(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6681346号
(P6681346)
(45)発行日　令和2年4月15日(2020.4.15)　(24)登録日　令和2年3月25日(2020.3.25)

(51)Int.Cl.　F I
C07K 5/027 (2006.01)　C07K 5/027 ZNA
C07K 16/28 (2006.01)　C07K 16/28
A61K 38/07 (2006.01)　A61K 38/07
A61K 45/00 (2006.01)　A61K 45/00
A61P 35/00 (2006.01)　A61P 35/00

請求項の数 29　(全 404 頁)　最終頁に続く

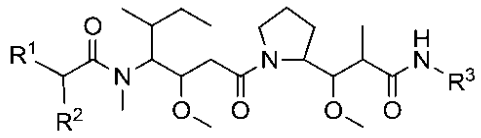
(21)出願番号　特願2016-572643 (P2016-572643)
(86)(22)出願日　平成27年6月11日 (2015.6.11)
(65)公表番号　特表2017-523143 (P2017-523143A)
(43)公表日　平成29年8月17日 (2017.8.17)
(86)国際出願番号　PCT/IB2015/054400
(87)国際公開番号　WO2015/189791
(87)国際公開日　平成27年12月17日 (2015.12.17)
審査請求日　平成30年6月11日 (2018.6.11)
(31)優先権主張番号　62/011,961
(32)優先日　平成26年6月13日 (2014.6.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(73)特許権者　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山　英二
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100181168
弁理士　丸山　智裕
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁

最終頁に続く

(54)【発明の名称】オーリスタチン誘導体およびその抱合体

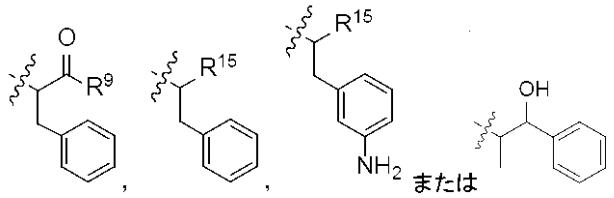
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】



式(I)

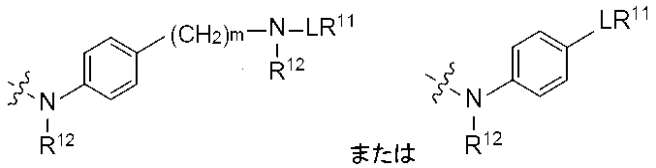
［式中、
R^1は、－Ｎ＝ＣＲ^{4}Ｒ^5、－Ｎ＝Ｒ^{19}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{20}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^6）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{20}、－ＮＨＲ^8、－ＮＨＲ^{21}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{10}、－Ｎ＝Ｒ^{22}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{23}、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{23}であり；
R^2は、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり；
R^3は、

【化２】



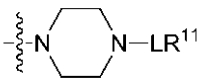
であり；
R^4は、－Ｎ（R^6）$_2$、または－ＮR^6R^7であり；
R^5は、Ｎ（R^6）$_2$であり；
各R^6は、Ｈおよび－C_1～C_6アルキルから独立して選択され；
R^7は、－（CH_2）$_m$Ｎ（R^{12}）$_2$、または－（CH_2）$_m$Ｎ（R^{12}）Ｃ（＝Ｏ）ＯR^{12}であり；
あるいは、R^7は、１～５つのヒドロキシルにより任意選択で置換されているC_1～C_6アルキルにより置換されているC_3～C_8シクロアルキルであり；
R^8は、１～２個のＮヘテロ原子を有する、非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
あるいは、R^8は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮR^6（CH_2）$_m$Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）ＯR^6および－Ｃ（＝Ｏ）ＮR^6（CH_2）$_m$Ｎ（R^6）$_2$から独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
R^9は、－ＯＨ、C_1～C_6アルコキシ、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$（CH_2）$_m$$N_3$、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$（$CH_2$）$_m$$NH_2$、－Ｌ$R^{11}$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$Ｌ$R^{11}$、

【化３】



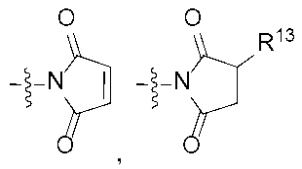
であり；
R^{10}は、ＬR^{11}、または

【化４】



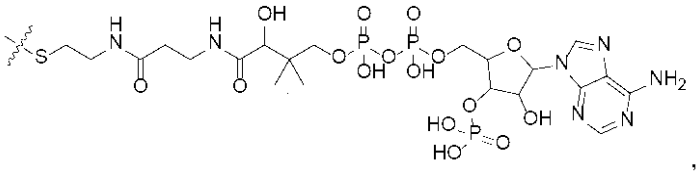
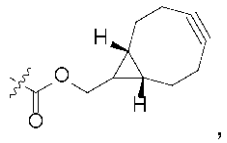
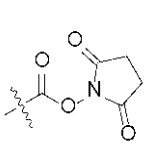
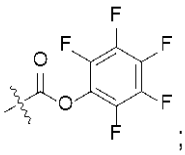
であり；
R^{11}は、

【化５】

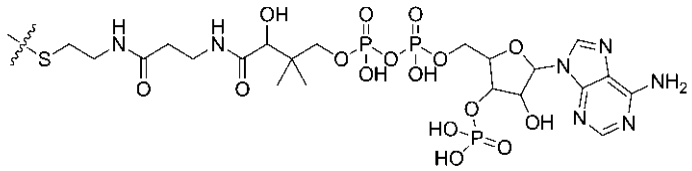


、－ＯＮH_2、－ＮH_2、

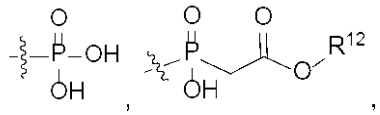
【化８】

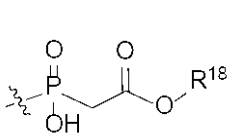
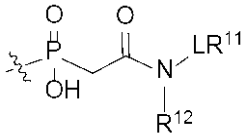





であり；
各R^{12}は、ＨおよびC_1～C_6アルキルから独立して選択され；
R^{13}は、－Ｓ（CH_2）$_n$ＣＨR^{14}ＮＨＣ（＝Ｏ）R^{12}、または
【化９】



であり；
R^{14}は、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^{12}であり；
R^{15}は、テトラゾリル、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^{12}、CH_2OH、
【化１０】



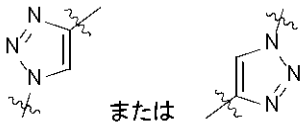



、または－ＬR^{11}であり；
各R^{18}は、C_1～C_6アルキルから独立して選択され；
R^{19}は、C_1～C_6アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されているＮから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{20}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｎ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^{20}は、C_1～C_6アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$$N_3$、オキソから独立して選択される１～２つの置換基により置換されている、Ｎおよびから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{21}は、ＬR^{11}により、ならびにC_1～C_6アルキルから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
R^{23}は、ＬR^{11}により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
各Ｌは、－L_1L_2－、－L_2L_1－、および－L_1から独立して選択され、

ここで、
L_1は、
$-(CH_2)_m-$、$-C(=O)(CH_2)_m-$、$-NR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)NR^{12}(CH_2)_m-$、$-C(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_n-$、$-(CH_2)_mNR^{12}C(=O)-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)-$、$-((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_n-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)-$、$-C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3-$、$-X_3(CH_2)_m-$、$-((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-NR^{12}(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}-$、$-NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-NR^{12}C(R^{12})_2(CH_2)_mOC(=O)NR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{12}C(=O)O(CH_2)_mC(R^{12})_2NR^{12}-$、$-NR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{12}-$、$-(CH_2)_mNR^{12}-$、$-NR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-NR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{12}-$、$-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{12}-$、$-(CH_2)_mO(CH_2)_m-$、$-S(=O)_2(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mS(=O)_2-$、$-S(=O)_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mS(=O)_2-$、$-(CH_2)_mNR^{12}C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mNR^{12}C(=O)NR^{12}(CH_2)_m-$、$-NR_{12}S(=O)_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mS(=O)_2NR_{12}-$、
【化１３－１】



から選択され；
X_3は、
【化１８】



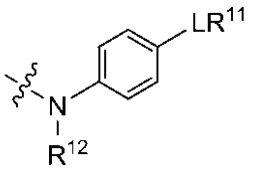
であり；
L_2は、結合およびL_1からそれぞれ独立して選択され；、
各mは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］
の構造を有する化合物もしくはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
ａ）R^1が、$-N=CR^4R^5$、$-N=R^{19}$、$-N=CR^5R^{20}$、$-N=CR^5R^{10}$、$-N=R^{22}$、または$-N=CR^5R^{23}$であるか；
ｂ）R^1が、$-N=CR^5R^{10}$、$-N=R^{22}$、$-NHR^{21}$、$-N=CR^5R^{23}$、または－

ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{23}であるか；
ｃ）Ｒ^{1}が、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^{6}）Ｒ^{4}、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{4}、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{20}、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{23}であるか；
ｄ）Ｒ^{1}が、－ＮＨＲ^{8}、または－ＮＨＲ^{21}であるか；または
ｅ）Ｒ^{1}が、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{10}、－Ｎ＝Ｒ^{22}、－ＮＨＬＲ^{11}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{23}、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{23}である、
請求項１に記載の化合物。

【請求項３】
Ｒ^{1}が、－Ｎ＝ＣＲ^{4}Ｒ^{5}であり；
Ｒ^{4}が、－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$であり；
Ｒ^{5}が、Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$であり；
各Ｒ^{6}が、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】
Ｒ^{9}が、－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、－ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ$_{3}$、－ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_{2}$ＬＲ^{11}、または

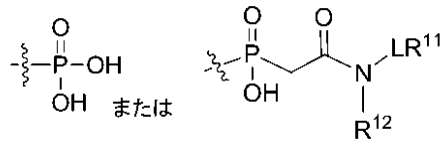
【化２７】



である、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５】
－Ｒ^{15}が、

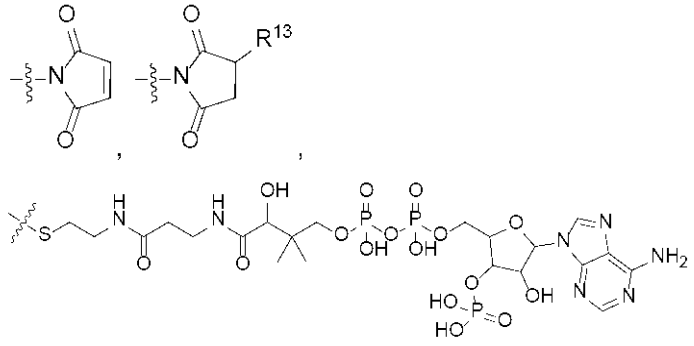
【化２８】



である、請求項１から４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６】
Ｒ^{11}が、

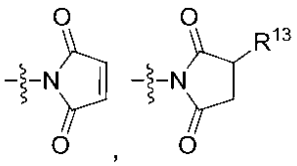
【化２９】



、－ＯＮＨ$_{2}$、またはＮ$_{3}$
である、請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７】
－Ｒ^{11}が、

【化３１】



，

または－ＯＮＨ$_2$である、請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】

Ｌが－Ｌ$_1$－であり、－Ｌ$_1$－が、

－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$－、－ＮＲ^{12}Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$ＮＲ^{12}－、－ＮＲ^{12}（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＲ^{12}－、－ＮＲ^{12}Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ$_{12}$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－および－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－

から選択される、請求項１から７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９】

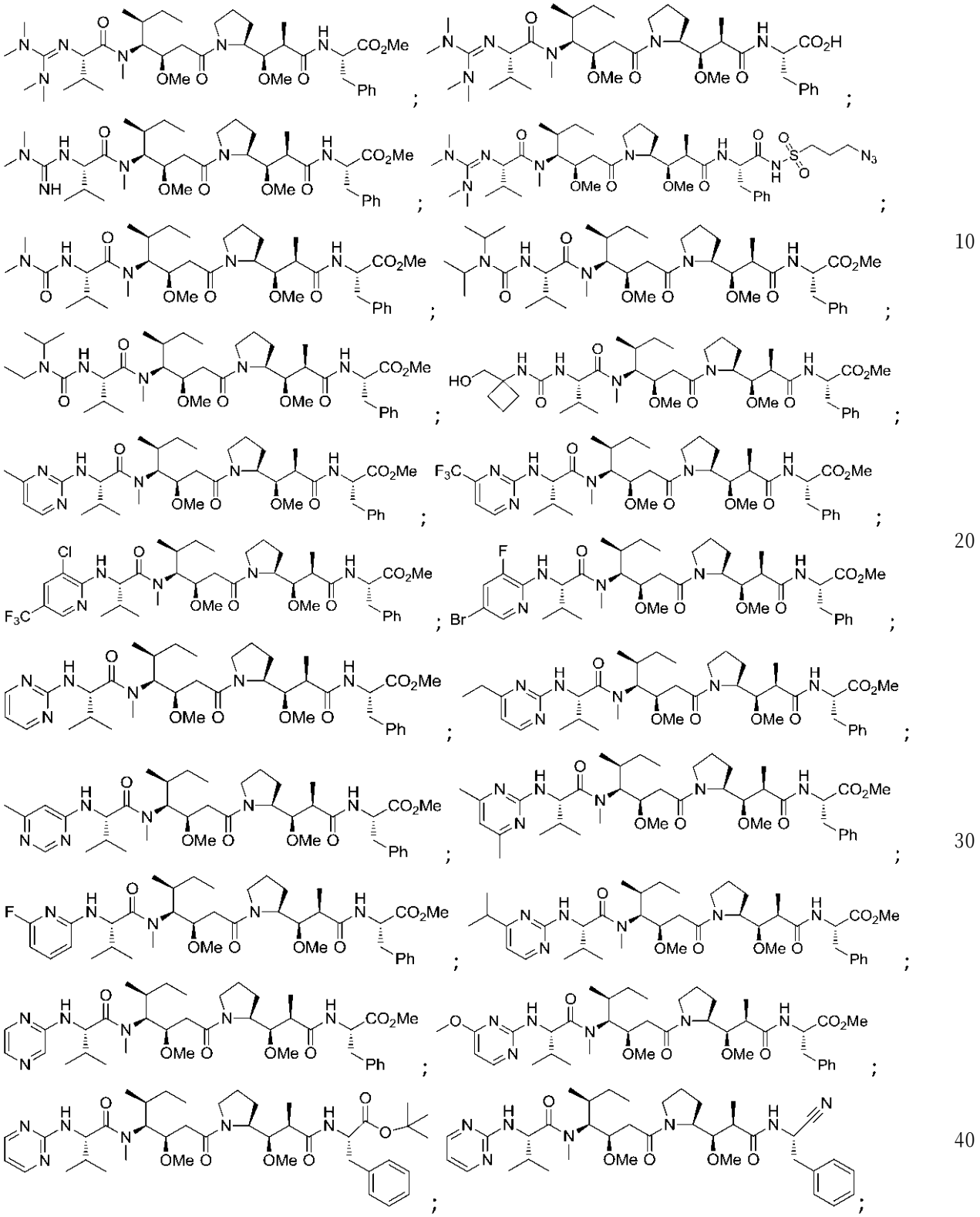
Ｒ^{12}が、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である、請求項１から８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０】

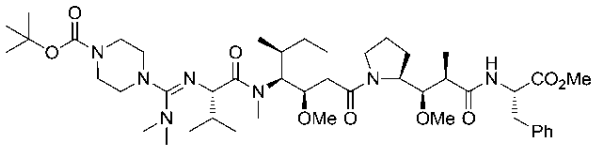
Ｒ^{2}が、メチル、エチル、イソプロピル、またはｓｅｃ－ブチルである、請求項１から９のいずれか一項に記載の化合物。

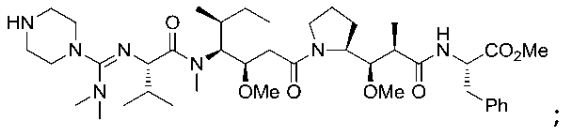
【請求項１１】

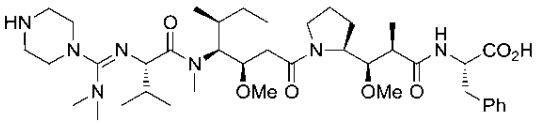
【化３４－１】

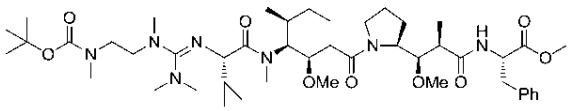


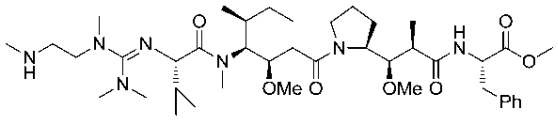
【化３４－２】

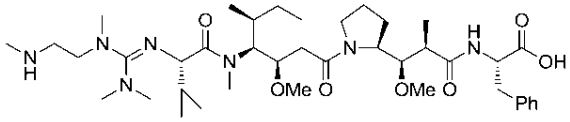

;

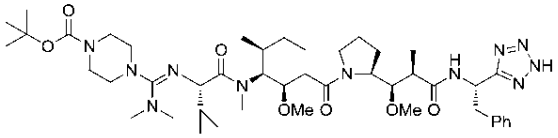

;

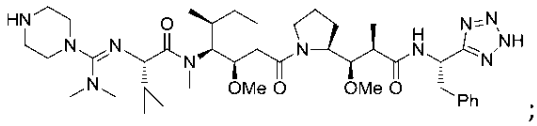

;

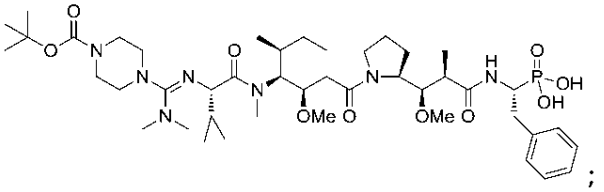

;

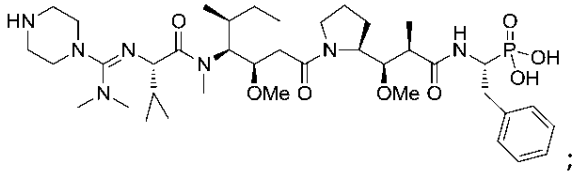

;

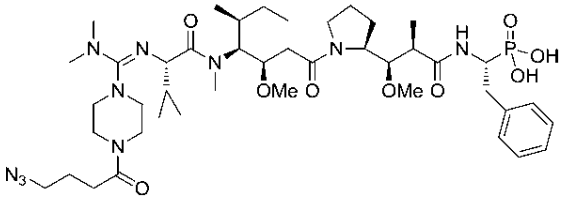

;

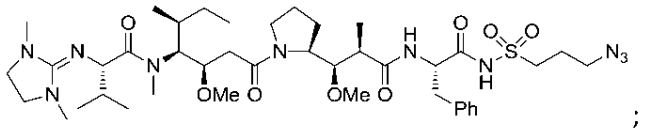

;

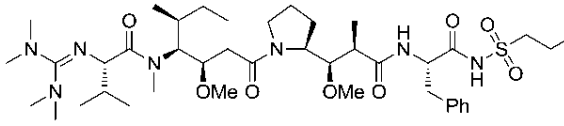

;

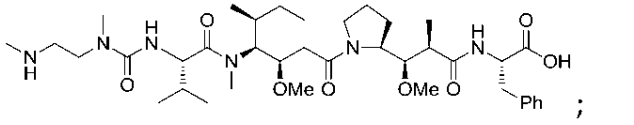

;

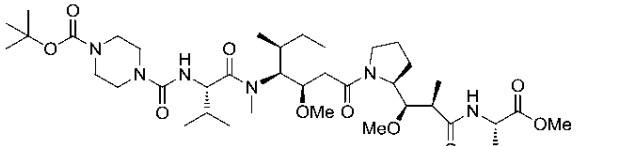

;


;


;


;

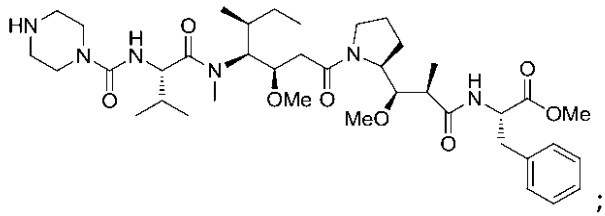

;

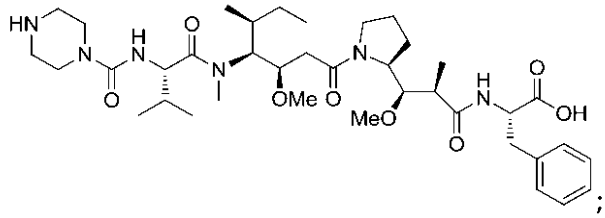

;

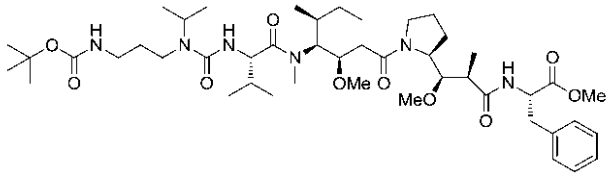

;

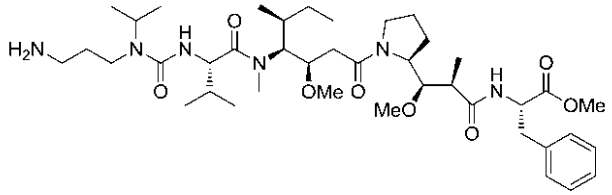
;

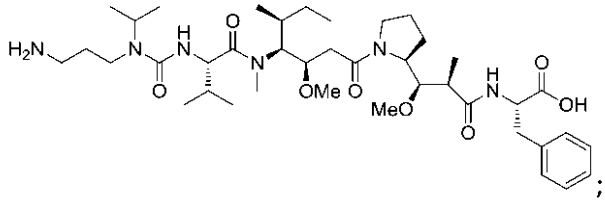
【化３４－３】

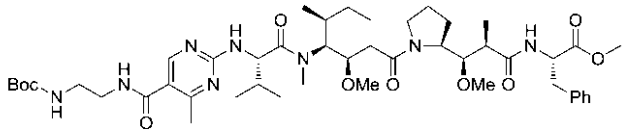

;

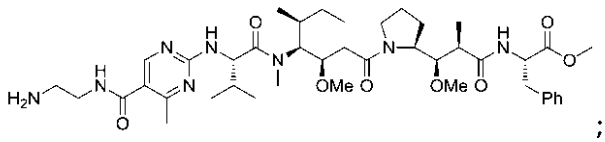

;

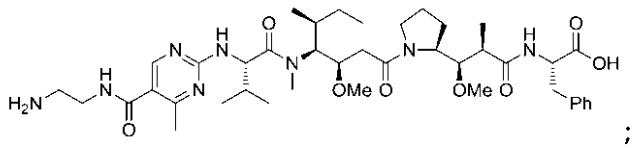

;

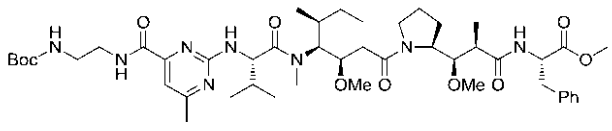

;


;

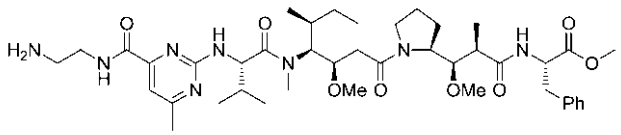

;

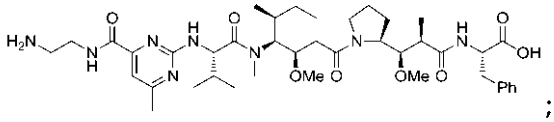

;

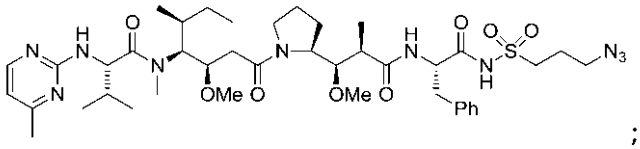

;

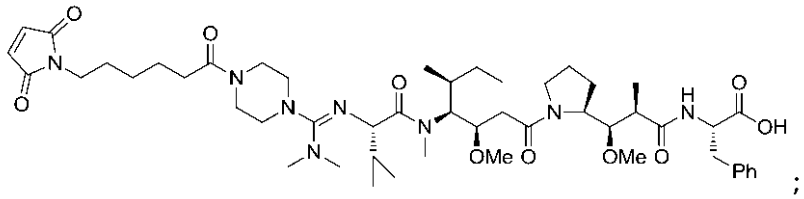

;

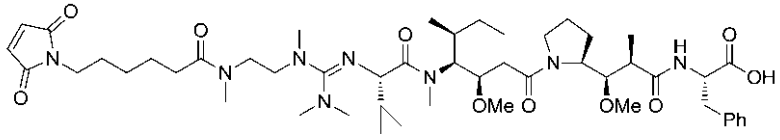
【化３４－４】

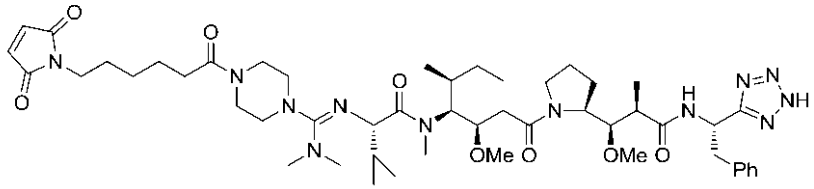

;

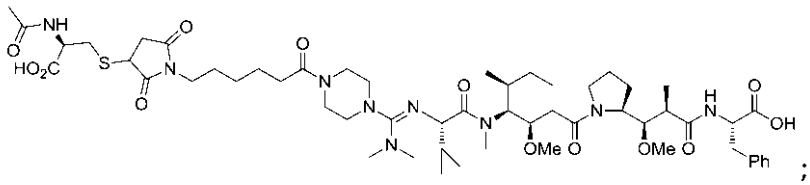

;

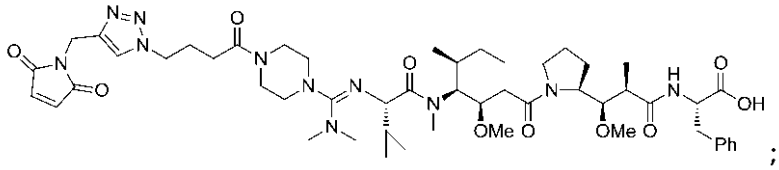

;

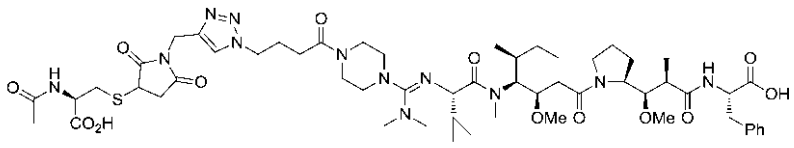

;


;

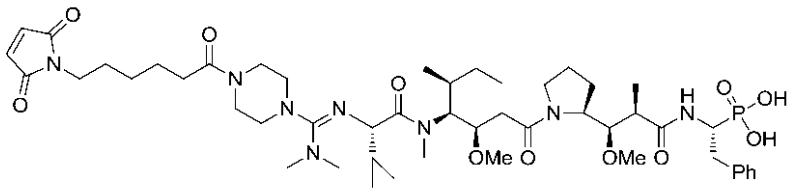

;

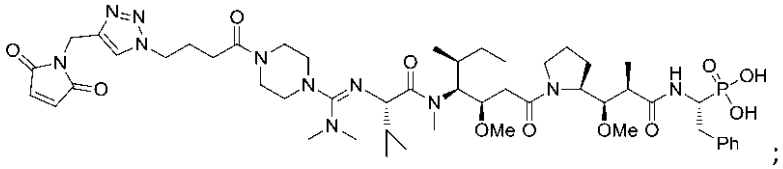

;

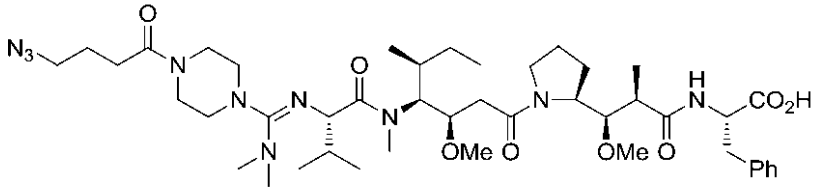

;

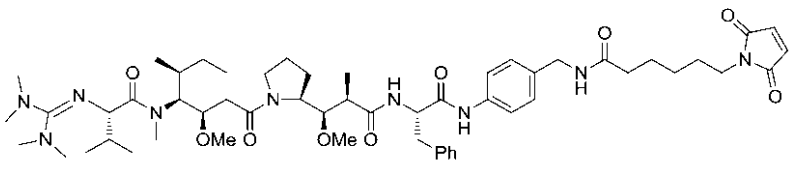

;

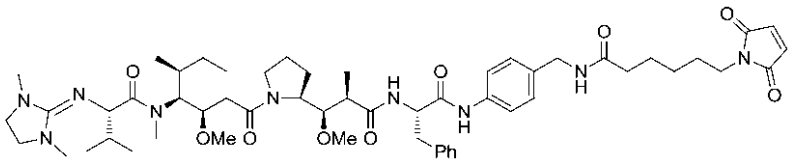
【化３４－５】

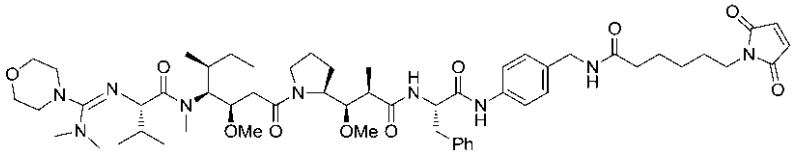

;

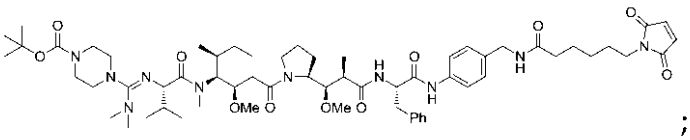

;

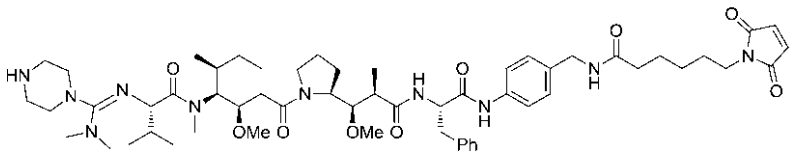

;


;

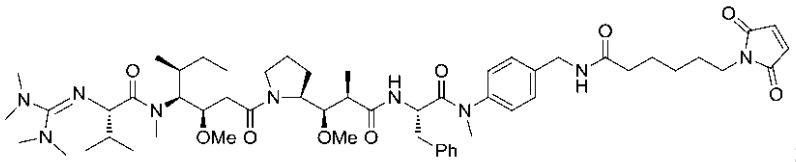

;

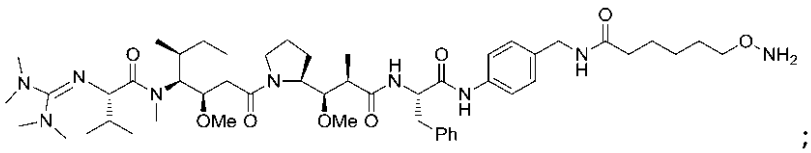

;

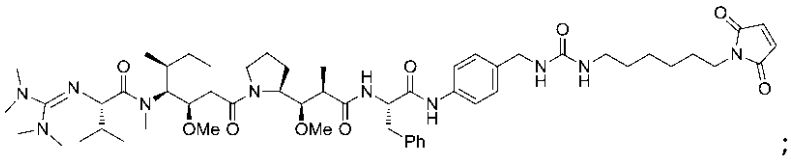

;

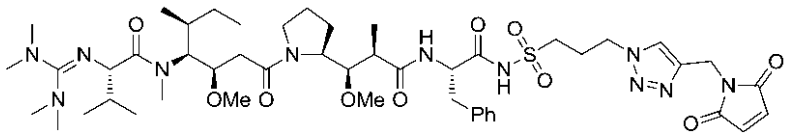

;

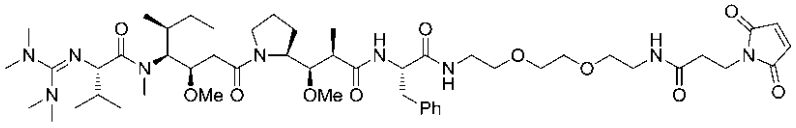
【化３４－６】

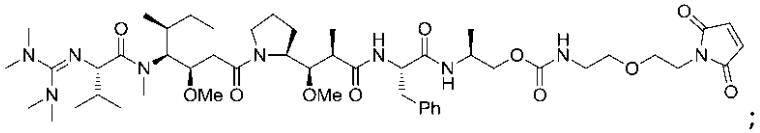

;

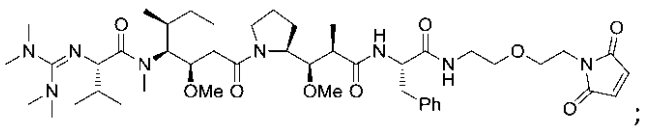

;

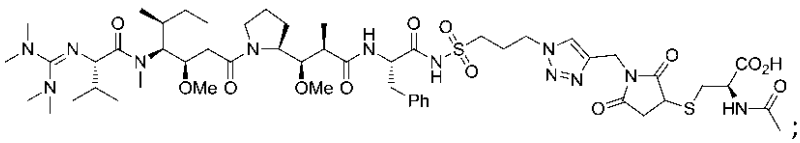

;

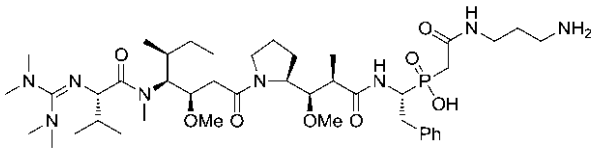

;


;

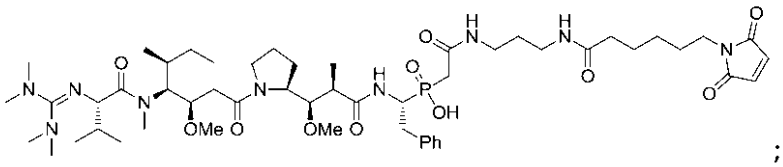

;

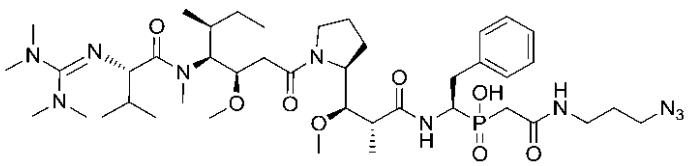

;

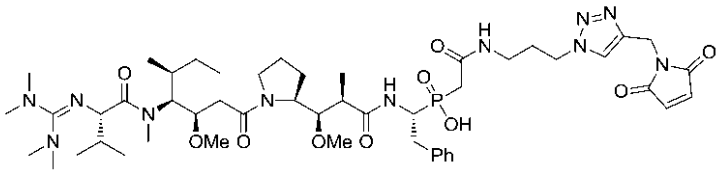

;

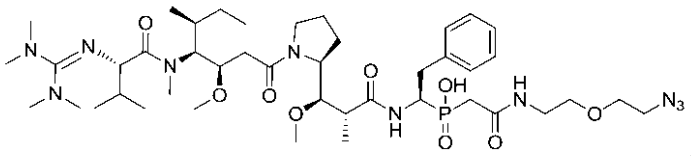

;

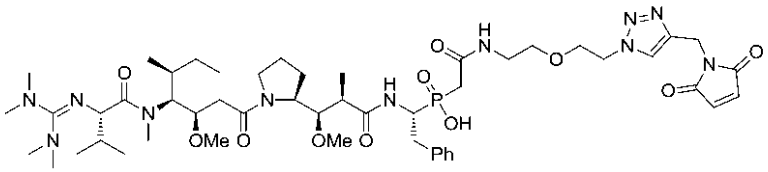
【化３４－７】

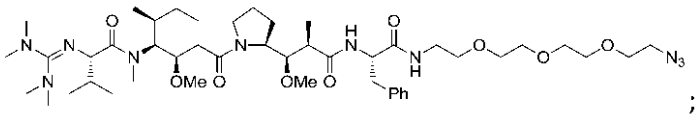

;

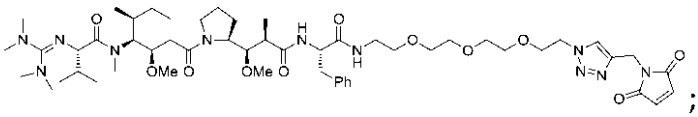

;

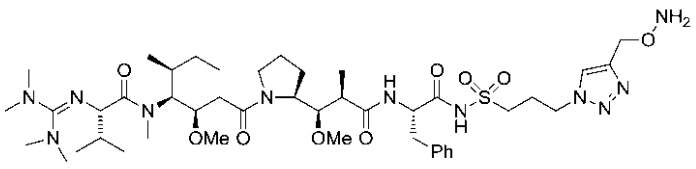

;

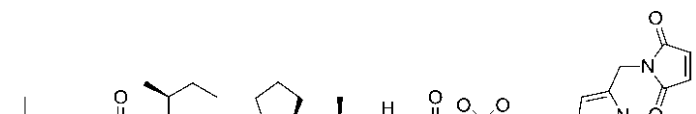

;

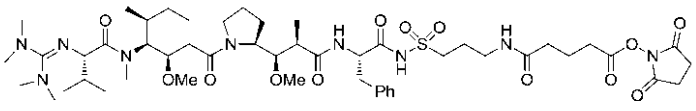

;


;

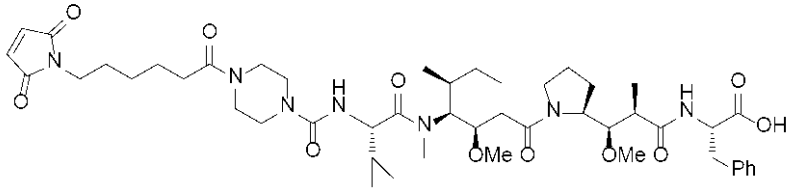

;

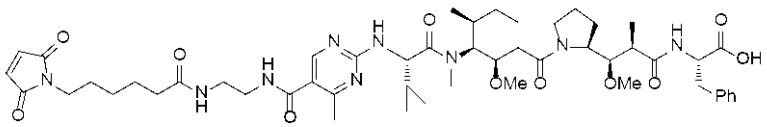

;

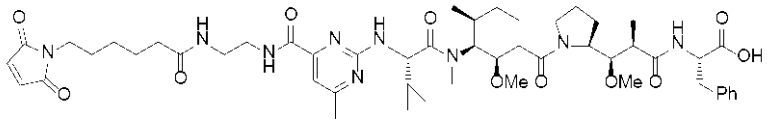

;

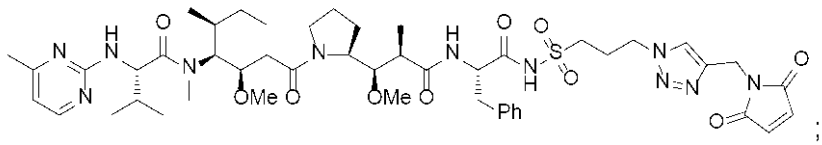

;

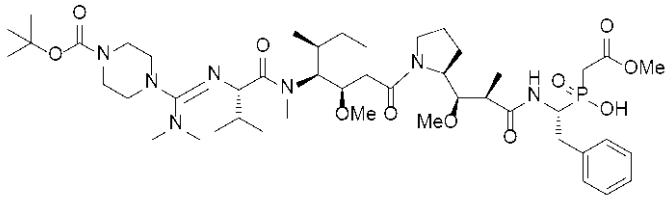
【化３４－８】

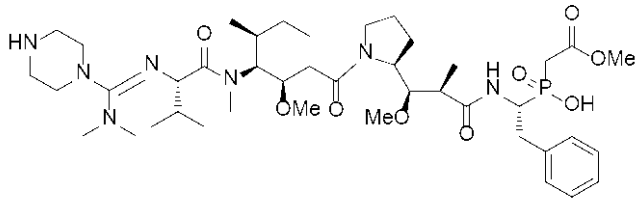

;

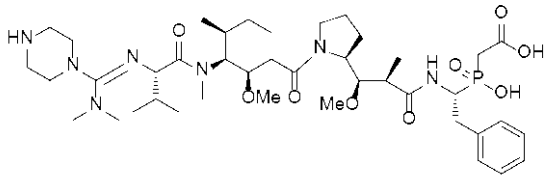

;


;

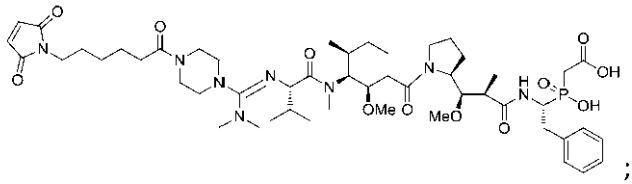

;

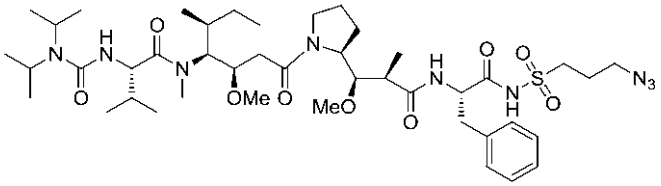

;

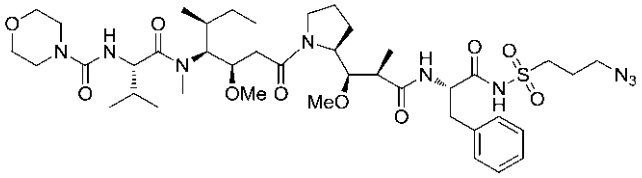

;

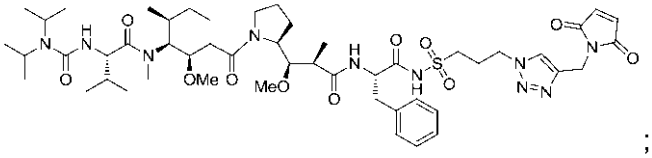

;

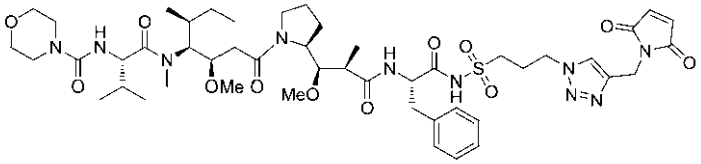
【化３４－９】


;

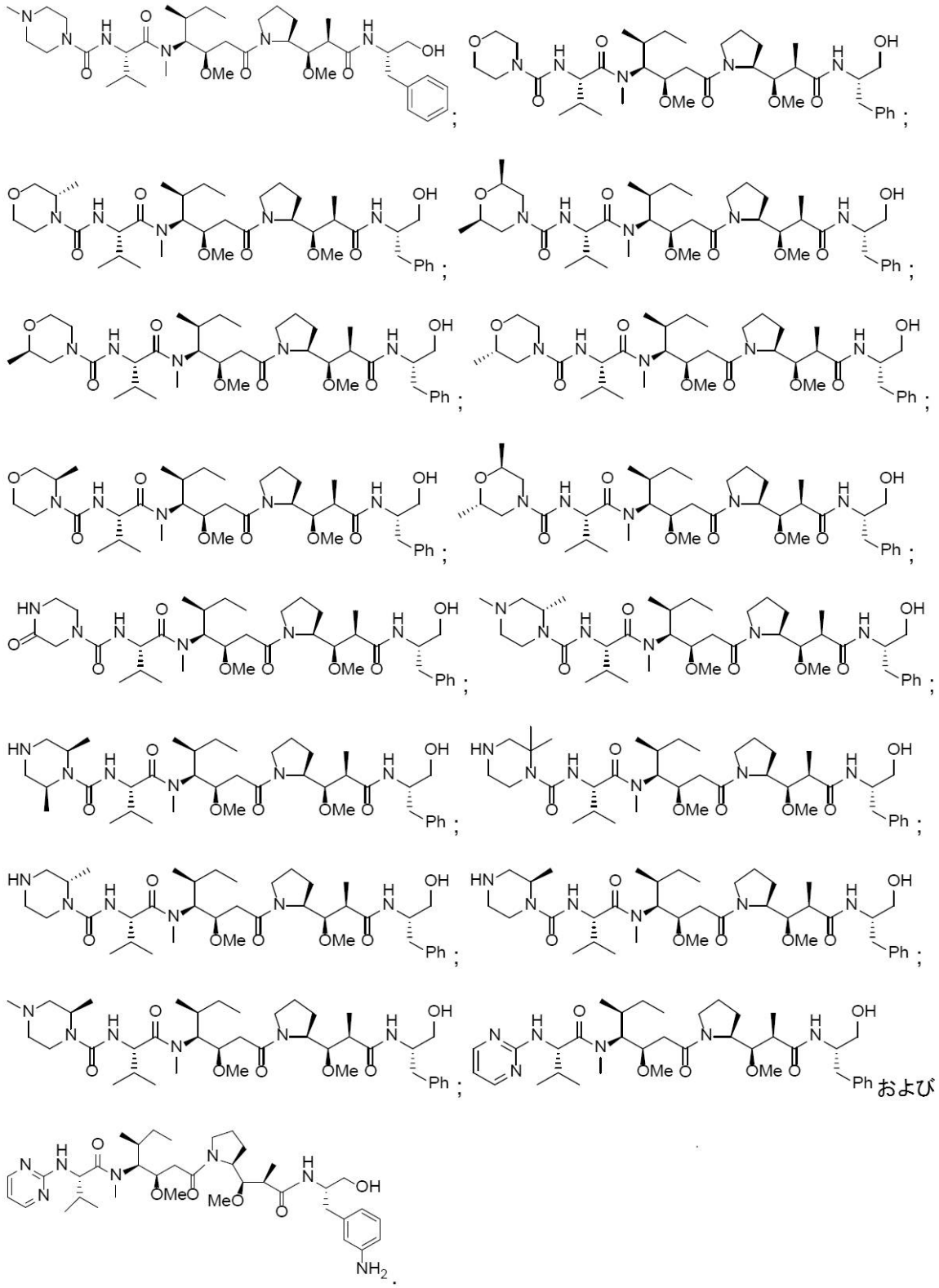

;


;


;



【化３４－１０】

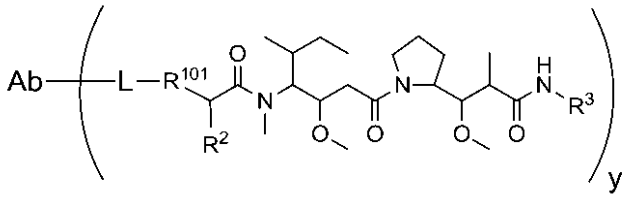


から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項１２】

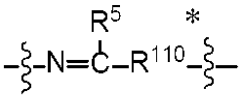
式（ＩＩ）：

【化３５】

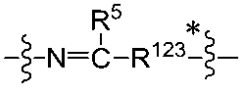


式(II)

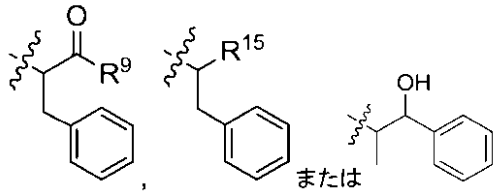
［式中、
Ａｂは、抗原結合部分を表し；
R^{101}は、
【化３６】



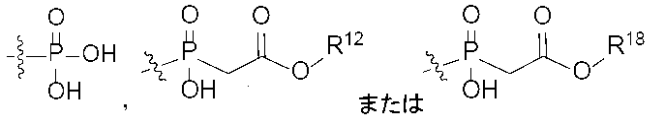
、－ＮＨＣ（＝Ｏ）NR^{6*}－、－NHR^{121*}－、
【化３７】



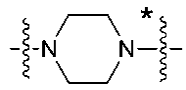
、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）R^{123*}－であり、ここで、*が、Ｌへの結合点を示し；
R^2は、－C_1～C_6アルキルであり；
R^3は、
【化３８】



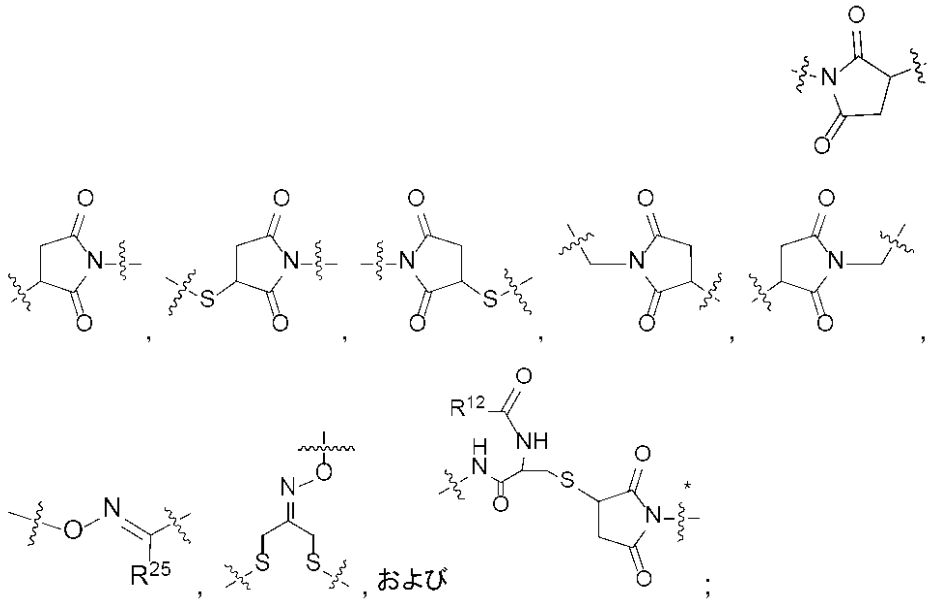
であり；
R^5は、$N(R^6)_2$であり；
各R^6は、Ｈおよび－C_1～C_6アルキルから独立して選択され；
R^9は、－ＯＨ、またはC_1～C_6アルコキシであり；
各R^{12}は、ＨおよびC_1～C_6アルキルから独立して選択され；
R^{15}は、テトラゾリル、
【化４０】



であり；
各R^{18}は、C_1～C_6アルキルから独立して選択され；
R^{110}は、結合、または
【化４１】

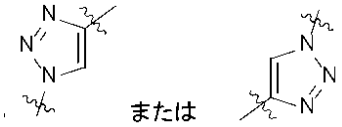


であり；
R^{121}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリーレンであり；
R^{123}は、Ｎおよびｏから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキレンであり；
Ｌは、－L_1L_2－、－L_2L_1－、および－L_1から選択され、
ここで、
L_1は、－$(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－NR^{12}Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－$(CH_2)_m$Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）－、－$(CH_2)_m$Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）－、－$(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）－、－$(CH_2)_m$Ｃ（＝Ｏ）NR^{12}－、－$(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_mX_3$－、－$X_3(CH_2)_m$－、－$((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_mX_3(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_n$－、－$NR^{12}(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m$Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}$－、－$NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－$NR^{12}(R^{12})_2(CH_2)_m$ＯＣ（＝Ｏ）$NR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（$CH_2)_mC(R^{12})_2NR^{12}$－、－$NR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_mX_3(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{12}$－、－$(CH_2)_mNR^{12}$－、－$NR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$－、－$NR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m$Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{12}$－、－$(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{12}$－、－$(CH_2)_mO(CH_2)_m$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_mS(=O)_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_mX_3(CH_2)_mS(=O)_2$－、－$(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_m$－、－$NR_{12}$Ｓ（＝Ｏ）$_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_mX_3(CH_2)_mS(=O)_2NR_{12}$－、
【化４４－１】



から選択され；
X_3は、

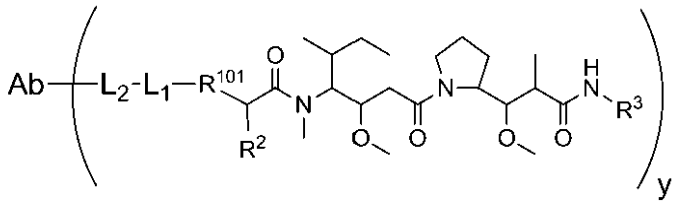
【化４９】



であり；
ｙは、１～１６の整数であり；
L_2は、結合およびL_1から選択され；
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］の免疫抱合体。

【請求項１３】
式（ＩＩ）の免疫抱合体が、式（ＩＩｂ）：

【化５２】

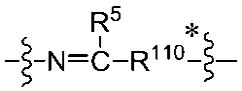


式(IIb)

の免疫抱合体である、請求項１２に記載の免疫抱合体。

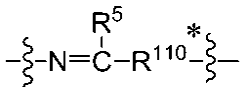
【請求項１４】
ａ）R^{101}が、

【化５４】



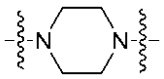
であり、R^{110}が、結合であるか；または
ｂ）R^{101}が、

【化５５】



であり、R^{110}が、

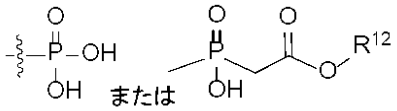
【化５６】



である、
請求項１２または１３に記載の免疫抱合体。

【請求項１５】
ａ）R^9が、－ＯＨ、またはＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシであり；
R^{15}が、テトラゾリル、

【化５７】



であるか、または

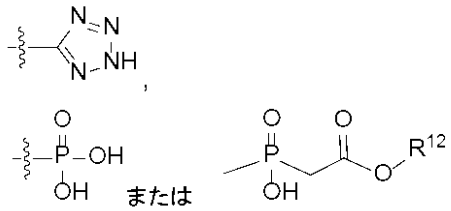
ｂ）Ｒ[9]が、－ＯＨまたは－ＯＣＨ$_3$である、

請求項１２から１４のいずれか一項に記載の免疫抱合体。

【請求項１６】

Ｒ[15]が、

【化５８】



である、請求項１２から１５のいずれか一項に記載の免疫抱合体。

【請求項１７】

Ｒ[12]が、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である、請求項１２から１６のいずれか一項に記載の免疫抱合体。

【請求項１８】

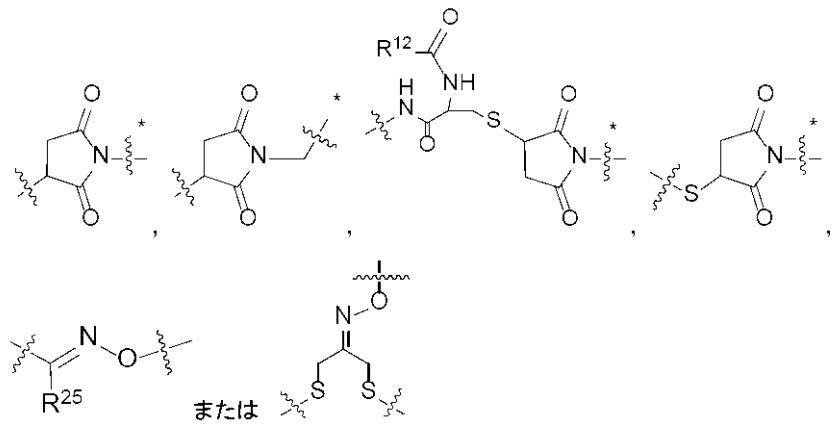
Ｒ[2]が、メチル、エチル、イソプロピル、またはｓｅｃ－ブチルである、請求項１２から１７のいずれか一項に記載の免疫抱合体。

【請求項１９】

Ｌ$_1$が、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）[*]－、－（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）[*]－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ[12]（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ[12*]－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ[12]（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ[12]Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ[*]－、または－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）[*]－であり、ここでＬ$_1$の[*]がＲ[101]への結合点を示し；かつ

Ｌ$_2$が、

【化５９】

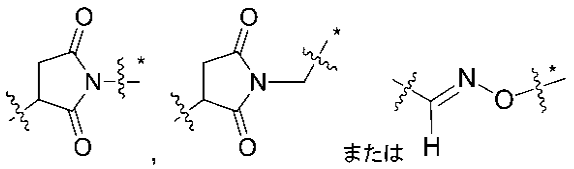


であり、ここでＬ$_2$の[*]が、Ｌ$_1$への結合点を示す、請求項１２から１８のいずれか一項に記載の免疫抱合体。

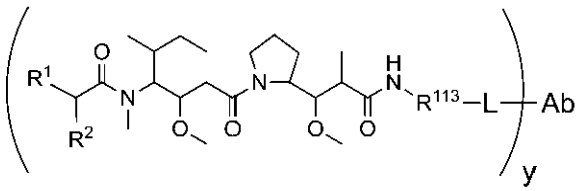
【請求項２０】

Ｌ$_1$が、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）[*]－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）[*]－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ[12]（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ[12*]－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ[12]（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ[12]Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ[*]－、および－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝

Ｏ）*－から選択され、ここで、Ｌ1の*が、Ｒ101への結合点を示し；
Ｌ2が、
【化６２】



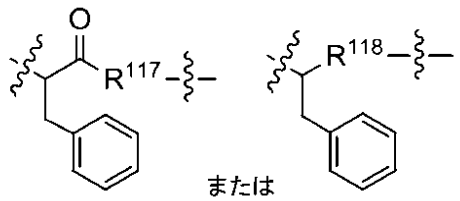
であり、ここで、Ｌ2の*が、Ｌ1への結合点を示す、請求項１２から１９のいずれか一項に記載の免疫抱合体。
【請求項２１】
式（ＩＩＩ）：
【化６３】



式(III)

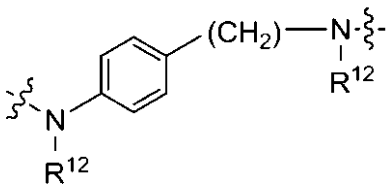
［式中、
Ａｂは、抗原結合部分を表し；
Ｒ1は、－Ｎ＝ＣＲ4Ｒ5、－Ｎ＝Ｒ19、－Ｎ＝ＣＲ5Ｒ20、－ＮＨＣ（＝ＮＲ6）Ｒ4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ20、または－ＮＨＲ8であり；
Ｒ2は、－Ｃ1～Ｃ6アルキルであり；
Ｒ4は、－Ｎ（Ｒ6）2であり；
Ｒ5は、Ｎ（Ｒ6）2であり；
各Ｒ6は、Ｈおよび－Ｃ1～Ｃ6アルキルから独立して選択され；
Ｒ8は、１～２個のＮヘテロ原子を有する、非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
あるいは、Ｒ8は、Ｃ1～Ｃ6アルキル、Ｃ1～Ｃ6ハロアルキル、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｎ（Ｒ6）2、－ＣＮ、－ＮＯ2、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ6、およびＣ1～Ｃ6アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
各Ｒ12は、ＨおよびＣ1～Ｃ6アルキルから独立して選択され；
Ｒ19は、Ｃ1～Ｃ6アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、Ｎから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ20は、Ｎ、およびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｎ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ20は、Ｃ1～Ｃ6アルキル、Ｃ1～Ｃ6ハロアルキル、ハロゲン、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ12、オキソ、－ＯＨ、およびＣ1～Ｃ6アルコキシから独立して選択される１～２つの置換基により置換されている、Ｎ、およびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ113は、

【化６４】

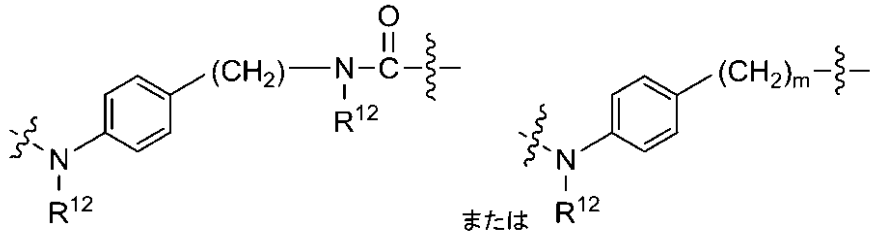


であり；
R^{117}は、結合、－ＮＨ－、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$－、

【化６５】

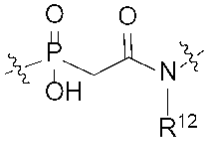


,



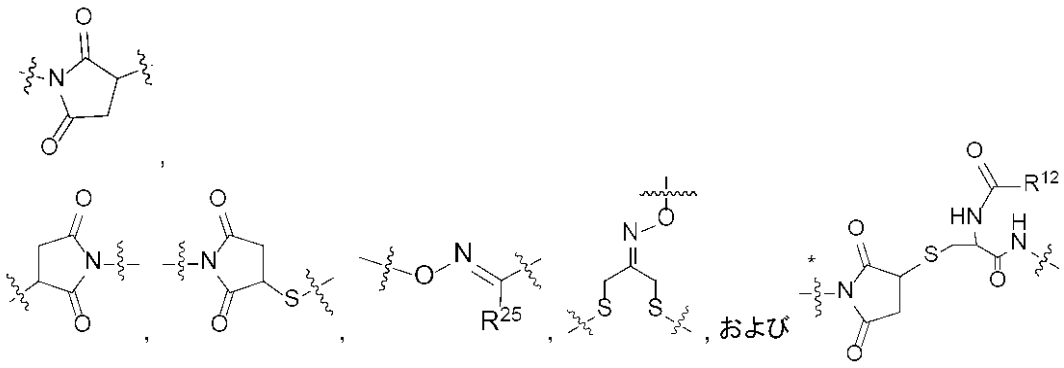
であり；
R^{118}は、

【化６６】

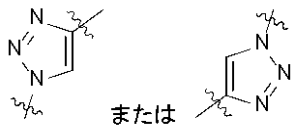


であり；
Ｌは、－L_1L_2－、－L_2L_1－、および－L_1から選択され、
ここで、
L_1は、
－（CH_2）$_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$－、－NR^{12}Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$$NR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_n$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$（Ｏ（$CH_2$）$_m$）$_n$－、－（（Ｃ（$R^{12}$）$_2$）$_m$ＯＣ（＝Ｏ）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$Ｏ（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$（Ｏ（$CH_2$）$_m$）$_n$$NR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ（$R^{12}$）$_2$）$_m$－、－（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_n$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_n$（$CH_2$）$_m$－、

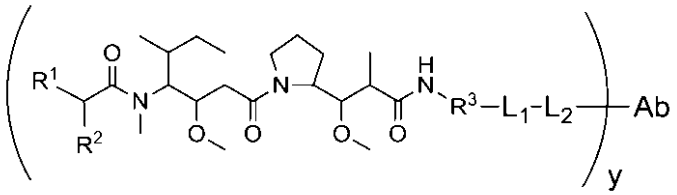
【化６９－１】



；
から選択され；
X_3は、
【化７４】



であり；
ｙは、１～１６の整数であり；
L_2は、結合およびL_1から選択され；
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］
の免疫抱合体。
【請求項２２】
式（ＩＩＩ）の免疫抱合体が、式（ＩＩＩｂ）：
【化７７】



式(IIIb)

の免疫抱合体である、請求項２１に記載の免疫抱合体。
【請求項２３】
ａ）R^1が、－Ｎ＝ＣR^4R^5、－Ｎ＝R^{19}、または－Ｎ＝ＣR^5R^{20}であるか；
ｂ）R^1が、－ＮＨＣ（＝ＮR^6）R^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）R^4、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）R^{20}であるか；または
ｃ）R^1が、－ＮＨR^8である、
請求項２１または２２に記載の免疫抱合体。
【請求項２４】
R^1が、－Ｎ＝ＣR^4R^5であり；
R^4が、－Ｎ（R^6）$_2$であり；
R^5が、Ｎ（R^6）$_2$であり；

各R^6が、－C_1～C_6アルキルから独立して選択される、請求項２１から２３のいずれか一項に記載の免疫抱合体。

【請求項２５】

R^{12}が、Ｈ、－CH_3、または－CH_2CH_3である、請求項２１から２４のいずれか一項に記載の免疫抱合体。

【請求項２６】

R^2が、メチル、エチル、イソプロピル、またはｓｅｃ－ブチルである、請求項２１から２５のいずれか一項に記載の免疫抱合体。

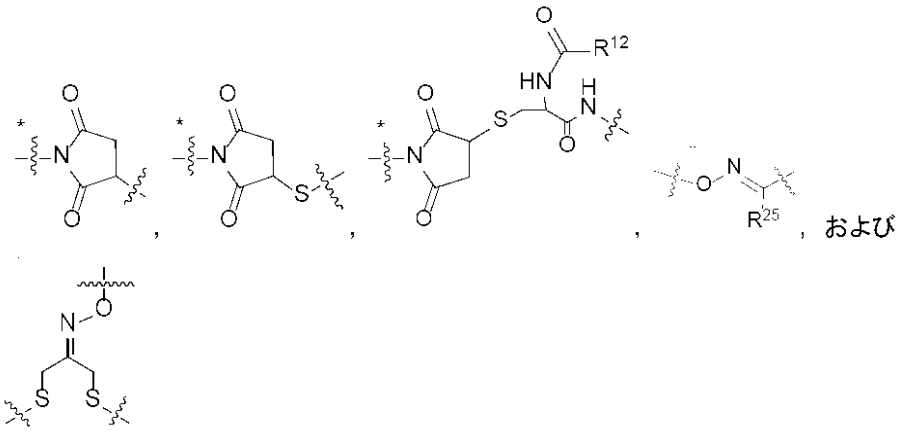
【請求項２７】

L_1が、

$-^*(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-^*C(=O)(CH_2)_m-$、$-^*NHC(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m-$、$-^*((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$、$-^*((C(R^{12})_2)_mOC(=O)NH(CH_2)_mO(CH_2)_m-$、$-^*((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mNHC(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、および$-^*(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$から選択され、ここで、$L_1$の*が、$R^{113}$への結合点を示し；

L_2が、結合、

【化８１】



、であり、ここで、L_2の*が、L_1への結合点を示す、請求項２１から２６のいずれか一項に記載の免疫抱合体。

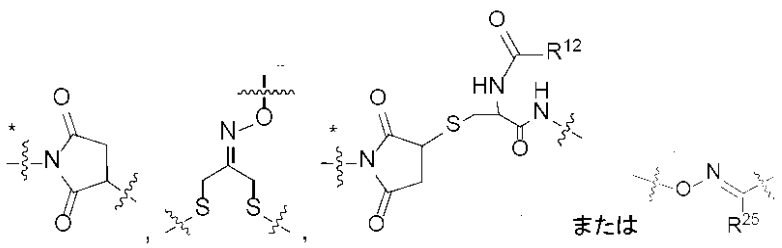
【請求項２８】

L_1が、

$-^*(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-^*C(=O)(CH_2)_m-$、$-^*NHC(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m-$、$-^*((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$、$-^*((C(R^{12})_2)_mOC(=O)NH(CH_2)_mO(CH_2)_m-$、$-^*S(=O)_2(CH_2)mX_3(CH_2)_m-$から選択され、ここで、$L_1$の*が、$R^{113}$への結合点を示し；

L_2が、

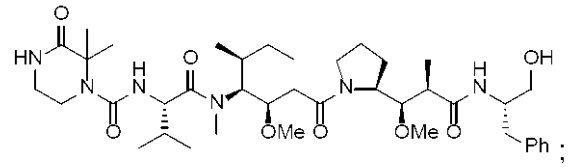
【化８９】

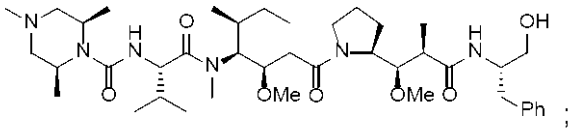


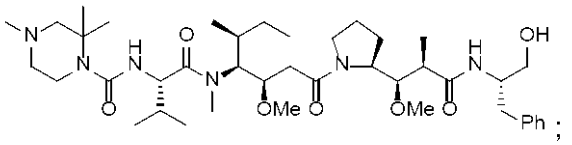
または

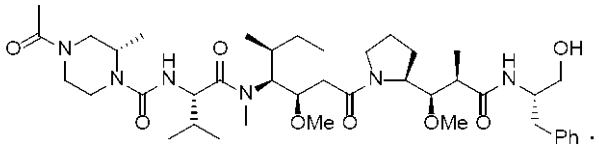
であり、ここで、L_2の*が、L_1への結合点を示す、請求項２１から２７のいずれか一項に記載の免疫抱合体。

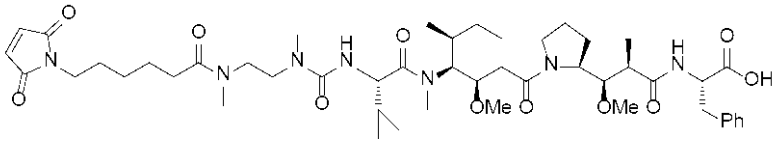
【請求項２９】
以下から選択される化合物。
【化９０】


;

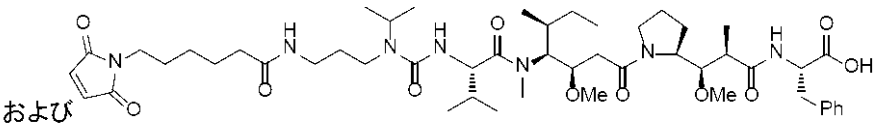

;


;


;



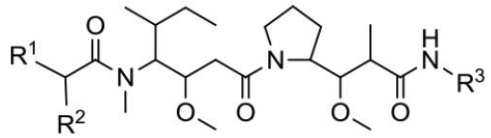
および



【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、その全体が参照として本明細書に組み込まれる２０１４年６月１３日出願の米国特許仮出願第６２／０１１９６１号の利益を主張する。
【０００２】
本発明は、抗有糸分裂細胞障害性ペプチドであり、細胞増殖性障害の治療に有用である化合物を提供する。本発明は、抗原結合部分に連結しているそのような化合物を含む抱合体、およびこれらの抱合体を含有する医薬組成物も含む。これらの化合物および抱合体を使用して、がんを含む細胞増殖性障害を治療する方法も含まれる。
【背景技術】
【０００３】
特定の細胞への細胞増殖阻害剤および／または細胞障害剤の標的送達のための抗体薬物抱合体（ＡＤＣ）の使用が、重要な研究の焦点になっている。Antibody-Drug Conjugate, Methods in Molecular Biology, Vol. 1045, Editor L. Ducry, Humana Press (2013)。ＡＤＣは、治療介入の標的になる細胞に結合する能力のために選択された、細胞増殖抑制または細胞障害活性のために選択された薬物に連結している抗体を含む。抗体が標的細胞に結合することによって、薬物を、その治療効果が必要な部位に送達する。

【０００４】
がん細胞のような標的細胞を認識し、それに選択的に結合する多くの抗体が、ＡＤＣに使用するために開示されており、抗体に細胞毒素などのペイロード（payload）（薬物）化合物を結合させる多くの方法が、記載されてきた。ＡＤＣにおける広範囲に及ぶ研究にもかかわらず、僅か数種類の細胞増殖阻害剤だけが、ＡＤＣのペイロードとして広範囲に使用されている。米国においてヒトにおける使用が最初に認可されたＡＤＣは２０００年に発売されたが（後に市場から回収された）、１０年後には、僅か数種類の化学物質クラスの薬物化合物（マイタンシノイド、オーリスタチン（auristatin）、カリケアマイシン（calicheamycin）およびデュオカルマイシン）だけが、ＡＤＣのペイロードとして臨床試験に到達している。Antibody-Drug Conjugates: the Next Generation of Moving Parts, A. Lash, Start-Up, Dec. 2011, 1-6。したがって、特にがんを治療する治療薬として広く認められているＡＤＣの価値を考えると、ＡＣＤのペイロードとして使用するために改善された特性を有する化合物が依然として求められている。

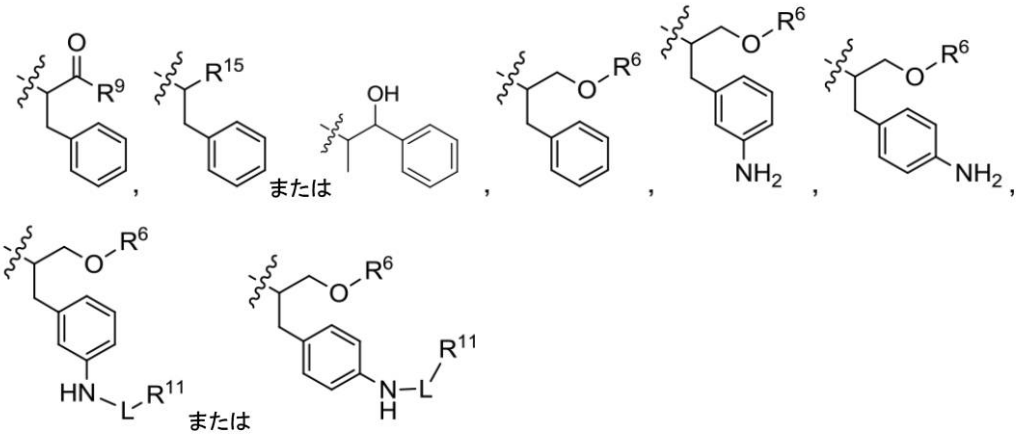
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００５】
本明細書において提供される発明は、化合物、および抗体薬物抱合体（ＡＤＣ）の薬物構成成分としてそのような化合物を使用する方法を含む。本発明は、新規の化合物、およびＡＤＣのペイロードとしてのそのような新規の化合物の使用を含む。本発明は、そのような新規の化合物をＡＤＣに組み込むのに有用な方法および中間体、ならびに細胞増殖性障害を治療するために新規の化合物および抱合体を使用する方法を更に含む。そのような化合物は、チューブリンの重合を遮断し、それにより核移動、ならびに核および細胞分裂を遮断することによって細胞分裂を阻害する、抗有糸分裂剤である。
【０００６】
本発明の一態様では、式（Ｉ）の構造
【０００７】
【化１】



式(I)

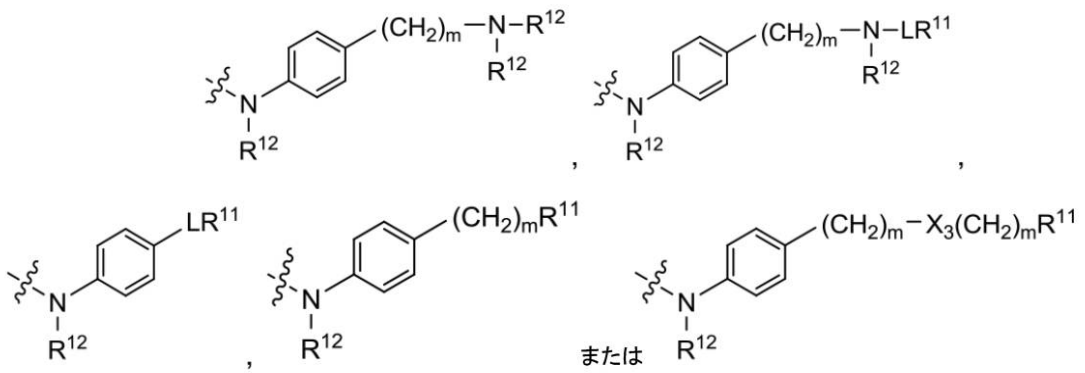
［式中、
R^1は、－Ｎ＝ＣＲ^{4}Ｒ^5、－Ｎ＝Ｒ^{19}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{20}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^6）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{20}、－ＮＨＲ^8、－ＮＨＬＲ^{11}、－ＮＨＲ^{21}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{10}、－Ｎ＝Ｒ^{22}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{23}、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{23}であり；
R^2は、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり；
R^3は、
【０００８】

【化２】

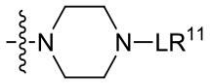


であり；
R^4は、－Ｎ（R^6）$_2$、または－ＮR^6 R^7であり；
R^5は、Ｎ（R^6）$_2$であり；
各R^6は、Ｈおよび－C_1～C_6アルキルから独立して選択され；
R^7は、－（CH_2）$_m$Ｎ（R^{12}）$_2$、－（CH_2）$_m$Ｎ（R^{12}）Ｃ（＝Ｏ）ＯR^{12}、または非置換C_3～C_8シクロアルキルであり；
あるいは、R^7は、C_1～C_6アルキル、オキソ、－Ｃ（＝Ｏ）R^{18}、－（CH_2）$_m$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（（CH_2）$_m$Ｏ）$_n$$R^{12}$、－（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_n$$R^{12}$、または、１～５つのヒドロキシルにより任意選択で置換されているC_1～C_6アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されているC_3～C_8シクロアルキルであり；
R^8は、１～２個のＮヘテロ原子を有する、非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
あるいは、R^8は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮO_2、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^6、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^6）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮR^6（CH_2）$_m$Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）ＯR^6および－Ｃ（＝Ｏ）ＮR^6（CH_2）$_m$Ｎ（R^6）$_2$から独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
R^9は、－ＯＨ、C_1～C_6アルコキシ、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$（CH_2）$_m$$N_3$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$Ｌ$R^{11}$、－ＮＨＬ$R^{11}$、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$（$CH_2$）$_m$$NH_2$、－Ｎ（$R^{12}$）$_2$、－$R^{16}$、－Ｎ$R^{12}$（$CH_2$）$_m$Ｎ（$R^{12}$）$_2$、－Ｎ$R^{12}$（$CH_2$）$_m$$R^{16}$、－Ｌ$R^{11}$、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$$R^{18}$、

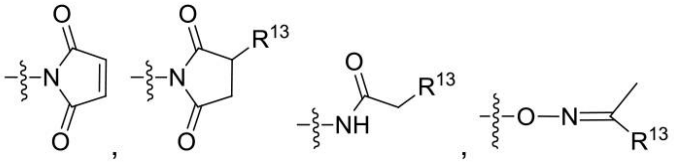
【０００９】
【化３】



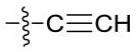
であり；
R^{10}は、LR^{11}、または
【００１０】
【化４】



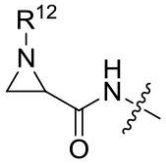
であり；
R^{11}は、
【００１１】
【化５】



、－$NR_{12}C(=O)CH=CH_2$、－N_3、
【００１２】
【化６】

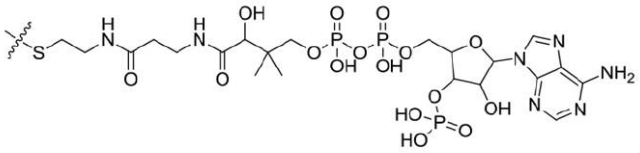
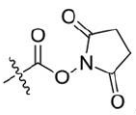
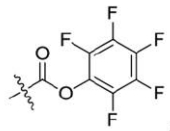
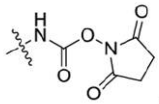
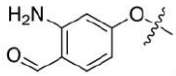
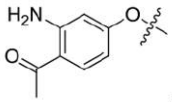
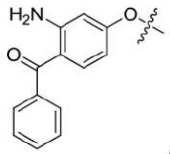
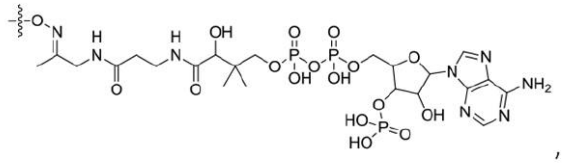
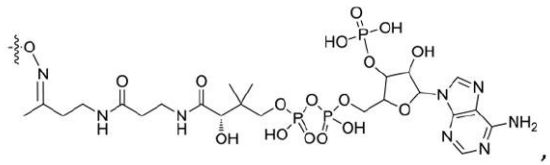
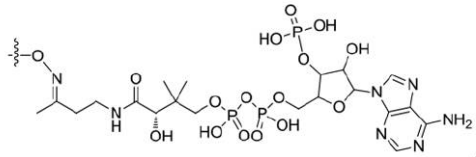
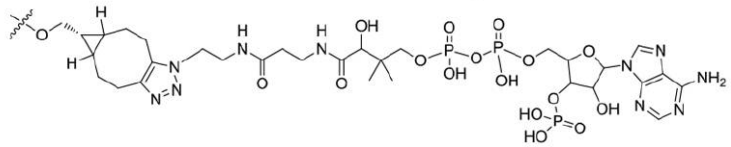
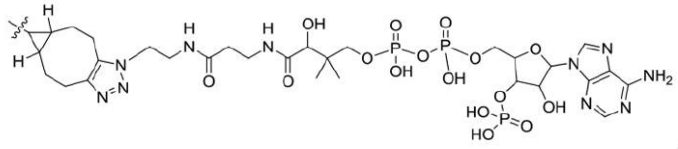
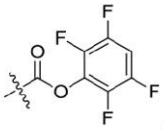
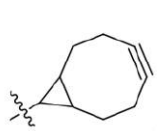
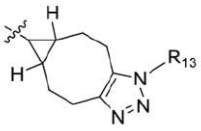
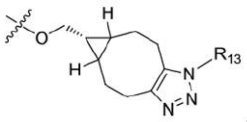
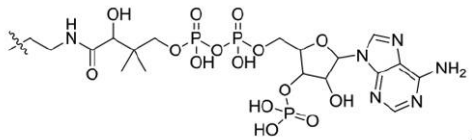
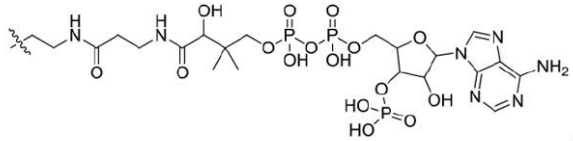
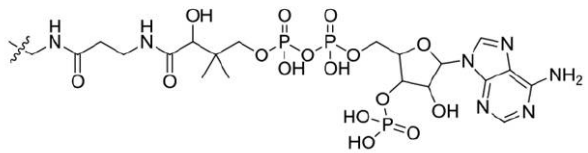


、SH、－SSR^{17}、－$S(=O)_2(CH=CH_2)$、－$(CH_2)_2S(=O)_2(CH=CH_2)$、－$NR^{12}S(=O)_2(CH=CH_2)$、－$NR^{12}C(=O)CH_2R^{13}$、－$NR^{12}C(=O)CH_2Br$、－$NR^{12}C(=O)CH_2I$、－$NHC(=O)CH_2Br$、－$NHC(=O)CH_2I$、－ONH_2、－$C(O)NHNH_2$、
【００１３】
【化７】



、－CO_2H、－NH_2、－NCO、－NCS、
【００１４】

【化８】

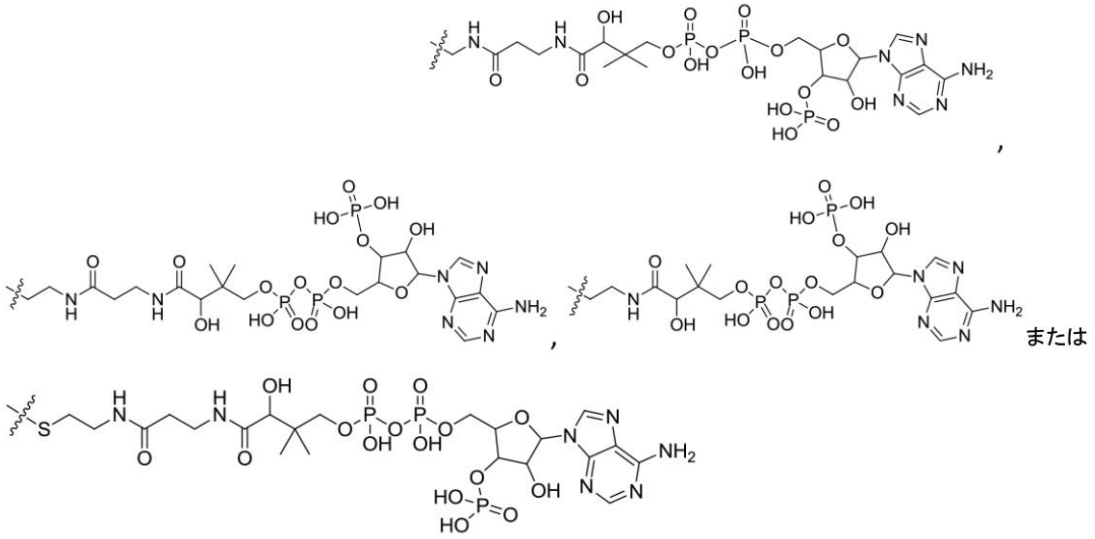

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,または


であり；

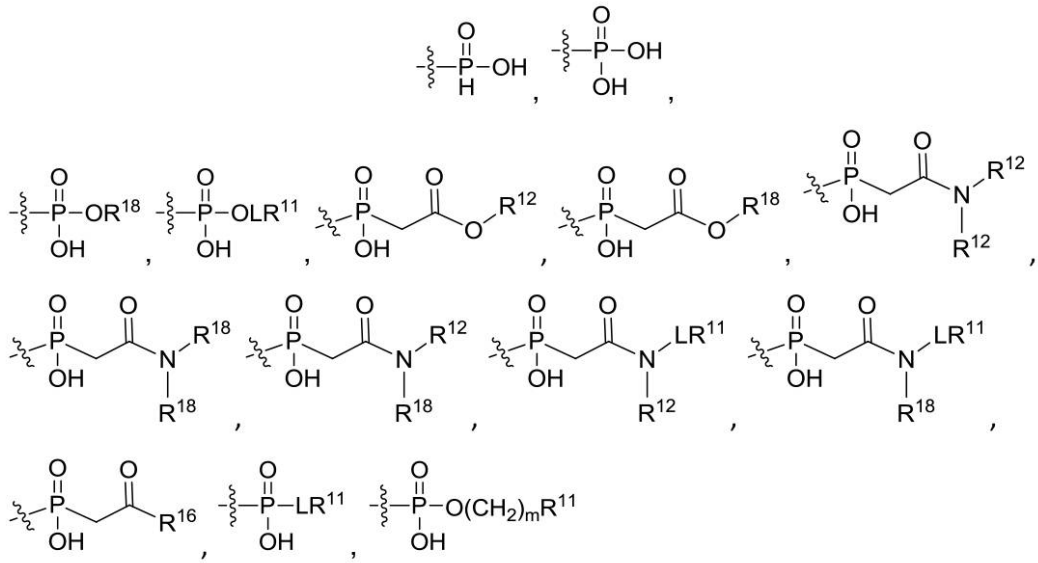
各Ｒ^{12}は、ＨおよびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択され；

Ｒ^{13}は、－Ｓ（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨＲ^{14}ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{12}、

【００１５】
【化９】

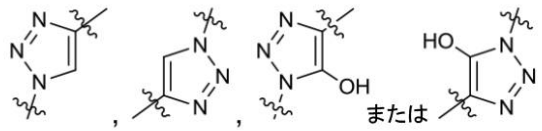


であり；
Ｒ１４は、Ｒ１２、または－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ１２であり；
Ｒ１５は、テトラゾリル、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ１２、
【００１６】
【化１０】

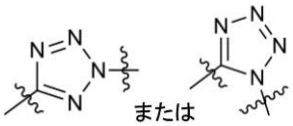


、－ＬＲ１１、または－Ｘ４ＬＲ１１であり；
各Ｌは、－Ｌ１Ｌ２Ｌ３Ｌ４Ｌ５Ｌ６－、－Ｌ６Ｌ５Ｌ４Ｌ３Ｌ２Ｌ１－、－Ｌ１Ｌ２Ｌ３Ｌ４Ｌ５－、－Ｌ５Ｌ４Ｌ３Ｌ２Ｌ１－、－Ｌ１Ｌ２Ｌ３Ｌ４－、－Ｌ４Ｌ３Ｌ２Ｌ１－、－Ｌ１Ｌ２Ｌ３－、－Ｌ３Ｌ２Ｌ１－、－Ｌ１Ｌ２－、－Ｌ２Ｌ１－、および－Ｌ１から独立して選択され、ここで－Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、およびＬ６は、本明細書に定義されているとおりであり；
Ｒ１６は、非置換であるか、または－ＬＲ１１により置換されている、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）およびＳ（＝Ｏ）２から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を含有するＮ連結４員～８員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ１７は、２－ピリジルまたは４－ピリジルであり；
各Ｒ１８は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、アジドにより置換されているＣ１～Ｃ６アルキル、および１～５つのヒドロキシルにより置換されているＣ１～Ｃ６アルキルから独立して選択

され；
R^{19}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^{19}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{20}は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｎ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^{20}は、C_1～C_6アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）OR^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_mN_3$、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{21}は、LR^{11}により、ならびにC_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、－ＣＮ、NO_2、－Ｃ（＝Ｏ）OR^6、－Ｃ（＝Ｏ）$N(R^6)_2$、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
R^{22}は、LR^{11}により、ならびにC_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{23}は、LR^{11}により、ならびにC_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
X_3は、
【００１７】
【化１１】

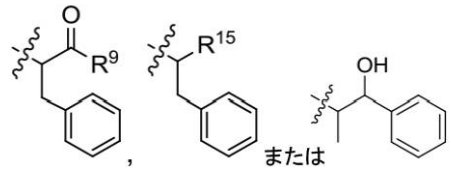


であり；X_4は、
【００１８】
【化１２】



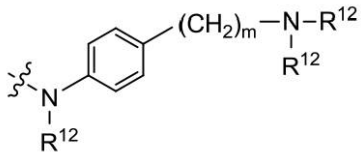
であり；
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］
を有する化合物、もしくはその立体異性体、および互変異性体、水和物、ならびにその薬学的に許容される塩、または、その互変異性体、水和物、もしくは薬学的に許容される塩である。
【００１９】

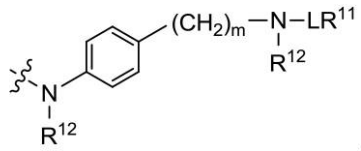
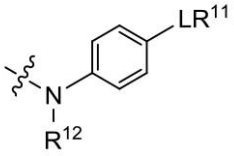
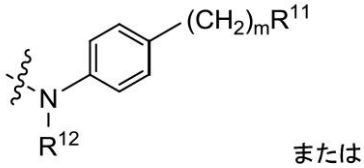
この前述の態様の実施形態において、
R^1は、－N＝C$R^4$$R^5$、－N＝$R^{19}$、－N＝C$R^5$$R^{20}$、－N＝C$R^5NR^{12}$（C$H_2$）$_m$N（$R^{12}$）C（O）O$R^{12}$、－N＝C$R^5NR^{12}$（C$H_2$）$_m$N（$R^{12}$）$_2$、－NHC（＝N$R^6$）$R^4$、－NHC（＝O）$R^4$、－NHC（＝O）$R^{20}$、－NH$R^8$、－NHL$R^{11}$、－NH$R^{21}$、－N＝C$R^5$$R^{10}$、－N＝$R^{22}$、－N＝C$R^5$$R^{23}$、または－NHC（＝O）$R^{23}$であり；
R^2は、－C$_1$～C$_6$アルキルであり；
R^3は、
【００２０】
【化１３】

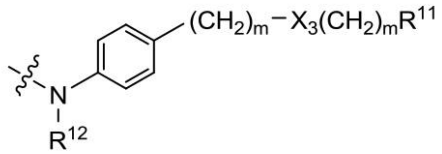


であり；
R^4は、－N（R^6）$_2$、または－N$R^6$$R^7$であり；
R^5は、N（R^6）$_2$であり；
各R^6は、Hおよび－C$_1$～C$_6$アルキルから独立して選択され；
R^7は、－（CH_2）$_m$N（R^{12}）$_2$、－（CH_2）$_m$N（R^{12}）C（＝O）OR^{12}、または非置換C$_3$～C$_8$シクロアルキルであり；
あるいは、R^7は、C$_1$～C$_6$アルキル、オキソ、－C（＝O）R^{18}、－（CH_2）$_m$OH、－C（＝O）（CH_2）$_m$OH、－C（＝O）（（CH_2）$_m$O）$_n$$R^{12}$、－（（C$H_2$）$_m$O）$_n$$R^{12}$、または、１～５つのヒドロキシルにより任意選択で置換されているC$_1$～C$_6$アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されているC$_3$～C$_8$シクロアルキルであり；
R^8は、１～２個のNヘテロ原子を有する、非置換C連結５員～６員ヘテロアリールであり；
あるいは、R^8は、C$_1$～C$_6$アルキル、C$_1$～C$_6$ハロアルキル、ハロゲン、C$_1$～C$_6$アルコキシ、－OH、－CN、－NO_2、－C（＝O）OR^6、－C（＝O）N（R^6）$_2$、－C（＝O）NR^6（CH_2）$_m$N（R^6）C（O）OR^6および－C（＝O）NR^6（CH_2）$_m$N（R^6）$_2$から独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、１～２個のNヘテロ原子を有するC連結５員～６員ヘテロアリールであり；
R^9は、－OH、C$_1$～C$_6$アルコキシ、－NHS（O）$_2$（CH_2）$_m$N$_3$、－N（R^{12}）$_2$、－R^{16}、－NR^{12}（CH_2）$_m$N（R^{12}）$_2$、－NR^{12}（CH_2）$_m$$R^{16}$、－L$R^{11}$、－NHS（O）$_2$$R^{18}$、－NHS（＝O）$_2LR^{11}$、
【００２１】

【化１４】


,


,

,

または

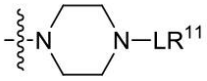


であり；

R^{10}は、LR^{11}、または

【００２２】

【化１５】

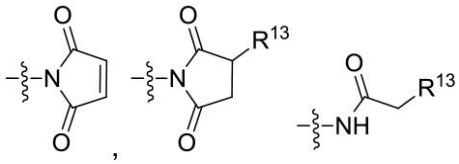


であり；

R^{11}は、

【００２３】

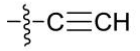
【化１６】


,

、$-NR_{12}C(=O)CH=CH_2$、$-N_3$、

【００２４】

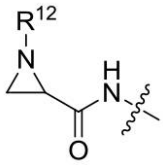
【化１７】



、SH、$-SSR^{17}$、$-S(=O)_2(CH=CH_2)$、$-(CH_2)_2S(=O)_2(CH=CH_2)$、$-NR^{12}S(=O)_2(CH=CH_2)$、$-NR^{12}C(=O)CH_2R^{13}$、$-NR^{12}C(=O)CH_2Br$、$-NR^{12}C(=O)CH_2I$、$-NHC(=O)CH_2Br$、$-NHC(=O)CH_2I$、$-ONH_2$、$-C(O)NHNH_2$、

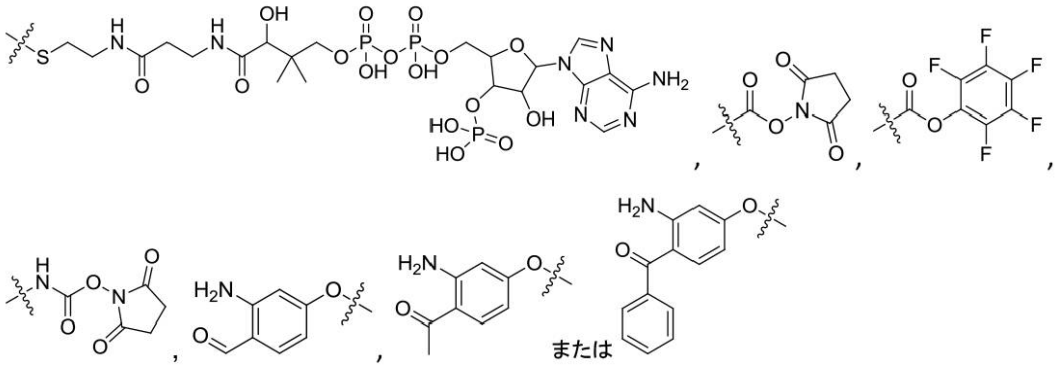
【００２５】

【化１８】

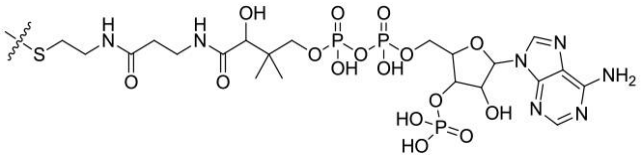


、$-CO_2H$、$-NH_2$、-NCO、-NCS、

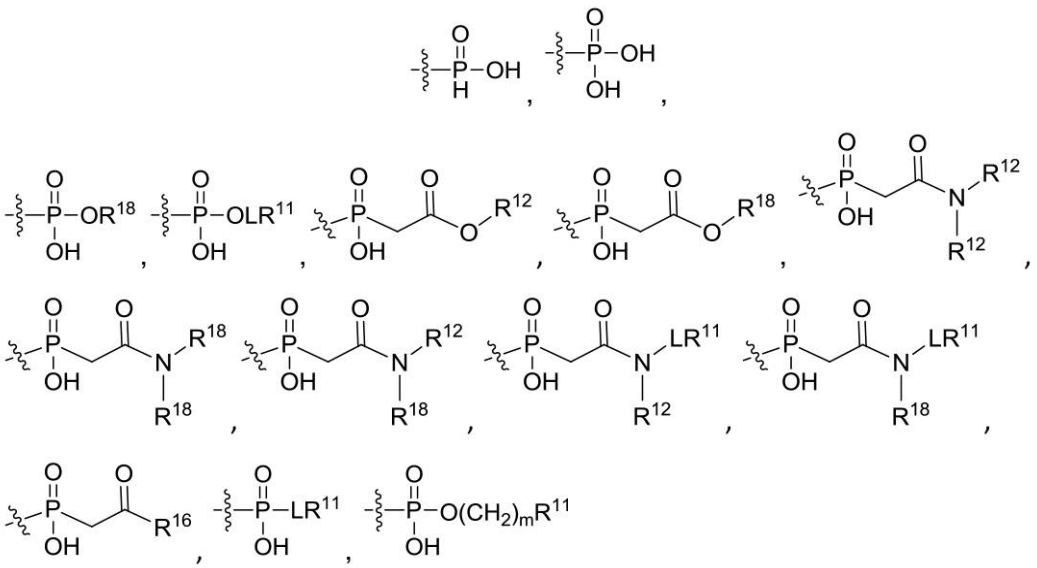
【００２６】
【化１９】



であり；
各Ｒ^{12}は、ＨおよびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択され；
Ｒ^{13}は、－Ｓ（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨＲ^{14}ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{12}、または
【００２７】
【化２０】

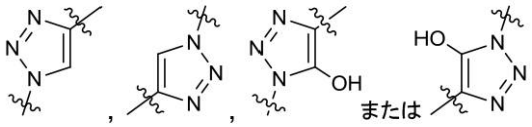


であり；
Ｒ^{14}は、Ｒ^{12}、または－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}であり；
Ｒ^{15}は、テトラゾリル、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、
【００２８】
【化２１】

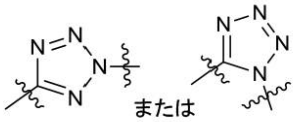


、－ＬＲ^{11}、または－Ｘ$_4$ＬＲ^{11}であり；
Ｒ^{16}は、非置換であるか、または－ＬＲ^{11}により置換されている、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）およびＳ（＝Ｏ）$_2$から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を含有するＮ連結４員～８員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{17}は、２－ピリジルまたは４－ピリジルであり；
各Ｒ^{18}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、アジドにより置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、お

よび１～５つのヒドロキシルにより置換されているC_1～C_6アルキルから独立して選択され；
R^{19}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^{19}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{20}は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｎ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^{20}は、C_1～C_6アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）OR^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_mN_3$、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される１～２つの置換基により置換されている、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{21}は、LR^{11}により、ならびにC_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、－ＣＮ、NO_2、－Ｃ（＝Ｏ）OR^6、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$(R^6)_2$、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
R^{22}は、LR^{11}により、ならびにC_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{23}は、LR^{11}により、ならびにC_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
X_3は、
【００２９】
【化２２】



であり；X_4は、
【００３０】
【化２３】



であり；
各Ｌは、$-L_1L_2L_3L_4L_5L_6-$、$-L_6L_5L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3L_4L_5-$、$-L_5L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3L_4-$、$-L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3-$、$-L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2-$、$-L_2L_1-$、および$-L_1-$から独立して選択され、ここで$-L_1$、L_2、L_3、L_4、L_5、およびL_6は、本明細書に定義されているとおりであり；
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；

各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される。

【００３１】

式（Ｉ）の構造を有する化合物のこの態様のある特定の実施形態において、

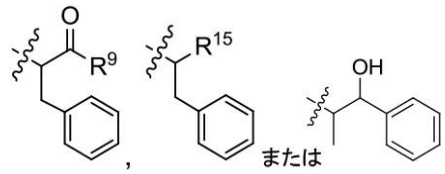
R^1は、－Ｎ＝ＣＲ^{4}Ｒ^5、－Ｎ＝Ｒ^{19}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{20}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^6）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{20}または－ＮＨＲ^{8}であり；

R^2は、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり；

R^3は、

【００３２】

【化２４】



であり；

R^4は、－Ｎ（Ｒ^6）$_2$、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

R^5は、Ｎ（Ｒ^6）$_2$であり；

各R^6は、Ｈおよび－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択され；

R^7は、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、または非置換Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルであり；

あるいは、R^7は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、オキソ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{18}、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$Ｒ^{12}、－（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$Ｒ^{12}、または、１～５つのヒドロキシルにより任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルであり；

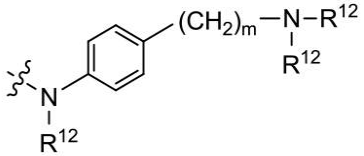
R^8は、１～２個のＮヘテロ原子を有する、非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロアリールであり；

あるいは、R^8は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^6、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^6（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^6）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6}および－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^6（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^6）$_2$から独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；

R^9は、－ＯＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、－Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－Ｒ^{16}、－ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｒ^{16}、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{18}、または

【００３３】

【化２５】



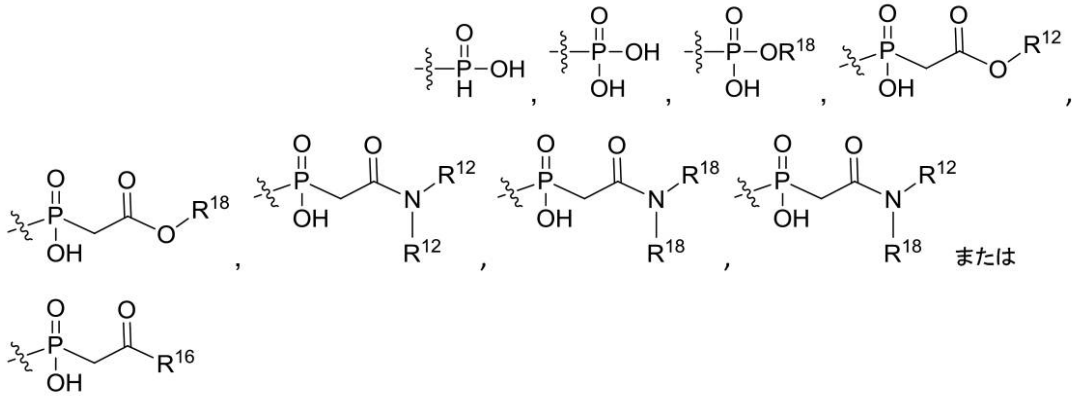
であり；

各R^{12}は、ＨおよびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択され；

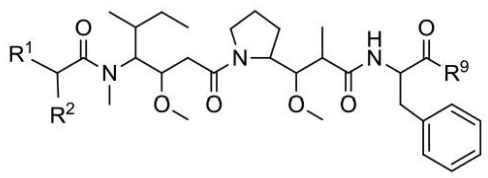
R^{14}は、R^{12}、または－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}であり；

R^{15}は、テトラゾリル、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、

【００３４】
【化２６】



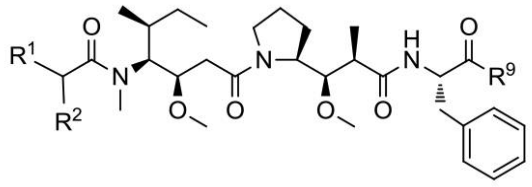
であり；
Ｒ１６は、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、およびＳ（＝Ｏ）２から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を含有するＮ連結４員～８員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ１７は、２－ピリジルまたは４－ピリジルであり；
各Ｒ１８は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、アジドにより置換されているＣ１～Ｃ６アルキル、および１～５つのヒドロキシルにより置換されているＣ１～Ｃ６アルキルから独立して選択され；
Ｒ１９は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ１９は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、ハロゲン、およびＣ１～Ｃ６アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ２０は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｎ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ２０は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ１２、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮ３、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、およびＣ１～Ｃ６アルコキシから独立して選択される１～２つの置換基により置換されている、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される。
【００３５】
式（Ｉ）の構造を有する化合物のこの態様のある特定の実施形態では、式（Ｉａ）
【００３６】
【化２７】



(式(Ia))

の構造を有する化合物である。
【００３７】
式（Ｉ）または式（Ｉａ）の構造を有する化合物の態様の他の実施形態では、式（Ｉｂ

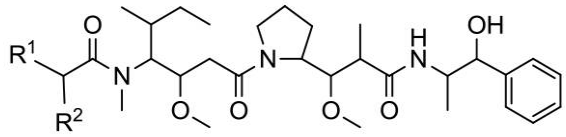
)
【００３８】
【化２８】



(式(Ib))

の構造を有する化合物である。

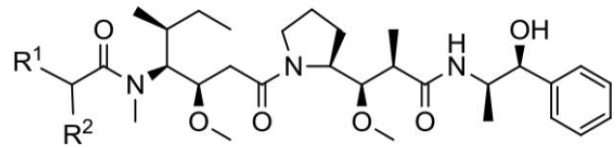
【００３９】
式（Ｉ）の構造を有する化合物の態様のある特定の実施形態では、式（Ｉｃ）
【００４０】
【化２９】



(式(Ic))

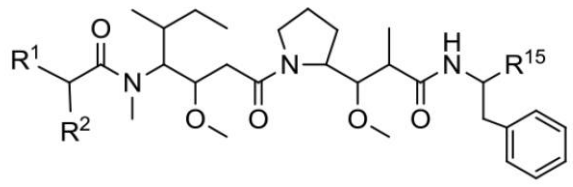
の構造を有する化合物である。

【００４１】
式（Ｉ）または式（Ｉｃ）の構造を有する化合物の態様の他の実施形態では、式（Ｉｄ
)
【００４２】
【化３０】



(式(Id))

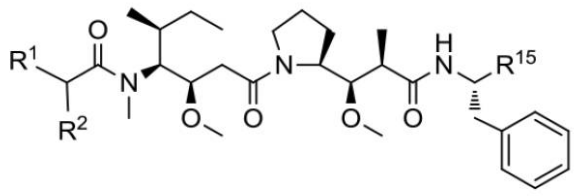
の構造を有する化合物である。
【００４３】
式（Ｉ）の構造を有する化合物の態様のある特定の実施形態では、式（Ｉｅ）
【００４４】
【化３１】



(式(Ie))

の構造を有する化合物である。
【００４５】
式（Ｉ）または式（Ｉｅ）の構造を有する化合物の態様の他の実施形態では、式（Ｉｆ
)
【００４６】

【化３２】



(式(If))

の構造を有する化合物である。

【００４７】

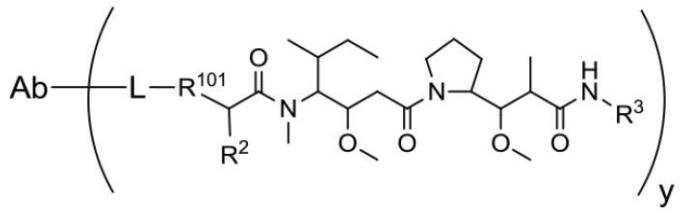
本発明は、抗体または抗体フラグメントなどの抗原結合部分に連結している式（Ｉ）の化合物を含有する、本明細書においてＡＤＣとも呼ばれている免疫抱合体（免疫コンジュゲート（immunoconjugate））を提供する。式（Ｉ）の化合物を含むこれらの抱合体は、特に、がん細胞を認識し、したがって攻撃の標的となった細胞への化合物の送達を促進する抗体に、化合物が連結している場合、細胞増殖性障害を治療することに有用である。免疫抱合体は、本明細書において更に詳述されるある特定のがんの治療にとりわけ有用である。本明細書において提供されるデータは、これらの免疫抱合体が、細胞増殖の有効な阻害剤であること実証しており、理論に束縛されることなく、これらの活性は、細胞中のチューブリンの重合を阻害することに起因すると考えられる。

【００４８】

本発明の免疫抱合体の１つの一態様では、式（ＩＩ）

【００４９】

【化３３】



(式(II))

［式中、

Ａｂは、抗原結合部分を表し；

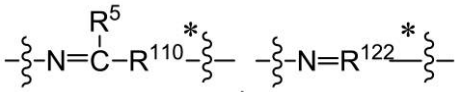
Ｌは、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$Ｌ$_5$Ｌ$_6$－、－Ｌ$_6$Ｌ$_5$Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$Ｌ$_5$－、－Ｌ$_5$Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$－、－Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$－、－Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$－、－Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、および－Ｌ$_1$から選択され、ここで－Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、およびＬ$_6$は、本明細書に定義されているとおりであり；

ｙは、１～１６の整数であり；

Ｒ^{101}は、

【００５０】

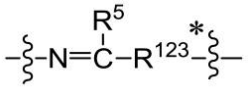
【化３４】



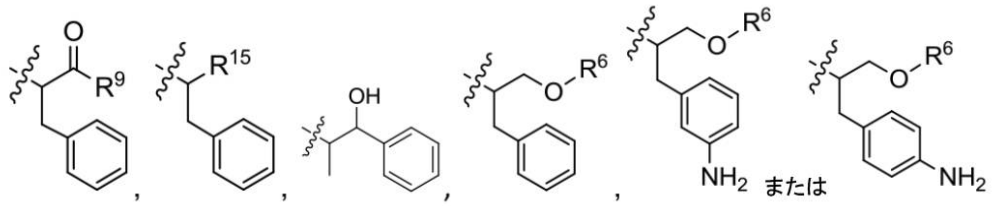
、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{6}＊－、－ＮＨＲ^{121}＊－、

【００５１】

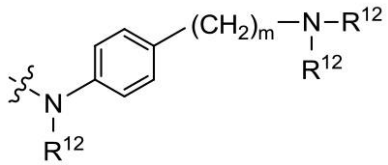
【化３５】



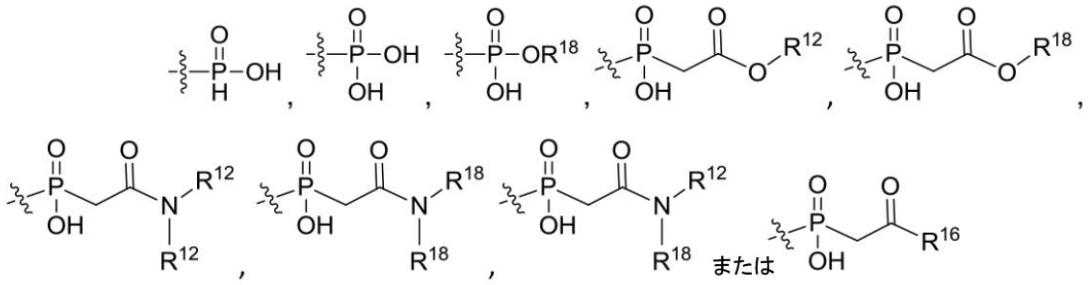
、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ１２３＊－であり、ここで、＊が、Ｌへの結合点を示し；
Ｒ２は、－Ｃ１～Ｃ６アルキルであり；
Ｒ３は、
【００５２】
【化３６】



であり；
Ｒ５は、Ｎ（Ｒ６）２であり；
各Ｒ６は、Ｈおよび－Ｃ１～Ｃ６アルキルから独立して選択され；
Ｒ９は、－ＯＨ、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、－Ｎ（Ｒ１２）２、－Ｒ１６、－ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１２）２、－ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＲ１６、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ１８、または
【００５３】
【化３７】

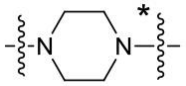


であり；
各Ｒ１２は、ＨおよびＣ１～Ｃ６アルキルから独立して選択され；
Ｒ１５は、テトラゾリル、
【００５４】
【化３８】

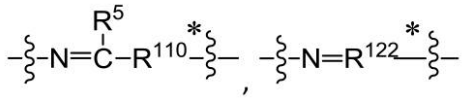


であり；
Ｒ１６は、非置換であるか、または－ＬＲ１１により置換されている、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）およびＳ（＝Ｏ）２から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を含有するＮ連結４員～８員ヘテロシクロアルキルであり；
各Ｒ１８は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、アジドにより置換されているＣ１～Ｃ６アルキル、および１～５つのヒドロキシルにより置換されているＣ１～Ｃ６アルキルから独立して選択され；

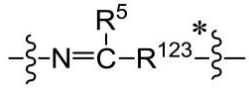
R^{110}は、結合、または
【００５５】
【化３９】



であり；
R^{121}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、－ＣＮ、NO_2、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^6、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）$_2$、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリーレンであり；
R^{122}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキレンであり；
R^{123}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキレンであり；
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］
の免疫抱合体を含む。
【００５６】
式（ＩＩ）の免疫抱合体の一実施形態において、
Ａｂは、抗原結合部分を表し；
Ｌは、$-L_1L_2L_3L_4L_5L_6-$、$-L_6L_5L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3L_4L_5-$、$-L_5L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3L_4-$、$-L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3-$、$-L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2-$、$-L_2L_1-$、および$-L_1-$から選択され、ここで$-L_1-$、L_2、L_3、L_4、L_5、およびL_6は、本明細書に定義されているとおりであり；
ｙは、１～１６の整数であり；
R^{101}は、
【００５７】
【化４０】

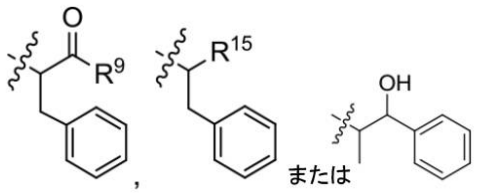


、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＲ^6＊－、－ＮＨＲ^{121}＊－、
【００５８】
【化４１】



、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{123}＊－であり、ここで、＊が、Ｌへの結合点を示し；
R^2は、－C_1～C_6アルキルであり；
R^3は、
【００５９】

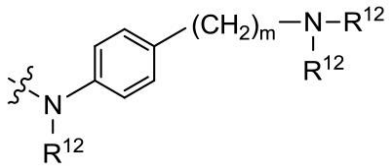
【化４２】



であり、
Ｒ^{5}は、Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$であり；
各Ｒ^{6}は、Ｈおよび－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択され；
Ｒ^{9}は、－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、－Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－Ｒ^{16}、－ＮＲ^{12}（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－ＮＲ^{12}（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｒ^{16}、－ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{18}、または

【００６０】

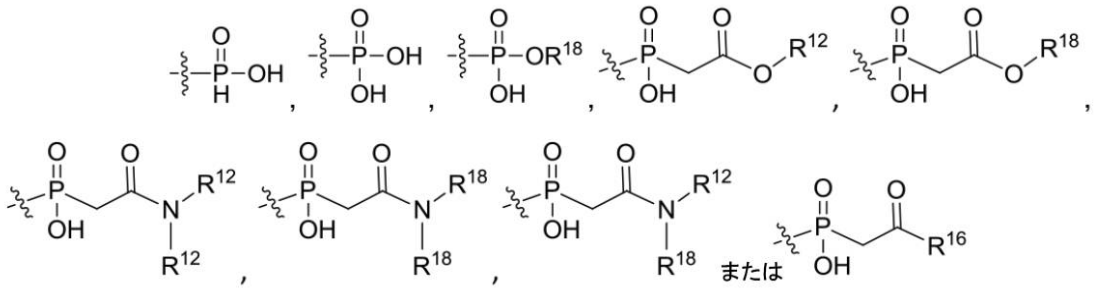
【化４３】



であり；
各Ｒ^{12}は、ＨおよびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択され；
Ｒ^{15}は、テトラゾリル、

【００６１】

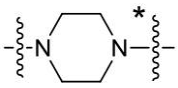
【化４４】



であり；
Ｒ^{16}は、非置換であるか、または－ＬＲ^{11}により置換されている、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）およびＳ（＝Ｏ）$_{2}$から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を含有するＮ連結４員～８員ヘテロシクロアルキルであり；
各Ｒ^{18}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、アジドにより置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、および１～５つのヒドロキシルにより置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択され；
Ｒ^{110}は、結合、または

【００６２】

【化４５】



であり；
Ｒ^{121}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、ハロゲン、－ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{6}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシから独

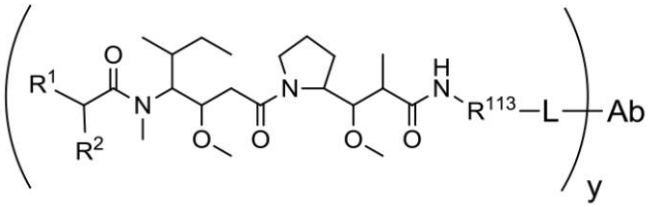
立して選択される０～２つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリーレンであり；
R^{122}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキレンであり；
R^{123}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキレンであり；
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される。

【００６３】

本発明の免疫抱合体の別の態様では、式（ＩＩＩ）

【００６４】

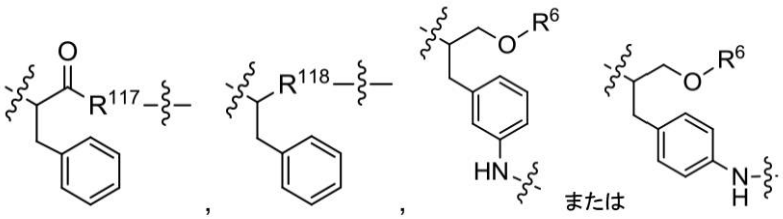
【化４６】



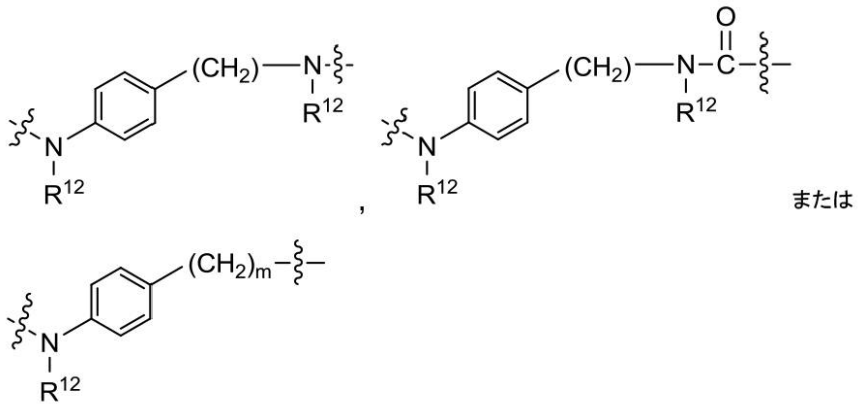
(式(III))

［式中、
Ａｂは、抗原結合部分を表し；
Ｌは、$-L_1L_2L_3L_4L_5L_6-$、$-L_6L_5L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3L_4L_5-$、$-L_5L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3L_4-$、$-L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3-$、$-L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2-$、$-L_2L_1-$、および$-L_1-$から選択され、ここで$-L_1-$、L_2、L_3、L_4、L_5、およびL_6は、本明細書に定義されているとおりであり；
ｙは、１～１６の整数であり；
R^1は、$-N=CR^4R^5$、$-N=R^{19}$、$-N=CR^5R^{20}$、$-NHC(=NR^6)R^4$、$-NHC(=O)R^4$、$-NHC(=O)R^{20}$、または$-NHR^8$であり；
R^2は、$-C_1$～C_6アルキルであり；
R^4は、$-N(R^6)_2$、または$-NR^6R^7$であり；
R^5は、$N(R^6)_2$であり；
各R^6は、Ｈおよび$-C_1$～C_6アルキルから独立して選択され；
R^7は、非置換C_3～C_8シクロアルキルであり；
あるいは、R^7は、C_1～C_6アルキル、オキソ、$-C(=O)R^{18}$、$-(CH_2)_mOH$、$-C(=O)(CH_2)_mOH$、$-C(=O)((CH_2)_mO)_nR^{12}$、$-((CH_2)_mO)_nR^{12}$、または、１～５つのヒドロキシルにより任意選択で置換されているC_1～C_6アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されているC_3～C_8シクロアルキルであり；
R^8は、１～２個のＮヘテロ原子を有する、非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
あるいは、R^8は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、$-OH$、$-N(R^6)_2$、$-CN$、$-NO_2$、$-C(=O)OR^6$、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原

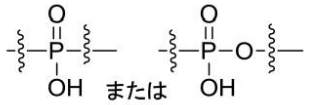
子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
各Ｒ^{12}は、ＨおよびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択され；
Ｒ^{19}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ^{19}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、ハロゲン、およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{20}は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｎ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ^{20}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、ハロゲン、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、オキソ、－ＯＨ、およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{113}は、
【００６５】
【化４７】



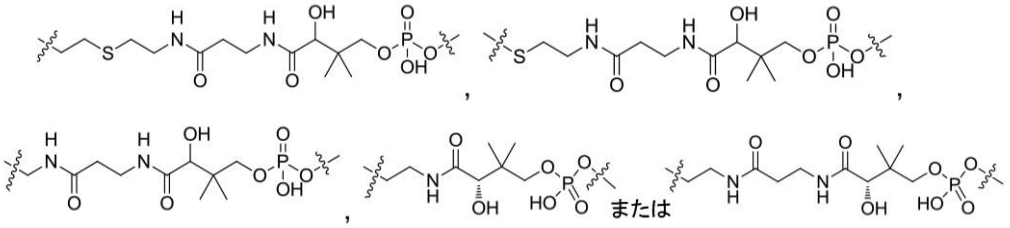
であり；
Ｒ^{117}は、結合、－ＮＨ－、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、
【００６６】
【化４８】



であり；
Ｒ^{118}は、結合、テトラゾリル、
【００６７】
【化４９】

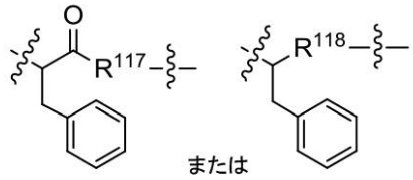


であり；
R^{26}は、
【００６８】
【化５０】

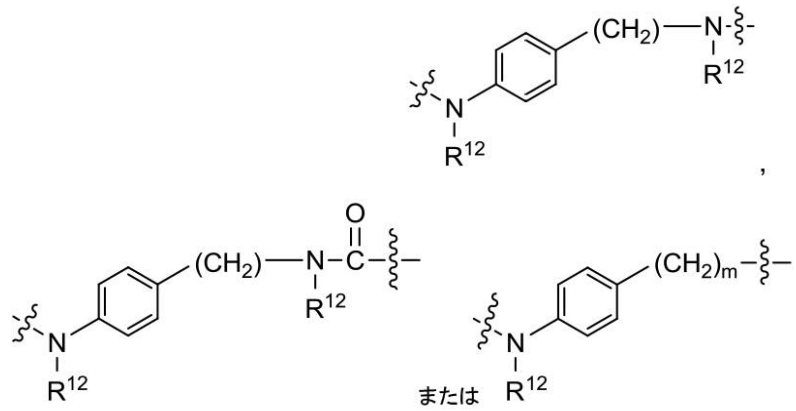


であり；
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］
の構造を有する免疫抱合体である。
【００６９】
式（ＩＩＩ）の免疫抱合体の実施形態において、
Ａｂは、抗原結合部分を表し；
Ｌは、$-L_1L_2L_3L_4L_5L_6-$、$-L_6L_5L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3L_4L_5-$、$-L_5L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3L_4-$、$-L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3-$、$-L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2-$、$-L_2L_1-$、および$-L_1-$から選択され、ここで$-L_1-$、L_2、L_3、L_4、L_5、およびL_6は、本明細書に定義されているとおりであり；
ｙは、１～１６の整数であり；
R^1は、$-N=CR^4R^5$、$-N=R^{19}$、$-N=CR^5R^{20}$、$-NHC(=NR^6)R^4$、$-NHC(=O)R^4$、$-NHC(=O)R^{20}$、または$-NHR^8$であり；
R^2は、$-C_1$～C_6アルキルであり；
R^4は、$-N(R^6)_2$、または$-NR^6R^7$であり；
R^5は、$N(R^6)_2$であり；
各R^6は、Ｈおよび$-C_1$～C_6アルキルから独立して選択され；
R^7は、非置換C_3～C_8シクロアルキルであり；
あるいは、R^7は、C_1～C_6アルキル、オキソ、$-C(=O)R^{18}$、$-(CH_2)_mOH$、$-C(=O)(CH_2)_mOH$、$-C(=O)((CH_2)_mO)_nR^{12}$、$-((CH_2)_mO)_nR^{12}$、または、１～５つのヒドロキシルにより任意選択で置換されているC_1～C_6アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されているC_3～C_8シクロアルキルであり；
R^8は、１～２個のＮヘテロ原子を有する、非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
あるいは、R^8は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、$-OH$、$-N(R^6)_2$、$-CN$、$-NO_2$、$-C(=O)OR^6$、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
各R^{12}は、ＨおよびC_1～C_6アルキルから独立して選択され；
R^{19}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^{19}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテ

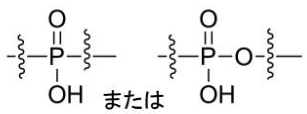
ロシクロアルキルであり；
R^{20}は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｎ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^{20}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^{12}、オキソ、－ＯＨ、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される１～２つの置換基により置換されている、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{113}は、
【００７０】
【化５１】



であり；
R^{117}は、結合、－ＮＨ－、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$－、
【００７１】
【化５２】



であり；
R^{118}は、結合、テトラゾリル、
【００７２】
【化５３】



であり；
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される。
【００７３】
本発明は、送達されるペイロード（薬物）として式（Ｉ）の化合物を使用して、このようなＡＤＣを作製する方法を提供する。そのような化合物は、Ｎ末端またはＣ末端が、反応性官能基および任意選択で１つまたは複数のリンカー構成成分を有するように修飾されており、化合物を、抗体または抗原結合フラグメントに直接的または間接的に接続することを推進する、抗有糸分裂細胞障害性ペプチド、例えば上に記載された式（Ｉ）の化合物

の第２および第３の態様である。加えて、本発明は、これらのＡＤＣを使用して、細胞増殖性障害を治療する方法を提供する。

【００７４】

別の態様において、本発明は、少なくとも１つの薬学的に許容される担体または賦形剤と混合した、任意選択で２つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と混合した、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはこれらの下位式（subformula）の免疫抱合体を含む医薬組成物、およびこれらの組成物を使用して、細胞増殖性障害を治療する方法を提供する。

【００７５】

別の態様において、本発明は、過剰な、または望ましくない細胞増殖を特徴とする状態を治療する方法であって、有効量の式（ＩＩ）または式（ＩＩＩ）の免疫抱合体を、そのような治療を必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。治療の対象は、哺乳動物であり得、好ましくはヒトである。本明細書に記載されている免疫抱合体および方法により治療可能な状態には、胃、骨髄、結腸、鼻咽頭、食道および前立腺の腫瘍、神経膠腫、神経芽細胞腫、乳がん、肺がん、卵巣がん、結腸直腸がん、甲状腺がん、白血病（例えば、骨髄性白血病、リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、Ｔ系統急性リンパ芽球性白血病またはＴ－ＡＬＬ慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、有毛細胞白血病）、リンパ腫（ホジキンリンパ腫（ＨＬ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ））、多発性骨髄腫、膀胱、腎臓、胃（例えば、胃腸管間質性腫瘍（ＧＩＳＴ））、肝臓、黒色腫、および膵臓のがん、ならびに肉腫などの様々な形態のがんが含まれる。これらの方法および組成物により治療できる他の細胞増殖性障害には、糖尿病性網膜症、肝および肺線維症、シェーグレン症候群、ならびに全身性エリテマトーデスが含まれる。

【００７６】

本発明は、本明細書に記載されている式（Ｉ）～（ＩＩＩ）およびその下位式の組成物、全ての立体異性体（ジアステレオ異性体および鏡像異性体を含む）、互変異性体およびその同位体濃縮型（重水素置換を含む）、ならびにこれらの化合物の薬学的に許容される塩を含む。本発明は、式（Ｉ）（または、その下位式）の多形体およびその塩、特に薬学的に許容される塩も含む。

【図面の簡単な説明】

【００７７】

【図１－１】抗Ｈｅｒ２　ＡＤＣのインビトロ細胞増殖アッセイである：（Ａ）ＭＤＡ－ＭＢ－２３１クローン４０細胞、（Ｂ）ＭＤＡ－ＭＢ－２３１クローン１６細胞。

【図１－２】抗Ｈｅｒ２　ＡＤＣのインビトロ細胞増殖アッセイである：（Ｃ）ＨＣＣ１９５４細胞、および（Ｄ）ＪｉｍＴ－１細胞。

【図２－１】抗体２０５０７のＡＤＣのインビトロ細胞増殖アッセイである：（Ａ）ジャーカット細胞、（Ｂ）ＮＣＩ－Ｈ５２６細胞。

【図２－２】抗体２０５０７のＡＤＣのインビトロ細胞増殖アッセイである：（Ｃ）ＫＵ８１２細胞、および（Ｄ）ＣＭＫ１１－５細胞。

【図３－１】抗ｈｉｇＧアッセイおよび抗ＭＭＡＦアッセイを使用した、抗Ｈｅｒ２および抗体２０５０７のＡＤＣおよび抗体の薬物動態研究である：改変Ｃｙｓ残基を介して抱合させた抗Ｈｅｒ２　ＡＤＣ（ＡおよびＢ）。非抱合抗Ｈｅｒ２抗体（抗Ｈｅｒ２）は、参照として図（Ｆ）に含まれる。

【図３－２】抗ｈｉｇＧアッセイおよび抗ＭＭＡＦアッセイを使用した、抗Ｈｅｒ２および抗体２０５０７のＡＤＣおよび抗体の薬物動態研究である：改変Ｃｙｓ残基を介して抱合させた抗体２０５０７のＡＤＣ（ＣおよびＤ）。非抱合抗Ｈｅｒ２抗体（抗Ｈｅｒ２）は、参照として図（Ｆ）に含まれる。

【図３－３】抗ｈｉｇＧアッセイおよび抗ＭＭＡＦアッセイを使用した、抗Ｈｅｒ２および抗体２０５０７のＡＤＣおよび抗体の薬物動態研究である：酵素で抱合させたもの（Ｅ）、ならびに未変性ジスルフィド結合の部分還元を介して抱合させたもの、およびリシン

残基を介して抱合させたもの（Ｆ）。非抱合抗Ｈｅｒ２抗体（抗Ｈｅｒ２）は、参照として図（Ｆ）に含まれる。
【図４－１】ＮＣＩ－Ｎ８７異種移植片モデルにおける抗Ｈｅｒ２　ＡＤＣのインビボ効力研究（ＡおよびＢ）である。単回用量を０日目に投与した。
【図４－２】Ｈ５２６異種移植片モデルにおける抗体２０５０７のＡＤＣのインビボ効力研究（Ｃ、Ｄ）である。単回用量を０日目に投与した。
【図４－３】Ｈ５２６異種移植片モデルにおける抗体２０５０７のＡＤＣのインビボ効力研究（Ｅ）である。単回用量を０日目に投与した。
【発明を実施するための形態】
【００７８】
特に明示されない限り、以下の定義が適用される。
【００７９】
用語「アミノ酸」は、標準、合成および非天然のアミノ酸、ならびに標準アミノ酸と類似した方法で機能するアミノ酸類似体およびアミノ酸模倣体を指す。標準アミノ酸は、遺伝子コードによりコードされたタンパク質生成アミノ酸であり、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、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、ならびにセレノシステイン、ピロルリシンおよびピロリン－カルボキシ－リシンが含まれる。アミノ酸類似体は、標準アミノ酸と同じ基本化学構造、すなわち水素、カルボキシル基、アミノ基およびＲ基に結合しているα炭素を有する化合物を指し、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムである。そのような類似体は、修飾されたＲ基（例えば、ノルロイシン）または修飾されたペプチド主鎖を有するが、標準アミノ酸と同じ基本化学構造を保持する。
【００８０】
用語「抗原結合部分」は、本明細書で使用されるとき、抗原に特異的に結合することができる部分を指し、抗体および抗原結合フラグメントが含まれるが、これらに限定されない。
【００８１】
用語「抗体」は、本明細書で使用されるとき、対応する抗原と非共有的、可逆的、および特異的に結合することができる免疫グロブリンファミリーのポリペプチドを指す。例えば、天然に生じるＩｇＧ抗体は、ジスルフィド結合により相互接続している少なくとも２つの重（Ｈ）鎖および２つの軽（Ｌ）鎖を含む四量体である。各重鎖は、重鎖可変部領域（本明細書において$Ｖ_{Ｈ}$と略される）および重鎖定常部領域から構成される。重鎖定常部領域は、３つのドメインのＣＨ１、ＣＨ２およびＣＨ３から構成される。各軽鎖は、軽鎖可変部領域（本明細書において$Ｖ_{Ｌ}$と略される）および軽鎖定常部領域から構成される。軽鎖定常部領域は、１つのドメイン$Ｃ_{Ｌ}$から構成される。$Ｖ_{Ｈ}$および$Ｖ_{Ｌ}$領域は、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれるより保存された領域に散在している、相補性決定領域（ＣＤＲ）と呼ばれる高度に可変性の領域に更に細分化され得る。各$Ｖ_{Ｈ}$および$Ｖ_{Ｌ}$は、アミノ末端からカルボキシ末端まで、ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３およびＦＲ４の順番で配置されている、３つのＣＤＲおよび４つのＦＲから構成される。重鎖および軽鎖の可変部領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。抗体の定常部領域は、免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）および伝統的な補体系の第１の構成成分（Ｃｌｑ）を含む、宿主組織または因子への免疫グロブリンの結合を媒介することができる。
【００８２】
用語「抗体」には、モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ抗体、キメラ抗体、および抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体（例えば、本発明の抗体に対する抗Ｉｄ抗体を含む）が含まれるが、これらに限定されない。抗体は、任意のアイソタイプ／クラス（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡおよびＩｇＹ）またはサブクラス（

例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１およびＩｇＡ２）のものであり得る。

【００８３】

軽鎖および重鎖は、両方とも構造的および機能的に相同性の領域に分けられる。用語「定常部」および「可変部」は、機能的に使用される。この点において、軽（V_L）および重（V_H）鎖部分の両方の可変部ドメインは、抗原認識および特異性を決定することが理解される。逆に、軽鎖（C_L）および重鎖（ＣＨ１、ＣＨ２またはＣＨ３）の定常部ドメインは、分泌、経胎盤移動性、Ｆｃ受容体結合、補体結合などの重要な生物学的特性を付与する。慣用的に、定常部領域ドメインの番号付けは、抗体の抗原結合部位またはアミノ末端から遠位になるほど増える。Ｎ末端は可変部領域であり、Ｃ末端では定常部領域であり、ＣＨ３およびC_Lドメインは、実際に、重鎖および軽鎖それぞれのカルボキシ末端ドメインを含む。

【００８４】

用語「抗原結合フラグメント」は、本明細書で使用されるとき、抗原のエピトープと特異的に（例えば、結合、立体障害、安定化／不安定化、空間分布により）相互作用する能力を保持する抗体の１つまたは複数の部分を指す。結合フラグメントの例には、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）、ジスルフィド連結Ｆｖ（ｓｄＦｖ）、Ｆａｂフラグメント、V_L、V_H、C_LおよびＣＨ１ドメインからなる一価フラグメントであるＦ（ａｂ’）フラグメント；ヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結している２つのＦａｂフラグメントを含む二価フラグメントであるＦ（ａｂ）２フラグメント；V_HおよびＣＨ１ドメインからなるＦｄフラグメント；抗体の単一アームのV_LおよびV_HドメインからなるＦｖフラグメント；V_HドメインからなるｄＡｂフラグメント（Ward et al., Nature 341:544-546, 1989）；ならびに単離した相補性決定領域（ＣＤＲ）、または抗体の他のエピトープ結合フラグメントが含まれるが、これらに限定されない。

【００８５】

更に、Ｆｖフラグメントの２つのドメインV_LおよびV_Hは別々の遺伝子によりコードされるが、これらを、V_LおよびV_H領域対が一価分子を形成する単一タンパク質鎖にすることができる合成リンカーによって、組み換え方法を使用して結合させることができる（単鎖Ｆｖ（「ｓｃＦｖ」）として公知であり、例えば、Bird et al., Science 242:423-426, 1988およびHuston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883, 1988を参照されたい）。そのような単鎖抗体も、用語「抗原結合フラグメント」の範囲内に包含されることが意図される。これらの抗原結合フラグメントは、当業者に公知の従来の技術を使用して得られ、フラグメントは、無傷の抗体と同じ方法によって有用性について選別される。

【００８６】

抗原結合フラグメントを、単一ドメイン抗体、マキシ抗体（maxibody）、ミニ抗体（minibody）、ナノ抗体（nanobody）、細胞内抗体（intrabody）、二特異性抗体（diabody）、三特異性抗体（triabody）、四特異性抗体（tetrabody）、ｖ－ＮＡＲおよびビスｓｃＦｖに組み込むこともできる（例えば、Hollinger and Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005を参照されたい）。抗原結合フラグメントを、フィブロネクチンＩＩＩ型（Ｆｎ３）などのポリペプチドに基づいて足場にグラフトすることができる（フィブロネクチンポリペプチドモノ抗体（monobody）を記載する、米国特許第６，７０３，１９９号明細書を参照されたい）。

【００８７】

相補的軽鎖ポリペプチドと一緒になって一対の抗原結合領域を形成する一対のタンデムＦｖセグメント（V_H－ＣＨ１－V_H－ＣＨ１）を含む単鎖分子に、抗原結合フラグメントを組み込むことができる（Zapata et al., Protein Eng. 8:1057-1062, 1995および米国特許第５，６４１，８７０号明細書）。

【００８８】

用語「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」は、本明細書で使用

されるとき、実質的に同一のアミノ酸配列を有する、または同じ遺伝源から誘導される抗体および抗原結合フラグメントを含む、ポリペプチドを指す。この用語は、単一分子組成物の抗体分子の調合剤も含む。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対して単一の結合特異性および親和性を示す。

【００８９】

用語「ヒト抗体」は、本明細書で使用されるとき、フレームワークとＣＤＲの両方の領域がヒト由来の配列から誘導される可変部領域を有する抗体を含む。更に、抗体が定常部領域を含有する場合、定常部領域も、そのようなヒト配列、例えばヒト生殖細胞株配列から、またはヒト生殖細胞株配列の突然変異型から、または例えばKnappik et al., J. Mol. Biol. 296:57-86, 2000に記載されているヒトフレームワーク配列分析から誘導されるコンセンサスフレームワーク配列を含有する抗体から誘導される。

【００９０】

本発明のヒト抗体は、ヒト配列によりコードされていないアミノ酸残基（例えば、インビトロにおけるランダムもしくは部位特異的突然変異誘発により、またはインビボにおける体細胞突然変異により導入された突然変異、あるいは安定性または製造を促進する置換）を含むことができる。

【００９１】

用語「ヒト化抗体」は、本明細書で使用されるとき、非ヒト抗体の反応性を保持し、一方でヒトにおいて免疫原性が少ない抗体を指す。これは、例えば、非ヒトＣＤＲ領域を保持し、抗体の残りの部分をヒト対応物で置き換えることによって、達成することができる。例えば、Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984); Morrison and Oi, Adv. Immunol., 44:65-92 (1988); Verhoeyen et al., Science, 239:1534-1536 (1988); Padlan, Molec. Immun., 28:489-498 (1991); Padlan, Molec. Immun., 31(3):169-217 (1994)を参照されたい。

【００９２】

用語「特異的に結合する」または「選択的に結合する」は、抗原（例えば、タンパク質またはグリカン）と、抗体、抗体フラグメントまたは抗体由来結合剤との相互作用を記載する文脈において使用される場合、例えば生物学的試料、例えば血液、血清、血漿または組織試料中のタンパク質および他の生物製剤の異種個体群における抗原の存在の決定因である結合反応を指す。したがって、ある特定の指定された免疫アッセイ条件下では、特定の結合特異性を有する抗体または結合剤は、特定の抗原に、バックグラウンドの少なくとも２倍結合し、試料に存在する他の抗原に有意な量で実質的に結合しない。一実施形態において、指定された免疫アッセイ条件下では、特定の結合特異性を有する抗体または結合剤は、特定の抗原に、バックグラウンドの少なくとも１０倍結合し、試料に存在する他の抗原に有意な量で実質的に結合しない。そのような条件下での抗体または結合剤の特異的結合は、抗体または作用物質が特定のタンパク質に対する特異性に関してすでに選択されていることが必要となり得る。望ましくは、または適切であれば、この選択は、他の種（例えば、マウスまたはラット）または他のサブタイプから分子と交差反応する抗体を差し引くことによって、達成することができる。あるいは、幾つかの実施形態では、ある特定の望ましい分子と交差反応する抗体または抗体フラグメントが選択される。

