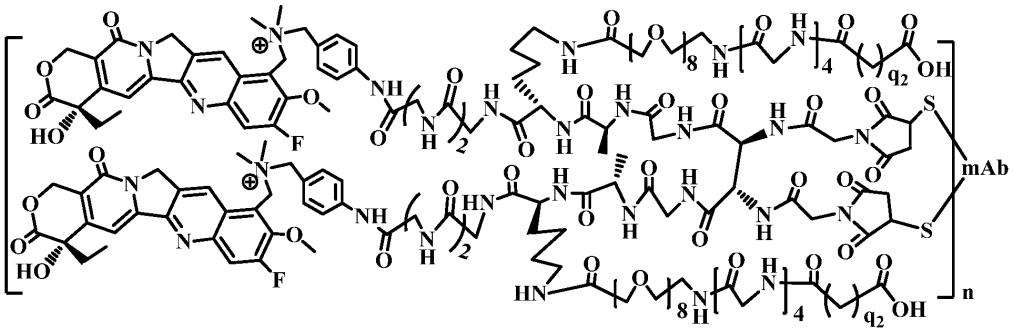
a167,



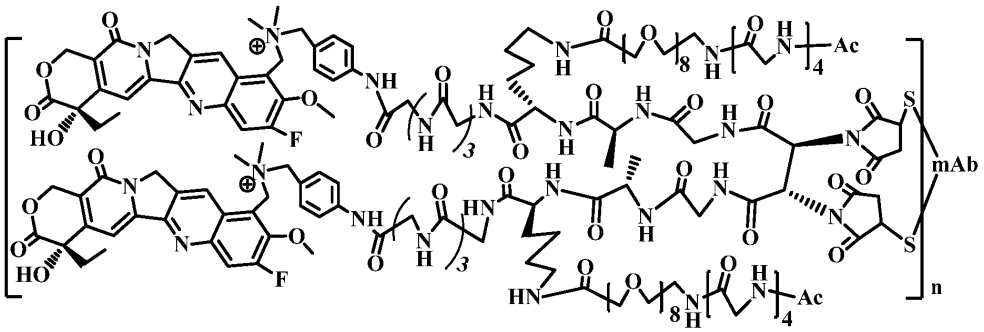
a168,



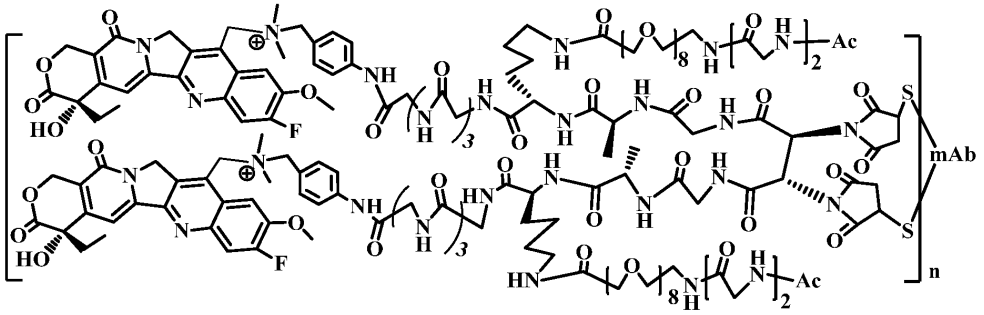
a169,



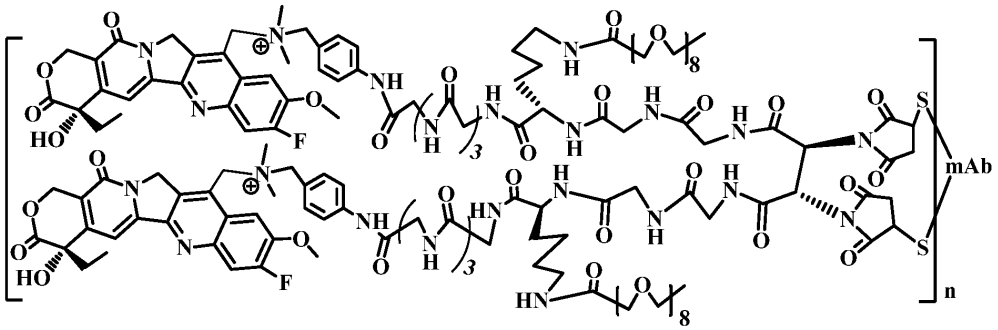
a170,



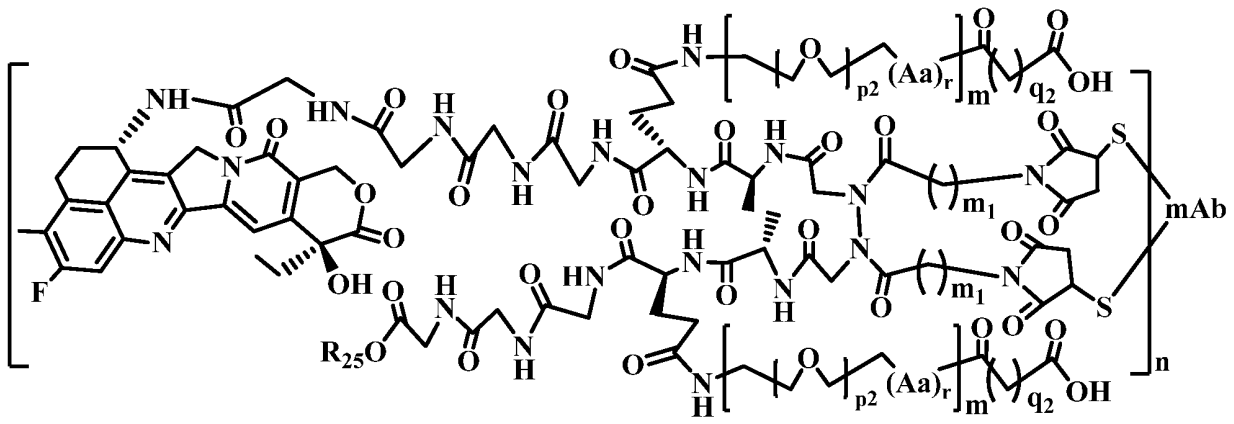
a171,



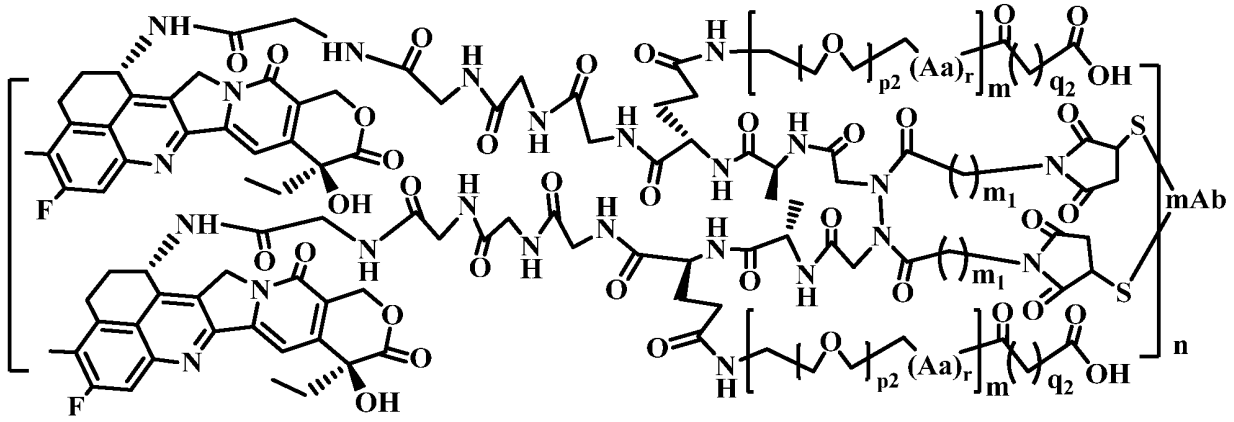
a172,



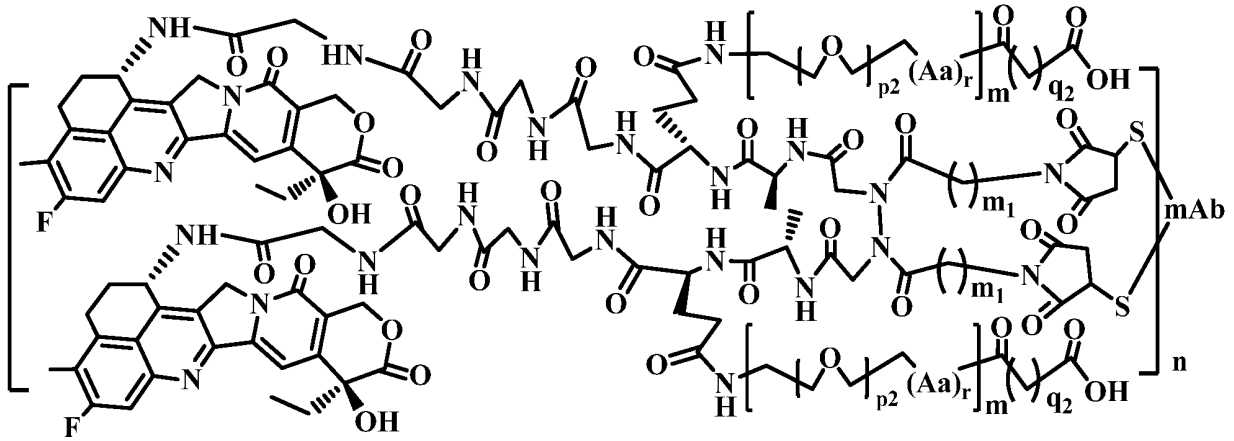
a173,



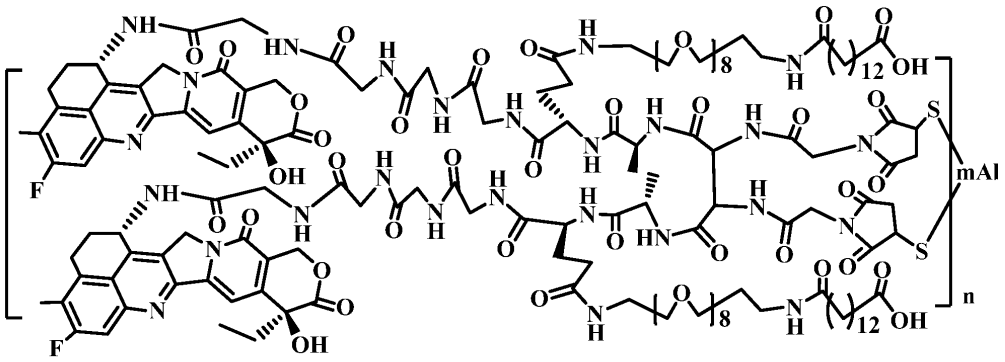
a174,



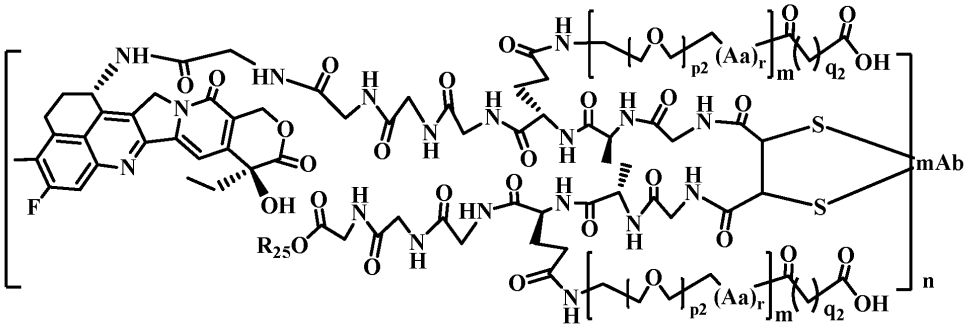
a175,



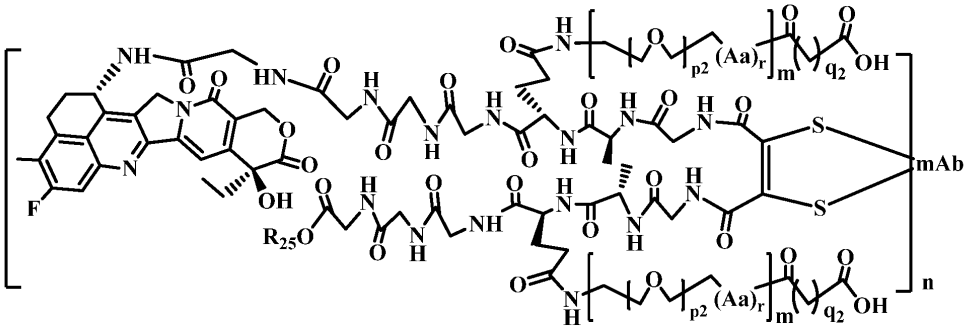
a176,



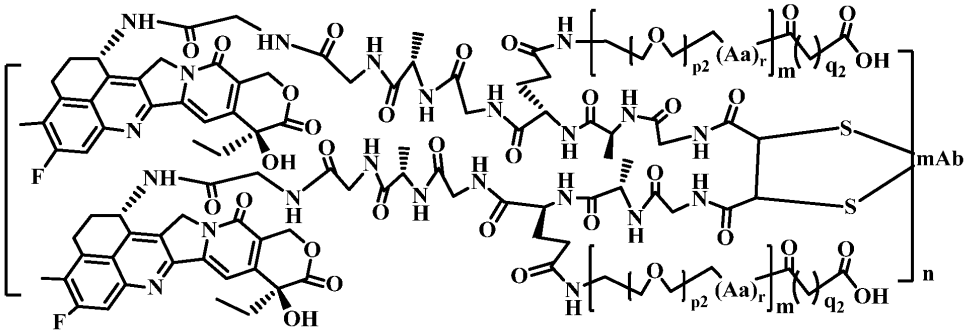
a177,



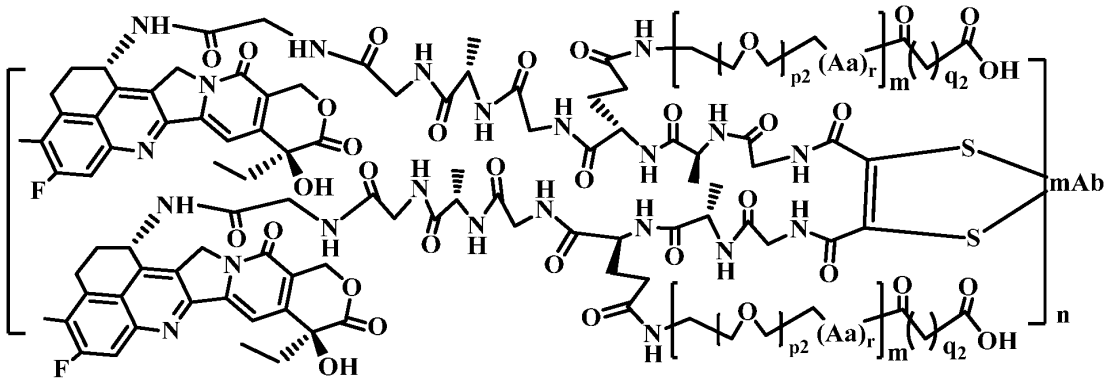
a178,



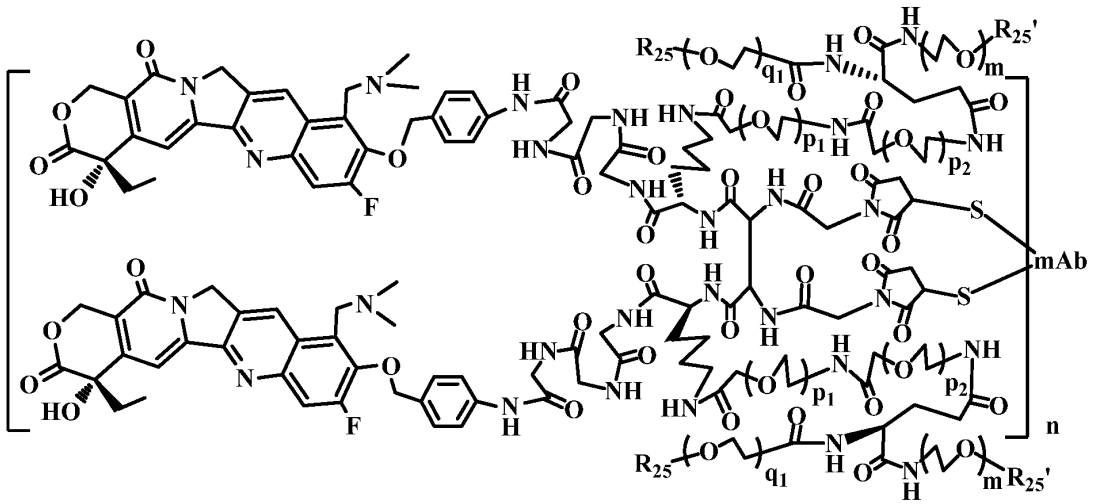
a179,



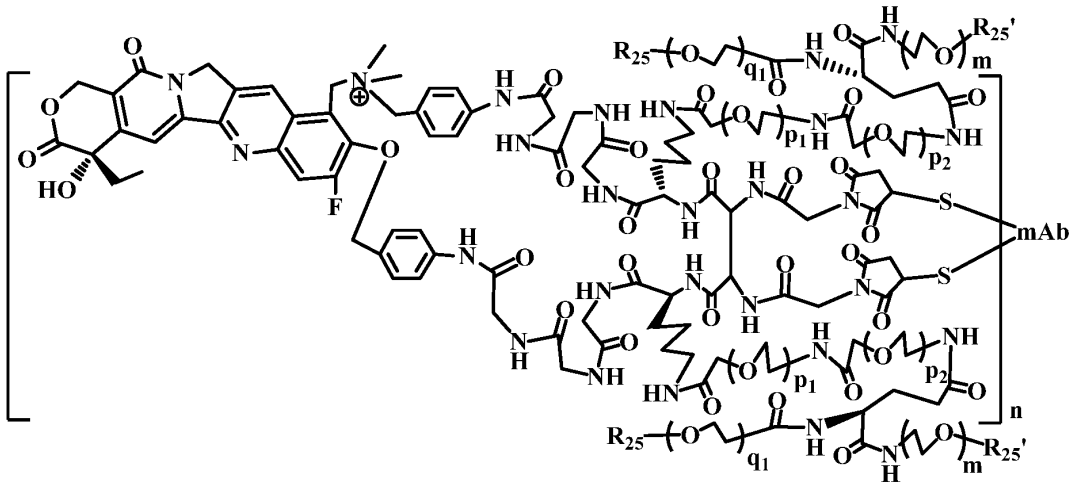
a180,



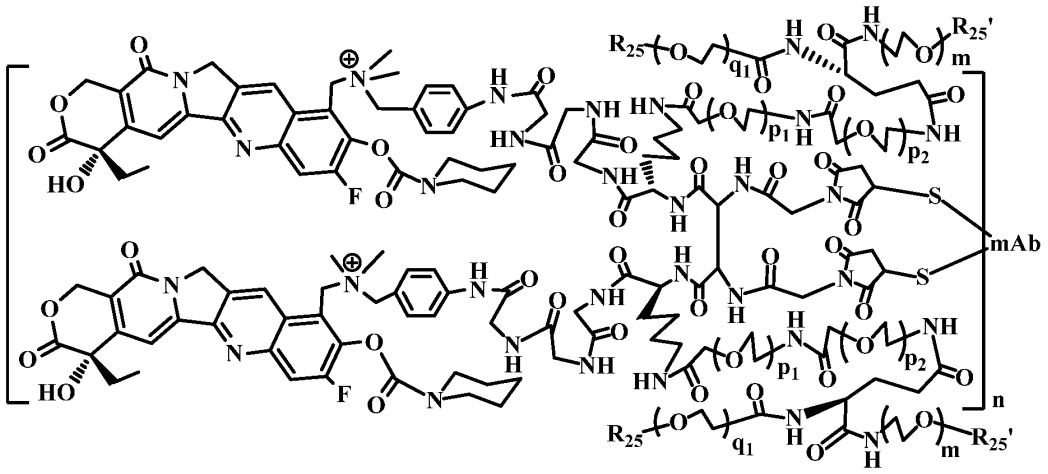
a181,



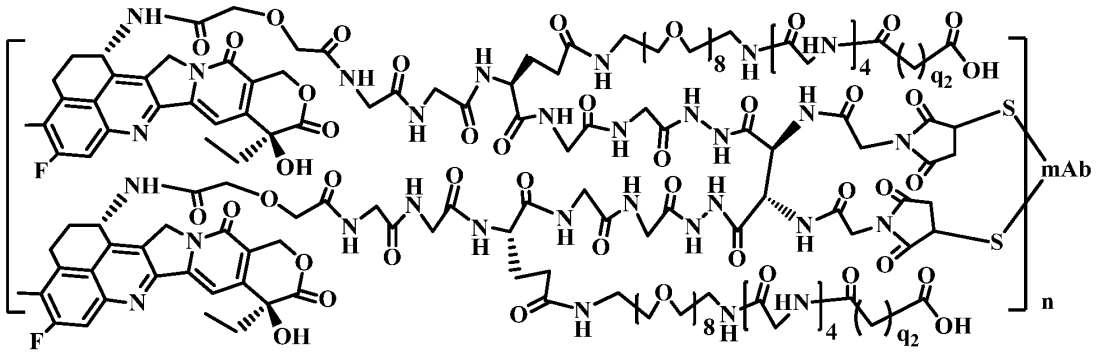
a182,



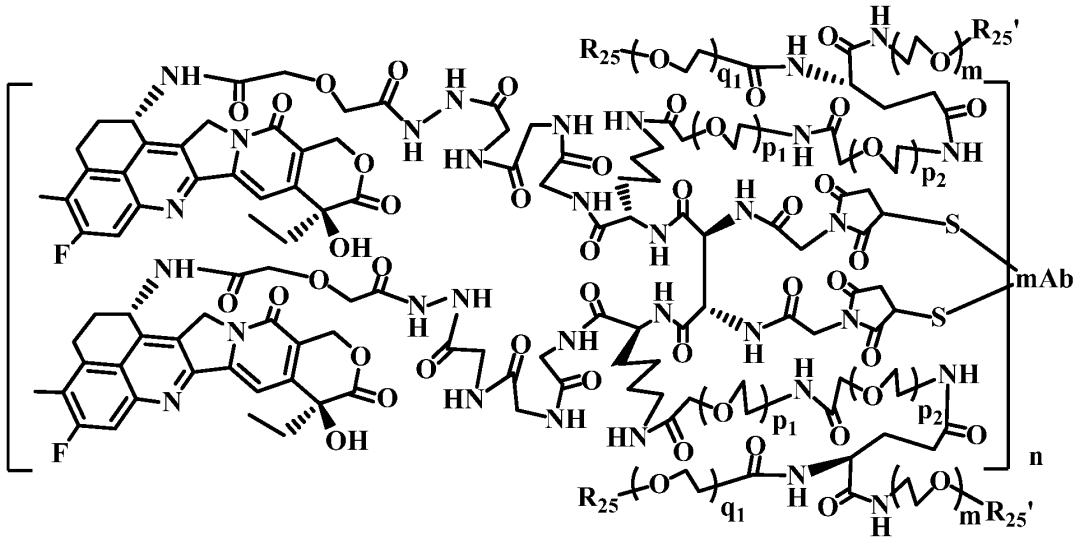
a183,



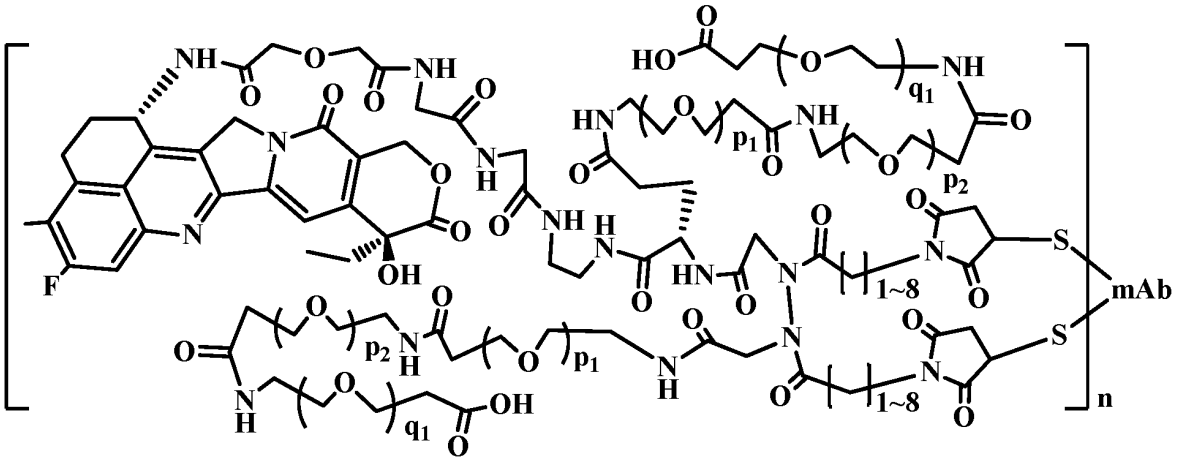
a184,



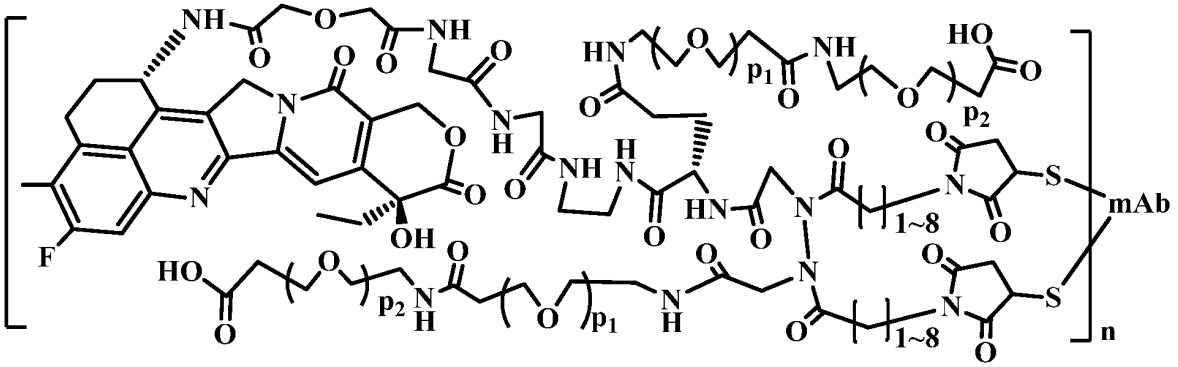
a185,



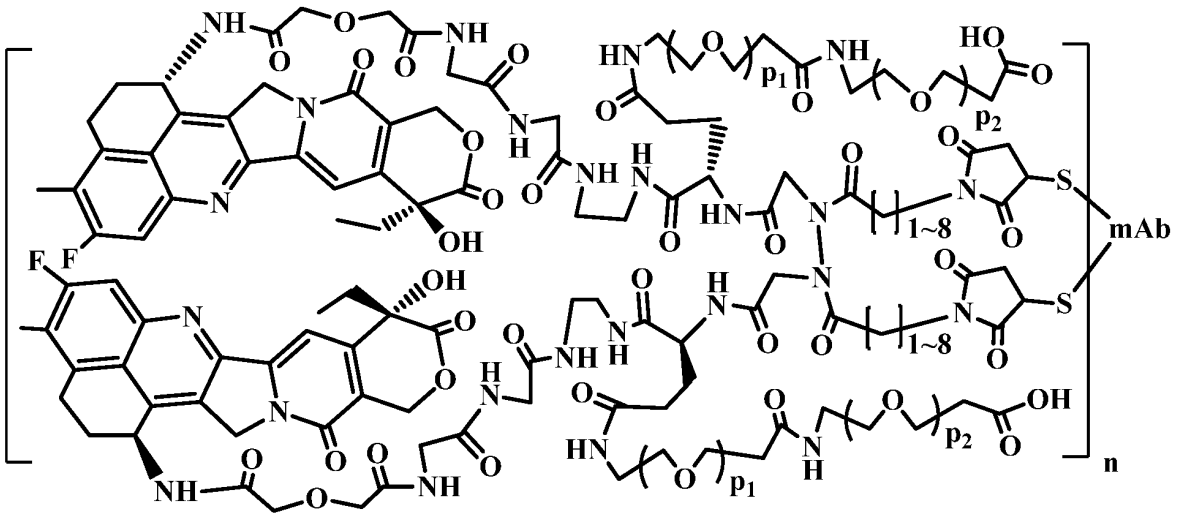
a186,



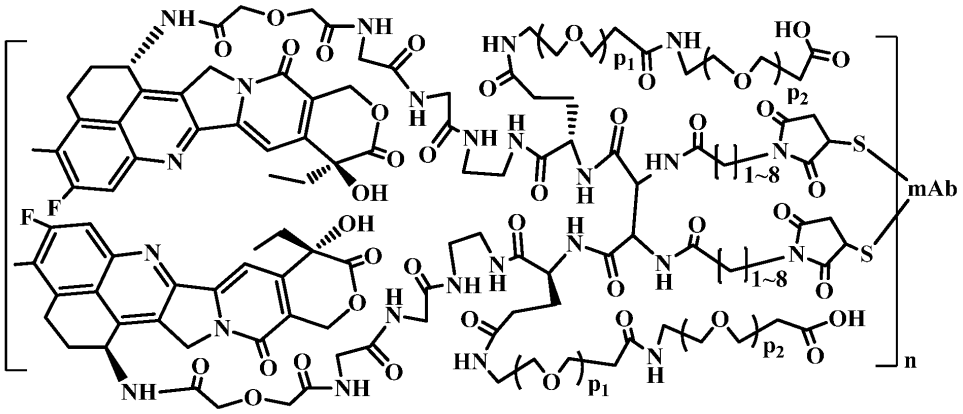
a187,



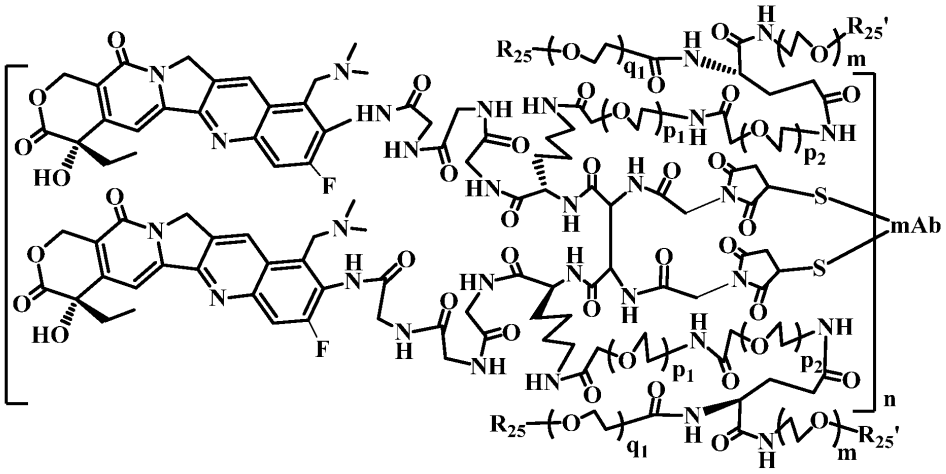
a188,



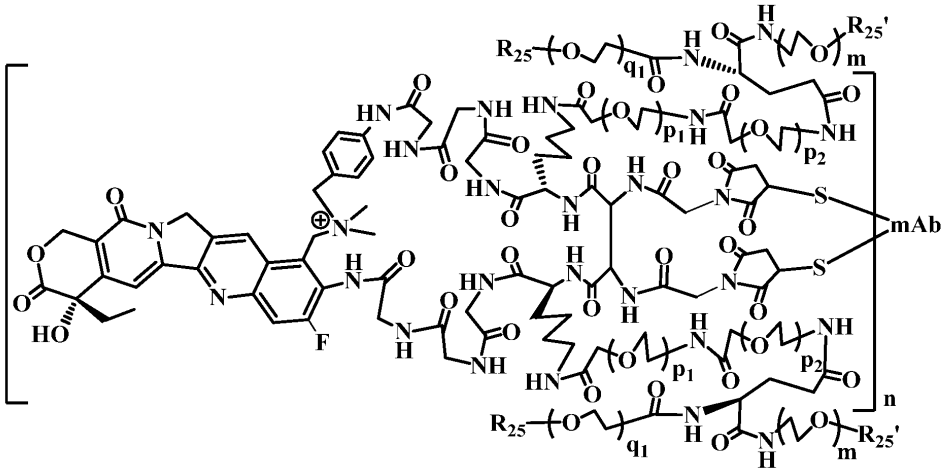
a189,



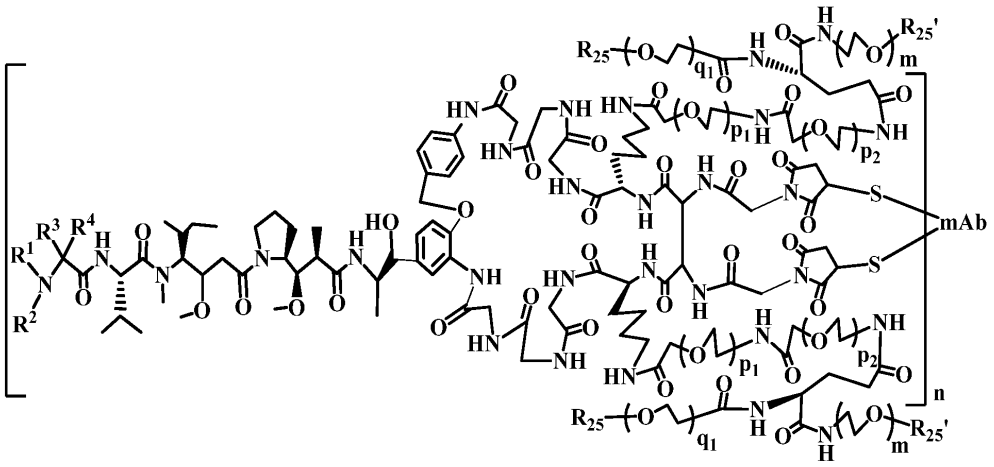
a190,



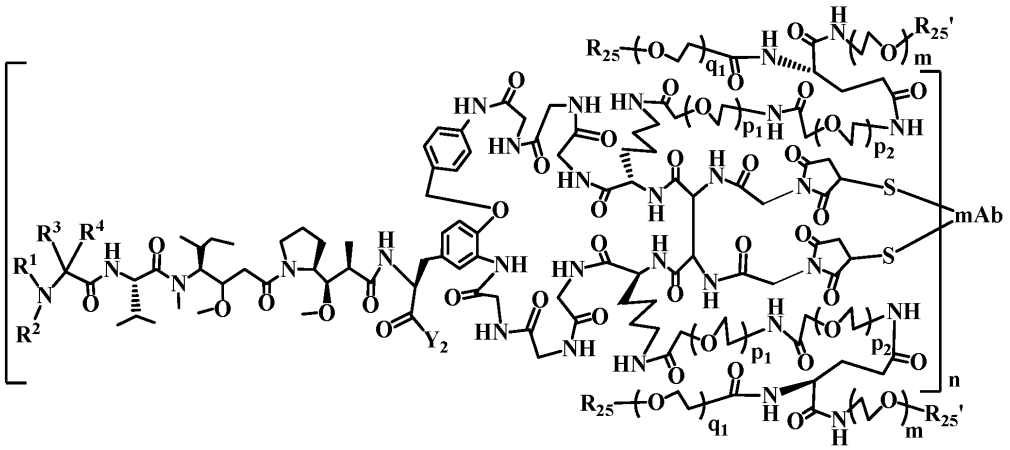
a191,



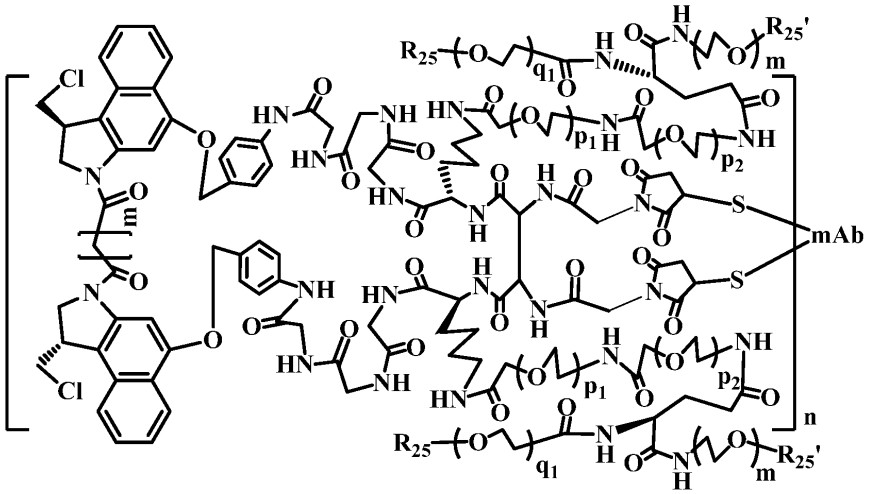
a192,



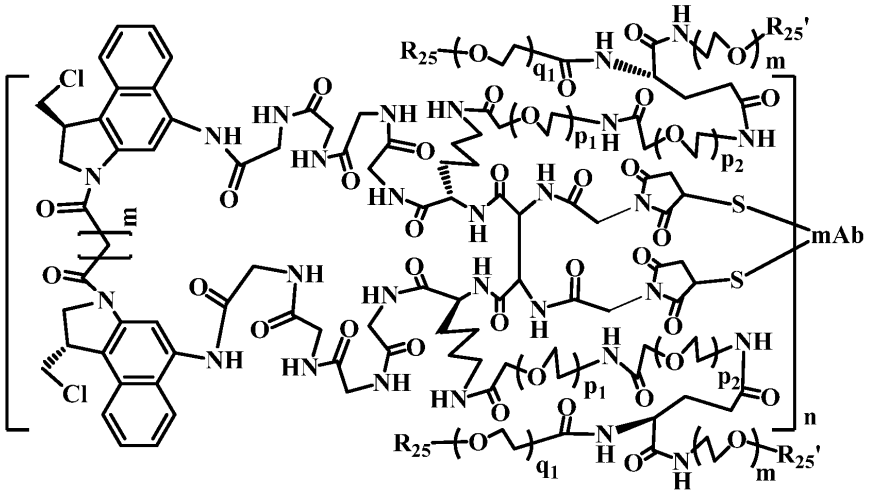
a193,



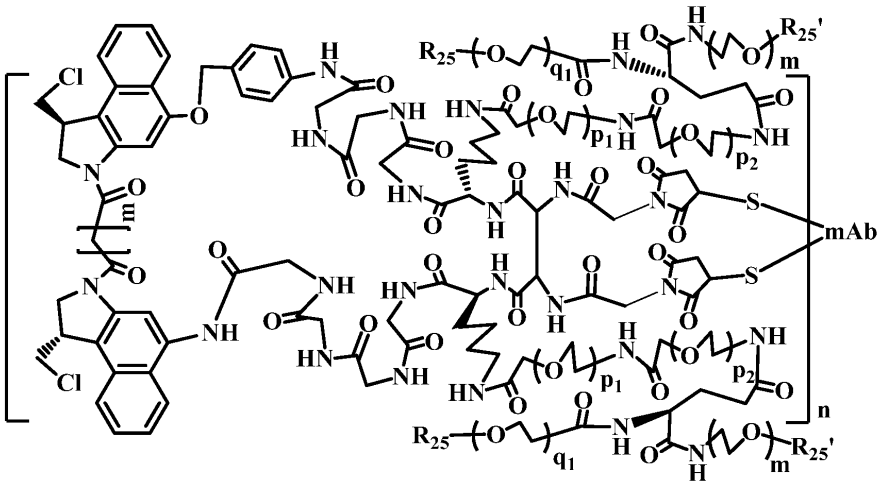
a194,



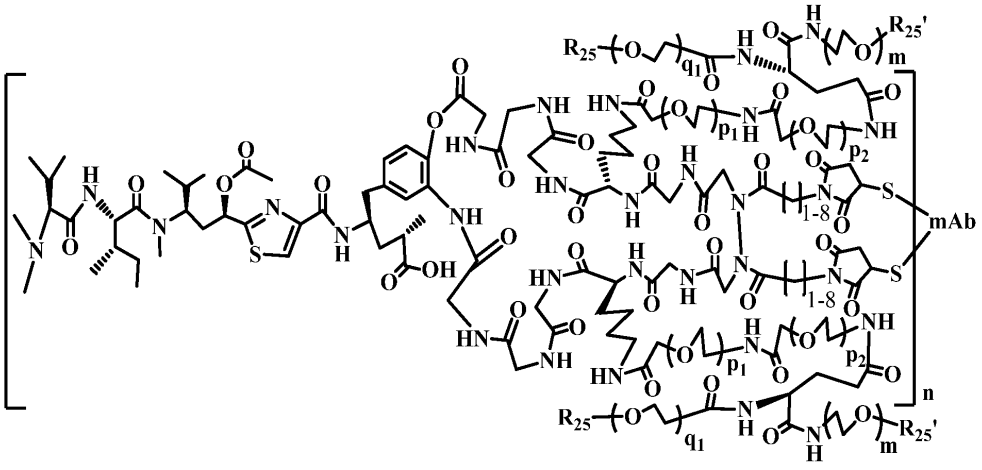
a195,



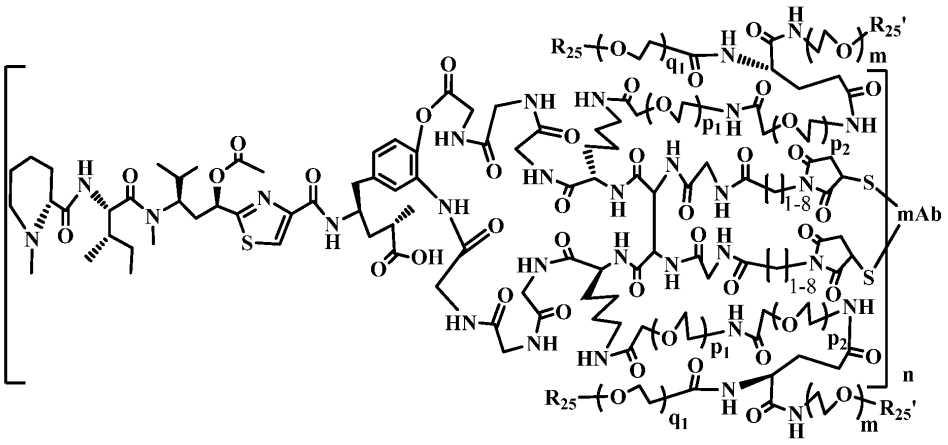
a196,



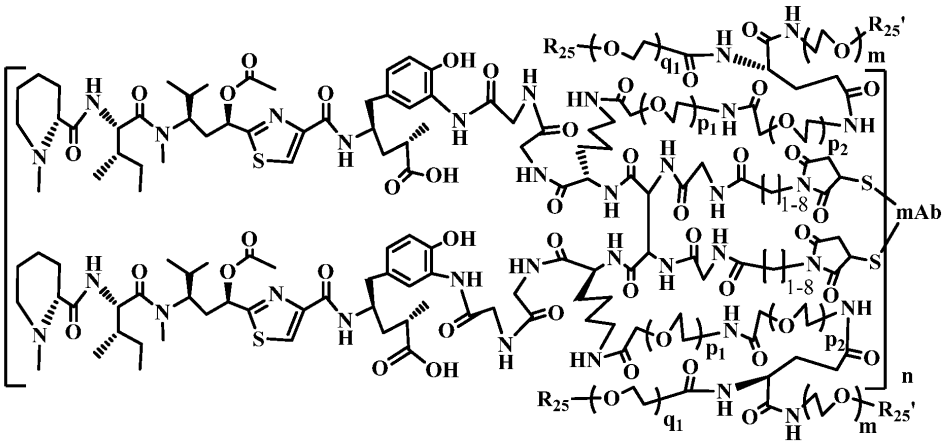
a197,



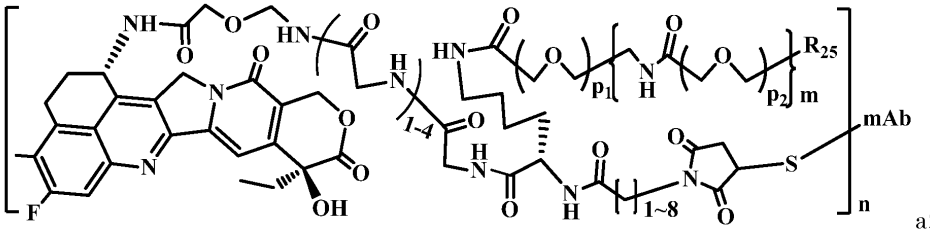
a198,



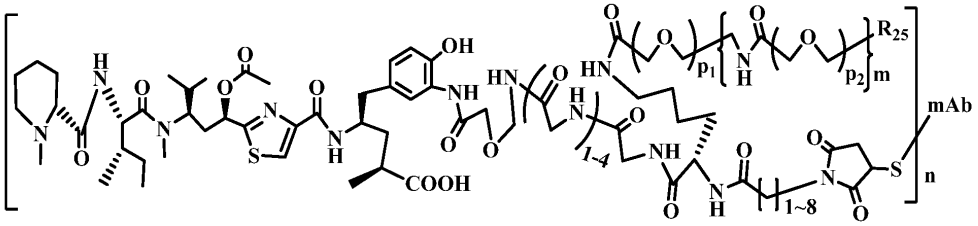
a199,



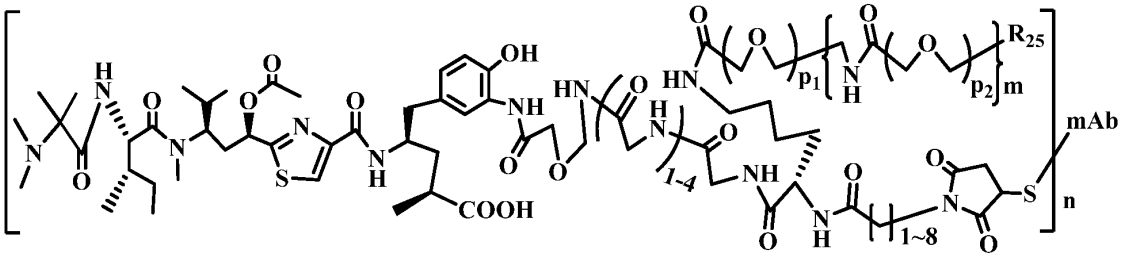
a200,



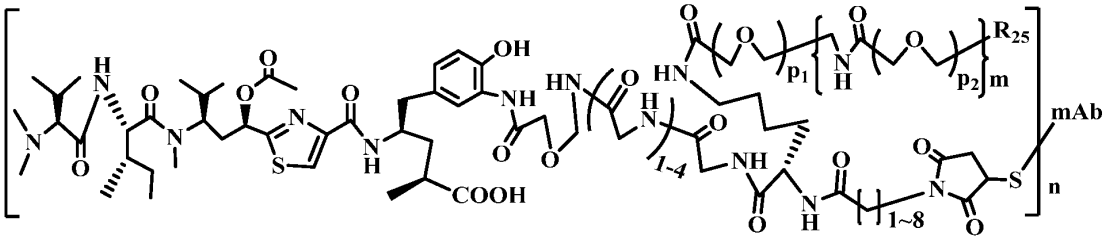
a201,



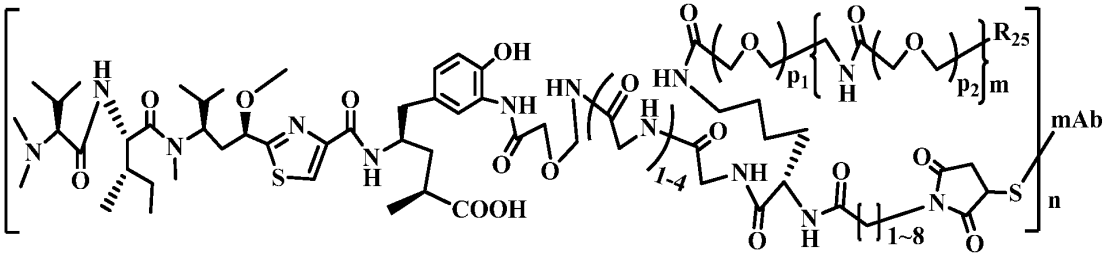
a202,



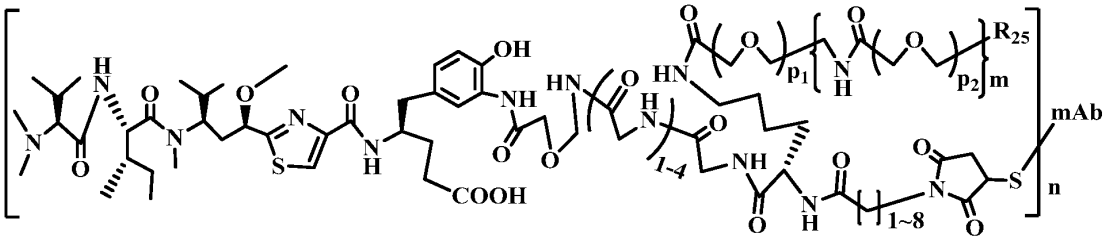
a203,



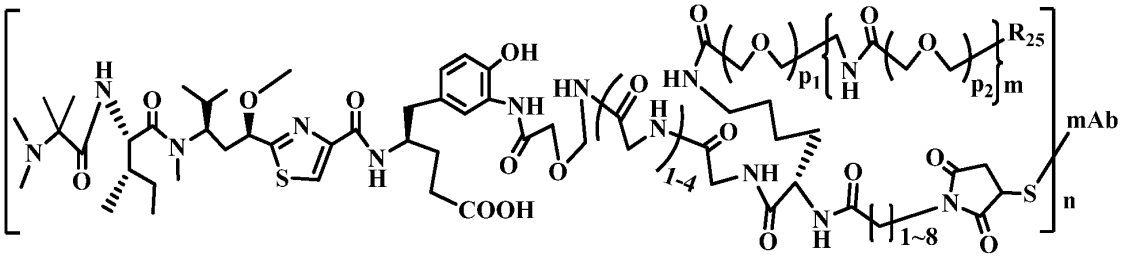
a204,



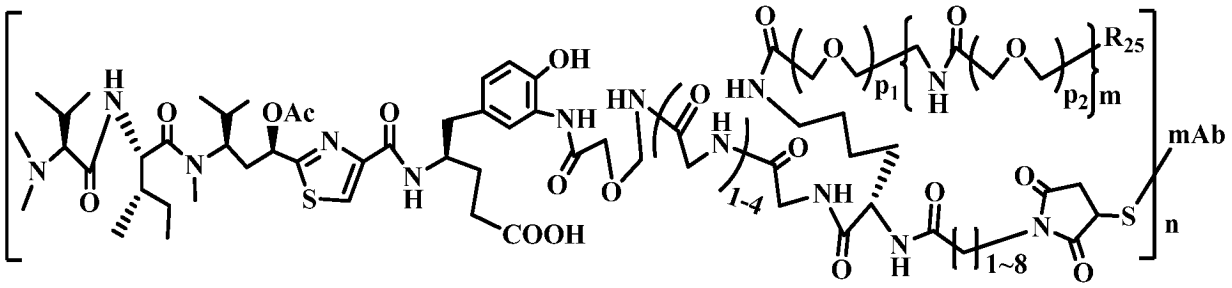
a205,



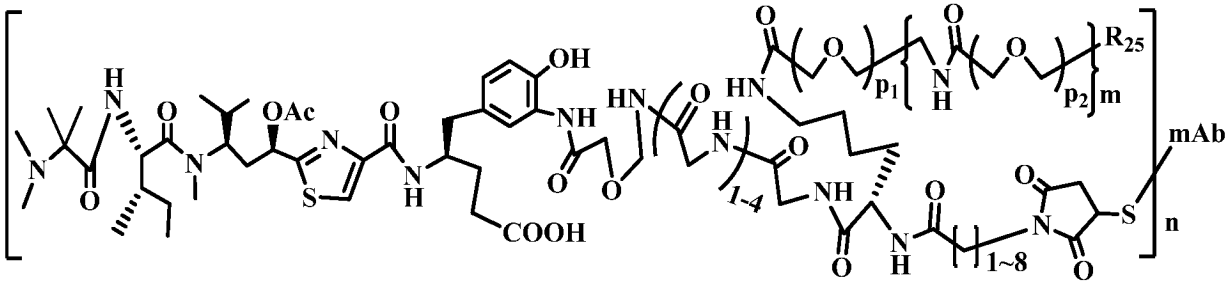
a206,



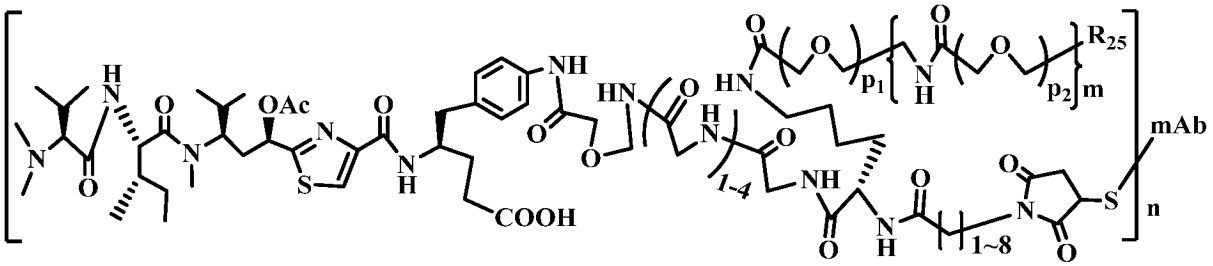
a207,



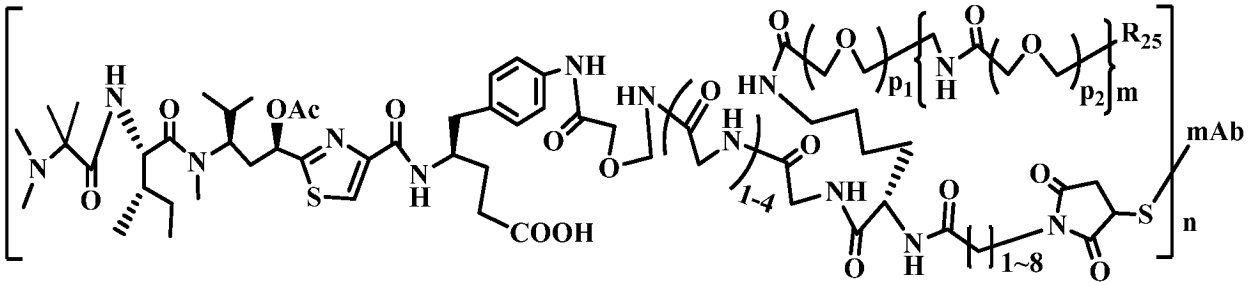
a208,



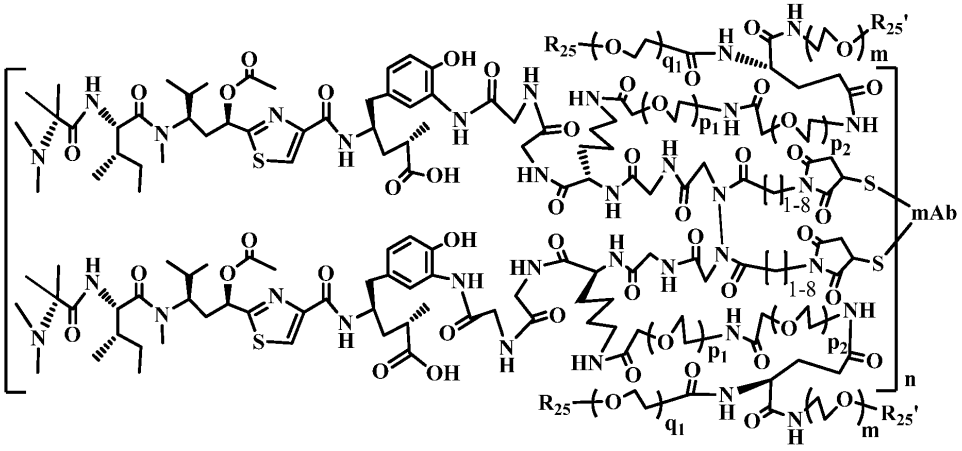
a209,



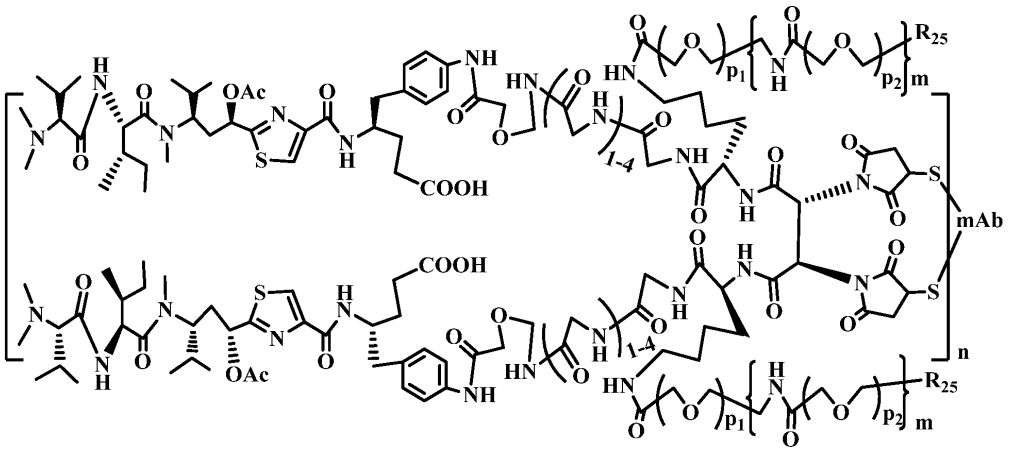
a210,



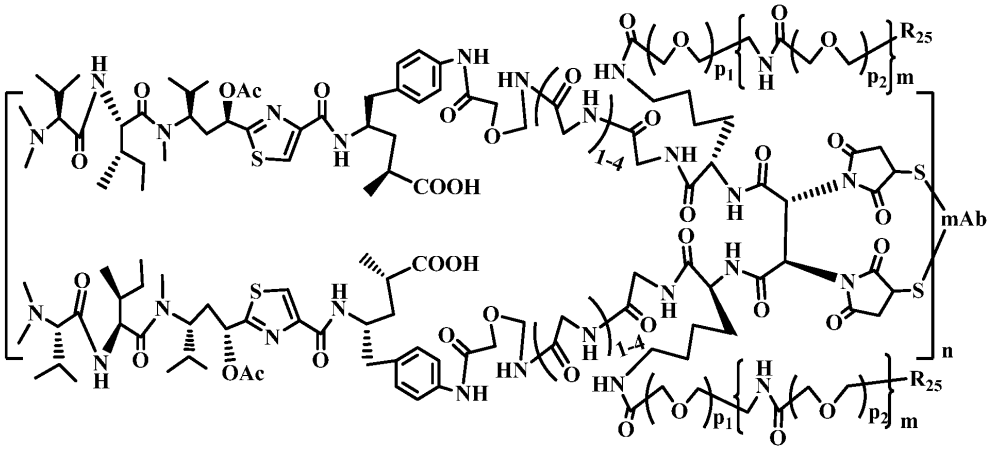
a211,



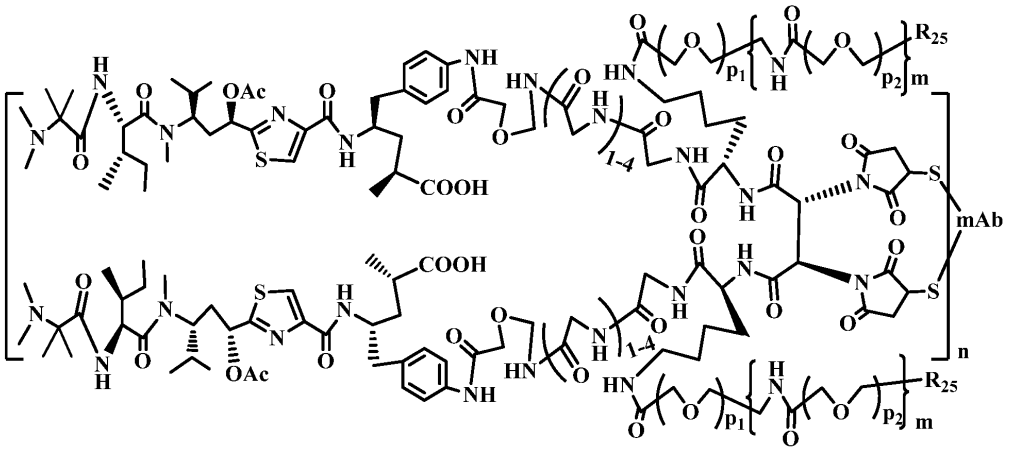
a212,



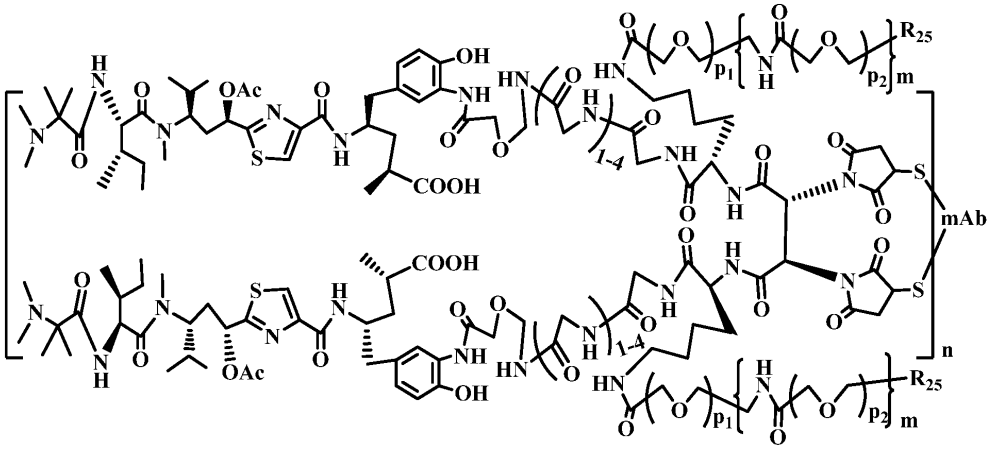
a213,



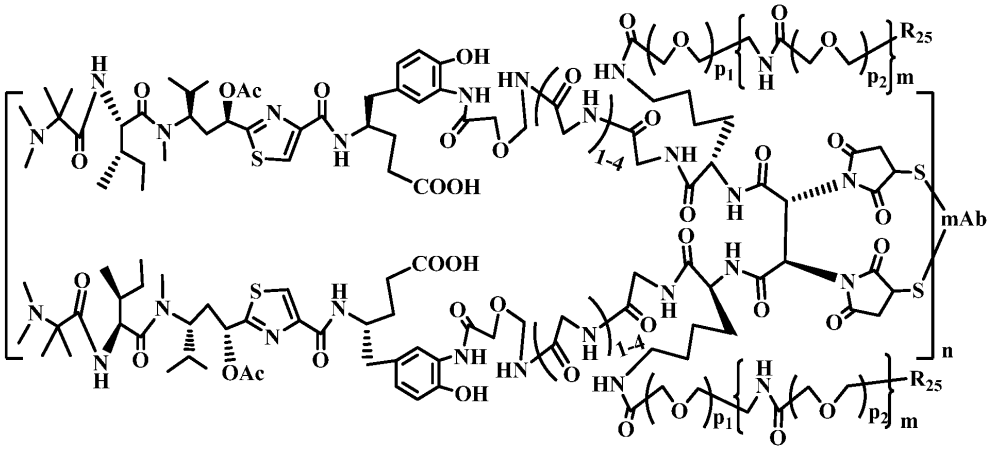
a214,



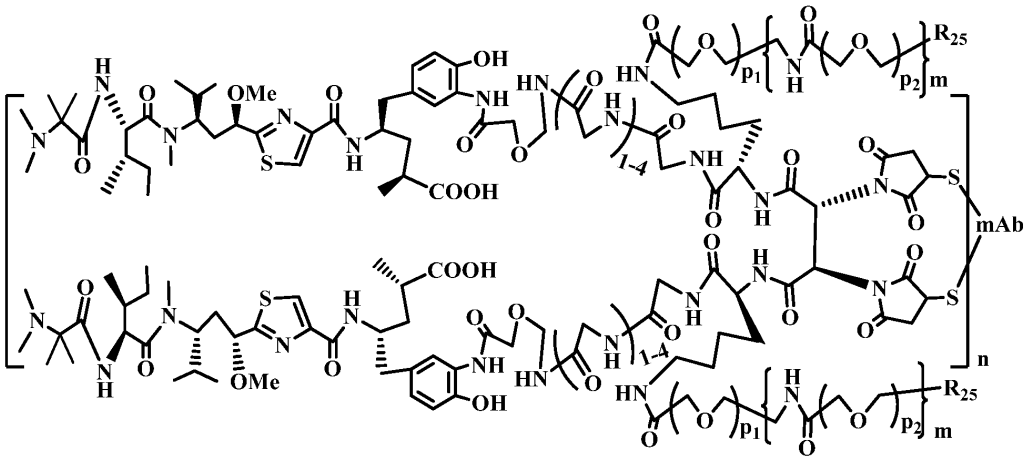
a215,



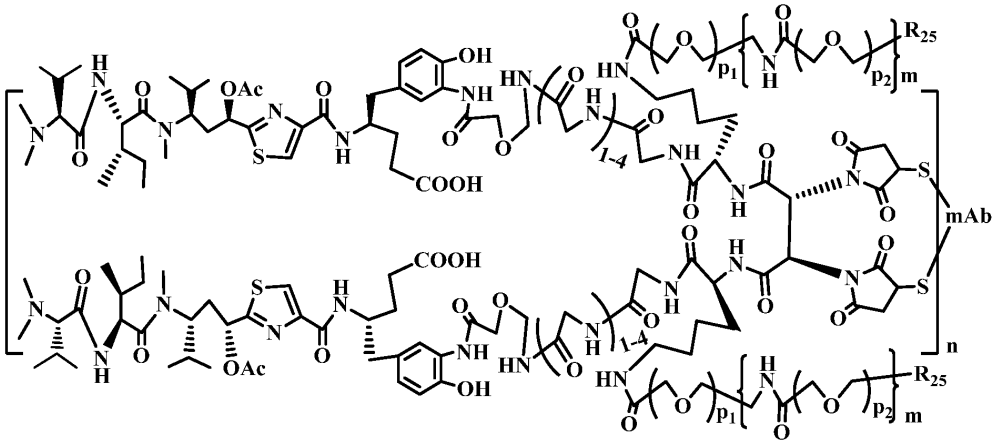
a216,



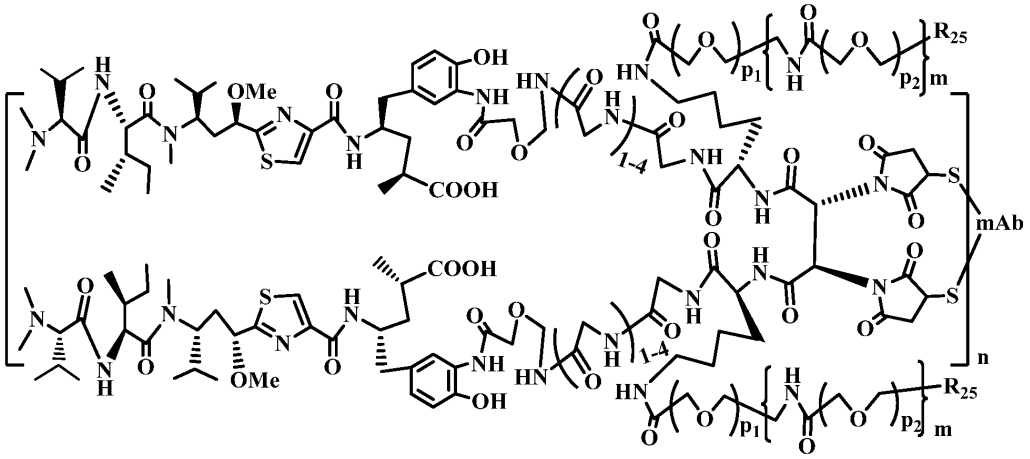
a217,



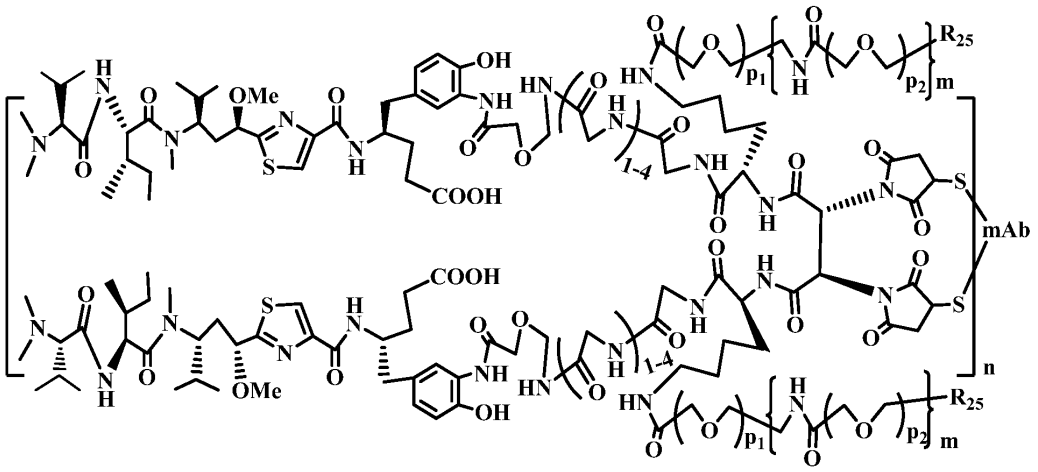
a218,



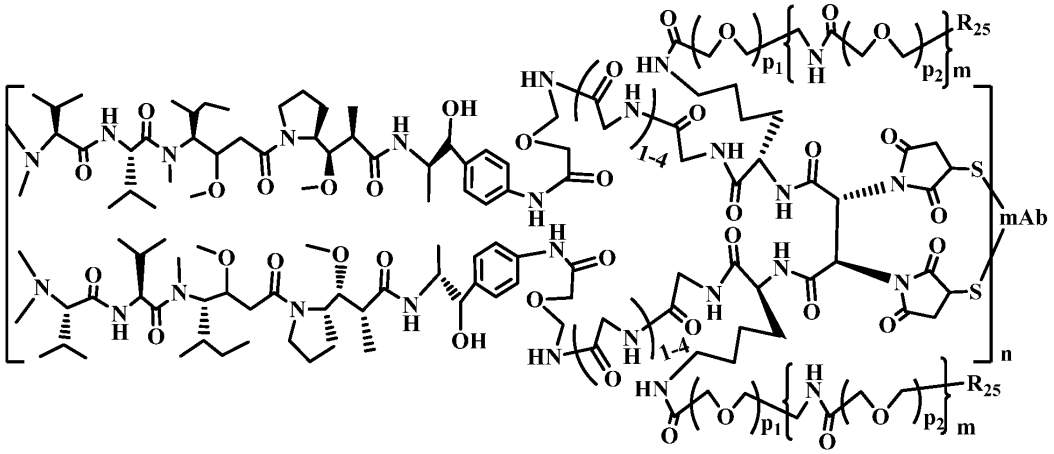
a219,



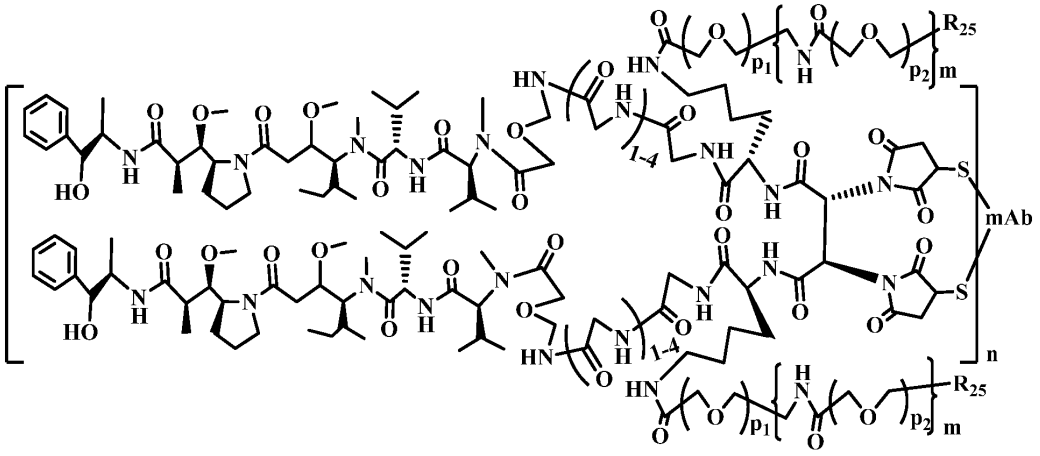
a220,



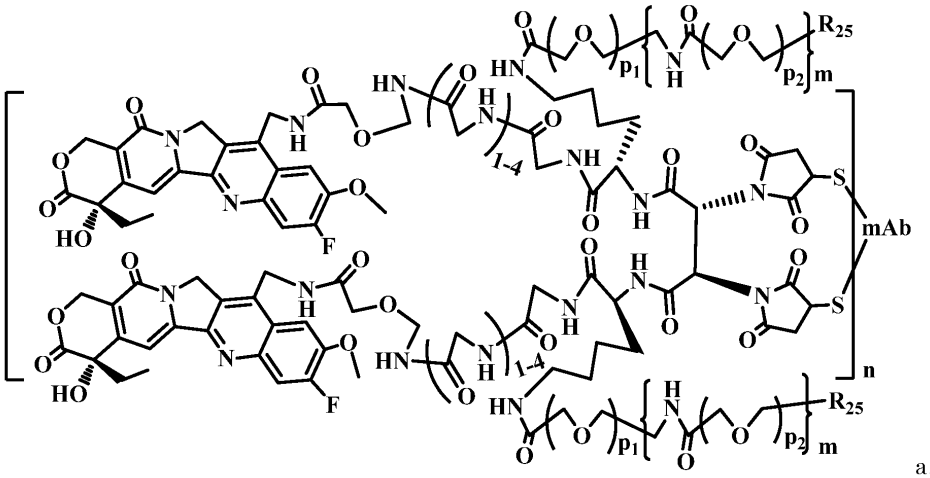
a221,



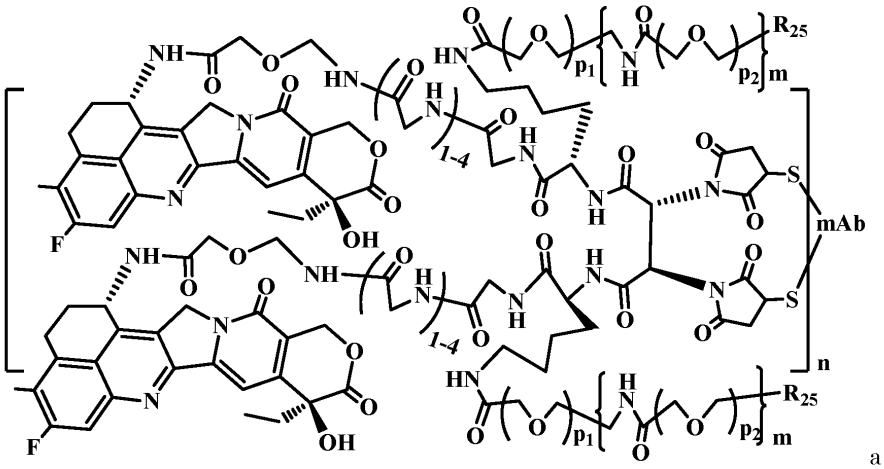
a222,



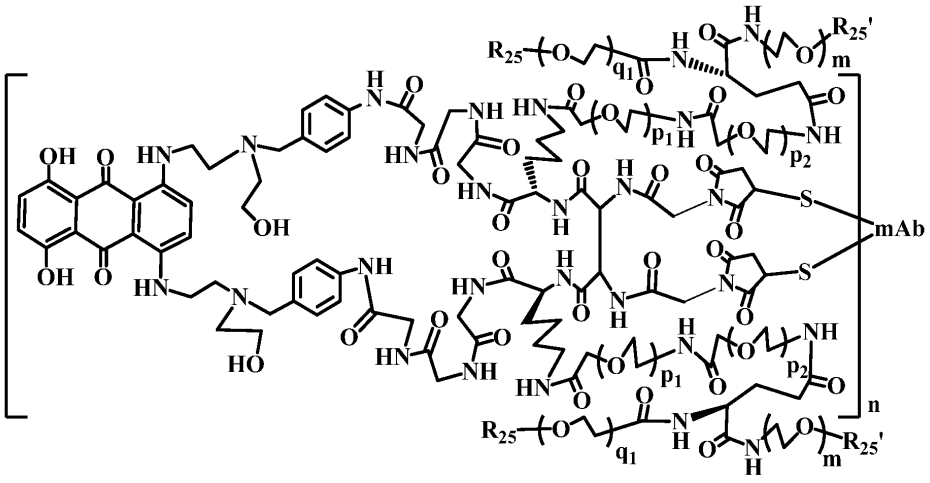
a223,



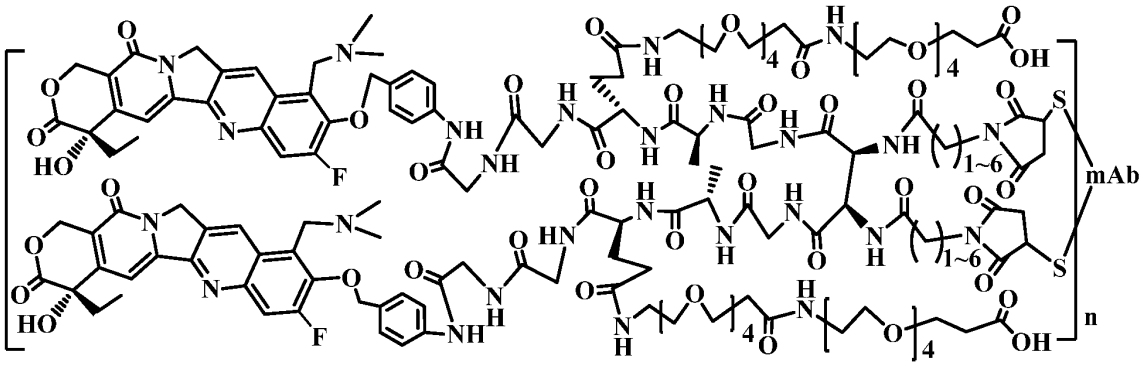
a224,



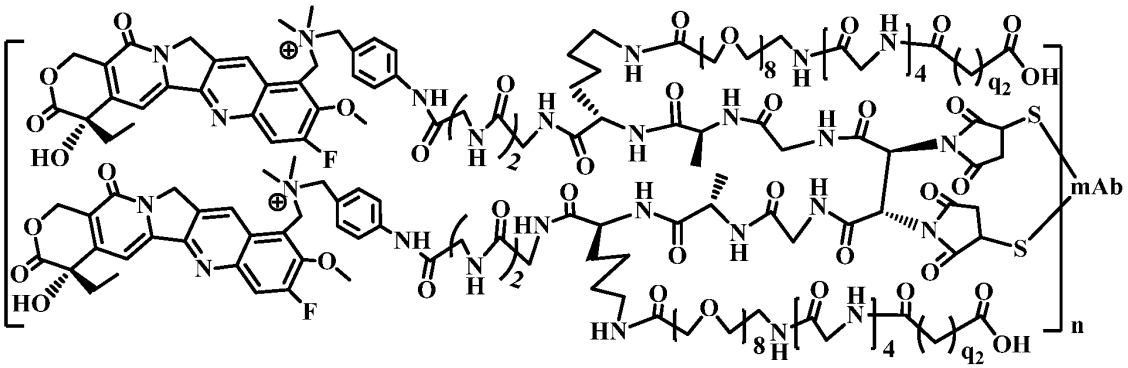
a225,



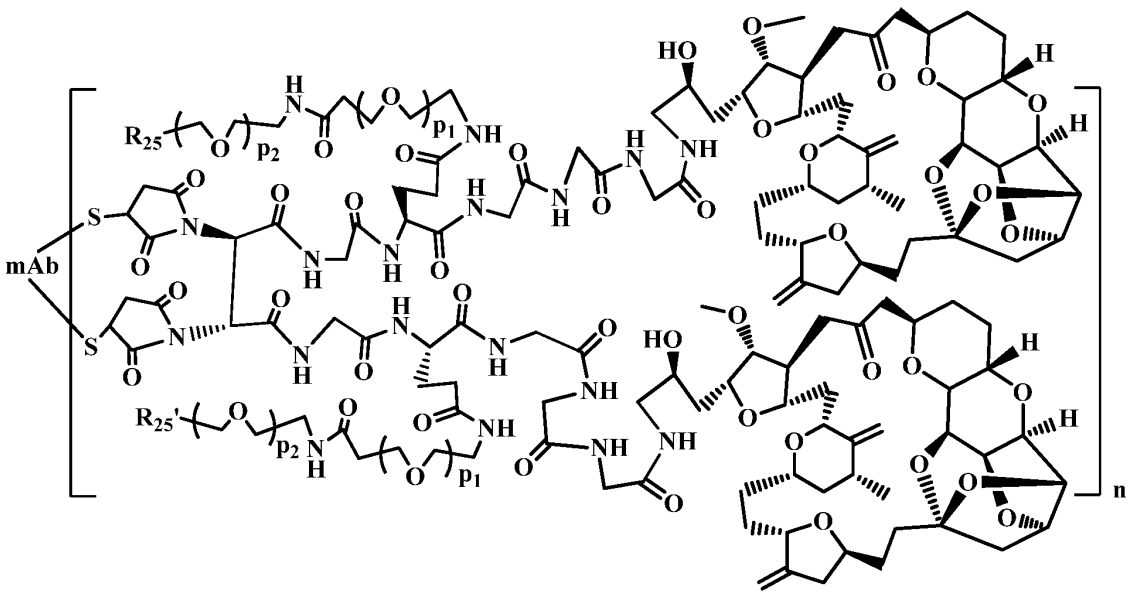
a226,



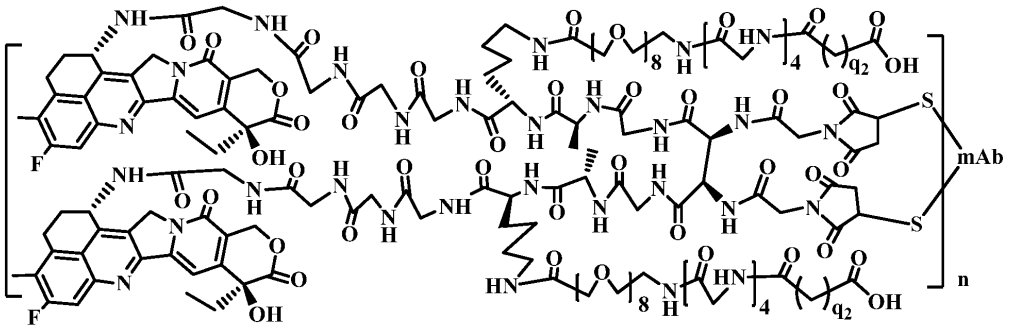
a227,



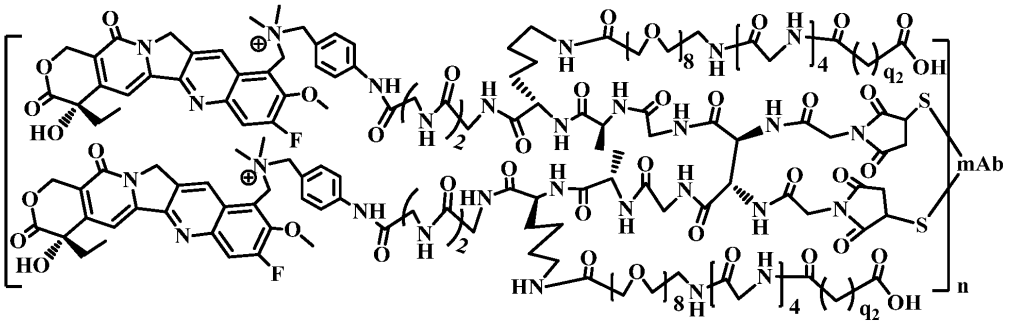
a228,



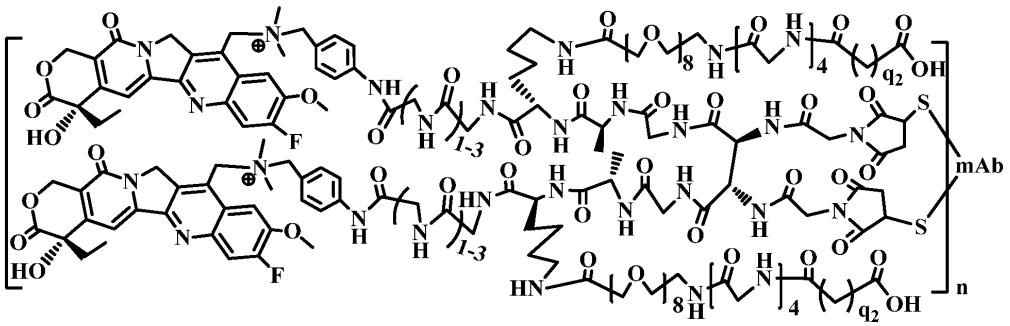
a229,



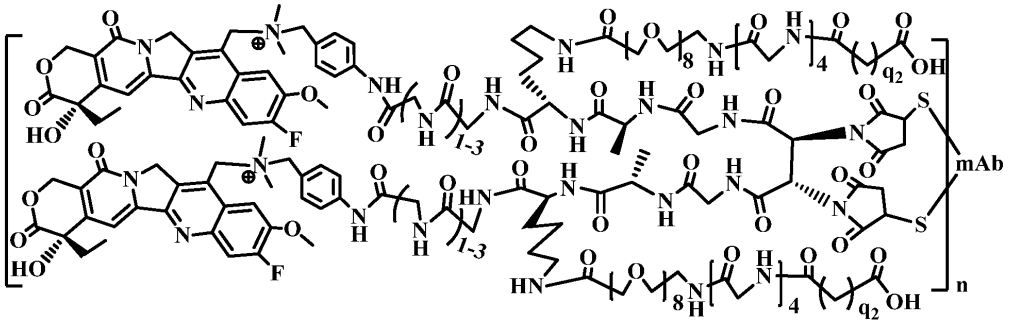
a230,



a231,



a232,



a233,

【０２３３】

式中、ｐ、ｐ１、ｐ２、及びｐ３は独立して、０～１００である。ｍ、ｍ１、及びｍ２は独立して０～２０である。ｎは１～１０である。

【０２３４】

Ｐ１は、Ｈ、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、ＯＣＨ２ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ１８）２、ＯＣ（Ｏ）ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ１８）２、ＯＰＯ（ＯＲ１８）２、ＮＨＰＯ（ＯＲ１８）２、ＯＣ（Ｏ）Ｒ１８、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ１８）ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ１８）２、ＯＣ（Ｏ）ＮＨＲ１８、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｃ２Ｈ４）２ＮＣＨ３、ＯＳＯ２（ＯＲ１８）、Ｏ－（Ｃ４－Ｃ１２－配糖体）、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｃ２Ｈ４）２ＣＨ２Ｎ（Ｃ２Ｈ４）２ＣＨ３、Ｏ－（

C_1～C_8の直鎖状又は分枝状アルキル）、C_1～C_8の直鎖若しくは分枝アルキル又はヘテロアルキル；C_2～C_8の直鎖又は分枝アルケニル、アルキニル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3～C_8の直鎖又は分枝アリール、アリールアルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；カーボネート（－C（O）OR^{17}）、カルバメート（－C（O）$NR^{17}R^{18}$）；R^{17}及びR^{18}は独立して、H、直鎖若しくは分枝アルキル又はヘテロアルキル；C_2～C_8の直鎖若しくは分枝アルケニル、アルキニル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3～C_8の直鎖若しくは分枝アリール、アリールアルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；カーボネート（－C（O）OR^{17}）、カルバメート（－C（O）$NR^{17}R^{18}$）である。

【0235】

R^1、R^2、R^3、$R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{3'}$、及びR^4は独立して、H、C_1～C_8アルキル；C_2～C_8ヘテロアルキル、若しくは複素環；C_3～C_8アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、炭素環、又はアルキルカルボニルである；又はR^1とR^2、R^1とR^3、R^2とR^3、R^3とR^4、$R^{1'}$と$R^{2'}$、$R^{1'}$と$R^{3'}$、又は$R^{2'}$と$R^{3'}$が、3～7員の炭素環、シクロアルキル、複素環、ヘテロシクロアルキル、芳香族又はヘテロ芳香族環系を形成する。

【0236】

R_4、R_5、$R_{5'}$、及びR^6は独立して、H、C_1～C_8の直鎖若しくは分枝アルキル、C_3～C_8のアリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、アシルオキシアミン、又は（Ar）r、r＝1～6（アミノ酸又は同一の若しくは異なるアミノ酸配列を有するペプチド）である。

【0237】

R_7、R_8、及びR_9は独立して、H、OH、OR_1、NH_2、NHR_1、C_1－C_6アルキルであるか、又は欠いている。

【0238】

R_{10}は、CH_2、O、NH、NR_1、NHC（O）、NHC（O）NH、NHC（O）O、OC（O）O、C（O）、OC（O）、OC（O）（NR_1）、（NR_1）C（O）（NR_1）、C（O）R_1であるか、又は欠いている。

【0239】

R^{11}は、OH、NH_2、NHR_1、$NHNH_2$、NHNHCOOH、O－R_1－COOH、NH－R_1－COOH、NH－（Aa）rCOOH、O（CH_2CH_2O）$_p$$CH_2CH_2OH$、O（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2NH_2$、NH（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2NH_2$、$NR_1R_2$、O（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2$－COOH、NH（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2COOH$、NH－Ar－COOH、NH－Ar－$NH_2$、O（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2$－$NHSO_3H$、NH（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2NHSO_3H$、$R_1$－$NHSO_3H$、NH－$R_1$－$NHSO_3H$、O（$CH_2CH_2O$）$_p$－$CH_2CH_2NHPO_3H_2$、NH（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2NHPO_3H_2$、$OR_1$、$R_1$－$NHPO_3H_2$、$R_1$－$OPO_3H_2$、O（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2CH_2OPO_3H_2$、$OR_1$－$NHPO_3H_2$、NH－$R_1$－$NHPO_3H_2$、又はNH（$CH_2CH_2O$）$_p$$CH_2$－$CH_2NHPO_3H_2$であり、式中、（Aa）rは、1～8のアミノ酸である；n及びm_1は独立して、1～20である。pは1～1000である。R_1、R_2、及びArは本出願で先に定義した通りである。

【0240】

【化56】

は、上記と同じ定義である。
【０２４１】
R_{12}及びR_{12}'は独立して、Ｈ、＝Ｏ、OR_1、NH_2、$NH(CH_3)$、$NHNH_2$、ＣＯＯＨ、ＳＨ、OZ_3、SZ_3、Ｆ、Ｃｌ、又はC_1～C_8の直鎖状若しくは分枝状のアルキル、C_3～C_8アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、アシルオキシアミンである。
【０２４２】
R_{25}、R_{26}、及びR_{25}'は独立して、Ｈ、Ａｃ、R_1、$C(O)NHR_1$、$C(O)R_1$、R_1COOH、R_1COOR_2、R_1OR_2、R_1CONHR_2、CH_2OAc、CH_2NHAc、R_1NH_2、NR_1R_2、$N^+R_1R_2R_3$、$CH_2CONH(CH_2)_{q1}COOH$、$CH_2CONH(CH_2)_{q1}COOR_1$、$CH_2CONH(CH_2)_{q1}N^+R_1R_2R_3$、又は$(Aa)_r$である。
【０２４３】
X_1、X_2、X_4、Y_1、及びY_2は、結合部位
【化５７】

に結合した場合、独立して、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＮＨ、NR_5、Ｓ、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｓ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R_1）、Ｎ（R_1）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_2）、CH_2、ＣＨＮＨ、CH_2O、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）、$OCH_2C_6H_4NH$、$NHCH_2C_6H_4NH$、$SCH_2C_6H_4NH$、及びＣ（Ｏ）NR_1である；又は結合部位
【化５８】

に結合していない場合、ＯＨ、NH_2、$NHNH_2$、NHR_1、ＳＨ、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＯＣ（Ｏ）NH_2、ＯＣ（Ｏ）ＯＨ、ＮＨＣ（Ｏ）NH_2、ＮＨＣ（Ｏ）ＳＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ（R_1）、Ｎ（R_1）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（R_2）、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）ＯＨ、及びＣ（Ｏ）NHR_1である；更に、Ｓに結合している場合、Y_2は、Ｏ、O_2、NR_1、ＮＨ、又は欠いていてもよい。
【０２４４】
X_3及びY_3は独立して、Ｎ、ＮＨ、ＣＨ、CH_2、若しくはCR_1であるか、又はX_3及びY_3の１つを欠いてもよく、R_1は、C_1～C_8の直鎖又は分枝アルキル、ヘテロアルキル；C_3～C_8アリール、ヘテロアリール、アルキルシクロアルキル、アシルオキシ、アルキルアリール、アルキルアリールオキシ、アルキルアリールアミノ、アルキルアリールチオール；$(Ar)_r$、ｒ＝１～６（アミノ酸又は同一の若しくは異なるアミノ酸配列を有するペプチド）である。
【０２４５】
X_3は、Ｈ、CH_3、又はX_1'R_1'であり、X_1'は、ＮＨ、Ｎ（CH_3）、ＮＨＮＨ、Ｏ、又はＳであり、R_1'は、Ｈ、C_1～C_8の直鎖又は分枝アルキル、C_3～C_8アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、アシルオキシアミンである。
【０２４６】
Z_3は、$OP(O)(OM_1)(OM_2)$、$OCH_2OP(O)(OM_1)(OM_2)$、OSO_3M_1、$P(O)(OM_1)(OM_2)$、SO_3M_1、$CH_2P(O)(OM_1)(OM_2)$、$CH_3N(CH_2CH_2)_2NC(O)O-$、$O(CH_2CH_2)_2NC(O)O-$、R_1、又はＯ－グリコシド（グルコシド、ガラクトシド、マンノシド、グルクロノシド／グルクロニド、アロシド、フルクトシド等）、ＮＨ－グリコシド、Ｓ－グリコシ

ド若しくはＣＨ２－グリコシドである。Ｍ１及びＭ２は独立して、Ｈ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、ＮＨ４、又はＮＲ１Ｒ２Ｒ３である。

【０２４７】

Ｚ３は、ＯＰ（Ｏ）（ＯＭ１）（ＯＭ２）、ＯＣＨ２ＯＰ（Ｏ）（ＯＭ１）（ＯＭ２）、ＯＳＯ３Ｍ１、Ｐ（Ｏ）（ＯＭ１）（ＯＭ２）、ＳＯ３Ｍ１、ＣＨ２Ｐ（Ｏ）（ＯＭ１）（ＯＭ２）、ＣＨ３Ｎ（ＣＨ２ＣＨ２）２ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２）２ＮＣ（Ｏ）Ｏ－、Ｒ１、又はＯ－グリコシド（グルコシド、ガラクトシド、マンノシド、グルクロノシド／グルクロニド、アロシド、フルクトシド等）、ＮＨ－グリコシド、Ｓ－グリコシド若しくはＣＨ２－グリコシドである；Ｍ１及びＭ２は独立して、Ｈ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、ＮＨ４、又はＮＲ１Ｒ２Ｒ３である。

【０２４８】

Ｘ５は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＯＲ１、Ｒ１、ＯＰＯ３Ｈ２、ＯＳＯ３Ｈ、ＮＨＲ１、ＯＣＯＲ１、ＮＨＣＯＲ１、ＣＮ、又はＯＣＨ２ＯＰ（Ｏ）（ＯＭ１）（ＯＭ２）である。

【０２４９】

Ｙ５は、ＮＨ、ＮＨＮＨ、ＮＲ１、Ｏ、ＯＣＨ２Ｃ６Ｈ４ＮＨ、ＮＨＣＨ２Ｃ６Ｈ４ＮＨ、ＳＣＨ２Ｃ６Ｈ４ＮＨ、Ｒ１、（Ａｒ）ｒ，ｒ＝１－６（アミノ酸又は同一の若しくは異なるアミノ酸配列を有するペプチド）である。

【０２５０】

Ｘ６及びＹ６は独立して、ＣＨ、Ｃ（Ｏ）、Ｎ、Ｐ（Ｏ）ＮＨ、Ｐ（Ｏ）ＮＲ１、ＣＨＣ（Ｏ）ＮＨ、Ｃ１～Ｃ８の直鎖若しくは分枝アルキル、又はＣ３～Ｃ８アリール、ヘテロアリール、アルキルシクロアルキル、アシルオキシ、アルキルアリール、アルキルアリールオキシ、アルキルアリールアミノ、又はＡａ（アミノ酸、好ましくはＬｙｓ、Ｐｈｅ、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｈｉｓ、Ｃｙｓ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ｇｌｎ、Ａｓｎ、Ａｒｇ）である。

【０２５１】

Ｚ５及びＺ５ は独立して、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＮＨ、ＮＲ５、Ｓ、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）Ｓ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１）、Ｎ（Ｒ１）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２）、Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨＣ（Ｏ）、又はＣ（Ｏ）ＮＲ１から選択される。

【０２５２】

Ｘ８は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＨＮＨ、ＮＨＲ１、ＳＲ１２、ＳＳＲ１２、ＳＳＣＨ（ＣＨ３）Ｒ１、ＳＳＣ（ＣＨ３）２Ｒ１、又はＲ１である。

【０２５３】

式中、Ｒ１、Ｒ２、及びＲ３は、構造式に定義されていない限り、独立して、Ｈ、Ｃ１～Ｃ８の直鎖又は分岐アルキル、Ｃ３～Ｃ８のアリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、又はアシルオキシアミンである。

【０２５４】

Ｌｖ１は上記で定義された脱離基と同じであり、好ましくは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＴｓ、ＯＭＳ、ＯＣ６Ｈ３（ＮＯ２）２、ＯＣ６Ｆ５、ＯＣ６Ｈ４（ＮＯ２）、ＯＣ６Ｃｌ５から選択される。

【０２５５】

Ｍ１及びＭ２は独立して、Ｈ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、ＮＨ４、又はＮＲ１Ｒ２Ｒ３である。

【０２５６】

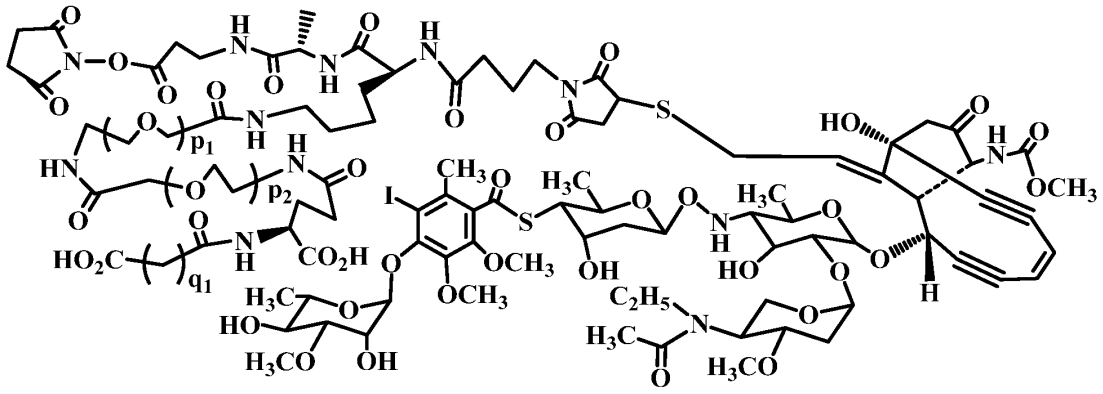
【化５９】

は上記と同じ定義である。

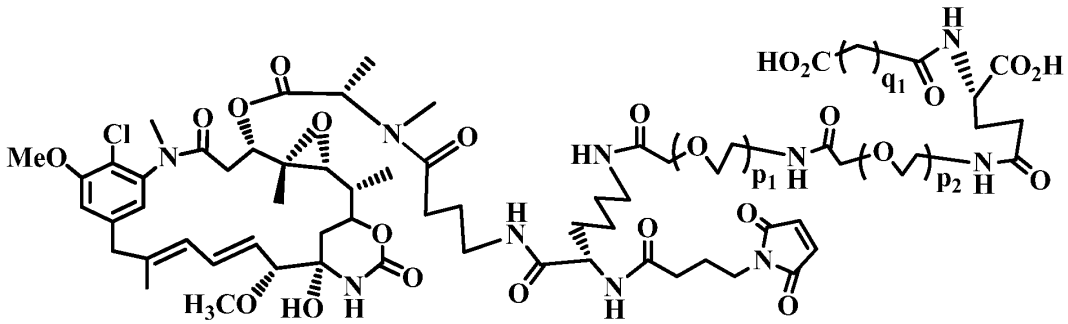
【０２５７】

薬物の８０％超が抗体の重鎖と軽鎖間のシステインと結合することを達成するために、本発明の方法で用いることができる好ましい式（Ｉ）、（ＩＩ）、及び（ＩＩＩ）の薬物／連結体複合体の例は、以下に示される構造、又は１以上の同位体を含むこれらの化合物の誘導体、薬学的に許容されるこれらの化合物の塩、水和物、若しくは水和塩；又はこれらの化合物の多形結晶構造；又はこれらの化合物の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、若しくはエナンチオマーである：

