(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-508328
(P2025-508328A)
(43)公表日　令和7年3月26日(2025.3.26)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/68 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68		４Ｃ０７６
Ｃ０７Ｋ	*5/02 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	5/02		４Ｃ０８５
Ｃ０７Ｋ	*16/00 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/00		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｃ	
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｌ	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全131頁）　最終頁に続く

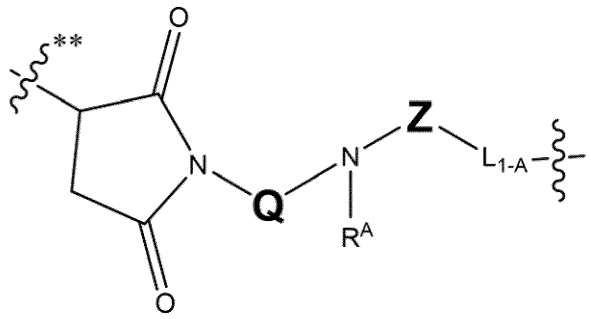
(21)出願番号　特願2024-544403(P2024-544403)
(86)(22)出願日　令和5年1月25日(2023.1.25)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月20日(2024.8.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/061218
(87)国際公開番号　WO2023/147329
(87)国際公開日　令和5年8月3日(2023.8.3)
(31)優先権主張番号　63/303,446
(32)優先日　令和4年1月26日(2022.1.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　509012625
ジェネンテック， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ １
(74)代理人　110002077
園田・小林弁理士法人
(72)発明者　サザーリン， ダニエル ピー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド
(72)発明者　チャン， トンルー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗体にコンジュゲートした化学的分解誘導物質とその方法

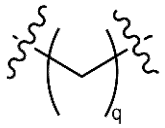
(57)【要約】
本明細書に記載される主題は、本明細書で化学的分解誘導物質（ＣＩＤＥ）及び抗体にコンジュゲートしたＣＩＤＥ（Ａｂ－ＣＩＤＥ）と呼ぶ分子であって、Ａｂ－ＣＩＤＥは、リンカーを通してＣＩＤＥに共有結合した抗体を含み、ＣＩＤＥは、ホスフェート部分にさらに共有結合することができる分子と、標的とされるタンパク質の分解が有益である疾患及び状態の治療におけるそれら分子の使用とを目的としている。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
化学構造：
Ａｂ－（Ｌ１－Ｄ）ｊ
［式中、
Ｄは、構造：
Ｅ３ＬＢ－Ｌ２－ＰＢ
（式中、
Ｅ３ＬＢは、Ｌ２に共有結合したＥ３リガーゼ結合（Ｅ３ＬＢ）リガンドであり、Ｅ３リガーゼは、フォンヒッペル－リンダウ（ＶＨＬ）腫瘍抑制タンパク質であり；
Ｌ２は、Ｅ３ＬＢとＰＢに共有結合したリンカーであり；
ＰＢは、Ｌ１とＬ２に共有結合したタンパク質結合基である）
を有するＣＩＤＥであり、少なくとも１つのホスフェート部分がＤに共有結合しており；
Ａｂは、Ｌ１に共有結合した抗体であり；
Ｌ１は、Ａｂ及びＤに共有結合したリンカーであり；
ｊは、約１から約１６の値を有する］
を有するコンジュゲート。
【請求項２】
１つのホスフェート部分が、Ｅ３ＬＢ又はＰＢでＤに共有結合している、請求項１のコンジュゲート。
【請求項３】
Ｌ１が、ＡｂとＤのＰＢとに共有結合したペプチド模倣リンカーである、請求項１又は２に記載のコンジュゲート。
【請求項４】
Ｌ１が、ＡｂとＤのＥ３ＬＢとに共有結合したペプチド模倣リンカーである、請求項１又は２に記載のコンジュゲート。
【請求項５】
Ｌ１が、以下：
ｉ）



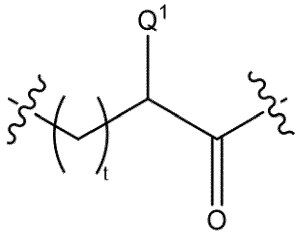
［式中、は、Ａｂへの結合点を示し；

Ｚは、－（ＣＨ２）ｐ－又は－ＣＨ２－（ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２）ｐ－ＣＨ２－であり、ｐは、１、２、３、４、５又は６であり；
ＲＡは、水素、Ｃ１－６アルキル、又は－（ＣＨ２）ｖ－アリールであり、ｖは、０又は１であり；
Ｑは：
ａ）



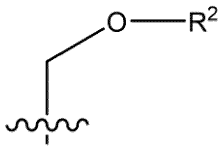
（式中、ｑは、１、２、３又は４である）；及び

ｂ）

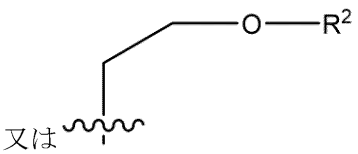


（式中、ｔは、０、１、２、３又は４であり；

Ｑ１は、



水素、

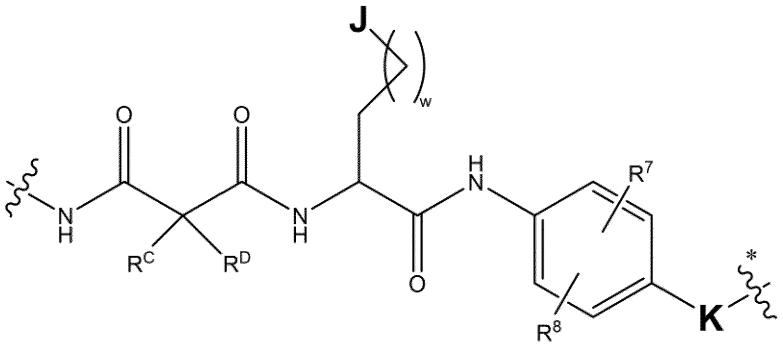


又は

であり、

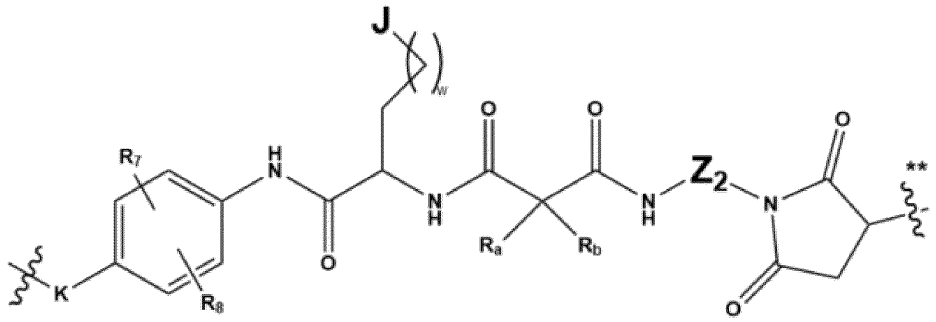
ここで、Ｒ２は、水素、ハロ（Ｃ１－６）アルキル又はＣ１－６アルキルである）からなる群から選択され；

Ｌ１－Ａは：

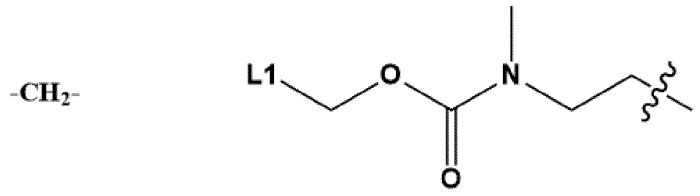


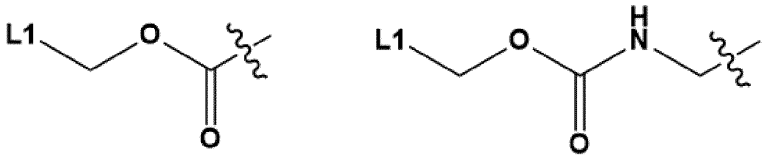
（式中、は、Ｄへの結合点を示す）である］；並びに

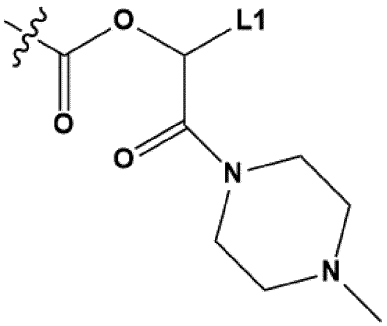
ｉｉ）



［式中、は、Ａｂへの結合点を示し；
Ｚ２は、Ｃ１－１２アルキレン又は－［ＣＨ２］ｇ－Ｏ－［ＣＨ２］ｈ－であり、ｇ及びｈは、各々が独立して、０、１又は２であり；
ｗは、０、１、２、３、４又は５であり；
Ｊは、Ｃ１－５アルキル、－Ｎ（Ｒｘ）（Ｒｙ）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ２、及び－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ２からなる群から選択され、Ｒｘ及びＲｙは、各々が独立して、水素及びＣ１－３アルキルから選択され；
Ｋは、Ｃ１－３アルキレン、－ＣＨ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－ＣＨ（Ｒ）－、－ＣＨ２－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ２－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－ＣＨ２－、及び－ＣＨ２－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ－［ＣＨ２］ｑ－Ｏ－からなる群から選択され、Ｒは、水素、Ｃ１－３アルキル、Ｎ（Ｒｘ）（Ｒｙ）、－Ｏ－Ｎ（Ｒｘ）（Ｒｙ）又はＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒｘ）（Ｒｙ）であり、ｑは、０、１、２、又は３であり、Ｒｘ及びＲｙは、各々が独立して、水素及びＣ１－３アルキルから選択されるか、又はＲｘ及びＲｙは、各々が結合する窒素と一緒に、置換されていてもよい５から７員のヘテロシクリルを形成し；
Ｒａ、Ｒｂ、Ｒ^{C}及びＲ^{D}は、各々が独立して、水素及びＣ１－３アルキルから選択されるか、又はＲａ及びＲｂは、各々が結合する炭素と一緒に、置換されていてもよいＣ３－６シクロアルキルを形成し；
Ｒ７及びＲ８は、各々が独立して、水素、ハロ、Ｃ１－５アルキル、Ｃ１－５アルコキシ又はヒドロキシルである］
からなる群から選択される、請求項１から４のいずれか一項に記載のコンジュゲート。
【請求項６】
Ｌ１のＫが：





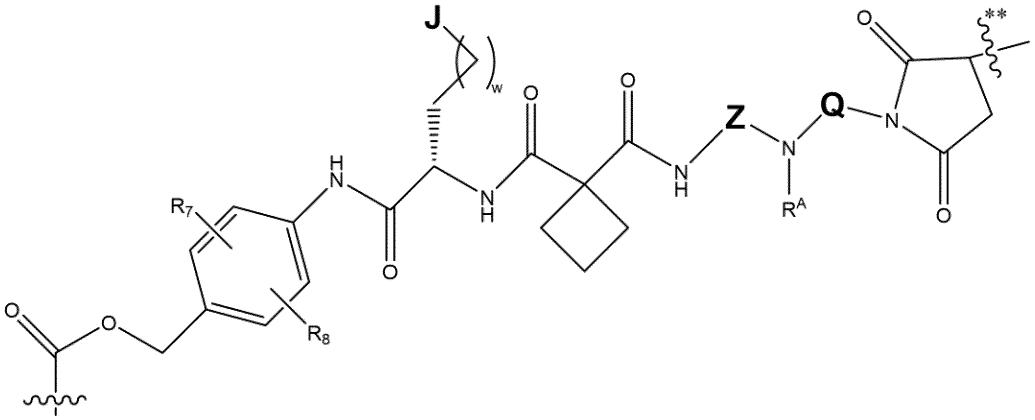


及び

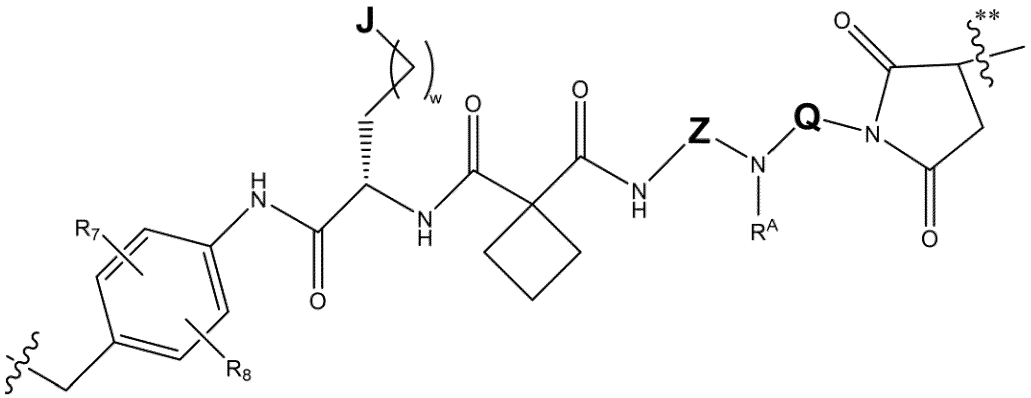
からなる群から選択される、請求項５に記載のコンジュゲート。

【請求項７】

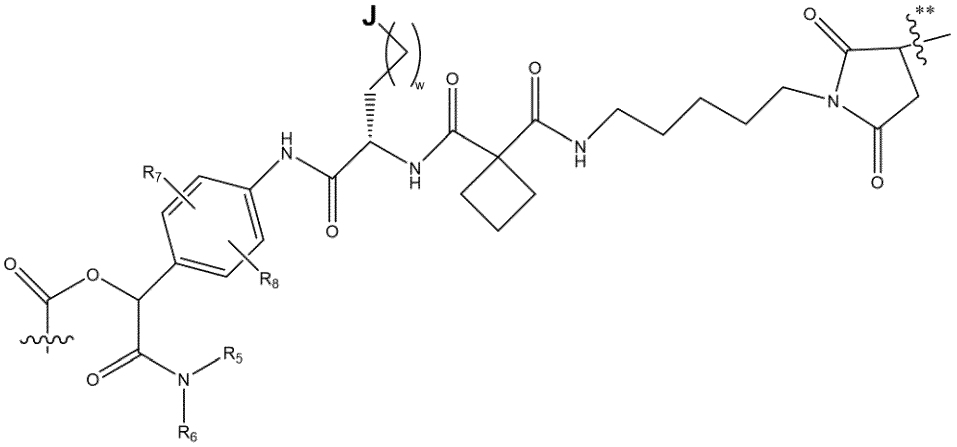
Ｌ１が：



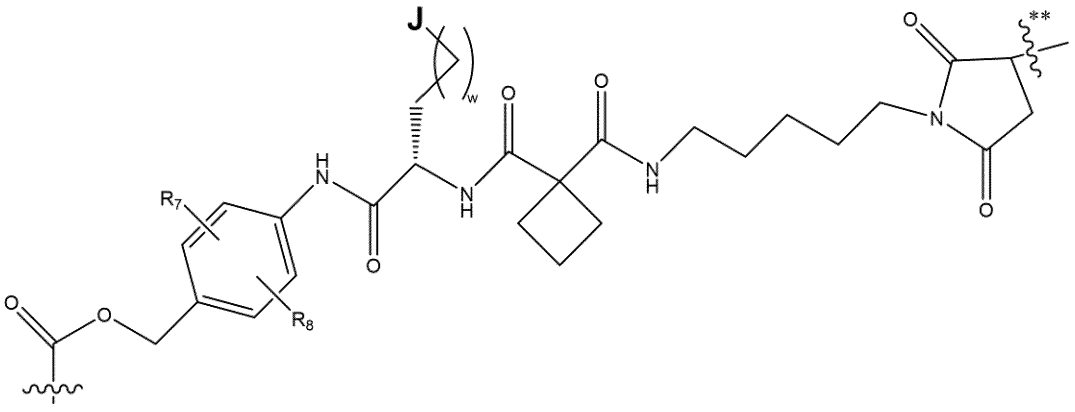
、及び



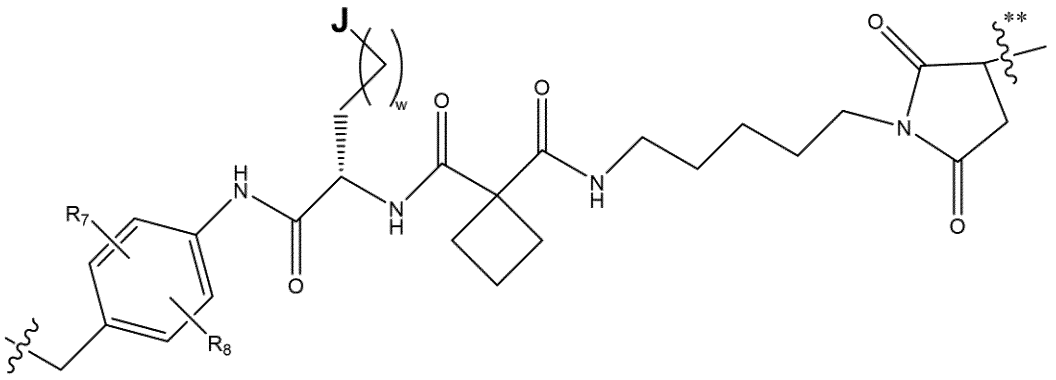
からなる群から選択される、請求項１から５のいずれか一項に記載のコンジュゲート。
【請求項８】
R_7及びR_8は、各々が水素である、請求項５から７のいずれか一項に記載のコンジュゲート。
【請求項９】
Ｚが、－（CH_2）$_p$－である、請求項５から８のいずれか一項に記載のコンジュゲート。
【請求項１０】
ｗが、２又は３であり、Ｊが、－Ｎ（CH_3）$_2$又は－ＮＨ（ＣＯ）ＮＨである、請求項５から９のいずれか一項に記載のコンジュゲート。
【請求項１１】
Ｑが、－CH_2－CH_2－である、請求項５から１０のいずれか一項に記載のコンジュゲート。
【請求項１２】
Ｌ１が：



；



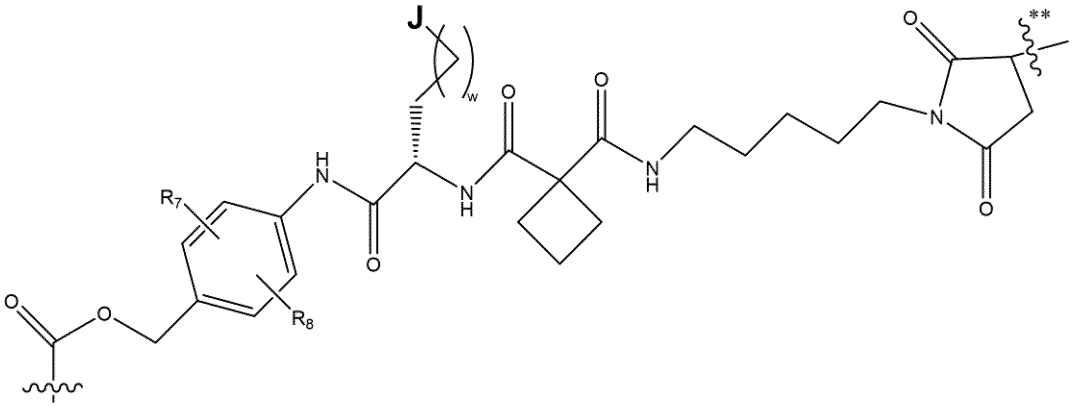
；及び



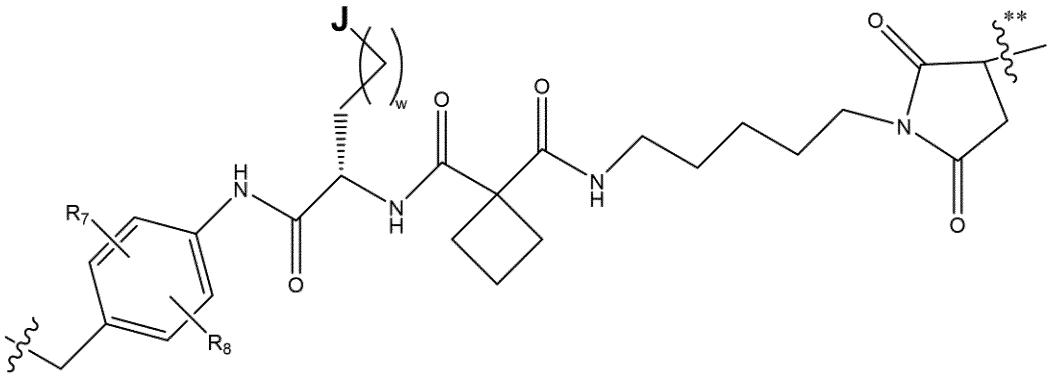
［式中、R_5及びR_6は、独立して、水素又はC_{1-5}アルキルであるか；又はR_5及びR_6は、各々が結合する窒素と一緒に、置換されていてもよい５から７員のヘテロシクリルを形成する］からなる群から選択される、請求項１から５のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項１３】

Ｌ１が：



；及び



からなる群から選択される、請求項１２に記載のコンジュゲート。

【請求項１４】

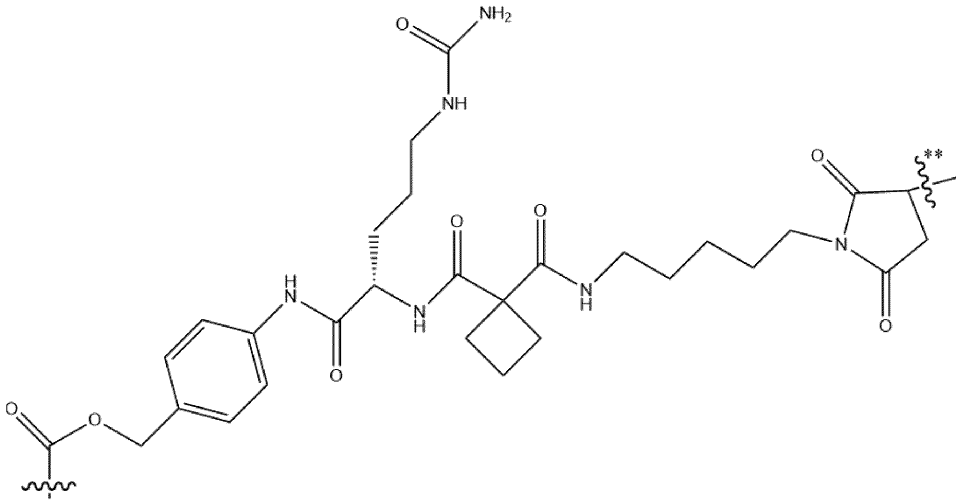
Ｊが、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－NH_2又は－Ｎ（CH_3）$_2$である、請求項１２又は１３に記載のコンジュゲート。

【請求項１５】

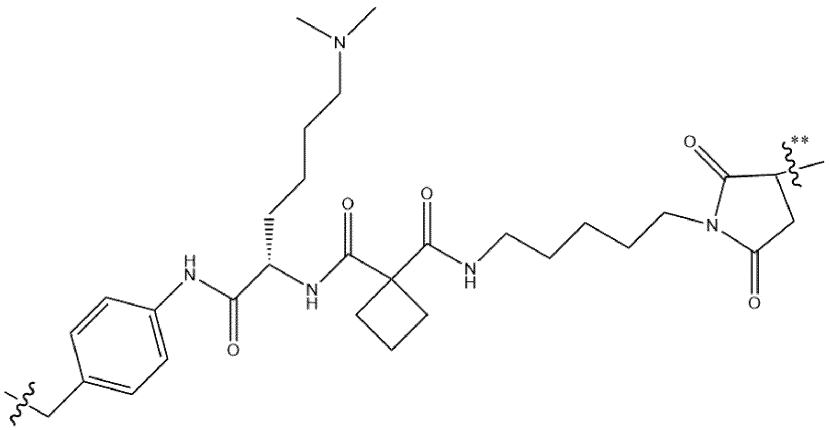
ｗが２であり、Ｊが－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－NH_2であるか；又はｗが３であり、Ｊが－Ｎ（CH_3）$_2$である、請求項１２から１４のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項１６】

Ｌ１が、構造：



; 又は



を有する、請求項１２から１５のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項１７】

ホスフェート部分が：

－（Ｐ＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｏ（Ｐ＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－（Ｐ＝Ｏ）（ＯＨ）Ｏ（Ｐ＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$及び－ＣＨ$_2$－Ｏ（Ｐ＝Ｏ）（ＯＨ）Ｏ（Ｐ＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$からなる群から選択される、請求項１から１６のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項１８】

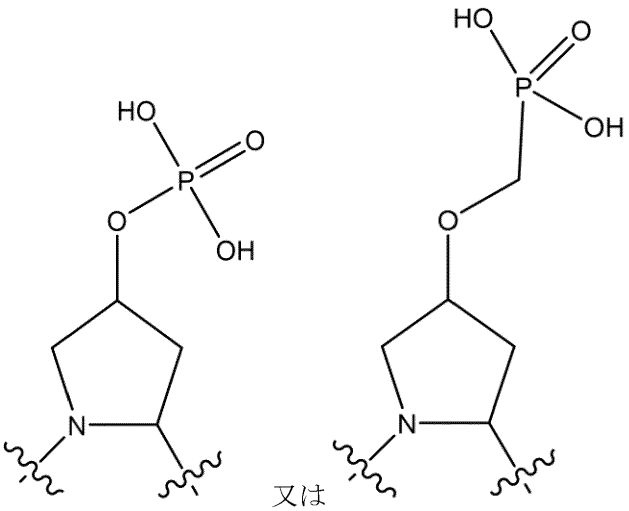
ＥＳＬＢが、ヒドロキシプロリン残基を含む、請求項１から１７のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項１９】

ホスフェート部分が、ヒドロキシプロリン残基の酸素を通してＥＳＬＢに共有結合している、請求項１８に記載のコンジュゲート。

【請求項２０】

ＥＳＬＢが：

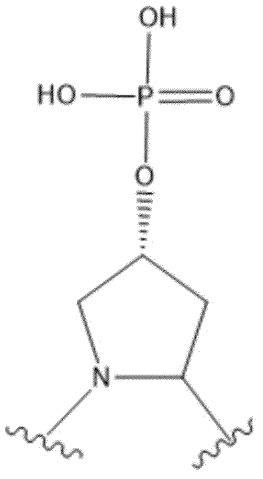


又は

を含む、請求項１９に記載のコンジュゲート。

【請求項２１】

ＥＳＬＢが：

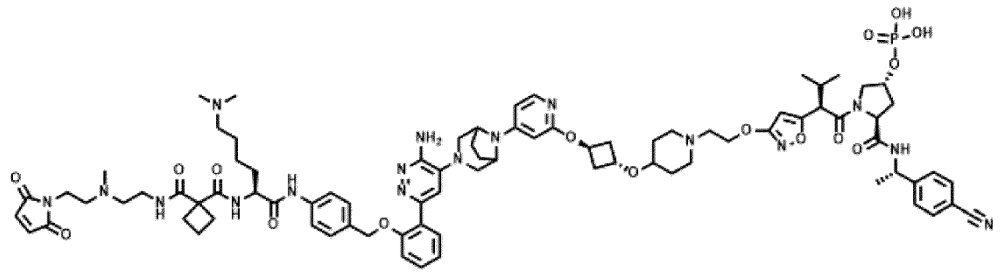


を含む、

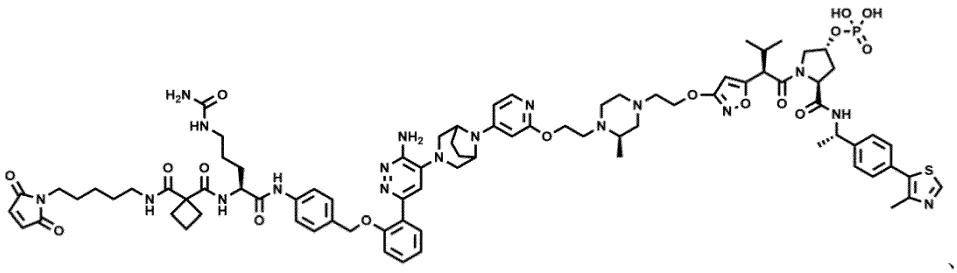
請求項２０に記載のコンジュゲート。

【請求項２２】

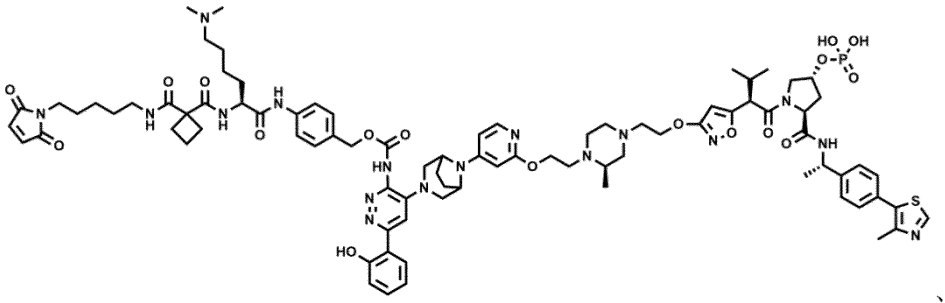
抗体がコンジュゲートしているＬ１－Ｄが：



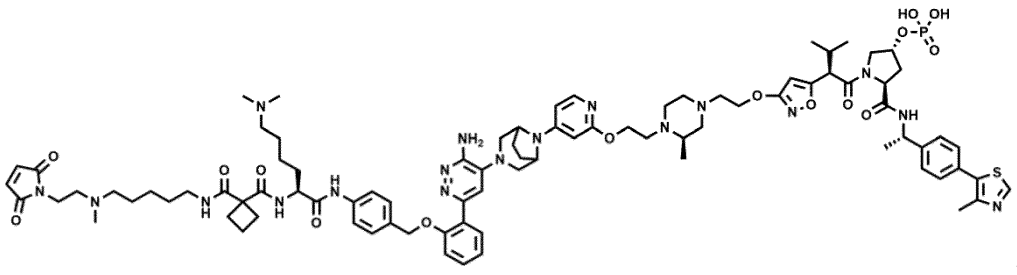
、



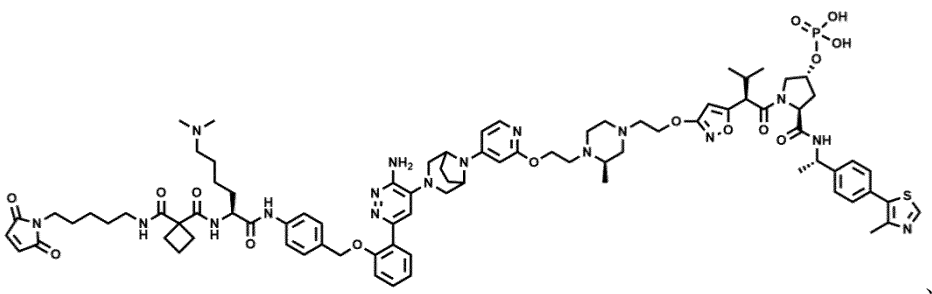
、



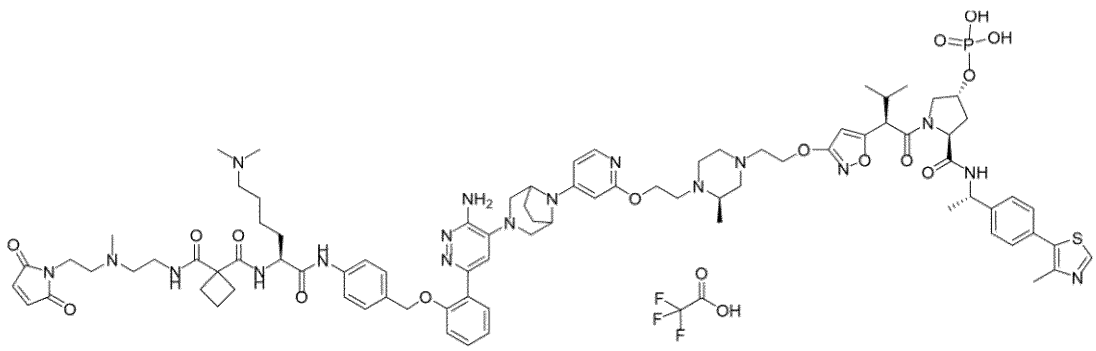
、



、



、及び



からなる群から選択される化合物の残基である、請求項１から２１のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項２３】

ＰＢが、ヒドロキシフェニル部分を含む、請求項１から２２のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項２４】

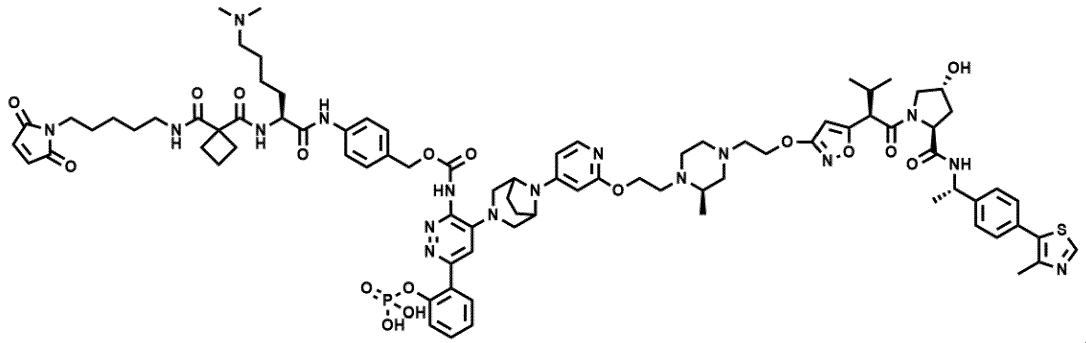
ホスフェート部分が、ヒドロキシフェニル部分の酸素を通してＰＢに共有結合している、請求項２３に記載のコンジュゲート。

【請求項２５】

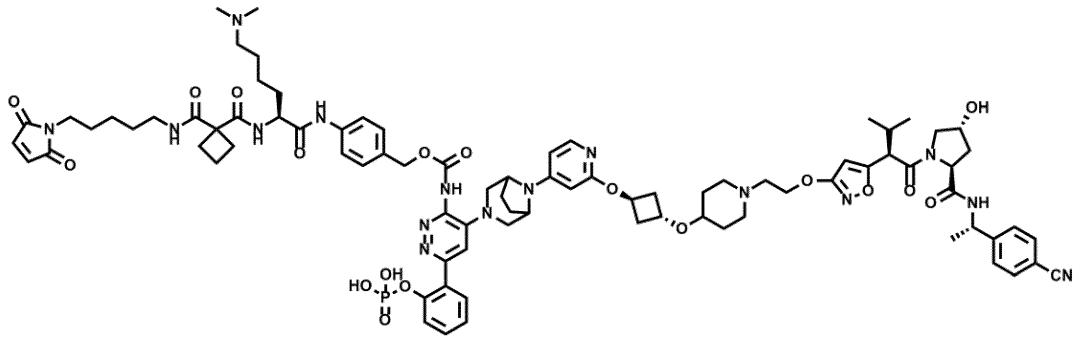
ＰＢが、ＢＲＭリガンドである、請求項２４に記載のコンジュゲート。

【請求項２６】

抗体がコンジュゲートしているＬ１－Ｄが：



及び



からなる群から選択される化合物の残基である、請求項１から２５のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項２７】

請求項１から２６のいずれか一項に記載のコンジュゲートと、１つ又は複数の薬学的に許容される添加物とを含む薬学的組成物。

【請求項２８】

疾患の治療を必要とするヒトの疾患を治療する方法であって、有効量の、請求項１から２６のいずれか一項に記載のコンジュゲート又は請求項２７に記載の薬学的組成物を、前記ヒトに投与することを含む方法。

【請求項２９】

前記疾患が、がんである、請求項２８に記載の方法。

【請求項３０】

前記がんが、ＢＲＭ依存性である、請求項２９に記載の方法。

【請求項３１】

前記がんが、非小細胞肺がんである、請求項２９又は３０に記載の方法。

【請求項３２】

対象における標的タンパク質のレベルを低下させる方法であって、請求項１から２６のいずれか一項に記載のコンジュゲート又は請求項２７に記載の薬学的組成物を、前記対象

に投与することを含み、前記ＰＢ部分が、前記標的タンパク質に結合し、ユビキチンリガーゼが、結合した前記標的タンパク質の分解をもたらし、前記標的タンパク質のレベルが低下する、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０２２年１月２６日に出願された米国仮特許出願第６３／３０３，４４６号の利益を主張し、その開示内容は、全体が参照により本明細書に援用される。

【０００２】

本明細書に記載される主題は、概して、標的タンパク質の細胞内分解を促進するために有用な抗体－タンパク質分解標的化キメラ分子を含むディグレーダーコンジュゲートに関する。

【背景技術】

【０００３】

細胞維持及び正常な機能は、細胞タンパク質の制御された分解を必要とする。例えば、制御タンパク質の分解は、ＤＮＡ複製、染色体分離などといった細胞周期中の事象を引き起こす。したがって、そのようなタンパク質の分解は、細胞の増殖、分化、及び死に対する影響を有する。

【０００４】

タンパク質の阻害剤は、細胞内のタンパク質活性を遮断又は低減することができ、細胞内のタンパク質分解はまた、活性を低減するか又は標的タンパク質を完全に除去することができる。したがって、細胞のタンパク質分解経路を利用することは、タンパク質活性を低減又は除去するための手段を提供することができる。細胞の主要な分解経路の１つは、ユビキチン－プロテアソーム系として知られている。この系では、タンパク質をユビキチン化することによって、タンパク質がプロテアソームによる分解対象としてマークされる。タンパク質のユビキチン化は、タンパク質に結合し、ユビキチン分子をタンパク質に付加するＥ３ユビキチンリガーゼによって達成される。Ｅ３ユビキチンリガーゼは、ユビキチンをＥ３ユビキチンリガーゼに利用可能にしてタンパク質に付加するＥ１及びＥ２ユビキチンリガーゼを含む経路の一部である。

【０００５】

この分解経路を利用するために、化学的分解誘導物質（ＣＩＤＥ）として知られている分子構築物は、Ｅ３ユビキチンリガーゼを分解の標的となるタンパク質と一緒にさせる。プロテアソームによる分解のためのタンパク質を促進するために、ＣＩＤＥは、Ｅ３ユビキチンリガーゼに結合する基及び分解のためのタンパク質標的に結合する基から構成される。これらの基は通常、リンカーで接続されている。このＣＩＤＥは、Ｅ３ユビキチンリガーゼがユビキチン化され、分解対象としてマークされるように、Ｅ３ユビキチンリガーゼをタンパク質に近接させることができる。しかしながら、比較的大きなサイズのＣＩＤＥは、標的化送達に問題となるだけでなく、迅速な代謝／クリアランス、短い半減期、及び低いバイオアベイラビリティなどの望ましくない特性に寄与する可能性がある。

【０００６】

タンパク質標的を含有する細胞へのＣＩＤＥの標的化送達を増強することを含め、当技術分野には、ＣＩＤＥを改善することが引き続き必要である。本明細書に記載される主題は、当技術分野における上記欠点及び他の欠点に対処する。

【発明の概要】

【０００７】

本開示は、リンカーにより抗体にコンジュゲートした又は共有結合的に連結されたＣＩＤＥを目的とする。一部の実施形態では、ＣＩＤＥは、リン酸化される。一部の実施形態では、抗体をＣＩＤＥに共有結合させるリンカーは、ペプチド模倣リンカーである。別の態様では、ホスフェート部分は、コンジュゲートのプロドラッグとして作用する。

【０００８】
一部の実施形態では、ペプチド模倣リンカーにより抗体にコンジュゲートした又は共有結合的に連結したＣＩＤＥは、化学構造：
Ａｂ－（Ｌ１－Ｄ）ｊ
［式中、Ａｂは、抗体であり；Ｌ１は、リンカーであり；Ｄは、ＣＩＤＥであり；ｊは、１と１６との間の整数である］を有する。このような態様では、少なくとも１つのホスフェート部分は、Ｄに共有結合している。一部の実施形態では、Ｌ１は、ペプチド模倣リンカーである。
【０００９】
一部の実施形態では、Ｄは、構造：Ｅ３ＬＢ－Ｌ２－ＰＢ［式中、Ｅ３ＬＢは、Ｌ２に共有結合したＥ３リガーゼ結合リガンドであり；Ｌ２は、Ｅ３ＬＢとＰＢとに共有結合したリンカーであり；ＰＢは、Ｌ２に共有結合したタンパク質結合基である］を有するＣＩＤＥである。これら実施形態の一態様では、ホスフェート部分は、ＤのＥ３ＬＢ及び／又はＰＢにおいてＤに共有結合している。これら実施形態の一態様では、単一のホスフェート部分が、ＤのＥ３ＬＢ又はＰＢにおいてＤに共有結合する。
【００１０】
一部の実施形態では、Ｅ３リガーゼは、フォンヒッペル－リンダウ（ＶＨＬ）腫瘍抑制タンパク質である。
【００１１】
一部の実施形態では、ホスフェート部分は、ＤのＥ３ＬＢに共有結合する。
【００１２】
一部の実施形態では、ホスフェート部分は、ＤのＰＢに共有結合する。
【００１３】
一部の実施形態では、Ｌ１は、ＤのＰＢに共有結合し、ホスフェート部分は、ＤのＥ３ＬＢに共有結合する。
【００１４】
一部の実施形態では、Ｌ１は、ＤのＰＢに共有結合し、ホスフェート部分は、ＤのＰＢに共有結合する。
【００１５】
一部の実施形態では、Ｅ３ＬＢは、ヒドロキシプロリン残基を含み、ホスフェート部分は、ヒドロキシプロリン残基に共有結合する。
【００１６】
一部の実施形態では、ＰＢは、ヒドロキシフェニル部分を含み、ホスフェート部分は、ヒドロキシフェニル部分に共有結合する。
【００１７】
一部の実施形態では、ＰＢは、ＢＲＭタンパク質である。
【００１８】
一部の実施形態では、本明細書に記載される主題は、本明細書に記載されるＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥと、１つ又は複数の薬学的に許容される添加物とを含む薬学的組成物を目的とする。
【００１９】
一部の実施形態では、本明細書に記載される主題は、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを含む薬学的組成物を対象に投与することにより、状態及び疾患を治療する方法における、本明細書に記載されるＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥの使用を目的とする。
【００２０】
一部の実施形態では、本明細書に記載される主題は、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを作製する方法である。
【００２１】
一部の実施形態では、本明細書に記載される主題は、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを含む薬学的組成物、容器、及び薬学的組成物が疾患又は状態を治療するために使用することができ

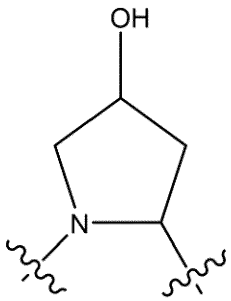
ることを示す添付文書又はラベルを含む製造品を目的とする。
【００２２】
さらに他の実施形態も本明細書に詳細に記載される。
【発明を実施するための形態】
【００２３】
本明細書に開示されるのは、ＣＩＤＥと抗体に共有結合した、リンカー、例えばペプチド模倣リンカーを含み、標的タンパク質分解に有用な、抗体にコンジュゲートした化学的分解誘導物質（「抗体にコンジュゲートしたＣＩＤＥ」、「Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥ」又は「Ａｂ－ＣＩＤＥ」）である。特に、本開示は、フォンヒッペル－リンダウＥ３ユビキチンリガーゼに結合するリガンドと、標的タンパク質（例えばＢＲＭ）に結合する部分とを含み、標的タンパク質がユビキチンリガーゼの近くに配置されて分解を引き起こし、それにより標的タンパク質の量を調節する、抗体にコンジュゲートしたＣＩＤＥを目的とする。一部の実施形態では、ホスフェート部分は、ＣＩＤＥに共有結合する。
【００２４】
本明細書に記載される主題は、抗体標的化を利用して、ＣＩＤＥを標的細胞又は組織に導く。本明細書中に記載されるように、抗体をＣＩＤＥに接続してＡｂ－ＣＩＤＥを形成することにより、ＣＩＤＥが標的細胞又は組織に送達されることが示された。本明細書、例えば実施例に示されるように、抗原を発現する細胞は、抗原特異的Ａｂ－ＣＩＤＥによって標的化することができ、それにより、Ａｂ－ＣＩＤＥのＣＩＤＥ部分が細胞内で標的細胞に送達される。さらに、細胞上に認められない抗原に向けられている抗体を含むＣＩＤＥは、細胞へのＣＩＤＥの重要な細胞内送達をもたらさない。
【００２５】
開示されるＡｂ－ＣＩＤＥは、ＣＩＤＥへの結合に利用可能な任意の点で共有結合的に連結されるリンカー１（Ｌ１）、例えばペプチド模倣リンカーに共有結合的に連結される抗体を含み、このＣＩＤＥは、Ｅ３ユビキチンリガーゼ結合（Ｅ３ＬＢ）部分を含み、Ｅ３ＬＢ部分は、ＶＨＬであるＥ３ユビキチンリガーゼタンパク質を認識し、リンカー２（Ｌ２）は、Ｅ３ＬＢ部分を、標的タンパク質を認識する部分であるタンパク質結合部分（ＰＢ）に共有結合的に接続する。一部の実施形態では、ホスフェート部分は、ＣＩＤＥに共有結合する。したがって、本明細書に記載される主題は、タンパク質を分解し、それによりタンパク質活性を調節し、タンパク質活性に関連する疾患及び状態を治療するうえで有用である。実施形態において、リン酸化Ａｂ－ＣＩＤＥにより、ｉｎ　ｖｉｖｏでの標的分解が予想以上に増強される。
【００２６】
本明細書において開示される主題について、以下でより詳細に記載する。しかしながら、ここに示される本明細書により開示される主題の多くの修正例及び他の実施形態が当業者により想起され、それらは、前述の記載に提示された教示の利益を有する本明細書において開示される主題に関係する。したがって、本明細書により開示される主題は、開示される特定の実施形態に限定されず、修正及び他の実施形態が、特許請求の範囲の範囲内に含まれることが意図されていると理解されたい。換言すれば、本明細書に記載される主題は、すべての変更例、修正例、及び等価物を網羅する。援用される文献、特許及び同様の材料の１つ又は複数が、限定されないが、本出願による用語の定義、用法、又は記載される技術などを含め、本出願と相違又は矛盾する場合、本願が優先される。別途指定のない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、当業者により一般的に理解されているものと同じ意味を有する。本明細書で言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照によりその全体が援用される。
【００２７】
Ｉ．定義
用語「ＣＩＤＥ」は、概して、３つの成分、Ｅ３ユビキチンリガーゼ結合基（Ｅ３ＬＢ）、リンカーＬ２、及びタンパク質結合基（ＰＢ）を有するタンパク質分解標的化キメラ分子である化学的分解誘導物質を指す。一部の実施形態では、ＣＩＤＥは、リン酸化され

る。
【００２８】
本明細書で使用される用語「リン酸化」は、ホスフェート部分に共有結合し、リン酸化ＣＩＤＥを形成するＣＩＤＥを指す。
【００２９】
本明細書で使用される用語「ホスフェート部分」は、単一のホスフェート及びその塩を含む化学基を指す。ホスフェート部分の例には、－（Ｐ＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｏ（Ｐ＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－（Ｐ＝Ｏ）（ＯＨ）Ｏ（Ｐ＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$及び－ＣＨ$_2$－Ｏ（Ｐ＝Ｏ）（ＯＨ）Ｏ（Ｐ＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$、並びにそれらの塩を含む。
【００３０】
「残基」、「部分」、「一部分」、又は「基」という用語は、別の成分に共有結合又は連結された成分を指す。用語「成分」は、本明細書では、そのような残基、部分、一部分又は基を記載するためにも使用される。例として、化合物の残基は、共有結合で置き換えられた、水素又はヒドロキシといった化合物の１つ以上の原子を有し、それにより、残基を、ＣＩＤＥ、Ｌ１－ＣＩＤＥ又はＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥの別の成分に結合する。例えば、「ＣＩＤＥの残基」は、それ自体抗体にさらに連結されていてもよい、リンカーＬ２などの１つ又は複数の基に共有結合的に連結しているＣＩＤＥを指す。
【００３１】
用語「共有結合」又は「共有結合的に連結」は、電子の１つ又は複数の対を共有することにより形成された化学結合を指す。
【００３２】
用語「タンパク質結合基」又は「ＰＢ」は、標的タンパク質又は目的の他のポリペプチド標的に結合することのできる小分子又は他の化合物の残基を指す。本明細書に記載されるコンジュゲート分子では、ＰＢは標的に結合し、それにより標的がユビキチンリガーゼの近くに配置され、ユビキチンリガーゼによるタンパク質又はポリペプチドの分解が起こりうる。したがって、本明細書に記載されるコンジュゲートは、それがＬ２に共有結合し、目的の標的と相互作用するか又はそのような標的に結合する限り、あらゆるＰＢを含むことができる。小分子標的タンパク質結合部分の非限定的な例には、ＢＲＭ（ＢＲＡＨＭＡ）、ＢＲＧ１、ＡＫＴ、ＨＰＫ１、ＩＲＥ１、Ｔａｕ及びアンドロゲン受容体（ＡＲ）、Ｈｓｐ９０阻害剤、キナーゼ阻害剤、ＭＤＭ２阻害剤、ヒトＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、ＨＤＡＣ阻害剤、ヒトリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばＫＤＭ５、血管新生阻害剤、免疫抑制化合物、及びアリール炭化水素受容体（ＡＨＲ）を標的とする化合物、に結合する化合物他多数が含まれる。一部の実施形態では、本明細書に記載されるＣＩＤＥＳ及びコンジュゲートしたＣＩＤＥは、ＰＢの種類に限定されない。一部の実施形態では、本明細書に記載されるＣＩＤＥ及びコンジュゲートしたＣＩＤＥは、ＰＢの種類に限定されず、ＰＢは、Ｌ２に共有結合し；ＣＩＤＥ又はコンジュゲートしたＣＩＤＥは、ホスフェート部分及びＬ１ペプチド模倣リンカーを含む。
【００３３】
用語「ヒドロキシフェニル部分を含む」などは、その構造の一部分として、フェニル基に共有結合したヒドロキシル基、又はそのような部分の残基を含むＰＢ化合物を指す。一部の実施形態では、ヒドロキシフェニル（フェノール）基又はその残基を含む化合物は、ＢＲＭに結合する。
【００３４】
用語「Ｅ３リガーゼ結合（Ｅ３ＬＢ）リガンド」は、フォンヒッペル－リンダウ（ＶＨＬ）Ｅ３ユビキチンリガーゼに結合することのできる分子を指す。用語「ＶＣＢ　Ｅ３ユビキチンリガーゼ」、「フォンヒッペル－リンダウ（又はＶＨＬ）Ｅ３ユビキチンリガーゼ」、「ＶＨＬ」、及び「ユビキチンリガーゼ」はすべて、本明細書に一般的に記載されるコンジュゲートのＥ３ＬＢ部分に対する標的酵素結合部位を意味する。ＶＣＢ　Ｅ３は、Ｅ２ユビキチンコンジュゲート酵素と組み合わせて、標的タンパク質上のリジンへのユ

