(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-551355
(P2023-551355A)
(43)公表日　令和5年12月8日(2023.12.8)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07K 16/30	*(2006.01)*	C07K	16/30	ZNA	4C050
A61K 47/68	*(2017.01)*	A61K	47/68		4C076
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00		4C085
A61K 39/395	*(2006.01)*	A61K	39/395	L	4C086
C12N 15/13	*(2006.01)*	A61K	39/395	C	4H045

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全422頁）　最終頁に続く

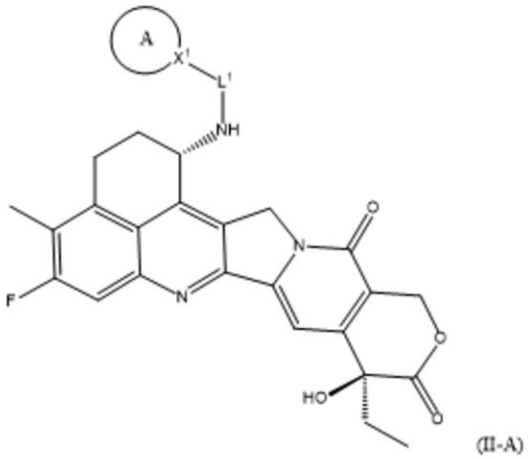
(21)出願番号　特願2023-520181(P2023-520181)
(86)(22)出願日　令和3年9月29日(2021.9.29)
(85)翻訳文提出日　令和5年5月23日(2023.5.23)
(86)国際出願番号　PCT/CN2021/121721
(87)国際公開番号　WO2022/068878
(87)国際公開日　令和4年4月7日(2022.4.7)
(31)優先権主張番号　202011061580.7
(32)優先日　令和2年9月30日(2020.9.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　523116697
デュアリティ バイオロジクス（スーチョウ）カンパニー，リミティド
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０４，プートン ニュー エリア，インホア ロード ８６８，ユニット １１０６
(74)代理人　100099759
弁理士　青木 篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋 真二
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺 陽一
(74)代理人　100141977
弁理士　中島 勝
(74)代理人　100138210
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗腫瘍化合物並びにその調製方法及び使用

(57)【要約】
本願は、抗－腫瘍化合物、並びにその調製方法及び使用、特にその化合物又は互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はその混合物、或いはそれらの医薬として許容し得る塩、並びにその調製方法及び使用に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
化合物が、式（ＩＩ－Ａ）として示された構造を含み：
【化１】



(II-A)

ここで、X^1は、飽和されたＣであり、及びX^1は、R^nにより置換され；
Ａ環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、０又は少なくとも１個の置換基R^{1a}により置換され；
Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のL^2により置換され、且つL^2は、R^nではないか；
或いは、Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のL^2により置換され；
L^2は、$-R^2-L^3-$であり、及びR^2は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；
L^3は、$-(C(R^{3a})(R^{3b}))_m-$であり、ここでL^3がメチレン単位を含む場合、L^3の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、$-N(R^4)C(O)-$、$-C(O)N(R^4)-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-C(O)O-$、$-NR^4-$、$-O-$、$-S-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-P(R^4)-$、$-P(=O)(R^4)-$、$-N(R^4)SO_2-$、$-SO_2N(R^4)-$、$-C(=S)-$、$-C(=NR^4)-$、$-N=N-$、$-C=N-$、$-N=C-$又は$-C(=N_2)-$により置き換えられ；
R^2は、$-O-$、$-(R^{2a})N-$、$-S-$及び$-P(=O)(R^{2a})-$からなる群から選択され；
L^1は、$-(C(R^{5a})(R^{5b}))_n-$であり、ここでL^1がメチレン単位を含む場合、L^1の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、$-N(R^6)C(O)-$、$-C(O)N(R^6)-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-C(O)O-$、$-NR^6-$、$-O-$、$-S-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-P(R^6)-$、$-P(=O)(R^6)-$、$-N(R^6)SO_2-$、$-SO_2N(R^6)-$、$-C(=S)-$、$-C(=NR^6)-$、$-N=N-$、$-C=N-$、$-N=C-$又は$-C(=N_2)-$により置き換えられ；
ここで、各R^{1a}、各R^{2a}、各R^{3a}、各R^{3b}、各R^4、各R^{5a}、各R^{5b}、各R^6及び各R^nは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、$-NO_2$、$-CN$、$-OR$、$-SR$、$-N(R^a)(R^b)$、$-C(O)R$、$-CO_2R$、$-C(O)C(O)R$、$-C(O)CH_2C(O)R$、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-SO_2N(R^a)(R^b)$、$-OC(O)R$、$-N(R)SO_2R$、又は任意にＲにより置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；
ここで各Ｒ、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、$-NO_2$、$-CN$、$-OH$、$-SH$、$-NH_2$、$-C(O)H$、$-CO_2H$、

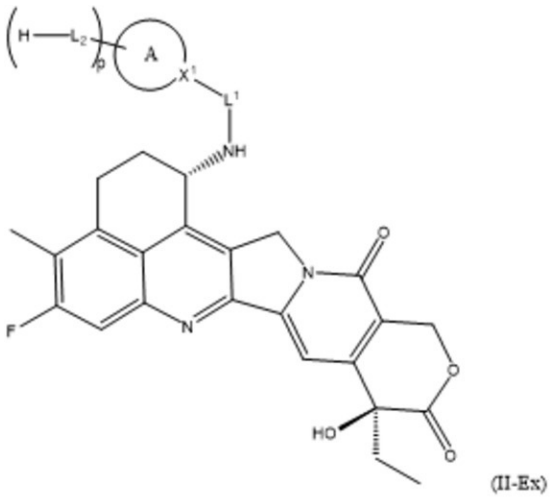
－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧０からなる群から選択され、並びにｐは、整数≧１である、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項２】

一般式（ＩＩ－Ｅｘ）の化合物であって：

【化２】



(II-Ex)

ここで、Ｘ^{1}は、飽和されたＣであり、及びＸ^{1}は、Ｒ^{n}により置換され；

Ａ環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、０もしくは少なくとも１個の置換基Ｒ^{1a}により置換され；

Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換され、且つＬ^{2}は、Ｒ^{n}ではないか；

或いは、Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換され；

Ｌ^{2}は、－Ｒ^2－Ｌ^3－であり、及びＲ^{2}は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

Ｌ^{3}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_m$－であり、ここでＬ^{3}がメチレン単位を含む場合、Ｌ^{3}の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^4）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^4）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^4－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^4）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^4）－、－Ｎ（Ｒ^4）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^4）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^4）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

Ｒ^{2}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2a}）Ｎ－、－Ｓ－及び－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2a}）－からなる群から選択され；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_n$－であり、ここでＬ^{1}がメチレン単位を含む場合、Ｌ^{1}の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^6）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^6－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^6）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^6）－、－Ｎ（Ｒ^6）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^6）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^6）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

ここで、各Ｒ^{1a}、各Ｒ^{2a}、各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^4、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}、各Ｒ^{6}及び各Ｒ^{n}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$

、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又は任意にＲにより置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

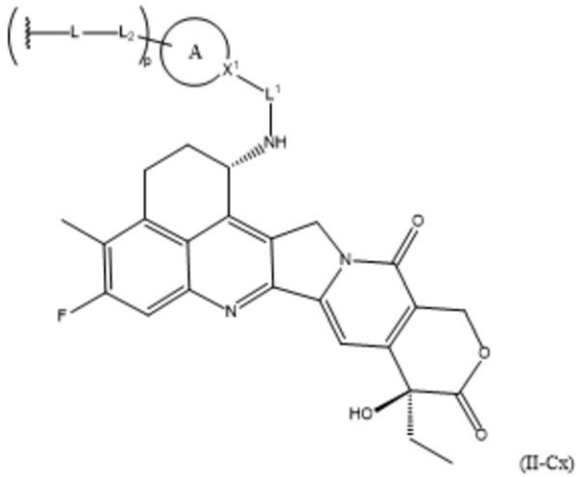
ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧０からなる群から選択され、並びにｐは、整数≧１である、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項３】

前記化合物が、式（ＩＩ－Ｃｘ）として示された構造を含み：

【化３】

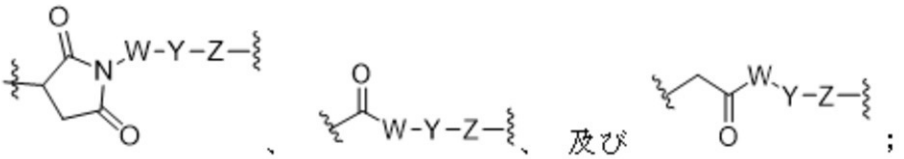


(II-Cx)

ここで、Ｌは、－Ｌ$_{a}$－Ｌ$_{b}$－Ｌ$_{c}$－であり；

－Ｌ$_{a}$－は、以下からなる群から選択され：

【化４】



；

ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{ｚｘ}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{ｚｘ}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は少なくとも１個の置換基Ｒ^{ｃｘ}により独立して置換され；

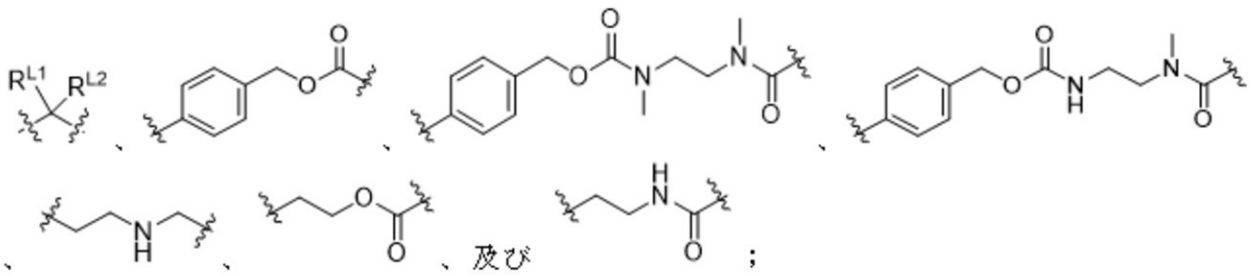
ここで各Ｒ^{ｗａ}、各Ｒ^{ｗｂ}、各Ｒ^{ｚａ}、各Ｒ^{ｚｂ}、各Ｒ^{ｗｘ}、各Ｒ^{ｚｘ}及び各Ｒ^{ｃｘ}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{ｒ}、－ＳＲ^{ｒ}、－Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{ｒ}、又はＲ^{ｒ}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ^{ｒ}、各Ｒ^{ｒａ}及び各Ｒ^{ｒｂ}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され：

【化５】



ここでＲ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択され；

ここでＸ^{1}は、飽和されたＣであり、及びＸ^{1}は、Ｒ^{ｎ}により置換され；

Ａ環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、、０又は少なくとも１個の置換基Ｒ^{1ａ}により置換され；

Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換され、且つＬ^{2}は、Ｒ^{ｎ}ではないか；

或いは、Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換され；

Ｌ^{2}は、－Ｒ^{2}－Ｌ^{3}－であり、並びにＲ^{2}は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

Ｌ^{3}は、－（Ｃ（Ｒ^{3ａ}）（Ｒ^{3ｂ}））$_m$－であり、ここでＬ^{3}がメチレン単位を含む場合、Ｌ^{3}の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）

－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{4}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

Ｒ^{2}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2a}）Ｎ－、－Ｓ－、及び－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2a}）－からなる群から選択され；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{n}$－であり、ここでＬ^{1}がメチレン単位を含む場合、Ｌ^{1}の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

ここで各Ｒ^{1a}、各Ｒ^{2a}、各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}、各Ｒ^{6}及び各Ｒ^{n}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

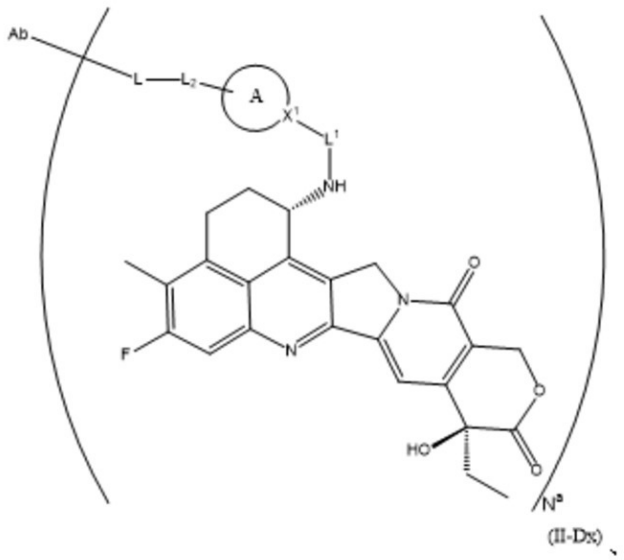
ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧０からなる群から選択され、並びにｐは、整数≧１である、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項４】

前記化合物が、式（ＩＩ－Ｄｘ）として示された構造を含み：

【化６】



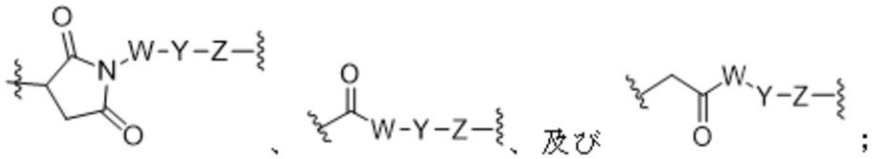
(II-Dx)、

ここで、Ａｂは、リガンドであり、及び平均連鎖数Ｎ^{a}は、１～１０の整数又は小数であり；

Ｌは、－Ｌ$_{a}$－Ｌ$_{b}$－Ｌ$_{c}$－であり；

－Ｌ$_{a}$－は、以下からなる群から選択され：

【化７】



ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は少なくとも１個の置換基Ｒ^{cx}により独立して置換され；

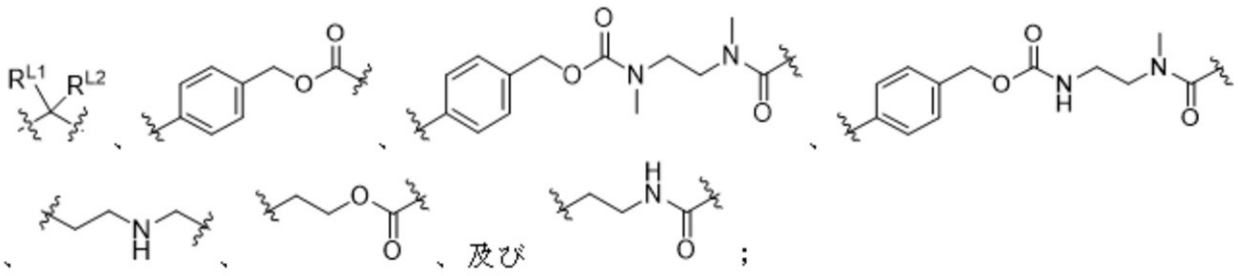
ここで各Ｒ^{wa}、各Ｒ^{wb}、各Ｒ^{za}、各Ｒ^{zb}、各Ｒ^{wx}、各Ｒ^{zx}及び各Ｒ^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{r}、－ＳＲ^{r}、－Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{r}、又はＲ^{r}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ^{r}、各Ｒ^{ra}及び各Ｒ^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され：

【化８】



ここでR^{L1}及びR^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、及びC_{1-6}脂肪族基からなる群から選択され；

ここでX^1は、飽和されたCであり、及びX^1は、R^nにより置換され；

A環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでA環は、０又は少なくとも１個の置換基R^{1a}により置換され；

A環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルである場合、A環は、ｐ個のL^2により置換され、且つL^2は、R^nではないか；

或いは、A環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、A環は、ｐ個のL^2により置換され；

L^2は、－R^2－L^3－であり、及びR^2は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

L^3は、－（C（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－であり、ここでL^3がメチレン単位を含む場合、L^3の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－N（R^4）C（O）－、－C（O）N（R^4）－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^4－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^4）－、－P（＝O）（R^4）－、－N（R^4）SO_2－、－SO_2N（R^4）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^4）－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

R^2は、－O－、－（R^{2a}）N－、－S－、及び－P（＝O）（R^{2a}）－からなる群から選択され；

L^1は、－（C（R^{5a}）（R^{5b}））$_n$－であり、ここでL^1がメチレン単位を含む場合、L^1の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－N（R^6）C（O）－、－C（O）N（R^6）－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^6－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^6）－、－P（＝O）（R^6）－、－N（R^6）SO_2－、－SO_2N（R^6）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^6）－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

ここで各R^{1a}、各R^{2a}、各R^{3a}、各R^{3b}、各R^4、各R^{5a}、各R^{5b}、各R^6及び各R^nは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－N（R^a）（R^b）、－C（O）R、－CO_2R、－C（O）C（O）R、－C（O）CH_2C（O）R、－S（O）R、－S（O）$_2$R、－C（O）N（R^a）（R^b）、－SO_2N（R^a）（R^b）、－OC（O）R、－N（R）SO_2R、又はRにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各R、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧０からなる群から選択され、並びにｐは、整数≧１である、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項５】

前記リガンドＡｂが、抗体又はその抗原－結合断片である、請求項４記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項６】

前記リガンドＡｂが、キメラ抗体、ヒト化抗体及び完全ヒト化抗体からなる群から選択される、請求項４～５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

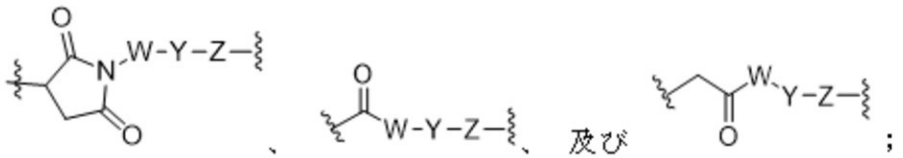
【請求項７】

前記リガンドＡｂが、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、Ｂ７Ｈ３、ＴＲＯＰ２、クローディン１８．２、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ７０及びＥＧＦＲを標的化する、請求項４～６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項８】

前記－Ｌ$_a$－が、以下からなる群から選択され：

【化９】



ここでＷが、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙが、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であり、及びＺが、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；

ここでｗｎが、２～６の整数からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＲ^{wx}－、又は－Ｏ－により置き換えられ；

ここでｙｎは、０～１２の整数からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、０～１０の整数からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１～３個の置換基Ｒ^{cx}により置換され；

ここで各Ｒ^{wa}、各Ｒ^{wb}、各Ｒ^{za}、各Ｒ^{zb}、各Ｒ^{wx}、各Ｒ^{zx}及び各Ｒ^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^r、－ＳＲ^r、－Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^r、－ＣＯ$_2$Ｒ^r、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^r、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^r、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^r、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^r、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^r、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^r、又はＲ^{r}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$　脂肪族基であり；

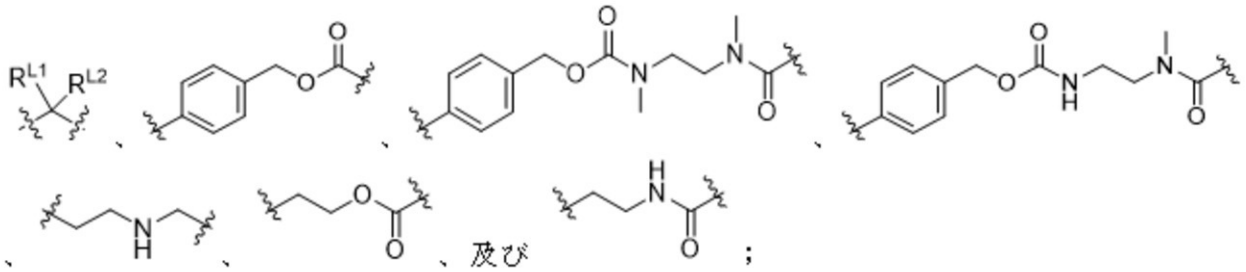
ここで各Ｒ^r、各Ｒ^{ra}及び各Ｒ^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）

$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し、及び－Ｌ$_b$－のペプチド残基は、フェニルアラニン、グリシン、アラニン、バリン、シトルリン、リジン、セリン、グルタミン酸及びアスパラギン酸からなる群から選択されるアミノ酸で形成されたペプチド残基であり；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され：

【化１０】

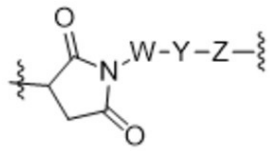


ここでＲ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択される、請求項３～７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項９】

前記－Ｌ$_a$－が：

【化１１】



であり、ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{ｗａ}）（Ｒ^{ｗｂ}））$_{ｗｎ}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_{ｙｎ}$－Ｏ$_{ｙｐ}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{ｚａ}）（Ｒ^{ｚｂ}））$_{ｚｎ}$であり；

ここでｗｎは、１、２、３又は６であり、並びに

Ｗの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、０、４又は８であり、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、１、２又は３であり、並びに

Ｚの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；

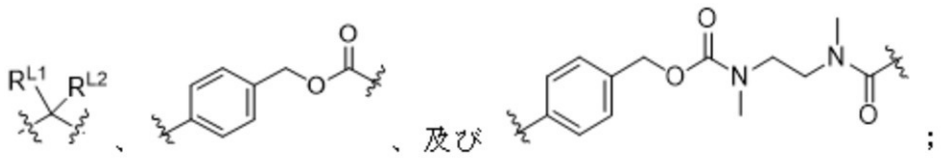
－Ｃｙｒ－は、３－１０員の飽和されたカルボシクリレンであり、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１～３個の置換基Ｒ^{ｃｘ}により置換され；

ここで各Ｒ^{ｗａ}、各Ｒ^{ｗｂ}、各Ｒ^{ｚａ}、各Ｒ^{ｚｂ}、各Ｒ^{ｗｘ}、各Ｒ^{ｚｘ}及び各Ｒ^{ｃｘ}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＲ^{ｒ}、又はＲ^{ｒ}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

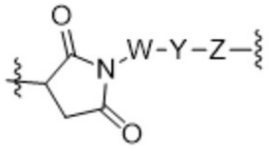
ここで各Ｒ^{ｒ}は、独立して、水素、ハロゲン又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～４個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し、及び－Ｌ$_b$－のペプチド残基は、フェニルアラニン、グリシン、アラニン、バリン、シトルリン及びリジンから

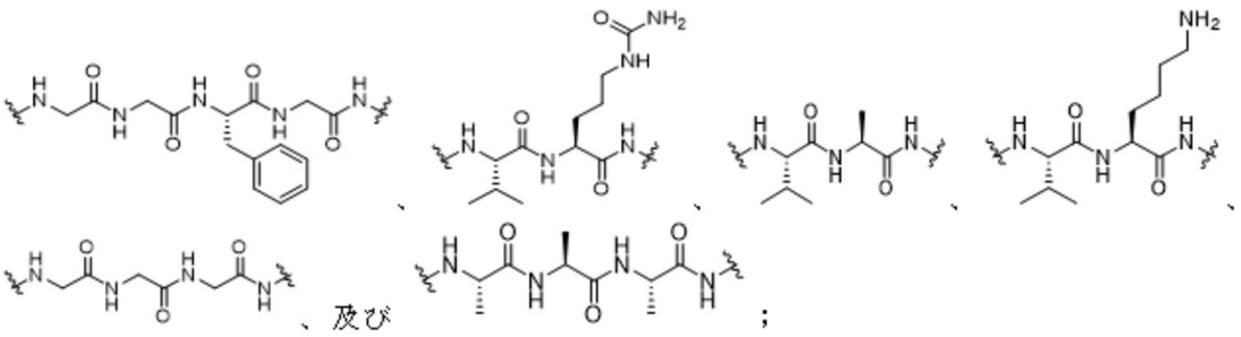
なる群から選択されるアミノ酸で形成されたペプチド残基であり；
－L_c－は、以下からなる群から選択され：
【化１２】



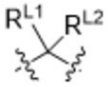
ここでR^{L1}及びR^{L2}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、及びC_{1-6}脂肪族基からなる群から選択される、請求項３～８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項１０】
前記－L_a－が：
【化１３】



であり、ここでＷは、－（Ｃ（R^{wa}）（R^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（R^{za}）（R^{zb}））$_{zn}$であり；
ここでｗｎは、１、２、３又は６であり、並びに
Ｗの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（R^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{wx}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；
ここでｙｎは、０、４又は８であり、及びｙｐは、０又は１であり；
ここでｚｎは、１、２又は３であり、並びに
Ｚの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（R^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{zx}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；
－Ｃｙｒ－は、３－１０員の飽和されたカルボシクリレンであり、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１～３個の置換基R^{cx}により置換され；
ここで各R^{wa}、各R^{wb}、各R^{za}、各R^{zb}、各R^{wx}、各R^{zx}及び各R^{cx}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＲ^r、又はＲ^{r}により任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；
ここで各Ｒ^{r}は、独立して、水素、ハロゲン又はC_{1-6}脂肪族基であり；
－L_b－は、以下からなる群から選択され：
【化１４】

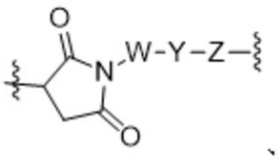


-L_c-は：
【化１５】

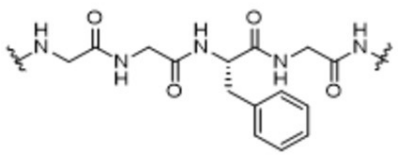


であり、ここでR^{L1}及びR^{L2}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、及びC_{1-6}脂肪族基からなる群から選択される、請求項３～９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

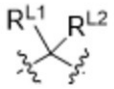
【請求項１１】
前記－L_a－が：
【化１６】



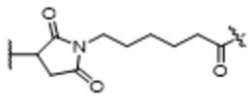
であり、ここでＷは、－（Ｃ（R^{wa}）（R^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣH_2ＣＨ$_2$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（R^{za}）（R^{zb}））$_{zn}$であり；
ここでｗｎは、１、２、３又は６であり、並びに
Ｗの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（R^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{wx}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；
ここでｙｎは、０、４又は８であり、及びｙｐは、０又は１であり；
ここでｚｎは、１、２、又は３であり、並びに
Ｚの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（R^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{zx}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；
－Ｃｙｒ－は、３－１０員の飽和されたカルボシクリレンであり、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１～３個の置換基R^{cx}により置換され；
ここで各R^{wa}、各R^{wb}、各R^{za}、各R^{zb}、各R^{wx}、各R^{zx}及び各R^{cx}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＲ^r、又はＲ^{r}により任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；
ここで各Ｒ^{r}は、独立して、水素、ハロゲン又はC_{1-6}脂肪族基であり；
－L_b－は：
【化１７】



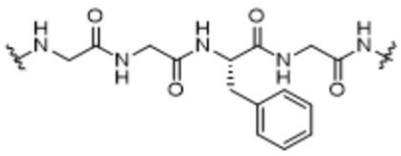
であり；
－L_c－は：
【化１８】



であり；
ここでR^{L1}及びR^{L2}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、及びC_{1-6}脂肪族基からなる群から選択される、請求項３～１０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項１２】
前記－L_a－が：
【化１９】



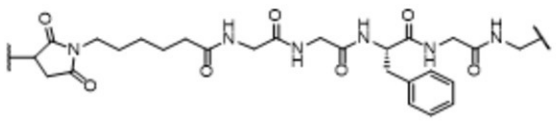
である、請求項３～１１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項１３】
前記－L_b－が：
【化２０】



である、請求項３～１２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項１４】
前記－L_c－が：
【化２１】



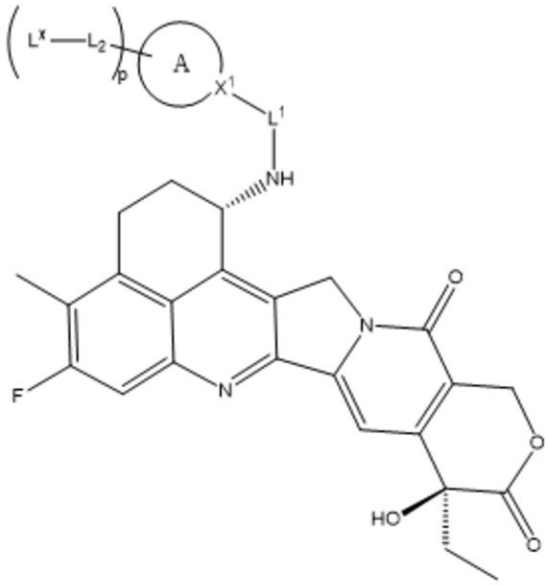
である、請求項３～１３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項１５】
前記－L_a－L_b－L_c－が：
【化２２】



である、請求項３～１４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項１６】

一般式（ＩＩ－Ｆｘ）の化合物であって：

【化２３】

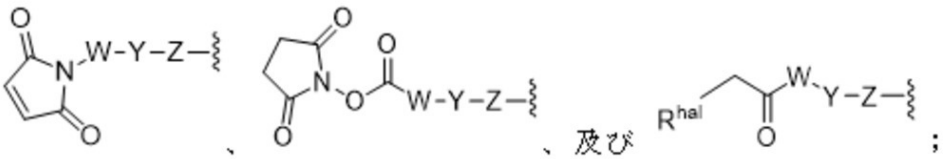


(II-Fx)

ここで、Ｌ^{x}は、Ｌ$_{ax}$－Ｌ$_{b}$－Ｌ$_{c}$－であり；

Ｌ$_{ax}$－は、以下からなる群から選択され：

【化２４】



；

ここでＲ^{hal}は、ヨウ素又は臭素であり；

ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員の

ヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して少なくとも１個の置換基Ｒ^{cx}により置換され；

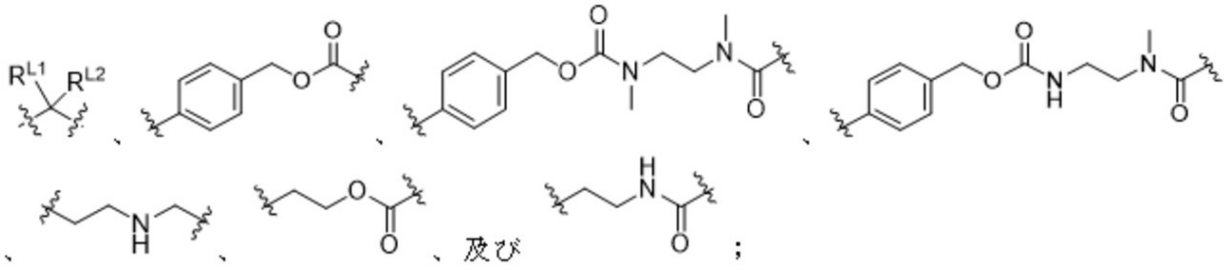
ここで各Ｒ^{wa}、各Ｒ^{wb}、各Ｒ^{za}、各Ｒ^{zb}、各Ｒ^{wx}、各Ｒ^{zx}及び各Ｒ^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{r}、－ＳＲ^{r}、－Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{r}、又はＲ^{r}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ^{r}、各Ｒ^{ra}及び各Ｒ^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され：

【化２５】



ここでＲ^{L1}及びＲ^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択され；

ここでＸ^{1}は、飽和されたＣであり、及びＸ^{1}は、Ｒ^{n}により置換され；

Ａ環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、０又は少なくとも１個の置換基Ｒ^{1a}により置換され；

Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換され、且つＬ^{2}は、Ｒ^{n}ではないか；

或いは、Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換され；

Ｌ^{2}は、－Ｒ^{2}－Ｌ^{3}－であり、及びＲ^{2}は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

Ｌ^{3}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_m$－であり、ここでＬ^{3}がメチレン単位を含む場合、Ｌ^{3}の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{4}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

Ｒ^{2}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2a}）Ｎ－、－Ｓ－、及び－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2a}）－からなる群から選択され；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_n$－であり、ここでＬ^{1}がメチレン単位を含む

場合、L^1の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^6）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^6－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^6）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^6）－、－Ｎ（R^6）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^6）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^6）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられ；

ここで各R^{1a}、各R^{2a}、各R^{3a}、各R^{3b}、各R^4、各R^{5a}、各R^{5b}、各R^6及び各R^nは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－SO_2Ｎ（R^a）（R^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）SO_2Ｒ、又はＲにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

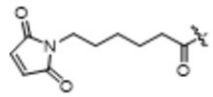
ここで各Ｒ、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－CO_2Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－SO_2NH_2、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）SO_2Ｈ、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧０からなる群から選択され、及びｐは、整数≧１である、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項１７】

前記L_{ax}－が：

【化２６】

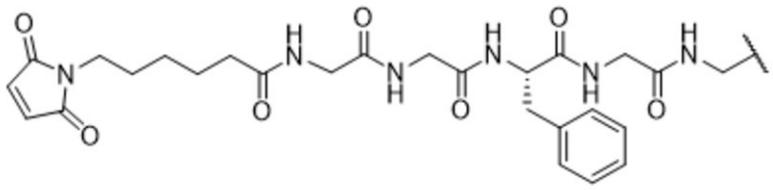


である、請求項１６記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項１８】

前記L_{ax}-L_b-L_c-が：

【化２７】



からなる群から選択される、請求項１６～１７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項１９】

前記Ａ環が、３－１０員の飽和されたヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和されたカルボシクリルからなる群から選択される、請求項１～１８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項２０】

前記Ａ環が、３－１０員の飽和されたカルボシクリルである、請求項１～１９のいずれ

か一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項２１】

前記Ａ環が、３－６員の飽和されたカルボシクリルである、請求項１～２０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項２２】

前記Ａ環が、４員の飽和されたカルボシクリルである、請求項１～２１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項２３】

前記Ａ環が、６員の飽和されたカルボシクリルである、請求項１～２１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項２４】

前記Ａ環が、３－１０員の飽和されたヘテロシクリルである、請求項１～１９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項２５】

前記Ａ環が、３－６員の飽和されたヘテロシクリルである、請求項１～１９及び２４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項２６】

前記Ａ環が、３員の飽和されたヘテロシクリルである、請求項１～１９及び２４～２５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項２７】

前記Ａ環が、１個のヘテロ原子を含む、請求項１～１９及び２４～２６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項２８】

前記Ａ環が、１個の窒素原子を含む、請求項１～１９及び２４～２７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項２９】

前記Ａ環が、５員の飽和されたヘテロシクリルである、請求項１～１９及び２４～２５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項３０】

前記Ａ環が、６員の飽和されたヘテロシクリルである、請求項１～１９及び２４～２５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

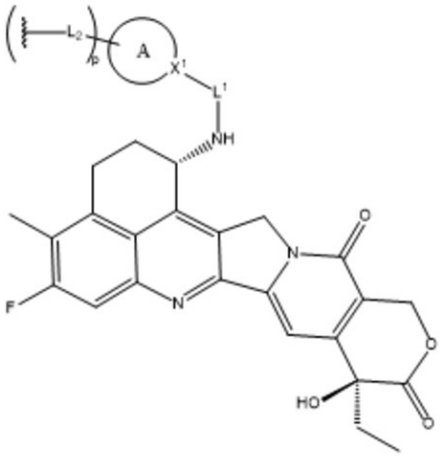
【請求項３１】

前記Ａ環が、１個のヘテロ原子を含む、請求項１～１９、２４～２５及び２９～３０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項３２】

前記Ａ環が、１個の窒素原子を含む、請求項１～１９、２４～２５及び２９～３１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項３３】
前記Ａ環が、０個の置換基Ｒ^{1a}により置換された、請求項１～３２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項３４】
前記化合物が、式（ＩＩ－Ａｘ）として示された構造を含み：
【化２８】



(II-Ax)；

ここでＡ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換され、且つＬ^{2}は、Ｒ^{n}ではないか；
或いは、Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換されている、請求項１～３３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項３５】
前記Ａ環が、少なくとも１個のＬ^{2}により置換された、請求項１～３４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項３６】
前記Ａ環が、１個のＬ^{2}により置換された、請求項１～３５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項３７】
前記ｍが、０、１又は２である、請求項１～３６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項３８】
前記ｍが、０であり、及びＬ^{3}が、共有結合である、請求項１～３７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項３９】
前記ｍが、１であり、及びＬ^{3}が、－Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}）－である、請求項１～３７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項４０】

前記L^3の０個のメチレン単位が、－Ｎ（R^4）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^4）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^4－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^4）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^4）－、－Ｎ（R^4）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^4）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^4）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられる、請求項１～３７及び３９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項４１】

前記ｍが、２であり、及びL^3が、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_2$－である、請求項１～３７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項４２】

前記L^3の０個のメチレン単位が、－Ｎ（R^4）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^4）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^4－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^4）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^4）－、－Ｎ（R^4）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^4）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^4）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられる、請求項１～３７及び４１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項４３】

前記ｎが、０又は１である、請求項１～４２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項４４】

前記ｎが、０であり、及びL^1が、共有結合である、請求項１～４３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項４５】

前記ｎが、１であり、及びL^1が、－Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}）－である、請求項１～４３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項４６】

前記L^1の１個のメチレン単位が、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^6）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^6－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^6）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^6）－、－Ｎ（R^6）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^6）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^6）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられる、請求項１～４３及び４５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項４７】

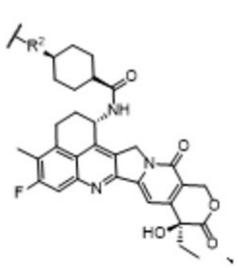
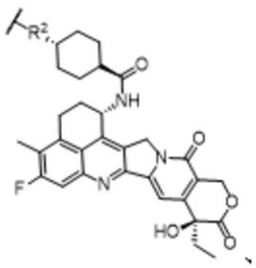
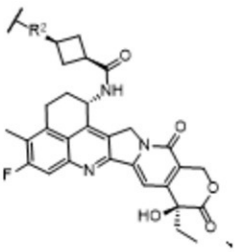
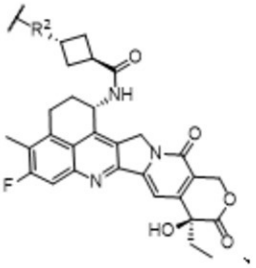
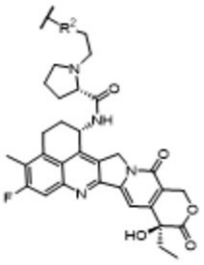
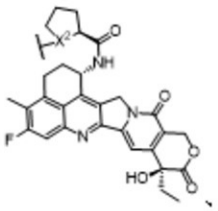
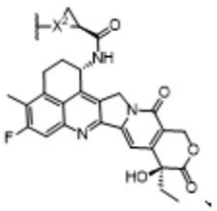
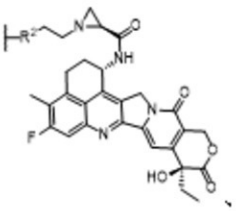
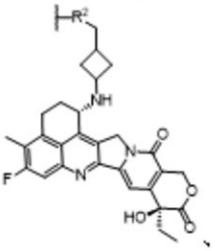
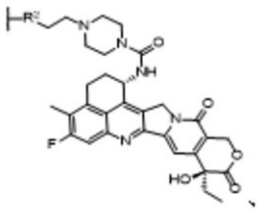
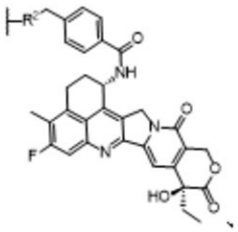
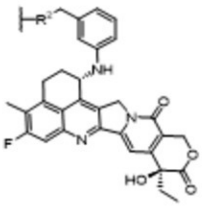
前記L^1の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる、請求項１～４３及び４５～４６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項４８】

前記R^2が、－Ｏ－、－（R^{2a}）Ｎ－、及び－Ｓ－からなる群から選択される、請求項１～４７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容

し得る塩。
【請求項４９】
前記R^2が、－Ｏ－である、請求項１～４８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項５０】
前記R^2が、－（R^{2a}）Ｎ－である、請求項１～４７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項５１】
前記R^{2a}が、水素である、請求項１～４７及び５０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項５２】
前記R^2が、－ＨＮ－である、請求項１～４７及び５０～５１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項５３】
前記R^{1a}が、水素である、請求項１～５２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項５４】
前記R^{3a}及びR^{3b}が、各々独立して、水素である、請求項１～５３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項５５】
前記R^4が、水素である、請求項１～５４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項５６】
前記R^{5a}及びR^{5b}が、各々独立して、水素である、請求項１～５５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項５７】
前記R^6が、水素である、請求項１～５６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項５８】
前記Ｒ、R^a及びR^bが、各々独立して、水素である、請求項１～５７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項５９】
前記化合物が、以下の構造の群を含む：

【化２９】

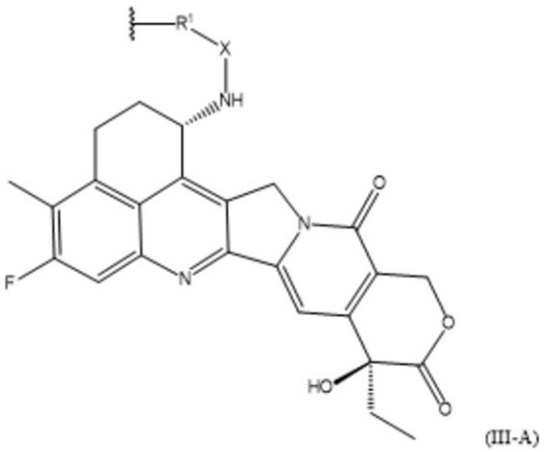

、
II-A-1、

II-A-2、

II-A-3、

II-A-4、

II-A-5、

II-A-6

II-A-7、

II-A-8、

II-A-9、

II-A-10、

II-A-11、

及び II-A-12：

化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項６０】

前記化合物が、式（ＩＩＩ－Ａ）として示された構造を含み：

【化３０】


(III-A)

ここでＲ^{1}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2}）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2}）－、及び－Ｓ－からなる群から選択され；

Ｘは、－Ｌ^{1}－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－であり；

L^1は、－（C（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－であり、ここでL^1の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4b}）－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

ここで各R^2、各R^{3a}、各R^{3b}及び各R^{4b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－N（R^a）（R^b）、－C（O）R、－CO_2R、－C（O）C（O）R、－C（O）CH_2C（O）R、－S（O）R、－S（O）$_2$R、－C（O）N（R^a）（R^b）、－SO_2N（R^a）（R^b）、－OC（O）R、－N（R）SO_2R、又はRにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各R、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

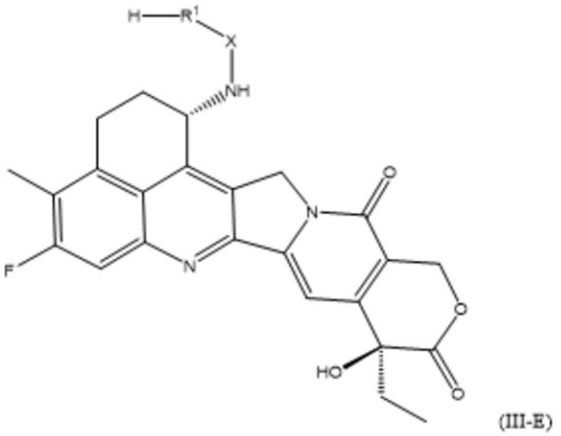
mは、整数≧０からなる群から選択され、及びｎは、整数≧１からなる群から選択され；

R^1が－O－又は－HN－である場合、L^1の少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4b}）－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられるか、或いは各R^{3a}及び各R^{3b}は、両方共水素ではない、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項６１】

一般式（ＩＩＩ－Ｅ）の化合物であって：

【化３１】



(III-E)

ここで、R^1は、－O－、－（R^2）N－、－P（＝O）（R^2）－、及び－S－からなる群から選択され；

Xは、－L^1－CH_2－C（O）－であり；

L^1は、－（C（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－であり、ここでL^1の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4b}）－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

ここで各R^2、各R^{3a}、各R^{3b}及び各R^{4b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－N（R^a）（R^b）、－C（O）R、－CO_2R、－C（O）C（O）R、－C（O）CH_2C（O）R、－S（O）R、－S（O）$_2$R、－C（O）N（R^a）（R^b）、－SO_2N（R^a）（R^b）、－OC（O）R、－N（R）SO_2R、又はRにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

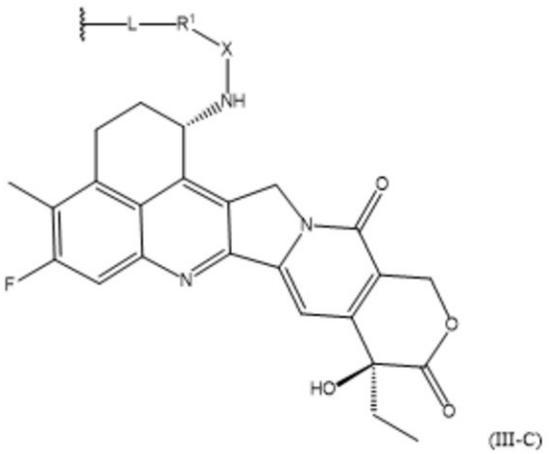
ｍは、整数≧０からなる群から選択され、及びｎは、整数≧１からなる群から選択され；

Ｒ^{1}が－Ｏ－又は－ＨＮ－である場合、Ｌ^{1}の少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられるか、或いは各Ｒ^{3a}及び各Ｒ^{3b}は、両方共水素ではない、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項６２】

前記化合物が、式（ＩＩＩ－Ｃ）として示された構造を含み：

【化３２】

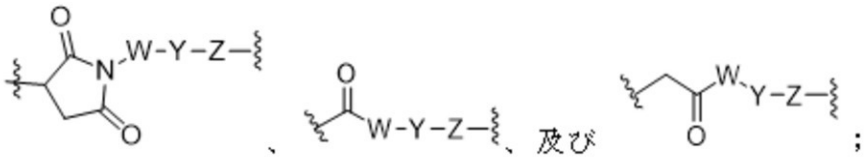


(III-C)

ここで、Ｌは、－Ｌ$_{a}$－Ｌ$_{b}$－Ｌ$_{c}$－であり；

－Ｌ$_{a}$－は、以下からなる群から選択され；

【化３３】



；

ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{ｚｘ}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{ｚｘ}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して少なくとも１個の置換基Ｒ^{ｃｘ}により置換され；

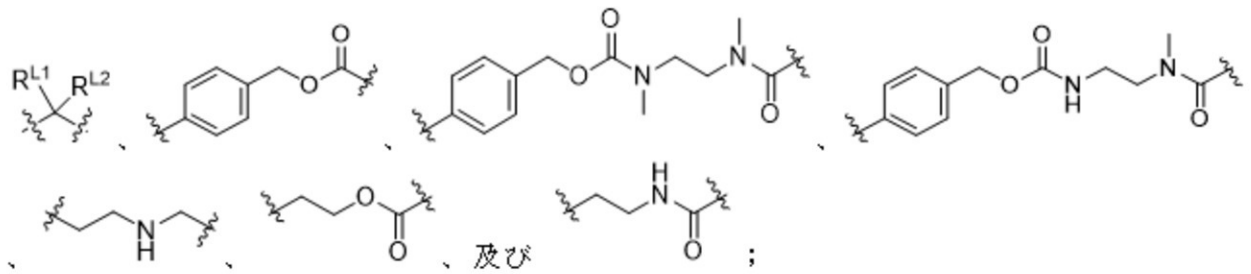
ここで各Ｒ^{ｗａ}、各Ｒ^{ｗｂ}、各Ｒ^{ｚａ}、各Ｒ^{ｚｂ}、各Ｒ^{ｗｘ}、各Ｒ^{ｚｘ}及び各Ｒ^{ｃｘ}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{ｒ}、－ＳＲ^{ｒ}、－Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{ｒ}、又はＲ^{ｒ}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ^{ｒ}、各Ｒ^{ｒａ}及び各Ｒ^{ｒｂ}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され；

【化３４】



ここでＲ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択され；

ここでＲ^{1}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2}）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2}）－、及び－Ｓ－からなる群から選択され；

Ｘは、－Ｌ^{1}－ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）－であり；

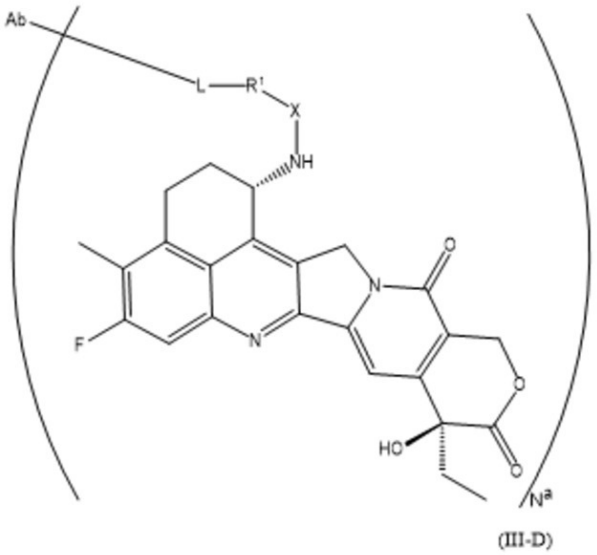
Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{3ａ}）（Ｒ^{3ｂ}））$_m$－であり、ここでＬ^{1}の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4ｂ}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

ここで各Ｒ^{2}、各Ｒ^{3ａ}、各Ｒ^{3ｂ}及び各Ｒ^{4ｂ}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{ａ}）（Ｒ^{ｂ}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ａ}）（Ｒ^{ｂ}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ａ}）（Ｒ^{ｂ}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂

肪族基であり；
ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；
ｍは、整数≧０からなる群から選択され、及びｎは、整数≧１からなる群から選択され；
Ｒ^{1}が－Ｏ－又は－ＨＮ－である場合、Ｌ^{1}の少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられるか、或いは各Ｒ^{3a}及び各Ｒ^{3b}は、両方共水素ではない、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項６３】
前記化合物が、式（ＩＩＩ－Ｄ）として示された構造を含み：

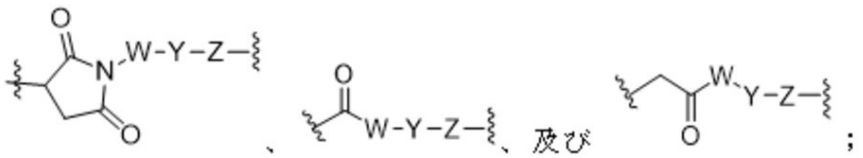
【化３５】



(III-D)

ここで、Ａｂは、リガンドであり、及び平均連鎖数Ｎ^{a}が、１～１０の整数又は小数であり；
Ｌは、－Ｌ$_{a}$－Ｌ$_{b}$－Ｌ$_{c}$－であり；
－Ｌ$_{a}$－は、以下からなる群から選択され：

【化３６】



；

ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；
ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに
Ｗの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ

－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して少なくとも１個の置換基Ｒ^{cx}により置換され；

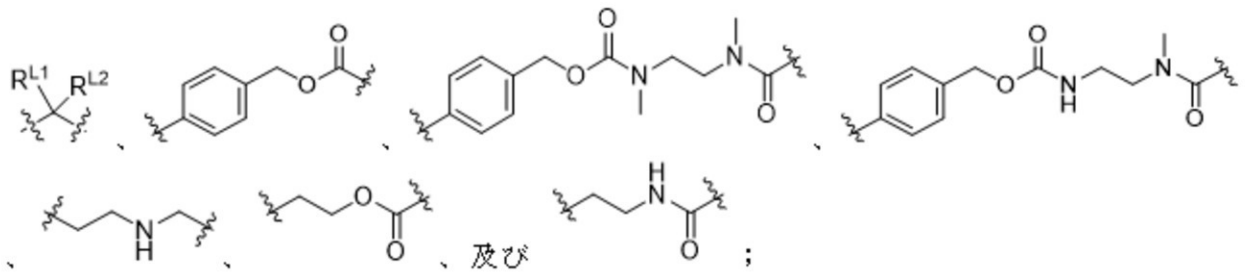
ここで各Ｒ^{wa}、各Ｒ^{wb}、各Ｒ^{za}、各Ｒ^{zb}、各Ｒ^{wx}、各Ｒ^{zx}及び各Ｒ^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{r}、－ＳＲ^{r}、－Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{r}、又はＲ^{r}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ^{r}、各Ｒ^{ra}及び各Ｒ^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され：

【化３７】



ここでＲ^{L1}及びＲ^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択され；

ここでＲ^{1}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2}）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2}）－、及び－Ｓ－からなる群から選択され；

Ｘは、－Ｌ^{1}－ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）－であり；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_m$－であり、ここでＬ^{1}の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

ここで各R^2、各R^{3a}、各R^{3b}及び各R^{4b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－N（R^a）（R^b）、－C（O）R、－CO_2R、－C（O）C（O）R、－C（O）CH_2C（O）R、－S（O）R、－S（O）$_2$R、－C（O）N（R^a）（R^b）、－SO_2N（R^a）（R^b）、－OC（O）R、－N（R）SO_2R、又はRにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各R、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

mは、整数≧０からなる群から選択され、及びｎは、整数≧１からなる群から選択され；

R^1が－O－又は－HN－である場合、L^1の少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4b}）－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられるか、或いは各R^{3a}及び各R^{3b}は、両方共水素ではない、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項６４】

前記リガンドＡｂが、抗体又はその抗原－結合断片である、請求項６３記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項６５】

前記リガンドＡｂが、キメラ抗体、ヒト化抗体及び完全ヒト化抗体からなる群から選択される、請求項６３～６４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

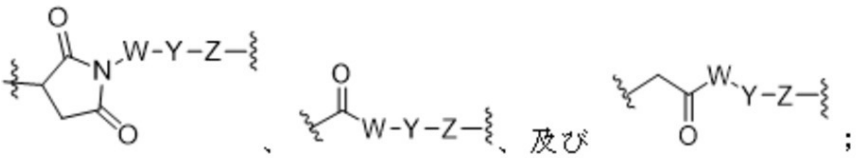
【請求項６６】

前記リガンドＡｂが、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、Ｂ７Ｈ３、ＴＲＯＰ２、クローディン１８．２、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ７０、及びＥＧＦＲを標的化する、請求項６３～６５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項６７】

前記－L_a－が、以下からなる群から選択され：

【化３８】



ここでWは、－（C（R^{wa}）（R^{wb}））$_{wn}$－であり、Yは、－（OCH_2CH_2）$_{yn}$－O$_{yp}$－であり、及びZは、－（C（R^{za}）（R^{zb}））$_{zn}$であり；

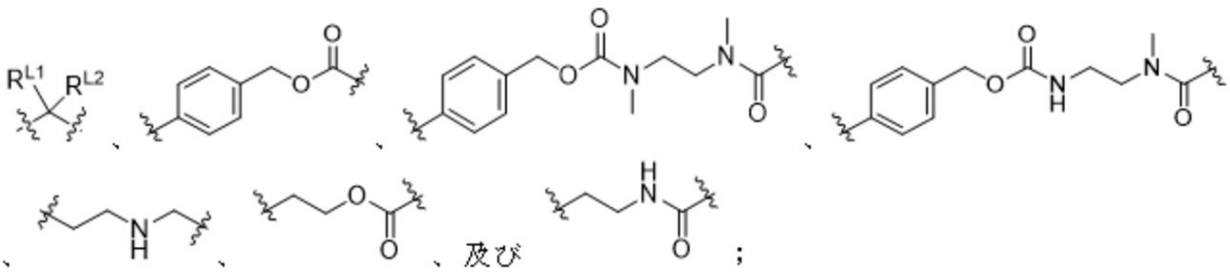
ここでｗｎは、２～６の整数からなる群から選択され、並びに

Wの０又は１個のメチレン単位は、独立して、－Cｙｒ－、－N（R^{wx}）C（O）－、－C（O）N（R^{wx}）－、－C（O）－、－NR^{wx}－、又は－O－により置き換えられ；

ここでｙｎは、０～１２の整数からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、０～１０の整数からなる群から選択され、並びに
Ｚの０又は１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；
－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１～３個の置換基Ｒ^{ｃｘ}により置換され；
ここで各Ｒ^{ｗａ}、各Ｒ^{ｗｂ}、各Ｒ^{ｚａ}、各Ｒ^{ｚｂ}、各Ｒ^{ｗｘ}、各Ｒ^{ｚｘ}及び各Ｒ^{ｃｘ}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{ｒ}、－ＳＲ^{ｒ}、－Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{ｒ}、又はＲ^{ｒ}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；
ここで各Ｒ^{ｒ}、各Ｒ^{ｒａ}及び各Ｒ^{ｒｂ}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；
－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し、並びに－Ｌ$_b$－のペプチド残基は、フェニルアラニン、グリシン、アラニン、バリン、シトルリン、リジン、セリン、グルタミン酸及びアスパラギン酸からなる群から選択されるアミノ酸で形成されたペプチド残基であり；
－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され：

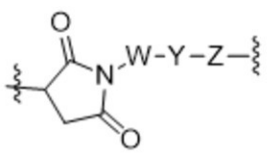
【化３９】



ここでＲ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択される、請求項６０～６６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項６８】
前記－Ｌ$_a$－が：

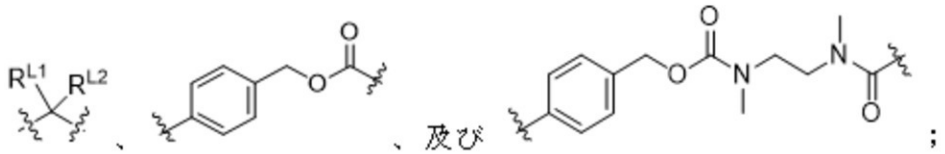
【化４０】



であり、ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{ｗａ}）（Ｒ^{ｗｂ}））$_{ｗｎ}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_{ｙｎ}$－Ｏ$_{ｙｐ}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{ｚａ}）（Ｒ^{ｚｂ}））$_{ｚｎ}$であり；

ここでｗｎは、１、２、３又は６であり、並びに
Ｗの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；
ここでｙｎは、０、４又は８であり、及びｙｐは、０又は１であり；
ここでｚｎは、１、２又は３であり、並びに
Ｚの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；
－Ｃｙｒ－は、３－１０員の飽和されたカルボシクリレンであり、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１～３個の置換基Ｒ^{ｃｘ}により置換され；
ここで各Ｒ^{ｗａ}、各Ｒ^{ｗｂ}、各Ｒ^{ｚａ}、各Ｒ^{ｚｂ}、各Ｒ^{ｗｘ}、各Ｒ^{ｚｘ}及び各Ｒ^{ｃｘ}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＲ^{ｒ}、又はＲ^{ｒ}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；
ここで各Ｒ^{ｒ}は、独立して、水素、ハロゲン又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；
－Ｌ$_{ｂ}$－は、２～４個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し、及び－Ｌ$_{ｂ}$－のペプチド残基は、フェニルアラニン、グリシン、アラニン、バリン、シトルリン、及びリジンからなる群から選択されるアミノ酸で形成されたペプチド残基であり；
－Ｌ$_{ｃ}$－は、以下からなる群から選択され：

【化４１】

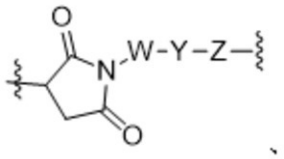


ここでＲ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択される、請求項６０～６７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項６９】

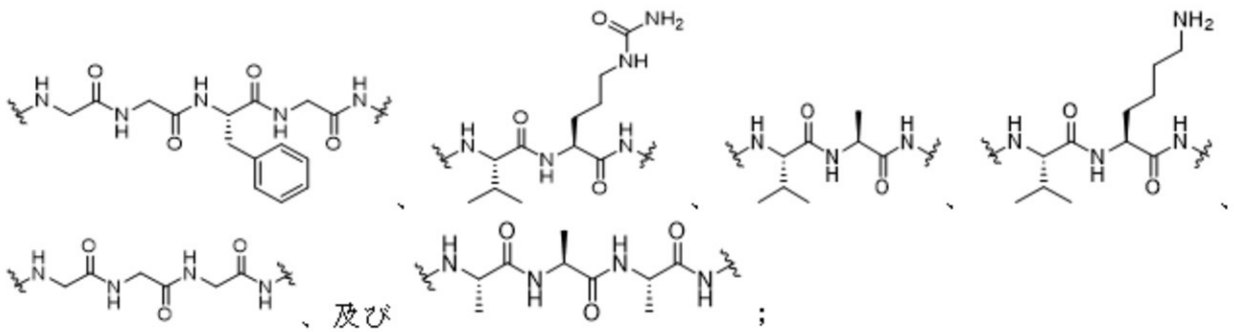
前記－Ｌ$_{ａ}$－が：

【化４２】

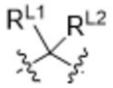


であり、ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{ｗａ}）（Ｒ^{ｗｂ}））$_{ｗｎ}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_{ｙｎ}$－Ｏ$_{ｙｐ}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{ｚａ}）（Ｒ^{ｚｂ}））$_{ｚｎ}$であり；
ここでｗｎは、１、２、３又は６であり、並びに
Ｗの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；
ここでｙｎは、０、４又は８であり、及びｙｐは、０又は１であり；
ここでｚｎは、１、２又は３であり、並びに
Ｚの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；
－Ｃｙｒ－は、３－１０員の飽和されたカルボシクリレンであり、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１～３個の置換基Ｒ^{ｃｘ}により置換され；
ここで各Ｒ^{ｗａ}、各Ｒ^{ｗｂ}、各Ｒ^{ｚａ}、各Ｒ^{ｚｂ}、各Ｒ^{ｗｘ}、各Ｒ^{ｚｘ}及び各Ｒ^{ｃｘ}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＲ^{ｒ}、又はＲ^{ｒ}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂

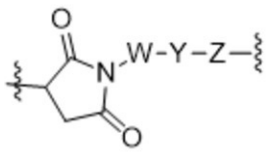
肪族基であり；
ここで各Ｒ^{r}は、独立して、水素、ハロゲン又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；
－Ｌ$_{b}$－は、以下からなる群から選択され：
【化４３】



－Ｌ$_{c}$－は：
【化４４】

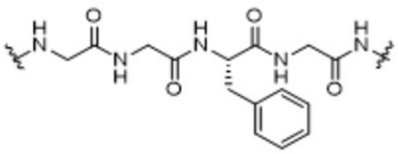


であり、ここでＲ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択される、請求項６０～６８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項７０】
前記－Ｌ$_{a}$－が：
【化４５】

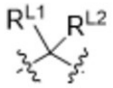


であり、ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；
ここでｗｎは、１、２、３又は６であり、並びに
Ｗの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；
ここでｙｎは、０、４又は８であり、及びｙｐは、０又は１であり；
ここでｚｎは、１、２又は３であり、並びに
Ｚの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；
－Ｃｙｒ－は、３－１０員の飽和されたカルボシクリレンであり、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１～３個の置換基Ｒ^{cx}により置換され；
ここで各Ｒ^{wa}、各Ｒ^{wb}、各Ｒ^{za}、各Ｒ^{zb}、各Ｒ^{wx}、各Ｒ^{zx}及び各Ｒ^{cx}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＲ^{r}、又はＲ^{r}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；
ここで各Ｒ^{r}は、独立して、水素、ハロゲン又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

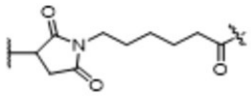
－Ｌ$_{b}$－は：
【化４６】



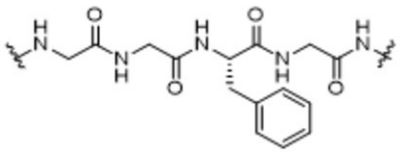
であり；
－Ｌ$_{c}$－は：
【化４７】



であり、ここでＲ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択される、請求項６０～６９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項７１】
前記－Ｌ$_{a}$－が：
【化４８】



である、請求項６０～７０いずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項７２】
前記－Ｌ$_{b}$－が：
【化４９】



である、請求項６０～７１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【請求項７３】
前記－Ｌ$_{c}$－が：
【化５０】

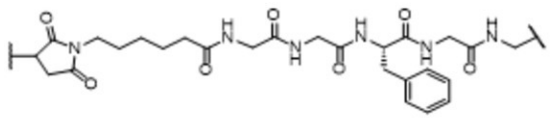


である、請求項６０～７２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項７４】

前記－Ｌａ－Ｌｂ－Ｌｃ－が：

【化５１】

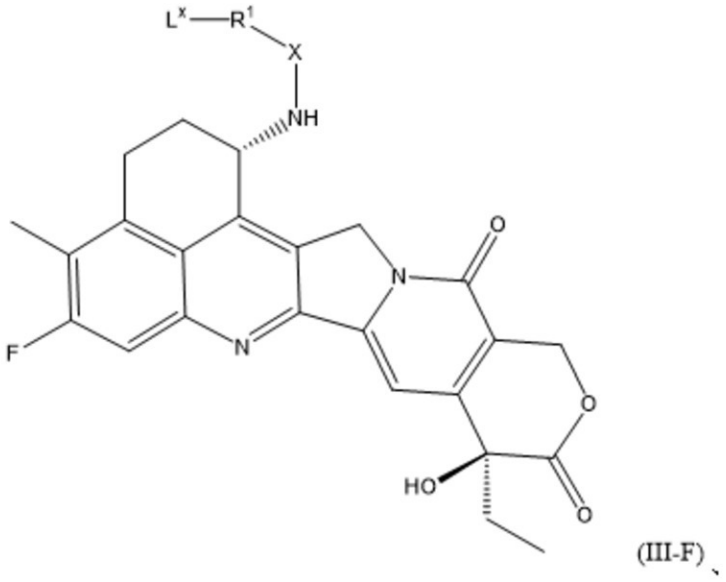


である、請求項６０～７３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項７５】

一般式（ＩＩＩ－Ｆ）の化合物であって：

【化５２】

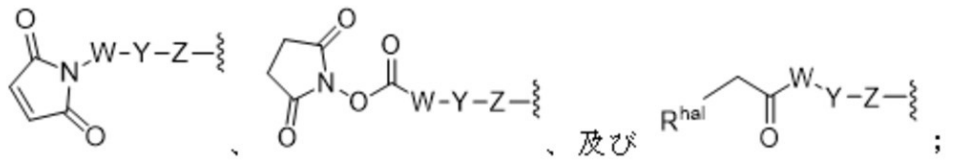


(III-F)、

ここで、Ｌ^{x}は、Ｌａｘ－Ｌｂ－Ｌｃ－であり；

Ｌａｘ－は、以下からなる群から選択され：

【化５３】



；

ここでＲ^{hal}は、ヨウ素又は臭素であり；

ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ

－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して少なくとも１個の置換基Ｒ^{cx}により置換され；

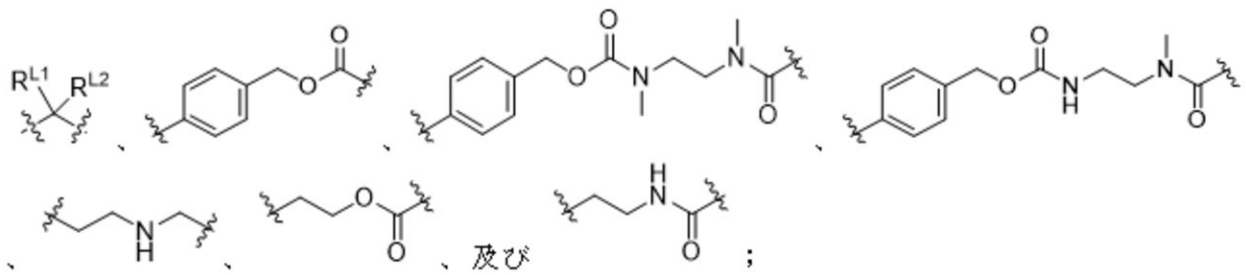
ここで各Ｒ^{wa}、各Ｒ^{wb}、各Ｒ^{za}、各Ｒ^{zb}、各Ｒ^{wx}、各Ｒ^{zx}及び各Ｒ^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{r}、－ＳＲ^{r}、－Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{r}、又はＲ^{r}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ^{r}、各Ｒ^{ra}及び各Ｒ^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され：

【化５４】



ここでＲ^{L1}及びＲ^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択され；

ここでＲ^{1}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2}）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2}）－、及び－Ｓ－からなる群から選択され；

Ｘは、－Ｌ^{1}－ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）－であり；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_m$－であり、ここでＬ^{1}の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

ここで各R^2、各R^{3a}、各R^{3b}及び各R^{4b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－N（R^a）（R^b）、－C（O）R、－CO_2R、－C（O）C（O）R、－C（O）CH_2C（O）R、－S（O）R、－S（O）$_2$R、－C（O）N（R^a）（R^b）、－SO_2N（R^a）（R^b）、－OC（O）R、－N（R）SO_2R、又はRにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各R、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

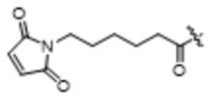
mは、整数≧０からなる群から選択され、及びnは、整数≧１からなる群から選択され；

R^1が－O－又は－HN－である場合、L^1の少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4b}）－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられるか、或いは各R^{3a}及び各R^{3b}は、両方共水素ではない、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項７６】

前記L_{ax}－が：

【化５５】

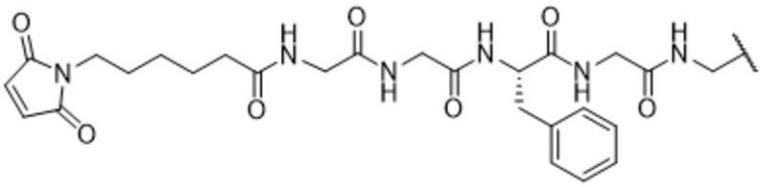


である、請求項７５記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項７７】

前記$L_{ax}－L_b－L_c$－が：

【化５６】



からなる群から選択される、請求項７５～７６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項７８】

前記Xが、－L^1－CH_2－C（O）－であり、L^1が、－（C（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－であり、mが、０ではなく、並びに各R^{3a}及び各R^{3b}が両方共水素ではない、請求項６０～７７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項７９】

前記mが、１であり、及びL^1が、－C（R^{3a}）（R^{3b}）－である、請求項６０～

７８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項８０】

前記L^1の０個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝NR^{4b}）－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられる、請求項６０～７９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項８１】

前記R^{3a}が、C_{1-6}脂肪族基である、請求項６０～８０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項８２】

前記R^{3b}が、水素又はC_{1-6}脂肪族基である、請求項６０～８１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項８３】

前記R^{3a}が、C_{1-6}脂肪族基であり、及びR^{3b}が、水素である、請求項６０～８２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項８４】

前記R^{3a}が、メチルであり、及びR^{3b}が、水素である、請求項６０～８３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項８５】

前記R^{3a}が、C_{1-6}脂肪族基であり、及びR^{3b}が、C_{1-6}脂肪族基である、請求項６０～８２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項８６】

前記R^{3a}が、メチルであり、及びR^{3b}が、C_{1-6}脂肪族基である、請求項６０～８２及び８５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項８７】

前記R^{3a}が、メチルであり、及びR^{3b}が、メチルである、請求項６０～８２及び８５～８６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項８８】

前記R^1が、－Ｏ－又は－ＨＮ－である、請求項６０～８７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項８９】

前記R^1が、（R^2）Ｎ－又は－Ｓ－であり、及びR^2が、水素ではない、請求項６０～８７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項９０】

前記R^1が、－Ｓ－である、請求項６０～８７及び８９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項９１】

前記R^1が、－（R^2）Ｎ－である、請求項６０～８７及び８９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項９２】

前記R^2が、水素である、請求項６０～８７、８９及び９１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項９３】

前記R^1が、－（R^2）Ｎ－であり、及びR^2が、C_{1-6}脂肪族基である、請求項６０～８７、８９及び９１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項９４】

前記R^2が、メチルである、請求項６０～８７、８９、９１及び９３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項９５】

前記R^{4b}が、水素である、請求項６０～９４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

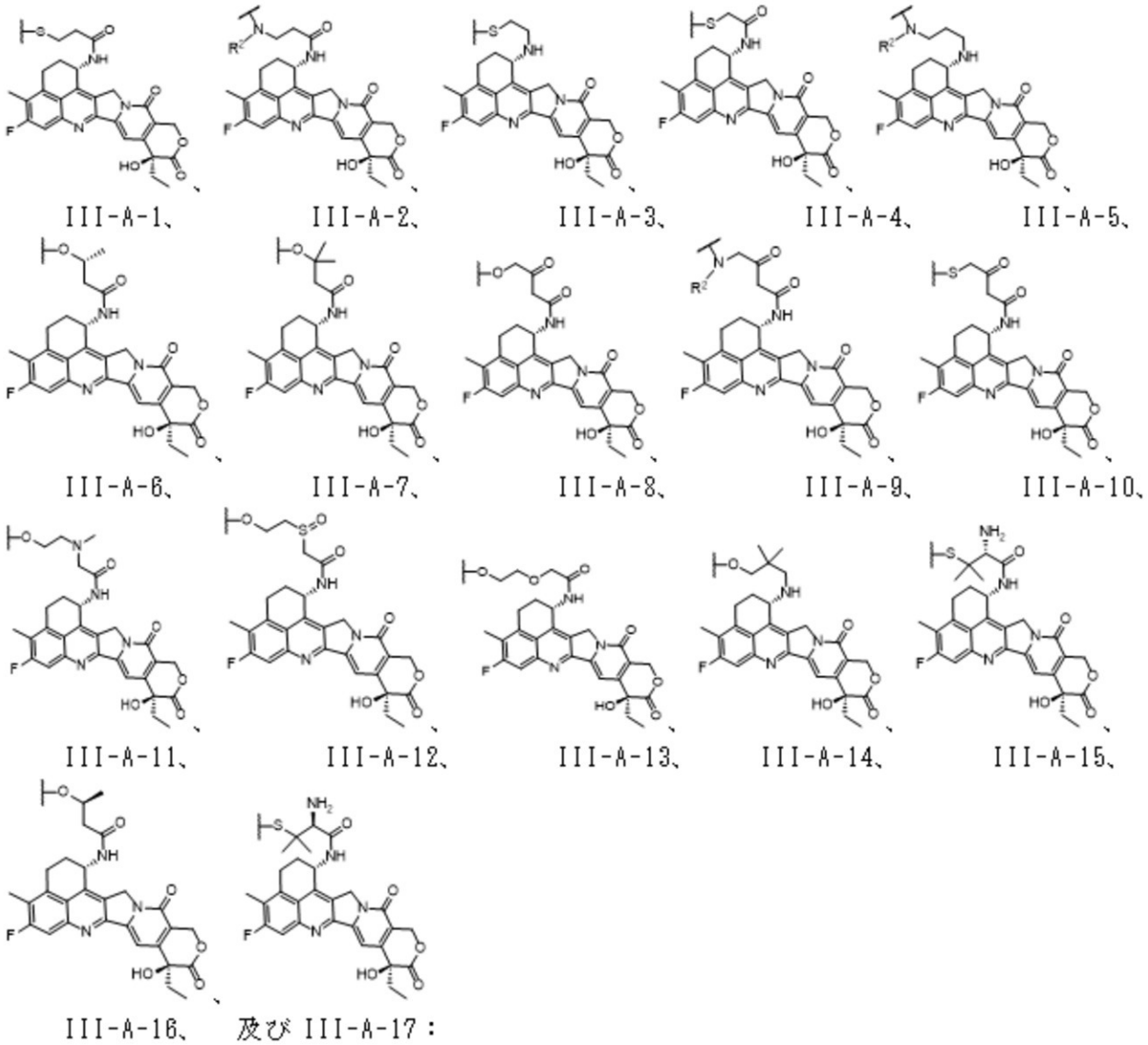
【請求項９６】

前記Ｒ、R^a及びR^bが、水素である、請求項６０～９５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項９７】

前記リガンド－薬物複合体が、以下の構造の基を含む：

【化５７】



化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項９８】

リガンドＡｂを、請求項１６～５８のいずれか一項記載の式（ＩＩ－Ｆｘ）として示された構造と接触させることを含む、請求項１、３～１５及び１９～５８のいずれか一項記載の式（ＩＩ－Ａ）、式（ＩＩ－Ｃｘ）又は式（ＩＩ－Ｄｘ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を調製する方法。

【請求項９９】

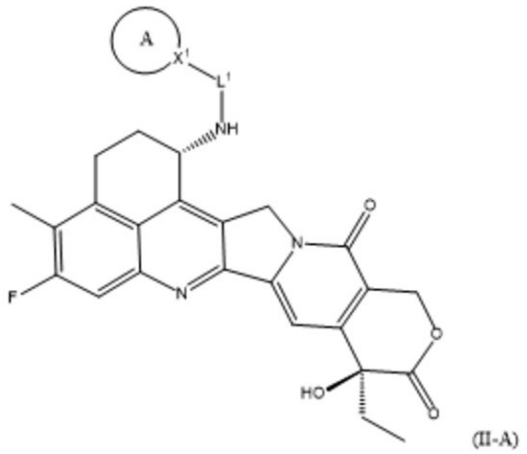
リガンドＡｂを、請求項７５～９６のいずれか一項記載の式（ＩＩＩ－Ｆ）として示された構造と接触させることを含む、請求項６０、６２～７４及び７８～９６のいずれか一項記載の式（ＩＩＩ－Ａ）、式（ＩＩＩ－Ｃ）又は式（ＩＩＩ－Ｄ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を調製する方法。

【請求項１００】

請求項１～９７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬とし

て許容し得る塩、並びに医薬として許容し得る担体を含有する、医薬組成物。
【請求項１０１】
腫瘍を治療及び／又は予防するための医薬品の製造における、請求項１～９７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、並びに／又は請求項１００記載の医薬組成物の使用。
【請求項１０２】
前記腫瘍が、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、Ｂ７Ｈ３、ＴＲＯＰ２、クローディン１８．２、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ７０、及びＥＧＦＲの発現に関連した腫瘍からなる群から選択される、請求項１０２記載の使用。
【請求項１０３】
前記腫瘍が、肺癌、腎臓癌、尿道癌、結腸直腸癌、前立腺癌、多形性膠芽腫、卵巣癌、膵臓癌、乳癌、メラノーマ、肝癌、膀胱癌、胃癌及び食道癌からなる群から選択される、請求項１０１～１０２のいずれか一項記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
技術分野
本願は、バイオ医薬の分野、特に抗腫瘍化合物並びにその調製方法及び使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
背景
現在、抗体－薬物複合体（ＡＤＣ）に関する細胞傷害性を伴う小型分子は、トポイソメラーゼＩを阻害することにより、抗腫瘍作用を生じるカンプトテシン誘導体であることがでる。カンプトテシン誘導体は、ＡＤＣにおいて使用され得る。より良い治療効果及び／又は安全性を伴う、カンプトテシン誘導体及びＡＤＣ薬物を開発する必要性が依然存在する。
【発明の概要】
【０００３】
要約
本願は、（１）腫瘍細胞のインビトロにおける増殖に対する阻害活性を有する；（２）標的化阻害を有する；（３）血漿安定性を有する；（４）インビボにおける腫瘍阻害作用を有する；（５）傍観者効果を有する；（６）トランスポーターによる輸送を阻害する能力を有する；（７）インビボにおける腫瘍標的化能を有する；並びに、（８）良好なインビボ安全性を有する：からなる群から選択される、１又は複数の作用を有することができる、化合物、又はその互変異性体、メソ型(mesomer)、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供する。
【０００４】
一局面において、本願は、化合物が式（ＩＩ－Ａ）として示される構造を含む、化合物又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化１】



(II-A)

ここで、X^1は、飽和されたＣであり、及びX^1は、R^nにより置換され；

Ａ環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、０又は少なくとも１個の置換基R^{1a}により置換され；

Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のL^2により置換され、並びにL^2は、R^nではないか；

或いは、Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のL^2により置換され；

L^2は、－R^2－L^3－であり、及びR^2は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

L^3は、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－であり、ここでL^3がメチレン単位を含む場合、L^3の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（R^4）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^4）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^4－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^4）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^4）－、－Ｎ（R^4）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^4）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^4）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられ；

R^2は、－Ｏ－、－（R^{2a}）Ｎ－、－Ｓ－及び－Ｐ（＝Ｏ）（R^{2a}）－からなる群から選択され；

L^1は、－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））$_n$－であり、ここでL^1がメチレン単位を含む場合、L^1の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^6）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^6－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^6）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^6）－、－Ｎ（R^6）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^6）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^6）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられ；

ここで、各R^{1a}、各R^{2a}、各R^{3a}、各R^{3b}、各R^4、各R^{5a}、各R^{5b}、各R^6及び各R^nは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－SO_2Ｎ（R^a）（R^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）SO_2Ｒ、又は任意にＲにより置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

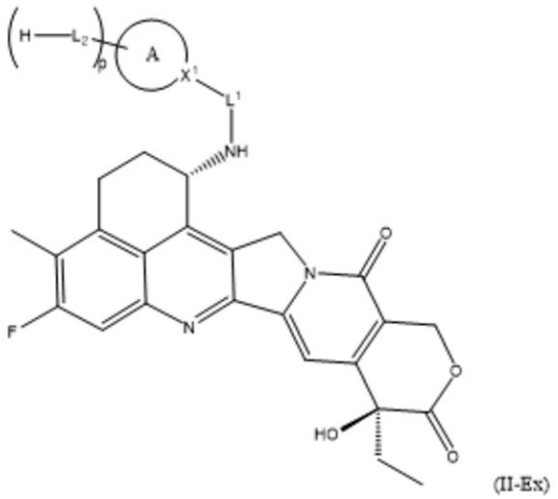
ここで各Ｒ、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－CO_2Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－SO_2NH_2、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）SO_2Ｈ、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧０からなる群から選択され、並びにｐは、整数≧１である。

【０００５】

一局面において、本願は、一般式（ＩＩ－Ｅｘ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化２】



(II-Ex)

ここで、Ｘ^{1}は、飽和されたＣであり、及びＸ^{1}は、Ｒ^{n}により置換され；

Ａ環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、０もしくは少なくとも１個の置換基Ｒ^{1a}により置換され；

Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換され、且つＬ^{2}は、Ｒ^{n}ではないか；

或いは、Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換され；

Ｌ^{2}は、－Ｒ^{2}－Ｌ^{3}－であり、及びＲ^{2}は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

Ｌ^{3}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$－であり、ここでＬ^{3}がメチレン単位を含む場合、Ｌ^{3}の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{4}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

Ｒ^{2}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2a}）Ｎ－、－Ｓ－及び－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2a}）－からなる群から選択され；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{n}$－であり、ここでＬ^{1}がメチレン単位を含む場合、Ｌ^{1}の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

ここで、各Ｒ^{1a}、各Ｒ^{2a}、各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}、各Ｒ^{6}及び各Ｒ^{n}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（

Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ、又は任意にＲにより置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

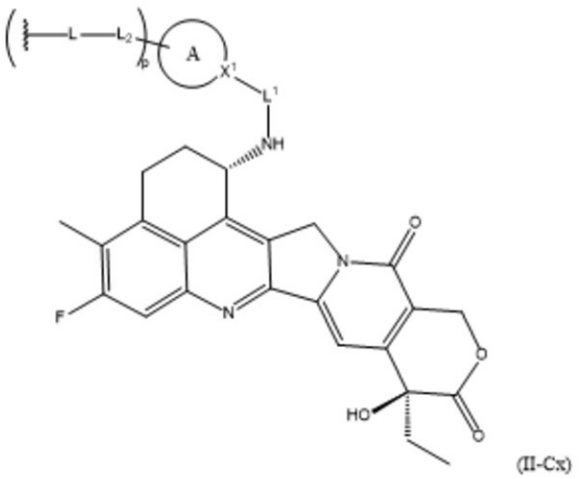
ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧０からなる群から選択され、並びにｐは、整数≧１である。

【０００６】

一局面において、本願は、化合物が式（ＩＩ－Ｃｘ）として示される構造を含む、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化３】

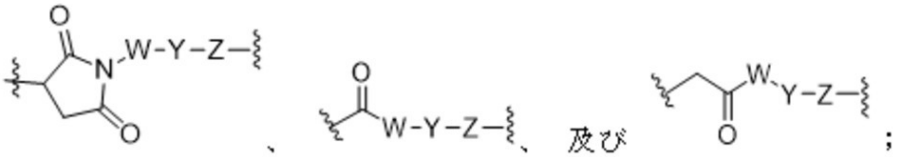


(II-Cx)

ここで、Ｌは、－Ｌ$_a$－Ｌ$_b$－Ｌ$_c$－であり；

－Ｌ$_a$－は、以下からなる群から選択され：

【化４】



；

ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{ｚｘ}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{ｚｘ}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は少なくとも１個の置換基Ｒ^{ｃｘ}により独立して置換され；

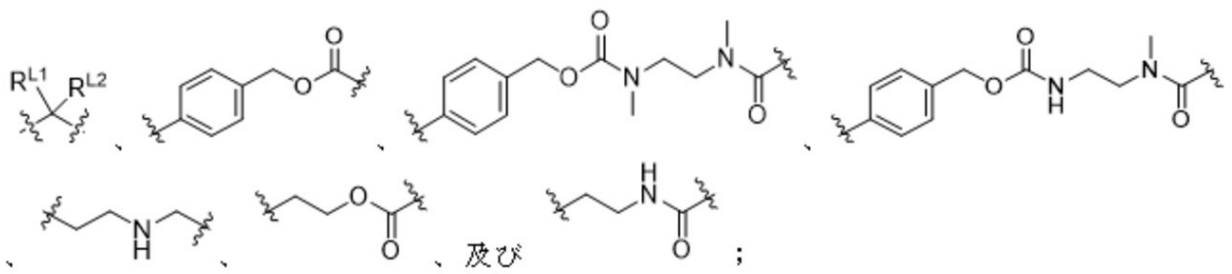
ここで各Ｒ^{ｗａ}、各Ｒ^{ｗｂ}、各Ｒ^{ｚａ}、各Ｒ^{ｚｂ}、各Ｒ^{ｗｘ}、各Ｒ^{ｚｘ}及び各Ｒ^{ｃｘ}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{ｒ}、－ＳＲ^{ｒ}、－Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{ｒ}、又はＲ^{ｒ}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ^{ｒ}、各Ｒ^{ｒａ}及び各Ｒ^{ｒｂ}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され：

【化５】



ここでＲ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択され；

ここでＸ^{1}は、飽和されたＣであり、及びＸ^{1}は、Ｒ^{ｎ}により置換され；

Ａ環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、、０又は少なくとも１個の置換基Ｒ^{1ａ}により置換され；

Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換され、及びＬ^{2}は、Ｒ^{ｎ}ではないか；

或いは、Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換され；

Ｌ^{2}は、－Ｒ^{2}－Ｌ^{3}－であり、並びにＲ^{2}は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

Ｌ^{3}は、－（Ｃ（Ｒ^{3ａ}）（Ｒ^{3ｂ}））$_m$－であり、ここでＬ^{3}がメチレン単位を含む場合、Ｌ^{3}の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）

－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{4}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

Ｒ^{2}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2a}）Ｎ－、－Ｓ－、及び－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2a}）－からなる群から選択され；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{n}$－であり、ここでＬ^{1}がメチレン単位を含む場合、Ｌ^{1}の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

ここで各Ｒ^{1a}、各Ｒ^{2a}、各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}、各Ｒ^{6}及び各Ｒ^{n}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

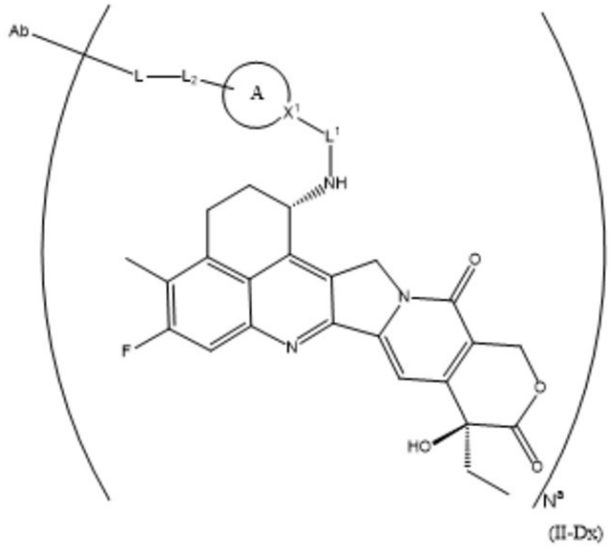
ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧０からなる群から選択され、並びにｐは、整数≧１である。

【０００７】

一局面において、本願は、化合物が式（ＩＩ－Ｄｘ）として示される構造を含む、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化６】



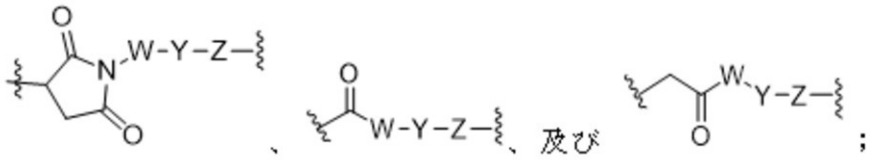
(II-Dx)

ここで、Ａｂは、リガンドであり、及び平均連鎖数Ｎ^{a}は、１～１０の整数又は小数であり；

Ｌは、－Ｌ$_{a}$－Ｌ$_{b}$－Ｌ$_{c}$－であり；

－Ｌ$_{a}$－は、以下からなる群から選択され：

【化７】



ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は少なくとも１個の置換基Ｒ^{cx}により独立して置換され；

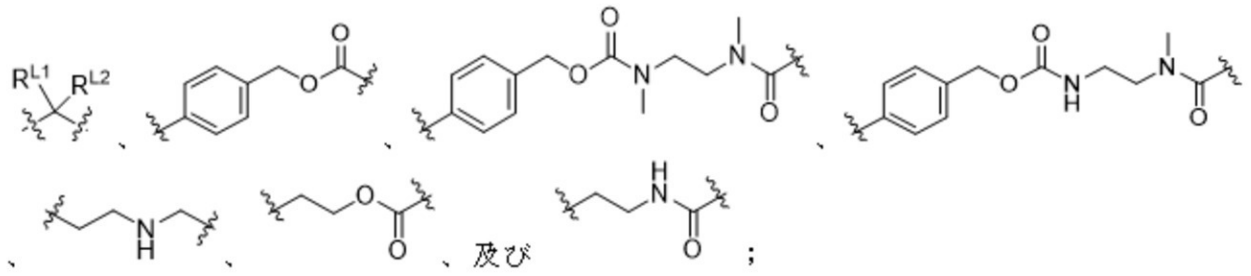
ここで各Ｒ^{wa}、各Ｒ^{wb}、各Ｒ^{za}、各Ｒ^{zb}、各Ｒ^{wx}、各Ｒ^{zx}及び各Ｒ^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{r}、－ＳＲ^{r}、－Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{r}、又はＲ^{r}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ^{r}、各Ｒ^{ra}及び各Ｒ^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され：

【化８】



ここでR^{L1}及びR^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、及びC_{1-6}脂肪族基からなる群から選択され；

ここでX^1は、飽和されたCであり、及びX^1は、R^nにより置換され；

A環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでA環は、０又は少なくとも１個の置換基R^{1a}により置換され；

A環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルである場合、A環は、ｐ個のL^2により置換され、且つL^2は、R^nではないか；

或いは、A環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、A環は、ｐ個のL^2により置換され；

L^2は、－R^2－L^3－であり、及びR^2は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

L^3は、－（C（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－であり、ここでL^3がメチレン単位を含む場合、L^3の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－N（R^4）C（O）－、－C（O）N（R^4）－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^4－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^4）－、－P（＝O）（R^4）－、－N（R^4）SO_2－、－SO_2N（R^4）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^4）－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

R^2は、－O－、－（R^{2a}）N－、－S－、及び－P（＝O）（R^{2a}）－からなる群から選択され；

L^1は、－（C（R^{5a}）（R^{5b}））$_n$－であり、ここでL^1がメチレン単位を含む場合、L^1の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－N（R^6）C（O）－、－C（O）N（R^6）－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^6－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^6）－、－P（＝O）（R^6）－、－N（R^6）SO_2－、－SO_2N（R^6）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^6）－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

ここで各R^{1a}、各R^{2a}、各R^{3a}、各R^{3b}、各R^4、各R^{5a}、各R^{5b}、各R^6及び各R^nは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－N（R^a）（R^b）、－C（O）R、－CO_2R、－C（O）C（O）R、－C（O）CH_2C（O）R、－S（O）R、－S（O）$_2$R、－C（O）N（R^a）（R^b）、－SO_2N（R^a）（R^b）、－OC（O）R、－N（R）SO_2R、又はRにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

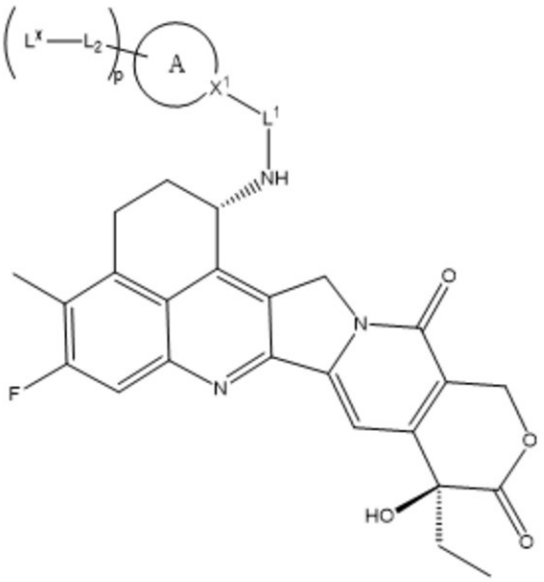
ここで各R、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧０からなる群から選択され、並びにｐは、整数≧１である。

【０００８】

一局面において、本願は、一般式（ＩＩ－Ｆｘ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化９】

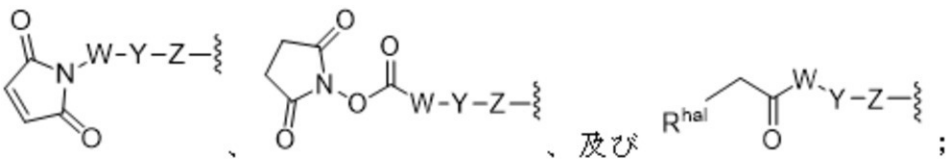


(II-Fx)

ここで、Ｌ^{x}は、Ｌ$_{ax}$－Ｌ$_{b}$－Ｌ$_{c}$－であり；

Ｌ$_{ax}$－は、以下からなる群から選択され：

【化１０】



；

ここでＲ^{hal}は、ヨウ素又は臭素であり；

ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ

－、－ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して少なくとも１個の置換基Ｒ^{cx}により置換され；

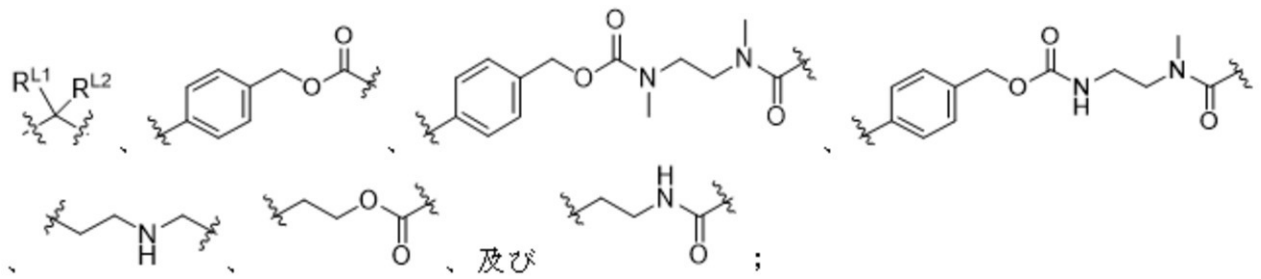
ここで各Ｒ^{wa}、各Ｒ^{wb}、各Ｒ^{za}、各Ｒ^{zb}、各Ｒ^{wx}、各Ｒ^{zx}及び各Ｒ^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{r}、－ＳＲ^{r}、－Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{r}、又はＲ^{r}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ^{r}、各Ｒ^{ra}及び各Ｒ^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され：

【化１１】



ここでＲ^{L1}及びＲ^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択され；

ここでＸ^{1}は、飽和されたＣであり、及びＸ^{1}は、Ｒ^{n}により置換され；

Ａ環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、０又は少なくとも１個の置換基Ｒ^{1a}により置換され；

Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換され、且つＬ^{2}は、Ｒ^{n}ではないか；

或いは、Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換され；

Ｌ^{2}は、－Ｒ^{2}－Ｌ^{3}－であり、及びＲ^{2}は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

Ｌ^{3}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_m$－であり、ここでＬ^{3}がメチレン単位を含む場合、Ｌ^{3}の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{4}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{4}）

－、－Ｎ（Ｒ^{4}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

Ｒ^{2}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2a}）Ｎ－、－Ｓ－、及び－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2a}）－からなる群から選択され；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{n}$－であり、ここでＬ^{1}がメチレン単位を含む場合、Ｌ^{1}の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

ここで各Ｒ^{1a}、各Ｒ^{2a}、各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}、各Ｒ^{6}及び各Ｒ^{n}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

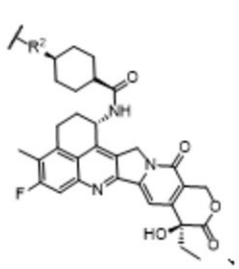
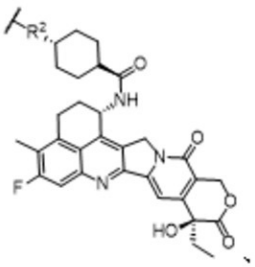
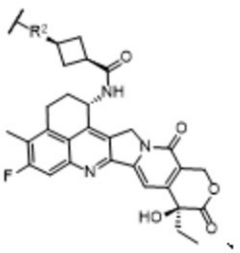
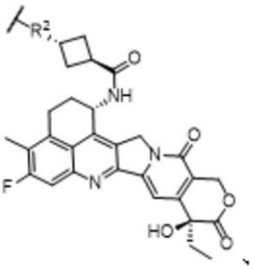
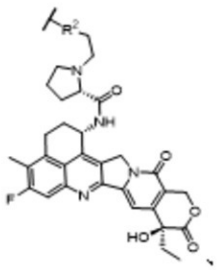
ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧０からなる群から選択され、及びｐは、整数≧１である。

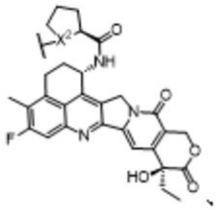
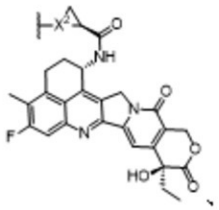
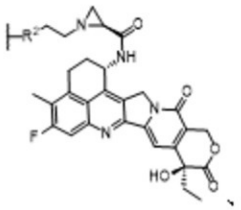
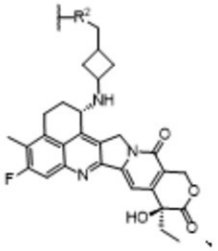
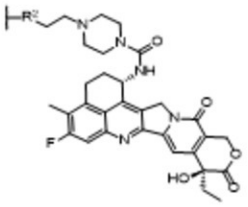
【０００９】

一局面において、本願は、化合物が、以下の構造群を含む、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供する：

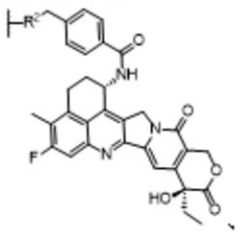
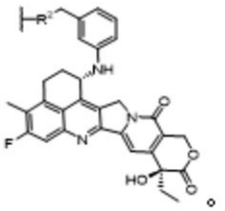
【化１２】


、

、

、

、

、

II-A-1、 II-A-2、 II-A-3、 II-A-4、 II-A-5、


、

、

、

、

、

II-A-6、 II-A-7、 II-A-8、 II-A-9、 II-A-10、

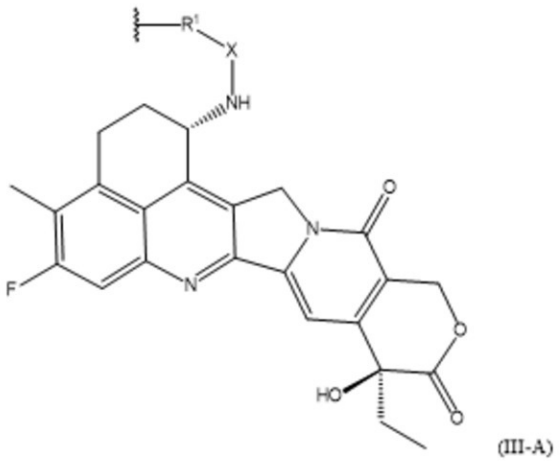

、

。

II-A-11、 及び II-A-12。

【００１０】

一局面において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含む、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化１３】



(III-A)

ここでＲ^{1}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2}）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2}）－、及び－Ｓ－からなる群から選択され；

Ｘは、－Ｌ^{1}－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－であり；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$－であり、ここでＬ^{1}の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

ここで各Ｒ^{2}、各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}及び各Ｒ^{4b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

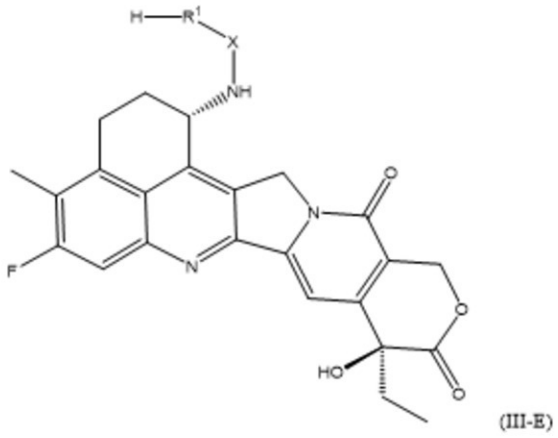
ｍは、整数≧０からなる群から選択され、及びｎは、整数≧１からなる群から選択され；

Ｒ^{1}が－Ｏ－又は－ＨＮ－である場合、Ｌ^{1}の少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられるか、或いは各Ｒ^{3a}及び各Ｒ^{3b}は、両方共水素ではない。

【００１１】

一局面において、本願は、一般式（ＩＩＩ－Ｅ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化１４】



(III-E)

ここで、R^1は、－Ｏ－、－（R^2）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^2）－、及び－Ｓ－からなる群から選択され；

Ｘは、－L^1－CH_2－Ｃ（Ｏ）－であり；

L^1は、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－であり、ここでL^1の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^{4b}）－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられ；

ここで各R^2、各R^{3a}、各R^{3b}及び各R^{4b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－SO_2Ｎ（R^a）（R^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）SO_2Ｒ、又はＲにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各Ｒ、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－CO_2Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－SO_2NH_2、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）SO_2Ｈ、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

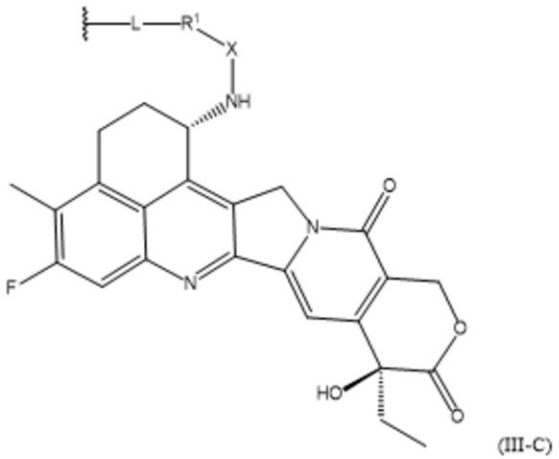
ｍは、整数≧０からなる群から選択され、及びｎは、整数≧１からなる群から選択され；

R^1が－Ｏ－又は－ＨＮ－である場合、L^1の少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^{4b}）－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられるか、或いは各R^{3a}及び各R^{3b}は、両方共水素ではない。

【００１２】

一局面において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ｃ）として示される構造を含む、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

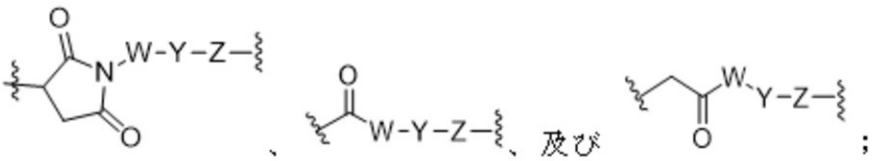
【化１５】



(III-C)

ここで、Ｌは、－Ｌａ－Ｌｂ－Ｌｃ－であり；
－Ｌａ－は、以下からなる群から選択され；

【化１６】



；

ここでＷは、－（Ｃ（Ｒｗａ）（Ｒｗｂ））ｗｎ－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ２ＣＨ２）ｙｎ－Ｏｙｐであり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒｚａ）（Ｒｚｂ））ｚｎであり；
ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに
Ｗの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒｗｘ）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｗｘ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲｗｘ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ２－、－Ｐ（Ｒｗｘ）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒｗｘ）－、－Ｎ（Ｒｗｘ）ＳＯ２－、－ＳＯ２Ｎ（Ｒｗｘ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲｗｘ）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ２）－により置き換えられ；
ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；
ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに
Ｚの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒｚｘ）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｚｘ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲｚｘ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ２－、－Ｐ（Ｒｚｘ）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒｚｘ）－、－Ｎ（Ｒｚｘ）ＳＯ２－、－ＳＯ２Ｎ（Ｒｚｘ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲｚｘ）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ２）－により置き換えられ；
－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して少なくとも１個の置換基Ｒｃｘにより置換され；
ここで各Ｒｗａ、各Ｒｗｂ、各Ｒｚａ、各Ｒｚｂ、各Ｒｗｘ、各Ｒｚｘ及び各Ｒｃｘは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＲｒ、－ＳＲｒ、－Ｎ（Ｒｒａ）（Ｒｒｂ）、－Ｃ（Ｏ）Ｒｒ、－ＣＯ２Ｒｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｒｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒｒ、－Ｓ（Ｏ）２Ｒｒ、－Ｃ

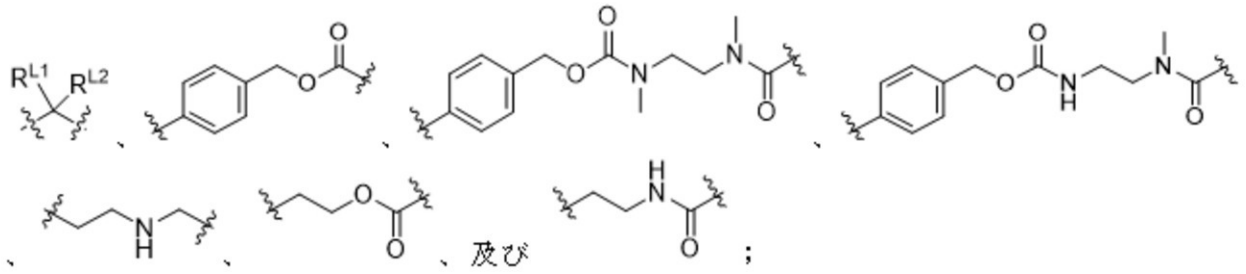
（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{r}、又はＲ^{r}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ^{r}、各Ｒ^{ra}及び各Ｒ^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され；

【化１７】



ここでＲ^{L1}及びＲ^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択され；

ここでＲ^{1}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2}）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2}）－、及び－Ｓ－からなる群から選択され；

Ｘは、－Ｌ^{1}－ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）－であり；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_m$－であり、ここでＬ^{1}の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

ここで各Ｒ^{2}、各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}及び各Ｒ^{4b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

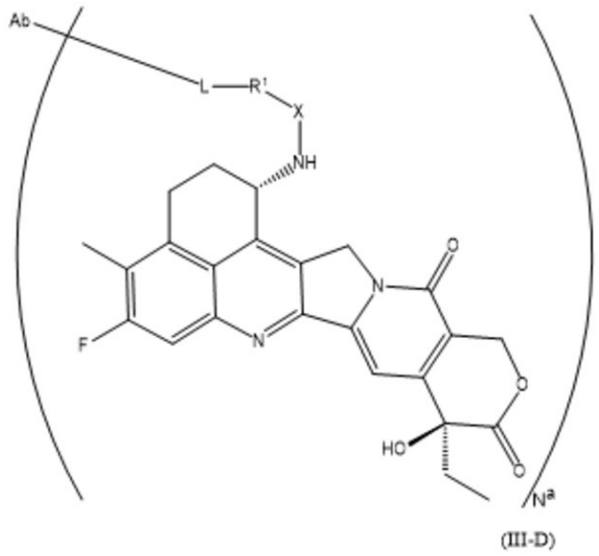
ｍは、整数≧０からなる群から選択され、及びｎは、整数≧１からなる群から選択され；

Ｒ^{1}が－Ｏ－又は－ＨＮ－である場合、Ｌ^{1}の少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられるか、或いは各Ｒ^{3a}及び各Ｒ^{3b}は、両方共水素ではない。

【００１３】

一局面において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ｄ）として示される構造を含む、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化１８】



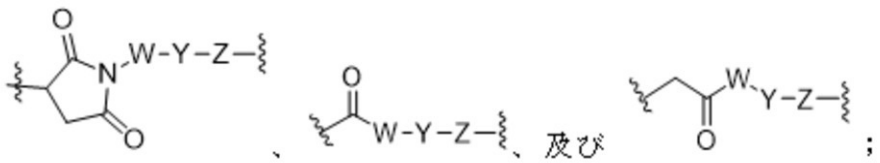
(III-D)

ここで、Ａｂは、リガンドであり、及び平均連鎖数Ｎ^{a}は、１～１０の整数又は小数であり；

Ｌは、－Ｌ$_{a}$－Ｌ$_{b}$－Ｌ$_{c}$－であり；

－Ｌ$_{a}$－は、以下からなる群から選択され：

【化１９】



；

ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して少なくとも１個の置換基Ｒ^{cx}により置換され；

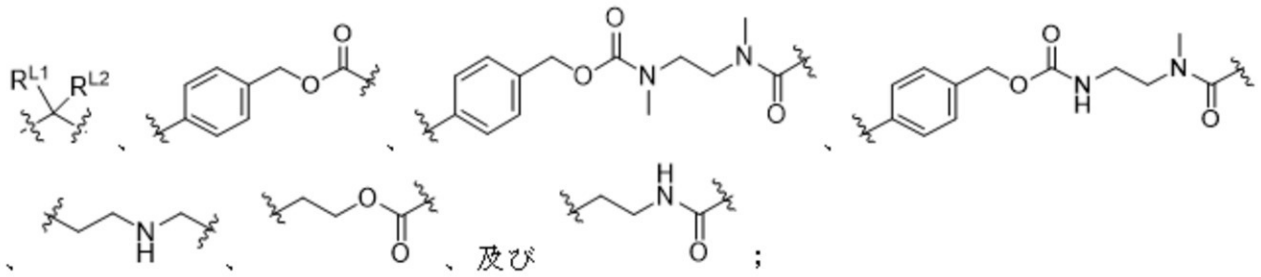
ここで各R^{wa}、各R^{wb}、各R^{za}、各R^{zb}、各R^{wx}、各R^{zx}及び各R^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR^r、－SR^r、－N（R^{ra}）（R^{rb}）、－C（O）R^r、－CO_2R^r、－C（O）C（O）R^r、－C（O）CH_2C（O）R^r、－S（O）R^r、－$S(O)_2R^r$、－C（O）N（R^{ra}）（R^{rb}）、－SO_2N（R^{ra}）（R^{rb}）、－OC（O）R^r、－N（R）SO_2R^r、又はR^rにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各R^r、各R^{ra}及び各R^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－$S(O)_2H$、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

－L_b－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－L_c－は、以下からなる群から選択され：

【化２０】



ここでR^{L1}及びR^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－$S(O)_2H$、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、及びC_{1-6}脂肪族基からなる群から選択され；

ここでR^1は、－O－、－（R^2）N－、－P（＝O）（R^2）－、及び－S－からなる群から選択され；

Xは、－L^1－CH_2－C（O）－であり；

L^1は、－（C（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－であり、ここでL^1の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4b}）－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

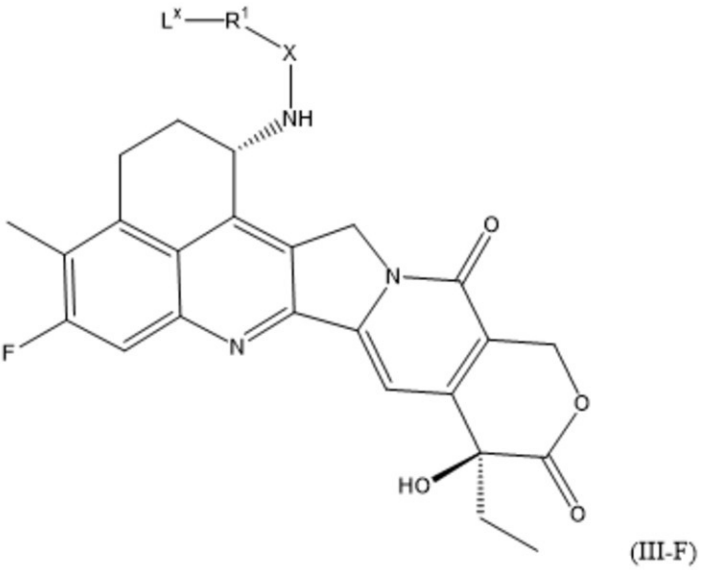
ここで各R^2、各R^{3a}、各R^{3b}及び各R^{4b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－N（R^a）（R^b）、－C（O）R、－CO_2R、－C（O）C（O）R、－C（O）CH_2C（O）R、－S（O）R、－$S(O)_2R$、－C（O）N（R^a）（R^b）、－SO_2N（R^a）（R^b）、－OC（O）R、－N（R）SO_2R、又はRにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各R、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－$S(O)_2H$、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

mは、整数≧０からなる群から選択され、及びｎは、整数≧１からなる群から選択され；

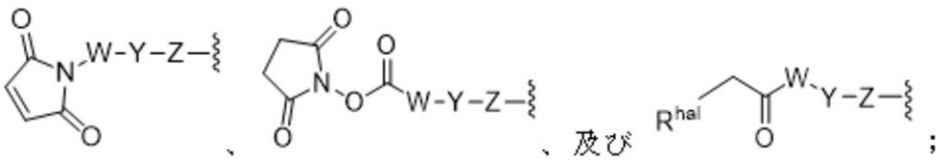
R^1が－O－又は－HN－である場合、L^1の少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4b}）－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられるか、或いは各R^{3a}及び各R^{3b}は、両方共水素ではない。

【００１４】
一局面において、本願は、一般式（ＩＩＩ－Ｆ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：
【化２１】



(III-F)

ここで、Ｌ^{x}は、Ｌ$_{ax}$－Ｌ$_{b}$－Ｌ$_{c}$－であり；
Ｌ$_{ax}$－は、以下からなる群から選択され：
【化２２】



；

ここでＲ^{hal}は、ヨウ素又は臭素であり；
ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；
ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに
Ｗの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；
ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；
ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに
Ｚの０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；
－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員の

ヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して少なくとも１個の置換基Ｒ^{cx}により置換され；

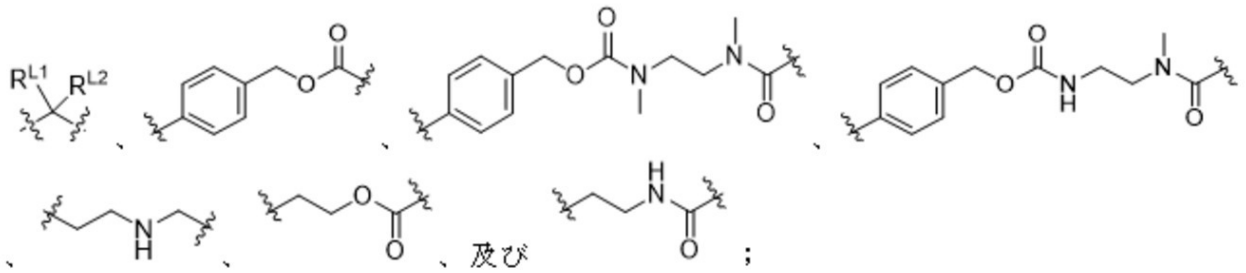
ここで各Ｒ^{wa}、各Ｒ^{wb}、各Ｒ^{za}、各Ｒ^{zb}、各Ｒ^{wx}、各Ｒ^{zx}及び各Ｒ^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{r}、－ＳＲ^{r}、－Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{r}、又はＲ^{r}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ^{r}、各Ｒ^{ra}及び各Ｒ^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され：

【化２３】



；

ここでＲ^{L1}及びＲ^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択され；

ここでＲ^{1}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2}）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2}）－、及び－Ｓ－からなる群から選択され；

Ｘは、－Ｌ^{1}－ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）－であり；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_m$－であり、ここでＬ^{1}の０又は少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

ここで各Ｒ^{2}、各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}及び各Ｒ^{4b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

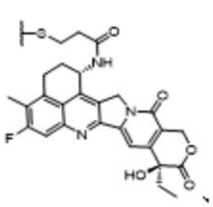
ｍは、整数≧０からなる群から選択され、及びｎは、整数≧１からなる群から選択され；

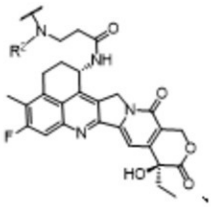
Ｒ^{1}が－Ｏ－又は－ＨＮ－である場合、Ｌ^{1}の少なくとも１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられるか、或いは各Ｒ^{3a}及び各Ｒ^{3b}は、両方共水素ではない。

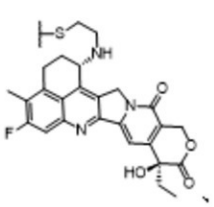
【００１５】

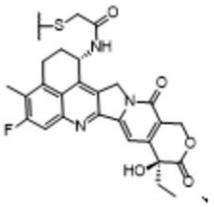
一局面において、本願は、リガンド－薬物複合体が以下の構造の群を含む、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供する：

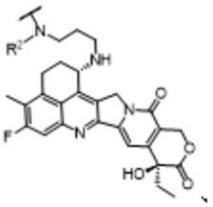
【化２４】

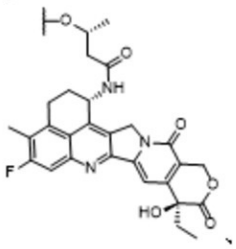

III-A-1、

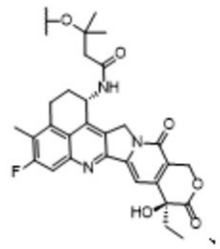

III-A-2、

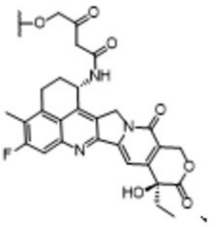

III-A-3、

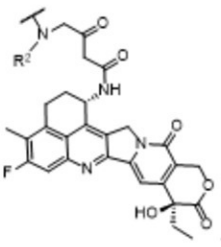

III-A-4、

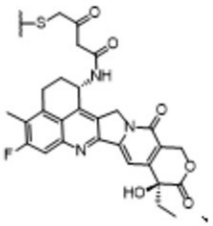

III-A-5、

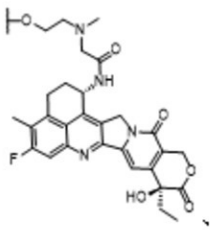

III-A-6、

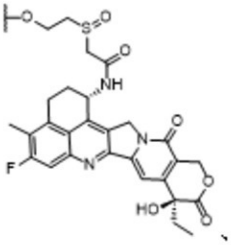

III-A-7、

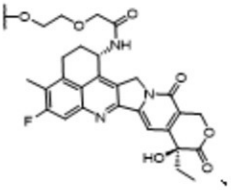

III-A-8、

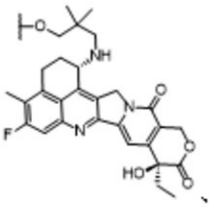

III-A-9、

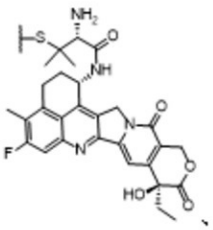

III-A-10、

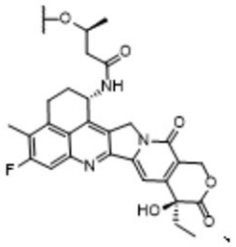

III-A-11、


III-A-12、

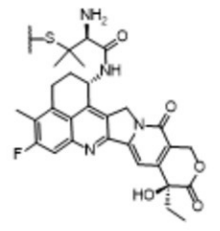

III-A-13、


III-A-14、


III-A-15、


III-A-16、

及び


III-A-17。

【００１６】

一局面において、本願は、リガンドＡｂを、本明細書に開示された式（ＩＩ－Ｆｘ）として示される構造と接触させることを含む、本明細書に開示された化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を調製する方法を提供する。

【００１７】

一局面において、本願は、リガンドＡｂを、本明細書に開示された式（ＩＩＩ－Ｆ）として示される構造と接触させることを含む、本明細書に開示された化合物、又はその互変

異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を調製する方法を提供する。

【００１８】

一局面において、本願は、本明細書に開示された化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、並びに医薬として許容し得る担体を含有する医薬組成物を提供する。

【００１９】

一局面において、本願は、腫瘍を治療及び／又は予防するための医薬品の調製における、本明細書に開示された化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、並びに／又は本明細書に開示された医薬組成物の使用を提供する。

【００２０】

本願の他の局面及び利点は、以下の詳細な説明から当業者には容易に明らかであろう。単に本願の例証的実施態様が、以下の詳細な説明において示され且つ説明されている。当業者が認めるように、本願の内容は、当業者により、本願が関連する本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、開示された具体的実施態様に変更を行うことができる。従って図面及び明細書中の説明は、限定というよりもむしろ、単なる例示である。

【図面の簡単な説明】

【００２１】

図面の簡単な説明

本願が関連する本発明の具体的特徴は、添付された請求項に明記される。本願が関連する本発明の特徴及び利点は、以下に詳述される例証的実施態様及び図面を参照することによりより良く理解されるであろう。図面は簡単に、以下のように説明される：

【図１】本明細書に開示された化合物のインビボにおける腫瘍阻害の結果を示すグラフである。

【図２】本明細書に開示された化合物のインビボにおける腫瘍阻害の結果を示すグラフである。

【図３】本明細書に開示された化合物のインビボにおける腫瘍阻害の結果を示すグラフである。

【図４】本明細書に開示された化合物のインビボにおける腫瘍阻害の結果を示すグラフである。

【図５】本明細書に開示された化合物のインビボにおける腫瘍阻害の結果を示すグラフである。

【図６】本明細書に開示された化合物のインビボにおける腫瘍阻害の結果を示すグラフである。

【図７】本明細書に開示された化合物のインビボにおける腫瘍阻害の結果を示すグラフである。

【図８】本明細書に開示された化合物のインビボにおける腫瘍阻害の結果を示すグラフである。

【図９】本明細書に開示された化合物のインビボにおける腫瘍阻害の結果を示すグラフである。

【図１０】本明細書に開示された化合物のインビボにおける腫瘍阻害の結果を示すグラフである。

【図１１】本明細書に開示された化合物のインビボにおける腫瘍阻害の結果を示すグラフである。

【図１２】本明細書に開示された化合物のインビボにおける腫瘍阻害の結果を示すグラフである。

【図１３】本明細書に開示された化合物のインビボにおける腫瘍阻害の結果を示すグラフである。

【図１４】本明細書に開示された化合物のインビボにおける腫瘍阻害の結果を示すグラフである。
【図１５】本明細書に開示された化合物のインビボにおける腫瘍阻害の結果を示すグラフである。
【図１６】本明細書に開示された化合物のインビボにおける腫瘍阻害の結果を示すグラフである。
【発明を実施するための形態】
【００２２】
詳細な説明
本発明の実施態様は、具体的実施例を参照し、以下に説明され、並びに本発明の他の利点及び効果は、本明細書の開示から、当業者には容易に明らかであろう。
【００２３】
用語の定義
本願において、用語「リガンド」は一般に、標的細胞に関連した抗原又は受容体を認識し且つ結合することが可能である高分子化合物を指す。リガンドの役割は、薬物を、それにリガンドが結合する標的細胞集団に提示することであってよく、並びにこれらのリガンドは、タンパク質ホルモン、レクチン、増殖因子、抗体、又は細胞、受容体及び／もしくは抗原に結合することが可能である他の分子を含むが、これらに限定されるものではない。本願において、リガンドは、Ａｂとして提示されてよく、このリガンド抗原は、リガンド上のヘテロ原子を通じて、連結単位と、連結結合を形成し、並びにこのリガンドは、抗体又はその抗原－結合断片であってよく、ここでこの抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体又はマウス抗体からなる群から選択されてよく、並びに抗体はモノクローナル抗体であってよい。例えば、抗体は、以下の標的点(target point)を標的化する抗体であってよい：ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、Ｂ７Ｈ３、ＴＲＯＰ２、クローディン１８．２、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ７０、又はＥＧＦＲ。例えば、抗体は、以下の標的点を標的化する抗体であってよい：５Ｔ４、ＡＧＳ－１６、ＡＮＧＰＴＬ４、ＡｐｏＥ、ＣＤ１９、ＣＴＧＦ、ＣＸＣＲ５、ＦＧＦ２、ＭＣＰＴ８、ＭＦＩ２、ＭＳ４Ａ７、ＮＣＡ、Ｓｅｍａ５ｂ、ＳＬＩＴＲＫ６、ＳＴＣ２、ＴＧＦ、０７７２Ｐ、５Ｔ４、ＡＣＴＡ２、ＡＤＧＲＥ１、ＡＧ－７、ＡＩＦ１、ＡＫＲ１Ｃ１、ＡＫＲ１Ｃ２、ＡＳＬＧ６５９、Ａｘｌ、Ｂ７Ｈ３、ＢＡＦＦ－Ｒ、ＢＣＭＡ、ＢＭＰＲ１Ｂ、ＢＮＩＰ３、Ｃ１ＱＡ、Ｃ１ＱＢ、ＣＡ６、ＣＡＤＭ１、ＣＣＤ７９ｂ、ＣＣＬ５、ＣＣＲ５、ＣＣＲ７、ＣＤ１１ｃ、ＣＤ１２３、ＣＤ１３８、ＣＤ１４２、ＣＤ１４７、ＣＤ１６６、ＣＤ１９、ＣＤ１９、ＣＤ２２、ＣＤ２１、ＣＤ２０、ＣＤ２０５、ＣＤ２２、ＣＤ２２３、ＣＤ２２８、ＣＤ２５、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ４０、ＣＤ４５、ＣＤ４５（ＰＴＰＲＣ）、ＣＤ４６、ＣＤ４７、ＣＤ４９Ｄ（ＩＴＧＡ４）、ＣＤ５６、ＣＤ６６ｅ、ＣＤ７０、ＣＤ７１、ＣＤ７２、ＣＤ７４、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ８０、ＣＤＣＰ１、ＣＤＨ１１、ＣＤ１１ｂ、ＣＥＡ、ＣＥＡＣＡＭ５、ｃ－Ｍｅｔ、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ７Ａ１、ＣＲＩＰＴＯ、ＣＳＦ１Ｒ、ＣＴＳＤ、ＣＴＳＳ、ＣＸＣＬ１１、ＣＸＣＬ１０、ＤＤＩＴ４、ＤＬＬ３、ＤＬＬ４、ＤＲ５、Ｅ１６、ＥＦＮＡ４、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＥＧＬＮ、ＥＧＬＮ３、ＥＭＲ２、ＥＮＰＰ３、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＡ２、ＥｐｈＢ２Ｒ、ＥＴＢＲ、ＦｃＲＨ２、ＦｃＲＨ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＬＴ３、ＦＯＬＲ－α、ＧＤ２、ＧＥＤＡ、ＧＰＣ－１、ＧＰＮＭＢ、ＧＰＲ２０、ＧＺＭＢ、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＨＬＡ－ＤＯＢ、ＨＭＯＸ１、ＩＦＩ６、ＩＦＮＧ、ＩＧＦ－１Ｒ、ＩＧＦＢＰ３、ＩＬ１０ＲＡ１、ＩＬ－１３Ｒ、ＩＬ－２、ＩＬ２０Ｒａ、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＲＴＡ２、ＫＩＳＳ１Ｒ、ＫＲＴ３３Ａ、ＬＩＶ－１、ＬＯＸ、ＬＲＰ－１、ＬＲＲＣ１５、ＬＵＭ、ＬＹ６４、ＬＹ６Ｅ、Ｌｙ８６、ＬＹＰＤ３、ＭＤＰ、ＭＭＰ１０、ＭＭＰ１４、ＭＭＰ１６、ＭＰＦ、ＭＳＧ７８３、ＭＳＬＮ、ＭＵＣ－１、ＮａＰｉ２ｂ、Ｎａｐｉ３ｂ、ネクチン－４、ネクチン－４、ＮＯＧ、Ｐ２Ｘ５、ｐＣＡＤ、Ｐ－カドヘリン、ＰＤＧＦＲＡ、ＰＤＫ１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＦＫＦＢ３、ＰＧＦ、ＰＧＫ１、ＰＩＫ３ＡＰ１、ＰＩＫ３ＣＤ、ＰＬＯＤ２、ＰＳＣＡ、ＰＳＣＡｈｌｇ、ＰＳ

ＭＡ、ＰＳＭＡ、ＰＴＫ７、Ｐ－カドヘリン、ＲＮＦ４３、ＮａＰｉ２ｂ、ＲＯＲ１、ＲＯＲ２、ＳＥＲＰＩＮＥ１、ＳＬＣ３９Ａ６、ＳＬＴＲＫ６、ＳＴＡＴ１、ＳＴＥＡＰ１、ＳＴＥＡＰ２、ＴＣＦ４、ＴＥＮＢ２、ＴＧＦＢ１、ＴＧＦＢ２、ＴＧＦＢＲ１、ＴＮＦＲＳＦ２１、ＴＮＦＳＦ９、Ｔｒｏｐ－２、ＴｒｐＭ４、Ｔｙｒｏ７、ＵＰＫ１Ｂ、ＶＥＧＦＡ、ＷＮＴ５Ａ、上皮細胞増殖因子、ブレビカン、メソテリン、リン酸ナトリウム共トランスポーター２Ｂ、クローディン１８．２、エンドセリン受容体、ムチン（ムチン１及びムチン１６など）、グアニル酸シクラーゼＣ、インテグリンａ４ｐ７、インテグリンａ５ｐ６、トロホブラスト糖タンパク質、又は組織因子。

【００２４】

本願において、用語「細胞傷害性薬物」は一般に、毒性薬物を指し、この細胞傷害性薬物は、その正常な成長を破壊するのに充分に強力であるような、腫瘍細胞内の化学分子を有してよい。細胞傷害性薬物は、充分に高濃度で、腫瘍細胞を死滅させることができる。「細胞傷害性薬物」は、小型分子毒素、又は細菌、真菌、植物もしくは動物起源の酵素活性のある毒素、放射性同位体（例えば、At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}又はＬｕの放射性同位元素）、毒性薬物、化学療法薬、抗生物質、及び核酸分解酵素などの、毒素を含んでよく；例えば、この細胞傷害性薬物は、例えば、カンプトテシン誘導体エキサテカン（化学名：（１Ｓ，９Ｓ）－１－アミノ－９－エチル－５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］イミダゾ［１，２－ｂ］キノリン－１０，１３（９Ｈ，１５Ｈ）－ジオン）などの、カンプトテシン誘導体を含むが、これらに限定されるものではない、毒性薬物であってよい。

【００２５】

本願において、用語「リンカー構造」は一般に、一端でリガンドに連結し、且つ他端で細胞傷害性薬物に連結するか、又は他のリンカーに連結し、次に細胞傷害性薬物に連結する、化学構造断片又は結合を指す。リガンドの直接又は間接の連結は、その基が、共有結合を介してリガンドへ直接的に連結される、並びに同じくリンカー構造を介してリガンドへ連結されることを意味することができる。例えば、リンカー構造は、本明細書において説明された－L_a－L_b－L_c－及び／又は－L_a－L_b－L_c－として示される構造であってよい。例えば、酸－不安定なリンカー構造（例えばヒドラゾン）、プロテアーゼ－感受性（例えばペプチダーゼ－感受性）リンカー構造、感光性リンカー構造、ジメチルリンカー構造又はジスルフィド－含有リンカー構造を含む、化学構造断片又は結合が、リンカー構造として使用されてよい。

【００２６】

本願において、用語「他の分子部分に任意に連結されている」構造は一般に、その構造はいずれか他の化学構造に連結されないこと、又は構造はその構造とは異なる１又は複数の他の化学構造（例えば本明細書記載のリガンド）へ連結される（例えば化学結合又はリンカー構造を介して）ことを意味する。

【００２７】

本願において、用語「リガンド－薬物複合体」は一般に、リガンドが、生物学的活性のある細胞傷害性薬物へ、安定した連結単位を介して連結されていることを意味する。本願において、「リガンド－薬物複合体」は、抗体－薬物複合体（ＡＤＣ）であってよく、これはモノクローナル抗体又は抗体断片が、生物学的活性のある細胞傷害性薬物へ、安定した連結単位を介して連結されていることを意味することができる。

【００２８】

本願において、用語「抗体又はその抗原-結合断片」は一般に、免疫学的結合試薬は、二量体、三量体及び多量体抗体；二重特異性抗体；キメラ抗体；完全ヒト化抗体；ヒト化抗体；組換え及び操作された抗体並びにそれらの断片を含む、全ての種由来の全ての抗体へ及ぶことを指す。用語「抗体又はその断片」は、抗原-結合領域を有する任意の抗体-様分子を指してよく、且つ小型分子断片、例えばＦａｂ’、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、単一ドメイン抗体（ＤＡＢ）、Ｆｖ、ｓｃＦｖ（一本鎖Ｆｖ）、線状抗体、及びダイアボディな

どを含む。用語「抗原－結合断片」は、抗原へ特異的に結合する能力を保持している抗体の１又は複数の断片を指してよい。例えば、完全長抗体の断片は、抗体の抗原－結合機能を実行するために使用することができる。様々な抗体－ベースの構築体及び断片を調製及び使用する技術は、当該技術分野において周知である。抗体は、抗－ＨＥＲ２（ＥｒｂＢ２）抗体、抗－ＥＧＦＲ抗体、抗－Ｂ７－Ｈ３抗体、抗－ｃ－Ｍｅｔ抗体、抗－ＨＥＲ３（ＥｒｂＢ３）抗体、抗－ＨＥＲ４（ＥｒｂＢ４）抗体、抗－ＣＤ２０抗体、抗－ＣＤ２２抗体、抗－ＣＤ３０抗体、抗－ＣＤ３３抗体、抗－ＣＤ４４抗体、抗－ＣＤ５６抗体、抗－ＣＤ７０抗体、抗－ＣＤ７３抗体、抗－ＣＤ１０５抗体、抗－ＣＥＡ抗体、抗－Ａ３３抗体、抗－Ｃｒｉｐｔｏ抗体、抗－ＥｐｈＡ２抗体、抗－Ｇ２５０抗体、抗－ＭＵＣｌ抗体、抗－ＬｅｗｉｓＹ抗体、抗－ＴＲＯＰ２抗体、抗－クローディン１８．２抗体、抗－ＶＥＧＦＲ抗体、抗－ＧＰＮＭＢ抗体、抗－インテグリン抗体、抗－ＰＳＭＡ抗体、抗－テナシン－Ｃ抗体、抗－ＳＬＣ４４Ａ４抗体及び抗－メソテリン抗体の１又は複数を含んでよく；例えば、これはトラスツズマブ又はペルツズマブであってよい。

【００２９】

本願において、用語「キメラ抗体」は一般に、マウス抗体の可変領域及びヒト抗体の定常領域を融合することにより得られた抗体を指し、これはマウス抗体により誘導された免疫応答を低下することができる。キメラ抗体の確立のために、マウス特異性モノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマが、確立されることができ、並びに可変領域遺伝子は、このマウスハイブリドーマ細胞からクローニングされ；次にヒト抗体の定常領域遺伝子が、必要に応じクローニングされ得、並びにマウス可変領域遺伝子及びヒト定常領域遺伝子が結合され、キメラ遺伝子を形成し；次にこのキメラ遺伝子は、発現ベクターへ挿入され、ここでキメラ抗体分子は、真核細胞システム又は原核細胞システムにおいて発現され得る。

【００３０】

本願においてまた、用語「ヒト化抗体」は、ＣＤＲ－グラフト化抗体を指し、一般にマウスＣＤＲ配列を、ヒト抗体可変領域フレームワークへグラフトすることにより作製される抗体、すなわち、様々な種類のヒト生殖系列抗体フレームワーク配列で作製される抗体を指す。従って、キメラ抗体内の多数のマウスタンパク質成分の存在により誘導された異種反応は、克服され得る。そのようなフレームワーク配列は、公開ＤＮＡデータベース又は生殖系列抗体遺伝子配列を含む開示された参考文献から入手することができる。例えば、ヒト重鎖及び軽鎖可変領域遺伝子の生殖系列ＤＮＡ配列は、「VBase」ヒト生殖系列配列データベースから入手することができる。

【００３１】

本願において、用語「完全ヒト化抗体」、「完全ヒト抗体」又は「完全なヒト抗体」は、「完全にヒト化されたモノクローナル抗体」としても公知であり、これらは免疫原性及び毒性副作用を排除するために、ヒト化された可変領域及び定常領域の両方を有してよい。モノクローナル抗体の開発は、４種のステージを有し、すなわちマウスモノクローナル抗体、キメラモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体及び完全ヒト化モノクローナル抗体である。本明細書記載の抗体又はリガンドは、完全ヒト化モノクローナル抗体であることができる。完全ヒト抗体の調製に関する関連技術は、ヒトハイブリドーマ技術、ＥＢＶ－形質転換されたＢリンパ球技術、ファージディスプレイ技術、トランスジェニックマウス抗体産生技術、シングルＢ細胞抗体産生技術などであってよい。

【００３２】

本願において、用語「ＣＤＲ」は一般に、主として抗原結合に貢献する抗体の可変ドメイン内の６の超可変領域の１つを指す。６のＣＤＲの最も一般的な定義の一つは、Kabat E.A.ら、(1991) Sequences of proteins of immunological interest. NIH Publication 91-3242；Chothiaら、「Canonical Structures For the Hypervariable Regions of Immunoglobulins」、J. Mol. Biol.196:901 (1987)；及び、MacCallumら、「Angibody-Antigen Interactions: Contact Analysis and Binding Site Topography」、J. Mol. Biol. 262:732 (1996)により提供される。

本明細書において使用される、ＣＤＲのKabat定義は、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３（ＣＤＲ　Ｌ１、ＣＤＲ　Ｌ２、ＣＤＲ　Ｌ３又はＬ１、Ｌ２、Ｌ３）、並びに重鎖可変ドメインのＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３（ＣＤＲ　Ｈ１、ＣＤＲ　Ｈ２、ＣＤＲ　Ｈ３、又はＨ１、Ｈ２、Ｈ３）に適用され得る。

【００３３】

本願において、用語「メチレン」は一般に、１個の炭素原子を有する基から２個の水素原子の除去により誘導された残基を指す。メチレンは、置換又は非置換、もしくは置き換えられるか又は置き換えられなくてよい。用語「アルキレン」は一般に、同じ炭素原子又は２個の異なる炭素原子からの２個の水素原子の除去による、親アルカン由来の２残基を有する、飽和した線状又は分岐した脂肪族炭化水素基を指し、これは１～２０個の炭素原子を含む線状又は分岐した基、例えば１～１２個の炭素原子を含むアルキレン（例えば、１～６個の炭素原子）であってよい。アルキレン基の非限定的例は、メチレン（－CH_2－）、１，１－エチリデン（－ＣＨ（CH_3）－）、１，２－エチリデン（－CH_2CH_2）－、１，１－プロピリデン（－ＣＨ（CH_2CH_3）－）、１，２－プロピリデン（－CH_2ＣＨ（CH_3）－）、１，３－プロピリデン（－$CH_2CH_2CH_2$－）、１，４－ブチリデン（－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－）、１，５－ブチリデン（－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$－）などを含むが、これらに限定されるものではない。アルキレン基は、置換又は非置換、もしくは置き換えられるか又は置き換えられなくてよい。例えば、それが置換されている場合、置換基による置換は、任意の利用可能な連結点で実行されてよく、且つこの置換基は、好ましくは独立して、１又は複数のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、メルカプト、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、及びオキソから、任意に選択され、並びにこれは、例えば水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－CO_2Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－$S(O)_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－SO_2NH_2、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）SO_2Ｈ又はC_{1-6}脂肪族基であることができる。

【００３４】

本願において、用語「アリーレン」は一般に、芳香環の同じ炭素原子又は２個の異なる炭素原子から２個の水素原子を除去することにより誘導された、２個の残基を有する基を指す。用語「芳香環」は、６－１４員の全て炭素の単環、又は共役されたπ－電子系を有する融合された多環（すなわち、炭素原子の隣接対を共有する環）を指してよく、これは、ベンゼン及びナフタレンなど、６－１０員であってよい。この芳香環は、ヘテロアリール環、ヘテロシクリル環又はシクロアルキル環に融合することができ、ここで親部分に結合された環は、アリール環である。アリールは、置換又は非置換であってよく、並びにこれが置換される場合、その置換基は、好ましくは、以下からなる群から独立して選択される１又は複数の基である：アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、メルカプト、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ及びヘテロシクロアルキルチオ。

【００３５】

本願において、用語「ヘテロアリーレン」は一般に、芳香族複素環の同じ炭素原子又は２個の異なる炭素原子から２個の水素原子の除去により誘導された２個の残基を有する基を指す。用語「芳香族複素環」は、１～４個のヘテロ原子及び５～１４個の環原子を含む、芳香族複素環系を指し、ここでヘテロ原子は、酸素、イオウ及び窒素からなる群から選択されてよい。ヘテロアリールは、５－１０員であってよく、並びにフラニル、チエニル、ピリジニル、ピロリル、Ｎ－アルキルピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル及びテトラゾリルなど５－又は６－員であってよい。芳香族複素環は、アリール環、ヘテロシクリル環又はシクロアルキル環に融合されることができ、ここで親部分に結合さ

れた環は、芳香族複素環である。ヘテロアリーレンは、任意に置換又は非置換であってよく、並びにこれが置換される場合、その置換基は、好ましくは、以下からなる群から独立して選択される基の１又は複数である：アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、メルカプト、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ及びヘテロシクロアルキルチオ。

【００３６】

本願において、用語「ヘテロシクリレン」は一般に、安定し且つ芳香族でない、３－７員の単環構造、融合された７－１０員の二環式複素環構造又は架橋した６－１０員の二環式複素環構造を指す。これらの環構造は、飽和又は部分飽和であってよく、並びに炭素原子に加え、１又は複数のヘテロ原子を含み、ここでこのヘテロ原子は、酸素、イオウ及び窒素からなる群から選択される。例えば、これらは、先に定義されたような１～４個のヘテロ原子を含む。複素環式環構造上の原子に関して使用される場合、用語「窒素」は、置換反応を受ける窒素を含んでよい。ヘテロシクリレンは、置換又は非置換であってよい。

【００３７】

本願において、用語「カルボシクリレン」は一般に、炭素環の同じ炭素原子又は２個の異なる炭素原子から２個の水素原子を除去することにより誘導された２個の残基を有する基を指す。用語「炭素環」は一般に、飽和又は部分不飽和の単環式又は多環式の環状炭化水素を指し、これは３～２０個の炭素原子を含み、３～１２個の炭素原子を含んでよく、３～１０個の炭素原子を含んでよく、及び３～８個の炭素原子を含んでよい。単環式炭素環の非限定的例は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプタトリエン、シクロオクテンなどを含んでよく；多環式炭素環は、スピロ、融合及び架橋した炭素環を含んでよい。カルボシクリレンは、置換又は非置換であってよい。

【００３８】

本願において、用語「部分不飽和」は一般に、環状構造は、環分子間に少なくとも１個の二重結合又は三重結合を含むことを意味する。用語「部分不飽和」は、複数の不飽和部位を有する環構造を包含しているが、本明細書に規定された芳香環又は芳香族複素環を含むことは意図されない。用語「不飽和」は、その部分が、１又はそれよりも大きい不飽和度を有することを意味する。

【００３９】

本願において、用語「ハロゲン」は一般に、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指し、これは例えば、フッ素又は塩素であってよい。

【００４０】

本願において、用語「脂肪族基」は一般に、１～１２個の炭素原子を有する、線状炭化水素、分岐した炭化水素又は環状炭化水素を指し、並びに炭化水素は、完全に飽和された炭化水素、又は１もしくは複数の不飽和単位を伴う炭化水素のいずれかであってよいが、この不飽和単位は、芳香族基ではない。例えば好適な脂肪族基は、置換又は非置換の線状、分岐した又は環状のアルキル、アルケニル、アルキニル及びその混合物、例えば（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル又は（シクロアルキル）アルケニルを含んでよい。例えば、脂肪族基は、１～１２、１～８、１～６、１～４又は１～３個の炭素原子を有する。

【００４１】

本願において、用語「任意」又は「任意に」は一般に、引き続き説明される事象又は状況は、必ずしもではないが、起こり得ること、並びにその説明は、その事象又は状況が起こるかもしくは起こらない場合を含むことを意味する。例えば、「アルキルにより任意に置換されたヘテロシクリル基」は、アルキルは、必ずしもではないが、存在してよいこと、並びにこの説明は、ヘテロシクリル基が、アルキルにより置換されたもしくは置換されない場合を含み得ることを意味する。

【００４２】

本願において、用語「置換された」は一般に、その基の中の１又は複数の水素原子、例えば最大５個（例えば１～３個）の水素原子が、各々独立して、対応する数の置換基により置換されていることを意味する。置換基は、その可能性のある化学位置においてのみ存在し、並びに当業者は、過度な努力せずに、可能な又は不可能な置換を（実験又は理論により）決定することができるであろう。例えば、遊離水素を有するアミノ又はヒドロキシが、不飽和（オレフィンなど）結合を有する炭素原子へ結合される場合、不安定であり得る。

【００４３】

本願において、用語「０又はそれよりも多い（例えば０又は少なくとも１、０又は１、もしくは０）のメチレン単位が置き換えられる」は一般に、構造が１又は複数のメチレン単位を含む場合、１又は複数のメチレン単位が、非置換であるか、又は１もしくは複数のメチレンではない基（例えば、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－ＰＨ－、－Ｐ（＝Ｏ）Ｈ－、－ＮＨSO_2－、－SO_2ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－）により置き換えられてよいことを意味する。

【００４４】

その基の中の１又は複数の水素原子、例えば最大５（例えば１～３）個の水素原子は、各々独立して、対応する数の置換基により置換される。置換基は、その可能性のある化学位置においてのみ存在し、並びに当業者は、過度な努力をせずに、可能な又は不可能な置換を（実験又は理論により）決定することができるであろう。例えば、遊離水素を有するアミノ又はヒドロキシが、不飽和（オレフィンなど）結合を有する炭素原子へ結合される場合、不安定であり得る。