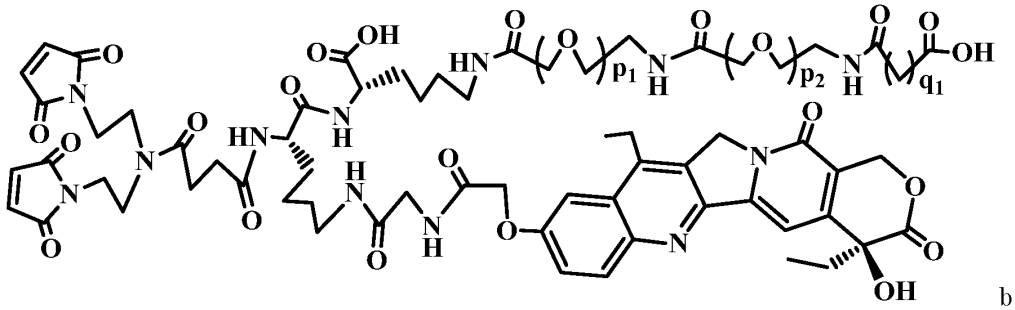
【化６０】



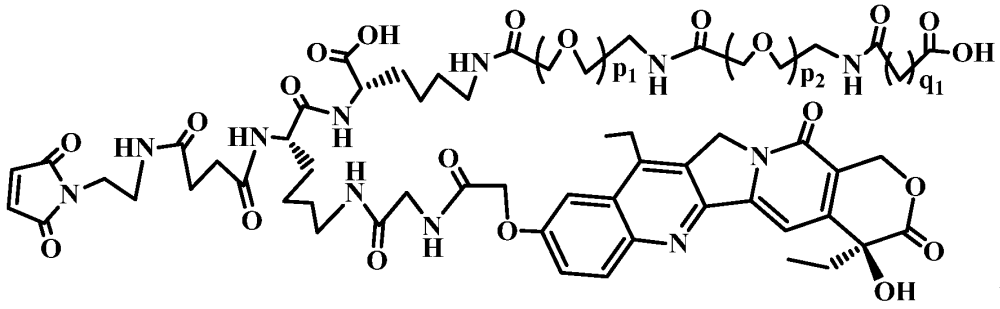
b001,



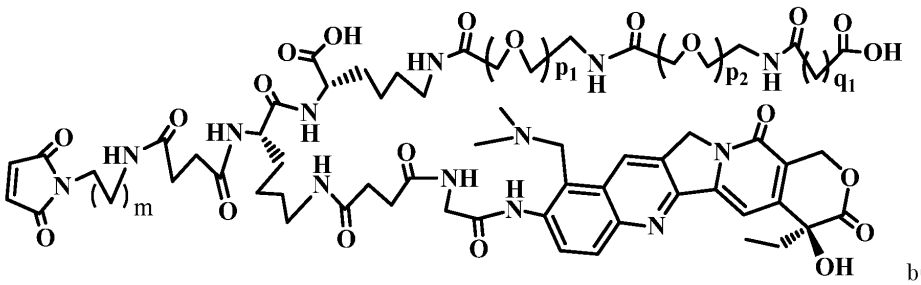
b002,



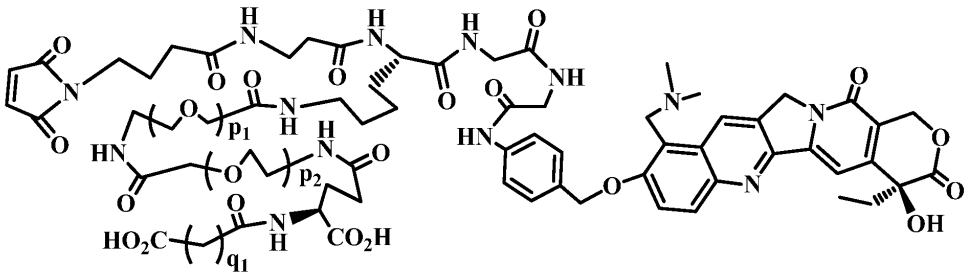
b003,



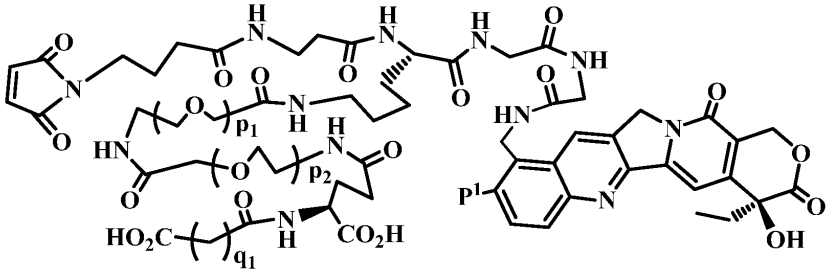
b004,



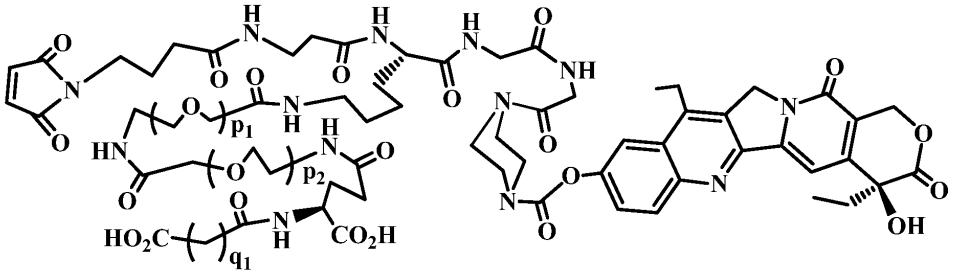
b005,



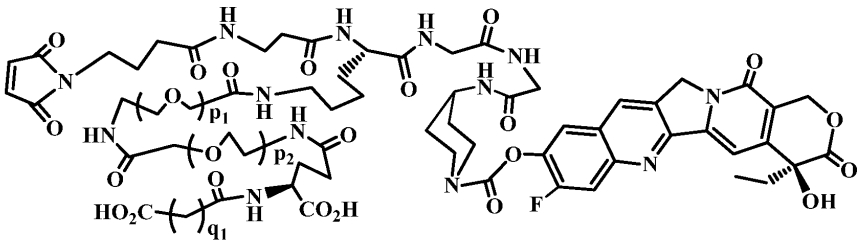
b006,



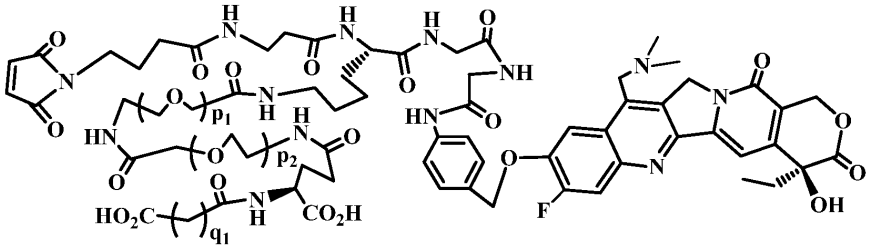
b007,



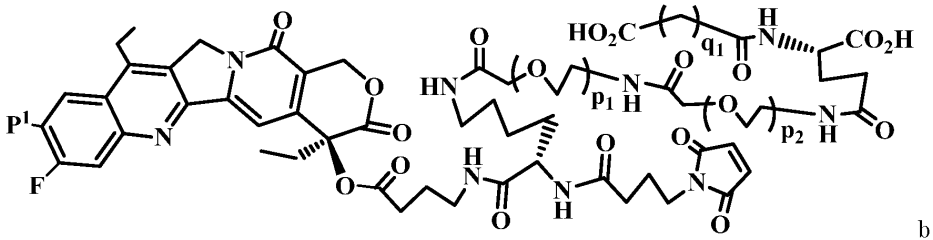
b008,



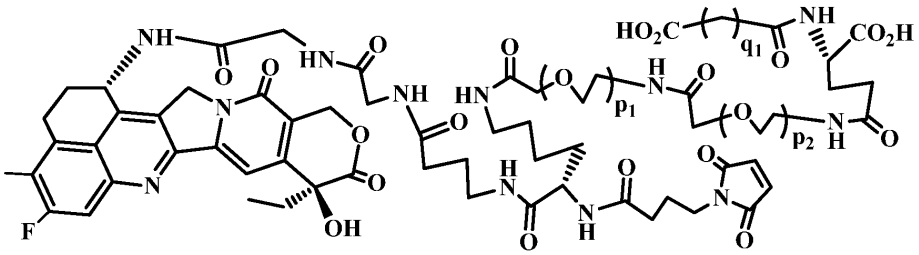
b009,



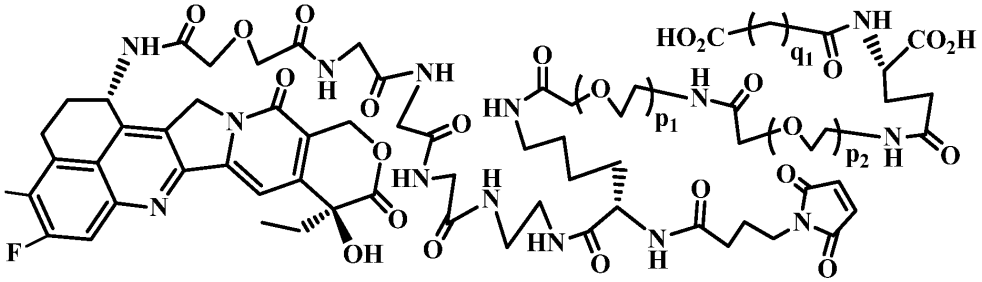
b010,



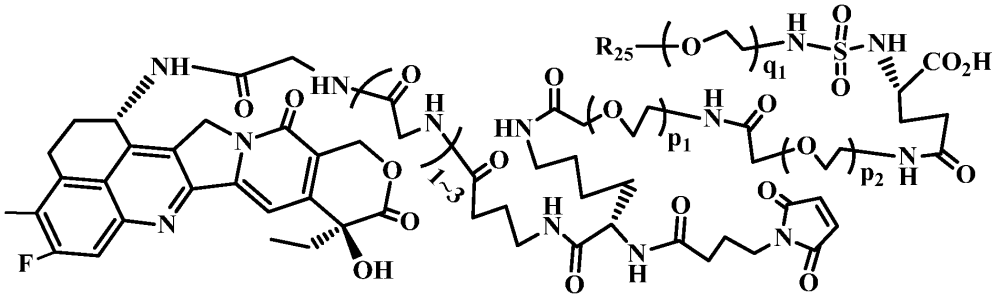
b011,



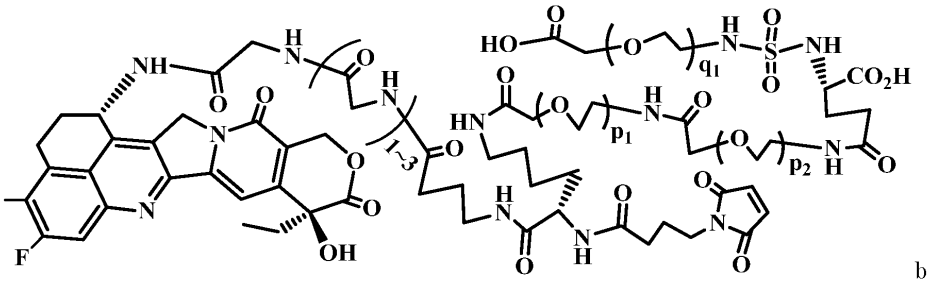
b012,



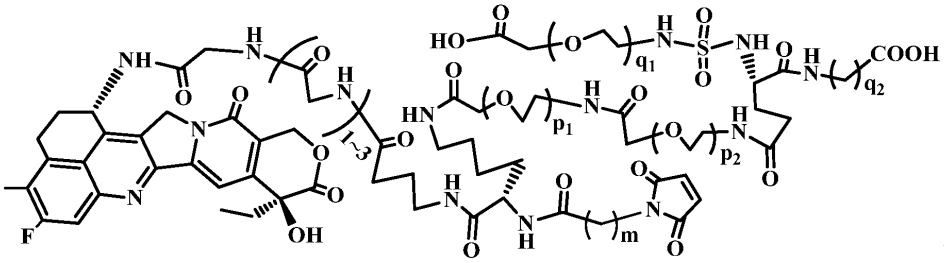
b013,



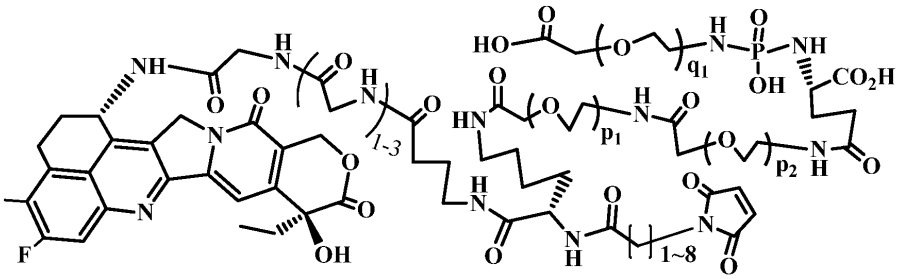
b014,



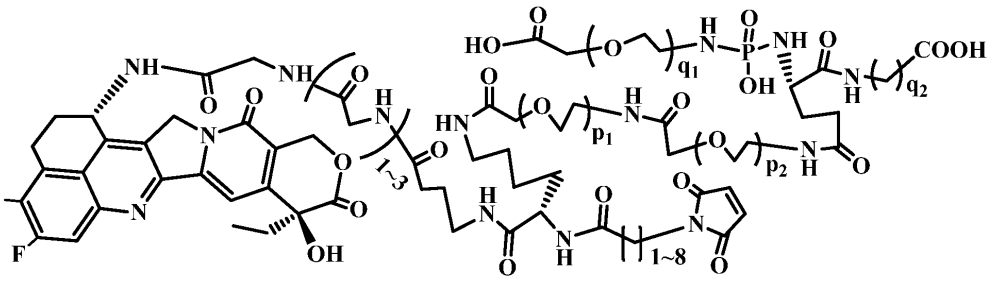
b015,



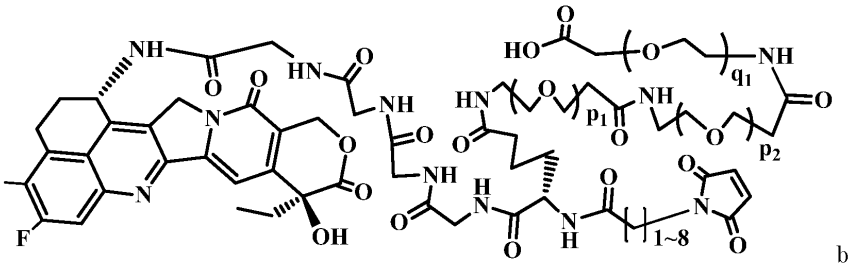
b016,



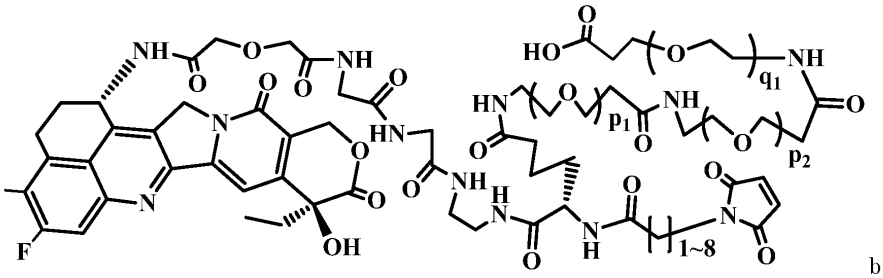
b017,



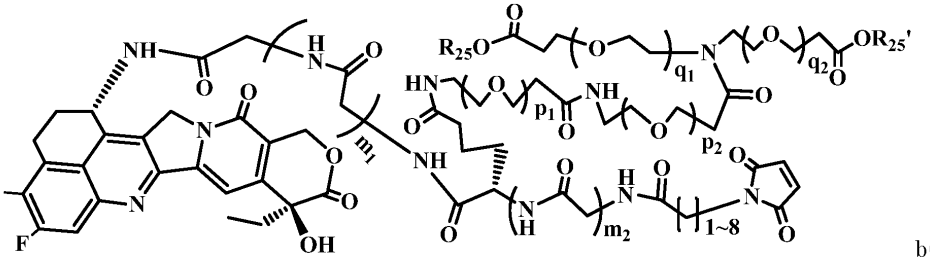
b018,



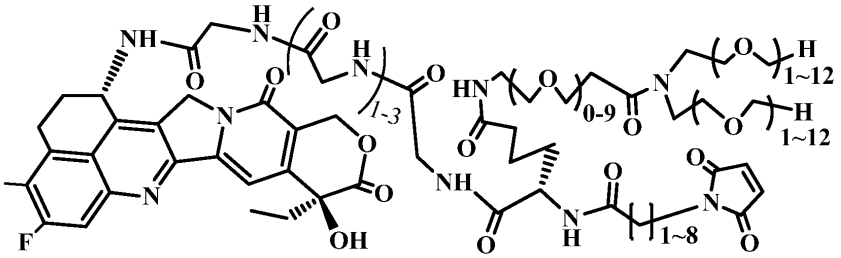
b019,



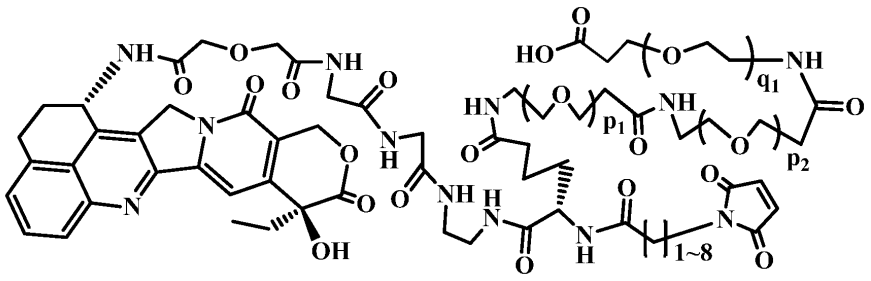
b020,



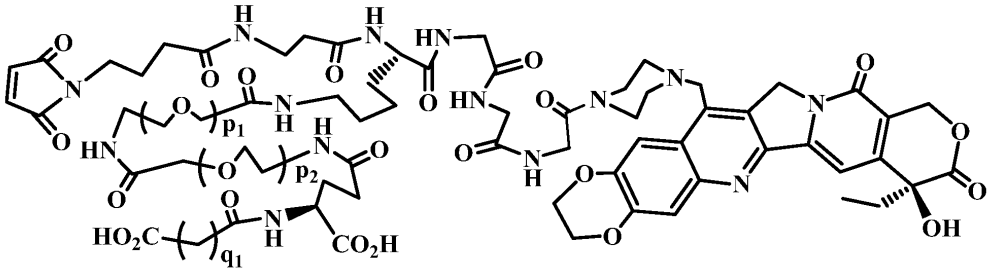
b021,



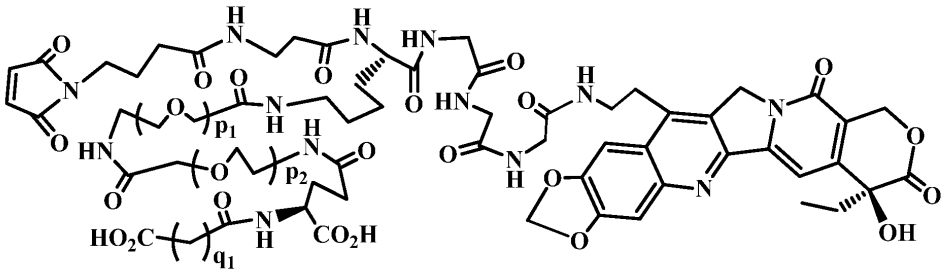
b022,



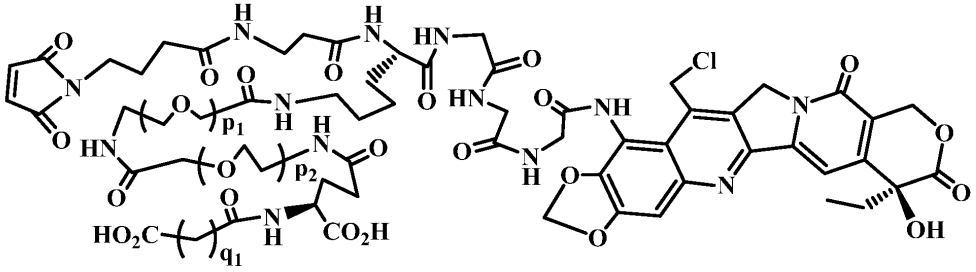
b023,



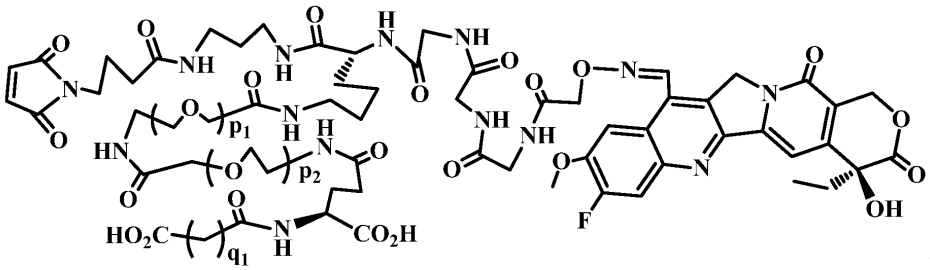
b024,



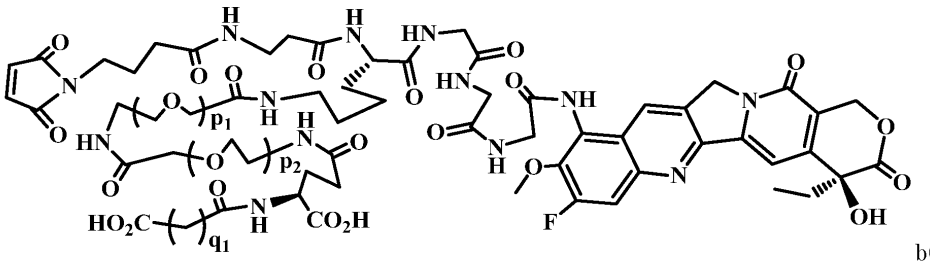
b025,



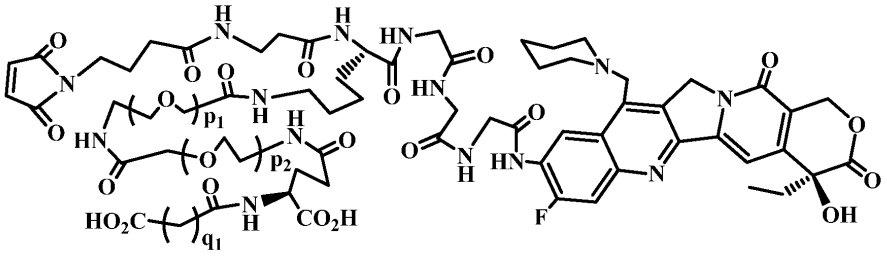
b026,



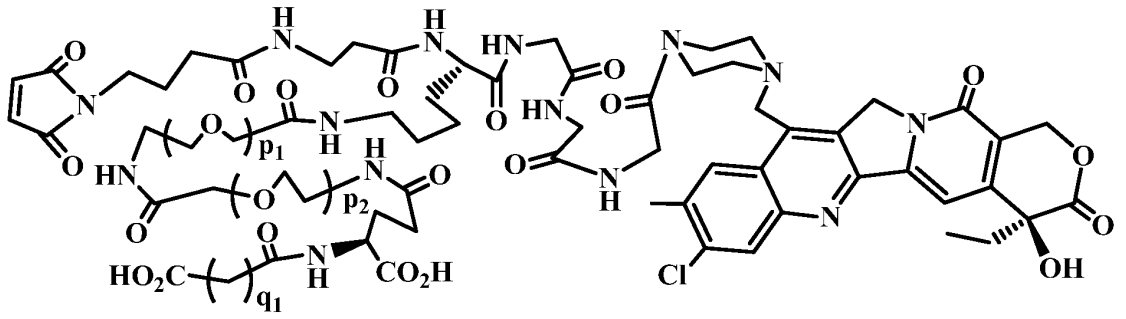
b027,



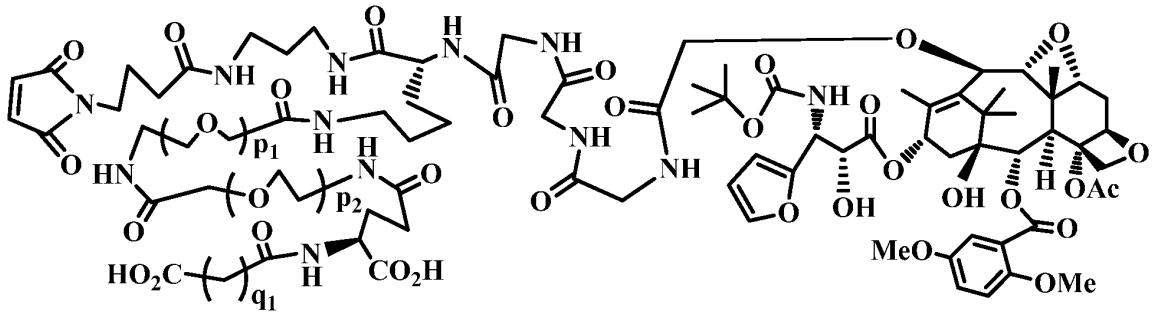
b028,



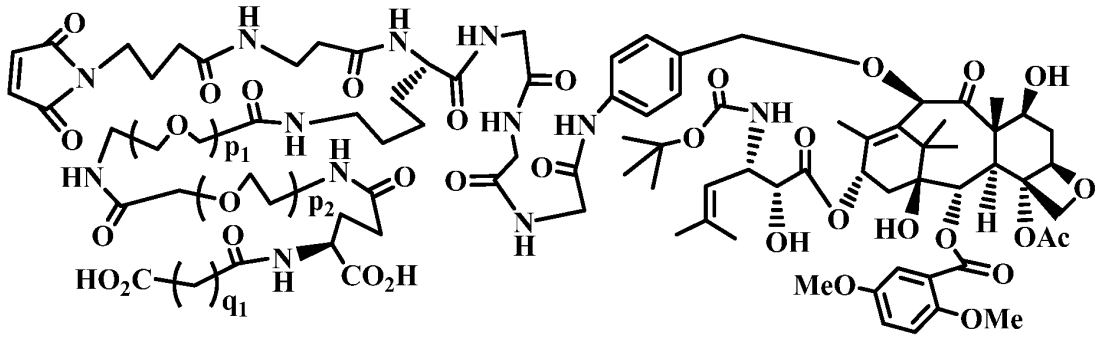
b029,



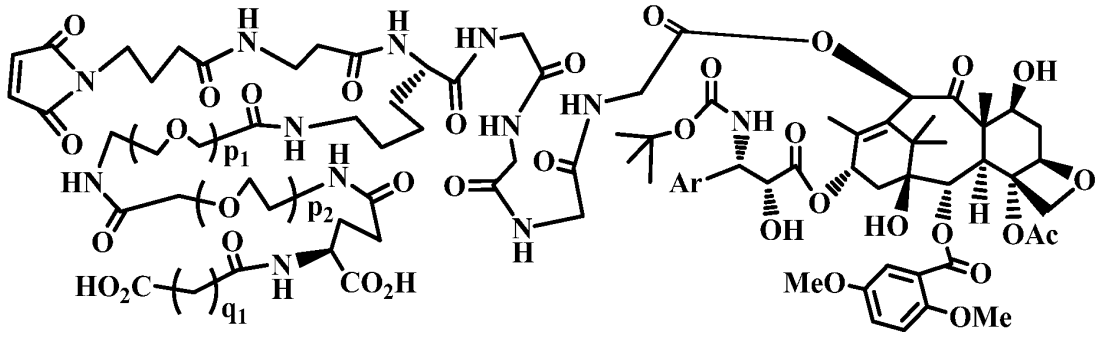
b030,



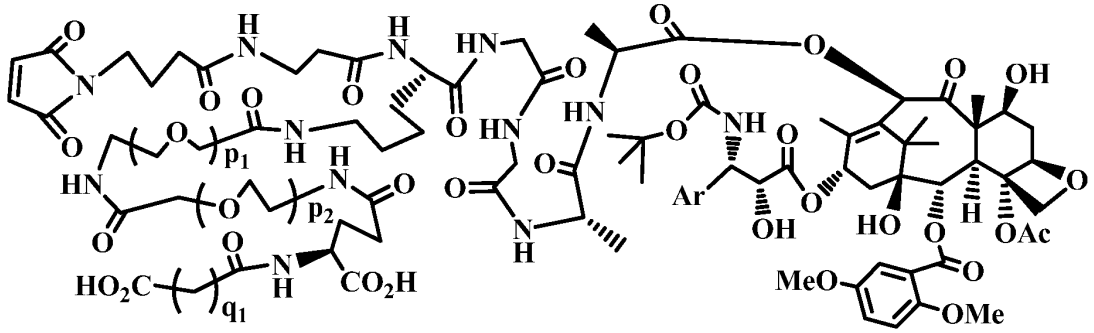
b031,



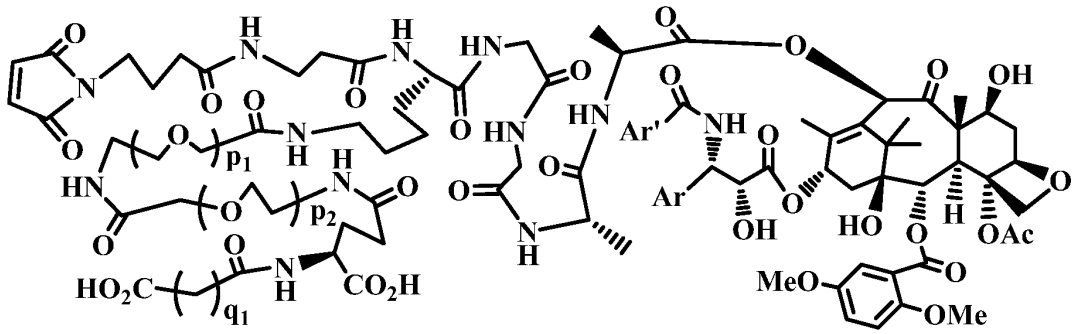
b032,



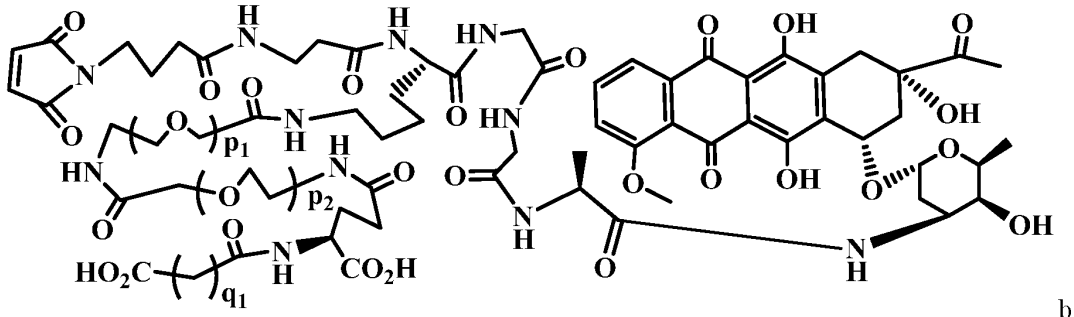
b033,



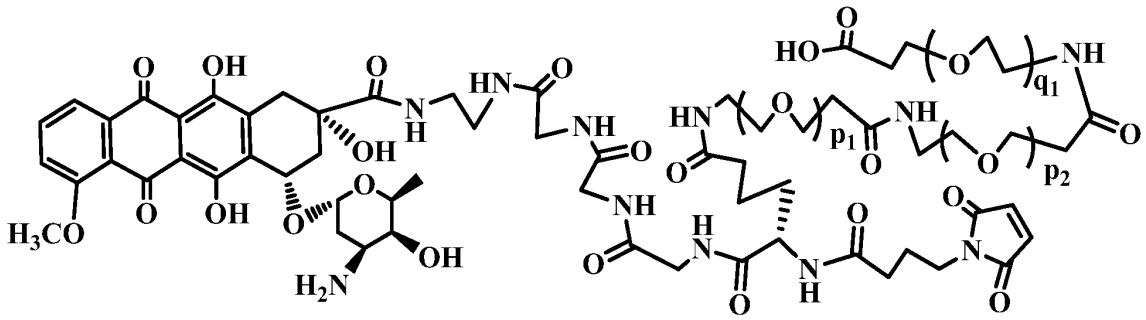
b034,



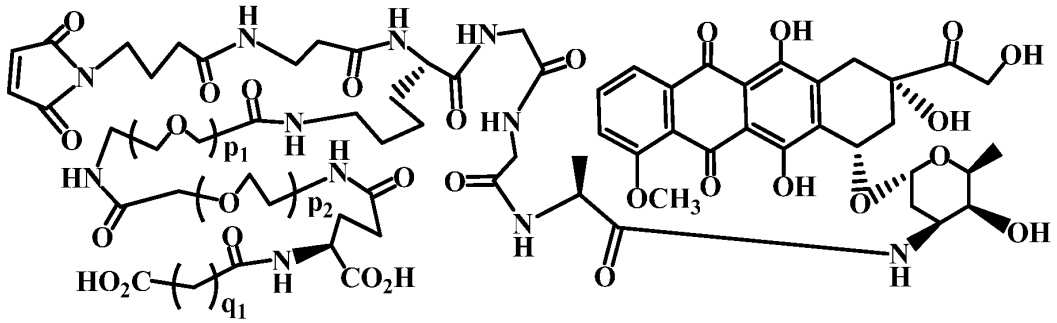
b035,



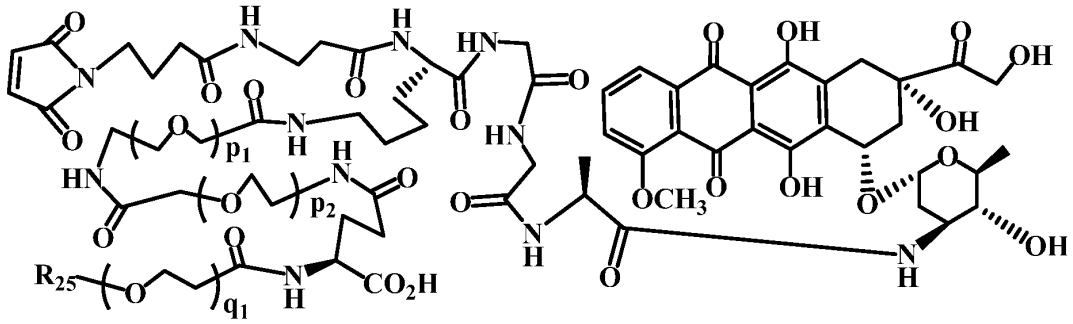
b036,



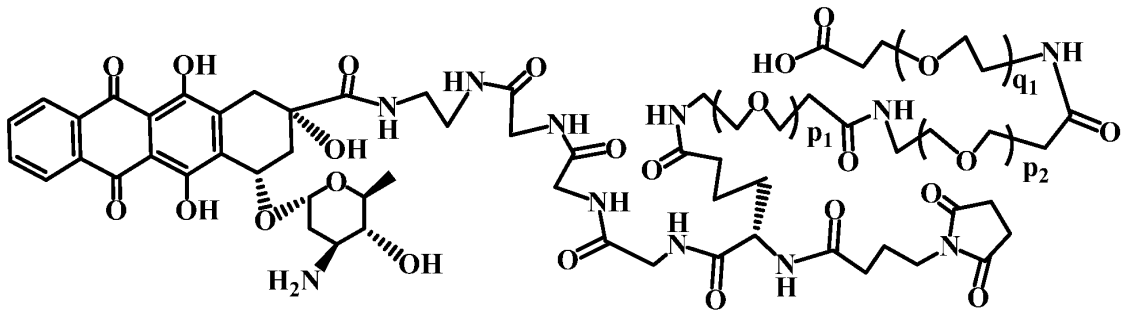
b037,



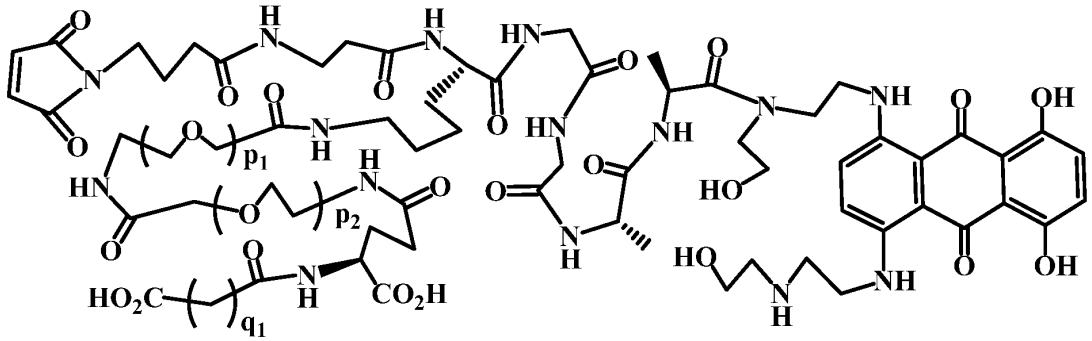
b038,



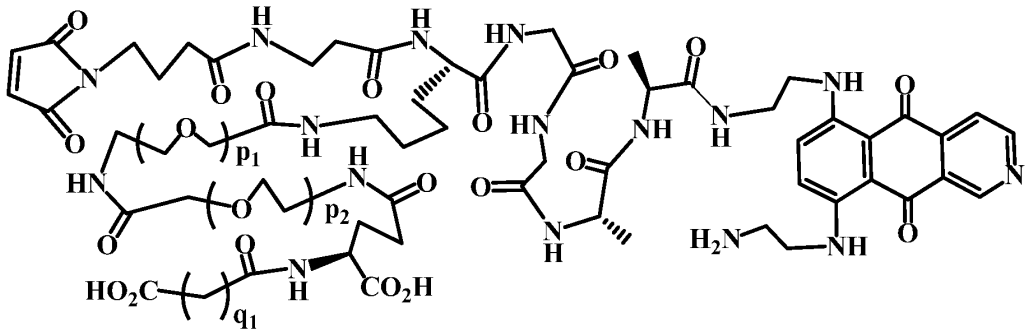
b039,



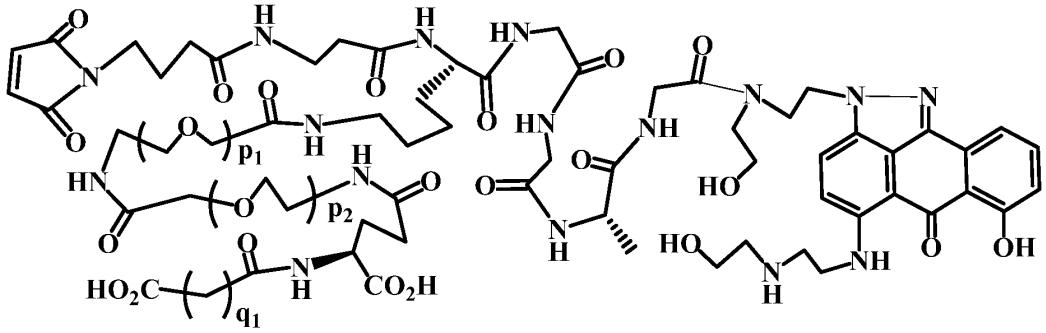
b040,



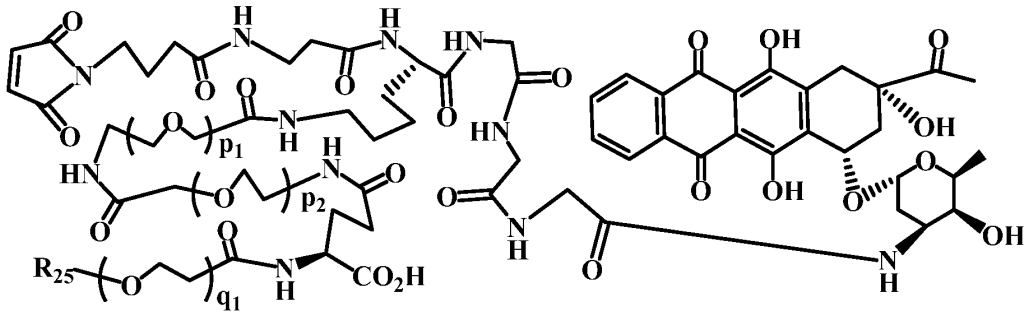
b041,



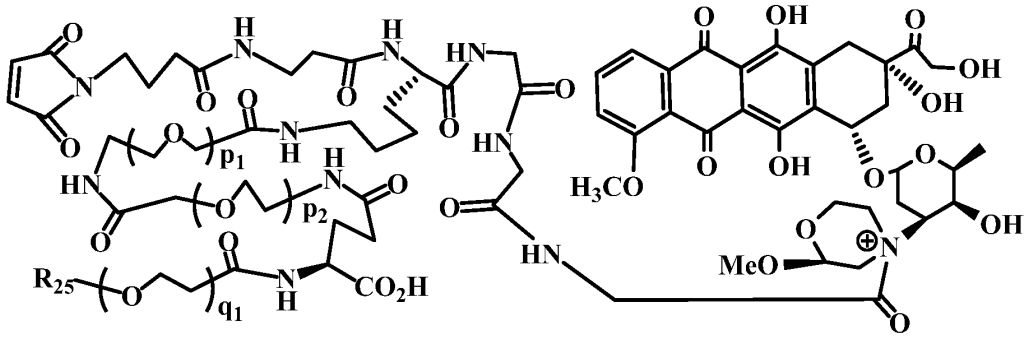
b042,



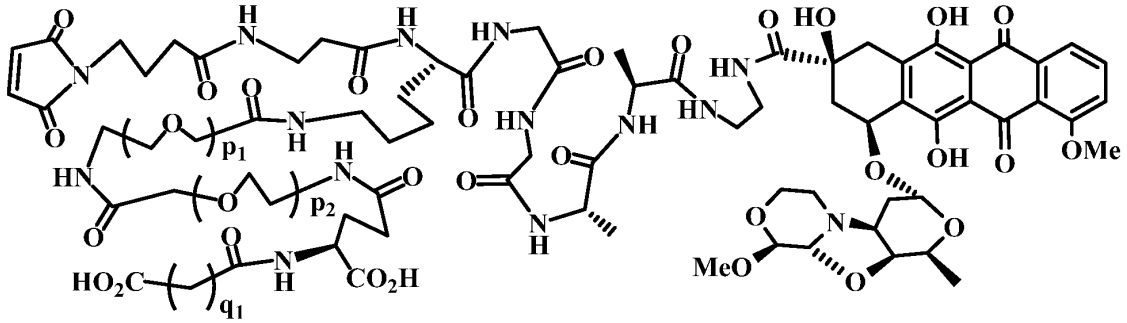
b043,



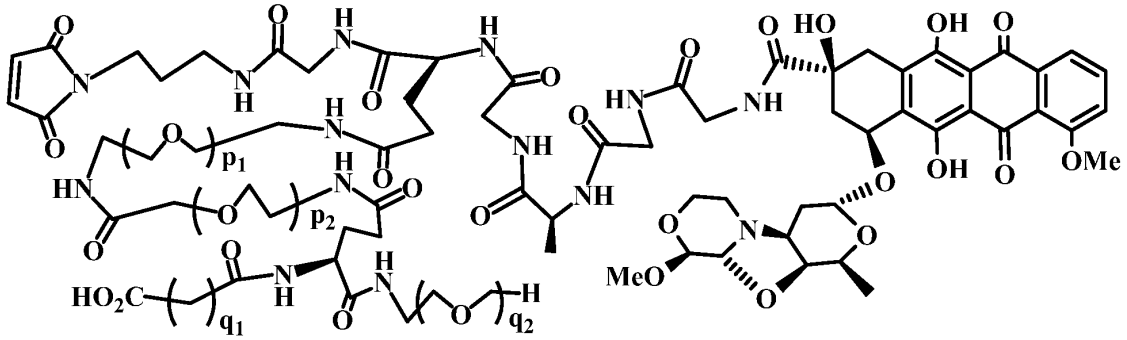
b044,



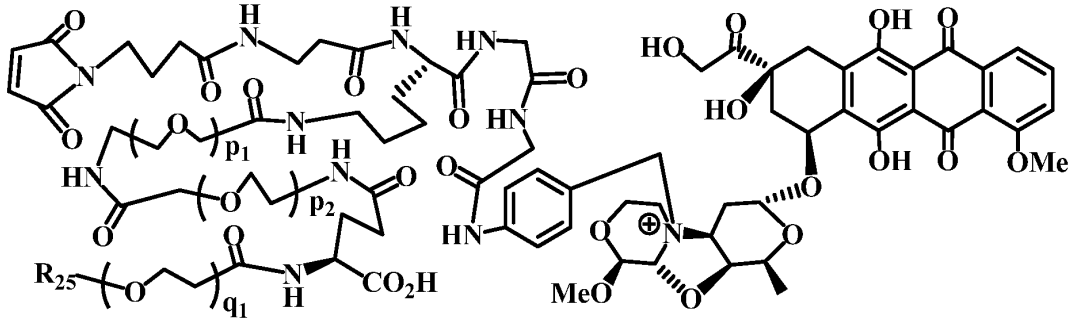
b045,



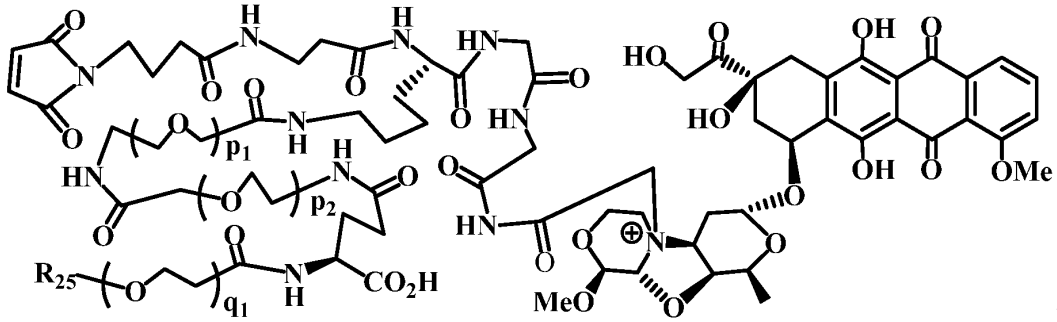
b046,



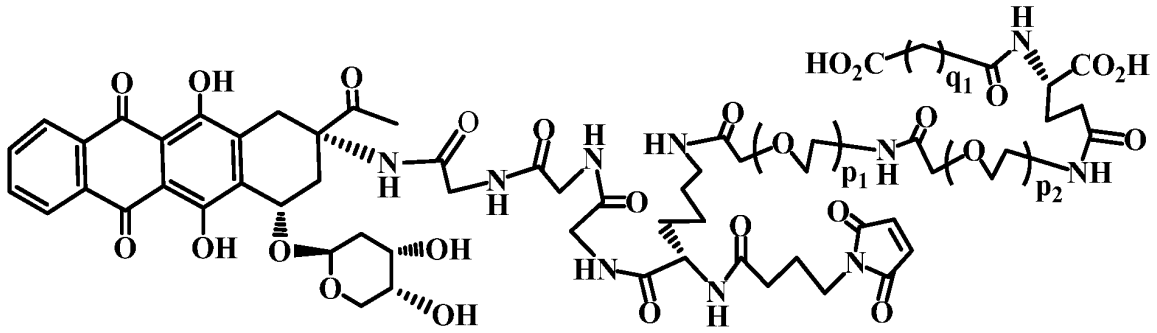
b047,



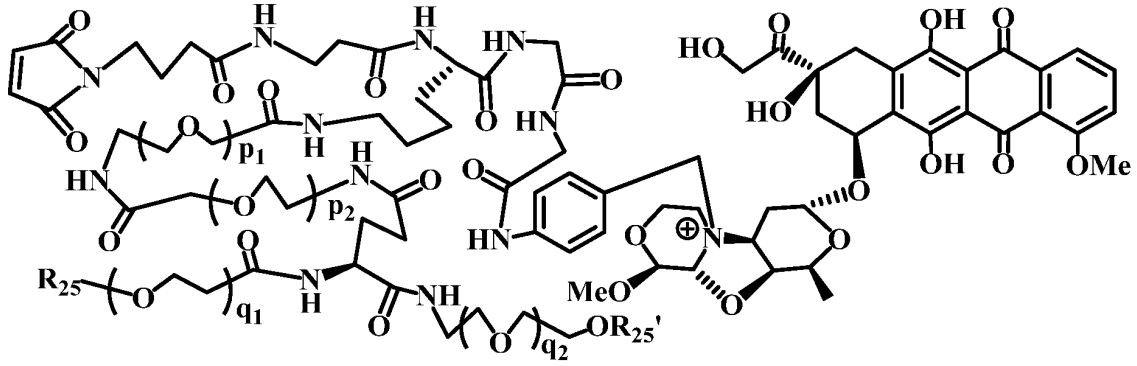
b048,



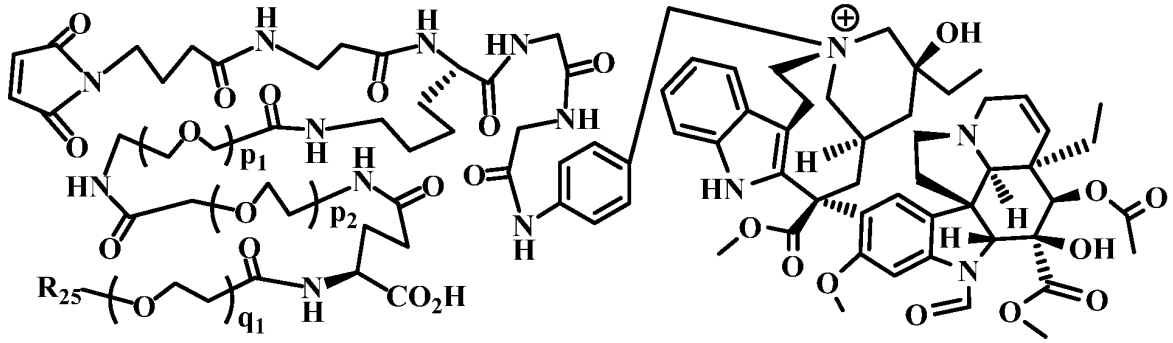
b049,



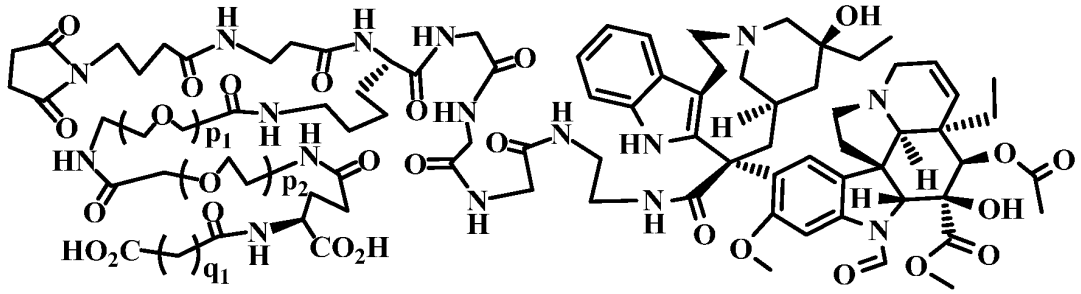
b050,



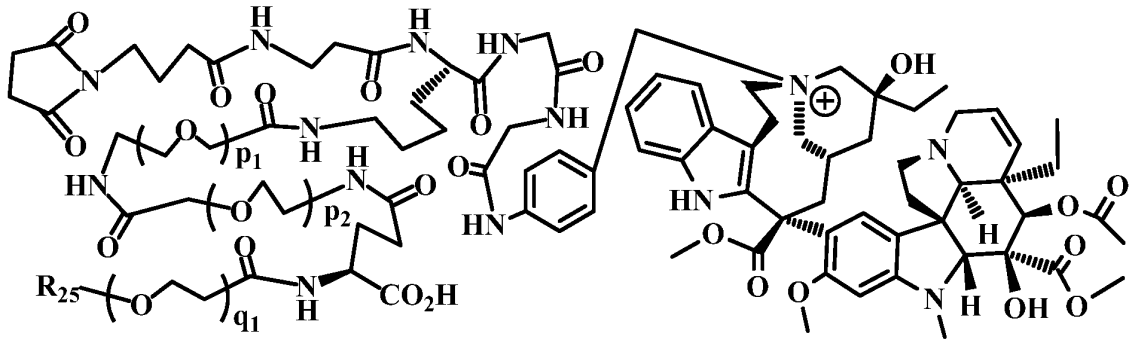
b051,



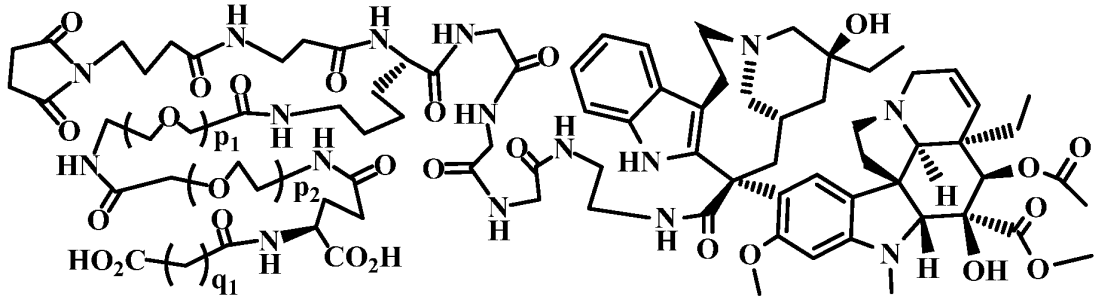
b052,



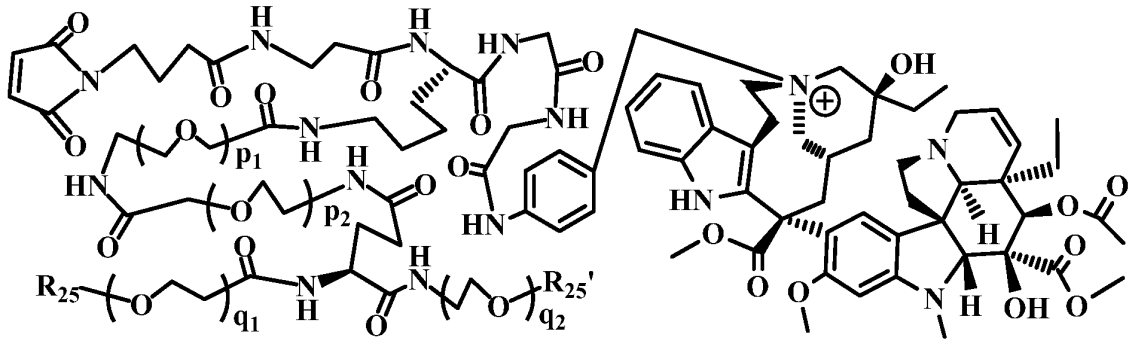
b053,



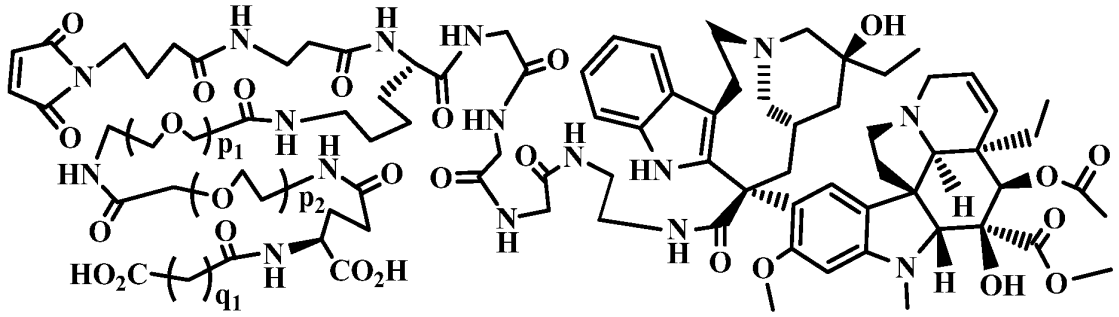
b054,



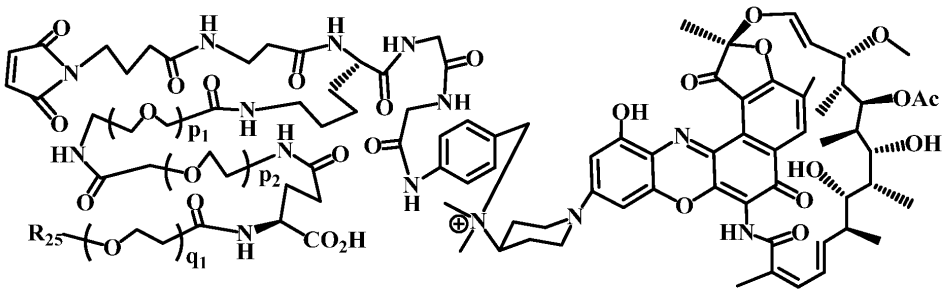
b055,



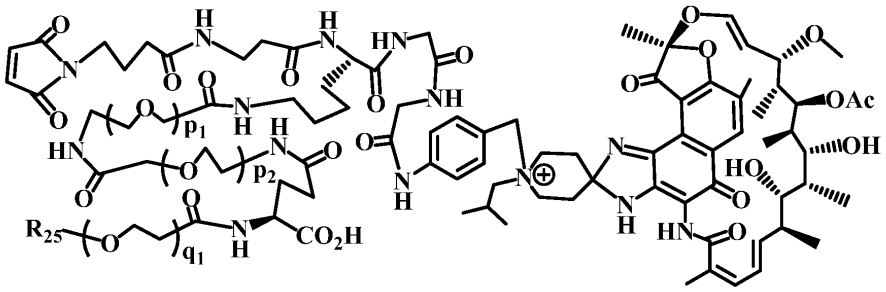
b056,



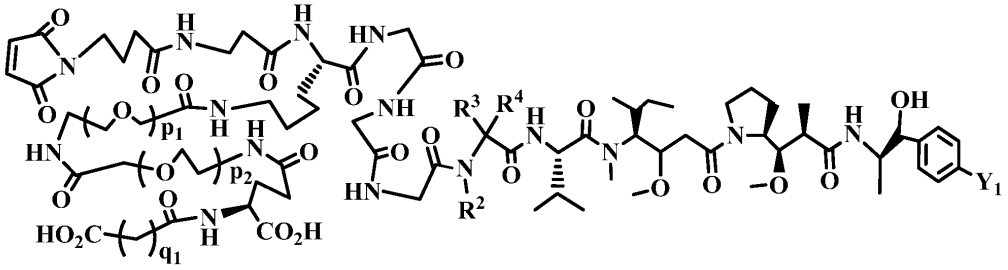
b057,



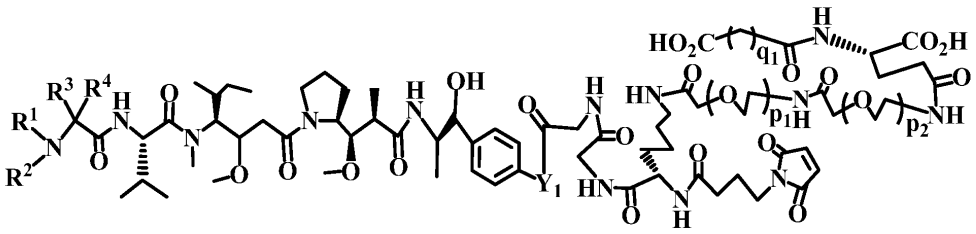
b058,



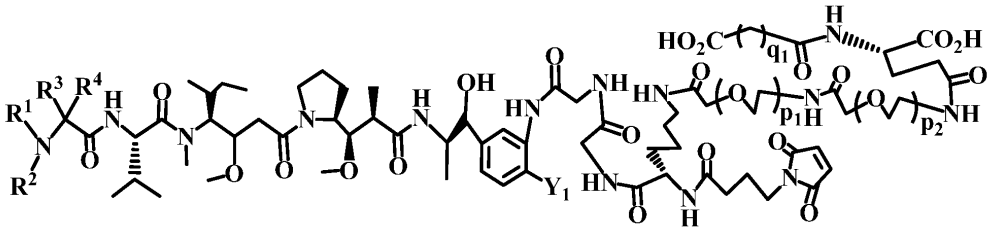
b059,



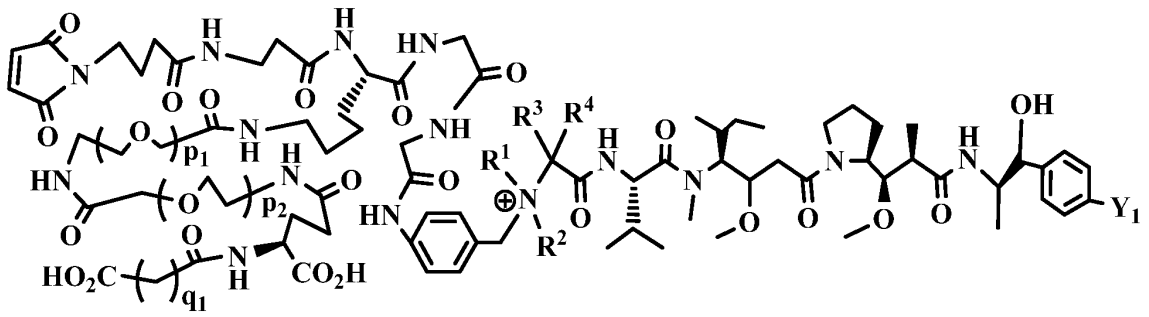
b060,



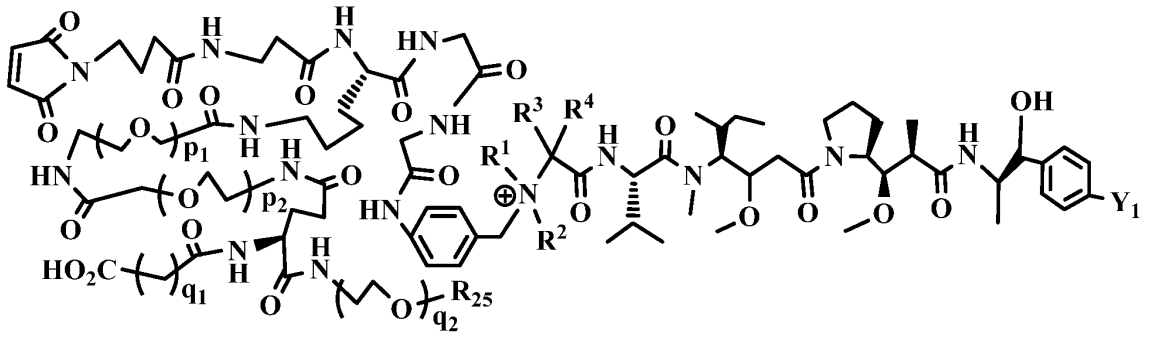
b061,



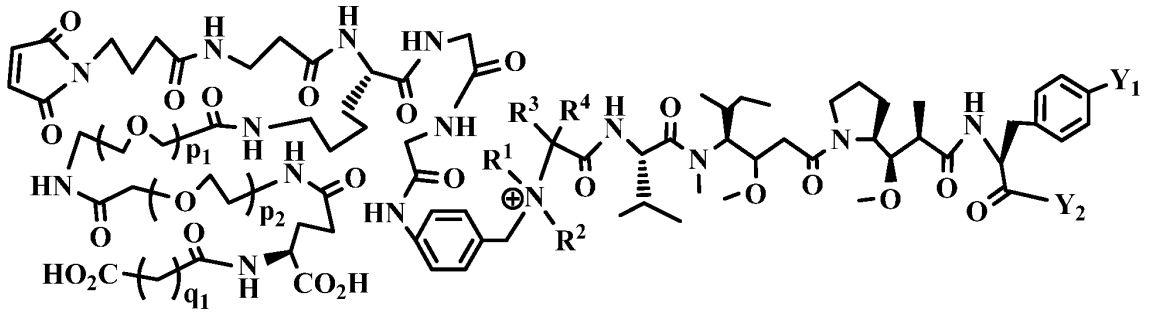
b062,



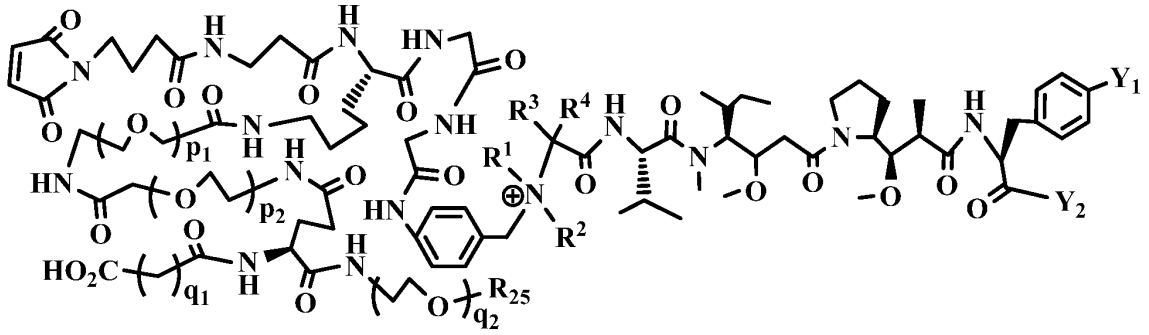
b063,



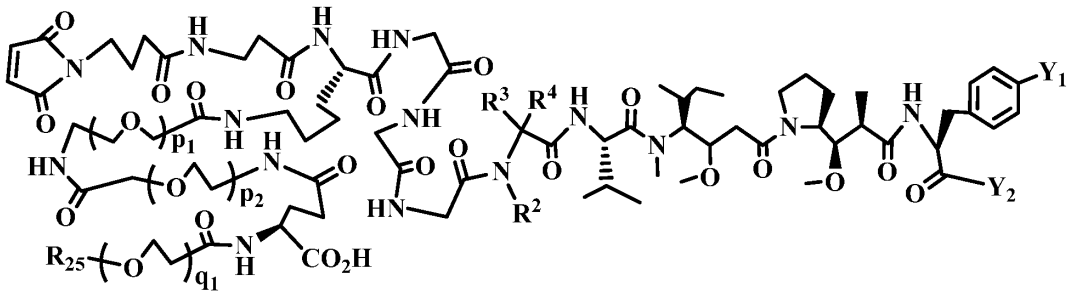
b064,



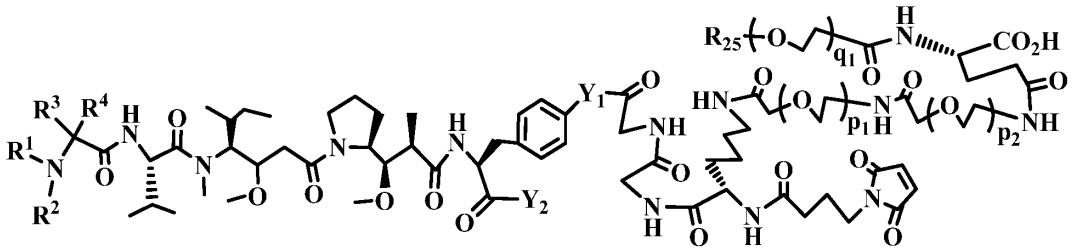
b065,



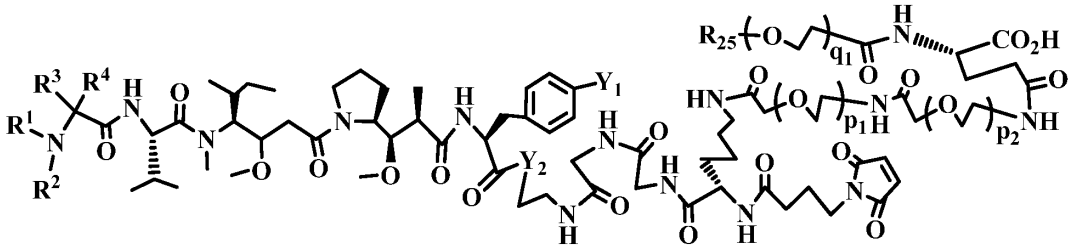
b066,



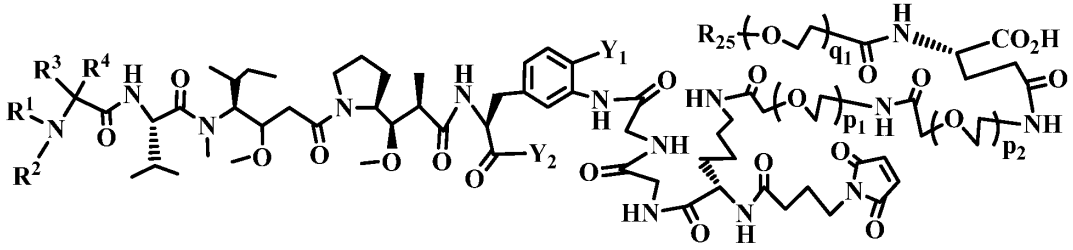
b067,



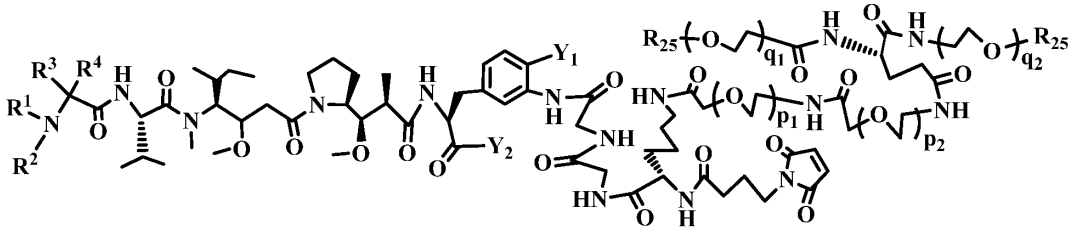
b068,



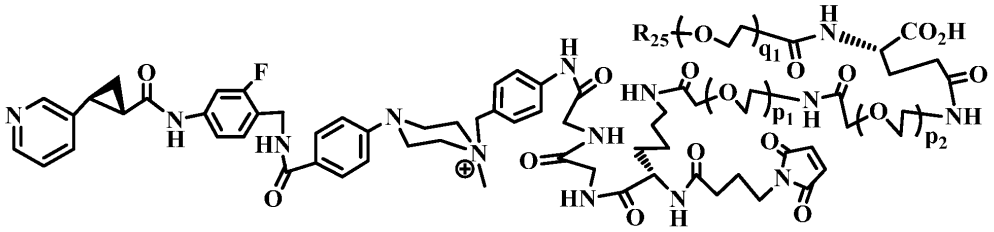
b069,



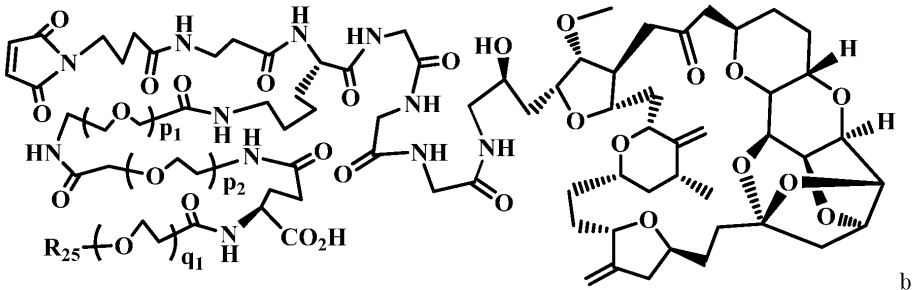
b070,



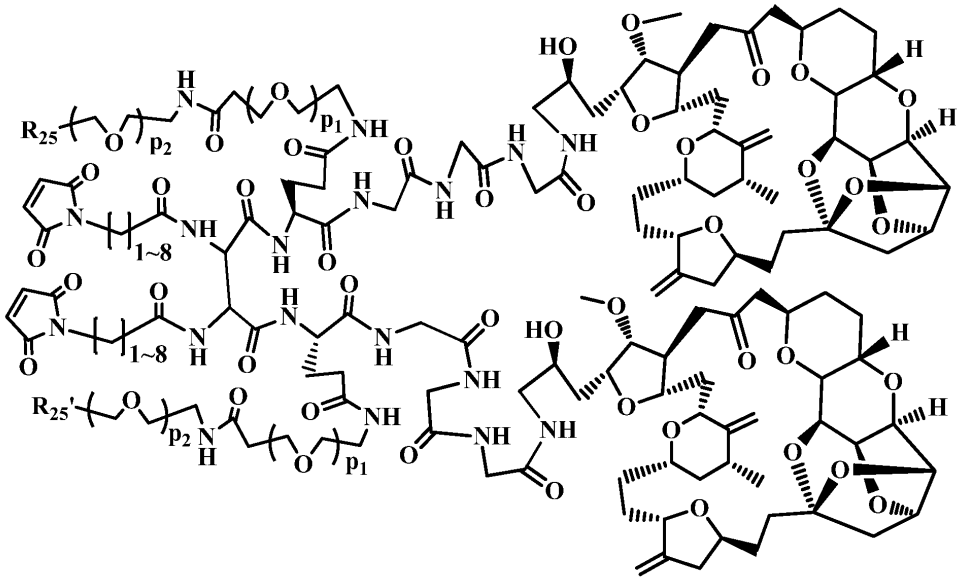
b071,



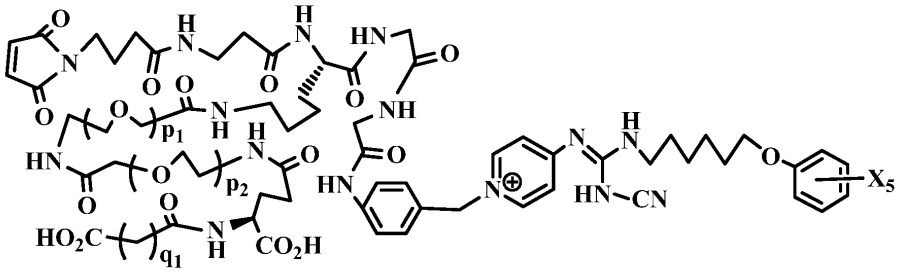
b072,



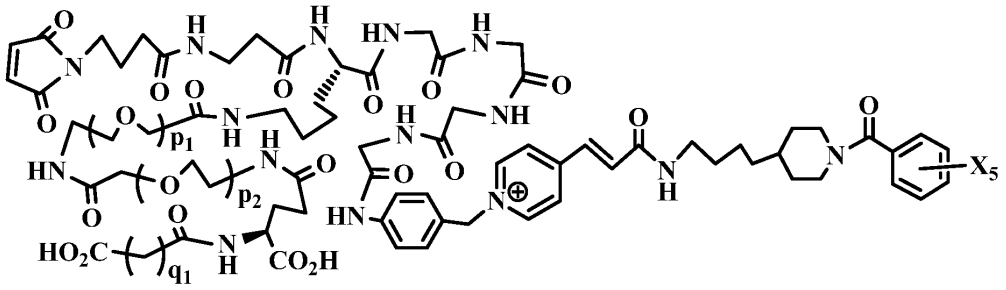
b073,



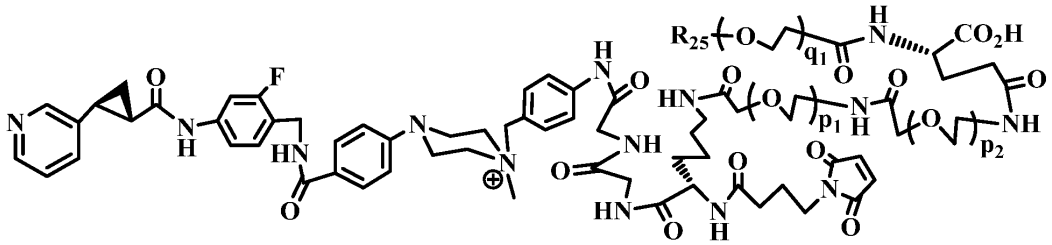
b074,



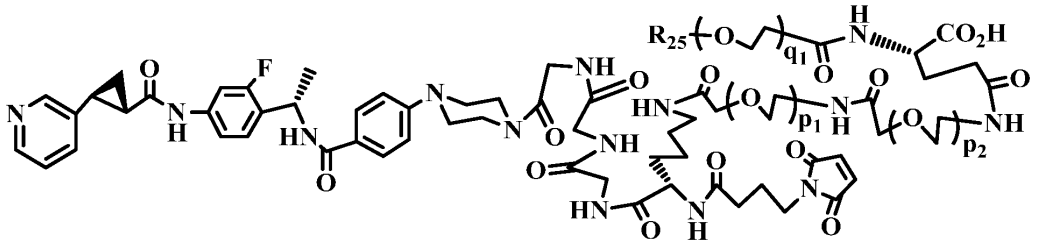
b075,



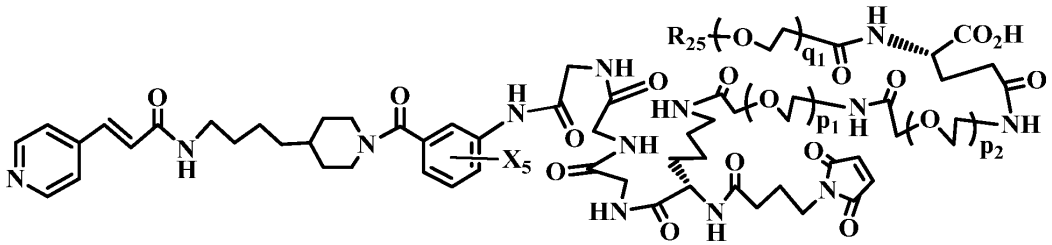
b076,



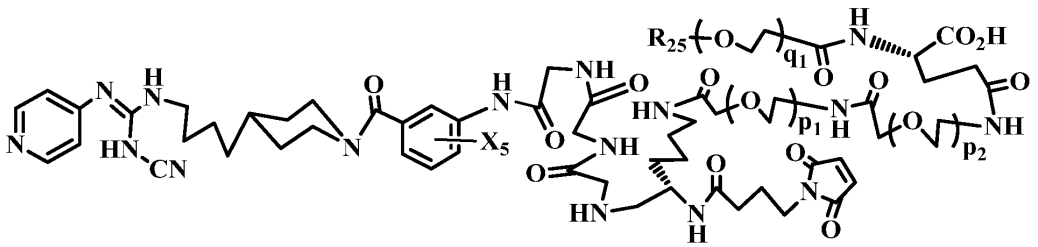
b077,



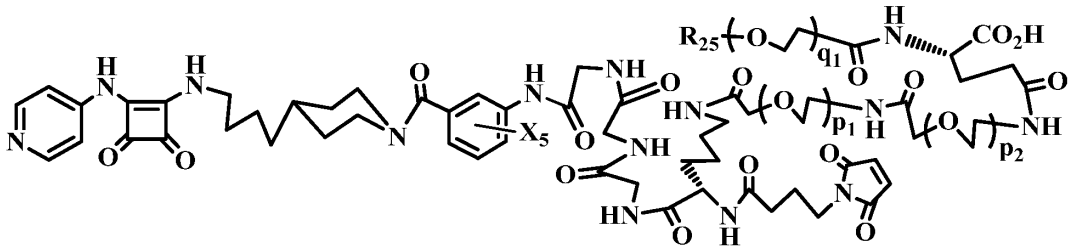
b078,



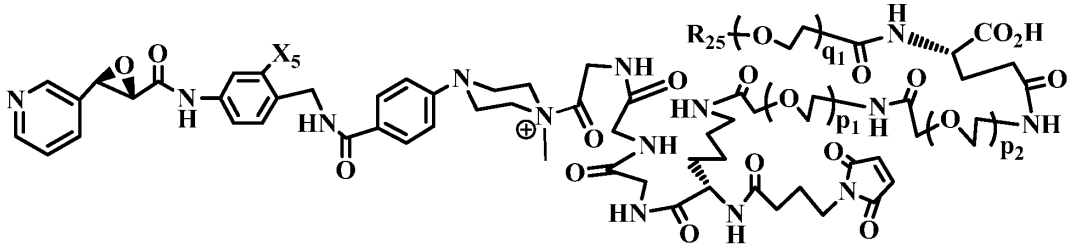
b079,



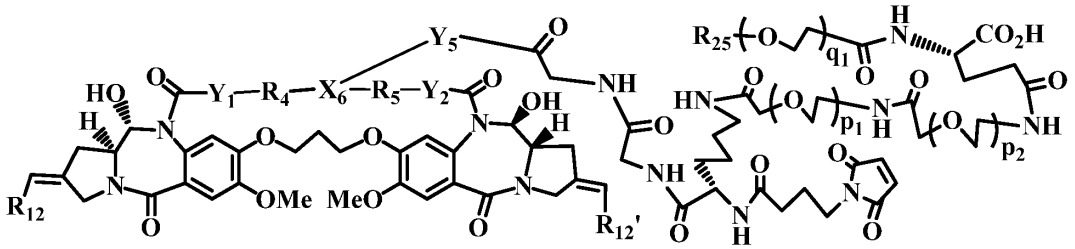
b080,



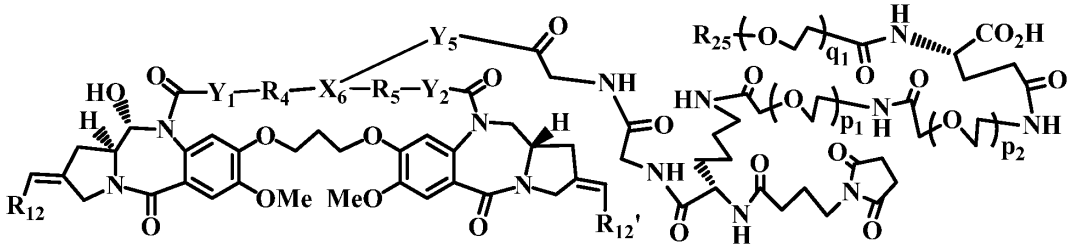
b081,



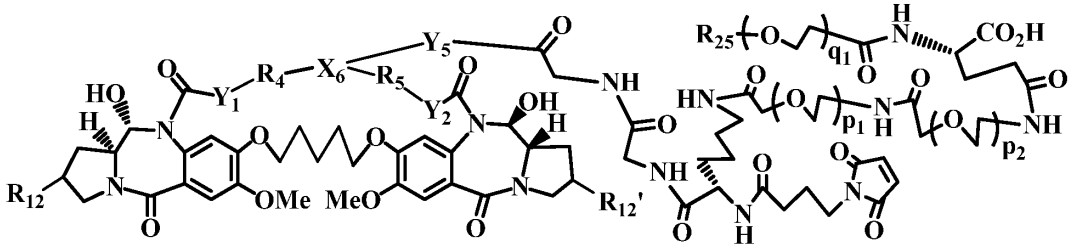
b082,



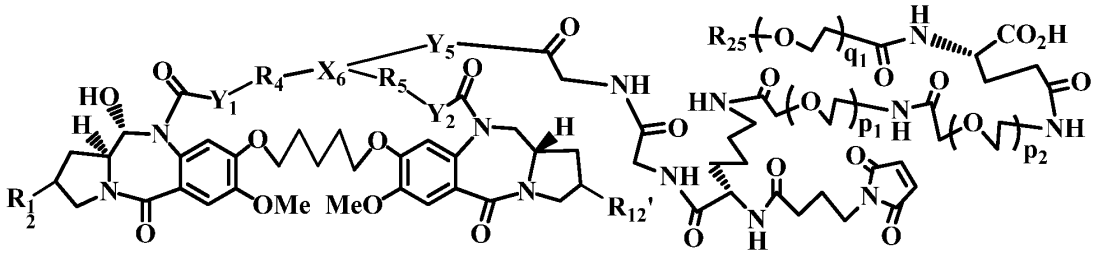
b083,



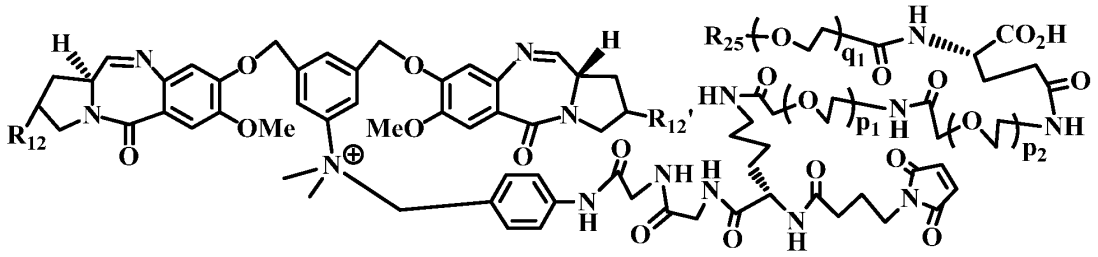
b084,



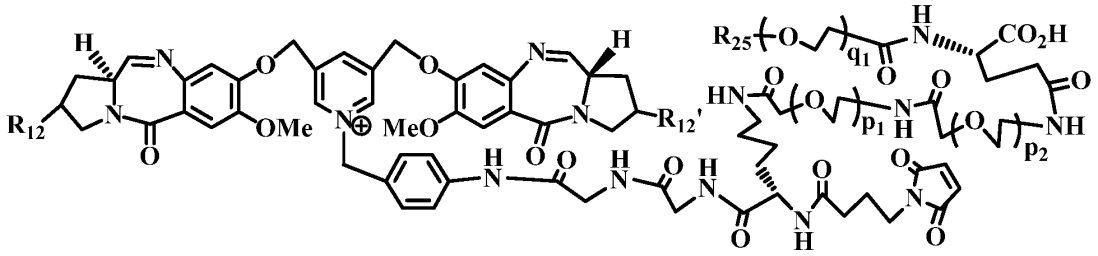
b085,



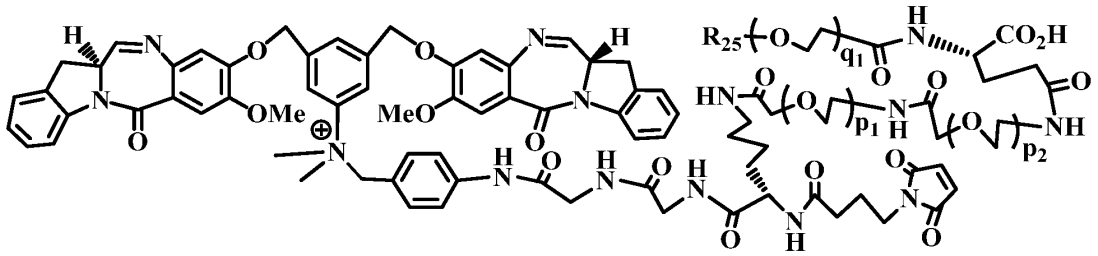
b086,



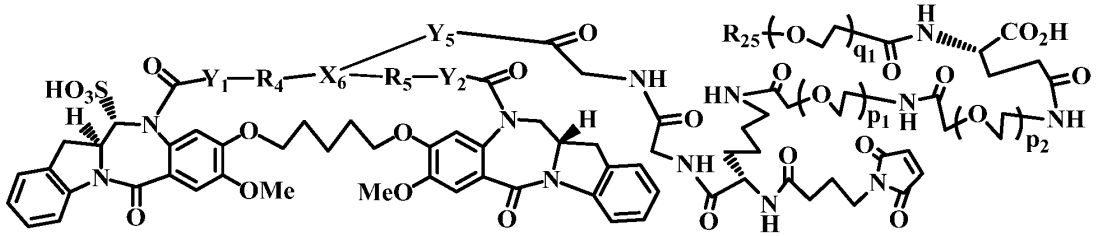
b087,



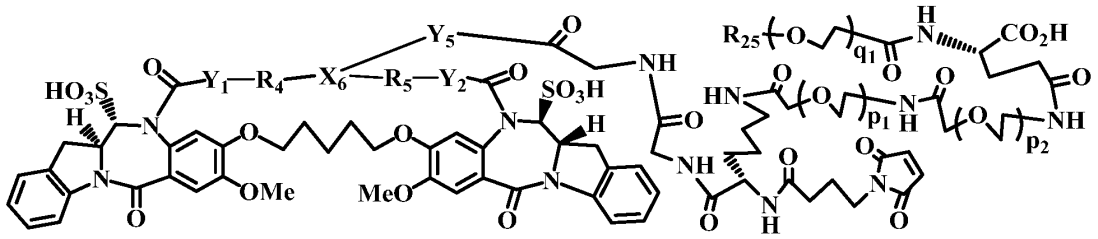
b088,



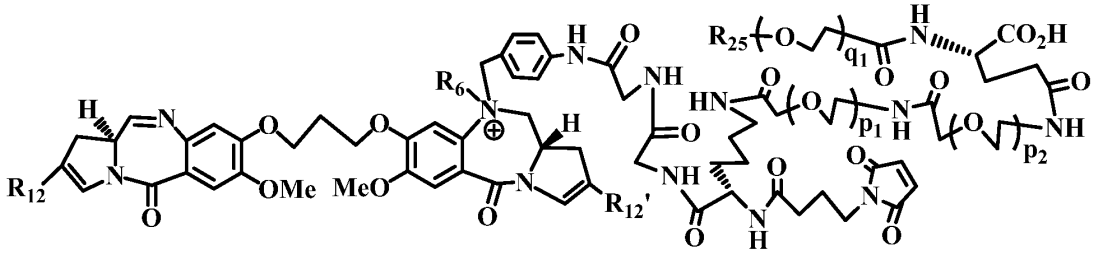
b089,



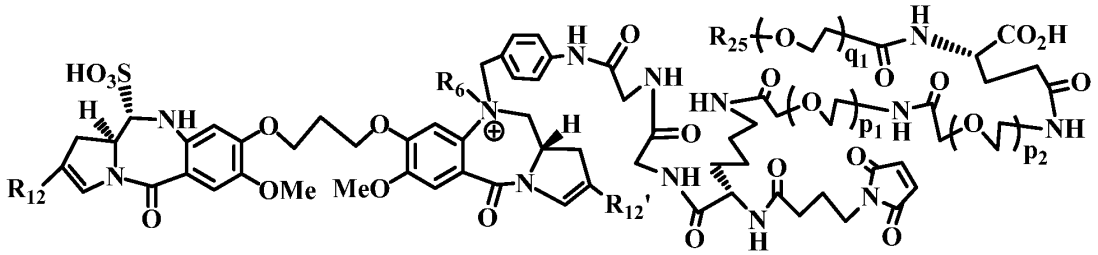
b090,



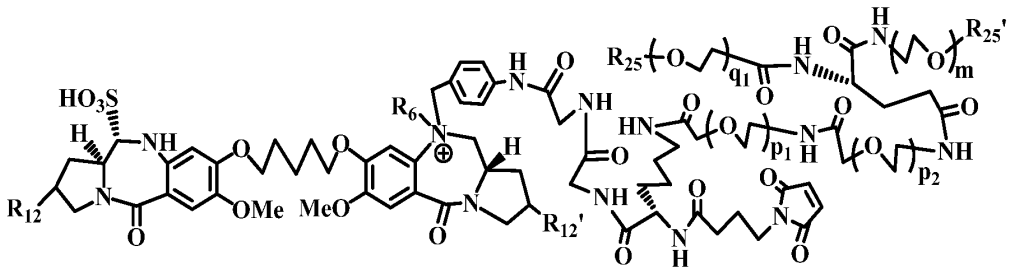
b091,



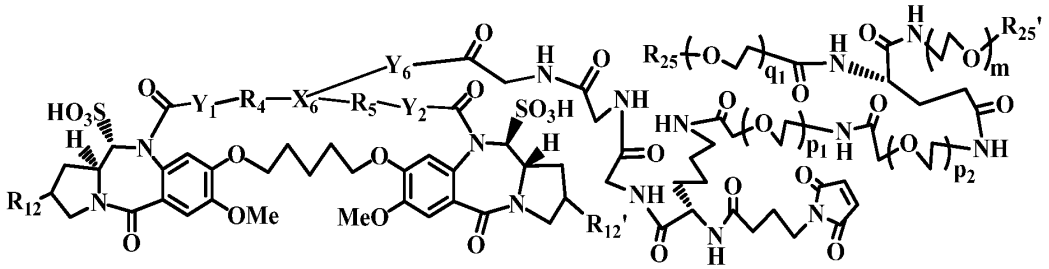
b092,



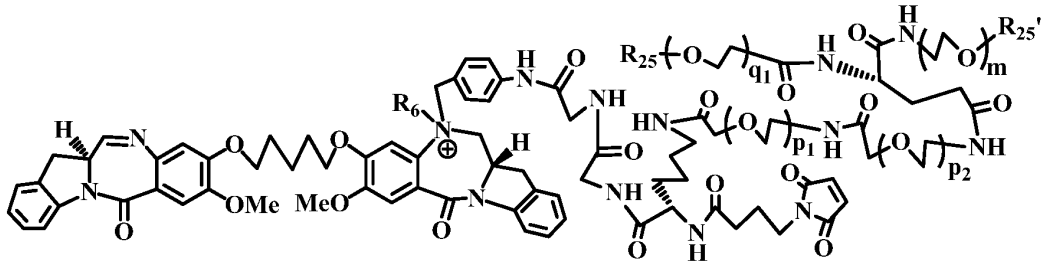
b093,



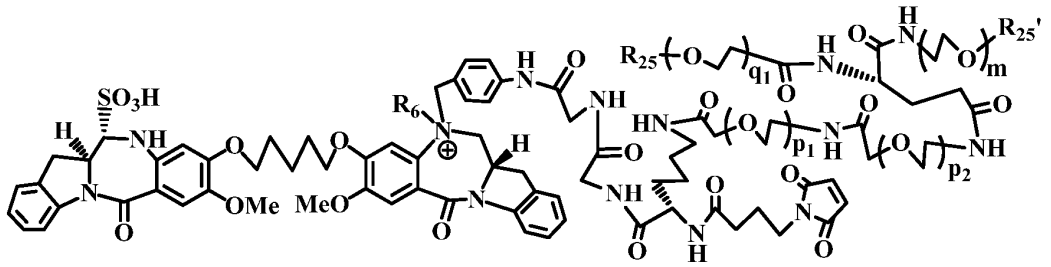
b094,



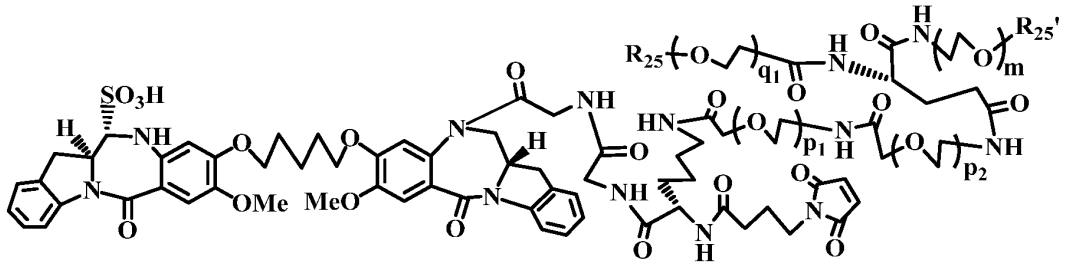
b095,



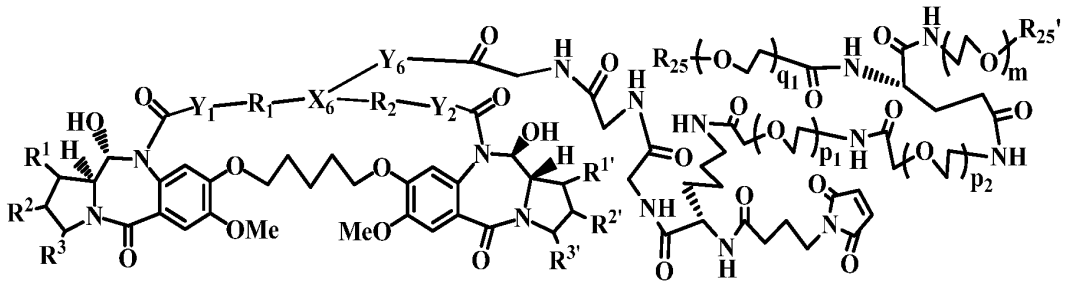
b096,



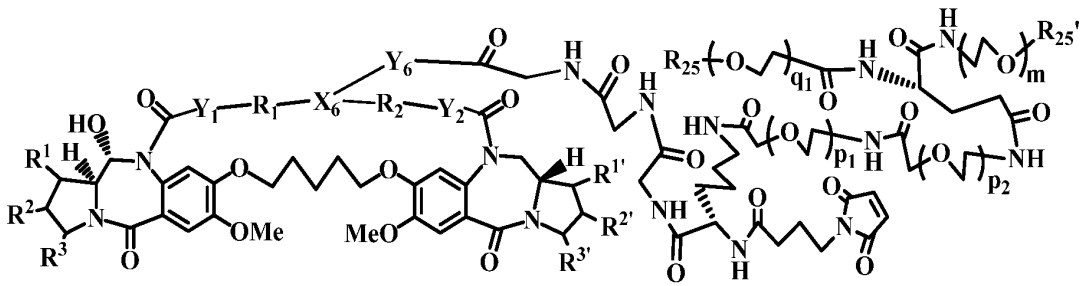
b097,



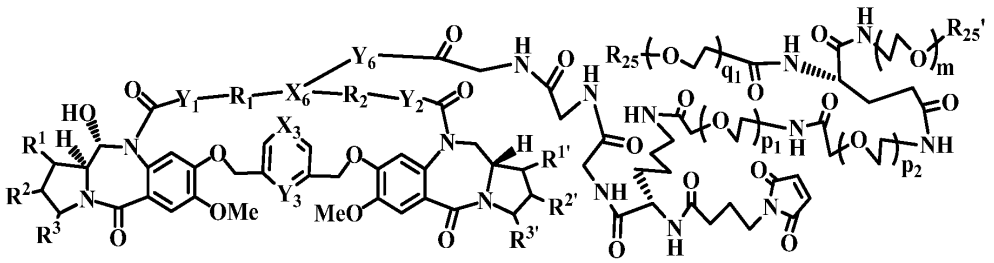
b098,



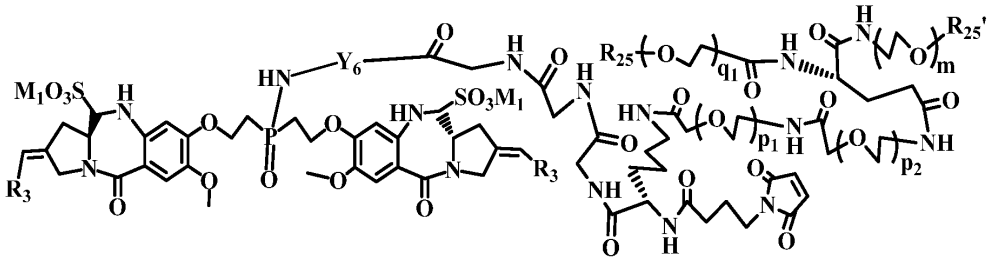
b099,



b100,

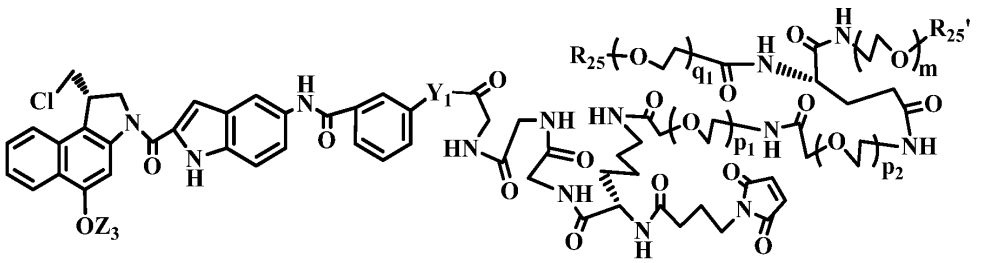


b101,

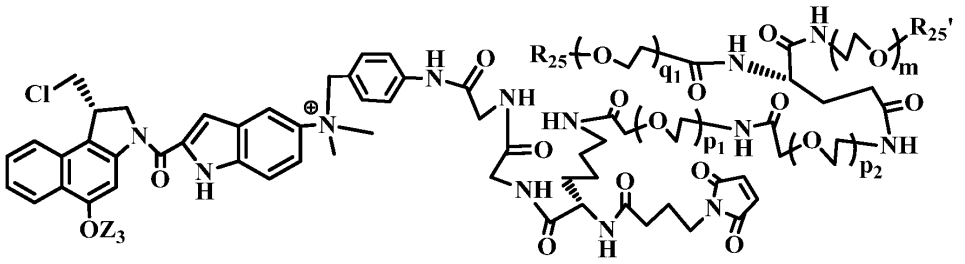


b102,

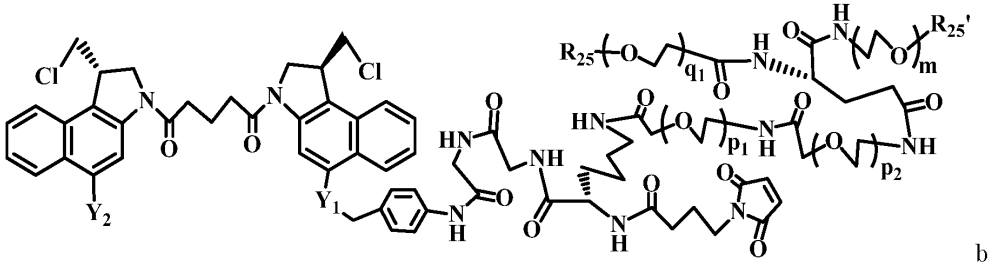
,



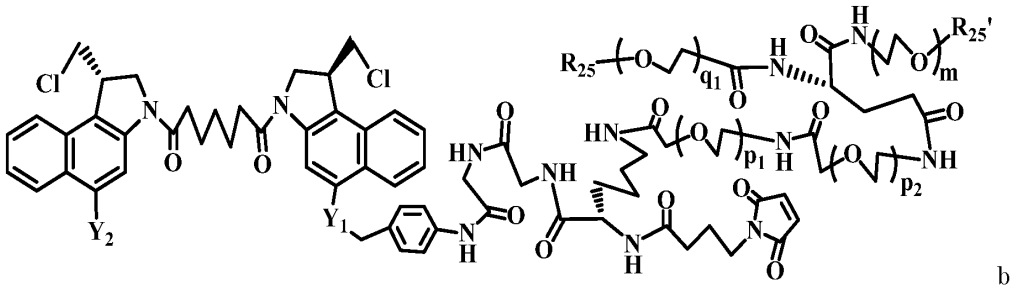
b103,



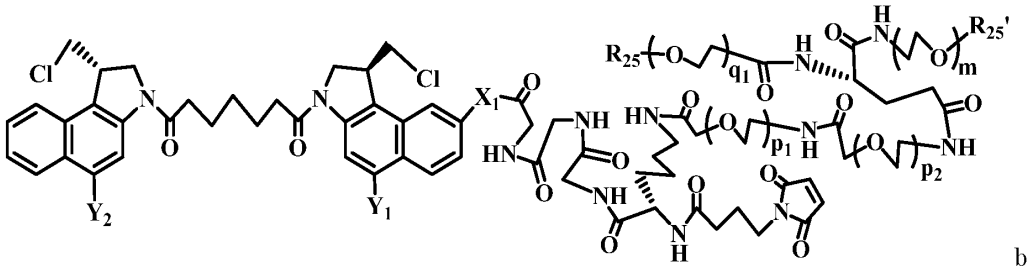
b104,



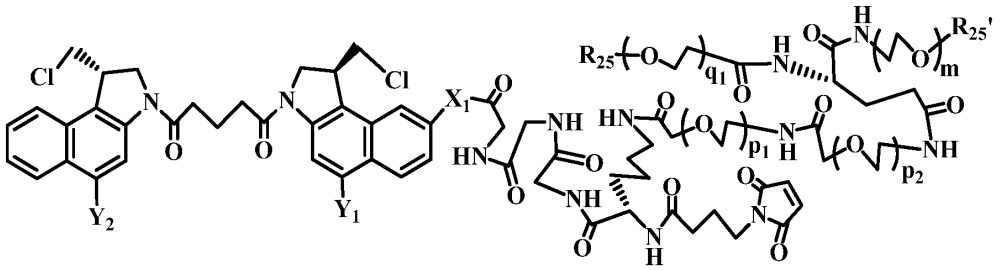
b105,



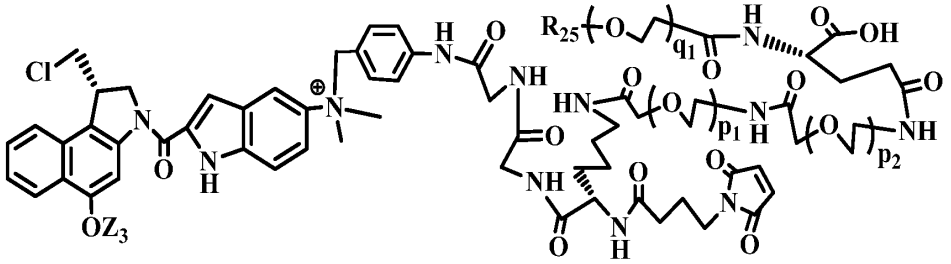
b106,



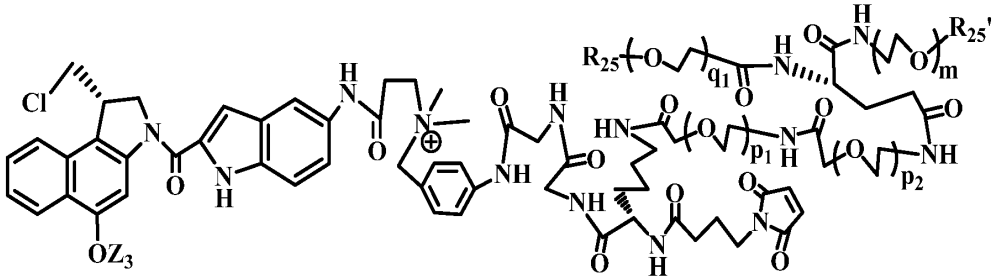
b107,



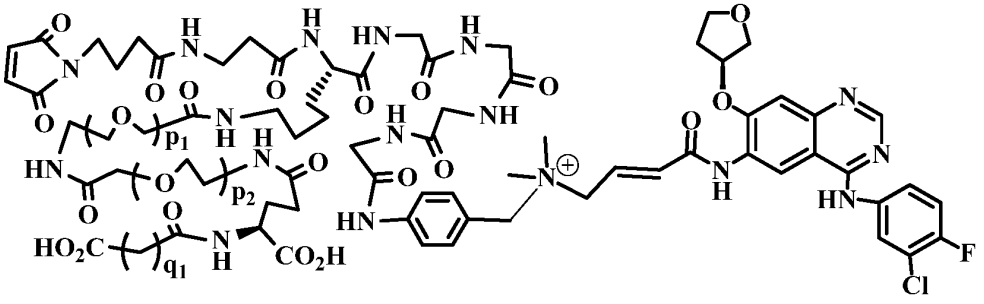
b108,



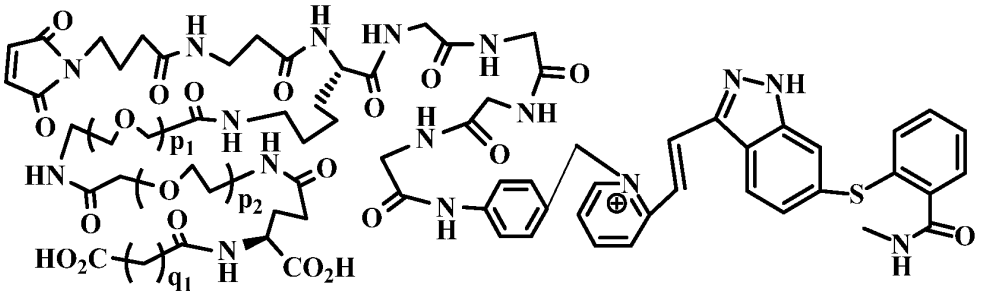
b109,



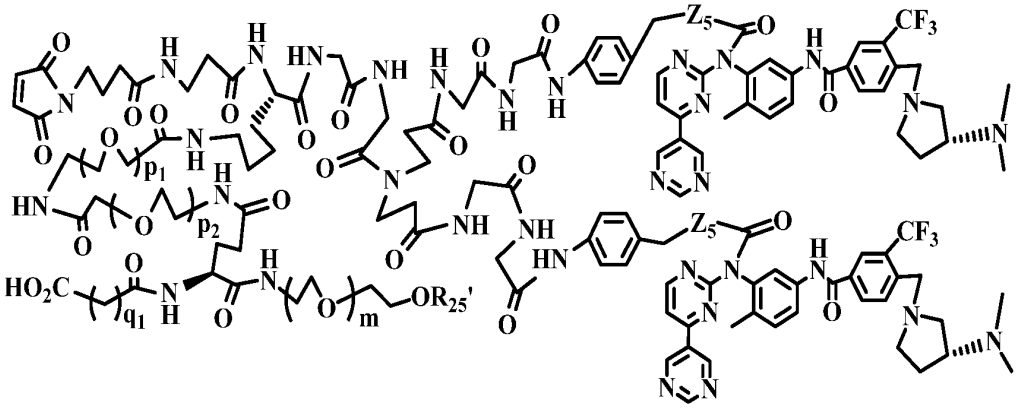
b110,



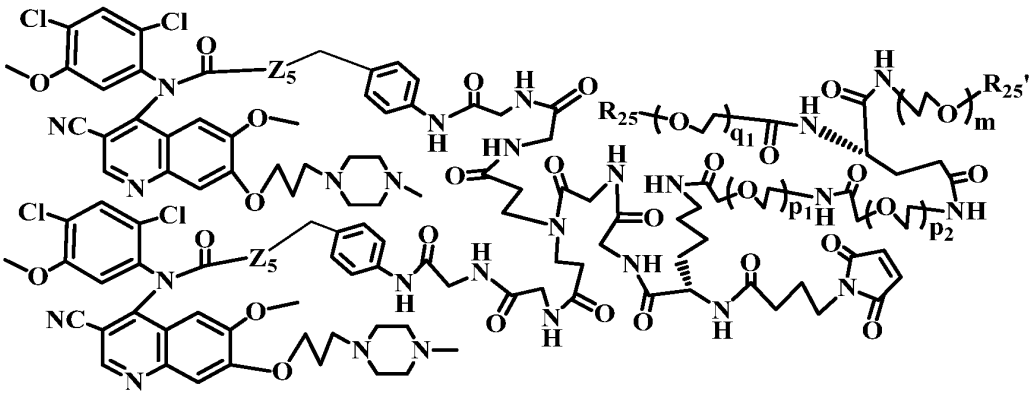
b111,



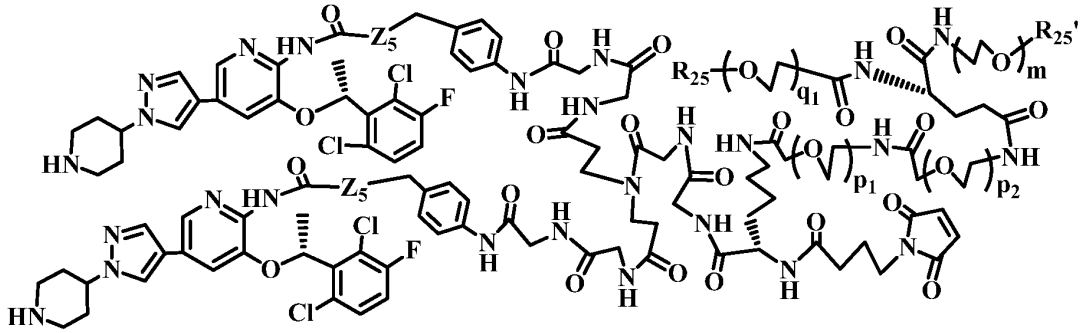
b112,



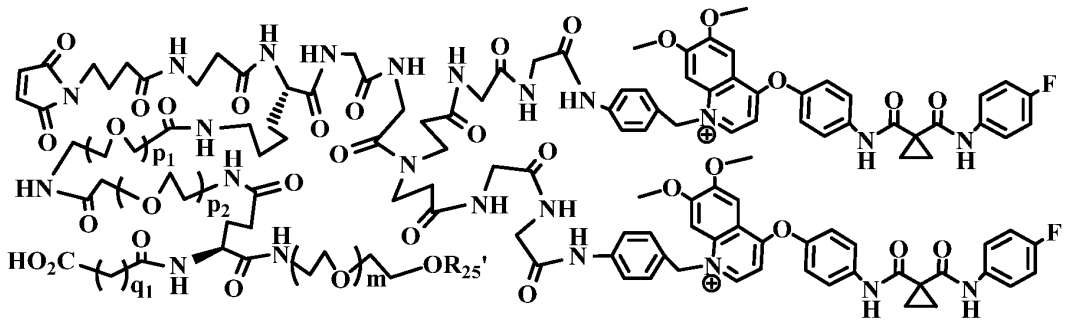
b113,



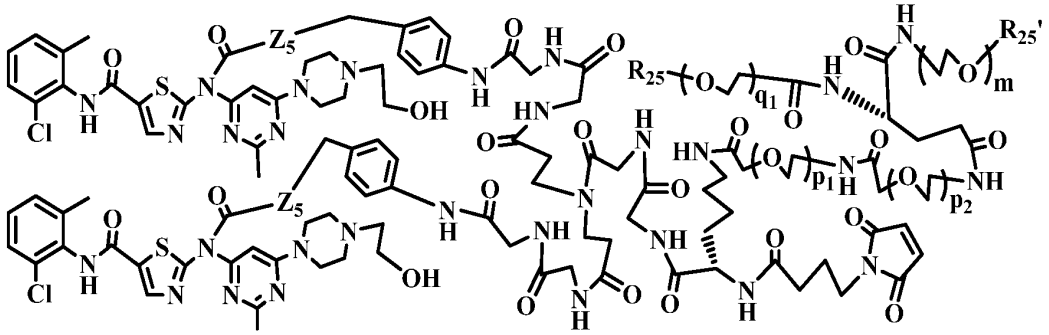
b114,



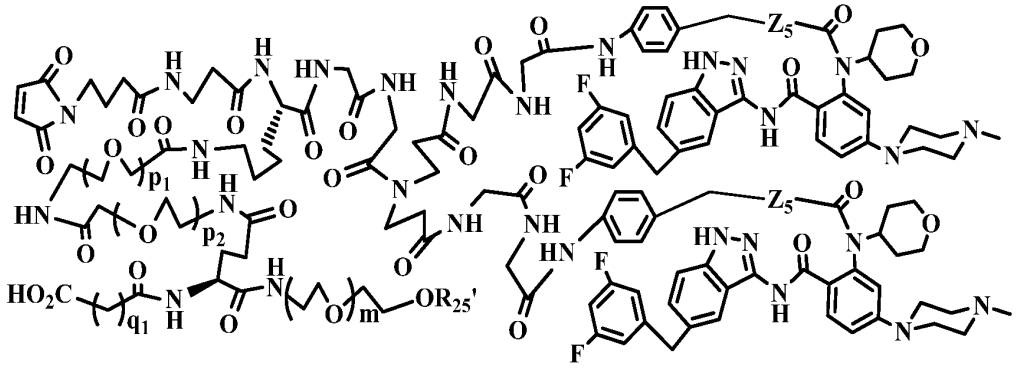
b115,



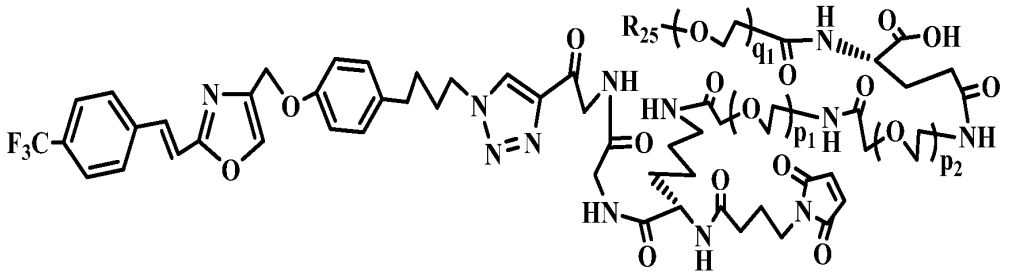
b116,



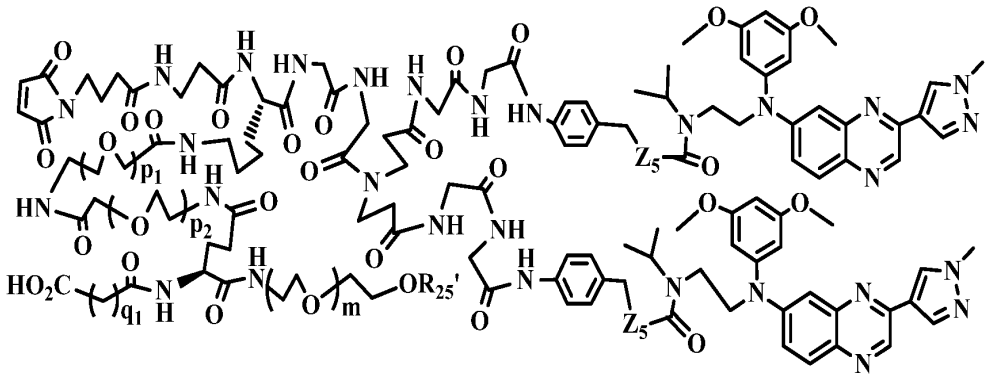
b117,



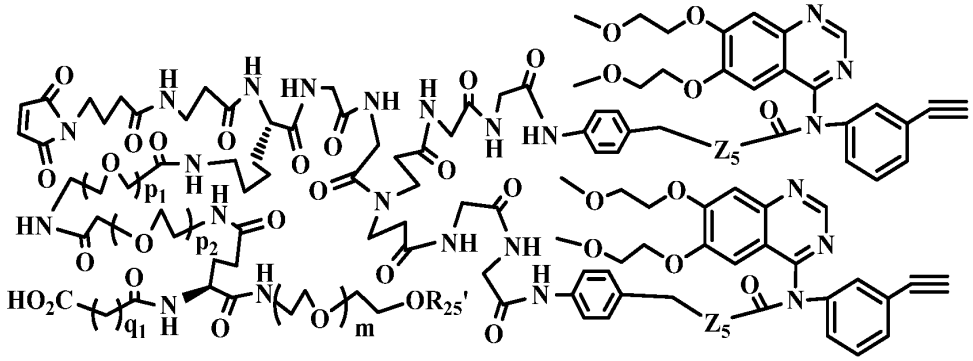
b118,



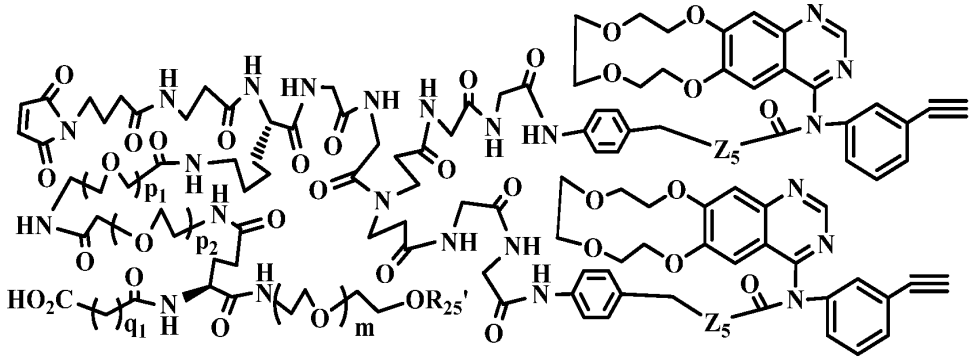
b119,



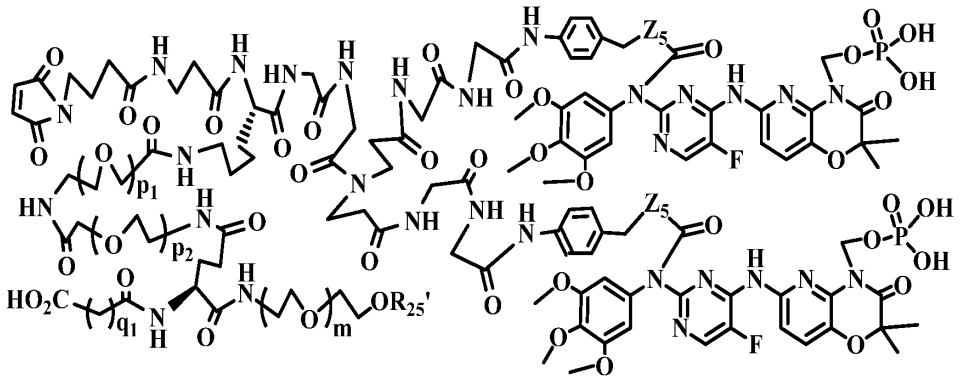
b120,



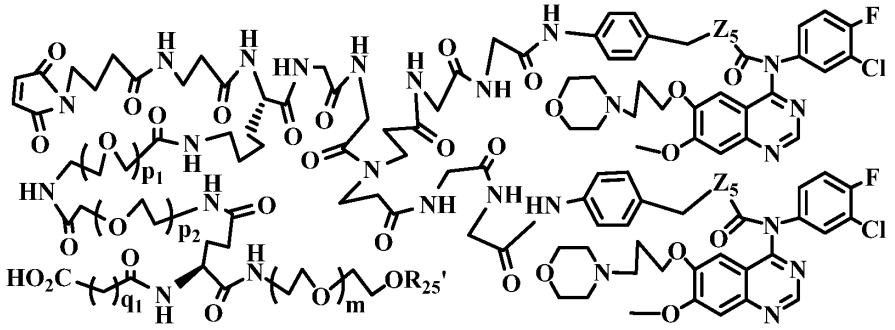
b121,



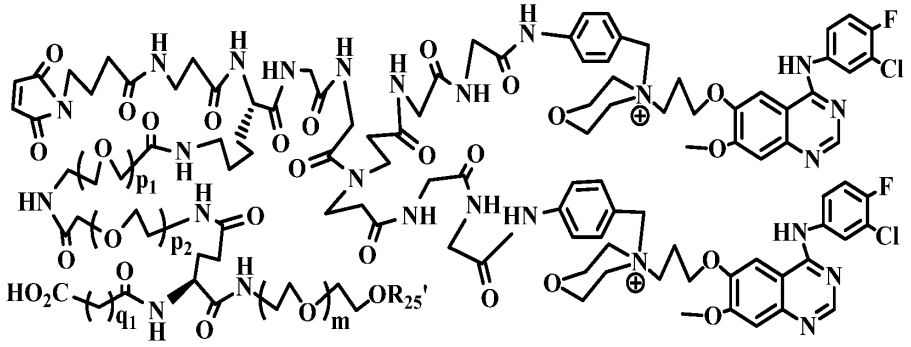
b122,



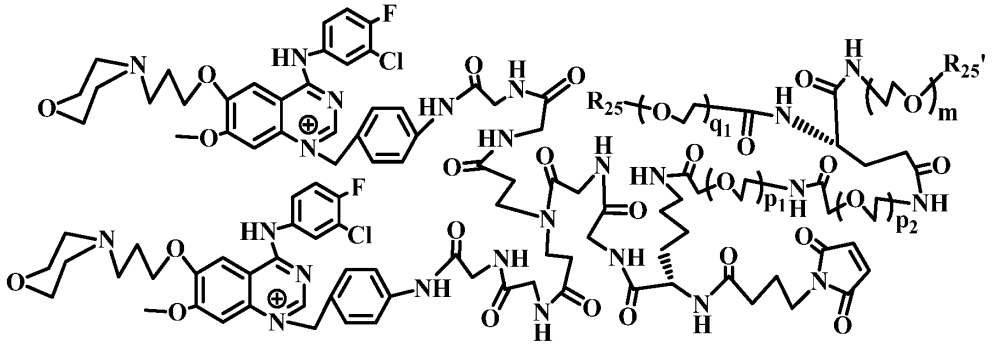
b123,



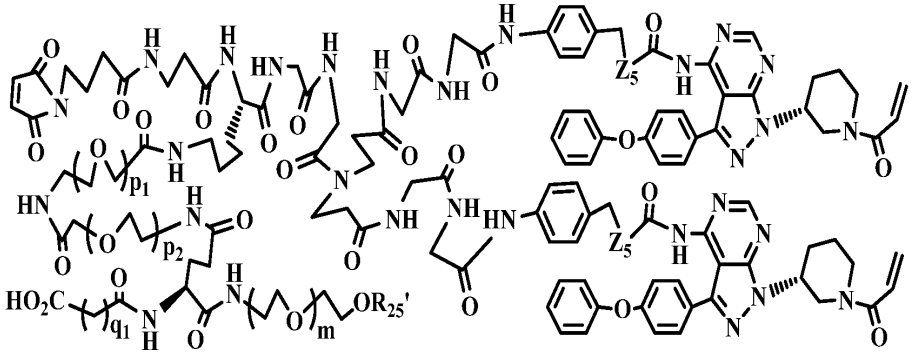
b124,



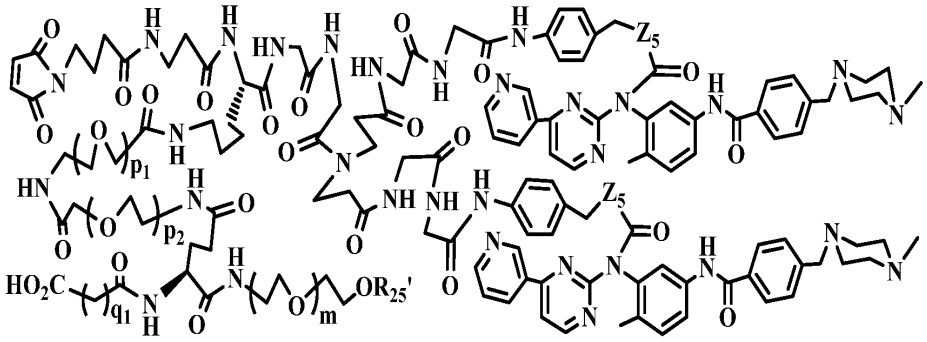
b125,



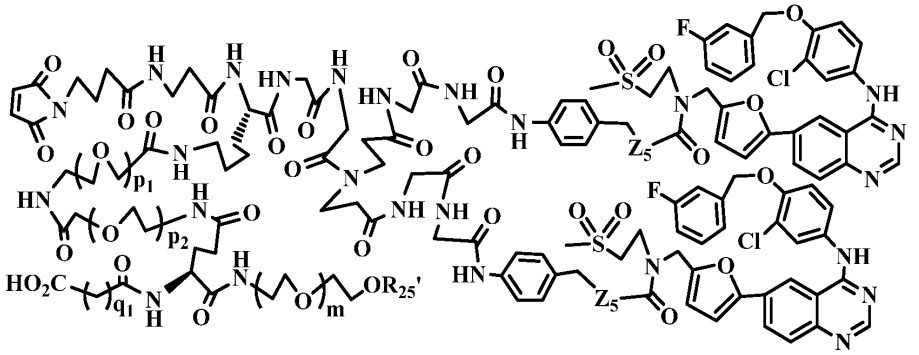
b126,



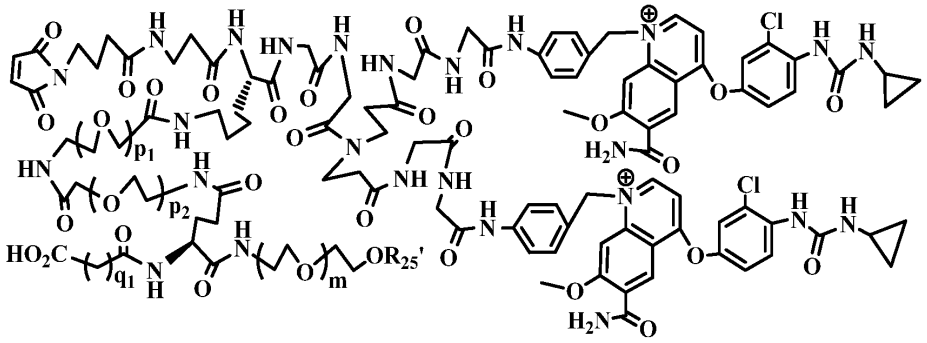
b127,



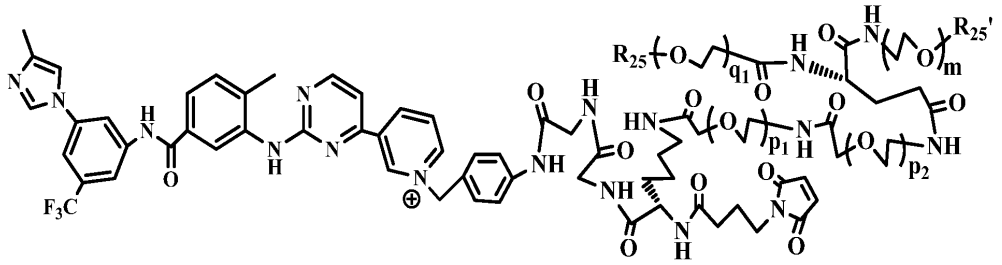
b128,



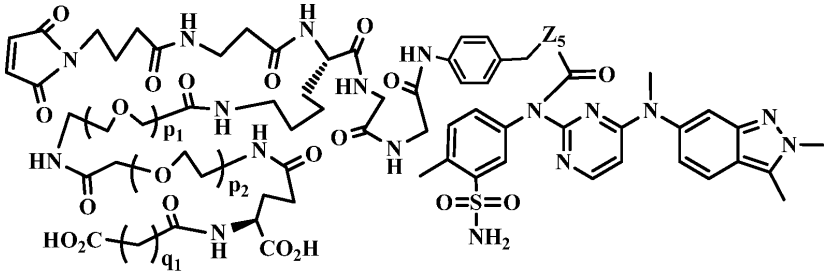
b129,



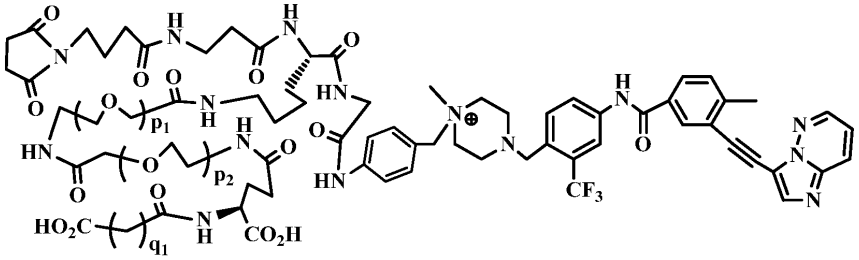
b130,



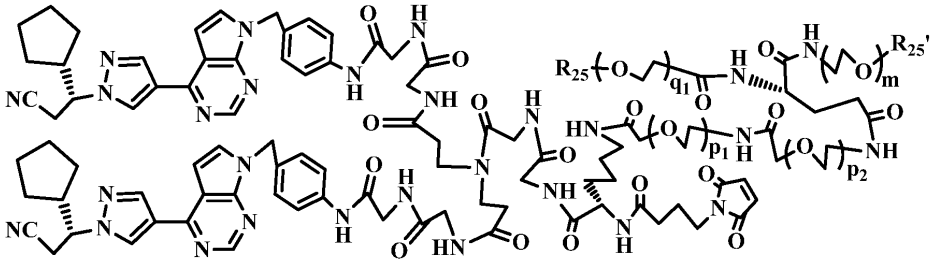
b131,



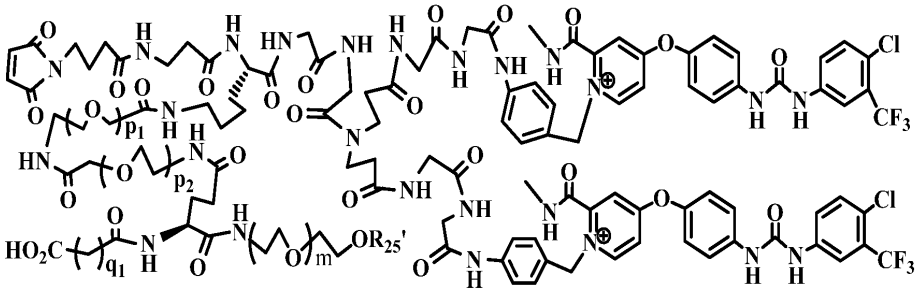
b132,



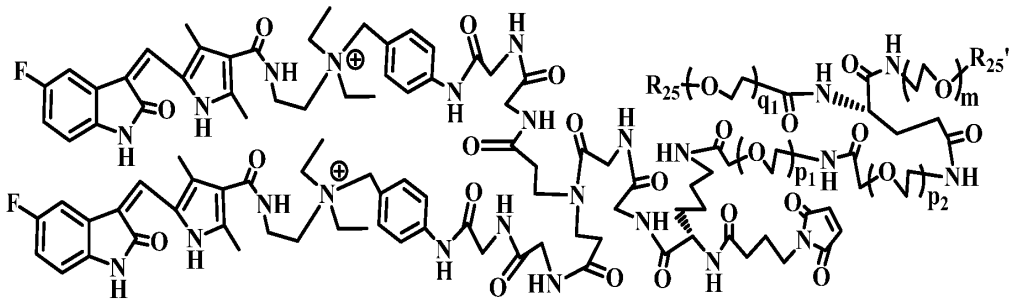
b133,



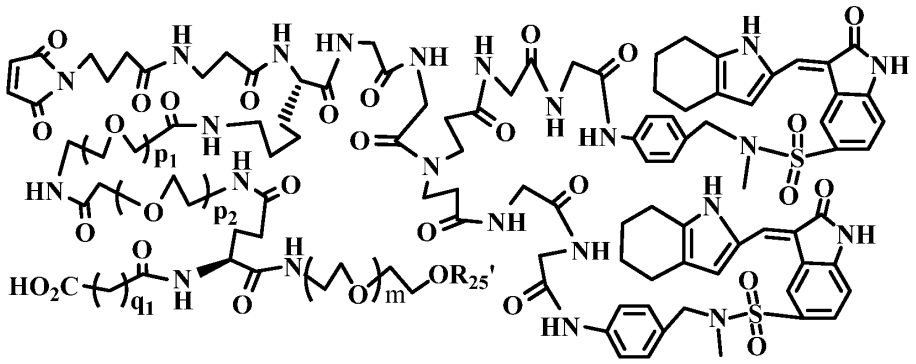
b134,



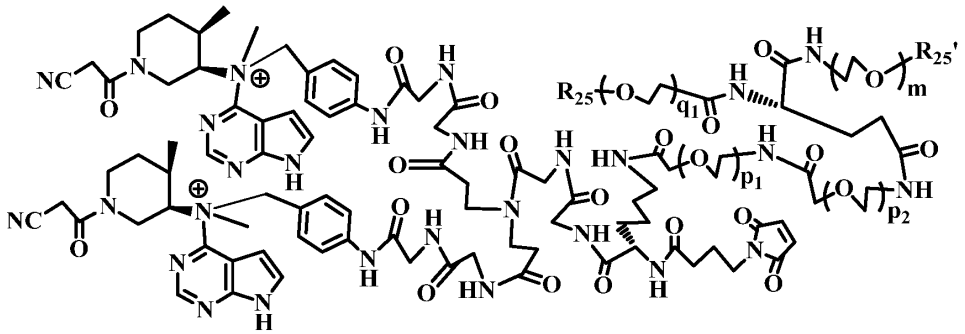
b135,



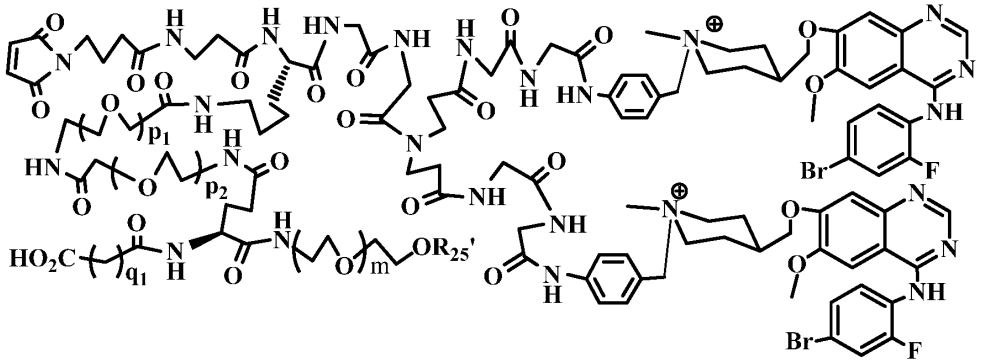
b136,



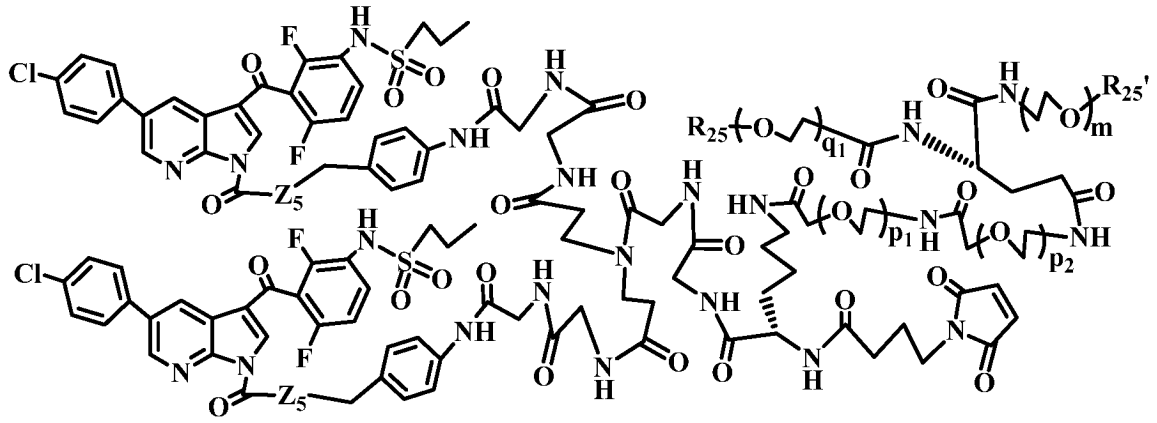
b137,



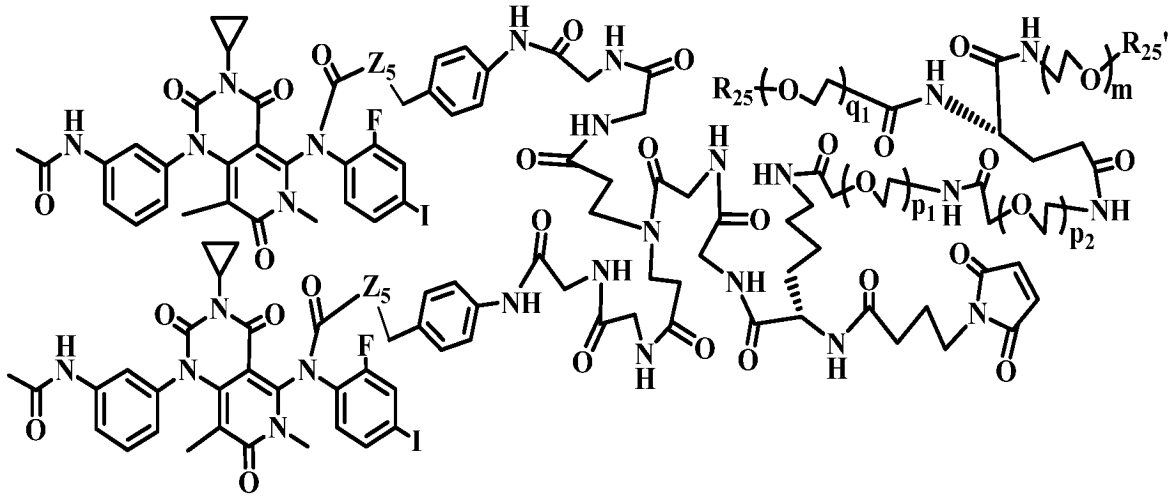
b138,



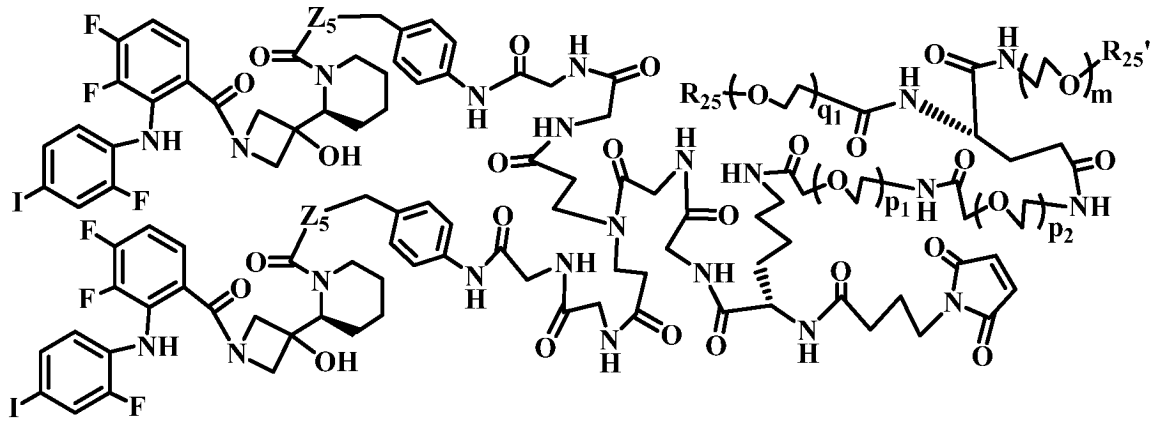
b139,



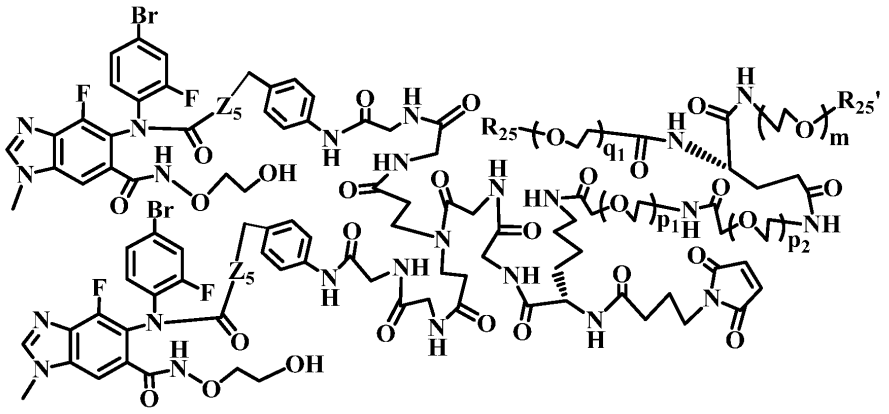
b140,



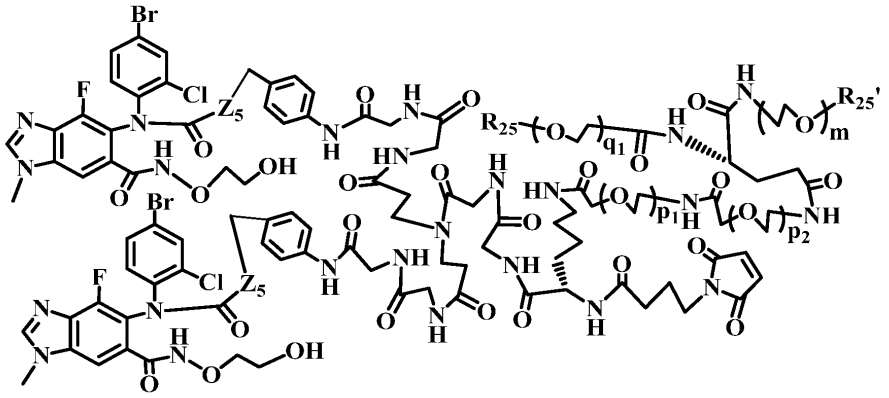
b141,



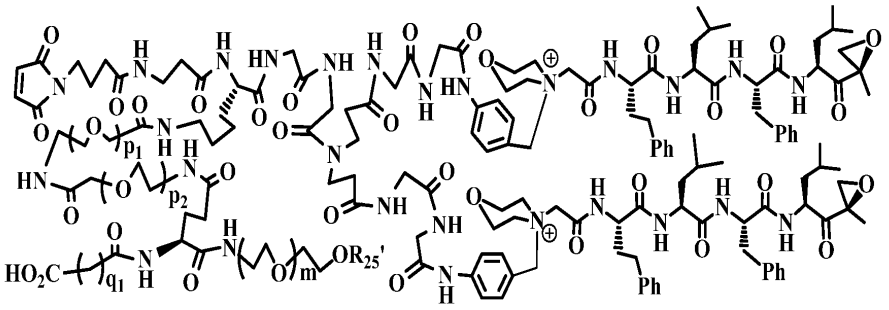
b142,



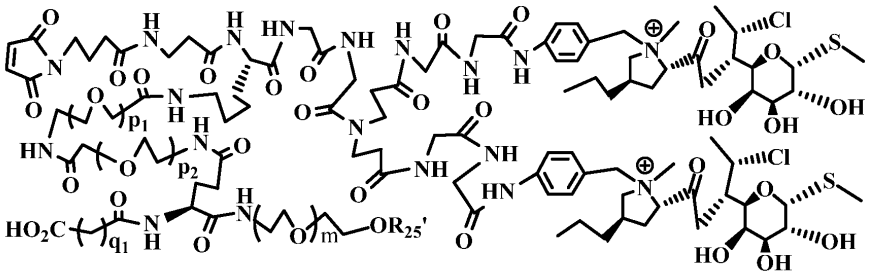
b143,



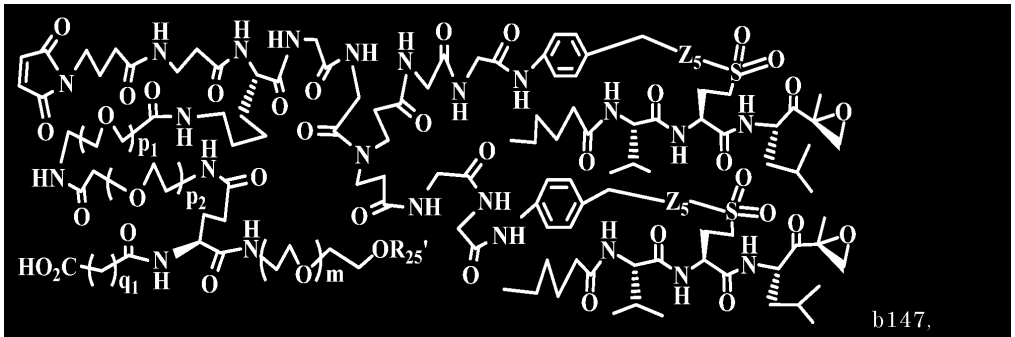
b144,



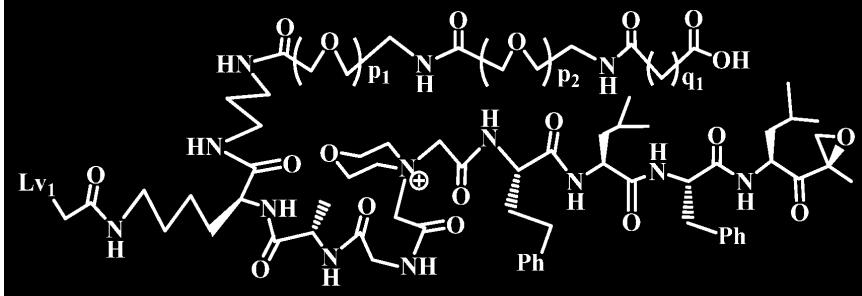
b145,



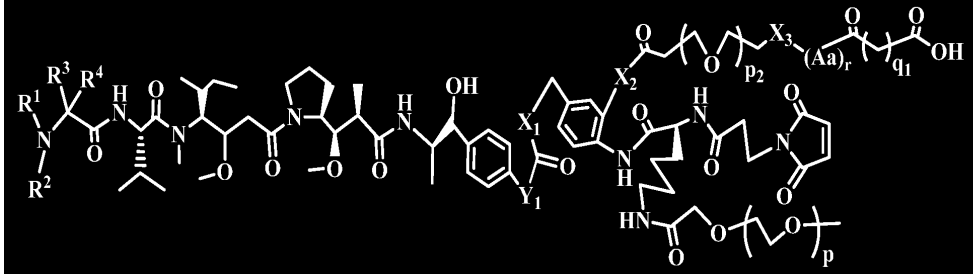
b146,



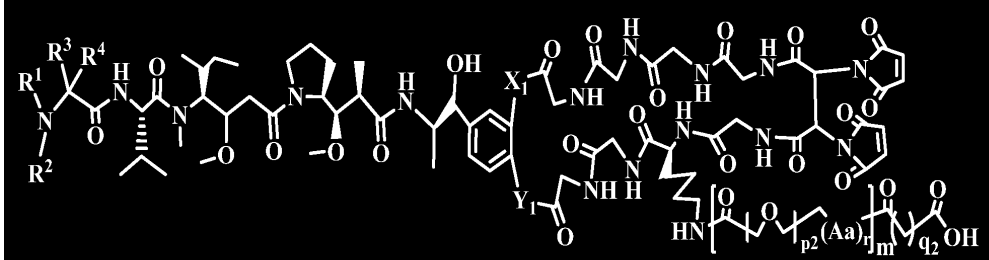
b147,



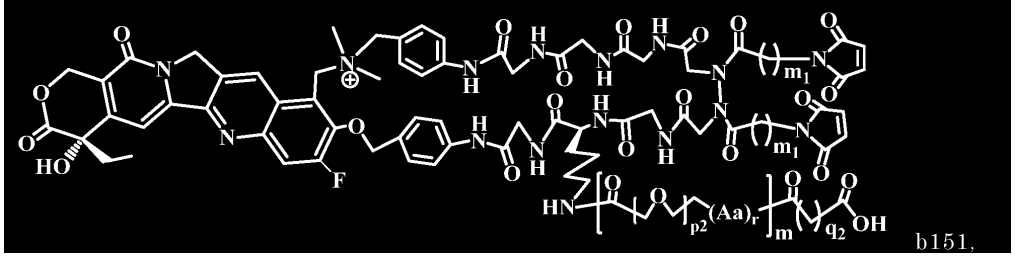
b148,



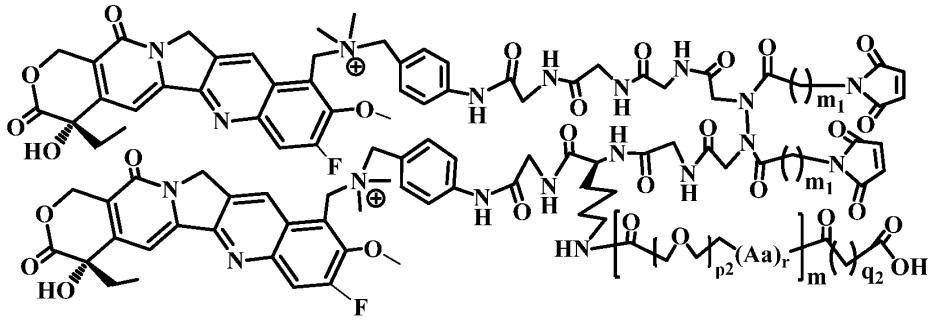
b149,



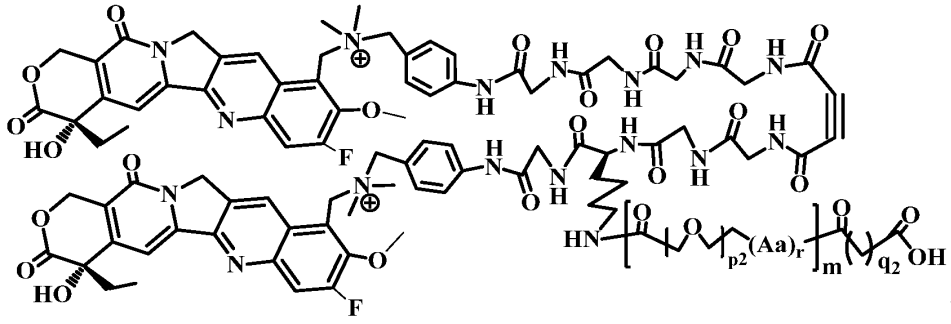
b150,



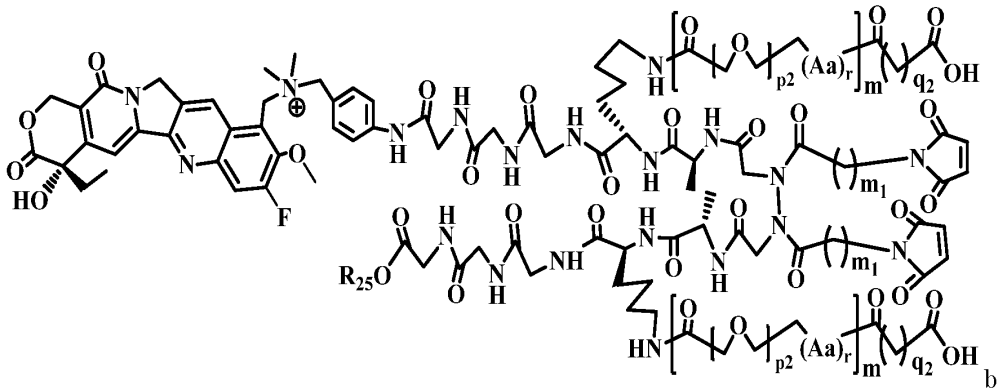
b151,



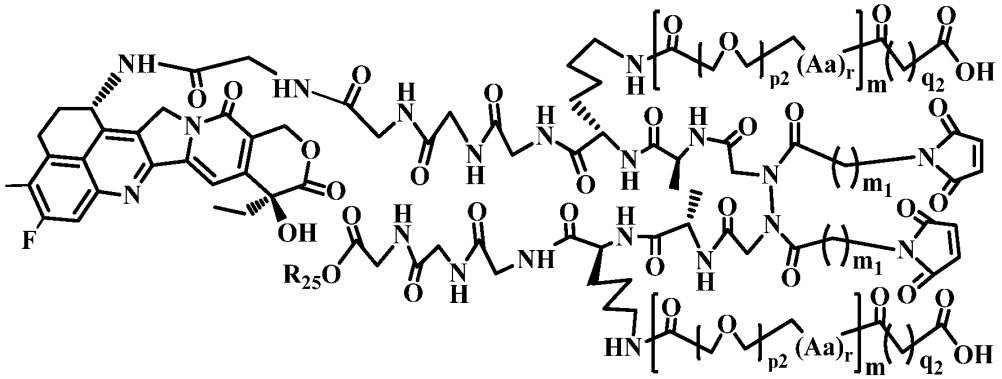
b152,



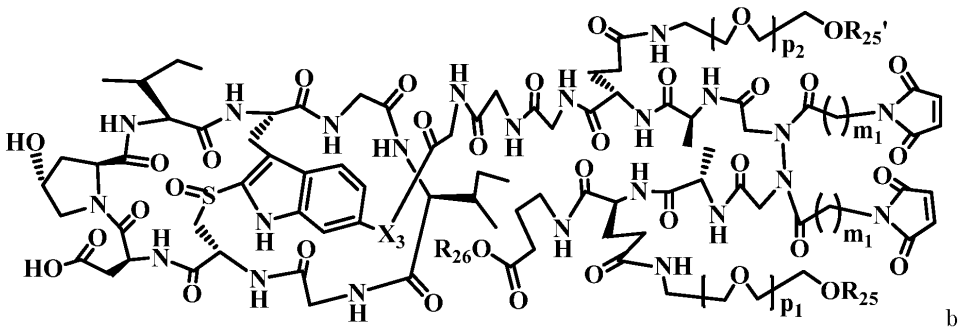
b153,



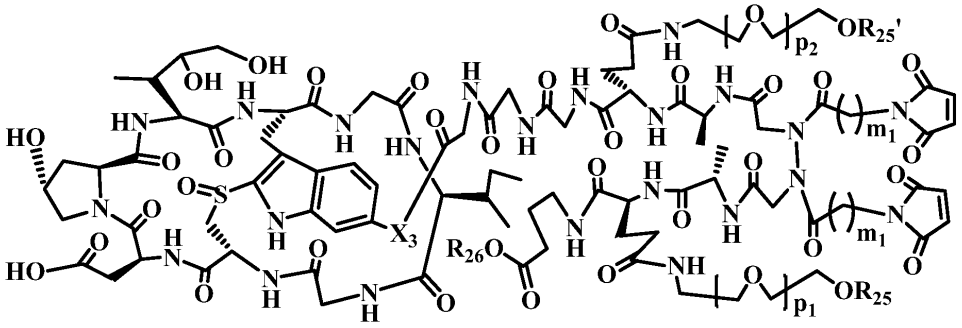
b154,



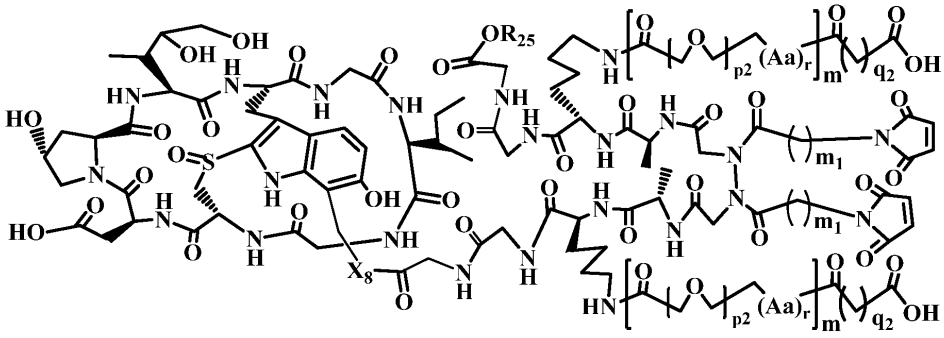
b155,



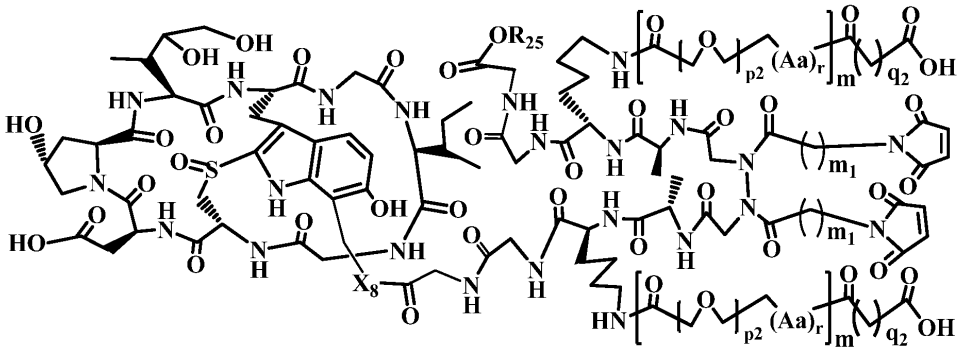
b156,



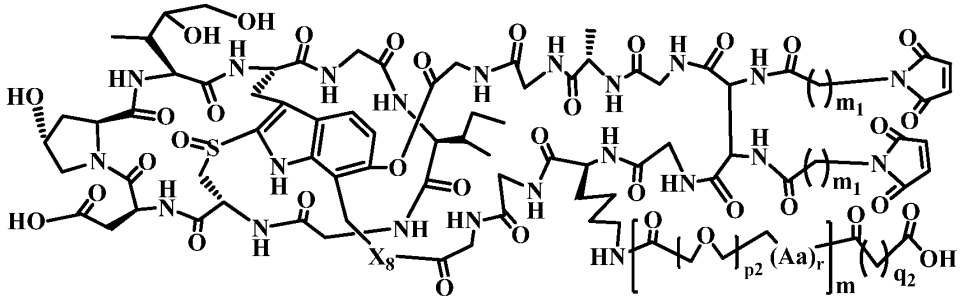
b157,



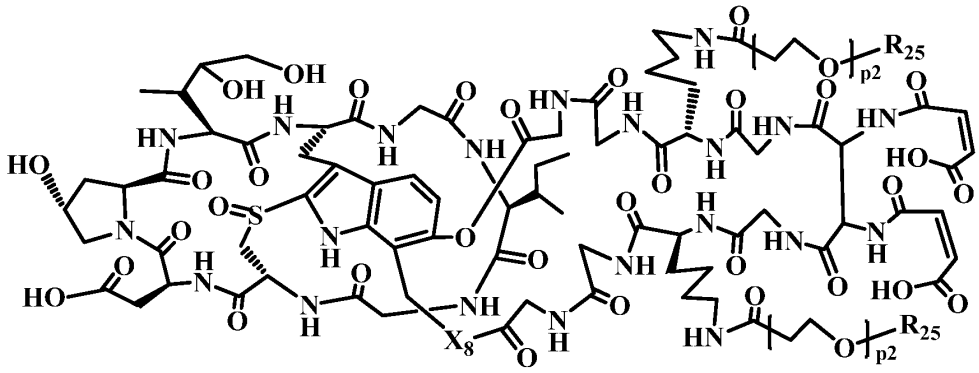
b158,



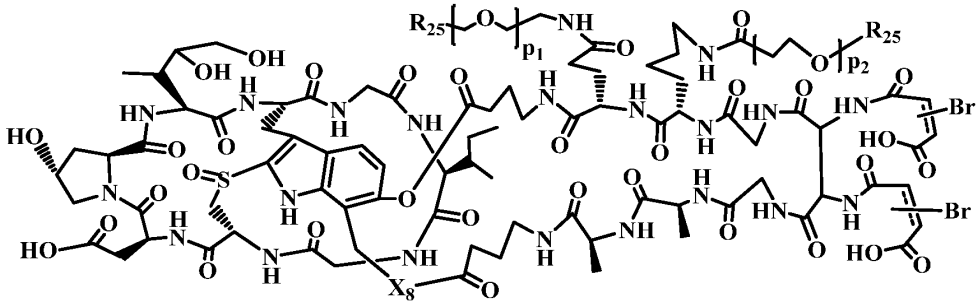
b159,



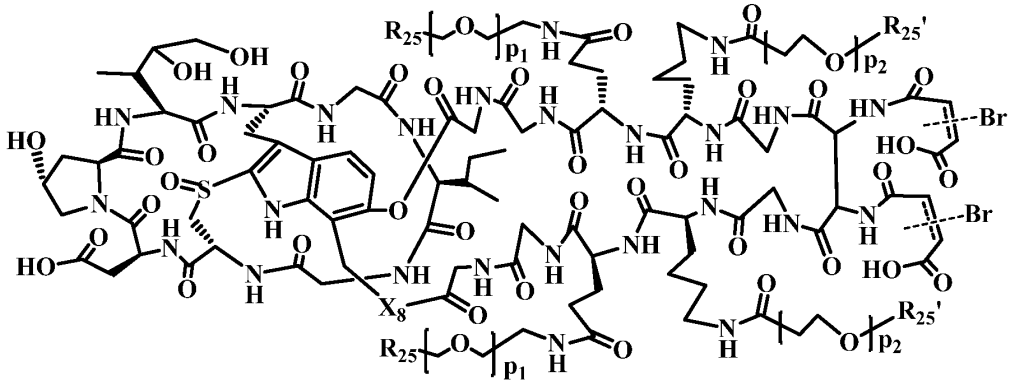
b160,



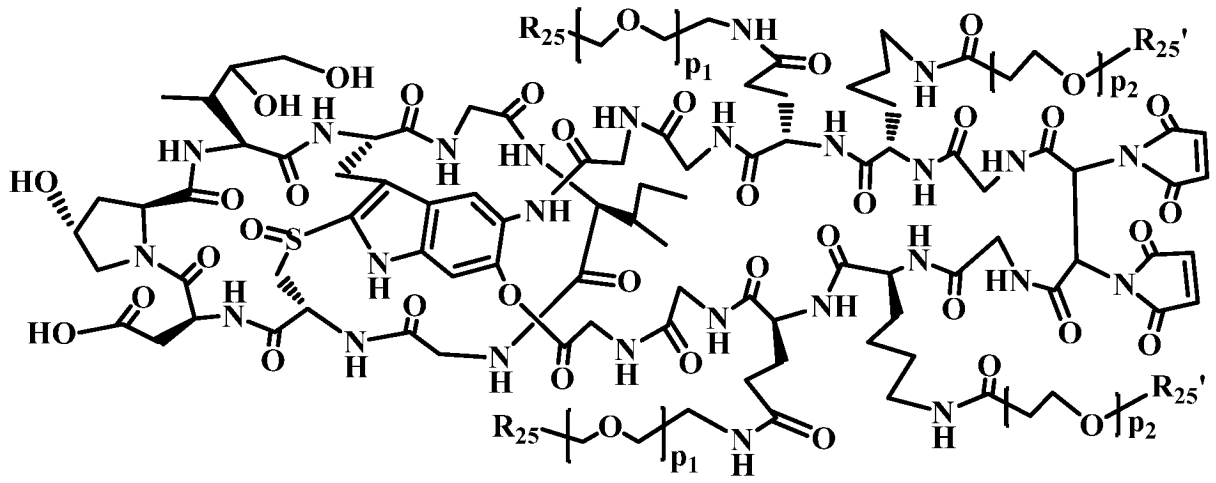
b161,



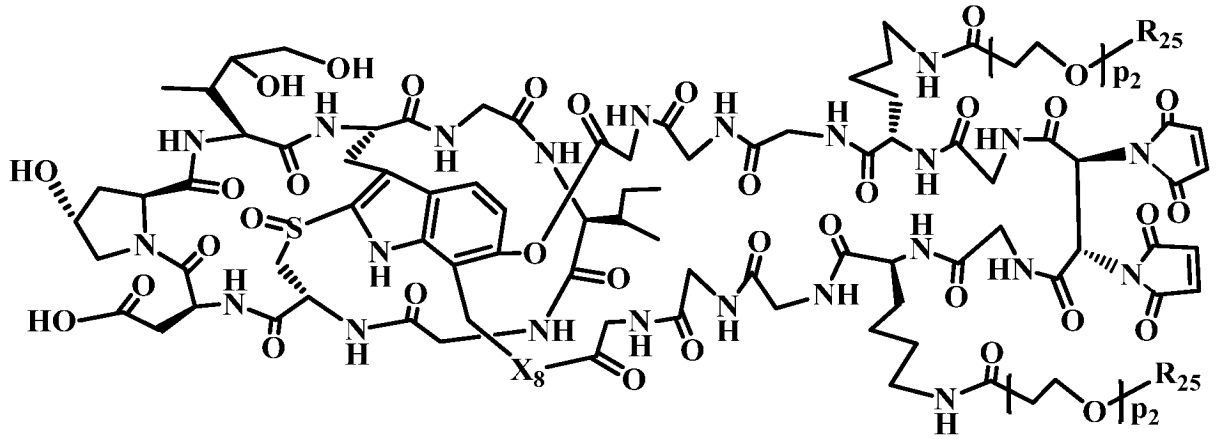
b162,



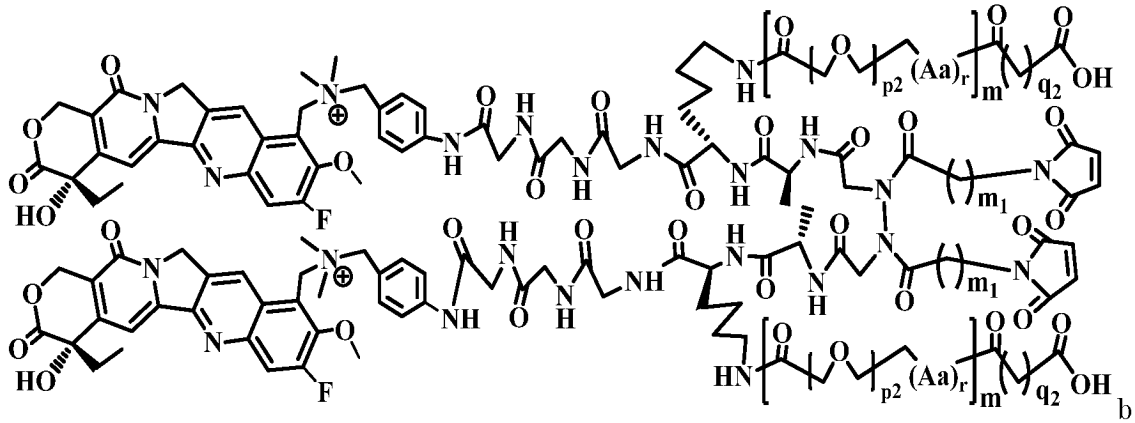
b163,



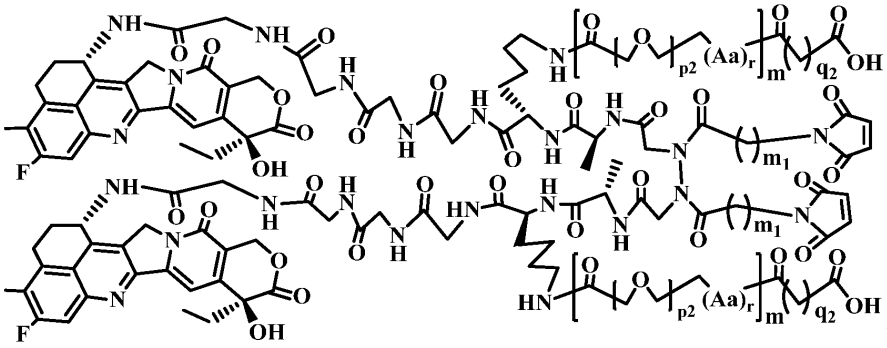
a164.