ビキチンの結合を引き起こすタンパク質である；Ｅ３ユビキチンリガーゼは、プロテアソームによる分解のために特定のタンパク質基質を標的とする。したがって、Ｅ３ユビキチンリガーゼは、単独で又はＥ２ユビキチンコンジュゲート酵素と複合体を形成して、ユビキチンの標的タンパク質への転移を担う。一部の実施形態では、本明細書に記載されるＣＩＤＥ及びコンジュゲートしたＣＩＤＥは、Ｅ３ＬＢの種類に限定されない。一部の実施形態では、本明細書に記載されるＣＩＤＥ及びコンジュゲートしたＣＩＤＥは、Ｅ３ＬＢの種類に限定されず、Ｅ３ＬＢは、Ｌ２に共有結合し；ＣＩＤＥ又はコンジュゲートしたＣＩＤＥは、ホスフェート部分を含み、ペプチド模倣Ｌ１リンカーにさらに共有結合する。

【００３５】

用語「ヒドロキシプロリン残基を含む」及び同様の表現は、その構造の一部分として、構造：



を有する基又は基の残基を含むＥ３ＬＢ化合物を指す。

Ｅ３リガーゼ結合（Ｅ３ＬＢ）リガンドであるそのような化合物は、当技術分野において既知である。

【００３６】

本明細書で使用される用語「リンカー」、「リンカー単位」、又は「連結」は、ＣＩＤＥ部分を抗体に共有結合させるか、又はＣＩＤＥの残基、一部分、部分、基若しくは成分をＣＩＤＥの別の残基、一部分、部分、基若しくは成分に共有結合させる１つ又は複数の原子の鎖を含む化学部分を意味する。種々の実施形態において、リンカーは、リンカー１、リンカー２、Ｌ１又はＬ２として特定される二価の基である。

【００３７】

本明細書で使用される「ペプチド模倣」又はＰＭという用語は、非ペプチド化学部分を意味する。ペプチドは、アミノ酸のカルボキシル基が別のアミノ酸のアミノ基と反応するときに形成される共有化学結合であるペプチド（アミド）結合によって連結されたアミノ酸単量体の短鎖である。最短のペプチドはジペプチドであり、これは、単一のペプチド結合により結合した２つのアミノ酸からなり、それにトリペプチド、テトラペプチドなどが続く。ペプチド模倣化学部分は非アミノ酸化学部分を含む。ペプチド模倣化学部分は、１つ又は複数の非アミノ酸化学単位によって分離された１つ又は複数のアミノ酸も含みうる。ペプチド模倣化学部分は、その化学構造のいずれの部分にも、ペプチド結合により連結された２つ以上の隣接するアミノ酸を含まなくともよい。「ペプチド模倣リンカー」は、ＣＩＤＥと抗体とに結合した分子の一部分である。有用なペプチド模倣リンカーは、当技術分野において既知であり、他は本明細書に開示される。

【００３８】

本明細書における「抗体」という用語は、最も広義に使用され、それらが所望の生物活性を呈する限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、二量体、多量体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、及び抗体断片を具体的に網羅する（Ｍｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ（２００３）Ｊｏｕｒ．ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １７０：４８５４－４８６１）。抗体は、マウス、ヒト、ヒト化、キメラであってもよいか、又は他の種に由来するものであってもよい。抗体は、特定の抗原を認識し、それに結合することのできる、免疫系によって生成されるタンパク質である（Ｊａｎｅｗａｙ，Ｃ．，Ｔｒａｖｅｒｓ，

Ｐ．，Ｗａｌｐｏｒｔ，Ｍ．，Ｓｈｌｏｍｃｈｉｋ（２００１）Ｉｍｍｕｎｏ Ｂｉｏｌｏｇｙ，５ｔｈ Ｅｄ．，Ｇａｒｌａｎｄ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ）。標的抗原は、通常、複数の抗体上に、ＣＤＲ（相補性決定領域）によって認識される、エピトープとも呼ばれる多数の結合部位を有する。異なるエピトープに特異的に結合する各抗体は、異なる構造を有する。したがって、１つの抗原は、１つより多い対応する抗体を有しうる。抗体は、完全長免疫グロブリン分子又は完全長免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、目的の標的又はその一部の抗原に免疫特異的に結合する抗原結合部位を含む分子を含み、そのような標的には、限定されないが、がん細胞又は自己免疫疾患に関連する自己免疫抗体を生成する細胞を含む。本明細書に開示される免疫グロブリンは、免疫グロブリン分子の任意の種類（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、及びＩｇＡ）、クラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、及びＩｇＡ２）、又はサブクラスのものでありうる。免疫グロブリンは、任意の種から得ることができる。しかしながら、一態様において、免疫グロブリンは、ヒト、マウス、又はウサギ起源のものである。

【００３９】

本明細書で使用される「抗体断片」という用語は、完全長抗体の一部分、一般的にはその抗原結合領域又は可変領域を含む。抗体断片の例には、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、及びＦｖ断片；ダイアボディ；直鎖状抗体；ミニボディ（ｍｉｎｉｂｏｄｙ）（Ｏｌａｆｓｅｎ ｅｔ ａｌ（２００４）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．Ｄｅｓｉｇｎ ＆ Ｓｅｌ．１７（４）：３１５３２３）、Ｆａｂ発現ライブラリーにより生成された断片、抗イデオタイプ（抗Ｉｄ）抗体、ＣＤＲ（相補性決定領域）、及びがん細胞抗原、ウイルス抗原又は微生物抗原に免疫特異的に結合する上記のいずれかのエピトープ結合断片、単鎖抗体分子；並びに抗体断片から形成された多重特異性抗体が含まれる。

【００４０】

本明細書で使用される「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に同種の抗体の集団から得られた抗体を指し、すなわち、その集団を構成する個々の抗体は、少量で存在しうる天然に存在する突然変異の可能性を除いて同一である。モノクローナル抗体は、高度に特異的であり、単一の抗原部位に向けられる。さらに、異なる決定基（エピトープ）に対する異なる抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対するものである。特異性に加えて、モノクローナル抗体は、他の抗体によって汚染されずに合成されうるという点で有利である。「モノクローナル」という修飾語は、実質的に同種の抗体集団から得られるという抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の生成を必要とすると解釈されるべきではない。例えば、本明細書に記載される主題により使用されるモノクローナル抗体は、最初にＫｏｈｌｅｒ ｅｔ ａｌ（１９７５）Ｎａｔｕｒｅ，２５６：４９５によって記載されたハイブリドーマ法により作製されうるか、又は組み換えＤＮＡ法（例えば：米国特許第４８１６５６７号；同第５８０７７１５号参照）により作製されうる。モノクローナル抗体は、例えばＣｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ（１９９１）Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４－６２８；Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ（１９９１）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２２：５８１－５９７に記載されている技術を使用してファージ抗体ライブラリーから単離されてもよい。

【００４１】

本明細書のモノクローナル抗体には、特に、重鎖及び／又は軽鎖の一部分が特定の種から得られた又は特定の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一若しくは相同であるが、１以上の鎖の残りは別の種から得られたか又は別の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一若しくは相同である、「キメラ」抗体、並びに、所望の生物活性を呈する限り、そのような抗体の断片が含まれるむ（米国特許第４８１６５６７号；及びＭｏｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ（１９８４）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８１：６８５１－６８５５）。本明細書における対象のキメラ抗体には、非ヒト霊長類（例えば、旧世界ザル、類人猿など）から得られる可変ドメイン抗原結合配列と、ヒト定常領域配列とを含む、「霊長類化」抗体が含まれる

。

【００４２】

用語「キメラ」抗体は、重鎖及び／又は軽鎖の一部分が特定の起源又は種から得られ、重鎖及び／又は軽鎖の残りが異なる起源又は種から得られる抗体を指す。

【００４３】

抗体の「クラス」は、その重鎖によって保有される定常ドメイン又は定常領域の種類を指す。抗体の５つの主なクラス：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭがあり、これらのうちのいくつかは、下位クラス（アイソタイプ）、例えば、IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1、及びIgA_2にさらに分けることができる。異なるクラスの免疫グロブリンに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれα、δ、ε、γ及びμと呼ばれる。

【００４４】

「親和性」は、分子（例えば、抗体）の単一結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原）との間の非共有結合相互作用の総和の強度を指す。特に明記しない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」は、結合対（例えば、抗体と抗原）のメンバー間の１：１相互作用を反映する特異的結合親和性を指す。分子Ｘのそのパートナー Ｙに対する親和性は、通常、解離定数（ｋｄ）によって表すことができる。親和性は、本明細書に記載されるものを含め、当技術分野で既知の一般的な方法によって測定することができる。結合親和性を測定するための特定の例示的な実施形態を、以下に記載する。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体は、≦１μＭ、≦１００ｎＭ、≦１０ｎＭ、≦５ｎｍ、≦４ｎＭ、≦３ｎＭ、≦２ｎＭ、≦１ｎＭ、≦０．１ｎＭ、≦０．０１ｎＭ、又は≦０．００１ｎＭ（例えば10^{-8}Ｍ以下、例えば10^{-8}Ｍから10^{-13}Ｍ、例えば10^{-9}Ｍから10^{-13}Ｍ）の解離定数（Ｋｄ）を有する。

【００４５】

本明細書で使用される「遊離システインアミノ酸」という用語は、親抗体へと操作され、チオール官能基（－ＳＨ）を有し、分子内又は分子間ジスルフィド架橋として対になっていないシステインアミノ酸残基を指す。本明細書で使用される「アミノ酸」という用語は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、メチオニン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン又はシトルリンを意味する。

【００４６】

「患者」又は「個体」又は「対象」は、哺乳動物である。哺乳動物には、限定されないが、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、及びウマ）、霊長類（例えば、ヒト、及びサルなどの非ヒト霊長類）、ウサギ、並びに齧歯類（例えば、マウス及びラット）が含まれる。一部の実施形態では、患者、個体、又は対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、患者は「がん患者」、すなわち、がんの１つ又は複数の症状に苦しんでいるか、又はそのリスクを有する者でありうる。

【００４７】

「患者集団」は、がん患者の群を指す。これらのような母集団を使用して、薬物の統計的に有意な有効性及び／又は安全性を実証することができる。

【００４８】

用語「がん」及び「がん性」は、制御されない細胞成長／増殖を典型的な特徴とする、哺乳動物における生理学的状態を指す又は説明する。「腫瘍」は、１つ又は複数のがん性細胞を含む。がんの例は、本明細書の他の箇所に提供される。

【００４９】

本明細書で使用される「治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」（及び「治療する（ｔｒｅａｔ）」又は「治療すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）といったその文法的変形」）は、治療される個体の自然な経過を変える試みにおける臨床的介入を指し、予防のために、又は臨床病理の経過の間に実施することができる。治療の望ましい効果には、限定されないが、疾患

の発症若しくは再発を予防すること、症状の緩和、疾患の直接的又は間接的な病理学的帰結の縮小、転移を予防すること、疾患進行の速度を低下させること、病状の改善若しくは緩和、及び寛解又は予後の改善が含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される主題の抗体は、疾患の発症を遅延させるために、又は疾患の進行を遅らせるために使用される。

【００５０】

薬剤、例えば、薬学的製剤の「有効量」は、所望の治療結果又は予防結果を達成するために必要な投薬量及び期間で有効な量を指す。例えば、がんを治療するための有効量の薬物によって、がん細胞の数が低減し、腫瘍サイズが縮小し、抹消臓器へのがん細胞浸潤が阻害され（すなわち、ある程度遅れる、好ましくは止まる）、腫瘍転移が阻害され（すなわち、ある程度遅れる、好ましくは止まる）、腫瘍成長がある程度阻害され、及び／又はがんに関連付けられる症状のうちの１つ又は複数がある程度緩和されうる。既存のがん細胞の成長を防止する、及び／又は既存のがん細胞を死滅させうる程度まで、薬物は、細胞分裂停止性及び／又は細胞傷害性でありうる。有効量は、無増悪生存を延ばす（例えば、固形がんの治療効果判定基準（ＲＥＣＩＳＴ）若しくはＣＡ－１２５の変化により測定される）、客観的奏効をもたらす（部分寛解（ＰＲ）若しくは完全寛解（ＣＲ）を含む）、全生存期間を延ばす、及び／又はがんの１つ若しくは複数の症状を改善する（例えば、ＦＯＳＩにより評価される）ことができる。

【００５１】

本明細書において使用される用語「治療的有効量」は、そのような量を投与されなかった対応する対象と比較して、疾患、障害、若しくは副作用の治療、又は疾患若しくは障害の進行速度の低下をもたらすいずれかの量を意味する。この用語はまた、その範囲内に、正常な生理学的機能を増強するために有効な量を含む。治療法における使用のために、治療的有効量のＡｂ－ＣＩＤＥ及びその塩を、生の化学物質として投与することができる。加えて、活性成分は、薬学的組成物として提示されうる。

【００５２】

「薬学的製剤」という用語は、その中に含有される活性成分の生物学的活性が有効になるような形態であり、かつ製剤を投与する対象にとって許容できないほど毒性である追加の成分を含有しない調製物を指す。

【００５３】

「薬学的に許容される添加物」は、対象にとって非毒性である活性成分以外の薬学的製剤中の成分を指す。薬学的に許容される添加物には、限定されないが、バッファー、担体、安定剤、又は防腐剤が含まれる。

【００５４】

本明細書で使用される語句「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容される分子の有機又は無機塩を指す。例示的な塩には、限定されないが、硫酸塩、シトレート、アセテート、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、ニトレート、重硫酸塩、ホスフェート、酸性ホスフェート、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチレート、クエン酸、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酸性酒石酸塩、アスコルビン酸塩、スクシネート、マレイン酸塩、ゲンチアニン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカラート、ホルマート、ベンゾエート、グルタメート、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホナート、ｐ－トルエンスルホナート、及びパモ酸塩（すなわち、１，１’－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトエート））塩が含まれる。薬学的に許容される塩は、酢酸イオン、スクシネートイオン又は他の対イオンなどの別の分子の包含を伴ってもよい。対イオンは、親化合物の電荷を安定させる任意の有機又は無機部位であってよい。さらに、薬学的に許容される塩は、その構造内に１つより多い荷電原子を有しうる。複数の荷電原子が薬学的に許容される塩の一部である場合、複数の対イオンを有することができる。したがって、薬学的に許容される塩は、１つ又は複数の荷電原子及び／又は１つ又は複数の対イオンを有することができる。

【００５５】

薬学的に許容されない他の塩は、本明細書に記載される化合物の調製に有用である場合があり、これらは主題のさらなる態様を形成すると見なされるべきである。シュウ酸又はトリフルオロアセテートといったこれらの塩は、それ自体は薬学的に許容されないが、本明細書に記載される化合物及びそれらの薬学的に許容される塩を得るうえで中間体として有用な塩の調製において有用である場合がある。

【００５６】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、１から６個のうちのいずれかの長さの炭素原子（C_1－C_6）の飽和した直鎖又は分岐鎖の一価炭化水素ラジカルを指し、アルキルラジカルは独立して、後述される１つ又は複数の置換基で置換されていてもよい。別の実施形態では、アルキルラジカルは、１、２、３、４又は５個の炭素原子である。アルキル基の例には、限定されないが、メチル（Ｍｅ、－CH_3）、エチル（Ｅｔ、－CH_2CH_3）、１－プロピル（ｎ－Ｐｒ、ｎ－プロピル、－$CH_2CH_2CH_3$）、２－プロピル（ｉ－Ｐｒ、ｉ－プロピル、－$CH(CH_3)_2$）、１－ブチル（ｎ－Ｂｕ、ｎ－ブチル、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$）、２－メチル－１－プロピル（ｉ－Ｂｕ、ｉ－ブチル、－$CH_2CH(CH_3)_2$）、２－ブチル（ｓ－Ｂｕ、ｓ－ブチル、－$CH(CH_3)CH_2CH_3$）、２－メチル－２－プロピル（ｔ－Ｂｕ、ｔ－ブチル、－$C(CH_3)_3$）、１－ペンチル（ｎ－ペンチル、－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$）、２－ペンチル（－$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$）、３－ペンチル（－$CH(CH_2CH_3)_2$）、２－メチル－２－ブチル（－$C(CH_3)_2CH_2CH_3$）、３－メチル－２－ブチル（－$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$）、３－メチル－１－ブチル（－$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$）、２－メチル－１－ブチル（－$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$）などが含まれる。

【００５７】

「アリール」は、融合した系を含む単一の環（例えば、単環式）又は複数の環（例えば、二環式又は三環式）を有する芳香族炭素環式基を指す。本明細書で使用される場合、アリールは、６から２０個の環炭素原子（すなわち、C_6－C_{20}アリール）、６から１２個の炭素環原子（すなわち、C_6－C_{12}アリール）、又は６から１０個の炭素環原子（すなわち、C_6－C_{10}アリール）を有する。アリール基の例には、例えば、フェニル、ナフチル、フルオレニル及びアントリルが含まれる。

【００５８】

「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１つ又は複数の環ヘテロ原子を含む、単一の環、複数の環又は複数の縮合環を有する芳香族基を指す。本明細書で使用される場合、ヘテロアリールは、１から２０個の環炭素原子（すなわち、C_1－C_{20}ヘテロアリール）、３から１２個の環炭素原子（すなわち、C_3－C_{12}ヘテロアリール）、又は３から８個の炭素環原子（すなわち、C_3－C_8ヘテロアリール）、及び１から５個の環ヘテロ原子、１から４個の環ヘテロ原子、１から３個の環ヘテロ原子、１から２個の環ヘテロ原子、又は窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される１個の環ヘテロ原子を含む。一部の事例では、ヘテロアリールは、各々が独立して、１から４個の環ヘテロ原子、１から３個の環ヘテロ原子、１から２個の環ヘテロ原子、又は窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される１個の環ヘテロ原子を有する、９～１０員の環系、６～１０員の環系、５～１０員の環系、５～７員の環系、又は５－６員の環系を含む。ヘテロアリール基の例には、例えば、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ［４，６］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、イソキノリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、１－オキシドピリジニル、１－オキシドピリミジニル、１－オキシドピラジニル、１－オキシドピリダジニル、フェナジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、

ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル及びトリアジニルが含まれる。縮合ヘテロアリール環の例には、限定されないが、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル、インダゾリル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル及びイミダゾ［１，５－ａ］ピリジニルが含まれ、ヘテロアリールは、縮合系のいずれかの環を介して結合されうる。単一の又は複数の縮合環を有し、少なくとも１つのヘテロ原子を含むいずれの芳香族環も、分子の残りの部分への結合に関係なく（すなわち、縮合環のいずれか一つを通した）、ヘテロアリールと考慮される。ヘテロアリールは、上記に定義されたアリールを包含せず、それと重複することもない。

【００５９】

本明細書で使用される用語「アルキレン」は、１から１２個のうちのいずれかの長さの炭素原子（C_1－C_{12}）の飽和した直鎖又は分岐鎖の二価炭化水素ラジカルを指し、アルキレンラジカルは独立して、後述される１つ又は複数の置換基で置換されていてもよい。別の実施形態では、アルキレンラジカルは、１から８個の炭素原子（C_1－C_8）、又は１から６個の炭素原子（C_1－C_6）である。アルキレン基の例には、限定されないが、メチレン（－CH_2－）、エチレン（－CH_2CH_2－）、及びプロピレン（－$CH_2CH_2CH_2$－）などが含まれる。

【００６０】

用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環式環」及び「シクロアルキル」は、単環式環として３から５個の炭素原子（C_3－C_5）を有する一価の非芳香族の飽和又は部分不飽和環を指す。単環式炭素環の例には、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－シクロペンター１－エニル、１－シクロペンター２－エニル、１－シクロペンター３－エニルが含まれる。カルボシクリル基は、独立して、１つ又は複数のアルキル基で置換されていてもよい。

【００６１】

「複素環」、「複素環式」、「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」は、融合環系、架橋環系、又はスピロ環系を含め、単一の環又は複数の縮合環を有し、１から１０個のヘテロ原子を含め、３から２０個の環原子を有する飽和又は部分不飽和基を指す。これら環原子は、炭素、窒素、硫黄、又は酸素からなる群から選択され、縮合環系では、結合点が非芳香族環を通したものであることを条件として、環の１つ又は複数はシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールでありうる。一部の実施形態では、複素環式基の窒素原子及び／又は硫黄原子は、酸化されて、Ｎ－オキシド、－Ｓ（Ｏ）－又は－SO_2－部分を提供してもよい。複素環の例には、限定されないが、アゼチジン、ジヒドロインドール、インダゾール、キノリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン、チアゾリジン、モルホリニル、チオモルホリニル（チアモルホリニルとも呼ばれる）、１，１－ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジン、及びテトラヒドロフラニルなどが含まれる。ヘテロシクリル基は、国際公開第２０１４／１００７６２号に記載されているように置換することができる。

【００６２】

「キラル」という用語は、鏡像パートナーを重ね合せることができないという特性を有する分子を指し、一方、「アキラル」という用語は、その鏡像パートナー上に重ね合せることのできる分子を指す。「立体異性体」という用語は、同一の化学構造を有するが、空間内の原子又は基の配置に関して異なる化合物を指す。「ジアステレオマー」は、２つ以上のキラル性の中心を有し、それらの分子が互いの鏡像でない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物理的特性、例えば融点、沸点、分光特性及び反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動法及びクロマトグラフィーといった高分解能分析手順の下で分離されうる。「エナンチオマー」は、互いに重ね合せることのできない鏡像である、化合物の２つの立体異性体を指す。本明細書で使用される立体化学的な定義及び慣

例は、概ね、Ｓ．Ｐ．Ｐａｒｋｅｒ，Ｅｄ．，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｔｅｒｍｓ（１９８４）ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｂｏｏｋ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；ａｎｄ Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．ａｎｄ Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（１９９４）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋに従う。多くの有機化合物は、光学的に活性な形態で存在し、すなわち、平面偏光の平面を回転させることができる。光学活性化合物を記載する際、接頭語ＤとＬ、又はＲとＳは、その１つ以上のキラル中心を中心とした分子の絶対配置を表すために使用される。接頭語ｄとｌ又は（＋）と（－）は、化合物による平面偏光の回転の符号を表すために用いられ、（－）又は１は、その化合物が左旋性であることを意味する。接頭語（＋）又はＤを有する化合物は、右旋性である。所与の化学構造において、これら立体異性体は、互いの鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体はエナンチオマーと呼ばれることもあり、このような異性体の混合物は、しばしばエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの５０：５０混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体と呼ばれ、これは、化学反応又はプロセスにおいて立体選択又は立体特異性がなかった場合に生じうる。用語「ラセミ混合物」及び「ラセミ化合物」は、光学活性を欠く、２つのエナンチオマーの種の等モル混合物を指す。

【００６３】

さらなる定義及び略語が、本明細書の他の部分で提示されうる。

【００６４】

ＩＩ．化学的分解誘導物質

本開示は、リンカーにより抗体にコンジュゲートした又は共有結合的に連結したＣＩＤＥを目的としている。本開示は、ペプチド模倣リンカーにより抗体にコンジュゲートした又は共有結合的に連結したＣＩＤＥを目的としている。一部の実施形態では、ＣＩＤＥは、リン酸化される。別の態様では、ホスフェート部分は、コンジュゲートのプロドラッグとして作用する。

【００６５】

実施形態において、ＣＩＤＥは、構造：Ｅ３ＬＢ－Ｌ２－ＰＢ［式中、Ｅ３ＬＢは、Ｌ２に共有結合したＥ３リガーゼ結合リガンドであり；Ｌ２は、Ｅ３ＬＢとＰＢとに共有結合したリンカーであり；ＰＢは、Ｌ２に共有結合したタンパク質結合基である］を有する。複数の態様において、ホスフェート部分は、ＣＩＤＥ、ＤのＥ３ＬＢ及び／又はＰＢに共有結合する。

【００６６】

一部の実施形態では、Ｅ３リガーゼは、フォンヒッペル－リンダウ（ＶＨＬ）腫瘍抑制タンパク質である。

【００６７】

一部の実施形態では、ホスフェート部分は、ＤのＥ３ＬＢに共有結合する。

【００６８】

一部の実施形態では、ホスフェート部分は、ＤのＰＢに共有結合する。

【００６９】

一部の実施形態では、Ｌ１は、ＤのＰＢに共有結合し、ホスフェート部分は、ＤのＥ３ＬＢに共有結合する。

【００７０】

一部の実施形態では、Ｌ１は、ＤのＰＢに共有結合し、ホスフェート部分は、ＤのＰＢに共有結合する。

【００７１】

一部の実施形態では、Ｅ３ＬＢは、ヒドロキシプロリン残基を含み、ホスフェート部分は、ヒドロキシプロリン残基に共有結合する。

【００７２】

一部の実施形態では、ＰＢは、ヒドロキシフェニル部分を含み、ホスフェート部分は、

ヒドロキシフェニル部分に共有結合する。
【００７３】
一部の実施形態では、ＰＢは、ＢＲＭタンパク質である。
【００７４】
一部の実施形態では、ペプチド模倣リンカーＬ１により抗体にコンジュゲートした又は共有結合的に連結したＣＩＤＥは、式：
Ａｂ－（Ｌ１－Ｄ）ｊ
［式中、Ａｂは、抗体であり；Ｌ１は、リンカーであり；Ｄは、ＣＩＤＥであり；ｊは、１と１６との間の整数である］を有する。このような態様では、少なくとも１つのホスフェート部分は、Ｄに共有結合している。
【００７５】
以下のセクションは、Ａｂ－ＣＩＤＥを含む上記成分をさらに詳細に記載する。強力な有効性、望ましい治療指数を含む１つ又は複数の特性を有するＡｂ－ＣＩＤＥを得るために、以下の成分が提供される：
【００７６】
１．抗体（Ａｂ）
本明細書に記載されるように、抗体、例えばモノクローナル抗体（ｍＡｂ）を使用して、ＣＩＤＥを標的細胞、例えば抗体によって標的化される特異的タンパク質を発現する細胞に送達する。Ａｂ－ＣＩＤＥの抗体部分は、抗原を発現する細胞を標的とすることができ、それによって抗原特異的Ａｂ－ＣＩＤＥは、典型的にはエンドサイトーシスを通して、標的細胞に細胞内送達される。いくつかの事例では、ピノサイトーシス又は取り込みのより小さな非特異的経路により、抗原発現細胞又は非発現細胞内部においてＡｂ－ＣＩＤＥの通常の細胞取り込みが起こりうる。本明細書に記載されるＡｂ－ＣＩＤＥ及びその使用方法は、細胞表面の抗体認識及び／又はＡｂ－ＣＩＤＥのエンドサイトーシスを有利に利用して、細胞内にＣＩＤＥ部分を送達する。抗体は、参照によりその全体が本明細書に援用される、国際公開第２０２０／０８６８５８号に記載されている。
【００７７】
特定の実施形態では、抗体は、変異してエフェクター機能が低下する可能性がある。Ｆｃエフェクター機能を調節する変異の例には、ＬＡＬＡＰＧ変異及びＮＧ２ＬＨ変異が含まれる。
【００７８】
特定の実施形態では、抗体は、国際公開第２０１６／０４８５６号に以前に記載されたＴＨＩＯＭＡＢ^{TM}である。さらに、組み合わせが企図され、抗体標的は、ＬＡＬＡＰＧ変異又はＮＧ２ＬＨ変異を含む任意のＦｃエフェクター調節あり又はなしで、ＴＨＩＯＭＡＢ^{TM}変異の任意の適切な組み合わせと組み合わせることができる。
【００７９】
ヒト抗体は、例えば、ｖａｎ Ｄｉｊｋ ａｎｄ ｖａｎ ｄｅ Ｗｉｎｋｅｌ、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５：３６８－７４（２００１）及びＬｏｎｂｅｒｇ、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０：４５０－４５９（２００８）に概説されているようなヒト抗体である。抗体は、ライブラリーから得られた抗体でもよい。ファージディスプレイライブラリーを生成し、そのようなライブラリーを所望の結合特性を保有する抗体についてスクリーニングするための様々な方法が、当技術分野において既知である。そのような方法については、例えば、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ｅｔ ａｌ．ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ １７８：１－３７（Ｏ’Ｂｒｉｅｎ ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ、Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００１）に総説があり、さらに、例えば、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２－５５４；Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３５２：６２４－６２８（１９９１）；Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７（１９９２）；Ｍａｒｋｓ ａｎｄ Ｂｒａｄｂｕｒｙ，ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２４８：１６１－１７５

（Ｌｏ、ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ　Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００３）；Ｓｉｄｈｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３８（２）：２９９－３１０（２００４）；Ｌｅｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３４０（５）：１０７３－１０９３（２００４）；Ｆｅｌｌｏｕｓｅ、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　１０１（３４）：１２４６７－１２４７２（２００４）；及びＬｅｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　２８４（１－２）：１１９－１３２（２００４）に記載がある。

【００８０】

抗体は、キメラ及びヒト化抗体でもよい。ヒト化抗体及びそれらの作製方法は、例えば、Ａｌｍａｇｒｏ　ａｎｄ　Ｆｒａｎｓｓｏｎ，Ｆｒｏｎｔ．Ｂｉｏｓｃｉ．１３：１６１９－１６３３（２００８）に総説があり、さらに、例えば、Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　３３２：３２３－３２９（１９８８）；Ｑｕｅｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８６：１００２９－１００３３（１９８９）；米国特許第５、８２１，３３７号、７，５２７，７９１号、６，９８２，３２１号、及び７，０８７，４０９号；Ｋａｓｈｍｉｒｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　３６：２５－３４（２００５）（ＳＤＲ（ａ－ＣＤＲ）グラフティングについて記載）；Ｐａｄｌａｎ、Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２８：４８９－４９８（１９９１）（「リシャッフリング」について記載）；Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　３６：４３－６０（２００５）（「ＦＲシャッフリング」について記載）；並びにＯｓｂｏｕｒｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　３６：６１－６８（２００５）及びＫｌｉｍｋａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ、８３：２５２－２６０（２０００）（ＦＲシャッフリングに対する「誘導選択」アプローチについて記載）に記載がある。

【００８１】

抗体は、多重特異性抗体、例えば二重特異性抗体でもよい。本明細書で使用される「多重特異性抗体」という用語は、多重エピトープ特異性を有する（すなわち、１つの生物学的分子上の２つ若しくはそれ以上の異なるエピトープに結合することができるか、又は２つ若しくはそれ以上の異なる分子上のエピトープに結合することができる）抗原結合ドメインを含む抗体を網羅する。本明細書で使用される用語「二重特異性抗体」は、１つの分子上の２つの異なるエピトープに結合することのできる又は２つの異なる分子上のエピトープに結合することのできる抗原結合ドメインを含む多重特異性抗体を指す。二重特異性抗体はまた、本明細書において、「二重特異性」を有するもの、又は「二重特異性」であるとも称される。例示的な二重特異性抗体は、タンパク質及び任意の他の抗原の両方に結合しうる。多重特異性抗体を作製するための技術には、限定されないが、異なる特異性を有する２つの免疫グロブリン重鎖－軽鎖対の組み換え共発現（Ｍｉｌｓｔｅｉｎ　ａｎｄ　Ｃｕｅｌｌｏ、Ｎａｔｕｒｅ　３０５：５３７（１９８３）、国際公開第９３／０８８２９号、及びＴｒａｕｎｅｃｋｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，ＥＭＢＯ　Ｊ．１０：３６５５（１９９１）参照）及び「ノブ・イン・ホール」エンジニアリング（例えば、米国特許第５，７３１，１６８号、国際公開第２００９／０８９００４号、米国特許出願公開第２００９／０１８２１２７号、同第２０１１／０２８７００９号、Ｍａｒｖｉｎ　ａｎｄ　Ｚｈｕ，Ａｃｔａ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｉｎ．（２００５）２６（６）：６４９－６５８、及びＫｏｎｔｅｒｍａｎｎ（２００５）Ａｃｔａ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｉｎ．，２６：１－９参照）が含まれる。多重特異性抗体は、抗体Ｆｃヘテロ二量体分子を作製するための静電ステアリング効果のエンジニアリング（国際公開第２００９／０８９００４号）；２つ以上の抗体又は断片の架橋（例えば、米国特許第４，６７６，９８０号、及びＢｒｅｎｎａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２２９：８１（１９８５）参照）；二重特異性抗体を生成するためのロイシンジッパーの使用（例えば、Ｋｏｓｔｅｌｎｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４８（５）：１５４７－１５５３（１９９２）参照）；二重特異性抗体断片を作製するための「ダイアボディ」技術の使用（例えば、Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０：６４４４－６４４８（１９９３）参照）；及び単鎖Ｆｖ（ｓＦｖ）二量体の使用（例えば、Ｇ

ｒｕｂｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５２：５３６８（１９９４）参照）；及び例えば、Ｔｕｔｔ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７：６０（１９９１）に記載される三重特異性抗体の調製によっても作製されうる。「オクトパス抗体」を含む、３つ以上の機能性抗原結合部位を持つエンジニアリングされた抗体又は「二重可変ドメイン免疫グロブリン」（ＤＶＤ）も本明細書に含まれる（例えば、米国特許出願公開第２００６／００２５５７６号、及びＷｕ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（２００７）を参照）。本明細書の抗体又は断片には、標的タンパク質並びに別の異なる抗原に結合する抗原結合部位を含む「二重作用性ＦＡｂ」又は「ＤＡＦ」も含まれる（例えば、米国特許出願公開第２００８／００６９８２０号参照）。

【００８２】

抗体は、抗体断片でもよい。抗体断片には、限定されないが、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、及びｓｃＦｖ断片、並びに以下に記載される他の断片が含まれる。一部の抗体断片の総説については、Ｈｕｄｓｏｎ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）を参照のこと。ｓｃＦｖ断片の総説については、例えば、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ，ｉｎ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３、Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．，（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ）、ｐｐ．２６９－３１５（１９９４）を参照されたい。国際公開第９３／１６１８５号、及び米国特許第５５７１８９４号及び同第５５８７４５８号も参照のこと。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含み、延長されたｉｎ ｖｉｖｏ半減期を有するＦａｂ及びＦ（ａｂ’）$_2$断片の説明については、米国特許第５，８６９，０４６号を参照のこと。ダイアボディは、二価又は二重特異性でありうる２つの抗原結合部位を有する抗体断片である。例えば、ＥＰ４０４０９７号；国際公開第１９９３／０１１６１号；Ｈｕｄｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）；及びＨｏｌｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８（１９９３）を参照のこと。トリアボディ及びテトラボディは、Ｈｕｄｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）にも記載されている。単一ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全部若しくは一部又は抗体の軽鎖可変ドメインの全部若しくは一部を含む抗体断片である。一部の実施形態では、単一ドメイン抗体は、ヒト単一ドメイン抗体である（Ｄｏｍａｎｔｉｓ，Ｉｎｃ．，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ；例えば、米国特許第６，２４８，５１６号参照）。抗体断片は、インタクトな抗体のタンパク質消化、並びに組み換え宿主細胞による生成を含むがこれらに限定されない種々の技術によって作製することができる。

【００８３】

抗体は、抗体バリアントでもよい。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗体のアミノ酸配列バリアントが企図される。例えば、抗体の結合親和性及び／又は他の生物学的特性を改善することが望ましい場合がある。抗体のアミノ酸配列バリアントは、抗体をコードするヌクレオチド配列に適切な修飾を導入することによって、又はペプチド合成によって調製されうる。このような修飾には、例えば、抗体のアミノ酸配列内部における残基からの欠失、及び／又は同残基への挿入及び／又は同残基の置換が含まれる。最終コンストラクトが所望の特性、例えば抗原結合を有していることを条件として、欠失、挿入、及び置換の任意の組み合わせにより、最終コンストラクトに到達させることができる。

【００８４】

抗体は、例えば米国特許第４８１６５６７号に記載されているような組み換え方法及び組成物を使用して生成することができる。ここで抗体親和性に関して、実施形態において、抗体は、１つ又は複数の腫瘍関連抗原又は細胞表面受容体に結合する：

【００８５】

一部の実施形態では、腫瘍関連抗原又は細胞表面受容体は、ＣＤ７１、Ｔｒｏｐ２、ＭＳＬＮ、ＮａＰｉ２ｂ、Ｌｙ６Ｅ、ＥｐＣＡＭ、ＳＴＥＡＰ１、ＨＥＲ２、ＣＤ３３及びＣＤ２２から選択される。したがって、一部の実施形態では、Ａｂ－ＣＩＤＥは、抗抗Ｌ

ｙ６Ｅ抗－抗体、抗ＮａＰｉ２ｂ抗体、抗ＣＤ２２抗体、抗ＣＤ７１抗体、抗Ｔｒｏｐ２抗体、抗ＭＳＬＮ抗体、抗ＥｐＣＡＭ抗体、抗Ｓｔｅａｐ１抗体、抗ＣＤ３３抗体、抗ＣＬＬ１抗体、抗ＣＤ１２３抗体及び抗ＨＥＲ２抗体から選択される抗体を含みうる。

【００８６】

特定の抗体には、限定されないが、以下が含まれる：

【００８７】

ｉ．抗Ｌｙ６Ｅ抗体

特定の実施形態では、Ａｂ－ＣＩＤＥは、抗Ｌｙ６Ｅ抗体を含むことができる：Ｌｙ６Ｅ（リンパ球抗原６複合体、座位Ｅ；Ｌｙ６７，ＲＩＧ－Ｅ，ＳＣＡ－２，ＴＳＡ－１）；ＮＰ＿００２３３７．１；ＮＭ＿００２３４６．２；ｄｅ Ｎｏｏｉｊ－ｖａｎ Ｄａｌｅｎ，Ａ．Ｇ．ｅｔ ａｌ（２００３）Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ １０３（６），７６８－７７４；Ｚａｍｍｉｔ，Ｄ．Ｊ．ｅｔ ａｌ（２００２）Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．２２（３）：９４６－９５２；国際公開第２０１３／１７７０５号。

【００８８】

Ｌｙ６Ｅは、ＧＰＩに連結した、１３１アミノ酸長の、機能が未知である～８．４ｋＤａのタンパク質であり、既知の結合パートナーを有さない。Ｌｙ６Ｅははじめ、マウスの未成熟の胸腺細胞、胸腺髄質上皮細胞に発現される転写物として同定された（Ｍａｏ、ｅｔ ａｌ．（１９９６）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９３：５９１０－５９１４）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される主題は、国際公開第２０１３／１７７０５５号に記載される抗Ｌｙ６Ｅ抗体を含むＡｂ－ＣＩＤＥを提供する。

【００８９】

ｉｉ．抗ＮａＰｉ２ｂ抗体

一部の実施形態では、Ａｂ－ＣＩＤＥは、以下の抗ＮａＰｉ２ｂ抗体を含む：Ｎａｐｉ２ｂ（Ｎａｐｉ３ｂ、ＮＡＰＩ－３Ｂ、ＮＰＴＩＩｂ、ＳＬＣ３４Ａ２、溶質輸送体ファミリー３４（リン酸ナトリウム）、メンバー２、タイプＩＩナトリウム依存性リン酸輸送体３ｂ、Ｇｅｎｂａｎｋ ａｃｃｅｓｓｉｏｎ ｎｏ．ＮＭ＿００６４２４）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７７（２２）：１９６６５－１９６７２（２００２），Ｇｅｎｏｍｉｃｓ ６２（２）：２８１－２８４（１９９９），Ｆｅｉｌｄ，Ｊ．Ａ．，ｅｔ ａｌ（１９９９）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．２５８（３）：５７８－５８２）；国際公開第２００４０２２７７８号（請求項２）；ＥＰ１３９４２７４（実施例１１）；国際公開第２００２１０２２３５号（請求項１３；頁３２６）；ＥＰ８７５５６９（請求項１；頁１７－１９）；国際公開第２００１５７１８８号（請求項２０；頁３２９）；国際公開第２００４０３２８４２号（実施例ＩＶ）；国際公開第２００１７５１７７号（請求項２４；頁１３９－１４０）；相互参照：ＭＩＭ：６０４２１７；ＮＰ＿００６４１５．１；ＮＭ＿００６４２４＿１。

【００９０】

ｉｉｉ．抗ＣＤ２２抗体

一部の実施形態では、Ａｂ－ＣＩＤＥは、以下の抗ＣＤ２２抗体を含むことができる：ＣＤ２２（Ｂ細胞受容体ＣＤ２２－Ｂアイソフォーム、ＢＬ－ＣＡＭ、Ｌｙｂ－８、Ｌｙｂ８、ＳＩＧＬＥＣ－２、ＦＬＪ２２８１４、Ｇｅｎｂａｎｋ ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ．ＡＫ０２６４６７）；Ｗｉｌｓｏｎ ｅｔ ａｌ（１９９１）Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１７３：１３７－１４６；国際公開第２００３０７２０３６号（請求項１；図１）；相互参照：ＭＩＭ：１０７２６６；ＮＰ＿００１７６２．１；ＮＭ＿００１７７１＿１。

【００９１】

ｉｖ．抗ＣＤ７１抗体

一部の実施形態では、Ａｂ－ＣＩＤＥは、抗ＣＤ７１抗体を含むことができる。ＣＤ７１（トランスフェリン受容体）は、鉄の細胞取り込みにおいて重要な役割を果たす内在性膜糖タンパク質である。これは、細胞増殖及び活性化のマーカーとしてよく知られている。造血系におけるすべての増殖細胞はＣＤ７１を発現するが、ＣＤ７１は、有用な赤血球

関連抗原と考えられてきた。一実施形態では、抗ＣＤ７１抗体は、参照によりその全体が援用される、国際公開第２０１６０８１６４３号に記載されている。

【００９２】

ｖ．抗Ｔｒｏｐ２抗体

一部の実施形態では、Ａｂ－ＣＩＤＥは、抗Ｔｒｏｐ２抗体を含むことができる。Ｔｒｏｐ２（栄養膜抗原２）は、多くのがんにおいて異なって発現される細胞内カルシウムシグナル伝達物質である膜貫通糖タンパク質である。Ｔｒｏｐ２は、自己再生、増殖、浸潤及び生存を細胞にシグナル伝達する。Ｔｒｏｐ２は、細胞表面糖タンパク質Ｔｒｏｐ－２／Ｔｒｏｐ２、胃腸腫瘍関連抗原ＧＡ７３３１、膵癌マーカータンパク質ＧＡ７３３－１／ＧＡ７３３、膜成分第１染色体表面マーカー１（Ｍ１Ｓ１）、上皮糖タンパク質－１、ＥＧＰ－１、ＣＡＡ１、ゼラチン滴様角膜ジストロフィーＧＤＬＤ及びＴＴＤ２としても知られている。上記実施形態のうちのいずれにおいても、Ａｂ－ＣＩＤＥの抗Ｔｒｏｐ２抗体はヒト化されている。一実施形態では、抗Ｔｒｏｐ２抗体は、各々が参照によりその全体が援用される、米国特許出願公開第２０１４／０３７７２８７号及び同第２０１５／０３６６９８８号に記載されている。

【００９３】

ｖｉ．抗ＭＳＬＮ抗体

一部の実施形態では、Ａｂ－ＣＩＤＥは抗ＭＳＬＮ抗体を含むことができる。ＭＳＬＮ（メソテリン）は、細胞接着タンパク質として機能しうるグリコシルホスファチジルイノシト繋留細胞表面タンパク質である。ＭＳＬＮは、ＣＡＫ１及びＭＰＦとしても知られている。このタンパク質は、上皮中皮腫、卵巣がん及び特定の扁平上皮癌腫において過剰発現される。上述の実施形態のうちのいずれにおいても、Ａｂ－ＣＩＤＥの抗ＭＳＬＮ抗体はヒト化されている。一実施形態では、抗ＭＳＬＮ抗体は、参照によりその全体が援用される、Ｓｃａｌｅｓ，Ｓ．Ｊ．ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒ．２０１４、１３（１１），２６３０－２６４０に記載されるｈ７Ｄ９．ｖ３である。

【００９４】

ｖｉｉ．抗ＥｐＣＡＭ抗体

一部の実施形態では、Ａｂ－ＣＩＤＥは、抗ＥｐＣＡＭ抗体を含むことができる。一態様では、Ａｂ－ＣＩＤＥの抗体は、多数の細胞又は組織型上に認められるタンパク質に対する抗体でありうる。そのような抗体の例には、ＥｐＣＡＭが含まれる。上皮細胞接着分子（ＥｐＣＡＭ）は、上皮中のＣａ２＋－独立性の同型の細胞間接着を媒介する膜貫通糖タンパク質である（Ｌｉｔｖｉｎｏｖ，Ｓ．ｅｔ　ａｌ．（１９９４）Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　１２５（２）：４３７－４６）。ＤＩＡＲ５、ＥＧＰ－２、ＥＧＰ３１４、ＥＧＰ４０、ＥＳＡ、ＨＮＰＣＣ８、ＫＳ１／４、ＫＳＡ、Ｍ４Ｓ１、ＭＩＣ１８、ＭＫ－１、ＴＡＣＳＴＤ１、ＴＲＯＰ１としても知られるＥｐＣＡＭは、細胞のシグナル伝達（Ｍａｅｔｚｅｌ，Ｄ．ｅｔ　ａｌ．（２００９）Ｎａｔｕｒｅ　Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　１１（２）：１６２－７１）、移動（Ｏｓｔａ，ＷＡ；ｅｔ　ａｌ．（２００４）Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．６４（１６）：５８１８－２４）、増殖、及び分化（Ｌｉｔｖｉｎｏｖ，Ｓ．ｅｔ　ａｌ．（１９９６）Ａｍ Ｊ Ｐａｔｈｏｌ．１４８（３）：８６５－７５）にも関与している。加えて、ＥｐＣＡＭは、ｃ－ｍｙｃ、ｅ－ｆａｂｐ、及びサイクリンＡ　＆　Ｅを上方制御するその能力を介した発がん能を有する（Ｍｕｎｚ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．（２００４）Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　２３（３４）：５７４８－５８）。ＥｐＣＡＭは、上皮及び上皮由来の新生物において排他的に発現されるので、種々のがんの診断マーカーとして使用することができる。換言すれば、Ａｂ－ＣＩＤＥは、ＣＩＤＥを、標的化された抗体を使用するときのように特異的な細胞型又は組織型ではなく、多くの細胞又は組織に送達するために使用することができる。

【００９５】

ｖｉｉｉ．抗Ｓｔｅａｐ１抗体

一部の実施形態では、Ａｂ－ＣＩＤＥは、抗ＳＴＥＡＰ１抗体を含む。ＳＴＥＡＰ１（前立腺の６つの膜貫通上皮抗原、Ｇｅｎｂａｎｋ　ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　ｎｏ．ＮＭ＿０

１２４４９）Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．６　１（１５），５８５７－５８６０（２００１），Ｈｕｂｅｒｔ，Ｒ．Ｓ．，ｅｔ　ａｌ（１９９９）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９６（２５）：１４５２３－１４５２８）；国際公開第２００４０６５５７７号（請求項６）；国際公開第２００４０２７０４９（図１Ｌ）；ＥＰ１３９４２７４（実施例１１）；国際公開第２００４０１６２２５（請求項２）；国際公開第２００３０４２６６１（請求項１２）；米国特許出願公開第２００３　１５７０８９号（実施例５）；米国特許出願公開第２００３　１８５８３０号（実施例５）；米国特許出願公開第２００３０６４３９７号（図２）；国際公開第２００２８９７４７（実施例５；頁６１８－６１９）；国際公開第２００３０２２９９５（実施例９；図１３Ａ、実施例５３；頁１７３、実施例２；図２Ａ）；

【００９６】

ｖｉｉｉ．抗Ｓｔｅａｐ２抗体

一部の実施形態では、Ａｂ－ＣＩＤＥは、抗ＳＴＥＡＰ２抗体を含む。ＳＴＥＡＰ２（ＨＧＮＣ　８６３９、ＩＰＣＡ－ｌ、ＰＣＡＮＡＰ１、ＳＴＡＭＰｌ、ＳＴＥＡＰ２、ＳＴＭＰ、前立腺がん関連遺伝子１、前立腺がん関連タンパク質１、前立腺２の６つの膜貫通上皮抗原、６つの膜貫通前立腺タンパク質、Ｇｅｎｂａｎｋ　ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　ｎｏ．ＡＦ４５５１３８）Ｌａｂ．Ｉｎｖｅｓｔ．８２（１１））１５７３　１５８２（２００２））；国際公開第２００３０８７３０６号；米国特許出願公開第２００３０６４３９７号（請求項１；図１）；国際公開第２００２７２５９６号（請求項１３；頁５４－５５）；国際公開第２００１７２９６２号（請求項１；図４Ｂ）；国際公開第２００３　１０４２７０号（請求項１１）；国際公開第２００３　１０４２７０号（請求項１６）；米国特許出願公開第２００４００５５９８号（請求項２２）；国際公開第２００３０４２６６１号（請求項１２）；米国特許出願公開第２００３０６０６１２号（請求項１２；図１０）；国際公開第２００２２６８２２号（請求項２３；図２）；国際公開第２００２１６４２９号（請求項１２；図１０）；相互参照：ＧＦ２２６５５４８８；ＡＡＮ０４０８０．１；ＡＦ４５５ｌ３８＿Ｉ

【００９７】

ｉｘ．抗Ｈｅｒ２抗体

Ａｂ－ＣＩＤＥは、抗ＨＥＲ２抗体を含む。一実施形態では、Ａｂ－ＣＩＤＥの抗ＨＥＲ２抗体は、ヒト化抗ＨＥＲ２抗体を含む。いくつかの実施形態では、Ａｂ－ＣＩＤＥは、商品名ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）の下で市販されている、トラスツズマブとも呼ばれるヒト化ＨＥＲ２抗体を含む。別の実施形態では、Ａｂ－ＣＩＤＥの抗ＨＥＲ２抗体は、米国特許第７８６２８１７号に記載されるヒト化抗ＨＥＲ２抗体、例えばヒト化２Ｃ４を含む。例示的なヒト化２Ｃ４抗体は、商品名ＰＥＲＪＥＴＡ（登録商標）の下で市販されているペルツズマブである。