【００４５】

本願において、用語「化合物」は一般に、２種又はそれよりも多い異なる元素を有する物質を指す。例えば、本明細書に開示された化合物は、有機化合物であってよい。例えば本明細書に開示された化合物は、５００以下の分子量を有する化合物、１０００以下の分子量を有する化合物、１０００以上の分子量を有する化合物、又は１０，０００以上もしくは１００，０００以上の分子量を有する化合物であってよい。本願において、本化合物はまた、化学結合による連結に関与する化合物、例えば１０００以下の分子量を有する１又は複数の分子が、生物学的高分子へ化学結合により連結されている化合物も指し、ここで生物学的高分子は、多糖、タンパク質、核酸、ポリペプチドなどであってよい。例えば本明細書に開示された化合物は、タンパク質が１０００以下の分子量を有する１又は複数の分子へ連結されている化合物を含んでよく、タンパク質が１０，０００以下の分子量を有する１又は複数の分子へ連結されている化合物を含んでよく、並びにタンパク質が１００，０００以下の分子量を有する１又は複数の分子へ連結されている化合物を含んでよい。

【００４６】

一部の実施態様において、本明細書に開示された化合物の細胞傷害性薬物は、リガンドへ直接的又は間接的に連結される。一部の実施態様において、本明細書に開示された化合物の細胞傷害性薬物は、リガンドへ共有結合を介して直接的に連結される。一部の実施態様において、本明細書に開示された化合物の細胞傷害性薬物は、リガンドへリンカー構造を介して連結される。一部の実施態様において、本明細書に開示された化合物は、リンカー構造を介して細胞傷害性薬物へ連結されたリガンドを有するリガンド－薬物複合体であり、ここでこの細胞傷害性薬物は、本明細書に開示された構造式ＩＩ－Ａ、ＩＩ－Ａ－１、ＩＩ－Ａ－２、ＩＩ－Ａ－３、ＩＩ－Ａ－４、ＩＩ－Ａ－５、ＩＩ－Ａ－６、ＩＩ－Ａ－７、ＩＩ－Ａ－８、ＩＩ－Ａ－９、ＩＩ－Ａ－１０、ＩＩ－Ａ－１１又はＩＩ－Ａ－１２を含み、ここでＡ環、X^1、L^1、及びR^2は、各々、第一の局面の実施態様に規定されている。

【００４７】

一部の実施態様において、本明細書に開示された化合物は、リガンド－薬物複合体又はＡＤＣである。一部の実施態様において、化合物の「混合物」は、１又は複数の化合物、並びにその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体及びジアステレオ異性体を含有する組成物を指す。一部の実施態様において、化合物の「混合物」は、不均一なＤＡＲ分布を含有する組成物を指す。一実施態様において、化合物の混合物は、１～１０の、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９もしくは１０のＤＡＲ分布（１、２、３、４、５、６、７、８、９もしくは１０の薬物負荷）を有するＡＤＣを含む。一実施態様において、ＡＤＣ混合物は、以下の２種を含む：６以下のＤＡＲ（６以下の薬物負荷）を持つＡＤＣ及び８以上のＤＡＲ（８以上の薬物負荷）を持つＡＤＣ。

【００４８】

別に指定しない限りは、本明細書記載の構造はまた、１又は複数の同位体濃縮された原子の存在又は非存在のみ異なる化合物を含んでもよい。例えば、水素原子の重水素又は三重水素との置換、又は炭素原子の炭素１３もしくは炭素１４との置換以外は、本明細書に開示された構造と同じ構造を有する化合物は、本願の範囲内である。

【００４９】

本願において、用語「医薬組成物」は一般に、１又は複数の本明細書記載の化合物、又はその生理的に／医薬として許容し得る塩もしくはプロドラッグ、並びに他の化学成分、例えば生理的に／医薬として許容し得る担体及び賦形剤を含有する混合物を指す。医薬組成物は、生物への投与を促進してよく、これは活性成分の吸収を促進し、これにより生物学的活性を発揮する。通常の医薬組成物の調製に関して、「中国薬局方」を参照することができる。

【００５０】

本願において、用語「医薬として許容し得る塩」は一般に、本明細書に開示された化合物もしくはリガンド－薬物複合体の塩、又は本明細書記載の化合物の塩を指す。そのような塩は、哺乳動物において使用される場合、安全及び／又は有効であり、並びに必要な生物活性を持つことができ、並びに本明細書に開示された抗体－抗体薬物複合化合物は、酸との塩の形状であってよく、並びに医薬として許容し得る塩の非限定的例は、以下を含む：塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素塩、硫酸塩、硫酸水素塩、クエン酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、アスコルビン酸塩、シュウ酸塩、硝酸塩、ソルビン酸塩、ヒドロリン酸塩、ジヒドロリン酸塩、サリチル酸塩、ヒドロクエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、メシル酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、及びｐ－トルエンスルホン酸塩。

【００５１】

本願において、用語「溶媒和物」又は「溶媒化合物」は一般に、本明細書に開示されたリガンド－薬物複合化合物と、１又は複数の溶媒分子により形成された、医薬として許容し得る溶媒和物を指し、溶媒分子の非限定的例は、水、エタノール、アセトニトリル、イソプロパノール、ＤＭＳＯ及び酢酸エチルを含む。

【００５２】

用語「薬物負荷」は一般に、１リガンドにつき負荷された細胞傷害性薬物の平均量を指し、また抗体に対する細胞傷害性薬物の比としても表されてよく、並びに細胞傷害性薬物負荷は、１リガンド（Ａｂ）につき０～１２（例えば１～１０）細胞傷害性薬物の範囲であってよい。本願の実施態様において、薬物負荷は、N^aとして表され、例証的値は、１、２、３、４、５、６、７、８、９及び１０の平均であってよい。カップリング反応後の１個のＡＤＣ分子当たりの薬物負荷は、ＵＶ／可視光分光法、質量分析、ＥＬＩＳＡアッセイ及びＨＰＬＣなどの常法により特徴付けることができる。

【００５３】

本医薬組成物は、筋肉内及び皮下投与のために、無菌の注射用水性又は油性懸濁液の形状であってよい。この懸濁液は、先に説明されたようなそれらの好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用し、公知の技術に従い調製され得る。無菌の注射用製剤はまた、１，３－ブタンジオール中に調製された液剤などの、非経口的に許容し得る無毒の希釈剤又は

溶媒中に調製された無菌の注射剤又は懸濁剤であってもよい。加えて、無菌の不揮発性油が好都合なことに、溶媒又は懸濁媒体として使用されてよい。例えば、合成モノ－又はジ－グリセリドを含む任意の配合の不揮発性油が使用され得る。加えてオレイン酸などの脂肪酸も、注射剤の調製に使用されてよい。

【００５４】

本願において、用語「含有する」、「含有している」、「含む」、又は「含んでいる」は一般に、他の要素を排除する事なく、明白に特定された特徴を含むことが意図される。用語「以上」及び「以下」は一般に、その数値それ自身が含まれる状況を指す。

【００５５】

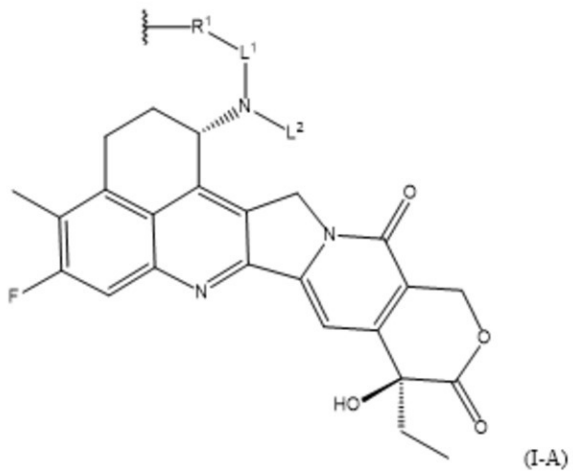
本願において、用語「約」は一般に、言及された値を０．５％～１０％上回る又は下回る変動を、例えば言及された値を０．５％、１％、１．５％、２％、２．５％、３％、３．５％、４％、４．５％、５％、５．５％、６％、６．５％、７％、７．５％、８％、８．５％、９％、９．５％又は１０％上回る又は下回る変動を意味する。

【００５６】

発明の詳細な説明

第一の局面において、本願は、化合物が、式（Ｉ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化２５】



(I-A)

ここで、R^1は、－Ｏ－、－（R^2）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^2）－、及び－Ｓ－からなる群から選択され；

L^2は、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－Ｒであってよく、及びｍは、整数≧１からなる群から選択されてよく；

ここでL^2の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙ－、－Ｎ（R^4）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^4）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^4－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（R^4）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^4）－、－Ｎ（R^4）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（R^4）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^4）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

L^1は、－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））$_n$－であってよく、及びｎは、整数≧１からなる群から選択され；

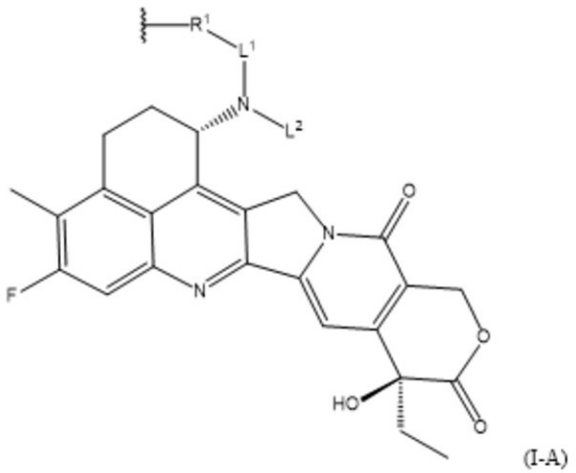
ここでL^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙ－、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^6）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^6－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（R^6）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^6）－、－Ｎ（R^6）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（R^6）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^6）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換え

られ；
－Ｃｙ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基R^{7}により置換されてよく；
ここで各R^{3a}、各R^{3b}、各R^{4}、各R^{5a}、各R^{5b}及び各R^{6}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^{a}）（R^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2R、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{a}）（R^{b}）、－SO_2Ｎ（R^{a}）（R^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）SO_2Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であるか；或いは、R^{3a}及びR^{5a}、R^{4}及びR^{5a}、R^{3a}及びR^{6}、又はR^{4}及びR^{6}は、各々独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成してよく、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択され、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^{8}により置換されてよく；
ここで各R^{2}、各R^{7}及び各R^{8}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^{a}）（R^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2R、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{a}）（R^{b}）、－SO_2Ｎ（R^{a}）（R^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）SO_2Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であってよく；
ここで各Ｒ、各R^{a}及び各R^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－CO_2H、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－SO_2NH_2、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であってよい。

【００５７】

一実施態様において、本願は、化合物が、式（Ｉ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化２６】



(I-A)

ここで、R^{1}は、－Ｏ－、－（R^{2}）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^{2}）－、及び－Ｓ－からなる群から選択されてよく；
L^{2}は、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－Ｒであってよく、及びｍは、整数≧１からなる群から選択されてよく；
ここでL^{2}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙ－、－Ｎ（R^{4}）Ｃ

（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{4}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{n}$－であってよく、及びｎは、整数≧１からなる群から選択され；

ここでＬ^{1}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙ－、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

－Ｃｙ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基Ｒ^{7}により置換されてよく；

ここで各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}及び各Ｒ^{6}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ^{2}、各Ｒ^{7}及び各Ｒ^{8}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

【００５８】

一実施態様において、本願は、化合物が、式（Ｉ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

例えばここで、Ｒ^{3a}及びＲ^{5a}、Ｒ^{4}及びＲ^{5a}、Ｒ^{3a}及びＲ^{6}、又はＲ^{4}及びＲ^{6}は、各々独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成してよく、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択されてよく、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{8}により置換されてよく；各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}、及び各Ｒ^{6}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよいか；或いは、Ｒ^{3a}及びＲ^{5a}、Ｒ^{4}及びＲ^{5a}、Ｒ^{3a}及びＲ^{6}、又はＲ^{4}及びＲ^{6}は、各々独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成してよく、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレ

ン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択されてよく、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^8により置換されてよく；

例えばここで、R^{3a}及びR^{5a}は、それらの間の原子と一緒にＢ環を形成してよく、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択されてよく、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^8により置換されてよく；各R^{3b}、各R^4、各R^{5b}、及び各R^6は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2R、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－SO_2Ｎ（R^a）（R^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）SO_2Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であってよいか；或いは、R^{3a}及びR^{5a}、R^4及びR^{5a}、R^{3a}及びR^6、又はR^4及びR^6は、各々独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成してよく、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択されてよく、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^8により置換されてよく；

例えばここで、R^4及びR^{5a}は、それらの間の原子と一緒にＢ環を形成してよく、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択されてよく、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^8により置換されてよく；各R^{3a}、各R^{3b}、各R^{5b}、及び各R^6は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2R、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－SO_2Ｎ（R^a）（R^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）SO_2Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であってよいか；或いは、R^{3a}及びR^{5a}、R^4及びR^{5a}、R^{3a}及びR^6、又はR^4及びR^6は、各々独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成してよく、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択されてよく、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^8により置換されてよく；

例えばここで、R^{3a}及びR^6は、それらの間の原子と一緒にＢ環を形成してよく、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択されてよく、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^8により置換されてよく；各R^{3b}、各R^4、各R^{5a}、及び各R^{5b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2R、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－SO_2Ｎ（R^a）（R^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）SO_2Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であってよいか；或いは、R^{3a}及びR^{5a}、R^4及びR^{5a}、R^{3a}及びR^6、又はR^4及びR^6は、各々独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成してよく、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択されてよく、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^8により置換されてよく；

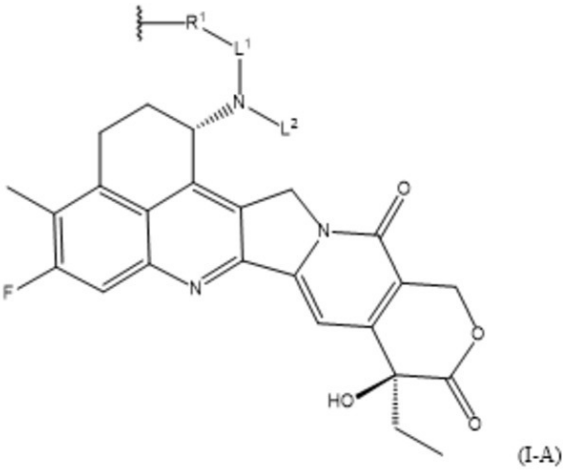
例えばここで、R^4及びR^6は、独立して任意に、それらの間の原子と一緒にＢ環を形成してよく、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択されてよく、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^8により置換されてよく；各R^{3a}、各R^{3b}、各R^{5a}、及び各R^{5b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2R、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－SO_2Ｎ（R^a）（R^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）SO_2Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であってよいか；或いは、

Ｒ^{3a}及びＲ^{5a}、Ｒ^{4}及びＲ^{5a}、Ｒ^{3a}及びＲ^{6}、又はＲ^{4}及びＲ^{6}は、各々独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成してよく、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択されてよく、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{8}により置換されてよい。

【００５９】

一実施態様において、本願は、化合物が、式（Ｉ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化２７】



(I-A)

ここで、Ｒ^{1}は、－Ｏ－であってよく；

Ｌ^{2}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$－Ｒであってよく、及びｍは、１～３の整数からなる群から選択されてよく；

ここでＬ^{2}の０個のメチレン単位は、置き換えられてよく；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{n}$－であってよく、及びｎは、２～４の整数からなる群から選択されてよく；

ここでＬ^{1}の０、１又は２個のメチレン単位は、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、又は－Ｃ（＝Ｓ）－により置き換えられてよく；

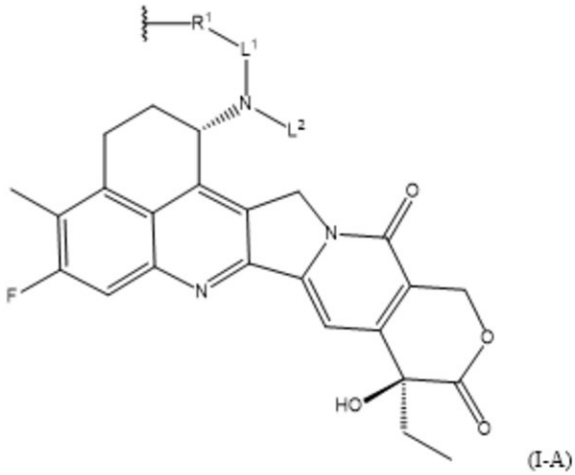
ここで各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}、及び各Ｒ^{6}は、各々独立して、水素、ハロゲン、又はＲにより任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよいか；或いは、Ｒ^{3a}及びＲ^{5a}は、それらの間の原子と一緒にＢ環を形成してよく、ここでＢ環は、５員の飽和されたヘテロシクリレンから選択されてよく、及びＢ環は非置換であり；

Ｒは、水素又はハロゲンであってよい。

【００６０】

一実施態様において、本願は、化合物が、式（Ｉ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化２８】



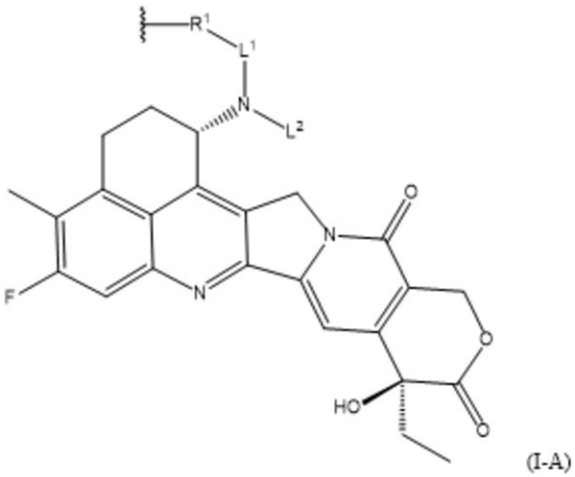
(I-A)

ここで、Ｒ^{1}は、－Ｏ－であってよく；
Ｌ^{2}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$－Ｒであってよく、及びｍは、１及び２の整数からなる群から選択されてよく；
ここでＬ^{2}の０個のメチレン単位は、置き換えられてよく；
Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{n}$－であってよく、及びｎは、２及び３の整数からなる群から選択されてよく；
ここでＬ^{1}の０又は１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられてよく；
ここで各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{5a}、及び各Ｒ^{5b}は、各々独立して、水素であってよいか；或いは、Ｒ^{3a}及びＲ^{5a}は、それらの間の原子と一緒にＢ環を形成してよく、ここでＢ環は、１個の窒素ヘテロ原子を有する５員の飽和されたヘテロシクリレンから選択されてよく、及びＢ環は非置換であり；
Ｒは、水素であってよい。

【００６１】

一実施態様において、本願は、化合物が、式（Ｉ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

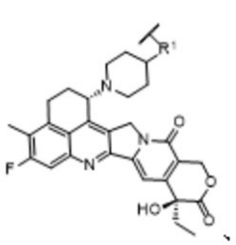
【化２９】

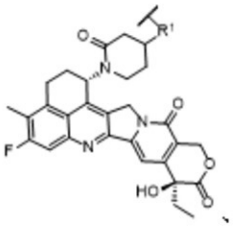


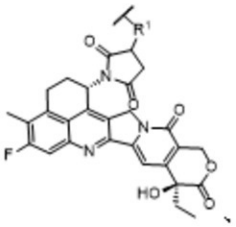
(I-A)

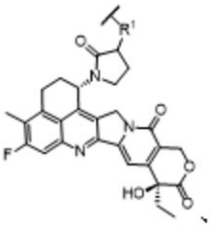
ここで、Ｒ^{1}は、－Ｏ－であってよく；
Ｌ^{2}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$－Ｒであってよく、及びｍは、１及び２の整数からなる群から選択されてよく；
ここでＬ^{2}の０個のメチレン単位は、置き換えられてよく；

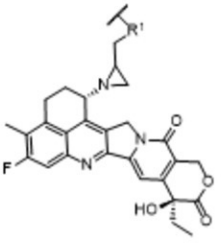
L^1は、－（C（R^{5a}）（R^{5b}））$_2$－であってよく；
ここでL^1の１個のメチレン単位は、－C（O）－により置き換えられてよく；
ここで各R^{3a}、各R^{3b}、各R^{5a}、及び各R^{5b}は、各々独立して、水素であってよいか；或いは、R^{3a}及びR^{5a}は、それらの間の原子と一緒にB環を形成してよく、ここでB環は、１個の窒素ヘテロ原子を有する５員の飽和されたヘテロシクリレンから選択されてよく、及びB環は非置換であり；
Rは、水素であってよい。
【００６２】
一実施態様において、本願は、化合物が、以下の構造の群を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：
【化３０】

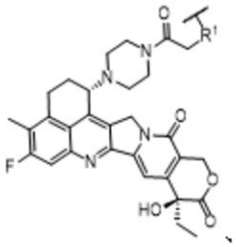

I-A-1、

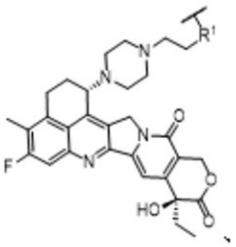

I-A-2、

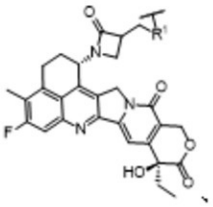

I-A-3、

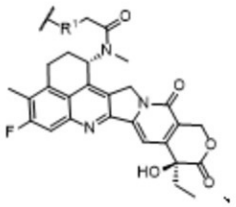

I-A-4、

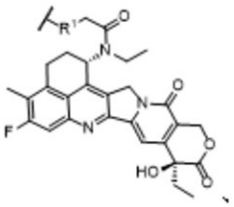

I-A-5、

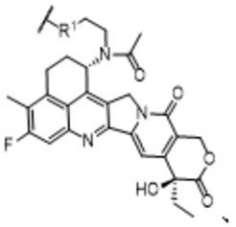

I-A-6、

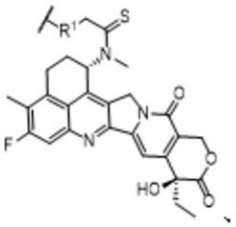

I-A-7、

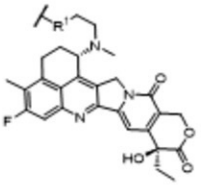

I-A-8、

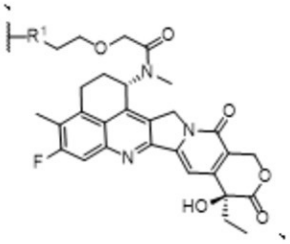

I-A-9、

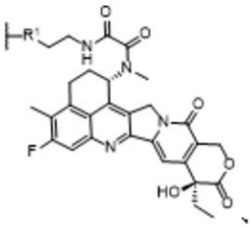

I-A-10、

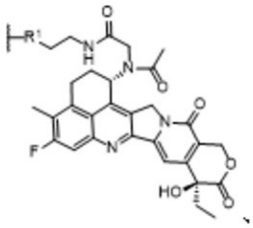

I-A-11、

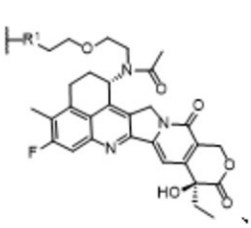

I-A-12、


I-A-13、


I-A-14、


I-A-15、

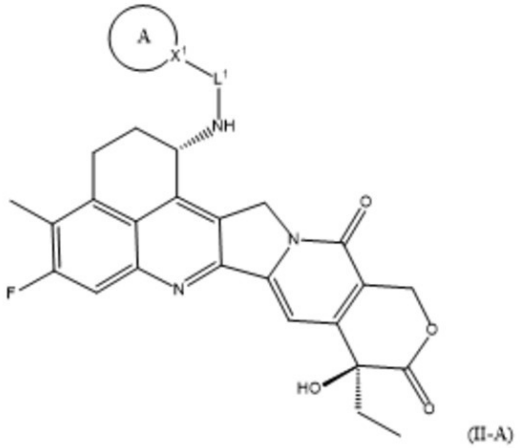

I-A-16、


I-A-17、

ここで、R^1は、－O－、－HN－、－P（＝O）H－、及び－S－からなる群から選択されてよい。
【００６３】

別の実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化３１】



(II-A)

ここで、X^1は、Ｎ、Ｐ、及び飽和もしくは不飽和のＣからなる群から選択されてよく；X^1が飽和されたＣである場合、X^1は、R^nにより置換されてよく；Ａ環は、任意に式（ＩＩ－Ａ）として示される構造を他の分子部分へ連結し；

X^1が飽和されたＣである場合、Ａ環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択されてよく、ここでＡ環は、０又は１個以上の置換基R^{1a}により置換されてよいか；

或いは、X^1が不飽和のＣである場合、Ａ環は、６－１０員のアリール、５－８員のヘテロアリール、３－１０員の部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択されてよく、ここでＡ環は、０又は１個以上の置換基R^{1b}により置換されてよいか；

或いは、X^1がＮ又はＰである場合、Ａ環は、５－８員のヘテロアリール及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルからなる群から選択されてよく、ここでＡ環は、０又は１個以上の置換基R^{1c}により置換されてよく；

Ａ環が、６－１０員のアリール、５－８員のヘテロアリール、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択される場合、Ａ環は、ｐ個のL^2により置換されてよく、ここでL^2は、R^nではないことができ；

或いは、Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のL^2により置換されるか、又はＡ環は、ｑ個の環－形成するヘテロ原子X^2を含んでよく、及びX^2は、式（ＩＩ－Ａ）として示される構造を他の分子部分へ連結するために使用され；

X^2は、Ｎ及びＰからなる群から選択されてよく；

L^2は、$-R^2-L^3-$であってよく、及びR^2は、式（ＩＩ－Ａ）として示される構造を他の分子部分へ連結するために使用され；

L^3は、$-(C(R^{3a})(R^{3b}))_m-$であってよく、ここでL^3がメチレン単位を含む場合、L^3の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、$-N(R^4)C(O)-$、$-C(O)N(R^4)-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-C(O)O-$、$-NR^4-$、$-O-$、$-S-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-P(R^4)-$、$-P(=O)(R^4)-$、$-N(R^4)SO_2-$、$-SO_2N(R^4)-$、$-C(=S)-$、$-C(=NR^4)-$、$-N=N-$、$-C=N-$、$-N=C-$、又は$-C(=N_2)-$により置き換えられてよく；

R^2は、$-O-$、$-(R^{2a})N-$、$-S-$、及び$-P(=O)(R^{2a})-$からなる群から選択されてよく；

L^1は、$-(C(R^{5a})(R^{5b}))_n-$であってよく、ここでL^1がメチレン単位

を含む場合、L^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^6）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^6－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^6）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^6）－、－Ｎ（R^6）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^6）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^6）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられてよく；

ここで各R^{1a}、各R^{1b}、各R^{1c}、各R^{2a}、各R^{3a}、各R^{3b}、各R^4、各R^{5a}、各R^{5b}、及び各R^6は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－SO_2Ｎ（R^a）（R^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）SO_2Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であってよく；

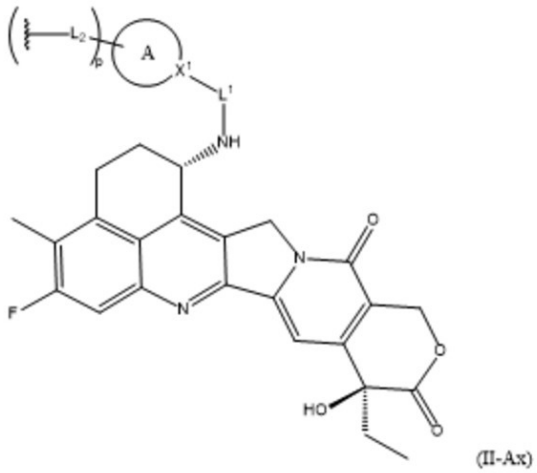
ここで各Ｒ、各R^a、及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－CO_2Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－SO_2NH_2、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）SO_2Ｈ、又はC_{1-6}脂肪族基であってよく；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧０からなる群から選択されてよく、並びにｐ及びｑは、整数≧１からなる群から選択されてよい。

【００６４】

一実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩ－Ａｘ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化３２】



(II-Ax)

ここで、X^1は、飽和されたＣであってよく、及びX^1は、R^nにより置換されてよく；

Ａ環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択されてよく、ここでＡ環は、０又は１個以上の置換基R^{1a}により置換されてよく；

Ａ環は、ｐ個のL^2により置換されてよく、ここでｐは、整数≧１からなる群から選択されてよく、及びL^2は、R^nではないことができ；

L^2は、－R^2－L^3－であってよく；

L^3は、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－であってよく、及びｍは、整数≧０からなる群から選択されてよく；

ここでL^3がメチレン単位を含む場合、L^3の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（R^4）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^4）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）

－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{4}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられてよく；

Ｒ^{2}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2a}）Ｎ－、－Ｓ－、及び－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2a}）－からなる群から選択されてよく；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{n}$－であってよく、及びｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく；

ここでＬ^{1}がメチレン単位を含む場合、Ｌ^{1}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられてよく；

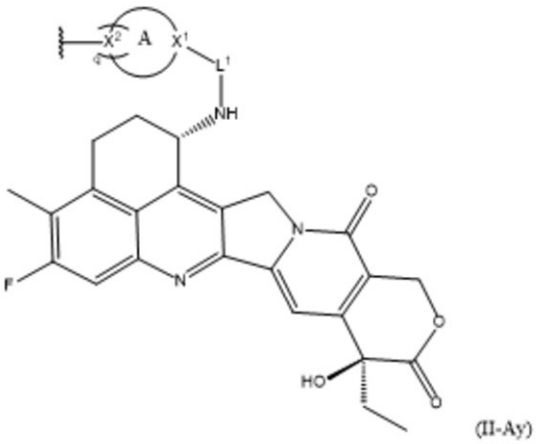
ここで、各Ｒ^{1a}、各Ｒ^{2a}、各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}、各Ｒ^{6}、及び各Ｒ^{n}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又は任意にＲにより置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}、及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

【００６５】

一実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩ－Ａｙ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化３３】



(II-Ay)

ここで、Ｘ^{1}は、飽和されたＣであってよく、及びＸ^{1}は、Ｒ^{n}により置換されてよく；

Ａ環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルであってよく、及びＡ環は置換されないことができるか；又は、１個以上の置換基Ｒ^{1a}により置換されてよく；

Ａ環は、ｑ個の環－形成するヘテロ原子Ｘ^{2}を含んでよく、及びＸ^{2}は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；ｑは、整数≧１からなる群から選択されてよく、及びＸ^{2}は、Ｎ及びＰからなる群から選択されてよく；

L^1は、－（C（R^{5a}）（R^{5b}））$_n$－であってよく、及びnは、整数≧０からなる群から選択されてよく；

ここでL^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－N（R^6）C（O）－、－C（O）N（R^6）－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^6－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^6）－、－P（＝O）（R^6）－、－N（R^6）SO_2－、－SO_2N（R^6）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^6）－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられてよく；

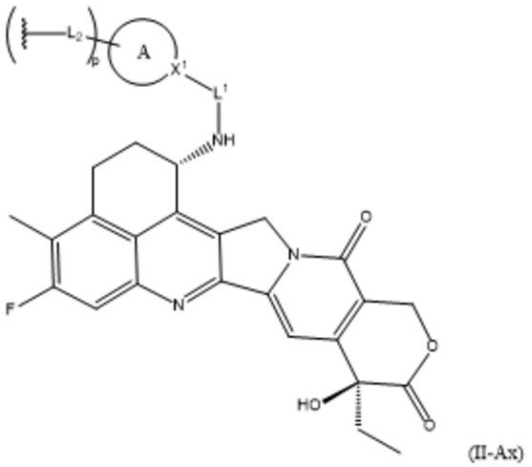
ここで各R^{1a}、各R^{5a}、各R^{5b}、各R^6、及び各R^nは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－N（R^a）（R^b）、－C（O）R、－CO_2R、－C（O）C（O）R、－C（O）CH_2C（O）R、－S（O）R、－S（O）$_2$R、－C（O）N（R^a）（R^b）、－SO_2N（R^a）（R^b）、－OC（O）R、－N（R）SO_2R、又は任意にRにより置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であってよく；

ここで各R、各R^a、及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－S$O_2$$NH_2$、－OC（O）H、－N（H）S$O_2$H、又は$C_{1-6}$脂肪族基であってよい。

【００６６】

一実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩ－Ａｘ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化３４】



(II-Ax)

ここで、X^1は、飽和されたCであってよく；

A環は、６－１０員のアリール、５－８員のヘテロアリール、３－１０員の部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択されてよく、及びA環は、置換されないことができるか、又は１個以上の置換基R^{1b}により置換されてよく；

A環は、p個のL^2により置換されてよく、ここでpは、整数≧１からなる群から選択されてよく；

L^2は、－R^2－L^3－であってよく、及びR^2は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

L^3は、－（C（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－であってよく、及びmは、整数≧０からなる群から選択されてよく；

ここでL^3の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－N（R^4）C（O）－、

－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{4}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられてよく；

Ｒ^{2}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2a}）Ｎ－、－Ｓ－、及び－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2a}）－からなる群から選択されてよく；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{n}$－であってよく、及びｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく；

ここでＬ^{1}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられてよく；

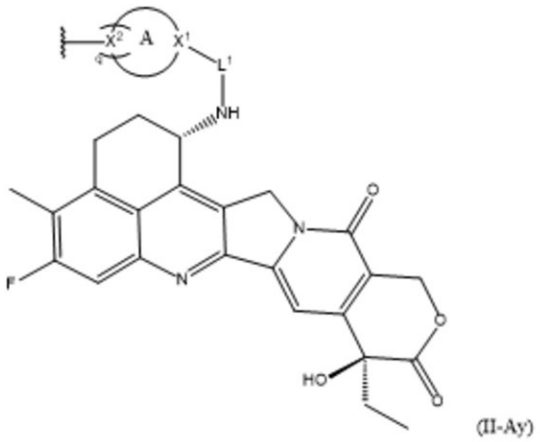
ここで、各Ｒ^{1b}、各Ｒ^{2a}、各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}、及び各Ｒ^{6}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又は任意にＲにより置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}、及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

【００６７】

一実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩ－Ａｙ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化３５】



(II-Ay)

ここで、Ｘ^{1}は、不飽和のＣであってよく；

Ａ環は、３－１０員の部分不飽和のヘテロシクリルであってよく、及びＡ環は、置換されないことができるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{1b}により置換されてよく；

Ａ環は、ｑ個の環－形成するヘテロ原子Ｘ^{2}を含んでよく、及びＸ^{2}は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；ｑは、整数≧１からなる群から選択されてよく、及びＸ^{2}は、Ｎ及びＰからなる群から選択されてよく；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{n}$－であってよく、及びｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく；

ここでＬ^{1}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられてよく；

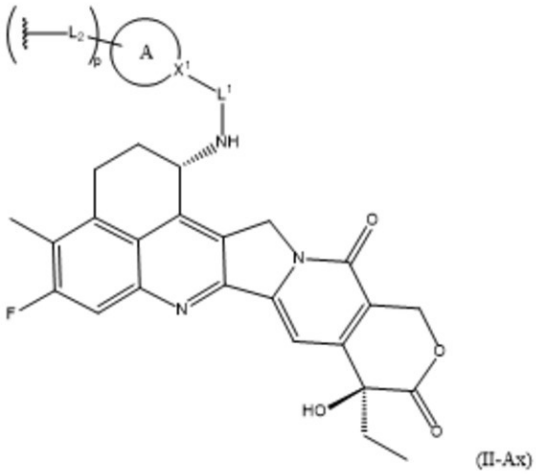
ここで各Ｒ^{1b}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}、及び各Ｒ^{6}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又は任意にＲにより置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}、及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

【００６８】

一実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩ－Ａｘ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化３６】



(II-Ax)

ここで、Ｘ^{1}は、Ｎ又はＰであってよく；

Ａ環は、５－８員のヘテロアリール及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルであってよく、及びＡ環は、置換されないことができるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{1c}により置換されてよく；

Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換されてよく、ここでｐは、整数≧１からなる群から選択されてよく；

Ｌ^{2}は、－Ｒ^{2}－Ｌ^{3}－であってよく、及びＲ^{2}は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

Ｌ^{3}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$－であってよく、及びｍは、整数≧０からなる群から選択されてよく；

ここでＬ^{3}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）－、

－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{4}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられてよく；

Ｒ^{2}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2a}）Ｎ－、－Ｓ－、及び－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2a}）－からなる群から選択されてよく；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{n}$－であってよく、及びｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく；

ここでＬ^{1}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられてよく；

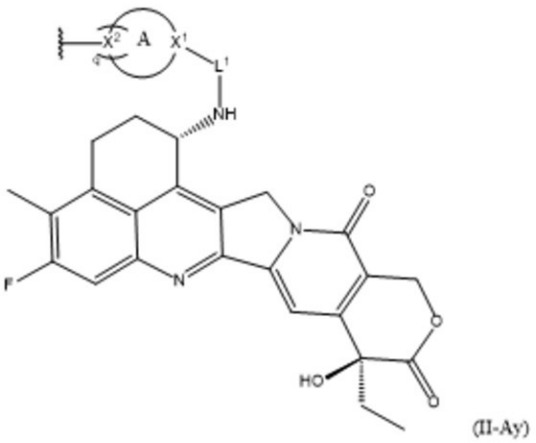
ここで、各Ｒ^{1c}、各Ｒ^{2a}、各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}、及び各Ｒ^{6}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又は任意にＲにより置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}、及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

【００６９】

一実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩ－Ａｙ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化３７】



(II-Ay)

ここで、Ｘ^{1}は、Ｎ又はＰであってよく；

Ａ環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルであってよく、及びＡ環は、置換されないことができるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{1c}により置換されてよく；

Ａ環は、ｑ個の環－形成するヘテロ原子Ｘ^{2}を含んでよく、及びＸ^{2}は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；ｑは、整数≧１からなる群から選択されてよく、及びＸ^{2}は、Ｎ及びＰからなる群から選択されてよく；

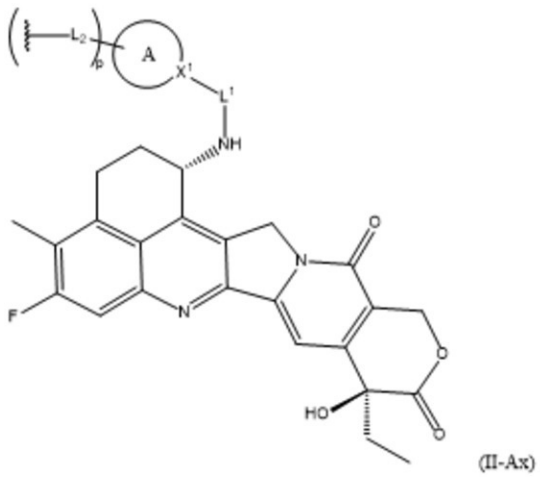
Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{n}$－であってよく、及びｎは、整数≧０からな

る群から選択されてよく；
ここでＬ^{1}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられてよく；
ここで各Ｒ^{1c}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}、及び各Ｒ^{6}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又は任意にＲにより置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；
ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}、及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

【００７０】

一実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩ－Ａｘ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化３８】



(II-Ax)

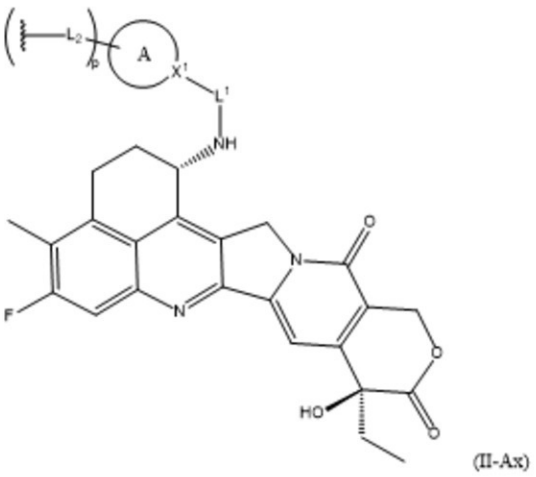
ここで、Ｘ^{1}は、飽和されたＣであってよく、及びＸ^{1}は、Ｒ^{n}により置換されてよく；
Ａ環は、３－６員の飽和されたヘテロシクリル及び３－６員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択されてよく；
ｐは、１であってよく、及びＬ^{2}は、Ｒ^{n}ではないことができ；
Ｌ^{2}は、－Ｒ^{2}－Ｌ^{3}－であってよく；
Ｌ^{3}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$－であってよく、及びｍは、０～２の整数からなる群から選択されてよく、ここでＬ^{3}がメチレン単位を含む場合、Ｌ^{3}の０又は１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（＝Ｓ）－－により置き換えられてよく；
Ｒ^{2}は、－Ｏ－から選択されてよく；
Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{n}$－であってよく、及びｎは、０及び１からなる群から選択されてよく；

ここでＬ^{1}がメチレン単位を含む場合、Ｌ^{1}の０又は１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（＝Ｓ）－により置き換えられてよく；
ここで各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}、及び各Ｒ^{n}は、各々独立して、水素、ハロゲン、又はＲにより任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；
ここで各Ｒは独立して、水素又はハロゲンであってよい。

【００７１】

一実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩ－Ａｘ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化３９】



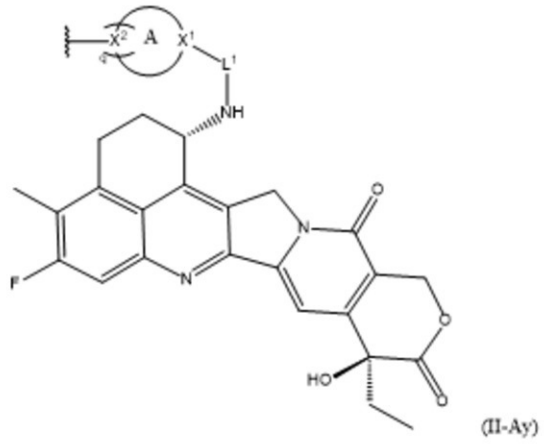
(II-Ax)

ここで、Ｘ^{1}は、飽和されたＣであってよく、及びＸ^{1}は、Ｒ^{n}に連結され、ここでＲ^{n}は、Ｈであってよく；
Ａ環は、１個の窒素ヘテロ原子を有する５員の飽和されたヘテロシクリル、及び４－６員の飽和されたカルボシクリルからなる群から選択されてよく；
ｐは、１であってよく；
Ｌ^{2}は、－Ｒ^{2}－Ｌ^{3}－であってよく、及びＬ^{3}は、Ａ環へ直接連結され；
Ｌ^{3}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$－であってよく、及びｍは、０又は２であってよく；
Ｒ^{2}は、－Ｏ－であってよく；
Ｌ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－であってよく；
ここで各Ｒ^{3a}及び各Ｒ^{3b}は、各々独立して、水素であってよい。

【００７２】

一実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩ－Ａｙ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化４０】



(II-Ay)

ここで、X^1は、飽和されたＣであってよく、及びX^1は、R^nにより置換されてよく；

Ａ環は、３－６員の飽和されたヘテロシクリルであってよく；

Ａ環は、１個の環－形成するヘテロ原子Ｎを含んでよく、及びＮは、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

L^1は、－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））$_n$－であってよく、及びｎは、０及び１からなる群から選択されてよく；

ここでL^1の０又は１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－又は－Ｃ（＝Ｓ）－により置き換えられてよく；

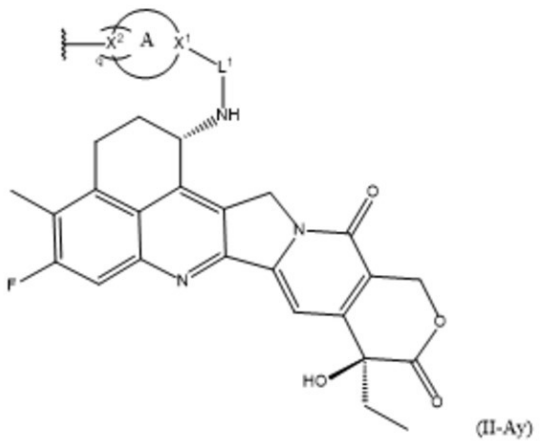
ここで各R^{5a}、各R^{5b}及び各R^nは、各々独立して、水素、ハロゲン、又はＲにより任意に置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒは、独立して、水素又はハロゲンであってよい。

【００７３】

一実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩ－Ａｙ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化４１】



(II-Ay)

ここで、X^1は、飽和されたＣであってよく、及びX^1は、Ｈにより置換されてよく；

Ａ環は、１個のヘテロ原子Ｎを有する５員の飽和されたヘテロシクリルであってよく；

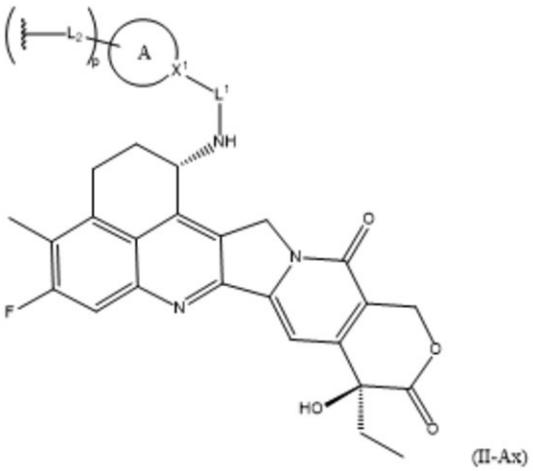
Ａ環は、１個の環－形成するヘテロ原子Ｎを含んでよく、及びＮは、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

L^1は、－Ｃ（Ｏ）－であってよい。.

【００７４】

一実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩ－Ａｘ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化４２】



(II-Ax)

ここで、Ｘ^{1}は、不飽和のＣであってよく；

Ａ環は、６員のアリール、５－８員のヘテロアリール、３－１０員の部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択されてよく、並びにＡ環は、置換されないことができるか、又は１個の置換基Ｒ^{1b}により置換されてよく；

ｐは、１であってよく；

Ｌ^{2}は、－Ｒ^{2}－Ｌ^{3}－であってよく、及びＲ^{2}は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

Ｌ^{3}は、－Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）－であってよく；

Ｒ^{2}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2a}）Ｎ－、及び－Ｓ－からなる群から選択されてよく；

Ｌ^{1}は、－Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}）－であってよく；

ここでＬ^{1}の０又は１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－又は－Ｃ（＝Ｓ）－により置き換えられてよく；

ここで各Ｒ^{1b}、各Ｒ^{2a}、各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{5a}、及び各Ｒ^{5b}は、各々独立して、水素、ハロゲン、又はＲにより任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒは独立して、水素又はハロゲンであってよい。

【００７５】

例えば、本化合物は、式（ＩＩ－Ａｘ）として示される構造を含んでよく：

ここでＸ^{1}は、不飽和のＣであってよく；

Ａ環は、６員のアリール及び５－８員のヘテロアリールからなる群から選択されてよく；

ｐは、１であってよく；

Ｌ^{2}は、－Ｒ^{2}－Ｌ^{3}－であってよく、及びＲ^{2}は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

Ｌ^{3}は、－Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）－であってよく；

Ｒ^{2}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2a}）Ｎ－、及び－Ｓ－からなる群から選択されてよく；

Ｌ^{1}は、－Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}）－であってよく；

ここでＬ^{1}の０又は１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－又は－Ｃ（＝Ｓ）－により置き換えられてよく；

ここで各Ｒ^{2a}、各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{5a}、及び各Ｒ^{5b}は、各々独立して、水素、ハロゲン、又はＲにより任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

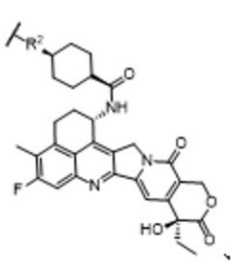
ここで各Ｒは独立して、水素又はハロゲンであってよい。
【００７６】
例えば、本化合物は、式（ＩＩ－Ａｘ）として示される構造を含んでよく；
ここで、X^1は、不飽和のＣであってよく；
Ａ環は、６員のアリールであってよく；
ｐは、１であってよく；
L^2は、－R^2－L^3－であってよく、及びR^2は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；
L^3は、－Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}）－であってよく；
R^2は、－Ｏ－であってよく；
L^1は、－Ｃ（Ｏ）－であってよく；
ここで各R^{3a}、各R^{3b}、各R^{5a}、及び各R^{5b}は、各々独立して、水素又はC_{1-6}脂肪族基であってよい。
【００７７】
一実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩ－Ａｙ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：
ここで、X^1は、不飽和のＣであってよく；
Ａ環は、５員の部分不飽和のヘテロシクリルであってよく；
Ａ環は、１個の環－形成するヘテロ原子Ｎを含んでよく、及びＮは、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；
L^1は、－Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}）であってよく、
ここでL^1の０又は１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－又は－Ｃ（＝Ｓ）－により置き換えられてよく；
ここで各R^{5a}及び各R^{5b}は、各々独立して、水素、ハロゲン、又はＲにより任意に置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であってよく；
ここで各Ｒは独立して、水素又はハロゲンであってよい。
【００７８】
一実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩ－Ａｘ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：
ここで、X^1は、Ｎであってよく；
Ａ環は、６員の飽和されたヘテロシクリルであってよく；
ｐは、１であってよく；
L^2は、－R^2－L^3－であってよく、及びR^2は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；
L^3は、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－であってよく、及びｍは、１又は２であってよく、
ここでL^3の０又は１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－又は－Ｃ（＝Ｓ）－により置き換えられてよく；
R^2は、－Ｏ－、－（R^{2a}）Ｎ－、及び－Ｓ－からなる群から選択されてよく；
L^1は、－Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}）－であってよく、
ここでL^1の１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－又は－Ｃ（＝Ｓ）－により置き換えられてよく；
ここで各R^{2a}、各R^{3a}、各R^{3b}、各R^{5a}、及び各R^{5b}は、各々独立して、水素、ハロゲン、又はＲにより任意に置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であってよく；
ここで各Ｒは独立して、水素又はハロゲンであってよい。
【００７９】
一実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩ－Ａｙ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステ

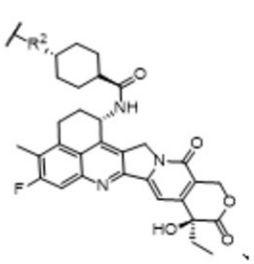
レオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：
ここで、X^1は、Ｎであってよく；
Ａ環は、５員の部分不飽和のヘテロシクリルであってよく；
Ａ環は、１個の環－形成するヘテロ原子Ｎを含んでよく、及びＮは、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；
L^1は、－Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}）であってよく、
ここでL^1の１個以上のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－又は－Ｃ（＝Ｓ）－により置き換えられてよく；
ここで各R^{5a}及び各R^{5b}は、各々独立して、水素、ハロゲン、又はＲにより任意に置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であってよく；
ここで各Ｒは独立して、水素又はハロゲンであってよい。

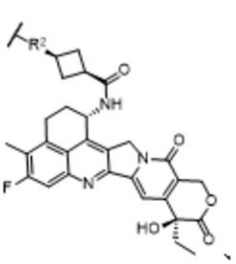
【００８０】

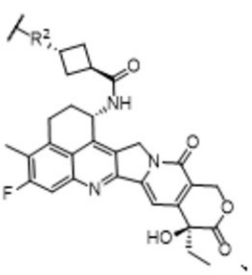
一実施態様において、本願は、化合物が、以下の構造の群を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

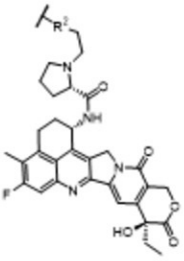
【化４３】

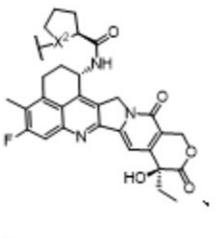

II-A-1、

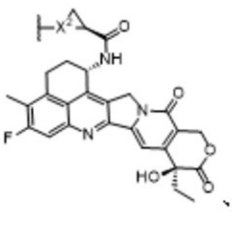

II-A-2、

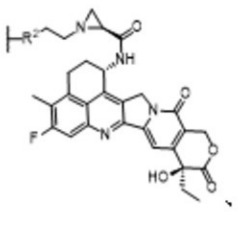

II-A-3、

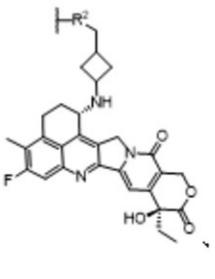

II-A-4、

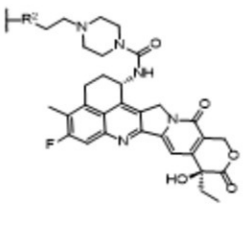

II-A-5、

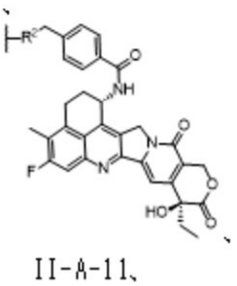

II-A-6、

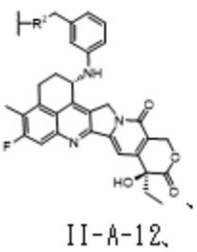

II-A-7、


II-A-8、


II-A-9、


II-A-10、


II-A-11、


II-A-12、

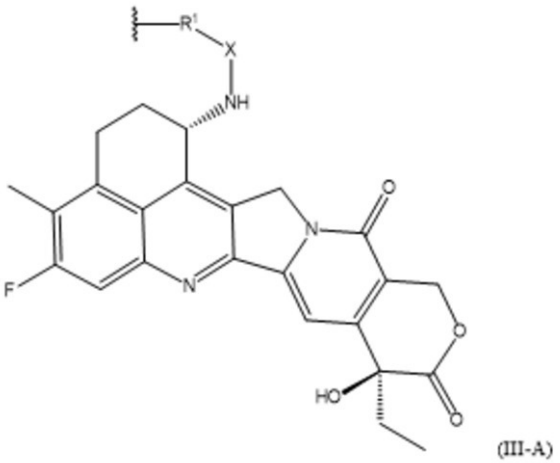
ここで、R^2は、－Ｏ－、－ＨＮ－、－Ｐ（＝Ｏ）Ｈ－、及び－Ｓ－からなる群から選択されてよい。

【００８１】

別の実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステ

レオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化４４】



(III-A)

ここでＲ^{1}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2}）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2}）－、及び－Ｓ－からなる群から選択されてよく；

Ｘは、－Ｌ^{1}－Ｃ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｌ^{1}－Ｃ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）－Ｃ（Ｓ）－、－Ｌ^{1}－Ｌ^{0}－、及び－Ｌ^{3}－Ｌ^{2}－からなる群から選択されてよく；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$－であってよく、ここでＬ^{1}がメチレン単位を含む場合、Ｌ^{1}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられてよく；

Ｌ^{0}は、－Ｃ（Ｒ^{2a}）（Ｒ^{2b}）－であってよいか、又はＬ^{0}は、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－であってよく；

Ｌ^{2}は、－Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}）－であってよく、ここでＬ^{2}の０又は１個のメチレン単位は、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられてよく；

Ｌ^{3}は、－（Ｃ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}））$_{n}$－であってよく、ここでＬ^{3}の１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{8}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{8}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{8}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{8}）－、－Ｎ（Ｒ^{8}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{8}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、又は－Ｎ＝Ｃ－により置き換えられてよく、並びにＬ^{3}の０又は１個以上のメチレン単位はまた、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{8}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられてよく；

ここで各Ｒ^{1a}、各Ｒ^{1b}、各Ｒ^{2}、各Ｒ^{2a}、各Ｒ^{2b}、各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4a}、各Ｒ^{4b}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}、各Ｒ^{6}、各Ｒ^{7a}、各Ｒ^{7b}、及び各Ｒ^{8}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}、及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

mは、整数≧０からなる群から選択されてよく、及びｎは、整数≧１からなる群から選択されてよく；

R^1が－Ｏ－又は－ＨＮ－である場合、Ｘは、－L^1－CH_2－Ｃ（Ｏ）－であってよく、並びにL^1がメチレン単位を含む場合、L^1の１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝NR^{4b}）－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられてよいか、或いはR^{3a}及びR^{3b}は、L^1の各－Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}）－において両方共水素ではないことができ；

R^1が－ＨＮ－である場合、Ｘは、－L^1－L^0－であってよく、及びL^0は、－CH_2－であってよく、L^1の１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝NR^{4b}）－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられてよいか、或いは各R^{3a}及び各R^{3b}は、両方共水素ではないことができ；

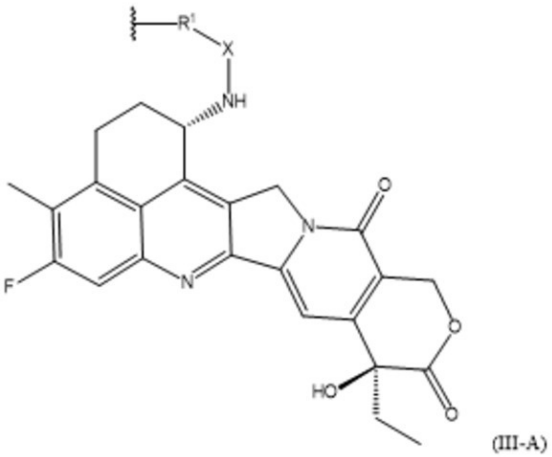
R^1が－Ｏ－である場合、Ｘは、－L^3－Ｃ（Ｏ）－であってよく、並びにL^3の１個のメチレン単位は、－NR^8により置き換えられてよく、R^8は、－CH_2－CH_2－NH_2ではないことができ；

R^1が－ＮＨ－である場合、Ｘは、－L^3－Ｃ（Ｏ）－であってよく、L^3の１個以上のメチレン単位は、－Ｎ（R^8）Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^8）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^8）－、－Ｎ（R^8）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^8）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、又は－Ｎ＝Ｃ－により置き換えられてよい。

【００８２】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化４５】



(III-A)

ここでR^1は、－Ｏ－、－（R^2）Ｎ－、及び－Ｓ－からなる群から選択されてよく；

Ｘは、－L^1－Ｃ（R^{1a}）（R^{1b}）－Ｃ（Ｓ）－であってよく；

L^1は、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$であってよく、及びmは、整数≧０からなる群から選択されてよく；

ここでL^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝NR^{4b}）－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられてよく；

R^2は、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－SO_2Ｎ（R^a）（R^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）SO_2Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であってよく；

ここで各R^{1a}、各R^{1b}、各R^{3a}、各R^{3b}、及び各R^{4b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ

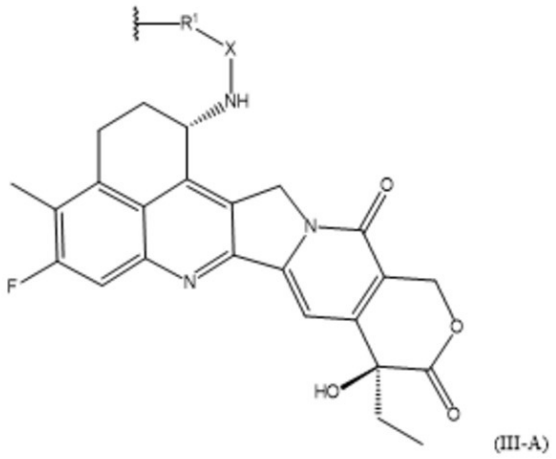
ａ）（Ｒｂ）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ２Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）（Ｒｂ）、－ＳＯ２Ｎ（Ｒａ）（Ｒｂ）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ２Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいＣ１－６脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒ、各Ｒａ及び各Ｒｂは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ２Ｈ、又はＣ１－６脂肪族基であってよい。

【００８３】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化４６】



(III-A)

ここで、Ｒ１は、－Ｓ－又は－（Ｒ２）Ｎ－であってよく；

Ｘは、－Ｌ１－Ｃ（Ｒ１ａ）（Ｒ１ｂ）－Ｃ（Ｏ）－であってよく；

Ｌ１は、－（Ｃ（Ｒ３ａ）（Ｒ３ｂ））ｍであってよく、及びｍは、整数≧０からなる群から選択されてよく；

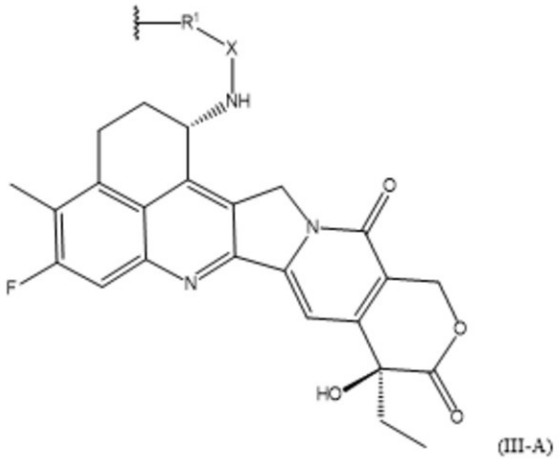
ここでＬ１の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ４ｂ）－、又は－Ｃ（＝Ｎ２）－により置き換えられてよく；

Ｒ２は、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒａ）（Ｒｂ）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ２Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）（Ｒｂ）、－ＳＯ２Ｎ（Ｒａ）（Ｒｂ）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ２Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいＣ１－６脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒ１ａ、各Ｒ１ｂ、各Ｒ３ａ、各Ｒ３ｂ、及び各Ｒ４ｂは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒａ）（Ｒｂ）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ２Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）（Ｒｂ）、－ＳＯ２Ｎ（Ｒａ）（Ｒｂ）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ２Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいＣ１－６脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒ、各Ｒａ及び各Ｒｂは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ２Ｈ、又はＣ１－６脂肪族基であってよい。

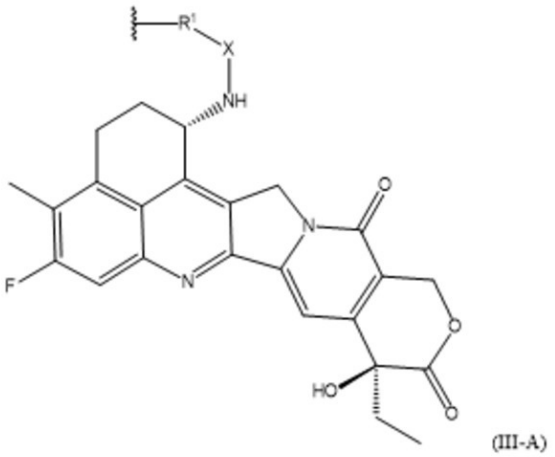
【００８４】
一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：
【化４７】



(III-A)

ここで、R^1は、－Ｏ－又は－ＨＮ－であってよく；
Ｘは、$-L^1-CH_2-C(O)-$であってよく；
L^1は、$-(C(R^{3a})(R^{3b}))_m$であってよく、及びｍは、整数≧１からなる群から選択されてよく；
ここでL^1の１個以上のメチレン単位は、独立して、$-C(O)-$、$-C(=S)-$、$-C(=NR^{4b})-$、又は$-C(=N_2)-$により置き換えられてよく；
ここで各R^{3a}、各R^{3b}及び各R^{4b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、$-NO_2$、－ＣＮ、$-OR$、$-SR$、$-N(R^a)(R^b)$、$-C(O)R$、$-CO_2R$、$-C(O)C(O)R$、$-C(O)CH_2C(O)R$、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-SO_2N(R^a)(R^b)$、$-OC(O)R$、$-N(R)SO_2R$、又はＲにより任意に置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であってよく；
ここで各Ｒ、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、$-NO_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、$-NH_2$、$-C(O)H$、$-CO_2H$、$-C(O)C(O)H$、$-C(O)CH_2C(O)H$、$-S(O)H$、$-S(O)_2H$、$-C(O)NH_2$、$-SO_2NH_2$、$-OC(O)H$、$-N(H)SO_2H$、又はC_{1-6}脂肪族基であってよい。
【００８５】
一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化４８】



(III-A)

ここでＲ^{1}は、－Ｏ－又は－ＨＮ－であってよく；

Ｘは、－Ｌ^{1}－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－であってよく；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$であってよく、及びｍは、整数≧０からなる群から選択されてよく；

Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}は、各－Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）－において両方共水素であることはできないか、又はＬ^{1}の１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられてよく；

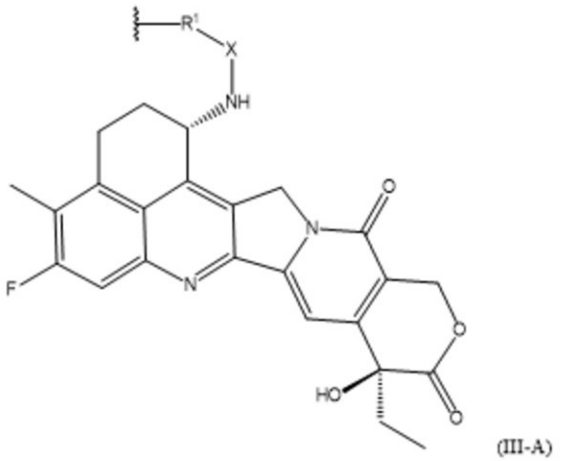
ここで各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}及び各Ｒ^{4b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

【００８６】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化４９】



(III-A)

ここでＲ^{1}は、－Ｏ－、－Ｓ－、又は－（Ｒ^{2}）Ｎ－であってよく；

Ｘは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{0}－であってよく；

Ｌ^{0}は、－Ｃ（Ｒ^{2a}）（Ｒ^{2b}）－であってよいか、もしくはＬ^{0}は、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－であってよく；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$であってよく、及びｍは、整数≧０からなる群から選択されてよく；

ここでＬ^{1}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられてよく；

Ｒ^{2}は、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

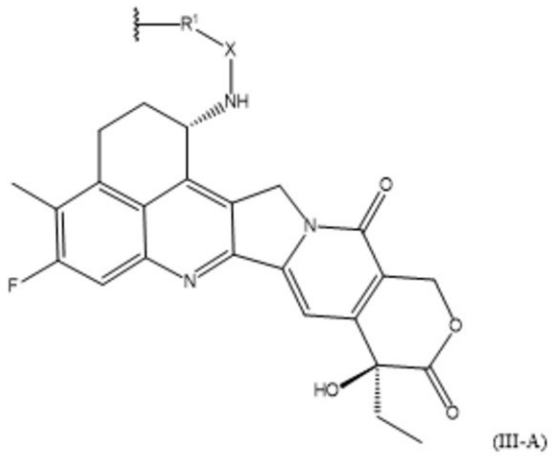
ここで各Ｒ^{2a}、各Ｒ^{2b}、Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4a}、及び各Ｒ^{4b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

【００８７】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化５０】



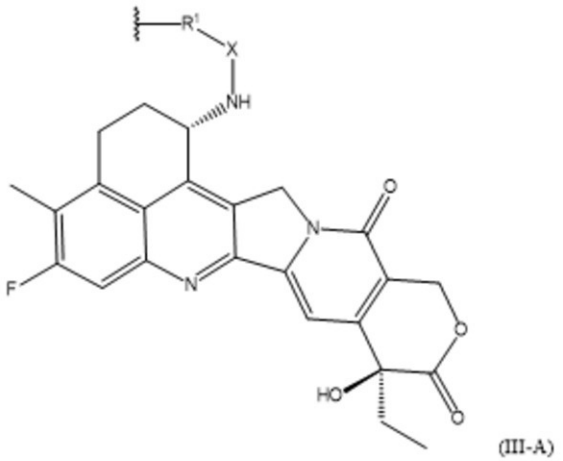
(III-A)

ここでＲ^{1}は、－ＨＮ－であってよく；
Ｘは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{0}－であってよく；
Ｌ^{0}は、－Ｃ（Ｒ^{2a}）（Ｒ^{2b}）－であってよいか、もしくはＬ^{0}は、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－であってよく；
Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$であってよく、及びｍは、整数≧０からなる群から選択されてよく、並びに各Ｒ^{3a}及び各Ｒ^{3b}は、両方共水素であることはできず；
ここでＬ^{1}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられてよく；
ここで各Ｒ^{2a}、各Ｒ^{2b}、Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4a}、及び各Ｒ^{4b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；
ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

【００８８】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化５１】



(III-A)

Ｘは、－Ｌ^{3}－Ｌ^{2}－であってよく；

Ｌ^{2}は、－Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}）－であってよく、ここでＬ^{2}の０又は１個のメチレン単位は、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられてよく；

Ｒ^{1}は、－Ｓ－又は－（Ｒ^{2}）Ｎ－であってよいか；もしくは、Ｒ^{1}は、－Ｏ－であってよく、及びＬ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）－であることはできないか；もしくは、Ｒ^{1}は、－ＮＨ－であることができ、及びＬ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）－であることはできず；

Ｌ^{3}は、－（Ｃ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}））$_{n}$－であってよく、及びｎは、整数≧１からなる群から選択されてよく；

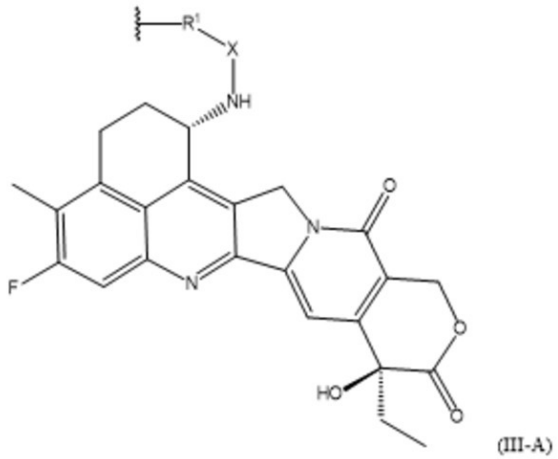
ここでＬ^{3}の１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{8}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{8}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{8}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{8}）－、－Ｎ（Ｒ^{8}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{8}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、又は－Ｎ＝Ｃ－により置き換えられてよく、並びにＬ^{3}の０又は１個以上のメチレン単位はまた、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{8}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられてよく；

Ｒ^{2}は、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}、各Ｒ^{6}、各Ｒ^{7a}、各Ｒ^{7b}、及び各Ｒ^{8}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

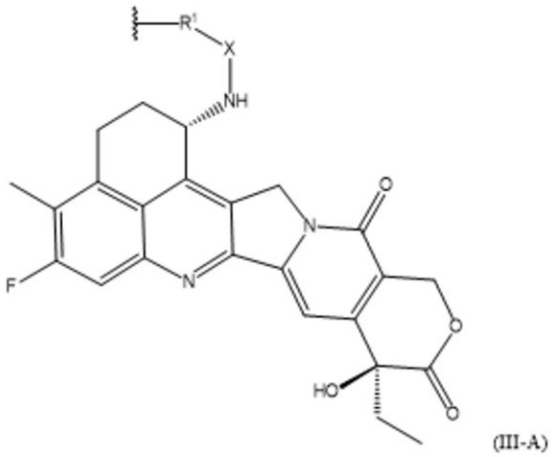
【００８９】
一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：
【化５２】



(III-A)

ここで、R^1は、－Ｏ－であってよく；
Ｘは、$-L^3-L^2-$であってよく；
ここでL^2は、－Ｃ（Ｏ）－であってよく；
L^3は、$-(C(R^{7a})(R^{7b}))_n-$であってよく、及びｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく；
ここでL^3の１個以上のメチレン単位は、独立して、$-N(R^8)C(O)-$、$-C(O)N(R^8)-$、$-OC(O)-$、$-C(O)O-$、$-NR^8-$、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、$-SO_2-$、$-P(R^8)-$、$-P(=O)(R^8)-$、$-N(R^8)SO_2-$、$-SO_2N(R^8)-$、$-N=N-$、$-C=N-$、又は$-N=C-$により置き換えられてよく、並びにL^3の０又は１個以上のメチレン単位はまた、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、$-C(=NR^8)-$、又は$-C(=N_2)-$によっても置き換えられてよく；
ここで各R^{7a}、各R^{7b}、及び各R^8は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、$-NO_2$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、$-N(R^a)(R^b)$、$-C(O)R$、$-CO_2R$、$-C(O)C(O)R$、$-C(O)CH_2C(O)R$、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-SO_2N(R^a)(R^b)$、$-OC(O)R$、$-N(R)SO_2R$、又はＲにより任意に置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であってよく；
ここでＲ、R^a及びR^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、$-NO_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、$-NH_2$、$-C(O)H$、$-CO_2H$、$-C(O)C(O)H$、$-C(O)CH_2C(O)H$、$-S(O)H$、$-S(O)_2H$、$-C(O)NH_2$、$-SO_2NH_2$、$-OC(O)H$、$-N(H)SO_2H$、又はC_{1-6}脂肪族基であってよく；
L^3の１個のメチレン単位が$-NR^8$により置き換えられる場合、R^8は、$-NH_2$により置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であることはできない。
【００９０】
一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化５３】



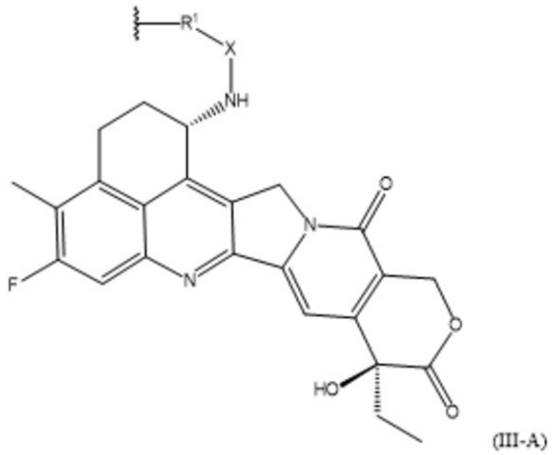
(III-A)

ここでＲ^{1}は、－ＨＮ－であてよく；
Ｘは、－Ｌ^{3}－Ｌ^{2}－であってよく；
ここでＬ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）－であってよく；
Ｌ^{3}は、－（Ｃ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}））$_{n}$－であってよく、及びｎは、整数≧１からなる群から選択されてよく；
Ｌ^{3}の１個以上のメチレン単位は、－Ｎ（Ｒ^{8}）Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{8}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{8}）－、－Ｎ（Ｒ^{8}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{8}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、又は－Ｎ＝Ｃ－により置き換えられてよく、並びにＬ^{3}の０又は１個以上のメチレン単位はまた、独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－、－ＮＲ^{8}－、又は－Ｏ－によっても置き換えられてよく、並びにＬ^{3}の０又は１個以上のメチレン単位はまた、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{8}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられてよく；
ここで各Ｒ^{7a}、各Ｒ^{7b}、及び各Ｒ^{8}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；
ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

【００９１】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化５４】



(III-A)

ここでＲ^{1}は、－Ｏ－、－Ｓ－、又は－（Ｒ^{2}）Ｎ－であってよく；
Ｘは、－Ｌ^{1}－Ｃ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）－Ｃ（Ｓ）－であってよく；
Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$－であってよく、及びｍは、０、１又は２であってよく；
ここでＬ^{1}の０又は１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられてよく；
ここで各Ｒ^{1a}、各Ｒ^{1b}、各Ｒ^{2}、各Ｒ^{3a}、及び各Ｒ^{3b}は、各々独立して、水素、又はＲにより任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；
ここで各Ｒは、水素であってよい。

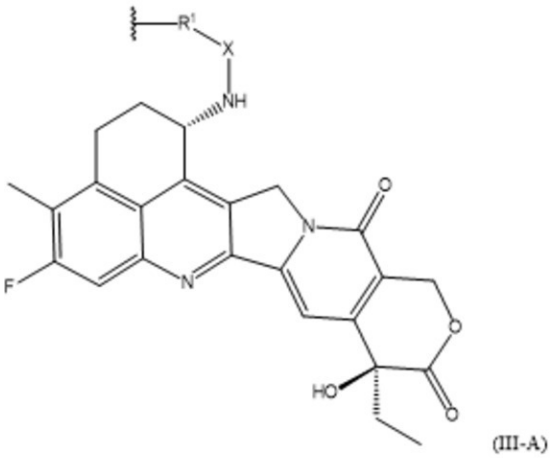
【００９２】

例えば、本化合物は、式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよく：
ここでＲ^{1}は、－Ｏ－であってよく；
Ｘは、－Ｌ^{1}－Ｃ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）－Ｃ（Ｓ）－であってよく；
Ｌ^{1}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－であってよく、及びｍは、１又は２であってよく；
ここでＬ^{1}の０又は１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられてよく；
ここで各Ｒ^{1a}及び各Ｒ^{1b}は、各々独立して、水素、又はＲにより任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；
ここで各Ｒは、水素であってよい。

【００９３】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化５５】



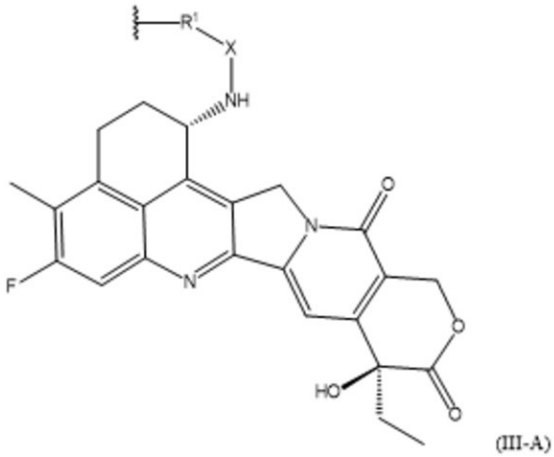
(III-A)

ここでＲ１は、－Ｓ－又は－（Ｒ２）Ｎ－であってよく；
Ｘは、－Ｌ１－Ｃ（Ｒ１ａ）（Ｒ１ｂ）－Ｃ（Ｏ）－であってよく；
Ｌ１は、－（Ｃ（Ｒ３ａ）（Ｒ３ｂ））ｍ－であってよく、及びｍは、０、１又は２であってよく；
ここでＬ１の０又は１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられてよく；
Ｒ２は、Ｃ１－６脂肪族基であってよく；
ここで各Ｒ１ａ、各Ｒ１ｂ、各Ｒ３ａ、及び各Ｒ３ｂは、各々独立して、水素又はＣ１－６脂肪族基であってよい。

【００９４】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

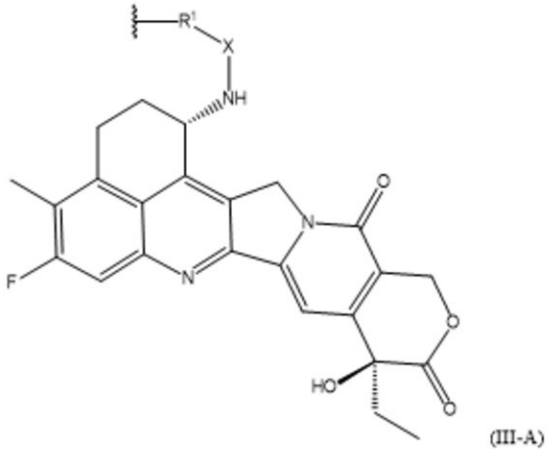
【化５６】



(III-A)

ここでＲ１は、－Ｓ－又は－（Ｒ２）Ｎ－であってよく；
Ｘは、－Ｌ１－Ｃ（Ｒ１ａ）（Ｒ１ｂ）－Ｃ（Ｏ）－であってよく；
Ｌ１は、－（Ｃ（Ｒ３ａ）（Ｒ３ｂ））ｍ－であってよく、及びｍは、１又は２であってよく；
ここでＬ１の０又は１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられてよく；
Ｒ２は、Ｃ１－６脂肪族基であってよく；
ここで各Ｒ１ａ、各Ｒ１ｂ、各Ｒ３ａ、及び各Ｒ３ｂは、各々独立して、水素又はＣ１－６脂肪族基であってよい。

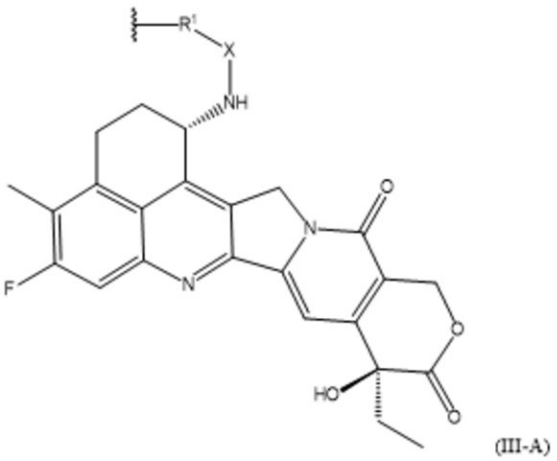
【００９５】
一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：
【化５７】



(III-A)

ここでＲ^{1}は、－Ｓ－又は－（Ｒ^{2}）Ｎ－であってよく、
Ｘは、－Ｌ^{1}－Ｃ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）－Ｃ（Ｏ）－であってよく、
Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$－であってよく、及びｍは、０、１又は２であってよく、
Ｌ^{1}の０又は１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられてよく；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；
ここで各Ｒ^{1a}、各Ｒ^{1b}、各Ｒ^{3a}、及び各Ｒ^{3b}は、各々独立して、水素又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよいか；
或いは、Ｒ^{1}が－Ｏ－である場合、
Ｘは、－Ｌ^{1}－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－であってよく、及び
Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{2}$－であってよく、
Ｌ^{1}の０又は１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられてよく；
ここで各Ｒ^{3a}及び各Ｒ^{3b}は、各々独立して、水素又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；
各Ｒ^{3a}及び各Ｒ^{3b}は、両方共水素であることができないか、又はＬ^{1}の１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられてよく；
ここで各Ｒ^{3a}及び各Ｒ^{3b}は、各々独立して、水素又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。
【００９６】
一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化５８】



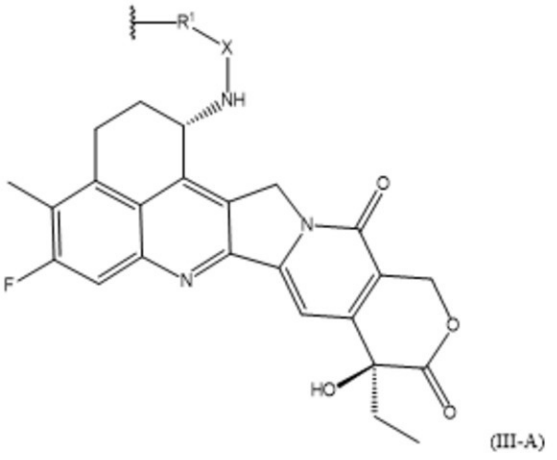
(III-A)

ここでＲ^{1}は、－Ｏ－であってよく；
Ｘは、－Ｌ^{1}－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－であってよく；
Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{2}$－であってよく；
ここでＬ^{1}の０又は１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられてよく；
ここで各Ｒ^{3a}及び各Ｒ^{3b}は、各々独立して、水素又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；
各Ｒ^{3a}及び各Ｒ^{3b}は、両方共水素であることができないか、又はＬ^{1}の１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられてよく；
ここで各Ｒ^{3a}及び各Ｒ^{3b}は、各々独立して、水素又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

【００９７】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化５９】



(III-A)

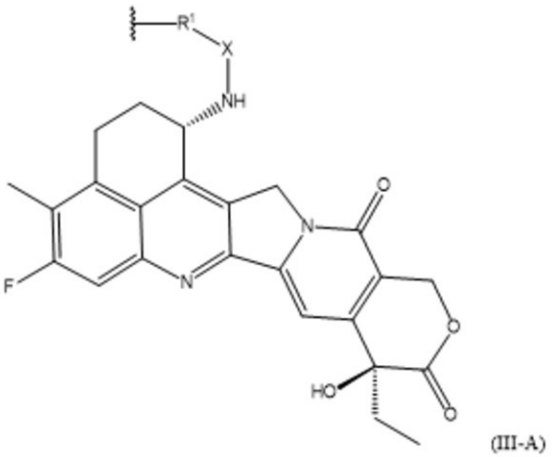
ここでＲ^{1}が－Ｓ－又は－（Ｒ^{2}）Ｎ－である場合、
Ｘは、－Ｌ^{1}－Ｃ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）－Ｃ（Ｏ）－であってよく、
Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$－であってよく、及びｍは、０、１又は２であってよく、
Ｌ^{1}の０又は１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられてよく；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

ここで各R^{1a}、各R^{1b}、各R^{3a}及び各R^{3b}は、各々独立して、水素又はC_{1-6}脂肪族基であってよいか；
或いは、R^1が－Ｏ－である場合、
Ｘは、$-L^1-CH_2-C(O)-$であってよく、
L^1は、$-C(R^{3a})(R^{3b})-$であってよく、並びにR^{3a}及びR^{3b}は、各$-C(R^{3a})(R^{3b})-$において両方共水素であることはできず；
ここで各R^{3a}及び各R^{3b}は、各々独立して、水素又はC_{1-6}脂肪族基であってよい。

【００９８】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化６０】



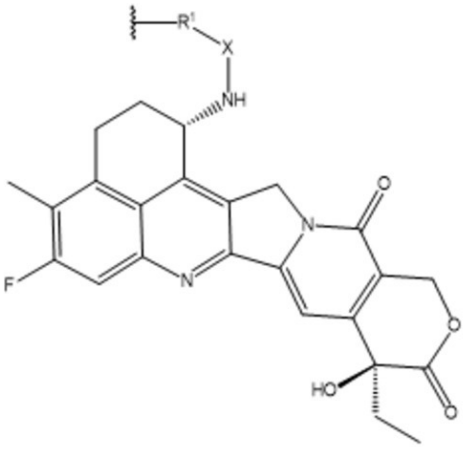
(III-A)

ここでR^1は、－Ｏ－であってよく；
Ｘは、$-L^1-CH_2-C(O)-$であってよく；
L^1は、$-(C(R^{3a})(R^{3b}))_2-$であってよく；
ここでL^1の０又は１個のメチレン単位は、$-C(O)-$により置き換えられてよく；
ここで各R^{3a}及び各R^{3b}は、各々独立して、水素又はC_{1-6}脂肪族基であってよく；
R^{3a}及びR^{3b}は、各$-C(R^{3a})(R^{3b})-$において両方共水素であることはできないか、又はL^1の１個のメチレン単位は、$-C(O)-$により置き換えられてよく；
ここで各R^{3a}及び各R^{3b}は、各々独立して、水素又はC_{1-6}脂肪族基であってよい。

【００９９】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化６１】



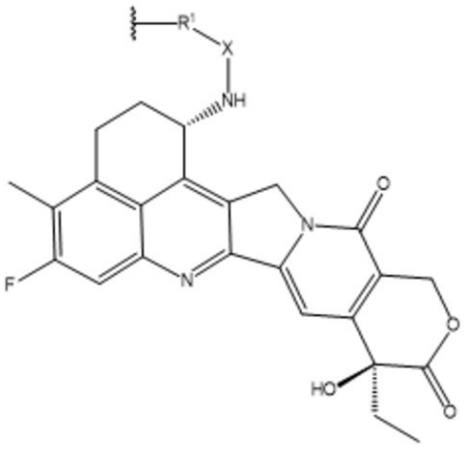
(III-A)

ここでＲ^{1}は、－Ｏ－であってよく；
Ｘは、－Ｌ^{1}－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－であってよく；
Ｌ^{1}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－であってよく；
ここでＬ^{1}の１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられてよい。

【０１００】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化６２】



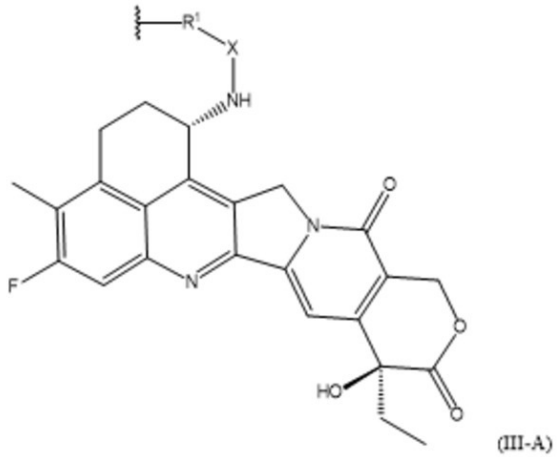
(III-A)

ここでＲ^{1}は、－Ｏ－であってよく；
Ｘは、－Ｌ^{1}－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－であってよく；
Ｌ^{1}は、－Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）$_{m}$－であってよく、ｍは、１～５の整数からなる群から選択されてよく、並びにＲ^{3a}及びＲ^{3b}は、各－Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）－において両方共水素であることはできず；
ここで各Ｒ^{3a}及び各Ｒ^{3b}は、各々独立して、水素、ハロゲン、又はＲにより任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；
ここで各Ｒは、水素又はハロゲンであってよい。

【０１０１】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化６３】



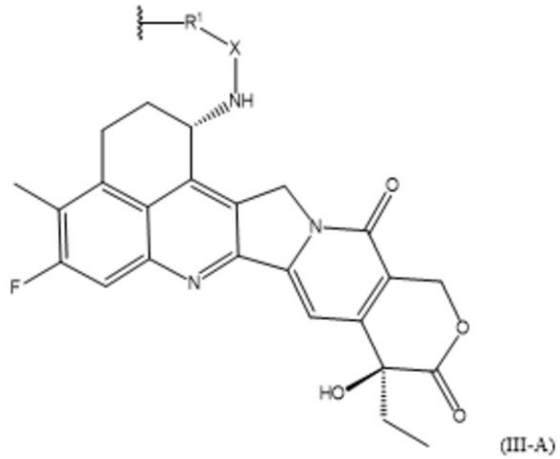
(III-A)

ここでＲ^{1}は、－Ｏ－であってよく；
Ｘは、－Ｌ^{1}－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－であってよく；
Ｌ^{1}は、－Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）－であってよく、並びにＲ^{3a}及びＲ^{3b}は、両方共水素であることはできず；
ここで各Ｒ^{3a}及び各Ｒ^{3b}は、各々独立して、水素又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

【０１０２】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化６４】



(III-A)

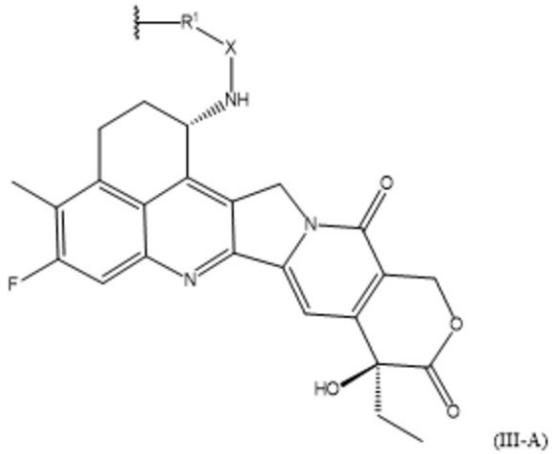
ここでＲ^{1}は、－Ｏ－又は－（Ｒ^{2}）Ｎ－であってよく；
Ｘは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{0}－であってよく；
Ｌ^{0}は、－ＣＨ$_{2}$－であってよいか、又はＬ^{0}は、－Ｃ（＝Ｓ）－であってよく；
Ｌ^{1}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－であってよく、及びｍは、０～２の整数からなる群から選択されてよく；
ここでＬ^{1}の０又は１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－又は－Ｃ（＝Ｓ）－により置き換えられてよく；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

【０１０３】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレ

オ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化６５】



(III-A)

ここでＲ^{1}は、－ＮＨ－であってよく；

Ｘは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{0}－であってよく；

Ｌ^{0}は、－ＣＨ$_{2}$－であってよいか、又はＬ^{0}は、－Ｃ（＝Ｓ）－であってよく；

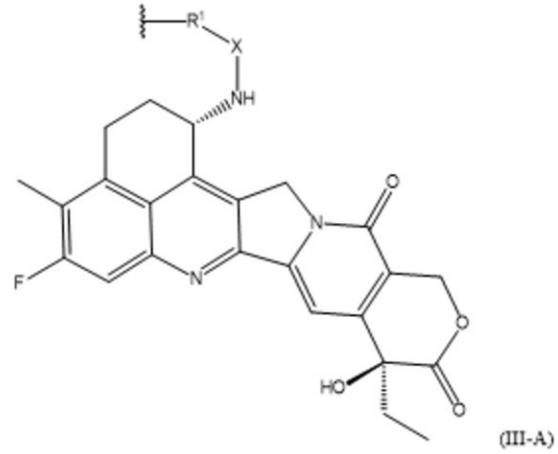
Ｌ^{1}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－であってよく、及びｍは、０～２の整数からなる群から選択されてよく；

ここでＬ^{1}の０又は１個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－又は－Ｃ（＝Ｓ）－により置き換えられてよい。

【０１０４】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化６６】



(III-A)

ここでＲ^{1}は、－Ｓ－又は－（Ｒ^{2}）Ｎ－であってよく；

Ｘは、－Ｌ^{3}－Ｌ^{2}－であってよく；

ここでＬ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）－であってよく；

Ｌ^{3}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－であってよく、及びｎは、４又は５であってよく；

ここでＬ^{3}の１個のメチレン単位は、－ＮＲ^{8}－、－Ｏ－、－Ｓ－、又は－ＳＯ－により置き換えられてよく；

Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

【０１０５】

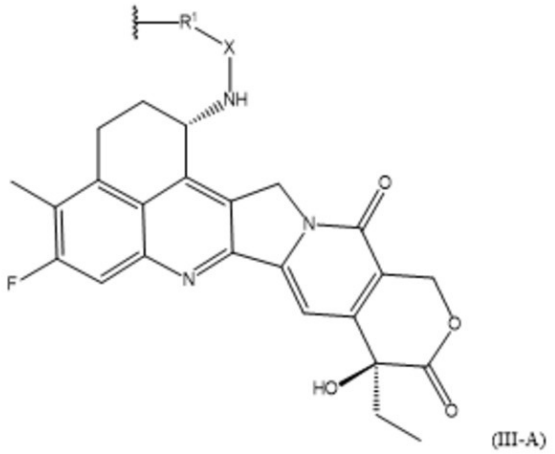
例えば、本化合物は、式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよく；

ここでR^{1}は、－S－又は－（R^{2}）N－であってよく；
Xは、－L^{3}－L^{2}－であってよく；
ここでL^{2}は、－C（O）－であってよく；
L^{3}は、－（CH$_{2}$）$_{n}$－であってよく、及びnは、４又は５であってよく；
ここでL^{3}の１個のメチレン単位は、－O－により置き換えられてよく；
R^{2}は、C$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

【０１０６】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化６７】



(III-A)

ここでR^{1}は、－O－であってよく；
Xは、－L^{3}－L^{2}－であってよく；
ここでL^{2}は、－C（O）－であってよく；
L^{3}は、－（C（R^{7a}）（R^{7b}））$_{n}$－であってよく、及びnは、４又は５であってよく；
ここでL^{3}の１個のメチレン単位は、－NR^{8}－又は－O－により置き換えられてよく、及びL^{3}の０又は１個のメチレン単位はまた、独立して、－C（O）－又は－C（＝S）－により置き換えられてよく；
ここで各R^{7a}、各R^{7b}、及び各R^{8}は、各々独立して、水素又はC$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

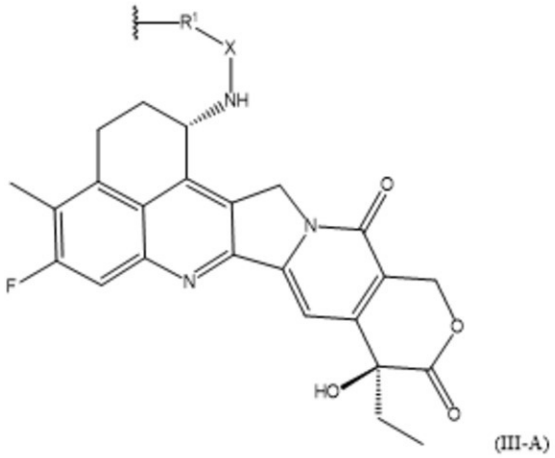
【０１０７】

例えば、本化合物は、式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよく：
ここでR^{1}は、－O－であってよく；
Xは、－L^{3}－L^{2}－であってよく；
ここでL^{2}は、－C（O）－であってよく；
L^{3}は、－（C（R^{7a}）（R^{7b}））$_{4}$－であってよく；
ここでL^{3}の１個のメチレン単位は、－NR^{8}－又は－O－により置き換えられてよく；
ここで各R^{7a}、各R^{7b}、及び各R^{8}は、各々独立して、水素又はC$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

【０１０８】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化６８】



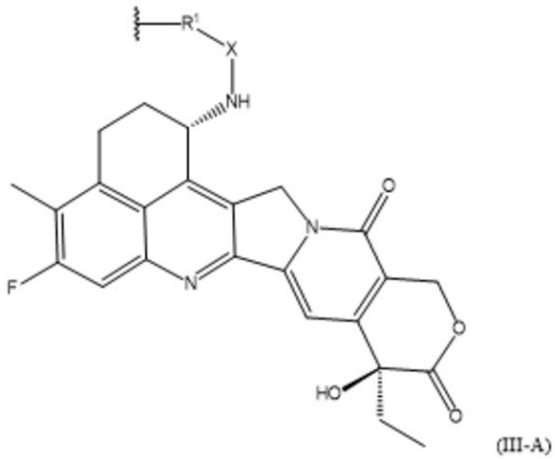
(III-A)

ここでＲ^{1}は、－Ｏ－であってよく；
Ｘは、－Ｌ^{3}－Ｌ^{2}－であってよく；
ここでＬ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）－であってよく；
Ｌ^{3}は、－（Ｃ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}））$_{4}$－であってよく；
ここでＬ^{3}の１個のメチレン単位は、－ＮＲ^{8}－により置き換えられてよく；
ここで各Ｒ^{7a}、各Ｒ^{7b}及び各Ｒ^{8}は、各々独立して、水素又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。

【０１０９】

一実施態様において、本願は、化合物が式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化６９】



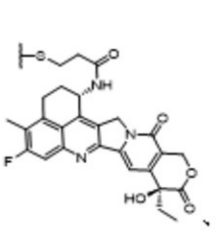
(III-A)

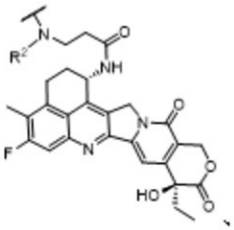
ここでＲ^{1}は、－ＮＨ－であってよく；
Ｘは、－Ｌ^{3}－Ｌ^{2}－であってよく；
ここでＬ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）－であってよく；
Ｌ^{3}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－であってよく、及びｎは、４又は５であってよく；
ここでＬ^{3}の１個のメチレン単位は、－Ｓ－により置き換えられてよい。

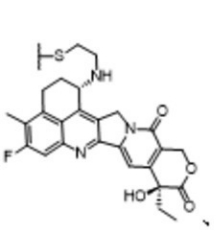
【０１１０】

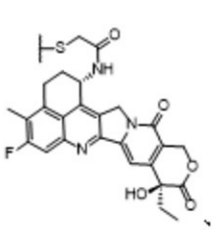
一実施態様において、本願は、化合物が、以下の構造の群を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

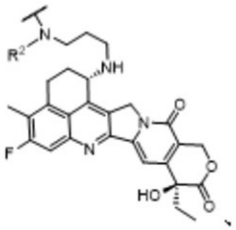
【化７０】

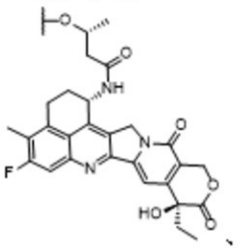

III-A-1、

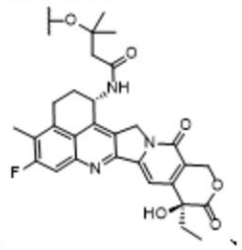

III-A-2、

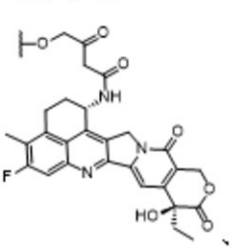

III-A-3、

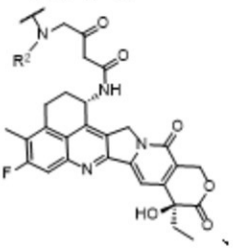

III-A-4、

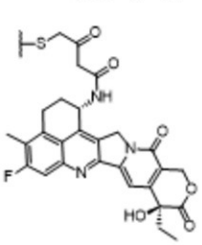

III-A-5、

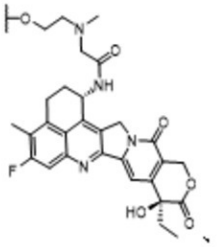

III-A-6、

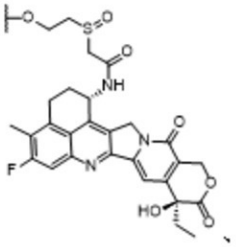

III-A-7、

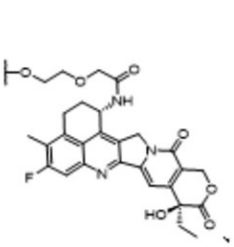

III-A-8、

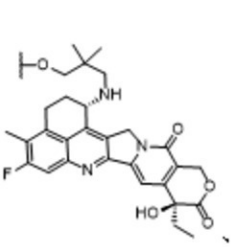

III-A-9、

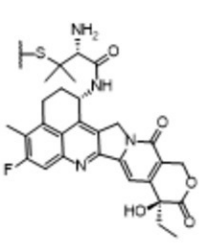

III-A-10、

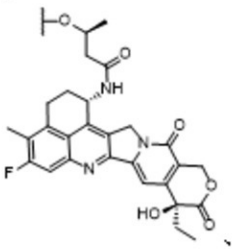

III-A-11、

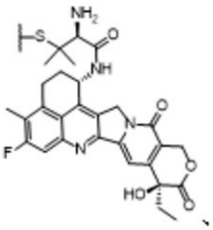

III-A-12、


III-A-13、


III-A-14、


III-A-15、


III-A-16、


III-A-17、

ここでＲ２は、Ｒにより任意に置き換えられてよいＣ１－６脂肪族基であってよく、ここでＲは、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ２Ｈ、又はＣ１－６脂肪族基であってよいか、或いはここでＲ２は、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ２Ｈ、又はＣ１－６脂肪族基であってよい。

【０１１１】

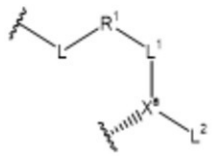
例えば、Ｒ２は、１又は複数の水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ２Ｈ、又はＣ１－６脂肪族基により任

意に置換されてよいメチルであってよい。例えば、R^2は、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－$S(O)_2H$、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基により任意に置換されてよいエチルであってよい。例えば、R^2は、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－$S(O)_2H$、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基により任意に置換されてよいプロピルであってよい。

【０１１２】

第二の局面において、本願は、化合物が、式（Ｉ－Ｂ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化７１】



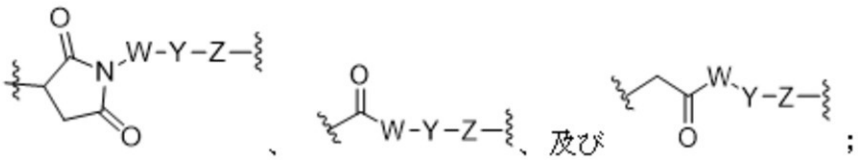
(I-B)

ここでX^aは、細胞傷害性薬物のアミノ基からの２個の水素原子の除去により生成された窒素であってよく；

Ｌは、－L_a－L_b－L_c－であってよく；

－L_a－は、以下からなる群から選択されてよく：

【化７２】



ここでＷは、－（C（R^{wa}）（R^{wb}））$_{wn}$－であってよく、Ｙは、－（OCH_2CH_2）$_{yn}$－O_{yp}－であってよく、及びＺは、－（C（R^{za}）（R^{zb}））$_{zn}$であってよく；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく、並びに

Ｗの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－N（R^{wx}）C（O）－、－C（O）N（R^{wx}）－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^{wx}－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^{wx}）－、－P（＝O）（R^{wx}）－、－N（R^{wx}）SO_2－、－SO_2N（R^{wx}）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^{wx}）－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられてよく；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく、及びｙｐは、０又は１であってよく；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく、並びに

Ｚの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－N（R^{zx}）C（O）－、－C（O）N（R^{zx}）－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－

ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられてよく；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択されてよく、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{cx}により独立して置換されてよく；

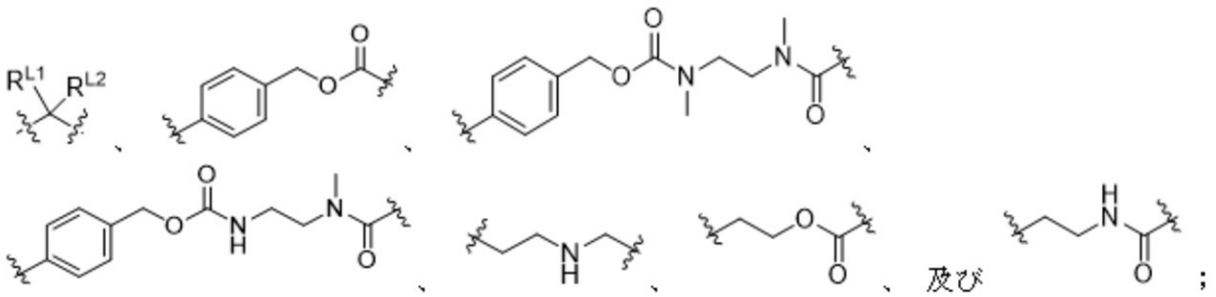
ここで各Ｒ^{wa}、各Ｒ^{wb}、各Ｒ^{za}、各Ｒ^{zb}、各Ｒ^{wx}、各Ｒ^{zx}及び各Ｒ^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{r}、－ＳＲ^{r}、－Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{r}、又はＲ^{r}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒ^{r}、各Ｒ^{ra}及び各Ｒ^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択されてよく：

【化７３】



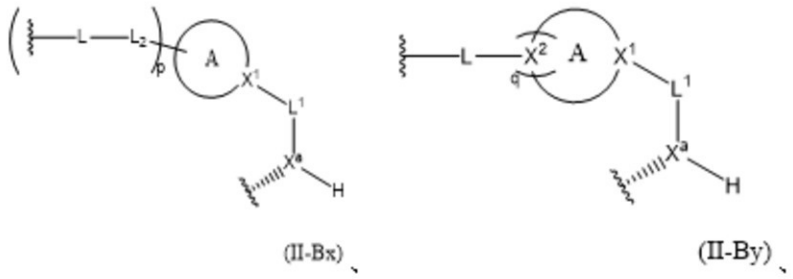
ここでＲ^{L1}及びＲ^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択されてよく；

Ｒ^{1}、Ｌ^{1}、及びＬ^{2}は、第一の局面の実施態様における任意の式（Ｉ－Ａ）において規定されている。

【０１１３】

別の実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩ－Ｂｘ）又は式（ＩＩ－Ｂｙ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化７４】



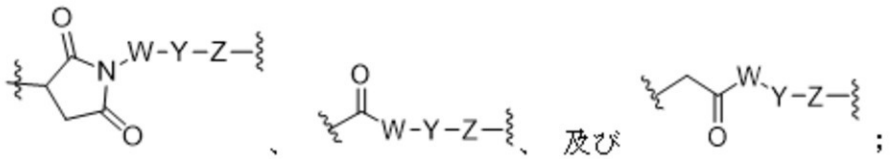
(II-Bx)、 (II-By)、

ここで、X^aは、細胞傷害性薬物のアミノ基からの２個の水素原子の除去により生成された窒素であってよく；

Ｌは、Ｌは、－L_a－L_b－L_c－であってよく；

－L_a－は、以下からなる群から選択されてよく：

【化７５】



、 、 及び ；

ここでＷは、－（Ｃ（R^{wa}）（R^{wb}））$_{wn}$－であってよく、Ｙは、－（ＯＣH_2ＣH_2）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であってよく、及びＺは、－（Ｃ（R^{za}）（R^{zb}））$_{zn}$であってよく；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく、並びに

Ｗの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（R^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳO_2－、－Ｐ（R^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^{wx}）－、－Ｎ（R^{wx}）ＳO_2－、－ＳO_2Ｎ（R^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられてよく；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく、及びｙｐは、０又は１であってよく；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく、並びに

Ｚの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（R^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳO_2－、－Ｐ（R^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^{zx}）－、－Ｎ（R^{zx}）ＳO_2－、－ＳO_2Ｎ（R^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられてよく；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択されてよく、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^{cx}により独立して置換されてよく；

ここで各R^{wa}、各R^{wb}、各R^{za}、各R^{zb}、各R^{wx}、各R^{zx}及び各R^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮO_2、－ＣＮ、－ＯR^r、－ＳR^r、－Ｎ（R^{ra}）（R^{rb}）、－Ｃ（Ｏ）R^r、－ＣO_2R^r、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）R^r、－Ｃ（Ｏ）ＣH_2Ｃ（Ｏ）R^r、－Ｓ（Ｏ）R^r、－Ｓ（Ｏ）$_2R^r$、－Ｃ

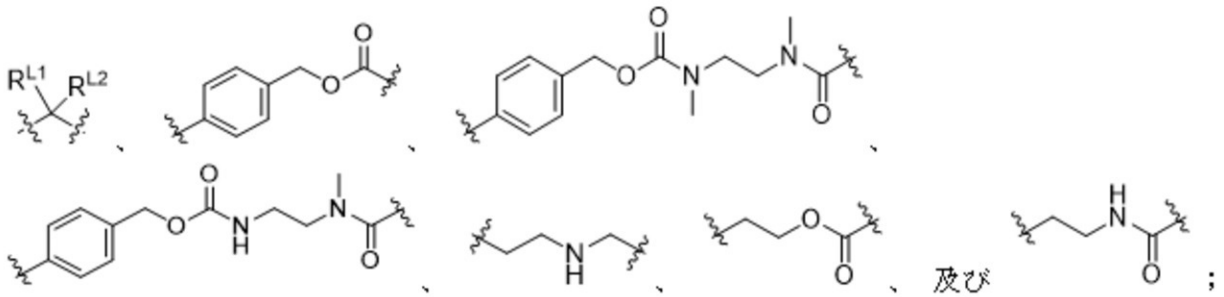
（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{r}、又はＲ^{r}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒ^{r}、各Ｒ^{ra}及び各Ｒ^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択されてよく：

【化７６】



ここでＲ^{L1}及びＲ^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択されてよく；

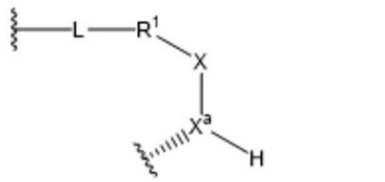
Ｌ^{2}、ｐ、Ａ環、Ｘ^{1}、及びＬ^{1}は、第一の局面の実施態様における任意の式（ＩＩ－Ａｘ）において規定されているか；

或いは、Ｘ^{2}、ｑ、Ａ環、Ｘ^{1}、及びＬ^{1}は、第一の局面の実施態様における任意の式（ＩＩ－Ａｙ）において規定されている。

【０１１４】

別の実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩＩ－Ｂ）として示される構造であってよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化７７】



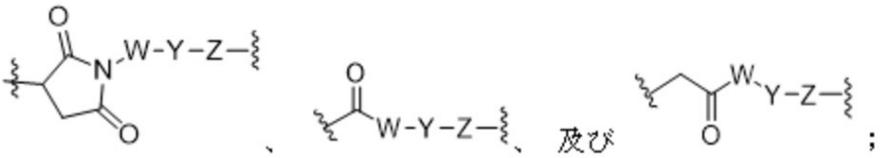
(III-B)

ここでＸ^{a}は、細胞傷害性薬物のアミノ基からの２個の水素原子の除去により生成される窒素であってよく；

Ｌは、－Ｌ$_a$－Ｌ$_b$－Ｌ$_c$－であってよく；

－Ｌ$_a$－は、以下からなる群から選択されてよく：

【化７８】



ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であってよく、Ｙは、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であってよく、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であってよく；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく、並びに

Ｗの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられてよく；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく、及びｙｐは、０又は１であってよく；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく、並びに

Ｚの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられてよく；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択されてよく、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基Ｒ^{cx}により置換されてよく；

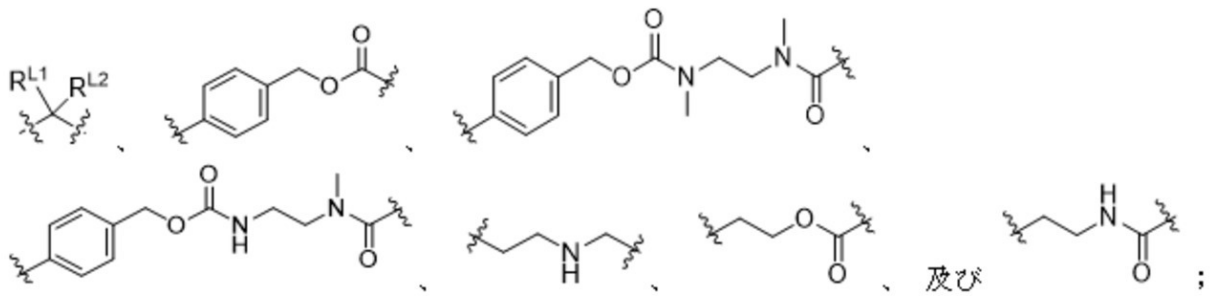
ここで各Ｒ^{wa}、各Ｒ^{wb}、各Ｒ^{za}、各Ｒ^{zb}、各Ｒ^{wx}、各Ｒ^{zx}及び各Ｒ^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{r}、－ＳＲ^{r}、－Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{r}、又はＲ^{r}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒ^{r}、各Ｒ^{ra}及び各Ｒ^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択されてよく：

【化７９】



ここでR^{L1}及びR^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、及びC_{1-6}脂肪族基からなる群から選択されてよく；

ここでR^1及びXは、第一の局面の実施態様における任意の式（ＩＩＩ－Ａ）において規定されている。

【０１１５】

別の実施態様において、ｗｎは、２～６の整数からなる群から選択されてよく、並びにWの０又は１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（R^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＮR^{wx}－、又は－Ｏ－により置き換えられてよい。

【０１１６】

例えば、ｗｎは、１、２、３又は６であってよく、並びにWの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（R^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{wx}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられてよい。

【０１１７】

別の実施態様において、ｙｎは、０～１２の整数からなる群から選択されてよく、並びにｙｐは、０又は１であってよい。

【０１１８】

例えば、ｙｎは、０、４又は８であってよく、並びにｙｐは、０又は１であってよい。

【０１１９】

別の実施態様において、ｚｎは、０～１０の整数からなる群から選択されてよく、並びにZの０又は１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（R^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{zx}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられてよい。

【０１２０】

例えば、ｚｎは、１、２又は３であってよく、並びにZの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（R^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{zx}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられてよい。

【０１２１】

別の実施態様において、－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択されてよく、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１～３個の置換基R^{cx}により置換されてよい。

【０１２２】

例えば、－Ｃｙｒ－は、３－１０員の飽和されたカルボシクリレンであってよく、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１～３個の置換基R^{cx}により置換されてよい。

【０１２３】

別の実施態様において、各R^{wa}、各R^{wb}、各R^{za}、各R^{zb}、各R^{wx}、各R^{zx}

、及び各R^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR^r、－SR^r、－$N(R^{ra})(R^{rb})$、－$C(O)R^r$、－CO_2R^r、－$C(O)C(O)R^r$、－$C(O)CH_2C(O)R^r$、－$S(O)R^r$、－$S(O)_2R^r$、－$C(O)N(R^{ra})(R^{rb})$、－$SO_2N(R^{ra})(R^{rb})$、－$OC(O)R^r$、－$N(R)SO_2R^r$、又はR^rにより任意に置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であってよく；各R^r、各R^{ra}、及び各R^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C(O)H、－CO_2H、－C(O)C(O)H、－$C(O)CH_2C(O)H$、－S(O)H、－$S(O)_2H$、－$C(O)NH_2$、－SO_2NH_2、－OC(O)H、－N(H)SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であってよい。

【０１２４】

例えば、各R^{wa}、各R^{wb}、各R^{za}、各R^{zb}、各R^{wx}、各R^{zx}、及び各R^{cx}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－OR^r、又はR^rにより任意に置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であってよく；各R^rは独立して、水素、ハロゲン、又はC_{1-6}脂肪族基であってよい。

【０１２５】

別の実施態様において、－L_b－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し、並びに－L_b－のペプチド残基は、フェニルアラニン、グリシン、アラニン、バリン、シトルリン、リジン、セリン、グルタミン酸及びアスパラギン酸からなる群から選択されてよいアミノ酸で形成されてよいペプチド残基であってよい。

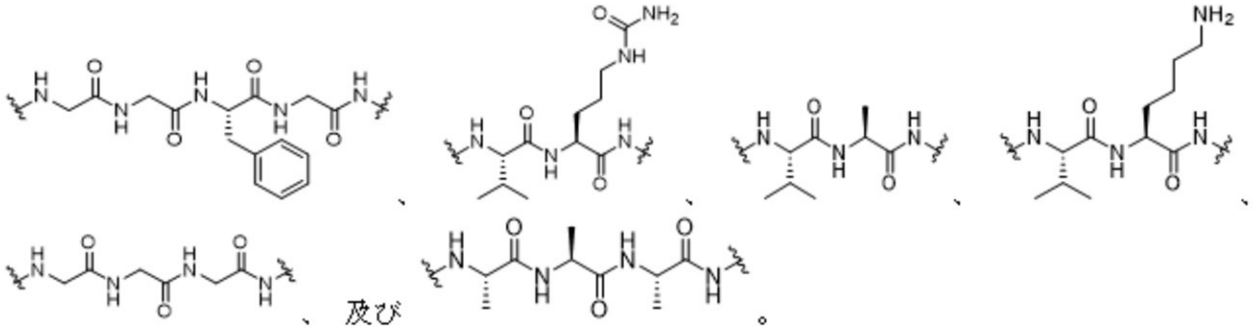
【０１２６】

例えば、－L_b－は、２～４個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し、並びに－L_b－のペプチド残基は、フェニルアラニン、グリシン、アラニン、バリン、シトルリン及びリジンからなる群から選択されてよいアミノ酸で形成されてよいペプチド残基であってよい。

【０１２７】

例えば、－L_b－は、以下からなる群から選択されてよい：

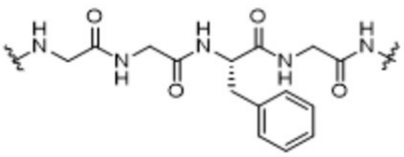
【化８０】



【０１２８】

例えば、－L_b－は：

【化８１】

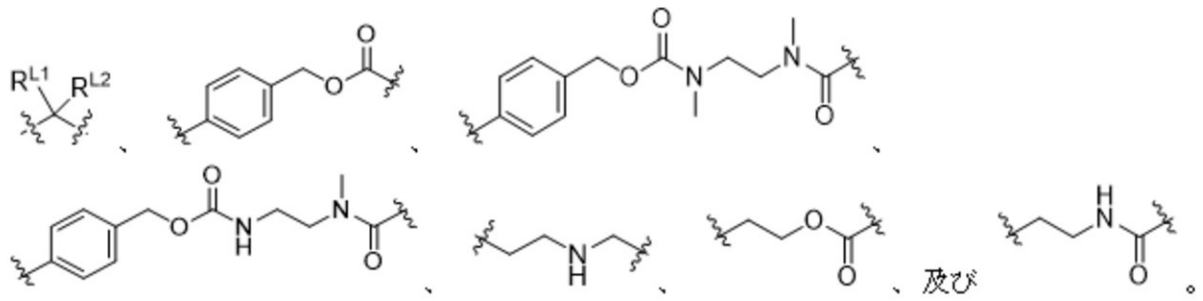


であってよい。

【０１２９】

別の実施態様において、－L_c－は、以下からなる群から選択されてよい：

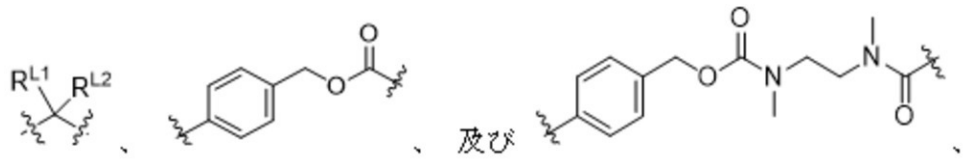
【化８２】



【０１３０】

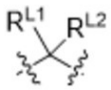
例えば、－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択されてよく：

【化８３】



－Ｌ$_c$－は：

【化８４】



であってよい。

【０１３１】

別の実施態様において、Ｒ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択されてよい。

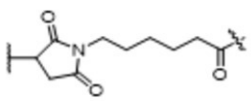
【０１３２】

例えば、Ｒ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択されてよい。

【０１３３】

別の実施態様において、－Ｌ$_a$－は：

【化８５】

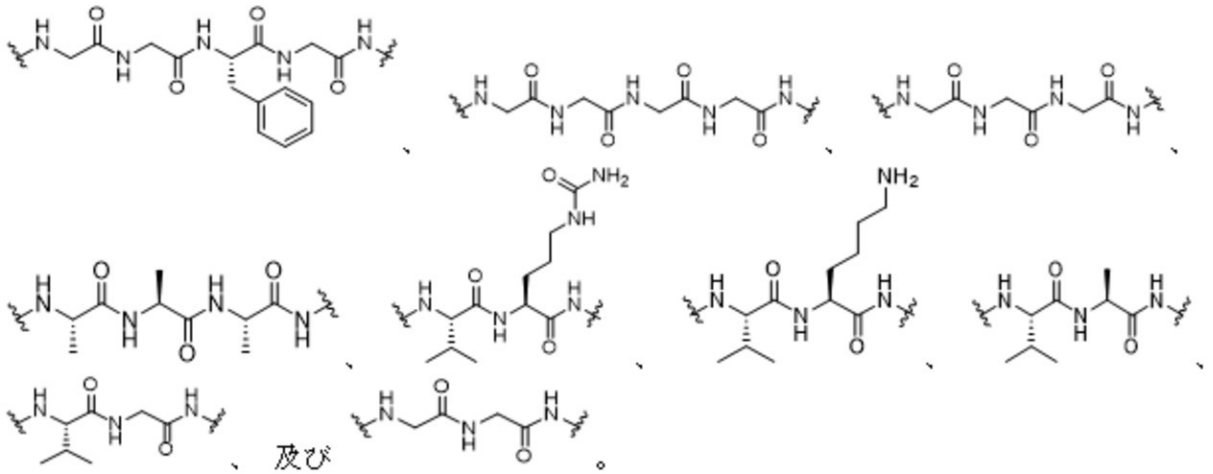


であってよい。

【０１３４】

別の実施態様において、－Ｌ$_b$－は、以下からなる群から選択されてよい：

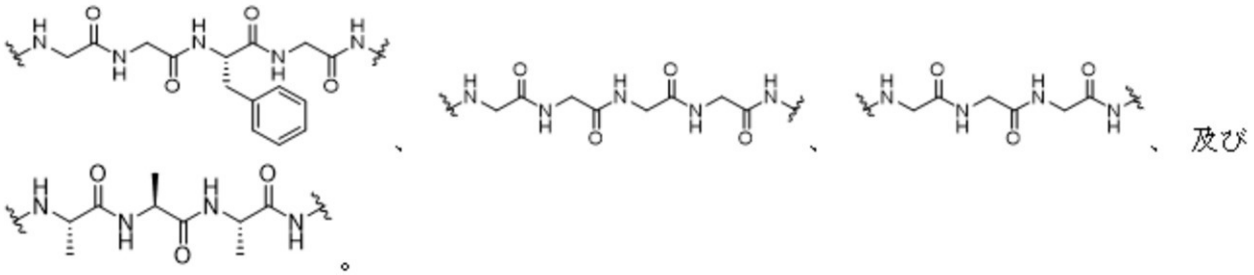
【化８６】



【０１３５】

例えば、－Ｌ$_b$－は、以下からなる群から選択されてよい：

【化８７】



【０１３６】

一実施態様において、－Ｌ$_c$－は：

【化８８】

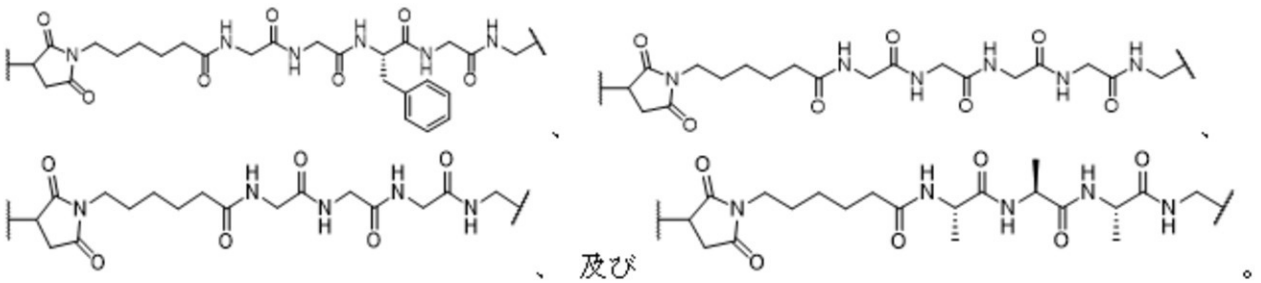


であってよい。

【０１３７】

一実施態様において、－Ｌ$_a$－Ｌ$_b$－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択されてよい：

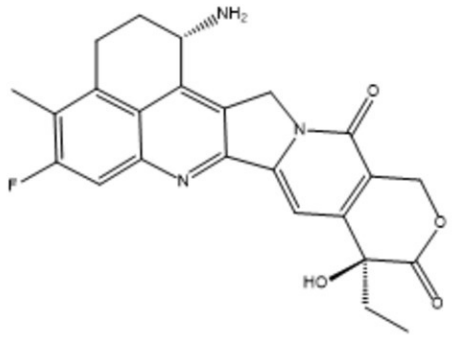
【化８９】



【０１３８】

本細胞傷害性薬物は、式（ＥＸＡ）として示される：

【化９０】

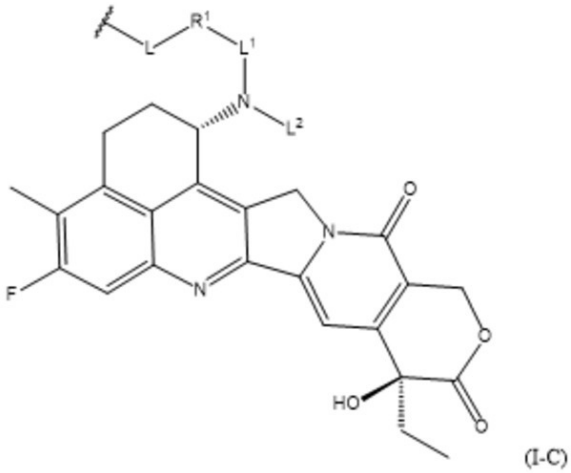


(EXA)。

【０１３９】

第三の局面において、本願は、化合物が、式（Ｉ－Ｃ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化９１】



(I-C)

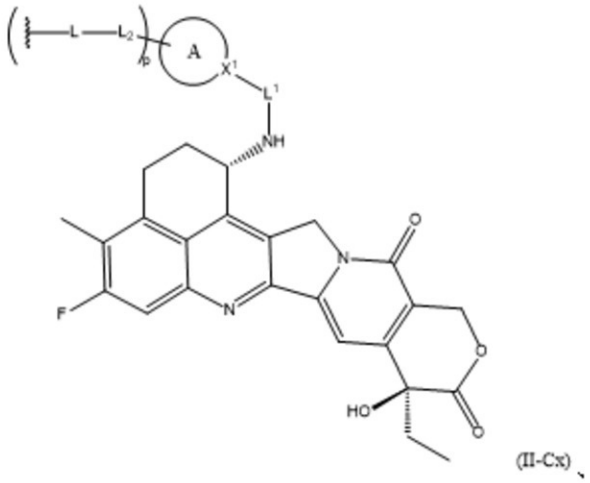
ここで、Ｌは、－Ｌａ－Ｌｂ－Ｌｃ－であってよく、並びにＬａ、Ｌｂ及びＬｃは、第二の局面の実施態様における任意の式（Ｉ－Ｂ）において規定され；

Ｒ１、Ｌ１及びＬ２は、第一の局面の実施態様における任意の式（Ｉ－Ａ）において規定される。

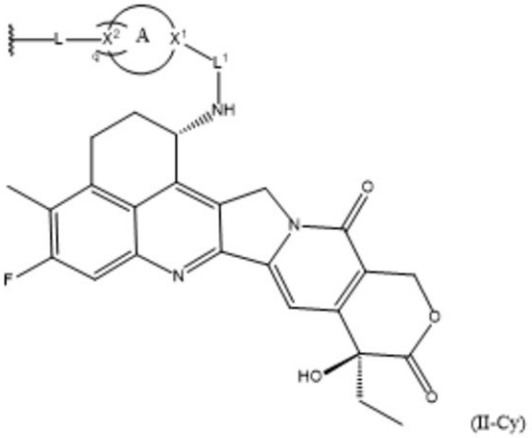
【０１４０】

別の実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩ－Ｃｘ）又は式（ＩＩ－Ｃｙ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化９２】



(II-Cx)、



(II-Cy)

ここで、Ｌは、－Ｌａ－Ｌｂ－Ｌｃ－であってよく、並びにＬａ、Ｌｂ及びＬｃは、第二の局面の実施態様における任意の式（ＩＩ－Ｂｘ）において規定され；

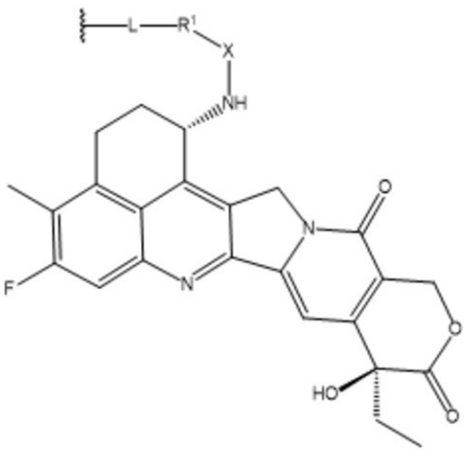
Ｌ^{2}、ｐ、Ａ環、Ｘ^{1}及びＬ^{1}は、第一の局面の実施態様における任意の式（ＩＩ－Ａｘ）において規定され；

或いは、Ｘ^{2}、ｑ、Ａ環、Ｘ^{1}及びＬ^{1}は、第一の局面の実施態様における任意の式（ＩＩ－Ａｙ）において規定される。

【０１４１】

別の実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩＩ－Ｃ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化９３】



(III-C)

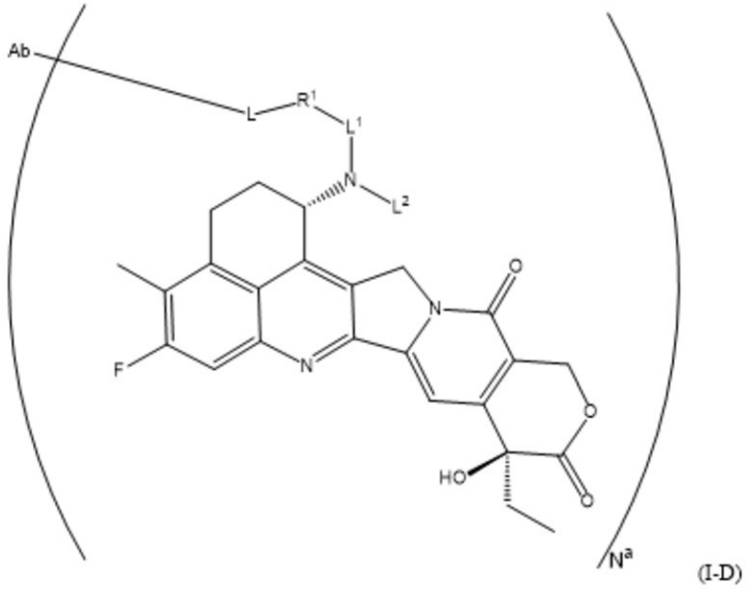
ここで、Ｌは、－Ｌａ－Ｌｂ－Ｌｃ－であってよく、並びにＬａ、Ｌｂ及びＬｃは、第二の局面の実施態様における任意の式（ＩＩＩ－Ｂ）において規定され；

ここでＲ^{1}及びＸは、第一の局面の実施態様における任意の式（ＩＩＩ－Ａ）において規定される。

【０１４２】

第四の局面において、本願は、化合物が、式（Ｉ－Ｄ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化９４】



(I-D)

ここで、Ａｂは、リガンドであってよく、並びに平均連鎖数Ｎ^{a}は、１～１０の整数又は小数であってよく；

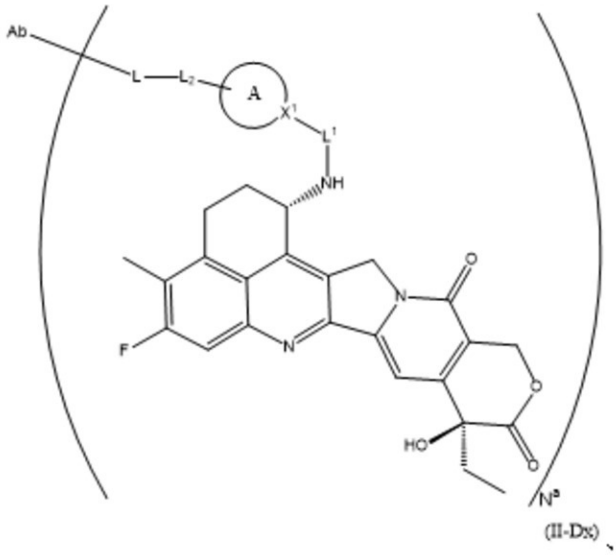
Ｌは、－Ｌ$_{a}$－Ｌ$_{b}$－Ｌ$_{c}$－であってよく、並びにＬ$_{a}$、Ｌ$_{b}$及びＬ$_{c}$は、第二の局面の実施態様における任意の式（Ｉ－Ｂ）において規定され；

Ｒ^{1}、Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、第一の局面の実施態様における任意の式（Ｉ－Ａ）おいて規定される。

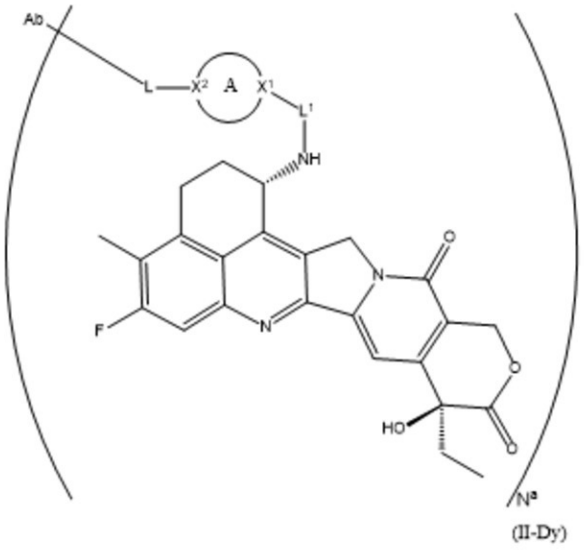
【０１４３】

別の実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩ－Ｄｘ）又は式（ＩＩ－Ｄｙ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化９５】



(II-Dx)、

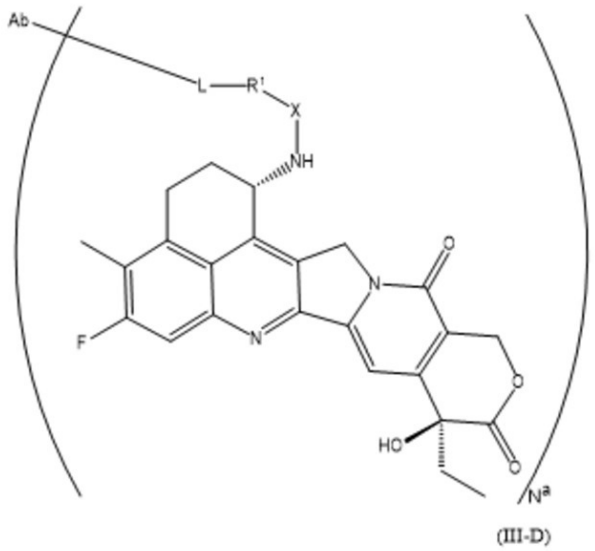


(II-Dy)

ここで、Ａｂは、リガンドであってよく、並びに平均連鎖数Ｎ^{a}は、１～１０の整数又は小数であってよく；

Ｌは、－Ｌ$_{a}$－Ｌ$_{b}$－Ｌ$_{c}$－であってよく、並びにＬ$_{a}$、Ｌ$_{b}$及びＬ$_{c}$は、第二の局面

の実施態様における任意の式（ＩＩ－Ｂｘ）において規定され；
　Ｌ^{2}、Ａ環、Ｘ^{1}及びＬ^{1}は、第一の局面の実施態様における任意の式（ＩＩ－Ａｘ）において規定され；
　或いは、Ｘ^{2}、Ａ環、Ｘ^{1}及びＬ^{1}は、第一の局面の実施態様における任意の式（ＩＩ－Ａｙ）において規定される。
【０１４４】
　別の実施態様において、本願は、化合物が、式（ＩＩＩ－Ｄ）として示される構造を含んでよい、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：
【化９６】



(III-D)

　ここで、Ａｂは、リガンドであってよく、並びに平均連鎖数Ｎ^{a}は、１～１０の整数又は小数であってよく；
　Ｌは、－Ｌ$_{a}$－Ｌ$_{b}$－Ｌ$_{c}$－であってよく、並びにＬ$_{a}$、Ｌ$_{b}$及びＬ$_{c}$は、第二の局面の実施態様における任意の式（ＩＩＩ－Ｂ）において規定され；
　ここでＲ^{1}及びＸは、第一の局面の実施態様における任意の式（ＩＩＩ－Ａ）において規定される。
【０１４５】
　別の実施態様において、本リガンドＡｂは、抗体又はその抗原－結合断片であってよい。
【０１４６】
　例えば、本リガンドＡｂは、キメラ抗体、ヒト化抗体、及び完全ヒト化抗体からなる群から選択されてよい。
【０１４７】
　例えば、本リガンドＡｂは、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、Ｂ７Ｈ３、ＴＲＯＰ２、クローディン１８．２、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ７０、及びＥＧＦＲを標的化する。
【０１４８】
　例えば、本リガンドＡｂは、以下を標的化し：例えば、本抗体は、以下の標的点を標的化する抗体であってよい：５Ｔ４、ＡＧＳ－１６、ＡＮＧＰＴＬ４、ＡｐｏＥ、ＣＤ１９、ＣＴＧＦ、ＣＸＣＲ５、ＦＧＦ２、ＭＣＰＴ８、ＭＦＩ２、ＭＳ４Ａ７、ＮＣＡ、Ｓｅｍａ５ｂ、ＳＬＩＴＲＫ６、ＳＴＣ２、ＴＧＦ、０７７２Ｐ、５Ｔ４、ＡＣＴＡ２、ＡＤＧＲＥ１、ＡＧ－７、ＡＩＦ１、ＡＫＲ１Ｃ１、ＡＫＲ１Ｃ２、ＡＳＬＧ６５９、Ａｘｌ、Ｂ７Ｈ３、ＢＡＦＦ－Ｒ、ＢＣＭＡ、ＢＭＰＲ１Ｂ、ＢＮＩＰ３、Ｃ１ＱＡ、Ｃ１ＱＢ、ＣＡ６、ＣＡＤＭ１、ＣＣＤ７９ｂ、ＣＣＬ５、ＣＣＲ５、ＣＣＲ７、ＣＤ１１ｃ、ＣＤ１２３、ＣＤ１３８、ＣＤ１４２、ＣＤ１４７、ＣＤ１６６、ＣＤ１９、ＣＤ１９、Ｃ

Ｄ２２、ＣＤ２１、ＣＤ２０、ＣＤ２０５、ＣＤ２２、ＣＤ２２３、ＣＤ２２８、ＣＤ２５、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ４０、ＣＤ４５、ＣＤ４５（ＰＴＰＲＣ）、ＣＤ４６、ＣＤ４７、ＣＤ４９Ｄ（ＩＴＧＡ４）、ＣＤ５６、ＣＤ６６ｅ、ＣＤ７０、ＣＤ７１、ＣＤ７２、ＣＤ７４、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ８０、ＣＤＣＰ１、ＣＤＨ１１、ＣＤ１１ｂ、ＣＥＡ、ＣＥＡＣＡＭ５、ｃ－Ｍｅｔ、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ７Ａ１、ＣＲＩＰＴＯ、ＣＳＦ１Ｒ、ＣＴＳＤ、ＣＴＳＳ、ＣＸＣＬ１１、ＣＸＣＬ１０、ＤＤＩＴ４、ＤＬＬ３、ＤＬＬ４、ＤＲ５、Ｅ１６、ＥＦＮＡ４、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＥＧＬＮ、ＥＧＬＮ３、ＥＭＲ２、ＥＮＰＰ３、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＡ２、ＥｐｈＢ２Ｒ、ＥＴＢＲ、ＦｃＲＨ２、ＦｃＲＨ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＬＴ３、ＦＯＬＲ－α、ＧＤ２、ＧＥＤＡ、ＧＰＣ－１、ＧＰＮＭＢ、ＧＰＲ２０、ＧＺＭＢ、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＨＬＡ－ＤＯＢ、ＨＭＯＸ１、ＩＦＩ６、ＩＦＮＧ、ＩＧＦ－１Ｒ、ＩＧＦＢＰ３、ＩＬ１０ＲＡ１、ＩＬ－１３Ｒ、ＩＬ－２、ＩＬ２０Ｒａ、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＲＴＡ２、ＫＩＳＳ１Ｒ、ＫＲＴ３３Ａ、ＬＩＶ－１、ＬＯＸ、ＬＲＰ－１、ＬＲＲＣ１５、ＬＵＭ、ＬＹ６４、ＬＹ６Ｅ、Ｌｙ８６、ＬＹＰＤ３、ＭＤＰ、ＭＭＰ１０、ＭＭＰ１４、ＭＭＰ１６、ＭＰＦ、ＭＳＧ７８３、ＭＳＬＮ、ＭＵＣ－１、ＮａＰｉ２ｂ、Ｎａｐｉ３ｂ、ネクチン－４、ネクチン－４、ＮＯＧ、Ｐ２Ｘ５、ｐＣＡＤ、Ｐ－カドヘリン、ＰＤＧＦＲＡ、ＰＤＫ１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＦＫＦＢ３、ＰＧＦ、ＰＧＫ１、ＰＩＫ３ＡＰ１、ＰＩＫ３ＣＤ、ＰＬＯＤ２、ＰＳＣＡ、ＰＳＣＡｈｌｇ、ＰＳＭＡ、ＰＳＭＡ、ＰＴＫ７、Ｐ－カドヘリン、ＲＮＦ４３、ＮａＰｉ２ｂ、ＲＯＲ１、ＲＯＲ２、ＳＥＲＰＩＮＥ１、ＳＬＣ３９Ａ６、ＳＬＴＲＫ６、ＳＴＡＴ１、ＳＴＥＡＰ１、ＳＴＥＡＰ２、ＴＣＦ４、ＴＥＮＢ２、ＴＧＦＢ１、ＴＧＦＢ２、ＴＧＦＢＲ１、ＴＮＦＲＳＦ２１、ＴＮＦＳＦ９、Ｔｒｏｐ－２、ＴｒｐＭ４、Ｔｙｒｏ７、ＵＰＫ１Ｂ、ＶＥＧＦＡ、ＷＮＴ５Ａ、上皮細胞増殖因子、ブレビカン、メソテリン、リン酸ナトリウム共トランスポーター２Ｂ、クローディン１８．２、エンドセリン受容体、ムチン（ムチン１及びムチン１６など）、グアニル酸シクラーゼＣ、インテグリンａ４ｐ７、インテグリンａ５ｐ６、トロホブラスト糖タンパク質、及び組織因子。

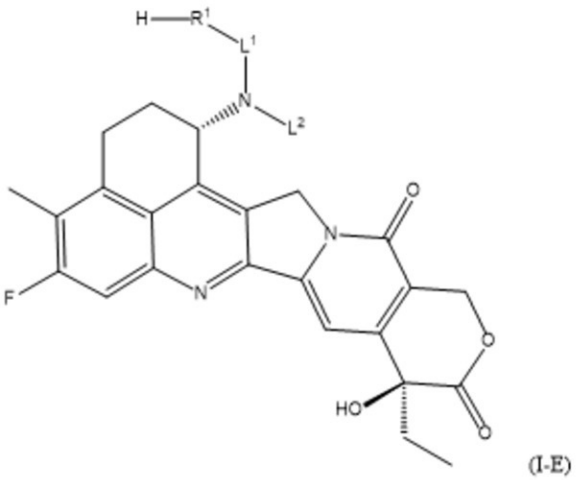
【０１４９】

別の実施態様において、平均連鎖数Ｎ^{a}は、２～８の整数又は小数であってよい。例えば、平均連鎖数Ｎ^{a}は、３～８の整数又は小数であってよい。例えば、平均連鎖数Ｎ^{a}は、１～２、２～３、３～４、４～５、５～６、６～７、７～８、８～９、又は９～１０の整数又は少数であってよい。

【０１５０】

第五の局面において、本願は、一般式（Ｉ－Ｅ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化９７】



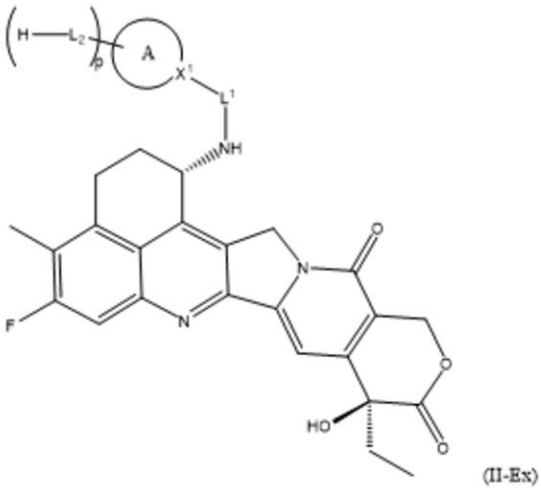
(I-E)