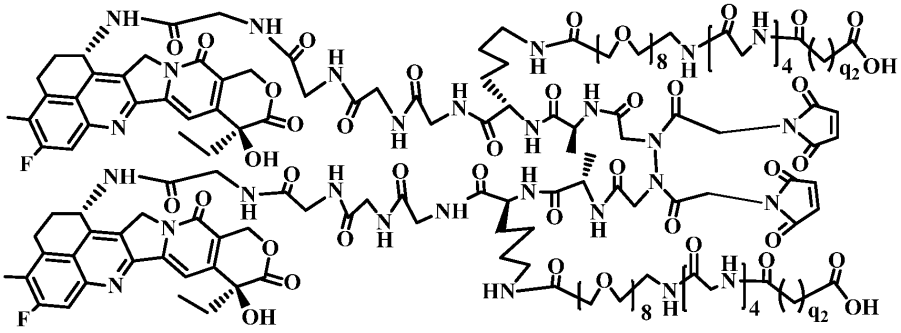
a165,



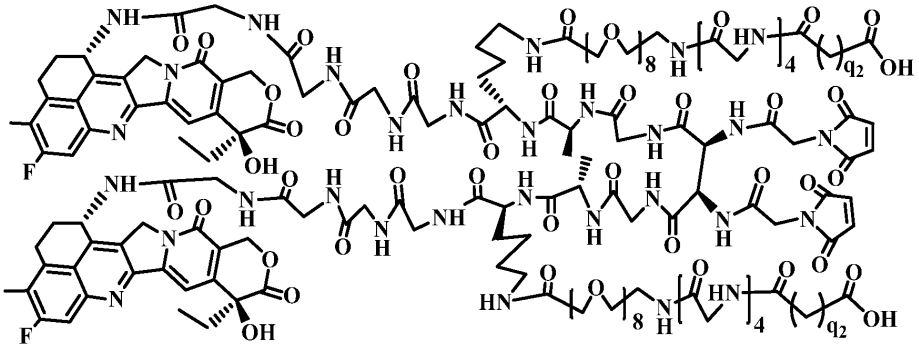
b166,



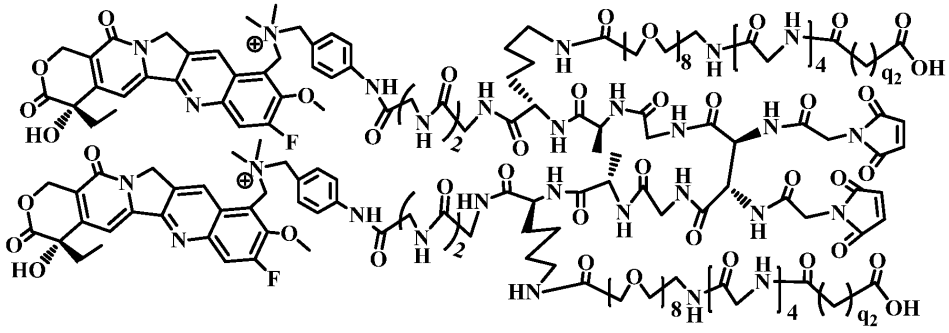
b167,



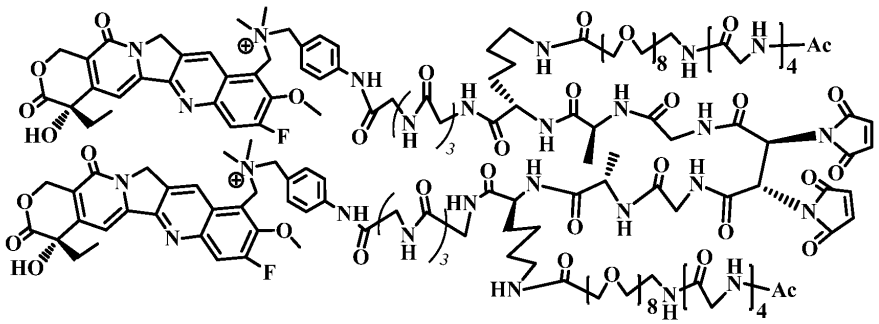
b168,



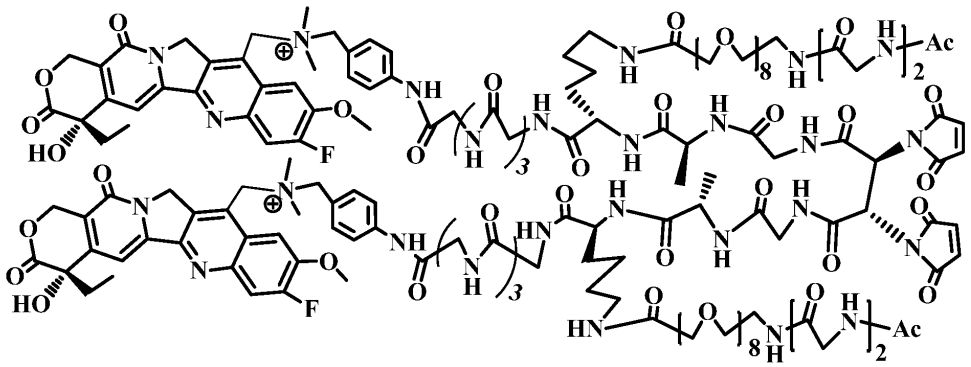
b169,



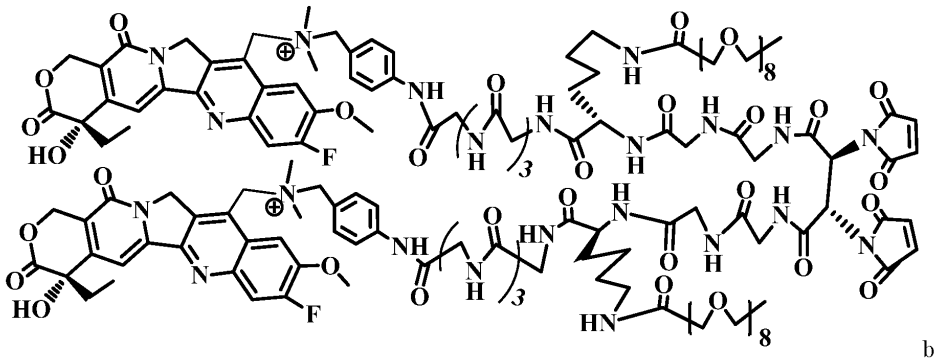
b170,



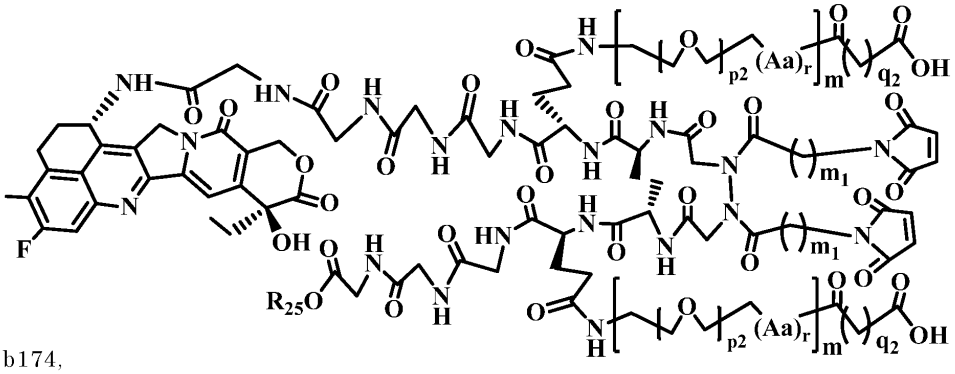
b171,



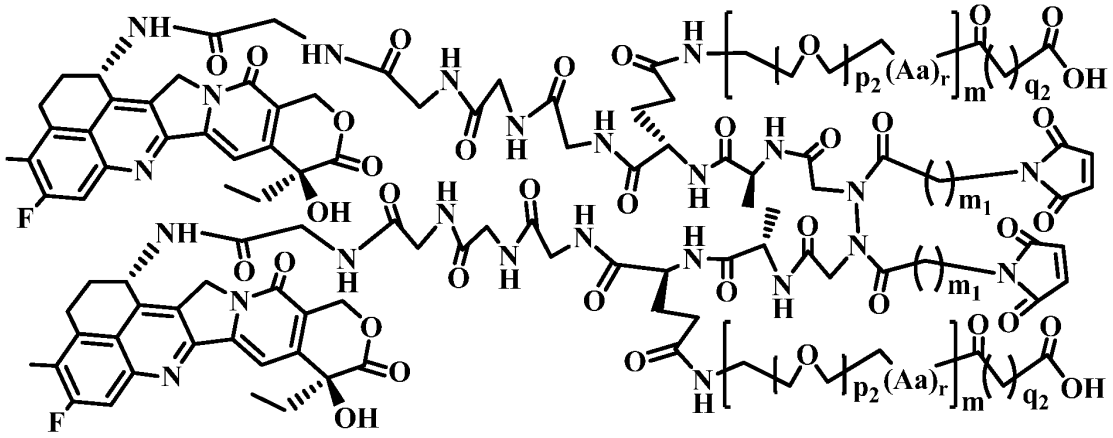
b172,



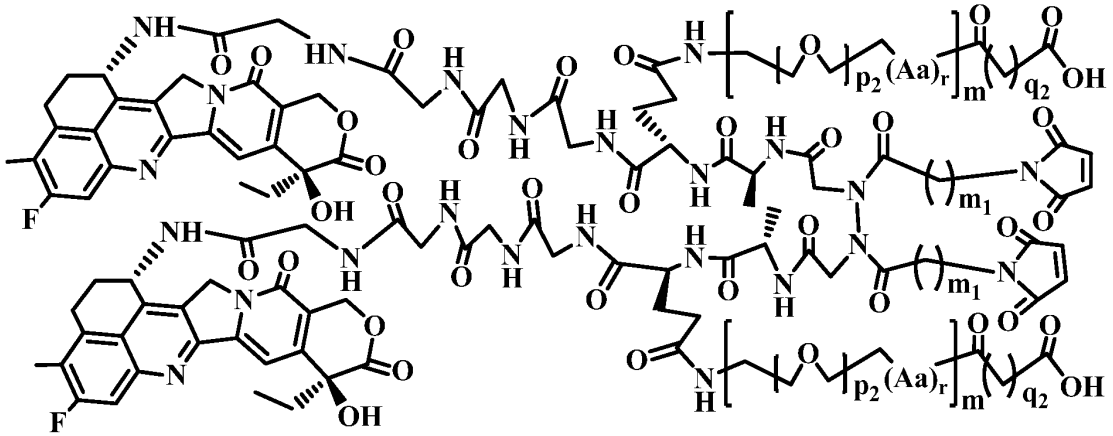
b173,



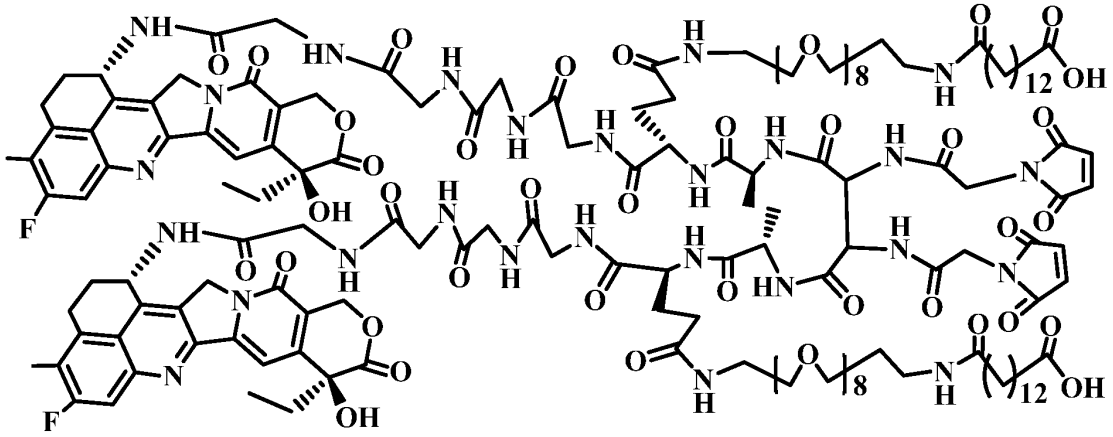
b174,



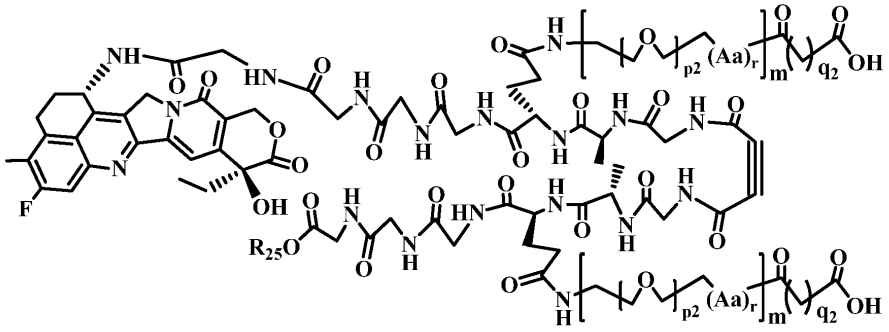
b175,



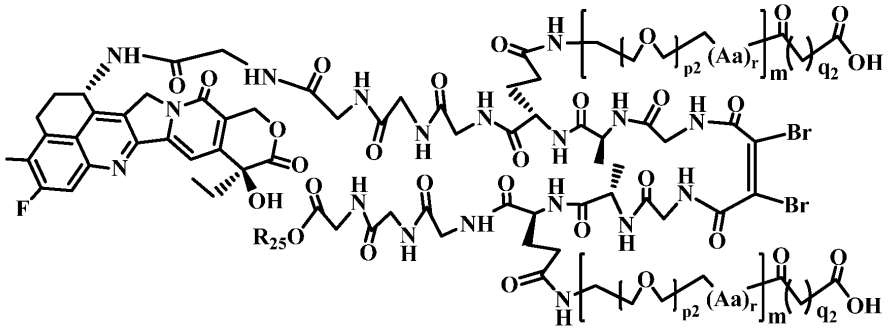
b176,



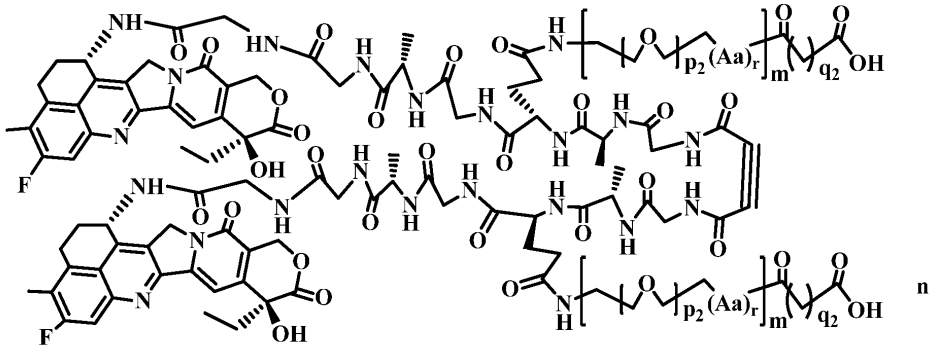
b177,



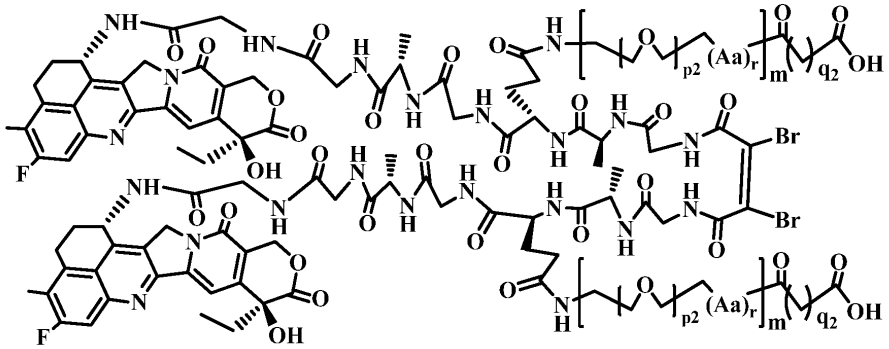
b178,



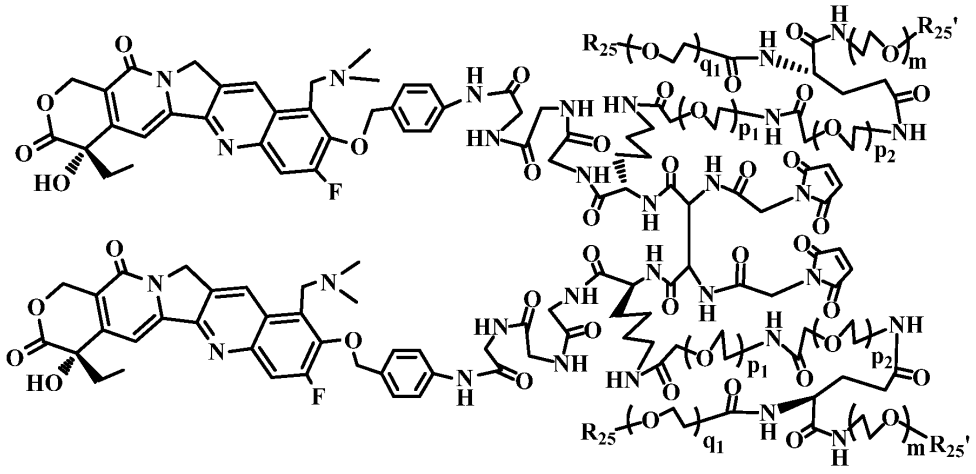
b179,



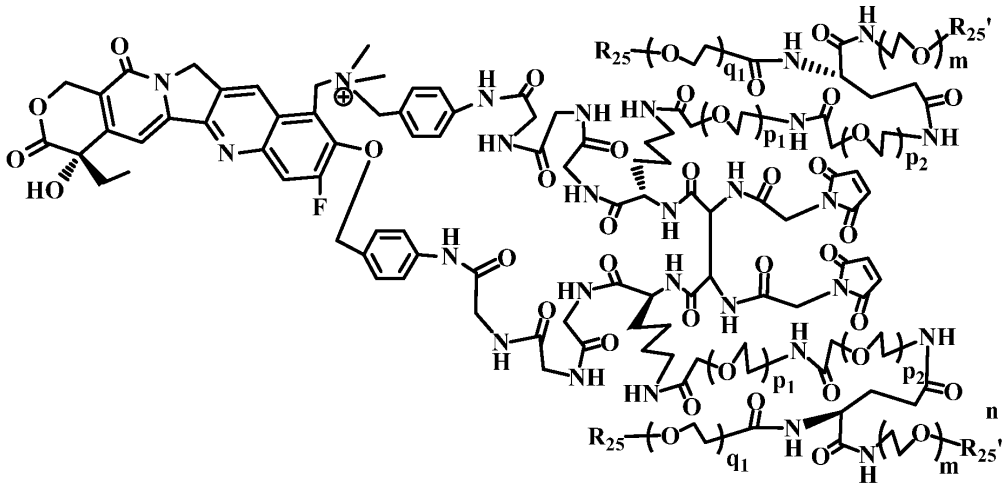
b180,



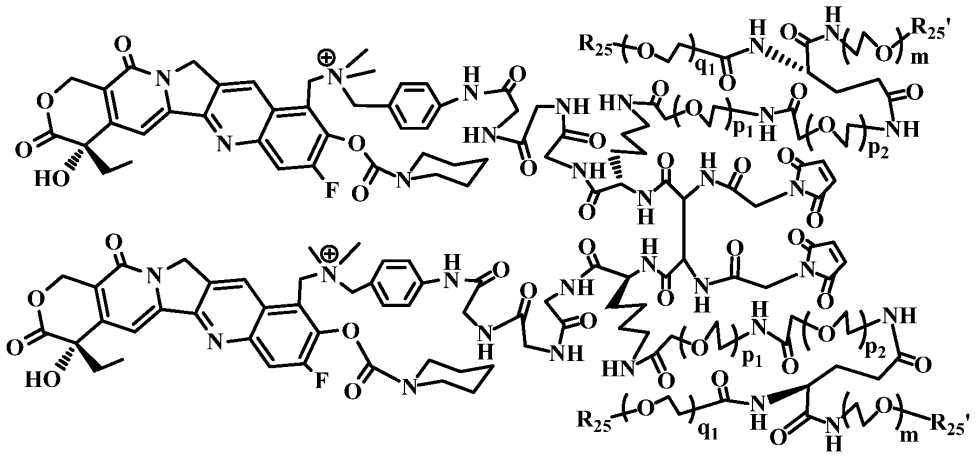
b181,



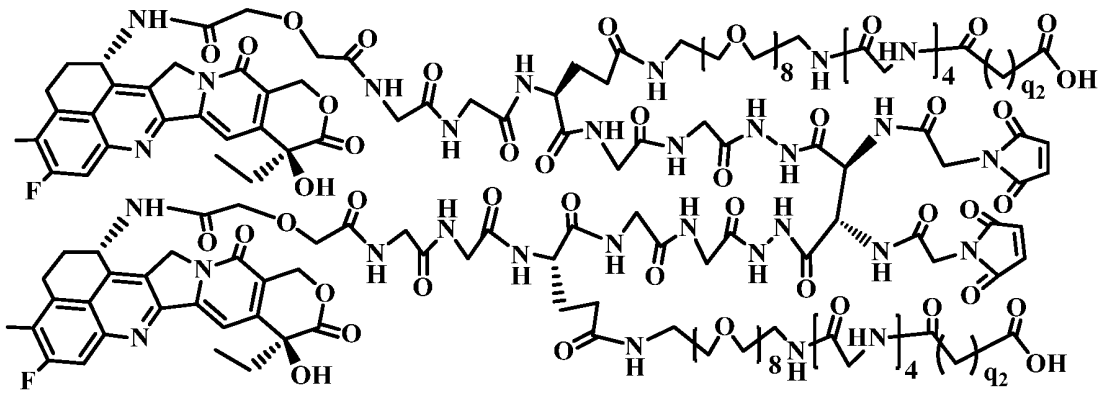
b182,



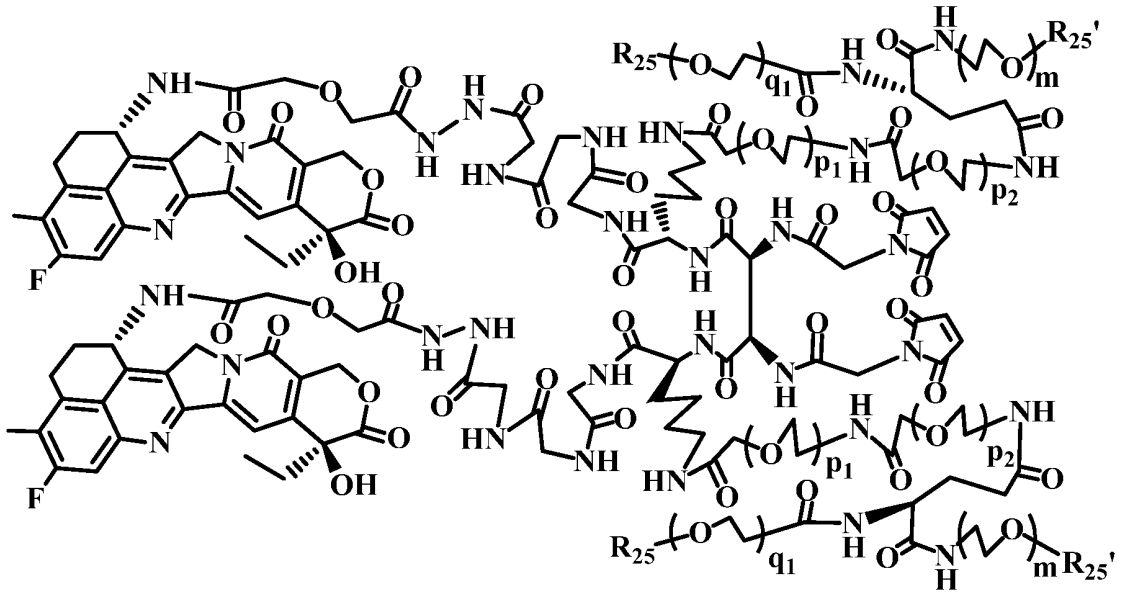
b183,



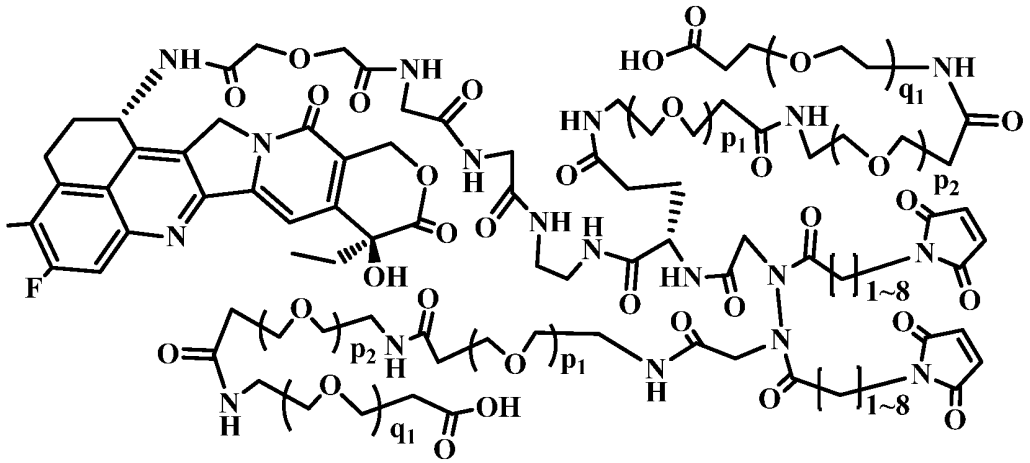
b184,



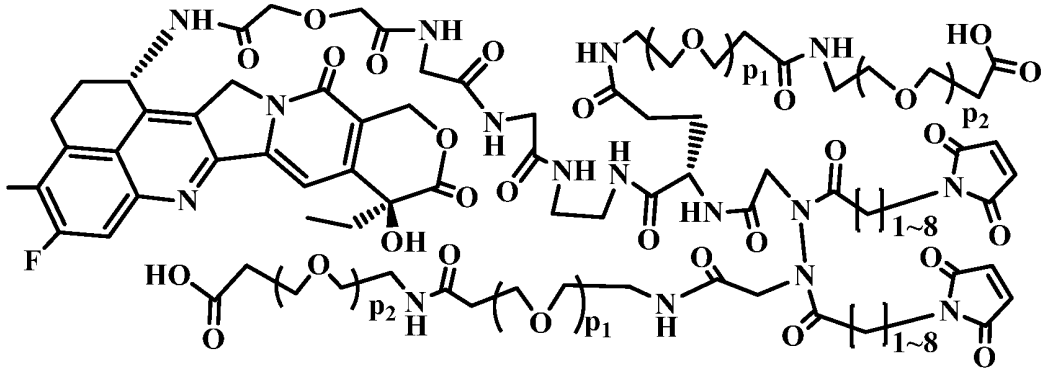
b185,



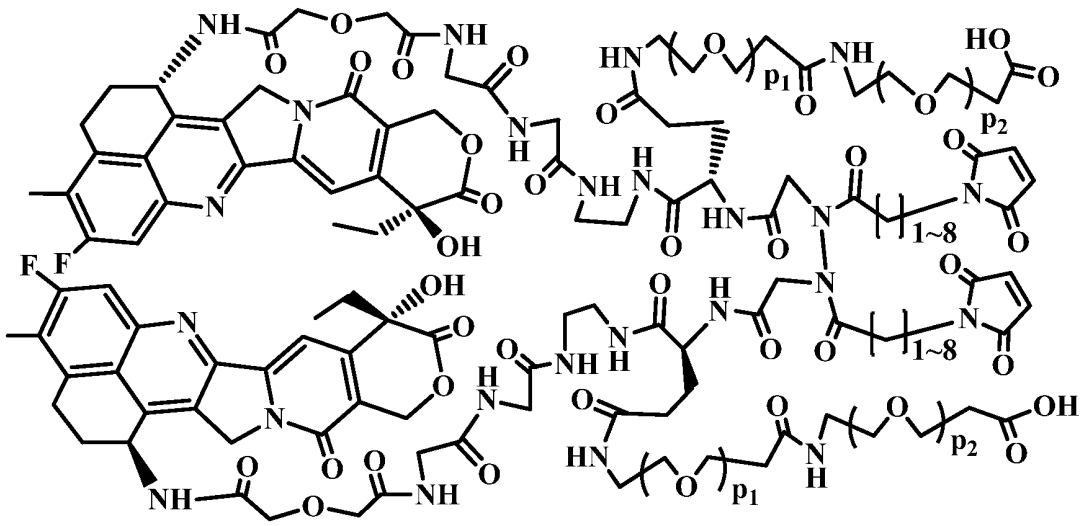
b186,



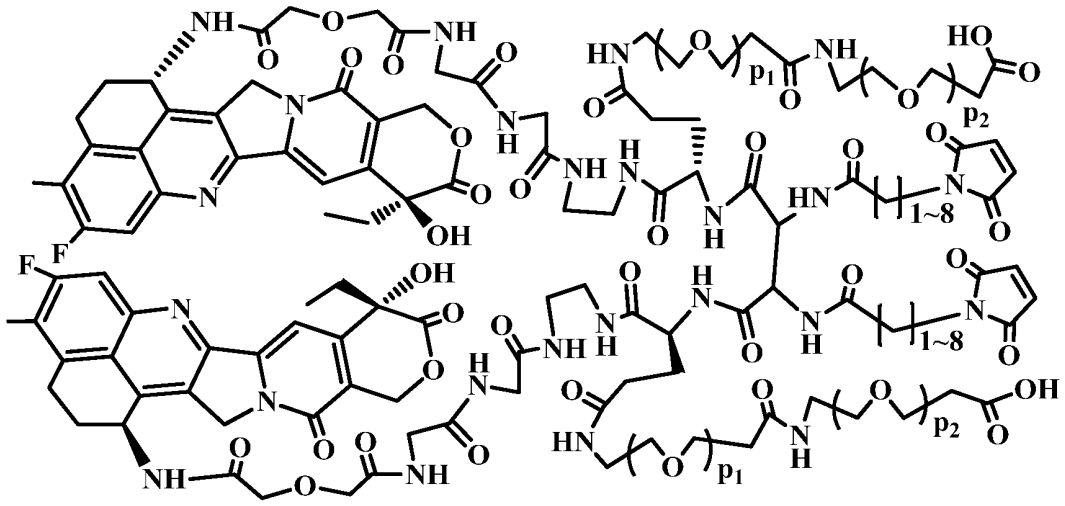
b187,



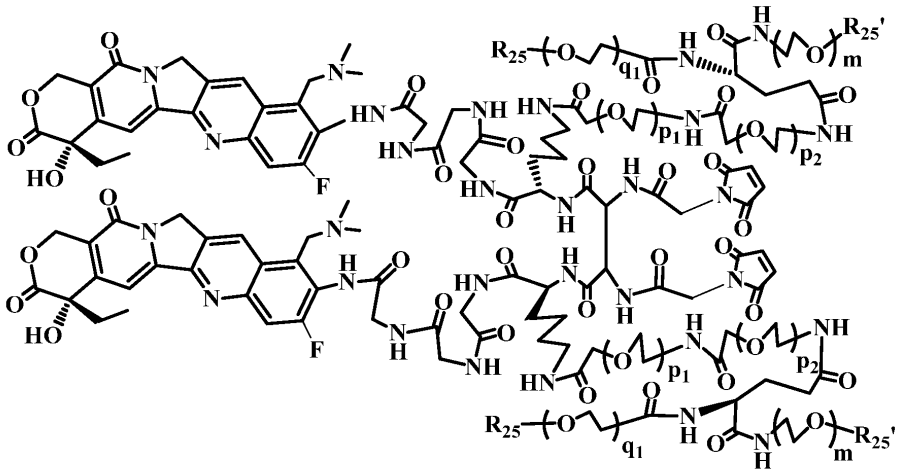
b188,



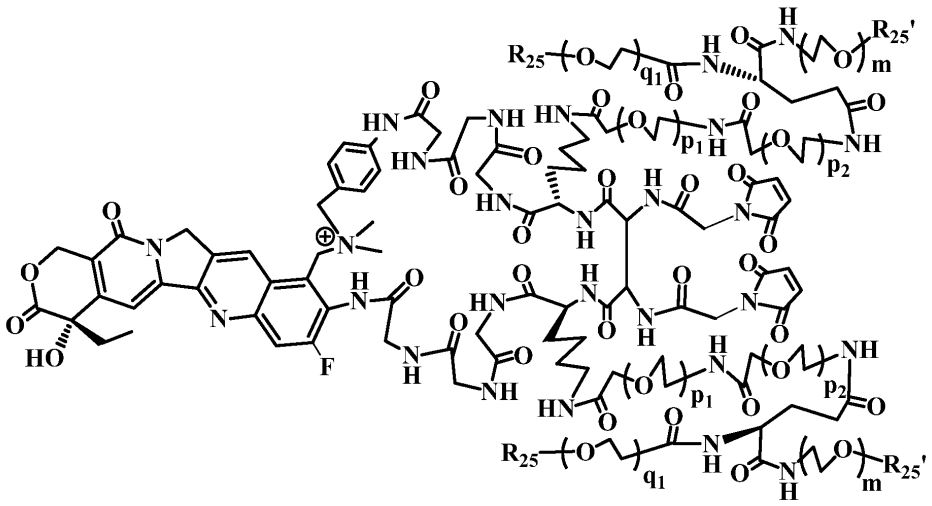
b189,



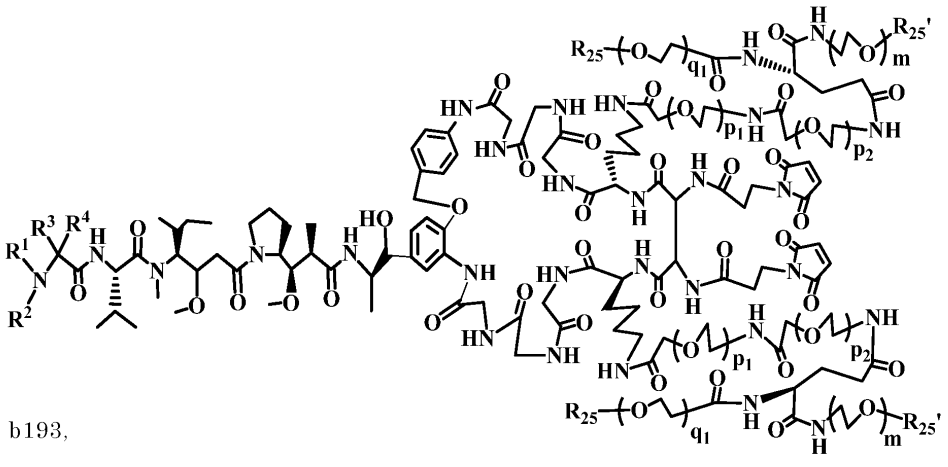
b190,



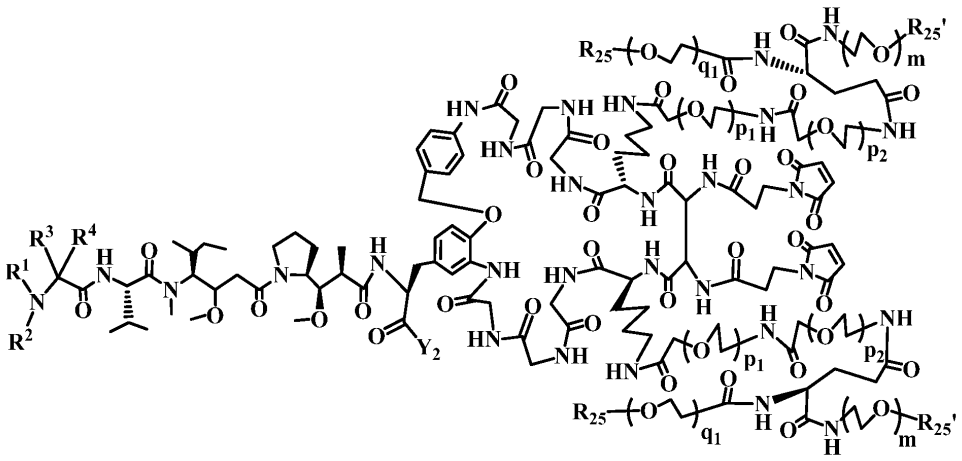
b191,



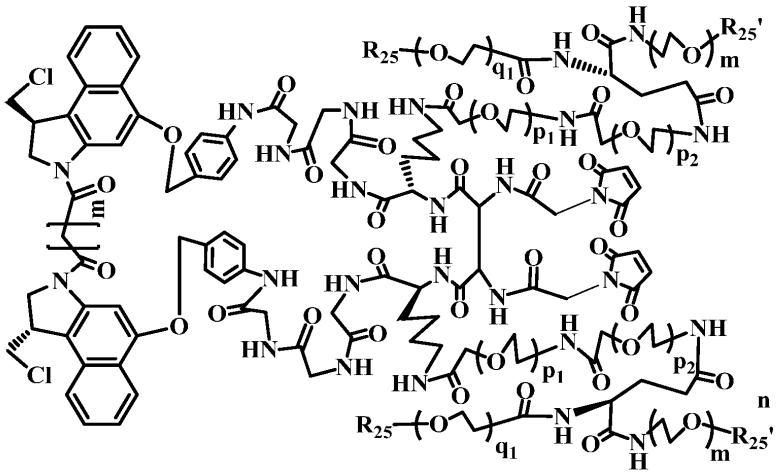
b192,



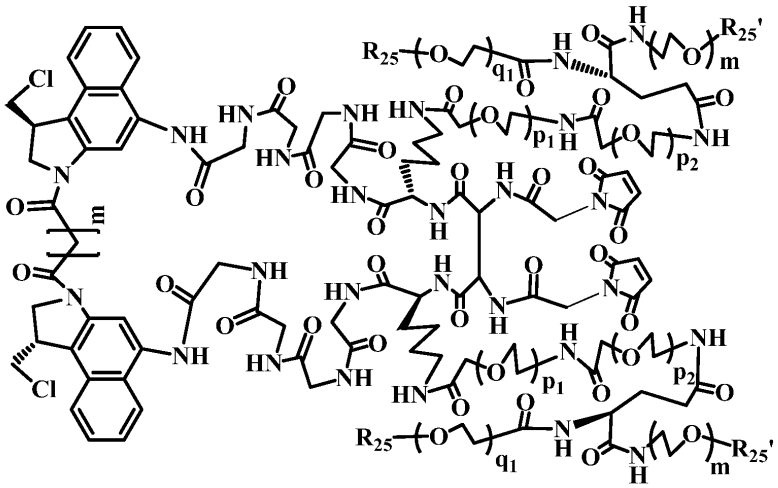
b193,



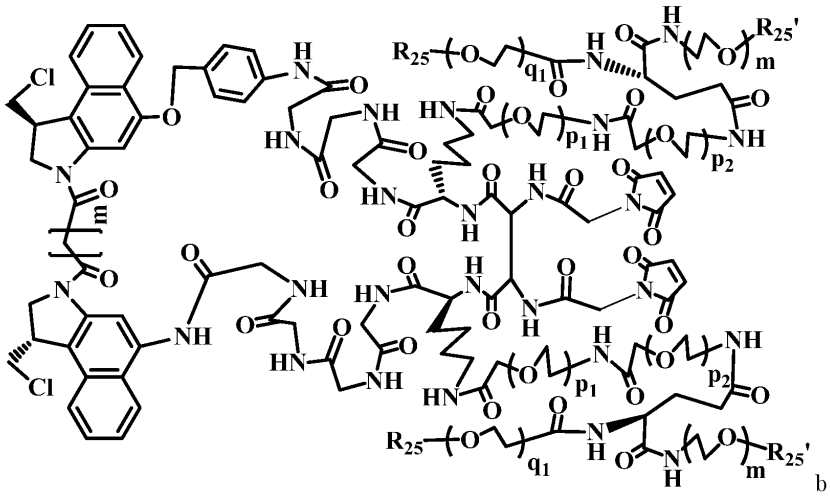
b194,



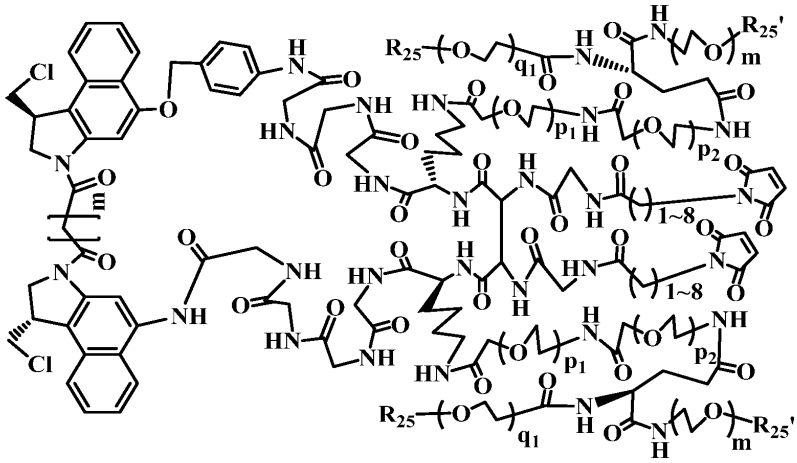
b195,



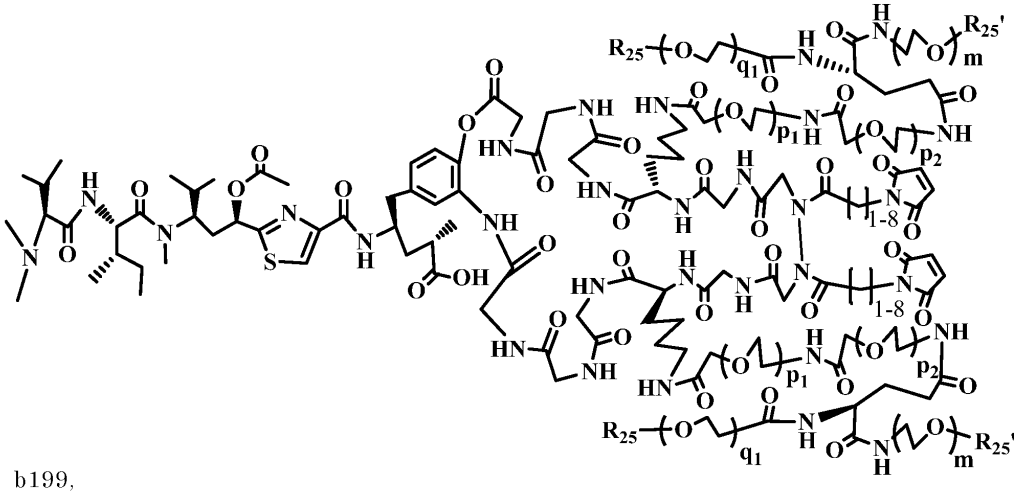
b196,



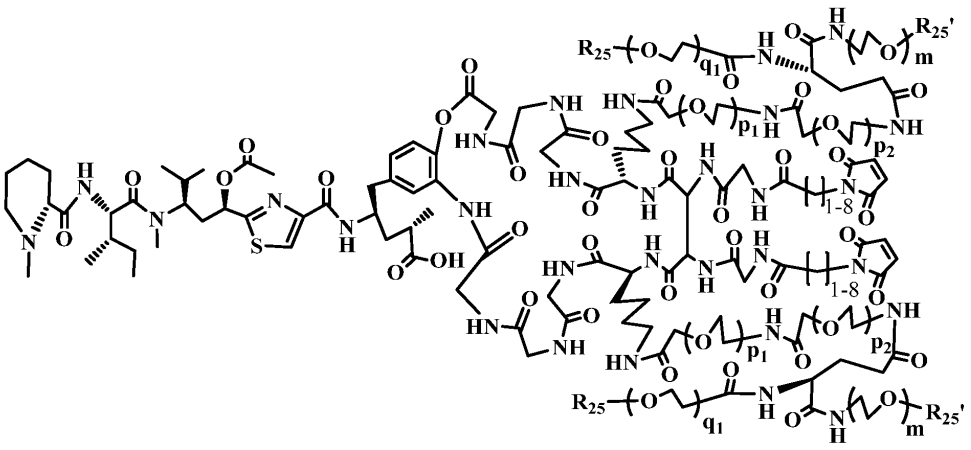
b197,



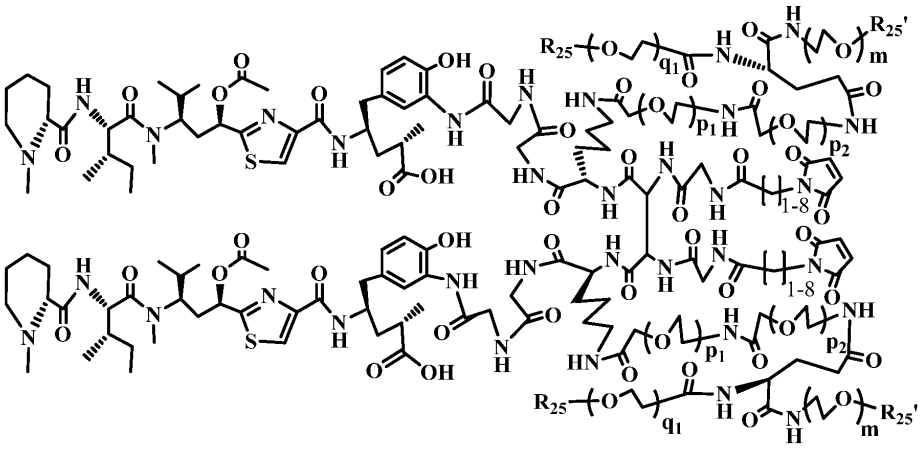
b198,



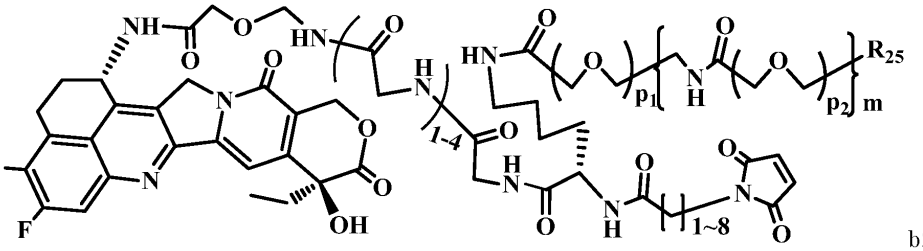
b199,



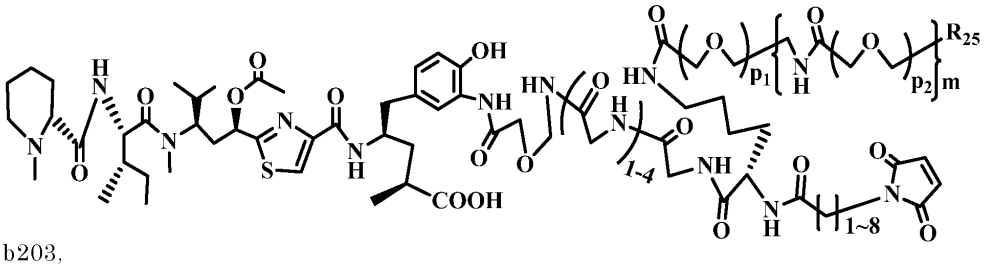
b200,



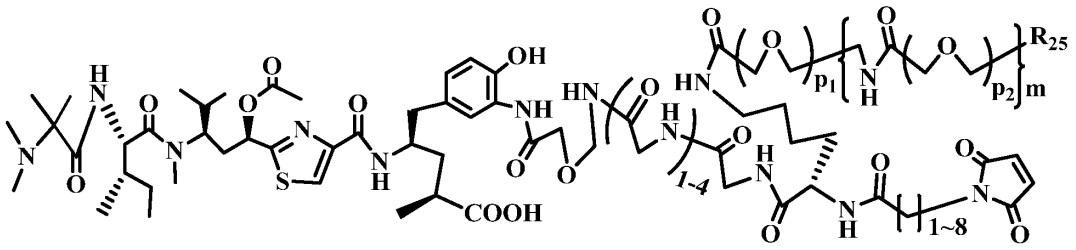
b201,



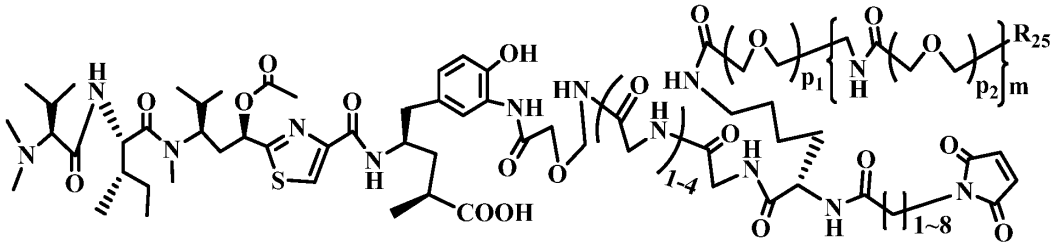
b202,



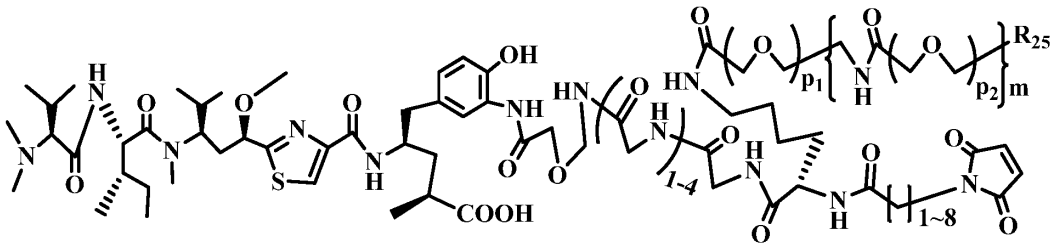
b203,



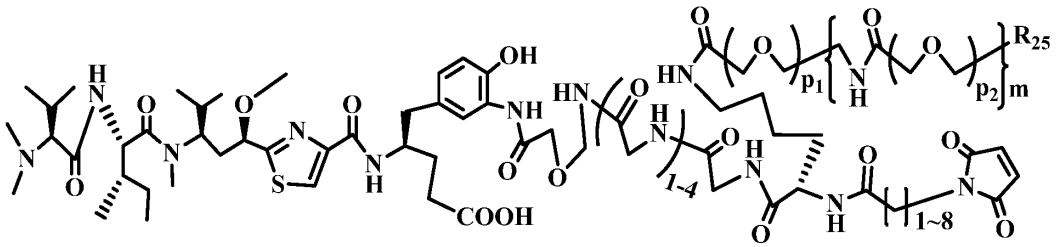
b204,



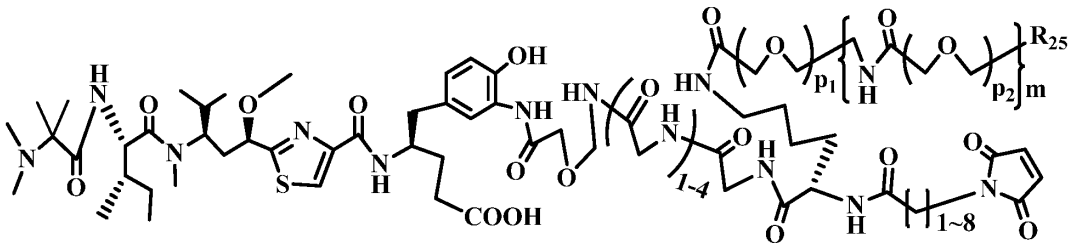
b205,



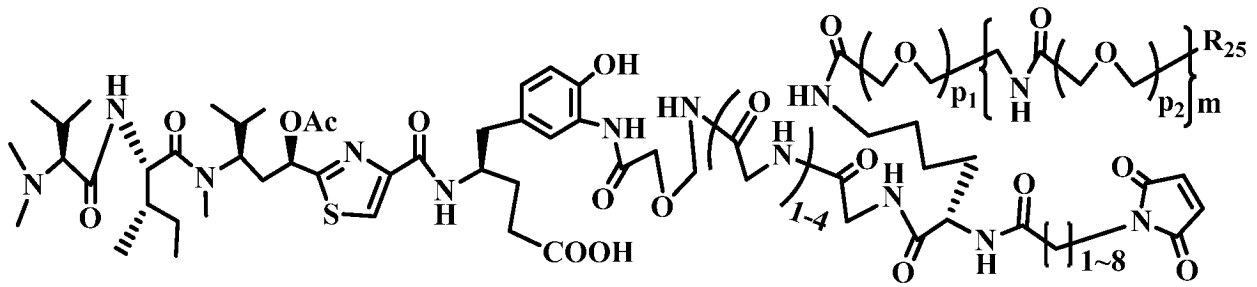
b206,



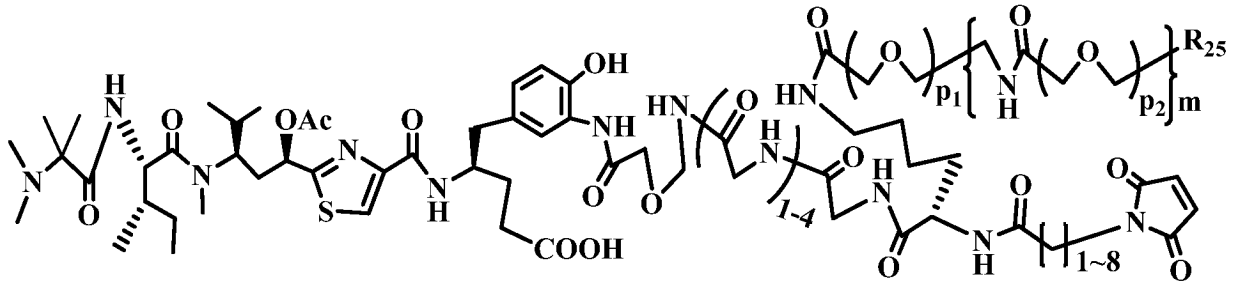
b207,



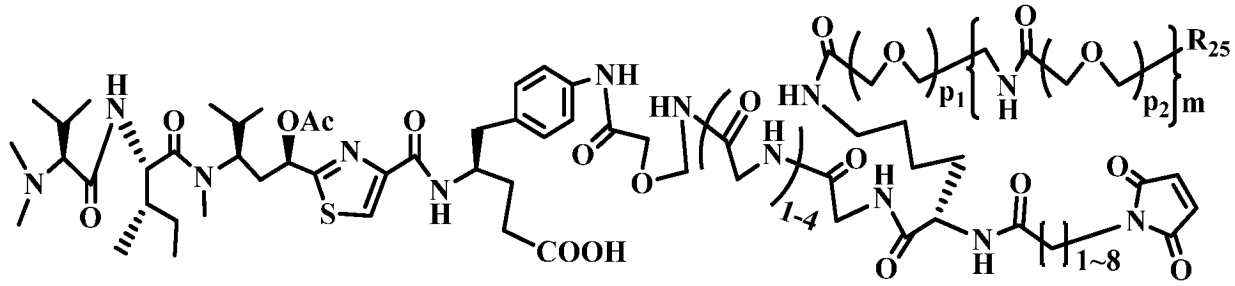
b208,



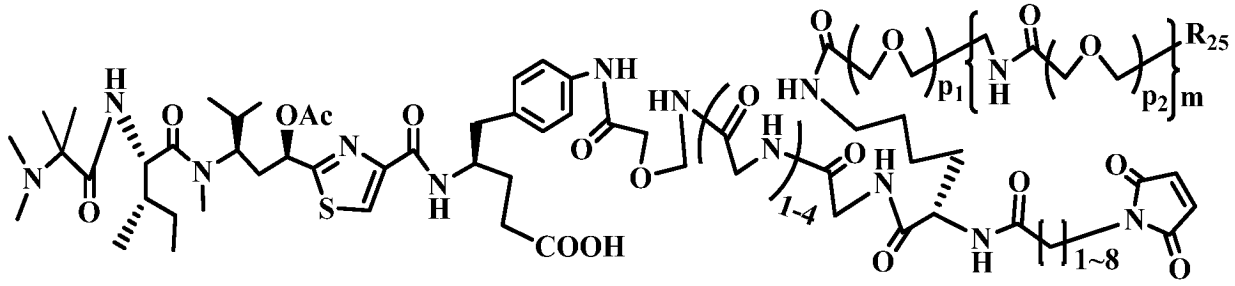
b209,



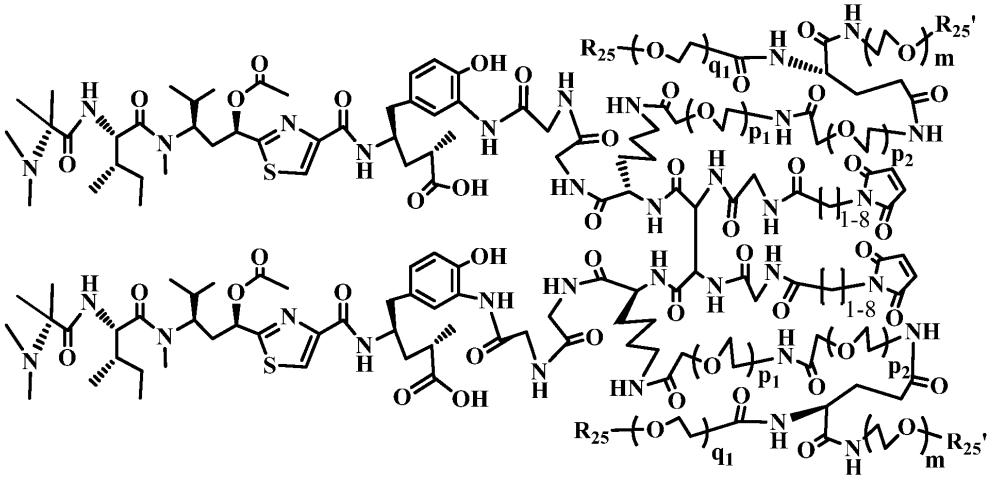
b210,



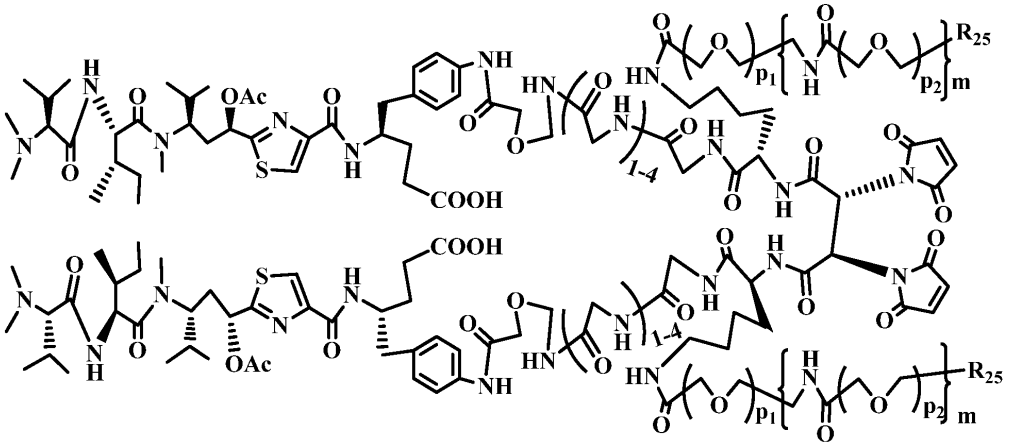
b211,



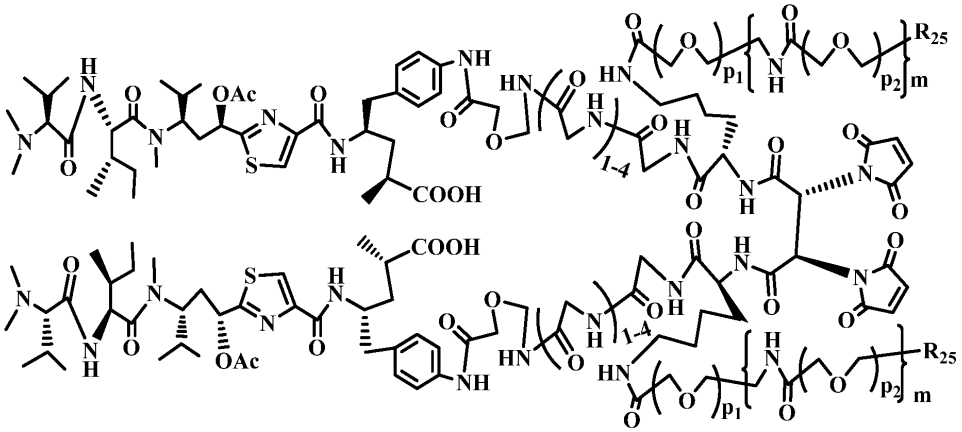
b212,



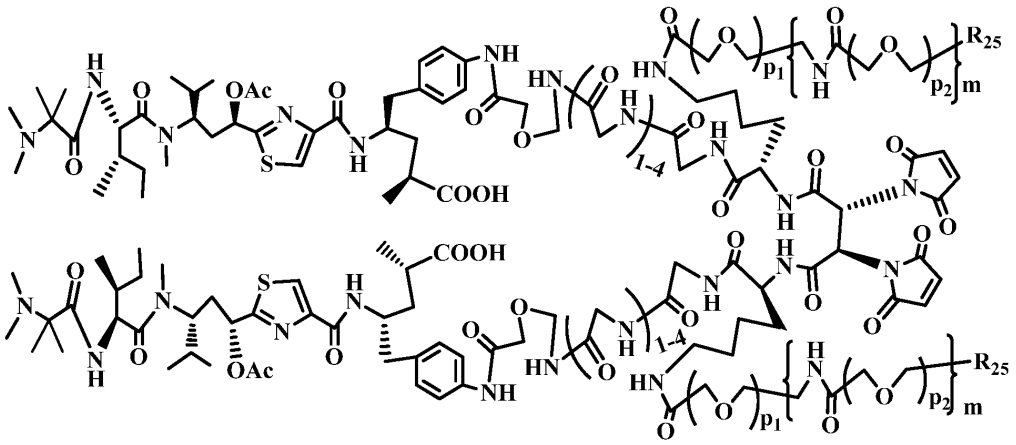
b213,



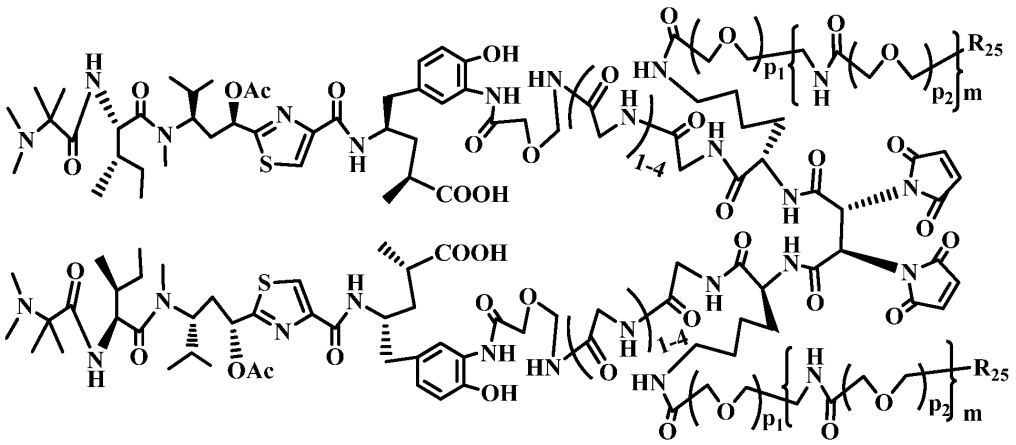
b214,



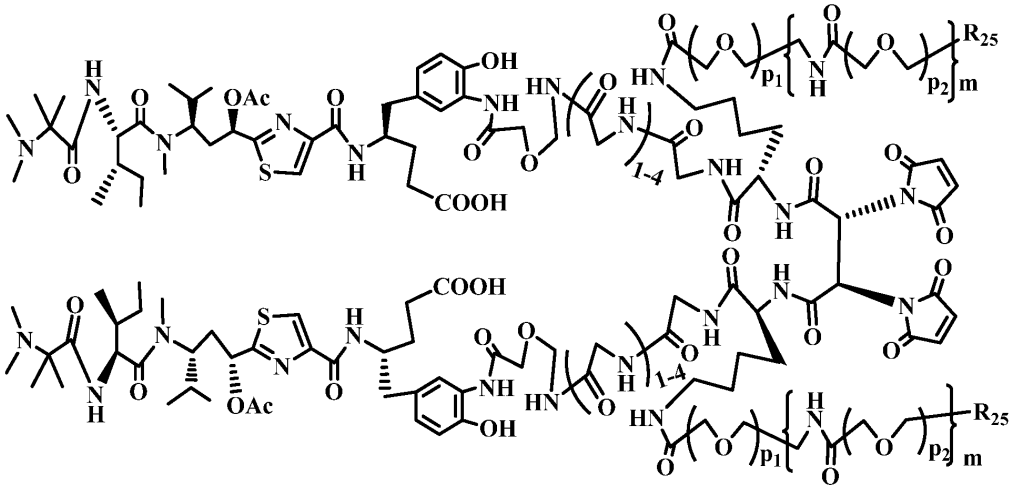
b215,



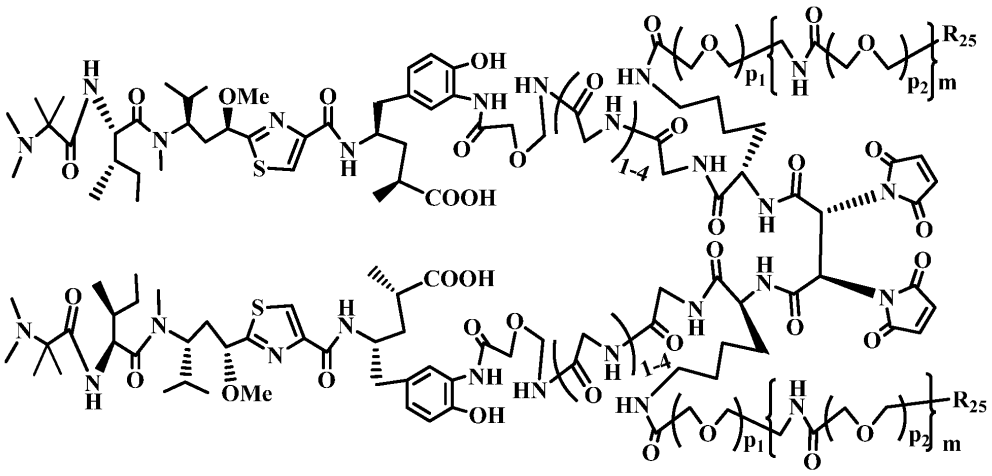
b216,



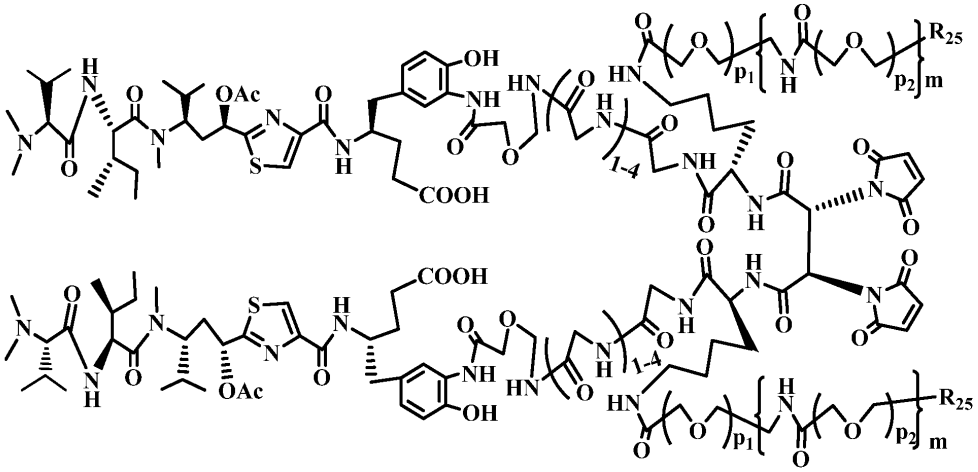
b217,



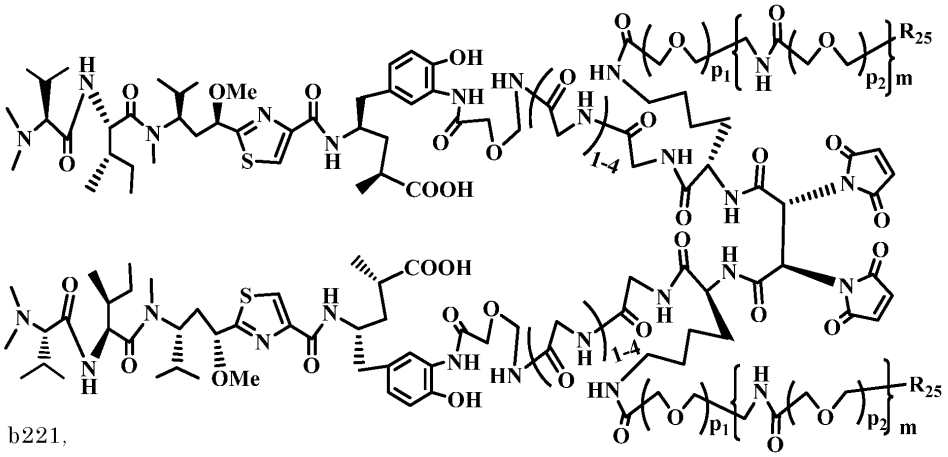
b218,



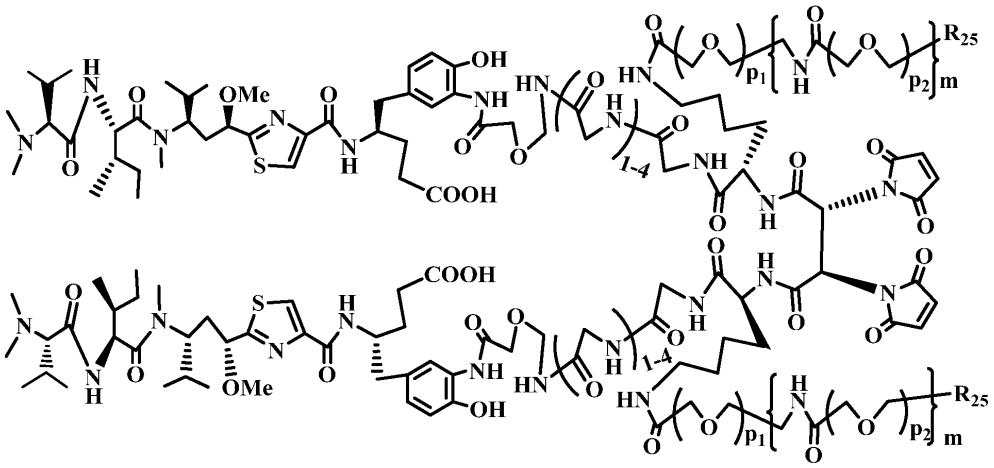
b219,



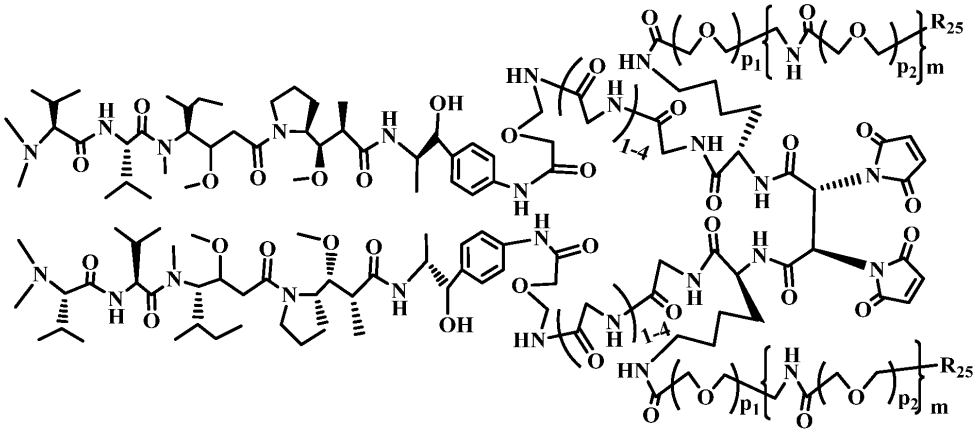
b220,



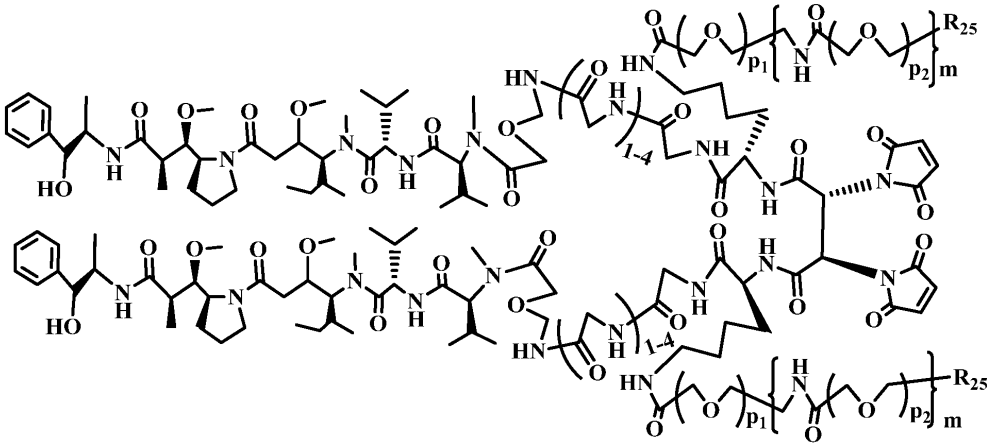
b221,



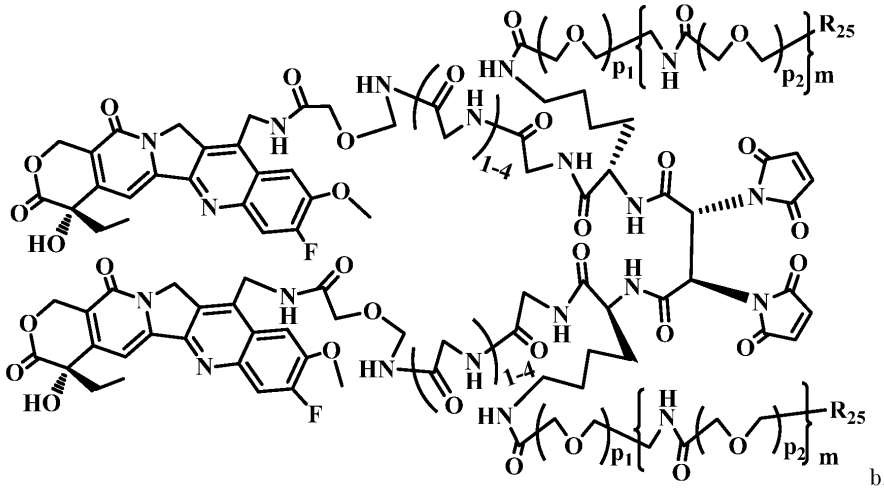
b222,



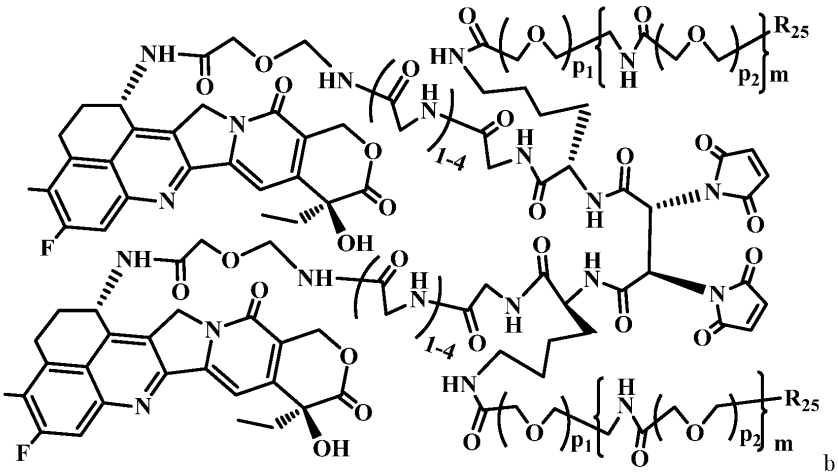
b223,



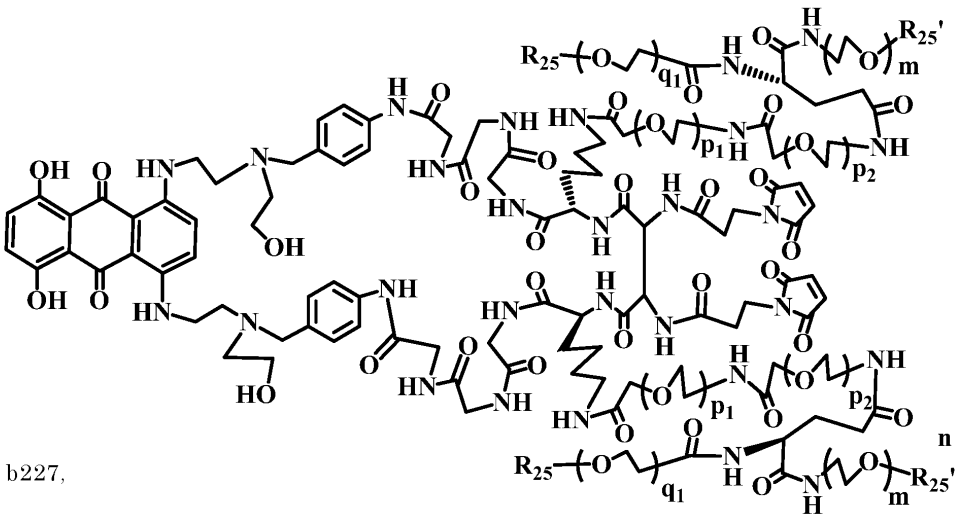
b224,



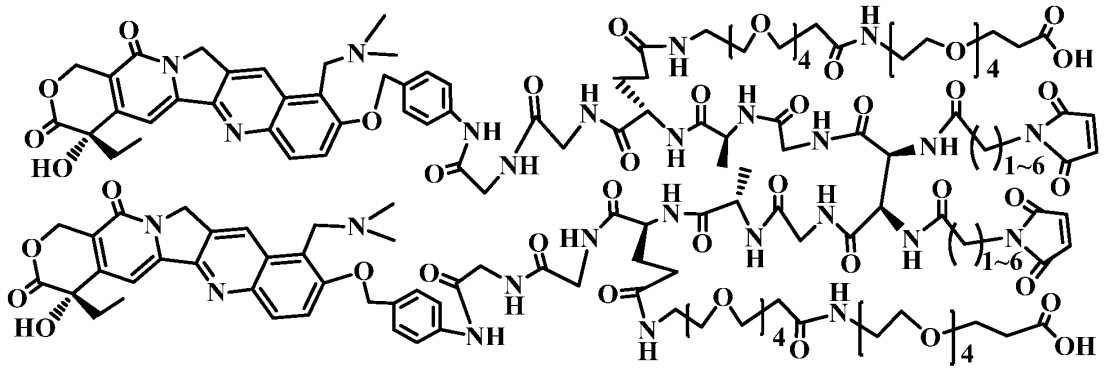
b225,



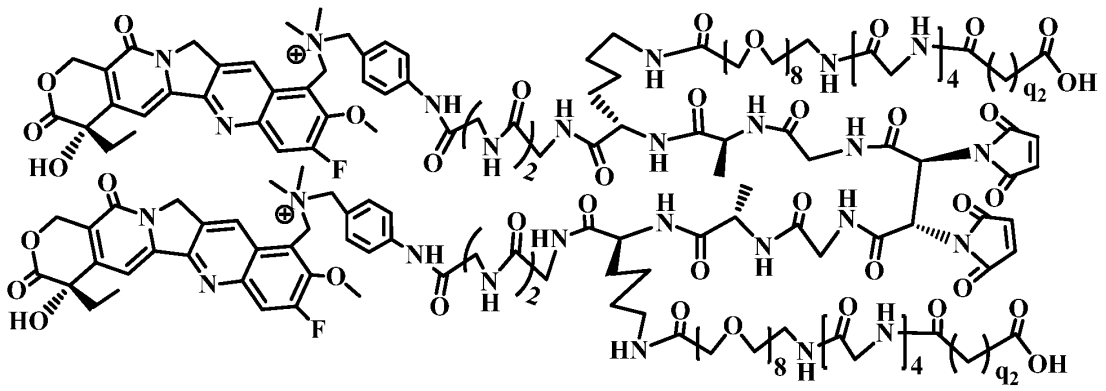
b226,



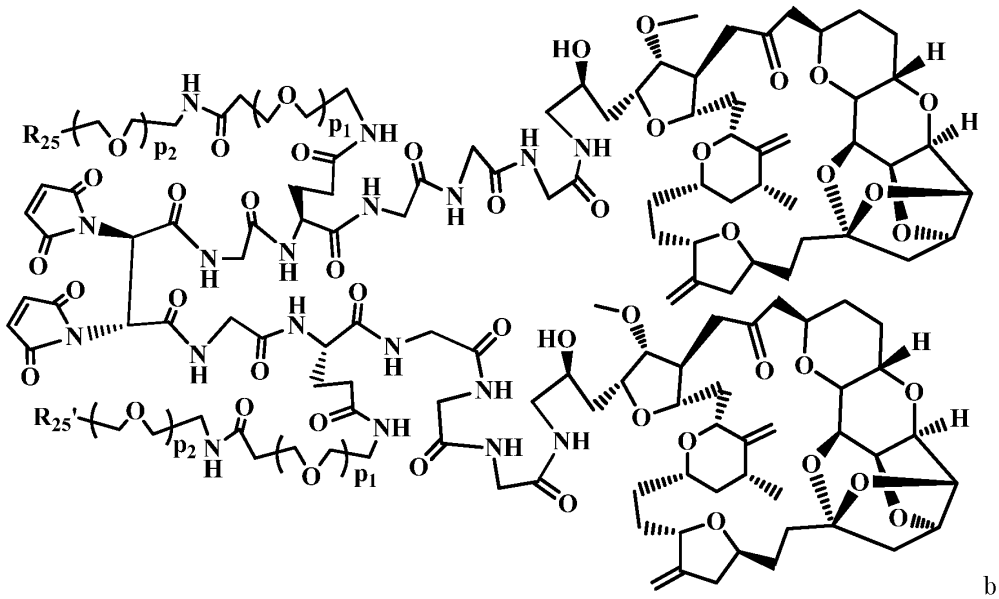
b227,



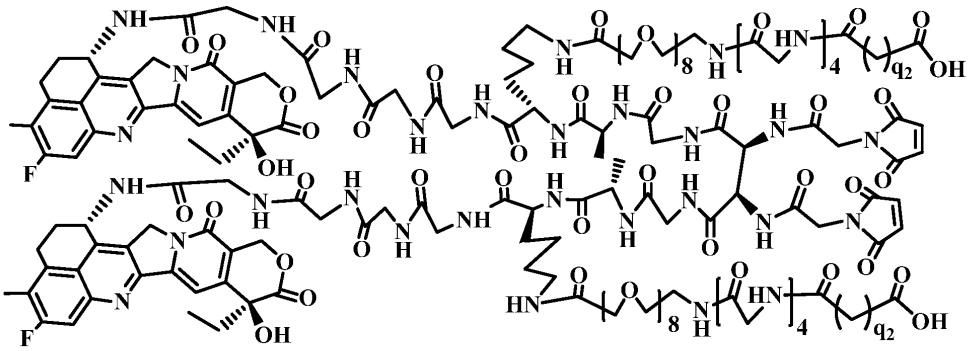
b228,



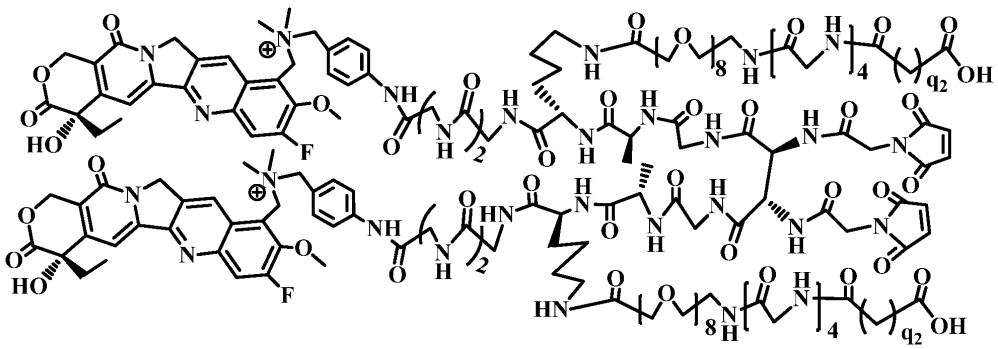
b229,



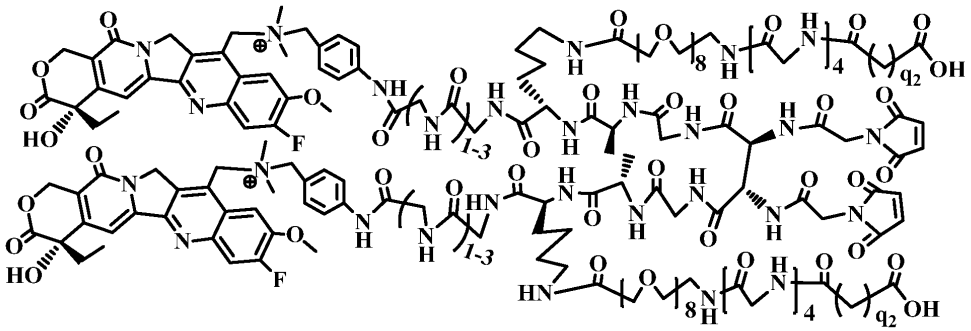
b230,



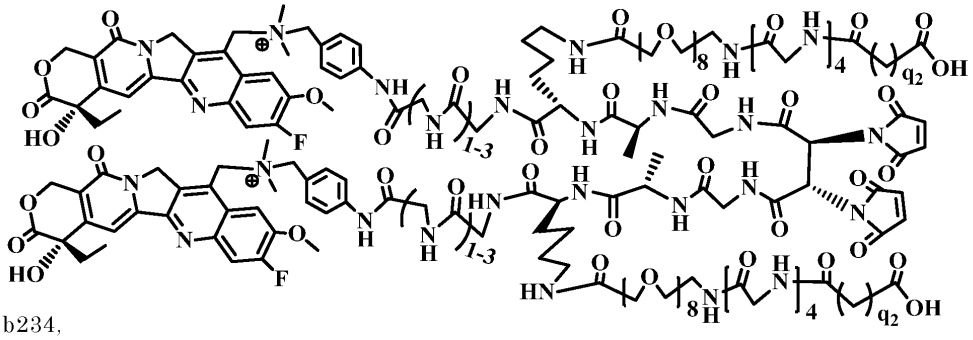
b231,



b232,



b233,



b234,

【０２５８】

式中、ｍ、ｍ$_1$、ｍ$_2$、ｎ、Ｐ^1、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ$^{1'}$、Ｒ$^{2'}$、Ｒ$^{3'}$、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{12'}$、Ｒ$_{25}$、Ｒ$_{26}$、Ｒ$_{25'}$、Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｘ$_3$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｙ$_1$、Ｙ$_2$、Ｙ$_6$、Ｚ$_3$、Ｚ$_5$、ｐ、ｐ$_1$、ｐ$_2$、ｐ$_3$、ｑ$_1$、ｑ$_2$、Ｌｖ$_1$、Ａａ、（Ａａ）ｒ、Ａｒ、及びｍＡｂは、上記と同じ定義である。

【０２５９】

抗体様タンパク質

【０２６０】

本共役方法に使用される抗体様タンパク質は、治療的又はその他生物学的に修飾される

ことが求められる細胞集団の部分に結合し、複合体を形成し、又は反応する細胞結合抗体様タンパク質分子であることが好ましい。

【０２６１】

このセクション及びその他の箇所では便宜上、文脈上別段の必要がある場合を除き、「抗体様タンパク質」には「抗体様タンパク質及びペプチド」が含まれると理解されるべきである。本発明の共役体中に存在し得る適切な抗体様タンパク質には、例えば、ペプチド、ポリペプチド、抗体、抗体断片、酵素、サイトカイン、ケモカイン、受容体、血液因子、ペプチドホルモン、毒素、転写抗体様タンパク質、又は構造的に鎖間ジスルフィド結合を有する多量体抗体様タンパク質が含まれる。

【０２６２】

酵素には、炭水化物特異的酵素、タンパク質分解酵素等が含まれ、例えば、米国特許第４，１７９，３３７号に開示されている酸化還元酵素、転移酵素、加水分解酵素、リアーゼ、イソメラーゼ、及びリガーゼが挙げられる。対象となる特定の酵素には、アスパラギナーゼ、アルギナーゼ、アデノシンデアミナーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、キモトリプシン、リパーゼ、ウリカーゼ、ビリルビンオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルクロニダーゼ、ガラクトシダーゼ、グルコセルブロシダーゼ、及びグルタミナーゼが含まれる。

【０２６３】

血液抗体様タンパク質には、アルブミン、トランスフェリン、第ＶＩＩ因子、第ＶＩＩＩ因子又は第ＩＸ因子、フォンヴィレブランド因子、インスリン、ＡＣＴＨ、グルカゲン、ソマトスタチン、ソマトトロピン、チモシン、副甲状腺ホルモン、色素ホルモン、ソマトメジン、エリスロポエチン、黄体形成ホルモン、視床下部放出因子、抗利尿ホルモン、プロラクチン、インターロイキン、インターフェロン、例えば、ＩＦＮ－α又はＩＦＮ－β、コロニー刺激因子、ヘモグロビン、サイトカイン、抗体、抗体フラグメント、絨毛性ゴナドトロピン、卵胞刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、及び組織プラスミノーゲン活性化因子が含まれる。

【０２６４】

他の目的の抗体様タンパク質は、Dreborg et al Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Syst. (1990) 6 315-365において、ポリ（アルキレンオキシド）等のポリマーと共役するとアレルギー誘発性が低下し、その結果、耐性誘導剤としての使用に適していると開示されているアレルゲン抗体様タンパク質である。開示されているアレルゲンの中には、ブタクサ抗原Ｅ、ミツバチ毒、ダニアレルゲン等が含まれる。

【０２６５】

免疫グロブリン、オボアルブミン、リパーゼ、グルコセレブロシダーゼ、レクチン、組織プラスミノーゲン活性化因子、並びにグリコシル化インターロイキン、インターフェロン、及びコロニー刺激因子等の糖ポリペプチドは、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ及びそれらの断片等の免疫グロブリンと同様に興味深い。特に興味深いのは、診断及び治療目的で、臨床医学で使用される受容体及びリガンド結合抗体様タンパク質、抗体及び抗体フラグメントである。

【０２６６】

前記抗体様タンパク質として好ましくは：

（Ａ）：抗体、抗体様タンパク質分子、プロボディ、ナノボディ、ペプチド、高分子ミセル上のコーティング抗体、抗体－リポソーム、リポタンパク質ベースの薬物担体、ナノ粒子上のコーティング抗体、抗体デンドリマー、及び抗体様タンパク質（抗体）でコーティング又は結合された上記粒子、又は上記の組み合わせからなる群；

（Ｂ）抗体様タンパク質、完全長抗体（ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、二量体、多量体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体、三重特異性抗体、又は四重特異性抗体））；一本鎖抗体；標的細胞に結合する抗体断片、モノクローナル抗体、単鎖モノクローナル抗体、標的細胞に結合するモノクローナル抗体断片、キメラ抗体、標的細胞に結合するキメラ抗体断片、ドメイン抗体、標的細胞に結合するドメイン抗体断片、再表

面化抗体、再表面化単鎖抗体、または標的細胞に結合する再表面化抗体断片、ヒト化抗体又は再表面化抗体、ヒト化単鎖抗体、又は標的細胞に結合するヒト化抗体断片、抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体、ＣＤＲ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ミニ抗体、プロボディ、プロボディフラグメント、低分子免疫抗体様タンパク質（ＳＩＰ）、リンホカイン抗体様タンパク質、ホルモン型抗体様タンパク質、成長因子抗体様タンパク質、コロニー刺激因子抗体様タンパク質、栄養輸送抗体様タンパク質、高分子量抗体様タンパク質、融合抗体様タンパク質、キナーゼ阻害抗体類似タンパク質、遺伝子標的化抗体様タンパク質、抗体又は高分子量抗体様タンパク質で修飾されたナノ粒子又はポリマー上にコーティングされた抗体様タンパク質である。

【０２６７】

抗体断片には、Ｆａｂ，Ｆａｂ’，Ｆ（ａｂ’）2，Ｆｖ［Ｐａｒｈａｍ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３１，２８９５－２９０２（１９８３）］、Ｆａｂ発現ライブラリによって得られた断片、抗イディオタイプ（ａｎｔｉ－Ｉｄ）抗体、ＣＤＲ’ｓ、二特異性抗体、三特異性抗体、癌細胞抗原、ウイルス抗原、微生物抗原、又は特異的抗原を認識し、結合し、若しくは望ましい生物活性を発現することができる、免疫系で生成したタンパク質と免疫特異的に結合する任意の前記物のエピトープ結合断片（Ｍｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ（２００３） Ｊ．ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １７０：４８５４－６１）；インターフェロン（例えば、Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ型）；ペプチド；リンホカイン、例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＧＭ－ＣＳＦ、又はインターフェロンγ（ＩＦＮ－γ）；ホルモン、例えば、インスリン、ＴＲＨ（甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン）、ＭＳＨ（細胞刺激ホルモン）、又はアンドロゲン、エストロゲン若しくはメラニン細胞刺激ホルモン（ＭＳＨ）等のステロイドホルモン；成長因子及びコロニー刺激因子、例えば、上皮成長因子（ＥＦＧ）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）；トランスフォーミング増殖因子（ＴＧＦ）、例えば、ＴＧＦα、ＴＧＦβ；インスリンおよびインスリン様成長因子（ＩＧＦ－Ｉ、ＩＧＦ－ＩＩ）Ｇ－ＣＳＦ，Ｍ－ＣＳＦ、及びＧＭ－ＣＳＦ［Ｂｕｒｇｅｓｓ，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｔｏｄａｙ，５，１５５－１５８（１９８４）］；ワクチン増殖因子（ＶＧＦ）；線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）；小分子量タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、及びペプチドホルモン、例えば、ボンベシン、ガストリン、及びガストリン放出ペプチド；血小板由来増殖因子；インターロイキン及びサイトカイン、例えば、インターロイキン－２（ＩＬ－２）、インターロイキン－６（ＩＬ－６）、白血病阻害因子、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）；葉酸等のビタミン；アポタンパク質及び糖タンパク質、例えば、トランスフェリン［Ｏ’Ｋｅｅｆｅ ｅｔ ａｌ，Ｊ．Ｂｉｏ．Ｃｈｅｍ．２６０，９３２－９２７（１９８５）］；レクチン等の糖結合タンパク質又はリポタンパク；細胞の栄養輸送分子；及び小分子阻害剤、例えば、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）の阻害剤、小分子チロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）、非ペプチド、または他の細胞結合分子または物質、例えば、生体活性ポリマー（Ｄｈａｒ，ｅｔ ａｌ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．２００８，１０５，１７３５６－６１）、デンドリマー（Ｌｅｅ，ｅｔ ａｌ，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００５，２３，１５１７－２６；Ａｌｍｕｔａｉｒｉ，ｅｔ ａｌ；Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．２００９，１０６，６８５－９０）、ナノ粒子（Ｌｉｏｎｇ，ｅｔ ａｌ，ＡＣＳ Ｎａｎｏ，２００８，１９，１３０９－１２；Ｍｅｄａｒｏｖａ，ｅｔ ａｌ，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．２００７，１３，３７２－７；Ｊａｖｉｅｒ，ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍ．２００８，１９，１３０９－１２）、リポソーム（Ｍｅｄｉｎａｉ，ｅｔ ａｌ，Ｃｕｒｒ．Ｐｈａｒ．Ｄｅｓ．２００４，１０，２９８１－９）、ウイルスカプシド（Ｆｌｅｎｎｉｋｅｎ，ｅｔ ａｌ，Ｖｉｒｕｓｅｓ Ｎａｎｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００９，３２７，７１－９３）が含まれる。

【０２６８】

一般的に、適当なモノクローナル抗体が利用できれば、モノクローナル抗体は細胞表面結語分子として好ましい。抗体は、マウス、ヒト、ヒト化、キメラ、又は他の種由来のも

のでもよい。

【０２６９】

本発明で用いられる抗体の産生には、ｉｎ ｖｉｖｏ又はｉｎ ｖｉｔｒｏでの生成プロセス又はその組み合わせが含まれる。抗受容体ペプチドポリクローナル抗体の調製方法は、例えば、米国特許番号４，４９３，７９５（Ｎｅｓｔｏｒ等）に示すように周知である。モノクローナル抗体を調製するための典型的な方法は、特定の抗原免疫化マウスから単離したマウス脾臓細胞とミエローマ細胞とを融合させるとの方法である（Ｋｏｈｌｅｒ，Ｇ；Ｍｉｌｓｔｅｉｎ，Ｃ．１９７５．Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５－４９７）。詳しい操作方法に関して、ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ－Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ，ｅｄｓ．，ｃｏｌｄ ｓｐｒｉｎｇ ｈａｒｂｏｒ ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９８８）に記載されており、ここに本明細書の一部を構成するものとして、当該文献の内容を援用する。特に、目的の抗原でマウス、ラット、ハムスター、または他の哺乳動物を免疫させる方法により、モノクローナル抗体を獲得することができ、目的の抗原として、例えば、無傷の標的細胞、標的細胞から単離された抗原、全ウイルス、弱体化した全ウイルス及びウイルスタンパク質が挙げられる。ＰＥＧ６０００を用いて脾臓細胞とミエローマ細胞を融合させる。融合後得られたハイブリドーマについて、ＨＡＴ（ヒポキサンチン－アミノプテリン－チミン）に対する感度を利用して、スクリーニングする。本発明の実施に有用なモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマは、特定の標的細胞受容体との免疫反応又は受容体活性の抑制を行うことにより同定される。

【０２７０】

本発明で用いられるモノクローナル抗体は、適切な抗原特異性を有する抗体を分泌するハイブリドーマ細胞を含む栄養培地でモノクローナルハイブリドーマ細胞の培養を開始することにより得ることができる。該培養では、ハイブリドーマ細胞が抗体を培養培地中に分泌するのに十分な時間及び条件を維持する必要がある。抗体含有培地上清を回収した後、周知の技術、例えばプロテインＡアフィニティークロマトグラフィー；陰イオン交換クロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、及び分子篩クロマトグラフィー（特に、抗原架橋プロテインＡを用いたアフィニティークロマトグラフィー及び分子篩クロマトグラフィー）；遠心分離、沈殿法、又は他のタンパク質を精製するための標準的な方法により、抗体を単離することができる。

【０２７１】

これらの組成物の調製に有用な培地は本技術分野で周知であり、且つ商業的に入手可能であり、人工合成培地が含まれる。例示的な合成培地は、ダルベッコの最小必須培地（ＤＭＥＭ；Ｄｕｌｂｅｃｃｏなど、Ｖｉｒｏｌ．８：３９６（１９５９））に、４．５ｇ／Ｌのグルコース、０～２０ｍＭのグルタミン、０～２０％のウシ胎児血清、ｐｐｍ量のいくつかの重金属（例えば、Ｃｕ、Ｍｎ、Ｆｅ、又はＺｎ）又は／及び塩形態で加えた重金属、並びに消泡剤（例えば、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロック共重合体）を加えたものである。

【０２７２】

更に、細胞融合技術以外に、下記の方法によっても抗体を生成するための細胞株を構築することができる。例えば、発がん性ＤＮＡによるＢリンパ球の直接的トランスフォーメーション、又は発がん性ウイルス、例えばエプスタイン－バールウイルス（ＥＢＶ、ヒトヘルペスウイルス４（ＨＨＶ－４）としても知られている。）若しくはカポシ肉腫関連ウイルス（ＫＳＨＶ）のトランスフェクションがある（詳しくは、米国特許番号４３４１７６１；４３９９１２１；４４２７７８３；４４４４８８７；４４５１５７０；４４６６９１７；４４７２５００；４４９１６３２；４４９３８９０を参照）。モノクローナル抗体は、既知の方法に基づいて、抗受容体ペプチド、又は末端カルボキシル基含有ペプチドにより調製されることができる（詳しくは、Ｎｉｍａｎ等Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８０：４９４９－４９５３（１９８３）；Ｇｅｙｓｅｎ 等Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８２：１７８－１８２（１９８５）；Ｌｅｉ等Ｂｉｏ

ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ３４（２０）：６６７５－６６８８（１９９５）を参照）。通常、抗受容体ポリペプチド又はポリペプチド類似体は、モノクローナル抗体の抗受容体ポリペプチドを調製するための免疫原として、単独で、又は架橋免疫原性担体に共役させて使用することができる。

【０２７３】

本発明の結合分子としてのモノクローナル抗体を製造するために、他の周知の製造方法も多数ある。そのうち、特に注目されたのは、完全ヒト抗体の製造方法である。ファージディスプレイ技術は、親和性選択によって完全ヒト抗体ライブラリから、既知の抗原に特異的に結合する完全ヒト抗体を得られる。文献には、ファージディスプレイ技術そのもの、ベクトルの構築、及びライブラリのスクリーニングについて詳しい記載がある。詳しくは、Ｄｅｎｔｅ等 Ｇｅｎｅ．１４８（１）：７－１３（１９９４）；Ｌｉｔｔｌｅ等 Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ Ａｄｖ．１２（３）：５３９－５５（１９９４）；Ｃｌａｃｋｓｏｎ等 Ｎａｔｕｒｅ ３５２：２６４－６２８（１９９１）；Ｈｕｓｅ等 Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４６：１２７５－１２８１（１９８９）を参照。

【０２７４】

ハイブリドーマ技術を用いてヒト以外の他の種（例：マウス）から得られたモノクローナル抗体について、ヒトに投与した場合にヒト抗マウス抗体を避けるために、ヒト化することができる。そのうち、抗体のヒト化に関してよく知られている方法は、相補性決定領域の移植及びリモデリングである。詳しくは、米国特許第５，８５９，２０５号及び第６，７９７，４９２号；Ｌｉｕ等，Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｒｅｖ．２２２：９－２７（２００８）；Ａｌｍａｇｒｏ等，Ｆｒｏｎｔ Ｂｉｏｓｃｉ．１；１３：１６１９－３３（２００８）；Ｌａｚａｒ等，Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ．４４（８）：１９８６－９８（２００７）；Ｌｉ等 Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．１０３（１０）：３５５７－６２（２００６）を参照。前記文献の開示は参照として組み込まれる。完全ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン軽鎖及び重鎖の大部分を保有するトランスジェニックマウス、ウサギ、サルその他の哺乳動物に対し抗原免疫を行うことにより調製することができる。このようなマウスの例として、Ｘｅｎｏｍｏｕｓｅ（Ａｂｇｅｎｉｘ，Ｉｎｃ．），ＨｕＭａｂ－Ｍｏｕｓｅ（Ｍｅｄａｒｅｘ／ＢＭＳ），ＶｅｌｏｃｉＭｏｕｓｅ（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ）がいる。詳しくは、米国特許第６，５９６，５４１号、６，２０７，４１８号、６，１５０，５８４号、６，１１１，１６６号、６，０７５，１８１号、５，９２２，５４５号、５，６６１，０１６号、５，５４５，８０６号、５，４３６，１４９号及び５，５６９，８２５号を参照。ヒトの治療の過程では、マウス抗体可変領域遺伝子及びヒト抗体定常領域遺伝子を統合して構築されたキメラ抗体がヒトの体内で産生する免疫原性は、マウス抗体よりもはるかに低くなる（Ｋｉｐｒｉｙａｎｏｖ等，Ｍｏｌ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２６：３９－６０（２００４）；Ｈｏｕｄｅｂｉｎｅ，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１３：６２５－９（２００２））。前記文献の開示は参照として組み込まれる。更に、抗体可変領域の部位に特異的突然変異誘発をすることにより、抗体親和性及び特異性を向上させることができる（Ｂｒａｎｎｉｇａｎ等，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．３：９６４－７０（２００２)；Ａｄａｍｓ等，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ．２３１：２４９－６０（１９９９））。抗体の定常領域を一部置き換えて、免疫エフェクター細胞との親和性を効果的に促進することによって、細胞毒性効果を増強することができる。

【０２７５】

悪性細胞抗原に対する免疫特異的抗体は、商業ルート又はいくつかの常用の技術方法、例えば化学合成又は組換え発現技術により得ることができる。同様に、悪性細胞抗原に対する免疫特異的抗体をコードするヌクレオチド配列は、ＧｅｎＢａｎｋデータベース又は他の類似のデータベースという商業ルート、公知文献、又はルーチンのクローニング及びシークエンシングにより得ることができる。

【０２７６】

抗体以外に、ポリペプチドまたはタンパク質は同様に結合分子として、標的細胞表面の

対応する受容体又はエピトープと結合、ブロック、攻撃または他の手段によって相互作用する。これらのペプチドまたはタンパク質がエピトープまたはその対応する受容体に特異的に結合できる限り、それらは免疫グロブリンファミリーに属している必要がない。これらのポリペプチドも、ファージディスプレイ抗体と類似の技術により単離される（Ｓｚａｒｄｅｎｉｎｇｓ，Ｊ Ｒｅｃｅｐｔ Ｓｉｇｎａｌ Ｔｒａｎｓｄｕｃｔ Ｒｅｓ．２００３；２３（４）：３０７－４９）。ランダムペプチドライブラリーから得られたペプチド断片は抗体及び抗体断片の応用と類似のものである。ポリペプチド又はタンパク質分子が、結合分子を介していくつかの巨大分子又は媒体と接続することによってその抗原結合特異性を維持する。これら巨大分子は、これらに限られないが、アルブミン、ポリマー、リポソーム、ナノ粒子、又はデンドリマーを含む。

【０２７７】

がん、自己免疫性疾患、及び感染性疾患を治療するために、本発明の連結体による薬物の結合に用いられる抗体には、これらに限られないが、例えば、以下を含む：３Ｆ８（抗ＧＤ２抗体）、アバゴボマブ（抗ＣＡ－１２５抗体）、アブシキシマブ（抗ＣＤ４１抗体（インテグリンα－ＩＩｂ））、アダリムマブ（抗ＴＮＦ－α抗体）、アダリムマブ（抗ＥｐＣＡＭ抗体、ＣＤ３２６）、アフェリモマブ（抗ＴＮＦ－α）；アフツズマブ（抗ＣＤ２０抗体）、アラシズマブ ペゴル（Ａｌａｃｉｚｕｍａｂ ｐｅｇｏｌ）（抗ＶＥＧＦＲ２抗体）、ＡＬＤ５１８（抗ＩＬ－６抗体）、アレムツズマブ（別名：キャンパス、マブキャンパス、抗ＣＤ５２抗体）、アルツモマブ（抗ＣＥＡ抗体）、アナツモマブ（抗ｔａｇ－７２抗体）、アンルキンズマブ（ＩＭＡ－６３８、抗ＩＬ－１３抗体）、アポリズマブ（抗－ＨＬＡ－ＤＲ抗体）、アルシツモマブ（抗ＣＥＡ抗体）、アセリズマブ（抗Ｌ－セレクチン（ＣＤ６２Ｌ）抗体）、アトリズマブ（Ａｔｌｉｚｕｍａｂ）（別名：トシリズマブ、アクテムラ、Ｒｏアクテムラ、抗ＩＬ－６受容体抗体）、アトロリムマブ（Ａｔｏｒｏｌｉｍｕｍａｂ）（抗アカゲザル因子抗体）、バピネオズマブ（抗β－アミロイド抗体）、バシリキシマブ（シムレクト、抗ＣＤ２５（ＩＬ－２受容体α鎖）抗体）、バビツキシマブ（Ｂａｖｉｔｕｘｉｍａｂ）（抗ホスファチジルセリン抗体）、ベクツモマブ（Ｂｅｃｔｕｍｏｍａｂ）（別名：ＬｙｍｐｈｏＳｃａｎ、抗ＣＤ２２抗体）、ベリムマブ（別名：ＢＥＮＬＹＳＴＡ、ＬｙｍｐｈｏＳｔａｔ－Ｂ、抗ＢＡＦＦ抗体）、ベンラリズマブ（Ｂｅｎｒａｌｉｚｕｍａｂ）（抗ＣＤ１２５抗体）、ベルチリムマブ（抗ＣＣＬ１１（エオタキシン－１）抗体）、ベシレソマブ（別名：Ｓｃｉｎｔｉｍｕｎ、抗ＣＥＡ関連抗原抗体）、ベバシズマブ（別名：アバスチン、抗ＶＥＧＦ抗体）、ビシロマブ（別名：ＦｉｂｒｉＳｃｉｎｔ、抗フィブリンＩＩβ鎖抗体）、ビバツゾマブ（抗ＣＤ４４ｖ６抗体）、ブリナツモマブ（ｂｌｉｎａｔｕｍｏｍａｂ）（別名：ＢｉＴＥ、抗ＣＤ１９抗体）、ブレンツキシマブ（Ｂｒｅｎｔｕｘｉｍａｂ）（ｃＡＣ１０、抗ＣＤ３０ＴＮＦＲＳＦ８抗体）、ブリアキヌマブ（Ｂｒｉａｋｉｎｕｍａｂ）（抗ＩＬ－１２、ＩＬ－２３抗体）、カナキヌマブ（別名：Ｉｌａｒｉｓ、抗ＩＬ－１抗体）、カンツズマブ（別名：Ｃ２４２、抗ＣａｎＡｇ抗体）、カプロマブ（Ｃａｐｒｏｍａｂ）、カツマキソマブ（別名：ｒｅｍｏｖａｂ、抗ＥｐＣＡＭ、抗ＣＤ３抗体）、ＣＣ４９（抗ＴＡＧ－７２抗体）、セデリズマブ（Ｃｅｄｅｌｉｚｕｍａｂ）（抗ＣＤ４抗体）、セルトリズマブペゴル（別：ＣＩＭＺＩＡ、抗ＴＮＦ－α抗体）、セツキシマブ（別名：エルビタックス、ＩＭＣ－Ｃ２２５、抗ＥＧＦＲ抗体）、シタツズマブ（抗ＥｐＣＡＭ抗体）、シクスツムバム（Ｃｉｘｕｔｕｍｕｍａｂ）（抗ＩＧＦ－１抗体）、クレノリキシマブ（抗ＣＤ４抗体）、クリバツズマブ（Ｃｌｉｖａｔｕｚｕｍａｂ）（抗ＭＵＣ１抗体）、コナツムマブ（Ｃｏｎａｔｕｍｕｍａｂ）（抗ＴＲＡＩＬ－Ｒ２抗体）、ＣＲ６２６１（抗Ａ型インフルエンザ赤血球凝集素抗体）、ダセツズマブ（Ｄａｃｅｔｕｚｕｍａｂ）（抗ＣＤ４０抗体）、ダクリズマブ（別名：Ｚｅｎａｐａｘ、抗ＣＤ２５Ｃ（ＩＬ－２受容体のα鎖）抗体）、ダラツムマブ（Ｄａｒａｔｕｍｕｍａｂ）（抗ＣＤ３８（サイクリックＡＤＰリボースヒドロラーゼ）抗体）、デノスマブ（別名：Ｐｒｏｌｉａ、抗ＲＡＮＫＬ抗体）、デツモマブ（抗Ｂ－リンパ腫細胞抗体）、ドルリモマブ、ドルキシズマブ（Ｄｏｒｌｉｘｉｚｕｍａｂ）、エクロメキシマブ（Ｅｃｒｏｍｅｘｉｍａｂ）（抗ＧＤ３ガングリオシ

ド抗体）、エクリズマブ（別名：Ｓｏｌｉｒｉｓ、抗Ｃ５抗体）、エドバコマブ（抗エンドトキシン抗体）、エドレコロマブ（別名：Ｐａｎｏｒｅｘ、ＭＡｂ１７－Ａ１、抗ＥｐＣＡＭ抗体）、エファリズマブ（別名：Ｒａｐｔｉｖａ、抗ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ）抗体）、エファングマブ（Ｅｆｕｎｇｕｍａｂ）（別名：Ｍｙｃｏｇｒａｂ、抗Ｈｓｐ９０抗体）、エロツズマブ（Ｅｌｏｔｕｚｕｍａｂ）（抗ＳＬＡＭＦ７抗体）、エルシリモマブ（Ｅｌｓｉｌｉｍｏｍａｂ）（抗ＩＬ－６抗体）、エンリモマブペゴル（抗ＩＣＡＭ－１（ＣＤ５４）抗体）、エピツモマブ（Ｅｐｉｔｕｍｏｍａｂ）（抗エピシアリン抗体）、エプラツズマブ（抗ＣＤ２２抗体）、エルリズマブ（Ｅｒｌｉｚｕｍａｂ）（抗ＩＴＧＢ２（ＣＤ１８）抗体）、エルツマキソマブ（Ｅｒｔｕｍａｘｏｍａｂ）（別名：Ｒｅｘｏｍｕｎ、抗ＨＥＲ２／ｎｅｕ、ＣＤ３抗体）、エタラシズマブ（別名：Ａｂｅｇｒｉｎ、抗インテグリンαｖβ３）、エクシビビルマブ（抗Ｂ型肝炎表面抗原抗体（ＨＢｓ抗体））、ファノレソマブ（Ｆａｎｏｌｅｓｏｍａｂ）（別名：ＮｅｕｔｒｏＳｐｅｃ、抗ＣＤ１５抗体）、ファラリモマブ抗体（ｆａｒａｌｉｍｏｍａｂ）（抗インターフェロン受容体抗体）、ファルレツズマブ（Ｆａｒｌｅｔｕｚｕｍａｂ）（抗葉酸受容体１抗体）、フェルビズマブ（Ｆｅｌｖｉｚｕｍａｂ）（ＲＳウイルスに対する抗体）、フェザキヌマブ（Ｆｅｚａｋｉｎｕｍａｂ）（抗ＩＬ－２２抗体）、フィギツムマブ（Ｆｉｇｉｔｕｍｕｍａｂ）（抗ＩＧＦ－１受容体抗体）、フォントリズマブ（Ｆｏｎｔｏｌｉｚｕｍａｂ）（抗ＩＦＮ－γ抗体）、フォラビルマブ（Ｆｏｒａｖｉｒｕｍａｂ）（抗狂犬病ウイルス糖タンパク質抗体）、フレソリムマブ（Ｆｒｅｓｏｌｉｍｕｍａｂ）（抗ＴＧＦ－β抗体）、ガリキシマブ（Ｇａｌｉｘｉｍａｂ）（抗ＣＤ８０抗体）、ガンテネルマブ（Ｇａｎｔｅｎｅｒｕｍａｂ）（抗βアミロイド抗体）、ガビリモマブ（Ｇａｖｉｌｉｍｏｍａｂ）（抗ＣＤ１４７（ｂａｓｉｇｉｎ）抗体）、ゲムツズマブ（抗ＣＤ３３抗体）、ギレンツシキマブ（Ｇｉｒｅｎｔｕｘｉｍａｂ）（抗炭酸脱水酵素９抗体）、グレムバツムマブ（Ｇｌｅｍｂａｔｕｍｕｍａｂ）（別名：ＣＲ０１１、抗ＧＰＮＭＢ抗体）、ゴリムマブ（別名：Ｓｉｍｐｏｎｉ、抗ＴＮＦ－α抗体）、ゴミリキシマブ（Ｇｏｍｉｌｉｘｉｍａｂ）（抗ＣＤ２３Ｃ（ＩｇＥレセプター）抗体）、イバリズマブ（Ｉｂａｌｉｚｕｍａｂ）（抗ＣＤ４抗体）、イブリツモマブ（Ｉｂｒｉｔｕｍｏｍａｂ）（抗ＣＤ２０抗体）、イゴボマブ（Ｉｇｏｖｏｍａｂ）（別名：Ｉｎｄｉｍａｃｉｓ－１２５、抗ＣＡ－１２５抗体）、イムシロマブ（ｉｍｃｉｒｏｍａｂ）（別名：Ｍｙｏｓｃｉｎｔ、抗心筋ミオシン抗体）、インフリキシマブ（別名：Ｒｅｍｉｃａｄｅ、抗ＴＮＦ－α抗体）、インテツムマブ（Ｉｎｔｅｔｕｍｕｍａｂ）（抗ＣＤ５１抗体）、イノリモマブ（Ｉｎｏｌｉｍｏｍａｂ）（抗ＣＤ２５（ＩＬ－２受容体α鎖）抗体）、イノツズマブ（Ｉｎｏｔｕｚｕｍａｂ）（抗ＣＤ２２抗体）、イピリムマブ（抗ＣＤ１５２抗体）、イラツムマブ（Ｉｒａｔｕｍｕｍａｂ）（抗ＣＤ３０（ＴＮＦＲＳＦ８）抗体）、ケリキシマブ（Ｋｅｌｉｘｉｍａｂ）（抗ＣＤ４抗体）、ラベツズマブ（別名：ＣＥＡ－Ｃｉｄｅ、抗ＣＥＡ抗体）、レブリキズマブ（Ｌｅｂｒｉｋｉｚｕｍａｂ）（抗ＩＬ－１３抗体）、レマレソマブ（Ｌｅｍａｌｅｓｏｍａｂ）（抗ＮＣＡ－９０（顆粒球抗原）抗体）、レルデリムマブ（Ｌｅｒｄｅｌｉｍｕｍａｂ）（抗ＴＧＦβ－２抗体）、レクサツムマブ（Ｌｅｘａｔｕｍｕｍａｂ）（抗ＴＲＡＩＬ－Ｒ２抗体）、リビビルマブ（Ｌｉｂｉｖｉｒｕｍａｂ）（抗Ｂ型肝炎表面抗原抗体）、リンツズマブ（Ｌｉｎｔｕｚｕｍａｂ）（抗ＣＤ３３抗体）、ルカツムマブ（Ｌｕｃａｔｕｍｕｍａｂ）（抗ＣＤ４０抗体）、ルミリキシマブ（Ｌｕｍｉｌｉｘｉｍａｂ）（抗ＣＤ２３（ＩｇＥレセプター）抗体）、マパツムマブ（抗ＴＲＡＩＬ－Ｒ１抗体）、マスリモマブ（Ｍａｓｌｉｍｏｍａｂ）（抗Ｔ細胞受容体抗体）、マツズマブ（Ｍａｔｕｚｕｍａｂ）（抗ＥＧＦＲ抗体）、メポリズマブ（別名：Ｂｏｓａｔｒｉａ、抗ＩＬ－５抗体）、メテリムマブ（Ｍｅｔｅｌｉｍｕｍａｂ）（抗ＴＧＦβ－１抗体）、ミラツズマブ（Ｍｉｌａｔｕｚｕｍａｂ）（抗ＣＤ７４抗体）、ミンレツモマブ（Ｍｉｎｒｅｔｕｍｏｍａｂ）（抗ＴＡＧ－７２抗体）、ミツモマブ（Ｍｉｔｕｍｏｍａｂ）（別名；ＢＥＣ－２、抗ガングリオシド抗体－ＧＤ３）、モロリムマブ（Ｍｏｒｏｌｉｍｕｍａｂ）（抗アカゲザル因子抗体）、モタビズマブ（Ｍｏｔａｖｉｚｕｍａｂ）（別名：Ｎｕｍａｘ、抗ＲＳウイルス抗体）、ムロモナブ（Ｍｕｒｏｍｏｎａｂ）－ＣＤ３（

別名：Ｏｒｔｈｏｃｌｏｎｅ　ＯＫＴ３、抗ＣＤ３抗体）、ナコロマブ（Ｎａｃｏｌｏｍａｂ）（抗Ｃ２４２抗体）、ナプツモマブ（Ｎａｐｔｕｍｏｍａｂ）（抗５Ｔ４抗体）、ナタリズマブ（別名：Ｔｙｓａｂｒｉ、抗インテグリンα４抗体）、ネバクマブ（Ｎｅｂａｃｕｍａｂ）（抗エンドトキシン抗体）、ネシツムマブ（Ｎｅｃｉｔｕｍｕｍａｂ）（抗ＥＧＦＲ抗体）、ネレリモマブ（Ｎｅｒｅｌｉｍｏｍａｂ）（抗ＴＮＦ－α抗体）、ニモツズマブ（別名：Ｔｈｅｒａｃｉｍ、Ｔｈｅｒａｌｏｃ、抗ＥＧＦＲ抗体）、ノフェツモマブ（Ｎｏｆｅｔｕｍｏｍａｂ）、オクレリズマブ（抗ＣＤ２０抗体）、オデュリモマブ（別名：Ａｆｏｌｉｍｏｍａｂ、抗ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ）抗体）、オファツムマブ（別名：Ａｒｚｅｒｒａ、抗ＣＤ２０抗体）、オララツマブ（Ｏｌａｒａｔｕｍａｂ）（抗ＰＤＧＦ－Ｒα抗体）、オマリズマブ（Ｏｍａｌｉｚｕｍｕｂａ）（別名：Ｘｏｌａｉｒ、抗ＩｇＥＦｃ領域抗体）、オポルツズマブ（Ｏｚｕｍａｂ）（抗ＥｐＣＡＭ抗体）、オレゴボマブ（Ｏｒｅｇｏｖｏｍａｂ）（別名：ＯｖａＲｅｘ、抗ＣＡ－１２５抗体）、オテリキシズマブ（Ｏｔｅｌｉｘｉｚｕｍａｂ）（抗ＣＤ３抗体）、パギバキシマブ（Ｐａｇｉｂａｘｉｍａｂ）（抗ＬＴＡ抗体）、パリビズマブ（別名：Ｓｙｎａｇｉｓ、Ａｂｂｏｓｙｎａｇｉｓ、抗ＲＳウイルス抗体）、パニムマブ（別名：Ｖｅｃｔｉｂｉｘ、ＡＢＸ－ＥＧＦ、抗ＥＧＦＲ抗体）、パノバクマブ（Ｐａｎｏｂａｃｕｍａｂ）（抗緑膿菌抗体）、パスコリズマブ（Ｐａｓｃｏｌｉｚｕｍａｂ）（抗ＩＬ－４抗体）、ペムツモマブ（Ｐｅｍｔｕｍｏｍａｂ）（別名：Ｔｈｅｒａｇｙｎ、抗ＭＵＣ１抗体）、ペルツズマブ（別名：Ｏｍｎｉｔａｒｇ、２Ｃ４、抗ＨＥＲ２／ｎｅｕ抗体）、ペクセリズマブ（Ｐｅｘｅｌｉｚｕｍａｂ）（抗Ｃ５抗体）、ピンツモマブ（Ｐｉｎｔｕｍｏｍａｂ）（抗腺癌抗原抗体）、プリリキシマブ（Ｐｒｉｌｉｘｉｍａｂ）（抗ＣＤ４抗体）、プリツムマブ（ｐｒｉｔｕｍｕｍａｂ）（抗ビメンチン抗体）、ＰＲＯ１４０（抗ＣＣＲ５抗体）、ラコツモマブ（ｒａｃｏｔｕｍｏｍａｂ）（別名：１Ｅ１０、抗（Ｎ－グリコリルノイラミン酸（ＮｅｕＧｃ，ＮＧＮＡ）－ガングリオシド（ＧＭ３）抗体）、ラフィビルマブ（Ｒａｆｉｖｉｒｕｍａｂ）（抗狂犬病ウイルス糖タンパク抗体）、ラムシルマブ（Ｒａｍｕｃｉｒｕｍａｂ）（抗ＶＥＧＦＲ２抗体）、ラニビズマブ（別名：Ｌｕｃｅｎｔｉｓ、抗ＶＥＧＦ－Ａ抗体）、ラキシバクマブ（Ｒａｘｉｂａｃｕｍａｂ）（抗炭疽菌毒素、防御抗原抗体）、レガビルマブ（Ｒｅｇａｖｉｒｕｍａｂ）（抗ＣＭＶ糖タンパク質Ｂ抗体）、レスリズマブ（Ｒｅｓｌｉｚｕｍａｂ）（抗ＩＬ－５抗体）、リロツムマブ（ｒｉｌｏｔｕｍｕｍａｂ）（抗ＨＧＦ抗体）、リツキシマブ（別名：ＭａｂＴｈｅｒａ、Ｒｉｔｕｘａｎｍａｂ、抗ＣＤ２０抗体）、ロバツムマブ（Ｒｏｂａｔｕｍｕｍａｂ）（抗ＩＧＦ－１受容体抗体）、ロンタリズマブ（Ｒｏｎｔａｌｉｚｕｍａｂ）（抗ＩＦＮ－α抗体）、ロベリズマブ（Ｒｏｖｅｌｉｚｕｍａｂ）（別名：ＬｅｕｋＡｒｒｅｓｔ、抗ＣＤ１１、ＣＤ１８抗体）、ルプリズマブ（Ｒｕｐｌｉｚｕｍａｂ）（別名：Ａｎｔｏｖａ、抗ＣＤ１５４（ＣＤ４０Ｌ）抗体）、サツモマブ（Ｓａｔｕｍｏｍａｂ）（抗ＴＡＧ－７２抗体）、セビルマブ（Ｓｅｖｉｒｕｍａｂ）（抗ＣＭＶ抗体）、シブロツズマブ（抗ＦＡＰ抗体）、シファリムマブ（Ｓｉｆａｌｉｍｕｍａｂ）（抗ＩＦＮ－α抗体）、シルツキシマブ（Ｓｉｌｔｕｘｉｍａｂ）（抗ＩＬ－６抗体）、シプリズマブ（抗ＣＤ２抗体）、（スマート）ＭＩ９５（抗ＣＤ３３抗体）、ソラネツマブ（ｓｏｌａｎｅｚｕｍａｂ）（抗β－アミロイド抗体）、ソネプシズマブ（Ｓｏｎｅｐｃｉｚｕｍａｂ）（抗スフィンゴシン－１－リン酸抗体）、ソンツズマブ（Ｓｏｎｔｕｚｕｍａｂ）（抗エピシアリン抗体）、スタムルマブ（Ｓｔａｍｕｌｕｍａｂ）（抗ミオスタチン抗体）、スレソマブ（ｓｕｌｅｓｏｍａｂ）（別名：ＬｅｕｋｏＳｃａｎ、（抗ＮＣＡ－９０（顆粒球抗原）抗体））、タカツズマブ（Ｔａｃａｔｕｚｕｍａｂ）（抗α－フェトプロテイン抗体）、タドシズマブ（ｔａｄｏｃｉｚｕｍａｂ）（抗インテグリンαＩＩｂβ３抗体）、タリズマブ（抗ＩｇＥ抗体）、タネズマブ（ｔａｎｅｚｕｍａｂ）（抗ＮＧＦ抗体）、タプリツモマブ（ｔａｐｌｉｔｕｍｏｍａｂ）（抗ＣＤ１９抗体）、テフィバズマブ（Ｔｅｆｉｂａｚｕｍａｂ）（別名：Ａｕｒｅｘｉｓ、抗クランピング因子Ａ抗体）、テリモマブ（Ｔｅｌｉｍｏｍａｂ）、テナツモマブ（Ｔｅｎａｔｕｍｏｍａｂ）（抗テネイシンＣ抗体）、テ

ネリキシマブ（Ｔｅｎｅｌｉｘｉｍａｂ）（抗ＣＤ４０抗体）、テプリズマブ（Ｔｅｐｌｉｚｕｍａｂ）（抗ＣＤ３抗体）、ＴＧＮ１４１２（抗ＣＤ２８抗体）、チシリムマブ（別名：Ｔｒｅｍｅｌｉｍｕｍａｂ、抗ＣＴＬＡ－４抗体）、ティガツズマブ（Ｔｉｇａｔｕｚｕｍａｂ）（抗ＴＲＡＩＬ－Ｒ２抗体）、ＴＮＸ－６５０（抗ＩＬ－１３抗体）、トシリズマブ（別名Ａｔｌｉｚｕｍａｂ、Ａｃｔｅｍｒａ、ＲｏＡｃｔｅｍｒａ、（抗ＩＬ－６受容体抗体）、トラリズマブ（Ｔｏｒａｌｉｚｕｍａｂ）（抗ＣＤ１５４（ＣＤ４０Ｌ）抗体）、トシツモマブ（抗ＣＤ２０抗体）、トラスツズマブ（別名：Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ、抗ＨＥＲ２／ｎｅｕ抗体）、トレメリムマブ（Ｔｒｅｍｅｌｉｍｕｍａｂ）（抗ＣＴＬＡ－４抗体）、ツコツズマブセルモロイキン（Ｔｕｃｏｔｕｚｕｍａｂ ｃｅｌｍｏｌｅｕｋｉｎ）（抗ＥｐＣＡＭ抗体）、ツビルマブ（ｔｕｖｉｒｕｍａｂ）（抗Ｂ型肝炎抗体）、ウルトキサズマブ（Ｕｒｔｏｘａｚｕｍａｂ）（抗大腸菌抗体）、ウステキヌマブ（Ｕｓｔｅｋｉｎｕｍａｂ）（別名：Ｓｔｅｌａｒａ、抗ＩＬ－１２、ＩＬ－２３抗体）、バパリキシマブ（Ｖａｐａｌｉｘｉｍａｂ）（抗ＡＯＣ３（ＶＡＰ－１）抗体）、ベドリズマブ（Ｖｅｄｏｌｉｚｕｍａｂ）、（抗インテグリンα４β７抗体）、ベルツズマブ（抗ＣＤ２０抗体）、ベパリモマブ（Ｖｅｐａｌｉｍｏｍａｂ）（抗ＡＯＣ３（ＶＡＰ－１））抗体）、ビシリズマブ（別名：Ｎｕｖｉｏｎ、抗ＣＤ３抗体）、ビタキシン（抗血管新生インテグリンａｖｂ３抗体）、ボロシキシマブ（Ｖｏｌｏｃｉｘｉｍａｂ）（抗インテグリンα５β１）、ボツムマブ（Ｖｏｔｕｍｕｍａｂ）（別名：ＨｕｍａＳＰＥＣＴ、抗腫瘍抗原ＣＴＡＡ１６．８８抗体）、ザルツムマブ（別名：ＨｕＭａｘ－ＥＧＦｒ、（抗ＥＧＦＲ抗体）、ザノリムマブ（別名：ＨｕＭａｘ－ＣＤ４、抗ＣＤ４抗体）、ジラリムマブ（Ｚｉｒａｌｉｍｕｍａｂ）（抗ＣＤ１４７（基本免疫グロブリン）抗体）、ゾリモマブ（ｚｏｌｉｍｏｍａｂ）（抗ＣＤ５抗体）、エタネルセプト（登録商標「Ｅｎｂｒｅｌ」）、アレファセプト（Ａｌｅｆａｃｅｐｔ）（登録商標「Ａｍｅｖｉｖｅ」）、アバタセプト（登録商標「Ｏｒｅｎｃｉａ」）、リロナセプト（Ｒｉｌｏｎａｃｅｐｔ）（Ａｒｃａｌｙｓｔ）、１４Ｆ７［抗ＩＲＰ－２（鉄調節タンパク質２）抗体］、１４Ｇ２ａ（Ｎａｔ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．から黒色腫及び固形腫瘍のための抗ガングリオシドＧＤ２抗体）、Ｊ５９１（Ｗｅｉｌｌ Ｃｏｒｎｅｌｌ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｓｃｈｏｏｌから前立腺癌を治療するための抗ＰＳＭＡ抗体、）、２２５．２８Ｓ［黒色腫のための抗ＨＭＷ－ＭＡＡ（高分子量黒色腫関連抗原）抗体、Ｓｏｒｉｎ Ｒａｄｉｏｆａｒｍａｃｉ Ｓ．Ｒ．Ｌ．（ミラノ、イタリア）］、ＣＯＬ－１（Ｎａｔ． Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．から大腸癌及び胃癌のための抗ＣＥＡＣＡＭ３抗体、ＣＧＭ１）、ＣＹＴ－３５６（登録商標「Ｏｎｃｏｌｔａｄ」、前立腺癌）、ＨＮＫ２０（Ｏｒａ Ｖａｘ Ｉｎｃ．からＲＳウイルスのための）、ＩｍｍｕＲＡＩＴ（ＩＭＭＵＮＯＭＥＤＩＣＳから非ホジキンリンパ腫のための）、Ｌｙｍ－１（抗ＨＬＡ－ＤＲ１０抗体、Ｐｅｒｅｇｒｉｎｅ Ｐｈａｒｍから腫瘍のため）、ＭＡＫ－１９５Ｆ［Ａｂｂｏｔｔ／Ｋｎｏｌｌから敗血症、毒素ショックのための抗ＴＮＦ（腫瘍壊死因子；ＴＮＦＡ、ＴＮＦ－α；ＴＮＦＳＦ２）抗体］、ＭＥＤＩ－５００［別名：Ｔ１０Ｂ９、ＭｅｄＩｍｍｕｎｅ Ｉｎｃから移植片対宿主病のための抗ＣＤ３抗体、ＴＲαβ（Ｔ細胞受容体α／β）、］、ＲＩＮＧＳＣＡＮ［Ｎｅｏｐｒｏｂｅ Ｃｏｒｐ．から乳癌、結腸癌及び結腸直腸癌のための抗ＴＡＧ７２（腫瘍関連糖タンパク質７２）抗体）］、Ａｖｉｃｉｄｉｎ（抗ＥＰＣＡＭ（上皮細胞接着分子）抗体）、抗ＴＡＣＳＴＤ１（腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー１）抗体、抗ＧＡ７３３－２（胃腸腫瘍関連タンパク質２）抗体、抗ＥＧＰ－２（上皮糖タンパク質２）抗体；抗ＫＳＡ抗体；ＫＳ１／４抗原；Ｍ４Ｓ；腫瘍抗原１７－１Ａ；ＮｅｏＲｘ Ｃｏｒｐ．から結腸癌、卵巣癌、前立腺癌、及び非ホジキンリンパ腫のためのＣＤ３２６；ＬＹＭＰＨＯＣＩＤＥ（ＩＭＭＵＮＯＭＥＤＩＣＳ、ＮＪ）、スマートＩＤ１０（Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｓｉｇｎ Ｌａｂｓ）、Ｏｎｃｏｌｙｍ（Ｔｅｃｈｎｉｃｌｏｎｅ Ｉｎｃ、ＣＡ）、Ａｌｌｏｍｕｎｅ（ＢｉｏＴｒａｎｓｐｌａｎｔ、ＣＡ）、抗ＶＥＧＦ抗体（ジェネンテック、ＣＡ）；ＣＥＡｃｉｄｅ（Ｉｍｍｕｎｏｍｅｄｉｃｓ、ＮＪ）、ＩＭＣ－１Ｃ１１（ＩｍＣｌｏｎｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ、ＮＪ）、並びにセツキシマブ（ＩｍＣｌｏｎｅ、ＮＪ）。

【０２７８】
結合リガンドとして機能する他の抗体には、以下の抗原に対する抗体が含まれるが、これらに限定されない：アミノペプチダーゼＮ（ＣＤ１３）、アネキシンＡ１、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ２７６、様々な癌）、ＣＡ１２５（卵巣）、ＣＡ１５－３（癌腫）、ＣＡ１９－９（癌腫）、Ｌ６（癌腫）、ルイスＹ（癌腫）、ルイスＸ（癌腫）、α－フェトプロテイン（癌腫）、ＣＡ２４２（大腸直腸）、胎盤アルカリホスファターゼ（癌腫）、前立腺特異抗原（前立腺）、前立腺酸性ホスファターゼ（前立腺）、上皮成長因子（癌腫）、ＣＤ２（ホジキン病、ＮＨＬリンパ腫、多発性骨髄腫）、ＣＤ３ε（Ｔ細胞リンパ腫、肺癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、自己免疫疾患、悪性腹水）、ＣＤ１９（Ｂ細胞悪性腫瘍）、ＣＤ２０（非ホジキンリンパ腫）、ＣＤ２２（白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、全身性エリテマトーデス）、ＣＤ３０（ホジキンリンパ腫）、ＣＤ３３（白血病、自己免疫疾患）、ＣＤ３８（多発性骨髄腫）、ＣＤ４０（リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病（ＣＬＬ））、ＣＤ５１（転移性黒色腫、肉腫）、ＣＤ５２（白血病）、ＣＤ５６（小細胞肺癌、卵巣癌、メルケル細胞癌及び液性腫瘍、多発性骨髄腫）、ＣＤ６６ｅ（癌）、ＣＤ７０（転移性腎細胞癌及び非ホジキンリンパ腫）、ＣＤ７４（多発性骨髄腫）、ＣＤ８０（リンパ腫）、ＣＤ９８（癌）、ムチン（癌腫）、ＣＤ２２１（固形腫瘍）、ＣＤ２２７（乳癌、卵巣癌）、ＣＤ２６２（非小細胞肺癌及び他の癌）、ＣＤ３０９（卵巣癌）、ＣＤ３２６（固形腫瘍）、ＣＥＡＣＡＭ３（結腸直腸癌、胃癌）、ＣＥＡＣＡＭ５（癌胎児性抗原；ＣＥＡ、ＣＤ６６ｅ）（乳癌、結腸直腸癌及び肺癌）、ＤＬＬ４（Δ－ｌｉｋｅ－４）、ＥＧＦＲ（上皮成長因子受容体、種々の癌）、ＣＴＬＡ４（黒色腫）、ＣＸＣＲ４（ＣＤ１８４、ヘム腫瘍、固形腫瘍）、エンドグリン（ＣＤ１０５、固形腫瘍）、ＥＰＣＡＭ（上皮細胞接着分子、膀胱、頭部、頸部、結腸癌、ＮＨＬ前立腺癌、及び卵巣癌）、ＥＲＢＢ２（上皮成長因子受容体２；肺癌、乳癌、前立腺癌）、ＦＣＧＲ１（自己免疫疾患）、ＦＯＬＲ（葉酸受容体、卵巣癌）、ＧＤ２ガングリオシド（癌）、Ｇ－２８Ｇ（細胞表面抗原糖脂質、黒色腫）、ＧＤ３イディオタイプ（癌）、熱ショックタンパク質（癌）、ＨＥＲ１（肺癌、胃癌）、ＨＥＲ２（乳癌、肺癌及び卵巣癌）、ＨＬＡ－ＤＲ１０（ＮＨＬ）、ＨＬＡ－ＤＲＢ（ＮＨＬ、Ｂ細胞白血病）、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（癌腫）、ＩＧＦ１Ｒ（インスリン様成長因子－１受容体、固形腫瘍、血液癌）、ＩＬ－２受容体（インターロイキン－２受容体、Ｔ細胞白血病及びリンパ腫）、ＩＬ－６Ｒ（インターロイキン６受容体、多発性骨髄腫、ＲＡ、キャッスルマン病、ＩＬ６依存性腫瘍）、インテグリン（種々の癌のためのαＶβ３、α５β１、α６β４、αＩＩβ３、α５β５、αＶβ５）、ＭＡＧＥ－１（癌腫）、ＭＡＧＥ－２（癌腫）、ＭＡＧＥ－３（癌腫）、ＭＡＧＥ－４（癌腫）、抗トランスフェリン受容体（癌腫）、ｐ９７（黒色腫）、ＭＳ４Ａ１（膜貫通４－ドメインファミリーＡメンバー１、非ホジキンＢ細胞リンパ腫、白血病）、ＭＵＣ１又はＭＵＣ１－ＫＬＨ（乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、気管支及び胃腸癌）、ＭＵＣ１６（ＣＡ１２５）（卵巣癌）、ＣＥＡ（結腸）、ｇｐ１００（黒色腫）、ＭＡＲＴ１（黒色腫）、ＭＰＧ（黒色腫）、ＭＳ４Ａ１（膜貫通４－ドメインファミリーＡメンバー１、小細胞肺癌、ＮＨＬ）、ヌクレオリン、神経癌遺伝子産物（癌腫）、Ｐ２１（癌腫）、抗－（Ｎ－グルコリルノイラミン酸のパラトープ（乳癌、黒色腫癌）、ＰＬＡＰ様精巣アルカリホスファターゼ（卵巣癌、精巣癌）、ＰＳＭＡ（前立腺癌）、ＰＳＡ（前立腺）、ＲＯＢＯ４、ＴＡＧ７２（腫瘍関連糖タンパク質７２、白血病（ＡＭＬ）、胃癌、結腸直腸癌、卵巣癌）、Ｔ細胞の膜貫通タンパク質（癌）、Ｔｉｅ（ＣＤ２０２ｂ）、ＴＮＦＲＳＦ１０Ｂ（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１０Ｂ、癌）、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１３Ｂ、多発性骨髄腫、ＮＨＬ、他の癌、ＲＡ及びＳＬＥ）、ＴＰＢＧ（栄養膜糖タンパク質、腎細胞癌）、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１（ＴＮＦ関連アポトーシスリガンド受容体１、リンパ腫、ＮＨＬ、結腸直腸癌、肺癌）、ＶＣＡＭ－１（ＣＤ１０６、黒色腫）、ＶＥＧＦ、ＶＥＧＦ－Ａ、ＶＥＧＦ－２（ＣＤ３０９）（種々の癌）。抗体により認識される他の腫瘍関連抗原については既に報告されている（Ｇｅｒｂｅｒ，ｅｔ ａｌ，ｍＡｂｓ １：３，２４７－２５３（２００９）；Ｎｏｖｅｌｌｉｎｏ ｅｔ ａｌ，ｃａｎｃｅｒ ｉｍｍｕｎｏｌ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅ

ｒ．５４（３），１８７－２０７（２００５）Ｆｒａｎｋｅ ｅｔ ａｌ，ｃａｎｃｅｒ ｂｉｏｔｈｅｒ ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ．２０００，１５，４５９－７６）。（Ｇｅｒｂｅｒ，ｅｔ ａｌ，ｍＡｂｓ １：３，２４７－２５３（２００９）；Ｎｏｖｅｌｌｉｎｏ ｅｔ ａｌ，Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．５４（３），１８７－２０７（２００５）．Ｆｒａｎｋｅ，ｅｔ ａｌ，Ｃａｎｃｅｒ Ｂｉｏｔｈｅｒ Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ．２０００，１５，４５９－７６を参考）。

【０２７９】

抗体様タンパク質、より好ましくは、腫瘍細胞、ウイルス感染細胞、微生物感染細胞、寄生虫感染細胞、自己免疫細胞、活性化細胞、骨髄細胞、活性化Ｔ細胞、Ｂ細胞、又はメラノサイトに対することができるＩｇＧ抗体である。より具体的には、前記抗体は、以下の抗原又は受容体のいずれか１つに対して結合することができる任意の薬剤／分子とすることができる：ＣＤ１、ＣＤ１ａ、ＣＤ１ｂ、ＣＤ１ｃ、ＣＤ１ｄ、ＣＤ１ｅ、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ３ｄ、ＣＤ３ｅ、ＣＤ３ｇ、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ６、ＣＤ７、ＣＤ８、ＣＤ８ａ、ＣＤ８ｂ、ＣＤ９、ＣＤ１０、ＣＤ１１ａ、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１１ｃ、ＣＤ１２ｗ、ＣＤ１４、ＣＤ１５、ＣＤ１６、ＣＤ１６ａ、ＣＤ１６ｂ、ＣＤｗ１７、ＣＤ１８、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２１、ＣＤ２２、ＣＤ２３、ＣＤ２４、ＣＤ２５、ＣＤ２６、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ２９、ＣＤ３０、ＣＤ３１、ＣＤ３２、ＣＤ３２ａ、ＣＤ３２ｂ、ＣＤ３３、ＣＤ３４、ＣＤ３５、ＣＤ３６、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０、ＣＤ４１、ＣＤ４２、ＣＤ４２ａ、ＣＤ４２ｂ、ＣＤ４２ｃ、ＣＤ４２ｄ、ＣＤ４３、ＣＤ４４、ＣＤ４５、ＣＤ４６、ＣＤ４７、ＣＤ４８、ＣＤ４９ｂ、ＣＤ４９ｃ、ＣＤ４９ｃ、ＣＤ４９ｄ、ＣＤ４９ｆ、ＣＤ５０、ＣＤ５１、ＣＤ５２、ＣＤ５３、ＣＤ５４、ＣＤ５５、ＣＤ５６、ＣＤ５７、ＣＤ５８、ＣＤ５９、ＣＤ６０、ＣＤ６０ａ、ＣＤ６０ｂ、ＣＤ６０ｃ、ＣＤ６１、ＣＤ６２Ｅ、ＣＤ６２Ｌ、ＣＤ６２Ｐ、ＣＤ６３、ＣＤ６４、ＣＤ６５、ＣＤ６５ｓ、ＣＤ６６、ＣＤ６６ａ、ＣＤ６６ｂ、ＣＤ６６ｃ、ＣＤ６６ｄ、ＣＤ６６ｅ、ＣＤ６６ｆ、ＣＤ６７、ＣＤ６８、ＣＤ６９、ＣＤ７０、ＣＤ７１、ＣＤ７２、ＣＤ７３、ＣＤ７４、ＣＤ７４、ＣＤ７５、ＣＤ７５ｓ、ＣＤ７６、ＣＤ７７、ＣＤ７８、ＣＤ７９、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ８０、ＣＤ８１、ＣＤ８２、ＣＤ８３、ＣＤ８４、ＣＤ８５、ＣＤ８５ａ、ＣＤ８５ｂ、ＣＤ８５ｃ、ＣＤ８５ｄ、ＣＤ８５ｅ、ＣＤ８５ｆ、ＣＤ８５ｇ、ＣＤ８５ｇ、ＣＤ８５ｉ、ＣＤ８５ｊ、ＣＤ８５ｋ、ＣＤ８５ｍ、ＣＤ８６、ＣＤ８７、ＣＤ８８、ＣＤ８９、ＣＤ９０、ＣＤ９１、ＣＤ９２、ＣＤ９３、ＣＤ９４、ＣＤ９５、ＣＤ９６、ＣＤ９７、ＣＤ９８、ＣＤ９９、ＣＤ１００、ＣＤ１０１、ＣＤ１０２、ＣＤ１０３、ＣＤ１０４、ＣＤ１０５、ＣＤ１０６、ＣＤ１０７、ＣＤ１０７ａ、ＣＤ１０７ｂ、ＣＤ１０８、ＣＤ１０９、ＣＤ１１０、ＣＤ１１１、ＣＤ１１２、ＣＤ１１３、ＣＤ１１４、ＣＤ１１５、ＣＤ１１６、ＣＤ１１７、ＣＤ１１８、ＣＤ１１９、ＣＤ１２０ａ、ＣＤ１２０ｂ、ＣＤ１２１、ＣＤ１２１ａ、ＣＤ１２１ｂ、ＣＤ１２２、ＣＤ１２３、ＣＤ１２３ａ、ＣＤ１２４、ＣＤ１２５、ＣＤ１２６、ＣＤ１２７、ＣＤ１２８、ＣＤ１２９、ＣＤ１３０、ＣＤ１３１、ＣＤ１３２、ＣＤ１３３、ＣＤ１３４、ＣＤ１３５、ＣＤ１３６、ＣＤ１３７、ＣＤ１３８、ＣＤ１３９、ＣＤ１４０、ＣＤ１４０ａ、ＣＤ１４０ｂ、ＣＤ１４１、ＣＤ１４２、ＣＤ１４３、ＣＤ１４４、ＣＤ１４５、ＣＤｗ１４５、ＣＤ１４６、ＣＤ１４７、ＣＤ１４８、ＣＤ１４９、ＣＤ１５０、ＣＤ１５１、ＣＤ１５２、ＣＤ１５３、ＣＤ１５４、ＣＤ１５５、ＣＤ１５６ａ、ＣＤ１５６ｂ、ＣＤ１５６ｃ、ＣＤ１５６ｄ、ＣＤ１５７、ＣＤ１５８、ＣＤ１５８ａ、ＣＤ１５８ｂ１、ＣＤ１５８ｂ２、ＣＤ１５８ｃ、ＣＤ１５８ｄ、ＣＤ１５８ｅ１、ＣＤ１５８ｅ２、ＣＤ１５８ｆ２、ＣＤ１５８ｇ、ＣＤ１５８ｈ、ＣＤ１５８ｉ、ＣＤ１５８ｊ、ＣＤ１５８ｋ、ＣＤ１５９、ＣＤ１５９ａ、ＣＤ１５９ｂ、ＣＤ１５９ｃ、ＣＤ１６０、ＣＤ１６１、ＣＤ１６２、ＣＤ１６３、ＣＤ１６４、ＣＤ１６５、ＣＤ１６６、ＣＤ１６７、ＣＤ１６７ａ、ＣＤ１６７ｂ、ＣＤ１６８、ＣＤ１６９、ＣＤ１７０、ＣＤ１７１、ＣＤ１７２、ＣＤ１７２ａ、ＣＤ１７２ｂ、ＣＤ１７２ｇ、ＣＤ１７３、ＣＤ１７４、ＣＤ１７５、ＣＤ１７５ｓ、ＣＤ１７６、ＣＤ１７７、ＣＤ１７８、ＣＤ１７９、Ｃ

Ｄ１７９ａ、ＣＤ１７９ｂ、ＣＤ１８０、ＣＤ１８１、ＣＤ１８２、ＣＤ１８３、ＣＤ１８４、ＣＤ１８５、ＣＤ１８６、ＣＤｗ１８６、ＣＤ１８７、ＣＤ１８８、ＣＤ１８９、ＣＤ１９０、ＣＤ１９１、ＣＤ１９２、ＣＤ１９３、ＣＤ１９４、ＣＤ１９５、ＣＤ１９６、ＣＤ１９７、ＣＤ１９８、ＣＤｗ１９８、ＣＤｗ１９９、ＣＤ２００、ＣＤ２０１、ＣＤ２０２（ａ，ｂ）、ＣＤ２０３、ＣＤ２０３ｃ、ＣＤ２０４、ＣＤ２０５、ＣＤ２０６、ＣＤ２０７、ＣＤ２０８、ＣＤ２０９、ＣＤ２１０、ＣＤｗ２１０ａ、ＣＤｗ２１０ｂ、ＣＤ２１１、ＣＤ２１２、ＣＤ２１３、ＣＤ２１３ａ１、ＣＤ２１３ａ２、ＣＤ２１４、ＣＤ２１５、ＣＤ２１６、ＣＤ２１７、ＣＤ２１８、ＣＤｗ２１８ａ、ＣＤ２１８、ＣＤ２１ｂ９、ＣＤ２２０、ＣＤ２２１、ＣＤ２２２、ＣＤ２２３、ＣＤ２２４、ＣＤ２２５、ＣＤ２２６、ＣＤ２２７、ＣＤ２２８、ＣＤ２２９、ＣＤ２３０、ＣＤ２３１、ＣＤ２３２、ＣＤ２３３、ＣＤ２３４、ＣＤ２３５ａ、ＣＤ２３５ｂ、ＣＤ２３６、ＣＤ２３６Ｒ、ＣＤ２３８、ＣＤ２３９、ＣＤ２４０、ＣＤ２４０ｃｅ、ＣＤ２４０ｄ、ＣＤ２４１、ＣＤ２４２、ＣＤ２４３、ＣＤ２４４、ＣＤ２４５、ＣＤ２４６、ＣＤ２４７、ＣＤ２４８、ＣＤ２４９、ＣＤ２５０、ＣＤ２５１、ＣＤ２５２、ＣＤ２５３、ＣＤ２５４、ＣＤ２５５、ＣＤ２５６、ＣＤ２５７、ＣＤ２５８、ＣＤ２５９、ＣＤ２６０、ＣＤ２６１、ＣＤ２６２、ＣＤ２６３、ＣＤ２６４、ＣＤ２６５、ＣＤ２６６、ＣＤ２６７、ＣＤ２６８、ＣＤ２６９、ＣＤ２７０、ＣＤ２７１、ＣＤ２７２、ＣＤ２７３、ＣＤ２７４、ＣＤ２７５、ＣＤ２７６、ＣＤ２７７、ＣＤ２７８、ＣＤ２７９、ＣＤ２８１、ＣＤ２８２、ＣＤ２８３、ＣＤ２８４、ＣＤ２８５、ＣＤ２８６、ＣＤ２８７、ＣＤ２８８、ＣＤ２８９、ＣＤ２９０、ＣＤ２９１、ＣＤ２９２、ＣＤ２９３、ＣＤ２９４、ＣＤ２９５、ＣＤ２９６、ＣＤ２９７、ＣＤ２９８、ＣＤ２９９、ＣＤ３００、ＣＤ３００ａ、ＣＤ３００ｂ、ＣＤ３００ｃ、ＣＤ３０１、ＣＤ３０２、ＣＤ３０３、ＣＤ３０４、ＣＤ３０５、ＣＤ３０６、ＣＤ３０７、ＣＤ３０７ａ、ＣＤ３０７ｂ、ＣＤ３０７ｃ、ＣＤ３０７ｄ、ＣＤ３０７ｅ、ＣＤ３０７ｆ、ＣＤ３０８、ＣＤ３０９、ＣＤ３１０、ＣＤ３１１、ＣＤ３１２、ＣＤ３１３、ＣＤ３１４、ＣＤ３１５、ＣＤ３１６、ＣＤ３１７、ＣＤ３１８、ＣＤ３１９、ＣＤ３２０、ＣＤ３２１、ＣＤ３２２、ＣＤ３２３、ＣＤ３２４、ＣＤ３２５、ＣＤ３２６、ＣＤ３２７、ＣＤ３２８、ＣＤ３２９、ＣＤ３３０、ＣＤ３３１、ＣＤ３３２、ＣＤ３３３、ＣＤ３３４、ＣＤ３３５、ＣＤ３３６、ＣＤ３３７、ＣＤ３３８、ＣＤ３３９、ＣＤ３４０、ＣＤ３４１、ＣＤ３４２、ＣＤ３４３、ＣＤ３４４、ＣＤ３４５、ＣＤ３４６、ＣＤ３４７、ＣＤ３４８、ＣＤ３４９、ＣＤ３５０、ＣＤ３５１、ＣＤ３５２、ＣＤ３５３、ＣＤ３５４、ＣＤ３５５、ＣＤ３５６、ＣＤ３５７、ＣＤ３５８、ＣＤ３５９、ＣＤ３６０、ＣＤ３６１、ＣＤ３６２、ＣＤ３６３、ＣＤ３６４、ＣＤ３６５、ＣＤ３６６、ＣＤ３６７、ＣＤ３６８、ＣＤ３６９、ＣＤ３７０、ＣＤ３７１、ＣＤ３７２、ＣＤ３７３、ＣＤ３７４、ＣＤ３７５、ＣＤ３７６、ＣＤ３７７、ＣＤ３７８、ＣＤ３７９、ＣＤ３８１、ＣＤ３８２、ＣＤ３８３、ＣＤ３８４、ＣＤ３８５、ＣＤ３８６、ＣＤ３８７、ＣＤ３８８、ＣＤ３８９、ＣＲＩＰＴＯ、ＣＲＩＰＴＯ、ＣＲ、ＣＲ１、ＣＲＧＦ、ＣＲＩＰＴＯ、ＣＸＣＲ５、ＬＹ６４、ＴＤＧＦ１、４－１ＢＢ、ＡＰＯ２、ＡＳＬＧ６５９、ＢＭＰＲ１Ｂ、４－１ＢＢ、５ＡＣ、５Ｔ４（栄養芽細胞糖タンパク質、ＴＰＢＧ、５Ｔ４、Ｗｎｔ活性化阻害因子１又はＷＡＩＦ１）、腺癌抗原、ＡＧＳ－５、ＡＧＳ－２２Ｍ６、アクチビン受容体様キナーゼ１、ＡＦＰ、ＡＫＡＰ－４、ＡＬＫ、αインテグリン、αｖβ６、アミノペプチダーゼＮ、アミロイドβ、アンドロゲン受容体、アンジオポイエチン２、アンジオポイエチン３、アネキシンＡ１、炭疽菌トキシン防御抗原、抗トランスフェリン受容体、ＡＯＣ３（ＶＡＰ－１）、Ｂ７－Ｈ３、炭疽菌、ＢＡＦＦ（Ｂ－細胞活性化因子）、ＢＣＭＡ、Ｂ－リンパ腫細胞、ｂｃｒ－ａｂｌ、ボンベシン、ＢＯＲＩＳ、Ｃ５、Ｃ２４２抗原、ＣＡ１２５（炭水化物抗原１２５、ＭＵＣ１６）、ＣＡ－ＩＸ（又はＣＡＩＸ、炭酸脱水酵素９）、ＣＡＬＬＡ、ＣａｎＡｇ、イヌＩＬ３１、炭酸脱水酵素ＩＸ、心筋ミオシン、ＣＣＬ１１（Ｃ－Ｃモチーフケモカイン１１）、ＣＣＲ４（ＣＣケモカイン受容体４型、ＣＤ１９４）、ＣＣＲ５、ＣＤ３Ｅ（イプシロン）、ＣＥＡ（癌胎児性抗原）、ＣＥＡＣＡＭ３、ＣＥＡＣＡＭ５（癌胎児性抗原）、ＣＦＤ（因子Ｄ）、Ｃｈ４Ｄ５、コレシストキニン２（ＣＣＫ２Ｒ）、ＣＬＤＮ１８（

クラウディン－１８）、ＣＬＤＮ１８．１（クラウディン－１８．１）、ＣＬＤＮ１８．２（クラウディン－１８．２）、クランピング因子Ａ、ｃＭｅｔ、ＣＲＩＰＴＯ、ＦＣＳＦ１Ｒ（コロニー刺激因子１受容体、ＣＤ１１５）、ＣＳＦ２（コロニー刺激因子２、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ））、ＣＳＰ４、ＣＴＬＡ４（細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４）、ＣＴＡＡ１６．８８腫瘍抗原、ＣＸＣＲ４、ＣＸＣケモカイン受容体４型、ｃＡＤＰリボースヒドロラーゼ、Ｃｙｃｌｉｎ　Ｂ１、ＣＹＰ１Ｂ１、サイトメガロウイルス、サイトメガロウイルス糖タンパク質Ｂ、ダビガトラン、ＤＬＬ３（デルタ様リガンド３）、ＤＬＬ４（デルタ様リガンド４）、ＤＰＰ４（ジペプチジルペプチダーゼ４）、ＤＲ５（デスレセプター５）、大腸菌志賀毒素１型、大腸菌志賀毒素２型、ＥＤ－Ｂ、ＥＧＦＬ７（タンパク質７含有ＥＧＦ様ドメイン）、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲＩＩ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、エンドグリン、エンドセリンＢ受容体、エンドトキシン、ＥｐＣＡＭ（上皮細胞接着分子）、ＥｐｈＡ２、エピシアリン、ＥＲＢＢ２（上皮成長因子受容体２）、ＥＲＢＢ３、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２ＥＴＳ融合遺伝子）、大腸菌、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、ＦＡＰ（線維芽細胞活性化タンパク質α）、線維芽細胞表面抗原、ＦＣＧＲ１、α－フェトプロテイン、フィブリンＩＩ、β鎖、フィブロネクチン外部ドメインＢ、ＦＯＬＲ（葉酸受容体）、葉酸受容体α、葉酸ヒドロラーゼ、ＲＳウイルスのＦｏｓ関連抗原１Ｆタンパク質、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体、フコシルＧＭ１、ＧＤ２ガングリオシド、Ｇ－２８（細胞表面糖脂質抗原）、ＧＤ３イディオタイプ、ＧｌｏｂｏＨ、グリピカン３、Ｎ－グリコリルノイラミン酸、ＧＭ３、ＧＭＣＳＦ受容体α鎖、成長分化因子、ＧＰ１００、ＧＰＮＭＢ（膜貫通タンパク質ＮＭＢ）、ＧＵＣＹ２Ｃ（グアニル酸シクラーゼ２Ｃ、グアニル酸シクラーゼＣ（ＧＣ－Ｃ）、腸グアニル酸シクラーゼ、グアニル酸シクラーゼ－Ｃ受容体、熱安定性エンテロトキシン受容体（ｈＳＴＡＲ））、熱ショックタンパク質、血球凝集素、Ｂ型肝炎表面抗原、Ｂ型肝炎ウイルス、ＨＥＲ１（ヒト上皮成長因子受容体１）、ＨＥＲ２、ＨＥＲ２／ｎｅｕ、ＨＥＲ３（ＥＲＢＢ－３）、ＩｇＧ４、ＨＧＦ／ＳＦ（幹細胞増殖因子／細胞分散因子）、ＨＨＧＦＲ、ＨＩＶ－１、ヒストン複合体、ＨＬＡ－ＤＲ（ヒト白血球抗原）、ＨＬＡ－ＤＲ１０、ＨＬＡ－ＤＲＢ、ＨＭＷＭＡＡ、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ＨＮＧＦ、ヒト細胞散乱因子受容体キナーゼ、ＨＰＶ　Ｅ６／Ｅ７、Ｈｓｐ９０、ｈＴＥＲＴ、ＩＣＡＭ－１（細胞間接着分子１）、イディオタイプ、ＩＧＦ１Ｒ（ＩＧＦ－１、インスリン様増殖因子１受容体）、ＩＧＨＥ、ＩＦＮ－γ、インフルエンザ赤血球凝集素、ＩｇＥ、ＩｇＥ　Ｆｃ領域、ＩＧＨＥ、インターロイキン類（ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－６Ｒ、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１１、Ｌ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－１８、ＩＬ－１９、ＩＬ－２０、ＩＬ－２１、ＩＬ－２２、ＩＬ－２３、ＩＬ－２７、又はＩＬ－２８を含む。）、ＩＬ－３１ＲＡ、ＩＬＧＦ２（インスリン様増殖因子２）、インテグリン（α４、$\alpha_{IIb}\beta_3$、$\alpha_v\beta_3$、$\alpha_4\beta_7$、α５β１、α６β４

、α７β７、αＩＩβ３、α５β５、αｖβ５）、インターフェロンγ誘導タンパク質、ＩＴＡＧＡ２、ＩＴＧＢ２、ＫＩＲ２Ｄ、Ｋａｐｐａ　Ｉｇ、ＬＣＫ、Ｌｅ、レグマイン、ルイス－Ｙ抗原、ＬＦＡ－１（リンパ球機能関連抗原１、ＣＤ１１ａ）、ＬＨＲＨ、ＬＩＮＧＯ－１、リポタイコ酸、ＬＩＶ１Ａ、ＬＭＰ２、ＬＴＡ、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、ＭＡＧＥ－１、ＭＡＧＥ－２、ＭＡＧＥ－３、ＭＡＧＥＡ１、ＭＡＧＥＡ３、ＭＡＧＥ４、ＭＡＲＴ１、ＭＣＰ－１、ＭＩＦ（マクロファージ遊走阻止因子又はグリコシル化阻害因子（ＧＩＦ））、ＭＳ４Ａ１（膜貫通４ドメインサブファミリーＡメンバー１）、ＭＳＬＮ（メソテリン）、ＭＵＣ１（ムチン１、細胞表面関連（ＭＵＣ１）又はＰｏｌｙｍｏｒｐｈｉｃ　ｅｐｉｔｈｅｌｉａｌ　ｍｕｃｉｎ（ＰＥＭ））、ＭＵＣ１－ＫＬＨ、ＭＵＣ１６（ＣＡ１２５）、ＭＣＰ１（単球走化性タンパク質１）、ＭｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１、ＭＬ－ＩＡＰ、ＭＰＧ、ＭＳ４Ａ１（膜貫通型４ドメインサブファミリーＡ）、ＭＹＣＮ、ミエリン関連糖タンパク質、ミオスタチン、ＮＡ１７、ＮＡＲＰ－１、ＮＣＡ－９０（顆粒球抗原）、Ｎｅｃｔｉｎ－４（ＡＳＧ－２２ＭＥ）、ＮＧＦ、神

経アポトーシス制御プロテイナーゼ１、ＮＯＧＯ－Ａ、Ｎｏｔｃｈ受容体、ヌクレオリン、Ｎｅｕ癌遺伝子産物、ＮＹ－ＢＲ－１、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＯＸ－４０、ＯｘＬＤＬ（酸化低密度リポタンパク質）、ＯＹ－ＴＥＳ１、Ｐ２１、ｐ５３非変異体、Ｐ９７、Ｐａｇｅ４、ＰＡＰ、抗（Ｎ－グリコリルノイラミン酸）のパラトープ、ＰＡＸ３、ＰＡＸ５、ＰＣＳＫ９、ＰＤＣＤ１（ＰＤ－１、プログラムされた細胞死タンパク質１）、ＰＤＧＦ－Ｒα、（血小板由来成長因子受容体α）、ＰＤＧＦＲ－β、ＰＤＬ－１、ＰＬＡＣ１、ＰＬＡＰ様精巣アルカリホスファターゼ、血小板由来成長因子受容体β、リン酸ナトリウム共輸送体、ＰＭＥＬ１７、ポリシアル酸、プロテイナーゼ３（ＰＲ１）、前立腺癌、ＰＳ（ホスファチジルセリン）、前立腺癌細胞、緑膿菌、ＰＳＭＡ、ＰＳＡ、ＰＳＣＡ、狂犬病ウイルス糖タンパク質、ＲＨＤ（Ｒｈポリペプチド１（ＲｈＰＩ））、アカゲザル因子（Ｒｈｅｓｕｓ　ｆａｃｔｏｒ）、ＲＡＮＫＬ、ＰｈｏＣ，Ｒａｓ変異体、ＲＧＳ５、ＲＯＢＯ４、ＲＳウイルス、ＲＯＮ、ＲＯＲ１、肉腫転移ブレイクポイント、ＳＡＲＴ３、スクレロスチン、ＳＬＡＭＦ７（ＳＬＡＭファミリーメンバー７）、セレクチンＰ、ＳＤＣ１（シンデカン１）、ｓＬｅ（ａ）、ソマトメジンＣ、ＳＩＰ（スフィンゴシン－１－ホスフェート）、ソマトスタチン、精子タンパク質１７、ＳＳＸ２、ＳＴＥＡＰ１（前立腺１の６回膜貫通上皮抗原）、ＳＴＥＡＰ２、ＳＴｎ、ＴＡＧ－７２（腫瘍関連糖タンパク質７２）、サバイビン、Ｔ細胞受容体、Ｔ細胞膜貫通タンパク質、ＴＥＭ１（腫瘍上皮マーカー１）、ＴＥＮＢ２、テナスシンＣ（ＴＮ－Ｃ）、ＴＧＦ－α、ＴＧＦ－β（トランスフォーミング増殖因子β）、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２（トランスフォーミング増殖因子β２）、Ｔｉｅ（ＣＤ２０２ｂ）、Ｔｉｅ２、ＴＩＭ－１（ＣＤＸ－０１４）、ＴＮ、ＴＮＦ、ＴＮＦ－α、ＴＮＦＲＳＦ８、ＴＮＦＲＳＦ１０Ｂ（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１０Ｂ）、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１３Ｂ）、ＴＰＢＧ（栄養膜糖タンパク質）、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１（腫瘍壊死アポトーシス誘導リガンド受容体１）、ＴＲＡＩＬＲ２（細胞死受容体５（ＤＲ５））、腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー２、ＭＵＣ１の腫瘍特異的グリコシル化、ＴＷＥＡＫ受容体、ＴＹＲＰ１（糖タンパク質７５）、ＴＲＰ－１（Ｔｒｏｐ１）、ＴＲＰ－２（Ｔｒｏｐ２）、チロシナーゼ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ、ＶＥＧＦ－Ａ、ＶＥＧＦ－２、ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ２、又はビメンチン、ＷＴ１、ＸＡＧＥ１、又は任意のインスリン成長因子受容体を発現する細胞、又は任意の上皮増殖因子受容体。

【０２８０】

別の特定の実施形態では、本発明の抗体－薬物共役体は、がんの標的治療に使用される。標的となるがんは、これらに限定されるものではないが、副腎皮質がん、肛門がん、膀胱がん、脳腫瘍（成人、脳幹グリオーマ、子供、小脳星状細胞腫、脳星状細胞腫、上衣腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉性及び松果体腫瘍、視覚路及び視床下部膠腫）、乳がん、カルチノイド腫瘍、胃腸、原発不明がん腫、子宮頸がん腫、大腸がん腫、子宮内膜がん、食道がん、肝外胆管がん、ユーイング・ファミリー腫瘍（ＰＮＥＴ）、頭蓋外悪性胚細胞腫瘍、眼がん、眼内黒色腫、胆嚢がん、胃がん（胃）、胚細胞腫瘍、性腺外、妊娠栄養膜腫瘍、頭頸部がん、下咽頭がん、膵島細胞がん種、腎臓がん（腎細胞がん）、喉頭がん腫、白血病（急性リンパ芽球性、急性骨髄性、慢性リンパ性、慢性骨髄性、毛様細胞）、口唇および口腔がん、肝臓がん、肺がん（非小細胞、小細胞、リンパ腫（ＡＩＤＳ関連、中枢神経系、皮膚Ｔ細胞、ホジキン病、非ホジキン病、悪性中皮腫、黒色腫、メルケル細胞がん腫、原発不明の転移性扁平首がん、多発性骨髄腫及びその他の形質細胞腫瘍、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄増殖症候群、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、口腔がん、咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん（上皮、生殖細胞腫瘍、低悪性ポテンシャル腫瘍）、膵臓がん（外分泌腺、膵島細胞がん）、副鼻腔及び鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、褐色細胞腫がん、下垂体がん、形質細胞腫、前立腺がん、横紋筋肉腫、直腸がん、腎細胞がん（腎がん）、腎盂及び尿管（移行細胞）、唾液腺がん、セザリー症候群、皮膚がん、皮膚がん（皮膚様Ｔ細胞リンパ腫、カポジ肉腫、黒色腫）、小腸がん、軟部組織肉腫、胃がん、精巣がん、胸腺腫（悪性）、甲状腺がん、尿道がん、子宮がん（肉腫）、子供の異常なが

ん、膣がん、外陰がん、ウィルムス腫瘍を含む。

【０２８１】

別の特定の実施形態では、本発明の抗体－薬物共役体は、自己免疫疾患の治療又は予防のための組成物及び方法に従って使用される。該自己免疫疾患は、これらに限定されないが、自己免疫性胃酸欠乏慢性活動性肝炎、急性散在性脳脊髄炎、急性出血性白質脳炎、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、筋萎縮性側索硬化症、強直性脊椎炎、アンチ－ＧＭＢ／ＴＢＭ腎炎、抗リン脂質症候群、抗シンセターゼ症候群、関節炎、アトピー性アレルギー、アトピー性皮膚炎、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性心筋症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性リンパ球増殖症候群、自己免疫性末梢神経系疾患、自己免疫性膵炎、複数の自己免疫性内分泌障害Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ型、自己免疫性プロゲステロン皮膚炎、自己免疫性血小板減少性紫斑病、自己免疫性ブドウ膜炎、バーロー病／バーロー同心性硬化症、ベーチェット病、Ｂｅｒｇｅｒ病、Ｂｉｃｋｅｒｓｔａｆｆ脳炎、Ｂｌａｕ症候群、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病、シャーガス病、慢性疲労性免疫機能障害症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、慢性再発性多病巣性骨髄炎、慢性ライム病、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性肉芽腫性血管炎、瘢痕性類天疱瘡、セリアック病、コーガン症候群、寒冷凝集素症、補体成分Ｃ２欠損症、頭部動脈炎、クレスト症候群、クローン病（特発性炎症性腸疾患）、クッシング症候群、皮膚白血球破砕性血管炎、悪性萎縮性丘疹症、有痛脂肪症、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、１型糖尿病、びまん性皮膚強皮症、心筋梗塞症、円板状紅斑性狼瘡、湿疹、子宮内膜症、付着部炎関連関節炎、好酸球性筋膜炎、後天性表皮水疱症、結節性紅斑、特発性混合クリオグロブリン血症、エバンス症候群、進行性骨化性線維形成異常症、線維筋痛症、線維筋炎、線維化性肺胞隔炎、胃炎、消化管類天疱瘡、巨細胞性動脈炎、腎球体腎炎、グッドパスチャー症候群、バセドウ病、ギラン・バレー症候群、橋本脳症、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、アレルギー性紫斑病、妊娠性疱疹、化膿性汗腺炎、ヒューズ症候群（抗リン脂質抗体症候群）、低ガンマグロブリン血症、特発性炎症性脱髄疾患、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病（自己免疫性血小板減少性紫斑病）、ＩｇＡ腎症（Ｂｅｒｇｅｒ病）、封入体筋炎、炎症性脱髄性多発性神経障害、間質性膀胱炎、過敏性腸症候群、若年性特発性関節炎、若年性関節リウマチ、皮膚粘膜リンパ節症候群、ランバート・イートン筋無力症候群、白血球破壊性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、リニアＩｇＡ疾患（ＬＡＤ）、ルー・ゲーリッグ病（筋萎縮性側索硬化症）、狼瘡様肝炎、紅斑性狼瘡、ブラウ症候群、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、ミラー・フィッシャー症候群、混合結合組織病、強皮症、ミュシャ－ヤコブ病、マックル・ウェルズ症候群、多発性骨髄腫、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、視神経脊髄炎（デビック病）、神経性筋、眼瘢痕性類天疱瘡、オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群、オード甲状腺炎、回帰性リウマチ、パンダ症候群（合併連鎖球菌感染症の児童自己免疫神経精神障害）、腫瘍小脳変性症、発作性夜間血色素尿症、パリー・ロンベルク症候群、パーソネージージョージア症候群、扁平部炎症、天疱瘡、尋常性天疱瘡、悪性貧血、静脈周囲性脳脊髄炎、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、進行性炎症性神経障害、乾癬、乾癬性関節炎、壊疽性膿皮症、純赤血球無形成性貧血、ラスムッセン脳炎、レイノー病、再発性多発性軟骨炎、ライター症候群、下肢静止不能症候群、後腹膜線維症、関節リウマチ、リウマチ熱、サルコイドーシス、統合失調症、シュミット症候群、シュニッツラー症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、脊椎関節症、粘着性血症候群、スティル病、スティッフマン症候群、亜急性細菌性心内膜炎、スザック症候群、急性熱性好中球皮膚病、シデナム舞踏病、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎（巨細胞性動脈炎）、トロサ・ハント症候群、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎（特発性炎症性腸疾患）、未分化結合組織病、未分化脊椎関節症、血管炎、白斑、ウェゲナー肉芽腫症、ウィルソン症候群、ウェストコット－アルドリッチ症候群を含む。

【０２８２】

別の特定の実施例において、自己免疫疾患の治療又は予防のための本発明の抗体－薬物共役体は、これらに限定されないが、抗エラスチン抗体；Ａｂｙｓ抗上皮細胞抗体；抗基

底膜のＩＶ型コラーゲンタンパク質抗体；抗核抗体；抗二本鎖ＤＮＡ抗体、抗一本鎖ＤＮＡ抗体、抗カルジオリピン抗体ＩｇＭ、ＩｇＧ；抗セリアック抗体；抗リン脂質抗体ＩｇＫ、ＩｇＧ；抗ＳＭ抗体；抗ミトコンドリア抗体；甲状腺抗体；ミクロソーム抗体、Ｔ細胞抗体；チログロブリン抗体、抗強皮症－７０抗体（ＡｎｔｉＳＣＬ－７０）；抗ジョー抗体（Ａｎｔｉ－Ｊｏ）、抗Ｕ１ＲＮＰ抗体（Ａｎｔｉ－Ｕ１ＲＮＰ）；抗Ｌａ／ＳＳＢ抗体；抗ＳＳＡ抗体；抗ＳＳＢ抗体；抗壁細胞抗体；抗ヒストン抗体；抗ＲＮＰ抗体；Ｃ－ＡＮＣＡ；Ｐ－ＡＮＣＡ；抗セントロメア抗体；抗フィブリン抗体、抗ＧＢＭ抗体、抗ガングリオシド抗体；抗デスモソーム糖タンパク質３コア抗体（ａｎｔｉ－Ｄｅｓｍｏｇｅｉｎ３）；抗ｐ６２抗体；抗ｓｐ１００抗体；抗ミトコンドリア（Ｍ２）抗体；リウマチ因子抗体；抗ＭＣＶ抗体；抗トポイソメラーゼ抗体；抗好中球細胞質（ｃＡＮＣＡ）抗体を含む。

【０２８３】

ある好ましい実施形態において、本発明の共役体に用いる結合分子は、自己免疫疾患に関連する活性化リンパ球によって発現された受容体又は受容体複合体と結合することができる。受容体又は受容体複合体は、例えば、免疫グロブリン遺伝子スーパーファミリーのメンバー（例えば、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２８、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ５６、ＣＤ７０、ＣＤ７９、ＣＤ９０、ＣＤ１２５、ＣＤ１４７、ＣＤ１５２／ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、又はＩＣＯＳ）、ＴＮＦ受容体スーパーファミリー（例えば、ＣＤ２７、ＣＤ４０、ＣＤ９５／Ｆａｓ、ＣＤ１３４／ＯＸ４０、ＣＤ１３７／４－１ＢＢ、ＩＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦＲ－２、ＲＡＮＫ、ＴＡＣＩ、ＢＣＭＡ、オステオプロテゲリン、Ａｐｏ２／ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＴＲＡＩＬ－Ｒ３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ４、及びＡＰＯ－３）、インテグリン、サイトカイン受容体、ケモカイン受容体、主要組織適合性タンパク質、レクチン（Ｃ型、Ｓ型、若しくはＩ型）、又は補体調節タンパク質が挙げられる。

【０２８４】

別の具体的な実施形態において、ウイルス抗原又は微生物抗原に対して免疫特異性を有する有用な細胞結合リガンドは、ヒト化又はヒトモノクローナル抗体である。本文で用いられている用語「ウイルス抗原」には、免疫応答を誘発し得る如何なるウイルスペプチド、ポリペプチドタンパク質（例えば、ＨＩＶ　ｇｐ１２０、ＨＩＶ　ｎｅｆ、ＲＳＶ　Ｆ糖タンパク質、インフルエンザウイルスノイラミニダーゼ、インフルエンザウイルス血球凝集素、ＨＴＬＶｔａｘ、単純ヘルペスウイルス糖タンパク質（例えば、ｇＢ、ｇＣ、ｇＤ及びｇＥ）、及びＢ型肝炎表面抗原）が含まれるが、これらに限定されない。本文に用いられている用語「微生物抗原」には、免疫応答を誘発し得る如何なる微生物ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、糖類、多糖、又は脂質分子（例えば、細菌、真菌、病原性原生動物、酵母ポリペプチド（例えば、ＬＰＳ及び莢膜多糖５／８））が含まれるが、これらに限定されない。ウイルス又は微生物感染症の治療に有用な抗体の例には、パリビズマブ（ＲＶＳ感染の治療に用いられヒト化抗呼吸器合胞体ウイルスモノクローナル抗体）、ＰＲＯ５４２（ＨＩＶ感染の治療に用いるＣＤ４融合抗体）、Ｏｓｔａｖｉｒ（Ｂ型肝炎ウイルスの治療に用いるヒト抗体）、ＰＲＯＴＶＩＲ（サイトメガロウイルスの治療に用いるヒト化抗体ＩｇＧ１抗体）、抗ＬＰＳ抗体が含まれるが、これらに限定されない。

【０２８５】

本発明の抗体－薬物共役体は、感染症を治療するために使用することができる。これらの感染症は、これらに限定されないが、アシネトバクター感染症、放線菌症、アフリカ眠り病（アフリカトリパノソーマ症）、エイズ（後天性免疫不全症候群）、アメーバ症、アナプラズマ、炭疽菌、細菌結核感染、アルゼンチン出血熱、回虫症、アスペルギルス症、アストロウイルス感染症、バベシア症、セレウス菌感染症、細菌性肺炎、細菌性膣炎、バクテロイデス感染、バランチジウム症、ベイリー線虫回虫感染症、ＢＫウイルス感染、黒色砂毛、ブラストシスホミニス感染症、ブラストミセス、ボリビア出血熱、ボレリア感染症、ボツリヌス中毒（及び乳児ボツリヌス症）、ブラジル出血熱、ブルセラ症、バークホルデリア感染症、ブルーリ潰瘍、感染カリシウイルス（ノロウイルス、サポウイルス）、

カンピロバクター感染症、カンジダ感染症（カンジダ症、鵞口瘡）、キャット・スクラッチ病、蜂巣炎、シャーガス病（アメリカトリパノソーマ症）、軟性下疳、水痘、衣原体、肺炎衣原体感染、霍乱、着色真菌症、肝吸虫病、クロストリジウム・ディフィシル感染症、コクシジオイデス症、コロラドダニ熱、風邪（急性ウイルス性鼻咽頭炎、急性鼻炎）、クロイツフェルト・ヤコブ病、クリミア－コンゴ出血熱、クリプトコッカス、クリプトスポリジウム、皮膚幼虫移行、シクロスポラ感染症、嚢虫症、サイトメガロウイルス感染、デング熱、二核アメーバ症、ジフテリア、裂頭条虫症、メジナ虫症、エボラ出血熱、包虫症、エールリヒア症、蟯虫（蟯虫感染症）、腸球菌感染症、エンテロウイルス感染症、発疹チフス、伝染性紅斑（第五病）、子供急性発疹、肥大吸虫症、片吸虫病、致死性家族性不眠症、フィラリア症、ウェルシュ菌によって引き起こされる食中毒、非寄生アメーバ感染症、フゾバクテリウム感染症、ガス壊疽（クロストリジウム筋壊死）、ジオトリクム症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、ランブル鞭毛虫症、鼻疽、顎口虫症、淋病、鼠径部肉芽腫（ドノヴァン症）、Ａ群連鎖球菌感染症、Ｂ群連鎖球菌感染症、インフルエンザ菌感染症、手足口病（ＨＦＭＤ）、ハンタウイルス肺症候群、ヘリコバクターピロリ感染、溶血性尿毒症症候群、腎症候性出血熱、Ａ型肝炎、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、Ｄ型肝炎、Ｅ型肝炎、単純ヘルペス、ヒストプラスマ症、鉤虫感染、人間バルカンウイルス感染、人間エールリヒア症エバンス、ヒト顆粒球アナプラズマ症、ヒトメタニューモウイルス感染症、ヒト単球性エー．リキア症、ヒト乳頭腫ウイルス感染、ヒトパラインフルエンザウイルス感染、小形条虫症、インフルエンザ、イソスポーラ症、川崎病、単核（球）症、キム菌感染、クールー、ラッサ熱、レジオネラ症（在郷軍人症）、レジオネラ症（ポンティアック熱）、リーシュマニア症、ハンセン病、レプトスピラ症、リステリア症、ライム病（ライムボレリア）、リンパフィラリア症（象皮病）、リンパ球性脈絡髄膜炎、マラリア、マールブルグ出血熱、麻疹、類鼻疽（ホイットモア病）、髄膜炎、髄膜炎菌性疾患、メタゴニムス症、微胞子虫症、伝染性軟属腫、流行性耳下腺炎、発疹チフス（風土病発疹チフス）、マイコプラズマ肺炎、菌腫、ハエ病、新生児結膜炎（新生児眼炎）、クロイツフェルト・ヤコブ病（ｖＣＪＤ、ｎｖＣＪＤ）、ノカルジア症、オンコセルカ症（失明性のフィラリア症）、副コクシジオイデス症（南米ブラストミセス）、肺吸虫症、パスツレラ病、アタマジラミ（アタマジラミ）、ボディシラミ病（ボディシラミ）、ケジラミ病（ケジラミ、Ｃｒａｒｂｉｃｅ）、骨盤内炎症性疾患、百日咳（Ｗｏｏｐｉｎｇｃｏｕｇｈ）、疫病、肺炎球菌感染症、カリニ肺炎、肺炎、ポリオ、プレボテラ感染症、ＰＡＭＥ、進行性多巣性白質脳症、オウム病、Ｑ熱、狂犬病、ラット咬傷発熱、呼吸器合胞体ウイルス感染、ライノウイルス感染、リケッチア感染症、リケッチア、リフトバレー熱、ロッキー山紅斑熱、ロタウイルス感染症、風疹、サルモネラ症、ＳＡＲＳ（重症急性呼吸器症候群）、疥癬、住血吸虫症、敗血症、下痢（赤痢）、帯状疱疹（Ｈｅｒｐｅｓｚｏｓｔｅｒ）、天然痘、スポロトリクム、ブドウ球菌食中毒、ブドウ球菌感染、線虫、梅毒、条虫症、破傷風（開口障害）、白癬性毛瘡（Ｂａｒｂｅｒ’ｓｉｔｃｈ）、手部白癬、黒色ひこう疹、足部白癬、爪白癬、癜風、トキソカラ症（眼幼虫移行症）、トキソカラ症（内臓幼虫移行症）、トキソプラズマ症、旋毛虫、トリコモナス症、クリプトビオシス（鞭虫感染症）、肺結核症、野兎病、尿素分解尿素マイコプラズマ感染、ベネズエラウマ脳炎、ベネズエラ出血熱、ウイルス性肺炎、ウエストナイル熱、白髪根粒菌病、偽結核菌感染症、エルシニア症、黄熱病、接合菌症を含む。

【０２８６】

本願に記載の抗体であることがより好ましい前記細胞結合分子として、病原性株に対するものが挙げられ、前記病原性株には、これらに限定されないが、アシネトバクター・バウマニ、アクチオマイセス・イスラエリー、アクチノマイセス・オドントリチカス（Ａｃｔｉｎｏｍｙｃｅｓｏｄｏｎｔｏｌｙｔｉｃｕｓ）、プロピオニバクテリウム・プロピオニカス、トリパノソーマ・ブルーセイ、ＨＩＶ（ヒト免疫不全ウイルス）、赤痢アメーバ、アナプラズマ属、炭疽菌、メチルスヘモリティクム（Ａｒｃａｎｏｂａｃｔｅｒｉｕｍｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｍ）、フニンウイルス、回虫、アスペルギルス、アストロウイルス科、バベシア属、セレウス菌細菌属、マルチプル・バクテリア、バクテロイデス属、結

腸ポーチ繊毛虫、ベイリー回虫線虫属、ＢＫウイルス、ピエドライア・ホルタエ（Ｐｉｅｄｒａｉａｈｏｒｔａｅ）、ブラストシスティス・ホミニス、皮炎芽生菌病、マクポ・ウイルス、ボレリア属、ボツリヌス菌、サビア、ブルセラ属、通常バークホルデリア・セパシア及び他のバークホルデリア種、マイコバクテリウム・ウルセランス、カリシウイルス科ファミリー、カンピロバクター菌、通常カンジダ・アルビカンス及び他のカンジダ種、バルトネラ・ヘンセラ菌（英：Ｂａｒｔｏｎｅｌｌａｈｅｎｓｅｌａｅ）、Ａ群連鎖球菌及びブドウ球菌、クルーズトリパノソーマ、軟性下疳菌、水痘帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）、クラミジア・トラコマチス、クラミジア・ニューモニエ、コレラ菌、フォンセカエ・ペドロソイ、肝吸虫症、クロストリジウム・ディフィシレ、コクシジオイデス・イミティス、コクシジオイデス・ポサダシ、コロラドダニ熱ウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、クロイツフェルト・ヤコブ病・プリオン、クリミア－コンゴ出血熱ウイルス、クリプトコックス・ネオフォルマンス、クリプトスポリジウム属、猫鉤虫、共寄生虫、シクロスポラ、有鉤条虫、サイトメガロウイルス、デング熱ウイルス（ＤＥＮ－１、ＤＥＮ－２、ＤＥＮ－３及びＤＥＮ－４）－フラビウイルス、双核アメーバ、コリネバクテリウム・ジフテリア、裂頭条虫属、メジナ虫（Ｄｒａｃｕｎｃｕｌｕｓｍｅｄｉｎｅｎｓｉｓ）、エボラウイルス、エキノコックス属、エーリキア属、蟯虫、エンテロコッカス属、エンテロウイルス属、発疹チフス・リケッチア、パルボウイルスＢ１９、ヒトヘルペスウイルス６型、ヒトヘルペスウイルス７型、肥大吸虫、肝蛭及び巨大肝蛭、ＦＦＩプリオン、フィラリアヘッド上科、ウェルシュ菌、フソバクテリウム、ウェルシュ菌、他のクロストリジウム属、ゲオトリクムカンジドウム、ＧＳＳプリオン、ランブル鞭毛虫（Ｇｉａｒｄｉａｌａｍｂｌｉａ）、バークホルデリア鼻疽菌、顎口顎線虫、剛棘顎口虫、淋菌、肉芽腫菌、化膿連鎖球菌、ストレプトコッカス・アガラクティエ、インフルエンザ菌、腸内ウイルス、ほとんどのコクサッキーＡ型ウイルス、腸内ウイルス７１型、シンノンブルウイルス、ヘリコバクター・ピロリ、大腸菌Ｏ１５８：Ｈ７、ブニヤウイルス科、Ａ型肝炎ウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｄ型肝炎ウイルス、Ｅ型肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス１型、単純ヘルペスウイルス２型、ヒストプラスマ・カプスラーツム、十二指腸鉤虫、アメリカ鉤虫、インフルエンザ菌、ボカ人間ウイルス、エーリキア・エウィンギ（Ｅｈｒｌｉｃｈｉａｅｗｉｎｇｉｉ）、アナプラズマ・ファゴサイトフィルム、ヒトメタニューモウイルス、エールリッヒア・シャフェンシス、ヒトパピローマウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス、矮小条虫、縮小条虫、エプスタイン・バー・ウイルス、オルトミクソウイルス科、イソスポーラ・ベリ（Ｉｓｏｓｐｏｒａｂｅｌｌｉ）、キンゲラ・キンゲ（Ｋｉｎｇｅｌｌａｋｉｎｇａｅ）、肺炎桿菌、クレブシエラオツェーナ、クレブシエラリノシェレロモーティス（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａｒｈｉｎｏｓｃｌｅｒｏｍｏｔｉｓ）、クーループリオン、ラッサ熱ウイルス、レジオネラ・ニューモフィラ、レジオネラ・ニューモフィラ、リーシュマニア、ハンセン菌とマイコバクテリウム・レプロマトーシス（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍｌｅｐｒｏｍａｔｏｓｉｓ）、レプトスピラ属、リステリア菌、ボレリア病及び他のボレリア種、バンクロフト糸状虫及びマレー糸状虫、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（ＬＣＭＶ）、プラスモジウム属（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍｇｅｎｕｓ）、マールブルグウイルス、麻疹ウイルス、偽鼻疽菌（Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａｐｓｅｕｄｏｍａｌｌｅｉ）、髄膜炎菌、横川吸虫、微胞子虫門、伝染性軟属腫ウイルス（ＭＣＶ）、ムンプスウイルス、リケッチア・チフィ、マイコプラズマ・ニューモニエ、種々の細菌（アクチノミセトーマ）及び真菌（真菌性菌腫）、寄生ハエの幼虫の双翅目、クラミジア・トラコマチスや淋菌、ｖＣＪＤプリオン、ノカルジア・アステロイデス及び他のノカルジア種、回旋糸状虫、ブラジルブラストミセス、肺吸虫及びその他の肺吸虫属、パスツレラ属、アタマジラミ、コロモジラミ、フチルス・プビス（Ｐｈｔｈｉｒｕｓｐｕｂｉｓ）、百日咳菌、ペスト菌、肺炎球菌、ニューモシスチス嚢虫症、ポリオウイルス、プレボテラ属、ネグレリアのアメーバ、ＪＣウイルス、オウム病クラミジア、コクシエラ・バーネッティ、狂犬病ウイルス、ビーズチェーン大腸菌及びラット咬傷発熱スピロヘータ、呼吸器ＲＳウイルス、リノスポリジウム・セーベリ、ライノウイルス、リケッチア属、リケッチアダニ、リフトバレー熱ウイルス、ロッキー山紅斑熱リケッチア、

ロタウイルス、風疹ウイルス、サルモネラ属、非定型肺炎コロナウイルス、疥癬ダニ、住血吸虫属、赤痢菌、水痘帯状疱疹ウイルス、大痘瘡又は小痘瘡、スポロトリックス・シェンキー、ブドウ球菌属、黄色ブドウ球菌、化膿連鎖球菌、糞線虫、梅毒スピロヘータ、条虫属、破傷風菌、白癬、トリコフィトン・トンズランス、白癬、エピデルモフィトン・フロッコースム、紅色白癬菌及び毛瘡白癬菌、紅色白癬菌、ホルテア・ウェルネッキ、白癬、マラセチア属、イヌ回虫や猫回虫、トキソプラズマ、旋毛虫、膣トリコモナス、鞭虫、結核菌、トゥーラホットフランシス細菌、ウレアプラズマ・ウレアリティカム、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、コレラ菌、グアナリトウイルス、西ナイルウイルス、白髪胞子菌、仮性結核菌、腸炎エルシニア、黄熱病ウイルス、ケカビ目（ムコール症）と昆虫メッシュカビ（エントモフトラ症）、緑膿菌、カンピロバクター胎児（ビブリオ）、アエロモナス細菌、エドワードシエラ属、タルダ、ペスト菌、志賀赤痢菌、赤痢菌、赤痢ソンネ、ネズミチフス菌、トレポネーマ・ペルテヌエ、トレポネーマカラテネウム、フェンセンブルグドルフェリ、ボレリア・ブルグドルフェリ、レプトスピラ出血性黄疸、ニューモシスチスカリニ、ウシ流産菌、ブタ流産菌、マルタ熱菌、マイコプラズマ属、発疹チフスリケッチア、リケッチアツツツガムシ、クラミジア属、病原性真菌（アスペルギルス・フミガーツス、カンジダ・アルビカンス、ヒストプラスマカプスラーツム）；原虫（赤痢アメーバ、膣トリコモナス、人トリコモナス、トリパノソーマガンビエンス、ローデシアトリパノソーマ、ドノバンリーシュマニア、リーシュマニア熱帯、リーシュマニアブラジル、ニューモシスチスカリニ肺炎、三日熱マラリア原虫、熱帯熱マラリア原虫、悪性マラリア）；又は蠕虫（日本住血吸虫、マンソン住血吸虫、ビルハルツ住血吸虫と鉤虫）が含まれる。

【０２８７】

ウイルス疾患の治療のために本発明で使用される細胞結合リガンドとしての他の抗体には、これらに限定されないが、病原性ウイルスの抗原に対する抗体が含まれ、病原性ウイルスの例には、以下のものが含まれるが、これらに限定されない：ポックスウイルス科（Ｐｏｘｙｉｒｉｄａｅ）、ヘルペスウイルス科、アデノウイルス科、パポバウイルス科、エンテロウイルス科、ピコルナウイルス科、パルボウイルス科、レオウイルス科、レトロウイルス科、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、流行性耳下腺炎、麻疹、呼吸器合胞体ウイルス、風疹、アルボウイルス、ラブドウイルス、アレナウイルス科、非Ａ／非Ｂ型肝炎ウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、ロタウイルス、腫瘍ウイルス［例えば、ＨＢＶ（肝細胞癌）、ＨＰＶ（子宮頸癌、肛門癌）、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス（カポジ肉腫）、ＥＢウイルス（鼻咽頭癌、バーキットリンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫）、ＭＣＰｙＶ（メルケル細胞癌）、ＳＶ４０（シミアンウイルス４０）、ＨＣＶ（肝細胞癌）、ＨＴＬＶ－Ｉ（成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫）］；ウイルスによって引き起こされる免疫疾患：［例えば、ヒト免疫不全ウイルス（ＡＩＤＳ）］、ＣＮＳウイルス：［例えば、ＪＣＶ（進行性多巣性白質脳症）、ＭｅＶ（亜急性硬化性全脳炎）、ＬＣＶ（リンパ球性脈絡髄膜炎）、アルボウイルス脳炎、オルトミクソウイルスウイルス科（推定）（嗜眠性脳炎）、ＲＶ（狂犬病）、水疱性口内炎、ヘルペスウイルス性髄膜炎、ラムゼイ・ハント症候群ＩＩ型；ポリオウイルス（急性灰白髄炎、ポリオ後症候群）、ＨＴＬＶ－Ｉ（熱帯性痙性麻痺）］；サイトメガロウイルス（ＣＭＶ網膜炎、ＨＳＶ（ヘルペス性角膜炎））；心血管病ウイルス［例えばＣＢＶ（心膜炎、心筋炎）］；呼吸器系／急性鼻咽頭炎／ウイルス性肺炎：［ＥＢウイルス（ＥＢＶ感染症／伝染性単核球症）、サイトメガロウイルス、ＳＡＲＳコロナウイルス（重症急性呼吸器系症候群）、オルトミクソウイルスウイルス科：インフルエンザウイルスＡ／Ｂ／Ｃ（インフルエンザ／鳥インフルエンザ）、パラミクソウイルス：ヒトパラインフルエンザウイルス（パラインフルエンザ）、ＲＳＶ（ヒト呼吸器合胞体ウイルス）、ｈＭＰＶ］；消化系ウイルス［ＭｕＶ（流行性耳下腺炎）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ性食道炎）；アデノウイルス（アデノウイルス感染）；ロタウイルス、ノロウイルス、アストロウイルス、コロナウイルス、ＨＢＶ（Ｂ型肝炎ウイルス）、ＣＢＶ、ＨＡＶ（Ａ型肝炎ウイルス）、ＨＣＶ（Ｃ型肝炎ウイルス）、ＨＤＶ（Ｄ型肝炎ウイルス）、ＨＥＶ（Ｅ型肝炎ウイルス）、ＨＧＶ（Ｇ型肝炎ウイルス）］；泌尿生殖器系ウイルス［例えば、ＢＫウイルス、ＭｕＶ（流行

性耳下腺炎）］等の該病原性ウイルス疾患が含まれる。

【０２８８】

更なる目的によれば、本願発明は、本発明の共役体及び薬学的に受け入れられる担体、希釈剤、又は賦形剤を共に含む、癌、感染症、又は自己免疫疾患を治療するための医薬組成物にも関する。癌、感染症、及び自己免疫疾患を治療するための方法は、インビトロ（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）、インビボ（ｉｎ　ｖｉｖｏ）又はエクスビボ（ｅｘ　ｖｉｖｏ）で実行することができる。インビトロ療法の例としては、目標抗原を発現しない望ましい変異体以外の全ての細胞を死滅させるため、又は所望でない抗原を表現する変異体を死滅させるための細胞培養処理を含む。エクスビボ療法の例としては、移植（ＨＳＣＴ）の実行に先立って造血幹細胞（ＨＳＣ）を処理し、患部又は悪性細胞を殺すために、これを同一患者の体内へ戻すことを含む。例えば、癌及び自己免疫疾患の治療における自家移植に先立って、骨髄から癌細胞又はリンパ球細胞を除去するための、又は移植片対宿主病を防ぐために、移植に先立って、同種異系の骨髄又は組織からＴ細胞及び他のリンパ細胞を除去するための臨床的エキソビボ処理は、以下により実施することができる。患者又は他の個体から骨髄細胞を獲得した後、濃度範囲が約１ｐＭ～０．１ｍＭとなるように、本願発明の共役体を加えた血清含有培地で、３７℃で１５分間～約４８時間培養する。的確な濃度条件及び培養時間（＝用量）は、経験豊富な臨床医によって容易に決められる。培養終了後、骨髄細胞を血清含有培地で洗浄し、静脈内注射等の既知の方法によって人体へ戻す。骨髄細胞の獲得及び再注入治療の間に、患者が他の治療（例えば、廃絶化学療法又は全身照射）を受けている場合、処理後の骨髄細胞は、標準的な医療装置を用いた液体窒素により冷凍保存される。

【０２８９】

処方と適用

【０２９０】

本願の共役体は、液体に製剤化されるか、又は凍結乾燥され、その後液体製剤に再構成されるのに適している。液体処方中又は処方された凍結乾燥粉末中の共役体は、処方中の主要な成分として０．０１重量％～９９重量％を占めることがある。一般に、高レベルの抗体凝集なしで患者に送達するための０．１ｇ／Ｌ～３００ｇ／Ｌの濃度の共役体活性成分を含む凍結乾燥前の液体製剤は、１以上のポリオール（例えば、糖）、ｐＨ４．５～７．５を有する緩衝剤、界面活性剤（例えばポリソルベート２０又は８０）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸及び／又はメチオニン）、等張化剤（例えば、マンニトール、ソルビトール又はＮａＣｌ）、ＥＤＴＡ等のキレート剤、金属錯体（例：Ｚｎ－タンパク質錯体）；ポリエステル等の生分解性ポリマー；保存料（例えば、ベンジルアルコール）、及び／又は遊離アミノ酸を含み得る。

【０２９１】

製剤での使用に適した緩衝剤は、これらに限定されないが、クエン酸、アスコルビン酸、グルコン酸、炭酸、酒石酸、コハク酸、酢酸、又はフタル酸のナトリウム、カリウム、アンモニウム、又はトリヒドロキシエチルアミノ塩等の有機酸塩；トリス、トロメタミン塩酸塩、硫酸塩、又はリン酸塩緩衝液を含む。更に、アミノ酸カチオン成分も緩衝剤として使用できる。このようなアミノ酸成分には、アルギニン、グリシン、グリシルグリシン、及びヒスチジンが含まれるが、これらに限定されない。アルギニン緩衝液には、酢酸アルギニン、塩化アルギニン、リン酸アルギニン、硫酸アルギニン、コハク酸アルギニン等が含まれる。一実施形態では、アルギニン緩衝液は酢酸アルギニンである。ヒスチジン緩衝液の例には、塩化ヒスチジン－塩化アルギニン、酢酸ヒスチジン－酢酸アルギニン、リン酸ヒスチジン－リン酸アルギニン、硫酸ヒスチジン－硫酸アルギニン、コハク酸ヒスチジン－コハク酸アルギニン等が含まれる。緩衝液の製剤のｐＨは４．５～７．５、好ましくは約４．５～約６．５、より好ましくは約５．０～約６．２である。いくつかの実施形態では、緩衝液中の有機酸塩の濃度は、約１０ｍＭから約５００ｍＭである。

【０２９２】

製剤中に任意に含まれる「ポリオール」は、複数のヒドロキシル基を有する物質である

。ポリオールは、液体製剤及び凍結乾燥製剤の両方において、安定化賦形剤及び／又は等張剤として使用することができる。ポリオールは、生物医薬品を物理的及び化学的分解経路から保護することができる。優先的に除外された共溶媒は、タンパク質界面での溶媒の有効表面張力を増加させ、それによって最もエネルギー的に好ましい構造的コンフォメーションは、表面積が最も小さいものになる。ポリオールには、糖（還元糖及び非還元糖）、糖アルコール及び糖酸が含まれる。「還元糖」は、金属イオンを還元したり、タンパク質のリジンや他のアミノ基と共有結合的に反応したりすることができるヘミアセタール基を含むものであり、「非還元糖」は、還元糖のこれらの特性を持たないものである。還元糖の例は、フルクトース、マンノース、マルトース、ラクトース、アラビノース、キシロース、リボース、ラムノース、ガラクトース、及びグルコースである。非還元糖には、スクロース、トレハロース、ソルボース、メレジトース、及びラフィノースが含まれる。糖アルコールは、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、ラクチトール、エリスリトール、スレイトール、ソルビトール、及びグリセロールから選択される。糖酸には、Ｌ－グルコン酸塩及びその金属塩が含まれる。液体配合物又は調製された凍結乾燥固体中のポリオールは、０．０重量％～２０重量％であり得る。好ましくは、約０．１％～１５％の濃度の非還元糖、スクロース、又はトレハロースが製剤中で選択され、トレハロースの溶液安定性のため、トレハロースはスクロースよりも好ましい。

【０２９３】

製剤中に任意に含まれる界面活性剤は、ポリソルベート（ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６５、ポリソルベート８０、ポリソルベート８１、ポリソルベート８５等）、ポロキサマー（例えば、ポロキサマー１８８、ポリ（エチレンオキシド）－ポリ（プロピレンオキシド）、ポロキサマー４０７又はポリエチレン－ポリプロピレングリコール等）；トリトン；ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）；ラウリル硫酸ナトリウム；オクチルグリコシドナトリウム；ラウリル－、ミリスチル－、リノレイル－、又はステアリル－スルホベタイン；ラウリル－、ミリスチル－、リノレイル－、又はステアリル－サルコシン；リノレイル－、ミリスチル－、又はセチル－ベタイン；ラウロアミドプロピル－、コカミドプロピル－、リノールアミドプロピル－、ミリスタミドプロピル－、パルミミドプロピル－、又はイソステアラミド－プロピル－ベタイン（例：ラウロアミドプロピル）；ミリスタミドプロピル－、パルミドプロピル－、又はイソステアラミド－プロピル－ジメチルアミン；メチルココイルナトリウム、又はメチルオレイルタウリン酸ナトリウム；ドデシルベタイン、ドデシルジメチルアミンオキシド、コカミドプロピルベタイン、及びココアンフォグリシネート、「ＭＯＮＡＱＵＡＴ」（商標）シリーズ（例：イソステアリルエチルイミドニウムエトサルフェート）；ポリエチルグリコール、ポリプロピレングリコール、及びエチレンとプロピレングリコールとのコポリマー（例：Ｐｌｕｒｏｎｉｃｓ、ＰＦ６８等）；から選択される。好適な界面活性剤は、ポリソルベート２０、４０、６０、又は８０（Ｔｗｅｅｎ　２０、４０、６０、又は８０）等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである。製剤中の界面活性剤の濃度は、０．０重量％～約２．０重量％の範囲である。特定の実施形態では、界面活性剤の濃度は、約０．０１％～約０．２％である。一実施形態では、界面活性剤濃度は約０．０２％である。

【０２９４】

製剤中に任意に含まれる「保存剤」は、細菌の活性を本質的に減少させる化合物である。潜在的な防腐剤の例には、オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム（アルキル基が長鎖化合物である塩化アルキルベンジルジメチルアンモニウムの混合物）、及び塩化ベンゼトニウムが含まれる。他のタイプの防腐剤には、フェノール、ブチル及びベンジルアルコール等の芳香族アルコール、メチル又はプロピルパラベン等のアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、３－ペンタノール、及びｍ－クレゾールが含まれる。液体配合物又は調製された凍結乾燥粉末中の保存剤は、０．０重量％～５．０重量％であり得る。一実施形態では、本明細書の保存剤は、ベンジルアルコールである。

【０２９５】

バルク原料又は製剤中の等張化剤若しくは浸透圧調整剤としての、適切な遊離のアミノ酸は、これらに限定されないが、アルギニン、シスチン、グリシン、リジン、ヒスチジン、オルニチン、イソロイシン、ロイシン、アラニン、グリシングルタミン酸又はアスパラギン酸から選択される。塩基性アミノ酸、即ち、アルギニン、リジン、及び／又はヒスチジンを含むものが好ましい。組成物がヒスチジンを含むと、それは緩衝剤及び遊離のアミノ酸の両方として機能し得るが、ヒスチジン緩衝剤を用いた場合、典型的には非ヒスチジン遊離アミノ酸、例えば、ヒスチジン緩衝剤とリジンを含む。アミノ酸は、Ｄ－及び／又はＬ－のいずれでもよいが、通常はＬ－体である。アミノ酸は、任意の安定な塩、例えば、アルギニン－ＨＣｌ等の塩酸塩で存在してもよい。液体製剤又は調製された凍結乾燥粉末中のアミノ酸は、０．０重量％～３０重量％とすることができる。

【０２９６】

製剤中の抗酸化剤は任意に、メチオニン、グルタチオン、システイン、シスチン、又はアスコルビン酸から選択され、液体製剤中の濃度は最大約５ｍｇ／ｍｌ、又は製剤化された凍結乾燥粉末中の濃度は０．０ｗｔ％から５．０ｗｔ％とすることができる。製剤は任意に、例えばＥＤＴＡ、ＥＧＴＡ等の金属キレート剤を含むことができ、液体製剤中の濃度は最大約２ｍＭ、又は製剤化された凍結乾燥粉末中の濃度は０．０％～０．３％とすることができる。

【０２９７】

最終的な製剤は、緩衝液調整剤（例えば、ＨＣｌ、H_2SO_4、酢酸、H_3PO_4、クエン酸等の酸、又はＮａＯＨ、ＫＯＨ、NH_4OH、エタノールアミン、ジエタノールアミン若しくはトリエタノールアミン、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、クエン酸三ナトリウム、トロメタミン等の塩基）で、好ましいｐＨに調整できる。製剤は、「等張性」に制御する必要がある。これは、対象の製剤が人間の血液と本質的に同じ浸透圧であることを意味する。等張製剤は一般に、約２５０～３５０ｍＯｓｍの浸透圧を有する。等張性は、例えば、蒸気圧又は氷結タイプの浸透圧計を使用して測定することができる。等張剤は、マンニトール、ソルビトール、酢酸ナトリウム、塩化カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、クエン酸三ナトリウム、又はＮａＣｌから選択される。一般に、緩衝塩及び等張剤の両方は、製剤中で最大３０重量％を占め得る。

【０２９８】

特許出願の液体製剤又は凍結乾燥製剤のいずれかで有用であり得る他の賦形剤には、例えば、フコース、セロビオース、マルトトリオース、メリビオース、オクツロース、リボース、キシリトール、アルギニン、ヒスチジン、グリシン、アラニン、メチオニン、グルタミン酸、リジン、イミダゾール、グリシルグリシン、マンノシルグリセレート、Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００、Ｐｌｕｏｒｏｎｉｃ　Ｆ－１２７、セルロース、シクロデキストリン、（２－ヒドロキシプロピル）－β－シクロデキストリン、デキストラン（１０、４０又は７０ｋＤ）、ポリデキストロース、マルトデキストリン、フィコール、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメタ、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、$ZnCl_2$、亜鉛、酸化亜鉛、クエン酸ナトリウム、クエン酸三ナトリウム、トロメタミン、銅、フィブロネクチン、ヘパリン、ヒト血清アルブミン、プロタミン、グリセリン、グリセロール、ＥＤＴＡ、メタクレゾール、ベンジルアルコール、フェノール、多価アルコール、又は多価アルコール、第１級又は第２級ヒドロキシル基に還元されたカルボニル基を有する炭水化物の水素化形態が含まれる。

【０２９９】

特許出願の水性医薬組成物で利用できる他の企図される賦形剤には、例えば、香味剤、抗菌剤、甘味料、抗酸化剤、帯電防止剤、リン脂質又は脂肪酸等の脂質、コレステロール等のステロイド、血清アルブミン（ヒト血清アルブミン）、組換えヒトアルブミン、ゼラチン、カゼイン等のタンパク質賦形剤、ナトリウム等の塩形成対イオン等が含まれる。本発明の製剤での使用に適したこれら及び追加の既知の医薬品賦形剤及び／又は添加剤は、例えば「Ｔｈｅ　Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，４th　ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｒｏｗｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｄｓ．，Ａｍｅｒｉ

ｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ（２００３）；ａｎｄ Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｅｄ．，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ（２００５）。」で挙げられているように、本技術分野において周知である。

【０３００】

医薬品容器又は容器は、特許出願の共役体のいずれかの医薬製剤を保持するために使用される。容器は、バイアル、ボトル、プレフィルドシリンジ、プレフィルド、又はオートインジェクターシリンジである。液体処方は、ホウケイ酸バイアル又はソーダ石灰ガラスバイアル中でケーキ又は粉末の形態に凍結乾燥又はドラム乾燥することができる。固体粉末はまた、効率的な噴霧乾燥によって調製され、次いで、保管及び流通のためにバイアル又は製薬容器に詰められてもよい。

【０３０１】

更なる実施形態では、本発明は、以下のステップを含む、製剤を調製するための方法を提供する。（ａ）共役体、賦形剤、及び緩衝系を含む製剤を凍結乾燥するステップ、及び（ｂ）ステップ（ａ）の凍結乾燥混合物を、再構成された製剤が安定するように再構成媒体中で再構成する。ステップ（ａ）の製剤は、安定剤と、上記の増量剤、塩、界面活性剤及び保存剤を含む群から選択される１以上の賦形剤とを更に含み得る。再構成媒体として、いくつかの希釈された有機酸又は水、即ち滅菌水又は注射用静菌水（ＢＷＦＩ）を使用することができる。再構成媒体は、水、即ち無菌水、注射用静菌水（ＢＷＦＩ）、又は酢酸、プロピオン酸、コハク酸、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、塩化ナトリウムの酸性溶液、塩化マグネシウムの酸性溶液、及びアルギニンの酸性溶液からなる群から、約１０～約２５０ｍＭの量で選択できる。

【０３０２】

本願の共役体の液体医薬製剤は、様々な事前定義された特性を示す必要がある。タンパク質／抗体は製造及び保管中に可溶性及び不溶性の凝集体を形成する傾向があるため、液体医薬品の主な懸念の１つは安定性である。更に、溶液中で様々な化学反応（脱アミノ化、酸化、クリッピング、異性化等）が発生し、分解生成物レベルの増加や生物活性の損失につながる可能性がある。好ましくは、液体又は凍結乾燥製剤中の共役体は、２５℃で６ヶ月を超える保存期間を示す必要がある。より好ましくは、共役体は、液体又は凍結乾燥製剤のいずれかで、２５℃で１２ヶ月を超える保存期間を示す必要がある。最も好ましい液体製剤は、２～８℃で約２４～３６か月の保存期間を示し、凍結乾燥製剤は、２～８℃で約６０か月までの保存期間を示す必要がある。液体製剤と凍結乾燥製剤はどちらも－２０℃、又は－７０℃で少なくとも２年間の貯蔵寿命を示す必要がある。

【０３０３】

ある実施形態では、製剤は冷凍（例えば、－２０℃又は－７０℃）及び解凍後、例えば１、２、又は３回の冷凍及び解凍サイクル後に安定である。安定性は、薬物／抗体（タンパク質）比率及び凝集体形成の評価（例えば、紫外、サイズ排除クロマトグラフィーの使用、濁度の測定、及び目視検査等）；カチオン交換クロマトグラフィー、イメージキャピラリー等の電気的集束又はキャピラリーゾーン帯電泳動を用いる電荷の異質性の評価；アミノ基末端又はカルボキシル基末端の配列解析；質量分析、又はマトリックス支援レーザー脱離イオン化／飛行時間型質量分析（ＭＡＬＤＩ／ＴＯＦ ＭＳ）、又はＨＰＬＣ－ＭＳ／ＭＳ；抗体の減少又は完全性の比較のためのＳＤＳ－ＰＡＧＥ分析；ペプチドマップ（例えば、トリプシンやリシン－炭素）の分析；抗体の生物活性又は抗原結合機能の評価；等の、様々な方法により定性的及び／又は定量的に評価することができる。不安定性は、凝集、脱アミド化（例えば、Ａｓｎ脱アミド化）、酸化（例えば、Ｍｅｔ酸化）、異性化（例えば、Ａｓｐ異性化）、剪断／加水分解／断裂（例えば、ヒンジ部断裂）、コハク酸イミド形成、不対システイン、Ｎ－末端延長、Ｃ－末端プロセッシング、異化グリコシル化のいずれか１種又は２種以上を含むことができる。

【０３０４】

安定な共役体はまた、医薬製剤中で「その生物学的活性を保持する」こと、例えば、特定の時点、例えば１２ヶ月での共役体の生物学的活性が、医薬製剤が調製された時点において抗原結合アッセイ及び／又はインビトロでの細胞毒性アッセイ等により決定された生物学的活性の約２０％以内、好ましくは約１０％以内（アッセイの誤差内）であることも必要である。

【０３０５】

インビボ臨床適用のために、本発明の共役体は、溶液の形式又は注射のために滅菌水に再溶解することができる凍結乾燥固体の形式で提供され得る。適切な共役体の投与方法の例は以下のとおりである。８～５４週間にわたって、毎日、毎週、２週間毎、３週間毎、４週間毎、又は毎月１回、共役体を静脈ボーラス投与する。ボーラス投与量を５０～１００ｍＬの生理食塩液に溶解させ、生理食塩液に任意にヒト血清アルブミンを加えることができる（例えば、０．５～１ｍｌの濃縮ヒト血清アルブミン溶液を１００ｍｇ／ｍｌ）。薬剤投与量は約５０μｇ～２０ｍｇ／ｋｇ体重・週であり、静脈注射（毎回の注射量が１０μｇ～２００ｍｇ／ｋｇの範囲）である。４～５４週間の治療が終了後、患者は、第２のコースの治療を受け入れることができる。投与経路、賦形剤、希釈剤、投与量、治療期間を含め、詳細な治療方法は、経験ある外科医によって決定することができる。

【０３０６】

インビボ又はエクスビボ法によって細胞群を選択的に死滅させることにより疾患を治療する例としては、いずれかの種類のがん、自己免疫疾患、移植拒絶反応、及び感染症（ウイルス、細菌又は寄生虫を含む）が挙げられる。

【０３０７】

所望の生物学的効果を達成するために必要とされる共役体の量は、共役体の化学的特性、有効性及び生物学的利用能、疾患の類型、患者の人種、患者の病的状態、投与経路、並びに必要な投与量を決定する全ての要因、投与される送達及びレジメンを含む多くの要因に応じて変化する。

【０３０８】

一般論として、本発明の連結体を介した共役体は、０．１～１０％ｗ／ｖの濃度で該共役体を含むように、生理的緩衝液に溶解した非経口投与のための製剤であってもよい。典型的な用量の範囲は、１日、毎週、２週間、３週間、又は毎月あたり１μｇ／ｋｇ体重～０．１ｇ／ｋｇ体重であり、好ましい用量の範囲は、毎週、２週間、３週間、又は毎月あたり０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～２５ｍｇ／ｋｇ体重である。好ましい薬物投与量は、例えば、疾患又は障害の進行の型及び程度、個々の患者の全体的な健康状態、選択された薬物の相対的な生物学的活性、化合物の剤形、投与様式（静脈内、筋肉内、又はその他）、選択された投与様式における薬物の薬物動態学的特性、並びに投与速度（単回注射又は連続注入）及び投与スケジュール（一定時間内に投与の頻度）等の変数に適切に依存する場合がある。

【０３０９】

本発明の共役体は、単位剤量（ｕｎｉｔ　ｄｏｓｅ）で投与することもでき、ここで、「単位剤量」とは、一人の患者に投与される一回の用量を意味し、簡単で便利な包装とするで使用することができ、活性な共役体自体又は後述の薬学的に許容される組成物として物理的及び化学的に安定な単位剤量を維持している。そのため、典型的な１日／１週／２週／１月の総投与量の範囲は、０．０１～１００ｍｇ／ｋｇである。一般的な指針として、ヒトに対する単位用量は、１日あたり、又は１週間あたり、２週間あたり（ｂｉｗｅｅｋｌｙ）、３週間あたり、又は１月あたり１～３０００ｍｇの範囲である。好ましくは、単位用量範囲は、１ｍｇ～５００ｍｇを月に１～４回投与し、更に好ましくは、１ｍｇ～１００ｍｇを週に１回、又は２週間に１回、又は３週間に１回投与することである。ここで与えられた共役体は、１種以上の薬学的に許容される賦形剤を医薬組成物に添加することによって調製することができる。単位剤量の薬剤は、経口投与のために、錠剤、単純カプセルまたは軟カプセルとして；鼻腔内投与のために、粉末、点鼻剤、またはエアロゾルとして；または、皮膚投与のために、例えば軟膏、クリーム、ローション、ゲルまたはス