【００９８】

ｘ．抗ＣＤ３３抗体

一部の実施形態では、Ａｂ－ＣＩＤＥは、抗ＣＤ３３抗体を含む。ＣＤ３３は、シアル酸に結合する免疫グロブリン様レクチンファミリーのメンバーであり、６７－ｋＤａのグリコシル化膜貫通タンパク質である。ＣＤ３３は、拘束された骨髄単球性及び赤血球前駆細胞に加えて、ほとんどの骨髄性及び単球性白血病細胞上に発現される。ＣＤ３３は、初期の多能性幹細胞、成熟顆粒球、リンパ細胞、又は非造血細胞には見られない（Ｓａｂｂａｔｈ　ｅｔ　ａｌ．，（１９８５）．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．７５：７５６－５６；Ａｎｄｒｅｗｓ　ｅｔ　ａｌ．，（１９８６）Ｂｌｏｏｄ　６８：１０３０－５）。ＣＤ３３は、その細胞質尾部に２つのチロシン残基を含有し、これらの各々に、多くの阻害性受容体に見られる免疫受容体チロシンベース阻害モチーフ（ＩＴＩＭ）に類似する疎水性残基が続いている。

【００９９】

２．リンカー（Ｌ１）

本明細書に記載されるように、リンカー（Ｌ１）は、１つ又は複数のＣＩＤＥ部分（Ｄ

）を抗体（Ａｂ）に連結させてＡｂ－ＣＩＤＥを形成するために使用することのできる二官能性又は多官能性部分である。いくつかの実施形態では、Ａｂ－ＣＩＤＥは、ＣＩＤＥと抗体とに共有結合するための反応官能性を有するリンカー（Ｌ１）を使用して調製することができる。例えば、いくつかの実施形態では、抗体（Ａｂ）のシステインチオールは、リンカーの反応性官能基又はリンカーＬ１－ＣＩＤＥ基と結合を形成して、Ａｂ－ＣＩＤＥを作製することができる。

【０１００】

ｉ．ペプチド模倣リンカー

一部の実施形態では、Ａｂ－ＣＩＤＥのリンカー（Ｌ１）は、リソソーム酵素によって切断可能な非ペプチド性のペプチド模倣リンカーである。このような実施形態では、非ペプチド性リンカーは、ペプチドと同様に作用し、リソソームプロテアーゼによって効果的に切断されうる。例えば、ジペプチド（例えばＶａｌ－Ｃｉｔ）の途中のアミド結合は、アミドミミックで置き換えられうる、及び／又はアミノ酸（例えば、Ｖａｌ－Ｃｉｔジペプチド中のバリンアミノ酸）全体が、非アミノ酸部分（例えば、シクロアルキルジカルボニル構造（例えば、４又は５の環サイズを有するシクロアルキル））で置き換えられうる。

【０１０１】

一部の実施形態では、Ｌ１は、以下の式を有するペプチド模倣リンカーである：

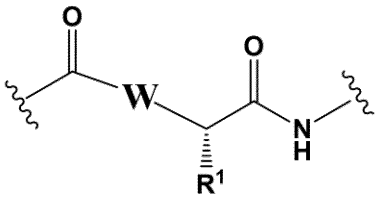
－Ｓｔｒ－（ＰＭ）－Ｓｐ－

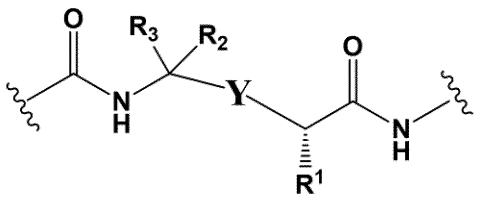
［式中：

Ｓｔｒは、Ａｂに共有結合したストレッチャー単位であり；

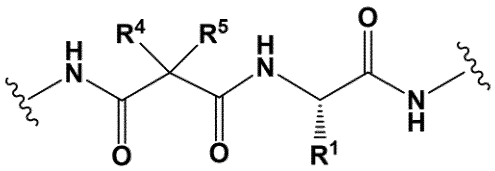
Ｓｐは、結合又はＣＩＤＥ部分に共有結合したスペーサー単位であり；

ＰＭは、以下からなる群から選択される非ペプチド化学部分である：





及び



（式中

Ｗは、－ＮＨ－ヘテロシクロアルキル－又はヘテロシクロアルキルであり；

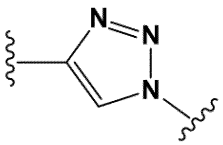
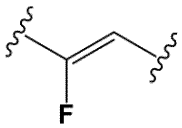
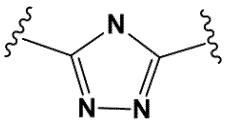
Ｙは、ヘテロアリール、アリール、－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン－ＮＨ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン－ＮＨ－ＣＨ$_3$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン－Ｎ－（ＣＨ$_3$）$_2$、アルケニル、又はアルキレニルであり；

各Ｒ[1]は、独立して、Ｃ１－Ｃ１０アルキル、Ｃ１－Ｃ１０アルケニル、（Ｃ１－Ｃ１０アルキル）ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ２又は（Ｃ１－Ｃ１０アルキル）ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ２－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２；－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ－ＣＨ３；及び－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｎ－（ＣＨ３）２であり；
Ｒ[3]及びＲ[2]は、各々が独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ１０アルキル、Ｃ１－Ｃ１０アルケニル、アリールアルキル若しくはヘテロアリールアルキルであるか、又は、Ｒ[3]及びＲ[2]は、一緒に、シクロアルキルを形成することができ；
Ｒ[4]及びＲ[5]は、各々が独立して、Ｃ１－Ｃ１０アルキル、Ｃ１－Ｃ１０アルケニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、（Ｃ１－Ｃ１０アルキル）ＯＣＨ２－であるか、又はＲ[4]及びＲ[5]はＣ３－Ｃ７シクロアルキル環を形成することができる）］。

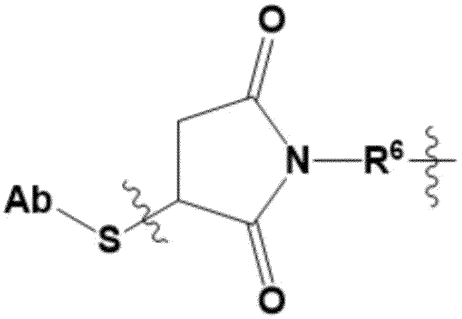
【０１０２】
Ｌ１は、Ｅ３ＬＢ、Ｌ２又はＰＢ基のいずれかを通してＣＩＤＥに接続されうる。

【０１０３】
一部の実施形態では、Ｙは、ヘテロアリールであり；Ｒ[4]及びＲ[5]　は、一緒にシクロブチル環を形成する。

【０１０４】
一部の実施形態では、Ｙは、以下からなる群から選択される部分である：

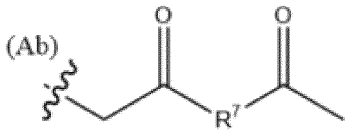


及び


【０１０５】
一部の実施形態では、Ｓｔｒは、以下の式で表される化学部分である：



［式中、Ｒ[6]は、Ｃ１－Ｃ１０アルキレン、Ｃ１－Ｃ１０アルケニル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、（Ｃ１－Ｃ８アルキレン）Ｏ－、及びＣ１－Ｃ１０アルキレン－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ[a]）－Ｃ２－Ｃ６アルキレンからなる群から選択され、各アルキレンは、ハロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、アミノ、アルキルアミノ、シアノ、スルホニル、スルホンアミド、スルホキシド、ヒドロキシ、アルコキシ、エステル、カルボン酸、アルキルチオ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、Ｃ４－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びヘテロアリールからなる群から選択される１から５個の置換基によって置換されてよく、各Ｒ[a]は、独立して、Ｈ又はＣ１－Ｃ６アルキルであり；Ｓｐは、－Ａｒ－Ｒ[b]－（式中、Ａｒはアリール又はヘテロアリールであり、Ｒ[b]は（Ｃ１－Ｃ１０アルキレン）Ｏ－である）］。マレイミドが抗体上の露出したＣｙｓ残基とマイケル付加を介して反応すると、抗体へのコンジュゲートが起こりうる。露出したＣｙｓ残基は、分子工学によって人工的に導入することができる、及び／又は鎖間ジスルフィド結合の還元によって生成することができる）

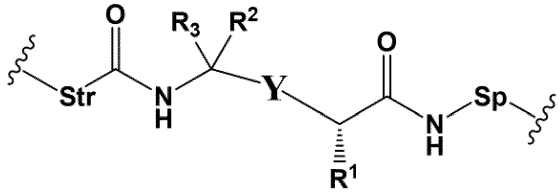
【０１０６】
一部の実施形態では、Ｓｔｒは、式：



［式中、R^7は、C_1-C_{10}アルキレン、C_1-C_{10}アルケニル、（C_1-C_{10}アルキレン）O－、N（R^c）－（C_2-C_6　アルキレン）－N（R^c）及びN（R^c）－（C_2-C_6アルキレン）から選択され；各R^cは、独立して、H又はC_1-C_6アルキルであり；Spは、－Ar－R^b－（式中、Arはアリール又はヘテロアリールであり、R^bは（C_1-C_{10}アルキレン）O－又はSp－C_1-C_6アルキレン－C（O）NH－である）である］を有する。

【０１０７】

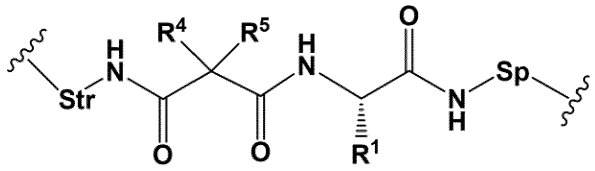
実施形態において、Ｌ１は、以下の式によって表される非ペプチド化学部分である：



［式中、R^1は、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルケニル、（C_1-C_6アルキル）NHC（NH）NH_2又は（C_1-C_6アルキル）NHC（O）NH_2であり；
R^3及びR^2は、各々が独立して、H又はC_1-C_{10}アルキルである］。

【０１０８】

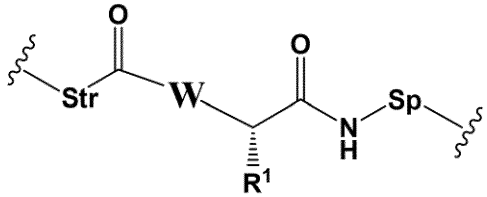
実施形態において、Ｌ１は、以下の式によって表される非ペプチド化学部分である：



［式中、R^1は、C_1-C_6　アルキル、（C_1-C_6　アルキル）NHC（NH）NH_2、又は（C_1-C_6　アルキル）NHC（O）NH_2であり；
R^4及びR^5は、一緒に、C_3-C_7シクロアルキル環を形成する］。

【０１０９】

実施形態において、Ｌ１は、以下の式によって表される非ペプチド化学部分である：

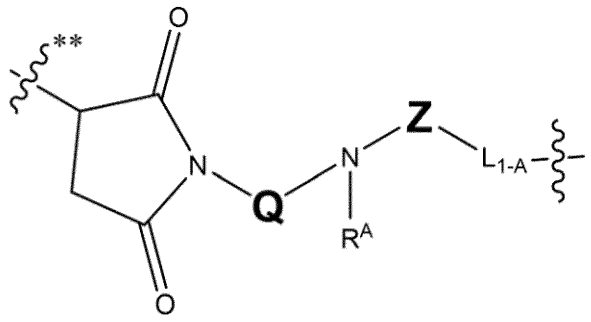


［式中、R^1は、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルキル）NHC（NH）NH_2又は（C_1-C_6アルキル）NHC（O）NH_2であり、Wは上に定義されるとおりである］。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、リンカーは、各々が参照によりその全体が本明細書に援用される、国際公開第２０１５／０９５２２７号、国際公開第２０１５／０９５１２４号又は国際公開第２０１５／０９５２２３号に記載されるものといったペプチド模倣リンカーでありうる。

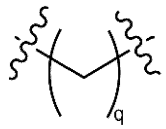
【０１１１】
一部の実施形態では、Ｌ１は、以下からなる群から選択される：
ｉ）



、

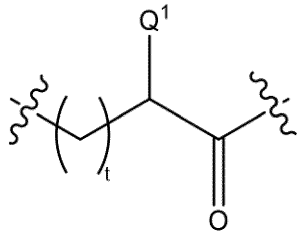
［式中、は、Ａｂへの結合点を示し；

Ｚは、－（ＣＨ２）ｐ－又は－ＣＨ２－（ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２）ｐ－ＣＨ２－であり、ｐは、１、２、３、４、５又は６であり；
ＲＡは、水素、Ｃ１－６　アルキル、又は－（ＣＨ２）ｖ－アリールであり、ｖは、０又は１であり；例えばフェニル又はベンジルであり；
Ｑは：
ａ）



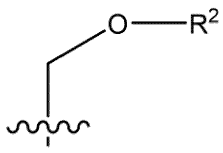
（式中、ｑは、１、２、３又は４である）；及び

ｂ）

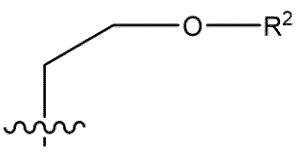


（式中、ｔは、０、１、２、３又は４であり、

Ｑ１は、



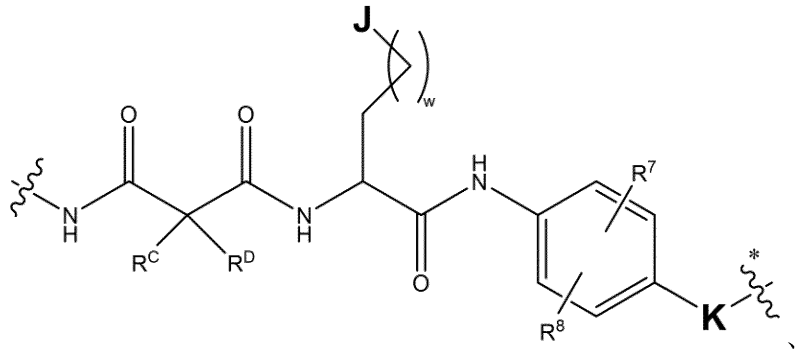
水素、



又は

であり、

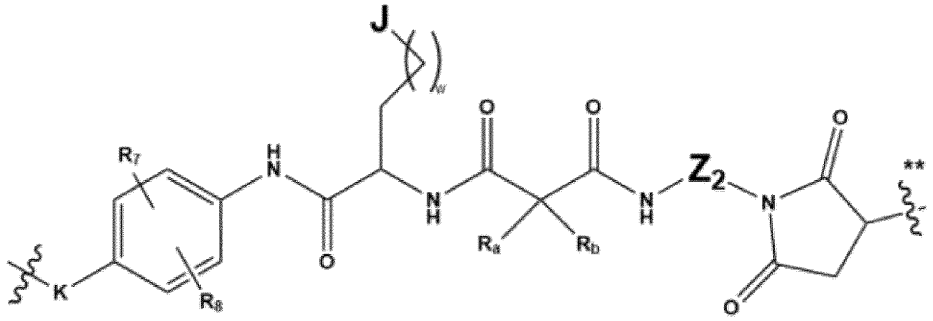
Ｒ２は、水素、ハロ（Ｃ１－６）アルキル又はＣ１－６アルキルである）
からなる群から選択され；
Ｌ１－Ａは：



、

（式中、は、Ｄへの結合点を示す）である］；並びに

ｉｉ）



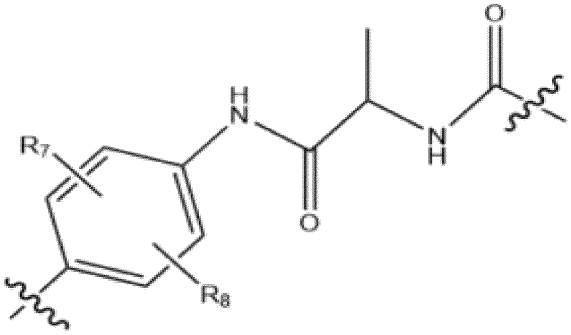
、

［式中、は、Ａｂへの結合点を示し；

Ｚ２は、Ｃ１－１２アルキレン又は－［ＣＨ２］ｇ－Ｏ－［ＣＨ２］ｈ－であり、ｇ及びｈは、各々が独立して、０、１又は２であり；
ｗは、０、１、２、３、４又は５であり；
Ｊは、Ｃ１－５アルキル、－Ｎ（Ｒｘ）（Ｒｙ）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ２、及び－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ２からなる群から選択され、Ｒｘ及びＲｙは、各々が独立して、水素及びＣ１－３アルキルから共選択され；
Ｋは、Ｃ１－３アルキレン、－ＣＨ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－ＣＨ（Ｒ）－、－ＣＨ２－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ２－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－ＣＨ２－、及び－ＣＨ２－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ－［ＣＨ２］ｑ－Ｏ－からなる群から選択され、Ｒは、水素、Ｃ１－３アルキル、Ｎ（Ｒｘ）（Ｒｙ）、－Ｏ－Ｎ（Ｒｘ）（Ｒｙ）又はＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒｘ）（Ｒｙ）であり、ｑは、０、１、２、又は３であり、Ｒｘ及びＲｙは、各々が独立して、水素及びＣ１－３アルキルから選択されるか、又はＲｘ及びＲｙは、各々が結合する窒素と一緒に、置換されていてもよい５から７員のヘテロシクリルを形成し；
Ｒａ、Ｒｂ、Ｒ^Ｃ及びＲ^Ｄは、各々が独立して、水素及びＣ１－３アルキルから選択されるか、又はＲａとＲｂ若しくはＲ^ＣとＲ^Ｄは、各々が結合する炭素と一緒に、置換されていてもよいＣ３－６シクロアルキルを形成し；
Ｒ７及びＲ８は、各々が独立して、水素、ハロ、Ｃ１－５アルキル、Ｃ１－５アルコキシ又はヒドロキシルである］。

【０１１２】

Ｌ１－Ａの一部の実施形態では、ｗが０であり、Ｊがメチルであるとき、Ｌ１－Ａは：

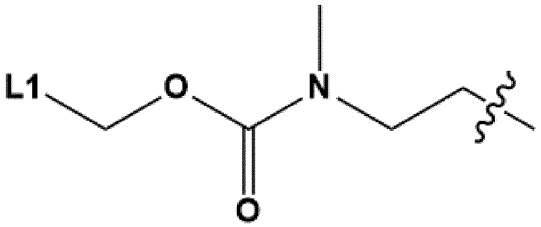


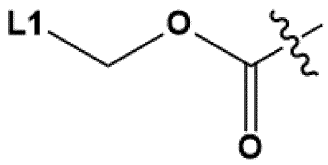
を含む。

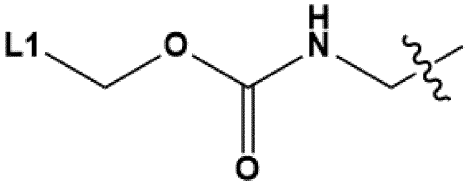
【０１１３】

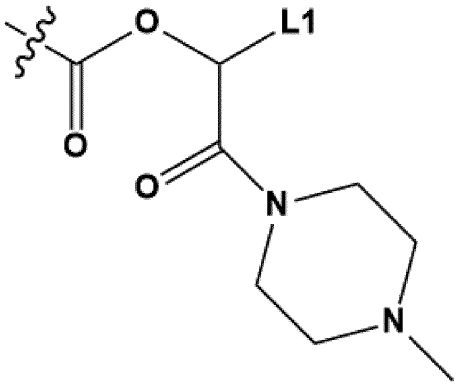
一部の実施形態では、Ｌ１のＫは、以下からなる群から選択される：





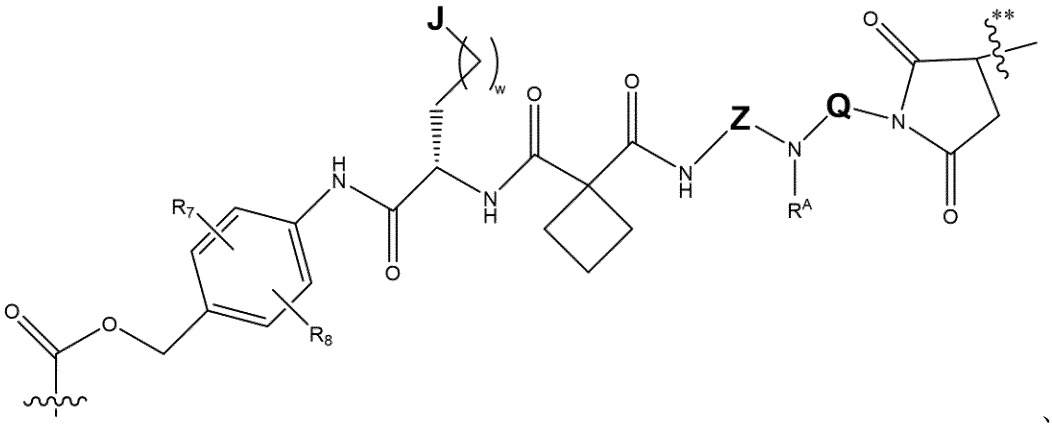




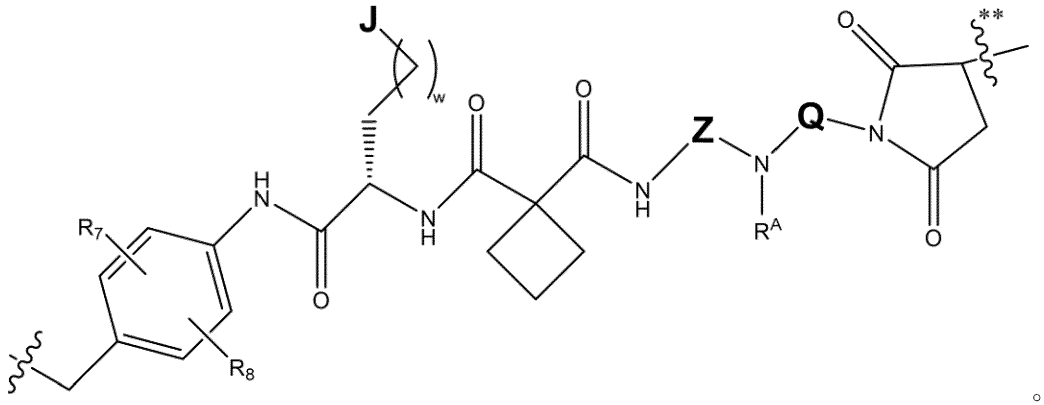


【０１１４】

一部の実施形態では、Ｌ１は、以下からなる群から選択される：

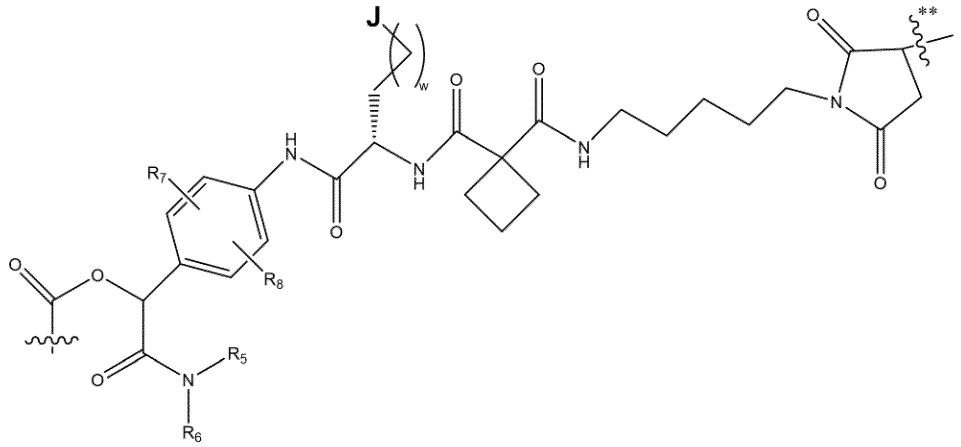


、及び

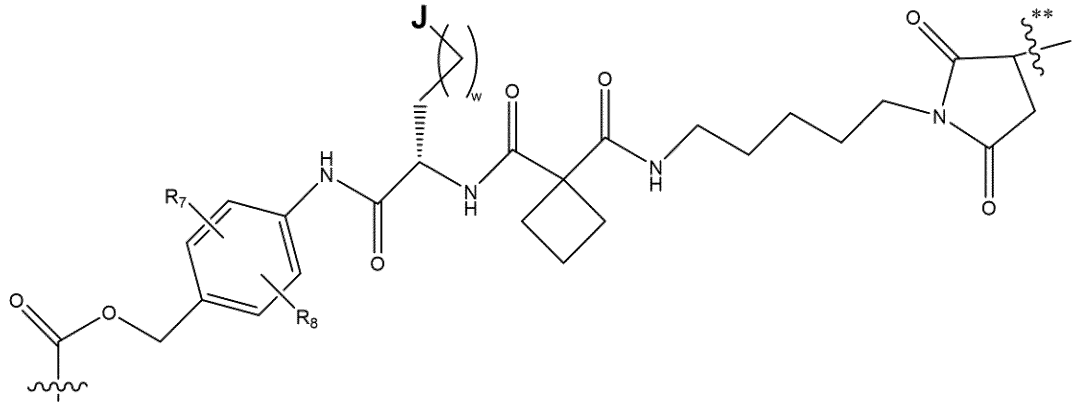


。

【０１１５】
一部の実施形態では、R_7及びR_8は、各々が水素である。
【０１１６】
一部の実施形態では、Ｚは、－（CH_2）$_p$－である。
【０１１７】
一部の実施形態では、ｗは、２又は３であり、Ｊは、－Ｎ（CH_3）$_2$又は－ＮＨ（ＣＯ）ＮＨである。
【０１１８】
一部の実施形態では、Ｑは、－CH_2－CH_2－である。
【０１１９】
一部の実施形態では、Ｌ１は、以下からなる群から選択される：

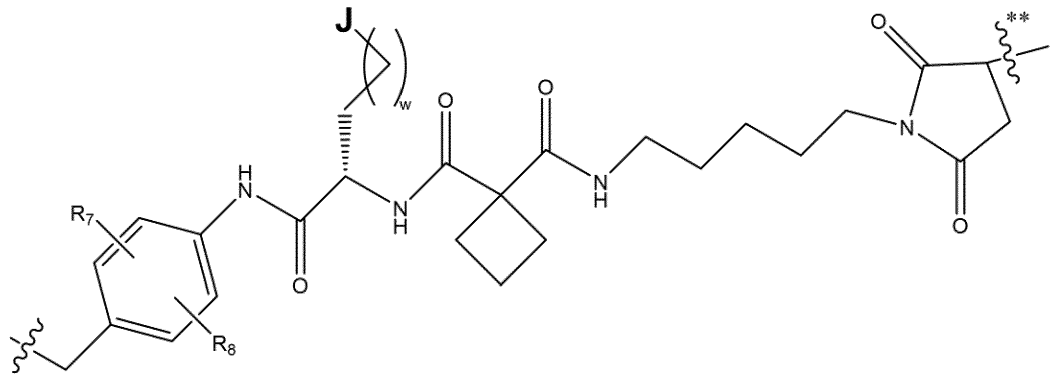


;



;

及び、

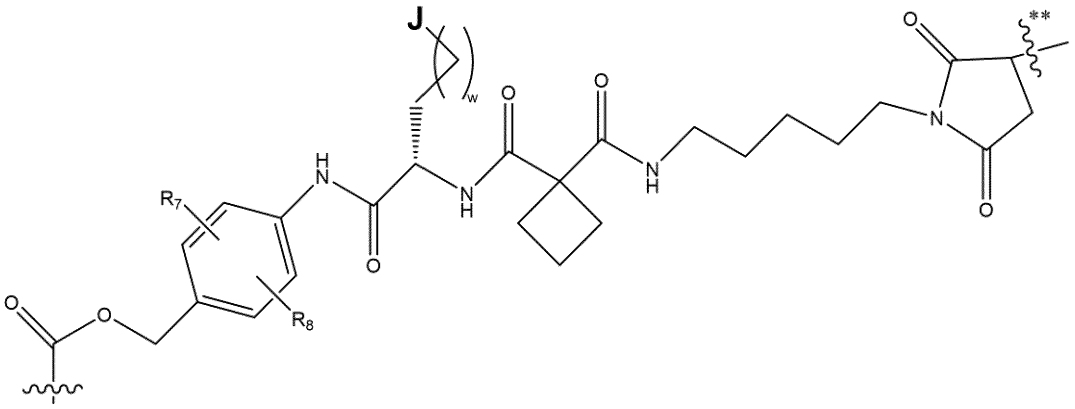


;

［式中、
R_5及びR_6は、独立して、水素又はC_{1-5}アルキルであるか；又はR_5及びR_6は、各々が結合する窒素と一緒に、置換されていてもよい５から７員のヘテロシクリルを形成する］。

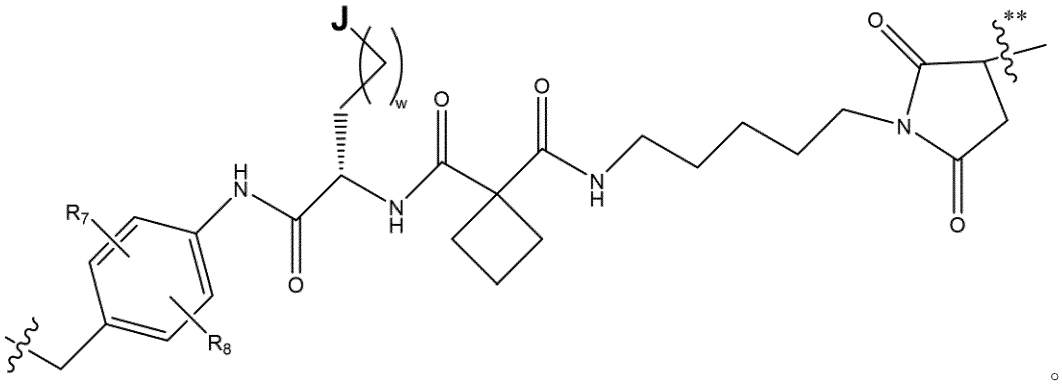
【０１２０】

一部の実施形態では、Ｌ１は、以下からなる群から選択されるペプチド模倣リンカーである：



;

及び、



。

【０１２１】
一部の実施形態では、Ｊは、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_2$又は－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。
【０１２２】
一部の実施形態では、ｗが２であり、Ｊが－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_2$であるか；又はｗが３であり、Ｊが－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。
【０１２３】
ｉｉ．他のリンカー
一部の実施形態では、Ｌ１は、ペプチドリンカー又は他のリンカーとすることができる。リソソーム酵素（カテプシンＢなど）によって加水分解されうるバリン－シトルリン（Ｖａｌ－Ｃｉｔ）などのペプチドリンカーが、薬物を抗体と接続するために使用されてきた（米国特許第６，２１４，３４５号）。これらは、１つには、大循環において比較的安定であり、腫瘍内に薬物を効率的に放出できることにより、特に有用であった。
【０１２４】
一態様では、リンカーのカルボニル基は、ＣＩＤＥ内のアミン基に接続されている。Ａｂに接続した硫黄原子は、抗体中のシステインからの硫黄基であることにも留意されたい。別の態様では、Ｌ１は、抗体上に存在する遊離システインと反応して共有結合を形成することのできる官能性を有する。このような反応官能性の非限定的な例には、マレイミド、ハロアセトアミド、ａ－ハロアセチル、活性化エステル、例えばスクシンイミドエステル、４－ニトロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、テトラフルオロフェニルエステル、無水物、酸クロリド、スルホニルクロリド、イソシアネート、及びイソチオシアネートが含まれる。例えば、Ｋｌｕｓｓｍａｎ，ｅｔ ａｌ（２００４），Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｌ５（４）：７６５－７７３の７６６頁のコンジュゲーション方法、及びその実施例を参照されたい。
【０１２５】
いくつかの実施形態では、リンカーは、抗体上に存在する求電子基と反応することので

きる官能性を有する。そのような求電子基の例には、限定されないが、アルデヒド及びケトンカルボニル基が含まれる。いくつかの実施形態では、リンカーの反応官能性のヘテロ原子は、抗体上の求電子基と反応し、抗体単位への共有結合を形成することができる。そのような反応官能性の非限定的な例には、限定されないが、ヒドラジド、オキシム、アミノ、ヒドラジン、チオセミカルバゾン、ヒドラジンカルボキシレート、及びアリールヒドラジドが含まれる。

【０１２６】

リンカーは、１つ又は複数のリンカー成分を含んでもよい。例示的なリンカー成分には、６－マレイミドカプロイル（「ＭＣ」）、マレイミドプロパノイル（「ＭＰ」）、バリン－シトルリン（「ｖａｌ－ｃｉｔ」又は「ｖｃ」）、アラニン－フェニルアラニン（「ａｌａ－ｐｈｅ」）、ｐ－アミノベンジルオキシカルボニル（「ＰＡＢ」）、Ｎ－スクシンイミジル４－（２－ピリジルチオ）ペンタノエート（「ＳＰＰ」）、及び４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン１　カルボキシレート（「ＭＣＣ」）が含まれる。様々なリンカー成分が当技術分野で既知であり、このうちのいくつかが以下に記載される。

【０１２７】

リンカーは、ＣＩＤＥの放出を容易にする「切断可能なリンカー」でありうる。非限定的な例示的切断可能なリンカーには、酸不安定性のリンカー（例えば、ヒドラゾンを含む）、プロテアーゼ過敏性（例えば、ペプチダーゼ過敏性）リンカー、光解離性リンカー、又はジスルフィド含有リンカー（Ｃｈａｒｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　５２：１２７－１３１（１９９２）；米国特許第５２０８０２０号）が含まれる。

【０１２８】

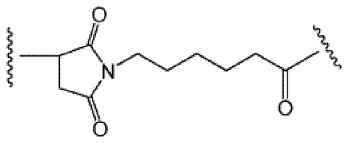
一部の実施形態では、リンカーは、以下の式を有する：



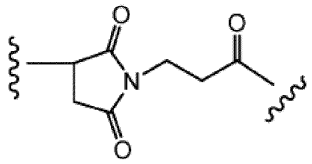
［式中、Ａは、「ストレッチャー単位」であり、ａは、０から１の整数であり；Ｗは、「アミノ酸単位」であり、ｗは、０から１２の整数であり；Ｙは、「スペーサー単位」であり、ｙは、０、１、又は２である。そのようなリンカーの例示的な実施形態は、米国特許第７，４９８，２９８号に記載されている。

【０１２９】

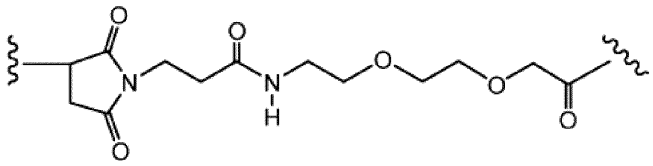
いくつかの実施形態では、リンカー成分は、抗体を、別のリンカー成分又はＣＩＤＥ部分に連結させる「ストレッチャー単位」を含む。非限定的な例示的ストレッチャー単位を、以下に示す（波線は、抗体、ＣＩＤＥ、又は追加のリンカー成分への共有結合の部位を示す）：



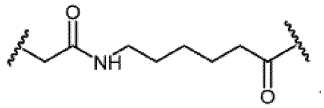
MC



MP

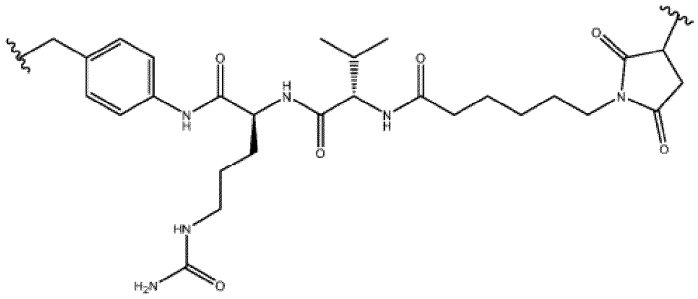


mPEG



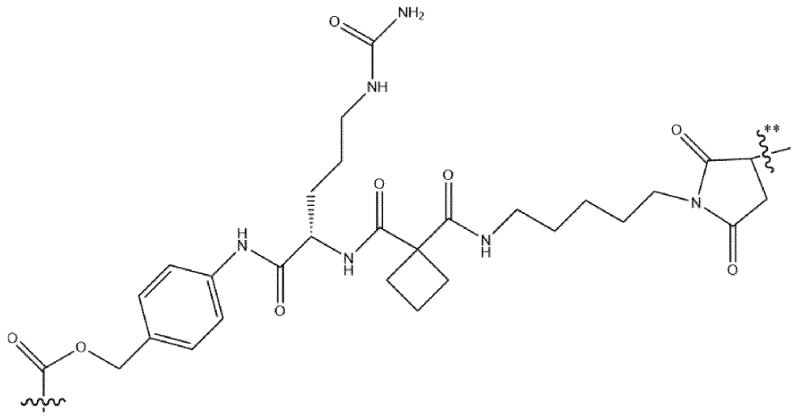
【０１３０】

一部の実施形態では、リンカーは、以下の通りである：

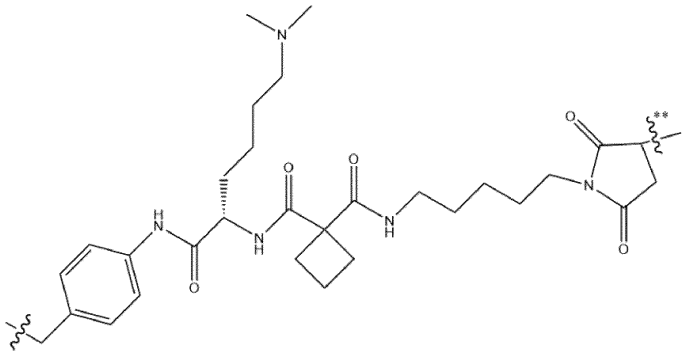


【０１３１】

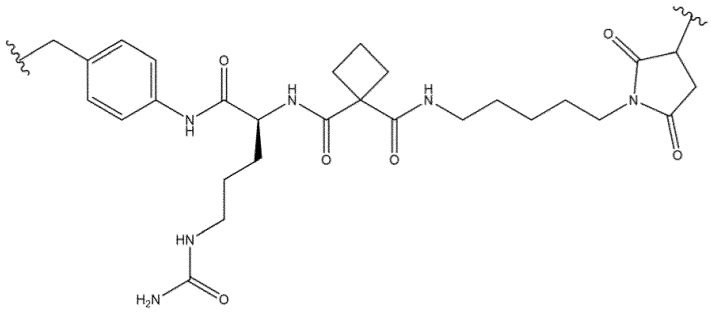
一部の実施形態では、Ｌ１は、以下の構造を有する：



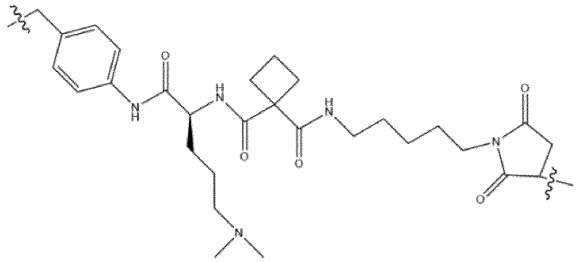
;



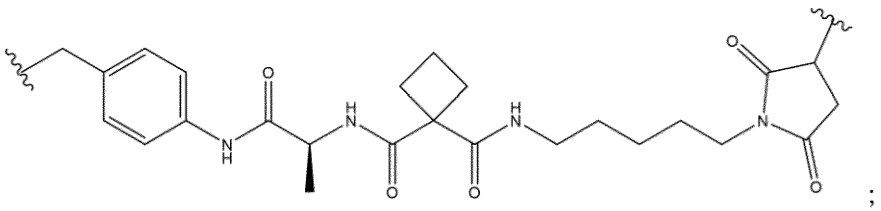
;



;

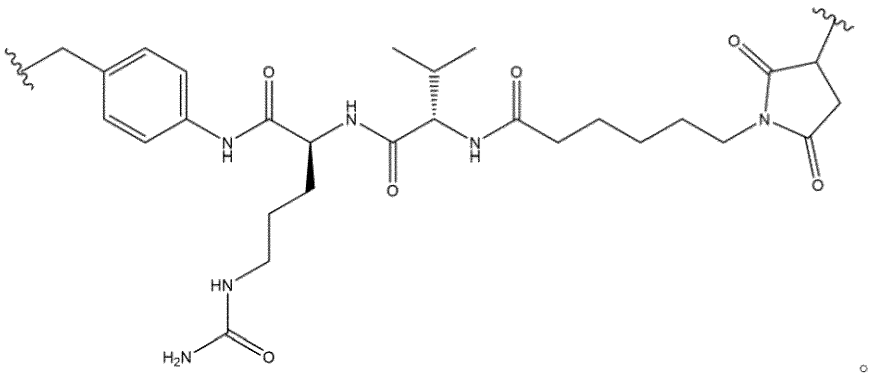


;



;

又は、



。

【０１３２】

３．ＣＩＤＥ（「Ｄ」）

有用なＣＩＤＥは、上記の一般式を有する。一部の実施形態では、ＣＩＤＥ又はＡｂにコンジュゲートしたＣＩＤＥは、細胞標的化、並びにタンパク質の標的化及び分解といった望ましい特性を呈する。一部の実施形態では、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥは、０．０００１から約２．０未満、又は約１．０未満、又は約０．８未満、又は約０．７未満、又は約０．６未満、又は約０．５未満、又は約０．４未満、又は約０．３未満、又は約０．２未満のＤＣ５０（μｇ／ｍＬ）を呈する。一部の実施形態では、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥは、少なくとも７０、７５、８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８又は９９のＤＣｍａｘを呈する。一部の実施形態では、標的タンパク質の分解は、コンパレータより有意に高い。

【０１３３】

ＣＩＤＥには、以下の成分を有するものが含まれる。

【０１３４】

ａ．Ｅ３ユビキチンリガーゼ結合基（Ｅ３ＬＢ）

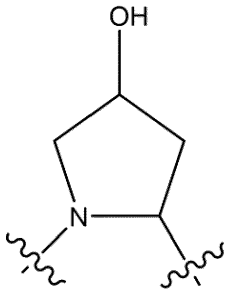
Ｅ３ユビキチンリガーゼ（そのうち６００以上がヒトで知られている）は、ユビキチン化の基質特異性を付与する。これらリガーゼに結合する既知のリガンドが存在する。本明細書に記載されるＥ３ユビキチンリガーゼ結合基は、フォンヒッペル－リンダウ（ＶＨＬ）であるＥ３ユビキチンリガーゼに結合することのできるペプチド又は小分子である。

【０１３５】

特定のＥ３ユビキチンリガーゼは、フォンヒッペル－リンダウ（ＶＨＬ）腫瘍抑制因子であり、これはＥ３リガーゼ複合体ＶＣＢの基質認識サブユニットであり、エロンギンＢ及びＣと、Ｃｕｌ２とＲｂｘｌとからなっている。ＶＨＬの主要な基質は、低酸素誘導因子ｌα（ＨＩＦ－ｌα）であり、これは、低酸素レベルに応答して血管新生促進増殖因子ＶＥＧＦ及び赤血球誘導サイトカインエリスロポエチンなどの遺伝子を上方制御する転写因子である。

【０１３６】

一部の実施形態では、本明細書の主題は、ヒドロキシプロリン残基を含むＥ３ＬＢ部分を目的とし、以下の式のものである：



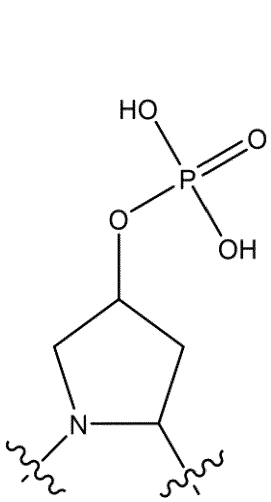
。

【０１３７】

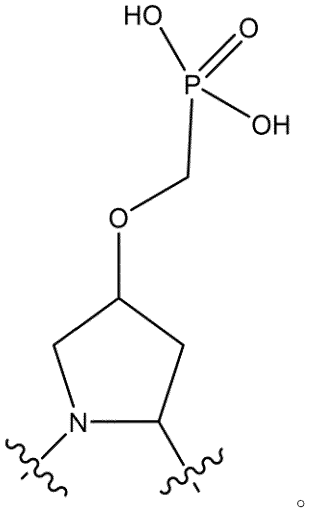
一部の実施形態では、本明細書の主題は、ホスフェート部分を含むＥ３ＬＢ部分を目的としている。

【０１３８】

一部の実施形態では、Ｅ３ＬＢは以下を含む：



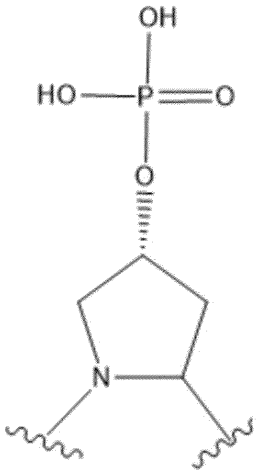
又は



。

【０１３９】

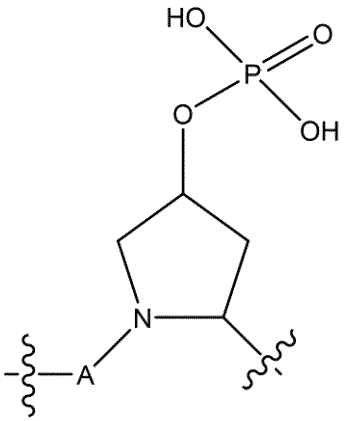
一部の実施形態では、Ｅ３ＬＢは以下を含む：



。

【０１４０】

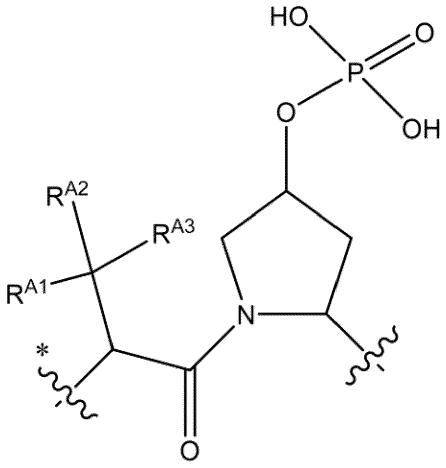
一部の実施形態では、Ｅ３ＬＢは以下を含む：



［式中、Ａは、基Ｌ２に共有結合した基である］。

【０１４１】

一部の実施形態では、Ｅ３ＬＢは以下を含む：

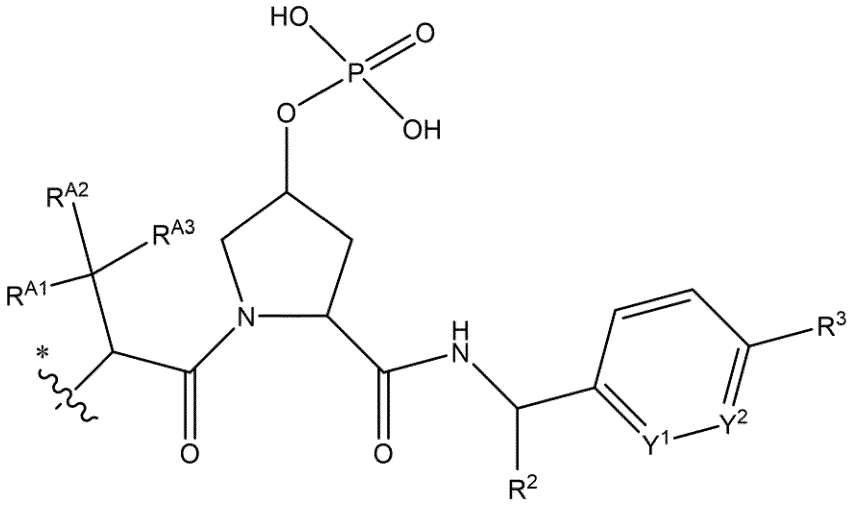


［式中、は、Ｌ２への結合点であり、

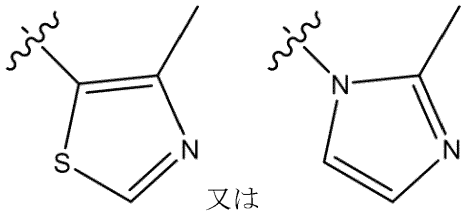
R^{A1}、R^{A2}及びR^{A3}は、各々が独立して、水素、又はC_{1-5}アルキルであるか；又はR^{A1}、R^{A2}及びR^{A3}のうちの２つが、各々が結合する炭素と一緒に、C_{1-5}シクロアルキルを形成する］。

【０１４２】

一部の実施形態では、Ｅ３ＬＢは以下を含む：



［式中、
R^2は、水素又は$C_{1～5}$アルキルであり；
Y^1及びY^2は、各々が－ＣＨであるか、又はY^1及びY^2の一方が－ＣＨであり、他方がＮであり；
R^3は、