ここでＲ[1]、Ｌ[1]及びＬ[2]は、第一の局面の実施態様における任意の式（Ｉ－Ａ）において規定される。

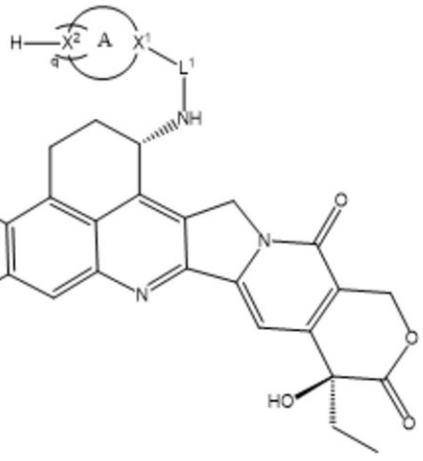
【０１５１】

別の実施態様において、本願は、一般式（ＩＩ－Ｅｘ）又は（ＩＩ－Ｅｙ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化９８】



(II-Ex)



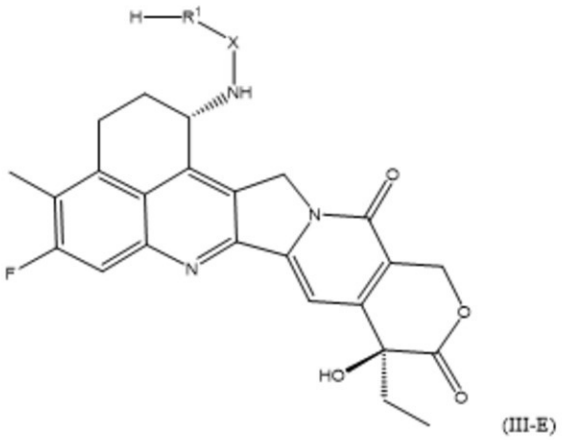
(II-Ey)

ここでＬ[2]、ｐ、Ａ環、Ｘ[1]及びＬ[1]は、第一の局面の実施態様における任意の式（ＩＩ－Ａｘ）において規定されるか；
或いは、Ｘ[2]、ｑ、Ａ環、Ｘ[1]及びＬ[1]は、第一の局面の実施態様における任意の式（ＩＩ－Ａｙ）において規定される。

【０１５２】

別の実施態様において、本願は、一般式（ＩＩＩ－Ｅ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化９９】



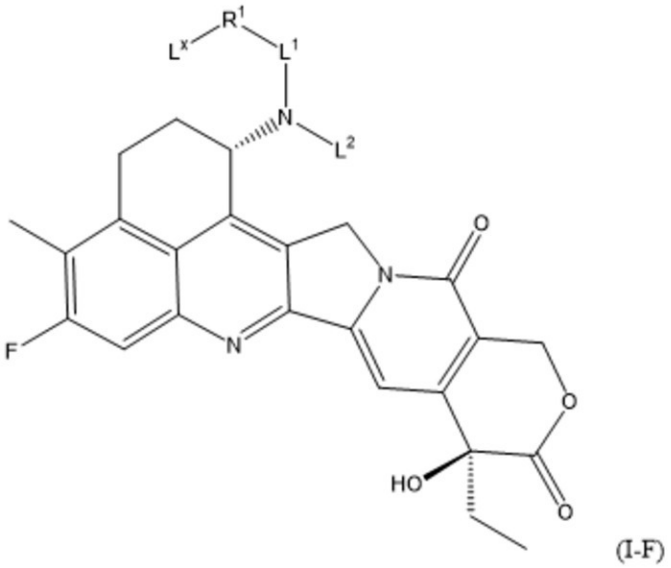
(III-E)

ここでＲ[1]及びＸは、第一の局面の実施態様における任意の式（ＩＩＩ－Ａ）において規定される。

【０１５３】

第六の局面において、本願は、一般式（Ｉ－Ｆ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化１００】

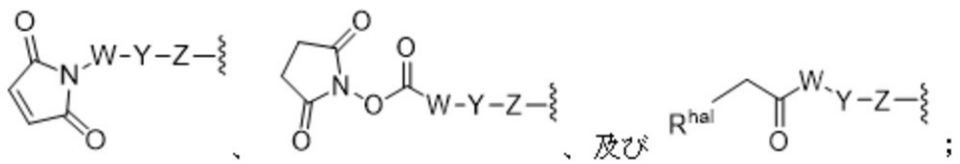


(I-F)

ここでＬ[x]は、－Ｌ[ａｘ]－Ｌ[ｂ]－Ｌ[ｃ]－であってよく；

－Ｌ[ａｘ]－は、以下からなる群から選択されてよく：

【化１０１】



ここでＲ[ｈａｌ]は、ヨウ素又は臭素であってよく；

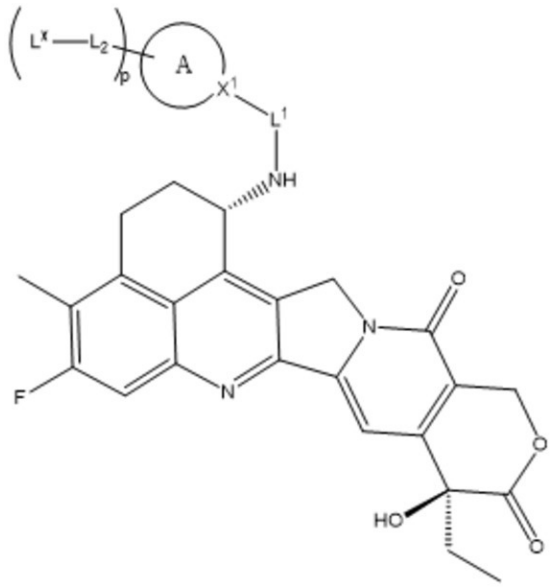
ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ[ｗａ]）（Ｒ[ｗｂ]））[ｗｎ]－であってよく、Ｙは、－（ＯＣＨ[2]ＣＨ[2]）[ｙｎ]－Ｏ[ｙｐ]－であってよく、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ[ｚａ]）（Ｒ[ｚｂ]））[ｚｎ]であ

ってよく；
ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく、並びに
Ｗの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{ｗｘ}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{ｗｘ}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{ｗｘ}）－、－Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{ｗｘ}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられてよく；
ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく、及びｙｐは、０又は１であってよく；
ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく、並びに
Ｚの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{ｚｘ}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{ｚｘ}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；
－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択されてよく、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基Ｒ^{ｃｘ}により置換されてよく；
ここで各Ｒ^{ｗａ}、各Ｒ^{ｗｂ}、各Ｒ^{ｚａ}、各Ｒ^{ｚｂ}、各Ｒ^{ｗｘ}、各Ｒ^{ｚｘ}、及び各Ｒ^{ｃｘ}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{ｒ}、－ＳＲ^{ｒ}、－Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{ｒ}、又はＲ^{ｒ}により任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；
ここで各Ｒ^{ｒ}、各Ｒ^{ｒａ}及び各Ｒ^{ｒｂ}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；
Ｌ^{ｂ}及びＬ^{ｃ}は、第二の局面の実施態様における任意の式（Ｉ－Ｂ）において規定され；
Ｒ^{1}、Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、第一の局面の実施態様における任意の式（Ｉ－Ａ）において規定される。

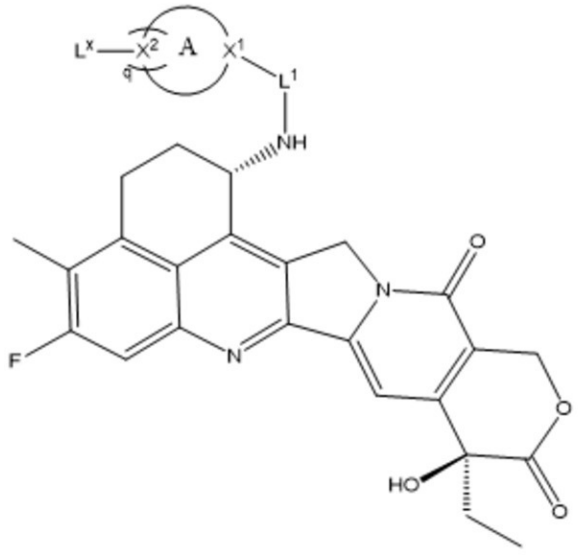
【０１５４】

別の実施態様において、本願は、一般式（ＩＩ－Ｆｘ）又は（ＩＩ－Ｆｙ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化１０２】



(II-Fx)、

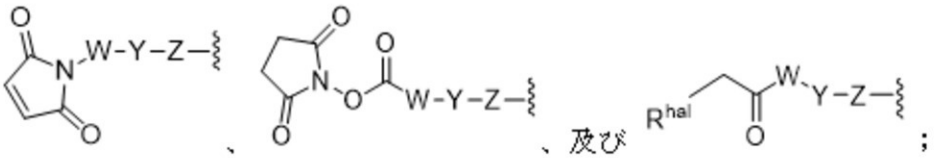


(II-Fy)

ここで、L^xは、$-L_{ax}-L_b-L_c-$であってよく；

$-L_{ax}-$は、以下からなる群から選択されてよく：

【化１０３】



、及び

；

ここでR^{hal}は、ヨウ素又は臭素であってよく；

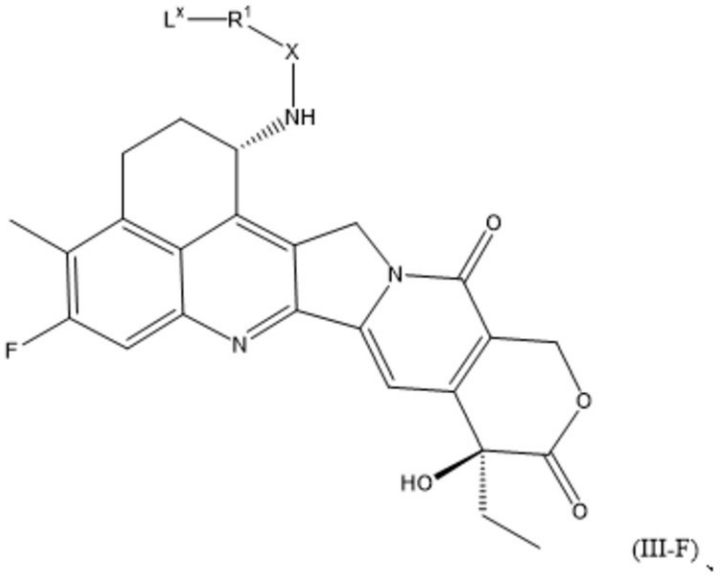
ここでWは、$-(C(R^{wa})(R^{wb}))_{wn}-$であってよく、Yは、$-(OCH_2CH_2)_{yn}-O_{yp}-$であってよく、及びZは、$-(C(R^{za})(R^{zb}))_{zn}$であってよく；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく、並びに
Ｗの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{ｗｘ}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{ｗｘ}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{ｗｘ}）－、－Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{ｗｘ}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられてよく；
ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく、及びｙｐは、０又は１であってよく；
ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく、並びに
Ｚの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{ｚｘ}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{ｚｘ}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；
－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択されてよく、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基Ｒ^{ｃｘ}により置換されてよく；
ここで各Ｒ^{ｗａ}、各Ｒ^{ｗｂ}、各Ｒ^{ｚａ}、各Ｒ^{ｚｂ}、各Ｒ^{ｗｘ}、各Ｒ^{ｚｘ}、及び各Ｒ^{ｃｘ}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{ｒ}、－ＳＲ^{ｒ}、－Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{ｒ}、又はＲ^{ｒ}により任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；
ここで各Ｒ^{ｒ}、各Ｒ^{ｒａ}及び各Ｒ^{ｒｂ}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；
Ｌ^{ｂ}及びＬ^{ｃ}は、第二の局面の実施態様における任意の式（ＩＩ－Ｂｘ）において規定され；
ここでＬ^{2}、ｐ、Ａ環、Ｘ^{1}及びＬ^{1}は、第一の局面の実施態様における任意の式（ＩＩ－Ａｘ）において規定されるか；
或いは、Ｘ^{2}、ｑ、Ａ環、Ｘ^{1}及びＬ^{1}は、第一の局面の実施態様における任意の式（ＩＩ－Ａｙ）において規定される。

【０１５５】

別の実施態様において、本願は、一般式（ＩＩＩ－Ｆ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を提供し：

【化１０４】

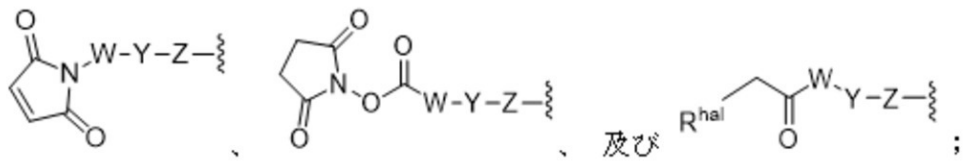


(III-F)、

ここでＬ^{x}は、－Ｌ$_{ax}$－Ｌ$_{b}$－Ｌ$_{c}$－であってよく；

－Ｌ$_{ax}$－は、以下からなる群から選択されてよく：

【化１０５】



；

ここでＲ^{hal}は、ヨウ素又は臭素であってよく；

ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であってよく、Ｙは、－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であってよく、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であってよく；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく、並びに

Ｗの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられてよく；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく、及びｙｐは、０又は１であってよく；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択されてよく、並びに

Ｚの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群

から選択されてよく、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基Ｒ^{cx}により置換されてよく；

ここで各Ｒ^{wa}、各Ｒ^{wb}、各Ｒ^{za}、各Ｒ^{zb}、各Ｒ^{wx}、各Ｒ^{zx}、及び各Ｒ^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{r}、－ＳＲ^{r}、－Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{r}、又はＲ^{r}により任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

ここで各Ｒ^{r}、各Ｒ^{ra}及び各Ｒ^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；

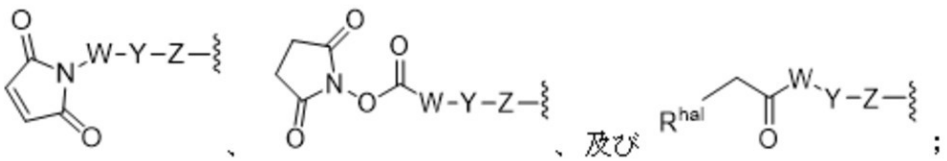
Ｌ^{b}及びＬ^{c}は、第二の局面の実施態様における任意の式（ＩＩＩ－Ｂ）において規定され；

ここでＲ^{1}及びＸは、第一の局面の実施態様における任意の式（ＩＩＩ－Ａ）において規定される。

【０１５６】

別の実施態様において、Ｌ$_{ax}$－は、以下からなる群から選択されてよく：

【化１０６】



ここでＲ^{hal}は、ヨウ素又は臭素であってよく；

ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であってよく、Ｙは、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であってよく、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であってよい。

【０１５７】

別の実施態様において、ｗｎは、２～６の整数からなる群から選択されてよく、並びにＷの０又は１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＲ^{wx}－、又は－Ｏ－により置き換えられてよい。

【０１５８】

例えば、ｗｎは、１、２、３又は６であってよく、並びにＷの１個のメチレン単位は、独立して、Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられてよい。

【０１５９】

別の実施態様において、ｙｎは、０～１２の整数からなる群から選択されてよく、並びにｙｐは、０又は１であってよい。

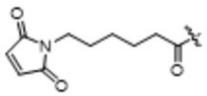
【０１６０】

例えば、ｙｎは、０、４又は８であってよく、並びにｙｐは、０又は１であってよい。

【０１６１】

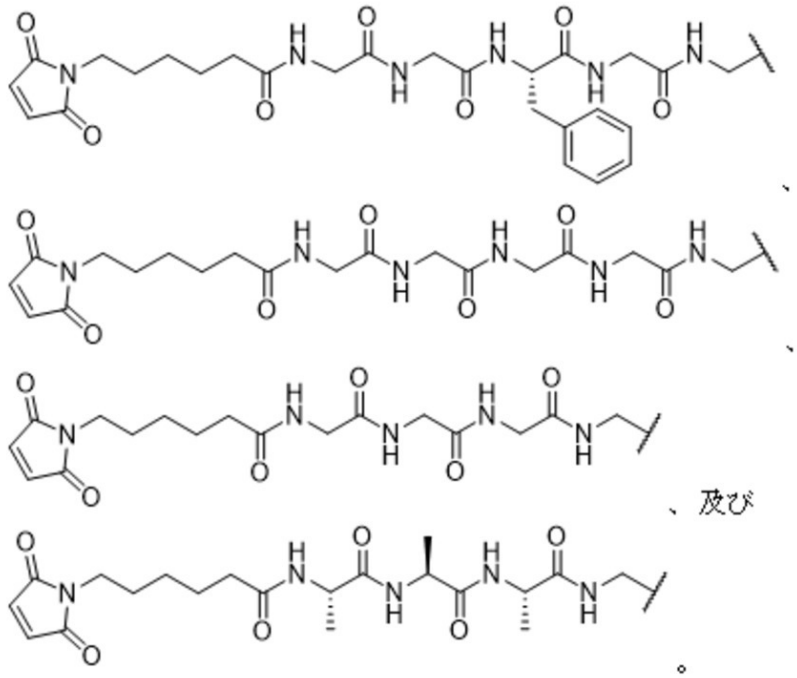
別の実施態様において、ｚｎは、０～１０の整数からなる群から選択されてよく、並びにＺの０又は１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられてよい。

【０１６２】
例えば、ｚｎは、１、２又は３であってよく、並びにＺの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられてよい。
【０１６３】
別の実施態様において、－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択されてよく、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１～３個の置換基Ｒ^{ｃｘ}により置換されてよい。
【０１６４】
例えば、－Ｃｙｒ－は、３－１０員の飽和されたカルボシクリレンであってよく、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１～３個の置換基Ｒ^{ｃｘ}により置換されてよい。
【０１６５】
別の実施態様において、各Ｒ^{ｗａ}、各Ｒ^{ｗｂ}、各Ｒ^{ｚａ}、各Ｒ^{ｚｂ}、各Ｒ^{ｗｘ}、各Ｒ^{ｚｘ}、及び各Ｒ^{ｃｘ}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{ｒ}、－ＳＲ^{ｒ}、－Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{ｒ}、又はＲ^{ｒ}により任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；各Ｒ^{ｒ}、各Ｒ^{ｒａ}及び各Ｒ^{ｒｂ}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。
【０１６６】
例えば、各Ｒ^{ｗａ}、各Ｒ^{ｗｂ}、各Ｒ^{ｚａ}、各Ｒ^{ｚｂ}、各Ｒ^{ｗｘ}、各Ｒ^{ｚｘ}及び各Ｒ^{ｃｘ}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＲ^{ｒ}、又はＲ^{ｒ}により任意に置換されてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよく；各Ｒ^{ｒ}は、独立して、水素、ハロゲン、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であってよい。
【０１６７】
別の実施態様において、Ｌ$_{ａｘ}$－は：
【化１０７】



であってよい。
【０１６８】
別の実施態様において、Ｌ$_{ａｘ}$－Ｌ$_{ｂ}$－Ｌ$_{ｃ}$－は、以下からなる群から選択されてよい：

【化１０８】



、及び

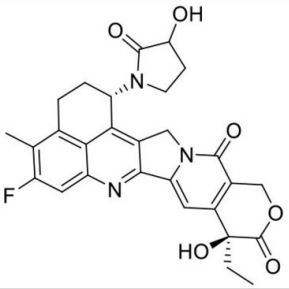
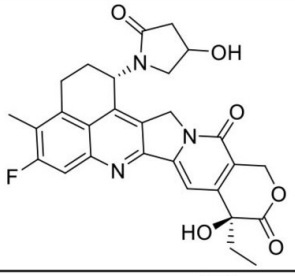
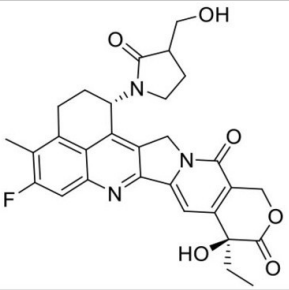
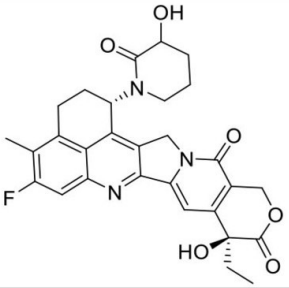
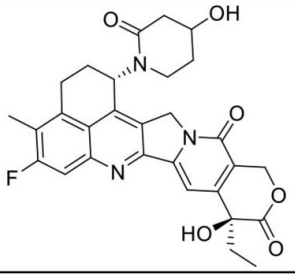
。

【０１６９】

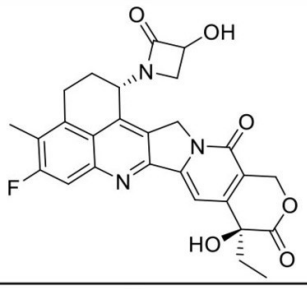
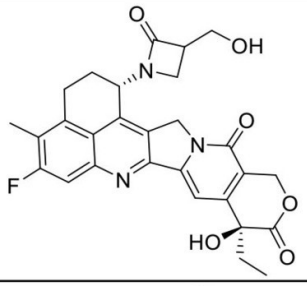
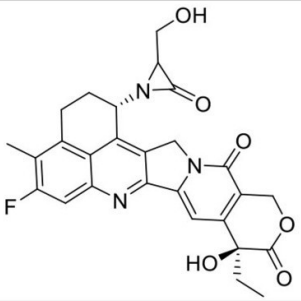
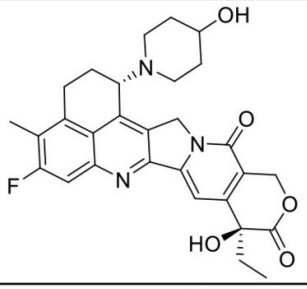
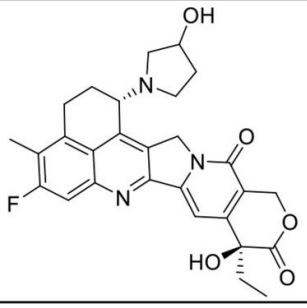
本明細書において開示された化合物

一実施態様において、本明細書において開示された化合物は、以下を含むが、これらに限定されるものではない：

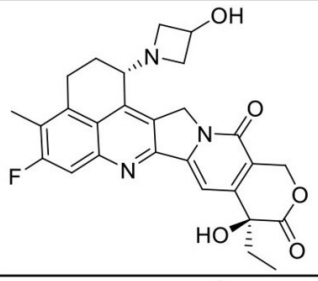
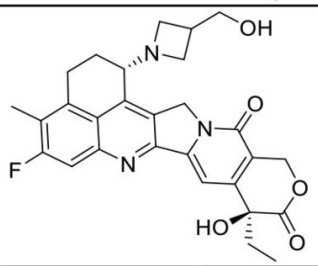
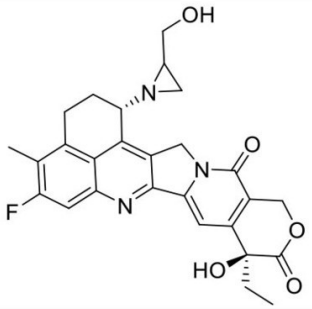
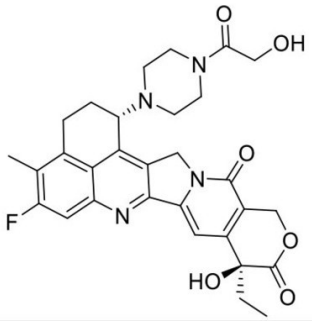
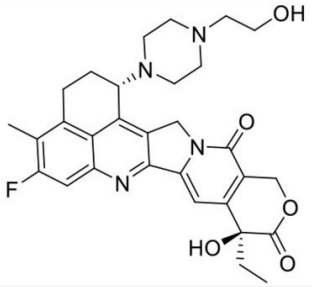
【表１－１】

番号	構造
P-I-1	
P-I-2	
P-I-3	
P-I-4	
P-I-5	

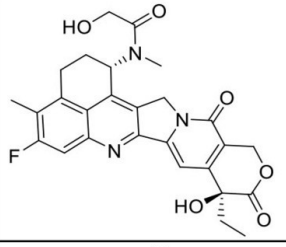
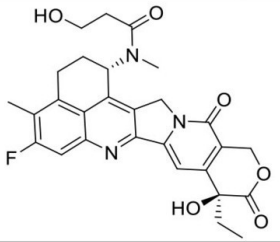
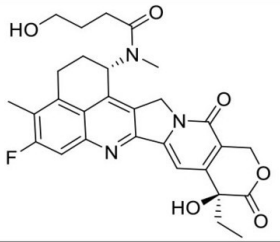
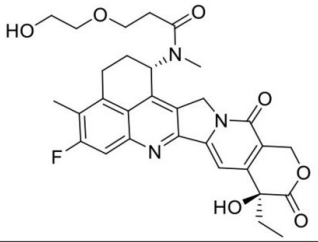
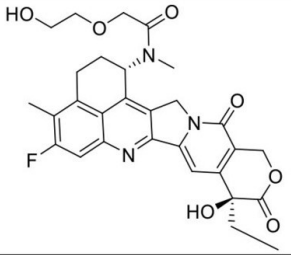
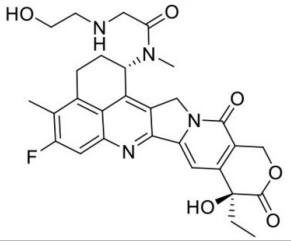
【表１－２】

P-I-6	
P-I-7	
P-I-8	
P-I-9	
P-I-10	

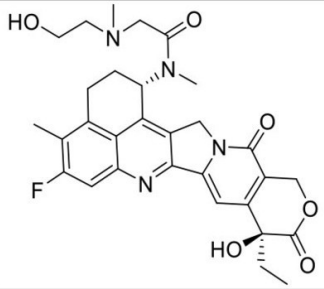
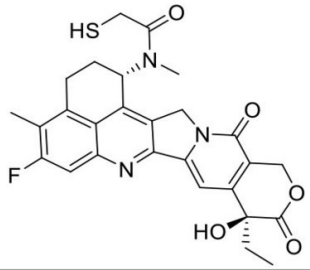
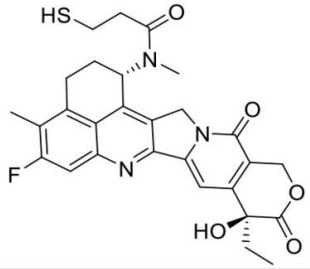
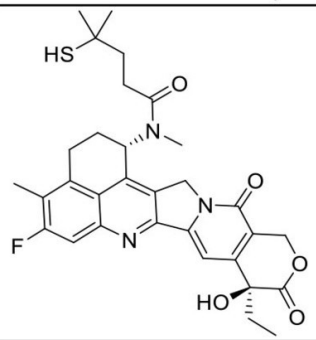
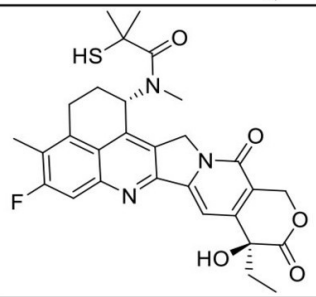
【表１－３】

P-I-11	
P-I-12	
P-I-13	
P-I-14	
P-I-15	

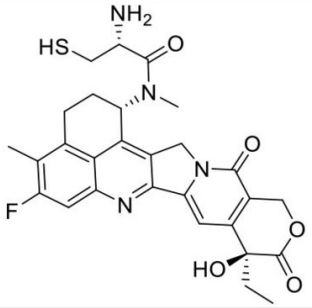
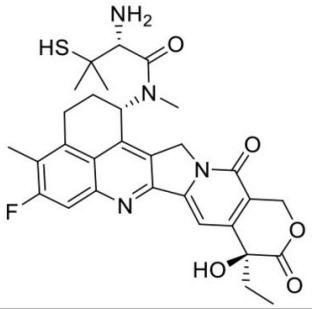
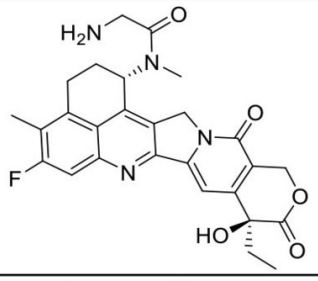
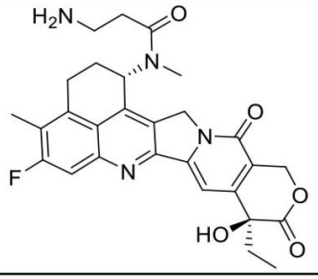
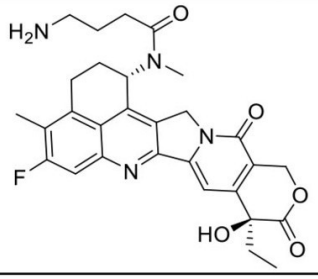
【表１－４】

P-I-16	
P-I-17	
P-I-18	
P-I-19	
P-I-20	
P-I-21	

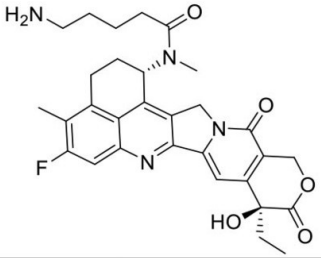
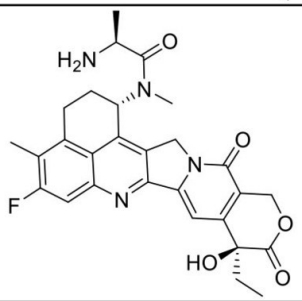
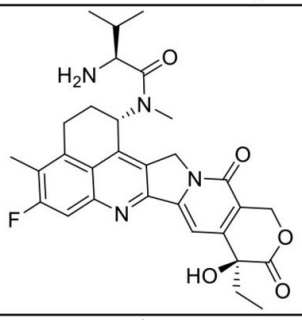
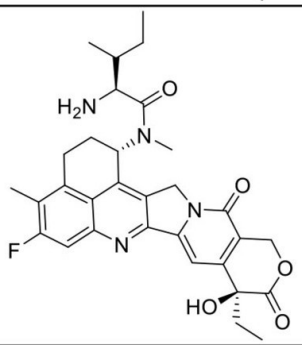
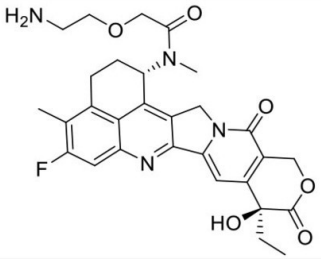
【表１－５】

P-I-22	
P-I-23	
P-I-24	
P-I-25	
P-I-26	

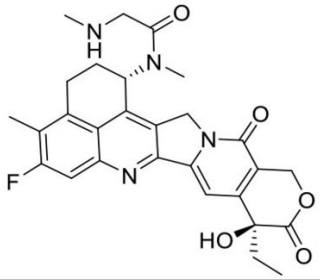
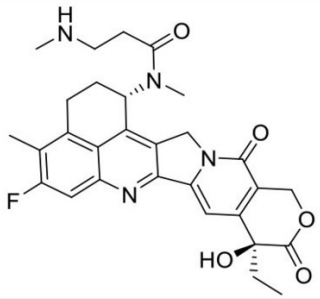
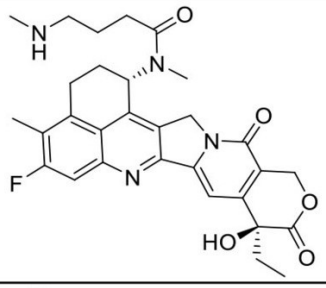
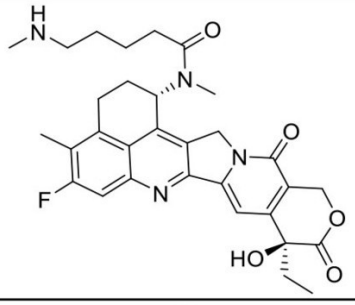
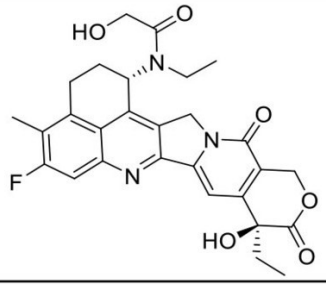
【表１－６】

P-I-27	
P-I-28	
P-I-29	
P-I-30	
P-I-31	

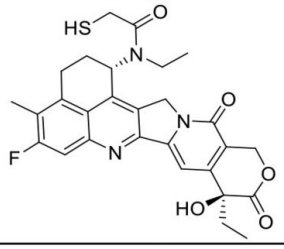
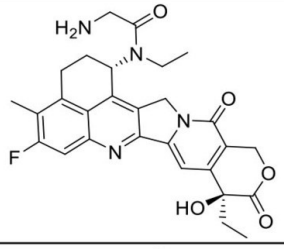
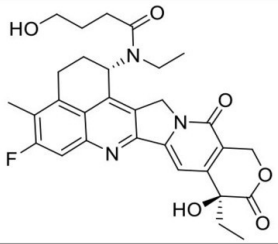
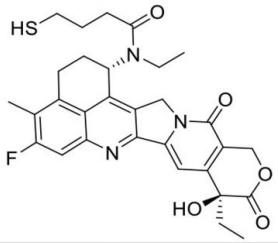
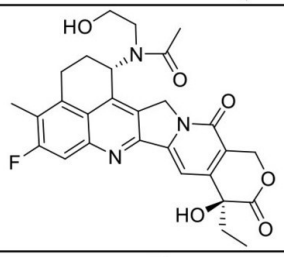
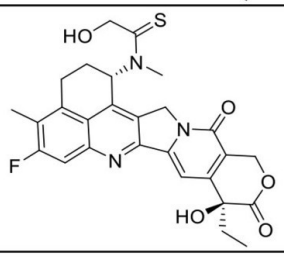
【表１－７】

P-I-32	
P-I-33	
P-I-34	
P-I-35	
P-I-36	

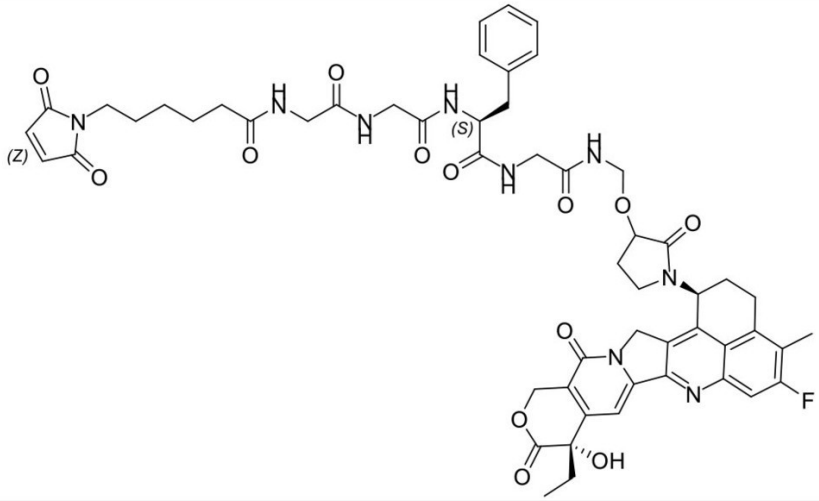
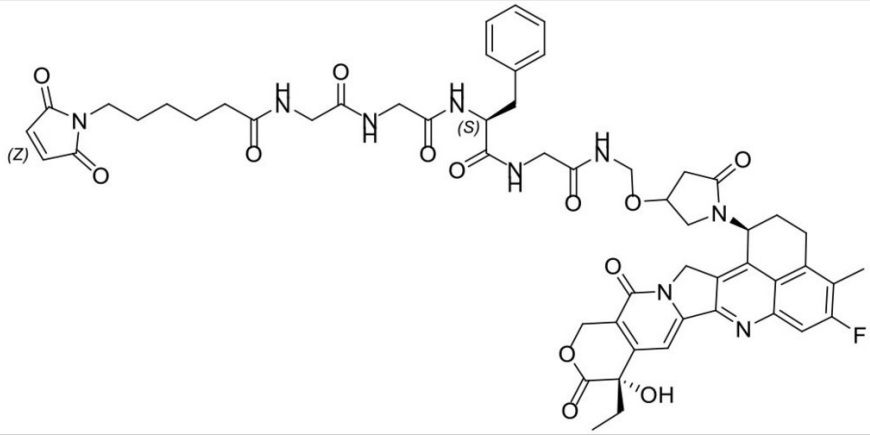
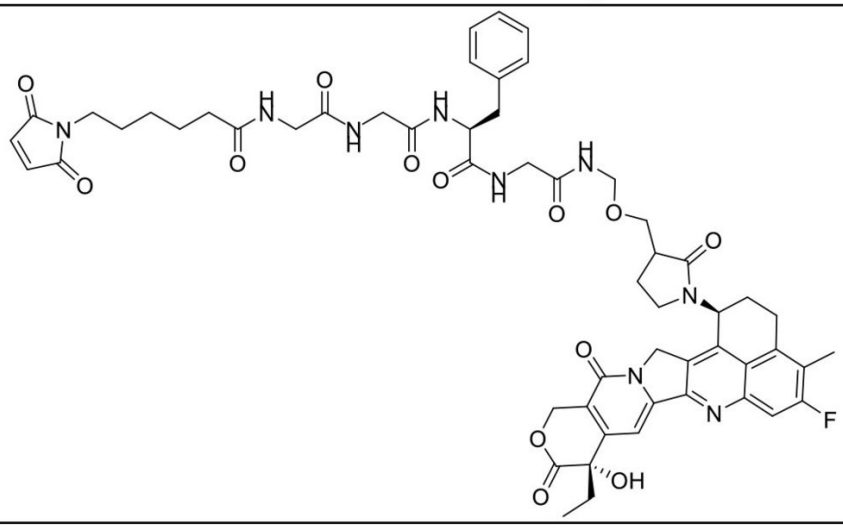
【表１－８】

P-I-37	
P-I-38	
P-I-39	
P-I-40	
P-I-41	

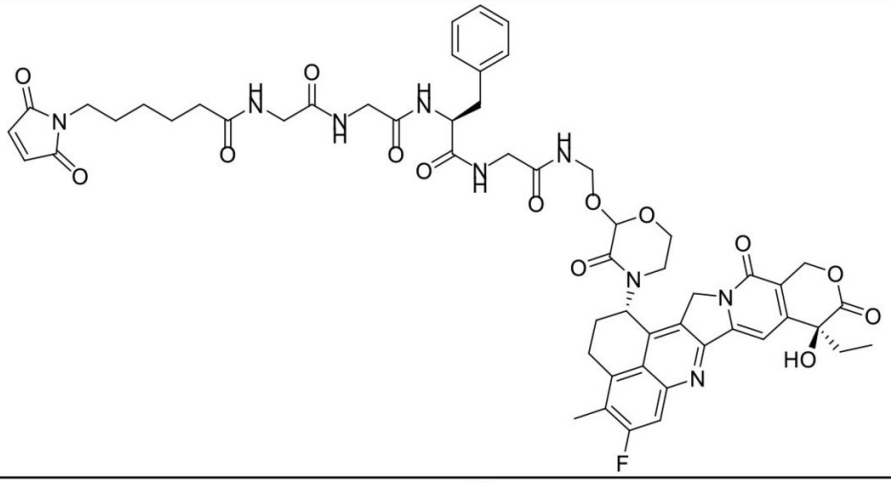
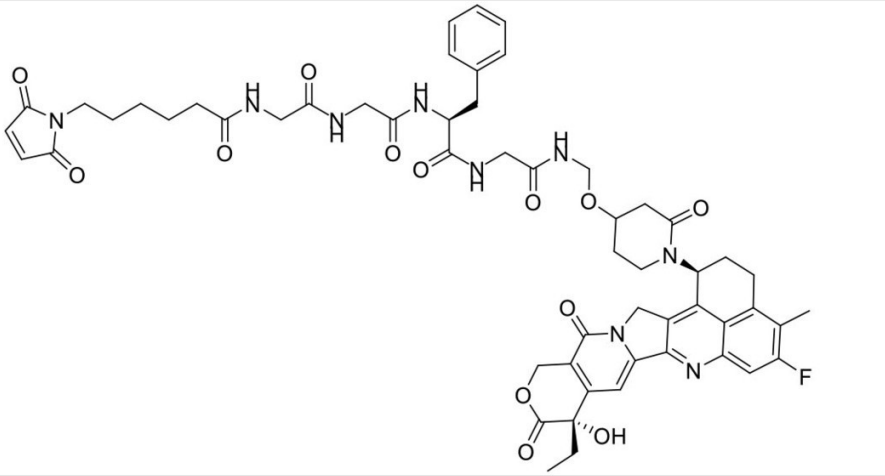
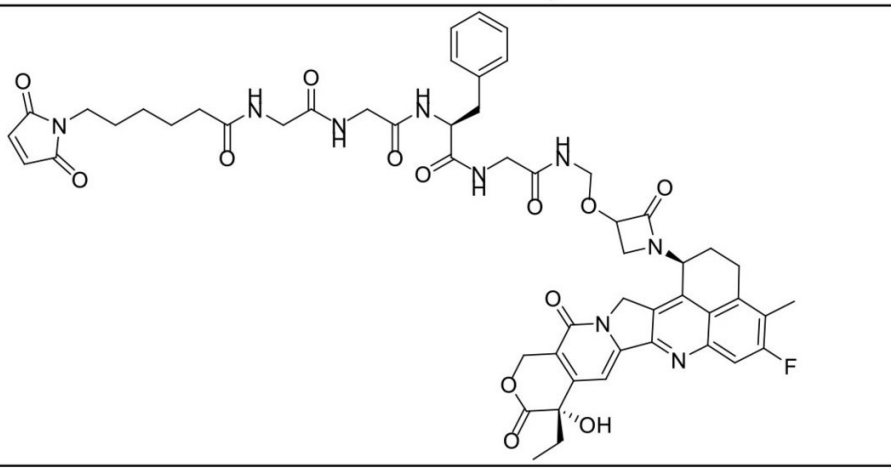
【表１－９】

P-I-42	
P-I-43	
P-I-44	
P-I-45	
P-I-46	
P-I-47	

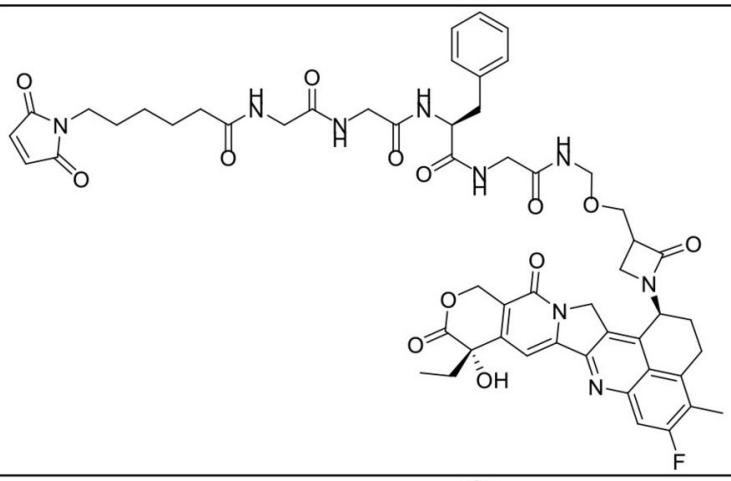
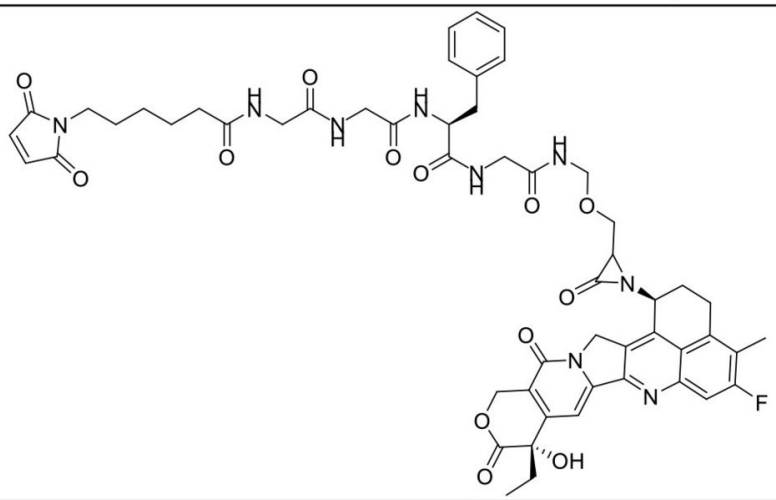
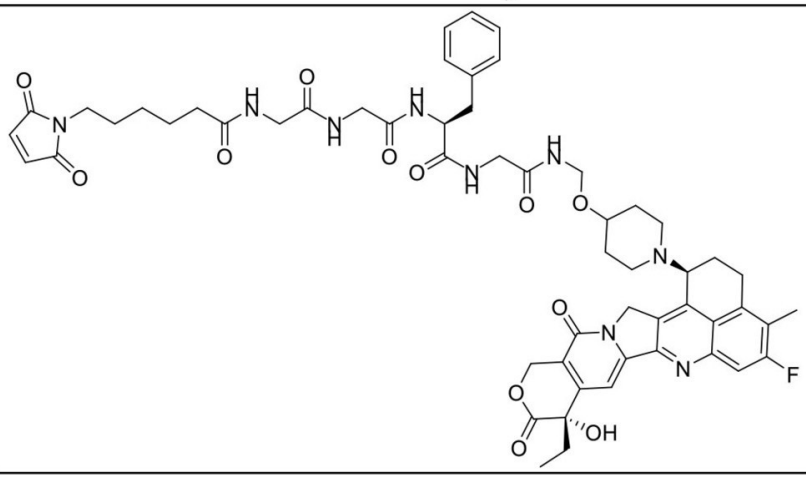
【表１－１０】

L-I-1	
L-I-2	
L-I-3	

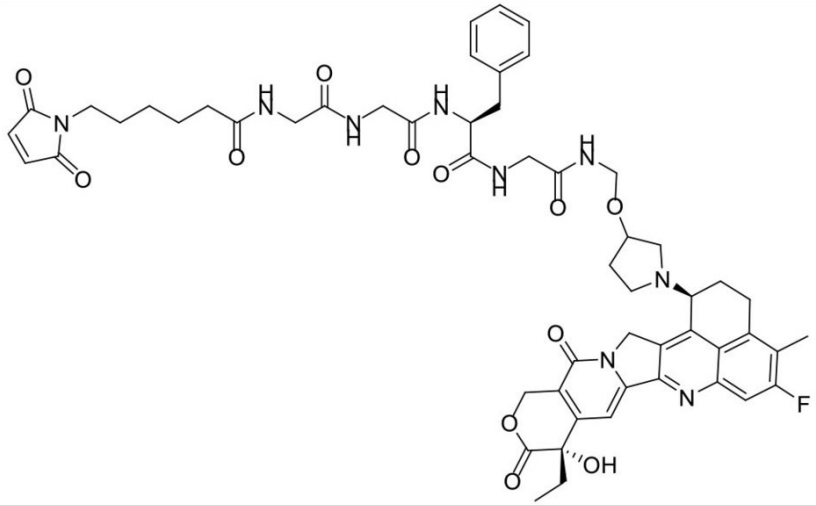
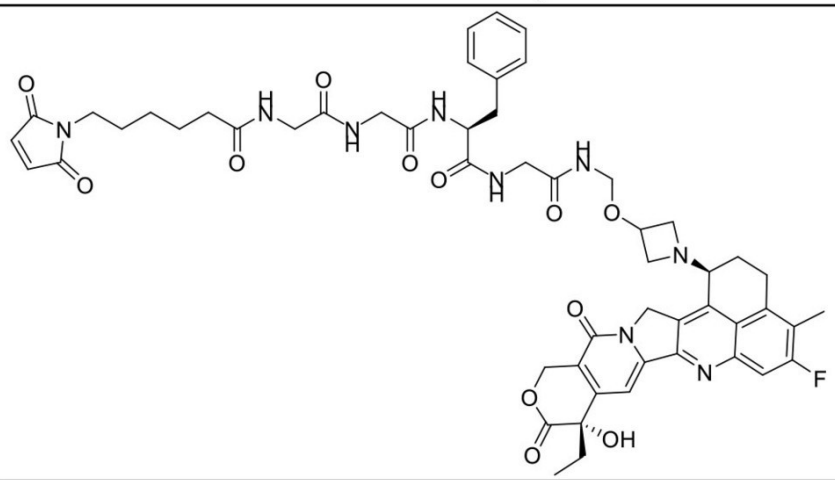
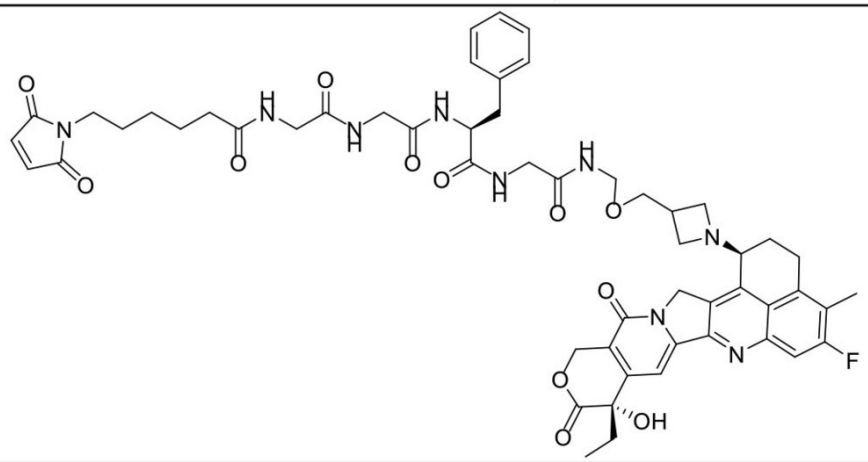
【表１－１１】

L-I-4	
L-I-5	
L-I-6	

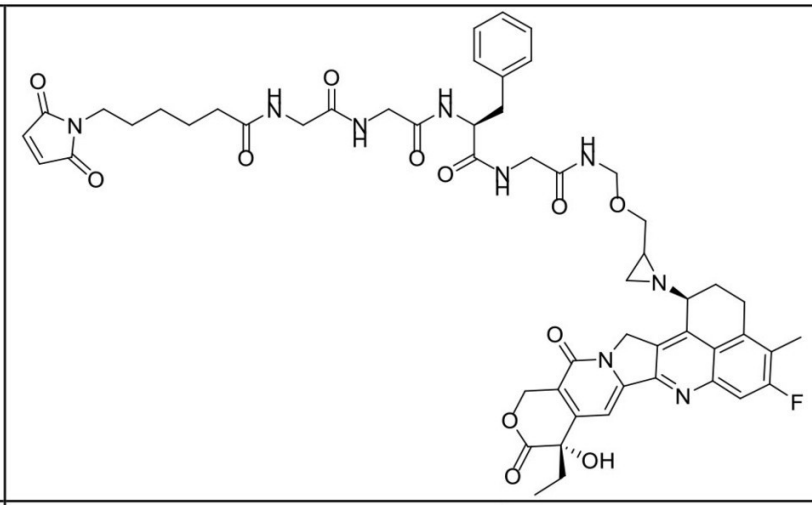
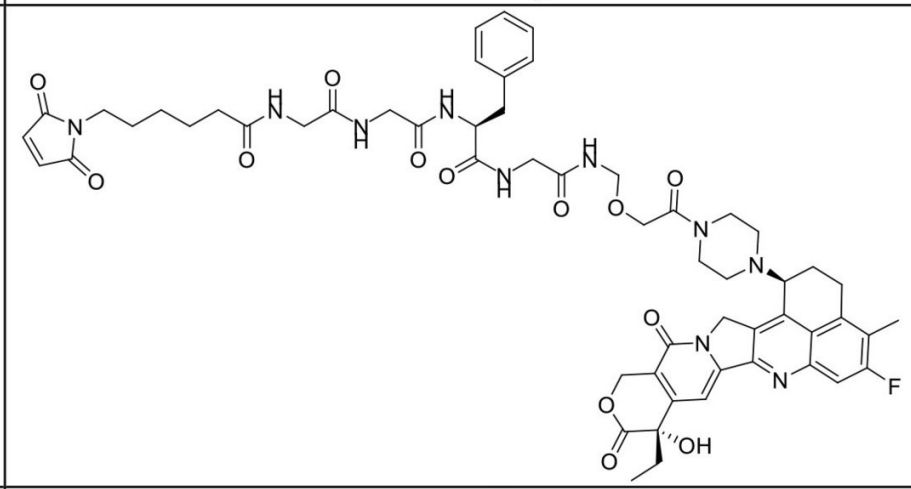
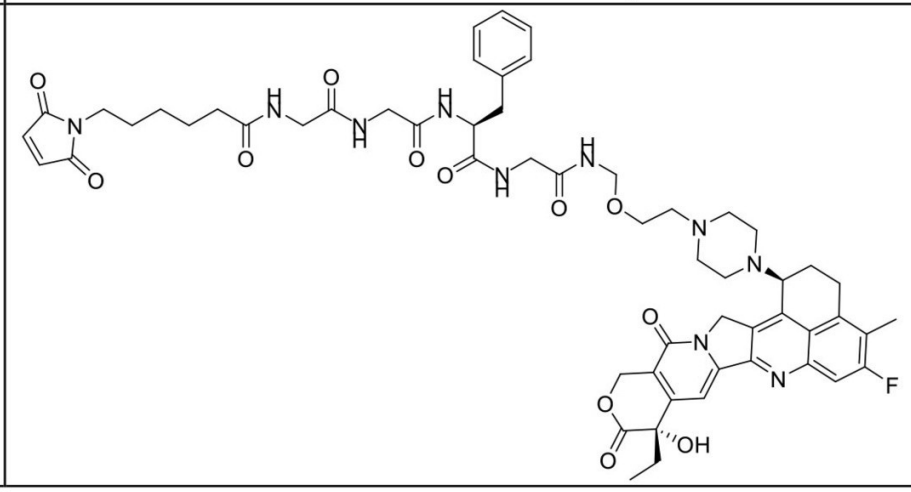
【表１－１２】

L-I-7	
L-I-8	
L-I-9	

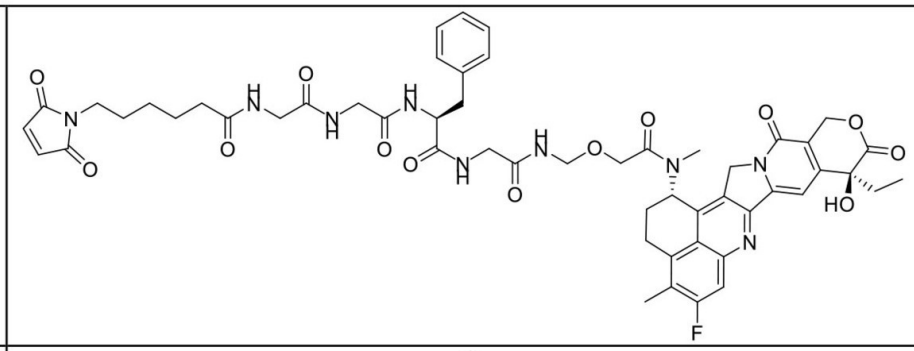
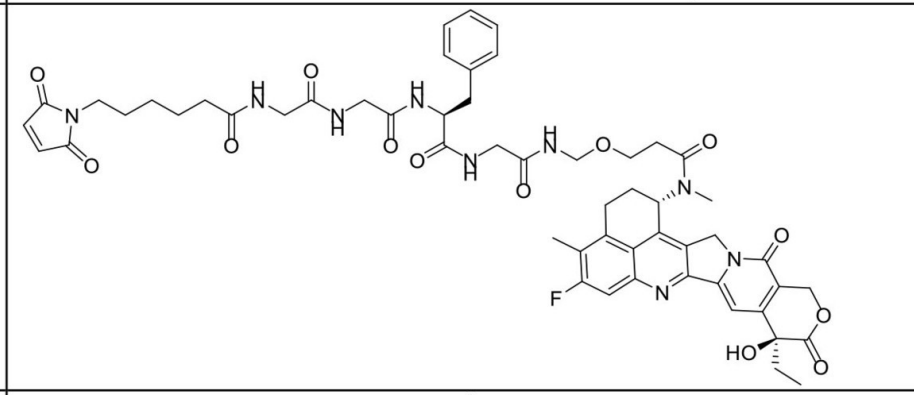
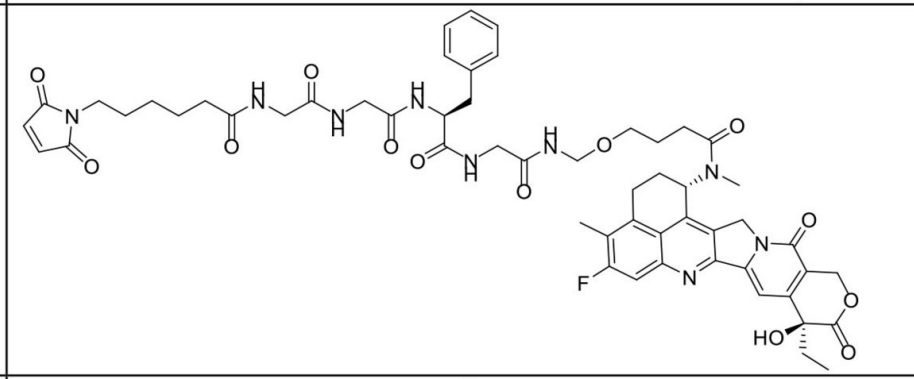
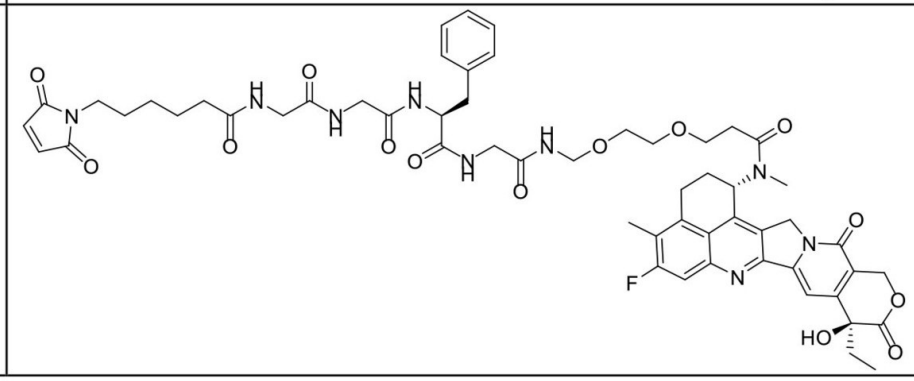
【表１－１３】

L-I-10	
L-I-11	
L-I-12	

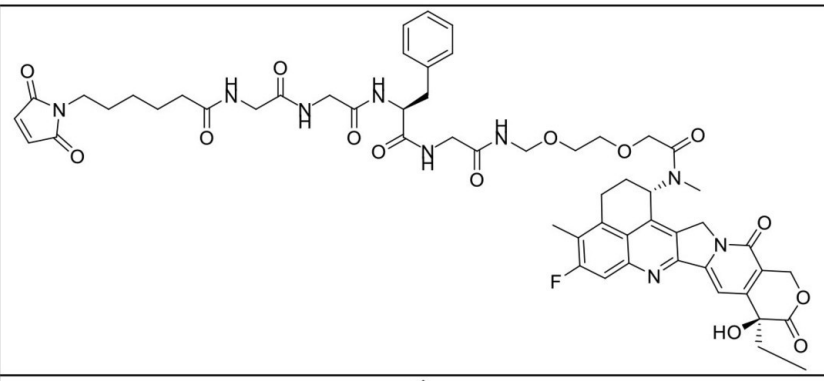
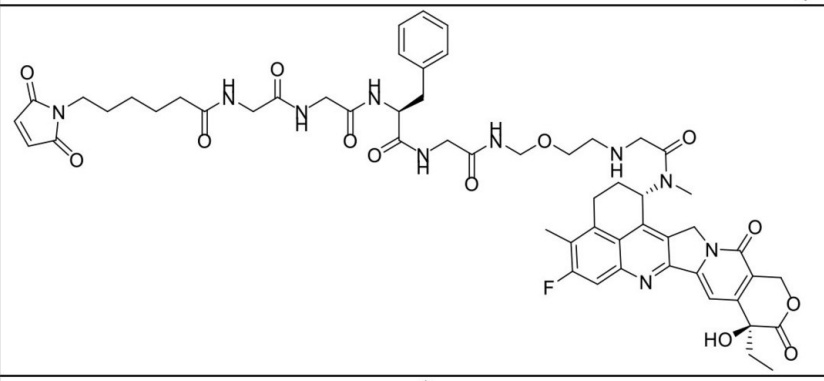
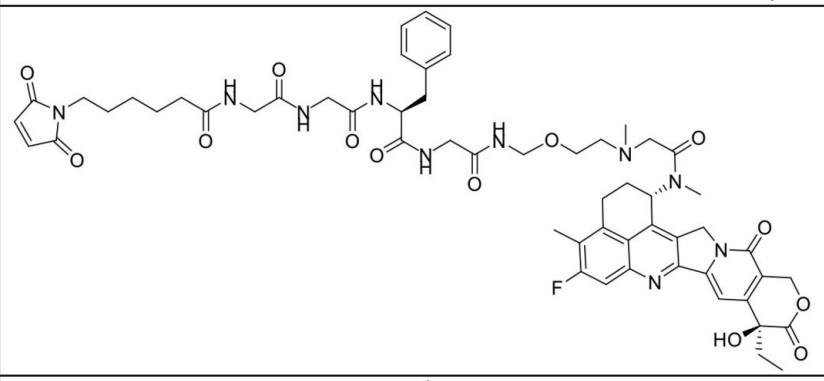
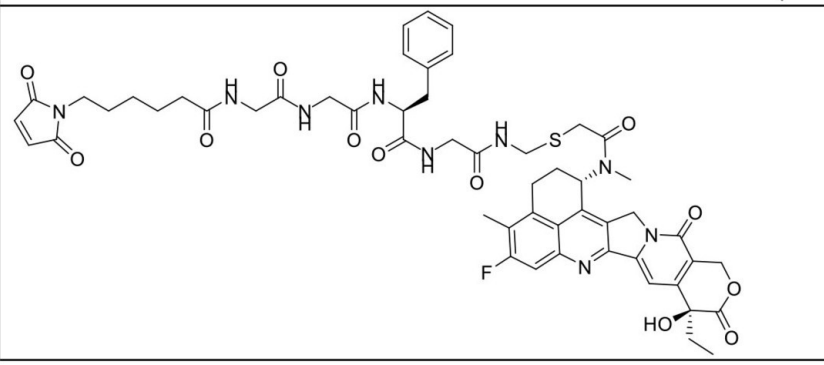
【表１－１４】

L-I-13	
L-I-14	
L-I-15	

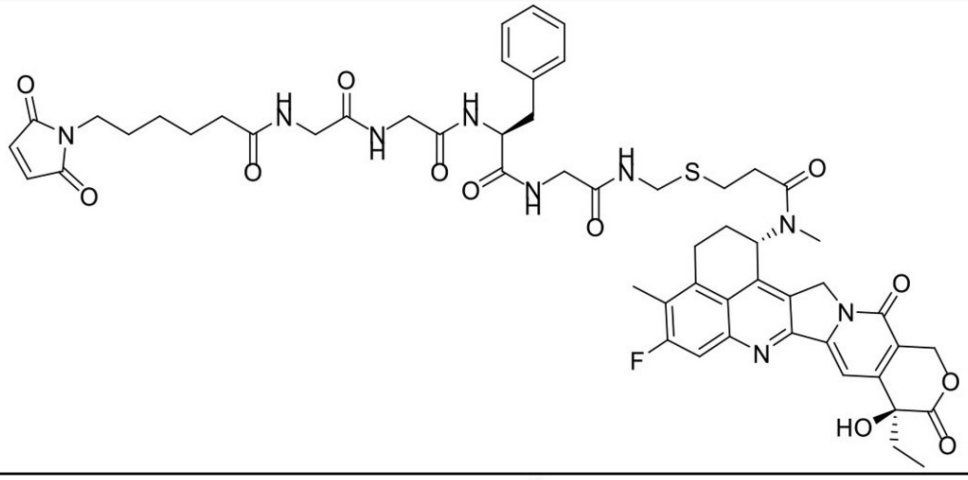
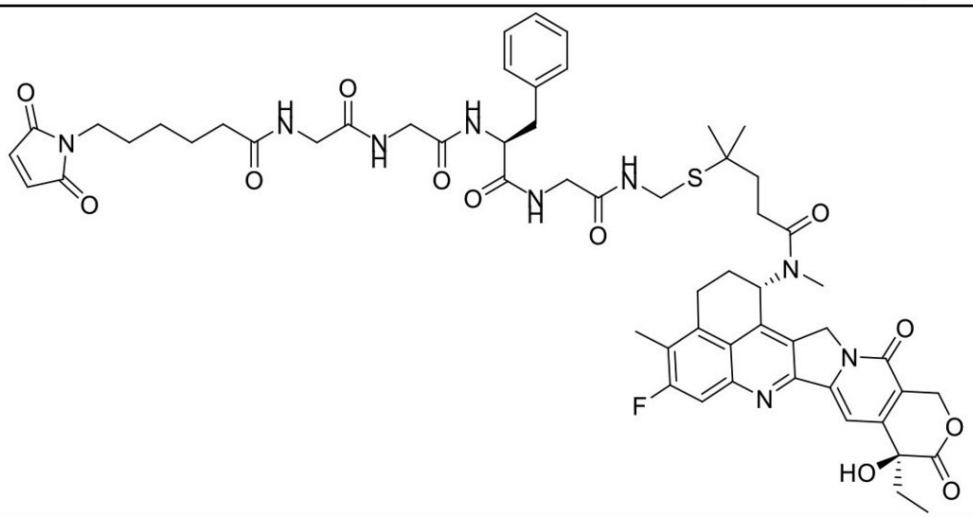
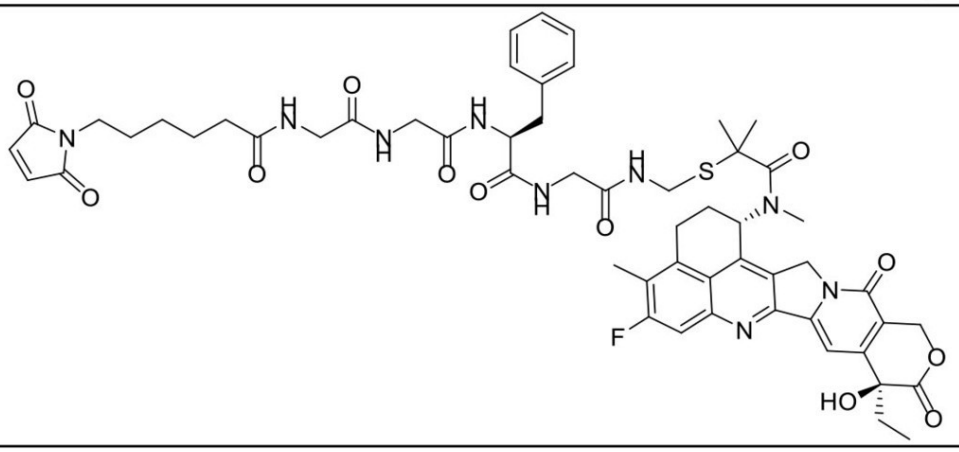
【表１－１５】

L-I-16	
L-I-17	
L-I-18	
L-I-19	

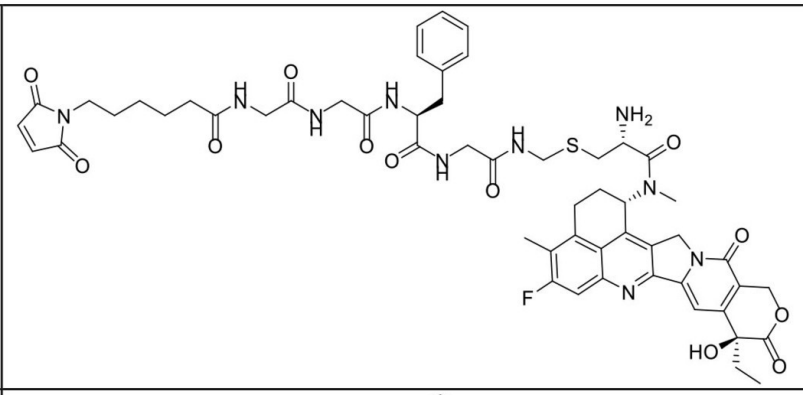
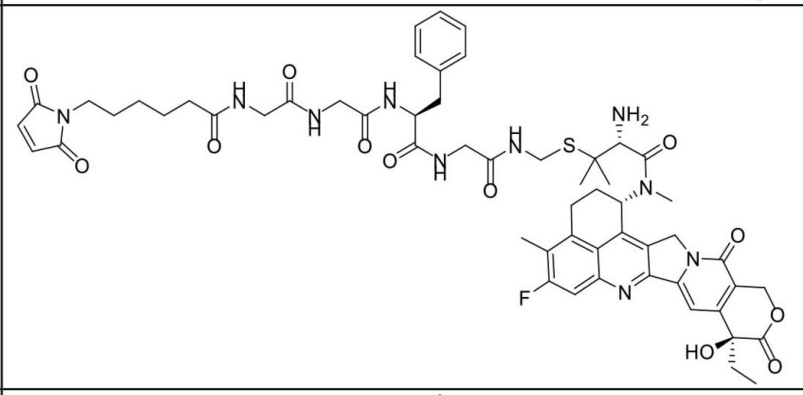
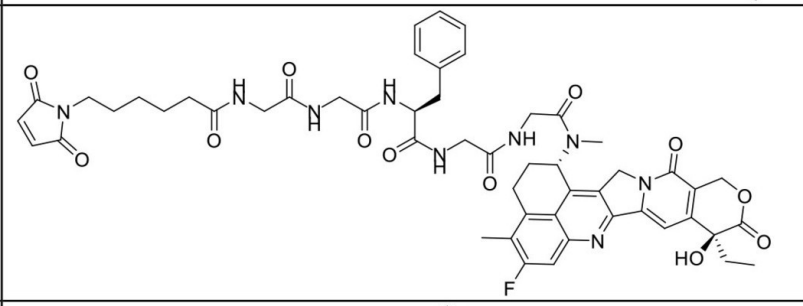
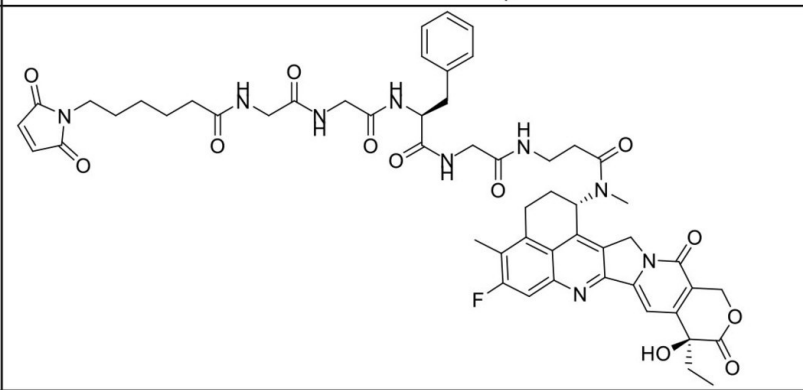
【表１－１６】

L-I-20	
L-I-21	
L-I-22	
L-I-23	

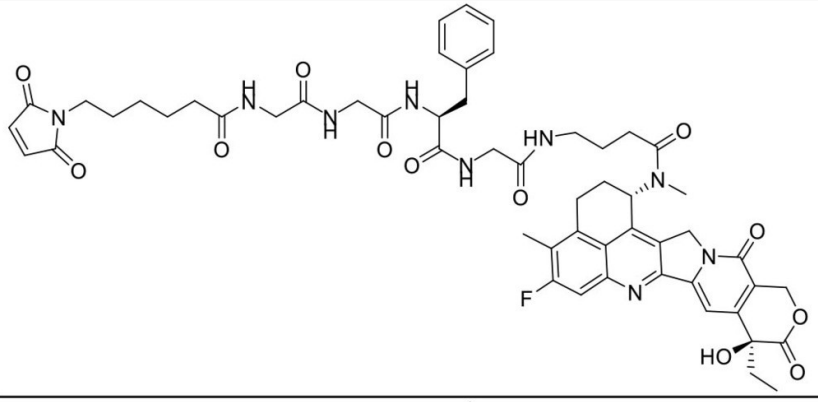
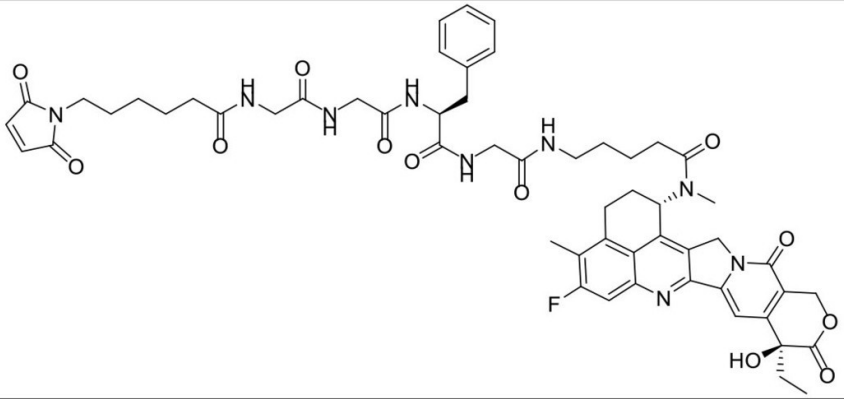
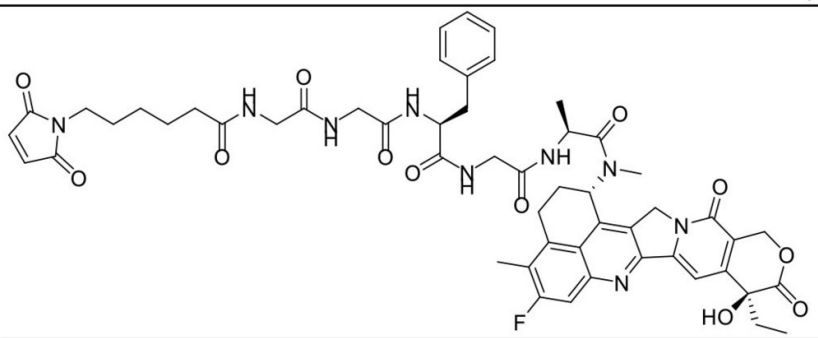
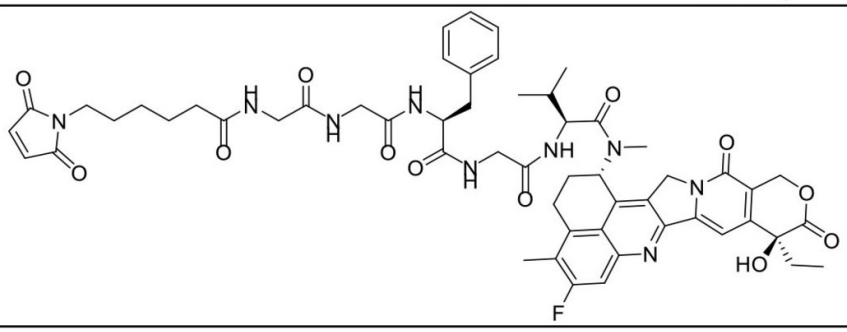
【表１－１７】

L-I-24	
L-I-25	
L-I-26	

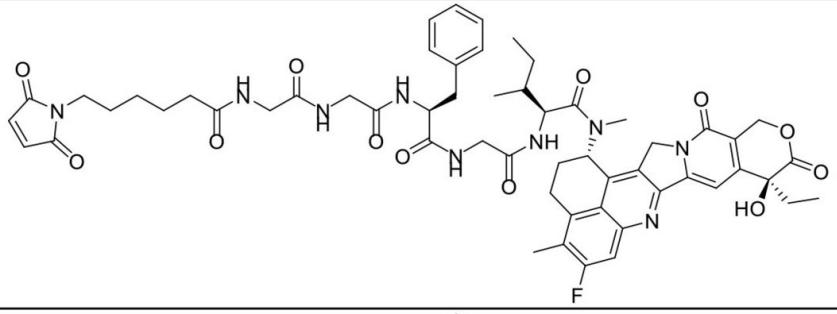
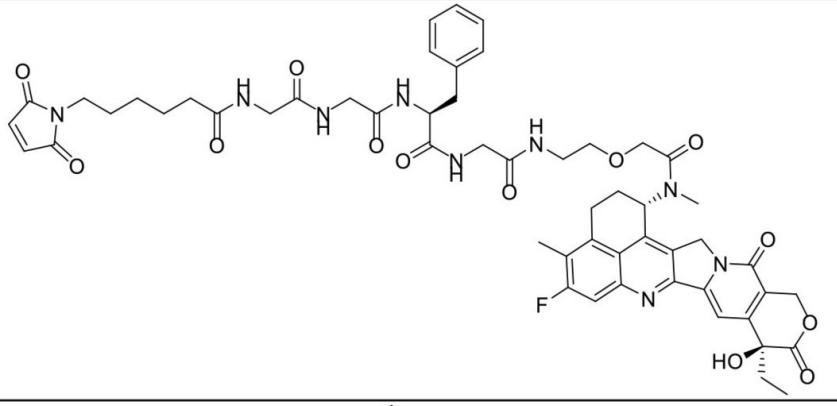
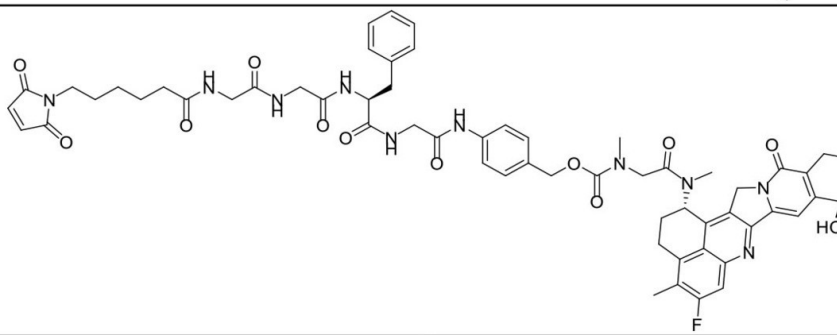
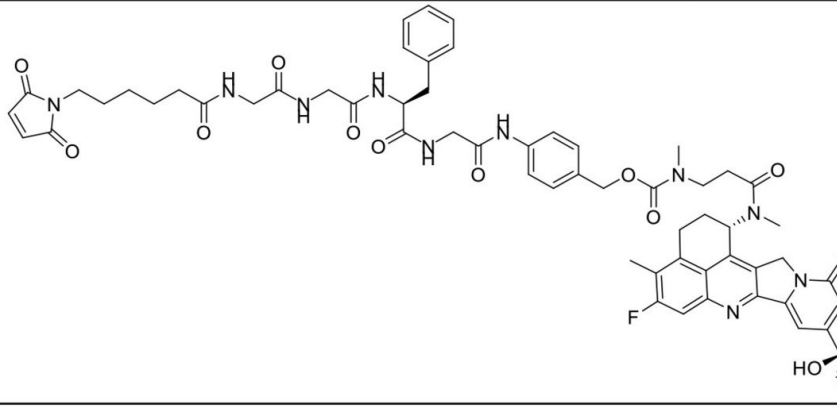
【表１－１８】

L-I-27	
L-I-28	
L-I-29	
L-I-30	

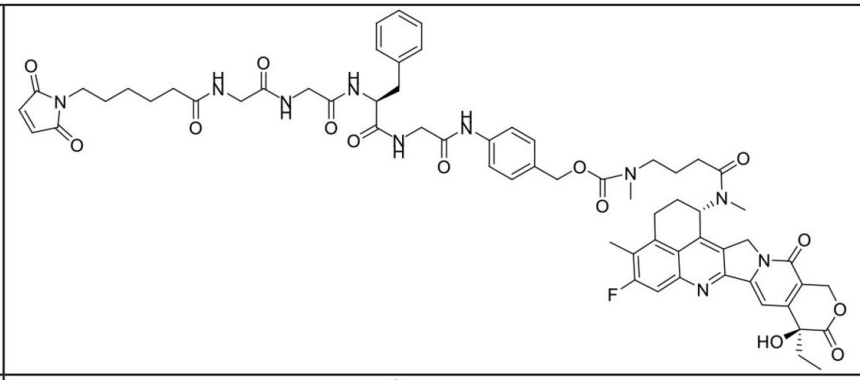
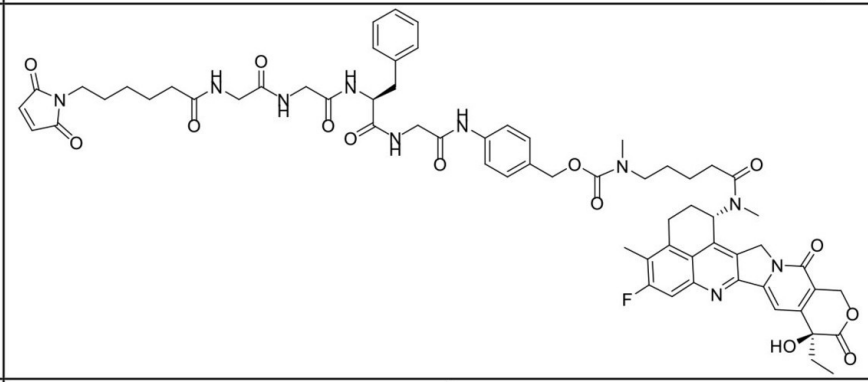
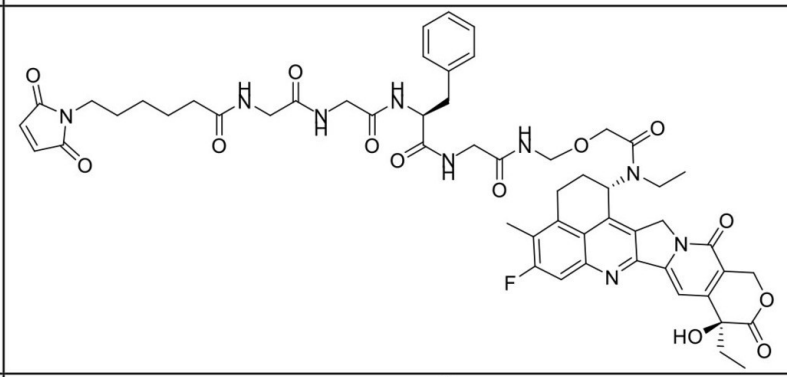
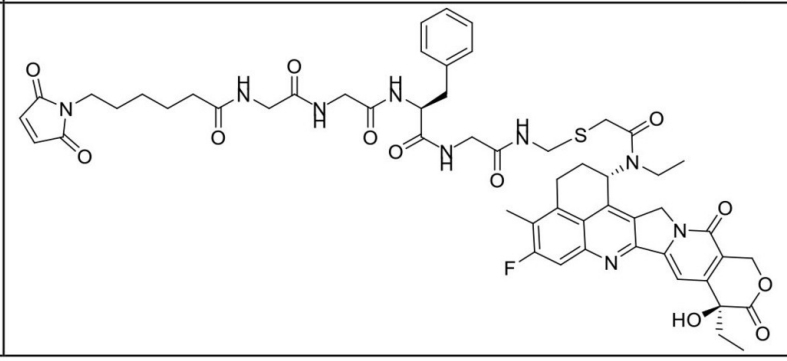
【表１－１９】

L-I-31	
L-I-32	
L-I-33	
L-I-34	

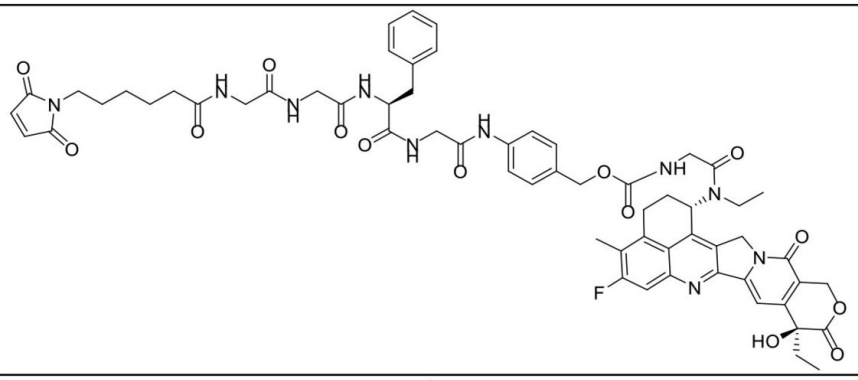
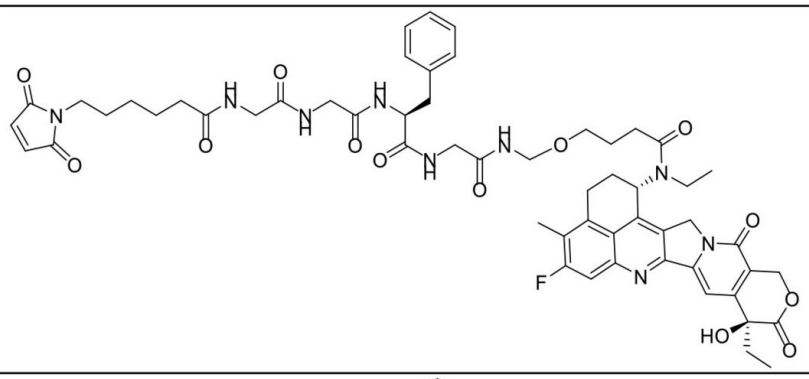
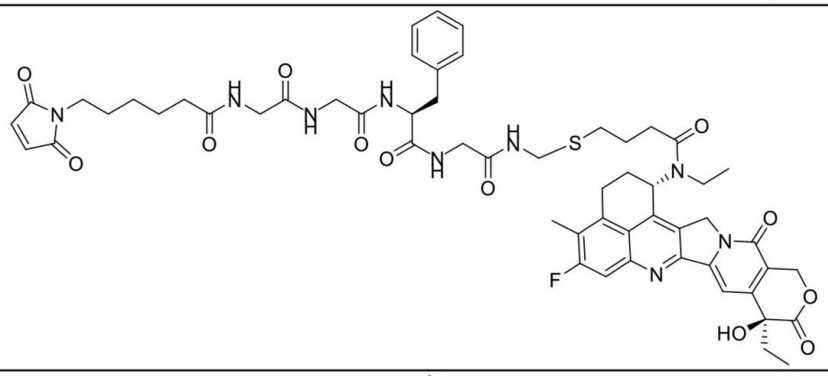
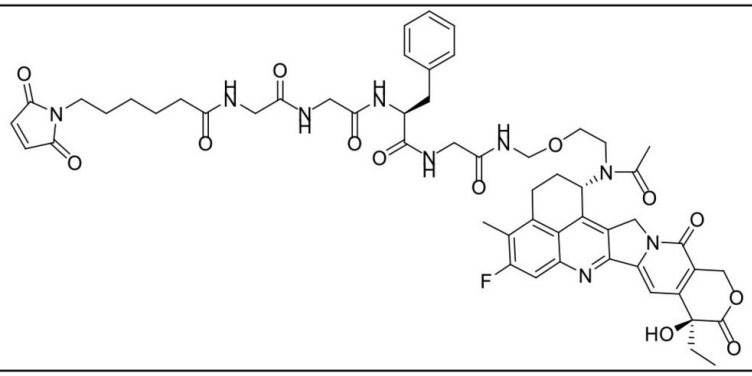
【表１－２０】

L-I-35	
L-I-36	
L-I-37	
L-I-38	

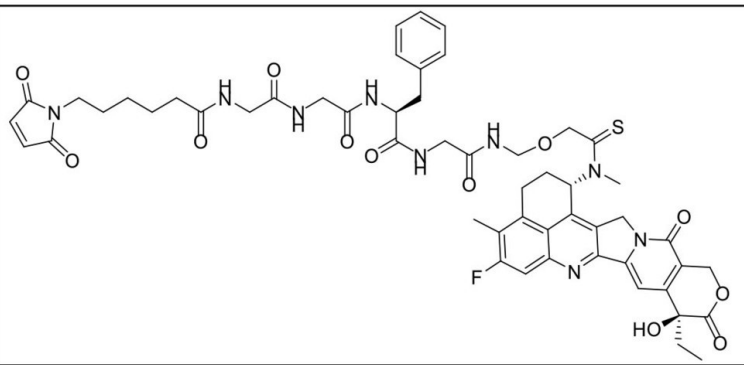
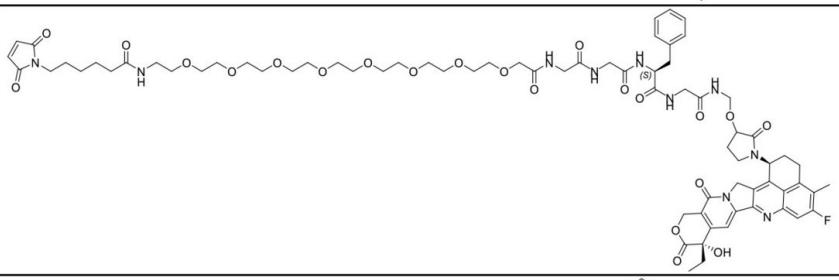
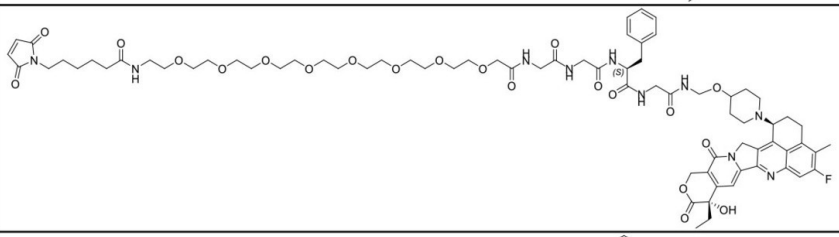
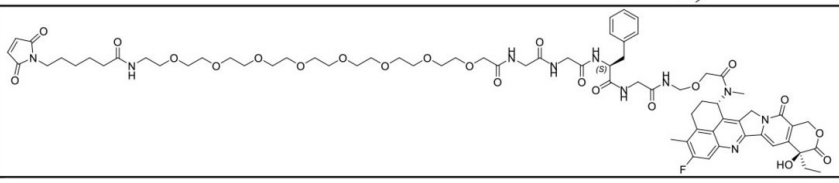
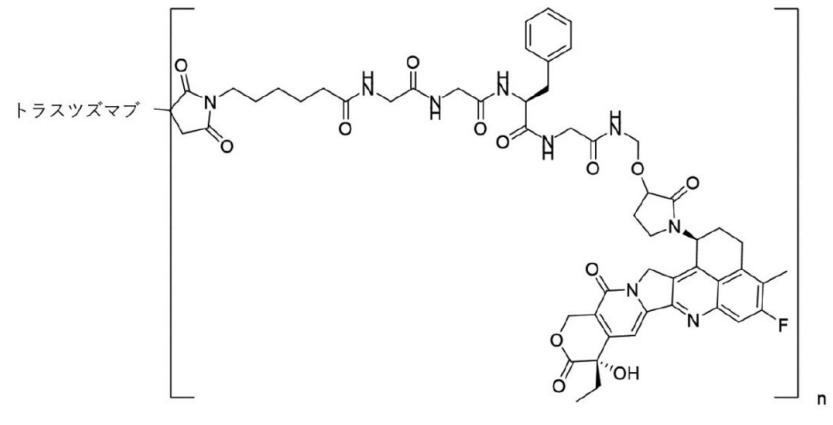
【表１－２１】

L-I-39	
L-I-40	
L-I-41	
L-I-42	

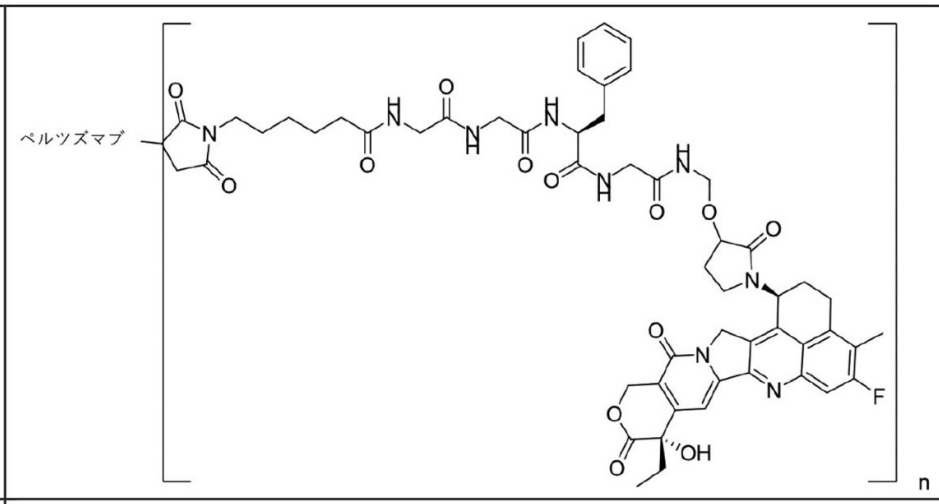
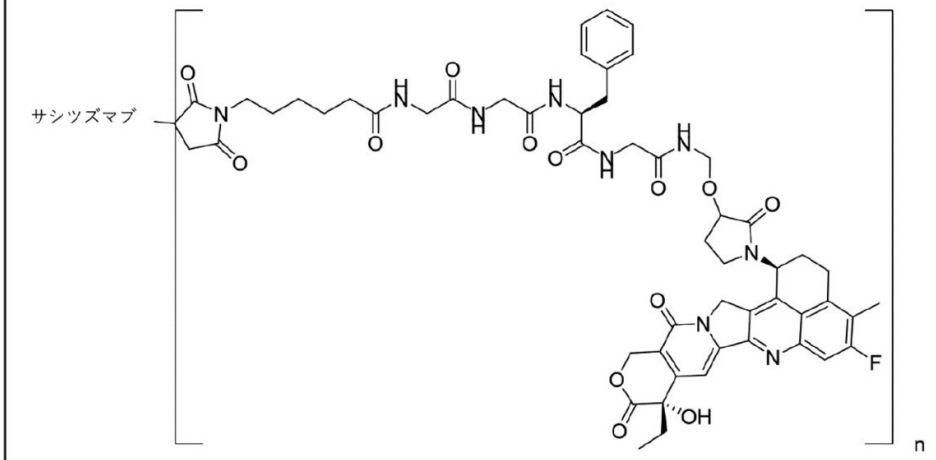
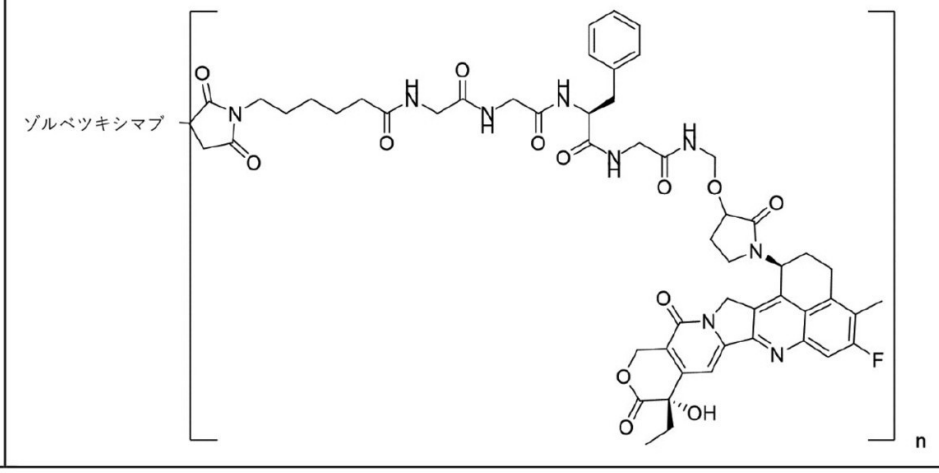
【表１－２２】

L-I-43	
L-I-44	
L-I-45	
L-I-46	

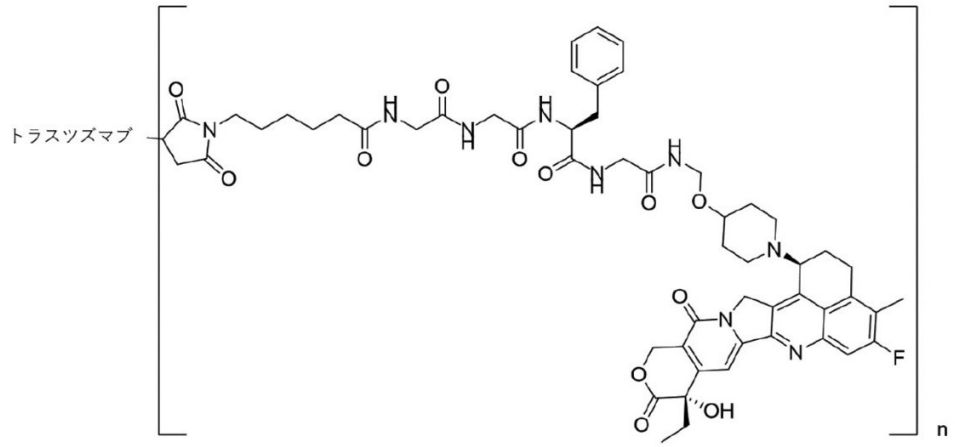
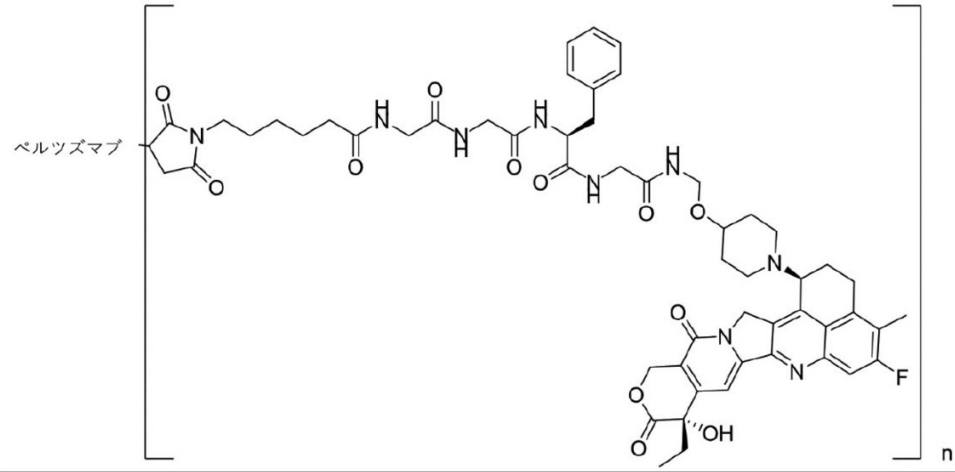
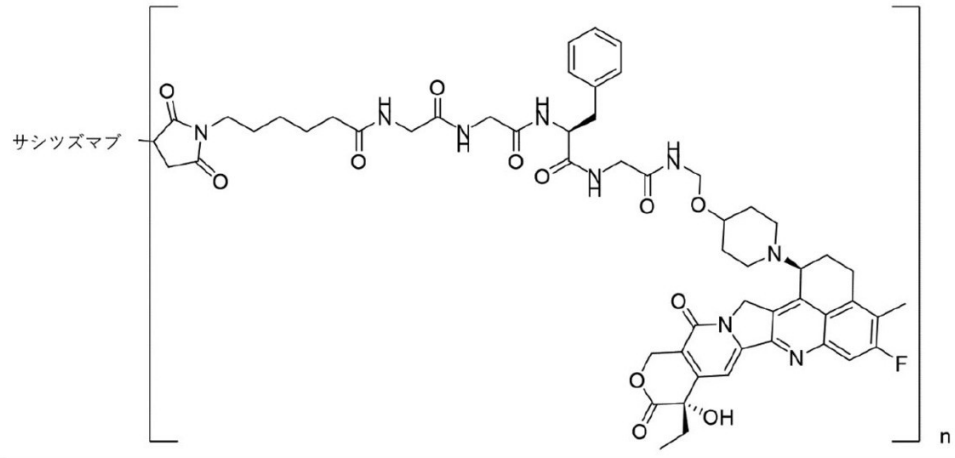
【表１－２３】

L-I-47	
L-I-48	
L-I-49	
L-I-50	
ADC-I-1	

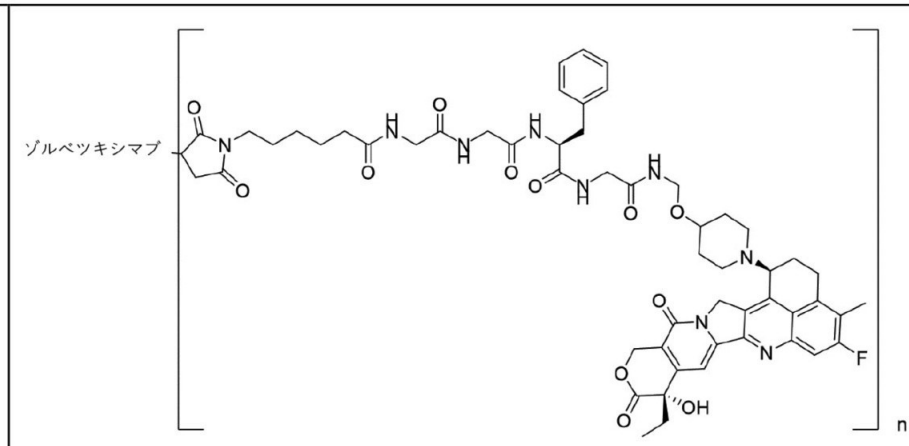
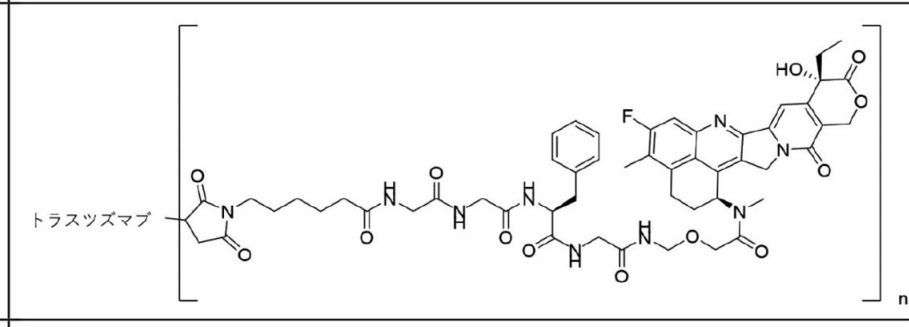
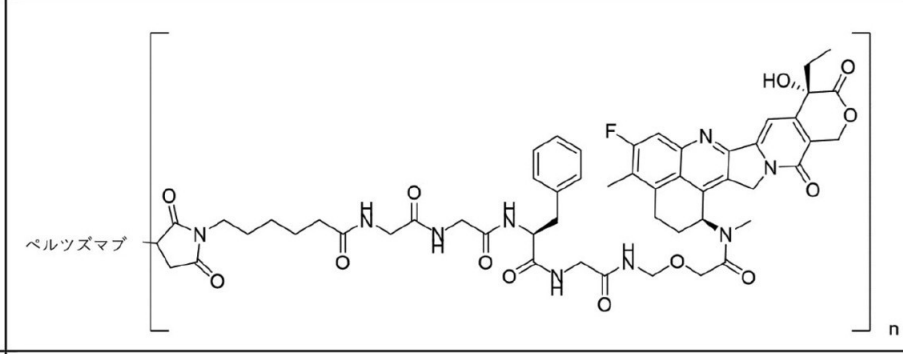
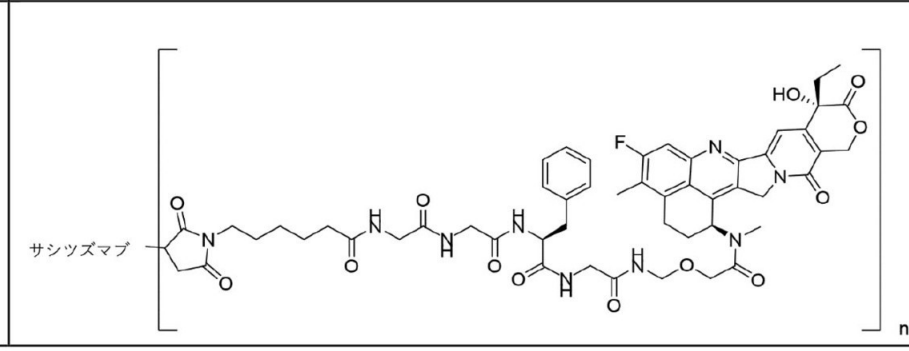
【表１－２４】

ADC-I-2	
ADC-I-3	
ADC-I-4	

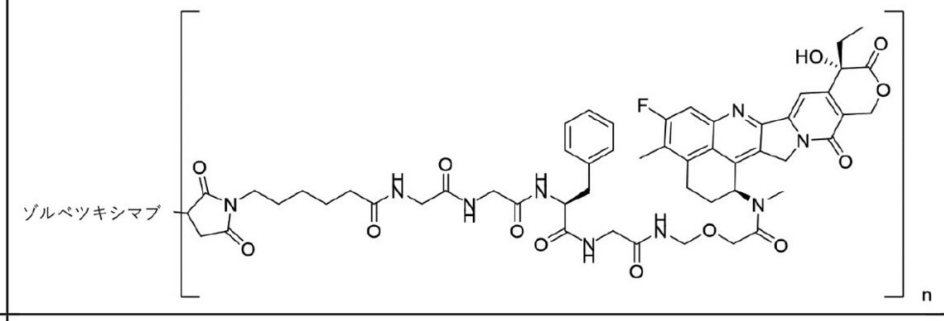
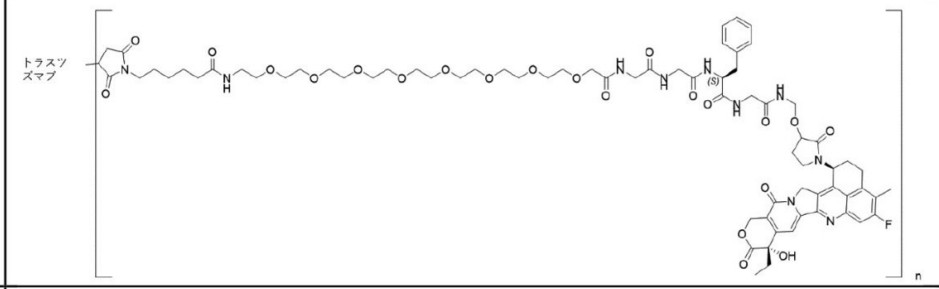
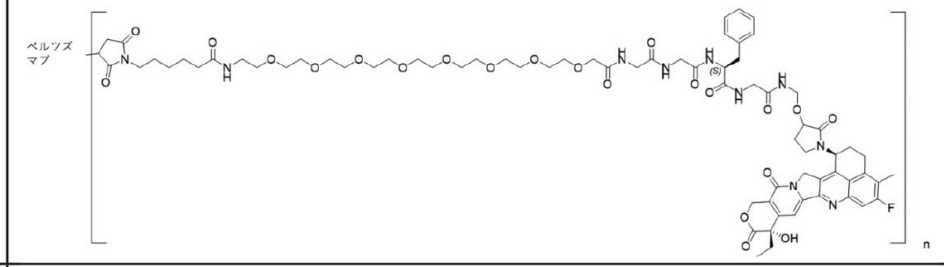
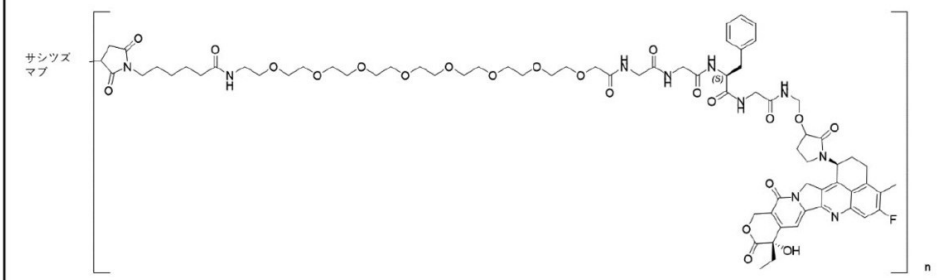
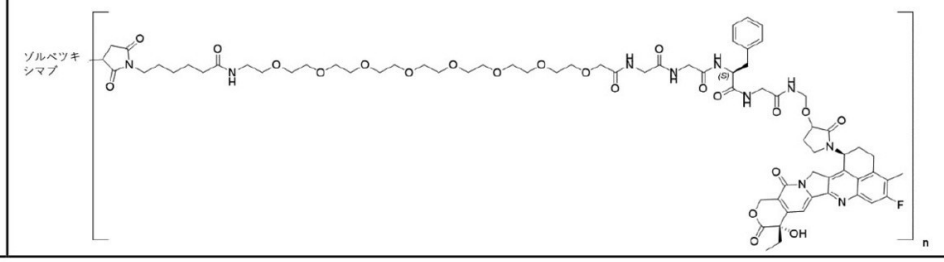
【表１－２５】

ADC-I-5	
ADC-I-6	
ADC-I-7	

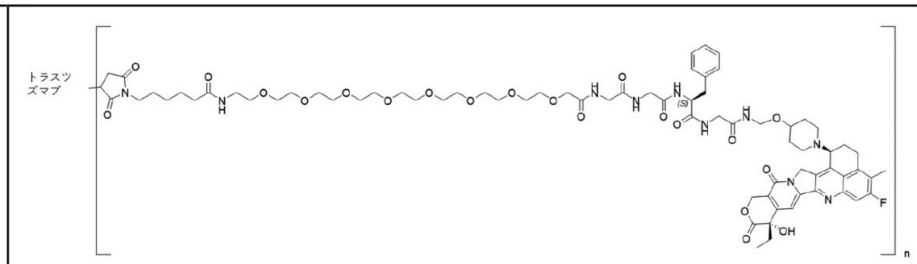
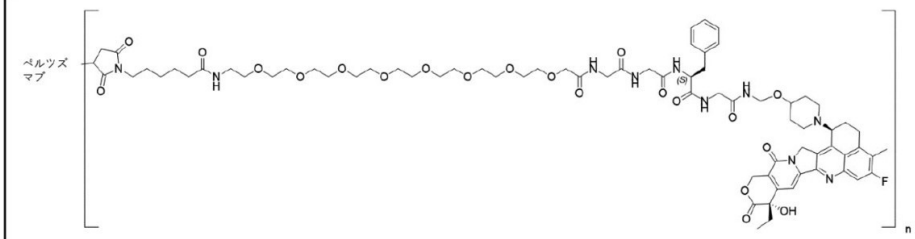
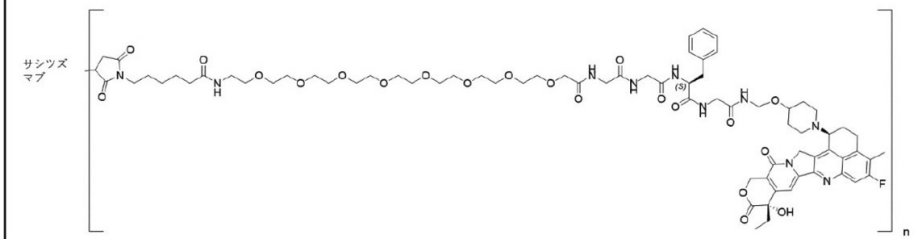
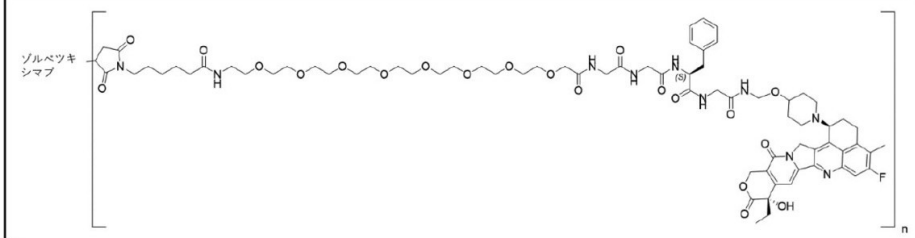
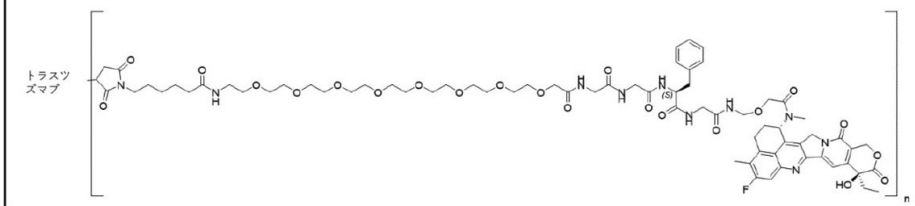
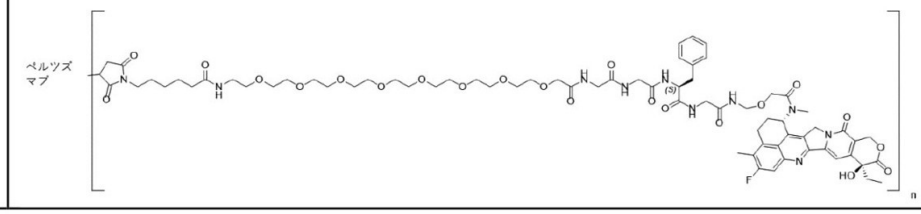
【表１－２６】

ADC-I-8	
ADC-I-9	
ADC-I-10	
ADC-I-11	

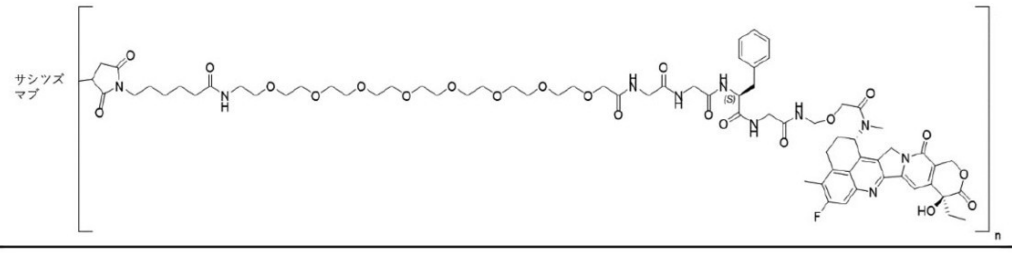
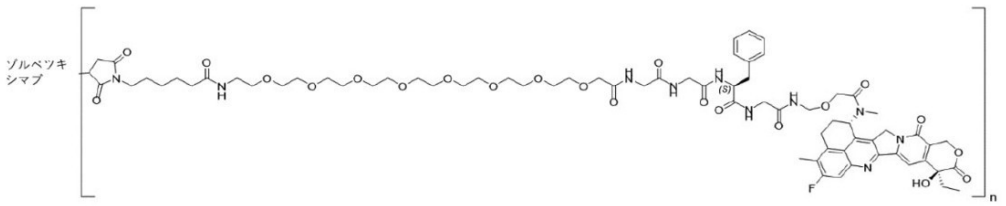
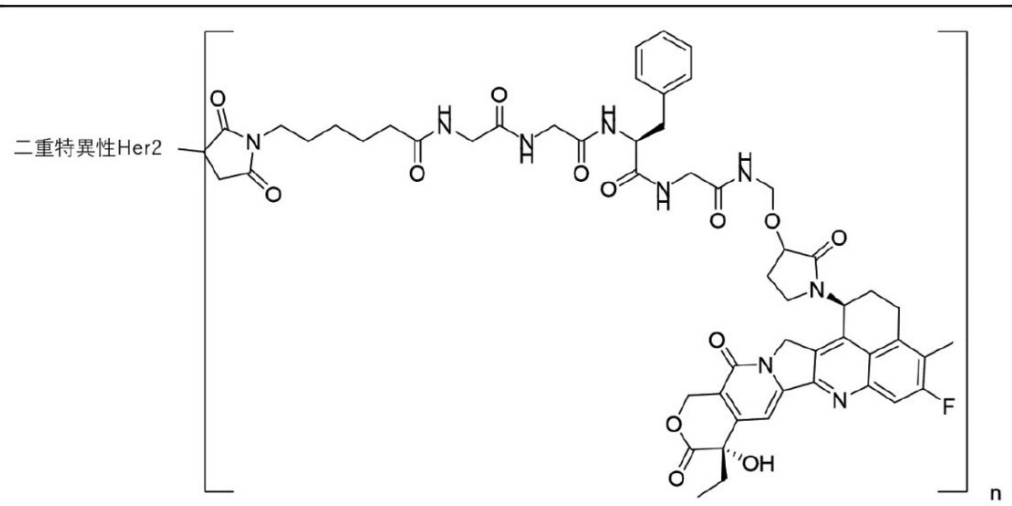
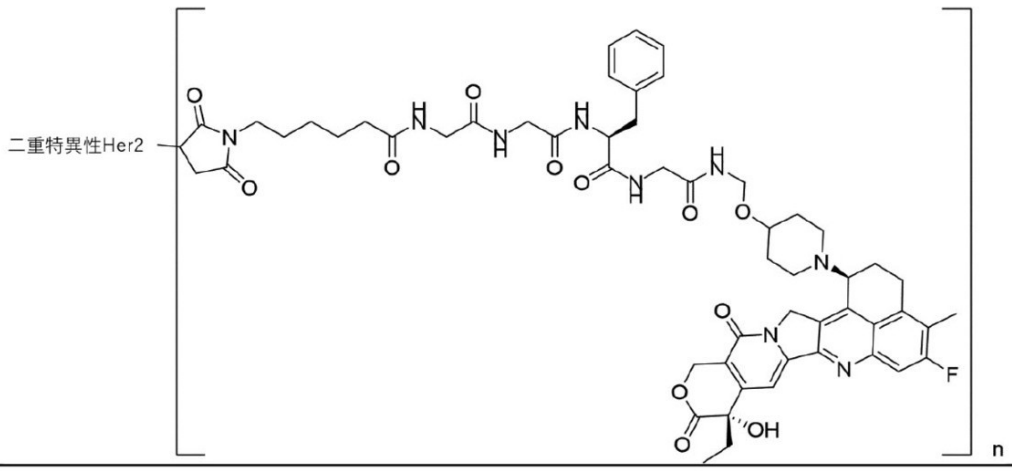
【表１－２７】

ADC-I-12	
ADC-I-13	
ADC-I-14	
ADC-I-15	
ADC-I-16	

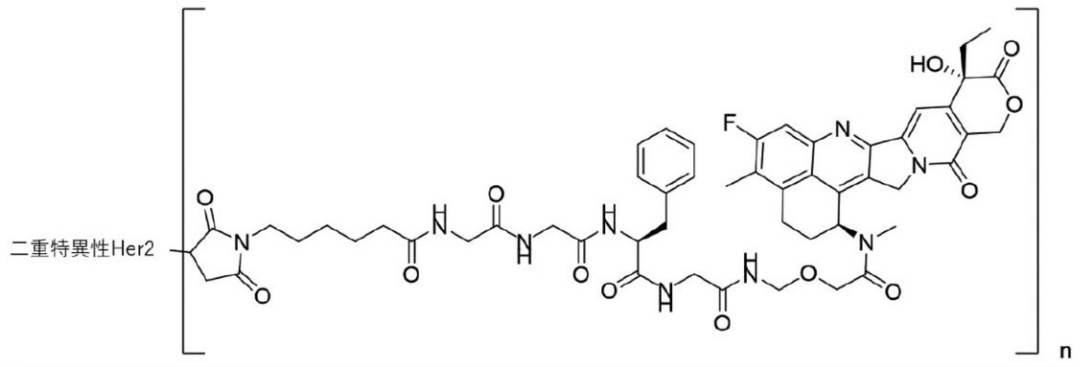
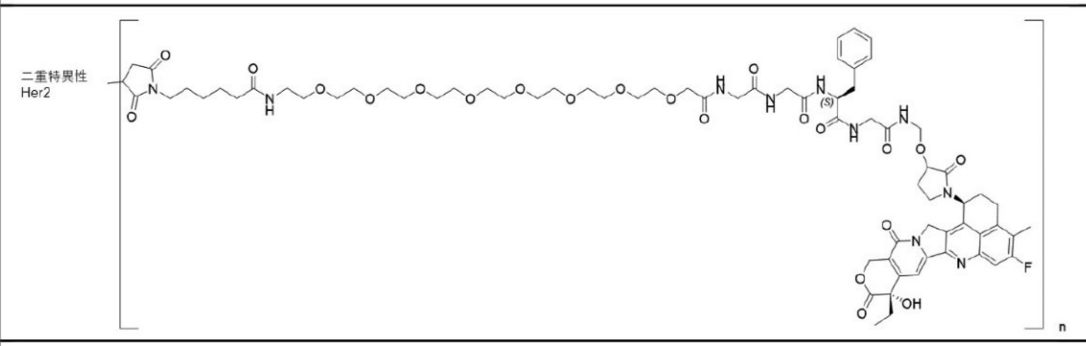
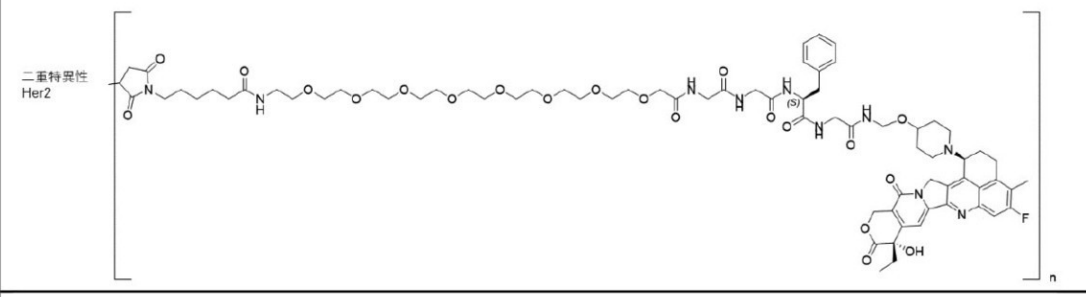
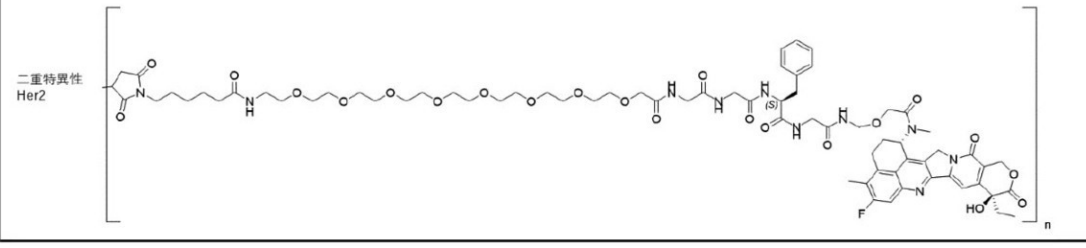
【表１－２８】

ADC-I-17	
ADC-I-18	
ADC-I-19	
ADC-I-20	
ADC-I-21	
ADC-I-22	

【表１－２９】

ADC-I-23	
ADC-I-24	
ADC-I-25	
ADC-I-26	

【表１－３０】

ADC-I-27	
ADC-I-28	
ADC-I-29	
ADC-I-30	

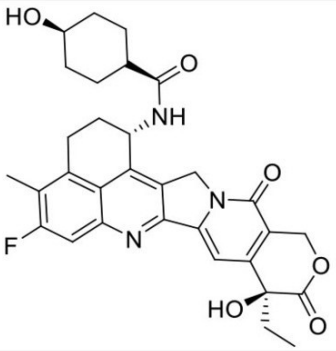
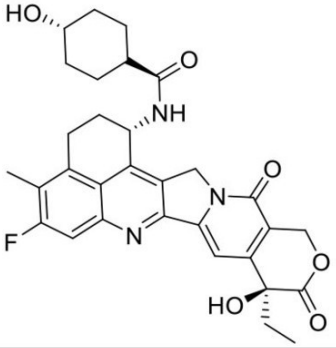
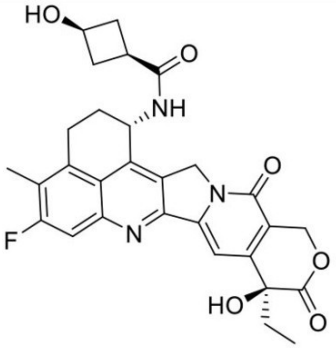
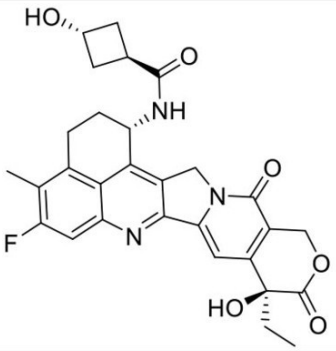
【０１７０】

先のリストにおける平均連鎖数ｎは、１～１０の整数又は小数であってよい。先のリストにおける平均連鎖数ｎは、２～８の整数又は小数であってよい。例えば、平均連鎖数ｎは、３～８の整数又は小数であってよい。例えば、平均連鎖数ｎは、１～２、２～３、３～４、４～５、５～６、６～７、７～８、８～９、又は９～１０の整数又は小数であってよい。

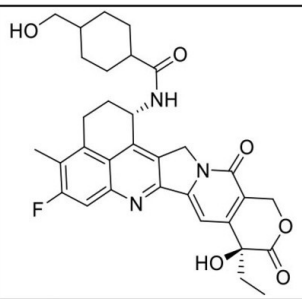
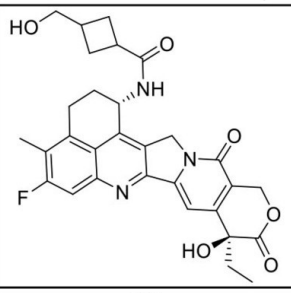
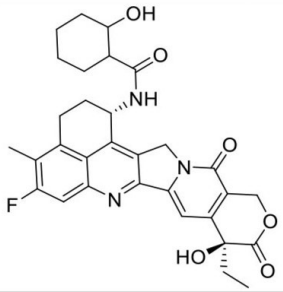
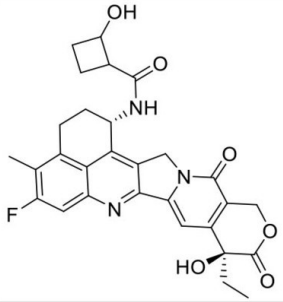
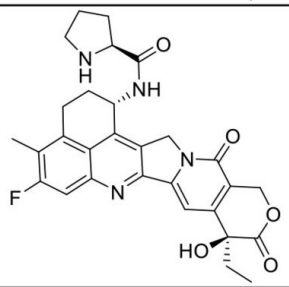
【０１７１】

一実施態様において、本明細書に開示された化合物は、以下を含むが、これらに限定されるものではない：

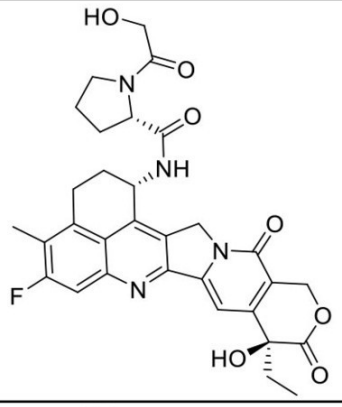
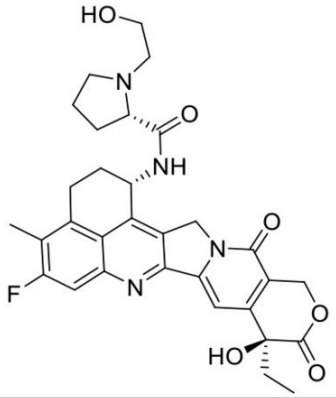
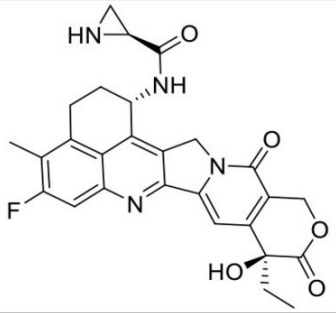
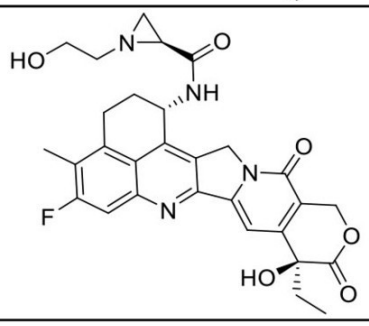
【表２－１】

番号	構造
P-II-1	
P-II-2	
P-II-3	
P-II-4	

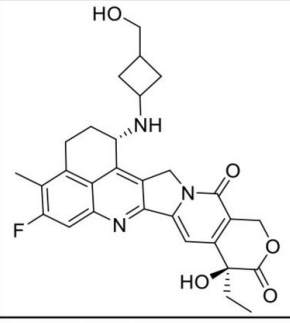
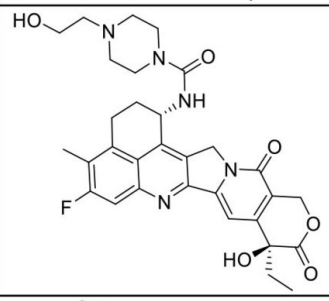
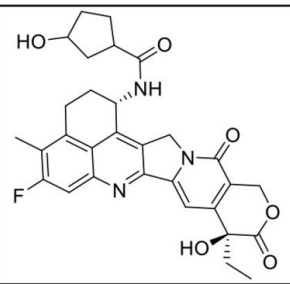
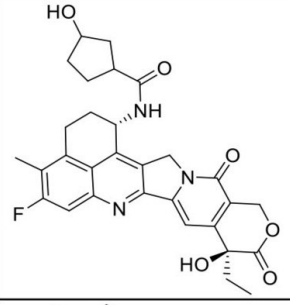
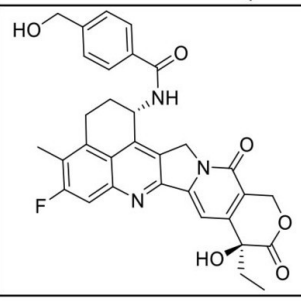
【表２－２】

P-II-5	
P-II-6	
P-II-7	
P-II-8	
P-II-9	

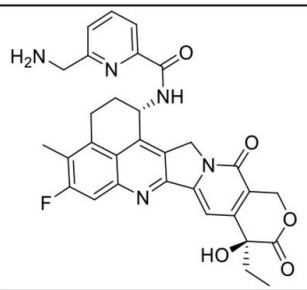
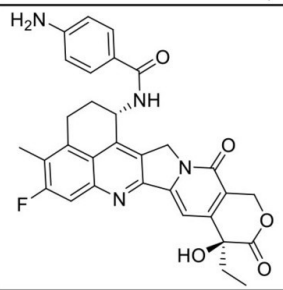
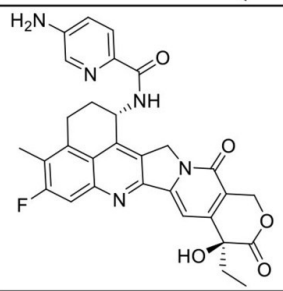
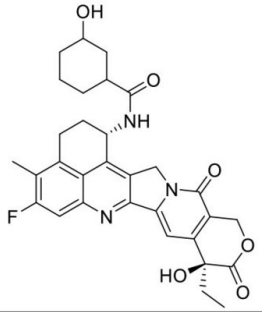
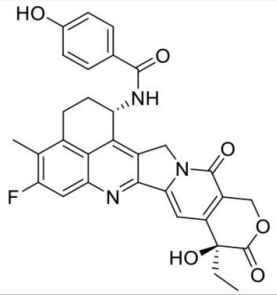
【表２－３】

P-II-10	
P-II-11	
P-II-12	
P-II-13	

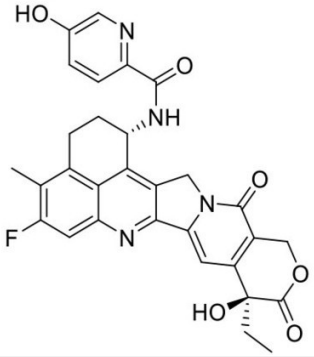
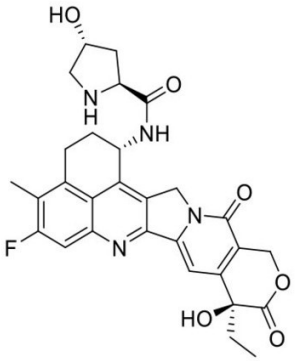
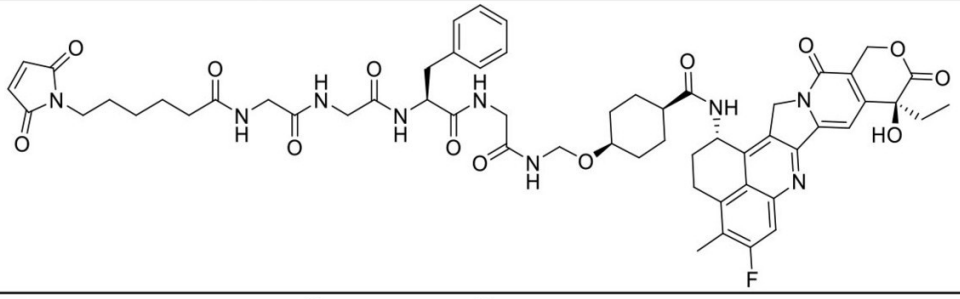
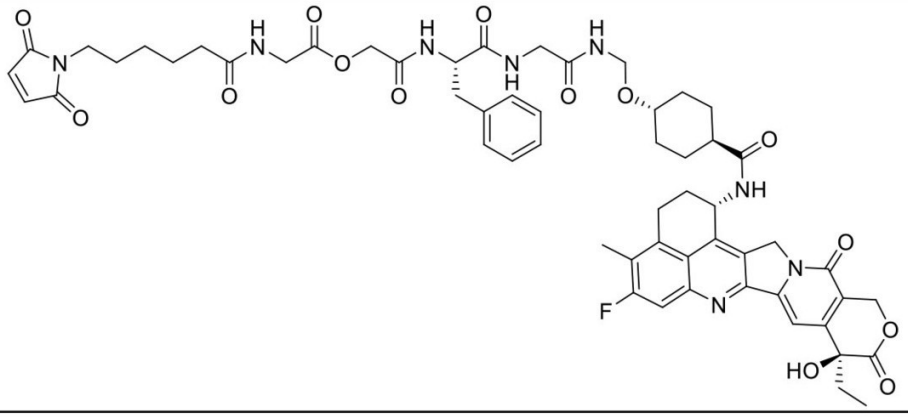
【表２－４】

P-II-14	
P-II-15	
P-II-16	
P-II-17	
P-II-18	

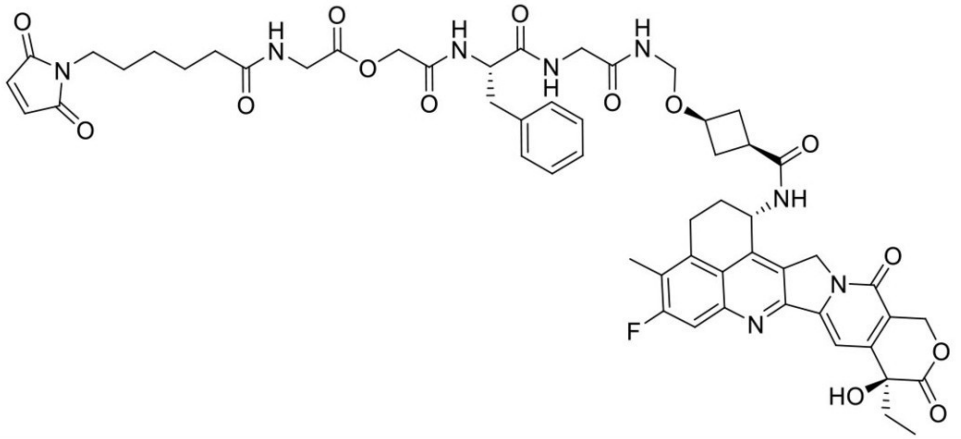
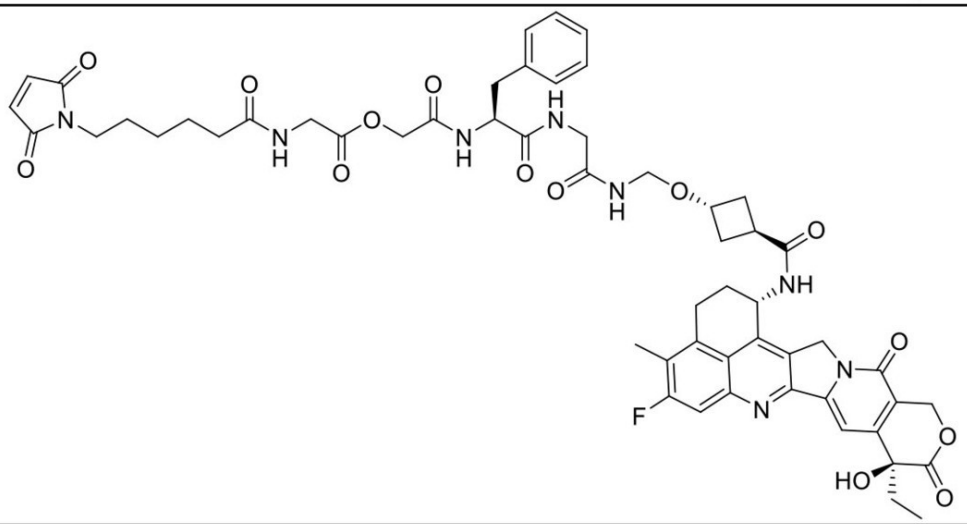
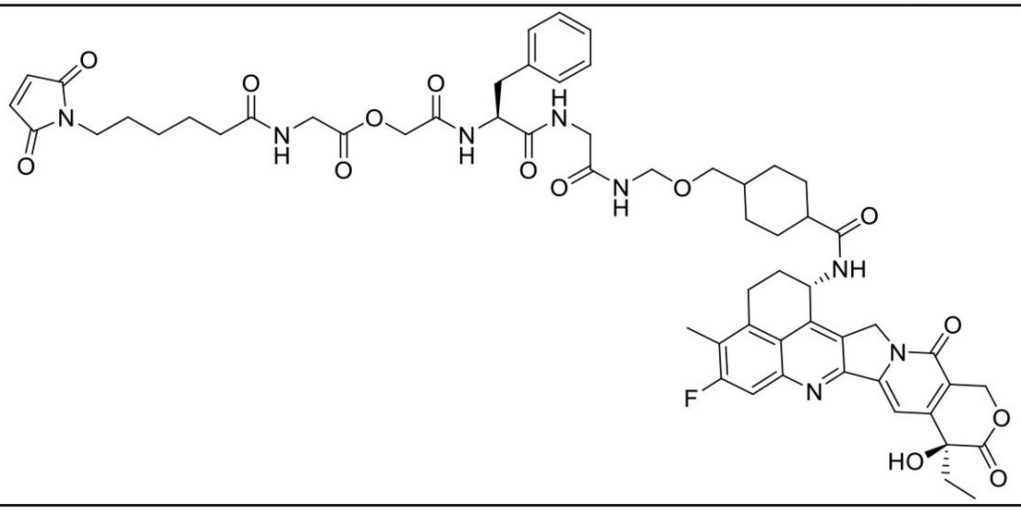
【表２－５】

P-II-19	
P-II-20	
P-II-21	
P-II-22	
P-II-23	

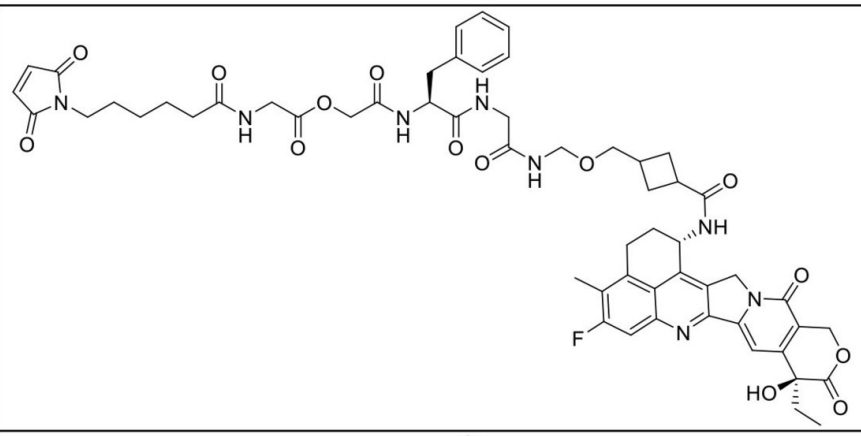
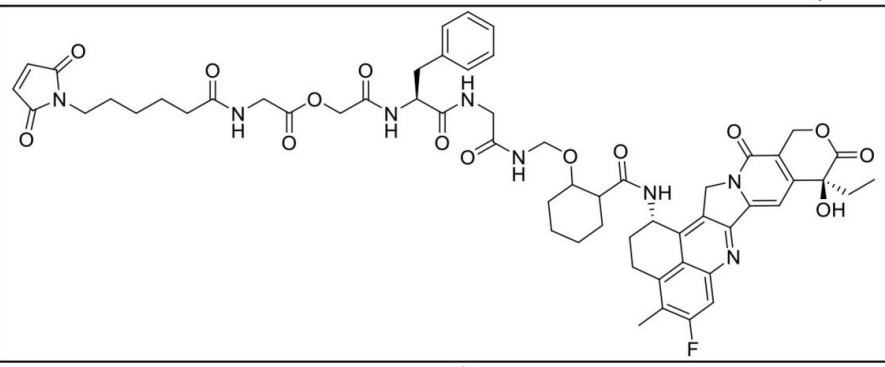
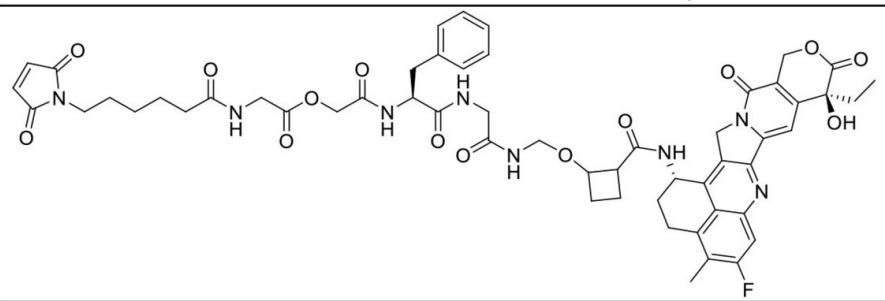
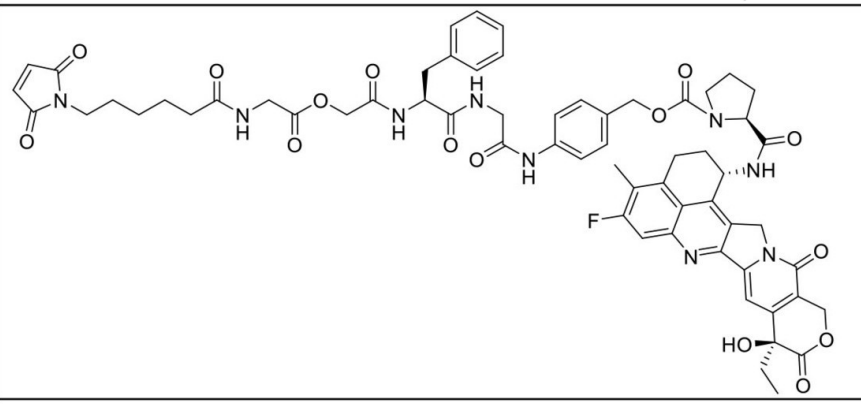
【表２－６】

P-II-24	
P-II-25	
L-II-1	
L-II-2	

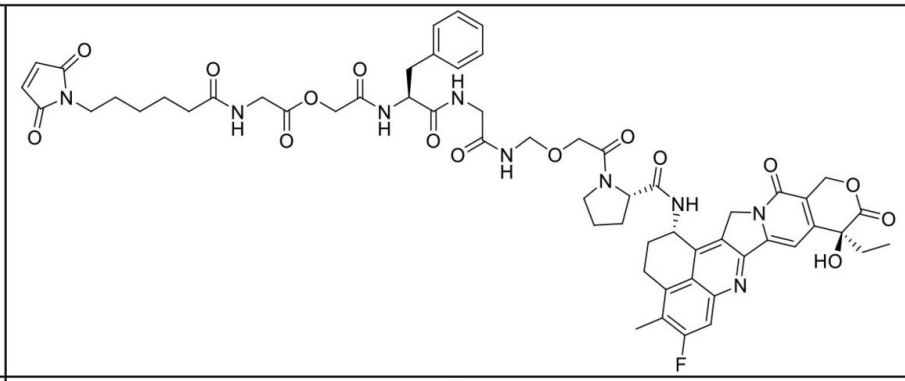
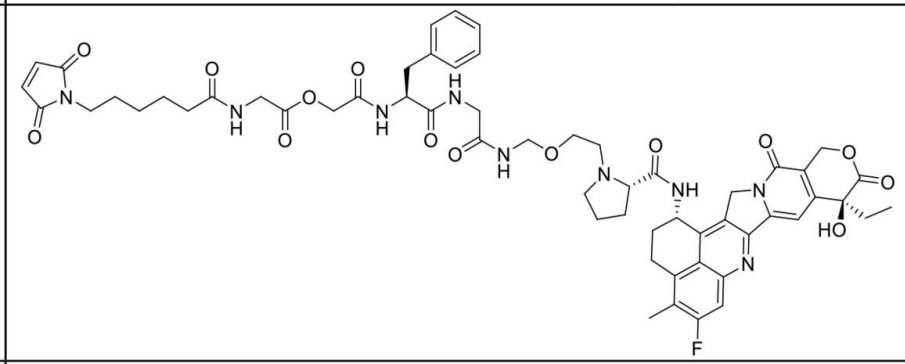
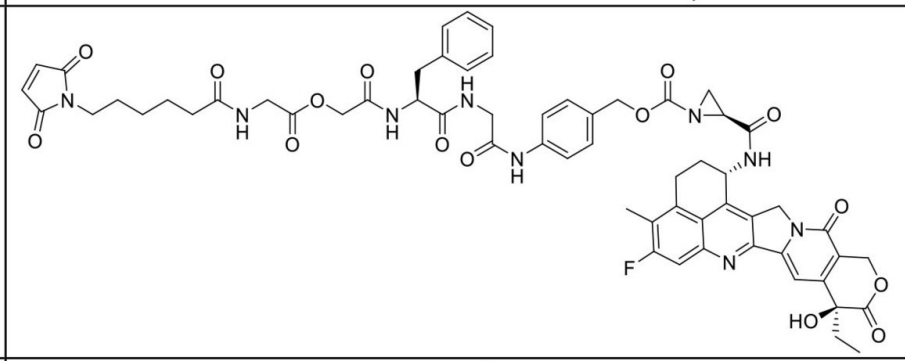
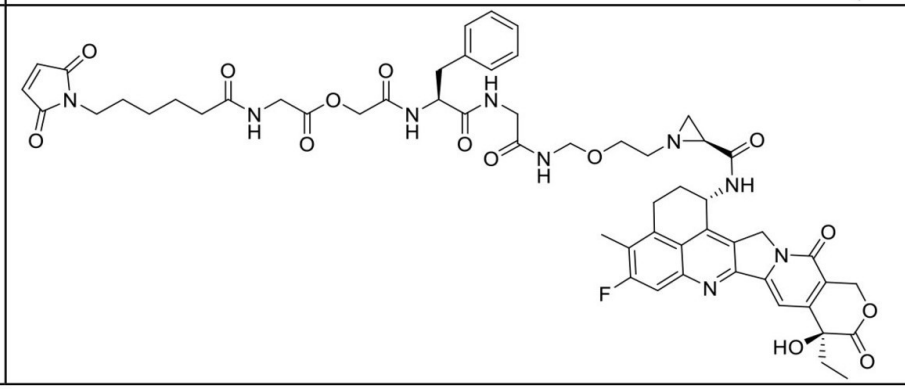
【表２－７】