【００９３】

様々な免疫アッセイ様式を使用して、特定のタンパク質と特異的に免疫反応する抗体を選択することができる。例えば、固相ＥＬＩＳＡ免疫アッセイは、タンパク質と特異的に免疫反応する抗体を選択するために日常的に使用されている（例えば、特異的免疫反応性を決定するために使用できる免疫アッセイ様式および条件の記載については、Harlow & Lane, Using Antibodies, A Laboratory Manual (1998)を参照されたい）。典型的には、特異的または選択的結合反応は、バックグラウンドシグナルの少なくとも２倍、より典型的にはバックグラウンドの少なくとも１０～１００倍のシグナルを生成する。

【００９４】

用語「親和性」は、本明細書で使用されるとき、単一抗原部位における抗体と抗原の相

互作用の強さを指す。各抗原部位の範囲内において、抗体「アーム」の可変部領域は、多数の部位の抗原と弱い非共有結合力を介して相互作用し、相互作用の数が多いほど、親和性が強くなる。

【００９５】

用語「単離抗体」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体から実質的に遊離している抗体を指す。しかし、１つの抗原に特異的に結合する単離抗体は、他の抗原との交差反応性を有し得る。更に、単離抗体は、他の細胞材料および／または化学物質から実質的に遊離し得る。

【００９６】

用語「ポリペプチド」および「タンパク質」は、本明細書において交換可能に使用され、アミノ酸残基のポリマーを指す。用語は、標準アミノ酸ポリマーにも、非標準アミノ酸ポリマーにも当てはまる。特に指定のない限り、特定のポリペプチド配列は、その修飾変異体も包含する。

【００９７】

用語「免疫抱合体」または「抗体薬物抱合体」は、本明細書で使用されるとき、抗体またはその抗原結合フラグメントなどの抗原結合部分と、式（Ｉ）の化合物との連結を指す。連結は、共有結合または非共有相互作用であり得、キレート化が含まれ得る。免疫抱合体を形成するために、当技術分野で公知の様々なリンカーを用いることができる。

【００９８】

用語「細胞障害性ペプチド」、「細胞障害性」または「細胞障害剤」は、本明細書で使用されるとき、細胞の成長および増殖に有害であり、細胞または悪性腫瘍を低減、阻害または破壊するように作用し得る任意の作用物質を指す。

【００９９】

用語「抗がん剤」は、本明細書で使用されるとき、細胞障害剤、化学療法剤、放射線療法および放射線療法剤、標的化抗がん剤、ならびに免疫療法剤が含まれるが、これらに限定されない、がんなどの細胞増殖性障害の治療に使用され得る任意の作用物質を指す。

【０１００】

用語「薬物部分」または「ペイロード」は、本明細書で使用されるとき、抗体または抗原結合フラグメントと抱合して、免疫抱合体を形成する、またはすることができる化学部分を指し、抗体または抗原結合フラグメントへの結合に有用な任意の部分が含まれ得る。例えば、「薬物部分」または「ペイロード」には、本明細書に記載されている化合物が含まれるが、これに限定されない。本発明の免疫抱合体は、ペイロードとして本明細書に記載されている１つまたは複数の化合物を含むが、１つまたは複数の他のペイロードを含むこともできる。他のペイロードには、例えば薬物部分が含まれる、またはペイロードは、抗がん剤、抗炎症剤、抗真菌剤、抗菌剤、抗寄生虫剤、抗ウイルス剤、または麻酔剤であり得る。ある特定の実施形態において、薬物部分は、Ｅｇ５阻害剤、ＨＳＰ９０阻害剤、ＩＡＰ阻害剤、ｍＴｏｒ阻害剤、微小管安定剤、微小管不安定化剤、オーリスタチン（auristatin）、ドラスタチン、マイタンシノイド、ＭｅｔＡＰ（メチオニンアミノペプチダーゼ）、タンパク質ＣＲＭ１の核外輸送の阻害剤、ＤＰＰＩＶ阻害剤、ミトコンドリアにおけるホスホリル転移反応の阻害剤、タンパク質合成阻害剤、キナーゼ阻害剤、ＣＤＫ２阻害剤、ＣＤＫ９阻害剤、プロテアソーム阻害剤、キネシン阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、ＤＮＡ損傷剤、ＤＮＡアルキル化剤、ＤＮＡインターカレーター、ＤＮＡ副溝結合剤、およびＤＨＦＲ阻害剤から選択される。適切な例には、ガンマーカリケアマイシンなどのカリケアマイシン、ならびにＤＭ１、ＤＭ３およびＤＭ４などのマイタンシノイドが含まれる。これらのうちのそれぞれを、抗体と適合性があるリンカーに結合する方法および本発明の方法は、当技術分野で公知である。例えば、Singh et al., (2009) Therapeutic Antibodies: Methods and Protocols, vol. 525, 445-457を参照されたい。

【０１０１】

「腫瘍」は、悪性または良性にかかわらず新生物細胞の成長および増殖、ならびに全ての前がん性およびがん性の細胞および組織を指す。

【０１０２】
用語「抗腫瘍活性」は、腫瘍細胞増殖、生存度または転移活性の率の低減を意味する。抗腫瘍活性を示す可能な方法は、療法に際に生じる異常細胞の成長率の低下、または腫瘍サイズの安定もしくは低減を示すことである。そのような活性は、異種移植片モデル、同種移植片モデル、ＭＭＴＶモデルおよび抗腫瘍活性を調査する当技術分野で公知である他の公知のモデルが含まれるが、これらに限定されない、許容されているインビトロまたはインビボ腫瘍モデルを使用して評価することができる。
【０１０３】
用語「悪性腫瘍」は、非良性腫瘍またはがんを指す。本明細書で使用されるとき、用語「がん」には、調節解除された、または制御不能な細胞成長を特徴とする悪性腫瘍が含まれる。例示的ながんには、癌腫、肉腫、白血病、およびリンパ腫が含まれる。
【０１０４】
用語「がん」には、原発性悪性腫瘍（例えば、細胞が最初の腫瘍部位以外の対象の身体部位に遊走しなかったもの）および二次性悪性腫瘍（例えば、最初の腫瘍部位と異なる二次部位に腫瘍細胞が遊走する転移から生じるもの）が含まれる。
【０１０５】
本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に許容される担体」には、任意および全ての溶媒、分散媒、被覆剤、界面活性剤、酸化防止剤、防腐剤（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遅延剤、塩、防腐剤、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、風味剤、色素など、ならびにこれらの組合せが含まれ、当業者には公知である（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329を参照されたい）。任意の従来の担体が活性成分と適合性がない場合を除いて、治療用または医薬組成物におけるその使用が考慮される。
【０１０６】
本発明の化合物の「治療有効量」という用語は、対象の生物学的または医学的応答、例えば、酵素もしくはタンパク質活性の低減もしくは阻害を誘発する、または症状を寛解させる、状態を緩和する、疾患の進行を緩徐もしくは遅延する、または疾患を予防するなどの本発明の化合物の量を指す。非限定的な一実施形態において、用語「治療有効量」は、対象に投与されたとき、状態、または障害、または疾患を少なくとも部分的に緩和する、阻害する、予防するおよび／または寛解させるために有効である、本発明の化合物の量を指す。
【０１０７】
本明細書で使用されるとき、用語「対象」は動物を指す。典型的には、動物は哺乳動物である。対象は、例えば、霊長類（例えば、男性または女性のヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、サカナ、トリなども指す。ある特定の実施形態において、対象は霊長類である。具体的な実施形態において、対象はヒトである。
【０１０８】
本明細書で使用されるとき、用語「阻害する」、「阻害」または「阻害すること」は、所定の状態、症状、または障害、または疾患の低減または抑制、あるいは生物学的活性または過程のベースライン活性における有意な減少を指す。
【０１０９】
本明細書で使用されるとき、任意の疾患または障害における用語「治療する」、「治療すること」または「治療」は、一実施形態において、疾患または障害を寛解させること（すなわち、疾患またはその少なくとも１つの臨床症状の発生を緩徐、または阻止、または低減すること）を指す。別の実施形態において、「治療する」、「治療すること」または「治療」は、患者により認識できないものを含む少なくとも１つの身体的パラメーターを緩和または寛解させることを指す。更に別の実施態様において、「治療する」、「治療すること」または「治療」は、疾患または障害の身体的（例えば、認識される症状の安定化）、生理学的（例えば、身体的パラメーターの安定化）のいずれか、または両方を調節す

ることを指す。更に別の実施形態において、「治療する」、「治療すること」または「治療」は、疾患または障害の進行を予防または遅延することを指す。

【０１１０】

本明細書で使用されるとき、対象は、そのような対象がそのような治療から生物学的、医学的または生活の質に利益を得る場合、治療を「必要とする」。

【０１１１】

本明細書で使用されるとき、本発明の文脈（とりわけ、特許請求の範囲の文脈）において使用される用語「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、「その（ｔｈｅ）」および類似の用語は、本明細書において特に指示のない限り、または文脈により明確に否定されない限り、単数および複数の両方を網羅すると解釈されるべきである。

【０１１２】

ある特定の実施形態において、本発明の修飾免疫抱合体は、例えば、１、２、３、４、５、６、７または８、または１２または１６の「薬物と抗体との」比に従って記載され、この比は、式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）の「ｙ」に対応する。この比は、特定の抱合体分子ごとに整数値を有するが、免疫抱合体の試料内にある程度の不均等性があるので、典型的には、多くの分子を含有する試料を記載するために平均値が使用されることが理解される。免疫抱合体の試料への平均ローディングは、本明細書において「薬物抗体比」またはＤＡＲと呼ばれる。幾つかの実施形態において、ＤＡＲは、約１～約１６、典型的には約１、２、３、４、５、６、７、または８である。幾つかの実施形態において、試料重量の少なくとも５０％が、平均ＤＡＲ±２を有する化合物であり、好ましくは試料の少なくとも５０％が、平均ＤＡＲ±１．５を含有する生成物である。好ましい実施形態は、ＤＡＲが約２～約８の間、例えば、約２、約３、約４、約５、約６、約７、または約８である免疫抱合体を含む。これらの実施形態において、「約ｑ」のＤＡＲは、ＤＡＲの測定値がｑの±２０％以内であること、または好ましくはｑの±１０％以内であることを意味する。

【０１１３】

本明細書で使用されるとき、用語「光学異性体」または「立体異性体」は、本発明の所定の化合物に存在し得る様々な立体異性体配置のいずれかを指し、幾何異性体が含まれる。置換基が炭素原子のキラル中心に結合し得ることが理解される。用語「キラル」は、鏡像パートナーを重ね合わせることができない特性を有する分子を指し、一方、用語「アキラル」は、鏡像パートナーを重ね合わせることができる分子を指す。したがって、本発明は、化合物の鏡像異性体、ジアステレオマーまたはラセミ化合物を含む。「鏡像異性体」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である一対の立体異性体である。一対の鏡像異性体の１：１混合物は、「ラセミ」混合物である。用語は、適切な場合にラセミ混合物を示すために使用される。「ジアステレオ異性体」は、少なくとも２個の不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学は、カーン－インゴルド－プレローグＲ－Ｓ系に従って特定される。化合物が純粋な鏡像異性体である場合、各キラル炭素の立体化学をＲまたはＳのいずれかにより特定することができる。絶対配置が不明である分割された化合物を、ナトリウムＤ線の波長で平面偏光を回転する方向（右旋回または左旋回）に応じて（＋）または（－）と示すことができる。本明細書に記載されているある特定の化合物は、１つまたは複数の不斉中心または軸を含有し、したがって、鏡像異性体、ジアステレオマー、および絶対立体化学に関して（Ｒ）－または（Ｓ）－として定義され得る他の立体異性体形態を生じることができる。

【０１１４】

出発材料および手順の選択に応じて、化合物は、可能な異性体の１つの形態またはその混合物として、例えば純粋な光学異性体として、または不斉炭素原子の数に応じてラセミ化合物およびジアステレオ異性体混合物などの異性体混合物として存在することができる。本発明は、例えば特定の異性体が確認されないといった特に記述のない限り、ラセミ混合物、ジアステレオマー混合物および光学的に純粋な形態を含むそのような全ての可能な異性体を含むことが意図される。光学的に活性な（Ｒ）－および（Ｓ）－異性体は、キラ

ルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製され得る、または従来技術を使用して分割され得る。化合物が二重結合を含有する場合、置換基は、ＥまたはＺ配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含有する場合、シクロアルキル置換基はシス－またはトランス配置を有することができる。全ての互変異性形態が含まれることも意図される。

【０１１５】

本明細書で使用されるとき、用語「塩」（複数可）は、本発明の化合物の酸付加塩または塩基付加塩を指す。「塩」には、特に「薬学的に許容される塩」が含まれる。用語「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を保持し、典型的には生物学的か、そうでない理由で望ましくないものではない塩を指す。多くの場合、本発明の化合物は、アミノおよび／もしくはカルボキシル基または同様の基の存在によって、酸および／または塩基の塩を形成することができる。

【０１１６】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸により形成することができ、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ショウノウスルホン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロロテオフィリネート（chlorotheophyllinate）、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、硫酸メチル、ナフトエ酸塩、ナプシレート、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクツロ酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、およびトリフルオロ酢酸塩である。

【０１１７】

塩が誘導され得る無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが含まれる。

【０１１８】

塩が誘導され得る有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などが含まれる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基により形成することができる。

【０１１９】

塩が誘導され得る無機塩基には、例えば、アンモニウム塩および周期表のＩからＸＩＩの列の金属が含まれる。ある特定の実施形態において、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛および銅から誘導され、特に適した塩には、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウムの塩が含まれる。

【０１２０】

塩が誘導され得る有機塩基には、例えば、第一級、第二級および第三級アミン、天然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが含まれる。ある特定の有機アミンには、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート（cholinate）、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リシン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタミンが含まれる。

【０１２１】

本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的な方法により塩基性または酸性部分から合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸形態を、化学量論量の適切な塩基（例えば、Ｎａ、Ｃａ、ＭｇまたはＫの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩など）と反応させることにより、またはこれらの化合物の遊離塩基形態を、化学量論量の適切な酸と反応させることにより、調製することができる。そのような反応は、典型的

には、水中もしくは有機溶媒中、またはこれらの２つの混合物中で実施される。一般に、実行可能である場合は、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体の使用が望ましい。追加の適切な塩のリストは、例えば、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)および“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)において見出すことができる。

【０１２２】

本明細書に提示される任意の式は、化合物の非標識形態と共に同位体標識形態を表すことも意図される。同位体標識化合物は、１個または複数の原子が、選択される原子質量または質量数を有する原子で置き換えられていることを除いて、本明細書に提示されている式により表される構造を有する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、それぞれ^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｆ ^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{36}Ｃｌ、^{125}Ｉなどの水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が含まれる。本発明は、本明細書において定義される様々な同位体標識化合物、例えば^{3}Ｈおよび^{14}Ｃなどの放射性同位体、または^{2}Ｈおよび^{13}Ｃなどの非放射性同位体が存在するものを含む。そのような同位体標識化合物は、代謝研究（^{14}Ｃ）、反応動力学研究（例えば、^{2}Ｈもしくは^{3}Ｈ）、薬物もしくは基質組織分布アッセイを含む陽電子放射断層撮影法（ＰＥＴ）もしくは単一光子放出型コンピューター断層撮影法（ＳＰＥＣＴ）などの検出もしくは画像化技術、または患者の放射線治療において有用である。特に、^{18}Ｆまたは標識化合物は、ＰＥＴまたはＳＰＥＣＴ研究にとって特に望ましいことがある。式（Ｉ）の同位体標識化合物は、一般に、当業者に公知の従来技術により、または以前に用いられた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、添付の実施例および調製例に記載されているものと類似のプロセスにより調製することができる。

【０１２３】

更に、より重い同位体、特に重水素（すなわち、^{2}ＨまたはＤ）による置換は、より大きな代謝安定性、例えばインビボ半減期の増加、または投与必要量の低減、または治療指数の改善による、ある特定の治療上の利点をもたらし得る。そのようなより重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体濃縮係数により定義することができる。用語「同位体濃縮係数」は、本明細書で使用されるとき、同位体存在度と特定の同位体の天然存在度との比を意味する。本発明の化合物における置換基が、示される重水素である場合、そのような化合物は、それぞれ指定された重水素原子の同位体濃縮係数の少なくとも３５００（それぞれ指定された重水素原子における５２．５％の重水素取り込み）、少なくとも４０００（６０％の重水素取り込み）、少なくとも４５００（６７．５％の重水素取り込み）、少なくとも５０００（７５％の重水素取り込み）、少なくとも５５００（８２．５％の重水素取り込み）、少なくとも６０００（９０％の重水素取り込み）、少なくとも６３３３．３（９５％の重水素取り込み）、少なくとも６４６６．７（９７％の重水素取り込み）、少なくとも６６００（９９％の重水素取り込み）、または少なくとも６６３３．３（９９．５％の重水素取り込み）を有する。

【０１２４】

本発明の薬学的に許容される溶媒和物には、結晶化の溶媒が同位体により置換され得るもの、例えばＤ$_{2}$Ｏ、ｄ^{6}－アセトン、ｄ^{6}－ＤＭＳＯ、ならびに非濃縮溶媒による溶媒和物が含まれる。

【０１２５】

本発明の化合物、すなわち、水素結合のドナーおよび／またはアクセプターとして作用することができる基を含有する式（Ｉ）の化合物は、適切な共結晶形成剤と共結晶を形成する能力があり得る。これらの共結晶は、公知の共結晶形成手順により式（Ｉ）の化合物から調製することができる。そのような手順には、粉砕、加熱、同時昇華、同時溶融、または式（Ｉ）の化合物を結晶化条件下において共結晶形成剤と溶液中で接触させ、それにより形成された共結晶を単離することを含む。適切な共結晶形成剤には、国際公開第２０

０４／０７８１６３号パンフレットに記載されたものが含まれる。したがって、本発明は、式（Ｉ）の化合物を含む共結晶を更に提供する。

【０１２６】

本発明の化合物の任意の不斉原子（例えば、炭素など）は、ラセミ体に、または鏡像異性的に濃縮されて、例えば、（Ｒ）－、（Ｓ）－または（Ｒ，Ｓ）－配置で存在することができる。ある特定の実施形態において、各不斉原子は、少なくとも５０％の鏡像異性体過剰率、少なくとも６０％の鏡像異性体過剰率、少なくとも７０％の鏡像異性体過剰率、少なくとも８０％の鏡像異性体過剰率、少なくとも９０％の鏡像異性体過剰率、少なくとも９５％の鏡像異性体過剰率、または少なくとも９９％の鏡像異性体過剰率を、（Ｒ）－または（Ｓ）－配置に有し、すなわち、光学的に活性な化合物では、一方の鏡像異性体を使用し、他方の鏡像異性体を実質的に除外することが多くの場合に好ましい。不飽和二重結合を有する原子における置換基は、可能であれば、ｃｉｓ－（Ｚ）－またはｔｒａｎｓ－（Ｅ）－形態で存在することができる。

【０１２７】

したがって、本明細書で使用されるとき、本発明の化合物は、例えば実質的に純粋な幾何（シスまたはトランス）異性体、ジアステレオマー、光学異性体（対掌体）、ラセミ化合物またはこれらの混合物として、可能な異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体またはこれらの混合物のうちの１つの形態であり得る。「実質的に純粋」または「他の異性体を実質的に含まない」は、本明細書で使用されるとき、生成物が、好ましい異性体の量に対して、他の異性体を、重量に基づいて５％未満、好ましくは２％未満含有することを意味する。

【０１２８】

異性体の得られる任意の混合物を、例えばクロマトグラフィーおよび／または分別結晶法により、構成成分の物理化学的な差に基づいて、純粋または実質的に純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ化合物に分離することができる。

【０１２９】

最終生成物または中間体の得られる任意のラセミ化合物を、公知の方法により、例えば、光学的に活性な酸または塩基により得たそれらのジアステレオマー塩を分離し、光学的に活性な酸性または塩基性化合物を遊離させることにより、光学的対掌体に分割することができる。特に、このように塩基性部分を用いて、光学的に活性な酸、例えば酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ－Ｏ，Ｏ’－ｐ－トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸またはカンファー－１０－スルホン酸により形成された塩の例えば分別結晶法により、本発明の化合物をこれらの光学的対掌体に分割することができる。ラセミ生成物を、キラルクロマトグラフィー、例えば、キラル吸着剤を使用する高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）により分割することもできる。

【０１３０】

更に、その塩が含まれる本発明の化合物は、水和物の形態で得ること、またはそれらの結晶化に使用される他の溶媒和物を含むこともできる。本発明の化合物は、本質的に、または設計により、薬学的に許容される溶媒（水を含む）と溶媒和物を形成することができ、したがって、本発明は溶媒和と非溶媒和の両方の形態を包含することが意図される。用語「溶媒和物」は、本発明の化合物（その薬学的に許容される塩を含む）と、１つまたは複数の溶媒分子との分子複合体を指す。そのような溶媒分子は、薬学分野において一般的に使用されるものであり、これらは受容者に無害であることが知られており、例えば水、エタノールなどである。用語「水和物」は、溶媒分子が水である複合体を指す。

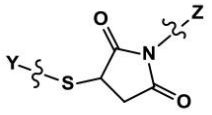
【０１３１】

その塩、水和物および溶媒和物が含まれる本発明の式（Ｉ）の化合物は、本質的に、または設計により多形体を形成することができる。

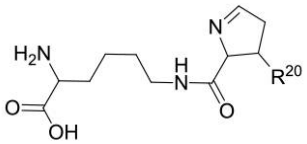
【０１３２】

用語「チオール－マレイミド」は、本明細書で使用されるとき、チオールとマレイミドとの反応により形成され、この一般式

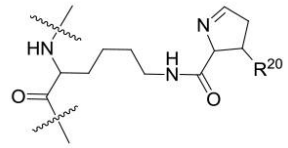
【０１３３】
【化５４】



［式中、ＹおよびＺは、チオール－マレイミド連結を介して接続される基である］を有する基を指し、リンカー構成成分、抗体またはペイロードを含むことができる。
【０１３４】
「切断可能」は、本明細書で使用されるとき、共有接続により２つの部分を接続するが、生理学的に関連する条件下で分解して、部分の間の共有接続を切断するリンカーまたはリンカー構成成分を指し、典型的には、切断可能なリンカーは、インビボにおいて、細胞の外側よりも細胞内環境で素早く切断され、ペイロードの放出を標的細胞の内側で優先的に生じさせる。切断は、酵素的または非酵素的であり得るが、一般に、ペイロードを、抗体を分解することなく抗体から放出させる。切断は、ペイロードに結合しているリンカーもしくはリンカー構成成分の一部を残すことがある、またはリンカーの残留部分または構成成分なしで、ペイロードを放出することができる。
【０１３５】
「Ｐｃｌ」は、本明細書で使用されるとき、ピロリンカルボキシリシンを指し、例えば、
【０１３６】
【化５５】



であり、ここでＲ^{20}はＨであり、ペプチドに組み込まれたときには以下の式を有する。
【０１３７】
【化５６】



【０１３８】
Ｒ^{20}がメチルである対応する化合物は、ピロリシンである。
【０１３９】
「非切断性」は、本明細書で使用されるとき、生理学的条件下での分解にとりわけ感受性があるわけではない、リンカーまたはリンカー構成成分を指し、例えば、少なくとも免疫抱合体の抗体または抗原結合フラグメント部分と同じほど安定している。そのようなリンカーは、時々、「安定している」と呼ばれ、それは、ペイロードを抗原結合部分Ａｂに、Ａｂがそれ自体少なくとも部分的に分解されるまで、すなわち、Ａｂの分解がインビボにおけるリンカーの切断に先行するまで接続させ続けるのに十分なほど分解に対して抵抗性があることを意味する。安定している、または非切断性リンカーを有するＡＤＣの抗体部分の分解は、インビボで送達されるペイロードまたは薬物部分に結合しているリンカーの一部または全て、および抗体の１つまたは複数のアミノ酸基を残すことがある。
【０１４０】
用語「Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル」、「Ｃ$_2$～Ｃ$_3$アルキル」、「Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル」、「Ｃ$_1$～Ｃ$_5$アルキル」、「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル」および「Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキル」は、本明

細書で使用されるとき、１～３個の炭素原子、２～３個の炭素原子、１～４個の炭素原子、１～５個の炭素原子、１～６個の炭素原子、または２～６個の炭素原子をそれぞれ含有する、完全に飽和されている分岐鎖または直鎖炭化水素を指す。「C_1～C_3アルキル」基の非限定的な例には、メチル、エチル、ｎ－プロピルおよびイソプロピルが含まれる。「C_2～C_3アルキル」基の非限定的な例には、エチル、ｎ－プロピルおよびイソプロピルが含まれる。「C_1～C_4アルキル」基の非限定的な例には、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチルおよびｔｅｒｔ－ブチルが含まれる。「C_1～C_5アルキル」基の非限定的な例には、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチルおよびイソペンチルが含まれる。「C_1～C_6アルキル」基の非限定的な例には、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチルおよびヘキシルが含まれる。「C_2～C_6アルキル」基の非限定的な例には、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチルおよびヘキシルが含まれる。

【０１４１】

本明細書で使用されるとき、用語「アルキレン」は、１～１０個の炭素原子および他の特徴に結合するために２つの空原子価（open valence）を有する、二価アルキル基を指す。特に提示されない限り、アルキレンは、１～１０個の炭素原子、１～６個の炭素原子、または１～４個の炭素原子を有する部分を指す。アルキレンの代表例には、メチレン、エチレン、ｎ－プロピレン、イソ－プロピレン、ｎ－ブチレン、ｓｅｃ－ブチレン、イソ－ブチレン、ｔｅｒｔ－ブチレン、ｎ－ペンチレン、イソペンチレン、ネオペンチレン、ｎ－ヘキシレン、３－メチルヘキシレン、２，２－ジメチルペンチレン、２，３－ジメチルペンチレン、ｎ－ヘプチレン、ｎ－オクチレン、ｎ－ノニレン、ｎ－デシレンなどが含まれるが、これらに限定されない。

【０１４２】

用語「C_1～C_3アルコキシ」、「C_2～C_3アルコキシ」、「C_1～C_4アルコキシ」、「C_1～C_5アルコキシ」、「C_1～C_6アルコキシ」および「C_2～C_6アルコキシ」は、本明細書で使用されるとき、それぞれ、基－Ｏ－C_1～C_3アルキル、－Ｏ－C_2～C_3アルキル、－Ｏ－C_1～C_4アルキル、－Ｏ－C_1～C_5アルキル、－Ｏ－C_1～C_6アルキル、および－Ｏ－C_2～C_6アルキルを指し、ここで基「C_1～C_3アルキル」、「C_2～C_3アルキル」、「C_1～C_4アルキル」、「C_1～C_5アルキル」、「C_1～C_6アルキル」および「C_2～C_6アルキル」は、本明細書に定義されているとおりである。「C_1～C_3アルコキシ」基の非限定的な例には、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシおよびイソプロポキシが含まれる。「C_2～C_3アルコキシ」基の非限定的な例には、エトキシ、ｎ－プロポキシおよびイソプロポキシが含まれる。「C_1～C_4アルコキシ」基の非限定的な例には、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシおよびｔｅｒｔ－ブトキシが含まれる。「C_1～C_5アルコキシ」基の非限定的な例には、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ｎ－ペンチルオキシおよびイソペンチルオキシが含まれる。「C_1～C_6アルコキシ」基の非限定的な例には、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ｎ－ペンチルオキシ、イソペンチルオキシおよびヘキシルオキシが含まれる。「C_2～C_6アルコキシ」基の非限定的な例には、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ｎ－ペンチルオキシ、イソペンチルオキシおよびヘキシルオキシが含まれる。

【０１４３】

本明細書で使用されるとき、用語「ハロゲン」（または、ハロ）は、フッ素、臭素、塩素またはヨウ素、特にフッ素または塩素を指す。ハロゲンにより置換されているアルキル

（ハロアルキル）などのハロゲン置換基および部分は、モノ－、ポリ－またはペルハロゲン化され得る。

【０１４４】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロ原子」は、特に提示のない限り、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）または硫黄（Ｓ）原子、特に窒素または酸素を指す。

【０１４５】

用語「４員～８員ヘテロシクロアルキル」は、本明細書で使用されるとき、飽和４員～８員単環式炭化水素環構造を指し、ここで炭化水素環構造の１～２個の環炭素は、１～２つのＮＲ基で置き換えられており、Ｒは、水素、結合、本明細書に定義されているR^5基、または本明細書に定義されているR^7基である。４員～８員ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例には、本明細書で使用されるとき、アゼタジニル、アゼタジン－１－イル、アゼタジン－２－イル、アゼタジン－３－イル、ピロリジニル、ピロリジン－１－イル、ピロリジン－２－イル、ピロリジン－３－イル、ピロリジン－４－イル、ピロリジン－５－イル、ピペリジニル、ピペリジン－１－イル、ピペリジン－２－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペリジン－５－イル、ピペリジン－６－イル、ピペラジニル、ピペラジン－１－イル、ピペラジン－２－イル、ピペラジン－３－イル、ピペラジン－４－イル、ピペラジン－５－イル、ピペラジン－６－イル、アゼパニル、アゼパン－１－イル、アゼパン－２－イル、アゼパン－３－イル、アゼパン－４－イル、アゼパン－５－イル、アゼパン－６－イル、およびアゼパン－７－イルが含まれる。

【０１４６】

用語「６員ヘテロシクロアルキル」は、本明細書で使用されるとき、飽和６員単環式炭化水素環構造を指し、ここで炭化水素環構造の１～２個の環炭素は、１～２つのＮＲ基で置き換えられており、Ｒは、水素、結合、本明細書に定義されているR^5基、または本明細書に定義されているR^7基である。６員ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例には、本明細書で使用されるとき、ピペリジニル、ピペリジン－１－イル、ピペリジン－２－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペリジン－５－イル、ピペリジン－６－イル、ピペラジニル、ピペラジン－１－イル、ピペラジン－２－イル、ピペラジン－３－イル、ピペラジン－４－イル、ピペラジン－５－イル、およびピペラジン－６－イルが含まれる。

【０１４７】

用語「４員～８員ヘテロシクロアルキレン」は、本明細書で使用されるとき、４員～８員ヘテロシクロアルキル基から誘導される二価ラジカルを指す。

【０１４８】

用語「６員ヘテロシクロアルキレン」は、本明細書で使用されるとき、６員ヘテロシクロアルキル基から誘導される二価ラジカルを指す。

【０１４９】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書で使用されるとき、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する５員～６員ヘテロ芳香族単環式環を指す。そのようなヘテロアリール基の非限定的な例には、本明細書で使用されるとき、２－または３－フリル；１－、２－、４－、または５－イミダゾリル；３－、４－、または５－イソチアゾリル；３－、４－、または５－イソオキサゾリル；２－、４－、または５－オキサゾリル；４－または５－１，２，３－オキサジアゾリル；２－または３－ピラジニル；１－、３－、４－、または５－ピラゾリル；３－、４－、５－、または６－ピリダジニル；２－、３－、または４－ピリジル；２－、４－、５－、または６－ピリミジニル；１－、２－、または３－ピロリル；１－または５－テトラゾリル；２－または５－１，３，４－チアジアゾリル；２－、４－、または５－チアゾリル；２－または３－チエニル；２－、４－、または６－１，３，５－トリアジニル；１－、３－、または５－１，２，４－トリアゾリル；および１－、４－、または５－１，２，３－トリアゾリルが含まれる。本明細書で使用されるヘテロアリールの好ましい実施形態は、１～２個のＮヘテロ原子を有する５員～６員ヘテロ芳香族単環式環である。ある特定の実施形態において、ヘテロアリ

ール基の非限定的な例には、本明細書で使用されるとき、２－または３－ピラジニル；３－、４－、５－、または６－ピリダジニル；２－、３－、または４－ピリジル；および２－、４－、５－、または６－ピリミジニルが含まれる。

【０１５０】

用語「ヘテロアリーレン」は、本明細書で使用されるとき、ヘテロアリール基から誘導される二価ラジカルを指す。

【０１５１】

本明細書に使用されている、免疫抱合体の命名規則は、抗体化合物番号であり、化合物番号は、特定の抗体に対する、抱合に使用される式（Ｉ）の化合物を指す。例として、抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＣＬ－１２は、化合物ＣＬ－１２と抱合した抗体抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９を記載する。例として、抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１－ＣｏＡ－１－ＣＬ－２２は、ＣｏＡ類似体（ＣｏＡ－１）にカップリングされたＡ１ペプチドをタグ付けし、次に、化合物ＣＬ－２２と抱合した抗体抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８を記載する。

【０１５２】

リンカー

ＡＤＣペイロードとして使用するため本明細書に提供される化合物を、リンカーＬに、または直接的に抗原結合部分に結合することができる。そのようなＡＤＣでの使用に適したリンカーは、当技術分野において周知であり、本発明の抱合体に使用することができる。リンカーＬを、抗原結合部分の任意の適した利用可能な位置で抗原結合部分に結合することができ、典型的には、Ｌは、利用可能なアミノ窒素原子（すなわち、アミドではなく第一級または二級アミン）またはヒドロキシル酸素原子、あるいはシステインなどの利用可能なスルフヒドリルに結合される。本明細書において提供される化合物は、抗有糸分裂細胞障害性ペプチドであり、化合物へのリンカーＬの結合は、Ｎ末端またはＣ末端においてであり得る。ＡＤＣに使用される多種多様なリンカーが公知であり（例えば、Lash, Antibody-Drug Conjugates: the Next Generation of Moving Parts, Start-Up, Dec. 2011, 1-6を参照されたい）、本発明の範囲内の抱合体に使用することができる。

【０１５３】

式（Ｉ）、式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）のリンカーＬは、１つまたは複数のリンカー構成成分$Ｌ_1$、$Ｌ_2$、$Ｌ_3$、$Ｌ_4$、$Ｌ_5$、$Ｌ_6$などを含む連結部分である。ある特定の実施形態において、リンカー構成成分は、隣接する基を一緒に接続する結合を表すことができる。ある特定の実施形態において、Ｌは、－＊$Ｌ_1Ｌ_2Ｌ_3Ｌ_4Ｌ_5Ｌ_6$－であり、ここで＊は、本発明の化合物への結合部位を示す。ある特定の実施形態において、リンカー構成成分は、隣接する基を一緒に接続する結合を表すことができる。ある特定の実施形態において、Ｌは、－＊$Ｌ_1Ｌ_2Ｌ_3Ｌ_4Ｌ_5$－であり、ここで＊は、本発明の化合物への結合部位を示す。ある特定の実施形態において、リンカー構成成分は、隣接する基を一緒に接続する結合を表すことができる。ある特定の実施形態において、Ｌは、－＊$Ｌ_1Ｌ_2Ｌ_3Ｌ_4$－であり、ここで＊は、本発明の化合物への結合部位を示す。ある特定の実施形態において、リンカー構成成分は、隣接する基を一緒に接続する結合を表すことができる。ある特定の実施形態において、Ｌは、－＊$Ｌ_1Ｌ_2Ｌ_3$－であり、ここで＊は、本発明の化合物への結合部位を示す。好ましい実施形態において、Ｌは、－＊$Ｌ_1Ｌ_2$－であり、ここで＊は、本発明の化合物への結合部位を示す。ある特定の実施形態において、Ｌは、－$Ｌ_1$－である。幾つかの好ましいリンカーおよびリンカー構成成分が、本明細書に表される。

【０１５４】

式（Ｉ）、式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）のリンカーＬは、二価であってもよく、それは、１つのリンカー毎に１つのペイロードだけを抗原結合部分への連結に使用できることを意味し、または三価であってもよく、１つのリンカー毎に２つのペイロードを抗原結合部分に連結することができ、または多価であってもよい。三価、四価および多価リンカーを使用して、抗原結合部分（例えば、抗体）へのペイロード（薬物）のローディングを増

加させることでき、それによって、薬物抗体比（ＤＡＲ）を、複数のリンカーの結合のために抗体に追加の部位を必要とすることなく増加することができる。そのようなリンカーの例は、Bioconjugate Chem., 1999 Mar-Apr;10(2):279-88、米国特許第６６３８４９９号明細書、Clin Cancer Res October 15, 2004 10; 7063および国際公開第２０１２／１１３８４７号パンフレットに提示されている。

【０１５５】

式（Ｉ）の化合物、ならびに式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）の免疫抱合体に使用されるリンカーＬは、切断可能または非切断性であり得る。ヒドラゾン、ジスルフィド、ジペプチドＶａｌ－Ｃｉｔを含有しているもの、およびグルクロニダーゼ切断可能ｐ－アミノベンジルオキシカルボニル部分を含有しているものなどの切断可能なリンカーは、当技術分野において周知であり、使用することができる。例えば、Ducry, et al., Bioconjugate Chem., vol. 21, 5-13 (2010)を参照されたい。切断可能なリンカーを含む免疫抱合体では、リンカーは、免疫抱合体が細胞に結合または侵入し、その時点で、細胞内酵素または細胞内の化学的条件（ｐＨ、還元能）のいずれかがリンカーを切断して、化合物を遊離させるまで、インビボにおいて実質的に安定している。

【０１５６】

あるいは、非切断性リンカーを、式（Ｉ）の化合物、ならびに式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）の免疫抱合体に使用することができる。非切断性リンカーは、細胞内で分解するように設計された構造的構成成分を欠いており、したがってその構造は実質的に異なり得る。例えば、Ducry, et al., Bioconjugate Chem., vol. 21, 5-13 (2010)を参照されたい。これらの免疫抱合体は、標的細胞に侵入し、リンカーの分解ではなく抗体のタンパク質分解を受けるので、リンカーの少なくとも一部または全て、更には抗体または抗体フラグメントの一部もペイロードに結合したままであり得ると考えられる。

【０１５７】

式（Ｉ）の化合物、ならびに式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）の免疫抱合体のリンカーＬは、典型的には、一般に、２つ以上のリンカー構成成分を含有し、これらは抱合体の組み立てに好都合なように選択され得る、または抱合体の特性に影響を与えるように選択され得る。リンカーＬを形成するのに適したリンカー構成成分は、当技術分野において公知であり、リンカーＬを構築する方法も同様である。リンカー構成成分には、基をアミノ酸に結合するのに一般的に使用される基、アルキレン基およびエチレンオキシドオリゴマーなどのスペーサー、アミノ酸、および約４アミノ酸長さまでの短ペプチド；結合；ならびにカルボニル、カルバミン酸、炭酸、尿素、エステルおよびアミド連結などが含まれ得る。リンカー構成成分は、チオール－マレイミド基、チオエーテル、アミドおよびエステル；ジスルフィド、ヒドラゾン、Ｖａｌ－Ｃｉｔのようなジペプチド、置換ベンジルオキシカルボニル基などの、標的細胞において、またはそれに対する、またはその周囲に見出される条件下でインビボにおいて容易に切断される基；フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル環およびアルキレン鎖などの、ペイロードを抗原結合部分に対して適切な位置に配向させるスペーサー；ならびに／あるいは１つまたは複数の極性基（カルボキシ、スルホネート、ヒドロキシル、アミン、アミノ酸、糖）により置換されているアルキレン、およびｐが１～１０であるグリコールエーテル（－CH_2CH_2O－）$_p$などのメチレン基の代わりに１つまたは複数の－ＮＨ－または－Ｏ－を含有するアルキレン鎖などの、例えば可溶性を増強、または分子間凝集を低減し得る薬物動態特性増強基を含むことができる。

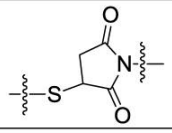
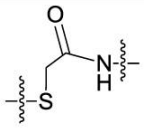
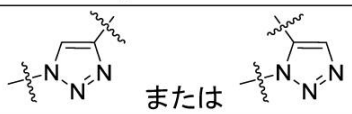
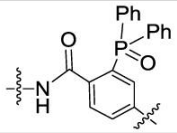
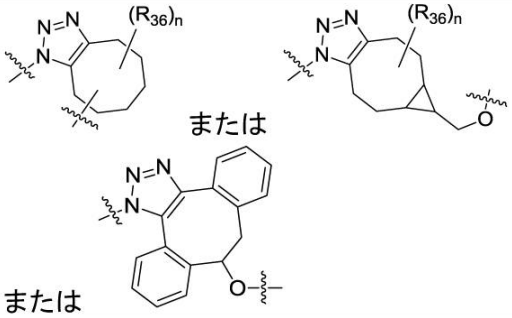
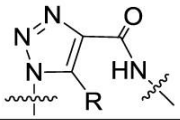
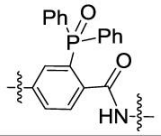
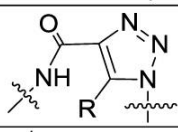
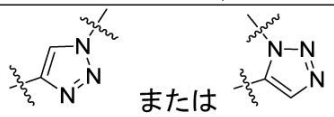
【０１５８】

加えて、リンカー構成成分は、２つの反応性基間の反応によって容易に形成される化学部分を含むことができる。そのような化学部分の非限定的な例は、表１に提示されている。

【０１５９】

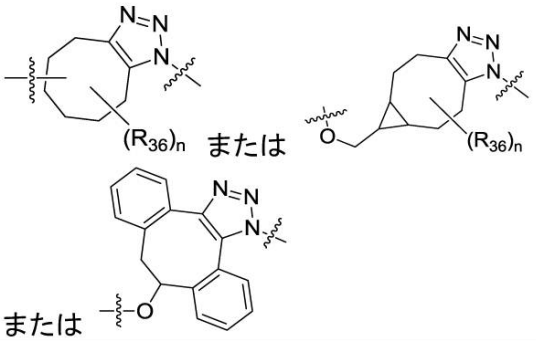
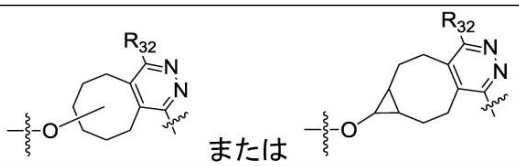
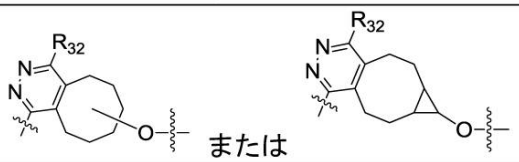
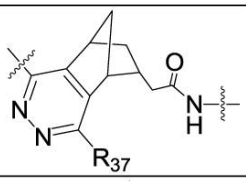
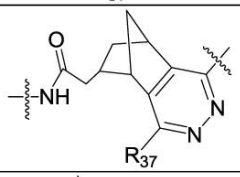
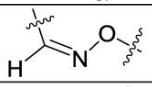
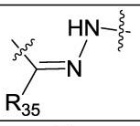
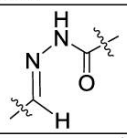
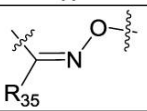
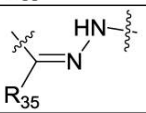
【表１－１】

表１

反応性基 1	反応性基 2	化学部分
チオール	チオール	-S-S-
チオール	マレイミド	
チオール	ハロアセトアミド	
アジド	アルキン	
アジド	トリアリールホスフィン	
アジド	シクロオクテン	
アジド	オキサノルボルナジエン	
トリアリールホスフィン	アジド	
オキサノルボルナジエン	アジド	
アルキン	アジド	

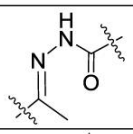
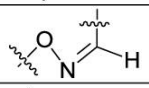
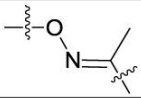
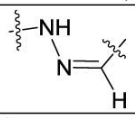
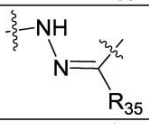
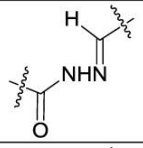
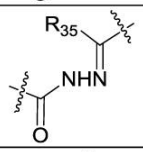
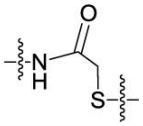
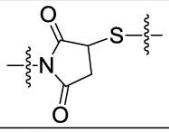
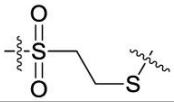
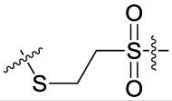
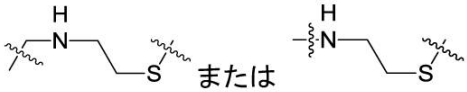
【０１６０】

【表１－２】

反応性基１	反応性基２	化学部分
シクロオクテン	アジド	
シクロオクテン	ジアリールテトラジン	
ジアリールテトラジン	シクロオクテン	
モノアリールテトラジジン	ノルボルネン	
ノルボルネン	モノアリールテトラジジン	
アルデヒド	ヒドロキシルアミン	
アルデヒド	ヒドラジン	
アルデヒド	NH_2-NH-C(=O)-	
ケトン	ヒドロキシルアミン	
ケトン	ヒドラジン	

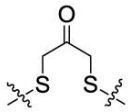
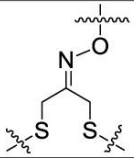
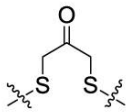
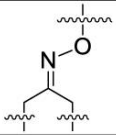
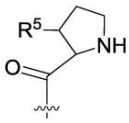
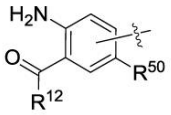
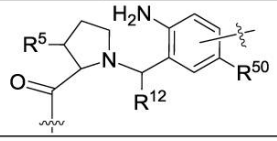
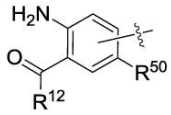
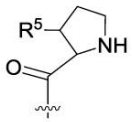
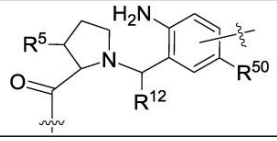
【０１６１】

【表１－３】

反応性基１	反応性基２	化学部分
ケトン	NH_2-NH-C(=O)-	
ヒドロキシルアミン	アルデヒド	
ヒドロキシルアミン	ケトン	
ヒドラジン	アルデヒド	
ヒドラジン	ケトン	
NH_2-NH-C(=O)-	アルデヒド	
NH_2-NH-C(=O)-	ケトン	
ハロアセトアミド	チオール	
マレイミド	チオール	
ビニルスルホン	チオール	
チオール	ビニルスルホン	
アジリジン	チオール	
チオール	アジリジン	

【０１６２】

【表１－４】

反応性基１	反応性基２	化学部分
	ヒドロキシルアミン	
	ヒドロキシルアミン	
		
		

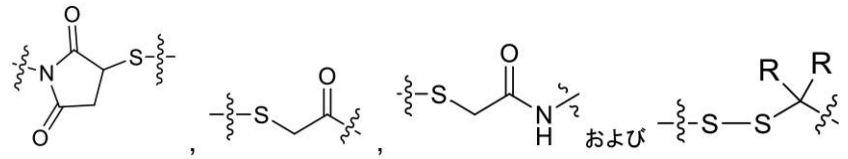
ここで、表１のＲ^{32}は、Ｈ、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、フェニル、ピリミジンまたはピリジンであり、表１のＲ^{35}は、Ｈ、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、フェニル、または１～３つの－ＯＨ基により置換されているＣ$_{1\sim4}$アルキルであり、表１の各Ｒ^{36}は、Ｈ、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、フルオロ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨにより置換されているベンジルオキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨにより置換されているベンジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨにより置換されているＣ$_{1\sim4}$アルコキシ、および－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨにより置換されているＣ$_{1\sim4}$アルキルから独立して選択され、表１のＲ^{37}は、Ｈ、フェニルおよびピリジンから独立して選択される。

【０１６３】

幾つかの実施形態において、式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）の免疫抱合体のリンカーＬのリンカー構成成分は、反応性官能基と、抱合に一般的に使用されるアミノ酸側鎖のうちの１つとの反応により形成される基であり、例えば、システインのチオール、またはリシンの遊離－ＮＨ$_2$、または抗体に組み込まれたＰｃｌもしくはＰｙｌ基である。例えば、Ou, et al., PNAS 108(26), 10437-42 (2011)を参照されたい。抗原結合部分のシステイン残基との反応により形成されるリンカー構成成分には、

【０１６４】

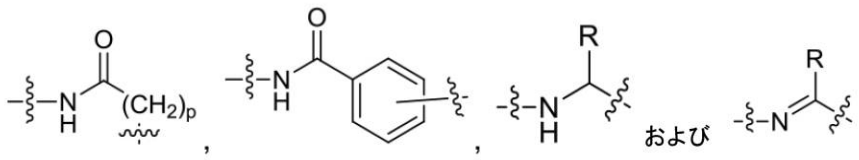
【化５７】



が含まれるが、これらに限定されない。各ｐが１～１０であり、各Ｒが独立してＨまたはＣ$_{1\sim4}$アルキル（好ましくは、メチル）である、抗原結合部分のリシン残基の－ＮＨ$_2$との反応により形成されるリンカー構成成分には、

【０１６５】

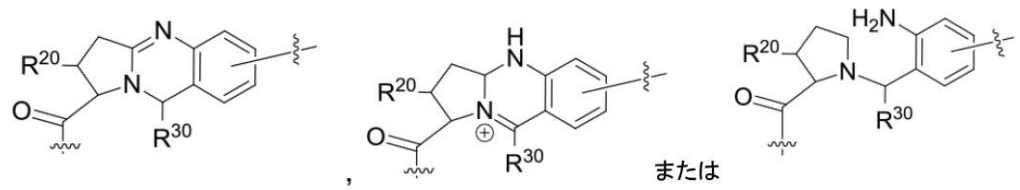
【化５８】



が含まれるが、これらに限定されない。ＰｃｌまたはＰｙｌ基との反応により形成されるリンカー構成成分には、

【０１６６】

【化５９】



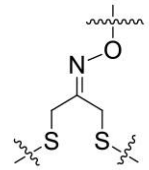
が含まれるが、これらに限定されず、ここで、Ｒ２０は、ＨまたはＭｅであり、Ｒ３０は、Ｈ、Ｍｅまたはフェニルであり、連結すると、アシル基が示されているところが、改変抗体におけるＰｃｌまたはＰｙｌのリシン部分と結合する。

【０１６７】

幾つかの実施形態において、式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）の免疫抱合体のリンカーＬのリンカー構成成分は、

【０１６８】

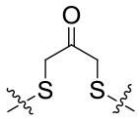
【化６０】



であり、それは、

【０１６９】

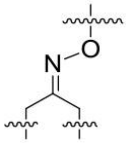
【化６１】



と、ヒドロキシルアミンを含有する式（Ｉ）の化合物との反応により形成される。幾つかの実施形態において、式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）の免疫抱合体のリンカーＬのリンカー構成成分は、

【０１７０】

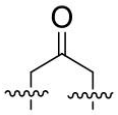
【化６２】



であり、それは、

【０１７１】

【化６３】



と、ヒドロキシルアミンを含有する式（Ｉ）の化合物との反応により形成される。

【０１７２】

幾つかの実施形態において、式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）の免疫抱合体のリンカーＬのリンカー構成成分には、例えば、アルキレン基－（CH_2）$_n$－（ここでｎは、典型的には１～１０または１～６である）、エチレングリコール単位（－CH_2CH_2O－）$_n$（ここでｎは、１～２０、典型的には１～１０または１～６である）、－Ｏ－、－Ｓ－、カルボニル（－Ｃ（＝Ｏ）－）、アミド－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－または－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－、エステル－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－または－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、フェニル（１，２－、１，３－および１，４－二置換フェニルを含む）、$C_{5\sim6}$ヘテロアリール、１，１－二置換シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルおよび１，４－二置換シクロヘキシルを含む$C_{3\sim8}$シクロアルキル、および$C_{4\sim8}$ヘテロシクリル環から選択される二価環などの、２つの利用可能な結合点を有する環系、ならびに下記に表される具体例、アミノ酸－ＮＨ－ＣＨＲ*－Ｃ＝Ｏ－もしくは－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨＲ*－ＮＨ－、または式：［Ｎ］－ＣＨＲ*－Ｃ（＝Ｏ）－を有する隣接構造のＮ（例えば、マレイミド窒素）に結合するアミノ酸から誘導される基が含まれ、ここでＲ*は、公知のアミノ酸の側鎖（頻繁には、例えばｔｒｐ、ａｌａ、ａｓｐ、ｌｙｓ、ｇｌｙなどの標準アミノ酸のうちの１つであるが、例えばノルバリン、ノルロイシン、ホモセリン、ホモシステイン、フェニルグリシン、シトルリンおよび他の一般的な名称のアルファ－アミノ酸も含む）、公知のアミノ酸のポリペプチド（例えば、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチドなど）、チオール－マレイミド連結（マレイミドへの－ＳＨの付加による）、－Ｓ－CR_2－、および－Ｓ－CR_2－Ｃ（＝Ｏ）－または－Ｃ（＝Ｏ）－CR_2－Ｓ－（式中Ｒは出現毎に独立してＨまたは$C_{1\sim4}$アルキルである）、－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－などの他のチオールエーテル、およびジスルフィド（－Ｓ－Ｓ－）であり、ならびにこれらのうちのいずれかと、下記に記載されている他のリンカー構成成分との組合せ、例えば、結合、非酵素的に切断可能なリンカー、非切断性リンカー、酵素的に切断可能なリンカー、光安定性リンカー、光により切断可能なリンカー、または自壊的（self-immolative）スペーサーを含むリンカーが含まれる。

【０１７３】

ある特定の実施形態において、式（Ｉ）の化合物、ならびに式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）の免疫抱合体のリンカーＬは、－*$L_1L_2L_3L_4L_5L_6$－であり、ここで*は、本発明の化合物への結合部位を示す。ある特定の実施形態において、式（Ｉ）の化合物、ならびに式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）の免疫抱合体のリンカーＬは、－*$L_1L_2L_3L_4L_5$－であり、ここで*は、本発明の化合物への結合部位を示す。ある特定の実施形態において、式（Ｉ）の化合物、ならびに式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）の免疫抱合体のリンカーＬは、－*$L_1L_2L_3L_4$－であり、ここで*は、本発明の化合物への結合部位を示す。ある特定の実施形態において、式（Ｉ）の化合物、ならびに式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）の免疫抱合体のリンカーＬは、－*$L_1L_2L_3$－であり、ここで*は、本発明の化合物への結合部位を示す。好ましい実施形態において、式（Ｉ）の化合物、ならびに式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）の免疫抱合体のリンカーＬは、－*L_1L_2－であり、ここで*は、本発明の化合物への結合部位を示す。ある特定の実施形態において、式（Ｉ）の化合物のリンカーＬは、－L_1－である。

【０１７４】

式（Ｉ）の化合物、ならびに式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）の免疫抱合体のリンカー構成成分L_1は－（CH_2）$_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$－、－NR^{12}Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）X_1X_2Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）X_1X_2

C（＝O）（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）X$_1$X$_2$C（＝O）（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）X$_1$X$_2$C（＝O）（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）X$_1$X$_2$C（＝O）（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）X$_1$X$_2$C（＝O）（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）X$_1$X$_2$C（＝O）（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）X$_1$X$_2$C（＝O）（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）X$_1$X$_2$C（＝O）（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）X$_1$X$_2$（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）X$_1$X$_2$（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）X$_1$X$_2$（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）X$_1$X$_2$（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）X$_1$X$_2$（CH$_2$）$_m$NR^{12}（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）X$_1$X$_2$C（＝O）（CH$_2$）$_m$NR^{12}（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$S（＝O）$_2$（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）（CH$_2$）$_m$NR^{12}（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）X$_1$X$_2$C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）X$_1$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）X$_1$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、

【０１７５】

【化６４】



、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）－、C（＝O）（CH$_2$）$_m$NR^{12}（CH$_2$）$_m$C（＝O）X$_2$X$_1$C（＝O）－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$C（＝O）X$_2$X$_1$C（＝O）－、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$X$_3$－、－X$_3$（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$－、－（（C（R^{12}）$_2$）$_m$OC（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$O（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$NR^{12}C（＝O）O（C（R^{12}）$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$S（＝O）$_2$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$NR^{12}（CH$_2$）$_m$C（＝O）－、－（CH$_2$）$_m$O（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）O（（C（R^{12}）$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）－、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）X$_2$X$_1$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）－、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）X$_1$－、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）－、

【０１７６】

【化６５】



、－（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎ－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＸ３－、－Ｘ３（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）ｍＳ（ＣＨ２）ｍ－、－ＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－ＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２－、－（ＣＨ２）ｍＮＲ１２（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３－、－Ｘ３（ＣＨ２）ｍ－、－（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎ－、－ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍ－、－ＮＲ１２Ｃ（Ｒ１２）２（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（Ｒ１２）２ＮＲ１２－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＮＲ１２－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１２－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）Ｘ２Ｘ１Ｃ（＝Ｏ）－、－ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－ＮＲ１２Ｃ（Ｒ１２）２（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＣ（Ｒ１２）２ＮＲ１２－、－ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－ＮＲ１２Ｃ（Ｒ１２）２（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＣ（Ｒ１２）２ＮＲ１２－、－ＮＲ１２Ｃ（Ｒ１２）２（ＣＨ２）ｍＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ２）ｍＣ（Ｒ１２）２ＮＲ１２－、－ＮＲ１２Ｃ（Ｒ１２）２（ＣＨ２）ｍＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ２）ｍＣ（Ｒ１２）２ＮＲ１２－、－ＮＲ１２Ｃ（Ｒ１２）２（ＣＨ２）ｍＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ２）ｍＣ（Ｒ１２）２ＮＲ１２－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＮＲ１２－、－ＮＲ１２（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＲ１２－、－（ＣＨ２）ｍＮＲ１２－、－ＮＲ１２（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍ－、－ＮＲ１２（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＲ１２－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＲ１２－、－（Ｃ（Ｒ１２）２）ｍ－、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－、－（ＯＣＨ２ＣＨ２）ｎ－、－（ＣＨ２）ｍＯ（ＣＨ２）ｍ－、－Ｓ（＝Ｏ）２（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）

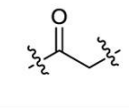
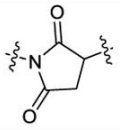
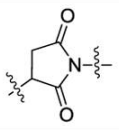
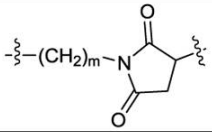
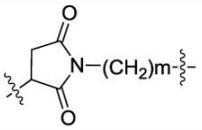
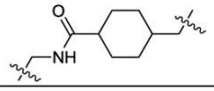
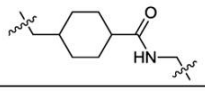
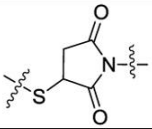
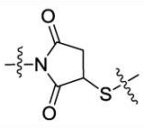
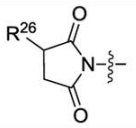
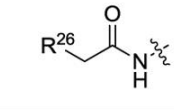
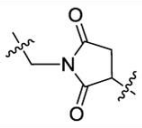
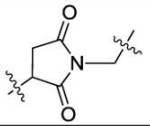
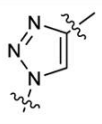
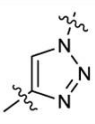
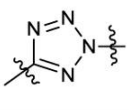
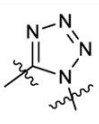
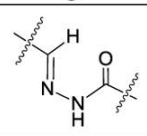
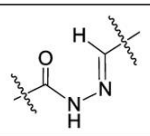
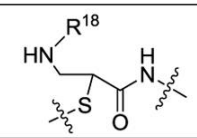
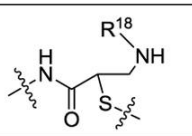
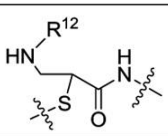
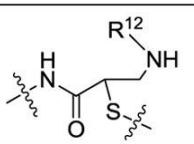
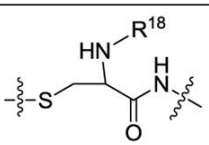
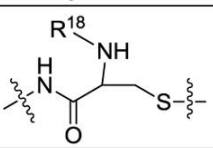
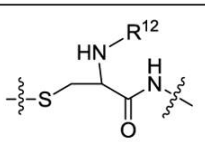
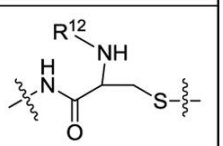
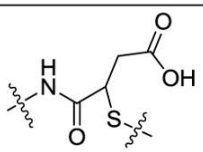
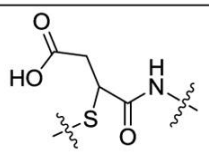
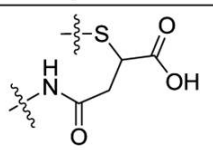
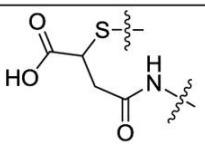
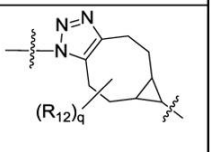
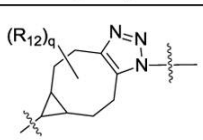
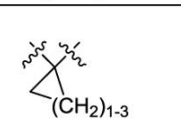
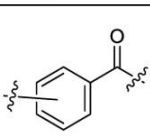
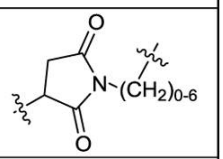
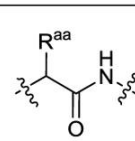
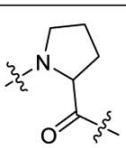
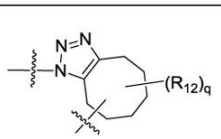
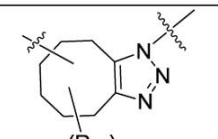
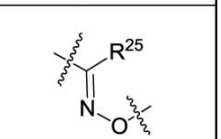
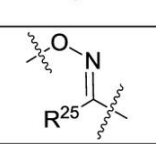
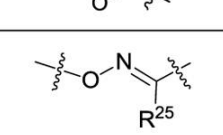
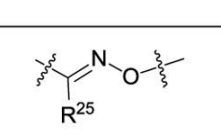
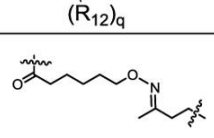
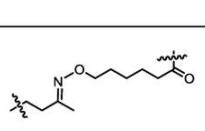
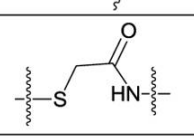
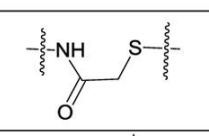
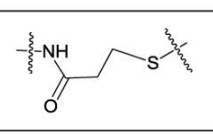
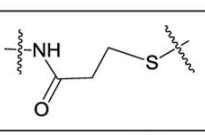
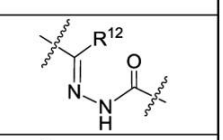
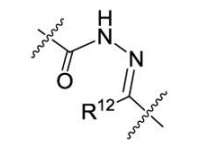
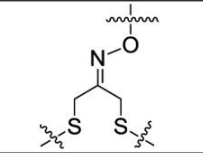
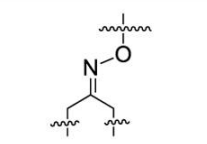
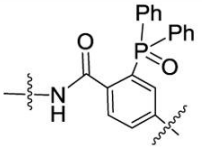
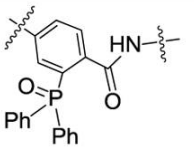
$_{m}$S（＝O）$_{2}$－、－S（＝O）$_{2}$（CH$_{2}$）$_{m}$NR^{12}C（＝O）（CH$_{2}$）$_{m}$－、－（CH$_{2}$）$_{m}$C（＝O）NR^{12}（CH$_{2}$）$_{m}$S（＝O）$_{2}$－、－S（＝O）$_{2}$（CH$_{2}$）$_{m}$X$_{3}$（CH$_{2}$）$_{m}$－、－（CH$_{2}$）$_{m}$X$_{3}$（CH$_{2}$）$_{m}$S（＝O）$_{2}$－、－（CH$_{2}$）$_{m}$X$_{2}$X$_{1}$C（＝O）－、－C（＝O）X$_{1}$X$_{2}$（CH$_{2}$）$_{m}$－、－（CH$_{2}$）$_{m}$（O（CH$_{2}$）$_{m}$）$_{n}$C（＝O）X$_{2}$X$_{1}$C（＝O）－、－C（＝O）X$_{1}$X$_{2}$C（＝O）（（CH$_{2}$）$_{m}$O）$_{n}$（CH$_{2}$）$_{m}$－、－（CH$_{2}$）$_{m}$（O（CH$_{2}$）$_{m}$）$_{n}$X$_{2}$X$_{1}$C（＝O）－、－（CH$_{2}$）$_{m}$X$_{3}$（CH$_{2}$）$_{m}$X$_{2}$X$_{1}$C（＝O）－、－C（＝O）X$_{1}$X$_{2}$（CH$_{2}$）$_{m}$X$_{3}$（CH$_{2}$）$_{m}$－、－（CH$_{2}$）$_{m}$X$_{3}$（CH$_{2}$）$_{m}$（O（CH$_{2}$）$_{m}$）$_{n}$X$_{2}$X$_{1}$C（＝O）－、－（CH$_{2}$）$_{m}$X$_{3}$（CH$_{2}$）$_{m}$C（＝O）NR^{12}（CH$_{2}$）$_{m}$NR^{12}C（＝O）－、－（CH$_{2}$

）$_{m}$X$_{3}$（CH$_{2}$）$_{m}$C（＝O）NR^{12}（CH$_{2}$）$_{m}$C（＝O）－、－C（＝O）（CH$_{2}$）$_{m}$NR^{12}C（＝O（CH$_{2}$）$_{m}$X$_{3}$（CH$_{2}$）$_{m}$－、－（CH$_{2}$）$_{m}$X$_{3}$（CH$_{2}$）$_{m}$C（＝O）NR^{12}（CH$_{2}$）$_{m}$（O（CH$_{2}$）$_{m}$）$_{n}$C（＝O）－、－C（＝O）（（CH$_{2}$）$_{m}$O）$_{n}$（CH$_{2}$）$_{m}$NR^{12}C（＝O）（CH$_{2}$）$_{m}$X$_{3}$（CH$_{2}$）$_{m}$－、－（CH$_{2}$）$_{m}$NR^{12}C（＝O）X$_{1}$X$_{2}$C（＝O）（CH$_{2}$）$_{m}$－、－（CH$_{2}$）$_{m}$C（＝O）X$_{2}$X$_{1}$C（＝O）NR^{12}（CH$_{2}$）$_{m}$－、－X$_{4}$X$_{1}$X$_{2}$C（＝O）（CH$_{2}$）$_{m}$－、－（CH$_{2}$）$_{m}$C（＝O）X$_{2}$X$_{1}$X$_{4}$－、－X$_{1}$C（＝O）（CH$_{2}$）$_{m}$NR^{12}C（＝O）（CH$_{2}$）$_{m}$－、－（CH$_{2}$）$_{m}$C（＝O）NR^{12}（CH$_{2}$）$_{m}$C（＝O）X$_{1}$－、－C（＝O）CHR^{aa}NR^{12}－、－NR^{12}R^{aa}C（＝O）－、－C（＝O）NR^{12}－、－C（＝O）O－、－S－、－SCH$_{2}$（C＝O）NR^{12}－、－NR^{12}C（＝O）CH$_{2}$S－、－S（＝O）$_{2}$CH$_{2}$CH$_{2}$S－、－SCH$_{2}$CH$_{2}$S（＝O）$_{2}$－、－（CH$_{2}$）$_{2}$S（＝O）$_{2}$CH$_{2}$CH$_{2}$S－、－SCH$_{2}$CH$_{2}$S（＝O）$_{2}$CH$_{2}$CH$_{2}$－、－NR^{12}C（＝S）－、－（CH$_{2}$）$_{m}$X$_{3}$（O（CH$_{2}$）$_{m}$）$_{n}$C（＝O）－、－C（＝O）（（CH$_{2}$）$_{m}$O）$_{n}$X$_{3}$（CH$_{2}$）$_{m}$－、－（CH$_{2}$）$_{m}$NR^{12}C（＝O）（（CH$_{2}$）$_{m}$O）$_{n}$（CH$_{2}$）$_{m}$－、－（CH$_{2}$）$_{m}$（O（CH$_{2}$）$_{m}$）$_{n}$C（＝O）NR^{12}（CH$_{2}$）$_{m}$－、－（CH$_{2}$）$_{m}$NR^{12}C（＝O）NR^{12}（CH$_{2}$）$_{m}$－、－（CH$_{2}$）$_{m}$X$_{3}$（CH$_{2}$）$_{m}$NR^{12}C（＝O）－、－C（＝O）NR^{12}（CH$_{2}$）$_{m}$X$_{3}$（CH$_{2}$）$_{m}$－、および－NR$_{12}$S（＝O）$_{2}$（CH$_{2}$）$_{m}$X$_{3}$（CH$_{2}$）$_{m}$－、－（CH$_{2}$）$_{m}$X$_{3}$（CH$_{2}$）$_{m}$S（＝O）$_{2}$NR$_{12}$－、NHS（＝O）$_{2}$（CH$_{2}$）$_{m}$X$_{3}$（CH$_{2}$）$_{m}$－、－S（＝O）$_{2}$（CH$_{2}$）$_{m}$X$_{3}$（CH$_{2}$）$_{m}$－、－（CH2）mX3（CH2）m－、－NHS（＝O）$_{2}$（CH$_{2}$）$_{m}$NHC（＝O）－、－S（＝O）$_{2}$（CH$_{2}$）$_{m}$NHC（＝O）－、－（CH$_{2}$）$_{m}$NHC（＝O）－、－NHS（＝O）$_{2}$（CH$_{2}$）$_{m}$NHC（＝O）O（CH$_{2}$）$_{m}$－、－S（＝O）$_{2}$（CH2）$_{m}$NHC（＝O）O（CH$_{2}$）$_{m}$－、－（CH$_{2}$）$_{m}$NHC（＝O）O（CH$_{2}$）$_{m}$－から選択され、L$_{2}$は下記の表２に示す基から選択される。

【０１７７】

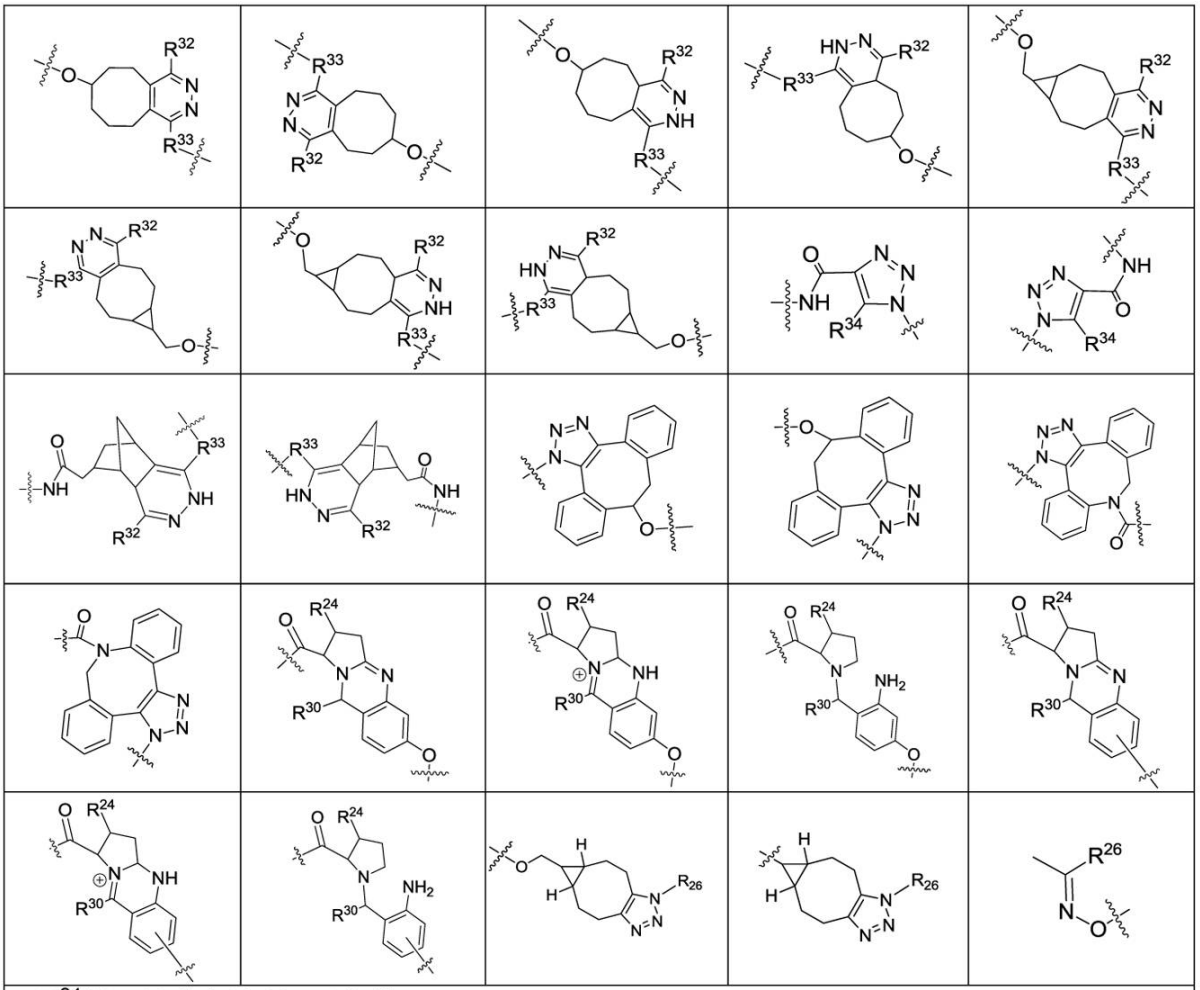
【表２－１】

表２

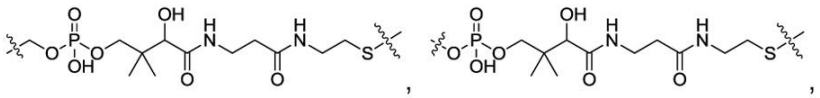
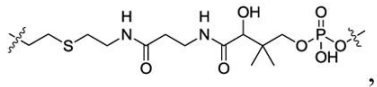
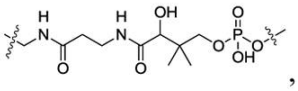
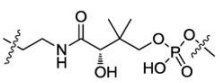
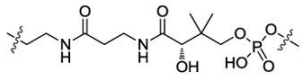
【０１７８】

【表２－２】



R^{24}は、HまたはMeであり;

各R^{25}は、Hまたは$C_{1\sim4}$アルキルから独立して選択され;

R^{26}は、  , ,  ,  ,  または  であり;

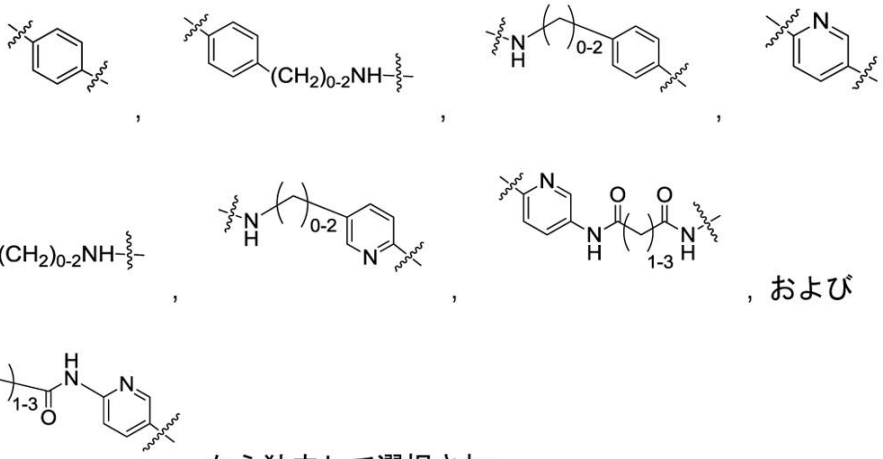
R^{aa}は、Hまたはアラニン、トリプトファン、チロシン、フェニルアラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン酸、ヒスチジン、アルギニン、リシン、システイン、メチオニン、セリン、トレオニン、シトルリン、オルニチン、フェニルグリシン、およびt-ブチルグリシンから選択されるアミノ酸の側鎖であり;

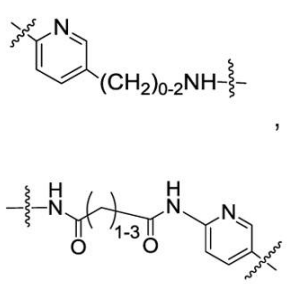
【０１７９】

【表２－３】

R^{30}は、H、$-CH_3$またはフェニルであり;

R^{32}は、H、$C_{1\sim4}$アルキル、フェニル、ピリミジンおよびピリジンから独立して選択され;

R^{33}は、  、および



から独立して選択され;

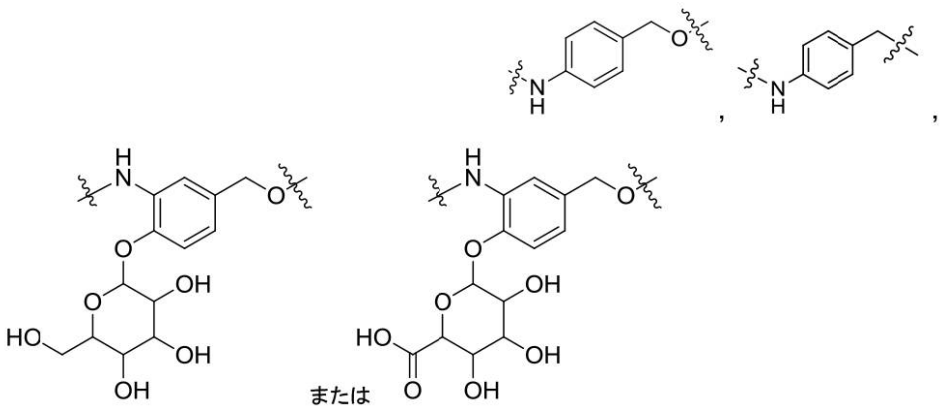
R^{34}は、H、$C_{1\sim4}$アルキルおよび$C_{1\sim6}$ハロアルキルから独立して選択される。

ここで、

X_1は、

【０１８０】

【化６６】

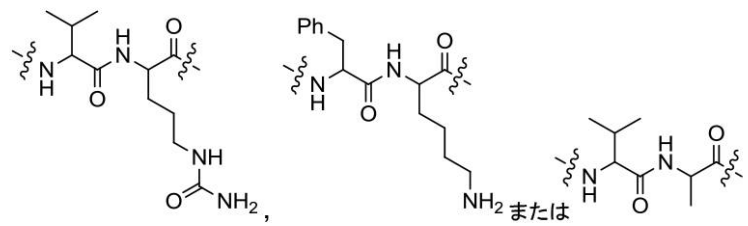


から選択される自壊的スペーサーであり；

X_2は、

【０１８１】

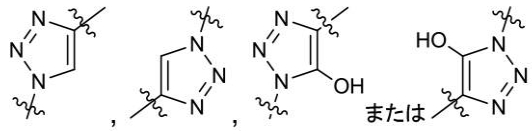
【化６７】



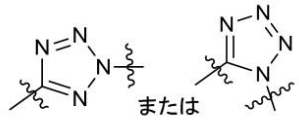
から選択されるジペプチドであり；

X_3は、

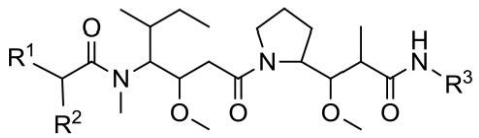
【０１８２】
【化６８】



であり、
Ｘ$_4$は、
【０１８３】
【化６９】



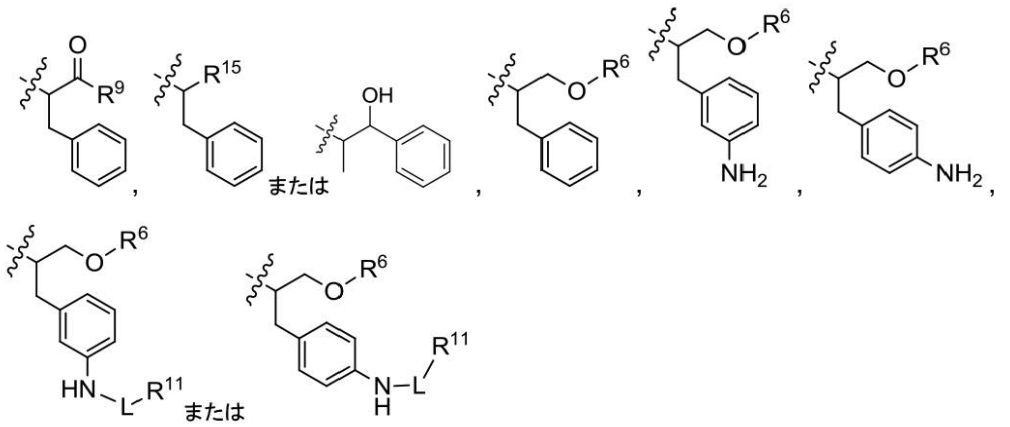
であり；
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される。
【０１８４】
式（Ｉ）の化合物、ならびに式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）の免疫抱合体のリンカー構成成分Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、およびＬ$_6$は、結合およびＬ$_1$である。
【０１８５】
細胞障害性ペプチド
本発明の化合物は、抗有糸分裂細胞障害性ペプチドであり、そのような化合物、またはその立体異性体、および互変異性体、水和物、ならびにその薬学的に許容される塩は、式（Ｉ）の構造
【０１８６】
【化７０】



式(I)

［式中、
Ｒ^{1}は、－Ｎ＝ＣＲ^{4}Ｒ^5、－Ｎ＝Ｒ^{19}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{20}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^6）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{20}、－ＮＨＲ^8、－ＮＨＬＲ^{11}、－ＮＨＲ^{21}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{10}、－Ｎ＝Ｒ^{22}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{23}、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{23}であり；
Ｒ^{2}は、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり；
Ｒ^{3}は、
【０１８７】

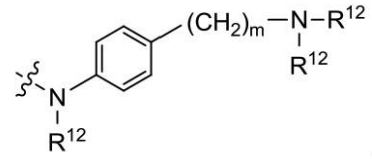
【化７１】

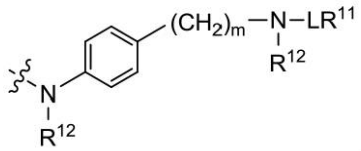


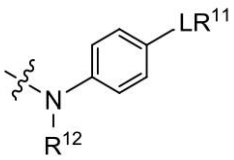
であり；
Ｒ^{4}は、－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$であり；
各Ｒ^{6}は、Ｈおよび－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択され；
Ｒ^{7}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、または非置換Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、オキソ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{18}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$Ｒ^{12}、－（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$Ｒ^{12}、または、１～５つのヒドロキシルにより任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルであり；
Ｒ^{8}は、１～２個のＮヘテロ原子を有する、非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
あるいは、Ｒ^{8}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{6}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6}および－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$から独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
Ｒ^{9}は、－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、－ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ$_{3}$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_{2}$ＬＲ^{11}、－ＮＨＬＲ^{11}、－ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－Ｒ^{16}、－ＮＲ^{12}（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－ＮＲ^{12}（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｒ^{16}、－ＬＲ^{11}、－ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{18}、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_{2}$ＬＲ^{11}、

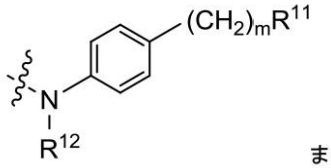
【０１８８】

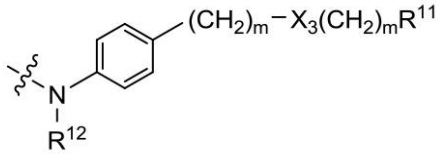
【化７２】


,

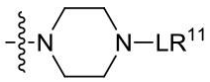

,


,

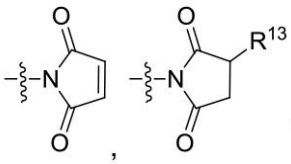

または

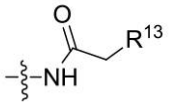


であり；
Ｒ１０は、ＬＲ１１、または
【０１８９】
【化７３】

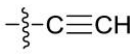


であり；
Ｒ１１は、
【０１９０】
【化７４】

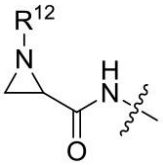

,



、－ＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ＝ＣＨ２、－Ｎ３、
【０１９１】
【化７５】

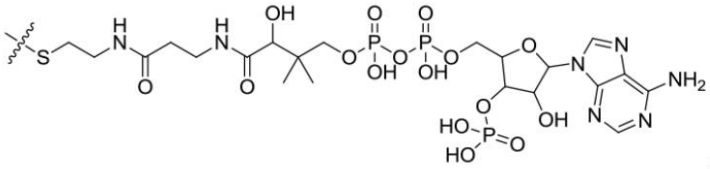
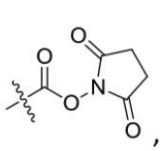
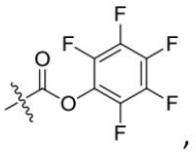
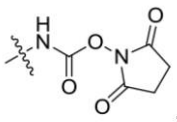
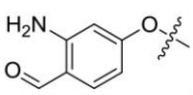
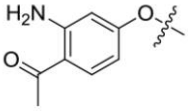
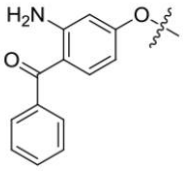
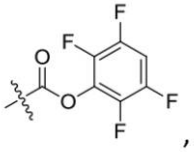
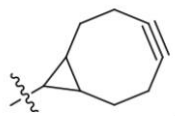
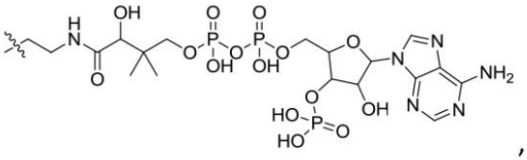
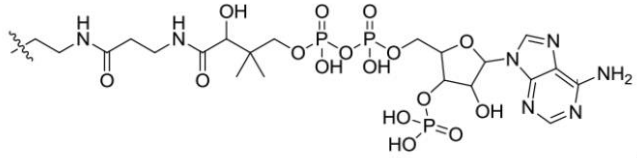
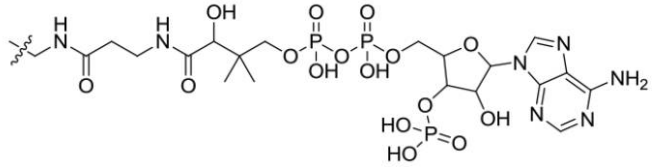


、ＳＨ、－ＳＳＲ１７、－Ｓ（＝Ｏ）２（ＣＨ＝ＣＨ２）、－（ＣＨ２）２Ｓ（＝Ｏ）２（ＣＨ＝ＣＨ２）、－ＮＲ１２Ｓ（＝Ｏ）２（ＣＨ＝ＣＨ２）、－ＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２Ｒ１３、－ＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２Ｂｒ、－ＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２Ｉ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２Ｂｒ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２Ｉ、－ＯＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨ２、
【０１９２】
【化７６】

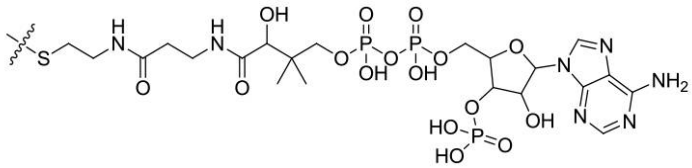


、－ＣＯ２Ｈ、－ＮＨ２、－ＮＣＯ、－ＮＣＳ、

【０１９３】
【化７７】

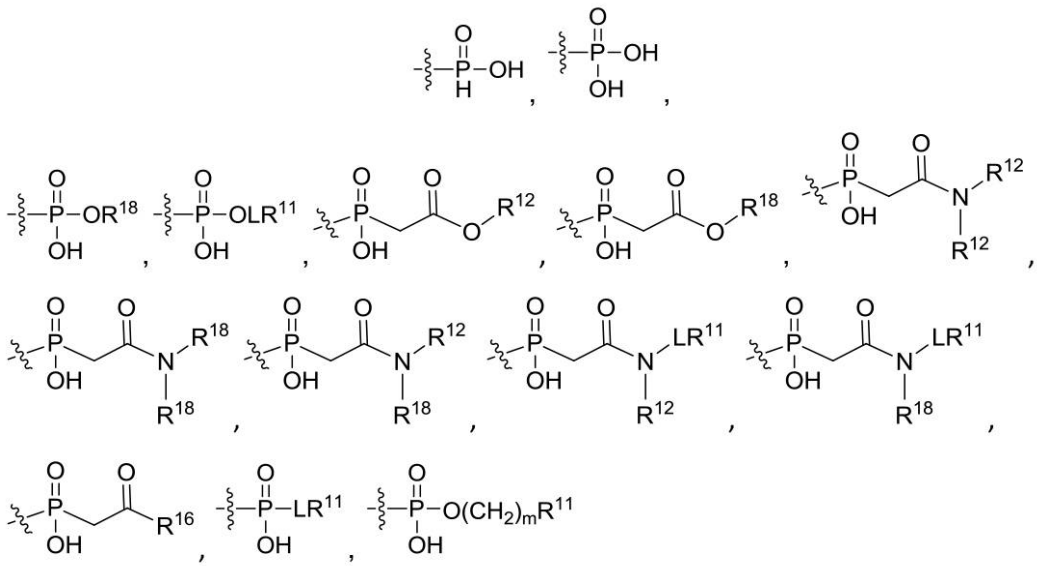

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,または


であり；
各Ｒ^{12}は、ＨおよびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択され；
Ｒ^{13}は、－Ｓ（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＨＲ^{14}ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{12}、または
【０１９４】
【化７８】



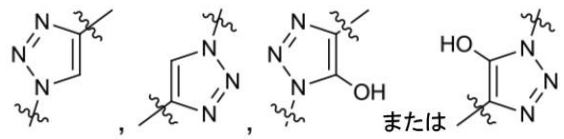
であり；
Ｒ^{14}は、Ｒ^{12}、または－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}であり；
Ｒ^{15}は、テトラゾリル、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、
【０１９５】

【化７９】

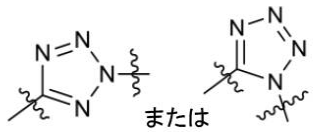


、－ＬＲ^{11}、または－Ｘ$_4$ＬＲ^{11}であり；
Ｒ^{16}は、非置換であるか、または－ＬＲ^{11}により置換されている、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）およびＳ（＝Ｏ）$_2$から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を含有するＮ連結４員～８員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{17}は、２－ピリジルまたは４－ピリジルであり；
各Ｒ^{18}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、アジドにより置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、および１～５つのヒドロキシルにより置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択され；
Ｒ^{19}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ^{19}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{20}は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｎ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ^{20}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{21}は、ＬＲ^{11}により、ならびにＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、－ＣＮ、ＮＯ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{6}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）$_2$、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
Ｒ^{22}は、ＬＲ^{11}により、ならびにＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{23}は、ＬＲ^{11}により、ならびにＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；

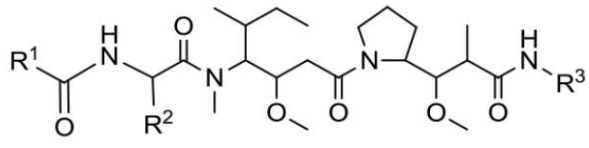
X_3は、
【０１９６】
【化８０】



であり；
X_4は、
【０１９７】
【化８１】



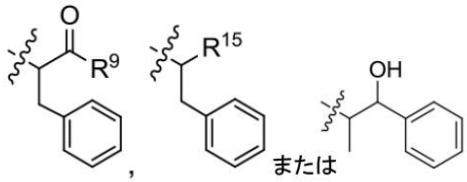
であり；
各Ｌは、$-L_1L_2L_3L_4L_5L_6-$、$-L_6L_5L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3L_4L_5-$、$-L_5L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3L_4-$、$-L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3-$、$-L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2-$、$-L_2L_1-$、および$-L_1$から独立して選択されるリンカーであり、ここで$-L_1$、L_2、L_3、L_4、L_5、およびL_6は、本明細書に定義されているとおりであり；
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］
を有する化合物である。
【０１９８】
本発明の一態様では、式（Ｉ）
【０１９９】
【化８２】



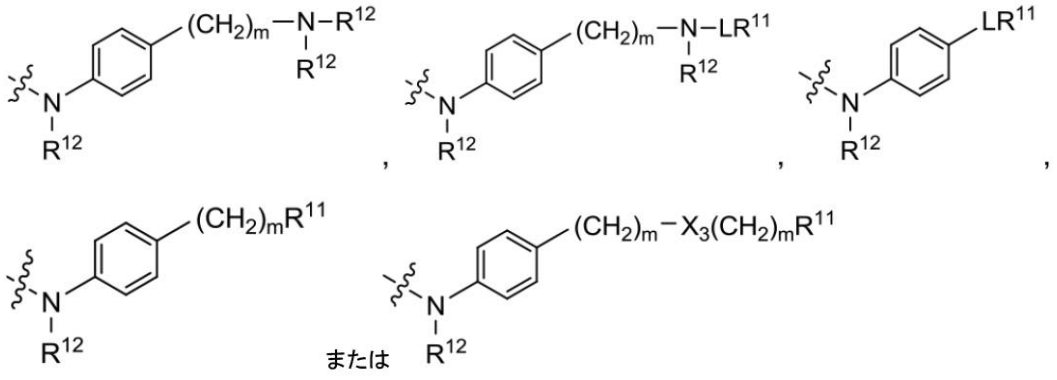
(式(I))

［式中、
R^1は、$-N=CR^4R^5$、$-N=R^{19}$、$-N=CR^5R^{20}$、$-N=CR^5NR^{12}(CH_2)_mN(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N=CR^5NR^{12}(CH_2)_mN(R^{12})_2$、$-NHC(=NR^6)R^4$、$-NHC(=O)R^4$、$-NHC(=O)R^{20}$、$-NHR^8$、$-NHLR^{11}$、$-NHR^{21}$、$-N=CR^5R^{10}$、$-N=R^{22}$、$-N=CR^5R^{23}$、または$-NHC(=O)R^{23}$であり；
R^2は、$-C_1$～C_6アルキルであり；
R^3は、
【０２００】

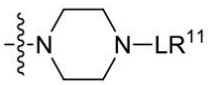
【化８３】



であり；
Ｒ４は、－Ｎ（Ｒ６）２、または－ＮＲ６Ｒ７であり；
Ｒ５は、Ｎ（Ｒ６）２であり；
各Ｒ６は、Ｈおよび－Ｃ１～Ｃ６アルキルから独立して選択され；
Ｒ７は、－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１２）２、－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１２）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ１２、または非置換Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ７は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、オキソ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１８、－（ＣＨ２）ｍＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎＲ１２、－（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎＲ１２、または、１～５つのヒドロキシルにより任意選択で置換されているＣ１～Ｃ６アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されているＣ３～Ｃ８シクロアルキルであり；
Ｒ８は、１～２個のＮヘテロ原子を有する、非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
あるいは、Ｒ８は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ２、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ６、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ６（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ６）Ｃ（Ｏ）ＯＲ６および－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ６（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ６）２から独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
Ｒ９は、－ＯＨ、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、－ＮＨＳ（Ｏ）２（ＣＨ２）ｍＮ３、－ＮＨＳ（Ｏ）２（ＣＨ２）ｍＮＨ２、－Ｎ（Ｒ１２）２、－Ｒ１６、－ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１２）２、－ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＲ１６、－ＬＲ１１、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ１８、－ＮＨＳ（＝Ｏ）２ＬＲ１１、
【０２０１】
【化８４】



であり；
Ｒ１０は、ＬＲ１１、または
【０２０２】
【化８５】

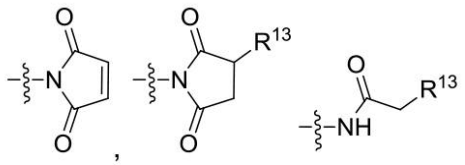


であり；

R^{11}は、

【０２０３】

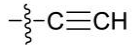
【化８６】



、$-NR^{12}C(=O)CH=CH_2$、$-N_3$、

【０２０４】

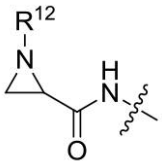
【化８７】



、SH、$-SSR^{17}$、$-S(=O)_2(CH=CH_2)$、$-(CH_2)_2S(=O)_2(CH=CH_2)$、$-NR^{12}S(=O)_2(CH=CH_2)$、$-NR^{12}C(=O)CH_2R^{13}$、$-NR^{12}C(=O)CH_2Br$、$-NR^{12}C(=O)CH_2I$、$-NHC(=O)CH_2Br$、$-NHC(=O)CH_2I$、$-ONH_2$、$-C(O)NHNH_2$、

【０２０５】

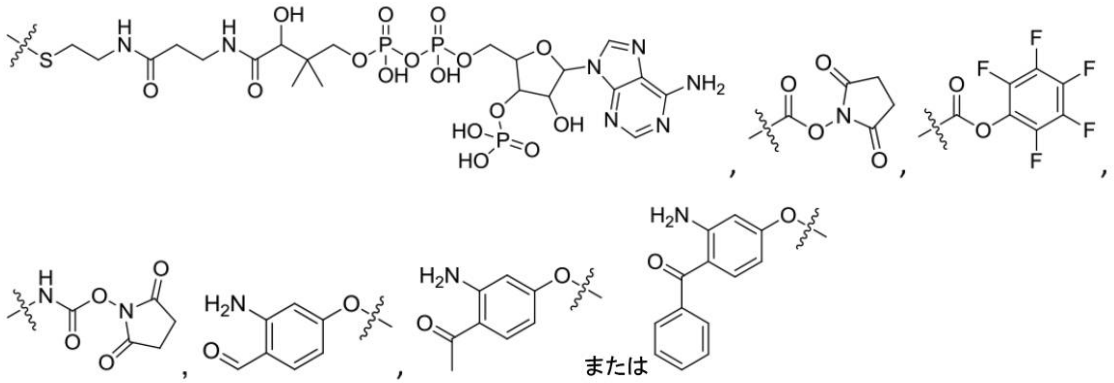
【化８８】



、$-CO_2H$、$-NH_2$、$-NCO$、$-NCS$、

【０２０６】

【化８９】



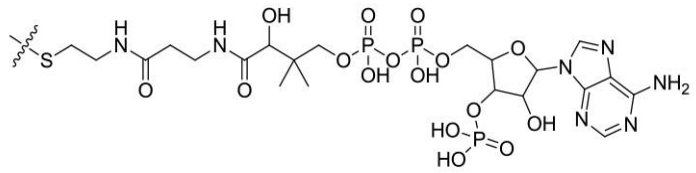
であり；

各R^{12}は、HおよびC_1～C_6アルキルから独立して選択され；

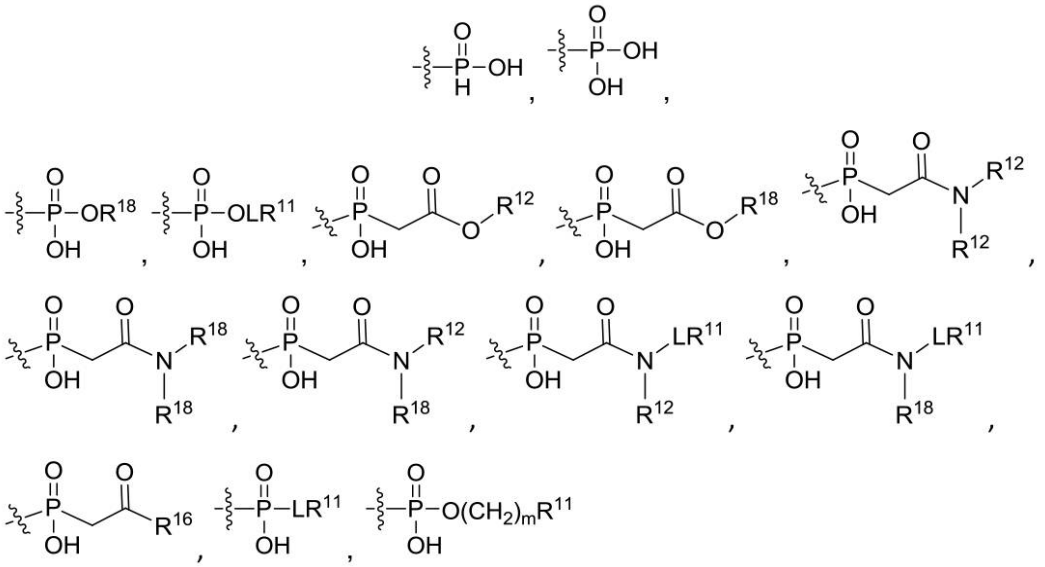
R^{13}は、$-S(CH_2)_nCHR^{14}NHC(=O)R^{12}$、または

【０２０７】

【化９０】



であり；
Ｒ１４は、Ｒ１２、または－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ１２であり；
Ｒ１５は、テトラゾリル、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ１２、
【０２０８】
【化９１】

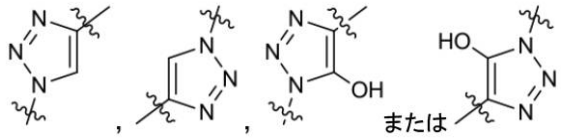


、－ＬＲ１１、または－Ｘ４ＬＲ１１であり；
Ｒ１６は、非置換であるか、または－ＬＲ１１により置換されている、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）およびＳ（＝Ｏ）２から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を含有するＮ連結４員～８員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ１７は、２－ピリジルまたは４－ピリジルであり；
各Ｒ１８は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、アジドにより置換されているＣ１～Ｃ６アルキル、および１～５つのヒドロキシルにより置換されているＣ１～Ｃ６アルキルから独立して選択され；
Ｒ１９は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ１９は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、ハロゲン、およびＣ１～Ｃ６アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ２０は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｎ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ２０は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ１２、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮ３、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、およびＣ１～Ｃ６アルコキシから独立して選択される１～２つの置換基により置換されている、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ２１は、ＬＲ１１により、ならびにＣ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、ハロゲン、－ＣＮ、ＮＯ２、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ６、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、およびＣ１

～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
R^{22}は、LR^{11}により、ならびにC_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{23}は、LR^{11}により、ならびにC_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
X_3は、

【０２０９】

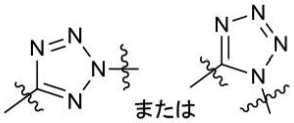
【化９２】



であり；
X_4は、

【０２１０】

【化９３】



であり；
各Ｌは、$-L_1L_2L_3L_4L_5L_6-$、$-L_6L_5L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3L_4L_5-$、$-L_5L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3L_4-$、$-L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3-$、$-L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2-$、$-L_2L_1-$、および$-L_1-$から独立して選択されるリンカーであり、ここで$-L_1$、L_2、L_3、L_4、L_5、およびL_6は、本明細書に定義されているとおりであり；
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］
の構造を有する化合物、またはその立体異性体、およびその薬学的に許容される塩である。

【０２１１】

合成方法

本発明の化合物を合成するために利用される全ての出発材料、構成単位、試薬、酸、塩基、脱水剤、溶媒および触媒は、市販されているか、または当業者に公知の有機合成法により生成することができる（例えば、Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21を参照されたい）。更に、本発明の化合物は、以下の例を考慮して、当業者に公知の有機合成方法により生成することができる。

【０２１２】

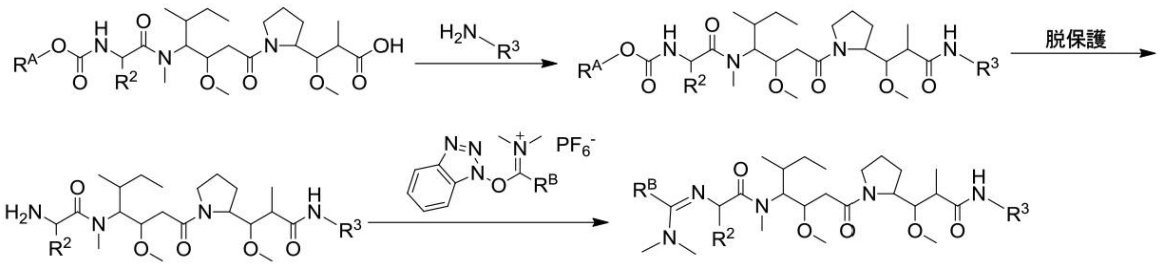
式（Ｉ）およびその下位式の化合物への合成手法の説明例は、以下の一般的なスキームで提供される。以下のスキーム１～２５において、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、およびＬは、本明細書に定義さ

れているとおりである。一般的なスキームは、様々な合成ステップに使用される特定の試薬を示しうるが、他の公知の試薬を使用して、そのような合成ステップを達成できることが理解される。

【０２１３】

【化９４】

スキーム１



【０２１４】

スキーム１において、R^3は、アミド結合形成を介して短ペプチドにカップリングされ、その後に、イミン結合形成を介したR^Bのカップリングによる脱保護ステップが続く。

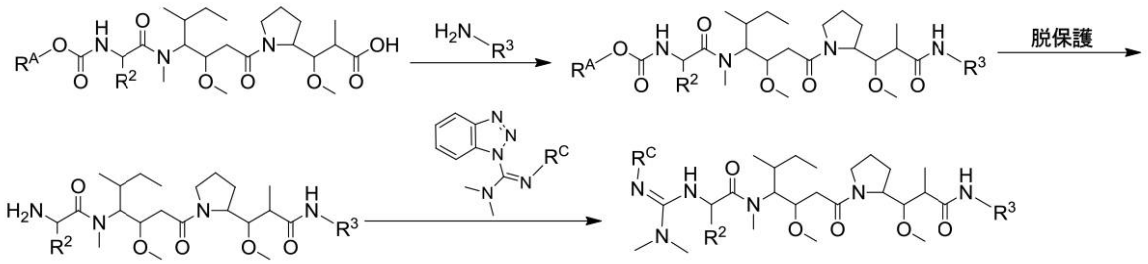
【０２１５】

スキーム１では、例として、R^Aは、ｔ－ブチル、フルオレニル、またはベンジルであり得る。スキーム１では、例として、R^Bは、－R^4、－R^{20}、－$NR^{12}(CH_2)_mN(R^{12})C(O)OR^{12}$、－$NR^{12}(CH_2)_mN(R^{12})_2$、－$R^{10}$、－$R^{22}$、－$R^{19}$、または－$R^{23}$であり得、そのそれぞれは、本明細書に定義されているとおりである。

【０２１６】

【化９５】

スキーム２



【０２１７】

スキーム２において、R^3は、アミド結合形成を介して短ペプチドにカップリングされ、その後に、イミン結合形成を介したR^Bのカップリングによる脱保護ステップが続く。

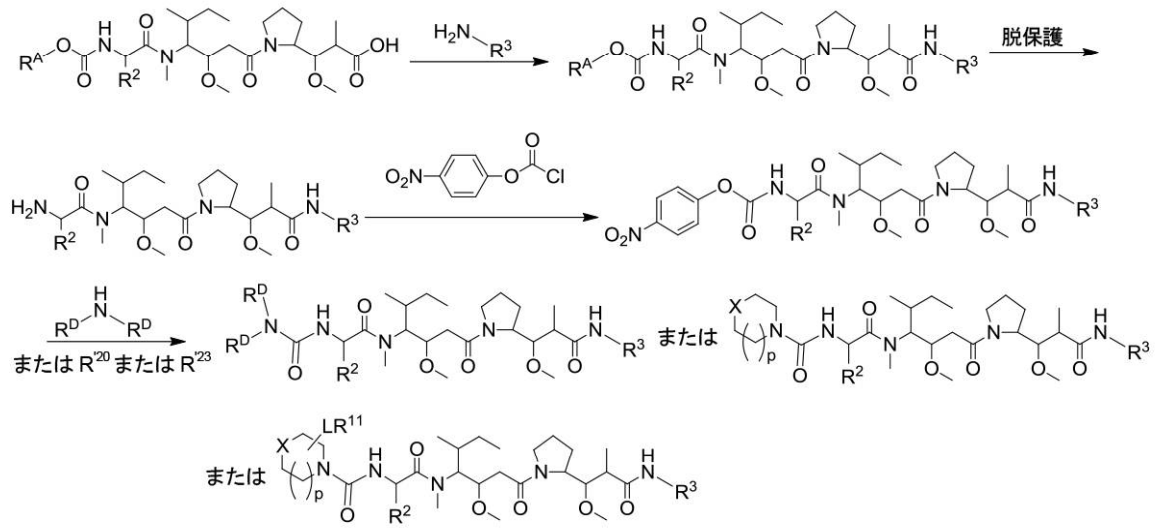
【０２１８】

スキーム２では、例として、R^Aは、ｔ－ブチル、フルオレニル、またはベンジルであり得、R^cは、Ｈまたは－R^6であり得る。

【０２１９】

【化９６】

スキーム３



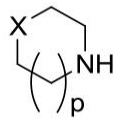
スキーム３において、Ｒ^{3}は、アミド結合形成を介して短ペプチドにカップリングされ、その後に、アミド結合形成を介した－Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$のカップリングによる脱保護ステップが続く。

【０２２０】

スキーム３では、例として、Ｒ^{A}は、ｔ－ブチル、フルオレニル、またはベンジルであり得、各Ｒ^{D}は、独立して、－Ｒ^{6}または－Ｒ^{7}であり得る。スキーム３では、例として、Ｒ^{20}は、

【０２２１】

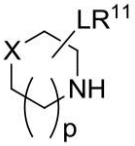
【化９７】



（ここで、Ｘは、－ＮＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、ＮＨ、ＯまたはＳであり、ｐは、１または２である）であり得、Ｒ’^{20}は、非置換であってもよいし、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシから独立して選択される１～２つの置換基により置換されていてもよい。スキーム３では、例として、Ｒ’^{23}は、

【０２２２】

【化９８】

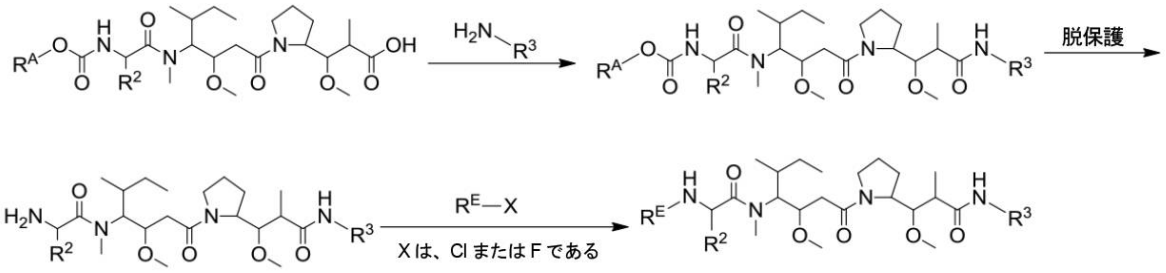


（ここで、Ｘは、－ＮＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、ＮＨ、ＯまたはＳであり、ｐは、１または２である）であり得、Ｒ’^{23}は、非置換であってもよいし、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、ハロゲン、およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されていてもよい。

【０２２３】

【化９９】

スキーム４



【０２２４】

スキーム４において、Ｒ^{3}は、アミド結合形成を介して短ペプチドにカップリングされ、その後に、アミン結合形成を介したＲ^{E}のカップリングによる脱保護ステップが続く。

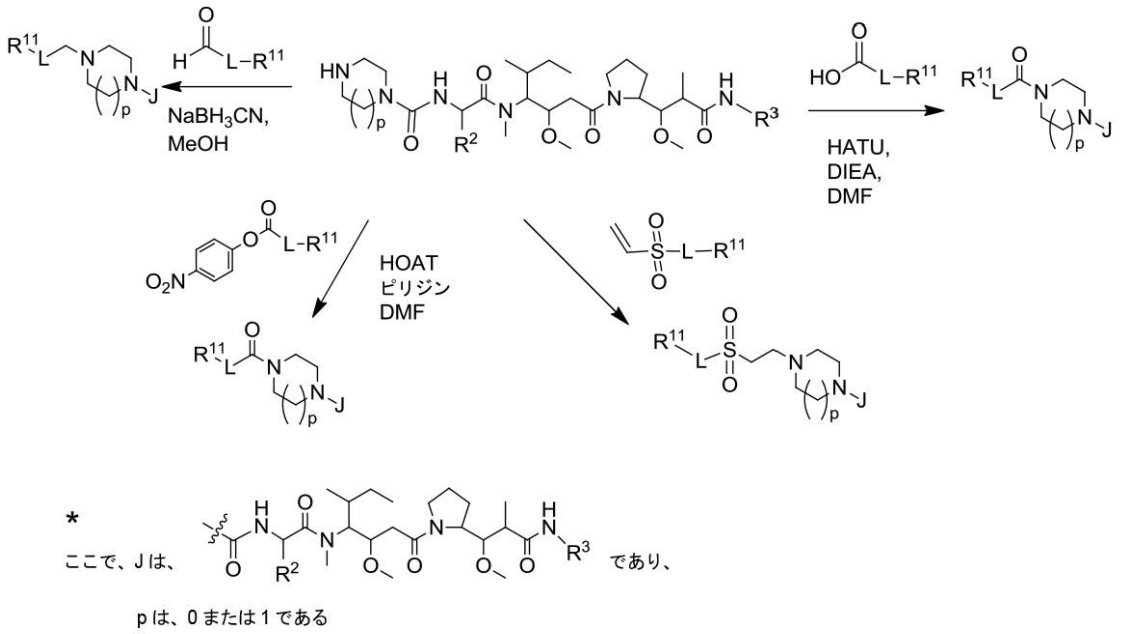
【０２２５】

スキーム１では、例として、Ｒ^{A}は、ｔ－ブチル、フルオレニル、またはベンジルであり得、Ｒ^{E}は、－Ｒ^{8}、ＬＲ^{11}、または－Ｒ^{21}であり得る。

【０２２６】

【化１００】

スキーム５



*
ここで、Jは、 であり、

pは、0または1である

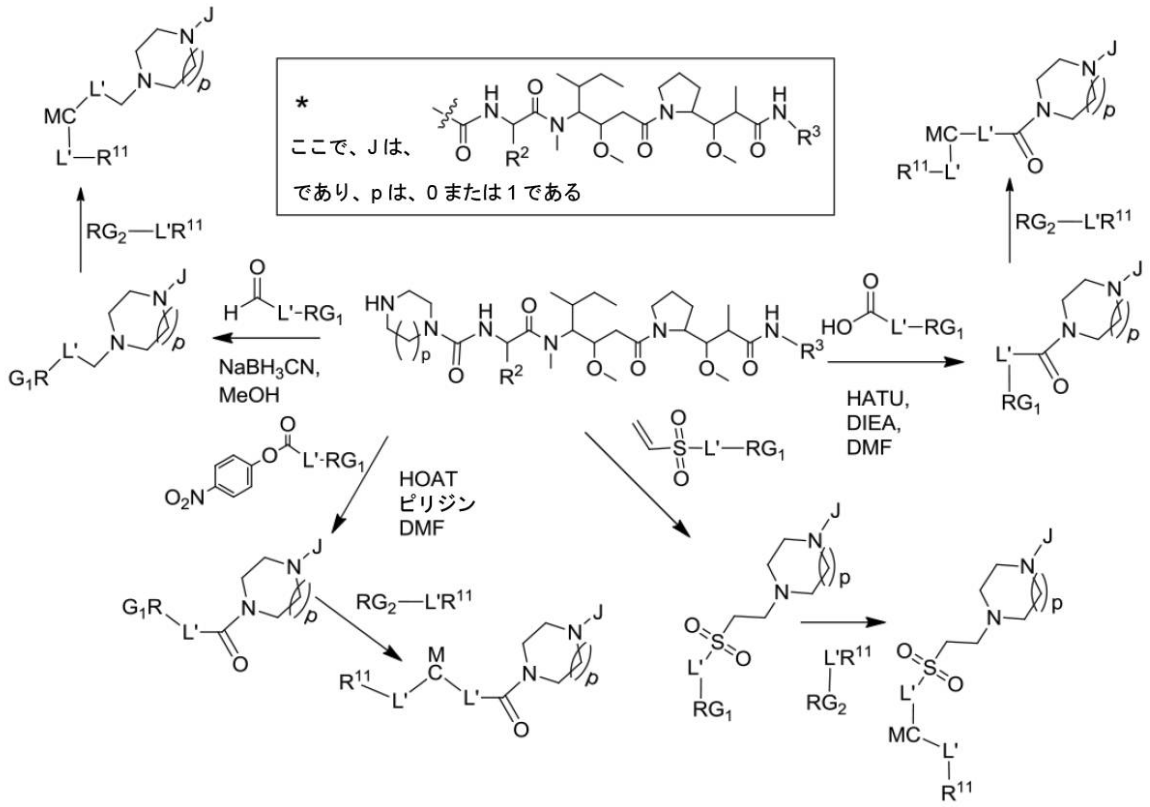
【０２２７】

スキーム５は、式（Ｉ）のある特定の化合物の更なるＮ末端修飾を説明している。

【０２２８】

【化１０１】

スキーム６



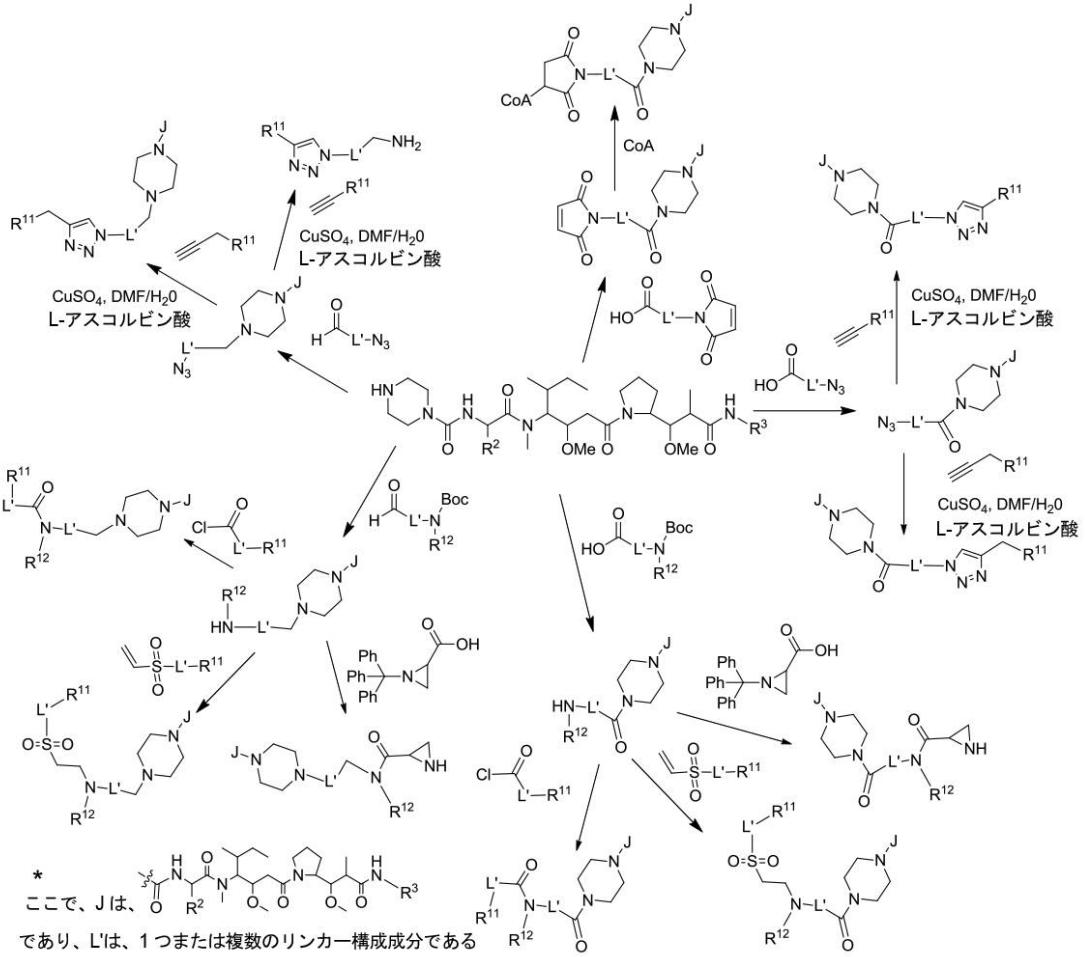
【０２２９】

スキーム６は、式（Ｉ）のある特定の化合物の更なるＮ末端修飾を説明し、ここで、ＲＧ$_1$およびＲＧ$_2$は、反応性基であり、ＣＭは、表１に提示されているものなどのＲＧ$_1$とＲＧ$_2$との反応から生じる化学部分であり、Ｌ’は、１つまたは複数のリンカー構成成分である。他の説明例は、スキーム７に示す。

【０２３０】

【化１０２】

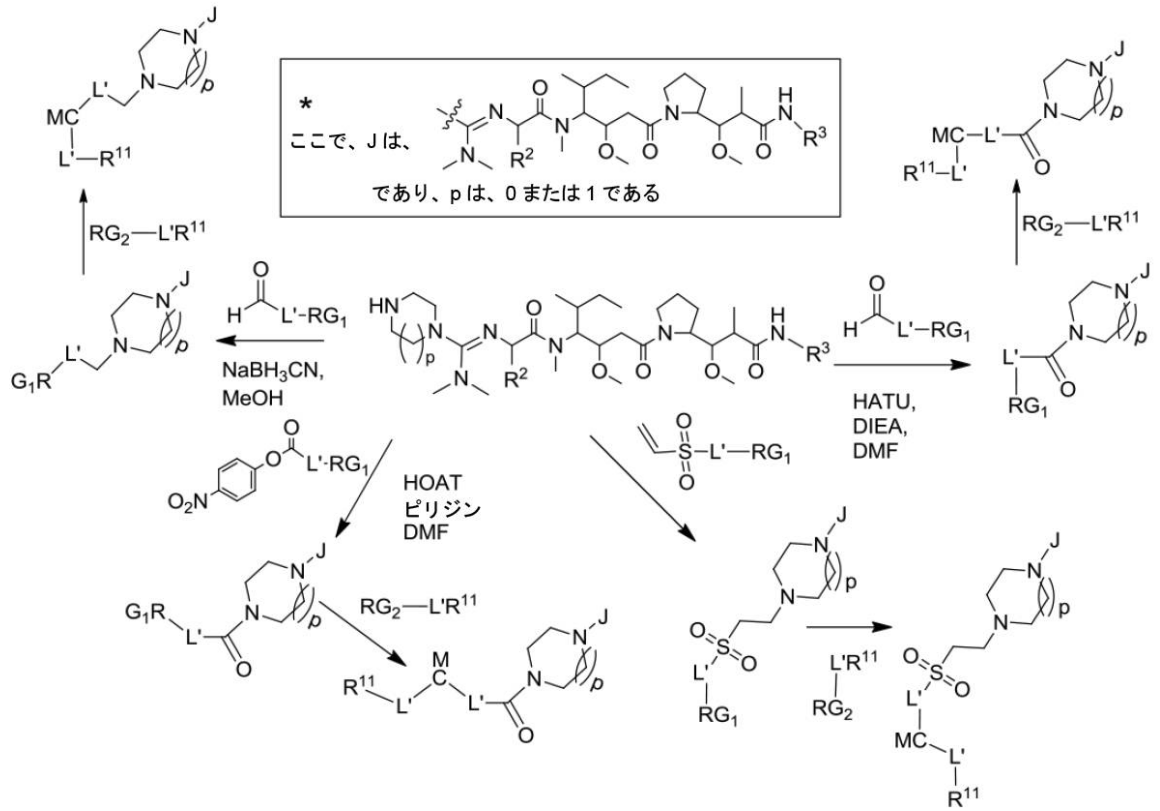
スキーム７



【０２３１】

【化１０３】

スキーム８



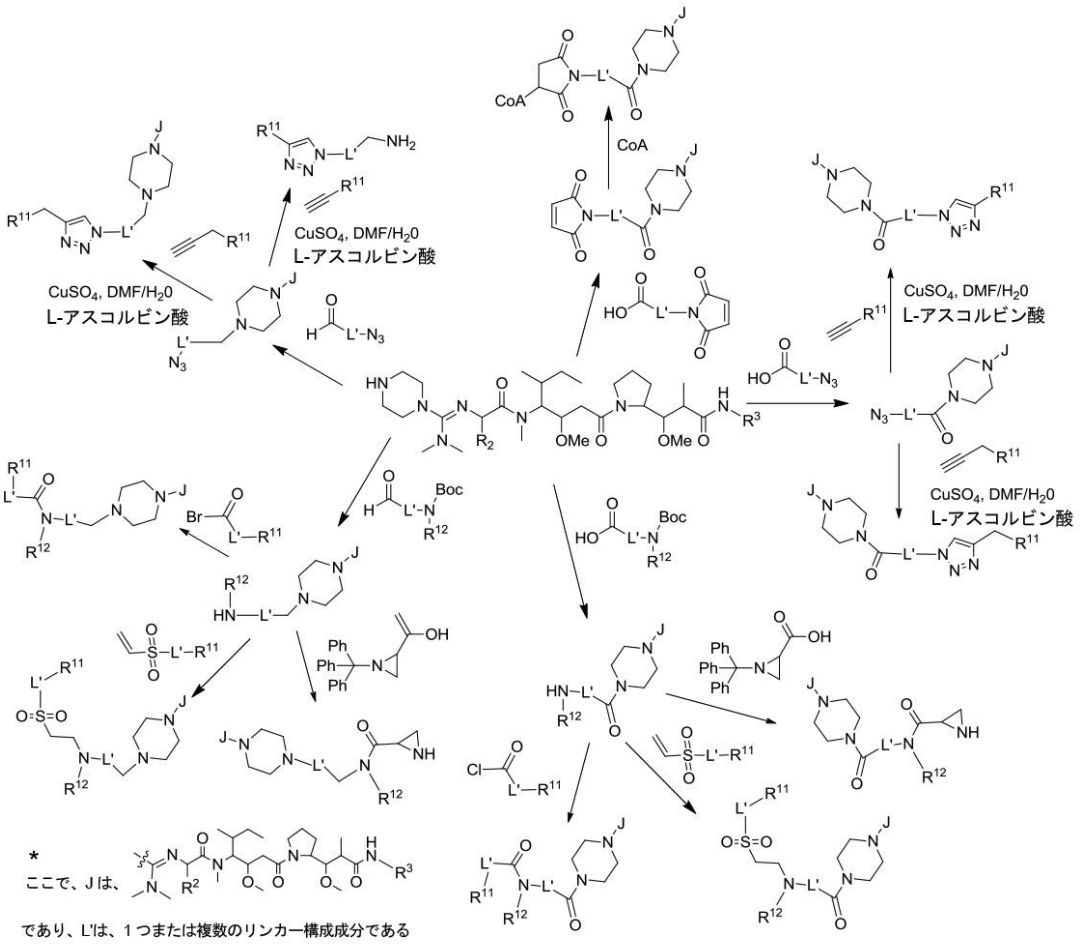
【０２３２】

スキーム８は、式（Ｉ）のある特定の化合物の更なるＮ末端修飾を説明し、ここで、ＲＧ$_1$およびＲＧ$_2$は、反応性基であり、ＣＭは、表１に提示されているものなどのＲＧ$_1$とＲＧ$_2$との反応から生じる化学部分であり、Ｌ’は、１つまたは複数のリンカー構成成分である。他の説明例は、スキーム９に示す。

【０２３３】

【化１０４】

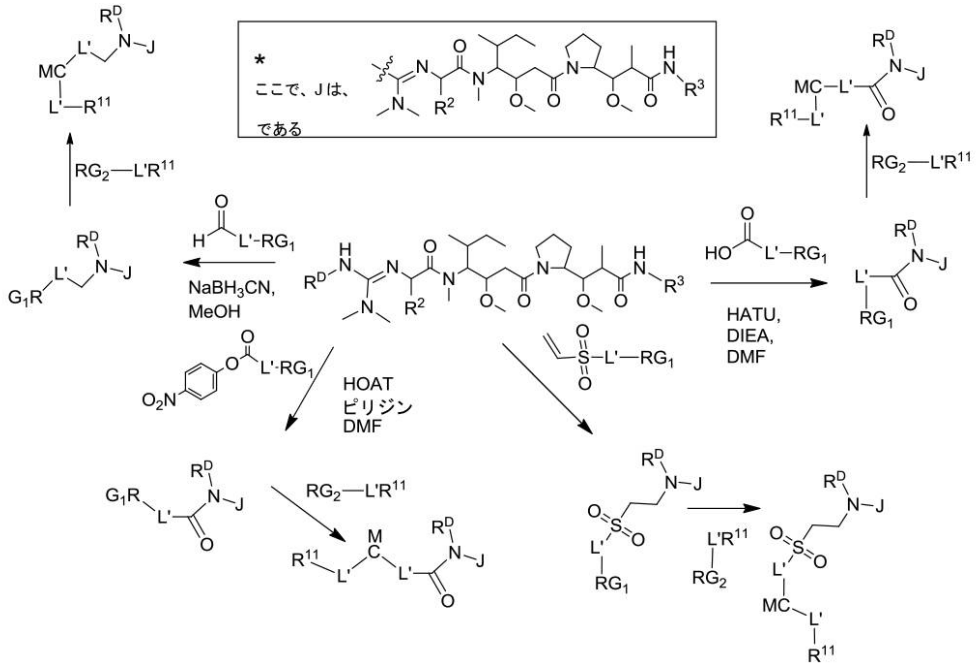
スキーム９



【０２３４】

【化１０５】

スキーム１０



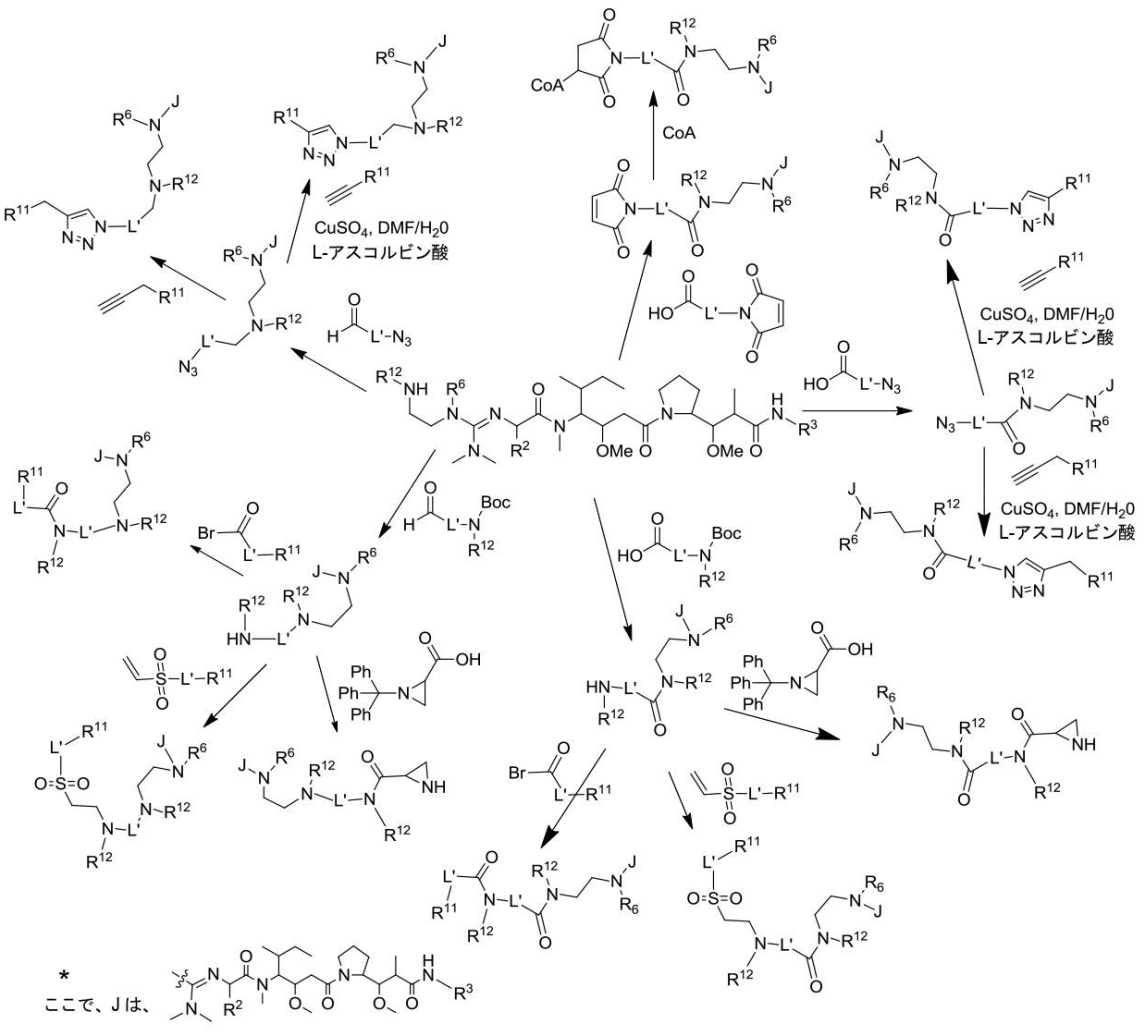
【０２３５】

スキーム１０は、式（Ｉ）のある特定の化合物の更なるＮ末端修飾を説明し、ここで、RG_1およびRG_2は、反応性基であり、ＣＭは、表１に提示されているものなどのRG_1とRG_2との反応から生じる化学部分であり、Ｌ’は、１つまたは複数のリンカー構成成分である。他の説明例は、スキーム１１に示す。

【０２３６】

【化１０６】

スキーム11

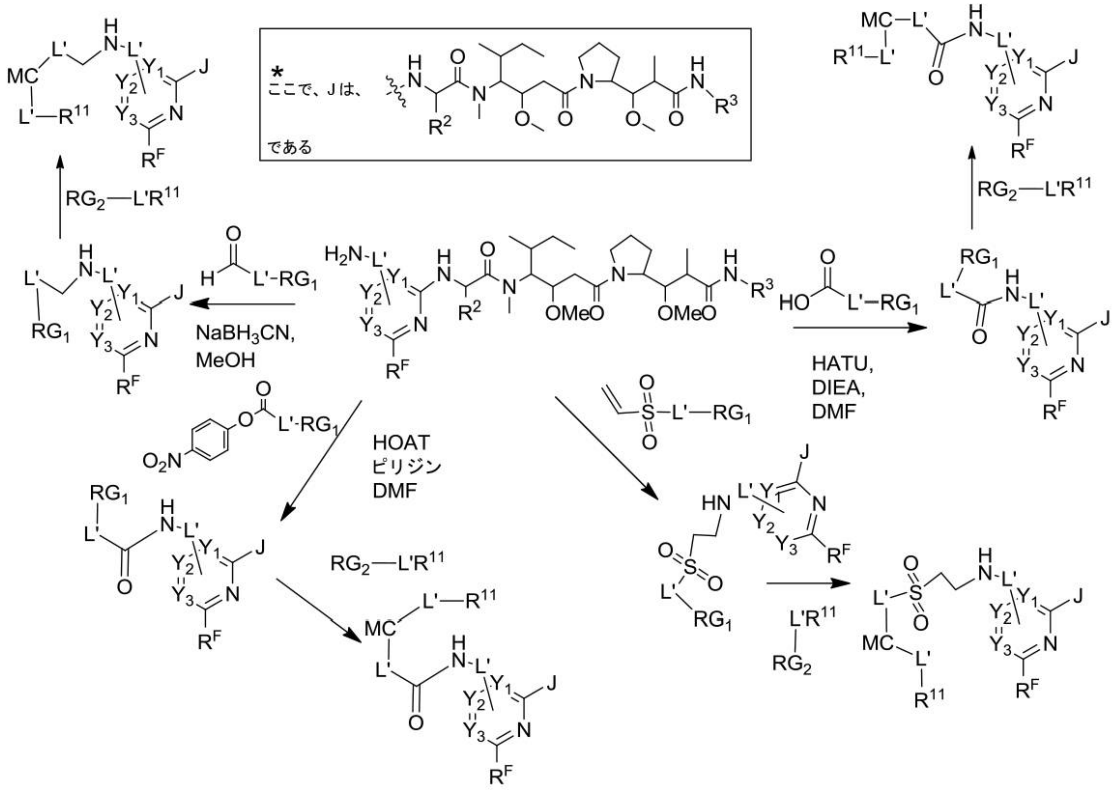


であり、L'は、１つまたは複数のリンカー構成成分である

【０２３７】

【化１０７】

スキーム 12



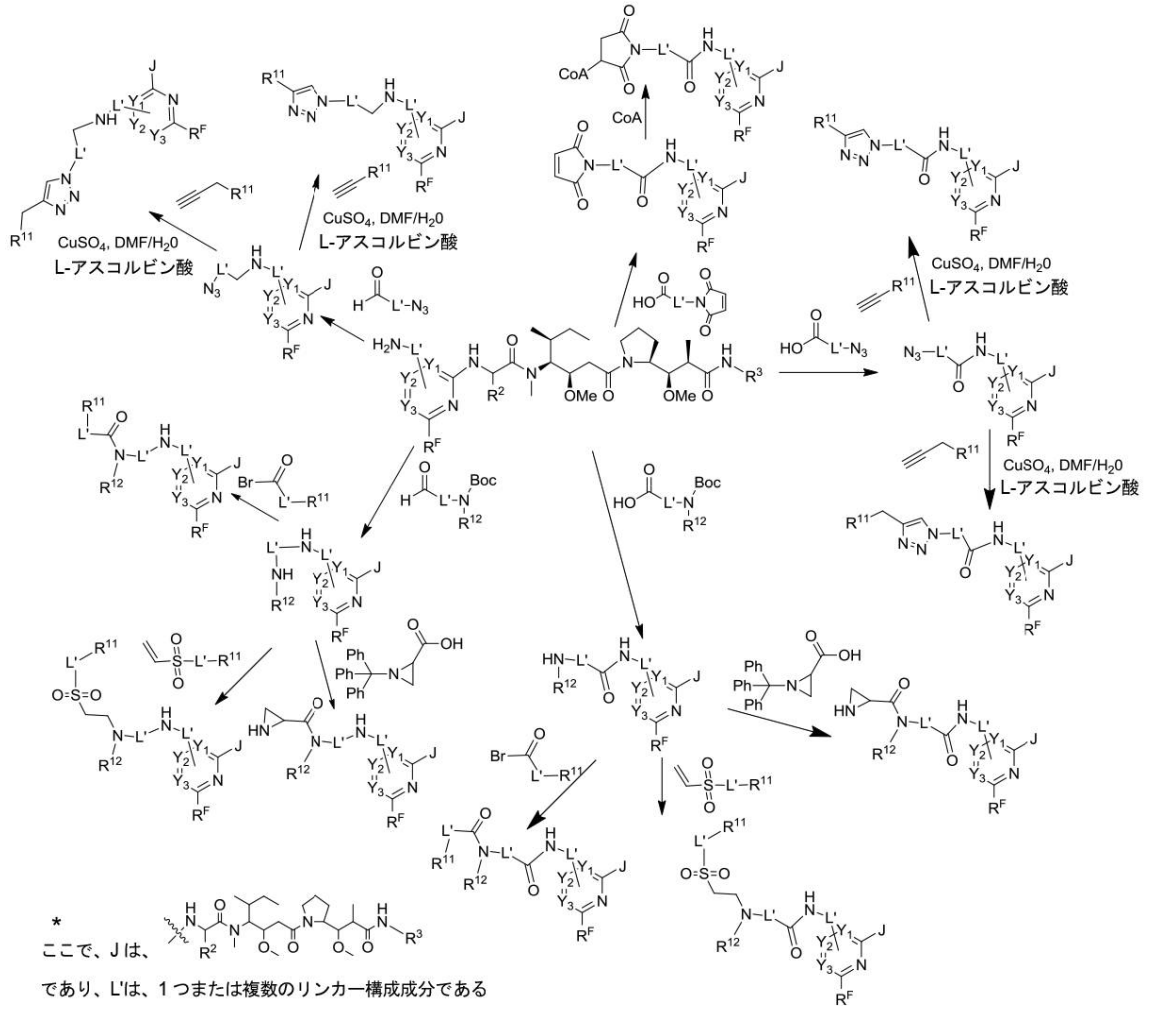
【０２３８】

スキーム１２は、式（Ｉ）のある特定の化合物の更なるＮ末端修飾を説明し、ここで、RG_1およびRG_2は、反応性基であり、ＣＭは、表１に提示されているものなどのRG_1とRG_2との反応から生じる化学部分であり、Ｌ’は、１つまたは複数のリンカー構成成分である。他の説明例は、スキーム１３に示す。