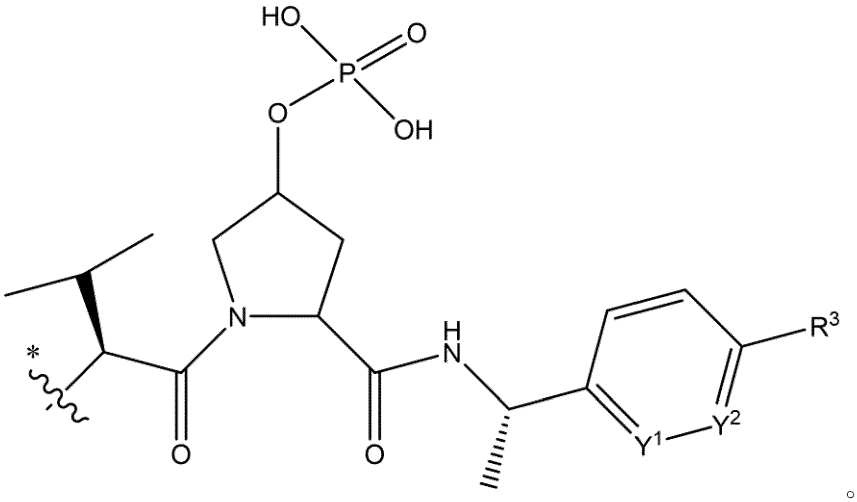


シアノ、 又は

である］。

【０１４３】

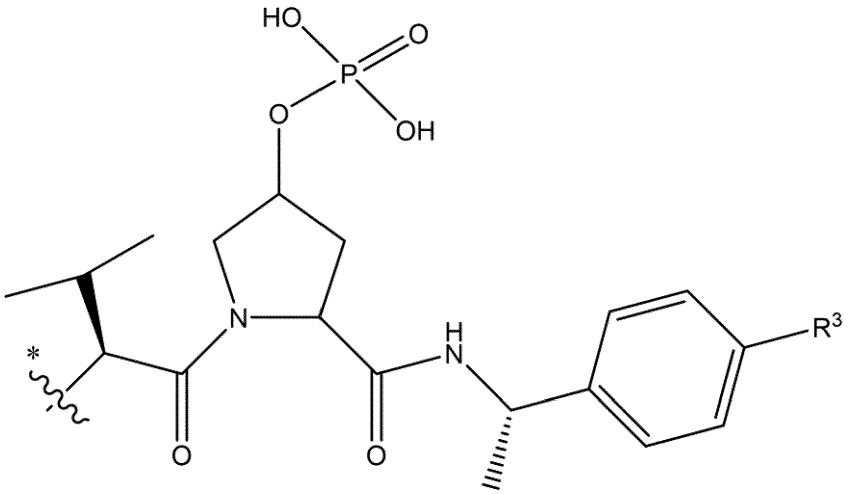
一部の実施形態では、ＥＳＬＢは以下を含む：



。

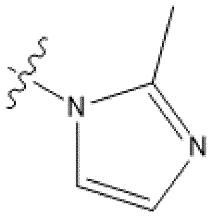
【０１４４】

一部の実施形態では、ＥＳＬＢは以下を含む：



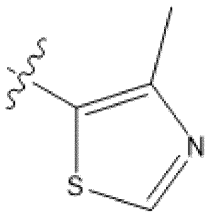
。

【０１４５】
一部の実施形態では、ＥＳＬＢは、Ｒ$_3$がシアノである構造を有する。
【０１４６】
一部の実施形態では、ＥＳＬＢは、



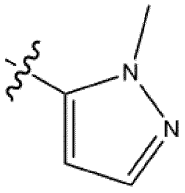
Ｒ$_3$が

である構造を有する。
【０１４７】
一部の実施形態では、ＥＳＬＢは、



Ｒ$_3$が

である構造を有する。
【０１４８】
一部の実施形態では、ＥＳＬＢは、



Ｒ$_3$が

である構造を有する。
【０１４９】

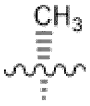
一部の実施形態では、Ｅ３ＬＢは、Ｒ$_2$が水素、メチル、エチル又はプロピルである構造を有する。

【０１５０】

一部の実施形態では、Ｅ３ＬＢは、Ｒ$_2$がメチルである構造を有する。

【０１５１】

一部の実施形態では、Ｅ３ＬＢは、

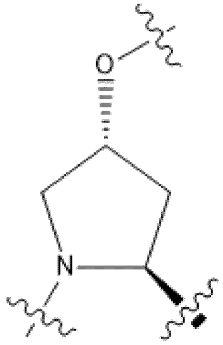


Ｒ$_2$が

である構造を有する。

【０１５２】

一部の実施形態では、Ｅ３ＬＢのヒドロキシプロリン部分は、以下の構造を有する：



。

【０１５３】

Ｅ３ＬＢ部分は、Ｌ２部分に共有結合的に連結しているか又は連結できる部分を含む少なくとも１つの末端と、Ｌ１部分に共有結合的に連結しているか又は連結できる部分を含む少なくとも１つの末端とを有する。例えば、Ｅ３ＬＢ部分は、アミド結合を通してＬ２部分に共有結合的に連結できる－ＮＨＣＯＯＨ部分で終端する。

【０１５４】

本明細書に記載される態様又は実施形態のいずれにおいても、本明細書に記載されるＥ３ＬＢは、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物又は多形でありうる。

【０１５５】

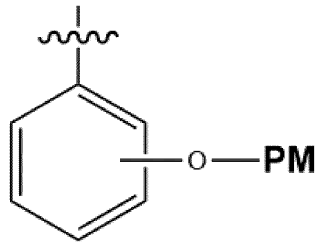
ｂ．タンパク質結合基（ＰＢ）

「タンパク質結合基」又は「ＰＢ」は、標的タンパク質又は目的の他のポリペプチド標的に結合することのできる小分子又は他の化合物の残基を指す。ＰＢは、標的に結合するか、又はそうでない場合は標的と相互作用し、それにより、標的がユビキチンリガーゼの近くに配置され、ユビキチンリガーゼによるタンパク質又はポリペプチドの分解が起こりうる。ＰＢは、Ｌ２に共有結合し、目的の標的と相互作用するか又は結合する限り、いずれの分子でもよい。小分子標的タンパク質結合部分の非限定的な例には、ＢＲＭ（ＢＲＡＨＭＡ）に結合する化合物、Ｈｓｐ９０阻害剤、キナーゼ阻害剤、ＭＤＭ２阻害剤、ヒトＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、ＨＤＡＣ阻害剤、ヒトリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、免疫抑制化合物、及びアリール炭化水素受容体（ＡＨＲ）を標的とする化合物、その他多数が含まれる。一部の実施形態では、本明細書に記載されるＣＩＤＥＳ及びコンジュゲートしたＣＩＤＥは、ＰＢの種類に限定されない。一部の実施形態では、本明細書に記載されるＣＩＤＥ及びコンジュゲートしたＣＩＤＥは、ＰＢの種類に限定されず、ＰＢは、Ｌ２に共有結合し；ＣＩＤＥ又はコン

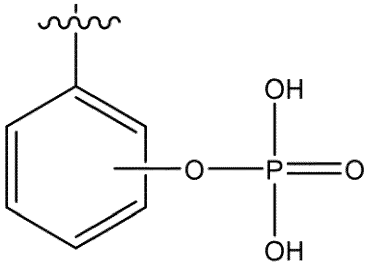
ジュゲートしたＣＩＤＥは、ホスフェート部分及びＬ１ペプチド模倣リンカーを含む。

【０１５６】

一部の実施形態では、ＣＩＤＥのＰＢ部分は、ヒドロキシフェニル残基の酸素を通してホスフェート部分に共有結合したヒドロキシフェニル残基を含む小分子である。この態様では、ＰＢは、以下の式を含む：



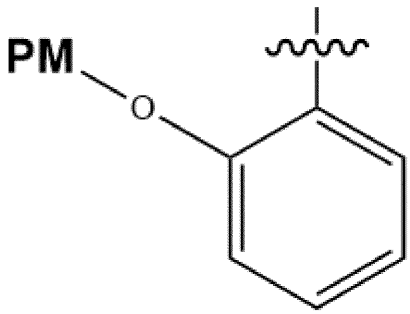
［式中、ＰＭは、ホスフェート部分である］。ホスフェート部分に共有結合したヒドロキシフェニル残基の例は、以下である：



。

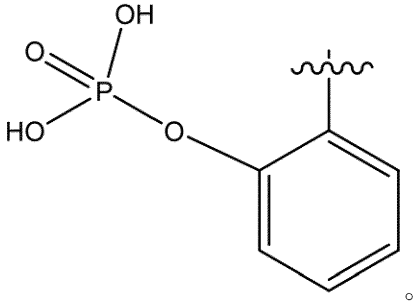
【０１５７】

一部の実施形態では、ＰＢは、以下のオルト位において結合している：



。

この種の構造の一例は、以下の式を含むＰＢである：



。

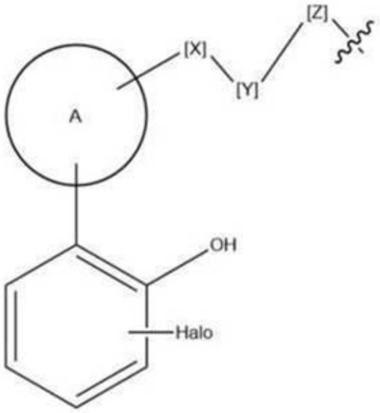
【０１５８】

一部の実施形態では、ＣＩＤＥのＰＢ部分は、すべてのバリアント、変異株、スプライスバリアント、インデル及びＢＲＭの融合物を含め、ＢＲＭに結合する小分子部分である

。ＢＲＭは、サブファミリーＡ、メンバー２、ＳＭＡＲＣＡ２及びＢＲＡＨＭＡとしても知られている。そのような小分子標的タンパク質結合部分には、これら組成物の薬学的に許容される塩、エナンチオマー、溶媒和物及び多形、並びに目的のタンパク質を標的としうる他の小分子も含まれる。本明細書に記載されるＣＩＤＥは、既知のＢＲＭ結合化合物の任意の残基を含むことができ、結合化合物には、参照によりその全体が本明細書に援用される国際公開第２０１９／１９５２０１号に開示されるものが含まれる。

【０１５９】

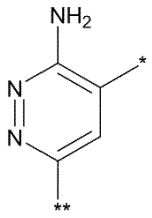
一部の実施形態では、ＢＲＭ結合化合物は、式Ｉ：



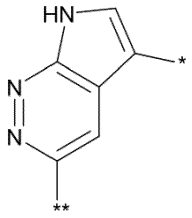
（Ｉ）

［式中、

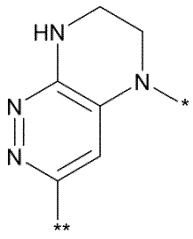
A は、以下：



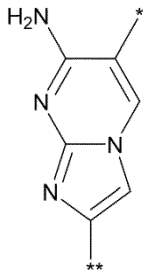
（ａ）；



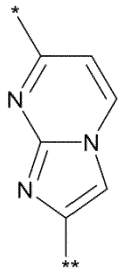
（ｂ）；



（ｃ）；



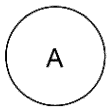
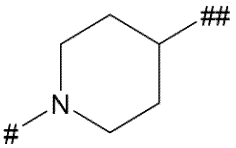
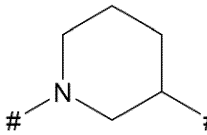
（ｄ）；及び

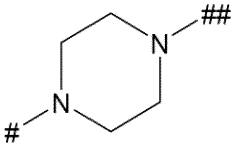
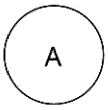


（ｅ）

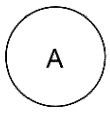
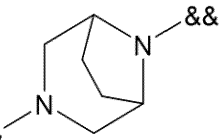
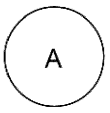
からなる群から選択され、ここで（ａ）～（ｅ）については、＊は、［Ｘ］への結合点を示すか、又は［Ｘ］が存在しない場合、＊は、［Ｙ］への結合点を示し、＊＊は、フェニル環への結合点を示し；

（ｉ）［Ｘ］は、３～１５員のヘテロシクリル又は５～２０員のヘテロアリールであり、ただし、

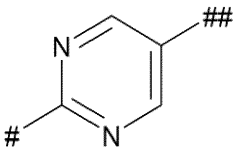
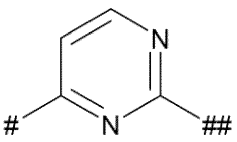

が（ａ）である場合、［Ｘ］は、、、又は

（式中、＃はへの結合点を示し、＃＃はＬ２への結合点を示す）

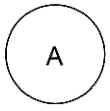
ではなく、
［Ｙ］は、存在せず、
［Ｚ］は、存在しないか；あるいは
（ｉｉ）［Ｘ］は、３～１５員のヘテロシクリル又は５～２０員のヘテロアリールであり、［Ｘ］の３～１５員のヘテロシクリルは、１つ又は複数の－ＯＨ又はＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよく、
［Ｙ］は、存在せず、
［Ｚ］は、３～１５員のヘテロシクリル又は５～２０員のヘテロアリールであり、
ただし、

が（ａ）であり［Ｘ］が（式中、＆はへの結合点を示し、

＆＆は［Ｚ］への結合点を示す）である場合、
［Ｚ］は、

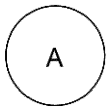
又は

（式中、＃は［Ｘ］への結合点を示し、＃＃はＬ２への結合点を示す）ではないか；あるいは
（ｉｉｉ）［Ｘ］は、３～１５員のヘテロシクリル又は５～２０員のヘテロアリールであり、
［Ｙ］は、メチレンであり、［Ｙ］のメチレンは、１つ又は複数のメチル基で置換されていてもよく、
［Ｚ］は、３～１５員のヘテロシクリルであるか；あるいは、
（ｉｖ）［Ｘ］は、存在せず、
［Ｙ］は、エテニレンであり、［Ｙ］のエテニレンは、１つ又は複数のハロで置換されていてもよく、
［Ｚ］は、５～２０員のヘテロアリールであり、
ただし、

は、

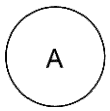
（ａ）、（ｂ）、（ｄ）、又は（ｅ）であるか；あるいは

（ｖ）［Ｘ］は、存在せず、
［Ｙ］は、エチニレンであり、
［Ｚ］は、５～２０員のヘテロアリールであり、
ただし、



は、

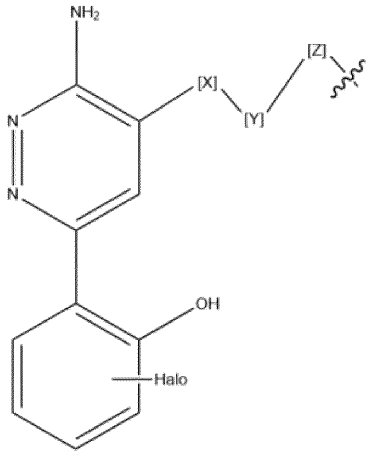
（ａ）、（ｂ）、（ｄ）、又は（ｅ）であるか；あるいは、
（ｖｉ）［Ｘ］は、存在せず、
［Ｙ］は、シクロプロピル又はシクロブチルであり、
［Ｚ］は、５～２０員のヘテロアリールであり、
ただし、



は、

（ａ）、（ｂ）、（ｄ）、又は（ｅ）である］
の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩である。

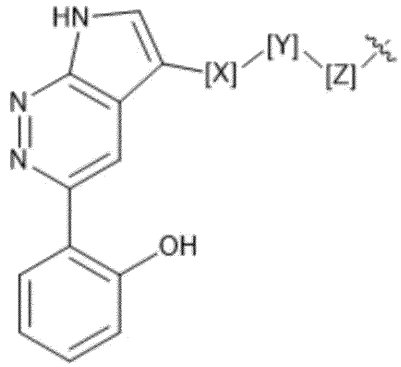
【０１６０】
一部の実施形態では、ＢＲＭ結合化合物は、式（Ｉ－Ａ）：



（Ｉ－Ａ）

［式中、［Ｘ］、［Ｙ］及び［Ｚ］は、式（Ｉ）の化合物について規定された通りである］の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は先述のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【０１６１】
一部の実施形態では、ＢＲＭ結合化合物は、式（Ｉ－Ｂ）：

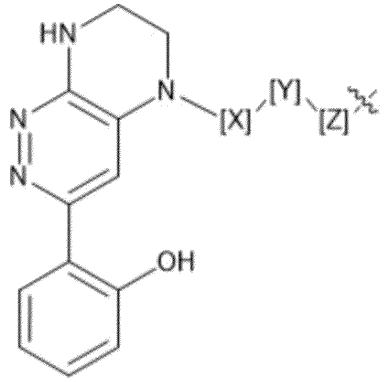


（Ｉ－Ｂ）

［式中、［Ｘ］、［Ｙ］及び［Ｚ］は、式（Ｉ）の化合物について規定された通りである］の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は先述のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【０１６２】

一部の実施形態では、ＢＲＭ結合化合物は、式（Ｉ－Ｃ）：

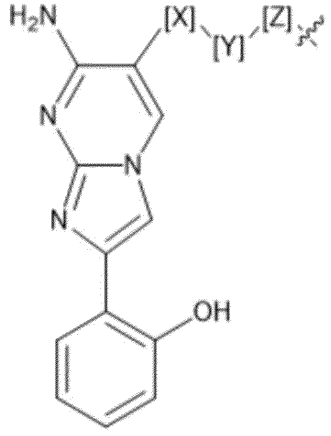


（Ｉ－Ｃ）

［式中、［Ｘ］、［Ｙ］及び［Ｚ］は、式（Ｉ）の化合物について規定された通りである］の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は先述のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【０１６３】

一部の実施形態では、ＢＲＭ結合化合物は、式（Ｉ－Ｄ）：

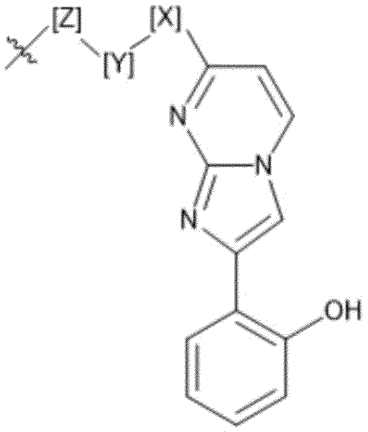


（Ｉ－Ｄ）

［式中、［Ｘ］、［Ｙ］及び［Ｚ］は、式（Ｉ）の化合物について規定された通りである］の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は先述のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【０１６４】

一部の実施形態では、ＢＲＭ結合化合物は、式（Ｉ－Ｅ）：

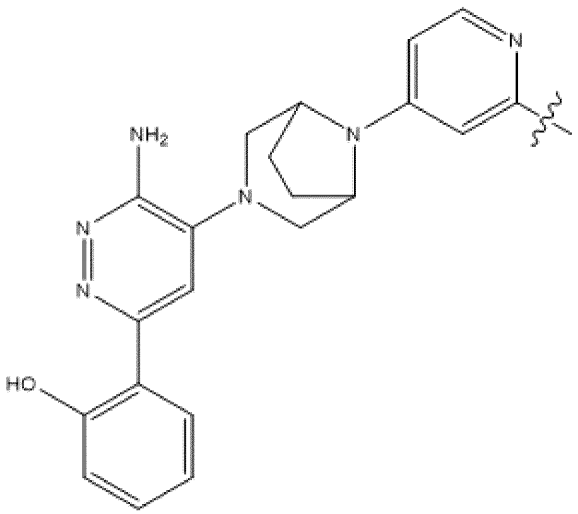


（Ｉ－Ｅ）

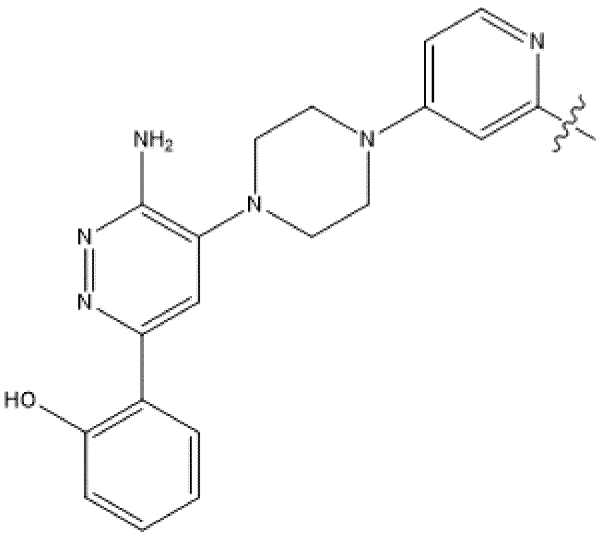
［式中、［Ｘ］、［Ｙ］及び［Ｚ］は、式（Ｉ）の化合物について規定された通りである］の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は先述のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【０１６５】

一部の実施形態では、ＣＩＤＥのＰＢ（ＢＲＭ）部分は、以下の構造：



、又は



を有し、

ここで、


は、

Ｌ２への共有結合点である。

【０１６６】

ｃ．リンカーＬ２

本明細書に記載されるＣＩＤＥのＥ３ＬＢ及びＰＢ部分は、リンカー（Ｌ２、リンカーＬ２、リンカー２）と接続することができる。一部の実施形態では、リンカーＬ２は、Ｅ３ＬＢ部分に共有結合し、ＰＢ部分に共有結合し、したがってＣＩＤＥを構成する。

【０１６７】

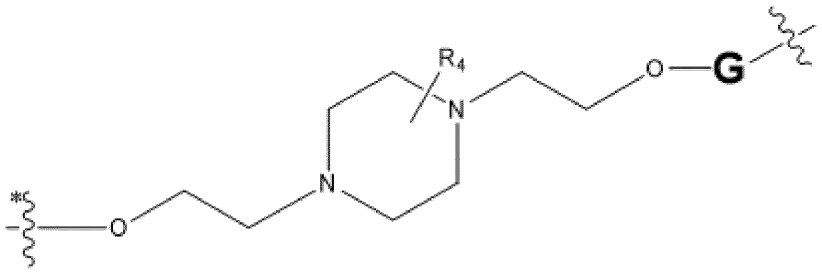
一部の実施形態では、Ｌ２部分は、参照によりその全体が本明細書に援用される、国際公開第２０１９／１９５２０１号に開示されるリンカーから選択することができる。

【０１６８】

Ｅ３ＬＢ基及びＰＢ基は、リンカーの化学的性質に対して適切かつ安定な任意の基を通してリンカー群に共有結合的に連結しうるが、一部の態様では、Ｌ２は、独立して、各々が、ユビキチンリガーゼへのＥ３ＬＢ基の結合及び分解されるＢＲＭなどの標的タンパク質へのＰＢ基結合を可能にするためにＥ３ＬＢ基及びＰＢ基上のいずれの位置にも挿入されうるアミド、エステル、チオエステル、ケト基、カルバメート（ウレタン）又はエーテルを通して、Ｅ３ＬＢ基及びＰＢ基に共有結合する。換言すれば、本明細書に示されるように、リンカーは、Ｅ３ＬＢ及びＰＢのそれぞれの結合パートナーへの結合を調節するように設計し、Ｅ３ＬＢ及びＰＢに接続させることができる。

【０１６９】

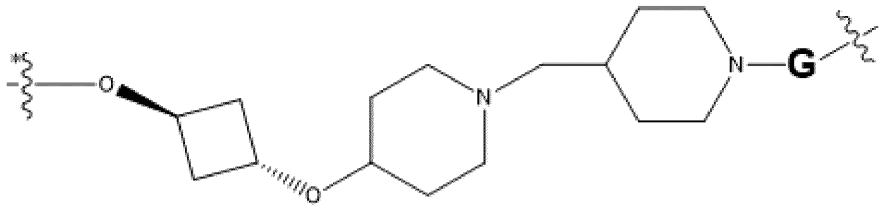
一部の実施形態では、Ｌ２は、Ｅ３ＬＢとＰＢとに共有結合したリンカーであり、Ｌ２は、以下の式を有する：



Ｌ２ａ

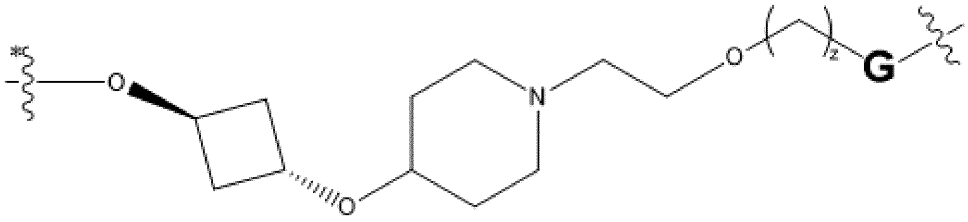
［式中、

Ｒ４は、水素又はメチルである］、



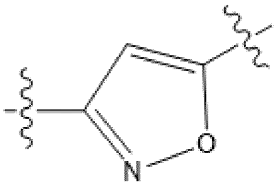
Ｌ２ｂ

、又は



Ｌ２ｃ

［式中、
ｚは、１又は０であり、
Ｇは、

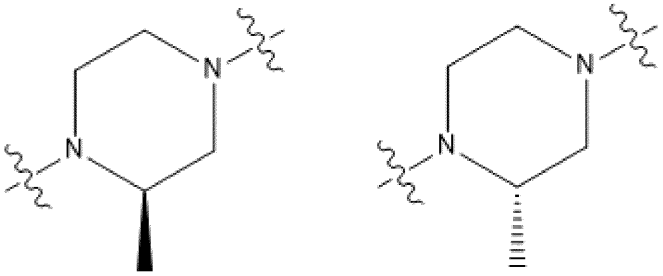


又は－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－であり；



は、

例えばＰＢに直接結合した、ＣＩＤＥへの結合点である］。
【０１７０】
Ｌ２ａの一部の実施形態では、Ｒ$_4$は水素である。
【０１７１】
Ｌ２ａの一部の実施形態では、Ｒ$_4$はメチルである。
【０１７２】
Ｌ２ａの一部の実施形態では、Ｒ$_4$はメチルであり、以下のように、メチルは、それが結合しているピペラジンに対して配向される：



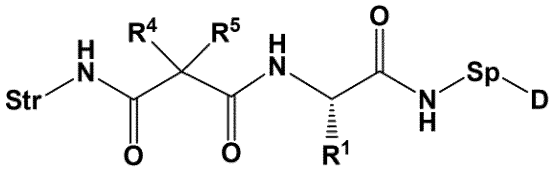
又は 。

【０１７３】
Ｌ２ｃの一部の実施形態では、ｚは０である。

【０１７４】
Ｌ２ｃの一部の実施形態では、ｚは１である。
【０１７５】
ここでＡｂ－ＣＩＤＥを参照すると、Ａｂ－ＣＩＤＥは単一の抗体を含むことができ、単一の抗体は１つより多いＣＩＤＥを有することができ、各ＣＩＤＥはリンカーＬ１を通して抗体に共有結合的に連結する。「ＣＩＤＥ負荷」は、抗体１つ当たりのＣＩＤＥ部分の平均数である。ＣＩＤＥ負荷は、抗体（Ａｂ）１つ当たり１から１６個のＣＩＤＥ（Ｄ）の範囲でありうる。すなわち、Ａｂ－ＣＩＤＥ式、Ａｂ－（Ｌ１－Ｄ）ｊにおいて、ｊは、約１から約１６、約１から約８、約１から約５、約１から約４、又は約１から約３の値を有する。リンカーＬ１を通して抗体に共有結合的に連結した各ＣＩＤＥは、同じＣＩＤＥでも異なるＣＩＤＥでもよく、抗体に共有結合的に連結した他の任意のＬ１と、同じ種類又は異なる種類のリンカーを有することができる。一部の実施形態では、Ａｂは、システイン操作抗体であり、ｊは、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５又は１６である。
【０１７６】
コンジュゲーション反応からのＡｂ－ＣＩＤＥの調製物中の抗体１つ当たりのＣＩＤＥの平均数は、質量分析、ＥＬＩＳＡアッセイ、電気泳動、及びＨＰＬＣなどの従来の手段によって特徴づけることができる。ｊの観点からＡｂ－ＣＩＤＥの量的分布も決定されうる。ＥＬＩＳＡにより、Ａｂ－ＣＩＤＥの特定の調製物の平均値が決定されうる（Ｈａｍｂｌｅｔｔ ｅｔ ａｌ（２００４）Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１０：７０６３－７０７０；Ｓａｎｄｅｒｓｏｎ ｅｔ ａｌ（２００５）Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１１：８４３－８５２）。しかしながら、ｐの値の分布は、抗体－抗原結合及びＥＬＩＳＡの検出限界によって識別できない。また、Ａｂ－ＣＩＤＥの検出のためのＥＬＩＳＡアッセイは、ＣＩＤＥ部分が抗体のどこに結合しているか（例えば重鎖若しくは軽鎖断片、又は特定のアミノ酸残基）を決定しない。いくつかの事例では、ｊが特定の値である場合の同質のＡｂ－ＣＩＤＥの、他のＣＩＤＥ負荷を有するＡｂ－ＣＩＤＥからの分離、精製、及び特徴づけは、逆相ＨＰＬＣ又は電気泳動といった手段により達成されうる。
【０１７７】
いくつかのＡｂ－ＣＩＤＥの場合、ｊは、抗体上の結合部位の数によって制限されうる。例えば、抗体は、それを通してリンカーが結合されうる、１個のみ若しくは複数のシステインチオール基を有しうるか、又は１個のみ若しくは複数の十分に反応性のチオール基を有しうる。Ｌ１－Ｄを接続するためのＡｂ上の別の反応部位は、リジン残基のアミン官能基である。ｊの値は、約１から約１６、約１から約８、約１から約５、約１から約４、約１から約３の値を含み、ｊは２に等しい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される主題は、任意のＡｂ－ＣＩＤＥを目的としており、ｊは、約１、２、３、４、５、６、７、又は８である。
【０１７８】
一般に、理論上最大値よりも少ないＣＩＤＥ部分がコンジュゲーション反応中に抗体にコンジュゲートされる。抗体は、例えば、リンカーＬ１－ＣＩＤＥ基（Ｌ１－Ｄ）又はリンカー試薬と反応しない多くのリジン残基を含みうる。最も反応性の高いリジン基のみが、アミン反応性リンカー試薬と反応しうる。また、最も反応性の高いシステインチオール基のみが、チオール反応性のリンカー試薬又はリンカー－Ｌ１－ＣＩＤＥ基に反応しうる。一般に、抗体は、存在するとしても、ＣＩＤＥ部分に連結されうる多くの遊離及び反応性システインチオール基を含有しない。化合物の抗体中のほとんどのシステインチオール残基は、ジスルフィド架橋として存在し、部分的又は完全な還元条件下で、ジチオスレイトール（ＤＴＴ）又はＴＣＥＰといった還元剤で還元されなければならない。しかしながら、ＤＡＲのＣＩＤＥ負荷（ＣＩＤＥ／抗体比、「ＤＡＲ」）は、以下を含む複数の異なる方式で制御されうる：（ｉ）抗体と比べてモル過剰のリンカーＬ１－ＣＩＤＥ基又はリンカー試薬を限定すること、（ｉｉ）コンジュゲーション反応時間又は温度を限定すること、及び（ｉｉｉ）システインチオール修飾のための部分的な又は限定的な還元条件。

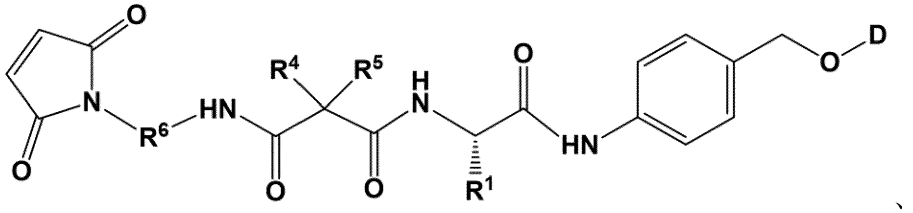
【０１７９】
ＩＩＩ．Ｌ１－ＣＩＤＥ化合物
本明細書に記載されるＣＩＤＥは、リンカーＬ１に共有結合的に連結してＬ１－ＣＩＤＥ基を調製することができる。これら化合物は、以下の一般式を有する：
Ｌ１－Ｄ
［式中、Ｄは、構造Ｅ３ＬＢ－Ｌ２－ＰＢを有するＣＩＤＥであり；Ｅ３ＬＢは、Ｌ２に共有結合したＥ３リガーゼ結合基であり；Ｌ２は、Ｅ３ＬＢとＰＢとに共有結合したリンカーであり；ＰＢは、Ｌ２に共有結合した標的タンパク質結合基であり；Ｌ１は、Ｄに共有結合したペプチド模倣リンカーである］。これら成分の各々に有用な基は、上述の通りである。一部の実施形態では、ＣＩＤＥは、リン酸化される。

【０１８０】
一部の実施形態では、Ｌ１は、本明細書の他の部分に記載される通りであり、ペプチド模倣リンカーを含む。これら実施形態では、Ｌ１－ＣＩＤＥは、以下の式を有する：



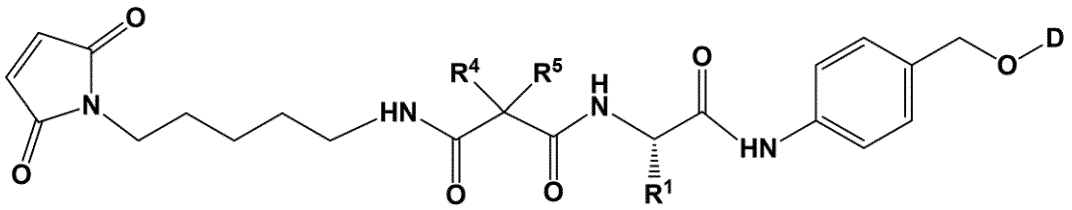
［式中、
Ｓｔｒは、ストレッチャー単位であり；
Ｓｐは、結合又はＤ、すなわちＣＩＤＥ部分に共有結合したスペーサー単位であり；
Ｒ１は、Ｃ１－Ｃ１０アルキル、（Ｃ１－Ｃ１０アルキル）ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ２、又は（Ｃ１－Ｃ１０アルキル）ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ２であり；
Ｒ４及びＲ５は、各々が独立して、Ｃ１－Ｃ１０アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、（Ｃ１－Ｃ１０アルキル）ＯＣＨ２－であるか、又はＲ４とＲ５はＣ３－Ｃ７シクロアルキル環を形成し；
ＤはＣＩＤＥ部分である］。

【０１８１】
Ｌ１－ＣＩＤＥ化合物は、以下の式によって表すことができる：



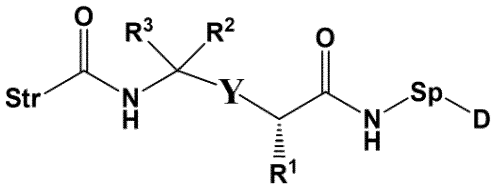
［式中、Ｒ６は、Ｃ１－Ｃ１０アルキレンであり；Ｒ４及びＲ５　は、一緒に、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル環を形成し、Ｄは、ＣＩＤＥ部分である］。

【０１８２】
Ｌ１－ＣＩＤＥ化合物は、以下の式によって調製することができる：

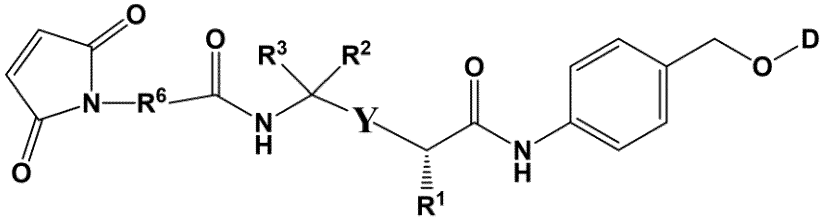


［式中、Ｒ１、Ｒ４及びＲ５は、本明細書の他の部分に記載される通りであり、ＤはＣＩＤＥ部分である］。

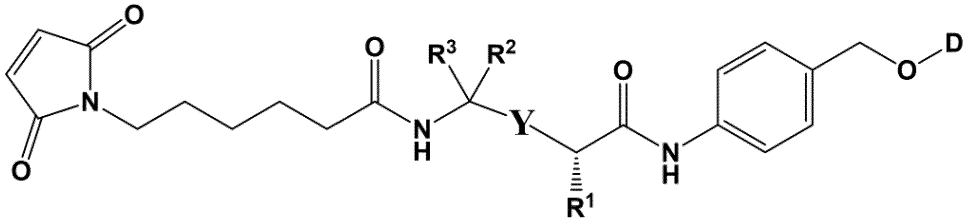
【０１８３】
ＬＩ－ＣＩＤＥ化合物は、以下の式によって表すことができる：



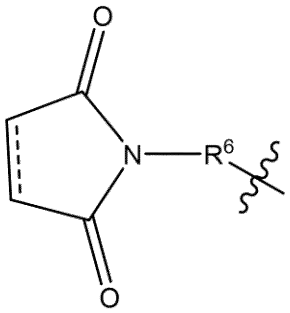
［式中、
Ｓｔｒは、ストレッチャー単位であり；
Ｓｐは、Ｄ、すなわちＣＩＤＥ部分に共有結合した任意のスペーサー単位であり；
Ｙは、ヘテロアリール、アリール、－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン－ＮＨ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン－ＮＨ－ＣＨ$_3$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン－Ｎ－（ＣＨ$_3$）$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルケニル又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレニルであり；
Ｒ^{1}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、又は（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$であり；
Ｒ^{3}及びＲ^{2}は、各々が独立して、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル、アリールアルキル、若しくはヘテロアリールアルキルであるか、又はＲ^{3}及びＲ^{2}は、一緒に、Ｃ$_3$－Ｃ$_7$シクロアルキルを形成してもよく；
Ｄは、ＣＩＤＥ部分である］。
【０１８４】
ＬＩ－ＣＩＤＥ化合物は、以下の式によって表すことができる：



［式中、Ｒ^{6}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキレンであり、Ｒ^1、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は本明細書の他の部分に記載される通りであり、Ｄは、ＣＩＤＥ部分である］。
【０１８５】
ＬＩ－ＣＩＤＥ化合物は、以下の式によって表すことができる：



［式中、Ｒ^1、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、本明細書の他の部分に記載される通りであり、Ｄは、ＣＩＤＥ部分である］。
【０１８６】
上記ＬＩ－ＣＩＤＥ化合物のいずれにおいても、Ｓｔｒは、以下の式を有することができる：



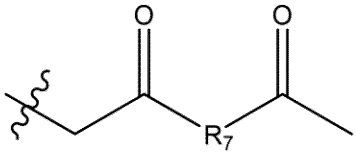
［式中、R^6は、C_1－C_{10}アルキレン、C_3－C_8シクロアルキル、O－（C_1－C_8アルキレン）、及びC_1－C_{10}アルキレン－C（O）N（R^a）－C_2－C_6アルキレンからなる群から選択され、各アルキレンは、ハロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、アミノ、アルキルアミノ、シアノ、スルホニル、スルホンアミド、スルホキシド、ヒドロキシ、アルコキシ、エステル、カルボン酸、アルキルチオ、C_3－C_8シクロアルキル、C_4－C_7ヘテロシクロアルキルアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びヘテロアリールからなる群から選択される、１から５個の置換基により置換することができ；各R^aは、独立して、H又はC_1－C_6アルキルであり；Spは、－Ar－R^b－（Arは、アリール又はヘテロアリールであり、R^bは、（C_1－C_{10}アルキレン）O－である）である］。

【０１８７】

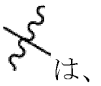
一部のＬ１－ＣＩＤＥ化合物において、R^6は、C_1－C_{10}アルキレンであり、Spは、－Ar－R^b－（ArはアリールでありRbは（C_1－C_6アルキレン）O－であるか；又はR_6は－（CH_2）$_q$は１～１０である；

【０１８８】

上記Ｌ１－ＣＩＤＥ化合物のいずれにおいても、Ｓｔｒは、以下の式を有することができる：



［式中、

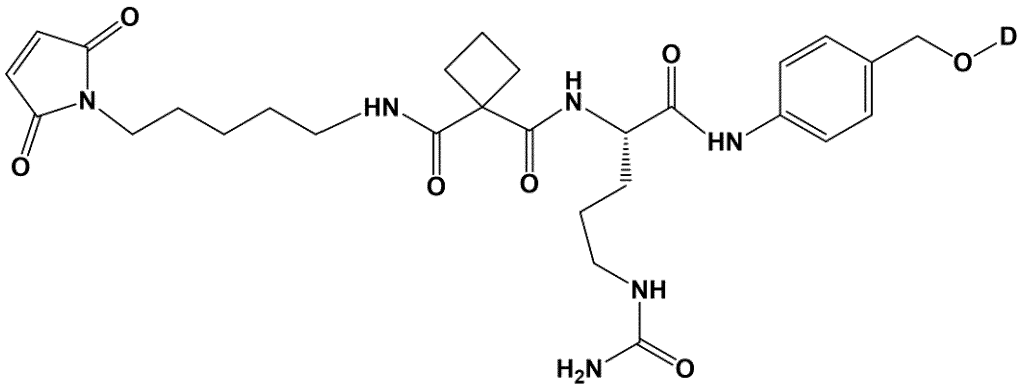


は、

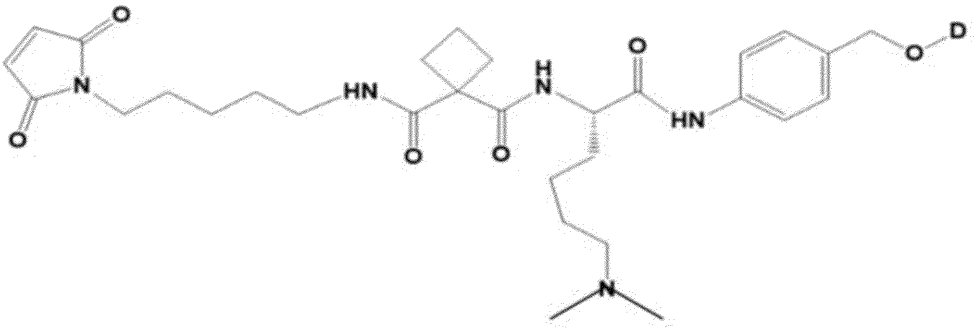
抗体にコンジュゲートすることのできる部分への結合を示し、R^7は、C_1－C_{10}アルキレン、C_1－C_{10}アルキレン－O、N（R^c）－（C_2－C_6アルキレン）－N（R^c）及びN（R^c）－（C_2－C_6アルキレン）から選択され；各R^cは、独立して、H又はC_1－C_6アルキルであり；Spは、－Ar－R^b－（Arは、アリール又はヘテロアリールであり、R^bは、（C_1－C_{10}アルキレン）O－である）であるか；又はR^6は、C_1－C_{10}アルキレンであり、Spは、－Ar－R^b－（ArはアリールであるR^{b}は（C_1－C_6アルキレン）O－である）である］。

【０１８９】

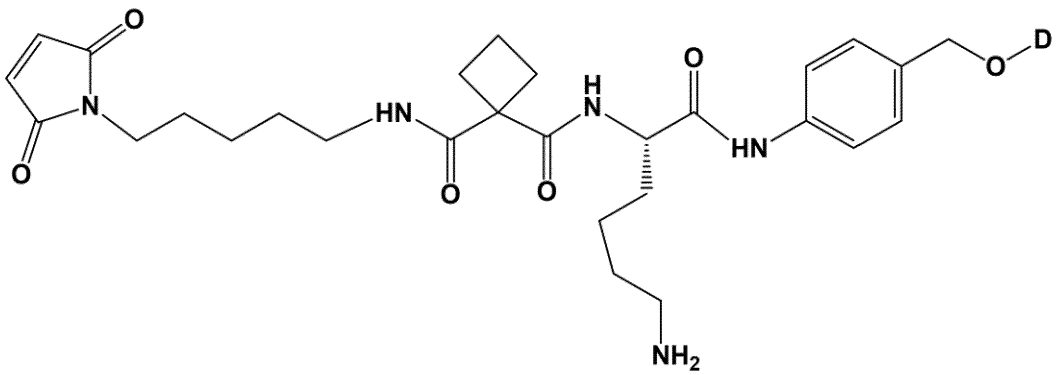
Ｌ１－ＣＩＤＥは、以下の式を有することができ、いずれの場合も、Ｄは以下のＣＩＤＥ部分である：



;



及び



。

【０１９０】

Ａｂ－ＣＩＤＥは、ＰＢ、Ｅ３ＬＢ、Ａｂ、Ｌ１及びＬ２の任意の組み合わせを含むことができ；当業者であれば、Ｌ１が存在するとき、ＣＩＤＥ、Ｌ１－ＣＩＤＥ又はＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥが、ＰＢ又はＥ３ＬＢに共有結合したホスフェート基とペプチド模倣リンカーとを含む限り、Ｌ１及びＬ２の結合点は変動する可能性があることを理解するであろう。さらに、－Ｓｔｒ－（ＰＭ）－Ｓｐ－などのリンカーの部分は交換可能でありうる。さらに、リンカーＬ１の一部分は交換可能でありうる。

【０１９１】

ここで、本明細書に記載されるＡｂ－ＣＩＤＥ及びＬ１－ＣＩＤＥ化合物を参照すると、これらは固体形態又は液体形態で存在することができる。固体状態では、それは結晶形態若しくは非結晶形態で、又はそれらの混合物として存在しうる。当業者は、薬学的に許容される溶媒和物が結晶性又は非結晶性化合物のために形成されうることを理解するであ

ろう。結晶性溶媒和物では、結晶化中に溶媒分子が結晶格子に組み込まれる。溶媒和物は、エタノール、イソプロパノール、ＤＭＳＯ、酢酸、エタノールアミン、又は酢酸エチルなどであるがこれらに限定されない非水性溶媒を含みうるか、又は結晶格子に組み込まれる溶媒として水を含んでもよい。水が結晶格子に組み込まれる溶媒である溶媒和物は、一般的に「水和物」と呼ばれる。水和物には、化学量論的な水和物、並びに可変量の水を含有する組成物が含まれる。本明細書に記載される主題は、すべてのそのような溶媒和物を含む。

【０１９２】

当業者であれば、その種々の溶媒和物を含む結晶形態で存在する本明細書に記載される特定の化合物及びＡｂ－ＣＩＤＥが、多型（すなわち、異なる結晶構造で生じる能力）を呈しうることをさらに理解するであろう。これら異なる結晶形態は、典型的には「多形」として知られている。本明細書に開示される主題は、すべてのそのような多形を含む。多形は、同じ化学組成を有するが、パッキング、幾何学的構成、及び結晶性固体状態の他の記述特性を異にする。したがって、多形は、形状、密度、硬度、変形能、安定性、及び溶解特性などの異なる物理的特性を有しうる。多形は、典型的には、異なる融点、ＩＲスペクトル、及びＸ線粉体回折パターンを呈し、これを同定に使用することができる。当業者は、例えば、化合物の作製に使用される反応条件又は試薬を変更又は調整することによって、異なる多形が製造されうることを理解するであろう。例えば、温度、圧力又は溶媒の変更は、多形をもたらしうる。加えて、１つの多形は、特定の条件下で別の多形に自然に変換しうる。

【０１９３】

本明細書中に記載される化合物及びＡｂ－ＣＩＤＥ又はその塩は、立体異性形態（例えば、それは１つ又は複数の不斉炭素原子を含有する）で存在しうる。個々の立体異性体（エナンチオマー及びジアステレオマー）及びこれらの混合物は、本明細書に開示される主題の範囲内に含まれる。同様に、式（Ｉ）の化合物又は塩は、その式に示されるもの以外の互変異性形態で存在することができ、これらも本明細書に開示される主題の範囲に含まれると理解される。本明細書に開示される主題は、本明細書に記載される特定の基の組み合わせ及びサブセットすべてを含むと理解されたい。本明細書に開示される主題の範囲には、立体異性体の混合物、並びに精製されたエナンチオマー又は鏡像異性的に／ジアステレオマー的に濃縮された混合物が含まれる。本明細書に開示される主題は、本明細書で上記に定義される特定の基の組み合わせ及びサブセットすべてを含むと理解されたい。

【０１９４】

本明細書に開示される主題には、本明細書に記載される化合物の同位体標識された形態も含まれるが、実際には、１つ又は複数の原子が、自然界に通常見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられている。本明細書に記載される化合物及びその薬学的に許容される塩の中に取り込まれうる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素及び塩素の同位体、例えば、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{123}Ｉ及び^{125}Ｉが含まれる。

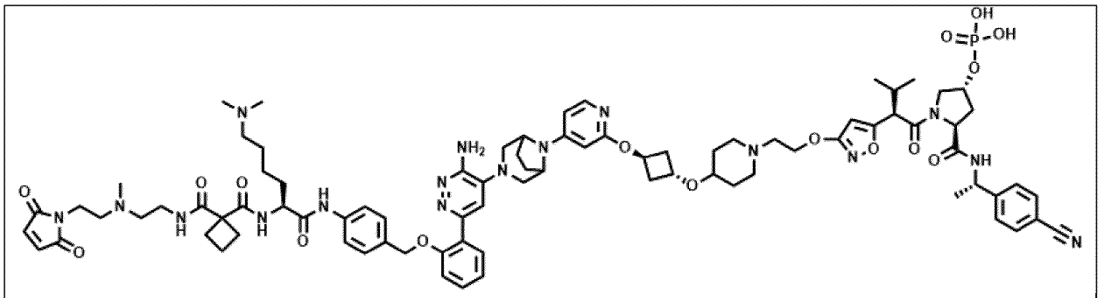
【０１９５】

上述の同位体及び／又は他の原子の他の同位体を含有する、本明細書中に開示される化合物及びＡｂ－ＣＩＤＥ並びにその薬学的に許容される塩は、本明細書に開示される主題の範囲内である。同位体標識化合物、例えば^{3}Ｈ、^{14}Ｃ等の放射性同位体が組み込まれたものが本明細書に開示されており、薬物及び／又は基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム同位体、すなわち、^{3}Ｈ、及び炭素－１４同位体、すなわち、^{14}Ｃは、調製及び検出可能性の容易さから、一般的に使用される。^{11}Ｃ及び^{18}Ｆ同位体は、ＰＥＴ（陽電子放出断層撮影）において有用であり、^{125}Ｉ同位体は、ＳＰＥＣＴ（単一光子放出コンピュータ断層撮影）において有用であり、これらはすべて脳撮像において有用である。さらに、重水素、すなわち、^{2}Ｈといったより重い同位体による置換は、代謝安定性の向上、例えば、ｉｎ　ｖｉｖｏでの半減期の延長又は投薬要件の低減に起因する特

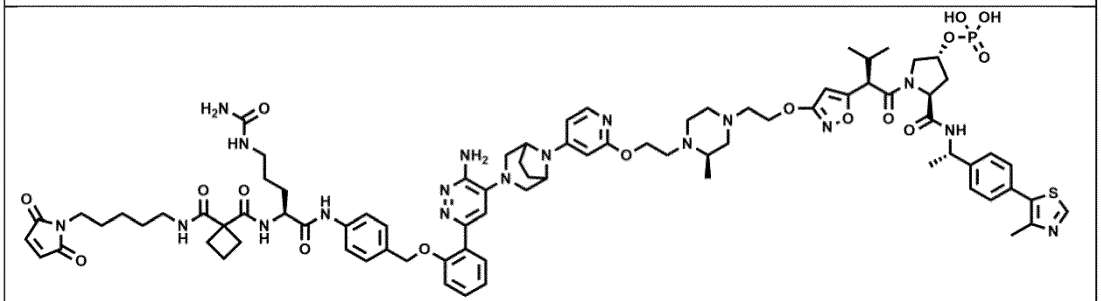
定の治療的利益を提供することができ、したがって状況によっては好まれうる。同位体標識化合物を、通常、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに用いることによって、以下のスキーム及び／又は実施例に開示される手順を実行することによって調製することができる。