L-II-3	
L-II-4	
L-II-5	

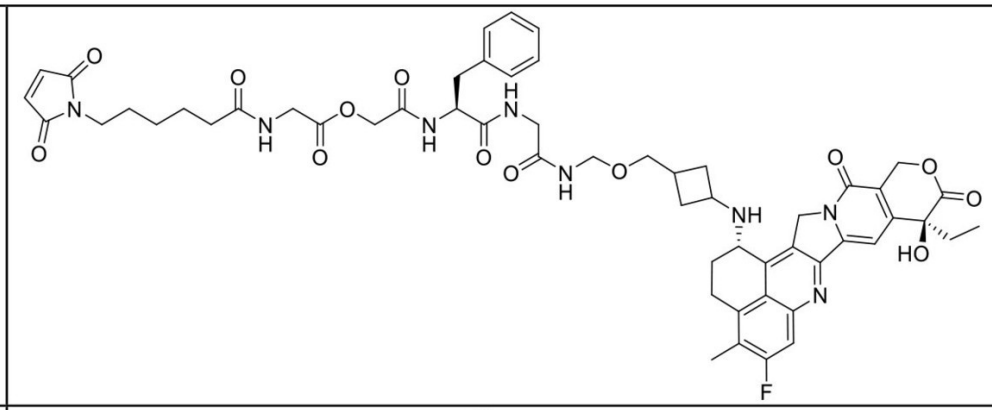
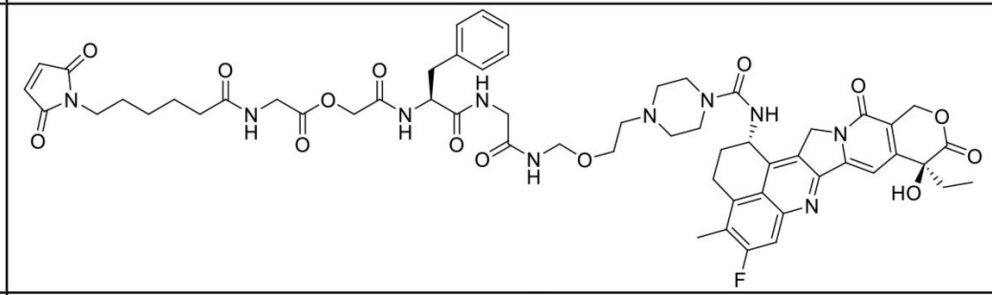
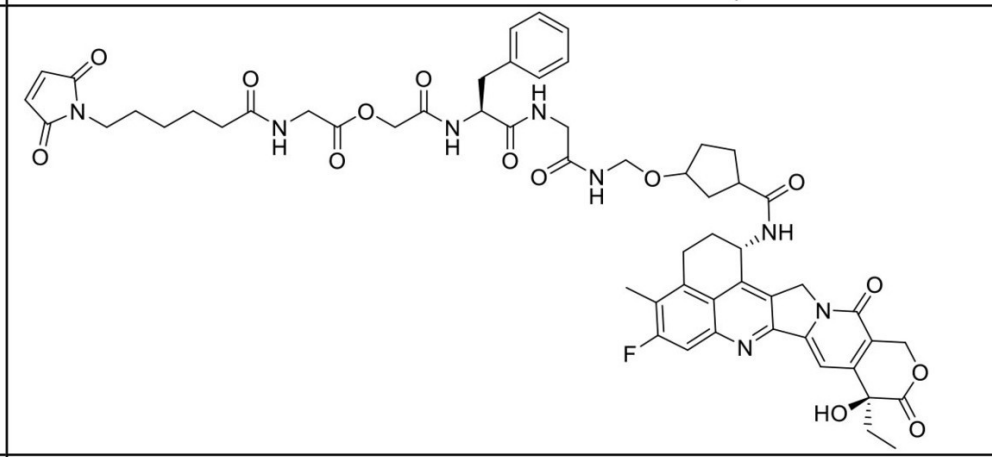
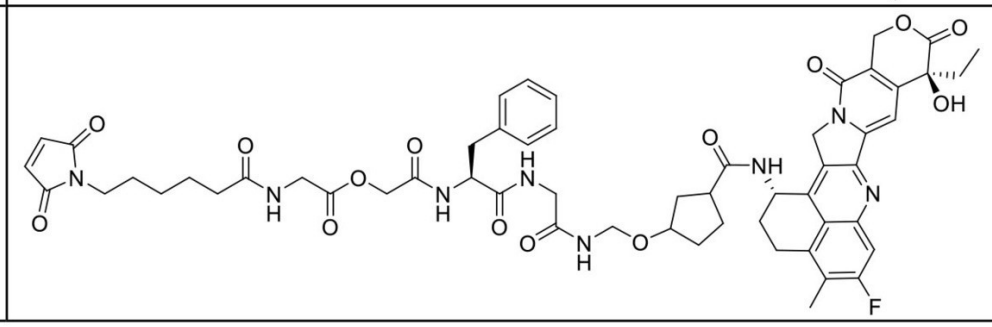
【表２－８】

L-II-6	
L-II-7	
L-II-8	
L-II-9	

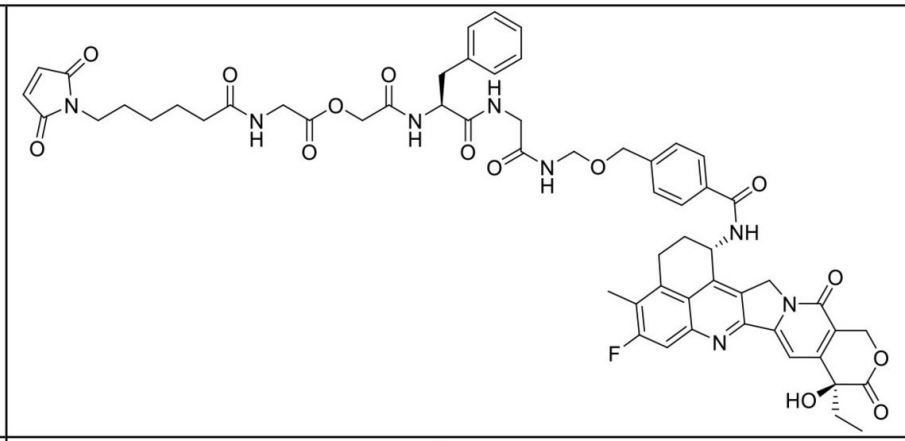
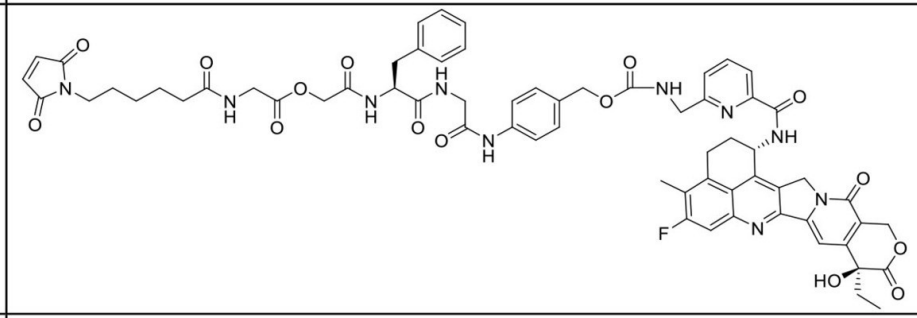
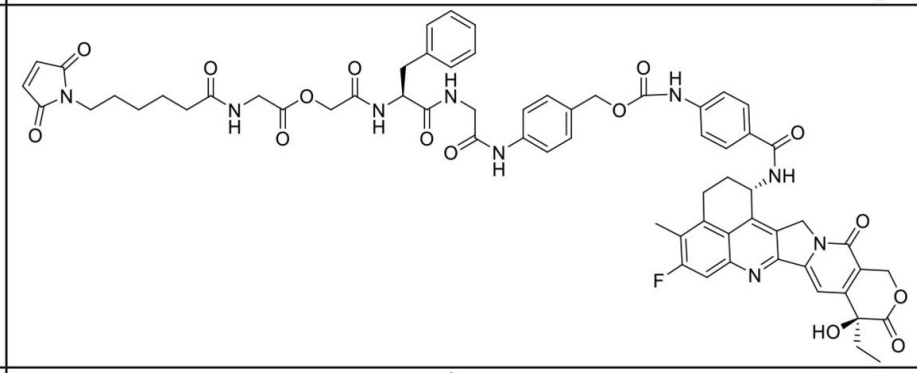
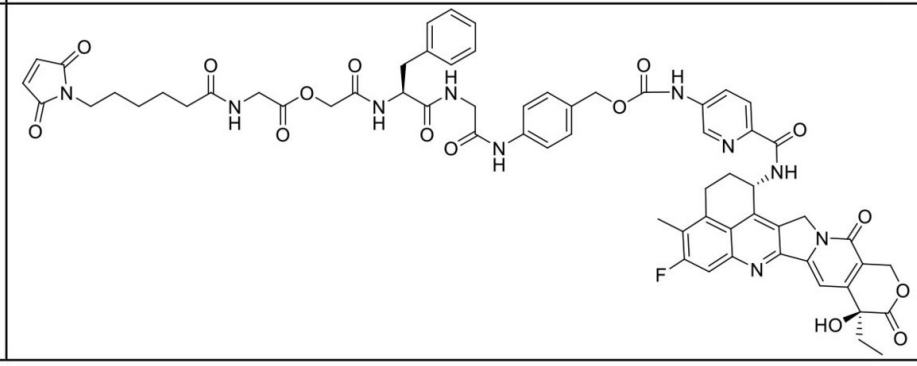
【表２－９】

L-II-10	
L-II-11	
L-II-12	
L-II-13	

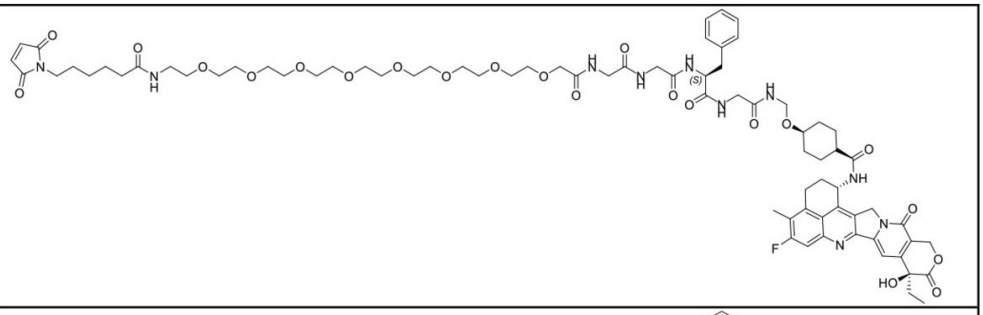
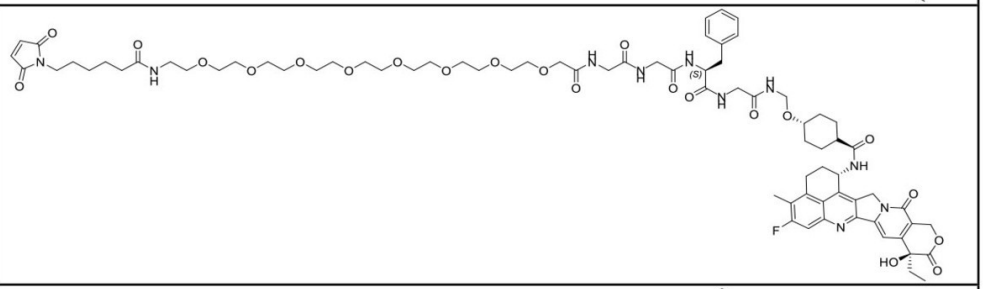
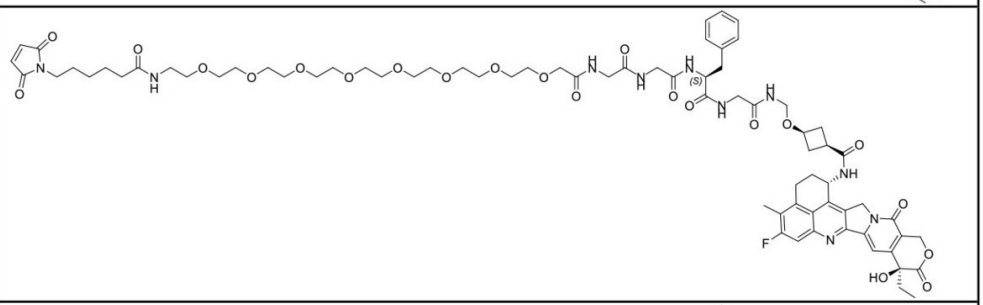
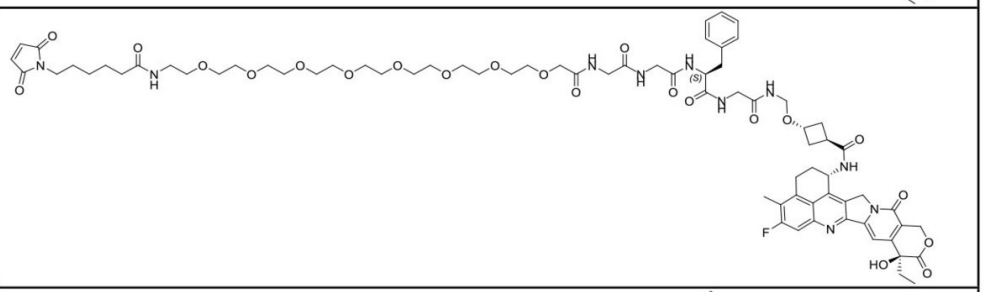
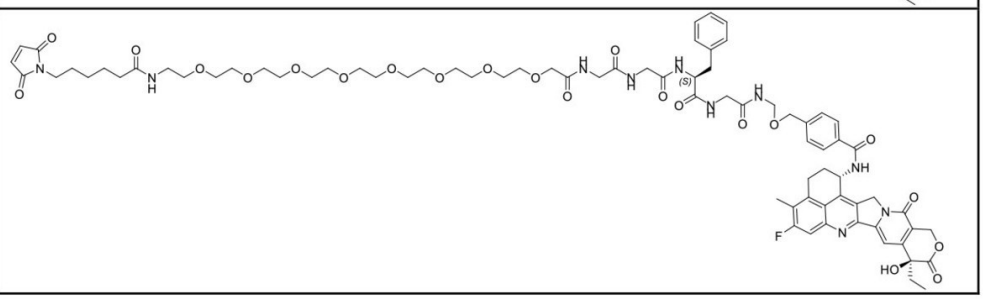
【表２－１０】

L-II-14	
L-II-15	
L-II-16	
L-II-17	

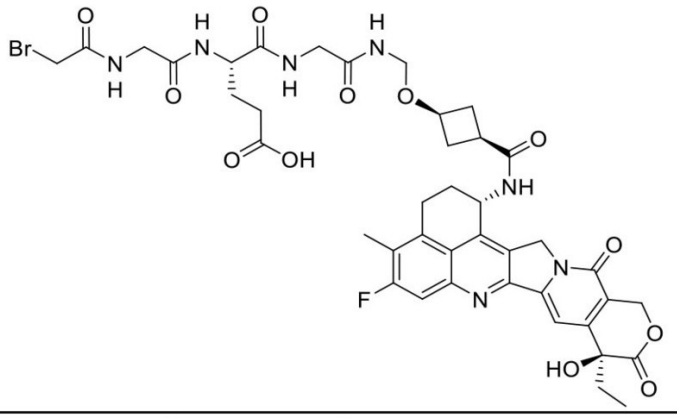
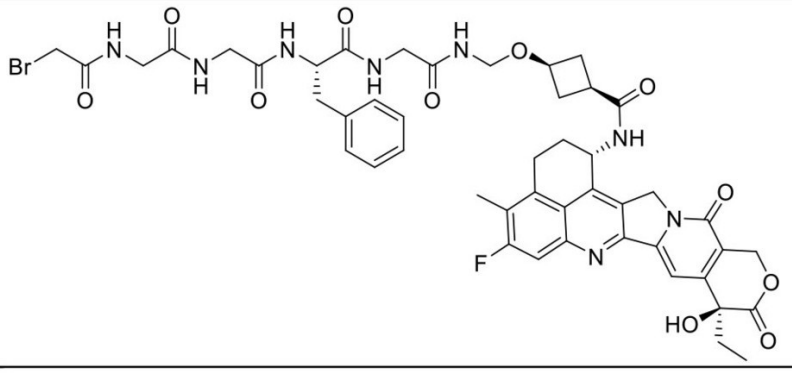
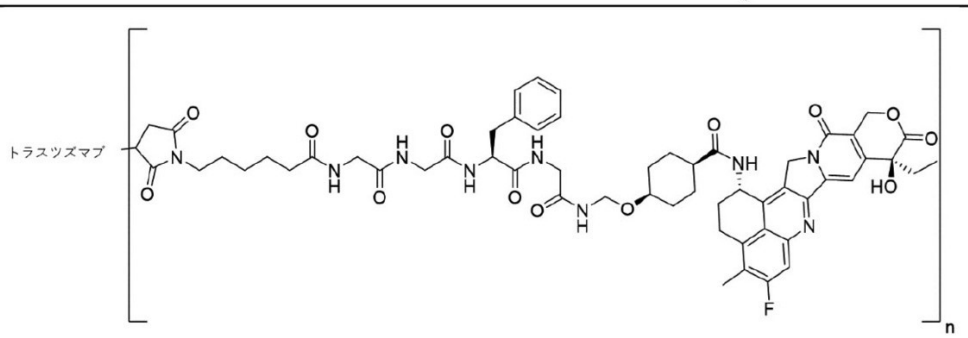
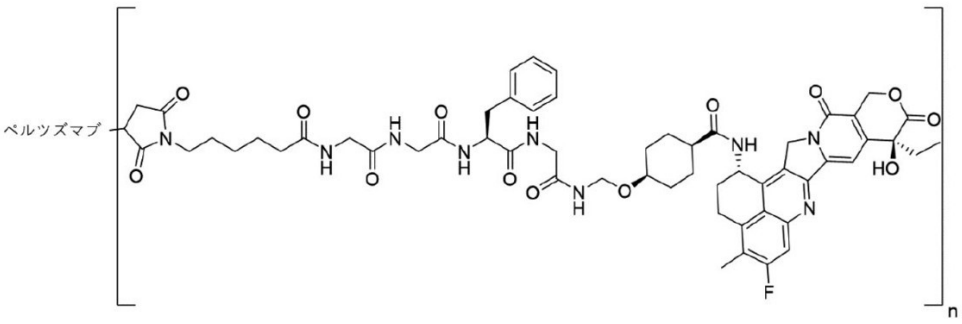
【表２－１１】

L-II-18	
L-II-19	
L-II-20	
L-II-21	

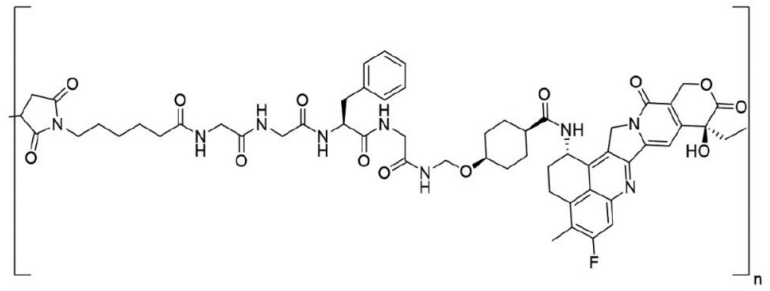
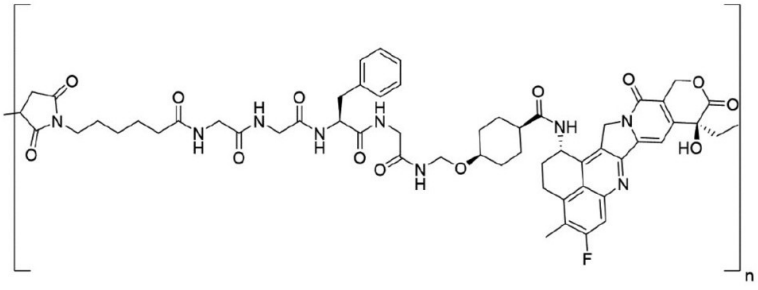
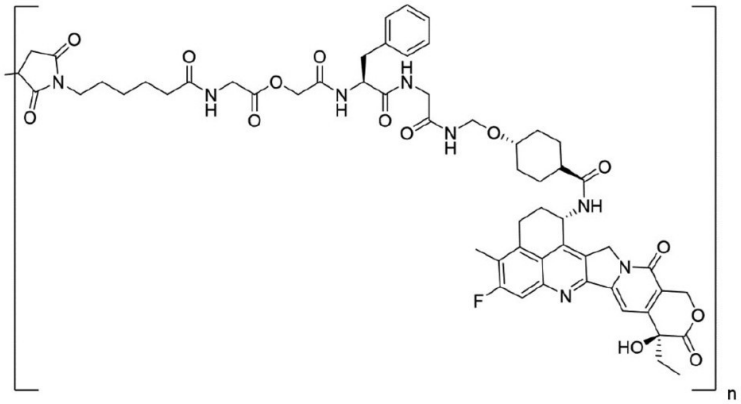
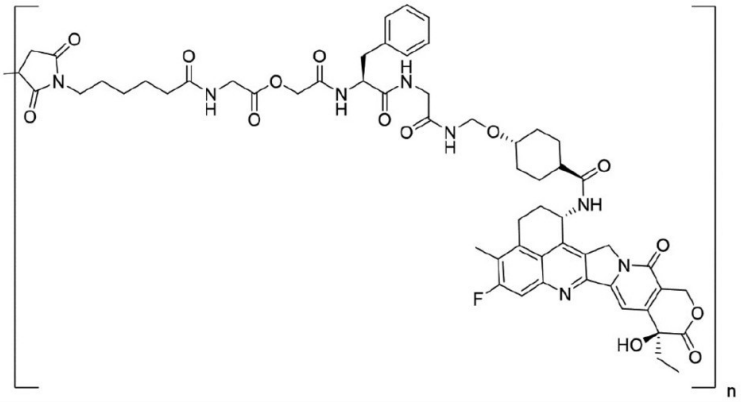
【表２－１２】

L-II-22	
L-II-23	
L-II-24	
L-II-25	
L-II-26	

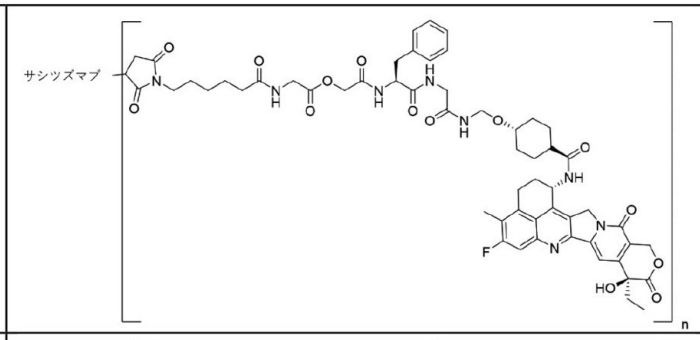
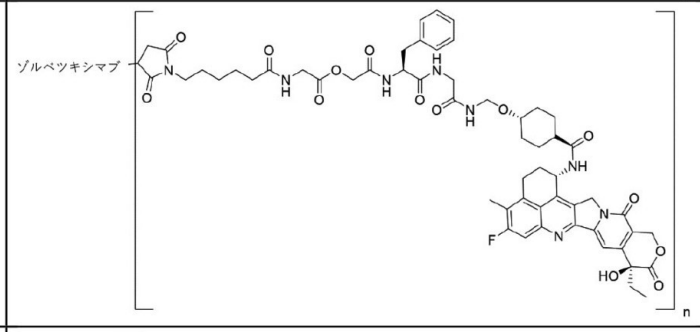
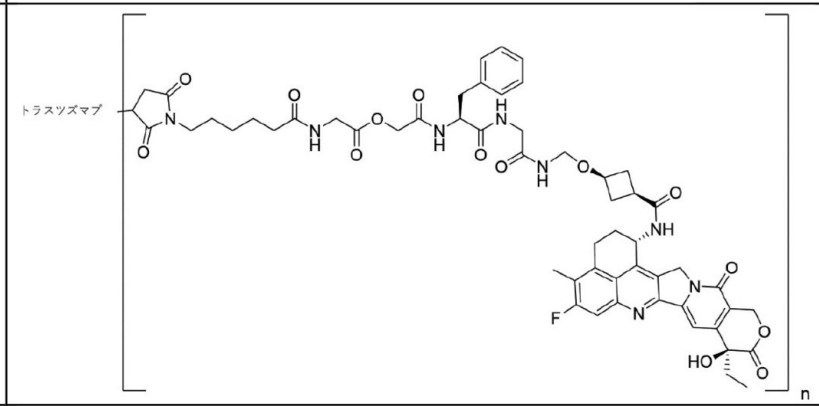
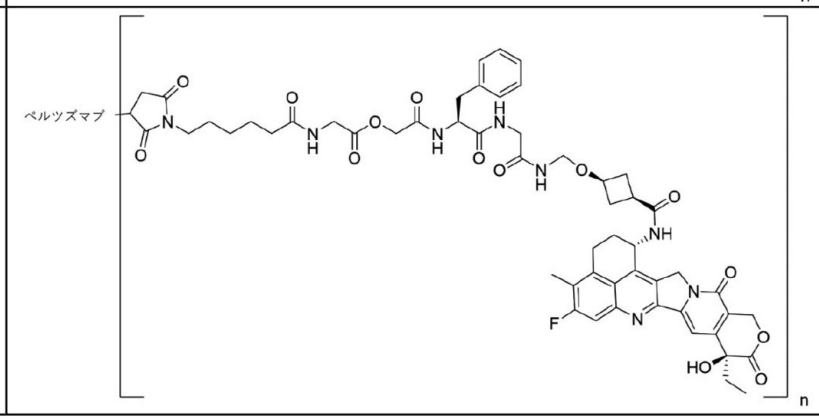
【表２－１３】

L-II-27	
L-II-28	
ADC-II-1	
ADC-II-2	

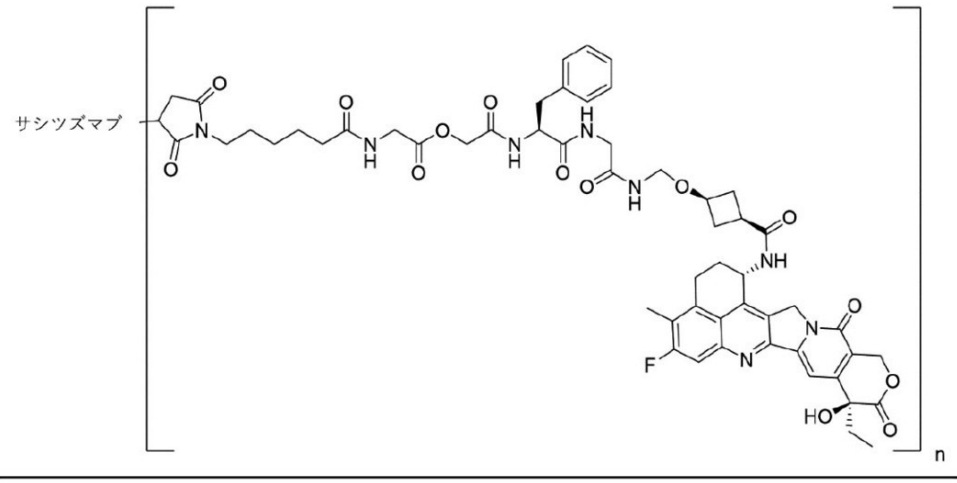
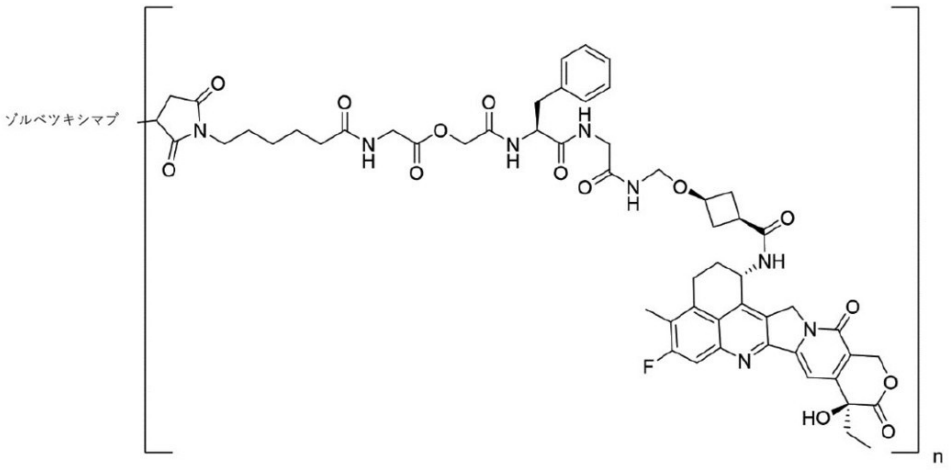
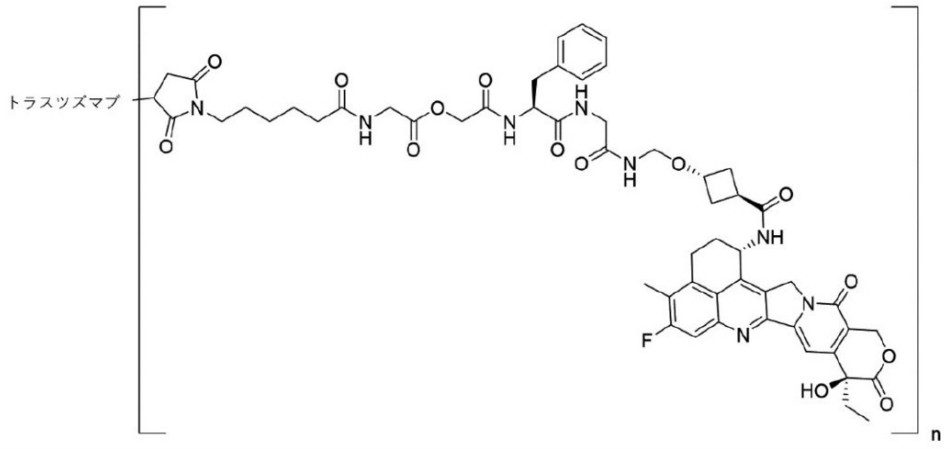
【表２－１４】

ADC-II-3	サシツズマブ 
ADC-II-4	ゾルベツキシマブ 
ADC-II-5	トラスツズマブ 
ADC-II-6	ペルツズマブ 

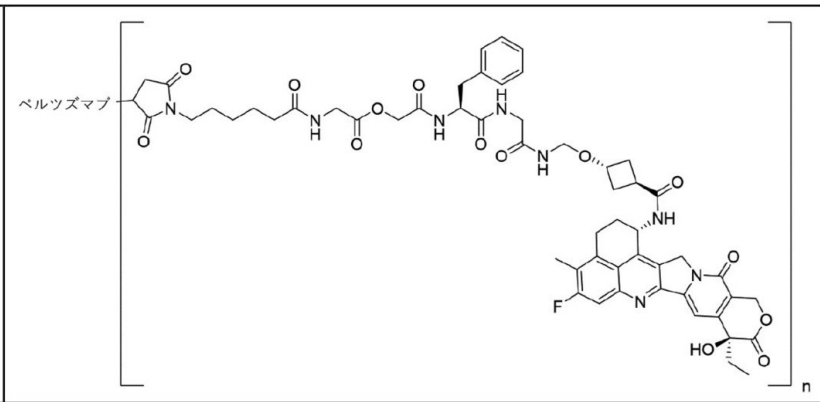
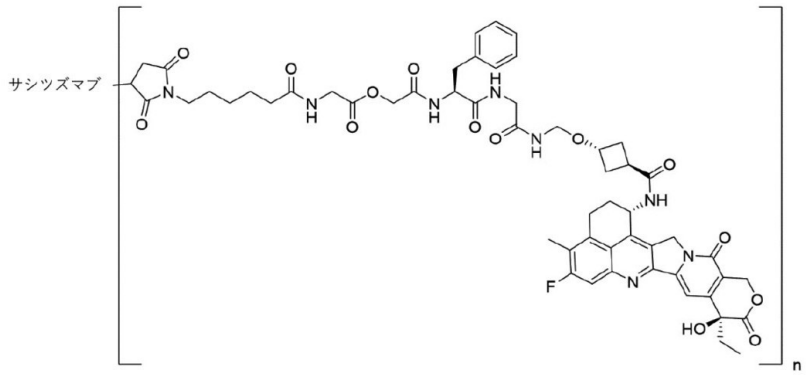
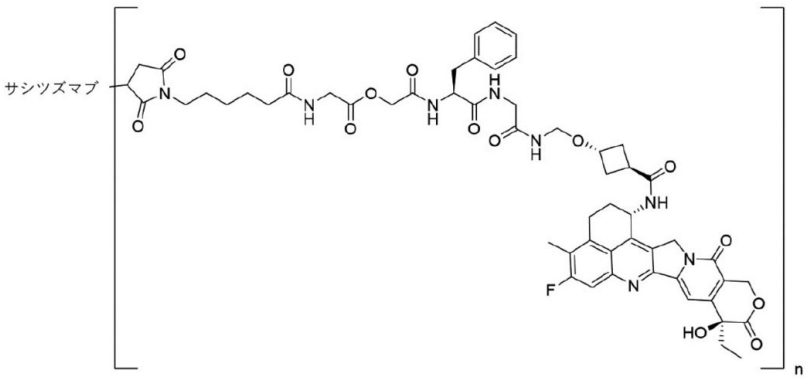
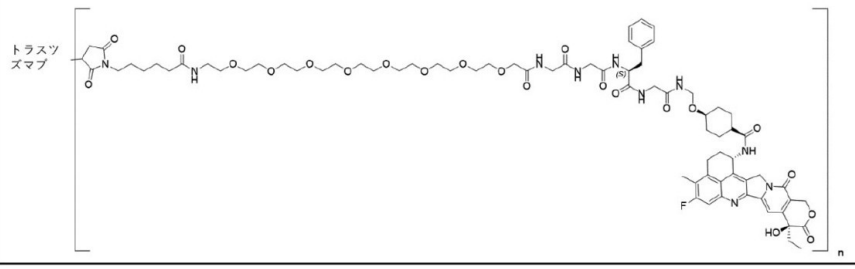
【表２－１５】

ADC-II-7	
ADC-II-8	
ADC-II-9	
ADC-II-10	

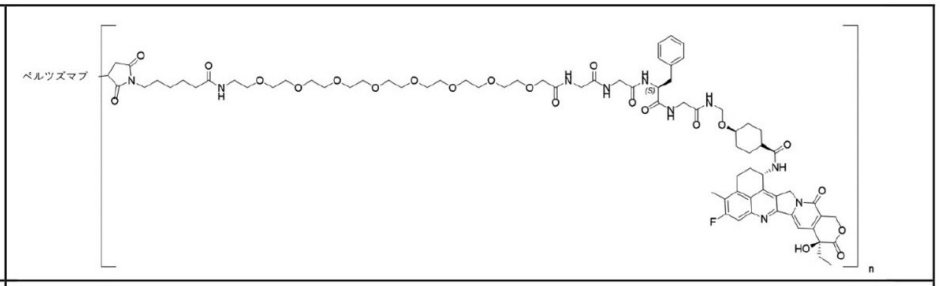
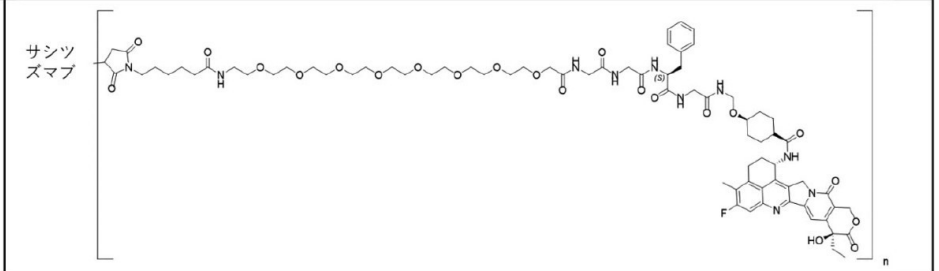
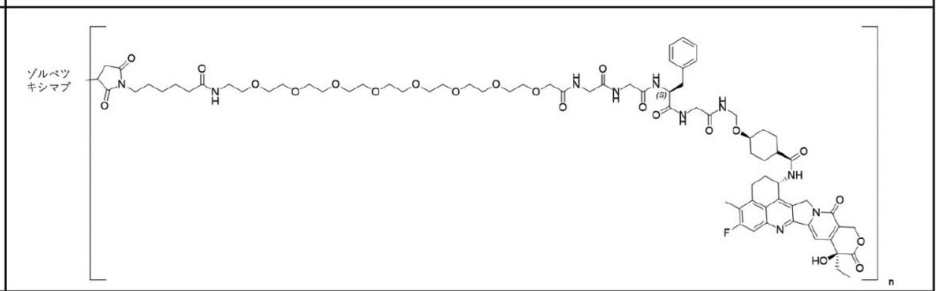
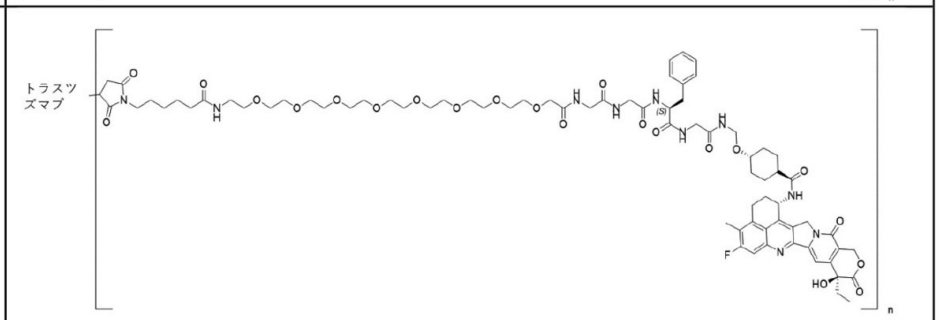
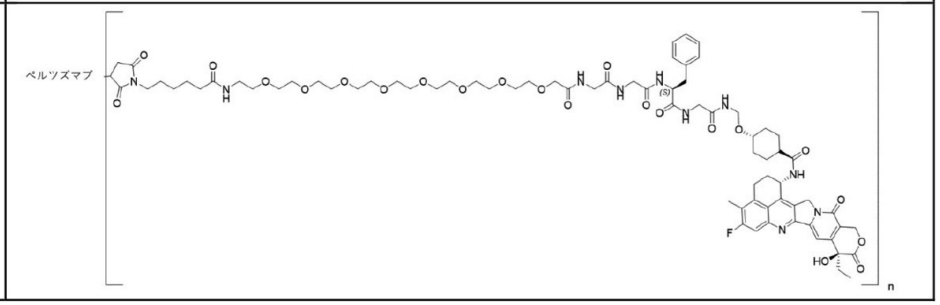
【表２－１６】

ADC-II-11	
ADC-II-12	
ADC-II-13	

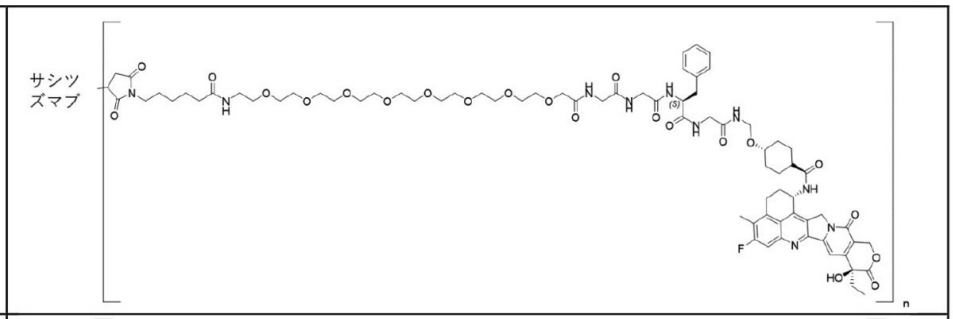
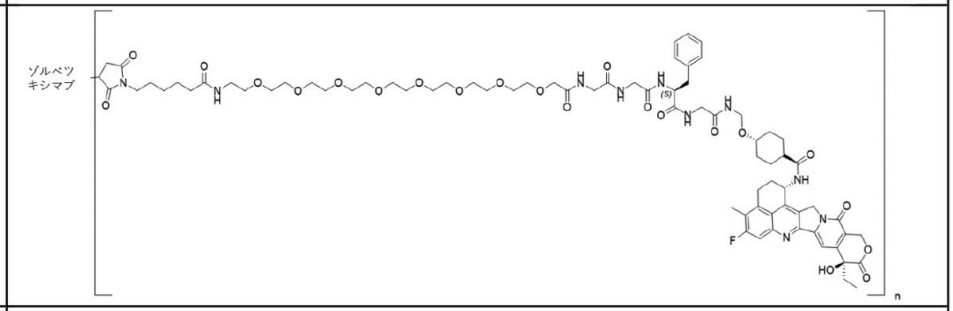
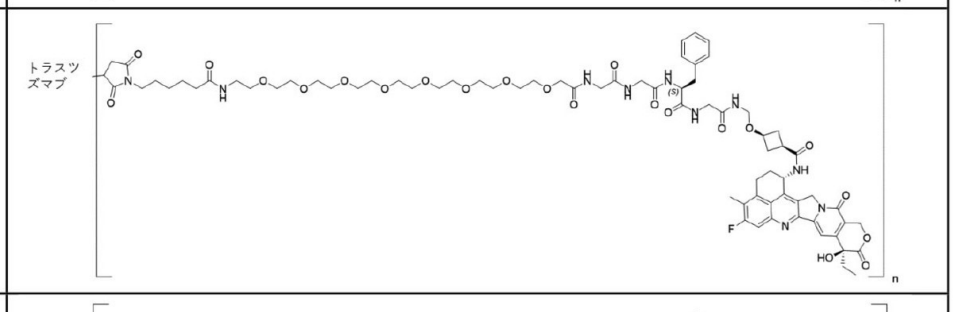
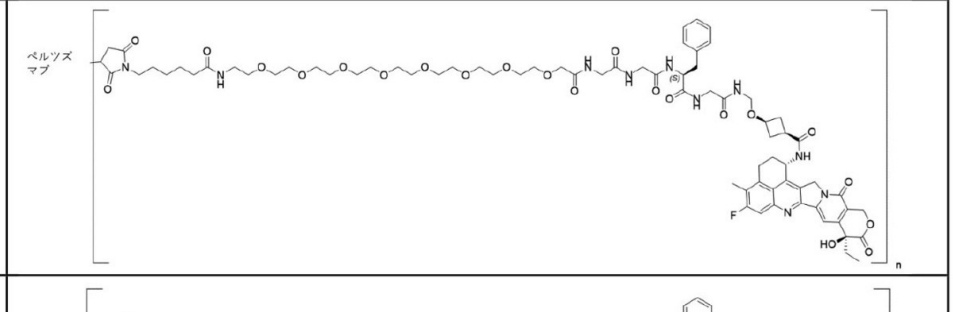
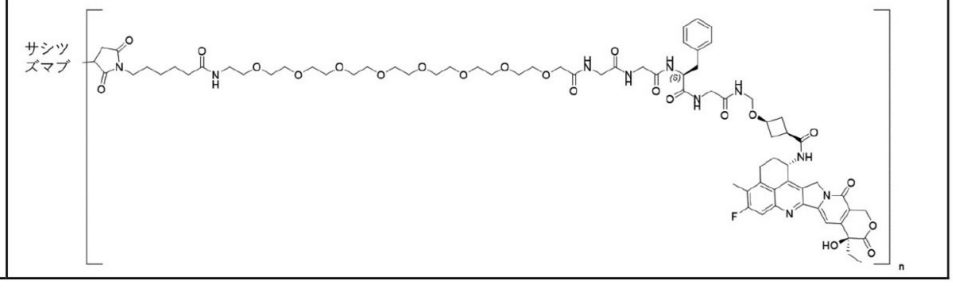
【表２－１７】

ADC-II-14	
ADC-II-15	
ADC-II-16	
ADC-II-17	

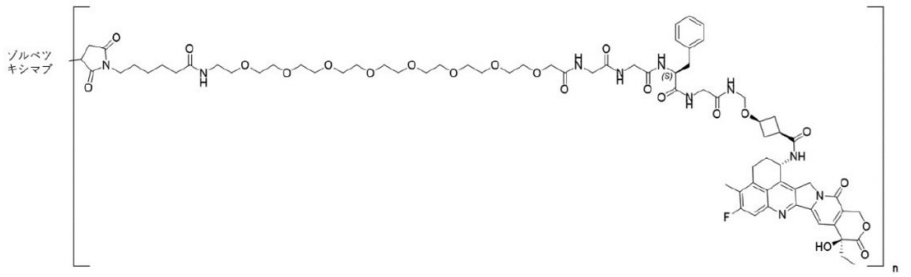
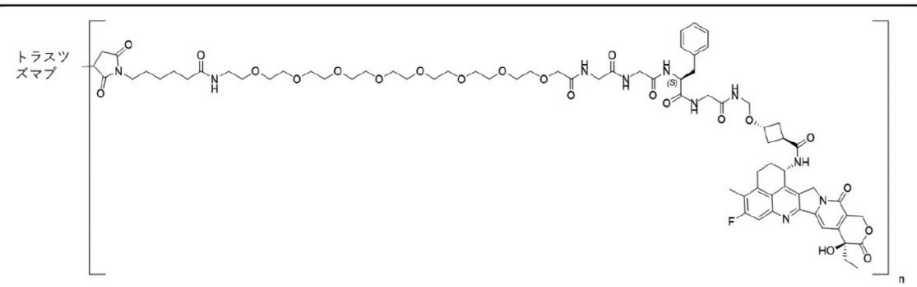
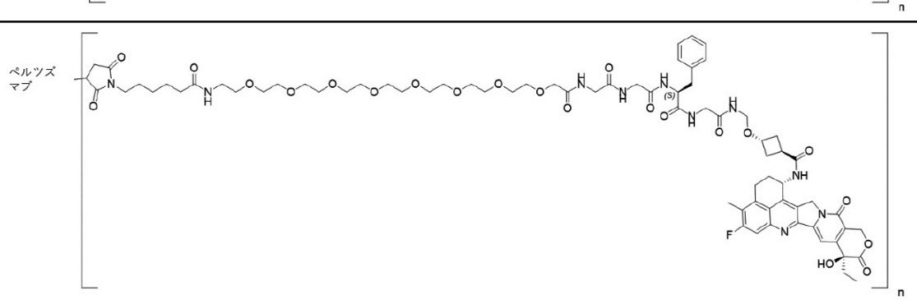
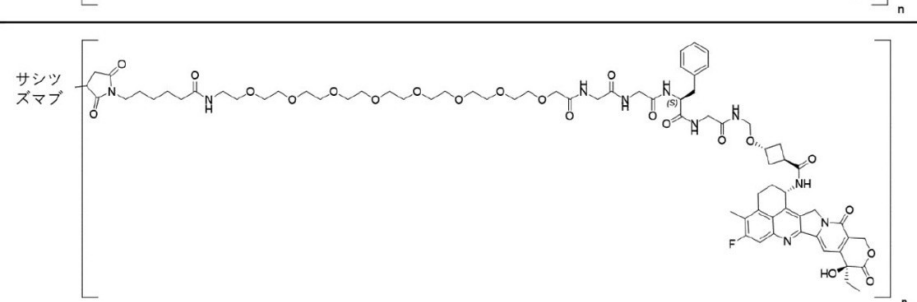
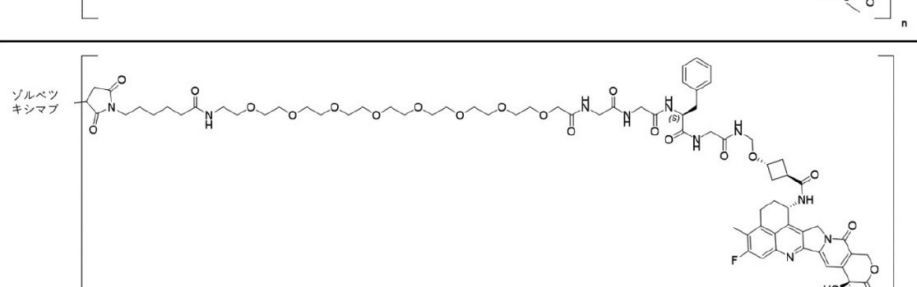
【表２－１８】

ADC-II-18	
ADC-II-19	
ADC-II-20	
ADC-II-21	
ADC-II-22	

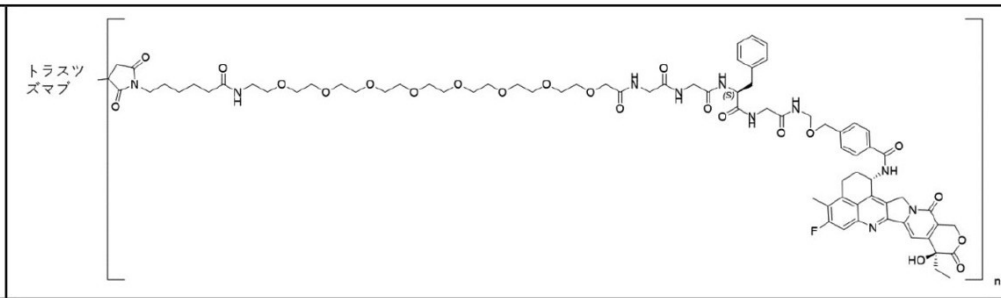
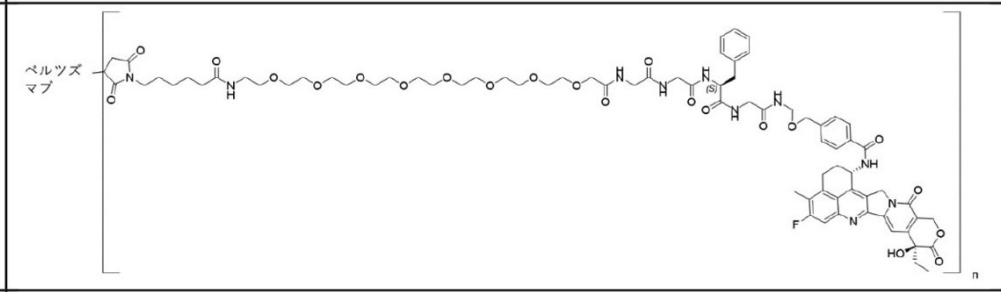
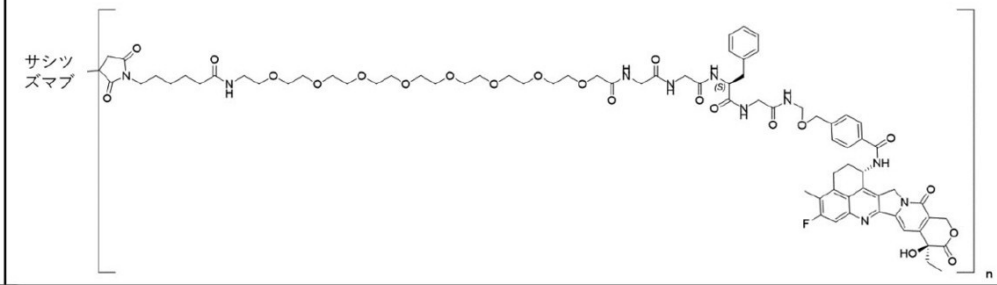
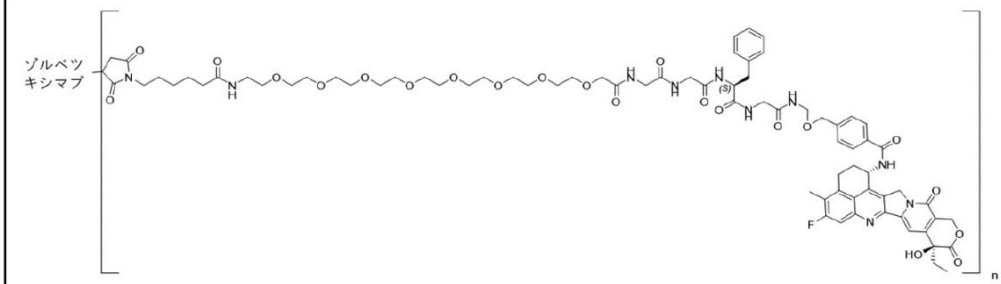
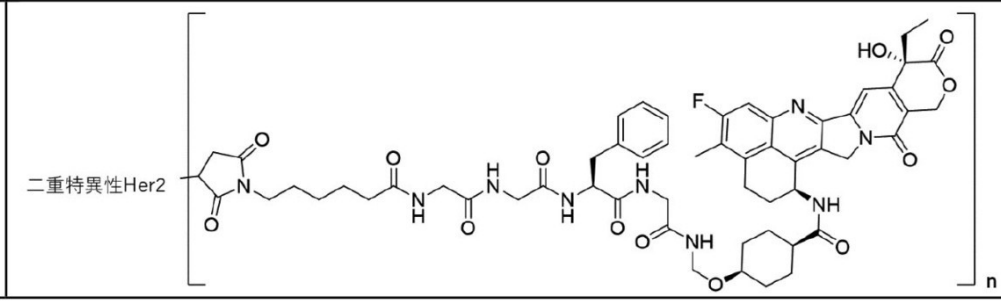
【表２－１９】

ADC-II-23	
ADC-II-24	
ADC-II-25	
ADC-II-26	
ADC-II-27	

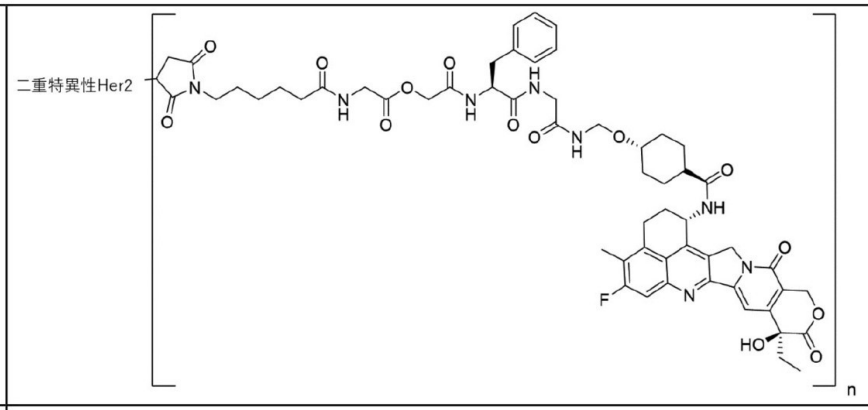
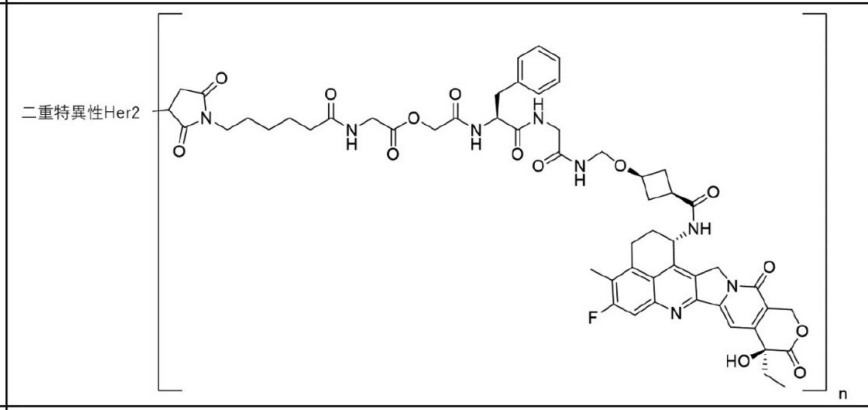
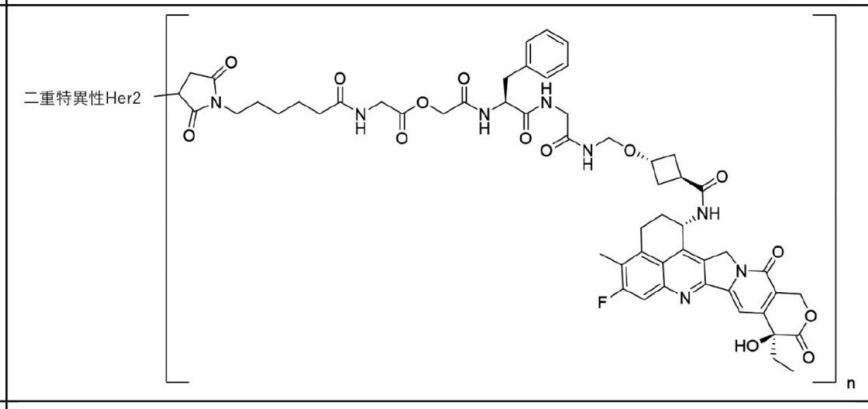
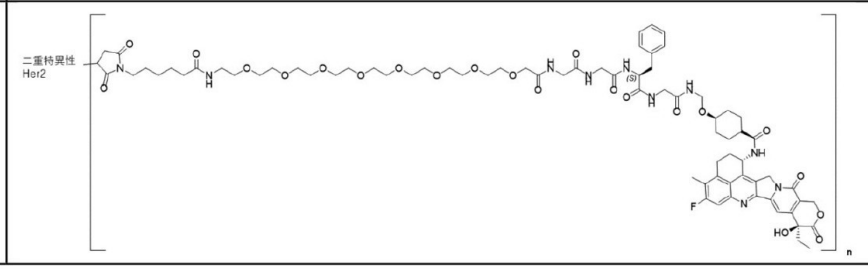
【表２－２０】

ADC-II-28	
ADC-II-29	
ADC-II-30	
ADC-II-31	
ADC-II-32	

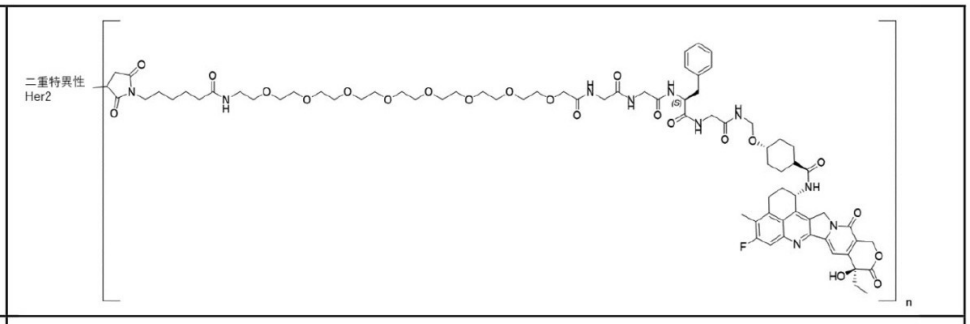
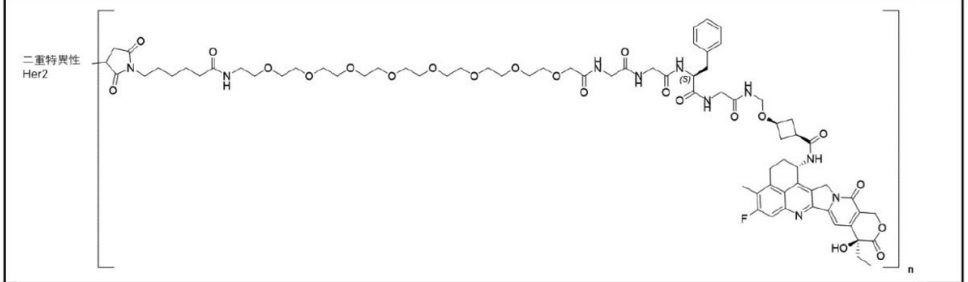
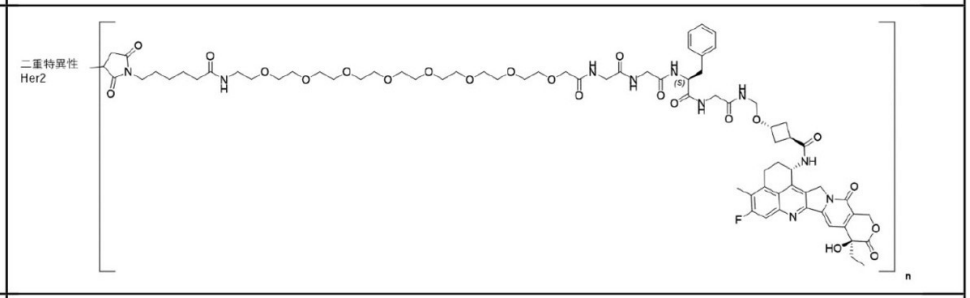
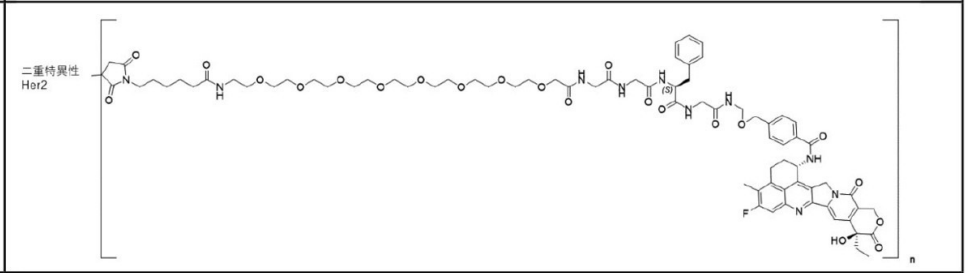
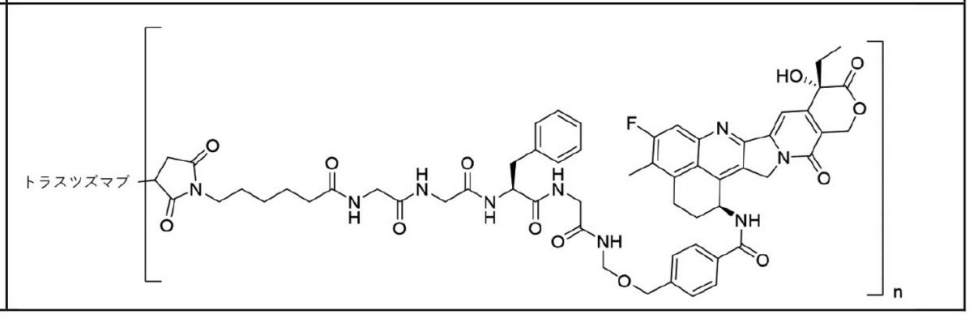
【表２－２１】

ADC-II-33	
ADC-II-34	
ADC-II-35	
ADC-II-36	
ADC-II-37	

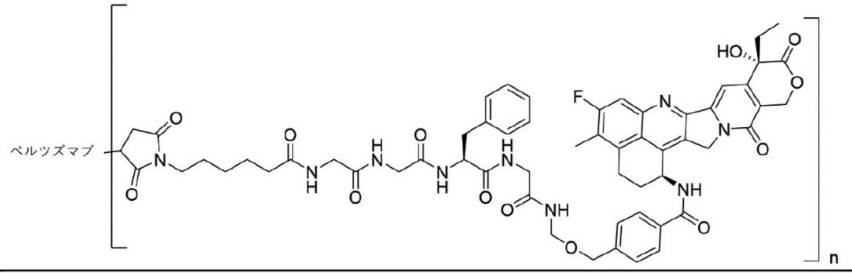
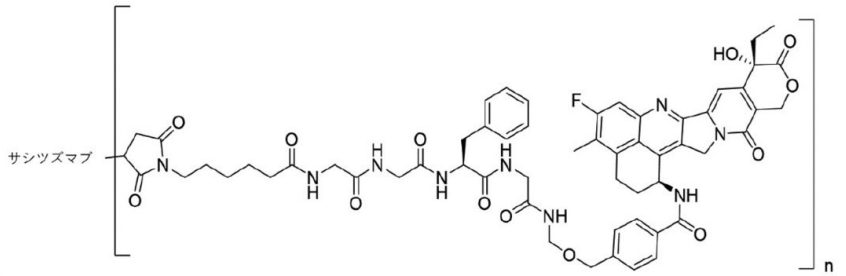
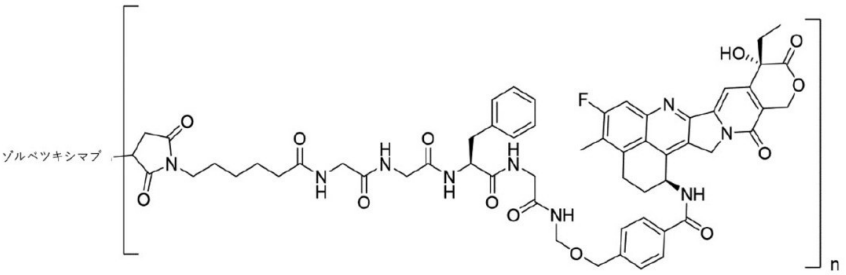
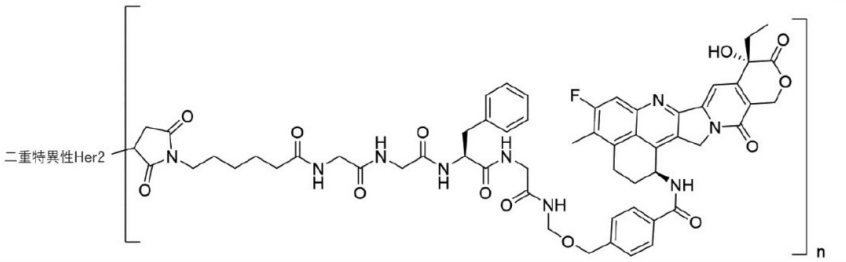
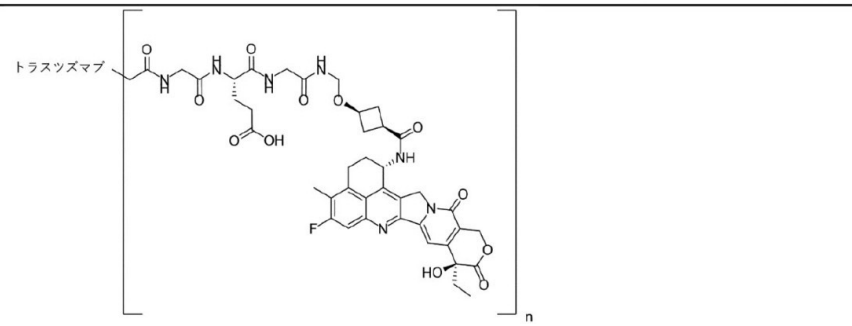
【表２－２２】

ADC-II-38	
ADC-II-39	
ADC-II-40	
ADC-II-41	

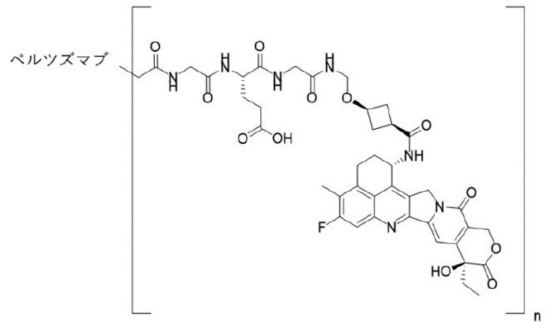
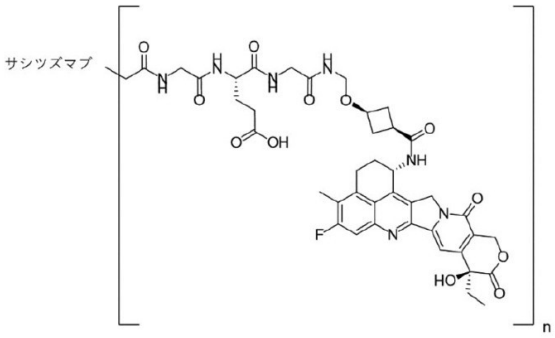
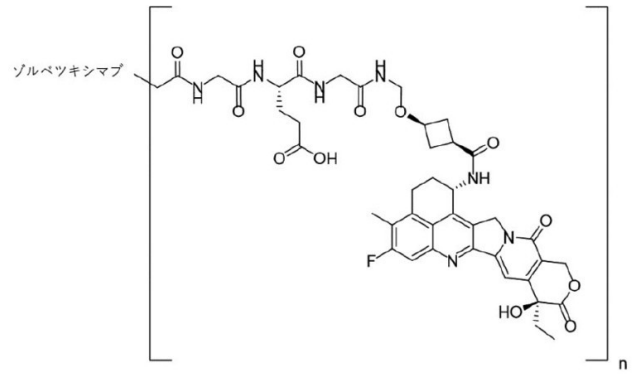
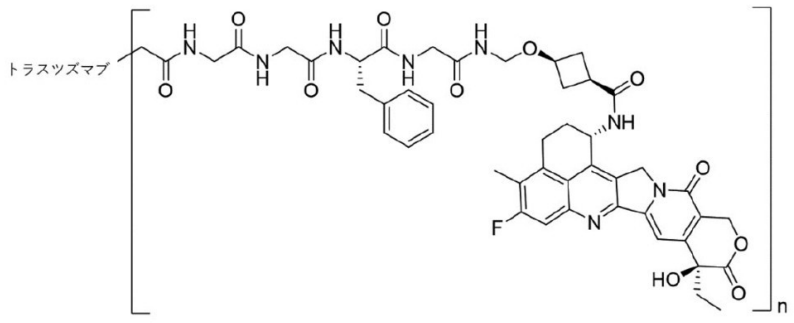
【表２－２３】

ADC-II-42	
ADC-II-43	
ADC-II-44	
ADC-II-45	
ADC-II-46	

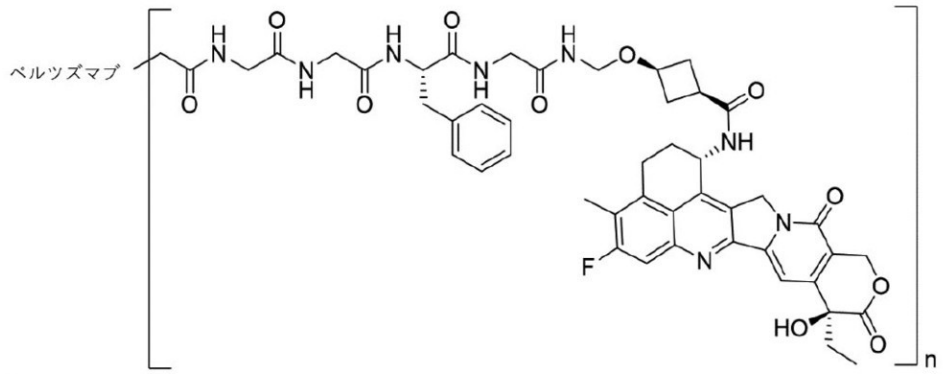
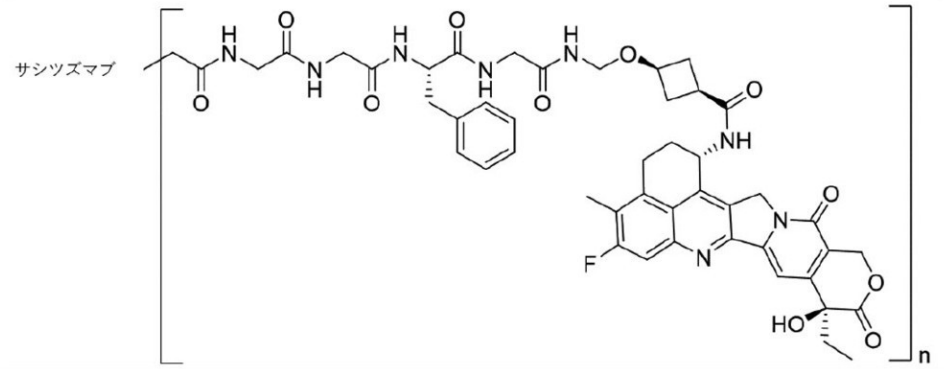
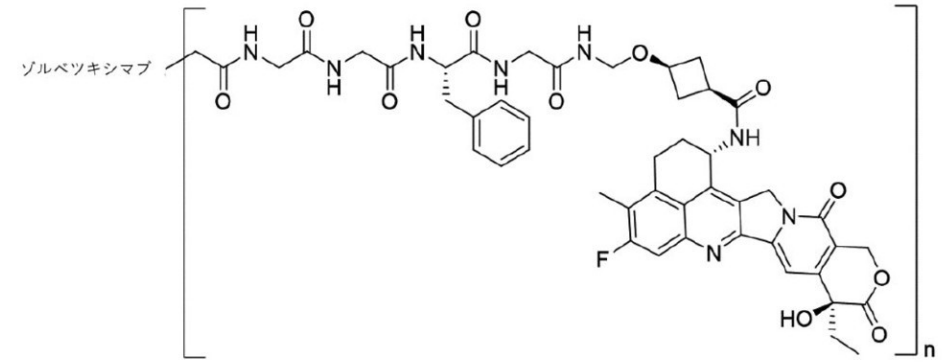
【表２－２４】

ADC-II-47	
ADC-II-48	
ADC-II-49	
ADC-II-50	
ADC-II-51	

【表２－２５】

ADC-II-52	
ADC-II-53	
ADC-II-54	
ADC-II-55	

【表２－２６】

ADC-II-56	
ADC-II-57	
ADC-II-58	

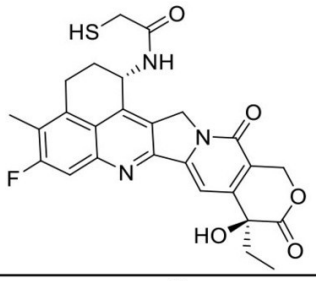
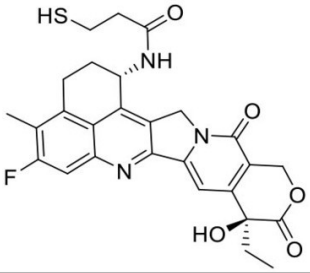
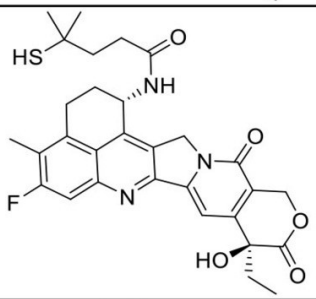
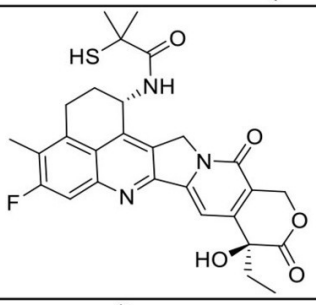
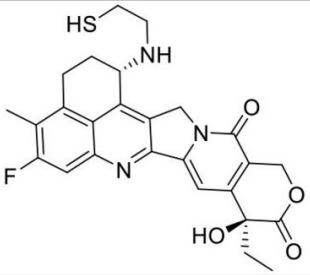
【０１７２】

先のリストにおける平均連鎖数ｎは、１～１０の整数又は小数であってよい。先のリストにおける平均連鎖数ｎは、２～８の整数又は小数であってよい。例えば、平均連鎖数ｎは、３～８の整数又は小数であってよい。例えば、平均連鎖数ｎは、１～２、２～３、３～４、４～５、５～６、６～７、７～８、８～９、又は９～１０の整数又は小数であってよい。

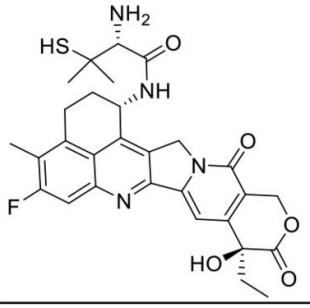
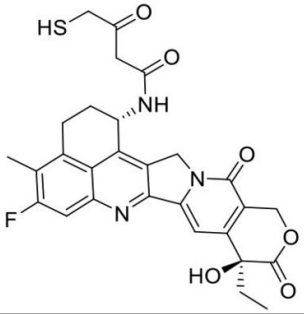
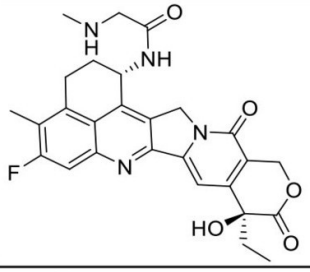
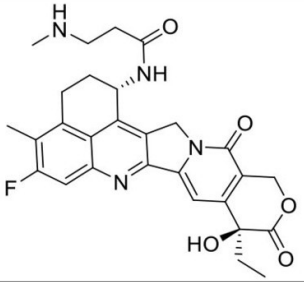
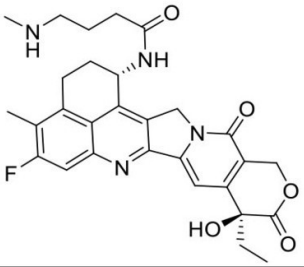
【０１７３】

一実施態様において、本明細書に開示された化合物は、以下を含むが、これらに限定されるものではない：

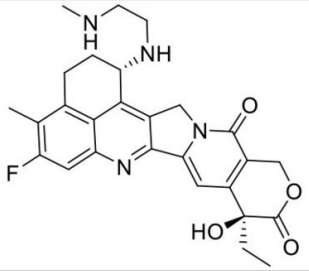
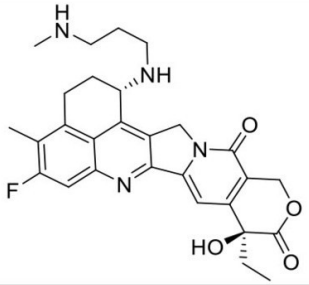
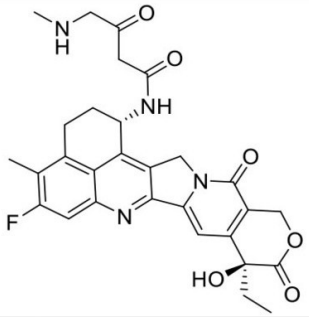
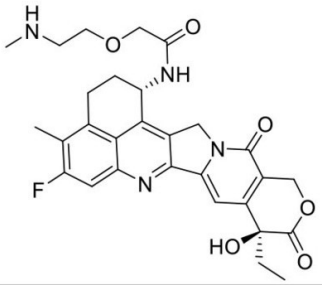
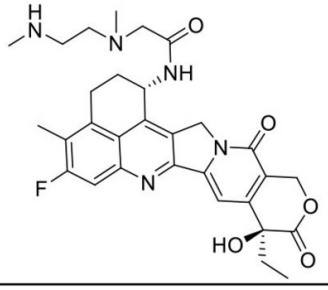
【表３－１】

番号	構造
P-III-1	
P-III-2	
P-III-3	
P-III-4	
P-III-5	

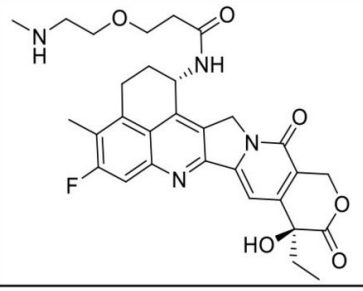
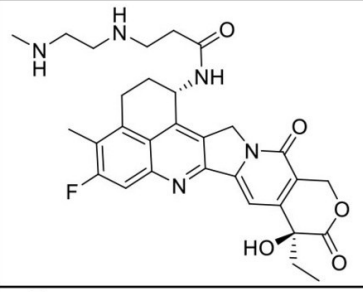
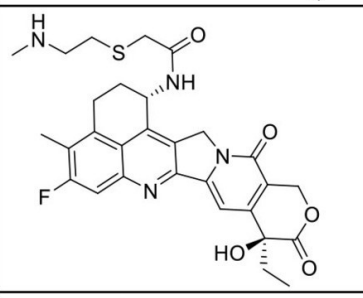
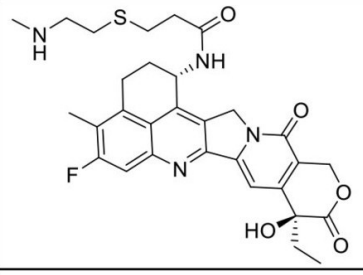
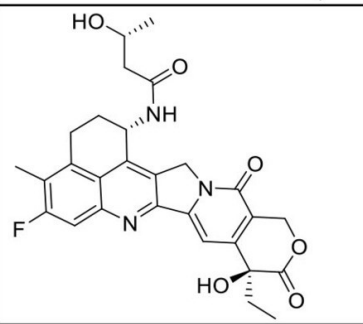
【表３－２】

P-III-6	
P-III-7	
P-III-8	
P-III-9	
P-III-10	

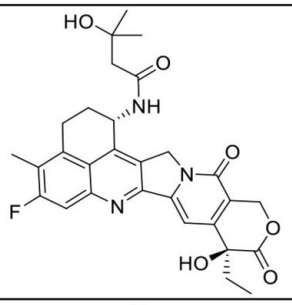
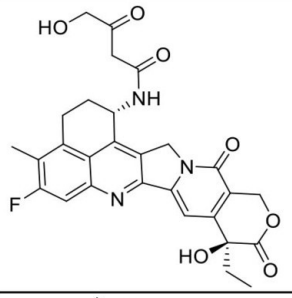
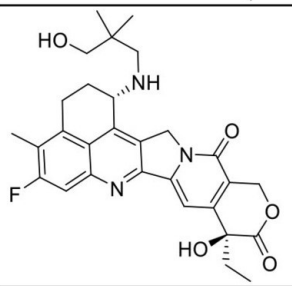
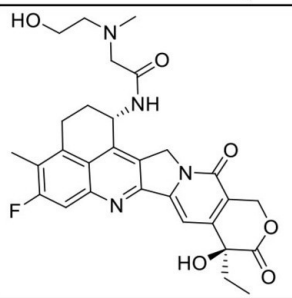
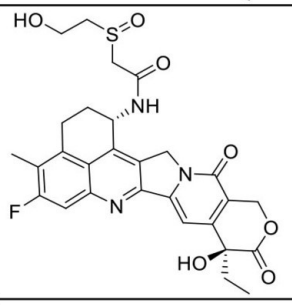
【表３－３】

P-III-11	
P-III-12	
P-III-13	
P-III-14	
P-III-15	

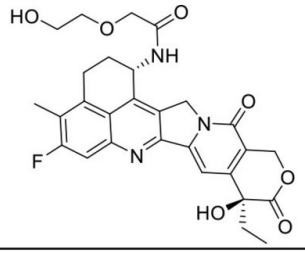
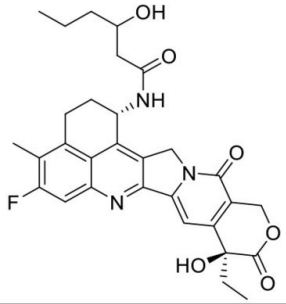
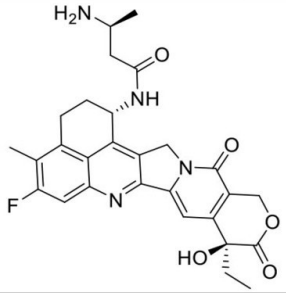
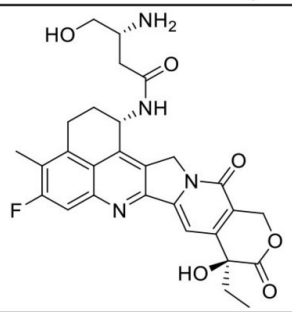
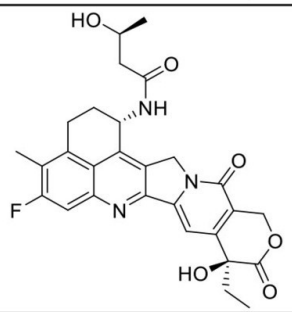
【表３－４】

P-III-16	
P-III-17	
P-III-18	
P-III-19	
P-III-20	

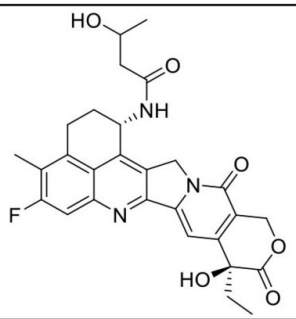
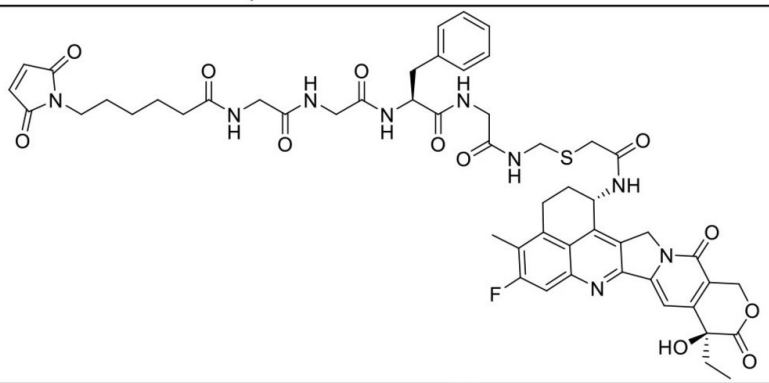
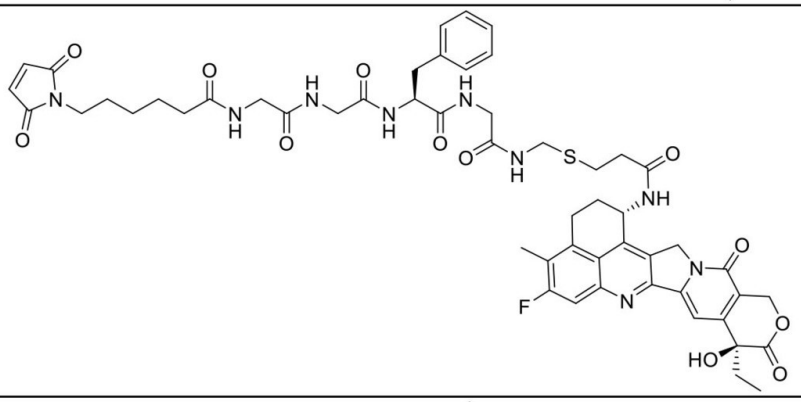
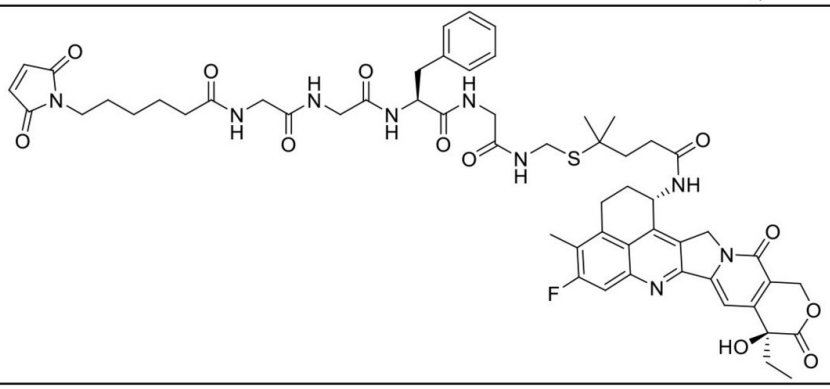
【表３－５】

P-III-21	
P-III-22	
P-III-23	
P-III-24	
P-III-25	

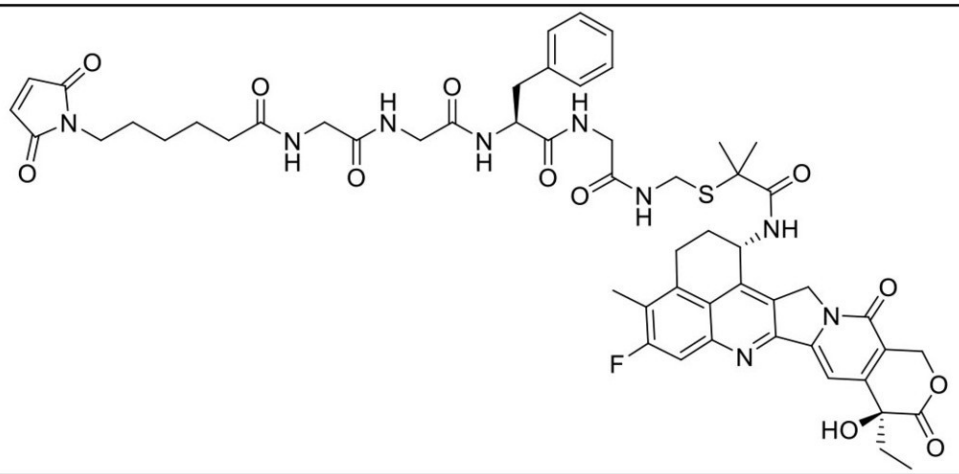
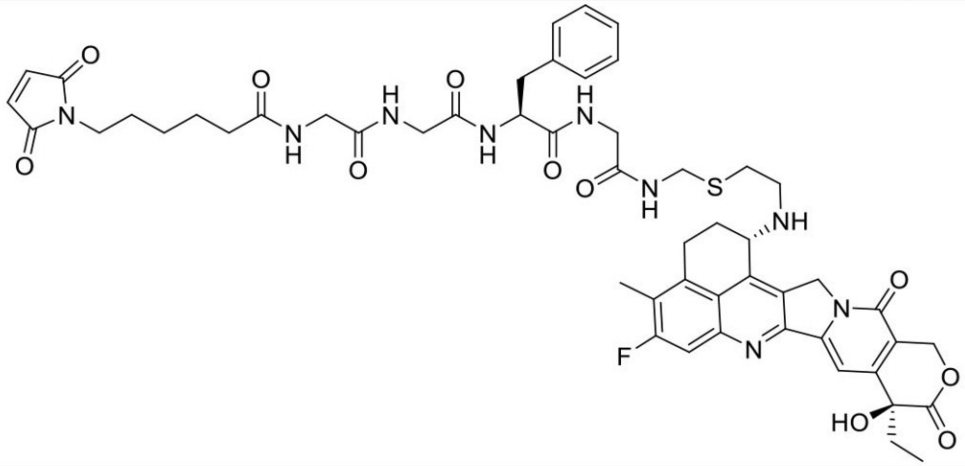
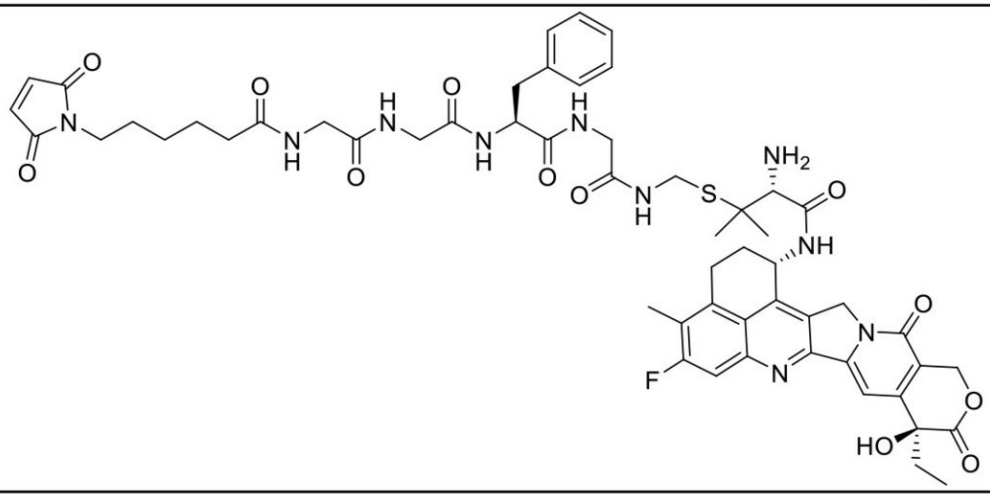
【表３－６】

P-III-26	
P-III-27	
P-III-28	
P-III-29	
P-III-30	

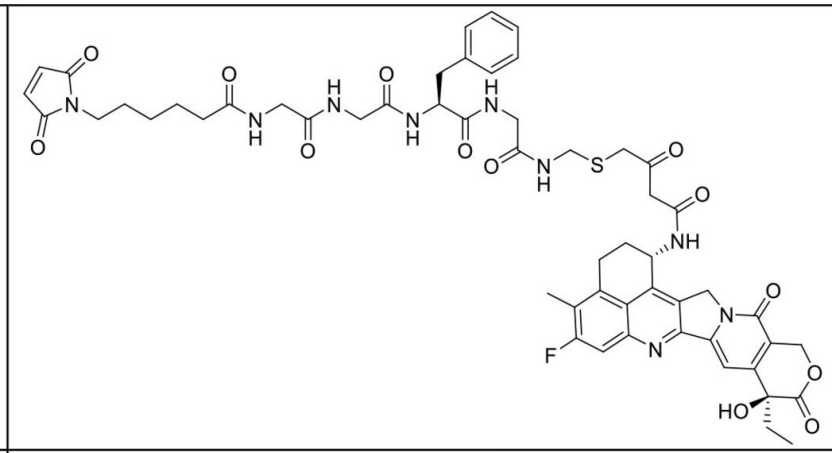
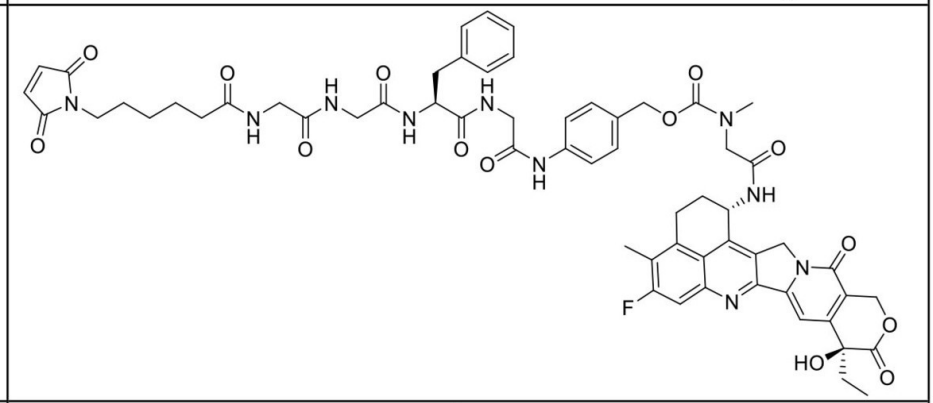
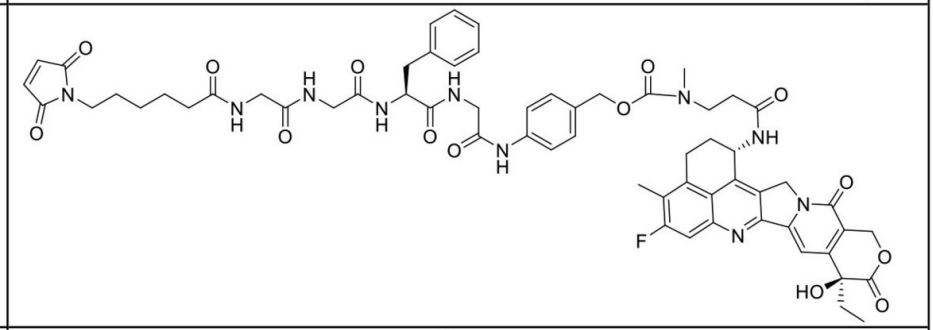
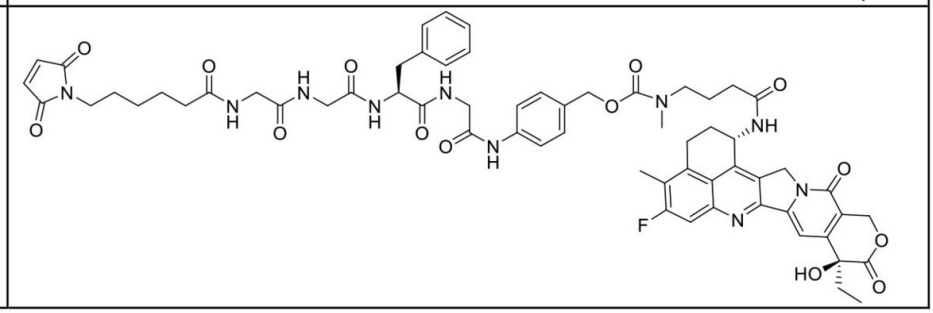
【表３－７】

P-III-31	
L-III-1	
L-III-2	
L-III-3	

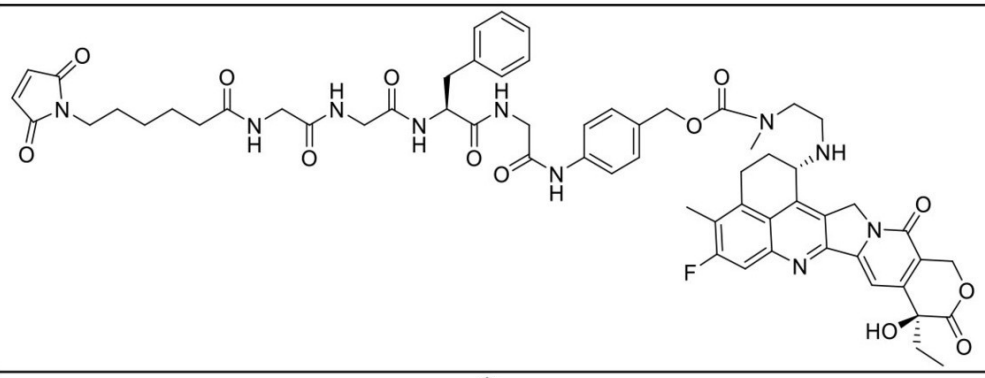
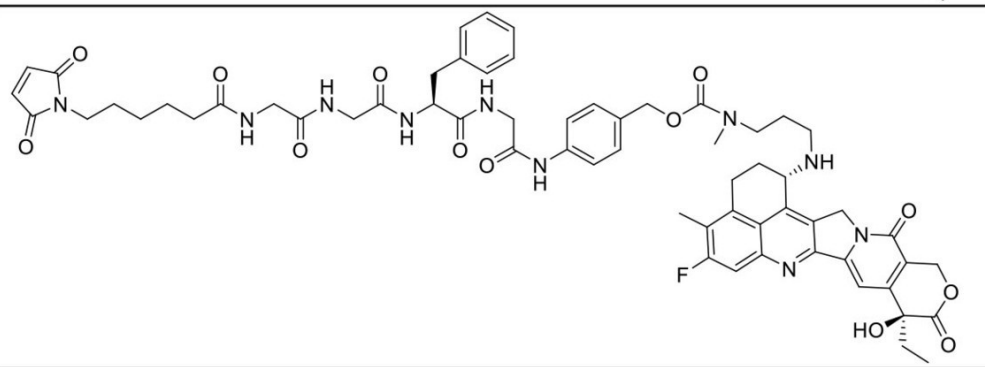
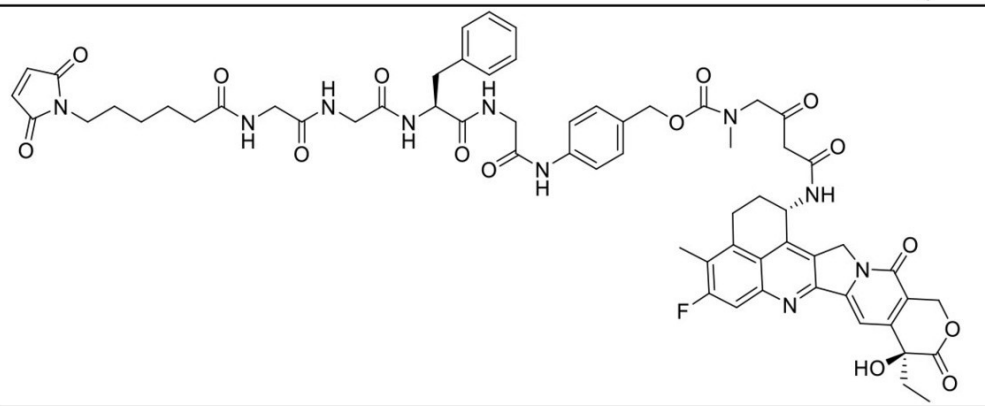
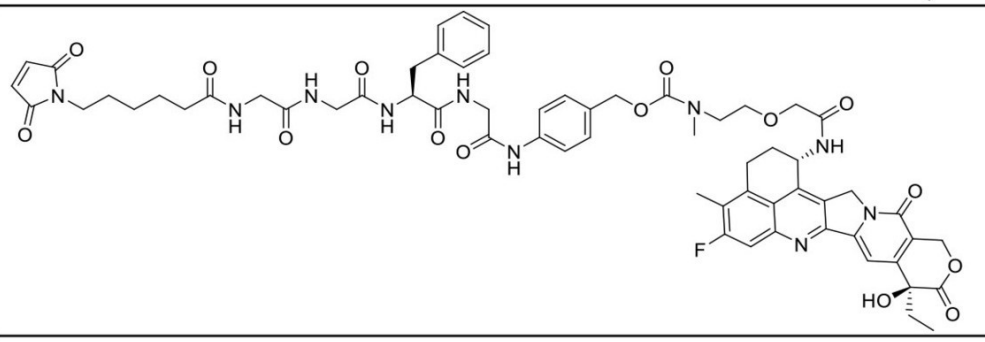
【表３－８】

L-III-4	
L-III-5	
L-III-6	

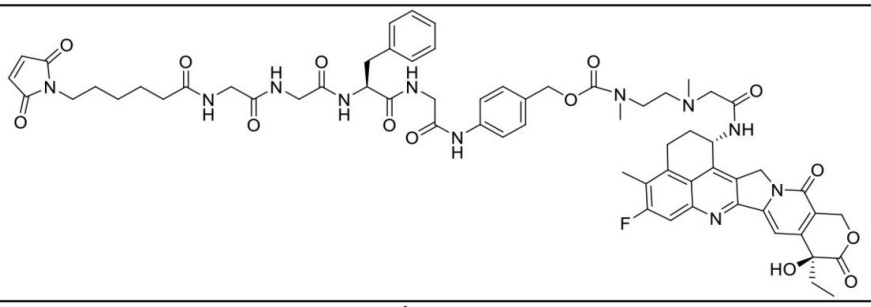
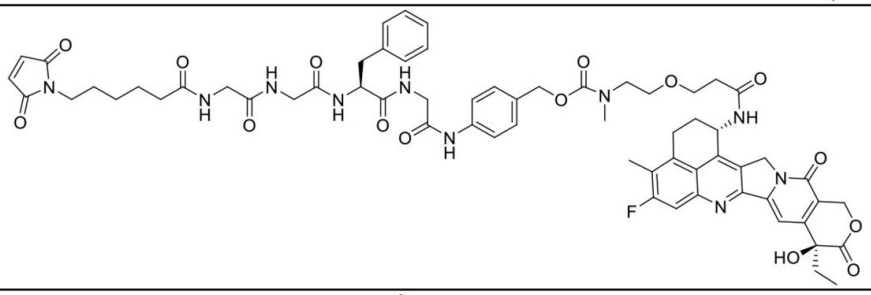
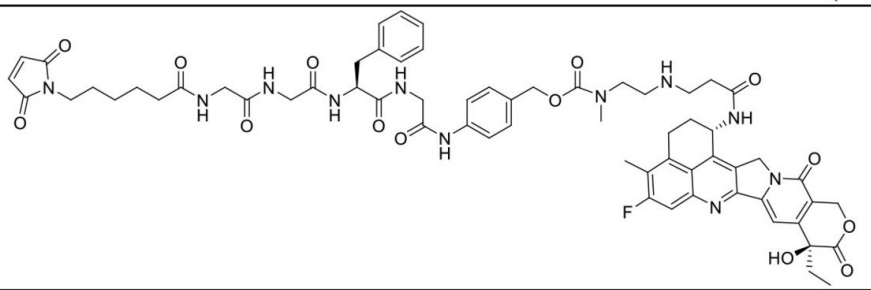
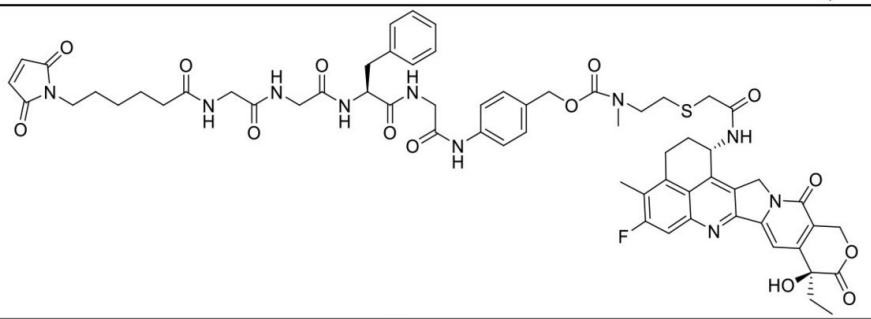
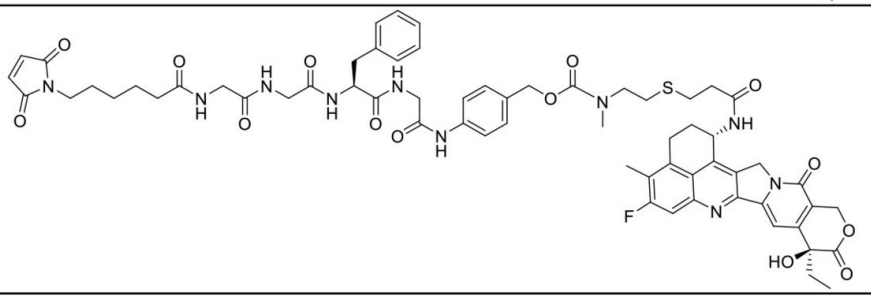
【表３－９】

L-III-7	
L-III-8	
L-III-9	
L-III-10	

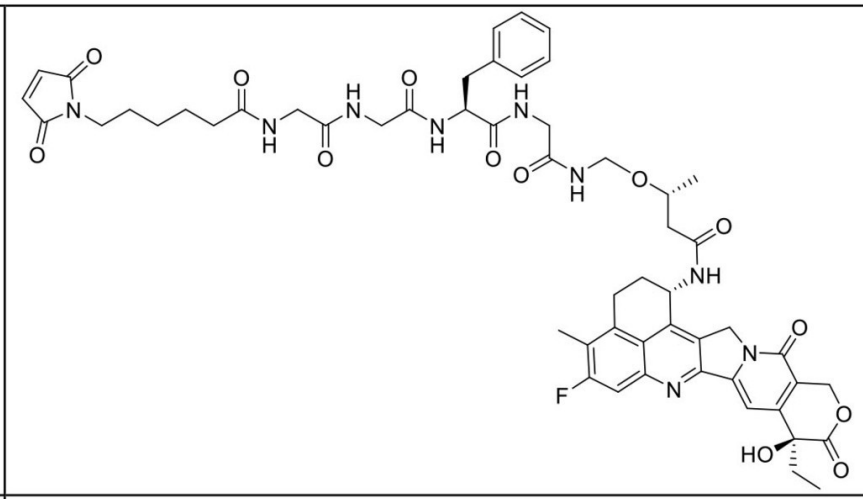
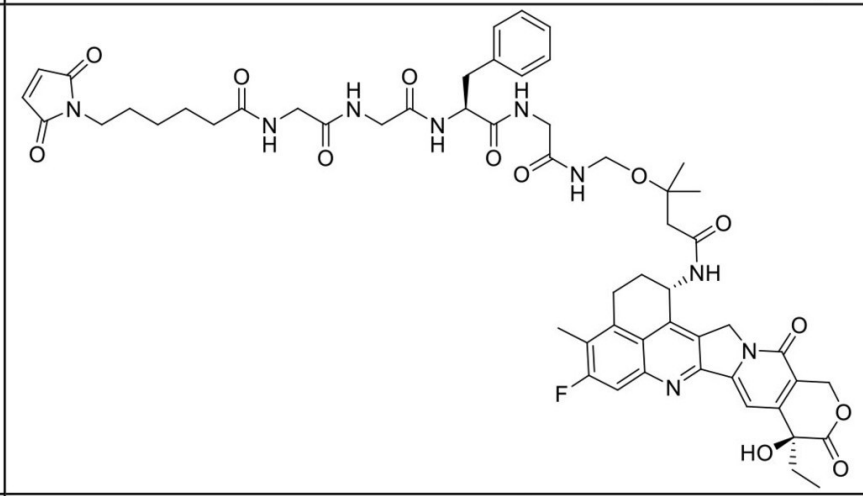
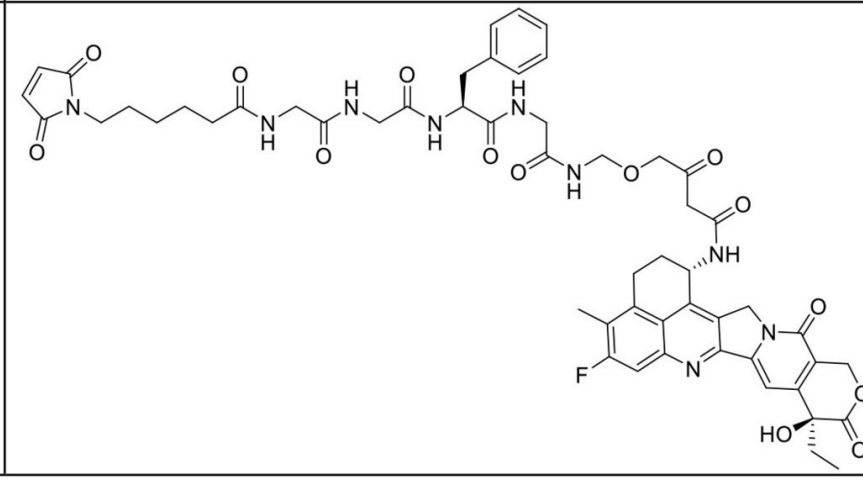
【表３－１０】

L-III-11	
L-III-12	
L-III-13	
L-III-14	

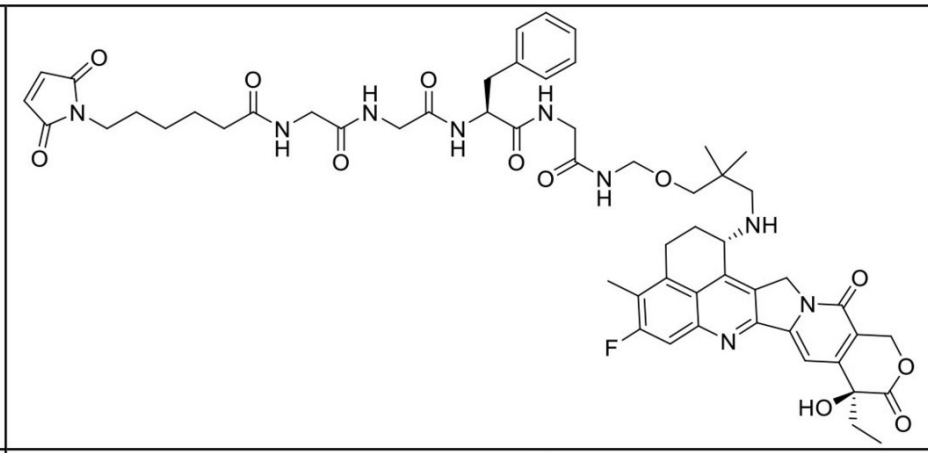
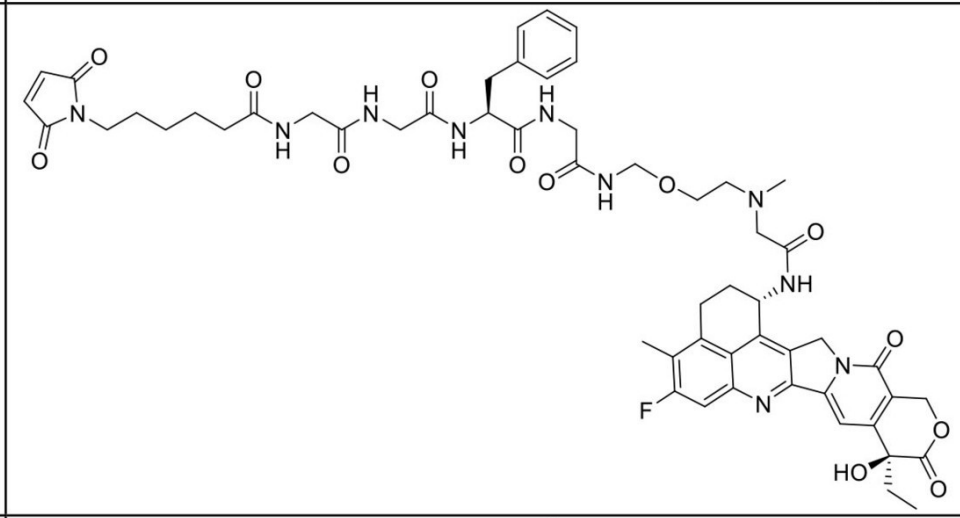
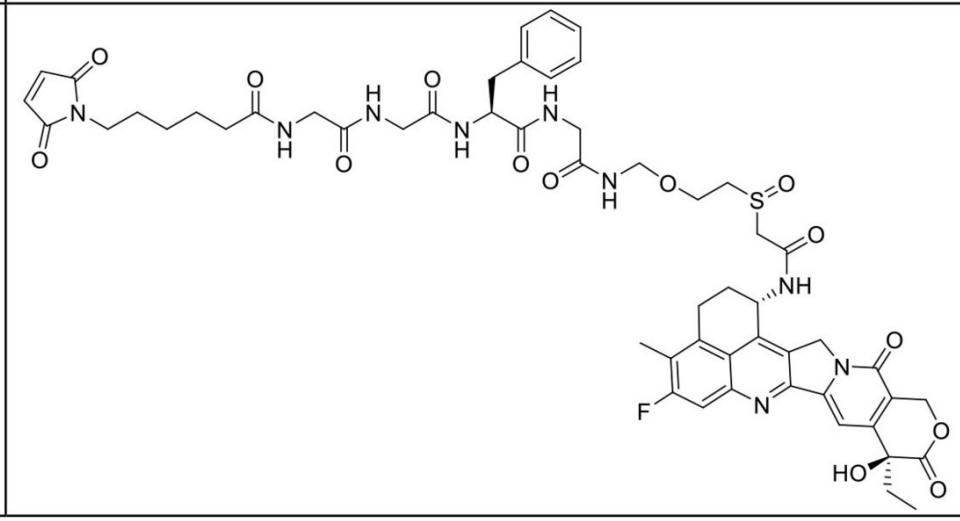
【表３－１１】

L-III-15	
L-III-16	
L-III-17	
L-III-18	
L-III-19	

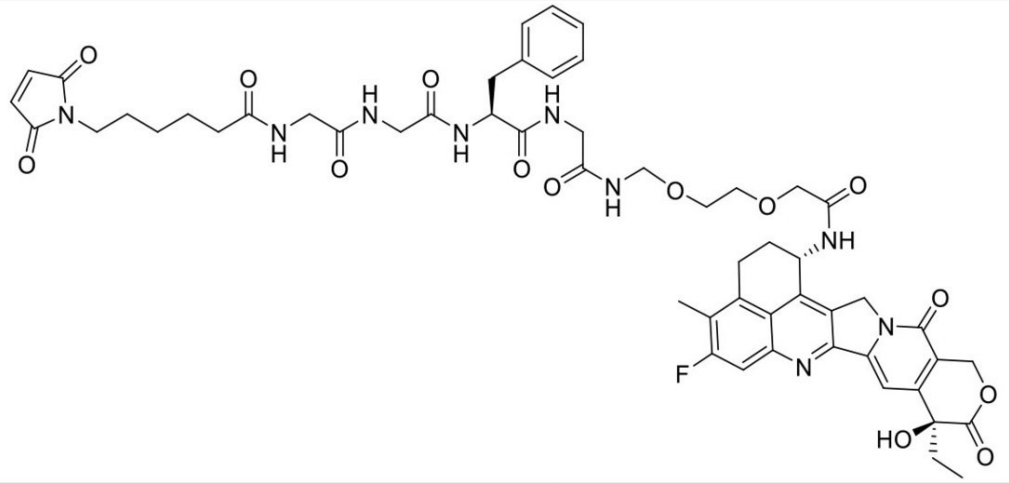
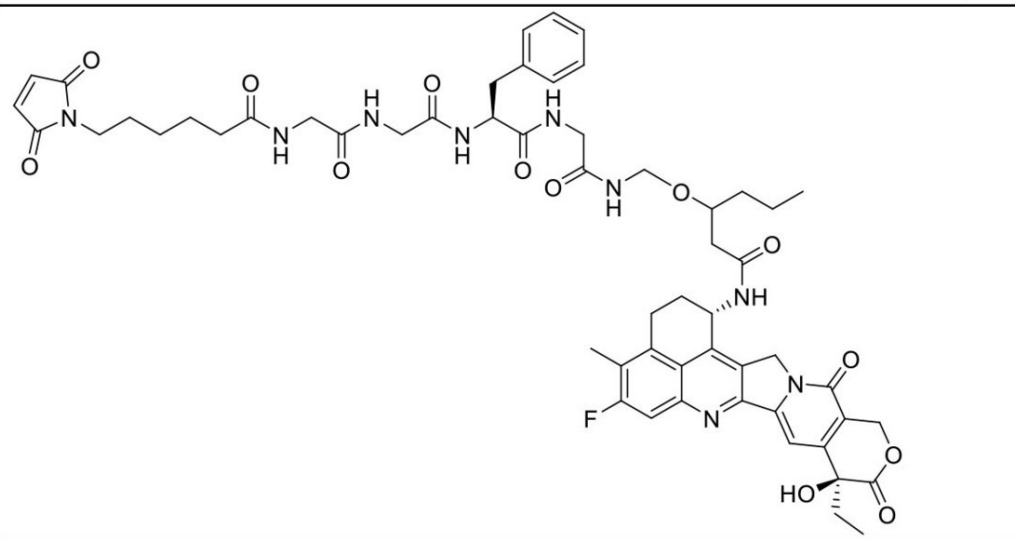
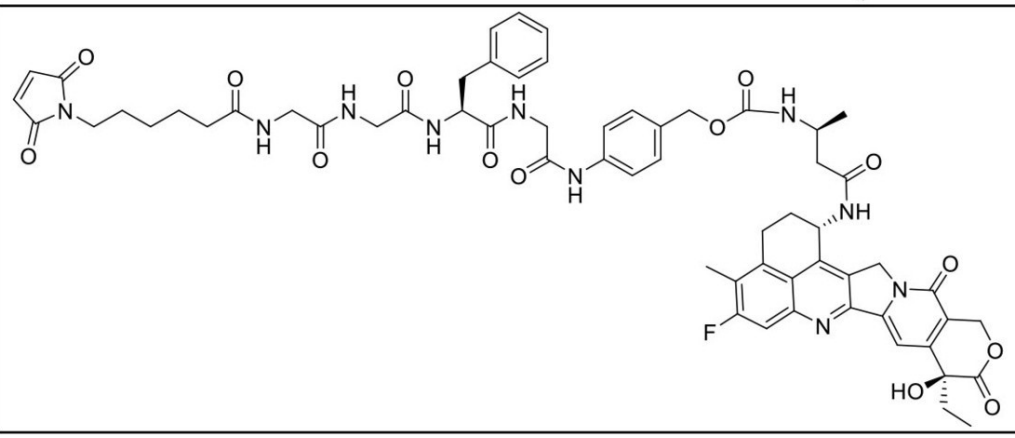
【表３－１２】

L-III-20	
L-III-21	
L-III-22	

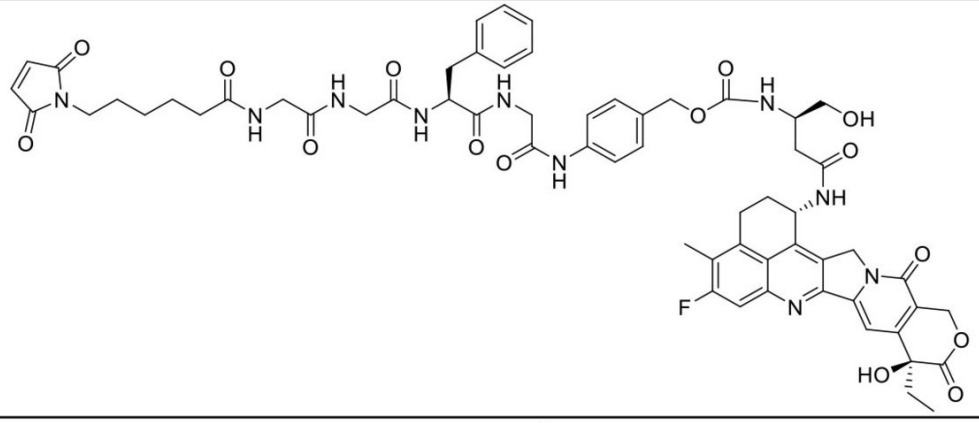
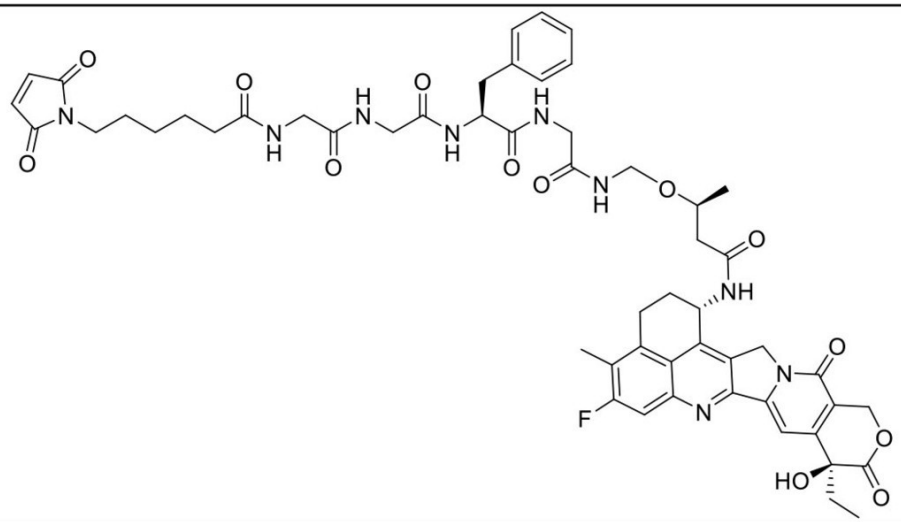
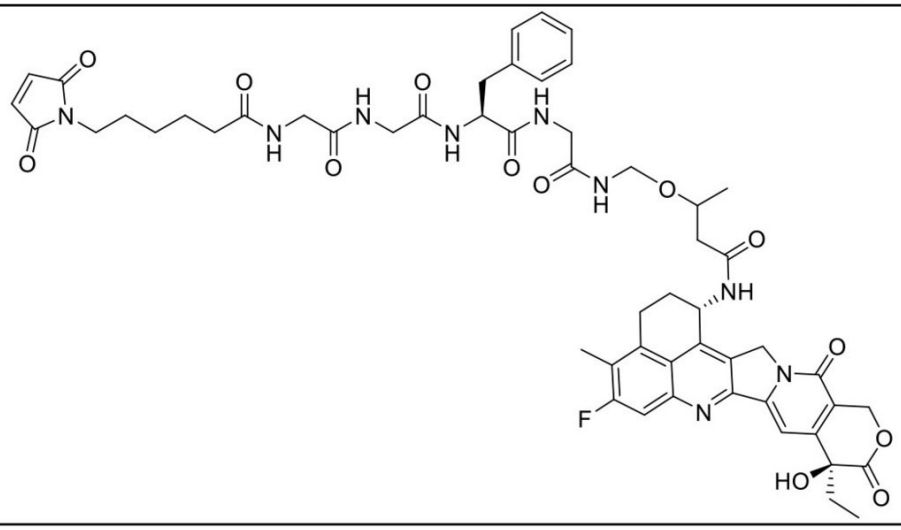
【表３－１３】

L-III-23	
L-III-24	
L-III-25	

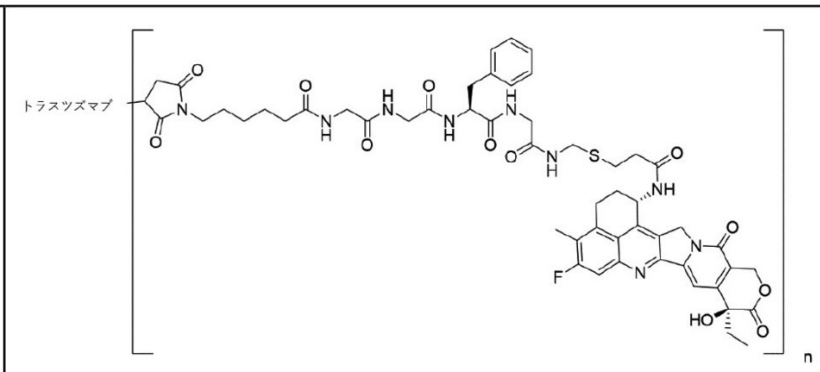
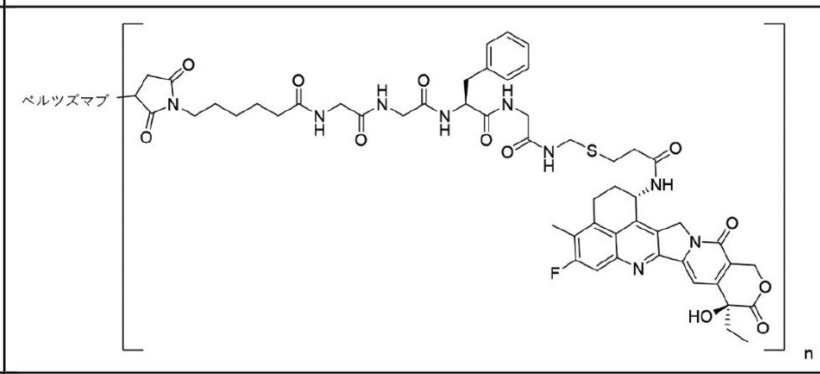
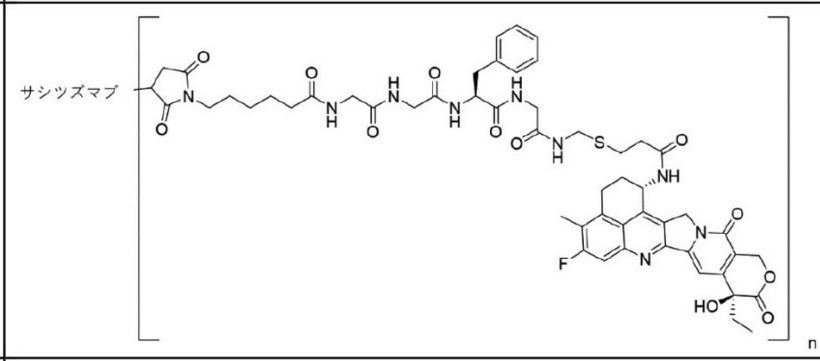
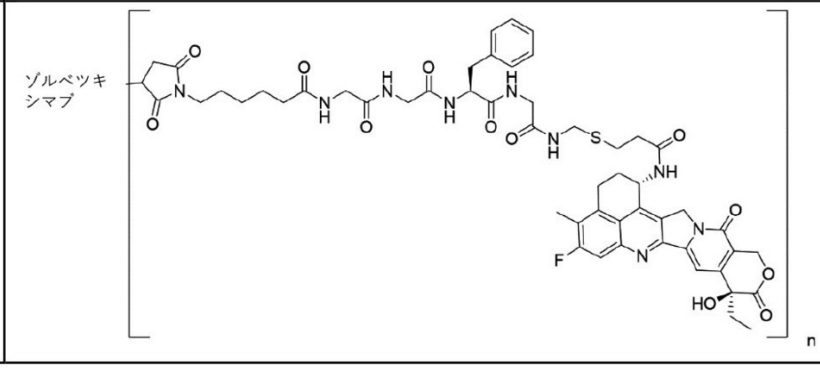
【表３－１４】

L-III-26	
L-III-27	
L-III-28	

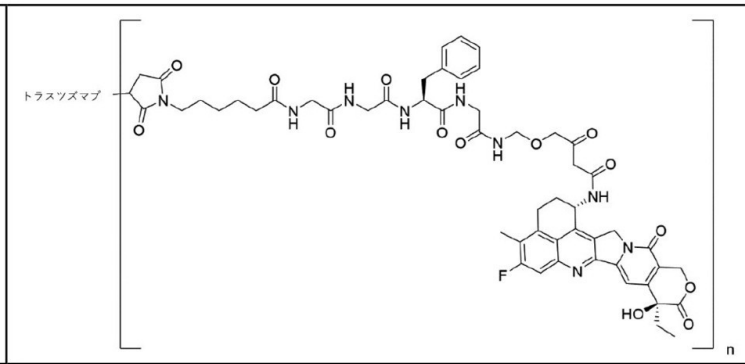
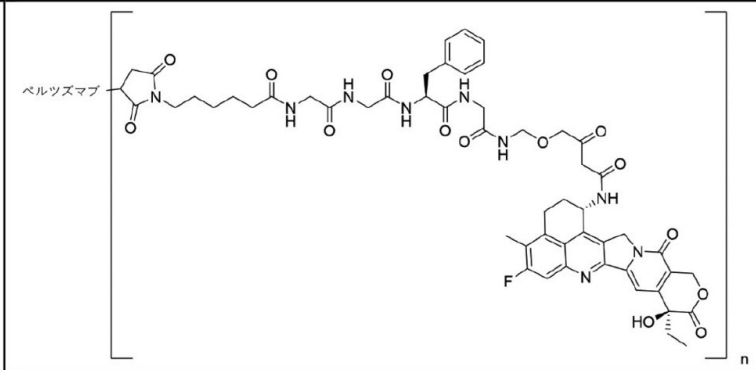
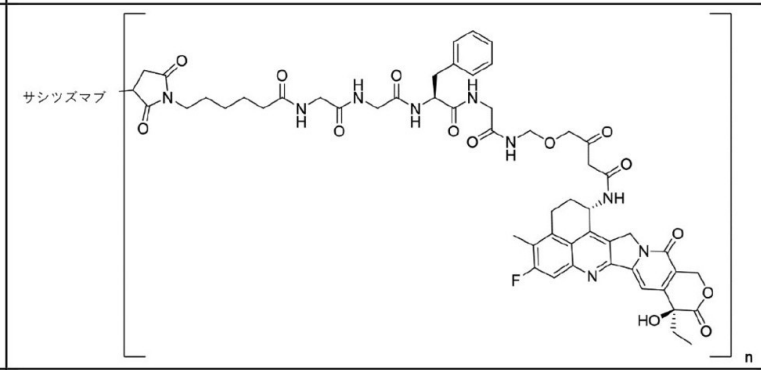
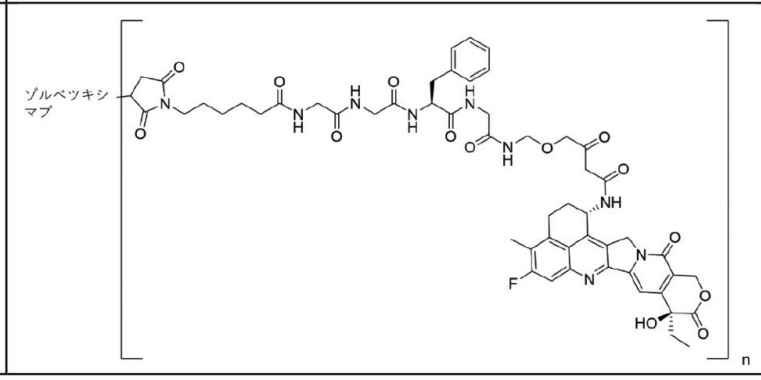
【表３－１５】

L-III-29	
L-III-30	
L-III-31	

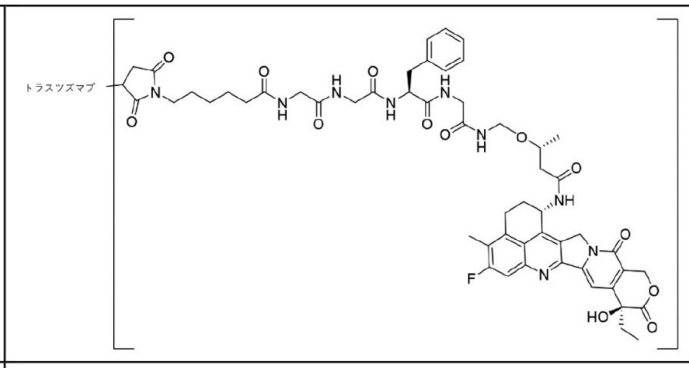
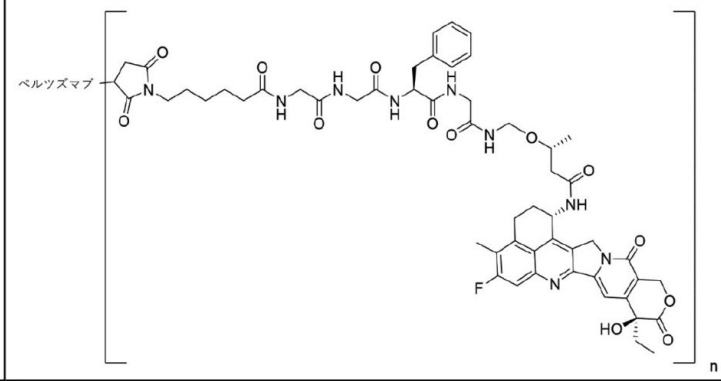
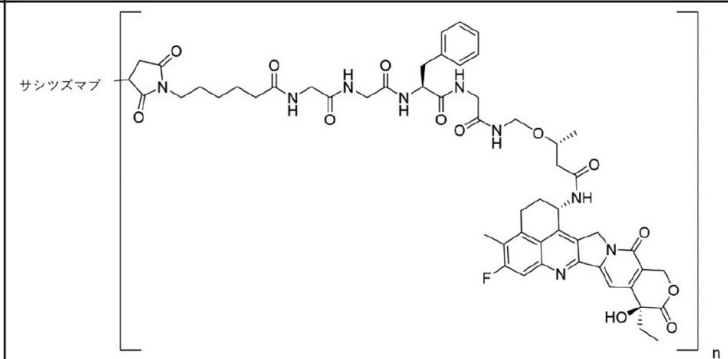
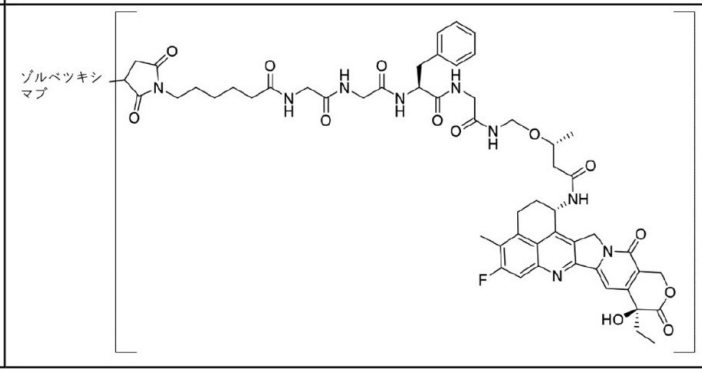
【表３－１６】

ADC-II-1	
ADC-II-2	
ADC-II-3	
ADC-II-4	

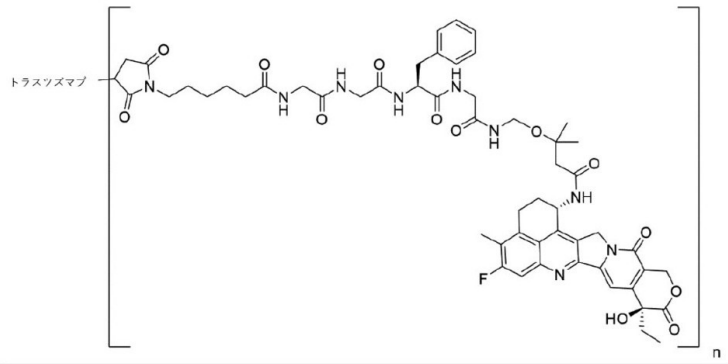
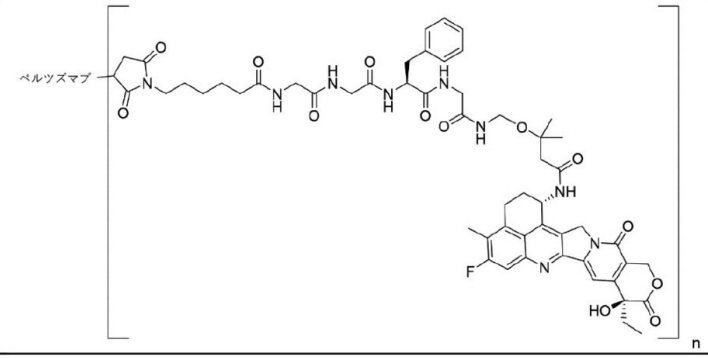
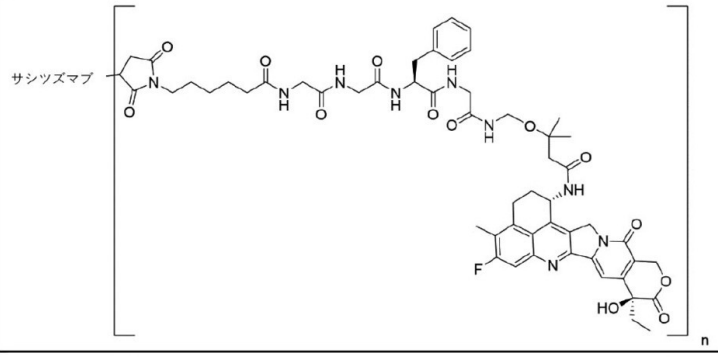
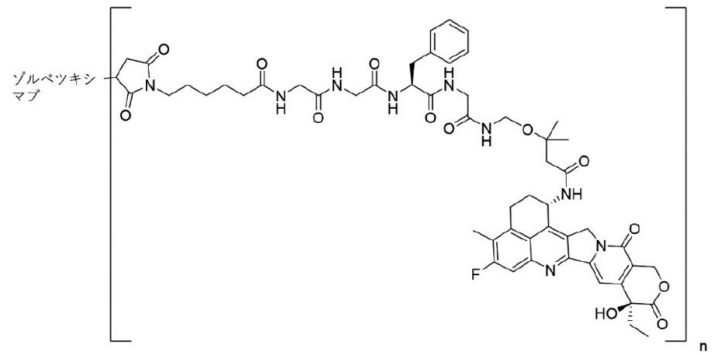
【表３－１７】

ADC-II-5	
ADC-II-6	
ADC-II-7	
ADC-II-8	

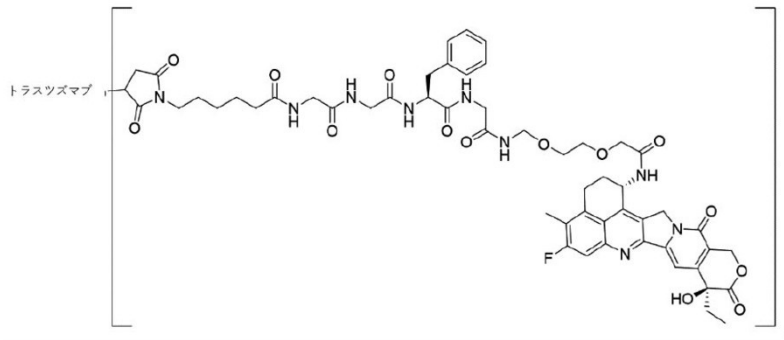
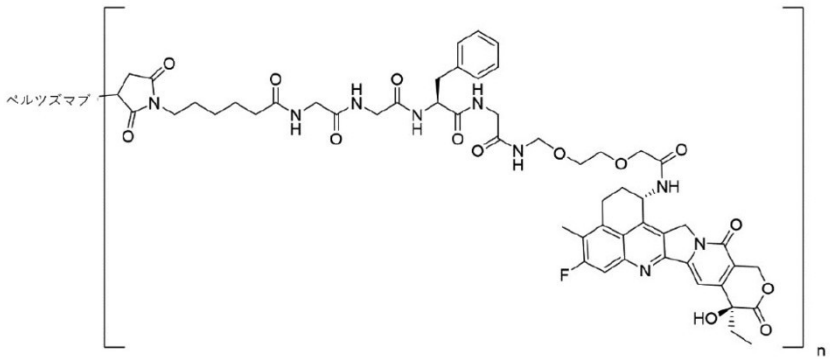
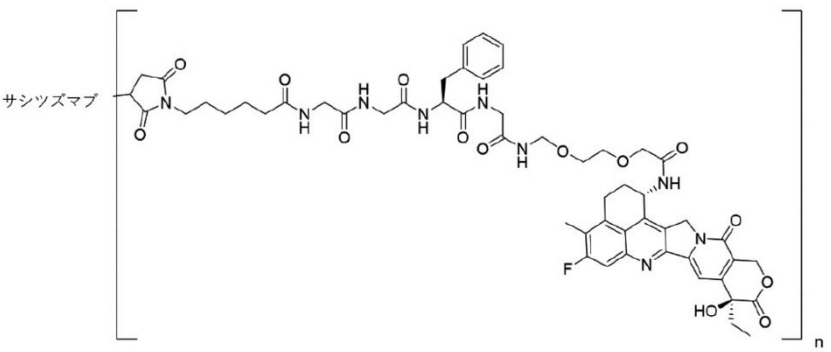
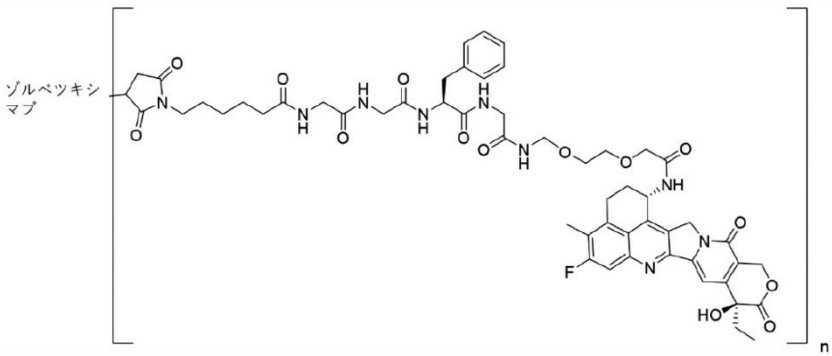
【表３－１８】

ADC-II-9	
ADC-II-10	
ADC-II-11	
ADC-II-12	

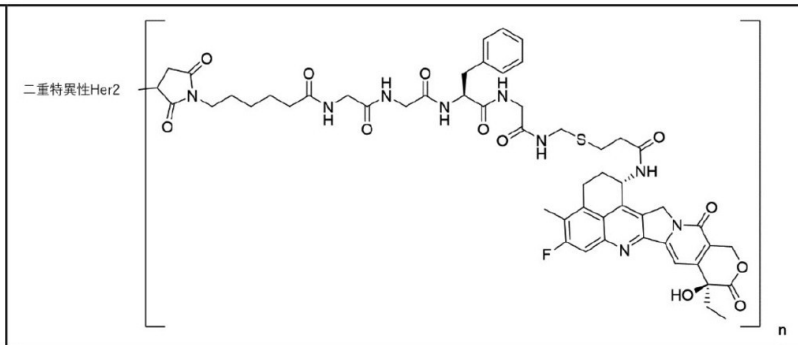
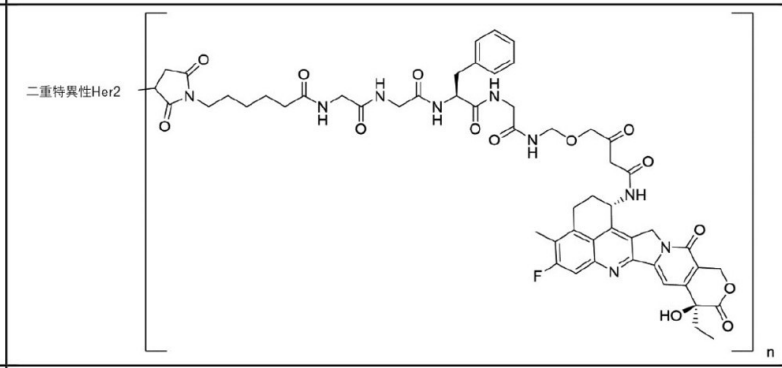
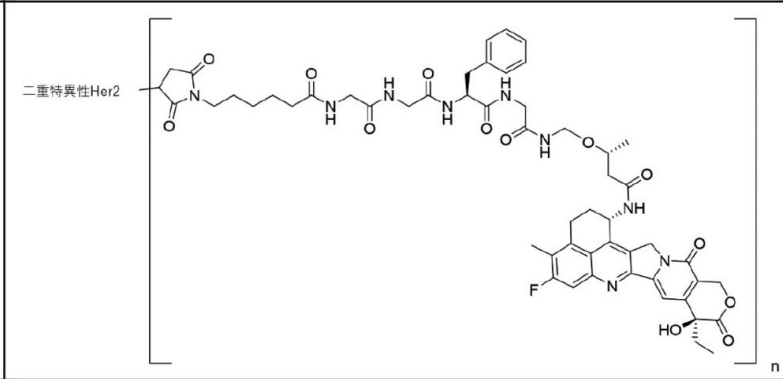
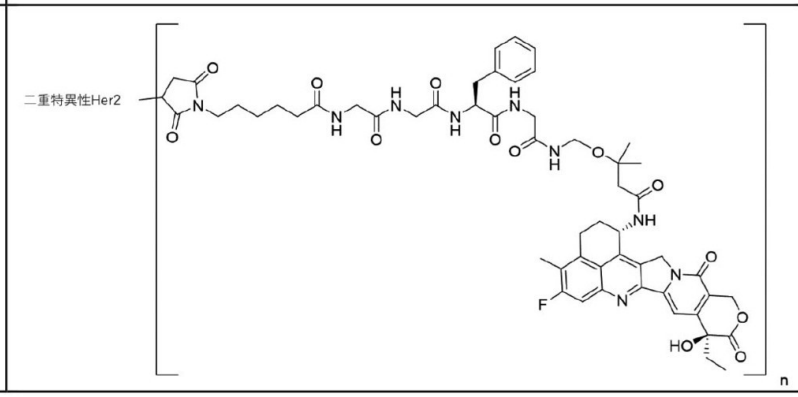
【表３－１９】