プレーまたは皮膚パッチとして投与されることができる。組成物は、好都合には単位剤形で投与することができ、任意の薬学の技術分野における公知の方法で用意することができ、例えば、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21th ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005年」に記載の方法を参照できる。

【０３１０】

好ましい製剤には、本発明の化合物が経口投与又は非経口投与のために製剤化された医薬組成物が含まれる。例えば、錠剤、丸薬（ピル）、粉末、カプセル、トローチ等の経口投与製剤は、以下の原料又は類似の性質を有する他の化合物の１以上を含むことができる：微結晶性セルロース又はトラガカントゴム等の結合剤；デンプン又はラクトース等の希釈剤；デンプン及びセルロース誘導体等の分散剤；ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤；コロイド状シリカ等の滑剤；スクロース又はサッカリン等の甘味剤；ペパーミント又はサリチル酸メチル等の着香剤。カプセルは、硬質又は軟質の形式で、ゼラチンの混合により、あるいは任意に可塑剤との混合で得られ、デンプンカプセルも同様に得られる。更に、投与単位は、その物理的形態を改変するために、例えば、糖衣、シェラック又は腸溶剤等の様々な異なる材料を含めることができる。シロップ又はエリキシル剤等の他の経口剤形は、甘味剤、保存剤、顔料、着色剤及び調味剤を含むことができる。更に、活性化合物は、別の処理及び製剤で速溶性剤形、徐放性又は持続放出剤形を製造することができ、このような徐放制剤は、二重モードであることが好ましい。好ましい錠剤製剤は、混合物で、ラクトース、コーンスターチ、ケイ酸マグネシウム、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、若しくはタルク又はその組み合わせを含有する。

【０３１１】

非経口投与用の液体製剤は、無菌の水性又は非水性溶液、懸濁液及びエマルションが挙げられる。液体薬剤は、結合剤、緩衝剤、防腐剤、キレート剤、甘味剤、香味剤及び着色剤等を含有してもよい。非水性溶媒には、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、及びオレイン酸エチル等の有機酸エステルが含まれる。水性担体には、水及びエタノールの混合物、緩衝剤並びに生理食塩水が含まれる。特に、生体適合性、生分解性ラクチドポリマー、ラクチド／グリコライドコポリマー、又はポリオキシエチレン／ポリオキシプロピレンコポリマーは、活性化合物の放出を制御する原料として使用することができる。静脈投与用の媒体には、流体並びに栄養補充液及びリンゲルデキストロース（Ｒｉｎｇｅｒ’ｓ　ｄｅｘｔｒｏｓｅ）に基づく電解質補充液等が含まれる。これらの活性化合物のための他の可能な非経口送達系には、エチレン－酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、移植可能な注入システム、及びリポソームが含まれる。

【０３１２】

選択的な他の投与方法は吸入剤を含み、吸入剤は乾燥粉末、エアロゾル及び滴剤を含む。吸入剤は、例えば、ポリオキシエチレン－９－ラウリルエーテル、グリココール酸塩、デオキシコール酸塩を含む水溶液又は点鼻用液滴の形態若しくは鼻腔内適用のためのゲルとして投与するための油性溶液でもよい。口腔内投与用製剤、例えば錠剤又はトローチ剤は、スクロース又はアラビアゴム等の風味剤及びグリココール酸等のその他の添加剤を含有してもよい。直腸投与に適した製剤は、好ましくは、例えば、カカオバター等の固体基剤を含み、サリチル酸を含んでもよい単位投与の坐剤として与えられる。皮膚局所用製剤として好ましくは、軟膏、クリーム、ローション、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾル又はオイルの形態が好ましい。基剤としてワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール及びアルコール並びにそれらの混合物を含む。経皮投与に適した製剤は、別々のパッチとして与えることができ、また、ポリマー又は接着剤に溶解又は分散された、親油性エマルジョン又は緩衝化された水溶液とすることができる。

【０３１３】

更に別の実施形態では、治療有効量の式（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）の共役体、又はまたは本特許を通じて記載される任意の結合体を含む医薬組成物は、他の薬物、例えば、

化学療法剤、放射線療法、免疫療法剤、自己免疫疾患治療薬、抗感染薬、又は他の抗体－薬物共役体と同時に投与することにより、相乗効果を達成する。別の特定の実施態様において、相乗的薬物又は放射線療法は、本発明の共役体の投与に先立って又は続いて投与又は施行することができ、ある局面では、少なくとも１時間、１２時間、１日、１週間、２週間、３週間、１ヶ月間、更に数か月、本発明の共役体に先立って又は続いて投与される。

【０３１４】

相乗剤は、好ましくは、以下の薬物のうちの１つ又はいくつかから選択される：請求項２０に記載の相乗剤は、以下の薬物のうちの１つまたはいくつかから選択される：アバタセプト、酢酸アビラテロン、アブラキサン、アセトアミノフェン／ヒドロコドン、アカラブルチニブ、アデュカヌマブ、アダリムマブ、ＡＤＸＳ３１－１４２、ＡＤＸＳ－ＨＥＲ２、アファチニブジマレイン酸塩、アルデスロイキン、アレクチニブ、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アドトラスツズマブ　エムタンシン、アンフェタミン／デキストロアンフェタミン、アナストロゾール、アリピプラゾール、アントラサイクリン、アリピプラゾール、アタザナビル、アテゾリズマブ、アトルバスタチン、アベルマブ、アキシカブタゲン　シロロイセル、アキシチニブ、ベリノスタット、生ＢＣＧ、ズマブ、ベキサロテン、ブリナツモマブ、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブレンツキシマブ　ベドチン、ブリガチニブ、ブデソニド、ブデソニド／ホルモテロール、ブプレノルフィン、カバジタキセル、カボザンチニブ、カプマチニブ、カペシタビン、カーフィルゾミブ、キメラ抗原受容体改変Ｔ（ＣＡＲ－Ｔ）細胞、セレコキシブ、セリチニブ、セツキシマブ、チダミド、シクロスポリン、シナカルセト、クリゾチニブ、コビメチニブ、コセンティクス、クリゾチニブ、ＣＴＬ０１９、ダビガトラン、ダブラフェニブ、ダカルバジン、ダクリズマブ、ダコモチニブ、ダプトマイシン、ダラツムマブ、ダルベポエチンアルファ、ダルナビル、ダサチニブ、デニロイキン・ディフティトックス、デノスマブ、デパコート、デクスランソプラゾール、キシメチルフェニデート、デキサメタゾン、ジヌツキシマブ、ドキシサイクリン、デュロキセチン、デュベリシブ、デュルバル　ウマブ、エロツズマブ、エムトリシタビン／リルピビリン／テノホビル、フマル酸ジソプロキシル、エムトリシットビン／テノホビル／エファビレンツ、エノキサパリン、エンサルチニブ、エンザルタミド、エポエチンα、エルロチニブ、エソメプラゾール、エスゾピクロン、エベロリムス、エクセメスタン、エベロリムス、エクセナチドＥＲ、エゼチミブ、エゼチミブ／シンバスタチン、フェノフィブラート、フィルグラスチム、フィンゴリモド、プロピオン酸フルチカゾン、フルチカゾン／サルメテロール、フルベストラント、ガジバ、ゲフィチニブ、グラチラマー、酢酸ゴセレリン、イコチニブ、イマチニブ、イブリツモマブ　チウキセタン、イブルチニブ、イデラリブ、イホスファミド、インフリキシマブ、イミキモド、イムシスト、免疫ＢＣＧ、イニパリブ、インスリンアスパルト、インスリンデテミル、インスリングラルギン、インスリンリスプロ、インターフェロンアルファ、インターフェロンα１ｂ、インターフェロンα２ａ、インターフェロンアルファα２ｂ、インターフェロンβ、インターフェロンβ１ａ、インターフェロンβ１ｂ、インターフェロンγ１ａ、イアパチニブ、イピリムマブ、臭化イプラトロピウム／サルブタモール、イキサゾミブ、鹿沼、酢酸ランレオチド、レナリドミド、レナリオミド、メシル酸レンバチニブ、レトロゾール、レボチロキシン、レボチロキシン、リドカイン、リネゾリド、リラグルチド、エグザムフェタミン、ＬＮ－１４４、ロルラチニブ、メマンチン、メチルフェニデート、メトプロロール、メキニスト、メリシタビン／リルピビリン／テノホビル、モダフィニル、モメタゾン、ミシダックＣ、ネシツムマブ、ネラチニブ、ニロチニブ、ニラパリブ、ニボルマブ、オファツムマブ、オビヌツズマブ、オラパリブ、オルメサルタン、オルメサルタン／ヒドロクロロトジアジド、オマリズマブ、オメガ－３脂肪酸エチルエステル、オンコリン、オセルタミビル、オシメルチニブ、オキシコドン、パルボシクリブ、パリビズマブ、パニツムマブ、パノビノスタット、パゾパニブ、ペンブロリズマブ、ＰＤ－１抗体、ＰＤ－Ｌ１抗体、ペメトレキセド、ペルツズマブ、肺炎球菌複合体ワクチン、ポマリドマイド、ポジオチニブ、プレガバリン、プロスカバックス、プロプラノロール、クエチアピン、ラベプラゾール、塩

化ラジウム２２３、ラロキシフェン、ラルテグラビル、ラムシルマブ、ラニビズマブ、レゴラフェニブ、リツキシマブ、リバロキサバン、ロミデプシン、ロスバスタチン、リン酸ルキソリチニブ、サルブタモール、サボリチニブ、セマグルチド、そうですね、シルデナフィル、シルツキシマブ、シプルーセルＴ、シタグリプチン、シタグリプチン／メトホルミン、ソリフェナシン、ソラネズマブ、ソニデギブ、ソラフェニブ、スニチニブ、タクロリムス、タクリムス、タダラフィル、タモキシフェン、タフィンラー、タリモゲン　ラヘルパレプベク、タラゾパリブ、テラポレブリブ、ＩＲ／エムトリシタビン、テノフォビルフマル酸ジソプロキシル、テストステロンゲル、サリドマイド、ＴＩＣＥ　ＢＣＧ、臭化チオトロピウム、チサゲンルクルーセル、トレミフェン、トラメチニブ、トラスツズマブ、トラスツズマブ　デルクステカン、トラベクテジン（エクテイナサイジン７４３）、トラメチニブ、トレメリムマブ、トリフルリジン／チピラシル、トレチノイン、ウステキヌマブ、バルサルタン、ベリパリブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、ベネトクラクス、ボリノスタット、ジブアフリベルセプト、ゾスタバックス、およびそれらの類似体、誘導体、薬学的に許容される塩、担体、希釈剤もしくは賦形剤、またはそれらの組み合わせ。

【０３１５】

本特許の共役に使用される薬物／細胞毒性剤は、本特許に記載されている薬物／分子の任意の類縁体及び／又は誘導体とすることができる。薬物／細胞毒性剤の当業者であれば、本明細書に記載の薬物／細胞毒性剤のそれぞれが、得られる化合物が出発化合物の特異性及び／又は活性を依然として保持するような方法で修飾できることを容易に理解するであろう。当業者はまた、これらの化合物の多くが本明細書に記載の薬物／細胞毒性剤の代わりに使用できることを理解するであろう。従って、本発明の薬物／細胞毒性剤には、本明細書に記載の化合物の類縁体及び誘導体が含まれる。

【０３１６】

更なる目的によれば、本発明は、本発明の共役体の調製プロセスにも関する。本発明の化合物及びプロセスは、当業者に周知の多くの方法で調製することができる。共役体に使用されるカンプトテシン類縁体は、例えば、以下に記載される方法の適用若しくは適合、又は当業者によって理解されるようなその変形によって合成することができる。適切な改変及び置換は、当業者に容易に明らかであり、周知又は当業者が科学文献から容易に得られる。特に、そのような方法は、R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2ndEdition, Wiley-VCH Publishers, 1999から見つけ出すことができる。

【０３１７】

本発明の細胞毒性剤の合成反応において、最終生成物において望ましい反応性官能基、例えば、ヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ、又はカルボキシ基の、反応中の望ましくない関与を回避するために、必要な保護をすることができる。従来の保護基は、標準的な慣行に従って使用でき、例えば、P. G. Wuts, T. W. Greene Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience；4th edition（2006）を参照することができる。反応によっては、塩基や酸の存在下、あるいは適当な溶媒中で実施することができる。この反応に用いられる塩基、酸、溶媒の性質に特に制限はなく、分子の他の部分に悪影響を及ぼさない限り、従来この種の反応に用いられている塩基、酸、溶媒を同様に使用することができる。この反応は、広い温度範囲で行うことができる。一般的には、－８０℃～１５０℃（より好ましくは約室温～１００℃）の温度で反応を行うのが好適であると考えられる。反応に要する時間も、多くの要因、特に反応温度と試薬の性質に依存して、大きく変化する可能性がある。しかしながら、反応が上記の好ましい条件下で有効である限り、通常、３時間から２０時間の期間で十分である。

【０３１８】

反応の後処理は通常の方法で行うことができる。例えば、反応生成物は、反応混合物から溶媒を蒸留することによって回収することができ、あるいは、必要に応じて、反応混合物から溶媒を蒸留した後、残留物を水に注ぎ、その後、水と混和しない有機溶媒で抽出し、抽出物から溶媒を蒸発することができる。更に、必要に応じて、生成物は、再結晶化、

再沈殿、または各種クロマトグラフィー技術、特にカラムクロマトグラフィーまたは薄層クロマトグラフィーの製造等、様々な公知の技術によって更に精製することができる。

【０３１９】

本発明の方法を更に例証するが、以下の実施例の説明によって限定されるものではない。本明細書及び以下の実施例で引用される全ての参考文献は、明示的に参照によりその全体が組み込まれる。

【実施例】

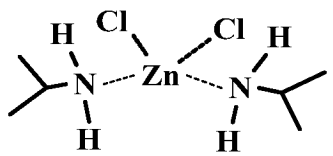
【０３２０】

以下の実施例によって本願発明を更に説明するが、これら実施例は、本願の範囲を制限することを意図するものではない。以下の実施例に記載した細胞株は、特に説明のない限り、米国タイプカルチャーコレクション（ＡＴＣＣ）、ドイツのブラウンシュヴァイクにあるドイツ微生物細胞培養コレクション（ＤＭＳＺ）、又は中国科学院の上海細胞培養研究所により特定された条件に基づいて、培地中で維持した。特に説明のない限り、細胞培養試薬は全てＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社より提供された。無水溶媒は全て市販品であり、且つ窒素封入密封ボトルで貯蔵した。ＰＥＧ化合物は、中国嘉興市のＢｉｏｍａｔｒｉｋ Ｉｎｃから購入した。一部の化合物は、合成を参照していない場合、中国の医薬品開発業務受託機関（ＣＲＯ）（例：Ｗｕｘｉ Ａｐｐｔｅｃ、Ｈａｏｙｕａｎ Ｃｈｅｍｅｘｐｒｅｓｓ、Ｒａｙｂｏｗ Ｐｈａｒｍａ）によって提供された。実験動物は、ＧｅｍＰｈａｒｍａｔｅｃｈ Ｃｏ．，Ｌｔｄ（中国・ナジン）及びＳｈａｎｇｈａｉ ＳＬＡＣ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌ Ｃｏ．，Ｌｔｄ．（中国・上海）経由で、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｒｅｓｏｕｒｃｅ Ｃｅｎｔｅｒ ｏｆ Ｍｏｄｅｌ Ｍｉｃｅから購入した。Ｔ－ＤＭ１は、中国香港の薬局経由でＲｏｃｈｅから購入た。他の全ての試薬及び溶媒は、最高の基準に従って購入し、更なる精製なしで使用した。分取ＨＰＬＣによる分離は、Ｖａｒａｉｎ ＰｒｅＳｔａｒ ＨＰＬＣにより行った。ＨＰＬＣ 分析は Ａｇｉｌｅｎｔ １２６０で実行された。質量スペクトルデータは、Ｗａｓｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ分離モジュール及びＡｃｑｕｉｔｙ ＴＵＶ検出器を備えたＷａｔｅｒｓ Ｘｗｖｏ ＱＴＯＦで取得した。ＮＭＲスペクトルは、浙江理工大学化学科にあるＺｈｏｎｇｋｅ－ｎｉｕｊｉｎ ＷＮＭＲ－Ｉ ４００ＭＨｚ装置により記録した。化学シフト（δ）は百万分の１（ｐｐｍ）単位とし、０．００でテトラメチルシランを標準とし、結合定数（Ｊ）の単位はＨｚとした。Ｃ、Ｈ、及び／又はＮの元素分析は、浙江理工大学化学科から提供され、Ｅｌｅｍｅｎｔａｒ ＵＮＩＣＵＢＥで実施された。金属原子の定量分析は、Ａｇｉｌｅｎｔ ＩＣＰＯＥＳ ７３０ ＩＣＰ－ＭＳで行った。

【０３２１】

実施例１；亜鉛プロパン－２－アミン塩化物錯体（Ｚ－０１）の合成

【化６１】



Z-01

【０３２２】

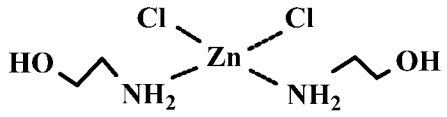
塩化亜鉛（６．０ ｇ、４４．０３ ｍｍｏｌ）を５０ｍＬのメタノールに溶解し、氷水浴中で約５℃に冷却した。６０ｍＬのメタノールに溶解したプロパン－２－アミン（１０．４ｇ、１７６．１１ｍｍｏｌ）を、溶液温度を５℃未満に維持しながら、塩化亜鉛のメタノール溶液に滴下した。アミン溶液を滴下する過程で、ゆっくりと白色固体が析出した。滴下後、溶液を室温まで温め、一晩ゆっくりと撹拌して、より多くの白色固体を沈殿させた。次いで、２００ｍＬの酢酸エチルを混合物に添加し、混合物を更に１０分間撹拌し続けた。得られた白色固体を濾過し、メタノールで洗浄し、次いで真空ポンプで乾燥させて、亜鉛プロパン－２－アミン塩化物錯体８．９ｇをオフホワイトの固体として得た（

収率７９．４％）。^{1}HNMR（400MHz, DMSO-d_6）: δ = 3.61 (s, 4H), 3.12-3.06 (m, 2H), 1.12 (d, J=6.3Hz, 12H)。元素分析、計算値: C, 28.32; H, 7.13; N, 11.01; 測定値: C, 28.08; H, 7.10; N, 11.20;

【０３２３】

実施例２；亜鉛エタノールアミン塩化物錯体（Ｚ－０２）の合成

【化６２】



Z-02

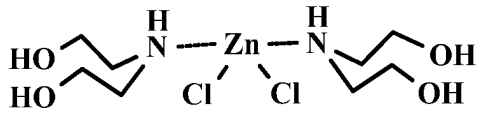
【０３２４】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（６．０ｇ、４４．０３ｍｍｏｌ）及びエタノールアミン（１０．８ｇ、１７６．１１ｍｍｏｌ）から出発して、８．２ｇの亜鉛エタノールアミン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率７２．６％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.77 (s, 2H), 3.50 (t, J = 5.6Hz, 2H), 2.69 (t, J=5.7 Hz, 2H)。元素分析、計算値: C, 18.59; H, 5.46; N, 10.84; 測定値: C, 18.25; H, 5.02; N, 10.30。

【０３２５】

実施例３；亜鉛ジエタノールアミン塩化物錯体（Ｚ－０３）の合成

【化６３】



Z-03

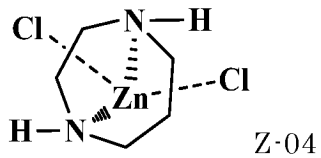
【０３２６】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（６．０ｇ、４４．０３ｍｍｏｌ）及びジエタノールアミン（１８．５ｇ、１７６．１１ｍｍｏｌ）から出発して、１２．２ｇの亜鉛ジエタノールアミン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率８０．４％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.60 (s, 2H), 3.59 (m, 8H), 3.35 (m, 4H), 2.72 (s, 8H)。元素分析、計算値: C, 27.73; H, 6.40; N, 8.08; 測定値: C, 27.25; H, 6.05; N, 7.80;

【０３２７】

実施例４；亜鉛ホモピペラジン塩化物錯体（Ｚ－０４）の合成

【化６４】



Z-04

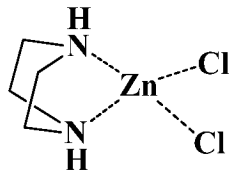
【０３２８】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（６．０ｇ、４４．０３ｍｍｏｌ）及びピペラジン（１５．２ｇ，１７６．１１ｍｍｏｌ）から出発して、９．２ｇの亜鉛ホモピペラジン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率７３．６％）。^{1}H NMR (400 MHz、DMSO) δ 4.34 (s、2H)、3.01-2.85 (m、8H)、1.87-1.75 (m、2H)。元素分析、計算値: N, 11.85; 測定値: N, 11.50。

【０３２９】

実施例５；亜鉛ピペラジン塩化物錯体（Ｚ－０５）の合成

【化６５】



Z-05

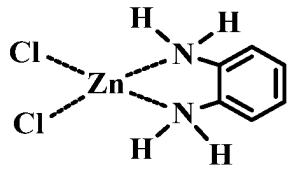
【０３３０】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（６．０ｇ、４４．０３ｍｍｏｌ）及びピペラジン（１５．２ｇ、１７６．１１ｍｍｏｌ）から出発して、７．６ｇの亜鉛ピペラジン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率９４．０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.73 (s, 8H)。元素分析、計算値: C, 21.60; H, 4.53; N, 12.59; 測定値: C, 21.10; H, 4.69; N, 12.30;

【０３３１】

実施例６；亜鉛ｏ－フェニレンジアミン塩化物錯体（Ｚ－０６）の合成

【化６６】



Z-06

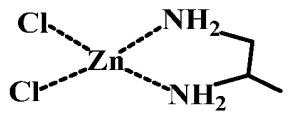
【０３３２】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（６．０ｇ、４４．０３ｍｍｏｌ）及びＯ－フェニレンジアミン（１９．１ｇ、１７６．１１ｍｍｏｌ）から出発して、９．５ｇのｏ－フェニレンジアミン塩化亜鉛錯体をオフホワイトの固体として得た（収率８８．３％）。^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ= 6.55-6.51 (m, 2H), 6.43-6.39 (m, 2H), 4.43 (s, 4H)。元素分析、計算値: C, 29.48; H, 3.30; N, 11.46; 測定値: C, 29.70; H, 3.63; N, 11.30。

【０３３３】

実施例７；亜鉛プロピレンジアミン塩化物錯体（Ｚ－０７）の合成

【化６７】



Z-07

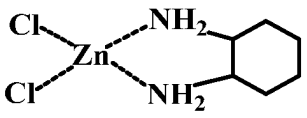
【０３３４】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（６．０ｇ、４４．０３ｍｍｏｌ）及びプロピレンジアミン（１３．０ｇ、１７６．１１ｍｍｏｌ）から出発して、８．１ｇの亜鉛プロピレンジアミン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率８７．４％）。^{1}H NMR (400 MHz、DMSO) δ 3.93 (s、2H)、3.82 (s、2H)、2.86-2.66 (m、2H)、2.24 (s、1H)、1.09 (d、J=6.5Hz、3H))。元素分析、計算値: $C_3H_{10}Cl_2N_2Zn$ (207.95): C, 17.12; H, 4.79; Cl, 33.70; N, 13.31; Zn, 31.07。

【０３３５】

実施例８；亜鉛１，２－シクロヘキサンジアミン塩化物錯体（Ｚ－０８）の合成

【化６８】



Z-08

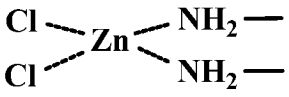
【０３３６】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（６．０ｇ、４４．０３ｍｍｏｌ）及び１，２－シクロヘキサンジアミン（２０．１ｇ、１７６．１１ｍｍｏｌ）から出発して、８．５ｇの亜鉛１，２－シクロヘキサンジアミン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率７７．７％）。^{1}H NMR (400 MHz、DMSO) δ 3.89 (s、4H)、2.27-2.11 (m、2H)、1.65 (d、J=9.9Hz、2H)、1.59-1.45 (m、2H)、1.32-1.26 (m、2H)、1.19-1.14 (m、2H)。元素分析、計算値: $C_6H_{14}Cl_2N_2Zn$ (247.98): N, 11.18; Zn, 26.10; 測定値: N, 10.88; Zn, 25.95。

【０３３７】

実施例９；亜鉛メチルアミン塩化物錯体（Ｚ－０９）の合成

【化６９】



Z-09

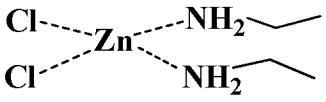
【０３３８】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（６．０ｇ、４４．０３ｍｍｏｌ）及びメチルアミン塩酸塩（２０．１ｇ、１７６．１１ｍｍｏｌ）から出発して、９．５ｇの亜鉛メチルアミン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率９４．０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 (s, 6H), 2.37 (d, J=3.6Hz, 6H)。元素分析、計算値：$C_2H_{10}Cl_2N_2Zn$ (195.95): N, 14.12; Zn, 32.95; 測定値: N , 13.96; Zn, 32.82。

【０３３９】

実施例１０；亜鉛エチルアミン塩化物錯体（Ｚ－１０）の合成

【化７０】



Z-10

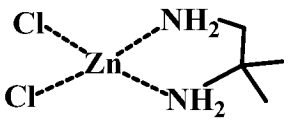
【０３４０】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（６．０ｇ、４４．０３ｍｍｏｌ）及びエチルアミン溶液（１９．９ｇ、１７６．１１ｍｍｏｌ、４０％ｗ．ｔ）から出発して、８．３ｇの亜鉛エチルアミン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率８４．０％）。^{1}H NMR (400 MHz、DMSO) δ 3.76-3.50 (m、4H)、2.66 (q、J=7.2Hz、4H)、1.10 (t、J=7.2Hz、6H)。元素分析、計算値: $C_4H_{14}Cl_2N_2Zn$ (223.98): N, 12.37; Zn, 28.87; 測定値: N, 12.08; Zn, 28.72。

【０３４１】

実施例１１；亜鉛２－メチルプロパン－１，２－ジアミンクロリド錯体（Ｚ－１１）の合成

【化７１】



Z-11

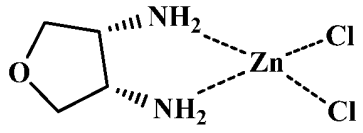
【０３４２】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（６．０ｇ、４４．０３ｍｍｏｌ）及び２－メチルプロパン－１，２－ジアミン（１５．５ｇ、１７６．１１ｍｍｏｌ）から出発して、７．８ｇの亜鉛２－メチルプロパン－１，２－ジアミン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率７９．６％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.02 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.43 (d, J=5.6Hz, 2H), 1.12 (s, 6H)。元素分析、計算値: $C_4H_{12}Cl_2N_2Zn$ (221.97): N, 12.48; Zn, 28.80; 測定値: N, 12.35; Zn, 28.58。

【０３４３】

実施例１２；亜鉛（３Ｒ，４Ｓ）－テトラヒドロフラン－３，４－ジアミンクロリド錯体（Ｚ－１２）の合成

【化７２】



Z-12

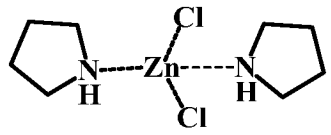
【０３４４】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（２．０ｇ、１４．６８ｍｍｏｌ）及び（３Ｒ，４Ｓ）－テトラヒドロフラン－３，４－ジアミン（５．１ｇ、２９．３５ｍｍｏｌ）から出発して、３．８ｇの亜鉛（３Ｒ，４Ｓ）－テトラヒドロフラン－３，４－ジアミンクロリド錯体を、オフホワイトの固体として得た（収率８３．７％）。^{1}H NMR (400 MHz、DMSO) δ 8.82 (s, 6H)、4.07-3.83 (m, 6H)。元素分析、計算値:$C_4H_{10}Cl_2N_2OZn$ (235.95) Zn, 27.42; N, 12.48; 測定値: N, 12.30; Zn, 27.26。

【０３４５】

実施例１３；亜鉛ピロリジン塩化物錯体（Ｚ－１３）の合成

【化７３】



Z-13

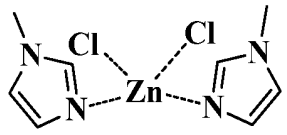
【０３４６】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（６．０ｇ、４４．０３ｍｍｏｌ）及びピロリジン（１５．５ｇ、１７６．１１ｍｍｏｌ）から出発して、１１．０ｇの塩化亜鉛ピロリジン錯体をオフホワイトの固体として得た（収率９０．４％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.46 (s, 2H), 2.85 (t, J=6.2Hz, 8H), 1.81-1.65 (m, 8H)。元素分析、計算値: $C_8H_{18}Cl_2N_2Zn$ (276.01): N, 10.06; Zn, 23.47; 測定値: N, 9.88; Zn, 23.59。

【０３４７】

実施例１４；亜鉛Ｎ－メチルイミダゾールクロリド錯体（Ｚ－１４）の合成

【化７４】



Z-14

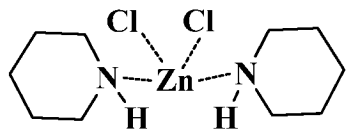
【０３４８】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（６．０ｇ、４４．０３ｍｍｏｌ）及びＮ－メチルイミダゾール（１４．５ｇ、１７６．１１ｍｍｏｌ）から出発して、１０．０ｇの亜鉛ホモピペラジン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率９０．４％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (s, 2H), 7.39 (d, J=1.4Hz, 2H), 7.06 (t, J=1.3Hz, 2H), 3.77 (s, 6H)。元素分析、計算値: $C_8H_{12}Cl_2N_4Zn$ (297.97): N, 18.64; Zn, 21.76; 測定値: N, 18.40; Zn, 21.58。

【０３４９】

実施例１５；亜鉛ピペリジン塩化物錯体（Ｚ－１５）の合成

【化７５】



Z-15

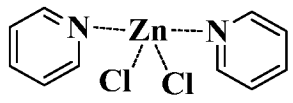
【０３５０】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（６．０ｇ、４４．０３ｍｍｏｌ）及びピペリジン（１５．０ｇ、１７６．１１ｍｍｏｌ）から出発して、１０．５ｇの塩化亜鉛ピペリジン錯体をオフホワイトの固体として得た（収率７７．８％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.00 (s, 2H), 2.80 (t, J=4.6Hz, 8H), 1.61-1.45 (m, 12H)。元素分析、計算値: $C_{10}H_{22}Cl_2N_2Zn$ (304.04): N, 9.14; Zn, 21.33; 測定値: N, 8.83; Zn, 21.50。

【０３５１】

実施例１６；亜鉛ピリジン塩化物錯体（Ｚ－１６）の合成

【化７６】



Z-16

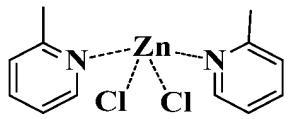
【０３５２】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（６．０ｇ、４４．０３ｍｍｏｌ）及びピリジン（１３．９ｇ、１７６．１１ｍｍｏｌ）から出発して、９．５ｇの亜鉛ピリジン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率７３．２％）。^{1}H NMR (400 MHz、DMSO) δ 8.61 (dt、J=4.4、1.7 Hz、4H)、7.94-7.86 (m、2H)、7.49 (ddd、J=7.6、4.4、1.5 Hz、4H)。元素分析、計算値: $C_{10}H_{10}Cl_2N_2Zn$ (291.95): N, 9.51; Zn, 22.20; 測定値: N, 9.35, Zn, 21.90。

【０３５３】

実施例１７；亜鉛２－メチルピリジンクロリド錯体（Ｚ－１７）の合成

【化７７】



Z-17

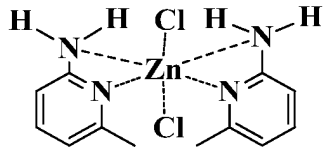
【０３５４】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（６．０ｇ、４４．０３ｍｍｏｌ）及び２－メチルピリジン（１６．１ｇ、１７６．１１ｍｍｏｌ）から出発して、１１．３ｇの亜鉛２－メチルピリジン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率７９．６％）。^{1}H NMR (400 MHz、DMSO) δ 8.48 (ddd、J=5.0、1.9、0.9 Hz、2H)、7.72 (td、J=7.7、1.9Hz、2H)、7.29 (d、J=7.8Hz、2H))、7.22 (ddd、J=7.7、5.4、1.2Hz、2H)、2.50 (s、6H)。元素分析、計算値: $C_{12}H_{14}Cl_2N_2Zn$ (319.98): N, 8.69; Zn, 20.27; 測定値: N, 8.35, Zn, 20.12。

【０３５５】

実施例１８；亜鉛６－メチルピリジン－２－アミン塩化物錯体（Ｚ－１８）の合成

【化７８】



Z-18

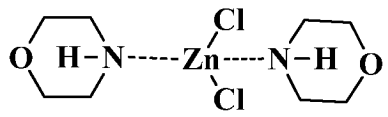
【０３５６】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（４．０ｇ、２９．３５ｍｍｏｌ）及び６－メチルピリジン－２－アミン（１２．７ｇ、１１７．４１ｍｍｏｌ）から出発して、２．３ｇの亜鉛６－メチルピリジン－２－アミン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率３２．０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.25 (dd, J=8.2, 7.2Hz, 1H), 6.34 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.23 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)。元素分析、計算値: $C_6H_8Cl_2N_2Zn$ (241.94): N, 11.46; Zn, 26.75; 測定値: N, 11.25, Zn, 26.48。

【０３５７】

実施例１９；亜鉛モルホリン塩化物錯体（Ｚ－１９）の合成

【化７９】



Z-19

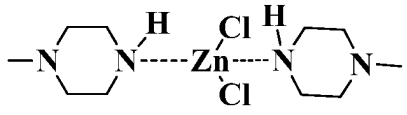
【０３５８】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（６．０ｇ、４４．０３ｍｍｏｌ）及びモルホリン（１５．２ｇ、１７６．１１ｍｍｏｌ）から出発して、８．１ｇの亜鉛モルホリン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率８９．５％）。^{1}H NMR (400 MHz、DMSO) δ 3.64-3.59 (m、8H)、2.79 (dd、J=5.6、4.0Hz、8H)。化学式: $C_8H_{18}Cl_2N_2O_2Zn$; 正確な質量: 308.0037; 元素分析N, 9.02; Zn, 21.05; 測定値: N, 8.81; Zn, 20.75。

【０３５９】

実施例２０；亜鉛メチルピペラジン塩化物錯体（Ｚ－２０）の合成

【化８０】



Z-20

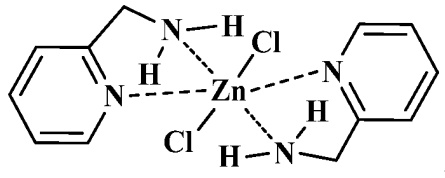
【０３６０】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（４．０ｇ、２９．３５ｍｍｏｌ）及びメチルピペラジン（１１．８ｇ、１１７．４１ｍｍｏｌ）から出発して、８．１ｇの亜鉛メチルピペラジン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率８２．５％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.81 (t, J=5.0Hz, 8H), 2.37 (s, 8H), 2.15 (s, 6H)。化学式: $C_{10}H_{24}Cl_2N_4Zn$; 正確な質量: 334.0669; 元素分析:N, 16.64; Zn, 19.42; 測定値: N, 16.80; Zn, 18.98。

【０３６１】

実施例２１；亜鉛ピリジン－２－イルメタンアミン塩化物錯体（Ｚ－２１）の合成

【化８１】



Z-21

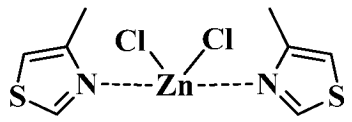
【０３６２】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（４．０ｇ、２９．３５ｍｍｏｌ）及びピリジン－２－イルメタンアミン（１２．７ｇ、１１７．４１ｍｍｏｌ）から出発して、６．２ｇの亜鉛ピリジン－２－イルメタンアミン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率８６．８％）。^{1}H NMR (400 MHz、DMSO) δ8.55 (dt、J=5.2、1.4Hz、1H)、7.99 (td、J=7.7、1.7Hz、1H)、7.58-7.53 (m、1H)、7.51 (ddd) 、J=7.5、5.2、1.2Hz、1H)、4.09 (s、2H)、4.06 (s、2H)。化学式: $C_{12}H_{16}Cl_2N_4Zn$; 正確な質量: 350.0043;元素分析: N, 15.89; Zn, 18.54; 測定値: N, 16.21; Zn, 18.72。

【０３６３】

実施例２２；亜鉛４－メチルチアゾール塩化物錯体（Ｚ－２２）の合成

【化８２】



Z-22

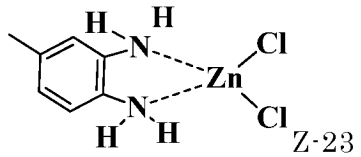
【０３６４】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（４．０ｇ、２９．３５ｍｍｏｌ）及び４－メチルチアゾール（１１．６ｇ、１１７．４１ｍｍｏｌ）から出発して、６．５ｇの亜鉛４－メチルチアゾール塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率６６．２％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ9.02 (d, J=2.0Hz, 2H), 7.33 (dt, J=2.0, 1.0Hz, 2H), 2.43 (d, J =1.0Hz, 6H)。

【０３６５】

実施例２３；亜鉛４－メチルベンゼン－１，２－ジアミン塩化物錯体（Ｚ－２３）の合成

【化８３】



Z-23

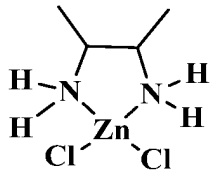
【０３６６】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（４．０ｇ、２９．３５ｍｍｏｌ）及び４－メチルベンゼン－１，２－ジアミン（１４．３ｇ、１１７．４１ｍｍｏｌ）から出発して、５．８ｇの亜鉛４－メチルベンゼン－１，２－ジアミン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率７７．０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.42 (d, J=7.7Hz, 1H)、6.36 (d, J=2.0Hz, 1H)、6.21 (dd, J=7.7, 2.0Hz, 1H)、4.30 (s, 4H)、2.08 (s, 3H)。化学式: $C_7H_{10}Cl_2N_2Zn$; 正確な質量: 255.9513; 元素分析: N, 10.84; Zn, 25.30; 測定値: N, 10.42; Zn, 25.73.

【０３６７】

実施例２４．亜鉛ブタン－２，３－ジアミン塩化物錯体（Ｚ－２４）の合成

【化８４】



Z-24

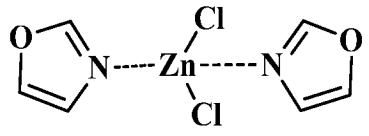
【０３６８】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（８００ｍｇ、５．８７ｍｍｏｌ）及びブタン－２，３－ジアミン（９３９．２ｍｇ、５．８７ｍｍｏｌ）から出発して、１．９０ｇの亜鉛ブタン－２，３－ジアミン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率８７．１％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 5H), 3.54-3.47 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.5Hz, 6H)。

【０３６９】

実施例２５；亜鉛オキサゾール塩化物錯体（Ｚ－２５）の合成

【化８５】



Z-25

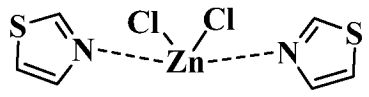
【０３７０】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（４．０ｇ、２９．３５ｍｍｏｌ）及びオキサゾール（８．１ｇ、１１７．４１ｍｍｏｌ）から出発して、７．８ｇの亜鉛オキサゾール塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率９６．８％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, J=0.9Hz, 2H), 8.16 (t, J=0.9Hz, 2H), 7.27 (d, J=0.9Hz, 2H)。化学式: $C_6H_6Cl_2N_2O_2Zn$; 正確な質量: 271.9098; 元素分析: N、10.21。N, 10.21; Zn, 23.83; 測定値: N, 9.91; Zn, 23.70。

【０３７１】

実施例２６；亜鉛チアゾール塩化物錯体（Ｚ－２６）の合成

【化８６】



Z-26

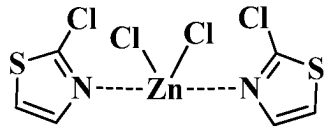
【０３７２】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（４．０ｇ、２９．３５ｍｍｏｌ）及びチアゾール（１０．１ｇ、１１７．４１ｍｍｏｌ）から出発して、６．５ｇの亜鉛チアゾール塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率７２．３％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.17 (d, J=1.9Hz, 2H), 7.99 (d, J=3.2Hz, 2H), 7.82 (dd, J=3.2, 1.9Hz, 2H)。化学式: $C_6H_6Cl_2N_2S_2Zn$; 正確な質量: 303.8641; 元素分析: N, 9.14; Zn, 21.33; 測定値: N, 8.96; Zn, 20.94。

【０３７３】

実施例２７；亜鉛２－クロロチアゾール塩化物錯体（Ｚ－２７）の合成

【化８７】



Z-27

【０３７４】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（４．０ｇ、２９．３５ｍｍｏｌ）及び２－クロロチアゾール（１４．０ｇ、１１７．４１ｍｍｏｌ）から出発して、７．０ｇの亜鉛２－クロロチアゾール塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率６３．５％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (d, J=3.6Hz, 2H), 7.72 (d, J=3.6Hz, 2H)。化学式: $C_6H_4Cl_4N_2S_2Zn$; 正確な質量: 371.7861; 元素分析: N, 7.46; Zn, 17.41, 測定値: N, 7.11; Zn, 17.72。

【０３７５】

実施例２８；亜鉛４－メチルオキサゾール塩化物錯体（Ｚ－２８）の合成

【化８８】

Z-28

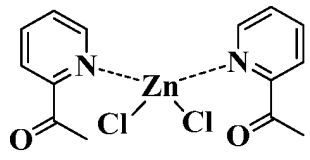
【０３７６】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（４．０ｇ、２９．３５ｍｍｏｌ）及び４－メチルオキサゾール（９．８ｇ、１１７．４１ｍｍｏｌ）から出発して、６．０ｇの亜鉛ホモピペラジン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率６７．５％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 2H), 7.82 (p, J=1.2Hz, 2H), 2.11 (d, J=1.3Hz, 6H)。元素分析、計算値: $C_8H_{10}Cl_2N_2O_2Zn$ (299.94): N, 9.34, 測定値: N, 8.95。

【０３７７】

実施例２９；亜鉛２－アセチルピリジンクロリド錯体（Ｚ－２９）の合成

【化８９】



Z-29

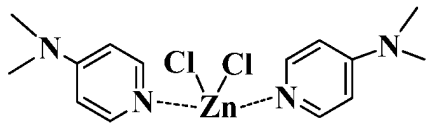
【０３７８】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（４．０ｇ、２９．３５ｍｍｏｌ）及び２－アセチルピリジン（１４．２ｇ、１１７．４１ｍｍｏｌ）から出発して、９．０ｇの亜鉛２－アセチルピリジン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率８１．０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (ddd, J=4.7, 1.7, 1.0Hz, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.68 (ddd, J=7.3, 4.7, 1.5Hz, 1H), 2.65 (s, 3H)。

【０３７９】

実施例３０；亜鉛Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミンクロリド錯体（Ｚ－３０）の合成

【化９０】



Z-30

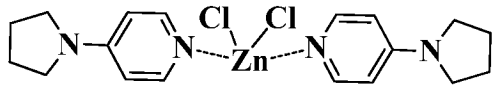
【０３８０】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（４．０ｇ、２９．３５ｍｍｏｌ）及び４－ジメチルアミノピリジン（７．２ｇ、５８．７０ｍｍｏｌ）から出発して、９．１ｇの亜鉛４－ジメチルアミノピリジン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率８１．５％）。^{1}H NMR (400 MHz、DMSO-d_6) δ 8.08-8.02 (m、4H)、6.80-6.76 (m、4H)、3.04 (s、12H)。元素分析、計算値: $C_{14}H_{20}Cl_2N_4Zn$: Zn, 16.80; N, 14.71, 測定値: Zn, 17.23; N, 14.80。

【０３８１】

実施例３１；亜鉛４－（ピロリジン－１－イル）ピリジンクロリド錯体（Ｚｎ－３１）の合成

【化９１】



亜鉛-31

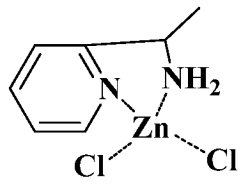
【０３８２】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（４．０ｇ，２９．３５ｍｍｏｌ）及び４－（ピロリジン－１－イル）ピリジン（７．２ｇ，５８．７０ｍｍｏｌ）から出発して、８．５ｇの塩化亜鉛４－ジメチルアミノピリジンをオフホワイトの固体として得た（収率６６．８％）。^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ 8.07-8.01 (m、4H)、6.66-6.59 (m、4H)、2.02-1.93 (m、8H)。

【０３８３】

実施例３２；亜鉛１－（ピリジン－２－イル）エタン－１－アミン塩化物錯体（Ｚｎ－３２）の合成

【化９２】



亜鉛-32

【０３８４】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（４．０ｇ，２９．３５ｍｍｏｌ）及び１－（ピリジン－２－イル）エタン－１－アミン（３．６ｇ，２９．３５ｍｍｏｌ）から出発して、６．６ｇの亜鉛１－（ピリジン－２－イル）エタン－１－アミン塩化物錯体をオフホワイトの固体として得た（収率８７．１％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.61 (dt, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 8.10 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 7.5, 5.2, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.43 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。元素分析、計算値: $C_7H_{10}Cl_2N_2Zn$: Zn, 24.74; N, 10.83, 測定値: Zn, 25.19; N, 10.84。

【０３８５】

実施例３３；亜鉛２，２’－ビピリジン複合塩化物（Ｚｎ－３３）の合成

【化９３】

Z-33

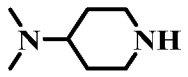
【０３８６】

手順は実施例１と同じであり、塩化亜鉛（４．０　ｇ，　２９．３５　ｍｍｏｌ）及び２，２’－ビピリジン（４．６　ｇ，　２９．３５　ｍｍｏｌ）から出発して、６．５ｇの亜鉛２，２’－ビピリジン複合塩化物をオフホワイトの固体として得た（収率７５．２％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77-8.54 (m, 4H), 8.22 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.76-7.63 (m, 2H)。元素分析、計算値: $C_{10}H_8Cl_2N_2Zn$: Zn, 21.86; N, 9.57; 測定値: Zn, 22.56; N, 9.58。

【０３８７】

実施例３４；Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミン（１）の合成

【化９４】

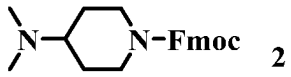


1

【０３８８】

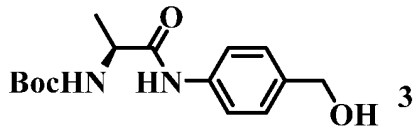
Ｎ－Ｂｏｃピペリドン（１０ｇ、０．０５ｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１００ｍＬ）に溶解し、ジメチルアミン水溶液（２５ｍＬ、０．２２ｍｏｌ）　及び１０％パラジウム炭素（１ｇ）を加え、反応フラスコを真空にして水素を再充填し、室温で一晩撹拌した。濾過後、濾液を濃縮し、ジクロロメタンと３回（３×８０ｍＬ）共蒸発させ、真空ポンプで乾燥させて、全てのジメチルアミンを除去した。ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（４Ｍ，５０ｍＬ）を残渣に加え、室温で３０分間撹拌した。大量の白色固体が沈殿し、混合物を濾過して白色固体１を得た（９ｇ、収率９０％）。ESI-MS m/z計算値$C_7H_{16}N_2[M + H]^+$: 129.13; 測定値129.13。

【０３８９】
実施例３５；（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート（２）の合成
【化９５】



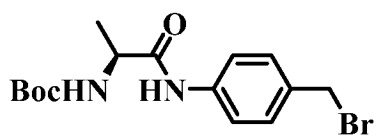
2

【０３９０】
化合物１３（２．０ｇ、９．９ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサンと水の混合溶液（３０ｍＬ／５０ｍＬ）に溶解し、重炭酸ナトリウム（２．５ｇ，２９．８ｍｍｏｌ）を加え、０℃に冷却した。１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の９－フルオレニルメトキシカルボニルクロリド（３．１ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。添加後、温度を徐々に室温まで上昇させ、反応物を１時間撹拌した。１Ｍ　ＨＣｌ（１００ｍＬ）を加え、混合物を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で洗浄し、水相を炭酸ナトリウムでｐＨ～１０に調整し、次いでジクロロメタン（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ジクロロメタン）によって精製して、化合物２を得た（２．７５ｇ、収率７９％）。ESI-MS m/z計算値$C_{22}H_{26}N_2O_2$[M+H]$^+$351.20, 測定値351.20。
【０３９１】
実施例３６；（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（３）の合成
【化９６】



3

【０３９２】
ｐ－アミノベンジルアルコール（５．０ｇ、０．０４ｍｏｌ）及びＢｏｃ－Ｌ－アラニン（８．０ｇ、０．０４２ｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶解し、２－エトキシ－１－エトキシカルボニル－１，２－ジヒドロキノリン（１１ｇ、０．０４４ｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を水（３００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル／石油エーテル（１：３）で粉砕し、濾過して、化合物３を白色固体として得た（９．８ｇ、収率８４％）。ESI-MS m/z計算値$C_{15}H_{22}N_2O_4$[M+H]$^+$: 295.16; 測定値295.16。
【０３９３】
実施例３７；（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（４－（ブロモメチル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（４）の合成
【化９７】



4

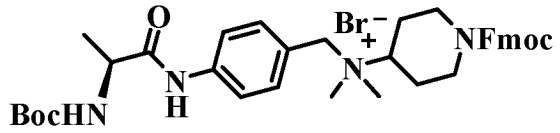
【０３９４】
化合物３（３．５ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）及び四臭化炭素（５．９ｇ、１７．８ｍｍｏ

ｌ）をジクロロメタン（８０ｍＬ）に溶解し、約０℃に冷却し、トリフェニルホスフィン（４．７ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温に温め、３０分間撹拌し、次いで２０ｇのシリカゲルを加え、混合し、ロータリーエバポレーターで乾燥し、シリカゲルカラム（１００ｇのシリカゲル）にロードし、石油エーテル／エチルで溶出した。酢酸塩を加えて化合物４を得た（２．６ｇ、収率６２％）。ESI-MS m/z計算値$C_{15}H_{21}BrN_2O_3[M+H]^+$: 357.07; 測定値357.07。

【０３９５】

実施例３８；（Ｓ）－１－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｎ－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパンアミド）ベンジル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウムブロミド（５）の合成

【化９８】



5

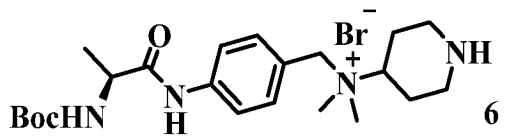
【０３９６】

化合物４（２．３ｇ、６．４ｍｍｏｌ）及び化合物２（２．７ｇ、７．７ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）に溶解し、室温で一晩撹拌した。ほとんどのＴＨＦをロータリーエバポレーターで除去した後、酢酸エチル（５０ｍＬ）を残渣に加えた。得られたスラリーを濾過して、白色固体（４．５ｇ、収率１００％）を得た。ESI-MS m/z計算値$C_{37}H_{47}N_4O_5M^+$: 627.35; 測定値 627.35。

【０３９７】

実施例３９；（Ｓ）－Ｎ－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパンアミド）ベンジル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウムブロミド（６）の合成

【化９９】



6

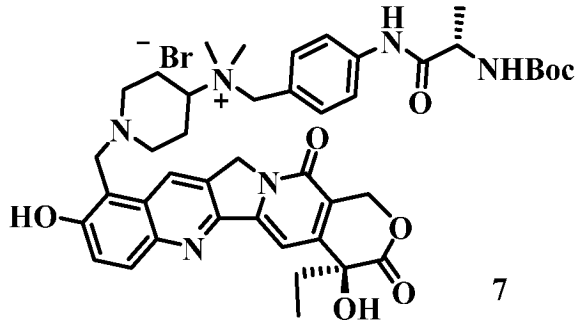
【０３９８】

化合物５（１．０ｇ、１．４１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、ピペリジン（１ｍＬ）を加えた。室温で３０分間撹拌した後、３０ｍＬの酢酸エチルを加え、１０分間撹拌した。混合物を濾過して、白色粉末状固体を得た（５５０ｍｇ、収率８０％）。ESI-MS m/z計算値$C_{22}H_{37}N_4O_3M^+$: 405.29; 測定値 405.29。

【０３９９】

実施例４０；Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパンアミド）ベンジル）－１－（（（Ｓ）－４－エチル－４，９－ジヒドロキシ－３，１４－ジオキソ）－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウムブロミド（７）の合成

【化１００】



7

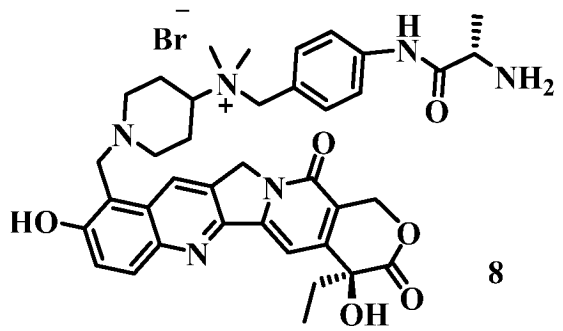
【０４００】

酢酸（５ｍＬ）中の１０－ヒドロキシカンプトテシン（（３７５ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）に、酢酸（５ｍＬ）中の化合物６（５５０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）及び３７％ホルムアルデヒド（９２ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を約６５℃に加熱し、１時間撹拌し、次いで濃縮し、乾燥ＭｅＯＨと共蒸発させた。ジクロロメタンおよび少量のＭｅＯＨ中で再結晶化させて、化合物７を黄色の粉末として得た（０．５ｇ、収率６３％）。 ESI-MS m/z計算値$C_{43}H_{53}N_6O_8M^+$: 781.39; 測定値 781.39。

【０４０１】

実施例４１；Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－アミノプロパンアミド）ベンジル）－１－（（（Ｓ）－４－エチル－４，９－ジヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウムブロミド（８）の合成

【化１０１】



8

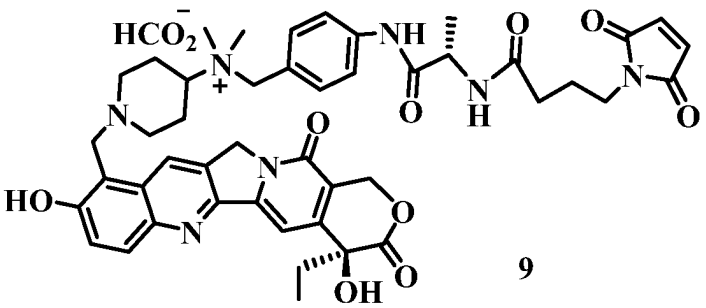
【０４０２】

化合物７（５０ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）をジクロロメタンとトリフルオロ酢酸の混合物（２ｍＬ／６ｍＬ）に溶解し、室温で３０分間撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、真空ポンプで乾燥させて、化合物８を黄色固体として得た（４４ｍｇ、収率１００％）。 ESI-MS m/z計算値$C_{38}H_{45}N_6O_6M^+$: 681.34; 測定値 681.34。

【０４０３】

実施例４２；Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）プロパンアミド）ベンジル）－１－（（（Ｓ）－４－エチル－４，９－ジヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウムギ酸塩（９）の合成

【化１０２】



9

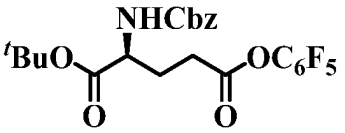
【０４０４】

化合物８（８８ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）及びＮ－スクシンイミジル４－マレイミド－ブチレート（４９ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、約０℃に冷却し、次にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４０μＬ，０．２３２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温に温め、２時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）によって精製して、化合物９を得た（６６ｍｇ、収率６８％）。ESI-MS m/z計算値$C_{46}H_{52}N_7O_9M^+$: 846.38; 測定値 846.38。

【０４０５】

実施例４３；５－（ペルフルオロフェニル）（（ベンジルオキシ）カルボニル）－Ｌ－グルタミン酸１－（ｔｅｒｔ－ブチル）（１１）の合成

【化１０３】



11

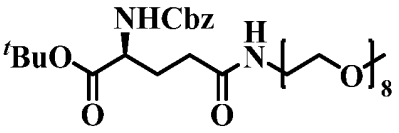
【０４０６】

Ｃｂｚ－Ｌ－Ｇｌｕ－ＯｔＢｕ（１３５ｇ、０．４０ｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（２．０Ｌ）に、ペンタフルオロフェノール（１４７ｇ、０．８０ｍｏｌ）及びＤＩＣ（２０２ｇ、１．６ｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、次いで濃縮して、粗製の表題生成物（５００ｇ）を得た。

【０４０７】

実施例４４；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３０－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２７－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６－アザヘントリアコンタン－３１－オエート（１２）の合成

【化１０４】

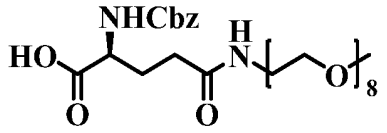


12

【０４０８】

ｍＰＥＧ$_8$－ＮＨ$_2$（１５３ｇ、０．４ｍｏｌ）のＤＭＦ（溶液２．５Ｌ）に、ＤＩＰＥＡ（２０６ｇ、１．６ｍｏｌ）及び化合物１１（５００ｇ、０．４ｍｏｌ、粗製）を加え、室温で１時間撹拌した。得られた溶液を濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。水層をジクロロメタンで逆抽出した。合わせた有機相を０．２Ｎ　ＨＣｌ及びブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（５０％ＥｔＯＡｃ／ＰＥから純粋なＥｔＯＡｃ、次いで１０％メタノール／ジクロロメタン）により、表題化合物を得た（２６０ｇ、収率９３％）。

【０４０９】
実施例４５；（Ｓ）－３０－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２７－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６－アザヘントリアコンタン－３１－酸（１３）の合成
【化１０５】

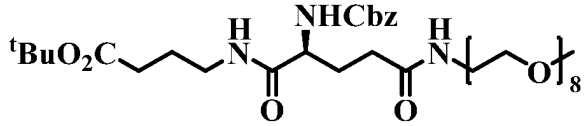


13

【０４１０】
化合物１２（２５５ｇ、３６３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５００ｍＬ）及びＨＣＯＯＨ（１．０Ｌ）に溶解し、次いで室温で一晩撹拌した。反応混合物をクロロメタン（３Ｌ）で希釈し、水（１．５Ｌ×３）で洗浄した。有機相を濃縮し、酢酸エチル（１．５Ｌ）で希釈し、５％ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３Ｌ）で抽出した。濃塩酸を用いて水層をｐＨ２～３に調整した。次いでジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を得た（２３０ｇ、収率９８％）。
【０４１１】
実施例４６；ペルフルオロフェニル（Ｓ）－３０－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２７－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６－アザヘントリアコンタン－３１－オエート（１４）の合成
【化１０６】

14

【０４１２】
化合物１３（２２０ｇ、３４０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（２．５Ｌ）に、ペンタフルオロフェノール（１２５ｇ、６８０ｍｍｏｌ）及びＤＩＣ（１７１ｇ、１．３６ｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、次いで濃縮して、粗製の表題生成物を得た（５５０ｇ）。
【０４１３】
実施例４７；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３０－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２７，３１－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３２－ジアザヘキサトリアコンタン－３６－オエート（１５）の合成
【化１０７】



15

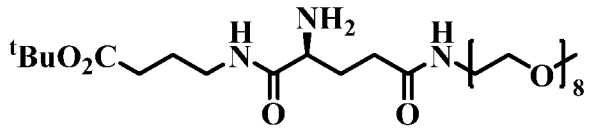
【０４１４】
ＤＭＦ（２．５Ｌ）中の４－アミノブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６５．０ｇ、４１０ｍｍｏｌ）に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１７５ｇ、１．３６ｍｏｌ）を加えた。次いで、化合物１４（５５０ｇ、０．３４ｍｏｌ、粗製）を１０～２０℃で加え、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。ＤＭＦを真空下で除去し、残渣をジクロロメタン（２Ｌ）で希釈し、水で２回、０．２Ｎ　ＨＣｌ及びブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（５０％ＥｔＯＡｃ／ＰＥか

ら純粋なＥｔＯＡｃ、次いで０から５％メタノール／ジクロロメタン）により、表題化合物を黄色の油として得た（２４０ｇ、収率９０％）。

【０４１５】

実施例４８；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３０－アミノ－２７，３１－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３２－ジアザヘキサトリアコンタン－３６－オエート（１６）の合成

【化１０８】



16

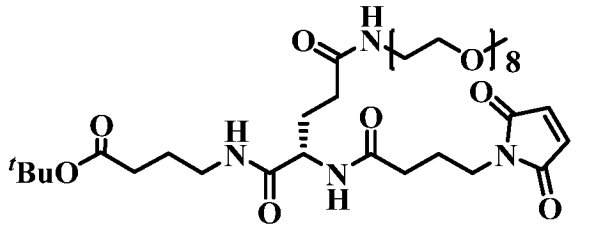
【０４１６】

化合物１５（２２０ｇ、０．２８ｍｏｌ）のＭｅＯＨ溶液（１．０Ｌ）に、Ｐｄ／Ｃ（２０ｇ、１０％Ｐｄ／Ｃ、５０％湿潤）を添加した。混合物を１気圧のH_2下、室温で一晩水素化し、次いで濾過し、濃縮して、表題化合物を得た（１６７ｇ、収率９１％）。

【０４１７】

実施例４９；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３０－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２７，３１－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３２－ジアザヘキサトリアコンタン－３６－オエート（１７）の合成、

【化１０９】



17

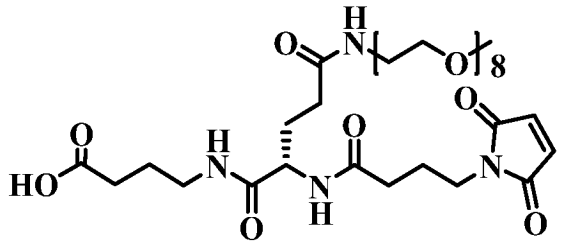
【０４１８】

化合物１６（１６７ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１．０Ｌ）に、ＤＩＰＥＡ（１３２ｇ、１．０２ｍｏｌ）及びペルフルオロフェニル４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１）－イル）ブタノエート（２５０ｇ、０．２６ｍｏｌ、粗製）を加えた。混合物を１時間撹拌し、次いで濃縮し、ジクロロメタン（２．０Ｌ）で希釈し、水で２回、０．２Ｎ　ＨＣｌ及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（５０～１００％酢酸エチル／石油エーテル及び０～１０％メタノール／ジクロロメタン）で精製して、表題化合物を淡黄色油状物として得た（２０１ｇ、収率９４％）。

【０４１９】

実施例５０；（Ｓ）－３０－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２７，３１－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３２－ジアザヘキサトリアコンタン－３６－酸（１８）の合成

【化１１０】



18

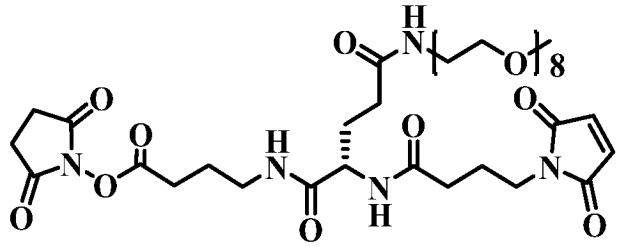
【０４２０】

化合物１７（１６．８ｇ、２０．５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（６０ｍＬ）及びＨＣＯＯＨ（１２０ｍＬ）に溶解し、次いで室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチル（１５０ｍＬ）で抽出した。ＮａＣｌを飽和するまで水相に加え、溶液をジクロロメタン（２００ｍＬ×２）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（０～２０％メタノール／ジクロロメタン）によって精製して、表題化合物を得た（１６．４ｇ、ギ酸を含む粗生成物）。ESI MS m/z計算値$C_{34}H_{59}O_{15}N_4[M+H]^+$：763.39; 測定値 763.29。

【０４２１】

実施例５１．２，５－ジオキソピロリジン－１－イル（Ｓ）－３０－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２７，３１－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３２－ジアザヘキサトリアコンタン－３６－オエート（１９）の合成

【化１１１】



19

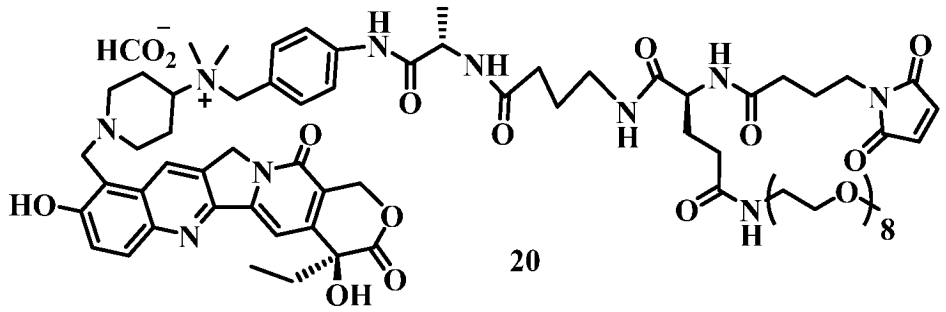
【０４２２】

化合物１８（１５．６ｇ，２０．５ｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（２００ｍＬ）に、ＮＨＳ（３．７ｇ，３２．３ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ・ＨＣｌ（８．３ｇ，４３．０ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で２時間撹拌した。３０分後、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、無色の油状化合物を得た（１７．６ｇ、収率１００％）。ESI MS m/z計算値$C_{38}H_{62}O_{17}N_5$ $[M+H]^+$: 860.41; 測定値 860.29。

【０４２３】

実施例５２；Ｎ－（４－（（９Ｓ，１７Ｓ）－９－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－１７－メチル－６，１０，１５－トリオキソ－２－オキサ－５，１１，１６－トリアザオクタデカナミド）ベンジル）－１－（（（Ｓ）－４－エチル－４，９－ジヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム、ギ酸塩（２０）の合成

【化１１２】



20

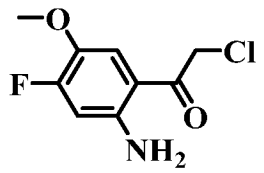
【０４２４】

化合物８（４４ｍｇ，０．０５８ｍｍｏｌ）及び化合物１９（６０ｍｇ，０．０６５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、約０℃に冷却し、次いでＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２０μＬ，０．１１６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温に温め、２時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）によって精製して、化合物２０を得た（５１ｍｇ、収率５８％）。ESI-MS m/z計算値$C_{72}H_{101}N_{10}O_{20}M^{+}$: 1425.72;測定値 1425.72。

【０４２５】

実施例５３；１－（２－アミノ－４－フルオロ－５－メトキシフェニル）－２－クロロエタノン（２１）の合成

【化１１３】



21

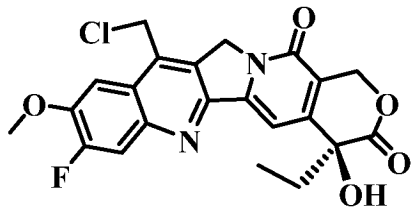
【０４２６】

ジクロロメタン（２０　ｍＬ）に溶解した３－フルオロ－４－メトキシアニリン（５ｇ，３５．４ｍｍｏｌ）の溶液を、氷水で冷却した三塩化ホウ素（ジクロロメタン中１Ｍ、３８．９ｍＬ）溶液に滴下した。反応物を１０分間撹拌し、次いでクロロアセトニトリル（３．２ｇ，４２．５ｍｍｏｌ）及び三塩化アルミニウム（５．２ｇ，３８．９ｍｍｏｌ）を加えた。添加が完了した後、反応物を室温まで温め、次いで一晩還流した。次いで、反応混合物を約０℃に冷却し、２Ｍ　ＨＣｌ（８０ｍＬ）でクエンチし、室温で２時間撹拌した。層を分離し、水相をジクロロメタン（３×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製し、石油エーテル／酢酸エチルで溶出して、化合物２１を黄色の固体物質として得た（２ｇ、収率２６％）。ESI-MS m/z計算値$C_9H_9ClFNO_2[M + H]^{+}$: 218.03;測定値 218.03。

【０４２７】

実施例５４；（Ｓ）－１１－（クロロメチル）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－３，１４（４Ｈ，１２Ｈ）－ジオン（２２）の合成

【化１１４】



22

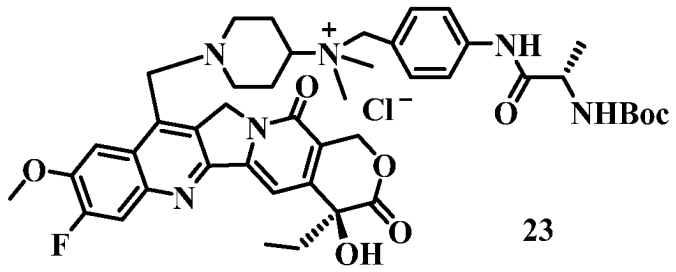
【０４２８】

化合物２１（０．５０ｇ，２．２９ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－７，８－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３，４－ｆ］インドリジン－３，６，１０（４Ｈ）－トリオン（０．５７ｇ，２．１９ｍｍｏｌ）を無水トルエン（４０ｍＬ）に溶解し、ｐ－トルエンスルホン酸（４２ｍｇ，０．２１９ｍｍｏｌ）を加えた。懸濁液を２日間加熱還流し、室温まで放冷した。約３分の２のトルエンを除去した後、残渣を濾過し、濾過ケーキをジクロロメタンで洗浄し、風乾して、化合物２２を灰色の粉末状固体として得た（０．７ｇ，収率７２％）を得た。ESI-MS m/z計算値$C_{22}H_{18}ClFN_2O_5[M+H]^+$: 445.09;測定値 445.09。

【０４２９】

実施例５５；Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパンアミド）ベンジル）－１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウムクロリド（２３）の合成

【化１１５】



23

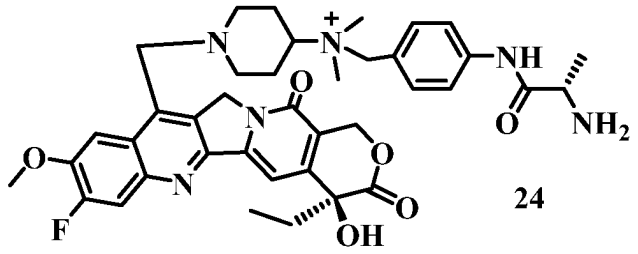
【０４３０】

０℃で、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物２２（２１８ｍｇ，０．４９ｍｍｏｌ）、化合物６（２００ｍｇ，０．４９ｍｍｏｌ）の混合物を３０分間撹拌し、次いでトリエチルアミン（６３μＬ、０．４５ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を１時間続けた。反応物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物２３を黄色固体として得た（２４０ｍｇ、収率５９％）。ESI-MS m/z計算値$C_{44}H_{54}FN_6O_8M^+$: 813.40;測定値 813.40。

【０４３１】

実施例５６；Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－アミノプロパンアミド）ベンジル）－１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム（２４）の合成

【化１１６】



24

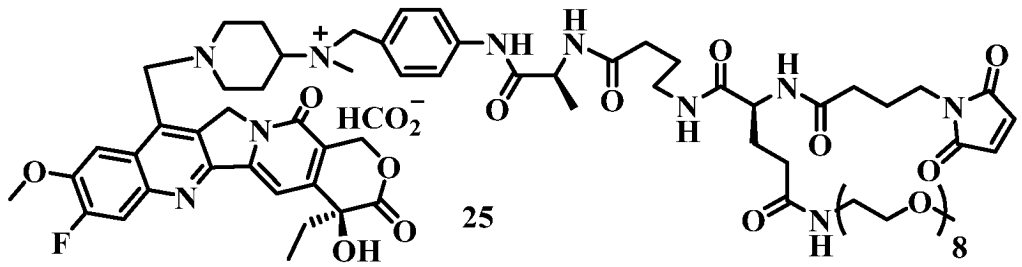
【０４３２】

化合物２３（５０ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ）をジクロロメタンとトリフルオロ酢酸の混合物（２ｍＬ／６ｍＬ）に溶解し、室温で３０分間撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、真空ポンプで乾燥させて、化合物２４を黄色固体として得た（４２ｍｇ、収率１００％）。ESI-MS m/z計算値$C_{39}H_{46}FN_6O_6M^+$: 713.35;測定値 713.35。

【０４３３】

実施例５７；Ｎ－（４－（（３０Ｓ，３８Ｓ）－３０－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－３８－メチル－２７，３１，３６－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３２，３７－トリアザノナトリアコンタンアミド）ベンジル）－１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム、ギ酸塩（２５）の合成

【化１１７】



25

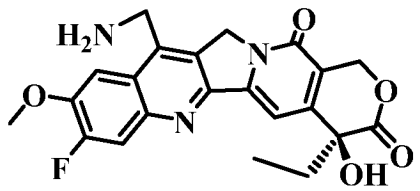
【０４３４】

化合物２４（４７ｍｇ，０．０６０ｍｍｏｌ）及び化合物１９（６０ｍｇ，０．０６６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、約０℃に冷却した後、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２１μＬ，０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温に温め、２時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）（アセトニトリル／ギ酸を含む水）によって精製して、化合物２５を得た（２３ｍｇ、収率２５％）。ESI-MS m/z計算値$C_{73}H_{102}FN_{10}O_{20}M^+$: 1457.73;測定値 1457.73。

【０４３５】

実施例５８；（Ｓ）－１１－（アミノメチル）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，　７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－３，１４（４Ｈ，１２Ｈ）－ジオン（２６）の合成

【化１１８】



26

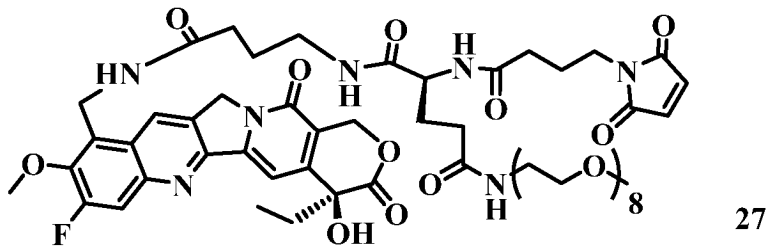
【０４３６】

化合物２２（８０ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）をエタノール（５ｍＬ）に溶解し、ヘキサメチレンテトラミン（７６ｍｇ，０．５４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を９０分間還流した後、室温まで冷却した。濃塩酸（１００μＬ）を加え、３０分間撹拌した。濃縮後、オフホワイトの固体が得られ、これを分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）によって精製して、化合物２６を得た（４０ｍｇ、収率５２％）。ESI-MS m/z計算値$C_{22}H_{20}FN_3O_5$[M + H]$^+$: 426.14;測定値 426.14。

【０４３７】

実施例５９；（Ｓ）－２－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－Ｎ１－（４－（（（（Ｓ）－４－エチル）－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０－イル）メチル）アミノ）－４－オキソブチル）－Ｎ５－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）ペンタンジアミド（２７）の合成

【化１１９】



27

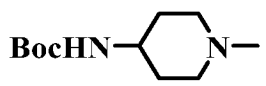
【０４３８】

化合物２６（４０ｍｇ，０．０９４ｍｍｏｌ）及び化合物１９（１２０ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、約０℃に冷却した後、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３３μＬ，０．１８８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温まで温め、２時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物２７を得た（５５ｍｇ、収率５０％）。ESI-MS m/z計算値$C_{56}H_{76}FN_7O_{19}$[M + H]$^+$: 1170.52;測定値 1170.52。

【０４３９】

実施例６０；（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２８）の合成

【化１２０】



28

【０４４０】

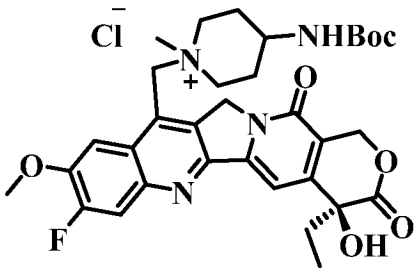
４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン（２ｇ、１０ｍｍｏｌ）をＭ

ｅＯＨ（３０ｍＬ）に溶解し、次いで３７％ホルムアルデヒド（１．６ｇ、２０ｍｍｏｌ）及び１０％パラジウム炭素（０．２ｇ）を加えた。反応物を１気圧の水素下で一晩撹拌し、濾過した。濾液を濃縮して、化合物２８を得た（２．１ｇ、収率１００％）。ESI-MS m/z計算値$C_{11}H_{22}N_2O_2$[M + H]$^+$: 215.17;測定値 215.17。

【０４４１】

実施例６１；（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１－（（４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４）－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－１－メチルピペリジン－１－イウムクロリド（２９）の合成

【化１２１】



29

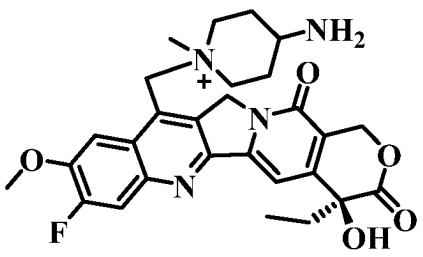
【０４４２】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物２２（５０ ｍｇ，０．１１２ｍｍｏｌ）及び化合物２８（２６ｍｇ，０．１２３ｍｍｏｌ）を室温で２時間撹拌した。反応溶液を分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物２９を得た（３３ｍｇ、収率４７％）。ESI-MS m/z計算値$C_{33}H_{40}FN_4O_7$[M]$^+$: 623.29;測定値 623.29。

【０４４３】

実施例６２；（Ｓ）－４－アミノ－１－（（４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－１－メチルピペリジン－１－イウム（３０）の合成

【化１２２】



30

【０４４４】

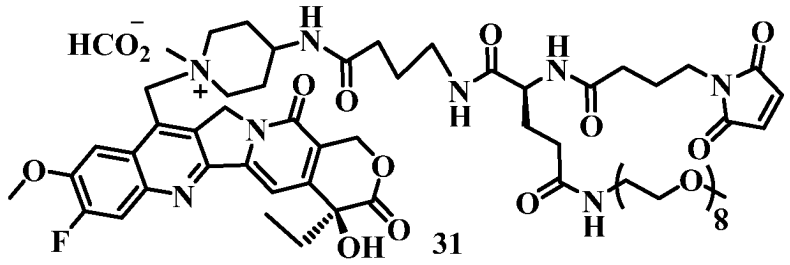
化合物２９（３０ｍｇ，０．０５３ｍｍｏｌ）をジクロロメタンとトリフルオロ酢酸の混合物（３ｍＬ／１ｍＬ）に溶解し、室温で３０分間撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、真空ポンプで乾燥させて、化合物３０を得た（３３ｍｇ、収率１００％）。ESI-MS m/z計算値$C_{28}H_{32}N_4O_5$[M]$^+$: 477.21;測定値 477.21。

【０４４５】

実施例６３；４－（（Ｓ）－３０－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２７，３１－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３２－ジアザヘキサトリアコンタンアミド）－１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，

１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－１－メチルピペリジン－１－イウム、ギ酸塩（３１）の合成

【化１２３】



31

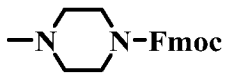
【０４４６】

化合物３０（３０ｍｇ，０．０５３ｍｍｏｌ）及び化合物１９（６０ｍｇ，０．０７９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、約０℃に冷却した後、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１８μＬ，０．１０６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温に温め、２時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物３１を得た（１５ｍｇ、収率２１％）。ESI-MS m/z計算値$C_{62}H_{88}FN_8O_{19}[M]^+$: 1267.61;測定値 1267.61。

【０４４７】

実施例６４；（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル　４－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（３２）の合成

【化１２４】



32

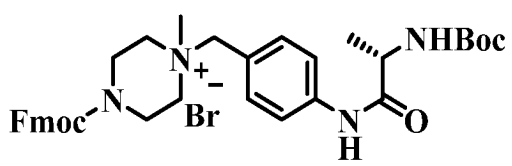
【０４４８】

１－メチルピペラジン（５．０ｇ，５０．０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサンと水との混合溶液（６０ｍＬ／１００ｍＬ）に溶解し、重炭酸ナトリウム（１２．６ｇ，１５０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃に冷却した。９－フルオレニルメトキシカルボニルクロリド（１５．５ｇ，６０．０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（２０ｍＬ）を滴下した。添加後、温度を徐々に室温まで上昇させ、反応物を３時間撹拌した。３００ｍＬの１ＭＨＣｌを加え、混合物を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で洗浄し、水相を炭酸ナトリウムでｐＨ～１０に調整し、次いで酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水（２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ジクロロメタン）によって精製して、化合物３２を得た（６．５ｇ、収率４０％）。ESI-MS m/z計算値$C_{20}H_{22}N_2O_2[M+H]^+$: 323.17;測定値 323.19。

【０４４９】

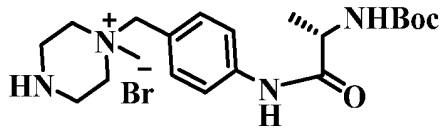
実施例６５；（Ｓ）－４－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムブロミド（３３）の合成

【化１２５】



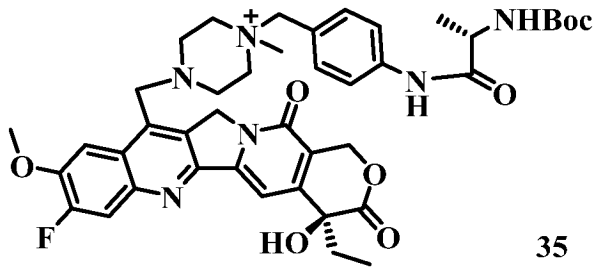
33

【０４５０】
化合物４（２．３ｇ，６．４ｍｍｏｌ）及び化合物３２（２．１ｇ，６．４ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶解し、室温で一晩撹拌した。ほとんどのＴＨＦをロータリーエバポレーターで除去した後、酢酸エチル（２００ｍＬ）を残渣に加えた。得られたスラリーを濾過して、白色固体を得た（３．８ｇ、収率８７％）。ESI-MS m/z計算値$C_{35}H_{43}N_4O_5M^+$: 599.32;測定値 599.32。
【０４５１】
実施例６６；（Ｓ）－１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムブロミド（３４）の合成
【化１２６】



34

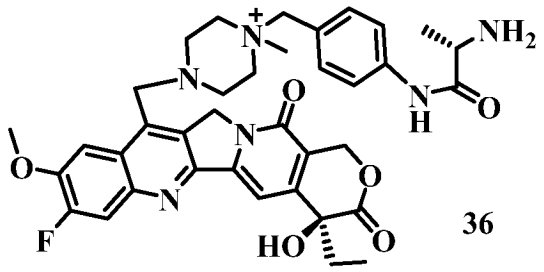
【０４５２】
化合物３３（３．１２ｇ，４．６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２５ｍＬ）に溶解し、ピペリジン（３ｍＬ）を加えた。室温で２時間撹拌した後、２００ｍＬの酢酸エチルを加え、１０分間撹拌した。混合物を濾過して、白色固体を得た（１．５４ｇ、収率７７％）。ESI-MS m/z計算値$C_{20}H_{33}N_4O_3M^+$: 377.26;測定値 377.26。
【０４５３】
実施例６７；１－（４－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパンアミド）ベンジル）－４－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（３５）の合成
【化１２７】



35

【０４５４】
化合物３４（０．３０ｇ，０．６６ｍｍｏｌ）、化合物２２（０．２５ｇ，０．５６ｍｍｏｌ）の混合物を０℃で３０分間撹拌し、次にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４９μＬ，０．２８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温に温め、一晩撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物３５を得た（０．４０ｇ、収率８０％）。ESI-MS m/z計算値$C_{42}H_{50}FN_6O_8M^+$: 785.37;測定値 785.37。
【０４５５】
実施例６８；１－（４－（（Ｓ）－２－アミノプロパンアミド）ベンジル）－４－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３、４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（３６）の合成

【化１２８】



36

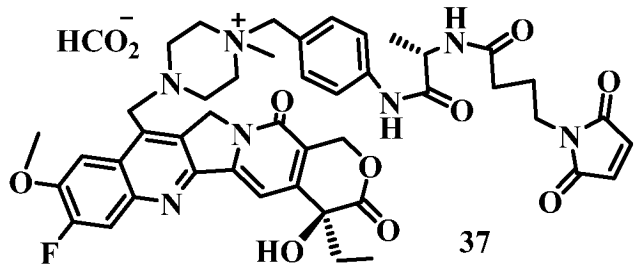
【０４５６】

化合物３５（０．３０ｇ，０．３５ｍｍｏｌ）をジクロロメタンとトリフルオロ酢酸の混合物（３ｍＬ／３ｍＬ）に溶解し、室温で３０分間撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、真空ポンプで乾燥させて、化合物３６を黄色固体として得た（０．２７ｇ、収率１００％）。ESI-MS m/z計算値$C_{37}H_{42}FN_6O_6M^+$: 477.21; 測定値 477.21。

【０４５７】

実施例６９；１－（４－（（Ｓ）－２－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）プロパンアミド）ベンジル）－４－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム、ギ酸塩（３７）の合成

【化１２９】



37

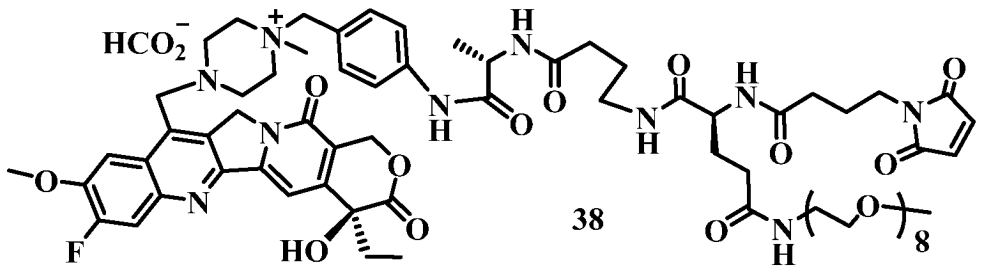
【０４５８】

化合物３６（５０ｍｇ，０．０６５ｍｍｏｌ）及びＮ－スクシンイミジル４－マレイミド－酪酸塩（３０ｍｇ，０．０９８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解し、次にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４５μＬ，０．２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で３０分間撹拌し、濃縮し、分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物３７を得た（３７ｍｇ、収率６１％）。ESI-MS m/z計算値$C_{45}H_{49}FN_7O_9$ M^+: 850.36;測定値 850.36。

【０４５９】

実施例７０；１－（４－（（３０Ｓ，３８Ｓ）－３０－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－３８－メチル－２７，３１，３６－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３２，３７－トリアザノナトリアコンタンアミド）ベンジル）－４－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム、ギ酸塩（３８）の合成

【化１３０】



38

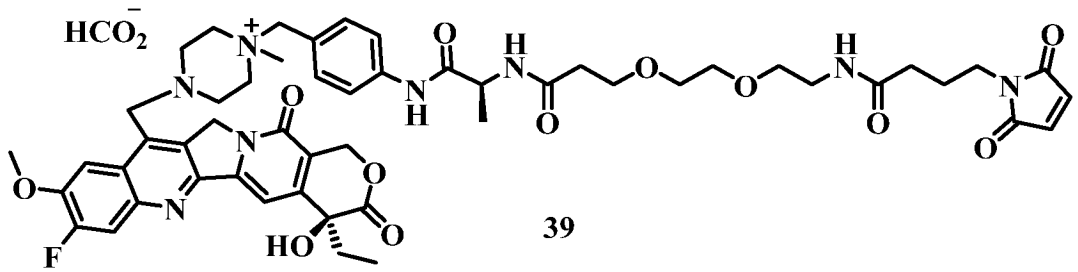
【０４６０】

化合物３６（７０ｍｇ，０．０９２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解し、これに化合物１８（７０ｍｇ，０．０９２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２ｍＬ）を加え、続いてＨＡＴＵ（５２ｍｇ，０．１３８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（５２μＬ、０．３６８ｍｍｏｌ）を順次加え、反応物を室温で３０分間撹拌した。濃縮後、残留物を分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物３８を得た（５０．９ｍｇ、収率３７％）。ESI-MS m/z計算値$C_{71}H_{98}FN_{10}O_{20}[M]^+$: 1429.69;測定値 1429.69。

【０４６１】

実施例７１；１－（４－（（Ｓ）－１７－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２－メチル－４，１４－ジオキソ－７，１０－ジオキサ－３，１３－ジアザヘプタデカナミド）ベンジル）－４－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム、ギ酸塩（３９）の合成

【化１３１】



39

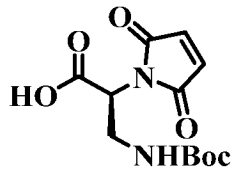
【０４６２】

化合物３６（０．１０ｇ，０．１３ｍｍｏｌ）及び２，５－ジオキソピロリジン－１－イル３－（２－（２－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ））－ピロール－１－イル）ブタンアミド）エトキシ）エトキシ）プロパノエート（５７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２ｍＬ）を混合し、次いでＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（９０μＬ、０．５２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物３９を得た（５０．９ｍｇ、収率３９％）。ESI-MS m/z計算値$C_{52}H_{62}N_8O_{12}M^+$: 1009.45;測定値 1009.45。

【０４６３】

実施例７２；（Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパン酸（４０）の合成

【化１３２】



40

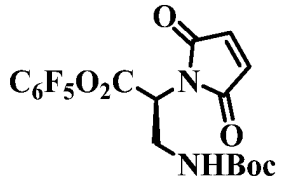
【０４６４】

氷水浴上で、２－アミノ－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸（１ｇ，４．９０ｍｍｏｌ）の飽和$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）に、メチル２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート（１．５２ｇ、９．８０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を３０分間撹拌し、次いで１００ｍＬの酢酸エチルを含む分液漏斗に注ぎ、有機相を分離し、５０ｍＬの水及び５０ｍＬのブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮した。化合物４０を得た（１．３９ｇ、収率７２％）。

【０４６５】

実施例７３；（Ｓ）－ペルフルオロフェニル　３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパノエート（４１）の合成

【化１３３】



41

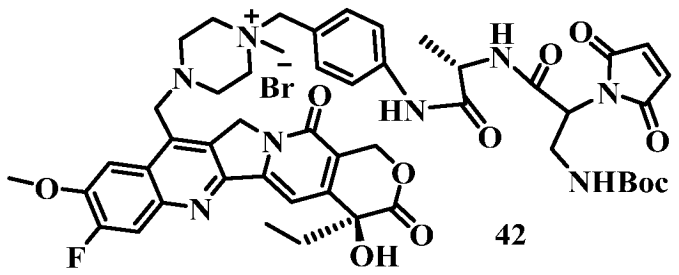
【０４６６】

ジクロロメタン（３０ｍＬ）に溶解した化合物４０（０．１０ｇ，０．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、ペンタフルオロフェノール（９７ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（０．１３ｇ、０．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌し、ジクロロメタン（５０ｍＬ）で希釈し、水（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物４１を得た（０．１６ｇ、収率１００％）。ESI-MS m/z計算値$C_{18}H_{15}F_5N_2O_6[M + H]^+$: 451.09; 測定値 451.09。

【０４６７】

実施例７４；化合物４２の合成

【化１３４】



42

【０４６８】

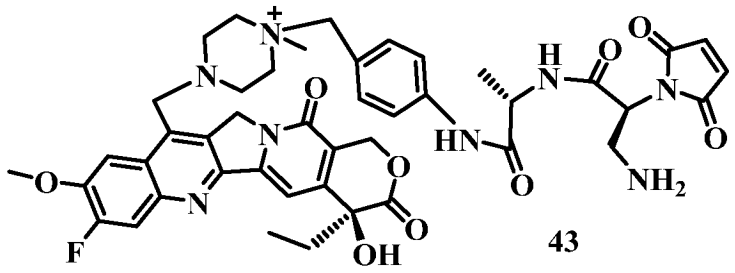
化合物３６（０．０５ｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）及び化合物４１（４５ｍｇ、０．１０

ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解し、次いでＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４５μＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）によって精製して、化合物４２（３５ｍｇ、収率５２％）を得た。ESI-MS m/z計算値$C_{49}H_{56}FN_8O_{11}M^+$: 951.41; 測定値 951.41。

【０４６９】

実施例７５；１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－３－アミノ－２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）プロパンアミド）ベンジル）－４－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（４３）の合成

【化１３５】



43

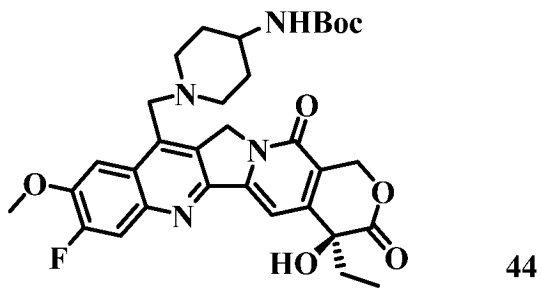
【０４７０】

化合物４２（３５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）で処理した。室温で１時間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンと２回共蒸発させ、真空ポンプで乾燥させて、化合物４３を得た（３０．４ｍｇ、収率９６％）。ESI-MS m/z計算値$C_{44}H_{48}FN_8O_9M^+$: 851.35;測定値 851.35。

【０４７１】

実施例７６；（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（４４）の合成

【化１３６】

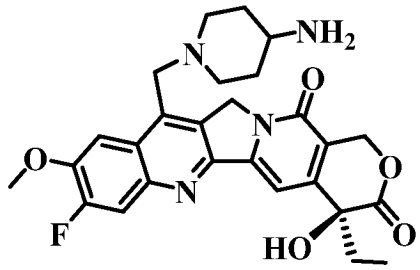


44

【０４７２】

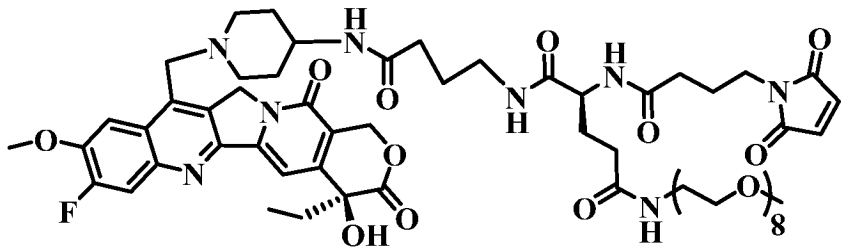
化合物２２（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解し、次いでｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカーバメート（２５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加え、室温で５時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物４４を得た（３０ｍｇ、収率４５％）。ESI-MS m/z計算値$C_{32}H_{37}FN_4O_7[M + H]^+$: 609.26;測定値 609.26。

【０４７３】
実施例７７；（Ｓ）－１１－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－３，１４（４Ｈ，１２Ｈ）－ジオン（４５）の合成
【化１３７】



45

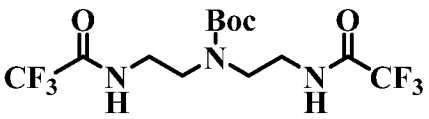
【０４７４】
化合物４４（３０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）で処理した。室温で１時間撹拌した後、混合物を濃縮し、ジクロロメタンと２回共蒸発させ、真空ポンプで乾燥させて、化合物４５を得た（２５．４ｍｇ、収率１００％）。ESI-MS m/z計算値$C_{27}H_{30}FN_{45}[M + H]^+$: 509.21;測定値509.21。
【０４７５】
実施例７８；（Ｓ）－２－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－Ｎ１－（４－（（１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－４－オキソブチル）－Ｎ５－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル））ペンタンジアミド（４６）の合成
【化１３８】



46

【０４７６】
化合物４５（２５．４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解し、これに化合物１９（３８．１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（２８．５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１４μＬ、０．１ｍｍｏｌ）を順次加え、反応物を室温で１時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物４６を得た（１４．４ｍｇ、収率２３％）。ESI-MS m/z計算値$C_{61}H_{85}FN_8O_{19}[M + H]^+$: 1253.59;測定値 1253.59。
【０４７７】
実施例７９；ビス（２－（２，２，２－トリフルオロアセトアミド）エチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成（４７）の合成

【化１３９】



47

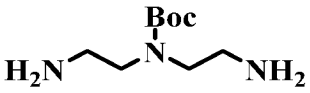
【０４７８】

０℃で、ジエチレントリアミン（６．１８ｇ、６０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（１２０ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸エチル（１８．７５ｇ、１３２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（６０ｍＬ）を滴下した。溶液を３０分間撹拌し、次いで室温に温め、１時間撹拌した。ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（２８．７８ｇ、１３２ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１３．３３ｇ、１３２ｍｍｏｌ）ノジクロロメタン（６０ｍＬ）中溶液を室温で滴下し、一晩撹拌した。反応混合物を飽和炭酸ナトリウム（２×２００ｍＬ）、水（２×２００ｍＬ）、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（石油エーテル／酢酸エチル）で精製して、白色固体を得た（１７．４ｇ、収率７３．３％）。ESI-MS m/z計算値$C_{13}H_{19}F_6N_3O_4$[M + H]$^+$: 396.30;測定値 396.28。

【０４７９】

実施例８０；ビス（２－アミノエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４８）の合成

【化１４０】



48

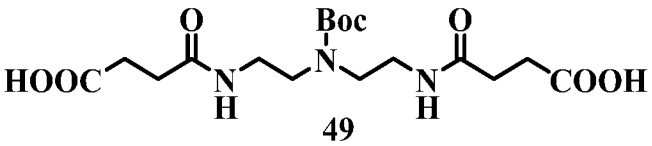
【０４８０】

化合物４７（４．２８ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）に溶解し、水酸化ナトリウム（５．４２ｇ、１３５ｍｍｏｌ）の水溶液（５０ｍＬ）と共に室温で３時間撹拌した。反応物を濃縮し、ジクロロメタン（３×１００ｍＬ）で抽出し、有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物３を得た（１．８ｇ、収率８２％）。ESI-MS m/z計算値$C_9H_{21}N_3O_2$[M + H]+ : 204.28;測定値 204.12。

【０４８１】

実施例８１；４，４’－（（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アザンジイル）ビス（エタン－２，１－ジイル））ビス(アザンジイル))ビス（４－オキソブタン酸）（４９）の合成

【化１４１】



49

【０４８２】

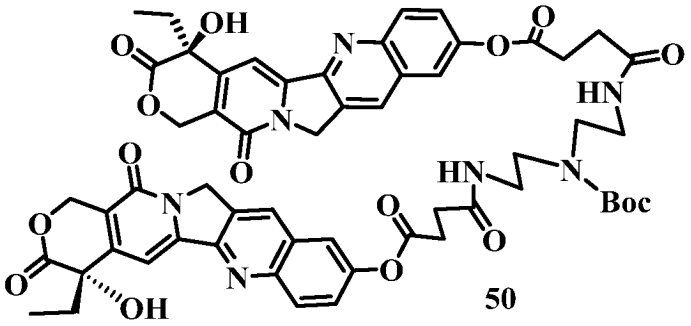
化合物４８（１．８ｇ、８．８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１５０ｍＬ）に溶解し、これに無水コハク酸（２．２ｇ、２２．１ｍｍｏｌ）を加えた。室温で一晩撹拌した後、反応物を濃縮し、ジクロロメタン／ＭｅＯＨで溶出するシリカゲルカラムで精製して、化合物４９を得た（２．９９ｇ、収率８４％）。ESI-MS m/z計算値$C_{17}H_{29}N_3O_8$[M+H]$^+$: 404.43;測定値 404.11。

【０４８３】

実施例８２；ビス（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４

，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－９－イル）４，４’－（（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アザンジイル）ビス（エタン－２，１－ジイル））ビス（アザンジイル））ビス（４－オキソブタン酸）（５０）の合成

【化１４２】



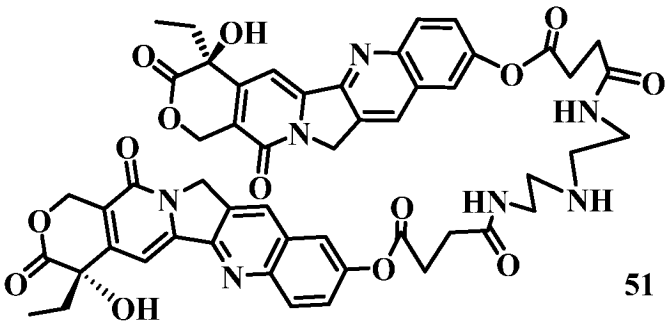
【０４８４】

化合物４９（８５３ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－４－エチル－４，９－ジヒドロキシ－１，１２－ジヒドロ－１４Ｈ－ピラノ［３‘，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－３，１４（４Ｈ）－ジオン（１．７１ｇ、４．７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１００ｍＬ）に、トリエチルアミン（９４８ｍｇ、９．４ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１．７９ｇ、４．７ｍｍｏｌ）を順に加えた。得られた混合物を一晩撹拌し、次いで濃縮し、シリカゲルカラム（ジクロロメタン／ＭｅＯＨ）によって精製して、化合物５０を得た（２．８４ｇ、収率１００％）。ESI-MS m/z計算値$C_{57}H_{57}N_7O_{16}$[M+H]$^+$: 1097.10;測定値 1097.65。

【０４８５】

実施例８３；ビス（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－９－イル）４，４’－（（アザンジイルビス（エタン－２，１－ジイル））ビス(アザンジイル))ビス（４－オキソブタン酸）（５１）の合成

【化１４３】



【０４８６】

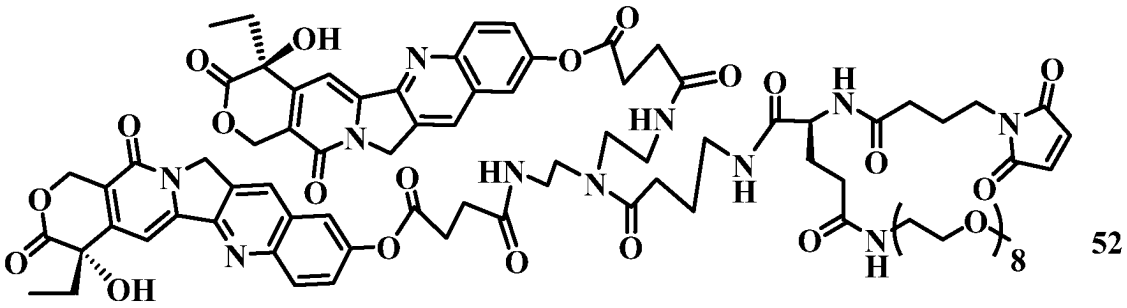
化合物５０（２．８４ｇ、２．１ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（４０ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２０ｍＬ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、次いで濃縮して、化合物５１を得た（３．３ｇ、収率１００％）。ESI-MS m/z計算値$C_{52}H_{49}N_7O_{14}$[M+H]$^+$: 996.98;測定値 996.60。

【０４８７】

実施例８４；（Ｓ）－（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－９－イル　３０－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１

Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－３７－（２－（４－（（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－９－イル）オキシ）－４－オキソブタンアミド）エチル）－２７，３１，３６，４１－テトラオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３２，３７，４０－テトラアザテトラテトラコンタン－４４－オエート（５２）の合成

【化１４４】



52

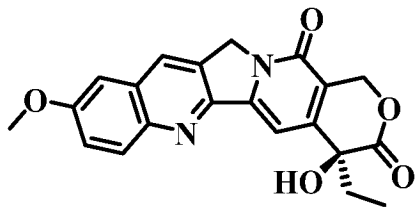
【０４８８】

化合物５１（６１４ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）及び化合物１９（４７０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２０ｍＬ）に、トリエチルアミン（２４９ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２３４ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を順に加えた。得られた混合物を４０分間撹拌し、次いで濃縮し、シリカゲルカラム（ＭｅＯＨ／ジクロロメタン）によって精製して、化合物５２を得た（４６ｍｇ、収率５％）。ESI-MS m/z計算値$C_{86}H_{105}N_{11}O_{28}$[M+H]$^+$: 17410.81;測定値 1742.01。

【０４８９】

実施例８５；（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－３，１４（４Ｈ，１２Ｈ）－ジオン（５３）の合成

【化１４５】



53

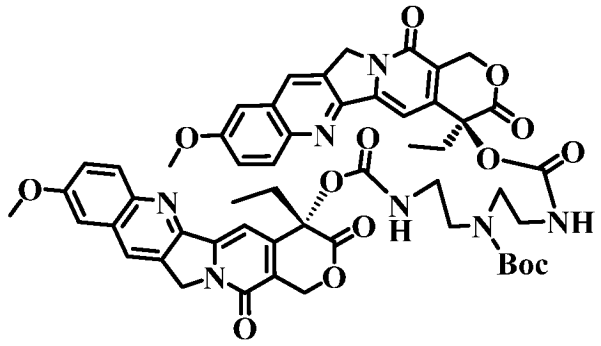
【０４９０】

１０－ヒドロキシカンプトテシン（２．５ｇ、６．８６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１５０ｍＬ）に溶解し、これに炭酸カリウム（１．９０ｇ、１３．７２ｍｍｏｌ）及びヨウ化メチル（１．１７ｇ、８．２３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で撹拌した。一晩中。反応混合物に石油エーテル（１５０ｍＬ）及び酢酸エチル（１５０ｍＬ）の混合溶媒を加えて撹拌した。黄色の固体が沈殿し、濾過によって収集し、次いで水（２０ｍＬ）に分散させた。１Ｎ塩酸をｐＨ７になるまで滴下し、混合物を再度濾過して、化合物５３を得た（１．０ｇ、収率３８％）。ESI-MS m/z計算値$C_{21}H_{18}N_2O_5$[M+H]$^+$: 379.38; 測定値 379.05。

【０４９１】

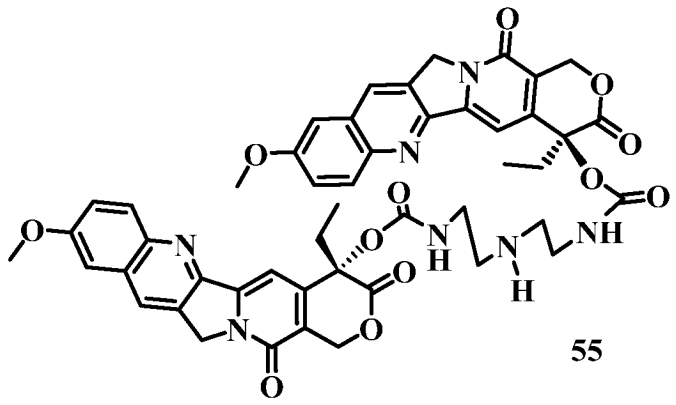
実施例８６；ビス（（Ｓ）－４－エチル－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－４－イル）（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アザンジイル）ビス（

エタン－２，１－ジイル））ジカルバメート（５４）の合成
【化１４６】



54

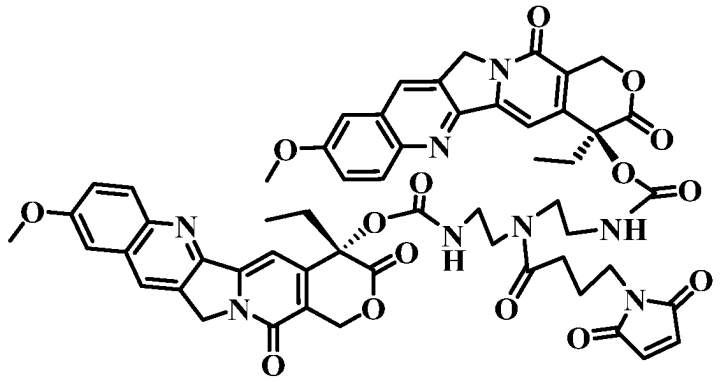
【０４９２】
化合物５３（３５０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）、４－ジメチルアミノピリジン（３３９ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）、及びトリホスゲン（９３ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を粉砕し、N_2下で均一に混合し、次いで、無水ジクロロメタン（８ｍＬ）を滴下し、１０分間撹拌した。無水ジクロロメタン（４ｍＬ）に溶解した化合物４８（６４ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、続いてトリエチルアミン（９３ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）を添加した。１５分間撹拌した後、溶液を濃縮し、シリカゲルカラム（ＭｅＯＨ／ジクロロメタン）によって精製して、化合物５４を得た（２００ｍｇ、収率２２％）。ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ 計算値 $C_{53}H_{53}N_7O_{14}$: 1013.03; 測定値1013.26。
【０４９３】
実施例８７；ビス（（Ｓ）－４－エチル－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－４－イル）（アザンジイルビス（エタン－２，１－ジイル））ジカルバメート（５５）の合成
【化１４７】



55

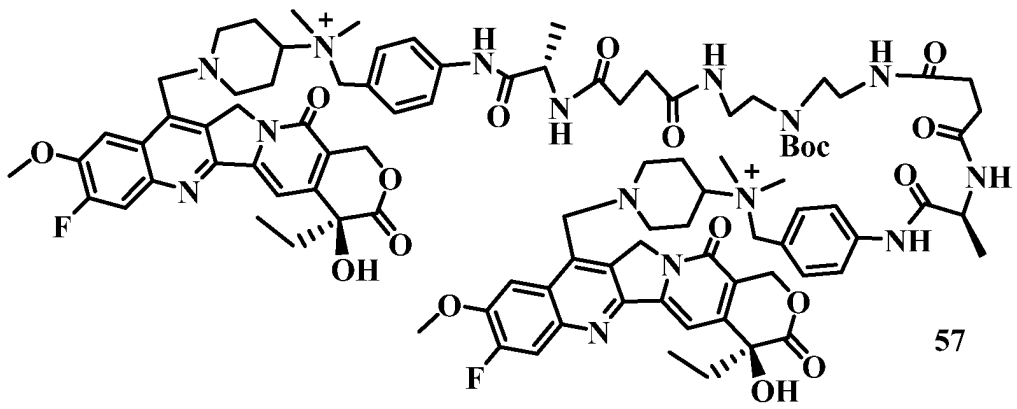
【０４９４】
化合物５４（２００ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）で４時間処理した。反応混合物を濃縮し、化合物５５を得た（０．４３ｇ、収率１００％）。ESI-MS m/z計算値$C_{48}H_{45}N_7O_{12}[M+H]^+$: 912.91; 測定値 912.62。
【０４９５】
実施例８８；ビス（（Ｓ）－４－エチル－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－４－イル）（（（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタノイル）アザンジイル）ビス（エタン－２，１－ジイル））ジカ

ルバメート（５６）の合成
【化１４８】



56

【０４９６】
化合物５５（２４９ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及び４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタン酸（６０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（１０ｍＬ）に、トリエチルアミン（１１２μＬ、０．８１ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１０４ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を４０分間撹拌し、次いで水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物５６を得た（５０ｍｇ）。ESI-MS m/z計算値$C_{56}H_{52}N_8O_{15}[M+H]^+$:1078.06; 測定値 1078.77。
【０４９７】
実施例８９；（Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－（（（（（２Ｓ，２０Ｓ）－１１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，２０－ジメチル－４，７，１５，１８－テトラオキソ－３，８，１１，１４，１９－ペンタアザヘニコサン－１，２１－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４，１－フェニレン））ビス（メチレン））ビス（１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム）（５７）の合成
【化１４９】



57

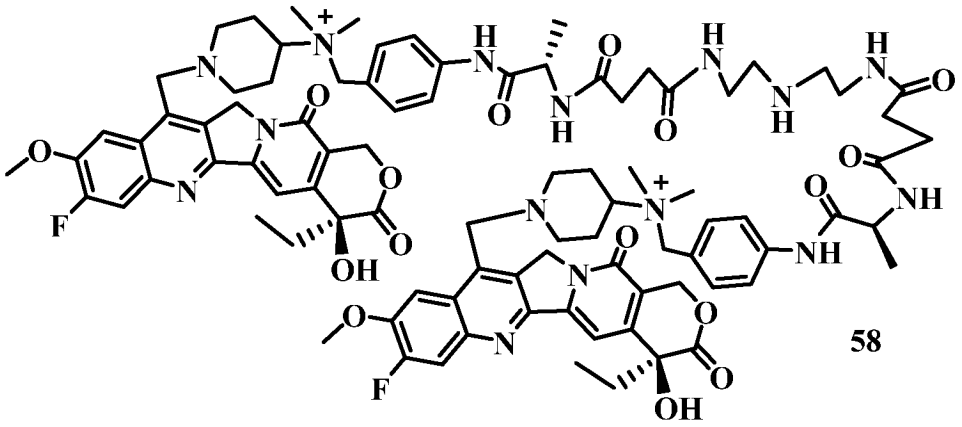
【０４９８】
化合物２４（９６ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）及び化合物４９（２６ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却した。ＨＡＴＵ（５０ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４６μＬ、０．２６４ｍｍｏｌ）を加え、添加完了後、反応物を０℃で３０分間撹拌した。粗反応混合物を分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）（アセトニトリル／０．１％ギ酸を含む水）で直接精製して、化合物５７（８０ｍｇ、収率６７％）を得た。ESI-MS m /z計算値$C_{91}H_{109}$

$F_2N_{15}O_{18}[M]^{2+}$: 868.90; 測定値 868.90。

【０４９９】

実施例９０；（Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－（（（（（２Ｓ，　２０Ｓ）－２，２０－ジメチル－４，７，１５，１８－テトラオキソ－３，８，１１，１４，１９－ペンタアザヘニコサン－１，２１－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４，１－フェニレン））ビス（メチレン））ビス（１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム）（５８）の合成

【化１５０】



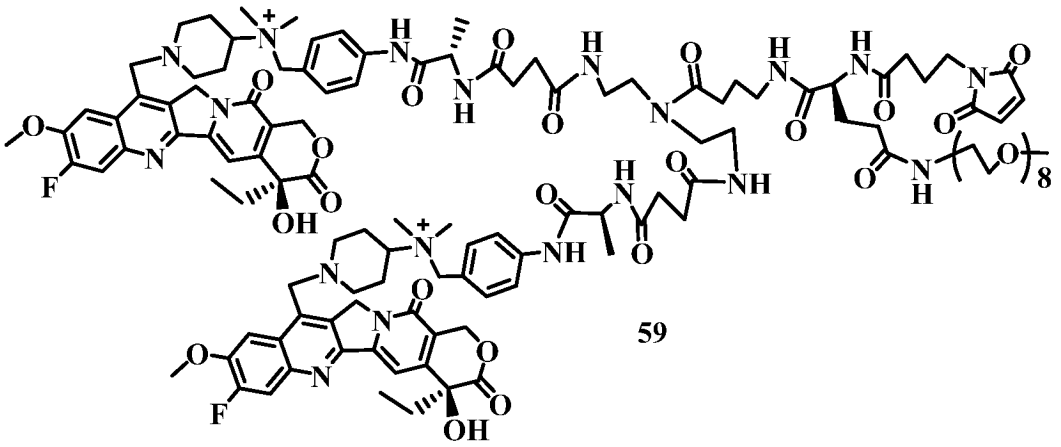
【０５００】

化合物５７（８０ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン及びトリフルオロ酢酸（３ｍＬ／１ｍＬ）の混合物に溶解し、室温で３０分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、化合物５８を得た（収率１００％）。ESI-MS m/z計算値$C_{86}H_{101}F_2N_{15}O_{16}[M]^{2+}$: 818.87; 測定値818.87。

【０５０１】

実施例９１；（Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－（（（（（２Ｓ，２０Ｓ）－１１－（（Ｓ）－３０－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２７，３１－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３２－ジアザヘキサトリアコンタン－３６－オイル）－２，２０－ジメチル－４，７，１５，１８－テトラオキソ－３，８，１１，１４，１９－ペンタアザヘニコサン－１，２１－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４，１－フェニレン））ビス（メチレン））ビス（１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム）（５９）の合成

【化１５１】



59

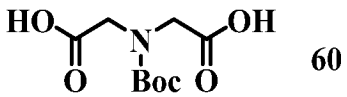
【０５０２】

０℃で、化合物５８（７４ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）及び化合物１９（３９ｍｇ、０．０５１６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３ｍＬ）に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５μＬ、０．０８６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温まで温め、２時間撹拌した。濃縮後、残渣を分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物５９（１２ｍｇ）を得た。ESI-MS m/z計算値$C_{120}H_{157}F_2N_{19}O_{30}[M]^{2+}$: 1191.06; 測定値 1191.06。

【０５０３】

実施例９２；２，２’－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アザンジイル）二酢酸（６０）の合成

【化１５２】



60

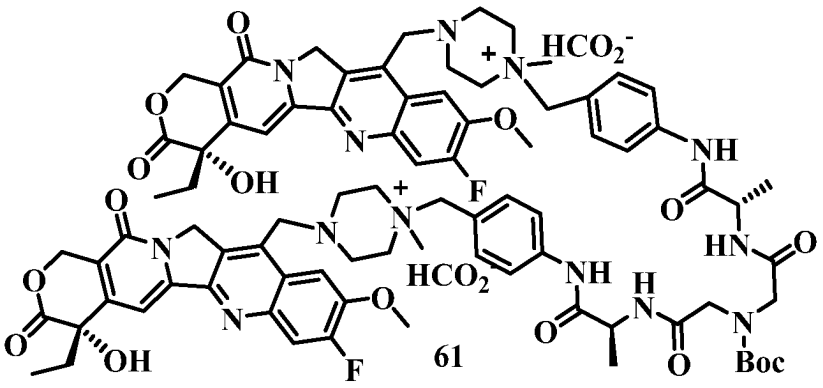
【０５０４】

イミノ二酢酸（５．０ｇ，３７．６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）に溶解し、$NaHCO_3$（１２．６ｇ，１５０ｍｍｏｌ）と混合した。Boc_2O（９．８ｇ，４５．１ｍｍｏｌ）を約５℃でゆっくりと加え、次いで、反応物を室温に温め、２日間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で洗浄し、次いで濃ＨＣｌを使用してｐＨ１．０に調整した。溶液を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、酢酸エチル／石油エーテルで粉砕して、白色固体の生成物を得た（５．５ｇ、収率６３％）。ESI-MS m/z計算値$C_9H_{15}NO_6[M + H]^+$: 234.09; 測定値 234.09。

【０５０５】

実施例９３；（Ｓ）－１，１’－（（（（（２Ｓ，２’ｓ）－２，２’－（（２，２’－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アザンジイル）ビス（アセチル））ビス（アザンジイル））ビス（プロパノイル））ビス（アザンジイル））ビス（４，１－フェニレン））ビス（メチレン））ビス（４－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム）ギ酸塩（６１）の合成

【化１５３】



61

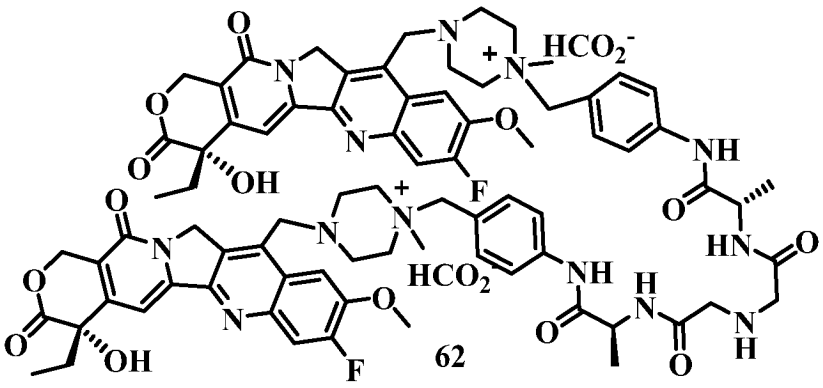
【０５０６】

化合物３６（１０９ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及び化合物６０（１４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３ｍＬ）を０℃に冷却し、ＨＡＴＵ（５０ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８４μＬ、０．４８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を０℃で３０分間撹拌し、次いで分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）によって精製して、化合物６１を得た（６１ｍｇ、収率６２％）。ESI-MS m/z計算値$C_{83}H_{95}F_2N_{13}O_{16}[M]^{2+}$: 783.85; 測定値 783.85。

【０５０７】

実施例９４；（Ｓ）－１，１’－（（（（２Ｓ，２’ｓ）－２，２’－（（２，２’－アザンジイルビス（アセチル））ビス（アザンジイル））ビス（プロパノイル）ビス（アザンジイル））ビス（４，１－フェニレン））ビス（メチレン））ビス（４－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム）ギ酸塩（６２）の合成

【化１５４】



62

【０５０８】

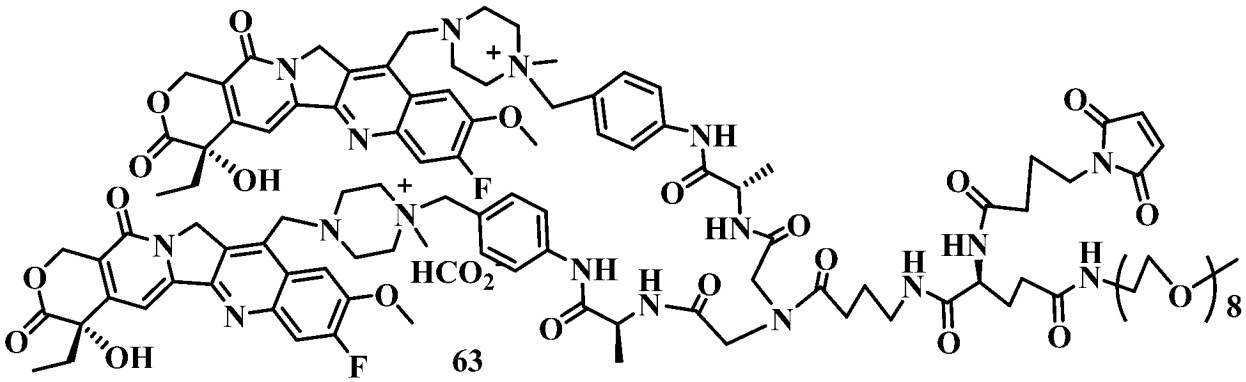
化合物６１（６１ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）をＴＦＡ／ＤＣＭ（１ｍＬ／３ｍＬ）に溶解し、室温で３０分間撹拌した。反応混合物をトルエン（４ｍＬ）で希釈し、濃縮乾固して、化合物６２を得た（５９．３ｍｇ、収率＞１００％）。ESI-MS m/z計算値$C_{78}H_{87}F_2N_{13}O_{14}[M]^{2+}$: 733.82; 測定値 733.82。

【０５０９】

実施例９５；１－（４－（（３０Ｓ，４１Ｓ）－３０－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－３７－（２－（（（Ｓ）－１－（（４－（（４－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メ

トキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－１－メチル－ピペラジン－１－イウム－１－イル）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－４１－メチル－２７，３１，３６，３９－テトラオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３２，３７，４０－テトラアザドテトラコンタンアミド）－ベンジル）－４－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム、ギ酸塩（６３）の合成

【化１５５】



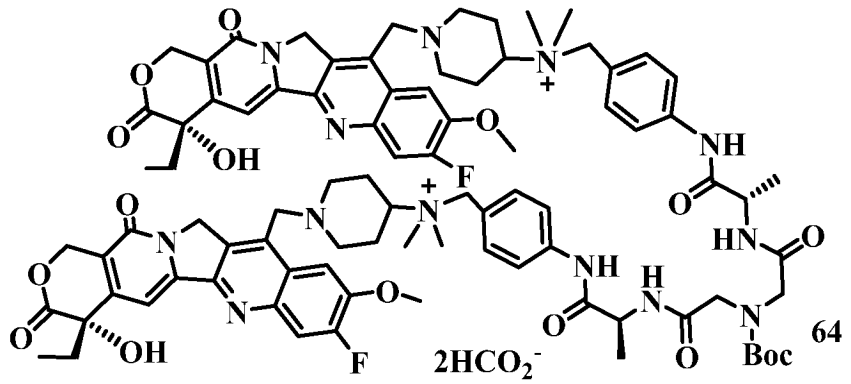
【０５１０】

化合物６２（６５ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）及び化合物１８（２７ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３ｍＬ）を０℃に冷却し、ＨＡＴＵ（１７．５ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２６μＬ、０．１４４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を０℃で３０分間撹拌し、次いで分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（アセトニトリル／２％ギ酸を含む水）によって精製して、化合物６３を得た（３９ｍｇ、収率６２％）。ESI-MS m/z計算値$C_{112}H_{143}F_2N_{17}O_{28}[M]^{2+}$: 1106.01; 測定値 1106.01。

【０５１１】

実施例９６；（Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－（（（（（２Ｓ，２’ｓ）－２，２’－（（２，２’－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アザンジイル）ビス（アセチル））ビス（アザンジイル））ビス（プロパノイル））ビス（アザンジイル））ビス（４，１－フェニレン））ビス（メチレン））ビス（１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム）ギ酸塩（６４）の合成

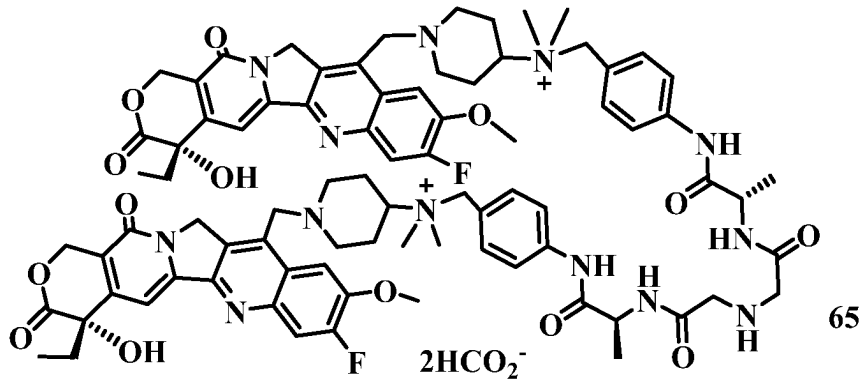
【化１５６】



【０５１２】
化合物２４（１０６ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）及び化合物６０（１３ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３ｍＬ）を０℃に冷却し、ＨＡＴＵ（４３ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３９μＬ、０．２２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を４時間撹拌し、次いで分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）によって精製して、化合物６４を得た（７１ｍｇ、収率７４％）。ESI-MS m/z計算値$C_{87}H_{103}F_2N_{13}O_{16}[M]^{2+}$: 811.8801; 測定値 811.8875。

【０５１３】
実施例９７；（Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－（（（（（２Ｓ，２’ｓ）－２，２’－（（２，２’－アザンジイルビス（アセチル））ビス－（アザンジイル））ビス（プロパノイル）ビス（アザンジイル））ビス（４，１－フェニレン））ビス（メチレン））ビス（１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ－［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム）ギ酸塩（６５）の合成

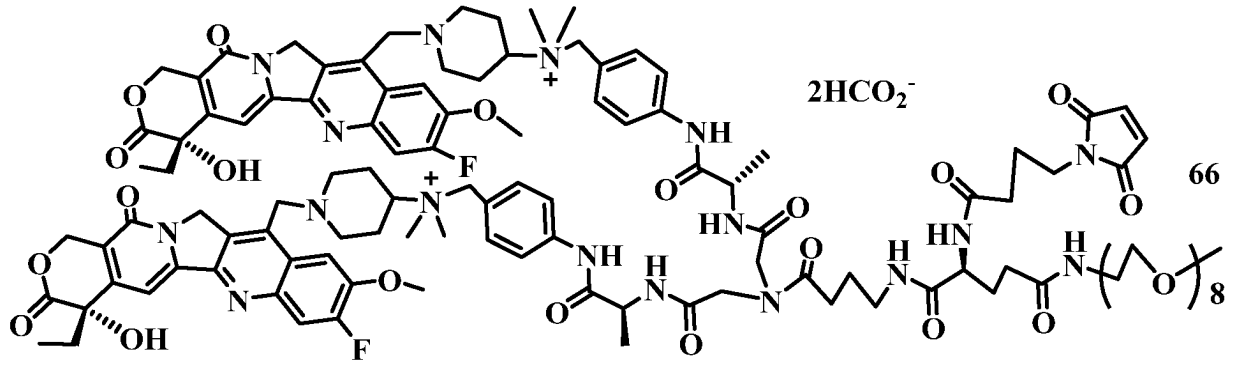
【化１５７】



【０５１４】
化合物６４（７１ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）をＴＦＡ／ＤＣＭ（１ｍＬ／３ｍＬ）に溶解し、室温で３０分間撹拌した。反応混合物をトルエン（５ｍＬ）で希釈し、濃縮乾固して、化合物６５を得た（７０ｍｇ、収率＞１００）。ESI-MS m/z計算値$C_{82}H_{95}F_2N_{13}O_{14}[M]^{2+}$: 761.8539; 測定値 761.8595。

【０５１５】
実施例９８；Ｎ－（４－（（３０Ｓ，４１Ｓ）－３０－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－３７－（２－（（Ｓ）－１－（（４－（（（１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）ジメチルアンモニオ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－４１－メチル－２７，３１，３６，３９－テトラオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３２，３７，４０－テトラアザドテトラコンタンアミド）－ベンジル）－１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム、ギ酸塩（６６）の合成

【化１５８】



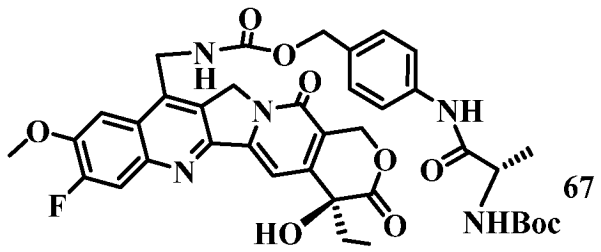
【０５１６】

化合物６５（７０ｍｇ、約０．０４１ｍｍｏｌ）及び化合物１８（３２ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（４ｍＬ）に、ＨＡＴＵ（１９ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２８μＬ、０．１６４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を４時間撹拌し、次いで分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）によって精製して、化合物６６を得た（４３ｍｇ、収率４５％）。ESI-MS m/z計算値$C_{116}H_{151}F_2N_{17}O_{28}[M]^{2+}$: 1134.04; 測定値 1134.04。

【０５１７】

実施例９９；４－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパンアミド）ベンジル（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４）－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）カルバメート（６７）の合成

【化１５９】



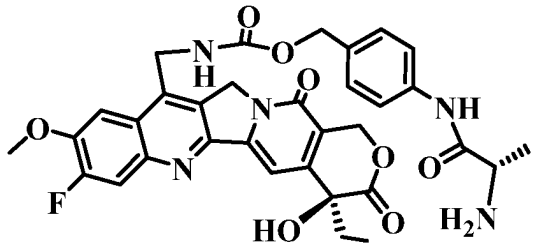
【０５１８】

化合物３（８３ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２ｍＬ）に、トリホスゲン（３０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（３７μＬ、０．２８２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、反応物を室温に温め、１時間撹拌し、濃縮乾固した。化合物２６（１００ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却し、トリエチルアミン（３７μＬ、０．２８２ｍｍｏｌ）及び上記のクロロギ酸エステルを加えた。添加が完了した後、得られた混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）によって精製して、化合物６７を得た（１２２ｍｇ、収率７０％）。ESI-MS m/z計算値$C_{38}H_{40}FN_5O_{10}[M+H]^+$: 746.2838; 測定値 746.2898。

【０５１９】

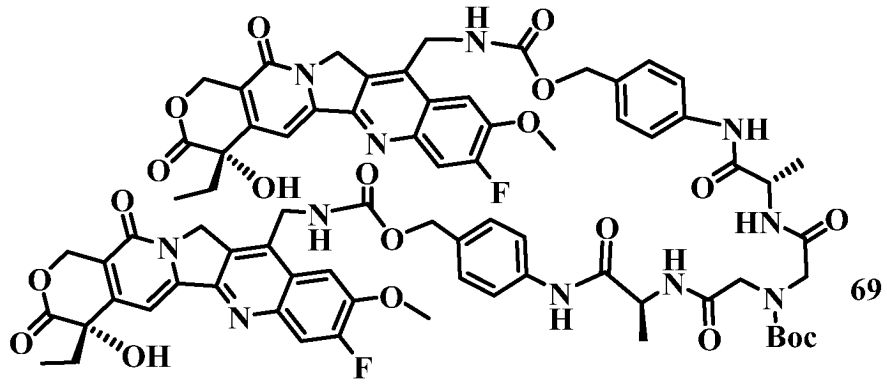
実施例１００；４－（（Ｓ）－２－アミノプロパンアミド）ベンジル（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ

]キノリン－１１－イル）メチル）カルバメート（６８）の合成
【化１６０】



68

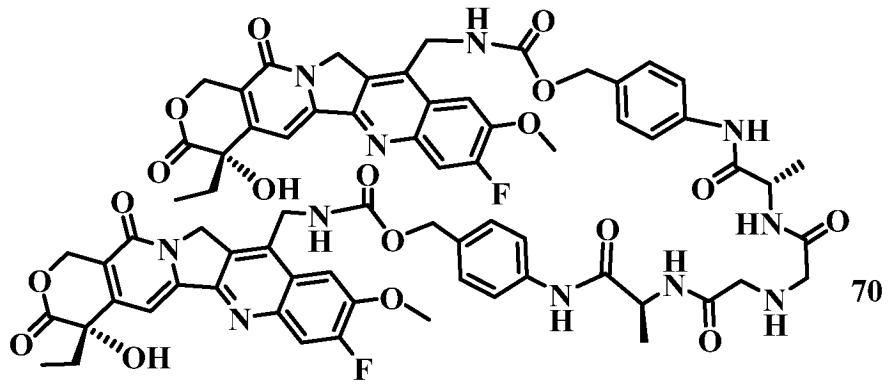
【０５２０】
化合物６７（１２２．５ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ）をＴＦＡ／ＤＣＭ（１ｍＬ／３ｍＬ）に溶解し、室温で３０分間撹拌した。反応混合物をトルエン（４ｍＬ）で希釈し、濃縮乾固して、化合物６８（１２０．２ｍｇ、収率１００％）を得た。ESI-MS m/z計算値$C_{33}H_{32}FN_5O_8$[M + H]$^+$: 646.22; 測定値 646.22。
【０５２１】
実施例１０１；ｔｅｒｔ－ブチルビス（２－（（（（Ｓ）－１－（（４－（（（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（６９）の合成
【化１６１】



69

【０５２２】
化合物６８（１２０ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ）及び化合物６０（１９ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３ｍＬ）を０℃に冷却し、ＨＡＴＵ（６２ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５７μＬ、０．３２８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を８時間撹拌し、濃縮し、次いで分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）によって精製して、化合物６９を得た（１７１ｍｇ、収率７０％）。ESI-MS m/z計算値$C_{75}H_{76}F_2N_{11}O_{20}$[M + H]$^+$: 1488.5237; 測定値 1488.5295。
【０５２３】
実施例１０２；（（（（２Ｓ，２’ｓ）－２，２’－（（２，２’－アザンジイルビス（アセチル））ビス（アザンジイル））－ビス（プロパノイル））ビス（アザンジイル））ビス（４，１－フェニレン））ビス（メチレン）ビス（（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）カルバメート）（７０）の合成

【化１６２】



70

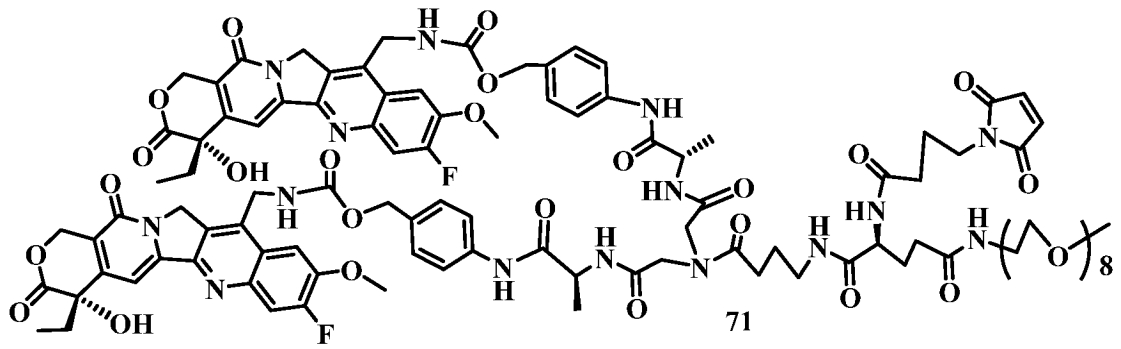
【０５２４】

化合物６９（１７１ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）をＴＦＡ／ＤＣＭ（１ｍＬ／３ｍＬ）に溶解し、室温で３０分間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固して、化合物７０を得た（１７２ｍｇ、収率＞１００％）。ESI-MS m/z計算値$C_{70}H_{68}F_2N_{11}O_{18}$[M + H]$^+$: 1388.46; 測定値 1388.46。

【０５２５】

実施例１０３；（（（（２Ｓ，２’ｓ）－２，２’－（（（Ｓ）－３０－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２７，３１，３６－トリオキソ－３７－（２－オキソエチル）－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３２，３７－トリアザノナトリアコンタン－３９－オイル）ビス（アザンジイル））ビス（プロパノイル））ビス（アザンジイル））ビス（４，１－フェニレン））ビス（メチレン）ビス（（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）カルバメート）（７１）の合成

【化１６３】



71

【０５２６】

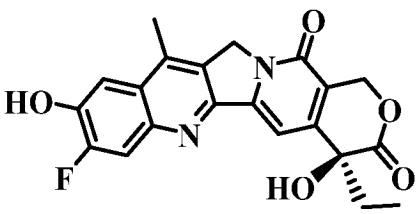
化合物７０（１７２ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）及び化合物１８（８７ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３ｍＬ）を０℃に冷却し、ＨＡＴＵ（５２ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４０μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を４時間撹拌し、次いで分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）によって精製して、化合物７１を得た（１２２ｍｇ、収率５０％）。ESI-MS m/z計算値$C_{104}H_{123}F_2N_{15}O_{32}$[M + H]$^+$: 2132.84; 測定値 2132.84。

【０５２７】

実施例１０４；（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４，９－ジヒドロキシ－１１－メチル－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－３，１４

（４Ｈ，１２Ｈ）－ジオン（７２）の合成

【化１６４】



72

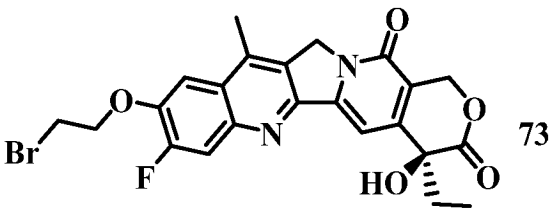
【０５２８】

１－（２－アミノ－４－フルオロ－５－ヒドロキシフェニル）エタノン（０．４１ｇ、２．５ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－７，８－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３，４－［ｆ］インドリジン－３，６，１０（４Ｈ）－トリオン（０．６２ｇ、２．５ｍｍｏｌ）を無水トルエン（４０ｍＬ）に溶解し、ｐ－トルエンスルホン酸（４６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を加えた。懸濁液を３日間加熱還流し、室温まで放冷した。溶媒を除去した後、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物７２（０．６９ｇ、収率７３％）を灰色粉末固体として得た。ESI-MS m/z計算値$C_{21}H_{17}FN_2O_5$[M + H]$^+$: 397.11; 測定値 397.16。

【０５２９】

実施例１０５；（Ｓ）－９－（２－ブロモエトキシ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－１１－メチル－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－３，１４（４Ｈ，１２Ｈ）－ジオン（７３）の合成

【化１６５】



73

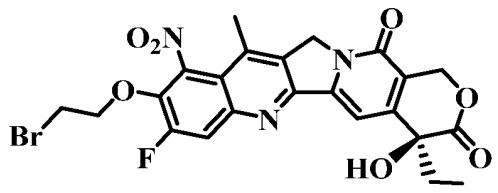
【０５３０】

無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の化合物７２（０．６９ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）、無水１，２－ジブロモエタン（６．４ｇ、３４．８ｍｍｏｌ）、及び無水K_2CO_3（１．２ｇ，８．７ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１６時間、機械的に撹拌した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾過した残渣をＤＭＦでよく洗浄した。合わせた濾液及び洗浄液を真空中で蒸発乾固させて、暗色の残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（０－５％ＭｅＯＨ／ジクロロメタン）により精製して、化合物７３を得た（０．７４ｇ、８５％）。ESI-MS m/z計算値$C_{23}H_{20}BrFN_2O_5$[M + H]$^+$: 503.05; 測定値 503.05。

【０５３１】

実施例１０６；（Ｓ）－９－（２－ブロモエトキシ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－１１－メチル－１０－ニトロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－３，１４（４Ｈ，１２Ｈ）－ジオン（７４）の合成

【化１６６】



74

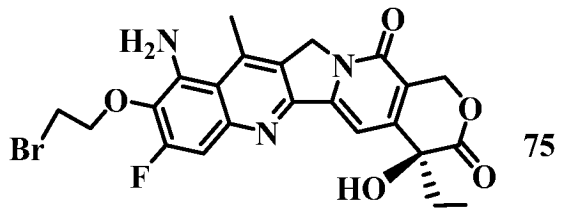
【０５３２】

撹拌した濃H_2SO_4（１ｍＬ）に、化合物７３（０．７４ｇ、１．４７ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、得られた透明な溶液を－１０℃に冷却した。－１０℃に予め冷却した濃H_2SO_4（０．５ｍＬ）及び発煙HNO_3（０．５ｍＬ）の混合物を、－１０℃で冷却した反応混合物に滴下した。反応混合物を０℃まで温め、更に１時間撹拌し、次いで氷片上にゆっくりと注いだ。黄色の沈殿物を濾過し、H_2O、冷ＥｔＯＨ、及びEt_2Oで洗浄した。水性濾液をセライトパッドで再度濾過し、セライトフィルターケーキを３０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（５０ｍＬ）で抽出した。有機溶媒を蒸発させると、追加の黄色固体が得られた。合わせた黄色固体をＥｔＯＨで粉砕して、化合物７４を得た（０．７４ｇ、９２％）。ESI-MS m/z計算値$C_{23}H_{19}BrFN_3O_7[M + H]^+$: 548.04; 測定値 548.14。

【０５３３】

実施例１０７；（Ｓ）－１０－アミノ－９－（２－ブロモエトキシ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－１１－メチル－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－３，１４（４Ｈ，１２Ｈ）－ジオン（７５）の合成

【化１６７】



75

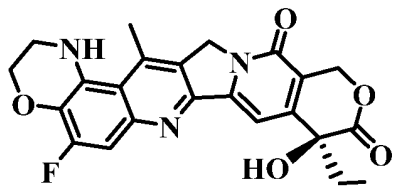
【０５３４】

０℃で撹拌した濃ＨＣｌ溶液（１８ｍＬ）に、化合物７４（０．５０ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、得られた透明な溶液を１５分後に－１０℃に冷却した。反応混合物に$SnCl_2$（０．８６ｇ、４．５５ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、反応混合物を室温まで温め、１．５時間撹拌し、次いで氷片上にゆっくりと注いだ。沈殿物を濾過し、ＥｔＯＨ及びEt_2Oで洗浄し、水性濾液を１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで抽出した。有機溶液を、３０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭに溶解した濾過した沈殿物と合わせ、次いで、短いシリカゲルパッドに通し、３０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出した。有機溶媒を除去して化合物７５を得て（０．４４ｇ、９４％）、これを更に精製せずに次の工程で使用した。

【０５３５】

実施例１０８；（Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－１６－メチル－２，３，１２，１５－テトラヒドロ－［１，４］オキサジノ［３，２－ｆ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０，１３（１Ｈ，９Ｈ）－ジオン（７６）の合成

【化１６８】



76

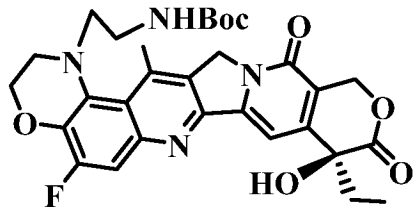
【０５３６】

化合物７５（０．４４ｇ、０．８５ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（４ｍＬ）及び$NaHCO_3$（０．１０ｇ、１．１９ｍｍｏｌ）の溶液を７０℃で４時間撹拌し、ＨＣｌ（０．１Ｍ、８ｍＬ）及びH_2O（４０ｍＬ）で希釈した。沈殿した固体を濾過し、少量の１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭに溶解し、（１：２０～１：６）ＭｅＯＨ／ＤＣＭを溶離液として使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物７６を得た（０．２４ｇ、６６％）。ESI-MS m/z計算値$C_{23}H_{20}FN_3O_5[M + H]^+$: 438.14; 測定値 438.14。

【０５３７】

実施例１０９；（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル （２－（９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－１６－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０－テトラヒドロ－［１，４］）オキサジノ［３，２－ｆ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１（１２Ｈ，１３Ｈ，１５Ｈ）－イル）エチル）カルバメート（ ７７ ）の合成

【化１６９】



77

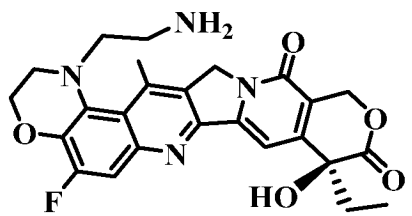
【０５３８】

化合物７６（０．２０ｇ、０．４５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮａＩ（０．６８ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）及び（２－クロロエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．８２ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１２０℃で１８時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空中で蒸発乾固し、カラムクロマトグラフィー（０－５％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、化合物７７を得た（０．１９ｇ、７５％）。ESI-MS m/z計算値$C_{30}H_{33}FN_4O_7[M + H]^+$: 581.23; 測定値 581.40。

【０５３９】

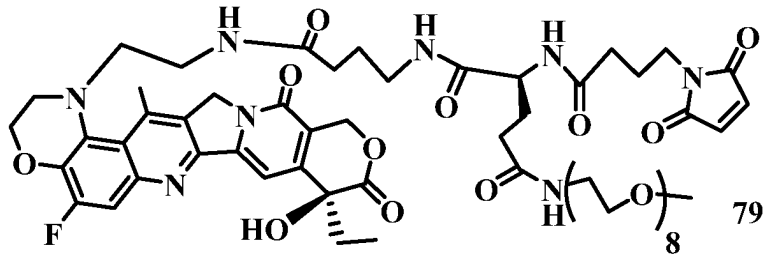
実施例１１０；（Ｓ）－１－（２－アミノエチル）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－１６－メチル－２，３，１２，１５－テトラヒドロ－［１，４］オキサジノ［３，２－ｆ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０，１３（１Ｈ，９Ｈ）－ジオン（７８）の合成

【化１７０】



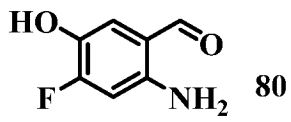
78

【０５４０】
化合物７７（０．１９ｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液にＴＦＡ（２．５ｍＬ）を加え、反応物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンと３回共蒸発させて化合物７８を得、これをさらに精製せずに次のステップで使用した。
【０５４１】
実施例１１１；化合物７９の合成
【化１７１】



79

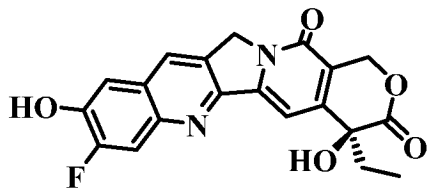
【０５４２】
前のステップからの化合物７８及び化合物１９（０．４５ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、約０℃に冷却し、次いでＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１７２μＬ、０．９８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温まで温め、２時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物７９を得た（３５９ｍｇ、収率６０％）。ESI-MS m/z計算値$C_{59}H_{81}FN_8O_{19}$ $[M+H]^+$: 1224.56; 測定値 1224.78。
【０５４３】
実施例１１２；２－アミノ－４－フルオロ－５－ヒドロキシベンズアルデヒド（８０）の合成
【化１７２】



80

【０５４４】
４－フルオロ－３－メトキシベンズアルデヒド（７７０ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）の濃硫酸（１０ｍＬ）溶液に、０℃で発煙硝酸（９５％、３１５ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温で１時間撹拌し、次いで氷水に注ぎ、濾過した。フィルターケーキを水で洗浄し、次いで乾燥させた。得られた残渣をＤＭＦ（２０ｍＬ）に溶解し、塩化リチウム（１．６ｇ、２５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を４時間還流し、次いで水に注ぎ、濃塩酸を滴下してｐＨ４に達した。酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残渣にエタノール／水（２５ｍＬ、４：１）、鉄粉（１．２１ｇ、２２ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（４３３ｍｇ、８．１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で２時間撹拌し、次いで固体を濾別した。濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た（１２５ｍｇ、収率１６％）。ESI-MS m/z計算値$C_7H_6FNO_2$ $[M+H]^+$: 156.04; 測定値 156.04。
【０５４５】
実施例１１３；（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４，９－ジヒドロキシ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－３，１４（４Ｈ，１２Ｈ）－ジオン（８１）の合成

【化１７３】



81

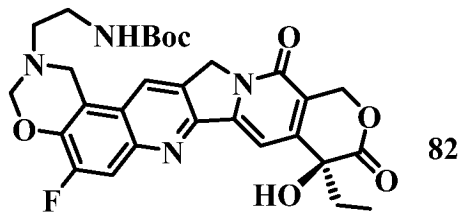
【０５４６】

化合物８０（０．１２５ｇ、０．８０５ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－７，８－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３，４－ｆ］インドリジン－３，６，１０（４Ｈ）－トリオン（０．２０２ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を無水トルエン（４０ｍＬ）に溶解し、ｐ－トルエンスルホン酸（１３ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）を加えた。懸濁液を２日間加熱還流し、室温まで放冷した。約３分の２のトルエンを除去した後、残渣を濾過し、濾過ケーキをジクロロメタンで洗浄し、風乾して、化合物８１を灰色の粉末状固体として得た（０．２６ｇ、収率９０％）。ESI-MS m/z計算値$C_{20}H_{16}FN_2O_5[M+H]^+$: 383.10; 測定値 383.10。

【０５４７】

実施例１１４；（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（２－（９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－１０，１３－ジオキソ－９，１０－ジヒドロ－［１，３］オキサジノ［５，６－ｆ］）ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－２（１Ｈ，３Ｈ，１２Ｈ，１３Ｈ，１５Ｈ）－イル）エチル）カルバメート（８２）の合成

【化１７４】



82

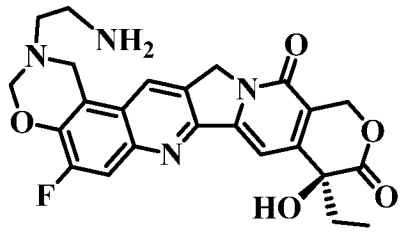
【０５４８】

Ｎ－Ｂｏｃ－エチレンジアミン（５０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びパラホルムアルデヒド（７０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（５ｍＬ）を約１００℃で２時間加熱し、次に室温に冷却し、化合物８１（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を再度１００℃に加熱し、２日間撹拌し、室温に冷却し、分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物８２を得た（１１７ｍｇ、収率８０％）。ESI-MS m/z計算値$C_{29}H_{31}FN_4O_7[M+H]^+$: 567.22; 測定値 567.22.。

【０５４９】

実施例１１５；（Ｓ）－２－（２－アミノエチル）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－２，３，１２，１５－テトラヒドロ－［１，３］オキサジノ［５，６－ｆ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０，１３（１Ｈ，９Ｈ）－ジオン（８３）の合成

【化１７５】



423

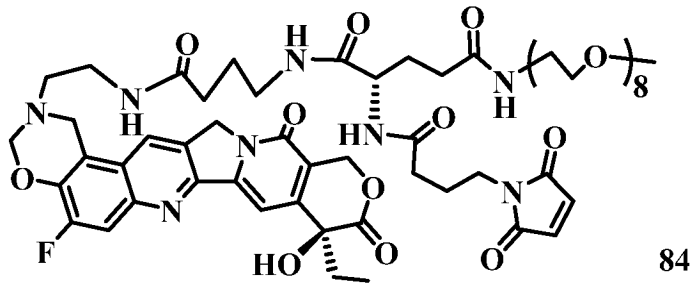
【０５５０】

化合物８２（１１７ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）をＴＦＡ／ＤＣＭ（２ｍＬ／６ｍＬ）に溶解し、室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、黄色固体８３を得た（１１７ｇ、収率＞１００）。ESI-MS m/z計算値 $C_{24}H_{23}FN_4O_5[M+H]^+$: 467.17; 測定値 467.17。

【０５５１】

実施例１１６；（Ｓ）－２－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－Ｎ１－（４－（（２－（（Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－１０，１３－ジオキソ－９，１０－ジヒドロ－［１，３］オキサジノ［５，６－ｆ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－２（１Ｈ，３Ｈ，１２Ｈ，１３Ｈ，１５Ｈ）－イル）エチル）アミノ）－４－オキソブチル）－Ｎ５－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）ペンタンジアミド（８４）の合成

【化１７６】



84

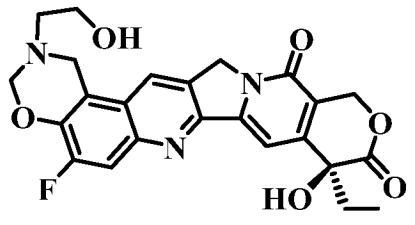
【０５５２】

化合物８３（１２０ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）及び化合物１９（１９３ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５ｍＬ）に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７２μＬ、０．４１６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温に温め、２時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）によって精製して、化合物８４を得た（１００ｍｇ、収率４０％）。ESI-MS m/z計算値 $C_{58}H_{79}FN_8O_{19}[M+H]^+$: 1211.54; 測定値 1211.54。

【０５５３】

実施例１１７；（Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－２－（２－ヒドロキシエチル）－２，３，１２，１５－テトラヒドロ－［１，３］オキサジノ［５，６－ｆ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０，１３（１Ｈ，９Ｈ）－ジオン（８５）の合成

【化１７７】



85

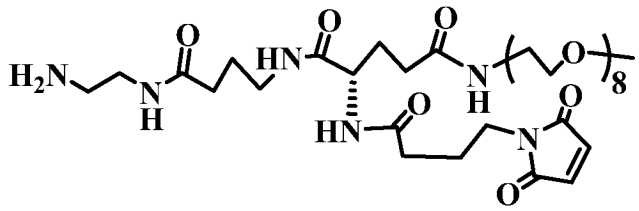
【０５５４】

エタノールアミン（１９ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びパラホルムアルデヒド（７０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（５ｍＬ）を約１００℃で２時間加熱し、次に室温まで冷却し、化合物８１（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を再度１００℃に加熱し、２日間撹拌し、室温に冷却し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物８５を得た（９１ｍｇ、収率７５％）。ESI-MS m/z計算値 $C_{24}H_{22}FN_3O_6[M + H]^+$: 468.15; 測定値 468.15。

【０５５５】

実施例１１８；（Ｓ）－Ｎ１－（４－（（２－アミノエチル）アミノ）－４－オキソブチル）－２－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－Ｎ５－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）ペンタンジアミド（８６）の合成

【化１７８】



86

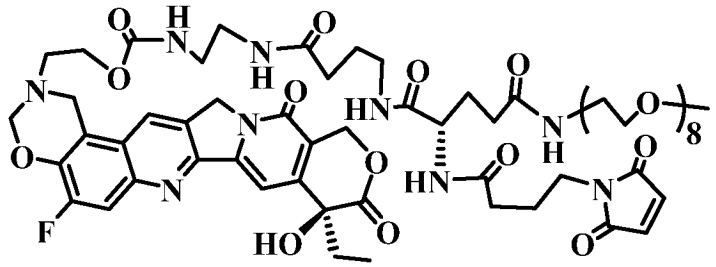
【０５５６】

１，２－ジエチル－ジアミン（３００ｍｇ、４．９９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）および１．０Ｍ NaH_2PO_4（１５ｍＬ）中溶液を、０．１Ｍ H_3PO_4でｐＨ７．５に調整した。混合物を４～１０℃に冷却し、表題化合物１９（７００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を１時間で４回に分けて加えた。更に２時間撹拌した後、混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／１％ギ酸を含む水）により精製して、化合物８６を得た（５２８ｍｇ、収率８２％）。 ESI-MS m/z計算値 $C_{36}H_{65}N_6O_{14}[M + H]^+$: 805.4560; 測定値 805.4595。

【０５５７】

実施例１１９；２－（（Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－１０，１３－ジオキソ－９，１０－ジヒドロ－［１，３］オキサジノ［５，６－ｆ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－２（１Ｈ，３Ｈ，１２Ｈ，１３Ｈ，１５Ｈ）－イル）エチル（（Ｓ）－３０－（４－（２，５－ジオキソ）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２７，３１，３６－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３２，３７－トリアザノナトリアコンタン－３９－イル）カルバメート（８７）の合成

【化１７９】



87

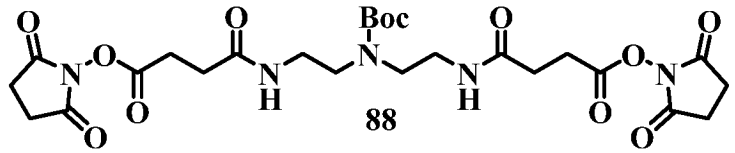
【０５５８】

０℃で、化合物８５（３０ｍｇ、０．０６４２ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（５ｍＬ）及びＤＩＰＥＡ（１５μｌ、０．０９１ｍｍｏｌ）溶液に、４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（１３ｍｇ、０．０６４６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で４時間撹拌し、化合物８６（５５ｍｇ、０．０６４３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１０μＬ、６１．２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４時間撹拌し、濃縮し、分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（アセトニトリル／１％ギ酸を含む水）により精製して、化合物８７を得た（３９ｍｇ、収率４７％）。ESI-MS m/z計算値 $C_{61}H_{85}FN_9O_{21}[M + H]^+$: 1298.5845; 測定値 1298.5935。

【０５５９】

実施例１２０；ビス（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）４，４’－（（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アザンジイル）ビス（エタン－２，１－ジイル））ビス（アザンジイル））ビス（４－オキソブタンサン）（８８）の合成

【化１８０】



88

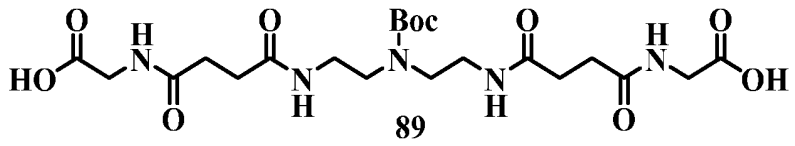
【０５６０】

化合物４９（２０１ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（２８７ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）及びＮＨＳ（１７３ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、次いでＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物８８を得た（２９７ｍｇ、収率１００％）。ESI-MS m/z計算値 $C_{25}H_{35}N_5O_{12}[M + H]^+$: 598.22; 測定値 598.22。

【０５６１】

実施例１２１；１１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４，７，１５，１８－テトラオキソ－３，８，１１，１４，１９－ペンタアザヘニコサン－１，２１－二酸（８９）の合成

【化１８１】



89

【０５６２】

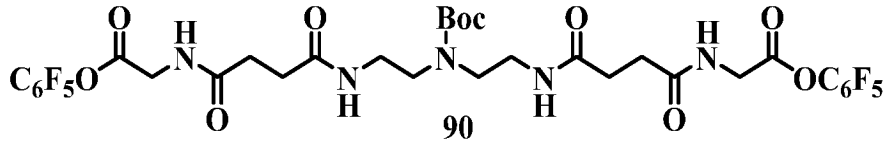
Ｈ－Ｇｌｙ－ＯＨ（９４ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）を水（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＨＣＯ３（１６８ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）を加え、続いて化合物８８（２９７ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、反応物を室温で１時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（

アセトニトリル／ギ酸を含む水）によって精製して、化合物８９（１５５ｍｇ、収率６０％）を得た。ESI-MS m/z計算値 C21H35N5O10[M + H]+: 518.23; 測定値 518.23。

【０５６３】

実施例１２２；ビス（パーフルオロフェニル）１１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４，７，１５，１８－テトラオキソ－３，８，１１，１４，１９－ペンタアザヘニコサン－１，２１－ジオエートの合成（９０）

【化１８２】



90

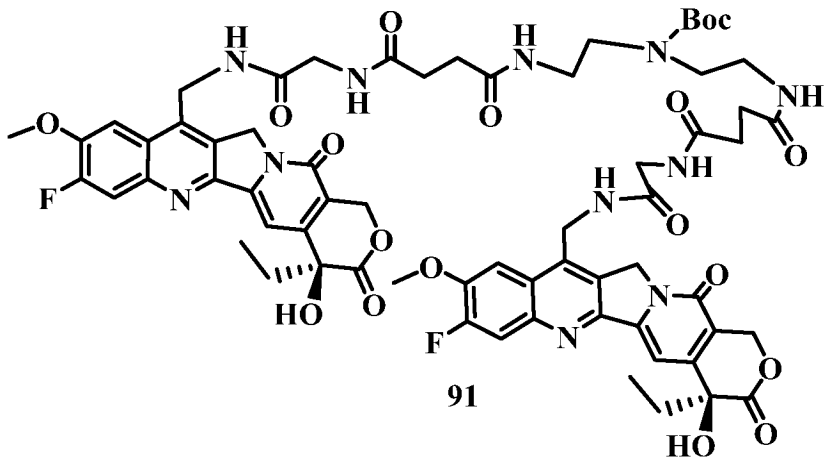
【０５６４】

化合物８９（１１０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、ペンタフルオロフェノール（４８ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）およびＥＤＣ・ＨＣｌ（５０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌し、次いでＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物９０（１８０ｍｇ、１００％）を得た。収率）。ESI-MS m/z計算値C33H33F10N5O10[M + H]+: 850.20; 測定値 850.20。

【０５６５】

実施例１２３；ｔｅｒｔ－ブチル ビス（２－（４－（（２－（（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）エチル）カルバメート（９１）の合成

【化１８３】



91

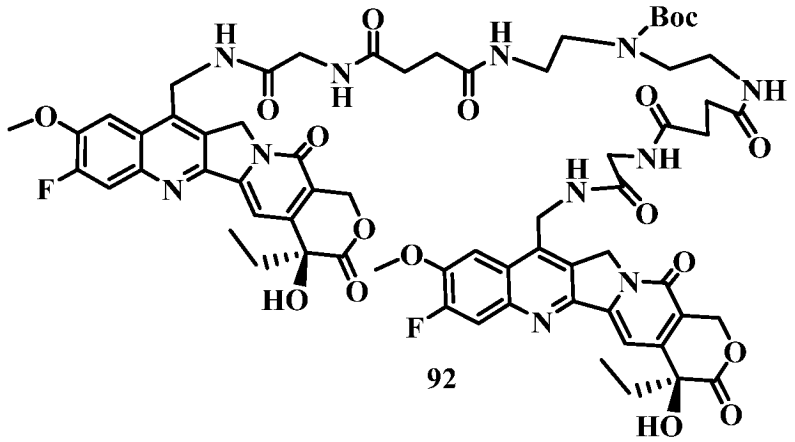
【０５６６】

化合物２６（５５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（２７ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）および化合物９０（５０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を氷水浴上で加えた。反応物を室温に温め、１時間撹拌し、次いで濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）によって精製して、化合物９１（２０ｍｇ、収率２５％）を得た。ESI-MS m/z計算値C65H72F2N11O18[M + H]+: 1332.49; 測定値 1332.49。

【０５６７】

実施例１２４；Ｎ１，Ｎ１’－（アザンジイルビス（エタン－２，１－ジイル））ビス（Ｎ４－（２－（（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）スクシンアミド）（９２）の合成