【０２３９】

【化１０８】

スキーム 13



【０２４０】

スキーム１３において、Y_1、Y_2、およびY_3は、それぞれ独立して、C*、NまたはCR^Fであり、ここで、*は、－L’NH_2基の結合点を示し、R^Fは、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、－CN、NO_2、－C（＝O）OR^6、－C（＝O）N（R^6）$_2$、またはC_1～C_6アルコキシである。Y_1、Y_2およびY_3のうちの１つだけが、Nであり得、Y_1、Y_2およびY_3のうちの１つだけが、C*であり得る。

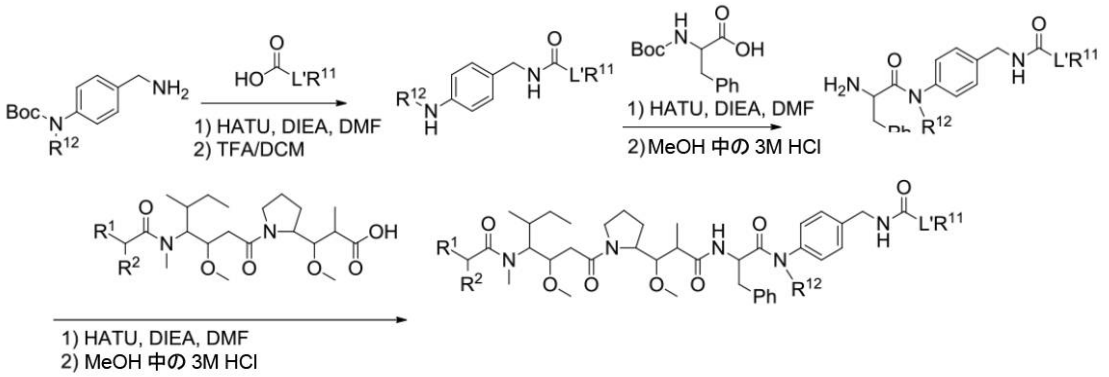
【０２４１】

式（Ｉ）およびその下位式の化合物への別の合成手法が、下記のスキーム１４に示されている。

【０２４２】

【化１０９】

スキーム 14



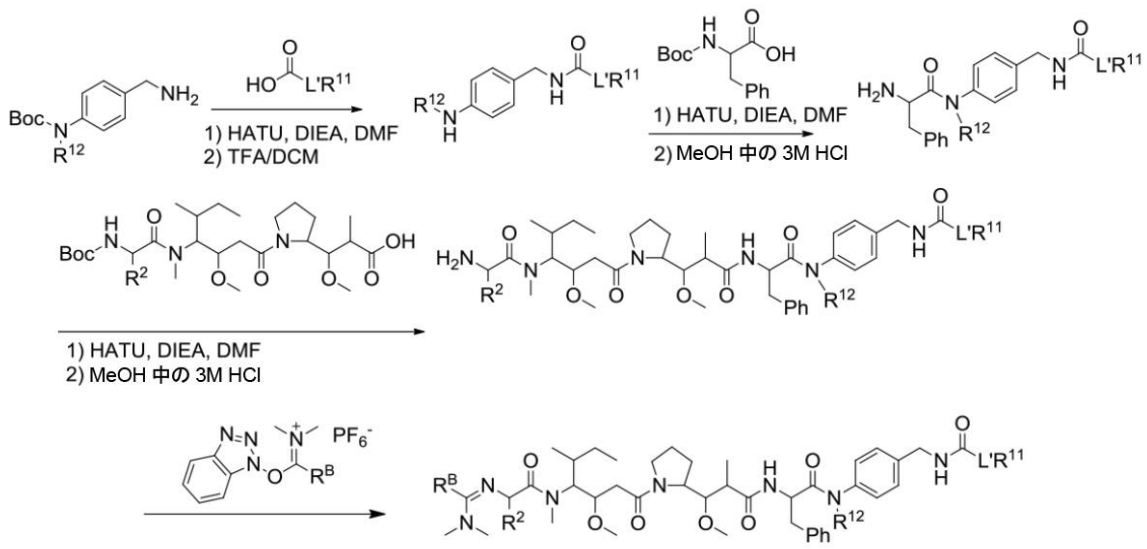
【０２４３】

式（Ｉ）およびその下位式の化合物への別の合成手法が、下記のスキーム１５に示されている。

【０２４４】

【化１１０】

スキーム 15



【０２４５】

スキーム１５では、例として、R^Bは、－R^4、－R^{20}、－$NR^{12}(CH_2)_mN(R^{12})C(O)OR^{12}$、－$NR^{12}(CH_2)_mN(R^{12})_2$、－$R^{22}$、または－$R^{19}$であり得、そのそれぞれは、本明細書に定義されているとおりである。

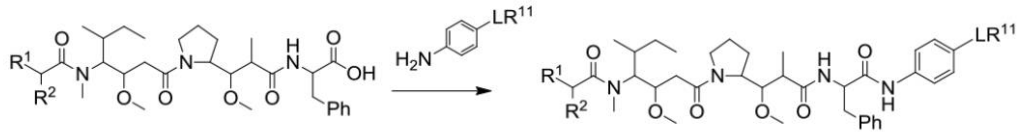
【０２４６】

式（Ｉ）およびその下位式の化合物への別の合成手法が、下記のスキーム１６に示されている。

【０２４７】

【化１１１】

スキーム 16



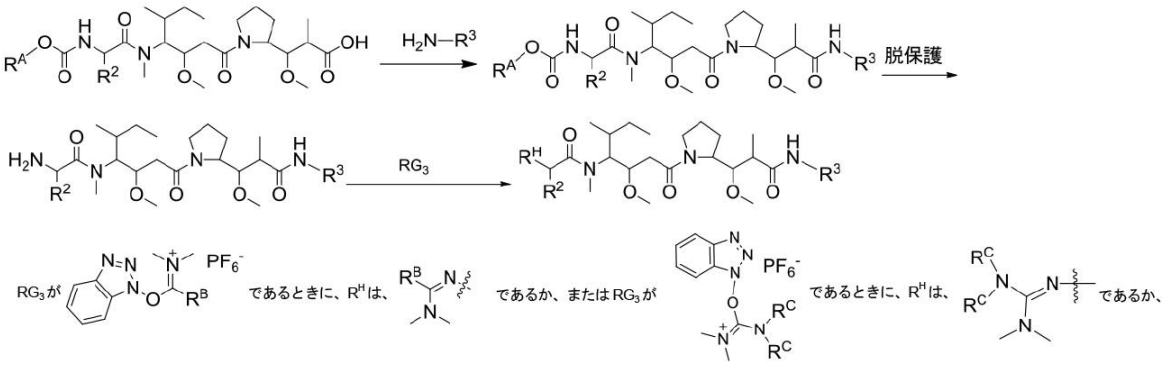
【０２４８】

式（Ｉ）およびその下位式の化合物への別の合成手法が、下記のスキーム１７に示されている。

【０２４９】

【化１１２】

スキーム 17



またはRG3がRE-X(ここで、Xは、ClまたはFである)のときに、RHは、REである

【０２５０】

スキーム１７では、例として、R^Bは、－R^4、－R^{20}、－$NR^{12}(CH_2)_mN(R^{12})C(O)OR^{12}$、－$NR^{12}(CH_2)_mN(R^{12})_2$、－$R^{22}$、または－$R^{19}$であり得、そのそれぞれは、本明細書に定義されているとおりである。スキーム１７では、例として、R^cは、Ｈまたは－R^6であり得、R^Eは、－R^8であり得る。

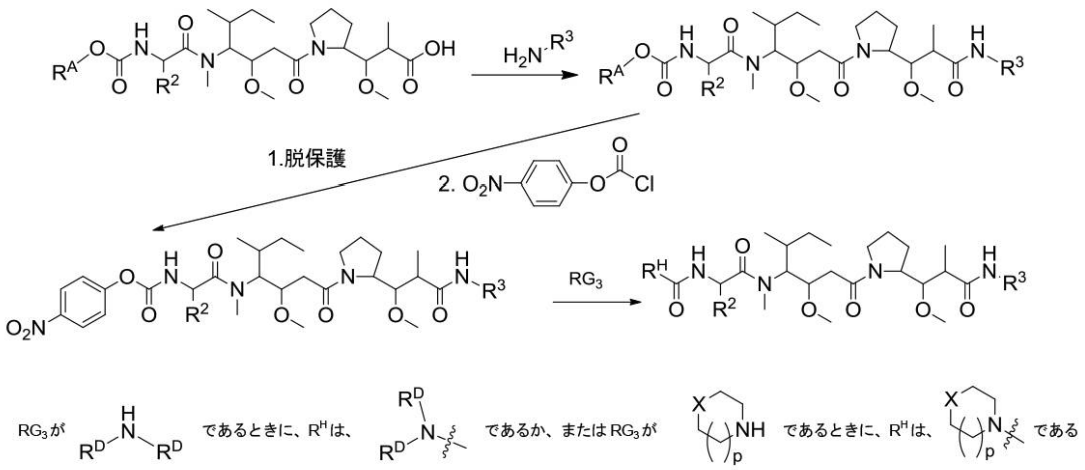
【０２５１】

式（Ｉ）およびその下位式の化合物への別の合成手法が、下記のスキーム１８に示されている。

【０２５２】

【化１１３】

スキーム18

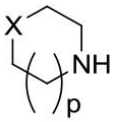


【０２５３】

スキーム１８において、R^Aは、ｔ－ブチル、フルオレニル、またはベンジルであり得、各R^Dは、独立して、－R^6または－R^7であり得る。スキーム２１では、例として、Ｘは、－ＮＣ（＝Ｏ）ＯR^{12}、ＮＨ、Ｏ、またはＳであり、ｐは、１または２であり、

【０２５４】

【化１１４】



は、非置換であってもよいし、またはC_1～C_6アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$$N_3$、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、および$C_1$～$C_6$アルコキシから独立して選択される１～２つの置換基により置換されていてもよい。

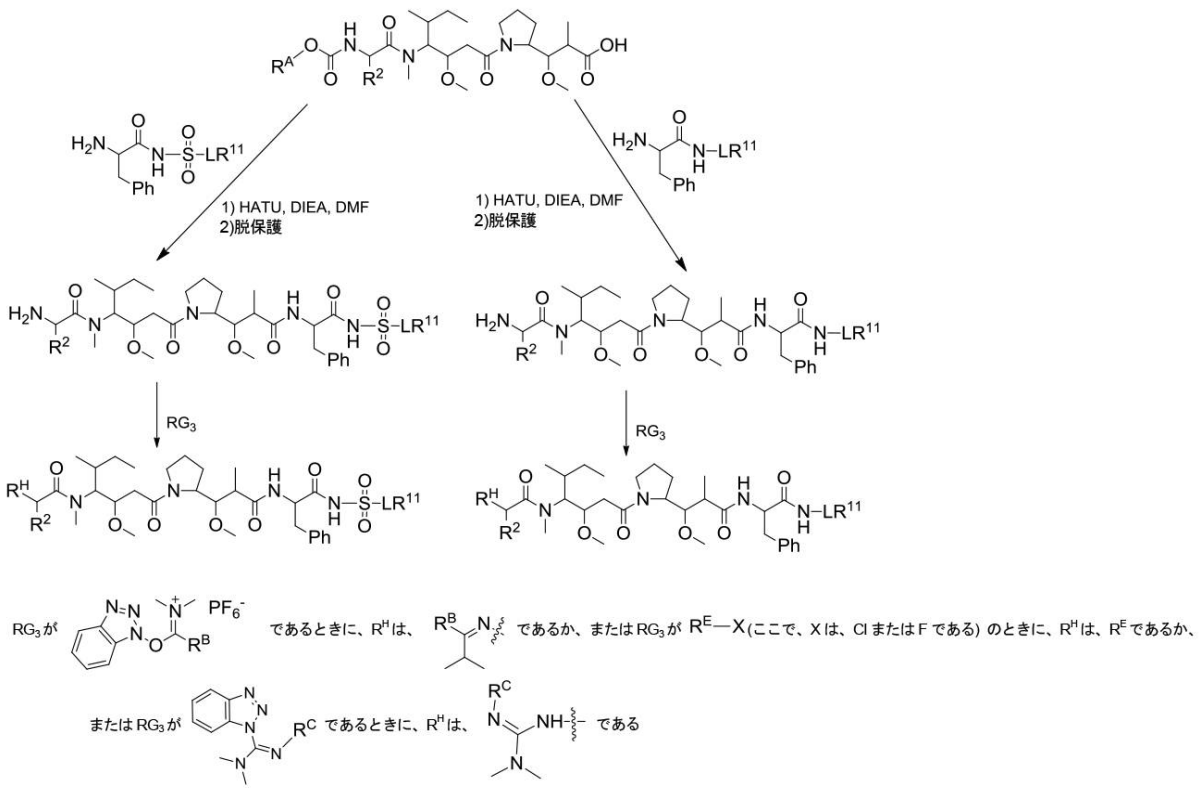
【０２５５】

式（Ｉ）およびその下位式の化合物への別の合成手法が、下記のスキーム１９に示されている。

【０２５６】

【化１１５】

スキーム19



【０２５７】

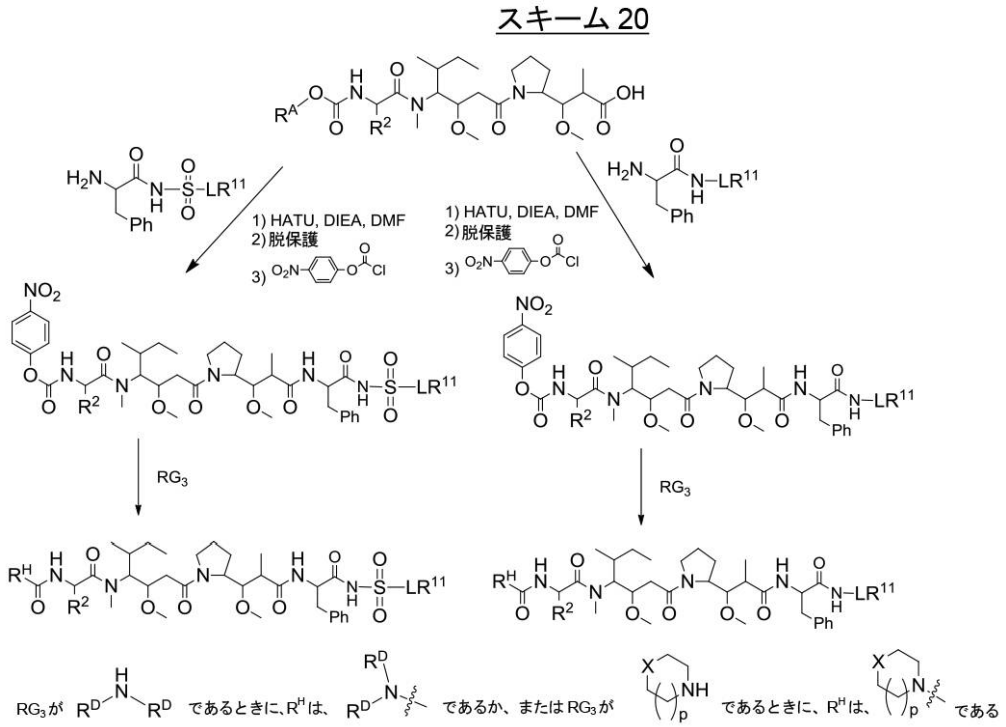
スキーム１９では、例として、R^Bは、－R^4、－R^{20}、－$NR^{12}(CH_2)_mN(R^{12})C(O)OR^{12}$、－$NR^{12}(CH_2)_mN(R^{12})_2$、－$R^{22}$、または－$R^{19}$であり得、そのそれぞれは、本明細書に定義されているとおりである。スキーム１９では、例として、R^cは、Hまたは－R^6であり得、R^Eは、－R^8であり得る。

【０２５８】

式（Ｉ）およびその下位式の化合物への別の合成手法が、下記のスキーム２０に示されている。

【０２５９】

【化１１６】

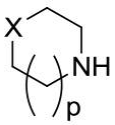


【０２６０】

スキーム２０では、例として、Ｘは、－ＮＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、ＮＨ、Ｏ、またはＳであり、ｐは、１または２であり、

【０２６１】

【化１１７】



は、非置換であってもよいし、またはＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される１～２つの置換基により置換されていてもよい。

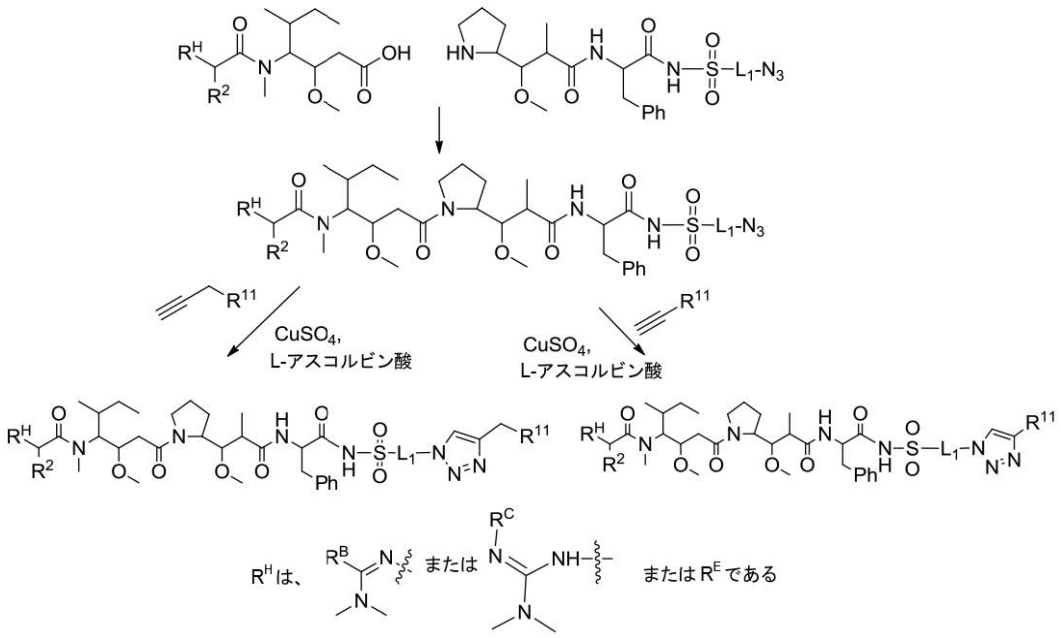
【０２６２】

式（Ｉ）およびその下位式の化合物への別の合成手法が、下記のスキーム２１に示されている。

【０２６３】

【化１１８】

スキーム21



【０２６４】

スキーム２１では、例として、R^Bは、－R^4、－R^{20}、－$NR^{12}(CH_2)_mN(R^{12})C(O)OR^{12}$、－$NR^{12}(CH_2)_mN(R^{12})_2$、－$R^{22}$、または－$R^{19}$であり得、そのそれぞれは、本明細書に定義されているとおりである。スキーム２１では、例として、R^cは、Hまたは－R^6であり得、R^Eは、－R^8であり得る。

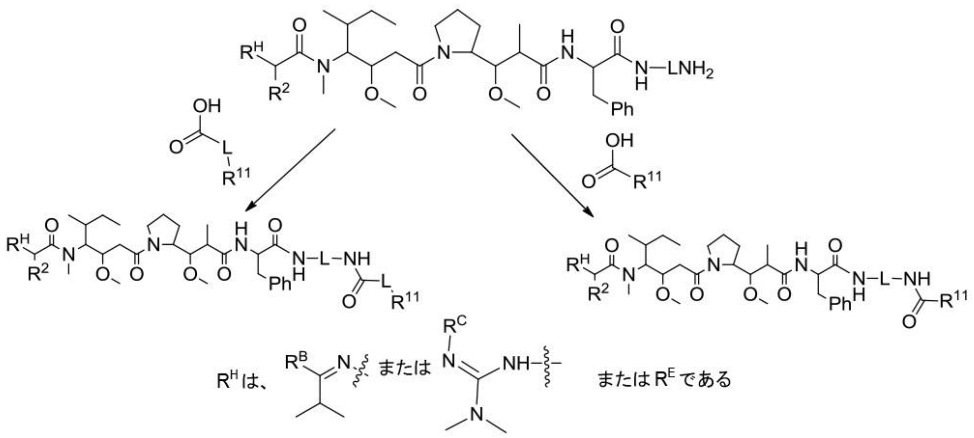
【０２６５】

式（Ｉ）およびその下位式の化合物への別の合成手法が、下記のスキーム２２に示されている。

【０２６６】

【化１１９】

スキーム22

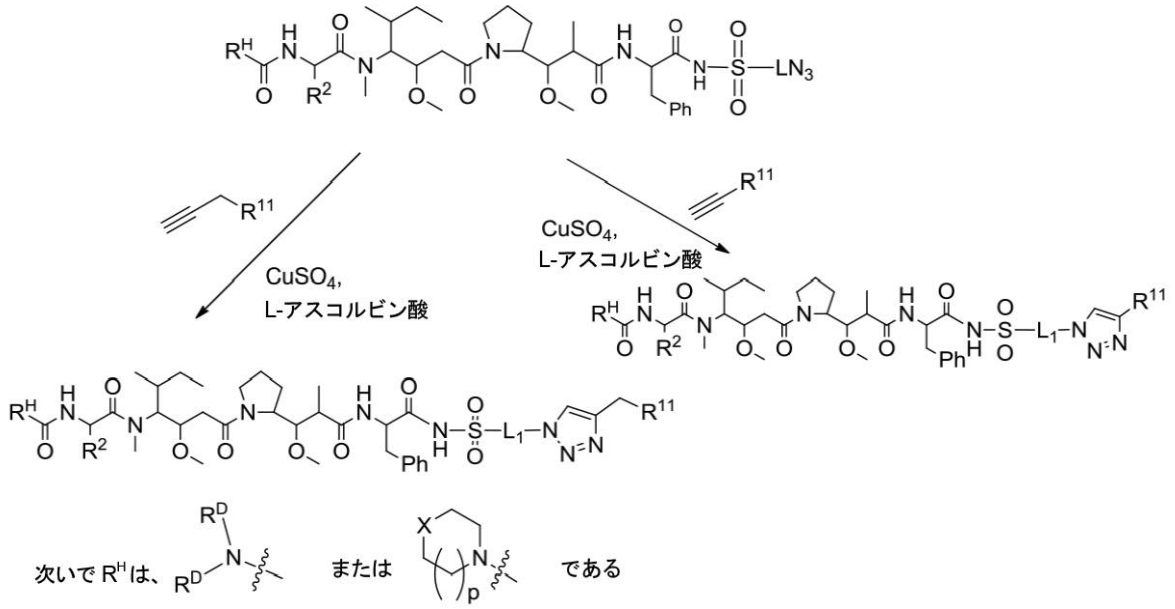


【０２６７】

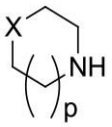
スキーム２２では、例として、R^Bは、－R^4、－R^{20}、－$NR^{12}(CH_2)_mN(R^{12})C(O)OR^{12}$、－$NR^{12}(CH_2)_mN(R^{12})_2$、－$R^{22}$、または－$R^{19}$であり得、そのそれぞれは、本明細書に定義されているとおりである。スキーム２２では、例として、R^cは、Hまたは－R^6であり得、R^Eは、－R^8であり得る。

【０２６８】
式（Ｉ）およびその下位式の化合物への別の合成手法が、下記のスキーム２３に示されている。
【０２６９】
【化１２０】

スキーム23



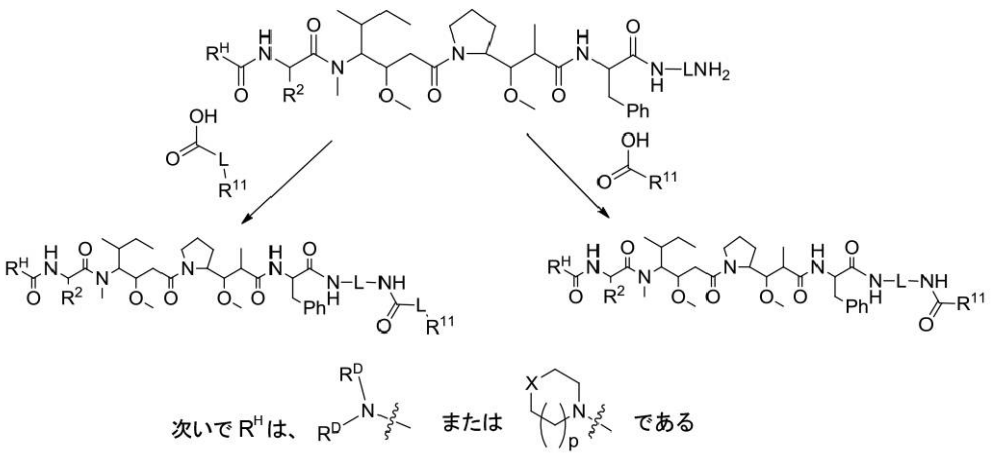
【０２７０】
スキーム２３では、例として、Ｘは、－ＮＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、ＮＨ、Ｏ、またはＳであり、ｐは、１または２であり、
【０２７１】
【化１２１】



は、非置換であってもよいし、またはＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される１～２つの置換基により置換されていてもよい。
【０２７２】
式（Ｉ）およびその下位式の化合物への別の合成手法が、下記のスキーム２４に示されている。
【０２７３】

【化１２２】

スキーム24

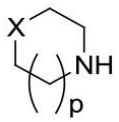


【０２７４】

スキーム２４では、例として、Ｘは、－ＮＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、ＮＨ、Ｏ、またはＳであり、ｐは、１または２であり、

【０２７５】

【化１２３】



は、非置換であってもよいし、またはＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される１～２つの置換基により置換されていてもよい。

【０２７６】

本発明は、任意の段階で得られる中間生成物を出発材料として使用し、残りのステップを実施する、または出発材料を反応条件下においてその場で形成する、または反応構成成分を、塩もしくは光学的に純粋な材料の形態で使用する、本プロセスの任意の変形を更に含む。

【０２７７】

以下の実施例は、本発明を説明することが意図され、制限的であると解釈されるべきではない。温度は摂氏で提示される。室温（ｒｔ）は、２０～２１℃である。特に記述のない場合、全ての蒸発は、減圧下、典型的には約１５ｍｍＨｇ～１００ｍｍＨｇ（＝２０～１３３ｍｂａｒ）の間で実施される。使用される略語は、当技術分野において慣用的なものである。全ての反応は、市販等級の無水溶媒を更に蒸留することなく使用して、窒素下で実施した。試薬は、市販等級のものを更に精製することなく使用した。薄層クロマトグラフィーは、ＴＬＣシリカゲルプレートを使用して実施した。カラムクロマトグラフィーは、フラッシュグレードプレパックド（flash grade prepacked）Ｒｅｄｉｓｅｐ（登録商標）カラムを使用するＩＳＣＯ　Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈ　Ｒｆシステムを使用して、実施した。

【０２７８】

分取ＨＰＬＣは、以下の条件を使用して、Ｗａｔｅｒｓ　Ａｕｔｏｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎシステムにより実施した。Ｃｏｌｕｍｎ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　３０×１００ｍｍ、５μ、３０ｍｌ／分での水＋０．０５％ＴＦＡ中ＣＨ$_3$ＣＮ～ＣＨ$_3$ＣＮによる勾配溶出。

【０２７９】
クロマトグラフィー精製後、適切な純度の所望の生成物を含有する画分を合わせ、濃縮して、所望の生成物を得た。
【０２８０】
分析方法
特に指示のない限り、以下のＨＰＬＣおよびＨＰＬＣ／ＭＳ方法を、中間体および実施例の調製に使用した。
ＬＣ／ＭＳ分析は、Ａｇｉｌｅｎｔ　１２００ｓｌ／６１４０システムにより実施した。
カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＨＳＳ　Ｔ３　Ｃ１８、５０×２．０、１．８ｕｍ
移動相：Ａ）H_2O＋０．０５％ＴＦＡ；Ｂ：アセトニトリル＋０．０３５％ＴＦＡ
【０２８１】
ポンプ法：
【０２８２】
【表３】

時間	A%	B%	流量(mL/分)
0	90	10	0.9
1.35	0	100	0.9
1.36	0	100	0.9
1.95	0	100	0.9
1.96	90	10	0.9
2.0	90	10	0.9

検出:190nm～400nmのUVダイオードアレイ

MS走査:200～1350amu

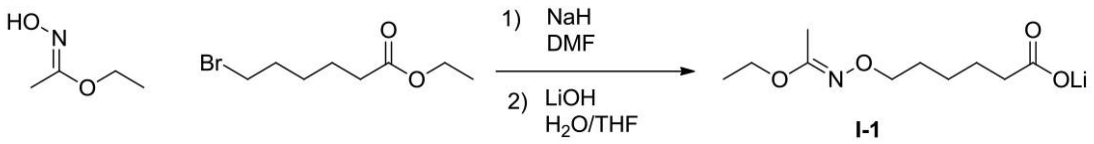
ELSD: 60°C

【０２８３】
ＭＳパラメーター：
【０２８４】
【表４】

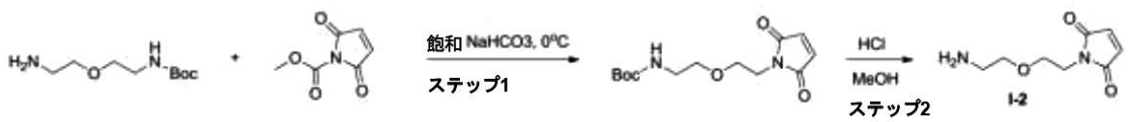
極性	陽性
乾燥ガス	12
噴霧器圧	50
乾燥ガス温度	350
キャピラリー電圧	3000

【０２８５】

中間体の合成手順
リチウム（Ｅ）－６－（（（１－エトキシエチリデン）アミノ）オキシ）ヘキサノエート（Ｉ－１）の合成
【０２８６】
【化１２４】



【０２８７】
５００ｍＬのフラスコの中で、エチルＮ－ヒドロキシアセトイミデート（６．１８ｇ、５９．９ｍｍｏｌ）、エチル６－ブロモヘキサノエート（８．９ｍＬ、５０ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ、１００ｍＬ）を合わせた。ＮａＨ（鉱油中６０％、２．２０ｇ、５５ｍｍｏｌ）を、２０℃で撹拌しながら数回に分けてフラスコに加え、反応物を２０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を１５０ｍＬの氷入りの２００ｍＬの飽和NH_4Cl水溶液に注ぎ入れ、氷が溶けるまで撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（１２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、各１００ｍＬの１０％クエン酸水溶液、水、飽和$NaHCO_3$水溶液および飽和ＮａＣｌ水溶液で順次洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、１２．６ｇの赤みを帯びた油状物を粗生成物として得た。粗油状物を、Ｂｕｃｈｉガラスオーブンを使用して１ｍｂａｒ未満で蒸留した。エチル６－（（（１－エトキシエチリデン）アミノ）オキシ）ヘキサノエートを無色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　計算値２４６．２、実測値２４６．１（Ｍ＋１）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.121 (q, 2H, J=4.7Hz), 4.004 (q, 2H, J=4.7Hz), 3.881 (t, 2H, J=4.4Hz), 2.303 (t, 2H, J=5.0Hz), 1.920 (s, 3H), 1.686-1.616 (m, 4H), 1.418-1.366 (m, 2H), 1.266 (t, 3H, J=4.8Hz), 1.249 (t, 3H, J=4.8Hz).エチル６－（（（１－エトキシエチリデン）アミノ）オキシ）ヘキサノエート（２．４５７ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）を１００ｍＬの丸底フラスコに入れ、ＴＨＦ（３０ｍＬ）に溶解した。ＬｉＯＨ水溶液（１．０Ｍ、１０．０ｍＬ）を反応物に加え、反応物を２０℃で１６時間撹拌した。追加の２．５ｍＬの１Ｍ　ＬｉＯＨ水溶液を反応物に加え、反応物を５０℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳ分析は、反応が完了したことを示した。ＴＨＦを蒸発により除去し、残った混合物を凍結乾燥して、リチウム（Ｅ）－６－（（（１－エトキシエチリデン）アミノ）オキシ）ヘキサノエート（Ｉ－１）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　計算値２１８．１、実測値２１８．１（Ｍ＋１、Ｈ形態）。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ 3.980 (q, 2H, J=7.2Hz), 3.861 (t, 2H, J=6.6Hz), 2.161 (t, 2H, J= 7.6Hz), 1.883 (s, 3H), 1.665-1.588 (m, 4H), 1.431-1.370 (m, 2H), 1.250 (t, 3H, J= 7.0Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOH-d4): δ 182.976, 163.331, 74.495, 63.180, 39.324, 29.972, 27.737, 27.394, 14.779, 13.646.
【０２８８】
１－（２－（２－アミノエトキシ）エチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（Ｉ－２）の合成
【０２８９】
【化１２５】



【０２９０】
ステップ１：ｔ－ブチル（２－（２－アミノエトキシ）エチル）カルバメート（２０４ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）に溶解した。溶液を０℃に冷

却した。次にメチル－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（１５５ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を０℃で１．５時間撹拌した。ｐＨを２Ｍ　ＨＣｌで１～２に調整し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、ＤＣＭ中のＭｅＯＨの０～４％の勾配を使用するＩＳＣＯにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）エチル）カルバメートを得た。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.82 (s, 2H), 3.68 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).ＭＳ　ｍ／ｚ　１８５．１（Ｍ＋１－Ｂｏｃ）。保持時間０．９１８分間。

【０２９１】

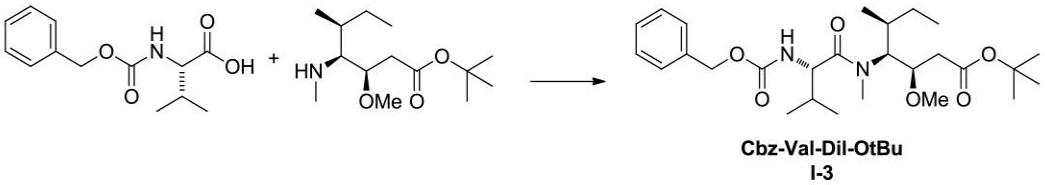
ステップ２：ｔ－ブチル（２－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）エチル）カルバメート（１６２ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）をメタノールＨＣｌ（３Ｍ、２ｍＬ）に溶解した。溶媒を蒸発によりゆっくりと除去した。残留溶媒を高真空下で更に除去して、１－（２－（２－アミノエトキシ）エチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（Ｉ－２）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１８５．１（Ｍ＋１）。保持時間０．３０７分間。

【０２９２】

Ｃｂｚ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－ＯｔＢｕ：（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）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－メチルヘプタノエート）（Ｉ－３）の合成

【０２９３】

【化１２６】



【０２９４】

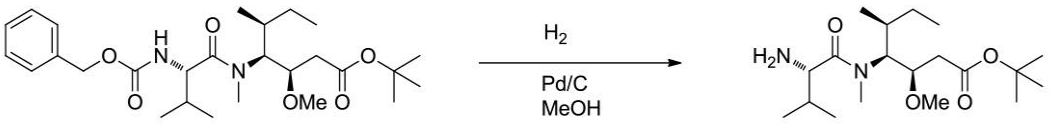
Ｃｂｚ－Ｖａｌ－ＯＨ（Ｂａｃｈｅｍ、３．６８２ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）およびＨ－Ｄｉｌ－ＯｔＢｕ（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メトキシ－５－メチル－４－（メチルアミノ）ヘプタノエート）（Ｓｍａｌｌ　Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ　Ｉｎｃ．、３．００６ｇ、９．７５ｍｍｏｌ）を２００ｍＬのフラスコに入れ、ＤＭＦ（６０ｍＬ）に溶解した。ＤＩＥＡ（８．０ｍＬ、４６ｍｍｏｌ）を加えた。ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ、５．５６ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）の溶液を、２０℃で撹拌しながら３分間かけてフラスコに滴下添加した。反応物を２０℃で２日間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、各１００ｍＬの５％クエン酸水溶液、水および飽和ＮａＣｌ水溶液で順次洗浄した。合わせた水相を１００ｍＬのＥｔＯＡＣで抽出し、最初の有機相と合わせた。合わせた有機相を乾燥し、濃縮した。残留物を、ヘキサン中の１０～２０％のＥｔＯＡｃの勾配を用いる２２０ｇのシリカゲルカラムを使用するＩＳＣＯにより精製して、Ｃｂｚ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－ＯｔＢｕ（Ｉ－３）を粘性油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ　４９３．４（Ｍ＋１）。保持時間１．４９４分間。

【０２９５】

Ｖａｌ－Ｄｉｌ－ＯｔＢｕ：（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノエート）（Ｉ－４）の合成

【０２９６】

【化１２７】



Cbz-Val-Dil-OtBu
I-3

Val-Dil-OtBu
I-4

【０２９７】

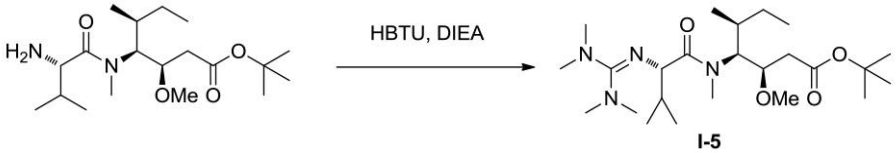
Ｃｂｚ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－ＯｔＢｕ（Ｉ－３）（１．０７６ｇ、２．１６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ担持活性炭（５％Ｐｄ、９８ｍｇ）およびＭｅＯＨ（５０ｍＬ）を、磁気撹拌棒を備えた２００ｍＬのフラスコの中で合わせた。反応雰囲気を$Ｈ_2$に置き換え、反応物を２０℃で１時間激しく撹拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して、使用済み触媒を除去した。濾液を濃縮して、Ｈ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－ＯｔＢｕ（Ｉ－４）を僅かに黄色の粘性油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ　３５９．３（Ｍ＋１）。保持時間０．９７９分間。

【０２９８】

（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノエート（Ｉ－５）の合成

【０２９９】

【化１２８】



I-5

【０３００】

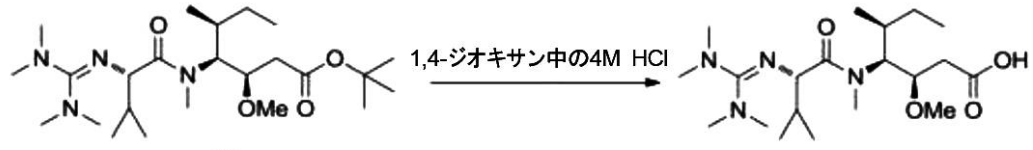
（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノエート（３６０ｍｇ、０．９９４ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（５．０ｍＬ）に溶解し、ＨＢＴＵ（５２６ｍｇ、１．３８３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２０℃で１７時間撹拌した。ＤＩＥＡ（０．１７４ｍＬ）を反応物に加え、反応物を２０℃で１時間撹拌した。反応物を２０℃で１７時間撹拌した。ＤＩＥＡ（０．１７４ｍＬ）を反応物に加え、反応物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、水中のアセトニトリルの勾配を用いる５０ｇのＣ１８カラムを使用するＩＳＣＯにより精製して、（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノエート（Ｉ－５）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　計算値４５７．４、実測値４５７．４（Ｍ＋１）。保持時間１．０８９分間。

【０３０１】

（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタン酸（Ｉ－６）の合成

【０３０２】

【化１２９】



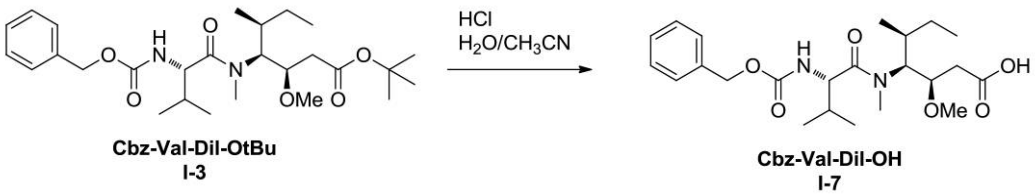
I-5

I-6

【０３０３】
（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノエートのＴＦＡ塩（Ｉ－５）（２９２ｍｇ、０．５１１ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（１０ｍＬ）に溶解し、得られた溶液を室温で２０時間放置した。溶液を濃縮した。残留物をアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結乾燥して、非常に粘性のある黄色の油状物を得た。Ｆ－ＮＭＲは、この材料がＴＦＡを含有していることを示唆した。ＴＦＡを除去するために、油状物をアセトニトリル（１０ｍＬ）に溶解し、６Ｎ塩酸（１０ｍＬ）で処理した。溶媒を減圧下で除去して、（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタン酸（Ｉ－６）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４０１．３、実測値４０１．３。保持時間０．７６０分間。

【０３０４】
Ｃｂｚ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－ＯＨ：（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）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－メチルヘプタン酸）（Ｉ－７）の合成

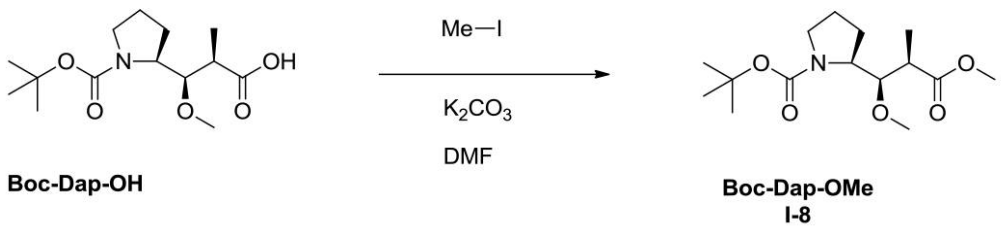
【０３０５】
【化１３０】



【０３０６】
Ｃｂｚ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－ＯｔＢｕ（Ｉ－３）（０．３７１ｇ、０．７４５ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３．０ｍＬ）に溶解し、１Ｎ塩酸（２．０ｍＬ）を加えた。反応物を４０℃で１時間、室温で１７時間撹拌した。大部分のアセトニトリルを減圧下での蒸発により除去して、過剰なＨＣｌを除去した。白色の沈殿物が形成された。混合物を１５ｍＬのアセトニトリルおよび１０ｍＬの水で希釈した。得られた溶液を冷凍および凍結乾燥して、Ｃｂｚ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－ＯＨ（Ｉ－７）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ　４３７．２（Ｍ＋１）。保持時間１．１４５分間。

【０３０７】
Ｂｏｃ－Ｄａｐ－ＯＭｅ：（（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１，３－ジメトキシ－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）（Ｉ－８）の合成

【０３０８】
【化１３１】



【０３０９】
Ｂｏｃ－Ｄａｐ－ＯＨ（Ｓｍａｌｌ　Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ　Ｉｎｃ．、３．１１ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２．９９ｇ、２１．６ｍｍｏｌ）、ヨードメタン（２．９５ｇ）およびアセトン（５５ｍＬ）を合わせた。反応物を２０℃で２時間撹拌した。追加のヨウ化メチル（２．２８ｇ）を反応物に加え、反応物を４０℃で３時間撹拌した。反

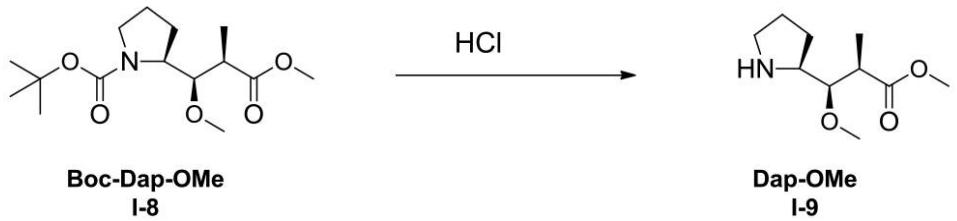
応混合物を濃縮した。残留物を２００ｍＬのＥｔＯＡｃと１００ｍＬのＨ$_2$Ｏに分配した。有機層を分離し、５０ｍＬの飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、Ｂｏｃ－Ｄａｐ－ＯＭｅ（Ｉ－８）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ　計算値３２４．２、実測値３２４．２（Ｍ＋２３）。保持時間１．２４５分間。

【０３１０】

Ｄａｐ－ＯＭｅ：（（２Ｒ，３Ｒ）－メチル３－メトキシ－２－メチル－３－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）プロパノエート）（Ｉ－９）の合成

【０３１１】

【化１３２】



【０３１２】

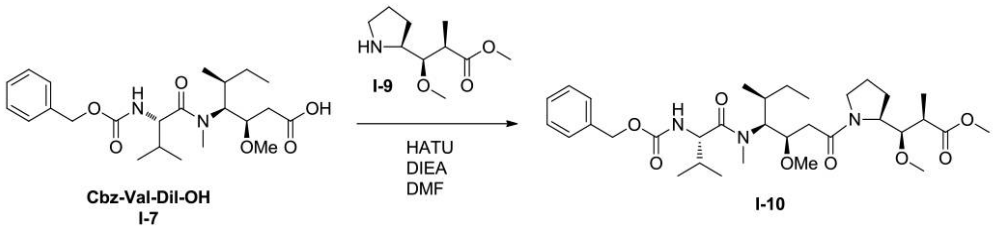
Ｂｏｃ－Ｄａｐ－ＯＭｅ（３．１０７ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）を、ジエチルエーテル中のＨＣｌ（２Ｍ、１０ｍＬ）と合わせ、濃縮した。この操作を繰り返した。反応は、７回目の処理の後に完了した。Ｄａｐ－ＯＭｅ（Ｉ－９）のＨＣｌ塩を、濃縮した後に白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ　計算値２０２．１、実測値２０２．２（Ｍ＋１）。保持時間０．４８６分間。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.065-4.041 (m, 1H), 3.732 (br.s, 1H), 3.706 (s, 3H), 3.615 (s, 3H), 3.368 (br.s, 1H), 3.314 (br.s, 1H), 2.795 (q, 1H, J=6.8Hz), 2.085-1.900 (m, 4H), 1.287 (d, 3H, J=7.2Hz).

【０３１３】

（２Ｒ，３Ｒ）－メチル３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）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－メチルプロパノエート（Ｉ－１０）の合成

【０３１４】

【化１３３】



【０３１５】

Ｃｂｚ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－ＯＨ（Ｉ－７）（２０８ｍｇ、０．８７５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２８１ｍｇ、０．７３９ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（７．５ｍＬ）を、４０ｍＬのガラスバイアル中で合わせた。ＤＩＥＡ（０．２５６ｍＬ）を加え、反応物を２１℃で５０分間振とうした。（２Ｒ，３Ｒ）－メチル３－メトキシ－２－メチル－３－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）プロパノエート（Ｉ－９）（２０８ｍｇ、０．８７５ｍｍｏｌ）を反応物に加え、続いて追加のＤＩＥＡ（０．２５６ｍＬ）を加えた。反応物を２１℃で３時間振とうした。反応混合物をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で希釈し、５％クエン酸水溶液、Ｈ$_2$Ｏおよび飽和ＮａＣｌ水溶液で順次洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、Ｈ$_2$Ｏ中のアセトニトリルの２０～８０％の勾配を用いる１５０ｇのＣ１８カラムを使用するＩＳＣＯにより精製して、（２Ｒ，３Ｒ）－メチル３－（（Ｓ）－１－

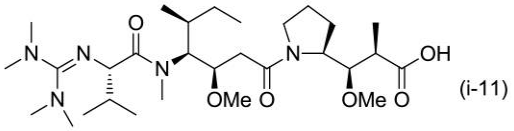
（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパノエート（Ｉ－１０）を黄色のガラス状材料として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ　計算値６２０．４、実測値６２０．５（Ｍ＋１）。保持時間１．３９１分間。

【０３１６】

（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－メチルプロパン酸（ｉ－１１）の合成

【０３１７】

【化１３４】



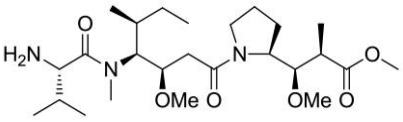
(i-11)

【０３１８】

ステップ１：ＭｅＯＨ（５ｍｌ）中の（２Ｒ，３Ｒ）－メチル３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）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－メチルプロパノエート（ｉ－１０）（２００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）に、Ｐｄ／Ｃ（１０％湿潤、６８．７ｍｇ）を加え、反応混合物をH_2雰囲気下において室温で２時間撹拌し、次に濾過し、濃縮して、（２Ｒ，３Ｒ）－メチル３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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－メチルプロパノエートを得た。

【０３１９】

【化１３５】



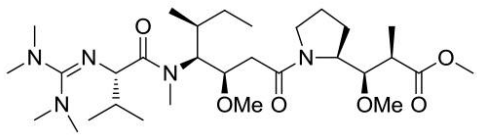
ＭＳ　ｍ／ｚ　４８６．４（Ｍ＋１）。保持時間０．８８３分間。

【０３２０】

ステップ２：ＤＩＥＡ（０．２７ｍｌ、１．５４ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１４１ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４ｍｌ）中の（２Ｒ，３Ｒ）－メチル３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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－メチルプロパノエート（１５０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次に分取ＨＰＬＣ（２０～７０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製して、（２Ｒ，３Ｒ）－メチル３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－メチルプロパノエート

【０３２１】

【化１３６】



をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　５８４．４（Ｍ＋１）。保持時間１．０２７分間。

【０３２２】

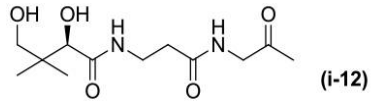
ステップ３：ＡＣＮ（２．５ｍｌ）および水（１．６ｍｌ）中の（２Ｒ，３Ｒ）－メチル３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパノエート（１３３ｍｇ、２２８ｍｏｌ）を、最初に１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液（０．６８ｍｌ）により室温で２時間、続いて追加の１．０２ｍＬの１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液により同じ温度で３時間処理した。反応物のｐＨを、１Ｎ塩酸の使用により５～６に調整し、凍結乾燥した。残留物を、逆相ＩＳＣＯ（H_2O中２０～７０％のＡＣＮ）を使用して精製して、（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－メチルプロパン酸（ｉ－１１）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　５７０．４（Ｍ＋１）。保持時間１．０２８分間。

【０３２３】

（Ｒ）－２，４－ジヒドロキシ－３，３－ジメチル－Ｎ－（３－オキソ－３－（（２－オキソプロピル）アミノ）プロピル）ブタンアミド（ｉ－１２）の合成

【０３２４】

【化１３７】



【０３２５】

ステップ１：パントテン酸（５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、ジフェニルホスホリルアジド（９８μＬ、０．４６ｍｍｏｌ）および２－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）エタンアミン（４０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃に冷却し、トリエチルアミン（７９μＬ、０．５７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１０分間撹拌し、次に室温で２４時間撹拌した。ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加え、０．１Ｎ　ＨＣｌ溶液（２０ｍＬ）、０．１Ｎ　ＮａＯＨ溶液（２０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残留物をＨＰＬＣにより精製し、凍結乾燥して、（Ｒ）－２，４－ジヒドロキシ－３，３－ジメチル－Ｎ－（３－（（（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）メチル）アミノ）－３－オキソプロピル）ブタンアミドを得た。ＭＳ（ｍ＋１）＝３１９．２、保持時間：０．４６６分間

【０３２６】

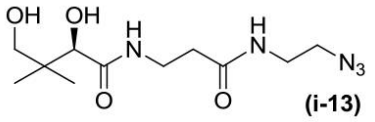
ステップ２：（Ｒ）－２，４－ジヒドロキシ－３，３－ジメチル－Ｎ－（３－（（（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）メチル）アミノ）－３－オキソプロピル）ブタンアミド（４６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（５ｍＬ）および３Ｎ　ＨＣｌ溶液（３ｍＬ）に溶解し、室温で４時間撹拌した。０℃に冷却した後、反応混合物を１Ｎ　ＮａＯＨ溶液で中和し、真空中で半分の体積に濃縮した。反応混合物をＩＳＣＯ　ＲＰ－Ｃ１８により精製し、凍結乾燥して、（Ｒ）－２，４－ジヒドロキシ－３，３－ジメチル－Ｎ－（３－オキソ－３－（（２－オキソプロピル）アミノ）プロピル）ブタンアミド（ｉ－１２）を得た。ＭＳ（ｍ＋１）＝２７５．２、保持時間：０．３３７分間、1H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 3.99 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.42～4.47 (m, 2H), 3.42 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.34 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.45 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.10 (s, 3H), 0.87 (s, 6H).

【０３２７】

（Ｒ）－Ｎ－（３－（（２－アジドエチル）アミノ）－３－オキソプロピル）－２，４－ジヒドロキシ－３，３－ジメチルブタンアミド（ｉ－１３）の合成

【０３２８】

【化１３８】



(i-13)

【０３２９】

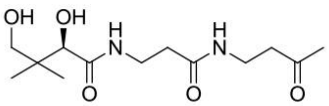
パントテン酸（５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、ジフェニルホスホリルアジド（９８μＬ、０．４６ｍｍｏｌ）および２－アジドエタンアミン（３０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃に冷却し、トリエチルアミン（７９μＬ、０．５７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１０分間撹拌し、次に室温で２４時間撹拌した。ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加え、０．１Ｎ　ＨＣｌ溶液（２０ｍＬ）、０．１Ｎ　ＮａＯＨ溶液（２０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残留物をＨＰＬＣにより精製し、凍結乾燥して、（Ｒ）－Ｎ－（３－（（２－アジドエチル）アミノ）－３－オキソプロピル）－２，４－ジヒドロキシ－３，３－ジメチルブタンアミド（ｉ－１３）を得た。ＭＳ（ｍ＋１）＝２８８．２、保持時間：０．５０４分間、1H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 3.84 (s, 1H), 3.41～4.47 (m, 3H), 3.31～3.35 (m, 5H), 2.40 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 0.87 (s, 6H).

【０３３０】

（Ｒ）－２，４－ジヒドロキシ－３，３－ジメチル－Ｎ－（３－オキソ－３－（（３－オキソブチル）アミノ）プロピル）ブタンアミド（ｉ－１４）の合成

【０３３１】

【化１３９】



(i-14)

【０３３２】

ステップ１：パントテン酸ヘミカルシウム塩（１００ｍｇ、０．３９０ｍｍｏｌ）を、CH_3CN（１０ｍＬ）に溶解し、硫酸樹脂を使用して、パントテン酸に交換した。パントテン酸（１０ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解し、ジフェニルホスホリルアジド（２０μＬ、０．０９１ｍｍｏｌ）および２－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）エタンアミン（７ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃に冷却し、トリエチルアミン（１６μＬ、０．１１４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１０分間撹拌し、次に室温で２４時間撹拌した。ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加え、０．１Ｎ　ＨＣｌ溶液（２０ｍＬ）、０．１Ｎ　ＮａＯＨ溶液（２０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残留物をＨＰＬＣにより精製し、凍結乾燥して、（Ｒ）－２，４－ジヒドロキシ－３，３－ジメチル－Ｎ－（３－（（２－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）エチル）アミノ）－３－オキソプロピル）ブタンアミドを得た。ＭＳ（ｍ＋１）＝３３３．２、保持時間：０．５１２分間

【０３３３】

ステップ２：（Ｒ）－２，４－ジヒドロキシ－３，３－ジメチル－Ｎ－（３－（（２－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）エチル）アミノ）－３－オキソプロピル）ブタンアミド（６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）および３Ｎ　ＨＣｌ溶液（１ｍＬ）に溶解し、室温で４時間撹拌した。０℃に冷却した後、反応混合物を１Ｎ

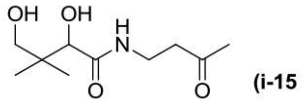
ＮａＯＨ溶液で中和し、真空中で半分の体積に濃縮した。反応混合物をＩＳＣＯ　ＲＰ－Ｃ１８により精製し、凍結乾燥して、（Ｒ）－２，４－ジヒドロキシ－３，３－ジメチル－Ｎ－（３－オキソ－３－（（３－オキソブチル）アミノ）プロピル）ブタンアミド（ｉ－１４）を得た。ＭＳ（ｍ＋１）＝２８９．２、保持時間：０．３６２分間、1H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 3.83 (s, 1H), 3.37～4.45 (m, 3H), 3.34 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 3.32 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 2.65 (t, 2H, J = 6.4Hz), 2.34 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.10 (s, 3H), 0.87 (s, 6H).

【０３３４】

２，４－ジヒドロキシ－３，３－ジメチル－Ｎ－（３－オキソブチル）ブタンアミド（ｉ－１５）の合成

【０３３５】

【化１４０】



(i-15

【０３３６】

ステップ１：水素化アルミニウムリチウム（５８３ｍｇ、１５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却した。ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の（±）－パントラクトン（１ｇ、８ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で加え、室温で４時間撹拌した。反応混合物に、無水硫酸ナトリウムをゆっくりと加え、続いてＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加えた。反応混合物を短セライトパッドによって濾過し、濾液を濃縮した。残留物をＩＳＣＯ（CH_2Cl_2中５％～２０％のＭｅＯＨ）により精製して、３，３－ジメチルブタン－１，２，４－トリオールを得た。1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.71～3.74 (m, 1H), 3.65 (dd, 1H, J = 4.8および7.6 Hz), 3.57 (dd, 1H, J = 2.4および4.8 Hz), 3.54 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 3.48 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

【０３３７】

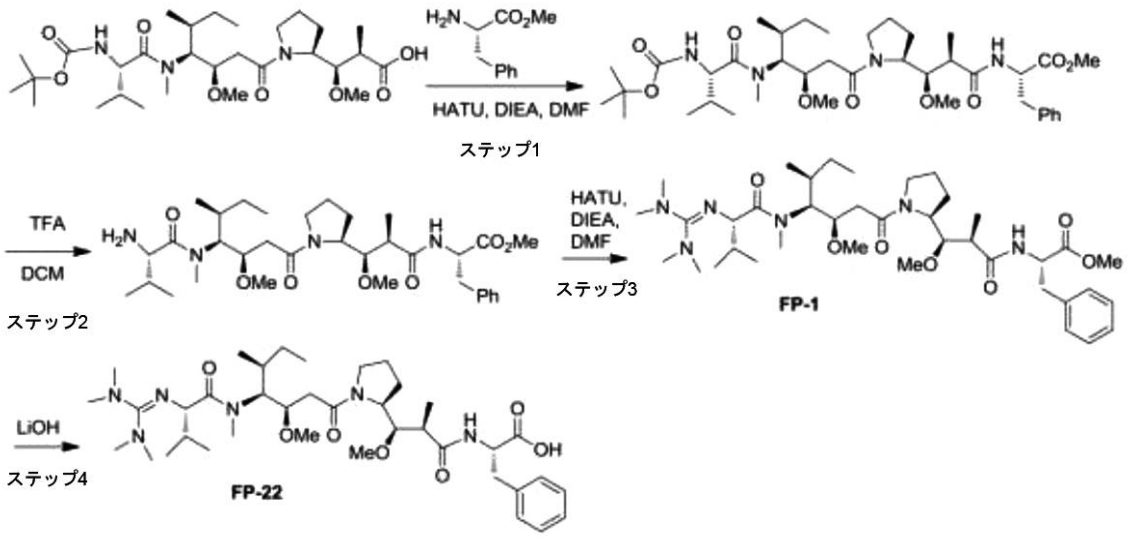
ステップ２：３，３－ジメチルブタン－１，２，４－トリオール（５７０ｍｇ、４ｍｍｏｌ）および１－（ジメトキシメチル）－４－メトキシベンゼン（１．１６ｇ、６ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（５０ｍＬ）に溶解し、（７，７－ジメチル－２－オキソビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）メタンスルホン酸（９９ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、トリエチルアミン（０．２９ｍＬ、２ｍｍｏｌ）を加えた。濃縮した後、残留物をＩＳＣＯ（ｎ－ヘキサン中０％～３０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、２－（４－メトキシフェニル）－５，５－ジメチル－１，３－ジオキサン－４－イル）メタノールを得た。1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.44 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 5.47 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59～3.70 (m, 5H), 1.14 (s, 3H), 0.84 (s, 3H).

【０３３８】

ステップ３：ＤＭＳＯ（０．２７ｍＬ、４ｍｍｏｌ）を無水CH_2Cl_2（２０ｍＬ）に溶解し、塩化オキサリル（０．２５ｍＬ、３ｍｍｏｌ）を－７８℃で加えた。反応混合物を－７８℃で１５分間撹拌し、無水CH_2Cl_2（１ｍＬ）中の２－（４－メトキシフェニル）－５，５－ジメチル－１，３－ジオキサン－４－イル）メタノール（４８５ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、トリエチルアミン（１．３４ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に加温し、１時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）とCH_2Cl_2（１００ｍＬ）に分配し、有機層を、飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をＩＳＣＯ（ｎ－ヘキサン中２０％～５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、２－（４－メトキシフェニル）－５，５－ジメチル－１，３－ジオキサン－４－カルバルデヒドを得た。ＭＳ（ｍ＋１）＝２５１．２、保持時間：１．１０５分間。

【０３３９】
ステップ４：２－（４－メトキシフェニル）－５，５－ジメチル－１，３－ジオキサン－４－カルバルデヒド（２８９ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を、アセトン／CH_2Cl_2（３：１、２０ｍＬ）に溶解し、新たに調製した水（５ｍＬ）中の$NaH_2PO_4.H_2O$（１５９３ｍｇ、１２ｍｍｏｌ）および$NaCl_2O$（５２８ｍｇ、６ｍｍｏｌ）の溶液を室温で加えた。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、濃縮した。残留物をＩＳＣＯ（Ｃ１８）により精製して、２－（４－メトキシフェニル）－５，５－ジメチル－１，３－ジオキサン－４－カルボン酸を得た。ＭＳ（ｍ＋１）＝２６７．２、保持時間：０．９５７分間。
【０３４０】
ステップ５：２－（４－メトキシフェニル）－５，５－ジメチル－１，３－ジオキサン－４－カルボン酸（４０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解し、ＨＡＴＵ（３９ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０５ｍＬ、０．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１０分間撹拌し、２－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）エタンアミン（４０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、分取ＨＰＬＣにより精製して、２－（４－メトキシフェニル）－５，５－ジメチル－Ｎ－（２－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）エチル）－１，３－ジオキサン－４－カルボキサミドを得た。ＭＳ（ｍ＋１）＝３８０．２、保持時間：１．１０２分間、1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.44 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.33 (bs, 1H), 6.90 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 5.46 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.82～3.88 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.68 (dd, 2H, J = 7.6および16.0 Hz),3.38 (m, 2H), 1.86 (m, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.11(s, 3H), 1.09 (s, 3H).
【０３４１】
ステップ５：２－（４－メトキシフェニル）－５，５－ジメチル－Ｎ－（２－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）エチル）－１，３－ジオキサン－４－カルボキサミド（１０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ中の３Ｍ　ＨＣｌ（１ｍＬ）に溶解し、水（０．１ｍＬ）を加えた。反応混合物を真空中で濃縮し、ＩＳＣＯ（Ｃ１８）により精製して、２，４－ジヒドロキシ－３，３－ジメチル－Ｎ－（３－オキソブチル）ブタンアミド（ｉ－１５）を得た。ＭＳ（ｍ＋１）＝２１８．２、保持時間：＝０．４００分間、1H-NMR (MeOD-d_4, 400 MHz) δ 3.84 (s, 1H), 3.31～3.44 (m, 4H), 2.70 (t, 2H, J = 4.0 Hz),2.12 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).
【０３４２】
非連結ペプチドの合成手順
【実施例１】
【０３４３】
（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－フェニルプロパノエート（ＦＰ－１）および（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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（ＦＰ－２２）の合成
【０３４４】

【化１４１】



【０３４５】

ステップ１：ＤＭＦ（２０．０ｍＬ）中のＢｏｃ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＯＨ（１．００ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、ＤＩＥＡ（０．６７７ｇ、５．２５ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（０．７３１ｇ、１．９３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を５分間撹拌し、ＤＭＦ（５．０ｍＬ）中のＬ－フェニルアラニンメチルエステルのＨＣＬ塩（０．３７７ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．２２６ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で加えた。反応物を室温に加温し、更に３０分間撹拌し、反応混合物を濃縮した。残留物を、水中のアセトニトリルの２０～９０％の勾配を用いるＣ１８カラムを使用するＩＳＣＯにより精製して、ＢｏｃＶａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＰｈｅＯＭｅを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７３３．４（Ｍ＋１）。保持時間１．４７分間。

【０３４６】

ステップ２：ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｎ、１６ｍＬ）を、メタノール（２０ｍＬ）中のステップ１で得たＢｏｃＶａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＰｈｅＯＭｅ（０．６８３ｇ、０．９３２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を室温で７時間撹拌し、濃縮した。残留物をジオキサンに溶解し、凍結乾燥して、Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＰｈｅＯＭｅのＨＣｌ塩を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６３３．４（Ｍ＋１）。保持時間０．９６分間。

【０３４７】

ステップ３：Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＰｈｅＯＭｅ（４．２ｍｇ、０．００６７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＦ（１ｍＬ）およびＤＩＥＡ（４．３ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）、続いてＨＡＴＵ（２．６ｍｇ、０．００６７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。粗物質を、２０～５０％の勾配を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－フェニルプロパノエート（ＦＰ－１）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７３１．４（Ｍ＋１）。保持時間１．１２２分間。

【０３４８】

ステップ４：ＭｅＯＨ－H_2O（２：１、３ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－フェニルプロパノエートのＴＦＡ塩（ＦＰ－１）（１０．２ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（２０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１８時間撹拌し、粗材料を、２０～４５％の勾配を用いる分取ＨＰＬＣにより精

製して、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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（ＦＰ－２２）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７１７．５（Ｍ＋１）。保持時間１．００８分間。

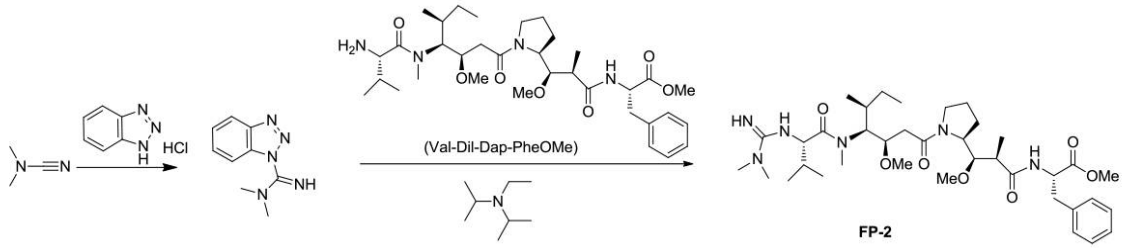
【実施例２】

【０３４９】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（３，３－ジメチルグアニジノ）－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－フェニルプロパノエート（ＦＰ－２）の合成

【０３５０】

【化１４２】



【０３５１】

２５ｍｌの丸底フラスコに、ベンゾトリアゾール（１．１９ｇ、９．９９ｍｍｏｌ）、および２－プロパノール中の６Ｎ　ＨＣｌ（３ｍＬ）を加えた。均質な溶液が５分以内に得られたが、後で白色の固体が沈殿した。次に溶媒を蒸発により除去して、ベンゾトリアゾールのＨＣｌ塩（１．５５ｇ、９．９６ｍｍｏｌ）を得た。このベンゾトリアゾールのＨＣｌ塩に、Ｎ，Ｎ－ジメチルシアナミド（０．８４ｇ、１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を８０℃で３０分間加熱した。反応物は最初に明澄になり、次に固体が形成され始めた。結晶を集めて、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－カルボキシイミドアミドを得た。アセトニトリル（１ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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－フェニルプロパノエート（Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＰｈｅＯＭｅ）（５．０ｍｇ、０．００６７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（０．０２３ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－カルボキシイミドアミド（０．０１５ｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を３０秒間超音波処理し、密封し、６０℃で２０時間加熱した。ＬＣＭＳは、変換が約５０％であることを示した。粗物質を、２０～７０％の勾配を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（３，３－ジメチルグアニジノ）－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－フェニルプロパノエート（ＦＰ－２）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７０３．４（Ｍ＋１）。保持時間１．２５６分間。

【実施例３】

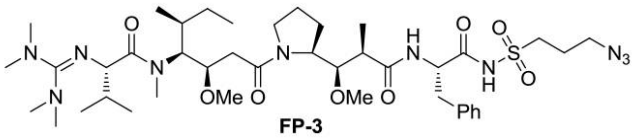
【０３５２】

（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アジドプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキキ

シ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＦＰ－３）の合成

【０３５３】

【化１４３】



【０３５４】

ステップ１：水（２５ｍｌ）中のアジ化ナトリウム（３．５ｇ、５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アセトン（２５ｍｌ）中の１，３－プロパンスルトン（６．１ｇ、５０ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を室温で２４時間撹拌し、濃縮した。得られた固体をジエチルエーテル（１００ｍｌ）に懸濁し、還流状態で１時間撹拌した。懸濁液を室温に冷却した。固体を濾過により収集し、アセトンおよびジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥して、３－アジド－１－プロパンスルホン酸を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１８８．１（Ｍ＋２３）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H).

【０３５５】

ステップ２：３－アジド－１－プロパンスルホン酸（２．０７ｇ、１３ｍｍｏｌ）をトルエンに懸濁した。PCl_5（２．６１ｇ、１３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を３時間加熱還流した。反応物を室温に冷却した。不溶性物質を濾過により除去し、ＤＣＭで洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、３－アジドプロパン－１－スルホニルクロリドを黄褐色の油状物として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。

【０３５６】

ステップ３：NH_4OH（２８％、５ｍＬ）を０℃に冷却した。３－アジドプロパン－１－スルホニルクロリド（１．７５ｇ、９．５３ｍｍｏｌ）を加えた。１０分後、反応物を室温に加温し、次に室温で３時間撹拌した。２つの相は均質になった。反応混合物をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、ロータリーエバポレーター、続いて高真空で１８時間濃縮して、３－アジドプロパン－１－スルホンアミドを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１８７．１（Ｍ＋２３）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.83 (s, 2H), 3.51 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H).

【０３５７】

ステップ４：（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－フェニルプロパン酸（１００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４ｍＬ）に溶解した。ＤＩＥＡ（０．３９５ｍＬ、２．２６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３５８ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）を加えた。１５分後、３－アジドプロパン－１－スルホンアミド（１８６ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を、１０～９０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－アジドプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　３１２．１（Ｍ＋１－Ｂｏｃ）。保持時間１．１５分間。このようにして得た生成物（７２．４ｍｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）をメタノールＨＣｌ（３Ｍ、５ｍＬ）に溶解した。溶媒を蒸発により除去した。残留物をアセトニトリルおよびH_2Oから凍結乾燥して、（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（３－アジドプロピル）スルホニル）－３－フェニルプロパンアミドをピンク色がかった黄色を帯びた固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　３１２．１（Ｍ＋１）^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.42-7.31 (m, 5H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 4H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 2H).

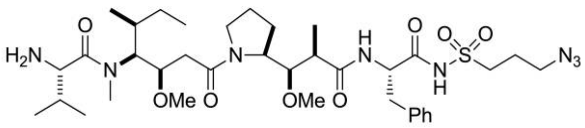
【０３５８】

ステップ５：ＤＭＦ（４ｍＬ）中のＢｏｃ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＯＨ（１９５ｍ

ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（１３２ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１０８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を加えた。これを室温で１５分間撹拌した。（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（３－アジドプロピル）スルホニル）－３－フェニルプロパンアミド（５９．２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。粗材料を分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（９５ｍｇ、収率６５％、ＭＳ　ｍ／ｚ　８６５．４（Ｍ＋１）、保持時間１．４３分間）を得た。生成物を、ＭｅＯＨ中の３ＭＨＣｌ（３ｍＬ）に溶解した。溶媒を蒸発により除去した。残留物をアセトニトリル－水から凍結乾燥して、（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アジドプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－アミノ－３－メチル－１－オキソブタン

【０３５９】

【化１４４】



をＨＣｌ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７６５．４（Ｍ＋１）、保持時間１．０４分間。

【０３６０】

ステップ６：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アジドプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－アミノ－３－メチル－１－オキソブタンのＨＣｌ塩（２０ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（０．０２４ｍＬ、０．１４ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２１．６ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。粗物質を、１０～９０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アジドプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＦＰ－３）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　８６３．５（Ｍ＋１）。保持時間１．１６９分間。

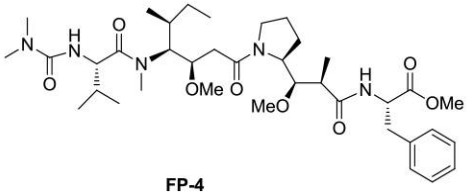
【実施例４】

【０３６１】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（３，３－ジメチルウレイド）－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（ＦＰ－４）の合成

【０３６２】

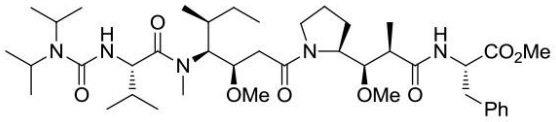
【化１４５】



FP-4

【０３６３】
Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＰｈｅＯＭｅ（４．２ｍｇ、０．００６７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ－ＤＭＦ（１：１、１．６ｍｌ）に溶解し、４－ニトロフェニルクロロホルメート（２０ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）、続いてＤＩＥＡ（２０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、H_2O中のアセトニトリルの３０％～７０％の勾配を用いるＣ１８カラムを使用するＩＳＣＯにより精製して、（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）アミノ）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を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７９８．５（Ｍ＋１）。保持時間１．４８１分間。このようにして得たニトロフェニルカルバメートをＴＨＦ－ＤＭＦ（１：１、１．６ｍＬ）に溶解し、ジメチルアミンのＨＣｌ塩（０．０１０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、続いてＤＩＥＡ（０．０２７ｍＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で７２時間撹拌し、次に濃縮した。粗物質を、０～５５％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（３，３－ジメチルウレイド）－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（ＦＰ－４）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７０４．４（Ｍ＋１）。保持時間１．２５１分間。

【実施例５】
【０３６４】
（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（３，３－ジイソプロピルウレイド）－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（ＦＰ－５）の合成
【０３６５】
【化１４６】

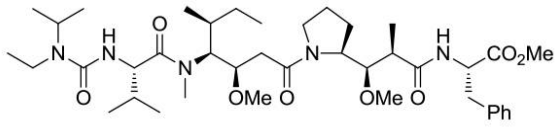


FP-5

【０３６６】
（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（３，３－ジイソプロピルウレイド）－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（ＦＰ－５）は、ジイソプロピルアミン（１０ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）をジメチルアミンの代わりに使用することを除いて、化合物ＦＰ－４について記載されたものと同じ方法を使用して合成した。ＭＳ　ｍ／ｚ　７６０．５（Ｍ＋１）。保持時間１．４８１分間。

【実施例６】
【０３６７】
（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（３－エチル－３－イソプロピルウレイド）－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（ＦＰ－６）の合成
【０３６８】

【化１４７】



FP-6

【０３６９】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（３－エチル－３－イソプロピルウレイド）－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（ＦＰ－６）は、エチルイソプロピルアミン（１０ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）をジメチルアミンの代わりに使用することを除いて、化合物ＦＰ－４について記載されたものと同じ方法を使用して合成した。ＭＳ　ｍ／ｚ　７４６．５（Ｍ＋１）。保持時間１．４１２分間。

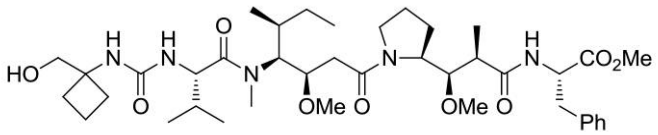
【実施例７】

【０３７０】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（３－（１－（ヒドロキシメチル）シクロブチル）ウレイド）－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（ＦＰ－７）

【０３７１】

【化１４８】



FP-7

【０３７２】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（３－（１－（ヒドロキシメチル）シクロブチル）ウレイド）－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（ＦＰ－７）は、（１－アミノシクロブチル）メタノール（１０ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）をジメチルアミンの代わりに使用することを除いて、化合物ＦＰ－４について記載されたものと同じ方法を使用して合成した。ＭＳ　ｍ／ｚ　７６０．５（Ｍ＋１）。保持時間１．２２４分間。

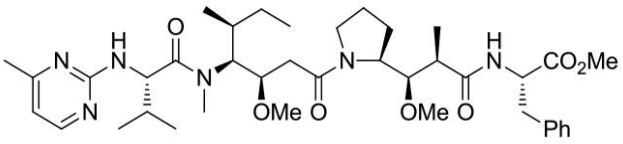
【実施例８】

【０３７３】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（４－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）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（ＦＰ－８）の合成

【０３７４】

【化１４９】



FP-8

【０３７５】

４オンスのバイアル中の２－プロパノール（２ｍｌ）中のＶａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＰｈｅＯＭｅのＴＦＡ塩（５．０ｍｇ、０．００６７ｍｍｏｌ）の溶液に、２－クロロ－４－メチルピリミジン（２．６ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（４．３ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルを密封し、１００℃で４日間加熱した。粗物質を、２０～５０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（４－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）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（ＦＰ－８）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７２５．４（Ｍ＋１）。保持時間１．１７７分間。

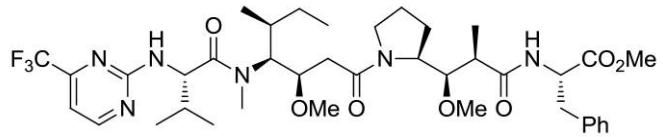
【実施例９】

【０３７６】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（４－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）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（ＦＰ－９）の合成

【０３７７】

【化１５０】



FP-9

【０３７８】

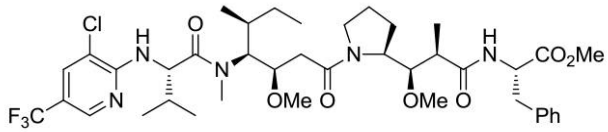
（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（４－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（ＦＰ－９）は、２－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリミジン（３．７ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）を２－クロロ－４－メチルピリミジンの代わりに使用することを除いて、化合物ＦＰ－８について記載されたものと同じ方法を使用して合成した。反応物を９０℃で１８時間加熱した。ＭＳ　ｍ／ｚ　７７９．３（Ｍ＋１）。保持時間１．４８１分間。

【実施例１０】

【０３７９】

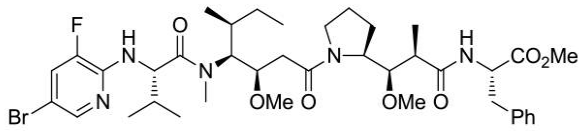
（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（ＦＰ－１０）の合成

【０３８０】
【化１５１】



FP-10

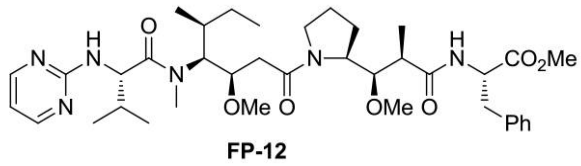
【０３８１】
（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（ＦＰ－１０）は、３－クロロ－２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン（１．３ｍｇ、０．００６７ｍｍｏｌ）を２－クロロ－４－メチルピリミジンの代わりに使用することを除いて、化合物ＦＰ－８について記載されたものと同じ方法を使用して合成した。反応物を９０℃で１８時間加熱した。ＭＳ　ｍ／ｚ　８１２．３（Ｍ＋１）。保持時間１．６３８分間。
【実施例１１】
【０３８２】
（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）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－フェニルプロパノエート（ＦＰ－１１）の合成
【０３８３】
【化１５２】



FP-11

【０３８４】
（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）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－フェニルプロパノエート（ＦＰ－１１）は、５－ブロモ－２，３－ジフルオロピリジン（１．３ｍｇ、０．００６７ｍｍｏｌ）を２－クロロ－４－メチルピリミジンの代わりに使用することを除いて、化合物ＦＰ－８について記載されたものと同じ方法を使用して合成した。反応物を１００℃で９６時間加熱した。ＭＳ　ｍ／ｚ　８０６．３（Ｍ＋１）。保持時間１．５９２分間。
【実施例１２】
【０３８５】
（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（ピリミジン－２－イルアミノ）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（ＦＰ－１２）の合成
【０３８６】

【化１５３】



FP-12

【０３８７】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（ピリミジン－２－イルアミノ）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（ＦＰ－１２）。この化合物は、２－クロロピリミジン（７．７ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）を２－クロロ－４－メチルピリミジンの代わりに使用することにより、化合物ＦＰ－８について記載されたものと同じ方法を使用して合成した。反応物を１２０℃で４８時間加熱した。ＭＳ　ｍ／ｚ　７１１．４（Ｍ＋１）。保持時間１．２２１分間。

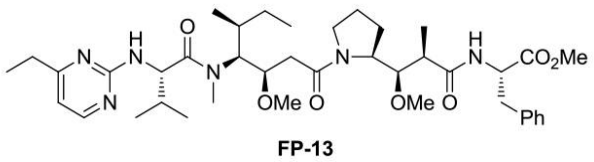
【実施例１３】

【０３８８】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（４－エチルピリミジン－２－イル）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－フェニルプロパノエート（ＦＰ－１３）の合成

【０３８９】

【化１５４】



FP-13

【０３９０】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（４－エチルピリミジン－２－イル）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－フェニルプロパノエート（ＦＰ－１３）は、２－クロロ－４－エチルピリミジン（９．６ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）を２－クロロ－４－メチルピリミジンの代わりに使用することにより、化合物ＦＰ－８について記載されたものと同じ方法を使用して合成した。反応物を１２０℃で４８時間加熱した。ＭＳ　ｍ／ｚ　７３９．４（Ｍ＋１）。保持時間１．２２１分間。

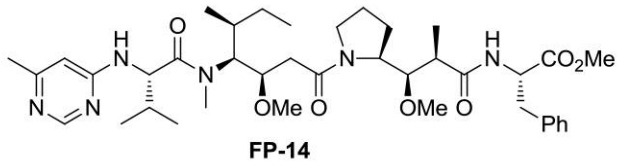
【実施例１４】

【０３９１】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）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（ＦＰ－１４）の合成

【０３９２】

【化１５５】



FP-14

【０３９３】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（６－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）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（ＦＰ－１４）は、４－クロロ－６－メチルピリミジン（８．６ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）を２－クロロ－４－メチルピリミジンの代わりに使用することを除いて、化合物ＦＰ－８について記載されたものと同じ方法を使用して合成した。反応物を１６０℃で６時間加熱した。ＭＳ　ｍ／ｚ　７２５．４（Ｍ＋１）。保持時間１．０６８分間。

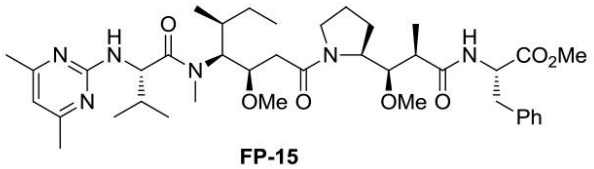
【実施例１５】

【０３９４】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（４，６－ジメチルピリミジン－２－イル）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－フェニルプロパノエート（ＦＰ－１５）の合成

【０３９５】

【化１５６】



FP-15

【０３９６】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（４，６－ジメチルピリミジン－２－イル）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－フェニルプロパノエート（ＦＰ－１５）は、２－クロロ－４，６－ジメチルピリミジン（９．６ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）を２－クロロ－４－メチルピリミジンの代わりに使用することを除いて、化合物ＦＰ－８について記載されたものと同じ方法を使用して合成した。反応物を１２０℃で４８時間加熱した。ＭＳ　ｍ／ｚ　７３９．３（Ｍ＋１）。保持時間１．１６４分間。

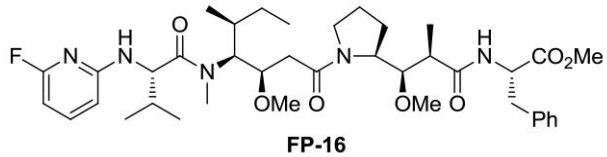
【実施例１６】

【０３９７】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（６－フルオロピリジン－２－イル）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－フェニルプロパノエート（ＦＰ－１６）の合成

【０３９８】

【化１５７】



FP-16

【０３９９】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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－フェニルプロパノエートのＴＦＡ塩（５．０ｍｇ、０．００６７ｍｍｏｌ）、２，６－ジフルオロピリジン（７．７ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１０ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（８．７ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）およびＤＭＳＯ（１ｍＬ）を合わせ、密封バイアル中において１６０℃で２４時間加熱した。粗物質を、２０～５０％の勾配を使用する逆相ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（６－フルオロピリジン－２－イル）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－フェニルプロパノエート（ＦＰ－１６）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７２８．４（Ｍ＋１）。保持時間１．４５７分間。

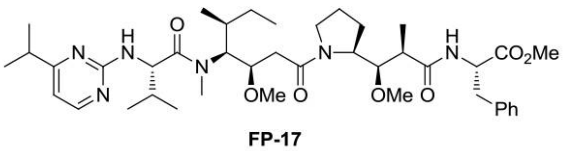
【実施例１７】

【０４００】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（４－イソプロピルピリミジン－２－イル）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－フェニルプロパノエート（ＦＰ－１７）の合成

【０４０１】

【化１５８】



FP-17

【０４０２】

Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（４－イソプロピルピリミジン－２－イル）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－フェニルプロパノエート（ＦＰ－１７）は、２－クロロ－４－イソプロピルピリミジン（１０．５ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）を２－クロロ－４－メチルピリミジンの代わりに使用することを除いて、化合物ＦＰ－８について記載されたものと同じ方法を使用して合成した。反応物を１５５℃で１０時間加熱した。ＭＳ　ｍ／ｚ　７５３．４（Ｍ＋１）。保持時間１．２６６分間。

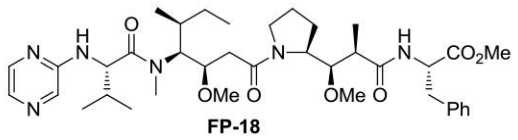
【実施例１８】

【０４０３】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（ピラジン－２－イルアミノ）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（ＦＰ－１８）の合成

【０４０４】

【化１５９】



【０４０５】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（ピラジン－２－イルアミノ）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（ＦＰ－１８）は、２－クロロピラジン（７．７ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）を２，６－ジフルオロピリジンの代わりに使用することを除いて、化合物ＦＰ－１６について記載されたものと同じ方法を使用して合成した。反応物を１３０℃で１０時間加熱した。ＭＳ　ｍ／ｚ　７１１．４（Ｍ＋１）。保持時間１．２９５分間。

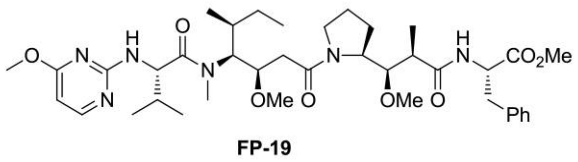
【実施例１９】

【０４０６】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－メトキシ－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－４－（（Ｓ）－２－（（４－メトキシピリミジン－２－イル）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（ＦＰ－１９）の合成

【０４０７】

【化１６０】



【０４０８】

（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－メトキシ－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－４－（（Ｓ）－２－（（４－メトキシピリミジン－２－イル）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（ＦＰ－１９）は、２－クロロ－４－メトキシピリミジン（２０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を２－クロロ－４－メチルピリミジンの代わりに使用することを除いて、化合物ＦＰ－８について記載されたものと同じ方法を使用して合成した。反応物を１５５℃で４時間加熱した。ＭＳ　ｍ／ｚ　７４１．５（Ｍ＋１）。保持時間１．１３５分間。

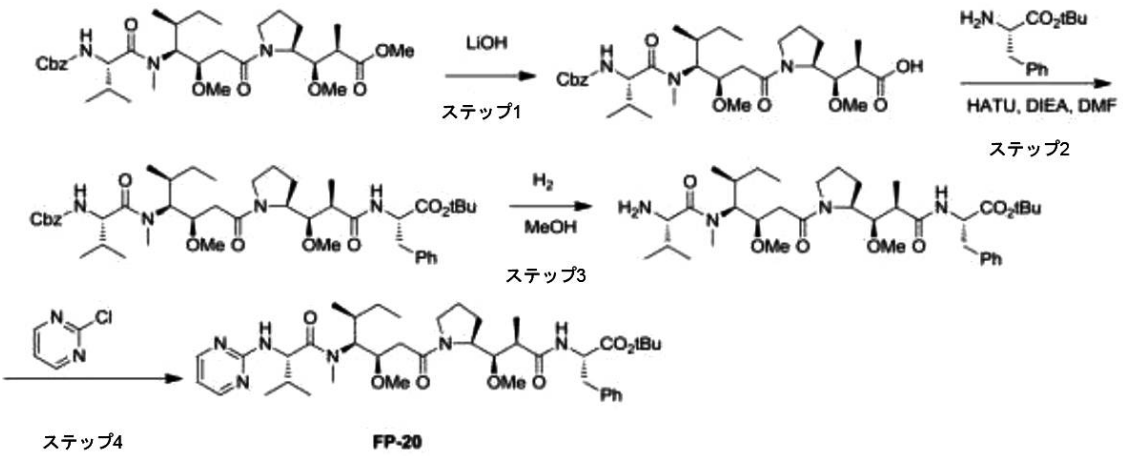
【実施例２０】

【０４０９】

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（ピリミジン－２－イルアミノ）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（ＦＰ－２０）の合成

【０４１０】

【化１６１】



【０４１１】

ステップ１：ＬｉＯＨ（２４０ｍｇ、１０．０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ－Ｈ$_2$Ｏ（５：１、１２ｍｌ）中のＣｂｚ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＯＭｅ（５１６ｍｇ、０．８３３ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を４０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、１０ｍＬの水に溶解し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で酸性化した。混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、Ｃｂｚ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＯＨを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６０６．３（Ｍ＋１）。保持時間１．４２３分間。

【０４１２】

ステップ２：ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中のＣｂｚ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＯＨ（３０ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）に、室温で、ＤＩＥＡ（１９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１８．８ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を５分間撹拌し、Ｌ－フェニルアラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル（１１ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を、３０～９０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｃｂｚ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＰｈｅＯｔＢｕを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　８０９．１（Ｍ＋１）。保持時間１．５９５分間。

【０４１３】

ステップ３：メタノール（２ｍＬ）中のステップ２で得たＢｏｃＶａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＰｈｅＯｔＢｕ（１０．２ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）に、１０％Ｐｄ担持炭（１０ｍｇ）を加えた。反応物をＨ$_2$下において室温で１時間撹拌した。触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮して、Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＰｈｅＯｔＢｕを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６７５．１（Ｍ＋１）。保持時間１．２４７分間。

【０４１４】

ステップ４：マイクロ波反応管に、Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＰｈｅＯｔＢｕ（４．５ｍｇ、０．００６７ｍｍｏｌ）、２－クロロピリミジン（８．７ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．００８８ｍｌ、０．０５０ｍｍｏｌ）およびｓｅｃ－ＢｕＯＨ（２．０ｍｌ）を加えた。管を密封し、１３０℃で１８時間加熱した。反応混合物を濃縮し、３０～６０％を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（ピリミジン－２－イルアミノ）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（ＦＰ－２０）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７５３．４（Ｍ＋１）。保持時間１．４１０分間。

【実施例２１】

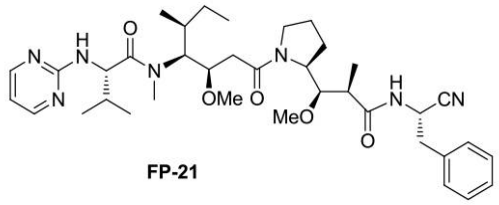
【０４１５】

（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（

（Ｓ）－１－シアノ－２－フェニルエチル）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－（ピリミジン－２－イルアミノ）ブタンアミド（ＦＰ－２１）の合成

【０４１６】

【化１６２】



【０４１７】

ステップ１：ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中のＣｂｚ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＯＨ（３０ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（６．４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１８．８ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた溶液を５分間撹拌し、（Ｓ）－２－アミノ－３－フェニルプロパンニトリル（１３ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を室温で１８時間撹拌し、３０～７５％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、ベンジル（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－シアノ－２－フェニルエチル）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）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７３４．１（Ｍ＋１）。保持時間１．４６９分間。

【０４１８】

ステップ２：メタノール（２ｍＬ）中のステップ１で得た生成物（２８．２ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）に、１０％Ｐｄ担持炭（１０ｍｇ）を加えた。反応物をH_2下において室温で１時間撹拌した。触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮して、（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－シアノ－２－フェニルエチル）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－ジメチルブタンアミドを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６００．１（Ｍ＋１）。保持時間１．１１９分間。

【０４１９】

ステップ３：マイクロ波反応管に、ステップ２で得た（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－シアノ－２－フェニルエチル）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－ジメチルブタンアミド（４．５ｍｇ、０．００７５ｍｍｏｌ）、２－クロロピリミジン（８．７ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．００２２ｍｌ、０．０１３ｍｍｏｌ）およびｓｅｃ－ＢｕＯＨ（２．０ｍＬ）を加えた。反応管を密封し、１３０℃で１８時間加熱した。反応混合物を濃縮し、２０～６０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－シアノ－２－フェニルエチル）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－（ピリミジン－２－イルアミノ）ブタンアミド（ＦＰ－２１）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６７８．４（Ｍ＋１）。保持時間１．２７２分間。

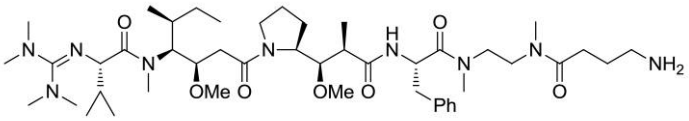
【実施例２２】

【０４２０】

（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－１６－アミノ－７－ベンジル－４，９，１２－トリメチル－５，８，１３－トリオキソ－２－オキサ－６，９，１２－トリアザヘキサデカン－３－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＦＰ－２３）の合成

【０４２１】

【化１６３】



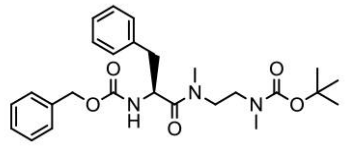
FP-23

【０４２２】

ステップ１：ＤＭＦ（４ｍｌ）中のＣｂｚ－Ｐｈｅ－ＯＨ（１１４ｍｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（２７８μｌ、１．５９ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１３３ｍｇ、０．３５１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１５分間撹拌し、次にｔ－ブチルメチル（２－（メチルアミノ）エチル）カルバメート（６０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。分取ＨＰＬＣ精製（２０～７０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）によって、（（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ－メチル－３－フェニルプロパンアミド）エチル）（メチル）カルバメート）を得た。

【０４２３】

【化１６４】



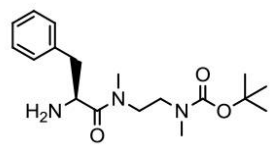
ＭＳ　ｍ／ｚ　４７０．２（Ｍ＋１）。保持時間１．３１３分間。

【０４２４】

ステップ２：ＭｅＯＨ（５ｍｌ）中の（Ｓ）－ｔ－ブチル（２－（２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ－メチル－３－フェニルプロパンアミド）エチル）（メチル）カルバメート（１０４．５ｍｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）に、Ｐｄ／Ｃ（４７．４ｍｇ、１０％湿潤）を加えた。反応容器にH_2を充填した。反応物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、（（Ｓ）－ｔ－ブチル（２－（２－アミノ－Ｎ－メチル－３－フェニルプロパンアミド）エチル）（メチル）カルバメート）

【０４２５】

【化１６５】



を無色の油状物として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　３３６．２（Ｍ＋１）。保持時間０．８５１分間。

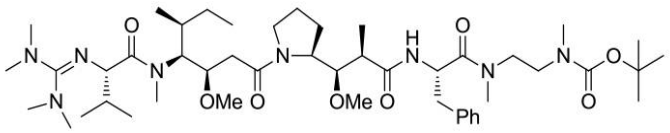
【０４２６】

ステップ３：ＤＩＥＡ（６５μｌ）およびＨＡＴＵ（３１．２ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍｌ）中の（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－メチルプロパン酸（ｉ－１１）（６１．２ｍｇ、８９μｍｏｌ）に加えた。１５分間撹拌した後、ＤＭＦ（１．５ｍｌ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－アミノ－Ｎ－メチル－３－フェニルプロパンアミド）エチル）（メチル）カルバメート（２５ｍｇ、７５μｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。分取ＨＰＬＣ精製（３０～５０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）によって、ｔ－ブチル（２－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－Ｎ－メチル－３－フェニルプロパンアミド）エチル）（メチル）カルバメートを得た。

【０４２７】

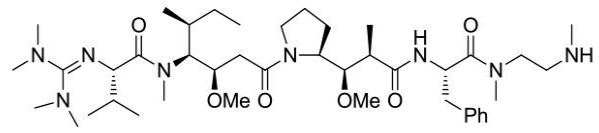
【化１６６】



ＭＳ　ｍ／ｚ　８８７．６（Ｍ＋１）。保持時間１．１６７分間。ＤＣＭ（２ｍｌ）中の生成物（３７．８ｍｇ、３８μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（０．４ｍｌ）により０℃で３０分間、次に室温で２時間処理した。溶媒を蒸発により除去することによって、（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（７Ｓ，１０Ｒ，１１Ｒ）－７－ベンジル－５，１０－ジメチル－６，９－ジオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド

【０４２８】

【化１６７】



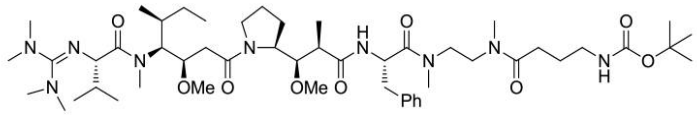
をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７８７．６（Ｍ＋１）。保持時間０．８９１分間。

【０４２９】

ステップ４：ＤＭＦ（２ｍｌ）中の４－（（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸（７．９ｍｇ、３９μｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（２５．２ｍｇ、１９５μｍｏｌ）、次にＨＡＴＵ（１４．８ｍｇ、３９μｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で５分間撹拌し、次にＤＭＦ（１ｍｌ）中の（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（７Ｓ，１０Ｒ，１１Ｒ）－７－ベンジル－５，１０－ジメチル－６，９－ジオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミドのＴＦＡ塩（３９．６ｍｇ、３９μｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次に濃縮し、分取ＨＰＬＣ（２０～６０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－７－ベンジル－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－４，９，１２－トリメチル－５，８，１３－トリオキソ－２－オキサ－６，９，１２－トリアザヘキサデカン－１６－イル）カルバメート

【０４３０】

【化１６８】



をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９７２．７（Ｍ＋１）。保持時間１．１０６分間。ＤＣＭ（３ｍｌ）中のこの生成物（４２．４ｍｇ、３９μｍｏｌ）をＴＦＡ（１ｍｌ）により室温で４時間処理し、次に濃縮した。粗物質を分取ＨＰＬＣ（１０～４０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製して、（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－１６－アミノ－７－ベンジル－４，９，１２－トリメチル－５，８，１３－トリオキソ－２－オキサ－６，９，１２－トリアザヘキサデカン－３－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＦＰ－２３）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　８７２．７（Ｍ＋１）。保持時間０．８７４分間。

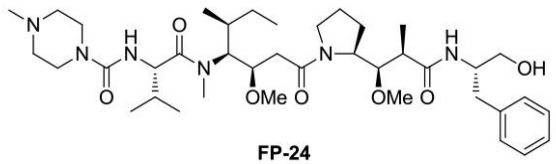
【実施例２３】

【０４３１】

Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－４－メチルピペラジン－１－カルボキサミド（ＦＰ－２４）の合成

【０４３２】

【化１６９】



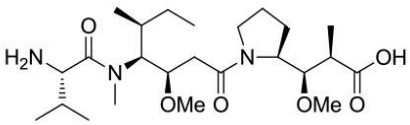
FP-24

【０４３３】

ステップ１：４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（２０ｍｇ、１０μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２５ｍｇ、１９０μｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１ｍｌ）およびＴＨＦ（１ｍｌ）中の１－メチルピペラジン（１０ｍｇ、１０μｍｏｌ）に加えた。得られた混合物を１０分間撹拌し、次にＶａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＯＨ

【０４３４】

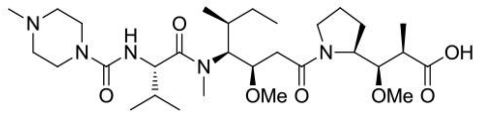
【化１７０】



（３０ｍｇ、６４μｍｏｌ）を加えた。反応混合物を４０℃で１６時間撹拌し、次に濃縮し、分取ＨＰＬＣ（１０～３０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製して、（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（４－メチルピペラジン－１－カルボキサミド）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－メチルプロパン酸

【０４３５】

【化１７１】



をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　５９８．４（Ｍ＋１）。保持時間０．８７４分間。

【０４３６】

ステップ２：ＤＩＥＡ（８ｍｇ、６μｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３．９ｍｇ、１０μｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１ｍｌ）中のステップ１で得た生成物（７．４ｍｇ、１０μｍｏｌ）に加え、室温で５分間撹拌した。次に（Ｓ）－２－アミノ－３－フェニルプロパン－１－オール（１．６ｍｇ、１０μｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌し、次に分取ＨＰＬＣ（１０～４０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製して、化合物（ＦＰ－２４）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７３１．５（Ｍ＋１）。保持時間０．９２５分間。

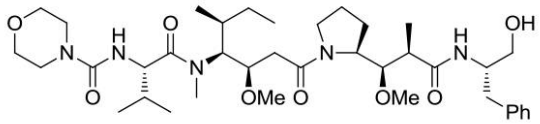
【実施例２４】

【０４３７】

Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）モルホリン－４－カルボキサミド（ＦＰ－２５）の合成

【０４３８】

【化１７２】



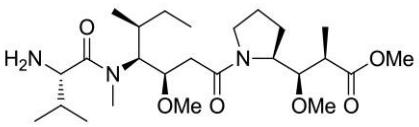
FP-25

【０４３９】

ステップ１：４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（８．３ｍｇ、４１μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１６ｍｇ、１２０μｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１ｍｌ）およびＴＨＦ（１ｍｌ）中のＶａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＯＭｅ

【０４４０】

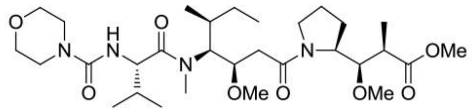
【化１７３】



（２０ｍｇ、４１μｍｏｌ）に加え、１０分間撹拌した。次にモルホリン（３．６ｍｇ、４１μｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌し、次に濃縮し、分取ＨＰＬＣ（２５～６０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製して、（２Ｒ，３Ｒ）－メチル３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（モルホリン－４－カルボキサミド）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－メチルプロパノエートを得た。

【０４４１】

【化１７４】



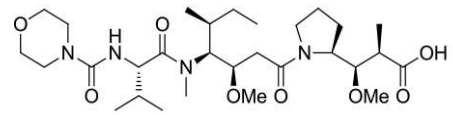
ＭＳ　ｍ／ｚ　５９９．４（Ｍ＋１）。保持時間１．１６４分間。

【０４４２】

ステップ２：ステップ１で得た尿素（２４ｍｇ、４１μｍｏｌ）をＭｅＯＨ－Ｈ$_2$Ｏ（２：１、３ｍｌ）に溶解し、ＬｉＯＨ（２０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）により室温で２日間処理した。次に反応混合物を濃縮し、ＨＯＡｃ（４０μｌ）を加えた。粗物質を分取ＨＰＬＣ（２０～４５％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有Ｈ$_2$Ｏ）により精製して、（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（モルホリン－４－カルボキサミド）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－メチルプロパン酸を得た。

【０４４３】

【化１７５】



ＭＳ　ｍ／ｚ　５８５．４（Ｍ＋１）。保持時間１．０３６分間。

【０４４４】

ステップ３：ＤＩＥＡ（２．８ｍｇ、２１μｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３．２ｍｇ、８４μｍｏｌ）を、ステップ２で得た酸（５．０ｍｇ、８．４μｍｏｌ）に加え、次に室温で５分間撹拌した。次にＳ）－２－アミノ－３－フェニルプロパン－１－オール（１．３ｍｇ、８．４μｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。次に粗物質を分取ＨＰＬＣ（１０～７０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有Ｈ$_2$Ｏ）により精製して、化合物（ＦＰ－２５）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７１８．５（Ｍ＋１）。保持時間１．０９７分間。

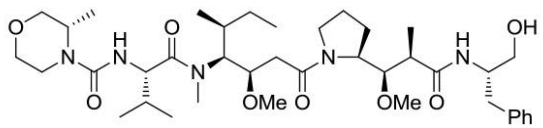
【実施例２５】

【０４４５】

（Ｓ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－３－メチルモルホリン－４－カルボキサミド（ＦＰ－２６）の合成

【０４４６】

【化１７６】



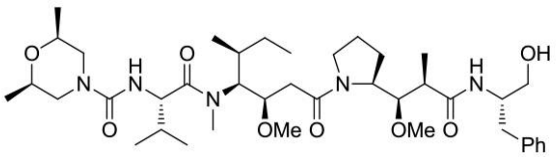
FP-26

【０４４７】

化合物（ＦＰ－２６）（ＭＳ　ｍ／ｚ　７３２．５（Ｍ＋１）、保持時間１．１３６分間）は、ステップ１においてモルホリンではなく（Ｓ）－３－メチルモルホリンを使用したことを除いて、実施例２４に記載された方法を使用して調製した。

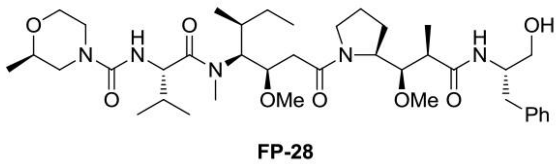
【実施例２６】

【０４４８】
（２Ｓ，６Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－２，６－ジメチルモルホリン－４－カルボキサミド（ＦＰ－２７）の合成
【０４４９】
【化１７７】



FP-27

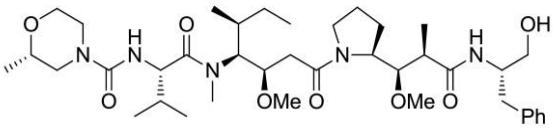
【０４５０】
化合物（ＦＰ－２７）（ＭＳ　ｍ／ｚ　７４６．５（Ｍ＋１）、保持時間１．１９３分間）は、ステップ１においてモルホリンではなく（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリンを使用したことを除いて、実施例２４に記載された方法を使用して調製した。
【実施例２７】
【０４５１】
（Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－２－メチルモルホリン－４－カルボキサミド（ＦＰ－２８）の合成
【０４５２】
【化１７８】



FP-28

【０４５３】
化合物（ＦＰ－２８）（ＭＳ　ｍ／ｚ　７３２．５（Ｍ＋１）、保持時間１．１４３分間）は、ステップ１においてモルホリンではなく（Ｒ）－２－メチルモルホリンのＨＣｌ塩を使用したことを除いて、実施例２４に記載された方法を使用して調製した。
【実施例２８】
【０４５４】
（Ｓ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－２－メチルモルホリン－４－カルボキサミド（ＦＰ－２９）の合成
【０４５５】

【化１７９】



FP-29

【０４５６】

化合物（ＦＰ－２９）（ＭＳ　ｍ／ｚ　７３２．５（Ｍ＋１）、保持時間１．１４４分間）は、ステップ１においてモルホリンではなく（Ｓ）－２－メチルモルホリンのＨＣｌ塩を使用したことを除いて、実施例２４に記載された方法を使用して調製した。

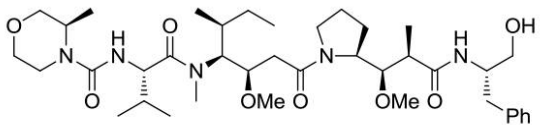
【実施例２９】

【０４５７】

（Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－３－メチルモルホリン－４－カルボキサミド（ＦＰ－３０）の合成

【０４５８】

【化１８０】



FP-30

【０４５９】

化合物（ＦＰ－３０）（ＭＳ　ｍ／ｚ　７３２．５（Ｍ＋１）、保持時間１．１４５分間）は、ステップ１においてモルホリンではなく（Ｒ）－３－メチルモルホリンのＨＣｌ塩を使用したことを除いて、実施例２４に記載された方法を使用して調製した。

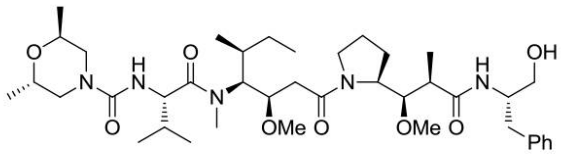
【実施例３０】

【０４６０】

（２Ｓ，６Ｓ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－２，６－ジメチルモルホリン－４－カルボキサミド（ＦＰ－３１）の合成

【０４６１】

【化１８１】



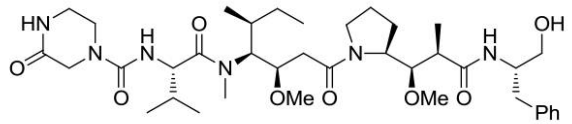
FP-31

【０４６２】

化合物（ＦＰ－３１）（ＭＳ　ｍ／ｚ　７４６．５（Ｍ＋１）、保持時間１．１７９分間）は、ステップ１においてモルホリンではなく（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリンを使用したことを除いて、実施例２４に記載された方法を使用して調製した。

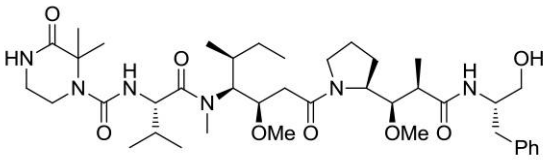
【実施例３１】

【０４６３】
Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－３－オキソピペラジン－１－カルボキサミド（ＦＰ－３２）の合成
【０４６４】
【化１８２】



FP-32

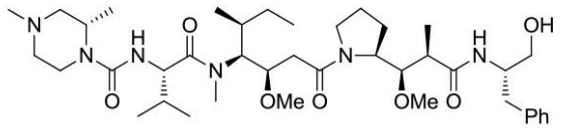
【０４６５】
化合物（ＦＰ－３２）（ＭＳ　ｍ／ｚ　７３１．５（Ｍ＋１）、保持時間１．１２９分間）は、ステップ１においてモルホリンではなくピペラジン－２－オンを使用したことを除いて、実施例２４に記載された方法を使用して調製した。
【実施例３２】
【０４６６】
Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－２，２－ジメチル－３－オキソピペラジン－１－カルボキサミド（ＦＰ－３３）の合成
【０４６７】
【化１８３】



FP-33

【０４６８】
化合物（ＦＰ－３３）（ＭＳ　ｍ／ｚ　７５９．５（Ｍ＋１）、保持時間１．０８４分間）は、ステップ１においてモルホリンではなく３，３－ジメチルピペラジン－２－オンを使用したことを除いて、実施例２４に記載された方法を使用して調製した。
【実施例３３】
【０４６９】
（Ｓ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－２，４－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド（ＦＰ－３４）の合成
【０４７０】

【化１８４】



FP-34

【０４７１】

化合物（ＦＰ－３４）（ＭＳ　ｍ／ｚ　７４５．６（Ｍ＋１）、保持時間０．９４６分間）は、ステップ１においてモルホリンではなく（Ｓ）－１，３－ジメチルピペラジンを使用したことを除いて、実施例２４に記載された方法を使用して調製した。

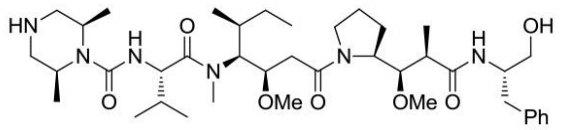
【実施例３４】

【０４７２】

（２Ｒ，６Ｓ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド（ＦＰ－３５）の合成

【０４７３】

【化１８５】



FP-35

【０４７４】

化合物（ＦＰ－３５）（ＭＳ　ｍ／ｚ　７４５．６（Ｍ＋１）、保持時間０．９４６分間）は、ステップ１においてモルホリンではなく（３Ｓ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートを使用し、１：１のアセトニトリル－水混合物中５％のＨＣｌ（４ｍｌ）での処理によりｂｏｃ保護基を最終中間体から除去し、４８時間撹拌したことを除いて、実施例２４に記載された方法を使用して調製して、表題化合物をＨＣｌ塩として得た。

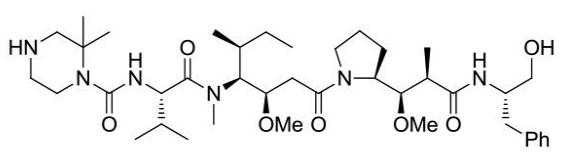
【実施例３５】

【０４７５】

Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド（ＦＰ－３６）

【０４７６】

【化１８６】



FP-36

【０４７７】

化合物（ＦＰ－３６）（ＭＳ　ｍ／ｚ　７４５．５（Ｍ＋１）、保持時間０．９７６分

間）は、ステップ１において（３Ｓ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートではなくｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートを使用したことを除いて、実施例３４に記載された方法を使用して調製した。

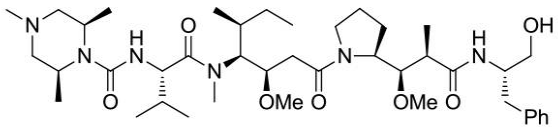
【実施例３６】

【０４７８】

（２Ｒ，６Ｓ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－２，４，６－トリメチルピペラジン－１－カルボキサミド（ＦＰ－３７）

【０４７９】

【化１８７】



FP-37

【０４８０】

パラホルムアルデヒド（１．７ｍｇ、５６μｍｏｌ）、酢酸（５μｌ、９０μｍｏｌ）および$NaCNBH_3$（３．５ｍｇ、５６μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２ｍｌ）中の（２Ｒ，６Ｓ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミドのＨＣｌ塩（ＦＰ－３５）（４．４ｍｇ、５６μｍｏｌ）に加え、次に室温で１６時間撹拌した。分取ＨＰＬＣ精製（１０～４５％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）、続いてＨＣｌ処理によって、表題化合物（ＦＰ－３７）をＨＣｌ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７５９．６（Ｍ＋１）。保持時間０．９５０分間。

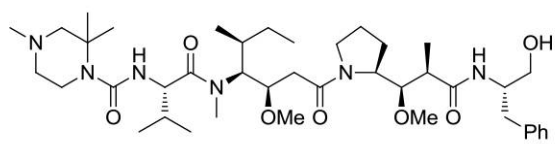
【実施例３７】

【０４８１】

Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－２，２，４－トリメチルピペラジン－１－カルボキサミド（ＦＰ－３８）

【０４８２】

【化１８８】

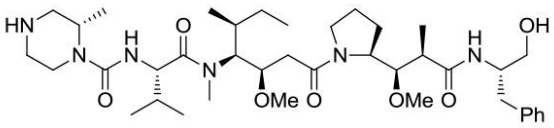


FP-38

【０４８３】

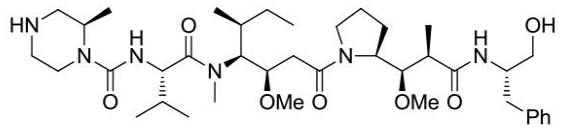
化合物（ＦＰ－３８）（ＭＳ　ｍ／ｚ　７５９．６（Ｍ＋１）、保持時間０．９８０分間）は、化合物（ＦＰ－３５）ではなく化合物（ＦＰ－３７）を使用したことを除いて、

実施例３６に記載された方法を使用して調製した。
【実施例３８】
【０４８４】
（Ｓ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキサミド（ＦＰ－３９）
【０４８５】
【化１８９】



FP-39

【０４８６】
化合物（ＦＰ－３９）（ＭＳ　ｍ／ｚ　７３１．６（Ｍ＋１）、保持時間０．９３４分間）は、ステップ１においてモルホリンではなく（Ｓ）－ｔ－ブチル３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートを使用し、１：１のアセトニトリル－水混合物中５％のＨＣｌ（４ｍｌ）での処理によりｂｏｃ保護基を最終中間体から除去し、２時間撹拌したことを除いて、実施例２４に記載された方法を使用して調製して、表題化合物をＨＣｌ塩として得た。
【実施例３９】
【０４８７】
（Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキサミド（ＦＰ－４０）
【０４８８】
【化１９０】



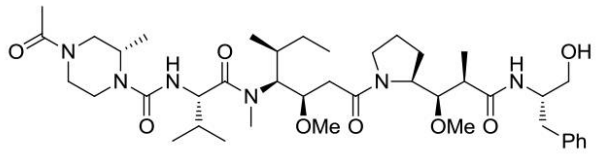
FP-40

【０４８９】
化合物（ＦＰ－４０）（ＭＳ　ｍ／ｚ　７３１．５（Ｍ＋１）、保持時間０．９３２分間）は、ステップ１においてモルホリンではなく（Ｒ）－ｔ－ブチル３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートを使用し、１：１のアセトニトリル－水混合物中５％のＨＣｌ（４ｍｌ）での処理によりｂｏｃ保護基を最終中間体から除去し、２時間撹拌したことを除いて、実施例２４に記載された方法を使用して調製して、表題化合物をＨＣｌ塩として得た。
【実施例４０】
【０４９０】
（Ｓ）－４－アセチル－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－

イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキサミド（ＦＰ－４１）

【０４９１】

【化１９１】



FP-41

【０４９２】

ＤＭＦ（０．５ｍｌ）中の酢酸（０．９ｍｇ、２０μｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（３．９ｍｇ、３０μｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３．２ｍｇ、８μｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で５分間撹拌し、次にＤＭＦ（０．５ｍｌ）中の化合物（ＦＰ－３９）のＨＣｌ塩（５．８ｍｇ、７．６μｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次に濃縮し、分取ＨＰＬＣ（１０～６０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製して、表題化合物（ＦＰ－４１）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７７３．５（Ｍ＋１）。保持時間１．０６１分間。

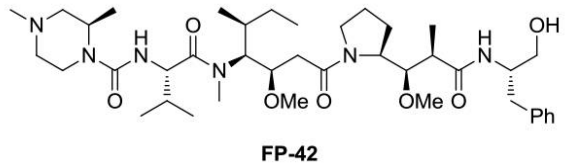
【実施例４１】

【０４９３】

（Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－２，４－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド（ＦＰ－４２）

【０４９４】

【化１９２】



FP-42

【０４９５】

化合物（ＦＰ－４２）（ＭＳ　ｍ／ｚ　７４５．５（Ｍ＋１）、保持時間０．９３５分間）は、化合物（ＦＰ－３５）ではなく化合物（ＦＰ－４０）を使用したことを除いて、実施例３６に記載された方法を使用して調製した。

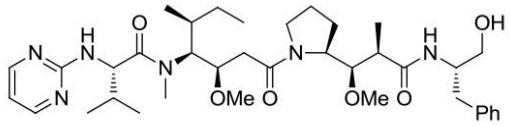
【実施例４２】

【０４９６】

（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－Ｎ，３－ジメチル－２－（ピリミジン－２－イルアミノ）ブタンアミド（ＦＰ－４３）

【０４９７】

【化１９３】



FP-43

【０４９８】

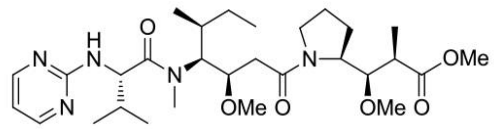
ステップ１：１０％Ｐｄ担持炭（６０ｍｇ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍｌ）中のＣｂｚ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＯＭｅ（３５０ｍｇ、５６５μｍｏｌ）に加え、反応物を水素雰囲気下において室温で１時間撹拌し、次に触媒を濾過により除去した。濾液を濃縮して、Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＯＭｅを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　４８６．３（Ｍ＋１）。保持時間１．０７０分間。

【０４９９】

ステップ２：マイクロ波反応管に、Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＯＭｅ（２７４ｍｇ、５６５μｍｏｌ）、２－クロロピリミジン（１９４ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２９２ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）およびｓｅｃ－ＢｕＯＨ（５．０ｍｌ）を入れた。これを密封し、１３０℃で４８時間加熱した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（２０～７０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製して、（２Ｒ，３Ｒ）－メチル３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（ピリミジン－２－イルアミノ）ブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパノエート

【０５００】

【化１９４】



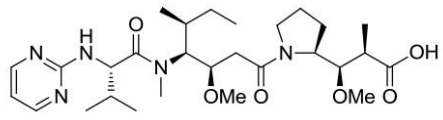
をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　５６４．４（Ｍ＋１）。保持時間１．２７４分間。

【０５０１】

ステップ３：水酸化リチウム（１２０ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ－H_2O（１：１、１０ｍｌ）中のステップ２で得た生成物（３８３ｍｇ、５６５μｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で１６時間撹拌し、次に６０℃で１時間加熱した。次に反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。沈殿物が形成される（ｐＨ約５）まで、塩酸（１Ｎ）を残留物に加えた。混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（２０～６０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有水）により精製して、（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（ピリミジン－２－イルアミノ）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－メチルプロパン酸

【０５０２】

【化１９５】



をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　５５０．３（Ｍ＋１）。保持時間１．１５２分間。

【０５０３】

ステップ４：ＤＩＥＡ（３．５ｍｇ、２７μｍｏｌ）、次にＨＡＴＵ（６．９ｍｇ、１８μｍｏｌ）を、ＤＭＦ（０．５ｍｌ）中のステップ３で得た生成物（６．０ｍｇ、９μ

ｍｏｌ）に加えた。混合物を室温で５分間撹拌し、次にＤＭＦ（０．５ｍｌ）中の（Ｓ）－２－アミノ－３－フェニルプロパン－１－オール（４．１ｍｇ、２７μｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、次に分取ＨＰＬＣ（２０～６０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製して、化合物（ＦＰ－４３）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６８３．４（Ｍ＋１）。保持時間１．２６４分間。

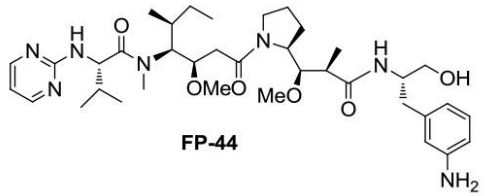
【実施例４３】

【０５０４】

（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（３－アミノフェニル）－３－ヒドロキシプロパン－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－（ピリミジン－２－イルアミノ）ブタンアミド（ＦＰ－４４）

【０５０５】

【化１９６】



【０５０６】

ステップ１：N_2下において０℃で撹拌したＴＨＦ（１０ｍｌ）中の（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－ニトロフェニル）プロパン酸（５６２ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ中のBH_3（１Ｍ、１０ｍｌ）を加え、反応物を５０℃に加温し、１時間撹拌した。反応物を０℃に冷却し、水でクエンチした。クエンチした混合物を酢酸エチルで希釈し、１０％K_2CO_3水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。粗物質を、３０～７０％の酢酸エチル－ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムにより精製して、（Ｓ）－ｔ－ブチル（１－ヒドロキシ－３－（３－ニトロフェニル）プロパン－２－イル）カルバメートを白色の固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　３１９．１（Ｍ＋Ｎａ）。保持時間１．１８３分間。1H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) δ 8.13 - 8.04 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.9, 7.6 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.87 (dq, J = 8.0, 4.6, 4.1 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 2.97 (td, J = 13.1, 12.5, 7.3 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

【０５０７】

ステップ２：アセトニトリル（５ｍｌ）中の（Ｓ）－ｔ－ブチル（１－ヒドロキシ－３－（３－ニトロフェニル）プロパン－２－イル）カルバメート（０．３１ｇ、１．０４６ｍｍｏｌ）の溶液に、１０％ＨＣｌ（５ｍｌ）を加えた。これを室温で４８時間撹拌し、次に濃縮して、（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－ニトロフェニル）プロパン－１－オールをＨＣｌ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１９７．２（Ｍ＋Ｈ）。保持時間０．７７５分間。

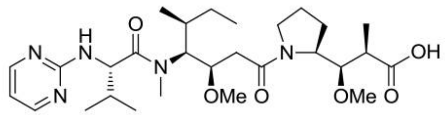
【０５０８】

ステップ３：ステップ２で得た（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－ニトロフェニル）プロパン－１－オールのＨＣｌ塩（０．２４３ｇ、１．０４６ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１０ｍｌ）に溶解し、１０％パラジウム担持炭（５０ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を加えた。２Ｌの水素バルーンを取り付けた。反応物をH_2で３回フラッシュし、次に室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物をセライトを通して濾過し、次に濃縮して、（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－アミノフェニル）プロパン－１－オールをＨＣｌ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１６７．２（Ｍ＋Ｈ）。保持時間０．３７３分間。

【０５０９】
ステップ４：ステップ３で得た（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－アミノフェニル）プロパン－１－オールのＨＣｌ塩（０．２１２ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を、ジオキサン－水－ＡｃＯＨ（１０：９：１、２０ｍｌ）に溶解した。Boc_2O（０．２４３ｍＬ、１．０５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で３日間撹拌した。ＬＣＭＳは、依然として出発材料の１／４が残っていることを示した。追加のBoc_2O（１５０ｍｇ）を加え、反応物を更に６時間撹拌した。次に反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（０．０５％ＴＦＡを有する水中１０～４０％のアセトニトリル）により精製して、（Ｓ）－ｔ－ブチル（３－（２－アミノ－３－ヒドロキシプロピル）フェニル）カルバメートを油状物として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　２６７．２（Ｍ＋Ｈ）。保持時間１．０１１分間。

【０５１０】
ステップ５：ＤＭＦ（１ｍｌ）中の（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（ピリミジン－２－イルアミノ）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－メチルプロパン酸

【０５１１】
【化１９７】



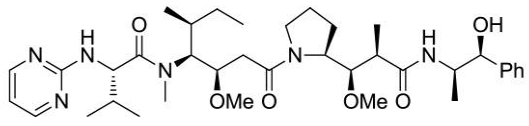
のＴＦＡ塩（３０ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（０．０２９ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１７．２ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１０分間撹拌し、次にＤＭＦ（１ｍｌ）中の（Ｓ）－ｔ－ブチル（３－（２－アミノ－３－ヒドロキシプロピル）フェニル）カルバメートのＨＣｌ塩（１７．２ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次に濃縮した。粗物質を分取ＨＰＬＣ（１０～７０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2Oで溶出）により精製して、ｔ－ブチル（３－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（ピリミジン－２－イルアミノ）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－ヒドロキシプロピル）フェニル）カルバメートをＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７９８．５（Ｍ＋Ｈ）。保持時間１．２６７分間。

【０５１２】
ステップ６：５％ＨＣｌを有するアセトニトリル－H_2O（１：１、５ｍｌ）中のステップ５で得た化合物（３６．１ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を、室温で２４時間撹拌した。次に反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（５～３５％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2Oで溶出）により精製して、化合物（ＦＰ－４４）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６９８．５（Ｍ＋Ｈ）。保持時間０．８９４分間。

【実施例４４】
【０５１３】
（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－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－（ピリミジン－２－イルアミノ）ブタンアミド（ＦＰ－４５）

【０５１４】

【化１９８】



FP-45

【０５１５】

ＤＭＦ（１ｍｌ）中の（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（ピリミジン－２－イルアミノ）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－メチルプロパン酸（８ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（８．６ｍｇ、０．０１２ｍｌ）およびＨＡＴＵ（５．３ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１５分間撹拌し、次に（１Ｓ，２Ｒ）－（＋）－ノルエフェドリン（２ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。粗物質を分取ＨＰＬＣ（２０～７０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製して、化合物（ＦＰ－４５）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６８３．４（Ｍ＋１）。保持時間１．２４１分間。

【０５１６】

式（Ｉ）のＮ末端連結化合物の例の合成手順

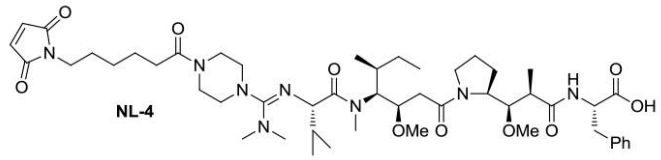
【実施例４５】

【０５１７】

（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｅ）－（（ジメチルアミノ）（４－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）メチレン）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（ＮＬ－４）の合成

【０５１８】

【化１９９】



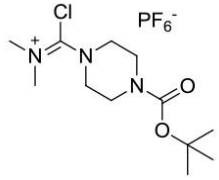
NL-4

【０５１９】

ステップ１：ＤＣＭ（１ｍＬ）中の塩化オキサリル（０．３５６ｇ、２．８０ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（ジメチルカルバモイル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．３６１ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）に、室温で５分間かけて滴下添加した。反応物を撹拌しながら３時間加熱還流した。出発尿素から所望の生成物への変換は、ＬＣＭＳ分析により判断して、およそ７０％であった。反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテル（１０ｍＬ）で処理した。それによって形成された固体を超音波処理し、エーテル層を廃棄した。固体をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、飽和KPF_6水溶液（水３．０ｍＬ中０．８ｇ）で処理した。混合物を５分間振とうした。ＤＣＭ層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮して、Ｎ－（（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）クロロメチレン）－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートを得た。

【０５２０】

【化２００】



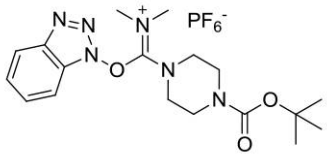
ＭＳ　ｍ／ｚ　２７６．１（Ｍ＋）。保持時間０．７７１分間。生成物を更に精製することなく次のステップに使用した。

【０５２１】

ステップ２：ステップ１で得た生成物（０．４６２ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－オール（ＨＯＢｔ）（０．１４８ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．１１１ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を室温で３時間撹拌すると、沈殿物が形成された。反応混合物を濃縮し、残留物をジエチルエーテルで洗浄して、イソウロニウム１ヘキサフルオロホスフェート

【０５２２】

【化２０１】



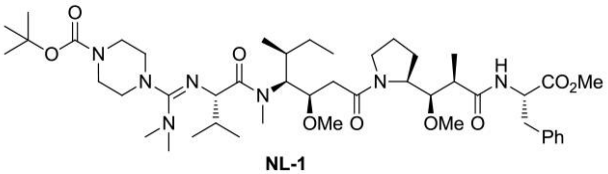
を固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　３７５．２（Ｍ＋）。保持時間０．８２６分間。

【０５２３】

ステップ３：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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－フェニルプロパノエート（１１８ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（１２０ｍｇ、０．９２８ｍｍｏｌ）およびステップ２で得た生成物（３４２ｍｇ、０．５５７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を４０℃で１２時間加熱した。反応混合物を濃縮し、０．０３５％ＴＦＡを有するH_2O中のアセトニトリルの２５～７５％の勾配を用いるＣ１８カラムを使用するＩＳＣＯにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（Ｅ）－Ｎ’－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－（（Ｓ）－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－イル）－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバムイミドイル）ピペラジン－１－カルボキシレート（ＮＬ－１）をＴＦＡ塩として得た。

【０５２４】

【化２０２】



NL-1

ＭＳ　ｍ／ｚ　８７２．５（Ｍ＋１）。保持時間１．１５９分間。

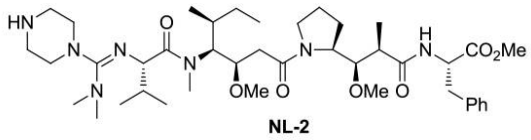
【０５２５】

ステップ４：ＤＣＭ（１０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（Ｅ）－Ｎ’－（（

Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－（（Ｓ）－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－イル）－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバムイミドイル）ピペラジン－１－カルボキシレート（ＮＬ－１）（０．１５７ｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（３．０ｍＬ）により室温で１時間処理した。反応混合物を濃縮して、（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（ジメチルアミノ）（ピペラジン－１－イル）メチレン）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－フェニルプロパノエート（ＮＬ－２）をＴＦＡ塩として得た。

【０５２６】

【化２０３】



NL-2

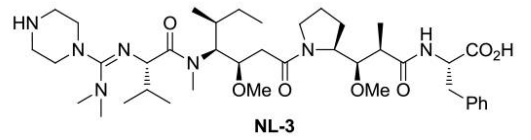
ＭＳ　ｍ／ｚ　７７２．５（Ｍ＋１）。保持時間０．９２４分間。

【０５２７】

ステップ５：（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（ジメチルアミノ）（ピペラジン－１－イル）メチレン）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－フェニルプロパノエート（ＮＬ－２）（１８３ｍｇ、０．２０７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ：H_2O（２：１、９．０ｍｌ）に溶解し、ＬｉＯＨ（３５．６ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、濃縮した。残留物を酢酸（０．０６０ｍＬ）で処理し、０．０５％ＴＦＡを有するH_2O中のアセトニトリルの１０～７０％の勾配を用いるＣ１８カラムを使用するＩＳＣＯにより精製して、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｅ）－（（ジメチルアミノ）（ピペラジン－１－イル）メチレン）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（ＮＬ－３）をＴＦＡ塩として得た。

【０５２８】

【化２０４】



NL-3

ＭＳ　ｍ／ｚ　７５８．５（Ｍ＋１）。保持時間０．８６０分間。

【０５２９】

ステップ６：ＤＭＦ（２．０ｍＬ）中の６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサン酸（ＥＭＣＡ、１７ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（０．０４２ｍＬ、０．２４１ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３０．５ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で５分間撹拌し、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｅ）－（（ジメチルアミノ）（ピペラジン－１－イル）メチレン）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（ＮＬ－３）（７０ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）に加えた。反応は直ぐに完了した。ＤＭＦを蒸発により除去した。残留物を、０．０５％ＴＦＡ含有水中のアセトニトリルの１５～７０％の勾配を用いるＣ１８カラムを使用するＩＳＣＯにより精製して、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｅ）－（（ジメチルアミノ）（４－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）メチレン）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（ＮＬ－４）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９５１．５（Ｍ＋１）。保持時間１．０４９分間。

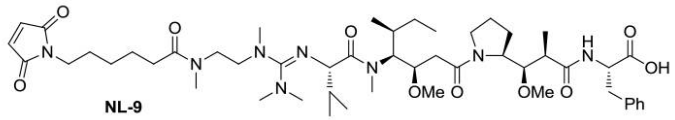
【実施例４６】

【０５３０】

（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，７Ｓ，Ｅ）－４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－（ジメチルアミノ）－１９－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－７－イソプロピル－３－メトキシ－５，１０，１３－トリメチル－６，１４－ジオキソ－５，８，１０，１３－テトラアザノナデカ－８－エン－１－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（ＮＬ－９）の合成

【０５３１】

【化２０５】



【０５３２】

ステップ１：ジメチルカルバミン酸クロリド（１２９ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（ジメチルアミノ）エチル）カルバメート（１８８ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．１３９ｍＬ、０．９９９ｍｍｏｌ）に、撹拌しながら０℃で滴下添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液で塩基性化し、得られた２つの相を分離した。水相をＤＣＭで抽出した。合わせたＤＣＭ相を水および飽和ＮａＣｌ水溶液で順次洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルメチル（２－（１，３，３－トリメチルウレイド）エチル）カルバメートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　２６０．２（Ｍ＋１）。保持時間１．０４２分間。生成物を更に精製することなく次のステップに使用した。

【０５３３】

ステップ２：ＤＣＭ（１ｍＬ）中の塩化オキサリル（２５３ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のステップ１で得た尿素（２８８ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）に、室温で５分間かけて滴下添加した。反応混合物を撹拌しながら３時間加熱還流し、次に濃縮した。残留物をジエチルエーテル（１０ｍＬ）に溶解し、超音波処理した。エーテル層を廃棄した後、残留物をＤＣＭに溶解し、１．５ｍＬの飽和KPF_6水溶液（水１．５ｍＬ中０．３８ｇ）で処理した。混合物を５分間振とうし、ＤＣＭ層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮して、Ｎ－（（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）アミノ）クロロメチレン）－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　２７８．２（M^+）。保持時間０．７１０分間。生成物を更に精製することなく次のステップに使用した。

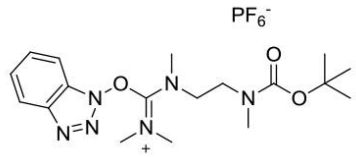
【０５３４】

ステップ３：ステップ２で得た生成物（１７９ｍｇ、０．４２２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＨＯＢｔ（５６．９ｍｇ、０．４２１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミ

ン（４２．６ｍｇ、０．４２１ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を１時間撹拌した。沈殿物は形成されなかったが、ＬＣＭＳは、生成物が形成されたことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物をジエチルエーテルで処理した。不溶性残留物は、ＬＣＭＳ分析により判断して、主に、所望の生成物の２－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）－１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）エチル）－１，３，３－トリメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート

【０５３５】

【化２０６】



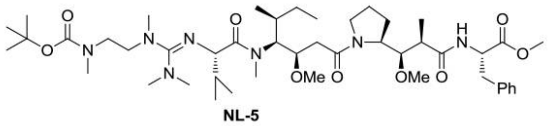
であった。ＭＳ　ｍ／ｚ　３７７．２（Ｍ$^{+}$）。保持時間０．７４６分間。残留物を更に精製することなく次のステップに使用した。

【０５３６】

ステップ４：ＤＩＥＡ（１５．６ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中のステップ３で得た残留物（６３．１ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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－フェニルプロパノエートのＴＦＡ塩（３０ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で２時間、次に５０℃で２時間撹拌した。粗材料を、３０～５５％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（１１Ｓ，１４Ｓ，１５Ｒ，Ｚ）－１４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－（ジメチルアミノ）－１１－イソプロピル－１５－メトキシ－２，２，５，８，１３－ペンタメチル－４，１２－ジオキソ－３－オキサ－５，８，１０，１３－テトラアザヘプタデカ－９－エン－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（ＮＬ－５）をＴＦＡ塩として得た。

【０５３７】

【化２０７】



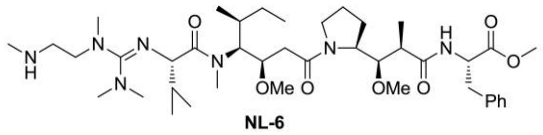
NL-5

ＭＳ　ｍ／ｚ　８７４．５（Ｍ＋１）。保持時間１．１７９分間。

【０５３８】

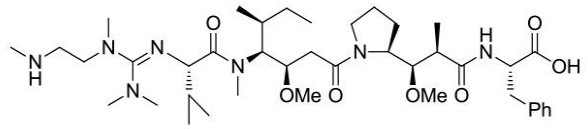
ステップ５：ＤＣＭ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（１１Ｓ，１４Ｓ，１５Ｒ，Ｚ）－１４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－（ジメチルアミノ）－１１－イソプロピル－１５－メトキシ－２，２，５，８，１３－ペンタメチル－４，１２－ジオキソ－３－オキサ－５，８，１０，１３－テトラアザヘプタデカ－９－エン－１７－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（ＮＬ－５）（１７ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で処理した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、濃縮して、（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ，Ｚ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６－（ジメチルアミノ）－８－イソプロピル－１２－メトキシ－５，１０－ジメチル－９－オキソ－２，５，７，１０－テトラアザテトラデカ－６－エン－１４－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（ＮＬ－６）をＴＦＡ塩として得た。

【０５３９】
【化２０８】



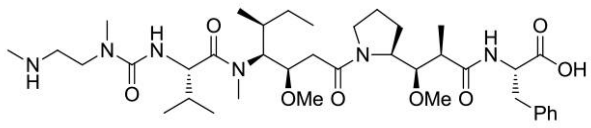
NL-6

ＭＳ　ｍ／ｚ　７７４．５（Ｍ＋１）。保持時間０．８９９分間。
【０５４０】
ステップ６：ＬｉＯＨ（１０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ：H_2O（２：１、６ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ，Ｚ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６－（ジメチルアミノ）－８－イソプロピル－１２－メトキシ－５，１０－ジメチル－９－オキソ－２，５，７，１０－テトラアザテトラデカ－６－エン－１４－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（ＮＬ－６）（２４ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、尿素ＮＬ－８がＮＬ－７と共に形成されたことを示した。反応混合物を濃縮した。残留物を、２０～５５％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製した。ＮＬ－７およびＮＬ－８を含有する画分を別々に集め、濃縮して、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ，Ｚ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６－（ジメチルアミノ）－８－イソプロピル－１２－メトキシ－５，１０－ジメチル－９－オキソ－２，５，７，１０－テトラアザテトラデカ－６－エン－１４－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（ＮＬ－７）をＴＦＡ塩として得、
【０５４１】
【化２０９】



NL-7

ＭＳ　ｍ／ｚ　７６０．５（Ｍ＋１）、保持時間０．８６８分間；（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－８－イソプロピル－１２－メトキシ－５，１０－ジメチル－６，９－ジオキソ－２，５，７，１０－テトラアザテトラデカン－１４－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（ＮＬ－８）をＴＦＡ塩として得た。
【０５４２】
【化２１０】



NL-8

ＭＳ　ｍ／ｚ　７３３．４（Ｍ＋１）。保持時間０．９５４分間。
【０５４３】
ステップ７：ＤＭＦ（２ｍＬ）中のＥＭＣＡ（２．４ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（６．０ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４．０ｍｇ、０．０１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ，Ｚ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－