ADC-II-13	
ADC-II-14	
ADC-II-15	
ADC-II-16	

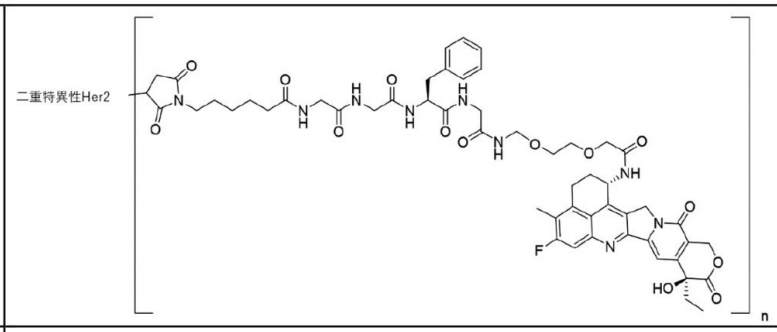
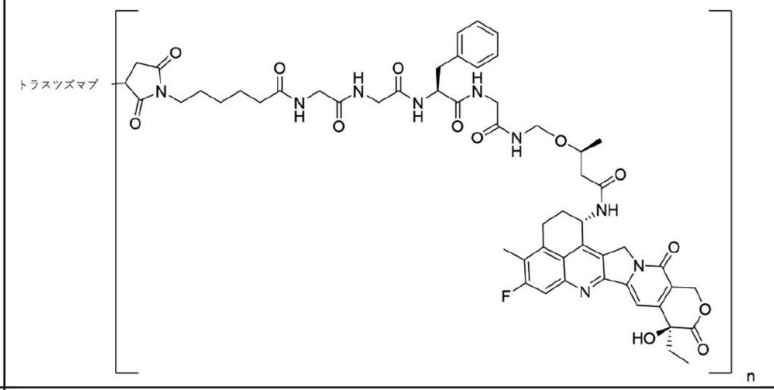
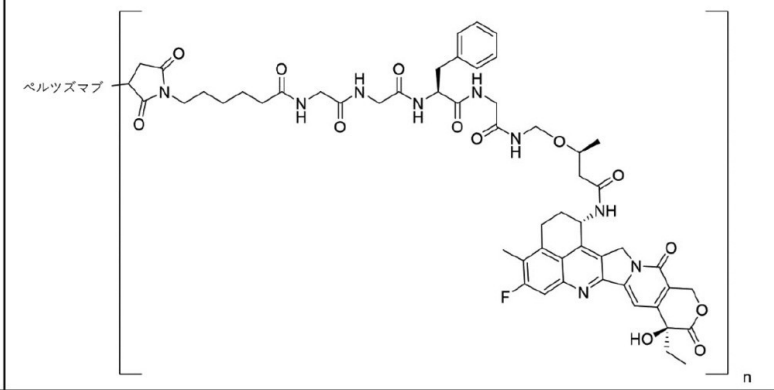
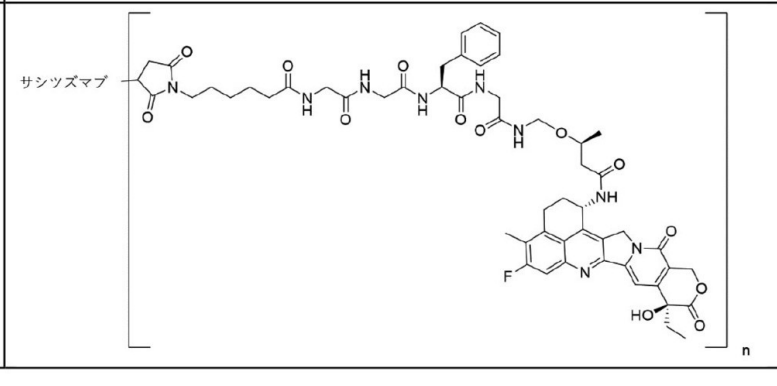
【表３－２０】

ADC-II-17	
ADC-II-18	
ADC-II-19	
ADC-II-20	

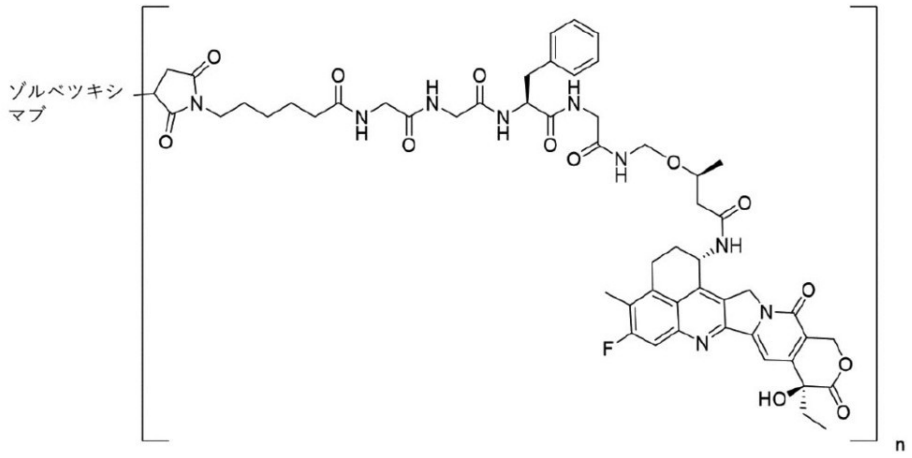
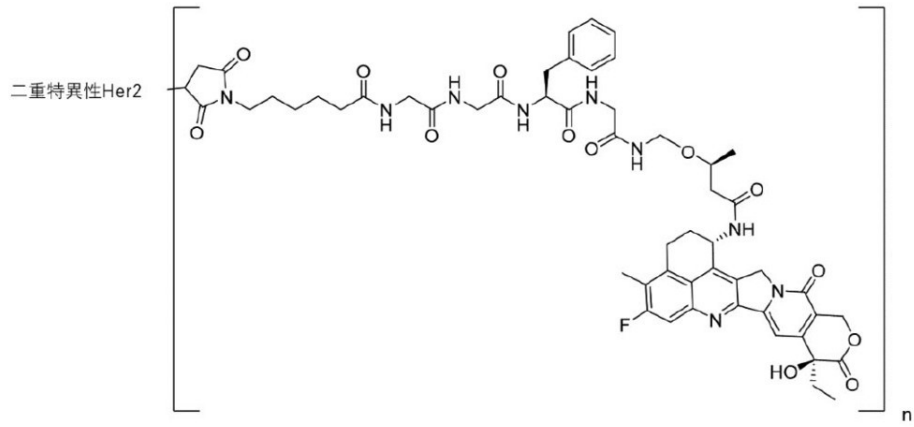
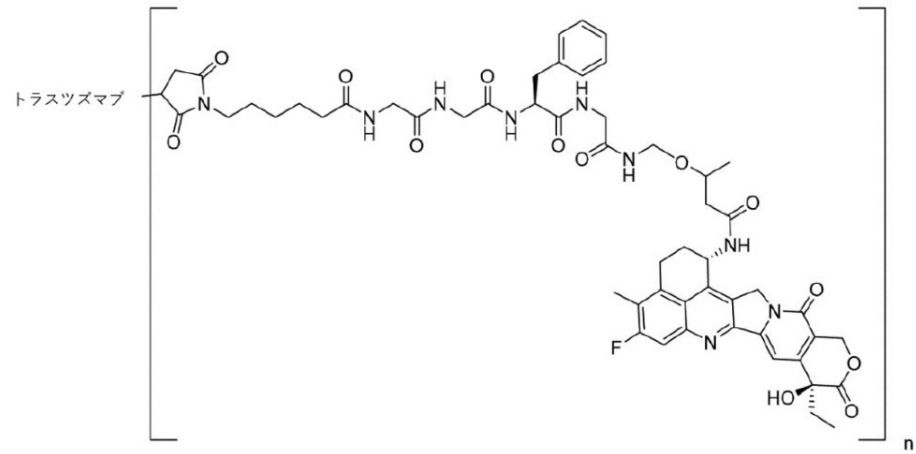
【表３－２１】

ADC-II-21	
ADC-II-22	
ADC-II-23	
ADC-II-24	

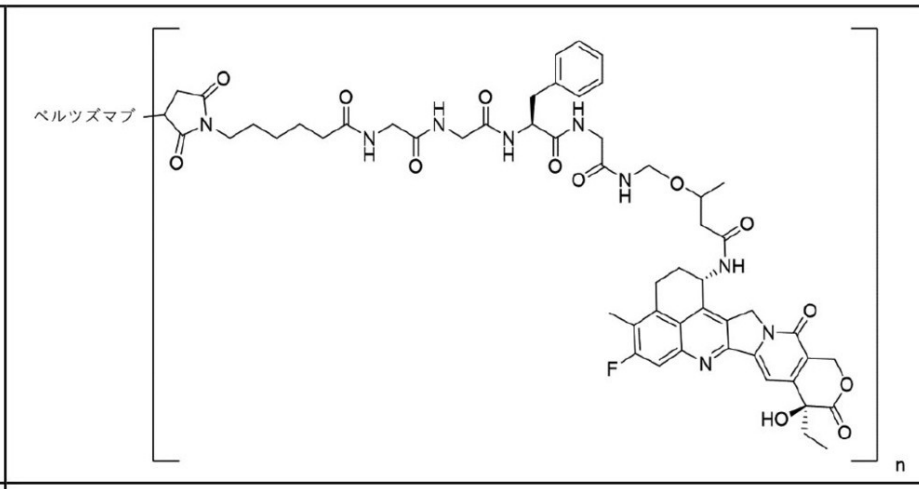
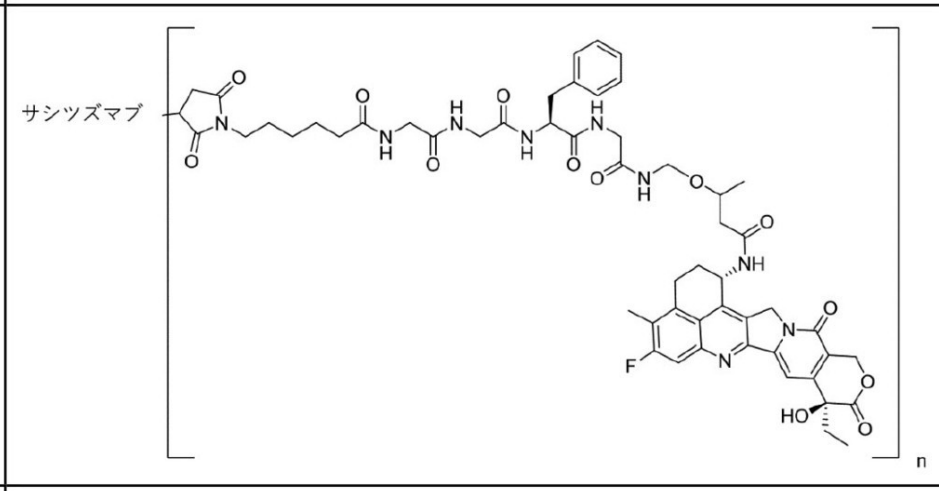
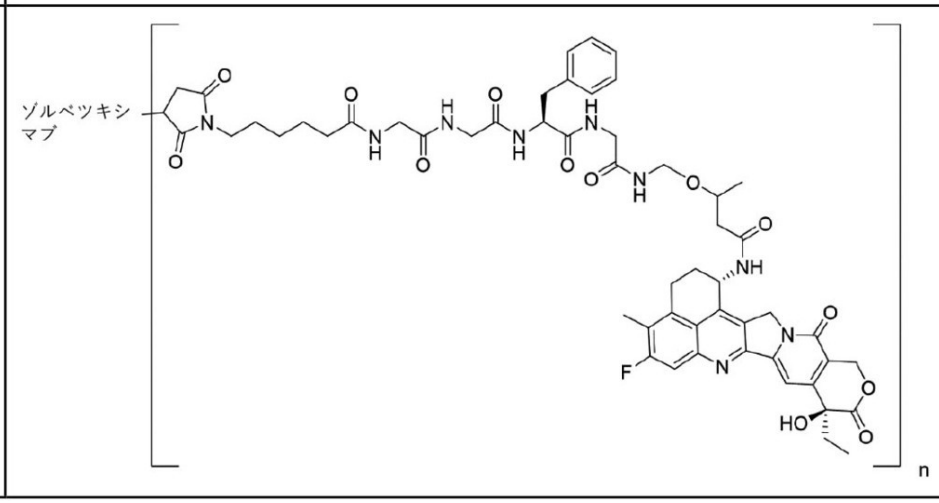
【表３－２２】

ADC-II-25	
ADC-II-26	
ADC-II-27	
ADC-II-28	

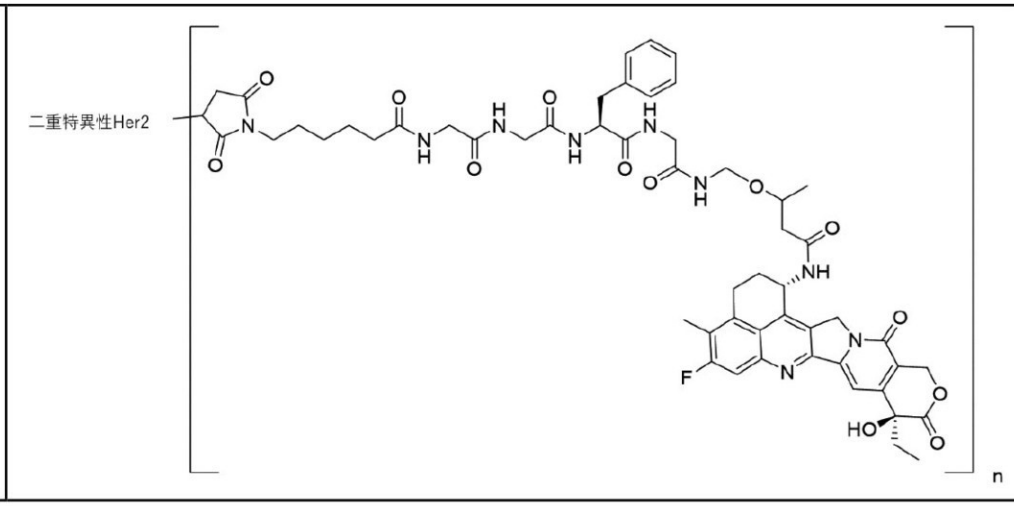
【表３－２３】

ADC-II-29	
ADC-II-30	
ADC-II-31	

【表３－２４】

ADC-II-32	
ADC-II-33	
ADC-II-34	

【表３－２５】

ADC-II-35	

【０１７４】
先のリストにおける平均連鎖数ｎは、１～１０の整数又は小数であってよい。先のリストにおける平均連鎖数ｎは、２～８の整数又は小数であってよい。例えば、平均連鎖数ｎは、３～８の整数又は小数であってよい。例えば、平均連鎖数ｎは、１～２、２～３、３～４、４～５、５～６、６～７、７～８、８～９、又は９～１０の整数又は小数であってよい。
【０１７５】
リガンド
本明細書記載のリガンドは、細胞、受容体及び／又は抗原に結合することが可能である、タンパク質ホルモン、レクチン、増殖因子、抗体、又は他の分子であってよい。例えば、本明細書に開示されたリガンドは、抗体又はその抗原－結合断片であってよい。
【０１７６】
本願において、リガンドは、抗体の軽鎖可変領域ＶＬ中の少なくとも１つのＣＤＲを含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。
【０１７７】
本願において、抗原－結合タンパク質は、ＬＣＤＲ１を含んでよく、及びＬＣＤＲ１は、配列番号：１－４のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。
【０１７８】
本願において、抗原－結合タンパク質は、ＬＣＤＲ２を含んでよく、及びＬＣＤＲ２は、配列番号：５－８のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。
【０１７９】
本願において、抗原－結合タンパク質は、ＬＣＤＲ３を含んでよく、及びＬＣＤＲ３は、配列番号：９－１２のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。
【０１８０】
本願において、単離された抗原－結合タンパク質は、ＬＣＤＲ１-３を含んでよく、ここでＬＣＤＲ１は、配列番号：１－４のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＬＣＤＲ２は、配列番号：５－８のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＬＣＤＲ３は、配列番号：９－１２のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。
【０１８１】
例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、トラスツズマブと同じＬＣＤＲ１－

３を含んでよく、ここでＬＣＤＲ１は、配列番号：１に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＬＣＤＲ２は、配列番号：５に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＬＣＤＲ３は、配列番号：９に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、ペルツズマブと同じＬＣＤＲ１－３を含んでよく、ここでＬＣＤＲ１は、配列番号：２に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＬＣＤＲ２は、配列番号：６に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＬＣＤＲ３は、配列番号：１０に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。

【０１８２】

例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、サシツズマブと同じＬＣＤＲ１－３を含んでよく、ここでＬＣＤＲ１は、配列番号：３に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＬＣＤＲ２は、配列番号：７に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＬＣＤＲ３は、配列番号：１１に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。

【０１８３】

例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、ゾルベツキシマブと同じＬＣＤＲ１－３を含んでよく、ここでＬＣＤＲ１は、配列番号：４に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＬＣＤＲ２は、配列番号：８に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＬＣＤＲ３は、配列番号：１２に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。

【０１８４】

本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、抗体の重鎖可変領域ＶＨ中の少なくとも一つのＣＤＲを含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。

【０１８５】

本願において、抗原－結合タンパク質は、ＨＣＤＲ１を含んでよく、及びＨＣＤＲ１は、配列番号：１３－１６のいずれか一つの明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。

【０１８６】

本願において、抗原－結合タンパク質は、ＨＣＤＲ２を含んでよく、及びＨＣＤＲ２は、配列番号：１７－２０のいずれか一つの明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。

【０１８７】

本願において、抗原－結合タンパク質は、ＨＣＤＲ３を含んでよく、及びＨＣＤＲ３は、配列番号：２１－２４のいずれか一つの明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。

【０１８８】

本願において、単離された抗原－結合タンパク質は、ＨＣＤＲ１-３を含んでよく、ここでＨＣＤＲ１は、配列番号：１３－１６のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＨＣＤＲ２は、配列番号：１７－２０のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＨＣＤＲ３は、配列番号：２１－２４のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。

【０１８９】

例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、トラスツズマブと同じＨＣＤＲ１－３を含んでよく、ここでＨＣＤＲ１は、配列番号：１３に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＨＣＤＲ２は、配列番号：１７に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＨＣＤＲ３は、配列番号：２１に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。

【０１９０】

例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、ペルツズマブと同じＨＣＤＲ１－３を含んでよく、ここでＨＣＤＲ１は、配列番号：１４に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＨＣＤＲ２は、配列番号：１８に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＨＣ

ＤＲ３は、配列番号：２２に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。

【０１９１】

例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、サシツズマブと同じＨＣＤＲ１－３を含んでよく、ここでＨＣＤＲ１は、配列番号：１５に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＨＣＤＲ２は、配列番号：１９に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＨＣＤＲ３は、配列番号：２３に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。

【０１９２】

例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、ゾルベツキシマブと同じＨＣＤＲ１－３を含んでよく、ここでＨＣＤＲ１は、配列番号：１６に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＨＣＤＲ２は、配列番号：２０に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＨＣＤＲ３は、配列番号：２４に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。

【０１９３】

本願において、単離された抗原－結合タンパク質は、ＬＣＤＲ１-３及びＨＣＤＲ１－３を含んでよく、ここでＬＣＤＲ１は、配列番号：１－４のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＬＣＤＲ２は、配列番号：５－８のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＬＣＤＲ３は、配列番号：９－１２のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＨＣＤＲ１は、配列番号：１３－１６のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＨＣＤＲ２は、配列番号：１７－２０のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＨＣＤＲ３は、配列番号：２１－２４のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。

【０１９４】

例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、トラスツズマブと同じＬＣＤＲ１－３及びＨＣＤＲ１－３を含んでよく、ここでＬＣＤＲ１は、配列番号：１に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＬＣＤＲ２は、配列番号：５に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＬＣＤＲ３は、配列番号：９に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＨＣＤＲ１は、配列番号：１３に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＨＣＤＲ２は、配列番号：１７に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＨＣＤＲ３は、配列番号：２１に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。

【０１９５】

例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、ペルツズマブと同じＬＣＤＲ１－３及びＨＣＤＲ１－３を含んでよく、ここでＬＣＤＲ１は、配列番号：２に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＬＣＤＲ２は、配列番号：６に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＬＣＤＲ３は、配列番号：１０に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＨＣＤＲ１は、配列番号：１４に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＨＣＤＲ２は、配列番号：１８に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＨＣＤＲ３は、配列番号：２２に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。

【０１９６】

例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、サシツズマブと同じＬＣＤＲ１－３及びＨＣＤＲ１－３を含んでよく、ここでＬＣＤＲ１は、配列番号：３に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＬＣＤＲ２は、配列番号：７に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＬＣＤＲ３は、配列番号：１１に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＨＣＤＲ１は、配列番号：１５に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＨＣＤＲ２は、配列番号：１９に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＨＣＤＲ３は、配列番号：２３に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Kabatに従い規定されてよい。

【０１９７】

例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、ゾルベツキシマブと同じＬＣＤＲ１

－３及びＨＣＤＲ１－３を含んでよく、ここでＬＣＤＲ１は、配列番号：４に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＬＣＤＲ２は、配列番号：８に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＬＣＤＲ３は、配列番号：１２に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＨＣＤＲ１は、配列番号：１６に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、ＨＣＤＲ２は、配列番号：２０に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＨＣＤＲ３は、配列番号：２４に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。これらのＣＤＲは、Ｋａｂａｔに従い規定されてよい。

【０１９８】

本願において、抗原－結合タンパク質は、軽鎖可変領域ＶＬを含んでよく、及びＶＬは、配列番号：２５－２８のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよい。

【０１９９】

本願において、抗原－結合タンパク質は、重鎖可変領域ＶＨを含んでよく、及びＶＨは、配列番号：２９－３２のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよい。

【０２００】

本願において、抗原－結合タンパク質は、軽鎖可変領域ＶＬ及び重鎖可変領域ＶＨを含んでよく、ここでＶＬは、配列番号：２５－２８のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＶＨは、配列番号：２９－３２のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよい。

【０２０１】

例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、トラスツズマブと同じ軽鎖可変領域ＶＬ及び重鎖可変領域ＶＨを含んでよく、ここでＶＬは、配列番号：２５に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＶＨは、配列番号：２９に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。

【０２０２】

例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、ペルツズマブと同じ軽鎖可変領域ＶＬ及び重鎖可変領域ＶＨを含んでよく、ここでＶＬは、配列番号：２６に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＶＨは、配列番号：３０に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。

【０２０３】

例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、サシツズマブと同じ軽鎖可変領域ＶＬ及び重鎖可変領域ＶＨを含んでよく、ここでＶＬは、配列番号：２７に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＶＨは、配列番号：３１に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。

【０２０４】

例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、ゾルベツキシマブと同じ軽鎖可変領域ＶＬ及び重鎖可変領域ＶＨを含んでよく、ここでＶＬは、配列番号：２８に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及びＶＨは、配列番号：３２に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。

【０２０５】

本願において、抗原－結合タンパク質は、軽鎖を含んでよく、及び軽鎖は、配列番号：３３－３６のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよい。

【０２０６】

本願において、抗原－結合タンパク質は、重鎖を含んでよく、及び重鎖は、配列番号：３７－４０のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよい。

【０２０７】

本願において、抗原－結合タンパク質は、抗体軽鎖及び抗体重鎖を含んでよく、ここで軽鎖は、配列番号：３３－３６のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及び重鎖は、配列番号：３７－４０のいずれか一つに明記されたアミノ酸配列を含んでよい。

【０２０８】

例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、トラスツズマブと同じ抗体軽鎖及び抗体重鎖を含んでよく、ここで軽鎖は、配列番号：３３に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及び重鎖は、配列番号：３７に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。

【０２０９】

例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、ペルツズマブと同じ抗体軽鎖及び抗体重鎖を含んでよく、ここで軽鎖は、配列番号：３４に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及び重鎖は、配列番号：３８に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。

【０２１０】

例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、サシツズマブと同じ抗体軽鎖及び抗体重鎖を含んでよく、ここで軽鎖は、配列番号：３５に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及び重鎖は、配列番号：３９に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。

【０２１１】

例えば、本明細書記載の抗原－結合タンパク質は、ゾルベツキシマブと同じ抗体軽鎖及び抗体重鎖を含んでよく、ここで軽鎖は、配列番号：３６に明記されたアミノ酸配列を含んでよく、及び重鎖は、配列番号：４０に明記されたアミノ酸配列を含んでよい。

【０２１２】

予防及び／又は腫瘍の予防

別の局面において、本願は、腫瘍の治療及び／又は予防のための医薬品の調製における、本明細書記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、又はそれらの医薬組成物の使用を提供する。腫瘍は、以下の発現に関連した腫瘍からなる群から選択されてよい：ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、Ｂ７Ｈ３、ＴＲＯＰ２、クローディン１８．２、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ７０及びＥＧＦＲ。腫瘍は、以下からなる群から選択されてよい：肺癌、腎臓癌、尿道癌、結腸直腸癌、前立腺癌、多形性膠芽腫、卵巣癌、膵臓癌、乳癌、メラノーマ、肝癌、膀胱癌、胃癌、及び食道癌。

【０２１３】

別の局面において、本願は、腫瘍の治療及び／又は予防の方法を提供し、これは本明細書記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、並びに／又はこれらを含有し得る医薬組成物を、それを必要とする対象へ投与することを含む。腫瘍は、以下の発現に関連した腫瘍からなる群から選択されてよい：ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、Ｂ７Ｈ３、ＴＲＯＰ２、クローディン１８．２、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ７０及びＥＧＦＲ。腫瘍は、以下からなる群から選択されてよい：肺癌、腎臓癌、尿道癌、結腸直腸癌、前立腺癌、多形性膠芽腫、卵巣癌、膵臓癌、乳癌、メラノーマ、肝癌、膀胱癌、胃癌、及び食道癌。

【０２１４】

別の局面において、本願は、腫瘍の治療及び／又は予防において使用するための、本明細書記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、並びに／又はこれらを含有し得る医薬組成物を提供する。腫瘍は、以下の発現に関連した腫瘍からなる群から選択されてよい：ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、Ｂ７Ｈ３、ＴＲＯＰ２、クローディン１８．２、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ７０及びＥＧＦＲ。腫瘍は、以下からなる群から選択されてよい：肺癌、腎臓癌、尿道癌、結腸直腸癌、前立腺癌、多形性膠芽腫、卵巣癌、膵臓癌、乳癌、メラノーマ、肝癌、膀胱癌、胃癌、及び食道癌。

【０２１５】

例えば、この腫瘍は、以下の発現に関連した腫瘍からなる群から選択されてよい：５Ｔ４、ＡＧＳ－１６、ＡＮＧＰＴＬ４、ＡｐｏＥ、ＣＤ１９、ＣＴＧＦ、ＣＸＣＲ５、ＦＧＦ２、ＭＣＰＴ８、ＭＦＩ２、ＭＳ４Ａ７、ＮＣＡ、Ｓｅｍａ５ｂ、ＳＬＩＴＲＫ６、ＳＴＣ２、ＴＧＦ、０７７２Ｐ、５Ｔ４、ＡＣＴＡ２、ＡＤＧＲＥ１、ＡＧ－７、ＡＩＦ１、ＡＫＲ１Ｃ１、ＡＫＲ１Ｃ２、ＡＳＬＧ６５９、Ａｘｌ、Ｂ７Ｈ３、ＢＡＦＦ－Ｒ、Ｂ

ＣＭＡ、ＢＭＰＲ１Ｂ、ＢＮＩＰ３、Ｃ１ＱＡ、Ｃ１ＱＢ、ＣＡ６、ＣＡＤＭ１、ＣＣＤ７９ｂ、ＣＣＬ５、ＣＣＲ５、ＣＣＲ７、ＣＤ１１ｃ、ＣＤ１２３、ＣＤ１３８、ＣＤ１４２、ＣＤ１４７、ＣＤ１６６、ＣＤ１９、ＣＤ１９、ＣＤ２２、ＣＤ２１、ＣＤ２０、ＣＤ２０５、ＣＤ２２、ＣＤ２２３、ＣＤ２２８、ＣＤ２５、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ４０、ＣＤ４５、ＣＤ４５（ＰＴＰＲＣ）、ＣＤ４６、ＣＤ４７、ＣＤ４９Ｄ（ＩＴＧＡ４）、ＣＤ５６、ＣＤ６６ｅ、ＣＤ７０、ＣＤ７１、ＣＤ７２、ＣＤ７４、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ８０、ＣＤＣＰ１、ＣＤＨ１１、ＣＤ１１ｂ、ＣＥＡ、ＣＥＡＣＡＭ５、ｃ－Ｍｅｔ、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ７Ａ１、ＣＲＩＰＴＯ、ＣＳＦ１Ｒ、ＣＴＳＤ、ＣＴＳＳ、ＣＸＣＬ１１、ＣＸＣＬ１０、ＤＤＩＴ４、ＤＬＬ３、ＤＬＬ４、ＤＲ５、Ｅ１６、ＥＦＮＡ４、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＥＧＬＮ、ＥＧＬＮ３、ＥＭＲ２、ＥＮＰＰ３、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＡ２、ＥｐｈＢ２Ｒ、ＥＴＢＲ、ＦｃＲＨ２、ＦｃＲＨ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＬＴ３、ＦＯＬＲ－α、ＧＤ２、ＧＥＤＡ、ＧＰＣ－１、ＧＰＮＭＢ、ＧＰＲ２０、ＧＺＭＢ、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＨＬＡ－ＤＯＢ、ＨＭＯＸ１、ＩＦＩ６、ＩＦＮＧ、ＩＧＦ－１Ｒ、ＩＧＦＢＰ３、ＩＬ１０ＲＡ１、ＩＬ－１３Ｒ、ＩＬ－２、ＩＬ２０Ｒａ、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＲＴＡ２、ＫＩＳＳ１Ｒ、ＫＲＴ３３Ａ、ＬＩＶ－１、ＬＯＸ、ＬＲＰ－１、ＬＲＲＣ１５、ＬＵＭ、ＬＹ６４、ＬＹ６Ｅ、Ｌｙ８６、ＬＹＰＤ３、ＭＤＰ、ＭＭＰ１０、ＭＭＰ１４、ＭＭＰ１６、ＭＰＦ、ＭＳＧ７８３、ＭＳＬＮ、ＭＵＣ－１、ＮａＰｉ２ｂ、Ｎａｐｉ３ｂ、ネクチン－４、ネクチン－４、ＮＯＧ、Ｐ２Ｘ５、ｐＣＡＤ、Ｐ－カドヘリン、ＰＤＧＦＲＡ、ＰＤＫ１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＦＫＦＢ３、ＰＧＦ、ＰＧＫ１、ＰＩＫ３ＡＰ１、ＰＩＫ３ＣＤ、ＰＬＯＤ２、ＰＳＣＡ、ＰＳＣＡｈｌｇ、ＰＳＭＡ、ＰＳＭＡ、ＰＴＫ７、Ｐ－カドヘリン、ＲＮＦ４３、ＮａＰｉ２ｂ、ＲＯＲ１、ＲＯＲ２、ＳＥＲＰＩＮＥ１、ＳＬＣ３９Ａ６、ＳＬＴＲＫ６、ＳＴＡＴ１、ＳＴＥＡＰ１、ＳＴＥＡＰ２、ＴＣＦ４、ＴＥＮＢ２、ＴＧＦＢ１、ＴＧＦＢ２、ＴＧＦＢＲ１、ＴＮＦＲＳＦ２１、ＴＮＦＳＦ９、Ｔｒｏｐ－２、ＴｒｐＭ４、Ｔｙｒｏ７、ＵＰＫ１Ｂ、ＶＥＧＦＡ、ＷＮＴ５Ａ、上皮細胞増殖因子、ブレビカン、メソテリン、リン酸ナトリウム共トランスポーター２Ｂ、クローディン１８．２、エンドセリン受容体、ムチン（ムチン１及びムチン１６など）、グアニル酸シクラーゼＣ、インテグリンａ４ｐ７、インテグリンａ５ｐ６、トロホブラスト糖タンパク質、及び組織因子。

【０２１６】

本明細書記載の化合物は、腫瘍細胞のインビトロ増殖に対する阻害活性を有してよい。この阻害活性は：陰性対照又は対照薬物が添加された腫瘍細胞の培養培地におけるものと比べ、腫瘍細胞の増殖能が、本明細書に開示された化合物が添加された培養培地において、１％以上、２％以上、４％以上、５％以上、８％以上、１０％以上、１５％以上、１８％以上、２０％以上、２５％以上、４０％以上、５０％以上、６０％以上、７０％以上、８０％以上、９０％以上又は９５％以上低下されることであってよい。例えば、阻害活性は、腫瘍細胞に関するＩＣ$_{50}$値（ｎＭ）が、１００００以下、５０００以下、４０００以下、３０００以下、２０００以下、１０００以下、５００以下、４００以下、３００以下、２００以下、１５０以下、１２０以下、１１０以下、１００以下、９９以下、９８以下、９７以下、９５以下、９０以下、８０以下、７５以下、７０以下、６５以下、６２以下、６０以下、５０以下、４０以下、３０以下、２５以下、２３以下、２２以下、２０以下、１９以下、１８以下、１８．５以下、１７以下、１５以下、１２以下、１０以下、９以下、８．５以下、７以下、６．７以下、６以下、５．９以下、５．５以下、５．０以下、４．８以下、４．５以下、４．４以下、４以下、３．５以下、３以下、２．５以下、２以下、１．５以下、１．０以下、０．５以下、０．３以下、０．２９以下、０．２５以下、０．２１以下、０．２０以下、０．１８以下、０．１７以下、０．１５以下、０．１２以下、０．１０以下、０．０９以下、０．０８以下、０．０７以下、０．０６以下、０．０５以下、０．０４以下、０．０３以下、０．０２以下又は０．０１以下であってよい。例えば、腫瘍細胞は、非限定的に、固形腫瘍細胞を含み；例えば、腫瘍細胞は、非限定的に、胃癌細胞、又は乳癌細胞を含み；例えば、腫瘍細胞は、非限定的に、ＮＣＩ－Ｎ８７

細胞、ＪＩＭＴ－１細胞又はＭＢＡ－ＭＢ－２３１細胞を含んでよい。

【０２１７】

本明細書記載の化合物は、標的化阻害を有してよい。標的化阻害は：陰性対照又は対照薬物が添加された特定標的点の高い発現を伴う腫瘍細胞の培養培地におけるものと比べ、特定標的点の高い発現を伴う腫瘍細胞の増殖能が、本明細書に開示された化合物が添加された培養培地において、１％以上、２％以上、４％以上、５％以上、８％以上、１０％以上、１５％以上、１８％以上、２０％以上、２５％以上、４０％以上、５０％以上、６０％以上、７０％以上、８０％以上、９０％以上又は９５％以上低下されることであってよい。例えば、標的化阻害は、特定標的点の高い発現を伴う腫瘍細胞に関するＩＣ$_{50}$値（ｎＭ）が、１００００以下、５０００以下、４０００以下、３０００以下、２０００以下、１０００以下、５００以下、４００以下、３００以下、２００以下、１８５以下、１５０以下、１２０以下、１１０以下、１００以下、９９以下、９８以下、９７以下、９５以下、９１以下、８０以下、７４以下、７０以下、６５以下、６２以下、６０以下、５０以下、４０以下、３０以下、２５以下、２３以下、２２以下、２０以下、１９以下、１８以下、１８．５以下、１７以下、１５以下、１２以下、１０以下、９以下、８．５以下、７以下、６．７以下、６以下、５．９以下、５．５以下、５．０以下、４．８以下、４．５以下、４．４以下、４以下、３．５以下、３以下、２．５以下、２以下、１．５以下、１．０以下、０．５以下、０．３以下、０．２９以下、０．２５以下、０．２１以下、０．２０以下、０．１８以下、０．１７以下、０．１５以下、０．１２以下、０．１０以下、０．０９以下、０．０８以下、０．０７以下、０．０６以下、０．０５以下、０．０４以下、０．０３以下、０．０２以下又は０．０１以下であってよい。例えば、特定標的点の高い発現を伴う腫瘍細胞は、非限定的に、固形腫瘍細胞を含み；例えば、特定標的点の高い発現を伴う腫瘍細胞は、非限定的に、胃癌細胞、又は乳癌細胞を含み；例えば、特定標的点の高い発現を伴う腫瘍細胞は、非限定的に、ＮＣＩ－Ｎ８７細胞又はＪＩＭＴ－１細胞であってよい。この特定標的点は、非限定的に、ＨＥＲ２又はＴＲＯＰ２を含んでよい。

【０２１８】

本明細書記載の化合物は、血漿安定性を有してよい。血漿安定性は：本明細書に開示された化合物が、この化合物が血漿へ投与された後１日、３日、５日、７日、１４日、２０日又は３０日において細胞傷害性薬物を、５０％未満、４０％未満、３０％未満、２０％未満、１０％未満、７％未満、５％未満、４％未満、３％未満、２％未満、１．９％未満、１．８％未満、１．７％未満、１．６％未満、１．５％未満、１．４％未満、１．３％未満、１．２％未満、１．１％未満、１．０％未満、０．９％未満、０．８％未満、０．７％未満、０．６％未満、０．５％未満、０．４％未満、０．３％未満、０．２％未満又は０．１％未満放出することであってよい。

【０２１９】

本明細書記載の化合物は、インビボ腫瘍－阻害作用を有してよい。腫瘍－阻害作用は：陰性対照又は対照薬物が動物へ投与される場合に比べ、動物の腫瘍が、本明細書に開示された化合物の投与後１日、３日、５日、７日、１４日、２０日、２１日又は３０日において、容積で１％以上、２％以上、４％以上、５％以上、８％以上、１０％以上、１５％以上、１８％以上、２０％以上、２５％以上、４０％以上、５０％以上、５５％以上、６０％以上、７０％以上、７３％以上、７５％以上、８０％以上、９０％以上又は９５％以上減少されるか、或いは動物の腫瘍が、本明細書に開示された化合物の投与後１日、３日、５日、７日、１４日、２０日、２１日又は３０日において、容積で１．１倍以上、１．３倍以上、１．５倍以上、２倍以上、３倍以上、５倍以上、１０倍以上、２０倍以上、２２倍以上、３０倍以上、５０倍意以上、１００倍以上、５００倍以上、１０００倍以上又は１５００倍以上減少されることであってよい。動物は、非限定的に、哺乳動物を含んでよい。例えば、動物は、非限定的に、ネコ、イヌ、ウマ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウサギ、マウス、ラット、サル又はヒトを含んでよい。投与は、非限定的に、経口投与、静脈内注射、静脈内点滴、腹腔内注射又は局所投与を含んでよい。

【０２２０】
本明細書記載の化合物は、傍観者効果を有してよい。傍観者効果は：本明細書に開示された化合物は、特定標的点の低い発現を伴う腫瘍細胞の細胞増殖に対し明らかな阻害作用を有さないが、特定標的点の低い発現を伴う腫瘍細胞及び特定標的点の高い発現を伴う腫瘍細胞の同時培養において、本明細書に開示された化合物は、特定標的点の低い発現を伴う腫瘍細胞及び特定標的点の高い発現を伴う腫瘍細胞の細胞増殖を同時に阻害することであってよい。例えば、特定標的点の低い発現を伴う腫瘍細胞及び特定標的点の高い発現を伴う腫瘍細胞の同時培養において、阻害活性は、特定標的点の低い発現を伴う腫瘍細胞についてのＩＣ$_{50}$値（ｎＭ）が、１００００以下、５０００以下、４０００以下、３０００以下、２０００以下、１０００以下、５００以下、４００以下、３００以下、２００以下、１８５以下、１５０以下、１２０以下、１１０以下、１００以下、９９以下、９８以下、９７以下、９５以下、９１以下、８０以下、７４以下、７０以下、６５以下、６２以下、６０以下、５０以下、４０以下、３０以下、２５以下、２３以下、２２以下、２０以下、１９以下、１８以下、１８．５以下、１７以下、１５以下、１２以下、１０以下、９以下、８．５以下、７以下、６．７以下、６以下、５．９以下、５．５以下、５．０以下、４．８以下、４．５以下、４．４以下、４以下、３．５以下、３以下、２．５以下、２以下、１．５以下、１．０以下、０．５以下、０．３以下、０．２９以下、０．２５以下、０．２１以下、０．２０以下、０．１８以下、０．１７以下、０．１５以下、０．１２以下、０．１０以下、０．０９以下、０．０８以下、０．０７以下、０．０６以下、０．０５以下、０．０４以下、０．０３以下、０．０２以下又は０．０１以下であってよい。特定標的点の高い発現を伴う腫瘍細胞と比べ、特定標的点の低い発現を伴う腫瘍細胞における特定標的点の発現は、１％以上、２％以上、４％以上、５％以上、８％以上、１０％以上、１５％以上、１８％以上、２０％以上、２５％以上、４０％以上、５０％以上、６０％以上、７０％以上、８０％以上、９０％以上又は９５％以上低下されてよい。例えば、特定標的点の高い発現を伴う腫瘍細胞は、非限定的に、固形腫瘍細胞を含み；例えば、特定標的点の高い発現を伴う腫瘍細胞は、非限定的に、胃癌細胞、又は乳癌細胞を含み；例えば、特定標的点の高い発現を伴う腫瘍細胞は、非限定的に、ＮＣＩ－Ｎ８７細胞又はＪＩＭＴ－１細胞を含んでよい。例えば、特定標的点の低い発現を伴う腫瘍細胞は、非限定的に、固形腫瘍細胞を含み；例えば、特定標的点の低い発現を伴う腫瘍細胞は、非限定的に、乳癌細胞を含み；例えば、特定標的点の低い発現を伴う腫瘍細胞は、非限定的に、ＨＣＣ１１８７細胞を含んでよい。

【０２２１】
本明細書記載の化合物は、トランスポーターを介した輸送を阻害する能力を有してよい。輸送阻害能は、本明細書記載の化合物の排出比の、輸送基質の標準に比べ、１％以上、２％以上、４％以上、５％以上、８％以上、１０％以上、１５％以上、１８％以上、２０％以上、２５％以上、４０％以上、５０％以上、６０％以上、７０％以上、８０％以上、９０％以上又は９５％以上の低下であることができる。例えば、排出比の試験は、当業者により一般に使用される方法であってよいか、又は本願の実施例において説明されてよい。

【０２２２】
本明細書記載の化合物は、インビボ腫瘍標的化能を有してよい。インビボ標的化能は：シグナル物質により標識された化合物が動物へ投与される場合、動物の他の組織及び臓器と比べ、腫瘍組織中の標識された化合物の分布が、１％以上、２％以上、４％以上、５％以上、８％以上、１０％以上、１５％以上、１８％以上、２０％以上、２５％以上、４０％以上、５０％以上、６０％以上、７０％以上、８０％以上、９０％又は９５％以上増加するか、或いは１．１倍以上、１．３倍以上、１．５倍以上、２倍以上、３倍以上、５倍以上、１０倍以上、２０倍以上、２２倍以上、３０倍以上、５０倍以上、１００倍以上、５００倍以上、１０００倍以上又は１５００倍以上増加することであってよい。シグナル物質は、放射性物質であってよく；例えば、シグナル物質は、非限定的に、^{125}Ｉを含む。動物は、非限定的に、哺乳動物を含んでよい。例えば、動物は、非限定的に、ネコ、

イヌ、ウマ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウサギ、マウス、ラット、サル又はヒトを含んでよい。投与は、非限定的に、経口投与、静脈内注射、静脈内点滴、腹腔内注射又は局所投与を含んでよい。組織又は臓器は、非限定的に、心臓、肝臓、脾臓、肺、腎臓、脳又は骨髄を含んでよい。

【０２２３】

本明細書記載の化合物は、良好なインビボ安全性を有してよい。インビボ安全性は：本明細書に開示された化合物が動物へ投与された後に、動物におけるインビボ遊離毒素の放出率が、５０％未満、４０％未満、３０％未満、２０％未満、１０％未満、７％未満、５％未満、４％未満、３％未満、２％未満、１．９％未満、１．８％未満、１．７％未満、１．６％未満、１．５％未満、１．４％未満、１．３％未満、１．２％未満、１．１％未満、１．０％未満、０．９％未満、０．８％未満、０．７％未満、０．６％未満、０．５％未満、０．４％未満、０．３％未満、０．２％未満又は０．１％未満であることであってよい。例えば、インビボ安全性は：本明細書記載の化合物は、動物において毒性発症を引き起こすことなく、０．５ｍｇ／ｋｇ以上、１ｍｇ／ｋｇ以上、２ｍｇ／ｋｇ以上、３ｍｇ／ｋｇ以上、４ｍｇ／ｋｇ以上、５ｍｇ／ｋｇ以上、１０ｍｇ／ｋｇ以上、２０ｍｇ／ｋｇ以上、３０ｍｇ／ｋｇ以上、５０ｍｇ／ｋｇ以上、７０ｍｇ／ｋｇ以上、１００ｍｇ／ｋｇ以上、２００ｍｇ／ｋｇ以上、５００ｍｇ／ｋｇ以上又は１０００ｍｇ／ｋｇ以上の濃度で投与されてよい。例えば、動物は、非限定的に、ネコ、イヌ、ウマ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウサギ、マウス、ラット、サル又はヒトを含んでよい。投与は、非限定的に、経口投与、静脈内注射、静脈内点滴、腹腔内注射又は局所投与を含んでよい。

【０２２４】

医薬組成物

本明細書記載の医薬組成物は、本活性化合物に加え、以下の成分からなる群から選択され得る、1又は複数のアジュバントを含んでよい：充填剤（希釈剤）、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、賦形剤など。投与方法に応じて、この組成物は、本活性化合物を０．１ｗｔ％～９９ｗｔ％含有してよい。

【０２２５】

この活性成分を含有する医薬組成物は、錠剤、トローチ剤、舐剤、水性もしくは油性懸濁剤、分散性散剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬もしくは軟カプセル剤、又はシロップ剤など、経口投与に適した形状であってよい。経口組成物は、当該技術分野において公知の医薬組成物を調製する任意の方法に従い、調製されてよく、及びこの組成物は、結合剤、充填剤、滑沢剤、崩壊剤、医薬として許容し得る湿潤剤などを含有してよく、並びに同じく、以下からなる群から選択され得る１又は複数の成分も含有してよい：甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤及び保存剤。

【０２２６】

水性懸濁剤は、水性懸濁剤の製剤に適した賦形剤と混合された、本活性物質を含有してよい。水性懸濁剤はまた、１又は複数の保存剤、例えば１又は複数の着色剤、１又は複数の香味剤、及び１又は複数の甘味剤も含有してよい。油性懸濁剤は、本活性成分を植物油中に懸濁することにより、製剤化されてよい。これらの油性懸濁剤は、増粘剤を含んでよい。上記の甘味剤及び香味剤も、添加されてよい。

【０２２７】

本医薬組成物はまた、以下のように調製されてもよい：水性懸濁剤を調製するための分散性散剤又は顆粒剤は、本活性成分を提供し、並びに水が添加され、この活性成分を１又は複数の分散剤、湿潤剤、懸濁化剤又は保存剤と混合する。甘味剤、矯味矯臭剤及び着色剤などの、他の賦形剤も、添加されてよい。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加により、よく保存される。本明細書に開示された医薬組成物はまた、水中油型乳剤の形状であってもよい。

【０２２８】

本医薬組成物は、無菌の注射用水溶液の形状であってよい。利用可能で許容し得るビヒクル又は溶媒は、水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液を含む。無菌の注射用製剤

は、本活性成分が油相に溶解されている、無菌の注射可能な水中油型マイクロエマルジョンであってよい。例えば、本活性成分は、ダイズ油及びレシチンの混合液中に溶解される。この油性溶液は次に、水及びグリセロールの混合液へ添加され、及び処理され、マイクロエマルジョンを形成してよい。この注射剤又はマイクロエマルジョンは、患者の血流へ大量に局所的に注射されることができる。或いは、本明細書において開示された化合物の一定の循環濃度を維持する溶液及びマイクロエマルジョンを投与することが、望ましいことがある。そのような一定濃度を維持するために、連続静脈内薬物送達のための装置が使用されてよい。例えばこの装置は、Deltec CADD-PLUS. TM. 5400静脈内注射ポンプであってよい。

【０２２９】

本医薬組成物は、筋肉内投与及び皮下投与のための、無菌の注射用水性又は油性懸濁液の形状であってよい。この懸濁液は、先に説明された好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用し、公知の技術に従い調製されてよい。無菌の注射用製剤はまた、非経口で許容し得る無毒の希釈剤又は溶媒中に調製された無菌の注射液又は懸濁液であってもよい。或いは、無菌の不揮発性油は、好都合なことに、溶媒又は懸濁媒体として使用されてよい。

【０２３０】

本明細書に開示された化合物は、直腸投与のための坐剤の形状で投与されてよい。これらの医薬組成物は、薬物を、常温では固体であるが直腸においては液体であり、その結果直腸内で融解し、薬物を放出する好適な非刺激性の賦形剤と混合することにより、調製されてよい。そのような材料は、カカオバター、グリセロゼラチン、硬化植物油、並びに様々な分子量のポリエチレングリコール及びポリエチレングリコールの脂肪酸エステルの混合物を含む。

【０２３１】

当業者に周知であるように、投与される薬物の用量は、非限定的に、利用される特定の化合物の活性、患者の年齢、患者の体重、患者の健康状態、患者の行動、患者の摂食状態、投与時間、投与様式、排泄率、併用薬などを含む、様々な要因によって決まる。加えて、治療様式、本明細書記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、並びに／或いは化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩の１日量、又はそれらの医薬として許容し得る塩の種類などの、最適治療レジメンは、通常の治療スキームに従い検証され得る。

【０２３２】

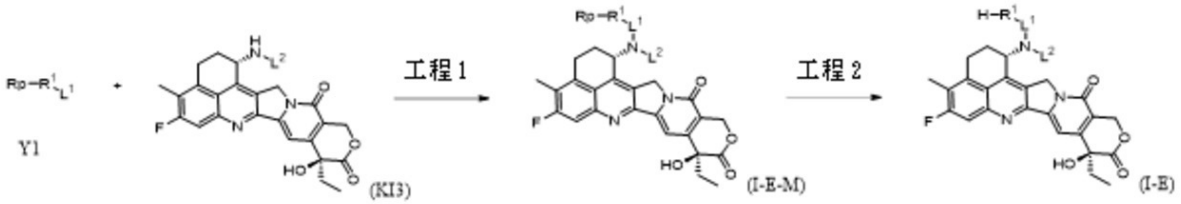
合成の技術的スキーム

本開示の合成目的のために、以下の合成に関する技術的スキームが、本願において採用される：

スキームＩＡ：

本明細書に開示された一般式（Ｉ－Ｅ）の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物を調製する方法が提供され、これは以下を含む：

【化１０９】



工程１：一般式（Ｙ１）の化合物を、一般式（ＫＩ３）の化合物と、縮合剤の存在下、任意に塩基条件下で、反応させ、一般式（Ｉ－Ｅ－Ｍ）の化合物を得、

工程２：一般式（Ｉ－Ｅ－Ｍ）の化合物の保護基を除去し、一般式（Ｉ－Ｅ）の化合物を得、

ここで、Ｒｐは、ヒドロキシ保護基であり；

R^1、L^1及びL^2は、第一の局面の実施態様における任意の式（Ｉ－Ａ）において規定される。

【０２３３】

塩基性条件を提供する試薬は、有機塩基及び無機塩基を含み、ここで有機塩基は、非限定的に、トリエチルアミン、ジエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、ピペリジン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、酢酸カリウム、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドなどを含み、並びに無機塩基は、非限定的に、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを含む。

【０２３４】

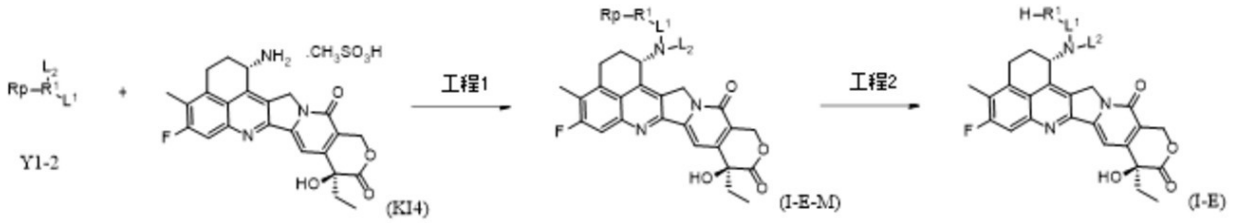
縮合剤は、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、１－ヒドロキシ－７－アゾベンゾトリアゾール、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、２－（７－アゾベンゾトリアゾール）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸、及びベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸から選択されてよく、好ましくは４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、又は１－ヒドロキシベンゾトリアゾール及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩であってよい。

【０２３５】

スキームＩＢ

本明細書に開示された一般式（Ｉ－Ｅ）の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物を調製する方法が提供され、これは以下を含む：

【化１１０】



ここでR^1は、－Ｏ－、－（R^2）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^2）－、及び－Ｓ－からなる群から選択され；

L^2は、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－Ｒであり、

ここでL^2の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙ－、－Ｎ（R^4）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^4）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^4－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（R^4）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^4）－、－Ｎ（R^4）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（R^4）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^4）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

L^1は、－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））$_n$－であり、

ここでL^{1}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙ－、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

－Ｃｙ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基Ｒ^{7}により置換され；

例えば、ここでＲ^{3a}及びＲ^{5a}は、それらの間の原子と一緒にＢ環を形成し、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択されてよく、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{8}により置換され；各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4}、各Ｒ^{5b}及び各Ｒ^{6}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であるか；或いは、Ｒ^{3a}及びＲ^{5a}、Ｒ^{4}及びＲ^{5a}、Ｒ^{3a}及びＲ^{6}、又はＲ^{4}及びＲ^{6}は、各々独立して任意に、それらの間の原子と一緒にＢ環を形成し、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択され、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{8}により置換され；

例えば、ここでＲ^{4}及びＲ^{5a}は、それらの間の原子と一緒にＢ環を形成し、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択され、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{8}により置換され；各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{5b}及び各Ｒ^{6}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であるか；或いは、Ｒ^{3a}及びＲ^{5a}、Ｒ^{4}及びＲ^{5a}、Ｒ^{3a}及びＲ^{6}、又はＲ^{4}及びＲ^{6}は、各々独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成し、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択され、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{8}により置換され；

例えば、ここでＲ^{3a}及びＲ^{6}は、それらの間の原子と一緒にＢ環を形成し、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択され、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{8}により置換され；各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4}、各Ｒ^{5a}及び各Ｒ^{5b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であるか；或いは、Ｒ^{3a}及びＲ^{5a}、Ｒ^{4}及びＲ^{5a}、Ｒ^{3a}及びＲ^{6}、又はＲ^{4}及びＲ^{6}は、各々独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成し、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択され、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{8}により置換され；

例えば、ここでＲ^{4}及びＲ^{6}は、独立して任意に、それらの間の原子と一緒にＢ環を形

成し、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択され、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^8により置換され；各R^{3a}、各R^{3b}、各R^{5a}及び各R^{5b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2R、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－$S(O)_2R$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－$SO_2N(R^a)(R^b)$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）SO_2R、又はＲにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であるか；或いは、R^{3a}及びR^{5a}、R^4及びR^{5a}、R^{3a}及びR^6、又はR^4及びR^6は、各々独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成し、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択され、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^8により置換され；

ここで各R^2、各R^7及び各R^8は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2R、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－$S(O)_2R$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－$SO_2N(R^a)(R^b)$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）SO_2R、又はＲにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各Ｒ、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－CO_2H、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－$S(O)_2H$、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－SO_2NH_2、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧１からなる群から選択され、

工程１：一般式（Ｙ１－２）の化合物を、一般式（ＫＩ４）の化合物と、還元剤の存在又は非存在下、酸性又は塩基性条件下で、反応させ、一般式（Ｉ－Ｅ－Ｍ）の化合物を得、

工程２：一般式（Ｉ－Ｅ－Ｍ）の保護基を除去し、一般式（Ｉ－Ｅ）の化合物を得、

ここで、Ｒｐは、ヒドロキシ保護基であり；

R^1、L^1及びL^2は、第一の局面の実施態様における任意の式（Ｉ－Ａ）において規定される。

【０２３６】

還元剤は、非限定的に、水素化ナトリウム、水素化カルシウム、水素化リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリエチル水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムを含む。

【０２３７】

酸性条件を提供する試薬は、プロトン酸及びルイス酸を含み、ここでプロトン酸は、非限定的に、塩酸、硫酸、硝酸、亜硝酸、亜硫酸、リン酸、亜リン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、クエン酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、p-ニトロ安息香酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、及びトリフルオロ酢酸を含み、並びにルイス酸は、非限定的に、三フッ化ホウ素、塩化亜鉛、塩化マグネシウム、塩化アルミニウム、塩化第二スズ、及び塩化第二鉄を含む。

【０２３８】

塩基性条件を提供する試薬は、有機塩基及び無機塩基を含み、ここで有機塩基は、非限定的に、トリエチルアミン、ジエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、ピペリジン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、酢酸カリウム、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドなどを含み、並びに無機塩基は、非限定的に、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを含む。

【０２３９】

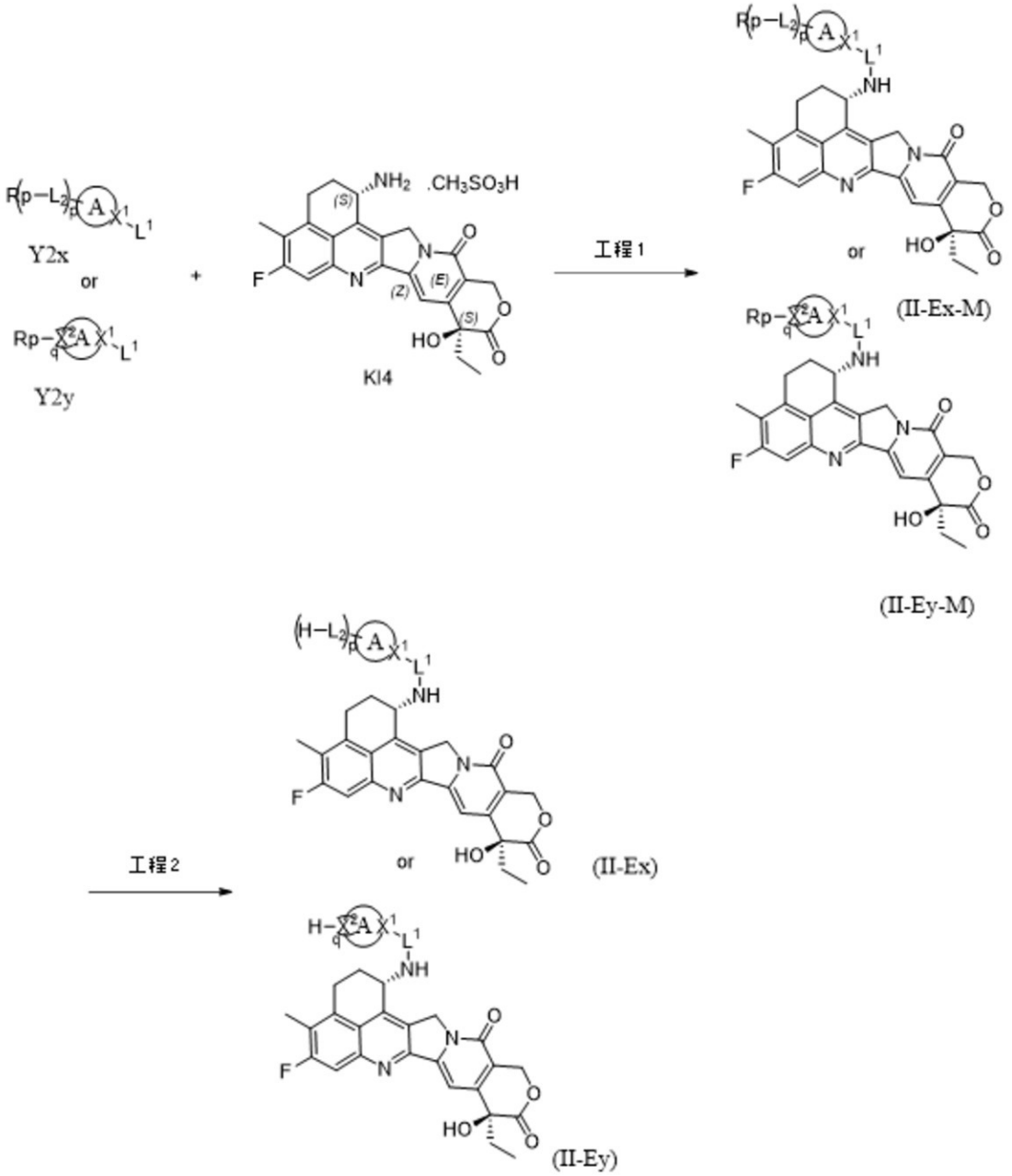
縮合剤は、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、１－ヒドロキシ－７－アゾベンゾトリアゾール、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、２－（７－アゾベンゾトリアゾール）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸、及びベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸からなる群から選択されてよく、好ましくは４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、又は１－ヒドロキシベンゾトリアゾール及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩である。

【０２４０】

スキームＩＩ

本明細書において開示された一般式（ＩＩ－Ｅ）の化合物（一般式（ＩＩ－Ｅｘ）又は一般式（ＩＩ－Ｅｙ）の化合物を含む）又はそれらの医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物を調製する方法が提供され、これは以下を含む：

【化１１１】



工程１：一般式（Ｙ２ｘ）の化合物又は一般式（Ｙ２ｙ）の化合物を、式（ＫＩ４）の化合物と、縮合剤の存在下、任意に塩基性条件下で反応させ、一般式（ＩＩ－Ｅｘ－Ｍ）又は一般式（ＩＩ－Ｅｙ－Ｍ）の化合物を得、

工程２：一般式（ＩＩ－Ｅｘ－Ｍ）又は一般式（ＩＩ－Ｅｙ－Ｍ）の化合物から保護基を除去し、一般式（ＩＩ－Ｅｘ）又は一般式（ＩＩ－Ｅｙ）の化合物を得、

ここで、Ｒｐは、ヒドロキシ保護基であり；

ここでL^2、ｐ、Ａ環、X^1及びL^1は、第一の局面の実施態様における任意の（ＩＩ－Ａｘ）において規定されるか；

或いは、X^2、ｑ、Ａ環、X^1及びL^1は、第一の局面の実施態様における任意の（ＩＩ－Ａｙ）において規定される。

【０２４１】

塩基性条件を提供する試薬は、有機塩基及び無機塩基を含み、ここで有機塩基は、非限定的に、トリエチルアミン、ジエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、ピペリ

ジン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、酢酸カリウム、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドなどを含み、並びに無機塩基は、非限定的に、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを含む。

【０２４２】

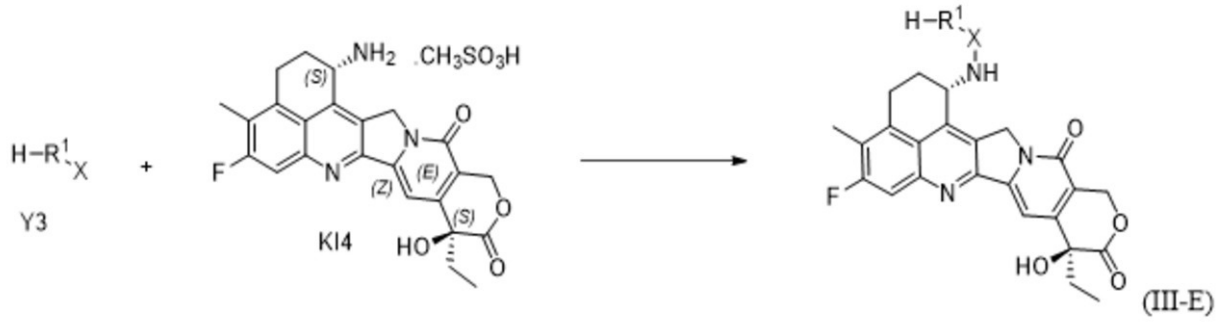
縮合剤は、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、１－ヒドロキシ－７－アゾベンゾトリアゾール、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、２－（７－アゾベンゾトリアゾール）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸、及びベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸からなる群から選択されてよく、好ましくは４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、又は１－ヒドロキシベンゾトリアゾール及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩である。

【０２４３】

スキームＩＩＩ

本明細書に開示された一般式（ＩＩＩ－Ｅ）の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物を提供する方法が提供され、これは以下を含む：

【化１１２】



一般式（Ｙ３）の化合物を、一般式（ＫＩ４）の化合物と、縮合剤の存在下、任意に塩基性条件下で反応させ、一般式（ＩＩＩ－Ｅ－Ｍ）の化合物を得、

ここで、Ｒ^{1}及びＸは、第一の局面の実施態様における任意の（ＩＩＩ－Ａ）において規定される。

【０２４４】

塩基性条件を提供する試薬は、有機塩基及び無機塩基を含み、ここで有機塩基は、非限定的に、トリエチルアミン、ジエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、ピペリジン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、酢酸カリウム、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドなどを含み、並びに無機塩基は、非限定的に、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを含む。

【０２４５】

縮合剤は、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ

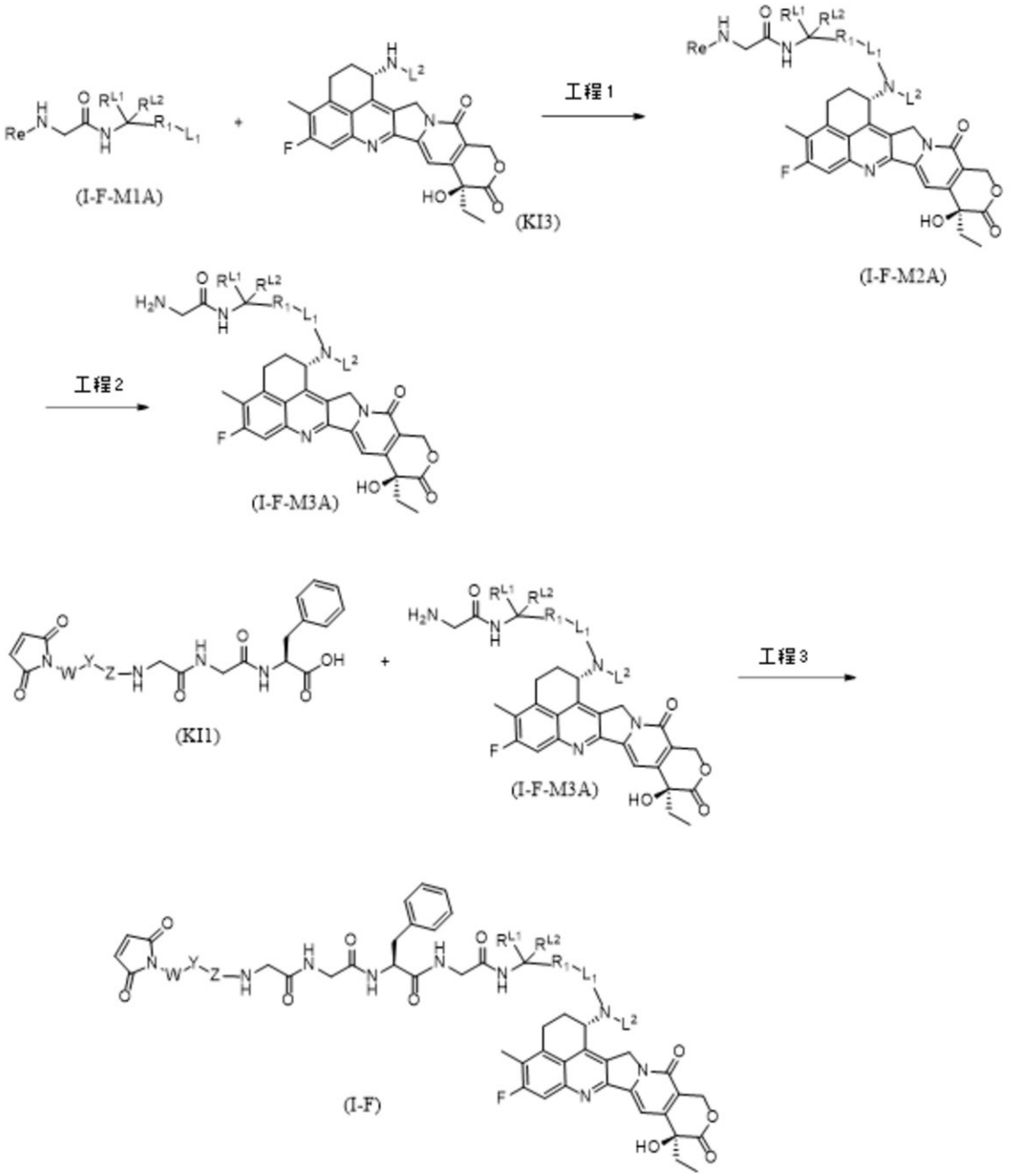
，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、１－ヒドロキシ－７－アゾベンゾトリアゾール、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、２－（７－アゾベンゾトリアゾール）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸、及びベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸からなる群から選択されてよく、好ましくは４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、又は１－ヒドロキシベンゾトリアゾール及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩である。

【０２４６】

スキームＩＶ　Ａ

本明細書に開示された一般式（Ｉ－Ｆ）の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物を調製する方法が、提供され、これは以下を含む：

【化１１３】



工程１：一般式（Ｉ－Ｆ－Ｍ１Ａ）の化合物を、一般式（ＫＩ３）の化合物と、縮合剤の存在下、任意に塩基性条件下で反応させ、一般式（Ｉ－Ｆ－Ｍ２Ａ）の化合物を得、

工程２：一般式（Ｉ－Ｆ－Ｍ２Ａ）の化合物の保護基を除去し、一般式（Ｉ－Ｆ－Ｍ３Ａ）の化合物を得、

工程３：一般式（ＫＩ１）の化合物を、一般式（Ｉ－Ｆ－Ｍ３Ａ）の化合物と、縮合剤の存在下、任意に塩基性条件下で反応させ、一般式（Ｉ－Ｆ）の化合物を得、

ここで、Ｒｅは、アミノ保護基、好ましくはＦｏｍｃであり；

Ｗ、Ｙ、Ｚ、R^{L1}、R^{L2}、R^{1}、L^{1}及びL^{2}は、第六の局面の実施態様における任意の式（Ｉ－Ｆ）において規定される。

【０２４７】

塩基性条件を提供する試薬は、有機塩基及び無機塩基を含み、ここで有機塩基は、非限定的に、トリエチルアミン、ジエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、ピペリジン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロ

ピルアミド、酢酸カリウム、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドなどを含み、並びに無機塩基は、非限定的に、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを含む。

【０２４８】

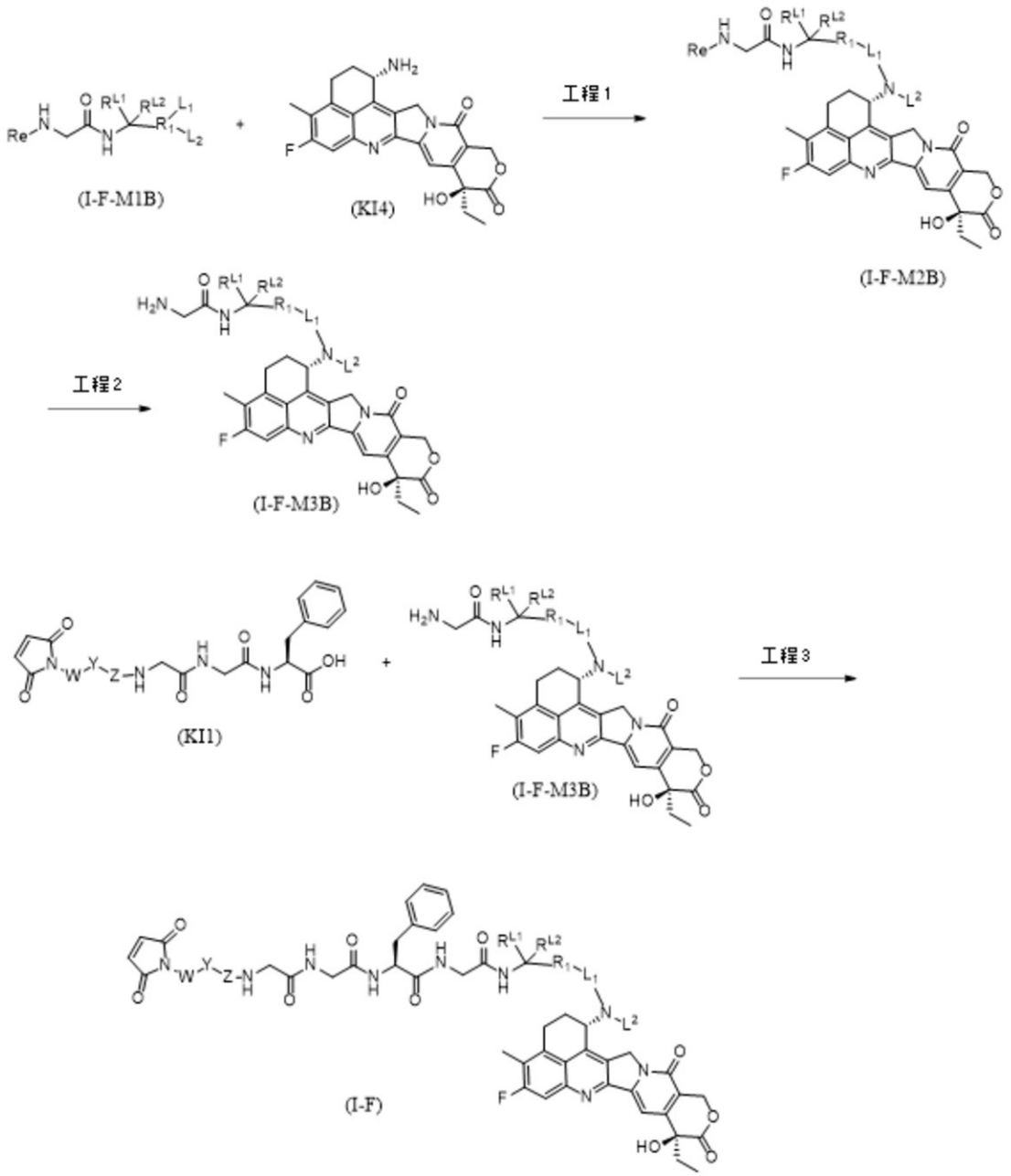
縮合剤は、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、１－ヒドロキシ－７－アゾベンゾトリアゾール、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、２－（７－アゾベンゾトリアゾール）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸、及びベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸からなる群から選択されてよく、好ましくは４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、又は１－ヒドロキシベンゾトリアゾール及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩である。

【０２４９】

スキームＩＶ　Ｂ

本明細書に開示された一般式（Ｉ－Ｆ）の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物を調製する方法が提供され、これは以下を含む：

【化１１４】



ここで、R^1は、－Ｏ－、－（R^2）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^2）－、及び－Ｓ－からなる群から選択され；

L^2は、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－Ｒであり、

ここでL^2の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙ－、－Ｎ（R^4）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^4）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^4－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^4）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^4）－、－Ｎ（R^4）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^4）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^4）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられ；

L^1は、－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））$_n$－であり、

ここでL^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙ－、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^6）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^6－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^6）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^6）－、－Ｎ（R^6）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^6）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝Ｎ

R^6）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられ；

－Ｃｙ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基R^7により置換され；

ここで各R^{3a}、各R^{3b}、各R^4、各R^{5a}、各R^{5b}及び各R^6は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－$S(O)_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－SO_2Ｎ（R^a）（R^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）SO_2Ｒ、又はＲにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であるか；或いは、R^{3a}及びR^{5a}、R^4及びR^{5a}、R^{3a}及びR^6、又はR^4及びR^6は、各々独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成し、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択され、並びにＢ環は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基R^8により置換され；

ここで各R^2、各R^7及び各R^8は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－$S(O)_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－SO_2Ｎ（R^a）（R^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）SO_2Ｒ、又はＲにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各Ｒ、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－CO_2Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－$S(O)_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－SO_2NH_2、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）SO_2Ｈ、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧１からなる群から選択され、

工程１：一般式（Ｉ－Ｆ－Ｍ１Ｂ）の化合物を、一般式（ＫＩ３）の化合物と、還元剤の存在又は非存在下、任意に酸性又は塩基性条件の下で反応させ、一般式（Ｉ－Ｆ－Ｍ２Ｂ）の化合物を得、

工程２：一般式（Ｉ－Ｆ－Ｍ２Ｂ）の化合物の保護基を除去し、一般式（Ｉ－Ｆ－Ｍ３Ｂ）の化合物を得、

工程３：一般式（ＫＩ１）の化合物を、一般式（Ｉ－Ｆ－Ｍ３Ｂ）の化合物と、縮合剤の存在下、任意に塩基性条件下で反応させ、一般式（Ｉ－Ｆ）の化合物を得、

ここで、Ｒｅは、アミノ保護基、好ましくはＦｏｍｃであり；

Ｗ、Ｙ、Ｚ、R^{L1}、R^{L2}、R^1、L^1及びL^2は、第六の局面の実施態様における任意の式（Ｉ－Ｆ）において規定される。

【０２５０】

還元剤は、非限定的に、水素化ナトリウム、水素化カルシウム、水素化リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリエチル水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムを含む。

【０２５１】

酸性条件を提供する試薬は、プロトン酸及びルイス酸を含み、ここでプロトン酸は、非限定的に、塩酸、硫酸、硝酸、亜硝酸、亜硫酸、リン酸、亜リン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、クエン酸、安息香酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ｐ－ニトロ安息香酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、及びトリフルオロ酢酸を含み、並びにルイス酸は、非限定的に、三フッ化ホウ素、塩化亜鉛、塩化マグネシウム、塩化アルミニウム、塩化第二スズ、及び塩化第二鉄を含む。

【０２５２】

塩基性条件を提供する試薬は、有機塩基及び無機塩基を含み、ここで有機塩基は、非限定的に、トリエチルアミン、ジエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、ピペリジン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、酢酸カリウム、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドなどを含み、並びに無機塩基は、非限定的に、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを含む。

【０２５３】

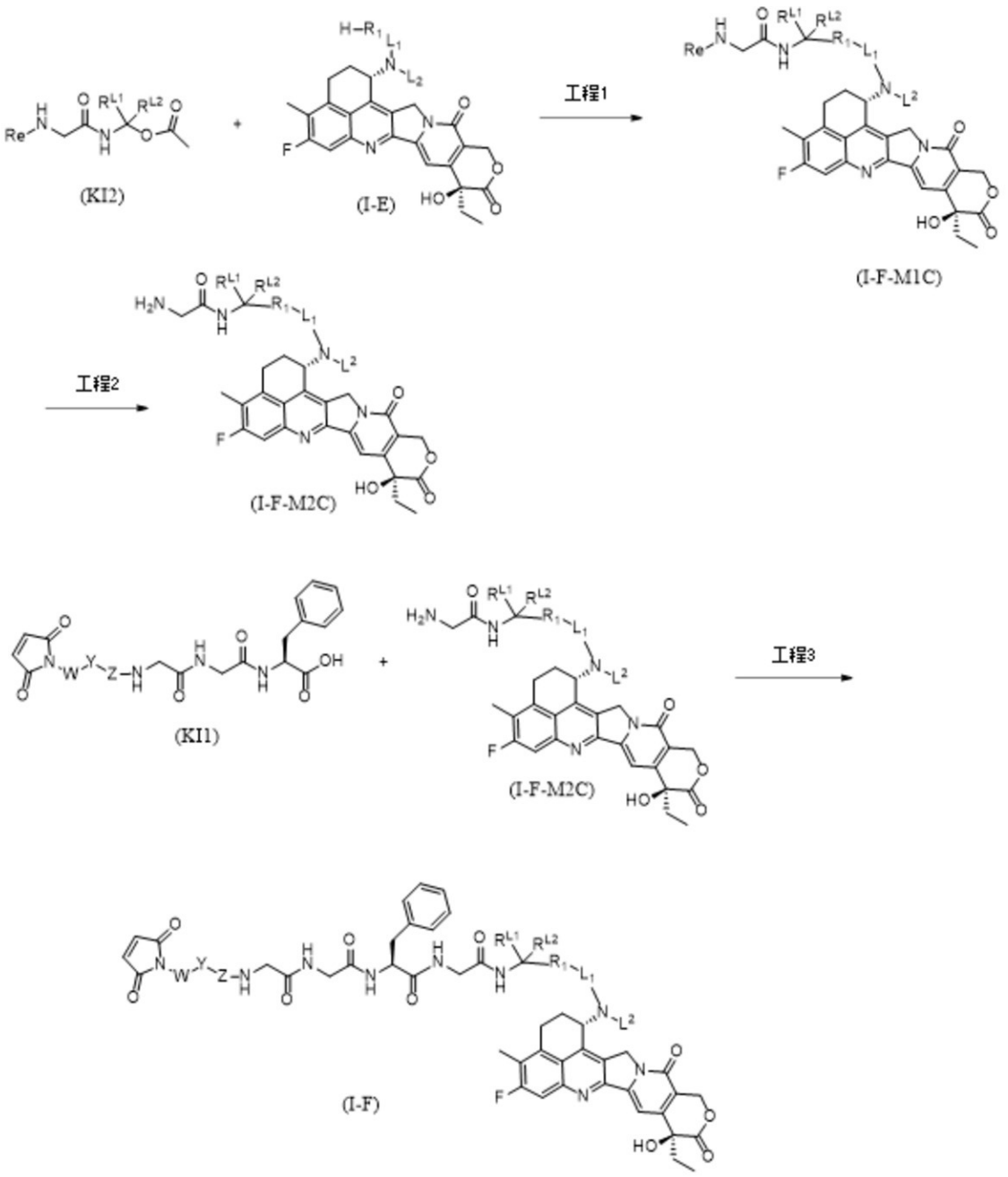
縮合剤は、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、１－ヒドロキシ－７－アゾベンゾトリアゾール、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、２－（７－アゾベンゾトリアゾール）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸、及びベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸からなる群から選択されてよく、好ましくは４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、又は１－ヒドロキシベンゾトリアゾール及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩である。

【０２５４】

スキームＩＶ　Ｃ

本明細書で開示された一般式（Ｉ－Ｆ）の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物を調製する方法が提供され、これは以下を含む：

【化１１５】



ここで、Ｒ^{1}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2}）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2}）－、及び－Ｓ－からなる群から選択され；

Ｌ^{2}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$－Ｒであり、

ここでＬ^{2}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙ－、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{4}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{n}$－であり、

ここでＬ^{1}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙ－、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、

－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

－Ｃｙ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基Ｒ^{7}により置換され；

ここで各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}及び各Ｒ^{6}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であるか；或いは、Ｒ^{3a}及びＲ^{5a}、Ｒ^{4}及びＲ^{5a}、Ｒ^{3a}及びＲ^{6}、又はＲ^{4}及びＲ^{6}は、各々独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成し、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択され、並びにＢ環は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基Ｒ^{8}により置換され；

ここで各Ｒ^{2}、各Ｒ^{7}及び各Ｒ^{8}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧１からなる群から選択され、

工程１：一般式（Ｉ－Ｅ）の化合物を、一般式（ＫＩ２）の化合物と、任意に酸性条件下で反応させ、一般式（Ｉ－Ｆ－Ｍ１Ｃ）の化合物を得、

工程２：一般式（Ｉ－Ｆ－Ｍ１Ｃ）の化合物の保護基を除去し、一般式（Ｉ－Ｆ－Ｍ２Ｃ）の化合物を得、

工程３：一般式（ＫＩ１）の化合物を、一般式（Ｉ－Ｆ－Ｍ２Ｃ）の化合物と、縮合剤の存在下、任意に塩基性条件下で反応させ、一般式（Ｉ－Ｆ）の化合物を得、

Ｒｅは、アミノ保護基、好ましくはＦｏｍｃであり；

Ｗ、Ｙ、Ｚ、Ｒ^{L1}、Ｒ^{L2}、Ｒ^{1}、Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、第六の局面の実施態様における任意の一般式（Ｉ－Ｆ）において規定される。

【０２５５】

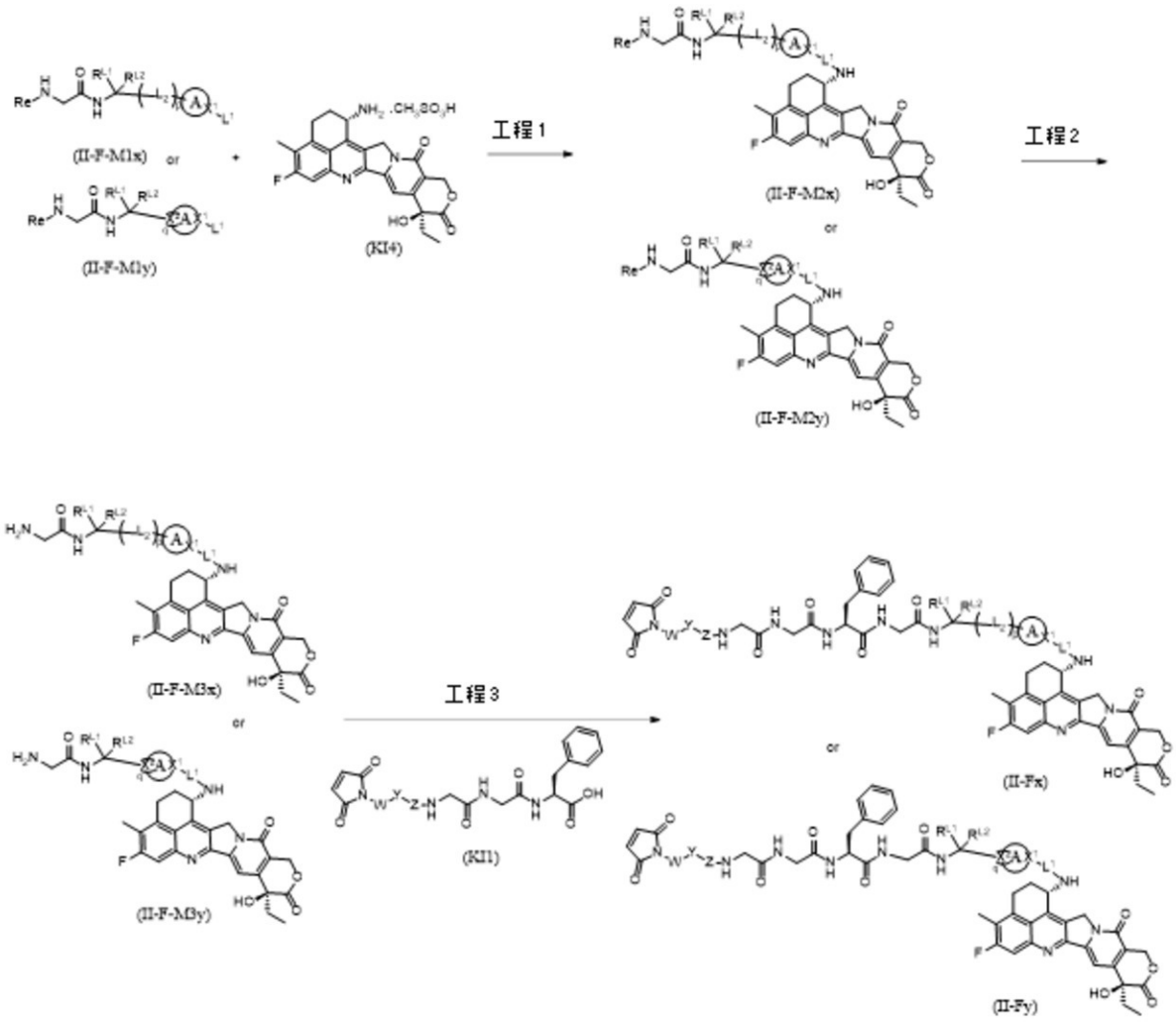
還元剤は、非限定的に、水素化ナトリウム、水素化カルシウム、水素化リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリエチル水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムを含む。

【０２５６】

酸性条件を提供する試薬は、プロトン酸及びルイス酸を含み、ここでプロトン酸は、非限定的に、塩酸、硫酸、硝酸、亜硝酸、亜硫酸、リン酸、亜リン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、クエン酸、安息香酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ｐ－ニトロ安息香酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、及びトリフルオロ酢酸を含み、並びにルイス酸は、非限定的に、三フッ化ホウ素、塩化亜鉛、塩化マグネシウム、塩化アルミニウム、塩化第二スズ、及び塩化第二鉄を含む。

【０２５７】
塩基性条件を提供する試薬は、有機塩基及び無機塩基を含み、ここで有機塩基は、非限定的に、トリエチルアミン、ジエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、ピペリジン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、酢酸カリウム、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドなどを含み、並びに無機塩基は、非限定的に、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを含む。
【０２５８】
縮合剤は、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、１－ヒドロキシ－７－アゾベンゾトリアゾール、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、２－（７－アゾベンゾトリアゾール）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸、及びベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸からなる群から選択されてよく、好ましくは４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、又は１－ヒドロキシベンゾトリアゾール及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩である。
【０２５９】
スキームＶ
本明細書に開示された一般式（ＩＩ－Ｆ）（一般式（ＩＩ－Ｆｘ）又は一般式（ＩＩ－Ｆｙ）を含む）化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物を調製する方法が提供され、これは以下を含む：

【化１１６】



工程１：一般式（ＩＩ－Ｆ－Ｍ１ｘ）の化合物又は一般式（ＩＩ－Ｆ－Ｍ１ｙ）の化合物を、一般式（ＫＩ４）の化合物と、縮合剤の存在下、任意に塩基性条件下で反応させ、一般式（ＩＩ－Ｆ－Ｍ２ｘ）又は一般式（ＩＩ－Ｆ－Ｍ２ｙ）の化合物を得、

工程２：一般式（ＩＩ－Ｆ－Ｍ２ｘ）又は一般式（ＩＩ－Ｆ－Ｍ２ｙ）の化合物の保護基を除去し、一般式（ＩＩ－Ｆ－Ｍ３ｘ）又は一般式（ＩＩ－Ｆ－Ｍ３ｙ）の化合物を得、

工程３：一般式（ＫＩ１）の化合物を、一般式（ＩＩ－Ｆ－Ｍ３ｘ）又は一般式（ＩＩ－Ｆ－Ｍ３ｙ）の化合物と、縮合剤の存在下、任意に塩基性条件下で反応させ、一般式（ＩＩ－Ｆｘ）又は一般式（ＩＩ－Ｆｙ）の化合物を得、

ここで、Ｒｅは、アミノ保護基、好ましくはＦｏｍｃであり；

Ｗ、Ｙ、Ｚ、R^{L1}、R^{L2}、Ａ、X^{1}、L^{1}、L^{2}及びｐは、第六の局面の実施態様における任意の式（ＩＩ－Ｆｘ）において規定されるか、或いはＷ、Ｙ、Ｚ、R^{L1}、R^{L2}、Ａ、X^{1}、L^{1}、X^{2}及びｑは、第六の局面の実施態様における任意の式（ＩＩ－Ｆｙ）において規定される。

【０２６０】

塩基性条件を提供する試薬は、有機塩基及び無機塩基を含み、ここで有機塩基は、非限定的に、トリエチルアミン、ジエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、ピペリジン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、酢酸カリウム、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドなどを含み、並びに無機塩基は、非限定的に、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、

炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを含む。

【０２６１】

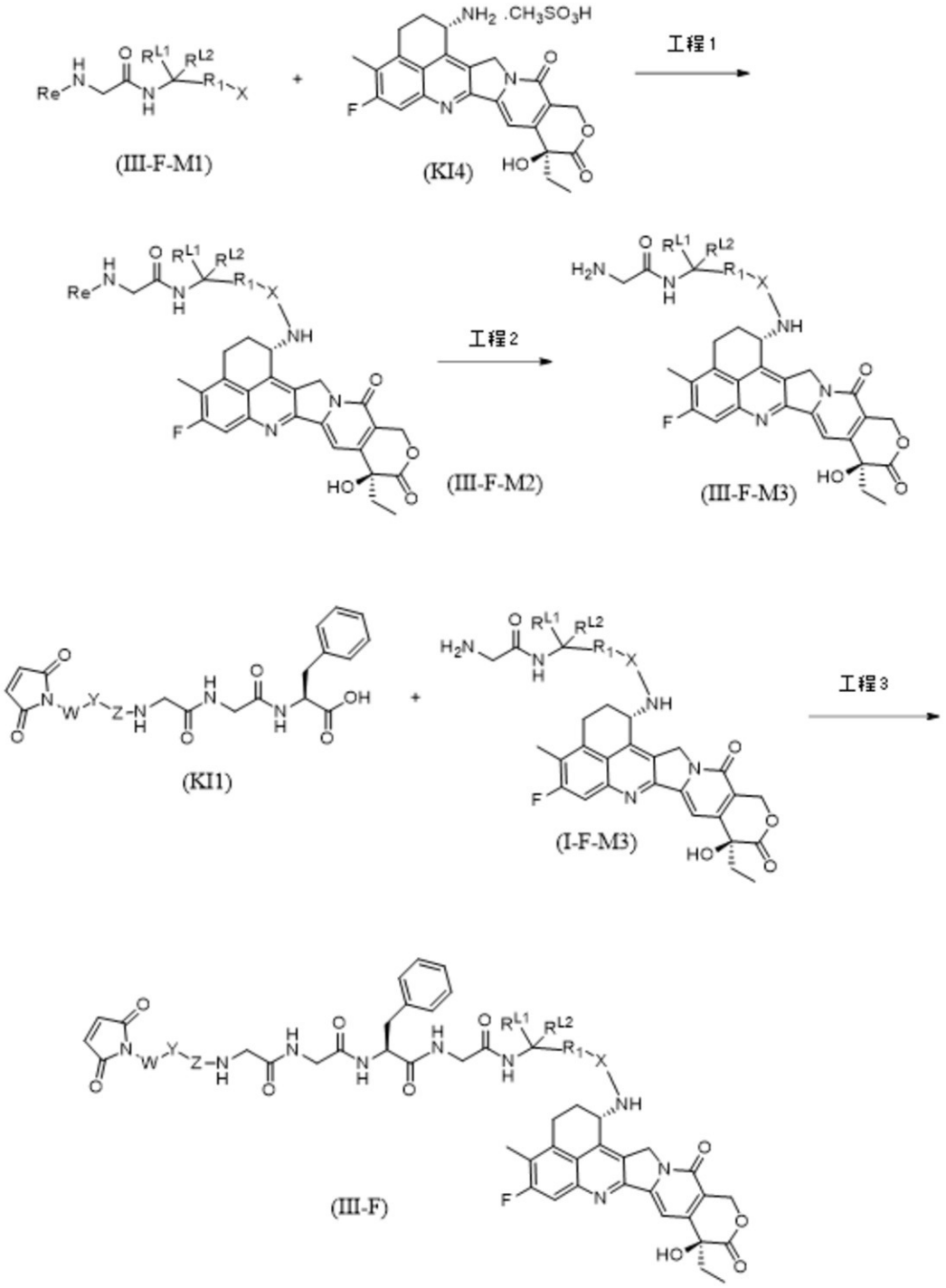
縮合剤は、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、１－ヒドロキシ－７－アゾベンゾトリアゾール、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、２－（７－アゾベンゾトリアゾール）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸、及びベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸からなる群から選択されてよく、好ましくは４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、又は１－ヒドロキシベンゾトリアゾール及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩である。

【０２６２】

スキームＶＩ

本明細書に開示された一般式（ＩＩＩ－Ｆ）の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物を調製する方法が提供され、これは以下を含む：

【化１１７】



工程１：一般式（ＩＩＩ－Ｆ－Ｍ１）の化合物を、一般式（ＫＩ４）の化合物と、縮合剤の存在下、任意に塩基性条件下で反応させ、一般式（ＩＩＩ－Ｆ－Ｍ２）の化合物を得、

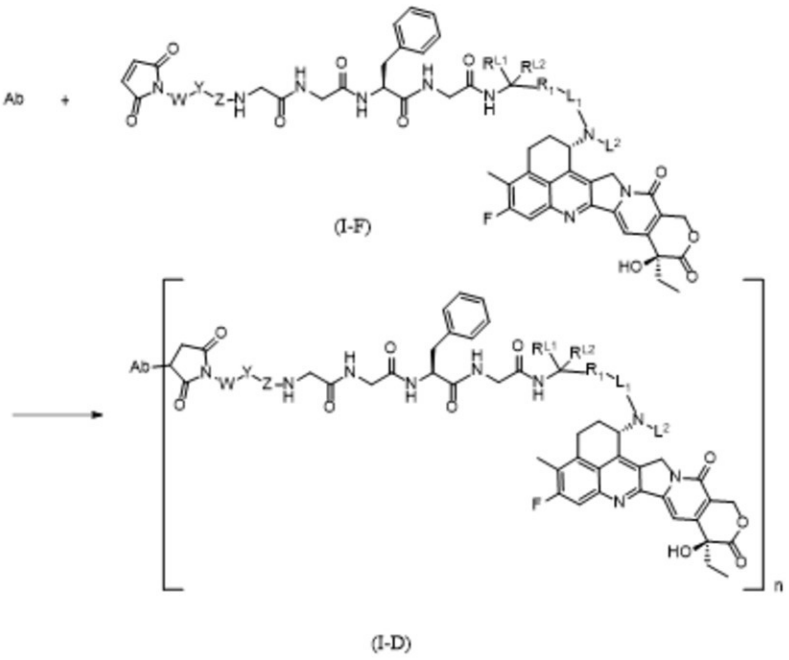
工程２：一般式（ＩＩＩ－Ｆ－Ｍ２）の化合物の保護基を除去して、一般式（ＩＩＩ－Ｆ－Ｍ３）の化合物を得、

工程３：一般式（ＫＩ１）の化合物を、一般式（ＩＩＩ－Ｆ－Ｍ３）の化合物と、縮合剤の存在下、任意に塩基性条件下で反応させ、一般式（ＩＩＩ－Ｆ）の化合物を得、

ここで、Ｒｅは、アミノ保護基、好ましくはＦｏｍｃであり；

Ｗ、Ｙ、Ｚ、R^{L1}、R^{L2}、R^{1}及びＸは、第六の局面の実施態様における任意の一般式（ＩＩＩ－Ｆ）において規定される。

【０２６３】
塩基性条件を提供する試薬は、有機塩基及び無機塩基を含み、ここで有機塩基は、非限定的に、トリエチルアミン、ジエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、ピペリジン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、酢酸カリウム、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドなどを含み、並びに無機塩基は、非限定的に、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを含む。
【０２６４】
縮合剤は、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、１－ヒドロキシ－７－アゾベンゾトリアゾール、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、２－（７－アゾベンゾトリアゾール）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸、及びベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸からなる群から選択されてよく、好ましくは４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、又は１－ヒドロキシベンゾトリアゾール及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩である。
【０２６５】
スキームＶＩＩ
一般式（Ｉ－Ｄ）の化合物を調製する方法が提供され、これは以下の工程を含む：
【化１１８】



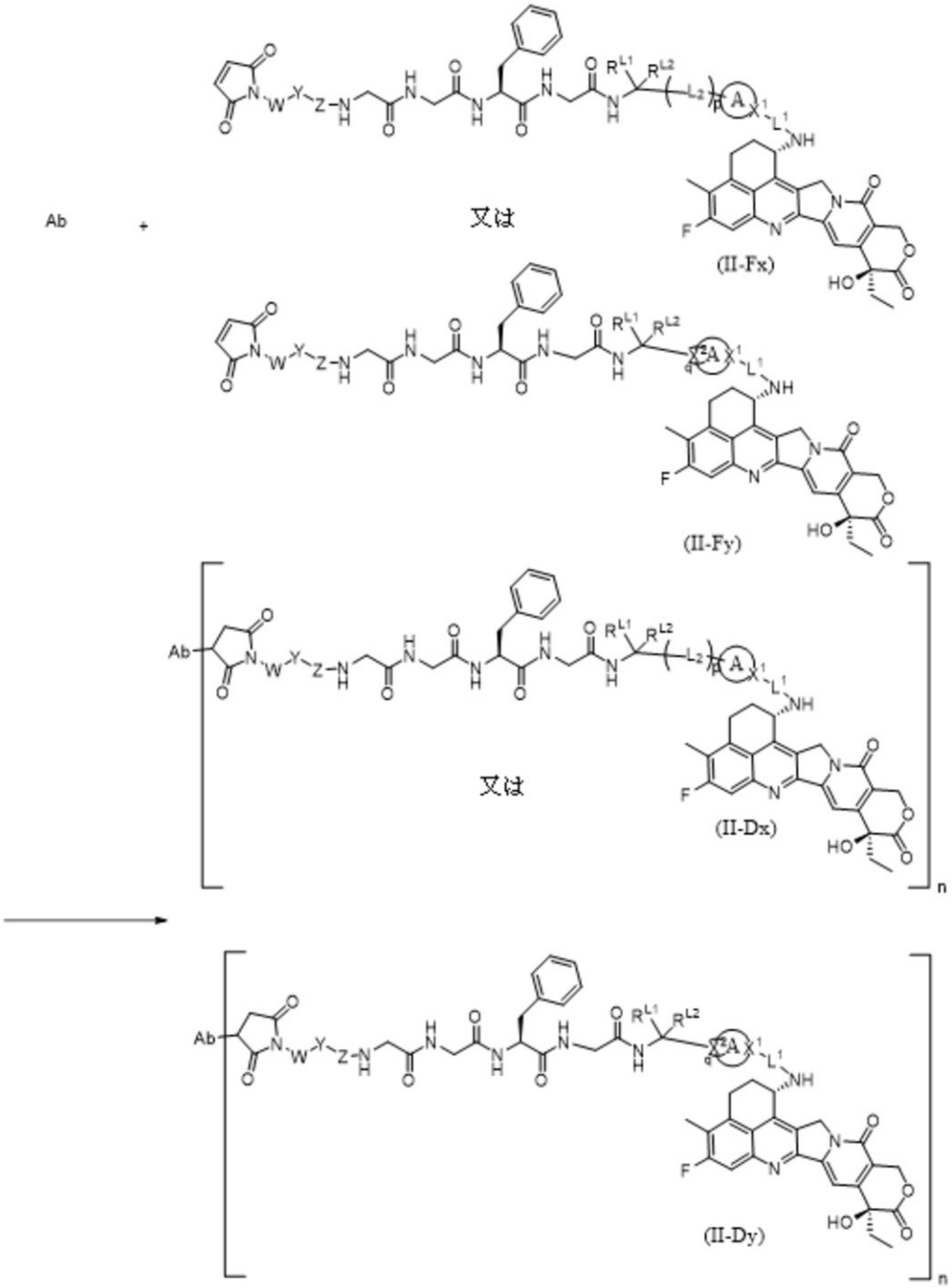
ここで、Ａｂは、リガンドであり、及び還元後に、Ａｂを一般式（Ｉ－Ｆ）と反応させ、一般式（Ｉ－Ｄ）の化合物を得；
還元剤は、非限定的に、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン、メルカプトエタノール、ジチオスレイトール、システイン、還元グルタチオンなどを含み；特に抗体上のジスルフィド結合が、好ましくは還元され；

Ｗ、Ｙ、Ｚ、Ｒ^{Ｌ１}、Ｒ^{Ｌ２}、Ｒ^{１}、Ｌ^{１}及びＬ^{２}は、第四の局面の実施態様における任意の式（Ｉ－Ｄ）において規定される。

【０２６６】

スキームＶＩＩＩ

【化１１９】



ここで、Ａｂは、リガンドであり、及び還元後に、Ａｂを一般式（ＩＩ－Ｆｘ）又は一般式（ＩＩ－Ｆｙ）を含む一般式（ＩＩ－Ｆ）と反応させ、一般式（ＩＩ－Ｄｘ）又は一般式（ＩＩ－Ｄｙ）の化合物を得；

還元剤は、非限定的に、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン、メルカプトエタノール、ジチオスレイトール、システイン、還元グルタチオンなどを含み；特に抗体上のジスルフィド結合が、好ましくは還元され；

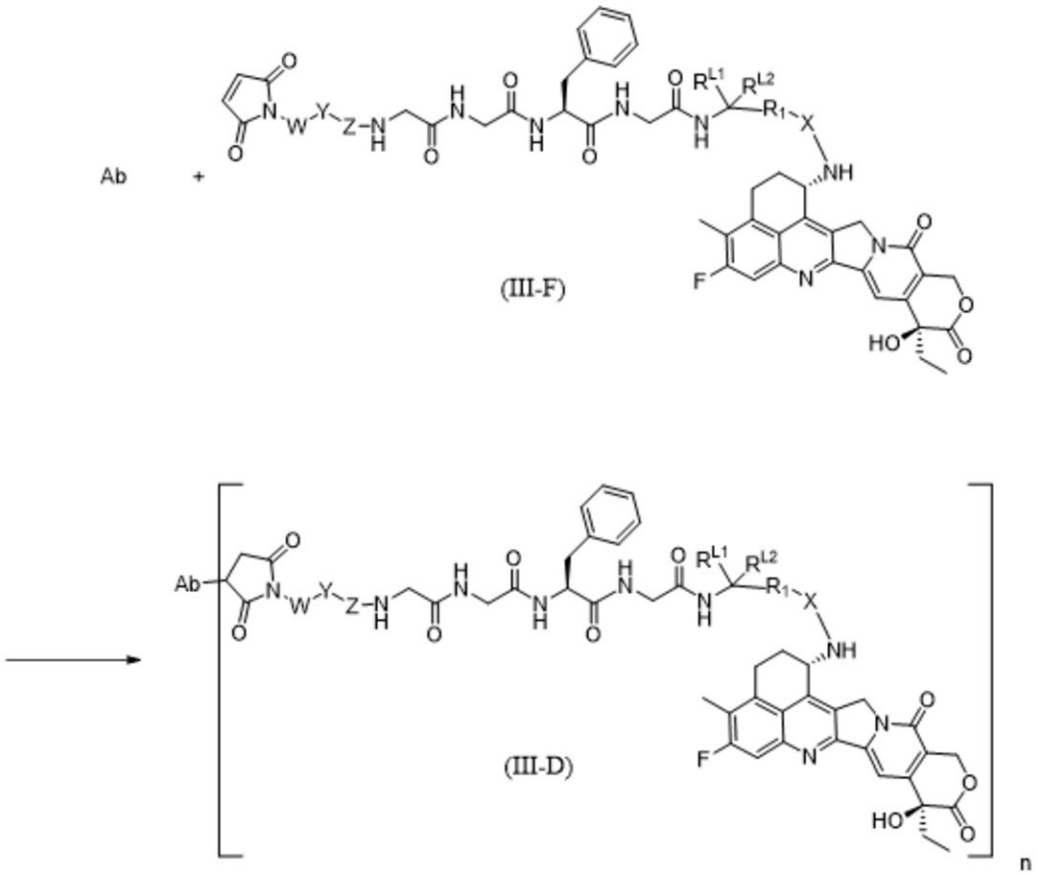
Ｗ、Ｙ、Ｚ、Ｒ^{Ｌ１}、Ｒ^{Ｌ２}、Ａ、Ｘ^{１}、Ｌ^{１}、Ｌ^{２}及びｐは、第四の局面の実施態様における任意の式（ＩＩ－Ｄｘ）において規定されるか、或いはＷ、Ｙ、Ｚ、Ｒ^{Ｌ１}、Ｒ

L^2、A、X^1、L^1、X^2及びqは、第四の局面の実施態様における任意の式（ＩＩ－Ｄｙ）において規定される。

【０２６７】

スキームＩＸ

【化１２０】



ここで、Ａｂは、リガンドであり、及び還元後に、Ａｂを一般式（ＩＩＩ－Ｆ）と反応させ、一般式（ＩＩＩ－Ｄ）の化合物を得；

還元剤は、非限定的に、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン、メルカプトエタノール、ジチオスレイトール、システイン、還元グルタチオンなどを含み；特に抗体上のジスルフィド結合が、好ましくは還元され；

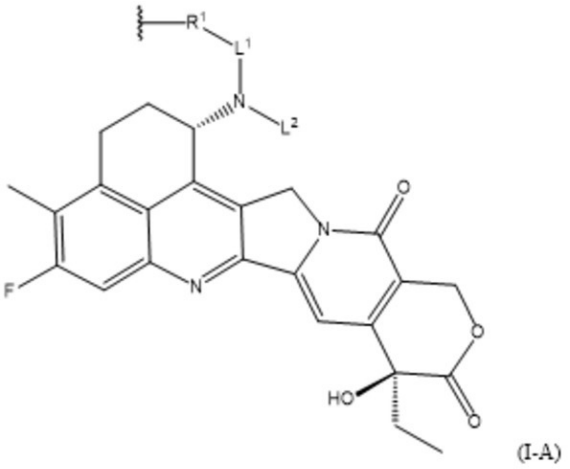
W、Y、Z、R^{L1}、R^{L2}、R^1及びＸは、第四の局面の実施態様における任意の一般式（ＩＩＩ－Ｄ）において規定される。

【０２６８】

技術スキーム

１．　化合物が、式（Ｉ－Ａ）として示される構造を含み：

【化１２１】



(I-A)

ここで、R^1は、－Ｏ－、－（R^2）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^2）－、－Ｐ（R^2）－、及び－Ｓ－からなる群から選択され；

L^2は、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－Ｒであり、

ここでL^2の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙ－、－Ｎ（R^4）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^4）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^4－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^4）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^4）－、－Ｎ（R^4）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^4）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^4）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられ；

L^1は、－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））$_n$－であり、

ここでL^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙ－、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^6）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^6－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^6）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^6）－、－Ｎ（R^6）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^6）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^6）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられ；

－Ｃｙ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基R^7により置換され；

ここで各R^{3a}、各R^{3b}、各R^4、各R^{5a}、各R^{5b}及び各R^6は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－SO_2Ｎ（R^a）（R^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）SO_2Ｒ、又はＲにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であるか；或いは、R^{3a}及びR^{5a}、R^4及びR^{5a}、R^{3a}及びR^6、又はR^4及びR^6は、各々独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成し、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択され、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^8により置換され；

ここで各R^2、各R^7及び各R^8は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－SO_2Ｎ（R^a）（R^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）SO_2Ｒ、又はＲにより任意に置換されてよいC_{1-6}脂肪族基であ

り；
ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；
ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧１からなる群から選択される、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０２６９】
２．　ここで各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}及び各Ｒ^{6}が、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基である、技術スキーム１記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０２７０】
３．　ここでＲ^{3a}及びＲ^{5a}、Ｒ^{4}及びＲ^{5a}、Ｒ^{3a}及びＲ^{6}、又はＲ^{4}及びＲ^{6}が、各々独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成し、ここでＢ環が、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択され、並びにＢ環が、非置換であるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{8}により置換される、技術スキーム１記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０２７１】
４．　ここでｍが、１又は２である、技術スキーム１－３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０２７２】
５．　ここでｍが、１であり、及びＬ^{2}が、－Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）－Ｒである、技術スキーム１－４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０２７３】
６．　ここでＬ^{2}が、－Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）－Ｒであり、及びＬ^{2}の０個のメチレン単位が、－Ｃｙ－、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{4}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられる、技術スキーム１－５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０２７４】
７．　ここでｍが、２であり、及びＬ^{2}が、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{2}$－Ｒである、技術スキーム１－４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０２７５】

８．　ここでL^2が、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_2$－Ｒであり、及びL^2の０個のメチレン単位が、－Ｃｙ－、－Ｎ（R^4）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^4）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－NR^4－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^4）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^4）－、－Ｎ（R^4）SO_2－、－SO_2N（R^4）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝NR^4）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられる、技術スキーム１－４及び７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２７６】

９．　ここでL^2が、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_2$－Ｒであり、及びL^2の１個のメチレン単位が、－Ｃｙ－、－Ｎ（R^4）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^4）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－NR^4－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^4）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^4）－、－Ｎ（R^4）SO_2－、－SO_2N（R^4）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝NR^4）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられる、技術スキーム１－４及び７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２７７】

１０．　ここでL^2が、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_2$－Ｒであり、及びL^2の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－又は－Ｃｙ－により置き換えられる、技術スキーム１－４、７及び９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２７８】

１１．　ここでL^2が、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_2$－Ｒであり、及びL^2の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる、技術スキーム１－４、７及び９－１０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２７９】

１２．　ここでL^2が、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}）－Ｒである、技術スキーム１－４、７及び９－１１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２８０】

１３．　ここでL^2が、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_2$－Ｒであり、及びL^2の１個のメチレン単位が、－Ｃｙ－により置き換えられる、技術スキーム１－４、７及び９－１０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２８１】

１４．　ここでL^2が、－Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}）－Ｃｙ－Ｒである、技術スキーム１－４、７、９－１０及び１３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２８２】

１５．　ここでL^2の０個のメチレン単位が、－Ｃｙ－、－Ｎ（R^4）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^4）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－NR^4－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^4）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^4）－、－Ｎ（R^4）SO_2－、－SO_2N（R^4）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝NR^4）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられる、技術ス

キーム１記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２８３】

１６．　ここでＬ^{2}の１個のメチレン単位が、－Ｃｙ－、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{4}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられる、技術スキーム１記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２８４】

１７．　ここでＬ^{2}の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－又は－Ｃｙ－により置き換えられる、技術スキーム１及び１６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２８５】

１８．　ここでＬ^{2}の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる、技術スキーム１及び１６－１７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２８６】

１９．　ここでｎが、２、３又は５である、技術スキーム１－１８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２８７】

２０．　ここでｎが、２であり、及びＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{2}$－である、技術スキーム１－１９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２８８】

２１．　ここでＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{2}$－であり、及びＬ^{1}の０個のメチレン単位が、－Ｃｙ－、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられる、技術スキーム１－２０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２８９】

２２．　ここでＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{2}$－であり、及びＬ^{1}の１個のメチレン単位が、－Ｃｙ－、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられる、技術スキーム１－１９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２９０】

２３．　ここでＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{2}$－であり、及びＬ^{1}の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－又は－Ｃ（＝Ｓ）－により置き換えられる、技術スキーム１－

１９及び２２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２９１】

２４．　ここでL^1が、－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））$_2$－であり、及びL^1の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる、技術スキーム１－１９及び２２－２３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２９２】

２５．　ここでL^1が、－Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}）－Ｃ（Ｏ）－である、技術スキーム１－１９及び２２－２４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２９３】

２６．　ここでL^1が、－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））$_2$－であり、及びL^1の１個のメチレン単位が、－Ｃ（＝Ｓ）－により置き換えられる、技術スキーム１－１９及び２２－２３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２９４】

２７．　ここでL^1が、－Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}）－Ｃ（＝Ｓ）－である、技術スキーム１－１９、２２－２３及び２６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２９５】

２８．　ここでｎが、３であり、及びL^1が、－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））$_3$－である、技術スキーム１－１９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２９６】

２９．　ここでL^1が、－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））$_3$－であり、及びL^1の０個のメチレン単位が、－Ｃｙ－、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^6）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^6－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^6）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^6）－、－Ｎ（R^6）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^6）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^6）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられる、技術スキーム１－１９及び２８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２９７】

３０．　ここでL^1が、－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））$_3$－であり、及びL^1の１個のメチレン単位が、－Ｃｙ－、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^6）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^6－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^6）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^6）－、－Ｎ（R^6）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^6）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^6）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられる、技術スキーム１－１９及び２８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２９８】

３１．　ここでL^1が、－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））$_3$－であり、及びL^1の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる、技術スキーム１－１９、２８及び３０

のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０２９９】

３２．　ここでＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－である、技術スキーム１－１９、２８及び３０－３１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３００】

３３．　ここでｎが、５であり、及びＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{5}$－である、技術スキーム１－１９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３０１】

３４．　ここでＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{5}$－であり、及びＬ^{1}の１個のメチレン単位が、－ＮＲ^{6}－又は－Ｏ－により置き換えられる、技術スキーム１－１９及び３３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３０２】

３５．　ここでＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{5}$－であり、及びＬ^{1}の１個のメチレン単位が、－ＮＲ^{6}－により置き換えられる、技術スキーム１－１９及び３３－３４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３０３】

３６．　ここでＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{2}$－ＮＲ^{6}－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{2}$－である、技術スキーム１－１９及び３３－３５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３０４】

３７．　ここでＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{5}$－であり、及びＬ^{1}の１個のメチレン単位が、－Ｏ－により置き換えられる、技術スキーム１－１９及び３３－３４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３０５】

３８．　ここでＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{2}$－Ｏ－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{2}$－である、技術スキーム１－１９、３３－３４及び３７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３０６】

３９．　ここでＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{5}$－であり、及びＬ^{1}の２個のメチレン単位が、各々独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＲ^{6}－、又は－Ｏ－により置き換えられる、技術スキーム１－１９及び３３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３０７】

４０．　ここでＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{5}$－であり、及びＬ^{1}の２個のメチレン単位が、各々独立して、－Ｃ（Ｏ）－又は－ＮＲ^{6}－により置き換えられる、技術スキーム１－１９、３３及び３９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３０８】
４１．　ここでＬ^{1}が、－Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}）－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{6}－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{2}$－である、技術スキーム１－１９、３３及び３９－４０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０３０９】
４２．　ここでＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{2}$－ＮＲ^{6}－Ｃ（Ｏ）－Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}）－である、技術スキーム１－１９、３３及び３９－４１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０３１０】
４３．　ここでＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{5}$－であり、及びＬ^{1}の２メチレン単位が、各々独立して、－Ｃ（Ｏ）－又は－Ｏ－により置き換えられる、技術スキーム１－１９、３３及び３９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０３１１】
４４．　ここでＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{2}$－Ｏ－Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}）－Ｃ（Ｏ）－である、技術スキーム１－１９、３３、３９及び４３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０３１２】
４５．　ここでＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{5}$－であり、及びＬ^{1}の３個のメチレン単位が、各々独立して、－Ｃ（Ｏ）－又は－ＮＲ^{6}－により置き換えられる、技術スキーム１－１９及び３３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０３１３】
４６．　ここでＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{2}$－ＮＲ^{6}－Ｃ（Ｏ）－Ｃ（Ｏ）－である、技術スキーム１－１９、３３及び４５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０３１４】
４７．　ここでＬ^{1}の０個のメチレン単位が、－Ｃｙ－、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられる、技術スキーム１－１８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０３１５】
４８．　ここでＬ^{1}の１個のメチレン単位が、－Ｃｙ－、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられる、技術スキーム１－１８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３１６】
４９．　ここでＬ^{1}の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－ＮＲ^{6}－、又は－Ｏ－により置き換えられる、技術スキーム１－１８及び４８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０３１７】
５０．　ここでＬ^{1}の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－又は－Ｃ（＝Ｓ）－により置き換えられる、技術スキーム１－１８及び４８－４９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０３１８】
５１．　ここでＬ^{1}の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる、技術スキーム１－１８及び４８－５０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０３１９】
５２．　ここでＬ^{1}の２個のメチレン単位が、各々独立して、－Ｃｙ－、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられる、技術スキーム１－１８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０３２０】
５３．　ここでＬ^{1}の２個のメチレン単位が、各々独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＲ^{6}－、又は－Ｏ－により置き換えられる、技術スキーム１－１８及び５２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０３２１】
５４．　ここでＬ^{1}の２個のメチレン単位が、各々独立して、－Ｃ（Ｏ）－又は－ＮＲ^{6}－により置き換えられる、技術スキーム１－１８及び５２－５３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０３２２】
５５．　ここでＬ^{1}の３個のメチレン単位が、各々独立して、－Ｃｙ－、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられる、技術スキーム１－１８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０３２３】
５６．　ここでＬ^{1}の３個のメチレン単位が、各々独立して、－Ｃ（Ｏ）－又は－ＮＲ^{6}－により置き換えられる、技術スキーム１－１８及び５５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０３２４】
５７．　ここでＲ^{3a}及びＲ^{5a}が独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形

成する、技術スキーム１及び３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３２５】

５８．　ここでＢ環が、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンである、技術スキーム１、３及び５７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３２６】

５９．　ここでＢ環が、３－６員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンである、技術スキーム１、３及び５７－５８のいずれか一項記載の合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３２７】

６０．　ここでＢ環が、５員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンである、技術スキーム１、３及び５７－５９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３２８】

６１．　ここでＢ環が、５員の飽和されたヘテロシクリレンである、技術スキーム１、３及び５７－６０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３２９】

６２．　ここでR^4及びR^{5a}が独立して、任意に、それらの間の原子と一緒にＢ環を形成する、技術スキーム１及び３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３３０】

６３．　ここでＢ環が、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンである、技術スキーム１、３及び６２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３３１】

６４．　ここでＢ環が、６員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンである、技術スキーム１、３及び６２－６３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３３２】

６５．　ここでＢ環が、６員の飽和されたヘテロシクリレンである、技術スキーム１、３及び６２－６４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３３３】

６６．　ここでL^2が、－Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}）－Ｒ、又は－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_2$－Ｒであり、及びL^1が、－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））$_2$－、－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））$_3$－、又は－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））$_5$－である、技術スキーム１記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３３４】

６７．　ここでＬ^{2}が、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{2}$－Ｒであり、及びＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{2}$－である、技術スキーム１及び６６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３３５】

６８．　ここでＬ^{2}が、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{2}$－Ｒであり、Ｌ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{2}$－であり、及びＬ^{1}の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－ＮＲ^{6}－、又は－Ｏ－により置き換えられる、技術スキーム１及び６６－６７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３３６】

６９．　ここでＬ^{2}が、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{2}$－Ｒであり、Ｌ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{2}$－であり、及びＬ^{1}の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる、技術スキーム１及び６６－６８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３３７】

７０．　ここでＬ^{2}が、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{2}$－Ｒであり、及びＬ^{1}が、－Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}）－Ｃ（Ｏ）－である、技術スキーム１及び６６－６９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３３８】

７１．　ここでＲ^{3a}及びＲ^{5a}が、独立して任意にそれらの間の原子と一緒に、Ｂ環を形成する、技術スキーム１及び６６－７０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３３９】

７２．　ここでＢ環が、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンである、技術スキーム１及び６６－７１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３４０】

７３．　ここでＢ環が、５員の飽和されたヘテロシクリレンである、技術スキーム１及び６６－７２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３４１】

７４．　ここでＬ^{2}が、－Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）－Ｒであり、及びＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{2}$－である、技術スキーム１及び６６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３４２】

７５．　ここでＬ^{2}が、－Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）－Ｒであり、Ｌ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{2}$－であり、及びＬ^{1}の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－ＮＲ^{6}－、又は－Ｏ－により置き換えられる、技術スキーム１、６６及び７４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３４３】

７６．　ここでＬ^{2}が、－Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）－Ｒであり、Ｌ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）

（Ｒ^{5b}））$_2$－であり、及びＬ^{1}の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる、技術スキーム１、６６及び７４－７５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３４４】

７７．　ここでＬ^{2}が、－Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）－Ｒであり、及びＬ^{1}が、－Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}）－Ｃ（Ｏ）－である、技術スキーム１、６６及び７４－７６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３４５】

７８．　ここでＲ^{1}が、－Ｏ－、－（Ｒ^2）Ｎ－、及び－Ｓ－からなる群から選択される、技術スキーム１－７７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３４６】

７９．　ここでＲ^{1}が、－Ｏ－である、技術スキーム１－７８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３４７】

８０．　ここでＲ^{1}が、－（Ｒ^2）Ｎ－である、技術スキーム１－７８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３４８】

８１．　ここでＲ^{2}が、水素又はＣ$_{1-6}$脂肪族基である、技術スキーム１－７８及び８０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３４９】

８２．　ここでＲ^{1}が、－ＨＮ－である、技術スキーム１－７８及び８０－８１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３５０】

８３．　ここで－Ｃｙ－が、６－１０員のアリーレンである、技術スキーム１－８２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３５１】

８４．　ここで－Ｃｙ－が、フェニレンである、技術スキーム１－８３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３５２】

８５．　ここでＲ^{7}が、水素である、技術スキーム１－８４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３５３】

８６．　ここでＲ^{3a}及びＲ^{3b}が独立して、水素であるか、又はＲ^{3a}及びＲ^{5a}が独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成する、技術スキーム１記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３５４】

８７．　ここでＢ環が、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンである、技

術スキーム１及び８６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３５５】

８８．　ここでＢ環が、５員の飽和されたヘテロシクリレンである、技術スキーム１及び８６－８７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３５６】

８９．　ここでR^4が、水素であるか、又はR^4及びR^{5a}が独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成する、技術スキーム１記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３５７】

９０．　ここでR^4が、水素であるか、又はR^4及びR^{5a}が独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成する、技術スキーム１記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３５８】

９１．　ここでR^8が、水素である、技術スキーム１及び８６－９０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

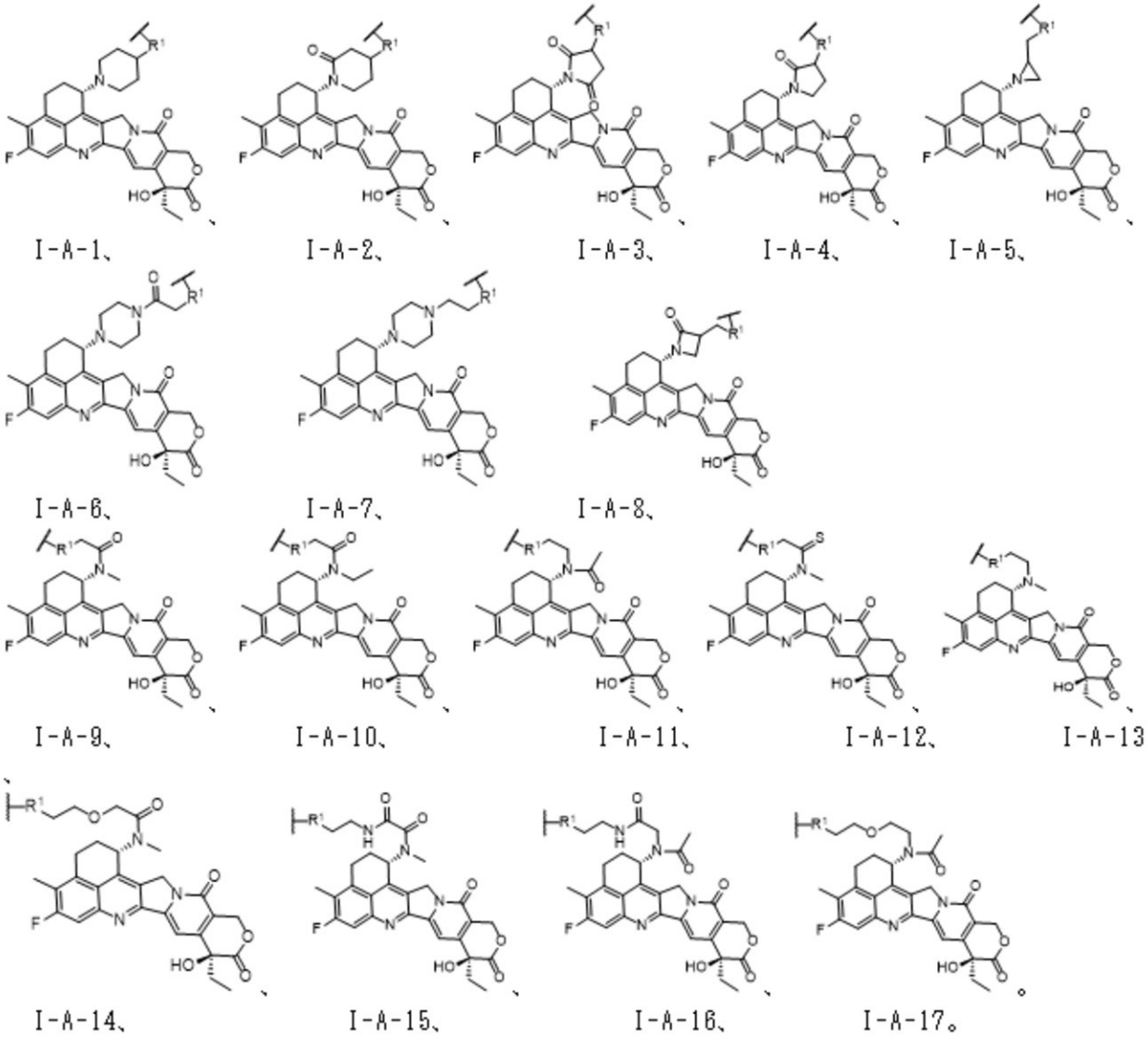
【０３５９】

９２．　ここでＲ、R^a及びR^bが、各々独立して水素である、技術スキーム１記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３６０】

９３．　ここでリガンド－薬物複合体が、以下の構造群を含む、技術スキーム１記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩：

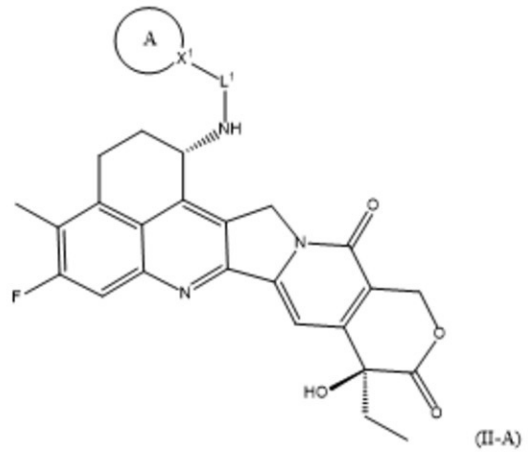
【化１２２】



【０３６１】

９４．　化合物が、式（ＩＩ－Ａ）として示される構造を含み：

【化１２３】



ここで、X^1は、Ｎ、Ｐ、及び飽和もしくは不飽和のＣからなる群から選択され；X^1が飽和されたＣである場合、X^1は、R^nにより置換され；

X^1が飽和されたＣである場合、Ａ環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、０又は１個以上の置換基R^{1a}により置換されるか；

或いは、X^1が不飽和のＣである場合、Ａ環は、６－１０員のアリール、５－８員のヘテロアリール、３－１０員の部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、０又は１個以上の置換基R^{1b}により置換されるか；

或いは、X^1がＮ又はＰである場合、Ａ環は、５－８員のヘテロアリール及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、０又は１個以上の置換基R^{1c}により置換され；

Ａ環が、６－１０員のアリール、５－８員のヘテロアリール、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択される場合、Ａ環は、ｐ個のL^2により置換され、ここでL^2は、R^nではないか；

或いは、Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のL^2により置換されるか、又はＡ環は、ｑ個の環－形成するヘテロ原子X^2を含んでよく、及びX^2は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

X^2は、Ｎ及びＰからなる群から選択され；

L^2は、$-R^2-L^3-$であり、及びR^2は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

L^3は、$-(C(R^{3a})(R^{3b}))_m-$であり、ここでL^3がメチレン単位を含む場合、L^3の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、$-N(R^4)C(O)-$、$-C(O)N(R^4)-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-C(O)O-$、$-NR^4-$、$-O-$、$-S-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-P(R^4)-$、$-P(=O)(R^4)-$、$-N(R^4)SO_2-$、$-SO_2N(R^4)-$、$-C(=S)-$、$-C(=NR^4)-$、$-N=N-$、$-C=N-$、$-N=C-$、又は$-C(=N_2)-$により置き換えられ；

R^2は、$-O-$、$-(R^{2a})N-$、$-S-$、及び$-P(=O)(R^{2a})-$からなる群から選択され；

L^1は、$-(C(R^{5a})(R^{5b}))_n-$であり、ここでL^1がメチレン単位を含む場合、L^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、$-N(R^6)C(O)-$、$-C(O)N(R^6)-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-C(O)O-$、$-NR^6-$、$-O-$、$-S-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-P(R^6)-$、$-P(=O)(R^6)-$、$-N(R^6)SO_2-$、$-SO_2N(R^6)-$、$-C(=S)-$、$-C(=NR^6)-$、$-N=N-$、$-C=N-$、$-N=C-$、又は$-C(=N_2)-$により置き換えられ；

ここで各R^{1a}、各R^{1b}、各R^{1c}、各R^{2a}、各R^{3a}、各R^{3b}、各R^4、各R^{5a}、各R^{5b}、各R^6、及び各R^nは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、$-NO_2$、$-CN$、$-OR$、$-SR$、$-N(R^a)(R^b)$、$-C(O)R$、$-CO_2R$、$-C(O)C(O)R$、$-C(O)CH_2C(O)R$、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-SO_2N(R^a)(R^b)$、$-OC(O)R$、$-N(R)SO_2R$、又はＲにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各Ｒ、各R^a、及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、$-NO_2$、$-CN$、$-OH$、$-SH$、$-NH_2$、$-C(O)H$、$-CO_2H$、$-C(O)C(O)H$、$-C(O)CH_2C(O)H$、$-S(O)H$、$-S(O)_2H$、$-C(O)NH_2$、$-SO_2NH_2$、$-OC(O)H$、$-N(H)SO_2H$、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧０からなる群から選択され、並びにｐ及びｑは、各々独立して、整数≧１からなる群から選択される、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３６２】

９５．　ここでX^1が、飽和されたＣである、技術スキーム９４記載の化合物、又はその

互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３６３】

９６．　ここでＡ環が、３－１０員の飽和されたヘテロシクリル及び３－１０員の飽和されたカルボシクリルからなる群から選択される、技術スキーム９４－９５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３６４】

９７．　ここでＡ環が、３－１０員の飽和されたカルボシクリルである、技術スキーム９４－９６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３６５】

９８．　ここでＡ環が、３－６員の飽和されたカルボシクリルである、技術スキーム９４－９７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３６６】

９９．　ここでＡ環が、４員の飽和されたカルボシクリルである、技術スキーム９４－９８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３６７】

１００．　ここでＡ環が、６員の飽和されたカルボシクリルである、技術スキーム９４－９８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３６８】

１０１．　ここでＡ環が、３－１０員の飽和されたヘテロシクリルである、技術スキーム９４－９６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３６９】

１０２．　ここでＡ環が、３－６員の飽和されたヘテロシクリルである、技術スキーム９４－９６及び１０１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３７０】

１０３．　ここでＡ環が、３員の飽和されたヘテロシクリルである、技術スキーム９４－９６及び１０１－１０２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３７１】

１０４．　ここでＡ環が、１個のヘテロ原子を含む、技術スキーム９４－９６及び１０１－１０３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３７２】

１０５．　ここでＡ環が、１個の窒素原子を含む、技術スキーム９４－９６及び１０１－１０４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性

体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３７３】

１０６．　ここでＡ環が、５員の飽和されたヘテロシクリルである、技術スキーム９４－９６及び１０１－１０２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３７４】

１０７．　ここでＡ環が、１個のヘテロ原子を含む、技術スキーム９４－９６、１０１－１０２及び１０６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３７５】

１０８．　ここでＡ環が、１個の窒素原子を含む、技術スキーム９４－９６、１０１－１０２及び１０６－１０７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３７６】

１０９．　ここでＡ環が、０個の置換基R^{1a}により置換される、技術スキーム９４－１０８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３７７】

１１０．　ここでX^1が、不飽和のＣである、技術スキーム９４記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３７８】

１１１．　ここでＡ環が、６－１０員のアリール及び５－８員のヘテロアリールからなる群から選択される、技術スキーム９４及び１１０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３７９】

１１２．　ここでＡ環が、６－１０員のアリールである、技術スキーム９４及び１１０－１１１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３８０】

１１３．　ここでＡ環が、フェニルである、技術スキーム９４及び１１０－１１２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３８１】

１１４．　ここでＡ環が、０個の置換基R^{1b}により置換される、技術スキーム１１０－１１３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３８２】

１１５．　ここでX^1が、Ｎ又はＰである、技術スキーム９４記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３８３】

１１６．　ここでX^{1}が、Ｎである、技術スキーム９４又は１１５記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３８４】

１１７．　ここでＡ環が、５－８員のヘテロアリール及び３－１０員の飽和されたヘテロシクリルからなる群から選択される、技術スキーム９４及び１１５－１１６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３８５】

１１８．　ここでＡ環が、３－１０員の飽和されたヘテロシクリルである、技術スキーム９４及び１１５－１１７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３８６】

１１９．　ここでＡ環が、３－６員の飽和されたヘテロシクリルである、技術スキーム９４及び１１５－１１８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３８７】

１２０．　ここでＡ環が、６員の飽和されたヘテロシクリルである、技術スキーム９４及び１１５－１１９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３８８】

１２１．　ここでＡ環が独立して、２個のヘテロ原子を含む、技術スキーム９４及び１１５－１２０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３８９】

１２２．　ここでＡ環が独立して、２個の窒素原子を含む、技術スキーム９４及び１１５－１２１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

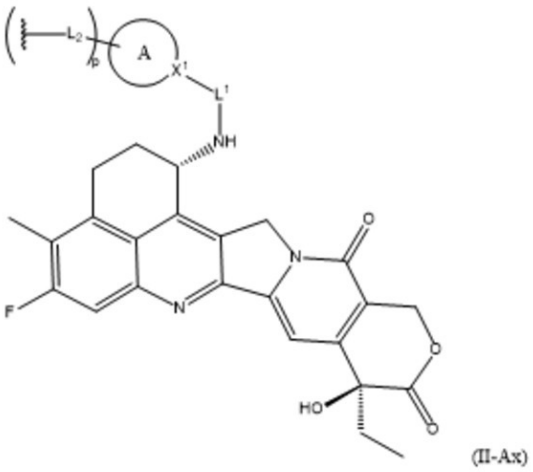
【０３９０】

１２３．　ここでＡ環が、０個の置換基R^{1c}により置換される、技術スキーム１１５－１２１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３９１】

１２４．　式（ＩＩ－Ａ）が、式（ＩＩ－Ａｘ）として示される構造であり：

【化１２４】



(II-Ax)

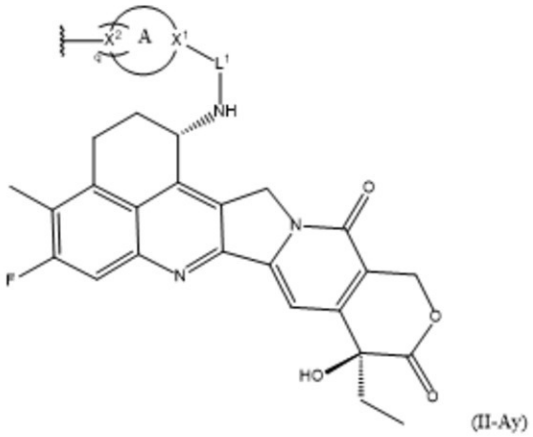
ここで、Ａ環が、６－１０員のアリール、５－８員のヘテロアリール、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択される場合、Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換されるか；

或いは、Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換されている、技術スキーム９４記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３９２】

１２５．　式（ＩＩ－Ａ）が、式（ＩＩ－Ａｙ）として示される構造であり：

【化１２５】



(II-Ay)

ここでＡ環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルであり、Ａ環は、ｑ個の環－形成するヘテロ原子Ｘ^{2}を含み、及びＸ^{2}は、リガンドの直接又は間接の連結に使用される、技術スキーム９４記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３９３】

１２６．　ここでＡ環が、６－１０員のアリール、５－８員のヘテロアリール、及び３－１０員の飽和されたカルボシクリルからなる群から選択される、技術スキーム９４記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３９４】

１２７．　ここでＡ環が、フェニル及び３－６員の飽和されたカルボシクリルからなる群

から選択される、技術スキーム９４及び１２６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３９５】

１２８．　ここでＡ環が、３－６員の飽和されたカルボシクリルである、技術スキーム９４及び１２６－１２７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３９６】

１２９．　ここでＡ環が、４員の飽和されたカルボシクリル又は６員の飽和されたカルボシクリルである、技術スキーム９４及び１２６－１２８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３９７】

１３０．　ここでＡ環が、フェニルである、技術スキーム９４及び１２６－１２７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３９８】

１３１．　ここでＡ環が、１個以上のＬ^{2}により置換されている、技術スキーム９４及び１２６－１３０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０３９９】

１３２．　ここでＡ環が、１個のＬ^{2}により置換されている、技術スキーム９４及び１２６－１３１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４００】

１３３．　ここでＡ環が、３－１０員の飽和されたヘテロシクリルである、技術スキーム９４及び１２６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４０１】

１３４．　ここでＡ環が、３－６員の飽和されたヘテロシクリルである、技術スキーム９４、１２６及び１３３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４０２】

１３５．　ここでＡ環が、３員の飽和されたヘテロシクリルである、技術スキーム９４、１２６及び１３３－１３４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４０３】

１３６．　ここでＡ環が、５員の飽和されたヘテロシクリルである、技術スキーム９４、１２６及び１３３－１３４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４０４】

１３７．　ここでＡ環が、６員の飽和されたヘテロシクリルである、技術スキーム９４、１２６及び１３３－１３４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、

ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４０５】

１３８．　ここでＡ環が、１個以上のＬ^{2}により置換されている、技術スキーム１３３－１３７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４０６】

１３９．　ここでＡ環が、１個のＬ^{2}により置換されている、技術スキーム１３３－１３８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４０７】

１４０．　ここでｍが、０、１又は２である、技術スキーム９４記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４０８】

１４１．　ここでｍが、０であり、及びＬ^{3}が、共有結合である、技術スキーム９４及び１４０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４０９】

１４２．　ここでｍが、１であり、及びＬ^{3}が、－Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}）－である、技術スキーム９４及び１４０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４１０】

１４３．　ここでＬ^{3}の０個のメチレン単位が、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{4}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられる、技術スキーム９４、１４０及び１４２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４１１】

１４４．　ここでｍが、２であり、及びＬ^{3}が、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{2}$－である、技術スキーム９４及び１４０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４１２】

１４５．　ここでＬ^{3}の０個のメチレン単位が、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{4}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられる、技術スキーム９４、１４０及び１４４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４１３】

１４６．　ここでＡ環が、１個以上の環－形成ヘテロ原子X^2を含み、及びX^2が、リガンドの直接又は間接の連結に使用される、技術スキーム９４及び１２５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４１４】

１４７．　ここでＡ環が、１個の環－形成ヘテロ原子X^2を含む、技術スキーム９４、１２５及び１４６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４１５】

１４８．　ここでX^2が、Ｎである、技術スキーム９４、１２５及び１４６－１４７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４１６】

１４９．　ここでｎが、０又は１である、技術スキーム９４－１４８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４１７】

１５０．　ここでｎが、０であり、及びL^1が、共有結合である、技術スキーム９４－１４９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４１８】

１５１．　ここでｎが、１であり、及びL^1が、－Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}）－である、技術スキーム９４－１４９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４１９】

１５２．　ここでL^1の１個のメチレン単位が、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^6）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^6－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^6）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^6）－、－Ｎ（R^6）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^6）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^6）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられる、技術スキーム９４－１４９及び１５１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４２０】

１５３．　ここでL^1の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる、技術スキーム９４－１４９及び１５１－１５２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４２１】

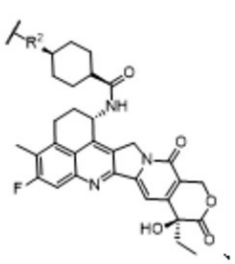
１５４．　ここでR^2が、－Ｏ－、－（R^{2a}）Ｎ－、及び－Ｓ－からなる群から選択される、技術スキーム９４－１５３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４２２】

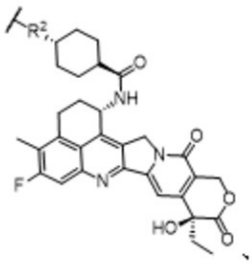
１５５．　ここでR^2が、－Ｏ－である、技術スキーム９４－１５４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４２３】
１５６．　ここでＲ^{2}が、－（Ｒ^{2a}）Ｎ－である、技術スキーム９４－１５３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４２４】
１５７．　ここでＲ^{2a}が、水素である、技術スキーム９４－１５３及び１５６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４２５】
１５８．　ここでＲ^{2}が、－ＨＮ－である、技術スキーム９４－１５３及び１５６－１５７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４２６】
１５９．　ここでＲ^{1a}が、水素である、技術スキーム９４－１０９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４２７】
１６０．　ここでＲ^{1b}が、水素である、技術スキーム９４及び１１０－１１４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４２８】
１６１．　ここでＲ^{1c}が、水素である、技術スキーム９４及び１１５－１２３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４２９】
１６２．　ここでＲ^{3a}及びＲ^{3b}が、各々独立して水素である、技術スキーム９４記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４３０】
１６３．　ここでＲ^{4}が、水素である、技術スキーム９４記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４３１】
１６４．　ここでＲ^{5a}及びＲ^{5b}が、各々独立して、水素である、技術スキーム９４記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４３２】
１６５．　ここでＲ^{6}が、水素である、技術スキーム９４記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４３３】
１６６．　ここでＲ、Ｒ^{a}及びＲ^{b}が、各々独立して、水素である、技術スキーム９４記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４３４】
１６７．　化合物が、以下の構造の群を含む、技術スキーム９４記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩：