【化１８４】



92

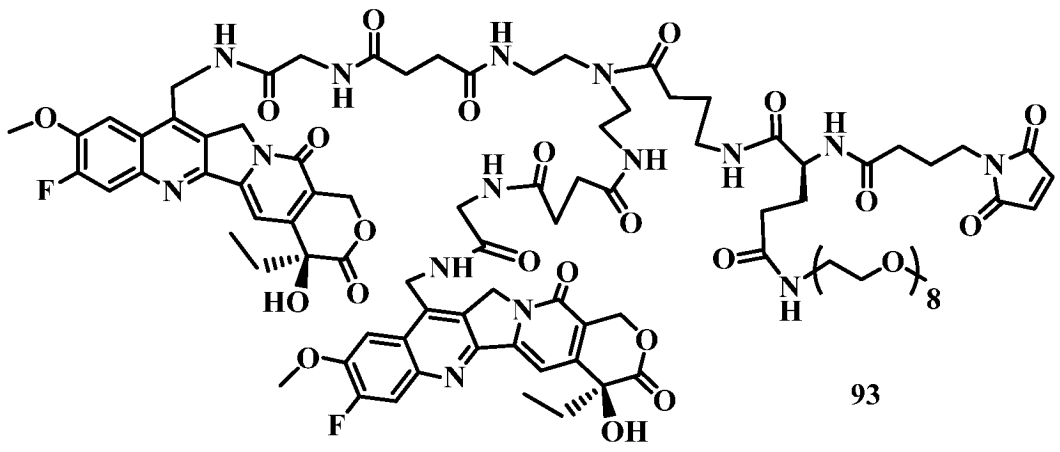
【０５６８】

化合物９１（２０ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）をＴＦＡ／ＤＣＭ（０．５ｍＬ／１ｍＬ）に溶解し、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固すると、黄色固体(18.5 mg、収率100%)が得られた。ESI-MS m/z計算値 C60H63F2N11O16[M + H]+: 1232.44; 測定値 1232.44。

【０５６９】

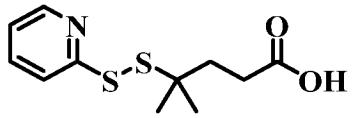
実施例１２５；（Ｓ）－２－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－Ｎ１－（１－（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）－１３－（２－（４－（（２－（（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）エチル）－３，６，９，１４－テトラオキソ－２，５，１０，１３－テトラアザヘプタデカン－１７－イル）－Ｎ５－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）ペンタンジアミド（９３）の合成

【化１８５】



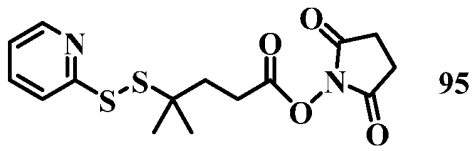
93

【０５７０】
化合物１８（１１ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の氷冷溶液に、ＨＡＴＵ（１１．４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１０μＬ、０．０６ｍｍｏｌ）を加え、続いて化合物９２(18.5 mg、0.015 mmol)を加えた。反応物を０℃で１時間撹拌し、次いで分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）によって精製して、化合物９３（１０ｍｇ、収率３４％）を得た。 ESI-MS m/z計算値C94H119F2N15O30[M + H]+: 1976.82; 測定値 1976.82。
【０５７１】
実施例１２６；４－（２－ピリジルジチオ）－４－メチルペンタン酸の合成（９４）
【化１８６】



94

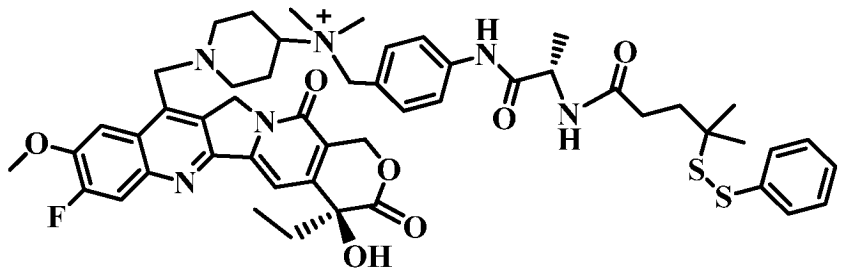
【０５７２】
４－メルカプト－４－メチルペンタン酸（Ｇｏｆｆ，Ｄ．ら、ＢｉｏＣｏｎｊｕｇａｔｅＣｈｅｍ．１９９０、１、３８１－３８６）（４．６７ｇ、３１．５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１５ｍＬ）溶液を、２，２’－ジチオジピリジン(30.0 g、136.2 mmol)をMeOH(80 mL)と100 mM リン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.5、70 mL)の混合物の溶液に加えた。６時間撹拌した後、混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１：１）で抽出した。水溶液をｐＨ３に調整し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、シリカゲルカラム（ＭｅＯＨ／ジクロロメタン／ＨＯＡｃ、１：１５：０．０１）で精製して、表題化合物（７．０５ｇ、８７％）を得た。 ESI-MS m/z計算値 C11H15NO2S2 [M + H]+ : 258.05; 測定値 258.05。
【０５７３】
実施例１２７；Ｎ－スクシンイミジル　４－（２－ピリジルジチオ）－４－メチルペンタン酸の合成（９５）
【化１８７】



95

【０５７４】
4-(2-ピリジルジチオ)-4-メチルペンタン酸 (2.0 g、7.78 mmol) のジクロロメタン(20 mL) 溶液に、N-ヒドロキシスクシミド (1.10 g、9.56 mmol) および EDC・HCl (4.0 g、20.8 mmol) を加え、混合物を一晩撹拌し、蒸発させ、シリカゲルカラム（ＥｔＯＡｃ／ジクロロメタン、１：１０）で精製して、表題化合物（２．４８ｇ、９０％）を得た。ESI-MS m/z計算値 C15H18N2O4S2 [M + Na]+ : 377.07;測定値 377.08。
【０５７５】
実施例１２８；１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（４－メチル－４－（フェニルジスルファニル））ペンタンアミド）プロパンアミド）ベンジル）ピペリジン－４－アミニウム（９６）の合成

【化１８８】



96

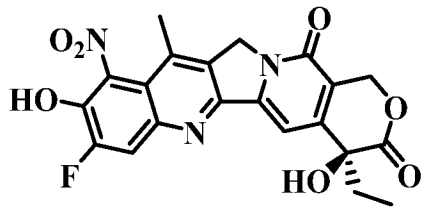
【０５７６】

化合物９５（１５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（２ｍＬ）に溶解し、これに化合物２４（５６．８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２０ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を室温に温め、２時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物９６（３２ｍｇ、収率８６％）を得た。ESI-MS m/z計算値 C51H60FN6O7S2 M+: 951.39; 測定値 951.39。

【０５７７】

実施例１２９；（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４，９－ジヒドロキシ－１１－メチル－１０－ニトロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－３，１４（４Ｈ，１２Ｈ）－ジオン（９７）の合成

【化１８９】



97

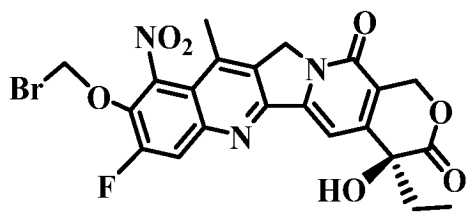
【０５７８】

化合物７２（４５１．１ｍｇ、１．１３９ｍｍｏｌ）に、ＨＯＡｃ（１ｍＬ）、Ａｃ２Ｏ（０．２ｍＬ）およびＨＮＯ３（濃、０．３ｍＬ、４．６６５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を３時間撹拌し、水（１０ｍＬ）で希釈し、分離し、水溶液をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１：１０）で溶出する短いシリカゲルカラムで精製して、表題化合物を得た（３６１．６ｍｇ、収率７２％）。ESI-MS m/z計算値C21H17FN3O7(M+H)+: 442.3739; 測定値 442.3810。

【０５７９】

実施例１３０；（Ｓ）－９－（ブロモメトキシ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－１１－メチル－１０－ニトロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－３，１４（４Ｈ，１２Ｈ）－ジオン（９８）の合成

【化１９０】



98

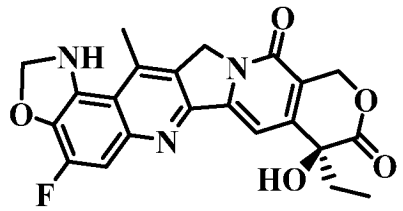
【０５８０】

化合物９７（３５０．３ｍｇ、０．７９３ｍｍｏｌ）、ＣＨ２Ｂｒ２（１ｍＬ、１４．４１ｍｍｏｌ）およびＮａＨＣＯ３（０．２５ｇ、２．９７ｍｍｏｌ）を７０℃で８時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＨＣｌ（０．１Ｍ、８ｍＬ）およびＨ２Ｏ（４０ｍＬ）で希釈した。沈殿した固体を濾過し、少量の（１：１０）ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭに溶解し、溶離剤としてＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１：１０～１：６）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（０．３６６ｇ、収率86％）。ESI-MS m/z計算値 C22H18BrFN3O7[M + H]+: 534.0313; 測定値 534.0385。

【０５８１】

実施例１３１；（Ｓ）－８－エチル－４－フルオロ－８－ヒドロキシ－１５－メチル－１１，１４－ジヒドロ－１Ｈ－オキサゾロ［４，５－ｆ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－９，１２（２Ｈ，８Ｈ）－ジオン（９９）の合成

【化１９１】



99

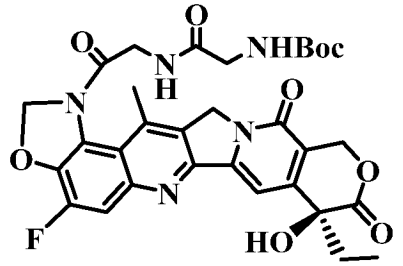
【０５８２】

０℃で、ＴＨＦ（１０ｍＬ）及び濃ＨＣｌ溶液（５ｍＬ）の撹拌混合物に、化合物９８（０．３６０ｇ、０．６７５ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、得られた透明な溶液を１５分後に－１０℃に冷却した。反応混合物に$SnCl_2$（０．３８４ｇ、２．０２２ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、反応混合物を室温まで温め、１．５時間撹拌し、次いで氷上で冷却した。氷水上で、混合物に$NaHCO_3$をゆっくりと加えてｐＨ５．５～６．０に中和し、続いて７０℃で６時間還流し、真空中で濃縮した。沈殿物を濾過し、ＥｔＯＨ及びEt_2Oで洗浄し、水性濾液を１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで抽出した。有機溶液を、３０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭに溶解した濾過した沈殿物と合わせ、次いで、短いシリカゲルパッドに通し、２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出した。有機溶媒を除去して表題化合物を得て（０．１２０ｇ、２段階で収率４２％）、これを更に精製せずに次の段階で使用した。ESI-MS m/z計算値 $C_{22}H_{18}FN_3O_5[M+H]^+$: 424.1309; 測定値 424.1375。

【０５８３】

実施例１３２；（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－（８－エチル－４－フルオロ－８－ヒドロキシ－１５－メチル－９，１２－ジオキソ－２，８，９，１１，１２，１４－ヘキサヒドロ－１Ｈ－オキサゾロ［４，５－ｆ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（１００）の合成

【化１９２】



100

【０５８４】

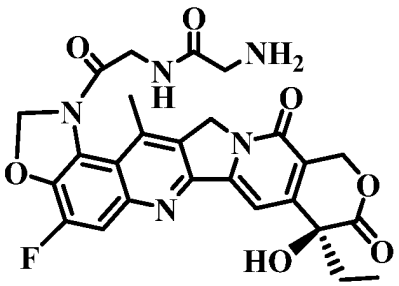
化合物９９（１５８．３ｍｇ、０．３４４ｍｍｏｌ）、２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）アセトアミド）酢酸（Ｂｏｃ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－ＯＨ）（１０

３．９ｍｇ、０．４４７ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（１５３．５ｍｇ、０．７９９ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（１０ｍＬ）中で８時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ（１：１０～１：３）で溶出するシリカゲルカラムで精製して、表題化合物を得た（１８２．６ｍｇ、収率８２％）。ESI-MS m/z計算値 $C_{31}H_{33}FN_5O_9(M+H)^+$: 638.2263; 測定値 638.2295。

【０５８５】

実施例１３３：（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（２－（８－エチル－４－フルオロ－８－ヒドロキシ－１５－メチル－９，１２－ジオキソ－２，８，９，１１，１２，１４－ヘキサヒドロ－１Ｈ－オキサゾロ［４，５－ｆ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－２－オキソエチル）アセトアミド塩酸塩（１０１）の合成

【化１９３】



101

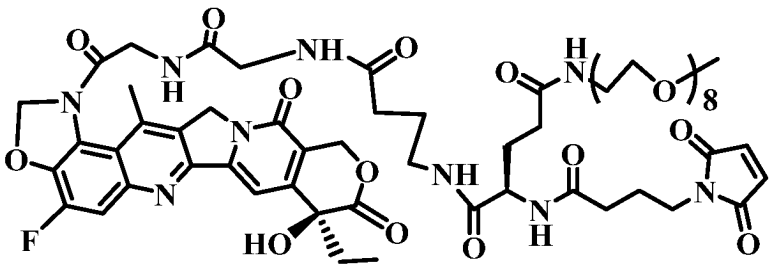
【０５８６】

化合物１００（１７５．６ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）、濃ＨＣｌ溶液（１ｍＬ）及びジオキサン（４ｍＬ）の混合物を３０分間撹拌した。混合物をトルエン（５ｍＬ）で希釈し、濃縮し、ＤＣＭ／トルエン（５：５ｍＬ、２回）と共蒸発させて、更に精製することなく、次のステップで使用する表題化合物を得た（１５４．６ｍｇ、収率９８％）。ESI-MS m/z計算値 $C_{26}H_{25}FN_5O_7(M+H)+$: 538.1739; 測定値 538.1780。

【０５８７】

実施例１３４；（Ｒ）－２－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－Ｎ１－（４－（（２－（（２－（（Ｓ）－８－エチル－４－フルオロ－８－ヒドロキシ－１５－メチル－９，１２－ジオキソ－２，８，９，１１，１２，１４－ヘキサヒドロ－１Ｈ－オキサゾロ［４，５－ｆ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－４－オキソブチル）－Ｎ５－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）ペンタンジアミド（１０２）の合成

【化１９４】



102

【０５８８】

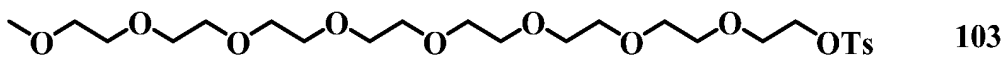
化合物１０１（４７．３ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）及び化合物１８（７０．１ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５ｍＬ）に、ＥＤＣ（５５ｍｇ、０．２８６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を８時間撹拌した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムでＭｅＯＨ／

ＤＣＭ（１：６～１：３）で溶出して精製し、表題化合物１０２を得た（８９．３ｍｇ、収率７９％）。ESI-MS m/z計算値 $C_{60}H_{81}FN_9O_{21}(M+H)^+$: 1282.5532; 測定値1282.5590。

【０５８９】

実施例１３５；２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル　４－メチルベンゼンスルホネート（１０３）の合成

【化１９５】



103

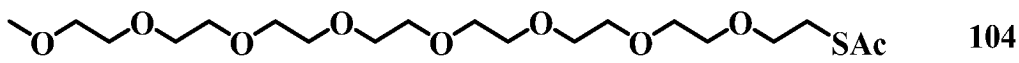
【０５９０】

２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－オール（５０．０ｇ、０．１３０ｍｏｌ）のジクロロメタン（２００ｍＬ）及びピリジン（１００ｍＬ）溶液に、ＴｓＣｌ（３０．２ｇ、０．１５９ｍｏｌ）を添加した。混合物を一晩撹拌し、蒸発させ、アセトン／ジクロロメタン（１：１から４：１）で溶出するシリカゲルカラムで精製し、真空ポンプで乾燥させて、表題化合物を得た（５７．３４ｇ、収率８２．０％）。ESI-MS m/z 539.40 ($[M+H]^+$)。

【０５９１】

実施例１３６；Ｓ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル　エタンチオエート（１０４）の合成

【化１９６】



104

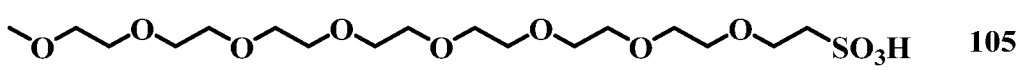
【０５９２】

ＴＨＦ（３００ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５０ｍＬ）の混合物中の２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル　４－メチルベンゼンスルホネート（５７．３０ｇ、０．１０６ｍｏｌ）に、ＨＳＡｃ（１０．０ｇ、０．１３１ｍｏｌ）を加えた。混合物を一晩撹拌し、蒸発させ、ＥｔＯＡｃ／ジクロロメタン（１：２から４：１）で溶出するシリカゲルカラムで精製し、真空ポンプで乾燥して、表題化合物を得た（４０．５１ｇ、収率８６％）。ESI-MS m/z 443.35 ($[M+H]^+$)。

【０５９３】

実施例１３７；２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－スルホン酸（１０５）の合成

【化１９７】



105

【０５９４】

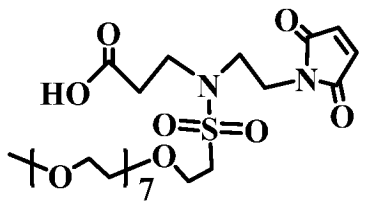
酢酸（２００ｍＬ）及び３０％H_2O_2（１００ｍＬ）の混合物中のＳ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキセタン－２５－エチルチオレート（４０．４０ｇ、０．０９１ｍｏｌ）を３５℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、純水（２００ｍＬ）及びトルエン（１５０ｍＬ）で希釈し、分離し、有機層を水（２×２５ｍＬ）で抽出した。水溶液を合わせ、蒸発させ、真空ポンプで乾燥させて、表題化合物を得た（４０．５０ｇ、収率９９％、ＬＣ－ＭＳによる純度９５％）。ESI-MS m/z 449.30 ($[M+H]^+$)。

【０５９５】

実施例１３８；３，３－Ｎ，Ｎ－（２’’－マレイミドエチル）（２’，５’，８’，１１’

１４’，１７’，２０’，２３’，２６’－ノナオキサオクタコサン－２８’－スルフィン）アミノプロパン酸（１０６）の合成

【化１９８】



106

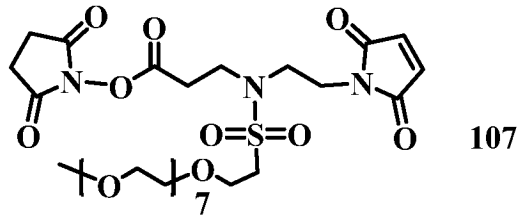
【０５９６】

ＴＨＦ（１００ｍＬ）及びジクロロメタン（１００ｍＬ）の混合溶液中の２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－スルホン酸（２０．０ｇ、４４．６２ｍｍｏｌ）に、$(COCl)_2$（２５．２１ｇ、２００．１９ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（０．０１５ｍＬ）を順に加えた。混合物を室温で２時間撹拌し、濃縮し、ジクロロメタン／トルエン（１：１、２×５０ｍＬ）と共蒸発させ、次いでＴＨＦ（５０ｍＬ）に再溶解した。３－（（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アミノ）－プロパン酸（７．５０ｇ、３５．３６ｍｍｏｌ）の表題化合物のＴＨＦ溶液（１００ｍＬ）に、上記の塩化スルホニル溶液を加えた。混合物を一晩撹拌し、真空中で蒸発させ、ＭｅＯＨ／ジクロロメタン（１：６～１：５）で溶出するシリカゲルカラムで精製し、真空ポンプで乾燥させて、表題化合物を得た（１４．７６ｇ、収率６５％）。ESI-MS m/z 643.35 ($[M+H]^+$)。

【０５９７】

実施例１３９；Ｎ－Ｎ－スクシンイミド　３，３－Ｎ，Ｎ－（２’’－マレイミドエチル）（２’，５’，８’，１１’，１４’，１７’，２０’，２３’，２６’－ノナオキサオクタコサン－２８’－スルフィン）アミノプロパノエート（１０７）の合成

【化１９９】



107

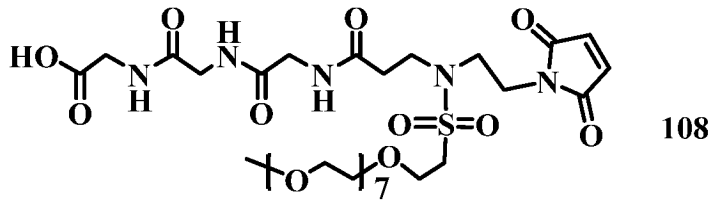
【０５９８】

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の化合物１０６（７．５０ｇ、１１．６７ｍｍｏｌ）、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（１．５０ｇ、１３．０４ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ・ＨＣｌ（１０．１０ｇ、５２．６０ｍｍｏｌ）の混合物を一晩撹拌し、真空下で蒸発させ、精製した。シリカゲルカラムでＥｔＯＡｃ／ジクロロメタン（１：４から２：１）で溶出し、真空ポンプで乾燥させて、表題化合物を得た（６．３０ｇ、収率７３％）。ESI-MS m/z 740.40 ($[M+H]^+$)。

【０５９９】

実施例１４０；化合物１０８の合成

【化２００】



108

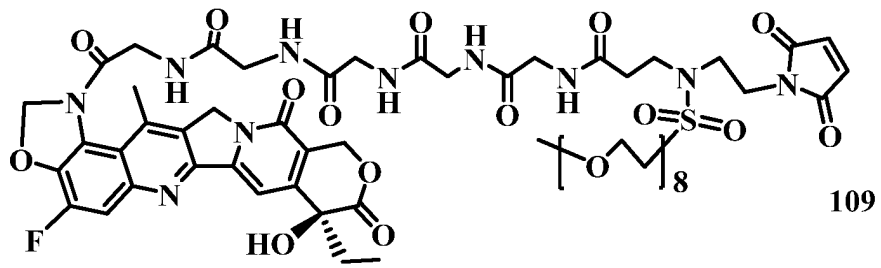
【０６００】

０℃で、Ｈ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－ＯＨ（０．５０ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）及び化合物１０７（１．６５ｇ、２．２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３ｍＬ）を加えた。反応混合物を０℃で０．５時間、室温で４時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（０．１％ギ酸を含むアセトニトリル／水９５：５）によって精製して、表題化合物を得た（１．０４ｇ、収率６３％）。ESI-MS m/z 計算値 $C_{32}H_{56}N_5O_{17}S$ $[M+H]^+$:814.33; 測定値, 814.46。

【０６０１】

実施例１４１；化合物１０９の合成

【化２０１】



109

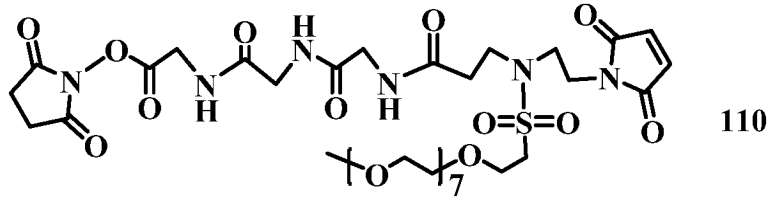
【０６０２】

化合物１０８（８３．２ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）および化合物１０１（５５．１ｍｇ、０．０９６０ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（８ｍＬ）溶液に、ＥＤＣ（９５．５ｍｇ、０．４９７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を一晩撹拌し、濃縮し、MeOH/DCM (1:6～1:3)で溶出するシリカゲルカラムで精製して、表題化合物(103.3 mg、収率81%)を得た。ESI-MS m/z計算値 C58H78FN10O23S(M+H)+: 1333.4947; 測定値 1333.5015。

【０６０３】

実施例１４２；化合物１１０の合成

【化２０２】



110

【０６０４】

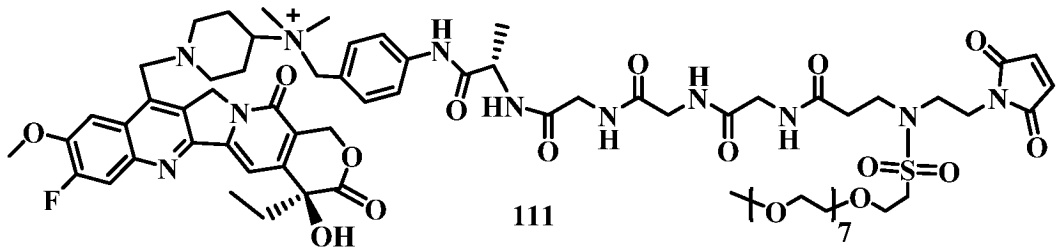
化合物１０８（０．７０ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（０．２０ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）およびＥＤＣ・ＨＣｌ（１．２１ｇ、６．３６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中混合物を一晩撹拌し、真空中で蒸発させ、精製した。シリカゲルカラムに移し、ＥｔＯＡｃ／ジクロロメタン（１：４から２：１）で溶出し、真空ポンプで乾燥させて、表題化合物（０．５４０ｇ、収率６９％）を得た。ESI-MS m/z 計算

値 C36H59N6O19S [M + H]+: 911.34; 測定値 911.42。

【０６０５】

実施例１４３；化合物１１１の合成

【化２０３】



111

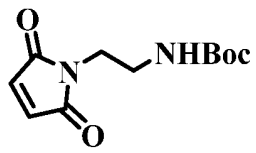
【０６０６】

化合物１１０（３６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、これに化合物２４（５６．８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２０ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を室温に温め、２時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物１１１（４８ｍｇ、収率８０％）を得た。ESI-MS m/z計算値 C71H99FN11O22S M+：1508.67; 測定値 1508.86。

【０６０７】

実施例１４４；ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）カルバメート（１１２）の合成

【化２０４】



112

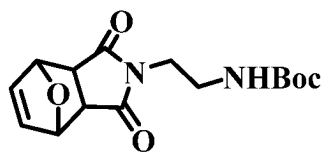
【０６０８】

Ｎ－Ｂｏｃ－エチレンジアミン(5.6 mL, 35.4 mmol, 1.1当量)および飽和ＮａＨＣＯ３（６０ｍＬ）の混合物を０℃に冷却し、これにＮ－メトキシカルボニルマレイミド(5.00 g, 32.2 mmol, 1.0 eq.)を加えた。を少しずつ加えた。０℃で３０分間撹拌した後、反応物を室温に温め、１時間撹拌した。沈殿物を濾過により収集し、冷水で洗浄し、次いで酢酸エチルに溶解し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して白色固体を得た(6.69 g、収率87%)。 ESI MS m/z 241.12 ([M+H] +)。

【０６０９】

実施例１４５；ｔｅｒｔ－ブチル（２－（１，３－ジオキソ－３ａ，４，７，７ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－４，７－エポキシイソインドール－２（３Ｈ）－イル）エチル）カルバメート（１１３）の合成

【化２０５】



113

【０６１０】

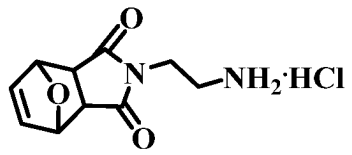
高圧管中で、トルエン（１２０ｍＬ）中の化合物１１２（６．００ｇ、２５．０ｍｍｏｌ）、フラン（１８．０ｍＬ）の溶液を加熱還流し、１６時間撹拌した。無色の溶液は

反応中に黄色に変わった。次いで、混合物を室温まで冷却し、濃縮した。得られた白色固体をエチルエーテルで粉砕して、化合物113 (6.5g、収率84%)を得た。 ESI MS m/z 309.13 ([M+H] +)。

【０６１１】

実施例１４６；２－（２－アミノエチル）－３ａ，４，７，７ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－４，７－エポキシイソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン塩酸塩（１１４）の合成

【化２０６】



114

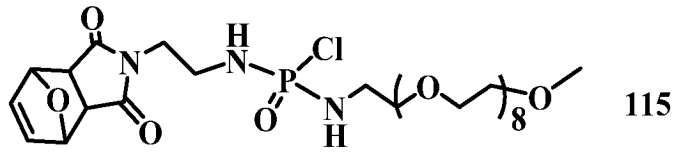
【０６１２】

化合物１１３（９．９３ｇ、３２．２ｍｍｏｌ）のジオキサン（１５ｍＬ）中溶液を濃ＨＣｌ（１５ｍＬ）で室温で３時間処理した。反応物を濃縮し、得られた固体を濾過により収集し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。固体をオーブン（５０℃）で一晩乾燥させて、化合物１１４（６．９４ｇ、収率８８％）を得た。 ESI MS m/z 206.05 ([M+H] +)。

【０６１３】

実施例１４７；化合物１１５の合成

【化２０７】



115

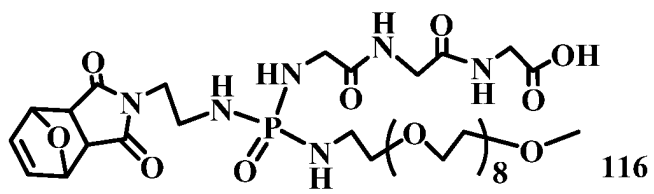
【０６１４】

化合物１１４（１．２２ｇ、５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＣＨ３ＣＮ（１０ｍＬ）中溶液に、－１０℃で、ＰＯＣｌ３（０．４７ｍＬ、５ｍｍｏｌ）を加えた。10分間撹拌した後、2、5、8、11、14、17、20、23、26-ノナオキサオクタコサン-28-アミン(2.14g、5mmol)を加え、続いてDIPEA(0.87mL、5mmol)を加えた。反応物を0℃に温め、３時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣をジクロロメタン（１０ｍＬ）で希釈し、セライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮して粗化合物（約３．７ｇ、純度約５０％）を得て、これを次のステップで直接使用した。 ESI MS m/z 716.29 ([M+H] +)。

【０６１５】

実施例１４８；１１６の合成

【化２０８】



116

【０６１６】

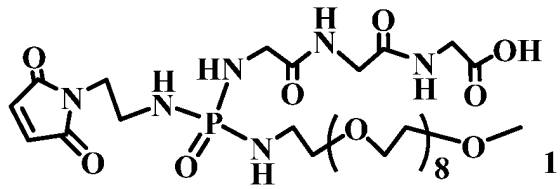
２－（２－（２－アミノアセトアミド）アセトアミド）酢酸 (Gly-Gly-Gly、0.501 g、2.644 mmol) の CH3CN (20 mL) および DIPEA (0.87 mL、5 mmol) 溶液

に、化合物１１５（１．００ｇ、純度５０％、約０．６９９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４０℃で６時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水、φ＝５ｃｍ、ｖ＝３０ｍＬ／分、４５分間で７０％水から２５％水）によって精製して、化合物116（321.5 mg、収率約 53%）を得た。ESI-MS m/z計算値 C35H62N6O17P(M+H)+: 869.3910; 測定値 869.3995。

【０６１７】

実施例１４９；化合物１１７の合成

【化２０９】



117

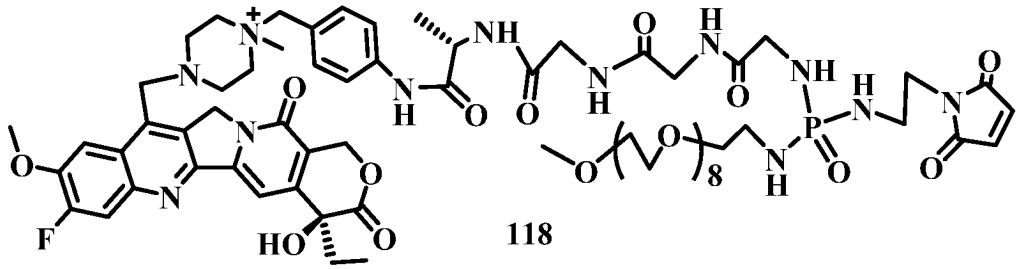
【０６１８】

化合物１１６（１６０．１ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（１０ｍＬ）及びトルエン（１０ｍＬ）溶液を８時間還流し、濃縮し、分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（アセトニトリル／１％ギ酸を含む水、φ＝３ｃｍ、ｖ＝２０ｍＬ／分、４５分間で７０％水から２５％水）によって精製し、凍結乾燥後に化合物１１７を得た（１２５．５ｍｇ、収率８５％）。ESI-MS m/z計算値 $C_{35}H_{62}N_6O_{17}P(M+H)^+$: 801.3648; 測定値 801.3725。

【０６１９】

実施例１５０；化合物１１８の合成

【化２１０】



118

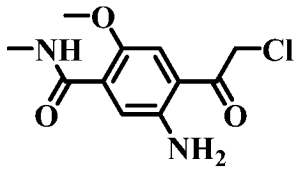
【０６２０】

化合物３６（５０ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）及び化合物１１７（５１．５ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５ｍＬ）に、ＥＤＣ（９９．５ｍｇ、０．５１７ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４５μＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で６時間撹拌し、濃縮し、分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（０．５％ギ酸を含むアセトニトリル／水、φ＝３ｃｍ、ｖ＝２０ｍＬ／分、４５分で７０％水～２５％水）により精製し、化合物１１８を得た（６６．７ｍｇ、収率７１％）。ESI-MS m/z計算値 $C_{45}H_{49}FN_7O_9M^+$: 1467.6607; 測定値 1467.6675。

【０６２１】

実施例１５１；５－アミノ－４－（２－クロロアセチル）－２－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（１１９）の合成

【化２１１】

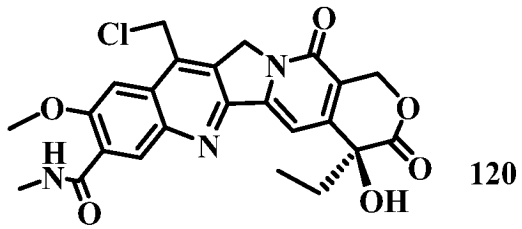


119

【０６２２】
ジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解した５－アミノ－２－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（５．００ｇ、２７．７６ｍｍｏｌ）の溶液を、氷水で冷却した三塩化ホウ素（ジクロロメタン中１Ｍ、３８．９ｍＬ）溶液に滴下した。反応物を１０分間撹拌し、次いでクロロアセトニトリル（３．２ｇ，４２．５ｍｍｏｌ）及び三塩化アルミニウム（５．２ｇ，３８．９ｍｍｏｌ）を加えた。添加が完了した後、反応物を室温まで温め、次いで一晩還流した。次いで、反応混合物を約０℃に冷却し、２Ｍ　ＨＣｌ（８０ｍＬ）でクエンチし、室温で２時間撹拌した。層を分離し、水相をジクロロメタン（３×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、Ｃ－１８カラムで精製し、ＥｔＯＨ／H_2O（１：６～１：１）で溶出して、化合物１１９を黄色固体として得た（３．０５ｇ、収率４３％）。ESI-MS m/z計算値 $C_{11}H_{14}ClN_2O_3[M + H]^+$: 257.0693; 測定値 257.0725。

【０６２３】
実施例１５２；（Ｓ）－１１－（クロロメチル）－４－エチル－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－Ｎ－メチル－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－８－カルボキサミド（１２０）の合成

【化２１２】

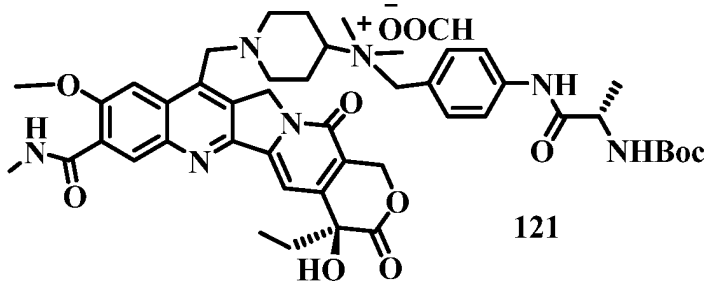


120

【０６２４】
化合物１１９（０．５９ｇ、２．３０ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－７，８－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３，４－ｆ］インドリジン－３，６，１０（４Ｈ）－トリオン（０．５７ｇ、２．１９ｍｍｏｌ）を無水トルエン（４０ｍＬ）に溶解し、ｐ－トルエンスルホン酸（４２ｍｇ、０．２１９ｍｍｏｌ）を加えた。懸濁液を２日間加熱還流し、室温まで放冷した。約３分の２のトルエンを除去した後、残渣を濾過し、濾過ケーキをジクロロメタンで洗浄し、風乾して、化合物１２０を灰色の粉末状固体として得た（０．７４ｇ、収率７０％）。ESI-MS m/z計算値 $C_{24}H_{23}ClN_3O_6[M + H]^+$: 484.1276; 測定値 484.1220。

【０６２５】
実施例１５３；Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパンアミド）ベンジル）－１－（（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－８－（メチルカルバモイル）－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム、ギ酸塩（１２１）の合成

【化２１３】



121

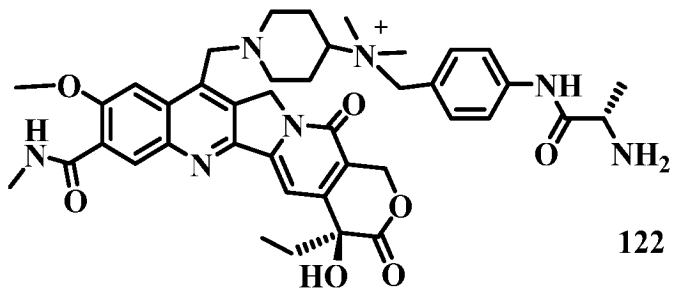
【０６２６】

化合物１２０（２３８ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、化合物６（２００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いでトリエチルアミン（６３μＬ、０．４５ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を１時間続けた。反応物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（ギ酸を含むアセトニトリル／水、φ＝５ｃｍ、ｖ＝３０ｍＬ／分、４５分間で１００％水から５０％水）により精製して、化合物１２１を黄色の固体として得た（２４２ｍｇ、収率５５％）。ESI-MS m/z計算値 $C_{46}H_{58}N_7O_9M^+$: 852.4291; 測定値 852.4355。

【０６２７】

実施例１５４；Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－アミノプロパンアミド）ベンジル）－１－（（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－８－（メチルカルバモイル）－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］－インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム、トリフルオロ酢酸塩（１２２）の合成

【化２１４】



122

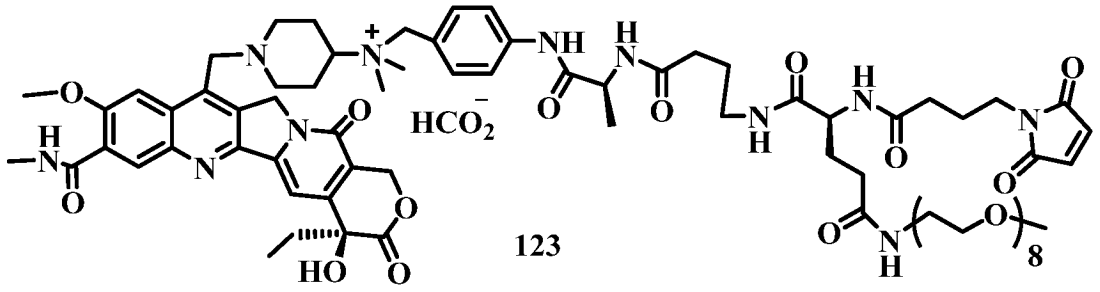
【０６２８】

化合物１２１（９５ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）をジクロロメタンとトリフルオロ酢酸の混合物（２ｍＬ／６ｍＬ）に溶解し、室温で３０分間撹拌した。混合物をトルエン（１０ｍＬ）で希釈し、次いで濃縮し、真空ポンプで乾燥させて、化合物１２２（１０８ｍｇ、収率１００％）を黄色固体として得た。ESI-MS m/z計算値 C41H50N7O7 M+: 752.3766; 測定値 752.3710。

【０６２９】

実施例１５５；Ｎ－（４－（（３０Ｓ，３８Ｓ）－３０－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－３８－メチル－２７，３１，３６－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３２，３７－トリアザノナトリアコンタンアミド）ベンジル）－１－（（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－８－（メチルカルバモイル）－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウムギ酸塩（１２３）の合成

【化２１５】



123

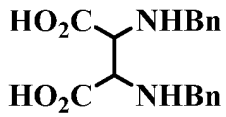
【０６３０】

化合物１２２（６０ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）および化合物１９（６０ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、約０℃に冷却し、次いでＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２１μＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。追加した。反応物を室温に温め、２時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水、φ＝３ｃｍ、ｖ＝２０ｍＬ／分、４５分間で１００％水から５０％水）によって精製した。化合物１２３（３８．５ｍｇ、収率４１％）を得た。ESI-MS m/z計算値C75H106N11O21 M+: 1496.7559; 測定値 1496.7595。

【０６３１】

実施例１５６；メソ－２，３－ビス（ベンジルアミノ）コハク酸（１２４）の合成

【化２１６】



124

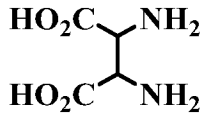
【０６３２】

メソ-2,3-ジブロモコハク酸(50g、181mmol)のEtOH(400mL)溶液に、ベンジルアミン(150mL)を滴下した。添加終了後、混合物を９０℃に加熱し、一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。６Ｎ ＨＣｌをｐＨ４に達するまで添加すると、白色の沈殿物が得られた。沈殿物を濾過し、水ですすぎ、乾燥させて、メソ-2,3-ビス(ベンジルアミノ)コハク酸(50g、152mmol、84%)を得た。

【０６３３】

実施例１５７；メソ－２，３－ジアミノコハク酸（１２５）の合成

【化２１７】



125

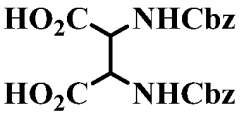
【０６３４】

メソ-2,3-ビス(ベンジルアミノ)コハク酸(18g、55mmol)のAcOH(100mL)およびHCl(100mL)溶液に、Pd/C(3g、10wt%)を添加し、混合物を１気圧の水素雰囲気下、５０℃で４８時間撹拌した。触媒を濾過により除去し、水で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣を１Ｎ ＮａＯＨ（２００ｍＬ）に溶解した。酢酸をｐＨ５に達するまで添加すると、白色の沈殿物が得られた。沈殿物を濾過し、水ですすぎ、乾燥させて、メソ-2,3-ジアミノコハク酸(8.7g、〉１００%)を得た。

【０６３５】

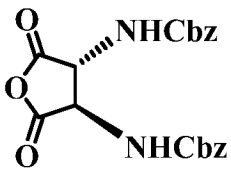
実施例１５８；メソ－２，３－ビス（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）コハク

酸（１２６）の合成
【化２１８】



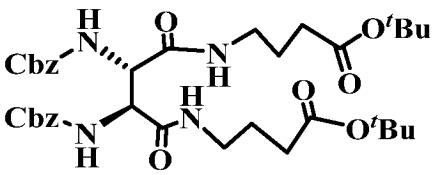
126

【０６３６】
メソ-2,3-ジアミノコハク酸(31.74g、２１４mmol)のTHF(２２０mL)および4N NaOH(２１４mL)溶液に、クロロギ酸ベンジル(６１mL、４２８mmol)を0℃で滴下した。添加の完了後、混合物を室温まで温め、２時間撹拌した。反応物を水（１６００mL）で希釈し、酢酸エチル（２×１５００mL）で洗浄した。水層を分離し、ｐＨ２に達するまで濃ＨＣｌで酸性化した。得られた溶液を１時間撹拌し、５℃で放置すると、白色の沈殿物が得られた。沈殿物を濾過し、水ですすぎ、乾燥させて、メソ-2,3-ビス(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)コハク酸(52.2g、１２５mmol、５９%)を得た。
【０６３７】
実施例１５９；ジベンジル（（３Ｒ，４Ｓ）－２，５－ジオキソテトラヒドロフラン－３，４－ジイル）－ジカルバメート（１２７）の合成
【化２１９】



127

【０６３８】
メソ-2,3-ビス(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)コハク酸(5.0g、１２mmol)のAc2O(37.5mL)中溶液を20分間還流し、冷却し、濃縮して無水物を得た。ジアステレオマー混合物をCHCl3 (37 mL)で処理し、不溶性メソ異性体を濾過し、濾液を石油エーテルで処理して、ジベンジル((3R,4S)-2,5-ジオキソテトラヒドロフラン-3,4-ジイル)ジカルバメート (ラセミ混合物、2.0 g、5 mmol、４２%)の結晶を得た。
【０６３９】
実施例１６０；ジ－ｔｅｒｔ－ブチル４，４’－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ビス（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）スクシニル）ビス（アザンジイル））ジブタノエート（１２８）の合成
【化２２０】



128

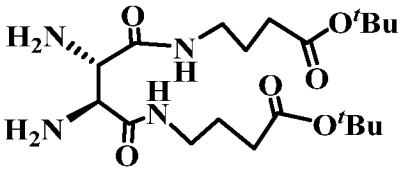
【０６４０】
約０℃で、ジベンジル ((3S, 4S)-2,5-ジオキソテトラヒドロフラン-3,4-ジイル)ジカルバメート (200 mg、0.5 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、アミノ酪酸 tert-ブチル (80 mg、０．５mmol）を添加した。混合物を０℃で３０分間、次いで室温で３０分間撹拌した。反応溶液を約０℃に再冷却し、続いてＤＩＰＥＡ（６４mg、０．５mmol）、アミノ酪酸ｔｅｒｔ－ブチル（８０mg、０．５mmol）およびＨＡＴＵ（１９０mg、０．５mmol）を加えた。反応混合物を室温に温め、２時間撹拌し、次いでジクロロメタン（５０mL）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ３（２０mL）、水（１０mL

）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／ＭｅＯＨ＝１００：０から１０：１）によって精製して、表題化合物（２６２ｍｇ、収率７５％）を得た。 MS-ESI m/z計算値 C36H50N4O10 [M+H]+6: 99.35; 測定値, 699.35。

【０６４１】

実施例１６１；ジ－ｔｅｒｔ－ブチル　４，４’－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジアミノスクシニル）ビス（アザンジイル））－ジブタノエート（１２９）の合成

【化２２１】



129

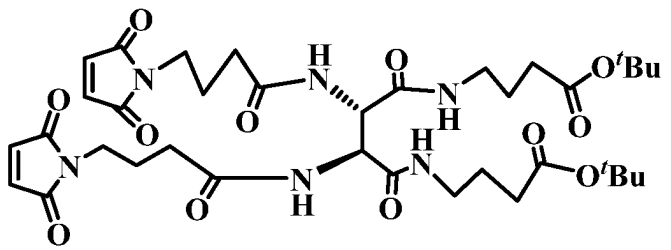
【０６４２】

上記化合物（１００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びメタノール（５ｍＬ）中の１０％パラジウム炭素（１０ｍｇ）の混合物を水素（５ｐｓｉ）下で一晩撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、精製せずに次の工程に使用する無色油状の表題化合物を得た（６１ｍｇ、収率１００％）。MS-ESI m/z計算値 $C_{20}H_{38}N_4O_6[M+H]^+$: 431.28; 測定値, 431.28。

【０６４３】

実施例１６２；ジ－ｔｅｒｔ－ブチル　４，４’－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ビス（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）スクシニル）ビス（アザンジイル））ジブタノエート（１３０）の合成

【化２２２】



130

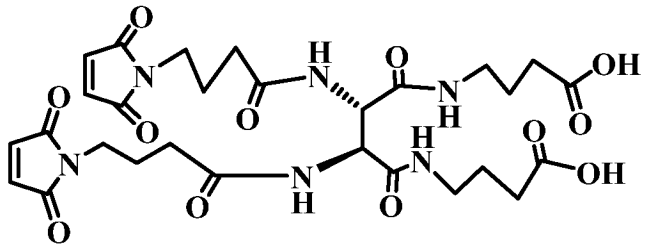
【０６４４】

化合物１２９（６１ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のエタノール（５ｍＬ）及びＰＢＳ（０．１Ｍ、ｐＨ７．５、１．０ｍＬ）の混合物溶液に、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタノエート（１１８ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を一晩撹拌し、濃縮し、シリカゲルカラム（ジクロロメタン／ＭｅＯＨ＝１００：０から１０：１）で精製して、表題化合物を得た（６５ｍｇ、収率６０％）。MS-ESI m/z計算値 $C_{37}H_{56}N_6O_{12}[M+H]^+$: 777.40; 測定値, 777.41。

【０６４５】

実施例１６３；４，４’－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ビス（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）スクシニル）ビス（アザンジイル））ジブタン酸（１３１）の合成

【化２２３】



131

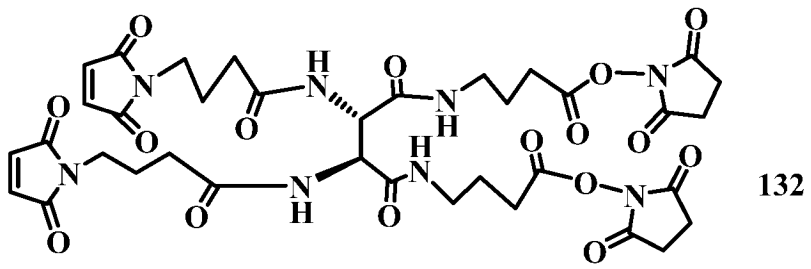
【０６４６】

化合物１３０（６５ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（６ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）で２時間処理した。反応混合物をトルエン（５ｍＬ）で希釈し、濃縮して、表題化合物を得た（５３ｍｇ、収率１００％）。 MS-ESI m/z計算値 $C_{28}H_{36}N_6O_{12}[M+H]^+$:649.24; 測定値, 649.24。

【０６４７】

実施例１６４；ビス（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）４，４’－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２，３－ビス（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）スクシニル）ビス（アザンジイル））ジブタノエート（１３２）の合成

【化２２４】



132

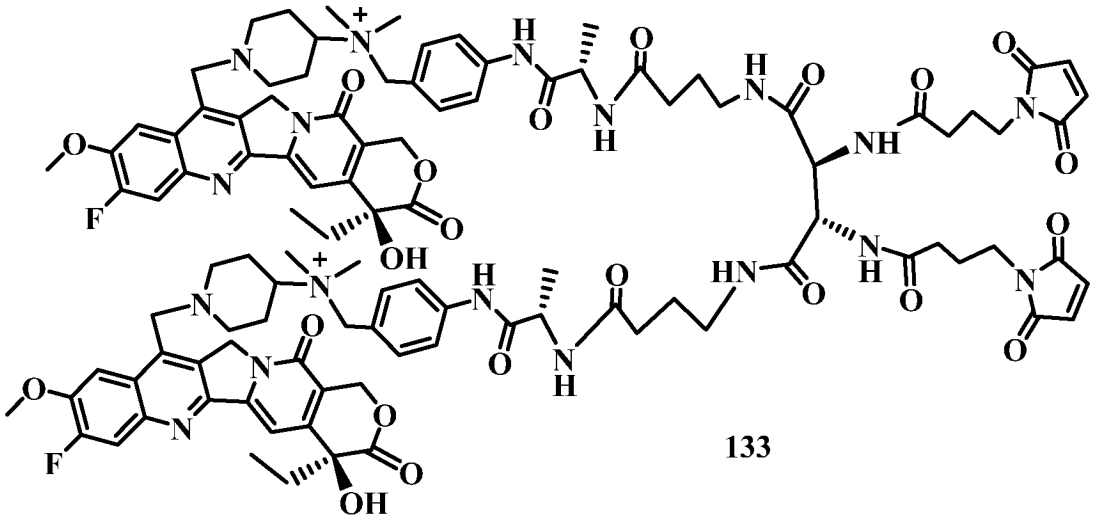
【０６４８】

化合物１３１（１．１０ｇ、１．６９ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（３０ｍＬ）に、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（１－ヒドロキシピロリジン－２，５－ジオン）（０．５８ｇ、５．０８ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ・ＨＣｌ（１．２５ｇ，６．５４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を一晩撹拌し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ（1：１０）で溶出するシリカゲルカラムで精製して、表題化合物（１．３０ｇ、収率９１％）を得た。ESI-MS m/z 計算値$C_{36}H_{42}N_8O_{16}[M + H]^+$: 843.27, 測定値 843.50。

【０６４９】

実施例１６５；（Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－（（（（（２Ｓ，１０Ｓ，１１Ｓ，１９Ｓ）－１０，１１－ビス（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２，１９－ジメチル－４，９，１２，１７－テトラオキソ－３，８，１３，１８－テトラアザコサン－１，２０－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４，１－フェニレン））ビス（メチレン））ビス（１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム）（１３３）の合成

【化２２５】



133

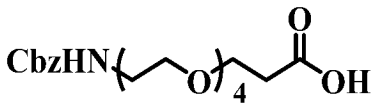
【０６５０】

化合物２４（９４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及び化合物１３２（５５ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（５ｍＬ）に溶解し、約０℃に冷却し、次いでＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８４μＬ、０．４８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温に温め、２時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物１３３（２３ｍｇ、収率１９％）を得た。ESI-MS m/z計算値 $C_{106}H_{124}F_2N_{18}O_{22}$ M^{2+}: 1019.46; 測定値 1019.50。

【０６５１】

実施例１６６；３－オキソ－１－フェニル－２，７，１０，１３，１６－ペンタオキサ－４－アザノナデカン－１９－オイン酸（１３４）の合成

【化２２６】



134

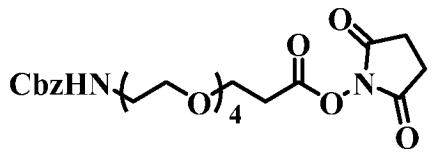
【０６５２】

５００ｍＬフラスコ中で、H2N-PEG4-CH2CH2CO2H(3.0 g, 11.3 mmol, 1.0当量)およびＫ２ＣＯ３(4.7 g, 33.93 mmol, 3.0 eq.)を５０ｍＬの水に溶解し、氷水浴上で冷却し、５０ｍＬのＴＨＦ中のＣｂｚＣｌ(2.50 g, 14.7 mmol, 1.3当量)を滴下した。反応物を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物を１Ｎ ＫＨＳＯ４でｐＨ４～５に調整し、ジクロロメタン(200 mL×1, 100 mL×3)で抽出し、水（５００ｍＬ）およびブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣を集め、少量のジクロロメタンに溶解し、次いでシリカゲルカラムに負荷し、２～４％ＭｅＯＨ／ジクロロメタンで溶出し、画分を合わせて濃縮して、３．８ｇの無色油を得た（収率８４％）。 ESI-MS m/z計算値 C19H29NO8 [M + H]+: 400.2, 測定値: 400.2。

【０６５３】

実施例１６７；２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　３－オキソ－１－フェニル－２，７，１０，１３，１６－ペンタオキサ－４－アザノナデカン－１９－オエート（１３５）の合成

【化２２７】



135

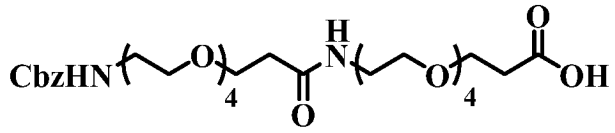
【０６５４】

CbzHN-PEG４-CH２CH２CO２H (3.8 g, 9.5 mmol, 1.0 eq.)の乾燥ジクロロメタン50 mL溶液に、N-ヒドロキシスクシンイミド(1.3 g、11.4 mmol、1.2当量)およびEDC・ＨＣｌ(9.1 g, 47.5 mmol, 5.0 eq.)を加えた。反応物を室温で一晩撹拌し、次いで水(50mL×2)、ブライン(100mL×1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物を次のステップで直接使用した。 ESI-MS m/z計算値C23H32N2O10[M + H]+: 497.2, 測定値: 497.2。

【０６５５】

実施例１６８；３，１９－ジオキソ－１－フェニル－２，７，１０，１３，１６，２３，２６，２９，３２－ノナオキサ－４，２０－ジアザペンタトリアコンタン－３５－酸（１３６）の合成

【化２２８】



136

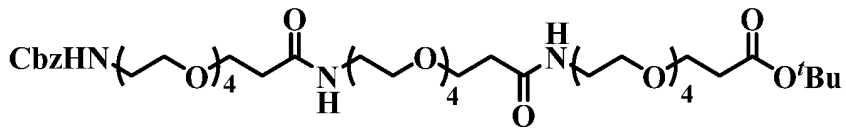
【０６５６】

３００mＬフラスコ中で、H2N-PEG4-CH2CH2CO2H (2.6 g, 9.5 mmol, 1.0 eq.)およびK2CO3 (3.9 g, 28.5 mmol, 3.0 eq.)を水４０mＬに溶解し、氷水浴で冷却し、ＴＨＦ４０mＬ中の上記粗Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル溶液（３．８ｇ、９．５mmｏｌ）を滴下し、混合物を室温に温め、一晩撹拌した。反応混合物を１ＮＫＨＳＯ４を使用してｐＨ４～５に調整し、ジクロロメタン（１５０mＬ×１、１００mＬ×２）で抽出し、水（２００mＬ）およびブライン（２００mＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。と集中してしまいました。残渣を少量のジクロロメタンに溶解し、シリカゲルカラムに負荷し、４～６％ＭｅＯＨ／ジクロロメタンで溶出して、無色の油（４．９１ｇ、収率８０％）を得た。ESI-MS m/z計算値 C30H50N2O13 [M + H]+: 646.3, 測定値: 646.3。

【０６５７】

実施例１６９；ｔｅｒｔ－ブチル　３，１９，３５－トリオキソ－１－フェニル－２，７，１０，１３，１６，２３，２６，２９，３２，３９，４２，４５，４８－トリデカオキサ－４，２０，３６－トリアザヘンペンタコンタン－５１－オエート（１３７）の合成

【化２２９】



137

【０６５８】

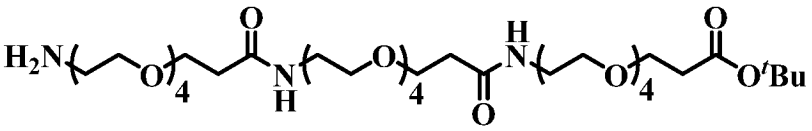
H2N-PEG4-CH2CH2CO2tBu (0.48 g, 1.5 mmol, 1.0 eq.)を３mＬのＤＭＦに溶解し、氷／水浴上で冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA) (0.78 g, 6.0 mmol, 4.0 eq.)を滴下し、続いて７mＬのＤＭＦ中の化合物１３６ (0.97 g, 1.5 mmol, 1.0 eq.)の溶液およびＨＡＴＵ(1.72 g, 4.5 mmol, 3.0 eq.)を滴下した。反

応物を氷浴上で２時間撹拌し、水１００ｍＬで希釈し、ジクロロメタン（１００ｍＬ×３）で抽出し、１ＮＫＨＳＯ４（２００ｍＬ）、飽和重炭酸ナトリウム（２００ｍＬ）、およびブライン（２００ｍＬ）で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を少量のジクロロメタンに溶解し、シリカゲルカラムに負荷し、０～５％ＭｅＯＨ／ジクロロメタンで溶出した。画分を合わせ、濃縮して、1.22gの淡黄色油を得た(収率86％)。 ESI-MS m/z計算値C45H79N3O18 [M + H]+: 950.5, 測定値: 950.5。

【０６５９】

実施例１７０；ｔｅｒｔ－ブチル　１－アミノ－１５，　３１－ジオキソ－３，６，９，１２，１９，２２，２５，２８，３５，３８，４１，４４－ドデカオキサ－１６，３２－ジアザヘプタテトラコンタン－４７－オエートの合成（１３８）

【化２３０】



138

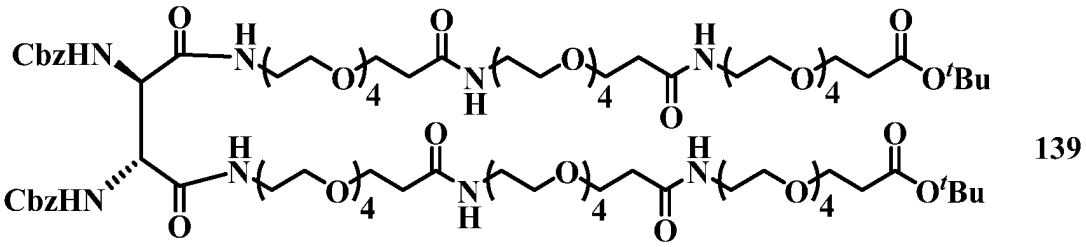
【０６６０】

化合物１３７（１．２２ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液をＰｄ／Ｃ（５％湿潤、５００ｍｇ）とともに１ａｔｍのＨ２下で２時間撹拌した。次いで、反応物をセライトで濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。濾液および洗浄液を合わせ、濃縮して、淡黄色油状物(1.04g、収率100％)を得た。ESI-MS m/z計算値 C37H73N3O16 [M + H]+ : 816.5, 測定値: 816.5。

【０６６１】

実施例１７１；（５０Ｒ，５１Ｒ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル　５０，５１－ビス（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－１７，３３，４９，５２，６８，８４－ヘキサオキソ－４，７，１０，１３，２０，２３，２６，２９，３６，３９，４２，４５，５６，５９，６２，６５，７２，７５，７８，８１，８８，９１，９４，９７－テトラコサオキサ－１６，３２，４８，５３，６９，８５－ヘキサアザヘクタン－１，１００－ジオエート（１３９）の合成

【化２３１】



139

【０６６２】

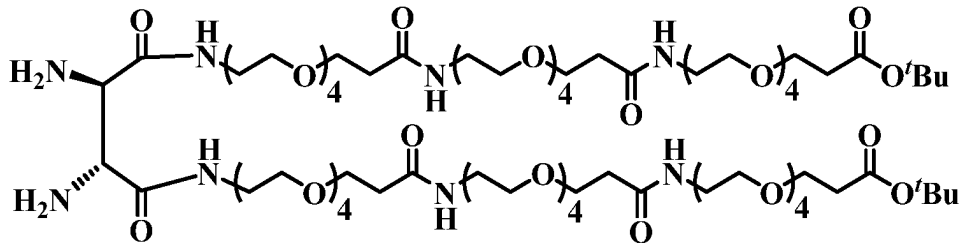
化合物１２７（０．２６ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（１０ｍＬ）に、化合物１３８（１．０４ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（５ｍＬ）を加え、続いてＤＭＡＰ（０．２３ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ・ＨＣｌ（０．３６ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を一晩撹拌し、濃縮し、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１：１０）で溶出するシリカゲルカラムで精製して、化合物１３９（０．８１ｇ、収率６３％）を得た。 ESI-MS m/z計算値 $C_{94}H_{162}N_8O_{38}[M+2H]^{2+}$: 1006.55; 測定値 1006.70。

【０６６３】

実施例１７２；（５０Ｒ，５１Ｒ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル　５０，５１－ジアミノ－１７，３３，４９，５２，６８，８４－ヘキサオキソ－４，７，１０，１３，２０，２３，２６，２９，３６，３９，４２，４５，５６，５９，６２，６５，７２，７５，７８，８

１，８８，９１，９４，９７－テトラコサオキサ－１６，３２，４８，５３，６９，８５－ヘキサアザヘクタン－１、１００－ジオエート（１４０）の合成

【化２３２】



140

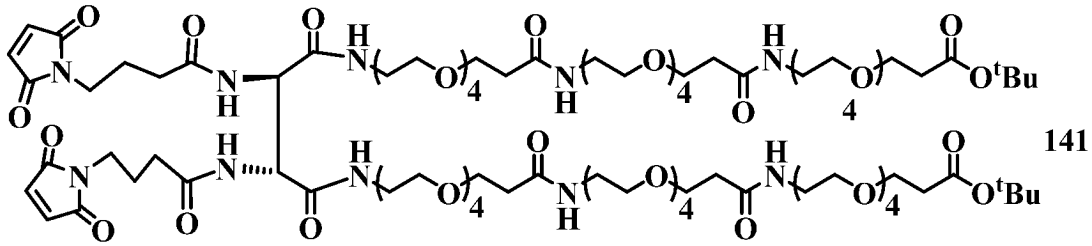
【０６６４】

化合物１３９（０．８１ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ溶液（５ｍＬ）に、１０％Ｐｄ／Ｃ（１００ｍｇ、５重量％）を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で１８時間撹拌した。次いで、Ｐｄ／Ｃ触媒をセライトでの濾過により除去し、フィルターケーキをＭｅＯＨで洗浄した。濾液及び洗浄液を合わせ、濃縮して、化合物１４０を得た（０．７０ｇ、収率１００％）。ESI-MS m/z計算値 $C_{78}H_{150}N_8O_{34}[M+2H]^{2+}$: 872.52; 測定値 872.55。

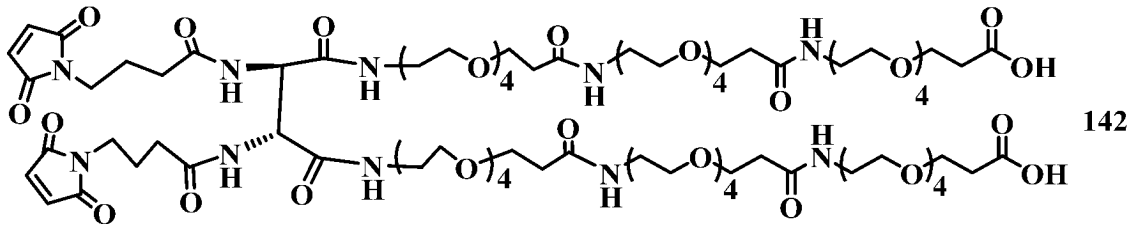
【０６６５】

実施例１７３；（５０Ｒ，５１Ｒ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル　５０，５１－ビス（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－１７，３３，４９，５２，６８，８４－ヘキサオキソ－４，７，１０，１３，２０，２３，２６，２９，３６，３９，４２，４５，５６，５９，６２，６５，７２，７５，７８，８１，８８，９１，９４，９７－テトラコサオキサ－１６，３２，４８，５３，６９，８５－ヘキサアザヘクタン－１，１００－ジオエート（１４１）及び（５０Ｓ，５１Ｓ）－５０，５１－ビス（４－（２，５）－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－１７，３３，４９，５２，６８，８４－ヘキサオキソ－４，７，１０，１３，２０，２３，２６，２９，３６，３９，４２，４５，５６，５９，６２，６５，７２，７５，７８，８１，８８，９１，９４，９７－テトラコサオキサ－１６，３２，４８，５３，６９，８５－ヘキサアザヘクタン－１，１００－ジオエート（１４２）の合成

【化２３３】



141



142

【０６６６】

４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタン酸（０．１７ｇ、１．００ｍｍｏｌ）及び化合物１４０（０．７０ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の

ＤＭＦ溶液（５ｍＬ）に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．８８ｍＬ、５ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１．９０ｇ、１２．５６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を一晩撹拌し、濃縮し、１～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出するシリカゲルカラムで精製して、化合物１４１を油状物として得た（０．５４８ｇ、収率６６％）。ESI-MS m/z計算値 $C_{94}H_{166}N_{10}O_{40}[M+2H]^{2+}$: 2075.1264; 測定値 2075.1350。

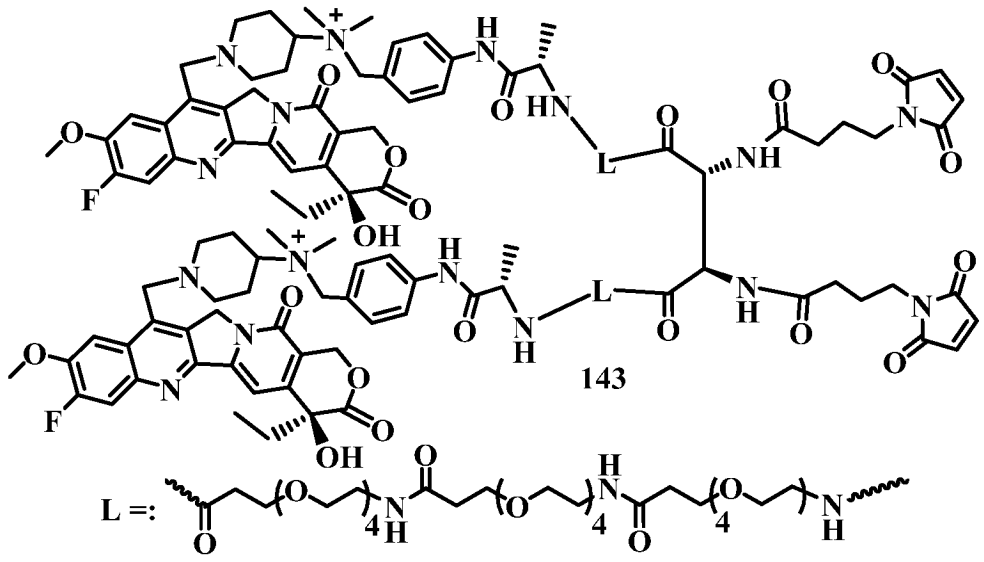
【０６６７】

化合物１４１（０．５４ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（２．５ｍＬ）で処理した。混合物を室温で３０分間撹拌し、トルエン（２０ｍＬ）で希釈し、濃縮して表題化合物１４２を得て（０．４８８、収率９６％）、これを更に精製せずに、次のステップに使用した。ESI-MS m/z計算値 $C_{86}H_{149}N_{10}O_{40}[M+H]^{+}$: 1961.9933; 測定値 1961.9987。

【０６６８】

実施例１７４；（Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－（（（（（２Ｓ，５３Ｓ，５４Ｓ，１０５Ｓ）－５３，５４－ビス（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２，１０５－ジメチル－４，２０，３６，５２，５５，７１，８７，１０３－オクタオキソ－７，１０，１３，１６，２３，２６，２９，３２，３９，４２，４５，４８，５９，６２，６５，６８，７５，７８，８１，８４，９１，９４，９７，１００－テトラコサオキサ－３，１９，３５，５１，５６，７２，８８，１０４－オクタアザヘキサヘクタン－１，１０６－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４，１－フェニレン））ビス（メチレン））ビス（１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム）（１４３）の合成

【化２３４】



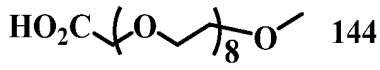
【０６６９】

化合物２４（４７ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）及び化合物１４２（５９ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（５ｍＬ）に溶解し、約０℃に冷却し、次いでＥＤＣ（２３．１ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２１μＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温まで温め、２時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物１４３を得た（３６ｍｇ、収率３６％）。ESI-MS m/z: M^{2+} 計算値 $C_{164}H_{238}F_2N_{22}O_{50}$: 1675.8279; 測定値 1675.8392。

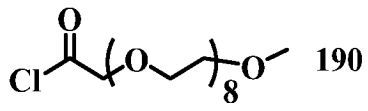
【０６７０】

実施例１７５；２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサオクタコ

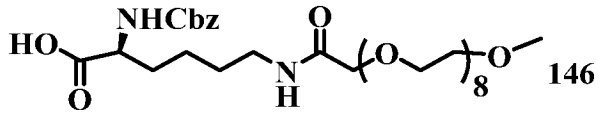
サン－２８－酸（１４４）の合成
【化２３５】



【０６７１】
ｔｅｒｔ－ブチル　２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサオクタコサン－２８－オネート（２１０ｇ、４２２ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（４００ｍＬ）及び無水ギ酸（１Ｌ）に溶解した。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。全ての揮発性物質を真空下で除去し、表題化合物を黄色の油として得た（２００ｇ、収率＞１００％）。
【０６７２】
実施例１７６；２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサオクタコサン－２８－オイルクロリド（１４５）の合成
【化２３６】

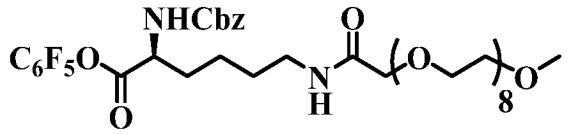


【０６７３】
２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサオクタコサン－２８－酸（１９８ｇ、４２２ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２．６Ｌ）に溶解した溶液に、$(COCl)_2$（２７５ｍＬ）及びＤＭＦ（０．５ｍＬ）を室温で加えた。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。全ての揮発性物質を真空下で除去して、表題化合物を黄色の油として得た（２１０ｇ、収率＞１００％）。
【０６７４】
実施例１７７；（Ｓ）－３４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザペンタトリアコンタン－３５－酸（１４６）の合成
【化２３７】



【０６７５】
ＺＬ－Ｌｙｓ－ＯＨ（２３６ｇ、８４４ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（８９．５ｇ、８４４ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（３３．８ｇ、８４４ｍｍｏｌ）を水（１．６Ｌ）に溶解した。氷塩浴を使用して、混合物を０℃で冷却し、これに２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサオクタコサン－２８－オイルクロリド（２１０ｇ、４２２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１６０ｍＬ）を加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（１Ｌ）で希釈した。水層を分離し、氷冷下で濃ＨＣｌをｐＨ３に達するまで加えた。ジクロロメタンで抽出した後、有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して、表題化合物を黄色油として得た（２９０ｇ、収率９７％）。
【０６７６】
実施例１７８；（Ｓ）－ペルフルオロフェニル　３４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザペンタトリアコンタン－３５－オエート（１４７）の合成

【化２３８】



147

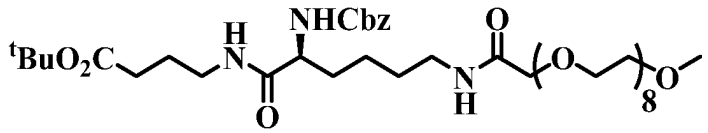
【０６７７】

化合物１４６（１８３ｇ、２６０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（２Ｌ）に、ペンタフルオロフェノール（９５．４ｇ、５２０ｍｍｏｌ）及びＤＩＣ（１３１ｇ、１．０４ｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、次いで濃縮して、粗製の表題生成物（４３０ｇ）を得た。

【０６７８】

実施例１７９；（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタン－４０－オエート（１４８）の合成

【化２３９】



148

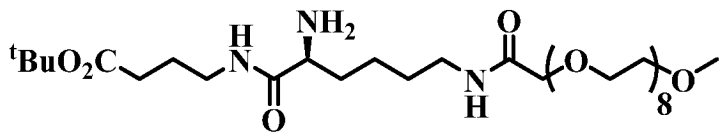
【０６７９】

４－アミノブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６２．０ｇ、３９０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１．５Ｌ）に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１３４ｇ、１．０４ｍｏｌ）を０℃で加えた。次いで、化合物１４７（４３０ｇ、粗製）を１０～２０℃で加え、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。ＤＭＦを真空下で除去し、残渣をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。水相をジクロロメタンで逆抽出した。合わせた有機相を０．２Ｎ　ＨＣｌ及びブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（２５％ＥｔＯＡｃ／ＰＥから純粋なＥｔＯＡｃ、次いで０から５％ＭｅＯＨ／ジクロロメタン）により、表題化合物を黄色の油として得た（１８０ｇ、収率８２％）。

【０６８０】

実施例１８０；（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３４－アミノ－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタン－４０－オエート（１４９）の合成

【化２４０】



149

【０６８１】

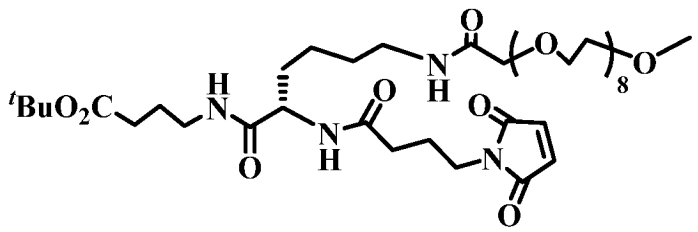
化合物１４８（７８．０ｇ、９２．３ｍｍｏｌ，１．０当量）のＭｅＯＨ溶液（５００ｍＬ）に、Ｐｄ／Ｃ（１３ｇ、１０％Ｐｄ／Ｃ、５０％湿潤）を加えた。混合物を１気圧のH_2下、室温で一晩水素化し、次いで濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（０～２０％ＭｅＯＨ／ジクロロメタン）によって精製して、表題化合物を緑がかった黄色の油として得た（７０．２ｇ、収率９２％）。

【０６８２】

実施例１８１．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２８，３５－ジオキソ－２，５

，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタン－４０－オエート（１５０）の合成

【化２４１】



150

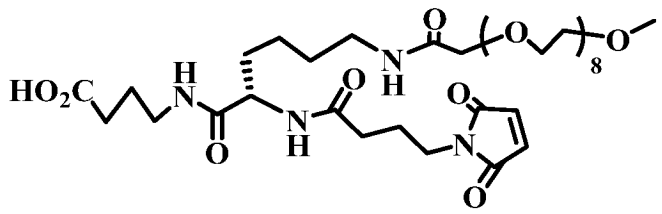
【０６８３】

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３４－アミノ－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタン－４０－オエート（１４９、０．９３ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の９５％ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）及びNaH_2PO_4溶液（０．１Ｍ、ｐＨ５．０、１０ｍＬ）に、Ｎ－スクシンイミジル４－マレイミド－ブチレート（０．５０ｇ，１．７７ｍｍｏｌ，１．５当量）を加えた。混合物を一晩撹拌し、次いで濃縮し、水（５０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（８０ｍＬ×３）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（２５：１ジクロロメタン／メタノール）によって精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た（０．８２ｇ、収率８０％）。ESI MS m/z 877.52 ($[M+H]^+$)。

【０６８４】

実施例１８２；（Ｓ）－３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタン－４０－酸（１５１）の合成

【化２４２】



151

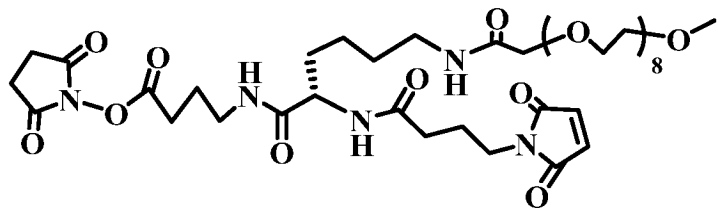
【０６８５】

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタン－４０－オエート（０．８２ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）をＨＣＯＯＨ（５０ｍＬ）に溶解し、室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、トルエンと２回共蒸発させ、残留物を真空ポンプ上に置き、表題化合物を得た（０．８０ｇ、粗生成物）。ESI MS m/z 820.45 ($[M+H]^+$)。

【０６８６】

実施例１８３；（Ｓ）－２，５－ジオキソピロリジン－１－イル３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタン－４０－オエート（１５２）の合成

【化２４３】



152

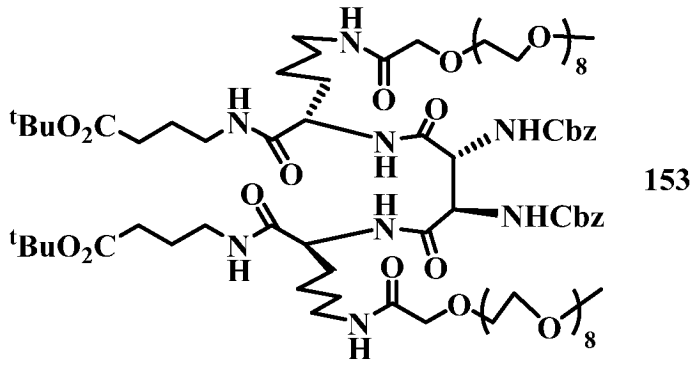
【０６８７】

（Ｓ）－３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタン－４０－酸（０．８０ｇ、粗製、０．９４ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（５．０ｍＬ）に、ＮＨＳ（０．１２ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ・ＨＣｌ（０．２７ｇ、１．４１ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で２時間撹拌し、次いで水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（１０～５０％酢酸エチル／石油エーテル）で精製して、無色の油状化合物を得た（０．６７ｇ、収率７８％）。ESI MS m/z 918.55 ([M+H]$^+$)。

【０６８８】

実施例１８４；（７Ｓ，１０Ｒ，１１Ｒ，１４Ｓ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル　１０，１１－ビス（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－６，９，１２，１５－テトラオキソ－７，１４－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）－５，８，１３，１６－テトラアザコサン－１，２０－二酸（１５３）の合成

【化２４４】



153

【０６８９】

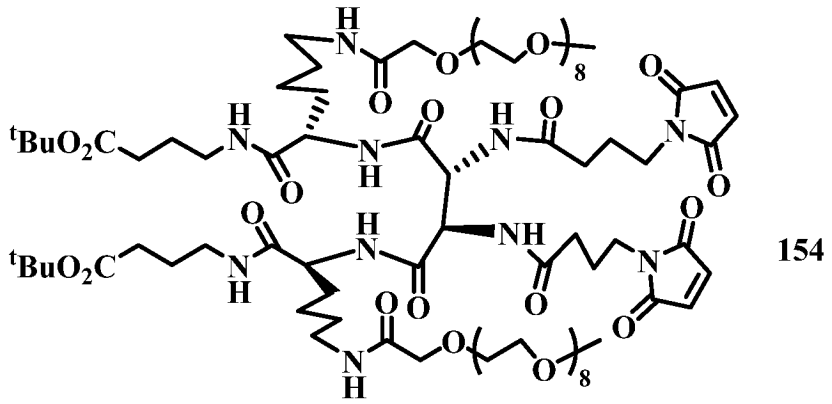
化合物１２７（０．８５ｇ、２．００ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（１０ｍＬ）に、化合物１４９（３．２０ｇ、４．５０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（１０ｍＬ）、ＤＭＡＰ（１．５０ｇ、１２ｍｍｏｌ）、及びＥＤＣ・ＨＣｌ（２．３ｇ、１２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を一晩撹拌し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製し、ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ（１：１０）で溶出して、化合物１５３（３．３３ｇ、収率８８％）を得た。ESI-MS m/z 計算値 $C_{86}H_{146}N_8O_{32}[M+2H]^{2+}$: 902.50; 測定値 902.55。

【０６９０】

実施例１８５；（７Ｓ，１０Ｒ，１１Ｒ，１４Ｓ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル　１０，１１－ビス（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－６，９，１２，１５－テトラオキソ－７、１４－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコン

タン－３３－イル）－５，８，１３，１６－テトラアザイコサン－１，２０－ジオエート（１５４）の合成

【化２４５】



154

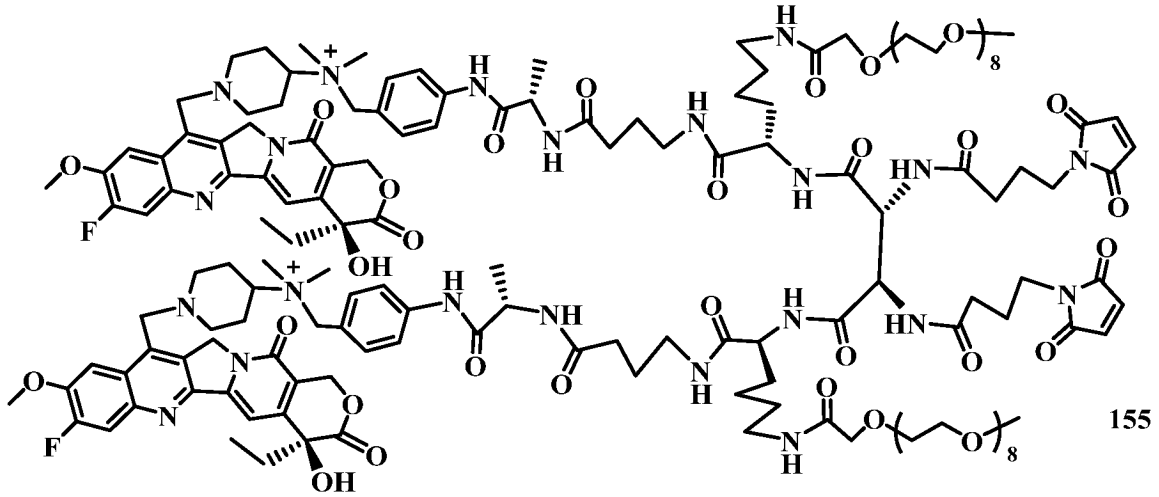
【０６９１】

ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の化合物１５３（３．３３ｇ、１．７６ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（５重量％、０．１０ｇ）の混合物を1 atm H2圧下で一晩水素化し、次いでセライト（濾過助剤）で濾過した。濾液を濃縮し、ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、これにＥＤＣ・ＨＣｌ（１．００ｇ、５．２８ｍｍｏｌ）および４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタン酸(1.84g、5.28mmol)を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（1:4 ＭｅＯＨ／ジクロロメタン）によって精製して、油を得た（２．５６ｇ、収率７８％）。ESI-MS m/z計算値 C86H148N10O34 [M+2H]2+ : 933.51; 測定値 933.55。

【０６９２】

実施例１８６；（Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－（（（（（２Ｓ，１０Ｓ，１３Ｒ，１４Ｒ，１７Ｓ，２５Ｓ）－１３，１４－ビス（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２，２５－ジメチル－４，９，１２，１５，１８，２３－ヘキサオキソ－１０，１７－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７、２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）－３，８，１１，１６，１９，２４－ヘキサアザヘキサ－コサン－１、２６－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４，１－フェニレン））ビス（メチレン））ビス（１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム）ホルメート（１５５）の合成

【化２４６】



155

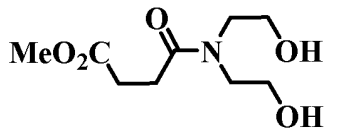
【０６９３】

化合物１５４（１．００ｇ、０．５３６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）およびギ酸（５ｍＬ）中の混合物を室温で２４時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣をDMA(5mL)に溶解し、これに化合物24 (0.64g、0.89mmol)、トリエチルアミン(0.15mL、1.07mmol)およびHATU(0.41g、1.07mmol)を加え、室温で16時間撹拌した。溶媒を高真空下で除去した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（ギ酸を含むアセトニトリル／水）（アセトニトリル／水）によって精製して、表題化合物１５５（１．０６ｇ 、収率６３％）を得た。ESI-MS m/z計算値C156H220F2N22O44 M2+:1571.78; 測定値 1571.78。

【０６９４】

実施例１８７；４－（ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－４－オキソブタン酸メチル（１５６）の合成

【化２４７】



156

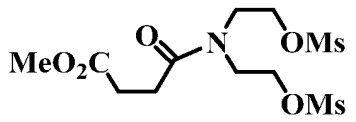
【０６９５】

無水トルエン（500 mL）とピリジン（50 mL）の混合物中のコハク酸ジメチル（20.0 g、136.9 mmol）およびジヒドロキシエチルアミン（7.20 g、68.7 mmol）を150℃で28時間加熱した。混合物を濃縮し、５～２５％酢酸エチル／ジクロロメタンで溶出するシリカゲルカラムで精製して、表題化合物（１２．５ｇ、収率８３％）を得た。ESI-MS m/z 242.42 ([M + Na] +)。

【０６９６】

実施例１８８；４－（ビス（２－（（メチルスルホニル）オキシ）エチル）アミノ）－４－オキソブタン酸メチル（１５７）の合成

【化２４８】



157

【０６９７】

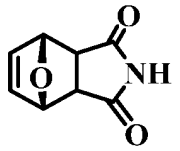
無水ピリジン（３５０ｍＬ）中の４－（ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－４－

オキソブタン酸メチル（１２．０ｇ、４９．５６ｍｍｏｌ）に、塩化メタンスルホニル（２０．０ｇ、１７５．４ｍｍｏｌ）を加えた。一晩撹拌した後、混合物を濃縮し、酢酸エチル（３５０ｍＬ）で希釈し、冷１Ｍ NaH_2PO_4（２×３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た（約１８．８ｇ、収率〉１００％）。粗生成物を更に精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 376.06 ($[M+H]^+$)。

【０６９８】

実施例１８９；３，６－エンドキソ－Δ－テトラヒドロフタルイミド（１５８）の合成

【化２４９】



158

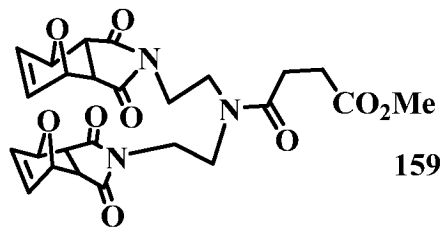
【０６９９】

マレイミド（１０．０ｇ、１０３．０ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（２００ｍＬ）に、フラン（１０．０ｍＬ、１３７．４ｍｍｏｌ）を加えた。１Ｌオートクレーブボンベ中で、混合物を１００℃で８時間加熱した。ボンベを室温に冷却し、固体をＭｅＯＨですすぎ、濃縮し、酢酸エチル／ヘキサン中で結晶化させて、１６．７ｇ（９９％）の表題化合物を得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$): 11.12 (s, 1H), 6.68-6.64 (m, 2H), 5.18-5.13 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H); ESI-MS m/z 188.04 ($[M+Na]^+$)。

【０７００】

実施例１９０；メチル４－（（２－（（３ａＲ，４Ｒ，７Ｓ，７ａＳ）－１，３－ジオキソ－３ａ，４，７，７ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－４，７－エポキシイソインドール－２（３Ｈ）－イル）エチル）（２－（（４Ｒ，７Ｓ，７ａＳ）－１，３－ジオキソ－３ａ，４，７，７ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－４，７－エポキシイソインドール－２（３Ｈ）－イル）エチル）アミノ）－４－オキソブタン酸（１５９）の合成

【化２５０】



159

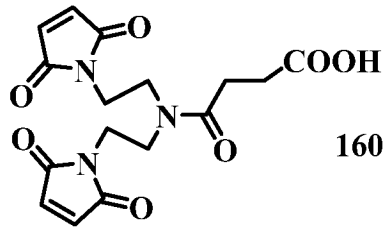
【０７０１】

４－（ビス（２－（（メチルスルホニル）オキシ）エチル）アミノ）－４－オキソブタンサンメチル（１５７、新たに製造、純度９０％、８．５ｇ、約２０ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（３５０ｍＬ）に、３，６－エンドキソ－Δ－テトラヒドロフタルイミド（１５８、１０．２ｇ、６１．８ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（８．０ｇ、７５．５ｍｍｏｌ）、及びヨウ化ナトリウム（０．３ｇ、２．０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮し、酢酸エチル（３５０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液（３００ｍＬ）、ブライン（３００ｍＬ）、及び１Ｍ NaH_2PO_4（３００ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、シリカゲルカラムに装填し、１０～３０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出して、表題化合物を得た（７．９ｇ、収率７７％）。ESI-MS m/z 536.4 ($[M+Na]^+$)。

【０７０２】

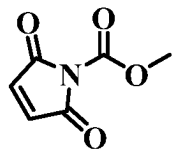
実施例１９１；４－（ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロー

ル－１－イル）エチル）アミノ）－４－オキソブタン酸（１６０）の合成
【化２５１】



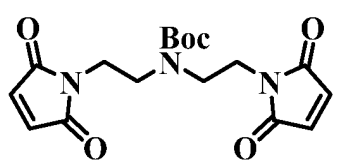
160

【０７０３】
１，２－ジクロロエタン（１５０ｍＬ）中の化合物１５９（３．０ｇ、５．８ｍｍｏｌ）及びトリメチルスタンナノール（４．８ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）を８０℃で８時間還流し、次いで室温まで冷却し、残渣を短シリカゲルカラムに通し、ジクロロメタン／ＭｅＯＨで溶出して、過剰の水酸化トリメチルスズを除去した。次いで、プールした画分を合わせ、濃縮し、ＤＭＡ及びトルエンで希釈し、１２０℃に加熱し、一晩撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムにロードし、５～１０％ＭｅＯＨ／ジクロロメタンで溶出して、表題化合物を得た（１．６２ｇ、収率７６％）。ESI-MS m/z 386.2 ($[M+Na]^+$)。
【０７０４】
実施例１９２；Ｎ－（メトキシカルボニル）マレイミド（１６１）の合成
【化２５２】



161

【０７０５】
マレイミド（１２．０ｇ、１２３．７ｍｍｏｌ）を２５０ｍＬ丸底フラスコ中で酢酸エチル（１５０ｍＬ）に溶解し、溶液を約０℃に冷却した。酢酸エチル（１０ｍＬ）中のＮ－メチルモルホリン（１４．１ｍＬ、１２．８ｇ、１２６．２ｍｍｏｌ）の溶液を１５分間かけて滴下した。クロロギ酸メチル（９．６０ｍＬ、１１．５ｇ、１２３．７ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（５０ｍＬ）を滴下し、溶液を室温まで温め、２時間撹拌した。溶液を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過した。上清を減圧下で濃縮して、表題化合物を固体として得た（１５．９ｇ、１０２．５ｍｍｏｌ、収率８２．９％）。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$）:δ６．８４（ｓ、２Ｈ）、３．９７（ｓ、３Ｈ）。
【０７０６】
実施例１９３；ｔｅｒｔ－ブチル ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）カルバメート（１６２）の合成
【化２５３】



162

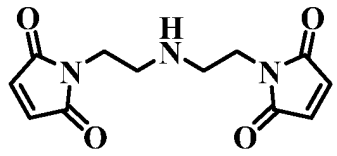
【０７０７】
ビス（２－アミノエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．００ｇ、１９．６８ｍ

ｍｏｌ）を、飽和ＮａＨＣＯ３溶液（８０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）の混合物に溶解し、０℃に冷却した。Ｎ－（メトキシカルボニル）マレイミド（６．２０ｇ、４０．００ｍｍｏｌ）を撹拌した溶液に加えた。２０分後、反応混合物を水（１５０ｍＬ）で希釈し、室温で３０分間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、反応混合物を濾過し、氷冷水（１００ｍＬ）で洗浄した。高真空中で乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た（５．５１ｇ、収率７７．１％）。ESI MS m/z 計算値$C_{17}H_{22}N_3O_6[M+H]^+$: 363.15, 測定値 364.20。

【０７０８】

実施例１９４；１，１’－（アザンジイルビス（エタン－２，１－ジイル））ビス（１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン）ＨＣｌ塩（１６３）の合成

【化２５４】



163

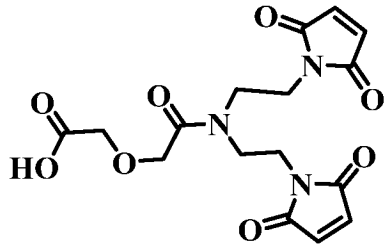
【０７０９】

０℃で、ジオキサン（４０ｍＬ）中のビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．５０ｇ、１５．１４ｍｍｏｌ）に、ＨＣｌ（濃度３７％、１０ｍＬ）を加えた。混合物を氷浴上で３０分間撹拌し、蒸発させ、濃縮し、ジオキサン／トルエン（１：１、３×４０ｍＬ）と共蒸発させ、高真空中で乾燥させて、表題化合物を得た（４．４０ｇ、９７％）。更に精製せずに次のステップに使用した。ESI MS m/z 計算値$C_{12}H_{14}N_3O_4[M+H]^+$: 264.09, 測定値 264.20。

【０７１０】

実施例１９５；２－（２－（ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アミノ）－２－オキソエトキシ）酢酸（１６４）の合成

【化２５５】



164

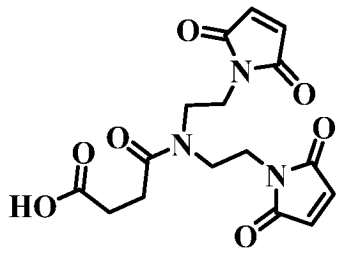
【０７１１】

氷浴上で、エタノール（５０ｍＬ）及びＮａＨ２ＰＯ４緩衝液（１００ｍＬ、１００ｍＭ、ｐＨ７．０）の混合物中の１，１’－（アザンジイルビス（エタン－２，１－ジイル））ビス（１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン）ＨＣｌ塩（２．０１ｇ、６．７０ｍｍｏｌ）に、１，４－ジオキサン－２，６－ジオン（０．８０ｇ、６．８９ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温（室温）で４時間撹拌し、濃縮し、Ｈ２Ｏ／ＣＨ３ＣＮ（１：９９～３：９７）で溶出するシリカゲルカラムで精製して、表題化合物を得た（２．１６ｇ、収率８５％）。ESI MS m/z 計算値$C_{16}H_{18}N_3O_8[M+H]^+$: 380.11, 測定値 380.20。

【０７１２】

実施例１９６；４－（ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アミノ）－４－オキソブタン酸（１６５）の合成

【化２５６】



165

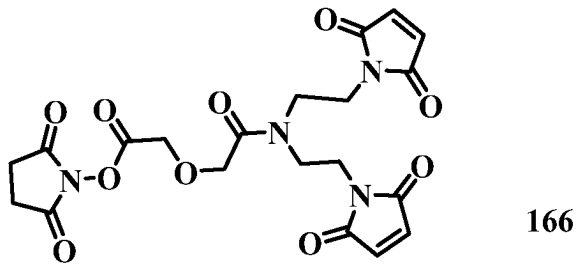
【０７１３】

氷浴上で、１，１’－（アザンジイルビス（エタン－２，１－ジイル））ビス（１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン）ＨＣｌ塩（２．０１ｇ、６．７０ｍｍｏｌ）のエタノール（５０ｍＬ）とＮａＨ$_2$ＰＯ$_4$緩衝液（１００ｍＬ、１００ｍＭ、ｐＨ７．０）の混合物に、ジヒドロフラン－２，５－ジオン（０．６８ｇ、６．８０ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温（室温）で４時間撹拌し、濃縮し、Ｈ$_2$Ｏ／ＣＨ$_3$ＣＮ（１００％ＣＨ$_3$ＣＮから３％Ｈ$_2$Ｏ／ＣＨ$_3$ＣＮ）で溶出するシリカゲルカラムで精製して、表題化合物（２．０９ｇ、収率８６％）。ＥＳＩ ＭＳ m/z 計算値$C_{16}H_{18}N_3O_7$ $[M+H]^+$: 364.11, 測定値364.20。

【０７１４】

実施例１９７；２，５－ジオキソピロリジン－１－イル２－（２－（ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アミノ）－２－オキソエトキシ）酢酸（１６６）の合成

【化２５７】



166

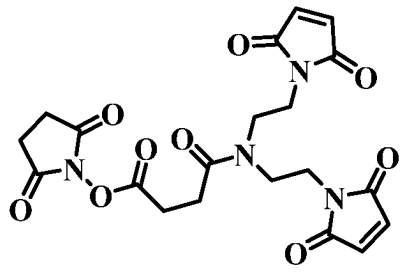
【０７１５】

乾燥ＤＭＡ（４０ｍＬ）中の２－（２－（ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アミノ）－２－オキソエトキシ）酢酸（１．１０ｇ、２．９０ｍｍｏｌ）及びＮ－ヒドロキシスクシンイミド（０．３６ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）の混合溶液中に、ＥＤＣ（１．２０ｇ、６．２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を４時間撹拌し、その後濃縮し、シリカゲルで精製した。カラムクロマトグラフィー（１０：１から５：１　ＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を得た（１．０９ｇ、収率７９％）。ＥＳＩ ＭＳ m/z計算値$C_{20}H_{21}N_4O_{10}$[M+H]$^+$: 477.12,測定値 477.20。

【０７１６】

実施例１９８；２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　４－（ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アミノ）－４－オキソブタン酸（１６７）の合成

【化２５８】



167

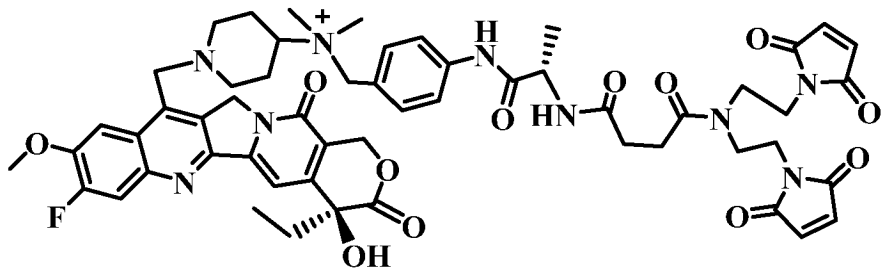
【０７１７】

乾燥ＤＭＡ（４０ｍＬ）中の４－（ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アミノ）－４－オキソブタン酸（１．０５ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）及びＮ－ヒドロキシスクシンイミド（０．３６ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）の混合溶液中に、ＥＤＣ（１．２０ｇ、６．２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を４時間撹拌し、その後濃縮し、シリカゲルで精製した。カラムクロマトグラフィー（１０：１から５：１　ＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を得た（１．１０ｇ、収率８３％）。ESI MS m/z計算値 $C_{20}H_{21}N_4O_9[M+H]^+$: 461.12,測定値 461.20

【０７１８】

実施例１９９；Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（４－（ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）プロパンアミド）ベンジル）－１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム（１６８）の合成

【化２５９】



168

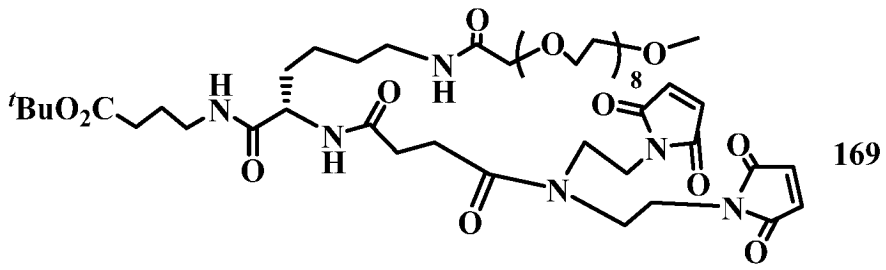
【０７１９】

前のステップからの粗生成物（０．２０ｇ）をＤＭＡ（５ｍＬ）に溶解し、これに化合物２４（０．７１ｇ、１．００ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２０ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を室温まで温め、２時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物１６８を得た（０．８５ｇ、収率８０％）。ESI-MS m/z計算値 $C_{55}H_{61}FN_9O_{12}M^+$: 1058.44;測定値 1058.60。

【０７２０】

実施例２００；（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３４－（４－（ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタン－４０－オエート（１６９）の合成

【化２６０】



169

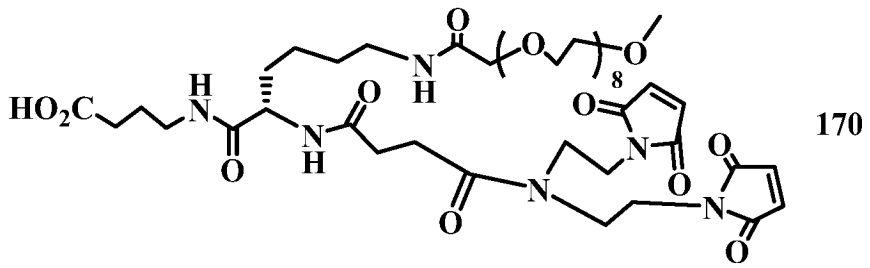
【０７２１】

化合物１４９（２．９８ｇ、４．２０ｍｍｏｌ）及び化合物１６５（１．３９ｇ、３．８２ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（２０ｍＬ）に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（０．８０ｇ、４．２０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で一晩撹拌し、次いで水（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（１０～５０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、無色の油を得た（３．２３ｇ、収率８０％）。ESI-MS m/z 1057.85 ([M+H]$^+$)。

【０７２２】

実施例２０１；（Ｓ）－３４－（４－（ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アミノ）－４－オキソブタンアミド)－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタン－４０－酸（１７０）の合成

【化２６１】



170

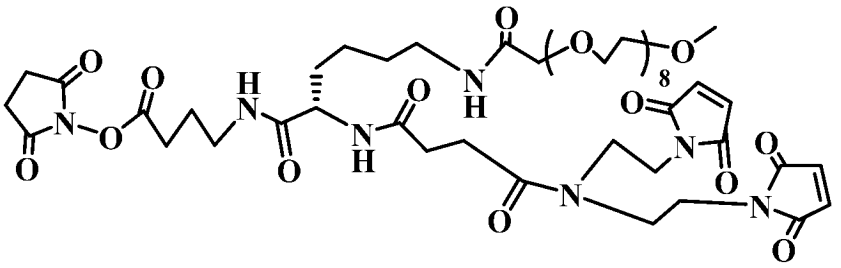
【０７２３】

化合物１６９（３．２０ｇ、３．０３ｍｍｏｌ）のギ酸（１０ｍＬ）及びジクロロメタン（５ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。次いで、溶液を濃縮し、トルエンと３回共蒸発させて、無色の油を得て（３．００ｇ、粗製）、これを更に精製することなく使用した。ESI-MS m/z 1001.50 ([M+H]$^+$)。

【０７２４】

実施例２０２；（Ｓ）－２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　３４－（４－（ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタン－４０－オエート（１７１）の合成

【化２６２】



171

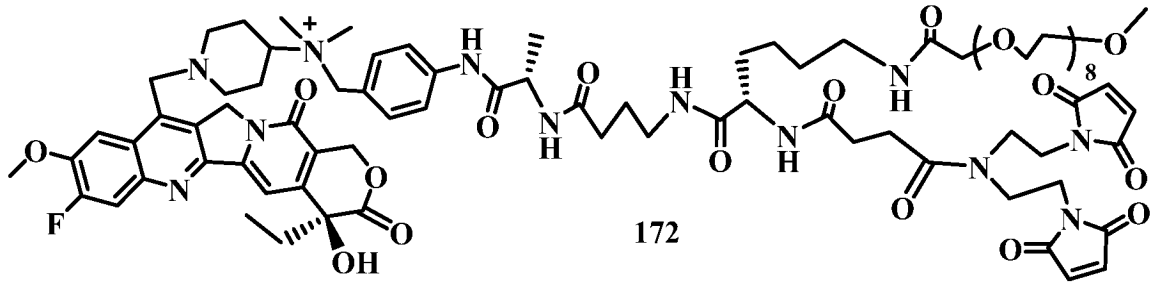
【０７２５】

化合物１７０（３．００ｇ、粗製、３．０３ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（１５．０ｍＬ）に、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（０．３８ｇ、３．３３ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ・ＨＣｌ（０．８７ｇ、４．５５ｍｍｏｌ）を加え、反応を行った。室温で２時間撹拌し、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（１０～５０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、無色の油を得た（２．９０ｇ、収率９０％）。ESI-MS m/z 1098.50 ([M+H]$^+$)。

【０７２６】

実施例２０３；Ｎ－（４－（（３４Ｓ，４２Ｓ）－３４－（４－（ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）－４２－メチル－２８，３５，４０－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６，４１－トリアザトリテトラコンタンアミド）ベンジル）－１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム（１７２）の合成

【化２６３】



172

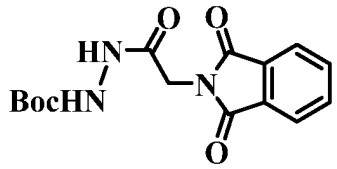
【０７２７】

化合物１７１（０．１０ｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（５ｍＬ）に溶解し、これに化合物２４（５６．８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２０ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を室温に温め、２時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物１７２を得た（８４ｍｇ、収率６２％）。ESI-MS m/z計算値 $C_{84}H_{116}FN_{12}O_{24}$ M^+: 1695.82;測定値 1695.82。

【０７２８】

実施例２０４；２－（２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）アセチル）ヒドラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７３）の合成

【化２６４】



173

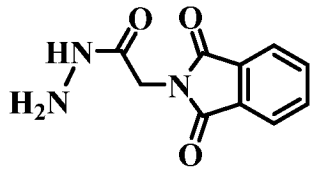
【０７２９】

０℃で、Ｂｏｃ－ヒドラジン（７．０８ｇ、５３．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（２００ｍＬ）に、トリエチルアミン（１３．５ｍＬ、９７．４ｍｍｏｌ）及び２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）アセチルクロリド（１０．８ｇ、４８．７ｍｍｏｌ）を順に加えた。室温で３０分間撹拌した後、混合物を氷水（１００ｍＬ）に注ぎ、ジクロロメタン（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水（１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色固体（１５．５ｇ、収率１００％）を得た。ESI-MS m/z 320.12 ($[M+H]^+$)。

【０７３０】

実施例２０５；２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）アセトヒドラジド（１７４）の合成

【化２６５】



174

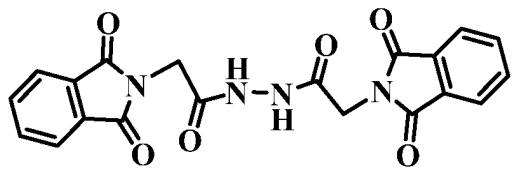
【０７３１】

化合物１７３（１５．５ｇ、４８．７ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１５０ｍＬ）に溶解し、２５％ＨＣｌ（５０ｍＬ）で室温で１時間処理した。反応混合物を濃縮し、次いでトルエンと共蒸発させて、白色固体を得た（１０．６ｇ、収率１００％）。ESI-MS m/z 220.06 ($[M+H]^+$)。

【０７３２】

実施例２０６；２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－Ｎ’－（２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）アセチル）アセトヒドラジド（１７５）の合成

【化２６６】



175

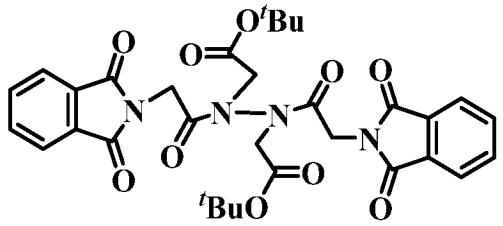
【０７３３】

化合物１７４（１０．６ｇ、４８．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２００ｍＬ）に、トリエチルアミン（１３．５ｍＬ、９７．４ｍｍｏｌ）及び２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）アセチルクロリド（１０．８ｇｍ、４８．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温まで温め、一晩撹拌した。沈殿物を濾過により回収し、水（１００ｍＬ）に懸濁し、２０分間撹拌した。混合物を再度濾過し、白色固体を化合物１７５として収集した（１５．７ｇ、収率８０％）。 ESI-MS m/z 407.09 ($[M+H]^+$)。

【０７３４】

実施例２０７；２，２’－（１，２－ビス（２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）アセチル）ヒドラジン－１，２－ジイル）二酢酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１７６）の合成

【化２６７】



176

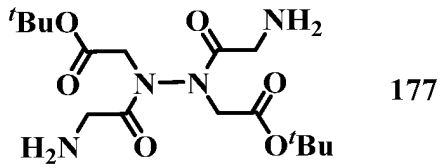
【０７３５】

０℃で、化合物１７５（２．０ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（４０ｍＬ）に、ＮａＨ（０．５ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。混合物を室温に温め、３時間撹拌した。その後、ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．０ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を一晩撹拌した後、氷水（１００ｍＬ）に注ぎ、ジクロロメタン（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水（５０ｍＬ）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、白色固体を得た（１．５ｇ、収率５０％）。ESI-MS m/z 635.23 ([M+H]$^+$)。

【０７３６】

実施例２０８；２，２’－（１，２－ビス（２－アミノアセチル）ヒドラジン－１，２－ジイル）二酢酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１７７）の合成

【化２６８】



177

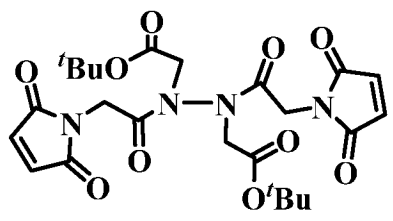
【０７３７】

エタノール（３０ｍＬ）中の化合物１７６（１．５ｇ、２．３６ｍｍｏｌ）及びヒドラジン（４４２ｍｇ、７．０８ｍｍｏｌ）の混合物を１時間還流し、次いで、室温まで冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、酢酸エチル（２０ｍＬ）に溶解し、再度濾過した。濾液を濃縮して、白色固体１７７を得た（７５０ｍｇ、収率８５％）。ESI-MS m/z 375.22 ([M+H]$^+$)。

【０７３８】

実施例２０９；２，２’－（１，２－ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）アセチル）ヒドラジン－１，２－ジイル）二酢酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１７８）の合成

【化２６９】



178

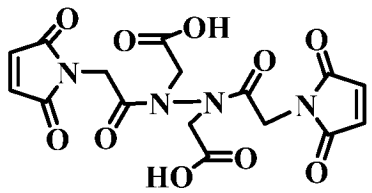
【０７３９】

０℃で、ＴＨＦ（２０ｍＬ）及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）中の化合物１７７（７５０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）に、Ｎ－メトキシカルボニルマレイミド（６２２ｍｇ、４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。白色固体を濾過により化合物１７８として収集した（８５４ｍｇ、収率８０％）。ESI-MS m/z 535.20 ([M+H]$^+$)。

【０７４０】

実施例２１０；２，２’－（１，２－ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）アセチル）ヒドラジン－１，２－ジイル）二酢酸（１７９）の合成

【化２７０】



179

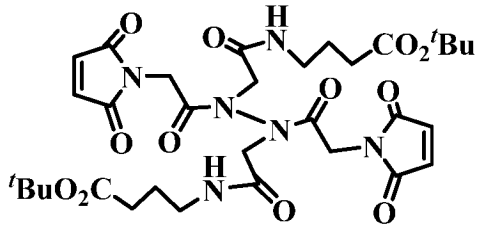
【０７４１】

化合物１７８（８５４ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）をジオキサン（３ｍＬ）に溶解し、２５％ＨＣｌ（３ｍＬ）で室温で２時間処理した。次いで、反応物を蒸発させて、化合物１７９を得た（６７５ｍｇ、収率１００％）。 ESI-MS m/z 423.07 ([M+H]$^+$)。

【０７４２】

実施例２１１；ジ－ｔｅｒｔ－ブチル ４，４’－（（２，２’－（１，２－ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）アセチル））ヒドラジン－１，２－ジイル）ビス（アセチル））ビス（アザンジイル））ジブタノエート（１８０）の合成

【化２７１】



180

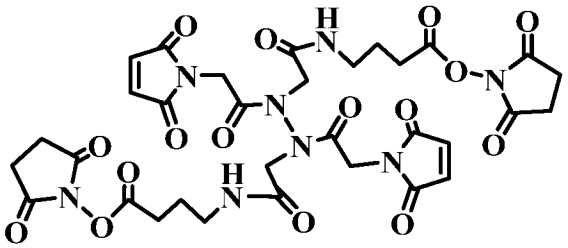
【０７４３】

０℃で、化合物１７９（２００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５ｍＬ）に、４－アミノブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５８ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ・ＨＣｌ（１８９．７ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温まで温め、一晩撹拌し、氷水に注ぎ、ジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を０．２ＮＨＣｌ（５ｍＬ）、水（５ｍＬ）、ブライン（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して白色固体を得た（３３０ｍｇ、収率１００％）。

【０７４４】

実施例２１２；ビス（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）４，４’－（（２，２’－（１，２－ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－）ピロール－１－イル）アセチル)ヒドラジン－１，２－ジイル）ビス（アセチル））ビス（アザンジイル））ジブタノエート（１８１）の合成

【化２７２】



181

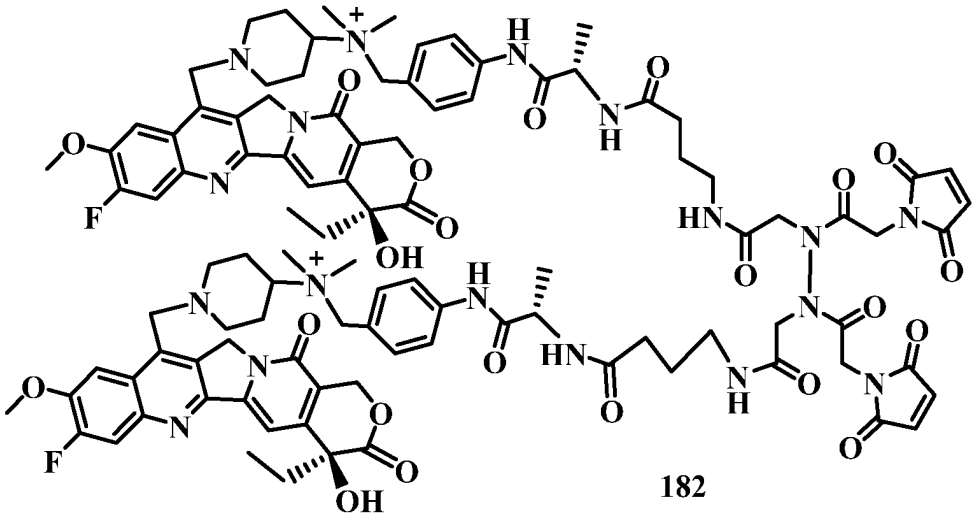
【０７４５】

化合物１８０（３３０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）をジオキサン（３ｍＬ）に溶解し、２５％ＨＣｌ（３ｍＬ）で室温で２時間処理した。反応物を濃縮し、ＤＭＦ（５ｍＬ）に再溶解し、０℃に冷却し、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（１１３ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ・ＨＣｌ（１８９ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を順に加えた。反応物を室温に温め、一晩撹拌し、氷水に注ぎ、ジクロロメタン（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水（５ｍＬ）、ブライン（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色固体１８１を得た（３６９ｍｇ、収率１００％）。ESI-MS m/z 787.21 ([M+H]$^+$)。

【０７４６】

実施例２１３；（Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－（（（（（２Ｓ，２１Ｓ）－１１，１２－ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル））アセチル）－２，２１－ジメチル－４，９，１４，１９－テトラオキソ－３，８，１１，１２，１５，２０－ヘキサアザドコサン－１，２２－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４，１－フェニレン））ビス（メチレン））ビス（１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム）（１８２）の合成

【化２７３】

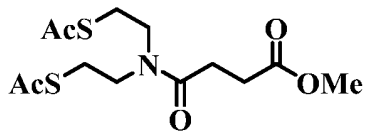


182

【０７４７】

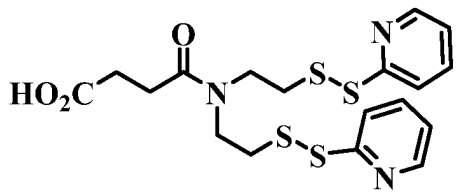
化合物１８１（３１．５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（５ｍＬ）に溶解し、これに化合物２４（５６．８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２０ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を室温に温め、２時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物１８２を得た（５７ｍｇ、収率７２％）。ESI-MS m/z計算値 $C_{102}H_{116}F_2N_{18}O_{2}M^{2+}$: 991.42;測定値 991.86。

【０７４８】
実施例２１４；４－（ビス（２－（アセチルチオ）エチル）アミノ）－４－オキソブタン酸メチル（１８３）の合成
【化２７４】



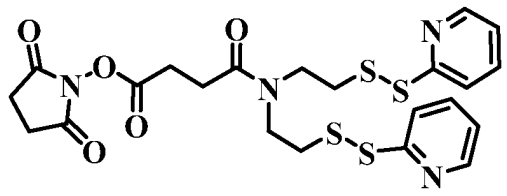
183

【０７４９】
０℃で、ＤＭＡ（３５０ｍＬ）中の４－（ビス（２－（（メチルスルホニル）オキシ）エチル）アミノ）－４－オキソブタン酸メチル（新規製造、純度９０％、８．５ｇ、約２０ｍｍｏｌ）に、チオ酢酸（１０ｍＬ、１３４ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリエチルアミン（３０ｍＬ、２１５ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ（３５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３００ｍＬ）、ブライン（３００ｍＬ）および１Ｍ　ＮａＨ$_2$ＰＯ$_4$（３００ｍＬ）で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１０％～２５％ＥｔＯＡｃ）で溶出するシリカゲルカラムで精製して、表題化合物を得た（５．１ｇ、収率７６％）。ESI-MS m/z 計算値 $C_{13}H_{21}NO_5S_2$ [M+Na]$^+$: 358.1;測定値 358.2。
【０７５０】
実施例２１５；４－（ビス（２－（ピリジン－２－イルジスルファニル）エチル）アミノ）－４－オキソブタン酸（１８４）の合成
【化２７５】



184

【０７５１】
ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の４－（ビス（２－（アセチルチオ）エチル）アミノ）－４－オキソブタン酸メチル（５．０ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）に、水（１００ｍＬ）中のＮａＯＨ（５．０ｇ、１２５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で３５分間撹拌し、Ｈ$_3$ＰＯ$_4$でｐＨ７に中和した。次いで、ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のＰｙＳＳＰｙ（２６．０ｇ、１１８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を４時間撹拌し、濃縮し、精製した。シリカゲルカラムに移し、ＭｅＯＨ／ジクロロメタン／ＨＯＡｃ（１：２０／０．２）で溶出して、表題生成物を得た（５．８ｇ、収率８５．６％）。ESI-MS m/z 計算値 $C_{18}H_{21}N_3O_3S_4$[M+Na]$^+$: 478.0;測定値 478.2。
【０７５２】
実施例２１６；２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　４－（ビス（２－（ピリジン－２－イルジスルファニル）エチル）アミノ）－４－オキソブタノエート（１８５）の合成
【化２７６】

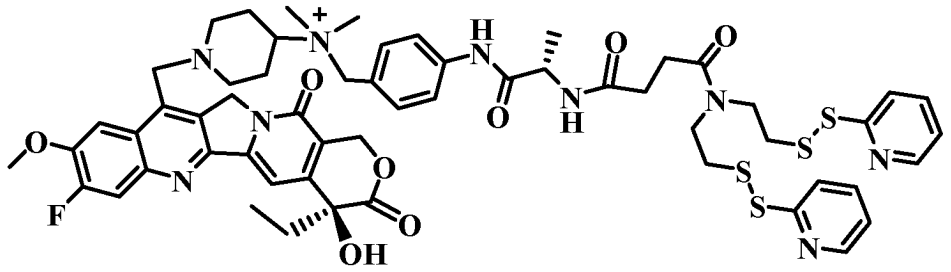


185

【０７５３】
４－（ビス（２－（ピリジン－２－イルジスルファニル）エチル）アミノ）－４－オキソブタン酸（５．２ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（１００ｍＬ）に、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（１．６ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ・ＨＣｌ（５．０ｇ、２６．１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を一晩撹拌し、蒸発させ、ＥｔＯＡｃ／ジクロロメタン（５％～１５％ＥｔＯＡｃ）で溶出するシリカゲルカラムで精製して、表題生成物を得た（５．８ｇ、収率８５．６％）。ESI-MS m/z 計算値 $C_{22}H_{24}N_4O_5S_4[M+Na]^+$: 575.1;測定値 575.2。

【０７５４】
実施例２１７；Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（４－（ビス（２－（ピリジン－２－イルジスルファニル）エチル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）プロパンアミド）ベンジル）－１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム（１８６）の合成

【化２７７】

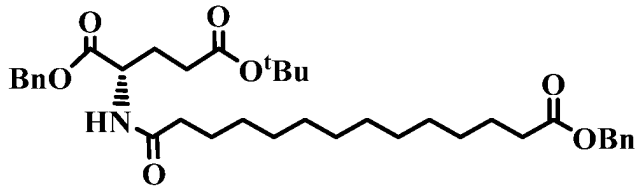


186

【０７５５】
化合物１８５（２３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（５ｍＬ）に溶解し、これに化合物２４（５６．８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２０ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を室温に温め、２時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ギ酸を含む水）により精製して、化合物１８６を得た（３９ｍｇ、収率８５％）。ESI-MS m/z計算値 $C_{57}H_{65}FN_9O_8S_4M^+$: 1150.38; 測定値 1150.45。

【０７５６】
実施例２１８；（Ｓ）－１－ベンジル５－ｔｅｒｔ－ブチル２－（１４－（ベンジルオキシ）－１４－オキソテトラデカンアミド）ペンタンジオエート（１８７）の合成

【化２７８】



187

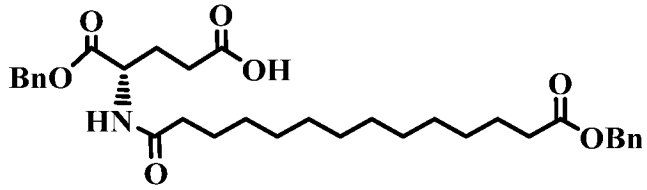
【０７５７】
（Ｓ）－１－ベンジル５－ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノペンタンジオエート塩酸塩（８．７０ｇ、２６．３９ｍｍｏｌ）、１４－（ベンジルオキシ）－１４－オキソテトラデカン酸（９．１９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（８．０ｍＬ、４６．０ｍｍｏｌ）、及びＥＤＣ（１５．３ｇ、８０．５０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２００ｍＬ）を室温で６時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、分離した。水相をＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮し、シ

リカゲルカラム（ジクロロメタン／ＥｔＯＡｃ＝２０：１～５：１）で精製して、表題化合物を得た（１３．６５ｇ、収率８３％）。 MS-ESI m/z計算値 $C_{37}H_{54}NO_7[M+H]^+$: 624.38;測定値 624.38。

【０７５８】

実施例２１９；（Ｓ）－５－（ベンジルオキシ）－４－（１４－（ベンジルオキシ）－１４－オキソテトラデカンアミド）－５－オキソペンタン酸（１８８）の合成

【化２７９】



188

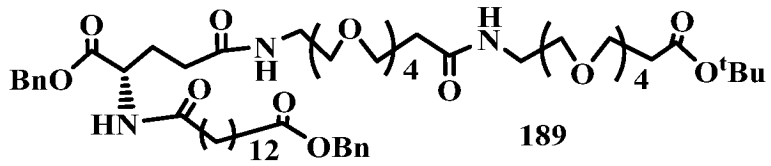
【０７５９】

４℃で、化合物１８７（１２．５０ｇ、２０．０５ｍｍｏｌ）をジオキサン（３０ｍＬ）に溶解し、塩酸（１０ｍＬ、３６％濃度）で０．５時間処理した。反応混合物をトルエン（２０ｍＬ）及びＤＭＦ（２０ｍＬ）で希釈し、１５℃で蒸発させて、表題化合物１８８を得た（１１．２６ｇ、収率９９％）。MS-ESI m/z: $[M+H]^+$ 計算値 $C_{33}H_{46}NO_7$, 568.32; 測定値 568.34。

【０７６０】

実施例２２０；（Ｓ）－３５，４９－ジベンジル１－ｔｅｒｔ－ブチル１６，３２，３７－トリオキソ－３，６，９，１２，１９，２２，２５，２８－オクタオキサ－１５，３１，３６－トリアザノナテトラコンタン－１，３５，４９－トリカルボキシラート（１８９）の合成

【化２８０】



189

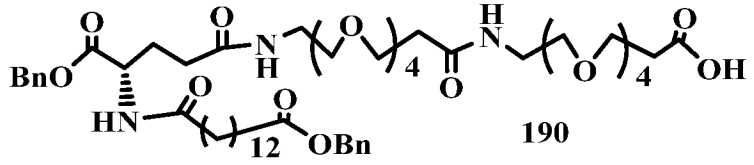
【０７６１】

ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の化合物１８８（１０．７０ｇ、１８．８６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル１－アミノ－１５－オキソ－３，６，９，１２，１９，２２，２５，２８－オクタオキサ－１６－アザヘントリアコンタン－３１－オエート塩酸塩（１１．４５ｇ、１８．９３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（９．５１ｇ、５０．０１ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（４．００ｍＬ、２３．００ｍｏｌ）を一晩撹拌し、ブライン（１００ｍＬ）で希釈し、分離した。水相をＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム（ジクロロメタン／ＥｔＯＡｃ＝１０：１～４：１）で精製して、表題化合物１８９（１８．１５ｇ、収率８６％）。MS-ESI m/z: 計算値 $C_{59}H_{96}N_3O_{17}[M+H]^+$: 1118.67; 測定値 1118.80。

【０７６２】

実施例２２１；（Ｓ）－１８－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－３，１６，２１，３７－テトラオキソ－１－フェニル－２，２５，２８，３１，３４，４１，４４，４７，５０－ノナオキサ－１７，２２，３８－トリアザトリペンタコンタン－５３－酸（１９０）の合成

【化２８１】



190

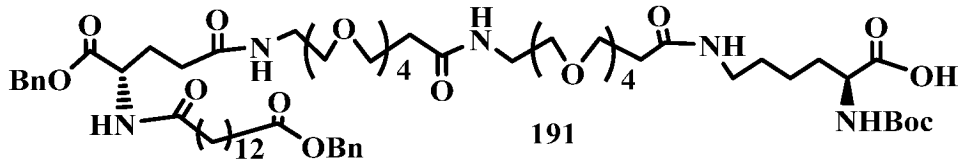
【０７６３】

４℃で、化合物１８９（１０．５０ｇ、９．３９ｍｍｏｌ）をジオキサン（４５ｍＬ）に溶解し、塩酸（１５ｍＬ、３６％濃度）で０．５時間処理した。反応混合物をトルエン（２０ｍＬ）及びＤＭＦ（２０ｍＬ）で希釈し、１５℃で蒸発させ、シリカゲルカラム（ジクロロメタン／ＭｅＯＨ＝１０：１から６：１）で精製して、表題化合物１９０を得た（８．６７ｇ、収率８７％）。MS-ESI m/z: 計算値 $C_{55}H_{88}N_3O_{17}[M+H]^+$: 1062.60; 測定値 1062.68。

【０７６４】

実施例２２２；（１８Ｓ，５９Ｓ）－１８－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－５９－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，１６，２１，３７，５３－ペンタオキソ－１－フェニル－２，２５，２８，３１，３４，４１，４４，４７，５０－ノナオキサ－１７，２２，３８，５４－テトラアザヘキサコンタン－６０－酸（１９１）の合成

【化２８２】



191

【０７６５】

化合物１９０（８．５０ｇ、８．０１ｍｍｏｌ）、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（３．２０ｇ、２７．８２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１０．２８ｇ、５４．１０ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（６．００ｍＬ、３４．５１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１５０ｍＬ）を６時間撹拌し、真空中で蒸発させて、ＮＨＳエステル粗生成物を得た。

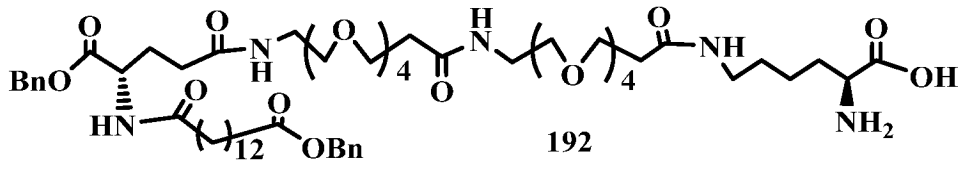
【０７６６】

（Ｓ）－６－アミノ－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキサン酸ＨＣｌ塩（２．７５ｇ、９．７３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）及び１．０Ｍ Na_2PO_4 溶液（ｐＨ７．５、５５ｍＬ）に、上記で調製したエステルを１時間で４回に分けて加えた。反応混合物を室温で更に３時間撹拌した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラム（ジクロロメタン／ＭｅＯＨ＝１０：１から４：１）で精製して、表題化合物を得た（８．１６ｇ、収率７９％）。MS-ESI m/z: 計算値 $C_{66}H_{108}N_5O_{20}[M+H]^+$: 1289.75; 測定値 1289.90。

【０７６７】

実施例２２３；（１８Ｓ，５９Ｓ）－５９－アミノ－１８－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－３，１６，２１，３７，５３－ペンタオキソ－１－フェニル－２，２５，２８，３１，３４，４１，４４，４７，５０－ノナオキサ－１７，２２，３８，５４－テトラアザヘキサコンタン－６０－酸ＨＣｌ塩（１９２）の合成

【化２８３】



192

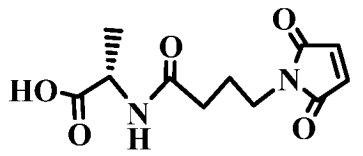
【０７６８】

４℃で、化合物１９１（８．１０ｇ、６．２８ｍｍｏｌ）をジオキサン（４０ｍＬ）に溶解し、塩酸（１５ｍＬ、３６％濃度）で０．５時間処理した。反応混合物をトルエン（２０ｍＬ）及びＤＭＦ（２０ｍＬ）で希釈し、１５℃で蒸発させて、更に精製せずに次のステップのために粗表題化合物１９２を得た（７．７１ｇ、収率１００％）。MS-ESI m/z: 計算値 $C_{61}H_{88}N_3O_{17}[M+H]^+$: 1190.70; 測定値 1190.78。

【０７６９】

実施例２２４；（Ｓ）－２－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－プロパン酸の合成（１９３）

【化２８４】



193

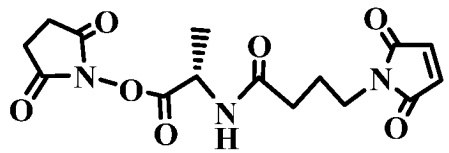
【０７７０】

０℃で、Ｎ－スクシンイミジル　４－マレイミド-ブチレート（７．１０ｇ、２５．３５ｍｍｏｌ）及びアラニン（３．０１ｇ、３３．８０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５０ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（１０ｍＬ）を加えた。反応混合物を０℃で０．５時間、続いて室温で１時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラム（移動相：０．１％ギ酸を含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）で精製して、化合物１９３を得た（５．２１ｇ、収率８１％）。MS-ESI m/z: $[M+H]^+$ 計算値 $C_{11}H_{14}N_2O_5$: 255.09; 測定値 255.15。

【０７７１】

実施例２２５；（Ｓ）－２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　２－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）プロパノエート（１９４）の合成

【化２８５】



194

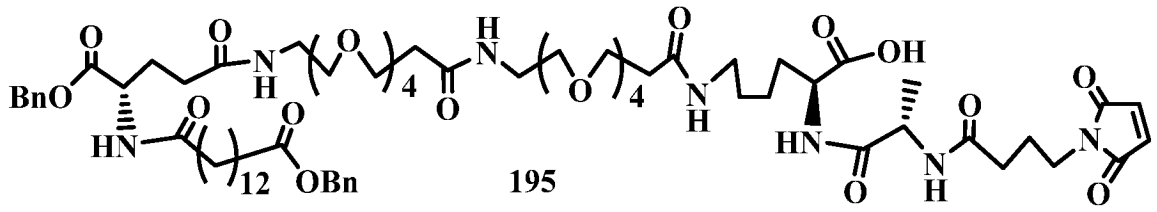
【０７７２】

化合物１９３（５．１５ｇ、２０．２６ｍｍｏｌ）、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（２．８０ｇ、２４．３４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１０．２８ｇ、５４．１０ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（５．５０ｍＬ、３１．６３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（７０ｍＬ）を６時間撹拌し、真空中で蒸発させ、シリカゲルカラム（移動相：ＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、化合物１９４を得た（５．８３ｇ、収率８２％）。MS-ESI m/z: 計算値 $C_{15}H_{17}N_3O_7[M+H]^+$: 351.11; 測定値 351.20。

【０７７３】

実施例２２６；（１８Ｓ，５９Ｓ）－１８－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－５９－（（Ｓ）－２－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）プロパンアミド）－３，１６，２１，３７，５３－ペンタオキソ－１－フェニル－２，２５，２８，３１，３４，４１，４４，４７，５０－ノナオキサ－１７，２２，３８，５４－テトラアザヘキサコンタン－６０－酸（１９５）の合成

【化２８６】



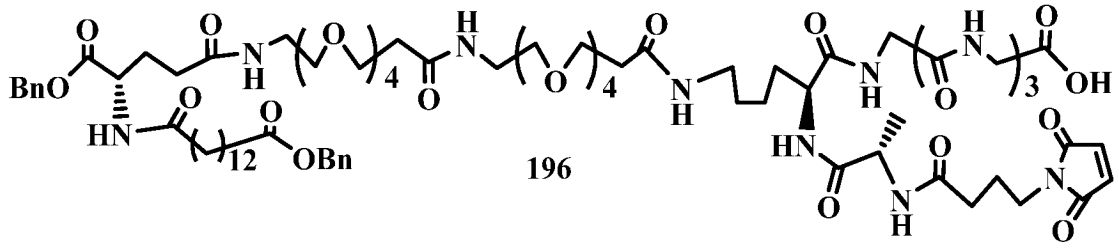
【０７７４】

０℃で、化合物１９２（７．６１ｇ、６．３９ｍｍｏｌ）及び化合物１９４（２．９０ｇ、８．２８０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（４０ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（７ｍＬ）を加えた。反応混合物を０℃で０．５時間、続いて室温で１時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラム（移動相：０．１％ギ酸を含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）で精製して、化合物１９５を得た（７．１０ｇ、収率７８％）。MS-ESI m/z: 計算値 $C_{72}H_{112}N_7O_{22}[M+H]^+$: 1426.7782; 測定値 1426.7820。

【０７７５】

実施例２２７；（１８Ｓ，５９Ｓ）－１８－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－５９－（（Ｓ）－２－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）プロパンアミド）－３，１６，２１，３７，５３，６０，６３，６６，６９－ノナオキソ－１－フェニル－２，２５，２８，３１，３４，４１，４４，４７，５０－ノナオキサ－１７，２２，３８，５４，６１，６４，６７，７０－オクタアザドヘプタコンタン－７２－酸（１９６）の合成

【化２８７】



【０７７６】

化合物１９５（７．０５ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（０．９２ｇ、８．００ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（３．０１ｇ、１５．８４ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１．００ｍＬ、５．７５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（５０ｍＬ）を６時間撹拌し、真空中で蒸発させて、粗ＮＨＳエステルを得た。

【０７７７】

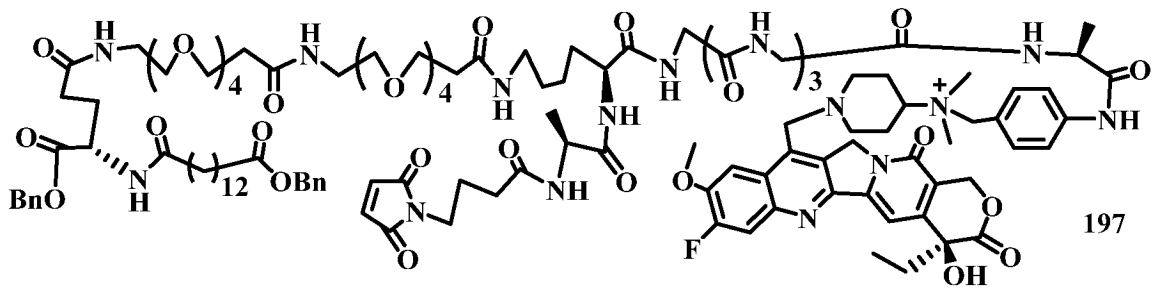
２－（２－（２－アミノアセトアミド）アセトアミド）酢酸（Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ）ＨＣｌ塩（１．６７ｇ、７．４０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）及び１．０Ｍ Na_2PO_4（ｐＨ７．５、１５ｍＬ）の溶液に、上記エステルを１時間で４回に分けて加えた。反応混合物を室温で更に３時間撹拌した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラム（ジクロロメタン／ＭｅＯＨ＝１０：１から７：１）で精製して、表題化合物１９６を得た（８．１６ｇ、収率７９％）。MS-ESI m/z: 計算値 $C_{78}H_{121}N_{10}O_{25}[M+H]^+$: 1597.842

6; 測定値 1597.8495。

【０７７８】

実施例２２８；Ｎ－（４－（（１８Ｓ、６１Ｓ、７６Ｓ）－１８－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－６１－（（Ｓ）－２－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）プロパンアミド）－７６－メチル－３，１６，２１，３８，５５，６２，６５，６８，７１，７４－デカオキソ－１－フェニル－２，２５，２９，３２，３５，４２，４６，４９，５２－ノナオキサ－１７，２２，３９，５６，６３，６６，６９，７２，７５－ノナアザヘプタヘプタコンタンアミド）ベンジル）－１－（（（Ｓ）－４－エチル）－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウムホルメート（１９７）の合成

【化２８８】



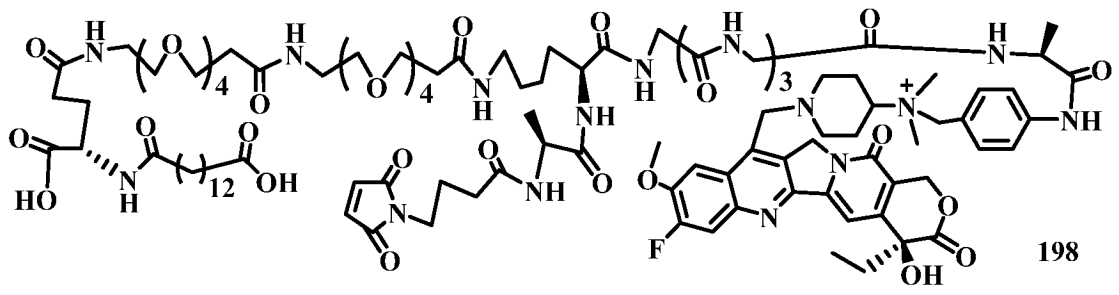
【０７７９】

化合物１９６（２５１ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）、化合物２４（１４７．８ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１０１ｍｇ、０．５２６ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（０．１０ｍＬ、０．５７５ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（１０ｍＬ）を、室温で６時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（０．５％ギ酸を含むアセトニトリル／水、φ＝３ｃｍ、ｖ＝２０ｍＬ／分、４５分間で９０％水から３０％水）によって精製して、化合物１９７を得た（２３５．８ｍｇ、収率６２％）。ESI-MS m/z: 計算値 $C_{121}H_{171}FN_{17}O_{31}M^{+}$: 2377.2305; 測定値 2377.2415。

【０７８０】

実施例２２９；Ｎ－（４－（（２Ｓ，１７Ｓ，６０Ｓ）－６０，７４－ジカルボキシ－１７－（（Ｓ）－２－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）プロパンアミド）－２－メチル－４，７，１０，１３，１６，２３，４０，５７，６２－ノナオキソ－２６，２９，３２，３６，４３，４６，４９、５３－オクタオキサ－３、６、９、１２、１５、２２、３９、５６、６１－ノナアザテトラヘプタコンタン－アミド）ベンジル）－１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミニウム（１９８）の合成

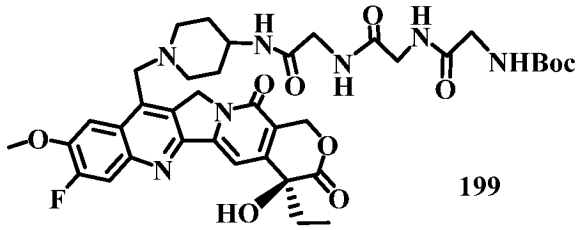
【化２８９】



【０７８１】
化合物１９７（１１０ｍｇ、０．０４５４ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（４ｍＬ）で１時間処理した。反応混合物をトルエン（５ｍＬ）及びＤＭＦ（５ｍＬ）で希釈し、蒸発させ、分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（アセトニトリル／０．５％ギ酸を含む水、φ＝３ｃｍ、ｖ＝２０ｍＬ／分、９５％水から３０％水に４５分で混合）で精製し、化合物１９８を得た（７０．２ｍｇ、収率６９％）。ESI-MS m/z: 計算値 $C_{107}H_{159}FN_{17}O_{31}M^+$: 2197.1366; 測定値 2197.1410。

【０７８２】
実施例２３０；（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－（（２－（（（１－（（４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ））－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（１９９）の合成

【化２９０】

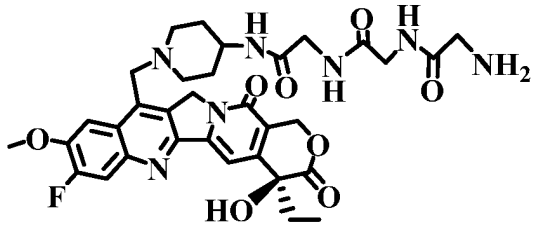


199

【０７８３】
（Ｓ）－１１－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－３，１４（４Ｈ，１２Ｈ）－ジオンＨＣｌ塩（４９）（０．８０５ｇ、１．４７８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）及び０．１Ｍ NaH_2PO_4（ｐＨ７．５、５０ｍＬ）溶液に、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル２，２－ジメチル－４，７，１０－トリオキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザトリデカン－１３－オエート（０．８５５ｇ、２．２１４ｍｍｏｌ）を３時間で４回に分けて添加した。添加後、混合物をさらに２時間撹拌し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ｎ－ブタノール（１：１、１５ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、シリカゲルカラム（ジクロロメタン／ＭｅＯＨ＝１２：１から７：１）で精製して、表題化合物１９９を得た（０．８４１ｇ、収率７３％）。MS-ESI m/z 計算値 $C_{38}H_{47}FN_7O_{10}[M+H]^+$: 780.3369; 測定値, 780.3415。

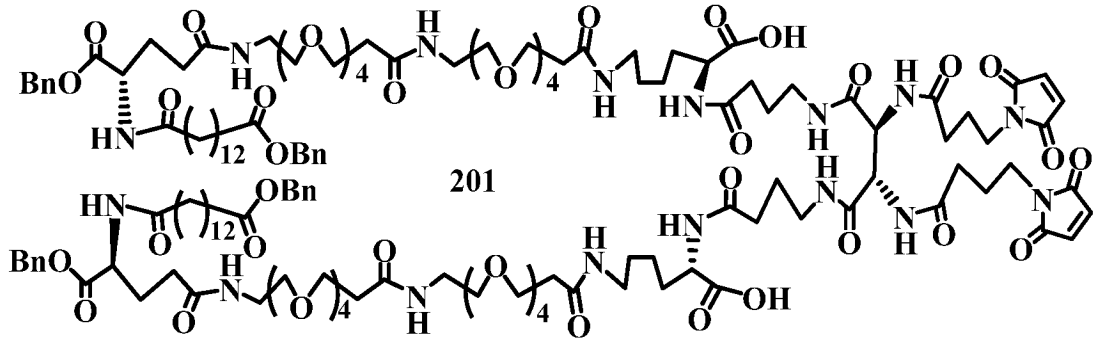
【０７８４】
実施例２３１；（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（２－（（２－（（２－（（（１－（（４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソエチル）アセトアミド、ＨＣｌ塩（２００）の合成

【化２９１】



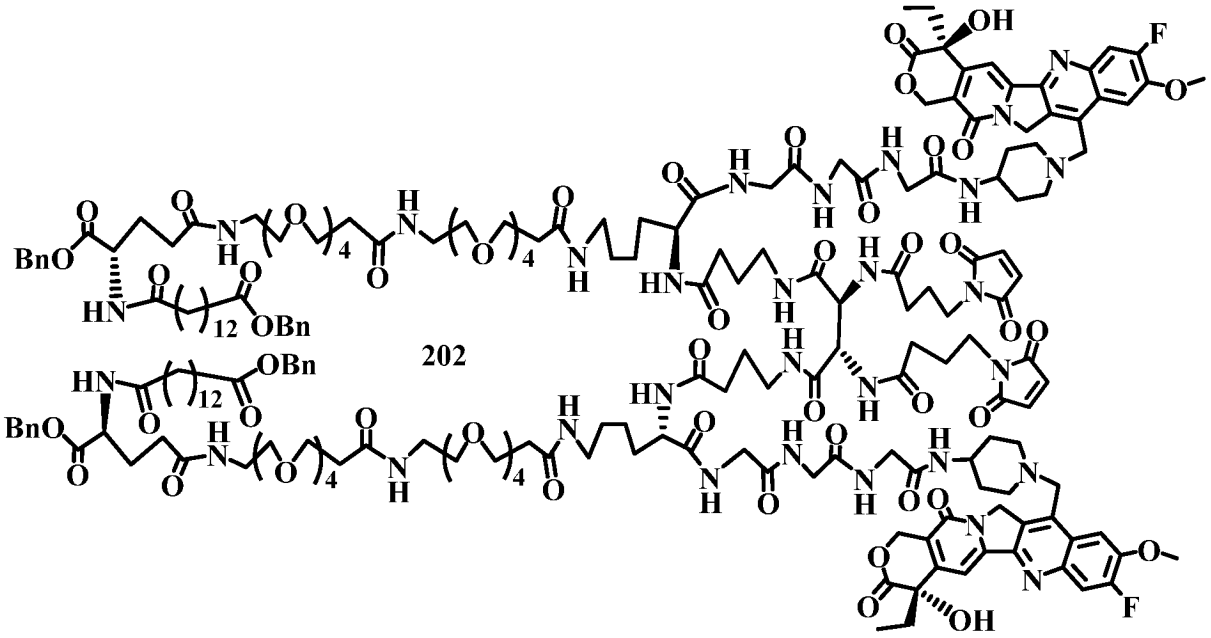
200

【０７８５】
４℃で、化合物１９９（０．８１０ｇ、１．０３９ｍｍｏｌ）をジオキサン（２５ｍＬ）に溶解し、塩酸（１０ｍＬ、濃度３６％）で０．５時間処理した。反応混合物をトルエン（１５ｍＬ）及びＤＭＦ（１５ｍＬ）で希釈し、１５℃で蒸発させて、更に精製せずに次のステップのために粗表題化合物２００を得た（０．７４４ｇ、収率１００％）。MS-ESI m/z: 計算値 $C_{33}H_{39}FN_7O_8[M+H]^+$：680.2845; 測定値 680.2895。
【０７８６】
実施例２３２；（２Ｓ，１０Ｓ，１１Ｓ，１９Ｓ）－２，１９－ビス（（Ｓ）－１８－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－３，１６，２１，３７，５３－ペンタオキソ－１－フェニル－２，２５，２８，３１，３４，４１，４４，４７，５０－ノナオキサ－１７，２２，３８，５４－テトラアザオクタペンタコンタン－５８－イル）－１０，１１－ビス（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－４，９，１２，１７－テトラオキソ－３，８，１３，１８－テトラアザコサン－１，２０－二酸（２０１）の合成
【化２９２】



【０７８７】
０℃で、化合物１９２（２．７８ｇ、２．２６７ｍｍｏｌ）及び化合物１３２（０．９５１ｇ、１．１２９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（６ｍＬ）を加えた。反応混合物を０℃で０．５時間、続いて室温で１時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラム（移動相：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１から３：１、０．１％ギ酸を含む）で精製して、化合物２０１を得た（２．４３２ｇ、収率７２％）。MS-ESI m/z: 計算値 $C_{150}H_{231}N_{16}O_{46}[M+H]^+$: 2992.6229; 測定値 2992.6295。
【０７８８】
実施例２３３；（１５Ｓ，５６Ｓ，６４Ｓ，６５Ｓ，７３Ｓ，１１４Ｓ）－テトラベンジル　６４，６５－ビス（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－５６，７３－ビス（（２－（（２－（（２－（（（１－（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）－ピペリジン－４－イル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバモイル）－１３，１８，３４，５０，５８，６３，６６，７１，７９，９５，１１１，１１６－ドデカオキソ－２２，２５，２８，３１，３８，４１，４４，４７，８２，８５，８８，９１，９８，１０１，１０４，１０７－ヘキサデカオキサ－１４，１９，３５，５１，５７，６２，６７，７２，７８，９４，１１０，１１５－ドデカアザオクタコサヘクタン－１，１５，１１４，１２８－テトラカルボキシレート（２０２）の合成

【化２９３】



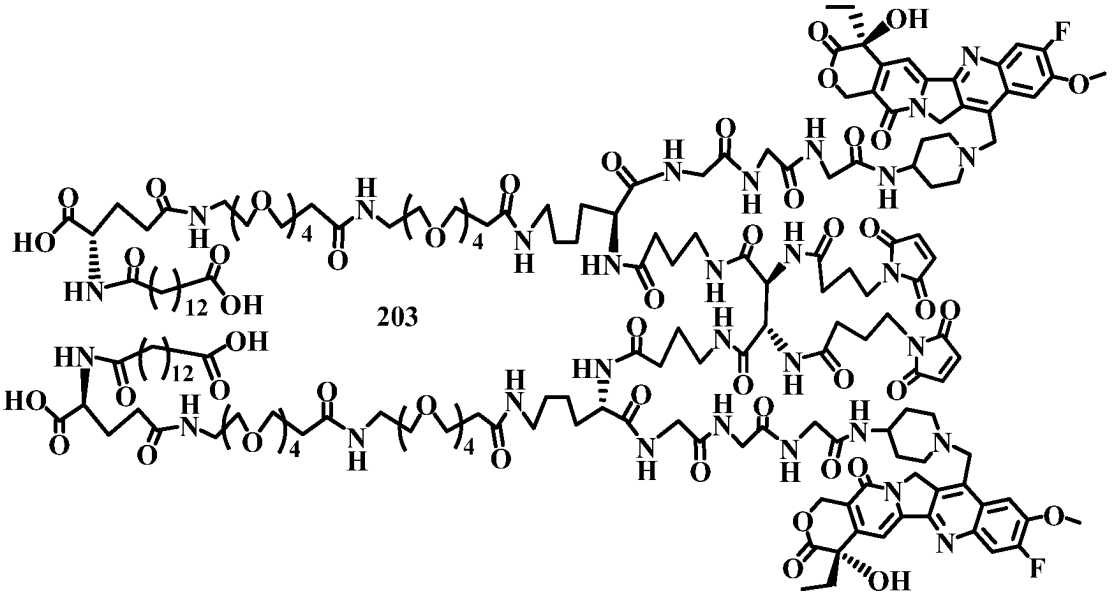
【０７８９】

化合物２０１（０．１５０ｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）、化合物２００（０．３１２ｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）、及びＥＤＣ（０．２５２ｇ、１．３１１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（８ｍＬ）を８時間撹拌し、真空中で蒸発させ、シリカゲルカラム（ジクロロメタン／ＭｅＯＨ＝１０：１から７：１）により精製し、表題化合物２０２を得た（０．３０１ｇ、収率６７％）。MS-ESI m/z計算値 $C_{216}H_{303}F_2N_{30}O_{60}[M+H]^+$: 4315.1550; 測定値 4315.1685。

【０７９０】

実施例２３４；（１５Ｓ，５６Ｓ，６４Ｓ，６５Ｓ，７３Ｓ，１１４Ｓ）－６４，６５－ビス（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－５６，７３－ビス（（２－（（２－（（２－（（（（（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバモイル）－１３，１８，３４，５０，５８，６３，６６，７１，７９，９５，１１１，１１６－ドデカオキソ－２２，２５，２８，３１，３８，４１，４４，４７，８２，８５，８８，９１，９８，１０１，１０４，１０７－ヘキサデカオキサ－１４，１９，３５，５１，５７，６２，６７，７２，７８，９４，１１０，１１５－ドデカアザオクタコサヘクタン－１，１５，１１４，１２８－テトラカルボン酸（２０３）の合成

【化２９４】



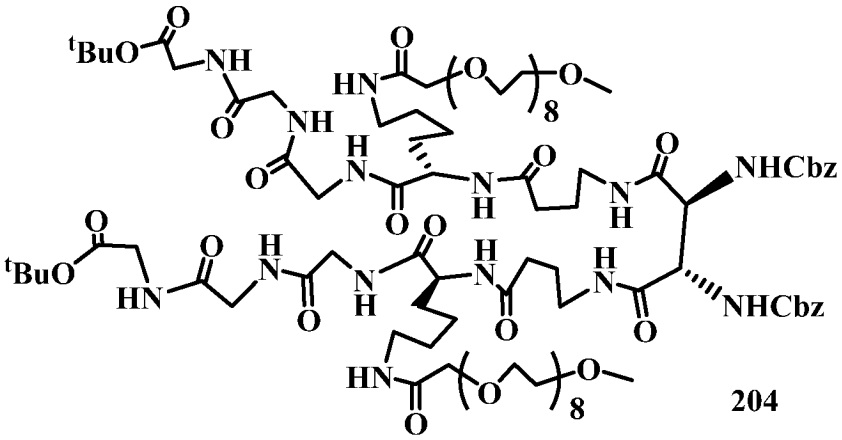
【０７９１】

化合物２０２（１０５ｍｇ、０．０２４３ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（４ｍＬ）で１時間処理した。反応混合物をトルエン（５ｍＬ）及びＤＭＦ（５ｍＬ）で希釈し、蒸発させ、分取Ｃ－１８　ＨＰＬＣ（アセトニトリル／０．５％ギ酸を含む水、φ＝３ｃｍ、ｖ＝２０ｍＬ／分、４５分間で９５％水から３０％水へ）で生成し、化合物２０３を得た（６５．３ｍｇ、収率６８％）。ESI-MS m/z 計算値 $C_{188}H_{279}F_2N_{30}O_{60}[M+H]^+$: 3954.9672; 測定値 3954.9785。

【０７９２】

実施例２３５；（１１Ｓ，１９Ｓ，２０Ｓ，２８Ｓ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル　１９，２０－ビス（（（ベンジルオキシ）－カルボニル）アミノ）－４，７，１０，１３，１８，２１，２６，２９，３２，３５－デカオキソ－１１，２８－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）－３，６，９，１２，１７，２２，２７，３０，３３，３６－デカアザオクタトリアコンタン－１，３８－ジオエート（２０４）の合成

【化２９５】



【０７９３】

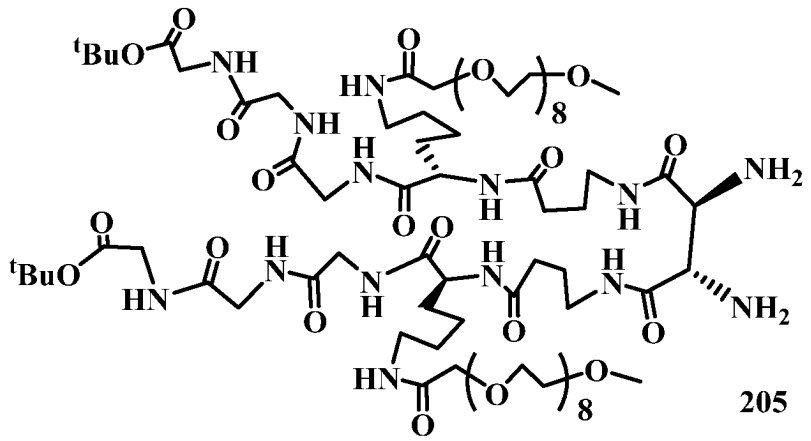
（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３４－（４－アミノブタンアミド）－２８，３５，３８，４１－テトラオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６，３９，４２－テトラアザテトラテトラコンタン－４４－オエート（４．４２

７ｇ、５．０１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（８０ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（２．０ｍＬ、１１．５０３ｍｍｏｌ）及び化合物１２７（２．００１ｇ、５．０２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、続いてＥＤＣ（３．８５１ｇ、２０．０５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８時間撹拌し続け、減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中の５～２０％メタノールの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を得た（８．４９１ｇ、収率７９％）。MS ESI m/z 計算値 $C_{98}H_{165}N_{14}O_{38}[M+H]^+$：2146.1410, 測定値 2146.1985。

【０７９４】

実施例２３６；（１１Ｓ，１９Ｓ，２０Ｓ，２８Ｓ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル　１９，２０－ジアミノ－４，７，１０，１３，１８，２１，２６，２９，３２，３５－デカオキソ－１１，２８－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリアコンタン－３３－イル）－３，６，９，１２，１７，２２，２７，３０，３３，３６－デカアザオクタトリアコンタン－１，３８－ジオエート（２０５）の合成

【化２９６】



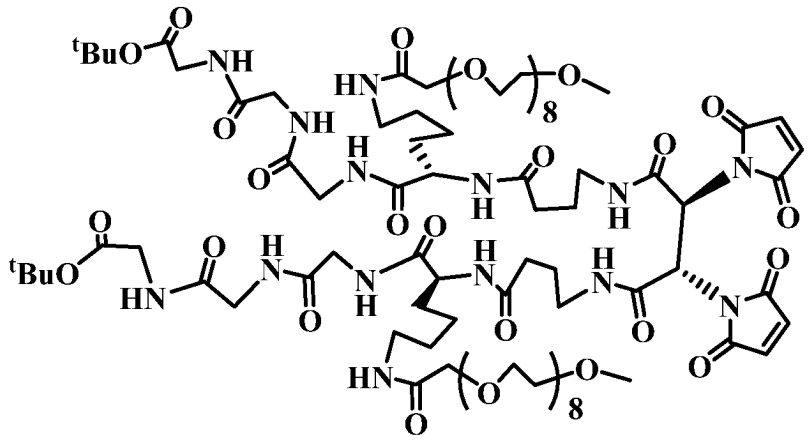
【０７９５】

水素化ボトル中、化合物２０４（８．４５０ｇ、３．９３９ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（１００ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１．００ｇ、１０重量％、５０％湿潤）を加えた。混合物を４０ｐｓｉのＨ２とともに一晩振盪し、セライト（濾過助剤）を通して濾過し、濾液を濃縮して薄茶色のゴム状物（７．２４５８ｇ、収率９８％）を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS ESI m/z 計算値 C82H153N14O34 [M + H]2+: 939.5377, 測定値 939.5485。

【０７９６】

実施例２３７；（１１Ｓ，１９Ｒ，２０Ｓ，２８Ｓ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル　１９，２０－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４，７，１０，１３，１８，２１，２６，２９，３２，３５－デカオキソ－１１，２８－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）－３，６，９，１２，１７，２２，２７，３０，３３，３６－デカアザオクタトリアコンタン－１，３８－ジオエート（２０６）の合成

【化２９７】



206

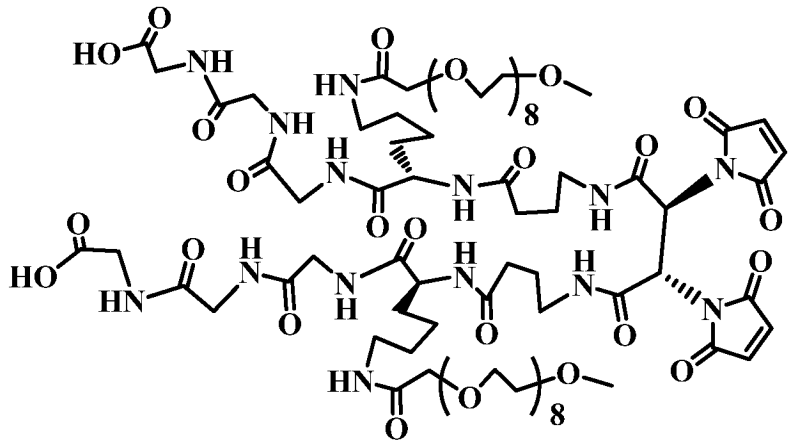
【０７９７】

ＮａＨＣＯ３（９０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１０ｍＬ）の飽和溶液中の化合物２０５（７．２０１ｇ、３．８３６ｍｍｏｌ）の混合物を０℃に冷却し、Ｎ－（メトキシカルボニル）マレイミド（３．１０ｇ、２０．００ｍｍｏｌ）を撹拌溶液に加えた。。２０分後、反応混合物を水（１５０ｍＬ）で希釈し、室温で３０分間撹拌した。反応混合物を２～８℃で１００ｍＬまで濃縮し、ＤＣＭ（４×６０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ＤＣＭ中５～２０％メタノールの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を得た（８．４９１ｇ、収率７９％）。ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ 計算値 Ｃ90Ｈ153Ｎ14Ｏ38 [Ｍ+Ｈ]+ ： 2038.0471, 測定値 2038.0545。

【０７９８】

実施例２３８；（１１Ｓ，１９Ｒ，２０Ｓ，２８Ｓ）－１９，２０－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４，７，１０，１３，１８，２１，２６，２９，３２，３５－デカオキソ－１１，２８－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）－３，６，９，１２，１７，２２，２７，３０，３３，３６－デカアザオクタトリアコンタン－１，３８－二酸（２０７）の合成

【化２９８】



207

【０７９９】

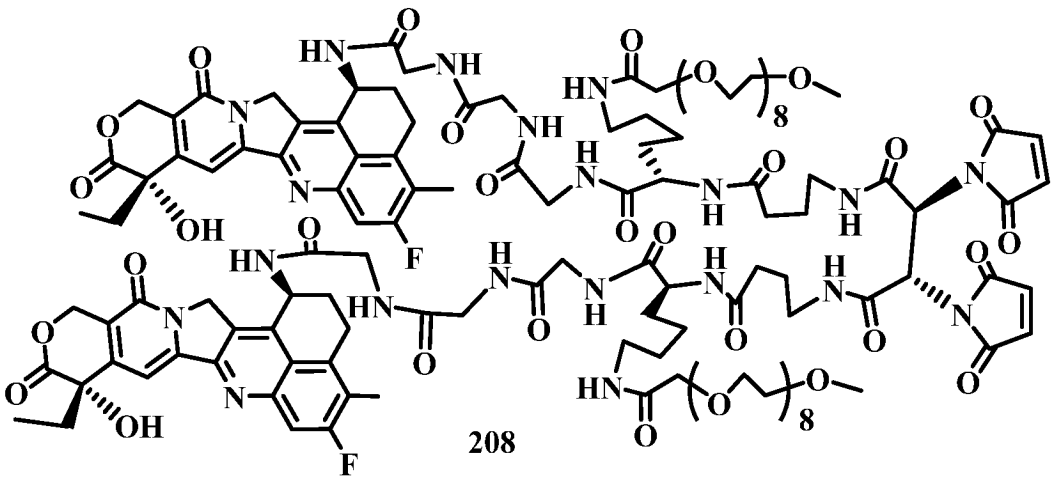
氷浴上で、化合物２０６（８．４５１ｇ、４．１４８ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（５０ｍＬ）に、濃ＨＣｌ（１２ｍＬ）を加えた。混合物を氷浴上で４５分間撹拌し、ジオキサン（５０ｍＬ）及びトルエン（５０ｍＬ）で希釈し、濃縮し、真空中でジオキサン／トルエン（１：１、２×５０ｍＬ）と共蒸発させて、無色のガム状物（７．７４５ｇ、収率