【０１９６】

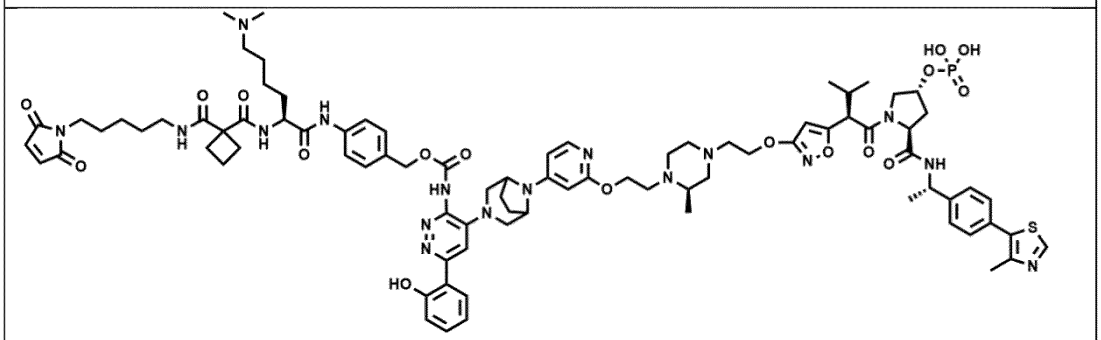
一部の実施形態では、本明細書に記載される主題は、以下のＬ１－ＣＩＤＥを含む：



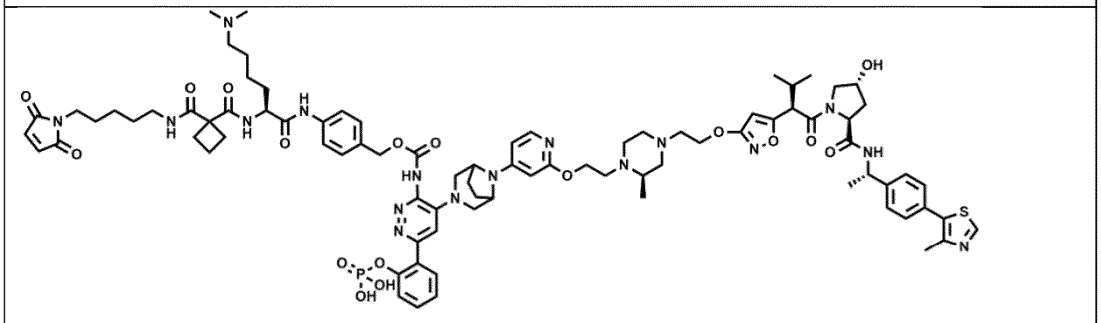
Ｌ１Ｈｙ－ＰＥ－ＣＩＤＥ－１



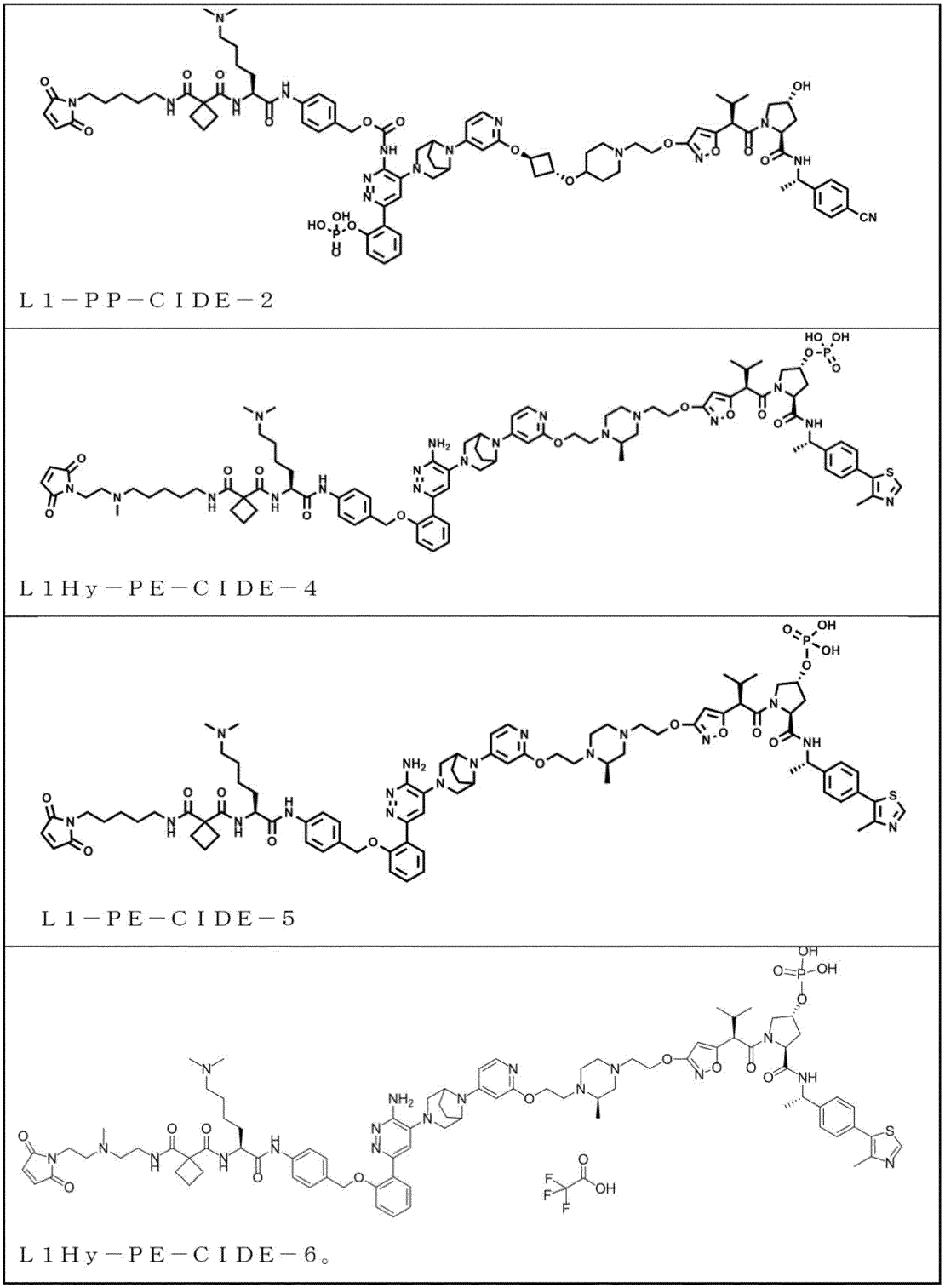
Ｌ１－ＰＥ－ＣＩＤＥ－２



Ｌ１－ＰＥ－ＣＩＤＥ－３



Ｌ１－ＰＰ－ＣＩＤＥ－１



【０１９７】

実施形態において、Ｌ１Ｈｙ－ＰＥ－ＣＩＤＥ－１、Ｌ１－ＰＥ－ＣＩＤＥ－２、Ｌ１－ＰＥ－ＣＩＤＥ－３、Ｌ１Ｈｙ－ＰＥ－ＣＩＤＥ－４、Ｌ１－ＰＥ－ＣＩＤＥ－５、Ｌ１Ｈｙ－ＰＥ－ＣＩＤＥ－６、Ｌ１－ＰＰ－ＣＩＤＥ－１及びＬ１－ＰＰ－ＣＩＤＥ－２のうちの少なくとも１つは、抗体にコンジュゲートしている。実施形態において、少なくとも１つのＬ１Ｈｙ－ＰＥ－ＣＩＤＥ－１は、抗体にコンジュゲートしている。実施形態において、少なくとも１つのＬ１－ＰＥ－ＣＩＤＥ－２は、抗体にコンジュゲートしている。実施形態において、少なくとも１つのＬ１－ＰＥ－ＣＩＤＥ－３は、抗体にコンジュゲートしている。実施形態において、少なくとも１つのＬ１Ｈｙ－ＰＥ－ＣＩＤＥ－４は

、抗体にコンジュゲートしている。実施形態において、少なくとも１つのＬ１－ＰＥ－ＣＩＤＥ－５は、抗体にコンジュゲートしている。実施形態において、少なくとも１つのＬ１Ｈｙ－ＰＥ－ＣＩＤＥ－６は、抗体にコンジュゲートしている。実施形態において、少なくとも１つのＬ１－ＰＰ－ＣＩＤＥ－１は、抗体にコンジュゲートしている。実施形態において、少なくとも１つのＬ１－ＰＰ－ＣＩＤＥ－２は、抗体にコンジュゲートしている。

【０１９８】

本明細書に開示される主題は、以下の非限定的な実施形態を含む：

実施形態１．

化学構造：

Ａｂ－（Ｌ１－Ｄ）$_j$

［式中、

Ｄは、構造：

Ｅ３ＬＢ－Ｌ２－ＰＢ

（式中、

Ｅ３ＬＢは、Ｌ２に共有結合したＥ３リガーゼ結合（Ｅ３ＬＢ）リガンドであり、Ｅ３リガーゼは、フォンヒッペル－リンダウ（ＶＨＬ）腫瘍抑制タンパク質であり；

Ｌ２は、Ｅ３ＬＢ及びＰＢに共有結合したリンカーであり；

ＰＢは、Ｌ１とＬ２に共有結合したタンパク質結合基である）

を有するＣＩＤＥであり、少なくとも１つのホスフェート部分は、Ｄに共有結合しており；

Ａｂは、Ｌ１に共有結合した抗体であり；

Ｌ１は、Ａｂ及びＤに共有結合したリンカーであり；

ｊは、約１から約１６の値を有する］

を有するコンジュゲート。

実施形態２．

１つのホスフェート部分が、Ｅ３ＬＢ又はＰＢでＤに共有結合している、実施形態１のコンジュゲート。

実施形態３．

Ｌ１が、ＡｂとＤのＰＢとに共有結合したペプチド模倣リンカーである、実施形態１又は２のコンジュゲート。

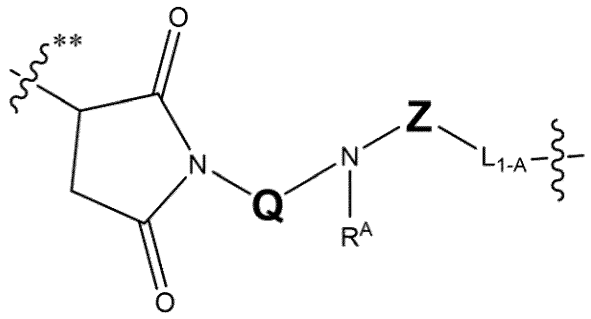
実施形態４．

Ｌ１が、ＡｂとＤのＥ３ＬＢとに共有結合したペプチド模倣リンカーである、実施形態１又は２のコンジュゲート。

実施形態５．

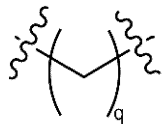
Ｌ１が：

ｉ）



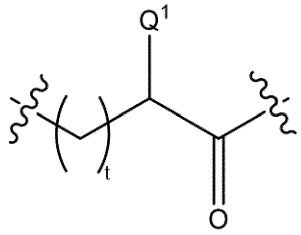
［式中、は、Ａｂへの結合点を示し；

Ｚは、－（ＣＨ２）ｐ－又は－ＣＨ２－（ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２）ｐ－ＣＨ２－であり、ｐは、１、２、３、４、５又は６であり；
ＲＡは、水素、Ｃ１－６　アルキル、又は－（ＣＨ２）ｖ－アリールであり、ｖは、０又は１であり（例えばフェニル又はベンジル）；
Ｑは：
ａ）



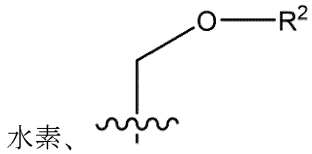
（式中、ｑは、１、２、３又は４である）；及び

ｂ）

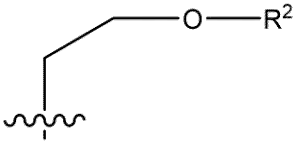


（式中、ｔは、０、１、２、３又は４であり；

Ｑ１は、

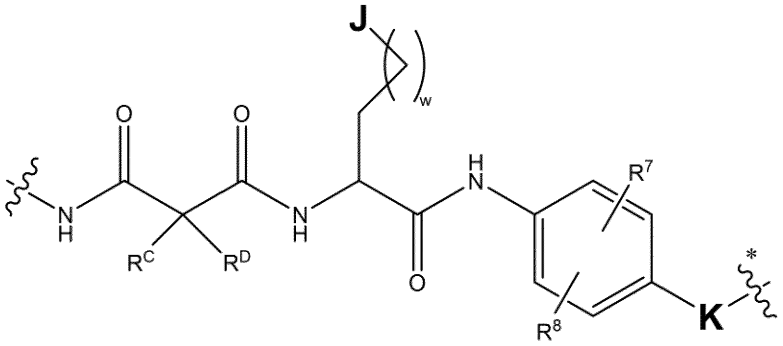


水素、又は



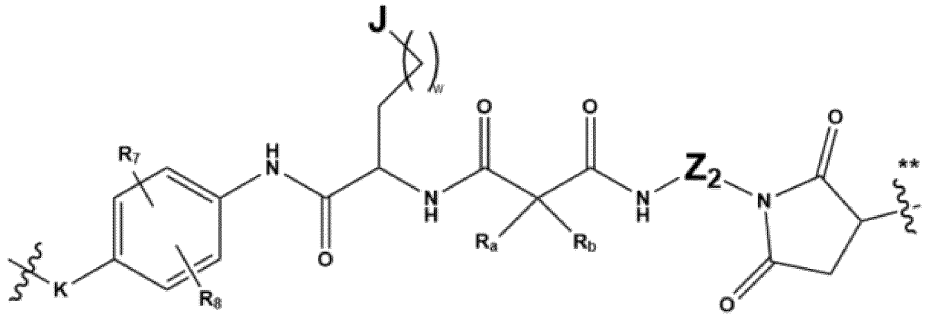
であり、

Ｒ２は、水素、ハロ（Ｃ１－６）アルキル又はＣ１－６アルキルである）からなる群から選択され；
Ｌ１－Ａは：



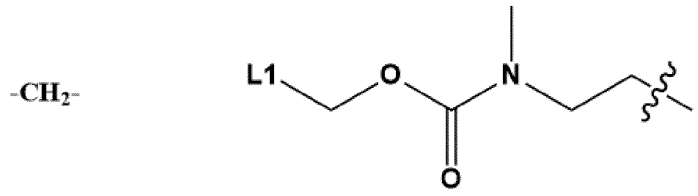
（式中、は、Ｄへの結合点を示す）である］；並びに

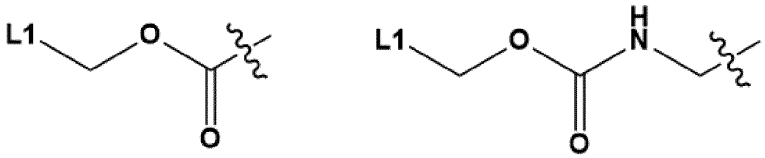
ｉｉ）

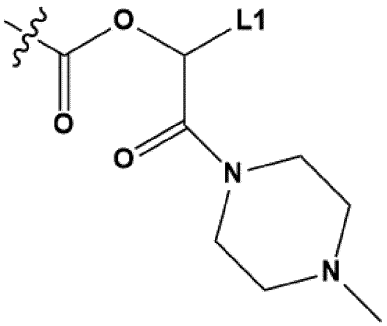


［式中、** は、Ａｂへの結合点を示し；

Ｚ２は、Ｃ１－１２アルキレン又は－［ＣＨ２］ｇ－Ｏ－［ＣＨ２］ｈ－であり、ｇ及びｈは、各々が独立して、０、１又は２であり；
ｗは、０、１、２、３、４又は５であり；
Ｊは、Ｃ１－５アルキル、－Ｎ（Ｒｘ）（Ｒｙ）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ２、及び－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ２からなる群から選択され、Ｒｘ及びＲｙは、各々が独立して、水素及びＣ１－３アルキルから選択され；
Ｋは、Ｃ１－３アルキレン、－ＣＨ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－ＣＨ（Ｒ）－、－ＣＨ２－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ２－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－ＣＨ２－、及び－ＣＨ２－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ－［ＣＨ２］ｑ－Ｏ－からなる群から選択され、Ｒは、水素、Ｃ１－３アルキル、Ｎ（Ｒｘ）（Ｒｙ）、－Ｏ－Ｎ（Ｒｘ）（Ｒｙ）又はＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒｘ）（Ｒｙ）であり、ｑは、０、１、２、又は３であり、Ｒｘ及びＲｙは、各々が独立して、水素及びＣ１－３アルキルから選択されるか、又はＲｘ及びＲｙは、各々が結合する窒素と一緒に、置換されていてもよい５から７員のヘテロシクリルを形成し；
Ｒａ、Ｒｂ、Ｒ^{C}及びＲ^{D}は、各々が独立して、水素及びＣ１－３アルキルから選択されるか、又はＲａ及びＲｂは、各々が結合する炭素と一緒に、置換されていてもよいＣ３－６シクロアルキルを形成し；
Ｒ７及びＲ８は、各々が独立して、水素、ハロ、Ｃ１－５アルキル、Ｃ１－５アルコキシ又はヒドロキシルである］
からなる群から選択される、実施形態１、２、３又は４のコンジュゲート。
実施形態６．
Ｌ１のＫが：





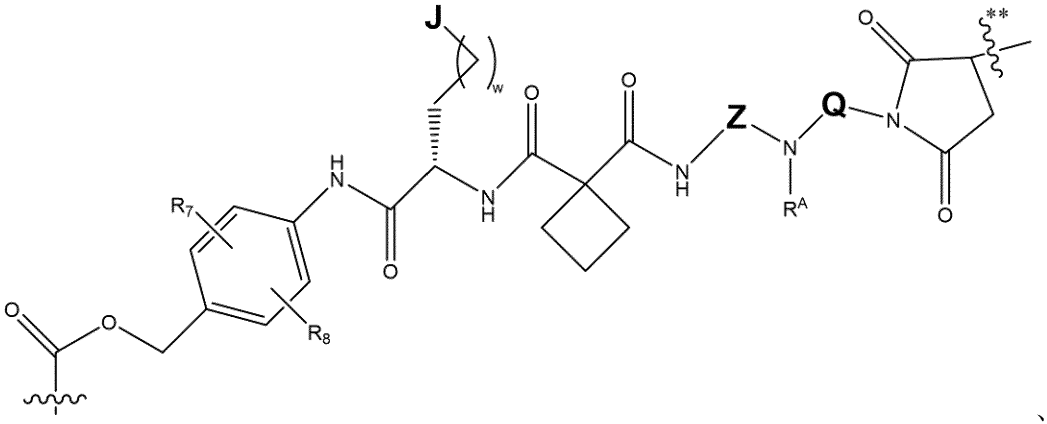


及び

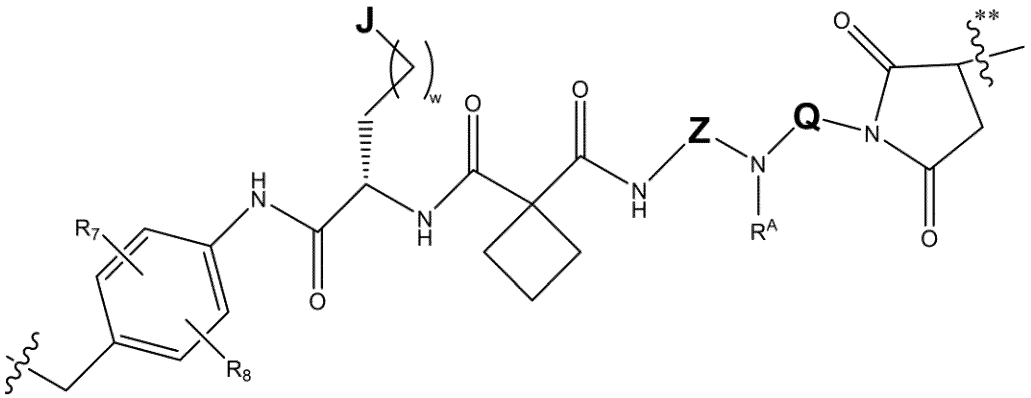
からなる群から選択される、実施形態５のコンジュゲート。

実施形態７．

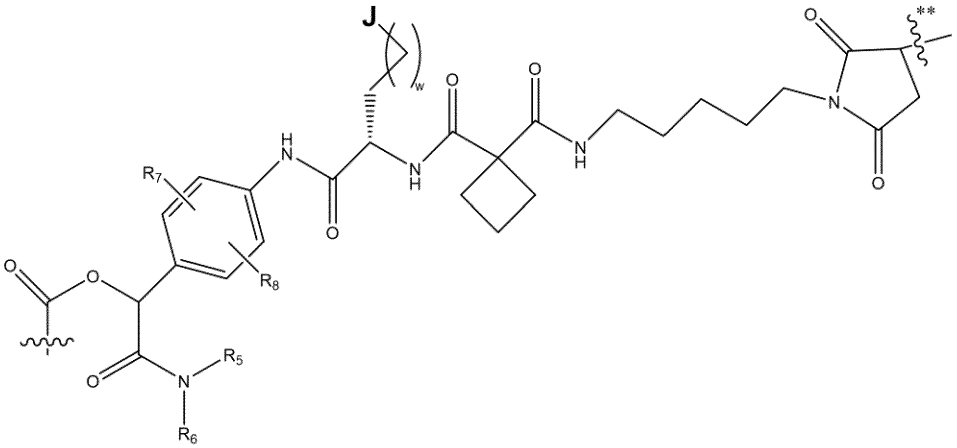
Ｌ１が：



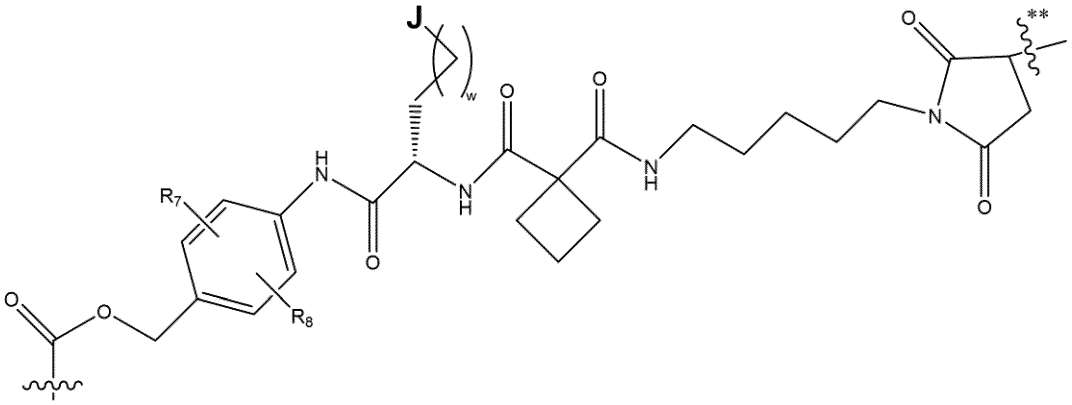
、及び



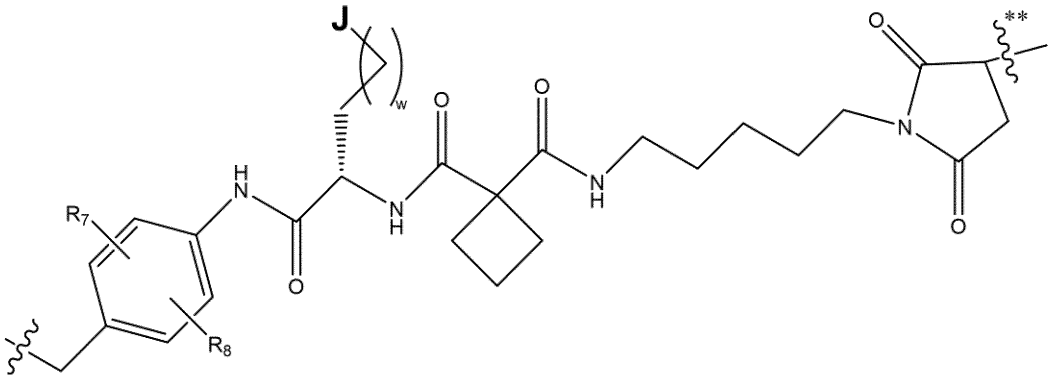
からなる群から選択される、実施形態１、２、３、４又は５のコンジュゲート。
実施形態８．
R_7及びR_8は、各々が水素である、実施形態７のコンジュゲート。
実施形態９．
Ｚが、－（CH_2）$_p$－である、実施形態８のコンジュゲート。
実施形態１０．
ｗが、２又は３であり、Ｊが、－Ｎ（CH_3）$_2$又は－ＮＨ（ＣＯ）ＮＨである、実施形態９のコンジュゲート。
実施形態１１．
Ｑが、－CH_2－CH_2－である、実施形態１０のコンジュゲート。
実施形態１２．
Ｌ１が：



；



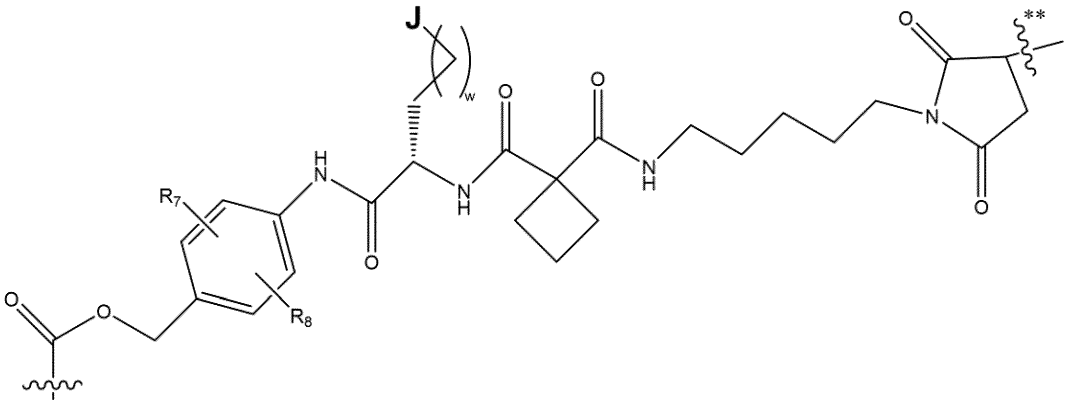
；及び



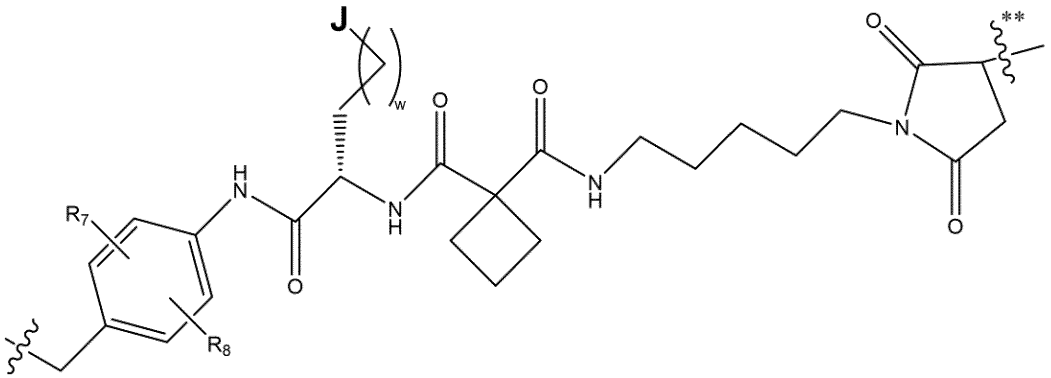
；

［式中、
R_5及びR_6は、独立して、水素又はC_{1-5}アルキルであるか；又はR_5及びR_6は、

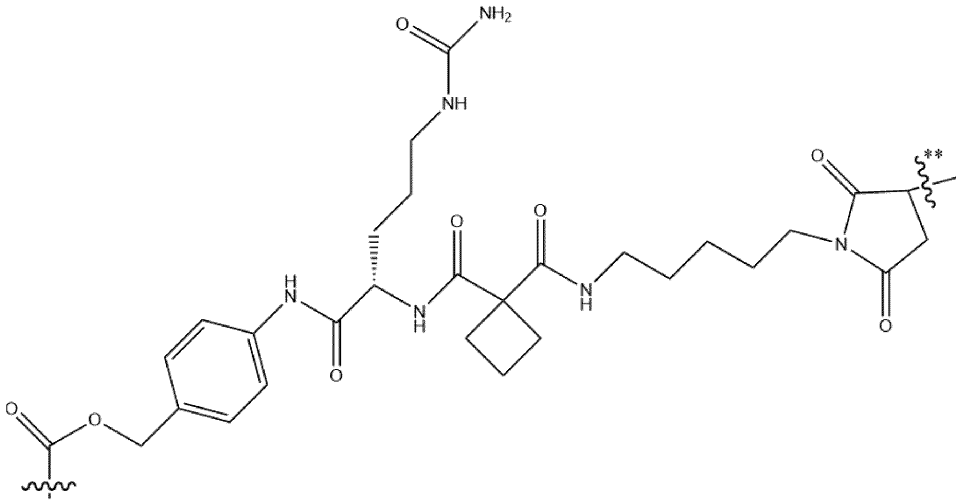
各々が結合する窒素と一緒に、置換されていてもよい５から７員のヘテロシクリルを形成する］
からなる群から選択される、実施形態１、２、３、４又は５のコンジュゲート。
実施形態１３．
Ｌ１が：



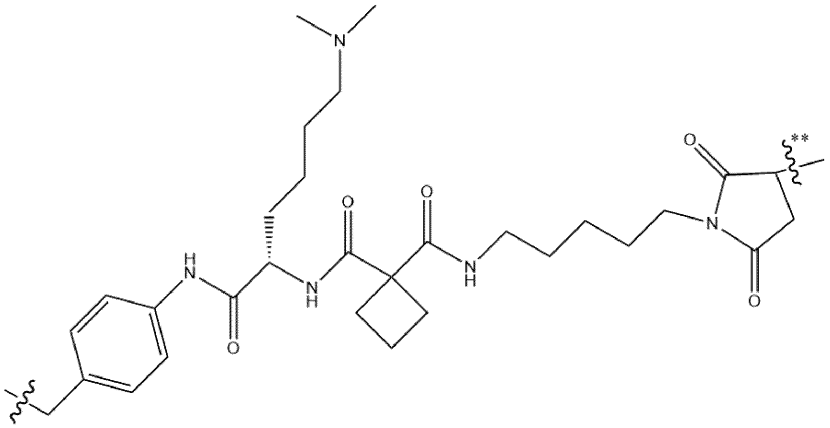
；及び



からなる群から選択される、実施形態１２のコンジュゲート。
実施形態１４．
Ｊが、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_2$又は－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である、実施形態１３のコンジュゲート。
実施形態１５．
ｗが２であり、Ｊが－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_2$であるか；又はｗが３であり、Ｊが－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である、実施形態１４のコンジュゲート。
実施形態１６．
Ｌ１が、構造：



；又は



を有する、実施形態１５のコンジュゲート。

実施形態１７．

ホスフェート部分が：－（Ｐ＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｏ（Ｐ＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－（Ｐ＝Ｏ）（ＯＨ）Ｏ（Ｐ＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$及び－ＣＨ$_2$－Ｏ（Ｐ＝Ｏ）（ＯＨ）Ｏ（Ｐ＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$からなる群から選択される、実施形態１～１６のいずれか１つのコンジュゲート。

実施形態１８．

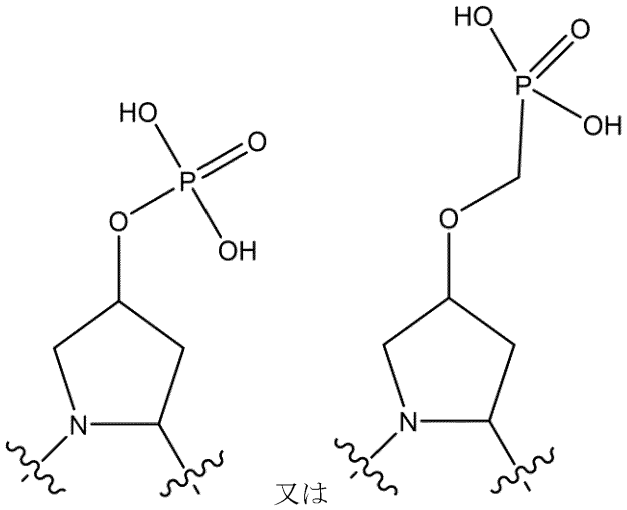
ＥＳＬＢが、ヒドロキシプロリン残基を含む、実施形態１～１７のいずれか１つのコンジュゲート。

実施形態１９．

ホスフェート部分が、ヒドロキシプロリン残基の酸素を通してＥＳＬＢに共有結合している、実施形態１８のコンジュゲート。

実施形態２０．

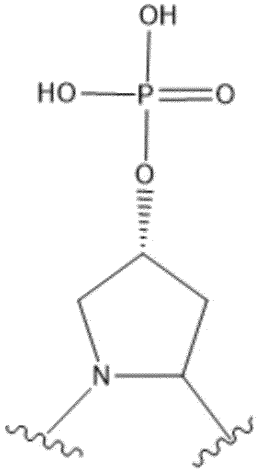
ＥＳＬＢが：



を含む、実施形態１９のコンジュゲート。

実施形態２１．

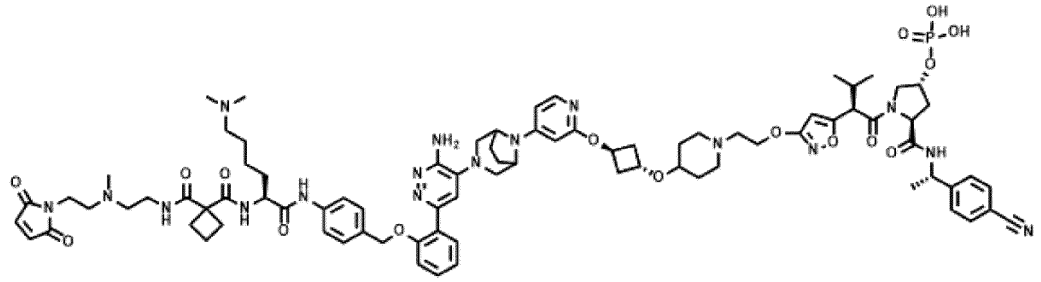
Ｅ３ＬＢが：



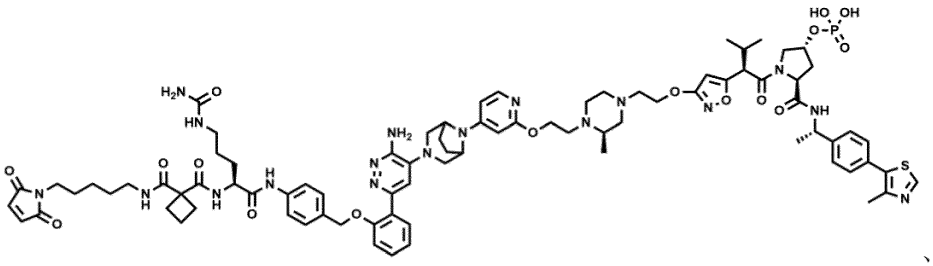
を含む、実施形態２０のコンジュゲート。

実施形態２２．

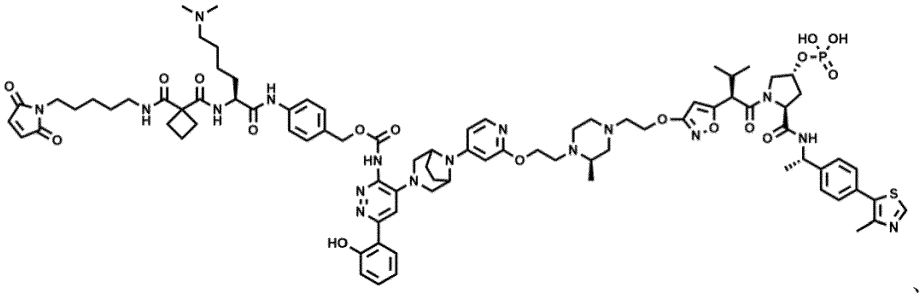
抗体がコンジュゲートしているＬ１－Ｄが：



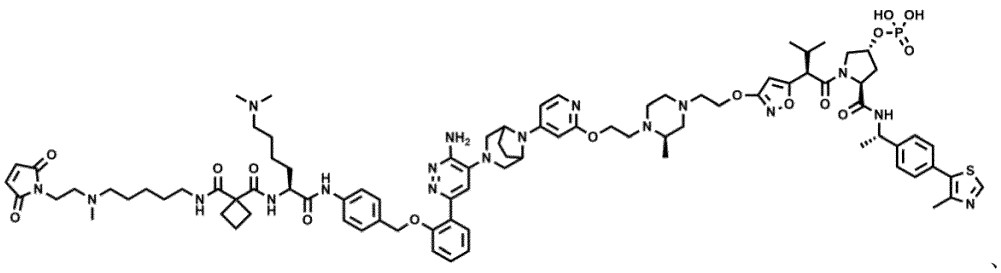
、



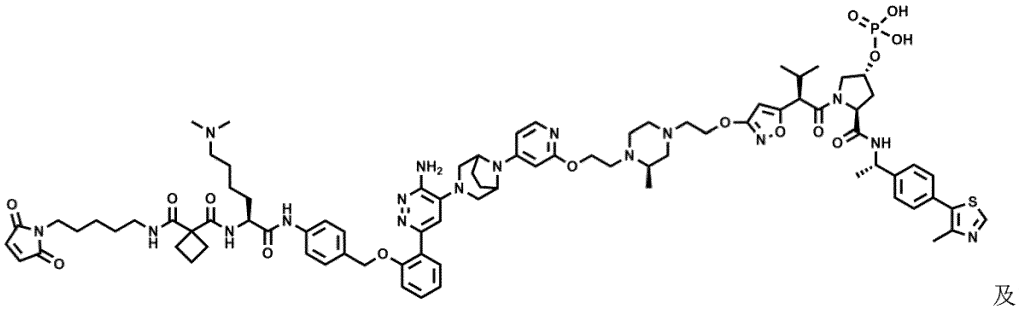
、



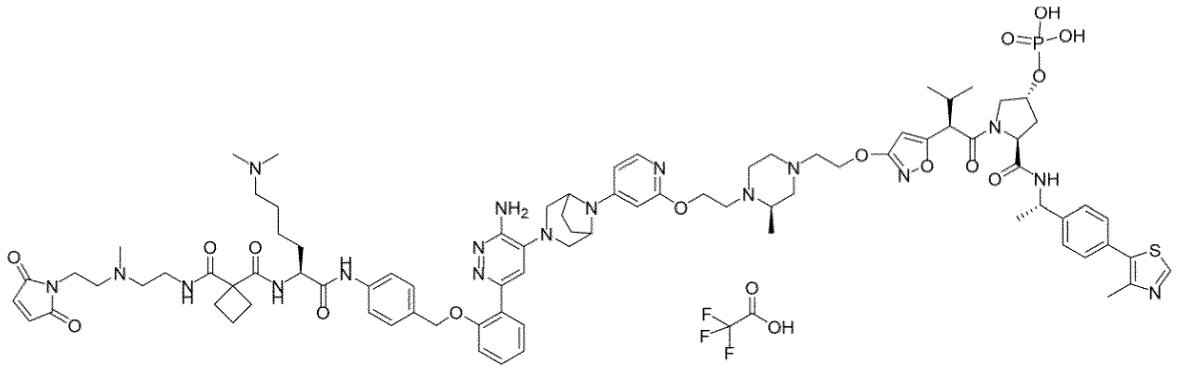
、



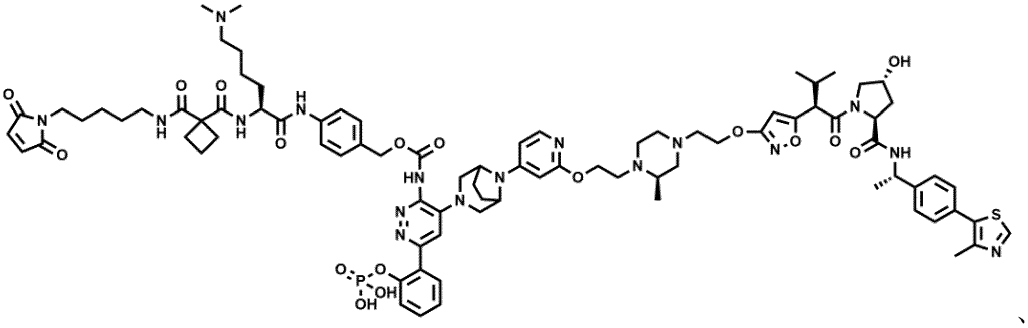
、



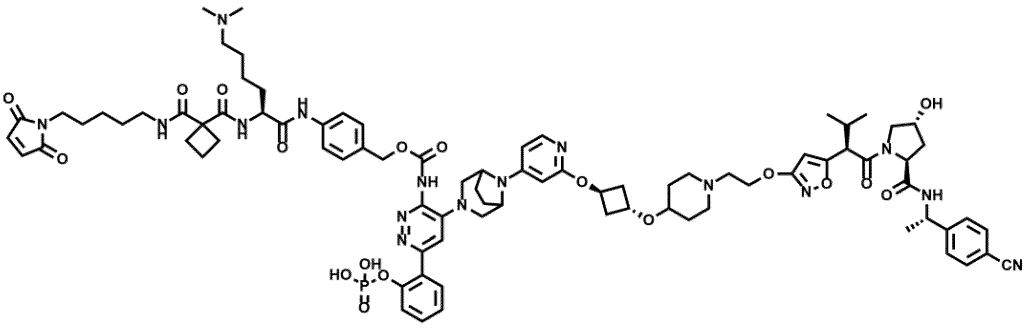
及び



からなる群から選択される、実施形態２１のコンジュゲート。
実施形態２３．
ＰＢが、ヒドロキシフェニル部分を含む、実施形態１～２２のいずれか１つのコンジュゲート。
実施形態２４．
ホスフェート部分が、ヒドロキシフェニル部分の酸素を通してＰＢに共有結合している、実施形態２３のコンジュゲート。
実施形態２５．
ＰＢが、ＢＲＭリガンドである、実施形態２４のコンジュゲート。
実施形態２６．
抗体がコンジュゲートしているＬ１－Ｄが：



、及び



からなる群から選択される、実施形態２５のコンジュゲート。
実施形態２７．
実施形態１～２６のいずれか１つのコンジュゲートと、１つ又は複数の薬学的に許容される添加物とを含む薬学的組成物。
実施形態２８．
有効量の、実施形態１～２６のいずれか１つのコンジュゲート若しくは実施形態２７の組成物を、疾患の治療を必要とするヒトに投与することを含む、前記ヒトにおける疾患を治療する方法；又は疾患の治療を必要とするヒトにおける疾患の治療における使用のための、実施形態１～２６のいずれか１つのコンジュゲート（又はその組成物）若しくは実施

形態２７の組成物；又は、疾患の治療を必要とするヒトにおける疾患の治療のための医薬の製造のための、実施形態１～２６のいずれか１つのコンジュゲート（又はその組成物）若しくは実施形態２７の組成物の使用。
実施形態２９．
疾患ががんである、実施形態２８の方法。
実施形態３０．
前記がんがＢＲＭ依存性である、実施形態２９に記載の方法。
実施形態３１．
がんが非小細胞肺がんである、実施形態３０に記載の方法。
実施形態３２．
対象における標的タンパク質のレベルを低下させる方法であって、実施形態１～２６のいずれか１つのコンジュゲート又は実施形態２７の組成物を前記対象に投与することを含み、前記ＰＢ部分が前記標的タンパク質に結合し、ユビキチンリガーゼが結合した前記標的タンパク質の分解をもたらし、前記標的タンパク質のレベルが低下する、方法。
【０１９９】
実施形態において、開示される化合物は、化学構造：
Ｌ１－Ｄ
［式中、
Ｌ１は、Ｄに共有結合したペプチド模倣リンカーであり；
Ｄは、構造：
Ｅ３ＬＢ－Ｌ２－ＰＢ
（式中、
Ｅ３ＬＢは、リガンドＬ２に共有結合したＥ３リガーゼ結合（Ｅ３ＬＢ）であり、Ｅ３リガーゼは、フォンヒッペル－リンダウ（ＶＨＬ）腫瘍抑制タンパク質であり、Ｅ３ＬＢは、ヒドロキシプロリン残基の酸素を通してＥ３ＬＢに共有結合したホスフェート部分を有するヒドロキシプロリン残基を有し、
ＰＢは、Ｌ１とＬ２に共有結合したタンパク質結合基であり、
Ｌ２は、Ｅ３ＬＢとＰＢに共有結合したリンカーである）
を有するＣＩＤＥである］
を有する。
【０２００】
実施形態において、開示される化合物は、化学構造：
Ｌ１－Ｄ
［式中、
Ｌ１は、Ｄに共有結合したペプチド模倣リンカーであり；
Ｄは、構造：
Ｅ３ＬＢ－Ｌ２－ＰＢ
（式中、
Ｅ３ＬＢは、Ｌ２に共有結合したＥ３リガーゼ結合（Ｅ３ＬＢ）リガンドであり、Ｅ３リガーゼは、フォンヒッペル－リンダウ（ＶＨＬ）腫瘍抑制タンパク質であり、
ＰＢは、Ｌ１とＬ２に共有結合したタンパク質結合基であり、ＰＢは、ヒドロキシフェニル部分の酸素を通してＰＢに共有結合したホスフェート部分を有するヒドロキシフェニル部分を含み、
Ｌ２は、Ｅ３ＬＢとＰＢに共有結合したリンカーである）
を有するＣＩＤＥである］
を有する。
【０２０１】
実施形態において、開示される化合物は、化学構造：
Ｌ１－Ｄ
［式中、

Ｌ１は、Ｄに共有結合したペプチド模倣リンカーであり；
Ｄは、構造：
Ｅ３ＬＢ－Ｌ２－ＰＢ
（式中、Ｅ３ＬＢは、Ｌ２に共有結合したＥ３リガーゼ結合（Ｅ３ＬＢ）リガンドであり、Ｅ３リガーゼは、フォンヒッペル－リンダウ（ＶＨＬ）腫瘍抑制タンパク質であり、Ｅ３ＬＢは、ヒドロキシプロリン残基を含み；
ＰＢは、Ｌ１とＬ２に共有結合したタンパク質結合基であり、ＰＢは、ヒドロキシフェニル部分を含み；
Ｌ２は、Ｅ３ＬＢとＰＢに共有結合したリンカーであり、
ホスフェート部分は、ＰＢのヒドロキシフェニル部分の酸素を通して共有結合しているか、又はホスフェート部分は、Ｅ３ＬＢのヒドロキシプロリン残基の酸素を通して共有結合している）
を有する］
を有する。
【０２０２】
実施形態において、開示されるコンジュゲートは、化学構造：
Ａｂ－（Ｌ１－Ｄ）ｊ
［式中、
Ｄは、構造：
Ｅ３ＬＢ－Ｌ２－ＰＢ
（式中、
Ｅ３ＬＢは、Ｌ２に共有結合したＥ３リガーゼ結合（Ｅ３ＬＢ）リガンドであり、Ｅ３リガーゼは、フォンヒッペル－リンダウ（ＶＨＬ）腫瘍抑制タンパク質であり、Ｅ３ＬＢは、ヒドロキシプロリン残基の酸素を通して共有結合したホスフェート部分を有するヒドロキシプロリン残基を含み、
ＰＢは、Ｌ１とＬ２に共有結合したタンパク質結合基であり、
Ｌ２は、Ｅ３ＬＢとＰＢに共有結合したリンカーである）
を有するＣＩＤＥであり；
Ａｂは、Ｌ１に共有結合した抗体であり；
Ｌ１は、ＡｂとＤに共有結合したペプチド模倣リンカーであり；
ｊは、約１から約１６の値を有する］
を有する。
【０２０３】
実施形態において、開示されるコンジュゲートは、化学構造：
Ａｂ－（Ｌ１－Ｄ）ｊ
［式中、
Ｄは、構造：
Ｅ３ＬＢ－Ｌ２－ＰＢ
（式中、
Ｅ３ＬＢは、Ｌ２に共有結合したＥ３リガーゼ結合（Ｅ３ＬＢ）リガンドであり、Ｅ３リガーゼは、フォンヒッペル－リンダウ（ＶＨＬ）腫瘍抑制タンパク質であり、
ＰＢは、Ｌ１とＬ２に共有結合したタンパク質結合基であり、ＰＢは、ヒドロキシフェニル部分の酸素を通して共有結合したホスフェート部分を有するヒドロキシフェニル部分を含み、
Ｌ２は、Ｅ３ＬＢとＰＢに共有結合したリンカーである）
を有するＣＩＤＥであり；
Ａｂは、Ｌ１に共有結合した抗体であり；
Ｌ１は、Ａｂ及びＤに共有結合したペプチド模倣リンカーであり；
ｊは、約１から約１６の値を有する］
を有する。