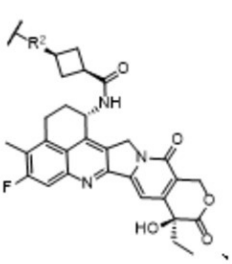
【化１２６】



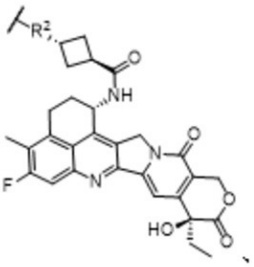
II-A-1、



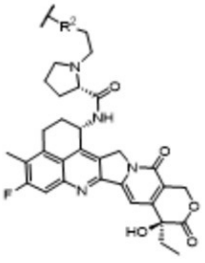
II-A-2、



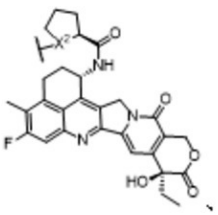
II-A-3、



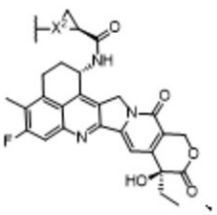
II-A-4、



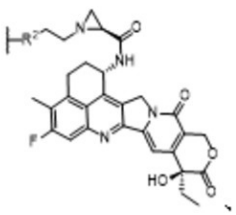
II-A-5、



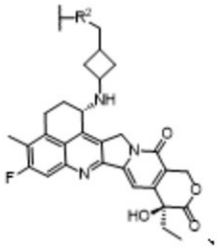
II-A-6、



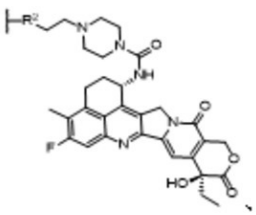
II-A-7、



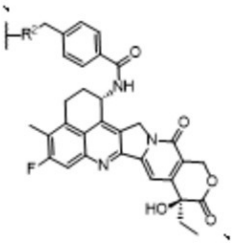
II-A-8、



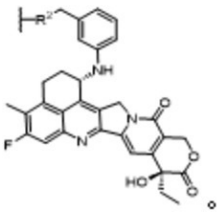
II-A-9、



II-A-10、



II-A-11、

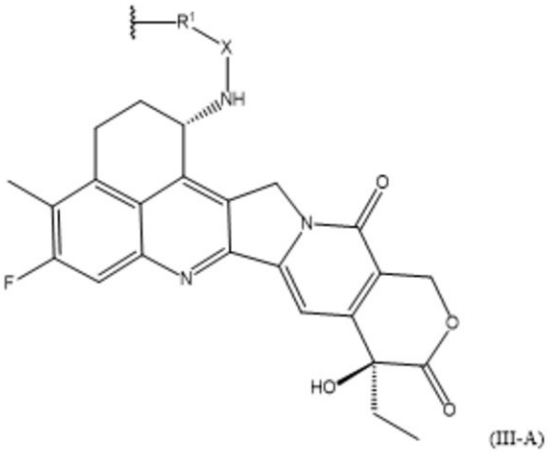


II-A-12。

【０４３５】

１６８．　化合物が、式（ＩＩＩ－Ａ）として示される構造を含み：

【化１２７】



(III-A)

ここでＲ^{1}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2}）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2}）－、及び－Ｓ－からなる群から選択され；

Ｘは、－Ｌ^{1}－Ｃ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｌ^{1}－Ｃ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）－Ｃ（Ｓ）－、－Ｌ^{1}－Ｌ^{0}－及び－Ｌ^{3}－Ｌ^{2}－からなる群から選択され；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$－であり、ここでＬ^{1}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は

－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；
Ｌ^{0}は、－Ｃ（Ｒ^{2a}）（Ｒ^{2b}）－であるか、もしくはＬ^{0}は、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－であり；
Ｌ^{2}は、－Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}）－であり、ここでＬ^{2}の０又は１個のメチレン単位は、－Ｎ（Ｒ^6）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^6－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^6）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^6）－、－Ｎ（Ｒ^6）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^6）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^6）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；
Ｌ^{3}は、－（Ｃ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}））$_n$－であり、ここでＬ^{3}の１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^8）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^8）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^8－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^8）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^8）－、－Ｎ（Ｒ^8）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^8）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、又は－Ｎ＝Ｃ－により置き換えられ、並びにＬ^{3}の０又は１個以上のメチレン単位もまた、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^8）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；
ここで各Ｒ^{1a}、各Ｒ^{1b}、各Ｒ^2、各Ｒ^{2a}、各Ｒ^{2b}、各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4a}、各Ｒ^{4b}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}、各Ｒ^6、各Ｒ^{7a}、各Ｒ^{7b}及び各Ｒ^{8}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；
ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；
ｍは、整数≧０からなる群から選択され、及びｎは、整数≧１からなる群から選択され；
Ｒ^{1}が、－Ｏ－又は－ＨＮ－であり、及びＸが、－Ｌ^1－ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）－である場合、Ｌ^{1}の１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられるか、或いは各Ｒ^{3a}及び各Ｒ^{3b}は、両方共水素ではなく；
Ｒ^{1}が－ＨＮ－であり、Ｘが－Ｌ^1－Ｌ^0－であり、及びＬ^{0}が－ＣＨ$_2$－である場合、Ｌ^{1}の１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられるか、或いは各Ｒ^{3a}及び各Ｒ^{3b}は、両方共水素ではなく；
Ｒ^{1}が－Ｏ－であり、Ｘが－Ｌ^3－Ｃ（Ｏ）－であり、及びＬ^{3}の１個のメチレン単位が、－ＮＲ^{8}により置き換えられる場合、Ｒ^{8}は、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$ではなく；
Ｒ^{1}が－ＮＨ－であり及びＸが－Ｌ^3－Ｃ（Ｏ）－である場合、Ｌ^{3}の１個以上のメチレン単位は、－Ｎ（Ｒ^8）Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^8）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^8）－、－Ｎ（Ｒ^8）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^8）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、又は－Ｎ＝Ｃ－により置き換えられる、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４３６】

１６９．　ここでＸが、－Ｌ^1－Ｃ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}が、－Ｓ－又は－（Ｒ^2）Ｎ－であり、及びＲ^{2}が、水素ではない、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異

性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４３７】
１７０．　ここでL^1が、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－であり、及びL^1の０又は１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝NR^{4b}）－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられる、技術スキーム１６８－１６９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４３８】
１７１．　ここでL^1の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる、技術スキーム１６８－１７０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４３９】
１７２．　ここでＸが、－L^1－Ｃ（R^{1a}）（R^{1b}）－Ｃ（Ｏ）－であり、R^1が、－Ｏ－又は－ＨＮ－であり、ｍが、０ではなく、及びL^1の１個以上のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝NR^{4b}）－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられる、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４４０】
１７３．　ここでL^1の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝NR^{4b}）－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられる、技術スキーム１６８及び１７２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４４１】
１７４．　ここでL^1の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる、技術スキーム１６８及び１７２－１７３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４４２】
１７５．　ここでＸが、－L^1－Ｃ（R^{1a}）（R^{1b}）－Ｃ（Ｏ）－であり、R^1が、－Ｏ－又は－ＨＮ－であり、L^1が、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－であり、ｍが、０ではなく、L^1の０個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝NR^{4b}）－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられ、各R^{3a}及び各R^{3b}は、両方共水素ではなく、並びにR^{1a}及びR^{1b}は、水素である、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４４３】
１７６．　ここでＸが、－L^1－Ｃ（R^{1a}）（R^{1b}）－Ｃ（Ｏ）－であり、及びｍが、０、１又は２である、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４４４】
１７７．　ここでｍが、０であり、及びL^1が、共有結合である、技術スキーム１６８及び１７６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４４５】
１７８．　ここでR^1が、（R^2）Ｎ－又は－Ｓ－であり、及びR^2が、水素ではない、

技術スキーム１６８及び１７６－１７７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４４６】

１７９．　ここでR^{1}が、－Ｓ－である、技術スキーム１６８及び１７６－１７８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４４７】

１８０．　ここでｍが、１であり、及びL^{1}が、－Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}）－である、技術スキーム１６８及び１７６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４４８】

１８１．　ここでL^{1}の０個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝NR^{4b}）－、又は－Ｃ（＝N$_{2}$）－により置き換えられる、技術スキーム１６８、１７６及び１８０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４４９】

１８２．　ここでR^{1}が、（R^{2}）Ｎ－又は－Ｓ－であり、及びR^{2}が、水素ではない、技術スキーム１６８、１７６及び１８０－１８１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４５０】

１８３．　ここでR^{1}が、－Ｓ－である、技術スキーム１６８、１７６及び１８０－１８２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４５１】

１８４．　ここでR^{1}が、－Ｓ－であり、並びにR^{1a}及びR^{1b}が、水素である、技術スキーム１６８、１７６及び１８０－１８３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４５２】

１８５．　ここでR^{1}が、－Ｓ－であり、並びにR^{1a}及びR^{1b}が、各々独立して－Ｎ（R^{a}）（R^{b}）である、技術スキーム１６８、１７６及び１８０－１８３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４５３】

１８６．　ここでR^{1a}が、－Ｎ（R^{a}）（R^{b}）である、技術スキーム１６８、１７６、１８０－１８３及び１８５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４５４】

１８７．　ここでＲが、水素である、技術スキーム１６８、１７６、１８０－１８３及び１８５－１８６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４５５】

１８８．　ここでR^{1}が、－（R^{2}）Ｎ－であり、及びR^{2}が、Ｃ$_{1-6}$脂肪族基である

、技術スキーム１６８－１８７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４５６】

１８９．　ここでR^2が、メチルである、技術スキーム１６８－１８８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４５７】

１９０．　ここでL^1が、－Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}）－であり、R^1が、－Ｏ－又は－ＨＮ－であり、L^1の０個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^{4b}）－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられ、並びにR^{3a}及びR^{3b}が、両方共水素ではない、技術スキーム１６８－１８７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４５８】

１９１．　ここでR^1が、－Ｏ－である、技術スキーム１６８－１８７及び１９０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４５９】

１９２．　ここでR^{3a}が、C_{1-6}脂肪族基である、技術スキーム１６８－１８７及び１９０－１９１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４６０】

１９３．　ここでR^{3a}が、C_{1-6}脂肪族基であり、及びR^{3b}が、水素又はC_{1-6}脂肪族基である、技術スキーム１６８－１８７及び１９０－１９２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４６１】

１９４．　ここでR^{3a}が、C_{1-6}脂肪族基であり、及びR^{3b}が、水素である、技術スキーム１６８－１８７及び１９０－１９３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４６２】

１９５．　ここでR^{3a}が、メチルであり、及びR^{3b}が、水素である、技術スキーム１６８－１８７及び１９０－１９４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４６３】

１９６．　ここでR^{3a}が、C_{1-6}脂肪族基であり、及びR^{3b}が、C_{1-6}脂肪族基である、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４６４】

１９７．　ここでR^{3a}が、メチルであり、及びR^{3b}が、C_{1-6}脂肪族基である、技術スキーム１６８及び１９６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４６５】

１９８．　ここでR^{3a}が、メチルであり、及びR^{3b}が、メチルである、技術スキーム

１６８及び１９６－１９７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４６６】

１９９．　ここでｍが、２であり、及びＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{2}$－である、技術スキーム１６８及び１７６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４６７】

２００．　ここでＬ^{1}の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられる、技術スキーム１６８、１７６及び１９９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４６８】

２０１．　ここでＬ^{1}の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる、技術スキーム１６８、１７６及び１９９－２００のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４６９】

２０２．　ここでＲ^{1}が、－Ｏ－、－（Ｒ^{2}）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2}）－、及び－Ｓ－からなる群から選択される、技術スキーム１６８、１７６及び１９９－２０１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４７０】

２０３．　ここでＲ^{1}が、－Ｏ－である、技術スキーム１６８、１７６及び１９９－２０２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４７１】

２０４．　ここでＲ^{1}が、－Ｓ－である、技術スキーム１６８、１７６及び１９９－２０２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４７２】

２０５．　ここでＲ^{1}が、－（Ｒ^{2}）Ｎ－である、技術スキーム１６８、１７６及び１９９－２０２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４７３】

２０６．　ここでＲ^{2}が、Ｃ$_{1-6}$脂肪族基である、技術スキーム１６８、１７６、１９９－２０２及び２０５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４７４】

２０７．　ここでＲ^{2}が、メチルである、技術スキーム１６８、１７６、１９９－２０２及び２０５－２０６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４７５】

２０８．　ここでＸが、－Ｌ^{1}－Ｌ^{0}－であり、Ｒ^{1}が、－Ｏ－、－Ｓ－、又は－（Ｒ^{2}）Ｎ－であり、及びＲ^{2}が、水素ではない、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４７６】

２０９．　ここでＬ^{1}が、－Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）であり、及びＬ^{1}の０又は１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられる、技術スキーム１６８及び２０８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４７７】

２１０．　ここでＬ^{1}の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる、技術スキーム１６８及び２０８－２０９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４７８】

２１１．　ここでＸが、－Ｌ^{1}－Ｌ^{0}－であり、Ｒ^{1}が、－ＨＮ－であり、ｍが、０ではなく、及びＬ^{0}が、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4a}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－である、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４７９】

２１２．　ここでＸが、－Ｌ^{1}－Ｌ^{0}－であり、Ｒ^{1}が、－ＨＮ－であり、ｍが、０ではなく、Ｌ^{0}が、－Ｃ（Ｒ^{2a}）（Ｒ^{2b}）－であり、Ｌ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$－であり、並びに各Ｒ^{3a}及び各Ｒ^{3b}が、両方共水素ではない、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４８０】

２１３．　ここでＸが、－Ｌ^{1}－Ｌ^{0}－であり、及びｍが、１又は２である、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４８１】

２１４．　ここでｍが、１であり、及びＬ^{1}が、－Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）－である、技術スキーム１６８及び２１３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４８２】

２１５．　ここでＬ^{1}の０個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられる、技術スキーム１６８及び２１３－２１４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４８３】

２１６．　ここでＲ^{1}が、（Ｒ^{2}）Ｎ－又は－Ｓ－であり、及びＲ^{2}が、水素ではない、技術スキーム１６８及び２１３－２１５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４８４】

２１７．　ここでＲ^{1}が、－Ｓ－である、技術スキーム１６８及び２１３－２１６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジ

アステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４８５】
２１８．　ここでｍが、２であり、及びＬ^{1}が、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{2}$－である、技術スキーム１６８及び２１３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４８６】
２１９．　ここでＬ^{1}の０個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4b}）－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられる、技術スキーム１６８、２１３及び２１８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４８７】
２２０．　ここでＲ^{1}が、－Ｏ－、－Ｓ－、又は（Ｒ^{2}）Ｎ－であり、及びＲ^{2}が、水素ではない、技術スキーム１６８、２１３及び２１８－２１９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４８８】
２２１．　ここでＲ^{1}が、－（Ｒ^{2}）Ｎ－であり、及びＲ^{2}が、水素ではない、技術スキーム１６８、２１３及び２１８－２２０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４８９】
２２２．　ここでＲ^{2}が、Ｃ$_{1-6}$脂肪族基である、技術スキーム１６８、２１３及び２１８－２２１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４９０】
２２３．　ここでＲ^{2}が、メチルである、技術スキーム１６８、２１３及び２１８－２２２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４９１】
２２４．　ここでＲ^{1}が、－Ｏ－である、技術スキーム１６８、２１３及び２１８－２２０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４９２】
２２５．　ここでＲ^{3a}が、Ｃ$_{1-6}$脂肪族基である、技術スキーム１６８、２１３、２１８－２２０及び２２４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４９３】
２２６．　ここでＲ^{3a}が、Ｃ$_{1-6}$脂肪族基であり、及びＲ^{3b}が、水素又はＣ$_{1-6}$脂肪族基である、技術スキーム１６８、２１３、２１８－２２０及び２２４－２２５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０４９４】
２２７．　ここでＲ^{3a}が、Ｃ$_{1-6}$脂肪族基であり、及びＲ^{3b}が、Ｃ$_{1-6}$脂肪族基である、技術スキーム１６８、２１３、２１８－２２０及び２２４－２２６のいずれか一項

記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４９５】

２２８．　ここでR^{3a}が、メチルであり、及びR^{3b}が、C_{1-6}脂肪族基である、技術スキーム１６８、２１３、２１８－２２０及び２２４－２２７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４９６】

２２９．　ここでR^{3a}が、メチルであり、及びR^{3b}が、メチルである、技術スキーム１６８、２１３、２１８－２２０及び２２４－２２８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４９７】

２３０．　ここでL^1が、－Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}）－Ｃ（CH_3）$_2$－である、技術スキーム１６８、２１３、２１８－２２０及び２２４－２２９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４９８】

２３１．　ここでＸが、－L^3－L^2－であり、ここでL^2が、－Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}）－であり、L^3が、－（Ｃ（R^{7a}）（R^{7b}））$_n$－であり、R^1が、－Ｓ－又は－（R^2）Ｎ－であり、及びR^2が、水素ではない、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０４９９】

２３２．　ここでＸが、－L^3－L^2－であり、ここでL^2が、－Ｃ（Ｏ）－であり、R^1が、－Ｏ－であり、L^3が、－（Ｃ（R^{7a}）（R^{7b}））$_n$－であり、並びにL^3の１個のメチレン単位が－ＮR^8により置き換えられる場合、R^8は、－NH_2により置換されたC_{1-6}脂肪族基ではない、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５００】

２３３．　ここでL^3の１個のメチレン単位が、－NR^8－、－Ｏ－、又は－ＳＯ－により置き換えられる、技術スキーム１６８及び２３２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５０１】

２３４．　ここでR^8が、C_{1-6}脂肪族基であり、及びR^8が、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－CO_2H、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－SO_2NH_2、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基により任意に置換される、技術スキーム１６８及び２３２－２３３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５０２】

２３５．　ここでR^8が、C_{1-3}脂肪族基であり、及びR^8が、非置換である、技術スキーム１６８及び２３２－２３４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５０３】

２３６．　ここでＸが、－L^3－L^2－であり、ここでL^2が－Ｃ（Ｏ）－である場合、

R^1は、－ＨＮ－であり、及びL^3は、－（Ｃ（R^{7a}）（R^{7b}））$_n$－であり、L^3の少なくとも１個のメチレン単位は、－Ｎ（R^8）Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^8）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^8）－、－Ｎ（R^8）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^8）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、又は－Ｎ＝Ｃ－により置き換えられる、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５０４】

２３７．　ここでＸが、－L^3－L^2－であり、ｎが、４であり、及びL^3が、－（Ｃ（R^{7a}）（R^{7b}））$_4$－である、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５０５】

２３８．　ここでL^2が、－Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}）－であり、ここでL^2の１個のメチレン単位が、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^6）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^6－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^6）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^6）－、－Ｎ（R^6）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^6）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^6）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられる、技術スキーム１６８及び２３７のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５０６】

２３９．　ここでL^2が、－Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}）－であり、ここでL^2の１個のメチレン単位が、－Ｃ（Ｏ）－　により置き換えられ、及びL^2が、－Ｃ（Ｏ）－である、技術スキーム１６８及び２３７－２３８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５０７】

２４０．　ここでL^3の１個のメチレン単位が、－Ｎ（R^8）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^8－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^8）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^8）－、－Ｎ（R^8）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^8）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、又は－Ｎ＝Ｃ－により置き換えられる、技術スキーム１６８及び２３７－２３９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５０８】

２４１．　ここでL^3の１個のメチレン単位が、－ＮR^8－、－Ｏ－、又は－ＳＯ－により置き換えられる、技術スキーム１６８及び２３７－２４０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５０９】

２４２．　ここでL^3の１個のメチレン単位が、－ＮR^8－により置き換えられる、技術スキーム１６８及び２３７－２４１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

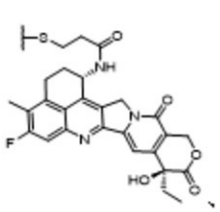
【０５１０】

２４３．　ここでR^8が、C_{1-6}脂肪族基である、技術スキーム１６８及び２３７－２４２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

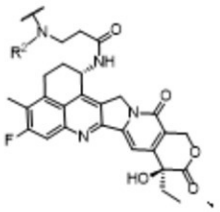
【０５１１】
２４４．　ここでR^8が、メチルである、技術スキーム１６８及び２３７－２４３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５１２】
２４５．　ここでXが、－（C（R^{7a}）（R^{7b}））$_2$－N（CH_3）－C（R^{7a}）（R^{7b}）－C（O）－である、技術スキーム１６８及び２３７－２４４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５１３】
２４６．　ここでL^3の１個のメチレン単位が、－ＳＯ－により置き換えられる、技術スキーム１６８及び２３７－２４１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５１４】
２４７．　ここでXが、－（C（R^{7a}）（R^{7b}））$_2$－ＳＯ－C（R^{7a}）（R^{7b}）－C（O）－である、技術スキーム１６８及び２３７－２３８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５１５】
２４８．　ここでL^3の１個のメチレン単位が、－Ｏ－により置き換えられる、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５１６】
２４９．　ここでXが、－（C（R^{7a}）（R^{7b}））$_2$－O－C（R^{7a}）（R^{7b}）－C（O）－である、技術スキーム１６８及び２４８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５１７】
２５０．　ここでR^{1a}及びR^{1b}が、各々独立して、水素又は－N（R^a）（R^b）である、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５１８】
２５１．　ここでR^2が、C_{1-6}脂肪族基である、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５１９】
２５２．　ここでR^2が、C_{1-3}脂肪族基である、技術スキーム１６８及び２５１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５２０】
２５３．　ここでR^2が、メチルである、技術スキーム１６８及び２５１－２５２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５２１】
２５４．　ここでR^{3a}及びR^{3b}が、各々独立して、水素又はC_{1-6}脂肪族基である、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５２２】
２５５．　ここでR^{3a}及びR^{3b}が、各々独立して、C_{1-3}脂肪族基である、技術スキーム１６８及び２５４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５２３】
２５６．　ここでR^{3a}及びR^{3b}が、メチルである、技術スキーム１６８及び２５４－２５５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５２４】
２５７．　ここでR^{4a}及びR^{4b}が、水素である、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５２５】
２５８．　ここでR^{5a}及びR^{5b}が、水素である、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５２６】
２５９．　ここでR^{6}が、水素である、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５２７】
２６０．　ここでR^{7a}及びR^{7b}が、水素である、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５２８】
２６１．　ここでR^{8}が、C_{1-6}脂肪族基である、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５２９】
２６２．　ここでR^{8}が、C_{1-3}脂肪族基である、技術スキーム１６８及び２６１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５３０】
２６３．　ここでR^{8}が、メチルである、技術スキーム１６８及び２６１－２６２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５３１】
２６４．　ここでR、R^{a}及びR^{b}が、水素である、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５３２】
２６５．　リガンド－薬物複合体が、以下の構造の群を含む、技術スキーム１６８記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩：

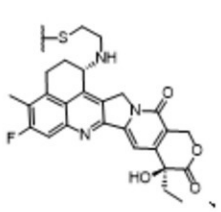
【化１２８】



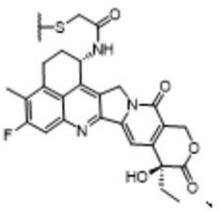
III-A-1、



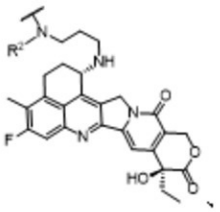
III-A-2、



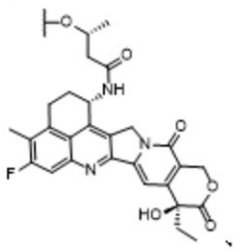
III-A-3、



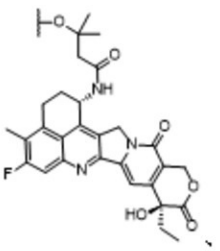
III-A-4、



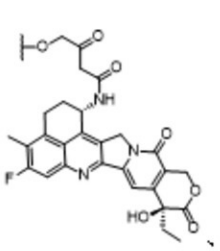
III-A-5、



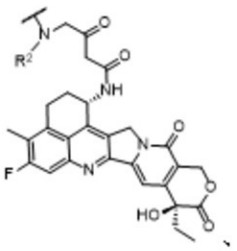
III-A-6、



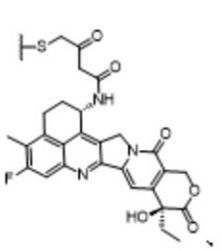
III-A-7、



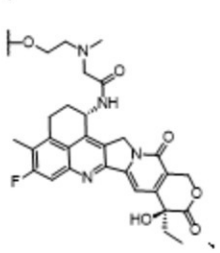
III-A-8、



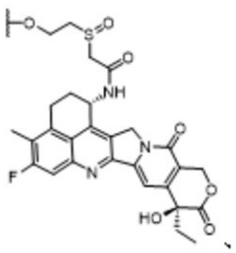
III-A-9、



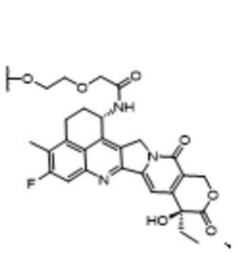
III-A-10、



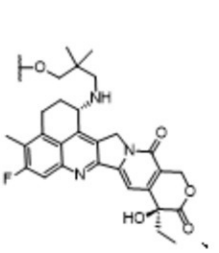
III-A-11、



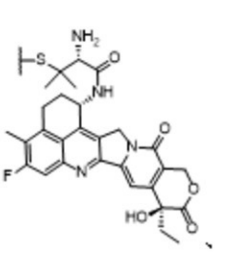
III-A-12、



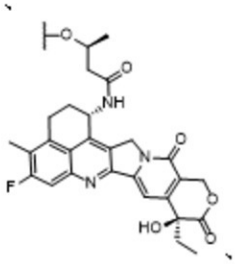
III-A-13、



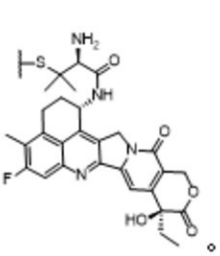
III-A-14、



III-A-15、



III-A-16、

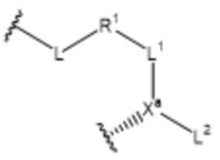


III-A-17。

【０５３３】

２６６．　化合物が、式（Ｉ－Ｂ）として示される構造を含み：

【化１２９】



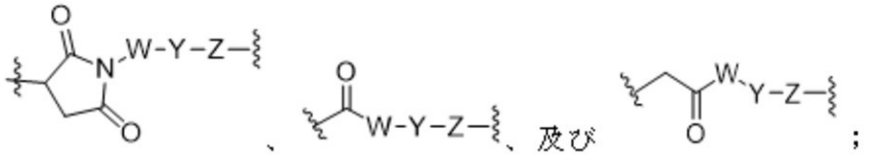
(I-B)

ここでＸ^{a}は、細胞傷害性薬物のアミノ基からの２個の水素原子の除去により生成された窒素であり；

Ｌは、－Ｌ$_{a}$－Ｌ$_{b}$－Ｌ$_{c}$－であり；

－Ｌ$_{a}$－は、以下からなる群から選択され：

【化１３０】



ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{cx}により独立して置換され；

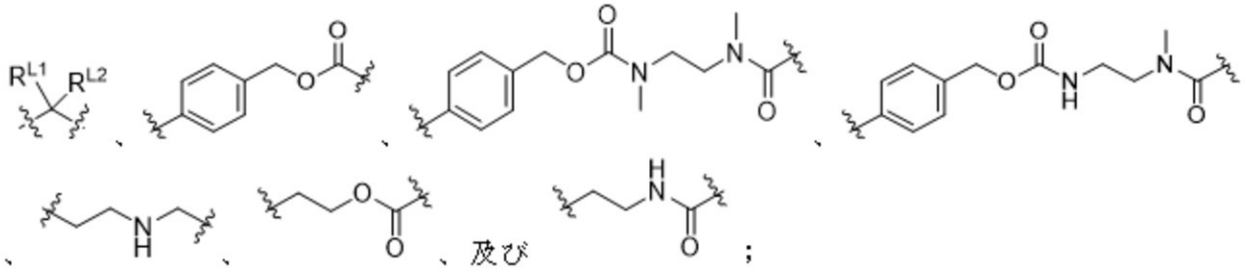
ここで各Ｒ^{wa}、各Ｒ^{wb}、各Ｒ^{za}、各Ｒ^{zb}、各Ｒ^{wx}、各Ｒ^{zx}及び各Ｒ^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{r}、－ＳＲ^{r}、－Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{r}、又はＲ^{r}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ^{r}、各Ｒ^{ra}及び各Ｒ^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され：

【化１３１】



ここでR^{L1}及びR^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、及びC_{1-6}脂肪族基からなる群から選択され；

ここでR^1は、－O－、－（R^2）N－、－P（＝O）（R^2）－、及び－S－からなる群から選択され；

L^2は、－（C（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－Rであり、

ここでL^2の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Cy－、－N（R^4）C（O）－、－C（O）N（R^4）－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^4－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^4）－、－P（＝O）（R^4）－、－N（R^4）SO_2－、－SO_2N（R^4）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^4）－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

L^1は、－（C（R^{5a}）（R^{5b}））$_n$－であり、

ここでL^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Cy－、－N（R^6）C（O）－、－C（O）N（R^6）－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^6－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^6）－、－P（＝O）（R^6）－、－N（R^6）SO_2－、－SO_2N（R^6）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^6）－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

－Cy－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Cy－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基R^7により置換され；

ここで各R^{3a}、各R^{3b}、各R^4、各R^{5a}、各R^{5b}及び各R^6は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－N（R^a）（R^b）、－C（O）R、－CO_2R、－C（O）C（O）R、－C（O）CH_2C（O）R、－S（O）R、－S（O）$_2$R、－C（O）N（R^a）（R^b）、－SO_2N（R^a）（R^b）、－OC（O）R、－N（R）SO_2R、又はRにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であるか；或いは、R^{3a}及びR^{5a}、R^4及びR^{5a}、R^{3a}及びR^6、又はR^4及びR^6は、各々独立して任意に、それらの間の原子と一緒にB環を形成し、ここでB環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択され、並びにB環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^8により置換され；

ここで各R^2、各R^7、及び各R^8は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－N（R^a）（R^b）、－C（O）R、－CO_2R、－C（O）C（O）R、－C（O）CH_2C（O）R、－S（O）R、－S（O）$_2$R、－C（O）N（R^a）（R^b）、－SO_2N（R^a）（R^b）、－OC（O）R、－N（R）SO_2R、又はRにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり

；

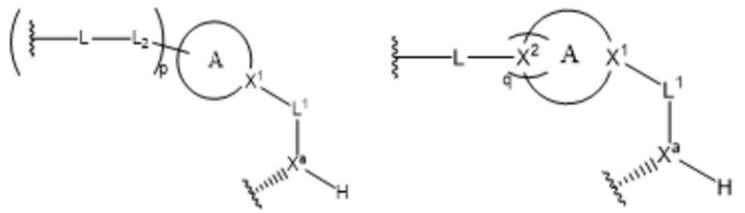
ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧１からなる群から選択される、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５３４】

２６７．化合物が、式（ＩＩ－Ｂｘ）又は式（ＩＩ－Ｂｙ）として示される構造を含み：

【化１３２】

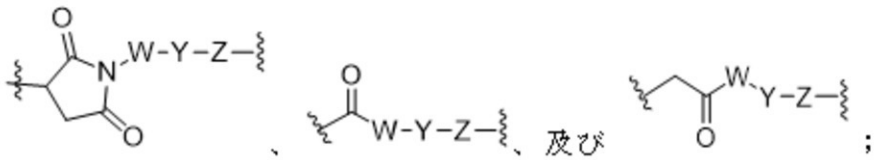


ここでＸ^{a}は、細胞傷害性薬物のアミノ基からの2個の水素原子の除去により生成された窒素であり；

Ｌは、-Ｌ$_{a}$-Ｌ$_{b}$-Ｌ$_{c}$-であり；

-Ｌ$_{a}$-は、以下からなる群から選択され：

【化１３３】



；

ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^{cx}により独立して置換され；

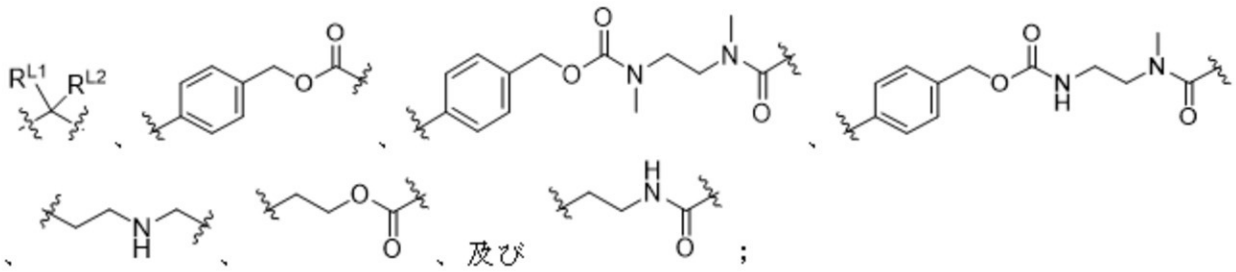
ここで各R^{wa}、各R^{wb}、各R^{za}、各R^{zb}、各R^{wx}、各R^{zx}及び各R^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、$-NO_2$、－ＣＮ、$-OR^r$、$-SR^r$、$-N(R^{ra})(R^{rb})$、$-C(O)R^r$、$-CO_2R^r$、$-C(O)C(O)R^r$、$-C(O)CH_2C(O)R^r$、$-S(O)R^r$、$-S(O)_2R^r$、$-C(O)N(R^{ra})(R^{rb})$、$-SO_2N(R^{ra})(R^{rb})$、$-OC(O)R^r$、$-N(R)SO_2R^r$、又はR^rにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各R^r、各R^{ra}及び各R^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、$-NO_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、$-NH_2$、$-C(O)H$、$-CO_2H$、$-C(O)C(O)H$、$-C(O)CH_2C(O)H$、$-S(O)H$、$-S(O)_2H$、$-C(O)NH_2$、$-SO_2NH_2$、$-OC(O)H$、$-N(H)SO_2H$、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

$-L_b-$は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

$-L_c-$は、以下からなる群から選択され：

【化１３４】



ここでR^{L1}及びR^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、$-NO_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、$-NH_2$、$-C(O)H$、$-CO_2H$、$-C(O)C(O)H$、$-C(O)CH_2C(O)H$、$-S(O)H$、$-S(O)_2H$、$-C(O)NH_2$、$-SO_2NH_2$、$-OC(O)H$、$-N(H)SO_2H$、及びC_{1-6}脂肪族基からなる群から選択され；

ここで、X^1は、Ｎ、Ｐ、及び飽和又は不飽和のＣからなる群から選択され；X^1が飽和されたＣである場合、X^1は、R^nにより置換され；

X^1が飽和されたＣである場合、Ａ環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^{1a}により置換されるか；

或いは、X^1が不飽和のＣである場合、Ａ環は、６－１０員のアリール、５－８員のヘテロアリール、３－１０員の部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^{1b}により置換されるか；

或いは、X^1がＮ又はＰである場合、Ａ環は、５－８員のヘテロアリール及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^{1c}により置換され；

Ａ環が６－１０員のアリール、５－８員のヘテロアリール、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択される場合、Ａ環は、ｐ個のL^2により置換され、ここでL^2は、R^nではないか；

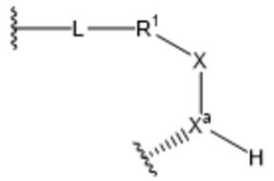
或いは、Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のL^2により置換されるか、又はＡ環は、ｑ個の環－形成するヘテロ原子X^2を含み、及びX^2は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

X^2は、Ｎ及びＰからなる群から選択され；
L^2は、$-R^2-L^3-$であり、並びにR^2は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；
L^3は、$-(C(R^{3a})(R^{3b}))_m-$であり、ここでL^3の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、$-N(R^4)C(O)-$、$-C(O)N(R^4)-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-C(O)O-$、$-NR^4-$、$-O-$、$-S-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-P(R^4)-$、$-P(=O)(R^4)-$、$-N(R^4)SO_2-$、$-SO_2N(R^4)-$、$-C(=S)-$、$-C(=NR^4)-$、$-N=N-$、$-C=N-$、$-N=C-$、又は$-C(=N_2)-$により置き換えられ；
R^2は、$-O-$、$-(R^{2a})N-$、$-S-$、及び$-P(=O)(R^{2a})-$からなる群から選択され；
L^1は、$-(C(R^{5a})(R^{5b}))_n-$であり、ここでL^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、$-N(R^6)C(O)-$、$-C(O)N(R^6)-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-C(O)O-$、$-NR^6-$、$-O-$、$-S-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-P(R^6)-$、$-P(=O)(R^6)-$、$-N(R^6)SO_2-$、$-SO_2N(R^6)-$、$-C(=S)-$、$-C(=NR^6)-$、$-N=N-$、$-C=N-$、$-N=C-$、又は$-C(=N_2)-$により置き換えられ；
ここで各R^{1a}、各R^{1b}、各R^{1c}、各R^{2a}、各R^{3a}、各R^{3b}、各R^4、各R^{5a}、各R^{5b}、各R^6及び各R^nは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、$-NO_2$、$-CN$、$-OR$、$-SR$、$-N(R^a)(R^b)$、$-C(O)R$、$-CO_2R$、$-C(O)C(O)R$、$-C(O)CH_2C(O)R$、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-SO_2N(R^a)(R^b)$、$-OC(O)R$、$-N(R)SO_2R$、又はＲにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；
ここで各Ｒ、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、$-NO_2$、$-CN$、$-OH$、$-SH$、$-NH_2$、$-C(O)H$、$-CO_2H$、$-C(O)C(O)H$、$-C(O)CH_2C(O)H$、$-S(O)H$、$-S(O)_2H$、$-C(O)NH_2$、$-SO_2NH_2$、$-OC(O)H$、$-N(H)SO_2H$、又はC_{1-6}脂肪族基であり；
ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧０からなる群から選択され、並びにｐ及びｑは、各々独立して、整数≧１からなる群から選択される、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５３５】

２６８．　化合物が、式（ＩＩＩ－Ｂ）として示される構造を含み：

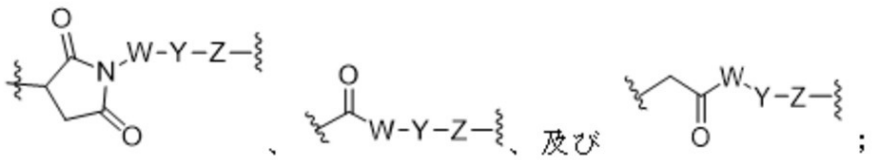
【化１３５】



(III-B)

ここでX^aは、細胞傷害性薬物のアミノ基からの２個の水素原子の除去により生成される窒素であり；
Ｌは、$-L_a-L_b-L_c-$であり；
$-L_a-$は、以下からなる群から選択され：

【化１３６】



ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基Ｒ^{cx}により置換され；

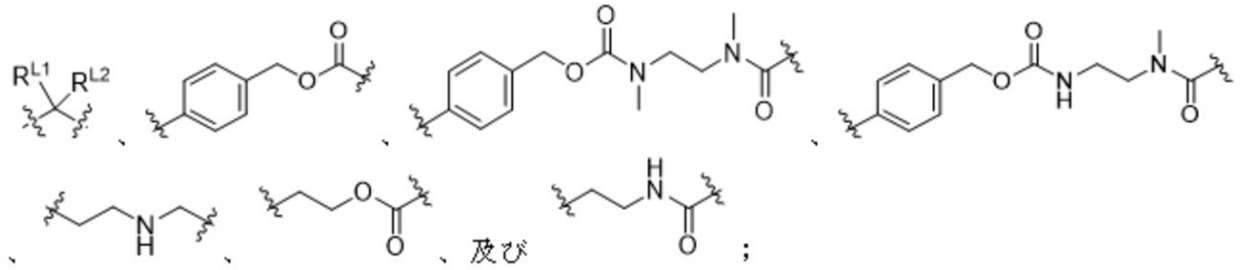
ここで各Ｒ^{wa}、各Ｒ^{wb}、各Ｒ^{za}、各Ｒ^{zb}、各Ｒ^{wx}、各Ｒ^{zx}及び各Ｒ^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{r}、－ＳＲ^{r}、－Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{r}、又はＲ^{r}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ^{r}、各Ｒ^{ra}及び各Ｒ^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され：

【化１３７】



ここでR^{L1}及びR^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、及びC_{1-6}脂肪族基からなる群から選択され；

ここでR^1は、－O－、－（R^2）N－、－P（＝O）（R^2）－、及び－S－からなる群から選択され；

Xは、－L^1－C（R^{1a}）（R^{1b}）－C（O）－、－L^1－C（R^{1a}）（R^{1b}）－C（S）－、－L^1－L^0－、及び－L^3－L^2－からなる群から選択され；

L^1は、－（C（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－であり、ここでL^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4b}）－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

L^0は、－C（R^{2a}）（R^{2b}）－であるか、或いはL^0は、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4a}）－、又は－C（＝N_2）－であり；

L^2は、－C（R^{5a}）（R^{5b}）－であり、ここでL^2の０又は１個のメチレン単位は、－N（R^6）C（O）－、－C（O）N（R^6）－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^6－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^6）－、－P（＝O）（R^6）－、－N（R^6）SO_2－、－SO_2N（R^6）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^6）－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

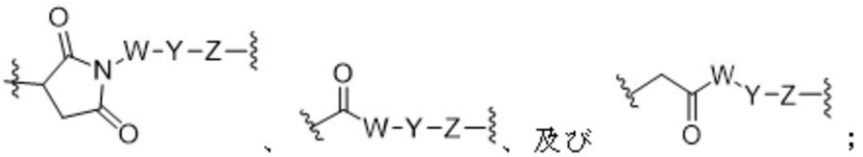
L^3は、－（C（R^{7a}）（R^{7b}））$_n$－であり、ここでL^3の１個以上のメチレン単位は、独立して、－N（R^8）C（O）－、－C（O）N（R^8）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^8－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^8）－、－P（＝O）（R^8）－、－N（R^8）SO_2－、－SO_2N（R^8）－、－N＝N－、－C＝N－、又は－N＝C－により置き換えられ、並びにL^3の０又は１個以上のメチレン単位はまた、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^8）－、又は－C（＝N_2）－によっても置き換えられ；

ここで各R^{1a}、各R^{1b}、各R^2、各R^{2a}、各R^{2b}、各R^{3a}、各R^{3b}、各R^{4a}、各R^{4b}、各R^{5a}、各R^{5b}、各R^6、各R^{7a}、各R^{7b}及び各R^8は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－N（R^a）（R^b）、－C（O）R、－CO_2R、－C（O）C（O）R、－C（O）CH_2C（O）R、－S（O）R、－S（O）$_2$R、－C（O）N（R^a）（R^b）、－SO_2N（R^a）（R^b）、－OC（O）R、－N（R）SO_2R、又はRにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各R、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

mは、整数≧０からなる群から選択され、並びにnは、整数≧１からなる群から選択さ

れ；
　R^1が－Ｏ－又は－ＨＮ－であり、及びＸが－L^1－CH_2－Ｃ（Ｏ）－である場合、L^1の１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝NR^{4b}）－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられるか、或いは、各R^{3a}及び各R^{3b}は、両方共水素ではなく；
　R^1が－ＨＮ－であり、Ｘが－L^1－L^0－であり、及びL^0が－CH_2－である場合、L^1の１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝NR^{4b}）－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられるか、或いは、各R^{3a}及び各R^{3b}は、両方共水素ではなく；
　R^1が－Ｏ－であり、Ｘが－L^3－Ｃ（Ｏ）－であり、及びL^3の１個のメチレン単位が－NR^8により置き換えられる場合、R^8は、－CH_2－CH_2－NH_2ではなく；
　R^1が－ＮＨ－であり、及びＸが－L^3－Ｃ（Ｏ）－である場合、L^3の１個以上のメチレン単位は、－Ｎ（R^8）Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^8）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^8）－、－Ｎ（R^8）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^8）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、又は－Ｎ＝Ｃ－により置き換えられる、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５３６】
２６９．　ここで－L_a－が、以下からなる群から選択され：
【化１３８】



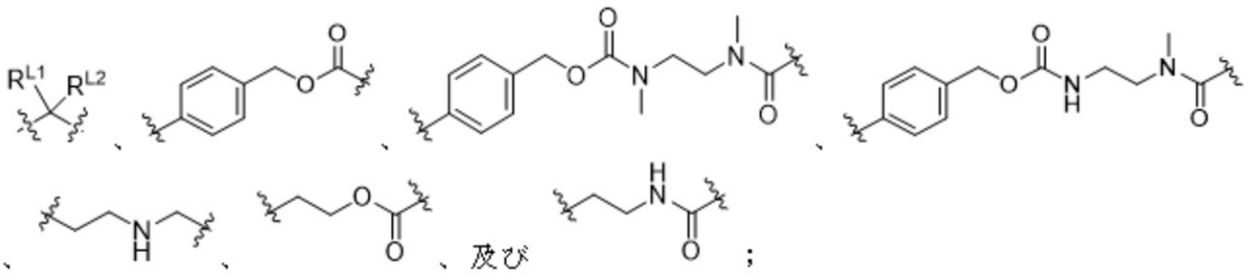
　ここでＷは、－（Ｃ（R^{wa}）（R^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（OCH_2CH_2）$_{yn}$－O_{yp}－であり、及びＺは、－（Ｃ（R^{za}）（R^{zb}））$_{zn}$であり；
　ここでｗｎは、２～６の整数からなる群から選択され、並びに
　Ｗの０又は１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（R^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－NR^{wx}－、又は－Ｏ－により置き換えられ；
　ここでｙｎは、０～１２の整数からなる群から選択され、並びにｙｐは、０又は１であり；
　ここでｚｎは、０～１０の整数からなる群から選択され、並びに
　Ｚの０又は１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（R^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{zx}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；
　－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１～３個の置換基R^{cx}により置換され；
　ここで各R^{wa}、各R^{wb}、各R^{za}、各R^{zb}、各R^{wx}、各R^{zx}及び各R^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－OR^r、－SR^r、－Ｎ（R^{ra}）（R^{rb}）、－Ｃ（Ｏ）R^r、－CO_2R^r、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）R^r、－Ｃ（Ｏ）CH_2C（Ｏ）R^r、－Ｓ（Ｏ）R^r、－Ｓ（Ｏ）$_2R^r$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{ra}）（R^{rb}）、－SO_2Ｎ（R^{ra}）（R^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）R^r、－Ｎ（Ｒ）SO_2R^r、又はR^rにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；
　ここで各R^r、各R^{ra}及び各R^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－CO_2Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_2C（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）

$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し、及び－Ｌ$_b$－のペプチド残基は、フェニルアラニン、グリシン、アラニン、バリン、シトルリン、リジン、セリン、グルタミン酸、及びアスパラギン酸からなる群から選択されるアミノ酸で形成されたペプチド残基であり；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され：

【化１３９】

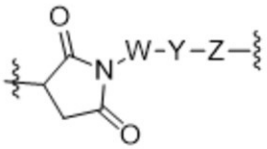


ここでＲ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択される、技術スキーム２６６－２６８のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５３７】

２７０．　ここで－Ｌ$_a$－が、以下であり：

【化１４０】



ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{ｗａ}）（Ｒ^{ｗｂ}））$_{ｗｎ}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_{ｙｎ}$－Ｏ$_{ｙｐ}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{ｚａ}）（Ｒ^{ｚｂ}））$_{ｚｎ}$であり；

ここでｗｎは、１、２、３又は６であり、並びに

Ｗの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、０、４又は８であり、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、１、２又は３であり、及び

Ｚの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；

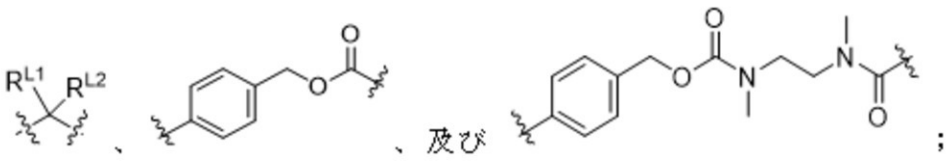
－Ｃｙｒ－は、３－１０員の飽和されたカルボシクリレンであり、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１～３個の置換基Ｒ^{ｃｘ}により置換され；

ここで各Ｒ^{ｗａ}、各Ｒ^{ｗｂ}、各Ｒ^{ｚａ}、各Ｒ^{ｚｂ}、各Ｒ^{ｗｘ}、各Ｒ^{ｚｘ}及び各Ｒ^{ｃｘ}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＲ^{ｒ}、又はＲ^{ｒ}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

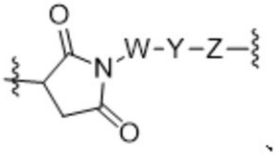
ここで各Ｒ^{ｒ}は、独立して、水素、ハロゲン、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～４個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し、並びに－Ｌ$_b$－のペプチド残基は、フェニルアラニン、グリシン、アラニン、バリン、シトルリン、及びリジン

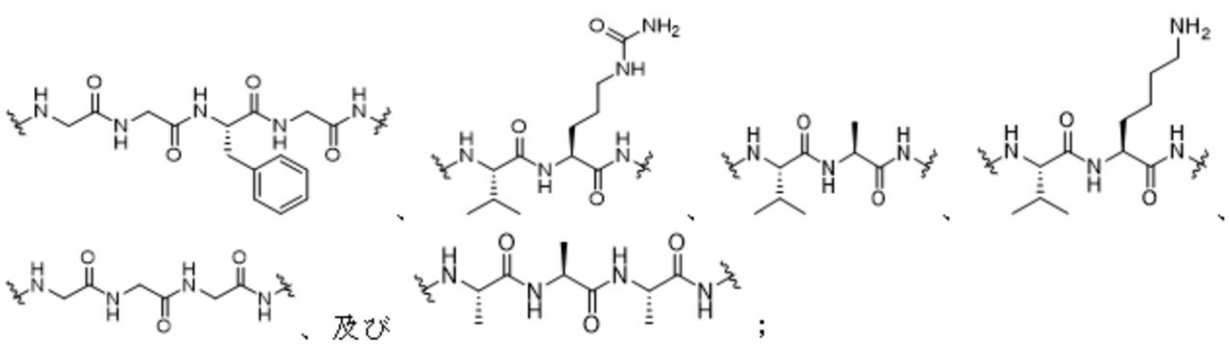
からなる群から選択されるアミノ酸で形成されたペプチド残基であり；
－L_c－は、以下からなる群から選択され：
【化１４１】



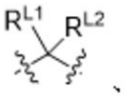
ここでR^{L1}及びR^{L2}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、及びC_{1-6}脂肪族基からなる群から選択される、技術スキーム２６６－２６９のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５３８】
２７１．　ここで－L_a－が、以下であり：
【化１４２】



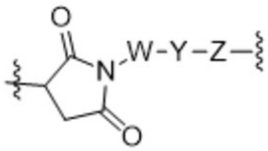
ここでＷは、－（Ｃ（R^{wa}）（R^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（R^{za}）（R^{zb}））$_{zn}$であり；
ここでｗｎは、１、２、３又は６であり、並びに
Ｗの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（R^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{wx}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；
ここでｙｎは、０、４又は８であり、及びｙｐは、０又は１であり；
ここでｚｎは、１、２又は３であり、並びに
Ｚの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（R^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{zx}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；
－Ｃｙｒ－は、３－１０員の飽和されたカルボシクリレンであり、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１～３個の置換基R^{cx}により置換され；
ここで各R^{wa}、各R^{wb}、各R^{za}、各R^{zb}、各R^{wx}、各R^{zx}及び各R^{cx}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＲ^r、又はＲ^{r}により任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；
ここで各Ｒ^{r}は、独立して、水素、ハロゲン、又はC_{1-6}脂肪族基であり；
－L_b－は、以下からなる群から選択され：
【化１４３】



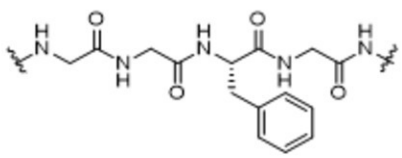
－Ｌ$_{c}$－は：
【化１４４】



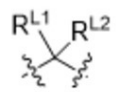
であり、
ここでＲ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、及びＣ$_{１－６}$脂肪族基からなる群から選択される、技術スキーム２６６－２７０のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５３９】
２７２．　ここで－Ｌ$_{a}$－が、以下であり：
【化１４５】



ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{ｗａ}）（Ｒ^{ｗｂ}））$_{ｗｎ}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_{２}$ＣＨ$_{２}$）$_{ｙｎ}$－Ｏ$_{ｙｐ}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{ｚａ}）（Ｒ^{ｚｂ}））$_{ｚｎ}$であり；
ここでｗｎは、１、２、３又は６であり、並びに
Ｗの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；
ここでｙｎは、０、４又は８であり、及びｙｐは、０又は１であり；
ここでｚｎは、１、２又は３であり、並びに
Ｚの１個のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、又は－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられ；
－Ｃｙｒ－は、３－１０員の飽和されたカルボシクリレンであり、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１～３個の置換基Ｒ^{ｃｘ}により置換され；
ここで各Ｒ^{ｗａ}、各Ｒ^{ｗｂ}、各Ｒ^{ｚａ}、各Ｒ^{ｚｂ}、各Ｒ^{ｗｘ}、各Ｒ^{ｚｘ}及び各Ｒ^{ｃｘ}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＲ^{ｒ}、又はＲ^{ｒ}により任意に置換されたＣ$_{１－６}$脂肪族基であり；
ここで各Ｒ^{ｒ}は、独立して、水素、ハロゲン、又はＣ$_{１－６}$脂肪族基であり；
－Ｌ$_{b}$－は：
【化１４６】



であり、－Ｌ$_{c}$－は：
【化１４７】

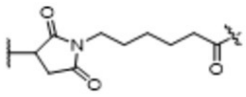


であり、ここでR^{L1}及びR^{L2}は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、及びC_{1-6}脂肪族基からなる群から選択される、技術スキーム２６６－２７１のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５４０】

２７３．　ここで－L_a－が：

【化１４８】

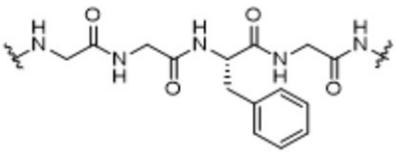


である、技術スキーム２６６－２７２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５４１】

２７４．　ここで－L_b－が：

【化１４９】



である、技術スキーム２６６－２７３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５４２】

２７５．　ここで－L_c－が：

【化１５０】

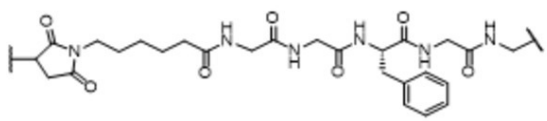


である、技術スキーム２６６－２７４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５４３】

２７６．　ここで－L_a－L_b－L_c－が：

【化１５１】

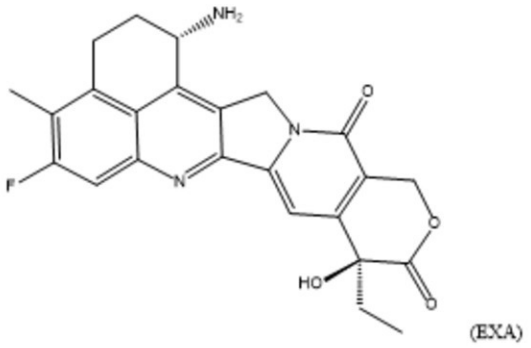


である、技術スキーム２６６－２７５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５４４】

２７７．　細胞傷害性薬物が、式（ＥＸＡ）として示される：

【化１５２】

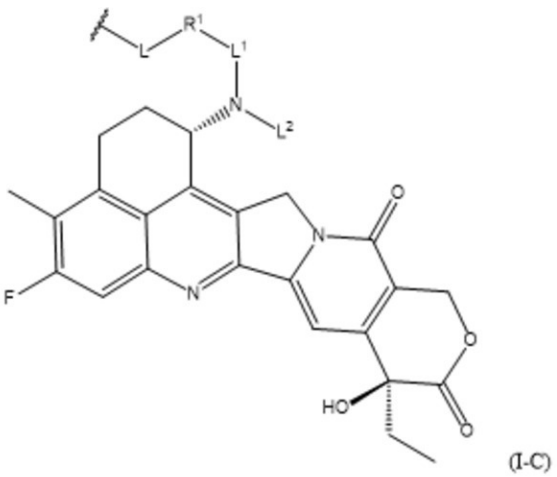


技術スキーム２６６－２７６のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５４５】

２７８．　化合物が、式（Ｉ－Ｃ）として示される構造を含み：

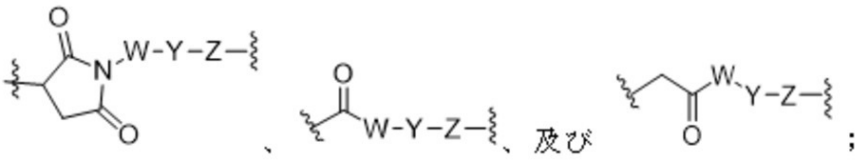
【化１５３】



ここでＬは、－Ｌａ－Ｌｂ－Ｌｃ－であり；

－Ｌａ－は、以下からなる群から選択され：

【化１５４】



ここでＷは、－（Ｃ（Ｒｗａ）（Ｒｗｂ））ｗｎ－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ２ＣＨ２）ｙｎ－Ｏｙｐ－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒｚａ）（Ｒｚｂ））ｚｎであり；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒｗｘ）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｗｘ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲｗｘ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ２－、－Ｐ（Ｒｗｘ）－、－Ｐ（＝Ｏ）

（R^{wx}）－、－Ｎ（R^{wx}）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（R^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^{zx}）－、－Ｎ（R^{zx}）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基R^{cx}により置換され；

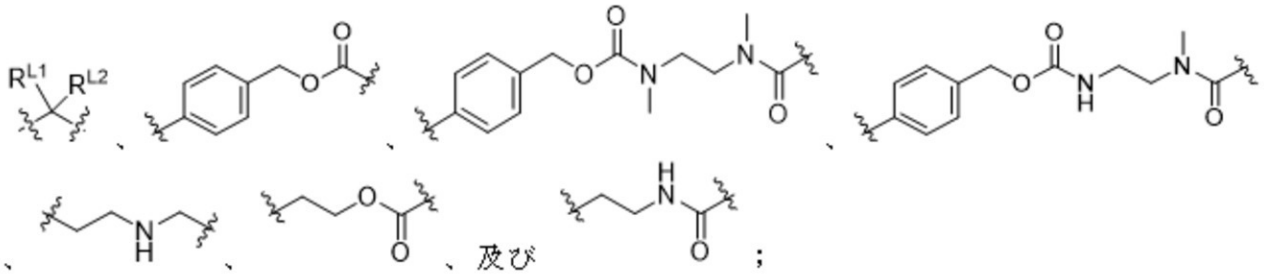
ここで各R^{wa}、各R^{wb}、各R^{za}、各R^{zb}、各R^{wx}、各R^{zx}及び各R^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯR^{r}、－ＳR^{r}、－Ｎ（R^{ra}）（R^{rb}）、－Ｃ（Ｏ）R^{r}、－CO_2R^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）R^{r}、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）R^{r}、－Ｓ（Ｏ）R^{r}、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{r}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{ra}）（R^{rb}）、－SO_2Ｎ（R^{ra}）（R^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）R^{r}、－Ｎ（Ｒ）SO_2R^{r}、又はR^{r}により任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各R^{r}、各R^{ra}及び各R^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－CO_2Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－SO_2NH_2、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）SO_2Ｈ、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

－L_b－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－L_c－は、以下からなる群から選択され：

【化１５５】



ここでR^{L1}及びR^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－CO_2Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－SO_2NH_2、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）SO_2Ｈ、及びC_{1-6}脂肪族基からなる群から選択され；

ここでR^{1}は、－Ｏ－、－（R^{2}）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^{2}）－、及び－Ｓ－からなる群から選択され；

L^{2}は、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－Ｒであり、

ここでL^{2}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙ－、－Ｎ（R^{4}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{4}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮR^{4}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^{4}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（

Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{n}$－であり、

ここでＬ^{1}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙ－、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

－Ｃｙ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基Ｒ^{7}により置換され；

ここで各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}及び各Ｒ^{6}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であるか；或いは、Ｒ^{3a}及びＲ^{5a}、Ｒ^{4}及びＲ^{5a}、Ｒ^{3a}及びＲ^{6}、又はＲ^{4}及びＲ^{6}は、各々独立して、任意にそれらの間の原子と一緒に、Ｂ環を形成し、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択され、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{8}により置換され；

ここで各Ｒ^{2}、各Ｒ^{7}及び各Ｒ^{8}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

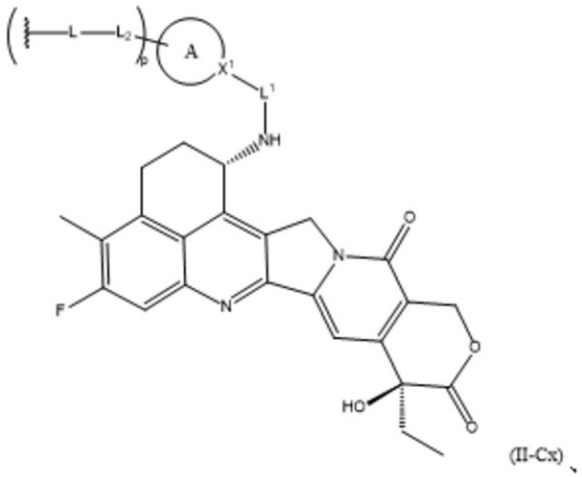
ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

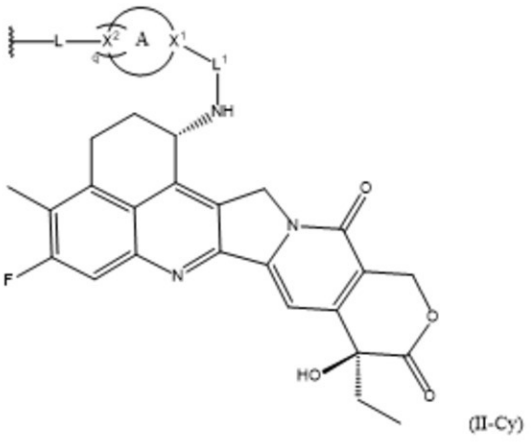
ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧１からなる群から選択される、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５４６】

２７９．化合物が、式（ＩＩ－Ｃｘ）又は式（ＩＩ－Ｃｙ）として示される構造を含み：

【化１５６】

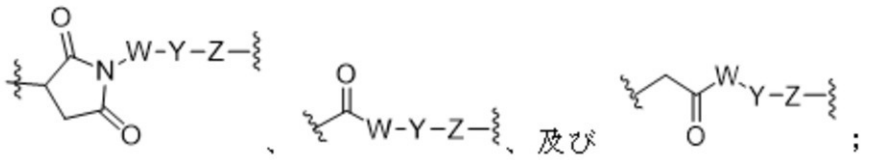

(II-Cx)、


(II-Cy)

ここで、Ｌは、－Ｌａ－Ｌｂ－Ｌｃ－であり；

－Ｌａ－は、以下からなる群から選択され：

【化１５７】


；

ここでＷは、－（Ｃ（Ｒｗａ）（Ｒｗｂ））ｗｎ－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ２ＣＨ２）ｙｎ－Ｏｙｐ－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒｚａ）（Ｒｚｂ））ｚｎであり；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒｗｘ）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｗｘ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲｗｘ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ２－、－Ｐ（Ｒｗｘ）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒｗｘ）－、－Ｎ（Ｒｗｘ）ＳＯ２－、－ＳＯ２Ｎ（Ｒｗｘ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲｗｘ）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ２）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒｚｘ）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｚｘ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲｚｘ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ２－、－Ｐ（Ｒｚｘ）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒｚｘ）－、－Ｎ（Ｒｚｘ）ＳＯ２－、－ＳＯ２Ｎ（Ｒｚｘ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲｚｘ）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ２）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は１個以上の置換基Ｒｃｘにより独立して置換され；

ここで各Ｒｗａ、各Ｒｗｂ、各Ｒｚａ、各Ｒｚｂ、各Ｒｗｘ、各Ｒｚｘ及び各Ｒｃｘは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＲｒ、－ＳＲｒ、－Ｎ（Ｒｒａ）（Ｒｒｂ）、－Ｃ（Ｏ）Ｒｒ、－ＣＯ２Ｒｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ

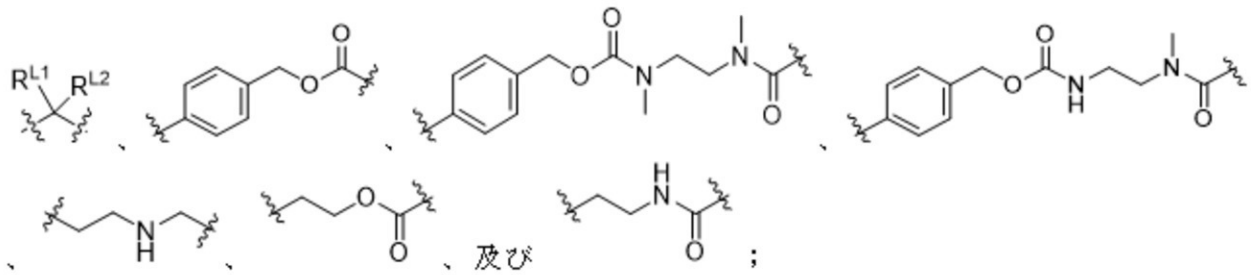
（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{r}、又はＲ^{r}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ^{r}、各Ｒ^{ra}及び各Ｒ^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_{b}$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_{c}$－は、以下からなる群から選択され：

【化１５８】



ここでＲ^{L1}及びＲ^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択され；

ここで、Ｘ^{1}は、Ｎ、Ｐ、及び飽和又は不飽和のＣからなる群から選択され；Ｘ^{1}が飽和されたＣである場合、Ｘ^{1}は、Ｒ^{n}により置換され；

Ｘ^{1}が、飽和されたＣである場合、Ａ環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{1a}により置換されるか；

或いは、Ｘ^{1}が不飽和のＣである場合、Ａ環は、６－１０員のアリール、５－８員のヘテロアリール、３－１０員の部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{1b}により置換されるか；

或いは、Ｘ^{1}がＮ又はＰである場合、Ａ環は、５－８員のヘテロアリール及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{1c}により置換され；

Ａ環が６－１０員のアリール、５－８員のヘテロアリール、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルから選択される場合、Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換され、ここでＬ^{2}は、Ｒ^{n}ではないか；

或いは、Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のＬ^{2}により置換されるか、又はＡ環は、ｑ個の環－形成するヘテロ原子Ｘ^{2}を含み、並びにＸ^{2}は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

Ｘ^{2}は、Ｎ及びＰからなる群から選択され；

Ｌ^{2}は、－Ｒ^{2}－Ｌ^{3}－であり、並びにＲ^{2}は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

Ｌ^{3}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$－であり、ここでＬ^{3}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{4}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ

（R^4）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^4）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられ；

Ｒ^{2}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2a}）Ｎ－、－Ｓ－、及び－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2a}）－からなる群から選択され；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_n$－であり、ここでＬ^{1}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^6）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^6－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（Ｒ^6）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^6）－、－Ｎ（Ｒ^6）SO_2－、－SO_2Ｎ（Ｒ^6）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^6）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられ；

ここで各Ｒ^{1a}、各Ｒ^{1b}、各Ｒ^{1c}、各Ｒ^{2a}、各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^4、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}、各Ｒ^{6}及び各Ｒ^{n}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－SO_2Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）SO_2Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

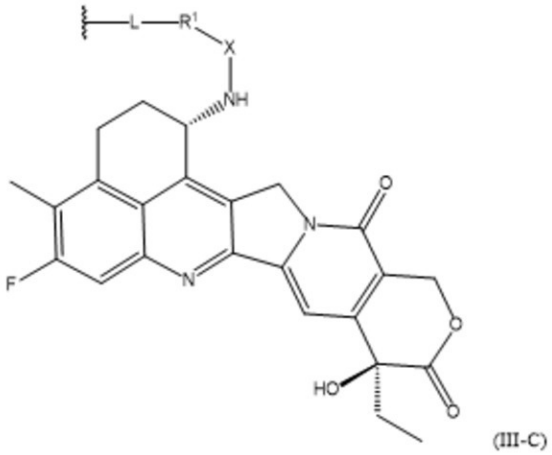
ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－CO_2Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－SO_2NH_2、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）SO_2Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧０からなる群から選択され、並びにｐ及びｑは、各々独立して、整数≧１からなる群から選択される、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５４７】

２８０．　化合物が、式（ＩＩＩ－Ｃ）として示される構造を含み：

【化１５９】

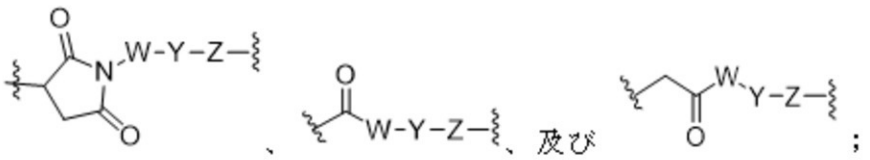


(III-C)

ここで、Ｌは、－Ｌ$_a$－Ｌ$_b$－Ｌ$_c$－であり；

－Ｌ$_a$－は、以下からなる群から選択され；

【化１６０】



ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基Ｒ^{cx}により置換され；

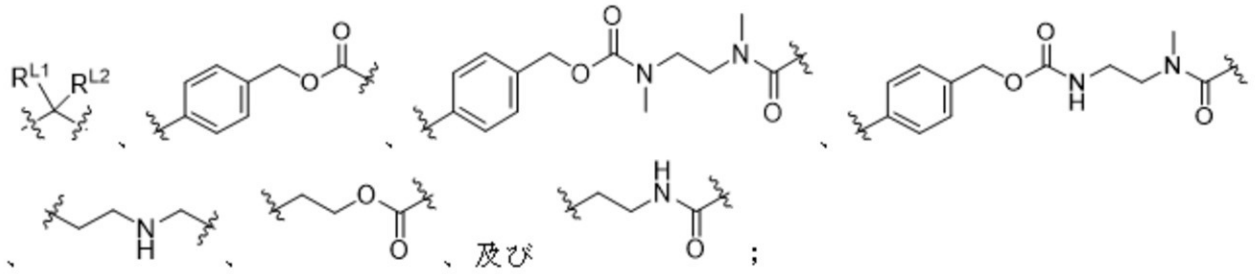
ここで各Ｒ^{wa}、各Ｒ^{wb}、各Ｒ^{za}、各Ｒ^{zb}、各Ｒ^{wx}、各Ｒ^{zx}及び各Ｒ^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{r}、－ＳＲ^{r}、－Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{r}、又はＲ^{r}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ^{r}、各Ｒ^{ra}及び各Ｒ^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され；

【化１６１】



ここでR^{L1}及びR^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、及びC_{1-6}脂肪族基からなる群から選択され；

ここでR^1は、－O－、－（R^2）N－、－P（＝O）（R^2）－、及び－S－からなる群から選択され；

Xは、－L^1－C（R^{1a}）（R^{1b}）－C（O）－、－L^1－C（R^{1a}）（R^{1b}）－C（S）－、－L^1－L^0－、及び－L^3－L^2－からなる群から選択され；

L^1は、－（C（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－であり、ここでL^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4b}）－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

L^0は、－C（R^{2a}）（R^{2b}）－であるか、或いはL^0は、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4a}）－、又は－C（＝N_2）－であり；

L^2は、－C（R^{5a}）（R^{5b}）－であり、ここでL^2の０又は１個のメチレン単位は、－N（R^6）C（O）－、－C（O）N（R^6）－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^6－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^6）－、－P（＝O）（R^6）－、－N（R^6）SO_2－、－SO_2N（R^6）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^6）－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

L^3は、－（C（R^{7a}）（R^{7b}））$_n$－であり、ここでL^3の１個以上のメチレン単位は、独立して、－N（R^8）C（O）－、－C（O）N（R^8）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^8－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^8）－、－P（＝O）（R^8）－、－N（R^8）SO_2－、－SO_2N（R^8）－、－N＝N－、－C＝N－、又は－N＝C－により置き換えられ、並びにL^3の０又は１個以上のメチレン単位はまた、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^8）－、又は－C（＝N_2）－によっても置き換えられ；

ここで各R^{1a}、各R^{1b}、各R^2、各R^{2a}、各R^{2b}、各R^{3a}、各R^{3b}、各R^{4a}、各R^{4b}、各R^{5a}、各R^{5b}、各R^6、各R^{7a}、各R^{7b}、及び各R^8は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－N（R^a）（R^b）、－C（O）R、－CO_2R、－C（O）C（O）R、－C（O）CH_2C（O）R、－S（O）R、－S（O）$_2$R、－C（O）N（R^a）（R^b）、－SO_2N（R^a）（R^b）、－OC（O）R、－N（R）SO_2R、又はRにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各R、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

mは、整数≧０からなる群から選択され、及びｎは、整数≧１からなる群から選択され

；

R^1が－Ｏ－又は－ＨＮ－であり、並びにＸが－L^1－CH_2－Ｃ（Ｏ）－である場合、L^1の１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝NR^{4b}）－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられるか、或いは各R^{3a}及び各R^{3b}は、両方共水素ではなく；

R^1が－ＨＮ－であり、Ｘが－L^1－L^0－であり、並びにL^0が－CH_2－である場合、L^1の１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝NR^{4b}）－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられるか、或いは各R^{3a}及び各R^{3b}は、両方共水素ではなく；

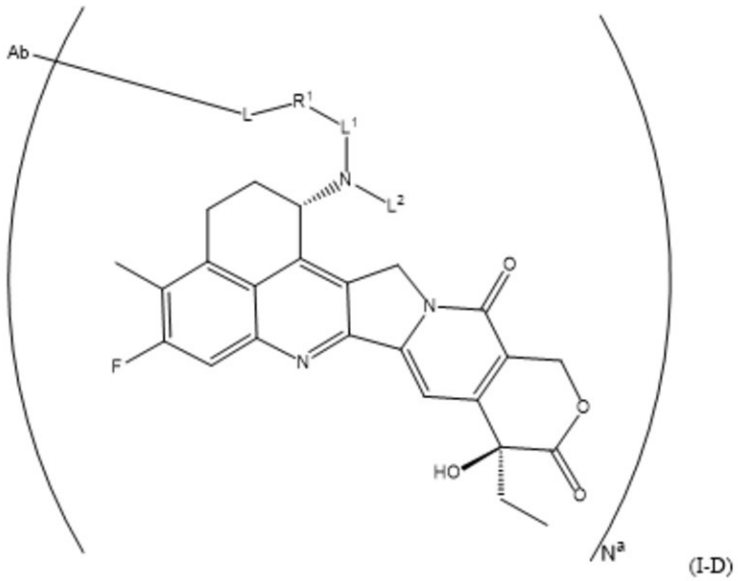
R^1が－Ｏ－であり、Ｘが－L^3－Ｃ（Ｏ）－であり、並びにL^3の１個のメチレン単位が、－NR^8により置き換えられる場合、R^8は、－CH_2－CH_2－NH_2ではなく；

R^1が－ＮＨ－であり、及びＸが－L^3－Ｃ（Ｏ）－である場合、L^3の１個以上のメチレン単位は、－Ｎ（R^8）Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^8）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^8）－、－Ｎ（R^8）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^8）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、又は－Ｎ＝Ｃ－により置き換えられる、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５４８】

２８１．　化合物が、式（Ｉ－Ｄ）として示される構造を含み：

【化１６２】



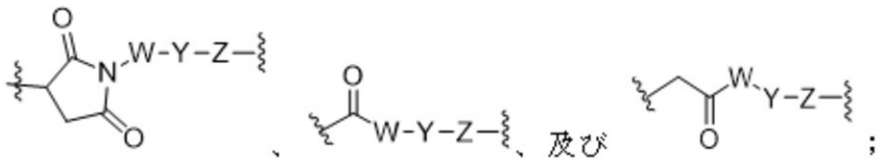
(I-D)

ここでＡｂは、リガンドであり、並びに平均連鎖数N^aは、１～１０の整数又は小数であり；

Ｌは、－L_a－L_b－L_c－であり；

－L_a－は、以下からなる群から選択され：

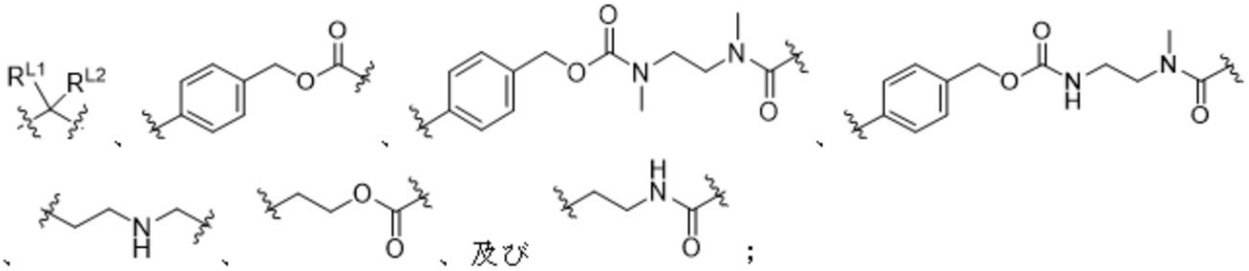
【化１６３】



ここでＷは、－（Ｃ（R^{wa}）（R^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（OCH_2CH_2）

ｙｎ－Ｏｙｐであり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；
ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに
Ｗの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；
ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；
ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに
Ｚの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；
－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基Ｒ^{cx}により置換され；
ここで各Ｒ^{wa}、各Ｒ^{wb}、各Ｒ^{za}、各Ｒ^{zb}、各Ｒ^{wx}、各Ｒ^{zx}及び各Ｒ^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{r}、－ＳＲ^{r}、－Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{r}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ra}）（Ｒ^{rb}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{r}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{r}、又はＲ^{r}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；
ここで各Ｒ^{r}、各Ｒ^{ra}及び各Ｒ^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；
－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；
－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され；

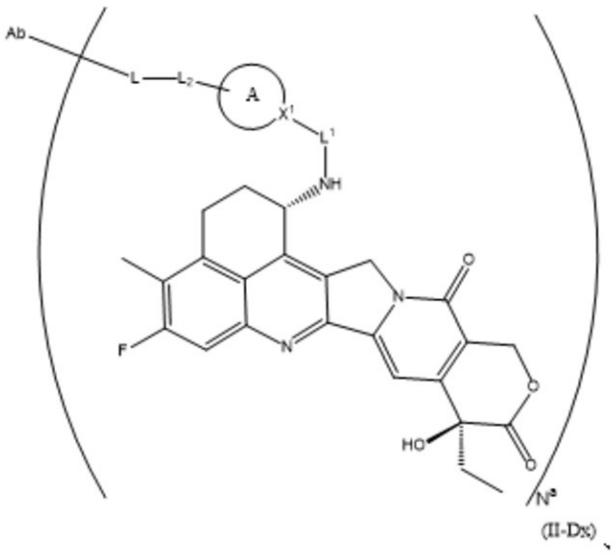
【化１６４】



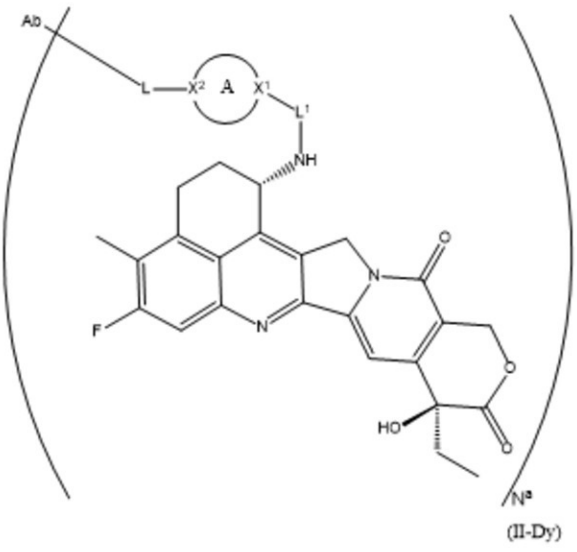
ここでＲ^{L1}及びＲ^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択され；
ここでＲ^{1}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2}）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2}）－、及び－Ｓ－からなる群から選択され；

L^2は、－（C（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－Rであり、
ここでL^2の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Cy－、－N（R^4）C（O）－、－C（O）N（R^4）－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^4－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^4）－、－P（＝O）（R^4）－、－N（R^4）SO_2－、－SO_2N（R^4）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^4）－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；
L^1は、－（C（R^{5a}）（R^{5b}））$_n$－であり、
ここでL^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Cy－、－N（R^6）C（O）－、－C（O）N（R^6）－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^6－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^6）－、－P（＝O）（R^6）－、－N（R^6）SO_2－、－SO_2N（R^6）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^6）－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；
－Cy－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Cy－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基R^7により置換され；
ここで各R^{3a}、各R^{3b}、各R^4、各R^{5a}、各R^{5b}及び各R^6は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－N（R^a）（R^b）、－C（O）R、－CO_2R、－C（O）C（O）R、－C（O）CH_2C（O）R、－S（O）R、－S（O）$_2$R、－C（O）N（R^a）（R^b）、－SO_2N（R^a）（R^b）、－OC（O）R、－N（R）SO_2R、又はRにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であるか；或いは、R^{3a}及びR^{5a}、R^4及びR^{5a}、R^{3a}及びR^6、又はR^4及びR^6は、各々独立して任意に、それらの間の原子と一緒に、Ｂ環を形成し、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択され、並びにＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^8により置換され；
ここで各R^2、各R^7及び各R^8は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－N（R^a）（R^b）、－C（O）R、－CO_2R、－C（O）C（O）R、－C（O）CH_2C（O）R、－S（O）R、－S（O）$_2$R、－C（O）N（R^a）（R^b）、－SO_2N（R^a）（R^b）、－OC（O）R、－N（R）SO_2R、又はRにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；
ここで各R、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であり；
ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧１からなる群から選択される、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５４９】
２８２．化合物が、式（ＩＩ－Ｄｘ）又は式（ＩＩ－Ｄｙ）として示される構造を含み：

【化１６５】



(II-Dx)、



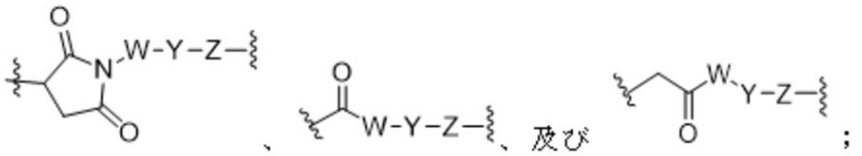
(II-Dy)

ここで、Ａｂは、リガンドであり、及び平均連鎖数Ｎ^{a}は、１～１０の整数又は小数であり；

Ｌは、－Ｌ$_{a}$－Ｌ$_{b}$－Ｌ$_{c}$－であり；

－Ｌ$_{a}$－は、以下からなる群から選択され：

【化１６６】



、

、及び

；

ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

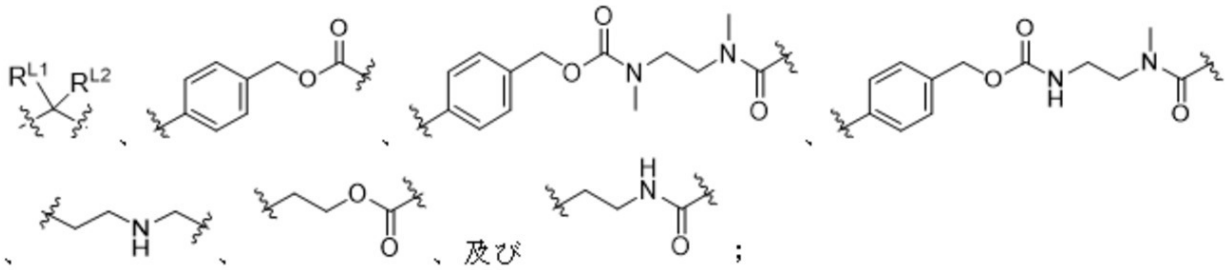
ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{cx}によ

り独立して置換され；
ここで各R^{wa}、各R^{wb}、各R^{za}、各R^{zb}、各R^{wx}、各R^{zx}及び各R^{cx}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR^r、－SR^r、－$N(R^{ra})(R^{rb})$、－$C(O)R^r$、－CO_2R^r、－$C(O)C(O)R^r$、－$C(O)CH_2C(O)R^r$、－$S(O)R^r$、－$S(O)_2R^r$、－$C(O)N(R^{ra})(R^{rb})$、－$SO_2N(R^{ra})(R^{rb})$、－$OC(O)R^r$、－$N(R)SO_2R^r$、又はR^rにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；
ここで各R^r、各R^{ra}及び各R^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－$C(O)H$、－CO_2H、－$C(O)C(O)H$、－$C(O)CH_2C(O)H$、－$S(O)H$、－$S(O)_2H$、－$C(O)NH_2$、－SO_2NH_2、－$OC(O)H$、－$N(H)SO_2H$、又はC_{1-6}脂肪族基であり；
－L_b－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；
－L_c－は、以下からなる群から選択され：
【化１６７】



ここでR^{L1}及びR^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－$C(O)H$、－CO_2H、－$C(O)C(O)H$、－$C(O)CH_2C(O)H$、－$S(O)H$、－$S(O)_2H$、－$C(O)NH_2$、－SO_2NH_2、－$OC(O)H$、－$N(H)SO_2H$、及びC_{1-6}脂肪族基からなる群から選択され；
ここでX^1は、N、P、及び飽和又は不飽和のCからなる群から選択され；X^1が飽和されたCである場合、X^1は、R^nにより置換され；
X^1が飽和されたCである場合、A環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでA環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^{1a}により置換されるか；
或いは、X^1が不飽和のCである場合、A環は、６－１０員のアリール、５－８員のヘテロアリール、３－１０員の部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでA環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^{1b}により置換されるか；
或いは、X^1がN又はPである場合、A環は、５－８員のヘテロアリール及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルからなる群から選択され、ここでA環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^{1c}により置換されるか；
A環が６－１０員のアリール、５－８員のヘテロアリール、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルから選択される場合、A環は、ｐ個のL^2により置換され、ここでL^2は、R^nではないか；
或いは、A環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、A環は、ｐ個のL^2により置換されるか、又はA環は、ｑ個の環－形成するヘテロ原子X^2を含み、及びX^2は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；
X^2は、N及びPからなる群から選択され；
L^2は、－R^2－L^3－であり、及びR^2は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

Ｌ^{3}は、－（Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}））$_{m}$－であり、ここでＬ^{3}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{4}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{4}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

Ｒ^{2}は、－Ｏ－、－（Ｒ^{2a}）Ｎ－、－Ｓ－、及び－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{2a}）－からなる群から選択され；

Ｌ^{1}は、－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））$_{n}$－であり、ここでＬ^{1}の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{6}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{6}）－、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

ここで各Ｒ^{1a}、各Ｒ^{1b}、各Ｒ^{1c}、各Ｒ^{2a}、各Ｒ^{3a}、各Ｒ^{3b}、各Ｒ^{4}、各Ｒ^{5a}、各Ｒ^{5b}、各Ｒ^{6}及び各Ｒ^{n}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

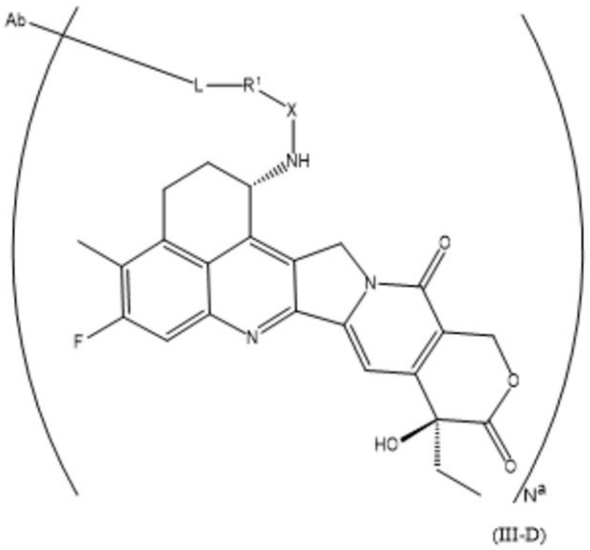
ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧０からなる群から選択され、並びにｐ及びｑは、各々独立して、整数≧１からなる群から選択される、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５５０】

２８３．　化合物が、式（ＩＩＩ－Ｄ）として示される構造を含み：

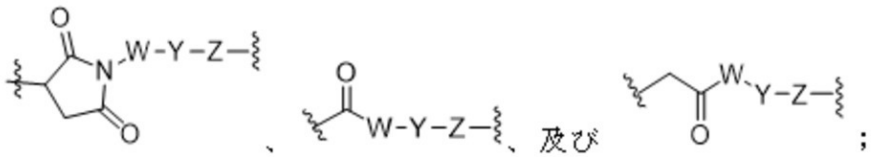
【化１６８】



(III-D)

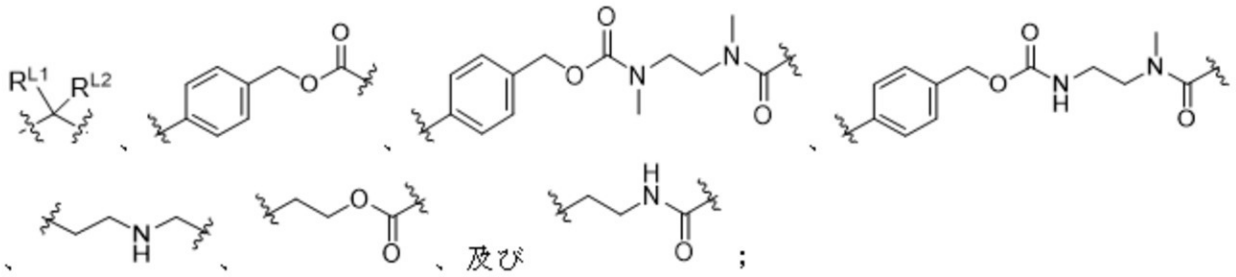
ここで、Ａｂは、リガンドであり、及び平均連鎖数Ｎ^{a}が、１～１０の整数又は小数であり；

Ｌは、－Ｌａ－Ｌｂ－Ｌｃ－であり；
－Ｌａ－は、以下からなる群から選択され：
【化１６９】



ここでＷは、－（Ｃ（Ｒｗａ）（Ｒｗｂ））ｗｎ－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ２ＣＨ２）ｙｎ－Ｏｙｐであり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒｚａ）（Ｒｚｂ））ｚｎであり；
ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに
Ｗの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒｗｘ）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｗｘ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲｗｘ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ２－、－Ｐ（Ｒｗｘ）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒｗｘ）－、－Ｎ（Ｒｗｘ）ＳＯ２－、－ＳＯ２Ｎ（Ｒｗｘ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲｗｘ）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ２）－により置き換えられ；
ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；
ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに
Ｚの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒｚｘ）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｚｘ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲｚｘ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ２－、－Ｐ（Ｒｚｘ）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒｚｘ）－、－Ｎ（Ｒｚｘ）ＳＯ２－、－ＳＯ２Ｎ（Ｒｚｘ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲｚｘ）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ２）－により置き換えられ；
－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して少なくとも１個の置換基Ｒｃｘにより置換され；
ここで各Ｒｗａ、各Ｒｗｂ、各Ｒｚａ、各Ｒｚｂ、各Ｒｗｘ、各Ｒｚｘ及び各Ｒｃｘは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＲｒ、－ＳＲｒ、－Ｎ（Ｒｒａ）（Ｒｒｂ）、－Ｃ（Ｏ）Ｒｒ、－ＣＯ２Ｒｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｒｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒｒ、－Ｓ（Ｏ）２Ｒｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｒａ）（Ｒｒｂ）、－ＳＯ２Ｎ（Ｒｒａ）（Ｒｒｂ）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ２Ｒｒ、又はＲｒにより任意に置換されたＣ１－６脂肪族基であり；
ここで各Ｒｒ、各Ｒｒａ及び各Ｒｒｂは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ２Ｈ、又はＣ１－６脂肪族基であり；
－Ｌｂ－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；
－Ｌｃ－は、以下からなる群から選択され：

【化１７０】



ここでR^{L1}及びR^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、及びC_{1-6}脂肪族基からなる群から選択され；

ここでR^1は、－O－、－（R^2）N－、－P（＝O）（R^2）－、及び－S－からなる群から選択され；

Xは、－L^1－C（R^{1a}）（R^{1b}）－C（O）－、－L^1－C（R^{1a}）（R^{1b}）－C（S）－、－L^1－L^0－、及び－L^3－L^2－からなる群から選択され；

L^1は、－（C（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－であり、ここでL^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4b}）－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

L^0は、－C（R^{2a}）（R^{2b}）－であるか、或いはL^0は、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4a}）－、又は－C（＝N_2）－であり；

L^2は、－C（R^{5a}）（R^{5b}）－であり、ここでL^2の０又は１個のメチレン単位は、－N（R^6）C（O）－、－C（O）N（R^6）－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^6－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^6）－、－P（＝O）（R^6）－、－N（R^6）SO_2－、－SO_2N（R^6）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^6）－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

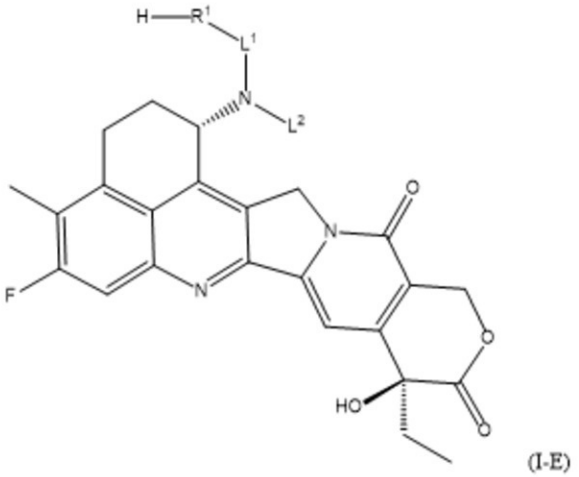
L^3は、－（C（R^{7a}）（R^{7b}））$_n$－であり、ここでL^3の１個以上のメチレン単位は、独立して、－N（R^8）C（O）－、－C（O）N（R^8）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^8－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^8）－、－P（＝O）（R^8）－、－N（R^8）SO_2－、－SO_2N（R^8）－、－N＝N－、－C＝N－、又は－N＝C－により置き換えられ、並びにL^3の０又は１個以上のメチレン単位もまた、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^8）－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

ここで各R^{1a}、各R^{1b}、各R^2、各R^{2a}、各R^{2b}、各R^{3a}、各R^{3b}、各R^{4a}、各R^{4b}、各R^{5a}、各R^{5b}、各R^6、各R^{7a}、各R^{7b}及び各R^8は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－N（R^a）（R^b）、－C（O）R、－CO_2R、－C（O）C（O）R、－C（O）CH_2C（O）R、－S（O）R、－S（O）$_2$R、－C（O）N（R^a）（R^b）、－SO_2N（R^a）（R^b）、－OC（O）R、－N（R）SO_2R、又はRにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各R、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

mは、整数≧０からなる群から選択され、及びｎは、整数≧１からなる群から選択され

；
　R^1が－Ｏ－又は－ＨＮ－であり、並びにＸが－L^1－CH_2－Ｃ（Ｏ）－である場合、L^1の１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝NR^{4b}）－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられるか、或いは各R^{3a}及び各R^{3b}は、両方共水素ではなく；
　R^1が－ＨＮ－であり、Ｘが－L^1－L^0－であり、及びL^0が－CH_2－である場合、L^1の１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝NR^{4b}）－、又は－Ｃ（＝N_2）－により置き換えられるか、或いは各R^{3a}及び各R^{3b}は、両方共水素ではなく；
　R^1が－Ｏ－であり、Ｘが－L^3－Ｃ（Ｏ）－であり、及びL^3の１個のメチレン単位が－NR^8により置き換えられる場合、R^8は、－CH_2－CH_2－NH_2ではなく；
　R^1が－ＮＨ－であり、及びＸが－L^3－Ｃ（Ｏ）－である場合、L^3の１個以上のメチレン単位は、－Ｎ（R^8）Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｐ（R^8）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^8）－、－Ｎ（R^8）SO_2－、－SO_2Ｎ（R^8）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、又は－Ｎ＝Ｃ－により置き換えられる、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５５１】
２８４．　ここでリガンドＡｂが、抗体又はその抗原－結合断片である、技術スキーム２８１－２８３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５５２】
２８５．　ここでリガンドＡｂが、キメラ抗体、ヒト化抗体及び完全ヒト化抗体からなる群から選択される、技術スキーム２８１－２８４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５５３】
２８６．　ここでリガンドＡｂが、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、Ｂ７Ｈ３、ＴＲＯＰ２、クローディン１８．２、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ７０又はＥＧＦＲを標的化する、技術スキーム２８１－２８５のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５５４】
２８７．　一般式（Ｉ－Ｅ）の化合物であって：
【化１７１】



(I-E)

ここでR^1は、－Ｏ－、－（R^2）Ｎ－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^2）－、及び－Ｓ－からなる群から選択され；

L^2は、－（Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－Ｒであり、

ここでL^2の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙ－、－Ｎ（R^4）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^4）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^4－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（R^4）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^4）－、－Ｎ（R^4）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（R^4）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^4）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

L^1は、－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））$_n$－であり、

ここでL^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙ－、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^6）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^6－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（R^6）－、－Ｐ（＝Ｏ）（R^6）－、－Ｎ（R^6）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（R^6）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR^6）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

－Ｃｙ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基R^7により置換され；

ここで各R^{3a}、各R^{3b}、各R^4、各R^{5a}、各R^{5b}及び各R^6は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－ＳＯ$_2$Ｎ（R^a）（R^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であるか；或いは、R^{3a}及びR^{5a}、R^4及びR^{5a}、R^{3a}及びR^6、又はR^4及びR^6は、各々独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成し、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択され、並びにＢ環は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基R^8により置換され；

ここで各R^2、各R^7及び各R^8は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－ＳＯ$_2$Ｎ（R^a）（R^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

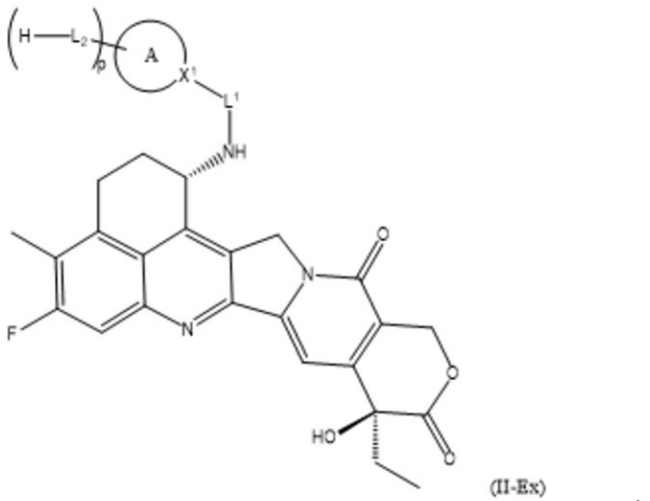
ここで各Ｒ、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧１からなる群から選択される、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

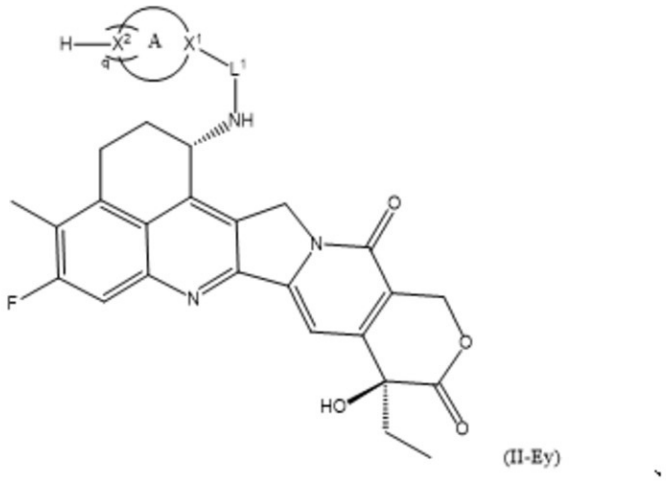
【０５５５】

２８８．　一般式（ＩＩ－Ｅｘ）又は（ＩＩ－Ｅｙ）の化合物であって：

【化１７２】



(II-Ex)



(II-Ey)

ここで、X^1は、Ｎ、Ｐ、及び飽和又は不飽和のＣからなる群から選択され；X^1が飽和されたＣである場合、X^1は、R^nにより置換され；

X^1が飽和されたＣである場合、Ａ環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基R^{1a}により置換されるか；

或いは、X^1が不飽和のＣである場合、Ａ環は、６－１０員のアリール、５－８員のヘテロアリール、３－１０員の部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基R^{1b}により置換されるか；

或いは、X^1がＮ又はＰである場合、Ａ環は、５－８員のヘテロアリール及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基R^{1c}により置換され；

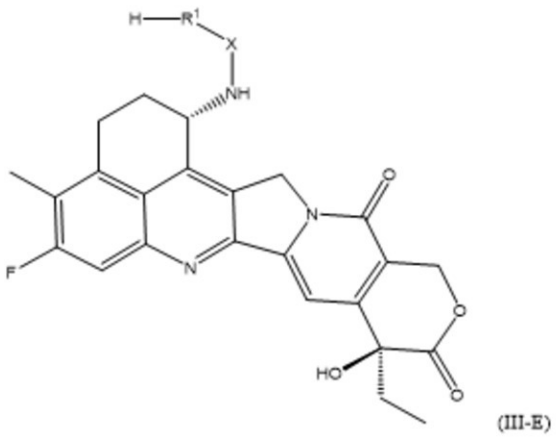
Ａ環が、６－１０員のアリール、５－８員のヘテロアリール、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択される場合、Ａ環は、ｐ個のL^2により置換され、且つL^2は、R^nではないか；

或いは、Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のL^2により置換されるか、又はＡ環は、ｑ個の環－形成するヘテロ原子X^2を含み、及びX^2は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；

X^2は、Ｎ及びＰからなる群から選択され；

L^2は、$-R^2-L^3-$であり、及びR^2は、リガンドの直接又は間接の連結に使用さ

れ；
　L^3は、－（C（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－であり、ここでL^3の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－N（R^4）C（O）－、－C（O）N（R^4）－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^4－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^4）－、－P（＝O）（R^4）－、－N（R^4）SO_2－、－SO_2N（R^4）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^4）－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；
　R^2は、－O－、－（R^{2a}）N－、－S－、及び－P（＝O）（R^{2a}）－からなる群から選択され；
　L^1は、－（C（R^{5a}）（R^{5b}））$_n$－であり、ここでL^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－N（R^6）C（O）－、－C（O）N（R^6）－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^6－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^6）－、－P（＝O）（R^6）－、－N（R^6）SO_2－、－SO_2N（R^6）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^6）－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；
　ここで各R^{1a}、各R^{1b}、各R^{1c}、各R^{2a}、各R^{3a}、各R^{3b}、各R^4、各R^{5a}、各R^{5b}、各R^6及び各R^nは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－N（R^a）（R^b）、－C（O）R、－CO_2R、－C（O）C（O）R、－C（O）CH_2C（O）R、－S（O）R、－S（O）$_2$R、－C（O）N（R^a）（R^b）、－SO_2N（R^a）（R^b）、－OC（O）R、－N（R）SO_2R、又はRにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；
　ここで各R、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であり；
　m及びnは、各々独立して、整数≧０からなる群から選択され、並びにp及びqは、各々独立して、整数≧１からなる群から選択される、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５５６】
２８９．　一般式（ＩＩＩ－Ｅ）の化合物であって：
【化１７３】



(III-E)

　ここでR^1は、－O－、－（R^2）N－、－P（＝O）（R^2）－、及び－S－からなる群から選択され；
　Xは、－L^1－C（R^{1a}）（R^{1b}）－C（O）－、－L^1－C（R^{1a}）（R^{1b}）－C（S）－、－L^1－L^0－、及び－L^3－L^2－からなる群から選択され；

L^1は、－（C（R^{3a}）（R^{3b}））$_m$－であり、ここでL^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4b}）－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

L^0は、－C（R^{2a}）（R^{2b}）－であるか、又はL^0は、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4a}）－、又は－C（＝N_2）－であり；

L^2は、－C（R^{5a}）（R^{5b}）－であり、ここでL^2の０又は１個のメチレン単位は、－N（R^6）C（O）－、－C（O）N（R^6）－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^6－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^6）－、－P（＝O）（R^6）－、－N（R^6）SO_2－、－SO_2N（R^6）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^6）－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

L^3は、－（C（R^{7a}）（R^{7b}））$_n$－であり、ここでL^3の１個以上のメチレン単位は、独立して、－N（R^8）C（O）－、－C（O）N（R^8）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR^8－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^8）－、－P（＝O）（R^8）－、－N（R^8）SO_2－、－SO_2N（R^8）－、－N＝N－、－C＝N－、又は－N＝C－により置き換えられ、並びにL^3の０又は１個以上のメチレン単位もまた、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^8）－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられ；

ここで各R^{1a}、各R^{1b}、各R^2、各R^{2a}、各R^{2b}、各R^{3a}、各R^{3b}、各R^{4a}、各R^{4b}、各R^{5a}、各R^{5b}、各R^6、各R^{7a}、各R^{7b}及び各R^8は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－N（R^a）（R^b）、－C（O）R、－CO_2R、－C（O）C（O）R、－C（O）CH_2C（O）R、－S（O）R、－S（O）$_2$R、－C（O）N（R^a）（R^b）、－SO_2N（R^a）（R^b）、－OC（O）R、－N（R）SO_2R、又はRにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各R、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

mは、整数≧０からなる群から選択され、及びnは、整数≧１からなる群から選択され；

R^1が－O－又は－HN－であり、及びXが－L^1－CH_2－C（O）－である場合、L^1の１個以上のメチレン単位は、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4b}）－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられるか、或いは各R^{3a}及び各R^{3b}は、両方共水素ではなく；

R^1が－HN－であり、Xが－L^1－L^0－であり、及びL^0が－CH_2－である場合、L^1の１個以上のメチレン単位は、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4b}）－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられるか、或いは各R^{3a}及び各R^{3b}は、両方共水素ではなく；

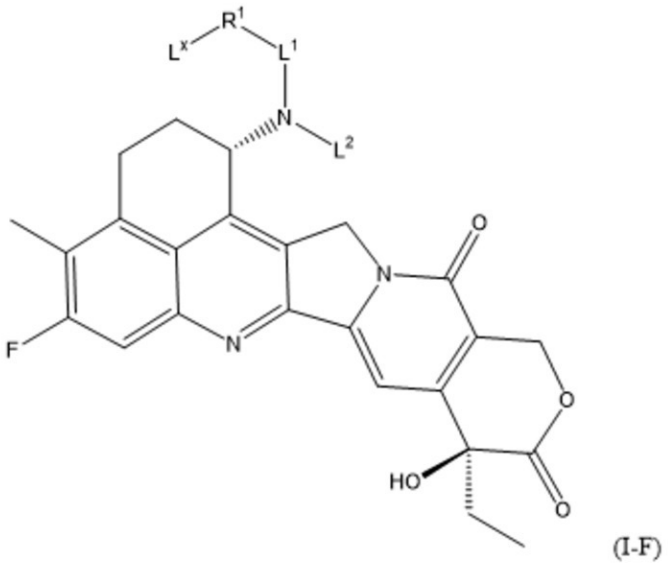
R^1が－O－であり、Xが－L^3－C（O）－であり、及びL^3の１個のメチレン単位が－NR^8により置き換えられる場合、R^8は、－CH_2－CH_2－NH_2ではなく；

R^1が－NH－であり、及びXが－L^3－C（O）－である場合、L^3の１個以上のメチレン単位は、－N（R^8）C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^8）－、－P（＝O）（R^8）－、－N（R^8）SO_2－、－SO_2N（R^8）－、－N＝N－、－C＝N－、又は－N＝C－により置き換えられる、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５５７】

２９０．　一般式（Ｉ－Ｆ）の化合物であって：

【化１７４】

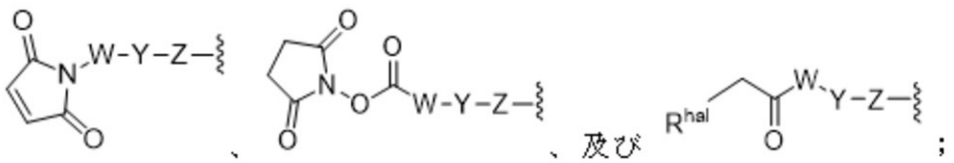


(I-F)

ここでＬ^{x}は、Ｌ$_{ax}$－Ｌ$_{b}$－Ｌ$_{c}$－であり；

Ｌ$_{ax}$－は、以下からなる群から選択され：

【化１７５】



；

ここでＲ^{hal}は、ヨウ素又は臭素であり；

ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$－であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基Ｒ^{cx}により置換され；

ここで各Ｒ^{wa}、各Ｒ^{wb}、各Ｒ^{za}、各Ｒ^{zb}、各Ｒ^{wx}、各Ｒ^{zx}及び各Ｒ^{cx}は、

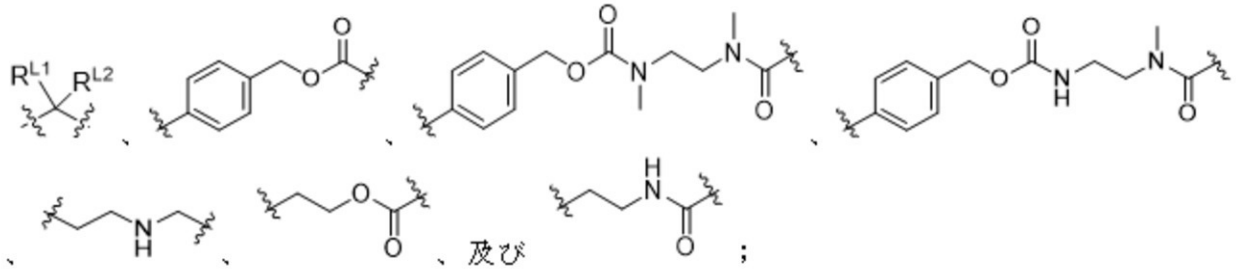
各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR^r、－SR^r、－$N(R^{ra})(R^{rb})$、－$C(O)R^r$、－CO_2R^r、－$C(O)C(O)R^r$、－$C(O)CH_2C(O)R^r$、－$S(O)R^r$、－$S(O)_2R^r$、－$C(O)N(R^{ra})(R^{rb})$、－$SO_2N(R^{ra})(R^{rb})$、－$OC(O)R^r$、－$N(R)SO_2R^r$、又はR^rにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各R^r、各R^{ra}及び各R^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C(O)H、－CO_2H、－$C(O)C(O)H$、－$C(O)CH_2C(O)H$、－S(O)H、－$S(O)_2H$、－$C(O)NH_2$、－SO_2NH_2、－$OC(O)H$、－N(H)SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

－L_b－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－L_c－は、以下からなる群から選択され：

【化１７６】



；

ここでR^{L1}及びR^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C(O)H、－CO_2H、－$C(O)C(O)H$、－$C(O)CH_2C(O)H$、－S(O)H、－$S(O)_2H$、－$C(O)NH_2$、－SO_2NH_2、－$OC(O)H$、－N(H)SO_2H、及びC_{1-6}脂肪族基からなる群から選択され；

ここでR^1は、－O－、－$(R^2)N$－、－$P(=O)(R^2)$－、及び－S－からなる群から選択され；

L^2は、－$(C(R^{3a})(R^{3b}))_m$－Rであり、

ここでL^2の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Cy－、－$N(R^4)C(O)$－、－$C(O)N(R^4)$－、－C(O)－、－OC(O)－、－$C(O)O$－、－NR^4－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－$P(R^4)$－、－$P(=O)(R^4)$－、－$N(R^4)SO_2$－、－$SO_2N(R^4)$－、－C(=S)－、－$C(=NR^4)$－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－$C(=N_2)$－により置き換えられ；

L^1は、－$(C(R^{5a})(R^{5b}))_n$－であり、

ここでL^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Cy－、－$N(R^6)C(O)$－、－$C(O)N(R^6)$－、－C(O)－、－OC(O)－、－$C(O)O$－、－NR^6－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－$P(R^6)$－、－$P(=O)(R^6)$－、－$N(R^6)SO_2$－、－$SO_2N(R^6)$－、－C(=S)－、－$C(=NR^6)$－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－$C(=N_2)$－により置き換えられ；

－Cy－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Cy－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基R^7により置換され；

ここで各R^{3a}、各R^{3b}、各R^4、各R^{5a}、各R^{5b}及び各R^6は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－$N(R^a)(R^b)$、－C(O)R、－CO_2R、－C(O)C(O)R、－C(O)CH

$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であるか；或いは、Ｒ^{3a}及びＲ^{5a}、Ｒ^{4}及びＲ^{5a}、Ｒ^{3a}及びＲ^6、又はＲ^{4}及びＲ^{6}は、各々独立して、任意にそれらの間の原子と一緒にＢ環を形成し、ここでＢ環は、５－８員のヘテロアリーレン及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリレンからなる群から選択され、及びＢ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基Ｒ^{8}により置換され；

ここで各Ｒ^2、各Ｒ^{7}及び各Ｒ^{8}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ、又はＲにより任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

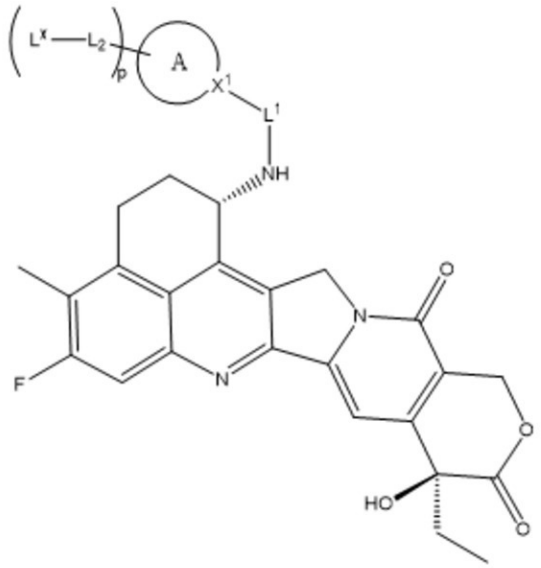
ここで各Ｒ、各Ｒ^{a}及び各Ｒ^{b}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧１からなる群から選択される、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

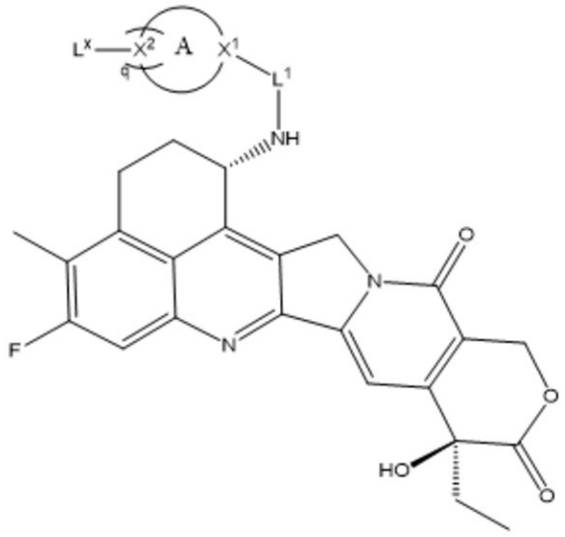
【０５５８】

２９１．　一般式（ＩＩ－Ｆｘ）又は（ＩＩ－Ｆｙ）の化合物であって：

【化１７７】



(II-Fx)

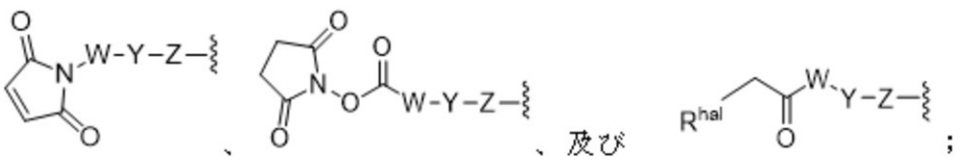


(II-Fy)

ここで、L^xは、$L_{ax}-L_b-L_c-$であり；

$L_{ax}-$は、以下からなる群から選択され：

【化１７８】



；

ここでR^{hal}は、ヨウ素又は臭素であり；

ここでWは、$-(C(R^{wa})(R^{wb}))_{wn}-$であり、Yは、$-(OCH_2CH_2)_{yn}-O_{yp}-$であり、及びZは、$-(C(R^{za})(R^{zb}))_{zn}$であり；

ここでwnは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Wの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、$-N(R^{wx})C(O$

）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{ｗｘ}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{ｗｘ}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{ｗｘ}）－、－Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ｗｘ}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{ｗｘ}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－　により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{ｚｘ}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｐ（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ｚｘ}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{ｚｘ}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_2$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基Ｒ^{ｃｘ}により置換され；

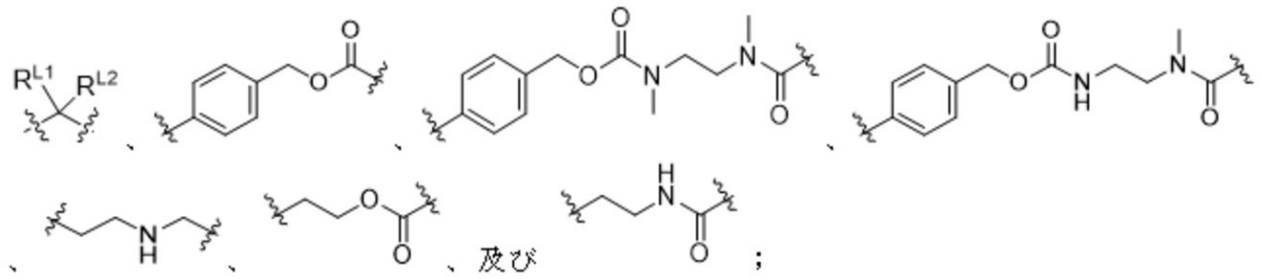
ここで各Ｒ^{ｗａ}、各Ｒ^{ｗｂ}、各Ｒ^{ｚａ}、各Ｒ^{ｚｂ}、各Ｒ^{ｗｘ}、各Ｒ^{ｚｘ}及び各Ｒ^{ｃｘ}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{ｒ}、－ＳＲ^{ｒ}、－Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{ｒ}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ｒａ}）（Ｒ^{ｒｂ}）、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{ｒ}、－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$Ｒ^{ｒ}、又はＲ^{ｒ}により任意に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

ここで各Ｒ^{ｒ}、各Ｒ^{ｒａ}及び各Ｒ^{ｒｂ}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、又はＣ$_{1-6}$脂肪族基であり；

－Ｌ$_b$－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－Ｌ$_c$－は、以下からなる群から選択され：

【化１７９】



ここでＲ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$Ｈ、及びＣ$_{1-6}$脂肪族基からなる群から選択され；

ここでＸ^{1}は、Ｎ、Ｐ、及び飽和又は不飽和のＣであり；Ｘ^{1}が飽和されたＣである場合、Ｘ^{1}は、Ｒ^{ｎ}により置換され；

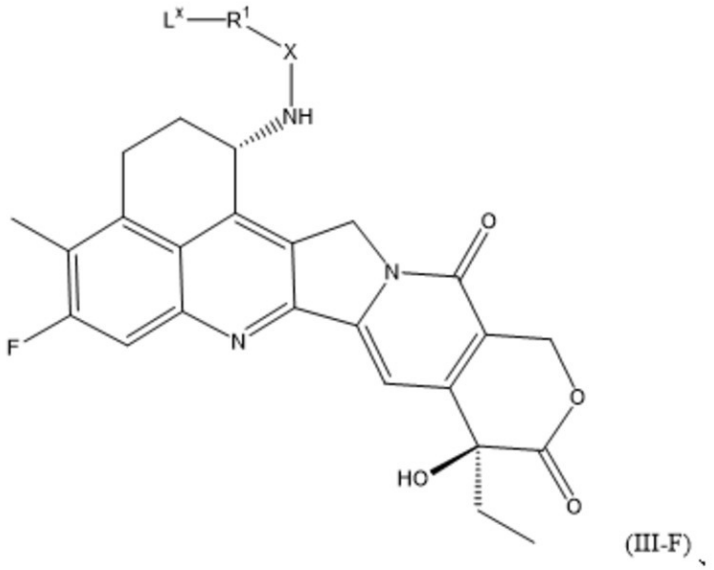
Ｘ^{1}が飽和されたＣである場合、Ａ環は、３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され

、ここでＡ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^{1a}により置換されるか；
或いは、X^1が不飽和のＣである場合、Ａ環は、６－１０員のアリール、５－８員のヘテロアリール、３－１０員の部分不飽和のヘテロシクリル、及び３－１０員の部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^{1b}により置換されるか；
或いは、X^1がＮ又はＰである場合、Ａ環は、５－８員のヘテロアリール及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルからなる群から選択され、ここでＡ環は、非置換であるか、又は１個以上の置換基R^{1c}により置換され、
Ａ環が、６－１０員のアリール、５－８員のヘテロアリール、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリルからなる群から選択される場合、Ａ環は、ｐ個のL^2により置換され、ここでL^2は、R^nではないか；
或いは、Ａ環が３－１０員の飽和又は部分不飽和のヘテロシクリルである場合、Ａ環は、ｐ個のL^2により置換されるか、又はＡ環は、ｑ個の環－形成するヘテロ原子X^2を含み、及びX^2は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；
X^2は、Ｎ及びＰからなる群から選択され；
L^2は、$-R^2-L^3-$であり、並びにR^2は、リガンドの直接又は間接の連結に使用され；
L^3は、$-(C(R^{3a})(R^{3b}))_m-$であり、ここでL^3の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、$-N(R^4)C(O)-$、$-C(O)N(R^4)-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-C(O)O-$、$-NR^4-$、$-O-$、$-S-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-P(R^4)-$、$-P(=O)(R^4)-$、$-N(R^4)SO_2-$、$-SO_2N(R^4)-$、$-C(=S)-$、$-C(=NR^4)-$、$-N=N-$、$-C=N-$、$-N=C-$、又は$-C(=N_2)-$により置き換えられ；
R^2は、$-O-$、$-(R^{2a})N-$、$-S-$、及び$-P(=O)(R^{2a})-$からなる群から選択され；
L^1は、$-(C(R^{5a})(R^{5b}))_n-$であり、ここでL^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、$-N(R^6)C(O)-$、$-C(O)N(R^6)-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-C(O)O-$、$-NR^6-$、$-O-$、$-S-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-P(R^6)-$、$-P(=O)(R^6)-$、$-N(R^6)SO_2-$、$-SO_2N(R^6)-$、$-C(=S)-$、$-C(=NR^6)-$、$-N=N-$、$-C=N-$、$-N=C-$、又は$-C(=N_2)-$により置き換えられ；
ここで各R^{1a}、各R^{1b}、各R^{1c}、各R^{2a}、各R^{3a}、各R^{3b}、各R^4、各R^{5a}、各R^{5b}、各R^6及び各R^nは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、$-NO_2$、$-CN$、$-OR$、$-SR$、$-N(R^a)(R^b)$、$-C(O)R$、$-CO_2R$、$-C(O)C(O)R$、$-C(O)CH_2C(O)R$、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-SO_2N(R^a)(R^b)$、$-OC(O)R$、$-N(R)SO_2R$、又はＲにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；
ここで各Ｒ、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、$-NO_2$、$-CN$、$-OH$、$-SH$、$-NH_2$、$-C(O)H$、$-CO_2H$、$-C(O)C(O)H$、$-C(O)CH_2C(O)H$、$-S(O)H$、$-S(O)_2H$、$-C(O)NH_2$、$-SO_2NH_2$、$-OC(O)H$、$-N(H)SO_2H$、又はC_{1-6}脂肪族基であり；
ｍ及びｎは、各々独立して、整数≧０からなる群から選択され、並びにｐは及びｑは、各々独立して、整数≧１である、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５５９】

２９２．　一般式（ＩＩＩ－Ｆ）の化合物であって：

【化１８０】

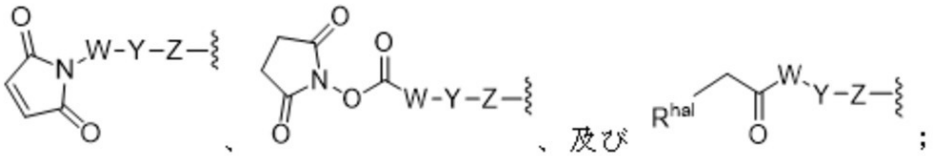


(III-F)、

ここでＬ^{x}は、Ｌ$_{ax}$－Ｌ$_{b}$－Ｌ$_{c}$－であり；

Ｌ$_{ax}$－は、以下からなる群から選択され；

【化１８１】



、及び ；

ここでＲ^{hal}は、ヨウ素又は臭素であり；

ここでＷは、－（Ｃ（Ｒ^{wa}）（Ｒ^{wb}））$_{wn}$－であり、Ｙは、－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{yn}$－Ｏ$_{yp}$であり、及びＺは、－（Ｃ（Ｒ^{za}）（Ｒ^{zb}））$_{zn}$であり；

ここでｗｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｗの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{wx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{wx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{wx}）－、－Ｎ（Ｒ^{wx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{wx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{wx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

ここでｙｎは、整数≧０からなる群から選択され、及びｙｐは、０又は１であり；

ここでｚｎは、整数≧０からなる群から選択され、並びに

Ｚの０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙｒ－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{zx}－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{zx}）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{zx}）－、－Ｎ（Ｒ^{zx}）ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{zx}）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{zx}）－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｃ－、又は－Ｃ（＝Ｎ$_{2}$）－により置き換えられ；

－Ｃｙｒ－は、６－１０員のアリーレン、５－８員のヘテロアリーレン、３－１０員のヘテロシクリレン、及び３－１０員の飽和又は部分不飽和のカルボシクリレンからなる群から選択され、ここで－Ｃｙｒ－は、非置換であるか、又は独立して１個以上の置換基Ｒ^{cx}により置換され；

ここで各Ｒ^{wa}、各Ｒ^{wb}、各Ｒ^{za}、各Ｒ^{zb}、各Ｒ^{wx}、各Ｒ^{zx}及び各Ｒ^{cx}は、

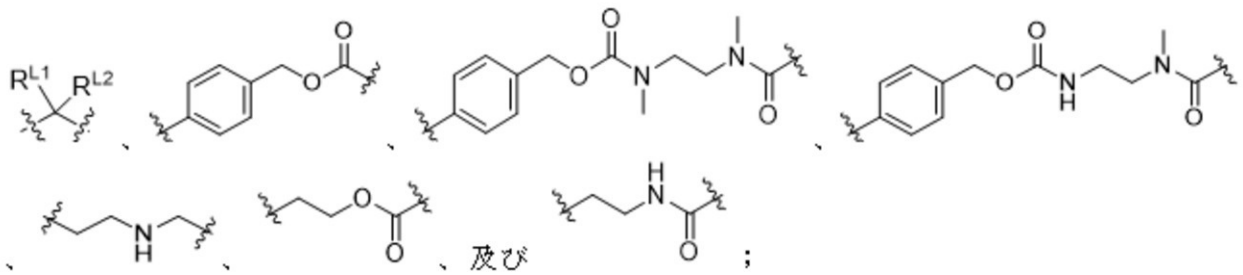
各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR^r、－SR^r、－$N(R^{ra})(R^{rb})$、－$C(O)R^r$、－CO_2R^r、－$C(O)C(O)R^r$、－$C(O)CH_2C(O)R^r$、－$S(O)R^r$、－$S(O)_2R^r$、－$C(O)N(R^{ra})(R^{rb})$、－$SO_2N(R^{ra})(R^{rb})$、－$OC(O)R^r$、－$N(R)SO_2R^r$、又はR^rにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各R^r、各R^{ra}及び各R^{rb}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C(O)H、－CO_2H、－C(O)C(O)H、－$C(O)CH_2C(O)H$、－S(O)H、－$S(O)_2H$、－$C(O)NH_2$、－SO_2NH_2、－OC(O)H、－N(H)SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

－L_b－は、２～７個のアミノ酸からなるペプチド残基を表し；

－L_c－は、以下からなる群から選択され：

【化１８２】



；

ここでR^{L1}及びR^{L2}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C(O)H、－CO_2H、－C(O)C(O)H、－$C(O)CH_2C(O)H$、－S(O)H、－$S(O)_2H$、－$C(O)NH_2$、－SO_2NH_2、－OC(O)H、－N(H)SO_2H、及びC_{1-6}脂肪族基からなる群から選択され；

ここでR^1は、－O－、－$(R^2)N$－、－$P(=O)(R^2)$－、及び－S－からなる群から選択され；

Xは、－L^1－$C(R^{1a})(R^{1b})$－C(O)－、－L^1－$C(R^{1a})(R^{1b})$－C(S)－、－L^1－L^0－、及び－L^3－L^2－からなる群から選択され；

L^1は、－$(C(R^{3a})(R^{3b}))_m$－であり、ここでL^1の０又は１個以上のメチレン単位は、独立して、－C(O)－、－C(=S)－、－$C(=NR^{4b})$－、又は－$C(=N_2)$－により置き換えられ；

L^0は、－$C(R^{2a})(R^{2b})$－であるか、或いはL^0は、－C(=S)－、－$C(=NR^{4a})$－、又は－$C(=N_2)$－であり；

L^2は、－$C(R^{5a})(R^{5b})$－であり、ここでL^2の０又は１個のメチレン単位は、－$N(R^6)C(O)$－、－$C(O)N(R^6)$－、－C(O)－、－OC(O)－、－C(O)O－、－NR^6－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－$P(R^6)$－、－$P(=O)(R^6)$－、－$N(R^6)SO_2$－、－$SO_2N(R^6)$－、－C(=S)－、－$C(=NR^6)$－、－N＝N－、－C＝N－、－N＝C－、又は－$C(=N_2)$－により置き換えられ；

L^3は、－$(C(R^{7a})(R^{7b}))_n$－であり、ここでL^3の１個以上のメチレン単位は、独立して、－$N(R^8)C(O)$－、－$C(O)N(R^8)$－、－OC(O)－、－C(O)O－、－NR^8－、－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－$P(R^8)$－、－$P(=O)(R^8)$－、－$N(R^8)SO_2$－、－$SO_2N(R^8)$－、－N＝N－、－C＝N－、又は－N＝C－により置き換えられ、並びにL^3の０又は１個以上のメチレン単位もまた、独立して、－C(O)－、－C(=S)－、－$C(=NR^8)$－、又は－$C(=N_2)$－により置き換えられ；

ここで各R^{1a}、各R^{1b}、各R^2、各R^{2a}、各R^{2b}、各R^{3a}、各R^{3b}、各R^{4a}

、各R^{4b}、各R^{5a}、各R^{5b}、各R^{6}、各R^{7a}、各R^{7b}及び各R^{8}は、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OR、－SR、－N（R^a）（R^b）、－C（O）R、－CO_2R、－C（O）C（O）R、－C（O）CH_2C（O）R、－S（O）R、－S（O）$_2$R、－C（O）N（R^a）（R^b）、－SO_2N（R^a）（R^b）、－OC（O）R、－N（R）SO_2R、又はRにより任意に置換されたC_{1-6}脂肪族基であり；

ここで各R、各R^a及び各R^bは、各々独立して、水素、軽水素、重水素、三重水素、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2H、又はC_{1-6}脂肪族基であり；

mは、整数≧０からなる群から選択され、及びｎは、整数≧１からなる群から選択され；

R^1が－O－又は－HN－であり、及びXが－L^1－CH_2－C（O）－である場合、L^1の１個以上のメチレン単位は、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4b}）－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられるか、或いは各R^{3a}及び各R^{3b}は、両方共水素ではなく；

R^1が－HN－であり、Xが－L^1－L^0－であり、及びL^0が－CH_2－である場合、L^1の１個以上のメチレン単位は、独立して、－C（O）－、－C（＝S）－、－C（＝NR^{4b}）－、又は－C（＝N_2）－により置き換えられるか、或いは各R^{3a}及び各R^{3b}は、両方共水素ではなく；

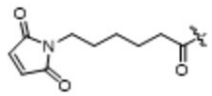
R^1が－O－であり、Xが－L^3－C（O）－であり、及びL^3の１個のメチレン単位が－NR^8により置き換えられる場合、R^8は、－CH_2－CH_2－NH_2ではなく；

R^1が－NH－であり、及びXが－L^3－C（O）－である場合、L^3の１個以上のメチレン単位は、－N（R^8）C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－P（R^8）－、－P（＝O）（R^8）－、－N（R^8）SO_2－、－SO_2N（R^8）－、－N＝N－、－C＝N－、又は－N＝C－により置き換えられる、化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５６０】

２９３．　ここでL_{ax}－が：

【化１８３】

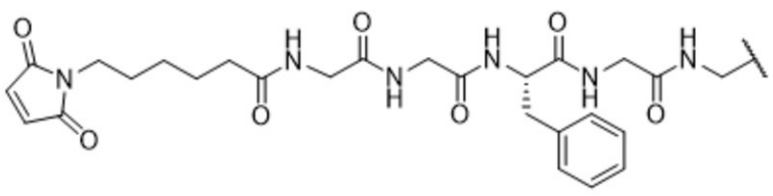


である、技術スキーム２９０－２９２のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５６１】

２９４．　ここでL_{ax}－L_b－L_c－が：

【化１８４】



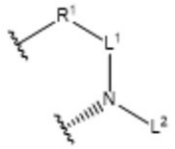
からなる群から選択される、技術スキーム２９０－２９３のいずれか一項記載の化合物、

又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５６２】

２９５．　本明細書に含まれる構造：

【化１８５】

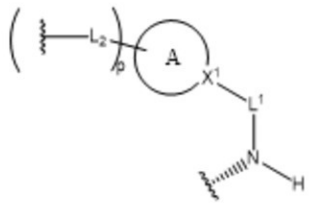


において、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}及びＲ^{1}が、各々、技術スキーム１－９３のいずれか一項記載の化合物のＬ^{1}、Ｌ^{2}及びＲ^{1}である、技術スキーム２６６及び２６９－２７７のいずれか一項記載の式（Ｉ－Ｂ）の化合物、技術スキーム２７８記載の式（Ｉ－Ｃ）の化合物、技術スキーム２８１及び２８４－２８６のいずれか一項記載の式（Ｉ－Ｄ）の化合物、技術スキーム２８７記載の式（Ｉ－Ｅ）の化合物、或いは技術スキーム２９０及び２９３－２９４のいずれか一項記載の式（Ｉ－Ｆ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５６３】

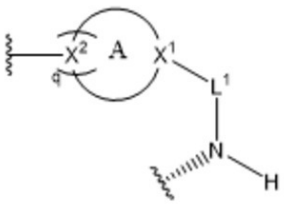
２９６．　本明細書に含まれる構造：

【化１８６】



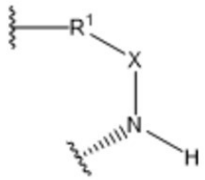
において、Ｌ^{1}、Ｘ^{1}、Ａ及びＬ^{2}が、各々、技術スキーム９４－１６７のいずれか一項記載の化合物のＬ^{1}、Ｘ^{1}、Ａ及びＬ^{2}であるか、或いは本明細書に含まれる構造：

【化１８７】



において、Ｌ^{1}、Ｘ^{1}、Ａ及びＸ^{2}が、各々、技術スキーム９４－１６７のいずれか一項記載の化合物のＬ^{1}、Ｘ^{1}、Ａ及びＸ^{2}である、技術スキーム２６７及び２６９－２７７のいずれか一項記載の式（ＩＩ－Ｂｘ）又は（ＩＩ－Ｂｙ）の化合物、技術スキーム２７９記載の式（ＩＩ－Ｃｘ）又は（ＩＩ－Ｃｙ）の化合物、技術スキーム２８２及び２８４－２８６のいずれか一項記載の式（ＩＩ－Ｄｘ）又は（ＩＩ－Ｄｙ）の化合物、技術スキーム２８８記載の式（ＩＩ－Ｅｘ）又は（ＩＩ－Ｅｙ）の化合物、或いは技術スキーム２９１及び２９３－２９４のいずれか一項記載の式（ＩＩ－Ｆｘ）又は（ＩＩ－Ｆｙ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５６４】
２９７．　本明細書に含まれる構造：
【化１８８】



において、Ｒ^{1}及びＸ^{1}が、各々、技術スキーム１６８－２６５のいずれか一項記載の化合物のＲ^{1}及びＸ^{1}である、技術スキーム２６８－２７７のいずれか一項記載の式（ＩＩＩ－Ｂ）の化合物、技術スキーム２８０記載の式（ＩＩＩ－Ｃ）の化合物、技術スキーム２８３－２８６のいずれか一項記載の式（ＩＩＩ－Ｄ）の化合物、技術スキーム２８９記載の式（ＩＩＩ－Ｅ）の化合物、或いは技術スキーム２９２－２９４のいずれか一項記載の式（ＩＩＩ－Ｆ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５６５】
２９８．　本明細書に含まれる構造－Ｌ－において、Ｌが、技術スキーム２６６及び２６９－２７７のいずれか一項記載の化合物のＬである、技術スキーム２７８及び２９５のいずれか一項記載の式（Ｉ－Ｃ）の化合物、又は技術スキーム２８１、２８４－２８６及び２９５のいずれか一項記載の式（Ｉ－Ｄ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５６６】
２９９．　本明細書に含まれる構造－Ｌ－において、Ｌが、技術スキーム２６７及び２６９－２７７のいずれか一項記載の化合物のＬである、技術スキーム２７９及び２９６のいずれか一項記載の式（ＩＩ－Ｃｘ）又は（ＩＩ－Ｃｙ）の化合物、或いは技術スキーム２８２、２８４－２８６及び２９６のいずれか一項記載の式（ＩＩ－Ｄｘ）又は（ＩＩ－Ｄｙ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５６７】
３００．　本明細書に含まれる構造－Ｌ－において、Ｌが、技術スキーム２６８－２７７のいずれか一項記載の化合物のＬである、技術スキーム２８０及び２９７のいずれか一項記載の式（ＩＩＩ－Ｃ）の化合物、或いは技術スキーム２８３－２８６及び２９７のいずれか一項記載の式（ＩＩＩ－Ｄ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５６８】
３０１．　ここでＬ$_{b}$及びＬ$_{c}$が、各々、技術スキーム２６６及び２６９－２７７のいずれか一項記載の化合物のＬ$_{b}$及びＬ$_{c}$である、技術スキーム２９０、２９３－２９４及び２９５のいずれか一項記載の式（Ｉ－Ｆ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５６９】
３０２．　ここでＬ$_{b}$及びＬ$_{c}$が、各々、技術スキーム２６７及び２６９－２７７のいずれか一項記載の化合物のＬ$_{b}$及びＬ$_{c}$である、技術スキーム２９１、２９３－２９４及び２９６のいずれか一項記載の式（ＩＩ－Ｆｘ）又は（ＩＩ－Ｆｙ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【０５７０】
３０３．　ここでＬ$_b$及びＬ$_c$が、各々、技術スキーム２６８－２７７のいずれか一項記載の化合物のＬ$_b$及びＬ$_c$である、技術スキーム２９２－２９４及び２９７のいずれか一項記載の式（ＩＩＩ－Ｆ）の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５７１】
３０４．　前記リガンド－薬物複合体又はそれらの医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物を含有する、技術スキーム１－３０３のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩。
【０５７２】
３０５．　技術スキーム２６６、２６９－２７７及び２９５のいずれか一項記載の式（Ｉ－Ｂ）の構造を介して、細胞傷害性薬物をリガンドＡｂへ連結することを含む、技術スキーム１－３０４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を調製する方法。
【０５７３】
３０６．　技術スキーム２６７、２６９－２７７及び２９６のいずれか一項記載の式（ＩＩ－Ｂｘ）又は（ＩＩ－Ｂｙ）の構造を介して、細胞傷害性薬物をリガンドＡｂへ連結することを含む、技術スキーム１－３０４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を調製する方法。
【０５７４】
３０７．　技術スキーム２６８、２６９－２７７及び２９７のいずれか一項記載の式（ＩＩ－Ｂ）の構造を介して、細胞傷害性薬物をリガンドＡｂへ連結することを含む、技術スキーム１－３０４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を調製する方法。
【０５７５】
３０８．　技術スキーム１－３０４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、並びに医薬として許容し得る担体を含有する、医薬組成物。
【０５７６】
３０９．　腫瘍を治療及び／又は予防するための医薬品の調製における、技術スキーム１－３０４のいずれか一項記載の化合物、又はその互変異性体、メソ型、ラセミ体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はそれらの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、並びに／又は技術スキーム３０８記載の医薬組成物の使用。
【０５７７】
３１０．　ここで腫瘍が、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、Ｂ７Ｈ３、ＴＲＯＰ２、クローディン１８．２、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ７０、及びＥＧＦＲの発現に関連した腫瘍からなる群から選択される、技術スキーム３０９記載の使用。
【０５７８】
３１１．　ここで腫瘍が、肺癌、腎臓癌、尿道癌、結腸直腸癌、前立腺癌、多形性膠芽腫、卵巣癌、膵臓癌、乳癌、メラノーマ、肝癌、膀胱癌、胃癌、及び食道癌からなる群から選択される、技術スキーム３０９－３１０のいずれか一項記載の使用。
【０５７９】
　いずれかの理論に結びつけられるものではないが、以下の実施例は、本願の化合物、調製法、使用などを例証することのみを意図し、本願の範囲を限定することは意図しない。

【実施例】
【０５８０】
実施例
本化合物の構造は、核磁気共鳴（ＮＭＲ）又は質量分析（ＭＳ）により決定される。ＮＭＲは、溶媒としての重水素化ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ－Ｄ）、重水素化クロロホルム（ＣＤＣ1_3）、及び重水素化メタノール（CD_3OD）、並びに内部標準としてのテトラメチルシラン（ＴＭＳ）により、Quan tum-I ＮＭＲ分光計を用い、実施され、並びに化学シフトは、１０＿６（ｐｐｍ）単位で与えられる。
【０５８１】
ＭＳは、Angilent 6230 ESI-TOF質量分析計(製造業者：Agilent, タイプc: 6230)を用いて実行する。
【０５８２】
ＵＰＬＣは、Waters AcquityUPLCSQD液体クロマトグラフ-質量分析計(Poroshell 120 EC-C18、２．１mm×５０mm、１．９μmカラム）を用いて実行する。
【０５８３】
ＨＰＬＣは、Agilent 1260高速液体クロマトグラフ(TOSOH G3000 SW SECカラム)を用いて行う。
【０５８４】
ＵＶは、Thermo Nanodrop 2000分光計を用いて測定する。
【０５８５】
増殖阻害率及びIC_{50}値は、EnVisionマイクロプレートリーダー(PerkinElmer)を用いて測定する。
【０５８６】
煙台黄海ＨＳＧＦ２５４又は青島ＧＦ２５４シリカゲルプレートを、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）シリカゲルプレートとして採用する。このＴＬＣにより採用された仕様は、０．１５－０．２０mmであり、及び生成物の分離及び精製のための薄層クロマトグラフィーにより採用された仕様は、０．４－０．５mmである。
【０５８７】
２００－３００メッシュの煙台黄海シリカゲルは一般に、カラムクロマトグラフィーの担体として利用される。
【０５８８】
本開示の公知の出発材料は、当該技術分野において公知の方法を使用するか又はこれに従い合成することができるか、或いはABCR社、Acros Organnics社、Aldrich Chemical社、Accela ChemBio社、及びDarui Chemicals社などの会社から購入することができる。
【０５８９】
本実施例において、全ての反応は、別に指定しない限りは、アルゴン大気又は窒素大気の下で実行される。
【０５９０】
アルゴン大気又は窒素大気は、反応フラスコを、容積約１Ｌのアルゴン又は窒素のバルーンに接続することにより作り出される。
【０５９１】
水素大気は、反応フラスコを、容積約１Ｌの水素バルーンに接続することにより作り出される。
【０５９２】
本実施例において、反応における溶液は、別に指定しない限りは、水溶液である。
【０５９３】
本実施例において、反応温度は、別に指定しない限りは、室温である。室温は、最適反応温度であり、これは２０℃～３０℃の範囲である。
【０５９４】

化合物の精製に使用される、カラムクロマトグラフィーの溶離液の系及び薄層クロマトグラフィーの発色剤系は、以下を含む：Ａ：ジクロロメタン及びイソプロパノール系、Ｂ：ジクロロメタン及びメタノール系、並びにＣ：石油エーテル及び酢酸エチル系。溶媒の容積比は、化合物の異なる極性に従い調節され、並びにまた少量のトリエチルアミン及び酸性試薬もしくはアルカリ試薬の添加によっても調節され得る。

【０５９５】

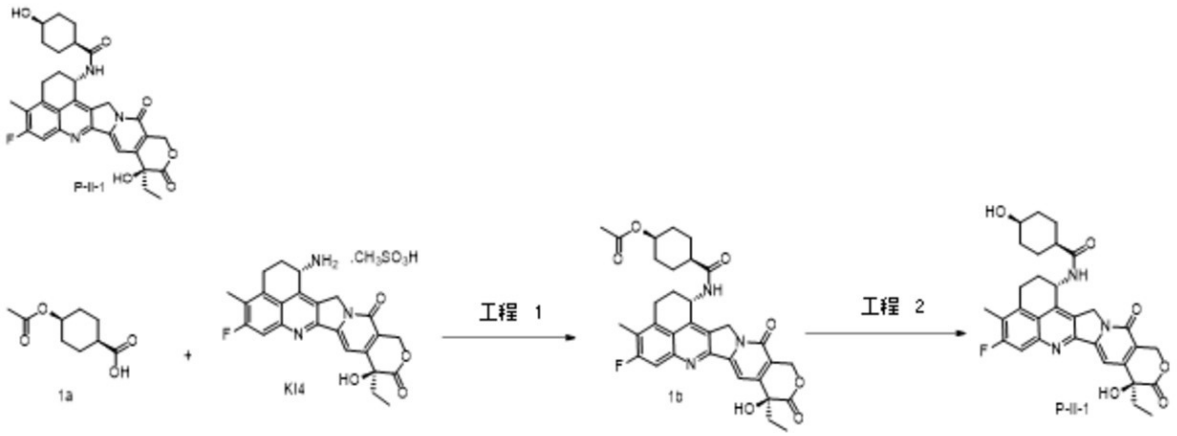
本開示の化合物の一部は、ＴＯＦ－ＬＣ／ＭＳにより特徴付けられる。ＴＯＦ－ＬＣ／ＭＳは、Agilent 6230時間飛行型質量分析計及びAgilent 1290-インフィニティ超高速液体クロマトグラフを用いて、実行される。