９７％）が得られ、これはＨＰＬＣにより純度９３％であり、更に精製することなく次の工程に使用することができる。粗化合物を、アセトン中３～１０％の水の勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（７．１４１ｇ、収率８４％）を得ることができる。ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ 計算値 $C_{82}H_{137}N_{14}O_{38}[M+H]^+$：１９２５.９２１９，測定値 １９２５.９３９５。

【０８００】

実施例２３９；（２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－Ｎ１，Ｎ４－ビス（（Ｓ）－３４－（（２－（（２－（（２－（（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－１，２，３，９，１０，１２，１３，１５－オクタヒドロベンゾ［ｄｅ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバモイル）－２８，３６－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３５－ジアザノナトリアコンタン－３９－イル）スクシンアミド（２０８）の合成

【化２９９】



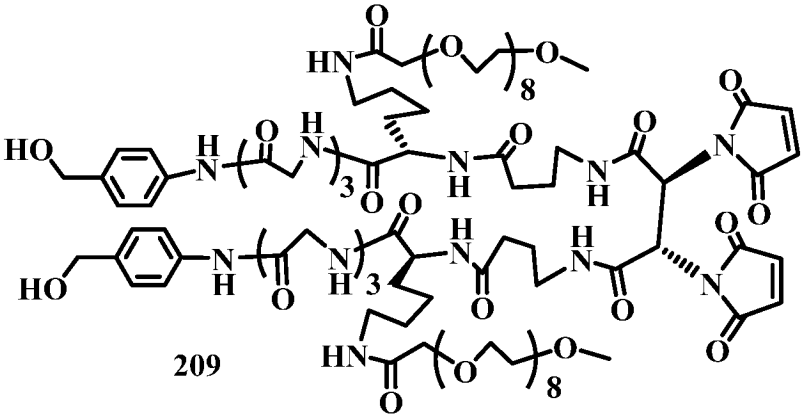
【０８０１】

化合物２０７（０．３０１ｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）、エキサテカンＨＣｌ塩（０．１５１ｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）、及びＥＤＣ（０．１５０ｇ、０．７８１ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（８ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（０．０８０ｍＬ、０．４６０ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で６時間撹拌し、減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中３～１８％メタノールの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を得た（０．２０７ｇ、収率７２％）。ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ 計算値 $C_{130}H_{176}F_2N_{20}O_{44}[M+H]^+$：２７６０.２１９６，測定値 ２７６０.２４５０。

【０８０２】

実施例２４０；（２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－Ｎ１，Ｎ４－ビス（（Ｓ）－３４－（（２－（（２－（（２－（（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバモイル）－２８、３６－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３５－ジアザノナトリアコンタン－３９－イル）スクシンアミド（２０９）の合成

【化３００】



209

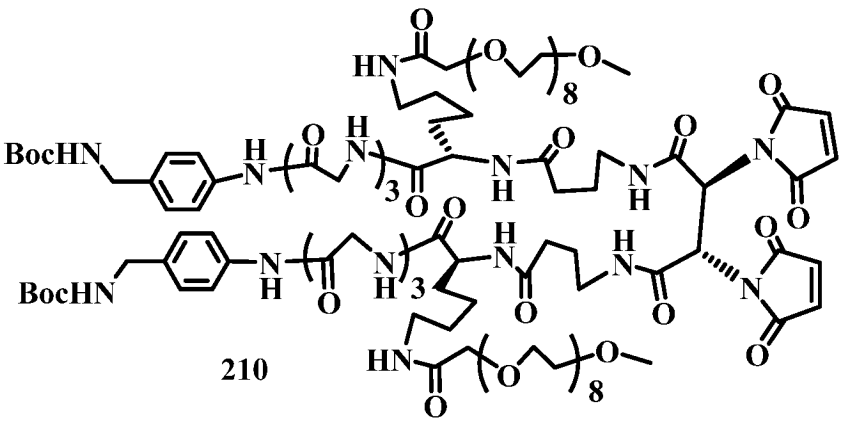
【０８０３】

化合物２０７（１．００８ｇ、０．５２３ｍｍｏｌ）及び（４－アミノフェニル）メタノールＨＣｌ塩（０．２６１ｇ、１．６３５ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（１５ｍＬ）に、ＥＤＣ（０．４０１ｇ、２．０８８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２０ｍＬ、１．１５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８時間撹拌し、減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中の５～１５％メタノールの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を得た（０．９０４ｇ、収率８１％）。ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ 計算値 $C_{96}H_{150}N_{16}O_{38}[M+H]^+$：2136.0376，測定値 2136.0520。

【０８０４】

実施例２４１；ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（（（（（１１Ｓ，１９Ｒ，２０Ｓ，２８Ｓ）－１９，２０－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル））－４，７，１０，１３，１８，２１，２６，２９，３２，３５－デカオキソ－１１，２８－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）－３，６，９，１２，１７，２２，２７，３０，３３，３６－デカアザオクタトリアコンタン－１，３８－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４，１－フェニレン））ビス（メチレン））－ジカルバメート（２１０）の合成

【化３０１】



210

【０８０５】

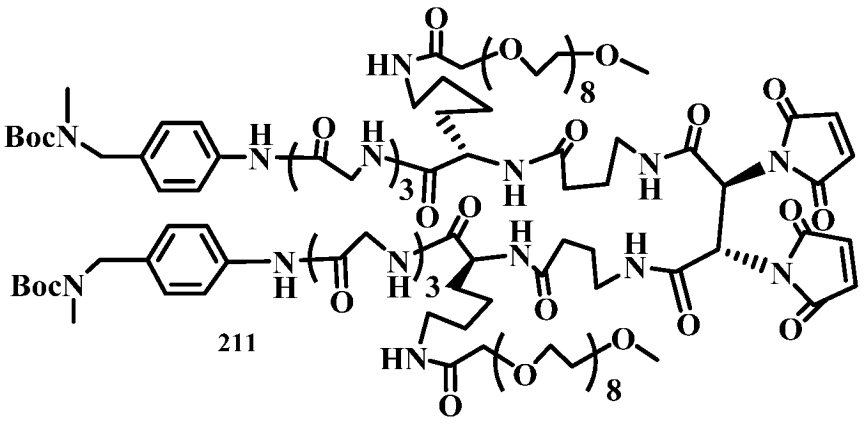
化合物２０７（１．００１ｇ、０．５２０ｍｍｏｌ）および４－アミノベンジルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル、ＨＣｌ塩（０．３０１ｇ、１．１６３ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（２０ｍＬ）中溶液に、ＥＤＣ（０．４０１ｇ、２．０８８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ(0.20 mL, 1.15 mmol)を加えた。混合物を８時間撹拌し、減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中の

５～１５％メタノールの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を得た（１．００７ｇ、収率８３％）。MS ESI m/z 計算値 C106H169N18O40 [M+H]+: 2334.1744, 測定値 2334.1980。

【０８０６】

実施例２４２；ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（（（（（１１Ｓ，１９Ｒ，２０Ｓ，２８Ｓ）－１９，２０－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル））－４，７，１０，１３，１８，２１，２６，２９，３２，３５－デカオキソ－１１，２８－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）－３，６，９，１２，１７，２２，２７，３０，３３，３６－デカアザオクタトリアコンタン－１，３８－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４，１－フェニレン））ビス（メチレン））ビス－（メチルカルバメート）（２１１）の合成

【化３０２】



211

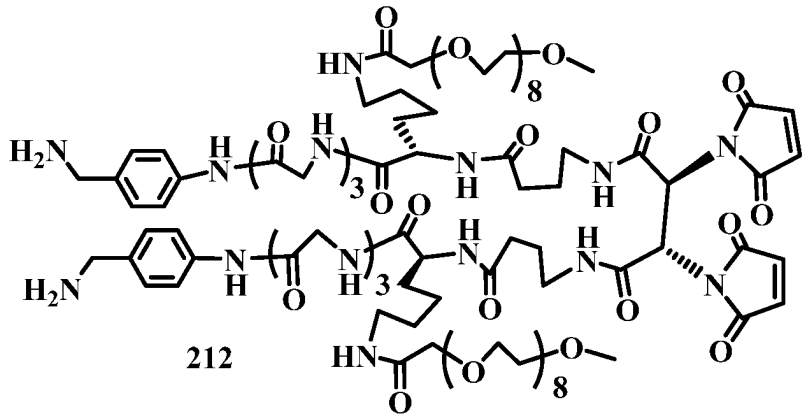
【０８０７】

化合物２０７（１．００１ｇ、０．５２０ｍｍｏｌ）および４－アミノベンジル（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル、ＨＣｌ塩（０．３００ｇ、１．１００ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（２０ｍＬ）中溶液に、ＥＤＣ（０．４０１ｇ、２．０８８ｍｍｏｌ）およびDIPEA (0.20 mL、1.15 mmol) を加えた。混合物を８時間撹拌し、減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中の５～１５％メタノールの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を得た（０．９８８ｇ、収率８１％）。MS ESI m/z 計算値 C108H173N18O40 [M+H]+ : 2362.2056, 測定値 2362.2230。

【０８０８】

実施例２４３；（２Ｒ，３Ｓ）－Ｎ１，Ｎ４－ビス（（Ｓ）－３４－（（２－（（２－（（２－（（４－（アミノメチル）フェニル）－アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバモイル）－２８，３６－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３５－ジアザノナトリアコンタン－３９－イル）－２，３－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）スクシンアミド（２１２）の合成

【化３０３】



212

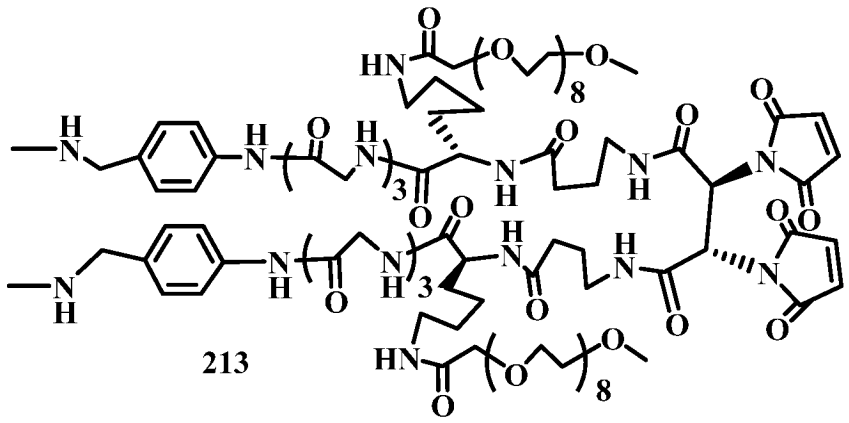
【０８０９】

化合物２１０（０．２５１１ｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）溶液に氷浴上でＨＣｌ（濃２ｍＬ）を加えた。混合物を氷浴上で３０分間撹拌し、ジオキサン（１０ｍＬ）およびトルエン（１０ｍＬ）で希釈し、濃縮し、真空中でジオキサン／トルエン（１：１、２×１０ｍＬ）と共蒸発させて、２１２のＨＣｌ塩を得た（０．２３７３ｇ、収率１００％）。ＨＰＬＣにより純度９５％であり、さらに精製することなく次のステップに使用した。ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ 計算値 C96H154N18O36 [M + 2H]2+ 1067.5388, 測定値 1067.5445。

【０８１０】

実施例２４４；（２Ｒ，３Ｓ）－Ｎ１，Ｎ４－ビス（（Ｓ）－３４－（（２－（（２－（（２－（（４－（メチルアミノメチル）フェニル）－アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバモイル）－２８，３６－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３５－ジアザノナトリアコンタン－３９－イル）－２，３－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）スクシンアミド（２１３）の合成

【化３０４】



213

【０８１１】

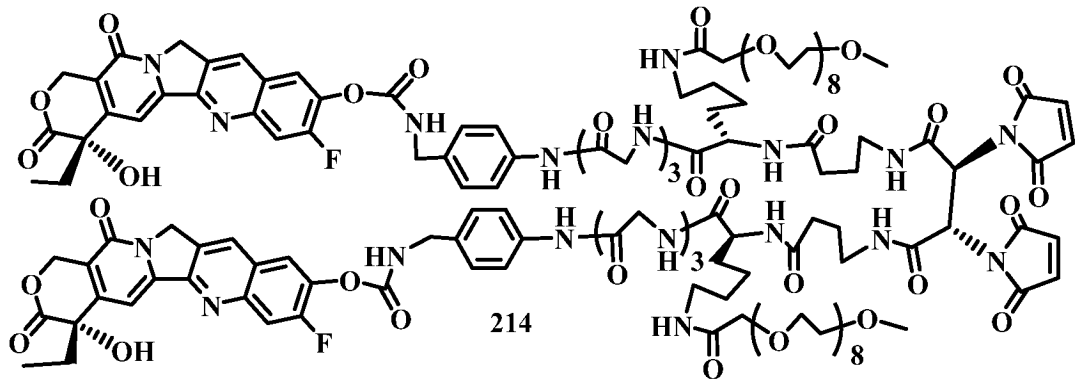
化合物２１１（０．２５０１ｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）溶液に氷浴上でＨＣｌ（濃２ｍＬ）を加えた。混合物を氷浴上で３０分間撹拌し、ジオキサン（１０ｍＬ）およびトルエン（１０ｍＬ）で希釈し、濃縮し、真空中でジオキサン／トルエン（１：１、２×１０ｍＬ）と共蒸発させて、２１３のＨＣｌ塩を得た（０．２２９２ｇ、収率１００％）。ＨＰＬＣにより純度９５％であり、さらに精製することなく次のステップに使用した。 ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ 計算値 C98H158N18O36 [M + 2H]2+: 1082.5

622，測定値 1082.5815。

【０８１２】

実施例２４５；ビス（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－９－イル）（（（（（１１Ｓ，１９Ｒ，２０Ｓ，２８Ｓ）－１９，２０－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４，７，１０，１３，１８，２１，２６，２９，３２，３５－デカオキソ－１１，２８－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）－３，６，９，１２，１７，２２，２７，３０，３３，３６－デカアザオクタトリアコンタン－１，３８－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４，１－フェニレン））ビス（メチレン））ジカルバメート（２１４）の合成

【化３０５】



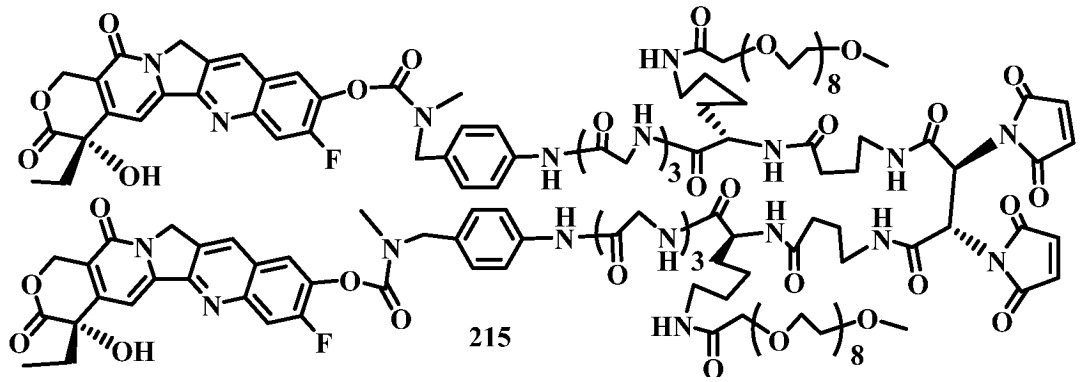
【０８１３】

氷浴上のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の(S)-4-エチル-8-フルオロ-4,9-ジヒドロキシ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14（４Ｈ，１２Ｈ）－ジオン（０．１０１ｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）に、ＤＩＰＥＡ（０．０５０ｍＬ、０．２８７ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（０．０５６ｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で２時間撹拌し、続いて化合物２１２（０．２８８ｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０６０ｍＬ、０．３４５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を一晩撹拌し続け、減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中の５～１５％メタノールの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を得た（０．３０３ｇ、収率７６％）。MS ESI m/z 計算値 C138H178F2N22O48 [M+H]+ 2590.2211，測定値 2950.2390。

【０８１４】

実施例２４６；ビス（（Ｓ）－４－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－９－イル）（（（（（１１Ｓ，１９Ｒ，２０Ｓ，２８Ｓ）－１９，２０－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４，７，１０，１３，１８，２１，２６，２９，３２，３５－デカオキソ－１１，２８－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）－３，６，９，１２，１７，２２，２７，３０，３３，３６－デカアザオクタトリアコンタン－１，３８－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４，１－フェニレン））ビス（メチレン））－ビス（メチルカルバメート）（２１５）の合成

【化３０６】



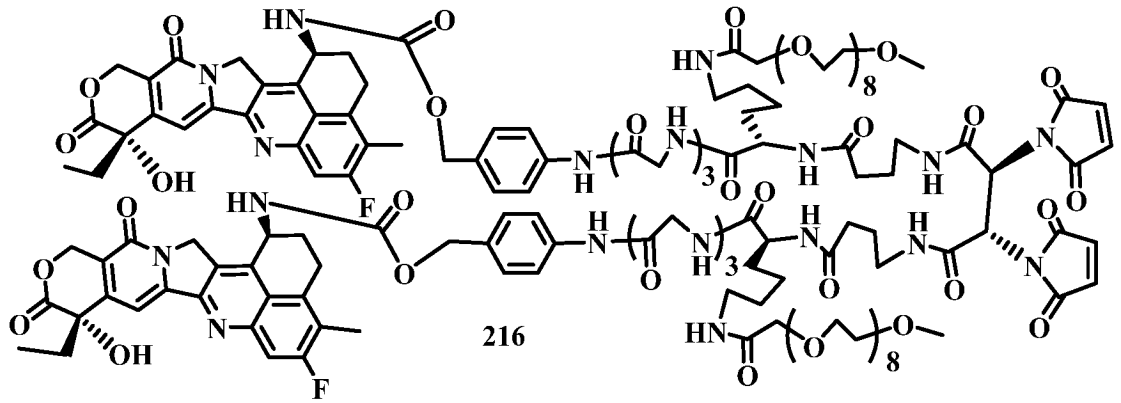
【０８１５】

氷浴上のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の(S)-4-エチル-8-フルオロ-4,9-ジヒドロキシ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(４Ｈ，１２Ｈ）－ジオン（０．１０１ｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）に、ＤＩＰＥＡ（０．０５０ｍＬ、０．２８７ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（０．０５６ｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で２時間撹拌し、続いて化合物２１３（０．２９５ｇ、０．１３６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０６０ｍＬ、０．３４５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を一晩撹拌し続け、減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中の５～１５％メタノールの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を得た（０．３０３ｇ、収率７６％）。 MS ESI m/z 計算値 C140H184F2N22O48 [M+H]+ 2979.2601, 測定値 2979.2890。

【０８１６】

実施例２４７；（（（（１１Ｓ，１９Ｒ，２０Ｓ，２８Ｓ）－１９，２０－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４，７，１０，１３，１８，２１，２６，２９，３２，３５－デカオキソ－１１，２８－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）－３，６，９，１２，１７，２２，２７，３０，３３，３６－デカアザオクタトリアコンタン－１，３８－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４，１－フェニレン））ビス（メチレン）ビス（（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－１，２，３，９，１０，１２，１３，１５－オクタヒドロベンゾ［ｄｅ］ピラノ［３’，４’：６，７］－インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）カルバメート）（２１６）の合成

【化３０７】



【０８１７】

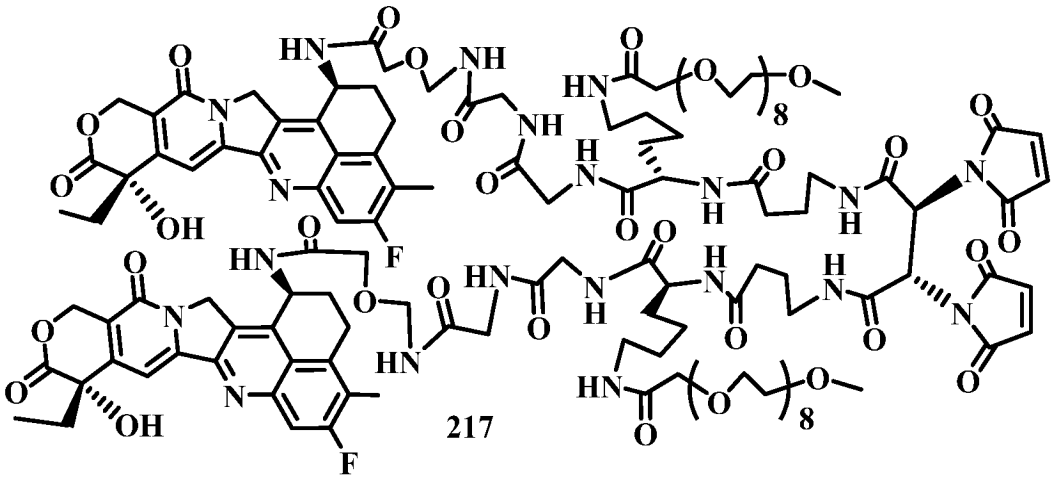
化合物２０９（０．２０１ｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）のＣＨ２Ｃｌ２（５ｍＬ）溶液に、トリホスゲン（０．０５７５ｇ、０．１９１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０４０

ｍＬ、０．２３０ｍｍｏｌ）をＮ２下で加えた。混合物を０℃で３０分間、室温で３０分間撹拌し、続いて氷浴上でエキサテカンＨＣｌ塩（０．１１０ｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０４５ｍＬ、０．２５８ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で２時間撹拌し、減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中３～１８％メタノールの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を得た（０．２０７ｇ、収率７２％）。 MS ESI m/z 計算値 C146H190F2N22O48 [M+H]+ 3058.3150, 測定値 3058.3345。

【０８１８】

実施例２４８；（２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－Ｎ１，Ｎ４－ビス（（Ｓ）－３４－（（２－（（２－（（２－（（（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－１，２，３，９，１０，１２，１３，１５－オクタヒドロベンゾ［ｄｅ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）アミノ）－２－オキソエトキシ）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバモイル）－２８，３６－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３５－ジアザノナトリアコンタン－３９－イル）スクシンアミド（２１７）の合成

【化３０８】



【０８１９】

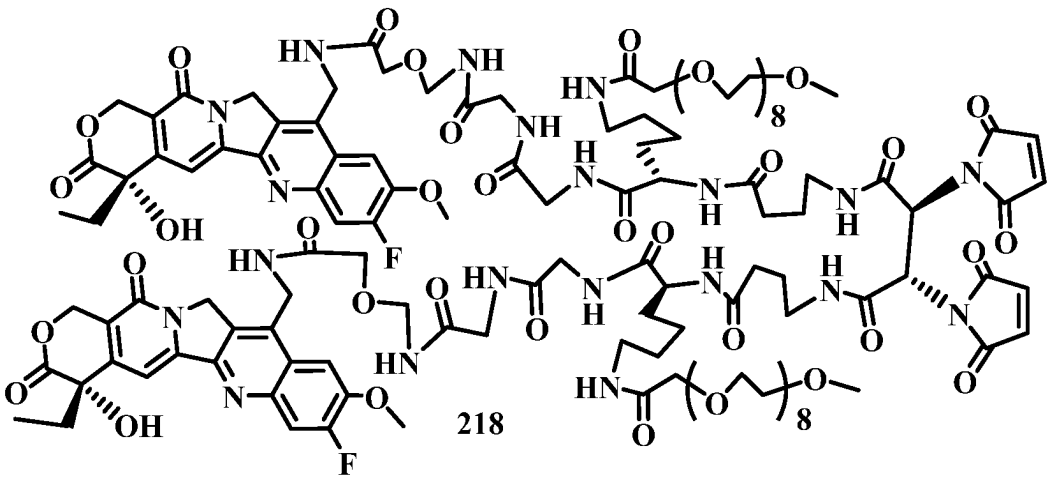
（１１Ｓ，１９Ｒ，２０Ｓ，２８Ｓ）－１９，２０－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４，７，１０，１３，１８，２１，２６，２９，３２，３５－デカオキソ－１１、２８－ビス（２８－オキソ－２、５、８、１１、１４、１７、２０、２３、２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル））-3, 6, 9, 12, 17, 22, 27, 30, 33, 36-デカアザオクタトリアコンタン-1,38-二酸 (0.301 g、0.156 mmol)、2-(アミノメトキシ)-N-((1S、 9S)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-1,2,3,9,10,12,13,15-オクタヒドロベンゾ[de]ピラノ[3', 4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-1-イル)アセトアミド (0.185 g、0.354 mmol)、及びEDC (0.150 g、0.781 mmol)のDMA溶液(8 mL)に、DIPEA (0.080 mL、 ０．４６０ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で６時間撹拌し、減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中３～１８％メタノールの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を得た（０．３０８ｇ、収率７０％）。MS ESI m/z 計算値 C132H181F2N20O46 [M+H]+ 2820.2408, 測定値 2820.2635。

【０８２０】

実施例２４９；（２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－Ｎ１，Ｎ４－ビス（（Ｓ）－３４－（（１－（（Ｓ）－４

－エチル－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－９－メトキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）－３，８，１１－トリオキソ－５－オキサ－２，７，１０－トリアザドデカン－１２－イル）カルバモイル）－２８，３６－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３５－ジアザノナトリアコンタン－３９－イル）スクシンアミド（２１８）の合成

【化３０９】



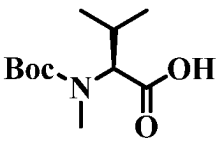
【０８２１】

(11S, 19R, 20S, 28S)-19, 20-ビス(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-4, 7, 10, 13, 18、２１、２６、２９、３２、３５－デカオキソ－１１、２８－ビス（２８－オキソ－２、５、８、１１、１４、１７、２０、２３、２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）)-3, 6, 9, 12, 17, 22, 27, 30, 33, 36-デカアザオクタトリアコンタン-1,38-二酸 (0.251 g、0.130 mmol)及び(S)-2-(アミノメトキシ)-N- ((4-エチル-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-9-メトキシ-3, 14-ジオキソ-3, 4, 12, 14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3', 4':6, 7]インドリジノ[１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）メチル）アセトアミド（０．１５８ｇ、０．３０８ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（８ｍＬ）に、ＥＤＣ（０．１５０ｇ、０．７８１ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．０７０ｍＬ、０．４０２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で６時間撹拌し、減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中３～１８％メタノールの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を得た（０．２６５ｇ、収率７３％）。MS ESI m/z 計算値 C128H177F2N20O48 [M+H]+ 2800.1993, 測定値 2800.2120。

【０８２２】

実施例２５０；Ｂｏｃ－Ｎ－Ｍｅ－Ｌ－Ｖａｌ－ＯＨ（２１９）の合成

【化３１０】



219

【０８２３】

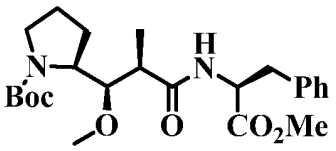
０℃で、Ｂｏｃ－Ｌ－Ｖａｌ－ＯＨ（２．００ｇ、９．２ｍｍｏｌ）及びヨウ化メチル（５．７４ｍＬ、９２ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（３．６８ｇ、９２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１．５時間撹拌し、次いで室温に温め、２４時間撹拌した。反応を氷水（５０ｍＬ）でクエンチした。水（１００ｍＬ）を加えた後、反応混合物を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で洗浄し、水溶液をｐＨ３に酸

性化し、次いで酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮して、Ｂｏｃ－Ｎ－Ｍｅ－Ｖａｌ－ＯＨを白色固体として得た（２．００ｇ、収率９４％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.37-2.13 (m, 1H), 1.44 (d, J=26.7Hz, 9H), 1.02 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.90 (t, J=8.6Hz, 3H)。

【０８２４】

実施例２５１；（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－３－（（（Ｓ）－１－メトキシ－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２２０）の合成

【化３１１】



220

【０８２５】

tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパン酸（100 mg、0.347 mmol）とL-フェニルアラニンの溶液にＤＭＦ（５ｍＬ）中の塩酸メチルエステル（１０７．８ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）に０℃でシアノホスホン酸ジエチル（７５．６μＬ、０．４５１ｍｍｏｌ）を加え、続いてＥｔ３Ｎ（１３１μＬ、０．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で２時間撹拌し、次いで室温に温め、一晩撹拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ硫酸水素カリウム水溶液（４０ｍＬ）、水（４０ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）、および飽和塩化ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（１５～７５％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、表題化合物（１３０ｍｇ、収率８３％）を白色固体として得た。1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.28 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.98-3.56 (m, 5H), 3.50 (s, 1H), 3.37 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 3.17 (dd, J = 13.9, 5.4 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 14.0, 7.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.51-1.40 (m, 9H), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

【０８２６】

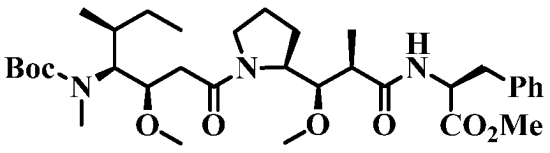
実施例２５２；トリフルオロ酢酸によりＢｏｃを削除するための一般的な手順

Ｎ－Ｂｏｃアミノ酸（１．０ｍｍｏｌ）の塩化メチレン溶液（２．５ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を加えた。室温で１～３時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。トルエンとの共蒸発により脱保護された生成物が得られ、これを更に精製することなく使用した。

【０８２７】

実施例２５３；ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸（２２１）の合成

【化３１２】



221

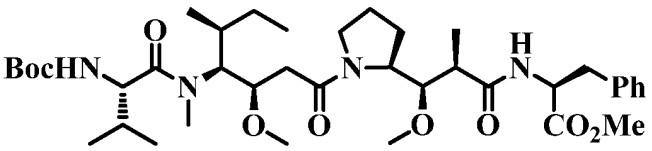
【０８２８】

０℃で、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の(S)-tert-ブチル 2-((1R, 2R)-1-メトキシ-3-(((S)-1-メトキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.29 mmol)および(3R, 4S, 5S)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-メトキシ－５－メチルヘプタン酸のＢｏｃ脱保護生成物（９６．６ｍｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）に、シアノホスホン酸ジエチル（５８μＬ、０．３４７ｍｍｏｌ）を加え、続いてＥｔ３Ｎ（１０９μＬ、０．７８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で２時間撹拌し、次いで室温に温め、一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ硫酸水素カリウム水溶液（４０ｍＬ）、水（４０ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）、および飽和食塩水（４０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(15-75%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、表題化合物を白い固体として得た(150 mg、収率81%)。LC-MS (ESI) m/z 計算値 C34H55N3O8 [M+H]+: 634.40, 測定値: 634.40。

【０８２９】

実施例２５４；（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸（２２２）の合成

【化３１３】



222

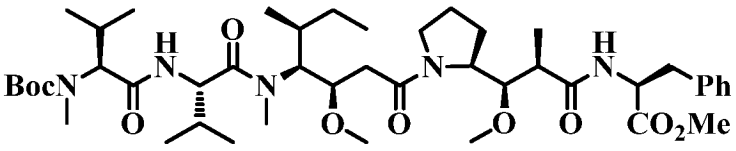
【０８３０】

０℃で、(S)-メチル2-((2R, 3R)-3-((S)-1-(3R, 4S, 5S)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)-ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸 (0.118 mmol)のBoc脱保護生成物およびBoc-Val-OH (51.8 mg、0.236 mmol) ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、ＢｒｏＰ（７０．１ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）を加え、続いてジイソプロピルエチルアミン（７０μＬ、０．４２５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を遮光し、０℃で３０分間、次いで室温で２日間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ硫酸水素カリウム水溶液（４０ｍＬ）、水（４０ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）、および飽和食塩水（４０ｍＬ）で洗浄した。Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（２０～１００％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、表題化合物（６７ｍｇ、収率７７％）を白色固体として得た。 LC-MS (ESI) m/z 計算値 C39H64N4O9 [M+H]+: 733.47, 測定値: 733.46。

【０８３１】

実施例２５５；（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１３Ｒ）－１２－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６，９－ジイソプロピル－１３－メトキシ－２，２，５，１１－テトラメチル-４，７，１０－トリオキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザペンタデカン－１５－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸（２２３）の合成

【化３１４】



223

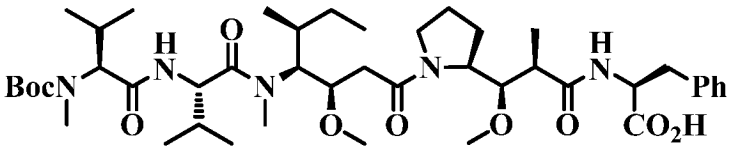
【０８３２】

０℃で、(S)-メチル 2-((2R, 3R)-3-((S)-1-((3R, 4S, 5S)-4- ((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-N , 3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸のBoc脱保護生成物 (0.091 mmol) および Boc -N-Me-Val-OH (127 mg、0.548 mmol)のDMF (5 mL)溶液に、シアノホスホン酸ジエチル(18.2μL、0.114 mmol)を加え、続いてN-メチルモルホリン(59μL、0.548 mmol)を加えた。反応混合物を０℃で２時間撹拌し、次いで室温に温め、一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ硫酸水素カリウム水溶液（４０ｍＬ）、水（４０ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）、および飽和食塩水（４０ｍＬ）で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（２０～１００％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、表題化合物（３０ｍｇ、収率３９％）を白色固体として得た。LC-MS (ESI) m/z 計算値 C45H75N5O10 [M+H]+: 846.55, 測定値: 846.56。

【０８３３】

実施例２５６；（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１３Ｒ）－１２－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６，９－ジイソプロピル－１３－メトキシ－２，２，５，１１－テトラメチル－４，７，１０－トリオキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザペンタ－デカン－１５－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸（２２４）の合成

【化３１５】



224

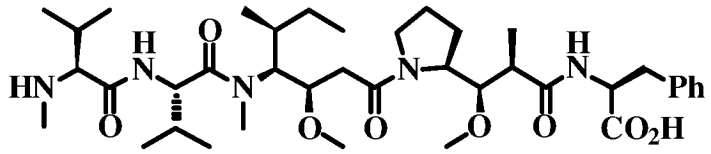
【０８３４】

(S)-メチル 2-((2R, 3R)-3-((S)-1-((6S, 9S, 12S, 13R)-12- ((S)-sec-ブチル)-6,9-ジイソプロピル-13-メトキシ-2,2,5,11-テトラメチル-4,7,10-トリオキソ-3-オキサ-5,8,11-トリアザペンタデカン-15-オイル)ピロリジン-2-イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（３０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．０ｍＬ）溶液に、ＬｉＯＨ水溶液（１．０Ｍ、０．８ｍＬ）を加えた。混合物を室温で３５分間撹拌し、０．５ＭＨ３ＰＯ４でｐＨ６に中和し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＣＨ３ＯＨ／ＤＣＭ／ＨＯＡｃ1：１０：０．０１）で精製して、表題化合物（２５．０mg、収率85%）を得た。 LC-MS (ESI) m/z 計算値C44H74N5O10 [M+H]+: 832.54, 測定値: 832.60。

【０８３５】

実施例２５７；（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｓ）－３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタンアミド）ブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）－ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸（ＭＭＡＦ）（２２５）の合成

【化３１６】



225

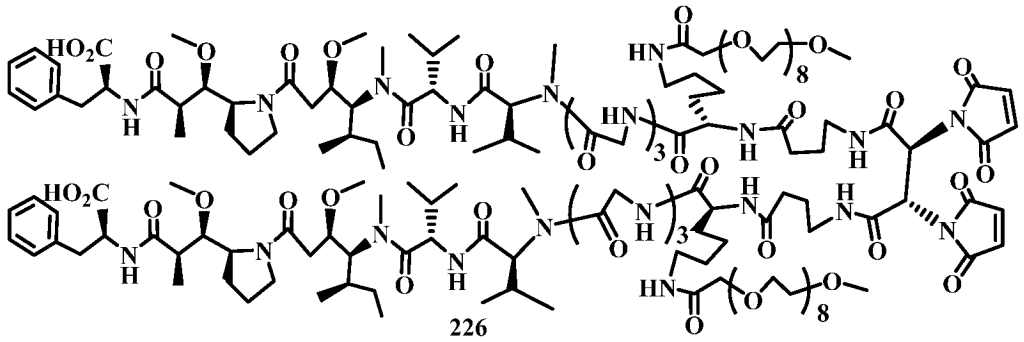
【０８３６】

濃ＨＣｌ（０．３ｍＬ）および１，４－ジオキサン（０．９ｍＬ）の混合物中の(S)-メチル 2-((2R, 3R)-3-((S)-1-((3R, 4S, 5S)-4- ((S)-N, 3-ジメチル-2-((S))-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチル-ヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸（25 mg、0.030 mmol)を室温で３５分間撹拌した。混合物をＥｔＯＨ（１．０ｍＬ）およびトルエン（１．０ｍＬ）で希釈し、濃縮し、ＥｔＯＨ／トルエン（２：１）と共蒸発させて、表題化合物を白色固体として得た（２２ｍｇ、収率約１００％）。これをさらに精製せずに次のステップで使用した。LC-MS (ESI) m/z 計算値. C39H66N5O8 [M+H]+: 732.48, 測定値: 732.60。

【０８３７】

実施例２５８；化合物２２６の合成

【化３１７】



226

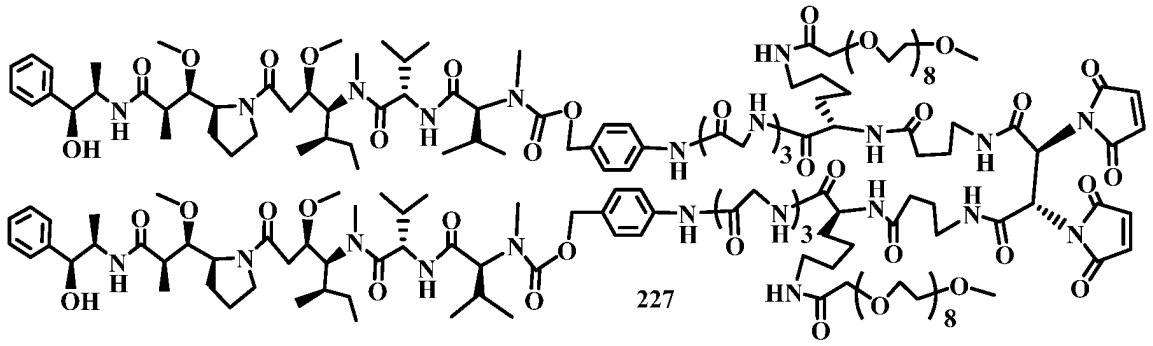
【０８３８】

化合物２０７（０．１０１ｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）、Ｎ－ヒドロキシスクシミニド（ＮＨＳ）（０．０２０ｇ、０．１７３ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（４ｍＬ）溶液に、ＥＤＣ（０．０５０ｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０２０ｍＬ、０．１１５ｍｍｏｌ）を追加し、混合物を室温で６時間撹拌した。次いで、混合物を、ＤＭＡ（１ｍＬ）およびＮａＨ２ＰＯ４（５ｍＬ、０．１Ｍ、ｐＨ７．５）中のＭＭＡＦ（０．０９５ｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。その後、混合物を４時間撹拌し、減圧下で濃縮し、メタノール／Ｈ２Ｏ（５％～５０％）の勾配を用いるＣ－１８　ＨＰＬＣクロマトグラフィー（１０ｍＬ／分）によって精製して、表題生成物（０．１２０ｇ、凍結乾燥後、収率69%）。MS ESI m/z 計算値 C160H263N24O52 [M+H]+ 3352.8674, 測定値 3352.8935。

【０８３９】

実施例２５９；化合物２２７の合成

【化３１８】



227

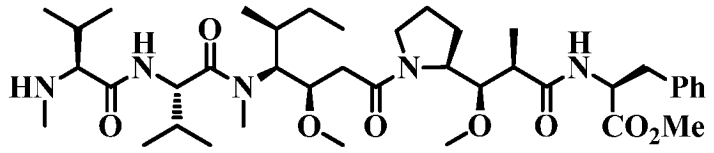
【０８４０】

化合物２０９（０．１０１ｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）のＣＨ２ＣＨ２（５ｍＬ）溶液に、トリホスゲン（０．０２８５ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０２０ｍＬ、０．１１５ｍｍｏｌ）をＮ２下で加えた。混合物を0℃で30分間、室温で30分間撹拌し、続いて(S)-N-((3R, 4S, 5R)-1-((S)-2-((1R, 2R))-3-(((1S, 2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ- 5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N,3-ジメチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド (MMAE) (0.080 g、0.111 mmol) および DIPEA (0.025 mL、0.144 mmol) を氷浴上で加え。次いで、混合物を室温で２時間撹拌し、減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中３～１８％メタノールの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を得た（０．１２４ｇ、収率７３％）。MS ESI m/z 計算値 C176H280N27O54 [M+H]+ 3623.0042, 測定値 3623.0250。

【０８４１】

実施例２６０；（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｓ）－３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタンアミド）ブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチル－ヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸（２２８）の合成

【化３１９】



228

【０８４２】

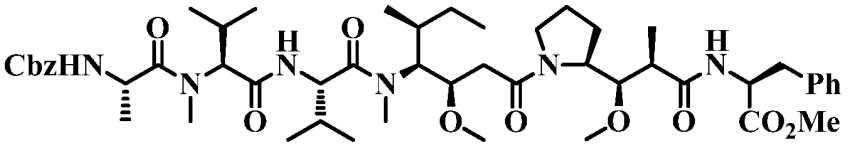
(S)-メチル 2-((2R, 3R)-3-((S)-1-((6S, 9S, 12S, 13R)-12- ((S)-sec-ブチル)-6,9-ジイソプロピル-13-メトキシ-2,2,5,11-テトラメチル-4,7,10-トリオキソ-3-オキサ-5,8,11-トリアザペンタデカン-15-オイル)ピロリジン-2-イル－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノアート（７５．０ｍｇ、０．０８８６ｍｍｏｌ）の塩化メチレン溶液（５ｍＬ）に、室温でトリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加えた。室温で１時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。トルエンとの共蒸発により、脱保護された表題生成物が得られ、これをさらに精製することなく使用した。

【０８４３】

実施例２６１；（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１４Ｓ，１５Ｒ）－１４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－８，１１－ジイソプロピル－１５－メトキシ－５，７，１３－トリメチル－３，６，９，１２－テトラオキ

ソ－１－フェニル－２－オキサ－４，７，１０，１３－テトラアザヘプタデカン－１７－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（２２９）の合成

【化３２０】



229

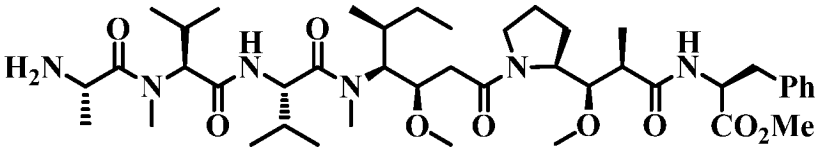
【０８４４】

MMAF-OMe(0.132 g, 0.178 mmol, 1.0当量)およびZL-アラニン(0.119 g, 0.533 mmol, 3.0当量)の無水DCM（10 mL）溶液に、0℃でHATU (0.135 g, 0.356 mmol, 2.0当量)およびNMM(0.12mL, 1.07 mmol, 6.0当量)を順に添加した。反応物を０℃で１０分間撹拌し、次いで室温に温め、一晩撹拌した。混合物をDCMで希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水Na2SO4で乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（２０：１ ＤＣＭ ／ＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を白色泡状固体として得た（０．１４８ｇ、収率８８％）。ESI MS m/z: 計算値 C51H79N6O11 [M+H]+ : 951.6, 測定値 951.6。

【０８４５】

実施例２６２；（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－メチルプロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（２３０）の合成

【化３２１】



230

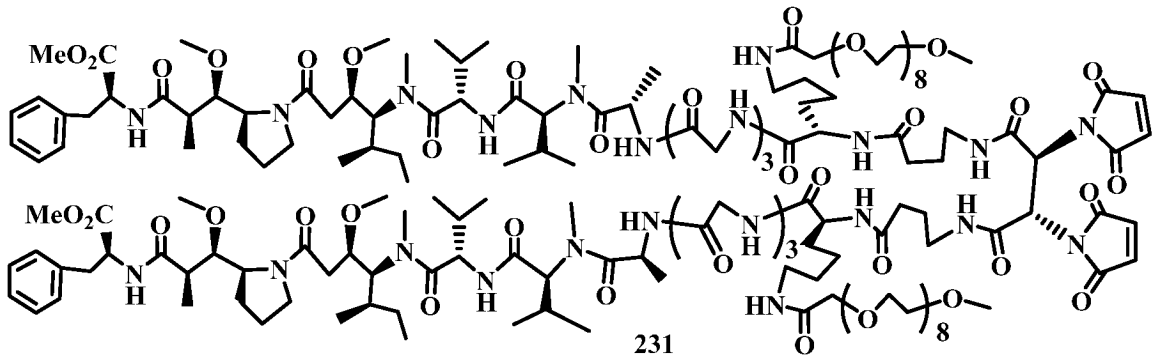
【０８４６】

水素化ボトル中で、(Ｓ)-メチル2-((2Ｒ,3Ｒ)-3-((Ｓ)-1-((5Ｓ,8Ｓ,11Ｓ,14Ｓ,15Ｒ)-14-((Ｓ)-sec-ブチル)-8,11-ジイソプロピル-15-メトキシ-5,7,13-トリメチル-3,6,9,12-テトラオキソ-1-フェニル-2-オキサ-4,7,10，１３－テトラアザヘプタデカン－１７－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニル－プロパノエート(0.148 g, 0.156 mmol, 1.0当量)のＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（０．１００ｇ、１０％Ｐｄ／Ｃ、５０％湿潤）を加えた。混合物を５時間振盪し、次いでセライトパッドを通して濾過した。濾液を濃縮して、表題化合物を白色泡状固体として得た（０．１２２ｇ、収率９６％）。ESI MS m/z: 計算値 C43H73N6O9 [M+H]+ 817.5, 測定値 817.5。

【０８４７】

実施例２６３；化合物２３１の合成

【化３２２】



231

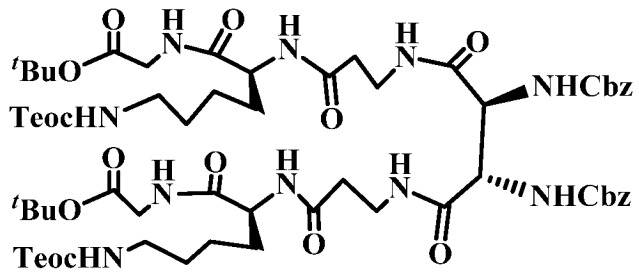
【０８４８】

化合物２０７（０．１０１ｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）、化合物２３０（０．１０６ｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（０．１００ｇ、０．５２１ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（４ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０４０ｍＬ、０．２３０ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で６時間撹拌し、減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中３～１５％メタノールの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を得た（０．１３５ｇ、収率７４％）。ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ 計算値 C168H277N26O54 [M+H]+ 3522.9729, 測定値 3522.9980。

【０８４９】

実施例２６４；（５Ｓ，１２Ｓ，１３Ｓ，２０Ｓ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル１２，１３－ビス（（（ベンジルオキシ）－カルボニル）アミノ）－４，７，１１，１４，１８，２１－ヘキサオキソ－５，２０－ビス（４－（（（２，２，２－トリクロロエトキシ）カルボニル）アミノ）－ブチル）－３，６，１０，１５，１９，２２－ヘキサアザテトラコサン－１，２４－ジオエート（２３２）の合成

【化３２３】



232

【０８５０】

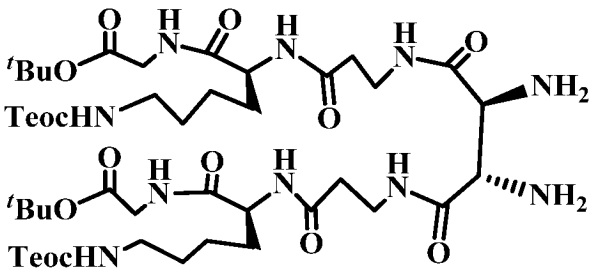
(S)-tert-ブチル 2-(2-(3-アミノプロパンアミド)-6-(((2,2,2-トリクロロエトキシ)-カルボニル)アミノ)ヘキサンアミド)アセテート (6.05 g、12.0 mmol)および(2S,3S)-2,3-ビス(((ベンジルオキシ)-カルボニル)アミノ)コハク酸(2.48g、5.96mmol)のＤＭＡ(60mL)溶液に、EDC・HCl(5.01g、26.09mmol)およびDIPEA (4.7mL、26.4mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで１５０ｍＬのジクロロメタンで希釈し、１００ｍＬの水を含む分液漏斗に注いだ。有機相を分離し、ブライン(2×80mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(10～80%酢酸エチル/石油エーテル)で精製して、表題化合物232 (7.03g、収率85%)を得た。 ESI MS m/z 1389.50 ([M+H] +)。

【０８５１】

実施例２６５；（５Ｓ，１２Ｓ，１３Ｓ，２０Ｓ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル１２，１３－ジアミノ－４，７，１１，１４，１８，２１－ヘキサオキソ－５，２０－ビス（４－（（（２，２，２－トリクロロエトキシ）カルボニル）アミノ）ブチル）－３，６，１０，１

５，１９，２２－ヘキサアザテトラコサン－１，２４－ジオアート（２３３）の合成

【化３２４】



233

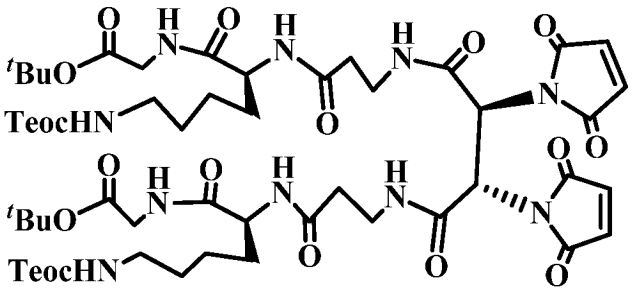
【０８５２】

化合物２３２（７．０１ｇ、５．０２ｍｍｏｌ）のメタノール（１００ｍＬ）溶液に、水素化ボトル中のＰｄ／Ｃ（１０重量％、０．８０ｇ）を加えた。混合物を２時間振盪し、セライト（濾過助剤）を通して濾過し、濾液を濃縮して、化合物２３３（５．５７ｇ、収率９９％）を無色の油として得た。ＥＳＩ ＭＳ ｍ/ｚ １１２１.５５ ([Ｍ+Ｈ] +)。

【０８５３】

実施例２６６；（５Ｓ，１２Ｓ，１３Ｓ，２０Ｓ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル １２，１３－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４，７，１１，１４，１８，２１－ヘキサオキソ－５，２０－ビス（４－（（（２，２，２－トリクロロエトキシ）カルボニル）アミノ）ブチル）－３，６，１０，１５，１９，２２－ヘキサアザテトラコサン－１，２４－ジオエート（２３４）の合成

【化３２５】



234

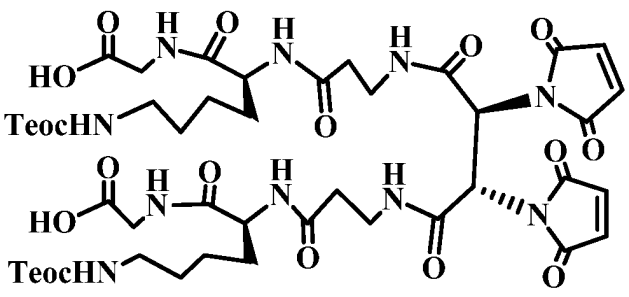
【０８５４】

化合物２３３（５．４９ｇ、４．９０ｍｍｏｌ）の飽和ＮａＨＣＯ３（９０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を０℃に冷却し、撹拌した溶液に、Ｎ－（メトキシカルボニル）マレイミド（３．１０ｇ、２０．００ｍｍｏｌ）を加えた。２０分後、反応混合物を水（１５０ｍＬ）で希釈し、室温で３０分間撹拌した。反応混合物を２～８℃で～１００ｍＬまで濃縮し、ＤＣＭ（４×６０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ＤＣＭ中５～１０％メタノールの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物２３４（４．８９３ｇ、収率７８％）を得た。ＭＳ ＥＳＩ [Ｍ+Ｈ] + １２８１.５５。

【０８５５】

実施例２６７；（５Ｓ，１２Ｓ，１３Ｓ，２０Ｓ）－１２，１３－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４，７，１１，１４，１８，２１－ヘキサオキソ－５，２０－ビス（４－（（（２，２，２－トリクロロエトキシ）カルボニル）アミノ）ブチル）－３，６，１０，１５，１９，２２－ヘキサアザテトラコサン－１，２４－二酸（２３５）の合成

【化３２６】

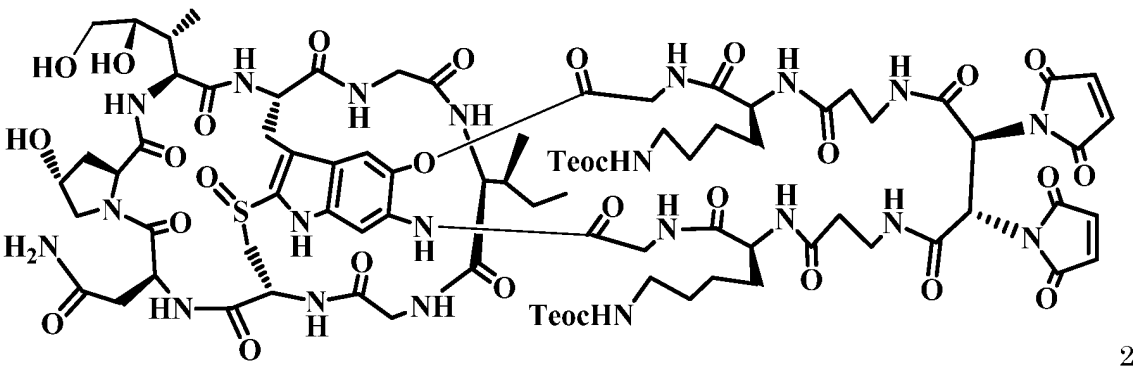


235

【０８５６】
化合物234（4.88 g、3.81 mmol）のジオキサン（15 mL）溶液を0℃で30分間、４Ｎ HCl（5 mL）で処理し、トルエン（10 ml）で希釈し、次いで濃縮し、０～１８％メタノール／ジクロロメタンで溶出する短シリカゲルクロマトグラフィーにより、無色の油を得た（４．０１ｇ、収率９０％）。ESI MS m/z 1169.25 ([M+H] +)。

【０８５７】
実施例２６８；化合物２３６の合成

【化３２７】

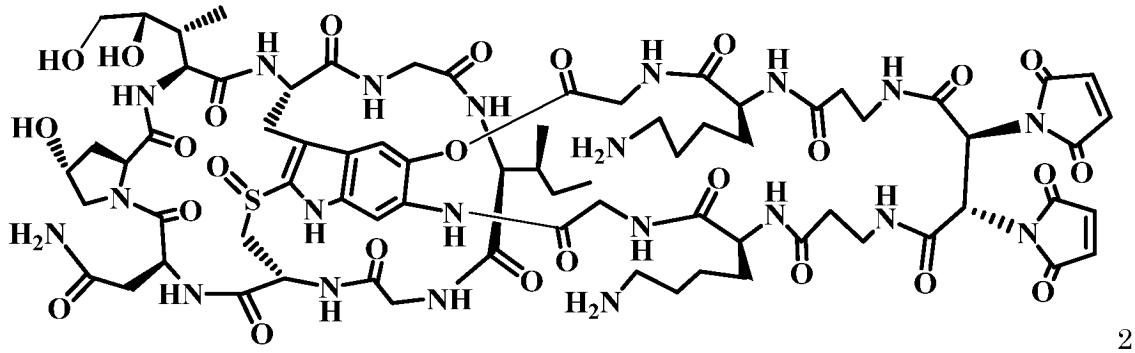


236

【０８５８】
化合物235（130.0 mg、0.111 mmol）およびアマニチン誘導体（104.0 mg、0.111 mmol、WO2020/155017）のDMF（10 mL）溶液に、TBTU（140.6 mg、0.442 mmol）、DIPEA（40.0 μL、0.229 ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で４時間撹拌した。高真空下でDMFを除去した後、残留物をC-18分取HPLC(アセトニトリル/水、45分間で5％～50％MeCN/H2O、d20×250mm、10ml/分)で精製して、無色油を得た。（１３３．２ｍｇ、収率５８％）。ESI MS m/z 2066.70 ([M+H] +)。

【０８５９】
実施例２６９；化合物２３７の合成

【化３２８】

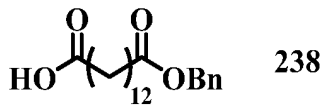


237

【０８６０】
化合物２３６（１２０．０ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を、０℃で３０分間、ＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１．０Ｍ、３５０μＬ）で処理し、次いで濃縮し、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、４５分間で５％～４０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、ｄ２０×２５０ｍｍ、１０ｍｌ／分）により精製し、２３７を油状物として得た（７９．２ｍｇ、収率７９％）。ESI MS m/z 1718.85 ([M+H] +)。

【０８６１】
実施例２７０；１４－（ベンジルオキシ）－１４－オキソテトラデカン酸（２３８）の合成

【化３２９】

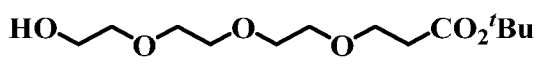


238

【０８６２】
テトラデカン二酸（２．０６ｇ、８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、Ｋ２ＣＯ３（１．１ｇ、８ｍｍｏｌ）およびＢｎＢｒ（１．３６ｇ、８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、表題化合物238 (1.2g、収率45%)を得た。ESI MS m/z 349.23 ([M+H] +)。

【０８６３】
実施例２７１；３－（２－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２３９）の合成

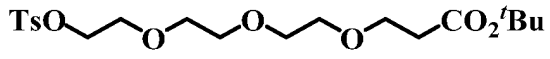
【化３３０】



239

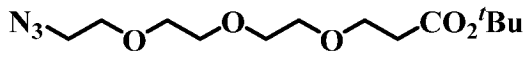
【０８６４】
無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の２，２’－（エタン－１，２－ジイルビス（オキシ））ジエタノール(55.0 mL, 410.75 mmol, 3.0当量)に、ナトリウム（０．１ｇ）を加えた。Ｎａが消失するまで混合物を撹拌し、次いでアクリル酸ｔｅｒｔ－ブチル(20.0 mL, 137.79 mmol, 1.0当量)を滴下した。混合物を一晩撹拌し、次いで０℃でＨＣｌ溶液（２０．０ｍＬ、１Ｎ）によりクエンチした。ＴＨＦをロータリーエバポレーションにより除去し、ブライン（３００ｍＬ）を加え、得られた混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（３×３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物の無色油状物（３０．２０ｇ、収率７９．０％

）を得、これをさらに精製せずに使用した。ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ ２７８.１７ ([Ｍ+Ｈ] +)。
【０８６５】
実施例２７２；３－（２－（２－（２－（トシルオキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２４０）の合成
【化３３１】



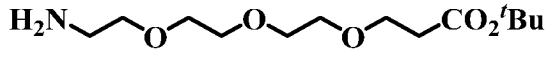
240

【０８６６】
０℃で、3-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸tert-ブチル(30.20 g、108.5 mmol、1.0当量) および TsCl (41.37 g、217.0 mmol、2.0当量)の無水ＤＣＭ溶液（２２０ｍＬ）に、ＴＥＡ（３０．０ｍＬ、２１７．０ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、次いで水（３×３００ｍＬ）およびブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（3：１のヘキサン／エチル）によって精製した。アセテート）を生成させて、無色の油を得た（３９．４ｇ、収率８４．０％）。 ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ 433.28 ([Ｍ+Ｈ] +)。
【０８６７】
実施例２７３；３－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２４１）の合成
【化３３２】



241

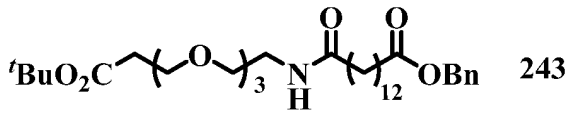
【０８６８】
3-(2-(2-(2-(トシルオキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸 tert-ブチル(39.4 g, 91.1 mmol, 1.0当量) の無水 DMF (100 mL) 溶液に、NaN 3 (20.67 g, 316.6 mmol, 3.5 当量)を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。水（５００ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×９００ｍＬ）およびブライン（９００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（5：１ヘキサン／酢酸エチル）によって精製して、薄黄色の油を得た（２３．８ｇ、収率８５．５３％）。ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ 326.2 ([Ｍ + Ｎａ] +)。
【０８６９】
実施例２７４；３－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２４２）の合成
【化３３３】



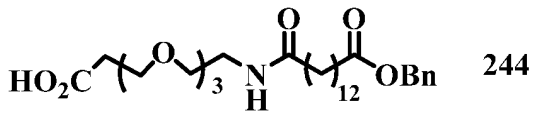
242

【０８７０】
ラネーニッケル（７．５ｇ、水に懸濁）を水（３回）およびイソプロピルアルコール（３回）で洗浄し、イソプロピルアルコール中の化合物２４１（５．０ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）と混合した。混合物をＨ２バルーン下、室温で１６時間撹拌し、次いでセライトパッド上で濾過し、パッドをイソプロピルアルコールで洗浄した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（５～２５％メタノール／ジクロロメタン）によって精製して、淡黄色油を得た（２．６０ｇ、収率５７％）。 ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ 279.19 ([Ｍ+Ｈ] +)。
【０８７１】

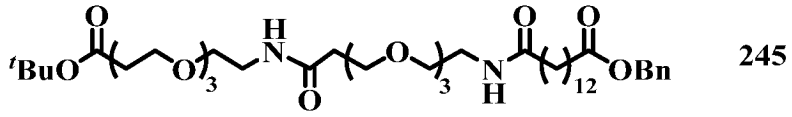
実施例２７５．２７－ベンジル１－ｔｅｒｔ－ブチル１４－オキソ－４，７，１０－トリオキサ－１３－アザヘプタコサン－１，２７－ジオエート（２４３）の合成
【化３３４】



【０８７２】
化合物２３８（２．６０ｇ、９．３５ｍｍｏｌ）および化合物２４２（３．９１ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）ジクロロメタン溶液（５０ｍＬ）に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（２．１５ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３．６ｍＬ、２０．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで５０ｍＬのジクロロメタンで希釈し、５０ｍＬの水を含む分液漏斗に注いだ。有機相を分離し、ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（０～１０％メタノール／ジクロロメタン）によって精製して、表題化合物（４．９４ｇ、収率８７％）を得た。 ESI m/z 608.40 ([M+H] +)。
【０８７３】
実施例２７６；３，１６－ジオキソ－１－フェニル－２，２０，２３，２６－テトラオキサ－１７－アザノナコサン－２９－酸（２４４）の合成
【化３３５】

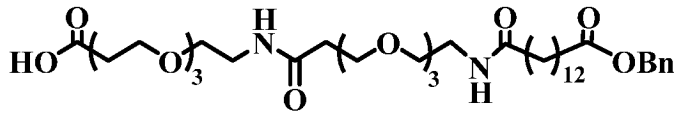


【０８７４】
化合物２４３（４．９４ｇ、８．１４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（２０ｍＬ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、次いで濃縮乾固し、ジクロロメタンと２回共蒸発させ、残渣をポンプに載せて化合物２４４（４．５０ｇ、粗生成物）を得た。 ESI MS m/z 552.35 ([M+H] +)。
【０８７５】
実施例２７７；４０－ベンジル１－ｔｅｒｔ－ブチル１４，２７－ジオキソ－４，７，１０，１７，２０，２３－ヘキサオキサ－１３，２６－ジアザテトラコンタン－１，４０－ジオアート（２４５）の合成
【化３３６】



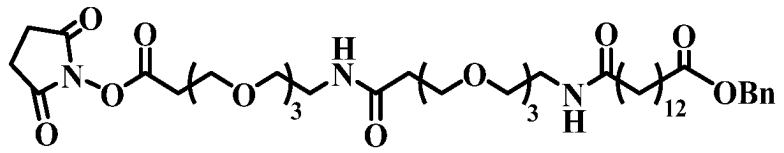
【０８７６】
化合物２４４（４．５０ｇ、粗製、８．１４ｍｍｏｌ）および化合物２４２（１．９５ｇ、７．００ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５０ｍＬ）溶液に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（１．５６ｇ、８．１４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．７ｍＬ、１５．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで５０ｍＬのジクロロメタンで希釈し、５０ｍＬの水を含む分液漏斗に注いだ。有機相を分離し、ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（０～１０％メタノール／ジクロロメタン）によって精製して、表題化合物２４５（５．２２ｇ、収率９２％）を得た。 ESI m/z 811.52 ([M+H] +)。

【０８７７】
実施例２７８；３，１６，２９－トリオキソ－１－フェニル－２，２０，２３，２６，３３，３６，３９－ヘプタオキサ－１７，３０－ジアザドテトラコンタン－４２－酸（２４６）の合成
【化３３７】



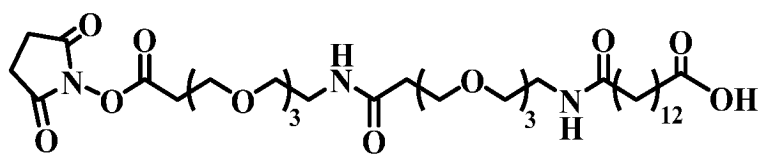
246

【０８７８】
化合物２４５（５．２２ｇ、６．４４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（５ｍＬ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、次いで濃縮乾固し、ジクロロメタンと２回共蒸発させ、残渣をポンプに載せて化合物２４６（４．９０ｇ、粗生成物）を得た。ESI MS m/z 755.46 ([M+H] +)。
【０８７９】
実施例２７９；４０－ベンジル１－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）１４，２７－ジオキソ－４，７，１０，１７，２０，２３－ヘキサオキサ－１３，２６－ジアザテトラコンタン－１，４０－ジオエート（２４７）の合成
【化３３８】



247

【０８８０】
化合物２４６（４．９０ｇ、粗製、６．４４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３０ｍＬ）中溶液に、ＮＨＳ（０．８１ｇ、７．０８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ・ＨＣｌ（１．８５ｇ、９．６６ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（２．８ｍＬ、１６．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（１０～５０％酢酸エチル／石油エーテル）で精製して、無色の油状物２４７（４．９０ｇ、収率９０％）を得た。 ESI MS m/z 852.48 ([M+H] +)。
【０８８１】
実施例２８０；１－（（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ）－１，１４，２７－トリオキソ－４，７，１０，１７，２０，２３－ヘキサオキサ－１３，２６－ジアザテトラコンタン－４０－酸（２４８）の合成
【化３３９】



248

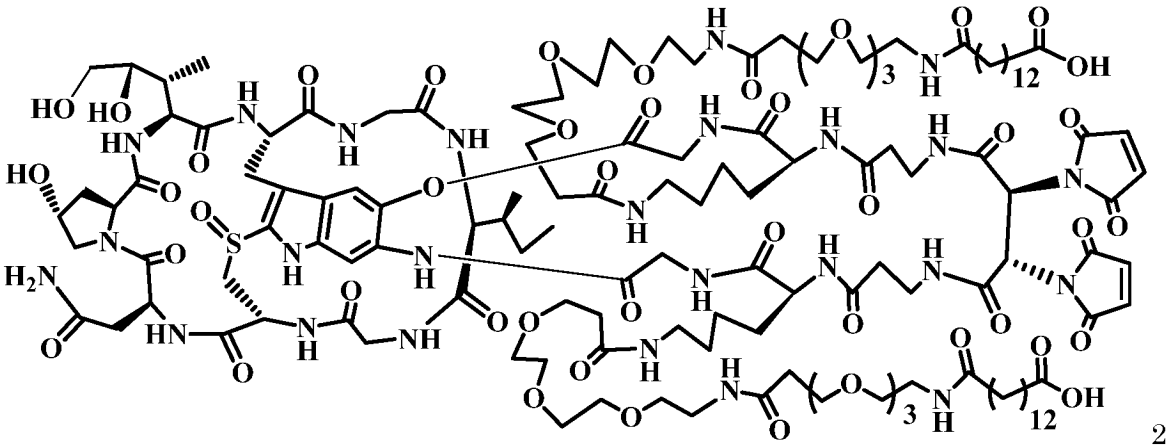
【０８８２】
化合物２４７（４．９０ｇ、５．７５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、水素化ボトル中で、Ｐｄ／Ｃ（１０重量％、０．２０ｇ）を加えた。混合物を１気圧のＨ２下で一晩撹拌し、セライト（濾過助剤）を通して濾過し、濾過した溶液を濃縮して、化合物２

４８（４．５０ｇ、収率＞１００％）を得た。ＥＳＩ ＭＳ ｍ/ｚ ７６２.４４（[Ｍ+Ｈ]＋）。

【０８８３】

実施例２８１；化合物２４９の合成

【化３４０】



249

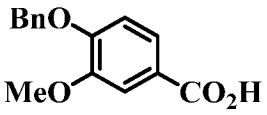
【０８８４】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）及びリン酸緩衝液（１０ｍＬ、０．２Ｍ、ｐＨ７．７）中の化合物２３７（６０．２ｍｇ、０．０３４９ｍｍｏｌ）及び化合物２４８（１１０．２ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）の混合物を室温で一晩撹拌し、次いで濃縮し、Ｃ－１８分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、４５分間で５％～４０％ＭｅＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$、ｄ２０×２５０ｍｍ、１０ｍｌ／分）によって精製して、白色泡状物を得た（８０．２ｍｇ、収率７６％）。ＥＳＩ ＭＳ ｍ/ｚ ３０１１.６５（$[Ｍ+Ｈ]^+$）。

【０８８５】

実施例２８２；４－（ベンジルオキシ）－３－メトキシ安息香酸（２５０）の合成

【化３４１】



250

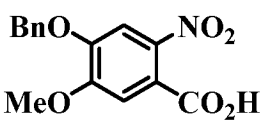
【０８８６】

４－ヒドロキシ－３－メトキシ安息香酸（５０．０ｇ、２９７．５ｍｍｏｌ）のエタノール溶液（３５０ｍＬ）及びＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、３５０ｍＬ）の混合物に、ＢｎＢｒ（１４０．０ｇ、８２３．５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６５℃で８時間撹拌し、濃縮し、水（２×４００ｍＬ）と共蒸発させ、約４００ｍＬまで濃縮し、６Ｎ ＨＣｌでｐＨ３．０に酸性化した。固体を濾過により回収し、ＥｔＯＨで結晶化させ、真空下４５℃で乾燥させて、表題化合物を得た（６３．６ｇ、収率８３％）。ＥＳＩ ＭＳ ｍ/ｚ ２８１.２（$[Ｍ+Ｎａ]^+$）。

【０８８７】

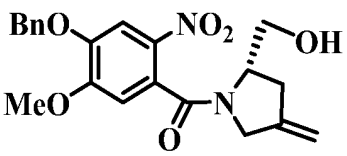
実施例２８３；４－（ベンジルオキシ）－５－メトキシ－２－ニトロ安息香酸（２５１）の合成

【化３４２】



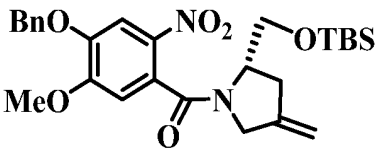
251

【０８８８】
４－（ベンジルオキシ）－３－メトキシ安息香酸（６３．５ｇ、２４６．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４００ｍＬ）及びＨＯＡｃ（１００ｍＬ）溶液に、HNO_3（発煙、２５．０ｍＬ、５２８．５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６時間撹拌し、濃縮し、ＥｔＯＨで結晶化させ、真空下４０℃で乾燥させて、表題化合物を得た（６３．３ｇ、収率８５％）。ＥＳＩ ＭＳ m/z 326.1 ($[M+Na]^+$)。
【０８８９】
実施例２８４；（Ｓ）－（４－（ベンジルオキシ）－５－メトキシ－２－ニトロフェニル）（２－（ヒドロキシルメチル）－４－メチレンピロリジン－１－イル）メタノン（２５２）の合成
【化３４３】



252

【０８９０】
触媒量のＤＭＦ（３０μｌ）を、４－（ベンジルオキシ）－５－メトキシ－２－ニトロ安息香酸（２．７０ｇ、８．９１ｍｍｏｌ）及び塩化オキサリル（２．０ｍＬ、２２．５０ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ溶液（７０ｍＬ）に加え、得られた混合物を室温で２時間撹拌した。過剰のＤＣＭ及び塩化オキサリルをロータリーエバポレーターで除去した。塩化アセチルを新鮮なＤＣＭ（７０ｍＬ）に再懸濁し、N_2雰囲気下、０℃で（Ｓ）－（４－メチレンピロリジン－２－イル）メタノール塩酸塩（１．３２ｇ、８．９１ｍｍｏｌ）及びEt_3N（６ｍＬ）と予め混合したＤＣＭ溶液にゆっくりと加えた。反応混合物を室温まで温め、撹拌を８時間続けた。ＤＣＭ除去後、残渣をH_2OとＥｔＯＡｃ（７０／７０ｍＬ）との間で分配した。水層を更にＥｔＯＡｃ（２×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２：８ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）で精製して、表題化合物を得た（２．８０ｇ、収率７９％）。EI MS m/z 421.2 ($[M+Na]^+$)。
【０８９１】
実施例２８５；（Ｓ）－（４－（ベンジルオキシ）－５－メトキシ－２－ニトロフェニル）（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－４－メチレンピロリジン－１－イル）メタノン（２５３）の合成
【化３４４】

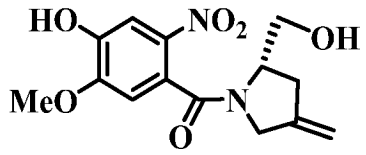


253

【０８９２】
(S)-(4-(ベンジルオキシ)-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)(2-(ヒドロキシメチル)-4-メチレンピロリジン-1-イル)メタノン (2.78 g、8.52 mmol) の DCM (10 mL) およびピリジン（１０ｍＬ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルクロロジメチルシラン（２．５０ｇ、１６．６６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を一晩撹拌し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ（1：６）で溶出するシリカゲルカラムで精製して、表題化合物（３．６２ｇ、収率８３％、純度約９５％）を得た。MS ESI m/z 計算値 C27H37N2O6Si [M+H]+: 513.23, 測定値 513.65
【０８９３】

実施例２８６；（Ｓ）－（４－ヒドロキシ－５－メトキシ－２－ニトロフェニル）（２－（ヒドロキシルメチル）－４－メチレンピロリジン－１－イル）メタノン（２５４）の合成

【化３４５】



254

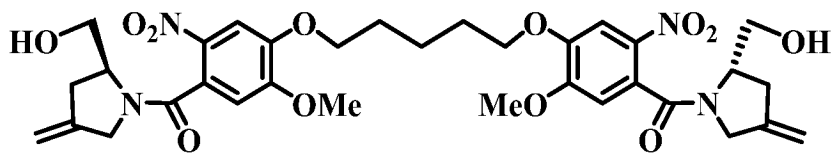
【０８９４】

(S)-(4-(ベンジルオキシ)-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)(2-(ヒドロキシメチル)-4-メチレンピロリジン-1-イル)メタノン(2.80 g、7.03 mmol)のDCM（30 mL）およびＣＨ３ＳＯ３Ｈ（８mL）溶液に、ＰｈＳＣＨ３（２．００g、１４．０６mmol）を加えた。混合物を０．５時間撹拌し、ＤＣＭ（４０mL）で希釈し、０．１Ｍ Ｎａ２ＣＯ３溶液を注意深く加えて中和した。混合物を分離し、水溶液をＤＣＭ（２×１０mL）で抽出した。有機層を合わせ、Na2SO4で乾燥させ、濃縮し、MeOH/DCM(1:15～1:6)で溶出するシリカゲルカラムで精製して、表題化合物を得た(1.84g、収率85%、純度～95％)。MS ESI m/z 計算値 C14H17N2O6 [M+H]+ : 309.10, 測定値 309.30。

【０８９５】

実施例２８７；（Ｓ）－（（ペンタン－１，５－ジイルビス（オキシ））ビス（５－メトキシ－２－ニトロ－４，１－フェニレン））ビス（（（Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）－４－メチレンピロリジン－１－イル）メタノン）（２５５）の合成

【化３４６】



255

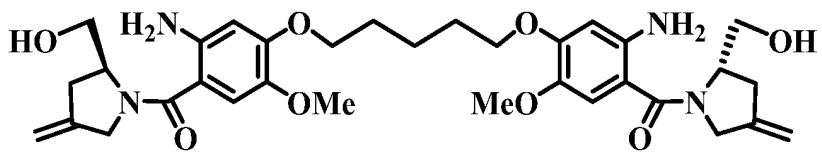
【０８９６】

化合物２５４（０．８０１ｇ、２．６０mmｏｌ）のブタノン（１０mL）溶液にＣｓ２ＣＯ３（２．５０ｇ、７．６７mmｏｌ）を加え、続いて１，５－ジヨードペンタン（４１５mmｏｌ、１．２８mmｏｌ）を加えた。混合物を２６時間撹拌し、濃縮し、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（1：１５から1：５）で溶出するシリカゲルカラムで精製して、表題化合物（０．６７５ｇ、収率７７％、純度約９５％）を得た。MS ESI m/z 計算値 C33H41N4O12 [M+H]+ : 685.26, 測定値 685.60。

【０８９７】

実施例２８８；（Ｓ）－（（ペンタン－１，５－ジイルビス（オキシ））ビス（２－アミノ－５－メトキシ－４，１－フェニレン））ビス（（（Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）－４－メチレンピロリジン－１－イル）メタノン）（２５６）の合成

【化３４７】



256

【０８９８】

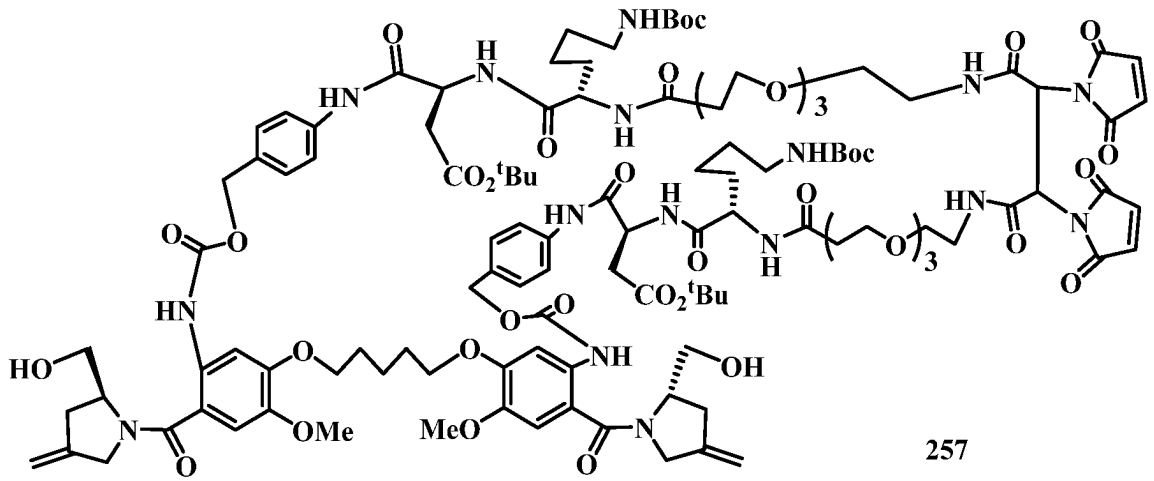
化合物２５５ (0.670 g, 0.98 mmol)のCH3OH (10 mL)溶液に、Na2S2O4 (1.

01 g, 5.80 mmol)のH2O (8 mL)溶液を加えた。混合物を室温で３０時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、高真空下でＤＭＡ（２×１０ｍＬ）およびＥｔＯＨ（２×１０ｍＬ）と共蒸発させて乾燥させ、無機塩を含む表題化合物（総重量１．６３ｇ）を得て、これを次の反応に直接使用した。次のステップの反応（さらなる分離なし）。 EIMS m/z 647.32 ([M+Na] +)。

【０８９９】

実施例２８９；化合物２５７の合成

【化３４８】



【０９００】

０℃で、ピリジン（０．１００ｍＬ、１．２４ｍｍｏｌ）を含む(3S, 6S, 39S, 42S)-ジ-tert-ブチル 6,39-ビス(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-22,23-ビス(2,5-ジオキソ) -2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-3,42-ビス((4-(ヒドロキシメチル)フェニル)カルバモイル)-5,8,21,24,37,40-ヘキサオキソ-11,14,17,28,31,34-ヘキサオキサ－４，７，２０，２５，３８，４１－ヘキサアザテトラテトラコンタン－１，４４－ジオエートのＴＨＦ溶液（８ｍＬ）に、トリホスゲン（０．２９０ｍｇ、０．９７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（３．０ｍＬ）を滴下した。反応混合物を０℃で１５分間撹拌し、次いで次の工程で直接使用した。

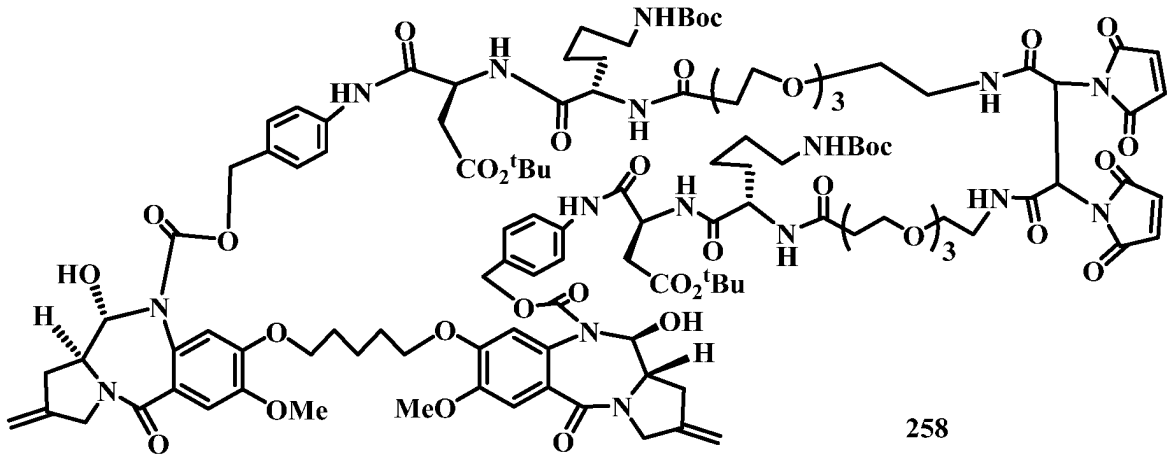
【０９０１】

化合物２５６（０．８４２ｍｇ、約０．４９ｍｍｏｌ、無機塩を含む）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）懸濁液に、０℃で上記で調製した塩化物を加えた。混合物を0℃で4時間撹拌し、次に室温に1時間温め、濃縮し、逆相HPLC(250(L)mm×10(d)mm、C18カラム、10-80%アセトニトリル／水で４０分、ｖ＝８ｍＬ／分）によって精製し、表題化合物を得た(561.1 mg、3 段階での収率 48%)。 ESI MS m/z: 計算値 C117H163N16O38 [M+H]+ : 2400.12, 測定値 2400.90。

【０９０２】

実施例２９０；化合物２５８の合成

【化３４９】



258

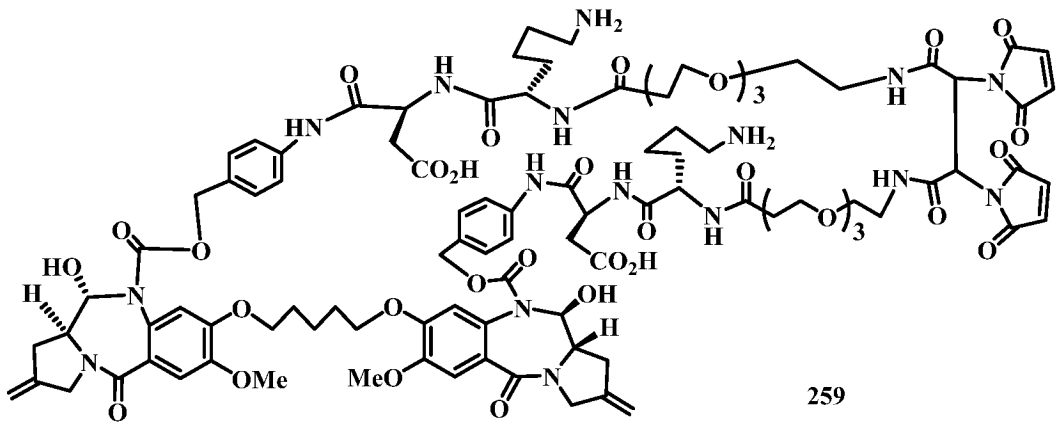
【０９０３】

０℃で、化合物２５７（１３２．０ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５．０ｍＬ）に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（１３８．０ｍｇ、０．３２９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、２時間撹拌した。次いで、$NaHCO_3$／Na_2SO_3の飽和溶液（５．０ｍＬ／５．０ｍＬ）を加え、混合物をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$NaHCO_3$／Na_2SO_3（５．０ｍＬ／５．０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（２５０（Ｌ）ｍｍ×１０（ｄ）ｍｍ、C_{18}カラム、１０～８０％アセトニトリル／水、４０分、ｖ＝８ｍＬ／分）により精製し、表題化合物を得た（１０３．１ｍｇ、収率７８％）。ESI MS m/z: 計算値 $C_{117}H_{158}N_{16}O_{38}[M+H]^+$: 2396.09, 測定値 2396.65。

【０９０４】

実施例２９１；化合物２５９の合成

【化３５０】



259

【０９０５】

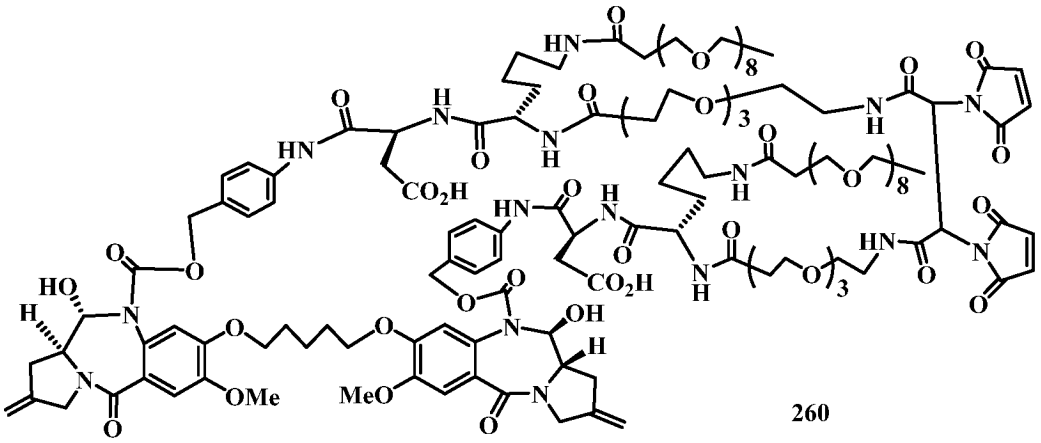
化合物２５８（５５．０ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３ｍＬ）に溶解し、４℃でＴＦＡ（３ｍＬ）を加えた。次いで、反応混合物を室温で１時間撹拌し、次に濃縮し、ＤＣＭ／トルエンを用いて共蒸発させて乾燥させ、Ｃ－３の粗生成物を得た（４８．０ｍｇ、収率１００％、ＨＰＬＣによる純度９２％）。逆相ＨＰＬＣ（２５０（Ｌ）ｍｍ×２０（ｄ）ｍｍ、C_{18}カラム、５～６０％アセトニトリル／水、４０分間、ｖ＝８ｍＬ／分）によって更に精製して、純粋な生成物Ｃ－３を泡状物として得た（４２．１ｍｇ、収率８８％、純度９６％）。ESI MS m/z計算値 $C_{99}H_{126}N_{16}O_{34}[M+H]^+$: 2083.

86，測定値 2084.35。

【０９０６】

実施例２９２；化合物２６０の合成

【化３５１】



260

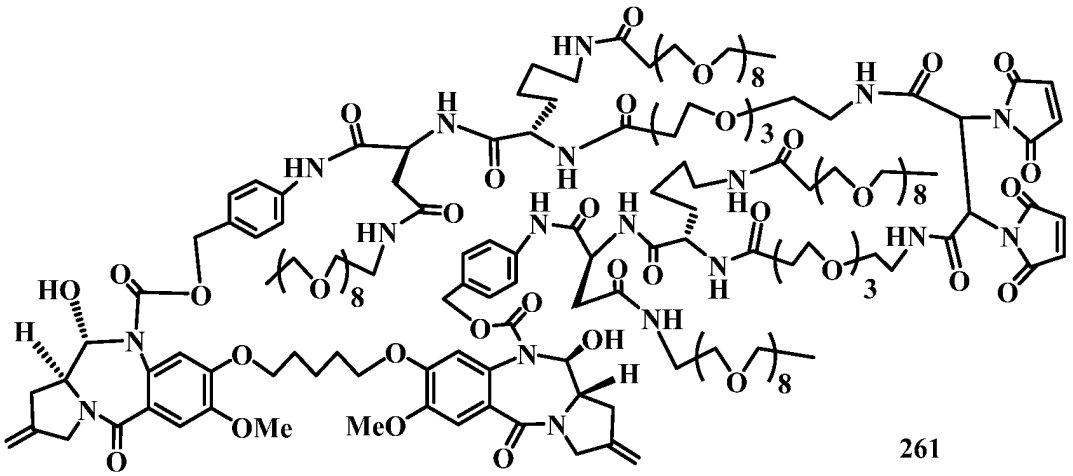
【０９０７】

化合物２５９（３５．０ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（３ｍＬ）および０．１Ｍ、ＮａＨ２ＰＯ４（３ｍＬ）、ｐＨ７．５の混合溶液に溶解し、Ｎ－スクシンイミジル２、５、８、１１、１４、１７，２０，２３－オクタオキサヘキサコサン－２６－オエート（４３．０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）を２時間で４回に分けて加えた。次いで、反応混合物を室温で４時間撹拌し続け、ＤＭＦ（１０ｍＬ）と共蒸発させて乾燥させ、粗生成物を得て、これを逆相ＨＰＬＣ（２５０（Ｌ）ｍｍ×２０（ｄ）ｍｍ、Ｃ１８カラム、２０～６０％アセトニトリル／水で４０分間、ｖ＝８ｍＬ／分）によってさらに精製して、純粋な生成物２６０を泡状物として得た(39.4 mg、収率81%、純度96%)。ESI MS m/z計算値 C135H195N16O52 [M+H]+ : 2872.30，測定値 2871.65。

【０９０８】

実施例２９３；２６１の合成

【化３５２】



261

【０９０９】

化合物２６０（３５．０ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）および２、５、８、１１、１４、１７、２０、２３－オクタオキサペンタコサン－２５－アミン（１５．１ｍｇ、０．０３９４ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＡ（２ｍＬ）溶液に、EDC(30.0mg、0.156mmol)を添加

した。反応混合物を室温で１４時間撹拌し、濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（２５０（Ｌ）ｍｍ×２０（ｄ）ｍｍ、Ｃ１８カラム、２０～６０％アセトニトリル／水で４０分間、ｖ＝８ｍＬ／分）によって精製し、純粋な生成物２６１を泡状物として得た（３１．２ｍｇ、収率７７％、ＨＰＬＣによる純度９７％）。ESI MS m/z計算値 C161H249N18O62 [M+H]+：3426.68，測定値 3427.21。

【０９１０】

実施例２９４；３－（ω－メトキシルＰＥＧイル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチルの一般的合成

【化３５３】

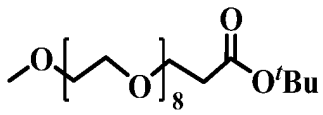
【０９１１】

撹拌乾燥ＴＨＦ中のＰＥＧ（１当量）（０．１～０．３ＭのＰＥＧ）に、小片に切断したナトリウム（０．１～０．３当量）をＮ２雰囲気下で加えた。ナトリウムが消失した後、アクリル酸tert-ブチル(1.0～1.5当量)を加えた。混合物を一晩撹拌し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによりＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ（１：１０～１００：１）で溶離して、表題化合物を得た（収率７０％～９５％）。

【０９１２】

実施例２９５；ｔｅｒｔ－ブチル２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサノナコサン－２９－オエート（２６２）の合成

【化３５４】



262

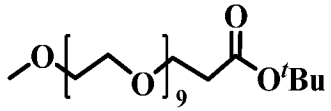
【０９１３】

Ｎ$_2$雰囲気下、２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－オール（２５．００ｇ、６５．０６ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（４５０ｍＬ）溶液に、小片に切断されたナトリウム（０．２５ｇ、１０．８６ｍｍｏｌ）を攪拌しながら加えた。ナトリウムが消失した後、アクリル酸ｔｅｒｔ－ブチル（９．２１ｇ、７１．９０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルで精製した。クロマトグラフィーによりＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ（１：５から１：２）で溶離して、表題化合物を得た（３０．９７ｇ、収率９３％）。ESI m/z 計算値 $C_{24}H_{49}O_{11}$[M+H]$^+$: 513.3276，測定値 512.3298。

【０９１４】

実施例２９６；ｔｅｒｔ－ブチル２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９－デカオキサドトリアコンタン－３２－オエート（２６３）の合成

【化３５５】



263

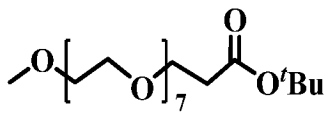
【０９１５】

収率９２％、ＨＰＬＣによる純度９５％。ESI m/z 計算値 $C_{26}H_{53}O_{12}$ [M+H]+: 557.3538，測定値 557.3580。

【０９１６】

実施例２９７；ｔｅｒｔ－ブチル２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサヘキサコサン－２６－オエート（２６４）の合成

【化３５６】



264

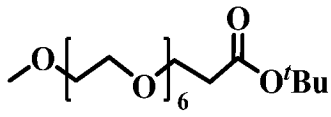
【０９１７】

収率９３％、ＨＰＬＣによる純度９５％。ESI m/z 計算値 $C_{22}H_{45}O_{10}$ $[M+H]^+$: 469.3013, 測定値 469.3077。

【０９１８】

実施例２９８；ｔｅｒｔ－ブチル２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキサトリコサン－２３－オエート（２６５）の合成

【化３５７】



265

【０９１９】

収率９４％、ＨＰＬＣによる純度９５％。ESI m/z 計算値 $C_{20}H_{41}O_9$ $[M+H]^+$: 425.2771, 測定値 425.2811。

【０９２０】

実施例２９９；３－（ω－メトキシＰＥＧイル）プロパン酸の一般的合成

【化３５８】

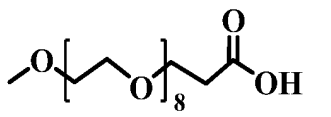
【０９２１】

３－（ω－メトキシルＰＥＧイル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．１～０．３Ｍ）に、濃塩酸（３６％、ジオキサンの１／３容量）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌し、トルエン（ジオキサンの１／４～１／２体積）で希釈し、真空下で濃縮し、エタノール／トルエン（１：１、２×（１／４～１））で共蒸発させ、真空ポンプで乾燥させて、表題化合物を得て（収率９２％～９９％）、これを次のステップに直接使用した。生成物はまた、CH_3CN中の３％～１０％水又は１％酢酸を含むメタノール／ＤＣＭ（１：８～１：３）で溶出する短いシリカゲルカラムで精製した。収率７５％～９０％、ＨＰＬＣによる純度は９５％以上。

【０９２２】

実施例３００；２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサノナコサン－２９－酸（２６６）の合成

【化３５９】



266

【０９２３】

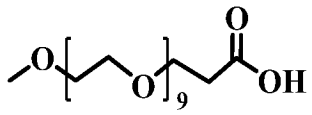
ジオキサン（７５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２，５，８，１１，１４，１７，２０，

２３，２６－ノナオキサノナコサン－２９－オエート（１０．０１ｇ、１９．５３ｍｍｏｌ）、に濃塩酸（２５ｍＬ、３６％）を加えた。混合物を室温で３０分間撹拌し、トルエン（５０ｍＬ）で希釈し、真空中で濃縮し、エタノール／トルエン（１：１、２×５０ｍＬ）と共蒸発させ、真空ポンプで乾燥させて、表題化合物を得た（８．５５ｇ、収率９６％）、ＨＰＬＣによる純度９５％。ESI m/z 計算値 $C_{20}H_{41}O_{11}[M+H]^+$: 457.2650, 測定値 457.2683。

【０９２４】

実施例３０１；２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９－デカオキサドトリアコンタン－３２－酸（２６７）の合成

【化３６０】



267

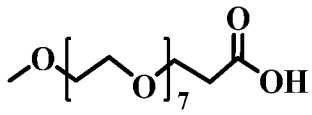
【０９２５】

収率95％、HPLCによる純度94％。ESI m/z 計算値 C22H45O12 [M+H]+: 501.2912, 測定値 501.2935。

【０９２６】

実施例３０２；２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサヘキサコサン－２６－酸（２６８）の合成

【化３６１】



268

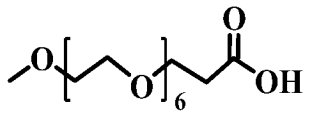
【０９２７】

収率９５％、ＨＰＬＣによる純度９５％。ESI m/z 計算値 C18H37O10 [M+H]+: 413.2387, 測定値 413.2395。

【０９２８】

実施例３０３；２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキサトリコサン－２３－酸（２６９）の合成

【化３６２】



269

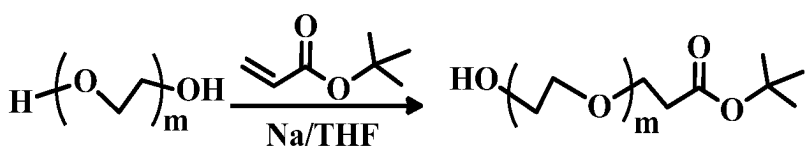
【０９２９】

収率９５％、ＨＰＬＣによる純度９５％。ESI m/z 計算値 C16H33O9 [M+H]+: 369.2125, 測定値 369.2148。

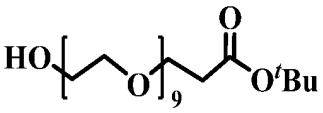
【０９３０】

実施例３０４；３－（ＰＥＧイル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチルの一般的合成

【化３６３】

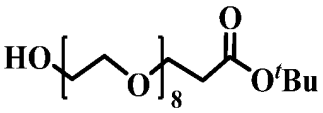


【０９３１】
撹拌乾燥ＴＨＦ中のＰＥＧ(1当量)（０．１～０．３ＭのＰＥＧ）にナトリウム(0.1～0.2当量)を添加し、これをＮ２雰囲気下で小片に切断した。ナトリウムが消失した後、アクリル酸tert-ブチル(1/4当量)を加えた。混合物を一晩撹拌し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによりＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１：８～１：４）で溶出して、表題化合物を得た（収率６５％～８３％）。
【０９３２】
実施例３０５；ｔｅｒｔ－ブチル　１－ヒドロキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７－ノナオキサトリアコンタン－３０－オエート（２７０）の合成
【化３６４】



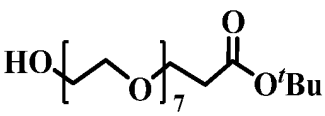
270

【０９３３】
Ｎ２雰囲気下で、３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコサン－１，２６－ジオール（４０．０１ｇ、９６．５８ｍｍｏｌ）の撹拌乾燥ＴＨＦ（６００ｍＬ）溶液に、小片に切断されたナトリウム（０．４０ｇ、１７．３９ｍｍｏｌ）を加え、ナトリウムが消失した後、アクリル酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．１１ｇ、２４．２８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによりＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１：８から１：４）で溶出して、表題化合物を得た（１０．２７ｇ、収率７８％）。ESI m/z 計算値 C25H51O12 [M+H]+: 543.3381, 測定値 543.3416。
【０９３４】
実施例３０６；ｔｅｒｔ－ブチル　１－ヒドロキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－２７－オエート（２７１）の合成
【化３６５】



271

【０９３５】
収率７９％。ESI m/z 計算値 C23H47O11 [M+H]+: 499.3119, 測定値 499.3145。
【０９３６】
実施例３０７；ｔｅｒｔ－ブチル　１－ヒドロキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１－ヘプタオキサテトラコサン－２４－オエート（２７２）の合成
【化３６６】

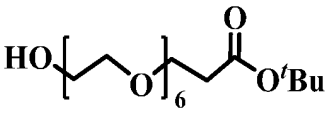


272

【０９３７】
収率７９％。ESI m/z 計算値 C21H43O10 [M+H]+: 455.2857, 測定値 455.2885。
【０９３８】
実施例３０８；ｔｅｒｔ－ブチル　１－ヒドロキシ－３，６，９，１２，１５，１８－ヘ

キサオキサヘニコサン－２１－オエート（２７３）の合成

【化３６７】



273

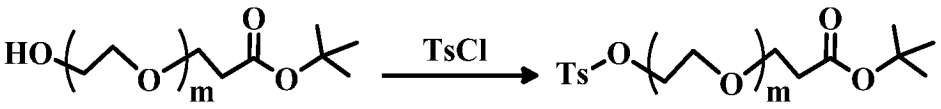
【０９３９】

収率80%。ESI m/z 計算値 C19H39O9 [M+H]+: 411.2595, 測定値 411.2570。

【０９４０】

実施例３０９；３－（ω－トシル－ＰＥＧイル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチルの一般的合成

【化３６８】



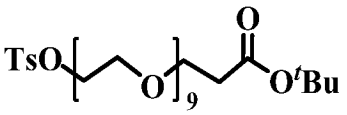
【０９４１】

４℃で、乾燥ＴＨＦ／ＤＣＭ（1：３）およびＤＩＰＥＡ（１０当量）の混合物中の３－（ＰＥＧイル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１当量）に、トシルクロリド（１．２～１．５当量）を加えた。次いで、混合物を室温に温め、一晩撹拌し、濃縮し、0.2%酢酸を含むMeOH/DCM(1:10～1:8)で溶出するショートシリカゲルカラムで精製して、表題化合物を得た(収率78～90%)。

【０９４２】

実施例３１０；ｔｅｒｔ－ブチル　１－（トシルオキシ）－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７－ノナオキサトリアコンタン－３０－オエート（２７４）の合成

【化３６９】



274

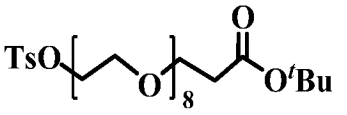
【０９４３】

４℃で、乾燥 THF/DCM (1:3、１２０ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（８ｍＬ）の混合物中のｔｅｒｔ－ブチル　１－ヒドロキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７－ノナオキサトリアコンタン－３０－オエート（７．８２ｇ、１４．４１ｍｍｏｌ）に、トシルクロリド（３．５７ｇ、１８．７２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温まで温め、一晩撹拌し、濃縮し、MeOH/DCM (1:10～1:8)で溶出するショートシリカゲルカラムで精製して、表題化合物を得た(8.62 g、収率86%)。ESI m/z 計算値 C32H57O14S [M+H]+: 697.3480, 測定値 697.3522。

【０９４４】

実施例３１１；ｔｅｒｔ－ブチル　１－（トシルオキシ）－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－２７－オエート（２７５）の合成

【化３７０】



275

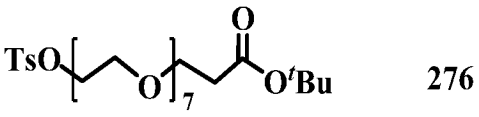
【０９４５】

収率８５％。ＥＳＩ ｍ/ｚ 計算値 Ｃ30Ｈ53Ｏ13Ｓ [Ｍ+Ｈ]+: ６５３.３２０８, 測定値 ６５３.３２４０。

【０９４６】

実施例３１２；ｔｅｒｔ－ブチル １－（トシルオキシ）－３，６，９，１２，１５，１８，２１－ヘプタオキサテトラコサン－２４－オエート（２７６）の合成

【化３７１】



276

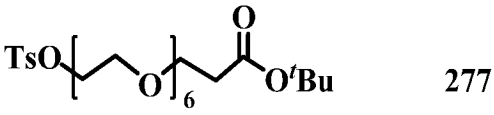
【０９４７】

収率８６％。ＥＳＩｍ/ｚ計算値Ｃ28Ｈ49Ｏ12Ｓ[Ｍ+Ｈ]+: ６０９.２９４５, 測定値６０９.２９６８

【０９４８】

実施例３１３；ｔｅｒｔ－ブチル １－（トシルオキシ）－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘニコサン－２１－オエート（２７７）の合成

【化３７２】



277

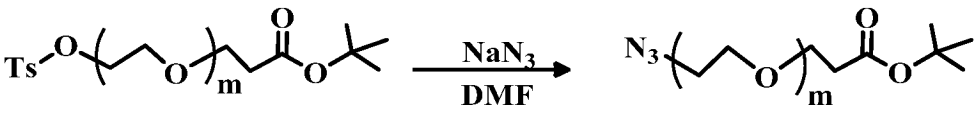
【０９４９】

収率８７％。ＥＳＩ ｍ/ｚ 計算値 Ｃ26Ｈ45Ｏ11Ｓ [Ｍ+Ｈ]+: ５６５.２６８３, 測定値 ５６５.２７０５。

【０９５０】

実施例３１４；３－（ω－アジド－ＰＥＧイル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチルの一般的合成

【化３７３】



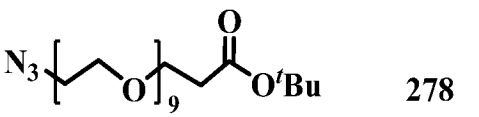
【０９５１】

ＮａＮ３（１．５～３当量）をＤＭＦ（６０ｍＬ）中で撹拌し、３－（ω－トシルオキシ－ＰＥＧイル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１当量）を加えた。混合物を一晩撹拌し、濃縮し、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１：１５～１：８）で溶出するショートシリカゲルカラムで精製して、表題化合物を得た（収率８３％～９１％）。

【０９５２】

実施例３１５；ｔｅｒｔ－ブチル １－アジド－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７－ノナオキサトリアコンタン－３０－オエート（２７８）の合成

【化３７４】



278

【０９５３】

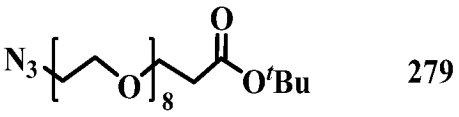
ＮａＮ３（２．００ｇ、３０．７６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（６０ｍＬ）中で撹拌し、ｔｅ

ｒｔ－ブチル　１－（トシルオキシ）－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７－ノナオキサトリアコンタン－３０－オエート(7.51 g、10.78 mmol)を加えた。混合物を一晩撹拌し、濃縮し、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１：１５～１：１０）で溶出する短シリカゲルカラムで精製して、表題化合物（５．３２ｇ、収率８４％）を得たESI m/z 計算値 C25H50N3O11 [M+H]+: 568.3446, 測定値 568.3467。

【０９５４】

実施例３１６；ｔｅｒｔ－ブチル　１－アジド－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－２７－オエート（２７９）の合成

【化３７５】



279

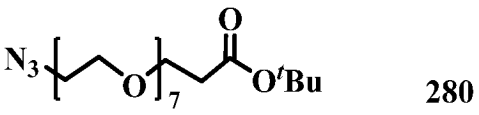
【０９５５】

収率８４％。ESI m/z 計算値 $C_{23}H_{46}N_3O_{10}$ $[M+H]^+$: 524.3184, 測定値 524.3205。

【０９５６】

実施例３１７．ｔｅｒｔ－ブチル　１－アジド－３，６，９，１２，１５，１８，２１－ヘプタオキサテトラコサン－２４－オエート（２８０）の合成

【化３７６】



280

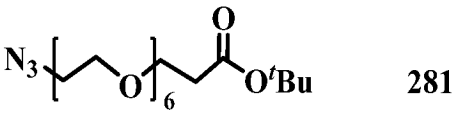
【０９５７】

収率８５％。ESI m/z 計算値 $C_{21}H_{42}N_3O_9$ $[M+H]^+$: 480.2922, 測定値 480.2945。

【０９５８】

実施例３１８；ｔｅｒｔ－ブチル　１－アジド－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘニコサン－２１－オエート（２８１）の合成

【化３７７】



281

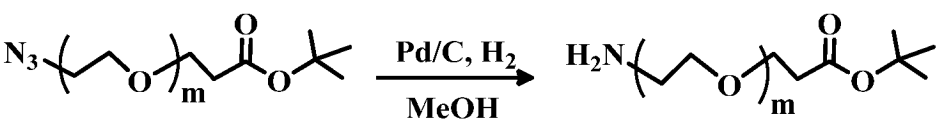
【０９５９】

収率８５％。ESI m/z 計算値 $C_{19}H_{38}N_3O_8$ $[M+H]^+$: 436.2660, 測定値 436.2695。

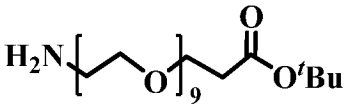
【０９６０】

実施例３１９；３－（ω－アミノ－ＰＥＧイル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチルの一般的合成

【化３７８】

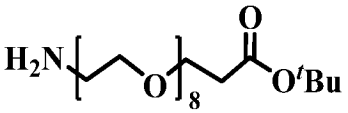


【０９６１】
メタノール中のｔｅｒｔ－３－（ω－アジド－ＰＥＧｙｌ）プロパノエート（１当量、濃度０．１５～０．２Ｍ）に、Ｐｄ／Ｃ（１０％Ｐｄ、２％～１０重量％）を添加した。出発物質）。次いで、混合物を５～５０ｐｓｉでH_2と処理し、２～１２時間振盪し、セライトを通して濾過し、濃縮し、真空乾燥して、表題化合物を得た（収率８７～９５％）。これを更に精製することなく次の工程に使用した。
【０９６２】
実施例３２０；ｔｅｒｔ－ブチル　１－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７－ノナオキサトリアコンタン－３０－オエート（２８２）の合成
【化３７９】



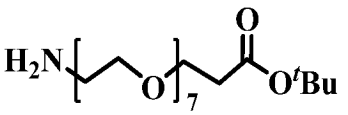
282

【０９６３】
ｔｅｒｔ－ブチル　１－アジド－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７－ノナオキサトリアコンタン－３０－オエート（３．２２ｇ、５．６７ｍｍｏｌ）に、Ｐｄ／Ｃ（０．２０ｇ、１０％Ｐｄ）を含むメタノール溶液（８０ｍＬ）を加えた。混合物に水素（２５ｐｓｉ）を導入し、６時間振盪し、セライトを通して濾過し、濃縮し、真空乾燥して表題化合物を得て（収率９０％）、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ESI m/z 計算値 $C_{25}H_{52}NO_{11}[M+H]^+$: 542.3541, 測定値 542.3575。
【０９６４】
実施例３２１；ｔｅｒｔ－ブチル　１－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－２７－オエート（２８３）の合成
【化３８０】



283

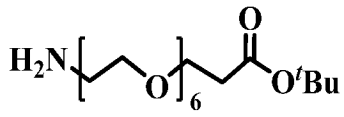
【０９６５】
〉90%の収率。ESI m/z 計算値 C23H48NO10 [M+H]+: 498.3279, 測定値 498.3315。
【０９６６】
実施例３２２；ｔｅｒｔ－ブチル　１－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８，２１－ヘプタオキサテトラコサン－２４－オエート（２８４）の合成
【化３８１】



284

【０９６７】
〉90%の収率。ESI m/z 計算値 C21H44NO9 [M+H]+: 454.3017, 測定値 454.3035。
【０９６８】
実施例３２３；ｔｅｒｔ－ブチル　１－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘニコサン－２１－オエート（２８５）の合成

【化３８２】



285

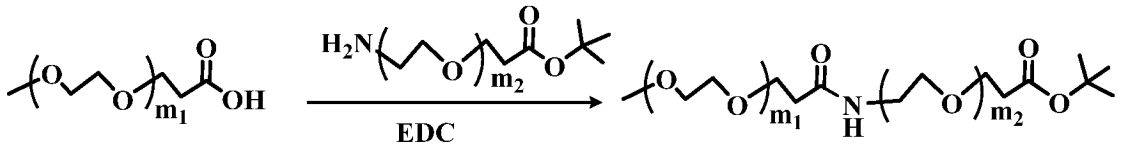
【０９６９】

〉９０％の収率。ＥＳＩ ｍ/ｚ 計算値 Ｃ19Ｈ40ＮＯ8 [Ｍ+Ｈ]+: 410.2755, 測定値 410.2780。

【０９７０】

実施例３２４；３－（ω－（３’－（ω’－メトキシＰＥＧｙｌ）－プロパンアミド）－ＰＥＧｙｌ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチルの一般合成

【化３８３】



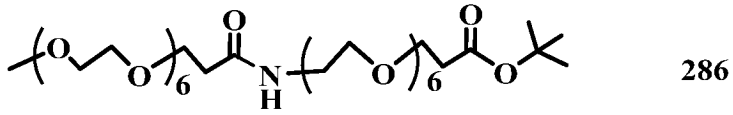
【０９７１】

３－（ω－アミノ－ＰＥＧイル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１当量）および３－（ω－メトキシＰＥＧイル）プロパン酸（１当量）のＤＭＦ溶液（出発物質の濃度０．１～３．０Ｍ）に、EDC（1.2～3.0当量）を加えた。混合物を一晩撹拌し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによりＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１：８～１：２）で溶出して、表題化合物を得た（収率６３％～８８％）。

【０９７２】

実施例３２５；ｔｅｒｔ－ブチル ２３－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２７，３０，３３，３６，３９，４２－トリデカオキサ－２４－アザペンタテトラコンタン－４５－オエート（２８６）の合成

【化３８４】



286

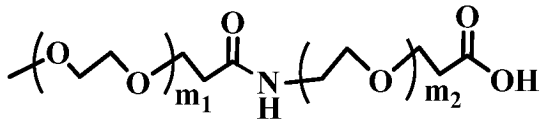
【０９７３】

2, 5, 8, 11, 14, 17, 20-ヘプタオキサトリコサン-23-酸（5.011 g、13.60）および tert-ブチル 1-アミノ-3, 6, 9, 12, 15, 18-ヘキサオキサヘニコサン-21-オエート（５．５７ｇ、１３．６０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（７５ｍＬ）に、ＥＤＣ（５．２５ｇ、２７．３４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６時間撹拌し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによりＭｅＯＨ／ＤＣＭ（1：８から1：５）で溶離して、表題化合物（８．８８２ｇ、収率８６％）を得た。ESI m/z 計算値 C35H70NO16 [M+H]+: 760.4695, 測定値 760.4735。

【０９７４】

実施例３２６；３－（ω－（３’－（ω’－メトキシＰＥＧｙｌ）－プロパンアミド）－ＰＥＧｙｌ）プロパン酸の一般的合成

【化３８５】



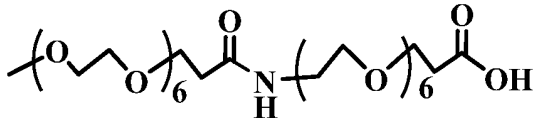
【０９７５】

ジオキサン中の３－（ω－（３’－（ω’－メトキシＰＥＧｙｌ）－プロパンアミド）－ＰＥＧｙｌ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチルのジオキサン溶液（出発物質の濃度0.2～1.0Ｍ）に、HCl(ジオキサン中濃度25％v/)を加えた。混合物を０．５時間撹拌し、トルエンで希釈し、真空中で濃縮して、表題化合物を得た（収率９０～１０２％）。

【０９７６】

実施例３２７；２３－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２７，３０，３３，３６，３９，４２－トリデカオキサ－２４－アザペンタテトラコンタン－４５－酸（２８７）の合成

【化３８６】



287

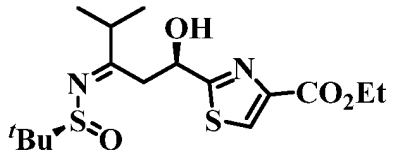
【０９７７】

tert-ブチル 23-オキソ-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 27, 30, 33, 36, 39, 42-トリデカオキサ-24-アザペンタテトラコンタン-45-オエート(5.25 g、6.91 mmol)のジオキサン溶液（２０ｍＬ）に、濃ＨＣｌ（５ｍＬ）を加えた。混合物を０．５時間撹拌し、トルエンで希釈し、真空中で濃縮して、表題化合物を得た（４．８５ｇ、収率９９％）。ESI m/z 計算値 C31H62NO16 [M+H]+: 704.4069, 測定値 704.4105。

【０９７８】

実施例３２８；２－（（Ｒ，Ｅ）－３－（（（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィニル）イミノ）－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（２８８）の合成

【化３８７】



288

【０９７９】

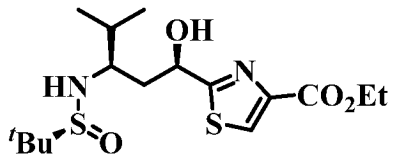
乾燥ＴＨＦ（３００ｍＬ）中のジイソプロピルアミン（１２１ｍＬ、０．８６ｍｏｌ、４．０当量）の溶液に、Ｎ２下、－７８℃でｎ－ブチルリチウム（２．５Ｍ、３０２ｍＬ、０．７６ｍｏｌ、３．５当量）を加えた。反応混合物を３０分間かけて０℃に温め、次に－７８℃に冷却した。ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の（Ｓ，Ｅ）－２－メチル－Ｎ－（３－メチルブタン－２－イリデン）プロパン－２－スルホンアミド（５７ｇ、０．３ｍｏｌ、１．４当量）を加えた。反応混合物を１時間撹拌し、その後、ＴＨＦ（３５０ｍＬ）中のＣｌＴｉ（ＯｉＰｒ）３（１６８．５ｇ、０．６４５ｍｏｌ、３．０当量）を滴下した。１時間撹拌した後、ＴＨＦ（１７５ｍＬ）に溶解した２－ホルミルチアゾール－４－カルボン酸エチル（４０ｇ、０．２１５ｍｏｌ、１．０当量）を滴下し、得られた反応混合物を２時間撹拌した。反応の完了はTLC分析によって示された。反応を酢酸とTHFの混合物(v/v 1:4、200mL)でクエンチし、次いで氷水に注ぎ、酢酸エチル(4×500mL)で抽

出した。有機相を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ／ＰＥ2：1：2）によって精製して、表題化合物（６０ｇ、収率７４％）を無色の油として得た。１Ｈ NMR (500 MHz、CDCl３) δ 8.13 (s、1H)、6.63 (d、Ｊ = 8.2 Hz、1H)、5.20-5.11 (m、1H)、4.43 (q、Ｊ = 7.0 Hz、2H)、3.42～3.28 (m、2H)、2.89 (dt、Ｊ = 13.1、6.5 Hz、1H)、1.42 (t、Ｊ = 7.1 Hz、3H)、1.33 (s、9H)、1.25～1.22 (m、6H)）。ESI MS m/z 計算値 C16H26NaN2O4S2 [M+Na]+ : 397.13, 測定値 397.11。

【０９８０】

実施例３２９；２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１，１－ジメチルエチルスルフィナミド）－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（２８９）の合成

【化３８８】



289

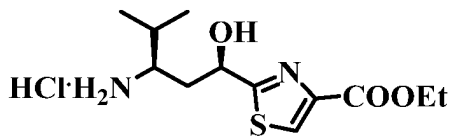
【０９８１】

エチル 2-((R, E)-3-(((S)-tert-ブチルスルフィニル)イミノ)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)チアゾール-4-カルボキシラート (23.5 g、62.7 mmol)のＴＨＦ溶液（２００ｍＬ）を－４５℃に冷却し、Ｔｉ（ＯＥｔ）４（４２．９ｍＬ、１８８ｍｍｏｌ、３．０当量）をゆっくり加えた。添加完了後、混合物を１時間撹拌し、その後、ＮａＢＨ４（４．７５ｇ、１２６ｍｍｏｌ、２．０当量）を少しずつ加えた。反応混合物を－４５℃で3時間撹拌した。TLC分析により、出発物質がまだ残っていることが示された。反応をＨＯＡｃ／ＴＨＦ（ｖ／ｖ1：４、２５ｍＬ）、続いてＥｔＯＨ（２５ｍＬ）でクエンチした。反応混合物を氷（１００ｇ）に注ぎ、室温に温めた。セライトで濾過した後、有機相を分離し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ1：1）によって精製して、表題生成物（１６．７ｇ、収率７１％）を白色固体として得た。１Ｈ NMR (500 MHz、CDCl３) δ 8.10 (s、1H)、5.51 (d、Ｊ = 5.8 Hz、1H)、5.23-5.15 (m、1H)、4.41 (q、Ｊ = 7.0 Hz、2H)、3.48～3.40 (m、1H)、3.37 (d、Ｊ = 8.3 Hz、1H)、2.29 (t、Ｊ = 13.0 Hz、1H)、1.95～1.87 (m、1H)、1.73～1.67 (m、1H))、1.40 (t、Ｊ = 7.1 Hz、3H)、1.29 (s、9H)、0.93 (d、Ｊ = 7.3 Hz、3H)、0.90 (d、Ｊ = 7.2 Hz、3H)。ESI MS m/z 計算値 C16H28NaN2O4S2 [M+Na]+ : 399.15, 測定値 399.14。

【０９８２】

実施例３３０；２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－アミノ－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル塩酸塩（２９０）の合成

【化３８９】



290

【０９８３】

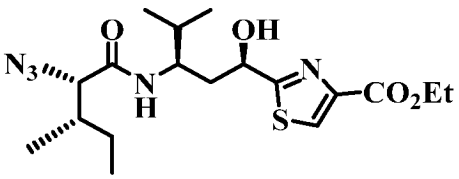
エチル 2-((1R, 3R)-3-((S)-1,1-ジメチルエチルスルフィナミド)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)チアゾール-4-カルボキシラート (6.00 g、16.0 mmol、1.0当量）のエタノール（４０ｍＬ）溶液に、４Ｎ　ＨＣｌのジオキサン溶液（４０ｍＬ）を０℃でゆ

っくり加えた。反応物を室温に温め、２．５時間撹拌し、次いで濃縮し、石油エーテルで粉砕した。白色固体の表題化合物（４．５４ｇ、収率９２％）を収集し、次のステップで使用した。

【０９８４】

実施例３３１；２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－アジド－３－メチルペンタンアミド）－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（２９１）の合成

【化３９０】



291

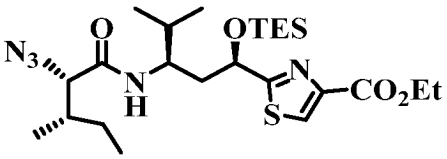
【０９８５】

(2S, 3S)-2-アジド-3-メチルペンタン酸(5.03g、28.8mmol、2.0当量)をTHF(120mL)に溶解し、0℃に冷却し、これにNMM(6.2mL、56.0mmol、4.0当量)およびクロロギ酸イソブチル（3.7mL、28.8mmol、2.0当量）を順に加えた。反応物を０℃で３０分間、室温で１．０時間撹拌し、次いで０℃に冷却した。２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－アミノ－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル塩酸塩（４．５４ｇ、１４．７ｍｍｏｌ、１．０当量）を少しずつ加えた。０℃で３０分間撹拌した後、反応物を室温に温め、２時間撹拌した。水を０℃で加えて反応を停止させ、得られた混合物を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を１Ｎ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ３およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（０～３０％ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）によって精製して、白色固体の表題化合物を得た（４．５５ｇ、収率７４％）。

【０９８６】

実施例３３２；２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－アジド－３－メチルペンタンアミド）－４－メチル－１－（（トリエチルシリル）オキシ）ペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（２９２）の合成

【化３９１】



292

【０９８７】

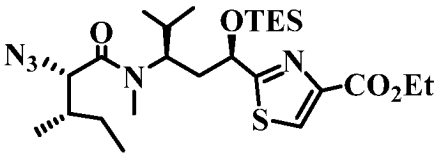
2-((1R, 3R)-3-((2S, 3S)-2-アジド-3-メチルペンタンアミド)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)チアゾール-4-カルボン酸エチル（5.30 g、12.8 mmol、1.0当量）のジクロロメタン（50mL）溶液に、イミダゾール（1.75g、25.6mmol、2.0当量）を加え、続いてクロロトリエチルシラン（4.3mL、25.6mmol、2.0当量）を0℃で加えた。反応混合物を１時間かけて室温まで温め、さらに１時間撹拌した。反応混合物にブラインを加え、有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、石油エーテル中の１５～３５％酢酸エチルの勾配を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（６．７０ｇ、収率９９％）を白色固体として得た。１Ｈ NMR (500 MHz、CDCl３) δ 8.12 (s、1H)、6.75 (d、Ｊ = 8.0 Hz、1H)、5.20-5.12 (m、1H)、4.44 (q、Ｊ = 7.0 Hz、2H)、4.06-3.97 (m、1H)、3.87 (d、Ｊ = 3.8 Hz、1H)、2.14 (d、Ｊ = 3.8 Hz、1H)、2.01-1.91 (m、3H)、1.42 (t、Ｊ = 7.1 Hz、3H)、1.34 ～ 1.25 (m、2H)、1.06 (d、

J = 6.8 Hz、3H)、1.00 ～ 0.93 (m、18H)、0.88 (dd、 J = 19.1、6.8 Hz、6H)。 ESI MS m/z 計算値 C24H44N5O4SSi [M+H]+ 526.28, 測定値 526.28。

【０９８８】

実施例３３３；２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－アジド－Ｎ，３－ジメチルペンタンアミド）－４－メチル－１－（（トリエチルシリル）オキシ）ペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（２９３）の合成

【化３９２】



293

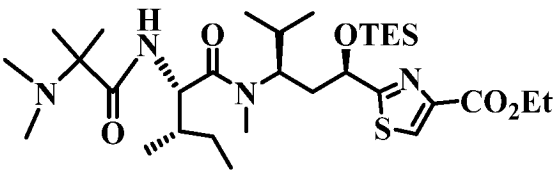
【０９８９】

2-((1R, 3R)-3-((2S, 3S)-2-アジド-3-メチルペンタンアミド)-4-メチル-1-((トリエチルシリル)オキシ)ペンチル)チアゾール-4-カルボン酸エチル（５．２０ｇ、９．９ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ溶液（５０ｍＬ）を－４５℃に冷却し、ＫＨＭＤＳ（トルエン中１Ｍ、２３．８ｍＬ、２３．８ｍｍｏｌ、２．４当量）を加えた。得られた混合物を－４５℃で20分間撹拌し、続いてヨウ化メチル(1.85mL、29.7mmol、3.0当量)を加えた。反応混合物を４．５時間かけて室温まで温め、次いで反応をＥｔＯＨ（１０ｍＬ）でクエンチした。粗生成物をＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。水層を酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、石油エーテル中の１５～３５％酢酸エチルの勾配を用いるカラムクロマトグラフィーで精製して、表題生成物（３．３３ｇ、収率６３％）を淡黄色油状物として得た。1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.09 (s, 1H), 4.95 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.27-2.06 (m, 4H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (ddd, J = 8.9, 6.8, 1.6 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (dt, J = 8.0, 2.9 Hz, 15H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。 ESI MS m/z 計算値 C25H46N5O4SSi [M+H]+ 540.30, 測定値 540.30。

【０９９０】

実施例３３４；２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１３，１３－ジエチル－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７－ジオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザ－１３－シラペンタデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（２９４）の合成

【化３９３】



294

【０９９１】

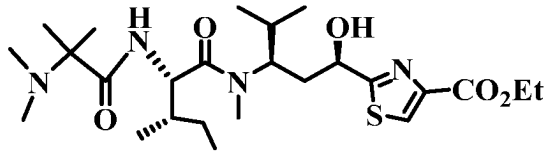
乾燥 Pd/C (10 wt%、300 mg) およびエチル 2-((1R, 3R)-3-((2S, 3S)-2-アジド-N, 3-ジメチルペンタンアミド)-4-メチル-1- ((トリエチルシリル)オキシ)ペンチル)チアゾール-4-カルボキシレート(3.33g、6.16mmol)を酢酸エチル中のペルフルオロフェニル2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロパノアート(約2.75g、1.5当量)に加えた。反応混合物を水素雰囲気下で２７時間撹拌し、次いでセライトのプラグを通して濾過し、フィルターパッドを酢酸エチルで洗浄した。合わせた有機部分を濃縮し、酢酸エチル中の０～５％メタノールの勾配を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成

物を得た（３．２４ｇ、収率８４％）。ESI MS m/z 計算値 C31H59N4O5SSi [M+H]+ 626.39, 測定値 626.95。

【０９９２】

実施例３３５；２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－（２－（ジメチルアミノ）－２－メチルプロパンアミド）－Ｎ，３－ジメチルペンタンアミド）－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（２９５）の合成

【化３９４】



295

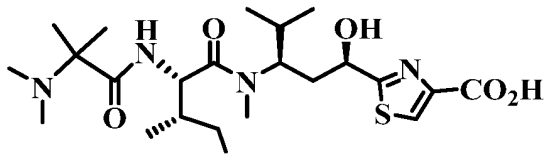
【０９９３】

2-((6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-13,13-ジエチル-9-イソプロピル-2,3,3,8-テトラメチル-4,7-ジオキソ- 12-オキサ-2,5,8-トリアザ-13-シラペンタデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(3.20 g、5.11 mmol)を、脱酸素した AcOH/水/THF (v/v/v 3:1:1、１００ｍＬ）に溶解し、室温で４８時間撹拌した。次いで、反応物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2:98～15:85 MeOH/EtOAc)で精製して、表題化合物を得た(2.33 g、収率89%)。ESI MS m/z 計算値 C25H45N4O5S [M+H]+ 512.30, 測定値 512.45。

【０９９４】

実施例３３６；２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－（２－（ジメチルアミノ）－２－メチルプロパンアミド）－Ｎ，３－ジメチルペンタンアミド）－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸（２９６）の合成

【化３９５】



296

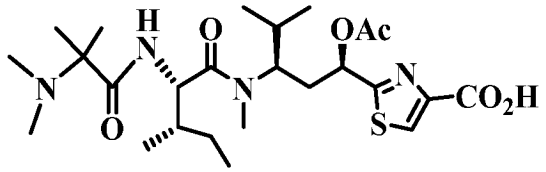
【０９９５】

０℃で、2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-2-(2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロパンアミド)-N, 3-ジメチルペンタンアミド)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (2.30 g、4.50 mmol、1.0 当量) のメタノール (50 mL) 溶液に、LiOH水溶液(0.4N、47.7mL、19.1mmol、4.0当量)を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製（１００％ジクロロメタン、次いでＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ＮＨ４ ＯＨ ８０：２０：１）により表題化合物を非晶質固体として得た（２．１３ｇ、収率９８％）。 ESI MS m/z 計算値 C23H41N4O5S [M+H]+ 485.27, 測定値 485.55。

【０９９６】

実施例３３７；２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボン酸（２９７）の合成

【化３９６】



297

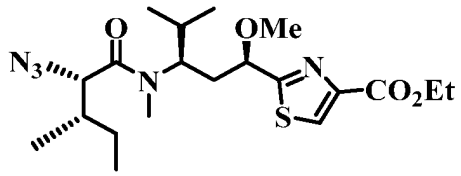
【０９９７】

2-((1R, 3R)-3-((2S, 3S)-2-(2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロパンアミド)-N, 3-ジメチルペンタンアミド)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル）チアゾール-4-カルボン酸（2.10 g、4.33 mmol）のピリジン（50 mL）溶液に、0℃で無水酢酸（2.25 mL、24 mmol）をゆっくり加えた。反応混合物を２時間かけて室温まで温め、室温で２４時間撹拌した。反応物を濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、５０mm×２５０（mm）、５０mL／分、１０～９０％アセトニトリル／水、４５分）で精製して、表題化合物（１．９５g、収率86%）を非晶質の白色固体として得た。ESI MS m/z 計算値 C25H43N4O6S [M+H]+ 526.28, 測定値 526.80。

【０９９８】

実施例３３８；２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－アジド－Ｎ，３－ジメチルペンタンアミド）－１－メトキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（２９８）の合成

【化３９７】



298

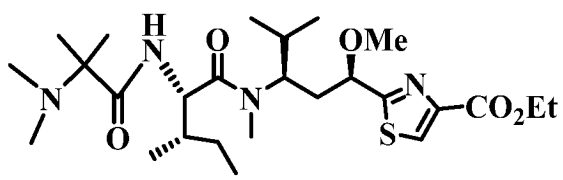
【０９９９】

化合物２９１（130 g, 0.30 mol)を乾燥テトラヒドロフラン（１．６Ｌ）に溶解し、これにヨウ化メチル(255 g, 1.80 mol)を氷浴上で添加し、続いてＮａＨ(60g, 60 wt%, 0.45 mol) を3つの部分に分けて添加した。反応物を自然に室温まで温め、一晩撹拌した。ＨＰＬＣ－ＭＳ分析は、出発物質が完全に消費され、少量のモノメチル置換副生成物が存在することを示した。反応溶液を２Ｌの氷冷した飽和ＮＨ４Ｃｌに注ぎ、酢酸エチル（２Ｌ、１Ｌ）で抽出した。有機相を水で２回、ブラインで１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をＰＥで粉砕して、１０８ｇの白色固体を得た（収率７８％）。

【１０００】

実施例３３９；２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７－ジオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（２９９）の合成

【化３９８】



299

【１００１】

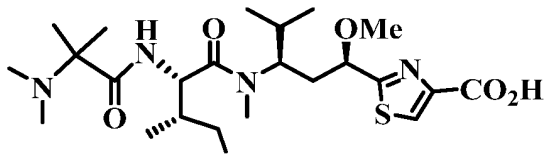
化合物２９８（100 g, 0.23 mol)の溶液に、ペルフルオロフェニル２－（ジメチル

アミノ）－２－メチルプロパノエート（酢酸エチル１０００ｍＬ中０．５７ｍｏｌ）およびパラジウム炭素（１０ｇ、５重量％、ウェット50％)を加えた。混合物をＨ２バルーン下で撹拌し、窒素を数回交換した後、反応物を一晩撹拌した。ＨＰＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応溶液を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、合わせた濾液を収集し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（２０％～６０％ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）によって精製して、１００ｇの表題生成物を得た（収率８４％）。

【１００２】

実施例３４０；２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７－ジオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボン酸（３００）の合成

【化３９９】



300

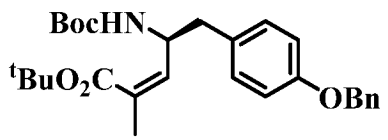
【１００３】

化合物２９９（１２１ｇ、０．２３ｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０００ｍＬ）および水（１００ｍＬ）中溶液に、水（３００ｍＬ）に溶解したＬｉＯＨ（２２ｇ、０．９２ｍｏｌ）をゆっくり加えた。反応系を室温で２時間撹拌した後、ＨＰＬＣ－ＭＳは反応の完了を示した。反応物を濃縮し、２００ｇのシリカゲルと混合し、カラムに装填し、５０％～１００％のＥｔＯＡｃ／ＰＥおよび０％～２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出して、表題化合物を得た（９４ｇ、収率８４％）。

【１００４】

実施例３４１；（Ｓ，Ｚ）－ｔｅｒｔ－ブチル　５－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタ－２－エノエート（３０１）の合成

【化４００】



301

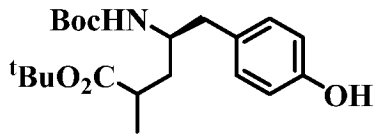
【１００５】

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）－３－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（０．８４ｇ、２ｍｍｏｌ、１．０当量）を乾燥ジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解し、この溶液に２－（トリフェニル－ホスホラニリデン）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．６ｇ、４ｍｍｏｌ、２．０当量）を加え、溶液を室温で１．５時間撹拌し、ＴＬＣにより完了が確認された。カラムクロマトグラフィー（１０－５０％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、表題化合物を得た（１．１６ｇ、収率９８％）。

【１００６】

実施例３４２；４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３０２）の合成

【化４０１】



302

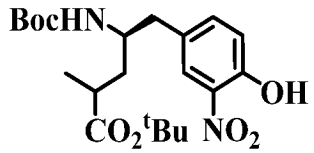
【１００７】

（Ｓ，Ｚ）－ｔｅｒｔ－ブチル　５－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペント－２－エノエート（４６７ｍｇ、１ｍｍｏｌ）をメタノール（３０ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ／Ｃ触媒（１０重量％、２５０ｍｇ）を用いて室温で一晩水素化（１気圧、$Ｈ_2$）した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物を得た（３７９ｍｇ、収率９９％）。

【１００８】

実施例３４３；４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－ヒドロキシ－３－ニトロフェニル）－２－メチルペンタン酸（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３０３）の合成

【化４０２】



303

【１００９】

４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３７９ｍｇ、１ｍｍｏｌ、１．０当量）をＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、これに亜硝酸ｔｅｒｔ－ブチル（３１５ｍｇ、３ｍｍｏｌ、３．０当量）のＴＨＦ溶液（２ｍＬ）を加えた。反応物を室温で３時間撹拌し、次いで水に注ぎ、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１０～５０％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、表題化合物を得た（３００ｍｇ、収率７１％）。

【１０１０】

実施例３４４；５－（３－アミノ－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタン酸（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３０４）の合成

【化４０３】

304

【１０１１】

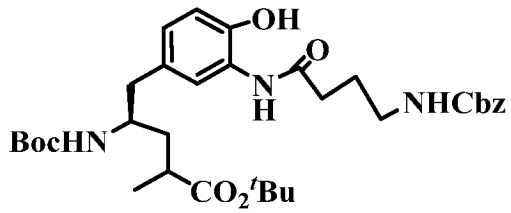
４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－ヒドロキシ－３－ニトロフェニル）－２－メチルペンタン酸（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（３０ｍＬ）に溶解し、パラジウム触媒（炭素上１０％、１００ｍｇ）と混合し、次いで室温で２時間水素化（１気圧）した。触媒を濾去し、全ての揮発性物質を真空下で除去し、表題化合物を得た（１８５ｍｇ、９９％）。ＥＳＩ　ＭＳ　ｍ/ｚ

計算値 $C_{21}H_{35}N_2O_5[M+H]^+$ 395.25，測定値 395.26。

【１０１２】

実施例３４５；５－（３－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタン酸（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３０５）の合成

【化４０４】



305

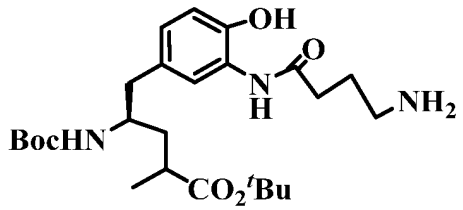
【１０１３】

ＤＭＦ（３００ｍＬ）中の４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸（２６．１ｇ、１１０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（３９．９ｇ、１０５ｍｍｏｌ）を加えた。室温で３０分間撹拌した後、混合物を化合物３０４（３９．４ｇ、１００ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（２０．２ｇ、２００ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３００ｍＬ）に加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。カラムクロマトグラフィー（２０％～７０％ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）による精製により、表題生成物を白色固体として得た（４５ｇ、収率７３％）。ESI m/z 計算値 $C_{33}H_{48}N_3O_8[M+H]^+$: 614.34，測定値 614.15。

【１０１４】

実施例３４６；５－（３－（４－アミノブタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタン酸（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３０６）の合成

【化４０５】



306

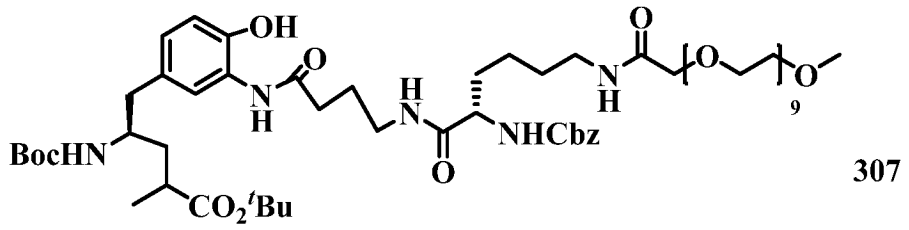
【１０１５】

化合物３０５（１００ｇ、１６３ｍｍｏｌ）をメタノール（５００ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ／Ｃ触媒（１０重量％、１０ｇ）を用いて室温で一晩水素化した（１気圧、H_2）。触媒を濾去し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物を茶色の泡状固体として得た（７５．８ｇ、収率９７％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 (s, 1H), 6.83 (d, J= 10.3Hz, 2H), 5.04-4.52 (m, 6H), 3.90-3.56 (m, 1H), 2.81 (d, J=5.3Hz, 2H), 2.63 (dd, J=12.5, 6.1Hz, 2H), 2.54-2.26 (dd, J= 4.0, 7.6 Hz, 4H), 1.94-1.64 (m, 3H), 1.44-1.36 (m, 18H), 1.08 (d, J=6.9Hz, 3H). ESI m/z 計算値 $C_{25}H_{42}N_3O_6$ [M+H]$^+$: 480.30，測定値 480.59。

【１０１６】

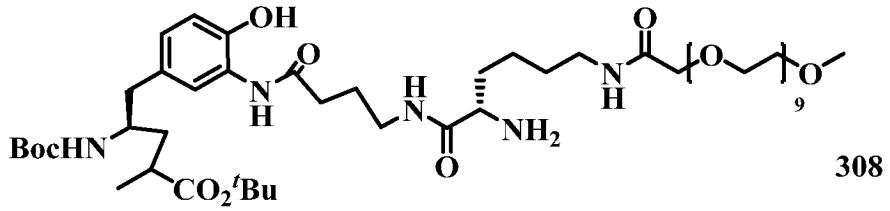
実施例３４７；化合物５－（３－（（Ｓ）－３７－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３１，３８－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９－デカオキサ－３２，３９－ジアザトリテトラコンタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタン酸（

４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３０７）の合成
【化４０６】



307

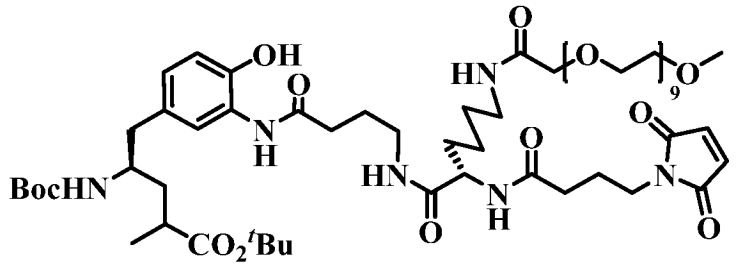
【１０１７】
（Ｓ）－３７－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３１－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９－デカオキサ－３２－アザオクタトリアコンタン－３８－酸（１３０ｇ、１７４ｍｍｏｌ、１．１当量）のＤＭＦ溶液（５００ｍＬ）に、ＴＥＡ（６６ｍＬ、４７４ｍｍｏｌ、３当量）及びＨＡＴＵ（７２ｇ、１９０ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で順に加えた。次いで、反応混合物を室温に温め、２時間撹拌した。上記溶液に、化合物３０６（７５．８ｇ、１５８ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ溶液（５００ｍＬ）を０℃で加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を水（４Ｌ）に注ぎ、水層を酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせてブライン（２Ｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗製の表題生成物（１９０ｇ）を次の工程で直接使用した。ESI MS m/z: 計算値 $C_{60}H_{100}N_5O_{20}[M+H]^+$: 1210.69, 測定値 1210.69。
【１０１８】
実施例３４８；５－（３－（（Ｓ）－３７－アミノ－３１，３８－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９－デカオキサ－３２，３９－ジアザトリテトラコンタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタン酸（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３０８）の合成
【化４０７】



308

【１０１９】
化合物３０７の粗生成物（１９０ｇ）をメタノール（９００ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ／Ｃ触媒（１０重量％、１９ｇ）を用いて室温で一晩水素化した（１気圧、H_2）。触媒を濾去し、濾液を減圧下で濃縮し、粗化合物をＤＣＭ／ＭｅＯＨの勾配を用いたシリカゲルカラムで精製して、表題生成物を茶色油として得た（１０５ｇ、２段階で収率６２％）。ESI MS m/z 計算値 $C_{52}H_{95}N_5O_{18}[M+H]^+$: 1077.65, 測定値 1077.65。
【１０２０】
実施例３４９；４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（３－（（Ｓ）－３７－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－３１，３８－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９－デカオキサ－３２，３９－ジアザトリテトラコンタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３０９）の合成

【化４０８】



309

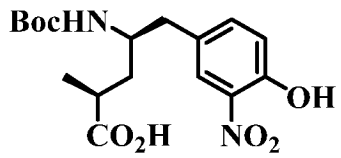
【１０２１】

室温で、化合物３０８（１０５ｇ、９７．１ｍｍｏｌ、１．０当量）のＥｔＯＨ溶液（５．３Ｌ）に、Ｎ－スクシンイミジル　４－マレイミド－ブチレート（５４．４ｇ、１９４．２ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。次いで、０．１Ｍ　NaH_2PO_4溶液（１．１Ｌ）を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、ＥｔＯＨを真空下で蒸発させ、残渣を水（３Ｌ）上に注いだ。水溶液を酢酸エチル（４×５００ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせてブライン（２Ｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物をＭｅＯＨ／ＤＣＭの勾配を用いるシリカゲルカラムによって精製し、標記化合物を黄色油状物として得た（１００ｇ、収率８３％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.43 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (t, J=5.1Hz, 1H), 7.01 (d, J=4.5Hz, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 4.56-4.45 (m, 1H), 4.30 (t, J=9.7Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H) , 3.66-3.63 (m, 36H), 3.58-3.52 (m, 5H), 3.38 (s, 3H), 3.33-3.19 (m, 3H), 2.47 (d, J=6.2Hz, 4H), 2.23 (dd, J=11.6, 6.1Hz, 2H), 1.91 (dtd, J=26.8, 13.6, 6.5Hz, 7H), 1.71 (d, J=7.7 Hz, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 1.10 (d, J=6.5Hz, 3H). ESI m/z 計算値 $C_{60}H_{101}N_6O_{21}$ $[M+H]^+$: 1241.69, 測定値 1241.69。

【１０２２】

実施例３５０；（２Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－ヒドロキシ－３－ニトロフェニル）－２－メチルペンタン酸（３１０）の合成

【化４０９】

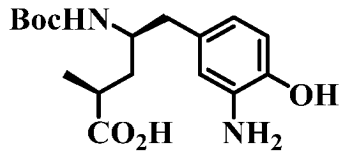


310

【１０２３】

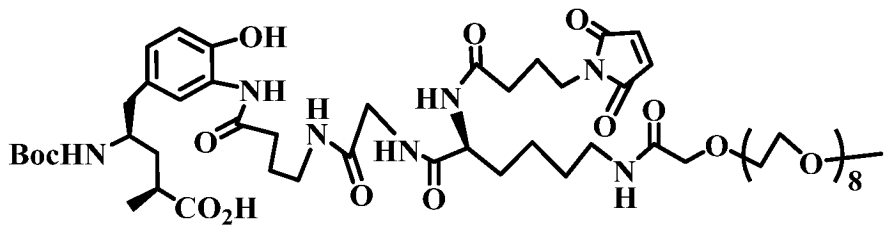
０℃で、（２Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（０．５７ｇ、１．７６ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ溶液（１０ｍＬ）に、ｔ－ＢｕＯＮＯ（０．６３ｍＬ、５．２８ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。反応物を０℃で１時間、次いで室温で１時間撹拌した。水（５０ｍＬ）を加えた後、反応混合物を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（２：１ヘキサン／酢酸エチル、１％ＨＯＡｃを含む）によって精製して、表題化合物を黄色の固体生成物として得た（０．５０ｇ、収率７７％）。^{1}H NMR (400 MHz、DMSO) δ7.92 (s、1H)、7.47 (d、J=8.3Hz、1H)、7.05 (d、J=8.5Hz、1H)、3.73 (s、1H)、2.78 (dd、J=13.6、5.3Hz、1H)、2.69-2.47 (m、2H)、1.87 (t、J=11.9Hz、1H)、1.47-1.37 (m、1H)、1.32 (s、9H)、 1.17 (d、J=7.2Hz、3H)。ESI MS m/z 計算値 $C_{17}H_{25}N_2O_7$[M+H]$^+$ 369.15, 測定値 369.14。

【１０２４】
実施例３５１；（２Ｓ，４Ｒ）－５－（３－アミノ－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタン酸（３１１）の合成
【化４１０】



311

【１０２５】
化合物３１０（０．５０ｇ、１．３６ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＰｄ／Ｃ（１０重量％、０．０２ｇ）のメタノール（１０ｍＬ）中混合物を室温で１時間水素化（１ａｔｍ、Ｈ２）し、その後、セライト（濾過助剤）を通して濾過した。濾液を濃縮して、表題化合物を白色泡状物として得た（０．４３ｇ、収率９３％）。ESI MS m/z 計算値 C17H27N2O5 [M+H]+ 339.18, 測定値 339.17. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.60 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.62-2.37 (m, 3H), 1.83 (ddd, J = 13.7, 9.9, 3.7 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。
【１０２６】
実施例３５２；（２Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（３－（（Ｓ）－３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２８，３５，３８－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６，３９－トリアザトリテトラコンタン－４３－アミド）－４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（３１３）の合成
【化４１１】

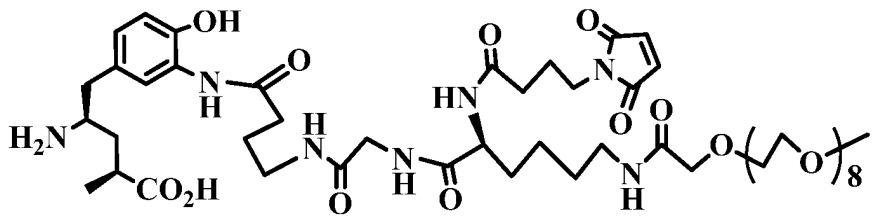


313

【１０２７】
９５％ＥｔＯＨ（３．３Ｌ）中の化合物３１１（７８．０ｇ、８５．０ｍｍｏｌ、１．０当量）および２，５－ジオキソピロリジン－１－イル（Ｓ）－３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ）-ピロール-1-イル)ブタンアミド)-28,35,38-トリオキソ-2,5,8,11,14,17,20,23,26-ノナオキサ-29,36,39-トリアザトリテトラコンタン-43-オアート（９３．３ｇ、９５．８ｍｍｏｌ、１．１当量）に、室温でＮａＨ２ＰＯ４（０．１Ｍ、６６０ｍＬ）を加えた。反応物を室温で一晩撹拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（３～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、表題化合物を黄色油として得た（４３ｇ、収率３７％）。
【１０２８】
実施例３５３；（２Ｓ，４Ｒ）－４－アミノ－５－（３－（（Ｓ）－３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２８，３５，３８－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキ

サ－２９，３６，３９－トリアザトリテトラコンタン－４３－アミド）－４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（３１４）の合成

【化４１２】



314

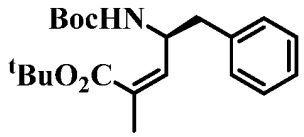
【１０２９】

化合物３１３（２．２５ｇ、１．７８ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）溶液を、室温で１時間、濃ＨＣｌ（３ｍＬ）で処理し、次いで濃縮し、トルエン／エタノールと共蒸発させて、粗表題生成物（１．９７ｇ、収率１００％）を得て、これを次の工程で直接使用した。ESI m/z 計算値 C53H88N7O20 [M+H]+: 1142.6085, 測定値: 1142.6140。

【１０３０】

実施例３５４；（Ｓ，Ｚ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチル－５－フェニルペント－２－エン酸（３１５）の合成

【化４１３】



315

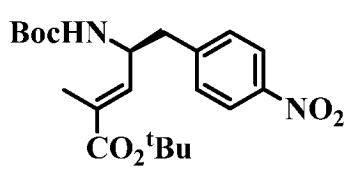
【１０３１】

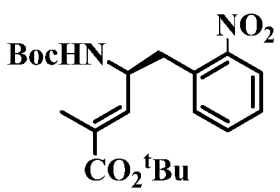
(S)-tert-ブチル (1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバメート (1.01 g、4.0 mmol) を乾燥ジクロロメタン (50 mL) に溶解し、これにtert-ブチル 2-(トリフェニル-ホスホラニリデン)－プロパノエート（３．２０ｇ、８ｍｍｏｌ）を加え、溶液を室温で１．５時間撹拌し、ＴＬＣにより完了が確認された。カラムクロマトグラフィー(10-50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、表題化合物(1.38g、収率96%)を得た。ESI m/z 計算値 C21H31NO4 [M+H]+: 362.2332, 測定値: 362.2350。

【１０３２】

実施例３５５；（Ｓ，Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチル－５－（４－ニトロフェニル）ペント－２－エノエート（３１６）及び（Ｓ，Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチル－５－（２－ニトロフェニル）ペント－２－エン酸（３１７）の合成

【化４１４】





316、317 _ _

【１０３３】

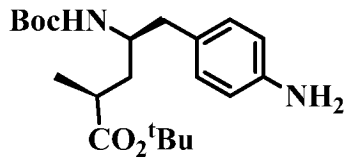
(S,Z)-tert-ブチル 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチル-5-フェニルペント-2-エノエート (1.320 g、3.65 mmol.) を THF (45 mL) に溶解し、亜硝酸tert-

ブチル(1.151g、10.95 mmol)のTHF(6mL)溶液を加えた。反応物を室温で３時間撹拌し、次いで水に注ぎ、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）による精製により、３１６（９０７ｍｇ、収率６１％）が得られた。ESI m/z 計算値 C21H31N2O6 [M+H]+: 407.2183, 測定値: 407.2230, and 317 (133 mg, 9.0% 収率), ESI m/z 計算値 C21H31N2O6 [M+H]+: 407.2183, 測定値: 407.2245。

【１０３４】

実施例３５６；５－（４－アミノフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタン酸（２Ｓ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３１８）の合成

【化４１５】



318

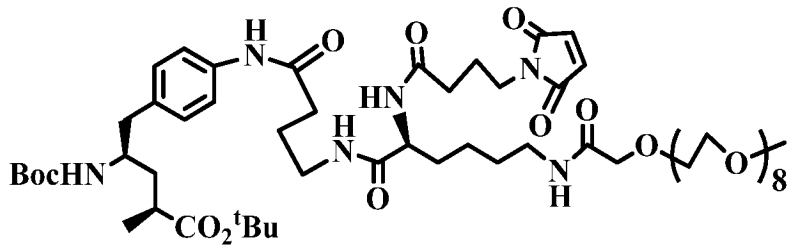
【１０３５】

含む水素化容器中で、(S,E)-tert-ブチル 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチル-5-(4-ニトロフェニル)ペント-2-エノエート(15.0g、36.9mmol、1.0当量)の撹拌混合物。キラルスピロイリジウム触媒（１．５０ｇ、０．７８ｍｍｏｌ）（Ｚｈｕ，Ｓ．－Ｆ．;ら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２００６、１２８、１２８８６;Ｓｏｎｇ，Ｓ．ら、Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ）．，２０１３，１５，３７２２）、およびＥｔ３Ｎ（４．２６ｇ、４１．０ｍｍｏｌ）を含む１５０ｍＬのメタノール撹拌溶液に、６気圧のＨ２を６０℃で２０時間充填した。水素を放出した後、混合物を濃縮し、水／メタノール（５％メタノールから５０％メタノール）で溶出するＣ－８カラムで精製して、１２．８ｇ（収率９２％）の表題化合物を得て、これを次の工程で直接使用した。ESI m/z 計算値 C21H35N2O4 [M+H]+: 379.2578, 測定値: 379.2610。

【１０３６】

実施例３５７；（２Ｓ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－（（Ｓ）－３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタンアミド）フェニル）－２－ペンタン酸メチル（３１９））の合成

【化４１６】



319

【１０３７】

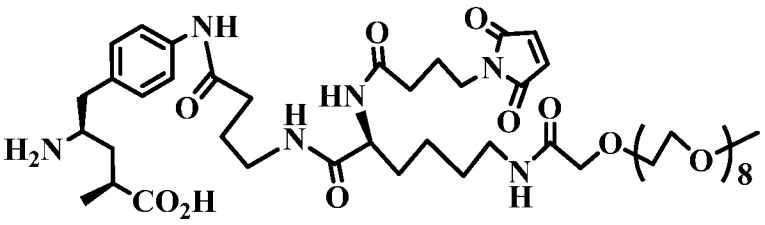
(2S, 4R)-tert-ブチル 5-(4-アミノフェニル)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルペンタノエート(3.511 g、9.28 mmol) および (S)-34-(4- (2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタンアミド)-28,35-ジオキソ-2,5,8,11,14,17,20,23,26-ノナオキサ-２９，３６－ジアザテトラコンタン－４０－酸（７．６１３ｇ、９．２８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（７５ｍＬ）に、ＥＤＣ（３．５０ｇ、１８．２３

ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２時間撹拌し、濃縮し、３０％ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭで溶出するシリカゲルカラムで精製し、画分をプールし、オイルポンプで蒸発させて表題化合物を得た（８．９８ｇ、収率８２％）。ESI m/z 計算値 C58H97N6O29 [M+H]+: 1181.6809, 測定値: 1181.6880。

【１０３８】

実施例３５８；（２Ｓ，４Ｒ）－４－アミノ－５－（４－（（Ｓ）－３７－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－３１，３８－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９－デカオキサ－３２，３９－ジアザトリテトラコンタンアミド）フェニル）－２－メチルペンタン酸（３２０）の合成

【化４１７】



320

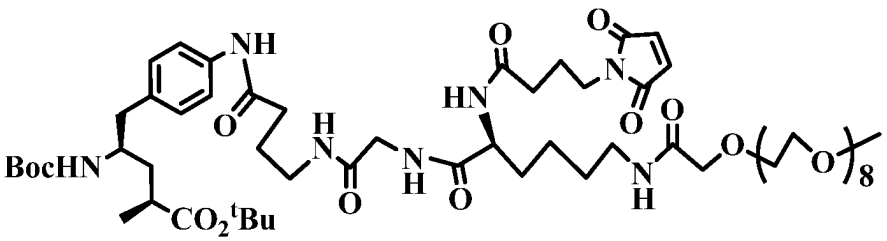
【１０３９】

化合物３１９（２．０１ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）溶液を、室温で1時間、濃ＨＣｌ（３ｍＬ）で処理した。次いで濃縮し、トルエン／エタノールと共蒸発させて、粗表題生成物（１．８２ｇ、収率１００％）を得、これを次の工程で直接使用した。 ESI m/z 計算値 C51H85N6O18 [M+H]+: 1069.5921, 測定値: 1069.5990。

【１０４０】

実施例３５９；（２Ｓ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－（（Ｓ）－３７－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－３１，３８，４１－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９－デカオキサ－３２，３９，４２－トリアザヘキサテトラコンタンアミド）フェニル）－２－メチルペンタノエート（３２１）の合成

【化４１８】



321

【１０４１】

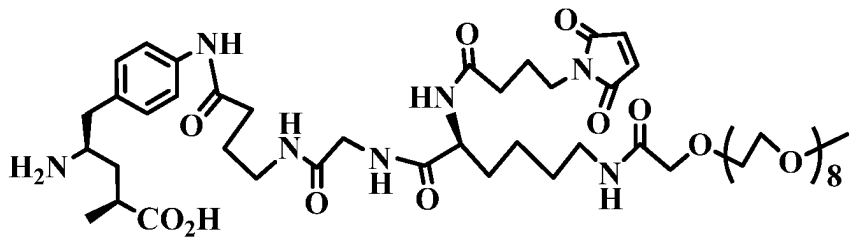
(2S, 4R)-tert-ブチル 5-(4-アミノフェニル)-4-((tert-ブトキシ-カルボニル)アミノ)-2-メチルペンタン酸 (3.012 g、7.96 mmol) および (S)-37-(4 -(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタンアミド)-31,38,41-トリオキソ-2,5,8,11,14,17,20,23,26 、２９－デカオキサ－３２，３９，４２－トリアザヘキサテトラコンタン－４６－酸（７．３４６ｇ、９．９７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７５ｍＬ）溶液に、ＥＤＣ（３．５０ｇ、１８．２３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２時間撹拌し、濃縮し、３０％ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭで溶出するシリカゲルカラムで精製し、画分をプールし、オイルポンプで蒸発させて、表題化合物を得た（８．６７２ｇ、収率８５％）。ESI m/z 計算

値 C62H104N7O21 [M+H]+: 1282.7286, 測定値: 1282.7365。

【１０４２】

実施例３６０；（２Ｓ，４Ｒ）－４－アミノ－５－（４－（（Ｓ）－３７－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－３１，３８，４１－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９－デカオキサ－３２，３９，４２－トリアザヘキサテトラコンタンアミド）フェニル）－２－メチルペンタン酸（３２２）の合成

【化４１９】



322

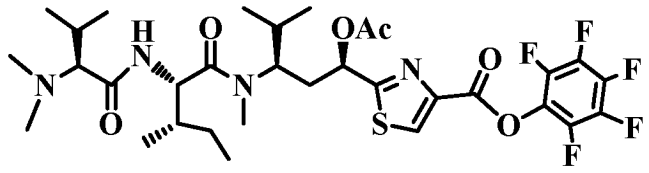
【１０４３】

化合物３２１（１．９５１ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）溶液を、室温で１時間、濃ＨＣｌ（３ｍＬ）で処理した。次いで濃縮し、トルエン／エタノールと共蒸発させて、粗表題生成物（１．７１ｇ、収率１００％）を得、これを次の工程で直接使用した。ESI m/z 計算値 C53H88N7O19 [M+H]+: 1126.6136, 測定値: 1126.6265。

【１０４４】

実施例３６１；ペルフルオロフェニル２－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－２，８－ジメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（３２３）の合成

【化４２０】



323

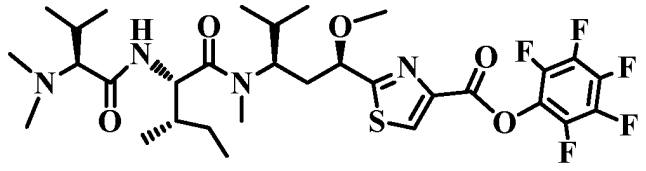
【１０４５】

2-((3S, 6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-3,9-ジイソプロピル-2,8-ジメチル-4,7,13-トリオキソ-12-オキサ-2,5,8-トリアザテトラデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボン酸(2.210g、4.090mmol)およびペンタフルオロフェノール(1.00g、5.430mmol)のジクロロメタン(60mL)溶液に、EDC (1.580 g, 8.22 mmol)を加えた。反応混合物を一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した後、反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:15～1:4 EtOAc/DCM)で精製して、表題化合物(2.455 g、収率85%)を得た。これを使用した。次の工程に直接用いた。ESI MS m/z 計算値 C32H44F5N4O6S [M+H]+ 707.2902, 測定値 707.2970。

【１０４６】

実施例３６２；ペルフルオロフェニル２－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－２，８－ジメチル－４，７－ジオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（３２４）の合成