６－（ジメチルアミノ）－８－イソプロピル－１２－メトキシ－５，１０－ジメチル－９－オキソ－２，５，７，１０－テトラアザテトラデカ－６－エン－１４－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（ＮＬ－７）のＴＦＡ塩（５．５ｍｇ、０．００５６ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で３０分間撹拌した。粗材料を、３０～５０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，７Ｓ，Ｅ）－４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－（ジメチルアミノ）－１９－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－７－イソプロピル－３－メトキシ－５，１０，１３－トリメチル－６，１４－ジオキソ－５，８，１０，１３－テトラアザノナデカ－８－エン－１－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（ＮＬ－９）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９５３．５（Ｍ＋１）。保持時間１．０５７分間。

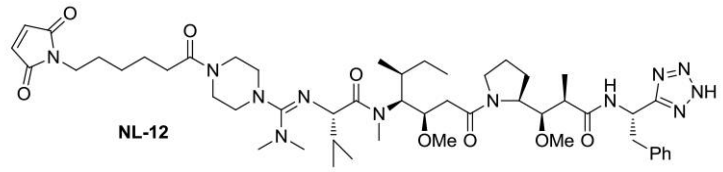
【実施例４７】

【０５４４】

（Ｓ）－２－（（Ｅ）－（（ジメチルアミノ）（４－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）メチレン）アミノ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソ－３－（（（Ｓ）－２－フェニル－１－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチル）アミノ）プロピル）ピロリジン－１－イル）－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＮＬ－１２）の合成

【０５４５】

【化２１１】



【０５４６】

ステップ１：２－プロパノール－水混合物（１：１、６０ｍｌ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－シアノ－２－フェニルエチル）カルバメート（０．５０ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）、アジ化ナトリウム（０．２６４ｇ、４．０６ｍｍｏｌ）および$ZnBr_2$（０．２２９ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を、１６時間加熱還流した。反応が完了した後、５ｍＬの１０％クエン酸および３０ｍＬのＥｔＯＡｃを加え、固体が残らなくなるまで撹拌した。水層をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過した。溶媒を蒸発により除去し、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１０％のＭｅＯＨ）により精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、ＥｔＯＡｃに再溶解し、ブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（２－フェニル－１－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチル）カルバメートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　２９０．２（Ｍ＋１）。保持時間０．９９０分間。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.24 (m, 3H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 5.22 - 5.02 (m, 2H), 3.49 - 3.24 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

【０５４７】

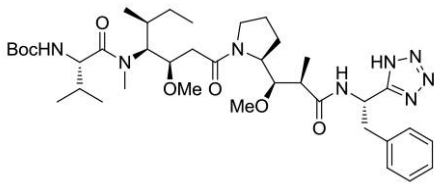
ステップ２：１５ｍＬの丸底フラスコの中で、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（２－フェニル－１－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチル）カルバメート（３０ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（２ｍＬ）およびＤＣＭ（４ｍＬ）を合わせて、明澄な溶液をもたらした。溶液を室温で１時間撹拌し、濃縮して、（Ｓ）－２－フェニル－１－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）エタンアミンをＴＦＡ塩（Ｍ＋１　１９０．２）として得た。保持時間０．４２２分間。これを更に精製することなく次のステップに使用した。

【０５４８】

ステップ３：１５ｍｌの丸底フラスコに、Ｂｏｃ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＯＨ（５９．３ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０７２ｍＬ、０．４１５ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（２ｍｌ）、続いてＨＡＴＵ（４３．４ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）を入れた。反応物を５分間撹拌し、ステップ２で得た（Ｓ）－２－フェニル－１－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）エタンアミンのＴＦＡ塩（０．１０４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で７２時間撹拌した。粗材料を、１０～７０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソ－３－（（（Ｓ）－２－フェニル－１－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチル）アミノ）プロピル）ピロリジン－１－イル）－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートを得た。

【０５４９】

【化２１２】



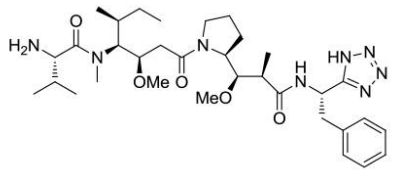
ＭＳ　ｍ／ｚ　７４３．５（Ｍ＋１）。保持時間１．３７３分間。

【０５５０】

ステップ４：１５ｍＬの丸底フラスコの中で、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソ－３－（（（Ｓ）－２－フェニル－１－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチル）アミノ）プロピル）ピロリジン－１－イル）－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（４６ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（２ｍＬ）およびＤＣＭ（４ｍＬ）を合わせて、明澄な溶液をもたらした。溶液を室温で１時間撹拌し、濃縮して、（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソ－３－（（（Ｓ）－２－フェニル－１－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチル）アミノ）プロピル）ピロリジン－１－イル）－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミドをＴＦＡ塩として得た。

【０５５１】

【化２１３】



ＭＳ　ｍ／ｚ　６４３．５（Ｍ＋１）。保持時間０．９２９分間。これを更に精製することなく次のステップに使用した。

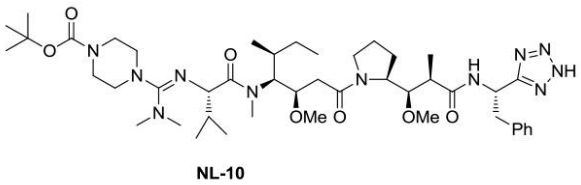
【０５５２】

ステップ５：ＤＩＥＡ（０．０２８ｍｌ、０．１６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソ－３－（（（Ｓ）－２－フェニル－１－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチル）アミノ）プロピル）ピロリジン－１－イル）－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミドのＴＦＡ塩（４０ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）およびイソウロニウム１（２７．６

ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。粗材料を、３０～５５％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（Ｅ）－Ｎ’－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソ－３－（（（Ｓ）－２－フェニル－１－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチル）アミノ）プロピル）ピロリジン－１－イル）－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバムイミドイル）ピペラジン－１－カルボキシレート（ＮＬ－１０）をＴＦＡ塩として得た。

【０５５３】

【化２１４】



NL-10

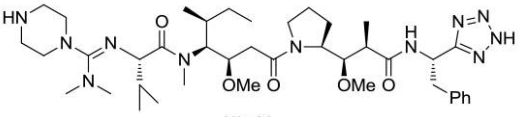
ＭＳ　ｍ／ｚ　８８２．６（Ｍ＋１）。保持時間１．１７４分間。

【０５５４】

ステップ６：ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（Ｅ）－Ｎ’－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソ－３－（（（Ｓ）－２－フェニル－１－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチル）アミノ）プロピル）ピロリジン－１－イル）－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバムイミドイル）ピペラジン－１－カルボキシレート（ＮＬ－１０）（４６．６ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（１ｍＬ）により室温で２時間処理し、濃縮した。粗材料を、１０～４５％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（ジメチルアミノ）（ピペラジン－１－イル）メチレン）アミノ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソ－３－（（（Ｓ）－２－フェニル－１－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチル）アミノ）プロピル）ピロリジン－１－イル）－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＮＬ－１１）をＴＦＡ塩として得た。

【０５５５】

【化２１５】



NL-11

ＭＳ　ｍ／ｚ　７８２．５（Ｍ＋１）。保持時間０．８６９分間。

【０５５６】

ステップ７：ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＥＭＣＡ（１．９ｍｇ、０．００９２ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（４．９ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３．５ｍｇ、０．００９２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（ジメチルアミノ）（ピペラジン－１－イル）メチレン）アミノ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソ－３－（（（Ｓ）－２－フェニル－１－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチル）アミノ）プロピル）ピロリジン－１－イル）－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＮＬ－１１）（５．０ｍｇ、０．００４４ｍｍｏｌ）に加えた。反応は、ＬＣＭＳにより判断して、１０分以内に完了した。粗材料

を、３０～５０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（Ｅ）－（（ジメチルアミノ）（４－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）メチレン）アミノ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソ－３－（（（Ｓ）－２－フェニル－１－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチル）アミノ）プロピル）ピロリジン－１－イル）－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＮＬ－１２）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９７５．６（Ｍ＋１）。保持時間１．０７４分間。

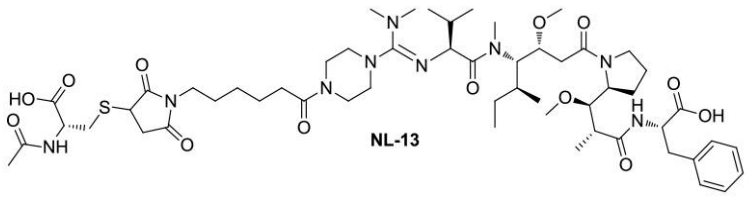
【実施例４８】

【０５５７】

（２Ｒ）－２－アセトアミド－３－（（１－（６－（４－（（Ｅ）－Ｎ’－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－フェニルエチル）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）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバムイミドイル）ピペラジン－１－イル）－６－オキソヘキシル）－２，５－ジオキソピロリジン－３－イル）チオ）プロパン酸（ＮＬ－１３）の合成

【０５５８】

【化２１６】



【０５５９】

（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｅ）－（（ジメチルアミノ）（４－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）メチレン）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（ＮＬ－４）（３．６ｍｇ、０．００３４ｍｍｏｌ）を、水中５０％のアセトニトリル（３ｍＬ）に溶解し、ｐＨ７．５のリン酸緩衝液中のＬ－アセチルシステイン（１．１ｍｇ、０．００６７ｍｍｏｌ）を加えた。ＬＣＭＳ分析は、生成物が定量的に形成されたことを示した。粗材料を、２０～７０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（２Ｒ）－２－アセトアミド－３－（（１－（６－（４－（（Ｅ）－Ｎ’－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－フェニルエチル）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）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバムイミドイル）ピペラジン－１－イル）－６－オキソヘキシル）－２，５－ジオキソピロリジン－３－イル）チオ）プロパン酸（ＮＬ－１３）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１１１４．６（Ｍ＋１）。保持時間０．９７３分間。

【実施例４９】

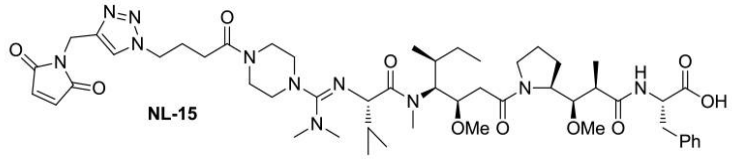
【０５６０】

（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｅ）－（（ジメチルアミノ）（４－（４－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ブタノイル）ピペラジン－１－イル）メチレン）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（ＮＬ－１５）の合成

【０５６１】

【化２１７】

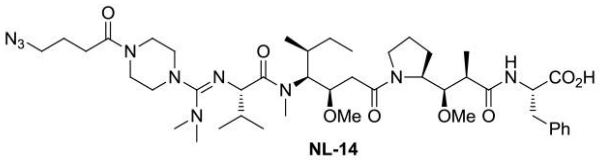


【０５６２】

ステップ１：ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－アジドブタン酸（１．９ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（０．００７６ｍｌ、０．０４４ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（５．５ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で５分間撹拌し、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（ジメチルアミノ）（ピペラジン－１－イル）メチレン）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ＴＦＡ塩（ＮＬ－３）（１２．７ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０１０ｍｌ）の溶液に加えた。ＬＣＭＳは、反応が１０分以内に完了したことを示した。粗材料を、０．０５％ＴＦＡを有する水中１５～８５％のアセトニトリルの勾配を用いるＣ１８カラムを使用するＩＳＣＯにより精製して、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（（４－（４－アジドブタノイル）ピペラジン－１－イル）（ジメチルアミノ）メチレン）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（ＮＬ－１４）をＴＦＡ塩として得た。

【０５６３】

【化２１８】



ＭＳ　ｍ／ｚ　８６９．５（Ｍ＋１）。保持時間１．０７６分間。

【０５６４】

ステップ２：水およびｔ－ＢｕＯＨの１：２混合物中の（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（（４－（４－アジドブタノイル）ピペラジン－１－イル）（ジメチルアミノ）メチレン）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（ＮＬ－１４）のＴＦＡ塩（１１．６ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）および１－（プロパ－２－イン－１－イル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（２．０ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）の溶液を、Ａｒで脱気した。Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム（５．９ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）の脱気水溶液、および$CuSO_4$（０．５ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ）の脱気水溶液を加えた。反応物を室温で３０分間撹拌した。溶媒を蒸発により除去した。残留物を、２０～４５％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｅ）－（（ジメチルアミノ）（４－（４－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ブタノ

イル）ピペラジン－１－イル）メチレン）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（ＮＬ－１５）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１００４．５（Ｍ＋１）。保持時間１．０３１分間。

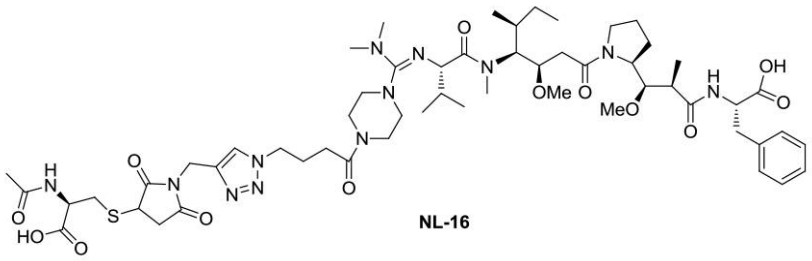
【実施例５０】

【０５６５】

（２Ｒ）－２－アセトアミド－３－（（１－（（１－（４－（４－（（Ｚ）－Ｎ’－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－フェニルエチル）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）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバムイミドイル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）－２，５－ジオキソピロリジン－３－イル）チオ）プロパン酸（ＮＬ－１６）の合成

【０５６６】

【化２１９】



【０５６７】

アセトニトリル中の（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｅ）－（（ジメチルアミノ）（４－（４－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ブタノイル）ピペラジン－１－イル）メチレン）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ＴＦＡ塩（ＮＬ－１５）（２．０ｍｇ、０．００１８ｍｍｏｌ）に、ｐＨ７．５のリン酸緩衝液中のアセチルシステイン（０．３ｍｇ、０．００２ｍｍｏｌ）を加えた。反応が完了すると、所望の生成物を、２０～５０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（２Ｒ）－２－アセトアミド－３－（（１－（（１－（４－（４－（（Ｚ）－Ｎ’－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－フェニルエチル）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）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバムイミドイル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）－２，５－ジオキソピロリジン－３－イル）チオ）プロパン酸（ＮＬ－１６）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１１６７．５（Ｍ＋１）。保持時間０．９８６分間。

【実施例５１】

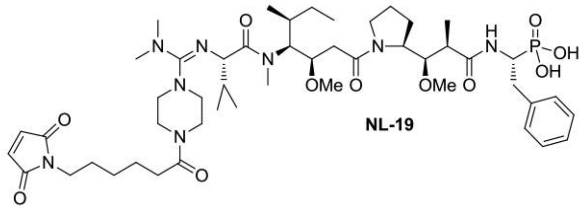
【０５６８】

（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｅ）－（（ジメチルアミノ）（４－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）メチレン）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）－２－フェニ

ルエチル）ホスホン酸（ＮＬ－１９）の合成

【０５６９】

【化２２０】

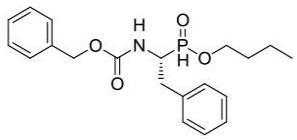


【０５７０】

ステップ１：（（Ｒ）－１－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－フェニルエチル）ホスフィン酸（J Organometallic Chem 646 (2002) 212およびJ Chem Soc Perkin Trans I: Organic and Bio-Organic Chemistry (1984), (12), 2845に記載されているスキームに従って合成）（１００ｍｇ、０．３１３ｍｍｏｌ）を、ピリジン（５ｍｌ）およびｎ－ＢｕＯＨ（３５ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）に溶解し、続いて塩化ピバロイル（７０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を加えた。ＬＣＭＳにより判断して全てのホスフィン酸が消費されるまで、更なるｎ－ＢｕＯＨおよび塩化ピバロイルを３等分に分けて加えた。２ｍＬのピリジン－H_2O（水１０％）中のヨウ素（１６０ｍｇ、０．６３０ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応物を２０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。ピリジンを蒸発により除去した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。ＥｔＯＡｃ層をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、０．５％ＴＦＡを有する水中のアセトニトリルの１０％～６０％の勾配を用いるＣ１８カラムを使用するＩＳＣＯにより精製して、ベンジル（（１Ｒ）－１－（ブトキシ（ヒドロキシ）ホスホリル）－２－フェニルエチル）カルバメートを白色の固体として得た。

【０５７１】

【化２２１】



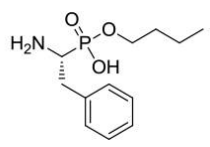
ＭＳ　ｍ／ｚ　３９２．１（Ｍ＋１）。保持時間１．１７９分間。1H NMR (400 MHz, CD_3CN) d 7.42 - 7.18 (m, 8H), 7.18 - 7.00 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.07 - 4.59 (m, 2H), 4.20-4.35 (m, 1H), 4.13 - 3.93 (m, 2H), 3.15-3.30 (m, 1H), 2.85-2.75 (s, 1H), 1.71 - 1.47 (m, 2H), 1.47 - 1.23 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

【０５７２】

ステップ２：ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のベンジル（（１Ｒ）－１－（ブトキシ（ヒドロキシ）ホスホリル）－２－フェニルエチル）カルバメート（８４．７ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）の溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（２６ｍｇ）を加えた。反応物をH_2雰囲気下において室温で２時間撹拌した。触媒を、セライトを介する濾過により除去し、濾液を濃縮して、ブチル水素（（Ｒ）－１－アミノ－２－フェニルエチル）ホスホネートを得た。

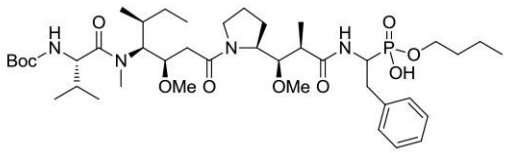
【０５７３】

【化２２２】

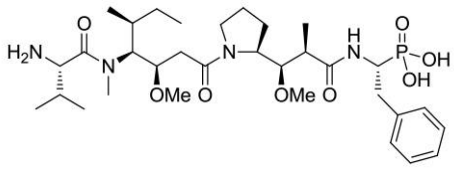


ＭＳ　ｍ／ｚ　２５８．１（Ｍ＋１）。保持時間０．７８９分間。この材料を更に精製することなくステップ３に使用した。

【０５７４】
ステップ３：１５ｍＬの丸底フラスコの中で、Ｂｏｃ－Ｖａｌ－Ｄｉｐ－Ｄａｐ－ＯＨ（８０ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（６２．９ｍｇ、０．４８７ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（２ｍＬ）、続いてＨＡＴＵ（５３ｍｇ、０．１３９ｍｍｏｌ）を合わせた。反応物を５分間撹拌し、ステップ２で得た生成物（４１．９ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。粗材料を、４０～６０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（２Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（１－（ブトキシ（ヒドロキシ）ホスホリル）－２－フェニルエチル）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）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートを得た。
【０５７５】
【化２２３】

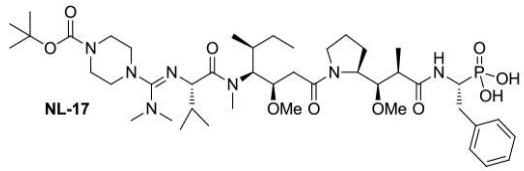


ＭＳ　ｍ／ｚ　８１１．４（Ｍ＋１）。保持時間１．３７６分間。
【０５７６】
ステップ４：ＴＦＡ（１ｍＬ）を、ＤＣＭ（３ｍＬ）中のステップ３で得た生成物（１０６ｍｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、濃縮して、（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）ホスホン酸のＴＦＡ塩を得た。
【０５７７】
【化２２４】



ＭＳ　ｍ／ｚ　６５５．３（Ｍ＋１）。保持時間０．９５７分間。
【０５７８】
ステップ５：ＤＭＦ（１ｍｌ）中のステップ４で得た生成物（２２．６ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）に、イソウロニウム１（３０．７ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１９．０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を４０℃で２時間加熱し、反応混合物を、２５～４２％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）ホスホン酸（ＮＬ－１７）をＴＦＡ塩として得た。
【０５７９】

【化２２５】



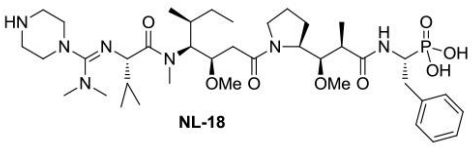
ＭＳ　ｍ／ｚ　８９４．５（Ｍ＋１）。保持時間１．０６７分間。

【０５８０】

ステップ６：（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）ホスホン酸（ＮＬ－１７）のＴＦＡ塩（９ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２ｍｌ）に溶解し、ＴＦＡ（１ｍｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、濃縮して、（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（ジメチルアミノ）（ピペラジン－１－イル）メチレン）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）－２－フェニルエチル）ホスホン酸（ＮＬ－１８）をＴＦＡ塩として得た。

【０５８１】

【化２２６】



ＭＳ　ｍ／ｚ　７９４．５（Ｍ＋１）。保持時間０．８４２分間。

【０５８２】

ステップ７：ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＥＭＣＡ（０．７ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（０．００１７ｍＬ、０．００９９ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．４ｍｇ、０．００３６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（ジメチルアミノ）（ピペラジン－１－イル）メチレン）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）－２－フェニルエチル）ホスホン酸（ＮＬ－１８）（３ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ）に加えた。反応は、ＬＣＭＳにより示されたように、５分以内に完了した。反応混合物を、２５～３４％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｅ）－（（ジメチルアミノ）（４－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）メチレン）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）－２－フェニルエチル）ホスホン酸（ＮＬ－１９）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９８７．５（Ｍ＋１）。保持時間１．０４２分間。

【実施例５２】

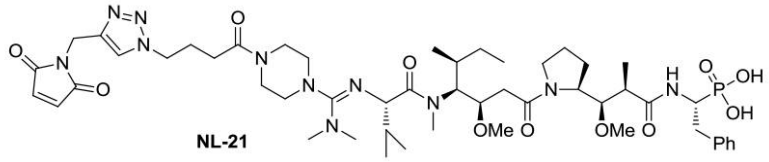
【０５８３】

（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｅ）－（（ジメチルアミノ）（４－（４－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリア

ゾール－１－イル）ブタノイル）ピペラジン－１－イル）メチレン）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）－２－フェニルエチル）ホスホン酸（ＮＬ－２１）の合成

【０５８４】

【化２２７】

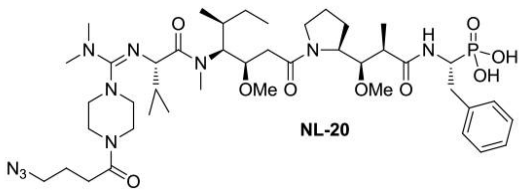


【０５８５】

ステップ１：ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－アジドブタン酸（０．８ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（２．６ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２．５ｍｇ、０．００６６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（ジメチルアミノ）（ピペラジン－１－イル）メチレン）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）－２－フェニルエチル）ホスホン酸（ＮＬ－１８）のＴＦＡ塩（６．０ｍｇ、０．００６６ｍｍｏｌ）に加えた。反応は、ＬＣＭＳにより示されたように、５分以内に完了した。粗材料を、２５～３２％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（４－（４－アジドブタノイル）ピペラジン－１－イル）（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）ホスホン酸（ＮＬ－２０）をＴＦＡ塩として得た。

【０５８６】

【化２２８】



ＭＳ　ｍ／ｚ　９０５．５（Ｍ＋１）。保持時間１．０４８分間。

【０５８７】

ステップ２：水－ｔ－ＢｕＯＨの１：２混合物中の（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（４－（４－アジドブタノイル）ピペラジン－１－イル）（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）ホスホン酸（ＮＬ－２０）のＴＦＡ塩（４．０ｍｇ、０．００３９ｍｍｏｌ）および１－（プロパ－２－イン－１－イル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（１．１ｍｇ、０．００７９ｍｍｏｌ）の溶液を、Ａｒで脱気した。脱気溶液に、水中のＬ－アスコルビン酸ナトリウム（２．３ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）の脱気溶液、および水中の硫酸銅（０．７ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）の脱気溶液を順次加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、濃縮した。残留物を、２０～３２％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｅ）－（（ジメチルアミノ）（４－（４－（４－（（２，５－ジオキソ－

２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ブタノイル）ピペラジン－１－イル）メチレン）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）－２－フェニルエチル）ホスホン酸（ＮＬ－２１）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０４０．５（Ｍ＋１）。保持時間０．９９６分間。

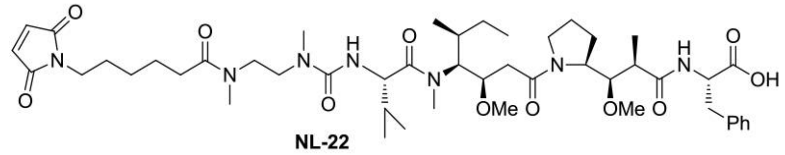
【実施例５３】

【０５８８】

（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１９－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－７－イソプロピル－３－メトキシ－５，１０，１３－トリメチル－６，９，１４－トリオキソ－５，８，１０，１３－テトラアザノナデカン－１－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（ＮＬ－２２）の合成

【０５８９】

【化２２９】



NL-22

【０５９０】

ＤＭＦ（２ｍＬ）中のＥＭＣＡ（２．１ｍｇ、０．００１０ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（０．００８１ｍＬ、０．０４６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３．７ｍｇ、０．００９７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－８－イソプロピル－１２－メトキシ－５，１０－ジメチル－６，９－ジオキソ－２，５，７，１０－テトラアザテトラデカン－１４－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（ＮＬ－８）のＴＦＡ塩（４．３ｍｇ、０．００５１ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で３０分間撹拌した。所望の生成物を、３０～５５％の直線勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより単離して、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１９－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－７－イソプロピル－３－メトキシ－５，１０，１３－トリメチル－６，９，１４－トリオキソ－５，８，１０，１３－テトラアザノナデカン－１－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（ＮＬ－２２）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９２６．４（Ｍ＋１）。保持時間１．１４１分間。

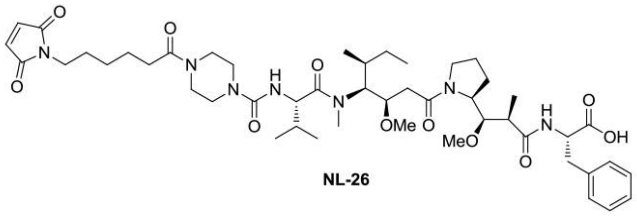
【実施例５４】

【０５９１】

（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（４－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－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－フェニルプロパン酸（ＮＬ－２６）の合成

【０５９２】

【化２３０】

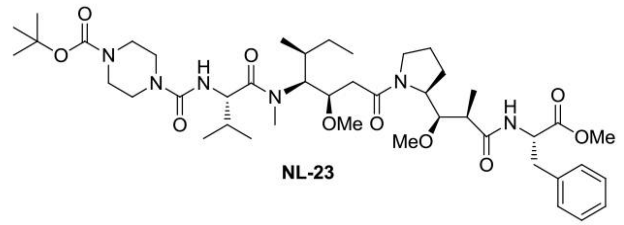


【０５９３】

ステップ１：ＤＩＥＡ（０．０１２ｍｌ、０．０６７ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（４．５ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ：ＴＨＦの混合物（１：１、２ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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－フェニルプロパノエートのＨＣｌ塩（１５ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、４－ニトロフェノキシカルバメートの形成が完了したことを示した。ＭＳ　ｍ／ｚ　７９８．４（Ｍ＋１）。保持時間１．４０９分間。反応物に、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（６．３ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を更に１時間撹拌した。反応混合物を、３０～７０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－（（Ｓ）－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－イル）－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボキシレート（ＮＬ－２３）を得た。

【０５９４】

【化２３１】



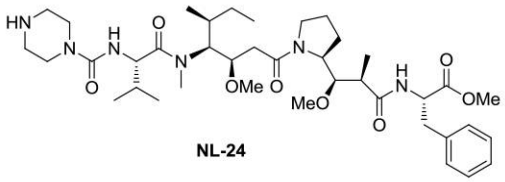
ＭＳ　ｍ／ｚ　８４５．５（Ｍ＋１）。保持時間１．３６７分間。

【０５９５】

ステップ２：ＴＦＡ（１ｍｌ）を、ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－（（Ｓ）－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－イル）－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボキシレート（ＮＬ－２３）（１４．９ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、濃縮して、（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（ピペラジン－１－カルボキサミド）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－フェニルプロパノエート（ＮＬ－２４）をＴＦＡ塩として得た。

【０５９６】

【化２３２】



NL-24

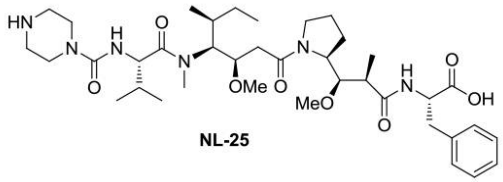
ＭＳ　ｍ／ｚ　７４５．５（Ｍ＋１）。保持時間１．００６分間。

【０５９７】

ステップ３：ＬｉＯＨ（１５ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ：H_2O（１：１、２ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（ピペラジン－１－カルボキサミド）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－フェニルプロパノエート（ＮＬ－２４）のＴＦＡ塩（１５．５ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で１８時間撹拌した。混合物を、２０～４５％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（ピペラジン－１－カルボキサミド）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（ＮＬ－２５）をＴＦＡ塩として得た。

【０５９８】

【化２３３】



NL-25

ＭＳ　ｍ／ｚ　７３１．４（Ｍ＋１）。保持時間０．９１８分間。

【０５９９】

ステップ４：ＨＡＴＵ（６．８ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＥＭＣＡ（３．８ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．００９４ｍｌ、０．０５４ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を５分間撹拌し、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（ピペラジン－１－カルボキサミド）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（ＮＬ－２５）のＴＦＡ塩（１６ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、２０～６０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（４－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－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－フェニルプロパン酸（ＮＬ－２６）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９２４．６（Ｍ＋１）。保持時間１．１５２分間。

【実施例５５】

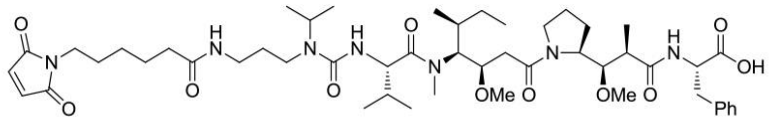
【０６００】

（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－２０－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－７，１０－ジイソプロピル－３－メトキシ－５－メチル－６，９，１５－トリオキソ－５，８，１０，１４－テトラアザイコサン－１－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（ＮＬ－３０）の合成

【０６０１】

【化２３４】



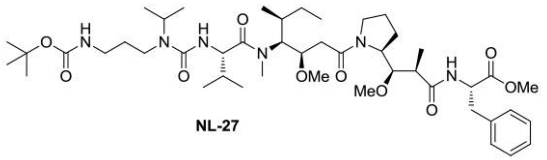
NL-30

【０６０２】

ステップ１：ＤＩＥＡ（２３ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニルカルボノクロリド（９．０ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ：ＴＨＦ（１：１、２ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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－フェニルプロパノエートのＨＣｌ塩（３０ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、４－ニトロフェノキシカルバメートの形成が完了したことを示した。ＭＳ　ｍ／ｚ　７９８．４（Ｍ＋１）。保持時間１．４０９分間。反応物に、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（イソプロピルアミノ）プロピル）カルバメート（９．７ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で７０時間撹拌した。反応混合物を、２０～８０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（１２Ｓ，１５Ｓ，１６Ｒ）－１５－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９，１２－ジイソプロピル－１６－メトキシ－２，２，１４－トリメチル－４，１０，１３－トリオキソ－３－オキサ－５，９，１１，１４－テトラアザオクタデカン－１８－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（ＮＬ－２７）を得た。

【０６０３】

【化２３５】



NL-27

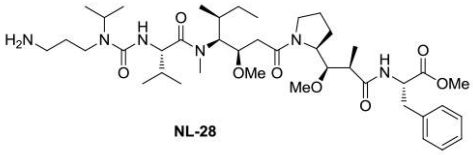
ＭＳ　ｍ／ｚ　８７５．６（Ｍ＋１）。保持時間１．３７１分間。

【０６０４】

ステップ２：ＴＦＡ（１ｍＬ）を、ＤＣＭ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（１２Ｓ，１５Ｓ，１６Ｒ）－１５－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９，１２－ジイソプロピル－１６－メトキシ－２，２，１４－トリメチル－４，１０，１３－トリオキソ－３－オキサ－５，９，１１，１４－テトラアザオクタデカン－１８－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（ＮＬ－２７）（１９．１ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、濃縮して、（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（３－（３－アミノプロピル）－３－イソプロピルウレイド）－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（ＮＬ－２８）をＴＦＡ塩として得た。

【０６０５】

【化２３６】



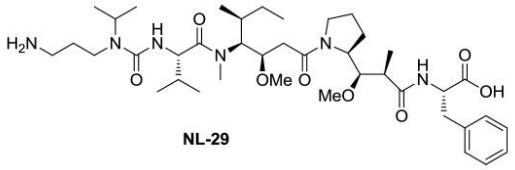
ＭＳ　ｍ／ｚ　７７５．６（Ｍ＋１）。保持時間１．０６４分間。

【０６０６】

ステップ３：ＬｉＯＨ（２０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ：H_2O（３：２、２ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（３－（３－アミノプロピル）－３－イソプロピルウレイド）－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（ＮＬ－２８）のＴＦＡ塩（１９．０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、２０～８０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（３－（３－アミノプロピル）－３－イソプロピルウレイド）－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－フェニルプロパン酸（ＮＬ－２９）をＴＦＡ塩として得た。

【０６０７】

【化２３７】



ＭＳ　ｍ／ｚ　７６１．５（Ｍ＋１）。保持時間０．９９３分間。

【０６０８】

ステップ４：ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＥＭＣＡ（３．１ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（０．００７０ｍｌ、０．０４０ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（５．６ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で５分間撹拌し、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（３－（３－アミノプロピル）－３－イソプロピルウレイド）－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－フェニルプロパン酸（ＮＬ－２９）（１２ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、２０～４５％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－２０－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－７，１０－ジイソプロピル－３－メトキシ－５－メチル－６，９，１５－トリオキソ－５，８，１０，１４－テトラアザイコサン－１－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（ＮＬ－３０）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９５４．５（Ｍ＋１）。保持時間１．１４４分間。

【実施例５６】

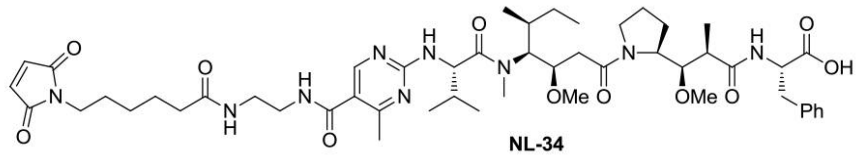
【０６０９】

（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（５－（（２－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド）エチル）カルバモイル）－４－メチルピリミジン－２

－イル）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（ＮＬ－３４）の合成

【０６１０】

【化２３８】



【０６１１】

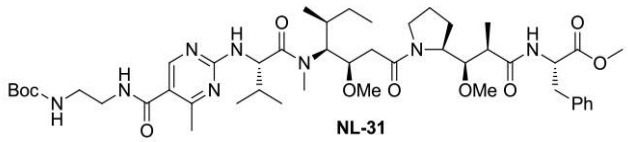
ステップ１：塩化オキサリル（０．０５５ｍｌ、０．６２４ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（０．００２４ｍＬ、０．０３１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（６．０ｍＬ）中の２－クロロ－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸（５９．２ｍｇ、０．３４３ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で２０時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をＤＣＭ（６．０ｍｌ）に溶解した。ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）カルバメート（５０ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）、続いてトリエチルアミン（０．１３ｍＬ、０．９３６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で４時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。粗材料を、２０～７０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－クロロ－４－メチルピリミジン－５－カルボキサミド）エチル）カルバメートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　３１５．１（Ｍ＋１）。保持時間０．９５１分間。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.65 (s, 1H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

【０６１２】

ステップ２：２－プロパノール（２ｍＬ）中のＶａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－Ｐｈｅ－ＯＭｅ（実施例１のステップ２）（２４ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－クロロ－４－メチルピリミジン－５－カルボキサミド）エチル）カルバメート（２３．９ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０６６ｍｌ、０．３８ｍｍｏｌ）を、密封バイアル中において１２０℃で４時間加熱した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。粗材料を、２０～７０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（５－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）カルバモイル）－４－メチルピリミジン－２－イル）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－フェニルプロパノエート（ＮＬ－３１）を得た。

【０６１３】

【化２３９】



ＭＳ　ｍ／ｚ　９１１．６（Ｍ＋１）。保持時間１．２９５分間。

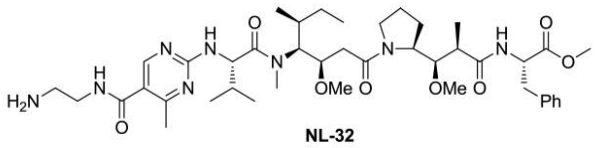
【０６１４】

ステップ３：（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（５－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）カルバモイル）－４－メチルピリミジン－２－イル）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－フェニルプロパノエート（Ｎ

Ｌ－３１）（１１．８ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）を、メタノールＨＣｌ（３Ｍ、２ｍＬ）に溶解した。溶媒をゆっくりと蒸発させた。ＬＣＭＳ分析は、Ｂｏｃ基が完全に除去されたことを示した。残留物をアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結乾燥して、（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（５－（（２－アミノエチル）カルバモイル）－４－メチルピリミジン－２－イル）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－フェニルプロパノエート（ＮＬ－３２）を得た。

【０６１５】

【化２４０】



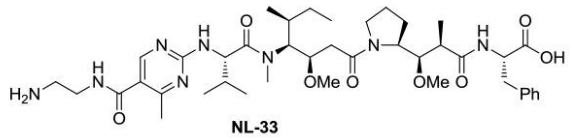
ＭＳ　ｍ／ｚ　８１１．５（Ｍ＋１）。保持時間１．００９分間。

【０６１６】

ステップ４：（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（５－（（２－アミノエチル）カルバモイル）－４－メチルピリミジン－２－イル）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－フェニルプロパノエート（ＮＬ－３２）（１１ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（０．８ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．１ｍＬ）およびH_2O（０．１ｍＬ）の混合物に溶解した。ＬｉＯＨ（５．５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で４時間撹拌した。ＬＣＭＳ分析は、反応が完了したことを示した。塩酸（０．１Ｎ）を使用して反応混合物のｐＨを７に調整し、混合物を濃縮した。残留物をアセトニトリルおよび水から凍結乾燥して、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（５－（（２－アミノエチル）カルバモイル）－４－メチルピリミジン－２－イル）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（ＮＬ－３３）を得た。

【０６１７】

【化２４１】



ＭＳ　ｍ／ｚ　７９７．６（Ｍ＋１）。保持時間０．９４２分間。

【０６１８】

ステップ５：ＤＩＥＡ（１０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１２．３ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中のＥＭＣＡ（８．２ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を１０分間撹拌した後、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（５－（（２－アミノエチル）カルバモイル）－４－メチルピリミジン－２－イル）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（ＮＬ－３３）（１０．３ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。粗材料を、２０～７０％のＡＣＮ－H_2Oの勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－

１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（５－（（２－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド）エチル）カルバモイル）－４－メチルピリミジン－２－イル）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（ＮＬ－３４）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９９０．５（Ｍ＋１）。保持時間１．１１５分間。

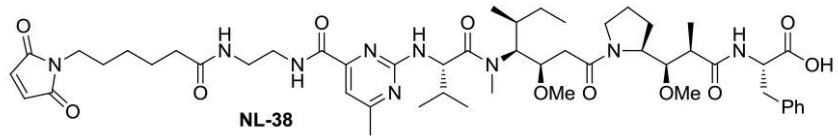
【実施例５７】

【０６１９】

（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（４－（（２－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド）エチル）カルバモイル）－６－メチルピリミジン－２－イル）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（ＮＬ－３８）の合成

【０６２０】

【化２４２】

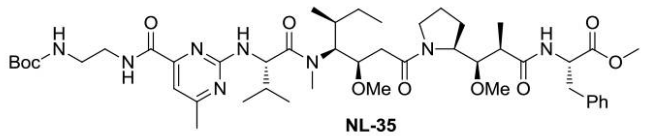


【０６２１】

ステップ１：（Ｓ）－メチル－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（４－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）カルバモイル）－６－メチルピリミジン－２－イル）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－フェニルプロパノエート（ＮＬ－３５）

【０６２２】

【化２４３】



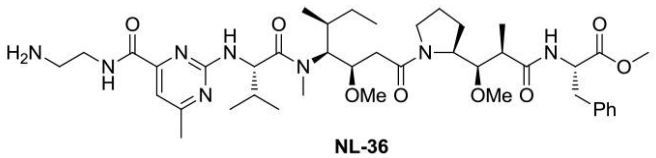
は、（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（５－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）カルバモイル）－４－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（ＮＬ－３１）について記載された方法を使用して調製した。ＭＳ　ｍ／ｚ　９１１．５（Ｍ＋１）。保持時間１．４０５分間。

【０６２３】

ステップ２：（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（４－（（２－アミノエチル）カルバモイル）－６－メチルピリミジン－２－イル）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－フェニルプロパノエート（ＮＬ－３６）

【０６２４】

【化２４４】



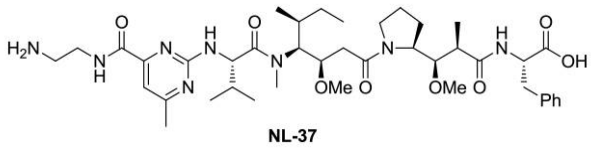
は、（Ｓ）－メチル２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（５－（（２－アミノエチル）カルバモイル）－４－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（ＮＬ－３２）について記載された方法により調製した。ＭＳ　ｍ／ｚ　８１１．５（Ｍ＋１）。保持時間１．１３１分間。

【０６２５】

ステップ３：（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（４－（（２－アミノエチル）カルバモイル）－６－メチルピリミジン－２－イル）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（ＮＬ－３７）

【０６２６】

【化２４５】



は、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（５－（（２－アミノエチル）カルバモイル）－４－メチルピリミジン－２－イル）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（ＮＬ－３３）について記載された方法により調製した。ＭＳ　ｍ／ｚ　７９７．５（Ｍ＋１）。保持時間１．０３８分間。

【０６２７】

ステップ４：（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（４－（（２－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド）エチル）カルバモイル）－６－メチルピリミジン－２－イル）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（ＮＬ－３８）は、（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（５－（（２－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド）エチル）カルバモイル）－４－メチルピリミジン－２－イル）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（ＮＬ－３４）について記載された方法により調製した。ＭＳ　ｍ／ｚ　９９０．５（Ｍ＋１）。保持時間１．１８３分間。

【実施例５８】

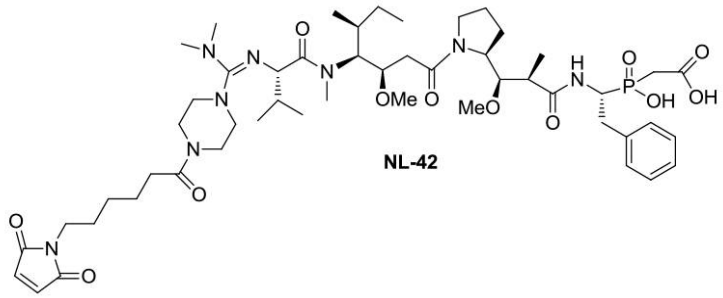
【０６２８】

２－（（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（ジメチルアミノ）（４－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）

メチレン）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）－２－フェニルエチル）（ヒドロキシ）ホスホリル）酢酸（ＮＬ－４２）の合成

【０６２９】

【化２４６】

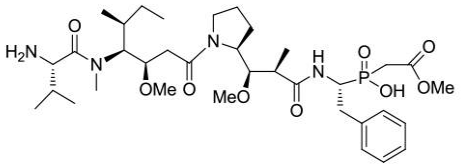


【０６３０】

ステップ１：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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）－２－フェニルエチル）（２－メトキシ－２－オキソエチル）ホスフィン酸のＴＦＡ塩

【０６３１】

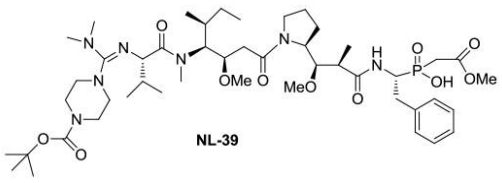
【化２４７】



（１７ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）に、イソウロニウム１（５０ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０２１ｍＬ、０．１２０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を４５℃で１８時間撹拌した。粗材料を、２０～５０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（２－メトキシ－２－オキソエチル）ホスフィン酸（ＮＬ－３９）をＴＦＡ塩として得た。

【０６３２】

【化２４８】



ＭＳ　ｍ／ｚ　９５０．４（Ｍ＋１）。保持時間１．２５２分間。

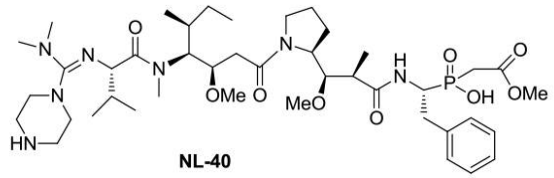
【０６３３】

ステップ２：ＤＣＭ（２．０ｍＬ）中の（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（２－メトキシ－２－オキソエチル）ホスフィン酸（ＮＬ－３９）のＴＦＡ塩（７．６ｍｇ、０．００７１ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）で処理した。反応物を室温で２４時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（ジメチルアミノ）（ピペラジン－１－イル）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（２－メトキシ－２－オキソエチル）ホスフィン酸（ＮＬ－４０）をＴＦＡ塩として得た。

【０６３４】

【化２４９】



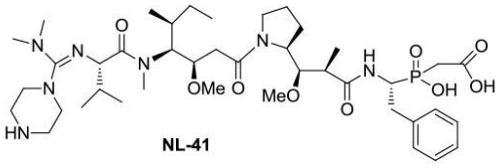
ＭＳ　ｍ／ｚ　８５０．５（Ｍ＋１）。保持時間０．９４１分間。

【０６３５】

ステップ３：ＭｅＯＨ：H_2O（２：１、３ｍＬ）中の（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（ジメチルアミノ）（ピペラジン－１－イル）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（２－メトキシ－２－オキソエチル）ホスフィン酸（ＮＬ－４０）のＴＦＡ塩（６．９ｍｇ、０．００７１ｍｍｏｌ）に、ＬｉＯＨ（３．４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１８時間撹拌して、エステルの完全な加水分解をもたらした。濃縮した後、残留物を０．０１ｍｌのＨＯＡｃで処理し、２０～４５％の勾配を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、２－（（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（ジメチルアミノ）（ピペラジン－１－イル）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（ヒドロキシ）ホスホリル）酢酸（ＮＬ－４１）をＴＦＡ塩として得た。

【０６３６】

【化２５０】



ＭＳ　ｍ／ｚ　８３６．４（Ｍ＋１）。保持時間０．９８３分間。

【０６３７】

ステップ４：ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＥＭＣＡ（１．０７ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（０．００３７ｍｌ、０．０２１ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．９ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、ＤＩＥＡ（０．００１ｍＬ）を有するＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の２－（（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（ジメチルアミノ）（ピペラジン－１－イル）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（ヒドロキシ）ホスホリル）酢酸のＴＦＡ塩

（４ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。粗材料を、２０～５０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、２－（（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（ジメチルアミノ）（４－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（ヒドロキシ）ホスホリル）酢酸（ＮＬ－４２）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０２９．５（Ｍ＋１）。保持時間１．０８９分間。

【０６３８】

式（Ｉ）のＣ末端連結化合物の例の合成手順

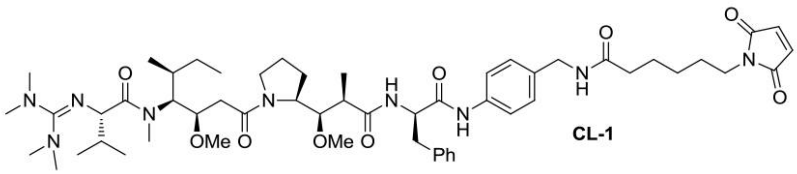
【実施例５９】

【０６３９】

Ｎ－（４－（（Ｒ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド（ＣＬ－１）の合成

【０６４０】

【化２５１】



【０６４１】

ステップ１：ＤＩＥＡ（３８８ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（５７１ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（アミノメチル）フェニル）カルバメート（１１１ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）およびＥＭＣＡ（１２７ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をH_2O（５×１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、ＩＳＣＯ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの０～７５％）により精製した。所望の生成物のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド）メチル）フェニル）カルバメート（ＭＳ　ｍ／ｚ　４１６．３（Ｍ＋１））を黄色の油状物として得た。油状物をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（２ｍＬ）で処理した。室温で１時間後、反応混合物を濃縮した。残留物をアセトニトリルおよびH_2Oに溶解し、凍結乾燥して、Ｎ－（４－アミノベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミドのＴＦＡ塩を黄色の固体として得た（ＭＳ　ｍ／ｚ　３１６．２（Ｍ＋１））。

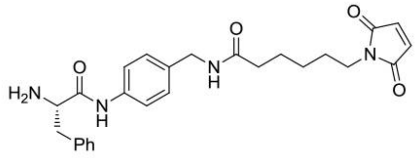
【０６４２】

ステップ２：ＤＩＥＡ（２２６ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２６５ｍｇ、０．６９８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中のＮ－（４－アミノベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミドのＴＦＡ塩（１１０ｍｇ、０．３４９ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－フェニルプロパン酸（１１１ｍｇ、０．４１９ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。

合わせた有機相をH_2O（５×１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をＩＳＣＯ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの０～７５％）により精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（４－（（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメートを得た（ＭＳ　ｍ／ｚ　５６３．３（Ｍ＋１））。この生成物を、ＭｅＯＨ中の３Ｍ　ＨＣｌ（３ｍＬ）に溶解し、濃縮した。残留物をアセトニトリルおよびH_2Oに溶解し、凍結乾燥して、（Ｓ）－Ｎ－（４－（２－アミノ－３－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミドをＨＣｌ塩として得た。

【０６４３】

【化２５２】



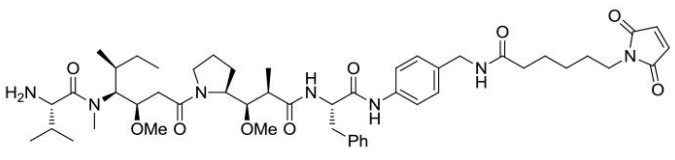
ＭＳ　ｍ／ｚ　４６３．３（Ｍ＋１）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (bs, 1H), 7.36-7.20 (m, 9H), 6.70 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.47 (bs, 1H), 4.41 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 2.23(t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.64-1.26 (m, 6H), 1.45 (s, 9H).

【０６４４】

ステップ３：ＤＩＥＡ（６０．１ｍｇ、０．４６５ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（７０．７ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－Ｎ－（４－（２－アミノ－３－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミドのＨＣｌ塩（４６．３ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）およびＢｏｃＶａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＯＨ（５３ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（４－（（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０１６．６（Ｍ＋１）。生成物をＭｅＯＨ中の３Ｍ　ＨＣｌ（２ｍＬ）に溶解し、濃縮した。残留物をアセトニトリルおよびH_2Oに溶解し、凍結乾燥して、Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミドをＨＣｌ塩として得た。

【０６４５】

【化２５３】



ＭＳ　ｍ／ｚ　９１６．５（Ｍ＋１）。保持時間１．０６０分間。

【０６４６】

ステップ４：ＤＩＥＡ（１．７ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３．４ｍｇ、０．００８９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ中のＮ－（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミドのＨＣｌ塩（４．６ｍｇ、０．００４５ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で１０分間撹拌した。粗材料を、２０～５０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－（４－（（Ｒ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド（ＣＬ－１）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０１４．５（Ｍ＋１）。保持時間１．１０８分間。

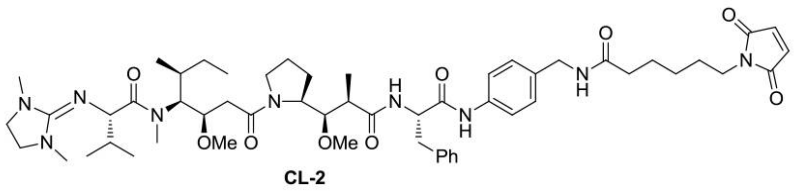
【実施例６０】

【０６４７】

Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（１，３－ジメチルイミダゾリジン－２－イリデン）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－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド（ＣＬ－２）の合成

【０６４８】

【化２５４】



CL-2

【０６４９】

ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＮ－（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミドのＨＣｌ塩（４．５ｍｇ、０．００４４ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（２０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）および２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスフェート（４．６ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で３０分間撹拌した。粗材料を、３３～３８％の勾配を使用する逆相ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（１，３－ジメチルイミダゾリジン－２－イリデン）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－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド（ＣＬ－２）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０１２．６（Ｍ＋１）。保持時間１．１２２分間。

【実施例６１】

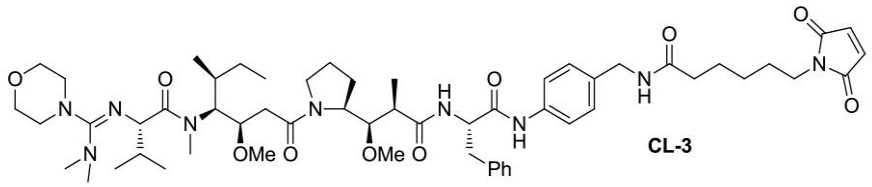
【０６５０】

Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ

）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（ジメチルアミノ）（モルホリノ）メチレン）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－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド（ＣＬ－３）の合成

【０６５１】

【化２５５】



【０６５２】

ステップ１：Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイルクロリド（１２９ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のモルホリン（８７ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．１３９ｍｌ、０．９９９ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に０℃で滴下添加した。添加が完了したときに、温度を室温に上げ、反応物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を１０％ＮａＯＨ水溶液で塩基性化した。有機層を分離し、水層をＤＣＭで抽出した。合わせたＤＣＭ層を水および飽和ＮａＣｌ水溶液で順次洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮して、Ｎ，Ｎ－ジメチルモルホリン－４－カルボキサミドを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１５９．２（Ｍ＋１）．保持時間０．４７４分間。生成物を更に精製することなく次のステップに使用した。

【０６５３】

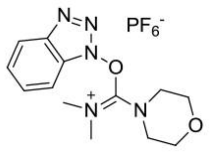
ステップ２：ＤＣＭ（１ｍＬ）中の塩化オキサリル（０．０７９ｍｌ、０．９０ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチルモルホリン－４－カルボキサミド（１５８ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）に、室温で５分間かけて滴下添加した。反応物を３時間加熱還流した。所望の生成物のＮ－（クロロ（モルホリノ）メチレン）－Ｎ－メチルメタンアミニウムクロリドがきれいに形成された。溶媒を蒸発させ、残留物をエーテルで洗浄した。それによって得た白色の固体をＤＣＭに溶解し、飽和KPF_6水溶液を、激しく撹拌しながら室温で加えた。水溶液をＤＣＭで３回抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物のＮ－（クロロ（モルホリノ）メチレン）－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１７７．１（Ｍ＋１）。保持時間０．２４４分間。

【０６５４】

ステップ３：Ｎ－（クロロ（モルホリノ）メチレン）－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート（１４０ｍｇ、０．４３３ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の１－ヒドロキシ－ベンゾトリアゾール（５８．５ｍｇ、０．４３３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０６０ｍＬ、０．４３ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を１４時間撹拌した。ＨＯＢｔを加えると直ぐに沈殿物が形成された。白色の固体を濾過により収集して、イソウロニウム２を得た。

【０６５５】

【化２５６】

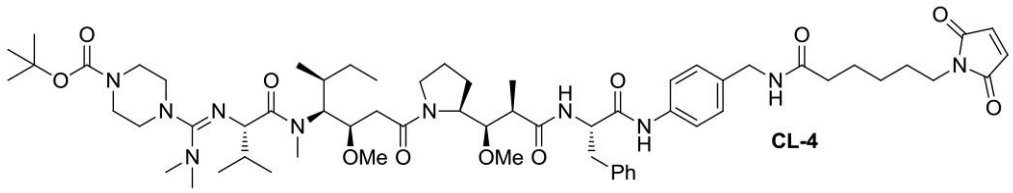


ＭＳ　ｍ／ｚ　２７６（M^+）。保持時間０．３７５分間。生成物を更に精製することなく次のステップに使用した。

【０６５６】
ステップ４：ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＮ－（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミドのＨＣｌ塩（５．０ｍｇ、０．００４９ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（１．９ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）およびイソウロニウム２（４．１ｍｇ、０．００９７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１８時間撹拌した。粗材料を、３３～４０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｚ）－（（ジメチルアミノ）（モルホリノ）メチレン）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－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド（ＣＬ－３）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０５６．６（Ｍ＋１）。保持時間１．１２５分間。

【実施例６２】
【０６５７】
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（Ｅ）－Ｎ’－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（４－（（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバムイミドイル）ピペラジン－１－カルボキシレート（ＣＬ－４）の合成

【０６５８】
【化２５７】



【０６５９】
ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＮ－（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミドのＨＣｌ塩（１０ｍｇ、０．００９７ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（１０ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）およびイソウロニウム１（２０ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を６０℃で３０分間撹拌した。粗材料を、３５～４６％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（Ｅ）－Ｎ’－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（４－（（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバムイミドイル）ピペラジン－１－カルボキ

シレート（ＣＬ－４）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１１５５．６（Ｍ＋１）。保持時間１．２２６分間。

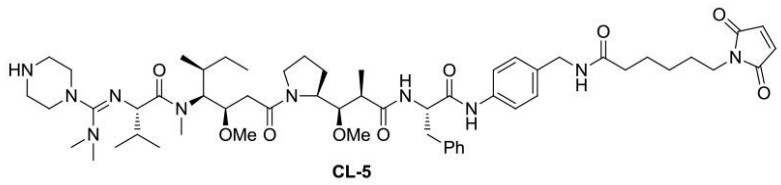
【実施例６３】

【０６６０】

Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｅ）－（（ジメチルアミノ）（ピペラジン－１－イル）メチレン）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－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド（ＣＬ－５）の合成

【０６６１】

【化２５８】



CL-5

【０６６２】

ＴＦＡ（１ｍＬ）を、ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（Ｚ）－Ｎ’－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（４－（（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバムイミドイル）ピペラジン－１－カルボキシレートのＴＦＡ塩（５．１ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、濃縮した。残留物を、２５～３５％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｅ）－（（ジメチルアミノ）（ピペラジン－１－イル）メチレン）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－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド（ＣＬ－５）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０５５．６（Ｍ＋１）。保持時間０．９７３分間。

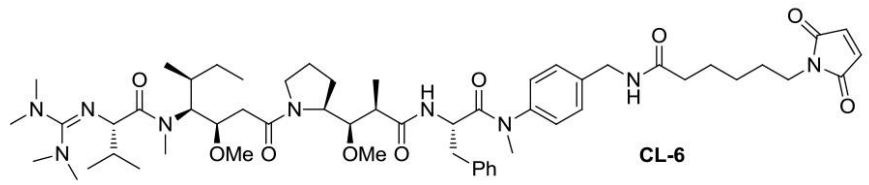
【実施例６４】

【０６６３】

Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－Ｎ－メチル－３－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド（ＣＬ－６）の合成

【０６６４】

【化２５９】



【０６６５】

ステップ１：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のＥＭＣＡ（３４９ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（８２０ｍｇ、６．３５ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（５７９ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１０分後、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（アミノメチル）フェニル）（メチル）カルバメート（３００ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で更に１時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機相をＨ$_2$Ｏ（５×１０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をＩＳＣＯ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの０～８０％）により精製して、所望の生成物を黄色の油状物として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　３７４．２（Ｍ－５６．１（イソブチレン）＋１）。保持時間１．１５６分間。この生成物をＤＣＭ（３ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１ｍＬ）で処理した。室温で１時間後、溶媒を蒸発させた。残留物をアセトニトリルおよびＨ$_2$Ｏに溶解し、凍結乾燥して、６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－Ｎ－（４－（メチルアミノ）ベンジル）ヘキサンアミドのＴＦＡ塩を黄色の固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　３３０．２（Ｍ＋１）。保持時間０．６１分間。

【０６６６】

ステップ２：ＤＩＥＡ（３５６ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２８８ｍｇ、０．７５８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中のＢｏｃ－フェニルアラニン（２１９ｍｇ、０．８２７ｍｍｏｌ）に加えた。室温で１０分後、６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－Ｎ－（４－（メチルアミノ）ベンジル）ヘキサンアミドのＴＦＡ塩（２２７ｍｇ、０．５１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をＨ$_2$Ｏ（５×１０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をＩＳＣＯ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの０～７５％）により精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（４－（（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド）メチル）フェニル）（メチル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　５７７．３（Ｍ＋１）。保持時間１．１９分間。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.00 (s, 1H), 8.24 (t, J = 6.0 Hz, 1h), 7.52 (d, j = 8.4 Hz, 2H), 7.32-7.09 (m, 7H), 7.01 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.19 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.17 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.10 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.54-1.44 (m, 4H), 1.31 (s, 9H), 1.22-1.15 (m, 4H).この生成物をメタノールＨＣｌ（３Ｍ、５ｍＬ）に溶解し、ゆっくりと濃縮した。残留物をアセトニトリルおよびＨ$_2$Ｏに溶解し、凍結乾燥して、（Ｓ）－Ｎ－（４－（２－アミノ－Ｎ－メチル－３－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミドをＨＣｌ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　４７７．２（Ｍ＋１）。保持時間０．８３分間。

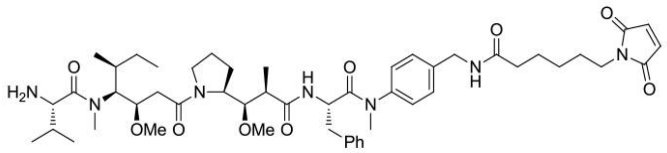
【０６６７】

ステップ３：ＤＭＦ（４ｍＬ）中のＢｏｃ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＯＨ（３４７ｍｇ、０．６０７ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（２６１ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２８２ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を加えた。（Ｓ）－Ｎ－（４－（２－アミノ－Ｎ－メチル－３－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミドのＨＣｌ塩（１９３ｍｇ、０．３

７６ｍｍｏｌ）を加える前に、反応物を室温で１５分間撹拌した。反応物を室温で更に２時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（４－（（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド）メチル）フェニル）（メチル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０３０．５（Ｍ＋１）。保持時間１．４３０分間。この生成物をメタノールＨＣｌ（３Ｍ、３ｍＬ）に溶解し、濃縮した。残留物をアセトニトリルおよびH_2Oに溶解し、凍結乾燥して、Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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）－Ｎ－メチル－３－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド

【０６６８】

【化２６０】



をＨＣｌ塩として得た（ＭＳ　ｍ／ｚ　９３０．５（Ｍ＋１）、保持時間１．０７分間）。

【０６６９】

ステップ４：ＤＩＥＡ（０．０１９ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１２．３ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中のＮ－（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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）－Ｎ－メチル－３－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミドのＨＣｌ塩（２０ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。粗材料を、１０～９０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－Ｎ－メチル－３－フェニルプロパンアミド）ベンジル）－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミドをＴＦＡ塩として得た（ＣＬ－６）。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０２８．６（Ｍ＋１）。保持時間１．１２９分間。

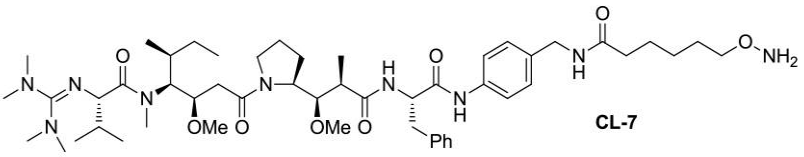
【実施例６５】

【０６７０】

６－（アミノオキシ）－Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－フェニルプロパンアミド）ベンジル）ヘキサンアミド（ＣＬ－７）の合成

【０６７１】

【化２６１】



【０６７２】

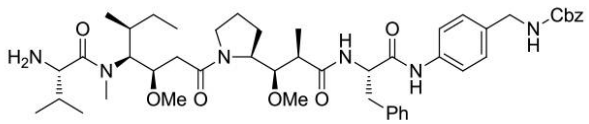
ステップ１：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のＢｏｃ－フェニルアラニン（９６４ｍｇ、３．６３ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（１．２７ｇ、９．８４ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．１３ｇ、３．０３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。１０分後、ベンジル４－アミノベンジルカルバメート（３８８ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をH_2O（５×１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をＤＣＭ（５．０ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（５．０ｍＬ）により室温で１時間処理した。反応混合物を濃縮し、ＤＣＭ中の２Ｍアンモニアを有する０～８％のＭｅＯＨを使用するＩＳＣＯにより精製して、（Ｓ）－ベンジル４－（２－アミノ－３－フェニルプロパンアミド）ベンジルカルバメートを白色の固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　４０４．２（Ｍ＋１）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.44-7.23 (m, 14H), 5.10 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H).

【０６７３】

ステップ２：ＤＩＥＡ（３２３ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３４２ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（６ｍＬ）中の（Ｓ）－ベンジル４－（２－アミノ－３－フェニルプロパンアミド）ベンジルカルバメート（２０２ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）および（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－メチルプロパン酸（４２９ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、分取ＨＰＬＣにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（４－（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９５７．５（Ｍ＋１）。保持時間１．５４分間。この生成物（３９３ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を、メタノールＨＣｌ（３Ｍ、１５ｍＬ）に溶解した。溶媒をゆっくりと蒸発させた。ＬＣＭＳ分析は、Ｂｏｃ基が完全に除去されたことを示した。残留物をアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結乾燥して、ベンジル４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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－フェニルプロパンアミド）ベンジルカルバメート

【０６７４】

【化２６２】



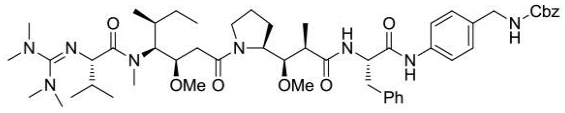
をＨＣｌ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　８５７．５（Ｍ＋１）。保持時間１．１６分間。

【０６７５】

ステップ３：ＤＩＥＡ（０．０３１ｍＬ、０．１８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２０．０ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中のベンジル４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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－フェニルプロパンアミド）ベンジルカルバメートのＨＣｌ塩（３０ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。粗材料を、１０～９０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、ベンジル４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－フェニルプロパンアミド）ベンジルカルバメート

【０６７６】

【化２６３】



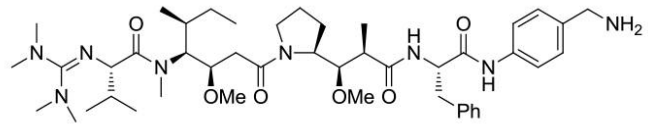
をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９５５．６（Ｍ＋１）。保持時間１．２３２分間。

【０６７７】

ステップ４：ベンジル４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－フェニルプロパンアミド）ベンジルカルバメートのＴＦＡ塩（１６ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１ｍｌ）に溶解した。Ｐｄ／Ｃ（１０％、湿潤、７．１ｍｇ）を加えた。反応物をH_2下において１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濃縮して、（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（４－（アミノメチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミドを得た。

【０６７８】

【化２６４】



ＭＳ　ｍ／ｚ　８２１．５（Ｍ＋１）。保持時間０．９０７分間。

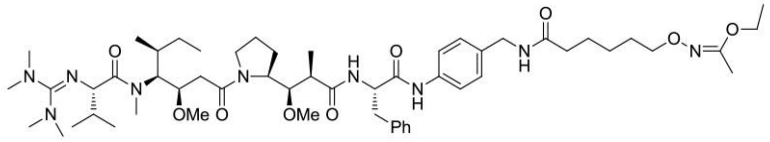
【０６７９】

ステップ５：リチウム６－（（（１－エトキシエチリデン）アミノ）オキシ）ヘキサノエート（１３．２ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍＬ）に懸濁し、ＨＡＴＵ（１８．７５、０．０４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１５分間撹拌した。ＤＩＥＡ（０．０２１ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）、続いて（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（４－（アミノメチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－

５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（１６．２ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）を加えた。ＬＣＭＳが、反応が完了したことを示すまで、反応物を撹拌した。粗物質を、１０～９０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、エチルＮ－（６－（（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－フェニルプロパンアミド）ベンジル）アミノ）－６－オキソヘキシル）オキシアセトイミデート

【０６８０】

【化２６５】



をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０２０．６（Ｍ＋１）。保持時間１．２４３分間。

【０６８１】

ステップ６：ＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）中のエチルＮ－（６－（（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－フェニルプロパンアミド）ベンジル）アミノ）－６－オキソヘキシル）オキシアセトイミデート（１１．４ｍｇ、０．０１０１ｍｍｏｌ）を、塩酸（１Ｍ、０．０６１ｍｌ）により室温で３０分間処理した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。粗物質を、３３～４５％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、６－（アミノオキシ）－Ｎ－（４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－フェニルプロパンアミド）ベンジル）ヘキサンアミド（ＣＬ－７）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９５０．６（Ｍ＋１）。保持時間０．９６７分間。

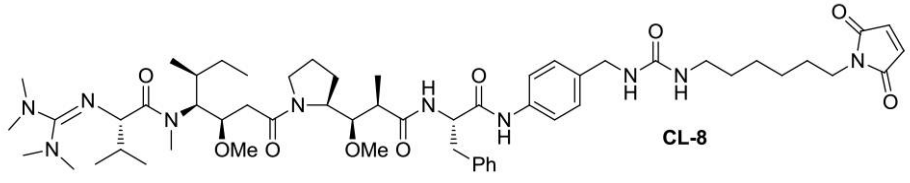
【実施例６６】

【０６８２】

（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（４－（（３－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキシル）ウレイド）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＣＬ－８）の合成

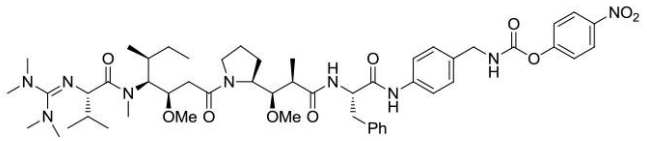
【０６８３】

【化２６６】



【０６８４】
ステップ１：（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（４－（アミノメチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（６．４ｍｇ）を、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）およびＴＨＦ（０．５ｍＬ）に溶解した。ＤＩＥＡ（０．００６８ｍＬ、０．０３９ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（３．１４ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。粗材料を、１０～９０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、４－ニトロフェニル４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－フェニルプロパンアミド）ベンジルカルバメート

【０６８５】
【化２６７】



をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９８６．５（Ｍ＋１）。保持時間１．２０６分間。

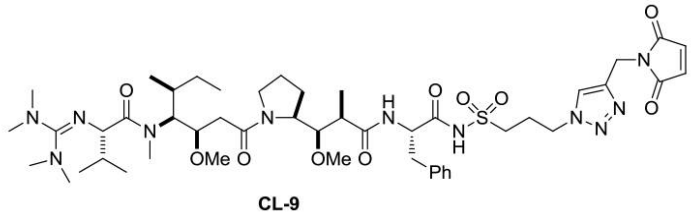
【０６８６】
ステップ２：ＤＭＦ（０．５ｍＬ）およびＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の４－ニトロフェニル４－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパンアミド）ベンジルカルバメートのＴＦＡ塩（２．４ｍｇ、０．００２４ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（０．００８５ｍＬ、０．０４９ｍｍｏｌ）および１－（６－アミノヘキシル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（２．９ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。粗材料を、１０～９０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（４－（（３－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキシル）ウレイド）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＣＬ－８）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０４３．６（Ｍ＋１）。保持時間１．１６１分間。

【実施例６７】
【０６８７】
（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イ

ル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－９）の合成

【０６８８】

【化２６８】



【０６８９】

（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アジドプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＦＰ－３）のＴＦＡ塩（８７．４ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）および１－（プロパ－２－イン－１－イル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（２４．２ｍｇ、０．０１７９ｍｍｏｌ）を、各３．０ｍＬのｔ－ＢｕＯＨおよび水に懸濁した。N_2による５回の真空充填サイクルにより、反応容器にN_2を充填した。H_2O（２．４ｍｌ）中のＬ－アスコルビン酸ナトリウム（１７．７ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）の脱気溶液、およびH_2O（０．６ｍｌ）中の$CuSO_4$（２．８６ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）の脱気溶液を順次加え、反応物を室温で５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。粗材料を、２０～４５％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－９）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９９８．５（Ｍ＋１）。保持時間１．０１４分間。

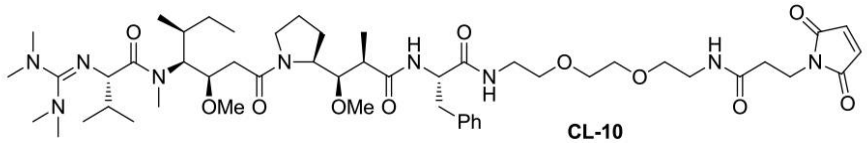
【実施例６８】

【０６９０】

（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－７－ベンジル－２１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４－メチル－５，８，１９－トリオキソ－２，１２，１５－トリオキサ－６，９，１８－トリアザヘンイコサン－３－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＣＬ－１０）の合成

【０６９１】

【化２６９】



【０６９２】

ステップ１：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－フェニルプロパン酸（４８２ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（

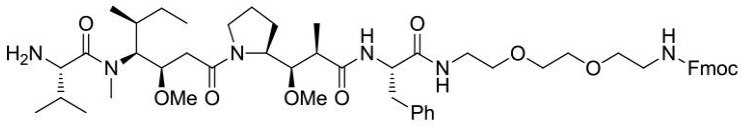
７０５ｍｇ、５．４６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（６２２ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）を加えた。１０分後、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート（３７０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。粗材料を、１０～９０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－３，１４－ジオキソ－１６－フェニル－２，７，１０－トリオキサ－４，１３－ジアザヘキサデカン－１５－イル）カルバメートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６１８．３（Ｍ＋１）。保持時間１．３９５分間。この生成物をメタノールＨＣｌ（３Ｍ、５ｍｌ）に溶解し、ゆっくりと濃縮した。ＬＣＭＳ分析は、Ｂｏｃ基が完全に除去されたことを示した。残留物をアセトニトリルおよびH_2Oに溶解し、凍結乾燥して、（Ｓ）－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２－（２－（２－（２－アミノ－３－フェニルプロパンアミド）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバメートをＨＣｌ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　５１８．２（Ｍ＋１）。保持時間１．０４１分間。

【０６９３】

ステップ２：ＤＭＦ（６ｍＬ）中のＢｏｃ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－Ｄａｐ－ＯＨ（１８９ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（０．１４４ｍＬ、０．８３ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１１３ｍｇ、０．２９７ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１５分後、（Ｓ）－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２－（２－（２－（２－アミノ－３－フェニルプロパンアミド）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバメートのＨＣｌ塩（９１．５ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で更に２時間撹拌した。粗材料を、１０～９０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１５－ベンジル－１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－１８－メチル－３，１４，１７－トリオキソ－２，７，１０，２０－テトラオキサ－４，１３，１６－トリアザヘンイコサン－１９－イル）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）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０７１．６（Ｍ＋１）。保持時間１．５７７分間。この生成物（９３ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）をメタノールＨＣｌ（３Ｍ、３ｍｌ）に溶解し、ゆっくりと濃縮した。ＬＣＭＳ分析は、Ｂｏｃ基が完全に除去されたことを示した。残留物をアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結乾燥して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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）－７－ベンジル－４－メチル－５，８－ジオキソ－２，１２，１５－トリオキサ－６，９－ジアザヘプタデカン－１７－イル）カルバメート

【０６９４】

【化２７０】



をＨＣｌ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９７１．６（Ｍ＋１）。保持時間１．１９５分間。

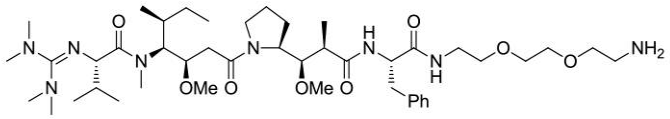
【０６９５】

ステップ３：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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）－７－ベンジル－４－メチル－５，８－ジオキソ－２，１２，１５－トリオキサ－６，９－ジアザヘプタデカン－１７－イル）カルバメートのＨＣｌ塩（３０ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（０．０２７ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ）およびＨＡ

ＴＵ（２３．５ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。粗材料を、１０～９０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－７－ベンジル－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－４－メチル－５，８－ジオキソ－２，１２，１５－トリオキサ－６，９－ジアザヘプタデカン－１７－イル）カルバメートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０６９．６（Ｍ＋１）。保持時間１．２５５分間。ＤＭＦ（２ｍＬ）中のピペリジン（０．２ｍＬ）による室温での３０分間の処理によって、Ｆｍｏｃ基を生成物（１３．６ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）から除去した。揮発物を蒸発により除去して、（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－１７－アミノ－７－ベンジル－４－メチル－５，８－ジオキソ－２，１２，１５－トリオキサ－６，９－ジアザヘプタデカン－３－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミドを得た。

【０６９６】

【化２７１】



ＭＳ　ｍ／ｚ　８４７．６（Ｍ＋１）。保持時間０．９２４分間。この材料を更に精製することなく次のステップに使用した。

【０６９７】

ステップ４：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパン酸（５．８３ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（０．０１２ｍＬ、０．０６９ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１０．９ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１５分後、ステップ３で得た粗生成物（９．７４ｍｇ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。粗材料を、１０～９０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－７－ベンジル－２１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４－メチル－５，８，１９－トリオキソ－２，１２，１５－トリオキサ－６，９，１８－トリアザヘンイコサン－３－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＣＬ－１０）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９９８．６（Ｍ＋１）。保持時間１．００７分間。

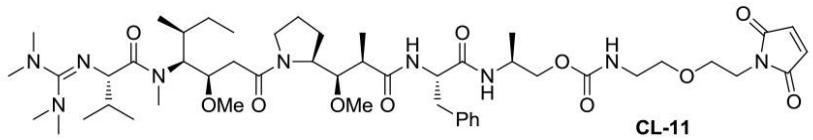
【実施例６９】

【０６９８】

（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－フェニルプロパンアミド）プロピル（２－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）エチル）カルバメート（ＣＬ－１１）の合成

【０６９９】

【化２７２】

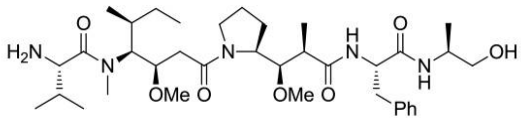


【０７００】

ステップ１～２：（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド

【０７０１】

【化２７３】



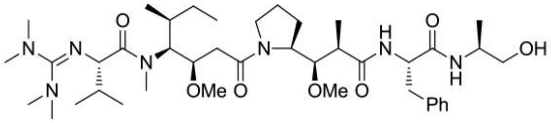
のＨＣｌ塩は、（Ｓ）－２－アミノプロパン－１－オールを（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エチル）カルバメートの代わりに使用したことを除いて、実施例６８のステップ１および２に従うことにより得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６７６．５（Ｍ＋１）。保持時間０．８９９分間。

【０７０２】

ステップ３：ＤＩＥＡ（０．０２６ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（１４．６ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミドのＨＣｌ塩（２０ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。粗材料を、１０～９０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド

【０７０３】

【化２７４】



をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７７４．６（Ｍ＋１）。保持時間０．９８４分間。

【０７０４】

ステップ４：ＤＣＭ（２．０ｍＬ）中の１－（２－（２－アミノエトキシ）エチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（Ｉ－２）（１２．５ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）および無水ピリジン（０．００９２ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ホスゲン（トルエン中の１５％溶液、０．２７６ｍＬ、０．３６４ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を室

温で２０分間撹拌し、４０分間加熱還流した。反応物を室温に冷却し、ＤＣＭ（１．０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミドのＴＦＡ塩（８．８ｍｇ、０．００９９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１時間加熱還流した。粗生成物を、１０～９０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－フェニルプロパンアミド）プロピル（２－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）エチル）カルバメート（ＣＬ－１１）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９８４．６（Ｍ＋１）。保持時間１．０６５分間。

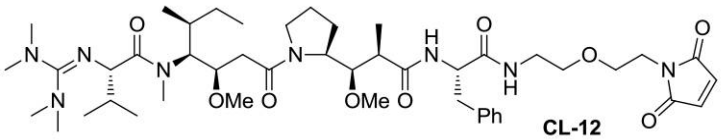
【実施例７０】

【０７０５】

（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－７－ベンジル－１４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４－メチル－５，８－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，９－ジアザテトラデカン－３－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＣＬ－１２）の合成

【０７０６】

【化２７５】

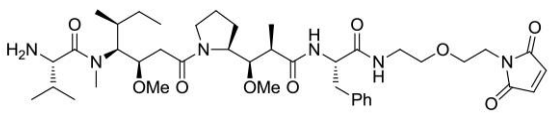


【０７０７】

ステップ１～２：（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－７－ベンジル－１４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４－メチル－５，８－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，９－ジアザテトラデカン－３－イル）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－ジメチルブタンアミド

【０７０８】

【化２７６】



のＨＣｌ塩は、１－（２－（２－アミノエトキシ）エチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（Ｉ－２）を（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エチル）カルバメートの代わりに使用したことを除いて、実施例６８のステップ１および２に従うことにより得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７８５．４（Ｍ＋１）。保持時間０．９７５分間。

【０７０９】

ステップ３：ＤＩＥＡ（０．０１９ｍｌ、０．１１ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１７．４ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（

３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－７－ベンジル－１４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４－メチル－５，８－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，９－ジアザテトラデカン－３－イル）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－ジメチルブタンアミドのＨＣｌ塩（１５ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。粗材料を、１０～９０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－７－ベンジル－１４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４－メチル－５，８－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，９－ジアザテトラデカン－３－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＣＬ－１２）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　８８３．５（Ｍ＋１）。保持時間１．０６１分間。

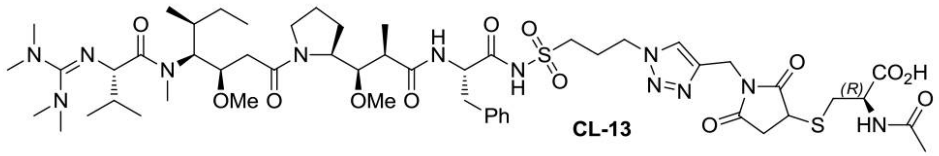
【実施例７１】

【０７１０】

（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタンの（Ｒ）－Ａｃ－Ｃｙｓ－ＯＨ付加物（ＣＬ－１３）の合成

【０７１１】

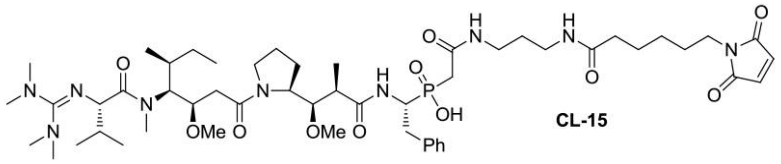
【化２７７】



【０７１２】

（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－９）のＴＦＡ塩（５ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を、１．３ｍｇの（Ｒ）－Ａｃ－Ｃｙｓ－ＯＨを含有するリン酸緩衝液（ｐＨ７．５、１ｍＬ）に溶解した。反応物を１時間撹拌した。粗材料を、１０～９０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタンの（Ｒ）－Ａｃ－Ｃｙｓ－ＯＨ付加物（ＣＬ－１３）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１１６１．５（Ｍ＋１）。保持時間０．９７６分間。

【実施例７２】
【０７１３】
（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（２－（（３－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド）プロピル）アミノ）－２－オキソエチル）ホスフィン酸（ＣＬ－１５）の合成
【０７１４】
【化２７８】

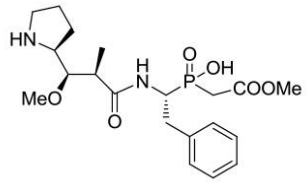


【０７１５】
ステップ１：（（Ｒ）－１－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－フェニルエチル）ホスフィン酸（J Organometallic Chem 646 (2002) 212およびJ Chem Soc Perkin Trans I: Organic and Bio-Organic Chemistry (1984), (12), 2845に記載されているスキームに従って合成）（３００ｍｇ、０．９４０ｍｍｏｌ）およびヘキサメチルジシラザン（１．５１６ｇ、９．４０ｍｍｏｌ）を、密封バイアル中で合わせ、１１５℃で２時間加熱した。温度を９５℃に低下させ、ブロモ酢酸メチル（７１９ｍｇ、４．７０ｍｍｏｌ）を滴下添加して、懸濁液を得た。反応混合物を９５℃で１時間撹拌し、濃縮した。残留物を、Ｃ１８カラム（１５．５ｇ）を使用するＩＳＣＯにより精製し、所望の生成物を１０～４５％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2Oで溶出して、（２－メトキシ－２－オキソエチル）（（Ｒ）－２－フェニル－１－（２－フェニルアセトアミド）エチル）ホスフィン酸を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　３９２．１（Ｍ＋１）。保持時間１．０１０分間。
【０７１６】
ステップ２：ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の（２－メトキシ－２－オキソエチル）（（Ｒ）－２－フェニル－１－（２－フェニルアセトアミド）エチル）ホスフィン酸（０．１７８ｇ、０．４５４ｍｍｏｌ）に、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．０４８ｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物をH_2雰囲気下において室温で１時間撹拌した。触媒を、セライトを介する濾過により除去し、濾液を蒸発させて、（（Ｒ）－１－アミノ－２－フェニルエチル）（２－メトキシ－２－オキソエチル）ホスフィン酸を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　２５８．１（Ｍ＋１）。保持時間０．５６５分間。この材料を更に精製することなく次のステップに使用した。
【０７１７】
ステップ３：ＤＭＦ（５ｍＬ）中のＢｏｃ－Ｄａｐ－ＯＨ（Ｓｍａｌｌ　Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ　Ｉｎｃ．）（１１８ｍｇ、０．４１２ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（１６０ｍｇ、１．２３６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１５７ｍｇ、０．４１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で５分間撹拌し、ＤＭＦ中の（（Ｒ）－１－アミノ－２－フェニルエチル）（２－メトキシ－２－オキソエチル）ホスフィン酸（１０６ｍｇ、０．４１２ｍｍｏｌ）に加えた。反応が完了すると、粗材料を、２０～３４％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－２－フェニルエチル）（２－メトキシ－２－オキソエチル）ホスフィン酸を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　５２７．２（Ｍ＋１）。保持時間１．１４４分間。濃縮する間に、生成物からＢｏｃ基が部分的に失われた。
【０７１８】

ステップ４：ＴＦＡ（０．６７６ｍＬ、８．７７ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のステップ３で得た生成物（１５５ｍｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、濃縮して、（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチル－３－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）プロパンアミド）－２－フェニルエチル）（２－メトキシ－２－オキソエチル）ホスフィン酸を得た。

【０７１９】

【化２７９】



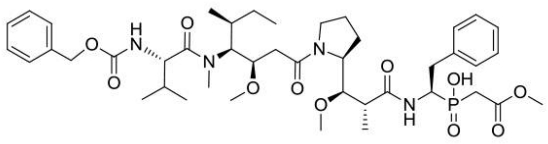
ＭＳ　ｍ／ｚ　４２７．２（Ｍ＋１）。保持時間０．７７４分間。

【０７２０】

ステップ５：ＤＭＦ（５ｍＬ）中のＣｂｚ－Ｖａｌ－Ｄｉｌ－ＯＨ（Ｉ－７）（１０８ｍｇ、０．２４７ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（０．１３１ｍＬ、０．７５２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（９４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、ＤＭＦ（２ｍＬ）中のステップ４で得たアミン（１３３．５ｍｇ、０．２４７ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。粗材料を、３５～４４％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）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）－２－フェニルエチル）（２－メトキシ－２－オキソエチル）ホスフィン酸を得た。

【０７２１】

【化２８０】



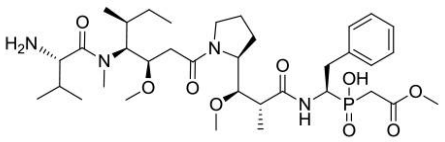
ＭＳ　ｍ／ｚ　８４５．４（Ｍ＋１）。保持時間１．３２２分間。

【０７２２】

ステップ６：Ｐｄ／Ｃ（１０％、１７．９ｍｇ）を、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）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）－２－フェニルエチル）（２－メトキシ－２－オキソエチル）ホスフィン酸（１４３ｍｇ、０．１６９ｍｍｏｌ）に加えた。反応物をH_2下において１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、Ｃｂｚ基が完全に除去されたことを示した。反応混合物をセライトを通して濾過して、Ｐｄ／Ｃを除去し、濃縮した。残留物を、Ｃ１８カラム（１５．５ｇ）を使用するＩＳＣＯにより精製し、所望の生成物を、０．０５％ＴＦＡを有する水中１０～５０％のアセトニトリルで溶出して、（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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）－２－フェニルエチル）（２－メトキシ－２－オキソエチル）ホスフィン酸

【０７２３】

【化２８１】



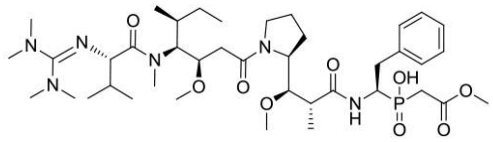
をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７１１．４（Ｍ＋１）。保持時間１．００９分間。

【０７２４】

ステップ７：ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－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）－２－フェニルエチル）（２－メトキシ－２－オキソエチル）ホスフィン酸のＴＦＡ塩（３５ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（１６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１６ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で４時間撹拌し、所望の生成物を、２０～４５％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより単離して、（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（２－メトキシ－２－オキソエチル）ホスフィン酸

【０７２５】

【化２８２】



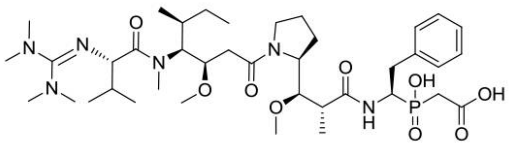
をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　８０９．５（Ｍ＋１）。保持時間１．０４４分間。

【０７２６】

ステップ８：ＬｉＯＨ（２０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ－H_2O（２：１、３ｍＬ）中の（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（２－メトキシ－２－オキソエチル）ホスフィン酸のＴＦＡ塩（２７ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で１８時間撹拌し、濃縮した。残留物をアセトニトリル－H_2Oに溶解し、ＡｃＯＨ（０．０６０ｍＬ）で処理した。得られた溶液をＩＳＣＯのＣ１８カラムにかけ、所望の生成物を、５～５０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡを有するH_2Oで溶出して、２－（（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（ヒドロキシ）ホスホリル）酢酸

【０７２７】

【化２８３】



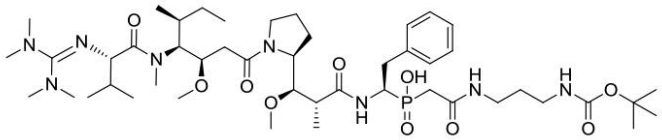
をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７９５．４（Ｍ＋１）。保持時間１．０１０分間。

【０７２８】

ステップ９：ＤＩＥＡ（２．１ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２．１ｍｇ、０．００５５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－（（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（ヒドロキシ）ホスホリル）酢酸のＴＦＡ塩（５．０ｍｇ、０．００５５ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で５分間撹拌し、ＤＭＦ（０．２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノプロピル）カルバメート（１．０ｍｇ、０．００５５ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で１８時間保持し、２０～５５％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（２－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）－２－オキソエチル）ホスフィン酸

【０７２９】

【化２８４】



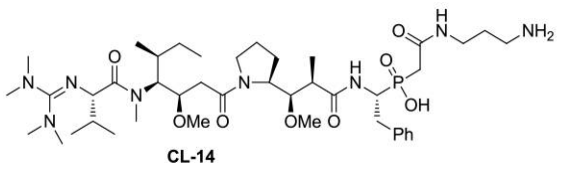
をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９５１．０（Ｍ＋１）。保持時間１．０７４分間。

【０７３０】

ステップ１０：ＴＦＡ（１ｍＬ）を、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（２－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）－２－オキソエチル）ホスフィン酸のＴＦＡ塩（３．５ｍｇ、０．００３３ｍｍｏｌ）に加えた。得られた溶液を室温で２時間撹拌し、濃縮して、（２－（（３－アミノプロピル）アミノ）－２－オキソエチル）（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）ホスフィン酸（ＣＬ－１４）

【０７３１】

【化２８５】



をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　８５１．１（Ｍ＋１）。保持時間０．９７１分間。

【０７３２】

ステップ１１：ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＥＭＣＡ（１．０ｍｇ、０．００４９ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（０．００２９ｍＬ、０．０１６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．９ｍｇ、０．００４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で５分間放置し、（２－（（３－アミノプロピル）アミノ）－２－オキソエチル）（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）ホスフィン酸（ＣＬ－１４）のＴＦＡ塩（４．２ｍｇ、０．００３９ｍｍｏｌ）に加えた。反応が完了すると、粗生成物を、２０～５０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（２－（（３－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド）プロピル）アミノ）－２－オキソエチル）ホスフィン酸（ＣＬ－１５）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０４４．０（Ｍ＋１）。保持時間１．０９４分間。

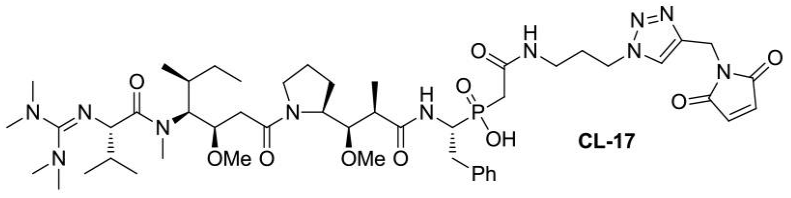
【実施例７３】

【０７３３】

（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（２－（（３－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピル）アミノ）－２－オキソエチル）ホスフィン酸（ＣＬ－１７）の合成

【０７３４】

【化２８６】



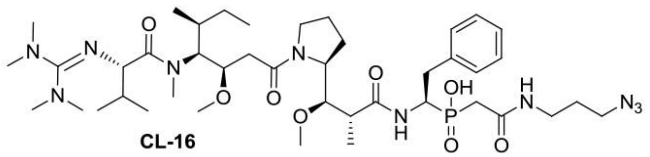
【０７３５】

ステップ１：ＤＩＥＡ（２．１ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２．１ｍｇ、０．００５５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－（（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（ヒドロキシ）ホスホリル）酢酸のＴＦＡ塩（５．０ｍ

ｇ、０．００５５ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で５分間撹拌し、ＤＭＦ（０．２ｍＬ）中の３－アジドプロパン－１－アミン（０．６ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で１８時間保持し、２０～５５％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（２－（（３－アジドプロピル）アミノ）－２－オキソエチル）（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）ホスフィン酸（ＣＬ－１６）

【０７３６】

【化２８７】



をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　８７７．０（Ｍ＋１）。保持時間１．１４１分間。

【０７３７】

ステップ２：水－ｔ－ＢｕＯＨの１：２混合物中の（２－（（３－アジドプロピル）アミノ）－２－オキソエチル）（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）ホスフィン酸（ＣＬ－１６）のＴＦＡ塩（２．８ｍｇ、０．００２８ｍｍｏｌ）および１－（プロパ－２－イン－１－イル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（０．８ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）の溶液を、Ａｒで脱気した。脱気溶液に、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム（１．７ｍｇ、０．００８５ｍｍｏｌ）の脱気水溶液、および硫酸銅（０．７ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）の脱気水溶液を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、濃縮した。残留物を、２０～４５％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（２－（（３－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピル）アミノ）－２－オキソエチル）ホスフィン酸（ＣＬ－１７）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０１２．０（Ｍ＋１）。保持時間１．０５９分間。

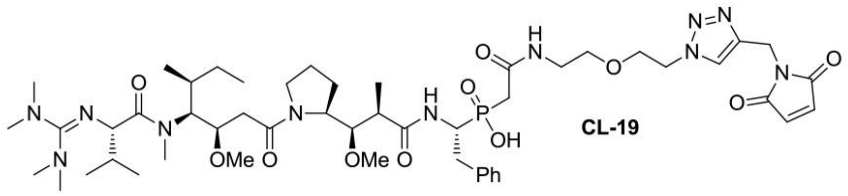
【実施例７４】

【０７３８】

（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（２－（（２－（２－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ）エチル）アミノ）－２－オキソエチル）ホスフィン酸（ＣＬ－１９）の合成

【０７３９】

【化２８８】

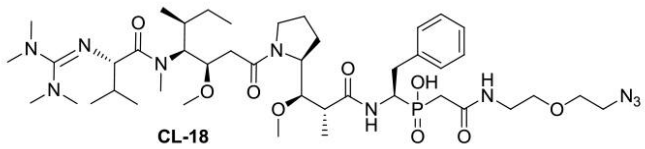


【０７４０】

ステップ１：ＤＩＥＡ（２．１ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）、次にＨＡＴＵ（２．１ｍｇ、０．００５５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－（（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（ヒドロキシ）ホスホリル）酢酸のＴＦＡ塩（５．０ｍｇ、０．００５５ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で５分間撹拌し、ＤＭＦ（０．２ｍＬ）中の２－（２－アジドエトキシ）エタンアミン（０．７ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で１８時間保持し、２０～５５％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（２－（（２－（２－アジドエトキシ）エチル）アミノ）－２－オキソエチル）（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）ホスフィン酸（ＣＬ－１８）

【０７４１】

【化２８９】



をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９０７．０（Ｍ＋１）。保持時間１．１２１分間。

【０７４２】

ステップ２：水－ｔ－ＢｕＯＨの１：２混合物中の２－（（２－（２－アジドエトキシ）エチル）アミノ）－２－オキソエチル）（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）ホスフィン酸（ＣＬ－１８）のＴＦＡ塩（４．６ｍｇ、０．００４５ｍｍｏｌ）および１－（プロパ－２－イン－１－イル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（１．２ｍｇ、０．００９０ｍｍｏｌ）の溶液を、Ａｒで脱気した。脱気溶液に、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム（２．７ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）の脱気水溶液、および硫酸銅（０．７ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）の脱気水溶液を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、濃縮した。残留物を、２０～４５％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（（Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－２－フェニルエチル）（２－（（２－（２－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ）エチル）アミノ）－２－オキソエ

チル）ホスフィン酸（ＣＬ－１９）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０４２．０（Ｍ＋１）。保持時間１．０５７分間。

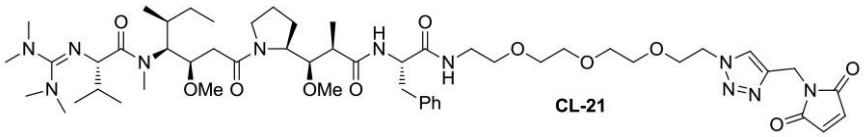
【実施例７５】

【０７４３】

（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－７－ベンジル－２０－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－４－メチル－５，８－ジオキソ－２，１２，１５，１８－テトラオキサ－６，９－ジアザイコサン－３－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＣＬ－２１）の合成

【０７４４】

【化２９０】

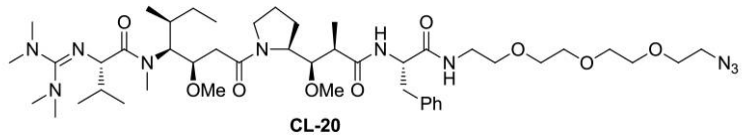


【０７４５】

ステップ１～３：（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－２０－アジド－７－ベンジル－４－メチル－５，８－ジオキソ－２，１２，１５，１８－テトラオキサ－６，９－ジアザイコサン－３－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＣＬ－２０）

【０７４６】

【化２９１】



は、２－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エタンアミンを１－（２－（２－アミノエトキシ）エチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（Ｉ－２）の代わりに使用することを除いて、（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－７－ベンジル－１４－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４－メチル－５，８－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，９－ジアザテトラデカン－３－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＣＬ－１２）について実施例７０に記載された方法により調製した。ＭＳ　ｍ／ｚ　９１７．７（Ｍ＋１）。保持時間１．０９９分間。

【０７４７】

ステップ４：（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－２０－アジド－７－ベンジル－４－メチル－５，８－ジオキソ－２，１２，１５，１８－テトラオキサ－６，９－ジアザイコサン－３－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＣＬ－２０）（８．９ｍｇ、０．００９７ｍｍｏｌ）および１－（プロパ－２－イン－１－イル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（２．６ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）を、ｔ－ＢｕＯＨ（１．０ｍｌ）および水（１．０ｍｌ）に懸濁した。混合物を、$Ｎ_2$による５回の真空充填サイク

ルにより脱気した。H_2O（０．４ｍＬ）中のＬ－アスコルビン酸ナトリウム（１．９ｍｇ、０．００９７ｍｍｏｌ）の脱気溶液、およびH_2O（０．４ｍＬ）中の$CuSO_4$（０．３１ｍｇ、０．００１９ｍｍｏｌ）の脱気溶液を加え、反応物を室温で３時間撹拌した。粗材料を、２０～７０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－７－ベンジル－２０－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－４－メチル－５，８－ジオキソ－２，１２，１５，１８－テトラオキサ－６，９－ジアザイコサン－３－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＣＬ－２１）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０５２．３（Ｍ＋１）。保持時間０．９９８分間。

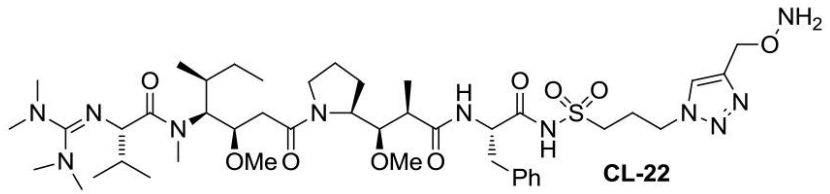
【実施例７６】

【０７４８】

（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－（アミノキシメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－２２）の合成

【０７４９】

【化２９２】



【０７５０】

ステップ１：ＤＭＦ（８．３ｍＬ）中のエチルＮ－ヒドロキシアセトイミデート（５２０ｍｇ、５．０４ｍｍｏｌ）に、３－ブロモプロパ－１－イン（５００ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）、続いてＮａＯＨ（１８５ｍｇ、４．６２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を、氷入りの飽和NH_4Cl水溶液（３０ｍｌ）に注ぎ入れた。混合物を、氷が溶けるまで撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、エチルＮ－プロパ－２－イン－１－イルオキシアセトイミデートを黄色の油状物として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１４２．１（Ｍ＋１）。保持時間１．１７７分間。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.52 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.06 (m, 2H), 2.42 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.30-1.24 (m, 3H).この材料を更に精製することなく次のステップに使用した。

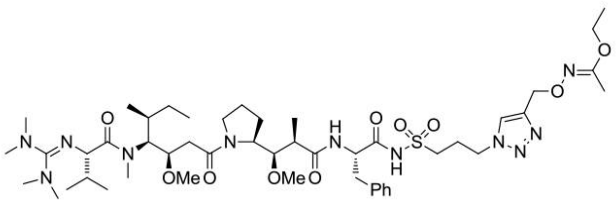
【０７５１】

ステップ２：（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＦＰ－３）（２４ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）およびエチルＮ－プロパ－２－イン－１－イルオキシア

セトイミデート（６．９ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）を、ｔ－ＢｕＯＨ（０．５ｍＬ）および水（１．０ｍＬ）に懸濁した。反応混合物を、N_2による５回の真空充填サイクルにより脱気した。H_2O（０，２５ｍｌ）中のＬ－アスコルビン酸ナトリウム（４．９ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）の脱気溶液、およびH_2O（０．２５ｍｌ）中の$CuSO_4$（０．８ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）の脱気溶液を加え、反応物を室温で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。粗材料を、２０～７０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、所望のオキシム生成物を得た。

【０７５２】

【化２９３】



ＭＳ　ｍ／ｚ　１００４．０（Ｍ＋１）。保持時間１．２２６分間。

【０７５３】

ステップ３：ＭｅＯＨ（３．０ｍＬ）中のステップ２の生成物（１７．５ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）に、塩酸（１Ｍ、０．０９５ｍＬ）を加えた。室温で３０分後、ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。粗材料を、２０～７０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－（アミノキシメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－２２）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９３４．３（Ｍ＋１）。保持時間０．８８２分間。

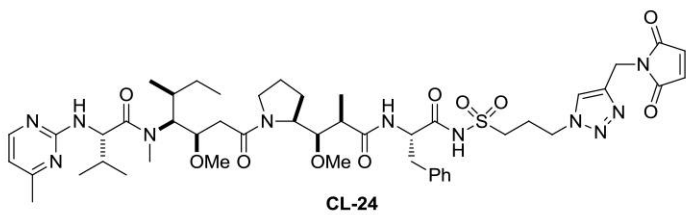
【実施例７７】

【０７５４】

（Ｓ）－２－（（４－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－２４）の合成

【０７５５】

【化２９４】



CL-24

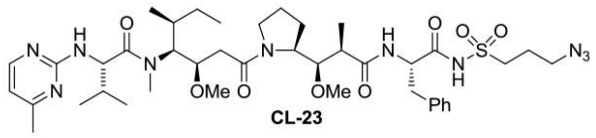
【０７５６】

ステップ１：２－プロパノール（２ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アジドプロピ

ルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－アミノ－３－メチル－１－オキソブタン（７ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）、２－クロロ－４－メチルピリミジン（５．６ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０３１ｍＬ、０．１８ｍｍｏｌ）を、密封バイアル中において１５０℃で一晩加熱した。粗材料を、２０～７０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（４－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アジドプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－２３）を得た。

【０７５７】

【化２９５】



ＭＳ　ｍ／ｚ　８５７．４（Ｍ＋１）。保持時間１．２４１分間。

【０７５８】

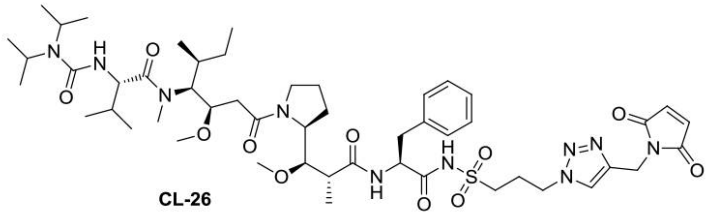
ステップ２：（Ｓ）－２－（（４－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アジドプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－２３）（２．８ｍｇ、０．００２９ｍｍｏｌ）および１－（プロパ－２－イン－１－イル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（１．２ｍｇ、０．００８７ｍｍｏｌ）を、各０．５ｍＬのｔ－ＢｕＯＨおよび水に懸濁した。混合物を、$Ｎ_2$による５回の真空充填サイクルにより脱気した。水（０．４ｍＬ）中のＬ－アスコルビン酸ナトリウム（０．７ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）の脱気溶液、および水（０．１ｍＬ）中の$ＣｕＳＯ_4$（０．１ｍｇ、０．０００７ｍｍｏｌ）の脱気溶液を加えた。反応物を室温で４時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。粗材料を、２０～７０％の勾配を使用する逆相ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（４－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－２４）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９９２．５（Ｍ＋１）。保持時間１．０７７分間。

【実施例７８】

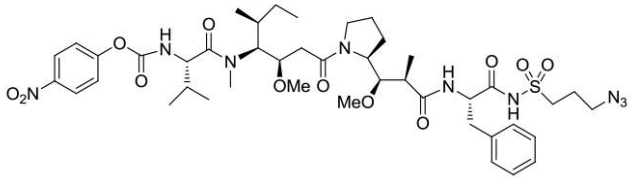
【０７５９】

（Ｓ）－２－（３，３－ジイソプロピルウレイド）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチ

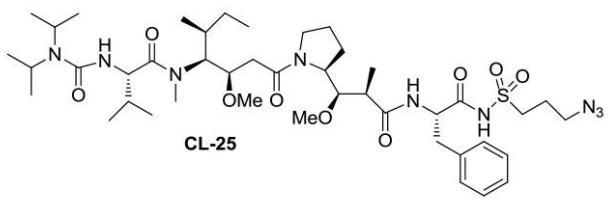
ル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－２６）の合成
【０７６０】
【化２９６】



【０７６１】
ステップ１：ＴＨＦ：ＤＭＦ（１：１、１ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アジドプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－アミノ－３－メチル－１－オキソブタンのＨＣｌ塩（７．５ｍｇ、０．００９５ｍｍｏｌ）に、４－ニトロフェニルクロロホルメート（３．２ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（６．０ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１０分後、ＬＣＭＳは、所望のカルバメート
【０７６２】
【化２９７】



が形成されたことを示した。ＴＨＦを蒸発により除去した。ジイソプロピルアミン（５．７ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１時間撹拌した。粗材料を、４０～８０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アジドプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（３，３－ジイソプロピルウレイド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＣＬ－２５）を得た。
【０７６３】
【化２９８】



ＭＳ　ｍ／ｚ　８９２．５（Ｍ＋１）。保持時間１．４９３分間。
【０７６４】
ステップ２：水－ｔＢｕＯＨの１：２混合物（３ｍＬ）中の（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アジドプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メ

トキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（３，３－ジイソプロピルウレイド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＣＬ－２５）（６．２ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）および１－（プロパ－２－イン－１－イル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（１．７ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）の溶液を、Ａｒで脱気した。脱気溶液に、硫酸銅（２．０ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）の脱気水溶液、およびアスコルビン酸ナトリウム（４．１ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）の脱気水溶液を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、濃縮した。残留物を、４０～７３％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（３，３－ジイソプロピルウレイド）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－２６）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０２７．５（Ｍ＋１）。保持時間１．３３６分間。

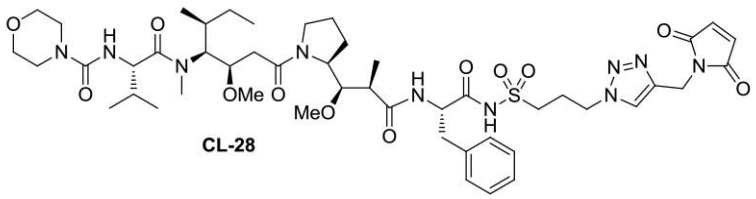
【実施例７９】

【０７６５】

Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）モルホリン－４－カルボキサミド（ＣＬ－２８）の合成

【０７６６】

【化２９９】

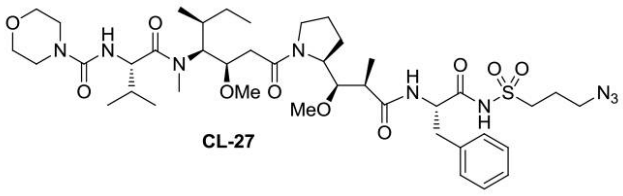


【０７６７】

ステップ１：ＴＨＦ：ＤＭＦ（１：１、１ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アジドプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－アミノ－３－メチル－１－オキソブタンのＨＣｌ塩（７．５ｍｇ、０．００９５ｍｍｏｌ）に、４－ニトロフェニルクロロホルメート（３．２ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（６．０ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１０分後、ＬＣＭＳは、所望のカルバメートが形成されたことを示した。ＴＨＦを蒸発させた。モルホリン（４．９ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１時間撹拌した。粗材料を、３０～７０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アジドプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）モルホリン－４－カルボキサミド（ＣＬ－２７）を得た。

【０７６８】

【化３００】



ＭＳ　ｍ／ｚ　８７８．４（Ｍ＋１）。保持時間１．３１０分間。

【０７６９】

ステップ２：水－ｔＢｕＯＨの１：２混合物（３ｍＬ）中のＮ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アジドプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）モルホリン－４－カルボキサミド（ＣＬ－２７）（６．３ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）および１－（プロパ－２－イン－１－イル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（１．７ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）の溶液を、Ａｒで脱気した。脱気溶液に、硫酸銅（１．９ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）の脱気水溶液、およびアスコルビン酸ナトリウム（１．９ｍｇ、０．００９５ｍｍｏｌ）の脱気水溶液を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、３０～６０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）モルホリン－４－カルボキサミド（ＣＬ－２８）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０１３．４（Ｍ＋１）。保持時間１．１２２分間。

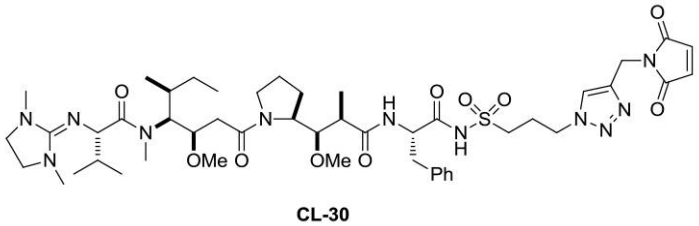
【実施例８０】

【０７７０】

（Ｓ）－２－（（１，３－ジメチルイミダゾリジン－２－イリデン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－３０）の合成

【０７７１】

【化３０１】



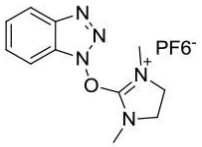
【０７７２】

ステップ１：ＤＣＭ（２ｍＬ）中のＨＯＢｔ（２７．８ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）を

、ＤＣＭ（２ｍＬ）中の２－クロロ－１，３－ジメチル－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヘキサフルオロホスフェート（５７．４ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０２９ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濾過して、２－（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）オキシ）－１，３－ジメチル－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヘキサフルオロホスフェート

【０７７３】

【化３０２】



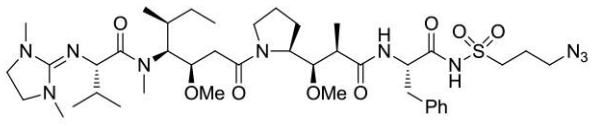
を白色の固体として集めた。ＭＳ　ｍ／ｚ　２３２．１（Ｍ＋）。保持時間０．３２４分間。この材料を更に精製することなく次のステップに使用した。

【０７７４】

ステップ２：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アジドプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－アミノ－３－メチル－１－オキソブタンの塩酸塩（３０．６ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（０．０３３ｍＬ、０．１９１ｍｍｏｌ）および２－（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）オキシ）－１，３－ジメチル－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヘキサフルオロホスフェート（２８．８ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。粗材料を、２０～７０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（１，３－ジメチルイミダゾリジン－２－イリデン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アジドプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－２９）を得た。

【０７７５】

【化３０３】



ＭＳ　ｍ／ｚ　８６１．３（Ｍ＋１）。保持時間１．０９０分間。

【０７７６】

ステップ３：（Ｓ）－２－（（１，３－ジメチルイミダゾリジン－２－イリデン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－３０）は、（Ｓ）－２－（（１，３－ジメチルイミダゾリジン－２－イリデン）

アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アジドプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－２９）を使用することを除いて、（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－９）について記載された方法により調製した。ＭＳ　ｍ／ｚ　９９６．４（Ｍ＋１）。保持時間１．１１８分間。

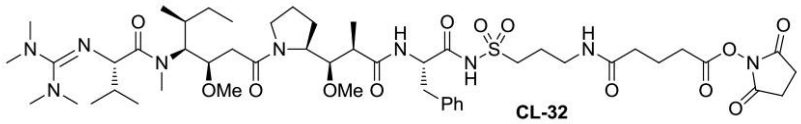
【実施例８１】

【０７７７】

（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－カルボキシブトイル（carboxybutoyl））アミノプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタンのＮ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）エステル（ＣＬ－３２）の合成

【０７７８】

【化３０４】

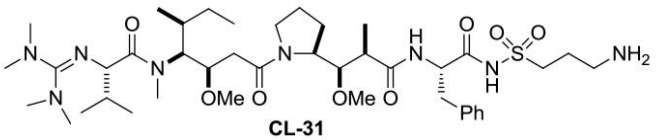


【０７７９】

ステップ１：Ｐｄ／Ｃ（１０％、湿潤、６．５ｍｇ）を、水／エタノール（２ｍＬ／２ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アジドプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＦＰ－３）のＴＦＡ塩（３０ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）に加えた。反応物をH_2下において３時間撹拌した。触媒を濾過により除去した。濾液を濃縮して、（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アミノプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－３１）を得た。

【０７８０】

【化３０５】



ＭＳ　ｍ／ｚ　８３７．５（Ｍ＋１）。保持時間０．９９３分間。

【０７８１】

ステップ２：（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アミノプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－３１）（１２ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０１２５ｍＬ、０．０７１５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解した。得られた溶液を、ＤＭＦ（１ｍＬ）中のビス（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）グルタレート（７．０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０１２５ｍＬ、０．０７１５ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。粗材料を、２０～７０％の勾配を使用する分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（５－（（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ）－５－オキソペンタンアミド）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－３２）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０４８．５（Ｍ＋１）。保持時間１．２８５分間。

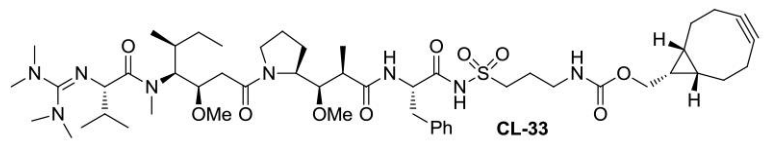
【実施例８２】

【０７８２】

（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（（１Ｒ，８Ｓ，９ｓ）－ビシクロ［６．１．０］ノナ－４－イン－９－イルメチルオキシカルボニル）アミノプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－３３）の合成

【０７８３】

【化３０６】



【０７８４】

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アミノプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－３２）（１５ｍｇ、１４μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１２μｌ）の溶液を、ＤＭＦ（１ｍｌ）中の（１Ｒ，８Ｓ，９ｓ）－ビシク

ロ［６．１．０］ノナ－４－イン－９－イルメチル（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）カーボネート（４．１ｍｇ、１４μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１２μｌ）に加えた。反応物をアルミニウム箔で覆い、室温で１時間撹拌した。分取ＨＰＬＣ（２０～７０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製することによって、化合物（ＣＬ－３３）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０１３．５（Ｍ＋１）。保持時間１．２０３分間。

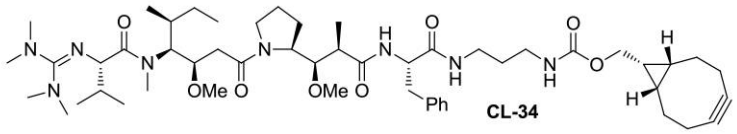
【実施例８３】

【０７８５】

（１Ｒ，８Ｓ，９ｓ）－ビシクロ［６．１．０］ノナ－４－イン－９－イルメチル（３－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－フェニルプロパンアミド）プロピル）カルバメート（ＣＬ－３４）の合成

【０７８６】

【化３０７】



【０７８７】

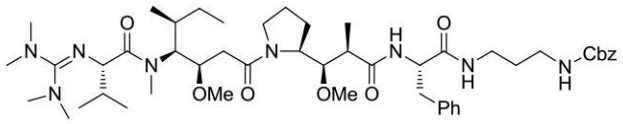
ステップ１：ＤＭＦ（２ｍｌ）中のＢｏｃ－Ｌ－Ｐｈｅ－ＯＨ（６５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（１４２μｌ、１．０２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（８５ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１５分間撹拌し、次にＤＭＦ（１ｍｌ）中のベンジル（３－アミノプロピル）カルバメート（５０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次に分取ＨＰＬＣ（２０～７０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製して、（Ｓ）－ベンジル（３－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ－３－フェニルプロパンアミド）プロピル）カルバメートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　４５６．３（Ｍ＋１）。保持時間１．２２５分間。このようにして得た生成物（８１．２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）をメタノールＨＣｌ（３Ｍ、４ｍｌ）に溶解した。溶媒をN_2流下でゆっくりと除去して、Ｂｏｃ基の除去をもたらした。アセトニトリル水混合物から凍結乾燥することによって、（Ｓ）－ベンジル（３－（２－アミノ－３－フェニルプロパンアミド）プロピル）のＨＣｌ塩を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　３５６．２（Ｍ＋１）。保持時間０．８５７分間。

【０７８８】

ステップ２：ＤＭＦ（２ｍｌ）中の（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－メチルプロパン酸（ｉ－１１）（１４ｍｇ）に、ＤＩＥＡ（１２．４ｍｇ、１２２μｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（７．８ｍｇ、２０μｍｏｌ）を加えた。反応物を１５分間撹拌し、次に（Ｓ）－ベンジル（３－（２－アミノ－３－フェニルプロパンアミド）プロピル）カルバメート（８ｍｇ、２０μｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次に分取ＨＰＬＣ（２０～７０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製して、ベンジル（３－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－フェニルプロパンアミド）プロピル）カルバメート

【０７８９】

【化３０８】



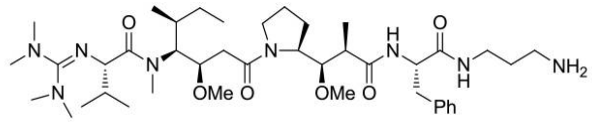
をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９０７．６（Ｍ＋１）。保持時間１．１４９分間。

【０７９０】

ステップ３：ＭｅＯＨ（２ｍｌ）中のステップ２で得た生成物（１６．２ｍｇ、１６μｍｏｌ）に、Ｐｄ／Ｃ（３．４ｍｇ、１０％湿潤）を加えた。反応雰囲気をH_2に置き換えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次に濾過し、濃縮して、（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（３－アミノプロピル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミドを得た。

【０７９１】

【化３０９】



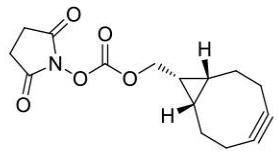
ＭＳ　ｍ／ｚ　７７３．６（Ｍ＋１）。保持時間０．８７２分間。

【０７９２】

ステップ４：ステップ３で得た生成物（１３．３ｍｇ、１５μｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に溶解し、ＤＩＥＡ（１３μｌ）を加えた。（１Ｒ，８Ｓ，９ｓ）－ビシクロ［６．１．０］ノナ－４－イン－９－イルメチル（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）カーボネート

【０７９３】

【化３１０】



（４．４ｍｇ、１５μｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に溶解し、ＤＩＥＡ（１３μｌ）を加えた。２つの溶液を合わせた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次に分取ＨＰＬＣ（２０～７０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製して、化合物（ＣＬ－３４）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９４９．６（Ｍ＋１）。保持時間１．１９０分間。

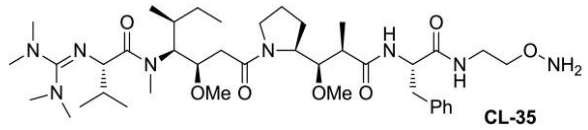
【実施例８４】

【０７９４】

（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（２－（アミノオキシ）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＣＬ－３５）の合成

【０７９５】

【化３１１】



【０７９６】

ステップ１：アゾジカルボン酸ジイソプロピル（１．２６ｍｌ、６．５１ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（１０ｍｌ）中のＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）エタノールアミン（１．０ｇ、６．２ｍｍｏｌ）、Ｎ－ヒドロキシフタルイミド（１．０１ｇ、６．２ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（１．７１ｇ、６．５１ｍｍｏｌ）の懸濁液に０℃で滴下添加した。反応物を撹拌し、１６時間にわたって室温に加温した。反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、酢酸エチル／ヘキサン、０％～５０％）により精製して、［２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イルオキシ）－エチル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを白色の固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　２０７．１（Ｍ＋１－Ｂｏｃ）。保持時間１．１３８分間。ＴＦＡ（２ｍｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍｌ）中の［２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イルオキシ）－エチル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１ｇ、純度およそ６０％、２ｍｍｏｌ）に０℃で加えた。反応物をゆっくりと室温に加温し、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮することによって、２－（２－アミノエトキシ）イソインドリン－１，３－ジオンをＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　２０７．１（Ｍ＋１）。保持時間０．７８０分間。

【０７９７】

ステップ２：ＤＭＦ（５ｍｌ）中のＢｏｃ－Ｌ－Ｐｈｅ－ＯＨ（５１９ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（１．３７ｍｌ、９．７９ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（７４５ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１５分間撹拌し、次にＤＭＦ（３ｍｌ）中の２－（２－アミノエトキシ）イソインドリン－１，３－ジオン（６２７ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、分取ＨＰＬＣ（２０～７０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（２－（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　４５４．２（Ｍ＋１）。保持時間１．２１５分間。このようにして得た生成物（０．６６ｇ、１．５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（６ｍｌ）に溶解し、ＴＦＡ（１．５ｍｌ）を０℃で加えた。反応物をゆっくりと室温に加温し、２時間撹拌した。反応混合物を濃縮することによって、（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（２－（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）エチル）－３－フェニルプロパンアミドをＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　３５４．２（Ｍ＋１）。保持時間０．６９８分間。

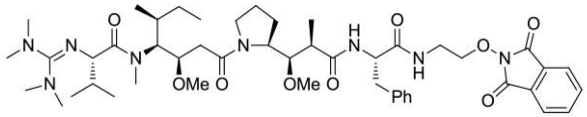
【０７９８】

ステップ３：ＤＩＥＡ（３６μｌ、０．２０ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（６．５ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１ｍｌ）中の（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－メチルプロパン酸（ｉ－１１）（１１．６ｍｇ、１７μｍｏｌ）に加えた。反応物を１５分間撹拌し、次にＤＭＦ（１ｍｌ）中の（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（２－（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）エチル）－３－フェニルプロパンアミド（１１．７ｍｇ、０１７μｍｏｌ）。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次に分取ＨＰＬＣ（２０～７０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製して、（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（２－（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ

－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド

【０７９９】

【化３１２】



をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９０５．５（Ｍ＋１）。保持時間１．１１０分間。

【０８００】

ステップ４：ＨＣｌ（６Ｍ、６ｍｌ）中のステップ３で得た生成物（８６ｍｇ、８４μｍｏｌ）を、室温で２日間撹拌して、反応の完了をもたらした。分取ＨＰＬＣ（２０～４５％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製することによって、化合物（ＣＬ－３５）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７７５．５（Ｍ＋１）。保持時間０．８５９分間。

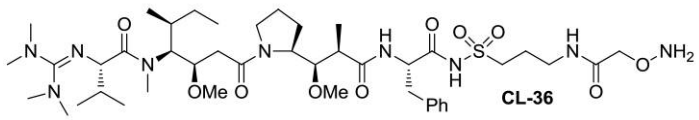
【実施例８５】

【０８０１】

（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（アミノキシアセチル）アミノプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－３６）の合成

【０８０２】

【化３１３】

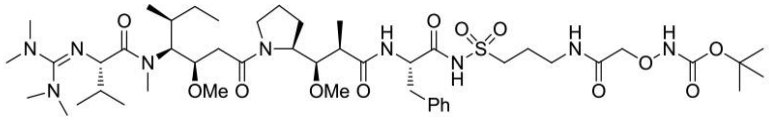


【０８０３】

ステップ１：ＤＭＦ（１．５ｍｌ）中の（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－アミノプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－３１）（２５ｍｇ、３０μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２６μｌ）の溶液を、ＤＭＦ（１．５ｍｌ）中の２，５－ジオキソピロリジン－１－イル２－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）オキシ）アセテート（８．６ｍｇ、３０μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２６μｌ）の溶液と合わせた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次に分取ＨＰＬＣ（２０～７０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製して、

【０８０４】

【化３１４】



の（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（Ｎ

－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノキシアセチル）アミノプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタンをＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１０１１．５（Ｍ＋１）。保持時間１．０７９分間。

【０８０５】

ステップ２：ＴＦＡ（０．４ｍｌ）を、ＤＣＭ（２ｍｌ）中のステップ１で得た生成物（１５．３ｍｇ、１４μｍｏｌ）に０℃で加えた。反応物を０℃で３０分間撹拌し、次に室温に加温し、１時間撹拌した。分取ＨＰＬＣ（２０～７０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製することによって、化合物（ＣＬ－３６）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９１０．５（Ｍ＋１）。保持時間０．９１９分間。

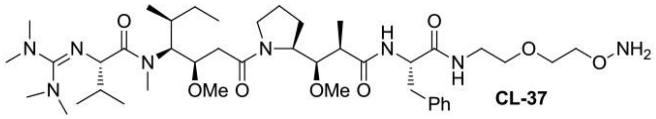
【実施例８６】

【０８０６】

（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－１４－（アミノオキシ）－７－ベンジル－４－メチル－５，８－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，９－ジアザテトラデカン－３－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド（ＣＬ－３７）の合成

【０８０７】

【化３１５】



【０８０８】

ステップ１：ＥｔＯＡｃ（２５ｍｌ）中のｔ－ブチル２－（２－ベンジルオキシカルボニルアミノエトキシ）エトキシカルバメート（１．５ｇ、４．２ｍｍｏｌ）および１０％Ｐｄ－Ｃ（０．４５ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を、水素雰囲気下において室温で５時間撹拌した。使用済み触媒を濾過により除去した後、溶媒を濃縮により除去して、ｔ－ブチル２－（２－アミノエトキシ）エトキシカルバメートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　２２１．２（Ｍ＋１）。保持時間０．４５１分間。

【０８０９】

ステップ２：ＤＭＦ（２ｍｌ）中のＣｂｚ－Ｐｈｅ（２９９ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（０．７９３ｍｌ、４．５４ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３６３ｍｇ、９５３μｍｏｌ）を加えた。室温で１５分間撹拌した後、ＤＭＦ（２ｍｌ）中のｔ－ブチル２－（２－アミノエトキシ）エトキシカルバメート（２００ｍｇ、０．９０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次に分取ＨＰＬＣ（２０～７０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製して、（Ｓ）－ｔ－ブチル２－（２－（２－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－フェニルプロパンアミド）エトキシ）エトキシカルバメートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　５０２．３（Ｍ＋１）。保持時間１．２０６分間。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58 (s, 1H), 7.35-7.18 (m, 10H), 6.74 (s, 1H), 5.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.46-4.44 (m, 1H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 4H), 3.10-3.08 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

【０８１０】

ステップ３：Ｃｂｚ基を、ステップ１に記載された方法により除去して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（２－アミノ－３－フェニルプロパンアミド）エトキシ）エトキシカルバメートを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　３６８．５（Ｍ＋１）。保持時間０．８０７分間。

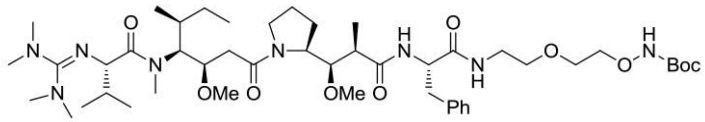
【０８１１】

ステップ４：ＤＩＥＡ（１９μｌ）およびＨＡＴＵ（８．３ｍｇ、２２μｍｏｌ）を、

ＤＭＦ（１ｍｌ）中の（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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－メチルプロパン酸（ｉ－１１）（１５ｍｇ、２２μｍｏｌ）に加えた。反応物を１５分間撹拌し、次にＤＭＦ（１ｍｌ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（２－アミノ－３－フェニルプロパンアミド）エトキシ）エトキシカルバメート（８．１ｍｇ、２２μｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次に分取ＨＰＬＣ（２０～７０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－７－ベンジル－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－４－メチル－５，８－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，９－ジアザテトラデカン－１４－イル）オキシカルバメート

【０８１２】

【化３１６】



をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９１９．６（Ｍ＋１）。保持時間１．１３９分間。

【０８１３】

ステップ５：ＴＦＡ（０．４ｍｌ）を、ＤＣＭ（２ｍｌ）中のステップ４で得た生成物（１３．８ｍｇ、１３μｍｏｌ）に０℃で加えた。反応混合物を０℃で３０分間、次に室温で１時間撹拌した。分取ＨＰＬＣ（２０～７０％のアセトニトリル－０．０５％ＴＦＡ含有H_2O）により精製することによって、化合物（ＣＬ－３７）をＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　８１９．６（Ｍ＋１）。保持時間０．８６８分間。

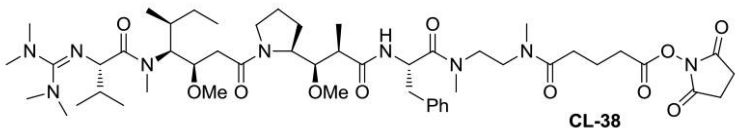
【実施例８７】

【０８１４】

（３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－２，５－ジオキソピロリジン－１－イル７－ベンジル－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）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）－４，９，１２－トリメチル－５，８，１３－トリオキソ－２－オキサ－６，９，１２－トリアザヘプタデカン－１７－オエート（ＣＬ－３８）の合成

【０８１５】

【化３１７】



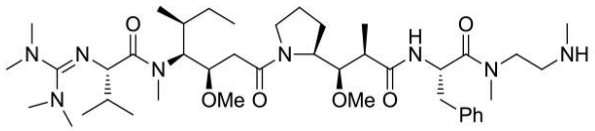
CL-38

【０８１６】

化合物（ＣＬ－３８）（ＭＳ　ｍ／ｚ　９９８．５（Ｍ＋１）、保持時間１．０２２分間）は、（Ｓ）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（７Ｓ，１０Ｒ，１１Ｒ）－７－ベンジル－５，１０－ジメチル－６，９－ジオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザトリデカン－１１－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド

【０８１７】

【化３１８】



を化合物（ＣＬ－３１）の代わりに使用したことを除いて、実施例８１のステップ２について記載された方法により調製した。

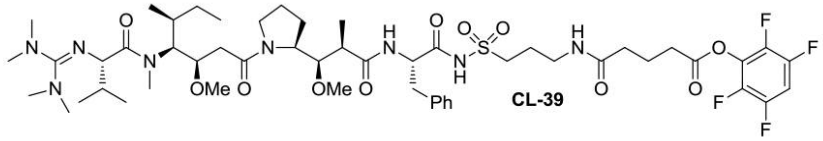
【実施例８８】

【０８１８】

（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－カルボキシブトイル）アミノプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタンの２，３，５，６－テトラフルオロフェニルエステル（ＣＬ－３９）の合成

【０８１９】

【化３１９】



【０８２０】

化合物（ＣＬ－３９）（ＭＳ　ｍ／ｚ　１０９９．５（Ｍ＋１）、保持時間１．１９７分間）は、ビス（２，３，５，６－テトラフルオロフェニル）グルタレートをビス（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）グルタレートの代わりに使用したことを除いて、実施例８１のステップ２について記載された方法により調製した。

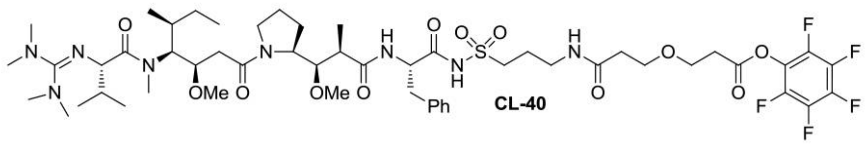
【実施例８９】

【０８２１】

（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（３－（２－カルボキシエトキシ）プロパノイル）アミノプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタンのペルフルオロフェニルエステル（ＣＬ－４０）の合成

【０８２２】

【化３２０】

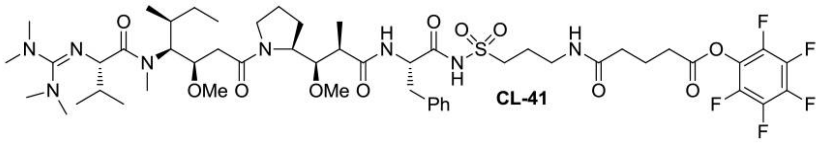


【０８２３】

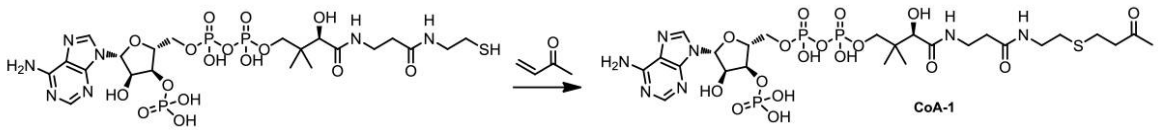
化合物（ＣＬ－４０）（ＭＳ　ｍ／ｚ　１１４７．４（Ｍ＋１）、保持時間１．２２３分間）は、実施例８１のステップ２について記載された方法により調製し、ビス（ペルフルオロフェニル）３，３’－オキシジプロパノエートをビス（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）グルタレートの代わりに使用した。

【実施例９０】

【０８２４】
（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－カルボキシブトイル）アミノプロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタンのペルフルオロフェニルエステル（ＣＬ－４１）の合成
【０８２５】
【化３２１】



【０８２６】
化合物（ＣＬ－４１）（ＭＳ　ｍ／ｚ　１１１７．５（Ｍ＋１）、保持時間１．２２０分間）は、実施例８１のステップ２について記載された方法により調製し、ビス（ペルフルオロフェニル）グルタレートをビス（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）グルタレートの代わりに使用した。
【０８２７】
補酵素Ａ類似体の合成手順
【実施例９１】
【０８２８】
補酵素Ａの３－ブテン－２－オン付加物（ＣｏＡ－１）
【０８２９】
【化３２２】

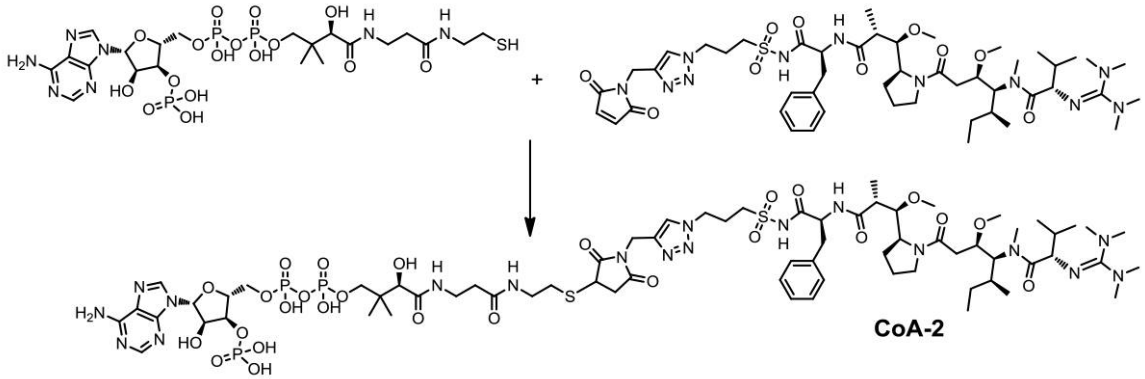


【０８３０】
補酵素Ａトリリチウム塩（２５９ｍｇ、Ｓｉｇｍａ、アッセイ＞９３％）を、ＥＤＴＡを有する２．０ｍＬのリン酸緩衝液（１００ｍＭのリン酸塩、５ｍＭのＥＤＴＡ、ｐＨ７．５）に溶解した。反応混合物に、３－ブテン－２－オン（２９．０μＬ、Ａｌｄｒｉｃｈ、９９％）を加え、反応混合物を２０℃で７５分間放置した。反応混合物全体を、１００％のH_2Oで予備平衡したＩＳＣＯ　Ｃ１８　Ａｑ　Ｇｏｌｄ　１５．５ｇカラムにローディングした。所望の生成物を１００％のH_2Oで溶出した。純粋な所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、化合物ＣｏＡ－１を結晶質の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ　８３８．２（Ｍ＋１）。H-NMR (400MHz, D_2O) δ 8.525 (s, 1H), 8.235 (s, 1H), 6.140 (d, 1H, J=7.2Hz), 4.746 (m, 1H), 4.546 (bs, 1H), 4.195 (bs, 1H), 3.979 (s, 1H), 3.786 (dd, 1H, J= 4.8, 9.6Hz), 3.510 (dd, 1H, J=4.8, 9.6Hz), 3.429 (t, 2H, J= 6.6Hz), 3.294S (t, 2H, J=6.6Hz), 2.812 (t, 2H, J=6.8Hz), 2.676 (t, 2H, J=6.8Hz), 2.604 (t, 2H, J=6.8Hz), 2.420 (t, 2H, J=6.6Hz), 2.168 (s, 3H), 0.842 (s, 3H), 0.711 (s, 3H)（注：D_2Oと重複する幾つかのピークは、報告されていない）。
【実施例９２】
【０８３１】
補酵素Ａの（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（

３－（４－（（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン付加物（ＣｏＡ－２）

【０８３２】

【化３２３】



【０８３３】

１００μＬのＤＭＳＯ中の化合物ＣＬ－９（２．０ｍｇ、２．０μｍｏｌ）の溶液に、１２０μＬの水に溶解した補酵素Ａトリリチウム塩（２．４ｍｇ、３．０μｍｏｌ）を補充した。反応混合物を、７５０μＬの７５ｍＭのリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ７．０）の添加により緩衝した。反応物を室温で１時間振とうした後、生成物を、０．０５％ＴＦＡ含有水中の１０～９０％のアセトニトリルの直線勾配を使用する分取逆相Ｃ１８　ＨＰＬＣカラムにより精製した。精製された生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、化合物ＣｏＡ－２を結晶質の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ　８８３．５（（Ｍ＋２）／２）。保持時間０．８９分間。