【０５９６】

実施例１．　化合物の調製

調製例１．１．　（１ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化１８９】



工程１．

ＤＩＥＡ（４８６ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１８ｍＬ）中のＫＩ４（１．００ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６９１ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）及び１ａ（３５０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で添加し、並びにこの混合物を、２５℃で３ｈ撹拌した。出発材料が、ＴＬＣ（ＥＡ）による検出で、完全に消費された後、この反応溶液を、脱イオン水（３２０ｍＬ）へ滴加し、濾過し、灰色固形物（１．０２ｇ、収率：９０％）を生じた。

【０５９７】

工程２．

固形物のＮａＨＣＯ$_3$（４１７ｍｇ、５．００ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１／１、５ｍＬ）中の１ｂ（１００ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）の溶液へ添加し、この混合物を、２５℃で３ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＥＡ）による検出で、反応が完了した後、この反応溶液を、濾過し、回転蒸発により低温で乾燥させ、ＨＣｌ水溶液（０．５Ｍ、１０ｍＬ）によりスラリー化し、濾過し、及び分取ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡ）により精製し、黄色固形物（１４ｍｇ）を生じた。

MS m/z (ESI): 562 [M+1]

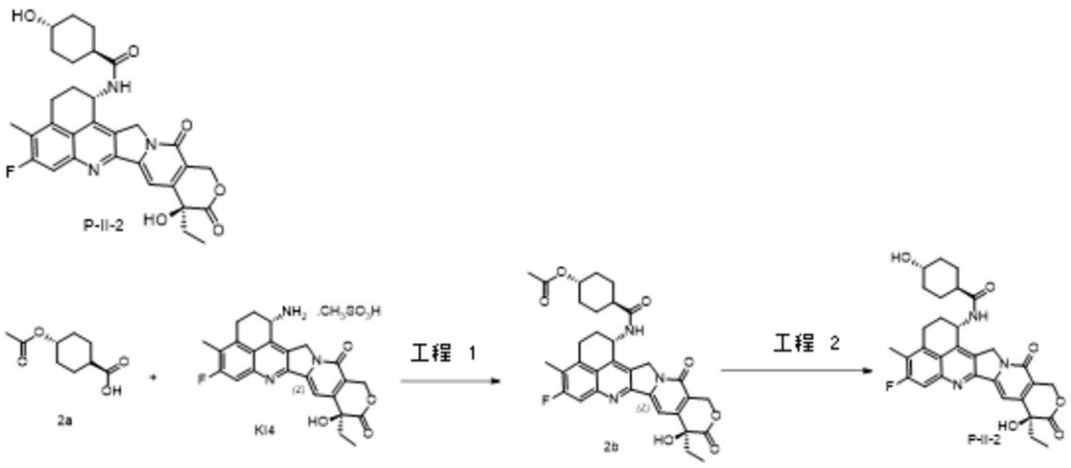
H-NMR (400 MHz, DMSO-D): 8.37(d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.57-5.55 (m, 1 H), 5.43 (s, 2H), 5.18 (dd, 2 H), 3.79 (m, 1H), 3.19-3.17(m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.12(m, 3H), 1.95-1.80(m, 4H), 1.73-1.62(m,

2H), 1.59-1.32(m, 4H), 0.89(t, 3H)。

【０５９８】

調製例１．２．　（１ｒ，４Ｓ）－Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化１９０】



工程１．

ＤＩＥＡ（４８６ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１８ｍＬ）中のＫＩ４（１．００ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６９１ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）及び２ａ（３９０ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で添加し、この混合物を、２５℃で３ｈ撹拌した。出発材料が、ＴＬＣ（ＥＡ）による検出で完全に消費された後、反応溶液を、脱イオン水（３２０ｍＬ）へ滴加し、濾過し、灰色固形物（９１３ｍｇ、収率：８１％）を生じた。

【０５９９】

工程２．

固形物の$NaHCO_3$（４２ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１／１、３ｍＬ）中の２ｂ（１００ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）の溶液へ添加し、この混合物を、２５℃で３ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＥＡ）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を濾過し、回転蒸発により低温で乾燥させ、ＨＣｌ水溶液（０．５Ｍ、１０ｍＬ）によりスラリー化し、濾過し、及び分取ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡ）により精製し、灰色固形物（１８ｍｇ、収率：２０％）を生じた。

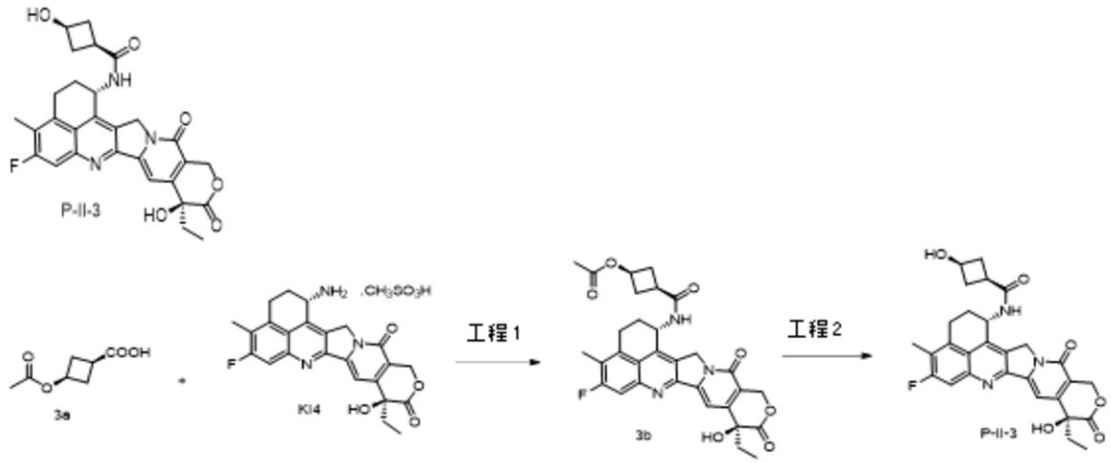
MS m/z (ESI): 562 [M+1]

H-NMR (400 MHz, DMSO-D): 8.39(d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.53-5.51 (m, 1 H), 5.41 (s, 2H), 5.12 (dd, 2 H), 4.57 (d, 1H), 3.17-3.14 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13-2.07(m, 3H), 1.90-1.70 (m, 6H), 1.52-1.41(m, 2H), 1.18-1.01(m, 2H), 0.86(t, 3H)。

【０６００】

調製例１．３．　（１ｓ，３Ｒ）－Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－３－ヒドロキシシクロブタン－１－カルボキサミド

【化１９１】



工程１：

ＤＩＥＡ（５００ｍｇ、３．８７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１８ｍＬ）中のＫＩ４（９００ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６９１ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）及び３ａ（３２０ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で添加し、この混合物を、２５℃で３ｈ撹拌した。出発材料が、ＴＬＣ（ＥＡ）による検出で、完全に消費された後、反応溶液を、脱イオン水（３２０ｍＬ）へ滴加し、濾過し、灰色固形物（８５０ｍｇ、収率：８７％）を生じた。

【０６０１】

工程２．

固形物のＮａＨＣＯ$_3$（４２ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１／１、３ｍＬ）中の３ｂ（１００ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）の溶液へ添加し、この混合物を、２５℃で３ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＥＡ）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を濾過し、回転蒸発により低温で乾燥させ、ＨＣｌ水溶液（０．５Ｍ、１０ｍＬ）によりスラリー化し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡ）により精製し、その後凍結乾燥させて、灰色固形物（１５ｍｇ、収率：１６％）を生じた。

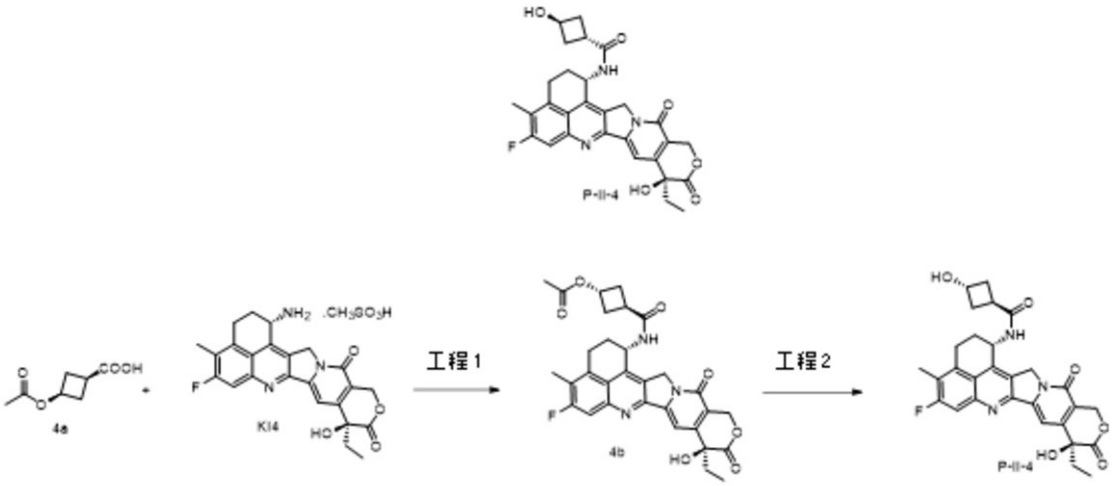
MS m/z (ESI): 534 [M+1]

H-NMR (400 MHz, DMSO-D): 8.45(d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.52 (m, 1H), 5.58-5.56 (m, 1 H), 5.44 (s, 2H), 5.14 (dd, 2 H), 3.96 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.53-2.28 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.20-2.00(m, 4H), 1.95-1.80 (m, 2H), 0.89 (t, 3H)。

【０６０２】

調製例１．４．　（１ｒ，３Ｓ）－Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－３－ヒドロキシシクロブタン－１－カルボキサミド

【化１９２】



工程１．
ＤＩＥＡ（４８６ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１８ｍＬ）中のＫＩ４（１．００ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６９１ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）及び４ａ（３１０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で添加し、この混合物を、２５℃で３ｈ撹拌した。出発材料が、ＴＬＣ（ＥＡ）による検出で、完全に消費された後、反応溶液を、脱イオン水（３２０ｍＬ）へ滴加し、濾過し、灰色固形物（９１０ｍｇ、収率：８４％）を生じた。

【０６０３】

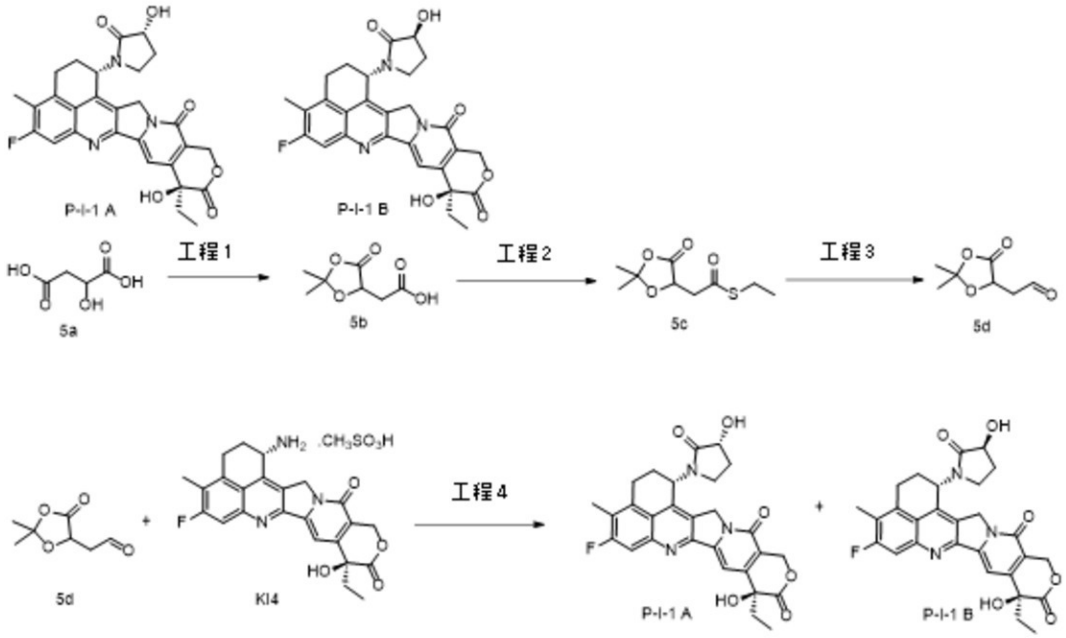
工程２．
固形物のＮａＨＣＯ$_3$（４２ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１／１、３ｍＬ）中の４ｂ（１００ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）の溶液へ添加し、この混合物を、２５℃で３ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＥＡ）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を濾過し、回転蒸発により低温で乾燥させ、ＨＣｌ水溶液（０．５Ｍ、１０ｍＬ）によりスラリー化し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡ）により精製し、その後凍結乾燥させて、黄色固形物（１３ｍｇ、収率：１４％）を生じた。

MS m/z (ESI): 534 [M+1]
H-NMR (400 MHz, DMSO-D): 8.39 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.52 (m, 1H), 5.58-5.54 (m, 1 H), 5.41 (s, 2H), 5.18-5.06 (m, 3H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20-1.96 (m, 4H), 1.93-1.79 (m, 2H), 0.87 (t, 3H)。

【０６０４】

調製例１．５．
（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－１－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－オキソピロリジン－１－イル）－４－メチル－１，２，３，９，１２，１５－ヘキサヒドロ－１０Ｈ，１３Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［［１，２－ｂ］キノリン－１０，１３－ジオン］
（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－３－ヒドロキシ－２－オキソピロリジン－１－イル）－４－メチル－１，２，３，９，１２，１５－ヘキサヒドロ－１０Ｈ，１３Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［［１，２－ｂ］キノリン－１０，１３－ジオン］

【化１９３】



工程１．

ＴｓＯＨ（３００ｍｇ、７．４６ｍｍｏｌ）を、２，２－ジメトキシプロパン（５００ｍＬ）中の５ａ（２０．０ｇ、１４９ｍｍｏｌ）の溶液へゆっくり添加し、この混合物を、２５℃で１７ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＥＡ）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：０から１：１）により直接精製し、白色固形物（２０ｇ、収率：７７％）を生じた。

【０６０５】

工程２．

エタンチオール（６．４０ｇ、１０３ｍｍｏｌ）、ＤＣＣ（３０．９ｇ、１４９ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（２８０ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５００ｍＬ）中の５ｂ（２０．０ｇ、１１５ｍｍｏｌ）の溶液へ、０℃で添加した。添加の完了後、反応溶液を、２５℃まで温め、１７ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝２／１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、濾過し、飽和ブライン（１００ｍＬ）により洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：０から１０：１）により精製し、淡黄色油状物（２０ｇ、収率：８０％）を生じた。

【０６０６】

工程３．

Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１．００ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）及びEt_3SiH（５．３３ｇ、４５．８ｍｍｏｌ）を、アセトン（１００ｍＬ）中の５ｃ（５．００ｇ、２２．９ｍｍｏｌ）の溶液へ、０℃で添加し、この混合物を、２５℃で３ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝２／１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：０から１：１）により精製し、黄色油状物（３．６ｇ、収率：８２％）を生じた。

【０６０７】

工程４．

ＨＯＡｃ（６．８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＥ（４ｍＬ）及びＤＭＡ（１ｍＬ）中の５ｄ（１５ｍｇ、７１μｍｏｌ）及びＫＩ４（４０ｍｇ、７１μｍｏｌ）の溶液へ添加し、この混合物を、２５℃で２０分間攪拌した。酢酸水素化ホウ素ナトリウム（２４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を、上記反応溶液へ添加し、この混合物を、２５℃で４ｈ撹拌した。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液に、飽和ブラインを添加し、

ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（５：１、２０ｍＬ）により３回抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）により洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、回転蒸発により乾燥させ、分取ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡ）により精製し、２種の生成物を生じた：黄色固形物として、Ｐ１０Ａ（８ｍｇ、ＲＴ：０．８９５分、収率：２０％）、及び黄色固形物として、Ｐ１０Ｂ（９ｍｇ、ＲＴ：０．９１７分、収率：２３％）。

P-I-1 A MS m/z (ESI): 520 [M+1]

P-I-1 A H-NMR (400 MHz, DMSO-D): 7.83 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.55 (m, 1H), 5.60-5.58 (m, 1 H), 5.44 (s, 2H), 5.01 (dd, 2H), 4.29 (t, 1H), 3.31-3.11 (m, 4H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29-2.12 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 3H), 0.89 (t, 3H)

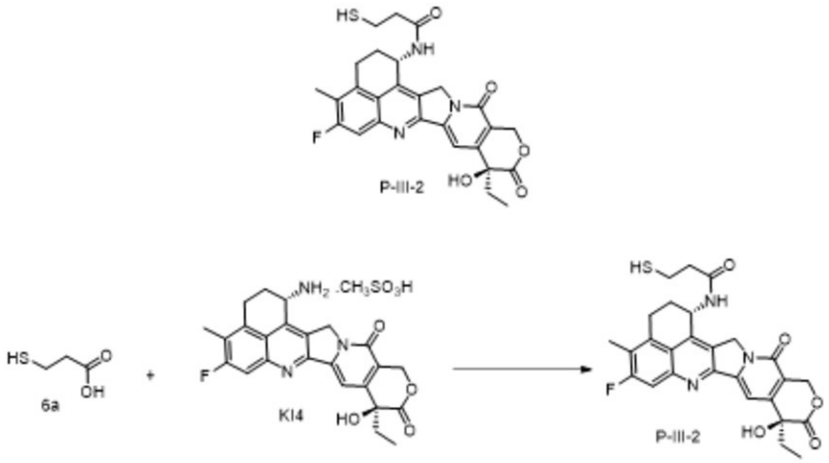
P-I-1 B MS m/z (ESI): 520 [M+1]

P-I-1 B H-NMR (400 MHz, DMSO-D): 7.84 (d, 1H), 7.33(s, 1H), 6.55 (m, 1H), 5.67-5.65 (m, 1 H), 5.44 (s, 2H), 5.17 (dd, 2H), 4.28 (t, 1H), 3.30-3.11 (m, 4H), 2.87 (t, 1H), 2.32-2.12 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 1H), 0.90 (t, 3H)。

【０６０８】

調製例１．６．　Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－３－メルカプトプロパンアミド

【化１９４】



ＤＩＥＡ（１２２ｍｇ、０．９４３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（６ｍＬ）中のＫＩ４（２００ｍｇ、０．３７７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２１４．７ｍｇ、０．５６５ｍｍｏｌ）及び６ａ（６０ｍｇ、０．５６５ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下で添加し、この混合物を、２５℃で３ｈ撹拌した。ＬＣＭＳによる検出で、出発材料が完全に消費された後、反応溶液を、水（９０ｍＬ）へ滴加し、濾過し、黄色固形物（３２６ｍｇ）を生じ、これを分取ＨＰＬＣ（０．５％ＴＦＡ）により調製し、黄色固形物（１９ｍｇ、収率：９．６％）を生じた。

MS m/z (ESI): 524 [M+1]

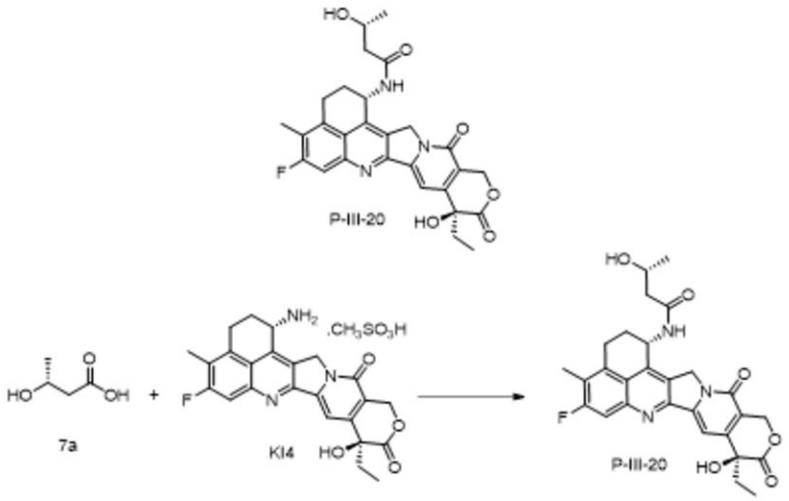
H-NMR (400 MHz, DMSO-D): 8.55 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.33(s, 1H), 6.54 (m, 1H), 5.65-5.55 (m, 1 H), 5.45 (s, 2H), 5.26 (dd, 2H), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.80-2.71 (dd, 2H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H), 0.89 (t, 3H)。

【０６０９】

調製例１．７．　（Ｒ）－Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒ

ドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－３－ヒドロキシブタンアミド

【化１９５】



ＤＩＥＡ（６１ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中のＫＩ４（１００ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８６ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及び７ａ（２２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下で添加した。添加が完了した後、この混合物を、２５℃で２．５ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、出発材料が完全に消費された後、反応溶液を、水（２０ｍＬ）へ添加し、固形物を沈殿させた。得られた混合物を、濾過し、生成物（１３ｍｇ、収率：１１％）を生じた。

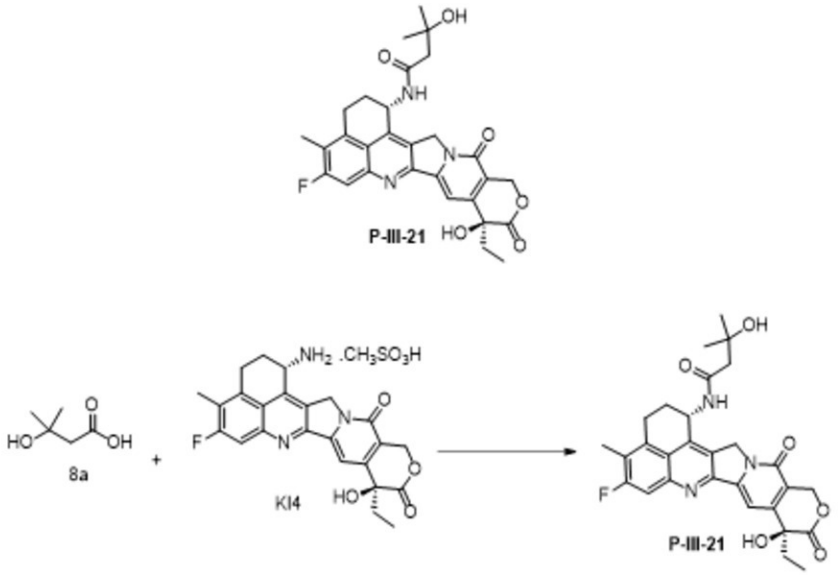
MS m/z (ESI): 522 [M+1]

H-NMR (400 MHz, DMSO-D): 8.44 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.32(s, 1H), 6.54 (m, 1H), 5.60-5.50 (m, 1 H), 5.44 (s, 2H), 5.22 (dd, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38-2.10 (m, 4H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.11 (d, 3H), 0.89 (t, 3H)。

【０６１０】

調製例１．８．　Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－３－ヒドロキシ－３－メチルブタンアミド

【化１９６】



ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＤＩＥＡ（６１ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＫＩ４（１００ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８６ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及び８ａ（２４ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下添加した。添加の完了後、この混合物を、２５℃で３ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＥＡ）による検出で、出発材料が完全に消費された後、反応溶液を、分取クロマトグラフィーにより精製し、黄色固形物（１７ｍｇ、収率：１７％）を生じた。

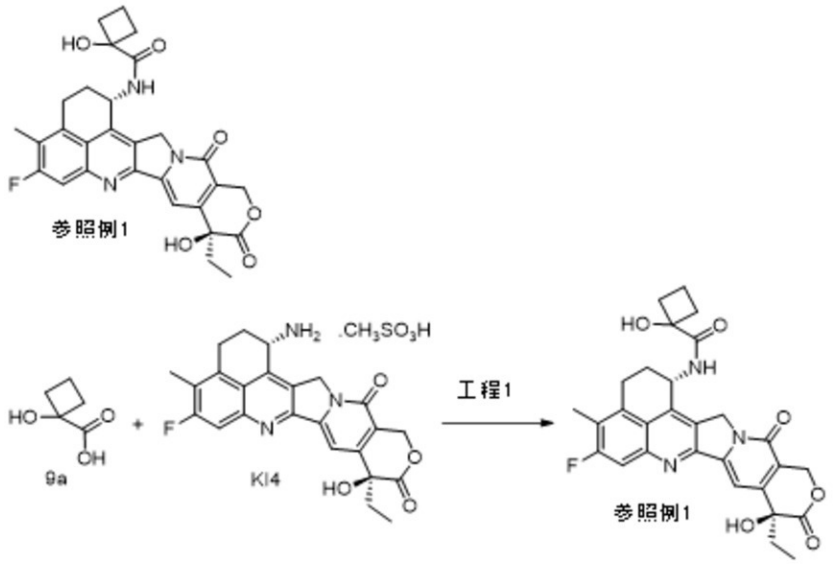
MS m/z (ESI): 536 [M+1]

H-NMR (400 MHz, DMSO-D): 8.42 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.30(s, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.59-5.55 (m, 1 H), 5.42 (s, 2H), 5.22 (dd, 2H), 4.69 (s, 1H), 3.20-3.11 (m, 2H), 2.39 (sc, 3H), 2.29 (s, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.19 (d, 6H), 0.87 (t, 3H)。

【０６１１】

調製例１．９．　Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－１－ヒドロキシシクロブタン－１－カルボキサミド（参照例１）

【化１９７】



工程１．

ＫＩ４（５０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）、２５ａ（１１ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（３９ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３ｍＬ）へ添加し、並びに窒素掃流後、ＤＩＥＡ（３０ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２５℃で１．５ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（５０ｍＬ）へ撹拌しながら滴加した。添加が完了した後、この反応溶液を、５分間静置し、濾過し、フィルターケーキを凍結乾燥させ、２５（２０ｍｇ、収率：４０％）を灰色固形物として生じた。

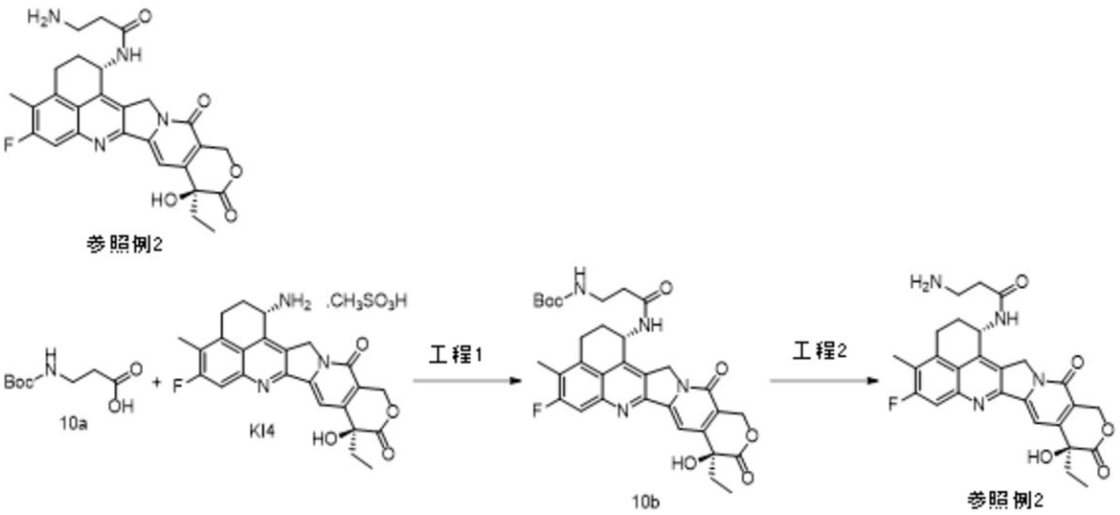
MS-ESI: m/z 534.3 [M+H]+。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.59 - 5.50 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.15 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 2.74 - 2.52 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.24 - 2.04 (m, 4H), 1.92 - 1.79 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【０６１２】

調製例１．１０．　Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－３－アミノプロピオンアミド（参照例２）

【化１９８】



工程１．

ＫＩ４（５０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）、２６ａ（１８ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（３９ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３ｍＬ）へ添加し、並びに窒素掃流後、ＤＩＥＡ（４８ｍｇ、０．３７６ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２５℃で１．５ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（５０ｍＬ）へ撹拌しながら滴加した。添加が完了した後、反応溶液を、５分間静置し、濾過し、フィルターケーキを凍結乾燥させ、灰色固形物２６ｂ（３０ｍｇ、収率：５２％）を生じた。MS-ESI: m/z 607.4 [M+H]+。

【０６１３】

工程２．

２６ｂ（３０ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、N_2で掃流し、０℃まで冷却し、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を添加した。この混合物を、０℃で１．５ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、回転蒸発により低温で乾燥させ、ＤＣＭにより１回洗浄し、アセトニトリル及び水を添加し、凍結乾燥させ、黄色固形物（２０ｍｇ、収率：８０％）を生じた。

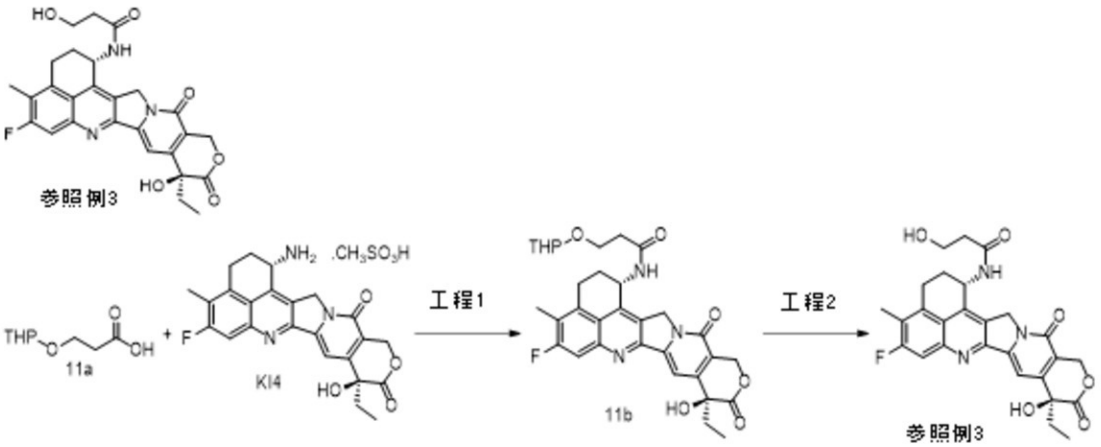
MS-ESI: m/z 507.1 [M+H]+。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.66 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 6.56 (brs, 1H), 5.63 - 5.54 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.29 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 3.13 - 3.03 (m, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 3H), 2.27 - 2.08 (m, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【０６１４】

調製例１．１１．　Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－３－ヒドロキシプロパンアミド（参照例３）

【化１９９】



工程１．

ＫＩ４（１００ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）、１１ａ（３３ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（７７ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３ｍＬ）へ添加し、並びに窒素掃流後、ＤＩＥＡ（７３ｍｇ、０．５６４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２５℃で１．５ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（５０ｍＬ）へ、撹拌しながら滴加した。添加が完了した後、この反応溶液を５分間静置し、濾過し、フィルターケーキを凍結乾燥させ、灰色固形物１１ｂ（８０ｍｇ、収率：７２％）を生じた。MS-ESI: m/z 592.4 [M+H]+。

【０６１５】

工程２．

２７ｂ（８０ｍｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、N_2で掃流し、０℃まで冷却し、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を添加した。この混合物を、０℃で１．５ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、回転蒸発により低温で乾燥させ、ＰＴＬＣにより精製し、アセトニトリル及び水を添加し、凍結乾燥させ、白色固形物（２５ｍｇ、収率：３６％）を生じた。

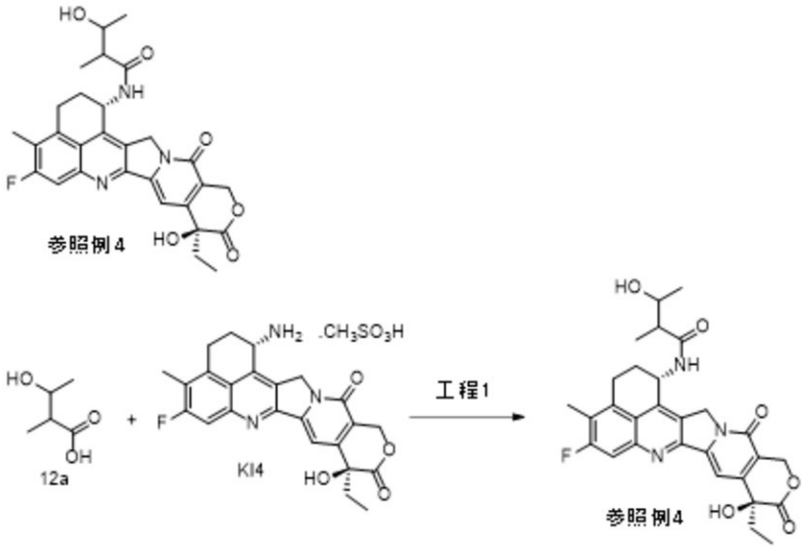
MS-ESI: m/z 508.3 [M+H]+。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.60 - 5.53 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.28 - 5.15 (m, 2H), 4.59 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【０６１６】

調製例１．１２．　Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルブタンアミド（参照例４）

【化２００】



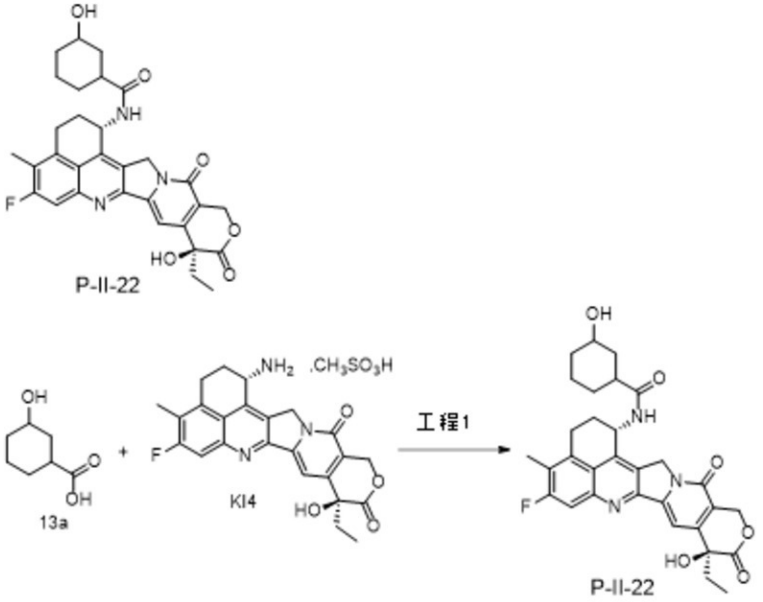
工程１．

１２ａ（１３ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）、ＫＩ４（６０ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（５０ｍｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）を、２５ｍＬの三つ口フラスコへ添加し、ＤＭＦ（２ｍＬ）により溶解し、その後ＤＩＥＡ（４４ｍｇ、０．３３９ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色粉末（３７．２ｍｇ、収率：６２％）を生じた。
MS-ESI: m/z 536.3 [M+H]+。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 - 8.23 (m, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 6.66 - 6.38 (m, 1H), 5.61 - 5.50 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.31 - 5.10 (m, 2H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.42 - 2.37 (m, 3H), 2.31 - 2.02 (m, 3H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.28 - 0.96 (m, 7H), 0.91 - 0.84 (m, 3H)。

【０６１７】

調製例１．１３．　Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－３－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化２０１】



工程１．

１３ａ（２２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ＫＩ４（９０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（６８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を、２５ｍＬの三つ口フラスコに添加し、ＤＭＦ（２ｍＬ）により溶解し、その後ＤＩＥＡ（５８ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物Ｐ－ＩＩ－２２（５２ｍｇ、収率：５５％）を生じた。

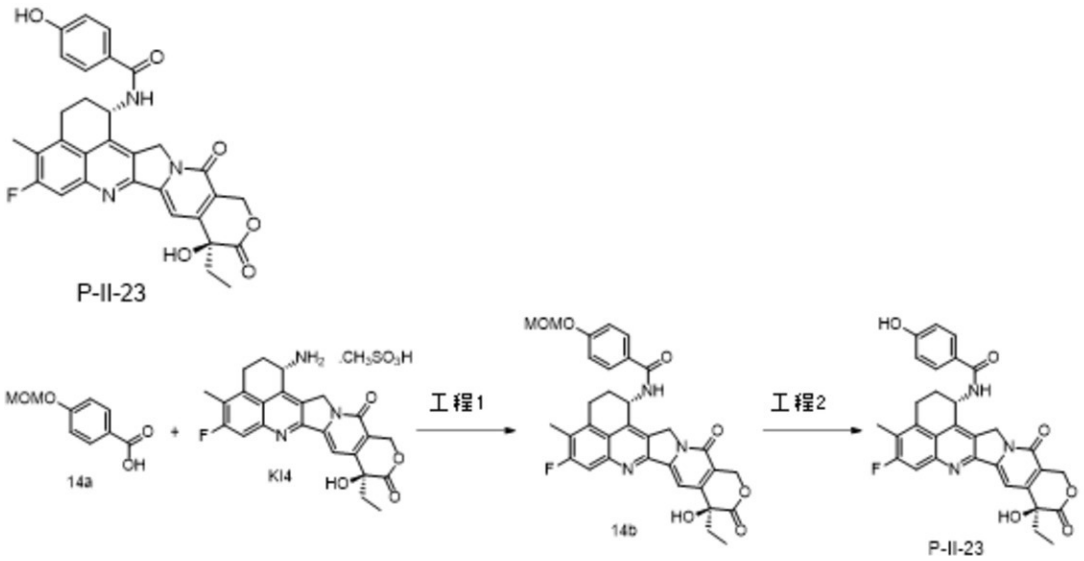
MS-ESI: m/z 562.3 [M+H]+。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 - 8.32 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.59 - 5.49 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.27 - 5.01 (m, 2H), 3.24 - 3.08 (m, 2H), 2.71 - 2.54 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.29 - 2.04 (m, 3H), 1.95 - 1.61 (m, 6H), 1.48 - 0.98 (m, 4H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【０６１８】

調製例１．１４．　Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－４－ヒドロキシベンズアミド－１－カルボキサミド

【化２０２】



工程１．

１４ａ（３１ｍｇ、０．１６９ｍｍｏｌ）、ＫＩ４（１００ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（７８ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）を、２５ｍＬの三つ口フラスコへ添加し、ＤＭＦ（４ｍＬ）で溶解し、その後ＤＩＥＡ（６７ｍｇ、０．５１６ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物１４ｂ（４０ｍｇ、収率：３５％）を生じた。MS-ESI: m/z 600.2 [M+H]+。

【０６１９】

工程２．

１４ｂ（４０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）を、２５ｍＬの三つ口フラスコへ添加し、塩酸ガスにより掃流した酢酸エチル（３０ｍＬ）の添加後に、不溶性であることを確認し、その後メタノール（２ｍＬ）の滴加後に溶解した。この溶液を、１ｈ撹拌し、ウォーターポンプ下で、真空において回転蒸発により乾燥させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物Ｐ－ＩＩ－２３（９ｍｇ、収率：２４％）を生じた。

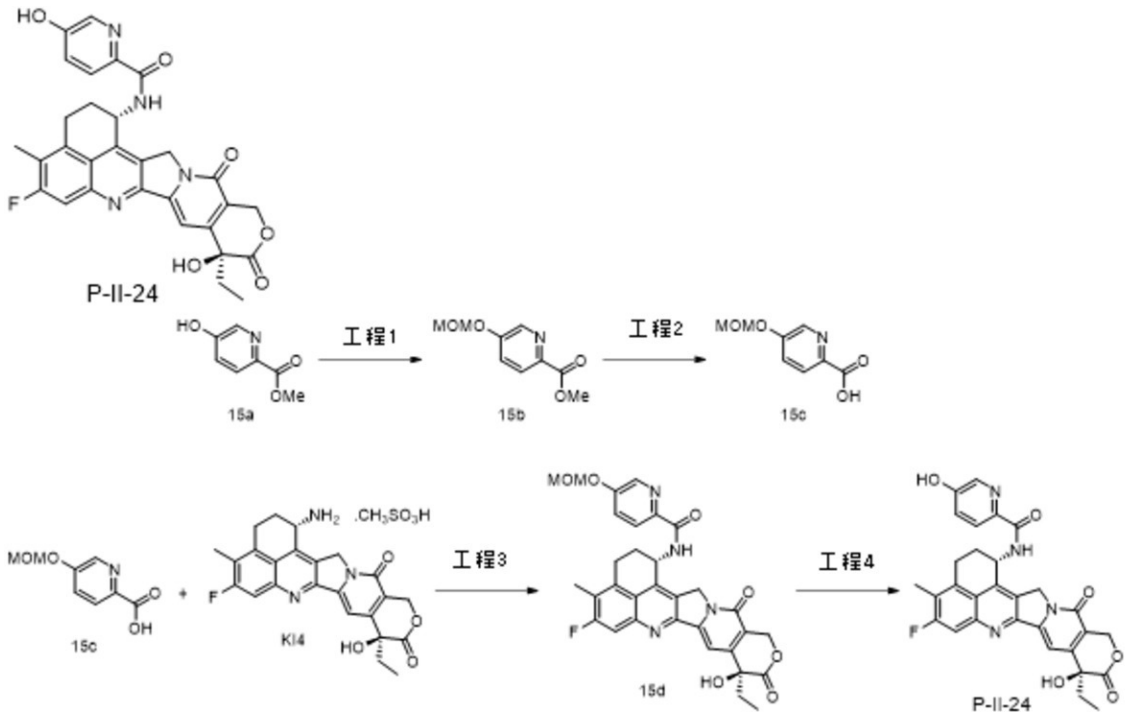
MS-ESI: m/z 556.3 [M+H]+。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.03 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.78 - 5.72 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.19 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 3.27 - 3.10 (m, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【０６２０】

調製例１．１５．　Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－５－ヒドロキシピコリンアミド

【化２０３】



工程１．

ＭＯＭＢｒ（１９５ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（６．５ｍＬ）中の１５ａ（２００ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（３３６ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）の氷浴で冷却した溶液へ、N_2大気下で添加した。この反応溶液を、０℃で３ｈ撹拌した。反応が完了した後、反応溶液に、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を０℃で添加し、２０分間攪拌した。この反応溶液を濃縮し、淡黄色油状物を生じ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２０／１－１０／１）により精製し、１５ｂ（２４０ｍｇ、収率：９３％）を淡黄色固形物として生じた。

【０６２１】

工程２．

ＮａＯＨ（水中１Ｍ、２．２ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を、氷－水浴中のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中の１５ｂ（２２０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）の溶液へ、N_2大気下で滴加し、この反応溶液を、同じ温度で１．５ｈ撹拌した。反応が完了した後、反応溶液を、希塩酸（水中１Ｍ）により０℃でｐＨ２～３に調節し、濃縮し、黄色油状物を生じ、これをＤＣＭ（１０ｍＬ）により溶解し、濾過し、フィルターケーキを、ＤＣＭ（１５ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮し、１５ｃ（２０５ｍｇ）を淡黄色油状物として生じ、これを直接次工程で使用した。

【０６２２】

工程３．

ＨＡＴＵ（１７３ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４．０ｍＬ）中の１５ｃ（７６ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、ＫＩ４（１８５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１３６ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）の懸濁液に、N_2大気下、０℃で添加した。この反応溶液を、３ｈ撹拌し、透明な反応溶液を生じた。ＴＬＣによる検出で、反応が完了した後、この反応物を、水（１０ｍＬ）へ滴加し、大量の黄色固形物が沈殿した。得られた混合物を濾過し、１５ｄ（８５ｍｇ、収率：４０％）を黄色固形物として生じた。

【０６２３】

工程４．

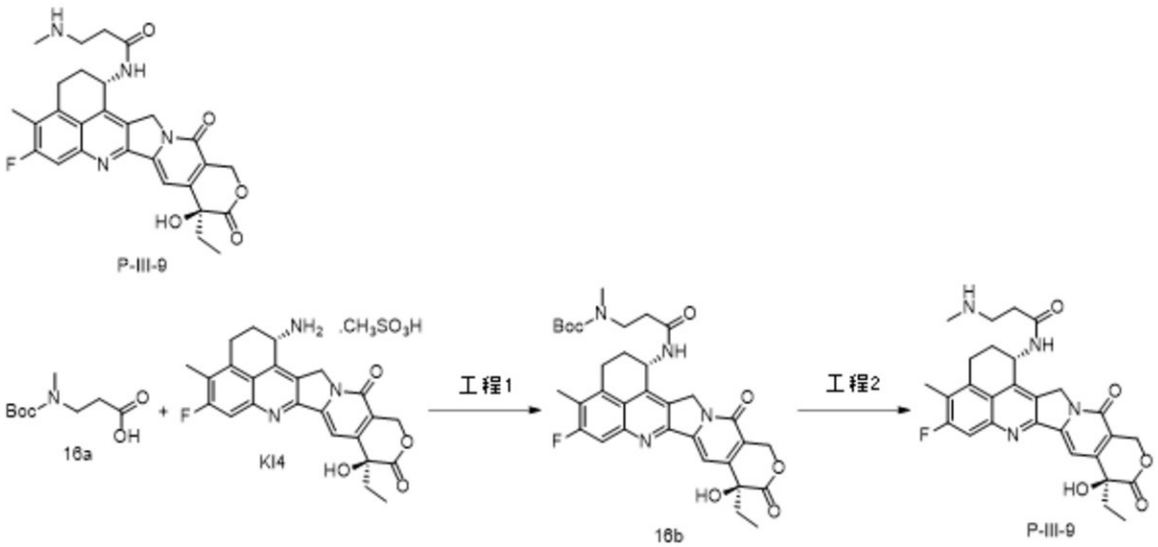
３１ｄ（８０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を、氷－水浴中のＴＦＡ／ＤＣＭ（２／１）の

混合溶液に、N_2大気下で溶解し、この反応溶液を、０．５ｈ撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣにより分離し、凍結乾燥させ、Ｐ－ＩＩ－２４（２２ｍｇ、収率：３１％）を黄色粉末として生じた。
MS-ESI: m/z 557.3 [M+H]+。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.75 (brs, 1H), 9.24 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.76 - 5.66 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.18 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.36 - 2.20 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【０６２４】

調製例１．１６．　Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－３－メチルアミノプロパンアミド

【化２０４】



工程１．

ＫＩ４（１００ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）、１６ａ（４２ｍｇ、０．２０７ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（８６ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）へ添加し、引き続きＤＩＥＡ（７３ｍｇ、０．５６４ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を、室温で１ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応物を、水（２０ｍＬ）へ滴加し、固形物が沈殿した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキを、水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、凍結乾燥させ、３２ｂ（１００ｍｇ、収率：８６％）を灰色粉末として生じた。MS-ESI: m/z 621.3 [M+H]+。

【０６２５】

工程２．

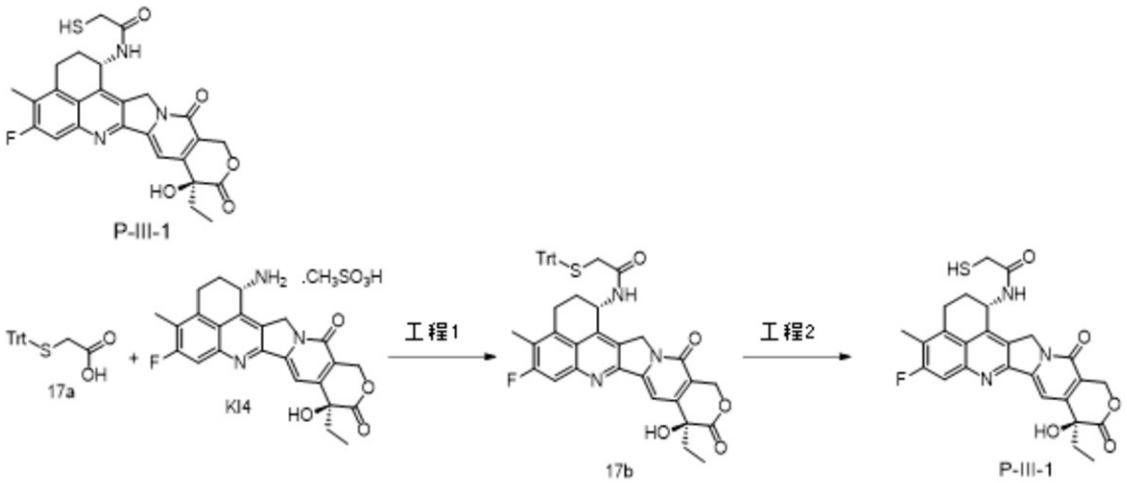
１６ｂ（２５ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２ｍＬ）へ添加し、この混合物を０℃まで冷却し、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を添加し、０℃で１．５ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、回転蒸発により低温で乾燥させ、ＤＣＭ及びＴＦＡを除去し、この残渣に、水（１０ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）を添加し、凍結乾燥させ、Ｐ－ＩＩＩ－９（２３ｍｇ、収率：９０％）を黄色粉末として生じた。
MS-ESI: m/z 521.3 [M+H]+。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (brs, 2H),

7.81 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.55 (brs, 1H), 5.58 (dt, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.28 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 4H), 2.62 - 2.53 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【０６２６】

調製例１．１７．　Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－２－メルカプトアセトアミド

【化２０５】



工程１．

１７ａ（１１８ｍｇ、０．３５３ｍｍｏｌ）、ＫＩ４（２００ｍｇ、０．３７６ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１６０ｍｇ、０．４２１ｍｍｏｌ）を、２５ｍＬの三つ口フラスコへ添加し、ＤＭＦ（６ｍＬ）で溶解し、引き続きＤＩＥＡ（１３３ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（５０ｍＬ）へゆっくり注ぎ、得られた混合物を濾過し、白色固形物を生じ、これを真空で乾燥させ、生成物１７ｂ（２００ｍｇ、収率：７１％）を生じた。MS-ESI: m/z 752.4 [M+H]+。

【０６２７】

工程２．

１７ｂ（２００ｍｇ、０．２６６ｍｍｏｌ）を、２５ｍＬの三つ口フラスコへ添加し、塩酸ガスで掃流した酢酸エチル（５０ｍＬ）の添加後、不溶性であることがわかり、その後メタノール（５ｍＬ）の滴加後に、溶解した。この溶液を１ｈ撹拌し、ウォーターポンプ下真空において回転蒸発により乾燥させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物Ｐ－ＩＩＩ－１（１４ｍｇ、収率：１０％）を生じた。

MS-ESI: m/z 510.1 [M+H]+。

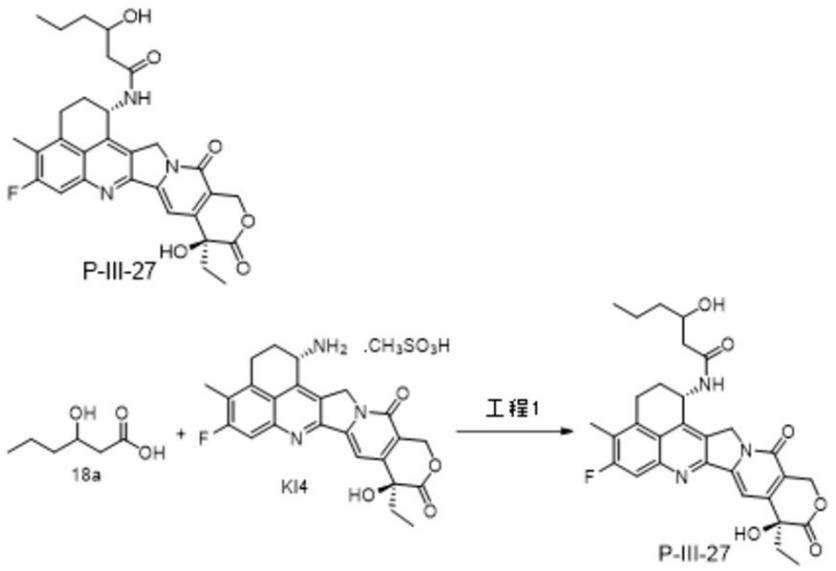
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 - 8.59 (m, 1H), 7.81 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 6.53 (brs, 1H), 5.54 (dt, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.30 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 4H), 2.86 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 - 2.05 (m, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 0.91 - 0.83 (m, 3H)。

【０６２８】

調製例１．１８．　Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－

１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－３－ヒドロキシヘキサンアミド

【化２０６】



工程１．

ＫＩ４（５０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）、１８ａ（１４ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（４３ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１ｍＬ）へ添加し、引き続きＤＩＥＡ（３６ｍｇ、０．２７８ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を、室温で１ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（１０ｍＬ）へ滴加し、固形物が沈殿した。得られた混合物を濾過し、分取クロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥させ、Ｐ－ＩＩＩ－２７（１８ｍｇ、収率：３５％）を黄色固形物として生じた。

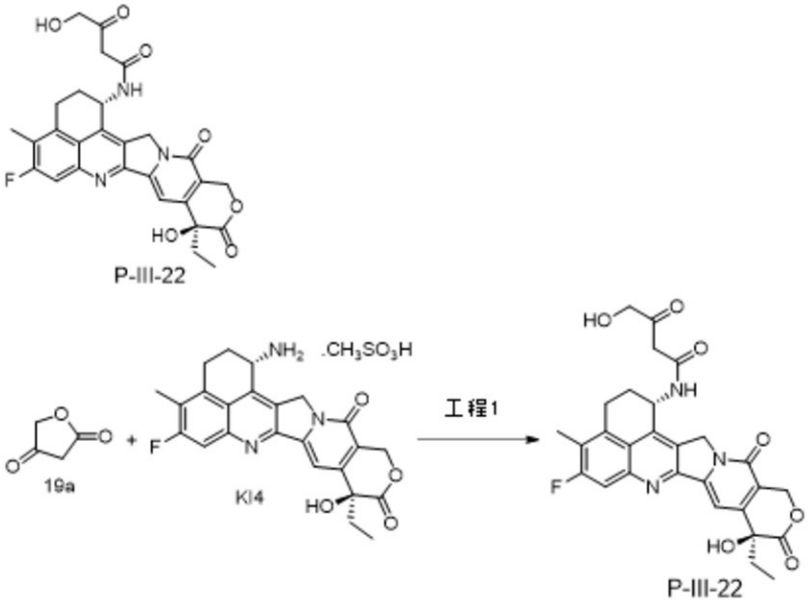
MS-ESI: m/z 550.3 [M+H]+。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.53 (brs, 1H), 5.60 - 5.52 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.30 - 5.15 (m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.23 - 3.10 (m, 2H), 2.44 - 2.36 (m, 3H), 2.23 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.41 - 1.19 (m, 4H), 0.92 - 0.77 (m, 6H)。

【０６２９】

調製例１．１９．　Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－４－ヒドロキシ－３－オキソブタンアミド

【化２０７】



工程１．

ＫＩ４（５０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）及び１９ａ（２８．２ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（４ｍＬ）に溶解し、引き続きＤＩＥＡ（６０．７ｍｇ、０．４７０ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、窒素大気下、２０℃で１ｈ反応させ、その後８０℃まで温め、１７ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、生成物をＭＳ－１８と共に得、その後これを分取クロマトグラフィーにより精製し、Ｐ－ＩＩＩ－２２（１０ｍｇ、収率：２０％）を黄色固形物として生じた。

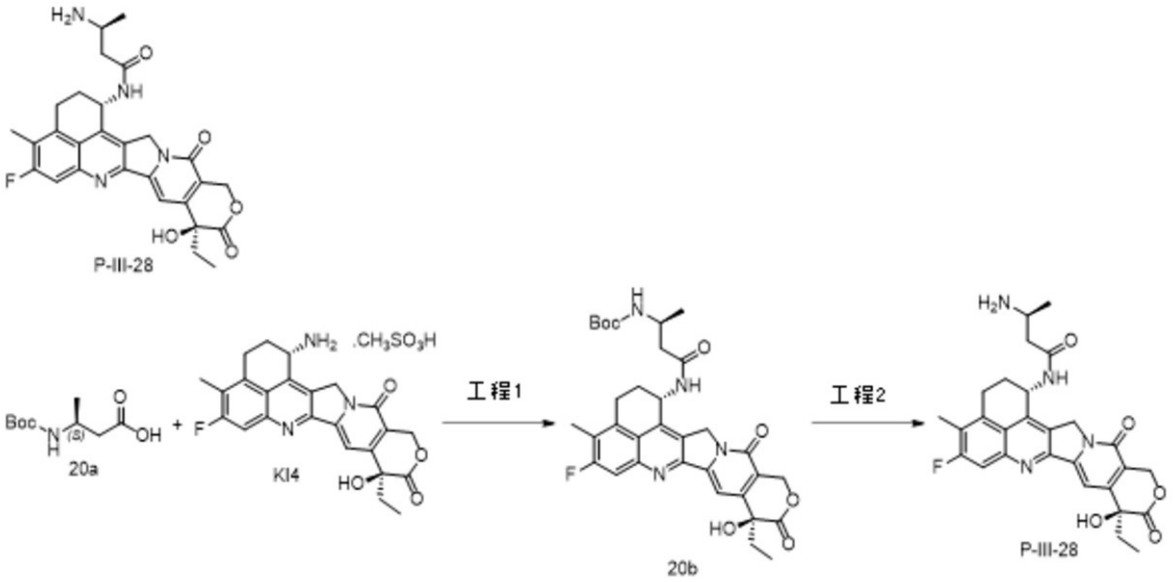
MS-ESI: m/z 518.2 [M+H-H_2O]+。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.54 (brs, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.36 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 5.24 - 5.11 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.31 - 3.06 (m, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 3H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【０６３０】

調製例１．２０．　（Ｓ）－３－アミノ－Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）ブタンアミド

【化２０８】



工程１．

ＫＩ４（１００ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）及び２０ａ（４２ｍｇ、０．２０７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、引き続きＤＩＥＡ（７３ｍｇ、０．５６４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、窒素大気下、０℃まで冷却し、ＨＡＴＵ（９３ｍｇ、０．２４４ｍｍｏｌ）を添加し、０℃で２ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＥＡ／ＭｅＯＨ＝１０／１）による検出で、出発材料が消費された後、この反応溶液を、水（６０ｍＬ）へ添加し、固形物が沈殿した。得られた混合物を濾過し、固形物を、凍結乾燥させ、２０ｂ（８９ｍｇ、収率：７６％）を黄色固形物として生じた。MS-ESI: m/z 621.3 [M+H]+。

【０６３１】

工程２．

２０ｂ（４０ｍｇ、０．０６４４ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２ｍＬ）中に溶解し、この混合物を、窒素大気下、０℃まで冷却し、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を滴加し、添加が完了した後、０℃で１．５ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、出発材料が完全に消費された後、反応溶液を、回転蒸発により乾燥させ、アセトニトリル及び水を添加し、凍結乾燥させ、Ｐ－ＩＩＩ－２８（２８．８ｍｇ、収率：８６％）を黄色固形物として生じた。

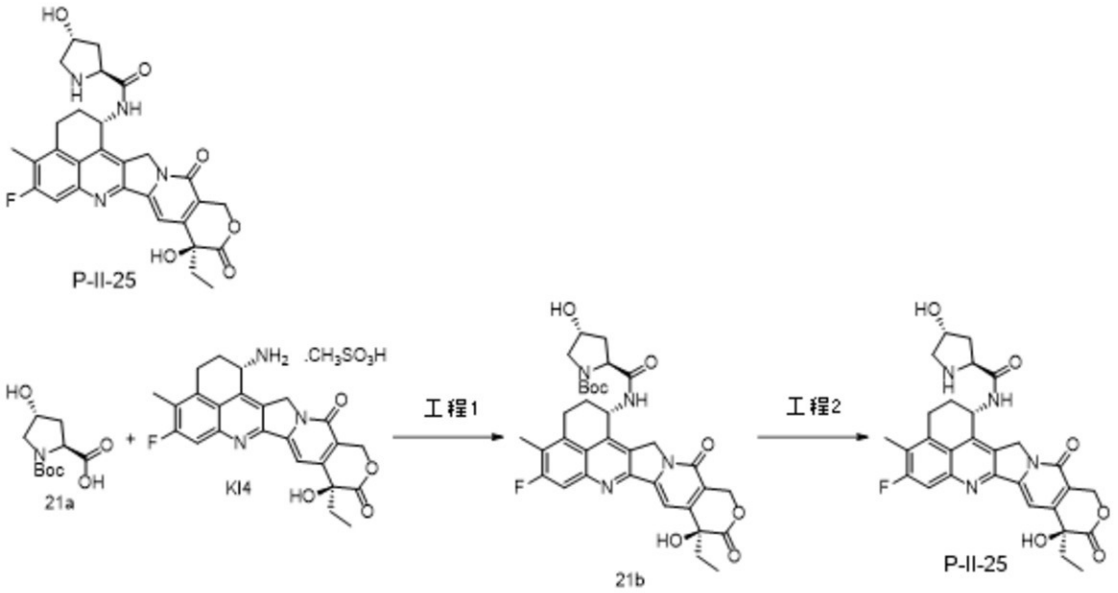
MS-ESI: m/z 521.3 [M+H]+。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 - 7.77 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 6.54 (brs, 1H), 5.57 (dt, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.28 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 4H), 2.25 - 2.07 (m, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 4H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【０６３２】

調製例１．２１．　（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【化２０９】



工程１．

ＫＩ４（１００ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）及び２１ａ（４８ｍｇ、０．２０７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、引き続きＤＩＥＡ（７３ｍｇ、０．５６４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、窒素大気下、０℃まで冷却し、ＨＡＴＵ（９３ｍｇ、０．２４４ｍｍｏｌ）を添加し、０℃で２ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＥＡ／ＭｅＯＨ＝１０／１）による検出で、反応が完了した後、反応物を、水（６０ｍＬ）へ添加し、固形物が沈殿した。得られた混合物を濾過し、固形物を凍結乾燥させ、２１ｂ（７２ｍｇ、収率：５９％）を黄色固形物として生じた。MS-ESI: m/z 649.3 [M+H]+。

【０６３３】

工程２．

２１ｂ（６０ｍｇ、０．０９２５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２ｍＬ）中に溶解し、この混合物を、窒素大気下、０℃まで冷却し、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を滴加し、添加が完了した後、０℃で１．５ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、出発材料が完全に消費された後、反応溶液を、回転蒸発により乾燥させ、アセトニトリル及び水を添加し、凍結乾燥させ、Ｐ－ＩＩ－２５（４５．８ｍｇ、収率：９０％）を黄色固形物として生じた。

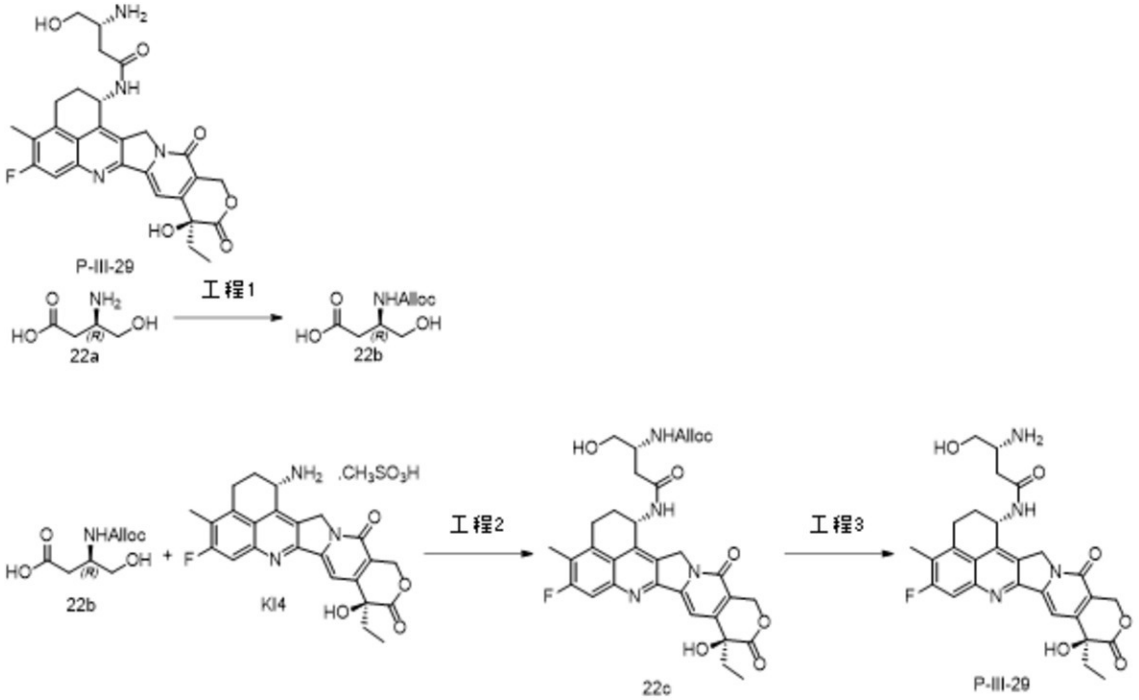
MS-ESI: m/z 5493 [M+H]+。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.65 (brs, 1H), 9.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.85 (brs, 1H), 7.82 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.54 (brs, 1H), 5.62 (dt, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.27 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.26 - 3.08 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.31 - 2.13 (m, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【０６３４】

調製例１．２２．　（Ｒ）－３－アミノ－Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－４－ヒドロキシブタンアミド

【化２１０】



工程１．

２２ａ（２００ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）を、飽和ＮａＨＣＯ３溶液（４ｍＬ）及びＴＨＦ（１ｍＬ）中に溶解した。この溶液を、一晩反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、生成物が生成された後、この生成物を、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥させ、２２ｂ（２００ｍｇ、５９％）を、白色固形物として生じた。MS-ESI: m/z 203.6 [M+H]+。

【０６３５】

工程２．

２２ｂ（７６ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ）、ＫＩ４（２００ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１７０ｍｇ、０．４５０ｍｍｏｌ）を、２５ｍＬの三つ口フラスコへ添加し、ＤＭＦ（４ｍＬ）で溶解し、引き続きＤＩＥＡ（１４５ｍｇ、１．１２５ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥させ、化合物２２ｃ（４０ｍｇ、収率：１７％）を生じた。MS-ESI: m/z 621.2 [M+H]+。

【０６３６】

工程３．

化合物２２ｃ（４０ｍｇ、０．０６４５ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ３）４（２２ｍｇ、０．０１９４ｍｍｏｌ）を、２５ｍＬの三つ口フラスコに加え、ＴＨＦ（４ｍＬ）で溶解した。この溶液に、Ｎ－メチルモルホリン（０．２ｍＬ）を、窒素大気下で滴加し、０．５ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、逆相カラムクロマトグラフィー（水中ＡＣＮ、３０％－７０％）により精製し、凍結乾燥させ、Ｐ－ＩＩＩ－２９（１４．３ｍｇ、収率：４１％）を黄色粉末として生じた。

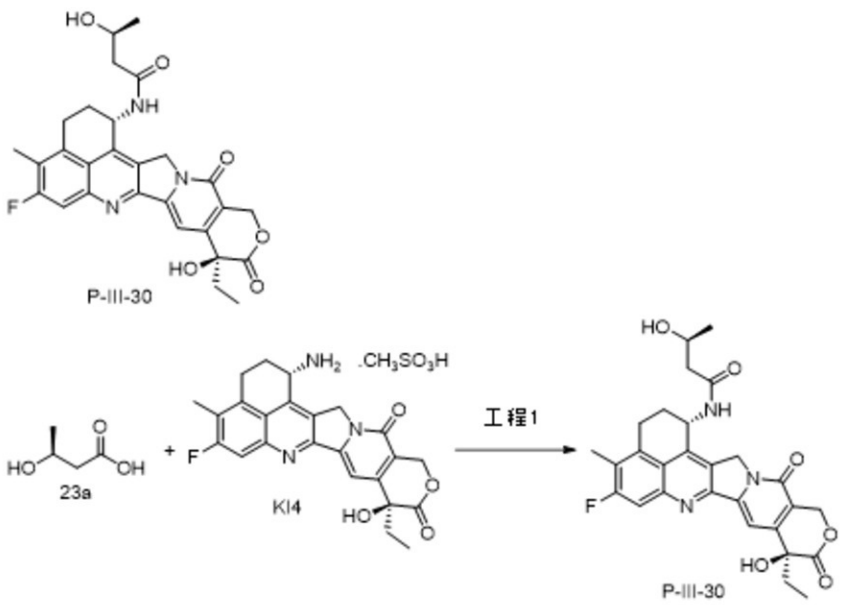
MS-ESI: m/z 537.2 [M+H]+。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 3H), 7.81 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.56 (dt, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.30 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 10.6, 3.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 3H), 3.22 - 3.13 (m, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 3H), 2.26 - 2.05 (m, 2H), 1.95 - 1.77 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【０６３７】

調製例１．２３．　（Ｓ）－Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－３－ヒドロキシブタンアミド

【化２１１】



工程１．

ＤＩＥＡ（６０．６ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中のＫＩ４（１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８５．７ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及び２３ａ（２１．５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下で滴加した。添加が完了した後、この混合物を、０℃で２ｈ撹拌した。ＬＣＭＳによる検出で、出発材料が完全に消費された後、反応溶液を、水（２０ｍＬ）へ滴加し、撹拌し、固形物が沈殿した。得られた混合物を、濾過し、Ｐ－ＩＩＩ－３０（６０．２ｍｇ、収率：６１％）を灰色固形物として生じた。

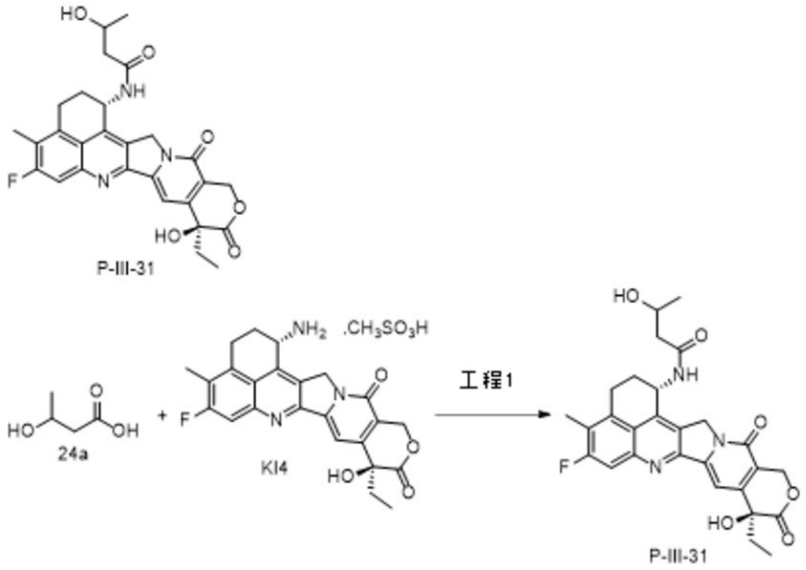
MS-ESI: m/z 522.2 [M+H]+。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.62 - 5.53 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.30 - 5.16 (m, 2H), 4.63 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (dd, J = 13.7, 7.2 Hz, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 3H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【０６３８】

調製例１．２４．　Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－３－ヒドロキシブタンアミド

【化２１２】



工程１．

２４ａ（１９．６ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）、ＫＩ４（１００ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（６０．７ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を、三つ口フラスコ（１００ｍＬ）へ添加し、ＤＭＦ（２ｍＬ）で溶解した。この溶液を、N_2で３回掃流し、ＨＡＴＵ（８５．９ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ）を０℃で撹拌しながら添加し、０℃で２時間反応させた。ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（２０ｍＬ）に添加し、灰色固形物が沈殿し、凍結乾燥させ、ＰＴＬＣ（ＥＡ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、Ｐ－ＩＩＩ－３１（５４．５ｍｇ、収率：５６％）を淡黄色固形物として生じた。

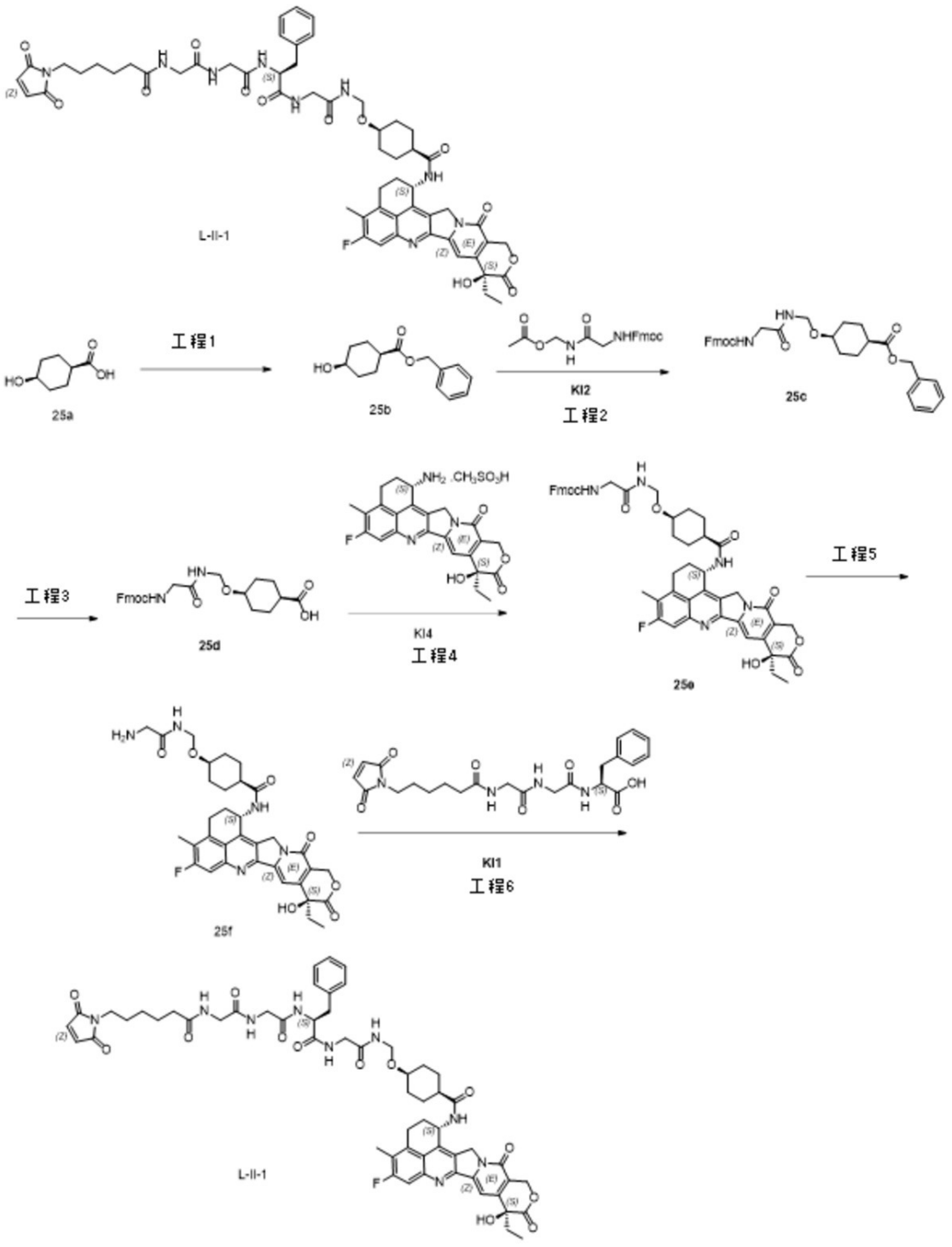
MS-ESI: m/z 522.5 [M+H]+。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 10.9, 2.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.60 - 5.51 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.21 (dd, J = 10.9, 3.4 Hz, 2H), 4.66 (dd, J = 13.1, 4.7 Hz, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.34 - 2.05 (m, 4H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.08 (dd, J = 6.2, 1.6 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【０６３９】

調製例１．２５．　（１Ｒ，４Ｒ）－４－（（（Ｓ）－７－ベンジル－２０－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキソ－２，５，８，１１，１４－ペンタアザイコシル）オキシ）－Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化２１３】



工程１．

臭化ベンジル（８．９０ｇ、５２．１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の２５ａ（５．００ｇ、３４．７ｍｍｏｌ）及び$NaHCO_3$（８．７４ｇ、１０５ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下で滴加し、この混合物を、２５℃で１７ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝３／１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（２５０ｍＬ）へ添加し、ＥＡ（１５０ｍＬ）により抽出し、分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）により洗浄した。有機相を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝７：１）により精製し、無色の液体（４．６０ｇ、収率：５６．６％）を生じた。

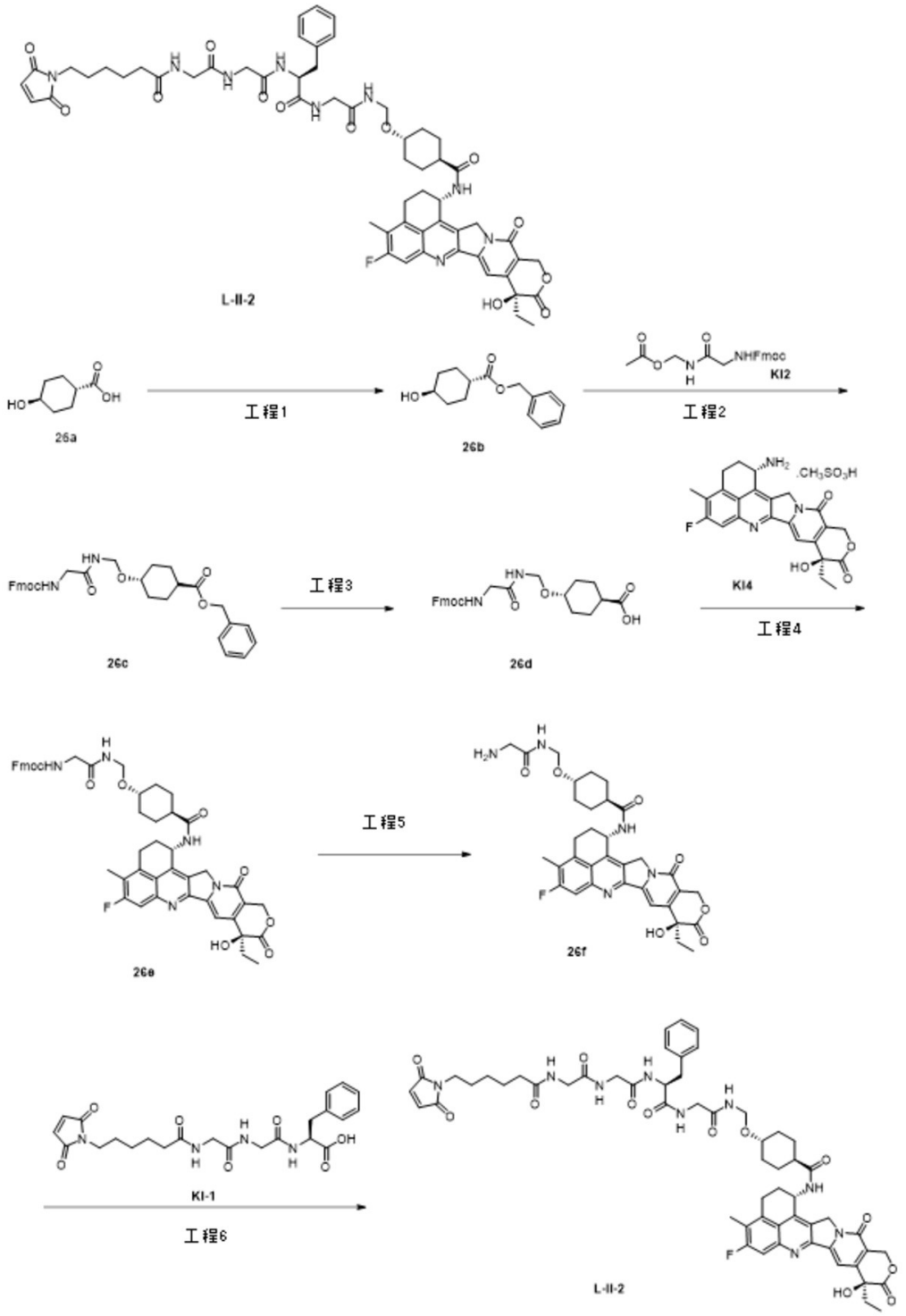
【０６４０】
工程２．
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２５ｂ（３．００ｇ、１．００ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のＫＩ２（２．３６ｇ、６．４１ｍｍｏｌ）及びＴｓＯＨ（４７２ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で滴加し、この混合物を、２５℃で２ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（１００ｍＬ）へ添加し、ＥＡ（６０ｍＬ）により２回抽出し、分離した。有機相を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１）により精製し、白色固形物（４．００ｇ、収率：５７．６％）を生じた。
【０６４１】
工程３．
Ｐｄ／Ｃ（３４０ｍｇ）を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）及びＥＡ（２０ｍＬ）中の２５ｃ（１．７０ｇ、３．１４ｍｍｏｌ）の混合溶液へ、水素大気下、０℃で添加し、この混合物を、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、セライトを通して濾過し、フィルターケーキを、ＥＡ（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮し、ＴＨＦ（１０ｍＬ）で３回処理し、ＭｅＯＨを除去し、灰色固形物（５３０ｍｇ、収率：２１％）を生じた。
【０６４２】
工程４．
ＤＩＥＡ（１３０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２５ｄ（２００ｍｇ、０．４４３ｍｍｏｌ）、ＨＹ－１３６３１Ａ（２１４ｍｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１８３ｍｇ、０．４８１ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で添加し、この混合物を、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、飽和クエン酸水溶液（１００ｍＬ）へ添加し、茶色固形物が沈殿した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキを、水（１００ｍＬ）で２回洗浄し、濾過しながら(under filtration)乾燥させ、オイルポンプで乾燥させ、茶色固形物（３００ｍｇ、収率：７８％）を生じた。
【０６４３】
工程５．
ＤＩＥＡ（９ｍＬ）を、ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の２５ｅ（３００ｍｇ、０．３４５ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で滴加し、この混合物を、０℃で６ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、出発材料の３％が残存した時点で、この反応溶液を、石油エーテル溶液（６００ｍＬ）へ、０℃で添加し、固形物が沈殿した。得られた混合物を、固形物がフラスコの底に吸着されるまで、静置し、この溶液を注ぎ出し、石油エーテル（５０ｍＬ）で２回洗浄し、オイルポンプで乾燥させ、茶色固形物（１７８ｍｇ、８０％）を生じた。
【０６４４】
工程６．
ＨＡＴＵ（７０．４ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２５ｆ（８０．０ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）、ＫＩ－１（８７．６ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（４７．８ｍｇ、０．３７０ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で添加し、この混合物を、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、ｐＨ４のクエン酸水溶液（３０ｍＬ）へ、０℃で添加し、綿状の固形物が沈殿したが、これを濾過除去することはできなかった。得られた溶液を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、１００ｍＬ）溶液により抽出し、分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）により洗浄した。有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、ＰＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）により精製し、淡黄色固形物（１７ｍｇ、収率：１２．５％）を生じた。
MS m/z (ESI): 1102 [M+1]
H-NMR (400 MHz, DMSO-D): 8.04 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.32(s, 1H), 7.0

1 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.61-5.51 (m, 1 H), 5.48-5.40 (m, 2H), 5.18 (dd, 2H), 4.65-4.59 (m, 4H), 3.80-3.68 (m, 8H), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 4H), 1.94-1.71 (m, 6H), 1.63-1.35 (m, 10H), 1.25-1.18 (m, 2H), 0.89 (t, 3H)。

【０６４５】

調製例１．２６．　（１Ｓ，４Ｓ）－４－（（（Ｓ）－７－ベンジル－２０－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキソ－２，５，８，１１，１４－ペンタアザイコシル）オキシ）－Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化２１４】



工程１

臭化ベンジル（８．９０ｇ、５２．１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の２６ａ（５．００ｇ、３４．７ｍｍｏｌ）及び$NaHCO_3$（８．７４ｇ、１０５ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下で滴加し、この混合物を、２５℃で１７ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝３／１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（２５０ｍＬ）へ添加し、ＥＡ（１５０ｍＬ）により抽出し、分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）により洗浄した。有機相を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝７：１）により精製し、無色の液体（４．６０ｇ、収率：６２．４％）を生じた。

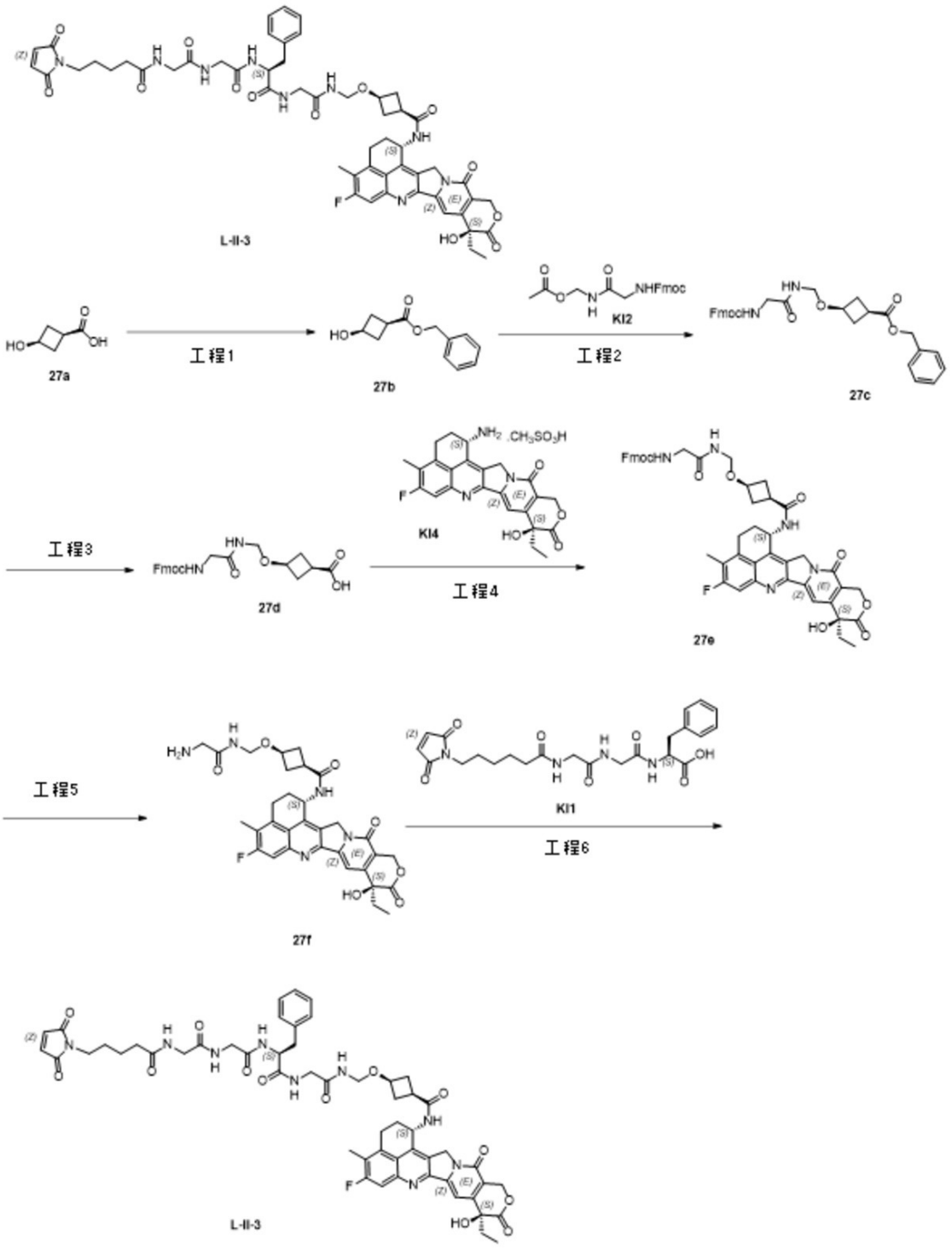
【０６４６】
工程２．
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２６ｂ（２．２５ｇ、９．６２ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のＫＩ２（１．７７ｇ、４．８１ｍｍｏｌ）及びＴｓＯＨ（３５４ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で滴加し、この混合物を、２５℃で２ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（１００ｍＬ）へ添加し、ＥＡ（６０ｍＬ）により２回抽出し、分離した。有機相を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１）により精製し、白色固形物（１．２ｇ、収率：２３％）を生じた。
【０６４７】
工程３．
Ｐｄ／Ｃ（３４０ｍｇ）を、ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）及びＥＡ（１５ｍＬ）中の２６ｃ（６００ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ）の混合溶液へ、水素大気下、０℃で添加し、この混合物を、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、セライトを通して濾過し、フィルターケーキを、ＥＡ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮し、ＴＨＦ（１０ｍＬ）で３回処理し、ＭｅＯＨを除去し、灰色固形物（２６０ｍｇ、収率：５２％）を生じた。
【０６４８】
工程４．
ＤＩＥＡ（１２１ｍｇ、０．９４０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２６ｄ（１８７ｍｇ、０．４１４ｍｍｏｌ）、ＨＹ－１３６３１Ａ（２００ｍｇ、０．３７６ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１７１ｍｇ、０．４５１ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で添加し、この混合物を、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、飽和クエン酸水溶液（２００ｍＬ）へ添加し、茶色固形物が沈殿した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキを、水（１００ｍＬ）で２回洗浄し、濾過しながら乾燥させ、オイルポンプで乾燥させ、茶色固形物（２３０ｍｇ、収率：７０％）を生じた。
【０６４９】
工程５．
ジエチルアミン（１．５ｍＬ）を、ＤＣＭ（３ｍＬ）中の２６ｅ（１１０ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で滴加し、この混合物を、０℃で６ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、出発材料の３％が残存した時点で、この反応溶液を、石油エーテル溶液（５００ｍＬ）へ、０℃で添加し、固形物が沈殿した。得られた混合物を、固形物がフラスコの底に吸着されるまで、静置し、この溶液を注ぎ出し、石油エーテル（５０ｍＬ）で２回洗浄し、オイルポンプで乾燥させ、茶色固形物（６５ｍｇ、７９％）を生じた。
【０６５０】
工程６．
ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＨＡＴＵ（７０．４ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２６ｆ（６０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、ＫＩ－１（６６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（３６ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で添加し、この混合物を、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、ｐＨ４のクエン酸水溶液（３０ｍＬ）へ、０℃で添加し、綿状の固形物が沈殿したが、これを濾過除去することはできなかった。得られた溶液を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、１００ｍＬ）溶液により抽出し、分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）により洗浄した。有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、ＰＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）により精製し、淡黄色固形物（１２ｍｇ、収率：１１．７％）を生じた。
MS m/z (ESI): 1102 [M+1]
H-NMR (400 MHz, MeOD): 7.70 (d, 1H), 7.66(s, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H),

6.79 (s, 2H), 5.68-5.54 (m, 2H), 5.42-5.38 (m, 2H), 5.25 (dd, 2H), 5.01-4.97 (m, 3H), 4.58-4.52 (m, 1H), 3.97-3.73 (m, 6H), 3.51-3.46 (m, 3H), 3.28-3.01 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 4H), 2.20-2.12 (m, 2H), 2.09-1.95 (m, 4H), 1.71-1.57 (m, 8H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.02 (t, 3H)。

【０６５１】

調製例１．２７．　（１Ｒ，３Ｒ）－４－（（（Ｓ）－７－ベンジル－１９－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキソ－２，５，８，１１，１４－ペンタアザノナデシル）オキシ）－Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド

【化２１５】



工程１．

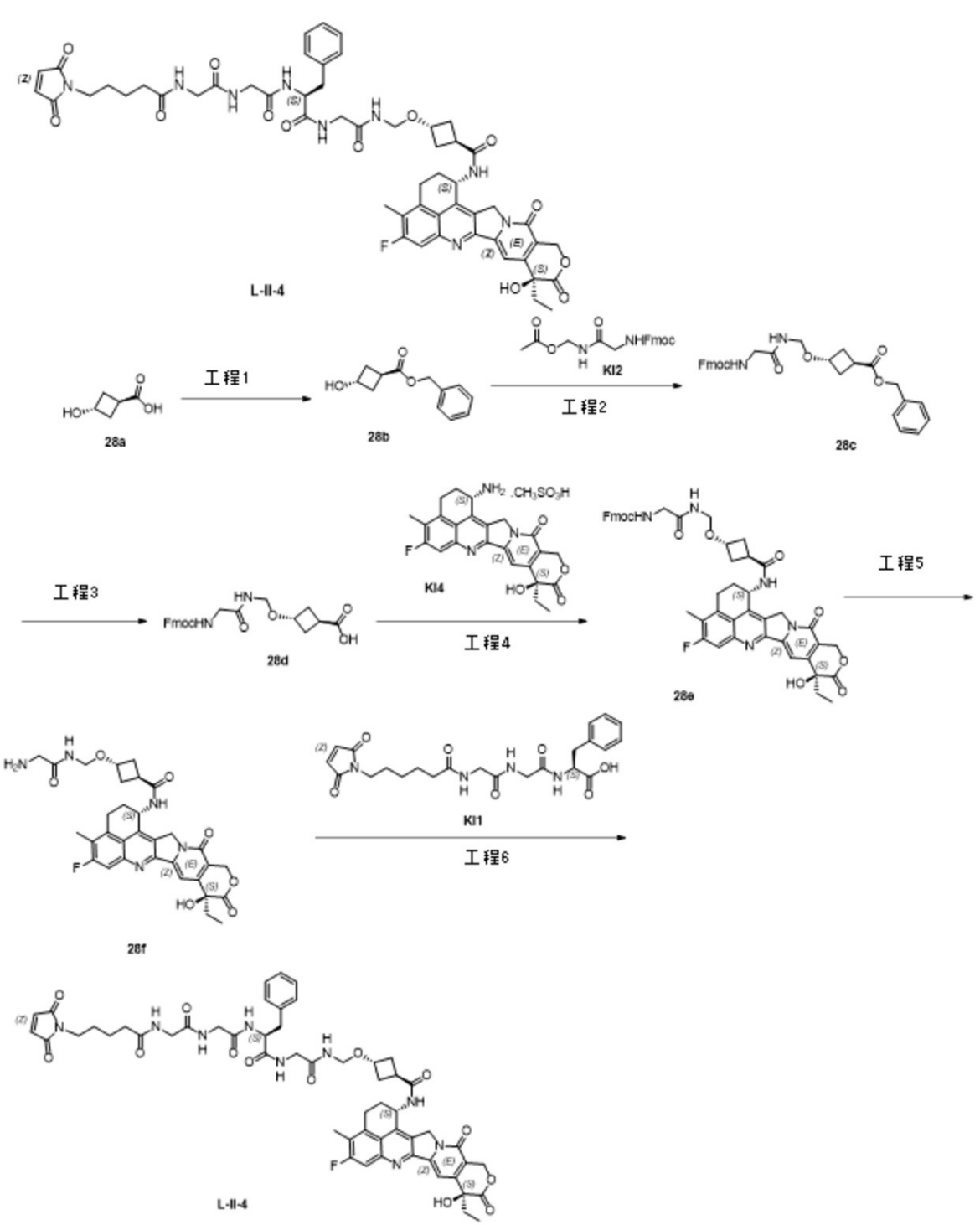
臭化ベンジル（１１．０ｇ、６４．６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の２７ａ（５．００ｇ、４３．０ｍｍｏｌ）及び$NaHCO_3$（１０．９ｇ、１２９ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下で滴加し、この混合物を、２５℃で１７ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝２／１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（５００ｍＬ）へ添加し、ＥＡ（２５０ｍＬ）により２回抽出し、分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液（５００ｍＬ）により洗浄した。有機相を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：２）により精製し、無色の液体（５．１ｇ、収率：５７．１％）を生じた。

【０６５２】
工程２．
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２７ｂ（４．５０ｇ、２１．８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のＫＩ２（４．００ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）及びＴｓＯＨ（８００ｍｇ、４．６５ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で滴加し、この混合物を、２５℃で２ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝１／２）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（２００ｍＬ）へ添加し、ＥＡ（２００ｍＬ）により２回抽出し、分離した。有機相を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝３／２）により精製し、白色固形物（１．５６ｇ、収率：２６％）を生じた。
【０６５３】
工程３．
Ｐｄ／Ｃ（８０ｍｇ）を、ＥｔＯＨ（８ｍＬ）及びＥＡ（８ｍＬ）中の２７ｃ（８００ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）の混合溶液へ、水素大気下、０℃で添加し、この混合物を、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、セライトを通して濾過し、フィルターケーキを、ＥＡ（２００ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮し、ＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、回転蒸発により乾燥させ、白色固形物（６００ｍｇ、収率：９１％）を生じた。
【０６５４】
工程４．
ＤＩＥＡ（１５２ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（６ｍＬ）中の２７ｄ（２２０ｍｇ、０．５１５ｍｍｏｌ）、ＨＹ－１３６３１Ａ（２５０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２１４ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で添加し、この混合物を、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、クエン酸水溶液（ｐＨ＝４）（１５０ｍＬ）へ添加し、濾過した。フィルターケーキを、水（１７５ｍＬ）で洗浄し、濾過しながら乾燥させ、オイルポンプで乾燥させ、茶色固形物（２６０ｍｇ、収率：６６％）を生じた。
【０６５５】
工程５．
ジエチルアミン（８ｍＬ）を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の２７ｅ（２６０ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で滴加し、この混合物を、０℃で３ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、この反応溶液を、石油エーテル溶液（６００ｍＬ）へ、０℃で添加し、固形物が沈殿した。得られた混合物を、固形物がフラスコの底に吸着されるまで、静置し、この溶液を注ぎ出し、オイルポンプで乾燥させ、茶色固形物（９０ｍｇ、収率：４７．１％）を生じた。
【０６５６】
工程６．
ＨＡＴＵ（７４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２．５ｍＬ）中の２７ｆ（９０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、ＫＩ－１（９２ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（５０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で添加し、この混合物を、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応混合物を、ｐＨ４のクエン酸水溶液（３０ｍＬ）へ、０℃で添加し、綿状の固形物が沈殿した。得られた混合物を濾過し、ＰＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）により精製し、淡黄色固形物（９．２ｍｇ、収率：６％）を生じた。
MS m/z (ESI): 1074 [M+1]
H-NMR (400 MHz, MeOD): 7.65 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30-7.21(m, 5H), 6.79 (s, 2H), 5.69-5.65 (m, 1 H), 5.57 (d, 1H), 5.43-5.10 (m, 3H), 4.70 (d, 2H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 4.01-3.75 (m, 5H),3.46 (t, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37-2.20 (m, 6H), 2.10-2.02 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H) 1.68-1.57 (m, 6H), 1.01 (t, 3H)。

【０６５７】

調製例１．２８．　（１Ｓ，３Ｓ）－４－（（（Ｓ）－７－ベンジル－１９－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキソ－２，５，８，１１，１４－ペンタアザノナデシル）オキシ）－Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド

【化２１６】



工程１．

臭化ベンジル（５．５２ｇ、３２．０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２５ｍＬ）中の２８ａ（２．５０ｇ、２１．０ｍｍｏｌ）及び$NaHCO_3$（５．４３ｇ、６４．０ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下で滴加し、この混合物を、２５℃で１２ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝２／１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（２５０ｍＬ）へ添加し、ＥＡ（５００ｍＬ）により抽出し、分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液（５００ｍＬ）により洗浄した。有機相を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：２）により精製し、無色の液体（２．５０ｇ、収率：５６．３％）を生じた。

【０６５８】

工程２．

ＴＨＦ（１ｍＬ）中の２８ｂ（２．５ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＨＦ（１９ｍＬ）中のＫＩ２（２．２３ｇ、６．０５ｍｍｏｌ）及びＴｓＯＨ（４４６ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で滴加し、この混合物を、２５℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（５０ｍＬ）へ添加し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）により３回抽出し、分離した。有機相を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝３／２）により精製し、白色固形物（１．６０ｇ、収率：４３％）を生じた。

【０６５９】

工程３．

Ｐｄ／Ｃ（８０ｍｇ）を、ＭｅＯＨ（８ｍＬ）及びＥＡ（８ｍＬ）中の２８ｃ（８００ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）の混合溶液へ、水素大気下、０℃で添加し、この混合物を、０℃で７ｈ撹拌した。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、セライトを通して濾過し、フィルターケーキを、ＥＡ（２００ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮し、白色固形物（６００ｍｇ、収率：９１％）を生じた。

【０６６０】

工程４．

ＤＩＥＡ（１２２ｍｇ、０．９４０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（７ｍＬ）中の２８ｄ（１７６ｍｇ、０．４１４ｍｍｏｌ）、ＨＹ－１３６３１Ａ（２００ｍｇ、０．３７７ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１７２ｍｇ、０．４５０ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で添加し、この混合物を、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、飽和クエン酸水溶液（１２０ｍＬ）へ添加した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキを、水（１２０ｍＬ）で１回洗浄し、濾過しながら乾燥させ、オイルポンプで乾燥させ、茶色　固形物（２８０ｍｇ、収率：８８％）を生じた。

【０６６１】

工程５．

ＤＩＥＡ（４．２ｍＬ）を、ＤＣＭ（１４ｍＬ）中の２８ｅ（１４０ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で滴加し、この混合物を、０℃で７ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、出発材料の２％が残留する時点で、この反応溶液を、石油エーテル溶液（４２０ｍＬ）へ、０℃で添加し、固形物が沈殿した。得られた混合物を、固形物がフラスコの底に吸着されるまで、静置し、この溶液を注ぎ出し、石油エーテル（５０ｍＬ）で３回洗浄し、オイルポンプで乾燥させ、茶色固形物（９７ｍｇ、収率：６８％）を生じた。

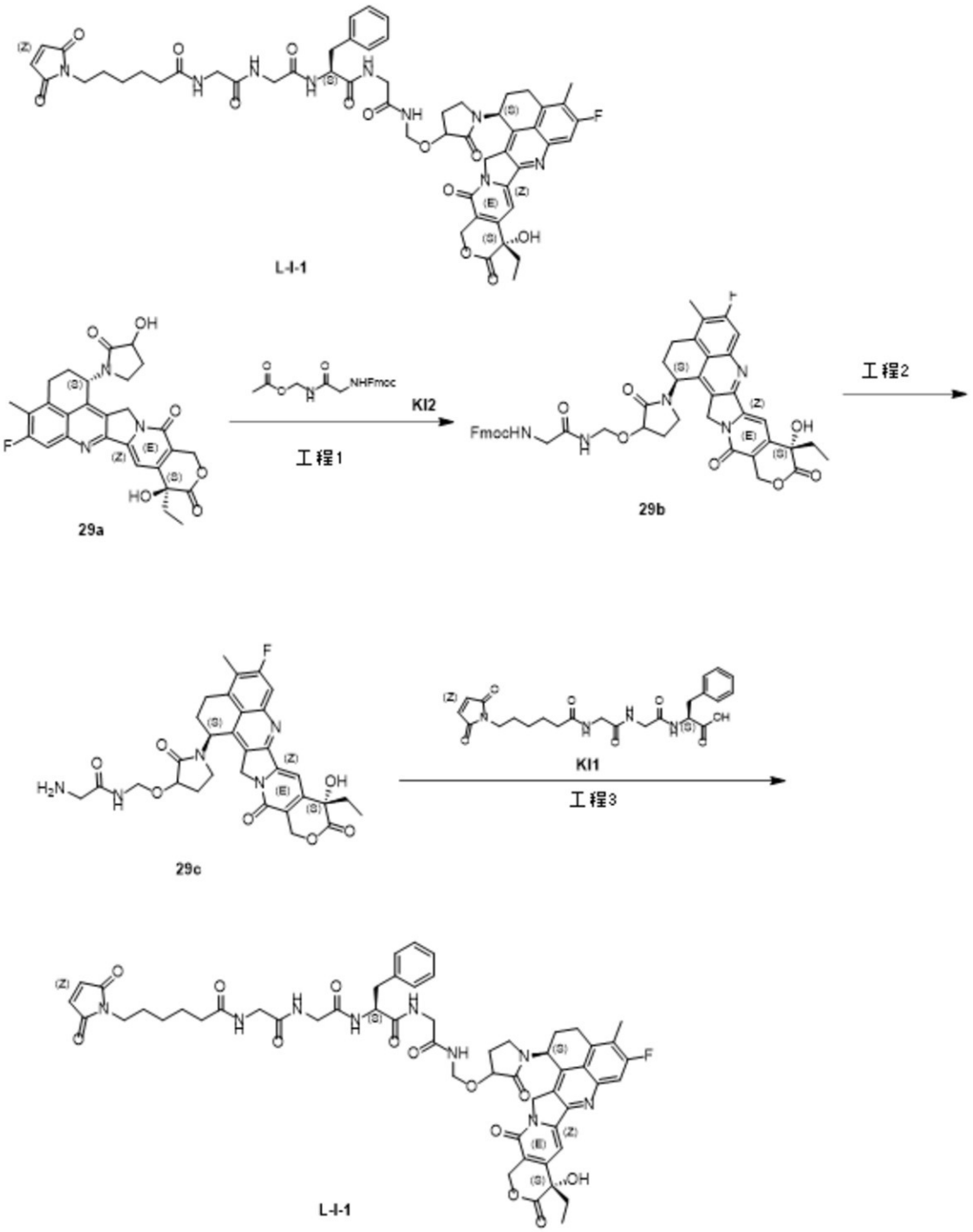
【０６６２】

工程６．

ＨＡＴＵ（９１．２ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２８ｆ（８２．０ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）、ＫＩ－１（１１３ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（５１ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で添加し、この混合物を、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応混合物を、ｐＨ４のクエン酸水溶液（３０ｍＬ）へ、０℃で添加し、綿状の固形物が沈殿した。得られた混合物を濾過し、ＰＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）により精製し、淡黄

色固形物（２４ｍｇ、収率：１７％）を生じた
ＭＳ m/z (ESI): 1074 [M+1]
H-NMR (400 MHz, MeOD): 7.66 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.27-7.20(m, 5H), 6.76 (s, 2H), 5.70-5.62 (m, 1 H), 5.58 (d, 1H), 5.38-5.17 (m, 3H), 4.73 (d, 1H), 4.62-4.52 (m, 2H), 4.50-4.39 (m, 2H), 3.90-3.83 (d, 4H), 3.72-3.67 (d, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 3H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 6H), 2.01-1.90(m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.00 (t, 3H)。
【０６６３】
調製例１．２９．　Ｎ－（（７Ｓ）－７－ベンジル－１－（（１－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）－２－オキソピロリジン－３－イル）オキシ）－３，６，９，１２－テトラオキソ－２，５，８，１１－テトラアザトリデカン－１３－イル）－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

【化２１７】

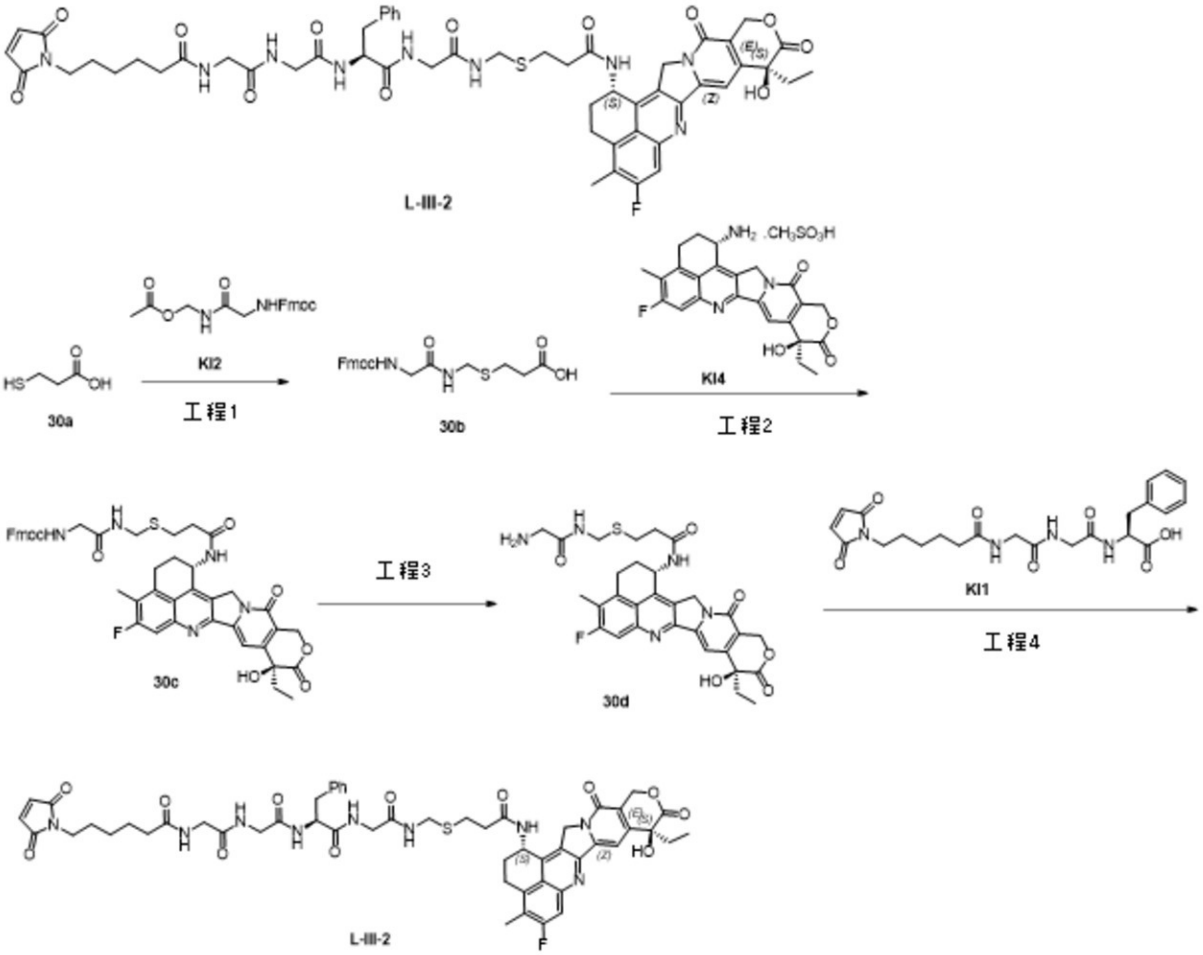


工程１．

ＫＩ２（６３８ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）及びＴｓＯＨ（５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（３０ｍＬ）中の２９ａ（３００ｍｇ、０．５７７ｍｍｏｌ）の溶液へ順に添加し、この混合物を、５０℃で３ｈ撹拌した。反応溶液を、室温まで冷却し、ＫＩ２（１．２８ｇ、３．４６ｍｍｏｌ）を補充し、５０℃で１７ｈ撹拌した。ＬＣＭＳによる検出で、約５０％の生成物が生成された時点で、反応溶液を、室温まで冷却し、氷水に添加し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（５：１、３０ｍＬ）により３回抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、分離した。有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製し、粗生成物を生じ、これを分取ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4OAc）により分離し、白色固形物（７０ｍｇ、収率：１２％）

を生じた。
【０６６４】
工程２．
ジエチルアミン（３．０ｍＬ）を、ＤＣＭ（９ｍＬ）中の２９ｂ（７０ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）の溶液へ０℃で添加し、この混合物を、０℃で９ｈ撹拌した。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、石油エーテル（２５０ｍＬ）へ０℃で添加し、固形物が沈殿した。この混合物を、１０分間攪拌し、石油エーテルを注ぎ出した。三つ口フラスコを、石油エーテル（５０ｍＬ）で洗浄し、ポンプで乾燥させ、生成物を、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）の入った一つ口フラスコに移し、回転蒸発により乾燥させ、黄色固形物（４０ｍｇ、収率：７８％）を生じた。
【０６６５】
工程３．
ＨＡＴＵ（４５ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（２６ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２９ｃ（４０ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）及びＫＩ１（５６ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）の溶液へ０℃で添加し、この混合物を１ｈ撹拌した。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、ｐＨ４～５のクエン酸溶液（２０ｍＬ）へ注ぎ、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（５／１、３０ｍＬ）により抽出し、飽和ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、黄色固形物（１５ｍｇ、収率：２１％）を生じた。
MS m/z (ESI): 1060 [M+1]
H-NMR (400 MHz, DMSO-D): 7.81 (d, 1H), 7.32(s, 1H), 7.24 (m, 5H), 7.00 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.45 (dd, 2H), 5.11-4.80 (m, 4H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 3H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.30-2.79 (m, 6H), 2.46-2.35 (m, 6H), 2.25-2.17 (m, 3H), 1.94-1.80(m, 3H), 1.50-1.40 (m, 4H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.00 (t, 3H)。
【０６６６】
調製例１．３０．　Ｎ－（（Ｓ）－７－ベンジル－１７－（（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）アミノ）－２，５，８，１１，１７－ペンタオキソ－１４－チア－３，６，９，１２－テトラアザヘプタデシル）－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

【化２１８】



工程１．

ＴｓＯＨ（５２ｍｇ、０．２７２ｍｍｏｌ）及びＰ１２－３（２８８ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の３０ａ（１．００ｇ、２．７２ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で添加した。添加が完了した後、混合物を、２５℃までゆっくり温め、１ｈ反応させた。反応溶液を、シリカゲルと直接混合し、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８０／１）により精製し、白色固形物（７６０ｍｇ、収率：６７％）を生じた。

【０６６７】

工程２．

ＤＩＥＡ（１８１ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１２ｍＬ）中の３０ｂ（３２１ｍｇ、０．６２０ｍｍｏｌ）、ＨＹ－１３６３１Ａ（３００ｍｇ、０．５６０ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２５５ｍｇ、０．６７０ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下で添加した。添加が完了した後、混合物を、２５℃で２ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（１８０ｍＬ）へ滴加し、濾過し、ＰＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）により精製し、黄色固形物（３２０ｍｇ、収率：６８％）を生じた。

【０６６８】

工程３．

ジエチルアミン（４ｍＬ）を、ＤＣＭ（１２ｍＬ）中の３０ｃ（１１５ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下で滴加し、この混合物を、０℃で３ｈ撹拌した。ＬＣＭＳによる検出で、出発材料が完全に消費された後、反応溶液を、ＰＥ（３４５ｍＬ）へ、窒素大気下、０℃で滴加し、３分間攪拌した。得られた混合物を、固形物がフラスコの

底に集まるまで、０℃で１ｈ静置し、上清を注ぎ出し、ポンプで乾燥させ、黄色固形物（５６ｍｇ、収率：６７％）を生じた。

【０６６９】

工程４．

ＨＡＴＵ（５７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２．５ｍＬ）中の３０ｄ（５１ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、ＫＩ１（７１．１ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（３３ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液へ窒素大気下、０℃添加し、この混合物を、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、出発材料が完全に消費された後、反応溶液を、ｐＨ４のクエン酸（３０ｍＬ）へ、０℃で滴加した。得られた混合物を濾過し、黄色固形物（１３０　ｍｇ）を生じ、これを分取ＨＰＬＣ（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4OAc）により精製し、白色固形物（２２ｍｇ、収率：２５％）を生じた。

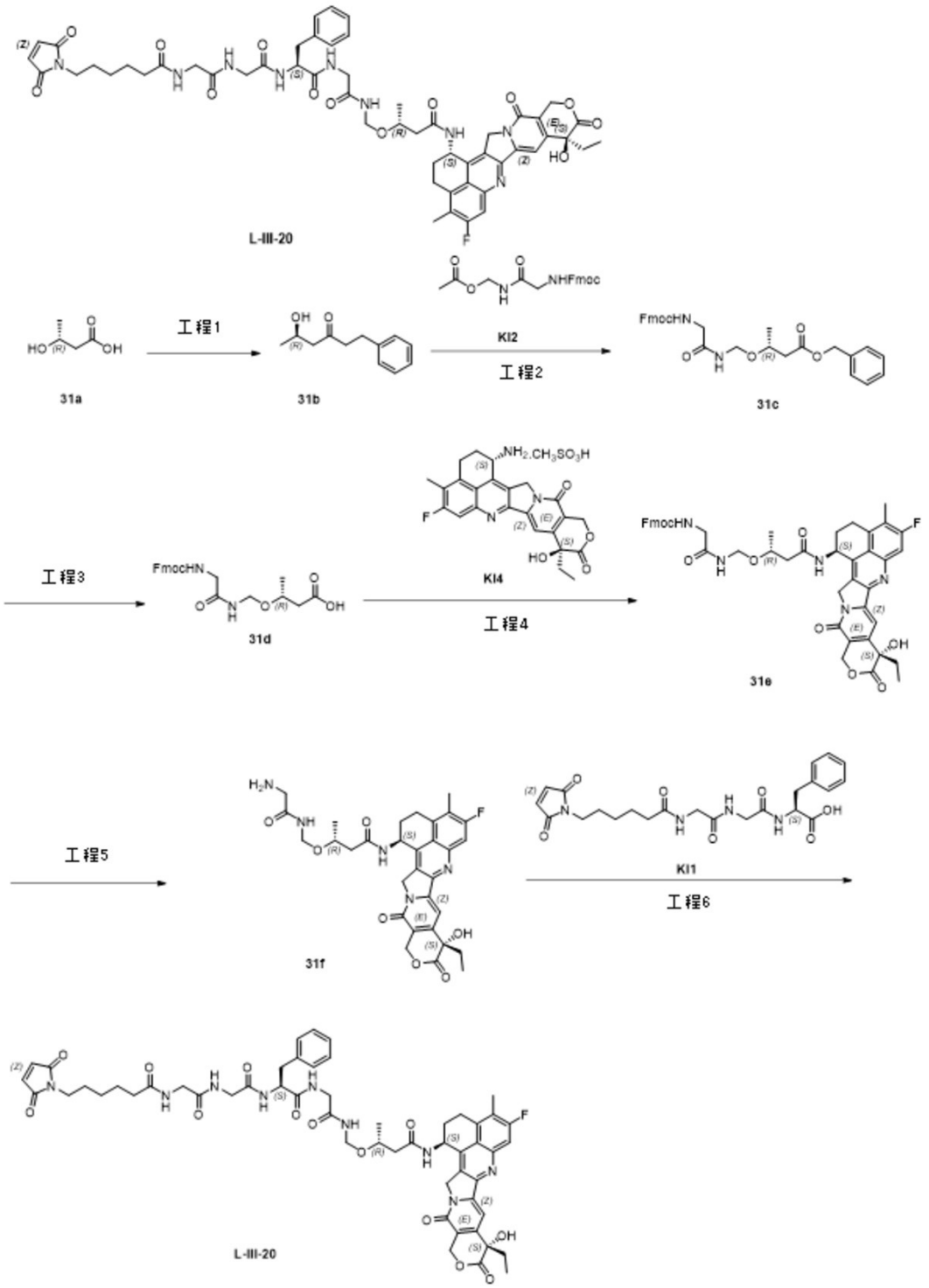
MS m/z (ESI): 1064 [M+1]

H-NMR (400 MHz, MeOD): 7.70 (d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.07 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.47 (dd, 4H), 4.66 (m, 2H), 4.33 (m, 3H), 3.82 (m, 5H), 3.61 (m, 1H), 3.52 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.06-2.75 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.25 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)。

【０６７０】

調製例１．３１．　Ｎ－（（７Ｓ，１５Ｒ）－７－ベンジル－１７－（（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）アミノ）－１５－メチル－２，５，８，１１，１７－ペンタオキソ－１４－オキサ－３，６，９，１２－テトラアザヘプタデシル）－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

【化２１９】



工程１．

臭化ベンジル（２４．６ｇ、１４４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の３１ａ（１０．０ｇ、９６．０ｍｍｏｌ）及び$NaHCO_3$（２４．１ｇ、２８８ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下で滴加し、この混合物を、２５℃で１７ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（５００ｍＬ）へ添加し、ＥＡ（２００ｍＬ）により２回抽出し、分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）により洗浄した。有機相を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：２）により精製し、淡黄色油状液（９．５ｇ、収率：５７．１％）を生じた。

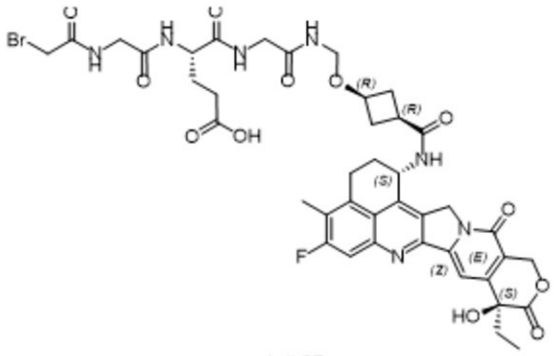
【０６７１】
工程２．
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の３１ｂ（６．３０ｇ、３２．５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のＫＩ２（４．００ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）及びＴｓＯＨ（８００ｍｇ、４．６５ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で滴加し、この混合物を、２５℃で２ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（４００ｍＬ）へ添加し、ＥＡ（２００ｍＬ）により２回抽出し、分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）で１回洗浄した。有機相を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝３／２）により精製し、白色粘稠固形物（８５０ｍｇ、収率：１５．５％）を生じた。
【０６７２】
工程３．
Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ）を、ＥｔＯＨ（５ｍＬ）及びＥＡ（５ｍＬ）中の３１ｃ（５００ｍｇ、０．９９０ｍｍｏｌ）の混合溶液へ、水素大気下、０℃で添加し、この混合物を、０℃で２．５ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、セライトを通して濾過し、フィルターケーキを、ＥＡ（２００ｍＬ）により洗浄した。濾液を濃縮し、ＴＨＦ（２０ｍＬ）で溶解し、回転蒸発により乾燥させ、これを３回繰り返し、灰色固形物（３５０ｍｇ、収率：８５％）を生じた。
【０６７３】
工程４．
ＤＩＥＡ（１５２ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（６ｍＬ）中の３１ｄ（２１３ｍｇ、０．５１５ｍｍｏｌ）、ＨＹ－１３６３１Ａ（２５０ｍｇ、０．４７０ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２１４ｍｇ、０．５６０ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で添加し、この混合物を、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、飽和クエン酸水溶液（１５０ｍＬ）へ添加し、茶色固形物が沈殿した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキを、水（１７５ｍＬ）で洗浄し、濾過しながら乾燥させ、オイルポンプで乾燥させ、茶色固形物（１５０ｍｇ、収率：３８．５％）を生じた。
【０６７４】
工程５．
ジエチルアミン（１０ｍＬ）を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の３１ｅ（１００ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で滴加し、この混合物を、０℃で６ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、石油エーテル溶液（６００ｍＬ）へ０℃で添加し、固形物が沈殿した。得られた混合物を、固形物がフラスコの底に吸着されるまで、静置し、溶液を注ぎ出し、オイルポンプで乾燥させ、灰色固形物（９５ｍｇ、収率：計算せず、粗生成物）を生じた。
【０６７５】
工程６．
ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＨＡＴＵ（７４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３１ｆ（９０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ＫＩ１（１４０ｍｇ、０．２９６ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（５７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃添加し、この混合物を、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応混合物を、ｐＨ４のクエン酸水溶液（３０ｍＬ）へ、０℃で添加し、綿状の固形物が沈殿した。得られた混合物を濾過し、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）により精製し、淡黄色固形物（１８．７ｍｇ、収率：２工程について３％）を生じた。
MS m/z (ESI): 1062 [M+1]
H-NMR (400 MHz, MeOD): 7.65(m, 2H), 7.21 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 5.60 (m, 2H), 5.41 (m, 2H), 5.19 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.84 (m, 5H), 3.65 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.50 (m, 5H), 2.27 (m, 5H), 1.98 (m, 2H), 1.60 (m, 5H), 1.33 (m,

2H), 1.03 (t, 3H)。

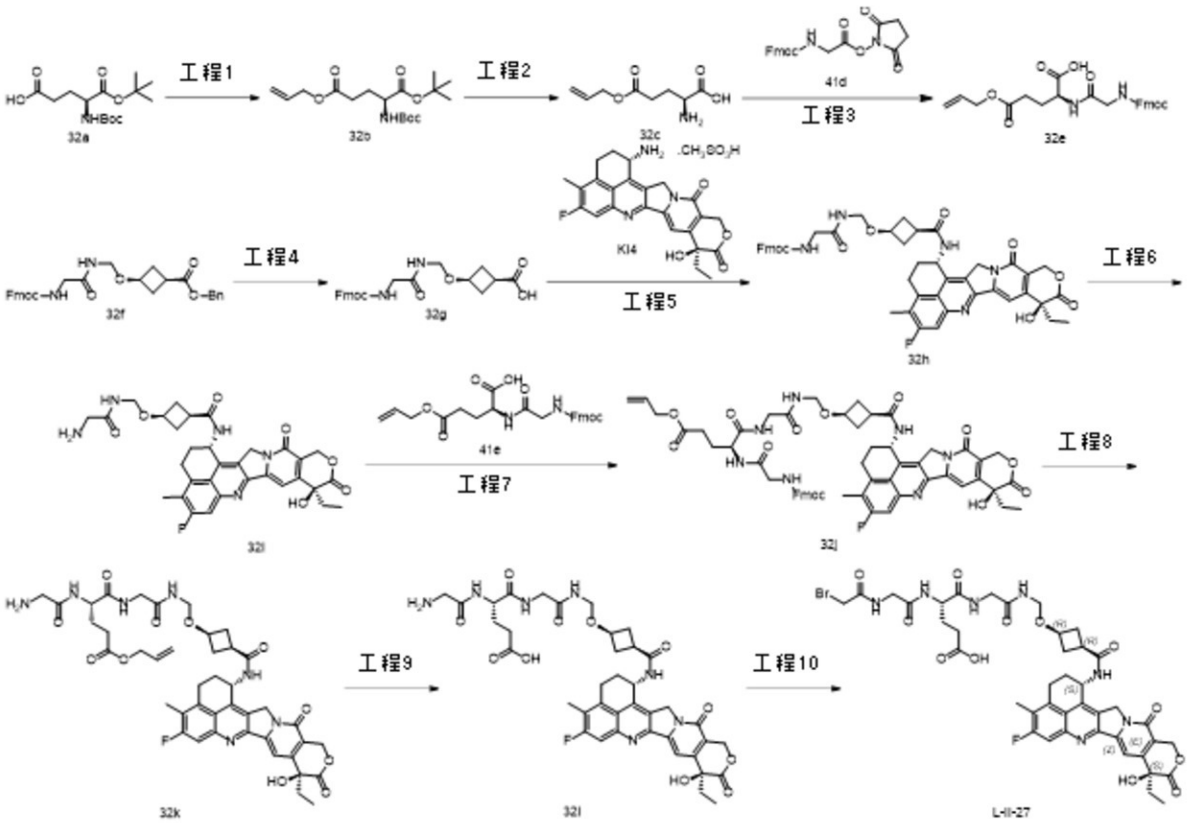
【０６７６】

調製例１．３２．　Ｎ－（（７Ｓ，１５Ｓ）－７－ベンジル－１７－（（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）アミノ）－１５－メチル－２，５，８，１１，１７－ペンタオキソ－１４－オキサ－３，６，９，１２－テトラアザヘプタデシル）－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

【化２２０】



L-II-27



工程１．

ブロモプロペン（９６０ｍｇ、７．９２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中の３２ａ（２．００ｇ、６．６ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１．８２ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）の溶液へ添加し、この混合物を、２０℃で５ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝１／２）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（１００ｍＬ）へ注ぎ、ｐＨ５に調節し、ＥＡ（１００ｍＬ）により３回抽出した。有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ

、回転蒸発により乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２／１）により精製し、３２ｂ（１．８３ｇ、収率：８１％）を白色固形物として生じた。

【０６７７】

工程２．

ＴＦＡ（１０ｍＬ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３２ｂ（１．３８ｇ、４．０２ｍｍｏｌ）の溶液へ添加し、この混合物を、２５℃で１７ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝１／３）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、回転蒸発により乾燥させ、３２ｃ（０．９１ｇ、収率：計算せず）を黄色粘稠物質として生じた。

【０６７８】

工程３．

４１ｄ（１．９２ｇ、４．８７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＥ／H_2O（２０ｍＬ／１０ｍＬ）中の３２ｃ（９１０ｍｇ、４．８７ｍｍｏｌ）及び$NaHCO_3$（６１３ｍｇ、７．３ｍｍｏｌ）の溶液へ添加し、この混合物を、２５℃で３ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１／１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（１００ｍＬ）へ注ぎ、ＨＣｌ水溶液（１Ｎ）によりｐＨ５に調節し、ＥＡ（１５０ｍＬ）により２回抽出した。有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、回転蒸発により乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）により精製し、３２ｅ（１．５３ｇ、収率：６７％）を白色固形物として生じた。MS-ESI: m/z 467.4 [M+H]+。

【０６７９】

工程４．

Ｐｄ／Ｃ（６００ｍｇ）を、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の３２ｆ（３ｇ、５．８３ｍｍｏｌ）の溶液へ添加し、この混合物を、水素大気下、２５℃で５ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＥＡ）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、濾過し、回転蒸発により乾燥させ、３２ｇ（１．９ｇ、収率：７７％）を白色固形物として生じた。

【０６８０】

工程５．

ＨＡＴＵ（７０７ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３２ｇ（７８９ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）、ＫＩ４（９００ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（３４２ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ）の溶液へ添加し、この混合物を、０℃で３．５ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＥＡ）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、H_2O（８０ｍＬ）へ注ぎ、ＥＡ（１００ｍＬ）により２回抽出した。有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、回転蒸発により乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ）により精製し、３２ｈ（１．１８６ｇ、収率：８３％）を白色固形物として生じた。MS-ESI: m/z 842.3 [M+H]+。

【０６８１】

工程６．

ＤＣＭ／ジエチルアミン（２０ｍＬ、２０／１）中の３２ｈ（１．１８６ｇ、１．４１ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１７ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、石油エーテル（２００ｍＬ）へ注ぎ、得られた混合物を濾過し、３２ｉ（７６８ｍｇ、収率：８８％）を白色固形物として生じた。MS-ESI: m/z 620.3 [M+H]+。

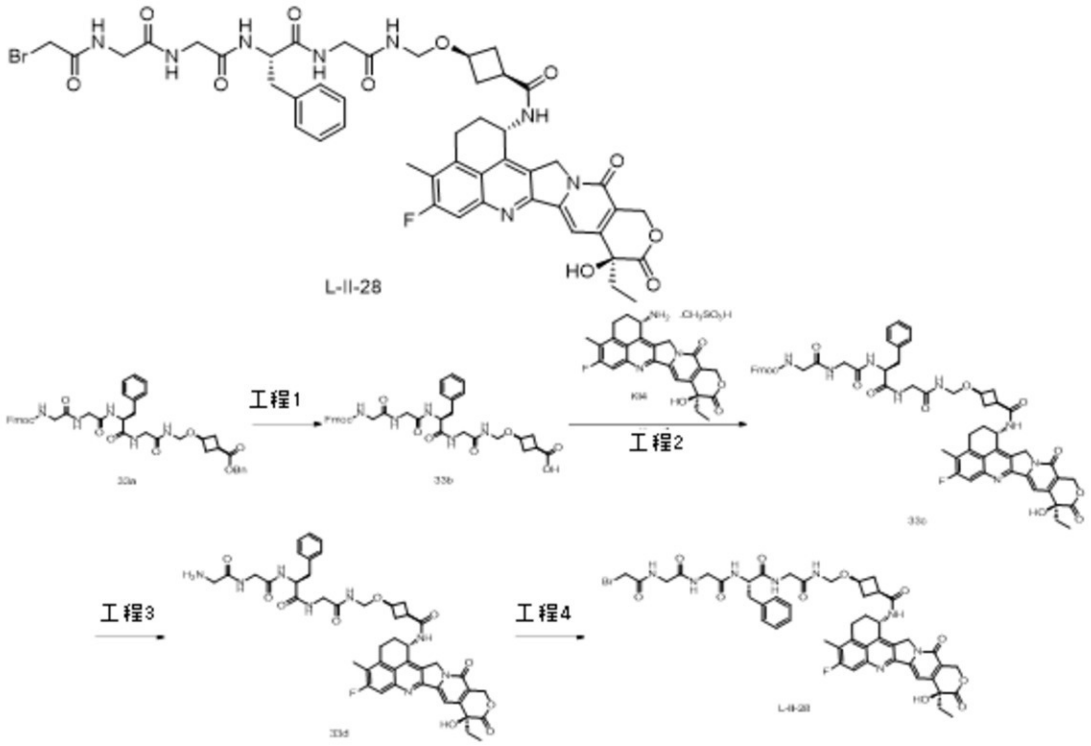
【０６８２】

工程７．

ＨＡＴＵ（４１４ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３２ｇ（６７６ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、４１ｅ（５０８ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（４２３ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ）の溶液へ添加し、この混合物を、２０℃で１７ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝１／５）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（３０ｍＬ）へ注いだ。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキを、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により精製し、３２ｊ（５１１ｍｇ、収率：４４％）を白色固形物として生じた。MS-ESI: m/z 1068.3 [M+H]+。

【０６８３】
工程８．
ジエチルアミン／ＤＣＭ（１０ｍＬ、１／５）中の３２ｊ（４８２ｍｇ、０．４５１ｍｍｏｌ）の溶液を、１０℃で１７ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＥＡ）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、ＰＥ（３００ｍＬ）へ注ぎ、得られた混合物を濾過し、３２ｋ（３０１ｍｇ、収率：計算せず）を白色固形物として生じた。
【０６８４】
工程９．
モルホリン（９３ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の３２ｋ（３０１ｍｇ、０．３５６ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（８２ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）の溶液へ添加し、この混合物を、２５℃で５ｈ撹拌した。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、分取クロマトグラフィーにより精製し、３２ｌ（１０８ｍｇ、収率：３８％）を白色固形物として生じた。MS-ESI: m/z 806.3 [M+H]+。
【０６８５】
工程１０．
ブロモアセチルブロミド（２７ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＤＭＦ（２ｍＬ）中の３２ｌ（１０８ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（４１ｍｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）の溶液へ添加し、この混合物を、０℃で１ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、分取クロマトグラフィーにより精製し、Ｌ－ＩＩ－２７（１５ｍｇ、収率：１２％）を白色固形物として生じた。
MS-ESI: m/z 926.3 [M+H]+.
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.11 (s, 1H), 8.54 - 8.42 (m, 3H), 8.27 - 8.16 (m, 2H), 7.78 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.61 - 5.51 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.20 - 5.05 (m, 2H), 4.56 - 4.42 (m, 2H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 3H), 3.79 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.25 - 3.08 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 4H), 2.36 - 2.22 (m, 3H), 2.20 - 2.03 (m, 4H), 1.99 - 1.68 (m, 4H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。
【０６８６】
調製例１．３３　（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（（Ｓ）－７－ベンジル－１６－ブロモ－３，６，９，１２，１５－ペンタオキソ－２，５，８，１１，１４－ペンタアザヘキサデシル）オキシ）－Ｎ－（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド

【化２２１】



工程１．

Ｐｄ／Ｃ（４００ｍｇ、１０重量％）を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の３３ａ（２．００ｇ、２．５８ｍｍｏｌ）の溶液へ添加し、この混合物を、２０℃で５ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＥＡ）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を濾過し、回転蒸発により乾燥させ、３３ｂ（１．３ｇ、収率：７４％）を白色固形物として生じた。

【０６８７】

工程２．

ＨＡＴＵ（３０５ｍｇ、０．８０２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３３ｂ（０．５５ｇ、０．８０２ｍｍｏｌ）、ＫＩ４（４２７ｍｇ、０．８０２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３１０ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）の溶液へ添加し、この混合物を、０℃で２ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１／１０）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（４０ｍＬ）へ注いだ。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキを、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）により精製し、３３ｃ（３６０ｍｇ、収率：４１％）を黄色固形物として生じた。

【０６８８】

工程３．

ジエチルアミン（２ｍＬ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３３ｃ（３６０ｍｇ、０．３２６ｍｍｏｌ）の溶液へ添加し、混合物を、２５℃で１７ｈ撹拌した。ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５／１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、ＰＥ（１００ｍＬ）へ注ぎ、得られた混合物を濾過し、３３ｄ（２０５ｍｇ、収率：７１％）を白色固形物として生じた。MS-ESI: m/z 881.3 [M+H]+。

【０６８９】

工程４．

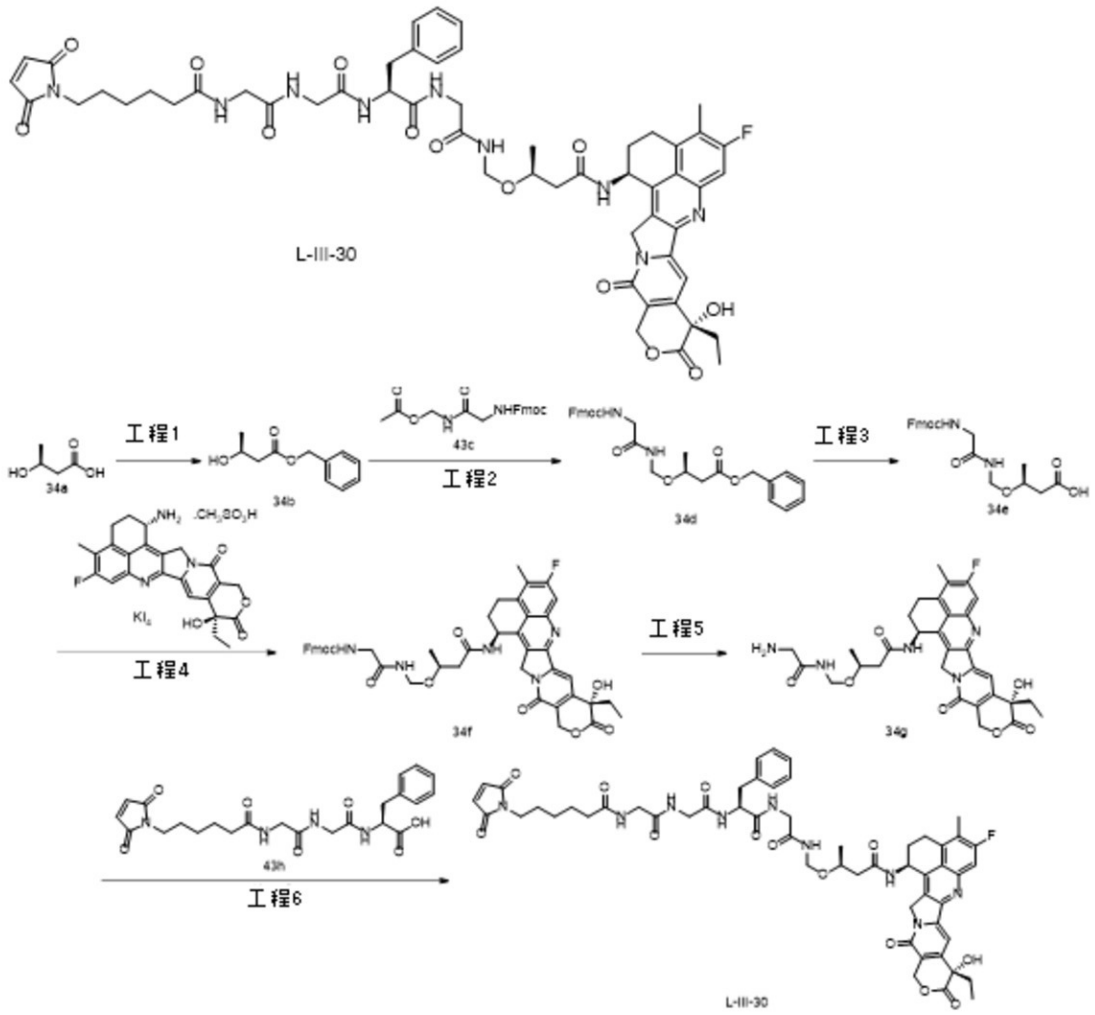
ＴＨＦ（２ｍＬ）中のブロモアセチルブロミド（９４ｍｇ、０．４４６ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＭＦ（１ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の３３ｄ（２０５ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１１８ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）の溶液へ添加し、この混合物を、０℃で１ｈ撹拌した。この反応溶液を、分取クロマトグラフィーにより精製し、Ｌ－

ＩＩ－２８（１５ｍｇ、収率：６％）を白色固形物として生じた。
MS-ESI: m/z 1001.2 [M+H]+。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.50 - 8.43 (m, 2H), 8.35 - 8.29 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.80 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 7H), 6.53 (s, 1H), 5.59 - 5.51 (m, 1H), 5.44 - 5.39 (m, 2H), 5.20 - 5.07 (m, 2H), 4.56 - 4.44 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.80 - 3.68 (m, 5H), 3.41 (s, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.58 - 2.55 (m, 3H), 2.39 (s, 4H), 2.18 - 2.03 (m, 4H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【０６９０】

調製例１．３４．　Ｎ－（（７Ｓ，１５Ｓ）－７－ベンジル－１７－（（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）アミノ）－１５－メチル－２，５，８，１１，１７－ペンタオキソ－１４－オキサ－３，６，９，１２－テトラアザヘプタデシル）－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

【化２２２】



工程１．

３４ａ（５ｇ、４８．０ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１９．９ｇ、１４４．０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２０ｍＬ）中に溶解し、引き続き臭化ベンジル（１２．３ｇ、７２．０ｍｍｏｌ）を滴加した。この混合物を、２５℃で１７ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝

３／１）による検出で、出発材料が完全に消費された後、反応溶液を、水（２００ｍＬ）へ添加し、ＥＡ（２５０ｍＬ）により抽出し、分離し、飽和ＮａＣｌにより洗浄した。有機相を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１）により精製し、３４ｂ（８．７ｇ、収率：９３％）を無色の液体として生じた。MS-ESI: m/z 195.1 [M+H]+。

【０６９１】

工程２．

３４ｃ（７．３ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）及びＴｓＯＨ（１．４６ｇ、８．５ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中に溶解し、この混合物を、窒素大気下、０℃に冷却し、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の４３ｂ（７．７ｇ、３９．６ｍｍｏｌ）の溶液を滴加し、添加が完了した後０℃で２ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝２／１）による検出で、ほとんどの出発材料が消費された後、反応溶液を、水（１００ｍＬ）へ注ぎ、ＤＣＭ（１００ｍＬ）により抽出し、分離し、飽和ＮａＣｌにより洗浄した。有機相を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）により精製し、３４ｄ（３．９ｇ、収率：３９％）を無色粘稠物質として生じた。MS-ESI: m/z 503.3 [M+H]+。

【０６９２】

工程３．

Ｐｄ／Ｃ（１ｇ、１０重量％）を、ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）及びＥＡ（１００ｍＬ）中の３４ｄ（１．９ｇ、３．７８ｍｍｏｌ）の混合溶液へ、水素大気下、０℃で添加し、この混合物を、０℃で３ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝２／１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、セライトを通して濾過し、フィルターケーキを、ＥＡ／ＥｔＯＨ（１：１、１００ｍＬ×３）で洗浄した。濾液を濃縮し、ＴＨＦ（５０ｍＬ×３）で溶解し、回転蒸発により乾燥させ、これを３回繰り返し、３４ｅ（１ｇ、収率：６４％）を灰色固形物として生じた。 MS-ESI: m/z 435.2 [M+H]+。

【０６９３】

工程４．

ＤＩＥＡ（３０３ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の３４ｅ（４２６ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、ＫＩ４（５００ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（４２９ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で滴加し、この混合物を、添加が完了した後、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（３００ｍＬ）へ滴加し、撹拌した。得られた混合物を、５分間静置し、濾過し、フィルターケーキを、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１、１００ｍＬ）溶液で溶解し、回転蒸発により乾燥させ、シリカゲルと混合し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ：ＭｅＯＨ＝３０：１）により精製し、３４ｆ（６００ｍｇ、収率：７７％）を黄色固形物として生じた。MS-ESI: m/z 830.3 [M+H]+。

【０６９４】

工程５．

ジエチルアミン（５ｍＬ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３４ｆ（１５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で滴加し、この混合物を、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、石油エーテル溶液（１００ｍＬ×６）を、この反応溶液へ添加し、固形物が沈殿した。得られた混合物を、固形物がフラスコの底に吸着されるまで、静置し、溶液を注ぎ出し、オイルポンプにより乾燥させ、３４ｇ（１２０ｍｇ、収率：７６％）を白色粉末として生じ、ＬＣＭＳによる検出で、生成物含量は７０％であった。MS-ESI: m/z 608.3 [M+H]+。

【０６９５】

工程６．

ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＨＡＴＵ（４５ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３４ｇ（６０ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）、４３ｈ（５１ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（３２ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃添加し、この混合物を、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、出発材料が消費さ

れた後、反応溶液を、逆相カラムクロマトグラフィー（溶離液：（ＭｅＣＮ／ＭｅＯＨ＝１／１）：$Ｈ_2Ｏ$＝６０％：４０％）により直接精製し、Ｌ－ＩＩＩ－３０（１４．８ｍｇ、収率：１４％）を黄色固形物として生じた。