【化４２１】



324

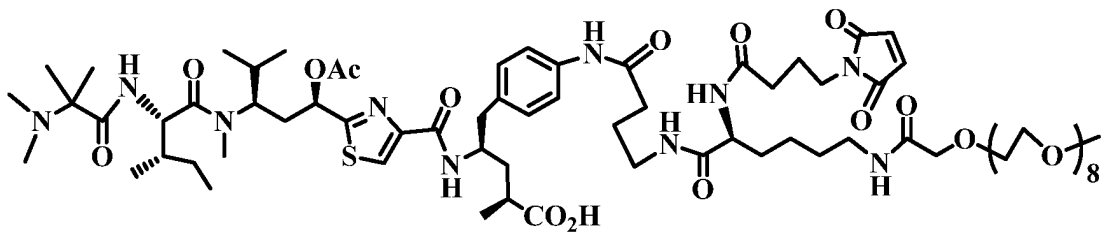
【１０４７】

2-((3S, 6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-3,9-ジイソプロピル-2,8-ジメチル-4,7-ジオキソ-12-オキサ-2,5,8-トリアザトリデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボン酸(2.285g、4.460mmol)およびペンタフルオロフェノール(1.00g、5.430mmol)のジクロロメタン(60mL)溶液に、EDC(1.580g、8.22mmol)を加えた。反応混合物を一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した後、反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:15～1:4 EtOAc/DCM)で精製して、表題化合物(2.510 g、収率83%)を得て、これを次の工程に直接使用した。ESI MS m/z 計算値 C31H44F5N4O5S [M+H]+ 679.2953, 測定値 679.2995。

【１０４８】

実施例３６３；（２Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（４－（（Ｓ）－３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタンアミド）フェニル）－２－メチルペンタン酸（３２５）の合成

【化４２２】



325

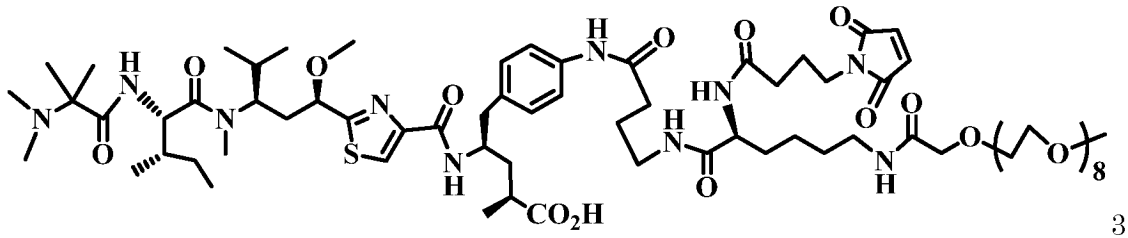
【１０４９】

ペルフルオロフェニル 2-((6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-9-イソプロピル-2,3,3,8-テトラメチル-4,7,13-トリオキソ-12 -オキサ-2,5,8-トリアザテトラデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボキシレート (1.001 g、1.444 mmol) および化合物320 (1.543 g、1.442 mmol)、および DIPEA (0.6 mL) の混合物の DMF (30 mL) 溶液を室温で一晩撹拌した。反応物を高真空下で濃縮し、少量の水に溶解し、次いで分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製し、生成物を含む画分をプールし、濃縮し、凍結乾燥して、表題化合物（１．４３７ｇ、収率６５％）。ESI MS m/z 計算値 C74H121N10O22S [M+H]+ 1533.8378, 測定値 1533.8470。

【１０５０】

実施例３６４；（２Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７－ジオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（４－（（Ｓ）－３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタンアミド）フェニル）－２－メチルペンタン酸（３２６）の合成

【化４２３】



326

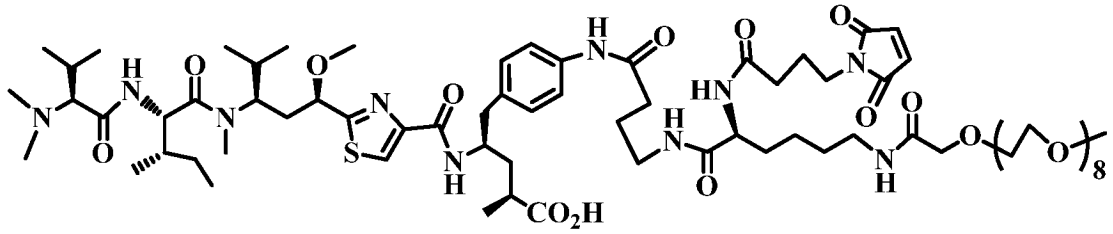
【１０５１】

ペルフルオロフェニル 2-((6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-9-イソプロピル-2, 3, 3, 8-テトラメチル-4, 7-ジオキソ-12-オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（１．０１１ｇ、１．５２１ｍｍｏｌ）および化合物３２０（１．５５０ｇ、１．４４４ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（０．６ｍＬ）の混合物のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。反応物を高真空下で濃縮し、少量の水に溶解し、次いで分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製し、生成物を含む画分をプールし、濃縮し、凍結乾燥して、表題化合物（１．４０１ｇ、収率６３％）。ESI MS m/z 計算値 C73H121N10O21S [M+H]+ 1505.8429, 測定値 1505.8510。

【１０５２】

実施例３６５；（２Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－２，８－ジメチル－４，７－ジオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（４－（（Ｓ）－３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタンアミド）フェニル）－２－メチルペンタン酸（３２７）の合成

【化４２４】



327

【１０５３】

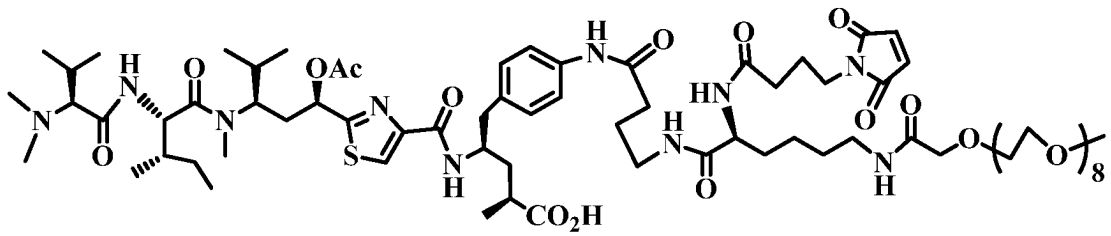
ペルフルオロフェニル2-((3S, 6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-3,9-ジイソプロピル-2,8-ジメチル-4,7-ジオキソ-12-オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（１．０１５ｇ、１．４９６ｍｍｏｌ）、化合物３２０（１．５４５ｇ、１．４４３ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（０．６ｍＬ）の混合物のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。反応物を高真空下で濃縮し、少量の水に溶解し、次いで分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製し、生成物を含む画分をプールし、濃縮し、凍結乾燥して、表題化合物を得た（１．３５７ｇ、収率６１％）。ESI MS m/z 計算値 C74H123N10O21S [M+H]+ 1519.8586, 測定値 1519.8650。

【１０５４】

実施例３６６；（２Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（

Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－２，８－ジメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（４－（（Ｓ）－３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタンアミド）フェニル）－２－メチルペンタン酸（３２８）の合成

【化４２５】



328、

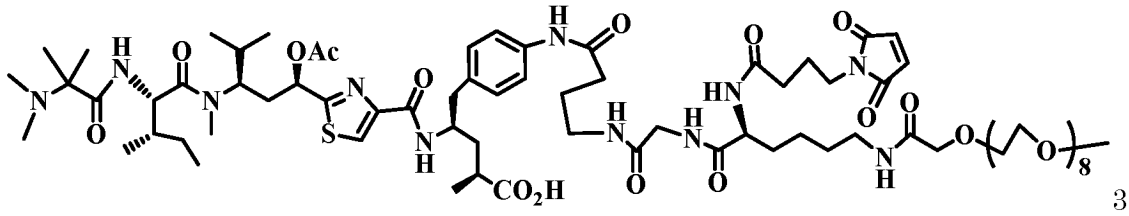
【１０５５】

ペルフルオロフェニル 2-((3S, 6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-3,9-ジイソプロピル-2,8-ジメチル-4,7,13-トリオキソ-12 -オキサ-2,5,8-トリアザテトラデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボキシレート (1.020 g、1.444 mmol) および化合物320 (1.540 g、1.442 mmol)、および DIPEA (0.6 mL) の混合物の DMF (30 mL) 溶液を室温で一晩撹拌した。反応物を高真空下で濃縮し、少量の水に溶解し、次いで分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製し、生成物を含む画分をプールし、濃縮し、凍結乾燥して、表題化合物（１．３３８ｇ、収率６０％）。ESI MS m/z 計算値 C75H123N10O22S [M+H]+ 1547.8535, 測定値 1547.8595。

【１０５６】

実施例３６７；（２Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（４－（（Ｓ）－３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２８，３５，３８－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６，３９－トリアザトリテトラコンタンアミド）フェニル）－２－メチルペンタン酸（３２９）の合成

【化４２６】



329

【１０５７】

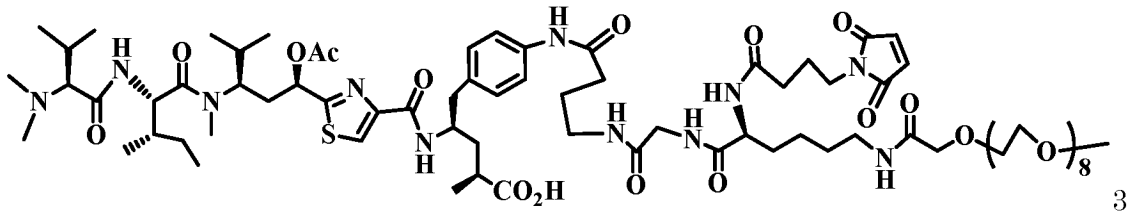
ペルフルオロフェニル 2-((6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-9-イソプロピル-2,3,3,8-テトラメチル-4,7,13-トリオキソ-12 -オキサ-2,5,8-トリアザテトラデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボキシラート (1.003 g、1.444 mmol) および化合物322 (1.535 g、1.363 mmol)、および DIPEA (0.6 mL) の混合物の DMF (30 mL) 溶液を室温で一晩撹拌した。反応物を高真空下で濃縮し、少量の水に溶解し、次いで分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製し、生成物を含む

画分をプールし、濃縮し、凍結乾燥して、表題化合物（１．３６５ｇ、収率６５％）。ＥＳＩ ＭＳ ｍ/ｚ 計算値 C76H124N11O23S [M+H]+ 1590.8593, 測定値 1590.8670。

【１０５８】

実施例３６８；（２Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－２，８－ジメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（４－（（Ｓ）－３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２８，３５，３８－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６，３９－トリアザトリテトラコンタンアミド）フェニル）－２－メチルペンタン酸（３３０）の合成

【化４２７】



330

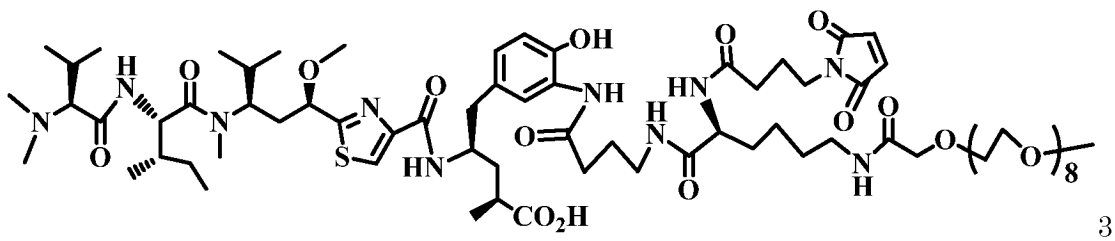
【１０５９】

ペルフルオロフェニル 2-((3S, 6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-3,9-ジイソプロピル-2,8-ジメチル-4,7,13-トリオキソ-12 -オキサ-2,5,8-トリアザテトラデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボキシラート (1.020 g、1.444 mmol) および化合物322 (1.540 g、1.367 mmol)、および DIPEA (0.6 mL) の混合物の DMF (30 mL) 溶液を室温で一晩撹拌した。反応物を高真空下で濃縮し、少量の水に溶解し、次いで分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製し、生成物を含む画分をプールし、濃縮し、凍結乾燥して、表題化合物（１．３１５ｇ、収率６０％）。ＥＳＩ ＭＳ ｍ/ｚ 計算値 C77H126N11O23S [M+H]+ 1604.8750, 測定値 1604.8835。

【１０６０】

実施例３６９；（２Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－２，８－ジメチル－４，７－ジオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（３－（（Ｓ）－３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（３３１）の合成

【化４２８】



331

【１０６１】

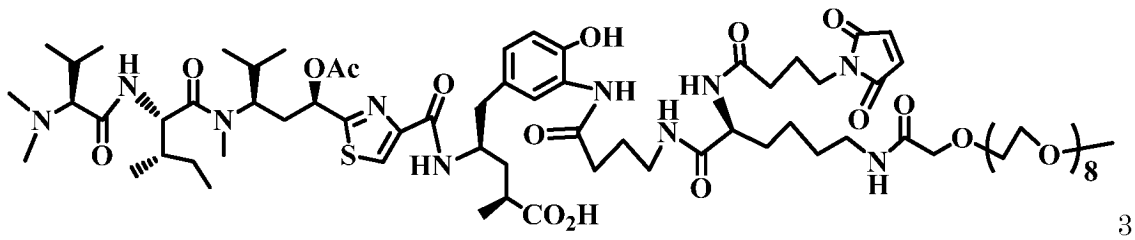
ペルフルオロフェニル 2-((3S, 6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-3,9-ジイソプロピル-2,8-ジメチル-4,7-ジオキソ-12-オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（１．０１５ｇ、１．４９６ｍｍｏｌ）およ

び化合物３１４（１．４５８ｇ、１．４０１ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（０．６ｍＬ）の混合物のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液を撹拌した。室温で一晩。反応物を高真空下で濃縮し、少量の水に溶解し、次いで分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製し、生成物を含む画分をプールし、濃縮し、凍結乾燥して、表題化合物（１．３３８ｇ、収率６２％）。ESI MS m/z 計算値 C74H123N10O22S [M+H]+ 1535.8535, 測定値 1535.8655。

【１０６２】

実施例３７０；（２Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－２，８－ジメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（３－（（Ｓ）－３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（３３２）の合成

【化４２９】



332

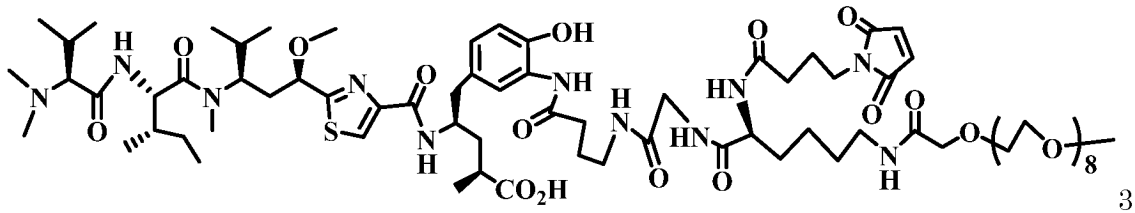
【１０６３】

ペルフルオロフェニル 2-((3S, 6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-3,9-ジイソプロピル-2,8-ジメチル-4,7,13-トリオキソ-12 -オキサ-2,5,8-トリアザテトラデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボキシレート (1.020 g、1.444 mmol) および (2S, 4R)-4-アミノ-5-(3-((S)-34- (4-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタンアミド)-28, 35-ジオキソ-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 -ノナオキサ-29,36-ジアザテトラコンタンアミド)-4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルペンタン酸(1.455g、1.395mmol)およびDIPEA(0.5mL) の混合物のDMF(35mL)溶液を室温で一晩撹拌した。反応物を高真空下で濃縮し、少量の水に溶解し、次いで分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製し、生成物を含む画分をプールし、濃縮し、凍結乾燥して、表題化合物（１．３３３ｇ、収率６１％）。ESI MS m/z 計算値 C75H123N10O23S [M+H]+ 1563.8484, 測定値 1563.8550。

【１０６４】

実施例３７１；（２Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－２，８－ジメチル－４，７－ジオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（３－（（Ｓ）－３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２８，３５，３８－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６，３９－トリアザトリテトラコンタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（３３３）の合成

【化４３０】



333

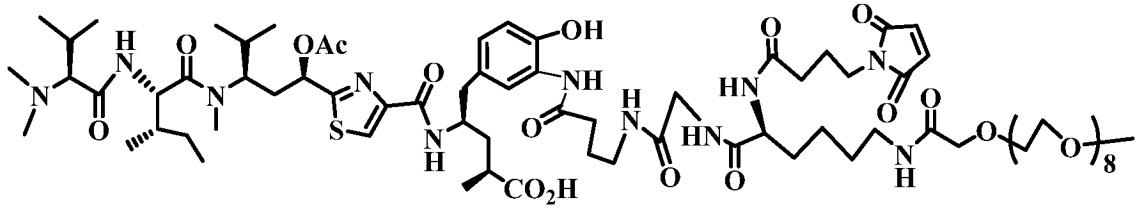
【１０６５】

ペルフルオロフェニル 2-((3S, 6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-3,9-ジイソプロピル-2,8-ジメチル-4,7-ジオキソ-12-オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（１．０１５ｇ、１．４９６ｍｍｏｌ）および化合物３１４（１．５２３ｇ、１．３８７ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（０．６ｍＬ）の混合物のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。反応物を高真空下で濃縮し、少量の水に溶解し、次いで分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製し、生成物を含む画分をプールし、濃縮し、凍結乾燥して、表題化合物（１．３２６ｇ、収率６０％）。ESI MS m/z 計算値 C76H126N11O23S [M+H]+ 1592.8750, 測定値 1592.8845。

【１０６６】

実施例３７２；（２Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－２，８－ジメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（３－（（Ｓ）－３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－２８，３５，３８－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６，３９－トリアザトリテトラコンタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（３３４）の合成

【化４３１】



334

【１０６７】

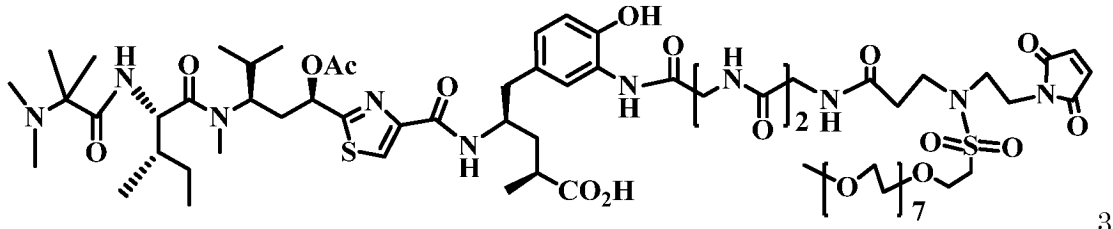
DMF (35 mL)溶液中のペルフルオロフェニル 2-((3S, 6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-3,9-ジイソプロピル-2,8-ジメチル-4,7,13-トリオキソ-12オキサ-2,5,8-トリアザテトラデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボキシラート (1.020 g、1.444 mmol) および化合物314 (1.520 g、1.384 mmol)およびDIPEA (0.5 mL) の混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を高真空下で濃縮し、少量の水に溶解し、次いで分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製し、生成物を含む画分をプールし、濃縮し、凍結乾燥して、表題化合物（１．３９１ｇ、収率６２％）。ESI MS m/z 計算値 C77H126N11O24S [M+H]+ 1620.8699, 測定値 1620.8790。

【１０６８】

実施例３７３；（２Ｓ，４Ｒ）－５－（３－（１３－（２’，５’，８’，１１’，１４’，１７’，２０’，２３’－オクタオキサペンタコサン－２５’－スルホニル）－１５－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４，７，１０－トリオキ

ソ－３，６，９，１３－テトラアザペンタデカナミド）－４－ヒドロキシフェニル）－４－（２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキサミド）－２－メチルペンタン酸（３３５）の合成

【化４３２】



335

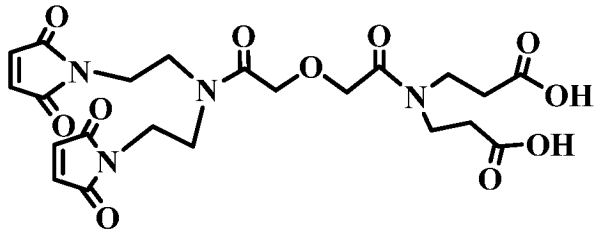
【１０６９】

０℃で、(2S, 4R)-5-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-4-(2-((6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-9-イソプロピル-2,3,3,8-テトラメチル-4,7,13-トリオキソ-12-オキサ-2,5,8-トリアザテトラデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボキサミド)-2-メチルペンタン酸、HCl塩（Tub-039、R. Zhao ら、PCT/CN2017/120454; R. Zhao ら、第 14 回 PEGS ボストン、米国マサチューセッツ州ボストン、2018 年 5 月 3 日)(83 mg、0.106 mmol) および化合物 110 (122 mg、0.134 mmol)のDMF (8 mL)溶液に、DIPEA (2 mL)を加えた。反応混合物を０℃で０．５時間、続いて室温で４時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（移動相: アセトニトリル／水＝０．１％ギ酸を含む１０％～８０％）によって精製して、表題生成物を得た(95.5 mg、収率58%)。MS-ESI m/z計算値 C69H112N11O24S[M+H]+ 1542.72; 測定値, 1542.73。

【１０７０】

実施例３７４；３，３’－（（２－（２－（ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アミノ）－２－オキソエトキシ）アセチル）アザンジイル）ジプロパン酸（３３６）の合成

【化４３３】



336

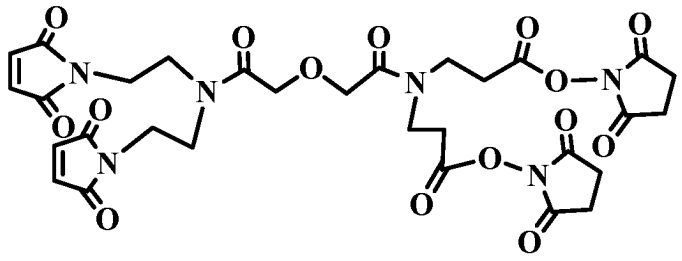
【１０７１】

３，３’－アザンジイルジプロパン酸（１．００ｇ、６．２０ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（２５ｍＬ）およびＮａＨ２ＰＯ４緩衝液（３０ｍＬ、１００ｍＭ、ｐＨ７．０）中の溶液に、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル 2-(2-(ビス(2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエトキシ)アセテート (3.00 g、6.30 mmol)を加えた。次いで、混合物を室温で４時間撹拌し、濃縮し、Ｈ２Ｏ／ＣＨ３ＣＮ（ＣＨ３ＣＮ中３％Ｈ２ＯからＣＨ３ＣＮ中５％Ｈ２ Ｏ）で溶出するシリカゲルカラムで精製して、表題化合物（２．５２ｇ、収率７８％）を得た。ESI MS m/z計算値 C22H27N4O11 [M+H] + 523.17, 測定値 523.20。

【１０７２】

実施例３７５；ビス（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）３，３’－（（２－（２－（ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール）－１－イル）エチル）アミノ）－２－オキソエトキシ）アセチル）アザンジイル）ジプロパン酸（３３７）の合成

【化４３４】



337

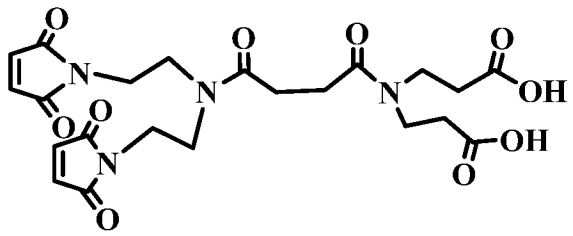
【１０７３】

化合物３３６（１．２０ｇ、２．３０ｍｍｏｌ）およびＮ－ヒドロキシスクシンイミド（０．３４ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）の混合溶液に、ＥＤＣ（１．００ｇ、５．２３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を４時間撹拌し、その後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（４：１から５：３ ＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を得た（１．２６ｇ、収率７７％）。ESI MS m/z計算値 C30H33N6O15 [M+H]+ 717.20, 測定値 717.30。

【１０７４】

実施例３７６；３，３’－（（４－（ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アミノ）－４－オキソブタノイル）アザンジイル）ジプロパン酸（３３８）の合成

【化４３５】



338

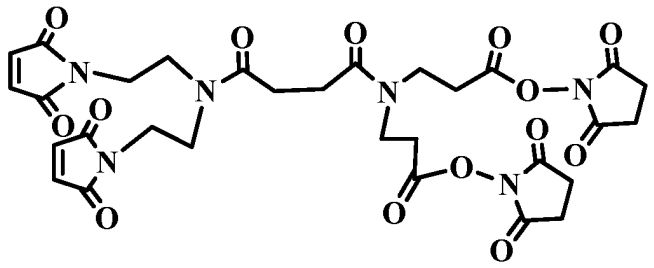
【１０７５】

３，３’－アザンジイルジプロパン酸（１．００ｇ、６．２０ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（２５ｍＬ）およびＮａＨ２ＰＯ ４緩衝液（３０ｍＬ、１００ｍＭ、ｐＨ７．０）中の溶液に、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル 4-(ビス(2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エチル)アミノ)-4-オキソブタン酸 (2.90 g、6.30 mmol) を加えた。次いで、混合物を室温で４時間撹拌し、濃縮し、Ｈ２Ｏ／ＣＨ３ＣＮ（ＣＨ３ＣＮ中３％Ｈ２ＯからＣＨ３ＣＮ中５％Ｈ２Ｏ）で溶出するシリカゲルカラムで精製して、表題化合物（２．５１ｇ、収率８０％）。ESI MS m/z 計算値C22H27N4O10 [M+H] + 507.17, 測定値 507.20。

【１０７６】

実施例３７７；ビス（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）３，３’－（（４－（ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－）イル）エチル）アミノ）－４－オキソブタノイル）アザンジイル）ジプロパン酸（３３９）の合成

【化４３６】



339

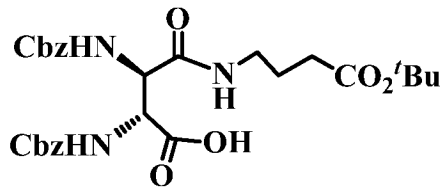
【１０７７】

化合物３３８（１．１５ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）およびＮ－ヒドロキシスクシンイミド（０．３４ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）の混合溶液に、ＥＤＣ（１．００ｇ、５．２３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を４時間撹拌し、その後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（４：１から５：３ ＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を得た（１．２７ｇ、収率８０％）。ESI MS m/z 計算値 C30H33N6O14 [M+H]+ 701.20, 測定値 701.30。

【１０７８】

実施例３７８；（２Ｒ，３Ｒ）－２，３－ビス（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－４－オキソブチル）アミノ）－４－オキソブタン酸（３４０）の合成

【化４３７】



340

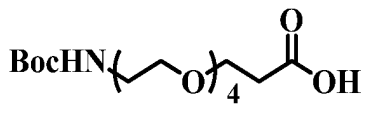
【１０７９】

２０ｍＬの乾燥ＤＣＭ中のジベンジル ((3R, 4S)-2,5-ジオキソテトラヒドロフラン-3,4-ジイル)-ジカルバメート (4.25 g、10.68 mmol、1.0当量) 及び DMAP (13 mg、0.11 mmol、0.01当量) の混合物に、１０ｍＬの無水ＤＣＭ中のｔ－ブチルアミノブチレート（１．７８ｇ、１１．２１ｍｍｏｌ、１．０５当量）を加えた。添加が完了した後、出発物質は完全に溶解し、反応物を室温で一晩撹拌した。粗生成物をシリカゲルカラムにロードし、３～５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出した。画分を合わせて蒸発させ、残渣をＰＥ／ＤＣＭ（１：１）で粉砕して、３．３ｇの白色固体を得た（収率５５．９％）。ESI m/z 計算値 C28H36N3O9 [M+H]+: 558.2, 測定値: 558.2。

【１０８０】

実施例３７９；２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１，１５，１８－ペンタオキサ－５－アザヘニコサン－２１－酸（３４１）の合成

【化４３８】



341

【１０８１】

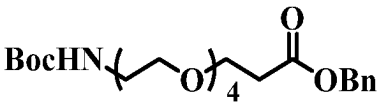
５００ｍＬフラスコ中で、H2N-PEG4-CH2CH2CO2H (3.0 g, 11.3 mmol, 1.0 eq.)およびK2CO3 (4.7 g, 33.93 mmol, 3.0 eq.)を５０ｍＬの水に溶解し、氷水浴

上で冷却し、５０ｍＬのＴＨＦ中のＢｏｃ２Ｏ（３．２ｇ、１４．７ｍｍｏｌ、１．３）を滴下した。反応物を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物を１ＮＫＨＳＯ４でｐＨ４～５に調整し、ＤＣＭ（２００ｍＬ×１、１００ｍＬ×３）で抽出し、水（５００ｍＬ×１）およびブライン（５００ｍＬ×１）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣を集めて少量のＤＣＭに溶解し、次いでシリカゲルカラムに負荷し、２～４％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出し、画分を合わせて濃縮して、３．８ｇの無色油を得た（収率９３％）。ESI m/z 計算値 C16H32NO8 [M+H]+: 366.2, 測定値: 366.2。

【１０８２】

実施例３８０；ベンジル２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１，１５，１８－ペンタオキサ－５－アザヘニコサン－２１－オエート（３４２）の合成

【化４３９】



342

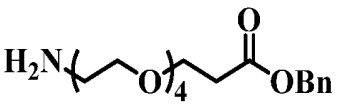
【１０８３】

50 mL 一口フラスコに、BocHN-PEG 4 -CH 2 CH 2 CO 2 H (0.81 g、2.22 mmol、1.0当量)、K 2 CO 3 (0.92 g、6.66 mmol、3.0当量) および NaI (0.033 g, 0.222 mmol, 0.1当量)を１０ｍＬのＤＭＦ中で混合し、氷水浴で冷却し、BnBr (0.57 g, 3.33 mmol, 1.5 eq.)を滴下し、混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物を水１００ｍＬで希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×２）で抽出し、水（２００ｍＬ×１）およびブライン（２００ｍＬ×１）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を少量のＤＣＭに溶解し、シリカゲルカラムに負荷し、７０～９０％ＥＡ／ＰＥで溶出して、０．６９ｇの無色油を得た（収率６９％）。ESI m/z 計算値 C23H38NO8 [M+H]+: 446.3, 測定値: 446.3。

【１０８４】

実施例３８１；ベンジル１－アミノ－３，６，１０，１３－テトラオキサヘキサデカン－１６－オエート（３４３）の合成

【化４４０】



343

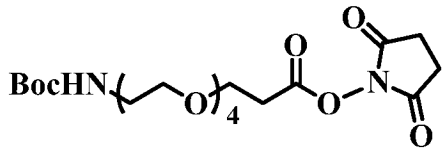
【１０８５】

６ｍＬのＤＣＭおよび３ｍＬのＴＦＡ中のＢｏｃＨＮ－ＰＥＧ４－ＣＨ２ＣＨ２ＣＯ２Ｂｎ（０．６９ｇ、１．５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を室温で３０分間撹拌した。溶媒を除去し、残留物を高真空ポンプ上に置き、ＤＣＭと３回共蒸発させた。粗生成物を次の反応に直接使用した。ESI m/z 計算値 C18H30NO6 [M+H]+: 356.2, 測定値: 356.2。

【１０８６】

実施例３８２；２，５－ジオキソピロリジン－１－イル１－アミノ－３，６，１０，１３－テトラオキサヘキサデカン－１６－オエート（３４４）の合成

【化４４１】



344

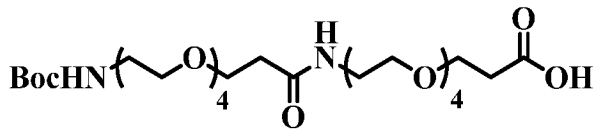
【１０８７】

５０ｍＬの乾燥ＤＭＦ中のＢｏｃＨＮ－ＰＥＧ４－ＣＨ２ＣＨ２ＣＯ２Ｈ（３．８ｇ、１０．４ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ＮＨＳ（１．４ｇ、１２．５ｍｍｏｌ、１．２当量）およびＥＤＣ（１０．０ｇ、５２．０ｍｍｏｌ、５．０当量）を加えた。反応物を室温で一晩撹拌し、次いで水(50mL×2)、ブライン(100mL×1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物を次のステップで直接使用した。ESI m/z 計算値 C20H35N2O10 [M+H]+: 463.2, 測定値:463.2。

【１０８８】

実施例３８３；２，２－ジメチル－４，２０－ジオキソ－３，８，１１，１４，１７，２４，２７，３０，３３－ノナオキサ－５，２１－ジアザヘキサトリアコンタン－３６－酸（３４５）の合成

【化４４２】



345

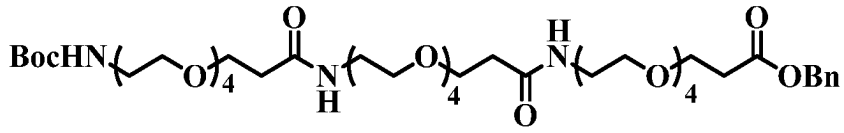
【１０８９】

３００ｍＬフラスコ中で、H2N-PEG4-CH2CH2CO2H (2.8 g, 10.4 mmol, 1.0当量)およびK2CO3 (4.3 g, 31.2 mmol, 3.0当量)を水４０ｍＬに溶解し、氷水浴で冷却し、ＴＨＦ４０ｍＬ中の上記粗ＮＨＳエステル溶液（３．８ｇ、１０．４ｍｍｏｌ、１．０当量）を滴下し、混合物を室温に温め、一晩撹拌した。反応混合物を１Ｎ　ＫＨＳＯ４を使用してｐＨ４～５に調整し、ＤＣＭ（１５０ｍＬ×１、１００ｍＬ×２）で抽出し、水（２００ｍＬ×１）およびブライン（２００ｍＬ×１）で洗浄し、乾燥した無水硫酸ナトリウムで洗浄し、濃縮した。残留物を少量のＤＣＭに溶解し、シリカゲルカラムに負荷し、４～６％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出して、無色の油を得た（５．１８ｇ、収率８１％）。ESI m/z 計算値 C27H53N2O13 [M+H]+: 613.3, 測定値: 613.3。

【１０９０】

実施例３８４．ベンジル２，２－ジメチル－４，２０，３６－トリオキソ－３，８，１１，１４，１７，２４，２７，３０，３３，４０，４３，４６，４９－トリデカオキサ－５，２１，３７－トリアザドペンタコンタン－５２－オエート（３４６）の合成

【化４４３】



346

【１０９１】

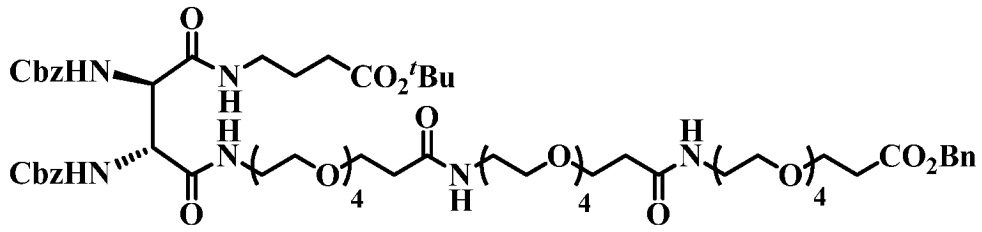
Ｈ２Ｎ－ＰＥＧ４－ＣＨ２ＣＨ２ＣＯ２Ｂｎ（前の工程からの粗生成物）のＤＭＦ溶液（３ｍＬ）にを氷／水浴上で冷却し、ＤＩＰＥＡ（０．７８ｇ、６．０ｍｍｏｌ、４．０当量）を滴下し、続いて２，２－ジメチル－４，２０－ジオキソ－３，８，１１，１４，

１７，２４，２７，３０，３３－ノナオキサ－５，２１－ジアザヘキサトリアコンタン－３６－酸（０．９３ｇ、１．５ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ溶液（７ｍＬ）およびＨＡＴＵ（１．７２ｇ、４．５ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。反応物を氷浴上で２時間撹拌し、水１００ｍＬで希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出し、１Ｎ　ＫＨＳＯ４（２００ｍＬ×１）、飽和重炭酸ナトリウム（２００ｍＬ×１）、飽和食塩水（２００ｍＬ×１）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を少量のDCMに溶解し、シリカゲルカラムに負荷し、0～5% MeOH/DCMで溶出した。画分を合わせ、濃縮して、1.0 gの淡黄色油を得た(収率71%)。 ESI m/z 計算値 C45H80N3O18 [M+H]+: 950.5, 測定値: 950.5。

【１０９２】

実施例３８５；（５０Ｒ，５１Ｒ）－１－ベンジル５７－ｔｅｒｔ－ブチル５０，５１－ビス（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－１７，３３，４９，５２－テトラオキソ－４，７，１０，１３，２０，２３，２６，２９，３６，３９，４２，４５－ドデカオキサ－１６，３２，４８，５３－テトラアザヘプタペンタコンタン－１，５７－ジオエート（３４７）の合成

【化４４４】



347

【１０９３】

ＤＣＭ（６ｍＬ）及びＴＦＡ（３ｍＬ）中のベンジル 2,2-ジメチル-4,20,36-トリオキソ-3,8,11,14,17,24,27,30,33,40,43,46,49-トリデカオキサ-5,21,３７－トリアザドペンタコンタン－５２－オエート（１．０ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．０当量）を室温で１時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物を高真空ポンプ上に置き、ＤＣＭと３回共蒸発させた。

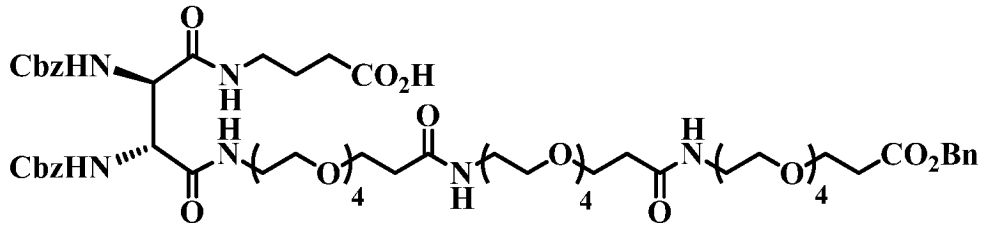
【１０９４】

粗生成物を１０ｍＬのＤＭＦに再溶解し、氷水浴上で冷却した。これに、ＤＩＰＥＡ（０．５３ｇ、４．１２ｍｍｏｌ、４．０当量）、化合物３４０（０．５６ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＨＡＴＵ（１．１７ｇ、３．０９ｍｍｏｌ、３．０当量）を順に加えた。氷浴上で１時間撹拌した後、１００ｍＬの水を加え、固体が沈殿した。固体を濾過により回収し、水で洗浄し、DCMに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を少量のDCMに溶解し、シリカゲルカラムに負荷し、0～10% MeOH/DCMで溶出した。画分を合わせ、濃縮して、０．９３ｇの淡黄色の泡状物を得た（収率６５％）。ESI m/z 計算値 C68H107N8O26 [M+H]+: 1451.7, 測定値: 1451.7。

【１０９５】

実施例３８６；（５２Ｒ，５３Ｒ）－５２，５３－ビス（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３，１９，３５，５１，５４－ペンタオキソ－１－フェニル－２，６，９，１２，１５，２２，２５，２８，３１，３８，４１，４４，４７－トリデカオキサ－１８，３４，５０，５５－テトラアザノナペンタコンタン－５９－酸（３４８）の合成

【化４４５】



348

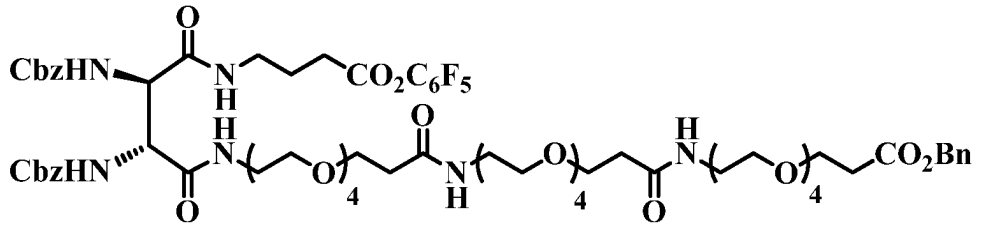
【１０９６】

(50R, 51R)-1-ベンジル 57-tert-ブチル 50, 51-ビス(((ベンジルオキシ)カルボニル) アミノ)-17, 33, 49, 52-テトラオキソ-4, 7, 10, 13、 20、23、26、29、36、39、42、45-ドデカオキサ-16、32、48、53-テトラアザヘプタペンタコンタン-1, 57-ジオエート (0.93 g、0.67 mmol、1.0 当量) の DCM（6 mL）溶液及びＴＦＡ（３ｍＬ）を、室温で１時間撹拌した（反応の完了はＬＣ－ＭＳによって監視した）。溶媒を除去し、残留物を高真空ポンプ上に置き、ＤＣＭと３回共蒸発させた。粗生成物を少量のDCMに溶解し、シリカゲルカラムにロードし、次いで15～20% MeOH/DCMで溶出した。画分を合わせ、濃縮して、０．５３ｇの白色泡状生成物（収率６０％）を得た。ESI m/z 計算値 C64H99N8O26 [M+H]+: 1395.7, 測定値: 1395.7。

【１０９７】

実施例３８７；（５０Ｒ，５１Ｒ）－１－ベンジル５７－（ペルフルオロフェニル）５０，５１－ビス（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－１７，３３，４９，５２－テトラオキソ－４，７，１０，１３，２０，２３，２６，２９，３６，３９，４２，４５－ドデカオキサ－１６，３２，４８，５３－テトラアザヘプタペンタコンタン－１，５７－ジオエート（３４９）の合成

【化４４６】



349

【１０９８】

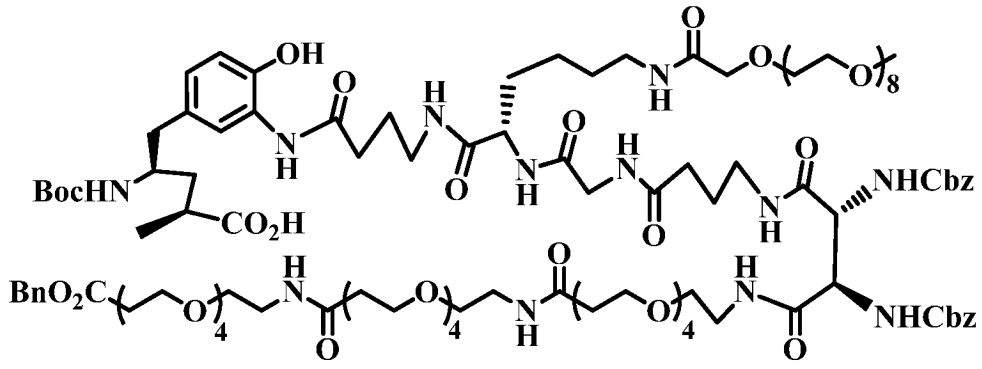
化合物３４８（０．５３ｇ、０．４０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ペンタフルオロフェノール（０．０８１ｇ、０．４４ｍｍｏｌ、１．１当量）およびＥＤＣ（０．３８ｇ、２．０ｍｍｏｌ、５．０当量）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで冷水（５ｍＬ×２）およびブライン（１０ｍＬ×１）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を次のステップで直接使用した。ESI m/z 計算値 C70H98 F5N6O26 [M+H]+: 1561.6, 測定値: 1561.6。

【１０９９】

実施例３８８；（２Ｓ，４Ｒ）－５－（３－（（５２Ｓ，５３Ｓ，６４Ｓ）－５２，５３－ビス（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３，１９，３５，５１，５４，５９，６２，６５－オクタオキソ－６４－（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）－１－フェニル－２，６，９，１２，１５，２２，２５，２８，３１，３８，４１，４４，４７－トリデカオキサ－１８，３４，５０，５５，６０，６３，６６－ヘプタアザヘプタコンタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ア

ミノ）－２－メチルペンタン酸（３５０）の合成

【化４４７】



350

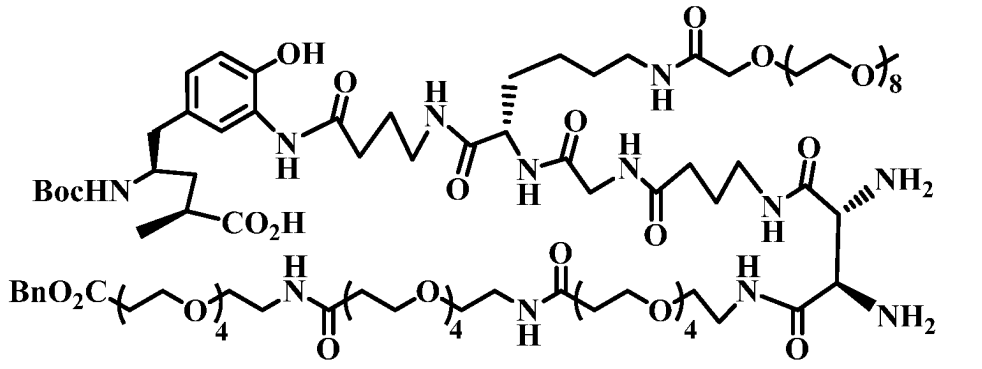
【１１００】

前の工程からの粗生成物（０．４０ｍｍｏｌ、１．０当量）を１０ｍＬのＤＭＦに溶解し、氷水浴上で冷却した。これに、（２Ｓ，４Ｒ）－５－（３－（（Ｓ）－３４－（２－アミノアセトアミド）－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタン酸（０．４２０ｇ、０．４０６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．１５ｇ、１．２ｍｍｏｌ）を順に加えた。氷浴上で１時間撹拌した後、反応物を濃縮し、少量のＤＣＭに再溶解し、シリカゲルカラムに負荷し、０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出して、無色の油を得た（０．５３１ｇ、収率５６％）。ESI m/z 計算値 $C_{112}H_{179}N_{12}O_{41}[M+H]^+$: 2348.2291, 測定値: 2348.2380。

【１１０１】

実施例３８９；（２Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（３－（（５２Ｓ，５３Ｓ，６４Ｓ）－５２，５３－ジアミノ－３，１９，３５，５１，５４，５９，６２，６５－オクタオキソ－６４－（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）－１－フェニル－２，６，９，１２，１５，２２，２５，２８，３１，３８，４１，４４，４７－トリデカオキサ－１８，３４，５０，５５，６０，６３，６６－ヘプタアザヘプタコンタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（３５１）の合成

【化４４８】



351

【１１０２】

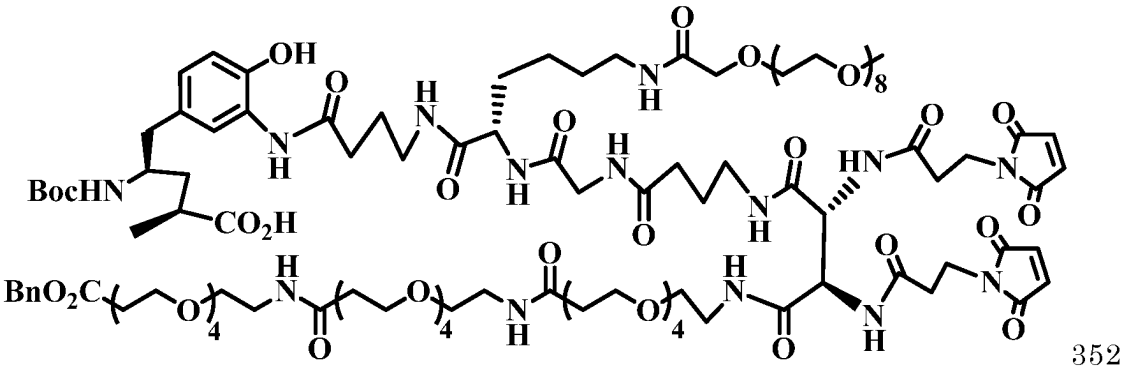
１０ｍＬのメタノール中の化合物３５０（０．５３ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及び乾燥パラジウム炭素（０．１ｇ、１０重量％）の混合物を、H_2バルーン下、室温で一晩撹拌し

た。反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させて０．３５ｇ（収率７６％）の粗物質を得て、これを次の反応に直接使用した。ESI m/z 計算値 $C_{96}H_{167}N_{12}O_{37}[M+H]^+$: 2080.1556, 測定値: 2080.1645。

【１１０３】

実施例３９０；（２Ｓ，４Ｒ）－５－（３－（（５２Ｓ，５３Ｓ，６４Ｓ）－５２，５３－ビス（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－３，１９，３５，５１，５４，５９，６２，６５－オクタオキソ－６４－（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）－１－フェニル－２，６，９，１２，１５，２２，２５，２８，３１，３８，４１，４４，４７－トリデカオキサ－１８，３４，５０，５５，６０，６３，６６－ヘプタアザヘプタコンタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタン酸（３５２）の合成

【化４４９】



352

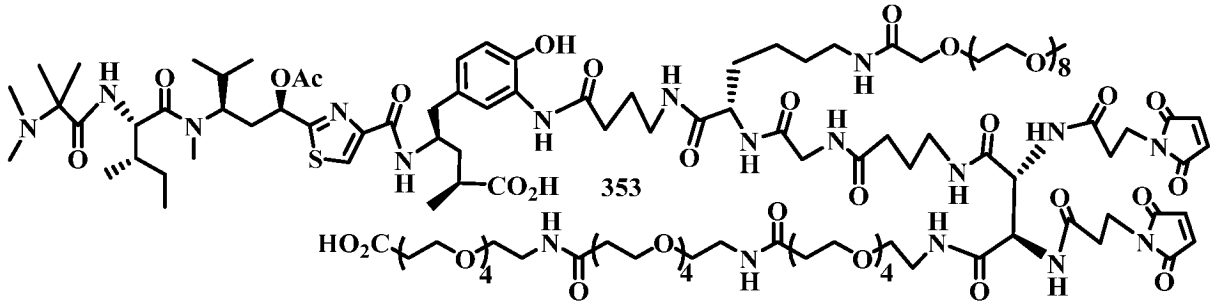
【１１０４】

５ｍＬのエタノールと０．５ｍＬの０．１Ｍ NaH_2PO_4 の混合物に溶解した前のステップからの粗生成物（０．３５０ｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）に、Ｎ－スクシンイミジル（３－マレイミド）プロパノエート（０．２００ｇ、０．７５１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで濃縮した。残渣を少量の水に溶解し、Ｃ－１８ゲルカラムにロードし、１００～２０％の水／ＭｅＯＨで溶出し、生成物を含む画分をプールし、濃縮し、凍結乾燥して、無色の油状生成物（０．２３ｇ、収率５７％）。ESI m/z 計算値 $C_{110}H_{177}N_{14}O_{43}[M+H]^+$: 2382, 2095, 測定値:2382.2190。

【１１０５】

実施例３９１；（３４Ｓ，４５Ｓ，４６Ｓ）－３４－（（４－（（５－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキサミド）－４－カルボキシペンチル）－２－ヒドロキシフェニル）アミノ）－４－オキソブチル）カルバモイル）－４５，４６－ビス（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－２８，３６，３９，４４，４７，６３，７９－ヘプタオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，５１，５４，５７，６０，６７，７０，７３，７６，８３，８６，８９，９２－ヘニコサオキサ－２９，３５，３８，４３，４８，６４，８０－ヘプタアザペンタノナコンタン－９５－酸（３５３）の合成

【化４５０】



【１１０６】

化合物３５２（０．１３１ｇ、０．０５４６ｍｍｏｌ）を２ｍＬのＤＣＭに溶解し、２ｍＬのＴＦＡと共に室温で３時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物を高真空ポンプ上に置き、ＤＣＭと３回共蒸発させた。

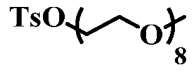
【１１０７】

粗生成物をＤＭＦ（１．２ｍＬ）に再溶解し、氷水浴上で冷却した。ペルフルオロフェニル　２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（Ｔｕｂ－ペンタフルオロフェノール）（０．０４８ｇ、０．０６９０ｍｍｏｌ）を加え、続いてＤＩＰＥＡ（０．１０ｇ）を加えた。反応物を氷浴上で１時間撹拌し、次いでギ酸を使用してｐＨ４～５に調整した。混合物を濃縮し、少量のＤＣＭに再溶解し、シリカゲルカラムにロードし、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１：１０～１：４、全て０．１％ギ酸を含む）で溶出した。生成物を含む画分を合わせ、濃縮して、黄色泡状物０．１１２ｇを得た（２段階で収率７５％）。生成物を分取ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を含む１５～５０％ＭｅＣＮ／H_2O）によって更に精製した。画分を合わせて濃縮して、無色の油を得た（０．０８４ｇ、収率５７％）。ESI m/z 計算値 $C_{123}H_{203}N_{18}O_{46}S$ $[M+H]^+$: 2700.3820, 測定値: 2700.3925。

【１１０８】

実施例３９２；２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル　４－メチルベンゼンスルホネート（３５４）の合成

【化４５１】



354

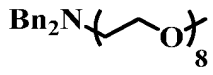
【１１０９】

氷水浴上で、ｍＰＥＧ$_8$－ＯＨ（１０ｇ、２６ｍｍｏｌ、１．０当量）の無水ＤＭＣ溶液（１００ｍＬ）に、ＴＥＡ（１０．５ｇ、１０４ｍｍｏｌ、４．０当量）、ＤＭＡＰ（３２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、０．０１当量）、及びＴｓＣｌ（１４．９ｇ、７８ｍｍｏｌ、３．０当量）を順に加えた。反応物を０℃で１０分間撹拌し、次いで室温に温め、一晩撹拌した。反応物を１Ｎ　ＨＣｌ（１００ｍＬ×１）、水（１００ｍＬ×１）、及びブライン（１００ｍＬ×１）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を少量のＤＣＭに溶解し、シリカゲルカラムにロードし、ＥＡ／ＰＥ（５～１００％）及び１～３％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出した。画分を合わせて濃縮し、黄色の油を得た（１１．６ｇ、収率８３％）。ESI m/z 計算値 $C_{24}H_{43}O_{11}S$ $[M+H]^+$: 539.2, 測定値:539.2。

【１１１０】

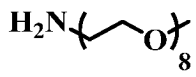
実施例３９３；Ｎ，Ｎ－ジベンジル－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オク

タオキサペンタコサン－２５－アミン（３５５）の合成
【化４５２】



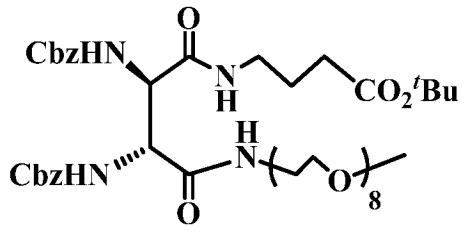
355

【１１１１】
２０ｍＬの無水ＤＭＦ中の２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル　４－メチルベンゼンスルホネート（１１．６ｇ、２１．５ｍｍｏｌ、１．０当量）及びジベンジルアミン（５．５ｇ、２７．８ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を、一晩撹拌しながら１００℃に加熱した。反応物を３００ｍＬのＤＣＭで希釈し、水（３００ｍＬ×３）及びブライン（３００ｍＬ×１）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（５０～１００％　ＥＡ／ＰＥ）で精製して、淡黄色油を得た（８．２ｇ、収率６６％）。ＥＳＩ m/z 計算値 $C_{31}H_{50}NO_8[M+H]^+$: 564.3, 測定値:564.3。
【１１１２】
実施例３９４；２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－アミン（３５６）の合成
【化４５３】



356

【１１１３】
１００ｍＬの無水メタノールのＮ，Ｎ－ジベンジル－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－アミン（８．６ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）及び乾燥パラジウム炭素（０．９ｇ、１０ｗｔ％）の混合溶液）を、H_2バルーン下で一晩還流した。触媒を濾去し、メタノールで洗浄した。濾液を蒸発させて、５．３ｇの無色の油を得た（収率９０％）。ＥＳＩ m/z 計算値 $C_{17}H_{38}NO_8[M+H]^+$: 384.3, 測定値:384.3。
【１１１４】
実施例３９５；（２８Ｒ，２９Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２８，２９－ビス（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２７，３０－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３１－ジアザペンタトリアコンタン－３５－オエート（３５７）の合成
【化４５４】



357

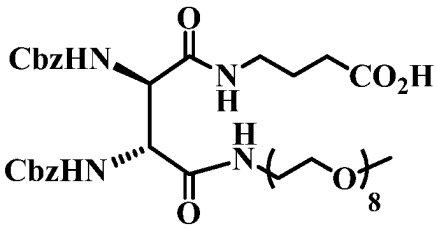
【１１１５】
氷水浴上で、５ｍＬの無水ＤＭＦ中の化合物３４０（１．６ｇ、２．８４ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－アミン（１．２ｇ、２．８４ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ＨＡＴＵ（３．２ｇ、８．５２ｍｍｏｌ、３．０当量）及びＤＩＰＥＡ（１．５ｇ、１１．３６ｍｍｏｌ、４．

０当量）を順に加えた。反応物を浴上で２時間撹拌し、次いで水１５０ｍＬを加え、ＤＣＭ（１５０ｍＬ×１、１００ｍＬ×１）で抽出した。有機相を１Ｎ　ＨＣｌ（２００ｍＬ×１）、飽和重炭酸ナトリウム（２００ｍＬ×１）及びブライン（２００ｍＬ×１）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を少量のＤＣＭに溶解し、シリカゲルカラムに負荷し、次いで０～５％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出した。画分を合わせて濃縮し、白色固体２．２９ｇが得られた（収率８７％）。ＥＳＩ　ｍ/ｚ　計算値　$C_{45}H_{71}N_4O_{16}[M+H]^+$: 923.5, 測定値:923.5。

【１１１６】

実施例３９６；（２８Ｒ，２９Ｒ）－２８，２９－ビス（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２７，３０－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３１－ジアザペンタトリアコンタン－３５－酸（３５８）の合成

【化４５５】



358

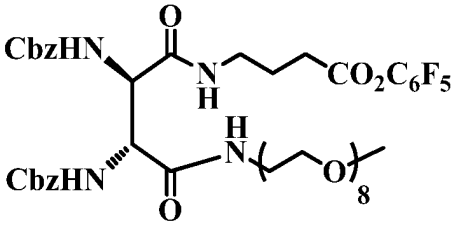
【１１１７】

５ｍＬのＤＣＭ及び５ｍＬのＴＦＡの混合物中の化合物３５７（２．２９ｇ、２．４８ｍｍｏｌ）の溶液を室温で３時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣をＤＣＭと３回共蒸発させ、残渣を少量のＤＣＭに溶解し、シリカゲルカラムにロードし、５～８％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出した。画分を合わせ、濃縮して、２．０９ｇの白色ゼリー固体を得た（収率９７％）。ＥＳＩ　ｍ/ｚ　計算値　$C_{41}H_{63}N_4O_{16}[M+H]^+$: 867.4, 測定値:867.4。

【１１１８】

実施例３９７；（２８Ｒ，２９Ｒ）－ペルフルオロフェニル２８，２９－ビス（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２７，３０－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３１－ジアザペンタトリアコンタン－３５－オエート（３５９）の合成

【化４５６】



359

【１１１９】

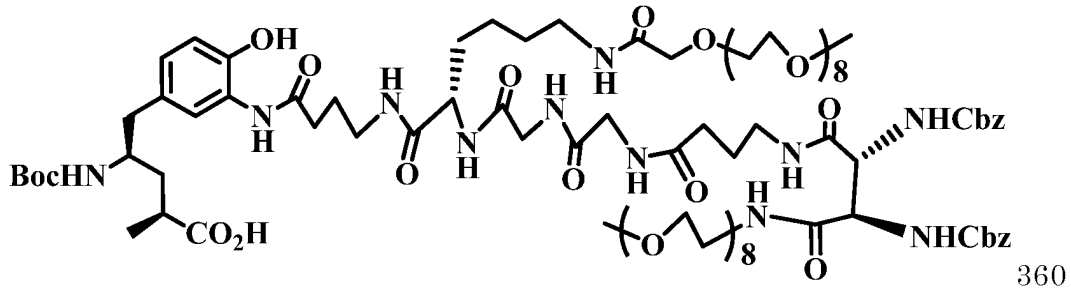
氷浴上で、化合物３５８（１．５ｇ、１．７３ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に、ペンタフルオロフェノール（０．３５ｇ、１．９０ｍｍｏｌ、１．１当量）及びＥＤＣ（１．７ｇ、８．６６ｍｍｏｌ、５．０当量）を加えた。反応物を室温まで温め、５時間撹拌し、水（１０ｍＬ×２）及びブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１．０７ｇの粗生成物を得た（収率６０％）。ＥＳＩ　ｍ/ｚ　計算値　$C_{47}H_{62}F_5N_4O_{16}[M+H]^+$: 1033.4, 測定値:1033.4。

【１１２０】

実施例３９８；（２Ｓ，４Ｒ）－５－（３－（（２８Ｓ，２９Ｓ，４３Ｓ）－２８，２９－ビス（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２７，３０，３５，３８，４１，

４４－ヘキサオキソ－４３－（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリアコンタン－３３－イル）－２，５，８，１１，１４、１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３１，３６，３９，４２，４５－ヘキサアザノナトトラコンタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタンサン（３６０）の合成

【化４５７】



360

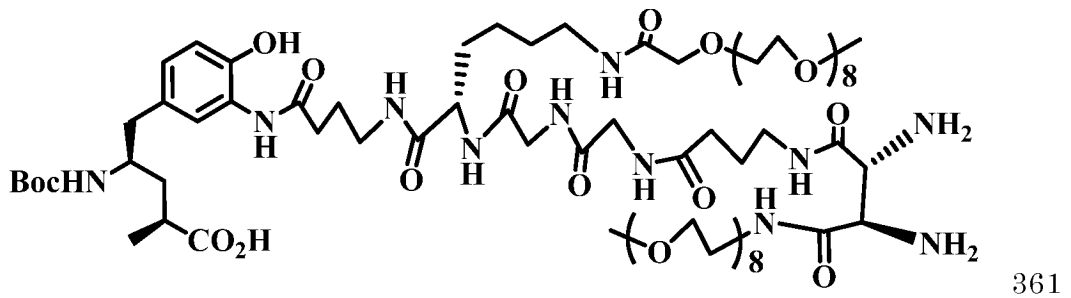
【１１２１】

氷水浴上で、ＤＭＦ１０ｍＬ中の上記の粗生成物（１．０７ｇ、１．００ｍｍｏｌ）に、（２Ｓ，４Ｒ）－５－（３－（（Ｓ）－３４－（２－（２－アミノアセトアミド）アセトアミド）－２８，３５－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６－ジアザテトラコンタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタン酸（１．０９１ｇ、１．００ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．３９ｇ、３．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を浴上で１時間撹拌し、１Ｎ　ＨＣｌを使用してｐＨ４～５に調整し、ＥＡ（１００ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ×５）で抽出した。水相を濃縮し、次いで少量のＤＣＭに再溶解し、シリカゲルカラムに負荷し、１５～１８％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出した。画分を合わせ、濃縮して、０．８８ｇの無色の油を得た（収率５１％）。ESI m/z 計算値 $C_{91}H_{148}N_{11}O_{34}[M+H]^+$: 1939.0191, 測定値:1939.0280。

【１１２２】

実施例３９９；（２Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（３－（（２８Ｓ，２９Ｓ，４３Ｓ）－２８，２９－ジアミノ－２７，３０，３５，３８，４１，４４－ヘキサオキソ－４３－（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリアコンタン－３３－イル）－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３１，３６，３９，４２，４５－ヘキサアザノナトトラコンタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（３６１）の合成

【化４５８】



361

【１１２３】

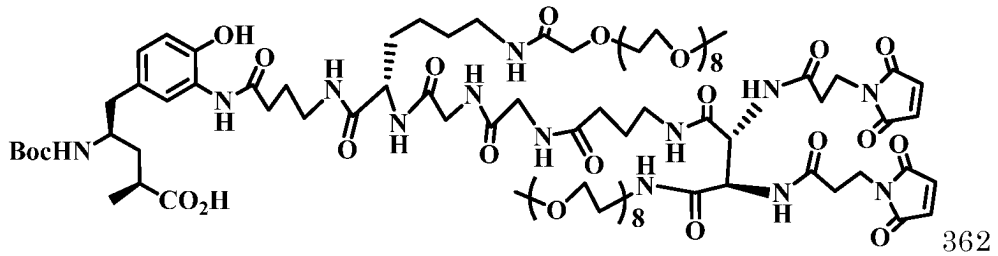
メタノール１５ｍＬ中の前述の化合物（０．９２１ｇ、０．４７５ｍｍｏｌ）及びパラジウム炭素（０．１０ｇ、１０重量％）の混合物を、H_2バルーン下、室温で一晩撹拌した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して粗製物質０．７８０ｇ（収率９７％）を得て、それを

次の反応に直接使用した。ESI m/z 計算値 $C_{75}H_{136}N_{11}O_{30}[M+H]^+$: 1670.9455, 測定値:1670.9560。

【１１２４】

実施例４００；（２Ｓ，４Ｒ）－５－（３－（（２８Ｓ，２９Ｓ，４３Ｓ）－２８，２９－ビス（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－２７，３０，３５，３８，４１，４４－ヘキサオキソ－４３－（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３１，３６，３９，４２，４５－ヘキサアザノナトトラコンタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ）－２－メチルペンタンサン（３６２）の合成

【化４５９】



362

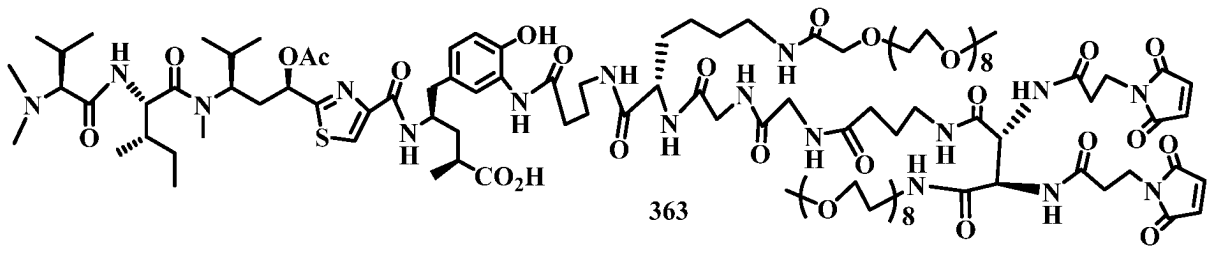
【１１２５】

前の工程からの粗生成物（０．７５１ｇ、０．４５０ｍｍｏｌ）を、８ｍＬのエタノール及び１．２ｍＬの０．１Ｍ NaH_2PO_4 の混合物に溶解し、Ｎ－スクシンイミジル（３－マレイミド）プロパノエート（０．２０２ｇ、０．７５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで濃縮した。残渣を少量の水に溶解し、Ｃ－１８ゲルカラムに負荷し、０～５０％ＭｅＯＨ／水で溶出して、無色の油を得た（０．６０３ｇ、収率６８％）。ESI m/z 計算値 $C_{89}H_{146}N_{13}O_{36}[M+H]^+$: 1972.9994, 測定値:1973.0090。

【１１２６】

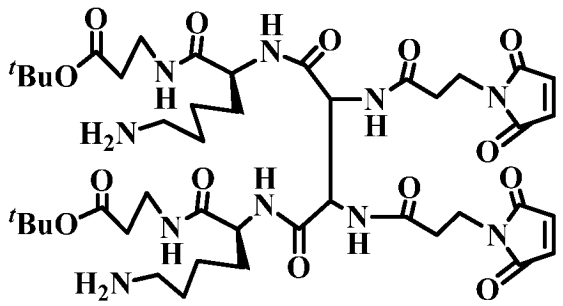
実施例４０１；（２Ｓ，４Ｓ）－５－（３－（（２８Ｓ，２９Ｓ，４３Ｓ）－２８，２９－ビス（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－２７，３０，３５，３８，４１，４４－ヘキサオキソ－４３－（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２６，３１，３６，３９，４２，４５－ヘキサアザノナトトラコンタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－４－（２－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－２，８－ジメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキサミド）－２－メチルペンタン酸（３６３）の合成

【化４６０】



363

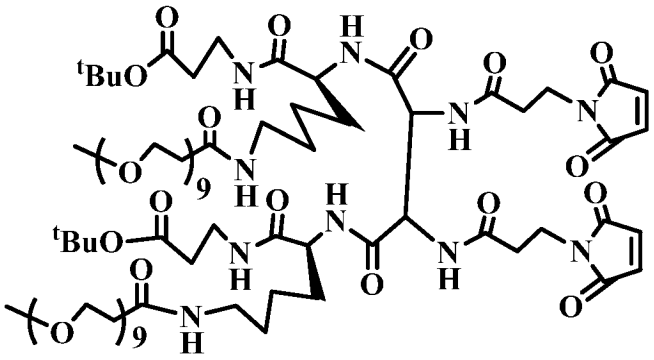
【１１２７】
３ｍＬのＤＣＭ及び１ｍＬのＴＦＡ中の化合物３６２（０．２９１ｇ、０．１４７ｍｍｏｌ）の溶液を室温で０．５時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を高真空ポンプ上に置き、ＤＣＭ／トルエンと３回共蒸発させた。
【１１２８】
粗生成物を５ｍＬのＤＭＦに再溶解し、氷水浴上で冷却した。ペルフルオロフェニル２－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－２，８－ジメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（０．１２１ｇ、０．１７１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２６５ｇ、２．０７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を氷浴上で1時間撹拌し、次いでギ酸を使用してｐＨ４～５に調整した。混合物を濃縮し、少量のＤＣＭに再溶解し、シリカゲルカラムにロードし、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１：６から１：３、０．１％ギ酸を含む）で溶出した。画分を合わせ、濃縮して、黄色泡状生成物０．２１３ｇを得た（２段階で収率６１％）。生成物を分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を含有する２５～５０％ＭｅＣＮ／H_2O）によって更に精製した。画分を合わせて濃縮し、凍結乾燥して無色の油状生成物を得た（０．１７１ｇ、２段階で収率４８％）。ESI m/z 計算値 $C_{110}H_{180}N_{17}O_{39}S$ $[M+H]^+$: 2395.2346, 測定値: 2395.2440。
【１１２９】
実施例４０２；（６Ｓ，１３Ｓ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル６，１３－ビス（４－アミノブチル）－９，１０－ビス（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－５，８，１１，１４－テトラオキソ－４，７，１２，１５－テトラアザオクタデカン－１，１８－ジオアート（３６４）の合成
【化４６１】



364

【１１３０】
化合物２３４（８．５０ｇ、６．８０ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（１００ｍＬ）に、NH_4F（０．８０ｇ、２１．６２ｍｍｏｌ）及び１滴の１．０Ｍ　ＨＣｌ（約０．０１０ｍＬ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌し、続いて５０℃で２時間撹拌した。次いで、混合物をＤＭＦ（３０ｍＬ）で希釈し、真空中で蒸発させ、油真空ポンプで乾燥させて、さらに精製せずに次のステップに使用する粗生成物を得た（８．１９ｇ、収率＞１００％）。ESI MS m/z 961.53 ($[M+H]^+$)。
【１１３１】
実施例４０３；（６Ｓ，１３Ｓ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル９，１０－ビス（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－５，８，１１，１４－テトラオキソ－６，１３－ビス（２９－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－３０－アザテトラトリアコンタン－３４－イル）－４，７，１２，１５－テトラアザオクタデカン－１，１８－ジオエート（３６５）の合成

【化４６２】



365

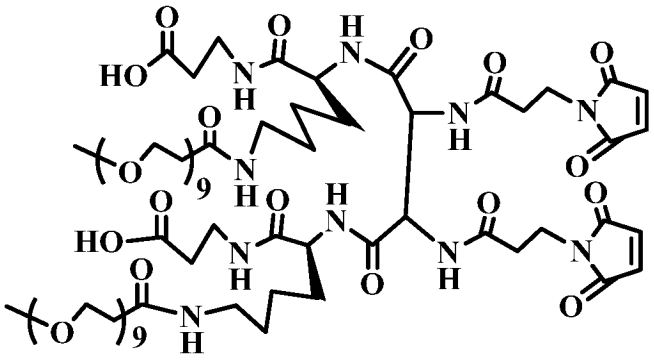
【１１３２】

上記の粗化合物（8.19 g、約 6.80 mmol）の DMA（100 mL）溶液に、2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26-ノナオキサノナコサン-29-酸(6.92 g, 15.17 mmol)およびＥＤＣ・ＨＣｌ(6.30 g, 33.15 mmol)を加えた。反応混合物を室温で８時間撹拌し、次いで濃縮し、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム（１０％～３０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、無色の油を得た（６．５１ｇ、２段階で収率５２％）。 ESI MS m/z 1839.09 [M+H] + 。

【１１３３】

実施例４０４；（６Ｓ，１３Ｓ）－９，１０－ビス（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－５，８，１１，１４－テトラオキソ－６，１３－ビス（２９－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－３０－アザテトラトリアコンタン－３４－イル）－４，７，１２，１５－テトラアザオクタデカン－１，１８－二酸（３６６）の合成

【化４６３】



366

【１１３４】

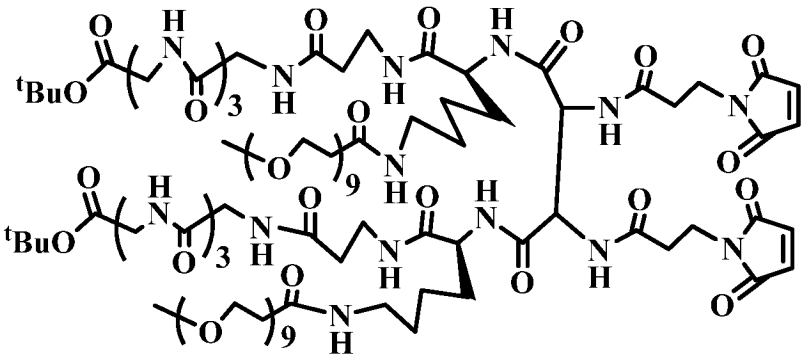
上記化合物(6.49 g、3.53 mmol)のジオキサン（30 mL）溶液を濃 HCl（10 mL）で 0℃で 30 分間処理し、その後トルエン（50 mL）で希釈し、濃縮し、短いシリカゲルカラム（１０～２５％メタノール／ジクロロメタン）で精製し、無色の油状生成物を得た（５．４７ｇ、収率９０％）。 ESI MS m/z 1725.88 ([M+H] +)。

【１１３５】

実施例４０５；（１８Ｓ，２５Ｓ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル２１，２２－ビス（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－４，７，１０，１３，１７，２０，２３，２６，３０，３３，３６、３９－ドデカオキソ－１８、２５－ビス（２９－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－３０－アザテトラトリアコンタン－３４－イル）－３，６，９，１２，１６

，１９，２４，２７，３１，３４，３７，４０－ドデカアザドテトラコンタン－１，４２－ジオエート（３６７）の合成

【化４６４】



367

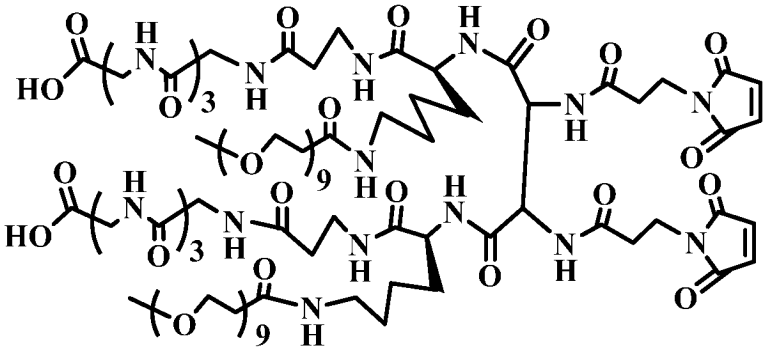
【１１３６】

化合物366 (5.40 g、3.13 mmol) の DMA (100 mL)溶液に、tert-ブチル 2-(2-(2-(2-アミノアセトアミド)アセトアミド)アセトアミド)酢酸(H-Gly-Gly-Gly-Gly-OtBu)（２．５０ｇ、８．２７ｍｍｏｌ）およびＥＤＣ・ＨＣｌ（５．５０ｇ、２８．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で８時間撹拌し、次いで濃縮し、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム（５％～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、生成物を無色の油として得た（５．９５ｇ、収率８３％）。 ESI MS m/z 2294.52 ([M+H] +)。

【１１３７】

実施例４０６；（１８Ｓ，２５Ｓ）－２１，２２－ビス（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－４，７，１０，１３，１７，２０，２３，２６，３０，３３，３６，３９－ドデカオキソ－１８，２５－ビス（２９－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－３０－アザテトラトリアコンタン－３４－イル）－３，６，９，１２，１６，１９，２４，２７，３１，３４，３７，４０－ドデカアザドテトラコンタン－１，４２－二酸（３６８）の合成

【化４６５】

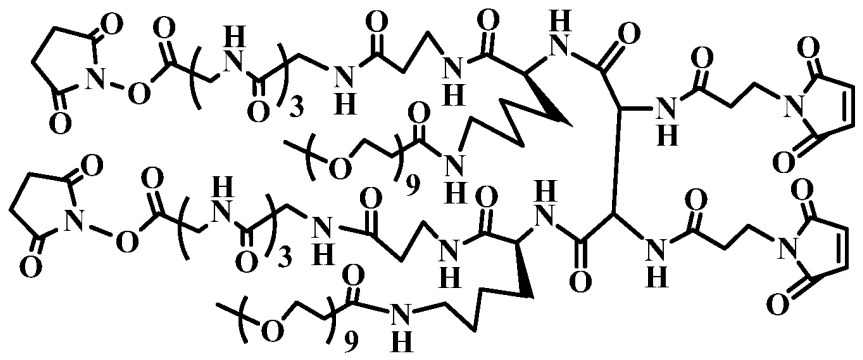


368

【１１３８】

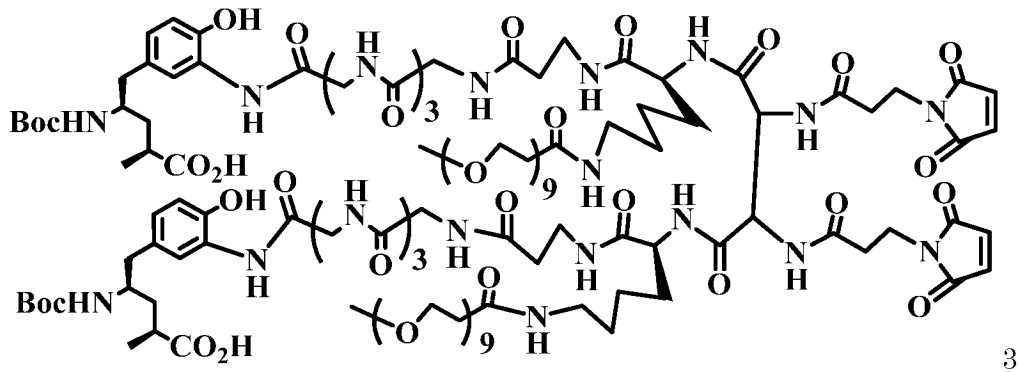
化合物367 (5.90 g、2.57 mmol) のジオキサン (30 mL) 溶液を濃 HCl (10 mL) で 0℃で 30 分間処理し、その後トルエン (50 mL) で希釈し、濃縮し、短いフィルターに充填した。シリカゲルカラムに移し、１０～３０％メタノール／ジクロロメタンで溶出して、生成物を無色の油として得た（４．６０ｇ、収率８２％）。 ESI MS m/z 2182.33 ([M+H] +)。

【１１３９】
実施例４０７；（１７Ｓ，２４Ｓ）－ビス（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）２０，２１－ビス（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－４，７，９，１２，１６，１９，２２，２５，２９，３２，３５，３８－ドデカオキソ－１７，２４－ビス（２９－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－３０－アザテトラトリアコンタン－３４－イル）－３，６，８，１１，１５，１８，２３，２６，３０，３３，３６，３９－ドデカアザヘンテトラコンタン－１，４１－ジオエート（３６９）の合成
【化４６６】



369

【１１４０】
化合物３６８（２．３０ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）およびＮＨＳ（０．２７０ｇ、２．３４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＥＤＣ（０．７８５ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６時間撹拌し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ（１：５～１：１）で溶出するシリカゲルカラムで精製して、表題化合物（１．８８ｇ、収率７６％）を得た。ESI MS m/z 2362.05 ([M+H] +)。
【１１４１】
実施例４０８；（２Ｓ，２’ｓ，４Ｒ，４’Ｒ）－５，５’－（（（（１７Ｓ，２４Ｓ）－２０，２１－ビス（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－４，７，９，１２，１６，１９，２２，２５，２９，３２，３５，３８－ドデカオキソ－１７，２４－ビス（２９－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－３０－アザテトラトリアコンタン－３４－イル）－３，６，８，１１，１５，１８，２３，２６，３０，３３，３６，３９－ドデカザヘンテトラコンタン－１，４１－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４－ヒドロキシ－３，１－フェニレン））ビス（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタン酸）（３７０）の合成
【化４６７】



370

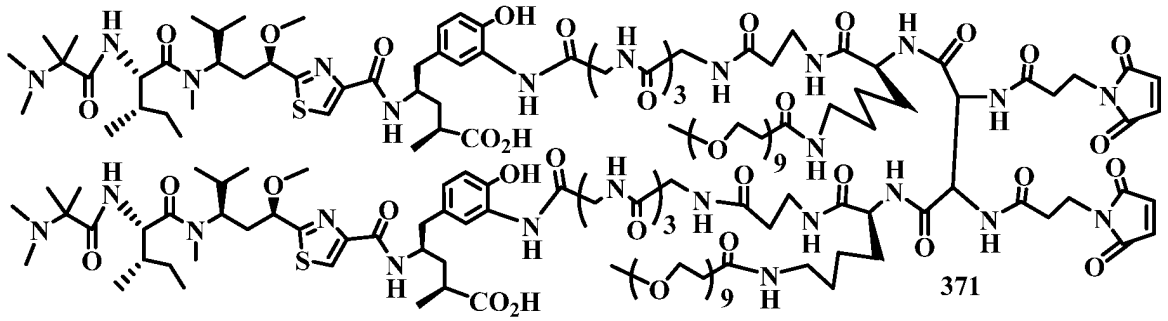
【１１４２】

(2S, 4R)-5-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルペンタン酸 (201 mg、0.594 mmol) のDMA (10 mL)および０．１ＭＮａＨ２ＰＯ４緩衝液（ｐＨ７．５、５ｍＬ）の混合物に、化合物３６９（７１２ｍｇ、０．３０１ｍｍｏｌ）を１時間で４回に分けて加えた。混合物をさらに２時間撹拌し、濃縮し、水／メタノール（水１００％から水５０％まで）で溶出するＣ－１８ＨＰＬＣで精製し、生成物を含む画分をプールし、濃縮し、真空オイルポンプで乾燥させた。表題化合物を得た（５１９ｍｇ、収率６２％）。MS-ESI m/z 計算値C125H199N22O50[M+H]+ 2808.3706; 測定値, 2808.3790。

【１１４３】

実施例４０９；化合物３７１の合成

【化４６８】



371

【１１４４】

化合物３７０（２５１ｍｇ、０．０８９４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ（濃０．５ｍＬ）を加えた。混合物を室温で４５分間撹拌し、トルエンで希釈し、濃縮し、残渣をＤＭＦ（５ｍＬ）と３回共蒸発させ、高真空ポンプ上に置いた。

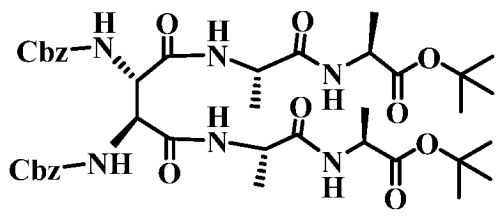
【１１４５】

粗生成物をＤＭＦ（４ｍＬ）に再溶解し、氷水浴上で冷却し、ペルフルオロフェニル2-((6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-9-イソプロピル-2, 3, 3, 8-テトラメチル-4, 7-ジオキソ-12-オキサ-2,5,8-トリアザトリデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボキシレート(145mg、0.218mmol)を加え、続いてDIPEA(0.4mL)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、次いで濃縮し、ＤＭＦ（４ｍＬ）で希釈し、ギ酸を使用してｐＨ４～５に調整し、分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を含む１５～５０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製した。画分を合わせ、濃縮し、凍結乾燥して、生成物の無色の泡状物（１９３ｍｇ、２段階での収率６１％）を得た。ESI m/z 計算値C163H263N30O54S2 [M+H]+: 3568.8198, 測定値: 3588.8320。

【１１４６】

実施例４１０；（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル８，９－ビス（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２，５，１２，１５－テトラメチル－４，７，１０，１３－テトラオキソ－３，６，１１，１４－テトラアザヘキサデカン－１、１６－ジオエート（３７２）の合成

【化４６９】



372

【１１４７】

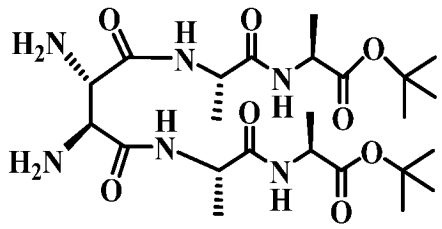
約 0℃で、(S)-tert-ブチル 2-((S)-2-アミノプロパンアミド)プロパン酸 (2.00 g、

5.0 mmol) のDMF (30 mL) 溶液に、ジベンジル ((3S, 4S)- ２，５－ジオキソテトラヒドロフラン－３，４－ジイル）ジカルバメート（１２７、２．１６ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で３０分間、室温で４５分間撹拌し、その後、約０℃に再冷却し、続いてＤＩＰＥＡ（６４０ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）およびＥＤＣ(5.21 g, 27.1 mmol)を添加した。反応混合物を室温まで温め、１時間撹拌し、次いでジクロロメタン（３５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ３（１５０ｍＬ）、水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（１００：０から１０：１のジクロロメタン／ＭｅＯＨ）によって精製して、表題化合物（２．７１ｇ、収率６７％）を得た。MS-ESI m/z計算値C40H56N6O12[M+H]+813.40; 測定値, 813.40。

【１１４８】

実施例４１１；（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル８，９－ジアミノ－２，５，１２，１５－テトラメチル－４，７，１０，１３－テトラオキソ－３，６，１１，１４－テトラアザヘキサデカン－１，１６－ジオエート（３７３）の合成

【化４７０】



373

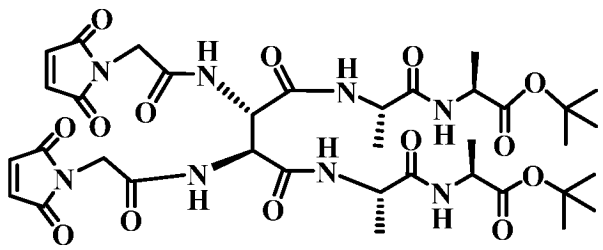
【１１４９】

化合物３７２（２．６５ｇ、３．２１ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム炭素（１００ｍｇ）のメタノール（６０ｍＬ）中混合物を水素下で一晩撹拌した。固体を濾去し、濾液を濃縮して、無色の油を得た（１．７６２ｇ、収率１００％）。ESI m/z計算値C24H44N6O8[M+H]+545.32; 測定値, 545.32。

【１１５０】

実施例４１２；（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル８，９－ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）アセトアミド）－２，５，１２，１５－テトラメチル－４，７，１０，１３－テトラオキソ－３，６，１１，１４－テトラアザヘキサデカン－１，１６－ジオエート（３７４）の合成

【化４７１】



374

【１１５１】

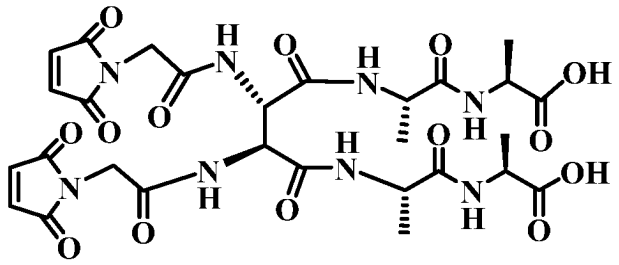
化合物３７３ (1.76 g, 3.23 mmol)のＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液に、２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）酢酸(1.25 g, 8.06 mmol)およびEDC (2.82 g, 14.68 mmol)を加えた。反応混合物を一晩撹拌し、濃縮し、シリカゲルカラム（ジクロロメタン／ＭｅＯＨ＝１００：０から１０：１）で精製して、表

題化合物（２．２１ｇ、収率７８％）を得た。MS-ESI m/z計算値 C40H58N8O14 [M+H]+875.41; 測定値 875.41。

【１１５２】

実施例４１３；（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ）－８，９－ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）アセトアミド－２，５，１２，１５－テトラメチル－４，７，１０，１３－テトラオキソ－３，６，１１，１４－テトラアザヘキサデカン－１，１６－二酸（３７５）の合成

【化４７２】



375

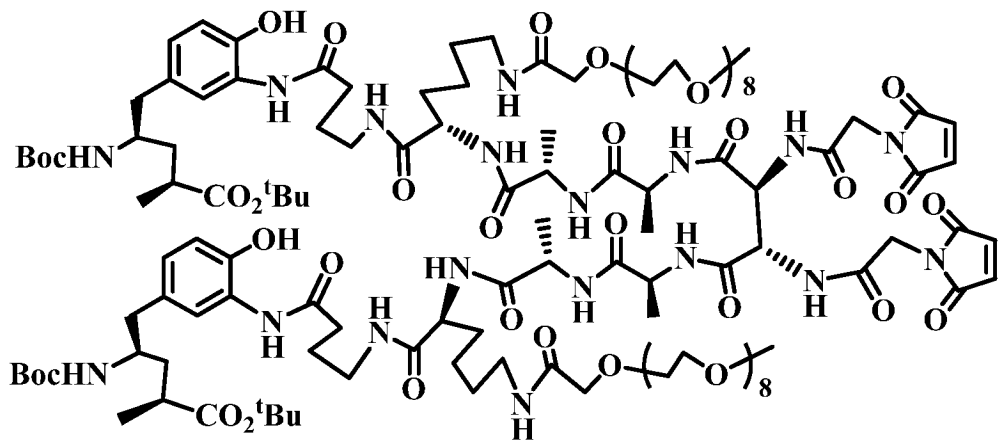
【１１５３】

化合物374（1.21 g、1.38mmol)を濃塩酸（5 mL）で 0.5 時間で処理した。反応混合物をトルエン（１０ｍＬ）で希釈し、蒸発させ、油真空ポンプで乾燥させて表題生成物（1.05 g収率１００％）を得、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。MS-ESI m/z: 計算値 C32H42N8O14 [M+H]+763.28; 測定値, 763.28。

【１１５４】

実施例４１４；（２Ｓ，２’Ｓ，４Ｒ，４’Ｒ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル５，５’－（（（７Ｓ，１０Ｓ，１３Ｓ，１６Ｓ，１７Ｓ，２０Ｓ，２３Ｓ，２６Ｓ）－１６，１７－ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）アセトアミド）－１０，１３，２０，２３－テトラメチル－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７－オクタオキソ－７，２６－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）－５，８，１１，１４，１９，２２，２５，２８－オクタアザドトリアコンタン－１，３２－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４－ヒドロキシ－３，１－フェニレン））ビス（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ））－２－メチルペンタン酸）（３７６）の合成

【化４７３】



376

【１１５５】

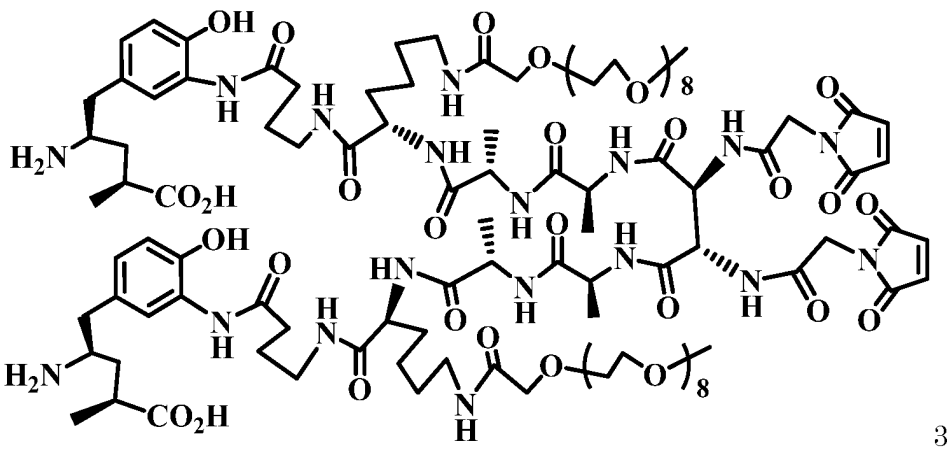
上記の工程の化合物３７５（１．００１ｇ、１．３１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（５０ｍ

Ｌ）に、（２Ｓ、４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（Ｓ）－３４－アミノ－２８、３５－ジオキソ－2,5,8,11,14,17,20,23,26-ノナオキサ-29,36-ジアザテトラコンタンアミド)-4-ヒドロキシフェニル)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルペンタン酸（2.801 g, 2.650 mmol）、ブロモ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウム ヘキサフルオロリン酸（PyBroP）（1.842 g、3.951 mmol）およびDMAP（0.311 g、2.536 mmol）を加えた。混合物を一晩撹拌し、蒸発させ、MeOH/DCM (1:10)で溶出するシリカゲルカラムで精製して、表題化合物を得た(2.613 g、収率73%)。MS-ESI m/z: 計算値 C128H209N18O46 [M+H]+2734.4569; 測定値 2734.4675。

【１１５６】

実施例４１５；（２Ｓ，２’ｓ，４Ｒ，４’Ｒ）－５，５’－（（（７Ｓ，１０Ｓ，１３Ｓ，１６Ｓ，１７Ｓ，２０Ｓ，２３Ｓ，２６Ｓ）－１６，１７－ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）アセトアミド）－１０，１３，２０，２３－テトラメチル－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７－オクタオキソ－７，２６－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）－５，８，１１，１４、１９，２２，２５，２８－オクタアザドトリアコンタン－１，３２－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４－ヒドロキシ－３，１－フェニレン））ビス（４－アミノ－２－メチルペンタン酸）、ＨＣｌ塩（３７７）の合成

【化４７４】



377

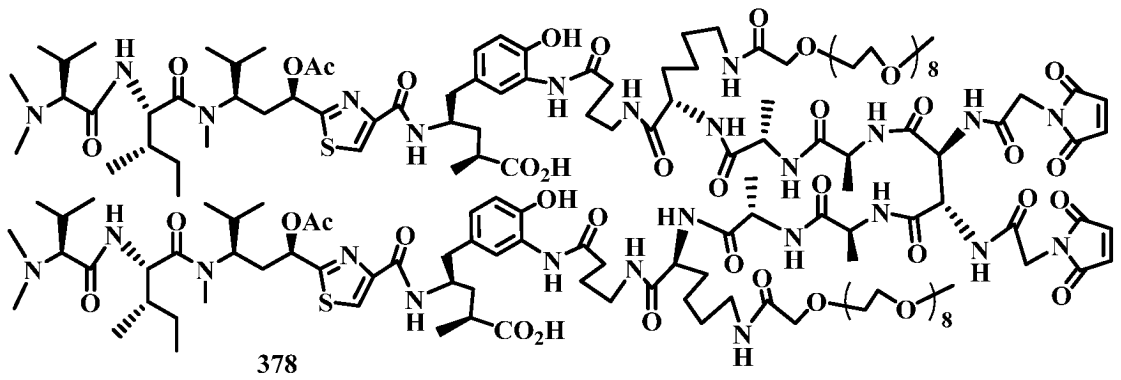
【１１５７】

化合物376 (2.610g、0.954mmol)を濃塩酸(5mL)で0.5時間処理した。反応混合物をトルエン（１０ｍＬ）で希釈し、蒸発させ、油真空ポンプで乾燥させて、表題生成物（２．３１５ｇ、収率１００％）を得テ、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。MS-ESI m/z: 計算値 C110H177N18O42[M+H]+2422.2269; 測定値, 2422.2375。

【１１５８】

実施例４１６；化合物３７８の合成

【化４７５】



378

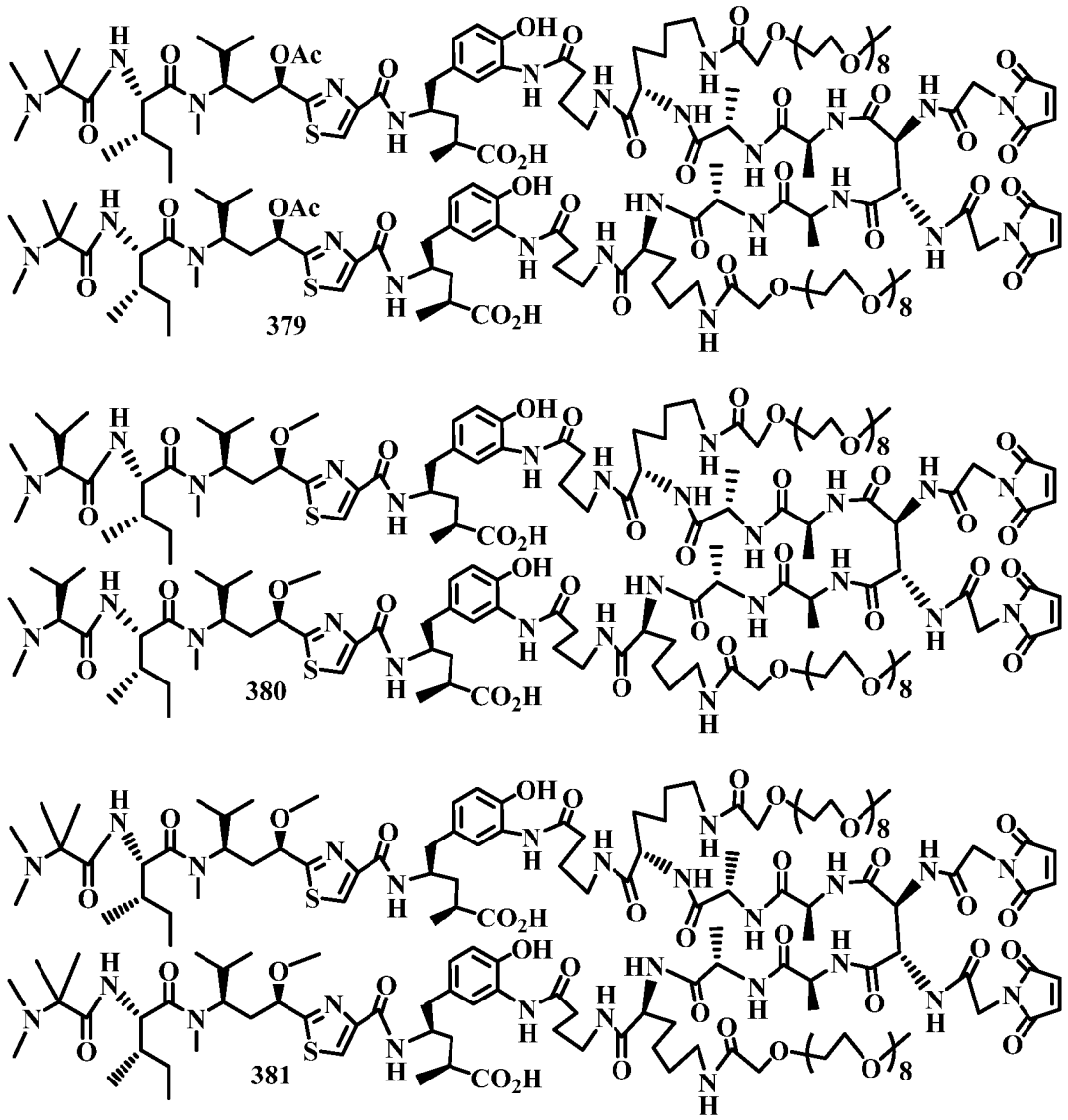
【１１５９】

化合物３７７（０．５２１ｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（８ｍＬ）に溶解し、氷水浴上で冷却し、ペルフルオロフェニル２－（（３Ｓ、６Ｓ、９Ｒ、１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－２，８－ジメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（０．３６２ｇ、０．５１５ｍｍｏｌ）を加え、続いてＤＩＰＥＡ（０．５０ｍＬ）を添加した。次いで、反応物を室温で１時間撹拌し、次いでギ酸を使用してｐＨ４～５に調整した。混合物を濃縮し、少量の水に再溶解し、分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を含む１０～６０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製した。画分を合わせ、濃縮し、凍結乾燥して、無色の泡状物を得た(462 mg、収率62%)。ESI m/z 計算値 C162H261N26O52S2 [M+H]+: 3466.7979, 測定値: 3466.8070。

【１１６０】

実施例４１７；化合物３７９、３８０および３８１の合成

【化４７６】



【１１６１】

化合物377（200 mg、0.0825 mmol）をＤＭＦ（８ｍＬ）に溶解し、氷水浴で冷却し、ペルフルオロフェニル 2-((6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-9-イソプロピル-2,3,3,8-テトラメチル-4,7,13-トリオキソ-12-オキサ-2,5,8-トリアザテトラデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボキシレート（0.20 mmol）、またはペルフルオロフェニル 2-((3S, 6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-3,9-ジイソプロピル-2,8-ジメチル-4,7-ジオキソ-12-オキサ- 2,5,8-トリアザトリデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボキシレート（0.20 mmol)、またはペルフルオロフェニル 2-((6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-9-イソプロピル-2,3,3,8-テトラメチル-4,7-ジオキソ-12-オキサ-2,5,8-トリアザトリデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボキシレート（0.20 mmL)を加え、続いて DIPEA（0.40 mL）を加えた。次いで、反応物を室温で１時間撹拌し、次いでギ酸を使用してｐＨ４～５に調整した。混合物を濃縮し、少量の水に再溶解し、分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を含む１０～６０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製した。画分を合わせ、濃縮し、凍結乾燥して、無色の泡状物を得た(収率60～65％)。

379（175 mg、収率 62%)、ESI m/z 計算値 C160H257N26O52S2 [M+H]+: 3438.7707, 測定値: 3438.7830。

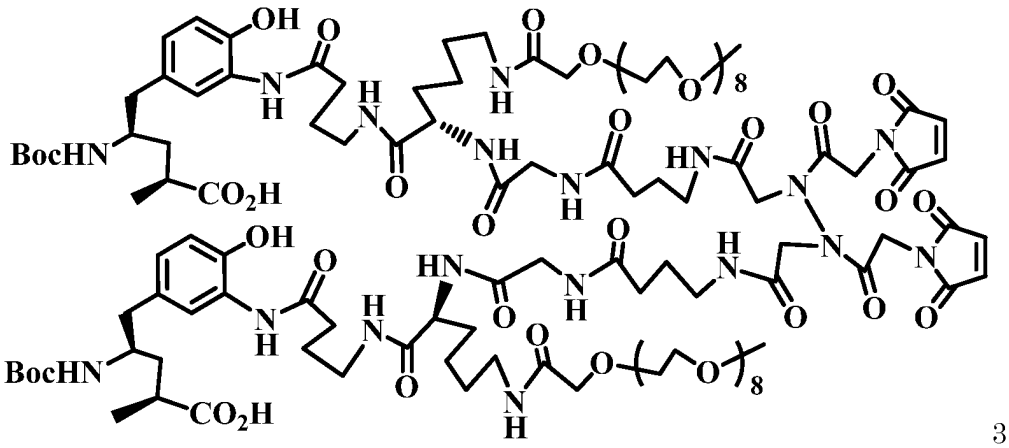
380（168 mg、収率 60%)、ESI m/z 計算値 C160H261N26O50S2 [M+H]+: 3410.8122, 測定値: 3410.8245。

381 (162 mg、収率 58%)、ESI m/z 計算値 C158H257N26O50S2 [M+H]+: 3382.7809, 測定値: 3382.7940。

【１１６２】

実施例４１８；（２Ｓ，２’ｓ，４Ｒ，４’Ｒ）－５，５’－（（（（７Ｓ，３２Ｓ）－１９，２０－ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）アセチル）－６，９，１２，１７，２２，２７，３０，３３－オクタオキソ－７，３２－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリアコンタン－３３－イル）－５，８，１１，１６，１９，２０，２３，２８，３１，３４－デカアザオクタトリアコンタン－１，３８－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４－ヒドロキシ－３，１－フェニレン））ビス（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタン酸）（３８２）の合成

【化４７７】



382

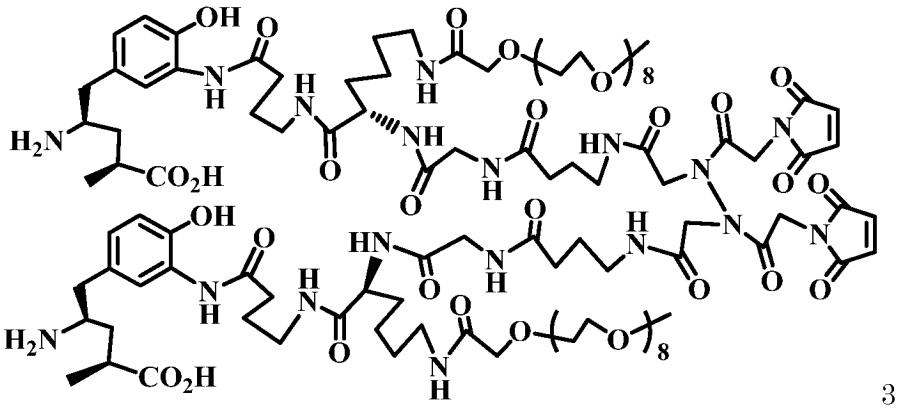
【１１６３】

(2S, 4R)-5-(3-((S)-34-(2-アミノアセトアミド)-28, 35-ジオキソ-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26-ノナオキサ-29, 36-ジアザテトラコンタンアミド)-4-ヒドロキシフェニル)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルペンタン酸 (852 mg、0.825 mmol)のTHF (30 mL) および 0.1 M NaH 2 PO4緩衝液 (20 mL、pH 7.5) に、ビス（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）４，４’－（（２，２’－（１，２－ビス（２－（2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)アセチル)ヒドラジン-1,2-ジイル)ビス(アセチル))ビス(アザンジイル))ジブタノエート(322mg、0.409mmol)を加えた。混合物を一晩撹拌し、蒸発させ、MeOH/水(v=40mL/分、４５分で5%から50%のMeOH)で溶出するC-18 HPLC(250mm(L)×50mm(d))で精製した。生成物を含む画分をプールし、濃縮し、凍結乾燥して表題化合物を得た(568 mg、収率53%)。MS-ESI m/z:計算値 C120H193N18O46[M+H]+ 2622.3317; 測定値 2622.3420。

【１１６４】

実施例４１９；（２Ｓ，２’ｓ，４Ｒ，４’Ｒ）－５，５’－（（（（７Ｓ，３２Ｓ）－１９，２０－ビス（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）アセチル）－６，９，１２，１７，２２，２７，３０，３３－オクタオキソ－７，３２－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリアコンタン－３３－イル）－５，８，１１，１６，１９，２０，２３，２８，３１，３４－デカアザオクタトリアコンタン－１，３８－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４－ヒドロキシ－３，１－フェニレン））ビス（４－アミノ－２－メチルペンタン酸）、ＨＣｌ塩（３８３）の合成

【化４７８】



383

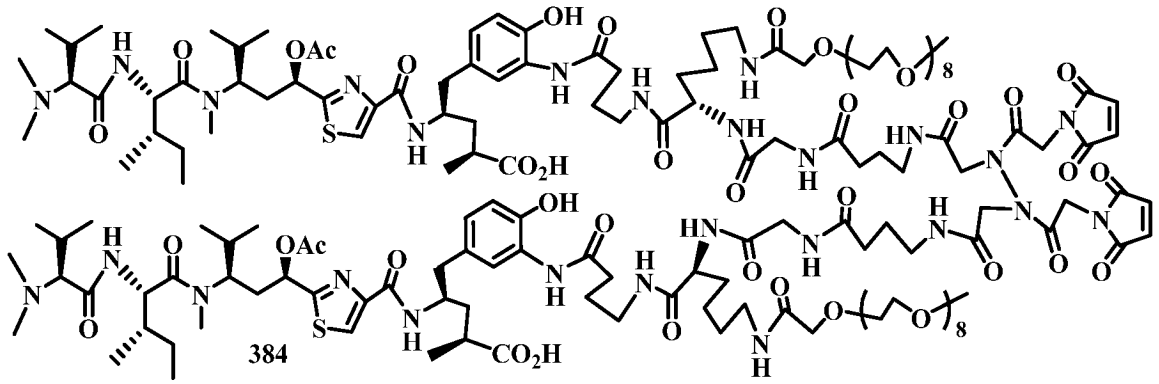
【１１６５】

ジオキサン(6mL)中の化合物382（561mg、0.214mmol)を濃塩酸(2 mL)で0.5 時間処理した。反応混合物をトルエン（１０ｍＬ）で希釈し、蒸発させ、真空ポンプで乾燥させて生成物（５２０ｍｇ、収率１０１％）を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。MS-ESI m/z: 計算値 C110H177N18O42[M+H]+ 2422.2269; 測定値, 2422.2380。

【１１６６】

実施例４２０；化合物３８４の合成

【化４７９】



384

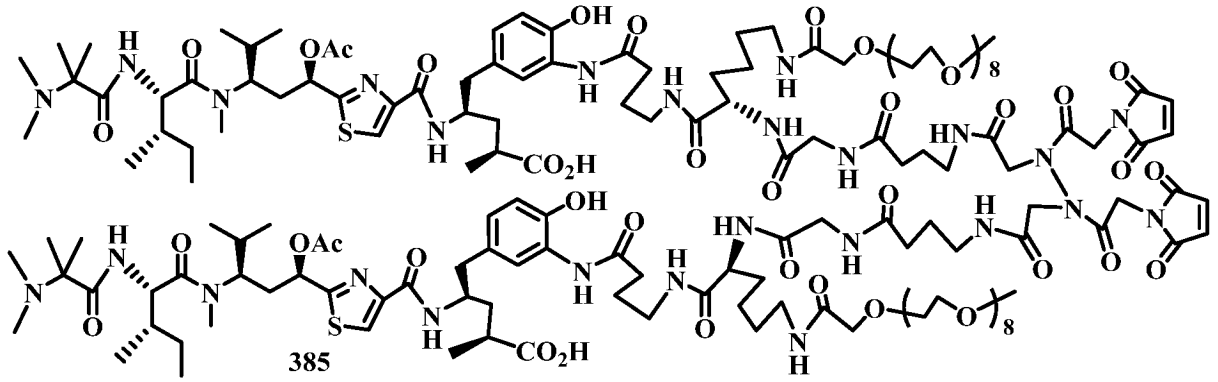
【１１６７】

３８３（０．１２１ｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）の溶液に、ペルフルオロフェニル２－（（３Ｓ、６Ｓ、９Ｒ、１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－）を加えた。 sec-ブチル)-3,9-ジイソプロピル-2,8-ジメチル-4,7,13-トリオキソ-12-オキサ-2,5,8-トリアザテトラデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボキシレート (80.1 mg、0.113 mmol)、続いて DIPEA (0.15 mL) を加えた。次いで、反応物を室温で２時間撹拌し、次いでギ酸を使用してｐＨ４～５に調整した。混合物を濃縮し、少量の水に再溶解し、分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を含む１０～６０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製した。生成物を含む画分を合わせ、濃縮し、凍結乾燥して、無色の泡状物を得た(109.1 mg、収率63%)。ESI m/z 計算値 C162H261N26O52S2 [M+H]+: 3466.8020, 測定値: 3466.8130。

【１１６８】

実施例４２１；化合物３８５の合成

【化４８０】



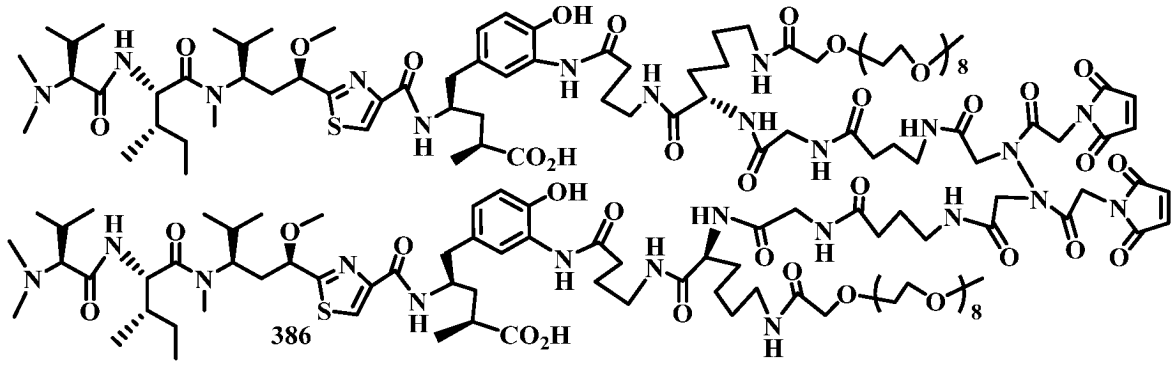
【１１６９】

氷水浴上で冷却された化合物３８３（０．１２１ｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３ｍＬ）に、ペルフルオロフェニル２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシラート（８３．１ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）を加え、続いてＤＩＰＥＡ（０．１５ｍＬ）を添加した。次いで、反応物を室温で２時間撹拌し、次いでギ酸を使用してｐＨ４～５に調整した。混合物を濃縮し、少量の水に再溶解し、分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を含む１０～６０％ＭｅＣＮ／H_2O）によって精製した。生成物を含む画分を合わせ、濃縮し、凍結乾燥して、無色の泡状物を得た（１０４．７ｍｇ、収率６１％）。ESI m/z 計算値 $C_{160}H_{257}N_{26}O_{52}S_2[M+H]^+$: 3438.7707, 測定値: 3438.7840。

【１１７０】

実施例４２２；化合物３８６の合成

【化４８１】



【１１７１】

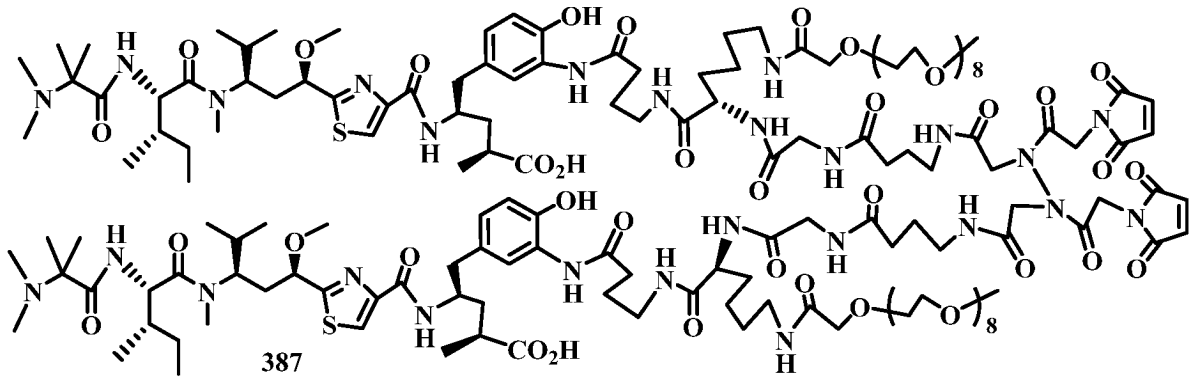
化合物３８３（１２１ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）の溶液に、氷水浴で冷却し、ペルフルオロフェニル２－（（３Ｓ、６Ｓ、９Ｒ、１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－sec-ブチル)-3,9-ジイソプロピル-2,8-ジメチル-4,7-ジオキソ-12-オキサ-2,5,8-トリアザトリデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボキシレート（82.0 mg、0.121 mmol））、続いてＤＩＰＥＡ（０．１５ｍＬ）を加えた。次いで、反応物を室温で２時間撹拌し、次いでギ酸を使用してｐＨ４～５に調整した。混合物を濃縮し、少量の水に再溶解し、分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を含む１０～６０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製した。生成物を含む画分を合わせ、濃縮し、凍結乾燥して、無色の泡状物を得た(110.2 mg、収率65％)。ESI m/z 計算値 C160H261N26O50S2 [M+H]+: 3410.8122, 測定値: 3410.

8240。

【１１７２】

実施例４２３；化合物３８７の合成

【化４８２】



387

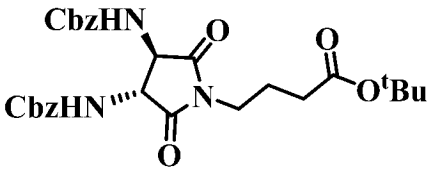
【１１７３】

383 (121 mg、0.050 mmol)の溶液に、氷水浴で冷却し、ペルフルオロフェニル2-((6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-9-イソプロピル-2,3,3,8-テトラメチル-4,7-ジオキソ-12-オキサ-2,5,8-トリアザトリデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボキシレート（80.0 mg、0.120 mmol））、続いてＤＩＰＥＡ（０．１５ｍＬ）を加えた。次いで、反応物を室温で２時間撹拌し、次いでギ酸を使用してｐＨ４～５に調整した。混合物を濃縮し、少量の水に再溶解し、分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を含む１０～６０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製した。生成物を含む画分を合わせ、濃縮し、凍結乾燥して、無色の泡状物を得た(106.2 mg、収率63%)。ESI m/z 計算値 C158H257N26O50S2 [M+H]+: 3382.7809, 測定値: 3382.7940。

【１１７４】

実施例４２４；化合物３８８の合成

【化４８３】



388

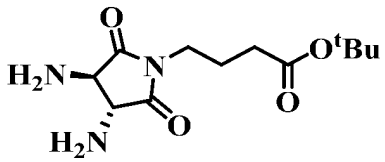
【１１７５】

化合物１２７（１２．４ｇ、２２．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）溶液に、約０℃で、ＨＡＴＵ（１６．９ｇ、４４．５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（６．２ｍＬ、４４．５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、次いで濃縮し、次いで水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機相を水（５０ｍＬ）、５％ＮａＨＣＯ３（５０ｍＬ）、２Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を石油および酢酸エチルで再結晶させて、表題化合物を黄色固体として得た(10.0 g、収率83.3%)。ESI-MS m/z計算値 C28H34N3O8 [M+H]+ : 540.23; 測定値 540.23。

【１１７６】

実施例４２５；化合物３８９の合成

【化４８４】



389

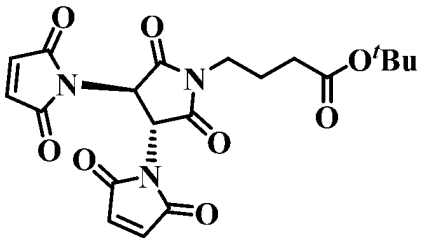
【１１７７】

化合物３８８（１０．０ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム炭素（１．０ｇ）のメタノール（１００ｍＬ）中混合物を水素下で３時間撹拌した。固体を濾去し、濾液を濃縮して、無色の油を得た（４．６ｇ、収率９１％）。ESI m/z計算値 C12H22N3O4 [M+H]+ 272.15; 測定値 272.15。

【１１７８】

実施例４２６；化合物３９０の合成

【化４８５】



390

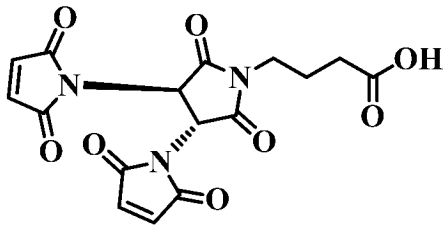
【１１７９】

化合物３８９（２．８ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）をＮａＨＣＯ３の飽和溶液（４０ｍＬ）に溶解し、約５℃に冷却し、Ｎ－（メトキシカルボニル）マレイミド（３．２ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）を撹拌溶液に加えた。混合物を０℃で２時間、室温で２時間撹拌し、次いで氷水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３Ｍ×50mL）で抽出した。合わせた有機相を水(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(1-70％酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、化合物390 (750mg、収率17％)を得た。ESI m/z計算値 C20H22N3O8 [M+H]+: 432.13, 測定値 432.13。

【１１８０】

実施例４２７；化合物３９１の合成

【化４８６】



391

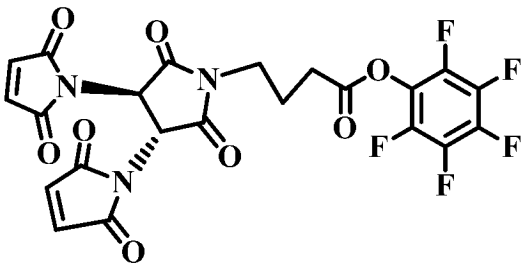
【１１８１】

化合物３９０（７５０ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（５ｍＬ）で室温で２時間処理した。混合物を濃縮して白色固体(652 mg、収率100％)を得た。ESI-MS m/z計算値 C16H14N3O8 [M+H]+: 376.07, 測定値 376.07。

【１１８２】

実施例４２８；化合物３９２の合成

【化４８７】



392

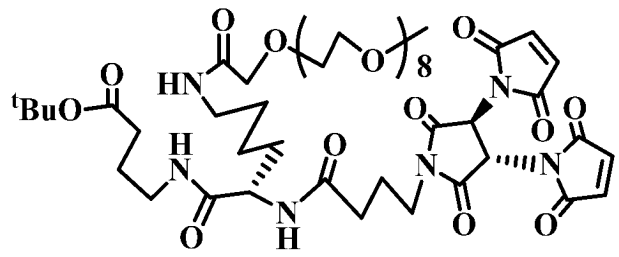
【１１８３】

化合物３９１（４００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液に、ＥＤＣ（４１０ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）およびペンタフルオロフェノール（３９４ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１時間撹拌し、次いでジクロロメタン（５０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物（５７８ｍｇ、収率１００％）を得た。ESI-MS m/z 計算値 C22H13F5N3O8 [M+H]+ 542.05, 測定値 542.05。

【１１８４】

実施例４２９；化合物３９３の合成

【化４８８】



393

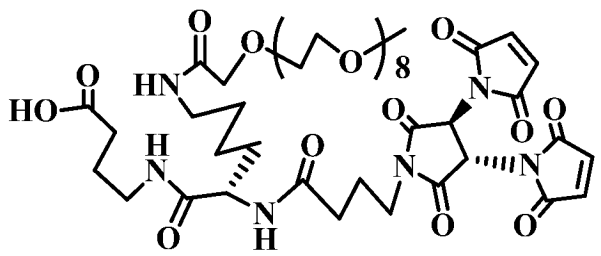
【１１８５】

化合物１４９（０．９１ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）および化合物３９２（５７８ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（３７３μＬ、２．１４ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を０℃まで温めた。室温で１時間撹拌し、次いでジクロロメタン（５０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）、２Ｎ　ＨＣｌ（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカで精製した。ゲルカラムクロマトグラフィー（１００：１から１０：１のジクロロメタン／メタノール）により精製し、表題化合物を得た（０．６０ｇ、収率５５％）。ESI-MS m/z: 計算値 C49H77N6O20 [M+H]+: 1069.51, 測定値 1069.51。

【１１８６】

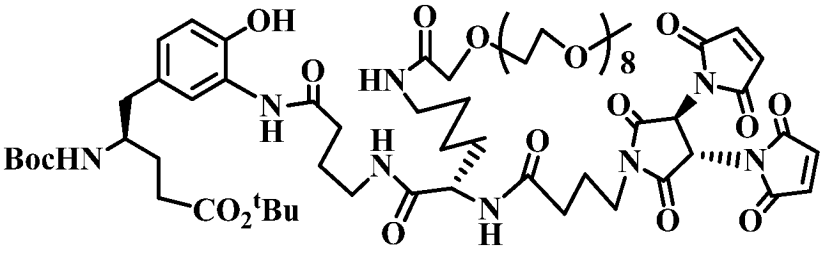
実施例４３０；化合物３９４の合成

【化４８９】



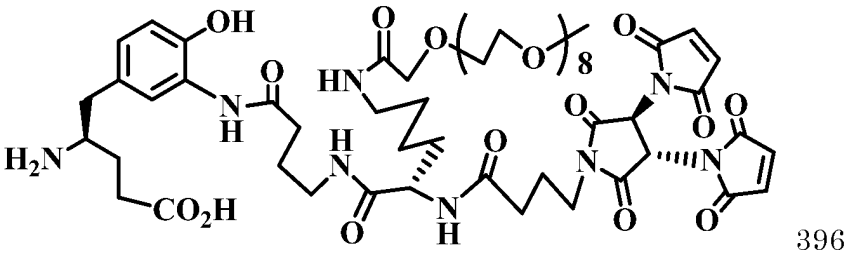
394

【１１８７】
化合物３９３（０．６０ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（３ｍＬ）およびジクロロメタン（３ｍＬ）に溶解し、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、トルエンと２回共蒸発させ、残渣を真空ポンプ上に置き、表題化合物を得た（０．３２ｇ、収率５７％）。ESI MS m/z 計算値 C45H69N6O20 [M+H]+: 1013.45, 測定値 1013.45。
【１１８８】
実施例４３１；化合物３９５の合成
【化４９０】



395

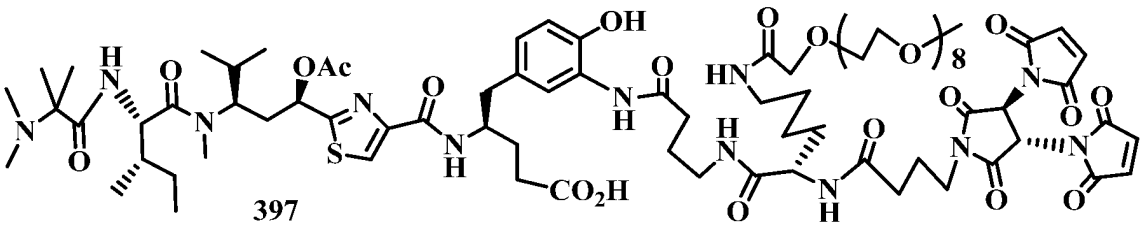
【１１８９】
化合物３９４（０．２０ｇ、０．１９７ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－５－（３－アミノ－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（７６ｍｇ、０．３９４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間撹拌し、次いでジクロロメタン（５０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１：１０）で溶出させるシリカゲルカラムで精製し、化合物３９５（１５０ｍｇ、収率５６％）を得た。ESI-MS m/z: 計算値 C65H99N8O24 [M+H]+: 1375.67, 測定値 1375.67。
【１１９０】
実施例４３２；化合物３９６の合成
【化４９１】



396

【１１９１】
化合物３９５（０．６０ｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（３ｍＬ）およびジクロロメタン（３ｍＬ）に溶解し、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、トルエンと２回共蒸発させ、残渣を真空ポンプ上に置き、表題化合物を得た（５３ｍｇ、収率１００％）。ESI-MS m/z: 計算値 C56H83N8O22 [M+H]+: 1219.55, 測定値 1219.55。
【１１９２】
実施例４３３；化合物３９７の合成

【化４９２】



397

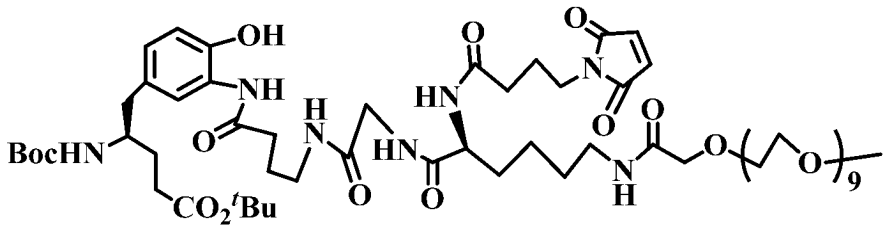
【１１９３】

化合物396 (53 mg、0.044 mmol) およびペルフルオロフェニル 2-((6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-9-イソプロピル-2, 3, 3, 8-テトラメチル-4,7,13-トリオキソ-12-オキサ-2,5,8-トリアザテトラデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボキシレート(30mg、0.044mmol)をDMF(3mL)に溶解し、氷水浴上で冷却し、DIPEA(30μL 、0.176mmol)を加えた。次いで、反応物を室温で１時間撹拌し、分取Ｃ－１８ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を含有する１０～６０％ＭｅＣＮ／Ｈ２ Ｏ）によって精製した。生成物を含む画分を合わせ、濃縮し、凍結乾燥して、無色の泡状物を得た(35 mg、収率46%)。 ESI-MS m/z 計算値 C81H123N12O27S [M+H]+: 1727.83, 測定値: 1727.83。

【１１９４】

実施例４３４；化合物３９８の合成

【化４９３】



398

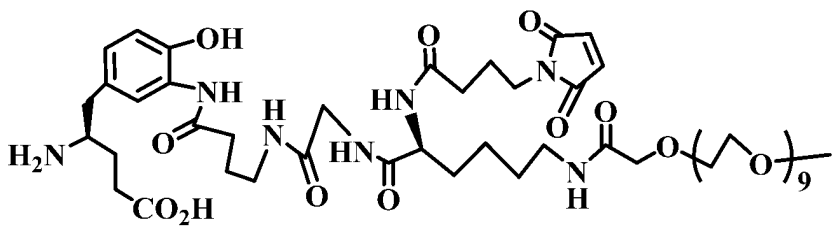
【１１９５】

(S)-37-(4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタンアミド)-31,38,41-トリオキソ-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサ-32,39,42-トリアザヘキサテトラコンタン-46-オイル酸（0.30 g、0.30 mmol）およびtert-ブチル (R)-5-(3-アミノ)－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－ペンタン酸（０．１２ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に、ＥＤＣ（０．９６ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２時間撹拌し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、表題化合物（０．６０ｇ、収率１００％）を得た。ESI m/z 計算値 C61H101N7O22 [M+H]+: 1285.51, 測定値: 1284.97。

【１１９６】

実施例４３５；化合物３９９の合成

【化４９４】

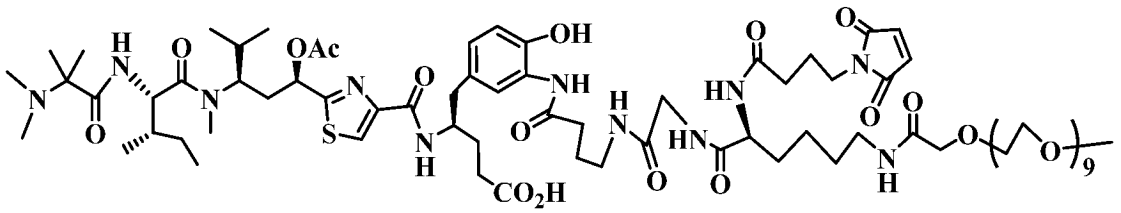


399

【１１９７】
化合物３９８（０．５１ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）中溶液をギ酸（５ｍＬ）で室温で１時間処理し、次いで濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～８０％、アセトニトリル/水で40分間、v = 8 mL/分）によって精製し、表題化合物を得た（0.21 g、収率48％）。ESI-MS m/z 計算値 C52H85N7O20 [M+H]+: 1129.28, 測定値: 1128.85。

【１１９８】
実施例４３６；化合物４００の合成

【化４９５】

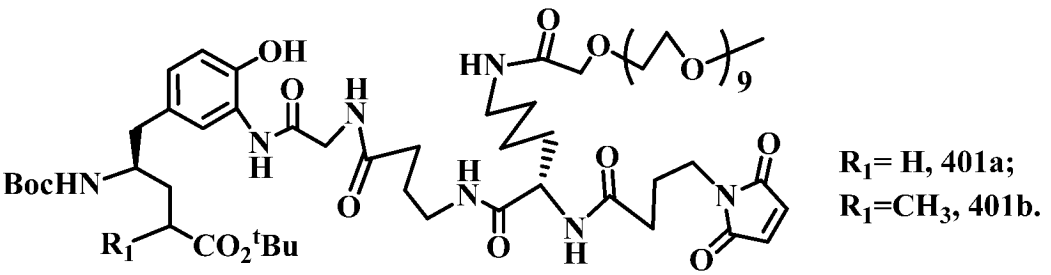


400

【１１９９】
ＤＭＦ（５ｍＬ）中のペルフルオロフェニル 2-((6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-9-イソプロピル-2,3,3,8-テトラメチル-4,7,13-トリオキソ-１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（０．１３ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）および化合物３９９（０．２１ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（７４ｍｇ、０．５７ｍｍｏＬ）を０℃で加えた。反応物を０℃で１時間、室温で１時間撹拌し、高真空下で濃縮し、少量の水に溶解し、次いで分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）を用いて表題化合物を得た（５４ｍｇ、収率１７％）。ESI MS m/z 計算値C77H125N11O25S [M+H]+ 1637.96, 測定値 1638.40。

【１２００】
実施例４３７；化合物４０１ａ／ｂの合成

【化４９６】



R_1= H, 401a;
R_1=CH_3, 401b.

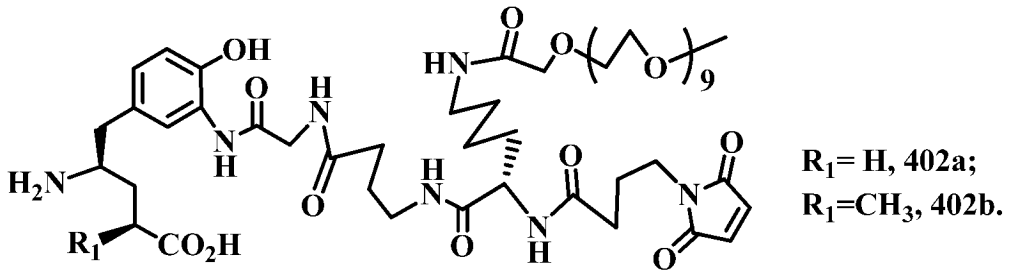
【１２０１】
2,5-ジオキソピロリジン-1-イル (S)-(37-(4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタンアミド)-31,38-ジオキソ-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサ-32,39-ジアザトリテトラコンタン-43-オイル)グリシネート (1.00 g、0.98 mmol) および tert-ブチル (R)- 5-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタン酸 (0.315 g、0.98 mmol) または (2S,4R)-tert-ブチル 5-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル))-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルペンタン酸 (0.386g、0.98 mmol)のTHF (15 mL)溶液を60℃で一晩加熱し、その後濃縮し、カラムクロマトグラフィー (MeOH/ジクロロメタン 1:10) で精製し、化合物４０１ａ（０．７５ｇ、収率５９％）を得た。ESI MS m/z 計算値 C61H101N7O22 [M+H]+: 1283.70, 測定値: 1284.71; or 401b (0.801 g, 63% 収率). ESI

MS m/z 計算値 C62H103N7O22 [M+H]+: 1297.72, 測定値: 1298.85。

【１２０２】

実施例４３８；化合物４０２ａ／ｂの合成

【化４９７】



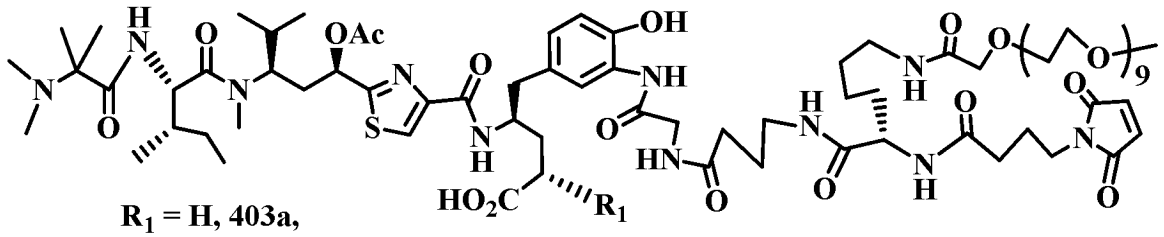
【１２０３】

４０１ａまたは４０１ｂ（０．５８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液をＴＦＡ（３ｍＬ）で室温で０．５時間処理し、トルエンで希釈し、次いで濃縮し、オイルポンプで乾燥させて、表題化合物４０２ａまたは４０２ｂを黄色い油として得て(収率約99%)、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。 402a、ESI-MS m/z 計算値 C52H85N7O20 [M+H]+: 1127.58, 測定値: 1128.60; 402 b, ESI-MS m/z 計算値 C53H87N7O20 [M+H]+: 1141.59, 測定値: 1141.61。

【１２０４】

実施例４３９；化合物４０３ａ／ｂの合成

【化４９８】



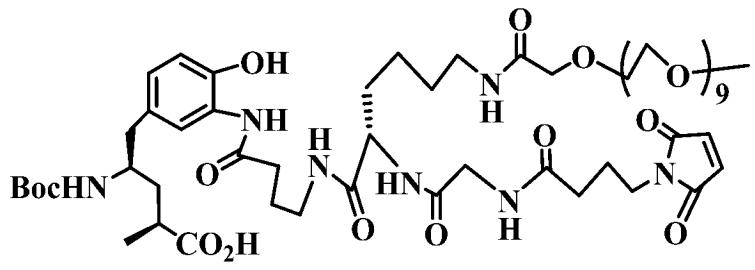
【１２０５】

０℃で、ＤＭＦ（５ｍＬ）中のペルフルオロフェニル 2-((6S, 9R, 11R)-6-((S)-sec-ブチル)-9-イソプロピル-2,3,3,8-テトラメチル-4,7,13-トリオキソ-１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（０．３２ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）及び化合物４０２ａまたは４０２ｂ（０．４７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（１２０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、高真空下で濃縮し、少量の水に溶解し、次いで分取ＨＰＬＣ(C18 column, 10-90% MeCN/H2O)化合物４０３ａまたは４０３ｂを得た（収率４２％～６５％）。403a ESI MS m/z 計算値 C77H125N11O25S [M+H]+ 1635.86, 測定値 1636.87; 403b ESI MS m/z 計算値 C78H127N11O25S [M+H]+ 1649.87, 測定値 1650.89。

【１２０６】

実施例４４０；化合物４０４の合成

【化４９９】



404

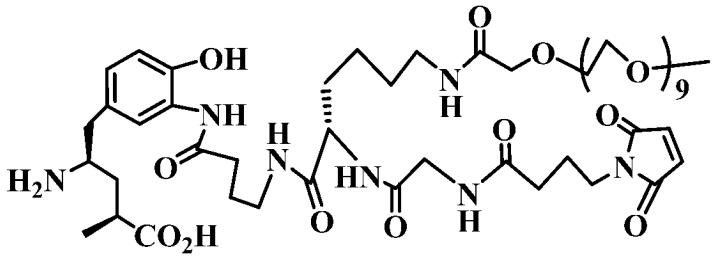
【１２０７】

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル (S)-37-(2-(4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタンアミド)アセトアミド)- 31,38-ジオキソ-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサ-32,39-ジアザトリテトラコンタン-43-オエート(1.56g、1.64mmol)および化合物311 (0.67g) 、１．９７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液を６０℃で一晩加熱し、その後濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ジクロロメタン1：１０）によって精製して、表題化合物（１．７２ｇ、収率８４％）を得た。ESI MS m/z 計算値 C58H95N7O22 [M+H]+: 1243.43, 測定値: 1242.65。

【１２０８】

実施例４４１；化合物４０５の合成

【化５００】



405

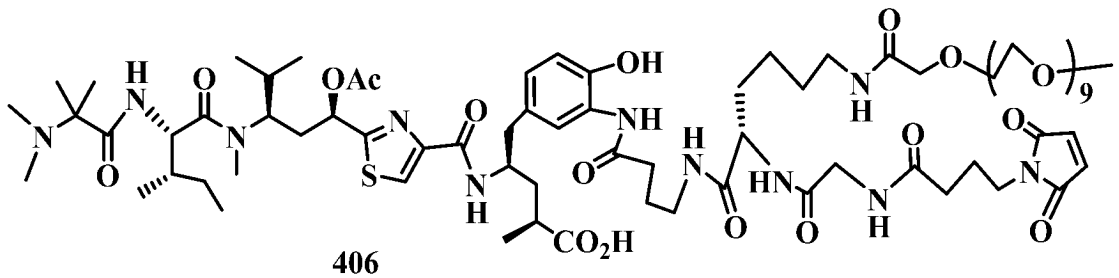
【１２０９】

ジクロロメタン溶液（１０ｍＬ）中の化合物４０４（１．７２ｇ、１．３８ｍｍｏｌ）を、室温で０．５時間、ＴＦＡ（５ｍＬ）で処理し、次いで濃縮して表題化合物を黄色油として得た（０．６２ｇ、収率＞１００％）。ESI-MS m/z 計算値 $C_{53}H_{87}N_7O_{20}$[M+H]$^+$: 1143.31, 測定値: 1142.60。

【１２１０】

実施例４４２；化合物４０６の合成

【化５０１】



406

【１２１１】

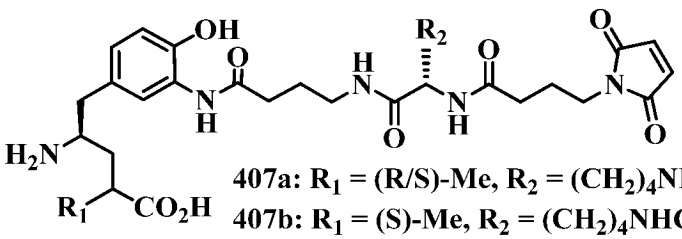
ＤＭＦ（５ｍＬ）中のペルフルオロフェニル 2-((6S,9R,11R)-6-((S)-sec-ブチル)-9-イソプロピル-2,3,3,8-テトラメチル-4,7,13-トリオキソ-１２－オキサ－２，５，８

－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（０．４５、０．６５モル）および前のステップからの化合物４０５（0.57 g, 0.50 mmol)の混合物に、ＤＩＰＥＡ（２６０ｍｇ、２．０ｍｍｏＬ）を０℃で加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、高真空下で濃縮し、少量の水に溶解し、次いで分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ/H2O）によって精製し、表題化合物を得た(0.28 g、収率34％)。ESI MS m/z 計算値 C78H127N11O25S [M+H]+ 1651.99, 測定値 1650.87。

【１２１２】

実施例４４３；化合物４０７ａ／ｂ／ｃ／ｄ／ｅ／ｆの合成

【化５０２】



407a: R_1 = (R/S)-Me, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
407b: R_1 = (S)-Me, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
407c: R_1 = (S)-Me, R_2 = $(CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$
407d: R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$
407e: R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
407f: R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$

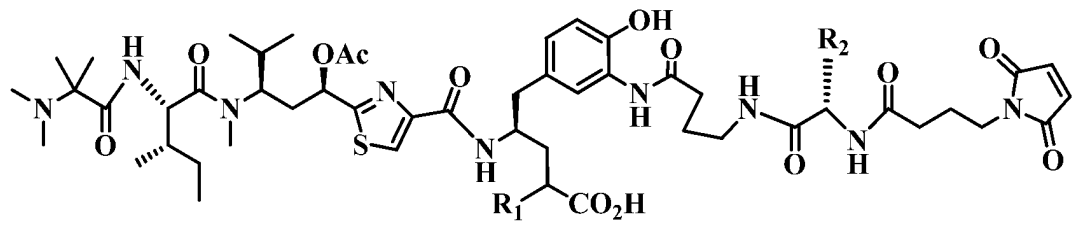
【１２１３】

Ｂｏｃ保護アミン（７．０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液をそれぞれＴＦＡ（１０ｍＬ）で室温で２時間処理し、次いで濃縮し、トルエンと共蒸発させて、粗生成物４０７ａ、４０７ｂ、４０７ｃ、４０７ｄ、４０７ｅまたは４０７ｆを得て、これらは次の工程で直接使用した。

【１２１４】

実施例４４４；化合物４０８ａ／ｂ／ｃ／ｄ／ｅ／ｆの合成

【化５０３】



408a: R_1 = (R/S)-Me, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
408b: R_1 = (S)-Me, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
408c: R_1 = (S)-Me, R_2 = $(CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$
408d: R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$
408e: R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
408f: R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$

【１２１５】

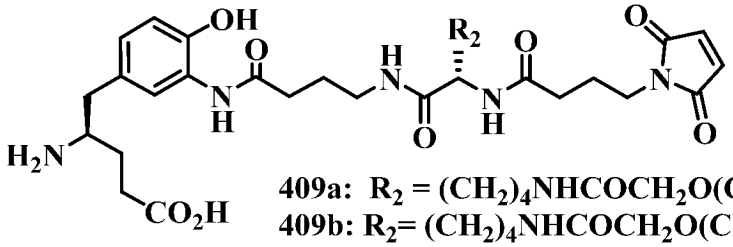
化合物４０７ａ、４０７ｂ、４０７ｃ、４０７ｄ、４０７ｅまたは４０７ｆ（７．０ｍｍｏｌ）およびペルフルオロフェニル２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３,8-テトラメチル-4,7,13-トリオキソ-12-オキサ-2,5,8-トリアザテトラデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボキシレート(5.2 g、7.5 mmol)をDMA (20 mL)に溶解し、次いで、ＤＩＰＥＡ（４．８ｍＬ、２８ｍ

ｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）で精製して、それぞれ表題生成物４０８ａ、４０８ｂ、４０８ｃ、４０８ｄ、４０８ｅまたは４０８ｆを得た。４０８ａ：９．２６ｇ、収率８３％、MS ESI m/z 計算値 C76H124N10O24S [M+H]+: 1593.85, 測定値: 1594.06; 408b: 9.32 g, 86% 収率, MS ESI m/z 計算値 C74H120N10O23S [M+H]+: 1549.82, 測定値: 1549.74; 408c: 8.76 g, 84% 収率, MS ESI m/z 計算値 C71H114N10O22S [M+H]+: 1491.78, 測定値: 1491.87; 408d: 8.49 g, 79% 収率, MS ESI m/z 計算値 C73H118N10O23S [M+H]+: 1535.81, 測定値: 1535.93; 408e: 8.73 g, 78% 収率, MS ESI m/z 計算値 C75H122N10O24S [M+H]+: 1579.84, 測定値: 1579.92; 408f: 8.27 g, 80% 収率, MS ESI m/z 計算値 C70H112N10O22S [M+H]+: 1477.77 測定値: 1476.82。

【１２１６】

実施例４４５；化合物４０９ａ／ｂ／ｃの合成

【化５０４】



409a: $R_2 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
409b: $R_2 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$
409c: $R_2 = (CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$

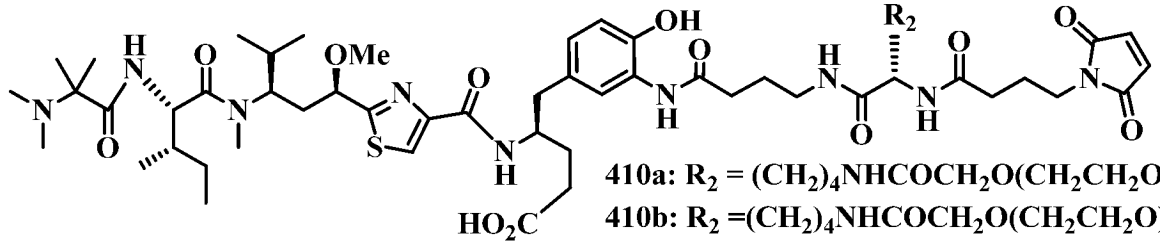
【１２１７】

Ｂｏｃ保護アミン（５．０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液をＴＦＡ（５ｍＬ）で室温で２時間処理し、次いで濃縮し、トルエンと共蒸発させて粗生成物４０９ａ、４０９ｂまたは４０９ｃを得て、次の工程で直接使用した。

【１２１８】

実施例４４６；化合物４１０ａ／ｂ／ｃの合成

【化５０５】



410a: $R_2 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$
410b: $R_2 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
410c: $R_2 = (CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$

【１２１９】

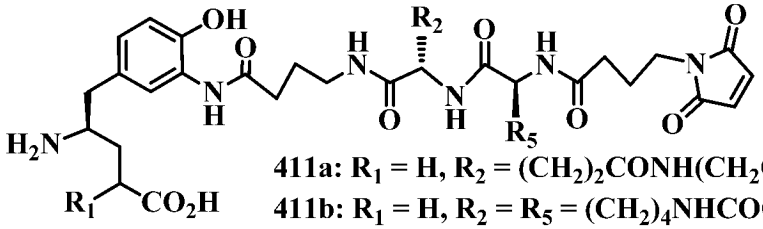
化合物４０９ａ、４０９ｂまたは４０９ｃ（１．０ｍｍｏｌ）およびペルフルオロフェニル２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－4,7-ジオキソ-12-オキサ-2,5,8-トリアザトリデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボキシレート（4.98g、1.2mmol)をDMF(10mL)に溶解し、次いで、ＤＩＰＥＡ（０．８６ｍＬ、５．０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）で精製して、それぞれ表題生成物４１０ａ、４１０ｂまたは４１０ｃを得た。410a: 1.25 g, 82% 収率, MS ESI m/z 計算値 C73H

120N10O22S [M+H]+: 1521.83, 測定値: 1522.54; 410b: 1.38 g, 88% 収率, MS ESI m/z 計算値 C75H124N10O23S [M+H]+: 1565.86, 測定値: 1566.58; 410c: 1.20 g, 83% 収率, MS ESI m/z 計算値 C69H112N10O21S [M+H]+: 1449.77 測定値: 1449.45。

【１２２０】

実施例４４７；化合物４１１ａ／ｂ／ｃ／ｄ／ｅ／ｆの合成

【化５０６】



411a: R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$, R_5= H
411b: R_1 = H, R_2 = R_5 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
411c: R_1 = (S)-Me, R_2 = R_5 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$
411d: R_1 = H, R_5 =$(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, R_2= H
411e: R_1 = (S)-Me, R_2 =$(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, R_5= H
411f: R_1 = (S)-Me, R_5 =$(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, R_2= H

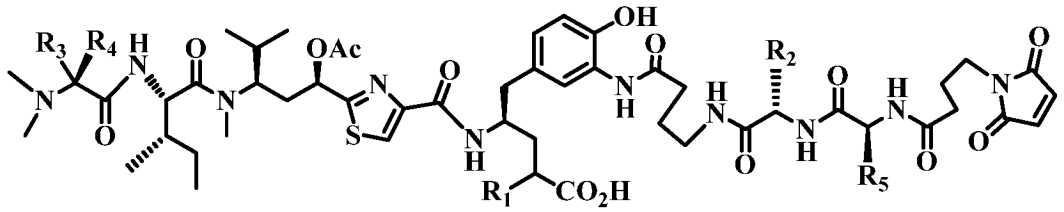
【１２２１】

Ｂｏｃ保護アミン（７．０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液をＴＦＡ（５ｍＬ）で室温で０．５時間処理し、次いで濃縮し、トルエンと共蒸発させて、粗生成物４１１ａ、４１１ｂ、４１１ｃ、４１１ｄ、４１１ｅまたは４１１ｆをそれぞれ得て、これらは次の工程で直接使用した。

【１２２２】

実施例４４８：化合物４１２ａ／４１２ｂ／４１２ｃ／４１２ｄ／４１２ｅ／４１２ｆの合成

【化５０７】



412a: R_3 = H, R_4= $(CH_3)_2CH$, R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$, R_5 = H;
412b: R_3 = R_4 = CH_3, R_1 = H, R_2 = R_5 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$;
412c: R_3 = R_4 = CH_3, R_1 = (S)-Me, R_2 = R_5 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$;
412d: R_3 = H, R_4= $(CH_3)_2CH$, R_1 = H, R_5 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, R_2= H;
412e: R_3 = R_4 = CH_3, R_1 = (S)-Me, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, R_5= H;
412f: R_3 = R_4 = CH_3, R_1 = (S)-Me, R_5 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, R_2= H;

【１２２３】

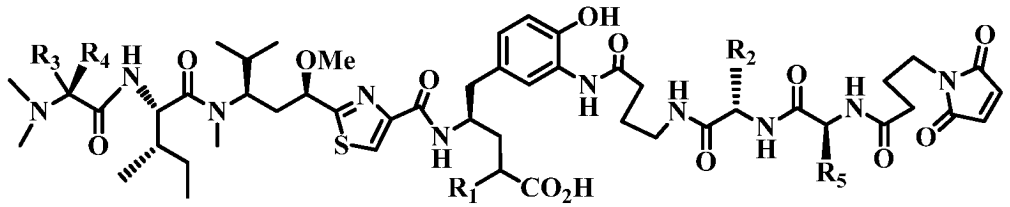
それぞれ化合物４１１ａ、４１１ｂ、４１１ｃ、４１１ｄ、４１１ｅ、又は４１１ｆ（１．０ｍｍｏｌ）と、ペルフルオロフェニル　２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート又はペルフルオロフェニル　２－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－２，８－ジメ

チル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（１．２ｍｍｏｌ）とを、ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解した。次いで、ＤＩＰＥＡ（０．８６ｍＬ、５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（C_{18}カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／H_2O）で精製して、それぞれ生成物４１２ａ、４１２ｂ、４１２ｃ、４１２ｄ、４１２ｅ、又は４１２ｆを得た。412a: 1.27 g, 82% 収率, MS ESI m/z 計算値 $C_{73}H_{117}N_{11}O_{23}S$ [M+H]$^+$: 1548.80 測定値: 1549.35; 412b: 1.68 g, 78% 収率, MS ESI m/z 計算値 $C_{102}H_{174}N_{12}O_{36}S$ [M+H]$^+$: 2176.19 測定値: 2177.95; 412c: 1.61 g, 77% 収率, MS ESI m/z 計算値 $C_{99}H_{169}N_{12}O_{34}S$ [M+H]$^+$: 2102.16 測定値: 2104.15; 412d: 1.17 g, 73% 収率, MS ESI m/z 計算値 $C_{76}H_{124}N_{11}O_{24}S$ [M+H]$^+$: 1606.85 測定値: 1607.95; 412e: 1.20 g, 75% 収率, MS ESI m/z 計算値 $C_{76}H_{124}N_{11}O_{24}S$ [M+H]$^+$: 1606.85 測定値: 1607.70; 412f: 1.19 g, 74% 収率, MS ESI m/z 計算値 $C_{76}H_{124}N_{11}O_{24}S$ [M+H]$^+$: 1606.85 測定値: 1607.90

【１２２４】

実施例４４９；化合物４１３ａ／ｂ／ｃ／ｄの合成

【化５０８】



413a: R_3 = H, R_4= $(CH_3)_2CH$, R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$, R_5 = H;
413b: R_3 = R_4 = CH_3, R_1 = H, R_2 = R_5 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$;
413c: R_3 = R_4 = CH_3, R_1 = (S)-Me, R_2 = R_5 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$;
413d: R_3 = H, R_4= $(CH_3)_2CH$, R_1 = H, R_5 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, R_2= H;
413e: R_3 = R_4 = CH_3, R_1 = (S)-Me, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, R_5= H;
413f: R_3 = R_4 = CH_3, R_1 = (S)-Me, R_5 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, R_2= H;

【１２２５】

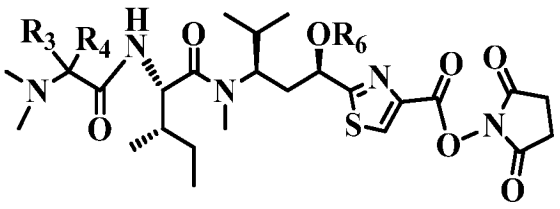
それぞれ化合物４１１ａ、４１１ｂ、４１１ｃ、４１１ｄ、４１１ｅ、又は４１１ｆ（１．０ｍｍｏｌ）と、ペルフルオロフェニル ２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７－ジオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート又はペルフルオロフェニル ２－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－２，８－ジメチル－４，７－ジオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（１．１５ｍｍｏｌ）とを、ＤＭＦ（２０ｍＬ）に溶解した。次いで、ＤＩＰＥＡ（４．８ｍＬ、２８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（C_{18}カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／H_2O）で精製して、それぞれ生成物４１３ａ、４１３ｂ、４１３ｃ、４１３ｄ、４１３ｅ、又は４１３ｆを得た。 413a: 1.20 g, 78% 収率, MS ESI m/z 計算値 $C_{72}H_{117}N_{11}O_{22}S$ [M+H]$^+$: 1520.80 測定値: 1521.65; 412b: 1.33 g, 62% 収率, MS ESI m/z 計算値 $C_{101}H_{174}N_{12}O_{35}S$ [M+H]$^+$: 2148.19 測定値: 2149.95; 412c: 1.55 g, 74% 収率, MS ESI m/z 計算値 $C_{98}H_{169}N_{12}O_{33}S$ [M+H]$^+$: 2074.16 測定値: 2075.15; 412d: 1.14 g, 72% 収率, MS ESI m/z 計算値 $C_{75}H_{124}N_{11}O_{23}S$ [M+H]$^+$: 1578.85 測定値: 1579.90; 412e: 1.18 g, 75% 収率, MS ESI m/z 計算値 $C_{75}H_{124}N_{11}O_{23}S$ [M+H]+: 1578.85 測定値: 15

79.55; 412f: 1.16 g, 73% 収率, MS ESI m/z 計算値 $C_{75}H_{124}N_{11}O_{23}S$ [M+H]$^+$: 1578.85 測定値: 1579.75。

【１２２６】

実施例４５０；化合物４１４ａ／ｂ／ｃ／ｄの合成

【化５０９】



414a: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Ac
414b: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Me
414c: R_3 = H, $R_4 = (CH_3)_2CH$, R_6 = Ac
414d: R_3 = H, $R_4 = (CH_3)_2CH$, R_6 = Me

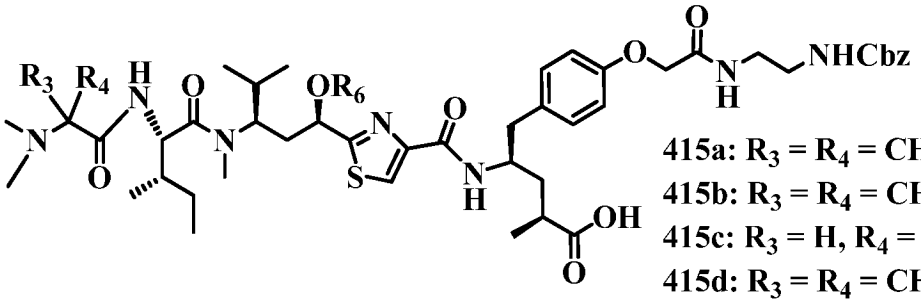
【１２２７】

酸（１０．０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３０ｍＬ）溶液に、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（１．３８ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ・ＨＣｌ（２．３０ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（５０％～８０％　ＰＥ／ＥｔＯＡｃ）で精製して、それぞれ表題化合物４１４ａ、４１４ｂ、４１４ｃ、又は４１４ｄを得た。414a: 5.47 g, 88% 収率, ESI MS m/z 計算値 $C_{29}H_{45}N_5O_8S$ [M+H]$^+$ 624.28, 測定値 624.58; 414b: 4.87 g, 82% 収率, ESI MS m/z 計算値 $C_{28}H_{45}N_5O_7S$ [M+H]$^+$ 596.29, 測定値 596.25; 414c: 5.41 g, 85% 収率, ESI MS m/z 計算値 $C_{30}H_{47}N_5O_8S$ [M+H]$^+$ 638.30, 測定値 638.85; 414d: 5.17 g, 85% 収率, ESI MS m/z 計算値 $C_{29}H_{47}N_5O_7S$ [M+H]$^+$ 610.30, 測定値 610.56。

【１２２８】

実施例４５１；化合物４１５ａ／ｂ／ｃ／ｄの合成

【化５１０】



415a: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Ac
415b: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Me
415c: R_3 = H, $R_4 = (CH_3)_2CH$, R_6 = Ac
415d: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Me

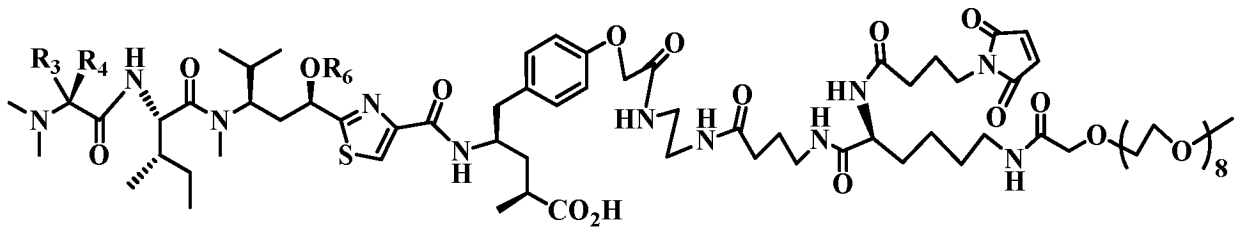
【１２２９】

(2S,4R)-4-アミノ-5-(4-(2-((2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)エチル)アミノ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-2-メチルペンタン酸（４５７ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）および化合物４１４ａ、４１４ｂ、４１４ｃまたは４１４ｄ（１．０ｍｍｏｌ）の混合物をそれぞれ０．１Ｍ　ＮａＨ２ＰＯ４（１０ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中、室温で一晩撹拌し、次いで濃縮し、ＳｉＯ２カラムクロマトグラフィー（５％～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製し、それぞれ表題化合物４１５ａ、４１５ｂ、４１５ｃまたは４１５ｄを得た。415a: 733 mg, 76% 収率, ESI MS m/z 計算値 C49H72N7O11S [M+H]+ 966.50, 測定値 966.50. 415b: 685 mg, 73% 収率, ESI MS m/z 計算値 C48H72N7O10S [M+H]+ 938.50, 測定値 938.50; 415c: 713 mg, 72% 収率, ESI MS m/z 計算値 C50H74N7O11S [M+H]+ 980.51, 測定値 980.55; 415d: 667 mg, 70% 収率, ESI MS m/z 計算値 C49H74N7O10S [M+H]+ 952.52, 測定値 952.55。

【１２３０】

実施例４５２；化合物４１６ａ／４１６ｂ／４１６ｃ／４１６ｄの合成

【化５１１】



416a: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Ac; 416b: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Me
416c: R_3 = H, $R_4 = (CH_3)_2CH$, R_6 = Ac; 416d: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Me

【１２３１】

化合物４１５ａ、４１５ｂ、４１５ｃまたは４１５ｄ（０．２０ｍｍｏｌ）をそれぞれメタノール（２０ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ／Ｃ触媒（１０重量％、２０ｍｇ）を用いて室温で４時間水素化した（１気圧のＨ２）。触媒を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して、アミノ中間体化合物(収率97％～102％)を褐色泡状固体として得、これをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。

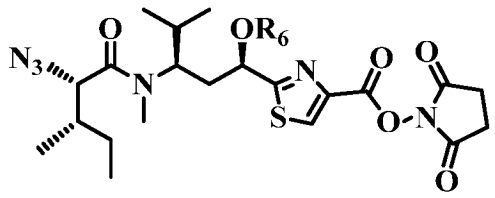
【１２３２】

調製したアミノ化合物とペンタフルオロフェニルエステル（０．２３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）混合物にＥｔ３Ｎ（０．１７ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で６時間撹拌し、高真空下で濃縮し、少量の水に溶解し、次いで分取ＨＰＬＣ（Ｃ－１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製した。生成物を含む画分を合わせ、濃縮し、凍結乾燥して、それぞれ表題化合物416a、416b、416cまたは416dを得た。416a: 197 mg, 61% 収率 (two steps), ESI MS m/z 計算値 C77H126N11O24S [M+H]+ 1620.8699, 測定値 1620.8810; 416b: 189 mg, 59% 収率 (two steps), ESI MS m/z 計算値 C76H126N11O23S [M+H]+ 1592.8750, 測定値 1592.8845; 416c: 209.1 mg, 64% 収率, ESI MS m/z 計算値 C78H128N11O24S [M+H]+ 1634.8855, 測定値 1634.8980; 416d: 196 mg, 61% 収率 (two steps), ESI MS m/z 計算値 C77H128N11O23S [M+H]+ 1606.8906, 測定値 1606.9035。