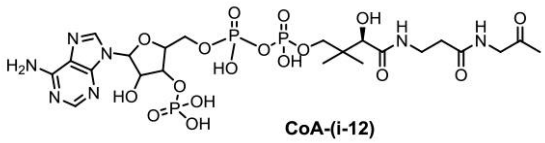
【実施例９３】

【０８３４】

ケトン－補酵素Ａ類似体ＣｏＡ－（ｉ－１２）

【０８３５】

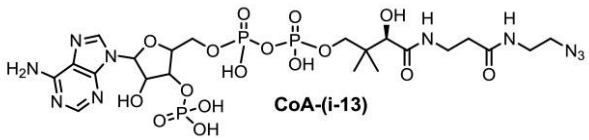
【化３２４】



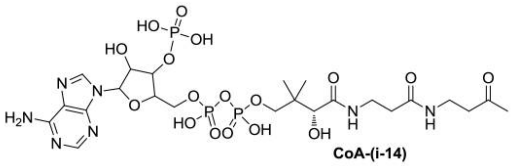
【０８３６】

化合物（ｉ－１２）は、５ｍＭの化合物（ｉ－１２）を、２０ｍＭの$MgCl_2$を含有する５０ｍＭのＨＥＰＥＳ緩衝液（ｐＨ８．０）中に１０μＭの黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）ＣｏＡＡ、２５μＭの大腸菌（Escherichia coli）ＣｏＡＤ、および２０μＭの大腸菌（Escherichia coli）ＣｏＡＥの存在下において２５ｍＭのＡＴＰと３７℃で約１６時間反応させることによって、ケトン官能化ＣｏＡ類似体ＣｏＡ－（ｉ－１２）に変換された。沈殿物を遠心分離（２０，８１７×ｇで２分間）により除去した。１０ｋＤａカットオフを有するＡｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａ遠心分離フィルターを介した限外濾過により、酵素を反応混合物から分離した。ＣｏＡ－（ｉ－１２）を含有する濾液を更に精製することなく使用した。化合物（ｉ－１２）からＣｏＡ類似体ＣｏＡ－（ｉ－１２）への酵素変換は、抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ－ＣｏＡ－（ｉ－１２）－ＣＬ－３５ＡＤＣの形成によって確認した（表１１、表１２および実施例１０２を参照

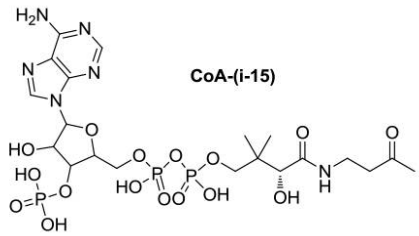
されたい）。
【実施例９４】
【０８３７】
アジド－補酵素Ａ類似体ＣｏＡ－（ｉ－１３）
【０８３８】
【化３２５】



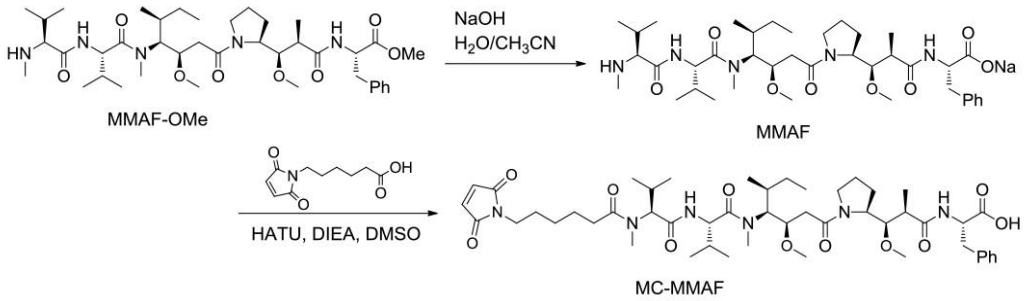
【０８３９】
化合物（ｉ－１３）は、化合物（ｉ－１３）を化合物（ｉ－１２）の代わりに使用したことを除いて、実施例９３に記載された手順を使用して、ケトン官能化ＣｏＡ類似体ＣｏＡ－（ｉ－１３）に変換された。化合物ＣＬ－３３を使用する銅無含有のクリック化学を、５０％（ｖ／ｖ）ＤＭＳＯ／H_2Oにおいて２３℃で３時間実施し、反応混合物を、０．０５％ＴＦＡ含有水中の１０～１００％のアセトニトリルの勾配溶出を、０．９ｍＬ／分の流速で使用する逆相Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＨＳＳ　Ｔ３カラム（１００Å、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、Ｗａｔｅｒｓ）により分離した。質量スペクトル分析により、ＣｏＡ類似体ＣｏＡ－（ｉ－１３）の構造を確認した。ＭＳ　ｍ／ｚ　８９５．５（（Ｍ＋２）／２）。保持時間０．８８分間。
【実施例９５】
【０８４０】
ケトン－補酵素Ａ類似体ＣｏＡ－（ｉ－１４）
【０８４１】
【化３２６】



【０８４２】
化合物（ｉ－１４）は、化合物（ｉ－１４）を化合物（ｉ－１２）の代わりに使用したことを除いて、実施例９３に記載された手順を使用して、ケトン官能化ＣｏＡ類似体ＣｏＡ－（ｉ－１４）に変換された。化合物（ｉ－１４）からＣｏＡ類似体ＣｏＡ－（ｉ－１４）への酵素変換は、抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ－ＣｏＡ－（ｉ－１４）－ＣＬ－３５ＡＤＣの形成によって確認した（表１１、表１２および実施例１０２を参照されたい）。
【実施例９６】
【０８４３】
ケトン－補酵素Ａ類似体ＣｏＡ－（ｉ－１５）
【０８４４】
【化３２７】



【０８４５】
化合物（ｉ－１５）は、化合物（ｉ－１５）を化合物（ｉ－１２）の代わりに使用したことを除いて、実施例９３に記載された手順を使用して、ケトン官能化ＣｏＡ類似体ＣｏＡ－（ｉ－１５）に変換された。化合物（ｉ－１５）からＣｏＡ類似体ＣｏＡ－（ｉ－１５）への酵素変換は、抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ－ＣｏＡ－（ｉ－１５）－ＣＬ－３５ＡＤＣの形成によって確認した（表１１、表１２および実施例１０２を参照されたい）。
【０８４６】
比較例のペプチドの合成手順
（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－Ｎ－メチルヘキサンアミド）－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－フェニルプロパン酸（ＭＣ－ＭＭＡＦ）の合成
【０８４７】
【化３２８】



【０８４８】
ＭＭＡＦ－ＯＭｅ（１３５ｍｇ、Ｃｏｎｃｏｒｔｉｓ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）をCH_3CN（１０ｍＬ）に溶解した。得られた明澄な溶液に、５ｍＬの水、続いて０．３７５ｍＬの１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液（認証済、Ｆｉｓｃｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を加えた。反応混合物を２１℃で１８時間磁気的撹拌し、その時点でＬＣＭＳ分析は、反応が完了したことを示した。反応混合物を凍結乾燥して、ＭＭＡＦナトリウム塩を得た。ＬＣＭＳ保持時間０．９１１分間。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ　７３２．５（Ｍ＋１）。前の反応においてこのようにして得たＭＭＡＦナトリウム塩全体を、１０ｍＬのＤＭＳＯに溶解した。別個の反応容器において、ＥＭＣＡ（９５ｍｇ）を、３．０ｍＬのＤＭＳＯ中のＨＡＴＵ（１６５ｍｇ）およびＤＩＥＡ（０．１２６ｍＬ）により２１℃で２５分間処理した。活性化エステルの反応混合物全体を、ＭＭＡＦナトリウム塩の溶液に加え、反応混合物を２１℃で３時間撹拌した。反応混合物を、４０ｍＬのＥｔＯＡｃと２０ｍＬの５％クエン酸水溶液に分配した。有機層を分離し、水層を２０ｍＬのＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を１０ｍＬの飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、ＩＳＣＯ　Ｃ１８ゴールド１５．５ｇカラムを使用するＩＳＣＯ　ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ機器により精製した。所望の材料をH_2O中５０％のCH_3CNで溶出して、所望の化合物を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ保持時間１．３９２分間。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ　９２５．６（Ｍ＋１）。
【０８４９】
抗原結合部分
式（ＩＩ）または（ＩＩＩ）の抗原結合部分（Ａｂ）は、標的細胞型に選択的に結合する任意の部分であり得る。幾つかの態様において、Ａｂは、がん細胞の表面に主に、または優先的に見出される抗原、例えば、腫瘍関連抗原に特異的に結合する抗体または抗体フラグメント（例えば、抗体の抗原結合フラグメント）である。幾つかの態様において、Ａ

ｂは、細胞表面受容体タンパク質もしくは他の細胞表面分子、細胞生存調節因子、細胞増殖調節因子、組織発達もしくは分化に関連する（例えば、機能性に寄与することが知られている、もしくは推定される）分子、リンホカイン、サイトカイン、細胞周期調節に関与する分子、脈管形成に関与する分子、または血管新生に関連する（例えば、機能性に寄与することが知られている、もしくは推定される）分子に特異的に結合する抗体または抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）である。腫瘍関連抗原は、クラスター分化因子（すなわち、ＣＤタンパク質）であり得る。本発明の幾つかの態様において、本発明の抗原結合部分は、１つの抗原に特異的に結合する。本発明の幾つかの態様において、本発明の抗原結合部分は、本明細書に記載されている２つ以上の抗原に特異的に結合し、例えば、本発明の抗原結合部分は、二特異的または多特異的抗体またはその抗原結合フラグメントである。

【０８５０】

抗体または抗原結合フラグメントの例には、抗エストロゲン受容体抗体、抗プロゲステロン受容体抗体、抗ｐ５３抗体、抗ＨＥＲ－２抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、抗カテプシンＤ抗体、抗Ｂｃｌ－２抗体、抗Ｅ－カドヘリン抗体、抗ＣＡ１２５抗体、抗ＣＡ１５－３抗体、抗ＣＡ１９－９抗体、抗ｃ－ｅｒｂＢ－２抗体、抗Ｐ－糖タンパク質抗体、抗ＣＥＡ抗体、抗網膜芽細胞腫タンパク質抗体、抗ｒａｓ腫瘍性タンパク質抗体、抗Ｌｅｗｉｓ　Ｘ抗体、抗Ｋｉ－６７抗体、抗ＰＣＮＡ抗体、抗ＣＤ３抗体、抗ＣＤ４抗体、抗ＣＤ５抗体、抗ＣＤ７抗体、抗ＣＤ８抗体、抗ＣＤ９／ｐ２４抗体、抗ＣＤ１－抗体、抗ＣＤ１１ｃ抗体、抗ＣＤ１３抗体、抗ＣＤ１４抗体、抗ＣＤ１５抗体、抗ＣＤ１９抗体、抗ＣＤ２０抗体、抗ＣＤ２２抗体、抗ＣＤ２３抗体、抗ＣＤ３０抗体、抗ＣＤ３１抗体、抗ＣＤ３３抗体、抗ＣＤ３４抗体、抗ＣＤ３５抗体、抗ＣＤ３８抗体、抗ＣＤ３９抗体、抗ＣＤ４１抗体、抗ＬＣＡ／ＣＤ４５抗体、抗ＣＤ４５ＲＯ抗体、抗ＣＤ４５ＲＡ抗体、抗ＣＤ７１抗体、抗ＣＤ９５／Ｆａｓ抗体、抗ＣＤ９９抗体、抗ＣＤ１００抗体、抗Ｓ－１００抗体、抗ＣＤ１０６抗体、抗ユビキチン抗体、抗ｃ－ｍｙｃ抗体、抗サイトケラチン抗体、抗ラムダ軽鎖抗体、抗メラノソーム抗体、抗前立腺特異的抗原抗体、抗タウ抗原抗体、抗フィブリン抗体、抗ケラチン抗体、および抗Ｔｎ－抗原抗体が含まれるが、これらに限定されない。

【０８５１】

一実施形態において、式（ＩＩ）または（ＩＩＩ）の抗体薬物抱合体（ＡＤＣ）の抗原結合部分は、ＥｒｂＢ遺伝子にコードされる受容体に特異的に結合する。抗原結合部分は、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、およびＨＥＲ４から選択されるＥｒｂＢ受容体に特異的に結合することができる。抗原結合部分は、ＨＥＲ２受容体の細胞外ドメイン（ＥＣＤ）に特異的に結合して、ＨＥＲ２受容体を過剰発現する腫瘍細胞の成長を阻害する抗体であり得る。抗体は、モノクローナル抗体、例えば、ネズミモノクローナル抗体、キメラ抗体、またはヒト化抗体であり得る。ヒト化抗体は、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－１、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－２、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－３、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－４、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－５、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－６、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－７、またはｈｕＭＡｂ４Ｄ５－８（トラツズマブ）であり得る。抗体は、抗体フラグメント、例えば、Ｆａｂフラグメントであり得る。

【０８５２】

式（ＩＩ）または（ＩＩＩ）の抗原結合部分には、細胞表面受容体および腫瘍関連抗原に対する抗体または抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）が含まれるが、これらに限定されない。そのような腫瘍関連抗原は、当技術分野において公知であり、当技術分野に周知の方法および情報を使用して、抗体の生成に使用するために調製され得る。がん診断および療法に有効な細胞標的を発見する試みにおいて、研究者たちは、１つまたは複数の正常な非がん性細胞と比較して、１つまたは複数の特定の種類のがん細胞の表面に特異的に発現される膜貫通、そうでなければ腫瘍関連ポリペプチドを確認することを探求してきた。多くの場合、そのような腫瘍関連ポリペプチドは、非がん性細胞の表面と比較してがん細胞の表面により豊富に発現する。そのような腫瘍関連細胞表面抗原ポリペプチドの確認は、抗体に基づいた療法を介した破壊のために、がん細胞を特異的に標的に

する能力を生じさせる。

【０８５３】

本発明の免疫抱合体に有用な抗体および抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）には、システイン残基（Junutula JR, Raab H, Clark S, Bhakta S, Leipold DD, Weir S, Chen Y, Simpson M, Tsai SP, Dennis MS, Lu Y et al.: Nat Biotechnol 2008, 26:925-932）、またはＰｃｌ、ピロリシンを含む他の反応性アミノ酸、ならびに非天然アミノ酸を、未変性配列の少なくとも１個のアミノ酸の代わりに導入して、式（Ｉ）またはその下位式の化合物への抱合のために、抗体または抗原結合フラグメントに反応性部位を提供するように修飾される抗体などの、修飾または改変抗体が含まれる。例えば、抗体または抗体フラグメントは、Ｐｃｌもしくはピロリシン（W. Ou et al. (2011) PNAS 108 (26), 10437-10442）または非天然アミノ酸（J.Y. Axup, K.M. Bajjuri, M. Ritland, B .M. Hutchins, C.H. Kim, S.A. Kazane, R. Halder, J.S. Forsyth, A.F. Santidrian, K . Stafin, Y. Lu et al. Proc Natl Acad Sci U S A, 109 (2012), pp. 16101-16106; fo r review, see C.C. Liu and P.G. Schultz (2010) Annu Rev Biochem 79, 413-444; C.H . Kim, J.Y. Axup, P.G. Schultz (2013) Curr Opin Chem Biol. 17, 412-419）を薬物への抱合のための部位として組み込むように修飾され得る。同様に、酵素的抱合方法のペプチドタグを、抗体に導入することができる（Strop P. et al. Chem Biol. 2013, 20(2):1 61-7; Rabuka D., Curr Opin Chem Biol. 2010 Dec;14(6):790-6; Rabuka D,et al., Nat Protoc. 2012, 7(6):1052-67）。他の一例は、Ｓ６、Ａ１およびｙｂｂＲタグなどのペプチドタグへの補酵素Ａ類似体の抱合のための４’－ホスホパンテテイニルトランスフェラーゼ（ＰＰＴａｓｅ）の使用である（Grunewald J. et al., SITE-SPECIFIC LABELING METHODS AND MOLECULES PRODUCED THEREBY、ＰＣＴ／ＵＳ２０１３／０４３６８４）。そのような修飾または改変抗体とペイロードとの抱合方法、またはリンカーペイロード組合せは、当技術分野において公知である。大腸菌（E. Coli）由来の突然変異ＡｃｐＳ　ＰＰＴａｓｅ、ＡｃｐＳ　Ｒ２６Ｌ－Ｃ１１９Ｓのタンパク質配列を表３に列挙する（配列番号２５）。組み換え酵素は、Ｃ末端$Ｈｉｓ_{6}$タグを含有する。

【０８５４】

本発明に有用な抗原結合部分（例えば、抗体および抗原結合フラグメント）は、他の修飾を有することもできる、またはポリエチレングリコールタグ、アルブミン、および他の融合ポリペプチドなどであるが、これらに限定されない他の部分と抱合され得る。

【０８５５】

本明細書の例に使用される抗体は、表３に列挙されている重鎖および軽鎖配列を有する。これらの抗体のいくつかは、本発明の化合物との部位特異的抱合のためのシステイン残基またはＰＰＴａｓｅ酵素タグを含有するように改変された。本明細書の例は、これらの改変抗体が式（ＩＩ）または（ＩＩＩ）の免疫抱合体における使用に適した抗体であることを説明している。加えて非改変抗体を、伝統的な方法によって式（ＩＩ）または（ＩＩＩ）の免疫抱合体の調製に使用することもできる（Carter PJ, Senter PD, Antibody-dru g conjugates for cancer therapy, Cancer J. 2008, 14(3):154-69; J.E. Stefano, M. Busch, L. Hou, A. Park, and D.A. Gianolio, p. 145-171, and M.-P. Brun and L. Gauzy-Lazo, p. 173-187 in Antibody-Drug Conjugate, Methods in Molecular Biology, Vol. 1045, Editor L. Ducry, Humana Press 2013).）。

【０８５６】

【表５－１】

表 3.抗体例および酵素例のアミノ酸配列

配列番号 1(抗 Her2 野生型重鎖;CDR 配列に下線) EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
配列番号 2(抗 Her2 野生型軽鎖;CDR 配列に下線) DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS GVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 3(抗体 20507 および抗 Her2 の野生型重鎖の定常部領域) SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 4(抗体 20507 および抗 Her2 の野生型軽鎖の定常部領域) KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 5(抗 Her2 LC-S159C および抗体 20507 LC-S159C の突然変異軽鎖の定常部領域) KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN**C**QE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 6(抗体 20507 HC-E152C の突然変異重鎖の定常部領域) SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP**C**PVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０８５７】

【表５－２】

配列番号 7(抗体 20507 HC-S375C の突然変異重鎖の定常部領域) SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP**C**DIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 8(抗体 20507 LC-K107C の突然変異軽鎖の定常部領域) **C**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 9(抗体 20507 HC-K360C の突然変異重鎖の定常部領域) SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMT**C**NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 10(抗体 20507 HC-E152C-S375C および抗 Her2 HC-E152C-S375C の突然変異重鎖の定常部領域) SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP**C**PVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP**C**DIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 11(抗 Her2 および抗体 20507 における HC-ins388-A1 の突然変異重鎖の定常部領域) SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE**GDSLDML EWSLM**NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
配列番号 12(A1 タグ) GDSLDMLEWSLM
配列番号 13(シグナル配列) MKTFILLLWVLLLWVIFLLPGATA

【０８５８】

【表５－３】

配列番号 14(抗 Her2 HC-ins388-ybbR の突然変異重鎖の定常部領域) SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE**DSLEFIAS KLA**NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
配列番号 15(抗 Her2 HC-ins388-ybbR-S390C の突然変異重鎖の定常部領域) SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE**DCLEFIAS KLA**NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
配列番号 16(抗 Her2 HC-S119G-T120D-K121S-G122L-P123D-ins123-MLEW の突然変異重鎖の定常部領域) SA**GDSLDMLEW**SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
配列番号 17(抗 Her2 HC-P189G-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L の突然変異重鎖の定常部領域) SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTV**GDSLSWL**QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 18(抗 Her2 HC-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L の突然変異重鎖の定常部領域) SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVP**DSLSWL**QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０８５９】

【表５－４】

配列番号 19(抗 Her2 HC-ins388-C の突然変異重鎖の定常部領域) SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE**C**NNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 20 (ybbR タグ) DSLEFIASKLA
配列番号 21 (ybbR-S2C) D**C**LEFIASKLA
配列番号 22 (A1-3aa) GDSLDMLEW
配列番号 23 (S6-5aa) GDSLSWL
配列番号 24 (S6-6aa) DSLSWL
配列番号 25(大腸菌(E.coli) AcpS R26L-C119S) MAILGLGTDIVEIARIEAVIARSGD**L**LARRVLSDNEWAIWKTHHQPVRFLAKRFAVKE AAAKAFGTGIRNGLAFNQFEVFNDELGKPRLRLWGEALKLAEKLGVANMHVTLADE RHYA**S**ATVIIES**HHHHHH**

【０８６０】

配列番号１および配列番号２は、野生型抗Ｈｅｒ２抗体重鎖（ＨＣ）および軽鎖（ＬＣ）それぞれの完全長アミノ酸配列である。配列番号３および配列番号４は、抗体２０５０７および抗Ｈｅｒ２抗体のＨＣおよびＬＣそれぞれの定常部領域のアミノ酸配列である。配列番号５は、抗Ｈｅｒ２　ＬＣ－Ｓ１５９Ｃおよび抗体２０５０７－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ突然変異抗体のＬＣ定常部領域のアミノ酸配列である。配列番号６および配列番号７は、抗体２０５０７および抗Ｈｅｒ２抗体の重鎖ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ突然変異体、ならびに両抗体の重鎖ＨＣ－Ｓ３７５Ｃ突然変異体、それぞれの定常部領域のアミノ酸配列である。配列番号８は、抗体２０５０７および抗Ｈｅｒ２抗体の軽鎖ＬＣ－Ｋ１０７突然変異体それぞれのアミノ酸配列である。配列番号９は、抗体２０５０７および抗Ｈｅｒ２抗体の重鎖ＨＣ－Ｋ３６０突然変異体それぞれのアミノ酸配列である。配列番号１０は、抗体２０５０７および抗Ｈｅｒ２の重鎖二重システイン突然変異体ＨＣ－Ｅ１５２ＣおよびＨＣ－Ｓ３７５Ｃの定常部領域のアミノ酸配列である。配列番号１１は、Ａ１タグがＨＣ残基Ｇｌｕ３８８の後ろに挿入されている抗Ｈｅｒ２抗体と抗体２０５０７　ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１抗体の両方の突然変異重鎖の定常部領域のアミノ酸配列である。配列番号１４は、ｙｂｂＲタグがＨＣ残基Ｇｌｕ３８８の後ろに挿入されている抗Ｈｅｒ２抗体の突然変異重鎖の定常部領域のアミノ酸配列である。配列番号１５は、ｙｂｂＲ－Ｓ２Ｃタグ（配列番号２１）がＨＣ残基Ｇｌｕ３８８の後ろに挿入されている抗Ｈｅｒ２抗体の突然変異重鎖の定常部領域のアミノ酸配列である。配列番号１６は、残基Ｓ１１９、Ｔ１２０、Ｋ１２１、Ｇ１２２およびＰ１２３をＡ１－３ａａタグ（配列番号２２）に置き換えた抗Ｈｅｒ２抗体の突然変異重鎖の定常部領域のアミノ酸配列である。配列番号１７は、Ｓ６－５

ａａタグ（配列番号２３）が以下の突然変異体：Ｐ１８９Ｇ、Ｓ１９０Ｄ、Ｓ１９２Ｌ、Ｌ１９３Ｓ、Ｇ１９４Ｗ、およびＴ１９５Ｌを介して導入されている抗Ｈｅｒ２抗体の突然変異重鎖の定常部領域のアミノ酸配列である。配列番号１８は、Ｓ６－６ａａタグ（配列番号２４）が以下の突然変異体：Ｓ１９０Ｄ、Ｓ１９２Ｌ、Ｌ１９３Ｓ、Ｇ１９４Ｗ、およびＴ１９５Ｌを介して導入されている抗Ｈｅｒ２抗体の突然変異重鎖の定常部領域のアミノ酸配列である。配列番号１９は、単一システイン残基がＨＣ残基Ｇｌｕ３８８の後ろに挿入されている抗Ｈｅｒ２抗体の突然変異重鎖の定常部領域のアミノ酸配列である。配列番号１２、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、および配列番号２４は、それぞれ、Ａ１タグ、ｙｂｂＲタグ、ｙｂｂＲ－Ｓ２Ｃタグ、Ａ１－３ａａタグ、Ｓ６－５ａａタグ、およびＳ６－６ａａタグのアミノ酸配列である。突然変異または挿入Ｃｙｓ残基、ならびに配列タグのＡ１、ｙｂｂＲ、ｙｂｂＲ－Ｓ２Ｃ、Ａ１－３ａａ、Ｓ６－５ａａ、およびＳ６－６ａａは、太字で示されており、対応する突然変異鎖の配列に下線が引かれている。配列番号１および配列番号２において、ＣＤＲ配列に下線が引かれている。

【０８６１】

抗体産生

本発明の抗体および抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、組み換え発現、化学合成、および抗体四量体の酵素消化が含まれるが、これらに限定されない当技術分野において公知の任意の手段によって産生され、一方、完全長モノクローナル抗体は、例えば、ハイブリドーマまたは組み換え産生によって得られ得る。組み換え発現は、例えば、哺乳類宿主細胞、細菌宿主細胞、酵母宿主細胞、昆虫宿主細胞などの当該技術に既知の任意の適切な宿主細胞に由来するものでもよい。

【０８６２】

本発明は、本明細書に記載されている抗体をコードするポルヌクレオチド、例えば、本明細書に記載されている相補性決定領域を含む重鎖または軽鎖の可変部領域またはセグメントをコードするポリヌクレオチドを更に提供する。

【０８６３】

ポリヌクレオチド配列は、抗体またはその結合フラグメントをコードする現存の配列（例えば、下記の例に記載されている配列）のデノボ固相ＤＮＡ合成により、またはＰＣＲ突然変異誘発により産生され得る。核酸の直接化学合成は、Narang et al., Meth. Enzymol. 68:90, 1979のホスホトリエステル法、Brown et al., Meth. Enzymol. 68:109, 1979のホスホジエステル法、Beaucage et al., Tetra. Lett., 22:1859, 1981のジエチルホスホルアミダイト法、および米国特許第４，４５８，０６６号明細書の固体支持体法などの、当技術分野において公知の方法により達成することができる。ＰＣＲによるポリヌクレオチド配列への突然変異の導入は、例えば、PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification, H.A. Erlich (Ed.), Freeman Press, NY, NY, 1992; PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Innis et al. (Ed.), Academic Press, San Diego, CA, 1990; Mattila et al., Nucleic Acids Res. 19:967, 1991およびEckert et al., PCR Methods and Applications 1:17, 1991に記載されているように実施することができる。

【０８６４】

発現ベクター、および上に記載された抗体または抗体フラグメントを産生する宿主細胞も、本発明において提供される。様々な発現ベクターを用いて、本発明の抗体鎖または結合フラグメントをコードするポリヌクレオチドを発現することができる。ウイルスに基づいた、および非ウイルス発現ベクターの両方とも、哺乳類宿主細胞に抗体を産生することに使用できる。非ウイルスベクターおよび系には、プラスミド、典型的にタンパク質またはＲＮＡを発現する発現カセットを有するエピソームベクター、およびヒト人工染色体が含まれる（例えば、Harrington et al., Nat Genet 15:345, 1997を参照されたい）。例えば、哺乳類（例えば、ヒト）細胞におけるポリヌクレオチドおよびポリペプチドの発現に有用な非ウイルスベクターには、ｐＴｈｉｏＨｉｓ　Ａ、Ｂ　＆　Ｃ、ｐｃＤＮＡ３．

１／Ｈｉｓ、ｐＥＢＶＨｉｓ Ａ、Ｂ ＆ Ｃ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈ．，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）、ＭＰＳＶベクター、および他のタンパク質を発現する当技術分野において公知の多数の他のベクターが含まれる。有用なウイルスベクターには、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ関連ウイルス、ヘルペスウイルス、ＳＶ４０に基づいたベクター、パピローマウイルス、ＨＢＰエプスタイン・バーウイルス、ワクシニアウイルスベクター、およびセムリキ森林ウイルス（ＳＦＶ）に基づいたベクターが含まれる。Smith, Annu. Rev. Microbiol. 49:807, 1995; and Rosenfeld et al., Cell 68:143, 1992を参照されたい。

【０８６５】

発現ベクターの選択は、ベクターが発現される、意図される宿主細胞によって決まる。典型的には、発現ベクターは、本発明の抗体鎖またはフラグメントをコードするポリヌクレオチドに作動可能に連結するプロモーターおよび他の調節配列（例えば、エンハンサー）を含有する。幾つかの実施形態において、誘発性プロモーターは、誘発条件下以外では、挿入配列の発現を防止するために用いられる。誘発性プロモーターには、例えば、アラビノース、ｌａｃＺ、メタロチオネインプロモーター、または熱ショックプロモーターが含まれる。形質転換生物体の培養は、発現産物が宿主細胞においてより良好に耐容される配列をコードする集団に偏ることなく、非誘発条件下で拡大させることができる。プロモーターに加えて、他の調節要素が、本発明の抗体鎖またはフラグメントの効率的な発現に必要である、または望ましいこともある。これらの要素には、典型的には、ＡＴＧ開始コドンおよび隣接リボソーム結合部位または他の配列が含まれる。加えて、発現効率は、使用される細胞株に適したエンハンサーを含めることによって増強され得る（例えば、Scharf et al., Results Probl. Cell Differ. 20:125, 1994; and Bittner et al., Meth. Enzymol., 153:516, 1987を参照されたい）。例えば、ＳＶ４０エンハンサーまたはＣＭＶエンハンサーを使用して、哺乳類宿主細胞における発現を増加させることができる。

【０８６６】

発現ベクターは、挿入抗体配列によりコードされるポリペプチドと融合タンパク質を形成するために、分泌シグナル配列位置を提供することもできる。より多くの場合に、挿入抗体配列は、ベクターに含める前に、シグナル配列と連結される。抗体の軽および重鎖可変部ドメインをコードする配列を受け取るために使用されるベクターは、時々、定常部領域またはその一部もコードする。そのようなベクターは、定常部領域との融合タンパク質として可変部領域の発現を許容し、それによって、無傷の抗体またはそのフラグメントの産生をもたらす。典型的には、そのような定常部領域は、ヒトのものである。

【０８６７】

本発明の抗体鎖を持ち、発現する宿主細胞は、原核または真核のいずれかであり得る。大腸菌（E. coli）は、本発明のポリヌクレオチドをクローンし、発現するために有用な１つの原核宿主である。使用に適した他の微生物宿主には、枯草菌（Bacillus subtilis）などの桿菌属、ならびにサルモネラ（Salmonella）、セラチア（Serratia）および様々なシュードモナス（Pseudomonas ）種などの他の腸内細菌科が含まれる。これらの原核宿主において、典型的には、宿主細胞（例えば、複製元）に匹敵する発現制御配列を含有する発現ベクターを作製することもできる。加えて、ラクトースプロモーター系、トリプトファン（ｔｒｐ）プロモーター系、ベーターラクタマーゼプロモーター系、またはファージラムダのプロモーター系などの、いくつもの様々な周知のプロモーターが存在することができる。プロモーターは、典型的には、任意選択でオペレーター配列により発現を制御し、転写および翻訳を開始および完了するためにリボソーム結合部位配列などを有する。酵母菌などの他の微生物を用いて、本発明の抗体または抗体フラグメントを発現することもできる。バキュロウイルスベクターと組み合わせた昆虫細胞を使用することもできる。

【０８６８】

一態様において、哺乳類宿主細胞は、本発明の抗体および抗体フラグメントを発現および産生するために使用される。例えば、内在性免疫グロブリン遺伝子を発現するハイブリドーマ細胞株、または外来性発現ベクターを持つ哺乳類細胞株のいずれかであり得る。こ

れらには、任意の正常な致死の、または正常もしくは異常な不死の動物またはヒト細胞が含まれる。例えば、ＣＨＯ細胞株、様々なＣｏｓ細胞株、ＨｅＬａ細胞、骨髄腫細胞株、形質転換Ｂ細胞、およびハイブリドーマを含む、無傷の免疫グロブリンを分泌することができる多数の適切な宿主細胞株が開発されている。ポリペプチドを発現するための哺乳類組織細胞培養の使用は、例えば、Winnacker, From Genes to Clones, VCH Publishers, N.Y., N.Y., 1987において一般的に考察されている。哺乳類宿主細胞の発現ベクターは、複製元、プロモーターおよびエンハンサーなどの発現制御配列（例えば、Queen et al., Immunol. Rev. 89:49-68, 1986を参照されたい）、ならびにリボソーム結合部位、ＲＮＡスプライス部位、ポリアデニル化部位および転写ターミネーター配列などの必要なプロセシング情報部位を含むことができる。これらの発現ベクターは、通常、哺乳類遺伝子または哺乳類ウイルスから誘導されるプロモーターを含有する。適切なプロモーターは、構成的、細胞型特異的、段階特異的、および／または調整可能もしくは調節可能であり得る。有用なプロモーターには、メタロチオネインプロモーター、構成的アデノウイルス主要後期プロモーター、デキサメタゾン誘発性ＭＭＴＶプロモーター、ＳＶ４０プロモーター、ＭＲＰ　ＰＩＩＩＩプロモーター、構成的ＭＰＳＶプロモーター、テトラサイクリン誘発性ＣＭＶプロモーター（ヒト最初期ＣＭＶプロモーターなど）、構成的ＣＭＶプロモーター、および当技術分野において公知のプロモーター－エンハンサー組合せが含まれるが、これらに限定されない。

【０８６９】

目的のポリヌクレオチド配列を含有する発現ベクターを導入する方法は、細胞宿主の種類に応じて変わる。例えば、塩化カルシウム形質移入は、一般的に、原核細胞に利用され、一方、リン酸カルシウム処理または電気穿孔は、他の細胞宿主のために使用することができる（一般的に、上記のSambrook et al.を参照されたい）。他の方法には、例えば、電気穿孔、リン酸カルシウム処理、リポソーム媒介形質転換、注入および微量注入、弾道法、ビロソーム、免疫リポソーム、ポリカチオン：核酸複合体、裸ＤＮＡ、人工ビリオン、ヘルペスウイルス構造タンパク質ＶＰ２２への融合（Elliot and O'Hare, Cell 88:223, 1997）、ＤＮＡの作用物質増強取り込み、およびエキソビボ形質導入が含まれる。組み換えタンパク質の長期的な高収率の産生のため、安定した発現が、多くの場合に望ましい。例えば、抗体鎖または結合フラグメントを安定して発現する細胞株を、ウイルス由来の複製または内在性発現エレメントおよび選択可能マーカー遺伝子を含有する本発明の発現ベクターを使用して、調製することができる。ベクターの導入に続いて、選択培地に交換する前に、細胞を濃縮培地で１～２日間成長させることができる。選択可能マーカーの目的は、選択に抵抗性を付与することであり、その存在は、選択培地において導入された配列を成功裏に発現する細胞の成長を可能にする。抵抗性があり、安定して形質移入された細胞を、細胞型に適した組織培養技術を使用して増殖させることができる。

【実施例９７】

【０８７０】

抱合研究のための抗Ｈｅｒ２および抗体２０５０７Ｃｙｓ、ならびにＡ１／ｙｂｂＲタグ付け突然変異抗体のクローニング。

抗Ｈｅｒ２抗体の重および軽鎖の可変部領域をコードするＤＮＡオリゴヌクレオチド（Carter P, Presta L, Gorman CM, Ridgway JB, Henner D, Wong WL, Rowland AM, Kotts C, Carver ME, Shepard HM. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 4285-4289. Humanization of an anti-p185her2 antibody for human Cancer therapy）を化学合成し、ヒトＩｇＧ１およびヒトカッパ軽鎖の定常部領域を含有する２つの哺乳類発現ベクターのｐＯＧ－ＨＣおよびｐＯＧ－ＬＣにクローンして、２つの野生型構築物のｐＯＧ－抗Ｈｅｒ２抗体ＨＣおよびｐＯＧ－抗Ｈｅｒ２抗体ＬＣをそれぞれもたらした。これらのベクターにおいて、哺乳類細胞における抗体重および軽鎖の発現は、ＣＭＶプロモーターにより導かれる。ベクターは、合成２４アミノ酸シグナル配列のＭＫＴＦＩＬＬＬＷＶＬＬＬＷＶＩＦＬＬＰＧＡＴＡ（配列番号１３）を重鎖および軽鎖のＮ末端でコードして、哺乳類細胞からそれらの分泌を導き出す。シグナル配列は、２９３Ｆｒｅｅｓｔｙｌｅ（商標）細

胞における数百の哺乳類タンパク質にタンパク質分泌を指示するのに効率的であることが実証されている（Gonzalez R, Jennings LL, Knuth M, Orth AP, Klock HE, Ou W, Feuerhelm J, Hull MV, Koesema E, Wang Y, Zhang J, Wu C, Cho CY, Su AI, Batalov S, Chen H, Johnson K, Laffitte B, Nguyen DG, Snyder EY, Schultz PG, Harris JL, Lesley SA. (2010) Proc Natl Acad Sci U S A. 107:3552-7）。オリゴヌクレオチド指示突然変異誘発を用いて、抗Ｈｅｒ２抗体のＬＣ－Ｓ１５９Ｃ突然変異体を調製した。ヒトカッパ軽鎖の定常部領域におけるＬＣ－Ｓ１５９Ｃに対応するセンスおよびアンチセンスプライマー（表４）を、化学的に合成した。ＰＣＲ反応を、ｐＯＧ－抗Ｈｅｒ２抗体ＨＣおよびｐＯＧ－抗Ｈｅｒ２抗体ＬＣをテンプレートとして用いるＰｆｕＵｌｔｒａ ＩＩ Ｆｕｓｉｏｎ ＨＳ ＤＮＡ Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）を使用して実施した。ＰＣＲ産物を、アガロースゲルにより確認し、ＤＰＮ Ｉにより処理し、続いてＤＨ５ａ細胞で形質転換した（Klock et al., (2009) Methods Mol Biol. 498:91-103）。

【０８７１】

野生型およびＣｙｓ突然変異構築物の配列は、ＤＮＡ配列決定により確認した。野生型抗Ｈｅｒ２抗体重鎖の完全長アミノ酸配列は、配列番号１として示され、軽鎖のものは、配列番号２として示されている（表３）。ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ突然変異抗体のアミノ酸配列は、表３に示されており、Ｃ１５９は太字で、下線が引かれている（配列番号５）。ヒトＩｇＧ１重鎖およびヒトカッパ軽鎖のアミノ酸残基をＥｕ番号付けシステムに従って番号付けした（Edelman et al, (1969) Proc Natl Acad Sci USA, 63:78-85)）。抗Ｈｅｒ２ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ抗体を、対応する抗生物質を含有する培地における安定して形質移入された細胞クローンの選択のために抗生物質選択マーカーを含有するベクターに更にクローンした。追加の単一Ｃｙｓ突然変異体（ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ、ＨＣ－Ｓ３７５Ｃ、ＬＣ－Ｋ１０７Ｃ）および２つの二重Ｃｙｓ突然変異体（ＨＣ－Ｅ１５２／ＨＣ－Ｓ３７５Ｃ、ＨＣ－Ｋ３６０Ｃ／ＬＣ－Ｋ１０７Ｃ）を、表４に列挙されているＤＮＡプライマーおよび上記の手順を使用してクローンした。更に、標準的な部位特異的突然変異誘発を用いて、単一システイン残基をＣＨ３ドメインのループ領域に挿入した。各オリゴヌクレオチドの配列を表４に列挙する。

【０８７２】

同様に、第２の抗体の抗体２０５０７の４つの単一Ｃｙｓ突然変異体（ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ、ＨＣ－Ｓ３７５Ｃ、ＬＣ－Ｋ１０７Ｃ、ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ）および２つの二重Ｃｙｓ突然変異体（ＨＣ－Ｅ１５２／ＨＣ－Ｓ３７５Ｃ、ＨＣ－Ｋ３６０Ｃ／ＬＣ－Ｋ１０７Ｃ）をクローンした。抗体２０５０７は、ヒトＩｇＧ１重鎖およびヒトカッパ軽鎖を含有する。抗体２０５０７の重および軽鎖の定常部パートは、抗Ｈｅｒ２抗体のものとアミノ酸配列が同一である。全てのＣｙｓ突然変異体の定常部領域のアミノ酸配列を表３に示し、突然変異したＣｙｓは太字で、下線が引かれている。

【０８７３】

ＰＰＴａｓｅ媒介性抱合のためのＡ１タグ（ＧＤＳＬＤＭＬＥＷＳＬＭ、配列番号１２）およびｙｂｂＲタグ（ＤＳＬＥＦＩＡＳＫＬＡ、配列番号２０）をコードするＤＮＡ配列を、標準的な分子生物学技術を使用してヒトＩｇＧ１重鎖に組み込み、ＤＮＡ配列決定により確認した。表４は、ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１抗体およびＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ抗体の重鎖の発現ベクターをもたらす、プラスミドｐＯＧ抗Ｈｅｒ２抗体ＨＣのＰＣＲ増幅に使用されるオリゴヌクレオチド配列（配列番号３８、配列番号３９、配列番号４０、配列番号４１）を列挙する、表３は、ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１（配列番号１１）およびＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ（配列番号１４）の重鎖定常部領域のアミノ酸配列を示す。Ａ１およびｙｂｂＲペプチドタグ（太字で強調され、下線が引かれている）を、Ｅｕ番号付けシステムに従って残基Ｇｌｕ３８８の後ろに挿入する（Edelman et al, (1969) Proc Natl Acad Sci U S A, 63:78-85）。ｙｂｂＲタグの２位のセリン残基を、表４に列挙されているオリゴヌクレオチド（配列番号４８、配列番号４９）を使用して、更にシステイン（ＤＣＬＥＦＩＡＳＫＬＡ、配列番号２１）に突然変異させた。得られたＨＣ

－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ－Ｓ３９０Ｃ抗体（配列番号１５）のタンパク質配列を表３に示す。同様に、Ａ１（配列番号２２）およびＳ６（配列番号２３、配列番号２４）タグの短小化型を、表４に列挙されているオリゴヌクレオチドを使用して、抗Ｈｅｒ２抗体のＣＨ１ドメインにクローンした。突然変異した重鎖の定常部領域のアミノ酸配列（配列番号１６、配列番号１７、配列番号１８）は、表３に示されており、短小化ペプチドタグは、太字であり、下線が引かれている。

【０８７４】

Ａ１タグ抗体２０５０７（配列番号１１）をコードするベクターを、抗Ｈｅｒ２の可変部領域を抗体２０５０７のそれと置換することによって構築した。定常部領域の各タンパク質配列を表３に列挙する。抗Ｈｅｒ２　ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１抗体および抗Ｈｅｒ２　ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ抗体をコードするＤＮＡ配列を、更に、これらのペプチドタグ抗体構築物を安定的に発現する細胞株の選択に適したベクターにクローンした。

【０８７５】

【表６－１】

表 4. Cys およびペプチドタグ突然変異抗体をクローンするために
使用される突然変異プライマーの DNA 配列

LC-S159C	センス	AGCGGCAACTGTCAGGAGAGCG TCACCGAGCAGGACAGCAA	配列番号 26
	アンチセンス	CTCTCCTGACAGTTGCCGCTCT GCAGGGCGTTGTCCACCT	配列番号 27
HC-E152C	センス	TACTTCCCCTGTCCCGTGACCG TGTCCTGGAACAGCGGA	配列番号 28
	アンチセンス	GGTCACGGGACAGGGGAAGTA GTCCTTCACCAGGCAGC	配列番号 29
HC-S375C	センス	TTCTACCCCTGCGACATCGCCG TGGAGTGGGAGAGCAACG	配列番号 30
	アンチセンス	GGCGATGTCGCAGGGGTAGAA GCCCTTCACCAGACAGGTCA	配列番号 31
HC-K360C	センス	AGCTGACCTGCAACCAGGTGTC CCTGACCTGTCTGGTGA	配列番号 32
	アンチセンス	CACCTGGTTGCAGGTCAGCTCG TCCCGGGATGGAGGCAGG	配列番号 33
LC-K107C	センス	GTGGAGATCTGTCGAACGGTGG CCGCTCCCAGCGTGTTCA	配列番号 34
	アンチセンス	ACCGTTCGACAGATCTCCACCTT GGTACCCTGTCCGAAC	配列番号 35
HC-ins388-C	センス	CCCGAGTGTAACAACTACAAGA CCACACCTCCAGTGCTG	配列番号 36
	アンチセンス	GTTGTTACACTCGGGCTGGCCG TTGCTCTCCCACTCCAC	配列番号 37
HC-ins388-A1	センス	CTGGACATGCTGGAGTGGAGCC TGATGAACAACTACAAGACCACA CCTCCAG	配列番号 38
	アンチセンス	CCACTCCAGCATGTCCAGGCTG TCGCCCTCGGGCTGGCCGTTGC TC	配列番号 39
HC-ins388-ybbR	センス	CTGGAGTTCATCGCCAGCAAGC TGGCCAACAACTACAAGACCAC ACCTCCAG	配列番号 40
	アンチセンス	CTTGCTGGCGATGAACTCCAGG CTGTCCTCGGGCTGGCCGTTGC TC	配列番号 41
抗 Her2 HC-S119G-T120D-K121S-G122L-P123D-ins123-MLEW	センス	TGGACATGCTGGAGTGGAGCGT GTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGC	配列番号 42
	アンチセンス	CTCCAGCATGTCCAGGCTGTCG CCAGCCGAGGAGACGGTGACC AGGGTTC	配列番号 43

【０８７６】

【表６－２】

抗 Her2 HC-P189G-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L	センス	GCGACAGCCTGAGCTGGCTGCAGACCTACATCTGCAACGTGAAC	配列番号 44
	アンチセンス	CAGCCAGCTCAGGCTGTCGCCCACTGTCACCACGCTGGACAG	配列番号 45
抗 Her2 HC-S190D- S192L-L193S-G194W-T195L	センス	GACAGTGCCCGACAGCCTGAGCTGGCTGCAGACCTACATC	配列番号 46
	アンチセンス	GCTGTCGGGCACTGTCACCACGCTGGACAGGCTGTACAG	配列番号 47
HC-ins388-ybbR-S390C	センス	CAGCCCGAGGACTGCCTGGAGTTCAT	配列番号 48
	アンチセンス	ATGAACTCCAGGCAGTCCTCGGGCTGG	配列番号 49

【実施例９８】

【０８７７】

抗Ｈｅｒ２および抗体２０５０７ＣｙｓおよびＡ１タグ突然変異抗体の調製

抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ、抗Ｈｅｒ２　ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ｃ、抗Ｈｅｒ２ＨＣ－Ｓ１１９Ｇ－Ｔ１２０Ｄ－Ｋ１２１Ｓ－Ｇ１２２Ｌ－Ｐ１２３Ｄ－ｉｎｓ１２３－ＭＬＥＷ、抗Ｈｅｒ２　ＨＣ－Ｐ１８９Ｇ－Ｓ１９０Ｄ－Ｓ１９２Ｌ－Ｌ１９３Ｓ－Ｇ１９４Ｗ－Ｔ１９５Ｌ、抗Ｈｅｒ２　ＨＣ－Ｓ１９０Ｄ－Ｓ１９２Ｌ－Ｌ１９３Ｓ－Ｇ１９４Ｗ－Ｔ１９５Ｌ、抗Ｈｅｒ２　ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ－Ｓ３９０Ｃ、全ての抗体２０５０７Ｃｙｓ突然変異体、および抗体２０５０７　ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１を、以前に記載された一過性形質移入方法（Meissner, et al., Biotechnol Bioeng. 75:197-203 (2001)）を使用して、重鎖および軽鎖プラスミドを同時形質移入することにより、２９３　Ｆｒｅｅｓｔｙｌｅ（商標）細胞に発現した。同時形質移入に使用したＤＮＡプラスミドは、製造会社のプロトコールに従ってＱｉａｇｅｎプラスミド調製キットを使用して調製した。２９３　Ｆｒｅｅｓｔｙｌｅ（商標）細胞を、Ｆｒｅｅｓｔｙｌｅ（商標）発現培地（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）に５％CO_2下において３７℃で懸濁して培養した。形質移入の１日前に、細胞を０．７×10^6細胞／ｍＬで新たな培地に分けた。形質移入の当日に、細胞密度は、典型的には１．５×10^6細胞／ｍＬに達した。細胞を、ＰＥＩ法（上記のMeissner et al., 2001）を使用して、比が１：１の重鎖および軽鎖プラスミドの混合物により形質移入した。形質移入された細胞を更に５日間培養した。培養物の２０００×ｇで２０分間の遠心分離および０．２マイクロメートルフィルターを通す濾過によって、培養物から培地を採取した。発現した抗体を、Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ａ－Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ（商標）（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用して濾過培地から精製した。ＩｇＧ抗体を、ｐＨ３．０の溶出緩衝液を使用してＰｒｏｔｅｉｎ　Ａ－Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ（商標）カラムから溶出した。溶出したＩｇＧ溶液を、１Ｍ　トリスＨＣｌ（ｐＨ８．０）により直ぐに中和し、続いて緩衝液をＰＢＳに交換した。

【０８７８】

抗Ｈｅｒ２　ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ、抗Ｈｅｒ２ＨＣ　ｉｎｓ３８８－Ａ１および抗Ｈｅｒ２　ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲの発現構築物は、ＣＨＯ細胞に形質移入した。次に標準的なプロトコールに従って、これらに抗体に安定して発現している細胞を抗生物質の使用により選択した。選択されたＣＨＯ細胞クローンに発現している全ての抗Ｈｅｒ２抗体構築物を、上に記載されようにＰｒｏｔｅｉｎ　Ａ－Ｓｅｐｈａｒｏｓｅクロマトグラフィーにより精製した。

【０８７９】

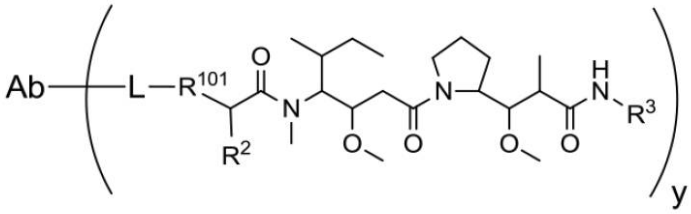
免疫抱合体

そのような式（Ｉ）およびその下位式の化合物をペイロード（薬物）として含む本発明

の免疫抱合体は、式（ＩＩ）：

【０８８０】

【化３２９】



式(II)

［式中、

Ａｂは、抗原結合部分を表し；

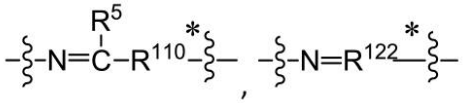
Ｌは、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$Ｌ$_5$Ｌ$_6$－、－Ｌ$_6$Ｌ$_5$Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$Ｌ$_5$－、－Ｌ$_5$Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$－、－Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$－、－Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$－、－Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、および－Ｌ$_1$から選択されるリンカーであり、ここで－Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、およびＬ$_6$は、本明細書に定義されているとおりであり；

ｙは、１～１６の整数であり；

Ｒ^{101}は、

【０８８１】

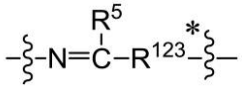
【化３３０】



、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＲ^6＊－、－ＮＨＲ^{121}＊－、

【０８８２】

【化３３１】



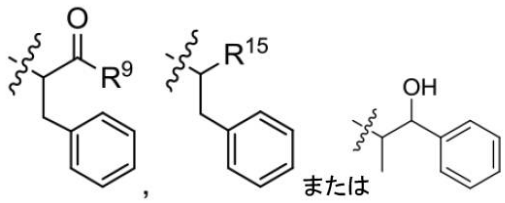
、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{123}＊－であり、ここで、＊が、Ｌへの結合点を示し；

Ｒ^{2}は、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり；

Ｒ^{3}は、

【０８８３】

【化３３２】



であり；

Ｒ^{5}は、Ｎ（Ｒ^6）$_2$であり；

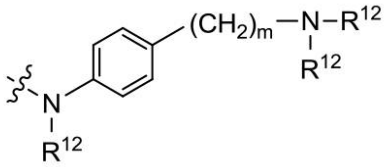
各Ｒ^{6}は、Ｈおよび－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択され；

Ｒ^{9}は、－ＯＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、－Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－Ｒ^{16}、－ＮＲ^{12}（Ｃ

$H_2)_mN(R^{12})_2$、$-NR^{12}(CH_2)_mR^{16}$、$-NHS(O)_2R^{18}$、または

【０８８４】

【化３３３】



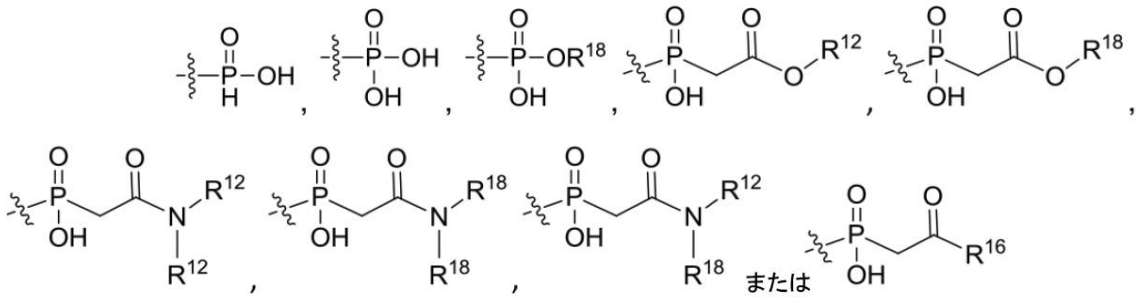
であり；

各R^{12}は、ＨおよびC_1～C_6アルキルから独立して選択され；

R^{15}は、テトラゾリル、

【０８８５】

【化３３４】



であり；

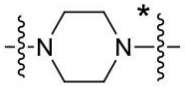
R^{16}は、非置換であるか、または$-LR^{11}$により置換されている、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）およびＳ（＝Ｏ）$_2$から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を含有するＮ連結４員～８員ヘテロシクロアルキルであり；

各R^{18}は、C_1～C_6アルキル、アジドにより置換されているC_1～C_6アルキル、および１～５つのヒドロキシルにより置換されているC_1～C_6アルキルから独立して選択され；

R^{110}は、結合、または

【０８８６】

【化３３５】



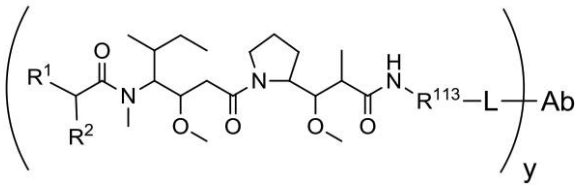
であり；

R^{121}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、$-CN$、NO_2、$-C(=O)OR^6$、$-C(=O)N(R^6)_2$、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリーレンであり；

R^{122}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキレンであり；

R^{123}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキレンであり；

各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］
の抱合体を含む。
【０８８７】
そのような式（Ｉ）およびその下位式の化合物をペイロード（薬物）として含む本発明の他の免疫抱合体は、式（ＩＩＩ）：
【０８８８】
【化３３６】



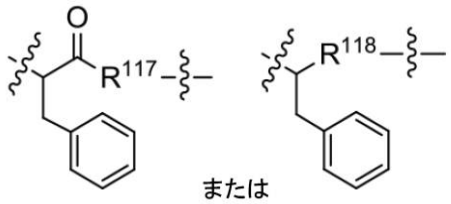
式(III)

［式中、
Ａｂは、抗原結合部分を表し；
Ｌは、－$L_1L_2L_3L_4L_5L_6$－、－$L_6L_5L_4L_3L_2L_1$－、－$L_1L_2L_3L_4L_5$－、－$L_5L_4L_3L_2L_1$－、－$L_1L_2L_3L_4$－、－$L_4L_3L_2L_1$－、－$L_1L_2L_3$－、－$L_3L_2L_1$－、－L_1L_2－、－L_2L_1－、および－L_1－から選択され、ここで－L_1－、L_2、L_3、L_4、L_5、およびL_6は、本明細書に定義されているとおりであり；
ｙは、１～１６の整数であり；
R^1は、－Ｎ＝ＣR^4R^5、－Ｎ＝R^{19}、－Ｎ＝ＣR^5R^{20}、－ＮＨＣ（＝ＮR^6）R^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）R^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）R^{20}、または－ＮＨR^8であり；
R^2は、－C_1～C_6アルキルであり；
R^4は、－Ｎ（R^6）$_2$、または－ＮR^6R^7であり；
R^5は、Ｎ（R^6）$_2$であり；
各R^6は、Ｈおよび－C_1～C_6アルキルから独立して選択され；
R^7は、非置換C_3～C_8シクロアルキルであり；
あるいは、R^7は、C_1～C_6アルキル、オキソ、－Ｃ（＝Ｏ）R^{18}、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$$R^{12}$、－（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$$R^{12}$、または、１～５つのヒドロキシルにより任意選択で置換されているC_1～C_6アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されているC_3～C_8シクロアルキルであり；
R^8は、１～２個のＮヘテロ原子を有する、非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
あるいは、R^8は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｎ（R^6）$_2$、－ＣＮ、－NO_2、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^6、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
各R^{12}は、ＨおよびC_1～C_6アルキルから独立して選択され；
R^{19}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^{19}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；

R^{20}は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｎ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^{20}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^{12}、オキソ、－ＯＨ、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される１～２つの置換基により置換されている、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{113}は、

【０８８９】

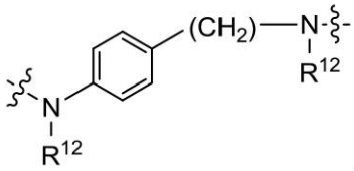
【化３３７】



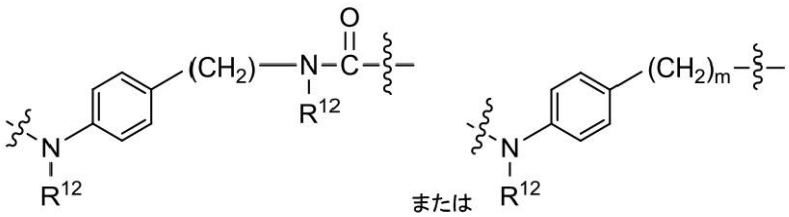
であり；
R^{117}は、結合、－ＮＨ－、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$－、

【０８９０】

【化３３８】



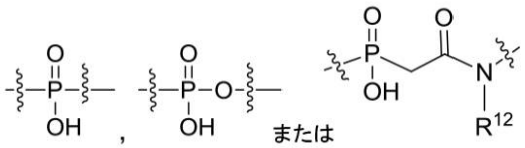
,



であり；
R^{118}は、結合、テトラゾリル、

【０８９１】

【化３３９】



,

であり；
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］
の抱合体を含む。

【０８９２】

本発明は、抗体または抗体フラグメントなどの抗原結合部分に連結している１つまたは複数の抗有糸分裂細胞障害性ペプチドを含む免疫抱合体を提供する。本発明の好ましい免

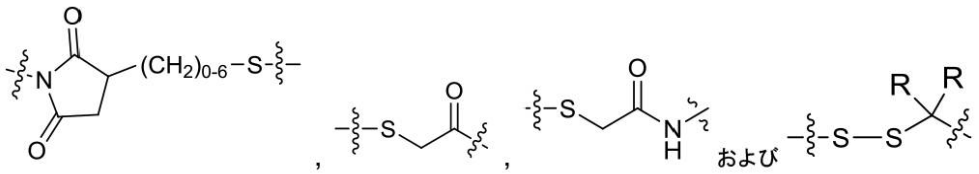
疫抱合体は、本明細書に記載されている式（ＩＩ）または（ＩＩＩ）のものである。そのような免疫抱合体を作製する方法は、当技術分野において周知である。好ましい免疫抱合体には、表６～１４および実施例１００から１０９に開示されているもの、および抗Ｈｅｒ２抗体の代わりに別の抗原結合部分を有するその変種、特に抗Ｈｅｒ２抗体が、以下のリスト：抗エストロゲン受容体抗体、抗プロゲステロン受容体抗体、抗ｐ５３抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、抗カテプシンＤ抗体、抗Ｂｃｌ－２抗体、抗Ｅ－カドヘリン抗体、抗ＣＡ１２５抗体、抗ＣＡ１５－３抗体、抗ＣＡ１９－９抗体、抗ｃ－ｅｒｂＢ－２抗体、抗Ｐ－糖タンパク質抗体、抗ＣＥＡ抗体、抗網膜芽細胞腫タンパク質抗体、抗ｒａｓ腫瘍性タンパク質抗体、抗Ｌｅｗｉｓ　Ｘ抗体、抗Ｋｉ－６７抗体、抗ＰＣＮＡ抗体、抗ＣＤ３抗体、抗ＣＤ４抗体、抗ＣＤ５抗体、抗ＣＤ７抗体、抗ＣＤ８抗体、抗ＣＤ９／ｐ２４抗体、抗ＣＤ１－抗体、抗ＣＤ１１ｃ抗体、抗ＣＤ１３抗体、抗ＣＤ１４抗体、抗ＣＤ１５抗体、抗ＣＤ１９抗体、抗ＣＤ２０抗体、抗ＣＤ２２抗体、抗ＣＤ２３抗体、抗ＣＤ３０抗体、抗ＣＤ３１抗体、抗ＣＤ３３抗体、抗ＣＤ３４抗体、抗ＣＤ３５抗体、抗ＣＤ３８抗体、抗ＣＤ３９抗体、抗ＣＤ４１抗体、抗ＬＣＡ／ＣＤ４５抗体、抗ＣＤ４５ＲＯ抗体、抗ＣＤ４５ＲＡ抗体、抗ＣＤ７１抗体、抗ＣＤ９５／Ｆａｓ抗体、抗ＣＤ９９抗体、抗ＣＤ１００抗体、抗Ｓ－１００抗体、抗ＣＤ１０６抗体、抗ユビキチン抗体、抗ｃ－ｍｙｃ抗体、抗サイトケラチン抗体、抗ラムダ軽鎖抗体、抗メラノソーム抗体、抗前立腺特異的抗原抗体、抗タウ抗原抗体、抗フィブリン抗体、抗ケラチン抗体、および抗Ｔｎ－抗原抗体から選択される抗体に置き換えられいる抱合体が含まれるが、これらに限定されない。

【０８９３】

幾つかの実施形態において、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）、またはこれらの下位式の免疫抱合体は、リンカーＬがＡｂのシステイン硫黄原子でＡｂに結合する、抗原結合活性を有する抗体または抗体フラグメントＡｂを含む。システイン硫黄基との反応に使用される典型的な反応性基、その結果として形成される基が表１に提示される。抗原結合部分のシステイン残基との反応により形成されるリンカー構成成分の非限定的な例には、

【０８９４】

【化３４０】



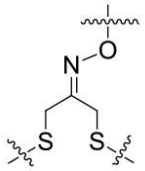
が含まれるが、これらに限定されない。

【０８９５】

幾つかの実施形態において、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）、またはこれらの下位式の免疫抱合体は、

【０８９６】

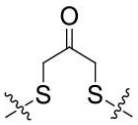
【化３４１】



と、ヒドロキシルアミンを含有する式（Ｉ）の化合物との反応により形成される、

【０８９７】

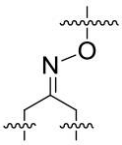
【化３４２】



の架橋ジスルフィドを介してリンカーがＡｂに結合する、抗原結合活性を有する抗体または抗体フラグメントであるＡｂを含む。幾つかの実施形態において、式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）の免疫抱合体のリンカーＬのリンカー構成成分は、

【０８９８】

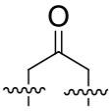
【化３４３】



であり、それは、

【０８９９】

【化３４４】



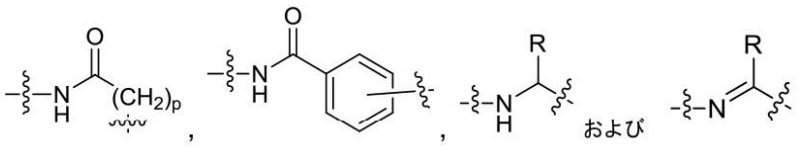
と、ヒドロキシルアミンを含有する式（Ｉ）の化合物との反応により形成される。

【０９００】

幾つかの実施形態において、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）、またはこれらの下位式の免疫抱合体は、リンカーＬがリシンの遊離－ＮＨ$_2$でＡｂに結合する、抗原結合活性を有する抗体または抗体フラグメントＡｂを含む。各ｐが１～１０であり、各Ｒが独立してＨまたはＣ$_{1\sim4}$アルキル（好ましくは、メチル）である、抗原結合部分のリシン残基の－ＮＨ$_2$との反応により形成されるリンカー構成成分には、

【０９０１】

【化３４５】



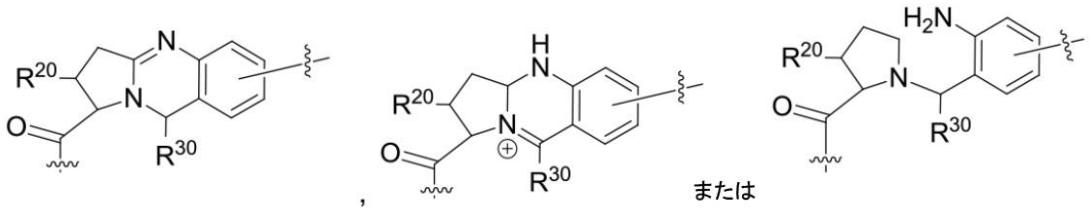
が含まれるが、これらに限定されない。

【０９０２】

幾つかの実施形態において、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）、またはこれらの下位式の免疫抱合体は、リンカーＬが、操作されて抗体に組み込まれたＰｃｌまたはＰｙｌ基でＡｂに結合する、抗原結合活性を有する抗体または抗体フラグメントＡｂを含む。例えば、0u, et al., PNAS 108(26), 10437-42 (2011)を参照されたい。ＰｃｌまたはＰｙｌ基との反応により形成されるリンカー構成成分には、

【０９０３】

【化３４６】



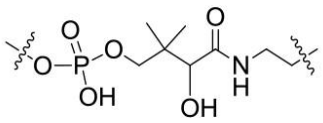
が含まれるが、これらに限定されず、ここで、Ｒ２０は、ＨまたはＭｅであり、Ｒ３０は、Ｈ、Ｍｅまたはフェニルであり、連結すると、アシル基が示されているところが、改変抗体におけるＰｃｌまたはＰｙｌのリシン部分と結合する。

【０９０４】

幾つかの実施形態において、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）、またはこれらの下位式の免疫抱合体は、リンカーＬが、操作されて抗体に組み込まれたＳ６、ｙｂｂＲまたはＡ１ペプチドのセリン残基でＡｂに結合する、抗原結合活性を有する抗体または抗体フラグメントＡｂを含む。そのようなセリン残基との反応により形成されるリンカー構成成分には、

【０９０５】

【化３４７】



が含まれるが、これらに限定されない。

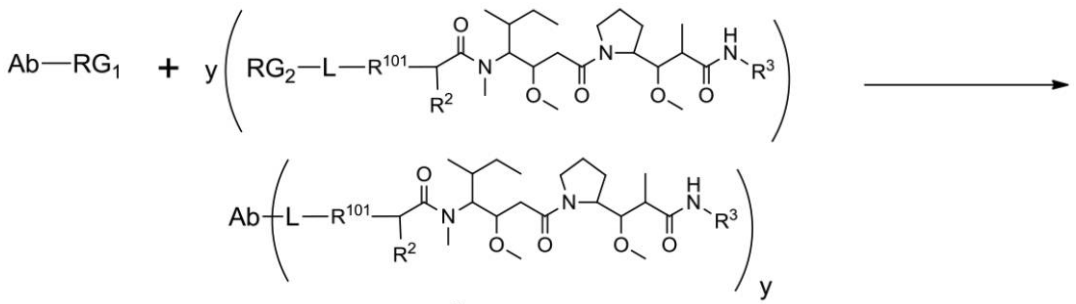
【０９０６】

例として、式（ＩＩ）の免疫抱合体を形成する１つの一般的な反応スキームを、下記のスキーム３２に示す。

【０９０７】

【化３４８】

スキーム 32



式(II)

ここでＲＧ１は、表１の反応性基２であり、ＲＧ２は、表１の反応性基１であり、それぞれの基の反応生成物（表１に示されるとおり）は、リンカーＬのリンカー構成成分である。Ｒ１０１、Ｒ２、Ｒ３、Ｌ、およびＡｂは、本明細書において定義されたとおりである。

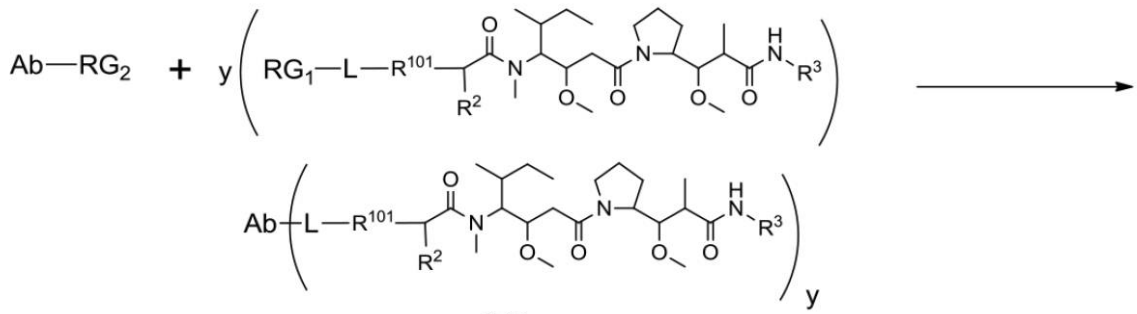
【０９０８】

式（ＩＩ）の免疫抱合体を形成する別の一般的な反応スキームを、下記のスキーム３３に示す。

【０９０９】

【化３４９】

スキーム33



式(II)

ここでＲＧ$_1$は、表１の反応性基２であり、ＲＧ$_2$は、表１の反応性基１であり、それぞれの基の反応生成物（表１に示されるとおり）は、リンカーＬのリンカー構成成分である。Ｒ^{101}、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｌ、およびＡｂは、本明細書において定義されたとおりである。

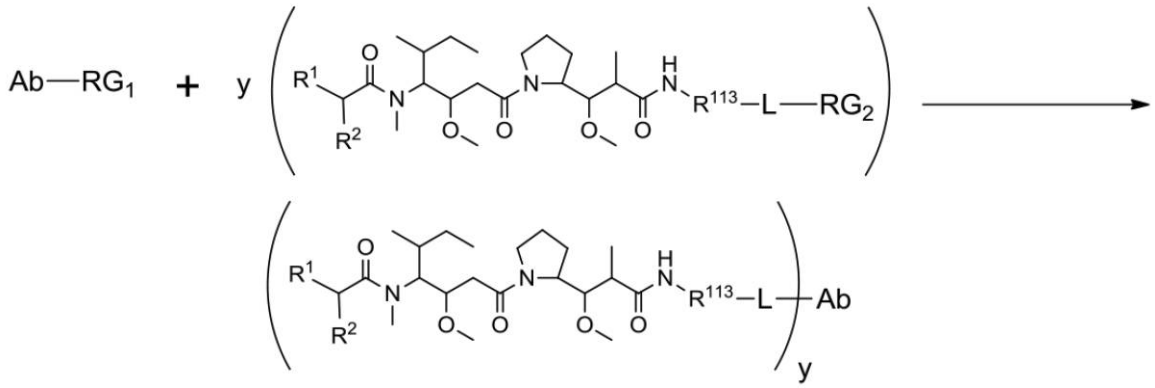
【０９１０】

例として、式（ＩＩＩ）の免疫抱合体を形成する１つの一般的な反応スキームを、下記のスキーム３４に示す。

【０９１１】

【化３５０】

スキーム34



式(III)

ここでＲＧ$_1$は、表１の反応性基１であり、ＲＧ$_2$は、表１の反応性基１であり、それぞれの基の反応生成物（表１に示されるとおり）は、リンカーＬのリンカー構成成分である。Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^{113}、Ｌ、およびＡｂは、本明細書において定義されたとおりである。

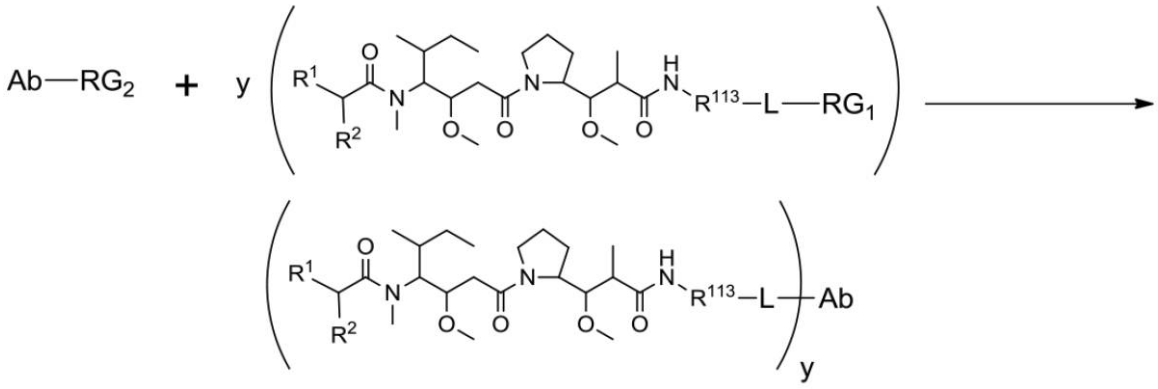
【０９１２】

式（ＩＩ）の免疫抱合体を形成する別の一般的な反応スキームを、下記のスキーム３５に示す。

【０９１３】

【化３５１】

スキーム 35



式(III)

ここでＲＧ$_1$は、表１の反応性基２であり、ＲＧ$_2$は、表１の反応性基１であり、それぞれの基の反応生成物（表１に示されるとおり）は、リンカーＬのリンカー構成成分である。Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^{113}、Ｌ、およびＡｂは、本明細書において定義されたとおりである。

【０９１４】

別の態様において、本発明は、本発明の式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体と、少なくとも１つの薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。医薬組成物は、静脈内投与、非経口投与などの特定の投与経路のために処方され得る。

【０９１５】

本発明の免疫抱合体は、典型的には、水性緩衝液および／または等張水溶液により液剤または懸濁剤として処方される。これらは、典型的には、注射または注入により非経口投与される。これらの処方および投与の方法は、抗体療法剤などの他の生物学に基づいた医薬品の処方および投与の方法と類似しており、当業者に公知である。

【０９１６】

ある特定の注射用組成物は、水性等張液剤また懸濁剤であり、坐剤は、脂肪乳剤または懸濁剤から調製される。前記組成物は、滅菌され得る、ならびに／あるいは防腐剤、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶液促進剤、浸透圧を調節する塩および／または緩衝液などの補助剤を含有することができる。加えて、これらは他の治療上貴重な物質を含有することもできる。前記組成物は、従来の混合、造粒または被覆方法によりそれぞれ調製され、活性成分を約０．１～７５％含有する、または約１～５０％含有する。

【０９１７】

式（Ｉ）のある特定の化合物で得た、表３に提示されているインビトロ細胞死滅効力は、式（Ｉ）のそのような化合物が、貴重な薬理学的活性を示すことを示しており、このように、これらの化合物を、ＡＤＣのペイロードとして使用することができる。式（Ｉ）の化合物を含む免疫抱合体は、本明細書に実証されているように、インビトロにおいて標的細胞に対して、および異なるヒトがんを提示する異種移植片腫瘍の強力な成長阻害によって実証されているように、インビボにおいて腫瘍に対して実質的な活性を示している。したがって抗体などの抗原結合部分に連結している、式（Ｉ）およびその下位式のペイロードを含む、本発明の式（ＩＩ）または（ＩＩＩ）の免疫抱合体は、胃、骨髄、結腸、鼻咽頭、食道および前立腺の腫瘍、神経膠腫、神経芽細胞腫、乳がん、肺がん、卵巣がん、結腸直腸がん、甲状腺がん、白血病（例えば、骨髄性白血病、リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、Ｔ系統急性リンパ芽球性白血病またはＴ－ＡＬＬ慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、骨髄異

形成症候群（ＭＤＳ）、有毛細胞白血病）、リンパ腫（ホジキンリンパ腫（ＨＬ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ））、多発性骨髄腫、膀胱、腎臓、胃（例えば、胃腸管間質性腫瘍（ＧＩＳＴ））、肝臓、黒色腫、および膵臓のがん、ならびに肉腫などのがんの治療にも有用である。

【０９１８】

本発明の実施形態は、式（Ｉ）およびその下位式の化合物と、抗原結合部分との抱合、それによる、本明細書に記載されている式（ＩＩ）または式（ＩＩＩ）の免疫抱合体の形成を提供する。

【０９１９】

式（Ｉ）またはその下位式の化合物を含む本発明の免疫抱合体は、抗有糸分裂毒素により阻害される当技術分野において公知のがん、ならびに本発明の化合物および抱合体による阻害に感受性がある本明細書に示されている腫瘍型の治療に特に有用である。治療に適した適応症には、胃、骨髄、結腸、鼻咽頭、食道および前立腺の腫瘍、神経膠腫、神経芽細胞腫、乳がん、肺がん、卵巣がん、結腸直腸がん、甲状腺がん、白血病（例えば、骨髄性白血病、リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、Ｔ系統急性リンパ芽球性白血病またはＴ－ＡＬＬ慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、有毛細胞白血病）、リンパ腫（ホジキンリンパ腫（ＨＬ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ））、多発性骨髄腫、膀胱、腎臓、胃（例えば、胃腸管間質性腫瘍（ＧＩＳＴ））、肝臓、黒色腫、および膵臓のがん、ならびに肉腫が含まれるが、これらに限定されない。式（Ｉ）またはその下位式の化合物を含む本発明の免疫抱合体は、療法において特に有用である。更なる実施形態において、療法は、抗有糸分裂毒素により治療され得る疾患のためのものである。別の実施形態において、本発明の化合物は、胃、骨髄、結腸、鼻咽頭、食道および前立腺の腫瘍、神経膠腫、神経芽細胞腫、乳がん、肺がん、卵巣がん、結腸直腸がん、甲状腺がん、白血病（例えば、骨髄性白血病、リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、Ｔ系統急性リンパ芽球性白血病またはＴ－ＡＬＬ慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、有毛細胞白血病）、リンパ腫（ホジキンリンパ腫（ＨＬ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ））、多発性骨髄腫、膀胱、腎臓、胃（例えば、胃腸管間質性腫瘍（ＧＩＳＴ））、肝臓、黒色腫、および膵臓のがん、ならびに肉腫が含まれるが、これらに限定されないがんの治療に有用である。

【０９２０】

方法は、典型的には、有効量の本明細書に記載されている本発明の免疫抱合体、またはそのような免疫抱合体を含む医薬組成物を、そのような治療を必要とする対象に投与することを含む。免疫抱合体を、本明細書に記載されているものなどの任意の適切な方法により投与することができ、投与を、治療医師により選択された間隔で繰り返すことができる。

【０９２１】

したがって、更なる実施形態において、本発明は、医薬の製造のための、式（ＩＩ）もしくは（ＩＩＩ）、または本明細書に記載されているそのような化合物の任意の実施形態の免疫抱合体の使用を提供する。更なる実施形態において、医薬は、抗有糸分裂毒素により治療され得る疾患の治療のためのものである。別の実施形態において、疾患は、胃、骨髄、結腸、鼻咽頭、食道および前立腺の腫瘍、神経膠腫、神経芽細胞腫、乳がん、肺がん、卵巣がん、結腸直腸がん、甲状腺がん、白血病（例えば、骨髄性白血病、リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、Ｔ系統急性リンパ芽球性白血病またはＴ－ＡＬＬ慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、有毛細胞白血病）、リンパ腫（ホジキンリンパ腫（ＨＬ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ））、多発性骨髄腫、膀胱、腎臓、胃（例えば、胃腸管間質性腫瘍（ＧＩＳＴ））、肝臓、黒色腫、および膵臓のがん、ならびに肉腫から選択される。

【０９２２】
本発明の医薬組成物または組合せは、約５０～１００ｋｇの対象に対して約１～１０００ｍｇの活性成分、または約１～５００ｍｇ、または約１～２５０ｍｇ、または約１～１５０ｍｇ、または約０．５～１００ｍｇ、または約１～５０ｍｇの活性成分の単位投与量であり得る。化合物、医薬組成物またはその組合せの治療有効投与量は、対象の種、体重、年齢および個々の状態、治療される障害もしくは疾患、またはそれらの重症度によって左右される。通常の技能を有する医師、臨床医または獣医は、障害または疾患を予防、治療、またはその進行の阻害に必要なそれぞれの活性成分の有効量を容易に決定することができる。
【０９２３】
上記に引用された投与量特性は、哺乳動物、例えばマウス、ラット、イヌ、サル、またはそれらの単離された臓器、組織および調製物を使用して、インビトロおよびインビボ試験によって実証可能である。本発明の化合物を、インビトロにおいて液剤、例えば水性液剤の形態により、インビボにおいて経腸的、非経口的、静脈内に、例えば懸濁剤として、または水性液剤により適用することができる。インビトロにおける投与量は、約10^{-3}モル～10^{-12}モル濃度の間の範囲であり得る。インビボにおける治療有効量は、投与経路に応じて、約０．１～５００ｍｇ／ｋｇの間、または約１～１００ｍｇ／ｋｇの間の範囲であり得る。
【０９２４】
本発明の式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体を、１つまたは複数の治療共剤と同時に、またはその前もしくは後に投与することができる。本発明の式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体を、同じ、もしくは異なる投与経路により別々に、または共剤として同じ医薬組成物で一緒に投与することができる
【０９２５】
一実施形態において、本発明は、療法における同時、別々、または逐次の使用のための組合せ調合剤として、式（Ｉ）またはその下位式の化合物と、少なくとも１つの他の治療共剤とを含む製品を提供する。一実施形態において、療法は、抗有糸分裂毒素によるがんなどの疾患または状態の治療である。組合せ調合剤として提供される製品は、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体を含む組成物と、同じ医薬組成物で他の治療共剤を一緒に、あるいは式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体と、他の治療共剤とを別々の形態で、例えばキットの形態で含む。
【０９２６】
一実施形態において、本発明は、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体と、別の治療共剤とを含む、医薬組成物を提供する。任意選択で、医薬組成物は、上に記載された薬学的に許容される担体を含むことができる。
【０９２７】
本発明の化合物および抱合体との使用に適した共剤には、他の抗がん剤、抗アレルギー剤、制吐剤（または、抗嘔吐剤）、鎮痛剤、抗炎症剤、細胞保護剤、およびこれらの組合せが含まれる。
【０９２８】
本明細書に開示されている抱合体との組合せにおける使用が考慮される具体的な共剤には、アナストロゾール（Ａｒｉｍｉｄｅｘ（登録商標））、ビカルタミド（Ｃａｓｏｄｅｘ（登録商標））、ブレオマイシン硫酸塩（Ｂｌｅｎｏｘａｎｅ（登録商標））、ブスルファン（Ｍｙｌｅｒａｎ（登録商標））、ブスルファン注入用（Ｂｕｓｕｌｆｅｘ（登録商標））、カペシタビン（Ｘｅｌｏｄａ（登録商標））、Ｎ４－ペントキシカルボニル－５－デオキシ－５－フルオロシチジン、カルボプラチン（Ｐａｒａｐｌａｔｉｎ（登録商標））、カルムスチン（ＢｉＣＮＵ（登録商標））、クロラムブシル（Ｌｅｕｋｅｒａｎ（登録商標））、シスプラチン（Ｐｌａｔｉｎｏｌ（登録商標））、クラドリビン（Ｌｅｕｓｔａｔｉｎ（登録商標））、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標）また

はＮｅｏｓａｒ（登録商標））、シタラビン、シトシンアラビノシド（Ｃｙｔｏｓａｒ－Ｕ（登録商標））、シタラビンリポソーム注入用（ＤｅｐｏＣｙｔ（登録商標））、ダカルバジン（ＤＴＩＣ－Ｄｏｍｅ（登録商標））、ダクチノマイシン（Ａｃｔｉｎｏｍｙｃｉｎ Ｄ、Ｃｏｓｍｅｇａｎ）、ダウノルビシン塩酸塩（Ｃｅｒｕｂｉｄｉｎｅ（登録商標））、ダウノルビシンクエン酸塩ポソーム注入用（ＤａｕｎｏＸｏｍｅ（登録商標））、デキサメタゾン、ドセタキセル（Ｔａｘｏｔｅｒｅ（登録商標））、ドキソルビシン塩酸塩（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ（登録商標）、Ｒｕｂｅｘ（登録商標））、エトポシド（Ｖｅｐｅｓｉｄ（登録商標））、フルダラビンリン酸エステル（Ｆｌｕｄａｒａ（登録商標））、５－フルオロウラシル（Ａｄｒｕｃｉｌ（登録商標）、Ｅｆｕｄｅｘ（登録商標））、フルタミド（Ｅｕｌｅｘｉｎ（登録商標））、テザシチビン（tezacitibine）、ゲムシタビン（ジフルオロデオキシシチジン）、ヒドロキシ尿素（Ｈｙｄｒｅａ（登録商標））、イダルビシン（Ｉｄａｍｙｃｉｎ（登録商標））、イホスファミド（ＩＦＥＸ（登録商標））、イリノテカン（Ｃａｍｐｔｏｓａｒ（登録商標））、Ｌ－アスパラギナーゼ（ＥＬＳＰＡＲ（登録商標））、ロイコボリンカルシウム、メルファラン（Ａｌｋｅｒａｎ（登録商標））、６－メルカプトプリン（Ｐｕｒｉｎｅｔｈｏｌ（登録商標））、メトトレキセート（Ｆｏｌｅｘ（登録商標））、ミトキサントロン（Ｎｏｖａｎｔｒｏｎｅ（登録商標））、マイロターグ、パクリタキセル（Ｔａｘｏｌ（登録商標））、ナツメヤシ（Ｙｔｔｒｉｕｍ９０／ＭＸ－ＤＴＰＡ）、ペントスタチン、カルムスチンインプラントを有するポリフェプロサン（polifeprosan）２０（Ｇｌｉａｄｅｌ（登録商標））、タモキシフェンクエン酸塩（Ｎｏｌｖａｄｅｘ（登録商標））、テニポシド（Ｖｕｍｏｎ（登録商標））、６－チオグアニン、チオテパ、チラパザミン（Ｔｉｒａｚｏｎｅ（登録商標））、トポテカン塩酸塩注入用（Ｈｙｃａｍｐｔｉｎ（登録商標））、ビンブラスチン（Ｖｅｌｂａｎ（登録商標））、ビンクリスチン（Ｏｎｃｏｖｉｎ（登録商標））、およびビノレルビン（Ｎａｖｅｌｂｉｎｅ（登録商標））が含まれる。

【０９２９】

一実施形態において、本発明は、少なくとも１つが式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式を含有する、２つの以上の別個の医薬組成物を含むキットを提供する。一実施形態において、キットは、容器、分割ボトル、または分割ホイルパケットなどの前記組成物を別々に保持する手段を含む。

【０９３０】

本発明の併用療法において、本発明の式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体、ならびに他の治療共剤を、同じ、または異なる製造会社により製造および／または処方することができる。更に、本発明の式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体と他の治療を、（ｉ）組合せ製品を医師に渡す前に（例えば、キットが本発明の化合物と他の治療剤とを含む場合）、（ｉｉ）投与の少し前に医師自身により（または医師に指導により）、（ｉｉｉ）例えば、本発明の化合物と他の治療剤の逐次投与の際に、患者自身により、一緒に併用療法にすることができる。

【０９３１】

本発明は、また、細胞障害性ペプチドにより疾患または状態を治療する方法における使用のために、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体を提供する。本発明は、また、細胞障害性ペプチドにより疾患または状態を治療する方法における使用のために、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体を提供し、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体は、別の治療剤を伴う投与のために調製される。本発明は、また、細胞障害性ペプチドにより疾患または状態を治療する方法における使用のために、別の治療共剤を提供し、他の治療共剤は、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体を伴う投与のために調製される。本発明は、また、抗有糸分裂毒素により疾患または状態を治療する方法における使用のために、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体を提供し、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体は、別の治療共剤と共に投与される。本発明は、また、抗有糸分裂毒素により疾患または状態を治療する方法における使用

のために、別の治療共剤を提供し、他の治療共剤は、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体と共に投与される。

【０９３２】

本発明は、また、細胞障害性ペプチドにより疾患または状態を治療するために、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体を提供し、患者は、以前に（例えば、２４時間以内に）別の治療剤により治療されている。本発明は、また、抗有糸分裂毒素により疾患または状態を治療するために別の治療剤の使用を提供し、患者は、以前に（例えば、２４時間以内に）式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体により治療されている。

【０９３３】

本発明は、また、抗有糸分裂毒素により疾患または状態を治療する方法における使用のために、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体を提供する。本発明は、また、抗有糸分裂毒素により疾患または状態を治療する方法における使用のために、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体を提供し、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体は、別の治療剤を伴う投与のために調製される。本発明は、また、抗有糸分裂毒素により疾患または状態を治療する方法における使用のために、別の治療共剤を提供し、他の治療共剤は、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体を伴う投与のために調製される。本発明は、また、抗有糸分裂毒素により疾患または状態を治療する方法における使用のために、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体を提供し、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体は、別の治療共剤と共に投与される。本発明は、また、抗有糸分裂毒素により疾患または状態を治療する方法における使用のために、別の治療共剤を提供し、他の治療共剤は、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体と共に投与される。

【０９３４】

本発明は、また、抗有糸分裂毒素により疾患または状態を治療するために、式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体の使用を提供し、患者は、以前に（例えば、２４時間以内に）別の治療剤により治療されている。本発明は、また、抗有糸分裂毒素により疾患または状態を治療するために別の治療剤の使用を提供し、患者は、以前に（例えば、２４時間以内に）式（ＩＩ）もしくは式（ＩＩＩ）またはその下位式の免疫抱合体により治療されている。

【０９３５】

リンカー－ペイロード（Ｌ－Ｐ）と抗原結合部分との抱合

【実施例９９】

【０９３６】

改変Ｃｙｓ突然変異抗体を使用する抗体薬物抱合体の調製

リンカー－ペイロードと抗原結合部分に抱合する多数の方法が、当技術分野において公知である（例えば、Antibody-Drug Conjugate, Methods in Molecular Biology, Vol. 1045, Editor L. Ducry, Humana Press (2013)に概説されている）。この実施例では、リンカーを含む本発明に記載する式（Ｉ）の化合物を、Junutula JR, Raab H, Clark S, Bhakta S, Leipold DD, Weir S, Chen Y, Simpson M, Tsai SP, Dennis MS, Lu Y, Meng YG, Ng C, Yang J, Lee CC, Duenas E, Gorrell J, Katta V, Kim A, McDorman K, Flagella K, Venook R, Ross S, Spencer SD, Lee Wong W, Lowman HB, Vandlen R, Sliwkowski MX, Scheller RH, Polakis P, Mallet W. (2008) Nature Biotechnology 26:925-932に記載されているような方法を使用して、操作されて抗体に組み込まれたシステイン残基と抱合した。例として、本発明の化合物の抱合は、小さいセットのＣｙｓ抗体突然変異体のみについて説明されているが、化合物を、全てでなければ大部分の可能なＣｙｓ抗体突然変異体と抱合できることが予想される。

【０９３７】

哺乳類細胞に発現された抗体における改変Ｃｙｓは、生合成の際にグルタチオン（ＧＳ

Ｈ）および／またはシステインなどの付加物（ジスルフィド）により修飾されているので（Chen et al. 2009）、最初に発現した産物における修飾Ｃｙｓは、マレイミドまたはブロモもしくはヨードアセトアミド基などのチオール反応性試薬と非反応性である。発現後に改変システインを抱合するため、グルタチオンまたはシステイン付加物は、これらのジスルフィドを還元して除去する必要があり、このことは、一般に発現抗体における全ての未変性ジスルフィドの還元も引き起こす。このことは、最初に抗体をジチオスレイトール（ＤＴＴ）などの還元剤に曝露し、続いて機能的抗体構造を回復および／または安定化するために抗体の全ての未変性ジスルフィド結合の再酸化を可能にする手順により、達成することができる。したがって、全ての未変性ジスルフィド結合、および改変システイン残基のシステインまたはＧＳＨ付加物の間で結合したジスルフィドを還元するため、新たに調製したＤＴＴを加えて、抗Ｈｅｒ２または抗体２０５０７Ｃｙｓ突然変異構築物を精製して、最終濃度の１０ｍＭにした。ＤＴＴと共に３７℃で１時間インキュベートした後、混合物をＰＢＳに対して４℃で３日間透析し、緩衝液を毎日交換して、ＤＴＴを除去し、未変性ジスルフィド結合を再酸化した。代替的な方法は、Ｓｅｐｈａｄｅｘ　Ｇ－２５などの脱塩カラムを介して還元試薬を除去することである。タンパク質が還元された後、１ｍＭの酸化アスコルビン酸塩（デヒドロ－アスコルビン酸）を脱塩試料に加え、再酸化インキュベーションを２０時間実施する。全ての方法は、同様の結果を生じる。しかし、$CuSO_4$を使用する文献に以前に記載された再酸化プロトコールに従った試みは、タンパク質の沈殿をもたらした（Junutula JR, Raab H, Clark S, Bhakta S, Leipold DD, Weir S, Chen Y, Simpson M, Tsai SP, Dennis MS, Lu Y, Meng YG, Ng C, Yang J, Lee CC, Duenas E, Gorrell J, Katta V, Kim A, McDorman K, Flagella K, Venook R, Ross S, Spencer SD, Lee Wong W, Lowman HB, Vandlen R, Sliwkowski MX, Scheller RH, Polakis P, Mallet W. (2008) Nature Biotechnology 26:925）。再酸化は、鎖内ジスルフィドを回復し、一方、前記透析は、抗体の改変システインに最初に接続していたシステインおよびグルタチオンを除去する。

【０９３８】

再酸化した後、抗体を式（Ｉ）の化合物と抱合させ、ここで式（Ｉ）の化合物は、リンカーおよび反応性部分を含む。例として、連結マレイミド部分（抗体に対して１０モル当量）を有する化合物を、ＰＢＳ緩衝液（ｐＨ７．２）中の再酸化した抗Ｈｅｒ２または抗体２０５０７Ｃｙｓ突然変異抗体に添加した。インキュベーションを１時間実施した。抱合過程を、抱合抗体を非抱合抗体から分離することができる逆相ＨＰＬＣによりモニターした。抱合反応混合物は、８０℃に加熱したＰＬＲＰ－Ｓカラム（４０００Å、５０ｍｍ×２．１ｍｍ、Ａｇｉｌｅｎｔ）により分析し、カラムからの溶出は、０．１％ＴＦＡ含有水中の３０～６０％のアセトニトリルの直線勾配を流速１．５ｍＬ／分で実施した。カラムからの抗体の溶出を、２８０ｎｍ、２５４ｎｍ、および２１５ｎｍでモニターした。

【０９３９】

連結マレイミドを有する様々な化合物と、抗Ｈｅｒ２または抗体２０５０７Ｃｙｓ突然変異抗体との抱合効率は、使用される化合物の可溶性に応じて変わるが、大部分の反応は、８０％を超える抱合体をもたらした（表５および６）。凝集状態を評価するため、得られたＡＤＣを、ＰＢＳにおいて流速１ｍＬ／分でサイズ排除クロマトグラフィー（Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｂｉｏ　ＳＥＣ３、３００Å、７．８×１５０ｍｍ）により分析した。全てのＡＤＣは、主に単量体であった。大部分のＡＤＣは、３％未満の二量体およびオリゴマー材料を含有し（表５および６）、化合物と抗Ｈｅｒ２または抗体２０５０７Ｃｙｓ突然変異抗体との抱合が、際立った凝集を引き起こさなかったことを示している。

【０９４０】

抱合体は、一般に薬物抗体比（ＤＡＲ）と呼ばれる、抗体結合部分への化合物の平均ローディングも特徴とする。ＤＡＲ値は、逆相ＨＰＬＣ測定から、またはＬＣ－ＭＳ分析から推定される。ほとんどのリンカー－ペイロード分子について、異なる数の結合する薬物分子を有するＡＤＣは、ＨＰＬＣによって容易に区別することができる。ＬＣ／ＭＳは、ＡＤＣにおける抗体に結合したペイロード（薬物）の平均分子数の定量化も可能にする。

ＬＣ－ＭＳ分析について、ＡＤＣは、通常、還元または脱グリコシル化される。ＬＣは、還元された抗体を、鎖１つあたりのリンカー－ペイロード基の数に従って重鎖（ＨＣ）および軽鎖（ＬＣ）を分離する。質量スペクトルデータは、混合物における構成成分種、例えば、ＬＣ、ＬＣ＋１、ＬＣ＋２、ＨＣ、ＨＣ＋１、ＨＣ＋２などの確認を可能にする。ＬＣおよびＨＣ鎖への平均ローディングから、平均ＤＡＲをＡＤＣのために計算することができる。所定の抱合体のＤＡＲは、２つの軽鎖および２つの重鎖を含有する典型的な抗体に結合する薬物（ペイロード）分子の平均数を表す。ＬＣ／ＭＳおよび／またはＨＰＬＣ測定を実施した。得られたＤＡＲ値は、両方の方法について一致している。表５および６は、抗Ｈｅｒ２または抗体２０５０７Ｃｙｓ突然変異抗体と、連結マレイミドを有するある特定の式（Ｉ）の化合物とのＡＤＣについてのＨＰＬＣまたはＥＳＩ－ＭＳによって得たＤＡＲ値を列挙する。

【０９４１】

比較として、抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃおよび抗体２０５０７－ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ突然変異抗体も、マレイミドカプロイルモノ－メチルオーリスタチンＦ（MC-MMAF; Doronina SO, Mendelsohn BA, Bovee TD, Cerveny CG, Alley SC, Meyer DL, Oflazoglu E, Toki BE, Sanderson RJ, Zabinski RF, Wahl AF, Senter PD. Bioconjug. Chem. 2006 Jan-Feb;17(1):114-24.）と、上記のプロトコールに従って、抱合した。２つの比較ＡＤＣの選択された特性も表５および６に列挙する。

【０９４２】

本発明者らの抗体における重鎖または軽鎖において改変された単一Ｃｙｓ突然変異部位によって、２つまでのペイロード分子を各抗体分子と抱合し、ＤＡＲ２のＡＤＣを生成することができる。抗体１つあたりのペイロード数を増加させるために、本発明者らは、重鎖と軽鎖の両方に１つのＣｙｓ突然変異部位、または重鎖に２つのＣｙｓ突然変異部位を導入することによって、抗体分子１つあたり４つのＣｙｓ突然変異体を含有する抗体構築物も作った。例として、抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ－Ｓ３７５Ｃ、抗体２０５０７－ＨＣ－Ｋ３６０Ｃ－ＬＣ－Ｋ１０７Ｃ、および抗体２０５０７－ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ－Ｓ３７５Ｃ　Ｃｙｓ突然変異抗体を、化合物ＣＬ－９と抱合した。３つのＡＤＣの選択された特性を表５および６に示す。化合物ＣＬ－９を二重Ｃｙｓ抗体突然変異体と効率的に抱合して、３．９～４のＤＡＲを有するＡＤＣを生成した。ＤＡＲ４のＡＤＣの抱合は、ＤＡＲ２のＡＤＣと同じくらい効率的であったし、得られたＡＤＣは、ＤＡＲ２のＡＤＣと同様に単量体であった（表５および６）。

【０９４３】

【表７】

表 5.様々な抗 Her2 Cys 突然変異 ADC の特性

ADC の名称[a]	抱合効率(%)[b]	DAR[c]	オリゴマー(%)[d]
抗 Her2-LC-S159C-MC-MMAF	95%	1.9	1.4
抗 Her2-LC-S159C-CL-1	95%	1.9	2.0
抗 Her2-LC-S159C-CL-2	80%	1.6	1.6
抗 Her2-LC-S159C-CL-3	100%	2.0	1.6
抗 Her2-LC-S159C-CL-5	100%	2.0	1.5
抗 Her2-LC-S159C-NL-4	95%	1.9	1.5
抗 Her2-LC-S159C-CL-6	100%	2.0	2.0
抗 Her2-LC-S159C-CL-8	95%	1.9	3.0
抗 Her2-LC-S159C-NL-9	60%	1.2	1.7
抗 Her2-LC-S159C-NL-22	85%	1.7	2.1
抗 Her2-LC-S159C-CL-9	95%	1.9	1.2
抗 Her2-LC-S159C-NL-26	85%	1.7	4.0
抗 Her2-LC-S159C-CL-10	85%	1.7	3.3
抗 Her2-LC-S159C-CL-11	80%	1.6	3.2
抗 Her2-LC-S159C-NL-12	80%	1.6	3.4
抗 Her2-LC-S159C-NL-34	80%	1.6	2.8
抗 Her2-LC-S159C-CL-12	90%	1.8	2.7
抗 Her2-LC-S159C-NL-38	90%	1.8	1.9
抗 Her2-LC-S159C-NL-30	95%	1.9	1.5
抗 Her2-LC-S159C-CL-24	85%	1.7	4.1
抗 Her2-LC-S159C-NL-19	85%	1.7	1.5
抗 Her2-LC-S159C-NL-21	100%	2.0	2.0
抗 Her2-LC-S159C-CL-15	96%	1.9	2.5
抗 Her2-LC-S159C-CL-17	96%	1.9	1.6
抗 Her2-LC-S159C-CL-19	97%	1.9	1.6
抗 Her2-HC-E152C-S375C-CL-9	98%	3.9	0.3

[a]名称は、突然変異抗体の記載および化学抱合ステップに使用された化合物の記載から構成される。

[b]抱合効率は、逆相 HPLC により測定され、ADC に変換された抗体の率を記載する。

[c]逆相 HPLC による薬物抗体比。

[d]凝集は、分析的サイズ排除クロマトグラフィーにより測定された。オリゴマー%には二量体およびオリゴマーの種が含まれる。

【０９４４】

【表８】

表 6. 様々な抗体 20507 Cys 突然変異 ADC の特性

ADC の名称 [a]	抱合効率 [b] (%)	DAR[c]	オリゴマー[d] (%)
抗体 20507-HC-E152C-MC-MMAF	100%	2.0	0.8
抗体 20507-LC-S159C-MC-MMAF	95%	1.9	0.2
抗体 20507-LC-S159C-CL-1	100%	2.0	B.L.Q.
抗体 20507-LC-S159C-CL-6	100%	2.0	0.2
抗体 20507-LC-S159C-NL-4	100%	2.0	0.8
抗体 20507-HC-E152C-NL-4	95%	1.9	0.6
抗体 20507-HC-E152C-CL-9	95%	1.9	0.6
抗体 20507-HC-S375C-CL-9	95%	1.9	0.5
抗体 20507-LC-K107C-CL-9	95%	1.9	0.1
抗体 20507-HC-K360C-LC-K107C-CL-9	100%	4.0	1.5
抗体 20507-HC-E152C-S375C-CL-9	98%	3.9	B.L.Q.

[a]名称は、突然変異抗体の記載、および化学抱合ステップに使用された化合物の記載から構成される。

[b]抱合効率は、逆相 HPLC により測定され、ADC に変換された抗体の率を記載する。

[c]逆相 HPLC による薬物抗体比。

[d] 凝集は、分析的サイズ排除クロマトグラフィーにより測定された。オリゴマーの割合は、二量体およびオリゴマーの種を含む。B.L.Q は、定量下限未満である。

【実施例１００】

【０９４５】

ｙｂｂＲタグ抗Ｈｅｒ２突然変異抗体と化合物ＣｏＡ－２とのペプチドタグ抗体抱合の酵素的抱合による、抗体薬物抱合体の１ステップ調製

タンパク質の翻訳後修飾を自然的にもたらす幾つかの酵素的プロセスを、構造的に多様な小分子をタンパク質と効率的に抱合するという別の目的のために再利用することができる（Rabuka D, Rush JS, deHart GW, Wu P, Bertozzi CR. Nat Protoc. (2012) 7:1052-1067）（Strop P, Liu SH, Dorywalska M, Delaria K, Dushin RG, Tran TT, Ho WH, Farias S, Casas MG, Abdiche Y, Zhou D, Chandrasekaran R, Samain C, Loo C, Rossi A, Rickert M, Krimm S, Wong T, Chin SM, Yu J, Dilley J, Chaparro-Riggers J, Filzen GF, O'Donnell CJ, Wang F, Myers JS, Pons J, Shelton DL, Rajpal A. Chem Biol. (2013) 20:161-167）（Tsukiji S, Nagamune T. Chembiochem (2009) 10:787-798）（Yin J, Straight PD, McLoughlin SM, Zhou Z, Lin AJ, Golan DE, Kelleher NL, Kolter R, Walsh CT (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102:15815-15820）、（Zhou Z, Cironi P, Lin AJ, Xu Y, Hrvatin S, Golan DE, Silver PA, Walsh CT, Yin J. ACS Chem Biol. (2007) 2:337-346）。例えば、本発明者らは、４’－ホスホパンテテイニルトランスフェラーゼ（ＰＰＴａｓｅ）により触媒された翻訳後修飾を、化学的組成が明らかな均質なＡＤＣの生成に利用することができることを以前実証している（Gruenewald et al., 国際公開第２０１３１８４５１４号パンフレット）。細胞障害性化合物の部位特異的抱合を、１１～１２ｍｅｒ　Ａ１、Ｓ６、またはｙｂｂＲペプチドをＩｇＧ１抗体の定常部領域の表面露出ループに挿入することによって達成した。これらのペプチドタグは、ホスホジエステル結合形成を介して細胞障害性薬物を不変セリン残基と連結させる補酵素Ａ（ＣｏＡ）の共有結合を触媒する、ＳｆｐおよびＡｃｐＳ　ＰＰＴａｓｅの認識要素として機能した。ＰＰＴａｓｅ触媒の生体直交性は更に、細胞培地における、ＣｏＡ類似体によるペプチドタグ抗体の直接標識化を可能にした。以下の実施例は、１つの部位のみにおけるＰＰＴａｓｅ媒介性ＡＤＣ形成を記載しているが、この手法は、抗体足場内の多数の挿入部位

に適用可能であることが予測され、多数の抗体に適用可能であることが予測される。

【０９４６】

基質として様々なＣｏＡレポーター類似体を受け入れる、汎用酵素としてのＰＰＴａｓｅ（La Clair JJ, Foley TL, Schegg TR, Regan CM, Burkart MD (2004) Chem. Biol. 11 :195-201）。細胞障害性ＣｏＡ－ペプチド類似体（ＣｏＡ－２、ＣｏＡに共有的に連結させたＣＬ－９、実施例９２を参照されたい）を、抗Ｈｅｒ－２抗体のｙｂｂＲ挿入配列と酵素で抱合した。具体的には、２．５μＭの抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ抗体を、枯草菌（Bacillus subtilis）由来の２μＭのＳｆｐ　ＰＰＴａｓｅの存在下で５０μＭのＣｏＡ－２（抗体に対して２０モル当量）と抱合させた。反応を、２０ｍＭのＮａＣｌおよび１２．５ｍＭの$MgCl_2$を補充した７５ｍＭのトリスＨＣｌ緩衝液（ｐＨ８．０）において室温でおよそ１６時間実施した。抱合した後、Ｓｆｐ　ＰＰＴａｓｅおよび過剰な試薬を、ｒｍｐ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ａ　Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ　Ｆａｓｔ　Ｆｌｏｗ樹脂（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用したＰｒｏｔｅｉｎ　Ａアフィニティークロマトグラフィーにより除去した。親和性樹脂からの溶出は、およその６ベット体積の０．１Ｍの酢酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ２．８）により実施し、直後に、２５％（ｖ／ｖ）の１ＭのトリスＨＣｌ緩衝液（ｐＨ８．０）により中和した。ＡＤＣは、最終的に、ＰＤ－１０脱塩カラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を使用してＰＢＳに緩衝液交換した。

【０９４７】

ペイロード抱合の程度は、流速１．５ｍＬ／分で０．１％ＴＦＡ含有水中の３０～６０％のアセトニトリルの直線勾配を用いて、８０℃に加熱したＰＬＲＰ－Ｓカラム（４０００Å、５０ｍｍ×２．１ｍｍ、Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）の逆相分析ＨＰＬＣにより決定した。抱合および非抱合抗体の逆相分離を、２８０ｎｍ、２５４ｎｍ、および２１５ｎｍでモニターした。酵素標識ＡＤＣの同一性は、還元および脱グリコシル化試料のデコンボリューションされたＥＳＩ－ＭＳスペクトルを得ることにより更に確認した。表８に示されているように、観察された質量は、抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ抗体の薬物標識重鎖の計算分子量と一致している。最後に、酵素標識ＡＤＣを、Ｂｉｏ　ＳＥＣ－３カラム（Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）の分析サイズ排除クロマトグラフィー（ＡｎＳＥＣ）により分析した。このＡＤＣについての抱合効率、ＤＡＲおよび凝集（％）を表７に示す。

【０９４８】

【表９】

表 7. ybbR タグの抗 Her2 ADC の特性

ADC の名称 [a]	抱合効率 [b] (%)	DAR[c]	凝集 [d]%
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-2	95	1.9	1.8

[a] HC-ins388 は、重鎖において残基 Glu388 の後ろへの ybbR ペプチドタグの挿入を指す。末尾の番号は、酵素抱合ステップに使用された化合物に対応する。

[b] 抱合効率は、逆相 HPLC により測定され、ADC に変換された抗体の率を記載する。

[c] 逆相 HPLC による薬物抗体比。

[d] 凝集は、AnSEC により測定され、二量体およびオリゴマーの種が含まれる。

【０９４９】

【表１０】

表 8.ybbR タグ抗 Her2ADC の質量分析

ADC の名称[a]	観察質量 (Da)[b]	閉じたマレイミド環を有する抱合体重鎖の予測質量 (Da)[c]	加水分解されたマレイミド環を有する抱合体重鎖の予測質量 (Da)[c]	非修飾重鎖の予測質量 (Da)[d]
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-2	51687.73 51668.94	51670.4	51688.4	50331.8

[a] HC-ins388 は、重鎖において残基 Glu388 の後ろへの ybbR ペプチドタグの挿入を指す。末尾の番号は、酵素抱合ステップに使用された化合物に対応する。

[b] Agilent 6520 Q-TOF 機器(Agilent Technologies)により検出された質量(ダルトン)。

[c] 抱合重鎖の推定質量(ダルトン)。

[d] 非接合重鎖の推定質量(ダルトン)。

【実施例１０１】

【０９５０】

ペプチドタグ抗Ｈｅｒ２および抗体２０５０７突然変異抗体と式（Ｉ）の化合物とのペプチドタグ抗体抱合の酵素的抱合による、抗体薬物抱合体の２ステップ調製

ＡＤＣの調製は、ＣｏＡ部分が特徴である細胞障害性化合物を直接的および酵素で抱合する、１ステップ手法（実施例１００を参照されたい）を使用して実施することができ、またはＡＤＣの調製は、抗体を、まず、ＣｏＡまたはＣｏＡ類似体と酵素で抱合し、その後、それを第２のステップにおいて細胞障害性化合物と化学的に修飾させる、２ステップ手法を使用して実施することができる。

【０９５１】

２ステップ方法という１つの手法は、安定な細胞株を使用して、Ａ１、Ｓ６、もしくはｙｂｂＲペプチド、または短小化タグをタグ付けした抗体（表３を参照されたい）とＰＰＴａｓｅの両方を培養培地に共分泌させる。この２ステップ手法の第１のステップにおいて、培養培地に、表１に列挙されている反応性基のいずれか１つを含有するＣｏＡ類似体を補充する。その後のＰＰＴａｓｅ触媒は、表１からの反応性基により官能化した対応する抗体をもたらす。第２のステップにおいて、精製された官能化抗体を、相補的な反応性基で活性化された細胞障害性薬物と反応させる。そのような２ステップ手法の利点は、別々に、ＰＰＴａｓｅ酵素を発現させ精製する必要がなく、非毒性の生体直交ＣｏＡ類似体を使用することができ、それによって、細胞障害性ペイロードのカップリングの前の、非毒性官能化抗体の精製が可能になることである。これは、ＰＰＴａｓｅ標識ＡＤＣの生産レベルへのスケールアップを推進することができる。

【０９５２】

あるいは、２ステップ方法は、ＣｏＡ類似体とＰＰＴａｓｅとの混合物に曝露される前に精製される、Ａ１、Ｓ６、もしくはｙｂｂＲペプチド、または短小化タグをタグ付けした抗体（表３を参照されたい）の生成を含むことができる。混合物は、表１に列挙されている反応性基のいずれか１つを含有する生体直交ＣｏＡ類似体を共有結合させるＰＰＴａｓｅを含有し、それによって、表１からの反応性基で官能化した対応する抗体を生成する。次に、この官能化抗体を精製する。第２のステップにおいて、細胞障害性化合物の共有的な抱合／連結を、精製された官能化抗体を、ステップ１からの官能化抗体の反応性基と反応する反応性基で官能化した細胞障害性化合物（ペイロード）と反応させることによって達成する。次に、得られたＡＤＣを精製する。

【０９５３】

２ステップ手法を実証するために、後者の方法を、ケトン－ＣｏＡ類似体（実施例９１：化合物ＣｏＡ－１）をＡ１タグ抗体と酵素で抱合し、それによって、ケトン官能化抗体を形成し、その後に、それを精製し、アルコキシルアミン部分を有する式（Ｉ）の化合物

（化合物ＣＬ－２２）と反応させることによって調製されたＡＤＣを部位特異的に標識するために使用した。

【０９５４】

具体的には、重鎖の残基Ｇｌｕ３８８の後ろにＡ１ペプチドを挿入した（Ｅｕ番号付けシステムに従って）、２つのＩｇＧ１抗体（抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１および抗体２０５０７－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１）を調製した（実施例９８）。次に、３０μＭのケトン官能化ＣｏＡ（化合物ＣｏＡ－１）（抗体に対して１２モル当量）を、２μＭの枯草菌（B. subtilis）Ｓｆｐ　の存在下で、２．５μＭの抗体２０５０７－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１と反応させた。同じ基質および酵素濃度を、抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１抗体との対応する抱合反応について使用した。両方の酵素的反応を、１２．５ｍＭのＭｇＣｌ$_2$および２０ｍＭのＮａＣｌを含有する７５ｍＭのトリス緩衝液（ｐＨ８．０）において２３℃でおよそ１６時間実施した。抱合した後、過剰な試薬および酵素を除去するために、両方の抗体構築物を、Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ａアフィニティークロマトグラフィー（Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ａ－Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ（商標）、ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）により精製した。抗体の溶出は、７５ｍＭの酢酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ３．０）により実施した。酸性の溶液は、１Ｍのトリス緩衝液（ｐＨ８．０）により直ちに中和し、その後、ＰＤ－１０脱塩カラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を使用してＰＢＳに緩衝液交換した。ＥＳＩ－ＭＳ分析のために、緩衝液交換した抗体構築物を脱グリコシル化および還元した。ＥＳＩ－ＭＳ分析は、ケトン官能化抗体、抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１－ＣｏＡ－１および抗体２０５０７－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１－ＣｏＡ－１の形成を確認した（表９）。

【０９５５】

２．５％（ｖ／ｖ）のＤＭＳＯを含有する１００ｍＭの酢酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ５．０）中のケトン官能化抗体（２５μＭの抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１－ＣｏＡ－１または抗体２０５０７－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１－ＣｏＡ－１）の溶液に、５００μＭのアミノオキシ官能化化合物（化合物ＣＬ－２２）（抗体よりも２０倍モル過剰）を添加し、２３℃で２日間インキュベートした。過剰な試薬を、サイズ排除クロマトグラフィー精製により除去した。脱グリコシル化され、還元された試料のＥＳＩ－ＭＳ分析は、オキシム連結ＡＤＣ、抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１－ＣｏＡ－１－ＣＬ－２２および抗体２０５０７－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１－ＣｏＡ－１－ＣＬ－２２の形成を確認する（表９）。Ｃｙｓ突然変異抗体との化学的な抱合（実施例９９）と同様に、挿入されたＡ１ペプチドを介した酵素的抱合も、約９５％の高い効率で進行し（表１１）、１％未満の検出可能な凝集体を有する単量体である抱合体をもたらした（表１０）。

【０９５６】

この２ステップ手法を、式（Ｉ）の化合物を、ＣＨ１ドメインおよびＣＨ３ドメインの部位にｙｂｂＲおよびＳ６－５ａａタグを含有する抗Ｈｅｒ２抗体と結合させるためにも使用した。ＰＰＴａｓｅ触媒を使用して、生体直交ケトン基（ＣｏＡ－１）を、抗Ｈｅｒ２抗体の包埋ｙｂｂＲおよびＳ６－５ａａタグと部位特異的に酵素抱合させた。抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ抗体を、濃度を下げた１．５μＭのＳｆｐ　ＰＰＴａｓｅを使用したことを除いて、Ａ１タグとの酵素的抱合について上に記載されたものと全く同じ条件下でＣｏＡ－１と抱合させた。濃度を上げたＣｏＡ－１（１００μＭ）およびＳｆｐ　ＰＰＴａｓｅ（３μＭ）を使用したことを除いて、Ａ１タグとの酵素的抱合について上に記載されたものと同一の条件を、抗Ｈｅｒ２　ＨＣ－Ｐ１８９Ｇ－Ｓ１９０Ｄ－Ｓ１９２Ｌ－Ｌ１９３Ｓ－Ｇ１９４Ｗ－Ｔ１９５Ｌ（Ｓ６－５ａａタグを含有する）の抱合のためにも使用した。Ｓｆｐ　ＰＰＴａｓｅおよび過剰なケトン－ＣｏＡ類似体（ＣｏＡ－１）をＰｒｏｔｅｉｎ　Ａアフィニティークロマトグラフィー（ＭａｂＳｅｌｅｃｔ　ＳｕＲｅ（商標）樹脂、ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）により除去した後、ケトン活性化抗体　抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ－ＣｏＡ－１および抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－Ｐ１８９Ｇ－Ｓ１９０Ｄ－Ｓ１９２Ｌ－Ｌ１９３Ｓ－Ｇ１９４Ｗ－Ｔ１９５Ｌ－ＣｏＡ－１を、ＩｇＧ溶出緩衝液（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎ

ｔｉｆｉｃ）により溶出した。中和した抗体溶液を、ＰＤ－１０脱塩カラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を使用してＰＢＳに緩衝液交換した。

【０９５７】

次に、２ステップ方法の第２のステップは、その後のオキシムライゲーションを介した、ケトン活性化抗体；抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ－ＣｏＡ－１および抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－Ｐ１８９Ｇ－Ｓ１９０Ｄ－Ｓ１９２Ｌ－Ｌ１９３Ｓ－Ｇ１９４Ｗ－Ｔ１９５Ｌ－ＣｏＡ－１との細胞障害性ペイロードの部位特異的結合を含んだ。具体的には、６７μＭの抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ－ＣｏＡ－１を、６．７％（ｖ／ｖ）ＤＭＳＯを含有する１００ｍＭの酢酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ４．０）において、３７℃で、２０倍過剰の化合物ＣＬ－２２または化合物ＣＬ－３５（１．３３ｍＭ）とおよそ１６～２４時間抱合させた。より低いＤＭＳＯ濃度（５．０％（ｖ／ｖ））を除いて同一の抱合条件を使用して、１．０ｍＭの化合物ＣＬ－３５を、６７μＭのケトン官能化抗体　抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－Ｐ１８９Ｇ－Ｓ１９０Ｄ－Ｓ１９２Ｌ－Ｌ１９３Ｓ－Ｇ１９４Ｗ－Ｔ１９５Ｌ－ＣｏＡ－１と抱合させた。抱合した後、過剰なアミノオキシ試薬を、ＨｉＬｏａｄ　２６／６００　Ｓｕｐｅｒｄｅｘ　２００　ｐｒｅｐ　ｇｒａｄｅカラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）またはＨｉＬｏａｄ　１６／６００　Ｓｕｐｅｒｄｅｘ　２００　ｐｒｅｐ　ｇｒａｄｅカラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）の分取サイズ排除クロマトグラフィーにより除去した。薬物抗体比は、流速１．５ｍＬ／分で０．１％トリフルオロ酢酸含有水中の３０～６０％のアセトニトリルの５分間直線勾配を用いて、ＰＬＲＰ－Ｓカラム（４０００Å、５μＭ、５０×４．６ｍｍ、Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、流速１．５ｍＬ／分および８０℃のカラム温度で０．１％トリフルオロ酢酸含有水中の３０～６０％のアセトニトリルの５分間直線勾配）の分析逆相ＨＰＬＣにより決定した。ＨＰＬＣ追跡は、２８０ｎｍの波長でモニターし、続いて抱合および非抱合抗体のピーク積分をモニターした。この２ステップ手法を使用して得られたＡＤＣについて、表９は、予測質量と観察質量を比較し、表１０は、抱合効率、ＤＡＲ、および凝集を示す。

【０９５８】

【表１１】

表 9.酵素で抱合された ADC の特徴決定

抱合体の名称 [a]	観察質量 (Da)[b]	抱合重鎖の予測質量 (Da)[c]	非修飾重鎖の予測質量 (Da)[d]
抗 Her2-HC-ins388-A1-CoA-1	50942.8	50945.4	50535.0
抗 Her2-HC-ins388-A1-CoA-1-CL-22	51857.8	51861.6	50535.0
抗体 20507-HC-ins388-A1-CoA-1	50422.1	50424.8[e]	50014.4[e]
抗体 20507-HC-ins388-A1-CoA-1-CL-22	51337.4	51341.0[e]	50014.4[e]
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-1	50742.1	50742.2	50331.8
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-1-CL-22	51653.7	51658.4	50331.8
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-1-CL-35	51494.5	51499.2	50331.8
抗 Her2 HC-P189G-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-1	49692.1 49282.8	49696.0	49285.6
抗 Her2 HC-P189G-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-1-CL-35	50451.4	50453.0	49285.6

[a] HC-ins388-A1 および HC-ins388-ybbR は、それぞれ、Eu 番号付けシステムに従った、重鎖の Glu^{388} の後ろへの A1 ペプチドまたは ybbR ペプチドの挿入を指す。残りの番号は、抱合ステップに使用された、CoA 類似体および化合物を記載する。抗 Her2-HC-ins388-A1、抗 Her2-HC-ins388-ybbR、抗 Her2 HC-P189G-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L、および抗体 20507-HC-ins388-A1 は、最初に化合物 CoA-1 と酵素で抱合され、続いて化合物 CL-22 または CL-35 とオキシムライゲーションされた。

[b] Agilent 6520 Q-TOF 機器(Agilent Technologies)により検出された質量(ダルトン)。

[c] 抱合重鎖の推定質量(ダルトン)

[d] 非接合重鎖の推定質量(ダルトン)

[e] 推定質量は、N 末端グルタミン残基のピログルタミン酸形成に基づく。

【０９５９】

【表１２】

表 10.酵素で抱合された ADC の特性

抱合体の名称[a]	抱合効率[b] (%)	DAR[c]	凝集[d] (%)
抗 Her2-HC-ins388-A1-CoA-1	ND*	NA*	ND*
抗 Her2-HC-ins388-A1-CoA-1-CL-22	95	1.9[c]	0.7
抗体 20507-HC-ins388-A1-CoA-1	ND*	NA*	ND*
抗体 20507-HC-ins388-A1-CoA-1-CL-22	96	1.9[c]	0.6
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-1	ND*	NA*	ND*
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-1-CL-22	95	1.9[c]	0.2
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-1-CL-35	92[e]	1.8[e]	0.1
抗 Her2 HC-P189G-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-1	ND*	NA*	ND*
抗 Her2 HC-P189G-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-1-CL-35	95[e]	1.9[e]	< 1

[a] HC-ins388-A1およびHC-ins388-ybbRは、それぞれ、Eu番号付けシステムに従った、重鎖のGlu^{388}の後ろへのA1ペプチドまたはybbRペプチドの挿入を指す。残りの番号は、抱合ステップに使用された、CoA類似体および式(1)の化合物を記載する。抗Her2-HC-ins388-A1、抗Her2-HC-ins388-ybbR、抗Her2 HC-P189G-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L、および抗体20507-HC-ins388-A1は、最初に化合物CoA-1と酵素で抱合され、続いて化合物CL-22またはCL-35とオキシムライゲーションされた。

[b] 抱合効率は、逆相HPLCにより測定され、ADCに交換された抗体の率を記載する。

[c] 分析的逆相HPLCによる薬物抗体比

[d] 凝集は、分析的サイズ排除クロマトグラフィーにより測定され、二量体およびオリゴマーの種が含まれる。

[e] DARおよび抱合効率は、HPLCピークの高さに基づいて予測された。

[*] ND:決定されず、およびNA:適用されず

【実施例１０２】

【０９６０】

化学酵素で合成したＣｏＡ類似体を使用した抗体薬物抱合体の２ステップ調製

前記２ステップ標識化手法の別の態様において、修飾ＣｏＡ類似体を、ＣｏＡ生合成酵素のＣｏＡＡ、ＣｏＡＤ、およびＣｏＡＥを使用して化学酵素的に調製した（Worthington AS, Burkart MD (2006) Org Biomol Chem. 4:44-46) (Kosa NM, Haushalter RW, Smith AR, Burkart MD (2012) Nat Methods 9:981-984）。この手法を採用して、ケトン官能化ＣｏＡ類似体のＣｏＡ－（ｉ－１２）、ＣｏＡ－（ｉ－１４）、およびＣｏＡ－（ｉ－１５）を、対応するパントテン酸塩前駆体分子、それぞれｉ－１２、ｉ－１４、およびｉ－１５（実施例９３、９５、および９６）から調製した。同様に、アジド官能化ＣｏＡ類似体ＣｏＡ－（ｉ－１３）を、それぞれのパントテン酸塩誘導体、ｉ－１３（実施例９４）から化学酵素的に合成した。

【０９６１】

ＣｏＡ類似体のＣｏＡ－（ｉ－１２）、ＣｏＡ－（ｉ－１３）、およびＣｏＡ－（ｉ－１４）（実施例９３～９５を参照されたい）の粗調製物を、抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ抗体（２．５μＭ）との抱合に、およそ３０μＭの最終濃度で使用した。標識化は、１２．５ｍＭのＭｇＣｌ$_2$および２０ｍＭのＮａＣｌを補充した７５ｍＭのトリスＨＣｌ緩衝液（ｐＨ８．０）中において、１．５μＭの枯草菌（B. subtilis）Ｓｆｐ　ＰＰＴａｓｅの存在下、２３℃で約１６時間実施した。同様に、およそ２５μＭのＣｏＡ－（ｉ－１５）（実施例９６において調製した）を、２μＭのＳｆｐ酵素の存在下、その他は、同一の条件下で、２．５μＭの抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ抗体と抱合させた。化学酵素的に合成したＣｏＡ類似体の抱合を、更に、異なる標識化部位について実証した。上に記載された抱合反応と同様に、２．５μＭの抗Ｈｅｒ２　ＨＣ－

Ｐ１８９Ｇ－Ｓ１９０Ｄ－Ｓ１９２Ｌ－Ｌ１９３Ｓ－Ｇ１９４Ｗ－Ｔ１９５Ｌ抗体を、１２．５ｍＭのＭｇＣｌ$_2$および２０ｍＭのＮａＣｌを補充した７５ｍＭのトリスＨＣｌ緩衝液（ｐＨ８．０）中において、３μＭのＳｆｐ酵素の存在下、およそ１００μＭのＣｏＡ－（ｉ－１２）とカップリングした。反応混合物を、２３℃で約１６時間インキュベートした。前述の標識化反応と対照的に、大腸菌（E. coli）由来の突然変異ＡｃｐＳ　ＰＰＴａｓｅ、ＡｃｐＳ　Ｒ２６Ｌ－Ｃ１１９Ｓを、ＣｏＡ－（ｉ－１２）またはＣｏＡ－（ｉ－１４）（それぞれ４００μＭ）を抗Ｈｅｒ２　ＨＣ－Ｓ１９０Ｄ－Ｓ１９２Ｌ－Ｌ１９３Ｓ－Ｇ１９４Ｗ－Ｔ１９５Ｌ抗体（１０μＭ）と抱合させるために使用した。４０μＭの最終濃度のこの突然変異酵素を使用して、カップリング反応を、１０ｍＭのＭｇＣｌ$_2$を含有する７６ｍＭのＨＥＰＥＳ緩衝液（ｐＨ７）の存在下、３７℃で１６時間実施した。同一の反応条件を、抗Ｈｅｒ２　ＨＣ－Ｓ１１９Ｇ－Ｔ１２０Ｄ－Ｋ１２１Ｓ－Ｇ１２２Ｌ－Ｐ１２３Ｄ－ｉｎｓ１２３－ＭＬＥＷ抗体（１０μＭ）を、４０μＭのＡｃｐＳ　Ｒ２６Ｌ－Ｃ１１９Ｓ突然変異体の存在下、ＣｏＡ－（Ｉ－１３）（３３３μＭ）と抱合させるためにも使用した。全ての生体直交標識抗体を、ＭａｂＳｅｌｅｃｔ　ＳｕＲｅ（商標）樹脂（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）またはｒＰｒｏｔｅｉｎ　Ａ　Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ　Ｆａｓｔ　Ｆｌｏｗ樹脂（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）のいずれかを使用してアフィニティー精製した。精製した後、中和された抗体溶液を、ＰＢＳに緩衝液交換した。改変抗体へのケトンおよびアジド部分の共有結合は、質量分析法により確認し、続いてＰＮＧａｓｅ　ＦおよびＴＣＥＰにより試料を処理した（表１１）。

【０９６２】

ケトンおよびアジド部分による部位特異的な抗体標識化は、それぞれ、２ステップ方法の第２のステップとしての、続くオキシムライゲーションおよび銅無含有クリック化学を介したペイロード抱合を可能にした。ケトン活性化抗体、抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ－ＣｏＡ－（ｉ－１２）および抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ－ＣｏＡ－（ｉ－１４）（それぞれ６７μＭ）を、７～１３％（ｖ／ｖ）のＤＭＳＯを含有する１００ｍＭの酢酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ４）中において、２０倍過剰のアミノオキシ官能化ペイロードＣＬ－２２およびＣＬ－３５（それぞれ１．３３ｍＭ）と３７℃でおよそ１６時間反応させた。抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ－ＣｏＡ－（ｉ－１４）と化合物ＣＬ－３６およびＣＬ－３７とのオキシムライゲーションを、５という、より高いｐＨ値を除いて、同一の条件下で実施した。同様に、６７μＭの抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ－ＣｏＡ－（ｉ－１５）を、５％（ｖ／ｖ）のＤＭＳＯを含有する１００ｍＭの酢酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ４）中において、１５倍過剰のＣＬ－２２およびＣＬ－３６（それぞれ１．０ｍＭ）と３７℃で約１６時間反応させた。ＣＬ－３７（１．０ｍＭ）およびＣＬ－３５（０．５ｍＭ）による同じ抗体構築物の標識化のために、インキュベーション時間を２日間に延長した。抱合戦略を異なる標識化部位に拡張して、抗Ｈｅｒ２　ＨＣ－Ｓ１９０Ｄ－Ｓ１９２Ｌ－Ｌ１９３Ｓ－Ｇ１９４Ｗ－Ｔ１９５Ｌ－ＣｏＡ－（ｉ－１４）および抗Ｈｅｒ２　ＨＣ－Ｓ１１９Ｇ－Ｔ１２０Ｄ－Ｋ１２１Ｓ－Ｇ１２２Ｌ－Ｐ１２３Ｄ－ｉｎｓ１２３－ＭＬＥＷ－ＣｏＡ－（ｉ－１４）（それぞれ６０μＭ）を、５％（ｖ／ｖ）のＤＭＳＯを含有する１９０ｍＭの酢酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ５）中において、１５倍過剰のＣＬ－２２ペイロード（０．９ｍＭ）と抱合させた。両方のオキシムライゲーション物を、２３℃で４日間インキュベートした。抗Ｈｅｒ２　ＨＣ－Ｓ１１９Ｇ－Ｔ１２０Ｄ－Ｋ１２１Ｓ－Ｇ１２２Ｌ－Ｐ１２３Ｄ－ｉｎｓ１２３－ＭＬＥＷ－ＣｏＡ－（ｉ－１４）（３０μＭ）も、３７℃およびｐＨ５で、ＣＬ－３５（０．８９ｍＭ）と約２４時間抱合させた。加えて、抗Ｈｅｒ２　ＨＣ－Ｓ１１９Ｇ－Ｔ１２０Ｄ－Ｋ１２１Ｓ－Ｇ１２２Ｌ－Ｐ１２３Ｄ－ｉｎｓ１２３－ＭＬＥＷ－ＣｏＡ－（ｉ－１５）（３３μＭ）を、２．５％（ｖ／ｖ）のＤＭＳＯを含有する２００ｍＭの酢酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ４．０）中において、ＣＬ－２２ペイロード（５００μＭ）と２３℃で２日間抱合させた。最後に、抗Ｈｅｒ２　ＨＣ－Ｐ１８９Ｇ－Ｓ１９０Ｄ－Ｓ１９２Ｌ－Ｌ１９３Ｓ－Ｇ１９４Ｗ－Ｔ１９５Ｌ－ＣｏＡ－（ｉ－１２）および抗Ｈｅｒ２

ＨＣ－Ｓ１９０Ｄ－Ｓ１９２Ｌ－Ｌ１９３Ｓ－Ｇ１９４Ｗ－Ｔ１９５Ｌ－ＣｏＡ－（ｉ－１２）（それぞれ６７μＭ）を、５％（ｖ／ｖ）のＤＭＳＯを含有する１００ｍＭの酢酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ４）中において、１５当量のＣＬ－３５（１ｍＭ）と３７℃で約１６～２４時間抱合させた。

【０９６３】

抗体標識化後、過剰な試薬を、ＨｉＬｏａｄ　２６／６００　Ｓｕｐｅｒｄｅｘ　２００　ｐｒｅｐ　ｇｒａｄｅカラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）またはＨｉＬｏａｄ　１６／６００　Ｓｕｐｅｒｄｅｘ　２００　ｐｒｅｐ　ｇｒａｄｅカラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）の分取サイズ排除クロマトグラフィーにより除去した。薬物抗体比（ＤＡＲ）は、ＰＬＲＰ－Ｓカラム（４０００Å、５μＭ、５０×４．６ｍｍ、Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、流速１．５ｍＬ／分および８０℃のカラム温度で０．１％トリフルオロ酢酸含有水中の３０～６０％のアセトニトリルの５分間直線勾配）の分析逆相ＨＰＬＣにより決定した。ＨＰＬＣ追跡は、２８０ｎｍの波長でモニターし、続いて抱合および非抱合抗体のピーク積分をモニターした。表１１は、アミノオキシ－ペプチド類似体、ＣＬ－２２、ＣＬ－３５、ＣＬ－３６、およびＣＬ－３７により標識されたケトン活性化抗Ｈｅｒ２抗体について得られた質量を示し、表１２は、これらの標識された抗体について観察された抱合効率、ＤＡＲ、および凝集を示す。

【０９６４】

改変抗体へのアジド部分の部位特異的結合は、続く銅無含有クリック化学を介したペイロード抱合を可能にする。これを、ビシクロ［６．１．０］ノニン（ＢＣＮ）－官能化ペイロードＣＬ－３３の存在下でアジド活性化抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ－ＣｏＡ－（ｉ－１３）抗体により実施される、歪み促進アルキン－アジド付加環化を使用して実証し、ここで、１２７μＭの抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－ｙｂｂＲ－ＣｏＡ－（ｉ－１３）を、１ＭのＮａＣｌおよび６％（ｖ／ｖ）のＤＭＳＯを補充した１００ｍＭのリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ７．５）中の、１０倍モル過剰のＢＣＮ官能化ペイロードＣＬ－３３（１．２７ｍＭ）に加えた。２３℃でおよそ１６時間のインキュベーションの後、過剰なＢＣＮ試薬を、ＭａｂＳｅｌｅｃｔ　ＳｕＲｅ（商標）樹脂（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用するＰｒｏｔｅｉｎ　Ａアフィニティークロマトグラフィーにより除去した。溶出は、ＩｇＧ溶出緩衝液（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）により実施し、続いて１ＭトリスＨＣｌ緩衝液（ｐＨ８）により中和し、ＰＢＳに緩衝液交換した。ＢＣＮ官能化ペイロードＣＬ－３３により標識されたこのアジド活性化抗Ｈｅｒ２抗体について得られた質量を表１１に示し、表１２は、このＡＤＣについて観察された抱合効率、ＤＡＲ、および凝集を示す。ＤＡＲ値を、ＩｇＧ　Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ　６　Ｆａｓｔ　Ｆｌｏｗ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）の５０％スラリー１０μＬ中の、ＢＣＮ官能化ペイロードＣＬ－３３により標識されたこのアジド活性化抗Ｈｅｒ２抗体１０μｇを使用して得た。樹脂結合は、２３℃で１時間穏やかに撹拌して実施した。樹脂をＰＢＳで洗浄した後、アフィニティー結合ＡＤＣを、５μｇのＰＮＧａｓｅ　Ｆの添加により脱グリコシル化し、続いて３７℃で３時間インキュベートした。ＰＮＧａｓｅ　Ｆ酵素を、ＰＢＳによるアフィニティー樹脂の洗浄により除去した。次に、脱グリコシル化試料を、１％ギ酸を使用して溶出し、続いて直後に１０Ｍの酢酸アンモニウム（ｐＨ５）により中和した。抗体構築物を重鎖および軽鎖に効果的に還元するため、２０μＬの溶出剤に、１０Ｍの酢酸アンモニウム（ｐＨ５）中に６Ｍのグアニジン塩酸塩および５μＬの０．６６Ｍ　ＴＣＥＰを含有する１０μＬの１００ｍＭギ酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ４．０）を補充した。２３℃で少なくとも３０分間インキュベートした後、還元および脱グリコシル化試料を、６５５０　ｉＦｕｎｎｅｌ　Ｑ－ＴＯＦ　ＬＣ／ＭＳシステム（Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）に注入した。ＭａｓｓＨｕｎｔｅｒ　Ｑｕａｌｉｔａｔｉｖｅ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ（Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を、スペクトル記録およびスペクトルのデコンボリューション処理のために使用した。

【０９６５】

【表１３－１】

表 11.生体直交 CoA 類似体を含有する、抗体および ADC の質量分析

抱合体の名称 [a]	観察質量 (Da)[b]	抱合重鎖の予測質量(Da)[c]	非修飾重鎖の予測質量(Da)[d]
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-12)	50669.5	50668.1	50331.8
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-12)-CL-22	51582.6	51584.3	50331.8
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-12)-CL-35	51422.8	51425.1	50331.8
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-13)	50678.3 50654.2[e]	50681.1	50331.8
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-13)-CL-33	51696.0	51694.4	50331.8
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-14)	50681.8	50682.1	50331.8
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-14)-CL-22	51593.1	51598.3	50331.8
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-14)-CL-35	51436.2	51439.1	50331.8
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-14)-CL-36	51574.3	51574.3	50331.8
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-14)-CL-37	51484.1	51483.2	50331.8
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-15)	50604.2	50611.0	50331.8
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-15)-CL-22	51522.9	51527.2	50331.8
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-15)-CL-36	51502.0	51503.2	50331.8
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-15)-CL-37	51408.2	51412.1	50331.8
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-15)-CL-35	51364.0	51368.0	50331.8
抗 Her2 HC-P189G-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-(i-12)	49622.0 49286.4	49621.9	49285.6
抗 Her2 HC-P189G-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-(i-12)-MBJ437	50376.0 49282.9	50378.9	49285.6
抗 Her2 HC-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-(i-12)	49660.0 49324.0	49662.0	49325.7
抗 Her2 HC-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-(i-12)-CL-35	50414.6	50419.0	49325.7
抗 Her2 HC-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-(i-14)	49677.0 49327.0	49676.0	49325.7
抗 Her2 HC-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-(i-14)-CL-22	50588.1	50592.2	49325.7

【０９６６】

【表１３－２】

抗 Her2 HC-S119G-T120D-K121S-G122L-P123D-ins123-MLEW-CoA-(i-14)	50083.1	50083.3	49733.0
抗 Her2-HC-S119G-T120D-K121S-G122L-P123D-ins123-MLEW-CoA-(i-14)-CL-35	50839.4	50840.3	49733.0
抗 Her2 HC-S119G-T120D-K121S-G122L-P123D-ins123-MLEW-CoA-(il-14)-CL-22	50998.1	50999.5	49733.0
抗 Her2 HC-S119G-T120D-K121S-G122L-P123D-ins123-MLEW-CoA-(i-15)	50007.9	50012.2	49733.0
抗 Her2 HC-S119G-T120D-K121S-G122L-P123D-ins123-MLEW-CoA-(i-15)-CL-22	50923.4	50928.4	49733.0