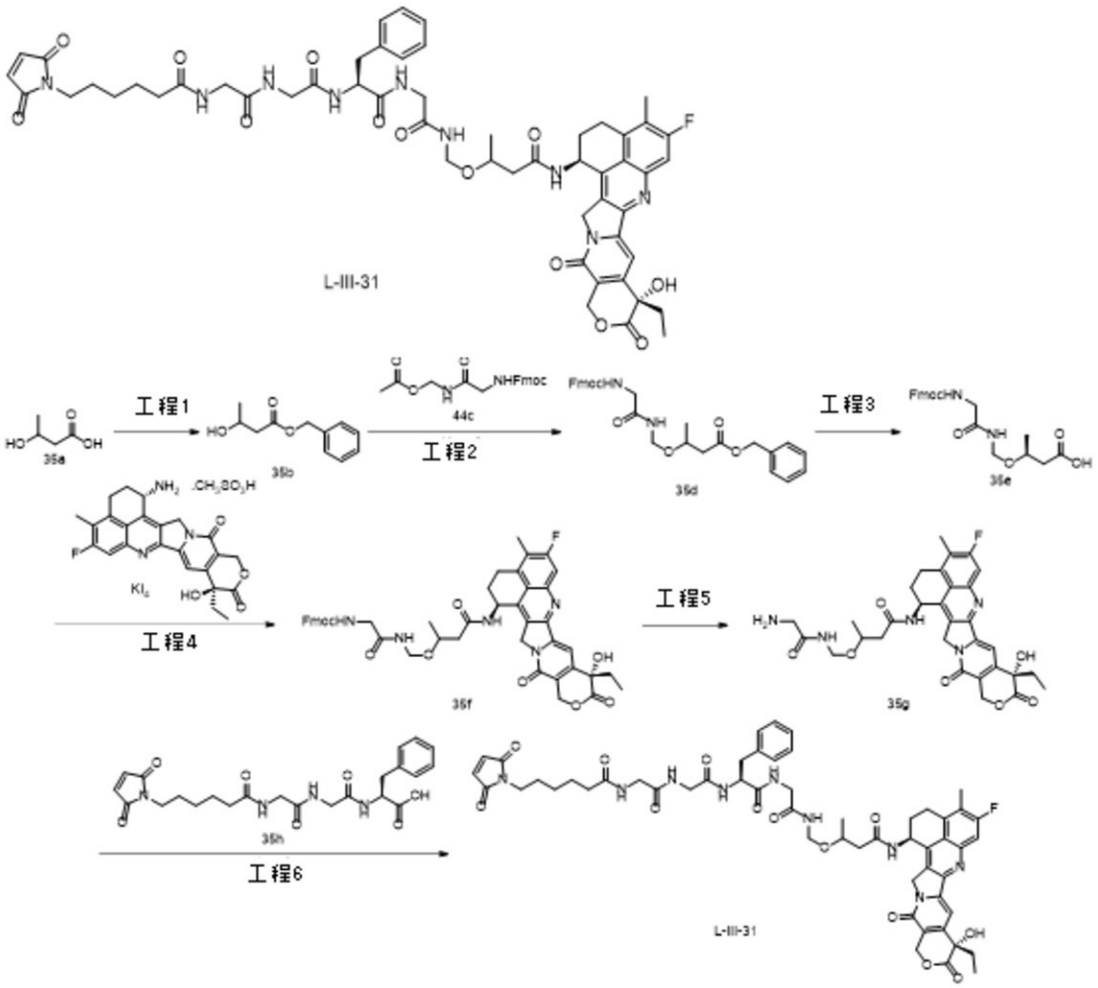
MS-ESI: m/z 1062.4 [M+H]+。

1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 5.70 - 5.64 (m, 1H), 5.60 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 2H), 5.26 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 7H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.87 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 3H), 3.72 (d, J = 17.0 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 5H), 2.32 - 2.20 (m, 5H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 4H), 1.34 - 1.20 (m, 6H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【０６９６】

調製例１．３５．　Ｎ－（（７Ｓ）－７－ベンジル－１７－（（（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル）アミノ）－１５－メチル－２，５，８，１１，１７－ペンタオキソ－１４－オキサ－３，６，９，１２－テトラアザヘプタデシル）－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

【化２２３】



工程１．

３５ａ（１０．０ｇ、９６ｍｍｏｌ）及び$Ｋ_2ＣＯ_3$（３９．８ｇ、２８８ｍｍｏｌ）

を、ＤＭＦ（１００ｍＬ）中に溶解し、引き続き臭化ベンジル（２４．６ｇ、１４４ｍｍｏｌ）を滴加した。この混合物を、室温で１７ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝３／１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（２００ｍＬ）へ添加し、ＥＡ（２５０ｍＬ）により抽出し、分離し、飽和ＮａＣｌにより洗浄した。有機相を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝４：１）により精製し、３５ｂ（１５ｇ、収率：８０％）を、無色の液体として生じた。MS-ESI: m/z 195.1 [M+H]+。

【０６９７】

工程２．

３５ｃ（６．６ｇ、１８ｍｍｏｌ）及び３５ｂ（７ｇ、３６ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中に溶解し、この混合物を、窒素大気下で、０℃まで冷却し、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＴｓＯＨ（１．３ｇ、７．５ｍｍｏｌ）の溶液を滴加し、添加が完了した後、０℃で２ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝２／１）による検出で、ほとんどの出発材料が消費された後、反応溶液を、水（１００ｍＬ）へ注ぎ、ＤＣＭ（１００ｍＬ）により抽出し、飽和ＮａＣｌにより洗浄した。有機相を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）により精製し、３５ｄ（４．９ｇ、収率：５４％）を淡黄色粘稠物質として生じた。MS-ESI: m/z 503.2 [M+H]+。

【０６９８】

工程３．

Ｐｄ／Ｃ（２ｇ、１０重量％）を、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）及びＥＡ（２０ｍＬ）中の３５ｄ（２．２ｇ、４．４ｍｍｏｌ）の混合溶液へ、水素大気下、０℃で添加し、この混合物を、０℃で３ｈ反応させた。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝２／１）による検出で、反応が完了した後、反応溶液を、セライトを通して濾過し、フィルターケーキをＥＡ／ＥｔＯＨ（１：１、１００ｍＬ×３）により洗浄した。濾液を濃縮し、ＴＨＦ（５０ｍＬ×３）で溶解し、回転蒸発により乾燥させ、これを３回繰り返し、３５ｅ（１．５ｇ、収率：８３％）を白色固形物として生じた。MS-ESI: m/z 435.1 [M+H]+。

【０６９９】

工程４．

ＤＩＥＡ（６０６ｍｇ、４．７０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の３５ｅ（８５２ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）、ＫＩ４（１ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（８５６ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で添加し、この混合物を、添加の完了後、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、反応溶液を、水（７００ｍＬ）へ滴加し、撹拌した。得られた混合物を、５分間静置し、濾過し、フィルターケーキを、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１、１５０ｍＬ）溶液で溶解し、回転蒸発により乾燥させ、シリカゲルと混合し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ：ＭｅＯＨ＝３０：１）により精製し、３５ｆ（９００ｍｇ、収率：７９％）を黄色固形物として生じた。MS-ESI: m/z 830.3 [M+H]+。

【０７００】

工程５．

ジエチルアミン（１．５ｍＬ）を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の３５ｆ（８００ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下、０℃で滴加し、この混合物を、ＲＴで１７ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、反応が完了した後、石油エーテル溶液（１００ｍＬ×６）を、反応溶液へ添加し、固形物が沈殿した。得られた混合物を、固形物がフラスコの底に吸着されるまで、静置し、溶液を注ぎ出し、オイルポンプにより乾燥させ、白色粉末（６４０ｍｇ）を生じた。次にこの固形物を、ＴＦＡ：ＭｅＯＨ（１：２０）により処理し、３５ｇ（７７０ｍｇ、収率：９２％）を黄色固形物として生じ、ＬＣＭＳによる検出で含有率７０％であった。MS-ESI: m/z 608.3 [M+H]+。

【０７０１】

工程６．

ＤＭＦ（２ｍＬ）中のＨＡＴＵ（４８７ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＭＦ（

８ｍＬ）中の３５ｇ（７７０ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、４３ｈ（４８０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（３４５ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）の溶液へ、窒素大気下で添加し、この混合物を、０℃で２ｈ反応させた。ＬＣＭＳによる検出で、出発材料が完全に消費された後、反応溶液を、氷水（１００ｍＬ）へ添加し、撹拌し、黄色固形物が沈殿した。得られた混合物を、固形物がフラスコの底及び溶液中に吸着されるまで、静置し、この溶液を凍結し、生成物を沈殿させ、濾過し、固形物を凍結乾燥させ、シリカゲルと混合し、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＭｅＯＨ＝２０／１）により精製し、３５（５６８ｍｇ、収率：４２％）を淡黄色固形物として生じた。

MS-ESI: m/z 1062.8 [M+H]+。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 - 8.44 (m, 2H), 8.33 - 8.26 (m, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.81 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 5H), 6.99 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.61 - 5.52 (m, 1H), 5.46 - 5.40 (m, 2H), 5.28 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 1H), 4.59 - 4.45 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.78 - 3.54 (m, 6H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 3.22 - 3.09 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 4H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 4H), 1.94 - 1.77 (m, 2H), 1.51 - 1.39 (m, 4H), 1.25 - 1.08 (m, 5H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【０７０２】

調製例１．３６．（Ｄｘｄ、参照例５）

参照化合物（Ｄｘｄ）を、中国特許第ＣＮ１０４７５５４９４Ａ号の説明の１８３頁の実施例７５に提供された方法を参照し、合成した。

【０７０３】

参照化合物（デルクステカン）は、中国特許第ＣＮ１０４７５５４９４Ａ号の説明の１６３頁の実施例５８に提供された方法を参照し、合成した。参照ＡＤＣ－１（トラスツズマブ－デルクステカン）は、中国特許第ＣＮ１０４７５５４９４Ａ号の説明の１６３頁の実施例５８に提供された方法を参照するか、又は開示された当該技術分野において通常使用される方法により、合成した。

【０７０４】

調製例１．３７．

以下のリガンドを、抗体に関する通常の方法に従い調製することができる。例えば、ベクターを、構築し、ＨＥＫ２９３細胞(Life Technologies、カタログ番号11625019)などの真核細胞へトランスフェクションし、及び発現のために精製することができる。

【０７０５】

調製例１．３７ａ．　トラスツズマブの配列を、以下に示す：

軽鎖（配列番号：３３）

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG
VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

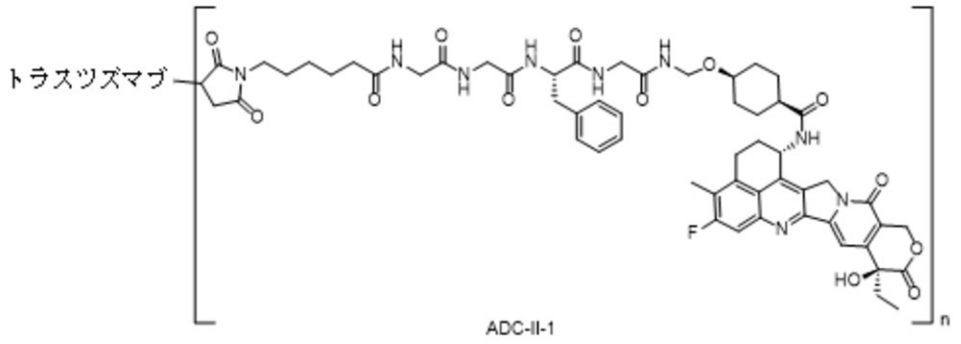
重鎖（配列番号：３７）

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGY
TRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG。

【０７０６】

調製例１．３７ｂ．　ペルツズマブ抗体の配列を、以下に示す：
軽鎖（配列番号：３４）
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
重鎖（配列番号：３８）
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNS
GGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG。
【０７０７】
調製例１．３７ｃ．　ｈＲＳ７抗体（サシツズマブ）の配列を、以下に示す：
軽鎖（配列番号：３５）
DIQLTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQDVSIAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYITPLTFGAGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY
SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
重鎖（配列番号：３９）
VQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTG
EPTYTDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCARGGFGSSYWYFDVWGQ
GSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK。
【０７０８】
調製例１．３７ｄ．　ゾルベツキシマブ抗体の配列を、以下に示す：
軽鎖（配列番号：３６）
DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYW
ASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPFTFGSGTKLEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
重鎖（配列番号：４０）
QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTSYWINWVKQRPGQGLEWIGNIYPSDS
YTNYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCTRSWRGNSFDYWGQGT
TLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK。
【０７０９】
調製例１．３８．　ＡＤＣ－ＩＩ－１

【化２２４】



調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、０．２３３ｍＬ、１．１６３μｍｏｌ）水溶液を、水性ＰＢ緩衝液（０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０；２３ｍｇ、１５ｍｇ／ｍＬ、０．１５５μｍｏｌ）中の抗体トラスツズマブへ、３７℃で添加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、３７℃で３ｈ振盪させ、その後反応を停止した；

【０７１０】

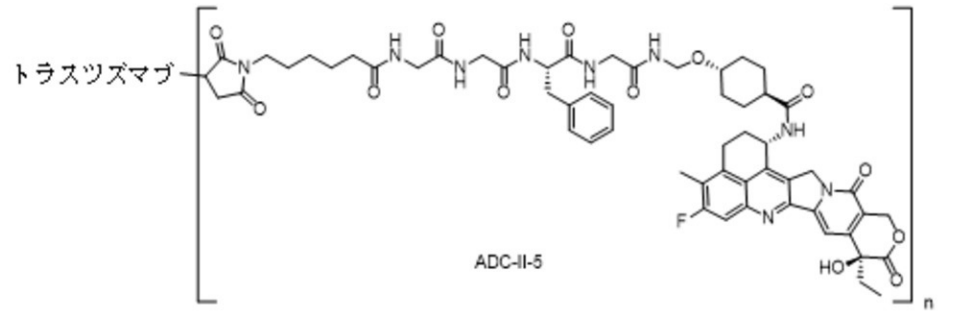
Ｌ－ＩＩ－１（３．４ｍｇ、６．０６μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、前述の溶液（２．０ｍＬ）へ添加し、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３ｈ振盪させ、その後反応を停止した。反応溶液を、脱塩し、Sephadex G25ゲルカラム（溶離液：０．００２Ｍ　ＥＤＴＡを含有する０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０）上で精製し、ＰＢ中の例証的生成物ＡＤＣ－ＩＩ－１の溶液（３．０８ｍｇ／ｍＬ、１２ｍｇ）を生じ、これを４℃で貯蔵した。

LC-MSにより算出した、平均n＝7.42。

【０７１１】

調製例１．３９．　ＡＤＣ－ＩＩ－５

【化２２５】

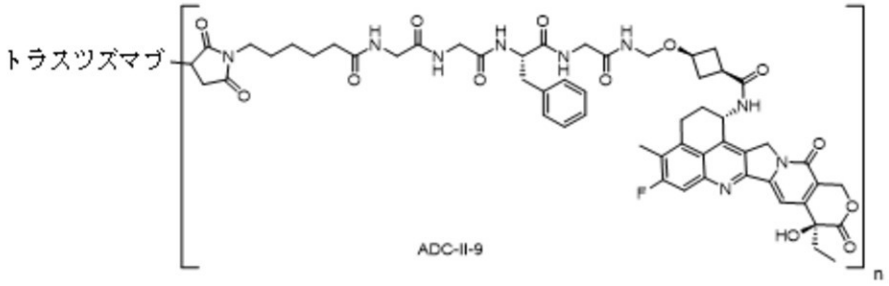


調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、０．３０４ｍＬ、１．５２μｍｏｌ）水溶液を、水性ＰＢ緩衝液（０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０；３０ｍｇ、１５ｍｇ／ｍＬ、０．２０３μｍｏｌ）中の抗体トラスツズマブへ、３７℃で添加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、３７℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止し；この反応溶液を、水浴中で２５℃に冷却し、５．０ｍｇ／ｍＬまで希釈し、希釈した溶液（２．０ｍＬ）を、次工程のために取り出した。

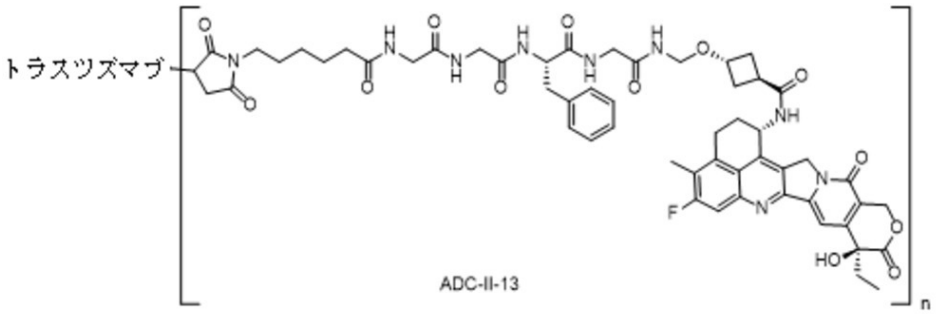
【０７１２】

Ｌ－ＩＩ－２（１．６５ｍｇ、２．９４μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に希釈し、この溶液を、前述の溶液（２．０ｍＬ）に添加し、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止した。この反応溶液を、脱塩し、Sephadex G25ゲルカラム（溶離液：０．００２Ｍ　ＥＤＴＡを含有する０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０）上で精製し、ＰＢ中の例証的生成物ＡＤＣ－ＩＩ－５（６．３７ｍｇ／ｍＬ、１

７ｍｇ）の溶液を生じ、これを凍結し、４℃で貯蔵した。
ＬＣ－ＭＳにより算出した、平均ｎ＝７．５８。
【０７１３】
調製例１．４０．　ＡＤＣ－ＩＩ－９
【化２２６】



調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、０．３５５ｍＬ、１．７７μｍｏｌ）水溶液を、水性ＰＢ緩衝液中の抗体トラスツズマブ（０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０；３５ｍｇ、１５ｍｇ／ｍＬ、０．２３６μｍｏｌ）へ、３７℃で添加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、３７℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止し；この反応溶液を、水浴中で２５℃に冷却し、５．０ｍｇ／ｍＬまで希釈し、希釈した溶液（２．０ｍＬ）を、次工程のために取り出した。
【０７１４】
Ｌ－ＩＩ－３（４．５１ｍｇ、２．８４μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、前述の溶液（２．０ｍＬ）へ添加し、水浴振盪機内に配置し、振盪しながら２５℃で３時間振盪し、その後反応を停止した。この反応溶液を、脱塩し、Ｓｅｐｈａｄｅｘ Ｇ25ゲルカラム（溶離液：０．００２Ｍ　ＥＤＴＡを含有する０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０）上で精製し、ＰＢ中の例証的生成物ＡＤＣ－ＩＩ－９の溶液（７．００ｍｇ／ｍＬ、１５ｍｇ）を生じ、これを凍結し、４℃で貯蔵した。
ＬＣ－ＭＳにより算出した、平均ｎ＝８．０５。
【０７１５】
調製例１．４１．　ＡＤＣ－ＩＩ－１３
【化２２７】



調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、０．３５５ｍＬ、１．７７μｍｏｌ）水溶液を、水性ＰＢ緩衝液中の抗体トラスツズマブ（０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０；３５ｍｇ、１５ｍｇ／ｍＬ、０．２３６μｍｏｌ）へ、３７℃で添加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、３７℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止し；この反応溶液を、水浴中で２５℃に冷却し、５．０ｍｇ／ｍＬまで希釈し、希釈した溶液（２．０ｍＬ）を、次工程のために取り出した。
【０７１６】
Ｌ－ＩＩ－４（１．９６ｍｇ、３．６７μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に

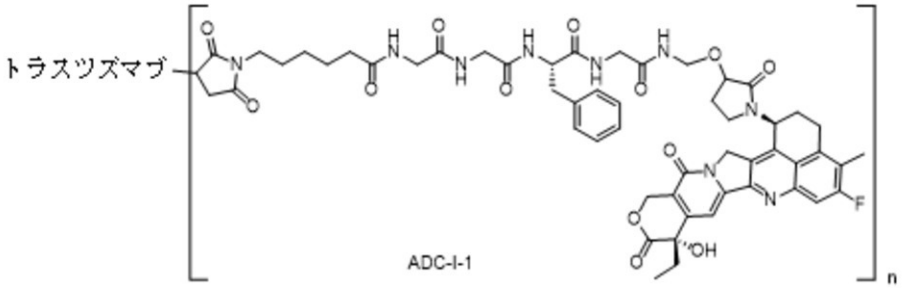
溶解し、この溶液を、前述の溶液（２．０ｍＬ）へ添加し、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３時間振盪し、その後反応を停止した。この反応溶液を、脱塩し、Ｓｅｐｈａｄｅｘ Ｇ２５ゲルカラム（溶離液：０．００２Ｍ　ＥＤＴＡを含有する０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０）上で精製し、ＰＢ中の例証的生成物ＡＤＣ－ＩＩＩ－１３の溶液（６．９４ｍｇ／ｍＬ、２５ｍｇ）を生じ、これを凍結し、４℃で貯蔵した。

ＬＣ－ＭＳにより算出した、平均ｎ＝７．８９。

【０７１７】

調製例１．４２．　ＡＤＣ－Ｉ－１

【化２２８】



調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、０．３５５ｍＬ、１．７７μｍｏｌ）水溶液を、水性ＰＢ緩衝液中の抗体トラスツズマブ（０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０；３５ｍｇ、１５ｍｇ／ｍＬ、０．２３６μｍｏｌ）へ、３７℃で添加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、３７℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止し；この反応溶液を、水浴中で２５℃に冷却し、５．０ｍｇ／ｍＬまで希釈し、希釈した溶液（２．０ｍＬ）を、次工程のために取り出した。

【０７１８】

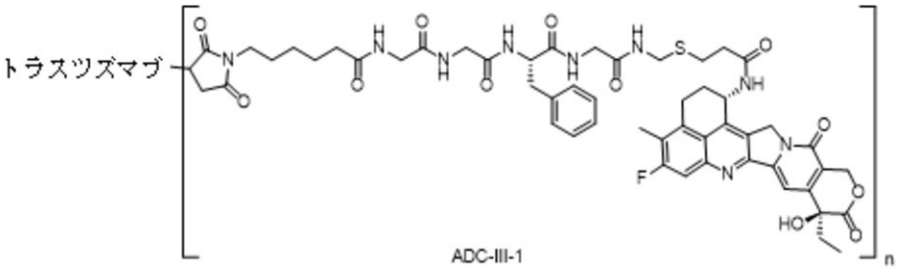
Ｌ－Ｉ－１（１．２３ｍｇ、２．３６μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、前述の溶液（２．０ｍＬ）へ添加し、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３時間振盪し、その後反応を停止した。この反応溶液を、脱塩し、Ｓｅｐｈａｄｅｘ Ｇ２５ゲルカラム（溶離液：０．００２Ｍ　ＥＤＴＡを含有する０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０）上で精製し、ＰＢ中の例証的生成物ＡＤＣ－Ｉ－１の溶液（９．３３ｍｇ／ｍＬ、１９ｍｇ）を生じ、これを凍結し、４℃で貯蔵した。

ＬＣ－ＭＳにより算出した、平均ｎ＝７．９８。

【０７１９】

調製例１．４３．　ＡＤＣ－ＩＩＩ－１

【化２２９】



調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、０．２３３ｍＬ、１．７７μｍｏｌ）水溶液を、ＰＢ緩衝溶液中の抗体トラスツズマブ（０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０；２３ｍｇ、１５ｍｇ／ｍＬ、０．１５５μｍｏｌ）へ、３７℃で添加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、３７℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止し；この反応溶液を、水浴中で２５℃に冷却し、５．０ｍｇ／ｍＬまで希釈し、希釈した溶液

（２．０ｍＬ）を、次工程のために取り出した。

【０７２０】

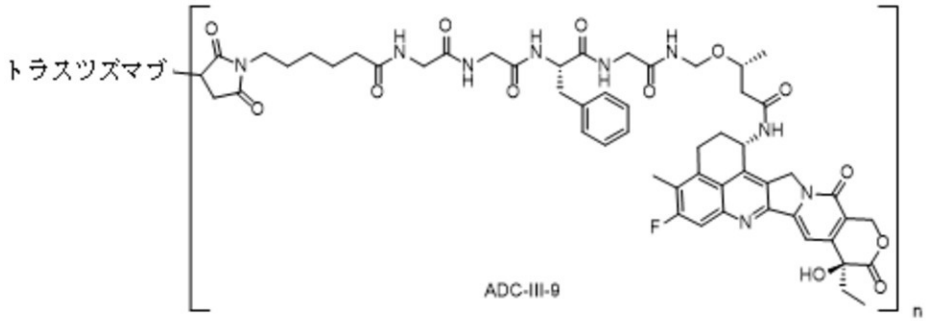
Ｌ－ＩＩＩ－２（６．２２ｍｇ、１１．８９μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、前述の溶液（２．０ｍＬ）へ添加し、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３時間振盪し、その後反応を停止した。この反応溶液を、脱塩し、Ｓｅｐｈａｄｅｘ Ｇ25ゲルカラム（溶離液：０．００２Ｍ　ＥＤＴＡを含有する０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０）上で精製し、ＰＢ中の例証的生成物ＡＤＣ－ＩＩＩ－１の溶液（１．２５ｍｇ／ｍＬ、１６ｍｇ）を生じ、これを凍結し、４℃で貯蔵した。

ＬＣ－ＭＳにより算出した、平均ｎ＝８．３４。

【０７２１】

調製例１．４４．　ＡＤＣ－ＩＩＩ－９

【化２３０】



調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、０．３５５ｍＬ、１．７７μｍｏｌ）水溶液を、水性ＰＢ緩衝液中の抗体トラスツズマブ（０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０；３５ｍｇ、１５ｍｇ／ｍＬ、０．２３６μｍｏｌ）へ、３７℃で添加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、３７℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止し；この反応溶液を、水浴中で２５℃に冷却し、５．０ｍｇ／ｍＬまで希釈し、希釈した溶液（２．０ｍＬ）を、次工程のために取り出した。

【０７２２】

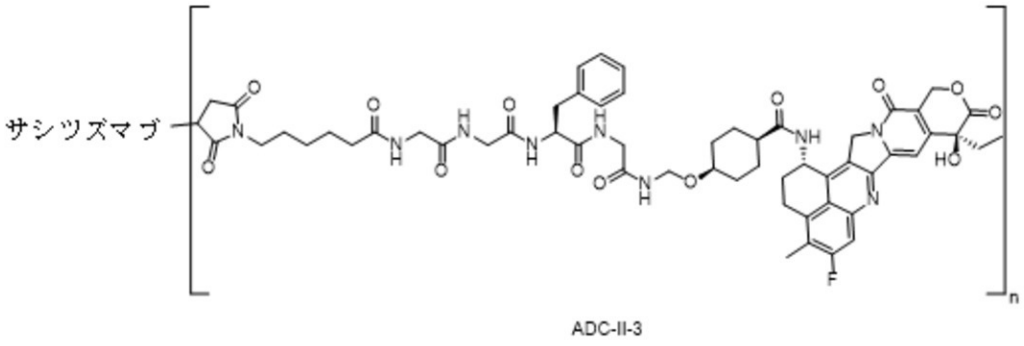
Ｌ－ＩＩＩ－２０（３．０８ｍｇ、５．９１μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、前述の溶液（２．０ｍＬ）へ添加し、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３時間振盪し、その後反応を停止した。この反応溶液を、脱塩し、Ｓｅｐｈａｄｅｘ Ｇ25ゲルカラム（溶離液：０．００２Ｍ　ＥＤＴＡを含有する０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０）上で精製し、ＰＢ中の例証的生成物ＡＤＣ－ＩＩＩ－９の溶液（６．６１ｍｇ／ｍＬ、２１ｍｇ）を生じ、これを凍結し、４℃で貯蔵した。

ＬＣ－ＭＳにより算出した、平均ｎ＝８．０５。

【０７２３】

調製例１．４５．　ＡＤＣ－ＩＩ－３

【化２３１】



調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、０．１５６ｍＬ、０．７８０μｍｏｌ）水溶液を、水性ＰＢ緩衝液中の抗体サシツズマブ（０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０；３５ｍｇ、１１ｍｇ／ｍＬ、０．２３６μｍｏｌ）へ、２５℃で添加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止し；この反応溶液を、５．０ｍｇ／ｍＬまで希釈した。

【０７２４】

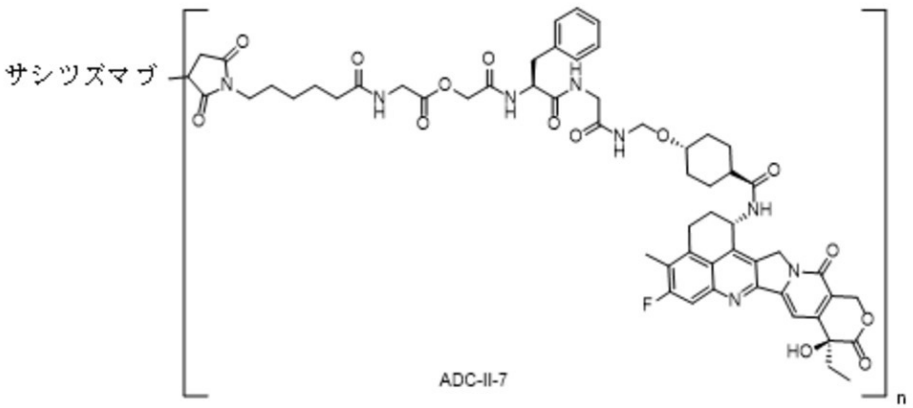
Ｌ－ＩＩ－１（２．６０ｍｇ、２．３６μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、前述の溶液へ添加し、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３時間振盪し、その後反応を停止した。この反応溶液を、脱塩し、Sephadex G25ゲルカラム（溶離液：０．０２Ｍ水性ヒスチジン緩衝溶液、ｐＨ５．５）上で精製し、ヒスチジン中の例証的生成物ＡＤＣ－ＩＩ－３の溶液（４．１ｍｇ／ｍＬ、２２ｍｇ）を生じ、これを４℃で冷蔵貯蔵した。

ＬＣ－ＭＳにより算出した、平均ｎ＝３．８９。

【０７２５】

調製例１．４６．　ＡＤＣ－ＩＩ－７

【化２３２】



調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、０．１８３ｍＬ、０．９１４μｍｏｌ）水溶液を、ＰＢ緩衝溶液中の抗体サシツズマブ（０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０；４１ｍｇ、１１ｍｇ／ｍＬ、０．２７７μｍｏｌ）へ、２５℃で添加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止し；この反応溶液を、５．０ｍｇ／ｍＬまで希釈した。

【０７２６】

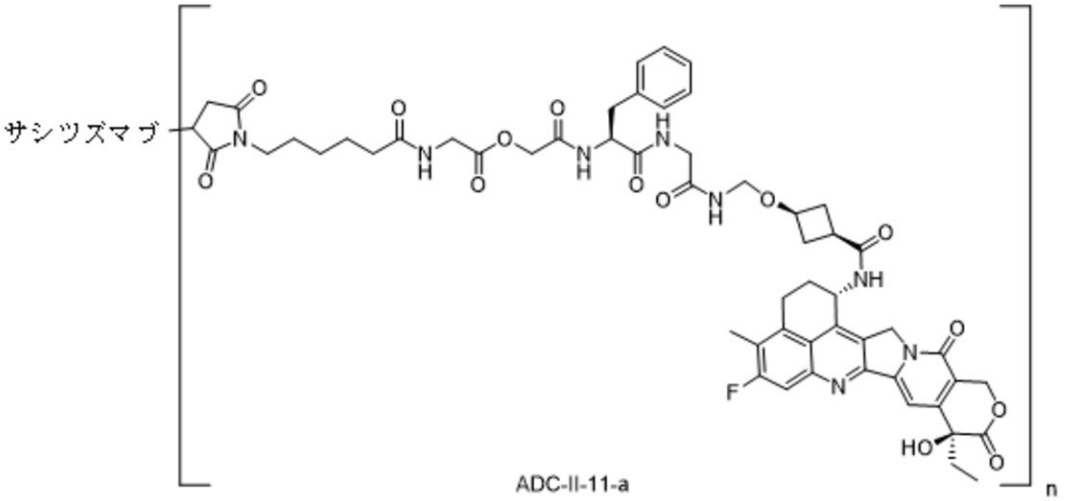
Ｌ－ＩＩ－２（３．０５ｍｇ、２．７７μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、前述の溶液へ添加し、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３時間振盪し、その後反応を停止した。この反応溶液を、脱塩し、Sephadex G25ゲルカラム（溶離液：０．０２Ｍ水性ヒスチジン緩衝溶液、ｐＨ５．５）上で精製し、ヒスチジン中の例証的生成物ＡＤＣ－ＩＩ－７の溶液（３．７ｍｇ／ｍＬ、２９．５ｍｇ）を生じ、これを４℃で冷蔵貯蔵した。

ＬＣ－ＭＳにより算出した、平均ｎ＝４．１２。

【０７２７】

調製例１．４７．　ＡＤＣ－ＩＩ－１１－ａ

【化２３３】



調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、０．１４３ｍＬ、０．７１３μｍｏｌ）水溶液を、ＰＢ緩衝溶液中の抗体サシツズマブ（０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０；３２ｍｇ、１１ｍｇ／ｍＬ、０．２１６μｍｏｌ）へ、２５℃で添加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止し；この反応溶液を、５．０ｍｇ／ｍＬまで希釈した。

【０７２８】

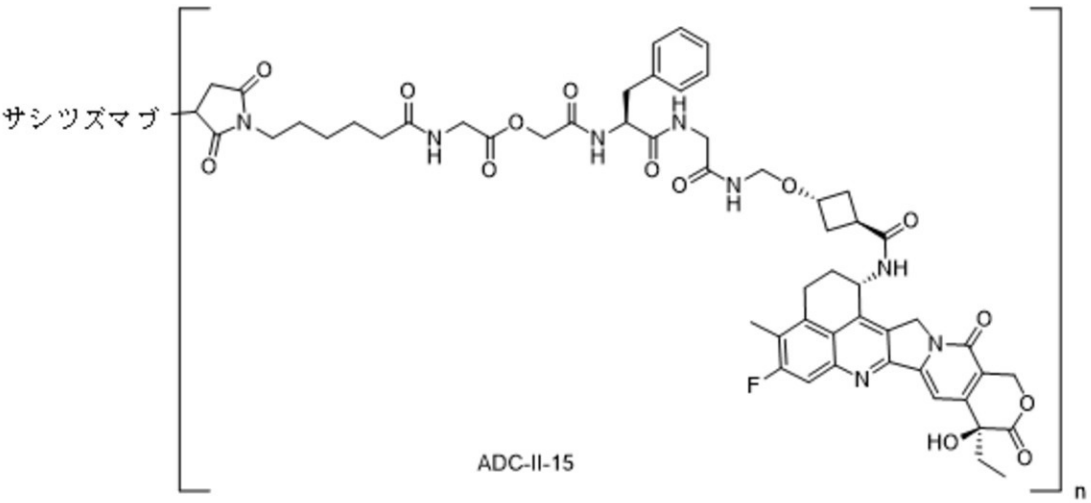
Ｌ－ＩＩ－３（２．３２ｍｇ、２．１６μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、前述の溶液へ添加し、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３時間振盪し、その後反応を停止した。この反応溶液を、脱塩し、Sephadex G25ゲルカラム（溶離液：０．０２Ｍ水性ヒスチジン緩衝溶液、ｐＨ５．５）上で精製し、ヒスチジン中の例証的生成物ＡＤＣ－ＩＩ－１１－ａの溶液（２．２ｍｇ／ｍＬ、１５ｍｇ）を生じ、これを４℃で冷蔵貯蔵した。

ＬＣ－ＭＳにより算出した、平均ｎ＝３．７３。

【０７２９】

調製例１．４８．　ＡＤＣ－ＩＩ－１５

【化２３４】



調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、０．１６５ｍＬ、０．８２５μｍｏｌ）水溶液を、水性ＰＢ緩衝液中の抗体サシツズマブ（０．０４Ｍ水性ＰＢ

緩衝液、ｐＨ７．０；３７ｍｇ、１１ｍｇ／ｍＬ、０．２５０μｍｏｌ）へ、２５℃で添加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止し；この反応溶液を、５．０ｍｇ／ｍＬまで希釈した。

【０７３０】

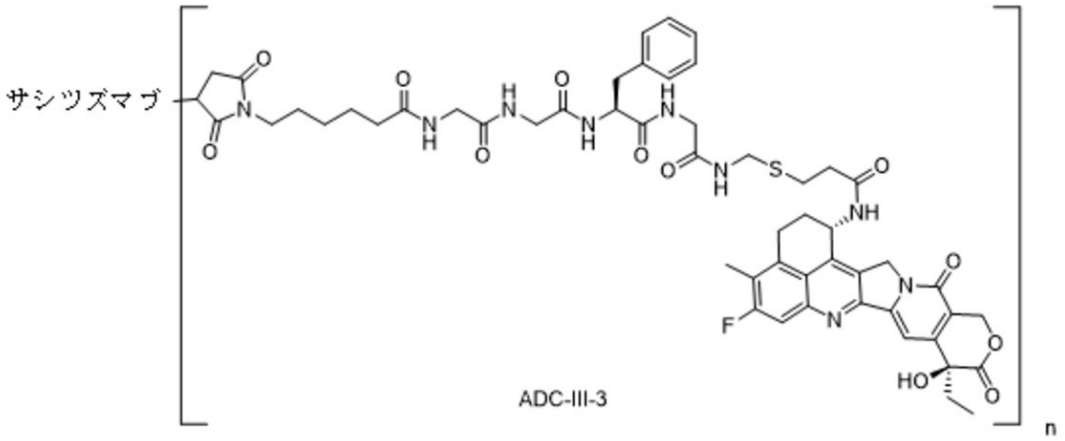
Ｌ－ＩＩ－４（２．６８ｍｇ、２．５０μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、前述の溶液へ添加し、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３時間振盪し、その後反応を停止した。この反応溶液を、脱塩し、Ｓｅｐｈａｄｅｘ Ｇ２５ゲルカラム（溶離液：０．０２Ｍ水性ヒスチジン緩衝溶液、ｐＨ５．５）上で精製し、ヒスチジン中の例証的生成物ＡＤＣ－ＩＩ－１５の溶液（４．０ｍｇ／ｍＬ、２５ｍｇ）を生じ、これを４℃で冷蔵貯蔵した。

Ｌ Ｃ－ＭＳにより算出した、平均ｎ＝４．０３。

【０７３１】

調製例１．４９．　ＡＤＣ－ＩＩＩ－３

【化２３５】



調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、０．１５６ｍＬ、０．７８０μｍｏｌ）水溶液を、水性ＰＢ緩衝液中の抗体サシツズマブ（０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０；３５ｍｇ、１１ｍｇ／ｍＬ、０．２３６μｍｏｌ）へ、２５℃で添加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止し；この反応溶液を、５．０ｍｇ／ｍＬまで希釈した。

【０７３２】

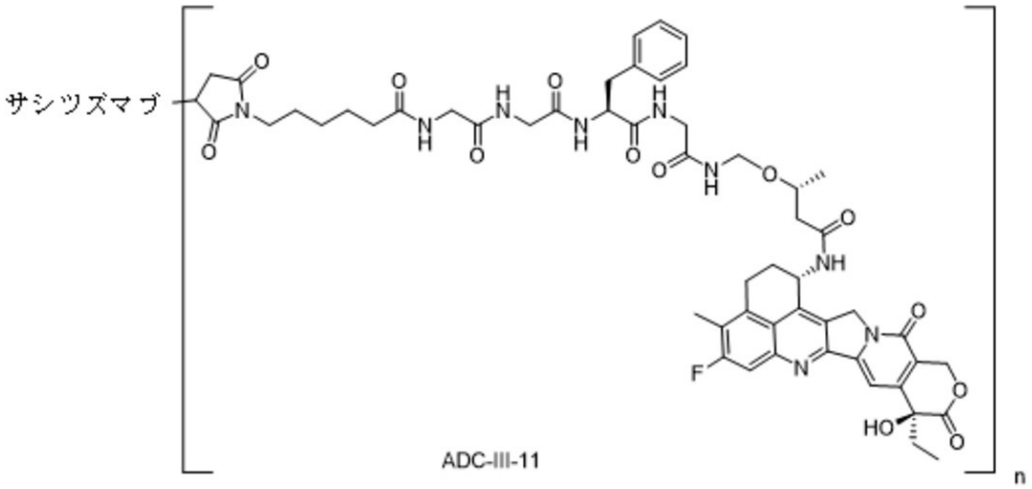
Ｌ－ＩＩＩ－２（２．５１ｍｇ、２．３６μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、前述の溶液へ添加し、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３時間振盪し、その後反応を停止した。この反応溶液を、脱塩し、Ｓｅｐｈａｄｅｘ Ｇ２５ゲルカラム（溶離液：０．０２Ｍ水性ヒスチジン緩衝溶液、ｐＨ５．５）上で精製し、ヒスチジン中の例証的生成物ＡＤＣ－ＩＩＩ－３の溶液（２．７ｍｇ／ｍＬ、２７ｍｇ）を生じ、これを４℃で冷蔵貯蔵した。

Ｌ Ｃ－ＭＳにより算出した、平均ｎ＝４．４５。

【０７３３】

調製例１．５０．　ＡＤＣ－ＩＩＩ－１１

【化２３６】



調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、０．１７４ｍＬ、０．８７０μｍｏｌ）水溶液を、水性ＰＢ緩衝液中の抗体サシツズマブ（０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０；３９ｍｇ、１１ｍｇ／ｍＬ、０．２６４μｍｏｌ）へ、２５℃で添加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止した。

【０７３４】

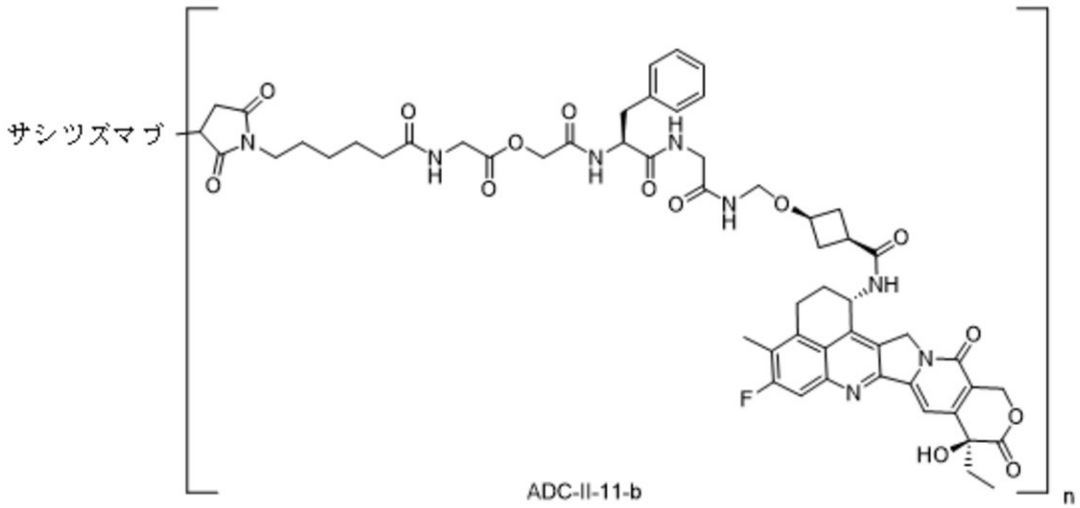
Ｌ－ＩＩＩ－２０（２．８０ｍｇ、２．６４μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、前述の溶液へ添加し、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３時間振盪し、その後反応を停止した。この反応溶液を、脱塩し、Sephadex G25ゲルカラム（溶離液：０．０２Ｍ水性ヒスチジン緩衝溶液、ｐＨ５．５）上で精製し、ヒスチジン中の例証的生成物ＡＤＣ－ＩＩＩ－１１の溶液（７．８９ｍｇ／ｍＬ、３１ｍｇ）を生じ、これを４℃で冷蔵貯蔵した。

ＬＣ－ＭＳにより算出した、平均ｎ＝４．３７。

【０７３５】

調製例１．５０．　ＡＤＣ－ＩＩ－１１－ｂ

【化２３７】



調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、０．０８９ｍＬ、０．４４６μｍｏｌ）水溶液を、水性ＰＢ緩衝液中の抗体サシツズマブ（０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０；２０ｍｇ、１１ｍｇ／ｍＬ、０．１３５μｍｏｌ）へ、２５℃で添

加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止し；反応溶液を、５．０ｍｇ／ｍＬまで希釈した。

【０７３６】

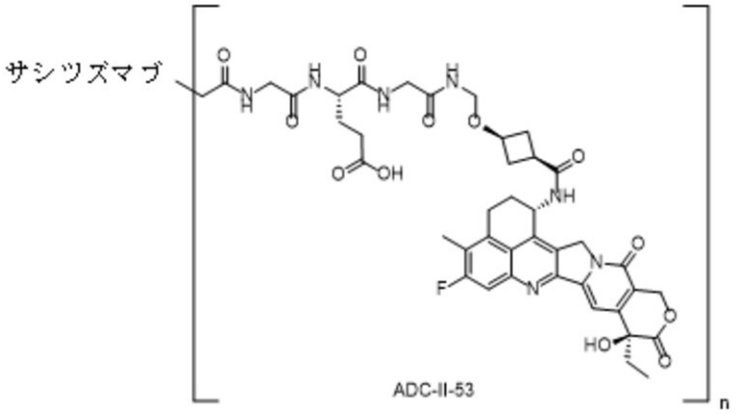
Ｌ－ＩＩ－３（１．４５ｍｇ、１．３５μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、前述の溶液へ添加し、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３時間振盪し、その後反応を停止した。この反応溶液を、脱塩し、Sephadex G25ゲルカラム（溶離液：０．０２Ｍ水性ヒスチジン緩衝溶液、ｐＨ５．５）上で精製し、ヒスチジン中の例証的生成物ＡＤＣ－ＩＩ－１１－ｂ溶液（２．３４ｍｇ／ｍＬ、９．５ｍｇ）を生じ、これを４℃で冷蔵貯蔵した。

ＬＣ－ＭＳにより算出した、平均ｎ＝８．０２。

【０７３７】

調製例１．５２．　ＡＤＣ－ＩＩ－５３

【化２３８】



調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、０．１２９ｍＬ、０．６４７μｍｏｌ）水溶液を、水性ＰＢ緩衝液中の抗体サシツズマブ（０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０；２９ｍｇ、１１ｍｇ／ｍＬ、０．１９６μｍｏｌ）へ、２５℃で添加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止し；反応溶液を、５．０ｍｇ／ｍＬまで希釈した。

【０７３８】

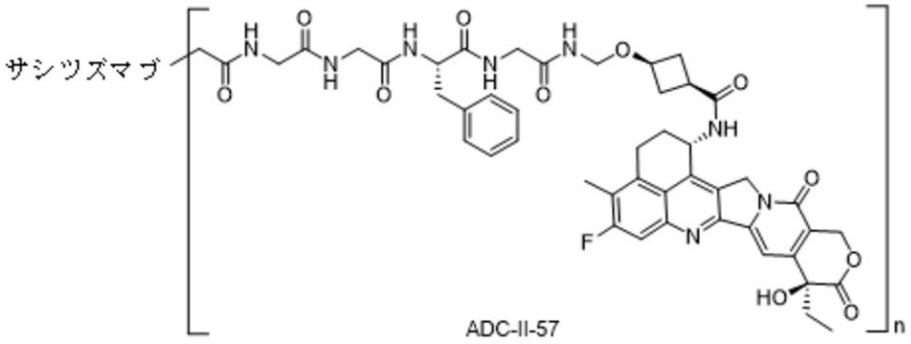
Ｌ－ＩＩ－２７（１．８２ｍｇ、１．９６μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、前述の溶液へ添加し、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３時間振盪し、その後反応を停止した。この反応溶液を、脱塩し、Sephadex G25ゲルカラム（溶離液：０．０２Ｍ水性ヒスチジン緩衝溶液、ｐＨ５．５）上で精製し、ヒスチジン中の例証的生成物ＡＤＣ－ＩＩ－５３溶液（４．４ｍｇ／ｍＬ、１９．９ｍｇ）を生じ、これを４℃で冷蔵貯蔵した。

ＬＣ－ＭＳにより算出した、平均ｎ＝４．４６。

【０７３９】

調製例１．５３．　ＡＤＣ－ＩＩ－５７

【化２３９】



調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、０．２１６ｍＬ、１．０７９μｍｏｌ）水溶液を、水性ＰＢ緩衝液中の抗体サシツズマブ（０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０；４８．４ｍｇ、１１ｍｇ／ｍＬ、０．３２７μｍｏｌ）へ、２５℃で添加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止し；反応溶液を、５．０ｍｇ／ｍＬまで希釈した。

【０７４０】

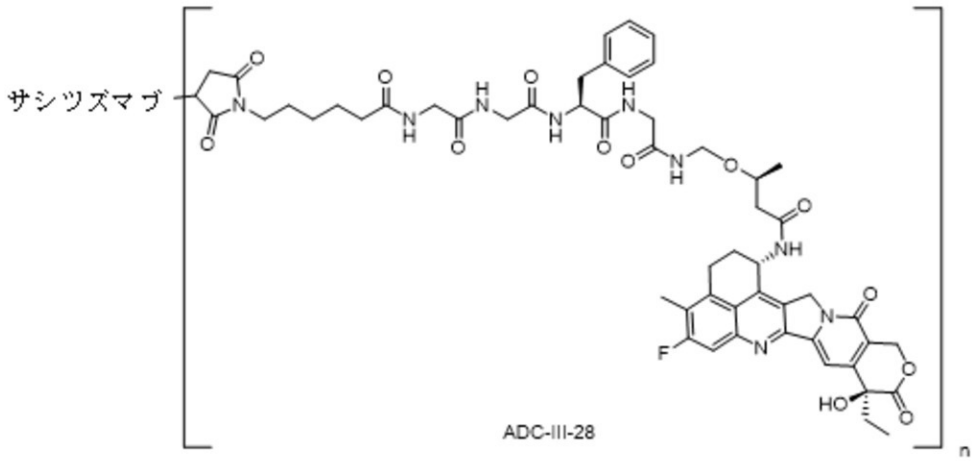
Ｌ－ＩＩ－２８（３．２８ｍｇ、３．２７μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、前述の溶液へ添加し、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３時間振盪し、その後反応を停止した。この反応溶液を、脱塩し、Ｓｅｐｈａｄｅｘ Ｇ25ゲルカラム（溶離液：０．０２Ｍ水性ヒスチジン緩衝溶液、ｐＨ５．５）上で精製し、ヒスチジン中の例証的生成物ＡＤＣ－ＩＩ－５７溶液（４．１５ｍｇ／ｍＬ、３３．４ｍｇ）を生じ、これを４℃で冷蔵貯蔵した。

ＬＣ－ＭＳにより算出した、平均ｎ＝３．７８。

【０７４１】

調製例１．５４．　ＡＤＣ－ＩＩＩ－２８

【化２４０】



調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、０．２５１ｍＬ、１．２５５μｍｏｌ）水溶液を、水性ＰＢ緩衝液中の抗体サシツズマブ（０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０；５６．３ｍｇ、１１ｍｇ／ｍＬ、０．３８１μｍｏｌ）へ、２５℃で添加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止した。

【０７４２】

Ｌ－ＩＩＩ－３０（４．０５ｍｇ、３．８１μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、前述の溶液へ添加し、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３時間

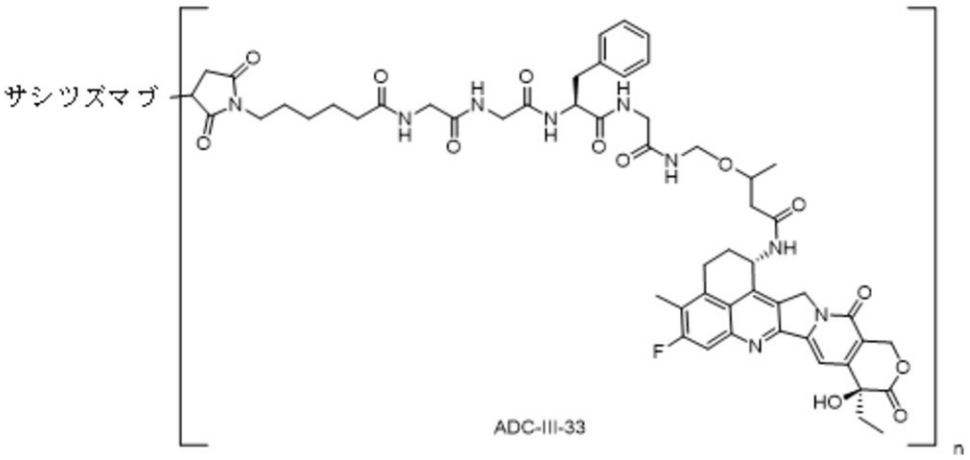
振盪し、その後反応を停止した。この反応溶液を、脱塩し、Sephadex G25ゲルカラム（溶離液：０．０２Ｍ水性ヒスチジン緩衝溶液、ｐＨ５．５）上で精製し、ヒスチジン中の例証的生成物ＡＤＣ－ＩＩＩ－２８溶液（４．８３ｍｇ／ｍＬ、２５．９ｍｇ）を生じ、これを４℃で冷蔵貯蔵した。

ＬＣ－ＭＳにより算出した、平均ｎ＝３．６７。

【０７４３】

調製例１．５５．　ＡＤＣ－ＩＩＩ－３３

【化２４１】



調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、１７．２ｍＬ、８６．０１μｍｏｌ）水溶液を、水性ＰＢ緩衝液中の抗体サシツズマブ（０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０；３８５７ｍｇ、１１ｍｇ／ｍＬ、２６．０６μｍｏｌ）へ、２５℃で添加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止した。

【０７４４】

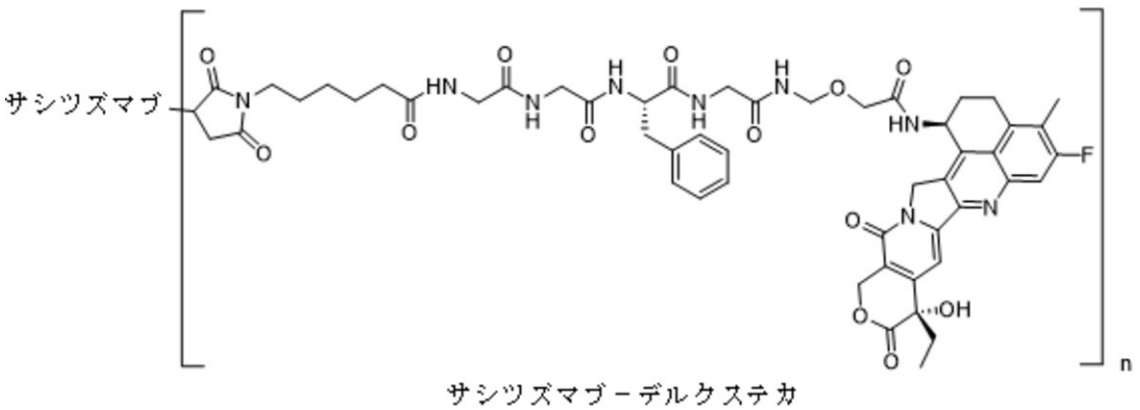
Ｌ－ＩＩＩ－３１（４．０５ｍｇ、３．８１μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、前述の溶液へ添加し、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３時間振盪し、その後反応を停止した。この反応溶液を、脱塩し、Sephadex G25ゲルカラム（溶離液：０．０２Ｍ水性ヒスチジン緩衝溶液、ｐＨ５．５）上で精製し、Ａｍｉｃｏｎ限外濾過チューブにおいて濃縮し、ヒスチジン中の例証的生成物ＡＤＣ－ＩＩＩ－３３溶液（２３．７１ｍｇ／ｍＬ、３４３３ｍｇ）を生じ、これを４℃で冷蔵貯蔵した。

ＬＣ－ＭＳにより算出した、平均ｎ＝４．０５。

【０７４５】

調製例１．５６．　参照ＡＤＣ－２（サシツズマブ－デルクステカン）

【化２４２】



サシツズマブ－デルクステカ

調製したトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（５ｍＭ、０．１１６ｍＬ、０．５８０μｍｏｌ）水溶液を、水性ＰＢ緩衝液中の抗体サシツズマブ（０．０４Ｍ水性ＰＢ緩衝液、ｐＨ７．０；２６ｍｇ、１１ｍｇ／ｍＬ、０．１７６μｍｏｌ）へ、２５℃で添加し、この混合物を、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３ｈ振盪し、その後反応を停止した。

【０７４６】

デルクステカン（１．８２ｍｇ、１．７６μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）中に溶解し、この溶液を、前述の溶液へ添加し、水浴振盪機内に配置し、２５℃で３時間振盪し、その後反応を停止した。この反応溶液を、脱塩し、Sephadex G25ゲルカラム（溶離液：０．０２Ｍ水性ヒスチジン緩衝溶液、ｐＨ５．５）上で精製し、ヒスチジン中の参照ＡＤＣ－２溶液（７．４６ｍｇ／ｍＬ、２３．６ｍｇ）を生じ、これを４℃で冷蔵貯蔵した。

ＬＣ－ＭＳにより算出した、平均ｎ＝４．１８。

【０７４７】

実施例２

試験実施例２．１．　化合物による腫瘍細胞のインビトロ増殖阻害試験

目的

ＮＣＩ－Ｎ８７、ＪＩＭＴ－１及びＭＢＡ－ＭＢ－２３１腫瘍細胞のインビトロにおける増殖に対する医薬化合物の阻害活性を試験すること。これらの細胞を、インビトロにおいて異なる濃度の化合物で処理し、６日間培養した後、細胞の増殖を、ＣＴＧ(CellTiter-Glo（登録商標）発光細胞生存度アッセイ、Promega社、カタログ番号G7558)試薬を用いて検出し、並びに化合物のインビトロ活性を、IC_{50}値に従い評価した。

【０７４８】

手順

以下において、ＮＣＩ－Ｎ８７細胞のインビトロ増殖阻害に関する試験を、腫瘍細胞のインビトロ増殖に対する、本願の化合物の阻害活性を試験する本願の方法を例証するための実施例とした。この方法は、他の腫瘍細胞のインビトロ増殖に対する阻害活性の試験にも適用されるが、これらに限定されるものではない。

【０７４９】

１．　細胞の培養：ＮＣＩ－Ｎ８７細胞を、１０％ＦＢＳを含有するＲＰＭＩ－１６４０培地において培養した。

２．　細胞の調製：対数相のＮＣＩ－Ｎ８７細胞を取りだし、ＰＢＳで１回洗浄し、２～３ｍＬのトリプシンにより２～３分間消化した。細胞が完全に消化された後、１０～１５ｍＬの細胞培養液を添加し、消化された細胞を溶出した。この溶出液を、１０００ｒｐｍで５分間遠心分離し、上清を廃棄した。得られた細胞を、１０～２０ｍＬの細胞培養液中に浮遊させ、単独細胞浮遊液を得た。

３．　細胞プレーティング：ＮＣＩ－Ｎ８７単独細胞浮遊液を、良く混合し、細胞培養液により、生存細胞密度6×10^{4}個細胞／ｍＬに調節した。調節した密度の細胞浮遊液を、良く混合し、９６－ウェル細胞培養プレートへ、５０μＬ／ウェルで添加した。培養プレートを、インキュベーターにおいて、１８ｈ（３７℃、５％CO_2）インキュベーションした。

４．　化合物の調製：化合物を、ＤＭＳＯに溶解し、初濃度１０ｍＭのストック溶液を得た。小型分子化合物について合計８種の濃度が存在した：３００ｎＭ、１００ｎＭ、３０ｎＭ、１０ｎＭ、３ｎＭ、１ｎＭ、０．３ｎＭ、及び０．１ｎＭ。

５．　試料添加：異なる濃度で検出されるよう調製した試料を、培養プレートへ添加し、２つの２組ウェルを、各試料のために設定した。培養プレートを、インキュベーターにおいて６日間（３７℃、５％CO_2）、インキュベーションした。

６．　呈色：９６－ウェル細胞培養プレートを取りだし、ＣＴＧ試薬５０μＬ／ウェルを添加し、室温で１０分間インキュベーションした。

７．　プレート読取り：９６－ウェル細胞培養プレートを取りだし、マイクロプレート

リーダーに配置し、化学発光を、マイクロプレートリーダーを使用し測定した。

【０７５０】

データ解析

データは、Microsoft Excel及びGraphpad Prism 5を使用し、処理及び解析した。

【０７５１】

表1．本願の小型分子断片によるNCI-N87及びJIMT-1細胞のインビトロ増殖阻害のIC５０値

【表４】

化合物番号	NCI-N87	JIMT-1
	IC_{50} (nM)	IC_{50} (nM)
P-II-1	18.47	8.47
P-II-2	22.1	17
P-II-3	9.558	4.996
P-II-4	8.032	6.637
P-I-1	97.29	23.7
P-I-1	61.56	21.81
P-III-2	108.4	108.1
P-III-20	5.888	4.351
P-III-21	4.755	2.874

【０７５２】

結論：表１に示された結果に従い、本願の小型分子断片は、ＮＣＩ－Ｎ８７細胞及びＪＩＭＴ－１細胞の増殖に対し、有意な阻害活性を有する。本願の化合物は全て、腫瘍増殖に対し類似の阻害活性を有する。

【０７５３】

試験実施例２．２．　化合物による腫瘍細胞のインビトロ増殖阻害に関する試験

目的

ＮＣＩ－Ｎ８７、ＪＩＭＴ－１及びＭＢＡ－ＭＢ－２３１腫瘍細胞のインビトロにおける増殖に対する医薬化合物の阻害活性を試験すること。これらの細胞を、インビトロにおいて異なる濃度の化合物で処理し、６日間培養した後、細胞の増殖を、ＣＴＧ(CellTiter-Glo（登録商標）発光細胞生存度アッセイ、Promega社、カタログ番号G7558)試薬を用いて検出し、並びに化合物のインビトロ活性を、ＩＣ５０値に従い評価した。

【０７５４】

１．　細胞の培養：ＮＣＩ－Ｎ８７／ＪＩＭＴ－１／ＭＢＡ－ＭＢ－２３１細胞を、１０％ＦＢＳを含有するＲＰＭＩ－１６４０培地において培養した。

２．　細胞の調製：対数相のＮＣＩ－Ｎ８７／ＪＩＭＴ－１／ＭＢＡ－ＭＢ－２３１細胞を取りだし、ＰＢＳで１回洗浄し、２～３ｍＬのトリプシンにより２～３分間消化した。細胞が完全に消化された後、１０～１５ｍＬの細胞培養液を添加し、消化された細胞を溶出した。この溶出液を、１０００ｒｐｍで５分間遠心分離し、上清を廃棄した。得られた細胞を、１０～２０ｍＬの細胞培養液中に再浮遊させ、単独細胞浮遊液を得た。

３．　細胞プレーティング：ＮＣＩ－Ｎ８７／ＪＩＭＴ－１／ＭＢＡ－ＭＢ－２３１単独細胞浮遊液を、良く混合し、細胞培養液により、生存細胞密度６×１０^{4}個細胞／ｍＬ

に調節した。調節した密度の細胞浮遊液を、良く混合し、９６－ウェル細胞培養プレートへ、５０μＬ／ウェルで添加した。培養プレートを、インキュベーターにおいて、１８ｈ（３７℃、５％CO_2）インキュベーションした。

４．　化合物の調製：化合物を、ＤＭＳＯに溶解し、初濃度１０ｍＭのストック溶液を得た。小型分子化合物について合計８種の濃度が存在した：３００ｎＭ、１００ｎＭ、３０ｎＭ、１０ｎＭ、３ｎＭ、１ｎＭ、０．３ｎＭ、及び０．１ｎＭ。

５．　試料添加：異なる濃度で検出されるよう調製した試料を、培養プレートへ添加し、２つの２組ウェルを、各試料のために設定した。培養プレートを、インキュベーターにおいて６日間（３７℃、５％CO_2）、インキュベーションした。

６．　呈色：９６－ウェル細胞培養プレートを取りだし、ＣＴＧ試薬５０μＬ／ウェルを添加し、室温で１０分間インキュベーションした。

７．　プレート読取り：９６－ウェル細胞培養プレートを取りだし、マイクロプレートリーダーに配置し、化学発光を、マイクロプレートリーダーを使用し測定した。

【０７５５】

データ解析

データは、Microsoft Excel及びGraphpad Prism 5を使用し、処理及び解析した。

【０７５６】

表2．本願の小型分子断片によるNCI-N87及びJIMT-1細胞のインビトロ増殖阻害のIC５０値

【表５】

化合物番号	NCI-N87	JIMT-1	MDA-MB-231
	IC_{50}（nM）	IC_{50}（nM）	IC_{50}（nM）
比較実施例1	–	23.1	–
P-II-1	18.47	8.5	12.9
P-II-2	22.1	17.2	19.3
P-II-3	9.558	5.0	9.4
P-II-4	8.032	6.6	7.6
P-II-22	–	3.2	–
P-II-23	–	–	7.7
P-II-24	–	20.8	8.5

〃－〃：検出せず

【０７５７】

結論：表２に示された結果に従い、本願の小型分子断片は、ＮＣＩ－Ｎ８７、ＪＩＭＴ－１及びＭＤＡ－ＭＢ－２３１細胞の増殖に対し、有意な阻害活性を有する。本願の化合物は全て、腫瘍増殖に対し類似の阻害活性を有する。

【０７５８】

試験実施例２．３．　化合物による腫瘍細胞のインビトロ増殖阻害に関する試験

目的

ＮＣＩ－Ｎ８７、ＪＩＭＴ－１及びＭＢＡ－ＭＢ－２３１腫瘍細胞のインビトロにおける増殖に対する医薬化合物の阻害活性を試験すること。これらの細胞を、インビトロにおいて異なる濃度の化合物で処理し、６日間培養した後、細胞の増殖を、ＣＴＧ(CellTiter-Glo（登録商標）発光細胞生存度アッセイ、Promega社、カタログ番号G7558)試薬

を用いて検出し、並びに化合物のインビトロ活性を、ＩＣ$_{50}$値に従い評価した。

【０７５９】

１．　細胞の培養：ＮＣＩ－Ｎ８７／ＪＩＭＴ－１／ＭＢＡ－ＭＢ－２３１細胞を、１０％ＦＢＳを含有するＲＰＭＩ－１６４０培地において培養した。

２．　細胞の調製：対数相のＮＣＩ－Ｎ８７／ＪＩＭＴ－１／ＭＢＡ－ＭＢ－２３１細胞を取りだし、ＰＢＳで１回洗浄し、２～３ｍＬのトリプシンにより２～３分間消化した。細胞が完全に消化された後、１０～１５ｍＬの細胞培養液を添加し、消化された細胞を溶出した。この溶出液を、１０００ｒｐｍで５分間遠心分離し、上清を廃棄した。得られた細胞を、１０～２０ｍＬの細胞培養液中に再浮遊させ、単独細胞浮遊液を得た。

３．　細胞プレーティング：ＮＣＩ－Ｎ８７／ＪＩＭＴ－１／ＭＢＡ－ＭＢ－２３１単独細胞浮遊液を、良く混合し、細胞培養液により、生存細胞密度６×１０^{4}個細胞／ｍＬに調節した。調節した密度の細胞浮遊液を、良く混合し、９６－ウェル細胞培養プレートへ、５０μＬ／ウェルで添加した。培養プレートを、インキュベーターにおいて、１８ｈ（３７℃、５％CO_2）インキュベーションした。

４．　化合物の調製：化合物を、ＤＭＳＯに溶解し、初濃度１０ｍＭのストック溶液を得た。小型分子化合物について合計８種の濃度が存在した：３００ｎＭ、１００ｎＭ、３０ｎＭ、１０ｎＭ、３ｎＭ、１ｎＭ、０．３ｎＭ、及び０．１ｎＭ。

５．　試料添加：異なる濃度で検出されるよう調製した試料を、培養プレートへ添加し、２つの２組ウェルを、各試料のために設定した。培養プレートを、インキュベーターにおいて６日間（３７℃、５％CO_2）、インキュベーションした。

６．　呈色：９６－ウェル細胞培養プレートを取りだし、ＣＴＧ試薬５０μＬ／ウェルを添加し、室温で１０分間インキュベーションした。

７．　プレート読取り：９６－ウェル細胞培養プレートを取りだし、マイクロプレートリーダーに配置し、化学発光を、マイクロプレートリーダーを使用し測定した。

【０７６０】

データ解析

データは、Microsoft Excel及びGraphpad Prism 5を使用し、処理及び解析した。

【０７６１】

表3．本願の小型分子断片によるNCI-N87、JIMT-1及びMDA-MB-231細胞のインビトロ増殖阻害のIC$_{50}$値

【表６】

化合物番号	NCI-N87	JIMT-1	MDA-MB-231
	IC_{50}（nM）	IC_{50}（nM）	IC_{50}（nM）
比較実施例2	–	36.2	–
比較実施例3	–	81.2	–
比較実施例4	–	32.3	–
P-III-1	–	–	28.9
P-III-2	108.4	108.1	–
P-III-9	–	–	28.9
P-III-20	5.888	4.351	6.65
P-III-21	4.755	2.874	2.88
P-III-22	–	12.5	–
P-III-27	3.0	–	–
P-III-28	–	–	1.2
P-III-29	–	16.7	8.6
P-III-30	–	–	28.5

″–″：検出せず

【０７６２】

結論：表３に示された結果に従い、本願の小型分子断片は、ＮＣＩ－Ｎ８７、ＪＩＭＴ－１及びＭＤＡ－ＭＢ－２３１細胞の増殖に対し、有意な阻害活性を有する。本願の化合物は全て、腫瘍増殖に対し類似の阻害活性を有する。

【０７６３】

試験実施例２．４．　化合物による腫瘍細胞のインビトロ増殖阻害に関する試験

目的

ＮＣＩ－Ｎ８７及びＣｏｌｏ２０５腫瘍細胞のインビトロにおける増殖に対する医薬化合物の阻害活性を試験すること。これらの細胞を、インビトロにおいて異なる濃度の化合物で処理し、６日間培養した後、細胞の増殖を、ＣＴＧ(CellTiter-Glo（登録商標）発光細胞生存度アッセイ、Promega社、カタログ番号G7558)試薬を用いて検出し、並びに化合物のインビトロ活性を、IC_{50}値に従い評価した。

【０７６４】

１．　細胞の培養：ＮＣＩ－Ｎ８７／Ｃｏｌｏ２０５細胞を、１０％ＦＢＳを含有するＲＰＭＩ－１６４０培地において培養した。

２．　細胞の調製：対数相のＮＣＩ－Ｎ８７／Ｃｏｌｏ２０５細胞を取りだし、ＰＢＳで１回洗浄し、２～３ｍＬのトリプシンにより２～３分間消化した。細胞が完全に消化された後、１０～１５ｍＬの細胞培養液を添加し、消化された細胞を溶出した。この溶出液を、１０００ｒｐｍで５分間遠心分離し、上清を廃棄した。得られた細胞を、１０～２０ｍＬの細胞培養液中に再浮遊させ、単独細胞浮遊液を得た。

３．　細胞プレーティング：ＮＣＩ－Ｎ８７／Ｃｏｌｏ２０５単独細胞浮遊液を、良く混合し、細胞培養液により、生存細胞密度６×１０^{4}個細胞／ｍＬに調節した。調節した密度の細胞浮遊液を、良く混合し、９６－ウェル細胞培養プレートへ、５０μＬ／ウェル

で添加した。培養プレートを、インキュベーターにおいて、１８ｈ（３７℃、５％CO_2）インキュベーションした。

４．　化合物の調製：化合物を、ＤＭＳＯに溶解し、初濃度１０ｍＭのストック溶液を得た。小型分子化合物について合計８種の濃度が存在した：３００ｎＭ、１００ｎＭ、３０ｎＭ、１０ｎＭ、３ｎＭ、１ｎＭ、０．３ｎＭ、及び０．１ｎＭ。

５．　試料添加：異なる濃度で検出されるよう調製した試料を、培養プレートへ添加し、２つの２組ウェルを、各試料のために設定した。培養プレートを、インキュベーターにおいて６日間（３７℃、５％CO_2）、インキュベーションした。

６．　呈色：９６－ウェル細胞培養プレートを取りだし、ＣＴＧ試薬５０μＬ／ウェルを添加し、室温で１０分間インキュベーションした。

７．　プレート読取り：９６－ウェル細胞培養プレートを取りだし、マイクロプレートリーダーに配置し、化学発光を、マイクロプレートリーダーを使用し測定した。

【０７６５】

データ解析

データは、Microsoft Excel及びGraphpad Prism 5を使用し、処理及び解析した。

【０７６６】

表4．本願の小型分子断片によるNCI-N87及びColo205細胞のインビトロ増殖阻害のIC５０値

【表７】

化合物番号	NCI-N87	Colo205
	IC50 (nM)	IC50 (nM)
P-III-20	5.9	20
P-III-30	3	9

【０７６７】

結論：表４に示された結果に従い、本願の小型分子断片は、ＮＣＩ－Ｎ８７細胞及びＣｏｌｏ２０５細胞の増殖に対し、有意な阻害活性を有する。本願の化合物は全て、腫瘍増殖に対し類似の阻害活性を有する。

【０７６８】

試験実施例２．５．　抗体－薬物複合体によるＨＥＲ２標的の腫瘍細胞のインビトロ増殖阻害に関する試験

目的

ＮＣＩ－Ｎ８７、ＪＩＭＴ－１及びＭＢＡ－ＭＢ－２３１腫瘍細胞のインビトロにおける増殖に対する本願のＨＥＲ２標的に対する抗体薬物複合体の阻害活性を試験すること。これらの細胞を、インビトロにおいて異なる濃度のＡＤＣで処理し、６日間培養した後、細胞の増殖を、ＣＴＧ試薬を用いて検出し、並びに化合物のインビトロ活性を、IC_{50}値に従い評価した。

【０７６９】

手順

１．　細胞の培養：ＮＣＩ－Ｎ８７／ＪＩＭＴ－１細胞を、１０％ＦＢＳを含有するＲＰＭＩ－１６４０培地において培養した。

２．　細胞の調製：対数相のＮＣＩ－Ｎ８７／ＪＩＭＴ－１細胞を取りだし、ＰＢＳで１回洗浄し、２～３ｍＬのトリプシンにより２～３分間消化した。細胞が完全に消化された後、１０～１５ｍＬの細胞培養液を添加し、消化された細胞を溶出した。この溶出液を、１０００ｒｐｍで５分間遠心分離し、上清を廃棄した。得られた細胞を、１０～２０ｍＬの細胞培養液中に再浮遊させ、単独細胞浮遊液を得た。

３．　細胞プレーティング：ＮＣＩ－Ｎ８７／ＪＩＭＴ－１単独細胞浮遊液を、良く混

合し、細胞培養液により、生存細胞密度６×１０^{4}個細胞／ｍＬに調節した。調節した密度の細胞浮遊液を、良く混合し、９６－ウェル細胞培養プレートへ、５０μＬ／ウェルで添加した。培養プレートを、インキュベーターにおいて、１８ｈ（３７℃、５％CO_2）インキュベーションした。

４．　ＡＤＣ濃度：ＡＤＣは、１５０ｎＭから開始し、０．０００３４８ｎＭまで、５－倍勾配で、合計９の濃度に、希釈した。

５．　試料添加：異なる濃度で検出されるよう調製した試料を、培養プレートへ添加し、２つの２組ウェルを、各試料のために設定した。培養プレートを、インキュベーターにおいて６日間（３７℃、５％CO_2）、インキュベーションした。

６．　呈色：９６－ウェル細胞培養プレートを取りだし、ＣＴＧ試薬５０μＬ／ウェルを添加し、室温で１０分間インキュベーションした。

７．　プレート読取り：９６－ウェル細胞培養プレートを取りだし、マイクロプレートリーダーに配置し、化学発光を、マイクロプレートリーダーを使用し測定した。

【０７７０】

データ解析

データは、Microsoft Excel及びGraphpad Prism 5を使用し、処理及び解析した。

【０７７１】

表5．本願のADCによるNCI-N87及びJIMT-1細胞のインビトロ増殖阻害のIC$_{50}$値

【表８】

ADC番号	NCI-N87	JIMT-1
	IC_{50} (nM)	IC_{50} (nM)
ADC-II-5	0.20	-
ADC-II-9	0.08	39.91
ADC-II-13	0.17	73.11
参照ADC-1	0.28	90.55

【０７７２】

結論：表５に示された結果に従い、本願のＨＥＲ２標的に対する抗体－薬物複合体は、ＨＥＲ２－陽性高発現細胞ＮＣＩ－Ｎ８７の増殖に対し、有意な阻害活性を有する一方で、これらは、ＨＥＲ２－低発現細胞ＪＩＭＴ－１の増殖に対し、弱い阻害活性を有し、従ってこれらは良好な選択性を有している。本願の他のＡＤＣもまた、類似の選択的阻害活性を有する。

【０７７３】

試験実施例２．６．　抗体－薬物複合体によるＨＥＲ２標的の腫瘍細胞のインビトロ増殖阻害に関する試験

目的

ＮＣＩ－Ｎ８７及びＪＩＭＴ－１腫瘍細胞のインビトロにおける増殖に対する本願のＨＥＲ２標的に対する抗体薬物複合体の阻害活性を試験すること。これらの細胞を、インビトロにおいて異なる濃度のＡＤＣで処理し、６日間培養した後、細胞の増殖を、ＣＴＧ試薬を用いて検出し、並びに化合物のインビトロ活性を、ＩＣ$_{50}$値に従い評価した。

【０７７４】

手順

１．　細胞の培養：ＮＣＩ－Ｎ８７又はＪＩＭＴ－１細胞を、１０％ＦＢＳを含有するＲＰＭＩ－１６４０培地において培養した。

２．　細胞の調製：対数相のＮＣＩ－Ｎ８７又はＪＩＭＴ－１細胞を取りだし、ＰＢＳ

で１回洗浄し、２～３ｍＬのトリプシンにより２～３分間消化した。細胞が完全に消化された後、１０～１５ｍＬの細胞培養液を添加し、消化された細胞を溶出した。この溶出液を、１０００ｒｐｍで５分間遠心分離し、上清を廃棄した。得られた細胞を、１０～２０ｍＬの細胞培養液中に再浮遊させ、単独細胞浮遊液を得た。

３．　細胞プレーティング：ＮＣＩ－Ｎ８７又はＪＩＭＴ－１単独細胞浮遊液を、良く混合し、細胞培養液により、生存細胞密度６×１０^{4}個細胞／ｍＬに調節した。調節した密度の細胞浮遊液を、良く混合し、９６－ウェル細胞培養プレートへ、５０μＬ／ウェルで添加した。培養プレートを、インキュベーターにおいて、１８ｈ（３７℃、５％CO_2）インキュベーションした。

４．　ＡＤＣ濃度：ＡＤＣは、１５０ｎＭから開始し、０．０００３４８ｎＭまで、５－倍勾配で、合計９の濃度に、希釈した。

５．　試料添加：異なる濃度で検出されるよう調製した試料を、培養プレートへ添加し、２つの２組ウェルを、各試料のために設定した。培養プレートを、インキュベーターにおいて６日間（３７℃、５％CO_2）、インキュベーションした。

６．　呈色：９６－ウェル細胞培養プレートを取りだし、ＣＴＧ試薬５０μＬ／ウェルを添加し、室温で１０分間インキュベーションした。

７．　プレート読取り：９６－ウェル細胞培養プレートを取りだし、マイクロプレートリーダーに配置し、化学発光を、マイクロプレートリーダーを使用し測定した。

【０７７５】

データ解析

データは、Microsoft Excel及びGraphpad Prism 5を使用し、処理及び解析した。

【０７７６】

表6．本願のADCによるNCI-N87及びJIMT-1細胞のインビトロ増殖阻害のIC_{50}値

【表９】

ADC番号	NCI-N87	JIMT-1
	IC_{50} (nM)	IC_{50} (nM)
参照ADC-1	0.28	90.55
ADC-II-1	0.14	-
ADC-II-5	0.20	-
ADC-II-9	0.095	28.1
ADC-II-13	0.17	73.11
ADC-III-1	0.16	-
ADC-III-9	0.13	76.7

【０７７７】

結論：表６に示された結果に従い、本願のＨＥＲ２標的に対する抗体－薬物複合体は、ＨＥＲ２－陽性高発現細胞ＮＣＩ－Ｎ８７の増殖に対し、有意な阻害活性を有し、これらは、ＨＥＲ２－低発現細胞ＪＩＭＴ－１の増殖に対してもまた、良好な阻害活性を有した。本願の他のＡＤＣもまた、類似の阻害活性を有する。

【０７７８】

試験実施例２．７．　抗体－薬物複合体によるＴｒｏｐ２標的の腫瘍細胞のインビトロ増殖阻害に関する試験

目的

Ｃｏｌｏ２０５及びＳＫ－ＯＶ－３腫瘍細胞のインビトロにおける増殖に対する本願のＴｒｏｐ２標的に対する抗体薬物複合体の阻害活性を試験すること。これらの細胞を、インビトロにおいて異なる濃度のＡＤＣで処理し、６日間培養した後、細胞の増殖を、ＣＴＧ試薬を用いて検出し、並びに化合物のインビトロ活性を、IC_{50}値に従い評価した。

【０７７９】

手順

１．　細胞の培養：Ｃｏｌｏ２０５又はＳＫ－ＯＶ－３細胞を、１０％ＦＢＳを含有するＲＰＭＩ－１６４０培地において培養した。

２．　細胞の調製：対数相のＣｏｌｏ２０５又はＳＫ－ＯＶ－３細胞を取りだし、ＰＢＳで１回洗浄し、２～３ｍＬのトリプシンにより２～３分間消化した。細胞が完全に消化された後、１０～１５ｍＬの細胞培養液を添加し、消化された細胞を溶出した。この溶出液を、１０００ｒｐｍで５分間遠心分離し、上清を廃棄した。得られた細胞を、１０～２０ｍＬの細胞培養液中に再浮遊させ、単独細胞浮遊液を得た。

３．　細胞プレーティング：Ｃｏｌｏ２０５又はＳＫ－ＯＶ－３単独細胞浮遊液を、良く混合し、細胞培養液により、生存細胞密度6×10^{4}個細胞／ｍＬに調節した。調節した密度の細胞浮遊液を、良く混合し、９６－ウェル細胞培養プレートへ、５０μＬ／ウェルで添加した。培養プレートを、インキュベーターにおいて、１８ｈ（３７℃、５％CO_2）インキュベーションした。

４．　ＡＤＣ濃度：ＡＤＣは、１５０ｎＭから開始し、０．０００３４８ｎＭまで、５－倍勾配で、合計９の濃度に、希釈した。

５．　試料添加：異なる濃度で検出されるよう調製した試料を、培養プレートへ添加し、２つの２組ウェルを、各試料のために設定した。培養プレートを、インキュベーターにおいて６日間（３７℃、５％CO_2）、インキュベーションした。

６．　呈色：９６－ウェル細胞培養プレートを取りだし、ＣＴＧ試薬５０μＬ／ウェルを添加し、室温で１０分間インキュベーションした。

７．　プレート読取り：９６－ウェル細胞培養プレートを取りだし、マイクロプレートリーダーに配置し、化学発光を、マイクロプレートリーダーを使用し測定した。

【０７８０】

データ解析

データは、Microsoft Excel及びGraphpad Prism 5を使用し、処理及び解析した。

【０７８１】

表7．本願のADCによるColo205及びSK-OV-3細胞のインビトロ増殖阻害のIC_{50}値

【表１０】

ADC番号	Colo205	SK-OV-3
	IC_{50} (nM)	IC_{50} (nM)
参照ADC-2	152.1	500.9
ADC-II-11a	120.8	447.5
ADC-III-28	77.6	393.9

【０７８２】

結論：表７に示された結果に従い、本願のＴｒｏｐ２標的に対する抗体－薬物複合体は、Ｔｒｏｐ２－陽性高発現細胞Ｃｏｌｏ２０５の増殖に対し、有意な阻害活性を有する一方で、これらは、ＨＥＲ２－低発現細胞ＪＩＭＴ－１の増殖に対し、弱い阻害活性を有し、従って、これらは良好な選択性を有する。本願の他のＡＤＣもまた、類似の選択的阻害活性を有する。

【０７８３】

試験実施例２．８．　Ｈｅｒ２－ＡＤＣ血漿安定性実験

ＡＤＣ－ＩＩ－５、ＡＤＣ－ＩＩ－９及びＡＤＣ－ＩＩ－１３を、最終濃度１５００ｎＭで、各々無菌のヒト血漿へ添加し、得られた混合物を、細胞インキュベーターにおいて３７℃で各々インキュベーションし、そのインキュベーションの日を、０日目として記録し、その後１、７及び１４日目に遊離毒素について検出した。各混合物５０μＬを、ＲＰ－ＨＰＬＣ分析のために取り出した。

【０７８４】

遊離毒素の検出結果は、ＡＤＣ－ＩＩ－５、ＡＤＣ－ＩＩ－９及びＡＤＣ－ＩＩ－１３は全て、ヒト血漿内で極めて安定していることを示している。本願の他のＡＤＣも、同様の安定性を有する。

【０７８５】

試験実施例２．７．　Ｈｅｒ２－ＡＤＣ血漿安定性実験

参照ＡＤＣ－１、ＡＤＣ－ＩＩ－５、ＡＤＣ－ＩＩ－９及びＡＤＣ－ＩＩ－１３を、最終濃度１５００ｎＭで、各々無菌のヒト血漿へ添加し、得られた混合物を、細胞インキュベーターにおいて３７℃で各々インキュベーションし、そのインキュベーションの日を、０日目として記録し、その後０ｈ、３ｈ、２７ｈ及び９９ｈに、ｎ値を検出した。各混合物５０μＬを、ＬＣ－ＭＳ分析のために取り出した。

【０７８６】

表8．本願の例証的ADCに関する血漿安定性の試験結果

【表１１】

	n			
ADC番号	T0	3h	27h	99h
参照ADC-1	7.56	6.47	5.63	3.55
ADC-II-5	7.58	7.57	7.18	4.69
ADC-II-9	8.05	7.89	7.48	6.40
ADC-II-13	7.82	7.80	7.30	5.45

【０７８７】

結論：表８の結果は、本発明の小型分子リンカーにより形成された複合体は、参照ＡＤＣ－１よりも、血漿中のｎ値の有意に少ない変動を有することを示し、このことは優れた血漿安定性を示している。

【０７８８】

試験実施例２．９．　ＮＣＩ－Ｎ８７腫瘍－保持マウスの有効性評価

目的

試験動物としてＢＡＬＢ／ｃヌードマウスを使用し、本願のＨｅｒ２－ＡＤＣ抗体を評価すること；

ＡＤＣ－ＩＩ－５及び参照ADC-1の腹腔内注射後のNCI-N87異種移植腫瘍-保持するヌードマウスに対する有効性を評価すること。

【０７８９】

試験化合物及び材料

１．　試験化合物

ＡＤＣ－ＩＩ－５：０．５ｍｇ／ｋｇ

ＡＤＣ－ＩＩ－５：２ｍｇ／ｋｇ

参照ＡＤＣ－１：０．５ｍｇ／ｋｇ

参照ＡＤＣ－１：２ｍｇ／ｋｇ

ブランク対照：ＰＢＳ

２．　調製方法：全ての化合物は、ＰＢＳにより希釈した。

３．試験動物
Ｂｅｉｊｉｎｇ Ｖｉｔａｌ Ｒｉｖｅｒ(北京維通利華)から購入したＢＡＬＢ／ｃヌードマウス。
【０７９０】
試験方法
ＮＣＩ－Ｎ８７細胞を、マウスの右脇腹に皮下接種し、腫瘍を８日間成長させた後、動物を無作為に群別し、各群８匹の動物で、合計６群とした。
各化合物を、１回腹腔内注射した。腫瘍の容積及び重量を、１週間に２回測定し、データを記録した。
データは、Ｅｘｃｅｌ２０１６統計ソフトウェアを使用し解析し、ここで平均値は、ａｖｅｇとして計算し；ＳＤ値は、ＳＴＤＥＶとして計算し；ＳＥＭ値は、ＳＴＤＥＶ／ＳＱＲＴとして計算し；並びに、群間差のＰ－値は、ＴＴＥＳＴとして計算した。
【０７９１】
実験結果が示され、並びに１回目の腹腔内注射から実験終了時まで、本願のＡＤＣ分子は、腫瘍容積を有意に減少することができ、且つ参照ＡＤＣ－１に比べ優れた腫瘍阻害作用を有することが認められる。本願の他のＡＤＣも、インビボにおいて類似の腫瘍阻害作用を有する。
【０７９２】
試験実施例２．１０．　ＮＣＩ－Ｎ８７腫瘍－保持マウスの有効性評価
目的
試験動物としてＢＡＬＢ／ｃヌードマウスを使用し、本願の複合体を評価すること；
ＡＤＣ－ＩＩ－９、ＡＤＣ－ＩＩ－１３、ＡＤＣ－ＩＩＩ－９及び参照ＡＤＣ－１の腹腔内注射後のＮＣＩ－Ｎ８７異種移植腫瘍－保持するヌードマウスに対する有効性を評価すること。
【０７９３】
試験化合物及び材料
１．　試験化合物
ＡＤＣ－ＩＩ－９、ＡＤＣ－ＩＩ－１３、ＡＤＣ－ＩＩＩ－９：２ｍｇ／ｋｇ
参照ＡＤＣ－１：２ｍｇ／ｋｇ
ブランク対照：ＰＢＳ
２．　調製方法：全ての化合物は、ＰＢＳにより希釈した。
３．試験動物
Ｂｅｉｊｉｎｇ Ｖｉｔａｌ Ｒｉｖｅｒから購入したＢＡＬＢ／ｃヌードマウス。
【０７９４】
試験方法
ＮＣＩ－Ｎ８７細胞を、マウスの右脇腹に皮下接種し、腫瘍を８日間成長させた後、動物を無作為に群別し、各群８匹の動物で、合計６群とした。
各化合物を、１回腹腔内注射した。腫瘍の容積及び重量を、１週間に２回測定し、データを記録した。
データは、Ｅｘｃｅｌ２０１６統計ソフトウェアを使用し解析し、ここで平均値は、ａｖｅｇとして計算し；ＳＤ値は、ＳＴＤＥＶとして計算し；ＳＥＭ値は、ＳＴＤＥＶ／ＳＱＲＴとして計算し；並びに、群間差のＰ－値は、ＴＴＥＳＴとして計算した。
【０７９５】
表９．NCI-N87異種移植腫瘍モデルに対する例証的ADCのインビボにおける腫瘍阻害作用

【表１２】

ADC番号	腫瘍成長阻害率(%)
参照ADC-1	54.14
ADC-II-9	134.29
ADC-II-13	58.75
ADC-III-9	93.79

【０７９６】
実験結果は、上記表及び図１において示され、並びに１回目の腹腔内注射から実験終了時まで、本願のＡＤＣ分子は、腫瘍容積を有意に減少することができ、且つ参照ＡＤＣ－１に比べ優れた腫瘍阻害作用を有することが認められる。本願の他のＡＤＣも、インビボにおいて類似の腫瘍阻害作用を有する。
【０７９７】
試験実施例２．１１．　ＮＣＩ－Ｎ８７腫瘍－保持マウスの有効性評価
目的
試験動物としてＢＡＬＢ／ｃヌードマウスを使用し、本願の複合体を評価すること；
ＡＤＣ－ＩＩ－９、ＡＤＣ－ＩＩＩ－１、ＡＤＣ－ＩＩＩ－９及び参照ＡＤＣ－１の腹腔内注射後のＮＣＩ－Ｎ８７異種移植腫瘍－保持するヌードマウスに対する有効性を評価すること。
【０７９８】
試験化合物及び材料
１．　試験化合物
ＡＤＣ－ＩＩ－９、ＡＤＣ－ＩＩＩ－１、ＡＤＣ－ＩＩＩ－９：２ｍｇ／ｋｇ
参照ＡＤＣ－１：２ｍｇ／ｋｇ
ブランク対照：ＰＢＳ
２．　調製方法：全ての化合物は、ＰＢＳにより希釈した。
3．試験動物
Beijing Vital Riverから購入したＢＡＬＢ／ｃヌードマウス。
【０７９９】
試験方法
ＮＣＩ－Ｎ８７細胞を、マウスの右脇腹に皮下接種し、腫瘍を８日間成長させた後、動物を無作為に群別し、各群８匹の動物で、合計６群とした。
各化合物を、１回腹腔内注射した。腫瘍の容積及び重量を、１週間に２回測定し、データを記録した。
データは、Ｅｘｃｅｌ２０１６統計ソフトウェアを使用し解析し、ここで平均値は、ａｖｅｇとして計算し；ＳＤ値は、ＳＴＤＥＶとして計算し；ＳＥＭ値は、ＳＴＤＥＶ／ＳＱＲＴとして計算し；並びに、群間差のＰ－値は、ＴＴＥＳＴとして計算した。
【０８００】
表10．NCI-N87異種移植腫瘍モデルに対する例証的ADCのインビボにおける腫瘍阻害作用

【表１３】

ADC番号	腫瘍成長阻害率（%）
参照ADC-1	54.14
ADC-II-9	68.86
ADC-III-1	80.39
ADC-III-9	93.05

【０８０１】

実験結果は、上記表及び図２において示され、並びに１回目の腹腔内注射から実験終了時まで本願のＡＤＣ分子は、腫瘍容積を有意に減少することができ、且つ参照ＡＤＣ－１に比べ優れた腫瘍阻害作用を有することが認められる。本願の他のＡＤＣも、インビボにおいて類似の腫瘍阻害作用を有する。

【０８０２】

試験実施例２．１２．　Ｃｏｌｏ２０５腫瘍－保持マウスの有効性評価

目的

試験動物としてＢＡＬＢ／ｃヌードマウスを使用し、本願の複合体を評価すること；

ＡＤＣ－ＩＩＩ－２８及び参照ＡＤＣ－２の腹腔内注射後のＣｏｌｏ２０５異種移植腫瘍－保持するヌードマウスに対する有効性を評価すること。

【０８０３】

試験化合物及び材料

１．　試験化合物

ＡＤＣ－ＩＩＩ－２８：１０ｍｇ／ｋｇ

参照ＡＤＣ－２：１０ｍｇ／ｋｇ

ブランク対照：ＰＢＳ

２．　調製方法：全ての化合物は、ＰＢＳにより希釈した。

3．試験動物

Beijing Vital Riverから購入したＢＡＬＢ／ｃヌードマウス。

【０８０４】

試験方法

Ｃｏｌｏ２０５細胞を、マウスの右脇腹に皮下接種し、腫瘍を８日間成長させた後、動物を無作為に群別し、各群８匹の動物で、合計６群とした。

各化合物を、１回腹腔内注射した。腫瘍の容積及び重量を、１週間に２回測定し、データを記録した。

データは、Ｅｘｃｅｌ２０１６統計ソフトウェアを使用し解析し、ここで平均値は、ａｖｅｇとして計算し；ＳＤ値は、ＳＴＤＥＶとして計算し；ＳＥＭ値は、ＳＴＤＥＶ／ＳＱＲＴとして計算し；並びに、群間差のＰ－値は、ＴＴＥＳＴとして計算した。

【０８０５】

表11．Colo205異種移植腫瘍モデルに対する例証的ADCのインビボにおける腫瘍阻害作用

【表１４】

ADC番号	腫瘍成長阻害率（%）
参照ADC-2	62.64
ADC-III-28	96.84

【０８０６】

実験結果は、上記表及び図３において示され、並びに１回目の腹腔内注射から実験終了時まで、本願のＡＤＣ分子は、腫瘍容積を有意に減少することができ、且つ参照ＡＤＣ－２に比べ優れた腫瘍阻害作用を有することが認められる。本願の他のＡＤＣも、インビボにおいて類似の腫瘍阻害作用を有する。

【０８０７】

試験実施例２．１３．　ＳＫ－ＯＶ－３腫瘍－保持マウスの有効性評価

目的

試験動物としてＢＡＬＢ／ｃヌードマウスを使用し、本願の複合体を評価すること；ＡＤＣ－ＩＩＩ－２８及び参照ＡＤＣ－２の腹腔内注射後のＳＫ－ＯＶ－３異種移植腫瘍－保持するヌードマウスに対する有効性を評価すること。

【０８０８】

試験化合物及び材料

１．　試験化合物

ＡＤＣ－ＩＩＩ－２８：３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ

参照ＡＤＣ－２：３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ

ブランク対照：ＰＢＳ

２．　調製方法：全ての化合物は、ＰＢＳにより希釈した。

3．試験動物

Beijing Vital Riverから購入したＢＡＬＢ／ｃヌードマウス。

【０８０９】

試験方法

ＳＫ－ＯＶ－３細胞を、マウスの右脇腹に皮下接種し、腫瘍を８日間成長させた後、動物を無作為に群別し、各群８匹の動物で、合計６群とした。

各化合物を、１回腹腔内注射した。腫瘍の容積及び重量を、１週間に２回測定し、データを記録した。

データは、Ｅｘｃｅｌ２０１６統計ソフトウェアを使用し解析し、ここで平均値は、ａｖｅｇとして計算し；ＳＤ値は、ＳＴＤＥＶとして計算し；ＳＥＭ値は、ＳＴＤＥＶ／ＳＱＲＴとして計算し；並びに、群間差のＰ－値は、ＴＴＥＳＴとして計算した。

【０８１０】

表12．SK-OV-3異種移植腫瘍モデルに対する例証的ADCのインビボにおける腫瘍阻害作用

【表１５】

ADC番号	腫瘍成長阻害率(%)
参照ADC-2 (3mg/kg)	33.73%
参照ADC-2 (10mg/kg)	55.01%
ADC-III-28 (3mg/kg)	58.74%
ADC-III-28 (3mg/kg)	81.18%

【０８１１】

実験結果は、上記表及び図４において示され、並びに１回目の腹腔内注射から実験終了時まで、本願のＡＤＣ分子は、腫瘍容積を有意に減少することができ、且つ参照ＡＤＣ－２に比べ優れた腫瘍阻害作用を有することが認められる。本願の他のＡＤＣも、インビボにおいて類似の腫瘍阻害作用を有する。

【０８１２】

試験実施例２．１４．　ＮＣＩ－Ｎ８７腫瘍－保持マウスの有効性評価

目的

試験動物としてＢＡＬＢ／ｃヌードマウスを使用し、本願の複合体を評価すること；
ＡＤＣ－ＩＩ－１１－ａ、ＡＤＣ－ＩＩ－１１－ｂ、ＡＤＣ－ＩＩ－５３、ＡＤＣ－ＩＩ－５７及びＡＤＣ－ＩＩＩ－２８の腹腔内注射後のＮＣＩ－Ｎ８７異種移植腫瘍－保持するヌードマウスに対する有効性を評価すること。

【０８１３】

試験化合物及び材料

１．　試験化合物

ＡＤＣ－ＩＩ－１１－ａ：１０ｍｇ／ｋｇ
ＡＤＣ－ＩＩ－１１－ｂ：１０ｍｇ／ｋｇ
ＡＤＣ－ＩＩ－５３：１０ｍｇ／ｋｇ
ＡＤＣ－ＩＩ－５７：１０ｍｇ／ｋｇ
ＡＤＣ－ＩＩＩ－２８：１０ｍｇ／ｋｇ
ブランク対照：ＰＢＳ

２．　調製方法：全ての化合物は、ＰＢＳにより希釈した。

3．試験動物

Beijing Vital Riverから購入したＢＡＬＢ／ｃヌードマウス。

【０８１４】

試験方法

ＮＣＩ－Ｎ８７細胞を、マウスの右脇腹に皮下接種し、腫瘍を８日間成長させた後、動物を無作為に群別し、各群８匹の動物で、合計６群とした。

各化合物を、１回腹腔内注射した。腫瘍の容積及び重量を、１週間に２回測定し、データを記録した。

データは、Ｅｘｃｅｌ２０１６統計ソフトウェアを使用し解析し、ここで平均値は、ａｖｅｇとして計算し；ＳＤ値は、ＳＴＤＥＶとして計算し；ＳＥＭ値は、ＳＴＤＥＶ／ＳＱＲＴとして計算し；並びに、群間差のＰ－値は、ＴＴＥＳＴとして計算した。

【０８１５】

実験結果は、上記表並びに図５、６、７、８、９及び１０に示され、並びに１回目の腹腔内注射から実験終了時まで、本願のＡＤＣ分子は、腫瘍容積を有意に減少することができることが認められる。本願の他のＡＤＣも、インビボにおいて類似の腫瘍阻害作用を有する。

【０８１６】

試験実施例２．１５．　Ｃｏｌｏ２０５腫瘍－保持マウスの有効性評価

目的

試験動物としてＢＡＬＢ／ｃヌードマウスを使用し、本願の複合体を評価すること；
ＡＤＣ－ＩＩＩ－２８及び参照ＡＤＣ－２の腹腔内注射後のＣｏｌｏ２０５異種移植腫瘍－保持するヌードマウスに対する有効性を評価すること。

【０８１７】

試験化合物及び材料

１．　試験化合物

ＡＤＣ－ＩＩＩ－２８：１０ｍｇ／ｋｇ、１回投与
参照ＡＤＣ－２：１０ｍｇ／ｋｇ、２回投与
ブランク対照：ＰＢＳ

２．　調製方法：全ての化合物は、ＰＢＳにより希釈した。

3．試験動物

Beijing Vital Riverから購入したＢＡＬＢ／ｃヌードマウス。

【０８１８】

試験方法

Ｃｏｌｏ２０５細胞を、マウスの右脇腹に皮下接種し、腫瘍を８日間成長させた後、動物を無作為に群別し、各群８匹の動物で、合計６群とした。

各化合物を、１回腹腔内注射した。腫瘍の容積及び重量を、１週間に２回測定し、デー

タを記録した。
　データは、Ｅｘｃｅｌ２０１６統計ソフトウェアを使用し解析し、ここで平均値は、ａｖｅｇとして計算し；ＳＤ値は、ＳＴＤＥＶとして計算し；ＳＥＭ値は、ＳＴＤＥＶ／ＳＱＲＴとして計算し；並びに、群間差のＰ－値は、ＴＴＥＳＴとして計算した。.
【０８１９】
　実験結果は、図１０に示され、並びに１回目の腹腔内注射から実験終了時まで、ＡＤＣ－ＩＩＩ－２８は、参照ＡＤＣ－２（２回の腹腔内注射）と比べ、腫瘍容積を有意に減少することができ、参照ＡＤＣ－２に比べ、優れた腫瘍阻害作用を有することが認められる。本願の他のＡＤＣも、インビボにおいて類似の腫瘍阻害作用を有する。
【０８２０】
試験実施例２．１６．　ＪＩＭＴ－１腫瘍－保持マウスの有効性評価
目的
　試験動物としてＢＡＬＢ／ｃヌードマウスを使用し、本願の複合体を評価すること；
　腹腔内注射後のＪＩＭＴ－１異種移植腫瘍－保持するヌードマウスに対する、ＡＤＣ－ＩＩ－９及び参照ＡＤＣ－１の有効性を評価すること。
【０８２１】
試験化合物及び材料
　１．　試験化合物
　　ＡＤＣ－ＩＩ－９：３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１回投与
　　参照ＡＤＣ－１：３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１回投与
　　ブランク対照：ＰＢＳ
　２．　調製方法：全ての化合物は、ＰＢＳにより希釈した。
　３．試験動物
　　Beijing Vital Riverから購入したＢＡＬＢ／ｃヌードマウス。
【０８２２】
試験方法
　ＪＩＭＴ－１細胞を、マウスの右脇腹に皮下接種し、腫瘍を８日間成長させた後、動物を無作為に群別し、各群８匹の動物で、合計６群とした。
　各化合物を、１回腹腔内注射した。腫瘍の容積及び重量を、１週間に２回測定し、データを記録した。
　データは、Ｅｘｃｅｌ２０１６統計ソフトウェアを使用し解析し、ここで平均値は、ａｖｅｇとして計算し；ＳＤ値は、ＳＴＤＥＶとして計算し；ＳＥＭ値は、ＳＴＤＥＶ／ＳＱＲＴとして計算し；並びに、群間差のＰ－値は、ＴＴＥＳＴとして計算した。
【０８２３】
　実験結果は、図１１に示され、並びに１回の腹腔内注射から実験終了時まで、ＡＤＣ－ＩＩ－９は、参照ＡＤＣ－１と比べ、腫瘍容積を有意に減少することができ、参照ＡＤＣ－１に比べ、優れた腫瘍阻害作用を有することが認められる。本願の他のＡＤＣも、インビボにおいて類似の腫瘍阻害作用を有する。
【０８２４】
試験実施例２．１７．　Ｆａｄｕ腫瘍－保持マウスの有効性評価
目的
　試験動物としてＢＡＬＢ／ｃヌードマウスを使用し、本願の複合体を評価すること；
　ＡＤＣ－ＩＩ－１１－ａ、ＡＤＣ－ＩＩ－１１－ｂ、ＡＤＣ－ＩＩ－５３、ＡＤＣ－ＩＩ－５７及びＡＤＣ－ＩＩＩ－２８の腹腔内注射後のＦａｄｕ　異種移植腫瘍－保持するヌードマウスに対する有効性を評価すること。
【０８２５】
試験化合物及び材料
　１．　試験化合物
　　ＡＤＣ－ＩＩ－１１－ａ：１０ｍｇ／ｋｇ
　　ＡＤＣ－ＩＩ－１１－ｂ：１０ｍｇ／ｋｇ

ＡＤＣ－ＩＩ－５３：１０ｍｇ／ｋｇ
ＡＤＣ－ＩＩ－５７：１０ｍｇ／ｋｇ
ＡＤＣ－ＩＩＩ－２８：１０ｍｇ／ｋｇ
ブランク対照：ＰＢＳ
２．　調製方法：全ての化合物は、ＰＢＳにより希釈した。
3．試験動物
Beijing Vital Riverから購入したＢＡＬＢ／ｃヌードマウス。
【０８２６】
試験方法
Ｆａｄｕ細胞を、マウスの右脇腹に皮下接種し、腫瘍を８日間成長させた後、動物を無作為に群別し、各群８匹の動物で、合計６群とした。
各化合物を、１回腹腔内注射した。腫瘍の容積及び重量を、１週間に２回測定し、データを記録した。
データは、Ｅｘｃｅｌ２０１６統計ソフトウェアを使用し解析し、ここで平均値は、ａｖｅｇとして計算し；ＳＤ値は、ＳＴＤＥＶとして計算し；ＳＥＭ値は、ＳＴＤＥＶ／ＳＱＲＴとして計算し；並びに、群間差のＰ－値は、ＴＴＥＳＴとして計算した。．
【０８２７】
実験結果は、上記表並びに図１２、１３、１４、１５及び１６に示され、並びに１回目の腹腔内注射から実験終了時まで、本発明のＡＤＣは全て、腫瘍容積を減少することができることが認められる。本願の他のＡＤＣも、インビボにおいて類似の腫瘍阻害作用を有する。
【０８２８】
実施例３
試験実施例３．１．　傍観者効果
目的
ＨＥＲ２－陽性腫瘍細胞及びＨＥＲ２－陰性腫瘍細胞の同時培養の条件下での、ＡＤＣの傍観者効果を調べること。
【０８２９】
試験方法
１．　蛍光標識した細胞
１）指数増殖期の細胞を収集し、生存細胞を、セルカウンターを用いてカウントした。
２）この細胞浮遊液を、対応する培地により、特定の細胞密度に調節した。
３）Qtracker（登録商標）成分Ａ及びＢの各々１μＬを、１．５ｍＬのＥＰパイプ内で予備混合し、蛍光標識溶液を調製した。室温で５分間インキュベーションした後、直ちに工程４）を行った。
４）新鮮な完全培地０．２ｍＬを、ＥＰチューブに添加し、３０秒間ボルテックスした。
５）１×１０^{6}個細胞を、先に調製した蛍光標識溶液へ添加した。
６）この混合物を、３７℃で６０分間インキュベーションした。
７）細胞の標識を、蛍光顕微鏡下で試験した。
８）完全培地を添加し、２回洗浄した。得られた細胞を、その後の使用のために配置した。
【０８３０】
２．　細胞接種
１）下記表１３に示した３種の細胞組合せを、９６－ウェル細胞培養プレート内にセットした：
表13．細胞組合せ(+ 細胞組合せ中の細胞の存在を表す)

【表１６】

細胞番号	N87		HCC1187	
	標識	非標識	標識	非標識
グループ1	+	+	−	−
グループ2	−	+	+	−
グループ3	−	−	+	+

２）細胞浮遊液９０μＬを、９６－ウェルプレート中の各ウェルに添加した。

３）９６－ウェルプレートを、インキュベーター内で、５％CO_2下、３７℃で、一晩インキュベーションした。

【０８３１】

３．　化合物添加

１）１０×の薬物希釈液を調製した。

２）希釈した候補分子及び陽性薬物を、各ウェルに添加し、３つの２組ウェルを、各化合物について設定した。

３）　この９６－ウェルプレートを、インキュベーター内で、５％CO_2下、３７℃で４日間インキュベーションした。

【０８３２】

４．　検出

１）画像の各セットを、蛍光顕微鏡下で観察し、且つ記録した。

２）予め融解し且つ室温と平衡にしたＣＴＧ溶液を、ＣＴＧ操作指示書に従い、各ウェルに添加し、この溶液を、マイクロプレート振盪機を用い、良く混合し、室温である期間静置し、プレートリーダーを用い、蛍光シグナル値を測定した。

３）細胞生存度を、以下のように表した：平均蛍光シグナル（処置群）／平均蛍光シグナル（対照群）×１００％。

【０８３３】

この実験条件下、本願のＡＤＣ分子は、ＨＥＲ２－陽性細胞に対し、有意な死滅効果を有したが、ＨＥＲ２－陰性細胞に対しては、有意な阻害効果を有さなかった。ＨＥＲ２－陽性細胞及びＨＥＲ２－陰性細胞を使用し同時培養された細胞において、本願のＡＤＣ分子は、ＨＥＲ２－陽性細胞及びＨＥＲ２－陰性細胞の両方を有意に阻害することができ、且つ明らかな傍観者効果を示している。本願の他のＡＤＣもまた、類似の傍観者効果を有する。

【０８３４】

試験実施例３．２．　トランスポーター基質に対する試験

目的

本発明の化合物は、Ｃａｃｏ－２細胞モデルにおける排出トランスポーターＰ－ｇｐ及びＢＣＲＰの基質であるかどうかを調べ、これにより薬物動態における薬物－薬物相互作用の分析のための、前臨床の基礎を提供すること。

【０８３５】

試験方法

１．　単層細胞の調製

１）細胞培養培地を、トランスウェルの各ウェルに添加した。細胞接種前に、ＨＴＳトランスウェルプレートを、３７℃及び５％CO_2条件下で、１ｈインキュベーションした。

２）Ｃａｃｏ－２細胞を、培養培地により希釈し、この細胞浮遊液を、９６－ウェルＨＴＳトランスウェルプレートのフィルターウェルへ分注した。細胞を、３７℃、５％CO_2及び相対湿度９５％の条件下で、１０日以上培養した。この細胞培養培地は、定期的に交換した。

３）単層細胞の電気抵抗を、Millicell Epithelial Volt-Ohm検出システムを用い、測定した。各ウェルの電気抵抗を、記録した。全てのウェルを測定した後、トランスウェルプレートを、インキュベーターへ戻した。

各ウェルのＴＥＥＲは、式に従い計算した。各ウェルのＴＥＥＲ値は、２３０ｏｈｍ・ｃｍ^{2}よりも大きくなければならない。

【０８３６】

２．　トランスポーター試験の調製

１）Ｃａｃｏ－２プレートを、インキュベーターから取り出した。単層細胞を、予め加熱したＨＢＳＳにより、２回洗浄した。次にプレートを、３７℃で３０分間インキュベーションした。

２）本化合物のストック溶液を、ＤＭＳＯ中に調製し、ＨＢＳＳで希釈し、作業溶液を得た。ジゴキシンを、Ｐ－ｇｐのための参照基質として使用し、並びにロスバスタチンを、ＢＣＲＰのための参照基質として使用した。プロプラノロールを、高透過性マーカーとして使用した。

３）作業溶液（インヒビター含まず）を、トランスウェルの挿入口（頂端コンパートメント）に添加し、頂端から側底への方向での薬物移動の速度を決定した。輸送緩衝液を、レシーバープレート（側底コンパートメント）のウェルへ添加した。作業溶液（インヒビター含まず）を、レシーバープレートウェル（側底コンパートメント）へ添加し、側底から頂端方向への薬物移動の速度を決定した。トランスウェル挿入口（頂端コンパートメント）を、輸送緩衝液で満たした。ＰＳＣ８３３を、頂端及び側底のコンパートメントへ添加し、Ｐ－ｇｐインヒビターの存在下での薬物移動の速度を決定した。

４）試料を、作業溶液からクエンチング溶液へ移動させ、０時点の試料を調製した。このトランスウェルプレートを、３７℃及び５％CO_2条件下で、２ｈインキュベーションした。

５）この輸送サイクルの終了時に、試料を、頂端ウェル及び側底ウェルから、新たな９６－ウェルプレートへ、移動させた。適切な内部標準（ＩＳ）を含有する冷アセトニトリル又はメタノールを、このプレートの各ウェルへ添加した。プレートを、１０分間ボルテックスした。これらの試料を遠心分離した。アリコートの上清を、適量の超純水と混合し（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳシグナル反応及びピーク形状に応じて）、その後ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析した。

６）ＤＭＳＯを溶媒とするルシファーイエローのストック溶液を調製し、ＨＢＳＳで希釈し、２時間の輸送期間後のルシファーイエローの漏出量を決定した。このルシファーイエロー溶液を、頂端コンパートメントへ添加した。ＨＢＳＳを、側底コンパートメントへ添加した。このプレートを、３７℃で３０分間インキュベーションし、この溶液の特定量を、頂端ウェル及び側底ウェルから直接採取し、新たな９６－ウェルプレートへ移した。ルシファーイエロー蛍光を、蛍光プレートリーダーにおいて、励起光４８５ｎｍ及び発光５３０ｎｍで測定した（単層の完全性をモニタリングするため）。

【０８３７】

データ解析

データを、Microsoft Excelを用いて計算した。各時点で残存する化合物の百分率を、抽出イオンクロマトグラムから、ピーク面積比を決定することにより、推定した。

Ｃａｃｏ－２細胞モデルにおける薬物輸送分析のために、見かけの透過係数（Ｐａｐｐ）を、下記式に従い（ｃｍ／ｓ）で計算することができる：

Ｐａｐｐ＝（Ｃ受取り側×Ｖ受取り側）／（Ｃ開始時×Ｔ透過時間×Ｓメンブレン面積）

式中、濃度ＣはｎＭであり、容積ＶはμＬであり、時間Ｔは秒であり、面積Ｓはｃｍ^{2}である。

回収率は、下記式に従い計算される：

回収率＝（Ｃ受取り側×Ｖ受取り側＋Ｃｔ投与側×Ｖ投与側＋Ｃ細胞溶解緩衝液×Ｖ細胞溶解緩衝液）／（Ｃ開始時×Ｖ投与側）

排出比（ＥＲ）は、下記式に従い計算される：

排出比（ＥＲ）＝（ＰａｐｐＢ→Ａ）／（ＰａｐｐＡ→Ｂ）

排出比の変化の割合を計算し、化合物が、Ｐ－ｇｐ又はＢＣＲＰのいずれの基質であるかを評価した。

【０８３８】

試験結果

Ｄｘｄは、表１４に示したように、この試験条件下では、トランスポーターＢＣＲＰ基質であるが、トランスポーターＰ－ｇｐ基質ではない。試験化合物Ｐ－ＩＩ－１、Ｐ－ＩＩ－２、Ｐ－ＩＩ－３、Ｐ－ＩＩ－４及びＰ－Ｉ－１は、トランスポーターＰ－ｇｐ基質でも、トランスポーターＢＣＲＰ基質でもない。

これらの結果は、本願の化合物は、参照薬物Ｄｘｄに比べ、臨床薬物－薬物相互作用のより低いリスクを有することを示している。本願の化合物は全て、類似の薬物－薬物相互作用を有する。

【０８３９】

表14．本願の化合物のトランスポーター基質に関する試験

【表１７】

化合物	KO143	$P_{app\ (A-B)}$ (10^{-6}cm/s)	$P_{app\ (B-A)}$ (10^{-6}cm/s)	排出比	回収率(%) AP-BL	回収率(%) BL-AP	BCRP基質
プロプラノロール	−	17.30	18.92	1.09	62.16	82.36	No
ロスバスタチン	−	0.12	9.52	81.16	98.54	96.78	Yes
	+	0.45	3.15	6.96	95.84	97.06	
Dxd	−	0.07	4.82	74.03	57.76	56.20	Yes
	+	0.21	4.42	21.23	76.51	74.87	
P-II-1	−	0.17	4.83	28.69	80.87	77.50	No
	+	0.20	5.52	27.54	76.91	76.54	
P-II-3	−	0.17	4.83	28.69	80.87	77.50	No
	+	0.20	5.52	27.54	76.91	76.54	
P-II-2	−	0.05	1.52	30.08	59.32	58.51	No
	+	0.07	1.70	22.74	62.42	62.86	
P-II-4	−	0.05	1.72	36.09	63.84	63.97	No
	+	0.06	1.65	25.47	65.05	63.02	
P-I-1	−	0.13	4.06	32.38	80.47	76.12	No
	+	0.21	4.94	23.49	81.46	80.26	

【０８４０】

試験実施例３．３．　腫瘍－保持するマウスにおける組織分布試験

目的

ＨＥＲ２－陽性腫瘍細胞を保持するマウスへの、^{125}Ｉで同位体標識した本発明のＡＤＣ分子の単回静脈内投与後に、γ線計測のために、異なる時点で組織／体液を収集し、異なる組織における薬物の曝露レベルに従い、対象の組織分布特性を調べた。

【０８４１】

試験方法

標識した被験物^{125}Ｉ－ＡＤＣを投与した、ＨＥＲ２－陽性腫瘍細胞を保持するマウスの組織分布に対する試験を、^{125}Ｉ同位体標識法により実行した。本試験において、被験物は、Ｉｏｄｏｇｅｎ法により、最初に［^{125}Ｉ］で標識し、^{125}Ｉ－ＡＤＣの血清試料及び組織試料を、ＴＣＡ沈殿法により調べ、並びに［^{125}Ｉ］－標識した試験試料を、生物活性について検出し、^{125}Ｉ－ＡＤＣが品質管理を通過した後、動物試験を実施した。

【０８４２】
ＨＥＲ２－陽性腫瘍細胞を保持するマウス（雌）に、^{125}Ｉ－ＡＤＣを投与し、様々な体液試料及び組織試料を、投与後異なる時点で収集した（各時点につき６匹の動物）。総放射活性及びＴＣＡ沈殿後に沈殿した放射活性を、γ線カウンターにより検出し、各組織／体液中の放射活性物質濃度を得、及び各組織の曝露量を計算した。
【０８４３】
試験結果
１．　標識結果：標識後品質管理を通過させ、２～８℃で、特定の期間溶媒中に配置した標識した試料の異なるバッチのＲＣＰは、本試験の必要要件に合致しており；標識後の生物活性は、本試験の必要要件に合致していた。
２．　組織分布試験の結果：投与後異なる時点での総甲状腺放射活性含量の検出値は、全て低く、これは組織分布試験結果の信頼性に影響を及ぼさない。
３．　腫瘍－保持するマウスへの投与後、放射活性は、主に血清中に、二番目に腫瘍中に、並びに部分的又は少量は他の組織及び臓器中に分布している。本願のＡＤＣは全て、類似した組織分布特性を有する。
【０８４４】
試験実施例３．４．　単回投与時のＡＤＣの薬物動態及び毒性試験
目的
サルにおける本薬物の薬物動態特性を調べ、且つサルにおけるＡＤＣの単回静脈内点滴後の動物の毒性徴候を観察すること。
【０８４５】
試験方法
薬物動態：サルにおける異なる投与量のＡＤＣ薬物の単回静脈内点滴後、血液試料を、複数の連続する時点で採取し、血液中の薬物濃度を、適切な特異的検出方法により検出した。
【０８４６】
毒性試験：サルにおける異なる投与量のＡＤＣ薬物の単回静脈内点滴後、動物の認容性及び薬物－関連した毒性のある毒性徴候を、臨床観察、体重及び食物摂取量、血液学、血液生化学、尿及び肉眼的解剖学などの、複数の局面から調べた。
【０８４７】
試験結果
サルにおけるＡＤＣの単回静脈内点滴後、遊離毒素の濃度は、非常に低く、且つ総抗体及びＡＤＣの薬物動態特性は、類似しており、このことはサルにおいてＡＤＣはゆっくり放出され、安定した複合様式を有し、且つ臨床で計画される投与頻度で使用することができることを示唆している。
【０８４８】
サルにおけるＡＤＣの単回静脈内点滴後、動物は、良好な認容性を有し、且つ重篤な又は認容できない薬物－関連した毒性を示さず、このことは、ＡＤＣは、管理可能な安全性を有し、且つ更なる臨床試験を行うことができることを示唆している。本願のＡＤＣは全て、類似した安全性を有する。
【０８４９】
前述の詳細な説明は、例証及び実施例のために提供され、添付された請求項の範囲を限定することは意図されない。本願においてここで列挙された実施態様の様々な変更は、当業者には明らかであり、且つ添付された請求項及びそれらの同等物の範囲内であることが意図される。

【図面】

【図１】

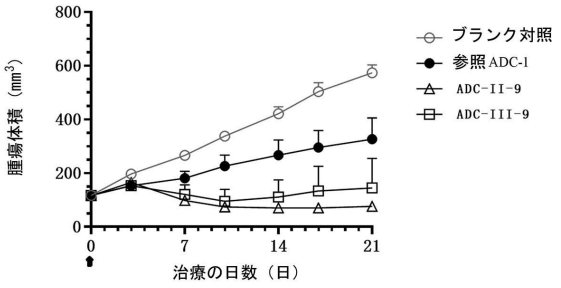


FIG. 1

【図２】

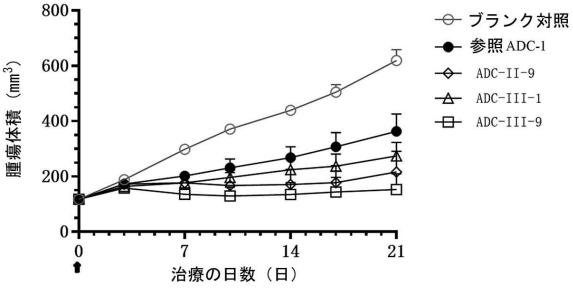


FIG. 2

【図３】

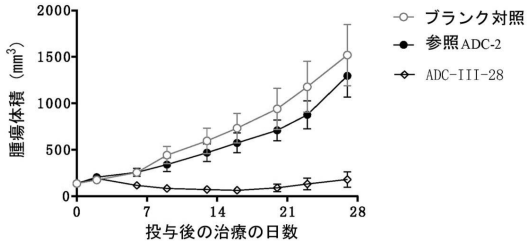


FIG. 3

【図４】

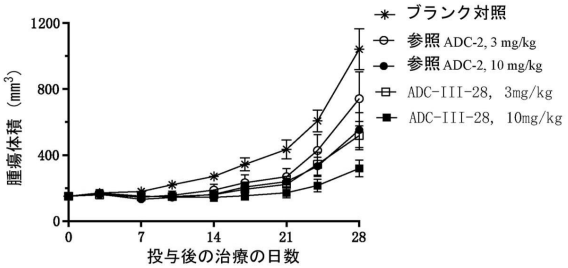


FIG. 4

【図５】

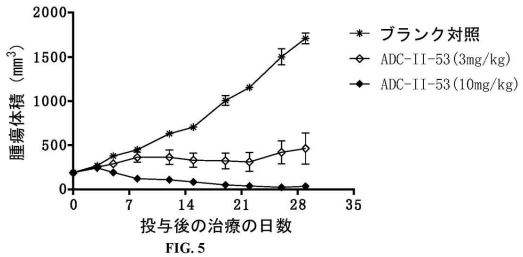


FIG. 5

【図６】

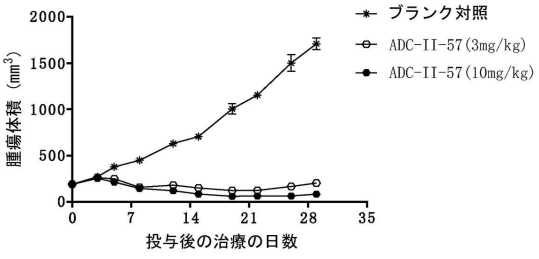


FIG. 6

【図７】

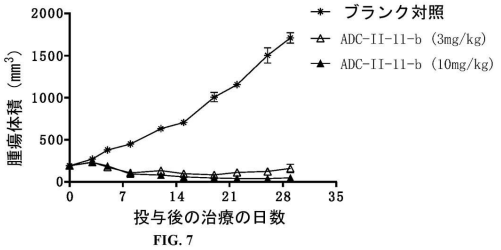


FIG. 7

【図８】

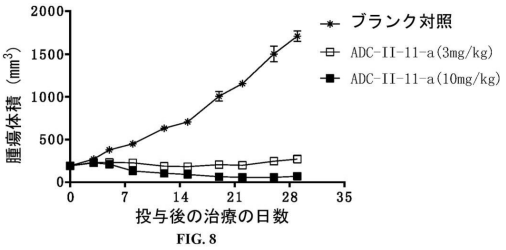


FIG. 8

【図９】

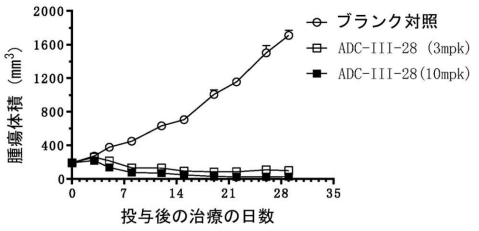


FIG. 9

【図１０】

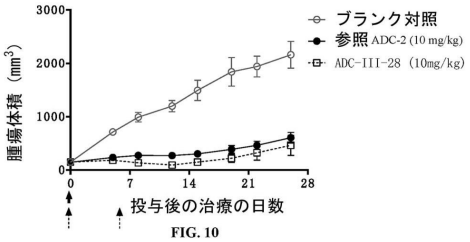


FIG. 10

【図１１】

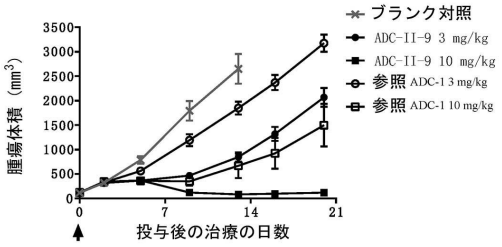


FIG. 11

【図１２】

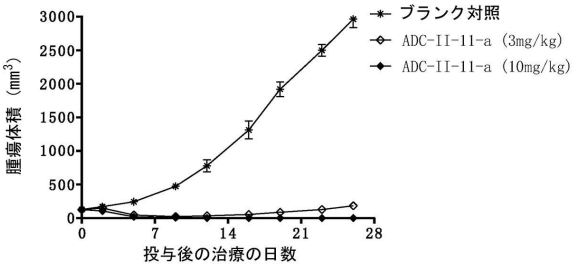


FIG. 12

【図１３】

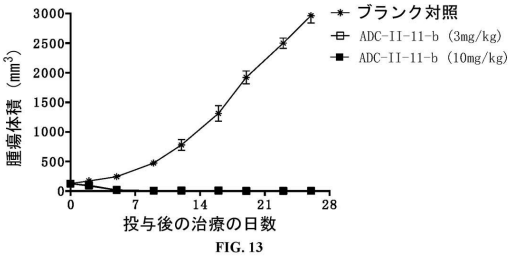


FIG. 13

【図１４】

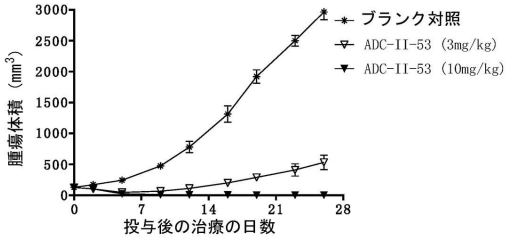


FIG. 14

【図１５】

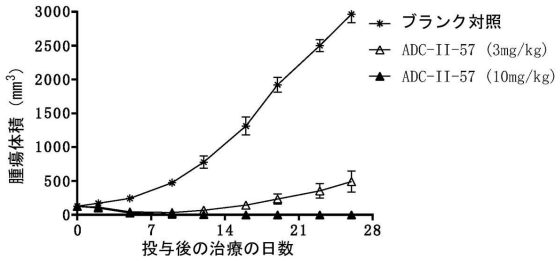


FIG. 15

【図１６】

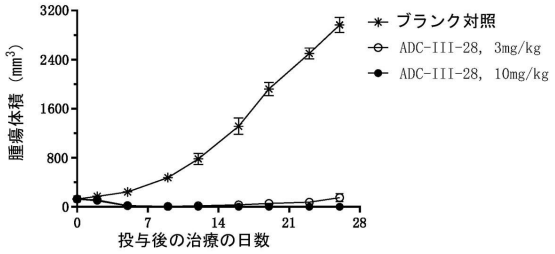


FIG. 16

【配列表】

2023551355000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/121721

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 47/68(2017.01)i; A61K 47/65(2017.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT; CNABS; DWPI; SIPOABS; CNKI; Web of Science; STNext: 映恩生物制药, 喜树碱, 伊喜替康, 抗HER, GGFG抗体-伊喜替康, 偶联物, 癌, 肿瘤, Camptothecin, Exatecan, anti-HER, antibody-exatecan, conjugate, cancer, neoplasm, 基于通式化合物的结构检索, structural search on the basis of a general formula cmpound

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2021007435 A1 (CYBREXA 2, INC.) 14 January 2021 (2021-01-14) claims 1-55	1, 2, 5-7, 19-61, 64-66, 77-103
X	WO 2020063676 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 02 April 2020 (2020-04-02) claims 1-46	1-59, 98, 100-103
Y	WO 2020063676 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 02 April 2020 (2020-04-02) claims 1-46	60-97, 99-103
X	WO 2020063673 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 02 April 2020 (2020-04-02) claims 1-27	1-59, 98, 100-103
Y	WO 2020063673 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 02 April 2020 (2020-04-02) claims 1-27	60-97, 99-103
X	CN 105829346 A (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 03 August 2016 (2016-08-03) claims 1-27, and description, paragraph 794, and embodiments 26-33, 43, 44, 46, and 47	60-77, 80-88, 92, 94-96, 99-103

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 December 2021	**30 December 2021**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/121721

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 105829346 A (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 03 August 2016 (2016-08-03) claims 1-27, and description, paragraph 794, and embodiments 26-33, 43, 44, 46, and 47	60-97, 99-103
X	CN 109789211 A (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 21 May 2019 (2019-05-21) claims 1-27	60-77, 80-88, 92, 94-96, 99-103
Y	CN 109789211 A (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 21 May 2019 (2019-05-21) claims 1-27	60-97, 99-103
A	US 2017035906 A1 (DAIICHI SANKYO CO., LTD.) 09 February 2017 (2017-02-09) claims 1-32, and description, embodiments 1-161	1-103
A	CN 111689980 A (SICHUAN BAILI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 September 2020 (2020-09-22) claims 1-10, and description, embodiments 16 and 18	1-103

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/121721

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed:
      ☑ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
      ☐ on paper or in the form of an image file.
   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/121721

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

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

[1] Claims 1-103 at least comprise two independent inventions:

[2] The first invention: claims 1-59, 98, and 100-103 (in part) set forth general formula compounds at least containing (IIA) as a common structural unit, a preparation method therefor and use thereof.

[3] The second invention: claims 60-97, 99, and 100-103 (in part) set forth general formula compounds at least containing (IIIA) as a common structural unit, a preparation method therefor and use thereof.

[4] The common structural unit of formula (IIA) and formula (IIIA) is only a drug conjugate part of exatecan. However, exatecan is a medicinal compound having anticancer activity known in the art; the common structural unit cannot constitute a special technical feature between two inventions that makes a contribution over the prior art. Therefore, the first invention (claims 1-59, 98, and 100-103 (in part)) and the second invention (claims 60-97, 99, and 100-103 (in part)) obviously do not comply with the unity as defined in PCT Rule 13.1.

[5] Take a step back, even the definition of a linking group -L1- in formula (IIA) overlapping the definition of a linking group -R1-X- in formula (IIIA) is considered. However, the prior art document D1 (CN109789211A, 21 May 2019) discloses an anti-HER2 antibody-exatecan conjugate chemical formula 22 (see description, paragraph 375, and claims 1-72), D2 (US2017035906A1, 09 February 2017) discloses antibody-exatecan conjugates 34 and 35 (see description, embodiments 34 and 35, and claims 1-30). That is, D1 and D2 disclose the antibody-exatecan conjugates having a same linking group. Therefore, the linking group -L1- in formula (IIA) and the linking group -R1-X- in formula (IIIA) likewise cannot constitute a special technical feature that makes a contribution over the prior art; the first invention (claims 1-59, 98, and 100-103 (in part)) and the second invention (claims 60-97, 99, and 100-103 (in part)) lack a special technical feature and therefore do not comply with PCT Rule 13.1.

1. ☑ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☑ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/121721

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021007435	A1	14 January 2021	US	2021009719	A1	14 January 2021
WO	2020063676	A1	02 April 2020	AU	2019349207	A1	08 April 2021
				CA	3114137	A1	02 April 2020
				TW	202027795	A	01 August 2020
				CN	112512591	A	16 March 2021
				KR	20210066833	A	07 June 2021
				BR	112021004656	A2	01 June 2021
				EP	3858386	A1	04 August 2021
WO	2020063673	A1	02 April 2020	TW	202028242	A	01 August 2020
				AU	2019351427	A1	15 April 2021
				KR	20210068457	A	09 June 2021
				CN	112543771	A	23 March 2021
				CA	3114474	A1	02 April 2020
				EP	3854816	A1	28 July 2021
				BR	112021004829	A2	08 June 2021
CN	105829346	A	03 August 2016	AU	2015212265	B2	02 January 2020
				PH	12016500904	A1	11 July 2016
				KR	102238848	B1	09 April 2021
				EP	3101032	A4	06 September 2017
				RU	2683780	C2	02 April 2019
				CN	105829346	B	23 August 2019
				JP	2017095457	A	01 June 2017
				JP	2017105789	A	15 June 2017
				KR	101916553	B1	07 November 2018
				RU	2016123597	A	02 March 2018
				TW	201613649	A	16 April 2016
				SG	11201603960 X	A	28 July 2016
				SG	10201800210 T	A	27 February 2018
				WO	2015115091	A1	06 August 2015
				IL	245252	D0	30 June 2016
				JP	2020097617	A	25 June 2020
				AU	2020200596	A1	20 February 2020
				US	2020385486	A1	10 December 2020
				LT	3101032	T	25 March 2019
				KR	102190548	B1	14 December 2020
				EP	3101032	B1	16 January 2019
				JP	2019112403	A	11 July 2019
				CA	2928794	C	13 August 2019
				IL	278891	D0	31 January 2021
				US	2019077880	A1	14 March 2019
				TW	I722422	B	21 March 2021
				JP	6665325	B2	13 March 2020
				KR	20210040181	A	12 April 2021
				US	10155821	B2	18 December 2018
				KR	20180122038	A	09 November 2018
				CA	2928794	A1	06 August 2015
				PL	3101032	T3	31 July 2019
				MX	2016006498	A	04 August 2016
				IL	245252	A	30 June 2019
				ES	2727351	T3	15 October 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/121721

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				HU	E044389	T2	28 October 2019
				JP	5998289	B2	28 September 2016
				IL	266790	D0	31 July 2019
				JP	2017036285	A	16 February 2017
				EP	3466976	A1	10 April 2019
				US	2016333112	A1	17 November 2016
				DK	3101032	T3	29 April 2019
				JP	6466895	B2	06 February 2019
				ZA	201602802	B	27 September 2017
				PT	3101032	T	03 April 2019
				JP	WO2015115091	A1	23 March 2017
				EP	3101032	A1	07 December 2016
				JP	6046301	B1	14 December 2016
				SI	3101032	T1	28 February 2019
CN	109789211	A	21 May 2019	AU	2017341000	A1	11 April 2019
				US	2019330368	A1	31 October 2019
				JP	WO2018066626	A1	18 July 2019
				TW	201818973	A	01 June 2018
				WO	2018066626	A1	12 April 2018
				BR	112019005247	A2	04 June 2019
				KR	20190066026	A	12 June 2019
				EP	3524267	A1	14 August 2019
				CA	3036941	A1	12 April 2018
				SG	10201912173 R	A	27 February 2020
				EP	3524267	A4	10 June 2020
US	2017035906	A1	09 February 2017	ES	2754348	T3	17 April 2020
				WO	2015155976	A1	15 October 2015
				JP	2020079237	A	28 May 2020
				JP	6861777	B2	21 April 2021
				JP	WO2015155976	A1	13 April 2017
				JP	6612738	B2	27 November 2019
				TW	201620554	A	16 June 2016
				EP	3130608	A1	15 February 2017
				EP	3130608	A4	13 September 2017
				EP	3130608	B1	04 September 2019
CN	111689980	A	22 September 2020	None			

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/121721

A. 主题的分类

A61K 47/68(2017.01)i; A61K 47/65(2017.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNTXT; CNABS; DWPI; SIPOABS; CNKI; Web of Science; STNext: 映恩生物制药，喜树碱，伊喜替康，抗HER，GGFG抗体-伊喜替康,偶联物，癌，肿瘤，Camptothecin, Exatecan, anti-HER, antibody-exatecan, conjugate, cancer, neoplasm,基于通式化合物的结构检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2021007435 A1 (CYBREXA 2, INC.) 2021年1月14日 (2021-01-14) 权利要求1-55	1-2, 5-7, 19-61, 64-66, 77-103
X	WO 2020063676 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年4月2日 (2020-04-02) 权利要求1-46	权利要求1-59, 98, 100-103
Y	WO 2020063676 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年4月2日 (2020-04-02) 权利要求1-46	权利要求60-97, 99-103
X	WO 2020063673 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年4月2日 (2020-04-02) 权利要求1-27	权利要求1-59, 98, 100-103
Y	WO 2020063673 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年4月2日 (2020-04-02) 权利要求1-27	权利要求60-97, 99-103
X	CN 105829346 A (第一三共株式会社) 2016年8月3日 (2016-08-03) 权利要求1-27，说明书第794段，实施例26-33，43-44，46-47	权利要求60-77, 80-88, 92, 94-96, 99-103
Y	CN 105829346 A (第一三共株式会社) 2016年8月3日 (2016-08-03) 权利要求1-27，说明书第794段，实施例26-33，43-44，46-47	权利要求60-97, 99-103

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2021年12月17日	2021年12月30日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 王芳菲 电话号码 (86-10)53962085

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/121721

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 109789211 A（第一三共株式会社）2019年5月21日（2019-05-21） 权利要求1-27	权利要求60-77，80-88，92，94-96，99-103
Y	CN 109789211 A（第一三共株式会社）2019年5月21日（2019-05-21） 权利要求1-27	权利要求60-97，99-103
A	US 2017035906 A1（DAIICHI SANKYO CO., LTD.）2017年2月9日（2017-02-09） 权利要求1-32，说明书实施例1-161	权利要求1-103
A	CN 111689980 A（四川百利药业有限责任公司）2020年9月22日（2020-09-22） 权利要求1-10，说明书实施例16、18	权利要求1-103

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/121721

第I栏 核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列表进行的:

a. ☑ 作为国际申请的一部分提交的:
   ☑ 附件C/ST.25文本文件形式
   ☐ 纸件或图形文件形式
b. ☐ 根据细则13之三.1(a)仅为国际检索目的以附件C/ST.25文本文件形式与国际申请同时提交的:
c. ☐ 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:
   ☐ 附件C/ST.25文本文件形式(细则13之三.1(a))
   ☐ 纸件或图形文件形式(细则13之三.1(b)和行政规程第713段)

2. ☐ 另外,在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下,提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围(如适用)的所需声明。

3. 补充意见:

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/121721

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

[1] 权利要求1-103中至少包含2项独立的发明：

[2] 第1项：权利要求1-59、98、100-103（部分），请求保护至少包含式（IIA）作为共同结构单元的通式化合物，其制备方法和用途。

[3] 第2项：权利要求60-97、99、100-103（部分），请求保护至少包含式（IIIA）作为共同结构单元的通式化合物，其制备方法和用途。

[4] 式（IIA）和式（IIIA）共同的结构单元仅为依喜替康的偶联药物部分。然而，依喜替康是本领域已知的具有抗癌活性的药用化合物，该共同结构单元不能构成两项发明之间对现有技术做出贡献的特定技术特征，因此，第一项发明权利要求1-59、98、100-103（部分）和第二项发明权利要求60-97、99、100-103（部分）之间明显不具备单一性，不符合PCT细则13.1的规定。

[5] 退一步来说，即使考虑式（IIA）中连接基-L1-的定义与式（IIIA）中连接基-R1-X-的定义存在重叠。但是，现有技术对比文件1（CN109789211A，20190521）公开了抗HER2抗体-依喜替康偶联物化学式22（参见说明书第375段，权利要求1-72），对比文件2（US2017035906A1，20170209）公开了的抗体-依喜替康偶联物34-35（参见说明书实施例34-35，权利要求1-30），即对比文件1和对比文件2已经公开了具有相同连接基的抗体-依喜替康药物偶联物。因此，式（IIA）的连接基-L1-和式（IIIA）的连接基-R1-X-也不能构成对现有技术做出贡献的特定技术特征，第一项发明权利要求1-59、98、100-103（部分）和第二项发明权利要求60-97、99、100-103（部分）之间缺乏特定技术特征，不符合PCT细则13.1的规定。

1. ☑ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求，具体地说，是权利要求：

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

对异议的意见

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
☑ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/121721

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
WO	2021007435	A1	2021年1月14日	US	2021009719	A1	2021年1月14日
WO	2020063676	A1	2020年4月2日	AU	2019349207	A1	2021年4月8日
				CA	3114137	A1	2020年4月2日
				TW	202027795	A	2020年8月1日
				CN	112512591	A	2021年3月16日
				KR	20210066833	A	2021年6月7日
				BR	112021004656	A2	2021年6月1日
				EP	3858386	A1	2021年8月4日
WO	2020063673	A1	2020年4月2日	TW	202028242	A	2020年8月1日
				AU	2019351427	A1	2021年4月15日
				KR	20210068457	A	2021年6月9日
				CN	112543771	A	2021年3月23日
				CA	3114474	A1	2020年4月2日
				EP	3854816	A1	2021年7月28日
				BR	112021004829	A2	2021年6月8日
CN	105829346	A	2016年8月3日	AU	2015212265	B2	2020年1月2日
				PH	12016500904	A1	2016年7月11日
				KR	102238848	B1	2021年4月9日
				EP	3101032	A4	2017年9月6日
				RU	2683780	C2	2019年4月2日
				CN	105829346	B	2019年8月23日
				JP	2017095457	A	2017年6月1日
				JP	2017105789	A	2017年6月15日
				KR	101916553	B1	2018年11月7日
				RU	2016123597	A	2018年3月2日
				TW	201613649	A	2016年4月16日
				SG	11201603960X	A	2016年7月28日
				SG	10201800210T	A	2018年2月27日
				WO	2015115091	A1	2015年8月6日
				IL	245252	D0	2016年6月30日
				JP	2020097617	A	2020年6月25日
				AU	2020200596	A1	2020年2月20日
				US	2020385486	A1	2020年12月10日
				LT	3101032	T	2019年3月25日
				KR	102190548	B1	2020年12月14日
				EP	3101032	B1	2019年1月16日
				JP	2019112403	A	2019年7月11日
				CA	2928794	C	2019年8月13日
				IL	278891	D0	2021年1月31日
				US	2019077880	A1	2019年3月14日
				TW	I722422	B	2021年3月21日
				JP	6665325	B2	2020年3月13日
				KR	20210040181	A	2021年4月12日
				US	10155821	B2	2018年12月18日
				KR	20180122038	A	2018年11月9日
				CA	2928794	A1	2015年8月6日
				PL	3101032	T3	2019年7月31日
				MX	2016006498	A	2016年8月4日
				IL	245252	A	2019年6月30日
				ES	2727351	T3	2019年10月15日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/121721

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
				HU	E044389	T2	2019年10月28日
				JP	5998289	B2	2016年9月28日
				IL	266790	D0	2019年7月31日
				JP	2017036285	A	2017年2月16日
				EP	3466976	A1	2019年4月10日
				US	2016333112	A1	2016年11月17日
				DK	3101032	T3	2019年4月29日
				JP	6466895	B2	2019年2月6日
				ZA	201602802	B	2017年9月27日
				PT	3101032	T	2019年4月3日
				JP	WO2015115091	A1	2017年3月23日
				EP	3101032	A1	2016年12月7日
				JP	6046301	B1	2016年12月14日
				SI	3101032	T1	2019年2月28日
CN	109789211	A	2019年5月21日	AU	2017341000	A1	2019年4月11日
				US	2019330368	A1	2019年10月31日
				JP	WO2018066626	A1	2019年7月18日
				TW	201818973	A	2018年6月1日
				WO	2018066626	A1	2018年4月12日
				BR	112019005247	A2	2019年6月4日
				KR	20190066026	A	2019年6月12日
				EP	3524267	A1	2019年8月14日
				CA	3036941	A1	2018年4月12日
				SG	10201912173R	A	2020年2月27日
				EP	3524267	A4	2020年6月10日
US	2017035906	A1	2017年2月9日	ES	2754348	T3	2020年4月17日
				WO	2015155976	A1	2015年10月15日
				JP	2020079237	A	2020年5月28日
				JP	6861777	B2	2021年4月21日
				JP	WO2015155976	A1	2017年4月13日
				JP	6612738	B2	2019年11月27日
				TW	201620554	A	2016年6月16日
				EP	3130608	A1	2017年2月15日
				EP	3130608	A4	2017年9月13日
				EP	3130608	B1	2019年9月4日
CN	111689980	A	2020年9月22日	无			

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｄ　491/147 (2006.01)	Ｃ１２Ｎ　15/13	
Ａ６１Ｋ　31/4375(2006.01)	Ｃ０７Ｄ　491/147	
	Ａ６１Ｋ　31/4375	

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

弁理士　池田 達則

(72)発明者　チャン ユイ
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０４，プートン ニュー エリア，インホア ロード ８６８，１１０６

(72)発明者　チュー チョンユアン
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０４，プートン ニュー エリア，インホア ロード ８６８，１１０６

(72)発明者　ホア ハイチン
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０４，プートン ニュー エリア，インホア ロード ８６８，１１０６

(72)発明者　リー ピン
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０４，プートン ニュー エリア，インホア ロード ８６８，１１０６

(72)発明者　リー チエン
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０４，プートン ニュー エリア，インホア ロード ８６８，１１０６

(72)発明者　リン ションチャオ
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０４，プートン ニュー エリア，インホア ロード ８６８，１１０６

(72)発明者　リー シー
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０４，プートン ニュー エリア，インホア ロード ８６８，１１０６

(72)発明者　シェン ホンシア
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０４，プートン ニュー エリア，インホア ロード ８６８，１１０６

Ｆターム（参考）　4C050　AA08 BB05 CC18 EE02 FF02 GG03 HH04
4C076　AA95 CC27 CC41 EE59 FF70
4C085　AA16 AA21 BB01 EE01
4C086　AA01 AA02 AA03 AA04 CB22 MA01 MA04 NA14 ZB26
4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 BA50 BA51 DA76 EA28 FA74