【１２３３】

実施例４５３；化合物４１７ａ／ｂの合成

【化５１２】



417a: R_6 = Ac
417b: R6 = Me

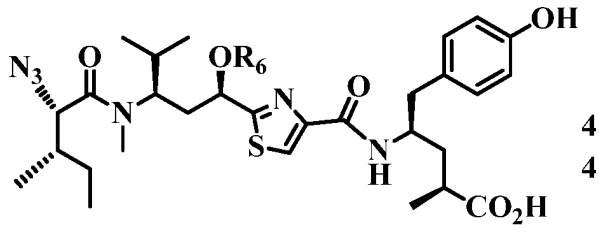
【１２３４】

酸（１０．０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４０ｍＬ）溶液に、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（１．３８ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）およびＥＤＣ・ＨＣｌ（２．３０ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(50％～80％ EtOAc/PE)で精製して、表題化合物417aまたは417bを得た。417a: 4.60 g, 86% 収率, ESI MS m/z 計算値 C23H32N6O7S [M+H]+ 537.19, 測定値 537.88; 417b: 4.56 g, 90% 収率, ESI MS m/z 計算値 C22H32N6O6S [M+H]+ 509.19, 測定値 509.56。

【１２３５】

実施例４５４；化合物４１８ａ／ｂの合成

【化５１３】



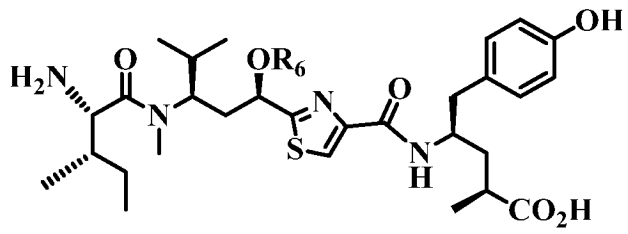
【１２３６】

(2S,4R)-4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルペンタン酸（1.78 g、8.0 mmol)および化合物417aまたは417b (8.0 mmol)の0.1 M NaH 2 PO 4 (10 mL)およびEtOH (10 mL)中の混合物を室温で一晩撹拌し、次いで濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ、０～５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）を用いて、カラムクロマトグラフィー(50%)により精製した。表題化合物４１８ａまたは４１８ｂを得た。４１８ａ：４．１３ｇ、収率８０％、ESI MS m/z 計算値 C31H44N6O7S [M+H]+ 645.30, 測定値 645.96; 418b: 4.34 g, 88% 収率, ESI MS m/z 計算値 C30H44N6O6S [M+H]+ 617.30, 測定値 617.52。

【１２３７】

実施例４５５；化合物４１９ａ／ｂの合成

【化５１４】



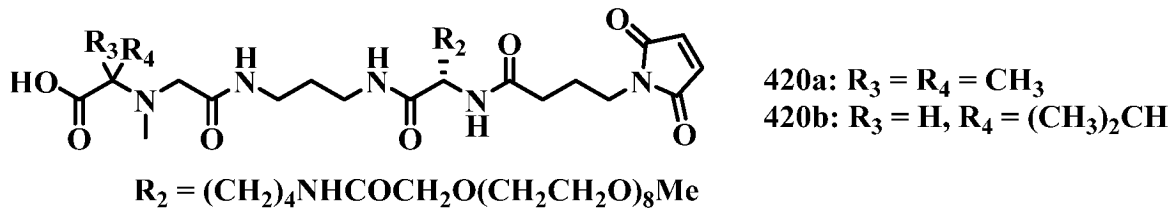
【１２３８】

化合物４１８ａまたは４１８ｂ（６．０ｍｏｌ）をメタノール（１０ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ／Ｃ（１０ｍｇ、５ｗｔ％）を加え、混合物を水素バルーン（１ａｔｍ、Ｈ２）下で一晩撹拌し、次いで濾過した。濾液を濃縮して表題生成物を得た（収率１００％と仮定）。次の工程で使用するためにさらなる精製は必要なかった。

【１２３９】

実施例４５６；化合物４２０ａ／ｂの合成

【化５１５】



【１２４０】

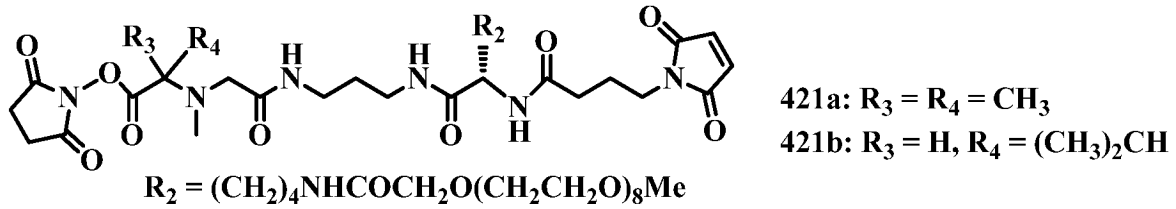
化合物(S)-N-(6-((3-アミノプロピル)アミノ)-5-(4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタンアミド-6-オキソヘキシル)-2,5,8,11,14,17,20,23,26-ノナオキサオクタコサン-28-アミド (15.8 g、20 mmol)、3,3,4-トリメチルモルホリ

ン-2,6-ジオン または3-イソプロピル-4-メチルモルホリン-2,6-ジオン（25mmol)のTHF(100mL)溶液を2.0時間還流し、室温に冷却し、濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製して、表題化合物４２０ａまたは４２０ｂを得た。４２０ａ：９．４８ｇ、収率５０％、ESI MS m/z 計算値 C43H76N6O17 [M+H]+ 949.53, 測定値 949.89; 420b: 11.8 g, 62% 収率, ESI MS m/z 計算値 C44H78N6O17 [M+H]+ 963.54, 測定値 963.52。

【１２４１】

実施例４５７；化合物４２１ａ／ｂの合成

【化５１６】



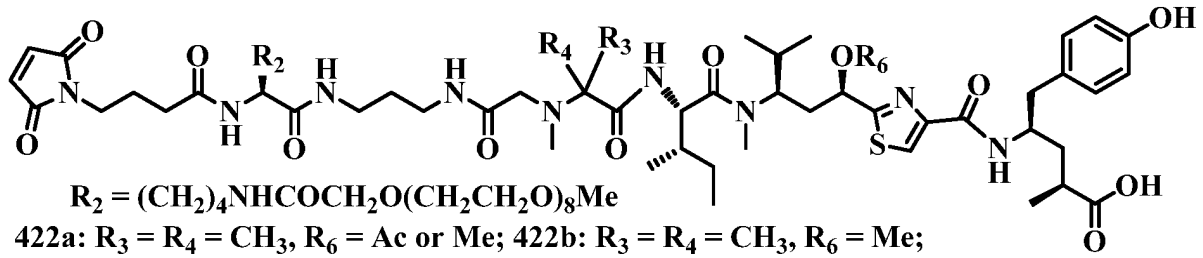
【１２４２】

４２０ａまたは４２０ｂ（１０．０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４０ｍＬ）溶液に、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（１．３８ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）およびＥＤＣ・ＨＣｌ（２．３０ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(50%～80% EtOAc/PE)で精製して、表題化合物421aまたは421bを得た。421a: 9.31 g, 89% 収率, ESI MS m/z 計算値 C47H79N7O19 [M+H]+ 1046.54, 測定値 1046.98; 421b: 9.33 g, 88% 収率, ESI MS m/z 計算値 C48H81N7O19 [M+H]+ 1060.56, 測定値 1060.48。

【１２４３】

実施例４５８；化合物４２２ａ／ｂ／ｃ／ｄの合成

【化５１７】



【１２４４】

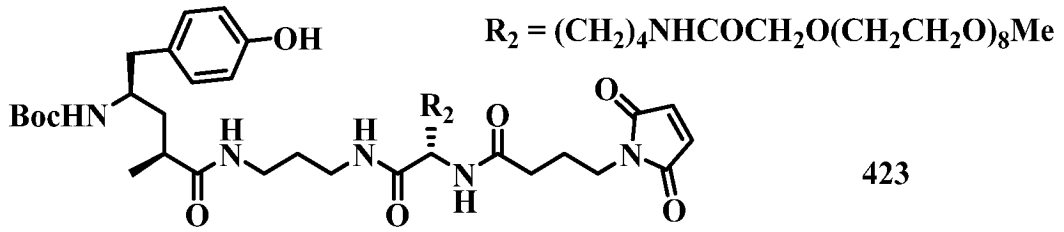
０．１Ｍ ＮａＨ２ＰＯ４（１．０ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１．０ｍＬ）中の化合物４２１ａまたは４２１ｂ（１．００ｍｍｏｌ）と化合物４１９ａ（０．５０ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）または４１９ｂ（０．４７ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）の混合物を０℃で撹拌した。室温で一晩放置し、次いで濃縮し、水に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製して、表題化合物４２２ａ、４２２ｂ、４２２ｃまたは４２２ｄを得た。４２２ａ（Ｒ６ ＝Ａｃ）：１．０５ｇ、収率８５％、ESI MS m/z 計算値 C74H120N10O23S [M+H]+ 1549.82, 測定値 1551.33; 422b (R6 = Me): 1.02 g, 収率82%, ESI MS m/z 計算値 C73H120N10O22S [M+H]+ 1521.83, 測定値 1522.33; 422c (R6 = Ac): 0.94 g, 収率75%, ESI MS m/z 計算値 C75H122N10O23S [M+H]+ 1562.84, 測定値 1562.88; 422d (R6 = Me): 0.76 g, 収率62%, ESI MS m/z 計算値 C74H122N10O22S [M+H]+ 1534.8

5，測定値 1536.88。

【１２４５】

実施例４５９；ｔｅｒｔ－ブチル（（３４Ｓ，４２Ｓ，４４Ｒ）－３４－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－４５－（４）－ヒドロキシフェニル）－４２－メチル－２８，３５，４１－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９，３６，４０－トリアザペンテートトラコンタン－４４－イル）カルバメート（４２３）の合成

【化５１８】



$R_2 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$

423

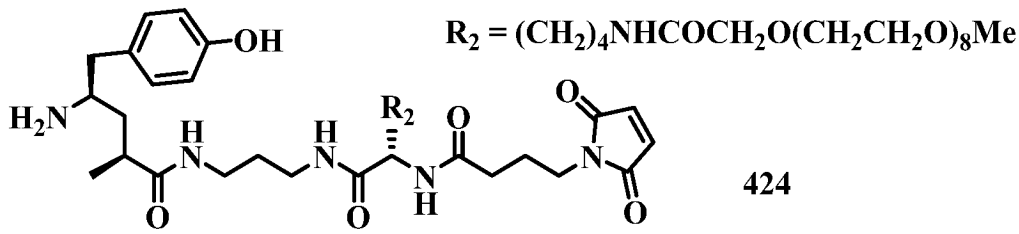
【１２４６】

（Ｓ）－Ｎ－（６－（（３－アミノプロピル）アミノ）－５－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－６－オキソヘキシル）－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサオクタコサン－２８－アミド（７．９１ｇ／、１０．０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／ＤＣＭ溶液（４０／４０ｍＬ）に、（２Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（３．８８ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ・ＨＣｌ（２．３０ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（５０％～８０％　ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）で精製して、表題化合物を得た（６．９０ｇ、収率６３％）。ESI MS m/z 計算値 $C_{53}H_{88}N_6O_{18}[M+H]^+$ 1097.62，測定値 1098.52。

【１２４７】

実施例４６０；Ｎ－（（Ｓ）－６－（（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－アミノ－５－（４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン－アミド）プロピル）アミノ）－５－（４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ブタンアミド）－６－オキソヘキシル）－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサオクタコサン－２８－アミド（４２４）の合成

【化５１９】



$R_2 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$

424

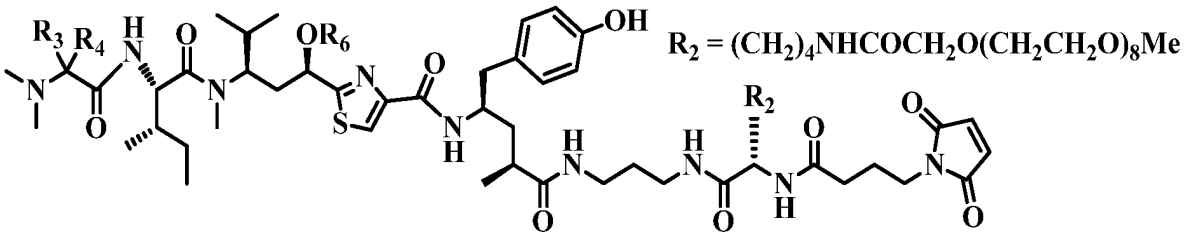
【１２４８】

化合物４２３（０．８８ｇ、０．８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．５ｍＬ）中溶液をＴＦＡ（２．５ｍＬ）で室温で２時間処理し、次いで濃縮し、トルエンと共蒸発させて、粗生成物４２４を得て（収率１００％と仮定）、次のステップで直接使用した。

【１２４９】

実施例４６１；化合物４２５ａ／ｂ／ｃ／ｄの合成

【化５２０】



425a: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Ac; 425b: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Me;
425c: R_3 = H, $R_4 = (CH_3)_2CH$, R_6 = Ac; 425d: R_3 = H, $R_4 = (CH_3)_2CH$, R_6 = Me

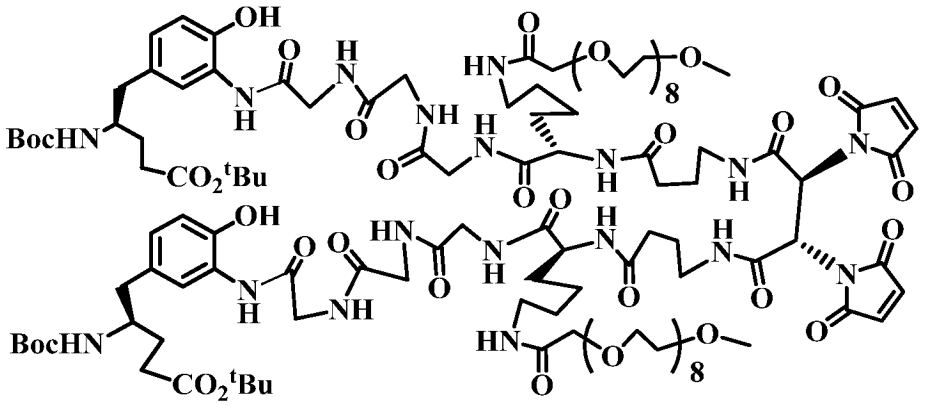
【１２５０】

０．１Ｍ　ＮａＨ２ＰＯ４（２．５ｍＬ）およびＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の化合物４１４ａ、４１４ｂ、４１４ｃまたは４１４ｄ（１．０ｍｍｏｌ）および化合物４２４（０．８０ｇ、０．８ｍｍｏｌ）の混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、濃縮し、水に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ）によって精製して、表題化合物４２５ａ、４２５ｂ、４２５ｃまたは４２５ｄを得た。425a: 1.02 g, 収率85%, ESI MS m/z 計算値 C73H120N10O21S [M+H]+ 1505.84, 測定値 1506.62; 425b: 0.93 g, 収率79%, ESI MS m/z 計算値 C72H120N10O20S [M+H]+ 1477.84, 測定値 1477.60; 425c: 0.85 g, 収率70%, ESI MS m/z 計算値 C74H122N10O21S [M+H]+ 1519.85, 測定値 1520.20; 425d: 0.85 g, 収率71%, ESI MS m/z 計算値 C73H122N10O20S [M+H]+ 1491.86, 測定値 1491.80。

【１２５１】

実施例４６２；（４Ｒ，４‘Ｒ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル　５，５’－（（（（１１Ｓ，１９Ｓ，２０Ｓ，２８Ｓ）－１９，２０－ビス（２，５－ジオキソ－２，　５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４，７，１０，１３，１８，２１，２６，２９，３２，３５－デカオキソ－１１，２８－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリアコンタン－３３－イル）－３，６，９，１２，１７，２２，２７，３０，３３，３６－デカアザオクタトリアコンタン－１，３８－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４－ヒドロキシ－３，１－フェニレン））ビス（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタン酸）（４２６）の合成

【化５２１】



426

【１２５２】

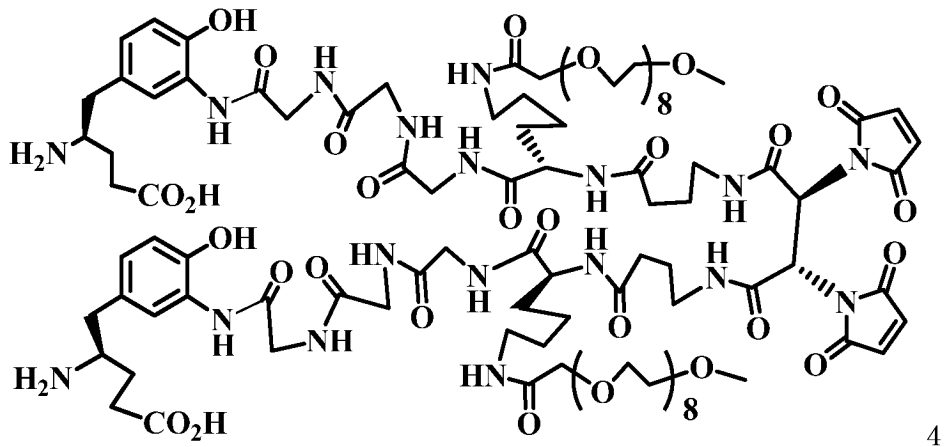
化合物２０７（１．００１ｇ、０．５２０ｍｍｏｌ）および５－（３－アミノ－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタン酸（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（０．４０１ｇ、１．０５４ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（４０ｍＬ）溶液

に、ＥＤＣ（０．７０１ｇ、３．６５１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．２０ｍＬ、１．１５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８時間撹拌し、減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中の５～１５％メタノールの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を得た（１．０３３ｇ、収率７５％）。MS ESI m/z 計算値C122H197N18O46 [M+H]+ 2650.3630, 測定値 2650.3820。

【１２５３】

実施例４６３；（４Ｒ，４’Ｒ）－５，５’－（（（（１１Ｓ，１９Ｓ，２０Ｓ，２８Ｓ）－１９，２０－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４，７，１０，１３，１８，２１，２６，２９，３２，３５－デカオキソ－１１，２８－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリトリアコンタン－３３－イル）－３，６，９，１２，１７，２２，２７，３０，３３，３６－デカアザオクタトリアコンタン－１，３８－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４－ヒドロキシ－３，１－フェニレン））ビス（４－アミノペンタン酸）（４２７）の合成

【化５２２】



427

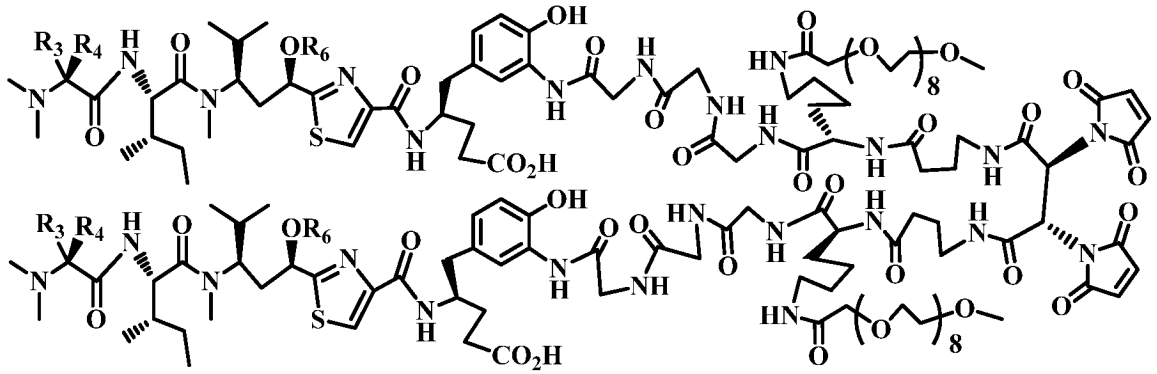
【１２５４】

化合物４２６（１．００ｇ、０．３７７ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中溶液を濃ＨＣｌ（３ｍＬ）で室温で０．５時間処理し、トルエンおよびジオキサン（１０／１０ｍｌ）で希釈し、濃縮して、表題化合物を黄色油として得た(0.891 g、収率〉100%)。ESI-MS m/z 計算値 C104H165N18O42 [M+H]+: 2338.1330, 測定値: 2318.1560; C104H166N18O42 [M+2H]2+: 1169.5704, 測定値: 1169.5785。

【１２５５】

実施例４６４；４２８ａ、４２８ｂ、４２８ｃ、及び４２８ｄの合成

【化５２３】



428a: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Ac;
428b: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Me;
428c: R_3 = H, $R_4 = (CH_3)_2CH$, R_6 = Ac;
428d: R_3 = H, $R_4 = (CH_3)_2CH$, R_6 = Me

【１２５６】

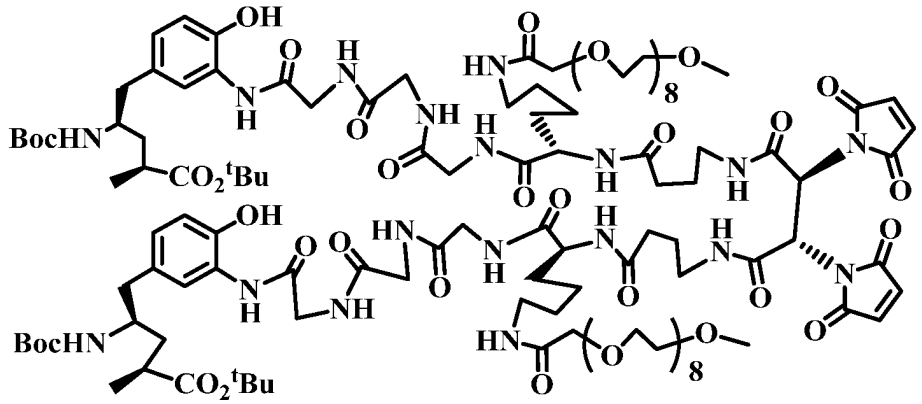
化合物４２７（２００ｍｇ、０．０８５６ｍｍｏｌ）及びペルフルオロフェニル２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ）、ペルフルオロフェニル２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７－ジオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）、ペルフルオロフェニル２－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－２，８－ジメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（１２６ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）、ペルフルオロフェニル２－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－２，８－ジメチル－４，７－ジオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（１２２ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）をそれぞれＤＭＡ（１０ｍＬ）に溶解した。次いで、ＤＩＰＥＡ（０．１ｍＬ、０．５７５ｍｍｏｌ）をそれぞれの反応物に添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、５０分間で１０～６０％ＭｅＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$、ｄ２０×２５０ｍｍ、ｖ＝１０ｍｌ／分）で精製して、表題化合物４２８ａ、４２８ｂ、４２８ｃ、及び４２８ｄを得た。428a: 192.3 mg, 収率67%, MS ESI m/z 計算値 $C_{154}H_{245}N_{26}O_{52}S_2[M+H]^+$: 3354.6768, 測定値: 3354.6915; 428b: 193.6 mg, 収率69%, MS ESI m/z 計算値 $C_{152}H_{245}N_{26}O_{50}S_2[M+H]^+$: 3298.6870, 測定値: 3298.7025; 428c: 188.6 mg, 収率65%, MS ESI m/z 計算値 $C_{156}H_{249}N_{26}O_{52}S_2[M+H]^+$: 3382.7081, 測定値: 3382.7140; 428d: 199.3 mg, 収率69%, MS ESI m/z 計算値 $C_{154}H_{249}N_{26}O_{50}S_2[M+H]^+$: 3326.7183, 測定値: 3326.7980。

【１２５７】

実施例４６５；（２Ｓ，２’Ｓ，４Ｒ，４’Ｒ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル５，５’－（（（１１Ｓ，１９Ｓ，２０Ｓ，２８Ｓ）－１９，２０－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４，７，１０，１３，１８，２１，２６，２９，３２，３５－デカオキソ－１１，２８－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリアコンタン－３３－イル）－３，６，９，１２，１７，２２，２７，３０，３３，３６－デカアザオクタトリアコンタン

－１，３８－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４－ヒドロキシ－３，１－フェニレン））ビス（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタン酸）（４２９）の合成

【化５２４】



429、

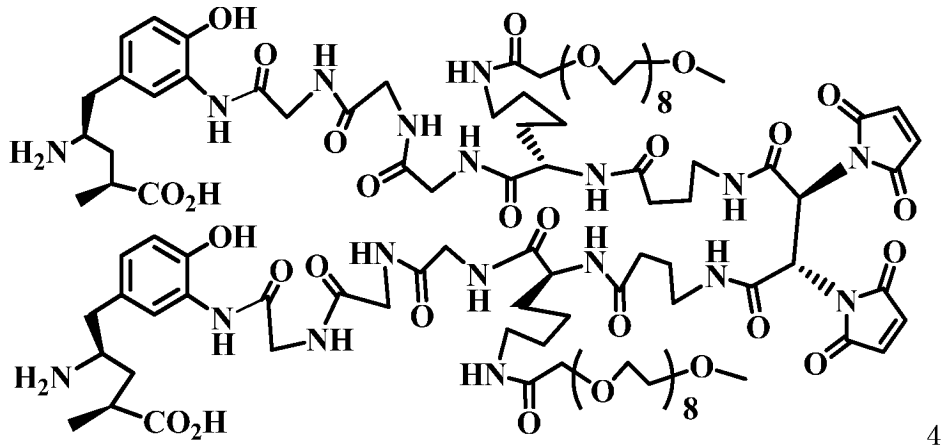
【１２５８】

化合物２０７（１．０５１ｇ、０．５４６ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－アミノ－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタノエート（０．４５１ｇ、１．１４３ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（４０ｍＬ）に、ＥＤＣ（０．８５１ｇ、４．４３２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．３０ｍＬ、１．７２５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８時間撹拌し、減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中の５～１５％メタノールの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を得た（１．１５５ｇ、収率７９％）。ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ 計算値 $C_{124}H_{201}N_{18}O_{46}$[M+H]+ 2678.3943，測定値 2678.4025。

【１２５９】

実施例４６６；（２Ｓ，２’Ｓ，４Ｒ，４’Ｒ）－５，５’－（（（（１１Ｓ，１９Ｓ，２０Ｓ，２８Ｓ）－１９，２０－ビス（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４，７，１０，１３，１８，２１，２６，２９，３２，３５－デカオキソ－１１，２８－ビス（２８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－ノナオキサ－２９－アザトリアコンタン－３３－イル）－３，６，９，１２，１７，２２，２７，３０，３３，３６－デカアザオクタトリアコンタン－１，３８－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（４－ヒドロキシ－３，１－フェニレン））ビス（４－アミノ－２－メチルペンタン酸）（４３０）の合成

【化５２５】



430、

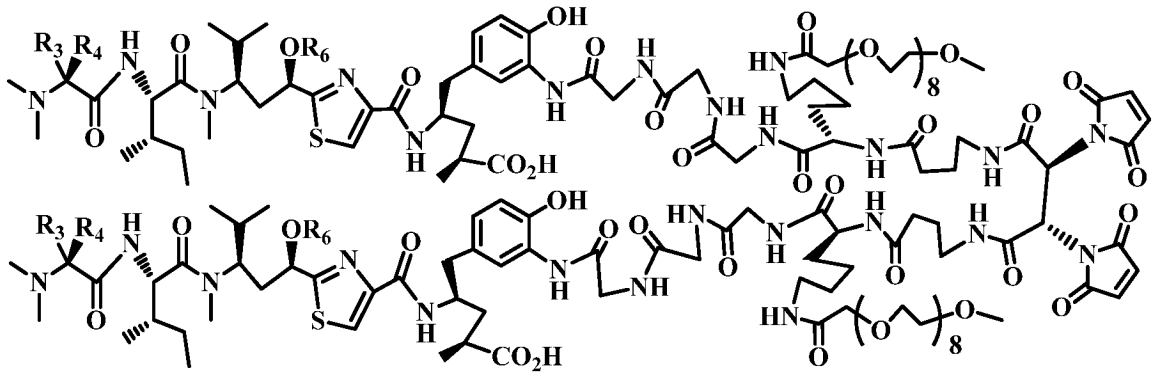
【１２６０】

化合物４２９（１．０３ｇ、０．３８４ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（１０ｍＬ）を濃ＨＣｌ（３ｍＬ）で室温で０．５時間処理し、トルエン及びジオキサン（１０／１０ｍｌ）で希釈し、濃縮して、表題化合物を黄色油として得た（０．９１１ｇ、収率＞１００％）。ESI-MS m/z 計算値 $C_{106}H_{169}N_{18}O_{42}[M+H]^+$: 2366.1642, 測定値: 2366.1795; $C_{106}H_{170}N_{18}O_{42}[M+2H]^{2+}$: 1183.5861, 測定値: 1183.5970。

【１２６１】

実施例４６７；４３１ｂ、４３１ｃ、及び４３１ｄの合成

【化５２６】



431a: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Ac;
431b: $R_3 = R_4 = CH_3$, R_6 = Me;
431c: R_3 = H, $R_4 = (CH_3)_2CH$, R_6 = Ac;
431d: R_3 = H, $R_4 = (CH_3)_2CH$, R_6 = Me

【１２６２】

化合物４２９（２１０ｍｇ、０．０８８７ｍｍｏｌ）及びペルフルオロフェニル２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（１３０ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）、ペルフルオロフェニル２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７－ジオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（１２８ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）、ペルフルオロフェニル２－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－２，８－ジメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（１３５ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ）、ペルフルオロフェニル２－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－２，８－ジメチル－４，７－ジオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（１３１ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）をそれぞれＤＭＡ（１０ｍＬ）に溶解した。次いで、ＤＩＰＥＡ（０．１ｍＬ、０．５７５ｍｍｏｌ）をそれぞれの反応物に添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、５０分間で１０～６０％ＭｅＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$、ｄ２０×２５０ｍｍ、ｖ＝１０ｍｌ／分）で精製して、表題化合物４３１ａ、４３１ｂ、４３１ｃ、及び４３１ｄを得た。431a: 210.2 mg, 収率70%, MS ESI m/z 計算値 $C_{156}H_{249}N_{26}O_{52}S_2[M+H]^+$: 3382.7081, 測定値: 3382.7210; 431b: 207.7 mg, 収率69%, MS ESI m/z 計算値 $C_{154}H_{249}N_{26}O_{50}S_2[M+H]^+$: 3326.7183, 測定値: 3326.7320; 431c: 206.3 mg, 収率68%, MS ESI m/z 計算値 $C_{158}H_{253}N_{26}O_{52}S_2[M+H]^+$: 3410.7394, 測定値: 3410.7515; 431d: 211.5 mg, 収率71%, MS ESI m/z 計算値 $C_{156}H_{253}N_{26}O_{50}S_2[M+H]^+$: 3354.7496, 測定値: 3354.7665。

【１２６３】
実施例４６８；共役反応
【１２６４】
２～８℃で、抗体を含む溶液（社内で生成したＢＣＭＡ、Ｈｅｒ２、ＥＧＦＲ、ＣＤ３３、Ｔｒｏｐ２、Ｓｔｅａｐ１、ＣＤ５６、ＰＳＭＡ、及びＨｅｒ３等、１０～３０ｍｇ／ｍＬ、２０ｍＭＰＢＳ、ｐＨ５．５～７．５）に、亜鉛アミノ錯体（１０～６０ｍＭ、使用した抗体の１．０～５．０当量）及びＴＣＥＰ（１００ｍＭ、使用した抗体の２．５～４．５当量）を順に加えた。２～８℃で１２～１６時間（一晩）インキュベートした後、ペイロード／連結体複合体（１００～２００ｍＭ、使用した抗体の２．０～８．０当量）を導入し、２～８℃でさらに２～４時間インキュベートした。インキュベート後、システイン（１００～２００ｍＭ、使用した抗体の４．０～８．０当量）を添加して、過剰なＴＣＥＰを除去し、システイン（１００～２００ｍＭ、２．０～６．０当量）を添加して、過剰なペイロードを除去し、ＥＤＴＡ（１００～２００ｍＭ、抗体の４．０～６．０当量）を添加して、亜鉛をトラップし、ＤＨＡＡ（１００～２００ｍＭ、抗体の８．０～３０．０当量）を添加して、抗体内の遊離チオール基を酸化した。反応混合物は最終的に脱塩カラム（Ｚｅｂａ　Ｓｐｉｎ　Ｄｅｓａｌｔｉｎｇ　Ｃｏｌｕｍｎｓ、４０Ｋ　ＭＷＣＯ）、ＵＦ／ＤＦ、又はイオン交換クロマトグラフィーを使用して精製され、ＨＩＣ－ＨＰＬＣ又はＨＰＬＣ－ＭＳを使用して、薬物／抗体比（ＤＡＲ）を分析した。ＨＩＣ－ＨＰＬＣの結果の例を表１及び表２に示す。
【１２６５】
実施例４６９；ＤＡＲ分析
【１２６６】
ＨＩＣ－ＨＰＬＣを使用して、ＤＡＲを分析した。ＨＰＬＣパラメーターは次のとおりである：
【数１】

HPLC	アジレント 1260					
カラム	サーモ HIC ブチル 4.6×100mm					
フェーズ A	$(NH_4)_2SO_4$ を含む PBS 緩衝液					
フェーズ B	PBS 緩衝液					
サンプル	注入量 10μL					
レート	0.8mL/分					
波長	280nm					
勾配	時間(分)	0	35	40	42	48
	フェーズ A (%)	80	0	0	80	80
	フェーズ B (%)	20	100	100	20	20

【１２６７】
表１；異なる当量の亜鉛錯体を含むＴＣＥＰを３．６当量、ｐＨ７．２、４℃で１３～１６時間の共役条件で、ＨＩＣ－ＨＰＬＣによって分析されたＢＣＭＡ－ＡＤＣ（Ｃ－４０８ｂ）の薬物分布。

【表１】

表 1

亜鉛錯体	亜鉛錯体の当量	DAR	D0	D2	D4	D6	D8
$ZnCl_2$	2.0	4.51	0.88	10.96	64.81	8.48	14.87
	2.2	4.47	0.92	11.72	64.48	8.62	14.26
Z-01	1.8	4.69	0.77	5.92	69.24	5.99	18.08
	2.0	4.59	0.23	8.02	69.77	6.25	15.74
	2.2	4.67	0.19	7.50	68.42	6.36	17.53
	2.4	4.77	0.29	6.68	66.59	7.02	19.42
Z-02	2.0	4.72	0.14	6.74	68.57	6.37	18.19
	2.2	4.72	0.18	6.99	68.09	6.25	18.49
	2.4	4.59	0.21	7.73	70.31	5.81	15.93
	2.6	4.63	0.25	7.61	69.12	6.33	16.69
Z-03	1.8	4.39	0.30	10.79	70.67	5.51	12.72
	2.0	4.36	0.38	11.63	69.85	6.04	12.11
	2.2	4.35	0.37	11.31	70.59	5.99	11.74
	2.4	4.18	0.64	15.12	68.37	6.13	9.74
Z-04	1.8	4.52	0.42	7.77	71.79	5.37	14.64
	2.0	4.47	1.17	6.80	73.44	4.69	13.90
	2.2	4.47	0.89	7.28	72.90	5.13	13.79
	2.4	4.52	0.21	7.82	72.12	5.45	14.40
Z-05	1.8	4.56	0.68	8.08	69.20	6.67	15.37
	2.0	4.54	0.66	8.21	68.76	8.12	14.25
	2.2	4.53	0.72	8.43	68.45	8.41	13.99
Z-06	2.0	4.46	0.40	8.31	72.43	5.69	13.17
	2.2	4.42	0.27	8.09	74.11	5.34	12.19
	2.4	4.37	0.59	8.02	74.73	5.44	11.22
	2.6	4.38	0.60	8.12	74.02	5.78	11.48
Z-07	2.0	4.65	0.23	7.33	69.18	6.46	16.80
	2.2	4.63	0.17	6.93	70.46	6.13	16.31
	2.4	4.57	0.63	5.73	73.04	5.61	14.99
	2.6	4.50	0.60	7.03	72.33	6.39	13.65
Z-08	2.0	4.52	1.20	6.85	71.59	5.59	14.77
	2.2	4.56	0.34	8.25	69.99	5.85	15.57
	2.4	4.49	0.76	7.40	72.34	5.39	14.12
	2.6	4.49	0.71	7.92	71.43	5.72	14.22
Z-09	2.0	4.68	0.82	6.17	68.58	6.81	17.62
	2.2	4.66	1.30	5.48	69.56	6.24	17.42
	2.4	4.65	0.22	6.88	69.97	5.84	17.10
	2.6	4.64	0.71	6.67	69.51	6.10	17.01

Z-10	2.0	4.55	0.86	7.74	70.30	5.32	15.78
	2.2	4.50	1.41	6.86	71.75	5.47	14.51
	2.4	4.41	1.08	9.08	71.30	5.46	13.08
	2.6	4.45	0.98	8.61	71.01	5.42	13.98
Z-11	2.0	4.56	0.29	7.58	70.84	6.49	14.81
	2.2	4.50	0.58	6.71	73.13	6.24	13.34
	2.4	4.48	0.14	6.19	75.46	5.86	12.35
	2.6	4.49	0.31	6.65	74.35	5.81	12.88
Z-13	1.8	4.52	0	8.37	70.66	7.47	13.50
	2.0	4.54	0	6.35	73.92	5.98	13.76
	2.2	4.44	0	7.66	74.76	5.71	11.87
	2.4	4.40	0.08	8.18	74.89	5.43	11.42
	2.6	4.42	0.10	7.99	74.52	5.67	11.72
Z-14	1.8	4.48	0	8.63	72.34	5.60	13.42
	2.0	4.45	0	7.71	74.46	5.48	12.35
	2.2	4.41	0	8.88	73.72	5.55	11.85
	2.4	4.39	0	9.35	73.64	5.40	11.62
	2'6	4.39	0.08	9.11	73.48	5.63	11.70
Z-15	1.8	4.61	0	6.62	71.87	5.69	15.82
	2.0	4.48	0.98	7.67	71.47	5.96	13.92
	2.2	4.46	0	8.44	73.09	5.36	13.11
	2.4	4.43	0	8.07	74.56	5.38	11.99
	2.6	4.45	0.11	8.11	73.98	5.48	12.32
Z-16	1.8	4.46	0	8.59	72.73	5.74	12.94
	2.0	4.41	0	9.47	72.69	5.91	11.93
	2.2	4.35	0	10.68	72.33	5.64	11.35
	2.4	4.42	0	7.70	75.35	5.88	11.07
	2.6	4.35	0.08	8.91	74.82	5.71	10.48
Z-17	1.8	4.46	0	8.44	72.72	6.03	12.81
	2.0	4.41	0	10.48	70.86	6.23	12.43
	2.2	4.44	0	8.89	72.57	6.08	12.46
	2.4	4.42	0	8.06	74.59	5.74	11.61
	2.6	4.43	0.07	8.11	73.82	5.98	12.02
Z-19	2.0	4.18	0.51	12.52	73.42	4.74	8.80
	2.2	4.20	0.52	12.92	71.90	5.29	9.37
Z-20	2.0	4.32	0.36	10.17	73.54	5.01	10.91
	2.2	4.29	0.38	10.75	73.19	5.16	10.51
Z-21	2.0	4.42	0.39	7.84	74.76	4.57	12.44
	2.2	4.33	0.40	8.34	76.09	4.68	10.49
	2.4	4.34	0.38	8.38	75.78	4.59	10.87

Z-22	2.0	4.42	0.36	9.99	71.29	5.13	13.23
	2.2	4.41	0.34	8.14	74.38	4.99	12.14
	2.4	4.40	0.41	8.49	73.82	5.07	12.21
Z-23	2.0	4.49	0.16	8.10	72.55	5.27	13.92
	2.2	4.41	0.15	8.42	74.25	5.02	12.16
	2.4	4.42	0.21	8.40	73.79	5.11	12.49
Z-25	2.2	4.26	0.54	11.43	72.87	5.03	10.13
Z-26	2.0	4.48	0.41	9.25	70.44	5.65	14.25
	2.2	4.29	0.43	10.32	73.86	4.86	10.53
	2.4	4.32	0.62	10.01	73.11	4.92	11.34
Z-27	2	4.39	0.36	8.62	74.18	4.96	11.88
	2.2	4.37	0.32	9.26	73.80	5.07	11.55
	2.4	4.36	0.41	9.41	73.53	5.05	11.60
Z-28	2.0	4.39	0.36	8.02	75.08	4.96	11.59
	2.2	4.31	0.43	9.24	75.20	4.57	10.56
	2.4	4.32	0.47	9.01	74.90	5.09	10.53
Z-29	2.0	4.08	6.50	8.07	70.53	4.50	10.40
	2.2	4.04	6.93	8.14	70.70	4.34	9.89
	2.4	4.07	6.41	8.49	70.11	4.77	10.22
Z-31	1.5	4.94	0	1.75	69.81	8.26	20.19
	1.8	4.89	0	1.53	71.70	7.61	19.16
	2.0	4.87	0	1.45	72.38	7.18	18.99
	2.2	4.78	0	2.65	73.24	6.64	17.47
	2.4	4.83	0	1.56	73.46	6.98	18.01
	2.6	4.82	0	1.83	73.18	6.82	18.17
Z-32	1.5	4.85	0	1.49	72.98	7.00	18.52
	1.8	4.80	0	1.42	74.04	7.53	17.01
	2.2	4.71	0	1.32	77.34	5.98	15.36
	2.4	4.65	0	1.66	78.21	5.91	14.22
	2.6	4.69	0	2.07	76.60	5.95	15.37
Z-33	1.5	4.9	0	1.59	69.64	10.82	17.95
	2.0	4.93	0	1.90	68.33	11.12	18.65
	2.2	4.96	0	1.27	67.92	12.14	18.67
	2.4	5.04	0	0.90	66.62	11.78	20.70
	2.6	5.08	0	0.86	65.16	12.90	21.08

【１２６８】

表２；３．０～４．０当量のＴＣＥＰ、２．２又は２．４当量のＺ－１１、Ｚ－１６、Ｚ－２１、Ｚ－２８、及びＺ－３２、６．０当量の化合物４０８ｂ、ｐＨ７．０、４℃で１５時間の共役条件で、ＨＩＣ－ＨＰＬＣによって分析されたＢＣＭＡ－ＡＤＣ（Ｃ－４０８ｂ）の薬物分布。

【表２】

表２

亜鉛アミノ錯体	錯体の当量	TCEP の当量	DAR	D0	D2	D4	D6	D8
Z-11	2.2	3.0	3.8	1.10	17.37	73.57	5.39	2.57
Z-11	2.2	3.2	3.9	1.04	13.1	77.47	5.37	3.02
Z-11	2.2	3.4	4.0	0.04	10.84	79.51	5.78	3.83
Z-11	2.2	3.6	4.2	0.03	7.03	80.43	6.05	6.46
Z-11	2.2	3.8	4.4	0.09	4.32	80.82	5.24	9.53
Z-11	2.2	4.0	4.4	0.02	3.57	80.57	4.92	10.92
Z-11	2.4	3.0	4.0	0.32	12.88	77.57	5.21	4.02
Z-11	2.4	3.2	4.0	0.22	10.40	79.57	5.20	4.61
Z-11	2.4	3.4	4.2	0.10	7.59	80.81	5.48	6.02
Z-11	2.4	3.6	4.1	0.21	8.06	81.08	5.04	5.61
Z-11	2.4	3.8	4.3	0.19	5.87	80.63	6.14	7.17
Z-11	2.4	4.0	4.3	0.29	6.39	79.98	4.16	9.18
Z-16	2.4	3.2	3.9	1.50	14.46	75.54	4.50	4.00
Z-16	2.4	3.4	4.0	0.08	11.71	78.57	5.38	4.26
Z-16	2.4	3.6	4.0	0.35	11.53	77.7	6.13	4.29
Z-16	2.4	3.8	4.1	0.14	10.32	77.58	6.05	6.91
Z-21	2.4	3.2	4.0	0.10	10.58	78.97	6.34	4.01
Z-21	2.4	3.4	4.1	0.15	8.48	80.46	5.87	5.04
Z-21	2.4	3.6	4.3	0.08	5.15	81.05	4.68	9.04
Z-21	2.4	3.8	4.3	0.15	5.22	80.84	4.62	9.17
Z-28	2.4	3.0	4.0	0.34	11.32	79.74	4.56	4.04
Z-28	2.4	3.2	4.1	0.19	9.2	81.12	4.75	4.74
Z-28	2.4	3.4	4.2	0.02	6.78	83.15	4.68	5.37
Z-28	2.4	3.6	4.3	0.29	4.58	81.82	4.27	9.04
Z-28	2.4	3.8	4.4	0.07	4.15	80.94	4.23	10.61
Z-28	2.4	4.0	4.4	0.03	4.99	80.03	4.16	10.79
Z-32	2.4	3.0	4.0	0.34	11.32	79.74	4.56	4.04
Z-32	2.4	3.2	4.1	0.16	9.01	81.11	5.71	4.01
Z-32	2.4	3.4	4.2	0.12	6.68	82.17	5.18	5.85
Z-32	2.4	3.6	4.3	0.19	4.63	81.82	4.29	9.07
Z-32	2.4	3.8	4.4	0.07	4.15	80.94	4.22	10.62
Z-32	2.4	4.0	4.4	0.03	4.99	80.03	4.17	10.78

【１２６９】

実施例４７０；共役体の製剤の一般的な調製。

４ｍＬの滅菌水中、２４０ｍｇのスクロース、０．８ｍｇのポリソルベート－８０、及び２４ｍｇのクエン酸ナトリウムを含む１０ｍＬのホウケイ酸バイアル中の８０ｍｇの各共役体（ＢＣＭＡ、Ｈｅｒ２、ＥＧＦＲ、ＣＤ３３、Ｔｒｏｐ２、Ｓｔｅａｐ１、ＣＤ５６、ＰＳＭＡ、及びＨｅｒ３の抗体を含む）：Ｃ－００９、Ｃ－０２０、Ｃ－０２５、Ｃ－０２７、Ｃ－０３１、Ｃ－０３７、Ｃ－０３８、Ｃ－０３９、Ｃ－０４３、Ｃ－０４６、Ｃ－０５２、Ｃ－０５６、Ｃ－０５９、Ｃ－０６３、Ｃ－０６６、Ｃ－０７１、Ｃ－０７９、Ｃ－０８４、Ｃ－０８７、Ｃ－０９３、Ｃ－０９６、Ｃ－１０２、Ｃ－１０９、Ｃ－１１１、Ｃ－１１８、Ｃ－１２３、Ｃ－１３３、Ｃ－１４３、Ｃ－１５５、Ｃ－１６８、Ｃ－１７２、Ｃ－１８２、Ｃ－１８６、Ｃ－１９８、Ｃ－２０３、Ｃ－２０８、Ｃ－２

１４、Ｃ－２１５、Ｃ－２１６、Ｃ－２１７、Ｃ－２１８、Ｃ－２２６、Ｃ－２２７、Ｃ－２３１、Ｃ－２３７、Ｃ－２４９、Ｃ－２５９、Ｃ－２６０、Ｃ－２６１、Ｃ－３２５、Ｃ－３２６、Ｃ－３２７、Ｃ－３２８、Ｃ－３２９、Ｃ－３３０、Ｃ３３１、Ｃ－３３２、Ｃ－３３３、Ｃ－３３４、Ｃ－３３５、Ｃ－３５３、Ｃ－３６３、Ｃ－３７１、Ｃ－３７８、Ｃ－３７９、Ｃ－３８０、Ｃ－３８１、Ｃ－３８４、Ｃ－３８５、Ｃ－３８６、Ｃ－３８７、Ｃ－３９７、Ｃ－４００、Ｃ－４０３ａ、Ｃ－４０３ｂ、Ｃ－４０６、Ｃ－４０８ａ、Ｃ－４０８ｂ、Ｃ－４０８ｃ、Ｃ－４０８ｄ、Ｃ－４０８ｅ、Ｃ－４０８ｆ、Ｃ－４１０ａ、Ｃ－４１０ｂ、Ｃ－４１０ｃ、Ｃ－４１２ａ、Ｃ－４１２ｂ、Ｃ－４１２ｃ、Ｃ－４１２ｄ、Ｃ－４１２ｅ、Ｃ－４１２ｆ、Ｃ－４１３ａ、Ｃ－４１３ｂ、Ｃ－４１３ｃ、Ｃ－４１３ｄ、Ｃ－４１３ｅ、Ｃ－４１３ｆ、Ｃ－４１６ａ、Ｃ－４１６ｂ、Ｃ－４１６ｃ、Ｃ－４１６ｄ、Ｃ－４２２ａ、Ｃ－４２２ｂ、Ｃ－４２２ｃ、Ｃ－４２２ｄ、Ｃ－４２５ａ、Ｃ－４２５ｂ、Ｃ－４２５ｃ、Ｃ－４２５ｄ、Ｃ－４２８ａ、Ｃ－４２８ｂ、Ｃ－４２８ｃ、Ｃ－４２８ｄ、Ｃ－４３１ａ、Ｃ－４３１ｂ、Ｃ－４３１ｃ、Ｃ－４３１ｄの液体製剤を、クエン酸を用いてｐＨ６．０に調整した。次に、各共役体溶液を－６５℃～０℃の温度で凍結乾燥し、室温まで減圧し（５～１０Ｔｏｒｒ）、乾燥ケーキを形成した。ケーキ複合体は２～８℃で保存し、その後使用するために４ｍＬの滅菌水で再構成した。

【１２７０】

実施例４７１；パクリタキセルと比較した（Ｈｅｒ２－ＡＤＣの評価には、比較対象としてＴ－ＤＭ１を選択した。）、共役体（ＢＣＭＡ、Ｈｅｒ２、ＥＧＦＲ、Ｔｒｏｐ２、Ｓｔｅａｐ１、ＣＤ５６、ＰＳＭＡ、及びＨｅｒ３の抗体を用いた）のインビトロ細胞毒性評価：Ｃ－００９、Ｃ－０２０、Ｃ－０２５、Ｃ－０２７、Ｃ－０３１、Ｃ－０３７、Ｃ－０３８、Ｃ－０３９、Ｃ－０４３、Ｃ－０４６、Ｃ－０５２、Ｃ－０５６、Ｃ－０５９、Ｃ－０６３、Ｃ－０６６、Ｃ－０７１、Ｃ－０７９、Ｃ－０８４、Ｃ－０８７、Ｃ－０９３、Ｃ－０９６、Ｃ－１０２、Ｃ－１０９、Ｃ－１１１、Ｃ－１１８、Ｃ－１２３、Ｃ－１３３、Ｃ－１４３、Ｃ－１５５、Ｃ－１６８、Ｃ－１７２、Ｃ－１８２、Ｃ－１８６、Ｃ－１９８、Ｃ－２０３、Ｃ－２０８、Ｃ－２１４、Ｃ－２１５、Ｃ－２１６、Ｃ－２１７、Ｃ－２１８、Ｃ－２２６、Ｃ－２２７、Ｃ－２３１、Ｃ－２３７、Ｃ－２４９、Ｃ－２５９、Ｃ－２６０、Ｃ－２６１、Ｃ－３２５、Ｃ－３２６、Ｃ－３２７、Ｃ－３２８、Ｃ－３２９、Ｃ－３３０、Ｃ３３１、Ｃ－３３２、Ｃ－３３３、Ｃ－３３４、Ｃ－３３５、Ｃ－３５３、Ｃ－３６３、Ｃ－３７１、Ｃ－３７８、Ｃ－３７９、Ｃ－３８０、Ｃ－３８１、Ｃ－３８４、Ｃ－３８５、Ｃ－３８６、Ｃ－３８７、Ｃ－３９７、Ｃ－４００、Ｃ－４０３ａ、Ｃ－４０３ｂ、Ｃ－４０６、Ｃ－４０８ａ、Ｃ－４０８ｂ、Ｃ－４０８ｃ、Ｃ－４０８ｄ、Ｃ－４０８ｅ、Ｃ－４０８ｆ、Ｃ－４１０ａ、Ｃ－４１０ｂ、Ｃ－４１０ｃ、Ｃ－４１２ａ、Ｃ－４１２ｂ、Ｃ－４１２ｃ、Ｃ－４１２ｄ、Ｃ－４１２ｅ、Ｃ－４１２ｆ、Ｃ－４１３ａ、Ｃ－４１３ｂ、Ｃ－４１３ｃ、Ｃ－４１３ｄ、Ｃ－４１３ｅ、Ｃ－４１３ｆ、Ｃ－４１６ａ、Ｃ－４１６ｂ、Ｃ－４１６ｃ、Ｃ－４１６ｄ、Ｃ－４２２ａ、Ｃ－４２２ｂ、Ｃ－４２２ｃ、Ｃ－４２２ｄ、Ｃ－４２５ａ、Ｃ－４２５ｂ、Ｃ－４２５ｃ、Ｃ－４２５ｄ、Ｃ－４２８ａ、Ｃ－４２８ｂ、Ｃ－４２８ｃ、Ｃ－４２８ｄ、Ｃ－４３１ａ、Ｃ－４３１ｂ、Ｃ－４３１ｃ、Ｃ－４３１ｄ。

【１２７１】

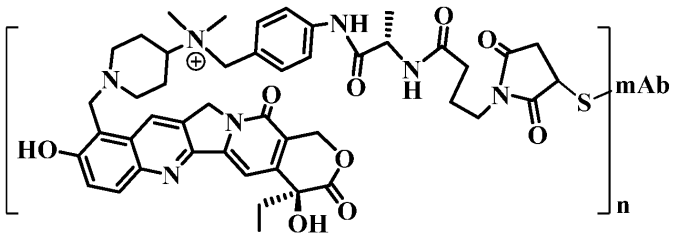
細胞毒性アッセイに用いた細胞株は、（１）骨髄腫（＋）細胞、ＡＴＣＣから入手したＮＣＩ－Ｈ９２９及びＭＭ１Ｓ８２２６－２Ａ１細胞、８２２６－２Ａ１細胞は、ＡＴＣＣのＲＰＭＩ－８２２６の培養及びクローンピッキングによる、ミエローマ抗原発現細胞である。（２）ＧＦＲ（＋）細胞：ＨＣＣ－８２７は肺がん細胞、ＬＮ２２９及びＵ８７ＭＧはヒト神経膠腫腫瘍細胞株である。（３）ＭＵＣ－１（＋）細胞：Ｃｏｌｏ２０５は結腸癌細胞株である。（４）Ｔｒｏｐ２（＋）細胞：ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞はヒトトリプルネガティブ乳がん細胞株であり、Ｃａｌｕ－３はヒトの肺腺がんまたは粘膜下腺細胞株である。（５）Ｈｅｒ２（＋）細胞：ＢＴ－４７４はヒト乳がん細胞株、ＮＣＩ－Ｎ８７はヒト胃がん細胞株である（ＮＣＩ－Ｎ８７細胞は、Ｔｒｏｐ２抗原も発現する）。

ＳＫ－ＯＶ－３はヒト卵巣がん細胞株であり、Ａ４３１はヒト上皮がん細胞株である。細胞は提供者のマニュアルに従って増殖させた。例えば、Ｎ８７細胞は、１０％ＦＢＳ含有ＲＰＭＩ－１６４０で培養して増殖させた。アッセイを実行するために、細胞（１８０μｌ、６０００細胞）を９６ウェルプレートのウェルにそれぞれ加え、３７℃、５％CO_2で２４時間インキュベートした。次いで、適切な細胞培養培地（総量０．２ｍＬ）中で、細胞を種々の濃度の試験用化合物（２０μｌ）で処理した。対照ウェルは、細胞と培地を含むが、試験化合物を欠いている。プレートを３７℃、５％CO_2で１２０時間インキュベートした。次いでＭＴＴ（５ｍｇ／ｍｌ）をウェル（２０μｌ）に添加し、プレートを３７℃で１．５時間インキュベートした。その後、培地を注意深く除去し、ＤＭＳＯ（１８０μｌ）を加えた。１５分間振とうした後、６２０ｎｍの基準フィルタを用いて４９０ｎｍと５７０ｎｍで吸光度を測定した。阻害率％は次の式に従って計算された：阻害率％＝［１－（分析値－ブランク）／（対照－ブランク）］×１００。結果を表４に示す。

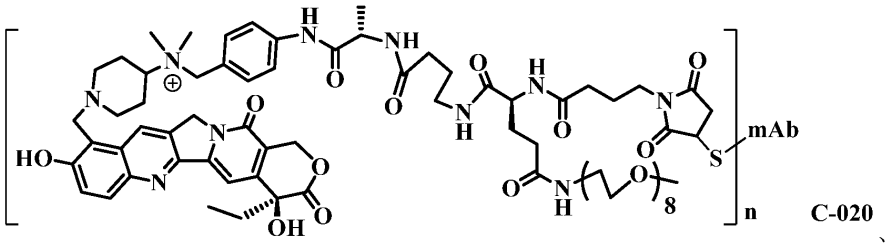
【１２７２】

【表３】

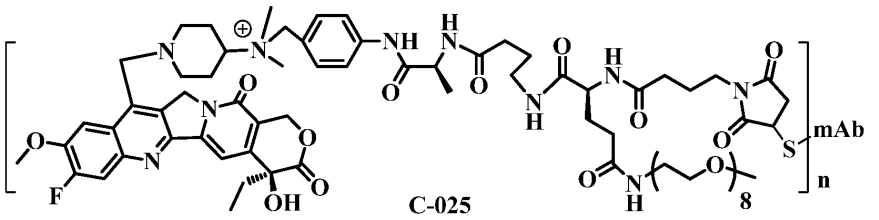
表３；本願のＡＤＣ共役体の構造:



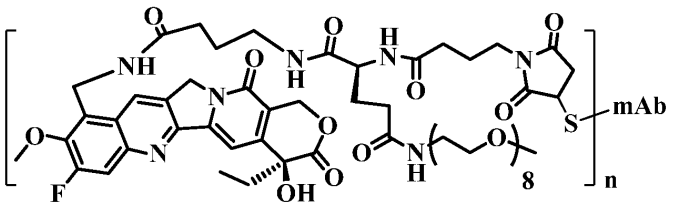
C-009、



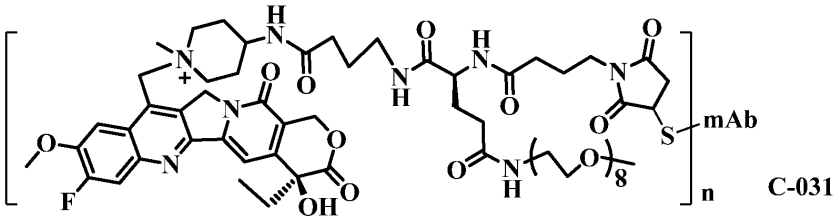
C-020、



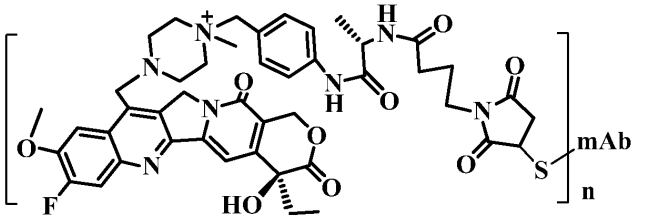
C-025、



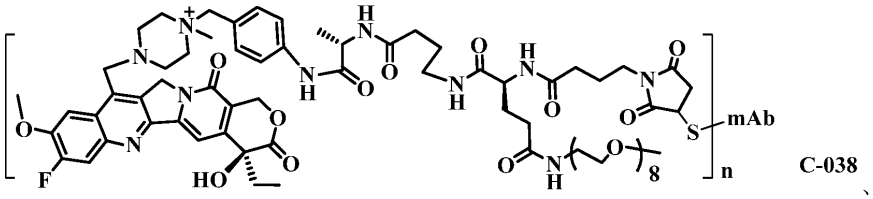
C-027、

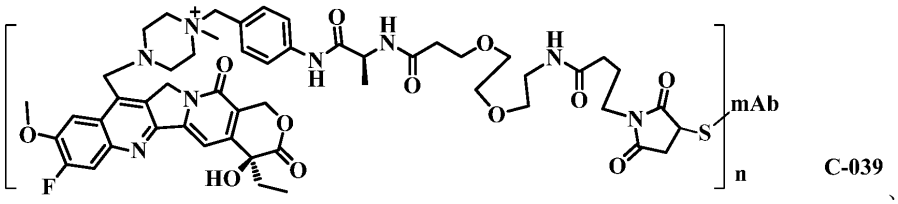


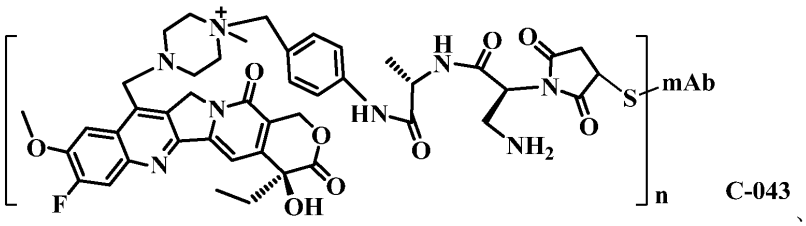
C-031

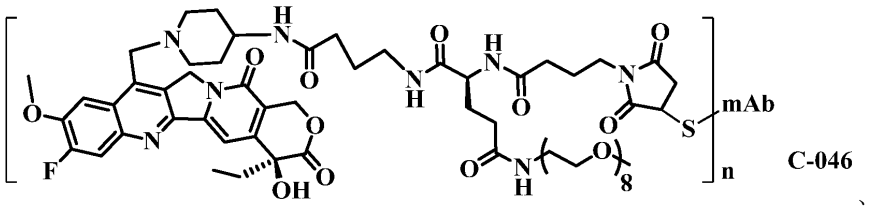


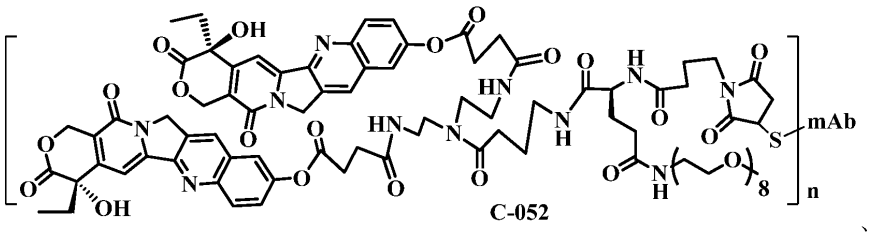
C-037、

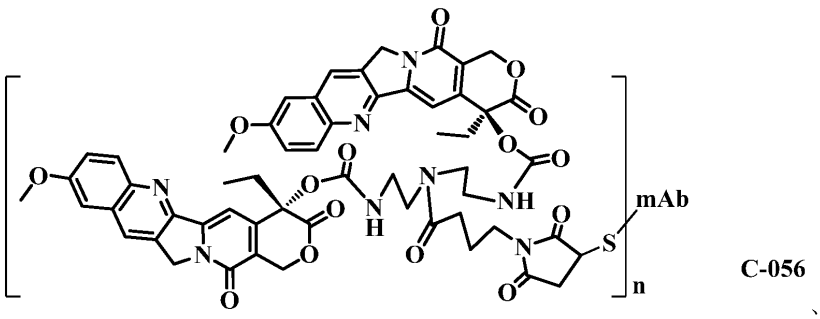

C-038

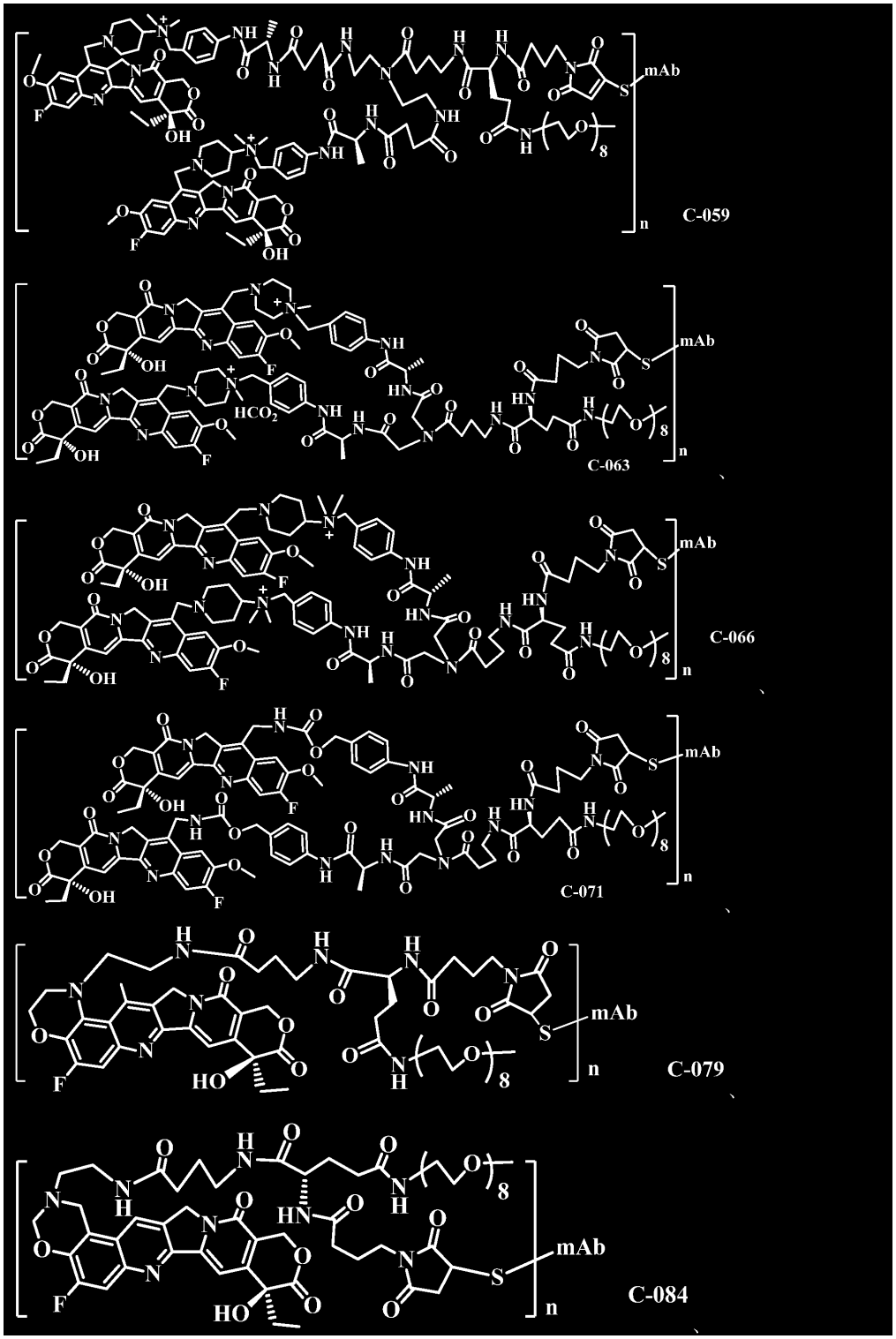

C-039

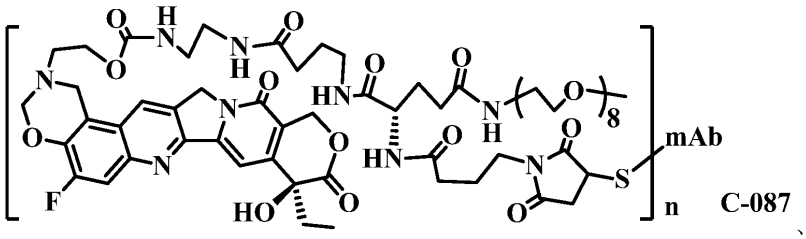

C-043

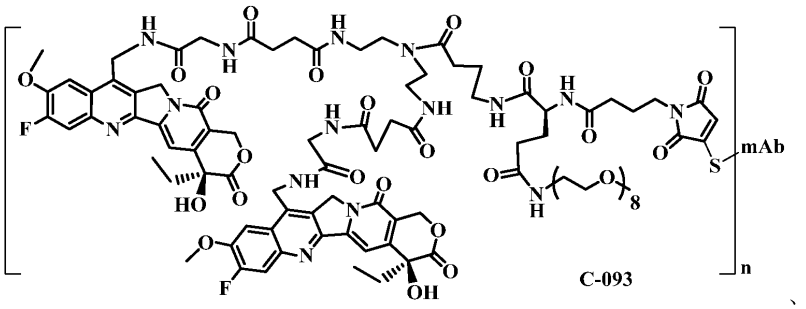

C-046

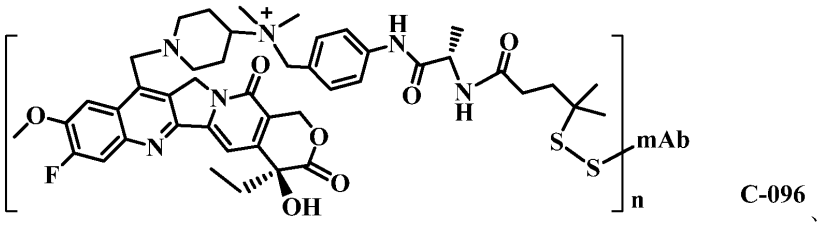

C-052

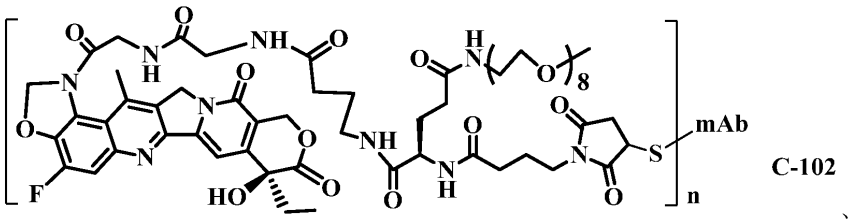

C-056

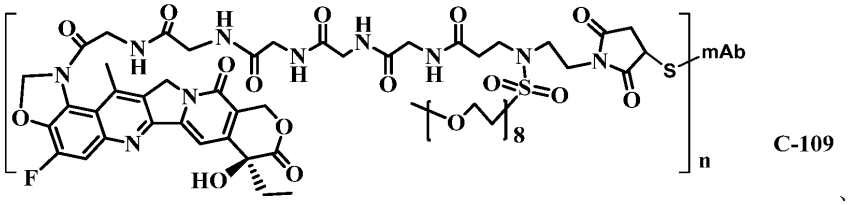

C-059
C-063
C-066
C-071
C-079
C-084
mAb

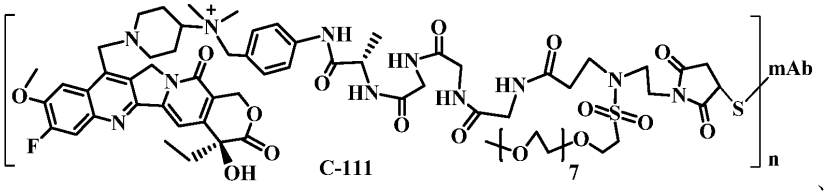

C-087

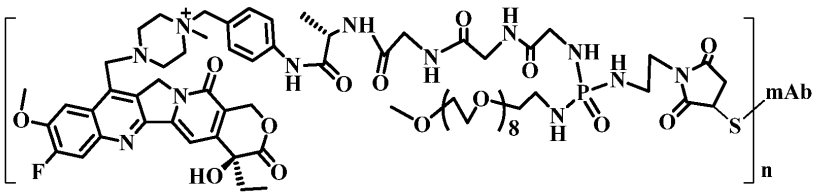

C-093


C-096

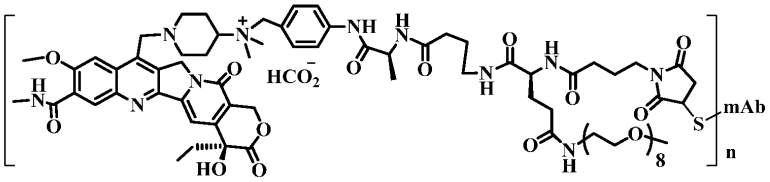

C-102


C-109

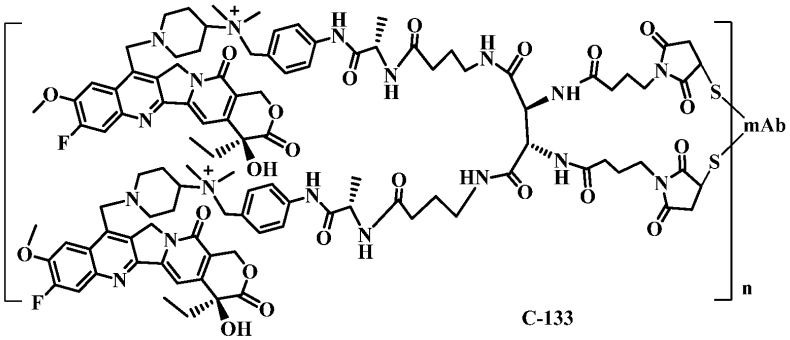

C-111



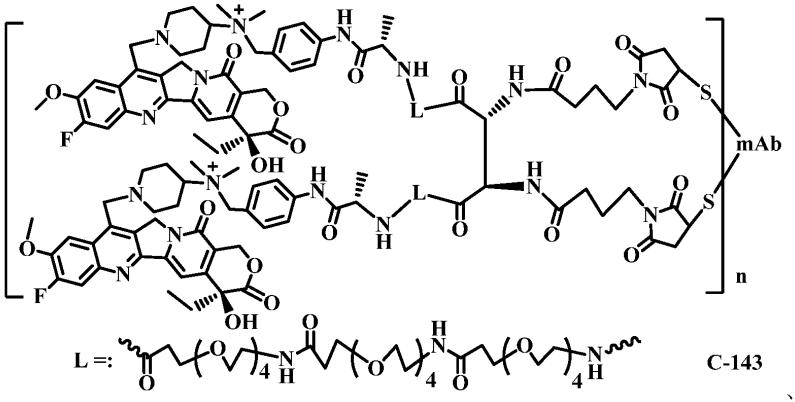
C-118



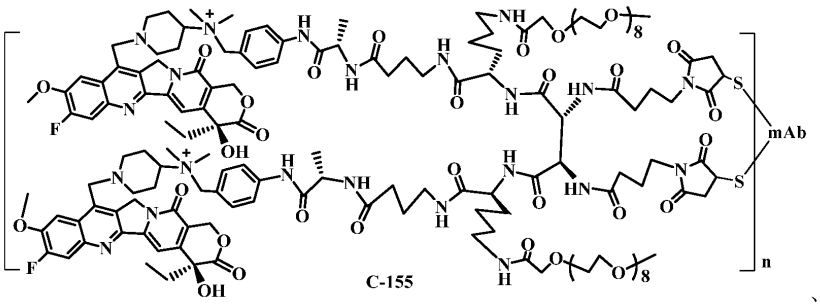
C-123



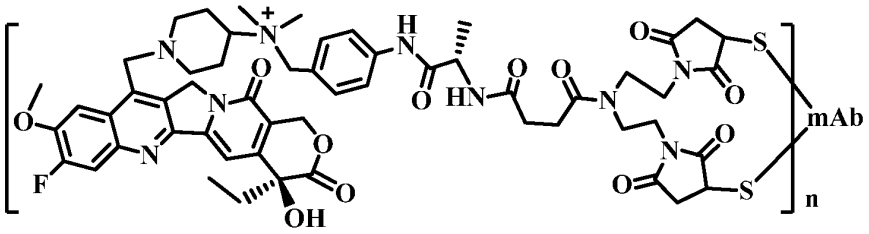
C-133



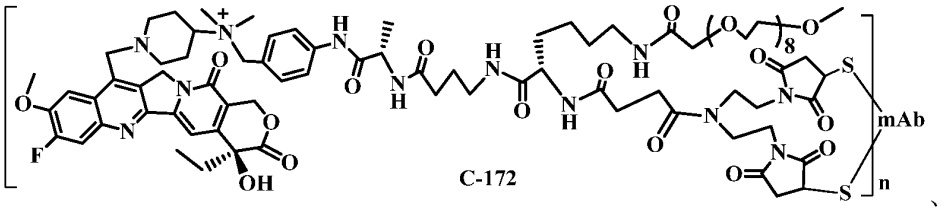
C-143



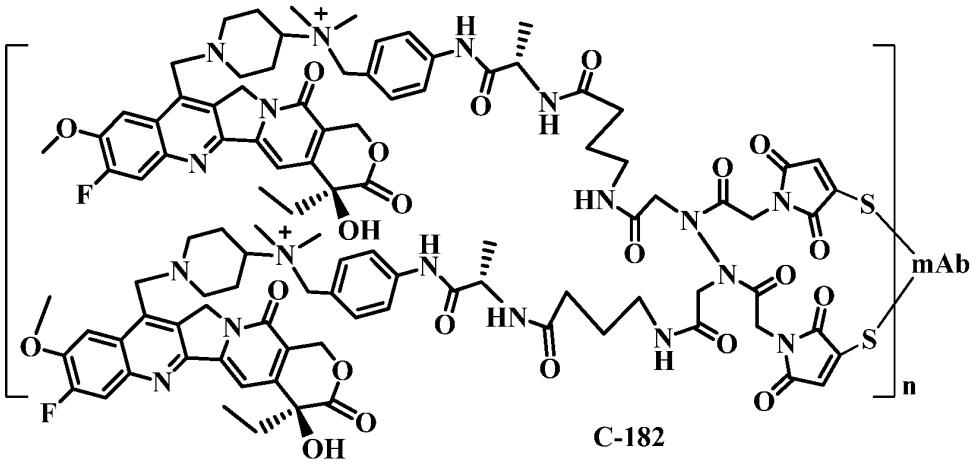
C-155



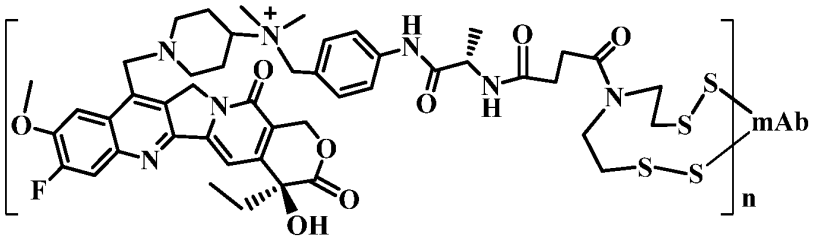
C-168



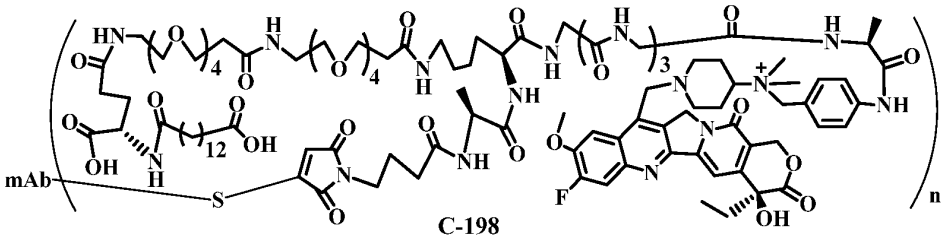
C-172



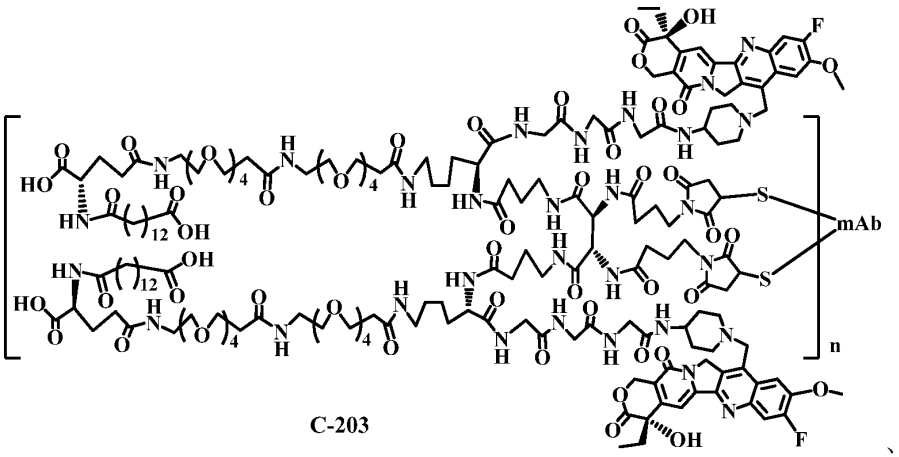
C-182



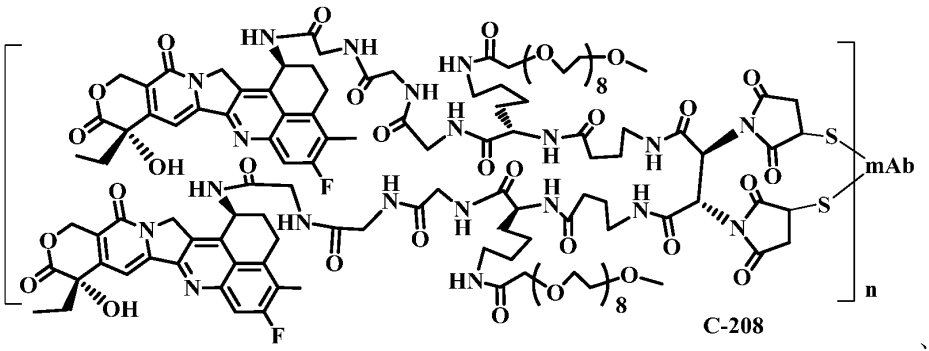
C-186



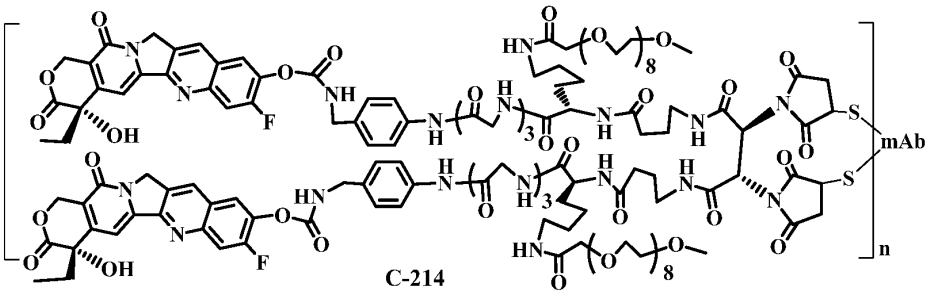
C-198



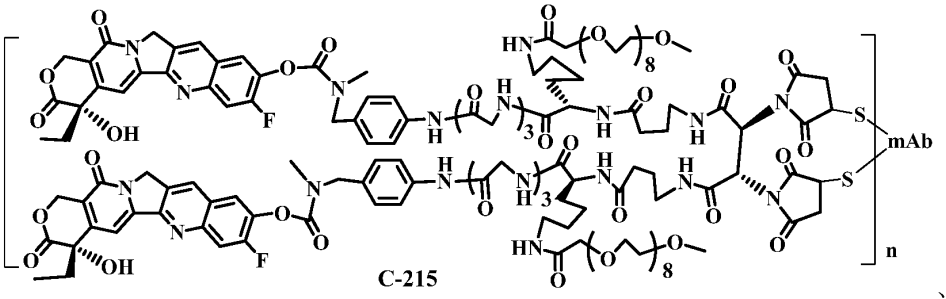
C-203



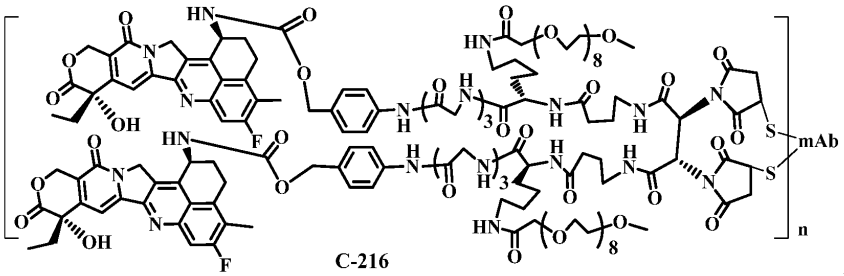
C-208



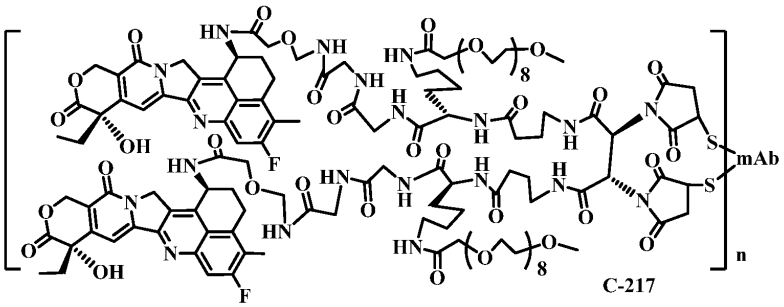
C-214



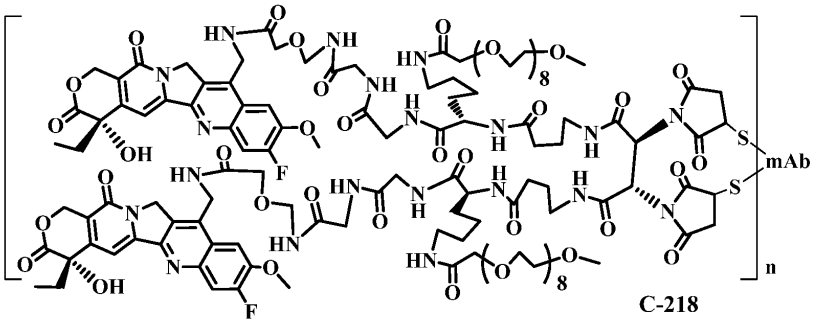
C-215



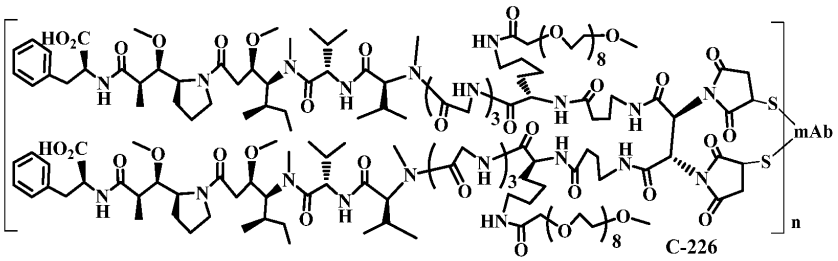
C-216



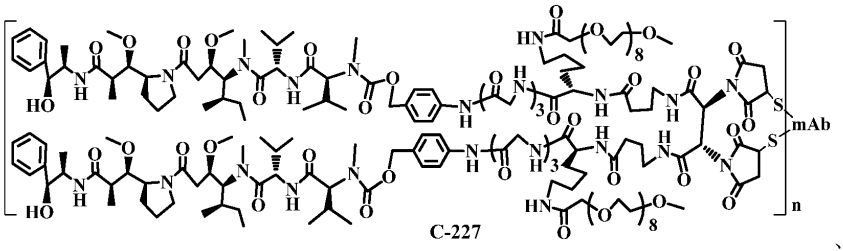
C-217



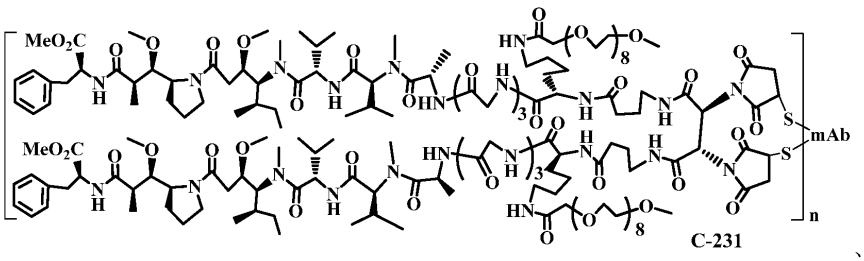
C-218



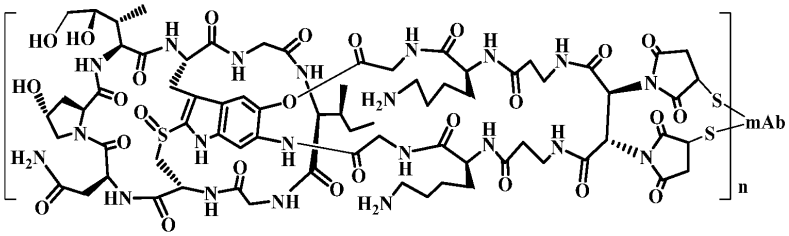
C-226



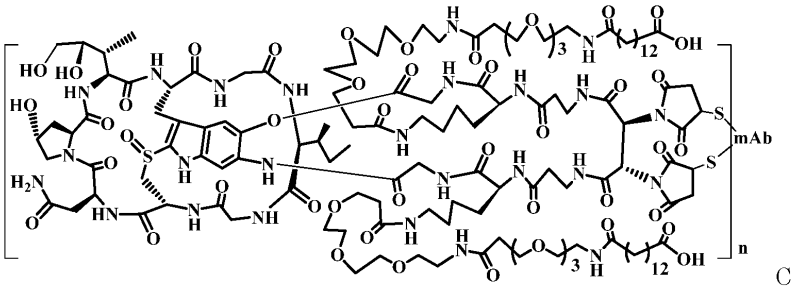
C-227



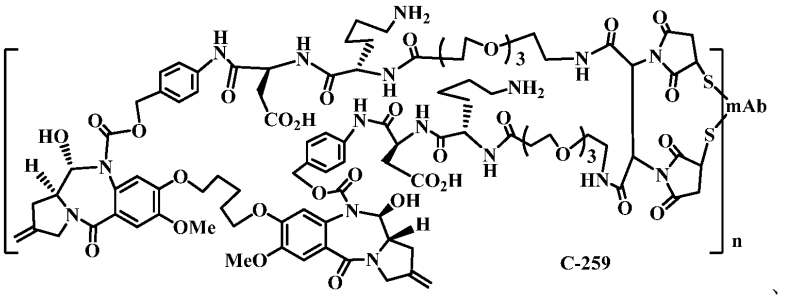
C-231、



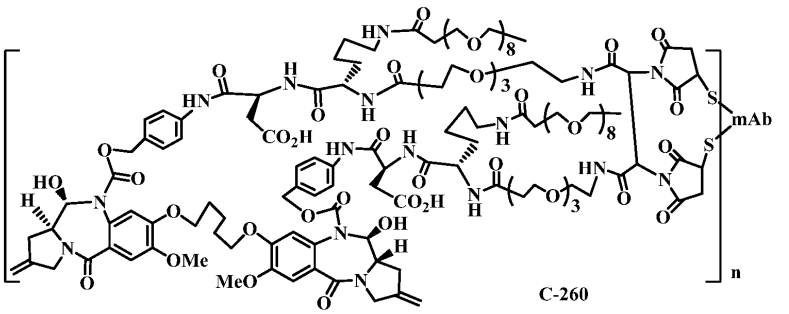
C-237、



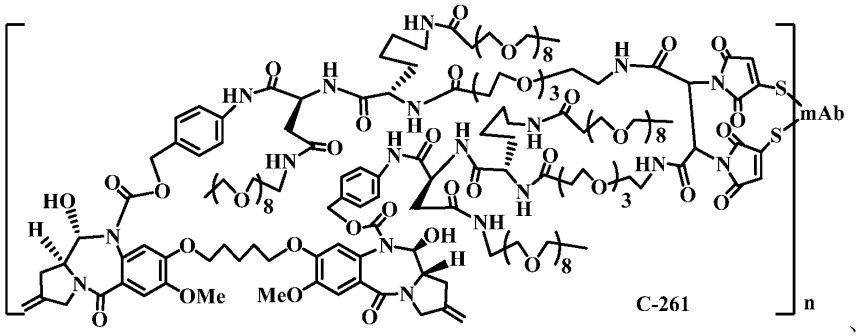
C-249、



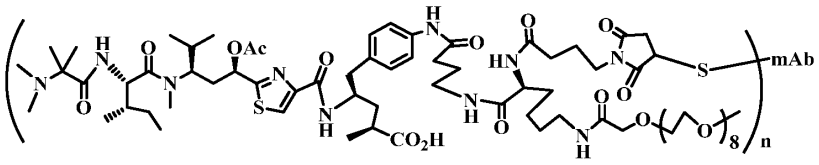
C-259、



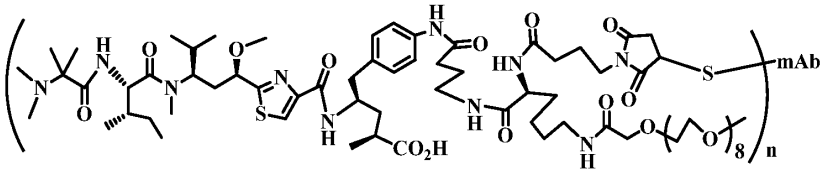
C-260



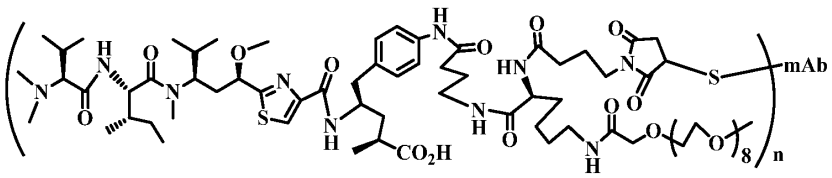
、



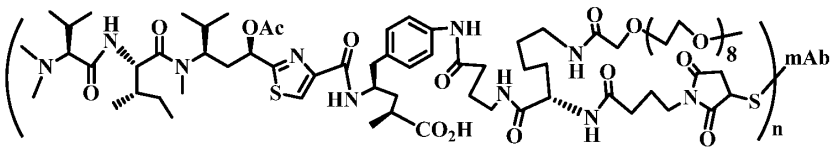
C-325、



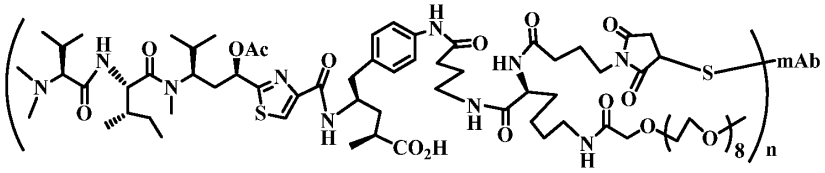
C-326、



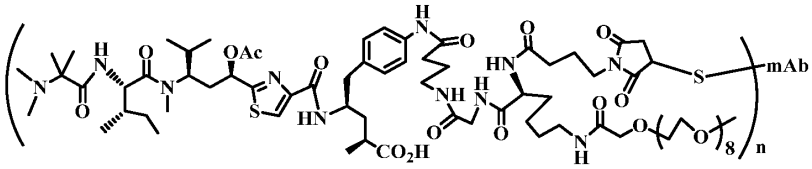
C-327、



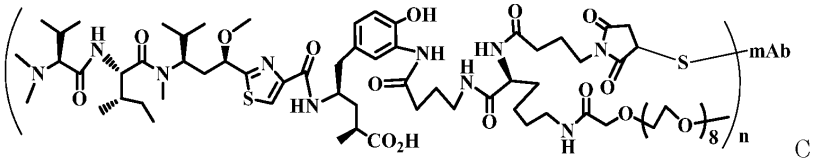
C-328、



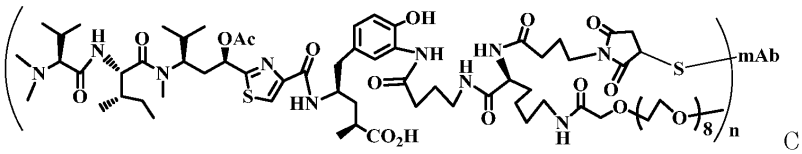
C-329、



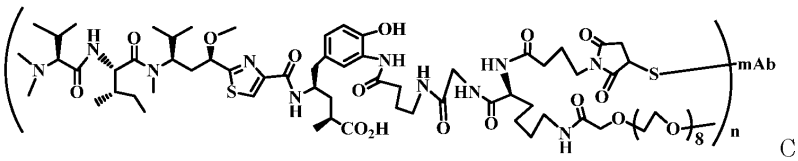
C-330、



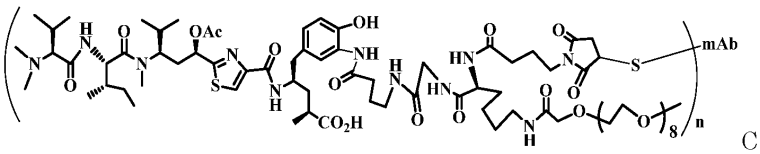
C- 331、



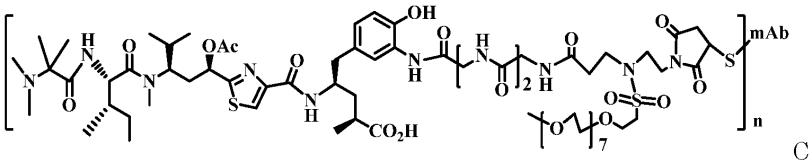
C- 332、



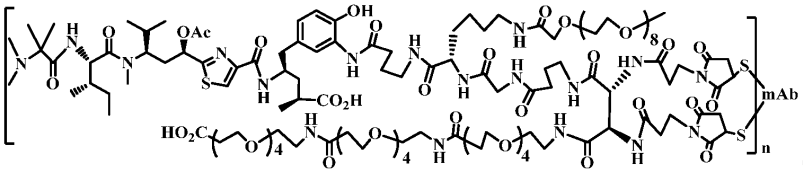
C -333、



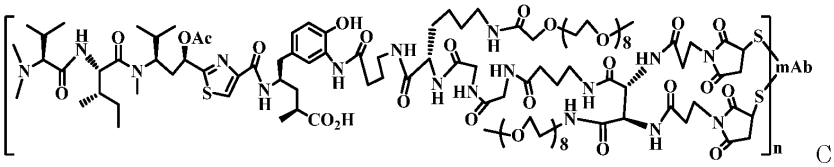
C- 334、



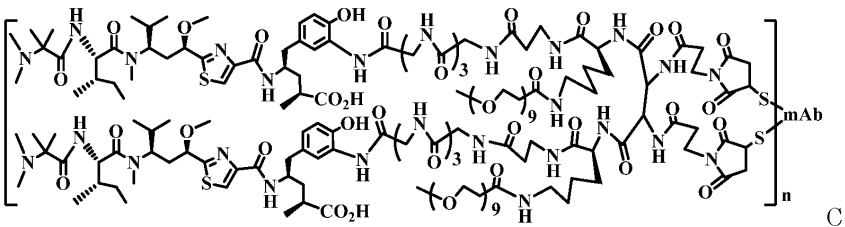
C-335、



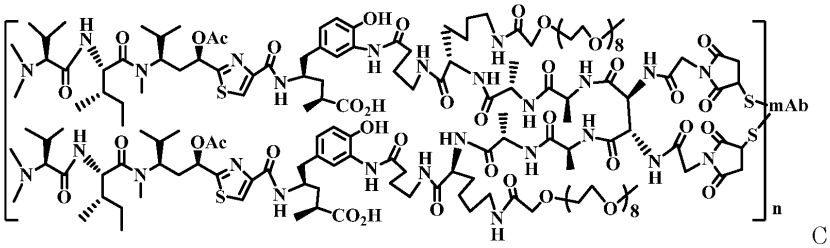
C- 353、



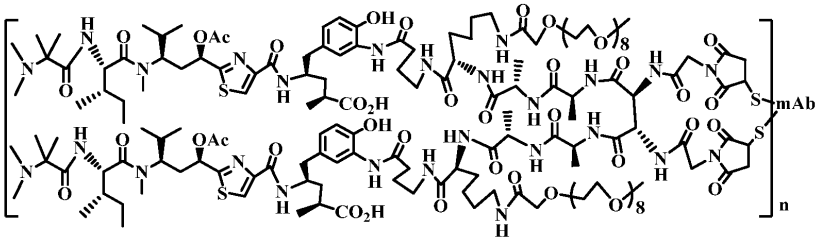
C-363 、



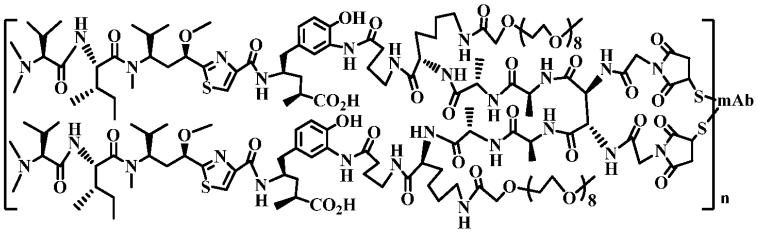
C-371 、



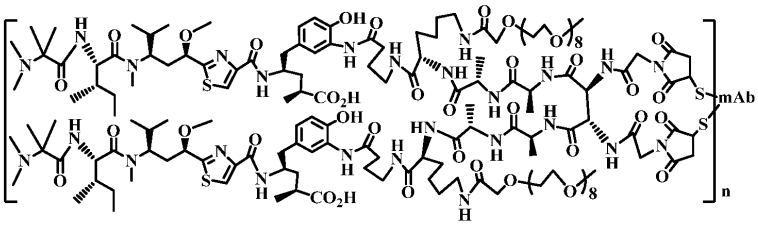
C-378、



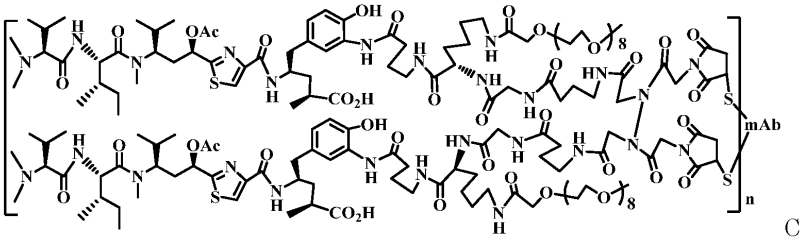
C-379、



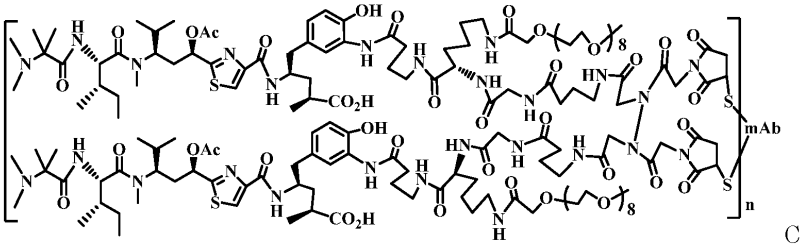
C-380、



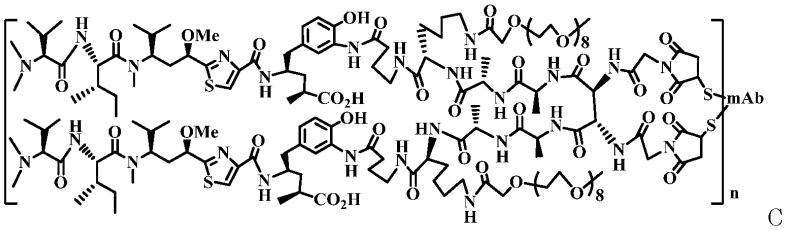
C-381、



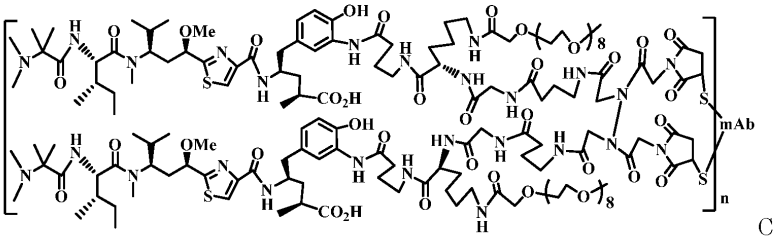
C-384、



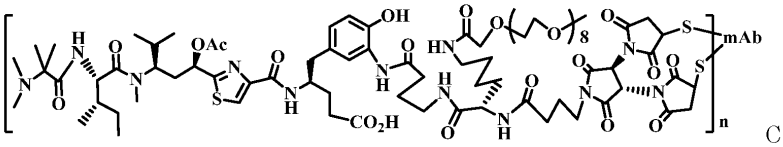
C-385、



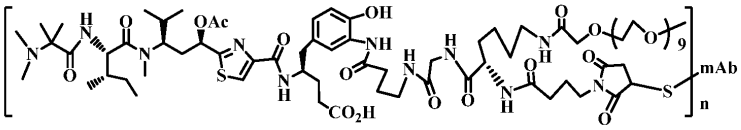
C-386、



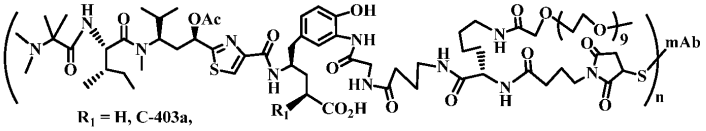
C-387、



C-397 、

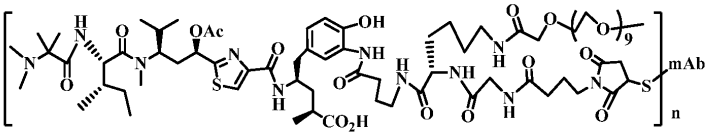


C-400、

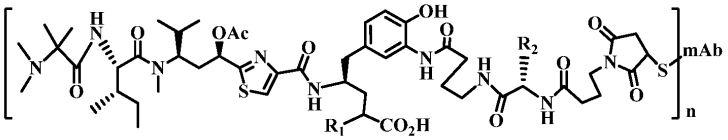


R_1 = H, C-403a,
R_1 = Me, C-403b

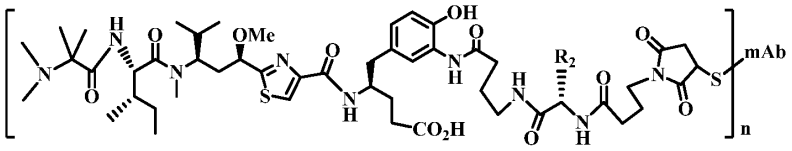
C-403a 又は C-403b、



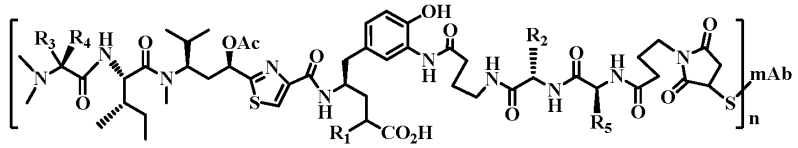
C-406、



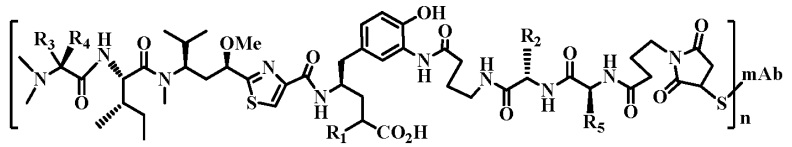
C-408a: R_1 = (R/S)-Me, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
C-408b: R_1 = (S)-Me, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
C-408c: R_1 = (S)-Me, R_2 = $(CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$
C-408d: R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$
C-408e: R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
C-408f: R_1 = H, R_2 = $(CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$
、



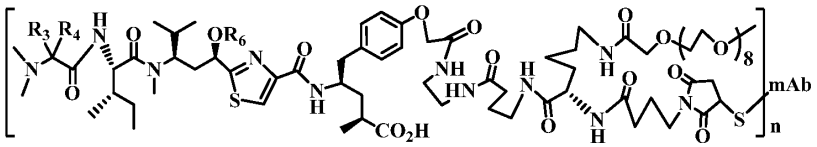
C-410a: $R_2 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$
C-410b: $R_2 =(CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$
C-410c: $R_2 = (CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$



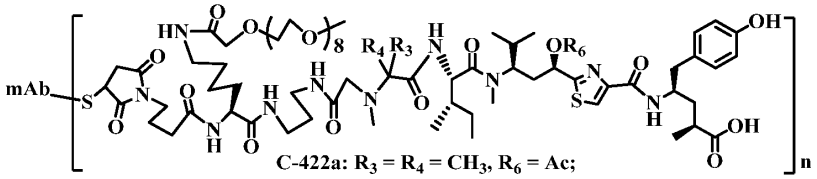
C-412a: $R_3 = H$, $R_4= (CH_3)_2CH$, $R_1 = H$, $R_2 = (CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$, $R_5 = H$;
C-412b: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_1 = H$, $R_2 = R_5 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$;
C-412c: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_1 =$ (S)-Me, $R_2 = R_5 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$;
C-412d: $R_3 = H$, $R_4= (CH_3)_2CH$, $R_1 = H$, $R_5 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, $R_2= H$;
C-412e: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_1 =$ (S)-Me, $R_2 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, $R_5= H$;
C-412f: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_1 =$ (S)-Me, $R_5 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, $R_2= H$;



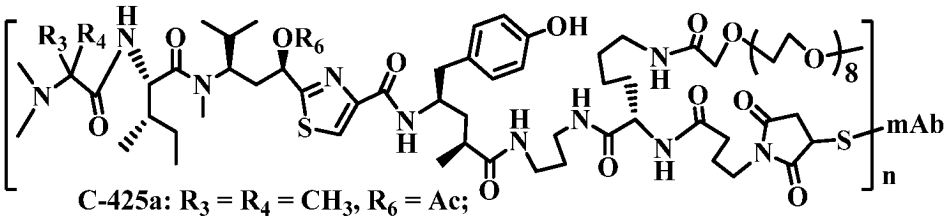
C-413a: $R_3 = H$, $R_4= (CH_3)_2CH$, $R_1 = H$, $R_2 = (CH_2)_2CONH(CH_2CH_2O)_8Me$, $R_5 = H$;
C-413b: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_1 = H$, $R_2 = R_5 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_9Me$;
C-413c: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_1 =$ (S)-Me, $R_2 = R_5 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$;
C-413d: $R_3 = H$, $R_4= (CH_3)_2CH$, $R_1 = H$, $R_5 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, $R_2= H$;
C-413e: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_1 =$ (S)-Me, $R_2 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, $R_5= H$;
C-413f: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_1 =$ (S)-Me, $R_5 = (CH_2)_4NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)_8Me$, $R_2= H$;



C-416a: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 = Ac$;
C-416b: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 = Me$;
C-416c: $R_3 = H$, $R_4 = (CH_3)_2CH$, $R_6 = Ac$;
C-416d: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 =$ Me;

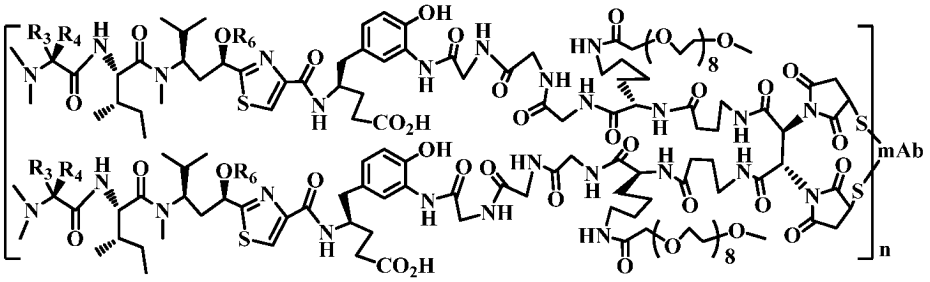


C-422a: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 = Ac$;
C-422b: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 = Me$;
C-422c: $R_3 = H$, $R_4 = (CH_3)_2CH$, $R_6 = Ac$;
C-422d: $R_3 = H$, $R_4 = (CH_3)_2CH$, $R_6 = Me$



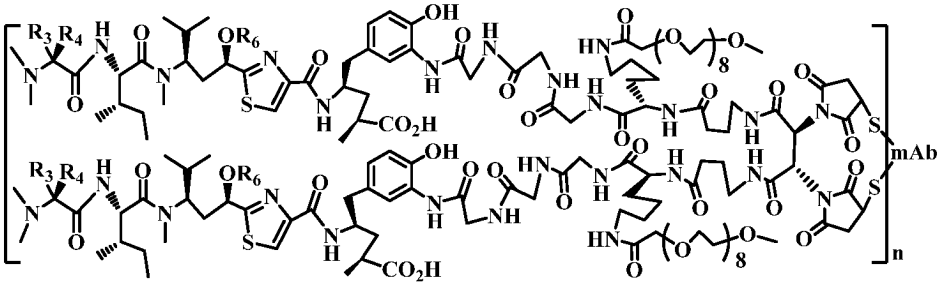
C-425a: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 = Ac$;
C-425b: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 =$ Me;
C-425c: $R_3 = H$, $R_4 = (CH_3)_2CH$, $R_6 = Ac$;
C-425d: $R_3 = H$, $R_4 = (CH_3)_2CH$, $R_6 =$ Me

、



C-428a: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 = Ac$;
C-428b: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 =$ Me;
C-428c: $R_3 = H$, $R_4 = (CH_3)_2CH$, $R_6 = Ac$;
C-428d: $R_3 = H$, $R_4 = (CH_3)_2CH$, $R_6 =$ Me

、



C-431a: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 = Ac$;
C-431b: $R_3 = R_4 = CH_3$, $R_6 =$ Me;
C-431c: $R_3 = H$, $R_4 = (CH_3)_2CH$, $R_6 = Ac$;
C-431d: $R_3 = H$, $R_4 = (CH_3)_2CH$, $R_6 =$ Me

,

【１２７３】

表４；腫瘍細胞ＮＣＩ－Ｈ９２９、ＭＭ１Ｓ、８２２６－２Ａ１に対するＢＣＭＡ抗体共役体のＭＴＴアッセイ（１５０００細胞、９６時間インキュベーション）

【表４】

ADC 化合物	DAR 比	IC50 (nM) NCI-H929	IC50 (nM) MM1S	IC50 (nM) 8226-2A1
C-009	4.6	21.6	17.8	18.7
C-020	4.5	18.7	19.1	17.5
C-025	4.6	0.68	0.92	0.46
C-027	4.6	1.82	1.58	1.47
C-031	4.6	1.65	1.63	1.18
C-037	4.6	0.48	0.85	0.63
C-038	4.6	0.56	0.48	0.65
C-039	4.6	1.59	1.35	1.75
C-043	4.5	1.22	1.48	1.89
C-046	4.4	1.13	1.62	1.38
C-052	7.6	2.58	3.31	3.22
C-056	7.8	10.3	8.2	9.75
C-059	7.6	0.02	0.20	0.08
C-063	7.6	0.09	0.08	0.06
C-066	7.8	0.02	0.07	0.04
C-071	7.6	0.08	0.05	0.04
C-079	4.0	2.89	4.04	5.22
C-084	4.0	3.48	4.85	5.73
C-087	4.2	3.86	5.23	5.13
C-093	7.7	0.03	0.04	0.02
C-096	3.6	0.38	0.81	0.72
C-102	4.6	0.47	0.28	0.19
C-109	4.4	0.55	0.37	0.31
C-111	4.5	0.17	0.23	0.36
C-118	4.6	0.38	0.33	0.19
C-123	4.6	0.30	0.27	0.25
C-133	3.6	0.39	0.29	0.18
C-143	3.8	0.28	0.36	0.25
C-155	3.8	0.22	0.28	0.21
C-1 68	2.2	1.25	1.43	1.09
C-172	2.4	1.15	1.20	1.12
C-182	4.2	0.51	0.50	0.38
C-186	2.8	1.68	1.11	1.28
C-198	4.8	1.07	1.13	1.07
C-203	3.6	1.12	1.18	1.29
C-208	4.6	0.28	0.27	0.22
C-214	4.6	0.30	0.46	0.30
C-215	4.5	0.22	0.25	0.28
C-216	4.6	0.48	0.32	0.38
C-217	4.4	0.31	0.33	0.24
C-218	4.5	0.19	0.28	0.15
C-226	4.4	0.06	0.05	0.03
C-227	4.4	0.18	0.10	0.07

C-231	4.5	0.14	0.13	0.08
C-237	4.2	0.51	0.80	1.08
C-249	4.1	0.82	1.10	1.56
C-259	4.0	0.02	0.08	0.03
C-260	4.1	0.05	0.09	0.03
C-261	4.2	0.01	0.06	0.03
C-325	4.4	0.19	0.15	0.09
C-326	4.4	0.10	0.17	0.12
C-327	4.5	0.24	0.19	0.17
C-328	4.4	0.15	0.16	0.13
C-329	4.5	0.13	0.15	0.11
C-330	4.4	0.22	0.20	0.18
C-331	4.4	0.25	0.34	0.39
C-332	4.5	0.25	0.29	0.23
C-333	4.5	0.36	0.37	0.29
C-334	4.5	0.22	0.23	0.19
C-335	4.5	0.40	0.39	0.37
C-353	2.1	1.20	1.73	0.92
C-363	1.9	1.03	1.42	0.93
C-371	4.1	0.62	0.66	0.91
C-378	4.0	0.47	0.42	0.77
C-379	4.1	0.51	0.53	0.65
C-380	4.0	0.53	0.50	0.57
C-381	4.2	0.63	0.54	0.67
C-384	4.1	0.40	0.52	0.48
C-385	4.1	0.46	0.62	0.66
C-386	4.2	0.30	0.46	0.39
C-387	4.0	0.48	0.62	0.57
C-397	2.2	1.10	1.39	1.27
C-400	4.4	0.62	0.67	0.69
C- 403a	4.5	0.60	0.69	0.65
C- 403b	4.4	0.19	0.22	0.29
C-406	4.5	0.37	0.51	0.43
C-408a	4.5	0.51	0.53	0.67
C-408b	4.4	0.41	0.43	0.49
C-408d	4.5	0.59	0.77	0.82
C-408e	4.5	0.62	0.77	0.80
C-408f	4.4	0.65	0.76	0.85
C-410a	4.5	0.64	0.78	0.81
C-410b	4.5	0.63	0.78	0.80
C-410c	4.6	0.65	0.79	0.81
C-412a	4.3	0.51	0.70	0.60
C-412b	4.4	0.69	0.82	0.82
C-412c	4.5	0.61	0.77	0.65
C-413a	4.5	0.48	0.49	0.51
C-413b	4.5	0.52	0.72	0.77
C-413c	4.5	0.39	0.52	0.51

C-413d	4.4	0.31	0.46	0.51
C-416a	4.5	0.30	0.31	0.32
C-416b	4.4	0.30	0.45	0.53
C-416c	4.4	0.28	0.35	0.48
C-416d	4.5	0.38	0.51	0.61
C-422a	4.6	0.72	0.83	0.89
C-422b	4.6	0.79	0.89	1.06
C-422c	4.6	0.62	0.77	0.83
C-422d	4.5	0.68	0.82	0.91
C-425a	4.4	0.41	0.47	0.62
C-425b	4.5	0.43	0.53	0.59
C-425c	4.5	0.31	0.37	0.48
C-425d	4.5	0.37	0.39	0.53
C-428a	4.4	0.52	0.69	0.77
C-428b	4.4	0.49	0.73	0.71
C-428c	4.4	0.37	0.53	0.60
C-428d	4.5	0.42	0.55	0.69
C-431a	4.5	0.23	0.34	0.47
C-431b	4.6	0.27	0.39	0.47
C-431c	4.5	0.20	0.33	0.35
C-431d	4.4	0.25	0.37	0.39
パクリタキセル		2.89	3.28	3.71

【１２７４】

実施例４７２；インビボでの抗腫瘍活性（異種移植片腫瘍としてそれぞれ、ＨＣＣ－８２７、ＮＣＩ－Ｎ８７、ＮＣｉ－Ｈ９２９、ＢＴ－４７４、ＳＫ－ＯＶ－３、ＯＥ－１９、Ｃａｌｕ－３、ＨＣＴ－１１６、Ｍｚ－ＣｈＡ－１、又はＵＣＣを有するＢＡＬＢ／ｃヌードマウス）

【１２７５】

ヒト肺腺がんＨＣＣ－８２７細胞に対するＥＧＦＲとの共役体Ｃ－０３１、Ｃ－０３８、Ｃ－０６６、Ｃ－０７１、Ｃ－０９３、Ｃ－１１１、Ｃ－１１８、Ｃ－２０８、Ｃ－２１４、及びＣ－２１６；ヒト胃がんＮ－８７細胞に対するＴｒｏｐ２との共役体Ｃ－２１６、Ｃ－２１８、Ｃ－３２８、Ｃ－３８４、Ｃ－４０８ｂ、Ｃ－４１２ｃ、Ｃ－４２２ａ、Ｃ－４２５ａ、及びＣ－４３１ｃ；ヒト多発性骨髄腫ＮＣＩ－Ｈ９２９細胞に対するＢＣＭＡとの共役体Ｃ－２２７、Ｃ－４０３ａ、Ｃ－４０３ｂ、Ｃ－４０８ｂ、Ｃ－４１２ｅ、Ｃ－４１２ｆ、Ｃ－４２８ｃ、及びＣ－４３１ａのインビボ有効性を、異種移植モデルにおいて評価した。生後５週齢の雌ＢＡＬＢ／ｃヌードマウス（１群あたり６匹）に、０．１ｍＬの無血清培地中の各がん細胞（５×１０^{6}細胞／マウス）を右肩下の領域に皮下接種した。腫瘍を６～８日間で１５０ｍｍ^{3}の平均サイズまで、又は８～９日間で１８０ｍｍ^{3}の平均サイズまで増殖させた。次いで、動物を無作為に１２群に分けた（１群あたり６匹）。第１群のマウスは対照群として、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）ビヒクルで処理した。他の群は、静脈内投与された６ｍｇ／ｋｇの用量で、それぞれＰＢＳ中の共役体で処理した。腫瘍の３つの寸法を３日又は４日ごと（週２回）に測定し、腫瘍体積を式：腫瘍体積＝１／２（長さ×幅×高さ）を用いて計算した。動物の体重も同時に測定した。以下の基準の１つに該当する場合、マウスを　　殺した：（１）前処理重量から２０％を超える体重減少、（２）１５００ｍｍ^{3}より大きい腫瘍体積、（３）食物及び水に到達

するにはあまりにも元気がない、又は（４）皮膚壊死。腫瘍が触診できなかった場合、マウスは腫瘍がないと判断した。

【１２７６】

結果を図２５～２７にプロットした。全ての共役体が、６．０ｍｇ／Ｋｇの用量で、動物の体重減少を引き起こさなかった。全ての共役体は、ＰＢＳ緩衝液と比較して、抗腫瘍活性を示した。

【１２７７】

実施例４７３；ＵＰＬＣ－ＭＳによるＤＡＲ及び共役部位の分析:

【１２７８】

ＤＡＲ測定：ＡＤＣの還元（５ｍＭジチオスレイトール、３７℃、約２時間）と、それに続く脱グリコシル化工程（Ｒａｐｉｄ　ＰＮＧａｓｅ　Ｆ、５０℃、約１５分間）により、図２～４に示すように、６個のフラグメントを生成することができる。ＬＣは、裸の形式又は最大３個のペイロードを運ぶ共役形式として存在する。ＭＳ検出によるこれらのフラグメントのクロマトグラフィー分離は、Ｘｅｖｏ　Ｇ２ＸＳ　Ｑ－ＴＯＦ質量分析計（Ｗａｔｅｒｓ）と組み合わせた、ＢＥＨＣ$_{18}$　１．７μｍ、２．１×１００ｍｍカラムを使用するＡｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ）で実行した。４分間で５％から８５％までの移動相Ｂ（０．１％ＦＡを含むＡＣＮ）の直線勾配を使用して、流速０．２５ｕｌ／分で４分間クロマトグラフィー分離を実行した。ＭａｓｓＬｙｎｘソフトウェアを使用してデータ取得を実行し、５００Ｄａ～４０００Ｄａの質量取得範囲を使用した。ＵＮＩＦＩソフトウェア（Ｗａｔｅｒｓ）を使用してデータ分析を実行した。次の式は、従来の共役ＡＤＣの平均ＤＡＲ計算に使用した。

【１２７９】

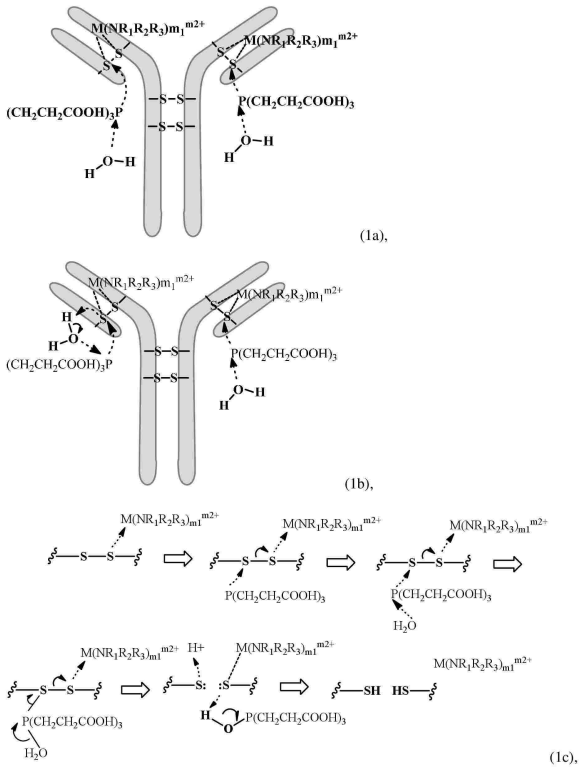
平均DAR=L1/(L0+L1)*2+H1/(H0+H1+H2+H3)*2+H2/(H0+H1+H2+H3)*2+
H3/(H0+H1+H2+H3)*2

【１２８０】

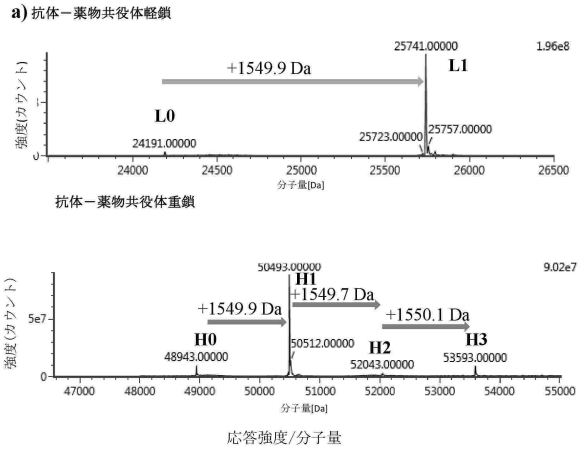
共役部位：ＡＤＣサンプルを変性及び還元し（６Ｍ尿素、１０ｍＭジチオスレイトール、５６℃で約４０分間)、アルキル化し（約３０ｍＭヨードアセトアミド、暗所、室温で４０分間)、５０ｍＭ　NH_4HCO_3で希釈し、トリプシンで消化した（酵素／基質の重量比１／５０、４時間、３７℃）。ＭＳ検出によるペプチドのクロマトグラフィー分離は、Ｘｅｖｏ　Ｇ２ＸＳ　Ｑ－ＴＯＦ質量分析計（Ｗａｔｅｒｓ）と組み合わせた、ＢＥＨＣ$_{18}$　１．７μｍ、２．１×１００ｍｍカラムを使用するＡｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ）で実行した。９５分間で１％から４０％までの移動相Ｂ（０．１％ＦＡを含むＡＣＮ）の直線勾配を使用して、流速０．２ｕｌ／分でクロマトグラフィー分離を実行する。ＭａｓｓＬｙｎｘソフトウェアを使用してデータ取得を実行し、１００Ｄａ～２５００Ｄａの質量取得範囲を使用した。ＵＮＩＦＩソフトウェア（Ｗａｔｅｒｓ）を使用してデータ分析を実行する。

【図面】

【図１】



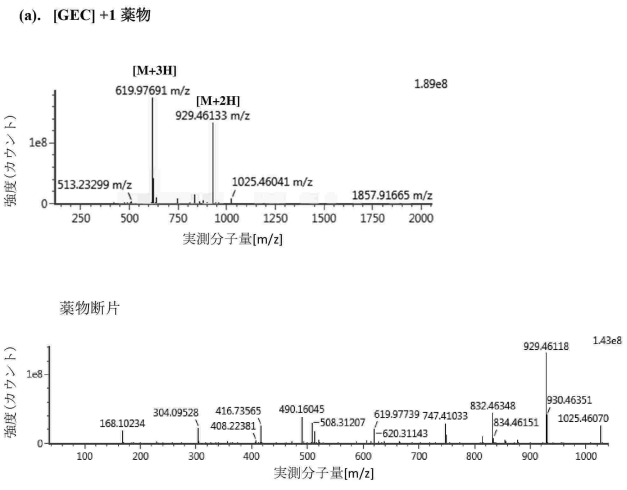
【図２】



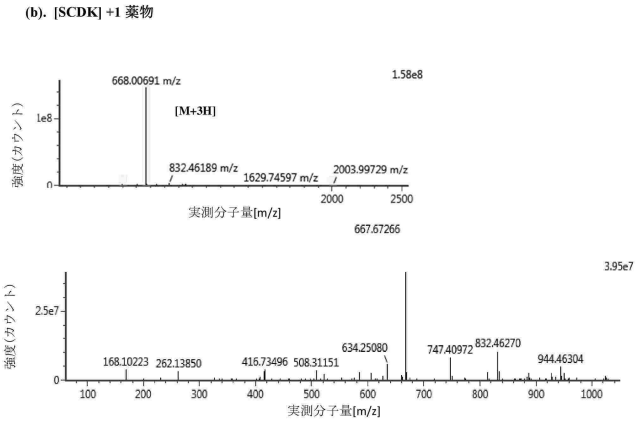
(b)

種類	理論分子量 (Da)	実測分子量 (Da)	偏差 (ppm)	分布 (%)	平均 DAR
L0	24195.7284	24191.565	-172.1	4.50	
L1	25745.5912	25741.5072	-158.7	95.50	
H0	48950.659	48943.5982	-144.3	9.45	
H1	50500.5218	50493.5119	-138.8	75.93	4.21
H2	52050.3846	52043.1627	-138.8	4.60	
H3	53600.2474	53593.2505	-130.6	10.02	

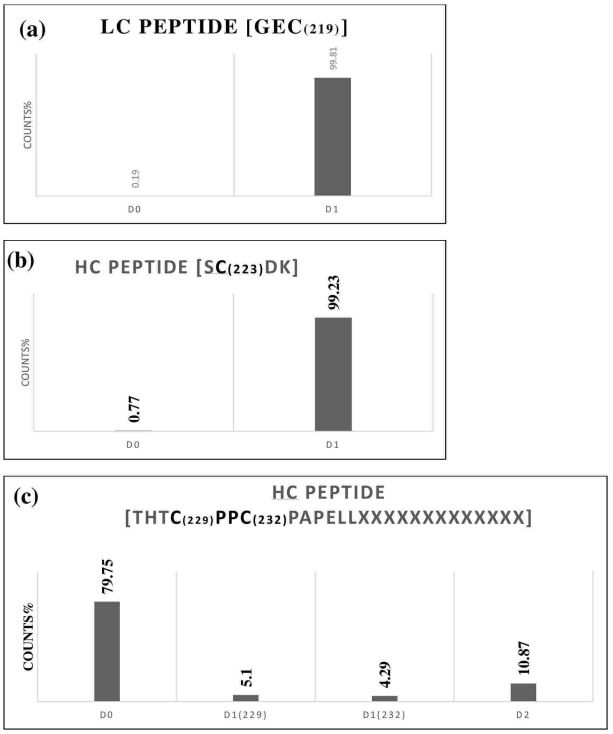
【図３ａ】



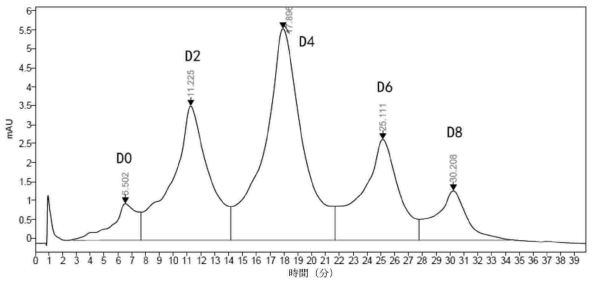
【図３ｂ】



【図４】



【図５ａ】



RT[分] ピーク面積 ピーク高 ピーク面積パーセント ピーク幅

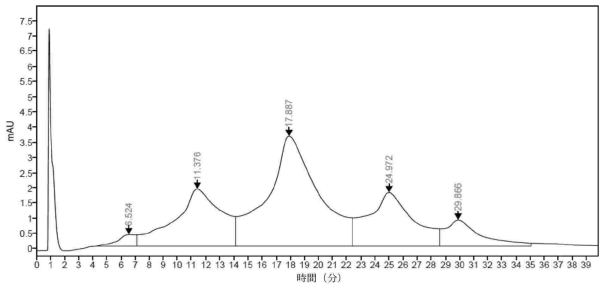
VWD1A, 波長=280nm

6.502	124.16	0.96	4.85	4.912
11.225	660.27	3.53	25.80	6.502
17.896	1073.90	5.58	41.96	7.537
25.111	497.10	2.65	19.42	6.070
30.208	204.07	1.30	7.97	6.553

DAR =4.0,

(5a)

【図５ｂ】



RT[分] ピーク面積 ピーク高 ピーク面積パーセント ピーク幅

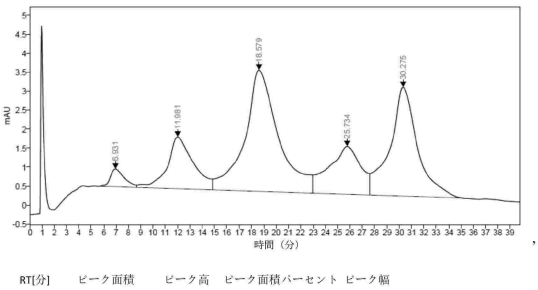
VWD1A, 波長=280nm

6.524	35.03	0.38	1.82	2.932
11.376	434.97	1.89	22.60	6.992
17.887	907.75	3.62	47.16	8.285
24.972	394.01	1.77	20.47	6.177
29.866	153.01	0.87	7.95	6.468

DAR =4.2,

(5b)

【図５ｃ】



RT[分] ピーク面積 ピーク高 ピーク面積パーセント ピーク幅

VWD1A, 波長=280nm

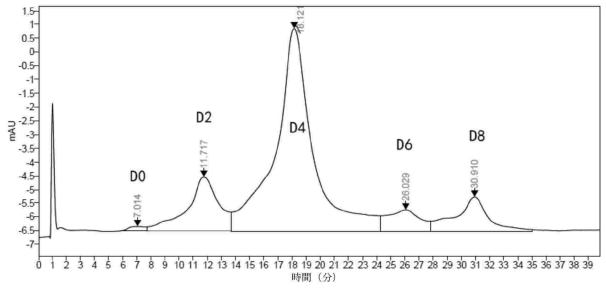
6.931	36.73	0.47	2.43	2.915
11.981	200.15	1.36	13.22	6.162
18.579	606.15	3.19	40.03	8.116
25.734	226.24	1.26	14.94	4.627
30.275	444.78	2.86	29.38	7.459

DAR =5.1

(5c)

【図６ａ】

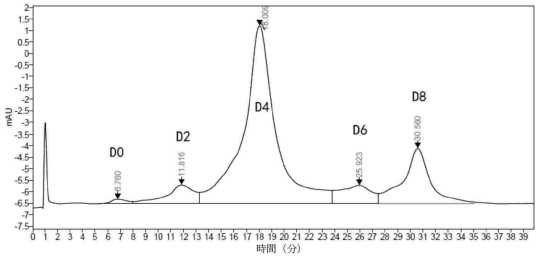
(a).



RT[分]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
VWD1A, 波長=280nm				
7.014	12.65	0.16	0.63	1.347
11.717	299.88	1.95	14.95	2.127
18.121	1366.65	7.37	68.15	10.598
26.029	125.26	0.78	6.25	3.546
30.910	201.05	1.25	10.02	7.228

DAR = 4.2, (6a),

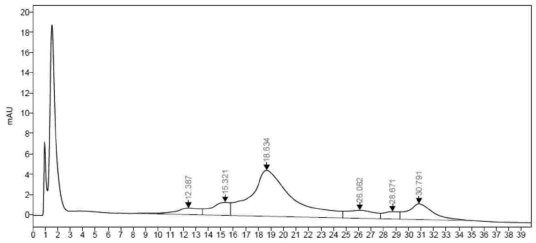
【図６ｂ】



RT 時間	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
6.760	16.85	0.19	0.83	2.720
11.816	126.20	0.82	6.18	5.276
18.009	1396.03	7.76	68.39	10.531
25.923	139.95	0.81	6.86	3.662
30.560	362.34	2.41	17.75	7.576

DAR= 4.7, (6b);

【図６ｃ】

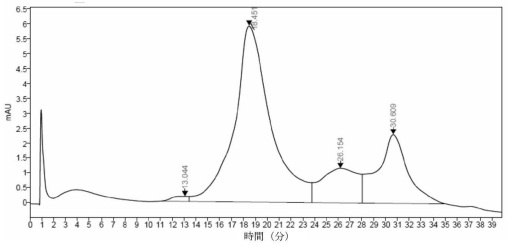


RT 時間	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
VWD1A, 波長=280nm				
12.387	90.39	0.64	5.49	5.427
15.321	130.37	1.27	7.92	2.252
18.634	1029.57	4.53	62.53	8.956
26.062	120.47	0.78	7.32	2.992
28.671	61.08	0.71	3.71	1.561
30.791	214.66	1.54	13.04	5.744

DAR = 4.59

(6c)

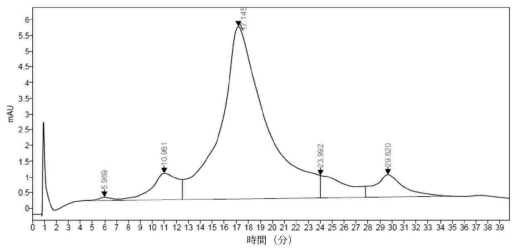
【図６ｄ】



13.044	16.75	0.17	0.86	1.247
18.451	1262.24	5.92	65.16	3.017
26.154	249.87	1.16	12.90	4.253
30.609	408.28	2.31	21.08	7.014

DAR=5.08; (6d)

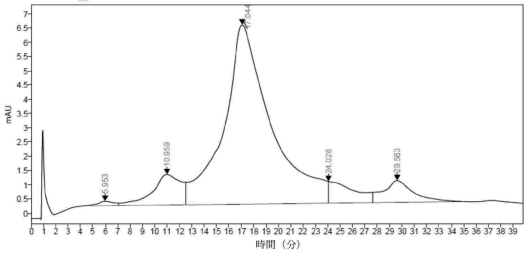
【図７】



VWD1A, 波長=280nm

RT[分]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
5.969	9.13	0.11	0.50	1.238
10.961	130.34	0.84	7.19	2.585
17.145	1446.78	5.47	79.81	3.499
23.992	108.59	0.71	5.99	2.545
29.620	117.92	0.71	6.51	2.310

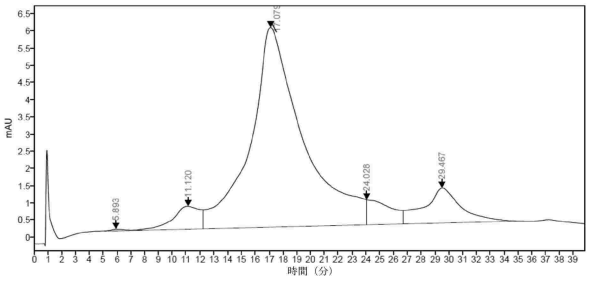
【図８】



VWD1A, 波長=280nm

RT[分]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
5.953	14.86	0.15	0.71	1.392
10.959	172.65	1.07	8.26	2.222
17.044	1666.20	6.29	79.68	3.505
24.028	109.88	0.76	5.25	2.409
29.583	127.56	0.76	6.10	2.315

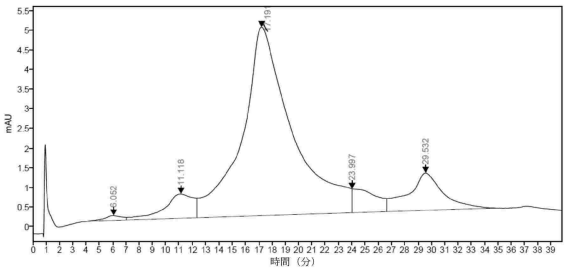
【図９】



VWD1A, 波長=280nm

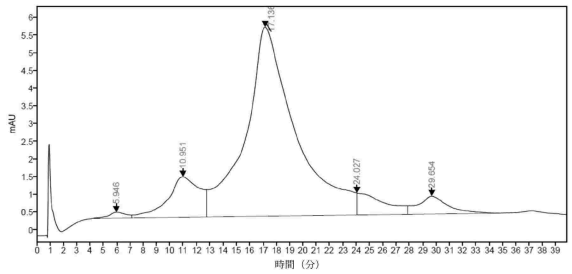
RT[分]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積百分比	ピーク幅
5.893	3.80	0.05	0.20	1.229
11.120	90.83	0.67	4.77	1.928
17.079	1530.54	5.80	80.39	3.477
24.028	88.15	0.73	4.63	2.022
29.467	190.49	1.02	10.01	3.123

【図１０】



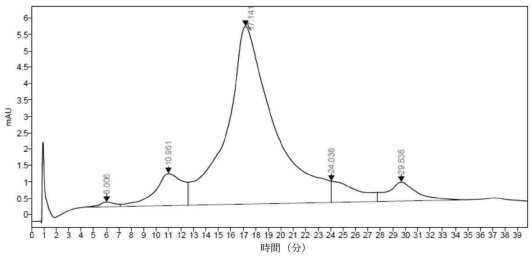
RT[分]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
6.052	11.21	0.12	0.69	1.322
11.118	95.20	0.62	5.89	2.137
17.191	1259.76	4.80	77.94	3.463
23.997	74.93	0.61	4.64	2.061
29.532	175.27	0.95	10.84	2.551

【図１１】



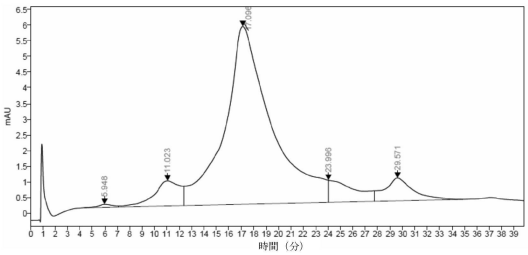
RT[分]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
VWD1A, 波長=280nm				
5.946	14.81	0.16	0.84	1.502
10.951	190.64	1.14	10.82	2.294
17.136	1387.08	5.32	78.73	3.442
24.027	89.53	0.62	5.08	2.414
29.654	79.67	0.51	4.52	6.887

【図１２】



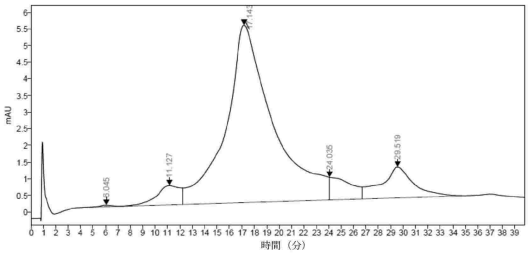
RT[分]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
VWD1A, 波長=280nm				
6.006	12.39	0.14	0.69	1.286
10.961	155.18	0.97	8.70	2.653
17.141	1428.21	5.42	80.11	3.472
24.036	93.44	0.65	5.24	2.396
29.636	93.62	0.58	5.25	6.722

【図１３】



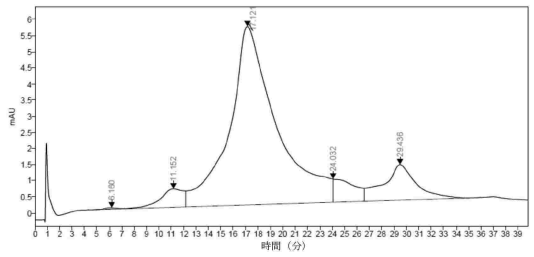
RT[分]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
VWD1A, 波長=280nm				
5.948	7.62	0.09	0.42	1.340
11.023	116.93	0.80	6.38	2.084
17.096	1487.01	5.66	81.15	3.464
23.996	104.35	0.70	5.69	2.472
29.571	116.46	0.72	6.36	7.110

【図１４】



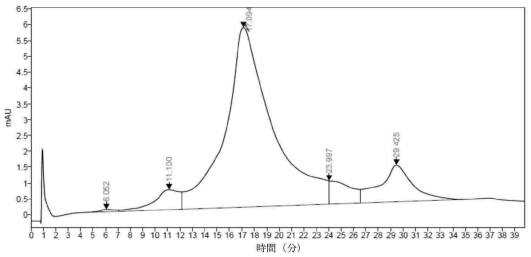
RT[分]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
VWD1A, 波長=280nm				
6.045	3.28	0.05	0.19	2.625
11.127	76.86	0.58	4.43	4.896
17.143	1403.64	5.32	80.82	3.476
24.035	82.62	0.68	4.76	2.027
29.519	170.38	0.92	9.81	8.137

【図１５】



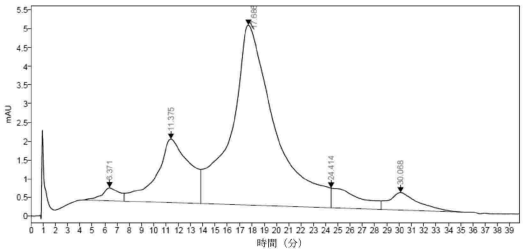
RT[分]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
		VWD1A, 波長=280nm		
6.160	3.09	0.04	0.17	1.170
11.152	74.21	0.57	4.05	1.853
17.121	1463.04	5.53	79.93	3.470
24.032	86.09	0.72	4.70	1.989
29.436	204.00	1.10	11.14	2.501

【図１６】



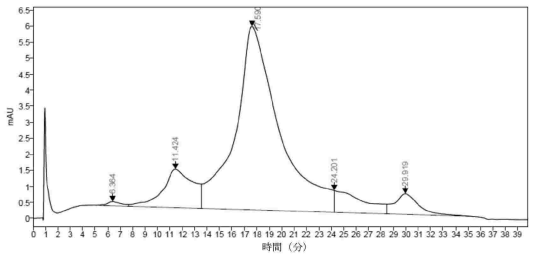
RT[分]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
		VWD1A, 波長=280nm		
6.052	6.38	0.08	0.33	1.381
11.100	89.56	0.63	4.69	1.991
17.094	1507.65	5.67	79.02	3.501
23.997	88.37	0.73	4.63	2.006
29.425	215.98	1.16	11.32	8.325

【図１７】



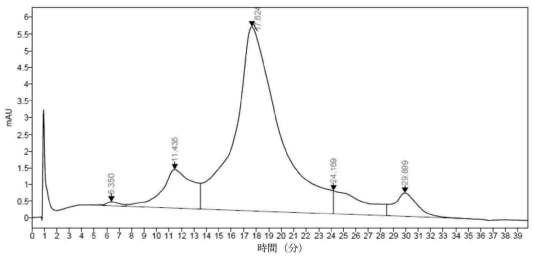
RT[分]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
		VWD1A, 波長=280nm		
6.371	34.05	0.34	2.00	1.421
11.375	323.06	1.70	18.96	2.510
17.686	1184.71	4.80	69.54	3.262
24.414	85.26	0.53	5.00	2.697
30.068	76.64	0.46	4.50	2.220

【図１８】



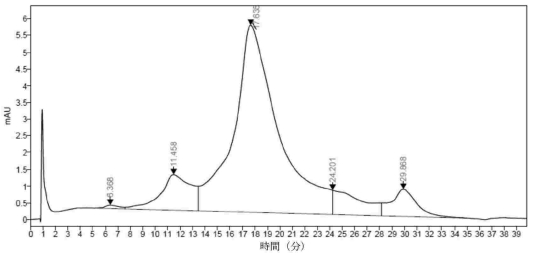
RT[分]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
		VWD1A, 波長=280nm		
6.364	10.60	0.13	0.58	2.390
11.424	204.04	1.20	11.21	5.836
17.590	1406.23	5.73	77.25	3.505
24.201	112.50	0.68	6.18	2.759
29.919	87.10	0.64	4.78	6.599

【図１９】



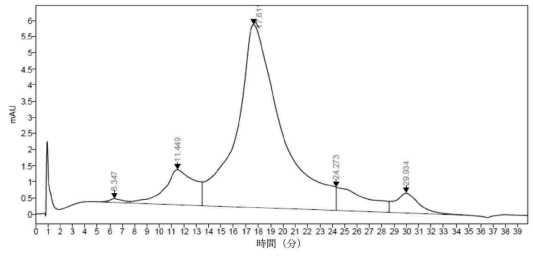
RT[分]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
VWD1A, 波長=280nm				
6.350	9.04	0.12	0.51	2.204
11.435	198.61	1.15	11.13	5.976
17.624	1368.26	5.49	76.70	3.325
24.169	118.23	0.68	6.63	2.878
29.899	89.77	0.69	5.03	6.613

【図２０】



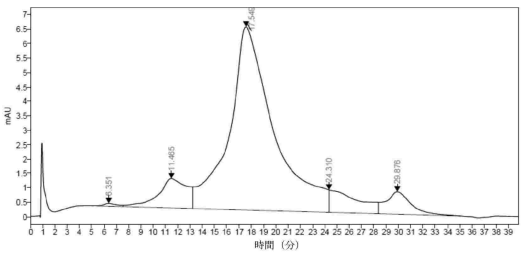
RT[分钟]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
VWD1A, 波長=280nm				
6.368	7.97	0.10	0.44	2.202
11.458	183.25	1.06	10.02	5.894
17.635	1400.25	5.58	76.58	3.341
24.201	119.79	0.73	6.55	2.751
29.868	117.23	0.81	6.41	6.933

【図２１】



RT[分钟]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
VWD1A, 波長=280nm				
6.347	9.05	0.11	0.50	2.276
11.449	185.47	1.08	10.18	5.815
17.611	1420.21	5.65	77.97	3.571
24.273	124.74	0.72	6.85	2.896
29.934	82.06	0.61	4.50	6.483

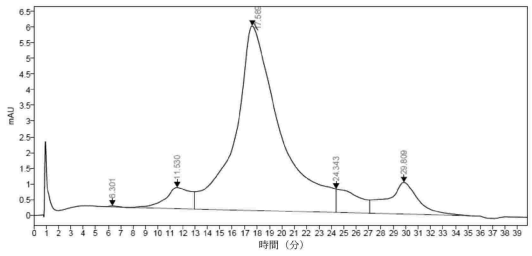
【図２２】



VWD1A, 波長=280nm

RT[分]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
6.351	7.08	0.10	0.35	2.122
11.465	167.05	1.02	8.30	5.700
17.549	1599.43	6.35	79.44	3.580
24.310	128.22	0.78	6.37	2.746
29.876	111.56	0.78	5.54	6.720

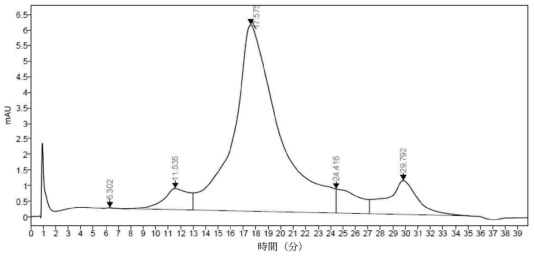
【図２３】



VWD1A, 波長=280nm

RT[分]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
6.301	1.41	0.03	0.08	1.953
11.530	95.57	0.67	5.17	5.397
17.589	1479.14	5.88	80.01	3.575
24.343	95.79	0.75	5.18	2.134
29.809	176.90	1.01	9.57	7.983

【図２４】

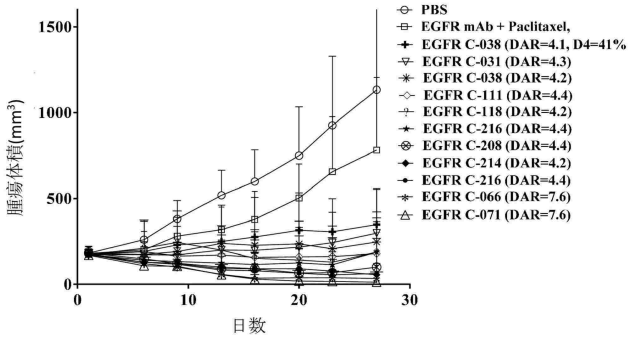


VWD1A, 波長=280nm

RT[分]	ピーク面積	ピーク高	ピーク面積パーセント	ピーク幅
6.302	0.91	0.03	0.05	0.548
11.535	97.26	0.68	5.12	1.962
17.575	1516.60	5.99	79.83	3.403
24.416	97.24	0.77	5.12	2.102
29.792	187.72	1.08	9.88	2.438

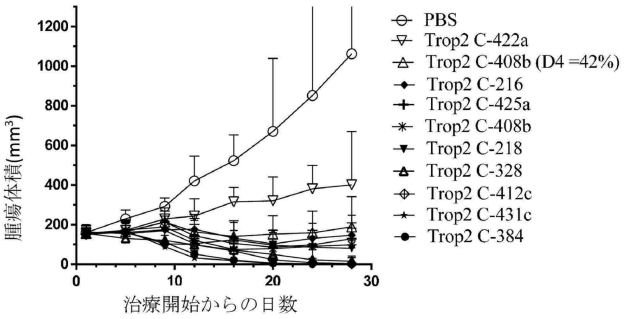
【図２５】

BALB/c ヌードマウスに構築された HCC-827 異種移植腫瘍モデルの腫瘍体積

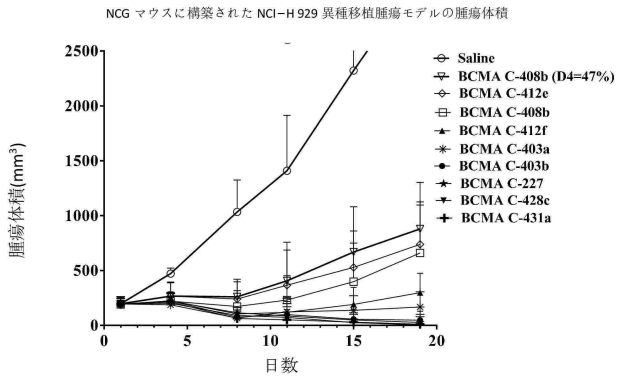


【図２６】

BALB/c ヌードマウスに構築された NCI-N87 異種移植腫瘍モデルの腫瘍体積



【図２７】


NCG マウスに構築された NCI−H 929 異種移植腫瘍モデルの腫瘍体積
腫瘍体積(mm³)
日数
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
Saline
BCMA C-408b (D4=47%)
BCMA C-412e
BCMA C-408b
BCMA C-412f
BCMA C-403a
BCMA C-403b
BCMA C-227
BCMA C-428c
BCMA C-431a

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/128453

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 16/00(2006.01)i; C07K 16/28(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61K 47/68(2017.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K; A61K; A61P

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

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

CNABS; CNTXT; DWPI; SIPOABS; CNKI; STNext reg/caplus:ZHAO Robert; HANGZHOU DAC BIOTECH; homogenous; homogeneity; transition metal; cation amino chelate; Zn; zinc amino; linker; ADC; antibody drug conjugate; structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020164561 A1 (WUXI BIOLOGICS SHANGHAI CO., LTD.et al.) 20 August 2020 (2020-08-20) claims 1-8, paragraphs 0019 and 0030	1-4
Y	WO 2020164561 A1 (WUXI BIOLOGICS SHANGHAI CO., LTD.et al.) 20 August 2020 (2020-08-20) claims 1-8, paragraphs 0019 and 0030	5-21
Y	WO 2019127607 A1 (HANGZHOU DAC BIOTECH CO., LTD.) 04 July 2019 (2019-07-04) claims 1-23	5-21
Y	WO 2018086139 A1 (HANGZHOU DAC BIOTECH CO., LTD.et al.) 17 May 2018 (2018-05-17) claims 1-43	5-21
Y	WO 2015155753 A2 (SUZHOU M-CONJ BIOTECH CO., LTD.et al.) 15 October 2015 (2015-10-15) claims 1-33	5-21

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 July 2022	**02 August 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **National Intellectual Property Administration, PRC** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing** **100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer **WU,Tiesheng** Telephone No. **(86) 10-53961870**

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/128453

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016059622 A2 (SUZHOU M-CONJ BIOTECH CO., LTD.et al.) 21 April 2016 (2016-04-21) claims 1-38	5-21
Y	WO 2015151081 A2 (SUZHOU M-CONJ BIOTECH CO., LTD et al.) 08 October 2015 (2015-10-08) claims 1-29	5-21
A	CN 107922477 A (DAIICHI SANKYO CO., LTD.) 17 April 2018 (2018-04-17) the whole document	1-21

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/128453

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020164561	A1	20 August 2020	JP	2022520260	A	29 March 2022
				CN	113423730	A	21 September 2021
				TW	202045540	A	16 December 2020
				EP	3924378	A1	22 December 2021
				KR	20210125034	A	15 October 2021
				US	2022040321	A1	10 February 2022
WO	2019127607	A1	04 July 2019	IL	275274	D0	30 July 2020
				CA	3085634	A1	04 July 2019
				KR	20200097295	A	18 August 2020
				CN	111093707	A	01 May 2020
				US	2020276261	A1	03 September 2020
				BR	112020010405	A2	24 November 2020
				JP	2021507928	A	25 February 2021
				EP	3621652	A1	18 March 2020
				CL	2020001600	A1	19 March 2021
				EA	202091217	A1	18 September 2020
				SG	11202004801W	A	29 June 2020
				AU	2017445144	A1	18 June 2020
				PH	12020550657	A1	19 April 2021
WO	2018086139	A1	17 May 2018	AU	2016429272	A1	02 May 2019
				EP	3888691	A1	06 October 2021
				JP	2019536772	A	19 December 2019
				CN	110099682	A	06 August 2019
				NZ	752394	A	30 July 2021
				EP	3538080	A1	18 September 2019
				US	2021308277	A1	07 October 2021
				KR	20210126796	A	20 October 2021
				MX	2019005583	A	21 October 2019
				CA	3042442	A1	17 May 2018
				KR	20210126795	A	20 October 2021
				KR	20190085532	A	18 July 2019
				AU	2021200562	A1	25 February 2021
				PH	12019501056	A1	09 September 2019
WO	2015155753	A2	15 October 2015	CA	2991975	A1	15 October 2015
				JP	2018532695	A	08 November 2018
				CN	108289964	A	17 July 2018
WO	2016059622	A2	21 April 2016	AU	2021266317	A1	09 December 2021
				US	2021346523	A1	11 November 2021
				PH	12018501638	A1	27 May 2019
				US	2020215206	A1	09 July 2020
				CA	3013412	A1	21 April 2016
				US	2021052747	A1	25 February 2021
				US	2021353777	A1	18 November 2021
				AU	2016202632	A1	23 August 2018
				NZ	744940	A	25 March 2022
				EP	3411074	A2	12 December 2018
				HK	1259487	A1	29 November 2019
				SG	11201806594Q	A	27 September 2018
WO	2015151081	A2	08 October 2015	AU	2015242213	A1	08 March 2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/128453

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				CN	108449940	A	24 August 2018
				CA	2991973	A1	08 October 2015
				EP	3319936	A2	16 May 2018
				JP	2018524377	A	30 August 2018
				AU	2021202467	A1	20 May 2021
				ZA	201800825	B	29 May 2019
				PH	12018500285	A1	29 August 2018
				NZ	739830	A	24 December 2021
CN	107922477	A	17 April 2018	BR	112017027690	A2	09 October 2018
				IL	256558	D0	28 February 2018
				US	2018147292	A1	31 May 2018
				CA	2990572	A1	05 January 2017
				HK	1247211	A1	21 September 2018
				TW	201705982	A	16 February 2017
				IL	290959	D0	01 April 2022
				US	2021386865	A1	16 December 2021
				JP	2021020956	A	18 February 2021
				TW	202130368	A	16 August 2021
				KR	20180021723	A	05 March 2018
				AU	2016286898	A1	04 January 2018
				EP	3315512	A1	02 May 2018
				JP	WO2017002776	A1	31 May 2018
				WO	2017002776	A1	05 January 2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/68 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68		
Ａ６１Ｋ	*39/395(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	
Ａ６１Ｋ	*47/10 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
Ａ６１Ｋ	*47/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10		
Ａ６１Ｋ	*47/14 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12		
Ａ６１Ｋ	*47/34 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/14		
Ａ６１Ｋ	*47/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/34		
Ａ６１Ｋ	*47/26 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/20		
Ａ６１Ｋ	*47/18 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26		
Ａ６１Ｋ	*47/22 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18		
Ａ６１Ｋ	*47/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02		
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*31/4745(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ	*38/07 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4745		
Ａ６１Ｋ	*38/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/07		
Ａ６１Ｋ	*31/5517(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/12		
		Ａ６１Ｋ	31/5517		

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．パイレックス

２．ＴＷＥＥＮ

３．ＴＲＩＴＯＮ

４．ＰＬＵＲＯＮＩＣ

ロード ７，ファースト

(72)発明者 ヤン，チンリャン

中華人民共和国 ゼジアン ３１００１８，ハンジョウ，シックスス ストリート ２６０，ビルディング １２，フォース フロアー

(72)発明者 リュウ，シャオレイ

中華人民共和国 ゼジアン ３１００１８，ハンジョウ，シックスス ストリート ２６０，ビルディング １２，サード フロアー

(72)発明者 チャン，リィンリー

中華人民共和国 ゼジアン ３１００１８，ハンジョウ，シックスス ストリート ２６０，ビルディング １２，セカンド フロアー

(72)発明者 フアン，ユアンユアン

中華人民共和国 ゼジアン ３１００１８，ハンジョウ，シックスス ストリート ２６０，ビルディング １２，フォース フロアー

(72)発明者 リー，ウェンジュン

中華人民共和国 ゼジアン ３１００１８，ハンジョウ，シックスス ストリート ２６０，ビルディング １２，セカンド フロアー

(72)発明者 イェ，ハンボー

中華人民共和国 ゼジアン ３１００１８，ハンジョウ，シックスス ストリート ２６０，ビルディング １２，フォース フロアー

(72)発明者 ワン，ジュアン

中華人民共和国 ゼジアン ３１００１８，ハンジョウ，シックスス ストリート ２６０，ビルディング １２，ファースト フロアー

(72)発明者　グオ，フイフイ
中華人民共和国 ゼジアン ３１００１８，ハンジョウ，シックスス ストリート ２６０，ビルディング １２，セカンド フロアー
(72)発明者　チョウ，ユー
中華人民共和国 ゼジアン ３１００１８，ハンジョウ，シックスス ストリート ２６０，ビルディング １２，セカンド フロアー

Ｆターム（参考）　4C076　AA11 AA29 CC07 CC27 CC32 CC41 DD05 DD09 DD23D DD26D
DD37 DD38 DD38D DD43 DD43D DD50 DD51 DD55 DD59 DD60 DD69
EE23 EE59
4C084　AA02 AA19 BA01 BA10 BA14 BA23 BA24 NA05 ZB071 ZB261
ZB321 ZC751
4C085　AA13 AA14 BB11 BB36
4C086　AA01 AA02 CB11 CB22 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 NA05
NA13 NA14 ZB07 ZB26 ZB32 ZC75
4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 BA72 CA40 DA76 EA20 FA74