[a] HC-ins388-ybbR は、Eu 番号付けシステムに従った、重鎖の Glu^{388} の後ろへの ybbR ペプチドの挿入を指す。残りの番号は、抱合ステップに使用された、CoA 類似体および化合物を記載する。例えば、抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-12)-CL-22 は、最初に化合物 CoA-1-(i-12)と酵素で抱合され、続いて化合物 CL-22 とオキシムライゲーションされた。

[b] Agilent 6520 Q-TOF 機器(Agilent Technologies)により検出された質量(ダルトン)。

[c] 抱合重鎖の推定質量(ダルトン)。

[d] 非接合重鎖の推定質量(ダルトン)。

[e] 観察質量は、50655.1Da の予測質量を有する、CoA 類似体の第一級アミン(アジド部分の還元から誘導される)に多分対応する。

【０９６７】

【表１４－１】

表 12.生体直交 CoA 類似体を含有する、抗体および ADC の特性

抱合体の名称[a]	抱合効率[b] (%)	DAR[c]	凝集[d] (%)
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-12)	ND*	NA*	ND*
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-12)-CL-22	91	1.8[c]	0.2
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-12)-CL-35	84[g]	1.7[g]	0.1
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-13)	ND*	NA*	ND*
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-13)-CL-33	100[e]	2.0[f]	10
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-14)	ND*	NA*	ND*
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-14)-CL-22	98	2.0[c]	0.1
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-14)-CL-35	96[g]	1.9[g]	0.1
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-14)-CL-36	100	2.0[c]	< 1
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-14)-CL-35	100	2.0[c]	< 1
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-15)	ND*	NA*	ND*
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-15)-CL-22	90[g]	1.8[g]	< 1
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-15)-CL-36	95[g]	1.9[g]	< 1
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-15)-CL-37	94[g]	1.9[g]	< 1
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-15)-CL-35	91[g]	1.8[g]	< 1
抗 Her2 HC-P189G-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-(i-12)	ND*	NA*	ND*
抗 Her2 HC-P189G-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-(i-12)-CL-35	89[g]	1.8[g]	< 1
抗 Her2 HC-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-(i-12)	ND*	NA*	ND*
抗 Her2 HC-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-(i-12)-CL-35	90	1.8[c]	< 1
抗 Her2 HC-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-(i-14)	ND*	NA*	ND*
抗 Her2 HC-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-(i-14)-CL-22	90[e]	1.8[f]	< 1
抗 Her2 HC-S119G-T120D-K121S-G122L-P123D-ins123-MLEW-CoA-(i-14)	ND*	NA*	ND*
抗 Her2-HC-S119G-T120D-K121S-G122L-P123D-ins123-MLEW-CoA-(i-14)-CL-35	98	2.0	< 1
抗 Her2 HC-S119G-T120D-K121S-G122L-P123D-ins123-MLEW-CoA-(i-14)-CL-22	100[e]	2.0[f]	< 1

【０９６８】

【表１４－２】

抗 Her2 HC-S119G-T120D-K121S-G122L-P123D-ins123-MLEW-CoA-(i-15)	ND*	NA*	ND*
抗 Her2 HC-S119G-T120D-K121S-G122L-P123D-ins123-MLEW-CoA-(i-15)-CL-22	100[e]	2.0[f]	< 1

[a] HC-ins388-ybbR は、Eu 番号付けシステムに従った、重鎖の Glu[388] の後ろへの ybbR ペプチドの挿入を指す。残りの番号は、抱合ステップに使用された、CoA 類似体および化合物を記載する。例えば、抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-12)-CL-22 は、最初に化合物 CoA-(i-12)と酵素で抱合され、続いて化合物 CL-22 とオキシムライゲーションされた。

[b] 抱合効率は、分析的逆相 HPLC により測定され、ADC に交換された抗体の率を記載する。

[c] 分析的逆相 HPLC による薬物抗体比(DAR)

[d] 凝集は、分析的サイズ排除クロマトグラフィーにより測定され、二量体およびオリゴマーの種が含まれる。

[e] DAR および抱合効率は、ESI-MS により測定され、ADC に交換された抗体の率を記載する。

[f] ESI-MS による薬物抗体比

[g] DAR および抱合効率は、HPLC ピークの高さに基づいて予測された。

*ND:決定されず;NA:適用されず

【実施例１０３】

【０９６９】

非改変抗体の未変性ジスルフィド結合の部分還元を介した抗体薬物抱合体の調製

本発明の細胞障害性薬物を、抗体の部分還元を伴う手順を使用して、非改変抗体の未変性システイン残基に抱合させることもできる（Doronina, S. O., Toki, B. E., Torgov, M. Y., Mendelsohn, B. A., Cerveny, C. G., Chace, D. F., DeBlanc, R. L., Gearing, R. P., Bovee, T. D., Siegall, C. B., Francisco, J. A., Wahl, A. F., Meyer, D. L., and Senter, P. D. (2003) Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. Nat. Biotechnol. 21, 778-784）。この実施例では、濃度５～１０ｍｇ／ｍｌの抗Ｈｅｒ２および抗体２０５０７抗体の鎖間および鎖内ジスルフィド結合を、固体メルカプトエチルアミンを最終濃度の５０ｍＭで加え、混合物を３７℃で１時間インキュベートすることによって、２ｍＭのＥＤＴＡを含有するＰＢＳにおいて最初に部分的に還元した。脱塩し、１％ｗ／ｖ　ＰＳ－２０洗剤を加えた後、部分的に還元された抗体（１～２ｍｇ／ｍｌ）を、抗体１０ｍｇあたり０．５～１ｍｇのＣＬ－９と４℃で一晩反応させた。得られたＡＤＣを、Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ａクロマトグラフィーにより精製した。ＰＢＳによるベースライン洗浄の後、抱合体を５０ｍＭのクエン酸塩、ｐＨ２．７で溶出し、１４０ｍＭのＮａＣｌで中和し、滅菌濾過した。得られた２つのＡＤＣの抗Ｈｅｒ２－ＣＬ－９および抗体２０５０７－ＣＬ－９の平均ＤＡＲを、それぞれ４．１および３．９と決定した。抗Ｈｅｒ２－ＣＬ－９および抗体２０５０７－ＣＬ９のＡＤＣの選択された特性を表１３にまとめる。

【実施例１０４】

【０９７０】

非改変抗体の未変性ジスルフィド結合に再接続する１，３－ジクロロプロパン－２－オンを使用する抗体薬物抱合体の調製

実施例１０３の手順を使用する非改変抗体の未変性システイン残基への抱合は、抗体を天然に安定化する幾つかの未変性ジスルフィド結合が破壊されて、薬物抱合の後でもそのままである欠点を有する。この欠点を克服する代替的な方法において、抗体の鎖間および鎖内ジスルフィド結合を、最初に還元し、次に１，３－ジクロロプロパン－２－オンとの

反応を介して化学的に再接続させる。このプロセスにおいて、抗体における４つの未変性鎖間ジスルフィド結合は、３つの炭素「ケトン架橋」により置き換えられる（スキーム３６）。次にケトン基を、第２のステップにおいて細胞障害性薬物と特異的に抱合させることができる。得られるＡＤＣは、抗体の４つの未変性鎖間ジスルフィド結合の位置に特異的に結合している４つまでの薬物を有する。部分的に還元された未変性ジスルフィドへの伝統的な抱合（実施例１０３）と対照的に、この実施例で調製されたＡＤＣは、より安定している。

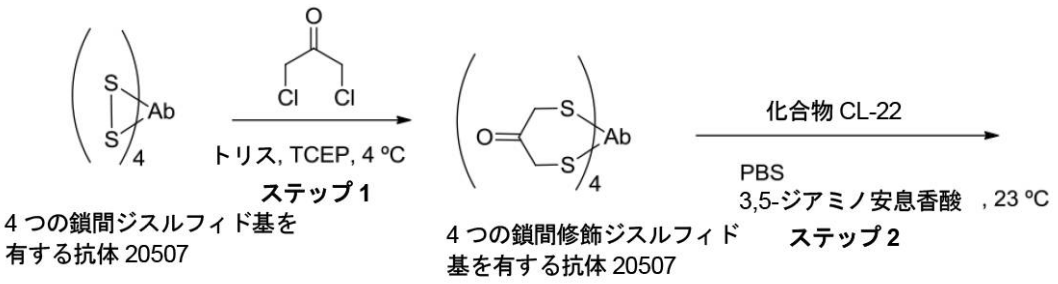
【０９７１】

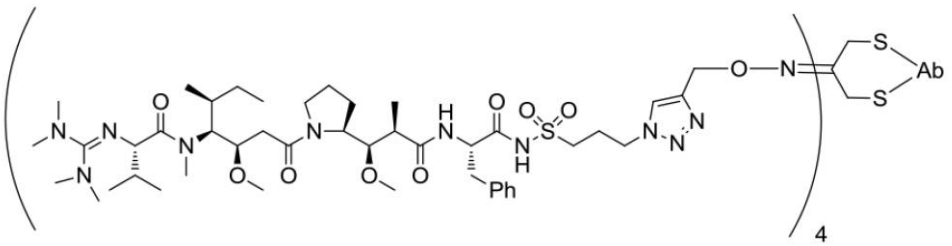
一例では、非改変組み換え抗体２０５０７が標準的な方法により調製されており、上に記載されている。精製した後、抗体２０５０７を、以下のスキーム３６に従って２ステップで細胞障害性薬物と抱合させた。

【０９７２】

【化３５２】

スキーム 36





【０９７３】

ステップ１：未変性ジスルフィド架橋の還元および１，３－ジクロロプロパン－２－オンを使用する再架橋。ＴＣＥＰ・ＨＣｌ（４１．４μｇ、０．１４４μｍｏｌ）を、抗体２０５０７（１７７０μｇ、０．０１２μｍｏｌ、１４７μＬ、０．２５Ｍのトリス中１４７μＬ、ｐＨ７．４）および１，３－ジクロロプロパン－２－オン（１９３μｇ、１．４４３μｍｏｌ）の溶液に４℃で加えた。得られた混合物を４℃で４時間保持した。次に反応混合物を、４回の間、溶出緩衝液としてＰＢＳ（ｐＨ７．４）を用いるＺｅｂａスピンカラム７Ｋ　ＭＷＣＯ（０．５ｍＬ）を使用して脱塩し、修飾抗体２０５０７：１４４４８３Ｄａ（ＰＮＧａｓｅ　Ｆによる脱グリコシル化の後（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ））を得た。ＥＳＩ（溶出剤Ａ：水＋０．１％ギ酸。溶出剤Ｂ：アセトニトリル＋０．０４％ギ酸。勾配：３～８０％のＢを２分間－流速１．０ｍＬ／分。カラム：Ｐｒｏｓｗｉｆｔ　Ｍｏｎｏｌｉｔｈ　４．６＊５０ｍｍ　４０℃）。

【０９７４】

ステップ２：細胞障害性薬物の抱合。（Ｓ）－２－（（ビス（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（Ｓ）－Ｎ－１－（３－（４－（アミノキシメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピルスルホンアミド）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－

イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オギソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン（ＣＬ－２２）（３０４μｇ、０．３２６μｍｏｌ、ＤＭＳＯ中３．０４μＬ）および３，５－ジアミノ安息香酸（６８１μｇ、４．４８μｍｏｌ、ＤＭＳＯ中２．２７μＬ）の溶液を、ステップ１からの修飾抗体（１２００μｇ、０．００８１μｍｏｌ、ＰＢＳ中の１１８μＬ、ｐＨ７．４）の溶液に加えた。得られた混合物を２３℃で１５時間保持した。次に反応混合物を、溶出緩衝液としてＰＢＳ（ｐＨ７．４）を用いるＺｅｂａスピンカラム７Ｋ　ＭＷＣＯ（２ｍＬ）を使用して脱塩（３×）した。得られたＡＤＣ、抗体２０５０７－ＣＬ－２２は、ＭＳにより決定された平均ＤＡＲ３．８を有する。ＡＤＣの幾つかの特性を表１３に示す。

【実施例１０５】

【０９７５】

式（Ｉ）のリシン反応性化合物を使用する抗体薬物抱合体の調製

本発明の細胞障害性薬物を、非改変抗体の未変性リシン残基と抱合させることもできる。これは、例えば、ＮＨＳエステルまたはペンタフルオロフェニル（ＰＦＰ）エステル基に連結した細胞障害性薬物を、遊離アミンを有しないＰＢＳ緩衝液中において、中性ｐＨ下で、非改変抗体と反応させることによって、達成することができる。薬物中のＮＨＳまたはＰＦＰエステル基は、抗体におけるリシン残基と容易に反応する（Hermanson, G. T. Bioconjugate Techniques; Academic Press: New York, 1996；Basle E, Joubert N, Pucheault M. Chem Biol. 2010, 17:213-227. Protein chemical modification on endogenous amino acids）。一例では、非改変抗Ｈｅｒ２および抗体２０５０７抗体を、化合物ＣＬ－３２またはＣＬ－４１と、それぞれ１０：１および４：１の化合物対抗体モル比で反応させた。得られたＡＤＣ、抗Ｈｅｒ２－ＣＬ－３２、抗Ｈｅｒ２－ＣＬ－４１、および抗体２０５０７－ＣＬ－３２は、それぞれ平均ＤＡＲ４．７、ＤＡＲ１．３、およびＤＡＲ２．７を有した（表１３）。抗Ｈｅｒ２－ＣＬ－３２および抗体２０５０７－ＣＬ－３２の特性の幾つかを表１３に列挙する。

【０９７６】

【表１５】

表 13.非改変抗体を用いて調製された様々な ADC の特性

ADC の名称 [a]	DAR[c]	オリゴマー(%)[d]
抗 Her2-CL-9	4.1	2.3
抗体 20507-CL-9	3.9	2.7
抗 Her2-CL-32	4.7	1.0
抗体 20507-CL-32	2.7	1.0
抗体 20507-CL-22	3.8	3.0
抗 Her2-CL-41	1.3	1.0

【０９７７】

表５および６に開示されている式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）の免疫抱合体は、抗Ｈｅｒ２および抗体２０５０７Ｃｙｓ突然変異抗体と、連結マレイミド部分を有する式（Ｉ）のある特定の化合物とを抱合させることによって得たが、表８～１３に開示されている免疫抱合体によって例示される、本発明の他のリンカー－ペイロード組合せも使用されてい

る。加えて、当技術分野において公知の方法を使用する、ならびに実施例１０３、実施例１０４および実施例１０５に示されているとおりの、ならびに表１３の免疫抱合体によって例示される、特にシステインまたはリシン残基での非改変抗体への抱合も可能である。

【０９７８】

全てのＡＤＣ例を、実施例１０７に記載されているように、インビトロ細胞死滅効力について試験した。薬物動態研究（実施例１０８）およびインビボ効力研究（実施例１０９）を、選択された本発明の免疫抱合体について実施した。

【実施例１０６】

【０９７９】

式（Ｉ）の化合物のインビトロ細胞死滅アッセイ

式（Ｉ）の化合物のインビトロにおける細胞死滅効力を評価するため、細胞増殖アッセイを、８つの細胞株：ＭＤＡ－ＭＢ２３１クローン１６、クローン４０、ＪｉｍＴ１、ＨＣＣ１９５４、ＮＣＩ－Ｈ５２６、ＫＵ８１２、ＣＭＫ１１－５の細胞、およびジャーカット細胞を用いて並行して実施した。細胞株を、実施例１０７において更に詳細に記載し、本発明の免疫抱合体のインビトロ効力を評価するためにも使用した。細胞増殖アッセイは、細胞を様々な濃度の化合物と共にインキュベートした５日後に、Ｃｅｌｌ－Ｔｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（商標）（Ｐｒｏｍｅｇａ）により実施した（Riss et al., (2004) Assay Drug Dev Technol. 2:51-62）。幾つかの研究において、細胞に基づいたアッセイは、ハイスループットであり、自動化システムにより実施される（Melnick et al., (2006) Proc Natl Acad Sci U S A. 103:3153-3158）。式（Ｉ）の化合物のある特定の例から得られたインビトロ細胞死滅効力を、表１４に提示する。

【０９８０】

【表１６】

表 14.式(I)のある特定の化合物のインビトロ細胞死滅(IC_{50}[nM])

化合物番号	細胞株(IC_{50} [nM])							
	CMK-11-5	HCC 1954	JimT1	JURKAT	KU812	MDA-MB-231 クローン 16	MDA-MB-231 クローン 40	NCI-H526
1	1.23	0.131	0.675	0.151	0.281	1.24	2.49	1.08
2	182	46.2	202	162	279	735	442	218
3	14.7	10.8	42.1	3.01	6.78	12.7	23.9	22
5	74.8	47	44.7	49.9	106	83.5	139	204
46	10.4	2.3	14.2	6.1	8.4	8.1	11.7	29.5

【実施例１０７】

【０９８１】

ＡＤＣのインビトロ細胞死滅効力を測定する細胞増殖アッセイ

標的抗原を天然に発現する細胞、または標的抗原を発現するように改変された細胞株が、ＡＤＣの活性および効力をアッセイするために頻繁に使用される。抗Ｈｅｒ２抗体ＡＤＣの細胞死滅効力をインビトロで評価するため、２つの改変細胞株のＭＤＡ－ＭＢ２３１クローン１６およびクローン４０、ならびに４つの内在性細胞株のＪｉｍＴ１およびＨＣＣ１９５４細胞を用いた（Clinchy B, Gazdar A, Rabinovsky R, Yefenof E, Gordon B, Vitetta ES. Breast Cancer Res Treat. (2000) 61:217-228）。ＭＤＡ－ＭＢ－２３１クローン１６細胞は、細胞表面上に、組み換えヒトＨｅｒ２の多いコピー数（約５×１０^{5}コピー／細胞）を安定して発現し、一方、クローン４０は、低レベル（約５×１０^{3}コピー／細胞）でヒトＨｅｒ２を発現する。ＨＣＣ１９５４細胞は、表面に高レベル（約５

×１０^{5}コピー／細胞）の組み換えヒトＨｅｒ２を内在的に発現し、一方、ＪｉｍＴ－１細胞は、中程度のレベル（約８×１０^{4}コピー／細胞）でヒトＨｅｒ２を発現する。ＮＣＩ－Ｎ８７細胞は、高レベルのＨｅｒ２を発現し、一方、Ａ３７５細胞は、低レベルのＨｅｒ２を発現する。ＡＤＣは、抗原依存的に細胞を死滅させると予想され、それは、抗原を欠いている細胞ではなく、細胞表面に十分な抗原を発現する細胞だけを死滅させることを意味する。したがって、細胞死滅は、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１クローン４０細胞で観察されるはずはない。

【０９８２】

抗原依存性の細胞死滅を測定するため、細胞増殖アッセイを、異なる細胞型を様々な濃度のＡＤＣと共にインキュベートした５日後に、Ｃｅｌｌ－Ｔｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（商標）（Ｐｒｏｍｅｇａ）により実施した（Riss et al., (2004) Assay Drug Dev Technol. 2: 51-62）。幾つかの研究において、細胞に基づいたアッセイは、ハイスループットであり、自動化システムにより実施される（Melnick et al., (2006) Proc Natl Acad Sci U S A. 103:3153-3158）。

【０９８３】

本発明の化合物を用いて調製され、抗Ｈｅｒ２　Ｃｙｓ突然変異抗体と部位特異的に抱合された抗Ｈｅｒ２　ＡＤＣ（表５を参照されたい）を、それらの細胞障害性を評価するために前述の４つの細胞株においてアッセイした。２つ（抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＮＬ－３４および－ＣＬ－６）を除く全てのＡＤＣは、特に、高レベルのＨｅｒ２発現を有する２つの細胞株；ＭＤＡ－ＭＢ２３１クローン１６およびＨＣＣ１９５４を死滅させたが、低レベルのＨｅｒ２を発現するＭＤＡ－ＭＢ－２３１クローン４０細胞を死滅させなかった（図１、表１５）。ＭＤＡ－ＭＢ－２３１クローン１６およびＨＣＣ１９５４細胞アッセイにおける抗Ｈｅｒ２　ＡＤＣのＩＣ$_{50}$値は、２０ｐＭ～３００ｐＭの範囲であった（表１５）。２つのペイロード（抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＮＬ－３４および－ＣＬ－６）を用いて調製されたＡＤＣは、アッセイにおいて、いかなる細胞株に対しても細胞障害性を示さなかった。中程度のレベルのＨｅｒ２発現を有する細胞株である、ＪｉｍＴ－１細胞において、ＡＤＣによる細胞死滅活性は、広範囲に変動した。幾つかのペイロード（化合物：ＣＬ－５、ＮＬ－３８、ＮＬ－３０、ＮＬ－１９、ＮＬ－２１、ＣＬ－２４）を有するＡＤＣは、ＨＣＣ１９５４およびＭＤＡＭＢ２３１－１６細胞において活性であったが、ＪｉｍＴ－１細胞では活性ではなかった。多くのＡＤＣは、ＨＣＣ１９５４およびＭＤＡＭＢ２３１－１６細胞と同じくらい効果的にＪｉｍＴ－１細胞を死滅させた（図１、表１５）。ＪｉｍＴ－１細胞増殖アッセイ（表１５）において、多くの本発明のペイロードを有する抗Ｈｅｒ２　ＡＤＣは、十分に特徴決定された基準ペイロードを含有するＡＤＣである、抗Ｈｅｒ２－ＭＭＡＦ（Svetlana O. Doronina, Brian A. Mendelsohn, Tim D. Bovee, Charles G. Cerveny, Stephen C. Alley, Damon L. Meyer, Ezogelin Oflazoglu, Brian E. Toki, Russell J. Sanderson, Roger F. Zabinski, Alan F. Wahl, and Peter D. Senter, Bioconjugate Chem. 2006, 17, 114-124）よりも高い細胞障害性を示した。抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ　ＡＤＣの間での、ＪｉｍＴ－１細胞において観察される細胞障害効力の有意差は、ペイロードの効力のランク付けを可能にしている。結果は、様々な本発明の化合物を有する抗Ｈｅｒ２　ＡＤＣが、Ｈｅｒ２＋細胞をＨｅｒ２依存的に死滅させ、ＡＤＣが多数の細胞型に対して高度に活性であることを示している。本発明の遊離非抱合化合物による、Ｈｅｒ２の高および低発現細胞株の両方のインビトロ細胞死滅と対照的である（実施例１０６、表１４を参照されたい）。

【０９８４】

式（Ｉ）の化合物が、他の抗体と抱合されたときも活性であるか確認するために、幾つかの化合物（ＣＬ－１、ＣＬ－６、ＣＬ－９、ＮＬ－４）を標的抗原がＨ５２６、ＫＵ８１２、およびＣＭＫ１１－５細胞に発現するが、ジャーカット細胞には発現しない、そのため細胞死滅はジャーカット細胞株では観察されない、抗体２０５０７　Ｃｙｓ突然変異抗体と抱合させた（表６）。図２および表１６に示されているように、Ｈｅｒ２＋細胞に細胞死滅活性を示すペイロードリンカー組合せ（ＣＬ－１、ＣＬ９、ＮＬ－４）は、抗体

２０５０７と抱合されたときも活性であり、標的抗原を発現する細胞を死滅させる。抗Ｈｅｒ２－ＣＬ－６　ＡＤＣが、Ｈｅｒ２＋細胞において細胞障害性を有しなかったという観察と一致して、抗体２０５０７－ＣＬ－６　ＡＤＣも、抗原発現細胞を用いる細胞死滅アッセイにおいて活性ではない（表１６）。結果は、本明細書に記載されている化合物が、広範囲の細胞型に対して細胞障害性を示すことを示している。

【０９８５】

ＡＤＣにおける細胞障害性薬物ペイロードが、細胞障害性の主要な原因であるので、薬物抗体比（ＤＡＲ）を上げることが、ＡＤＣの細胞障害効力を高めるはずである。本発明者らは、細胞増殖アッセイにおいて、ＤＡＲ４の２つのＡＤＣ、抗体２０５０７－ＨＣ－Ｋ３６０Ｃ－ＬＣ－Ｋ１０７Ｃ－ＣＬ－９および抗体２０５０７－ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ－Ｓ３７５Ｃ－ＣＬ－９の細胞障害活性を試験した。表１６に示されているように、ＤＡＲ４の２つのＡＤＣは、対応するＤＡＲ２のＡＤＣよりも低いIC_{50}値で、細胞増殖を抗原依存的に阻害し、そのことは、４つのＣＬ－９ペイロード分子の、各抗体への抱合が、予測したとおり、抗体の特異性を犠牲にすることなく、ＡＤＣの細胞障害効力を増大させることを示している。

【０９８６】

本発明の化合物は、多くの抱合方法と関連して、ＡＤＣペイロードとして効果的に利用することができる。Ｃｙｓ改変抗体を用いて調製された非常に強力なＡＤＣ（上で考察；実施例９９）に加えて、本発明の免疫抱合体を、他の４つの抱合方法：タグ抗体を使用する酵素的方法を使用する抱合（実施例１０１～１０３）、未変性ジスルフィド結合の部分還元を介した非改変抗体の抱合（実施例１０３）、還元されたジスルフィド結合の「ケトン架橋」を介した非改変抗体の抱合（実施例１０４）、および未変性リシン残基を介した非改変抗体の抱合（実施例１０５）によって調製した。

【０９８７】

Ｃｙｓ改変ＡＤＣに加えて、後者の４つの方法により調製されたＡＤＣはまた、細胞障害性が高いことが分かり、細胞を抗原依存的に死滅させた。特に、ペイロードＣＬ－２２は、ＣＬ－９と同様のコア構造を有し、マレイミド部分を置き換えるヒドロキシルアミン部分を含有する。ＣＬ－２２を、実施例１０１～１０３に記載されいている酵素媒介抱合方法、および実施例１０４に記載されているケトン架橋ベースの方法を介して抗体２０５０７と抱合させた。得られた２つのＡＤＣは、抗体２０５０７－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１－ＣｏＡ－１－ＣＬ－２２および抗体２０５０７－ＣＬ－２２である。２つのＡＤＣを、上に記載されている細胞増殖アッセイにおいて試験した。同一の抱合比（ＤＡＲ２）を有するが、酵素で抱合されたＡＤＣ、抗体２０５０７－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１－ＣｏＡ－１－ＣＬ－２２は、対応するＤＡＲ２のＣＬ－９抱合Ｃｙｓ　ＡＤＣと比較して、２～３倍高いIC_{50}値を示す（表１６）。他方で、ＤＡＲ４を有するケトン架橋ＡＤＣ、抗体２０５０７－ＣＬ－２２は、IC_{50}に関して、ＤＡＲ２のＣＬ－９　Ｃｙｓ　ＡＤＣと同様の効力を示し、ＤＡＲ４のＣＬ－９　Ｃｙｓ　ＡＤＣよりも低い効力であった（表１６）。ＣＬ－９は、抗Ｈｅｒ２および抗体２０５０７と部位特異的に抱合されたとき、強力なペイロードである。ＣＬ－９を、実施例１０３に記載されている部分還元方法を介して、抗Ｈｅｒ２および抗体２０５０７の未変性Ｃｙｓ残基とも抱合させた。２つの得られたＡＤＣ：抗Ｈｅｒ２－ＣＬ－９および抗体２０５０７－ＣＬ－９についての平均ＤＡＲ比は、それぞれＤＡＲ４．１およびＤＲＡ３．９である（表１３）。両方のＡＤＣは、インビトロ細胞ベースのアッセイにおいて強力であり、IC_{50}が、部位特異的なＣｙｓ改変ＣＬ－９　ＡＤＣのIC_{50}と同様である（表１５および１６）。ＮＨＳエステルおよびＰＦＰエステル含有薬物ペイロードによる、抗体におけるリシン残基への抱合は、ＡＤＣの調製において一般的な方法である。ＡＤＣを、ＣＬ－３２またはＣＬ－４１を、抗Ｈｅｒ２および抗体２０５０７と抱合させることにより調製した。得られたＡＤＣ、抗Ｈｅｒ２－ＣＬ－３２、抗Ｈｅｒ２－ＣＬ－４１、および抗体２０５０７－ＣＬ－３２（表１３）は、細胞ベースのアッセイにおいて、高い、抗原依存的な細胞障害性を示した（表１５および表１６）。

【０９８８】

本発明者らの結果は、本発明で説明されているペイロードのクラスが、上で述べた様々な抱合方法による活性ＡＤＣの調製に適していることを実証している。強力なＡＤＣは、改変システイン残基、未変性システイン残基、リシン残基、およびある特定のセリン残基を含めた、抗体における多くの様々な抱合部位と抱合するペイロードから調製することができる。

【０９８９】

【表１７－１】

表 15.インビトロ細胞死滅アッセイにおける ADC の効力:MDA-MB231 クローン 40、MDA-MB231 クローン 16、HCC1954、JimT-1 NCI-N87、および A375 細胞の増殖アッセイにおける抗 Her2 ADC の IC_{50}

ADC の名称	HCC1954 IC_{50} (nM)	JimT-1 IC_{50} (nM)	MDA-MB-231-16 IC_{50} (nM)	MDA-MB-231-40 IC_{50} (nM)	NCI-N87 IC_{50} (nM)	A375 IC_{50} (nM)
抗 Her2-LC-S159C-MC-MMAF	0.054	0.13	0.057	>67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C-NL-26	0.057	0.079	0.047	>67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C-CL-12	0.057	0.046	0.053	47	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C-CL-10	0.055	0.053	0.053	>67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C-CL-11	0.061	0.12	0.058	>67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C-NL-38	0.17	>67	0.15	>67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C-CL-9	0.053	0.041	0.050	>67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C-NL-12	0.057	0.051	0.053	>67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C-CL-1	0.058	0.079	0.052	>67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C-NL-4	0.020	0.041	0.019	>67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C-CL-5	0.18	>67	0.19	>67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C-CL-2	0.054	0.068	0.051	>67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C-CL-3	0.056	0.065	0.052	>67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C-CL-6	>67	>67	>67	>67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C-NL-34	>67	23	>67	>67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C-NL-9	0.063	0.23	0.076	>67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C-NL-22	0.063	0.52	0.049	>67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C-NL-19	0.19	>67	0.29	67	ND	ND

【０９９０】

【表１７－２】

ADC の名称	HCC1954 IC_{50} (nM)	JimT-1 IC_{50} (nM)	MDA-MB-231-16 IC_{50} (nM)	MDA-MB-231-40 IC_{50} (nM)	NCI-N87 IC_{50} (nM)	A375 IC_{50} (nM)
抗 Her2-LC-S159C-NL-21	0.10	>67	0.17	67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C -CL-24	0.082	>67	0.15	67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C -NL-30	0.13	>67	0.11	67	ND	ND
抗 Her2-LC-S159C-CL-8	0.068	0.11	0.077	67	ND	ND
抗 Her2-HC-E152C-S375C-CL-9	0.084	0.21	0.10	>67	ND	ND
抗 Her2-HC-ins388-A1-CoA-1-CL-22	0.14	0.17	0.14	61	ND	ND
抗 Her2-CL-9	0.16	0.19	0.17	>67	ND	ND
抗 Her2-CL-32	0.15	0.18	0.16	>67	ND	ND
抗 Her2-CL-41	0.12	0.16	ND	ND	ND	ND
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-1-CL-22	0.084	0.25	ND	ND	0.11	>44
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-1-CL-35	0.19	0.39	ND	ND	0.48	>52
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-12)-CL-22	0.061	0.16	ND	ND	0.089	>41
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-12)-CL-35	0.11	0.41	ND	ND	0.14	>43
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-13)-CL-33	0.047	0.22	0.14	>61	ND	ND
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-14)-CL-22	0.13	0.21	ND	ND	0.15	>44
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-14)-CL-35	0.093	0.26	ND	ND	0.11	>47
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-14)-CL-36	0.075	0.16	ND	ND	0.11	>67
抗 Her2-HC-ins388-ybbR-CoA-(i-14)-CL-35	0.029	0.14	ND	ND	0.077	>67

【０９９１】

【表１７－３】

ADC の名称	HCC1954 IC_{50} (nM)	JimT-1 IC_{50} (nM)	MDA-MB-231-16 IC_{50} (nM)	MDA-MB-231-40 IC_{50} (nM)	NCI-N87 IC_{50} (nM)	A375 IC_{50} (nM)
抗 Her2 HC-ins388-ybbR-CoA-(i-15)-CL-22	0.033	0.16	ND	ND	0.081	>67
抗 Her2 HC-ins388-ybbR-CoA-(i-15)-CL-36	0.057	0.15	ND	ND	0.10	>67
抗 Her2 HC-ins388-ybbR-CoA-(i-15)-CL-37	0.059	0.19	ND	ND	0.16	>67
抗 Her2 HC-ins388-ybbR-CoA-(i-15)-CL-35	0.043	0.28	ND	ND	0.092	>67
抗 Her2-HC-P189G-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-1-CL-35	0.49	0.67	ND	ND	0.82	>63
抗 Her2-HC-P189G-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-(i-12)-CL-35	0.47	1.3	ND	ND	1.4	>69
抗 Her2-HC-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-(i-12)-CL-35	0.25	ND	ND	ND	0.57	ND
抗 Her2-HC-S190D-S192L-L193S-G194W-T195L-CoA-(i-14)-CL-22	0.096	0.20	ND	ND	0.13	>62
抗 Her2-HC-S119G-T120D-K121S-G122L-P123D-ins123-MLEW-CoA-(i-14)-CL-35	0.19	0.45	ND	ND	0.36	>67
抗 Her2-HC-S119G-T120D-K121S-G122L-P123D-ins123-MLEW-CoA-(i-14)-CL-22	0.068	0.12	ND	ND	0.11	>61

アッセイに使用された最高濃度は、全ての Cys ADC について 67nM、および抗 Her2-HC-ins388-A1-CoA-1-CL-22 について 61nM であった。67nM の IC_{50} 値は、アッセイにおいて ADC の不活性を指す。ND:決定されず

【０９９２】

【表１８】

表 16.インビトロ細胞死滅アッセイにおける ADC の効力:ジャーカット、H526、KU812、およびCMK11-5 細胞の増殖アッセイにおける抗体 20507 の ADC の IC_{50}

ADC の名称	JURKAT IC_{50} (nM)	NCI-H526 IC_{50} (nM)	KU812 IC_{50} (nM)	CMK-11-5 IC_{50} (nM)
抗体 20507-LC-S159C-MC-MMAF	>67	0.050	0.060	0.054
抗体 20507-LC-S159C-CL-1	>67	0.050	0.061	0.057
抗体 20507-LC-S159C-CL-6	>67	>67	>67	>67
抗体 20507-LC-S159C-NL-4	>67	>67	0.067	>67
抗体 20507-HC-E152C-NL-4	>67	>67	0.044	>67
抗体 20507-LC-K107C-CL-9	>67	0.056	0.060	0.063
抗体 20507-HC-S375C-CL-9	>67	0.056	0.074	0.10
抗体 20507-HC-E152C-CL-9	>67	0.064	0.061	0.062
抗体 20507-HC-K360C-LC-K107C-CL-9	>67	0.018	0.017	0.018
抗体 20507-HC-E152C-S375C-CL-9	>67	0.018	0.016	0.016
抗体 20507-HC-ins388-A1-CoA-1-CL-22	48	0.16	0.14	0.15
抗体 20507-CL-22	>67	0.15	0.095	0.052
抗体 20507-CL-9	>67	0.18	0.13	0.054
抗体 20507-CL-32	>67	0.22	0.16	0.16

アッセイに使用された最高濃度は、67nM であった。したがって、67nM の IC_{50} 値は、アッセイにおいて ADC の不活性を指す。

【実施例１０８】

【０９９３】

ＡＤＣの薬物動態研究

長期血清半減期がＡＤＣの高いインビボ効力にとって重要であることが実証されている（Hamblett, et al., “Effects of drug loading on the antitumor activity of a monoclonal antibody drug conjugate,” Clin Cancer Res., 10:7063-7070 (2004); Alley et al., Bioconjug Chem. 19:759-765 (2008)）。疎水性薬物ペイロードを抗体に結合することは、抗体の特性に影響を与えることがあり、これは、インビボにおけるＡＤＣの素早いクリアランス（Hamblett et al., 2004）および不十分なインビボ効力をもたらし得る。インビボにおけるＡＤＣのクリアランスに対する本発明の様々な式（Ｉ）の化合物の抱合効果を評価するため、腫瘍非担持マウスにおいて薬物動態研究を実施した。ネズミ血漿における免疫抱合体を検出するため、本発明で説明されている様々な化合物を認識する抗ＭＭＡＦ抗体を生成した。免疫抱合体を検出するＥＬＩＳＡアッセイを、血漿からヒトＩｇＧ分子を捕捉するための抗ｈＩｇＧ抗体を使用するＧｙｒｏｓ（商標）プラットフォーム、ならびに２つの別々のアッセイにおいてシグナルを検出するための第２の抗ヒトＩｇＧ抗体および抗ＭＭＡＦ抗体によって開発した。抗ＭＭＡＦ抗体は、本発明の化合物を認識し、したがって結合した化合物によるＡＤＣの検出に使用することができる（「無傷の」ＡＤＣ）。したがって、２つのＥＬＩＳＡアッセイは、ヒト抗体および「無傷の」ＡＤＣそれぞれの血清濃度を測定する。

【０９９４】

ＰＫ研究の例は、図３に示されている。１群あたり３匹のマウスに単回用量の以下のＡＤＣを投与した。ＤＡＲ２の８つの抗Ｈｅｒ２　ＡＤＣ、抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＣＬ－９、抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＮＬ－４、抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＣＬ－１、抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＣＬ－６、抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＣＬ－１０、抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＣＬ－１１、抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＣＬ－１２、および抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＮＬ－３８（図３Ａ、Ｂ）、ＤＡＲ２の２つの抗体２０５０７　ＡＤＣ、抗体２０５０７－ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ－ＣＬ－

９および抗体２０５０７－ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ－ＮＬ－４（図３Ｃ）、ＤＡＲ４の２つの抗体２０５０７　ＡＤＣ、抗体２０５０７－ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ－Ｓ３７５Ｃ－ＣＬ－９および抗体２０５０７－ＨＣ－Ｋ３６０Ｃ－ＬＣ－Ｋ１０７Ｃ－ＣＬ－９（図３Ｄ）、２つの酵素で抱合されたＡＤＣ、抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１－ＣｏＡ－１－ＣＬ－２２および抗体２０５０７－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１－ＣｏＡ－１－ＣＬ－２２（図３Ｅ）、未変性ジスルフィド結合の部分還元により調製された抗Ｈｅｒ２－ＣＬ－９　ＡＤＣ（図３Ｆ）、未変性リシン残基を介して抱合された抗Ｈｅｒ２－ＣＬ－３２　ＡＤＣ（図３Ｆ）、ならびに、抱合されていない野生型抗Ｈｅｒ２抗体を、１ｍｇ／ｋｇでマウスに投与した。血漿試料を３週間にわたって集め、ＡＤＣ、ならびに裸の抗Ｈｅｒ２抗体および抗体２０５０７を含むＩｇＧ分子を捕捉する抗ｈＩｇＧ抗体を使用してＥＬＩＳＡによりアッセイした。次に抗ＭＭＡＦおよび抗ｈＩｇＧ抗体を、２つの別々のアッセイにおける検出に使用した。抗ＭＭＡＦ抗体アッセイは、抗体抱合体の濃度のみを測定し、抗ｈＩｇＧは、抱合体と、ペイロードを欠いている抗体の両方を定量化する。標準曲線を、マウスに注入したものと同じ材料を使用して各ＡＤＣにおいて別々に生成した。したがって抗ＭＭＡＦおよび抗ｈＩｇＧによるアッセイは、マウスへの注入後にＡＤＣの薬物ローディングに変化が生じなければ、同一の濃度読み取り値を生じるはずである。いくらかのペイロードを失っているＡＤＣでは、抗ＭＭＡＦ抗体によるアッセイは、抗ｈＩｇＧアッセイよりも低い濃度を測定する。したがって、２つの濃度読み取り値の比較は、マウスにおけるインビボインキュベーションの際にＡＤＣからの薬物放出の測定を可能にする。比較するために、抱合されていない野生型抗Ｈｅｒ２を用いたＰＫ研究も実施した（図３Ｆ）。

【０９９５】

本発明の大部分の抗Ｈｅｒ２　ＡＤＣは、野生型の非抱合抗体の薬物動態と同様の薬物動態を示す（図３Ｆを参照されたい）。図３ＡおよびＢに示されているように、６つのＡＤＣ（抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＣＬ－９、抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＮＬ－４、抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＣＬ－１０、抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＣＬ－１１、抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＣＬ－１２、および抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＮＬ－３８）について、抗ｈＩｇＧアッセイと抗ＭＭＡＦアッセイの両方により得られた血漿濃度は、ほぼ一致し、そのことは、試験期間の間、６つのＡＤＣにおいて、薬物損失が最小限であること、ならびに、６つのペイロード（ＣＬ－９、ＣＬ－１０、ＣＬ－１１、ＣＬ－１２、およびＮＬ－４、ＮＬ－３８）およびペイロードのリンカーが、マウスにおける循環の間安定していることを示している。しかし、１つのＡＤＣ（抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＣＬ－１）について、抗ＭＭＡＦアッセイおよび抗ｈＩｇＧアッセイの結果は、互いとかなり異なり、そのことは、ＣＬ－ペイロードが、抗体から失われたことを示唆する（図３Ｂ）。ＡＤＣを投与して３週間後のマウス血漿から単離された抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＣＬ－１　ＡＤＣのＭＳ分析は、ＣＬ－１リンカーにおけるアミド結合が切断されたことを示し、そのことは、抗ＭＭＡＦアッセイからの結果から確認される。

【０９９６】

抗ＭＭＡＦアッセイおよび抗ｈＩｇＧアッセイのデータ（図３Ｂ）は、抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＣＬ－６が、非抱合抗Ｈｅｒ２抗体（四角、図３Ｆ）よりも速く、マウスにおける循環から消えることを示した。ＰＫ研究は、６つのペイロード（ＣＬ－９、ＣＬ－１０、ＣＬ－１１、ＣＬ－１２およびＮＬ－４、ＮＬ－３８）について、安定なペイロード－リンカー組合せを明確に特定している。これらのペイロードのうちの２つ（ＣＬ－９およびＮＬ－４）を、ＤＡＲ２およびＤＡＲ４フォーマットで、第２の抗体、抗体２０５０７と抱合させた。４つの抗体２０５０７　ＡＤＣ（抗体２０５０７－ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ－ＣＬ－９、抗体２０５０７－ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ－ＮＬ－４、抗体２０５０７－ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ－Ｓ３７５Ｃ－ＣＬ－９、および抗体２０５０７－ＨＣ－Ｋ３６０Ｃ－ＬＣ－Ｋ１０７Ｃ－ＣＬ－９）のＰＫ研究は、第２の抗体において、４つのリンカー－ペイロード組合せについての優れたリンカー安定性を証明した（図３Ｃ、Ｄ）。ＤＡＲ２の抗体

２０５０７　ＡＤＣ（図３Ｃ）と比較して、ＤＡＲ４の抗体２０５０７　ＡＤＣ（図３Ｄ）、特に、抗体２０５０７－ＨＣ－Ｋ３６０Ｃ－ＬＣ－Ｋ１０７Ｃ－ＣＬ－９は、マウスにおける循環からより僅かに速く消えるようである。しかし、結果は、記載されている部位における、各抗体分子への２つまたは４つのＣＬ－９またはＮＬ－４ペイロードの抱合は、生化学特性を変えることもなく、抗体の薬物動態を大きく変えることもないことを示す。

【０９９７】

別の例において、ペイロード化合物ＣＬ－２２を、実施例１０１～１０３に記載されている酵素媒介抱合方法を介して、抗Ｈｅｒ２および抗体２０５０７抗体と抱合させた。２つのＡＤＣ（抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１－ＣｏＡ－１－ＣＬ－２２および抗体２０５０７－ｉｎｓ３８８－Ａ１－ＣｏＡ－１－ＣＬ－２２）を、マウスＰＫ研究に付した。図３Ｅに示されているように、抗ｈＩｇＧアッセイのデータは、３週間にわたって、抱合されていない野生型抗Ｈｅｒ２抗体のＰＫプロファイル（図３Ｆ）と同様のＰＫプロファイルを示すが、抗ＭＭＡＦアッセイは、マウス血漿における両方のＡＤＣのレベルが、２４時間以内に検出レベル未満に低下することを示しており、そのことは、ＣＬ－２２ペイロードが、２つの抗体から放出されたことを示す。ＭＳ分析は、ＣＬ－２２におけるリンカーが、スルホンアミドおよびオキシムリンカー基で切断されたことを示す。この発見は、密接に関連した化合物ＣＬ－９が、改変Ｃｙｓ残基（図３Ａ、Ｃ、およびＤ）または未変性Ｃｙｓ残基（図３Ｆ）と抱合されたときに切断を経験していないので、予想外であった。後者の例では、ペイロード化合物ＣＬ－９を、部分的に還元された抗Ｈｅｒ２抗体の未変性システイン残基と抱合させた（実施例１０３）。得られたＡＤＣ、抗Ｈｅｒ２－ＣＬ－９を用いたＰＫ研究は、抗ＩｇＧアッセイと抗ＭＭＡＦアッセイの両方のプロファイルが、抱合されていない野生型抗Ｈｅｒ２のプロファイル（図３Ｆ）に類似していることを示しており、そのことは、部分的に還元された未変性ジスルフィド結合にかかわらず、ＡＤＣが、良好なＰＫ特性を有することを示す。

【０９９８】

ＣＬ－９　ＡＤＣと比較して、２つのＣＬ－２２　ＡＤＣ（抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－ｉｎｓ３８８－Ａ１－ＣｏＡ－１－ＣＬ－２２および抗体２０５０７－ｉｎｓ３８８－Ａ１－ＣｏＡ－１－ＣＬ－２２）は、化合物と、抗体での抱合部位との間に、より長いリンカーを含有する（実施例９１、スキーム４９）。酵素的方法により調製される２つのＣＬ－２２ＡＤＣ（実施例１０１～１０３）の長くてフレキシブルなリンカーは、リンカーの切断を推進し得る酵素にリンカーをより接近しやすくさせ得る。他方で、実施例１０４に記載されている抱合方法で調製されたＣＬ－２２　ＡＤＣである、抗Ｈｅｒ２－ＣＬ－２２は、酵素で調製されたＣＬ－２２　ＡＤＣと比較して、化合物と、抗体での抱合部位との間に、より短いリンカーを含有する。抗Ｈｅｒ２－ＣＬ－２２をＰＫ研究に付したとき、抗ｈＩｇＧアッセイおよび抗ＭＭＡＦアッセイの両方について、ＷＴ抗Ｈｅｒ２のＰＫプロファイルと類似した良好なＰＫプロファイルが実証され（図３Ｆ）、そのことは、抗Ｈｅｒ２－ＣＬ－２２におけるＣＬ－２２ペイロードが、ＰＫ研究全体を通して、ＡＤＣから放出されていないことを示す。したがって、リンカーの長さおよび化学組成は、ＡＤＣの安定性にとって重要な因子であり得る。

【０９９９】

本発明者らは、抗Ｈｅｒ２抗体のリシン残基と抱合されたペイロードＣＬ－３２を有するＡＤＣ（実施例１０５）である、抗Ｈｅｒ２－ＣＬ－３２を用いたＰＫ研究も実施した。抗ＩｇＧおよび抗ＭＭＡＦアッセイの両方のプロファイル（図３Ｆ）は、互いに重なり合っており、そのことは、ペイロードＣＬ－３２が抗体と安定的に抱合されていることを示し、マウスの循環における、ＡＤＣの優れたＰＫ特性を実証する。

【１０００】

まとめると、本発明者らのＰＫ研究における発見は、本発明で説明されているペイロードの間に、マウスの循環における、ＡＤＣの安定性に関して、有意差が存在することを明確に実証する。ペイロードＣＬ－１およびＣＬ－２２におけるリンカーは、マウスにおけ

る循環において切断されることが判明した。ペイロードＣＬ－６は、非抱合抗体よりも速くＡＤＣを循環から消えさせた。しかし、異なる抱合方法を使用して、ペイロードＣＬ－９、ＣＬ－１０、ＣＬ－１１、ＣＬ－１２、ＣＬ－３２、ＮＬ－４およびＮＬ－３８を用いて調製されたＡＤＣは、マウスにおける循環において安定していて、優れたＰＫ特性を示す。ペイロードＣＬ－９、ＣＬ－１０、ＣＬ－１１、ＣＬ－１２、ＣＬ－３２、ＮＬ－４およびＮＬ－３８を用いて調製されたＡＤＣは、マウスにおいて安定している。

【実施例１０９】

【１００１】

インビボ効力研究

インビボ異種移植片腫瘍モデルは、ヒトに観察される生物学的活性を刺激し、関連し、十分に特徴決定されたヒト原発性腫瘍または腫瘍細胞株を免疫欠損ヌードマウスにグラフトすることにより構成される。抗がん試薬による腫瘍異種移植片マウスの治療研究は、試験試薬のインビボ効力に関する貴重な情報を提供している（Sausville and Burger, Cancer Res. 2006, 66:3351-3354）。ＮＣＩ－Ｎ８７細胞は、細胞表面にＨｅｒ２抗原を過剰発現し、抗Ｈｅｒ２抗体のインビトロ効力研究およびインビボ効力研究の両方のためのモデルとして利用されている（Kasprzyk, P., Song, S. V., DiFiore, P. P. & King, C. R., Cancer Res. 1992, 52: 2771-2776)。ＮＣＩ－Ｎ８７細胞株を、インビボで、抗Ｈｅｒ２抗体で作製されたＡＤＣを試験するためのモデルとして使用した。Ｈ５２６細胞は、抗体２０５０７の抗原を表面に発現し、抗体２０５０７のＡＤＣにより選択的に死滅させられる（図２、表１６）。細胞株を、抗体２０５０７で作製されたＡＤＣのインビボ活性を評価するための第２の異種移植片モデルとして使用した。全ての動物研究は、Ｇｕｉｄｅ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ ｏｆ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌｓ（NIH publication; National Academy Press, 8th edition, 2001）に従って実施した。ＮＣｌ－Ｎ８７またはＨ５２６細胞をｎｕ／ｎｕマウスの皮下に移植した（Morton and Houghton, Nat Protoc. 2007;2:247-250）。腫瘍サイズが約２００ｍｍ^{3}に達した後、ＡＤＣを、各研究で示されている投与量で、静脈内注射によってマウスに単回投与した。次に、腫瘍成長を、ＡＤＣ投与後に定期的に測定した。ＮＣＩ－Ｎ８７異種移植片モデルにおける、抗Ｈｅｒ２　ＡＤＣを用いたインビボ効力研究の例は、図４Ａおよび４Ｂに示され、Ｈ５２６異種移植片モデルにおける、抗体２０５０７　ＡＤＣを用いたインビボ効力研究の例は、図４Ｃ、４Ｄ、および４Ｅに示されている。

【１００２】

ＮＣＩ－Ｎ８７異種移植片研究は、抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＣＬ－９および抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＮＬ－４によるマウスの治療が、ＮＣＩ－Ｎ８７腫瘍において用量依存的な腫瘍阻害および退縮を引き起こしたことを示した（図４Ａおよび４Ｂ）。ＮＣＩ－Ｎ８７腫瘍の阻害は、２．５ｍｇ／ｋｇの抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＣＬ－９の投与で観察され、一方、５ｍｇ／ｋｇの同じＡＤＣによる治療は、腫瘍の静止状態を誘発した（図４Ａ）。１０ｍｇ／ｋｇの抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＣＬ－９で、５０日間の持続的な腫瘍退縮が見られた。比較として、文献の基準化合物ＭＭＡＦを含有する抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＭＭＡＦ　１０ｍｇ／ｋｇでマウスを治療したとき、ＮＣＩ－Ｎ８７腫瘍は、初期には、退縮したが、３０日後に、成長して元の大きさに戻った（図４Ａ）。したがって、抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＣＬ－９により引き起こされた腫瘍退縮は、抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＭＭＡＦ　ＡＤＣが同じ投与量で投与されたときよりもかなり長く持続する。別のペイロードであるＮＬ－４を含有するＡＤＣによるマウスの治療も、ＮＣＩ－Ｎ８７腫瘍の用量依存的阻害を引き起こした（抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＮＬ－４、図４Ｂ）。２．５ｍｇ／ｋｇの単回投与の後、ＮＣＩ－Ｎ８７の腫瘍成長の弱い阻害が観察され、一方、５ｍｇ／ｋｇおよび１０ｍｇ／ｋｇの抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＮＬ－４の投与について、腫瘍の静止状態が観察された。抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＮＬ－４により引き起こされた腫瘍阻害の程度は、抗Ｈｅｒ２－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＭＭＡＦにより引き起こされた腫瘍阻害の程度に類似している（図４Ｂ）。

【１００３】
上記の２つのペイロードを含有するＡＤＣが、インビボで、別の腫瘍モデルにおいて有効であるかを調査するため、ＡＤＣを、その抗原がＨ５２６細胞に多く発現する抗体２０５０７と抱合された、ペイロードＣＬ－９およびＮＬ－４を用いて調製した（実施例１０７）。２つの異なる抗体薬物比、すなわち、ＤＡＲ２およびＤＡＲ４を有するＡＤＣを調製し、Ｈ５２６腫瘍モデルにおいて試験した。図４Ｃで示されているように、ＮＣＩ－Ｎ８７モデルにおける、抗Ｈｅｒ２　ＡＤＣを用いた上記の研究の結果と同様に、抗体２０５０７－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＮＬ－４　ＡＤＣ（ＤＡＲ２）は、用量依存的にＨ５２６腫瘍の成長を阻害した。抗体２０５０７－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＮＬ－４は、３ｍｇ／ｋｇの単回投与の後、Ｈ５２６腫瘍の成長を阻害し、１０ｍｇ／ｋｇで腫瘍退縮を引き起こした。３ｍｇ／ｋｇの抗体２０５０７－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＮＬ－４　ＡＤＣにより引き起こされた、Ｈ５２６腫瘍の阻害は、同じ投与量の基準ＡＤＣ、抗体２０５０７－ＬＣ－Ｓ１５９Ｃ－ＭＭＡＦにより引き起こされたものと類似している。

【１００４】
ＤＡＲ４のＡＤＣは、抗体と結合された細胞障害性薬物をＤＡＲ２のＡＤＣの２倍有し、したがって、１抗体あたり、薬物用量を２倍送達するはずである。この特徴を説明するため、ＤＡＲ２およびＤＡＲ４のＡＤＣの効力を、Ｈ５２６異種移植片モデルにおいてインビボで比較した（図４Ｄ）。この研究において、５ｍｇ／ｋｇのＤＡＲ４のＡＤＣ、抗体２０５０７－ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ－Ｓ３７５Ｃ－ＣＬ－９によるマウスの治療は、１０ｍｇ／ｋｇのＤＡＲ２のＡＤＣ、抗体２０５０７－ＨＣ－Ｓ３７５Ｃ－ＣＬ－９に匹敵する腫瘍退縮を引き起こした。結果は、ＤＡＲ２またはＤＡＲ４のＡＤＣとして調製されたペイロード、ＣＬ－９は、インビボで有効であることを示す。ＣＬ－９　ＡＤＣにより引き起こされる腫瘍阻害および退縮は、実験動物においてＡＤＣにより送達される、ＣＬ－９の量に依存する。

【１００５】
実施例１０７において、本発明者らは、様々な抱合方法により、本発明のペイロードを用いて調製されたＡＤＣが、インビトロの細胞ベースのアッセイにおいて強力であることを示した。別の例では、２つの異なる抱合方法により調製された、抗体２０５０７においてペイロードＣＬ－９を用いたＡＤＣを、腫瘍成長の阻害におけるそれらのインビボ効力について、Ｈ５２６腫瘍モデルにおいて評価した（図４Ｅ）：抗体２０５０７－ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ－Ｓ３７５Ｃ－ＣＬ－９を、実施例９９に記載されているように、ＣＬ－９を抗体２０５０７における４つの改変Ｃｙｓ残基と抱合させることにより調製し、抗体２０５０７－ＣＬ－９　ＡＤＣを、実施例１０３に記載されているように、部分還元方法によって、ＣＬ－９を未変性Ｃｙｓ残基と抱合させることにより調製した。Ｈ５２６腫瘍細胞が、表面にＨｅｒ２抗原を発現しないので、抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ－Ｓ３７５Ｃ－ＣＬ－９を、抗体２０５０７－ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ－Ｓ３７５Ｃ－ＣＬ－９と同じ方法で調製し、この研究における陰性対照ＡＤＣとして使用した。３つのＡＤＣは、同じＣＬ－９薬物抗体比（ＤＡＲ３．９）を含有する。Ｈ５２６腫瘍を有するマウスに投与されたとき、予測されたとおり、抗Ｈｅｒ２－ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ－Ｓ３７５Ｃ－ＣＬ－９は、５ｍｇ／ｋｇで投与されると、腫瘍成長に影響を与えなかったが、抗体２０５０７－ＨＣ－Ｅ１５２Ｃ－Ｓ３７５Ｃ－ＣＬ－９および抗体２０５０７－ＣＬ－９　ＡＤＣは、用量依存的に腫瘍退縮を引き起こした（図４Ｅ）。２．５ｍｇ／ｋｇの投与量で、両方の抗体２０５０７　ＡＤＣは、Ｈ５２６腫瘍の成長の阻害を示した。完全な腫瘍退縮は、両方の抗体２０５０７　ＡＤＣについて、５ｍｇ／ｋｇで観察された。

【１００６】
２つの異なる抗体を用いて調製されたＡＤＣによる、ＮＣＩ－Ｎ８７およびＨ５２６腫瘍におけるインビボ異種移植片モデルの結果から、ＣＬ－９を用いて調製されたＡＤＣは、基準ＭＭＡＦ　ＡＤＣと比較して、腫瘍阻害および退縮においてより高い効力を示したことが明らかである。ＣＬ－９　ＡＤＣは、ＭＭＡＦ　ＡＤＣよりも、持続可能な腫瘍退縮を引き起こすことができる。ペイロードＮＬ－４を用いて調製されたＡＤＣは、基準Ｍ

ＭＡＦ　ＡＤＣのインビボ効力と同様のインビボ効力を示した。本発明者らは、２つの異なる方法を使用して、ペイロードＣＬ－９を用いて調製されたＡＤＣが、インビボで腫瘍退縮を引き起こし、その観察をインビトロ研究から確認することができることも示した（実施例１０７）。実施例１０７および実施例１０９における結果は、本発明に開示されている化合物ペイロードを用いて調製されるＡＤＣが、異なる抗体および複数の腫瘍細胞株に対して、インビトロおよびインビボの両方で強力であることを示唆する。本発明の化合物は、多くの異なる腫瘍状態および徴候に広く適用可能であると予想される。化合物は、部位特異的改変Ｃｙｓ法（実施例９９）、部分還元方法（実施例１０３）、酵素媒介抱合方法（実施例１０１～１０３）、システインケトン架橋方法（実施例１０４）、およびＮＨＳ－リシン抱合方法（実施例１０５）を含めた多くの確立した抱合方法を使用して、強力なＡＤＣを調製するために使用することができる。本発明の化合物は、多くの異なる抗体、または抗原標的部分と組み合わせることができると予想される。

【１００７】

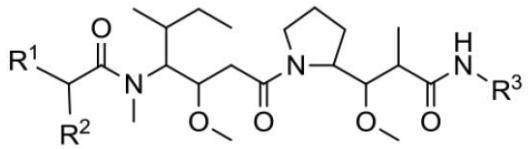
本発明の特定の態様および例が、以下の列挙された実施形態の一覧において提供される。それぞれの実施形態において特定された特徴を他の特定された特徴と組み合わせて、本発明の更なる実施形態を提供できることが理解される。

【１００８】

１．式（Ｉ）

【１００９】

【化３５３】



式(I)

［式中、

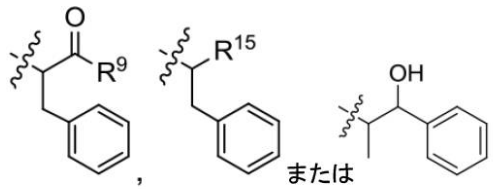
R^1は、－Ｎ＝ＣＲ^{4}Ｒ^5、－Ｎ＝Ｒ^{19}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{20}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^6）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{20}または－ＮＨＲ^{8}であり；

R^2は、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり；

R^3は、

【１０１０】

【化３５４】



であり；

R^4は、－Ｎ（Ｒ^6）$_2$、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

R^5は、Ｎ（Ｒ^6）$_2$であり；

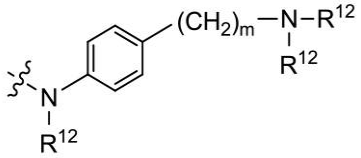
各R^6は、Ｈおよび－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択され；

R^7は、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、または非置換Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルであり；

あるいは、R^7は、C_1～C_6アルキル、オキソ、－C（＝O）R^{18}、－（CH_2）$_m$OH、－C（＝O）（CH_2）$_m$OH、－C（＝O）（（CH_2）$_m$O）$_n$$R^{12}$、－（（$CH_2$）$_m$O）$_n$$R^{12}$、または、１～５つのヒドロキシルにより任意選択で置換されているC_1～C_6アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されているC_3～C_8シクロアルキルであり；
R^8は、１～２個のNヘテロ原子を有する、非置換C連結５員～６員ヘテロアリールであり；
あるいは、R^8は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、－OH、－CN、－NO_2、－C（＝O）OR^6、－C（＝O）N（R^6）$_2$、－C（＝O）NR^6（CH_2）$_m$N（R^6）C（O）OR^6および－C（＝O）NR^6（CH_2）$_m$N（R^6）$_2$から独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、１～２個のNヘテロ原子を有するC連結５員～６員ヘテロアリールであり；
R^9は、－OH、C_1～C_6アルコキシ、－NHS（O）$_2$（CH_2）$_m$$N_3$、－NHS（O）$_2$（$CH_2$）$_m$$NH_2$、－N（$R^{12}$）$_2$、－$R^{16}$、－$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$N（$R^{12}$）$_2$、－$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$R^{16}$、－NHS（O）$_2$$R^{18}$、または

【１０１１】

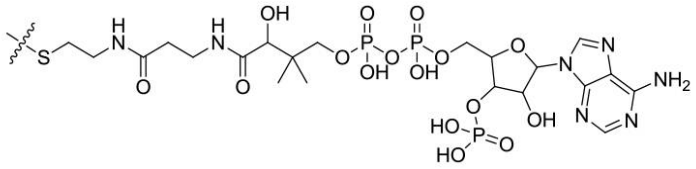
【化３５５】



であり；
各R^{12}は、HおよびC$_1$～C$_6$アルキルから独立して選択され；
R^{13}は、－S（CH_2）$_n$CHR^{14}NHC（＝O）R^{12}、または

【１０１２】

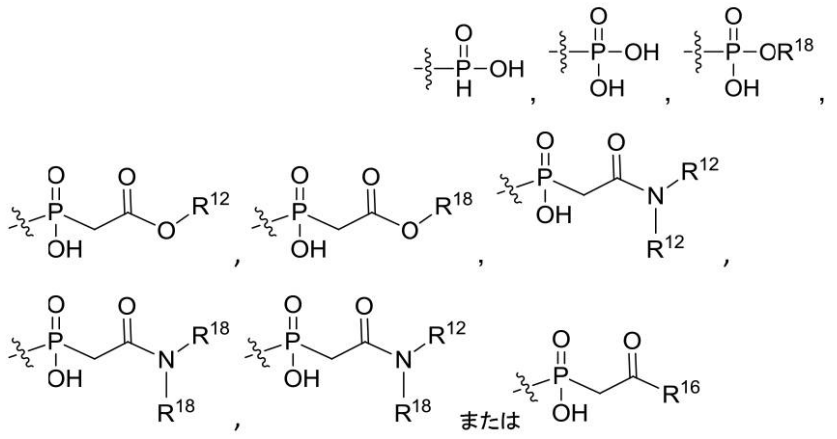
【化３５６】



であり；
R^{14}は、R^{12}、または－C（＝O）OR^{12}であり；
R^{15}は、テトラゾリル、－CN、－C（＝O）OR^{12}、

【１０１３】

【化３５７】



または

であり；
R^{16}は、N、O、S、S（＝O）、およびS（＝O）$_2$から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を含有するN連結４員～８員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{17}は、２－ピリジルまたは４－ピリジルであり；
各R^{18}は、C_1～C_6アルキル、アジドにより置換されているC_1～C_6アルキル、および１～５つのヒドロキシルにより置換されているC_1～C_6アルキルから独立して選択され；
R^{19}は、NおよびOから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換C連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^{19}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、NおよびOから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するC連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{20}は、N、OおよびSから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換N連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^{20}は、C_1～C_6アルキル、－C（＝O）OR^{12}、－C（＝O）$(CH_2)_mN_3$、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、－OH、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される１～２つの置換基により置換されている、N、OおよびSから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するN連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
各mは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各nは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］
の構造を有する化合物またはその立体異性体および互変異性体。

【１０１４】

２．R^1が、$-N=CR^4R^5$、$-N=R^{19}$、$-N=CR^5NR^{12}(CH_2)_mN(R^{12})C(O)OR^{12}$、$-N=CR^5NR^{12}(CH_2)_mN(R^{12})_2$、または$-N=CR^5R^{20}$である、実施形態１における化合物。

【１０１５】

３．R^1が、$-NHC(=NR^6)R^4$、$-NHC(=O)R^4$、または$-NHC(=O)R^{20}$である、実施形態１における化合物。

【１０１６】

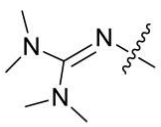
４．R^1が、$-N=CR^4R^5$であり；
R^4が、$-N(R^6)_2$であり；
R^5が、$N(R^6)_2$であり；
各R^6が、$-C_1$～C_6アルキルから独立して選択される、
実施形態１における化合物。

【１０１７】

５．R^1が、

【１０１８】

【化３５８】



である、実施形態１における化合物。

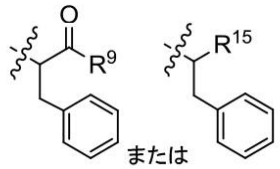
【１０１９】

６．R^1が、$-NHR^8$である、実施形態１における化合物。

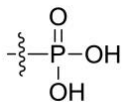
【１０２０】

７．R^3が、

【１０２１】
【化３５９】

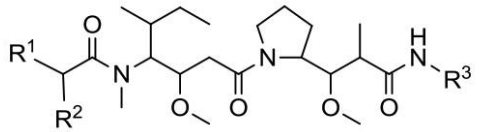


である、実施形態１から６のいずれか１つにおける化合物。
【１０２２】
８．Ｒ^{7}が、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}である、実施形態１から３のいずれか１つにおける化合物。
【１０２３】
９．Ｒ^{7}が、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＯＨにより置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルである、実施形態１から３のいずれか１つにおける化合物。
【１０２４】
１０．Ｒ^{8}が、非置換Ｃ連結ピリジニル、非置換Ｃ連結ピリミジニル、または非置換Ｃ連結ピラジニルである、実施形態１、３、または６のいずれか１つにおける化合物。
【１０２５】
１１．Ｒ^{8}が、Ｃ連結ピリジニル、Ｃ連結ピリミジニル、またはＣ連結ピラジニルであり、そのそれぞれが、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6}、および－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$から独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、実施形態１、３、または６のいずれか１つにおける化合物。
【１０２６】
１２．Ｒ^{19}が、Ｃ連結イミダゾリジニルまたはＣ連結ピペラジニルであり、そのそれぞれが、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、実施形態１、２、または７のいずれか１つにおける化合物。
【１０２７】
１３．Ｒ^{20}が、非置換ピペラジニルである、実施形態１、２、３、または７のいずれか１つにおける化合物。
【１０２８】
１４．Ｒ^{20}が、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、および－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ$_{3}$から独立して選択される１～２つの置換基により置換されているＮ連結ピペラジニルである、実施形態１、２、３、または７のいずれか１つにおける化合物。
【１０２９】
１５．Ｒ^{9}が、－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、－ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ$_{3}$、または－ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨ$_{2}$である、実施形態１から１４のいずれか１つにおける化合物。
【１０３０】
１６．Ｒ^{15}が、テトラゾリル、または
【１０３１】
【化３６０】



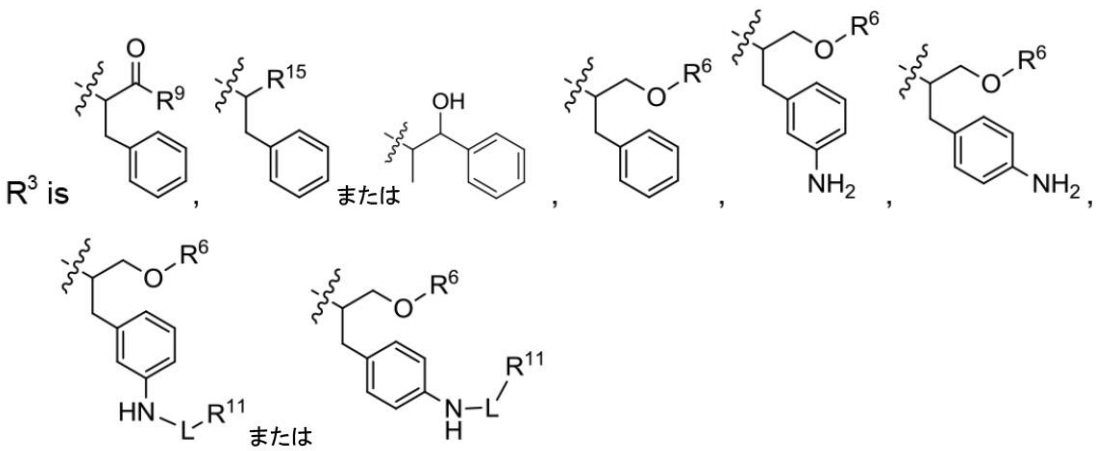
である、実施形態１から１４のいずれか１つにおける化合物。
【１０３２】
１７．式（Ｉ）

【１０３３】
【化３６１】



式(I)

［式中、
Ｒ１は、－Ｎ＝ＣＲ４Ｒ５、－Ｎ＝Ｒ１９、－Ｎ＝ＣＲ５Ｒ２０、－Ｎ＝ＣＲ５ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１２）Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２、－Ｎ＝ＣＲ５ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１２）２、－ＮＨＣ（＝ＮＲ６）Ｒ４、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ４、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ２０、－ＮＨＲ８、－ＮＨＬＲ１１、－ＮＨＲ２１、－Ｎ＝ＣＲ５Ｒ１０、－Ｎ＝Ｒ２２、－Ｎ＝ＣＲ５Ｒ２３、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ２３であり；
Ｒ２は、－Ｃ１～Ｃ６アルキルであり；
Ｒ３は、
【１０３４】
【化３６２】

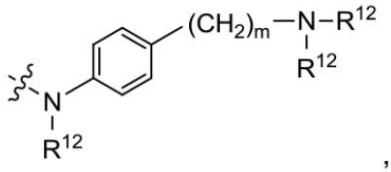


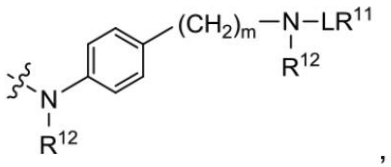
であり；
Ｒ４は、－Ｎ（Ｒ６）２、または－ＮＲ６Ｒ７であり；
Ｒ５は、Ｎ（Ｒ６）２であり；
各Ｒ６は、Ｈおよび－Ｃ１～Ｃ６アルキルから独立して選択され；
Ｒ７は、－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１２）２、－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ１２）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ１２、または非置換Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ７は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、オキソ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１８、－（ＣＨ２）ｍＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎＲ１２、－（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎＲ１２、または、１～５つのヒドロキシルにより任意選択で置換されているＣ１～Ｃ６アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されているＣ３～Ｃ８シクロアルキルであり；
Ｒ８は、１～２個のＮヘテロ原子を有する、非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
あるいは、Ｒ８は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ２、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ６、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ６（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ６）Ｃ（Ｏ）ＯＲ６および－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ６（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ６）２から独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；

R^9は、－ＯＨ、C_1～C_6アルコキシ、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$（CH_2）$_m$Ｎ$_3$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＬＲ^{11}、－ＮＨＬＲ^{11}、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$（CH_2）$_m$ＮＨ$_2$、－Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－Ｒ^{16}、－ＮＲ^{12}（CH_2）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＲ^{12}（CH_2）$_m$Ｒ^{16}、－ＬＲ^{11}、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{18}、

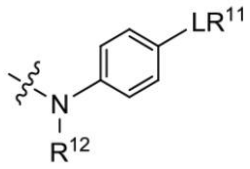
【１０３５】

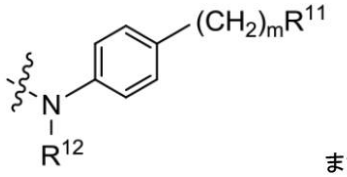
【化３６３】

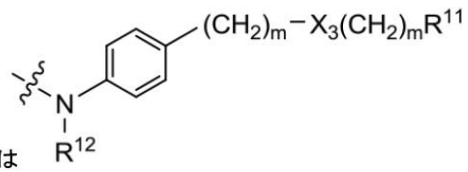


,


,



,


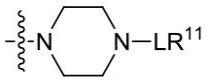
または


であり；

R^{10}は、ＬＲ^{11}、または

【１０３６】

【化３６４】

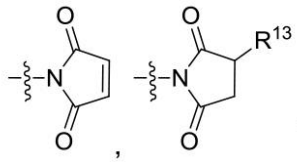


であり；

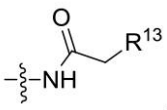
R^{11}は、

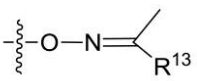
【１０３７】

【化３６５】



,

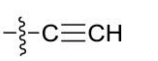


,


、－ＮＲ$_{12}$Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－Ｎ$_3$、

【１０３８】

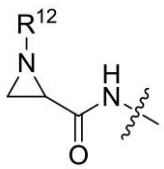
【化３６６】



、ＳＨ、－ＳＳＲ^{17}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ＝ＣＨ$_2$）、－（CH_2）$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ＝ＣＨ$_2$）、－ＮＲ^{12}Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ＝ＣＨ$_2$）、－ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｒ^{13}、－ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｉ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨ$_2$、

【１０３９】

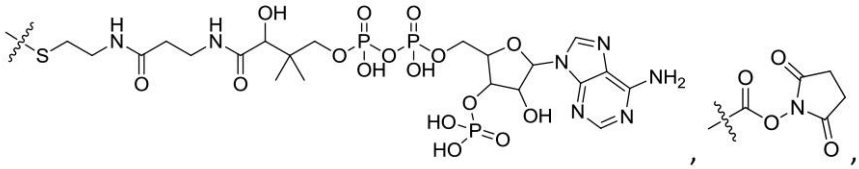
【化３６７】

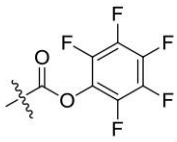
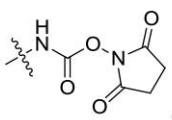
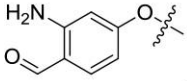
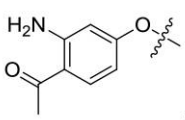
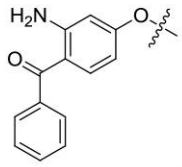
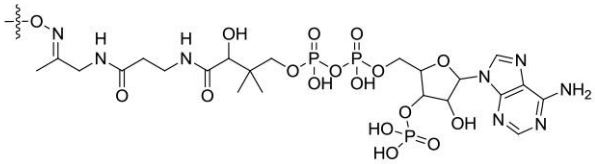
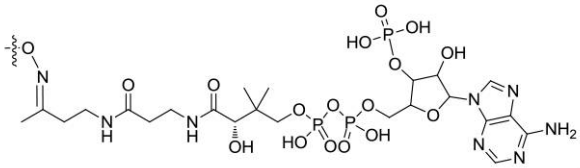
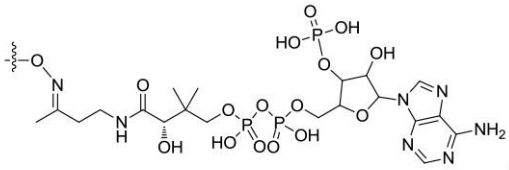
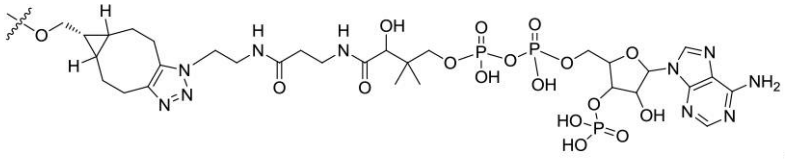
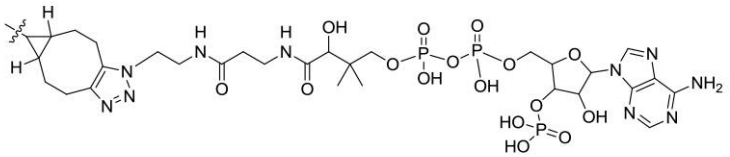


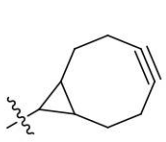
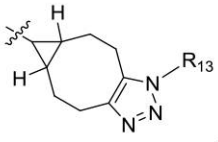
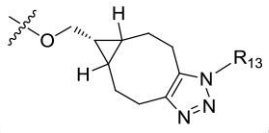
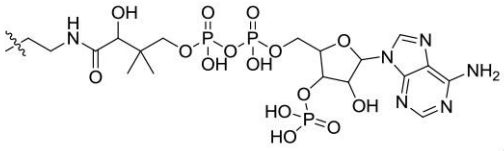
、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＮＨ$_2$、－ＮＣＯ、－ＮＣＳ、

【１０４０】

【化３６８－１】

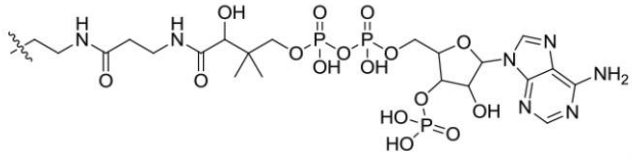


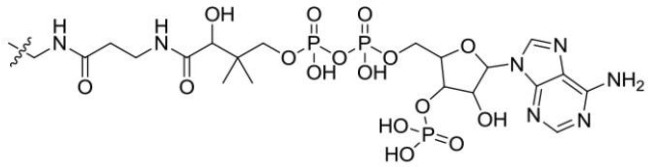











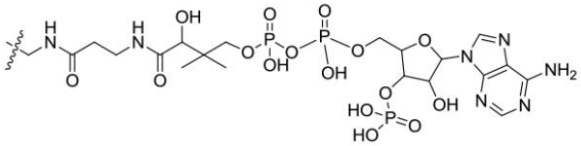
【１０４１】

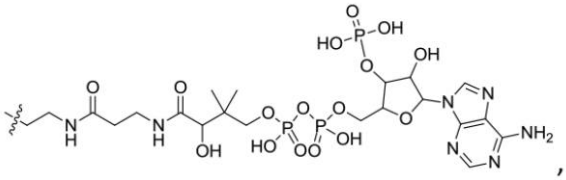
【化３６８－２】

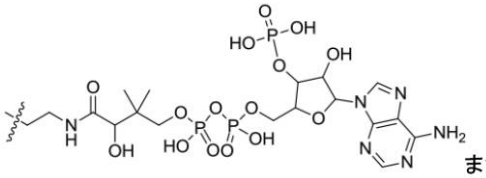

,または

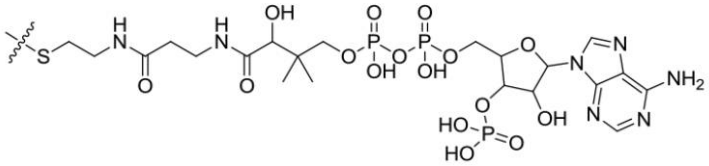


であり；
各Ｒ^{12}は、ＨおよびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択され；
Ｒ^{13}は、－Ｓ（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＨＲ^{14}ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{12}、
【１０４２】
【化３６９】


,

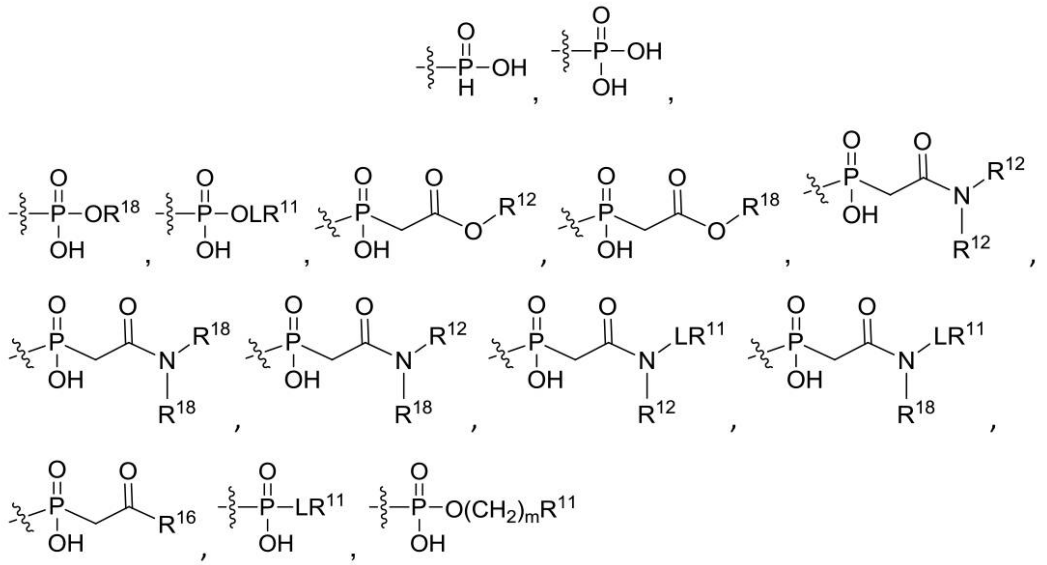

,


または



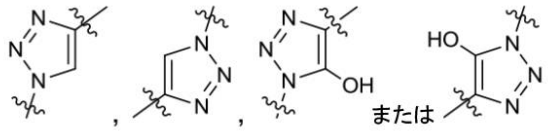
であり；
Ｒ^{14}は、Ｒ^{12}、または－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}であり；
Ｒ^{15}は、テトラゾリル、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、
【１０４３】

【化３７０】

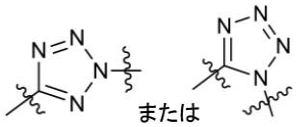


、－ＬＲ^{11}、または－Ｘ$_4$ＬＲ^{11}であり；
各Ｌは、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$Ｌ$_5$Ｌ$_6$－、－Ｌ$_6$Ｌ$_5$Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$Ｌ$_5$－、－Ｌ$_5$Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$－、－Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$－、－Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$－、－Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、および－Ｌ$_1$から独立して選択され、ここで－Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、およびＬ$_6$は、本明細書に定義されているとおりであり；
Ｒ^{16}は、非置換であるか、または－ＬＲ^{11}により置換されている、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）およびＳ（＝Ｏ）$_2$から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を含有するＮ連結４員～８員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{17}は、２－ピリジルまたは４－ピリジルであり；
各Ｒ^{18}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、アジドにより置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、および１～５つのヒドロキシルにより置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択され；
Ｒ^{19}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ^{19}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{20}は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｎ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ^{20}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{21}は、ＬＲ^{11}により、ならびにＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、－ＣＮ、ＮＯ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{6}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）$_2$、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
Ｒ^{22}は、ＬＲ^{11}により、ならびにＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する

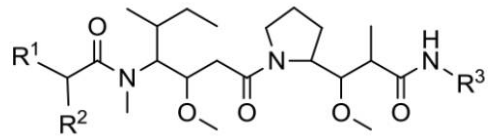
Ｃ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{23}は、ＬＲ^{11}により、ならびにＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｘ$_3$は、
【１０４４】
【化３７１】



であり；Ｘ$_4$は、
【１０４５】
【化３７２】



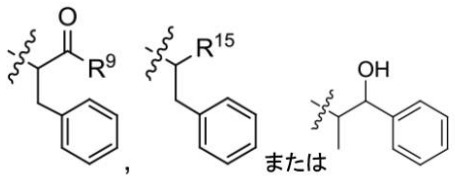
であり；
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］
の構造を有する化合物もしくはその立体異性体、またはその互変異性体、水和物、もしくは薬学的に許容される塩。
【１０４６】
１８．式（Ｉ）
【１０４７】
【化３７３】



式(I)

［式中、
Ｒ^{1}は、－Ｎ＝ＣＲ^{4}Ｒ^5、－Ｎ＝Ｒ^{19}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{20}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^6）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{20}、－ＮＨＲ^8、－ＮＨＬＲ^{11}、－ＮＨＲ^{21}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{10}、－Ｎ＝Ｒ^{22}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{23}、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{23}であり；
Ｒ^{2}は、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり；
Ｒ^{3}は、
【１０４８】

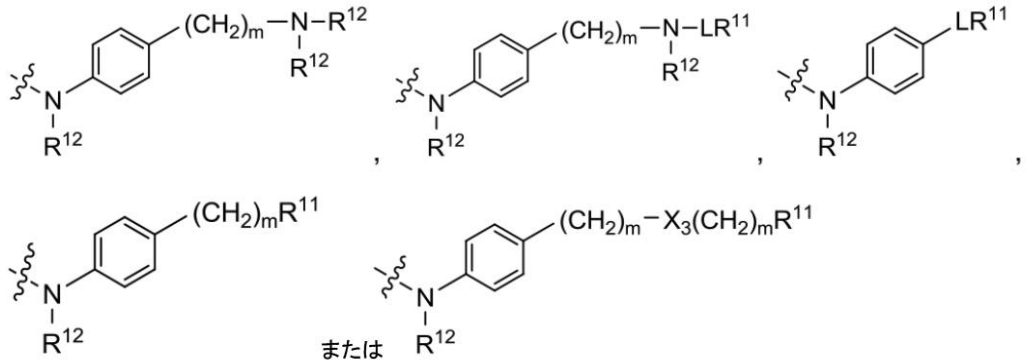
【化３７４】



であり；
R^4は、－Ｎ（R^6）$_2$、または－ＮR^6R^7であり；
R^5は、Ｎ（R^6）$_2$であり；
各R^6は、Ｈおよび－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択され；
R^7は、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（R^{12}）$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（R^{12}）Ｃ（＝Ｏ）ＯR^{12}、または非置換Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルであり；
あるいは、R^7は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、オキソ、－Ｃ（＝Ｏ）R^{18}、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$$R^{12}$、－（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$$R^{12}$、または、１～５つのヒドロキシルにより任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルであり；
R^8は、１～２個のＮヘテロ原子を有する、非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
あるいは、R^8は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^6、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^6）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮR^6（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）ＯR^6および－Ｃ（＝Ｏ）ＮR^6（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（R^6）$_2$から独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
R^9は、－ＯＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ$_3$、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨ$_2$、－Ｎ（R^{12}）$_2$、－R^{16}、－ＮR^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（R^{12}）$_2$、－ＮR^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$$R^{16}$、－Ｌ$R^{11}$、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$$R^{18}$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$Ｌ$R^{11}$、

【１０４９】

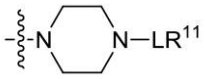
【化３７５】



であり；
R^{10}は、ＬR^{11}、または

【１０５０】

【化３７６】

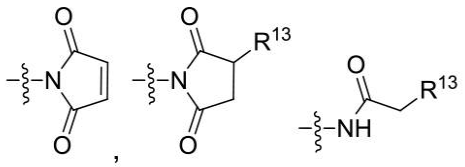


であり；

R^{11}は、

【１０５１】

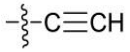
【化３７７】



、$-NR^{12}C(=O)CH=CH_2$、$-N_3$、

【１０５２】

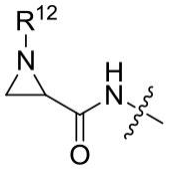
【化３７８】



、SH、$-SSR^{17}$、$-S(=O)_2(CH=CH_2)$、$-(CH_2)_2S(=O)_2(CH=CH_2)$、$-NR^{12}S(=O)_2(CH=CH_2)$、$-NR^{12}C(=O)CH_2R^{13}$、$-NR^{12}C(=O)CH_2Br$、$-NR^{12}C(=O)CH_2I$、$-NHC(=O)CH_2Br$、$-NHC(=O)CH_2I$、$-ONH_2$、$-C(O)NHNH_2$、

【１０５３】

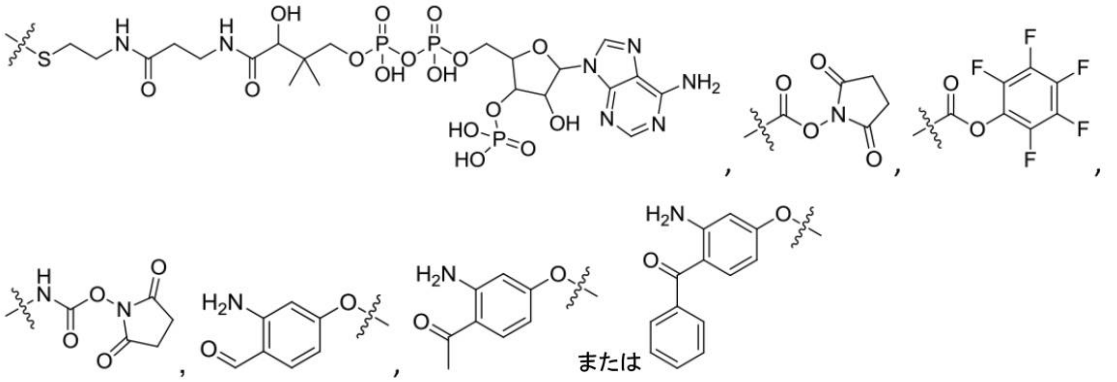
【化３７９】



、$-CO_2H$、$-NH_2$、$-NCO$、$-NCS$、

【１０５４】

【化３８０】



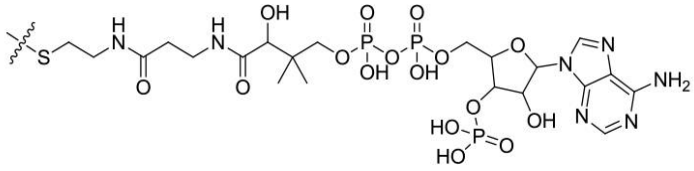
であり；

各R^{12}は、HおよびC_1～C_6アルキルから独立して選択され；

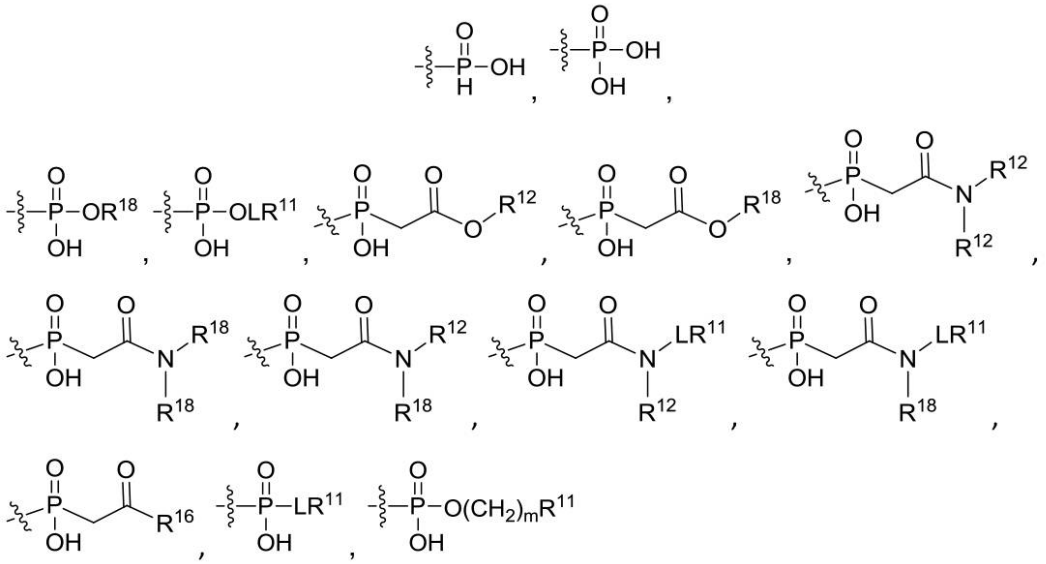
R^{13}は、$-S(CH_2)_nCHR^{14}NHC(=O)R^{12}$、または

【１０５５】

【化３８１】

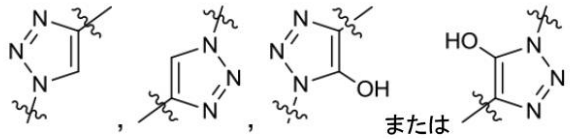


であり；
Ｒ１４は、Ｒ１２、または－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ１２であり；
Ｒ１５は、テトラゾリル、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ１２、
【１０５６】
【化３８２】

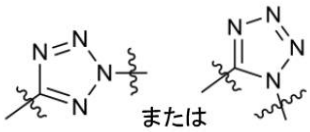


、－ＬＲ１１、または－Ｘ４ＬＲ１１であり；
Ｒ１６は、非置換であるか、または－ＬＲ１１により置換されている、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）およびＳ（＝Ｏ）２から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を含有するＮ連結４員～８員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ１７は、２－ピリジルまたは４－ピリジルであり；
各Ｒ１８は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、アジドにより置換されているＣ１～Ｃ６アルキル、および１～５つのヒドロキシルにより置換されているＣ１～Ｃ６アルキルから独立して選択され；
Ｒ１９は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ１９は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、ハロゲン、およびＣ１～Ｃ６アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ２０は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｎ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ２０は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ１２、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮ３、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、およびＣ１～Ｃ６アルコキシから独立して選択される１～２つの置換基により置換されている、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ２１は、ＬＲ１１により、ならびにＣ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、ハロゲン、－ＣＮ、ＮＯ２、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ６、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、およびＣ１

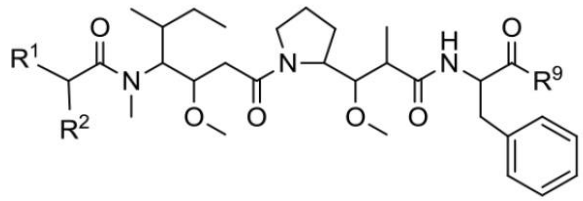
～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
R^{22}は、LR^{11}により、ならびにC_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{23}は、LR^{11}により、ならびにC_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
各Ｌは、$-L_1L_2L_3L_4L_5L_6-$、$-L_6L_5L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3L_4L_5-$、$-L_5L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3L_4-$、$-L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3-$、$-L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2-$、$-L_2L_1-$、および$-L_1-$から独立して選択され、ここで$-L_1-$、L_2、L_3、L_4、L_5、およびL_6は、本明細書に定義されているとおりであり；
X_3は、
【１０５７】
【化３８３】



であり、
X_4は、
【１０５８】
【化３８４】

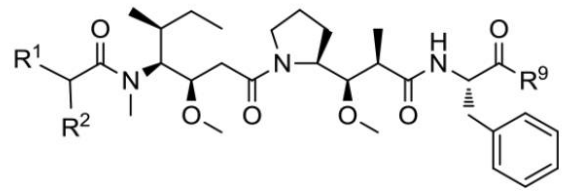


であり、
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］
の構造を有する化合物もしくはその立体異性体、またはその互変異性体、水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩。
【１０５９】
１９．式（Ｉａ）
【１０６０】
【化３８５】



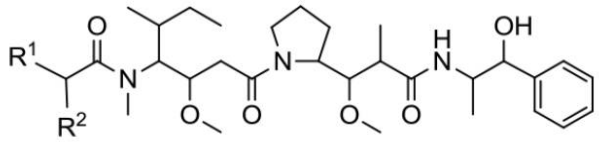
式(Ia)

の構造を有する化合物である、実施形態１～１７のいずれか１つにおける化合物。
２０．式（Ｉｂ）
【１０６１】
【化３８６】



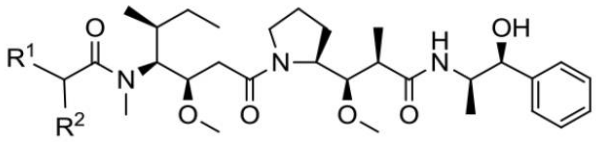
式(Ib)

の構造を有する化合物である、実施形態１～１８のいずれか１つにおける化合物。
【１０６２】
２１．式（Ｉｃ）
【１０６３】
【化３８７】



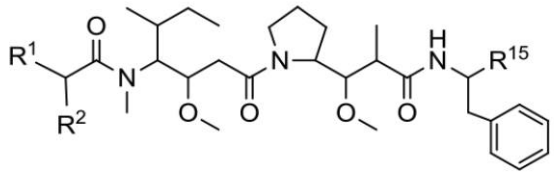
式(Ic)

の構造を有する化合物である、実施形態１～６のいずれか１つにおける化合物。
【１０６４】
２２．式（Ｉｄ）
【１０６５】
【化３８８】



式(Id)

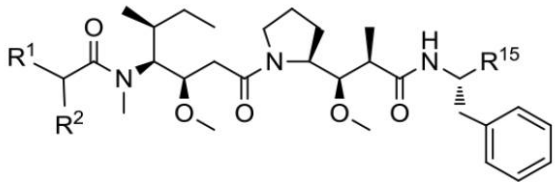
の構造を有する化合物である、実施形態１～６および２０のいずれか１つにおける化合物。
【１０６６】
２３．式（Ｉｅ）
【１０６７】
【化３８９】



式(Ie)

の構造を有する化合物である、実施形態１～１７のいずれか１つにおける化合物。
【１０６８】

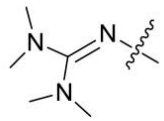
２４．式（Ｉｆ）
【１０６９】
【化３９０】



式(If)

の構造を有する化合物である、実施形態１～１７および２２のいずれか１つにおける化合物。
【１０７０】
２５．各Ｌが、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$Ｌ$_5$Ｌ$_6$－および－Ｌ$_6$Ｌ$_5$Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－から独立して選択され、－Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、およびＬ$_6$が本明細書において定義されたとおりである、実施形態１７～２３のいずれか１つにおける化合物。
【１０７１】
２６．各Ｌが、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$Ｌ$_5$－、－Ｌ$_5$Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$－、－Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$－、および－Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－から独立して選択され、－Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、およびＬ$_6$が本明細書において定義されたとおりである、実施形態１７～２３のいずれか１つにおける化合物。
【１０７２】
２７．各Ｌが、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$－および－Ｌ$_2$Ｌ$_1$－から独立して選択され、－Ｌ$_1$およびＬ$_2$は本明細書において定義されたとおりである、実施形態１７～２３のいずれか１つにおける化合物。
【１０７３】
２８．Ｌが－Ｌ$_1$－であり、－Ｌ$_1$が本明細書において定義されたとおりである、実施形態１７～２３のいずれか１つにおける化合物。
【１０７４】
２９．Ｒ^{1}が、－Ｎ＝ＣＲ^{4}Ｒ^5、－Ｎ＝Ｒ^{19}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{20}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{10}、－Ｎ＝Ｒ^{22}、または－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{23}である、実施形態１７から２７のいずれか１つにおける化合物。
【１０７５】
３０．Ｒ^{1}が、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{10}、－Ｎ＝Ｒ^{22}、または－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{23}である、実施形態１７から２７のいずれか１つにおける化合物。
【１０７６】
３１．Ｒ^{1}が、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{10}、－Ｎ＝Ｒ^{22}、－ＮＨＬＲ^{11}、－ＮＨＲ^{21}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{23}、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{23}である、実施形態１７から２７のいずれか１つにおける化合物。
【１０７７】
３２．Ｒ^{1}が、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^6）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{20}、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{23}である、実施形態１７から２７のいずれか１つにおける化合物。
【１０７８】
３３．Ｒ^{1}が、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{23}である、実施形態１７から２７のいずれか１つにおける化合物。
【１０７９】
３４．Ｒ^{1}が、－ＮＨＲ^8、－ＮＨＬＲ^{11}、または－ＮＨＲ^{21}である、実施形態１７から２７のいずれか１つにおける化合物。

【１０８０】
３５．R^1が、－ＮＨR^8である、実施形態１７から２７のいずれか１つにおける化合物。
【１０８１】
３６．R^1が、－ＮＨＬR^{11}または－ＮＨR^{21}である、実施形態１７から２７のいずれか１つにおける化合物。
【１０８２】
３７．R^1が、－Ｎ＝ＣR^4 R^5であり；R^4が、－Ｎ（R^6）$_2$であり；R^5が、Ｎ（R^6）$_2$であり；各R^6が、－C_1～C_6アルキルから独立して選択される、実施形態１７から２７のいずれか１つにおける化合物。
【１０８３】
３８．R^1が、
【１０８４】
【化３９１】



である、実施形態１７から２７のいずれか１つにおける化合物。
【１０８５】
３９．R^7が、－（CH_2）$_m$Ｎ（R^{12}）$_2$、－（CH_2）$_m$Ｎ（R^{12}）Ｃ（＝Ｏ）ＯR^{12}である、実施形態１７から２７のいずれか１つにおける化合物。
【１０８６】
４０．R^7が、－（CH_2）$_m$ＯＨにより置換されているC_3～C_8シクロアルキルである、実施形態１７から２７のいずれか１つにおける化合物。
【１０８７】
４１．R^8が、非置換Ｃ連結ピリジニル、非置換Ｃ連結ピリミジニル、または非置換Ｃ連結ピラジニルである、実施形態１７から２７、３３、または３４のいずれか１つにおける化合物。
【１０８８】
４２．R^8が、Ｃ連結ピリジニル、Ｃ連結ピリミジニル、またはＣ連結ピラジニルであり、そのそれぞれが、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、－ＯＨ、－ＣＮ、－NO_2、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^6、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^6）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮR^6（CH_2）$_m$Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）ＯR^6、および－Ｃ（＝Ｏ）ＮR^6（CH_2）$_m$Ｎ（R^6）$_2$から独立して選択される１～３つの置換基で置換されている、実施形態１７から２７、３３、または３４のいずれか１つにおける化合物。
【１０８９】
４３．R^{19}が、Ｃ連結イミダゾリジニルまたはＣ連結ピペラジニルであり、そのそれぞれが、C_1～C_6アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、実施形態１７から２８のいずれか１つにおける化合物。
【１０９０】
４４．R^{20}が、非置換ピペラジニルである、実施形態１７から２８、または３１のいずれか１つにおける化合物。
【１０９１】
４５．R^{20}が、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^{12}、および－Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$$N_3$から独立して選択される１～２つの置換基により置換されているＮ連結ピペラジニルである、実施形態１７から２８、または３１のいずれか１つにおける化合物。
【１０９２】
４６．R^{21}が、Ｃ連結ピリジニル、Ｃ連結ピリミジニル、またはＣ連結ピラジニルであり、そのそれぞれが、－ＬR^{11}により、ならびにC_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハ

ロアルキル、ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、－ＯＨ、－ＣＮ、－NO_2、－Ｃ（＝Ｏ）OR^6、－Ｃ（＝Ｏ）$N(R^6)_2$、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、実施形態１７から２７、３０、または３３のいずれか１つにおける化合物。

【１０９３】

４７．R^{22}が、Ｃ連結イミダゾリジニルまたはＣ連結ピペラジニルであり、そのそれぞれが、LR^{11}により、ならびにC_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、実施形態１７から３０のいずれか１つにおける化合物。

【１０９４】

４８．R^{23}が、LR^{11}により、ならびにC_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、Ｎ連結ピペラジニルである、実施形態１７から３２のいずれか１つにおける化合物。

【１０９５】

４９．R^{10}が、LR^{11}である、実施形態１７から３０のいずれか１つにおける化合物。

【１０９６】

５０．R^3が、

【１０９７】

【化３９２】



である、実施形態１７から４９のいずれか１つにおける化合物。

【１０９８】

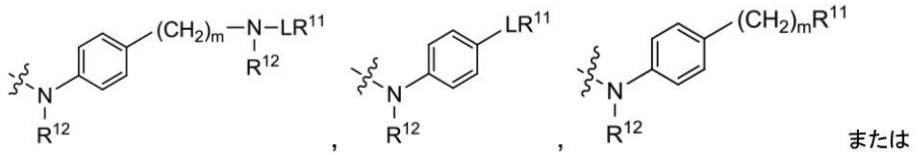
５１．R^9が、－ＯＨ、C_1～C_6アルコキシ、－$NHS(O)_2(CH_2)_mN_3$、または－$NHS(O)_2(CH_2)_mNH_2$である、実施形態１７から５０のいずれか１つにおける化合物。

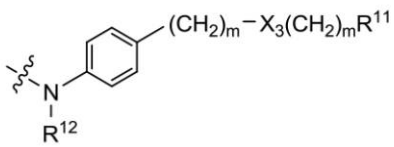
【１０９９】

５２．R^9が、－LR^{11}、－$NHS(=O)_2LR^{11}$、

【１１００】

【化３９３】





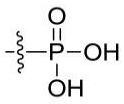
である、実施形態１７から５０のいずれか１つにおける化合物。

【１１０１】

５３．R^{15}が、テトラゾリル、または

【１１０２】

【化３９４】



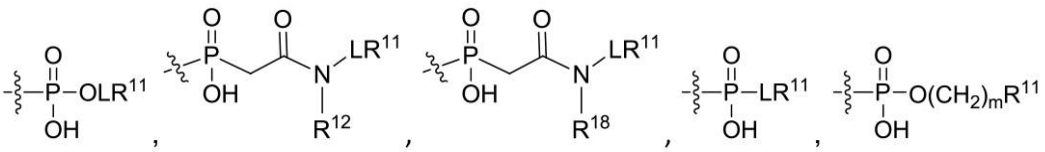
である、実施形態１７から５０のいずれか１つにおける化合物。

【１１０３】

５４．Ｒ^{15}が、

【１１０４】

【化３９５】



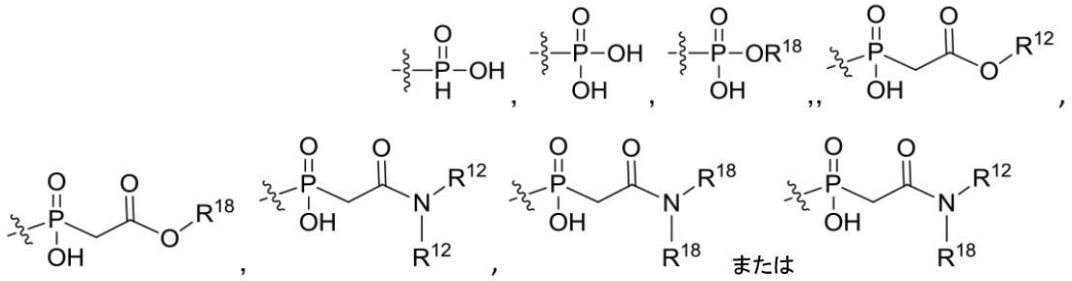
、－ＬＲ^{11}、または－Ｘ$_4$ＬＲ^{11}である、実施形態１７から５０のいずれか１つにおける化合物。

【１１０５】

５５．Ｒ^{15}が、テトラゾリル、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、

【１１０６】

【化３９６】



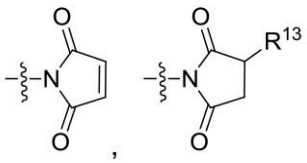
である、実施形態１７から５０のいずれか１つにおける化合物。

【１１０７】

５６．Ｒ^{11}が、

【１１０８】

【化３９７】

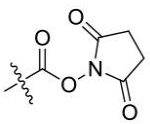


、

－Ｎ$_3$、－ＯＮＨ$_2$、－ＮＨ$_2$、または

【１１０９】

【化３９８】

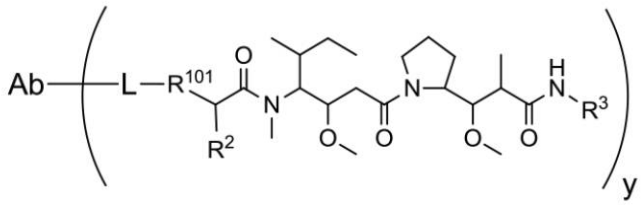


である、実施形態１７から５５のいずれか１つにおける化合物。

【１１１０】

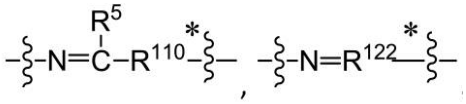
５７．式（ＩＩ）：

【１１１１】
【化３９９】

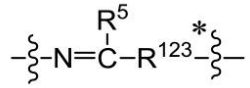


式(II)

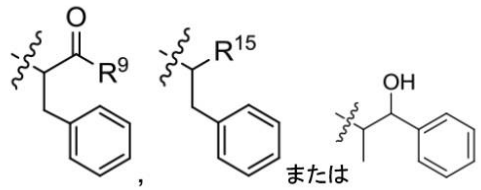
［式中、
Ａｂは、抗原結合部分を表し；
Ｌは、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$Ｌ$_5$Ｌ$_6$－、－Ｌ$_6$Ｌ$_5$Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$Ｌ$_5$－、－Ｌ$_5$Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$－、－Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$－、－Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$－、－Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、および－Ｌ$_1$から選択され、ここで－Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、およびＬ$_6$は、本明細書に定義されているとおりであり；
Ｒ^{101}は、
【１１１２】
【化４００】



、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＲ^6＊－、－ＮＨＲ^{121}＊－、
【１１１３】
【化４０１】

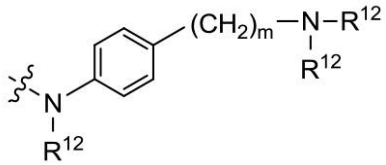


、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{123}＊－であり、ここで、＊が、Ｌへの結合点を示し；
Ｒ^{2}は、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり；
Ｒ^{3}は、
【１１１４】
【化４０２】

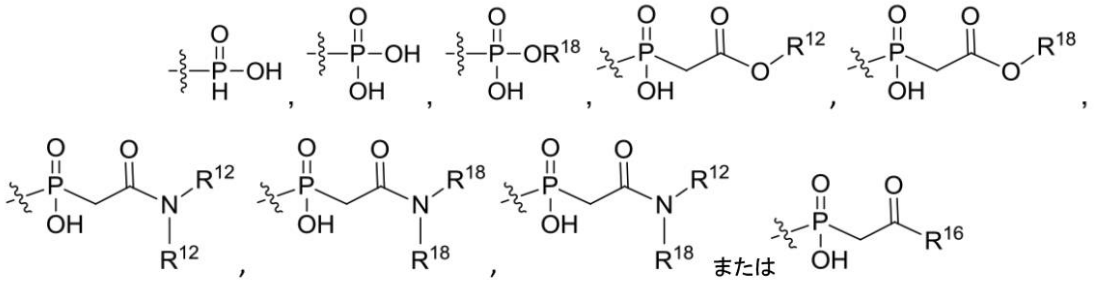


であり、
Ｒ^{5}は、Ｎ（Ｒ^6）$_2$であり；
各Ｒ^{6}は、Ｈおよび－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択され；
Ｒ^{9}は、－ＯＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、－Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－Ｒ^{16}、－ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｒ^{16}、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{18}、または
【１１１５】

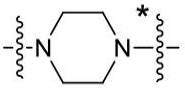
【化４０３】



であり；
各Ｒ^{12}は、ＨおよびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択され；
Ｒ^{15}は、テトラゾリル、
【１１１６】
【化４０４】

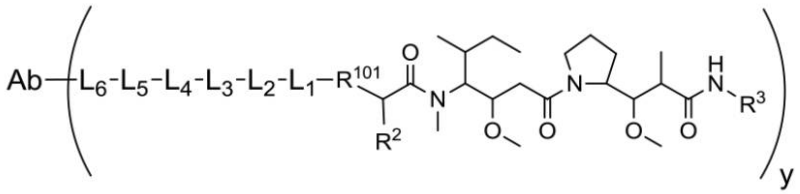


であり；
Ｒ^{16}は、非置換であるか、または－ＬＲ^{11}により置換されている、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）およびＳ（＝Ｏ）$_{2}$から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を含有するＮ連結４員～８員ヘテロシクロアルキルであり；
各Ｒ^{18}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、アジドにより置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、および１～５つのヒドロキシルにより置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択され；
Ｒ^{110}は、結合、または
【１１１７】
【化４０５】



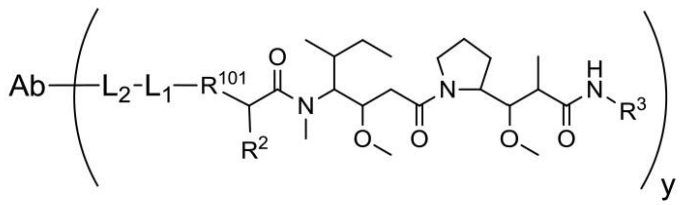
であり；
Ｒ^{121}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、ハロゲン、－ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{6}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリーレンであり；
Ｒ^{122}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、ハロゲン、およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキレンであり；
Ｒ^{123}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、ハロゲン、およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキレンであり；
ｙは、１～１６の整数であり；
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］の免疫抱合体。

【１１１８】
５８．Ｌが、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$Ｌ$_5$Ｌ$_6$－または－Ｌ$_6$Ｌ$_5$Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－であり、－Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、およびＬ$_6$が本明細書において定義されたとおりである、実施形態５７の免疫抱合体。
【１１１９】
５９．Ｌが、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$Ｌ$_5$－、－Ｌ$_5$Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$－、－Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$－、および－Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－から選択され、－Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、およびＬ$_6$が本明細書において定義されたとおりである、実施形態５７の免疫抱合体。
【１１２０】
６０．式（ＩＩ）の免疫抱合体が、式（ＩＩａ）
【１１２１】
【化４０６】



式(IIa)

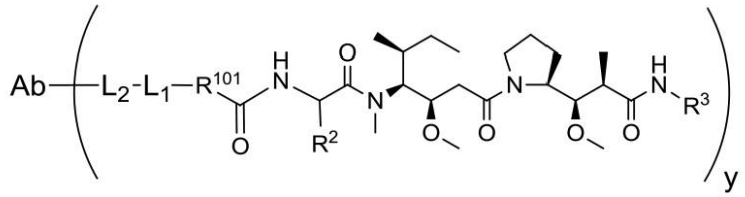
の免疫抱合体である、実施形態５７～５９のいずれか１つにおける免疫抱合体。
【１１２２】
６１．Ｌが、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$－または－Ｌ$_2$Ｌ$_1$－であり、－Ｌ$_1$およびＬ$_2$が本明細書において定義されたとおりである、実施形態５７～６０のいずれか１つにおける免疫抱合体。
【１１２３】
６２．式（ＩＩ）の免疫抱合体が、式（ＩＩｂ）
【１１２４】
【化４０７】



式(IIb)

の免疫抱合体である、実施形態５７～６１のいずれか１つにおける免疫抱合体。
【１１２５】
６３．式（ＩＩ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の免疫抱合体が、式（ＩＩｃ）
【１１２６】

【化４０８】



式(IIc)

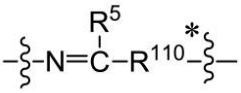
の構造を有する免疫抱合体である、実施形態５７～６２のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１１２７】

６４．Ｒ^{101}が、

【１１２８】

【化４０９】



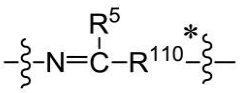
であり、Ｒ^{110}が、結合である、実施形態５７から６３のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１１２９】

６５．Ｒ^{101}が、

【１１３０】

【化４１０】



であり、Ｒ^{110}が、

【１１３１】

【化４１１】



である、実施形態５７から６３のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１１３２】

６６．Ｒ^{101}が、－ＮＨＲ^{121}＊－であり、Ｒ^{121}が、Ｃ連結ピリミジニレン、Ｃ連結ピペラジニレン、またはＣ連結ピリジニレンであり、そのそれぞれが、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、－ＣＮ、ＮＯ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^6、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）$_2$、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、実施形態５７から６３のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１１３３】

６７．Ｒ^{101}が、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{123}＊－であり、Ｒ^{123}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、Ｎ連結ピペラジニレンである、実施形態５７から６３のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１１３４】

６８．Ｒ^{101}が、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＲ^6＊－である、実施形態５７から６３のいずれか１つにおける免疫抱合体。

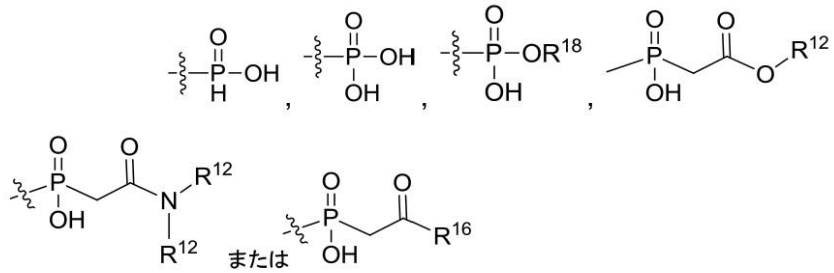
【１１３５】

６９．Ｒ^{9}が、－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、－Ｎ（Ｒ^{14}）$_{2}$、－Ｒ^{16}、－ＮＲ^{12}（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{18}、または－ＮＲ^{12}（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｒ^{16}であり；

Ｒ^{15}が、テトラゾリル、

【１１３６】

【化４１２】



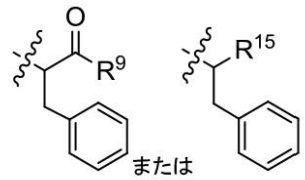
である、実施形態５７～６８のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１１３７】

７０．Ｒ^{3}が、

【１１３８】

【化４１３】



である、実施形態５７から６９のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１１３９】

７１．Ｒ^{9}が、－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、－Ｎ（Ｒ^{14}）$_{2}$、－Ｒ^{16}、－ＮＲ^{12}（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{14}）$_{2}$、または－ＮＲ^{12}（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｒ^{16}である、実施形態５７から７０のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１１４０】

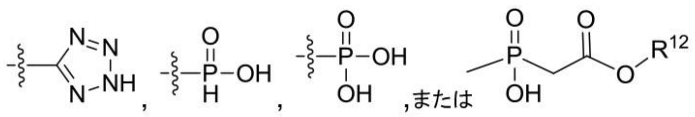
７２．Ｒ^{9}が、－ＯＨ、または－ＯＣＨ$_{3}$である、実施形態５７から７１のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１１４１】

７３．Ｒ^{15}が、

【１１４２】

【化４１４】



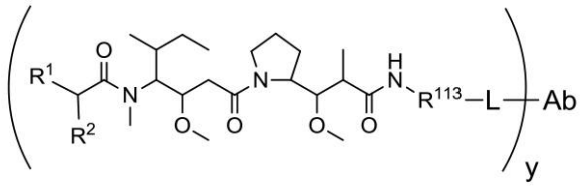
である、実施形態５７～７０のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１１４３】

７４．式（ＩＩＩ）：

【１１４４】

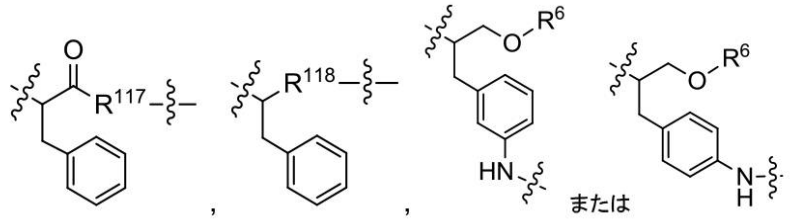
【化４１５】



式(III)

［式中、
Ａｂは、抗原結合部分を表し；
Ｌは、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$Ｌ$_5$Ｌ$_6$－、－Ｌ$_6$Ｌ$_5$Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$Ｌ$_5$－、－Ｌ$_5$Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$Ｌ$_4$－、－Ｌ$_4$Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$Ｌ$_3$－、－Ｌ$_3$Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$－、－Ｌ$_2$Ｌ$_1$－、および－Ｌ$_1$から選択され、ここで－Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、およびＬ$_6$は、本明細書に定義されているとおりであり；
ｙは、１～１６の整数であり；
Ｒ^{1}は、－Ｎ＝ＣＲ^{4}Ｒ^5、－Ｎ＝Ｒ^{19}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{20}、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^6）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{20}、または－ＮＨＲ^{8}であり；
Ｒ^{2}は、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり；
Ｒ^{4}は、－Ｎ（Ｒ^6）$_2$、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、Ｎ（Ｒ^6）$_2$であり；
各Ｒ^{6}は、Ｈおよび－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択され；
Ｒ^{7}は、非置換Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ^{7}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、オキソ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{18}、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$Ｒ^{12}、－（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$Ｒ^{12}、または、１～５つのヒドロキシルにより任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルであり；
Ｒ^{8}は、１～２個のＮヘテロ原子を有する、非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
あるいは、Ｒ^{8}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^6、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
各Ｒ^{12}は、ＨおよびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択され；
Ｒ^{19}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ^{19}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{20}は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｎ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ^{20}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、オキソ、－ＯＨ、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{113}は、
【１１４５】

【化４１６】

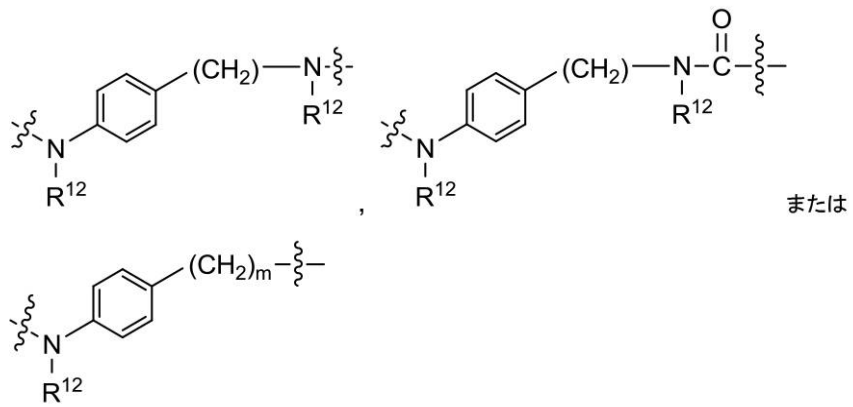


であり；

R^{117}は、結合、－ＮＨ－、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$－、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$－、

【１１４６】

【化４１７】

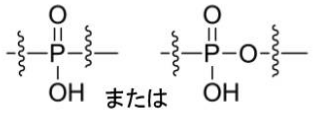


であり；

R^{118}は、結合、テトラゾリル、

【１１４７】

【化４１８】

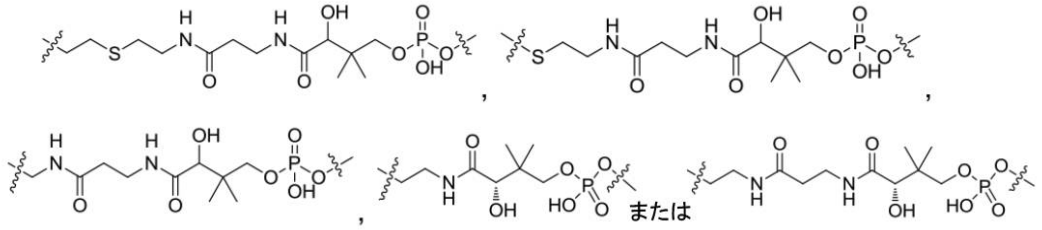


であり；

R^{26}は、

【１１４８】

【化４１９】



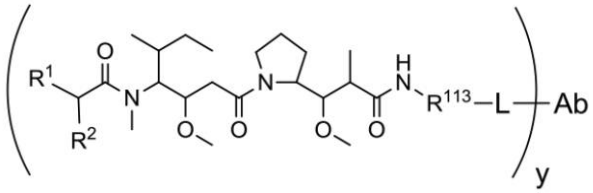
であり；

各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；

各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］の免疫抱合体。

【１１４９】

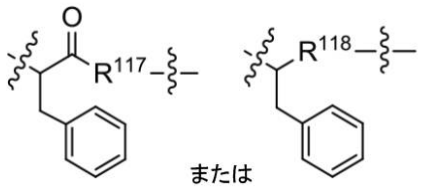
７５．式（ＩＩＩ）：
【１１５０】
【化４２０】



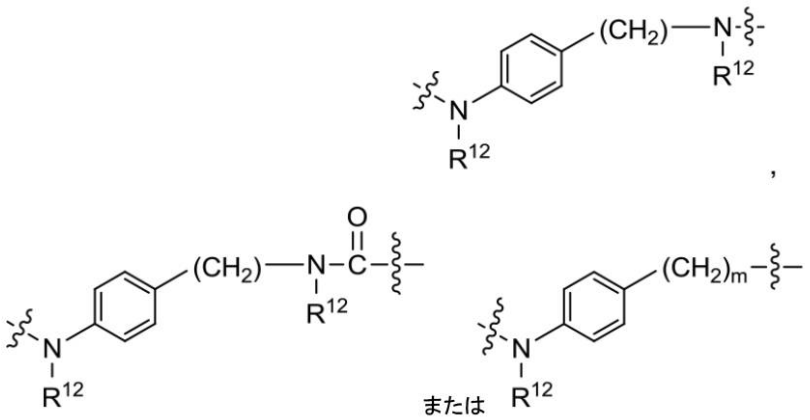
式(III)

［式中、
Ａｂは、抗原結合部分を表し；
R^1は、－Ｎ＝ＣＲ^{4}Ｒ^5、－Ｎ＝Ｒ^{19}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{20}、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^6）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{20}、または－ＮＨＲ^{8}であり；
R^2は、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり；
R^4は、－Ｎ（Ｒ^6）$_2$、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
R^5は、Ｎ（Ｒ^6）$_2$であり；
各R^6は、Ｈおよび－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択され；
R^7は、非置換Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルであり；
あるいは、R^7は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、オキソ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{18}、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$Ｒ^{12}、－（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$Ｒ^{12}、または、１～５つのヒドロキシルにより任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルであり；
R^8は、１～２個のＮヘテロ原子を有する、非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
あるいは、R^8は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^6、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；
各R^{12}は、ＨおよびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択され；
R^{19}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^{19}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{20}は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｎ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^{20}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、オキソ、－ＯＨ、およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択される１～２つの置換基により置換されている、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{113}は、
【１１５１】

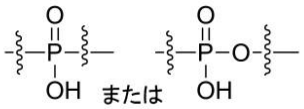
【化４２１】



であり；
Ｒ１１７は、結合、－ＮＨ－、－ＮＨＳ（＝Ｏ）２－、
【１１５２】
【化４２２】

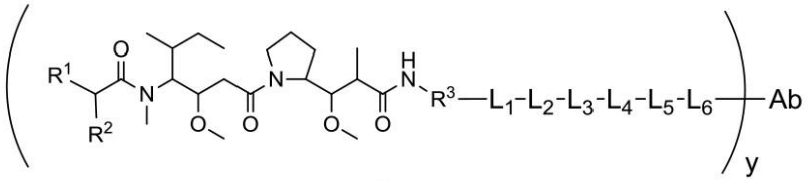


であり；
Ｒ１１８は、結合、テトラゾリル、
【１１５３】
【化４２３】



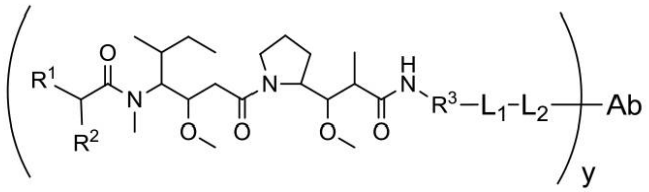
であり；
Ｌは、－Ｌ１Ｌ２Ｌ３Ｌ４Ｌ５Ｌ６－、－Ｌ６Ｌ５Ｌ４Ｌ３Ｌ２Ｌ１－、－Ｌ１Ｌ２Ｌ３Ｌ４Ｌ５－、－Ｌ５Ｌ４Ｌ３Ｌ２Ｌ１－、－Ｌ１Ｌ２Ｌ３Ｌ４－、－Ｌ４Ｌ３Ｌ２Ｌ１－、－Ｌ１Ｌ２Ｌ３－、－Ｌ３Ｌ２Ｌ１－、－Ｌ１Ｌ２－、－Ｌ２Ｌ１－、および－Ｌ１から選択され、ここで－Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、およびＬ６は、本明細書に定義されているとおりであり；
ｙは、１～１６の整数であり；
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］の免疫抱合体。
【１１５４】
７６．Ｌが、－Ｌ１Ｌ２Ｌ３Ｌ４Ｌ５Ｌ６－または－Ｌ６Ｌ５Ｌ４Ｌ３Ｌ２Ｌ１－であり、－Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、およびＬ６が本明細書において定義されたとおりである、実施形態７４における免疫抱合体。
【１１５５】
７７．Ｌが、－Ｌ１Ｌ２Ｌ３Ｌ４Ｌ５－、－Ｌ５Ｌ４Ｌ３Ｌ２Ｌ１－、－Ｌ１Ｌ２Ｌ３Ｌ４－、－Ｌ４Ｌ３Ｌ２Ｌ１－、－Ｌ１Ｌ２Ｌ３－、および－Ｌ３Ｌ２Ｌ１－から選択され、－Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、およびＬ６が本明細書において定義されたとおりである、実施形態７４から７５のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１１５６】
７８．式（ＩＩＩ）の免疫抱合体が、式（ＩＩＩａ）
【１１５７】
【化４２４】



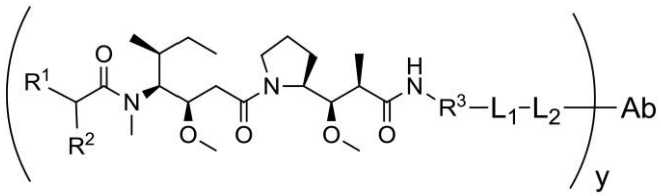
式(IIIa)

の免疫抱合体である、実施形態７４から７６のいずれか１つにおける免疫抱合体。
【１１５８】
７９．Ｌが、－Ｌ$_1$Ｌ$_2$－または－Ｌ$_2$Ｌ$_1$－であり、－Ｌ$_1$およびＬ$_2$が本明細書において定義されたとおりである、実施形態７４から７６のいずれか１つにおける免疫抱合体。
【１１５９】
８０．式（ＩＩＩ）または式（ＩＩＩａ）の免疫抱合体が、式（ＩＩＩｂ）
【１１６０】
【化４２５】



式(IIIb)

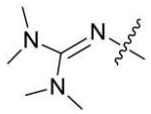
の免疫抱合体である、実施形態７４から７６または７８のいずれか１つにおける免疫抱合体。
【１１６１】
８１．式（ＩＩＩ）、式（ＩＩＩａ）または式（ＩＩＩｂ）の免疫抱合体が、式（ＩＩＩｃ）
【１１６２】
【化４２６】



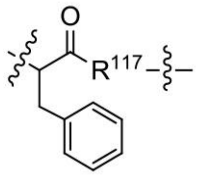
式(IIIc)

の免疫抱合体である、実施形態７４から７９のいずれか１つにおける免疫抱合体。
【１１６３】
８２．Ｒ^{1}が、－Ｎ＝ＣＲ^{4}Ｒ^5、－Ｎ＝Ｒ^{19}、または－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{20}である、実施形態７４から８０のいずれか１つにおける免疫抱合体。
【１１６４】
８３．Ｒ^{1}が、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^6）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^4、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{20}である、実施形態７４から８０のいずれか１つにおける免疫抱合体。

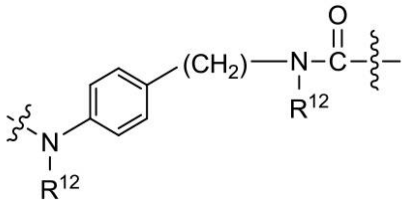
【１１６５】
８４．Ｒ^{1}が、－ＮＨＲ^{8}である、実施形態７４から８０のいずれか１つにおける免疫抱合体。
【１１６６】
８５．Ｒ^{1}が、－Ｎ＝ＣＲ^{4}Ｒ^{5}であり；Ｒ^{4}が、－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$であり；Ｒ^{5}が、Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$であり；各Ｒ^{6}が、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択される、実施形態７４から８０のいずれか１つにおける免疫抱合体。
【１１６７】
８６．Ｒ^{1}が、
【１１６８】
【化４２７】



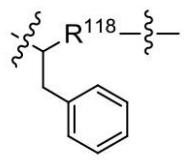
である、実施形態７４から８０のいずれか１つにおける免疫抱合体。
【１１６９】
８７．Ｒ^{113}が、
【１１７０】
【化４２８】



であり、Ｒ^{117}が、－ＮＨ－、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、または
【１１７１】
【化４２９】

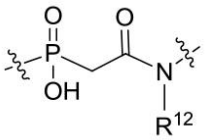


である、実施形態７４から８５のいずれか１つにおける免疫抱合体。
【１１７２】
８８．Ｒ^{113}が、
【１１７３】
【化４３０】



であり、Ｒ^{118}が、
【１１７４】

【化４３１】



である、実施形態７４から８５のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１１７５】

８９．L_1が、

$-(CH_2)_m-$、$-C(=O)(CH_2)_m-$、$-NR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_mNR^{12}C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2(CH_2)_mNR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_mNR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mS(=O)_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-C(=O)(CH_2)_mNR^{12}(CH_2)_m-$、$-C(=O)NR^{12}(CH_2)_m-$、$-C(=O)NR^{12}(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1C(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1C(=O)NR^{12}(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、

【１１７６】

【化４３２】



、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)-$、$-C(=O)(CH_2)_mNR^{12}(CH_2)_mC(=O)X_2X_1C(=O)-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)X_2X_1C(=O)-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_mX_3-$、$-X_3(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_n-$、$-((C(R$

$^{12})_2)_m$OC(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$O(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$NR^{12}C(=O)O(C(R^{12})$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$C(=O)－、－(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$S(=O)$_2$(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$NR^{12}(CH$_2$)$_m$C(=O)－、－(CH$_2$)$_m$O(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)O((C(R^{12})$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)－、－(CH$_2$)$_m$C(=O)X$_2$X$_1$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)－、－(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)X$_1$－、－(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)－、

【1177】

【化433】



、－((CH$_2$)$_m$O)$_n$(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$－、－(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$X$_3$(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$X$_3$((CH$_2$)$_m$O)$_n$(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$C(=O)－、－C(=O)(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$O)$_n$(CH$_2$)$_m$X$_3$－、－X$_3$(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$O)$_n$(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$C(=O)－、－C(=O)((CH$_2$)$_m$O)$_n$(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$C(=O)－、－C(=O)(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$C(=O)－、－C(=O)((CH$_2$)$_m$O)$_n$(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$－、－C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)－、－(CH$_2$)$_m$S(CH$_2$)$_m$－、－NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$－、－NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}－、－(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}－、－(CH$_2$)$_m$NR^{12}(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$X$_3$－、－X$_3$(CH$_2$)$_m$－、－((CH$_2$)$_m$O)$_n$(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$－、－NR^{12}(CH$_2$)$_m$－、－NR^{12}C(R^{12})$_2$(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$C(R^{12})$_2$NR^{12}－、－(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$NR^{12}－、－(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)NR^{12}－、－(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)－、－(CH$_2$)$_m$C(=O)X$_2$X$_1$C(=O)－、－NR^{12}(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$－、－NR^{12}C(R^{12})$_2$(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$C(R^{12})$_2$NR^{12}－、－NR^{12}(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$－、－NR^{12}C(R^{12})$_2$(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$C(R^{12})$_2$NR^{12}－、－NR^{12}C(R^{12})$_2$(CH$_2$)$_m$OC(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)O(CH$_2$)$_m$C(R^{12})$_2$NR^{12}－、－NR^{12}C(R^{12})$_2$(CH$_2$)$_m$OC(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)O(CH$_2$)$_m$C(R^{12})$_2$NR^{12}－、－NR^{12}C(R^{12})$_2$(CH$_2$)$_m$OC(=O)NR^{12}((CH$_2$)$_m$O)$_n$(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$NR^{12}C(=O)O(CH$_2$)$_m$C(R^{12})$_2$NR^{12}－、－NR^{12}C(R^{12})$_2$(CH$_2$)$_m$OC(=O)NR^{12}((CH$_2$)$_m$O)$_n$(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$－、－(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$

)$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$NR^{12}C（＝O）O（CH$_2$）$_m$C（R^{12}）$_2$NR^{12}－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$NR^{12}－、－NR^{12}（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$NR^{12}－、－（CH$_2$）$_m$NR^{12}－、－NR^{12}（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$－、－NR^{12}（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$NR^{12}－、－（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$NR^{12}－、－（C（R$_{12}$）$_2$）$_m$－、－（CH$_2$CH$_2$O）$_n$－、－（OCH$_2$CH$_2$）$_n$－、－（CH$_2$）$_m$O（CH$_2$）$_m$－、－S（＝O）$_2$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$S（＝O）$_2$－、－S（＝O）$_2$（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$S（＝O）$_2$－、－S（＝O）$_2$（CH$_2$）$_m$ X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$S（＝O）$_2$－、－（CH$_2$）$_m$X$_2$X$_1$C（＝O）－、－C（＝O）X$_1$X$_2$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$C（＝O）X$_2$X$_1$C（＝O）－、－C（＝O）X$_1$X$_2$C（＝O）（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$X$_2$X$_1$C（＝O）－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$X$_2$X$_1$C（＝O）－、－C（＝O）X$_1$X$_2$（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$X$_2$X$_1$C（＝O）－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH

$_2$）$_m$C（＝O）－、－C（＝O）（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）X$_1$X$_2$C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）X$_2$X$_1$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$－、－X$_4$X$_1$X$_2$C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）X$_2$X$_1$X$_4$－、－X$_1$C（＝O）（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$C（＝O）X$_1$－、－C（＝O）CHR^{aa}NR^{12}－、－NR^{12}CHR^{aa}C（＝O）－、－C（＝O）NR^{12}－、－C（＝O）O－、－S－、－SCH$_2$（C＝O）NR^{12}－、－NR^{12}C（＝O）CH$_2$S－、－S（＝O）$_2$CH$_2$CH$_2$S－、－SCH$_2$CH$_2$S（＝O）$_2$－、－（CH$_2$）$_2$S（＝O）$_2$CH$_2$CH$_2$S－、－SCH$_2$CH$_2$S（＝O）$_2$CH$_2$CH$_2$－、－NR^{12}C（＝S）－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（CH$_2$）$_m$O）$_n$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）－、－C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－NR$_{12}$S（＝O）$_2$（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、および－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$S（＝O）$_2$NR$_{12}$－

から選択され、

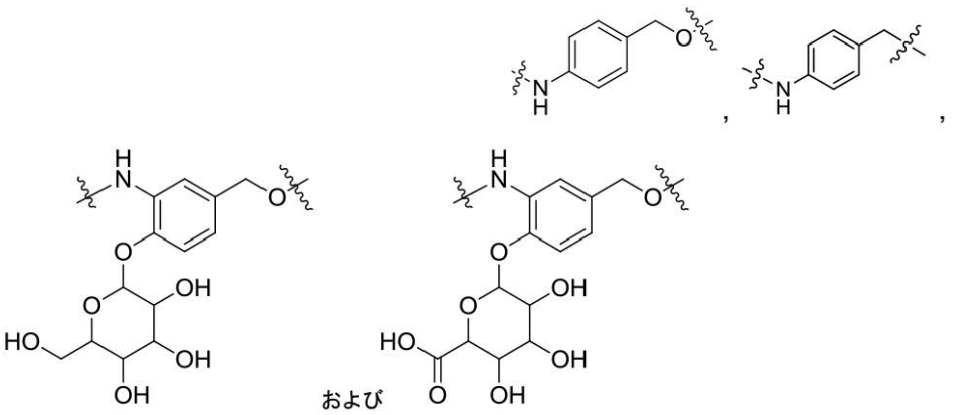
L$_1$が、表２に示されている基から選択され、

ここで、

X$_1$が、

【１１７８】

【化４３４】

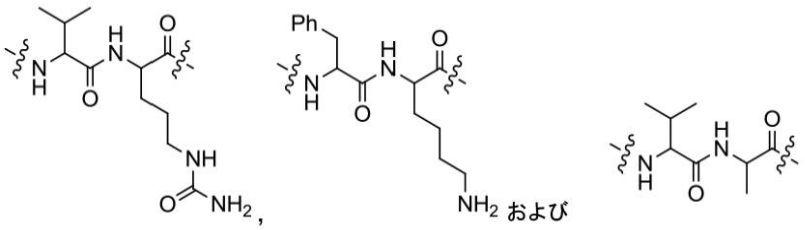


から選択される、自壊的スペーサーであり、

Ｘ$_{2}$が、

【１１７９】

【化４３５】

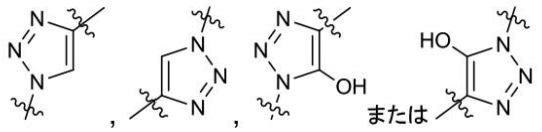


から選択される、ジペプチドであり、

Ｘ$_{3}$が、

【１１８０】

【化４３６】

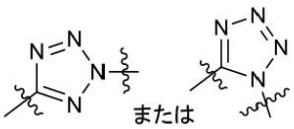


であり、

Ｘ$_{4}$が、

【１１８１】

【化４３７】



であり、

Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、Ｌ$_{4}$、Ｌ$_{5}$、およびＬ$_{6}$が、結合およびＬ$_{1}$からそれぞれ独立して選択される、

実施形態１７から５６のいずれか１つにおける化合物、および実施形態５７から８７のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１１８２】

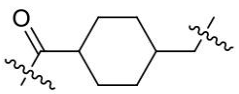
９０．Ｌ$_{1}$が、表２に示されている基、

－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－

C（＝O）X_1X_2C（＝O）$(CH_2)_m$－、－C（＝O）X_1X_2C（＝O）$(CH_2)_m$NHC（＝O）$(CH_2)_m$－、－C（＝O）X_1X_2C（＝O）$(CH_2)_m$$X_3$$(CH_2)_m$－、－C（＝O）$X_1X_2$C（＝O）$((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$－、－C（＝O）$X_1X_2$C（＝O）$((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$NHC（＝O）$(CH_2)_m$－、－C（＝O）$X_1X_2$C（＝O）$((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$NHC（＝O）$(CH_2)_m$$X_3$$(CH_2)_m$－、－C（＝O）$X_1X_2$C（＝O）$((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$$X_3$$(CH_2)_m$－、－C（＝O）$X_1X_2$C（＝O）$(CH_2)_m$NHC（＝O）$((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$－、－C（＝O）$X_1X_2$C（＝O）$(CH_2)_m$NHC（＝O）$((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$$X_3$$(CH_2)_m$－、－C（＝O）$X_1X_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、－C（＝O）$X_1X_2(($$(CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$－、－C（＝O）$X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH$$_2)_m$NHC（＝O）$(CH_2)_m$－、－C（＝O）$X_1X_2((CH_2)_mO)_n(C$$H_2)_m$NHC（＝O）$(CH_2)_m$$X_3$$(CH_2)_m$－、－C（＝O）$X_1X_2($$(CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$$X_3$$(CH_2)_m$－、－C（＝O）$X_1X_2(CH_2)_mNH(($$CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$－、－C（＝O）$X_1X_2$C（＝O）$(CH_2)_m$$NH(($$CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$$X_3$$(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m$NHC（＝O）$(CH_2)_m$－、－C（＝O）$((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m$$S(=O)_2$$((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$－、－C（＝O）$(CH_2)_m$NH（$CH_2)_m$－、－C（＝O）NH$(CH_2)_m$－、－C（＝O）NH$(CH_2)_m$$X_3$（$CH_2)_m$－、－C（＝O）NH$(CH_2)_m$NHC（＝O）$X_1X_2$C（＝O）$(CH_2)_m$－、－C（＝O）$X_1$C（＝O）NH$(CH_2)_m$NHC（＝O）$(CH_2)_m$－、－C（＝O）$X_1$C（＝O）NH$(CH_2)_m$$X_3$$(CH_2)_m$－、－C（＝O）NH$(CH_2)_m$NHC（＝O）$(CH_2)_m$－、－C（＝O）NH$(CH_2)_m$NHC（＝O）$(CH_2)_m$$X_3$$(CH_2)_m$－、

【１１８３】

【化４３８】



、－$(CH_2)_m$C（＝O）NH$(CH_2)_m$NHC（＝O）$(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m$C（＝O）－、－C（＝O）$(CH_2)_m$NH$(CH_2)_m$C（＝O）X_2X_1C（＝O）－、－$(CH_2)_m$$X_3$$(CH_2)_m$C（＝O）$X_2X_1$C（＝O）－、－$(CH_2)_m$C（＝O）NH$(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m$C（＝O）NH$(CH_2)_m$$X_3$$(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m$$X_3$$(CH_2)_m$NHC（＝O）$(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m$C（＝O）NH$(CH_2)_m$$X_3$－、－$X_3$$(CH_2)_m$NHC（＝O）$(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m$$X_3$$(CH_2)_m$C（＝O）NH$(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m$NHC（＝O）$(CH_2)_m$$X_3$$(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$NHC（＝O）$(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m$C（＝O）NH$(CH_2)_m$$(O(CH_2)_m)_n$－、－$(CH_2)_m$OC（＝O）NH$(CH_2)_mO(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m$$(O(CH_2)_m)_n$NHC（＝O）O$(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m$$(O(CH_2)_m)_n$C（＝O）－、－$(CH_2)_m$$(O(CH_2)_m)_n$$S(=O)_2$$(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_mNH(CH_2)_m$C（＝O）－、－$(CH_2)_mO(CH_2)_m$NHC（＝O）O$((CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m$NHC（＝O）－、－$(CH_2)_m$C（＝O）$X_2X_1$C（＝O）NH$(CH_2)_m$NHC（＝O）－、－$(CH_2)_m$C（＝O）NH$(CH_2)_m$NHC（＝O）$X_1$－、－$(CH_2)_m$C（＝O）NH$(CH_2)_m$NHC（＝O）－、

【１１８４】

【化４３９】



、－（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎ－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＸ３－、－Ｘ３（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）ｍＳ（ＣＨ２）ｍ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－（ＣＨ２）ｍＮＨ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３－、－Ｘ３（ＣＨ２）ｍ－、－（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎ－、－ＮＨ（ＣＨ２）ｍ－、－ＮＨＣＨ２（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣＨ２ＮＨ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＮＨ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）Ｘ２Ｘ１Ｃ（＝Ｏ）－、－ＮＨ（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－ＮＨＣＨ２（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＣＨ２ＮＨ－、－ＮＨ（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－ＮＨＣＨ２（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＣＨ２ＮＨ－、－ＮＨＣＨ２（ＣＨ２）ｍＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ２）ｍＣＨ２ＮＨ－、－ＮＨＣＨ２（ＣＨ２）ｍＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ２）ｍＣＨ２ＮＨ－、－ＮＨＣＨ２（ＣＨ２）ｍＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ２）ｍＣＨ２ＮＨ－、－ＮＨＣＨ２（ＣＨ２）ｍＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ２）ｍＣＨ２ＮＨ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＮＨ－、－ＮＨ（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＨ－、－（ＣＨ２）ｍＮＨ－、－ＮＨ（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍ－、－ＮＨ（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＨ－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＨ－、－（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－、－（ＯＣＨ２ＣＨ２）ｎ－、－（ＣＨ２）ｍＯ（ＣＨ２）ｍ－、－Ｓ（＝Ｏ）２（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＳ（＝Ｏ）２－、－Ｓ（＝Ｏ）２（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＳ（＝Ｏ）２－、－Ｓ（＝Ｏ）２（ＣＨ２）ｍ　Ｘ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＳ（＝Ｏ）２－、－（ＣＨ２）ｍＸ２Ｘ１Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ１Ｘ２（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＣ（＝Ｏ）Ｘ２Ｘ１Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ１Ｘ２Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍ－

、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_1$Ｘ$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｘ$_1$Ｘ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｘ$_4$Ｘ$_1$Ｘ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｘ$_4$－、－Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_1$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨＲ^a^{a}ＮＨ－、－ＮＨＣＨＲ^a

^{a}Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｓ－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＮＨＣ（＝Ｓ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－および－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ－

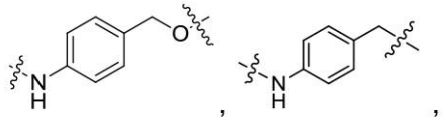
から選択され、

ここで、

Ｘ$_1$が、

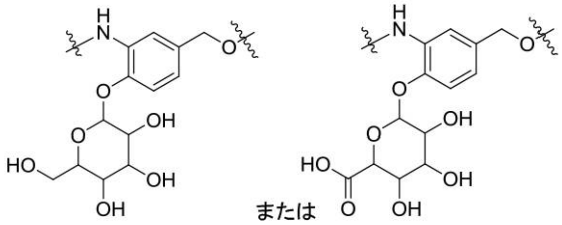
【１１８５】

【化４４０】



,

,

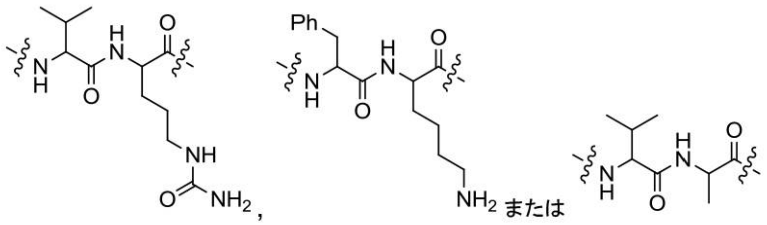


から選択される、自壊的スペーサーであり、

Ｘ$_2$が、

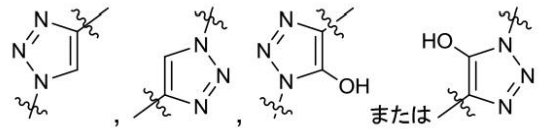
【１１８６】

【化４４１】



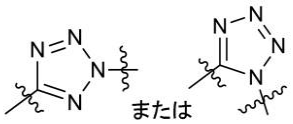
から選択される、ジペプチドであり、
X_3が、

【１１８７】
【化４４２】



であり、
X_4が、

【１１８８】
【化４４３】



であり、
L_2、L_3、L_4、L_5、およびL_6が、結合およびL_1からそれぞれ独立して選択される、
実施形態１７から５６のいずれか１つにおける化合物、および実施形態５７から８７のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１１８９】
９１．L_1が、
$-(CH_2)_m-$、$-C(=O)(CH_2)_m-$、$-NR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2(CH_2)_mNR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_mNR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3$

（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＳ（＝Ｏ）２（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍ－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＲ１２（ＣＨ２）ｍ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）Ｘ１Ｘ２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ１Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ１Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）Ｘ３（ＣＨ２）ｍ－、

【１１９０】

【化４４４】



、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）Ｘ２Ｘ１Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）Ｘ２Ｘ１Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＸ３－、－Ｘ３（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎ－、－（（Ｃ（Ｒ１２）２）ｍＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＯ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ（Ｒ１２）２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＣ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＳ（＝Ｏ）２（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）ｍＯ（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（（Ｃ（Ｒ１２）２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）Ｘ２Ｘ１Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）Ｘ１－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）－、

【１１９１】

【化４４５】



、－（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎ－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＸ３－、－Ｘ３（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＮＲ１２Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ１２（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ

$^{12}(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)-$、$-(CH_2)_mS(CH_2)_m-$、$-NR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-NR^{12}C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{12}-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}-$、$-(CH_2)_mNR^{12}(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3-$、$-X_3(CH_2)_m-$、$-((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_n-$、$-NR^{12}(CH_2)_m-$、$-NR^{12}C(R^{12})_2(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(R^{12})_2NR^{12}-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)NR^{12}-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)-$、$-(CH_2)_mC(=O)X_2X_1C(=O)-$、$-NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-NR^{12}C(R^{12})_2(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_mC(R^{12})_2NR^{12}-$、$-NR^{12}(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-NR^{12}C(R^{12})_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(R^{12})_2NR^{12}-$、$-NR^{12}C(R^{12})_2(CH_2)_mOC(=O)NR^{12}(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mNR^{12}C(=O)O(CH_2)_mC(R^{12})_2NR^{12}-$、$-NR^{12}C(R^{12})_2(CH_2)_mOC(=O)NR^{12}(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mNR^{12}C(=O)O(CH_2)_mC(R^{12})_2NR^{12}-$、$-NR^{12}C(R^{12})_2(CH_2)_mOC(=O)NR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{12}C(=O)O(CH_2)_mC(R^{12})_2NR^{12}-$、$-NR^{12}C(R^{12})_2(CH_2)_mOC(=O)NR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{12}C(=O)O(CH_2)_mC(R^{12})_2NR^{12}-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mNR^{12}-$、$-NR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{12}-$、$-(CH_2)_mNR^{12}-$、$-NR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-NR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{12}-$、$-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{12}-$、$-(C(R_{12})_2)_m-$、$-(CH_2CH_2O)_n-$、$-(OCH_2CH_2)_n-$、$-(CH_2)_mO(CH_2)_m-$、$-S(=O)_2(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mS(=O)_2-$、$-S(=O)_2(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_mS(=O)_2-$、$-S(=O)_2(CH_2)_m\ X_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mS(=O)_2-$、$-(CH_2)_mX_2X_1C(=O)-$、$-C(=O)X_1X_2(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=O)X_2X_1C(=O)-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nX_2X_1C(=O)-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mX_2X_1C(=O)-$、$-C(=O)X_1X_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nX_2X_1C(=O)-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH$

$_2)_mC(=O)-$、$-C(=O)(CH_2)_mNR^{12}C(=O(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=O)-$、$-C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mNR^{12}C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)X_2X_1C(=O)NR^{12}(C$

$H_2)_m-$、$-X_4X_1X_2C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)X_2X_1X_4-$、$-X_1C(=O)(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_mC(=O)X_1-$、$-C(=O)CHR^{aa}NR^{12}-$、$-NR^{12}CHR^{aa}C(=O)-$、$-C(=O)NR^{12}-$、$-C(=O)O-$、$-S-$、$-SCH_2(C=O)NR^{12}-$、$-NR^{12}C(=O)CH_2S-$、$-S(=O)_2CH_2CH_2S-$、$-SCH_2CH_2S(=O)_2-$、$-(CH_2)_2S(=O)_2CH_2CH_2S-$、$-SCH_2CH_2S(=O)_2CH_2CH_2-$、$-NR^{12}C(=S)-$、$-(CH_2)_mX_3(O(CH_2)_m)_nC(=O)-$、$-C(=O)((CH_2)_mO)_nX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mNR^{12}C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=O)NR^{12}(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mNR^{12}C(=O)NR^{12}(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mNR^{12}C(=O)-$、$-C(=O)NR^{12}(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-NR_{12}S(=O)_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、および$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mS(=O)_2NR_{12}-$

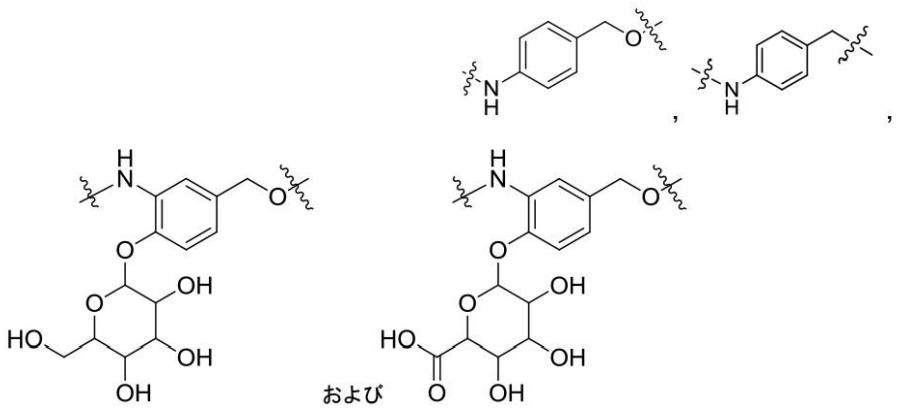
から選択され、

ここで、

X_1が、

【１１９２】

【化４４６】

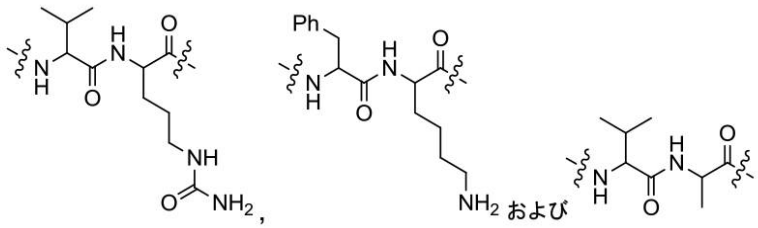


から選択される、自壊的スペーサーであり、

X_2が、

【１１９３】

【化４４７】

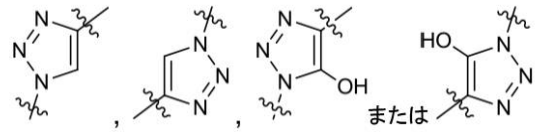


から選択される、ジペプチドであり、

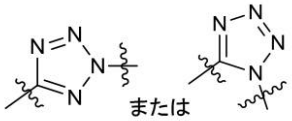
X_3が、

【１１９４】

【化４４８】

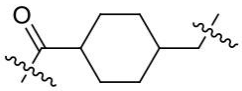


であり、
Ｘ$_{4}$が、
【１１９５】
【化４４９】



であり、
Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、Ｌ$_{4}$、Ｌ$_{5}$、およびＬ$_{6}$が、結合、および表２に示されている基からそれぞれ独立して選択される、
実施形態１７から５６のいずれか１つにおける化合物、および実施形態５７から８７のいずれか１つにおける免疫抱合体。
【１１９６】
９２．Ｌ$_{1}$が、
－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨ（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨ（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、
【１１９７】

【化４５０】



、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＨ（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）Ｘ２Ｘ１Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）Ｘ２Ｘ１Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＸ３－、－Ｘ３（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎ－、－（ＣＨ２）ｍＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＯ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＣ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＳ（＝Ｏ）２（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＮＨ（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）ｍＯ（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）Ｘ２Ｘ１Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）Ｘ１－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）－、

【１１９８】

【化４５１】

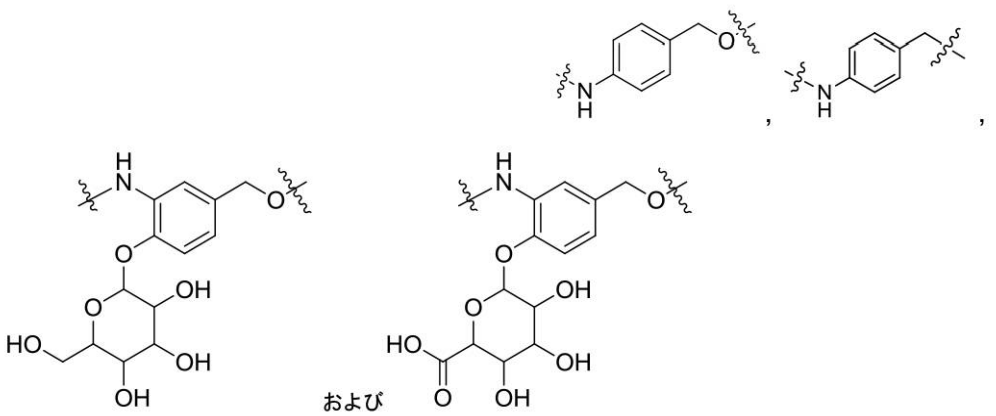


、－（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎ－、－（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＸ３－、－Ｘ３（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＮＨ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）ｍＳ（ＣＨ２）ｍ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－（ＣＨ２）ｍＮＨ（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３－、－Ｘ３（ＣＨ２）ｍ－、－（（ＣＨ２）ｍＯ）ｎ（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＸ３（ＣＨ２）ｍ（Ｏ（ＣＨ２）ｍ）ｎ－、－ＮＨ（ＣＨ２）ｍ－、－ＮＨＣＨ２（ＣＨ２）ｍ－、－（ＣＨ２）ｍＣＨ２ＮＨ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＮＨ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）Ｘ２Ｘ１Ｃ（＝Ｏ）－、－ＮＨ（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－、－ＮＨＣＨ２（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（

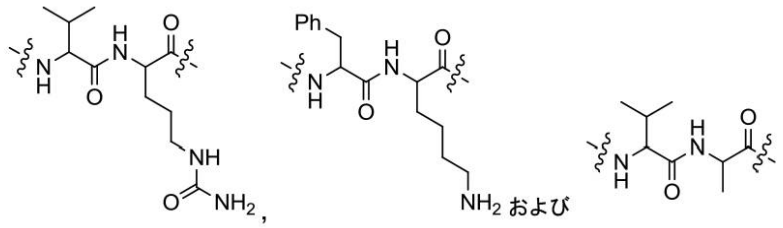
＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＨ$_2$ＮＨ－、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－ＮＨＣＨ$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＨ$_2$ＮＨ－、－ＮＨＣＨ$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＨ$_2$ＮＨ－、－ＮＨＣＨ$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＨ$_2$ＮＨ－、－ＮＨＣＨ$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＨ$_2$ＮＨ－、－ＮＨＣＨ$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＨ$_2$ＮＨ－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨ－、－ＮＨ（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＨ－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨ－、－ＮＨ（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－ＮＨ（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＨ－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＨ－、－（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$－、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$　Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_1$Ｘ$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_1$Ｘ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_1$Ｘ$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｘ$_1$Ｘ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｘ$_4$Ｘ$_1$Ｘ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｘ$_4$－、－Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_1$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨＲ^{aa}ＮＨ－、－ＮＨＣＨＲ^a

^{a}Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｓ－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＮＨＣ（＝Ｓ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、および－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ－
から選択され、
Ｘ$_1$が、
【１１９９】

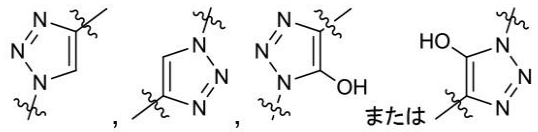
【化４５２】



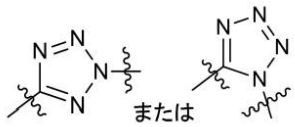
から選択される、自壊的スペーサーであり、
X_2が、
【１２００】
【化４５３】



から選択される、ジペプチドであり、
X_3が、
【１２０１】
【化４５４】



であり、
X_4が、
【１２０２】
【化４５５】

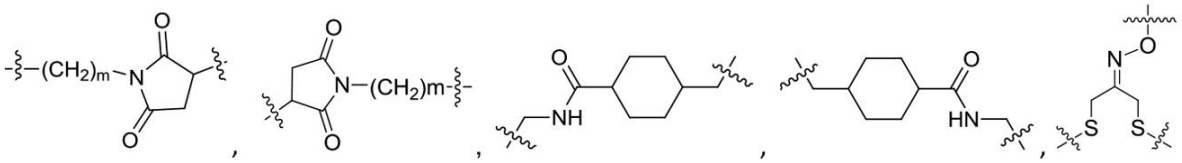


であり、
L_2、L_3、L_4、L_5、およびL_6が、結合、および表２に示されている基からそれぞれ独立して選択される、
実施形態１７から５６のいずれか１つにおける化合物、および実施形態５７から８７のいずれか１つにおける免疫抱合体。
【１２０３】
９３．Ｌが、－L_1－であり、－L_1－が、
－（CH_2）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$Ｃ（＝Ｏ）X_2X_1Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）X_1X_2Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）

$_m$－、－（CH_2）$_m$（O（CH_2）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（CH_2）$_m$O）$_n$（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$$X_3$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、

【１２０４】

【化４５６】



、－（CH_2）$_m$（O（CH_2）$_m$）$_n$S（＝O）$_2$（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$S（＝O）$_2$（（CH_2）$_m$O）$_n$（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$NH（CH_2）$_m$C（＝O）－、－C（＝O）（CH_2）$_m$NH（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$C（＝O）－、－C（＝O）（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）NH（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$S（＝O）$_2$－、－S（＝O）$_2$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$S（＝O）$_2$－、－S（＝O）$_2$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_2$$X_1$C（＝O）－、－C（＝O）$X_1$$X_2$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）$X_2$$X_1$C（＝O）－、－C（＝O）$X_1$$X_2$C（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$X_2$$X_1$C（＝O）－、－C（＝O）$X_1$$X_2$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$S（＝O）$_2$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$S（＝O）$_2$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）－、－C（＝O）（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）$X_2$$X_1$C（＝O）－、－C（＝O）$X_1$$X_2$C（＝O）（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$$X_2$$X_1$C（＝O）－、－C（＝O）$X_1$$X_2$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$X_2$$X_1$C（＝O）－、－C（＝O）$X_1$$X_2$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）－、－C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）－、－（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$－、－$NR^{12}$C（$R^{12}$）$_2$（$CH_2$）$_m$OC（＝O）$NR^{12}$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$NR^{12}$C（＝O）O（$CH_2$）$_m$C（$R^{12}$）$_2$$NR^{12}$－、－$NR^{12}$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$NR^{12}$－、－C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）－、－C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$

C（＝O）－、－C（＝O）（CH_2）$_m$NHC（＝O）（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）－、－C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$C（＝O）－、－C（＝O）（$CH_2$）$_m$NHC（＝O（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－$NR_{12}$S（＝O）$_2$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$S（＝O）$_2$$NR_{12}$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$－および－（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－

から選択される、実施形態１７から５６のいずれか１つにおける化合物。

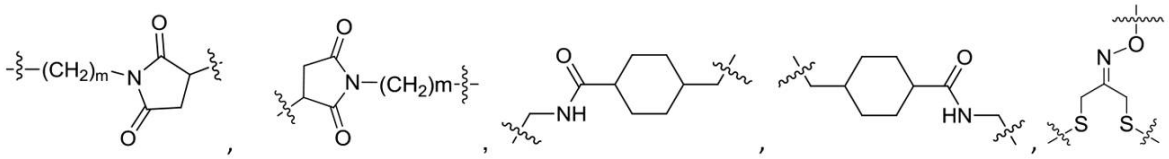
【１２０５】

９４．Lが、－L_1－であり、－L_1－が、

－（CH_2）$_m$C（＝O）－、－C（＝O）（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$C（＝O）$X_2$$X_1$C（＝O）－、－C（＝O）$X_1$$X_2$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、

【１２０６】

【化４５７】



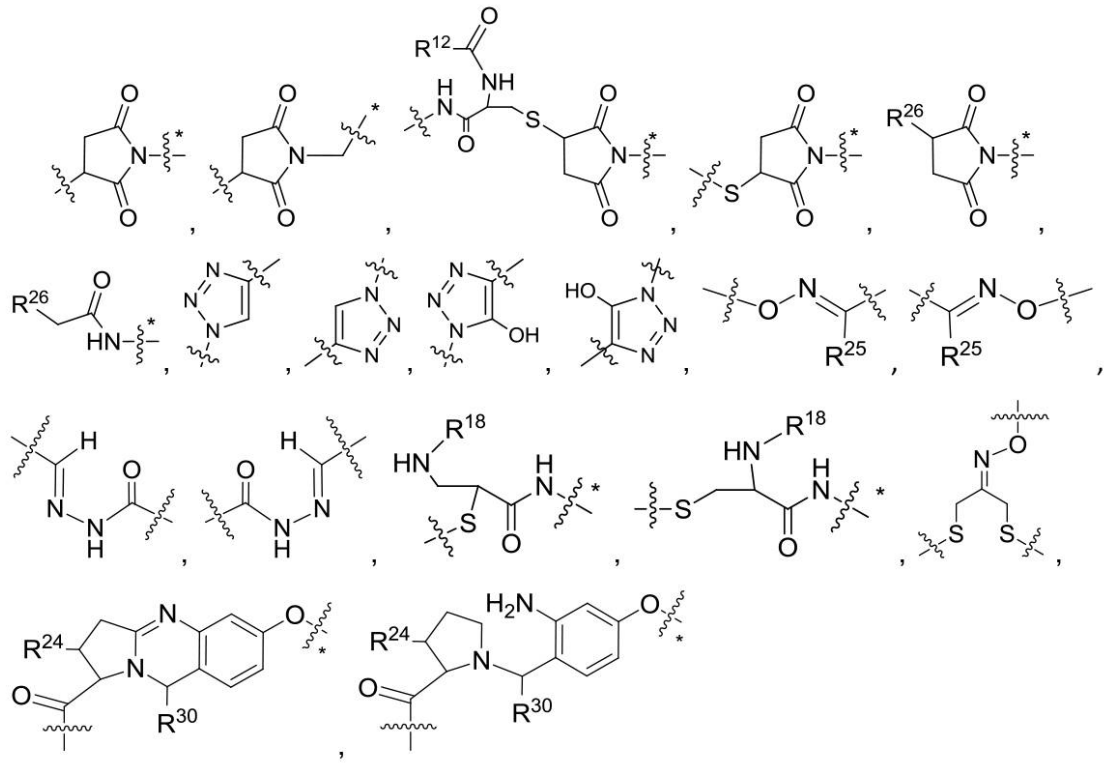
、－（CH_2）$_m$（O（CH_2）$_m$）$_n$S（＝O）$_2$（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$S（＝O）$_2$（（CH_2）$_m$O）$_n$（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$NH（CH_2）$_m$C（＝O）－、－C（＝O）（CH_2）$_m$NH（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$C（＝O）－、－C（＝O）（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）－、－C（＝O）（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$－、－$NR^{12}$C（$R^{12}$）$_2$（$CH_2$）$_m$OC（＝O）$NR^{12}$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$NR^{12}$C（＝O）O（$CH_2$）$_m$C（$R^{12}$）$_2$$NR^{12}$－、－$NR^{12}$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$NR^{12}$－、－C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）NH（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$S（＝O）$_2$－、－S（＝O）$_2$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$S（＝O）$_2$－および－S（＝O）$_2$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－

から選択される、実施形態１７から５６のいずれか１つにおける化合物。
【１２０７】
９５．Ｌが、－Ｌ$_1$－であり、－Ｌ$_1$－が、
－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$－、－ＮＲ^{12}Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$ＮＲ^{12}－、－ＮＲ^{12}（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、および－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＲ^{12}－
から選択される、実施形態１７から５６のいずれか１つにおける化合物。
【１２０８】
９６．Ｌ$_1$が、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$＊－、－Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（（Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$＊－または－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$＊－であり、ここで、免疫抱合体の実施形態では、＊がＲ^{101}への結合点を示し；

L_2が、

【１２０９】

【化４５８】



、－Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＮＨ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－または－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－であり、ここでL_2の＊が、L_1への結合点を示し；

L_3、L_4、L_5、およびL_6が、結合である、実施形態１７から５６のいずれか１つにおける化合物、ならびに実施形態５５から７３のいずれか１つにおける免疫抱合体。

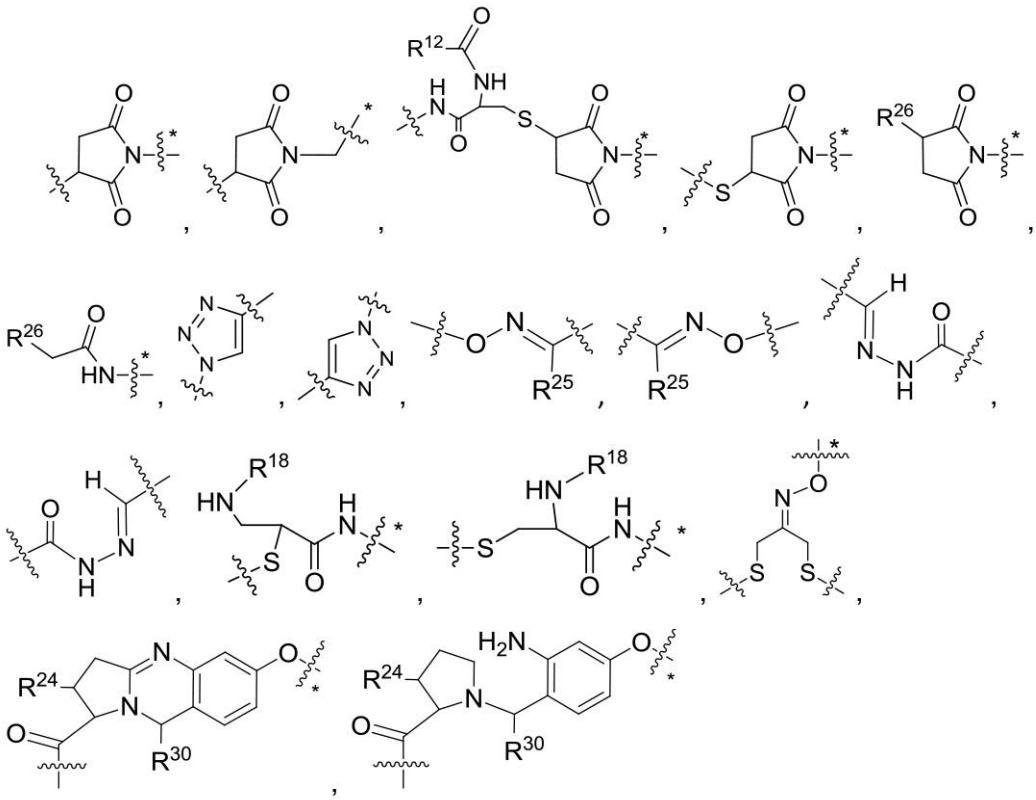
【１２１０】

９７．L_1が、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（（Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$）$_m$＊－、－Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$＊－および－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$＊－から選択され、ここで、免疫抱合体の実施形態では、＊がＲ^{101}への結合点を示し；

L_2が、

【１２１１】

【化４５９】



、－Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＮＨ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－または－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－であり、ここでＬ$_2$の＊が、Ｌ$_1$への結合点を示し；

Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、およびＬ$_6$が、結合である、実施形態１７から５６のいずれか１つにおける化合物、ならびに実施形態５７から７３いずれか１つにおける免疫抱合体。

【１２１２】

９８．Ｌ$_1$が、

－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$＊－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（（Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$）$_m$＊－、－Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$＊－および－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$＊－

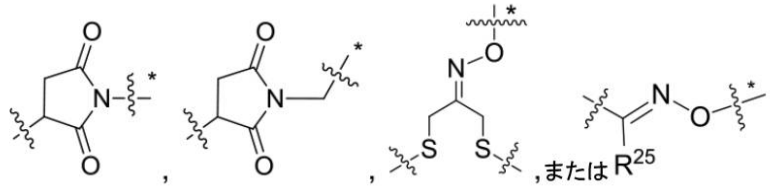
から選択され、

ここで、免疫抱合体の実施形態において、＊が、Ｒ^{101}への結合点を示し；

Ｌ$_2$が、

【１２１３】

【化４６０】



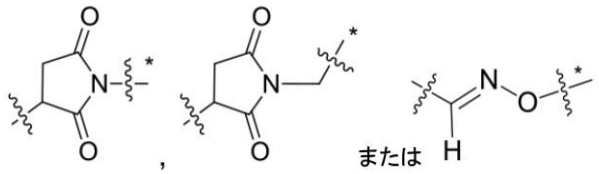
であり、ここで、Ｌ$_{2}$の＊が、Ｌ$_{1}$への結合点を示し、
Ｌ$_{3}$、Ｌ$_{4}$、Ｌ$_{5}$、およびＬ$_{6}$が、結合である、
実施形態１７から５６のいずれか１つにおける化合物、および実施形態５７から７３のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１２１４】

９９．Ｌ$_{1}$が、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｃ（＝Ｏ）＊－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＲ^{12}＊－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ＊－、および－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）＊－から選択され、ここで、免疫抱合体の実施形態において、＊が、Ｒ^{101}への結合点を示し；
Ｌ$_{2}$が、

【１２１５】

【化４６１】



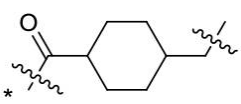
であり、ここで、Ｌ$_{2}$の＊が、Ｌ$_{1}$への結合点を示し；
Ｌ$_{3}$、Ｌ$_{4}$、Ｌ$_{5}$、およびＬ$_{6}$が、結合である、
実施形態１７から５６のいずれか１つにおける化合物、および実施形態５７から７３のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１２１６】

１００．Ｌ$_{1}$が、
－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊（（Ｃ（Ｒ^{12}）$_{2}$）$_{m}$ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊Ｘ$_{4}$Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊Ｘ$_{1}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）ｍＸ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、

【１２１７】

【化４６２】



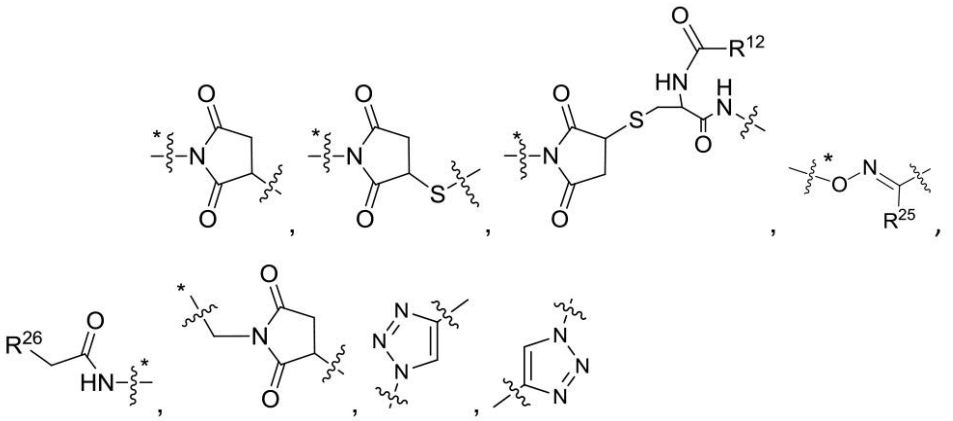
、－＊Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$）－、－＊Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$）－、－＊Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ

$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊ＮＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－および－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）－

から選択され、ここで、免疫抱合体の実施形態において、＊が、Ｒ^{3}への結合点を示し；Ｌ$_2$が、結合、

【１２１８】

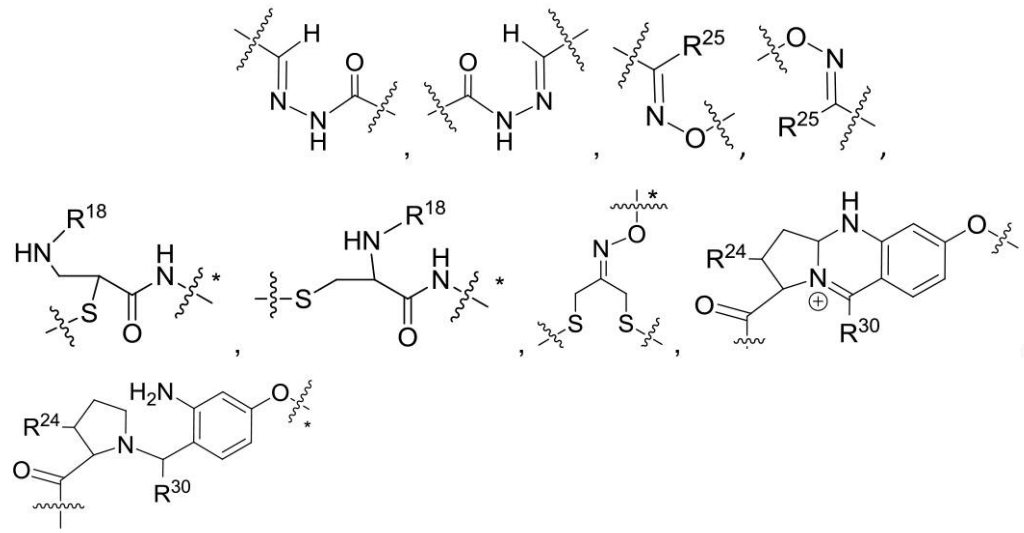
【化４６３】



、－Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｓ－、

【１２１９】

【化４６４】

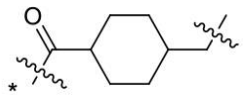


、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－、または－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－であり、ここで、Ｌ$_2$の＊が、Ｌ$_1$への結合点を示し、

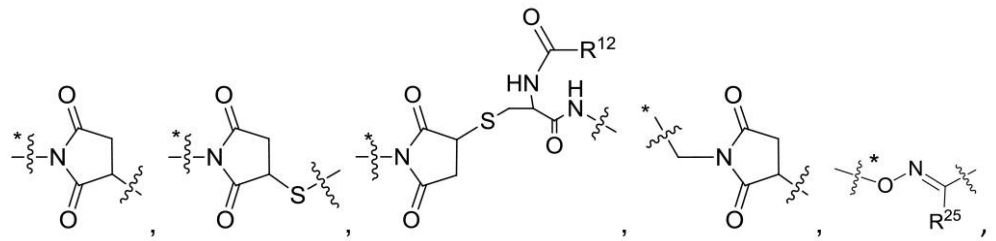
Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、およびＬ$_6$が、結合である、

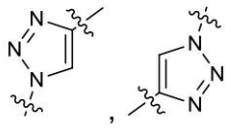
実施形態１７から５６のいずれか１つにおける化合物、および実施形態７４から８７のい

ずれか１つにおける免疫抱合体。
【１２２０】
１０１．L_1が、
－＊（CH_2）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－＊（$CH_2$）$_m$$X_3$－、－＊C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－＊NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$－、－＊（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－＊（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－＊（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$$X_3$－、－＊（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－＊（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－＊（（C（$R^{12}$）$_2$）$_m$OC（＝O）NH（$CH_2$）$_m$O（$CH_2$）$_m$－、－＊（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$X_3$－、－＊（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－＊（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）$X_1X_2$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－＊$X_4$$X_1X_2$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－＊$X_1$C（＝O）（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－＊S（＝O）$_2$（$CH_2$）mX$_3$（$CH_2$）$_m$－、
【１２２１】
【化４６５】



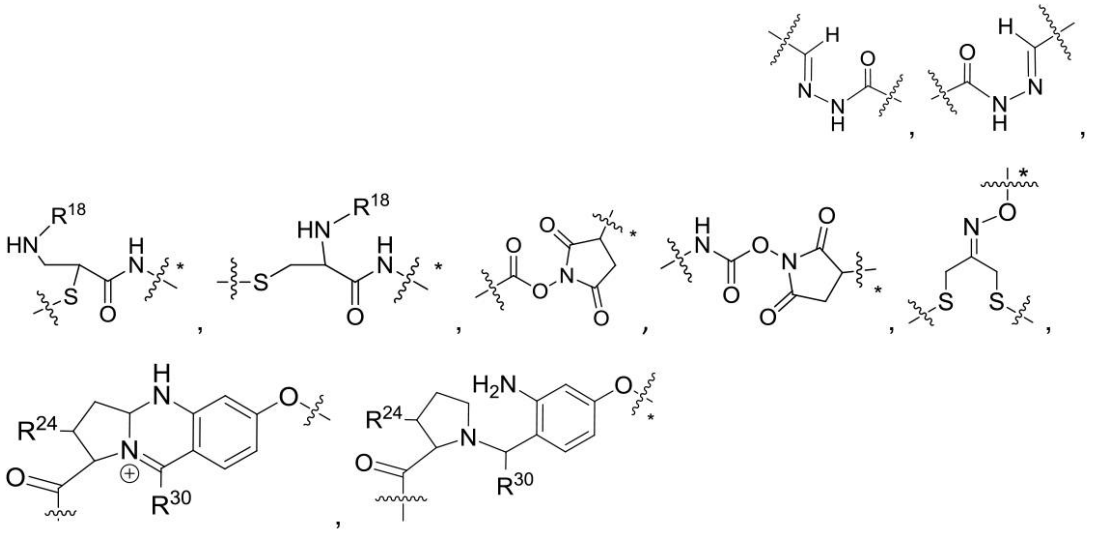
、－＊NH_2S（＝O）$_2$（CH_2）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－＊C（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$）－および－＊C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$）－
から選択され、ここで、免疫抱合体の実施形態において、＊が、R^3への結合点を示し；
L_2が、
【１２２２】
【化４６６】





、－S－、－SCH_2（C＝O）NH－、－NHC（＝O）CH_2S－、
【１２２３】

【化４６７】



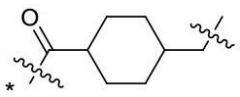
、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－、または－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－であり、ここで、Ｌ$_2$の＊が、Ｌ$_1$への結合点を示し、
Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、およびＬ$_6$が、結合である、
実施形態１７から５６のいずれか１つにおける化合物、および実施形態７４から８７のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１２２４】

１０２．Ｌ$_1$が、
－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊（（Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$）$_m$ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｘ$_1$Ｘ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊Ｘ$_4$Ｘ$_1$Ｘ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）ｍＸ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、

【１２２５】

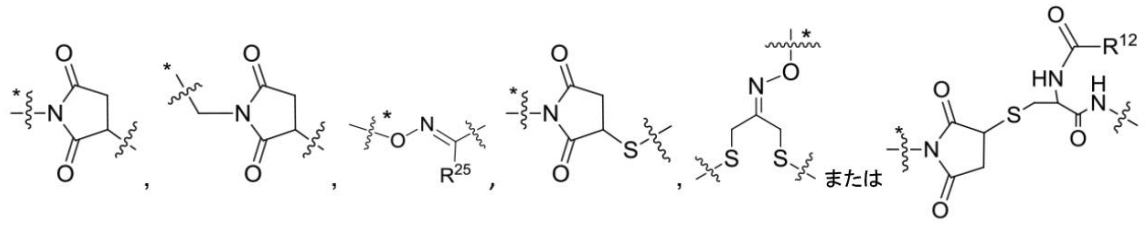
【化４６８】



、－＊ＮＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$）－および－＊Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$）－
から選択され、ここで、免疫抱合体の実施形態において、＊が、Ｒ^{3}への結合点を示し；
Ｌ$_2$が、

【１２２６】

【化４６９】



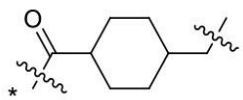
であり、ここで、Ｌ$_{2}$の＊が、Ｌ$_{1}$への結合点を示し、
Ｌ$_{3}$、Ｌ$_{4}$、Ｌ$_{5}$、およびＬ$_{6}$が、結合である、
実施形態１７から５６のいずれか１つにおける化合物、および実施形態７４から８７のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１２２７】

１０３．Ｌ$_{1}$が、
－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊（（Ｃ（Ｒ^{12}）$_{2}$）$_{m}$ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊Ｘ$_{4}$Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊Ｘ$_{1}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）ｍＸ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、

【１２２８】

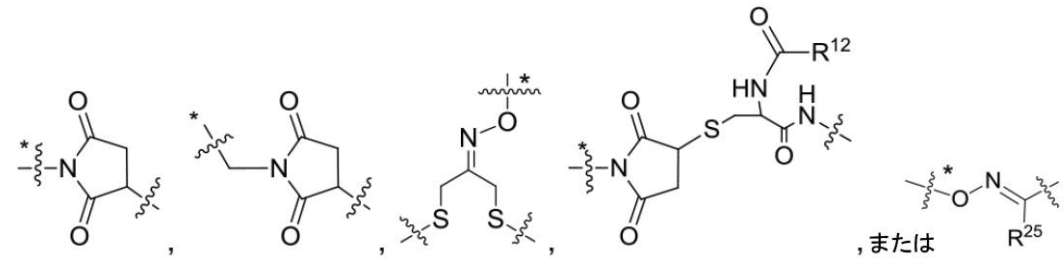
【化４７０】



、－＊ＮＨ$_{2}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{n}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$）－および－＊Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$）－
から選択され、ここで、免疫抱合体の実施形態において、＊が、Ｒ^{3}への結合点を示し；
Ｌ$_{2}$が、

【１２２９】

【化４７１】



であり、ここで、Ｌ$_{2}$の＊が、Ｌ$_{1}$への結合点を示し、
Ｌ$_{3}$、Ｌ$_{4}$、Ｌ$_{5}$、およびＬ$_{6}$が、結合である、
実施形態１７から５６のいずれか１つにおける化合物、および実施形態７４から８７のいずれか１つにおける免疫抱合体。

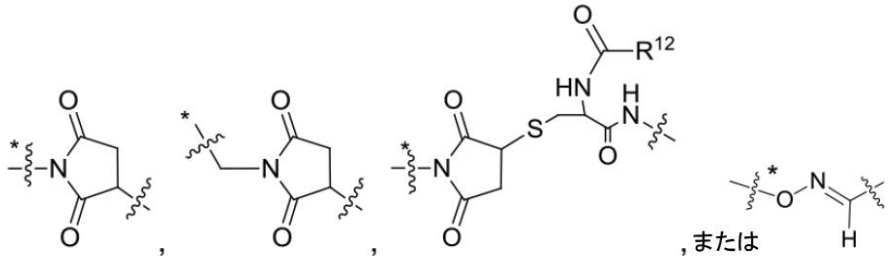
【１２３０】

１０４．Ｌ$_{1}$が、

－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊（（Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$）$_m$ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$－、および－＊（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－
から選択され、ここで、免疫抱合体の実施形態において、＊が、Ｒ^{3}への結合点を示し；Ｌ$_2$が、

【１２３１】

【化４７２】



であり、ここで、Ｌ$_2$の＊が、Ｌ$_1$への結合点を示し、
Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、およびＬ$_6$が、結合である、
実施形態１７から５６のいずれか１つにおける化合物、および実施形態７４から８７のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１２３２】

１０５．Ｒ^{6}が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、またはｓｅｃ－ブチルである、実施形態１から５６もしくは８８から１０６のいずれか１つにおける化合物、または実施形態５７から８７もしくは８８から１０６のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１２３３】

１０６．Ｒ^{12}が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、またはｓｅｃ－ブチルである、実施形態１から５６もしくは８８から１０７もしくは８８のいずれか１つにおける化合物、または実施形態５７から８８もしくは８８から１０７のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１２３４】

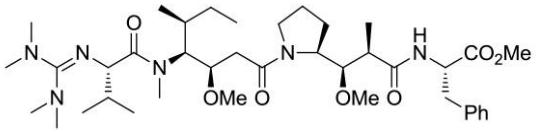
１０７．Ｒ^{2}が、メチル、エチル、イソプロピル、またはｓｅｃ－ブチルである、実施形態１から５６もしくは８８から１０８、８８もしくは８９のいずれか１つにおける化合物、または実施形態５７から８９もしくは８８から１０８のいずれか１つにおける免疫抱合体。

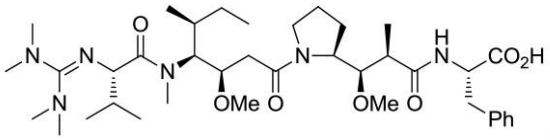
【１２３５】

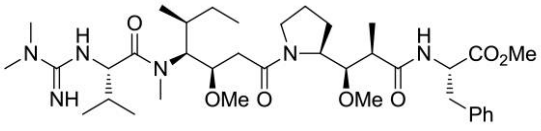
１０８．

【１２３６】

【化４７３－１】

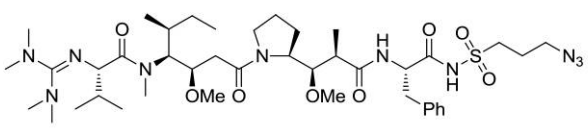
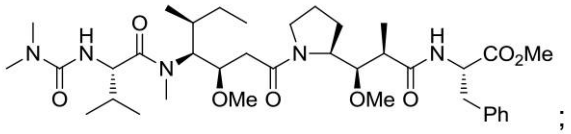
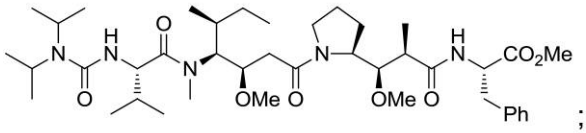
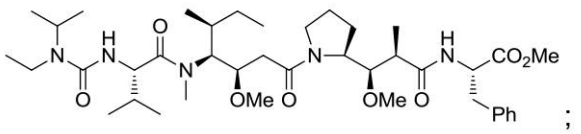
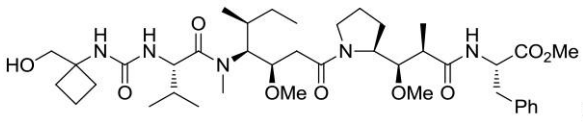
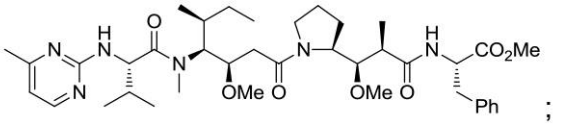
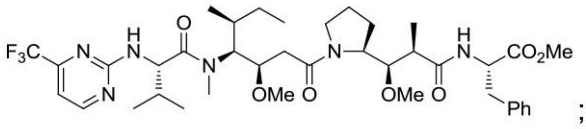
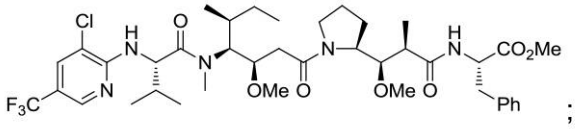
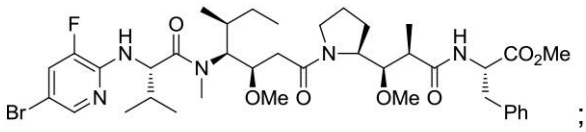
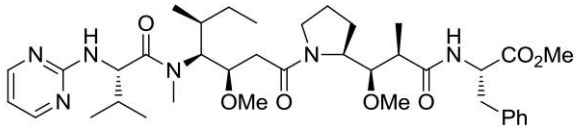
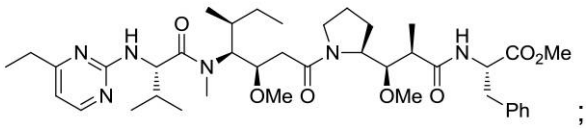
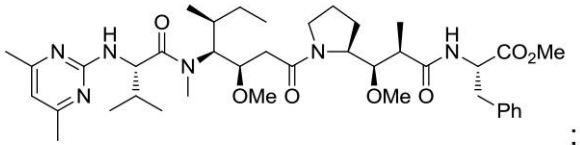
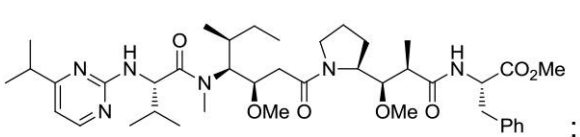
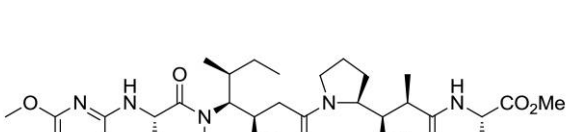
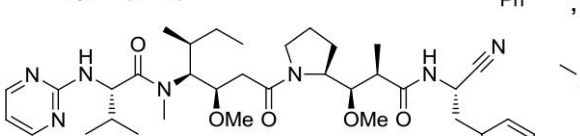

;


,


;

【１２３７】

【化４７３－２】


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

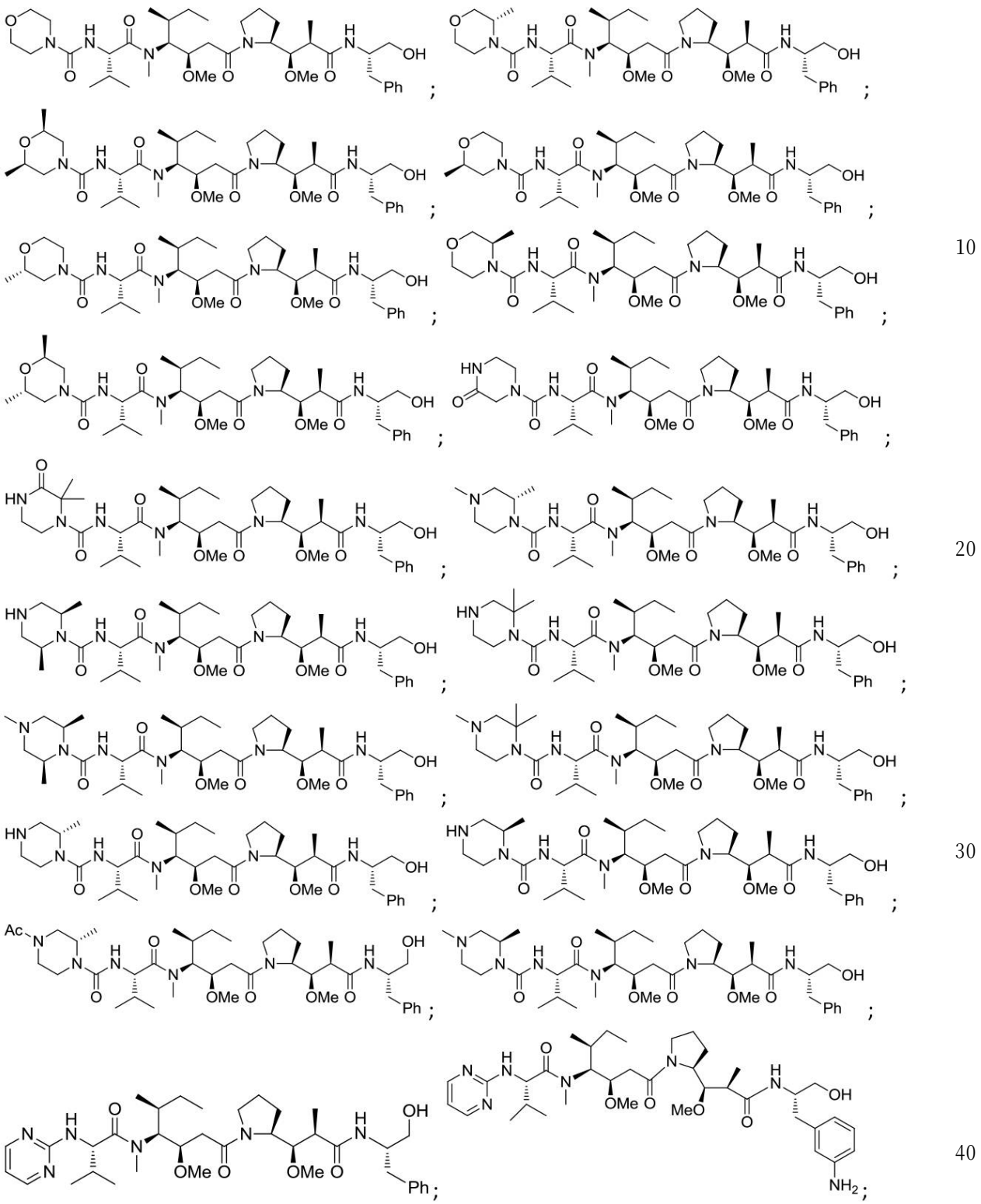
;

;

;

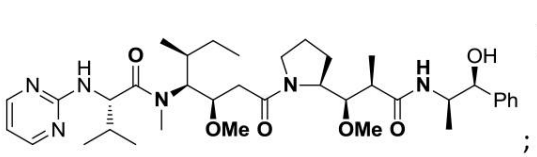
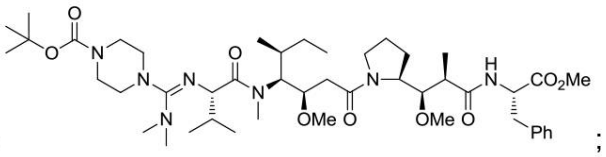
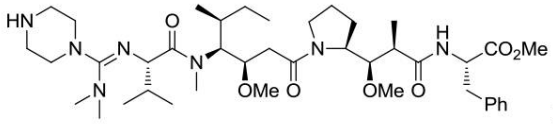
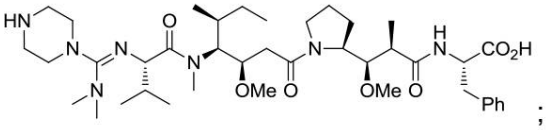
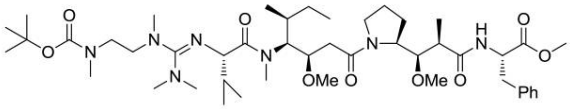
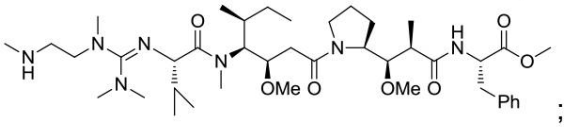
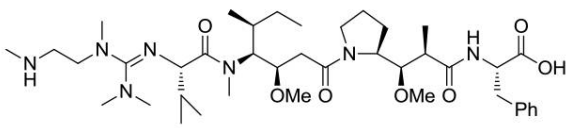
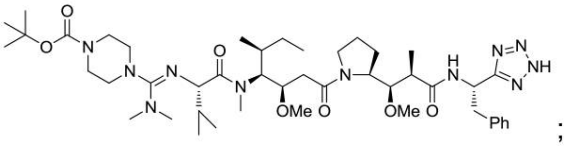
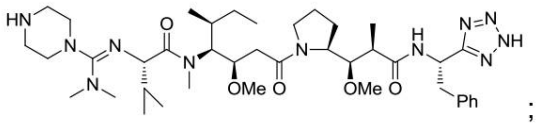
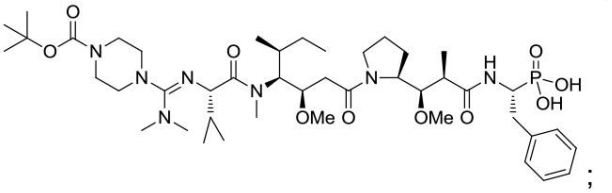
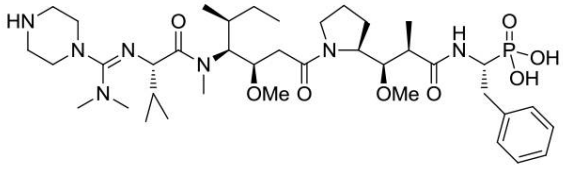
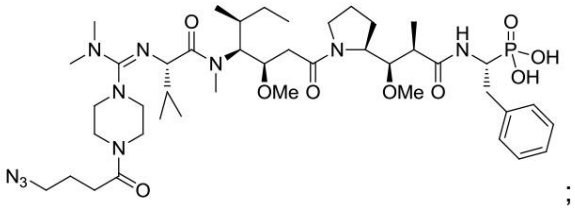
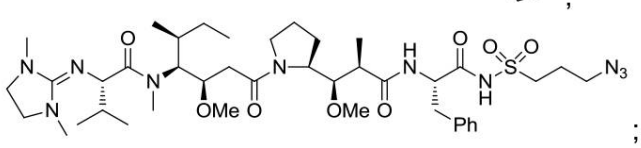
【１２３８】

【化４７３－３】



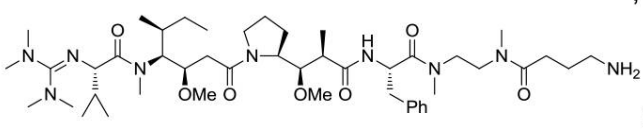
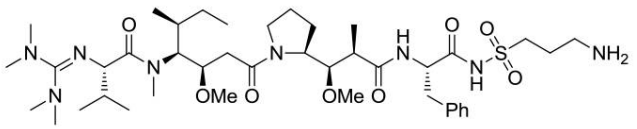
【１２３９】

【化４７３－４】


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

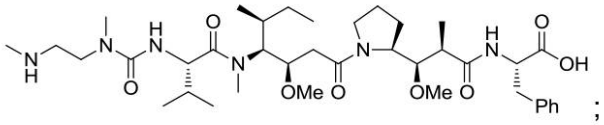
;

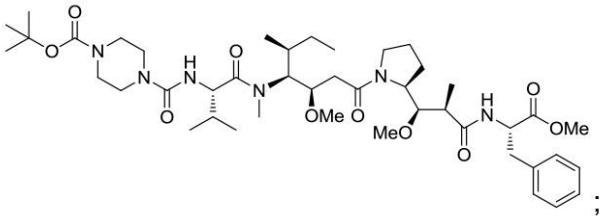
;

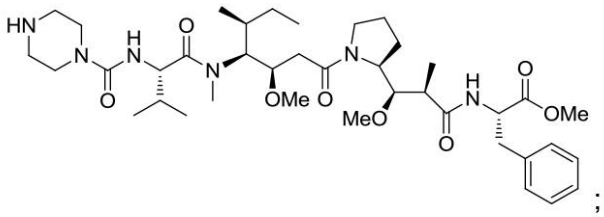
;

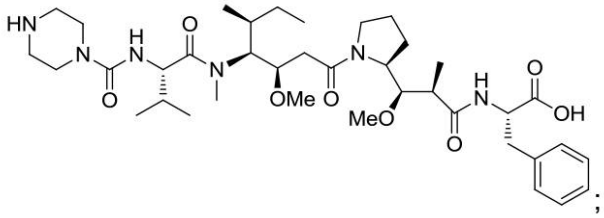
【１２４０】

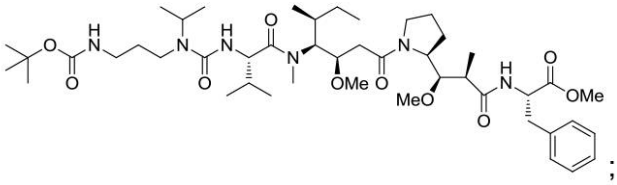
【化４７３－５】

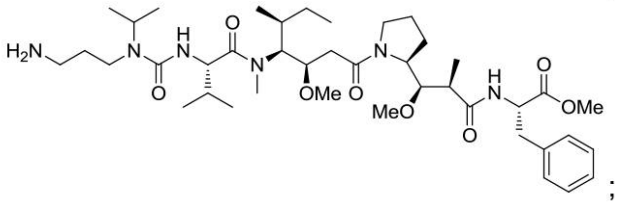

;

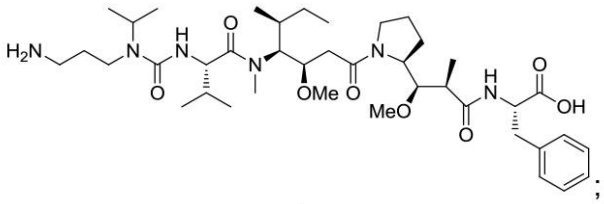

;

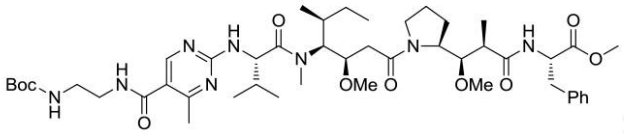

;

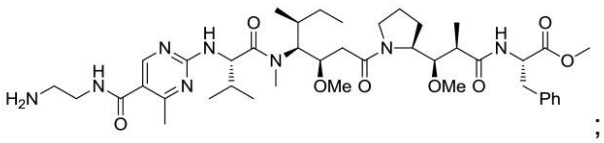

;


;


;

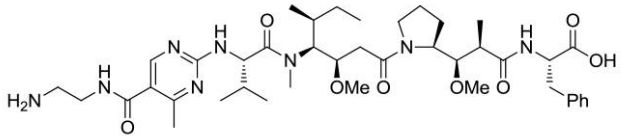
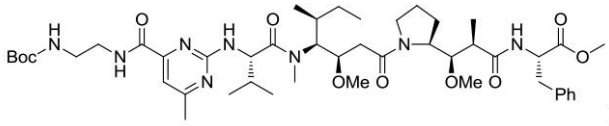
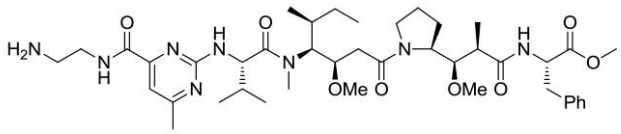
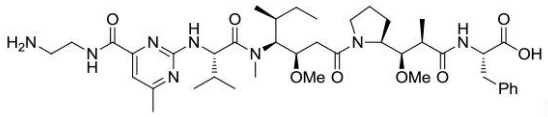
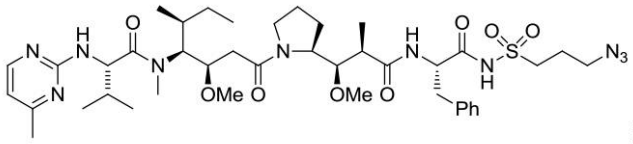
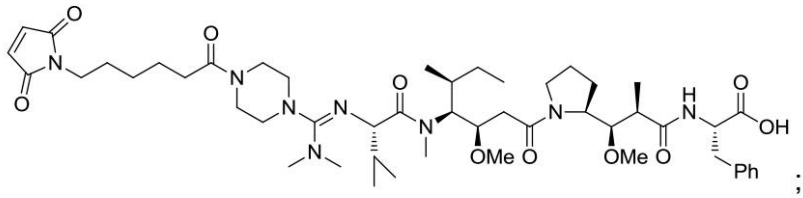
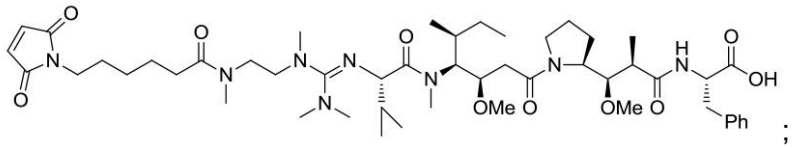
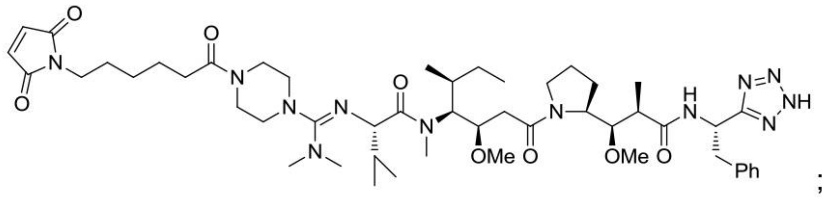
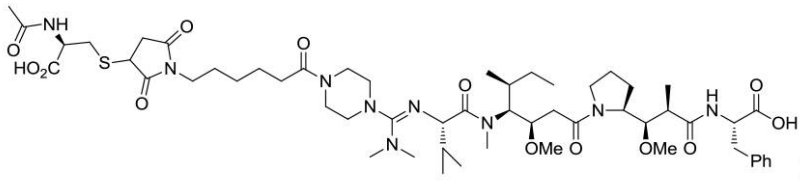

;


;


;

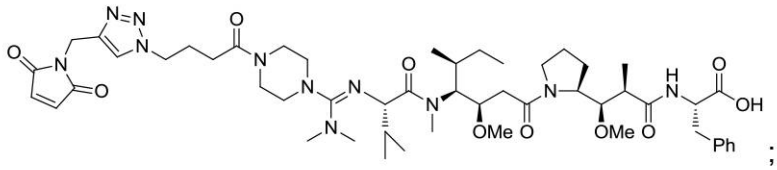
【１２４１】

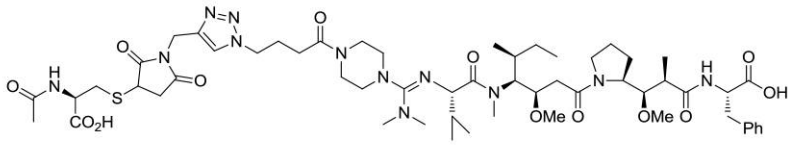
【化４７３－６】

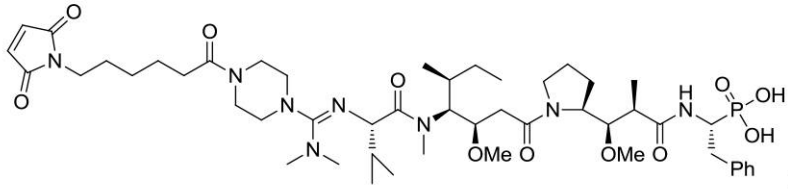

;

;

;

;

;

;

;

;

;

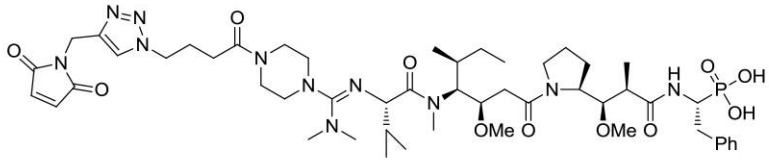
【１２４２】

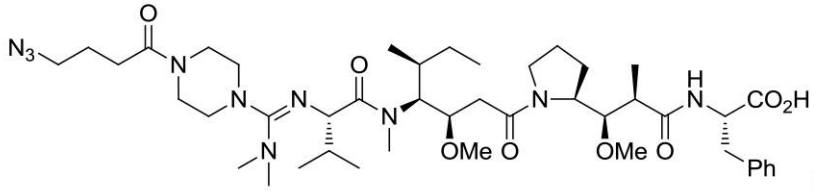
【化４７３－７】

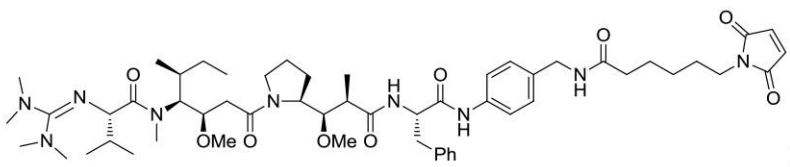

;

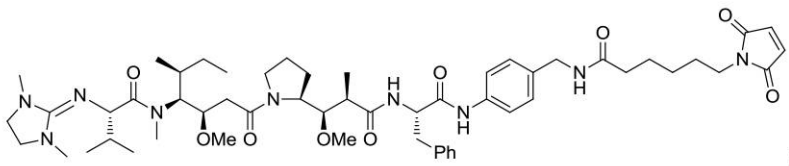

;

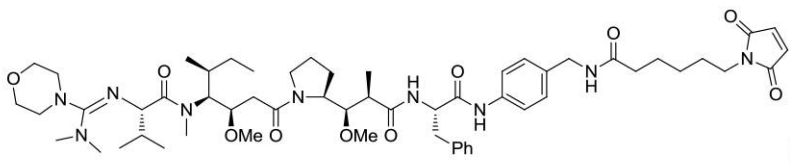

;


;


;

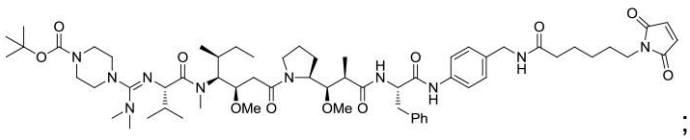

;

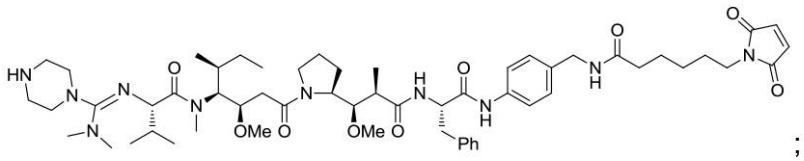

;

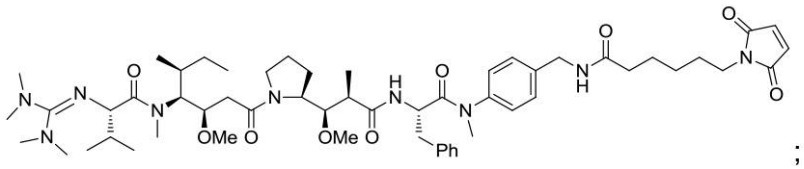

;

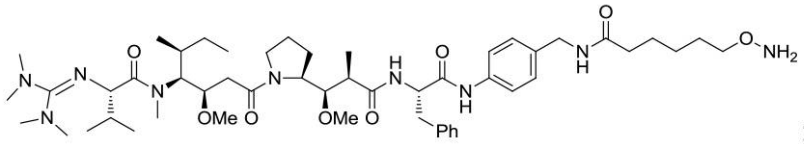
【１２４３】

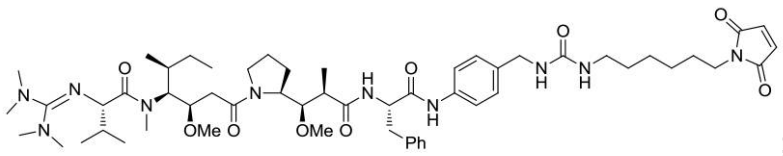
【化４７３－８】

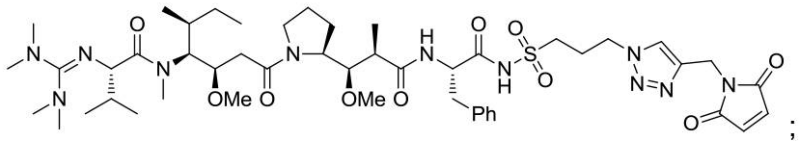

;

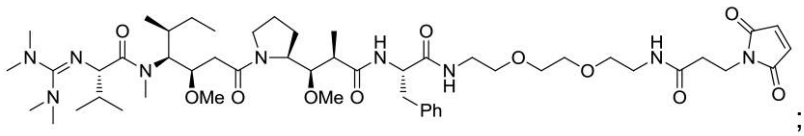

;

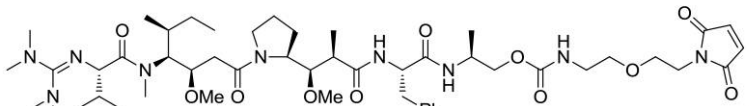

;

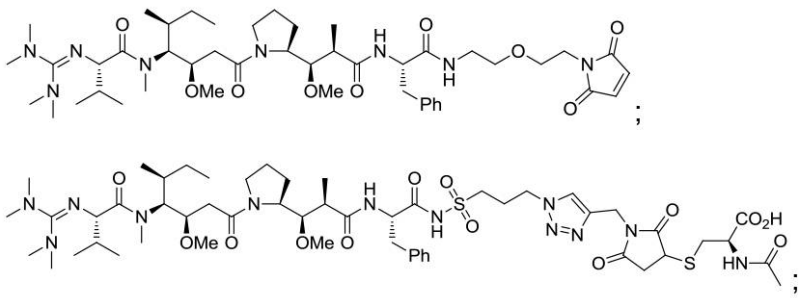

;


;


;

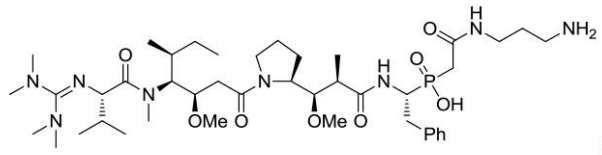

;

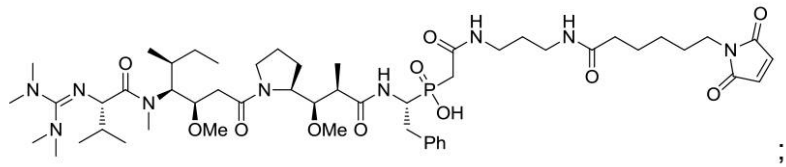

;

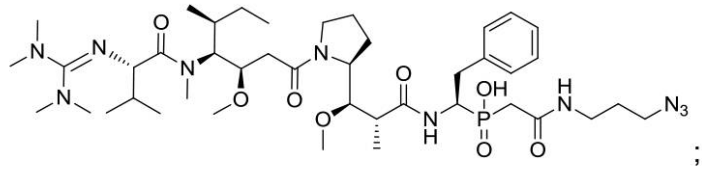

;

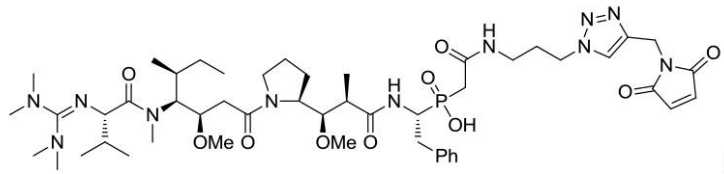
【１２４４】

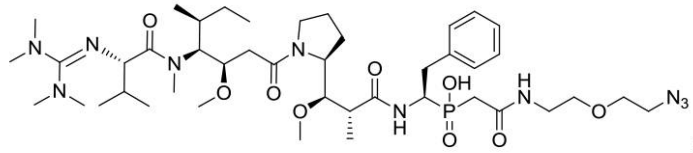
【化４７３－９】

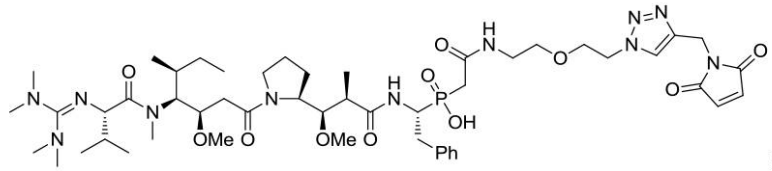

;

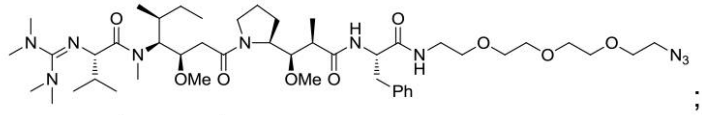

;

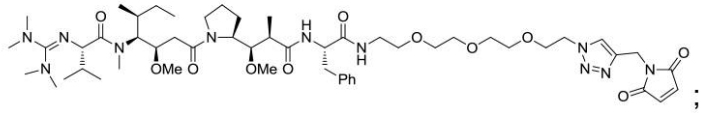

;

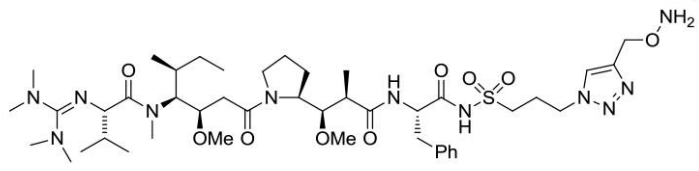

;


;


;

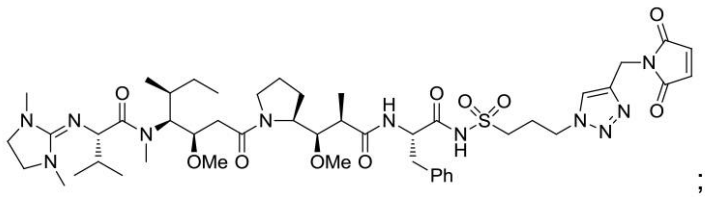

;

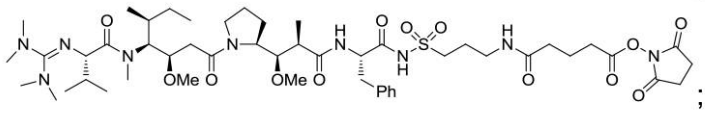

;

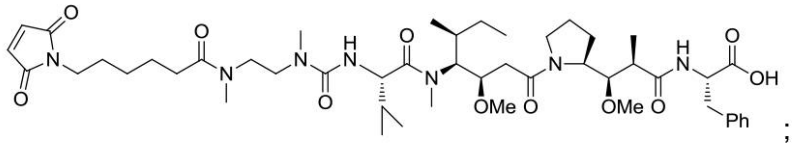

;

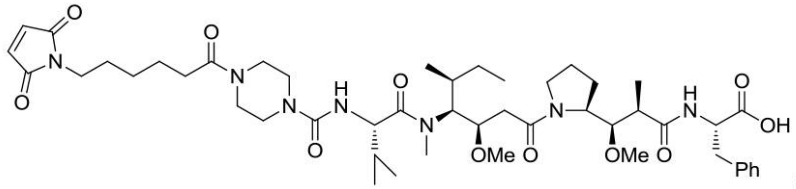
【１２４５】

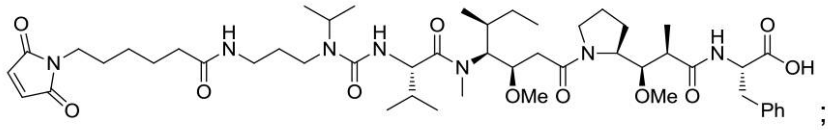
【化４７３－１０】

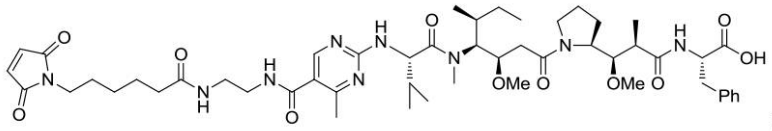

;

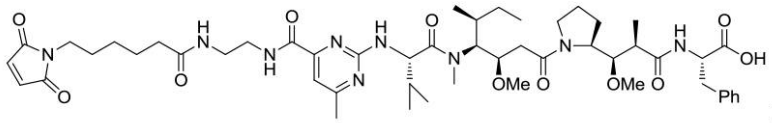

;

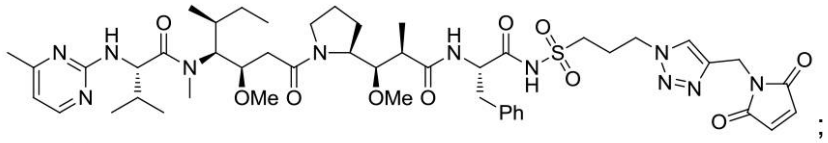

;

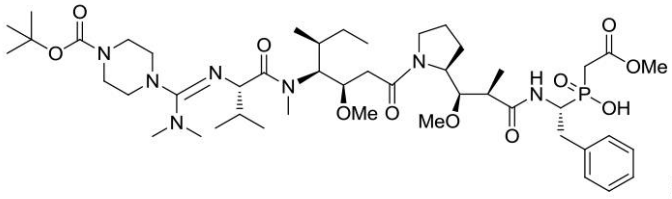

;


;


;

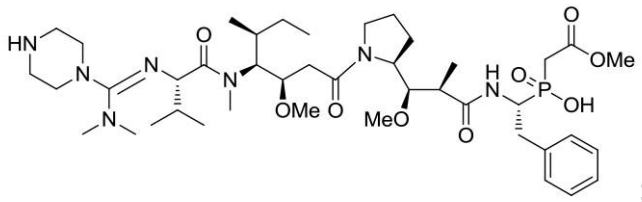

;

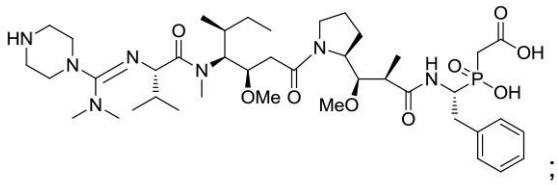

;

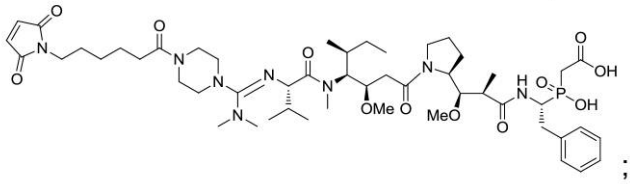

;

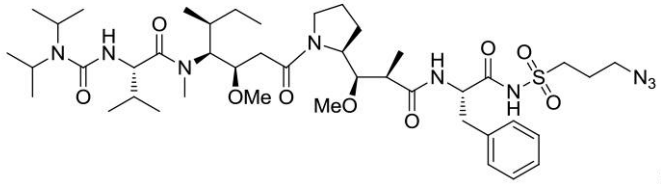
【１２４６】

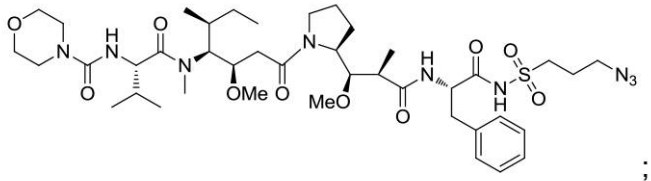
【化４７３－１１】

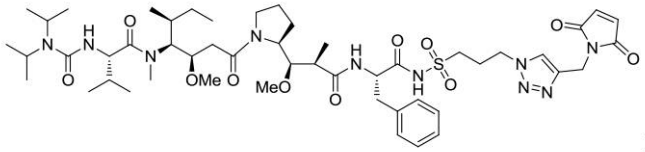

;

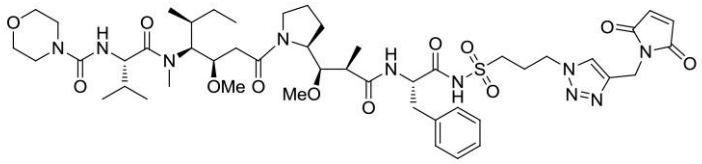

;

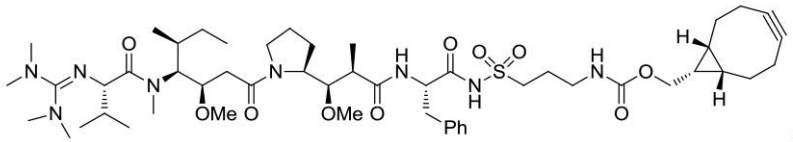

;

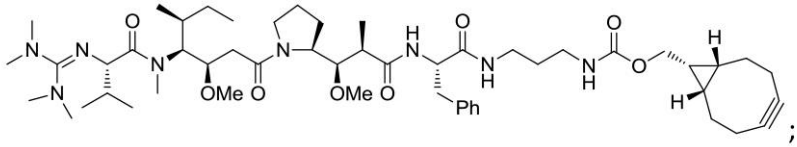

;


;


;

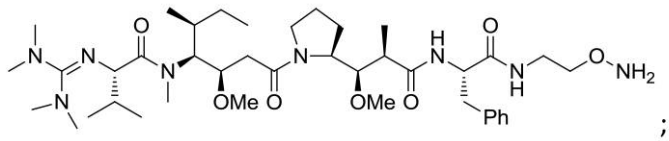
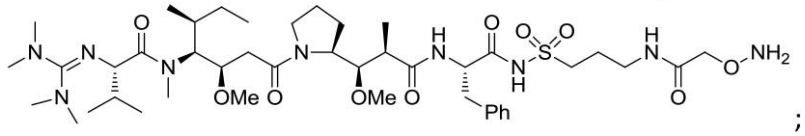
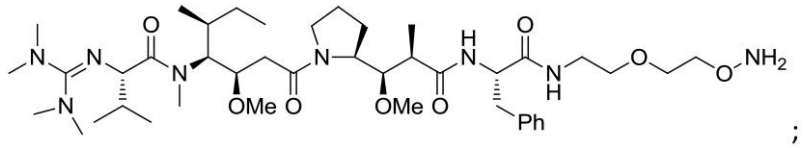
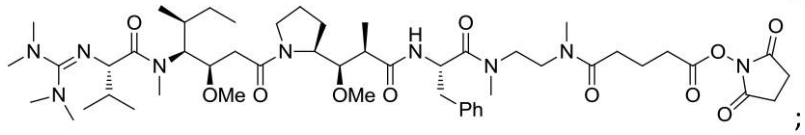
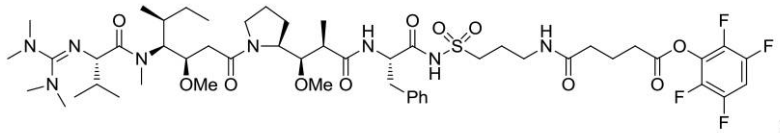
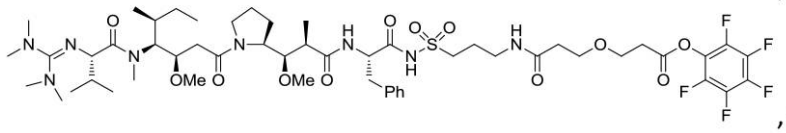
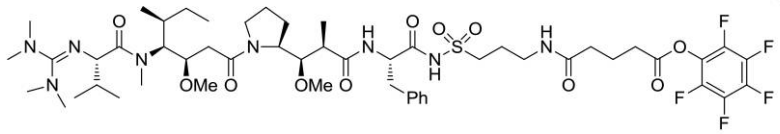

;


;


;

【１２４７】

【化４７３－１２】


;

;

;

;

;

,および


から選択される、実施形態１から５６および８８から１０９のいずれか１つにおける化合物。

【１２４８】

１０９．実施形態５７から８７のいずれか１つにおける免疫抱合体と、１つまたは複数の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【１２４９】

１１０．治療有効量の実施形態５７から８７のいずれか１つにおける免疫抱合体と、１つまたは複数の治療活性共剤（therapeutically active co-agent）とを含む、組合せ。

【１２５０】

１１１．細胞増殖性障害を治療する方法であって、治療有効量の実施形態５７から８７のいずれか１つにおける免疫抱合体を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【１２５１】

１１２．医薬として使用される、実施形態５７から８７のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１２５２】

１１３．医薬ががんの治療のために使用される、実施形態１１４の免疫抱合体。

【１２５３】

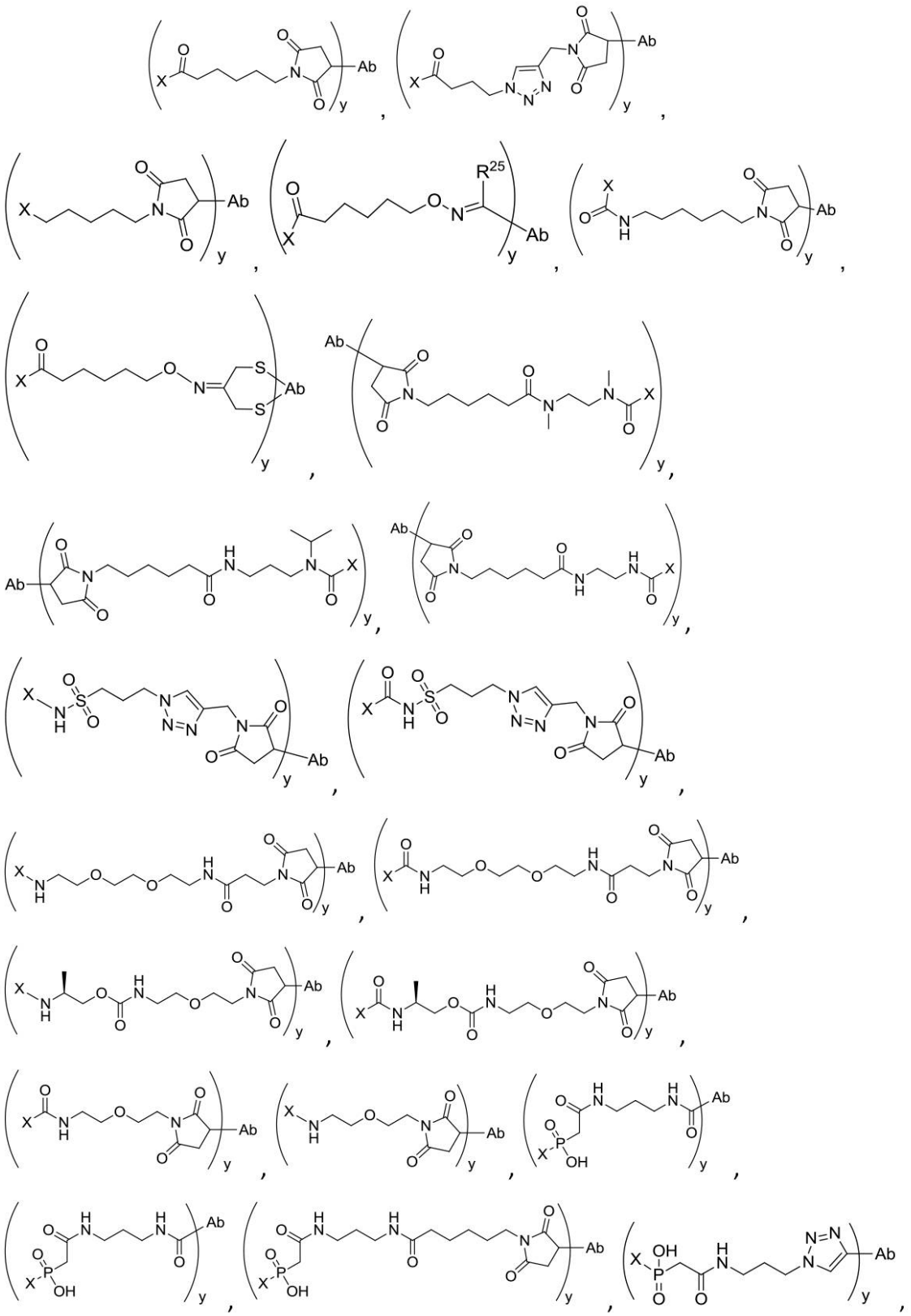
１１４．がんの治療に使用される、実施形態５７から８７のいずれか１つにおける免疫抱合体。

【１２５４】

１１５．

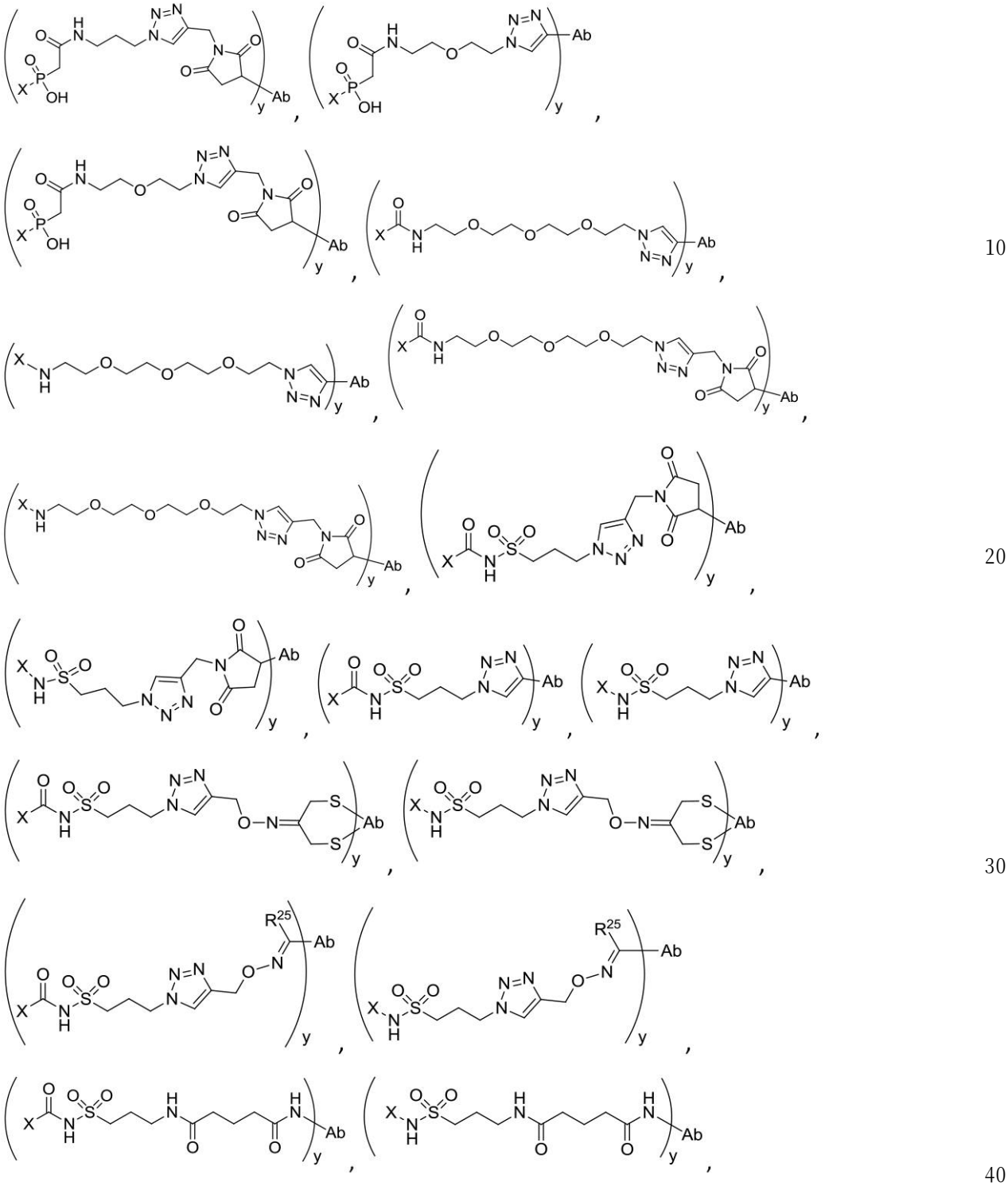
【１２５５】

【化４７４－１】



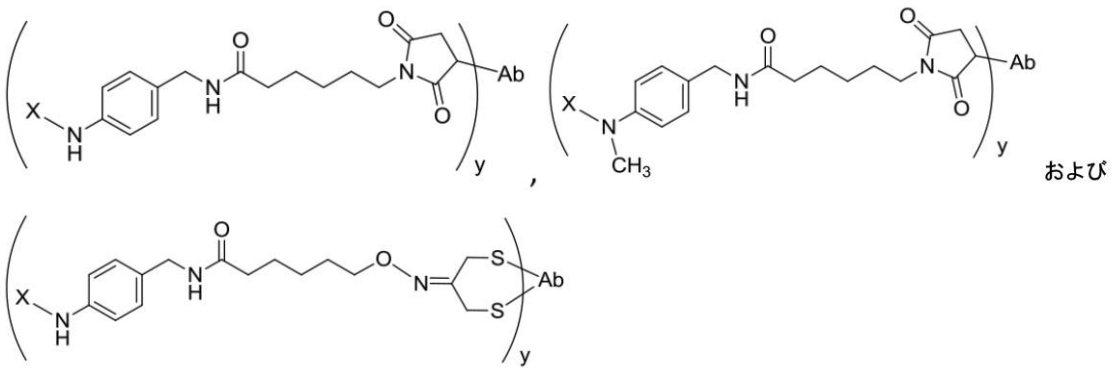
【１２５６】

【化４７４－２】



【１２５７】

【化４７４－３】



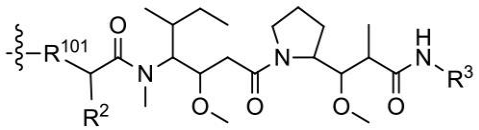
から選択される式を有する、実施形態５７から８７の免疫抱合体。

【１２５８】

１１６．実施形態１１７において、Ｘは、

【１２５９】

【化４７５】



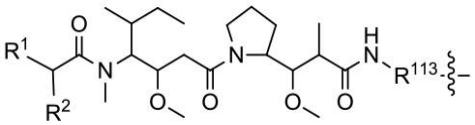
であり、ここで、Ｒ^{101}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、実施形態５７から７３において定義されたとおりである。

【１２６０】

１１７．実施形態１１７において、Ｘは、

【１２６１】

【化４７６】



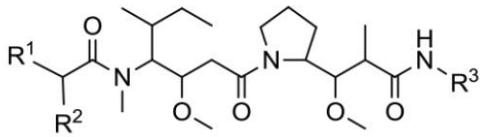
であり、ここで、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、実施形態７４から８７において定義されたとおりである。

【１２６２】

１１８．式（Ｉ）

【１２６３】

【化４７７】



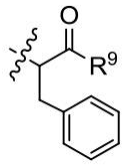
式(I)

［式中、

Ｒ^{1}は、－Ｎ＝ＣＲ^{4}Ｒ^{5}であり；Ｒ^{2}は、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり；Ｘ$_{3}$は、

【１２６４】

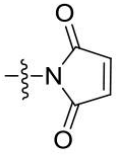
【化４７８】



であり；Ｒ^{4}は、－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$であり；
各Ｒ^{6}は、Ｈおよび－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択され；Ｒ^{9}は、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_{2}$ＬＲ^{11}であり；Ｒ^{11}は、

【１２６５】

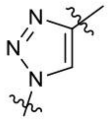
【化４７９】



であり；Ｌは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－であり；Ｘ$_{3}$は、

【１２６６】

【化４８０】



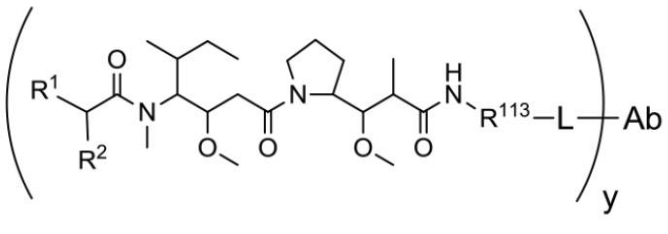
であり、
各ｍは、１、２、および３から独立して選択される］
の構造を有する、化合物またはその立体異性体。

【１２６７】

１１９．式（ＩＩＩ）

【１２６８】

【化４８１】

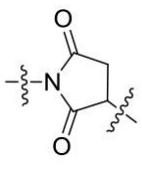


(式(III))

［式中、
Ａｂは、抗原結合部分を表し；
Ｌは、

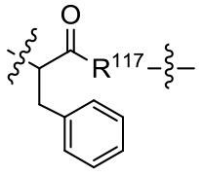
【１２６９】

【化４８２】

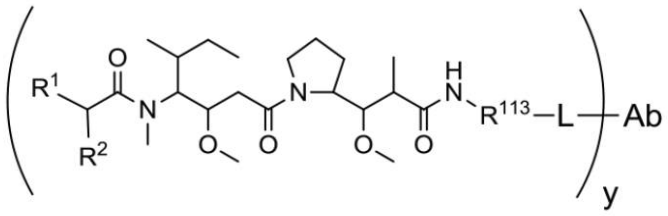


であり；ｙは、１～１６の整数であり；Ｒ^{1}は、－Ｎ＝ＣＲ^{4}Ｒ^{5}であり；Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり；

R^{113}は、
【１２７０】
【化４８３】

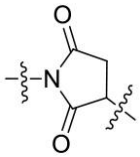


であり；R^{4}は、－Ｎ（R^{6}）$_{2}$であり；
各R^{6}は、Ｈおよび－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択され；
R^{117}は、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－であり；
各ｍは、１、２、および３から独立して選択される］
の免疫抱合体。
【１２７１】
１２０．式（ＩＩＩ）
【１２７２】
【化４８４】

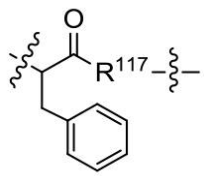


(式(III))

［式中、
Ａｂは、抗原結合部分を表し；
Ｌは、－Ｌ$_{1}$Ｌ$_{2}$－であり；Ｌ$_{1}$は、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｘ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－であり；Ｌ$_{2}$は、
【１２７３】
【化４８５】



であり；ｙは、１～１６の整数であり；
R^{1}は、－Ｎ＝ＣＲ^{4}Ｒ^{5}であり；R^{2}は、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり；
R^{113}は、
【１２７４】
【化４８６】



であり；R^{4}は、－Ｎ（R^{6}）$_{2}$であり；
各R^{6}は、Ｈおよび－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択され；
R^{117}は、結合であり；
各ｍは、１、２、および３から独立して選択される］
の免疫抱合体。

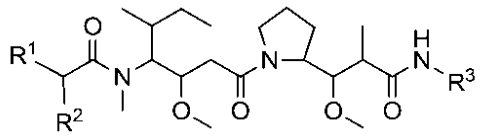
【１２７５】
１２１．実施形態５７から８７および１１７から１１９のいずれか１つにおいて、特に記載のない限り、Ａｂは、任意の抗原結合部分であることができ、好ましくは、がん細胞などの標的細胞に特徴的な本明細書に記載されているものなどの細胞表面マーカーを認識する、抗原または抗原フラグメントである。
【１２７６】
１２２．実施形態５７から８７および１１７から１１９のいずれか１つにおいて、特に記載のない限り、Ａｂは、任意の抗原結合部分であり、典型的には、がん細胞などの、薬学的介入の標的になる細胞に特徴的な抗原を認識するものであり得る。多くの適切な抗原が、当技術分野において周知であり、特に興味深い特定のものが本明細書に記載されている。典型的には、Ａｂは、単離、もしくは構築され得、天然、もしくは修飾（改変）され得る抗体、または抗体に類似した抗原結合活性を保持する抗体フラグメントである。
【１２７７】
１２３．上記の実施形態のいずれか１つにおいて、各ｍは、１、２、３、４、５、および６から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｍは、１、２、３、４、および５から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｍは、１、２、３、および４から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｍは、１、２、および３から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｍは、１および２から独立して選択される。
【１２７８】
１２４．上記の実施形態のいずれか１つにおいて、各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、および１２から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、および１１から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、および９から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、および８から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｎは、１、２、３、４、５、６、および７から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｎは、１、２、３、４、５、および６から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｎは、１、２、３、４、および５から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｎは、１、２、３、および４から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｎは、１、２、および３から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｎは、１および２から独立して選択される。
【１２７９】
１２５．実施形態３８から９５のいずれか１つにおいて、各ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、および１２から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、および１１から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、および９から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｙは、１、２、３、４、５、６、７、および８から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｙは、１、２、３、４、５、６、および７から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｙは、１、２、３、４、５、および６から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｙは、１、２、３、４、および５から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｙは、１、２、３、および４から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｙは、１、２、および３から独立して選択される。上記の実施形態のいずれかにおいて、各ｙは、１および２から独立して選択される。

本発明は次の実施態様を含む。

［１］

式（Ｉ）

【化１】



式(I)

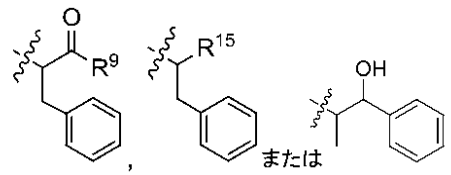
［式中、

R^1は、－Ｎ＝ＣＲ^{4}Ｒ^5、－Ｎ＝Ｒ^{19}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{20}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^6）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{20}、－ＮＨＲ^8、－ＮＨＬＲ^{11}、－ＮＨＲ^{21}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{10}、－Ｎ＝Ｒ^{22}、－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{23}、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{23}であり；

R^2は、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり；

R^3は、

【化２】



であり；

R^4は、－Ｎ（Ｒ^6）$_2$、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

R^5は、Ｎ（Ｒ^6）$_2$であり；

各R^6は、Ｈおよび－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択され；

R^7は、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、または非置換Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルであり；

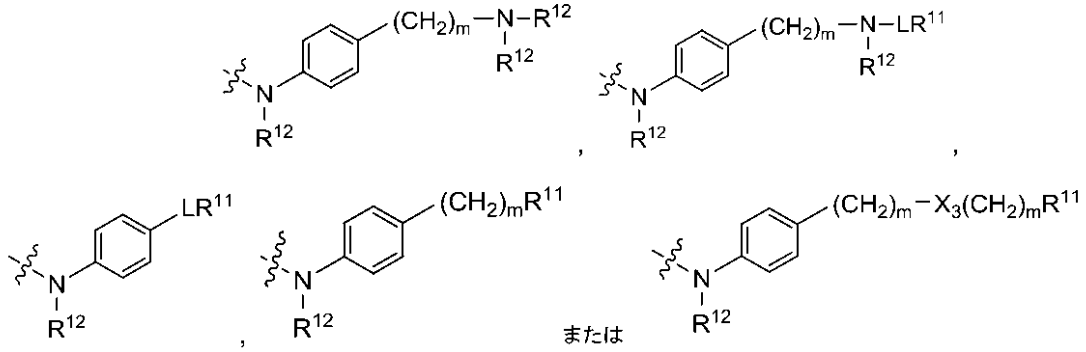
あるいは、R^7は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、オキソ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{18}、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$Ｒ^{12}、－（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$Ｒ^{12}、または、１～５つのヒドロキシルにより任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルであり；

R^8は、１～２個のＮヘテロ原子を有する、非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロアリールであり；

あるいは、R^8は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^6、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^6（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^6）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6}および－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^6（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^6）$_2$から独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；

R^9は、－ＯＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ$_3$、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨ$_2$、－Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－Ｒ^{16}、－ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｒ^{16}、－ＬＲ^{11}、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{18}、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＬＲ^{11}、

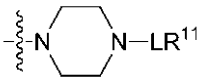
【化３】



であり；

R^{10}は、LR^{11}、または

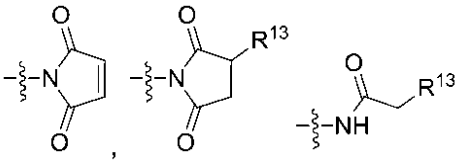
【化４】



であり；

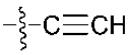
R^{11}は、

【化５】



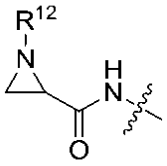
、$-NR_{12}C(=O)CH=CH_2$、$-N_3$、

【化６】



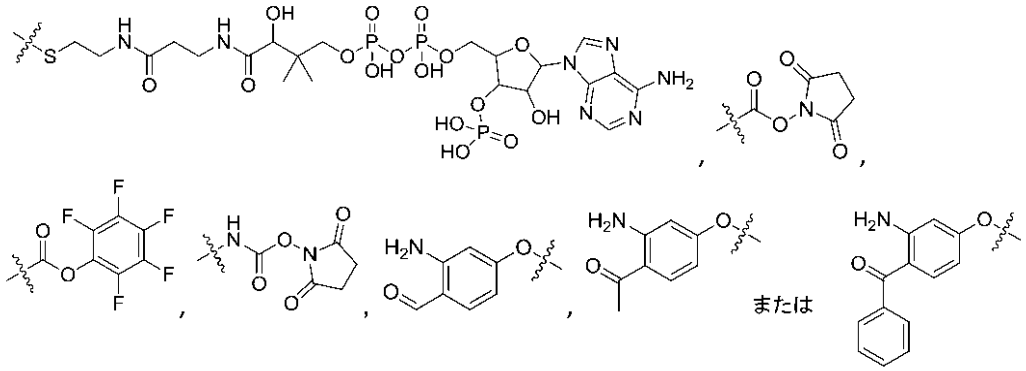
、SH、$-SSR^{17}$、$-S(=O)_2(CH=CH_2)$、$-(CH_2)_2S(=O)_2(CH=CH_2)$、$-NR^{12}S(=O)_2(CH=CH_2)$、$-NR^{12}C(=O)CH_2R^{13}$、$-NR^{12}C(=O)CH_2Br$、$-NR^{12}C(=O)CH_2I$、$-NHC(=O)CH_2Br$、$-NHC(=O)CH_2I$、$-ONH_2$、$-C(O)NHNH_2$、

【化７】



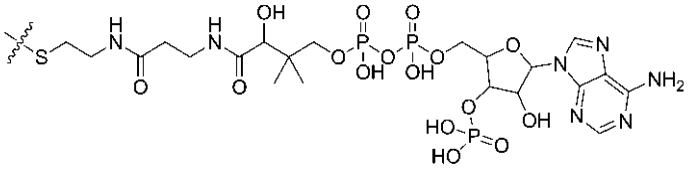
、$-CO_2H$、$-NH_2$、-NCO、-NCS、

【化８】



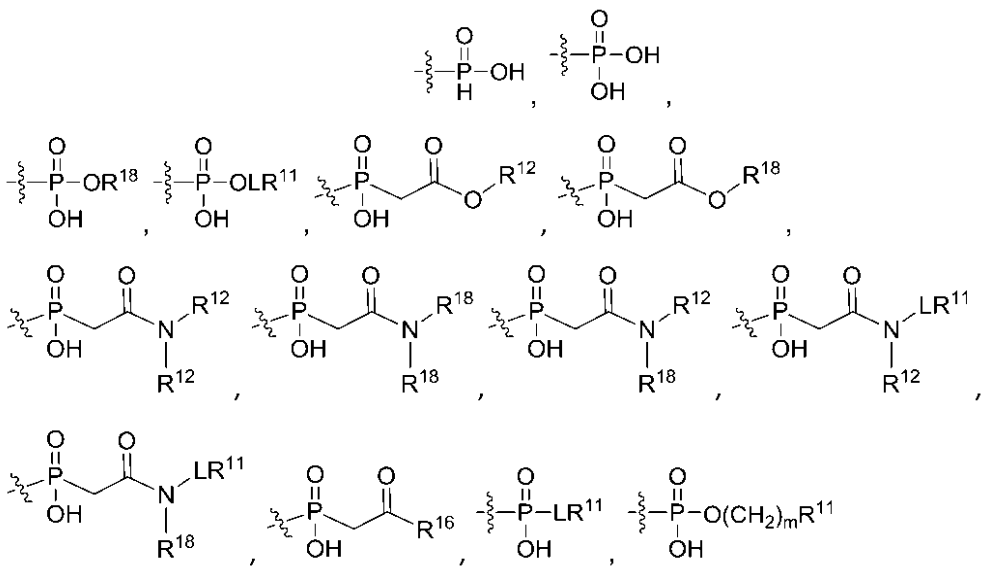
であり；
各R^{12}は、ＨおよびC_1～C_6アルキルから独立して選択され；
R^{13}は、－Ｓ（CH_2）$_n$ＣＨＲ^{14}ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{12}、または

【化９】



であり；
R^{14}は、Ｒ^{12}、または－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}であり；
R^{15}は、テトラゾリル、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、

【化１０】



、－ＬＲ^{11}、または－X_4ＬＲ^{11}であり；
R^{16}は、非置換であるか、または－ＬＲ^{11}により置換されている、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）およびＳ（＝Ｏ）$_2$から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を含有するＮ連結４員～８員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{17}は、２－ピリジルまたは４－ピリジルであり；
各R^{18}は、C_1～C_6アルキル、アジドにより置換されているC_1～C_6アルキル、および１～５つのヒドロキシルにより置換されているC_1～C_6アルキルから独立して選択され；
R^{19}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；

あるいは、R^{19}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；

R^{20}は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｎ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；

あるいは、R^{20}は、C_1～C_6アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）OR^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_mN_3$、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される１～２つの置換基により置換されている、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；

R^{21}は、LR^{11}により、ならびにC_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、－ＣＮ、NO_2、－Ｃ（＝Ｏ）OR^6、－Ｃ（＝Ｏ）$N(R^6)_2$、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；

R^{22}は、LR^{11}により、ならびにC_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；

R^{23}は、LR^{11}により、ならびにC_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；

各Ｌは、$－L_1L_2L_3L_4L_5L_6－$、$－L_6L_5L_4L_3L_2L_1－$、$－L_1L_2L_3L_4L_5－$、$－L_5L_4L_3L_2L_1－$、$－L_1L_2L_3L_4－$、$－L_4L_3L_2L_1－$、$－L_1L_2L_3－$、$－L_3L_2L_1－$、$－L_1L_2－$、$－L_2L_1－$、および$－L_1$から独立して選択され、

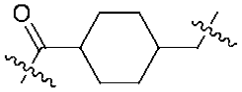
ここで、

L_1は、

$－(CH_2)_m－$、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m－$、$－NR^{12}C(=O)(CH_2)_m－$、$－C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_m－$、$－C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m－$、$－C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m－$、$－C(=O)X_1X_2C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m－$、$－C(=O)X_1X_2C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m－$、$－C(=O)X_1X_2C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m－$、$－C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_mNR^{12}C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m－$、$－C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_mNR^{12}C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m－$、$－C(=O)X_1X_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m－$、$－C(=O)X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m－$、$－C(=O)X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m－$、$－C(=O)X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m－$、$－C(=O)X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m－$、$－C(=O)X_1X_2(CH_2)_mNR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m－$、$－C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_mNR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m－$、$－(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m－$、$－C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m－$、$－(CH_2)_mS(=O)_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m－$、$－C(=O)(CH_2)_mNR^{12}(CH_2)_m－$、$－C(=O)NR^{12}(CH_2)_m－$、$－C(=O)NR^{12}(CH_2)_mX_3(CH_2)_m－$、$－C(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_m－$、$－C(=O)X_1C(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m－$、$－C(=O)X_1C(=O)NR^{12}(CH_2)_mX_3(CH_2)_m－$、$－C(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m－$、$－C(=O)NR^{12}(CH_2$

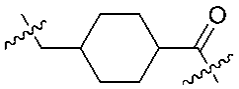
)$_m$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$−、

【化１１】



、−(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)−、C(=O)(CH$_2$)$_m$NR^{12}(CH$_2$)$_m$C(=O)X$_2$X$_1$C(=O)−、−(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$C(=O)X$_2$X$_1$C(=O)−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$X$_3$−、−X$_3$(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$O)$_n$(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$−、−((C(R^{12})$_2$)$_m$OC(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$O(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$NR^{12}C(=O)O(C(R^{12})$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$C(=O)−、−(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$S(=O)$_2$(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$NR^{12}(CH$_2$)$_m$C(=O)−、−(CH$_2$)$_m$O(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)O((C(R^{12})$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)X$_2$X$_1$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)X$_1$−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)−、

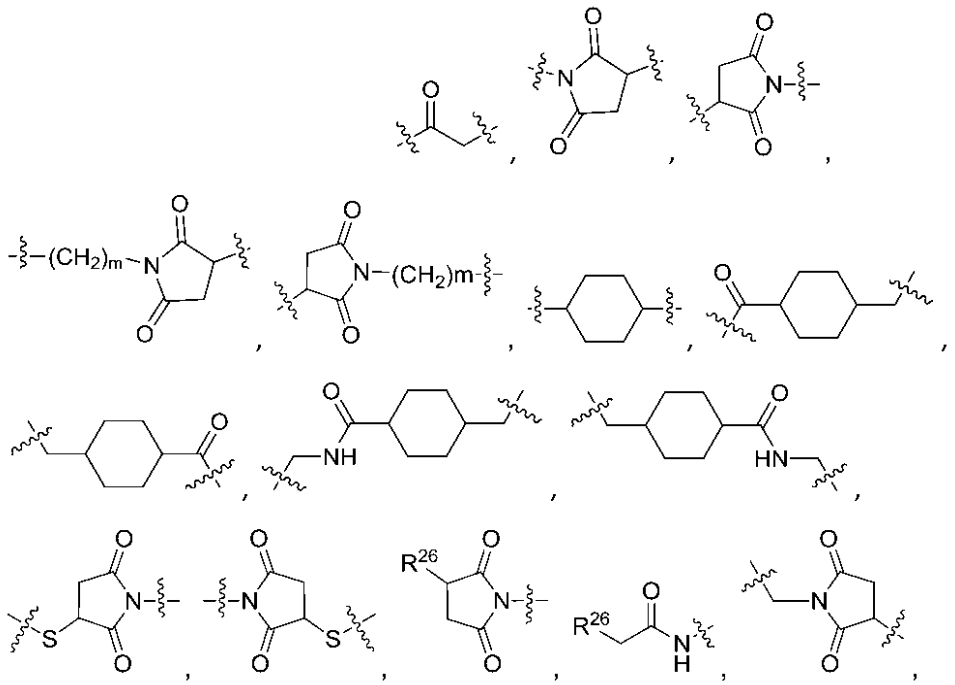
【化１２】



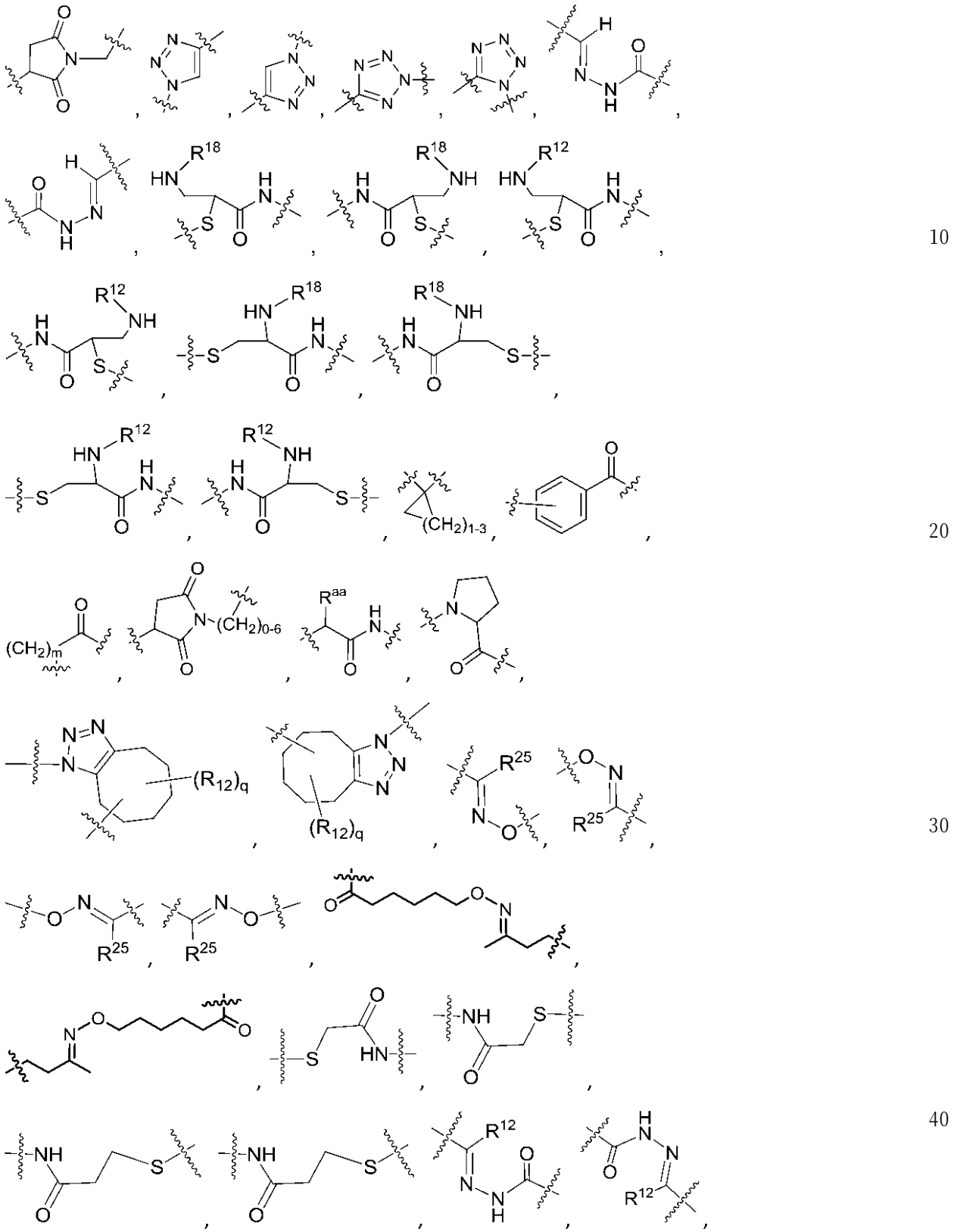
、−((CH$_2$)$_m$O)$_n$(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$−、−(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$X$_3$(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$X$_3$((CH$_2$)$_m$O)$_n$(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$C(=O)−、−C(=O)(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$O)$_n$(CH$_2$)$_m$X$_3$−、−X$_3$(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$O)$_n$(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$C(=O)−、−C(=O)((CH$_2$)$_m$O)$_n$(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$C(=O)−、−C(=O)(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$C(=O)−、−C(=O)((CH$_2$)$_m$O)$_n$(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$−、−C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)−、−(CH$_2$)$_m$S(CH$_2$)$_m$−、−NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$−、−NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}−、−(CH$_2$)$_m$NR^{12}(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$X$_3$−、−X$_3$(CH$_2$)$_m$−、−((CH$_2$)$_m$O)$_n$(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$(O(CH$_2$)$_m$)$_n$−、−NR^{12}(CH$_2$)$_m$−、−NR^{12}C(R^{12})$_2$(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$C(R^{12})$_2$NR^{12}−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$NR^{12}−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)NR^{12}−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)X$_2$X$_1$C(=O)−、−NR^{12}(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$−、−NR^{12}C(R^{12})$_2$(CH$_2$)$_m$NR^{12}C(=O)(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$C(=O)NR^{12}(CH$_2$)$_m$C(R^{12})$_2$NR^{12}−、−NR^{12}(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$−、−NR^{12}C(R^{12})$_2$(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$−、−(CH$_2$)$_m$X$_3$(CH$_2$)$_m$C(R^{12}

)$_2$NR^{12}－、－NR^{12}C（R^{12}）$_2$（CH$_2$）$_m$OC（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）O（CH$_2$）$_m$C（R^{12}）$_2$NR^{12}－、－NR^{12}C（R^{12}）$_2$（CH$_2$）$_m$OC（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）O（CH$_2$）$_m$C（R^{12}）$_2$NR^{12}－、－NR^{12}C（R^{12}）$_2$（CH$_2$）$_m$OC（＝O）NR^{12}（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$NR^{12}C（＝O）O（CH$_2$）$_m$C（R^{12}）$_2$NR^{12}－、－NR^{12}C（R^{12}）$_2$（CH$_2$）$_m$OC（＝O）NR^{12}（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$NR^{12}C（＝O）O（CH$_2$）$_m$C（R^{12}）$_2$NR^{12}－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$NR^{12}－、－NR^{12}（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$NR^{12}－、－（CH$_2$）$_m$NR^{12}－、－NR^{12}（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$－、－NR^{12}（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$NR^{12}－、－（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$NR^{12}－、－（C（R$_{12}$）$_2$）$_m$－、－（CH$_2$CH$_2$O）$_n$－、－（OCH$_2$CH$_2$）$_n$－、－（CH$_2$）$_m$O（CH$_2$）$_m$－、－S（＝O）$_2$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$S（＝O）$_2$－、－S（＝O）$_2$（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$S（＝O）$_2$－、－S（＝O）$_2$（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$S（＝O）$_2$－、－（CH$_2$）$_m$X$_2$X$_1$C（＝O）－、－C（＝O）X$_1$X$_2$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$C（＝O）X$_2$X$_1$C（＝O）－、－C（＝O）X$_1$X$_2$C（＝O）（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$X$_2$X$_1$C（＝O）－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$X$_2$X$_1$C（＝O）－、－C（＝O）X$_1$X$_2$（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$X$_2$X$_1$C（＝O）－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$C（＝O）－、－C（＝O）（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）X$_1$X$_2$C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）X$_2$X$_1$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$－、－X$_4$X$_1$X$_2$C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）X$_2$X$_1$X$_4$－、－X$_1$C（＝O）（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$C（＝O）X$_1$－、－C（＝O）CHR^{aa}NR^{12}－、－NR^{12}CHR^{aa}C（＝O）－、－C（＝O）NR^{12}－、－C（＝O）O－、－S－、－SCH$_2$（C＝O）NR^{12}－、－NR^{12}C（＝O）CH$_2$S－、－S（＝O）$_2$CH$_2$CH$_2$S－、－SCH$_2$CH$_2$S（＝O）$_2$－、－（CH$_2$）$_2$S（＝O）$_2$CH$_2$CH$_2$S－、－SCH$_2$CH$_2$S（＝O）$_2$CH$_2$CH$_2$－、－NR^{12}C（＝S）－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（CH$_2$）$_m$O）$_n$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）（（CH$_2$）$_m$O）$_n$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$（O（CH$_2$）$_m$）$_n$C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$NR^{12}C（＝O）－、－C（＝O）NR^{12}（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－NR$_{12}$S（＝O）$_2$（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$－、－（CH$_2$）$_m$X$_3$（CH$_2$）$_m$S（＝O）$_2$NR$_{12}$－、

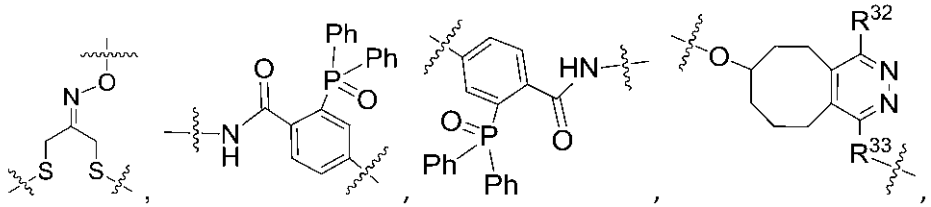
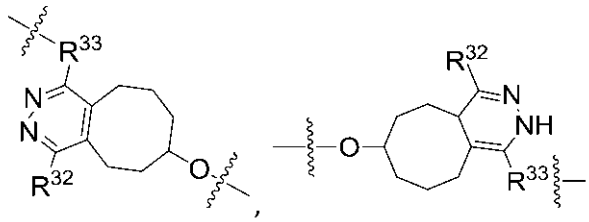
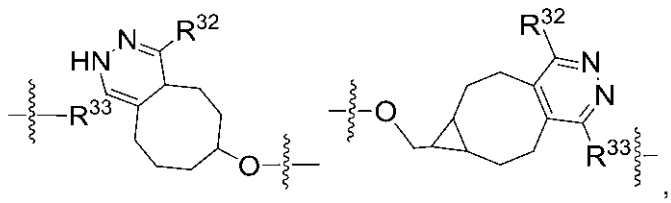
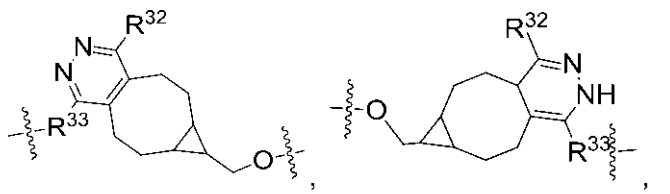
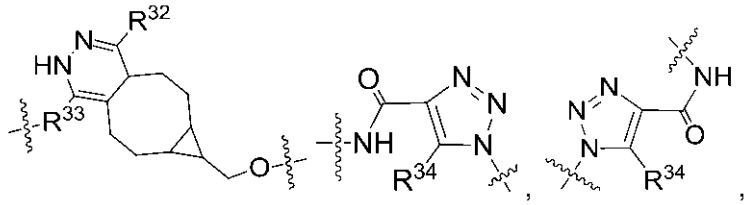
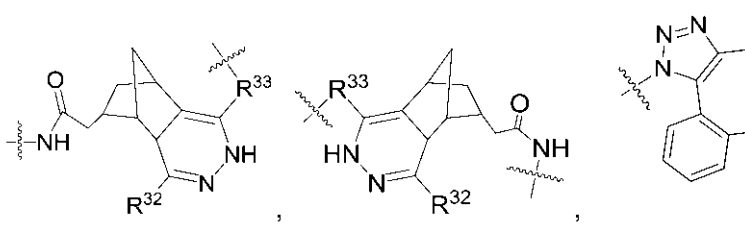
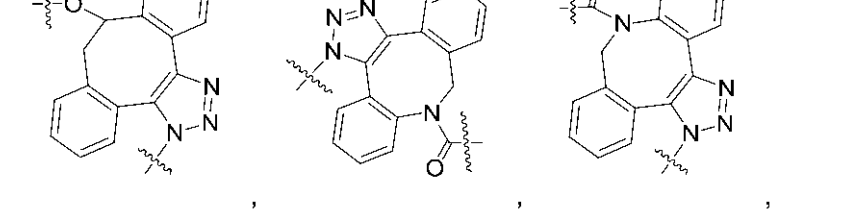
【化１３－１】



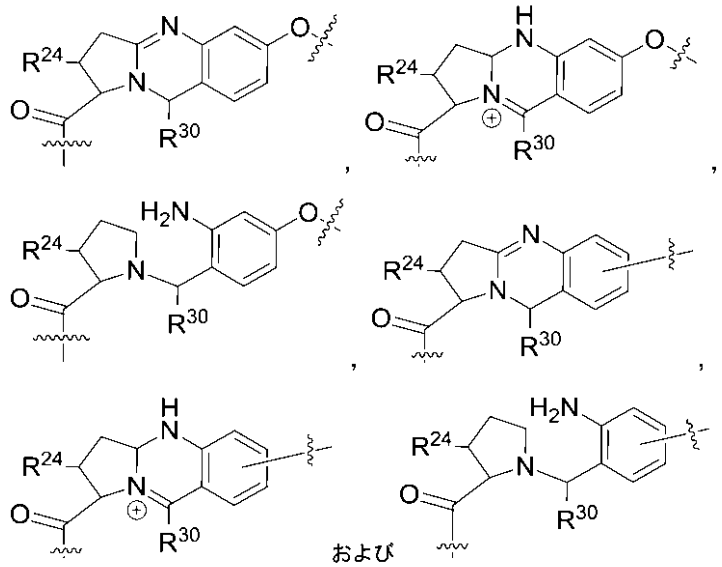
【化１３－２】



【化１３－３】

【化１３－４】



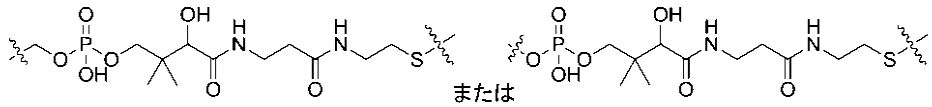
から選択され；

R^{24}は、ＨまたはＭｅであり；

各R^{25}は、ＨまたはC_{1}～$_{4}$アルキルから独立して選択され；

R^{26}は、

【化１４】



であり；

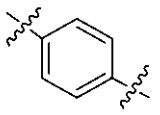
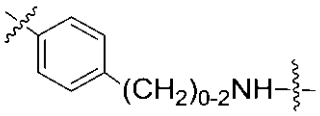
R^{aa}は、Ｈ、またはアラニン、トリプトファン、チロシン、フェニルアラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン酸、ヒスチジン、アルギニン、リシン、システイン、メチオニン、セリン、トレオニン、シトルリン、オルニチン、フェニルグリシン、およびｔ－ブチルグリシンから選択されるアミノ酸の側鎖であり；

R^{30}は、Ｈ、－CH_{3}またはフェニルであり；

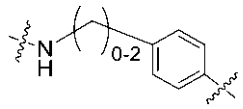
R^{32}は、Ｈ、C_{1}～$_{4}$アルキル、フェニル、ピリミジンおよびピリジンから独立して選択され；

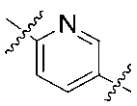
R^{33}は、

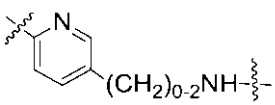
【化１５】

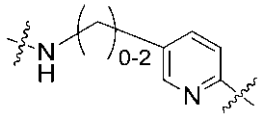
,

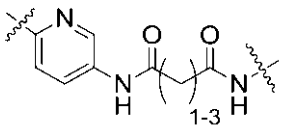




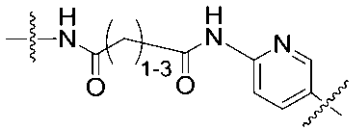


,





, および

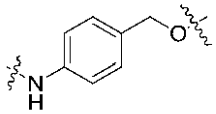


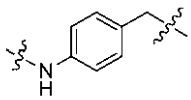
から独立して選択され；

R^{34}は、H、C_1～$_4$アルキル、およびC_1～$_6$ハロアルキルから独立して選択され；

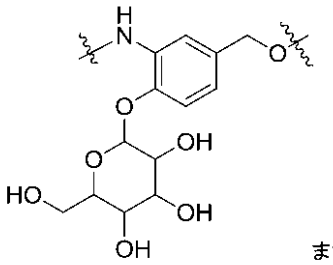
X_1は、

【化１６】

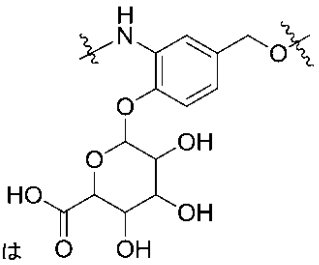




,



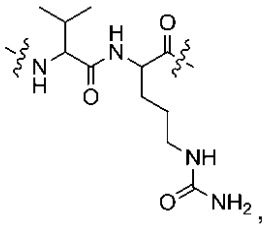
または



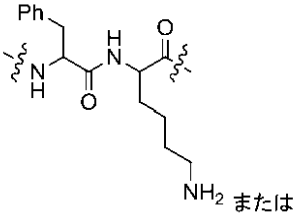
から選択される自壊的スペーサーであり；

X_2は、

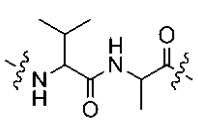
【化１７】



,



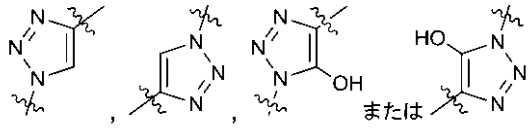
または



から選択されるジペプチドであり；

X_3は、

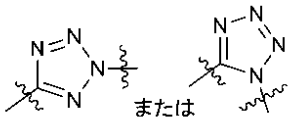
【化１８】



であり；

X_4は、

【化１９】



であり；

L_2、L_3、L_4、L_5、およびL_6は、結合およびL_1からそれぞれ独立して選択され；、

各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；

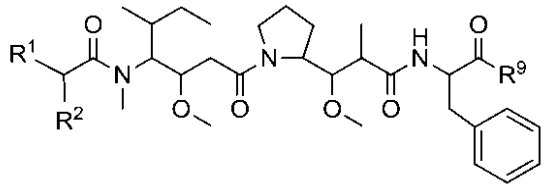
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］

の構造を有する化合物もしくはその立体異性体、またはその互変異性体、水和物、もしくは薬学的に許容される塩。

［２］

式（Ｉａ）：

【化２０】



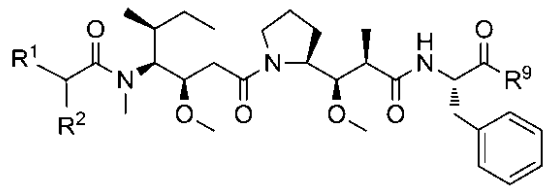
式(Ia)

の構造を有する化合物である、上記［１］に記載の化合物。

［３］

式（Ｉｂ）：

【化２１】



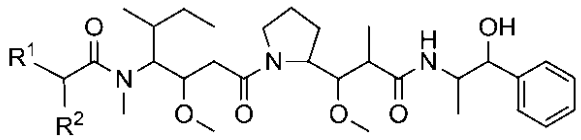
式(Ib)

の構造を有する化合物である、上記［１］または［２］に記載の化合物。

［４］

式（Ｉｃ）：

【化２２】



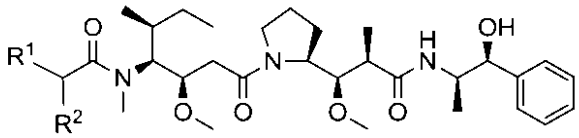
式(Ic)

の構造を有する化合物である、上記［１］に記載の化合物。

［５］

式（Ｉｄ）：

【化２３】



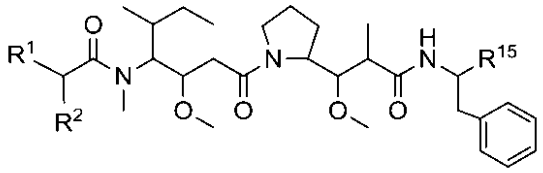
式(Id)

の構造を有する化合物である、上記［１］または［４］に記載の化合物。

［６］

式（Ｉｅ）：

【化２４】



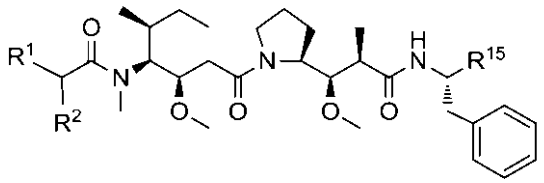
式(Ie)

の構造を有する化合物である、上記［１］に記載の化合物。

［７］

式（Ｉｆ）：

【化２５】



式(If)

の構造を有する化合物である、上記［１］または［６］に記載の化合物。

［８］

各Ｌが、L_1L_2－および－L_2L_1－から独立して選択されるか、またはＬが－L_1－である、上記［１］から［７］のいずれかに記載の化合物。

［９］

R^1が、－Ｎ＝ＣR^4R^5、－Ｎ＝R^{19}、－Ｎ＝ＣR^5R^{20}、－Ｎ＝ＣR^5R^{10}、－Ｎ＝R^{22}、または－Ｎ＝ＣR^5R^{23}である、上記［１］から［８］のいずれかに記載の化合物。

［１０］

R^1が、$-N=CR^5R^{10}$、$-N=R^{22}$、$-NHLR^{11}$、$-NHR^{21}$、$-N=CR^5R^{23}$、または$-NHC(=O)R^{23}$である、上記［１］から［８］のいずれかに記載の化合物。

［１１］

R^1が、$-NHC(=NR^6)R^4$、$-NHC(=O)R^4$、$-NHC(=O)R^{20}$、または$-NHC(=O)R^{23}$である、上記［１］から［８］のいずれかに記載の化合物。

［１２］

R^1が、$-NHR^8$、$-NHLR^{11}$、または$-NHR^{21}$である、上記［１］から［８］のいずれかに記載の化合物。

［１３］

R^1が、$-N=CR^5R^{10}$、$-N=R^{22}$、$-NHLR^{11}$、$-NHR^{21}$、$-N=CR^5R^{23}$、または$-NHC(=O)R^{23}$である、上記［１］から［８］のいずれかに記載の化合物。

［１４］

R^1が、$-N=CR^4R^5$であり；

R^4が、$-N(R^6)_2$であり；

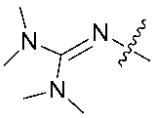
R^5が、$N(R^6)_2$であり；

各R^6が、$-C_1$～C_6アルキルから独立して選択される、上記［１］から［１０］のいずれかに記載の化合物。

［１５］

R^1が、

【化２６】

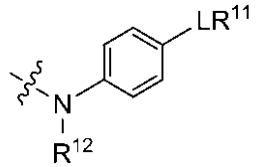


である、上記［１］から［１０］または［１４］のいずれかに記載の化合物。

［１６］

R^9が、$-OH$、C_1～C_6アルコキシ、$-NHS(O)_2(CH_2)_mN_3$、$-NHS(O)_2(CH_2)_mNH_2$、$-NHS(=O)_2LR^{11}$、または

【化２７】

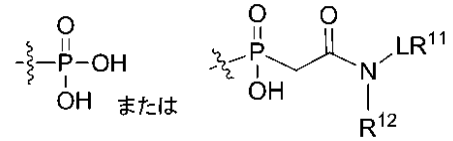


である、上記［１］から［１５］のいずれかに記載の化合物。

［１７］

$-R^{15}$が、

【化２８】

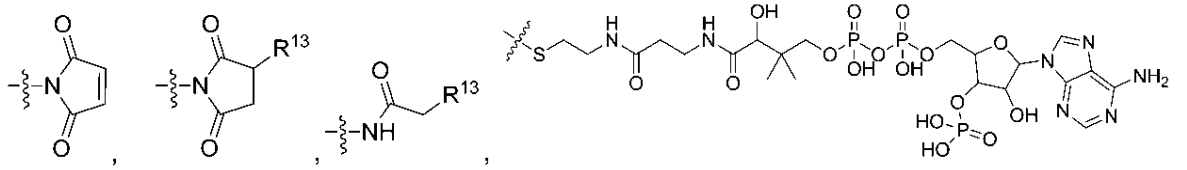


である、上記［１］から［１６］のいずれかに記載の化合物。

［１８］

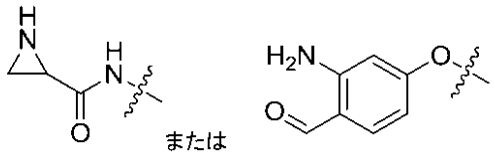
R^{11}が、

【化２９】



、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ＝ＣH_2）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣH_2Ｂｒ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣH_2Ｉ、－ＯNH_2、N_3、

【化３０】

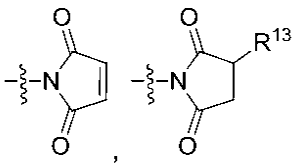


である、上記［１］から［１７］のいずれかに記載の化合物。

［１９］

－R^{11}が、

【化３１】



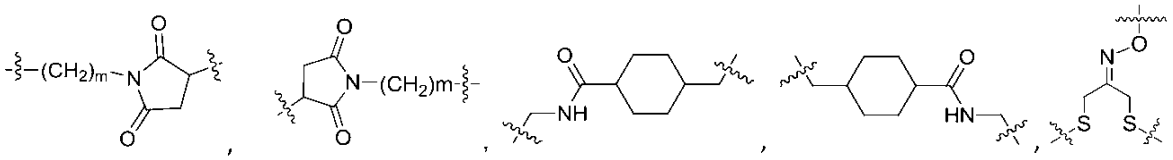
または－ＯNH_2である、上記［１］から［１８］のいずれかに記載の化合物。

［２０］

Ｌが－L_1－であり、－L_1－が、

－（ＣH_2）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣH_2）$_m$－、－（ＣH_2）$_m$－、－（ＣH_2）$_m$Ｃ（＝Ｏ）X_2X_1Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）X_1X_2Ｃ（＝Ｏ）（ＣH_2）$_m$－、－（ＣH_2）$_m$（Ｏ（ＣH_2）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣH_2）$_m$Ｏ）$_n$（ＣH_2）$_m$－、－（ＣH_2）$_m$$X_3$（Ｏ（Ｃ$H_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（（Ｃ$H_2$）$_m$Ｏ）$_n$$X_3$（Ｃ$H_2$）$_m$－、

【化３２】



、－（ＣH_2）$_m$（Ｏ（ＣH_2）$_m$）$_n$Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣH_2）$_m$－、－（ＣH_2）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$（（ＣH_2）$_m$Ｏ）$_n$（ＣH_2）$_m$－、－（ＣH_2）$_m$ＮＨ（ＣH_2）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣH_2）$_m$ＮＨ（ＣH_2）$_m$－、－（ＣH_2）$_m$ＮR^{12}（ＣH_2）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣH_2）$_m$ＮR^{12}（ＣH_2）$_m$－、－（ＣH_2）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮR^{12}（ＣH_2）$_m$－、－（ＣH_2）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣH_2）$_m$－、－（ＣH_2）$_m$ＮR^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣH_2）$_m$－、－（ＣH_2）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣH_2）$_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮR^{12}（ＣH_2）$_m$ＮR^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣH_2）$_m$－、－（ＣH_2）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（（ＣH_2）$_m$Ｏ）$_n$（ＣH_2）$_m$－、－（ＣH_2）$_m$（Ｏ（ＣH_2）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣH_2）$_m$－、－（ＣH_2）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣH_2）$_m$－、－（ＣH_2）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣH_2）$_m$－、－（ＣH_2）$_m$$X_3$（Ｃ$H_2$）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（Ｃ$H_2$）$_m$$X_3$（Ｃ$H_2$）$_m$－、－（Ｃ$H_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ$H_2$）$_m$$X_3$（Ｃ$H_2$）$_m$－、－（Ｃ$H_2$）$_m$$X_3$（Ｃ$H_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$H_2$）$_m$－、－（Ｃ$H_2$）$_m$$X_2X_1$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）$X_1X_2$（Ｃ$H_2$）$_m$－

、－（CH_2）$_m$（O（CH_2）$_m$）$_n$C（＝O）X_2X_1C（＝O）－、－C（＝O）X_1X_2C（＝O）（（CH_2）$_m$O）$_n$（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$（O（CH_2）$_m$）$_n$$X_2X_1$C（＝O）－、－C（＝O）$X_1X_2$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$S（＝O）$_2$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$S（＝O）$_2$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）－、－C（＝O）（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）$X_2X_1$C（＝O）－、－C（＝O）$X_1X_2$C（＝O）（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$$X_2X_1$C（＝O）－、－C（＝O）$X_1X_2$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$X_2X_1$C（＝O）－、－C（＝O）$X_1X_2$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）－、－C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）－、－（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$－、－$NR^{12}$C（$R^{12}$）$_2$（$CH_2$）$_m$OC（＝O）$NR^{12}$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$NR^{12}$C（＝O）O（$CH_2$）$_m$C（$R^{12}$）$_2$$NR^{12}$－、－$NR^{12}$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$NR^{12}$－、－C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）－、－C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$C（＝O）－、－C（＝O）（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）－、－C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$C（＝O）－、－C（＝O）（$CH_2$）$_m$NHC（＝O（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－$NR^{12}$S（＝O）$_2$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$S（＝O）$_2$$NR_{12}$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$－および－（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－

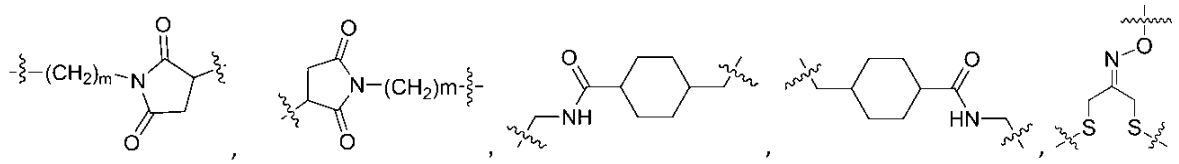
から選択される、上記［１］から［１９］のいずれかに記載の化合物。

［２１］

Ｌが－L_1－であり、－L_1－が、

－（CH_2）$_m$C（＝O）－、－C（＝O）（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$C（＝O）X_2X_1C（＝O）－、－C（＝O）X_1X_2C（＝O）（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$（O（CH_2）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（CH_2）$_m$O）$_n$（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$$X_3$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、

【化３３】



、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$－、－ＮＲ^{12}Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$ＮＲ^{12}－、－ＮＲ^{12}（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＲ^{12}－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－および－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－

から選択される、上記［１］から［２０］のいずれかに記載の化合物。

［２２］

Ｌが、－Ｌ$_1$－であり、－Ｌ$_1$－が、

－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$－、－ＮＲ^{12}Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$ＮＲ^{12}－、－ＮＲ^{12}（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、および－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＲ^{12}－

から選択される、上記［１］から［２１］のいずれかに記載の化合物。

［２３］

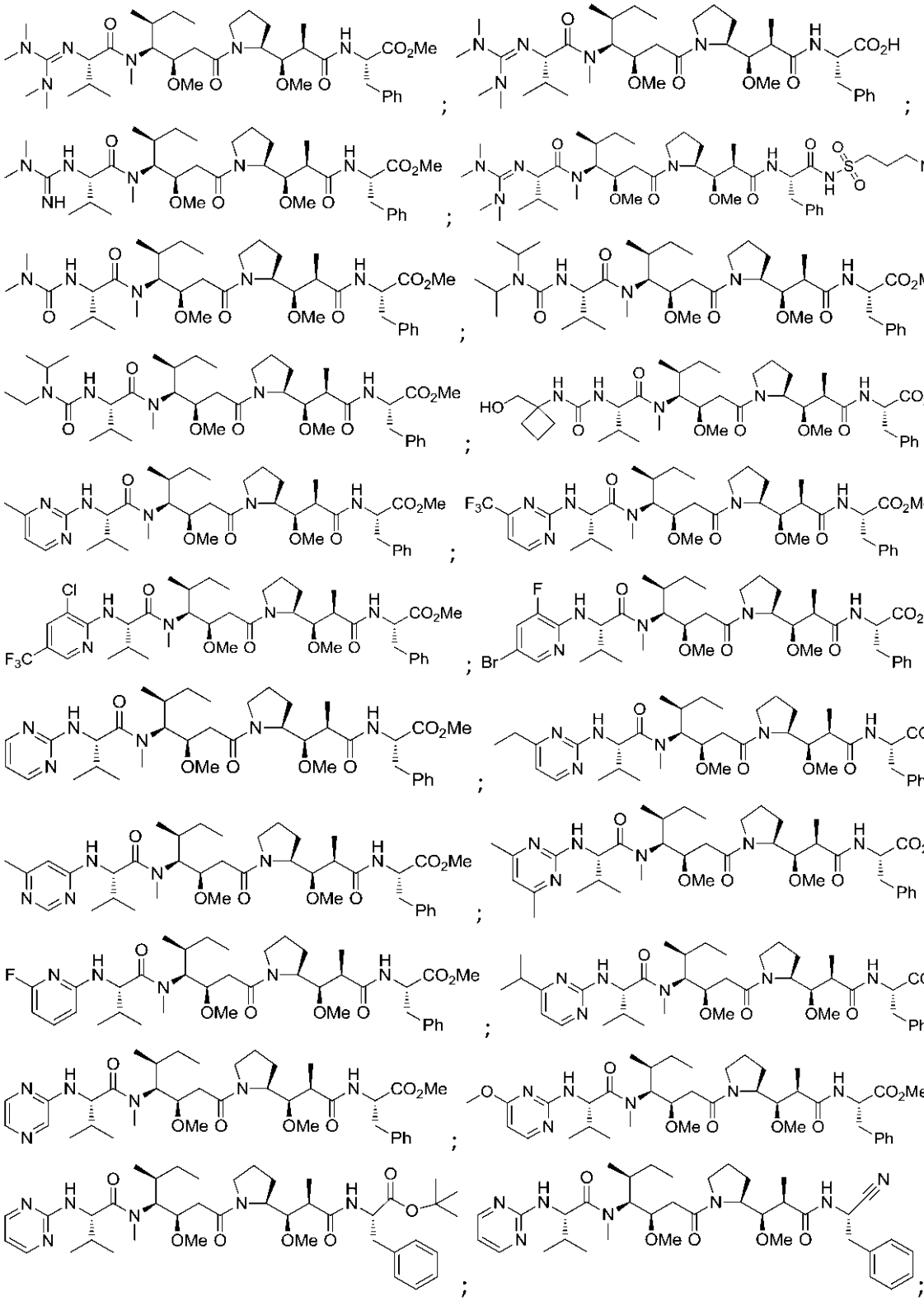
Ｒ^{12}が、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である、上記［１］から［２２］のいずれかに記載の化合物。

［２４］

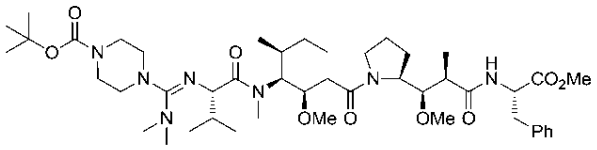
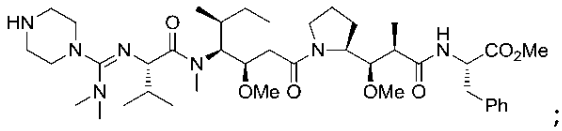
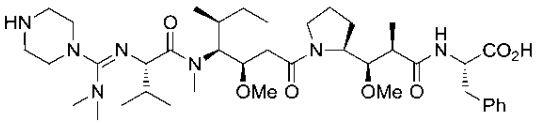
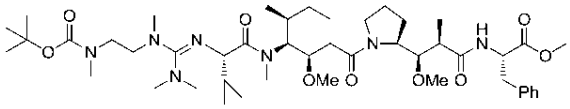
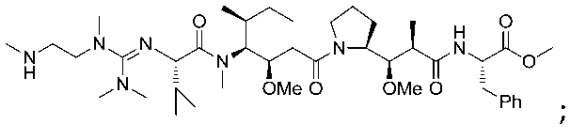
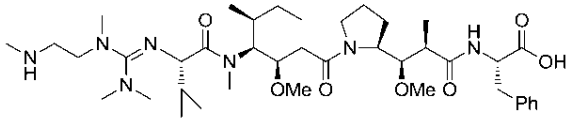
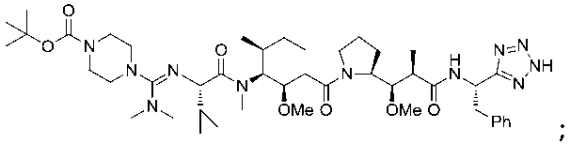
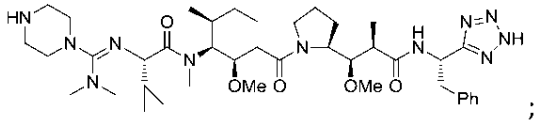
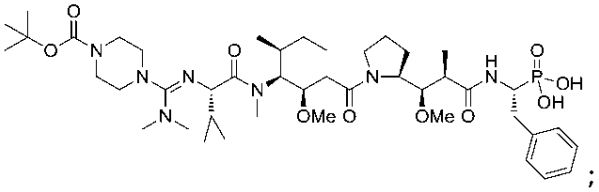
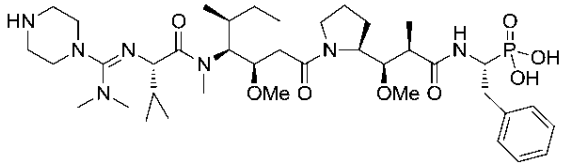
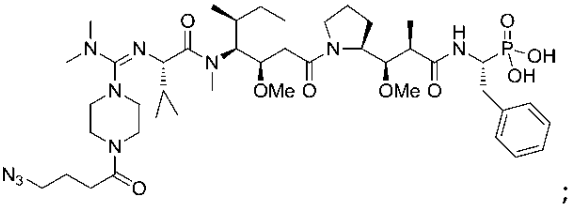
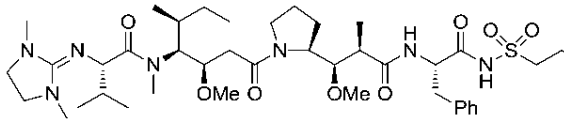
Ｒ^{2}が、メチル、エチル、イソプロピル、またはｓｅｃ－ブチルである、上記［１］から［２３］のいずれかに記載の化合物。

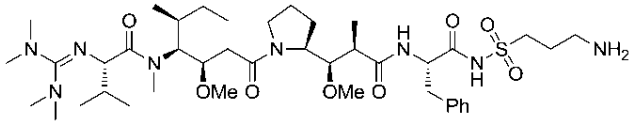
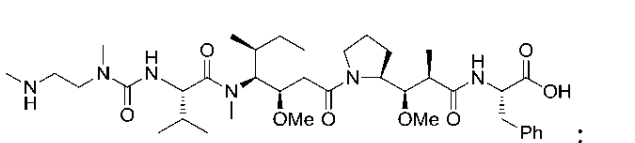
［２５］

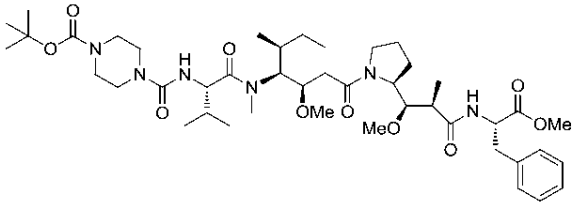
【化３４－１】



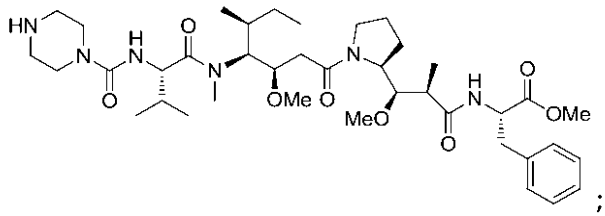
【化３４－２】

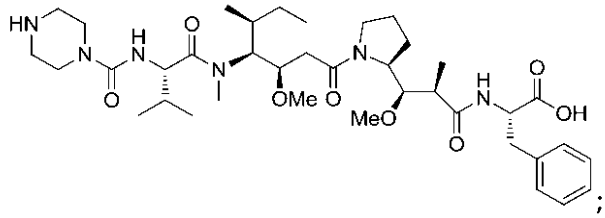

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

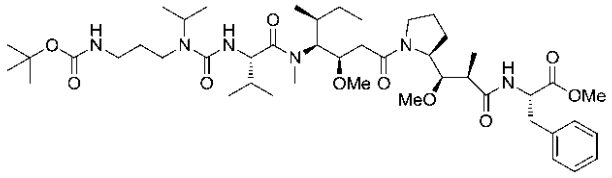
;

;

;

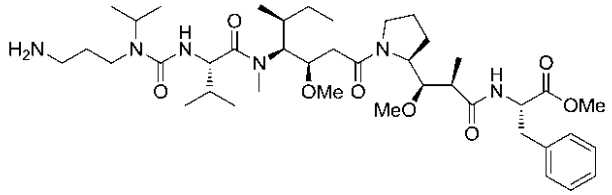
;

;

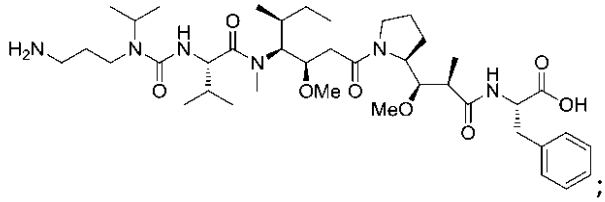
【化３４－３】

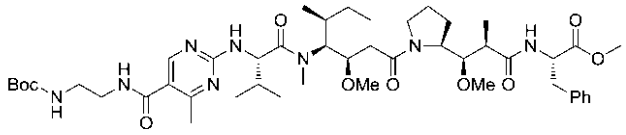

;

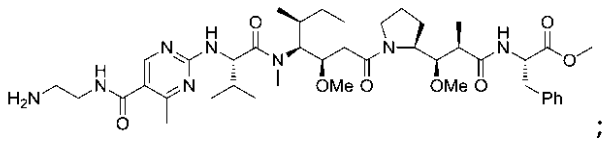

;

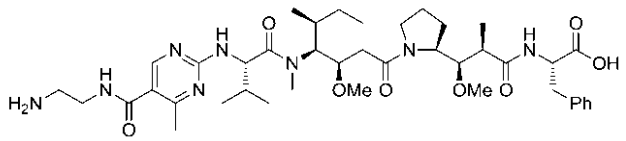

;

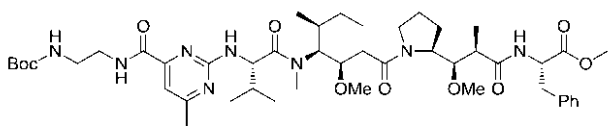

;


;

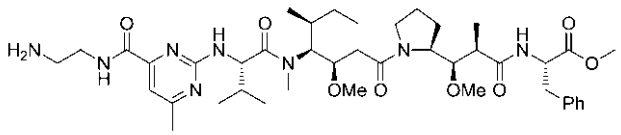

;

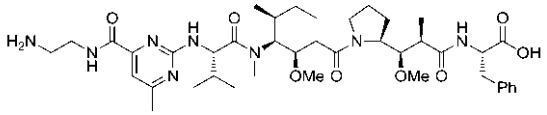

;

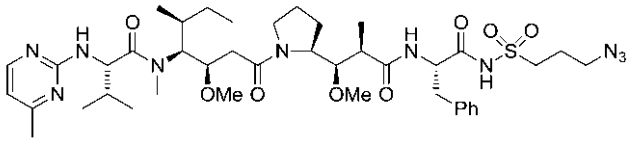

;

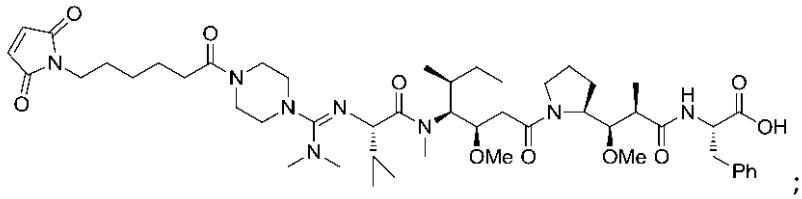

;

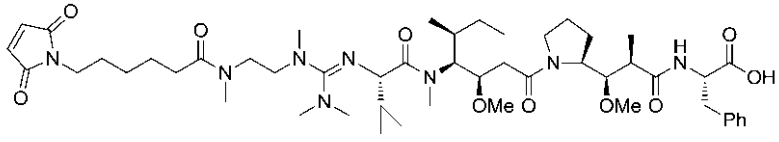
【化３４－４】

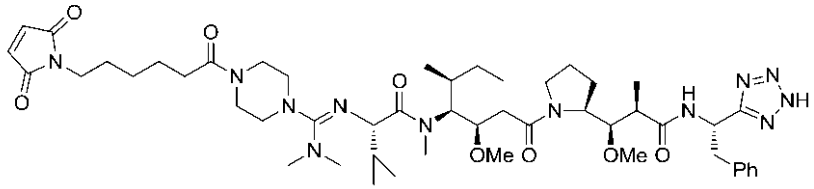

;

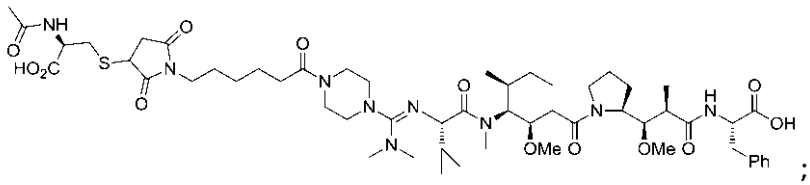

;

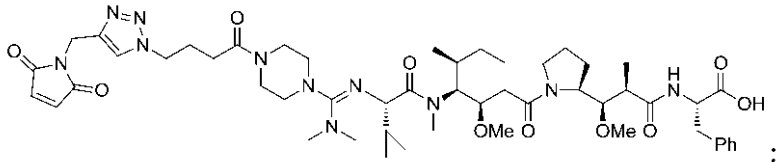

;

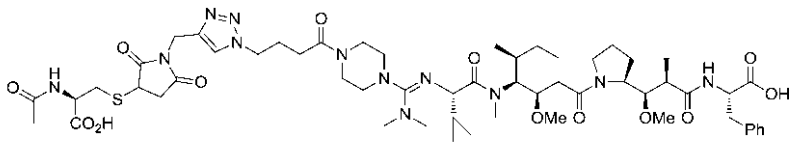

;


;

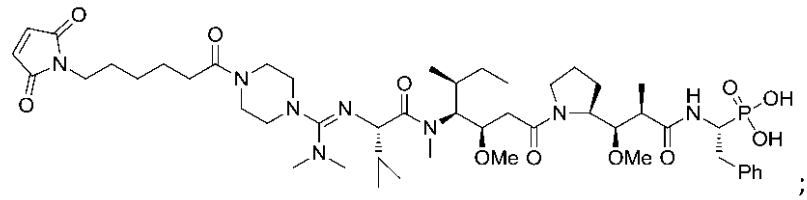

;

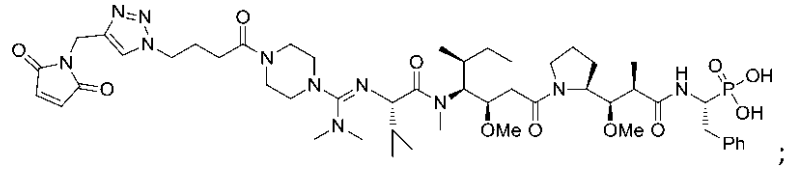

;

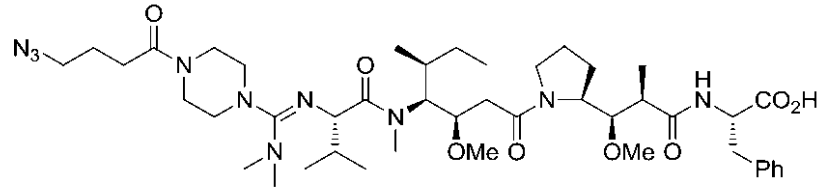

;

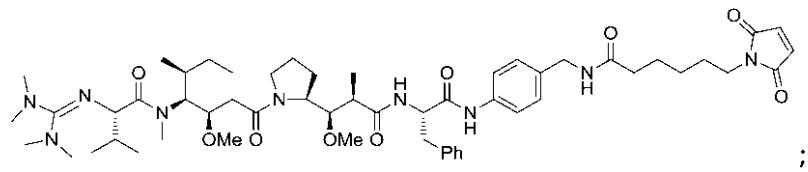

;

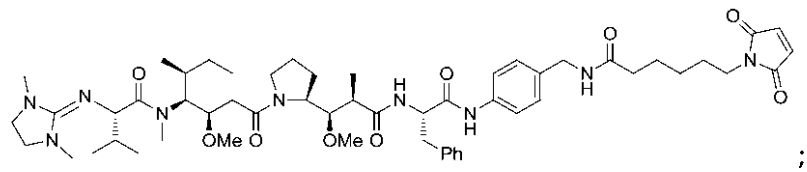
【化３４－５】

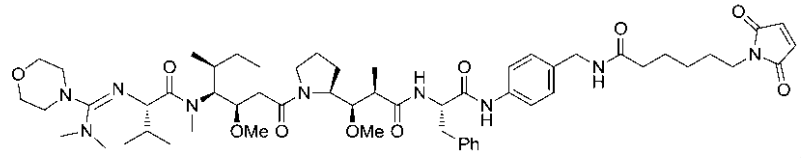

;

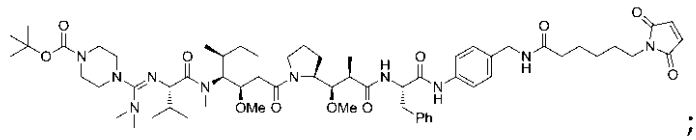

;

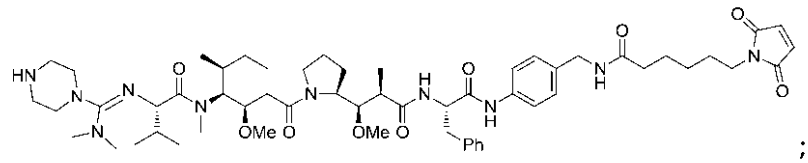

;


;

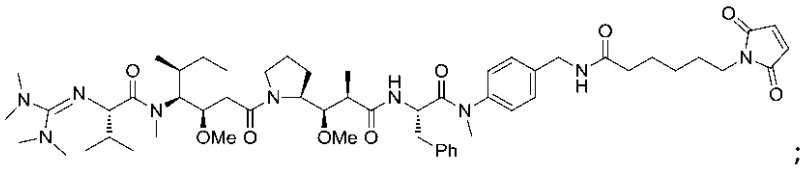

;

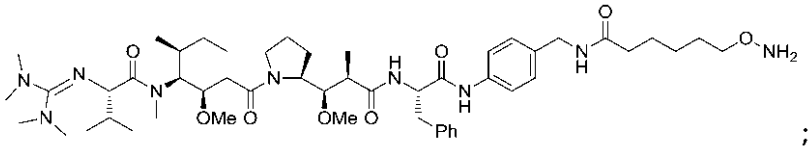

;

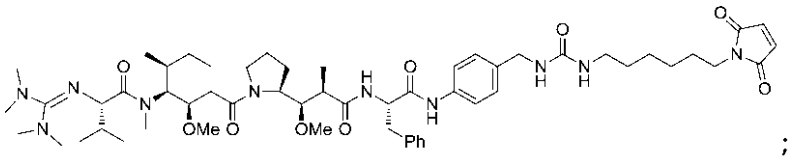

;

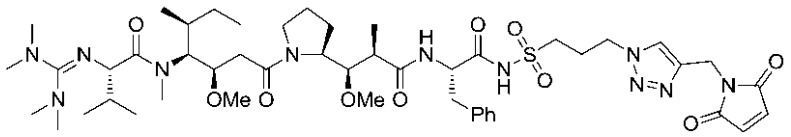

;

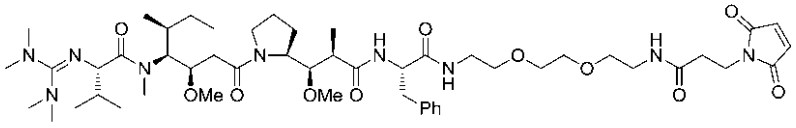
【化３４－６】

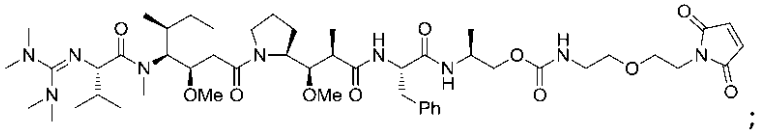

;

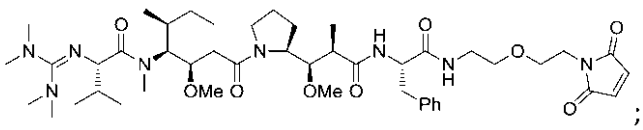

;

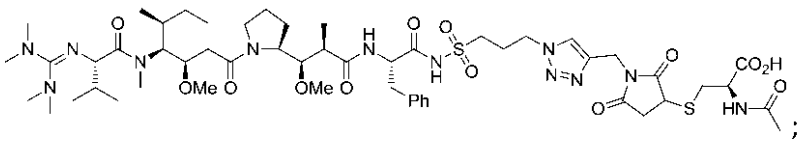

;

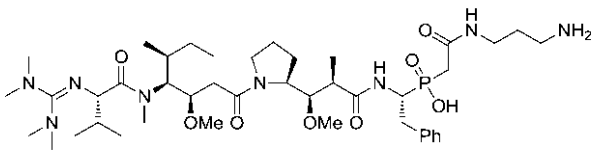

;


;

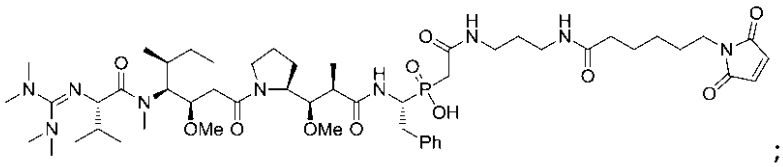

;

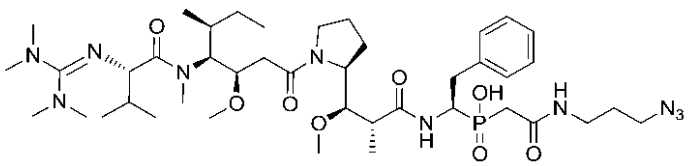

;

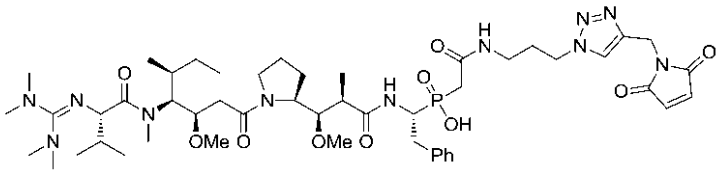

;

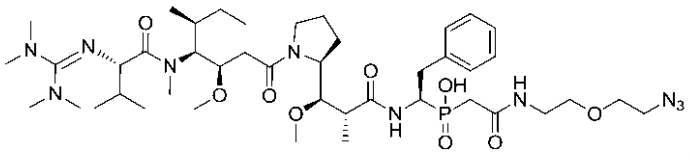

;

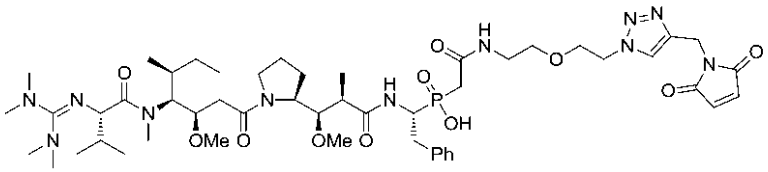
【化３４－７】

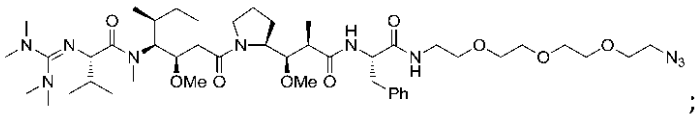

;

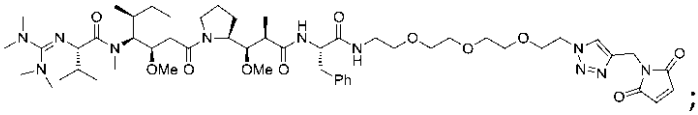

;

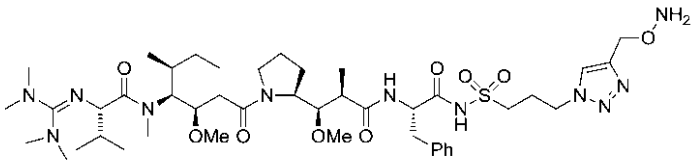

;

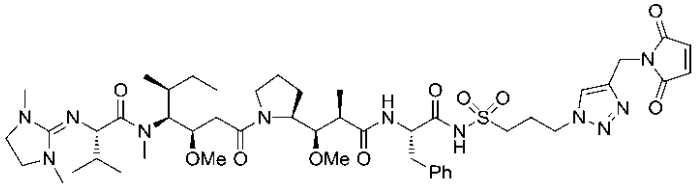

;

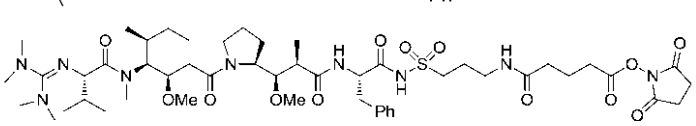

;


;

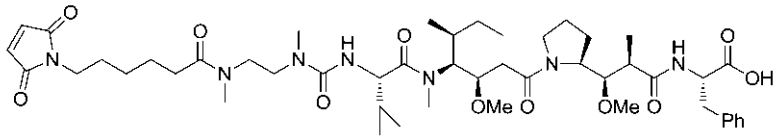

;

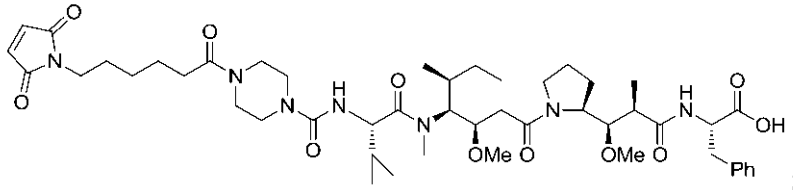

;

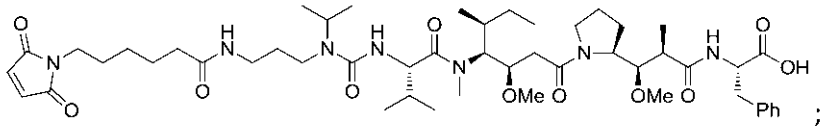

;

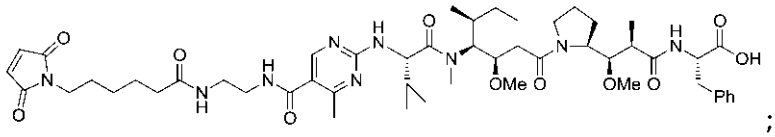

;

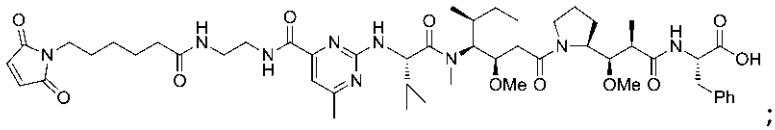
【化３４－８】

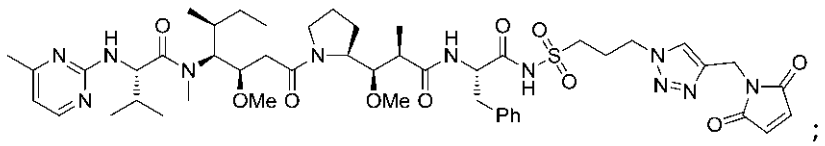

;

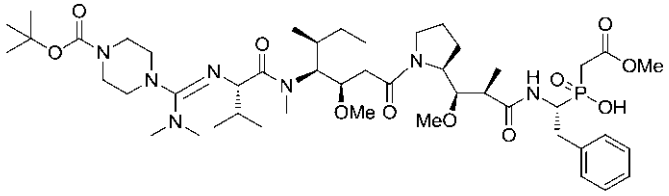

;

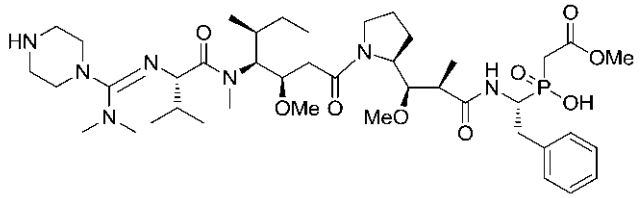

;

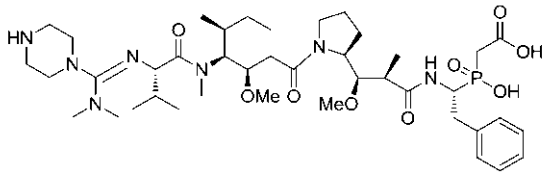

;


;

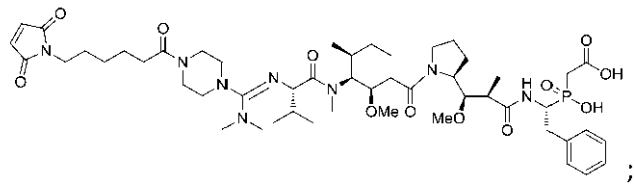

;

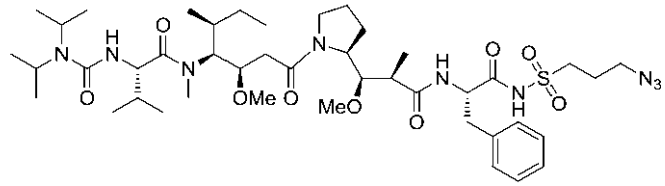

;

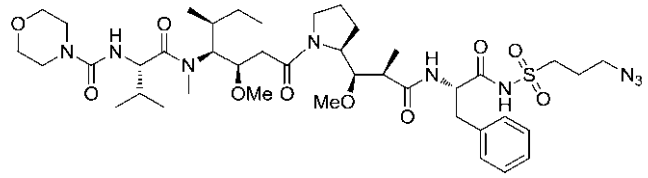

;

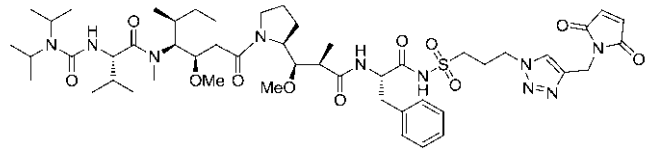

;

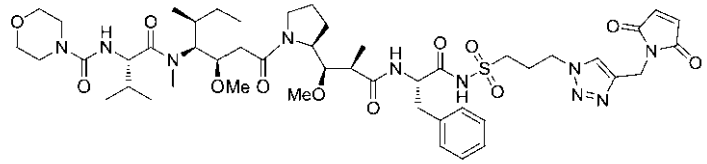
【化３４－９】


;


;


;


;および

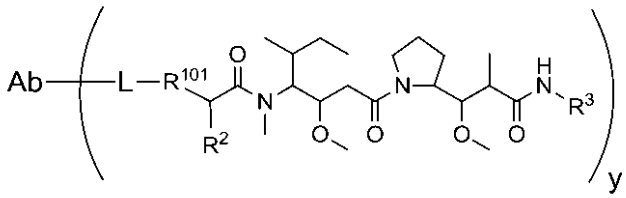


から選択される、上記［１］に記載の化合物。

［２６］

式（ＩＩ）：

【化３５】



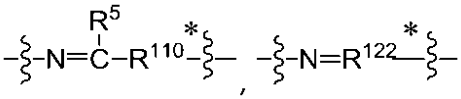
式(II)

［式中、

Ａｂは、抗原結合部分を表し；

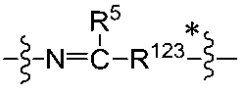
R^{101}は、

【化３６】


、

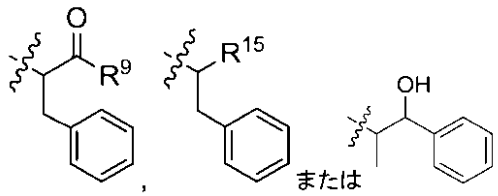
、－ＮＨＣ（＝Ｏ）NR^{6*}－、－NHR^{121*}－、

【化３７】

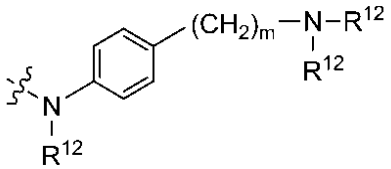


、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）R^{123*}－であり、ここで、*が、Ｌへの結合点を示し；

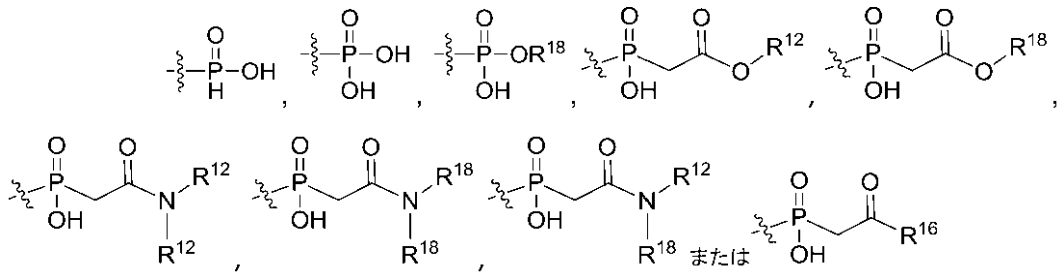
R^2は、－C_1～C_6アルキルであり；
R^3は、
【化３８】



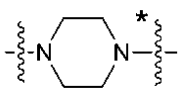
であり；
R^5は、$N(R^6)_2$であり；
各R^6は、Hおよび－C_1～C_6アルキルから独立して選択され；
R^9は、－OH、C_1～C_6アルコキシ、$-N(R^{12})_2$、$-R^{16}$、$-NR^{12}(CH_2)_mN(R^{12})_2$、$-NR^{12}(CH_2)_mR^{16}$、$-NHS(O)_2R^{18}$、または
【化３９】



であり；
各R^{12}は、HおよびC_1～C_6アルキルから独立して選択され；
R^{15}は、テトラゾリル、
【化４０】



であり；
R^{16}は、非置換であるか、または－LR^{11}により置換されている、N、O、S、S（＝O）およびS（＝O）$_2$から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を含有するN連結４員～８員ヘテロシクロアルキルであり；
各R^{18}は、C_1～C_6アルキル、アジドにより置換されているC_1～C_6アルキル、および１～５つのヒドロキシルにより置換されているC_1～C_6アルキルから独立して選択され；
R^{110}は、結合、または
【化４１】



であり；
R^{121}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、－CN、NO_2、－C（＝O）OR^6、－C（＝O）$N(R^6)_2$、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、１～２個のNヘテロ原子を有するC連結５員～６員ヘテロアリーレンであり；

R^{122}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキレンであり；

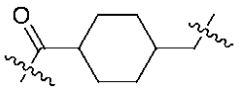
R^{123}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される０～２つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキレンであり；

Ｌは、$-L_1L_2L_3L_4L_5L_6-$、$-L_6L_5L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3L_4L_5-$、$-L_5L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3L_4-$、$-L_4L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2L_3-$、$-L_3L_2L_1-$、$-L_1L_2-$、$-L_2L_1-$、および$-L_1-$から選択され、

ここで、

L_1は、$-(CH_2)_m-$、$-C(=O)(CH_2)_m-$、$-NR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_mNR^{12}C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_mNR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2(CH_2)_mNR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_mNR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mS(=O)_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-C(=O)(CH_2)_mNR^{12}(CH_2)_m-$、$-C(=O)NR^{12}(CH_2)_m-$、$-C(=O)NR^{12}(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)NH(CH_2)_mNR^{12}C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1C(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)X_1C(=O)NR^{12}(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-C(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-C(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、

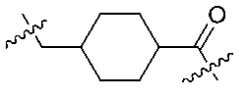
【化４２】



、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)-$、$C(=O)(CH_2)_mNR^{12}(CH_2)_mC(=O)X_2X_1C(=O)-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)X_2X_1C(=O)-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_mX_3-$、$-X_3(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_n-$、$-((C(R^{12})_2)_mOC(=O)NR^{12}(CH_2)_mO(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{12}C(=O)O(C(R^{12})_2)_m-$、$-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=O)-$、$-(CH_2)_m($

O（CH_2）$_m$）$_n$S（＝O）$_2$（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$C（＝O）－、－（$CH_2$）$_m$O（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）O（（C（$R^{12}$）$_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$X_2X_1$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）$X_1$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）－、

【化４３】

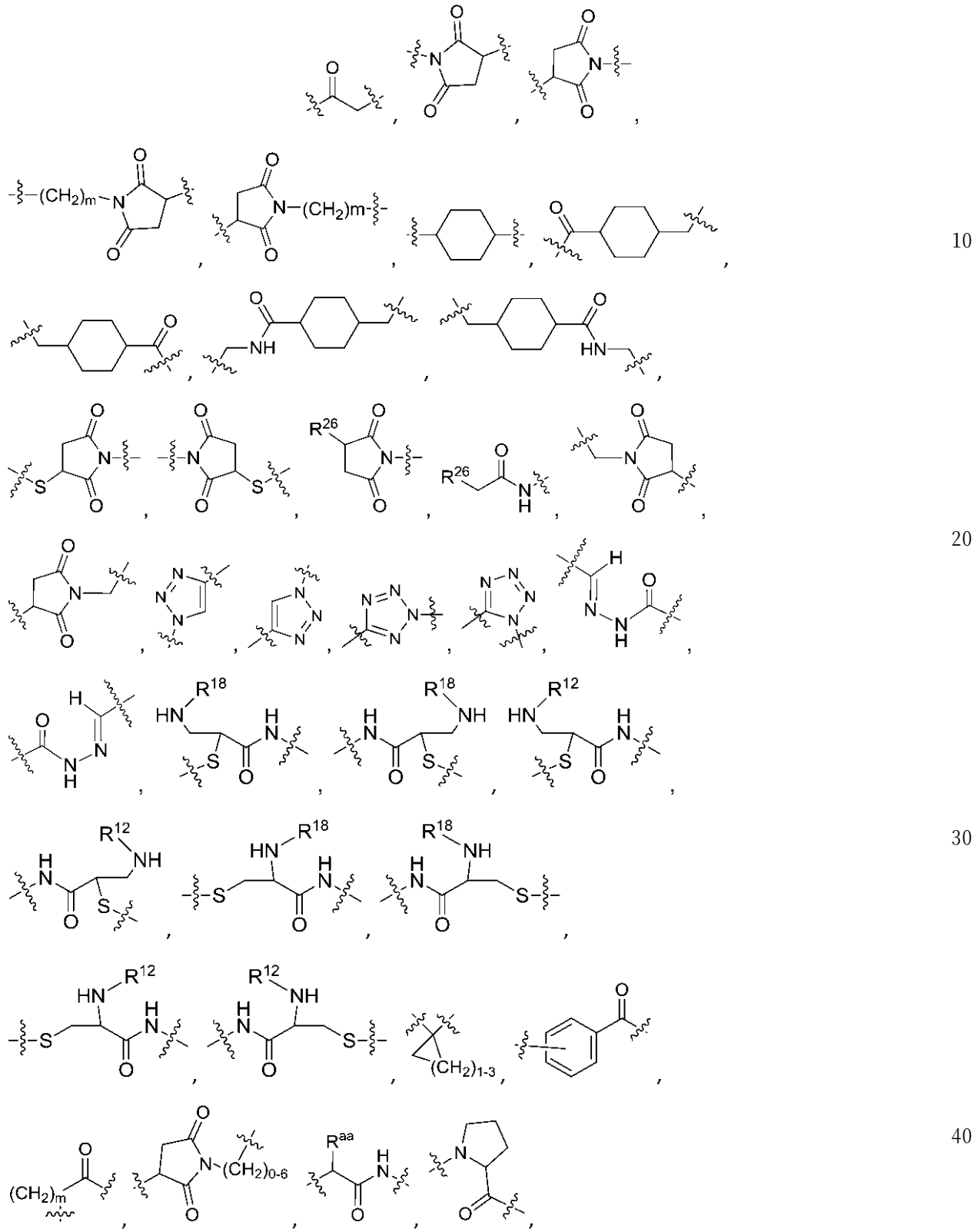


、－（（CH_2）$_m$O）$_n$（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$（O（CH_2）$_m$）$_n$－、－（CH_2）$_m$（O（CH_2）$_m$）$_n$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）－、－C（＝O）（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$X_3$－、－$X_3$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$C（＝O）－、－C（＝O）（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）－、－（$CH_2$）$_m$S（$CH_2$）$_m$－、－$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$－、－（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$－、－$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$－、－$NR^{12}$C（$R^{12}$）$_2$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（$R^{12}$）$_2$$NR^{12}$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）$NR^{12}$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$X_2X_1$C（＝O）－、－$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－$NR^{12}$C（$R^{12}$）$_2$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$C（$R^{12}$）$_2$$NR^{12}$－、－$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－$NR^{12}$C（$R^{12}$）$_2$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（$R^{12}$）$_2$$NR^{12}$－、－$NR^{12}$C（$R^{12}$）$_2$（$CH_2$）$_m$OC（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）O（$CH_2$）$_m$C（$R^{12}$）$_2$$NR^{12}$－、－$NR^{12}$C（$R^{12}$）$_2$（$CH_2$）$_m$OC（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）O（$CH_2$）$_m$C（$R^{12}$）$_2$$NR^{12}$－、－$NR^{12}$C（$R^{12}$）$_2$（$CH_2$）$_m$OC（＝O）$NR^{12}$（（CH

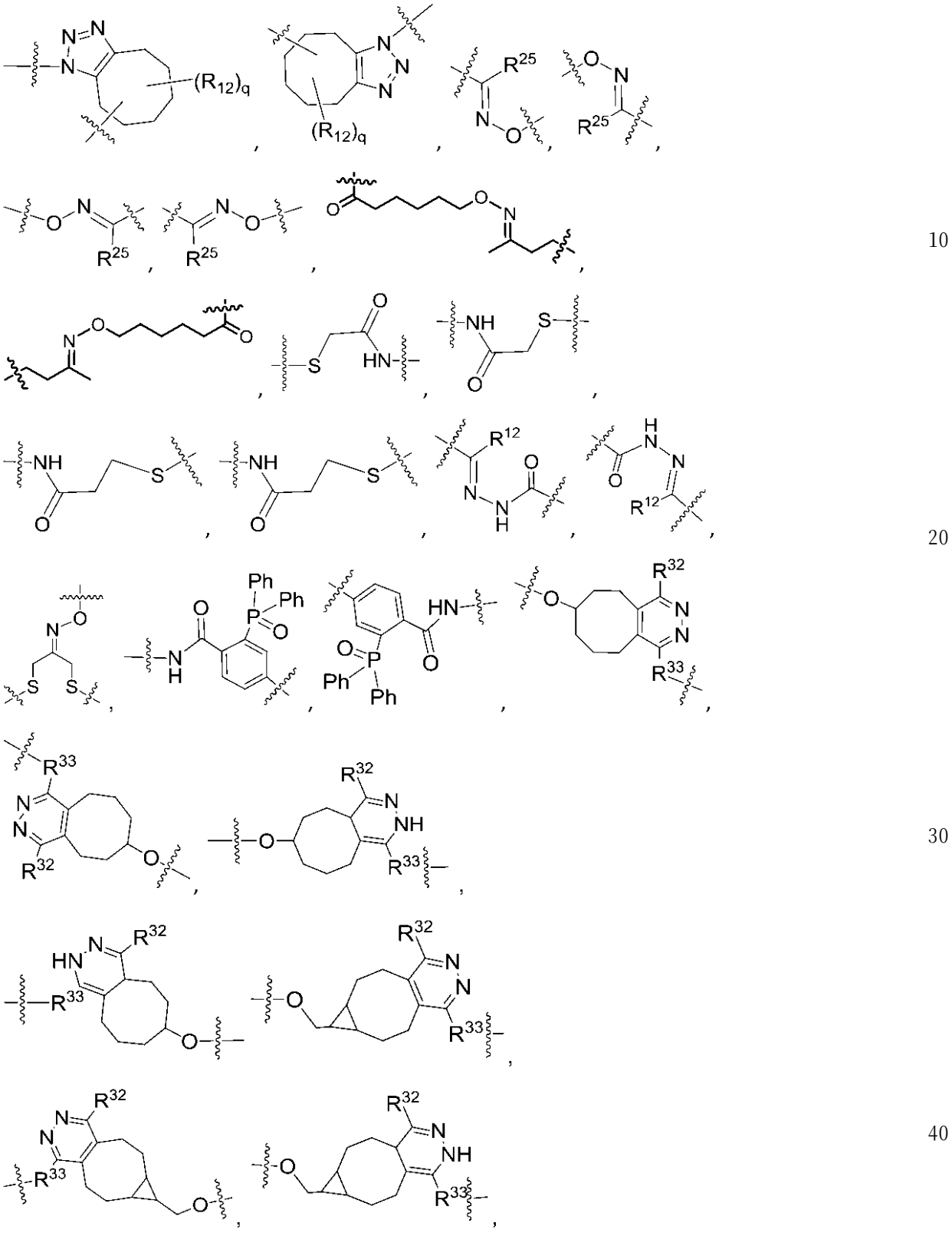
$_2$）$_m$O）$_n$（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$（O（CH_2）$_m$）$_n$$NR^{12}$C（＝O）O（$CH_2$）$_m$C（$R^{12}$）$_2$$NR^{12}$－、－$NR^{12}$C（$R^{12}$）$_2$（$CH_2$）$_m$OC（＝O）$NR^{12}$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$NR^{12}$C（＝O）O（$CH_2$）$_m$C（$R^{12}$）$_2$$NR^{12}$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$－、－$NR^{12}$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$NR^{12}$－、－（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$－、－$NR^{12}$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－$NR^{12}$（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$NR^{12}$－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$NR^{12}$－、－（C（$R_{12}$）$_2$）$_m$－、－（$CH_2CH_2O$）$_n$－、－（$OCH_2CH_2$）$_n$－、－（$CH_2$）$_m$O（$CH_2$）$_m$－、－S（＝O）$_2$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$S（＝O）$_2$－、－S（＝O）$_2$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）

$NR^{12}(CH_2)_mS(=O)_2-$、$-S(=O)_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mS(=O)_2-$、$-(CH_2)_mX_2X_1C(=O)-$、$-C(=O)X_1X_2(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=O)X_2X_1C(=O)-$、$-C(=O)X_1X_2C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nX_2X_1C(=O)-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mX_2X_1C(=O)-$、$-C(=O)X_1X_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nX_2X_1C(=O)-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}C(=O)-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_mC(=O)-$、$-C(=O)(CH_2)_mNR^{12}C(=O(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=O)-$、$-C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mNR^{12}C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)X_2X_1C(=O)NR^{12}(CH_2)_m-$、$-X_4X_1X_2C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)X_2X_1X_4-$、$-X_1C(=O)(CH_2)_mNR^{12}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{12}(CH_2)_mC(=O)X_1-$、$-C(=O)CHR^{aa}NR^{12}-$、$-NR^{12}CHR^{aa}C(=O)-$、$-C(=O)NR^{12}-$、$-C(=O)O-$、$-S-$、$-SCH_2(C=O)NR^{12}-$、$-NR^{12}C(=O)CH_2S-$、$-S(=O)_2CH_2CH_2S-$、$-SCH_2CH_2S(=O)_2-$、$-(CH_2)_2S(=O)_2CH_2CH_2S-$、$-SCH_2CH_2S(=O)_2CH_2CH_2-$、$-NR^{12}C(=S)-$、$-(CH_2)_mX_3(O(CH_2)_m)_nC(=O)-$、$-C(=O)((CH_2)_mO)_nX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mNR^{12}C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=O)NR^{12}(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mNR^{12}C(=O)NR^{12}(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mNR^{12}C(=O)-$、$-C(=O)NR^{12}(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-NR_{12}S(=O)_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mS(=O)_2NR_{12}-$、

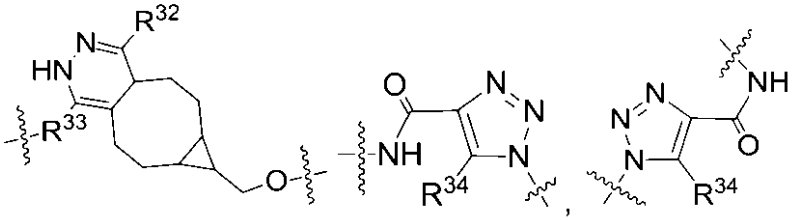
【化４４－１】

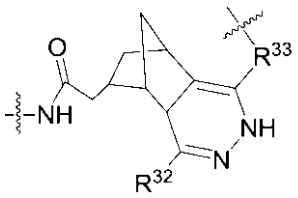
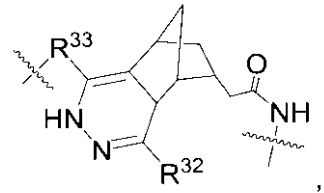
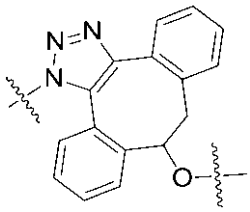
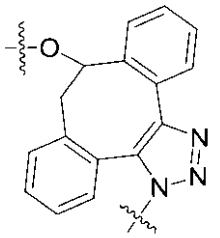
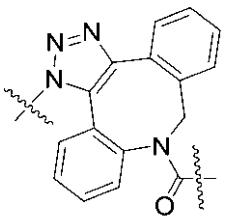
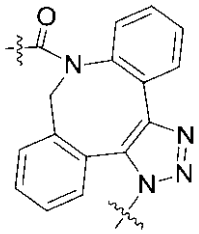
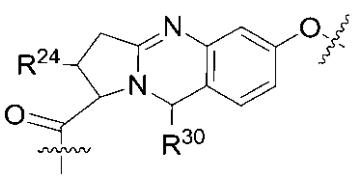
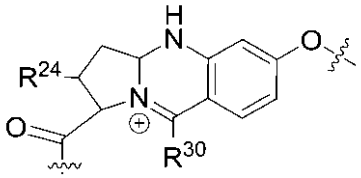
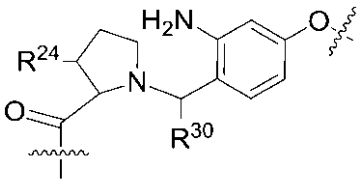
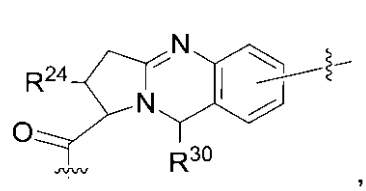
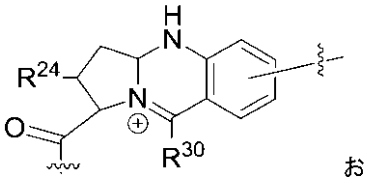


【化４４－２】



【化４４－３】


,

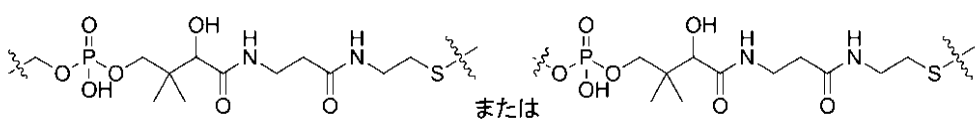
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

およびから選択され；

R^{24}は、ＨまたはＭｅであり；

各R^{25}は、ＨまたはC_{1}～$_{4}$アルキルから独立して選択され；

R^{26}は、

【化４５】



であり；

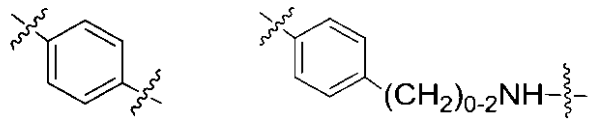
R^{aa}は、H、またはアラニン、トリプトファン、チロシン、フェニルアラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン酸、ヒスチジン、アルギニン、リシン、システイン、メチオニン、セリン、トレオニン、シトルリン、オルニチン、フェニルグリシン、およびｔ－ブチルグリシンから選択されるアミノ酸の側鎖であり；

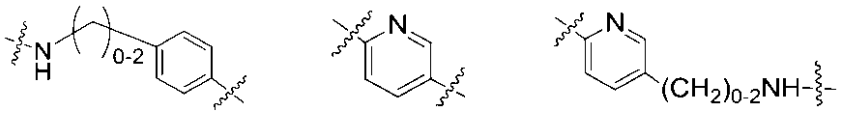
R^{30}は、H、$-CH_3$またはフェニルであり；

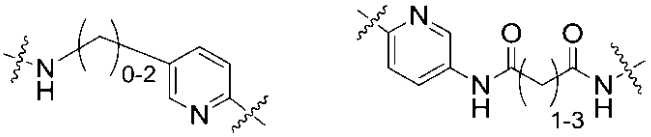
R^{32}は、H、C_1～$_4$アルキル、フェニル、ピリミジンおよびピリジンから独立して選択され；

R^{33}は、

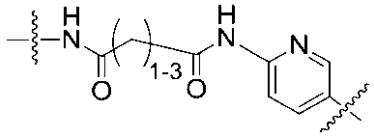
【化４６】







,および

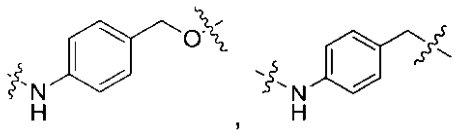


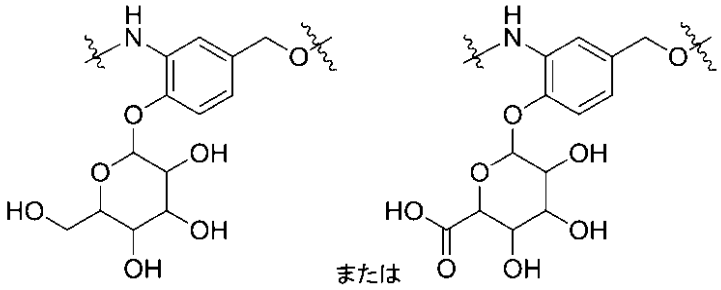
から独立して選択され；

R^{34}は、H、C_1～$_4$アルキル、およびC_1～$_6$ハロアルキルから独立して選択され；

X_1は、

【化４７】

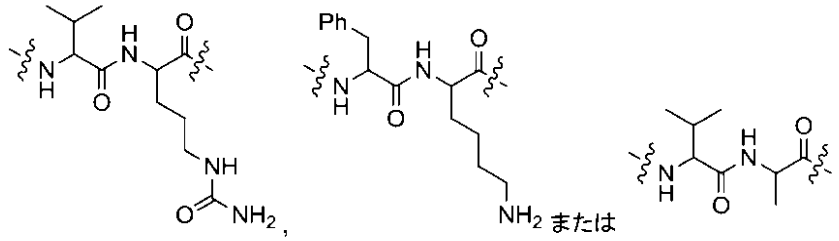




から選択される自壊的スペーサーであり；

X_2は、

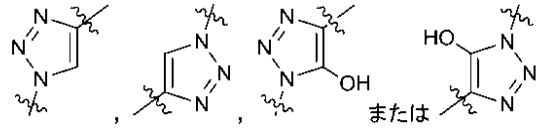
【化４８】



から選択されるジペプチドであり；

X_3は、

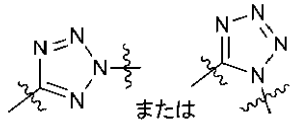
【化４９】



であり；

X_4は、

【化５０】



であり；

ｙは、１～１６の整数であり；

L_2、L_3、L_4、L_5、およびL_6は、結合およびL_1からそれぞれ独立して選択され；

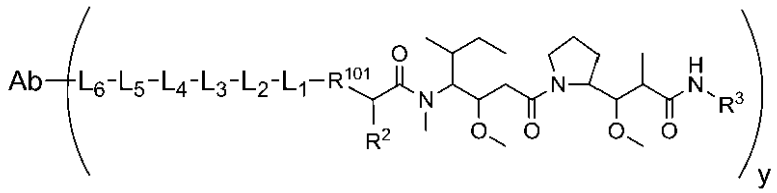
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；

各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］の免疫抱合体。

［２７］

式（ＩＩ）の免疫抱合体が、式（ＩＩａ）：

【化５１】



式(IIa)

の免疫抱合体である、上記［２６］に記載の免疫抱合体。

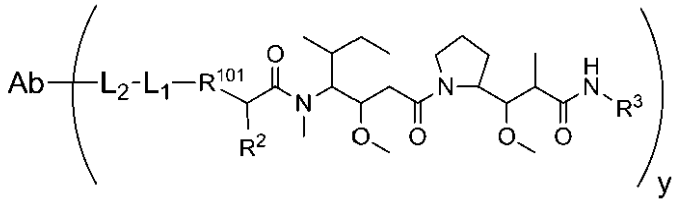
［２８］

Ｌが、－L_1L_2－、または－L_2L_1－である、上記［２６］または［２７］に記載の免疫抱合体。

［２９］

式（ＩＩ）の免疫抱合体が、式（ＩＩｂ）：

【化５２】



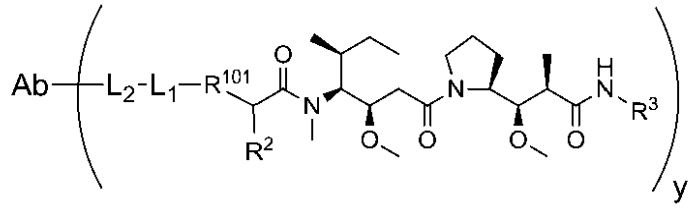
式(IIb)

の免疫抱合体である、上記［２６］から［２８］のいずれかに記載の免疫抱合体。

［３０］

式（ＩＩ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の免疫抱合体が、式（ＩＩｃ）：

【化５３】



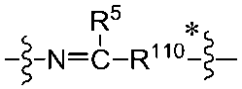
式(IIc)

の構造を有する免疫抱合体である、上記［２６］から［２９］のいずれかに記載の免疫抱合体。

［３１］

R^{101}が、

【化５４】

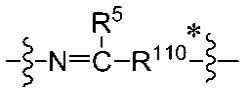


であり、R^{110}が、結合である、上記［２６］から［３０］のいずれかに記載の免疫抱合体。

［３２］

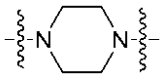
R^{101}が、

【化５５】



であり、R^{110}が、

【化５６】



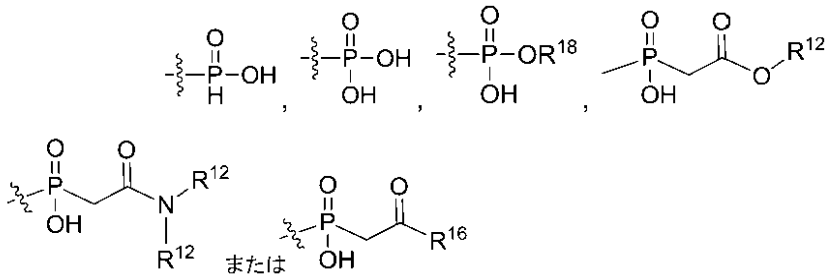
である、上記［２６］から［３１］のいずれかに記載の免疫抱合体。

［３３］

R^{9}が、－ＯＨ、C_1～C_6アルコキシ、－Ｎ（R^{14}）$_2$、－R^{16}、－ＮR^{12}（CH_2）$_m$Ｎ（R^{12}）$_2$、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$$R^{18}$、または－Ｎ$R^{12}$（$CH_2$）$_m$$R^{16}$であり；

R^{15}が、テトラゾリル、

【化５７】



である、上記［２６］から［３２］のいずれかに記載の免疫抱合体。

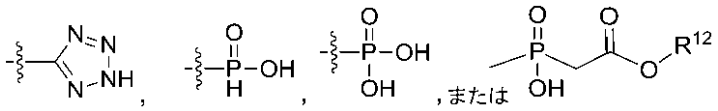
［３４］

R^9が、－ＯＨ、C_1～C_6アルコキシ、－Ｎ（R^{14}）$_2$、－R^{16}、－ＮR^{12}（CH_2）$_m$Ｎ（R^{14}）$_2$、または－ＮR^{12}（CH_2）$_m$$R^{16}$である、上記［２６］から［３３］のいずれかに記載の免疫抱合体。

［３５］

R^{15}が、

【化５８】



である、上記［２６］から［３４］のいずれかに記載の免疫抱合体。

［３６］

R^9が、－ＯＨまたは－ＯCH_3である、上記［２６］から［３５］のいずれかに記載の免疫抱合体。

［３７］

R^{12}が、Ｈ、－CH_3、または－CH_2CH_3である、上記［２６］から［３６］のいずれかに記載の免疫抱合体。

［３８］

R^2が、メチル、エチル、イソプロピル、またはｓｅｃ－ブチルである、上記［２６］から［３７］のいずれかに記載の免疫抱合体。

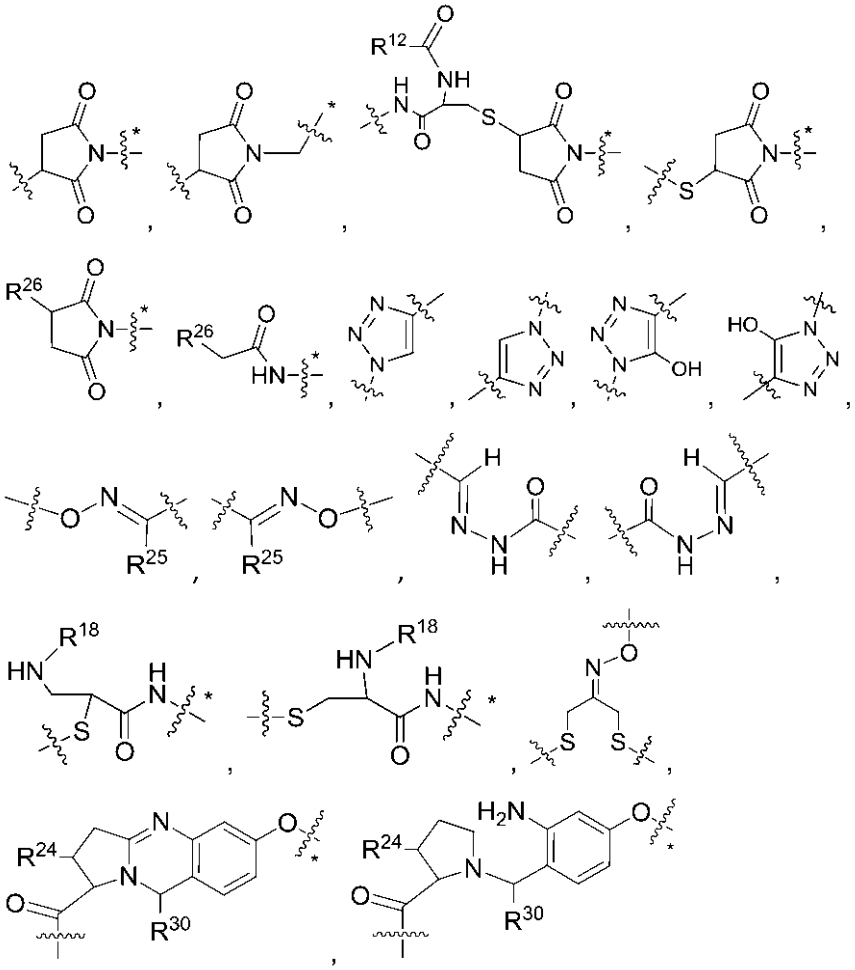
［３９］

L_1が、－（CH_2）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$*－、－（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）*－、－（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）$X_2X_1$Ｃ（＝Ｏ）*－、－（$CH_2$）$_m$$X_2X_1$Ｃ（＝Ｏ）*－、－（$CH_2$）$_m$（Ｏ（$CH_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）*－、－（$CH_2$）$_m$（Ｏ（$CH_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）$X_2X_1$Ｃ（＝Ｏ）*－、－（$CH_2$）$_m$（Ｏ（$CH_2$）$_m$）$_n$$X_2X_1$Ｃ（＝Ｏ）*－、－（$CH_2$）$_m$（Ｏ（$CH_2$）$_m$）$_n$Ｓ（＝Ｏ）$_2$（$CH_2$）$_m$*－、－（$CH_2$）$_m$Ｎ$R^{12}$（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）*－、－$X_3$（$CH_2$）$_m$*－、－（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ*－、－（$CH_2$）$_m$ＮＨ（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）*－、－（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_n$（$CH_2$）$_m$*－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）*－、－（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$R^{12}$（$CH_2$）$_m$Ｎ$R^{12}$*－、－（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$R^{12}$（$CH_2$）$_m$Ｎ$R^{12}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ*－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）$X_2X_1$Ｃ（＝Ｏ）*－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$$X_2X_1$Ｃ（＝Ｏ）*－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$（Ｏ（$CH_2$）$_m$）$_n$$X_2X_1$Ｃ（＝Ｏ）*－、－（$CH_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）*－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$Ｏ（$CH_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）*－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_n$（$CH_2$）$_m$*－、－（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$CH_2$）$_m$*－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$CH_2$）$_m$*－、－（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$CH_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）*－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）*－、－（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）*－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$CH_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）*

－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）*－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）*－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）*－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$*－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$*－、－Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$*－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$*－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$*－、－Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$*－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$*－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$*－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$*－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（（Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$）$_m$*－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$*－、および－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｓ（＝Ｏ）$_2$*－であり、ここでＬ$_1$の*がＲ^{101}への結合点を示し；

Ｌ$_2$が、

【化５９】



、－Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＮＨ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－または－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－であり、ここでＬ$_2$の*が、Ｌ$_1$への結合点を示し；Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、およびＬ$_6$が、結合である、上記［２６］から［３８］のいずれかに記載の免疫抱合体。

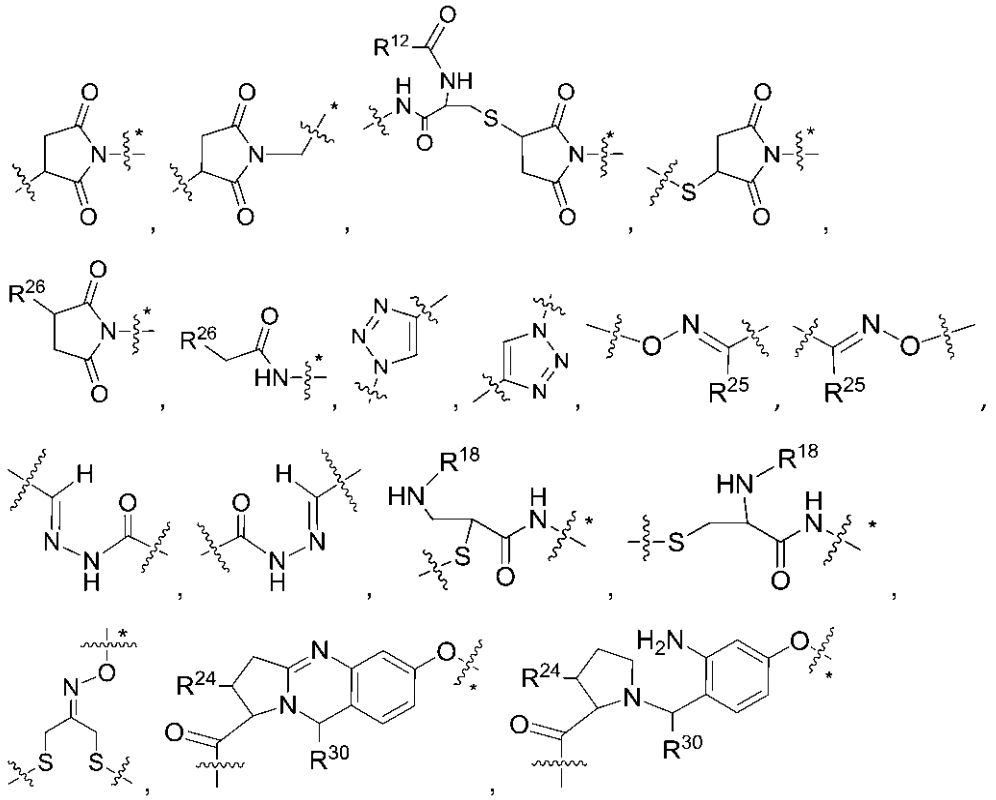
［４０］

Ｌ$_1$が、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）*－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）*－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12*}－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ*－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）*

－、－（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$C（＝O）X_2X_1C（＝O）*－、－（CH_2）$_m$（O（CH_2）$_m$）$_n$C（＝O）*－、－（CH_2）$_m$（O（CH_2）$_m$）$_n$S（＝O）$_2$（CH_2）$_m$*－、－（CH_2）$_m$$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$C（＝O）*－、－$X_3$（$CH_2$）$_m$*－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH*－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$*－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$*－、－$X_3$（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$*－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$*－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$*－、－（$CH_2$）$_m$O（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）O（（C（$R^{12}$）$_2$）$_m$*－、－$X_3$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$*－および－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$*－から選択され、ここで、$L_1$の*が$R^{101}$への結合点を示し；

L_2が、

【化６０】



、－S－、－SCH_2（C＝O）NH－、－NHC（＝O）CH_2S－、－NH（＝O）CH_2CH_2S－、－SCH_2CH_2C（＝O）NH－、－S（＝O）$_2$$CH_2CH_2$S－、－S$CH_2CH_2$S（＝O）$_2$－、－（$CH_2$）$_2$S（＝O）$_2$$CH_2CH_2$S－または－S$CH_2CH_2$S（＝O）$_2$$CH_2CH_2$－であり、ここで$L_2$の*が、$L_1$への結合点を示し；$L_3$、$L_4$、$L_5$、および$L_6$が、結合である、上記［２６］から［３９］のいずれかに記載の免疫抱合体。

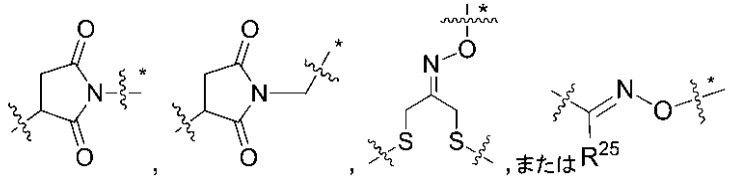
［４１］

L_1が－（CH_2）$_m$C（＝O）*－、－（CH_2）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）*－、－（C$H_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$NR^{12*}$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）NH*－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）*－、－（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$X_2X_1$C（＝O）*－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）*－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$S（＝O）$_2$（$CH_2$）$_m$*－、－（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$C（＝O）*－、－$X_3$（$CH_2$）$_m$*－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH*－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$*－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$*－、－$X_3$（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$*－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$*－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$*－、－（$CH_2$）$_m$O（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）O（（C

（R^{12}）$_2$）$_m$*－、－X_3（CH_2）$_m$（O（CH_2）$_m$）$_n$NHC（＝O）（CH_2）$_m$*－および－（CH_2）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$NHC（＝O）（$CH_2$）$_m$*－から選択され、ここで、$L_1$の*が$R^{101}$への結合点を示し；

L_2が、

【化６１】



であり、ここでL_2の*がL_1への結合点を示し；

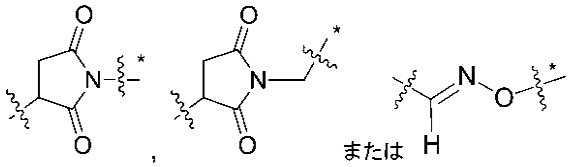
L_3、L_4、L_5、およびL_6が、結合である、上記［２６］から［４０］のいずれかに記載の免疫抱合体。

［４２］

L_1が、－（CH_2）$_m$C（＝O）*－、－（CH_2）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）*－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$*－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）NH*－、および－（$CH_2$）$_m$C（＝O）NH（$CH_2$）$_m$NHC（＝O）*－から選択され、ここで、$L_1$の*が、$R^{101}$への結合点を示し；

L_2が、

【化６２】



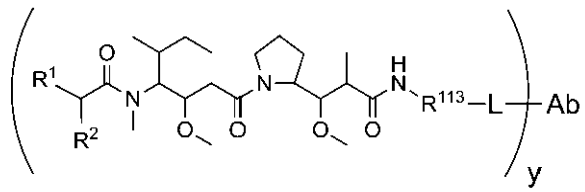
であり、ここで、L_2の*が、L_1への結合点を示し；

L_3、L_4、L_5、およびL_6が、結合である、上記［２６］から［４１］のいずれかに記載の免疫抱合体。

［４３］

式（ＩＩＩ）：

【化６３】



式(III)

［式中、

Ａｂは、抗原結合部分を表し；

R^1は、－N＝C$R^4$$R^5$、－N＝$R^{19}$、－N＝C$R^5$$R^{20}$、－NHC（＝N$R^6$）$R^4$、－NHC（＝O）$R^4$、－NHC（＝O）$R^{20}$、または－NH$R^8$であり；

R^2は、－C_1～C_6アルキルであり；

R^4は、－N（R^6）$_2$、または－N$R^6$$R^7$であり；

R^5は、N（R^6）$_2$であり；

各R^6は、Hおよび－C_1～C_6アルキルから独立して選択され；

R^7は、非置換C_3～C_8シクロアルキルであり；

あるいは、R^7は、C_1～C_6アルキル、オキソ、－Ｃ（＝Ｏ）R^{18}、－（CH_2）$_m$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）（（CH_2）$_m$Ｏ）$_n$$R^{12}$、－（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_n$$R^{12}$、または、１～５つのヒドロキシルにより任意選択で置換されているC_1～C_6アルキルから独立して選択される１～３つの置換基により置換されているC_3～C_8シクロアルキルであり；

R^8は、１～２個のＮヘテロ原子を有する、非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロアリールであり；

あるいは、R^8は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｎ（R^6）$_2$、－ＣＮ、－NO_2、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^6、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、１～２個のＮヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロアリールであり；

各R^{12}は、ＨおよびC_1～C_6アルキルから独立して選択され；

R^{19}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｃ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；

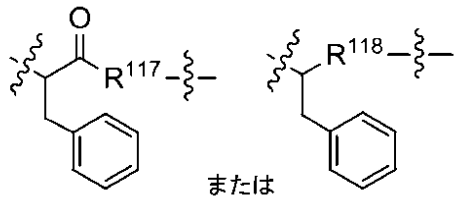
あるいは、R^{19}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される１～３つの置換基により置換されている、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＣ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；

R^{20}は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換Ｎ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；

あるいは、R^{20}は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、ハロゲン、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^{12}、オキソ、－ＯＨ、およびC_1～C_6アルコキシから独立して選択される１～２つの置換基により置換されている、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有するＮ連結５員～６員ヘテロシクロアルキルであり；

R^{113}は、

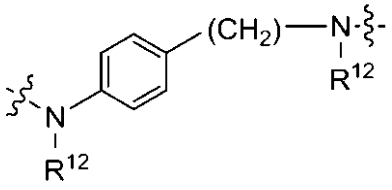
【化６４】



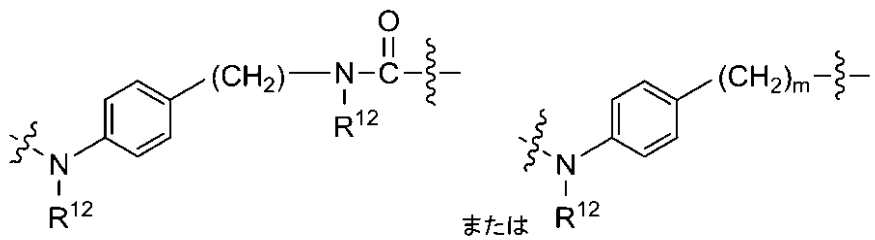
であり；

R^{117}は、結合、－ＮＨ－、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$－、

【化６５】



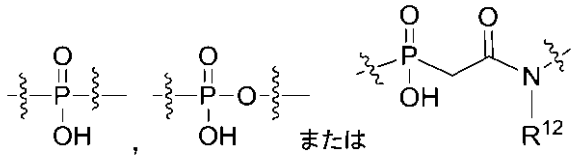
,



であり；

R^{118}は、結合、テトラゾリル、

【化６６】



であり；

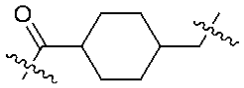
Ｌは、－$L_1L_2L_3L_4L_5L_6$－、－$L_6L_5L_4L_3L_2L_1$－、－$L_1L_2L_3L_4L_5$－、－$L_5L_4L_3L_2L_1$－、－$L_1L_2L_3L_4$－、－$L_4L_3L_2L_1$－、－$L_1L_2L_3$－、－$L_3L_2L_1$－、－L_1L_2－、－L_2L_1－、および－L_1から選択され、

ここで、

Ｌは、

－$(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－NR^{12}Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）X_1X_2Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）X_1X_2Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$$NR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$X_1X_2$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$X_1X_2$Ｃ（＝Ｏ）$((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$X_1X_2$Ｃ（＝Ｏ）$((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$$NR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$X_1X_2$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$X_1X_2$Ｃ（＝Ｏ）$((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$X_1X_2$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$X_1X_2$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$X_1X_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$$NR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$X_1X_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$X_1X_2(CH_2)_mNR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$X_1X_2$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_mNR^{12}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_mS(=O)_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_mNR^{12}(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$X_1X_2$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$X_1$Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$X_1$Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、

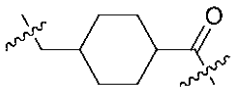
【化６７】



、－$(CH_2)_m$Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_mNR^{12}(CH_2)_m$Ｃ（＝Ｏ）X_2X_1Ｃ（＝Ｏ）－、－$(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$Ｃ（＝Ｏ）X_2X_1Ｃ（＝Ｏ）－、－$(CH_2)_m$Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m$Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_mX_3(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_m$Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_mX_3$－、－$X_3(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$Ｃ（＝Ｏ）$NR^{12}(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$－、－$(CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{12}$Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_m$－、－$((C(R^{12})_2)_mOC($

＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（（Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_1$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）－、

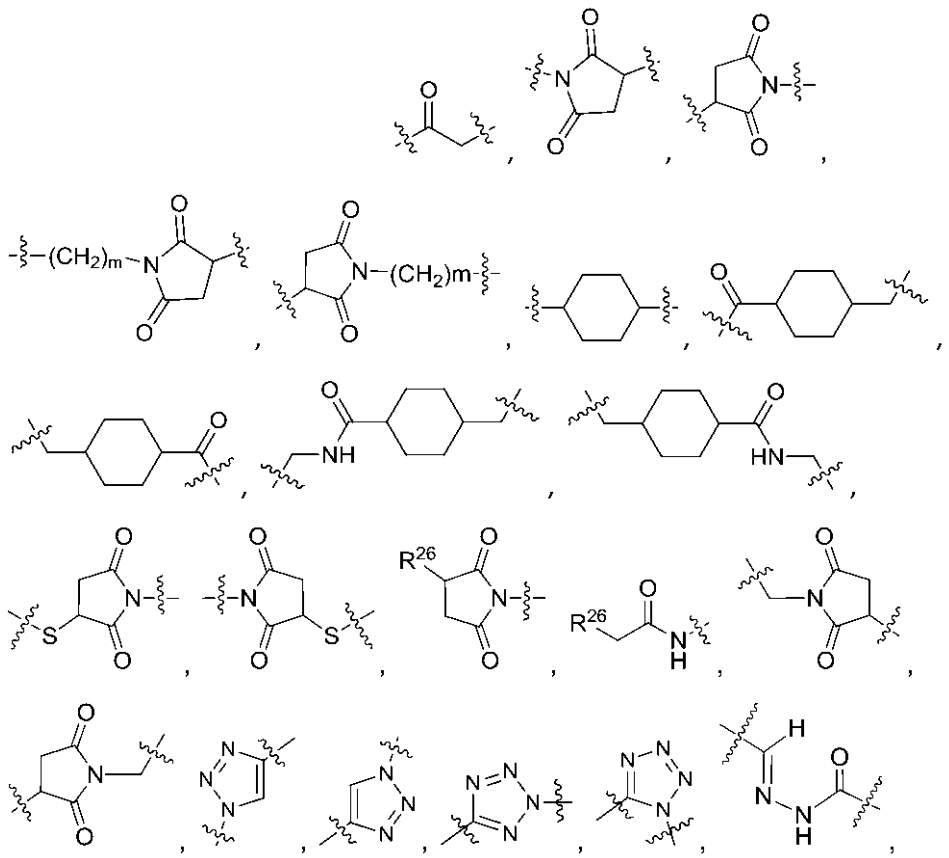
【化６８】



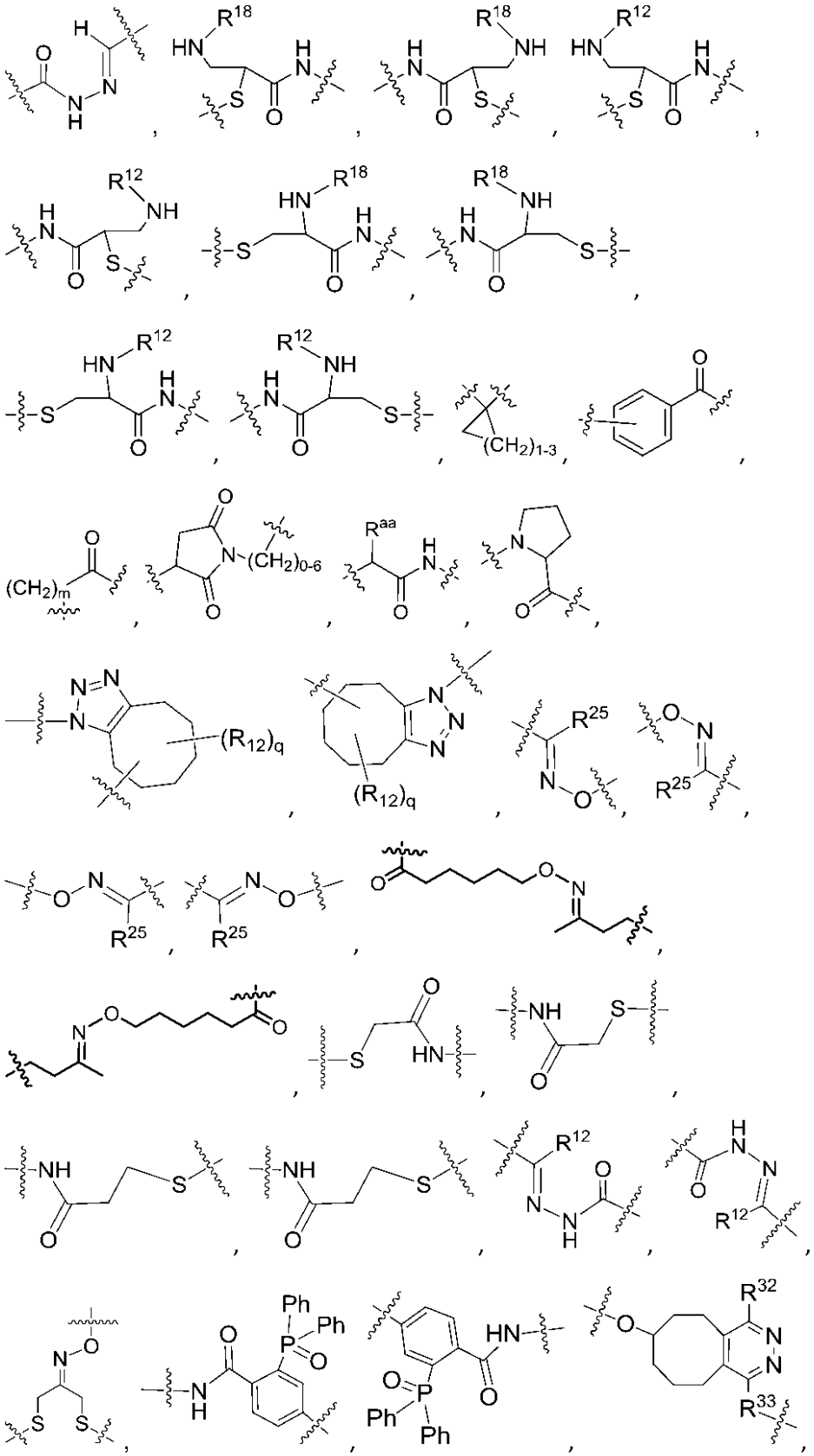
、－（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$－、－Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｓ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$－、－Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$－、－ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$－、－ＮＲ^{12}Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$ＮＲ^{12}－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_2$Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）－、－ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－ＮＲ^{12}Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$ＮＲ^{12}－、－ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－ＮＲ^{12}Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$ＮＲ^{12}－、－ＮＲ^{12}Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$ＮＲ^{12}－、－ＮＲ^{12}Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$ＮＲ^{12}－、－ＮＲ^{12}Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$ＮＲ^{12}－、－ＮＲ^{12}Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$ＮＲ^{12}－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}－、－ＮＲ^{12}（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＲ^{12}－、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}－、－ＮＲ^{12}（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－ＮＲ^{12}（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＲ^{12}－、－（ＣＨ$_2$）$_m$（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$ＮＲ^{12}－、－（Ｃ（Ｒ$_{12}$）$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$－、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_n$－

、－（CH_2）$_m$O（CH_2）$_m$－、－S（＝O）$_2$（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$S（＝O）$_2$－、－S（＝O）$_2$（CH_2）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$S（＝O）$_2$－、－S（＝O）$_2$（$CH_2$）$_m$ X_3（CH_2）$_m$－、－（CH_2）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$S（＝O）$_2$－、－（$CH_2$）$_m$$X_2X_1$C（＝O）－、－C（＝O）$X_1X_2$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）$X_2X_1$C（＝O）－、－C（＝O）$X_1X_2$C（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$X_2X_1$C（＝O）－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$$X_2X_1$C（＝O）－、－C（＝O）$X_1X_2$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$$X_2X_1$C（＝O）－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$C（＝O）－、－C（＝O）（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）$X_1X_2$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$X_2X_1$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$－、－$X_4X_1X_2$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$X_2X_1X_4$－、－$X_1$C（＝O）（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$C（＝O）$X_1$－、－C（＝O）$CHR^{aa}NR^{12}$－、－$NR^{12}CHR^{aa}$C（＝O）－、－C（＝O）$NR^{12}$－、－C（＝O）O－、－S－、－S$CH_2$（C＝O）$NR^{12}$－、－$NR^{12}$C（＝O）$CH_2$S－、－S（＝O）$_2CH_2CH_2$S－、－S$CH_2CH_2$S（＝O）$_2$－、－（$CH_2$）$_2$S（＝O）$_2CH_2CH_2$S－、－S$CH_2CH_2$S（＝O）$_2CH_2CH_2$－、－$NR^{12}$C（＝S）－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）－、－C（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）（（$CH_2$）$_m$O）$_n$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$（O（$CH_2$）$_m$）$_n$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$$NR^{12}$C（＝O）－、－C（＝O）$NR^{12}$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－$NR_{12}$S（＝O）$_2$（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$－、－（$CH_2$）$_m$$X_3$（$CH_2$）$_m$S（＝O）$_2NR_{12}$－、

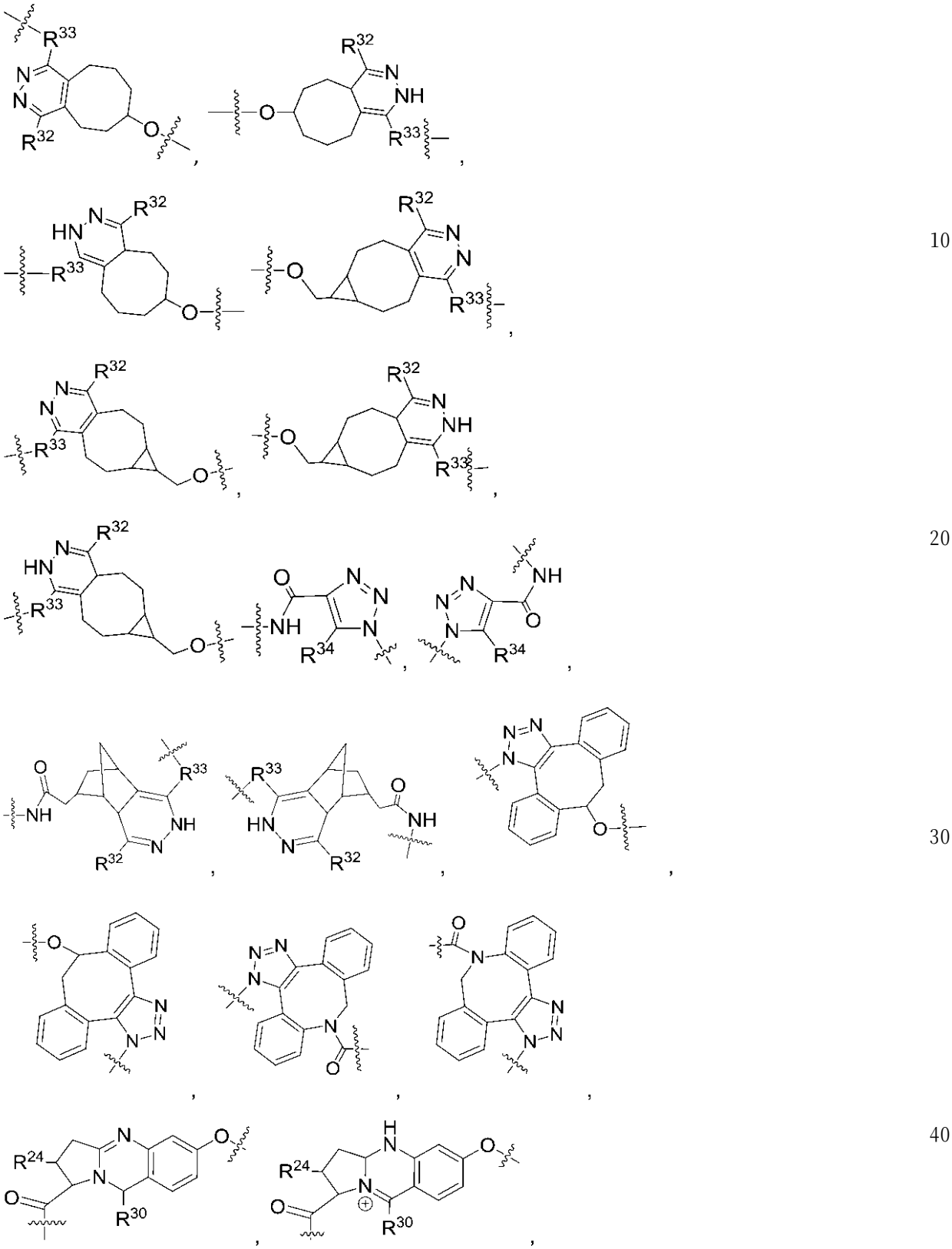
【化６９－１】



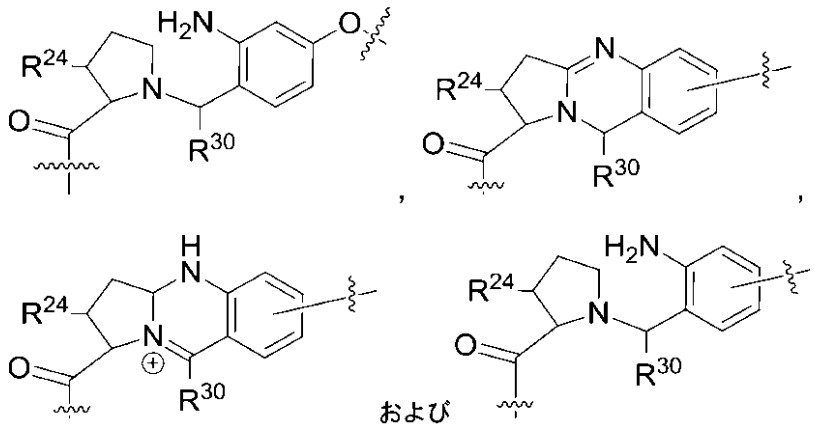
【化６９－２】



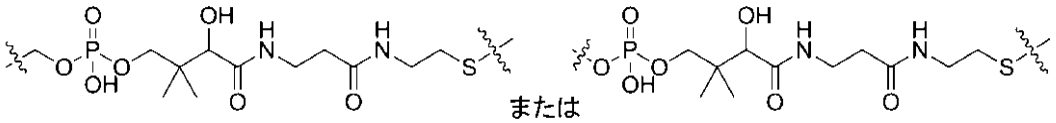
【化６９－３】



【化６９－４】

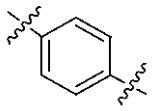
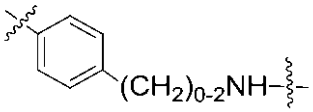


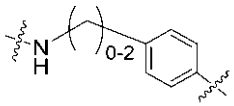
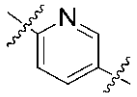
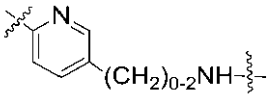
；
から選択され；
R^{24}は、ＨまたはＭｅであり；
各R^{25}は、ＨまたはC_{1}～$_{4}$アルキルから独立して選択され；
R^{26}は、
【化７０】

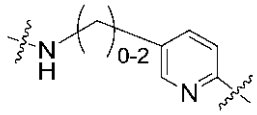
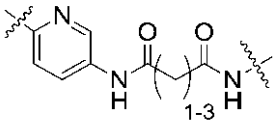


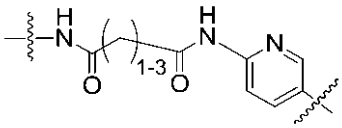
であり；
R^{aa}は、Ｈ、または、アラニン、トリプトファン、チロシン、フェニルアラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン酸、ヒスチジン、アルギニン、リシン、システイン、メチオニン、セリン、トレオニン、シトルリン、オルニチン、フェニルグリシン、およびｔ－ブチルグリシンから選択されるアミノ酸の側鎖であり；
R^{30}は、Ｈ、－CH_{3}またはフェニルであり；
R^{32}は、Ｈ、C_{1}～$_{4}$アルキル、フェニル、ピリミジン、およびピリジンから独立して選択され；
R^{33}は、

【化７１】



,




, , ,



, ,および

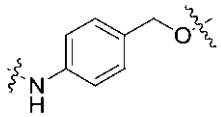
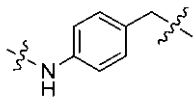


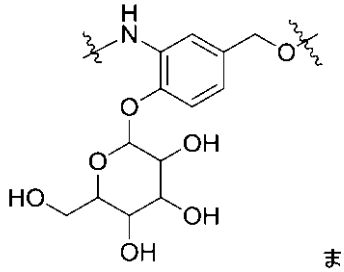
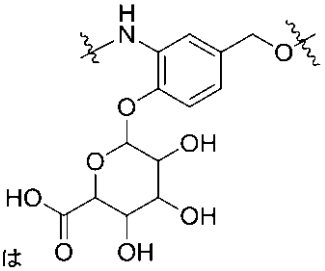
から独立して選択され；

R^{34}は、H、C_1～$_4$アルキル、およびC_1～$_6$ハロアルキルから独立して選択され；

X_1は、

【化７２】

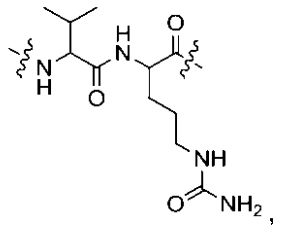
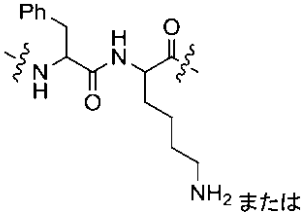
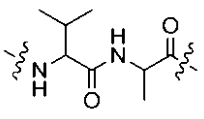


, ,



または

から選択される自壊的スペーサーであり；

X_2は、

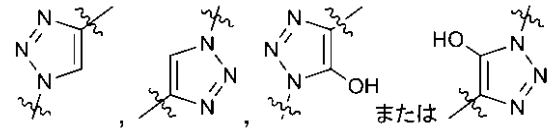
【化７３】


,

または


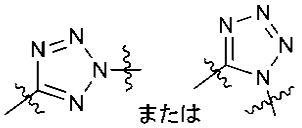
から選択されるジペプチドであり；

X_3は、

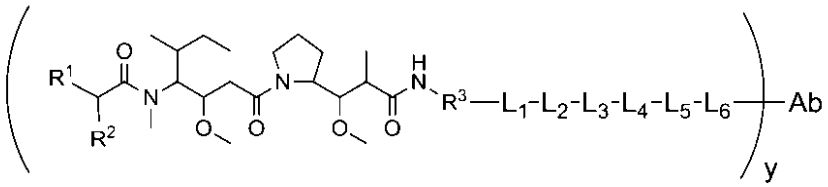
【化７４】



であり；
X_4は、
【化７５】

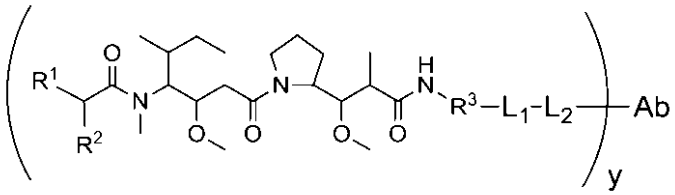


であり；
ｙは、１～１６の整数であり；
L_2、L_3、L_4、L_5、およびL_6は、結合およびL_1からそれぞれ独立して選択され；
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され；
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、および１８から独立して選択される］
の免疫抱合体。
［４４］
式（ＩＩＩ）の免疫抱合体が、式（ＩＩＩａ）：
【化７６】



式(IIIa)

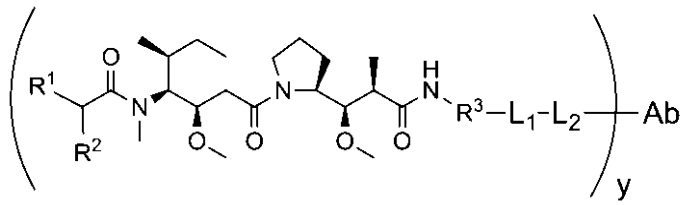
の免疫抱合体である、上記［４３］から［４５］のいずれかに記載の免疫抱合体。
［４５］
Ｌが、－L_1L_2－、または－L_2L_1－である、上記［４３］または［４４］に記載の免疫抱合体。
［４６］
式（ＩＩＩ）の免疫抱合体が、式（ＩＩＩｂ）：
【化７７】



式(IIIb)

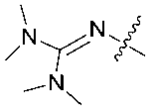
の免疫抱合体である、上記［４３］から［４５］のいずれかに記載の免疫抱合体。
［４７］
式（ＩＩＩ）、式（ＩＩＩａ）、または式（ＩＩＩｂ）の免疫抱合体が、式（ＩＩＩｃ

）：
【化７８】



式(IIIc)

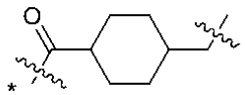
の免疫抱合体である、上記［４３］から［４６］のいずれかに記載の免疫抱合体。
［４８］
R^1が、－Ｎ＝ＣＲ^{4}Ｒ^5、－Ｎ＝Ｒ^{19}、または－Ｎ＝ＣＲ^{5}Ｒ^{20}である、上記［４３］から［４７］のいずれかに記載の免疫抱合体。
［４９］
R^1が、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^6）Ｒ^4、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^4、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{20}である、上記［４３］から［４７］のいずれかに記載の免疫抱合体。
［５０］
R^1が、－ＮＨＲ^{8}である、上記［４３］から［４７］のいずれかに記載の免疫抱合体。
［５１］
R^1が、－Ｎ＝ＣＲ^{4}Ｒ^{5}であり；
R^4が、－Ｎ（Ｒ^6）$_2$であり；
R^5が、Ｎ（Ｒ^6）$_2$であり；
各R^6が、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択される、上記［４３］から［４８］のいずれかに記載の免疫抱合体。
［５２］
R^1が、
【化７９】



である、上記［４３］から［４８］または［５１］のいずれかに記載の免疫抱合体。
［５３］
R^{12}が、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である、上記［４３］から［５２］のいずれかに記載の免疫抱合体。
［５４］
R^2が、メチル、エチル、イソプロピル、またはｓｅｃ－ブチルである、上記［４３］から［５３］のいずれかに記載の免疫抱合体。
［５５］
L_1が、
－*（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$－、－*Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$－、－*（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*（（Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$）$_m$ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$－、－*（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｘ$_1$Ｘ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*Ｘ$_4$Ｘ$_1$Ｘ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－

$^{*}S(=O)_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、

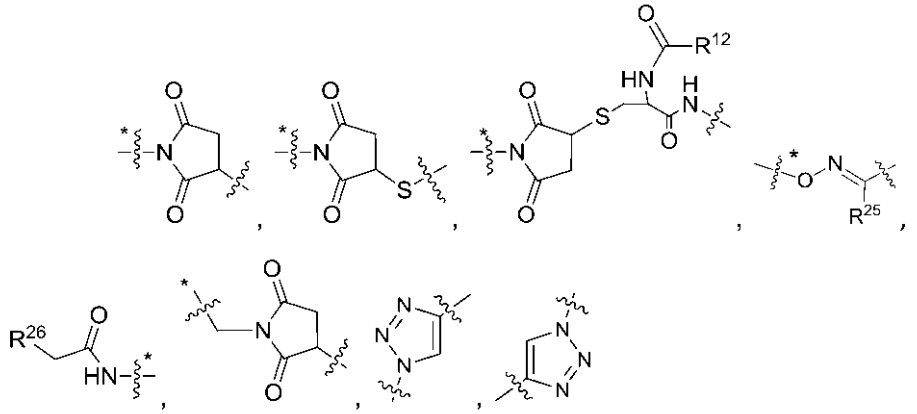
【化８０】



、$-^{*}C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m)-$、$-^{*}C(=O)NH(CH_2)_m)-$、$-^{*}C(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_m-$、$-^{*}C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-^{*}(CH_2)_mS(=O)_2((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-^{*}C(=O)(CH_2)_mNR^{12}(CH_2)_m-$、$-^{*}C(=O)(CH_2)_mNH(CH_2)_m-$、$-^{*}(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_n-$、$-^{*}C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-^{*}C(=O)NH(CH_2)_m-$、$-^{*}C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-^{*}(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$、$-^{*}C(=O)NH(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$、$-^{*}C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$、$-^{*}C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$、$-^{*}NH_2S(=O)_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-^{*}(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$および$-C(=O)NH(CH_2)_mNHC(=O)-$から選択され、ここで、$L_1$の*が、$R^3$への結合点を示し；

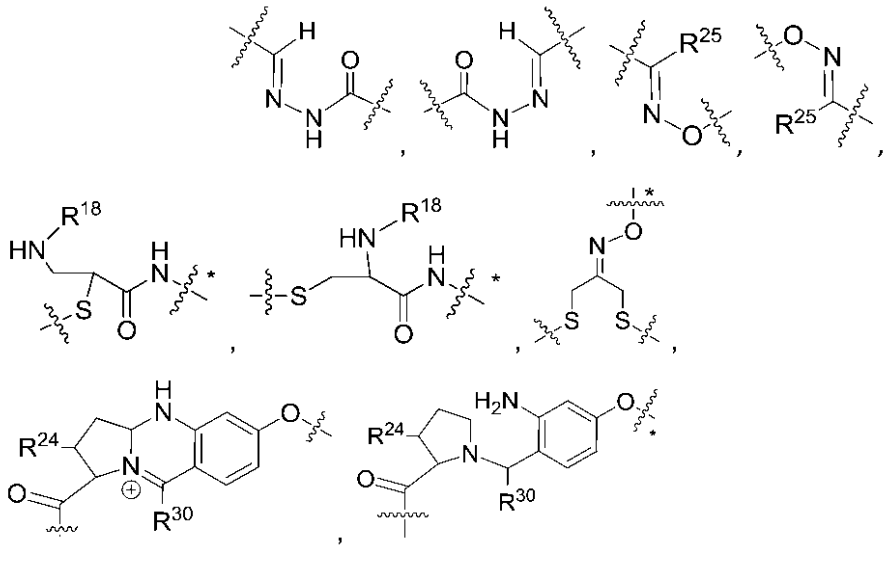
L_2が、結合、

【化８１】



、－Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｓ－、

【化８２】



、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－、または－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－であり、ここで、Ｌ$_2$の*が、Ｌ$_1$への結合点を示し；

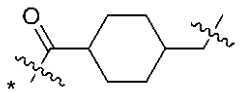
Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、およびＬ$_6$が、結合である、上記［４３］から［５４］のいずれかに記載の免疫抱合体。

［５６］

Ｌ$_1$が、

$-^*(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mX_3-$、$-^*C(=O)(CH_2)_m-$、$-^*NHC(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_mX_3-$、$-^*(CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$、$-^*((C(R^{12})_2)_mOC(=O)NH(CH_2)_mO(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3-$、$-^*(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mNHC(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_m-$、$-^*X_4X_1X_2C(=O)(CH_2)_m-$、$-^*X_1C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$、$-^*S(=O)_2(CH_2)mX_3(CH_2)_m-$、

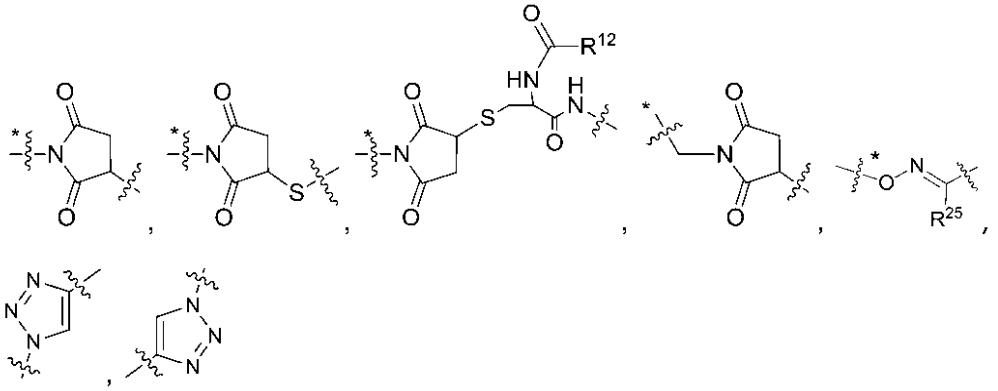
【化８３】



、$-^*NH_2S(=O)_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-^*C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m)-$および$-^*C(=O)NH(CH_2)_m)-$から選択され、ここで、Ｌ$_1$の*が、Ｒ^{3}への結合点を示し；

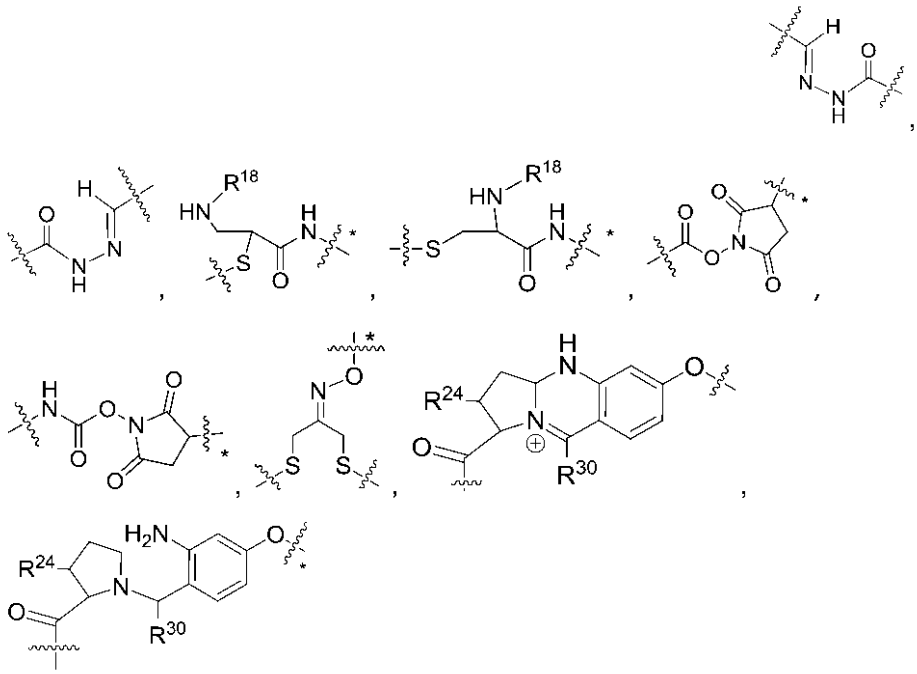
Ｌ$_2$が、

【化８４】



、－Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｓ－、

【化８５】



、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ－、または－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－であり、ここで、Ｌ$_2$の*が、Ｌ$_1$への結合点を示し；

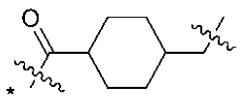
Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、およびＬ$_6$が、結合である、上記［４３］から［５５］のいずれかに記載の免疫抱合体。

［５７］

Ｌ$_1$が、

－*（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$－、－*Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$－、－*（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*（（Ｃ（Ｒ^{12}）$_2$）$_m$ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$－、－*（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｘ$_1$Ｘ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*Ｘ$_4$　Ｘ$_1$Ｘ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*Ｘ$_1$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）ｍＸ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、

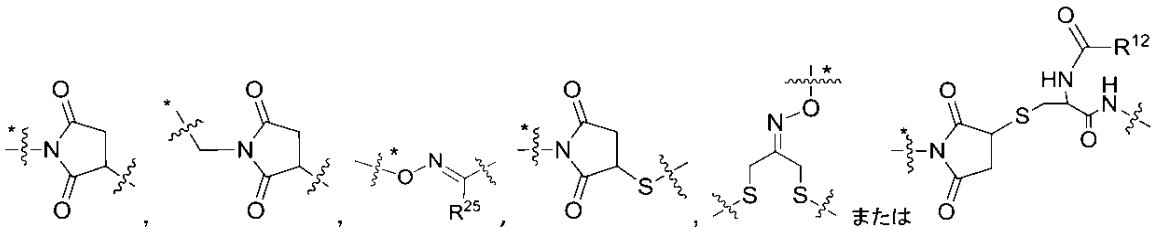
【化８６】



、－*ＮＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_3$（ＣＨ$_2$）$_m$－、－*Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_n$（ＣＨ$_2$）$_m$）－および－*Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$）－から選択され、ここで、Ｌ$_1$の*が、Ｒ^{3}への結合点を示し；

Ｌ$_2$が、

【化８７】

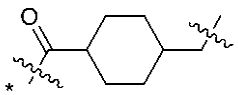


であり、ここで、L_2の*が、L_1への結合点を示し；
L_3、L_4、L_5、およびL_6が、結合である、上記［４３］から［５６］のいずれかに記載の免疫抱合体。

［５８］

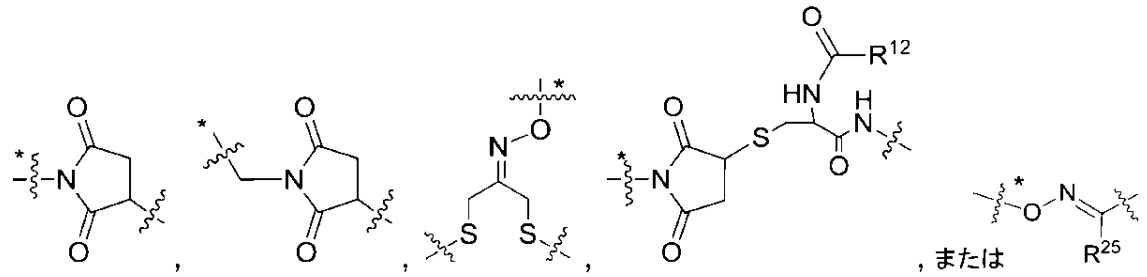
L_1が、
$-^*(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mX_3-$、$-^*C(=O)(CH_2)_m-$、$-^*NHC(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_mX_3-$、$-^*(CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$、$-^*((C(R^{12})_2)_mOC(=O)NH(CH_2)_mO(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3-$、$-^*(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mNHC(=O)X_1X_2C(=O)(CH_2)_m-$、$-^*X_4X_1X_2C(=O)(CH_2)_m-$、$-^*X_1C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$、$-^*S(=O)_2(CH_2)mX_3(CH_2)_m-$、

【化８８】



、$-^*NH_2S(=O)_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-^*C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m)-$および$-^*C(=O)NH(CH_2)_m)-$から選択され、ここで、$L_1$の*が、$R^3$への結合点を示し；
L_2が、

【化８９】



であり、ここで、L_2の*が、L_1への結合点を示し；
L_3、L_4、L_5、およびL_6が、結合である、上記［４３］から［５７］のいずれかに記載の免疫抱合体。

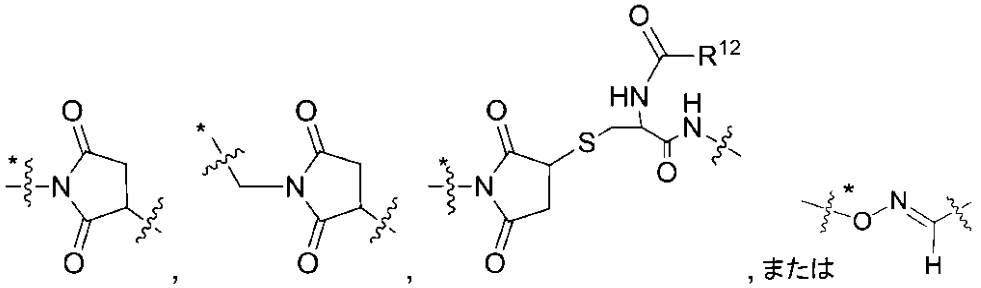
［５９］

L_1が、
$-^*(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mX_3-$、$-^*C(=O)(CH_2)_m-$、$-^*NHC(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$、$-^*(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$

－、－*（ＣＨ2）mＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ2）mＸ3－、－*（ＣＨ2）mＯ）n（ＣＨ2）m－、－*（ＣＨ2）mＯ）n（ＣＨ2）mＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ2）m－、－*（（Ｃ（Ｒ12）2）mＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ2）mＯ（ＣＨ2）m－、－*（ＣＨ2）mＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ2）mＯ）n（ＣＨ2）mＸ3－、および－*（ＣＨ2）mＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ2）mＯ）n（ＣＨ2）mＸ3（ＣＨ2）m－から選択され、ここで、Ｌ1の*が、Ｒ3への結合点を示し；

Ｌ2が、

【化９０】



であり、ここで、Ｌ2の*が、Ｌ1への結合点を示し；

Ｌ3、Ｌ4、Ｌ5、およびＬ6が、結合である、上記［４３］から［５８］のいずれかに記載の免疫抱合体。

［６０］

上記［２６］から［５９］のいずれかに記載の免疫抱合体と、１つまたは複数の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

［６１］

治療有効量の上記［２６］から［５９］のいずれかに記載の免疫抱合体と、１つまたは複数の治療活性共剤とを含む、組合せ。

［６２］

細胞増殖性障害を治療する方法であって、治療有効量の上記［２６］から［５９］のいずれかに記載の免疫抱合体を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

［６３］

医薬として使用される、上記［２６］から［５９］のいずれかに記載の免疫抱合体。

［６４］

がんの治療に使用される、上記［２６］から［５９］のいずれかに記載の免疫抱合体。

【図１－１】

図 1A

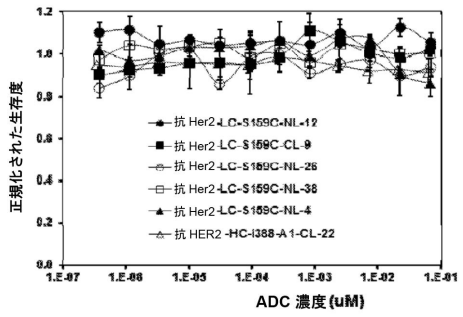
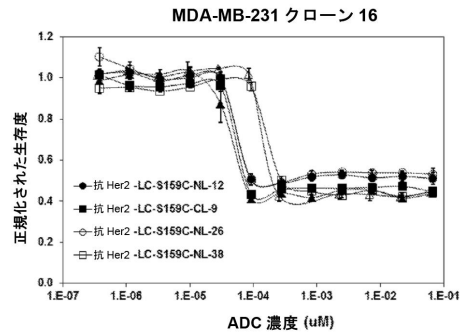


図 1B



【図１－２】

図 1C

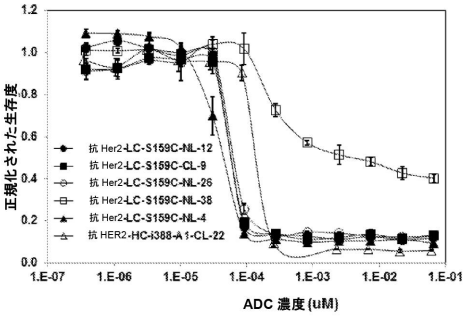
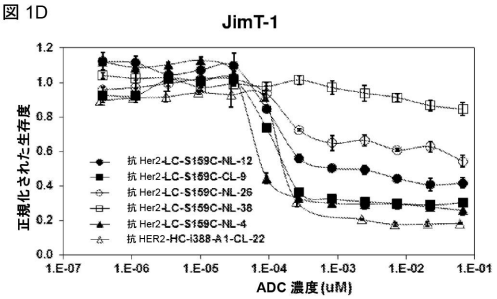


図 1D



【図２－１】

図 2A

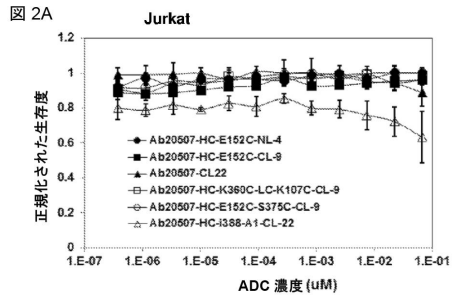
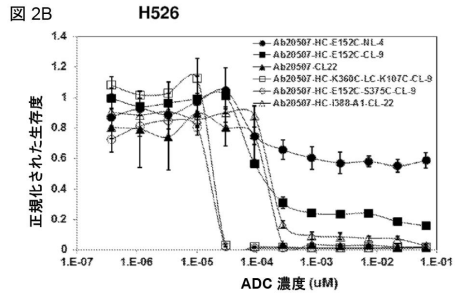


図 2B



【図２－２】

図 2C

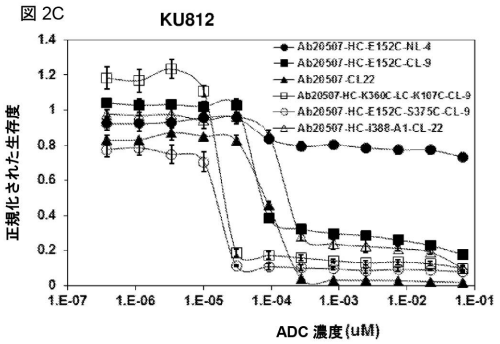
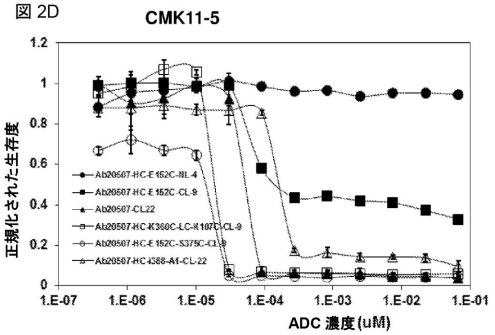


図 2D



【図３－１】

図 3A

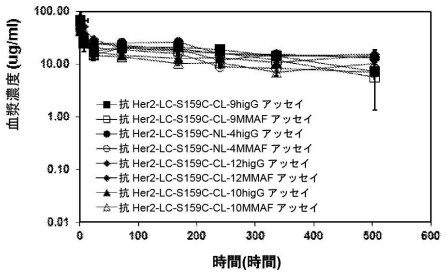
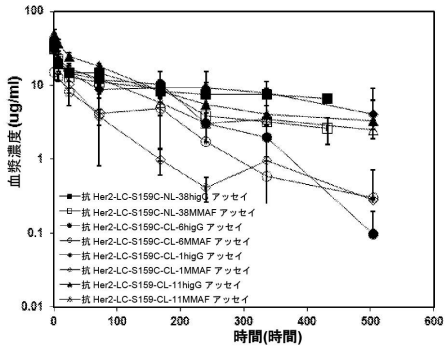


図 3B



【図３－２】

図 3C

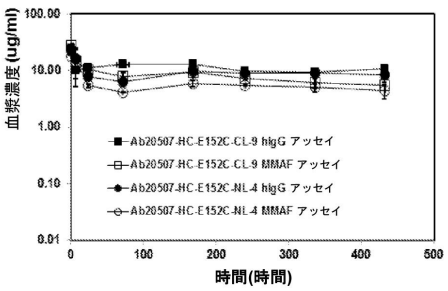
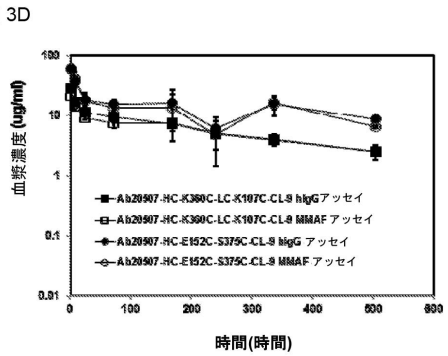


図 3D



【図３－３】

図 3E

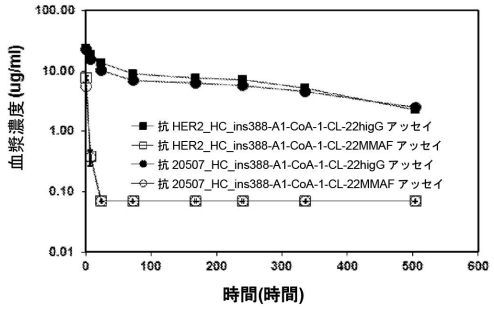
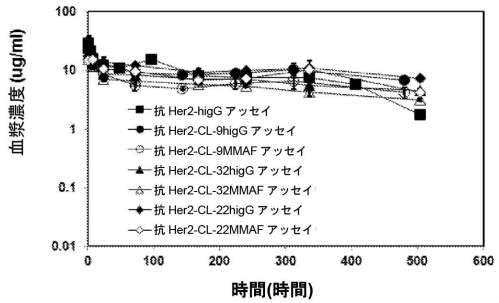


図 3F



【図４－１】

図 4A

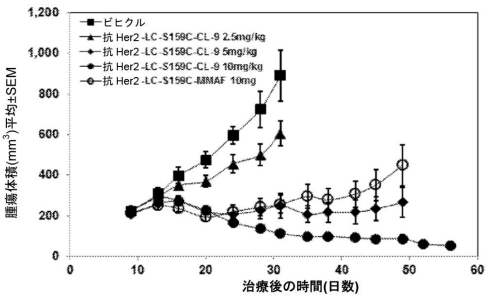
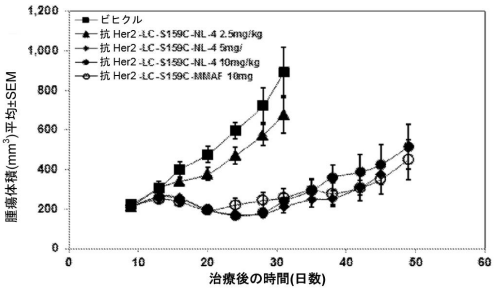


図 4B



【図４－２】

図 4C

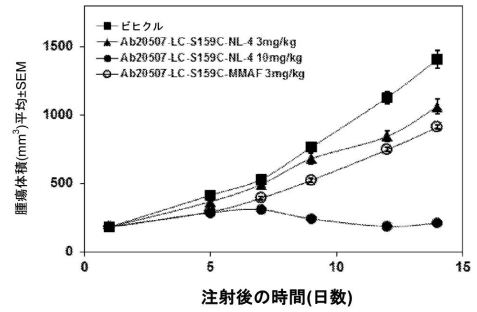
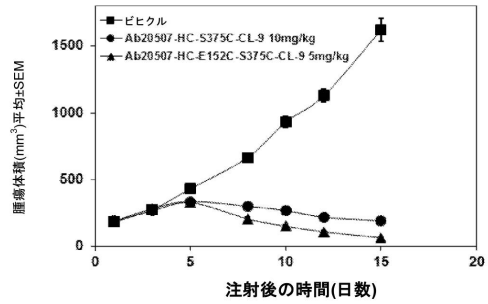
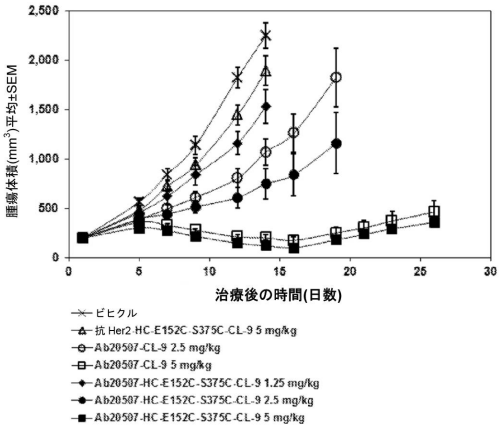


図 4D



【図４－３】

図 4E



【配列表】

0006681346000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61K	***47/68***	***(2017.01)***	A61K	47/68	
A61K	*39/395*	*(2006.01)*	A61K	39/395	L

(72)発明者 ゲイアースタンガー, バーナード
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92121, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ドライブ 10675, ディービーエー ジェノミクス インスティチュート オブ ザ ノバルティス リサーチ (ジーエヌエフ), ノバルティス インスティチュート フォー ファンクショナル ジェノミクス, インク.
(72)発明者 グルネワルド, ジャン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92121, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ドライブ 10675, ディービーエー ジェノミクス インスティチュート オブ ザ ノバルティス リサーチ (ジーエヌエフ), ノバルティス インスティチュート フォー ファンクショナル ジェノミクス, インク.
(72)発明者 オウ, ベイジア
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92121, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ドライブ 10675, ディービーエー ジェノミクス インスティチュート オブ ザ ノバルティス リサーチ (ジーエヌエフ), ノバルティス インスティチュート フォー ファンクショナル ジェノミクス, インク.
(72)発明者 パン, シーフェン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92121, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ドライブ 10675, ディービーエー ジェノミクス インスティチュート オブ ザ ノバルティス リサーチ (ジーエヌエフ), ノバルティス インスティチュート フォー ファンクショナル ジェノミクス, インク.
(72)発明者 宇野 哲郎
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92121, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ドライブ 10675, ディービーエー ジェノミクス インスティチュート オブ ザ ノバルティス リサーチ (ジーエヌエフ), ノバルティス インスティチュート フォー ファンクショナル ジェノミクス, インク.
(72)発明者 ワン, ヨンキン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92121, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ドライブ 10675, ディービーエー ジェノミクス インスティチュート オブ ザ ノバルティス リサーチ (ジーエヌエフ), ノバルティス インスティチュート フォー ファンクショナル ジェノミクス, インク.
(72)発明者 ワン, シン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92121, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ドライブ 10675, ディービーエー ジェノミクス インスティチュート オブ ザ ノバルティス リサーチ (ジーエヌエフ), ノバルティス インスティチュート フォー ファンクショナル ジェノミクス, インク.

審査官 田名部 拓也

(56)参考文献 特表2008－519863（JP, A）
国際公開第2013／072813（WO, A1）
国際公開第2013／184514（WO, A1）

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07K 1／00 － 19／00

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS
(STN)