【０２０４】
実施形態において、開示されるコンジュゲートは、化学構造：
Ａｂ－（Ｌ１－Ｄ）ｊ
［式中、
Ｄは、構造：
Ｅ３ＬＢ－Ｌ２－ＰＢ
（式中、Ｅ３ＬＢは、Ｌ２に共有結合したＥ３リガーゼ結合（Ｅ３ＬＢ）リガンドであり、Ｅ３リガーゼは、フォンヒッペル－リンダウ（ＶＨＬ）腫瘍抑制タンパク質であり、Ｅ３ＬＢは、ヒドロキシプロリン残基を含み；
Ｌ２は、Ｅ３ＬＢとＰＢに共有結合したリンカーであり、
ＰＢは、Ｌ１とＬ２に共有結合したタンパク質結合基であり、ＰＢは、ヒドロキシフェニル部分を含む）
を有するＣＩＤＥであり；
Ａｂは、Ｌ１に共有結合した抗体であり；
Ｌ１は、ＡｂとＤに共有結合したペプチド模倣リンカーであり；
ｊは、約１から約１６の値を有する］
を有し、
ホスフェート部分は、ＰＢのヒドロキシフェニル部分の酸素を通して共有結合しているか、又はホスフェート部分は、Ｅ３ＬＢのヒドロキシプロリン残基の酸素を通して共有結合している。
【０２０５】
ＩＶ．製剤
本明細書に記載される治療的Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥの薬学的製剤は、非経口投与、例えば、ボーラス、静脈内、腫瘍内注入用に、薬学的に許容される非経口ビヒクルを用いて、単位投薬注射可能形態に調製することができる。所望の純度を有するＡｂ－ＣＩＤＥは、任意選択的に、再構成のための凍結乾燥製剤又は水溶液の形態において、１つ又は複数の薬学的に許容される添加物と混合される（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１９８０）１６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．）。
【０２０６】
Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥは、標準的な薬務に従って、薬学的組成物として製剤化することがで きる。この態様によれば、１つ又は複数の薬学的に許容される添加物と組み合わせたＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを含む薬学的組成物が提供される。
【０２０７】
典型的な製剤は、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを、担体及び／又は希釈剤といった添加物と混合することにより調製される。適切な担体、希釈剤、及び他の添加物は、当業者に周知であり、炭水化物、ワックス、水溶性及び／又は水膨潤性ポリマー、親水性又は疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、並びに水などの材料を含む。使用される特定の担体、希釈剤又は他の添加物は、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥが適用される手段及び目的に依存するであろう。溶媒は、一般的に、哺乳動物に投与することが安全であると当業者によって認識されている（ＧＲＡＳ）溶媒に基づいて選択される。
【０２０８】
一般に、安全な溶媒は、非毒性の水性溶媒、例えば水及び水に可溶性又は混和性である他の非毒性溶媒である。適切な水性溶媒には、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えば、ＰＥＧ４００、ＰＥＧ３００）など、及びそれらの混合物が含まれる。許容される希釈剤、担体、賦形剤及び安定化剤は、用いられる投薬量及び濃度においてレシピエントに対して非毒性であり、ホスフェート、シトレート及びその他の有機酸などのバッファー；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤（オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；ヘキサメトニウムクロリド；ベンザルコニウムクロリド；ベンゼトニウムクロリド；フェノール、ブチル又はベンジルアル

コール；メチル又はプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；及びｍ－クレゾール；低分子量（約１０残基未満）のポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン若しくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン若しくはリジンなどのアミノ酸；単糖類、二糖類及びグルコース、マンノース若しくはデキストリンを含むその他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース若しくはソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質錯体）；並びに／又はＴＷＥＥＮ^{TM}、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ^{TM}若しくはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン性界面活性剤を含む。

【０２０９】

製剤は、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを見栄え良く提供するための、又は薬学的製品の製造を補助するための、１つ又は複数のバッファー、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、防腐剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色料、甘味料、香料、香味料及びその他の既知の添加剤も含みうる。製剤は、従来の溶解及び混合手順を使用して調製されてもよい。

【０２１０】

製剤は、常温で、適切なｐＨで、及び所望の純度で、生理学的に許容される担体、すなわち、用いられる投薬量及び濃度においてレシピエントに対して非毒性である担体と混合することによって行われてもよい。製剤のｐＨは、特定の用途及び化合物の濃度に主に依存するが、約３から約８の範囲であってもよい。ｐＨ５の酢酸緩衝液中の製剤は、適切な実施形態である。

【０２１１】

Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥ製剤は、滅菌でありうる。特に、ｉｎ　ｖｉｖｏでの投与に使用される製剤は無菌でなければならない。このような無菌化は、無菌濾過膜を通した濾過によって容易に達成される。

【０２１２】

Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥは通常、固体組成物、凍結乾燥製剤又は水溶液として保存することができる。

【０２１３】

Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを含む薬学的組成物は、医学行動規範に則った投与の形式、すなわち、量、濃度、スケジュール、コース、ビヒクル及び経路で、製剤化、服用、及び投与することができる。この文脈において考慮すべき因子には、治療される特定の障害、治療される特定の哺乳類、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジューリング、及び医療施術者に既知の他の因子が含まれる。投与される化合物の「治療的有効量」は、このような考慮事項によって決定され、凝固因子によって媒介される障害を予防、改善又は治療するために必要な最小の量である。そのような量は、好ましくは、宿主に対して毒性である量、又は宿主を出血に対して著しくより感受性にする量を下回る。

【０２１４】

Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥは、薬物の容易に制御可能な投薬量を提供するために、及び患者が処方されたレジメンを遵守することを可能にするために、薬学的剤形に製剤化することができる。適用のための薬学的組成物（又は製剤）は、薬物を投与するために使用される方法に応じて、様々な方法で包装されうる。一般的に、分配用物品は、適切な形態で薬学的製剤がその中に配置された容器を含む。適切な容器は、当業者に周知であり、瓶（プラスチック及びガラス）、小袋、アンプル、プラスチックバッグ、及び金属シリンダーなどの材料が含まれる。容器は、パッケージの内容物への不用意なアクセスを防止するための不正開封防止アセンブリを含んでもよい。それに加えて、容器は、容器の内容物を説明するラベルをその上に配置している。ラベルは、適切な注意書きも含みうる。

【０２１５】

薬学的組成物は、水性又は油性の滅菌注射用懸濁液といった滅菌注射用製剤の形態であってもよい。この懸濁液は、上述のこれらの適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、既知の技術に従って製剤化されうる。滅菌注射用製剤は、１，３－ブタンジオールなどの非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液でもよい。滅菌注射用製剤は、凍結乾燥粉末として調製されてもよい。利用されうる許容されるビヒクル及び溶媒は、水、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌不揮発性油が、溶媒又は懸濁媒として一般的に用いられうる。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の無刺激不揮発性油が採用されうる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製において同様に使用されうる。

【０２１６】

単一剤形を作るために担体材料と組み合わされうるＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥの量は、治療される宿主及び特定の投与形式に応じて変化するであろう。例えば、ヒトへの経口投与を意図した徐放性製剤は、総組成物の約５から約９５％（重量：重量）まで変動しうる、適切かつ簡便な量の担体材料と混合されたおよそ１から１０００ｍｇの活性材料を含有しうる。薬学的組成物は、投与のために容易に測定可能な量を提供するように調製することができる。例えば、静脈内注入が意図される水溶液は、約３０ｍＬ／時間の速度で適切な容量の注入が起こりうるように、溶液１ミリリットル当たり約３から５００μｇの活性成分を含有しうる。

【０２１７】

非経口投与に適した製剤には、抗酸化剤、バッファー、静菌剤、及び意図されるレシピエントの血液と製剤を等張にする溶質を含有しうる水性及び非水性の滅菌注射用溶液；並びに懸濁化剤及び増粘剤を含みうる水性及び非水性の滅菌懸濁液が含まれる。

【０２１８】

製剤は、単位用量又は複数回用量の容器、例えば、密封アンプル及びバイアルに包装されてもよく、使用直前に、注射用の滅菌液体担体、例えば、水を付加するだけでよいフリーズドライ（凍結乾燥）条件で保管されうる。即時注射溶液及び懸濁液は、前述の種類の滅菌粉末、顆粒及び錠剤から調製される。好ましい単位投与製剤は、活性成分の、本明細書に上記した一日用量又は一日単位副用量、又はその適切な画分を含有するものである。

【０２１９】

本主題はさらに、上記に定義された少なくとも１つの活性成分を、そのための獣医用担体と一緒に含む、獣医用組成物を提供する。獣医用担体は、本組成物を投与する目的に有用な材料であり、それ以外は不活性であるか若しくは又は獣医学の技術分野において許容される、活性成分と適合する固体、液体、又は気体材料であってよい。これら獣医用組成物は、非経口で、又は他の任意の所望の経路によって投与されうる。

【０２２０】

Ｖ．適応症及び治療の方法

本明細書に開示されるＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥは、種々の疾患又は障害を治療するために使用可能であることが企図される。本明細書にさらに提供されるのは、治療における使用のための、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥ又はＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを含む組成物である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、本明細書に開示される疾患及び障害の治療又は予防のための、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥ又はＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを含む組成物である。本明細書にさらに提供されるのは、治療における、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥ又はＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを含む組成物の使用である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、本明細書に開示される疾患及び障害の治療又は予防のための、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥの使用である。本明細書にさらに提供されるのは、本明細書に開示される疾患及び障害の治療又は予防のための医薬の製造における、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥ又はＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを含む組成物の使用である。

【０２２１】

一般的に、治療される疾患又は障害は、標的タンパク質に依存する疾患又は障害、例えば、がんなどの過剰増殖性疾患である。本明細書で治療されるがんの例には、ＢＲＭ依存

性がんが含まれる。一部の実施形態では、がんは、非小細胞肺がんである。

【０２２２】

一部の実施形態では、本明細書に記載される主題は、対象における標的タンパク質のレベルを低下させる方法を目的とし、この方法は、本明細書に記載されるＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥ又は本明細書に記載されるＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを含む組成物を対象に投与することを含み、ＰＢ部分が、標的タンパク質に結合し、ユビキチンリガーゼが、結合した標的タンパク質の分解をもたらし、標的タンパク質のレベルを低下させる。

【０２２３】

Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥは、治療される状態に適切な任意の経路により投与されうる。Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥは、典型的には、非経口投与、すなわち点滴、皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内及び硬膜外投与されるであろう。

【０２２４】

Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥは、治療において、単独で、又は他の薬剤と組み合わせて使用することができる。例えば、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥは、少なくとも１つの追加の治療剤と供投与されうる。上記のこのような併用療法は、併用投与（２つ以上の治療剤が、同じ又は別個の製剤に含まれる）、及び別々の投与を包含し、この場合、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥの投与は、追加の治療剤及び／又はアジュバントの投与に先立って、投与と同時に、及び／又は投与に続いて行うことができる。Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥは、放射線療法と組み合わせて使用することもできる。

【０２２５】

Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥ（及び任意の追加の治療剤）は、局所的治療、病巣内投与に望まれる場合、非経口、肺内、及び鼻腔内を含む任意の適切な手段により投与することができる。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内又は皮下投与が含まれる。投薬は、投与が短期か又は長期かに部分的に依存して、任意の適切な経路、例えば、静脈内又は皮下注射等の注射により行うことができる。限定されないが、単回又は種々の時点にわたる複数回投与、ボーラス投与、及びパルス注入を含む種々の投薬スケジュールが本明細書で企図される。

【０２２６】

疾患の予防又は治療のために、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥの適切な投薬量は（単独で、又は１つ又は複数の他の追加の治療剤と組み合わせて使用されるとき）、治療される疾患の種類、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥの種類、疾患の重症度及び経過、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥが予防目的で投与されるか又は治療目的で投与されるか、以前の治療法、患者の病歴及びＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥに対する応答、並びに主治医の裁量に応じて決定されるであろう。Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥは、一回で又は一連の治療にわたって、患者に適切に投与される。疾患の種類及び重症度に応じて、例えば１回又は複数回の別個の投与によるか、又は連続的注入によるかに関わらず、約１μｇ／ｋｇから１５ｍｇ／ｋｇ（例えば０．１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ）のＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥが、患者への投与のための初期候補投薬量となりうる。典型的な１日投薬量は、上述の因子に依存して、約１μｇ／ｋｇから１００ｍｇ／ｋｇ以上の範囲となりうる。数日以上にわたる反復投与に関しては、病状に応じて、治療は、一般に病徴の望まれる抑制が起こるまで継続される。Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥの１つの例示的な投薬量は、約０．０５ｍｇ／ｋｇから約１０ｍｇ／ｋｇの範囲であろう。したがって、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、又は１０ｍｇ／ｋｇ（又はこれらの任意の組み合わせ）のうちの１つ又は複数の用量が、患者に投与されうる。このような用量は、間欠的に、例えば、毎週又は３週毎に（例えば、患者が約２から約２０回、又は例えば約６回の用量を受けるように）投与されうる。より高い初回負荷用量を投与し、続いて１回又は複数回のより低い用量を投与してもよい。しかしながら、他の投薬レジメンも有用でありうる。この治療法の進行は、従来の技術及びアッセイによって容易にモニターされる。

【０２２７】

本明細書に記載される方法は、標的タンパク質を分解する方法を含む。一部の実施形態

では、方法は、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを対象に投与することを含み、標的タンパク質が分解される。タンパク質の分解レベルは、約１％から約５％；又は約１％から約１０％；又は約１％から約１５％；又は約１％から約２０％；約１％から約３０％；又は約１％から約４０％；約１％から約５０％；又は約１０％から約２０％；又は約１０％から約３０％；又は約１０％から約４０％；又は約１０％から約５０％；又は少なくとも約１％；又は少なくとも約１０％；又は少なくとも約２０％；又は少なくとも約３０％；又は少なくとも約４０％；又は少なくとも約５０％；又は少なくとも約６０％；又は少なくとも約７０％；又は少なくとも約８０％；又は少なくとも約９０％；又は少なくとも約９５％；又は少なくとも約９９％でありうる。

【０２２８】

本明細書に記載される方法は、非小細胞肺がんなどの新生物組織の増殖を減少させる方法を含む。一部の実施形態では、方法は、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを対象に投与することを含み、腫瘍性組織の増殖が減少する。減少のレベルは、約１％から約５％；又は約１％から約１０％；又は約１％から約１５％；又は約１％から約２０％；約１％から約３０％；又は約１％から約４０％；約１％から約５０％；又は約１０％から約２０％；又は約１０％から約３０％；又は約１０％から約４０％；又は約１０％から約５０％；又は少なくとも約１％；又は少なくとも約１０％；又は少なくとも約２０％；又は少なくとも約３０％；又は少なくとも約４０％；又は少なくとも約５０％；又は少なくとも約６０％；又は少なくとも約７０％；又は少なくとも約８０％；又は少なくとも約９０％；又は少なくとも約９５％；又は少なくとも約９９％でありうる。

【０２２９】

ＶＩ．製造品

別の態様では、本明細書に記載されるのは、製造品、例えば、上記の疾患及び障害の治療に有用な材料を含む「キット」である。キットは、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを含む容器を含む。本キットは、容器上の、又は容器に付随するラベル又は添付文書をさらに含みうる。「添付文書」という用語は、このような治療用製品の適応症、使用法、容量、投与、禁忌についての情報、及び／又はそのような治療用製品の使用に関する警告を含む、治療用製品の商用のパッケージに通例含まれる説明書を指すために使用される。

【０２３０】

適切な容器には、例えば、瓶、バイアル、シリンジ、ブリスターパックなどが含まれる。「バイアル」は、液体又は凍結乾燥調製物の保持に適した容器である。一実施形態において、バイアルは、単回使用バイアル、例えば、栓を有する２０ｃｃの単回使用バイアルである。容器は、ガラス又はプラスチックなどの様々な材料から形成されうる。容器は、病態を治療するのために有効なＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥ又はその製剤を保持することができ、滅菌アクセスポートを有しうる（例えば、容器は、皮下注射針によって穿刺可能な栓を有する静脈内溶液のバッグ又はバイアルとすることができる）。

【０２３１】

組成物中の少なくとも１つの活性剤は、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥである。ラベル又は添付文書は、組成物ががんなどの選択した状態を治療するために使用されることを示す。加えて、ラベル又は添付文書は、治療される患者が、過剰増殖性障害、神経変性、心肥大、疼痛、片頭痛、又は神経外傷性疾患若しくは事象などの障害を有する患者であることを示すことができる。一実施形態では、ラベル又は添付文書は、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを含む組成物が、異常な細胞増殖から生じる障害を治療するために使用することができる。ラベル又は添付文書は、組成物が他の障害を治療するために使用されうることも示すことができる。代替的に、又は追加的に、製造品は、薬学的に許容されるバッファー、例えば、注射用静菌水（ＢＷＦＩ）、リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液及びデキストロース溶液を含む第２の容器をさらに含んでもよい。製造品は、他のバッファー、希釈剤、フィルター、針及びシリンジを含む、商業的観点及び使用者の観点から望ましいその他の材料をさらに含んでもよい。

【０２３２】

キットは、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥ、及び存在する場合、第２の薬学的製剤の投与のための説明書をさらに含むことができる。例えば、キットは、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを含む第１の組成物と、第２の薬学的製剤とを含む場合、第１及び第２の薬学的組成物を、それを必要とする患者に対し、同時投与、連続投与又は個別投与するための説明書をさらに含むことができる。

【０２３３】

別の実施形態では、キットは、錠剤又はカプセル剤といった、ＡＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥの固体経口形態の送達に適している。このようなキットは、好ましくは、複数の単位投薬量を含む。このようなキットは、それらの意図される使用の順序で配置された投薬量を有するカードを含むことができる。このようなキットの一例は、「ブリスターパック」である。ブリスターパックは、包装業界において周知であり、薬学的単位投与形態を包装すらために広く使用されている。所望される場合、投薬量を投与することのできる治療スケジュール中の日にちを示す、例えば数字、文字、若しくは他の印の形態での、又はカレンダーインサートを用いた、記憶補助を提供することができる。

【０２３４】

一実施形態によれば、キットは、（ａ）Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥをその中に収容する第１の容器；及び任意選択的に（ｂ）第２の薬学的製剤をその中に収容する第２の容器を含むことができ、第２の薬学的製剤は、抗過剰増殖活性を有する第２の化合物を含む。代替的に、又は追加的に、キットは、注射用静菌水（ＢＷＦＩ）、リン酸緩衝食塩水、リンガー溶液、及びデキストロース溶液などの薬学的に許容されるバッファーを含む第３の容器をさらに備えてもよい。製造品は、他のバッファー、希釈剤、フィルター、針及びシリンジを含む、商業的観点及び使用者の観点から望ましいその他の材料をさらに含んでもよい。

【０２３５】

キットがＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥと第２の治療剤とを含む他の一部の実施形態では、キットは、分割されたボトル又は分割されたホイルパケットといった別個の組成物を収容するための容器を含むことができる；しかしながら、別個の組成物は、単一の、分割されていない容器内に収容されてもよい。典型的には、キットは、別個の成分の投与のための指示書を備える。キット形態は、別個の成分が好ましくは異なる投与形態（例えば、経口及び非経口）で投与されるとき、異なる投薬間隔で投与されるとき、又は組み合わせの個々の成分の滴定が処方医師によって望まれるとき、特に有利である。

【０２３６】

ＶＩＩ．コンジュゲートの作製方法

合成経路

本明細書に記載される主題はまた、Ｌ１－ＣＩＤＥからＣＩＤＥ、Ｌ１－ＣＩＤＥ、及びＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを調製する方法を目的としている。概して、この方法は、抗体、又はバリアント、変異株、スプライスバリアント、インデル及びこれらの融合物を、抗体がＬ１－ＣＩＤＥ上のいずれかの利用可能な結合点に共有結合する条件下で、Ｌ１－ＣＩＤＥと接触させることを含み、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥが調製される。本明細書に記載される主題はまた、Ａｂ－Ｌ１部分、すなわち、Ｌ１に共有結合した、抗体、又はバリアント、変異株、スプライスバリアント、インデル及びこれらの融合物から、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥを調製する方法を目的とし、この方法は、ＣＩＤＥを、ＣＩＤＥがＡｂ－Ｌ１上のいずれかの利用可能な結合点に共有結合する条件下で、Ａｂ－Ｌ１と接触させることを含み、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥが調製される。方法は、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥの常套的な単離及び精製をさらに含むことができる。

【０２３７】

ＣＩＤＥ、Ｌ１－ＣＩＤＥ及びＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥ、並びに本明細書に記載される他の化合物は、特に本明細書に含まれる記載に照らして、化学技術分野においてよく知られたものと類似のプロセス、及び以下に記載される他の複素環のためのプロセスを含む合成経路により合成することができる。：Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ＩＩ，Ｅｄｉｔｏｒｓ Ｋａｔｒｉｔｚｋｙ ａｎｄ Ｒ

ｅｅｓ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９９７，ｅ．ｇ．Ｖｏｌｕｍｅ ３；Ｌｉｅｂｉｇｓ Ａｎｎａｌｅｎ ｄｅｒ Ｃｈｅｍｉｅ，（９）：１９１０－１６，（１９８５）；Ｈｅｌｖｅｔｉｃａ Ｃｈｉｍｉｃａ Ａｃｔａ，４１：１０５２－６０，（１９５８）；Ａｒｚｎｅｉｍｉｔｔｅｌ－Ｆｏｒｓｃｈｕｎｇ，４０（１２）：１３２８－３１，（１９９０）。出発物質は、通常、Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ（Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ、ＷＩ）などの商業的供給源から入手可能であるか、又は当業者に周知の方法を使用して容易に調製される（例えば、Ｌｏｕｉｓ Ｆ．Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｍａｒｙ Ｆｉｅｓｅｒ，Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ｖ．１２３，Ｗｉｌｅｙ，Ｎ．Ｙ．（１９６７２００６ ｅｄ．）、又はＢｅｉｌｓｔｅｉｎｓ Ｈａｎｄｂｕｃｈ ｄｅｒ ｏｒｇａｎｉｓｃｈｅｎ Ｃｈｅｍｉｅ，４，Ａｕｆｌ．ｅｄ．Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｂｅｒｌｉｎ、付録含む（Ｂｅｉｌｓｔｅｉｎオンラインデータベースを介しても入手可能）に概要が記載された方法により調製される）。

【０２３８】

ＣＩＤＥ、Ｌ１－ＣＩＤＥ及びＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥと、本明細書に記載される他の化合物並びに必要な試薬及び中間体の合成において有用な合成化学の形質転換及び保護基の方法論（保護及び脱保護）は、当技術分野において既知であり、例えば、Ｒ．Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ（１９８９）；Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ Ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９９）；並びにＬ．Ｐａｑｕｅｔｔｅ，ｅｄ．，Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９５）及びその後続版に記載されているものを含む。ＣＩＤＥ、Ｌ１－ＣＩＤＥ及びＡｂ－ＣＩＤＥ並びに他の化合物の調製において、中間体の遠隔官能性（例えば、一級アミン又は二級アミン）の保護が必要な場合がある。このような保護の必要性は、遠隔官能基の性質及び調製方法の条件に応じて変わる。適切なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロアセチル、ｔ－ブトキシカルボニル（ＢＯＣ）、ベンジルオキシカルボニル（ＣＢｚ又はＣＢＺ）、及び９－フルオレニルメチレンオキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）が含まれる。このような保護の必要性は、当業者によって容易に決定される。保護基及びその用途の概説については、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９１を参照されたい。

【０２３９】

一般手順及び実施例には、ＣＩＤＥ、Ｌ１－ＣＩＤＥ及びＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥ並びに本明細書に記載される他の化合物を調製するための例示的方法が提供される。当業者であれば、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥ及び化合物を調製するために他の合成経路が使用されうることを理解するであろう。特定の出発物質及び試薬がスキーム、一般手順及び実施例に示されて説明されているが、様々な誘導体及び／又は反応条件を提供するために他の出発物質及び試薬で容易に置換することができる。加えて、記載される方法によって調製された例示的な化合物の多くは、当業者に周知の従来の化学を使用して、本開示に照らしてさらに修飾することができる。

【０２４０】

一般的に、Ａｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥは、ＣＩＤＥを、国際公開第２０１３／０５５９８７号；国際公開第２０１５／０２３３５５号；国際公開第２０１０／００９１２４号；国際公開第２０１５／０９５２２７号の手順に従ってＬ１リンカー試薬と接続し、Ｌ１－ＣＩＤＥを調製することと、Ｌ１－ＣＩＤＥを、システイン操作抗体を含む、本明細書に記載される抗体又はバリアント、変異株、スプライスバリアント、インデル及びこれらの融合物のうちのいずれかとコンジュゲートさせることによって調製することができる。代替的に、Ａｂ－ＣＩＤＥは、最初に、システイン操作抗体を含む、本明細書に記載される抗体又はバリアント、変異株、スプライスバリアント、インデル及びこれらの融合物を、Ｌ１

リンカー試薬と接続し、それを任意のＣＩＤＥとコンジュゲートさせることによって調製することができる。

【０２４１】

以下の合成経路には、ＣＩＤＥ、Ｌ１－ＣＩＤＥ及びＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥ並びに他の化合物及びその成分を調製する例示的方法が記載される。ＣＩＤＥ、Ｌ１－ＣＩＤＥ及びＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥ並びに他の化合物及びその成分のための他の合成経路は、本明細書の他の部分に開示される。

【０２４２】

１．システイン操作抗体

システイン操作抗体（ＴＨＩＯＭＡＢｓ^{TM}）は、標準的な方法を使用して組み換えにより発現及び精製することができ、通常、以下のように還元及び再酸化によってコンジュゲーションのために調製することができる。

【０２４３】

完全長の、組み換え発現されたシステイン操作モノクローナル抗体（ＴＨＩＯＭＡＢ^{TM}抗体）は、システイン付加物（シスチン）を有するか、又は細胞培養条件により操作システイン上にグルタチオン付加される。そのままで、標準的な哺乳動物細胞株から精製されたＴＨＩＯＭＡＢ^{TM}抗体は、Ｃｙｓ反応性リンカーＬ１－ＣＩＤＥの中間体にコンジュゲートできない。システイン操作抗体は、ＤＴＴ（クリーランド試薬、ジチオスレイトール）又はＴＣＥＰ（トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン　塩酸塩；Ｇｅｔｚ　ｅｔ　ａｌ（１９９９）Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｖｏｌ　２７３：７３８０；Ｓｏｌｔｅｃ　Ｖｅｎｔｕｒｅｓ，Ｂｅｖｅｒｌｙ，ＭＡ）といった還元剤を用いた処理と、それに続くデヒドロアスコルビン酸などの弱オキシダントによる鎖間ジスルフィド結合の再形成（再酸化）により、本明細書に記載されるＬ１－ＰＣＩＤＥ中間体とのコンジュゲーションに対して反応性に作製されうる。ＣＨＯ細胞に発現される完全長システイン操作モノクローナル抗体（ＴｈｉｏＭａｂ^{TM}抗体）（Ｇｏｍｅｚ　ｅｔ　ａｌ（２０１０）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　ａｎｄ　Ｂｉｏｅｎｇ．１０５（４）：７４８－７６０；Ｇｏｍｅｚ　ｅｔ　ａｌ（２０１０）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｐｒｏｇ．２６：１４３８－１４４５）を、例えば、室温で２ｍＭのＥＤＴＡを含む５０ｍＭのトリス（ｐＨ８．０）中、約５０倍過剰のＤＴＴで一晩還元し、Ｃｙｓ及びグルタチオン付加物を除去し、抗体中の鎖間ジスルフィド結合を還元した。付加物の除去を、ＰＬＲＰ－Ｓカラムを使用する逆相ＬＣＭＳによって監視した。

【０２４４】

Ｃｙｓ及びグルタチオン付加物の除去後、ＴＨＩＯＭＡＢ^{TM}抗体は、本明細書において生成される陽イオン交換クロマトグラフィーを含む、当技術分野において一般的に知られている方法により精製することができる。還元されたＴＨＩＯＭＡＢｓ^{TM}は、ｐＨが概ね５になるまで少なくとも４種の容積の１０ｍＭスクシネート（ｐＨ５）に加えることにより及び／又は１０％酢酸での滴定により、希釈及び酸性化することができる。ｐＨを低下させた希釈ＴＨＩＯＭＡＢ^{TM}抗体は、その後ＨｉＴｒａｐ　Ｓ陽イオン交換カラムにローディングし、複数のカラム容積の１０ｍＭ酢酸ナトリウム（ｐＨ５）で洗浄し、５０ｍＭトリス（ｐＨ８．０）、１５０ｍＭ塩化ナトリウムで溶出することができる。再酸化を実行することにより、ジスルフィド結合を、親Ｍａｂ中に存在するシステイン残基間に再度確立することができる。上述の溶出された還元ＴＨＩＯＭＡＢ^{TM}抗体は、１５Ｘデヒドロアスコルビン酸（ＤＨＡＡ）で約３時間、あるいは２００ｎＭから２ｍＭの水性硫酸銅（$CuSO_4$）で室温で一晩処理することができる。当技術分野において既知である他のオキシダント（すなわち、酸化剤）及び酸化条件が使用されうる。周囲空気酸化も効果的でありうる。この穏やかな部分的再酸化工程により、高い忠実度で鎖内ジスルフィドが効率的に形成される。再酸化は、ＰＬＲＰ－Ｓカラムを使用する逆相ＬＣＭＳにより監視することができる。次いで、再酸化ＴＨＩＯＭＡＢ^{TM}抗体は、上述のようにスクシネート　バッファーで希釈して概ね５ｐＨに到達させ、続いて上述のＳカラムで精製することができる。ただし、溶出は、１０ｍＭスクシネート（ｐＨ５）、３００ｍＭ塩化ナト

リウム（バッファーＢ）及び１０ｍＭスクシネート（ｐＨ５）（バッファーＡ）のグラジエントを用いて実施された。溶出されたチオＭａｂ^{TM}抗体に対し、ＥＤＴＡを最終濃度２ｍＭまで加えることができる。ＴＨＩＯＭＡＢ^{TM}は、必要に応じて濃縮し、５ｍｇ／ｍＬを超える最終濃度に到達させることができる。その結果得られるＴＨＩＯＭＡＢ^{TM}抗体は、コンジュゲーションの準備ができており、－２０℃又は－８０℃で保存することができる。液体クロマトグラフィー／質量分析を、６２００シリーズＴＯＦ又はＱＴＯＦ Ａｇｉｌｅｎｔ ＬＣ／ＭＳで実施することができる。試料は、８０℃に加熱した、ＰＲＬＰ－Ｓ（登録商標）、１０００Ａ、マイクロボアカラム（５０ｍｍ×２．１ｍｍ、Ｐｏｌｙｍｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｓｈｒｏｐｓｈｉｒｅ，ＵＫ）で色層分析される。３０～４０％のＢの直線勾配（溶媒Ａ：水中０．０５％のＴＦＡ、溶媒Ｂ：アセトニトリル中０．０４％のＴＦＡ）を使用して、溶出剤を、エレクトロスプレー源を使用して直接イオン化することができる。データを収集し、ＭａｓｓＨｕｎｔｅｒソフトウェア（Ａｇｉｌｅｎｔ）によってデコンボリューションした。ＬＣ／ＭＳ分析に先立ち、抗体（５０マイクログラム）を、ＰＮＧａｓｅ Ｆ（２単位／ｍｌ；ＰＲＯｚｙｍｅ，Ｓａｎ Ｌｅａｎｄｒｏ，ＣＡ）で２時間３７℃で処理し、Ｎ結合型炭水化物を除去することができる。

【０２４５】

代替的に、抗体は、ＬｙｓＣ（抗体５０μｇ（マイクログラム）につき０．２５μｇ）で１５分間３７℃で部分的に分解し、ＬＣＭＳによる分析のためにＦａｂ及びＦｃ断片を得ることができる。

【０２４６】

２．リンカーＬ１－ＣＩＤＥ基の抗体へのコンジュゲート

リンカーＬ１－ＰＣＩＤＥ化合物を抗体にコンジュゲートする１つの方法では、上記の還元及び再酸化手順の後、システイン操作抗体（ＴＨＩＯＭＡＢ^{TM}抗体）を、１０ｍＭのコハク酸塩（ｐＨ５）、１５０ｍＭのＮａＣｌ、２ｍＭのＥＤＴＡ中において、１Ｍのトリスを用いてｐＨ７．５～８．５にｐＨ調整する。チオール反応基（例えば、マレイミド又は４－ニトロピリジルジスルフィド、又はメタンチオスルホニル（ＭＴＳ）ジスルフィド）を含む、過剰の、約３モルから２０当量のリンカー－ＰＣＩＤＥ中間体を、プロピレングリコールあり又はなしで、ＤＭＦ又はＤＭＡに溶解した後、還元し、再酸化し、ｐＨを調整した抗体に加える。反応物を室温又は３７℃でインキュベートし、反応混合物のＬＣＭＳ分析によって決定される完了まで（１から約２４時間）監視する。反応が完了したら、コンジュゲートを、残りの未反応Ｌ１－ＰＣＩＤＥ中間体及び凝集したタンパク質（有意なレベルで存在する場合）を除去することを目的として、複数の方法の１つ又は任意の組み合わせによって精製する。例えば、コンジュゲートを、最終ｐＨが概ね５．５になるまで１０ｍＭのヒスチジン－アセテート（ｐＨ５．５）で希釈し、Ａｋｔａ精製システムに接続されたＨｉＴｒａｐ Ｓカラム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）又はＳマキシスピンカラム（Ｐｉｅｒｃｅ）を使用するＳ陽イオン交換クロマトグラフィーによって精製することができる。代替的に、コンジュゲートを、Ａｋｔａ精製システムに接続されたＳ２００カラム又はＺｅｂａスピンカラムを使用するゲル濾過クロマトグラフィーによって精製してもよい。代替的に、透析を使用して、未反応の又は過剰のリンカー薬を除去してもよい。ＴＨＩＯＭＡＢ^{TM}抗体ＰＣＩＤＥコンジュゲートは、ゲル濾過又は透析を使用し、２４０ｍＭのスクロースを用いて、２０ｍＭのＨｉｓ／アセテート（ｐＨ５）に製剤化することができる。精製されたコンジュゲートは、遠心限外濾過により濃縮する及び／又は滅菌条件下で０．２－μｍフィルターを通して濾過し、保存のために凍結することができる。Ａｂ－Ｌ１－ＰＣＩＤＥは、タンパク質濃度を決定するためのＢＣＡアッセイ、凝集分析のための分析的ＳＥＣ（サイズ排除クロマトグラフィー）及びリジンＣエンドペプチダーゼ（ＬｙｓＣ）を用いた処理又は標準的手順を使用した還元後のＬＣ－ＭＳによって特徴づけされ、ＤＡＲが計算された。

【０２４７】

０．７５ｍｌ／分の流量で、０．２５ｍＭの塩化カリウム及び１５％のＩＰＡを有する

０．２Ｍのリン酸カリウム（ｐＨ６．２）中、Ｓｈｏｄｅｘ　ＫＷ８０２．５カラムを使用して、コンジュゲートに対してサイズ排除クロマトグラフィーを実施する。コンジュゲートの凝集状態は、２８０ｎｍの溶出ピーク面積吸光度の積分によって決定された。

【０２４８】

ＬＣ－ＭＳ分析は、Ａｂ－Ｌ１－ＰＣＩＤＥに対し、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＱＴＯＦ　６５２０　ＥＳＩ機器を使用して実施されうる。一例として、Ａｂ－Ｌ１－ＰＣＩＤＥは、トリス（ｐＨ７．５）中、１：５００ｗ／ｗのエンドプロテアーゼＬｙｓ　Ｃ（Ｐｒｏｍｅｇａ）で３０分間３７℃で処理される。その結果得られる分裂断片は、８０℃に加熱された、１０００Å（オングストローム）、８μｍ（ミクロン）ＰＬＲＰ－Ｓ（高度に架橋されたポリスチレン）カラムにローディングされ、５分で３０％のＢから４０％のＢへのグラジエントで溶出される。移動相Ａは、０．０５％のＴＦＡを有するH_2Oであり、移動相Ｂは、０．０４％のＴＦＡを有するアセトニトリルであった。流量は、０．５ｍｌ／分であった。タンパク質溶出は、エレクトロスプレーイオン化及びＭＳ分析に先立ち、２８０ｎｍでのＵＶ吸光度検出により監視した。非コンジュゲートＦｃ断片、残留非コンジュゲートＦａｂ、及び薬物化Ｆａｂのクロマトグラフィー分解が、通常達成された。得られたｍ／ｚスペクトルを、Ｍａｓｓ　Ｈｕｎｔｅｒ^{TM}ソフトウェア（Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用してデコンボリューションし、抗体断片の質量を算出した。デコンボリューションしたＬＣＭＳスペクトルのピークを、割り当て、定量化することができる。ＰＣＩＤＥ対抗体比（ＤＡＲ）を、ＰＣＩＤＥにコンジュゲートした抗体に対応する１つ以上のピークの、観察されたすべてのピークに対する強度の比を計算することにより、計算する。

【０２４９】

３．Ｅ３ＬＢ－Ｌ２中間体を調製するための、Ｌ２のＥ３ＬＢに対する一般的な合成カップリング

一部の実施形態では、まずＬ２を第１の適切な溶媒、第１の塩基及び第１のカップリング試薬と接触させて、第１の溶液を調製する。一部の実施形態では、Ｌ２を第１の適切な溶媒、第１の塩基、及び第１のカップリング試薬と接触させることは、室温（約２５℃）で約１５分進行させる。次いで、Ｅ３ＬＢを前記第１の溶液と接触させる。

【０２５０】

一部の実施形態では、Ｅ３ＬＢを第１の溶液と接触させることは、室温（約２５℃）で約１時間進行させる。次いで、溶液を濃縮し、任意選択的に精製する。

【０２５１】

一部の実施形態では、Ｌ２対第１の塩基対第１のカップリング試薬のモル比は、約１：４：１．１９である。一部の実施形態では、Ｌ２対第１の塩基対第１のカップリング試薬のモル比は、約１：２：０．５、約１：３：１、約１：４：２、約１：５：３、又は約１：６：４である。

【０２５２】

一部の実施形態では、Ｌ２対Ｅ３ＬＢのモル比は、約１：１である。一部の実施形態では、Ｌ２対Ｅ３ＬＢのモル比は、約１：０．５、約１：０．７５、約１：２、又は約０．５：１である。

【０２５３】

４．Ｅ３ＬＢ－Ｌ２中間体のＰＢに対するカップリングのための一般的な合成方法

一部の実施形態では、Ｅ３ＬＢ－Ｌ２中間体をＰＢにカップリングさせてＣＩＤＥを調製する。一部の実施形態では、まずＰＢを、第２の適切な溶媒、第２の塩基、及び第２のカップリング試薬と接触させる。一部の実施形態では、接触させることは、室温（約２５℃）で約１０分間進行させる。次いで、溶液を、Ｅ３ＬＢ－Ｌ２中間体と接触させる。一部の実施形態では、第２の溶液とＥ３ＬＢ－Ｌ２中間体との接触は、室温（約２５℃）で約１時間進行させる。次いで、溶液を濃縮し、任意選択的に精製してＣＩＤＥを調製する。

【０２５４】

一部の実施形態では、ＰＢ対第２の塩基対第２のカップリング試薬のモル比は、約１：４：１．２である。一部の実施形態では、ＰＢ対第２の塩基対第２のカップリング試薬のモル比は、約１：３：０．７５、約１：５：１、約１：３：２、又は約１：５：３である。

【０２５５】

一部の実施形態では、ＰＢ対Ｅ３ＬＢ－Ｌ２中間体のモル比は、約１：１である。一部の実施形態では、ＰＢ対Ｅ３ＬＢ－Ｌ２中間体のモル比は、約１：０．５、約１：０．７５、約１：２、又は約０．５：１である。

【０２５６】

５．ＣＩＤＥをＬ１にカップリングさせてＬ１－ＣＩＤＥを調製するための一般的な合成方法

一部の実施形態では、接触させることは、約（約２５℃）で約２時間進行させる。次いで、溶液を任意選択的に精製してＬ１－ＣＩＤＥを調製することができる。

【０２５７】

一部の実施形態では、ＣＩＤＥ対Ｌ１のモル比は、約１：４である。一部の実施形態では、ＣＩＤＥ対Ｌ１のモル比は、約１：１、１：２、１：３、１：５、１：６、１：７、又は約１：８である。

【０２５８】

６．Ｌ１－ＣＩＤＥを抗体にカップリングさせるための一般的な合成方法

一部の実施形態では、Ｌ１－ＣＩＤＥを、チオール及び第４の適切な溶媒と接触させて、第４の溶液を形成する。次いで、この溶液を、抗体と接触させてコンジュゲートを調製する。特定の実施形態において、

【０２５９】

一部の実施形態では、チオールは、マレイミド又は４－ニトロピリジジスルフィドである。一部の実施形態では、適切な溶媒は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、及びプロピレングリコールからなる群から選択される。

【０２６０】

一部の実施形態では、Ｌ１－ＣＩＤＥ対チオール反応性基のモル比は、約３：１から約２０：１である。

【０２６１】

一部の実施形態では、Ｌ１－ＣＩＤＥ、チオール反応性基及び適切な溶媒を含む溶液を抗体と接触させることは、約１から約２４時間進行させる。一部の実施形態では、Ｌ１－ＣＩＤＥ、チオール反応性基及び適切な溶媒を含む溶液を抗体と接触させることは、約室温（約２５℃）から約３７℃で進行させる。

【０２６２】

上記一般的な方法の一部の実施形態では、適切な溶媒は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、及びプロピレン炭酸塩からなる群から選択される極性非プロトン溶媒である。

【０２６３】

上記一般的な方法の一部の実施形態では、塩基は、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ）、トリエチルアミン、及び２，２，２，６，６－テトラメチルペピリジンからなる群から選択される。一部の実施形態では、カップリング試薬は、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）、（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ホスフェート（ＢＯＰ）、（７－アザ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ホスフェート（ＰｙＡＯＰ）、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＢＴＵ）、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＢＴＵ）、Ｏ－（６－クロロベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ

，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＣＴＵ）、Ｏ－（Ｎ－スク－シンイミジル）－１，１，３，３－テトラメチル－ウロニウムテトラフルオロボラート（ＴＳＴＵ）、Ｏ－（５－ノルボルネン－２，３－ジカルボキシイミド）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート（ＴＮＴＵ）、Ｏ－（１，２－ジヒドロ－２－オキソ－１－ピリジル－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート（ＴＰＴＵ）、及びカルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）からなる群から選択される。

【０２６４】

上記一般的方法の一部の実施形態では、接触させることは、約３０秒、１分、２分、３分、４分、５分、６分、７分、８分、９分、１０分、１１分、１２分、１３分、１４分、１５分、１６分、１７分、１８分、１９分、２０分、３０分、６０分、９０分、１２０分、１８０分、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、２０時間、４０時間、６０時間又は７２時間進行させる。

【０２６５】

上記一般的な方法の一部の実施形態では、接触させることは、約２０℃、２１℃、２２℃、２３℃、２４℃、２５℃、２６℃、２７℃、２８℃、２９℃、３０℃、３１℃、３２℃、３３℃、３４℃、３５℃、３６℃、３７℃、３８℃、３９℃、４０℃、４１℃、４２℃、４３℃、４４℃、４５℃、４６℃、４７℃、４８℃、４９℃、５０℃、６０℃、７０℃、８０℃、９０℃、又は１００℃で進行させる。

【０２６６】

以下の実施例は、例示を目的として提示されているのであって、限定を目的としているのではない。

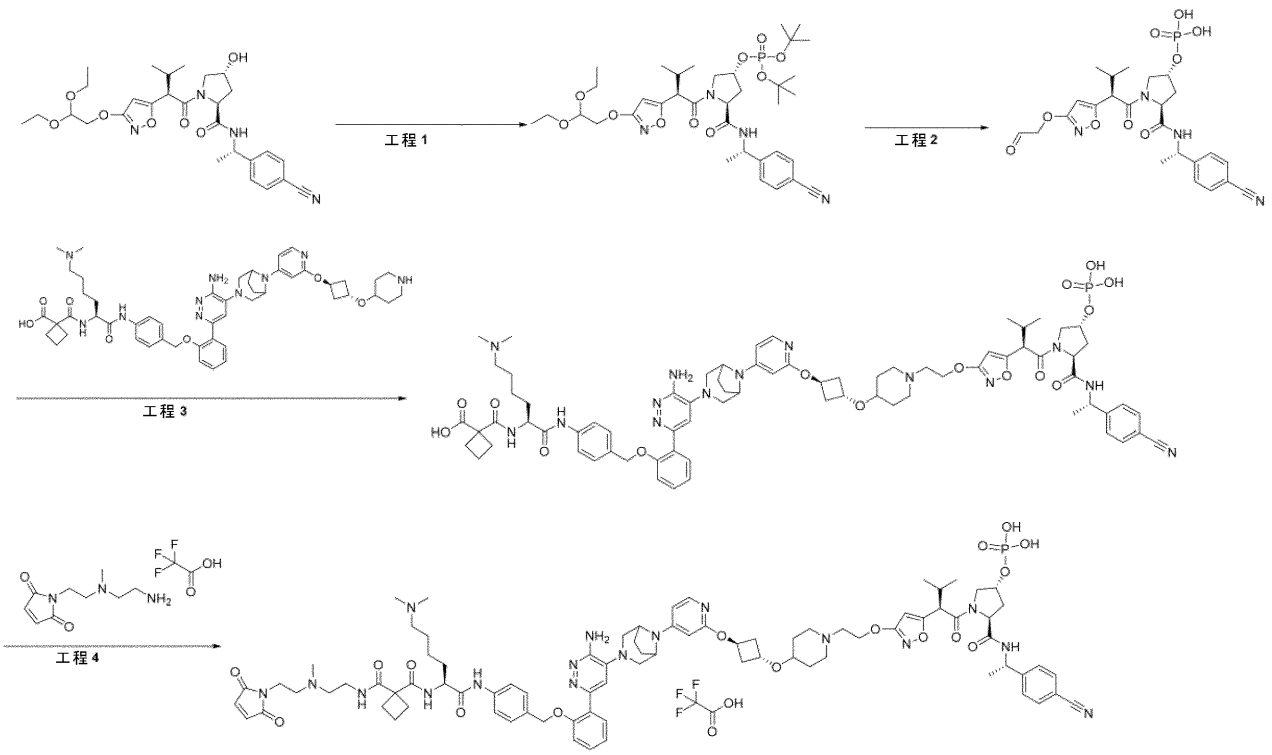
【実施例】

【０２６７】

実施例１

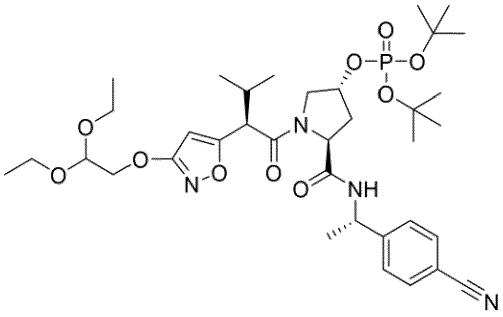
Ｌ１Ｈｙ－ＰＥ－ＣＩＤＥ－１の合成

Ｌ１Ｈｙ－ＰＥ－ＣＩＤＥ－１：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－（（４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（（２－（（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）エチル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルジヒドロホスフェート（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）



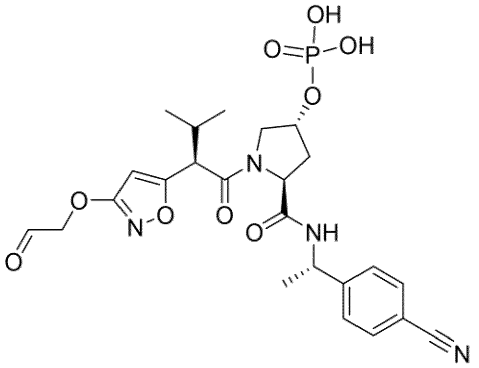
【０２６８】

工程１：ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ，５Ｓ）－５－（（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）カルバモイル）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）ピロリジン－３－イル）ホスフェート



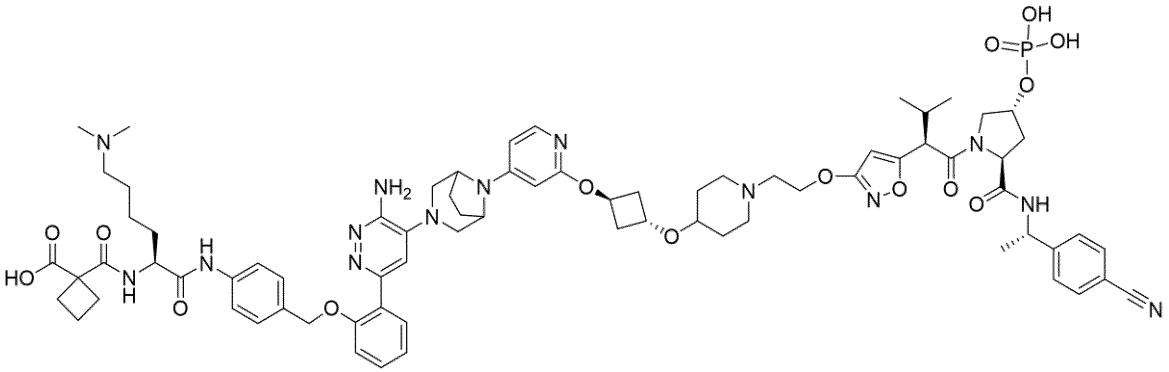
窒素下において、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中、（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド（５００ｍｇ、０．９２１ｍｍｏｌ）及び１Ｈ－テトラゾール（６．１ｍＬ、ＡＣＮ中０．４５Ｍ）の溶液に対し、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジイソプロピルホスホラミダイト（５１１ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。その結果得られた溶液を、室温で一晩撹拌した。次いでｔ－ＢｕＯＯＨ（デカン中５Ｍ）（０．７４ｍＬ、３．６９ｍｍｏｌ）を、－３０℃で加え、室温で５時間撹拌した。反応を$NaHSO_3$でクエンチした。その結果得られた溶液をＥｔＯＡｃで抽出し、有機層を合わせた。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（グラジエント：０％～８７％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製し、４２０ｇ（６２％の収率）の標題化合物を無色のオイルとして得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝７３５．

【０２６９】
工程２：（３Ｒ，５Ｓ）－５－（（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）カルバモイル）－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－（２－オキソエトキシ）イソキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－３－イルジヒドロホスフェート



窒素下において、ＨＣＯＯＨ（０．５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ，５Ｓ）－５－（（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）カルバモイル）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）ピロリジン－３－イル）ホスフェート（７０．０ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で１時間撹拌した。溶液を、真空下で濃縮し、５０ｍｇ（クルード）の標題化合物を固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５４９．

【０２７０】
工程３：１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（（２－（６－アミノ－５－（８－（２－（３－（（１－（２－（（５－（（Ｒ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）カルバモイル）－４－（ホスホノオキシ）ピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）フェノキシ）メチル）フェニル）アミノ）－６－（ジメチルアミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸

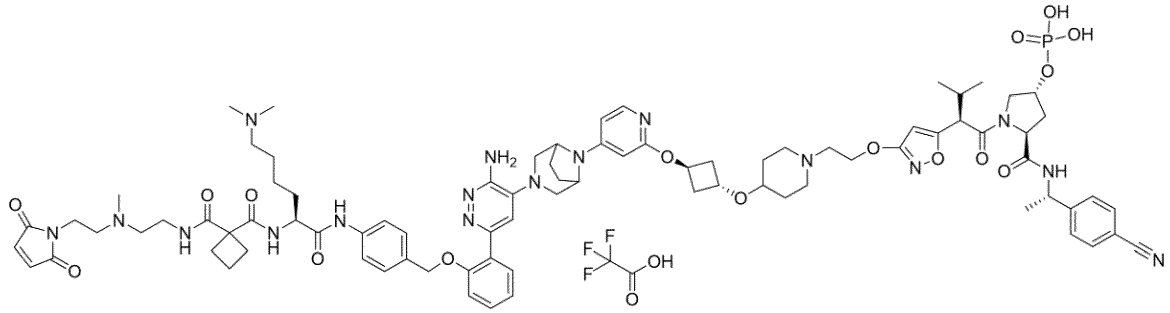


窒素下において、メタノール（１．５ｍＬ）及びジクロロメタン（０．５ｍｌ）中、（３Ｒ，５Ｓ）－５－（（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）カルバモイル）－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－（２－オキソエトキシ）イソキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－３－イルジヒドロホスフェート（６２．８ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）、１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（（２－（６－アミノ－５－（８－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（ピペリジン－４－イルオキシ）シクロブトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）フェノキシ）メチル）フェニル）アミノ）－６－（ジメチルアミノ）－１－オ

キソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（５６．０ｍｇ、０．０６０２ｍｍｏｌ）、CH_3COONa（１４．９ｍｇ、０．１８２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間攪拌した。次いで、$NaBH_3CN$（５．６ｍｇ、０．０８９１ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応物を、水によりクエンチした。反応混合物を、真空下で濃縮した。残留物を、充填済Ｃ１８カラム（溶媒グラジエント：水中０～１００％のＡＣＮ（０．０５％　NH_4HCO_3））により精製し、６０ｍｇ（６５％の収率）の標題化合物を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝１４６４．

【０２７１】

工程４：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－（（４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（（２－（（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）エチル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルジヒドロホスフェート（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）



ＤＭＦ（１ｍＬ）中、１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（（２－（６－アミノ－５－（８－（２－（３－（（１－（２－（（５－（（Ｒ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）カルバモイル）－４－（ホスホノオキシ）ピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）フェノキシ）メチル）フェニル）アミノ）－６－（ジメチルアミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（６０．０ｍｇ、０．０４１０ｍｍｏｌ）、１－（２－（（２－アミノエチル）（メチル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（１０．５ｍｇ、クルード）及びＤＩＰＥＡ（５４．２ｍｇ、０．４２０ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ＨＡＴＵ（１８．７ｍｇ、０．０４９２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応物を、室温で１０分間撹拌した。クルードを、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム３０＊１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ；移動相Ａ：水（０．０５％　ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；グラジエント：１２分で１４％のＢから２３％のＢ、２３％のＢ；波長：２５４／２２０ｎｍ；R_{T1}（分）：１１．７５分）により精製し、２０．３ｍｇ（３０％の収率）のＬ１Ｈｙ－ＰＥ－ＣＩＤＥ－１を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝１６４３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．２４（ｓ，１Ｈ）、９．６７（ｓ，１Ｈ）、８．５６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、８．１２（ｓ，１Ｈ）、７．８８－７．７３（ｍ，４Ｈ）、７．６８－７．４９（ｍ，４Ｈ）、７．４９－７．２５（ｍ，６Ｈ）、

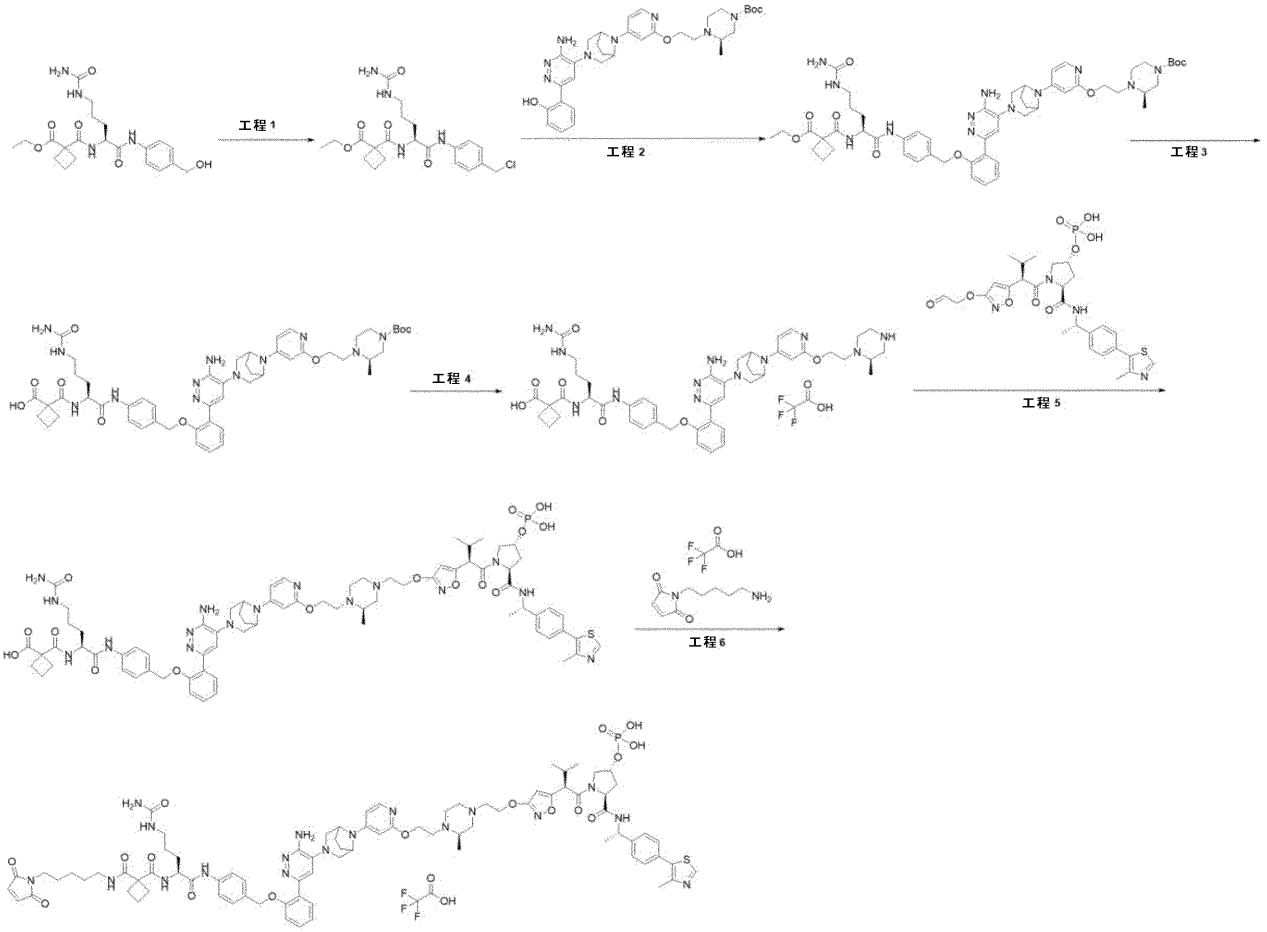
７．２０－６．８０（ｍ，４Ｈ）、６．６１（ｓ，１Ｈ）、６．２１－５．９５（ｍ，２Ｈ）、５．３０－５．００（ｍ，３Ｈ）、４．９０（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）、４．７６（ｓ，１Ｈ）、４．５２－４．２７（ｍ，７Ｈ）、３．７６－３．６７（ｍ，６Ｈ）、３．５５－３．４０（ｍ，９Ｈ）、３．３０－３．２０（ｍ，５Ｈ）、３．１５－２．９５（ｍ，５Ｈ）、２．８１（ｓ，３Ｈ）、２．７３（ｓ，６Ｈ）、２．４５－２．３０（ｍ，９Ｈ）、２．０１－１．５４（ｍ，１５Ｈ）、１．４９－１．２０（ｍ，５Ｈ）、０．９４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）、０．７９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２７２】

実施例２

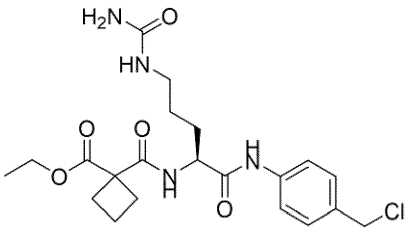
ＬＩ－ＰＥ－ＣＩＤＥ－２の合成

ＬＩ－ＰＥ－ＣＩＤＥ－２：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－（（４－（（Ｓ）－２－（１－（（５－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ペンチル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルジヒドロホスフェート（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）



【０２７３】

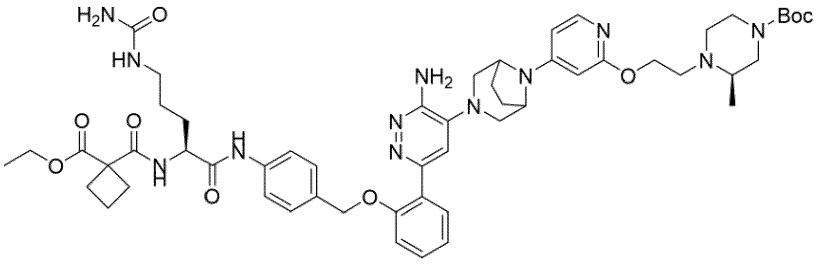
工程１：エチル（Ｓ）－１－（（１－（（４－（クロロメチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシレート



ＴＨＦ（１０ｍＬ）中、エチル（Ｓ）－１－（（１－（（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、２．３０ｍｍｏｌ）の溶液に対し、$SOCl_2$（０．８３０ｇ、６．９７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を、室温で１時間撹拌した。ＭｅＯＨを０℃で加え、反応をクエンチした。溶媒をエバポレートし、クルードを、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶媒グラジエント：ＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨ）により精製し、９１０ｍｇの標題化合物を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５３．

【０２７４】

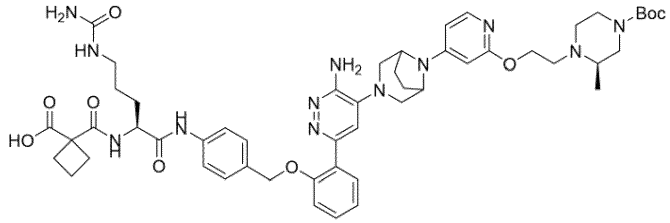
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－（（４－（（Ｓ）－２－（１－（エトキシカルボニル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート



窒素下において、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．１５ｇ、１．８６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．２２ｇ、３．７４ｍｍｏｌ）の溶液に対し、エチル（Ｓ）－１－（（１－（（４－（クロロメチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシレート（８５０ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を、０℃で１５分間撹拌した。ＥｔＯＡｃを加え、水を使用して洗浄した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。クルードを、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶媒グラジエント：ＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨ）により精製し、６９０ｍｇの標題化合物を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０３４．

【０２７５】

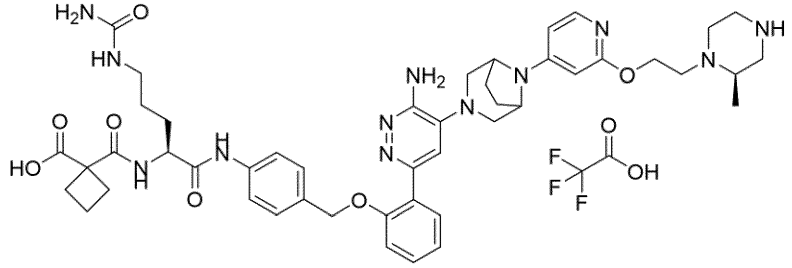
工程３：１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（（２－（６－アミノ－５－（８－（２－（２－（（Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）フェノキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸



ＴＨＦ（１０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－（（４－（（Ｓ）－２－（１－（エトキシカルボニル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（６９０ｍｇ、０．６７０ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ．H_2O（８４．２ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。クルードを、充填済Ｃ１８カラム（溶媒グラジエント：水中０～１００％のＭｅＯＨ（０．０５％　NH_4HCO_3））により精製し、６００ｍｇの標題化合物を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１００６．

【０２７６】

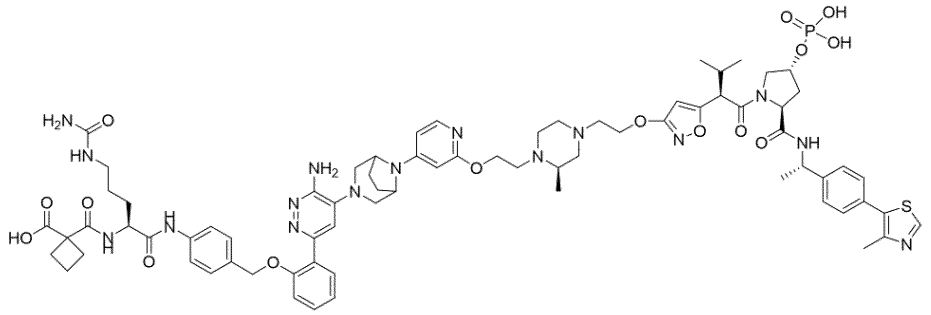
工程４：１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（（２－（６－アミノ－５－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）フェノキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）



ＨＦＩＰ（９ｍＬ）中５％のＴＦＡ中、１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（（２－（６－アミノ－５－（８－（２－（２－（（Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）フェノキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（３００ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ）溶液を、室温で１時間撹拌した。溶媒をエバポレートし、粗生成物を次の工程に直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０６．

【０２７７】

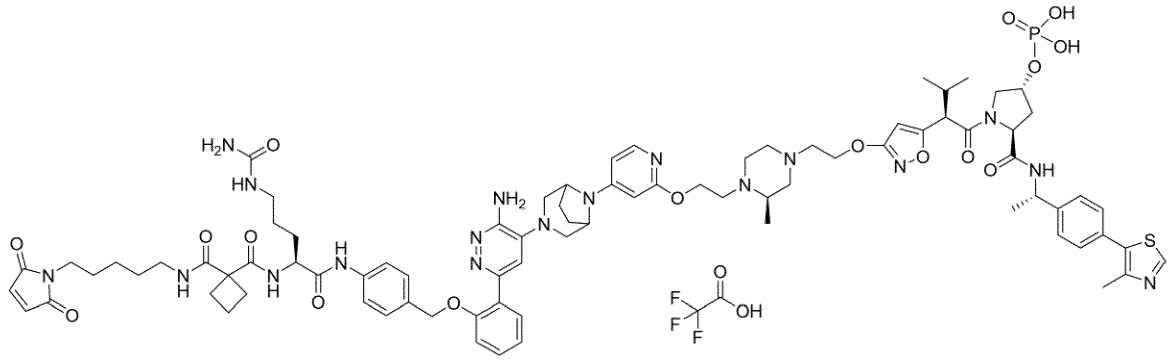
工程５：１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（（２－（６－アミノ－５－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチル－４－（２－（（５－（（Ｒ）－３－メチル－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）－４－（ホスホノオキシ）ピロリジン－１－イル）－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）フェノキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸



ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中、１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（（２－（６－アミノ－５－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）フェノキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（最後の工程からのクルード），（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－（２－オキソエトキシ）イソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルジヒドロホスフェート（３０９ｍｇ、０．４９８ｍｍｏｌ）及びＮａＯＡｃ（６０．０ｍｇ、０．７３１ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。次いで$NaBH_3CN$（３２．０ｍｇ、０．５１０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。クルードを、充填済Ｃ１８カラム（水中０～１００％のＭｅＯＨ（０．０５％NH_4HCO_3））により精製し、３２４ｍｇの標題化合物を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１５１０．

【０２７８】

工程６：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－（（４－（（Ｓ）－２－（１－（（５－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ペンチル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルジヒドロホスフェート（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）



ＤＭＦ中、１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（（２－（６－アミノ－５－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチル－４－（２－（（５－（（Ｒ）－３－メチル－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）－４－（ホスホノオキシ）ピロリジン－１－イル）－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル

）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）フェノキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（３２４ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）、１－（５－アミノペンチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（９０．９ｍｇ、クルード）、ＨＡＴＵ（１０６ｍｇ、０．２８０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２７７ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１５分間攪拌した。クルードを、以下の条件：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム　３０＊１５０ｍｍ　５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；グラジエント：１０分で１９％のＢから３２％のＢ、３２％のＢ；２５４／２２０ｎｍ；R_T（分）：１０を用いてＰｒｅｐ　ＨＰＬＣにより精製し、１７３．７ｍｇのＬ１－ＰＥ－ＣＩＤＥ－２を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１６７４．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6、ｐｐｍ）δ　１０．１８（ｓ，１Ｈ）、９．００（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．４７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．９１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．８２（ｑ，Ｊ＝８．０、６．７Ｈｚ，２Ｈ）、７．６７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．５８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．５３－７．２５（ｍ，８Ｈ）、７．１６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）、６．９８（ｓ，３Ｈ）、６．７１（ｓ，１Ｈ）、６．３５（ｓ，１Ｈ）、６．１２（ｓ，１Ｈ）、６．０１（ｓ，１Ｈ）、５．４４（ｓ，１Ｈ）、５．１０（ｓ，２Ｈ）、４．９２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）、４．８３－４．７０（ｍ，２Ｈ）、４．５８（ｓ，２Ｈ）、４．４７（ｓ，２Ｈ）、４．４５－４．３０（ｍ，３Ｈ）、３．７８－３．６７（ｍ，１１Ｈ）、３．４０－３．３５（ｍ，４Ｈ）、３．２５－３．１７（ｍ，３Ｈ）、３．１３－３．０５（ｍ，５Ｈ）、３．００－２．９２（ｍ，２Ｈ）、２．８５－２．７５（ｍ，１Ｈ）、２．５０－２．２８（ｍ，９Ｈ）、２．１０－１．８５（ｍ，４Ｈ）、１．７９－１．７０（ｍ，３Ｈ）、１．６９（ｓ，１Ｈ）、１．５３－１．３０（ｍ，９Ｈ）、１．２７－１．１０（ｍ，５Ｈ）、０．９８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）、０．８５－０．７５（ｍ，３Ｈ）．

【０２７９】

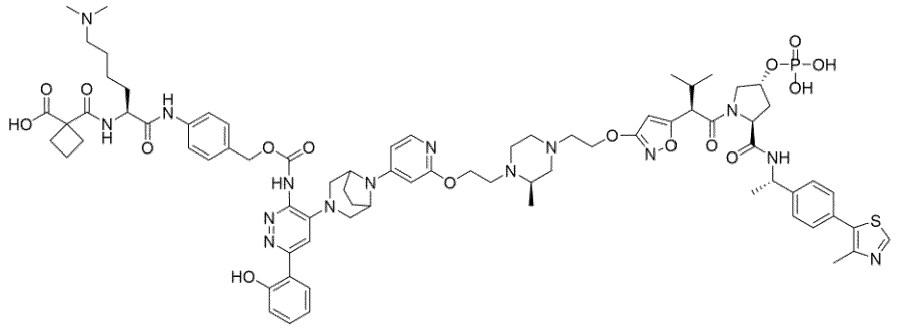
実施例３

Ｌ１－ＰＥ－ＣＩＤＥ－３の合成

Ｌ１－ＰＥ－ＣＩＤＥ－３：４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（（５－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ペンチル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル（６－（２－ヒドロキシフェニル）－４－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチル－４－（２－（（５－（（Ｒ）－３－メチル－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）－４－（ホスホノオキシ）ピロリジン－１－イル）－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）カルバメート（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）

【０２８０】

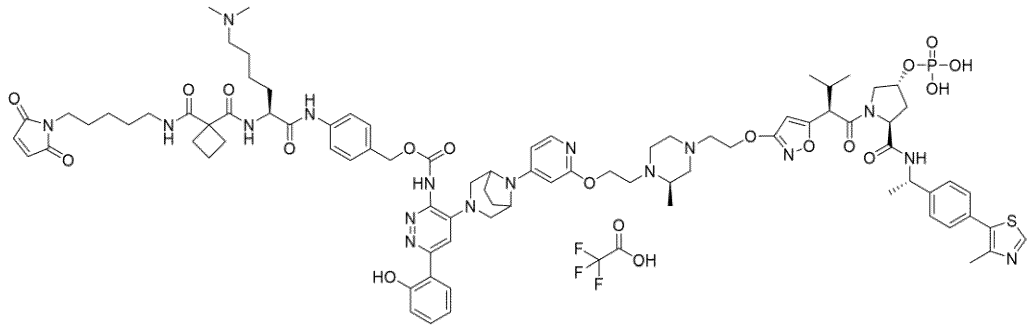
工程１：１－（（（２Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－１－（（４－（（（（６－（２－ヒドロキシフェニル）－４－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチル－４－（２－（（５－（（Ｒ）－３－メチル－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）－４－（ホスホノオキシ）ピロリジン－１－イル）－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸



窒素下において、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）及びＤＣＭ（１ｍｌ）中、１－（（（２Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－１－（（４－（（（（６－（２－ヒドロキシフェニル）－４－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（５０．０ｍｇ、０．０５２７ｍｍｏｌ、実施例３ａに記載のものと同じＩＮＴ，（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－（２－オキソエトキシ）イソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルジヒドロホスフェート（２６．０ｍｇ、０．０４１９ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｃ（９．５ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）の溶液を、３０℃で１時間撹拌した。次いで$NaBH_3CN$（６．６ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）を加え、３０℃で０．５時間撹拌した。反応溶液を、真空下で濃縮した。残留物を、充填済Ｃ１８カラム（溶媒グラジエント：水中０～１００％のCH_3OH（０．０５％　NH_4HCO_3））により精製し、２３．０ｍｇの標題化合物を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１５５３．

【０２８１】

工程２：４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（（５－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ペンチル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル（６－（２－ヒドロキシフェニル）－４－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチル－４－（２－（（５－（（Ｒ）－３－メチル－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）－４－（ホスホノオキシ）ピロリジン－１－イル）－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）カルバメート（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）



【０２８２】

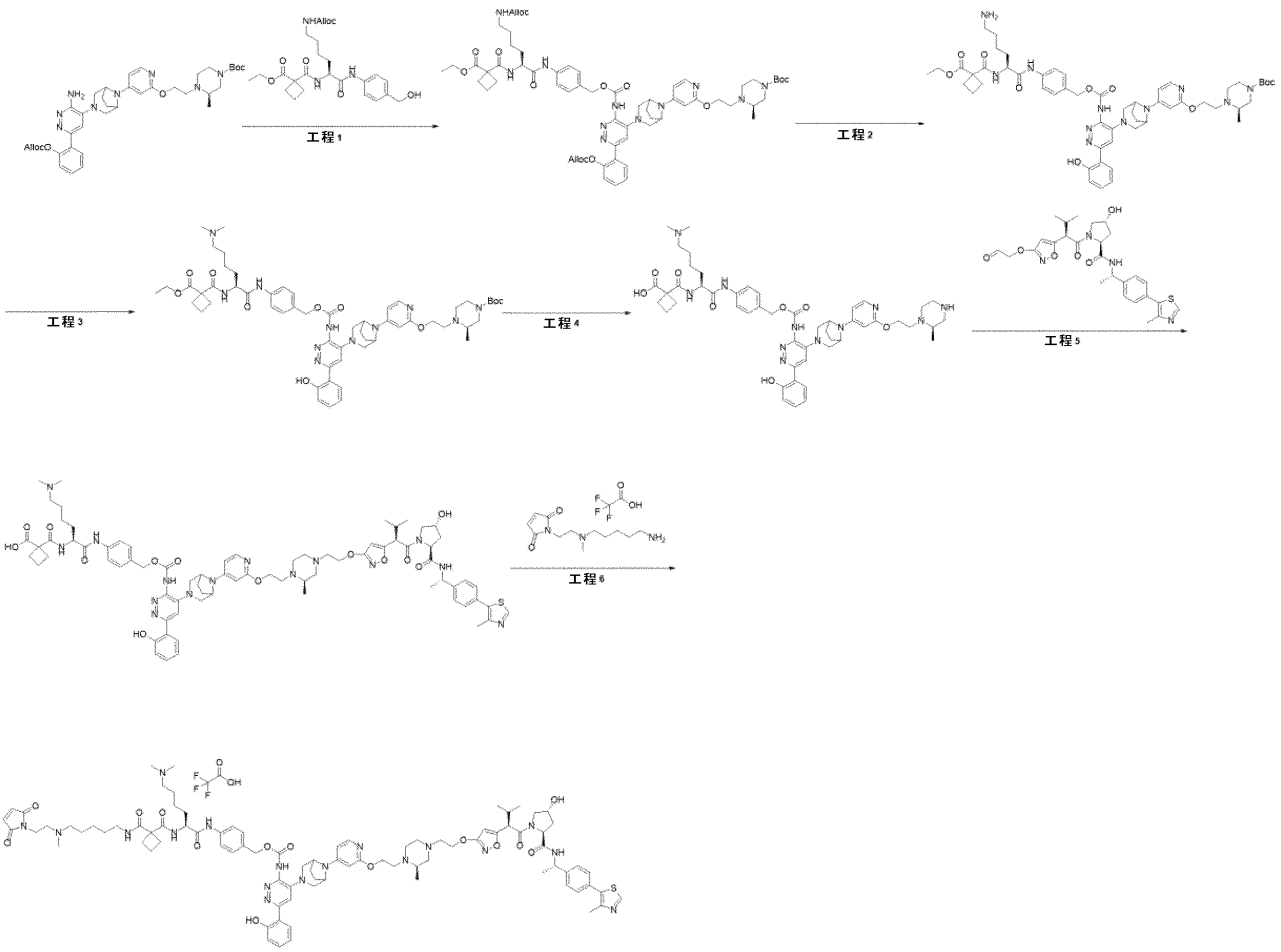
ＤＭＦ（１ｍＬ）中、１－（（（２Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－１－（（４－（（（（６－（２－ヒドロキシフェニル）－４－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチル－

４－（２－（（５－（（Ｒ）－３－メチル－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）－４－（ホスホノオキシ）ピロリジン－１－イル）－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（２３．０ｍｇ、０．０１４８ｍｍｏｌ）、１－（５－アミノペンチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（５．５ｍｇ、クルード）、ＨＡＴＵ（７．３ｍｇ、０．０１９２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１９．８ｍｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１０分間攪拌した。クルードを、以下の条件：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム３０＊１５０ｍｍ　５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；グラジエント：１２分で１８％のＢから３０％のＢ、３０％のＢ；波長：２５４／２２０ｎｍ；R_T（分）：１１を用いて、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、８．７ｍｇのＬ１－ＰＥ－ＣＩＤＥ－３を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１７１７．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6、ｐｐｍ）δ　１０．１５（ｓ，１Ｈ）、１０．０７（ｓ，１Ｈ）、９．３７（ｂｒ，１Ｈ）、８．９５（ｓ，１Ｈ）、８．４８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．００－７．８０（ｍ，４Ｈ）、７．６６－７．５７（ｍ，３Ｈ）、７．４９－７．２８（ｍ，６Ｈ）、７．０２－６．８９（ｍ，４Ｈ）、６．７８（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）、６．４４（ｓ，１Ｈ）、６．１０（ｓ，１Ｈ）、５．１０（ｓ，２Ｈ）、４．８９（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）、４．８０（ｓ，１Ｈ）、４．７３（ｓ，２Ｈ）、４．５０－４．３０（ｍ，６Ｈ）、３．８５－３．６３（ｍ，９Ｈ）、３．５２－３．４５（ｍ，３Ｈ）、３．３５（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）、３．２０－２．９８（ｍ，８Ｈ）、２．９０－２．７０（ｍ，８Ｈ）、２．４８－２．３４（ｍ，９Ｈ）、１．９３（ｓ，４Ｈ）、１．８３－１．５５（ｍ，６Ｈ）、１．４９－１．３２（ｍ，８Ｈ）、１．２８－１．１３（ｍ，６Ｈ）、０．９４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）、０．８５－０．７４（ｍ，３Ｈ）．

【０２８３】

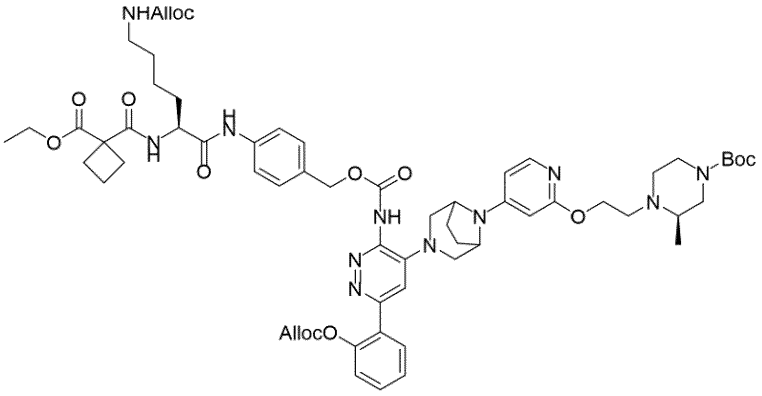
実施例３ａ

４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（（５－（（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）ペンチル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル（４－（８－（２－（２－（（Ｒ）－４－（２－（（５－（（Ｒ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－３－イル）カルバメート（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）



【０２８４】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－（（（（４－（（Ｓ）－６－（（（アリルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（１－（エトキシカルボニル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）－６－（２－（（（アリルオキシ）カルボニル）オキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

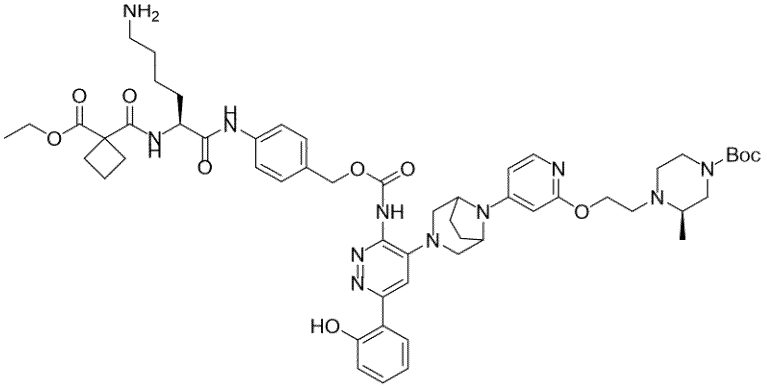


窒素下において、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（６－（２－（（（アリルオキシ）カルボニル）オキシ）フェニル）－３－アミノピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレ

ート（５００ｍｇ、０．７１４ｍｍｏｌ）、エチル（Ｓ）－１－（（６－（（（アリルオキシ）カルボニル）アミノ）－１－（（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシレート（１．０５ｇ、２．１５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５５４ｍｇ、４．２９ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ＤＣＭ（１ｍＬ）中トリホスゲン（１０９ｍｇ、０．３６７ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で加えた。反応物を、室温で２時間攪拌した。溶媒を、真空下で濃縮した。残留物を、充填済Ｃ１８カラム（溶媒グラジエント：水中０～１００％のCH_3CN（０．０５％ NH_4HCO_3））により精製し、４８０ｍｇ（５５％の収率）の標題化合物を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１２１６．

【０２８５】

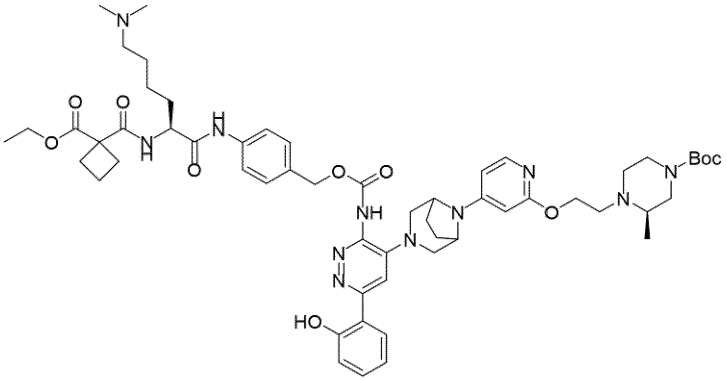
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－（（（（４－（（Ｓ）－６－アミノ－２－（１－（エトキシカルボニル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート



窒素下において、ＤＣＭ（５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－（（（（４－（（Ｓ）－６－（（（アリルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（１－（エトキシカルボニル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）－６－（２－（（（アリルオキシ）カルボニル）オキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、０．３２９ｍｍｏｌ）、ピロリジン（２３４ｍｇ、３．２９ｍｍｏｌ）の溶液に対し、Ｐｄ（PPh_3）$_4$（７６．０ｍｇ、０．０６５８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応物を、室温で１時間攪拌した。反応混合物を、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、水で洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、３９０ｍｇ（クルード）の標題化合物を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０４８．

【０２８６】

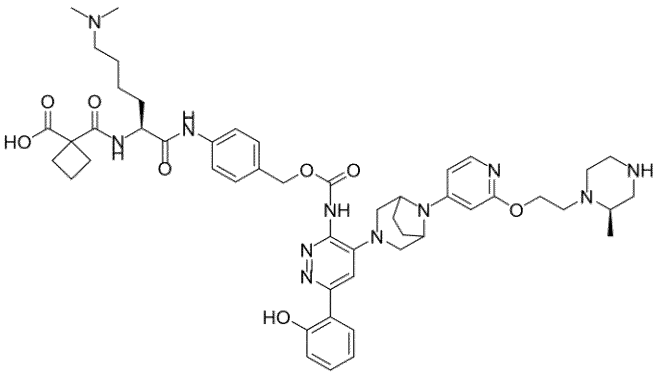
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－（（（（４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（エトキシカルボニル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート



ＣＨ$_3$ＯＨ（５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－（（（（４－（（Ｓ）－６－アミノ－２－（１－（エトキシカルボニル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（４６５ｍｇ、０．４４０ｍｍｏｌ）及び３７％の水性ＣＨ$_2$Ｏ（４６５ｍｇ、５．７３ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。次いでＮａＢＨ$_3$ＣＮ（１４０ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応を、水（０．２ｍＬ）によりクエンチした。残留物を、充填済Ｃ１８カラム（溶媒グラジエント：水中０～１００％のＭｅＯＨ（０．０５％　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$））により精製し、２６０ｍｇ（５４％の収率）の標題化合物を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ］$^+$＝１０７７．

【０２８７】

工程４：１－（（（２Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－１－（（４－（（（（６－（２－ヒドロキシフェニル）－４－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸

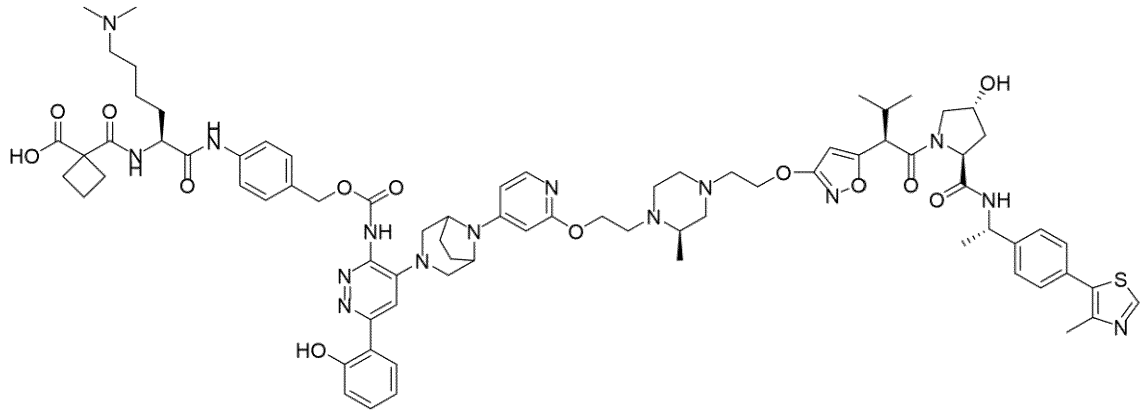


ＴＨＦ（５ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－（（（（４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（エトキシカルボニル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（７５．０ｍｇ、０．０６９７ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（８．４ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。溶媒を、真空下で濃縮した。次いでＨＦＩＰ（３ｍＬ）中５％のＴＦＡを加え、溶液を室温で１時間撹拌した。溶媒を真空下で濃縮した。残留物を、充填済Ｃ１８カラム（溶媒グラジエント：水中０～１００％のＭｅＯＨ（０．０５％　ＮＨ$_4$ＨＣ

Ｏ$_3$））により精製し、５５．０ｍｇ（８３パーセントの収率）の標題化合物を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ］$^+$＝９４９．

【０２８８】

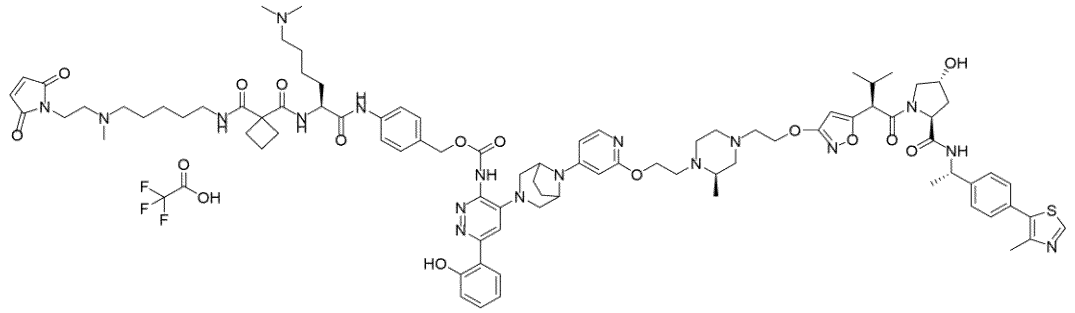
工程５：１－（（（２Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－１－（（４－（（（（４－（８－（２－（２－（（Ｒ）－４－（２－（（５－（（Ｒ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸



窒素下において、メチルアルコール（１．５ｍＬ）中、１－（（（２Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－１－（（４－（（（（６－（２－ヒドロキシフェニル）－４－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（２０．０ｇ、０．０２１１ｍｍｏｌ），（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－（２－オキソエトキシ）イソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（１９．４ｍｇ、０．０３５９ｍｍｏｌ）及びＮａＯＡｃ（４．０ｍｇ、０．０４８８ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間攪拌した。次いでＮａＢＨ$_3$ＣＮ（５．２ｍｇ、０．０８２７ｍｏｌ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応溶液を、真空下で濃縮した。残留物を、充填済Ｃ１８カラム（溶媒グラジエント：水中０～１００％のＣＨ$_3$ＯＨ（０．０５％ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$））により精製し、１８ｍｇ（５８パーセントの収率）の標題化合物を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１４７３．

【０２８９】

工程６：４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（（５－（（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）ペンチル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル（４－（８－（２－（２－（（Ｒ）－４－（２－（（５－（（Ｒ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－３－イル）カルバメート（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）



ＤＭＦ（１ｍＬ）中、１－（（（２Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－１－（（４－（（（４－（８－（２－（２－（（Ｒ）－４－（２－（（５－（（Ｒ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（４０．０ｍｇ、０．０２７２ｍｍｏｌ）、１－（２－（（５－アミノペンチル）（メチル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（９．７０ｍｇ，クルード）及びＤＩＰＥＡ（３５．１ｍｇ、０．２７２ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ＨＡＴＵ（１３．５ｍｇ、０．０３５５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応物を、室温で１０分間攪拌した。クルードを、以下の条件：カラム：ＸＳｅｌｅｃｔ　ＣＳＨフルオロフェニル、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；グラジエント：１０分で１５％のＢから２０％のＢ；波長：２５４／２２０ｎｍ；R_T（分）：１０．５で、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、１３．０ｍｇ（２８．３％の収率）の標的化合を物黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１８０８．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）δ　１０．０９（ｓ，１Ｈ）、９．９７（ｓ，１Ｈ）、９．５０（ｓ，２Ｈ）、８．８８（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ）、８．３０（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．００－７．８０（ｍ，４Ｈ）、７．５８－７．５０（ｍ，３Ｈ）、７．３９－７．１６（ｍ，７Ｈ）、６．９６（ｓ，２Ｈ）、６．８４（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．０、７．０、２．３Ｈｚ，２Ｈ）、６．６５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ）、６．２９（ｓ，１Ｈ）、６．００（ｓ，１Ｈ）、５．０１（ｓ，２Ｈ）、４．９５－４．８０（ｍ，１Ｈ）、４．５９（ｓ，２Ｈ）、４．３７（ｓ，２Ｈ）、４．３５－４．２１（ｍ，４Ｈ）、４．２１－４．１５（ｍ，２Ｈ）、３．５９－３．４８（ｍ，６Ｈ）、３．４０－３．３０（ｍ，４Ｈ）、３．２７－２．９７（ｍ，１４Ｈ）、２．８９（ｓ，４Ｈ）、２．７０－２．６０（ｍ，９Ｈ）、２．４５－２．３４（ｍ，４Ｈ）、２．３０－２．１９（ｍ，２Ｈ）、２．１７－２．０３（ｍ，２Ｈ）、２．０５－１．８３（ｍ，５Ｈ）、１．８３－１．６６（ｍ，５Ｈ）、１．６６－１．４９（ｍ，４Ｈ）、１．３４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）、１．２５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）、１．２０－１．１０（ｍ，６Ｈ）、０．８５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）、０．６９（ｄｄ，Ｊ＝１０．７、６．６Ｈｚ，３Ｈ）．

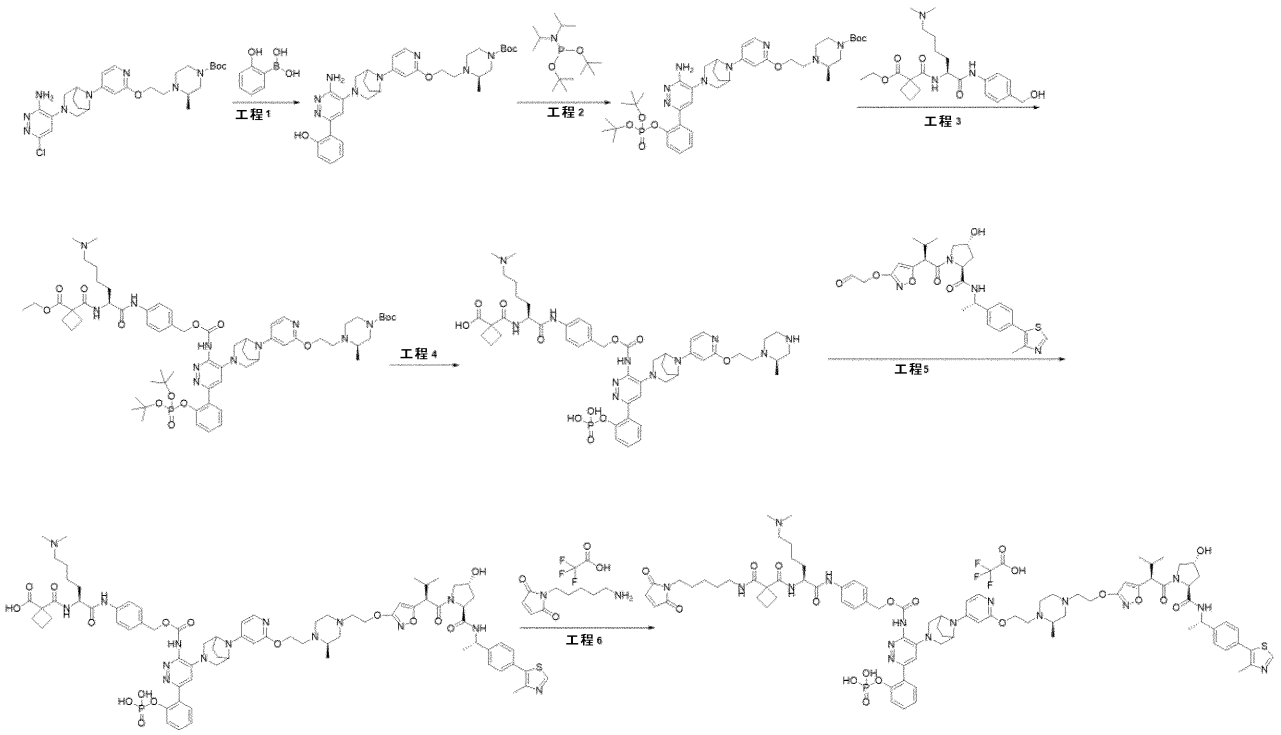
【０２９０】

実施例４

Ｌ１－ＰＰ－ＣＩＤＥ－１の合成

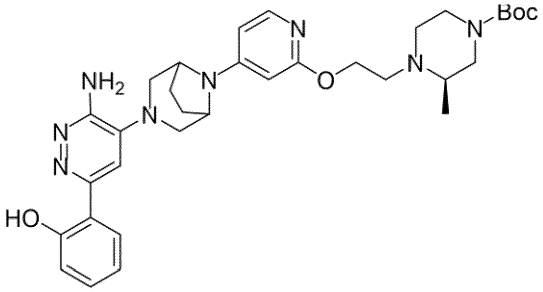
Ｌ１－ＰＰ－ＣＩＤＥ－１：６－（８－クロロ－４－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－（（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－デ］キナゾリン－９－イル）－４－メチル－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（２，２，２－トリ

フルオロ酢酸塩）



【０２９１】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

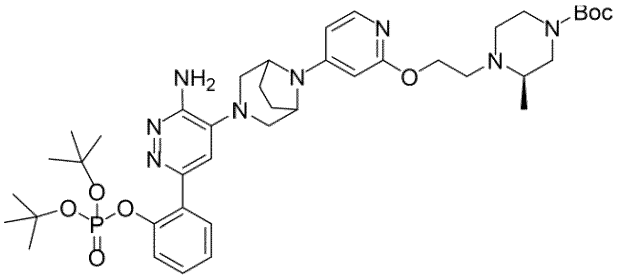


窒素下において、ジオキサン（３７．５ｍＬ）及びH_2O（７．５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（３．００ｇ、５．３７ｍｍｏｌ、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ提供）、２－ヒドロキシフェニルボロン酸（０．８９０ｇ、６．４６ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（１．２４ｇ、１．０８ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２．２３ｇ、１６．１ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で１時間撹拌した。反応物を、水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶媒グラジエント：０～１０％のＭｅＯＨ　／　ＤＣＭ）により精製し、２．２６ｇ（６８％の収率）の標題化合物を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝６１７．

【０２９２】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（

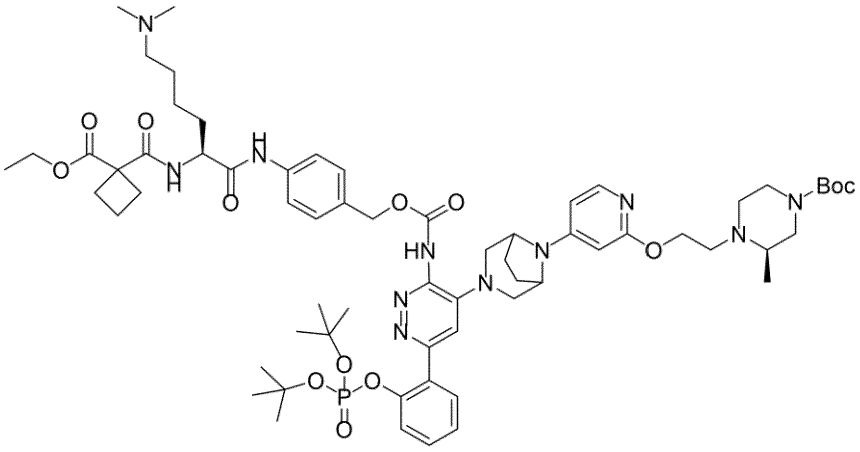
２－（（ジ－ｔｅｒｔ－ブトキシホスホリル）オキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート



窒素下において、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、０．８１１ｍｍｏｌ）及び１Ｈ－テトラゾール（５．４ｍＬ、ＡＣＮ中０．４５Ｍ）の溶液に対し、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジイソプロピルホスホラミダイト（１．３５ｇ、４．８６ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。反応物を、０℃で１時間攪拌した。次いでｔ－ＢｕＯＯＨ（デカン中５Ｍ）（０．６４ｍＬ、３．２０ｍｍｏｌ）を－３０℃で加え、－３０℃で３０分間攪拌した。次いで混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を、$NaHSO_3$水溶液に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、充填済Ｃ１８カラム（溶媒グラジエント：水中０～１００％のＡＣＮ（０．０５％　NH_4HCO_3））により精製し、１４０ｍｇ（２１％の収率）の標題化合物を黄色のオイルとして得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８０９．

【０２９３】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（６－（２－（（ジ－ｔｅｒｔ－ブトキシホスホリル）オキシ）フェニル）－３－（（（（４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（エトキシカルボニル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

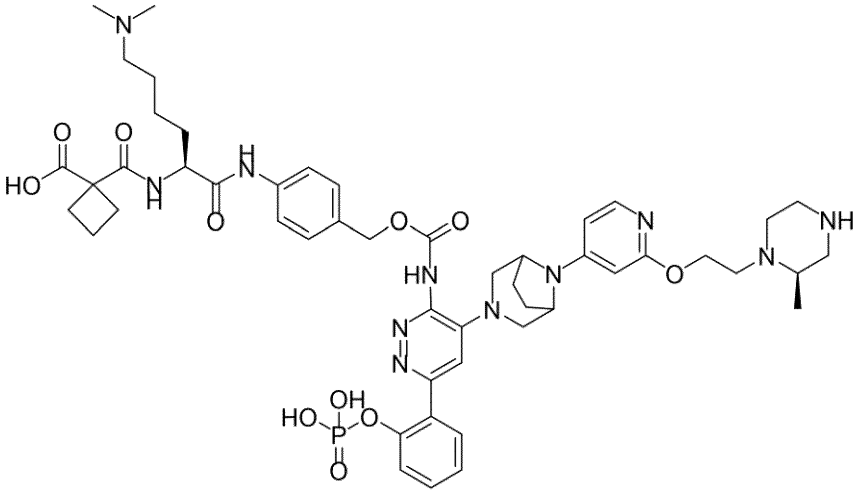


窒素下において、ＴＨＦ（５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－（（ジ－ｔｅｒｔ－ブトキシホスホリル）オキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキ

シレート（１２０ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）、エチル（Ｓ）－１－（（６－（ジメチルアミノ）－１－（（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシレート（２２５ｍｇ、０．５１８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３０３ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）の溶液に対し、トリホスゲン（７９．８ｍｇ、０．２６９ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を、室温で３０分間撹拌した。次いで反応混合物を、充填済Ｃ１８カラム（溶媒グラジエント：水中０～１００％のＭｅＯＨ（０．０５％　NH_4HCO_3））により精製し、３５ｍｇの標題化合物を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１２６９．

【０２９４】

工程４：１－（（（２Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－１－（（４－（（（（４－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－６－（２－（ホスホノオキシ）フェニル）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸

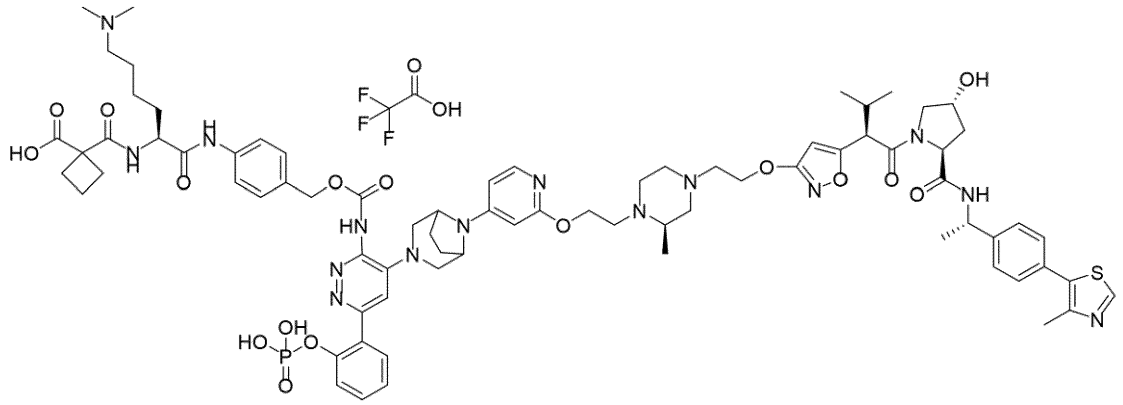


窒素下において、ＴＨＦ（０．３ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（６－（２－（（ジ－ｔｅｒｔ－ブトキシホスホリル）オキシ）フェニル）－３－（（（（４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（エトキシカルボニル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（３５．０ｍｇ、０．０２８０ｍｍｏｌ）の溶液に対し、H_2O（０．３ｍＬ）中ＬｉＯＨ．H_2O（３．５ｍｇ、０．０８５０ｍｍｏｌ）の溶液を室温で加えた。反応物を、室温で１時間撹拌した。結果として得られた混合物を真空下で濃縮した。次いで、H_2O（０．６７ｍＬ）中濃縮されたＨＣｌ（０．３３ｍＬ）の溶液を加え、室温で１０分間撹拌した。結果として得られた混合物を、飽和$NaHCO_3$溶液で０℃でｐＨ＝に塩基性化し、充填済Ｃ１８カラム（溶媒グラジエント：水中０～１００％のＭｅＯＨ（０．０５％　NH_4HCO_3））により精製して１３ｍｇの標題化合物を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０２９．

【０２９５】

工程５：１－（（（２Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－１－（（４－（（（（４－（８－（２－（２－（（Ｒ）－４－（２－（（５－（（Ｒ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－

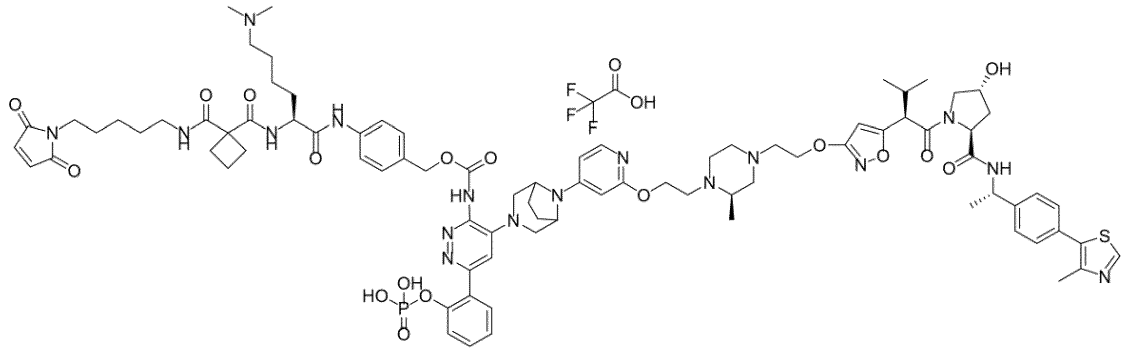
３－イル）－６－（２－（ホスホノオキシ）フェニル）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）



窒素下において、ＤＣＭ（０．７５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（０．２５ｍＬ）中、１－（（（２Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－１－（（４－（（（（４－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－６－（２－（ホスホノオキシ）フェニル）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（１８．０ｍｇ、０．０１８０ｍｍｏｌ），（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－（２－オキソエトキシ）イソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（９．５ｍｇ、０．０１８０ｍｍｏｌ）及びＨＯＡｃ（２．１ｍｇ、０．０３６０ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。次いで$NaBH_3CN$（１．７ｍｇ、０．０２６０ｍｍｏｌ）を加え、室温で０．５時間撹拌した。粗生成物を、以下の条件：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム３０＊１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；グラジエント：１２分で１１パーセントのＢから２３％のＢ、２３％のＢ；波長：２５４／２２０ｎｍ；R_T（分）：１２で、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、６ｍｇの標題化合物を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１５５３．

【０２９６】

工程６：４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（（５－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ペンチル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル（４－（８－（２－（２－（（Ｒ）－４－（２－（（５－（（Ｒ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－６－（２－（ホスホノオキシ）フェニル）ピリダジン－３－イル）カルバメート（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）



窒素下において、ＤＭＦ（０．８ｍＬ）中、１－（（（２Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－１－（（４－（（（（４－（８－（２－（２－（（Ｒ）－４－（２－（（５－（（Ｒ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－６－（２－（ホスホノオキシ）フェニル）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（６．０ｍｇ、０．００４００ｍｍｏｌ）、１－（５－アミノペンチル）ピロール－２，５－ジオン（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（０．９ｍｇ、クルード）及びＤＩＰＥＡ（５．０ｍｇ、０．０４００ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ＨＡＴＵ（１．９ｍｇ、０．００５００ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応物を、室温で１０分間撹拌した。結果として得られた混合物を、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＰｒｅｐＣ１８　ＯＢＤカラム、３０＊１００ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；グラジエント：１１分で１５％のＢから３３％のＢ、３３％のＢ；波長：２５４／２２０ｎｍ；R_T（分）：１１で、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、２．７ｍｇのＬ１－ＰＰ－ＣＩＤＥ－１を白色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１７１７．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6、ｐｐｍ）δ　１０．１４（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ）、８．９７（ｓ，１Ｈ）、８．４０（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．００－７．８５（ｍ，２Ｈ）、７．８２－７．７５（ｓ，１Ｈ）、７．７０－７．６０（ｍ，３Ｈ）、７．６０－７．５７（ｍ，１Ｈ）、７．５７－７．４２（ｍ，６Ｈ）、７．３５－７．３０（ｍ，１Ｈ）、６．９３（ｓ，２Ｈ）、６．６６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ）、６．３１（ｓ，１Ｈ）、６．１０（ｓ，１Ｈ）、５．１０（ｓ，２Ｈ）、４．９４－４．８３（ｍ，１Ｈ）、４．５８（ｓ，２Ｈ）、４．４６（ｓ，２Ｈ）、４．４３－４．３２（ｍ，４Ｈ）、４．３０－４．２５（ｍ，２Ｈ）、３．７０－３．５９（ｍ，６Ｈ）、３．５０－３．４０（ｍ，３Ｈ）、３．４０－３．３０（ｍ，４Ｈ）、３．３１－２．９２（ｍ，１２Ｈ）、２．７９－２．６５（ｍ，６Ｈ）、２．５０－２．３５（ｍ，７Ｈ）、２．３７－２．０５（ｍ，１Ｈ）、２．１０－２．００（ｍ，１Ｈ）、１．９０（ｓ，３Ｈ）、１．８６－１．５６（ｍ，６Ｈ）、１．５０－１．４０（ｍ，４Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，４Ｈ）、１．２５－１．１４（ｍ，６Ｈ）、１．０５－０．９０（ｍ，３Ｈ）、０．９０－０．７５（ｍ，３Ｈ）．

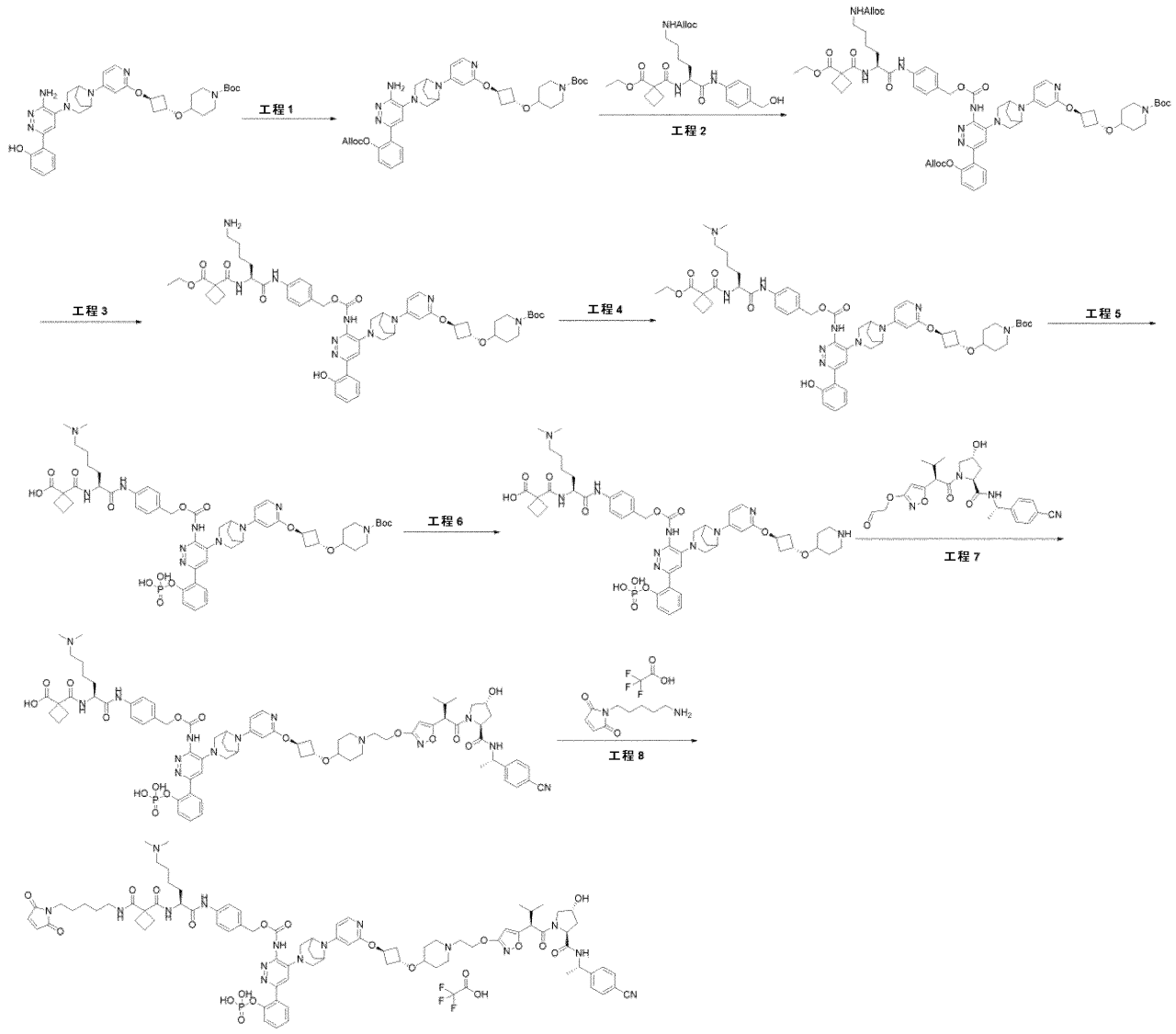
【０２９７】

実施例５

Ｌ１－ＰＰ－ＣＩＤＥ－２の合成

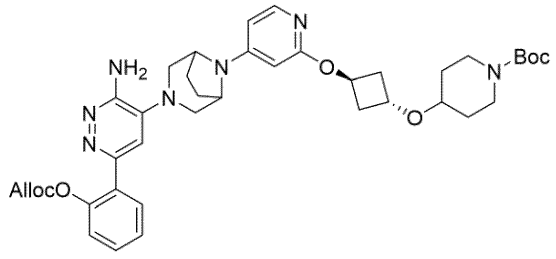
Ｌ１－ＰＰ－ＣＩＤＥ－２：４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（（５－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ペンチル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル（４－（

８－（２－（（１Ｒ，３ｒ）－３－（（１－（２－（（５－（（Ｒ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）カルバモイル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－６－（２－（ホスホノオキシ）フェニル）ピリダジン－３－イル）カルバメート（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）



【０２９８】

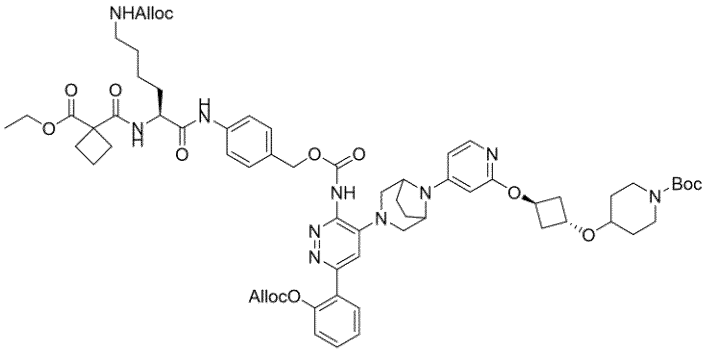
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（６－（２－（（（アリルオキシ）カルボニル）オキシ）フェニル）－３－アミノピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート



窒素下において、ＤＣＭ（６ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（５３５ｍｇ、０．８３２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（９６７ｍｇ、７．４８ｍｍｏｌ）の溶液に対し、アリルカルボノクロリデート（３５０ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を、室温で３０分間攪拌した。クルードを、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶媒グラジエント：ＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨ）により精製し、４１０ｍｇの標題化合物を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７２８．

【０２９９】

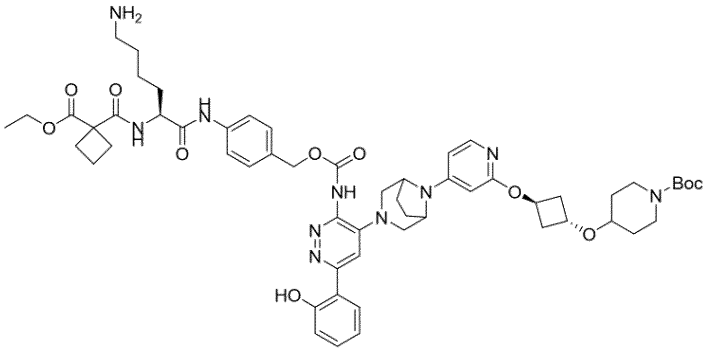
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－（（（４－（（Ｓ）－６－（（（アリルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（１－（エトキシカルボニル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）－６－（２－（（（アリルオキシ）カルボニル）オキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート



窒素下において、ＴＨＦ（５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（６－（２－（（（アリルオキシ）カルボニル）オキシ）フェニル）－３－アミノピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（４４０ｍｇ、０．６０５ｍｍｏｌ）及びエチル（Ｓ）－１－（（６－（（（アリルオキシ）カルボニル）アミノ）－１－（（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシレート（９２１ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４６８ｍｇ、３．６３ｍｍｏｌ）の溶液に対し、トリホスゲン（８９．８ｍｇ、０．３０２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を、室温で０．５時間攪拌した。次いでさらなるトリホスゲン（３６．０ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で０．５時間攪拌した。NH_4Cl水溶液を０℃で加え、反応をクエンチした。溶媒を、真空下で濃縮した。クルードを、充填済Ｃ１８カラム（溶媒グラジエント：水中０～１００％のＡＣＮ（０．０５％　NH_4HCO_3））により精製し、２８０ｍｇの標題化合物を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１２４４．

【０３００】

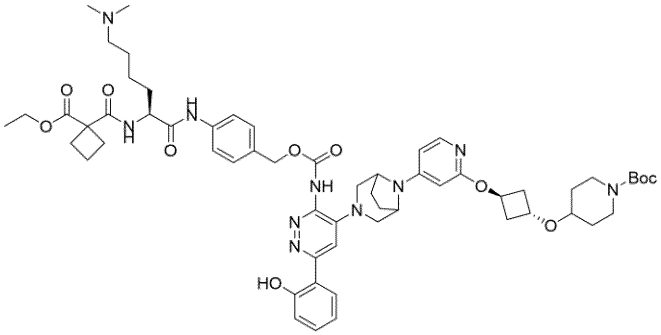
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－（（（４－（（Ｓ）－６－アミノ－２－（１－（エトキシカルボニル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート



窒素下において、ＤＣＭ（５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－（（（（４－（（Ｓ）－６－アミノ－２－（１－（エトキシカルボニル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２６０ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）及びピロリジン（１４８ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）の溶液に対し、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２４．１ｍｇ、０．０２０８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応物を、室温で１時間撹拌した。水を加え、ＤＣＭを使用して３回にわたり抽出した。有機層を合わせ、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空下で濃縮し、３１０ｍｇ（クルード）の標題化合物を得て、これを次の工程に直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０７６．

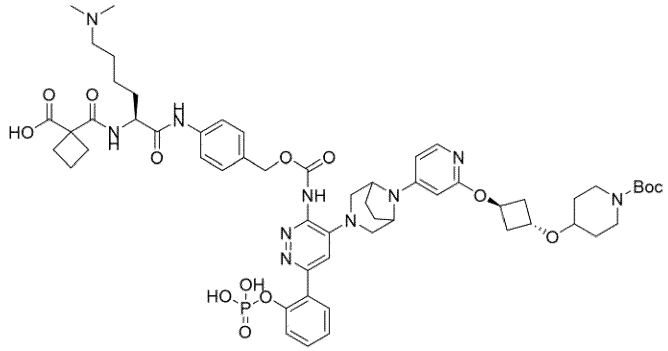
【０３０１】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－（（（（４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（エトキシカルボニル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート



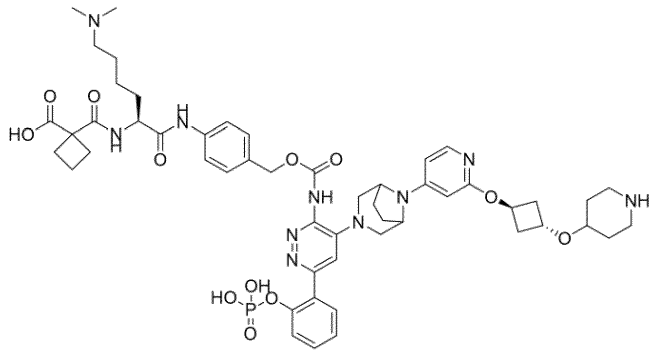
ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－（（（（４－（（Ｓ）－６－アミノ－２－（１－（エトキシカルボニル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（３１０ｍｇ、クルード）及び水性ＣＨ$_2$Ｏ（３７％）（２５９ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。次いでＮａＢＨ$_3$ＣＮ（７５．９ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。クルードを、充填済Ｃ１８カラム（溶媒グラジエント：水中０～１００％のＭｅＯＨ（０．０５％ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$））により精製し、１２０ｍｇの標題化合物を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１０４．

【０３０２】
工程５：１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（（（（４－（８－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－６－（２－（ホスホノオキシ）フェニル）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－６－（ジメチルアミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸



窒素下において、ＴＨＦ（３ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－（（（（４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（エトキシカルボニル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ＴＨＦ（１Ｍ、２ｍＬ）中ＴＭＳＯＫの溶液を－６０℃で加えた。次いで$POCl_3$（１６５ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を－６０℃で加えた。反応物を、－６０℃で２０分間撹拌した。次いでH_2O（１．６ｍＬ）中ＮａＯＨ（８０．０ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）を、－６０℃で加え、室温で４時間撹拌した。クルードを、充填済Ｃ１８カラム（溶媒グラジエント：水中０～１００％のＭｅＯＨ（０．０５％　NH_4HCO_3））により精製し、６５．０ｍｇの標題化合物を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１５６．

【０３０３】
工程６：１－（（（２Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－１－オキソ－１－（（４－（（（（６－（２－（ホスホノオキシ）フェニル）－４－（８－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（ピペリジン－４－イルオキシ）シクロブトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸

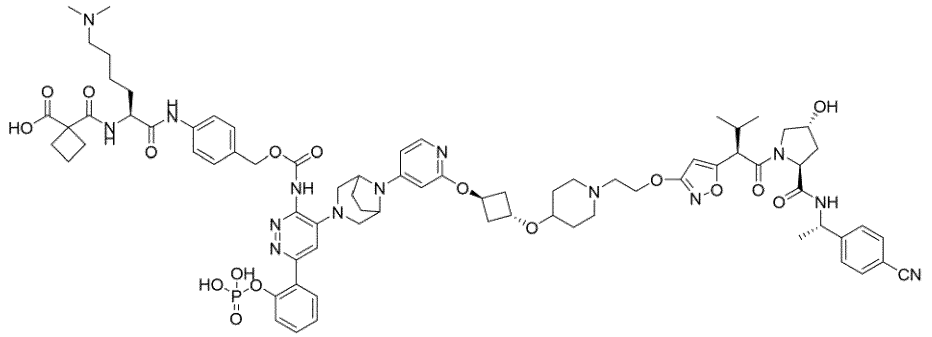


ＨＦＩＰ（６．１ｍＬ）中５％　ＴＦＡの溶液中、１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（

（（（４－（８－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－６－（２－（ホスホノオキシ）フェニル）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－６－（ジメチルアミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（６５．０ｍｇ、０．０５６　ｍｍｏ）の溶液を、室温で１５分間攪拌した。溶媒をエバポレートし、クルードを、充填済Ｃ１８カラム（水中０～１００％のＡＣＮ（０．０５％　NH_4HCO_3））により精製し、５８．０ｍｇの標題化合物を黄色のオイルとして得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０５５．

【０３０４】

工程７：１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（（（（４－（８－（２－（（１Ｒ，３ｒ）－３－（（１－（２－（（５－（（Ｒ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）カルバモイル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－６－（２－（ホスホノオキシ）フェニル）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－６－（ジメチルアミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸

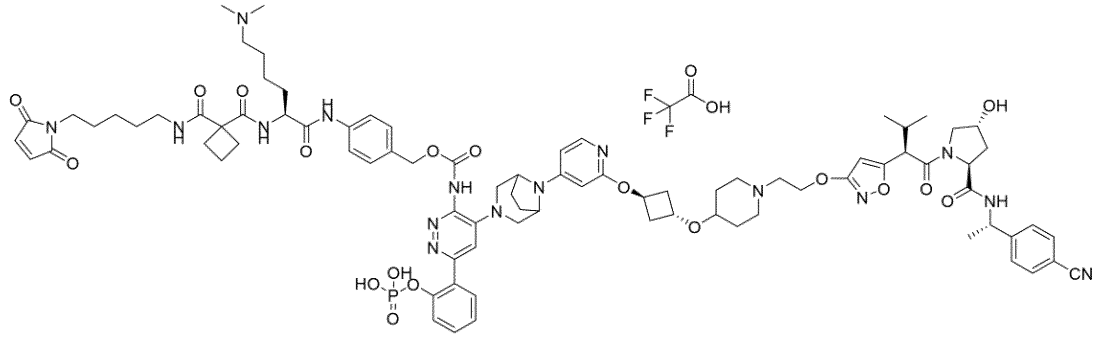


ＭｅＯＨ（１ｍＬ）及びＤＣＭ（３ｍＬ）中、１－（（（２Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－１－オキソ－１－（（４－（（（（６－（２－（ホスホノオキシ）フェニル）－４－（８－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（ピペリジン－４－イルオキシ）シクロブトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（５８．０ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ），（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－（２－オキソエトキシ）イソキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド（７３．５ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）及びＨＯＡｃ（６．６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間攪拌した。次いで$NaBH_3CN$（５．１ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）を加え、室温で０．５時間攪拌した。クルードを、充填済Ｃ１８カラム（溶媒グラジエント：水中０～１００％のＭｅＯＨ（０．０５％　NH_4HCO_3））により精製し、４４．０ｍｇの標題化合物を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１５０８．

【０３０５】

工程８：４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（（５－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ペンチル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル（４－（８－（２－（（１Ｒ，３ｒ）－３－（（１－（２－（（５－（（Ｒ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）カルバモイル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オ

キシ）エチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－６－（２－（ホスホノオキシ）フェニル）ピリダジン－３－イル）カルバメート（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）



【０３０６】

ＤＭＦ（０．８ｍＬ）中、１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（（（（４－（８－（２－（（１Ｒ，３ｒ）－３－（（１－（２－（（５－（（Ｒ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）カルバモイル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－６－（２－（ホスホノオキシ）フェニル）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－６－（ジメチルアミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（４４．０ｍｇ、０．０２９２ｍｍｏｌ）及び１－（５－アミノペンチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（２，２，２－トリフルオロ酢酸）（１９．９ｍｇ、クルード）、ＨＡＴＵ（１４．４ｍｇ、０．０３７８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３７．７ｍｇ、０．２９０ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１０分間撹拌した。クルードを、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；グラジエント：２０分で１５％のＢから２５％のＢ、２５％ Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；R_T（分）：２０で、Ｐｒｅｐ ＨＰＬＣにより精製し、１３．６ｍｇのＬ１－ＰＰ－ＣＩＤＥ－２を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１６７２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6、ｐｐｍ）δ １０．１９（ｓ，２Ｈ）、９．４５（ｓ，１Ｈ）、８．５０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．９５－７．８５（ｍ，３Ｈ）、７．８３－７．７６（ｍ，３Ｈ）、７．７２－７．６４（ｍ，２Ｈ）、７．６２－７．４９（ｍ，２Ｈ）、７．４８－７．３０（ｍ，５Ｈ）、７．２４－６．９８（ｍ，３Ｈ）、６．７２（ｓ，１Ｈ）、６．２０（ｓ，１Ｈ）、６．１５（ｓ，１Ｈ）、５．２４－５．０９（ｍ，３Ｈ）、４．９１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）、４．６９（ｓ，２Ｈ）、４．５３（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ）、４．４７－４．２４（ｍ，５Ｈ）、３．７０－３．６０（ｍ，７Ｈ）、３．４５－３．４０（ｍ，２Ｈ）、３．３８－３．３４（ｍ，２Ｈ）、３．１９－３．０６（ｍ，６Ｈ）、３．０５－２．９８（ｍ，３Ｈ）、２．７５（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，６Ｈ）、２．４６－２．３５（ｍ，６Ｈ）、２．３０－２．２０（ｍ，１Ｈ）、２．０９－１．９９（ｍ，２Ｈ）、１．９９－１．８５（ｍ，５Ｈ）、１．８４－１．５６（ｍ，８Ｈ）、１．５４－１．４１（ｍ，５Ｈ）、１．４０－１．２７（ｍ，５Ｈ）、１．２６－１．１３（ｍ，３Ｈ）、１．０１－０．９３（ｍ，３Ｈ）、０．８７－０．７２（ｍ，３Ｈ）．

【０３０７】

実施例６

Ｌ１Ｈｙ－ＰＥ－ＣＩＤＥ－４の合成

Ｌ１Ｈｙ－ＰＥ－ＣＩＤＥ－４：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－

（（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－（（４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（（５－（（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）ペンチル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルジヒドロホスフェート（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）

【０３０８】

工程１：ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イル）ホスフェート。窒素下において、ＴＨＦ（５ｍＬ）中、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（５００ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）及び１Ｈ－テトラゾール（５．４ｍＬ、ＡＣＮ中０．４５Ｍ）の溶液に対し、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジイソプロピルホスホラミダイト（４５１ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。反応物を、室温で一晩撹拌した。次いでｔＢｕＯＯＨ（０．４ｍＬ、デカン中５Ｍ）を、－３０℃で加え、－３０℃で３０分間撹拌した。次いで混合物を、室温で４時間撹拌した。反応を、水性ＮａＨＳＯ３でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインで洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を、充填済Ｃ１８カラム（溶媒グラジエント：水中０～７０％のＡＣＮ（０．０５％　ＮＨ４ＨＣＯ３））により精製し、３４０ｍｇ（５１％）の標題化合物を黄色のオイルとして得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝８０７．

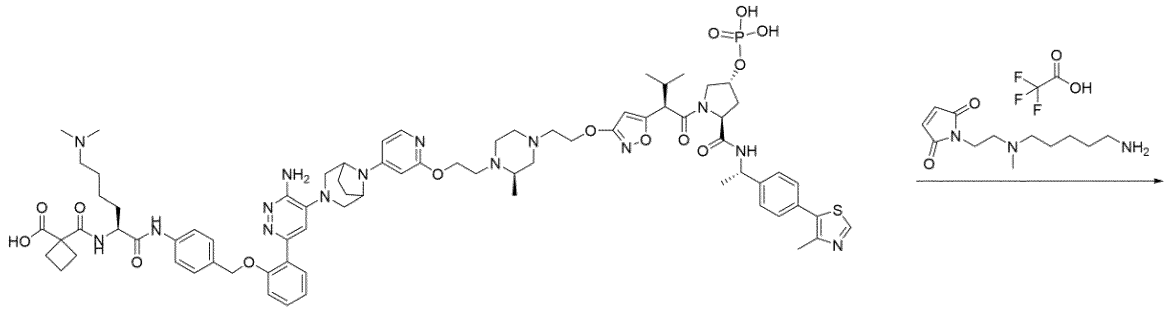
【０３０９】

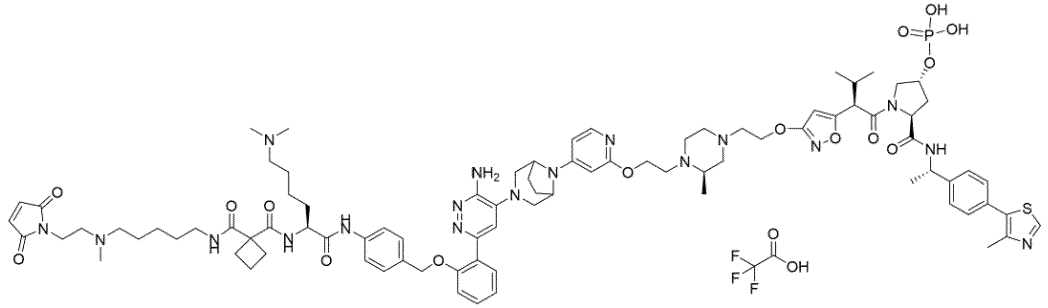
工程２：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－（２－オキソエトキシ）イソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルジヒドロホスフェート

窒素下において、ＨＣＯＯＨ（０．５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イル）ホスフェート（１５０ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で１時間撹拌した。溶液を、真空下で濃縮し、１２１ｍｇ（クルード）の標題化合物を固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝６９５．

【０３１０】

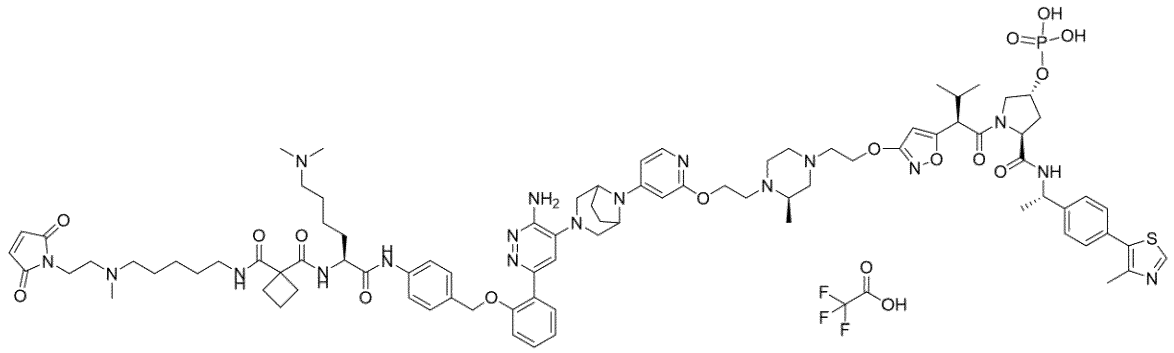
工程３：１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（（２－（６－アミノ－５－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチル－４－（２－（（５－（（Ｒ）－３－メチル－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）－４－（ホスホノオキシ）ピロリジン－１－イル）－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）フェノキシ）メチル）フェニル）アミノ）－６－（ジメチルアミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸





【０３１１】

工程１：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－（（４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（（５－（（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）ペンチル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルジヒドロホスフェート（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）



ＤＭＦ（０．８ｍＬ）中、１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（（２－（６－アミノ－５－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチル－４－（２－（（５－（（Ｒ）－３－メチル－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）－４－（ホスホノオキシ）ピロリジン－１－イル）－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）フェノキシ）メチル）フェニル）アミノ）－６－（ジメチルアミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（４０．０ｍｇ、０．０２６５ｍｍｏｌ）、１－（２－（（５－アミノペンチル）（メチル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（２，２

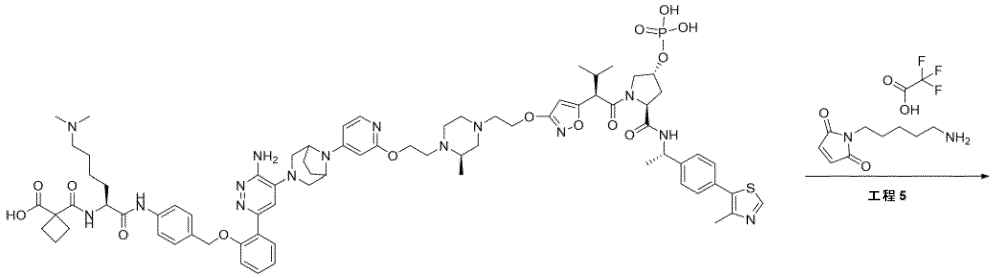
，２－トリフルオロ酢酸塩）（１０．７ｍｇ、クルード）、ＨＡＴＵ（１２．１ｍｇ、０．０３１８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３４．２ｍｇ、０．２６５ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１０分間撹拌した。生成物を、以下の条件：カラム：ＸＳｅｌｅｃｔ　ＣＳＨフルオロフェニル、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；グラジエント：７分で６％のＢから３６％のＢ；波長：２５４ｎｍ；R_T（分）：６．５で、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、７．０ｍｇのＬ１Ｈｙ－ＰＥ－ＣＩＤＥ－４を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１７３０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6、ｐｐｍ）δ　１０．２３（ｓ，１Ｈ）、９．００（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．４８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．９３－７．８３（ｍ，３Ｈ）、７．６７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．５９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）、７．５６（ｓ，１Ｈ）、７．４９－７．３１（ｍ，７Ｈ）、７．１８－７．０７（ｍ，３Ｈ）、６．９０（ｂｒ，１Ｈ）、６．６４（ｓ，１Ｈ）、６．２６（ｓ，１Ｈ）、６．１１（ｓ，１Ｈ）、５．１０（ｓ，２Ｈ）、４．９２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）、４．８２－４．７０（ｍ，２Ｈ）、４．４８（ｓ，５Ｈ）、４．４１－４．３３（ｍ，３Ｈ）、３．８０－３．６５（ｍ，６Ｈ）、３．１５－２．９６（ｍ，１８Ｈ）、２．７９（ｓ，４Ｈ）、２．７３（ｓ，６Ｈ）、２．５０－２．３５（ｍ，９Ｈ）、２．０５－１．８５（ｍ，６Ｈ）、１．７８－１．６５（ｍ，３Ｈ）、１．６５－１．４０（ｍ，８Ｈ）、１．３９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）、１．３５－１．１８（ｍ，７Ｈ）、０．９８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）、０．９０－０．７５（ｍ，３Ｈ）．

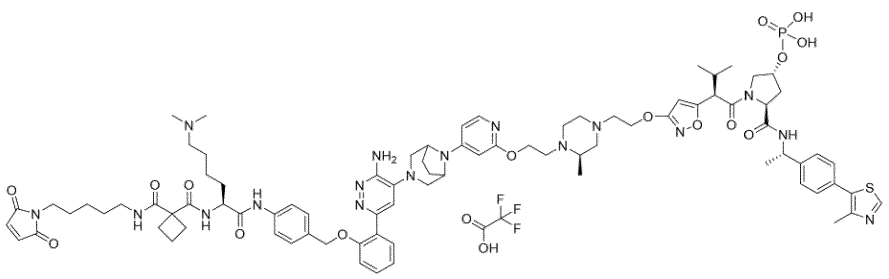
【０３１２】

実施例７

Ｌ１－ＰＥ－ＣＩＤＥ－５の合成

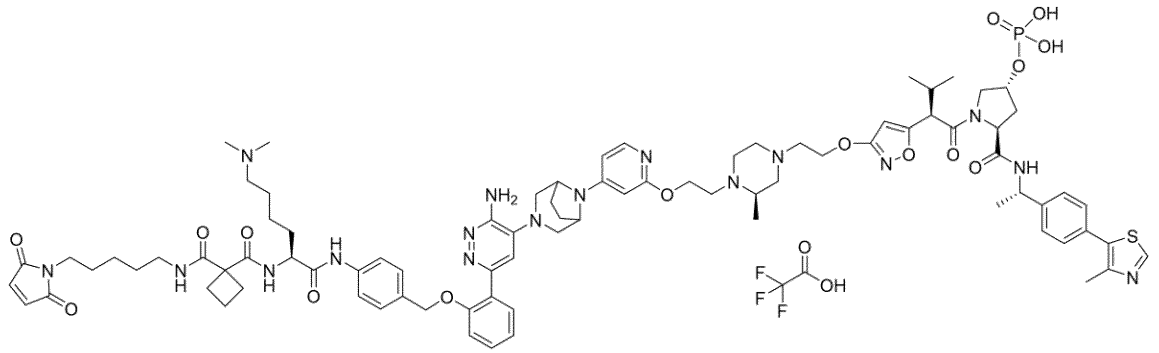
Ｌ１－ＰＥ－ＣＩＤＥ－５：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－（（４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（（５－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ペンチル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルジヒドロホスフェート（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）





【０３１３】

工程１：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－（（４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（（５－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ペンチル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルジヒドロホスフェート（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）



ＤＭＦ（３ｍＬ）中、１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（（２－（６－アミノ－５－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチル－４－（２－（（５－（（Ｒ）－３－メチル－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）－４－（ホスホノオキシ）ピロリジン－１－イル）－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）フェノキシ）メチル）フェニル）アミノ）－６－（ジメチルアミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（１８０ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ、Ｌ１－ＰＥ－ＣＩＤＥ－４に記載される合成）１－（５－アミノペンチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（４５．０ｍｇ、クルード）、ＨＡＴＵ（６０．６ｍｇ、０．１５９ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１５８ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で５分間撹拌した。反応液を、以下の条件：カラム：ＸＳｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、１９＊２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ；フローレート：２５ｍＬ／分；グラジエント：１１分で４６％のＢから５７％のＢ、５７％　Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；R_T（分）：８．７５で、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、６６．６ｍｇのＬ１－ＰＥ－ＣＩＤＥ－５を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１６７３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6、ｐｐｍ）δ　１０．２１（ｓ，１Ｈ）、９．５０（ｓ，１Ｈ）、９．００（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．４９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．０１－７．８４（ｍ，３Ｈ）、７．６７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．２、６．１Ｈｚ，２Ｈ）、７．５２－７．２５（ｍ，７Ｈ）、７．２１－７．０８（ｍ，２Ｈ）、６．９９（ｓ，２Ｈ）、６．７３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ）、６．３７（ｓ，１Ｈ）、６．１２（ｓ，１Ｈ）、５．１０（ｓ，２Ｈ）、４．９２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、４．８５－４．７３（ｍ，２Ｈ）、４．６０（ｓ，３Ｈ）、４．５１－４．３３（ｍ，６Ｈ）、３．８５－３．７０（ｍ，７Ｈ）、３．５５－３．４５（ｍ，２Ｈ）、３．４０－３．３０（ｍ，４Ｈ）、３．２５－２．９５（ｍ，９Ｈ）、２．９０－２．７０（ｍ，７Ｈ）、２．４７－２．３０（ｍ，９Ｈ）、２．１０－１．８５（ｍ

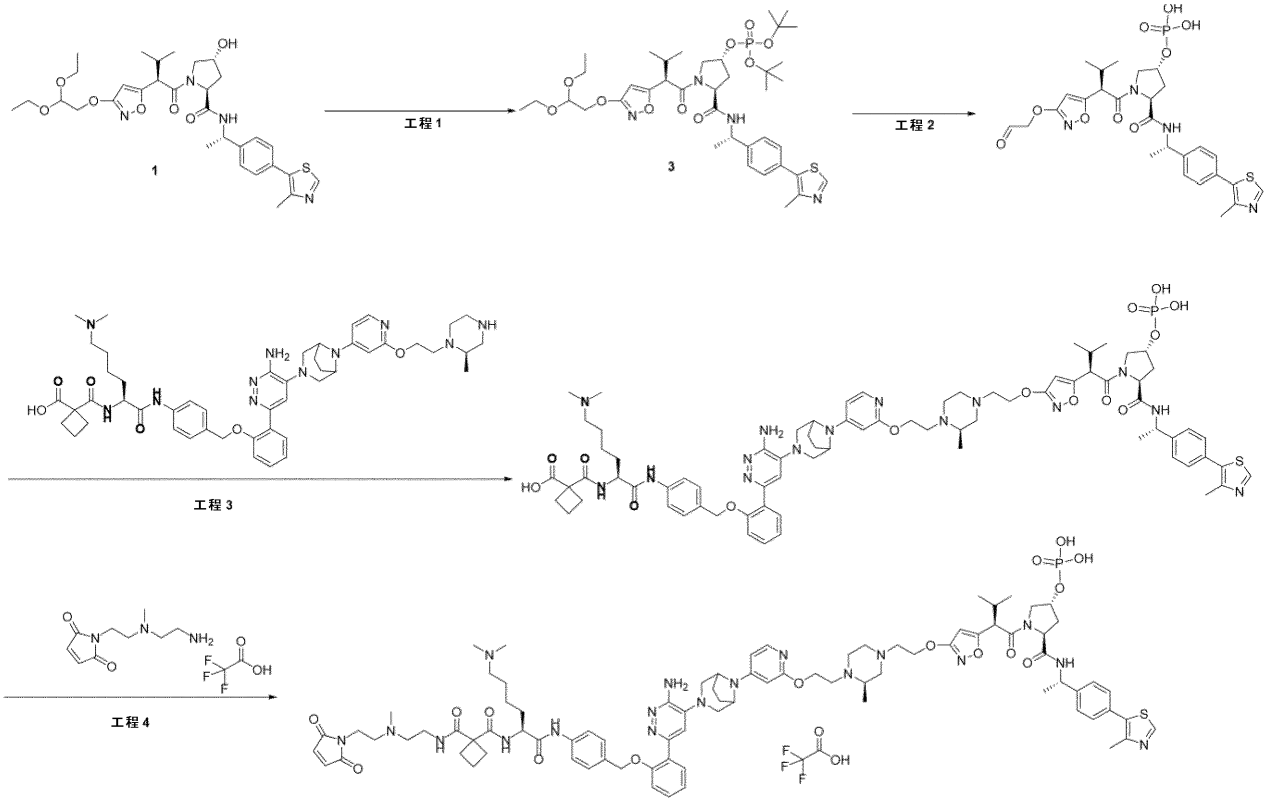
，５Ｈ）、１．８５－１．５４（ｍ，６Ｈ）、１．５３－１．２９（ｍ，８Ｈ）、１．２７－１．１０（ｍ，５Ｈ）、０．９８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）、０．９０－０．７３（ｍ，３Ｈ）．

【０３１４】

実施例８

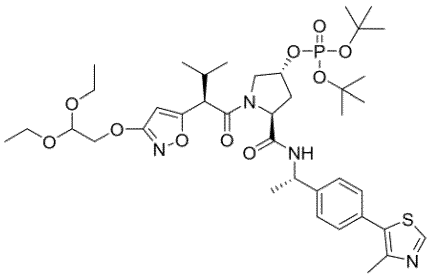
Ｌ１Ｈｙ－ＰＥ－ＰＣＩＤＥ－６の合成

（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－（（４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（（２－（（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）エチル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルジヒドロホスフェート（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）



【０３１５】

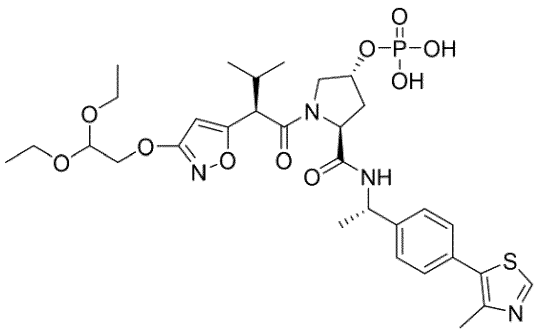
工程１：ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イル）ホスフェート



窒素下において、ＴＨＦ（５ｍＬ）中、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（５００ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）及び１Ｈ－テトラゾール（５．４ｍＬ、ＡＣＮ中０．４５Ｍ）の溶液に対し、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジイソプロピルホスホラミダイト（４５１ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。反応物を、室温で一晩攪拌した。次いでｔＢｕＯＯＨ（０．４ｍＬ、デカン中５Ｍ）を、－３０℃で加え、－３０℃で３０分間攪拌した。次いで混合物を、室温で４時間攪拌した。反応を、水性ＮａＨＳＯ$_3$でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインで洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を、充填済Ｃ１８カラム（溶媒グラジエント：水中０～７０％のＡＣＮ（０．０５％　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$））により精製し、３４０ｍｇ（５１％）の標題化合物を黄色のオイルとして得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８０７．

【０３１６】

工程２：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－（２－オキソエトキシ）イソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルジヒドロホスフェート

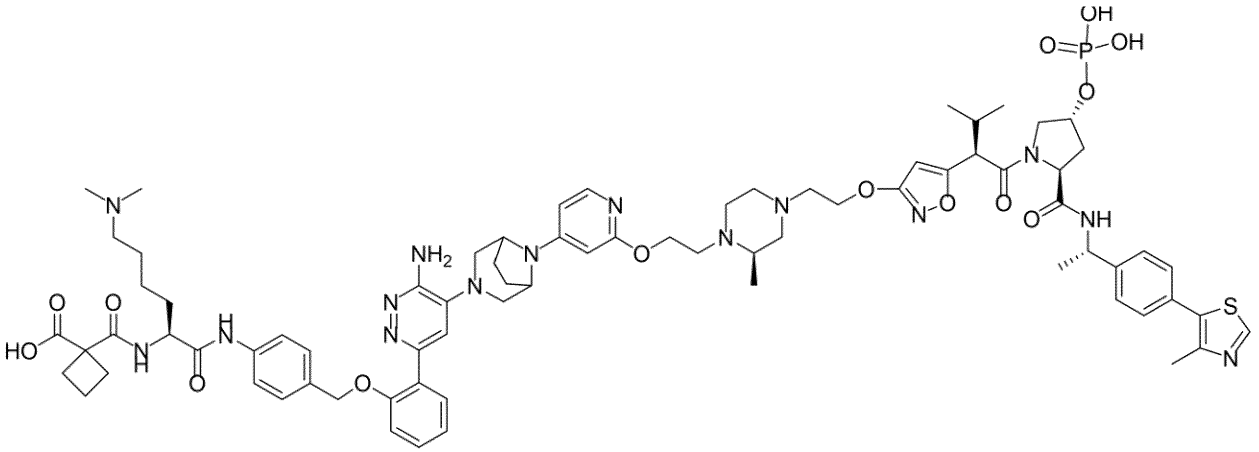


窒素下において、ＨＣＯＯＨ（０．５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イル）ホスフェート（１５０ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で１時間攪拌した。溶液を、真空下で濃縮し、１２１ｍｇ（クルード）の標題化合物を固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６９５．

【０３１７】

工程３：１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（（２－（６－アミノ－５－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチル－４－（２－（（５－（（Ｒ）－３－メチル－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）－４－（ホスホノオキシ）ピロリジン－１－イル）－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）

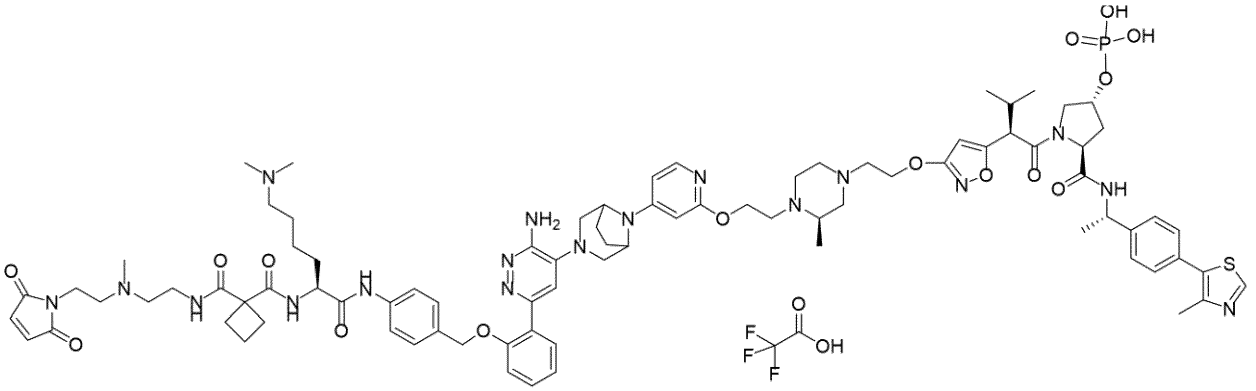
エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）フェノキシ）メチル）フェニル）アミノ）－６－（ジメチルアミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸



メチルアルコール（１．２ｍＬ）及びジクロロメタン（０．４ｍＬ）中、１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（（２－（６－アミノ－５－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）フェノキシ）メチル）フェニル）アミノ）－６－（ジメチルアミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（１００ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ），（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－（２－オキソエトキシ）イソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルジヒドロホスフェート（１２１ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）及びＮａＯＡｃ（１３．６ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。次いで$NaBH_3CN$（３４．７ｍｇ、０．５５０ｍｍｏｌ）を加え、室温で０．５時間撹拌した。水を加え、反応をクエンチした。溶媒を、真空下で濃縮した。生成物を、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　ＥｘＲＳ、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；グラジエント：９分で３６％のＢから６０％のＢ、６０％　Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：７．６３）により精製し、３０．０ｍｇ（１８％の収率）の標題化合物を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１５０９．

【０３１８】

工程４：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－（（４－（（Ｓ）－６－（ジメチルアミノ）－２－（１－（（２－（（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）エチル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボキシアミド）ヘキサンアミド）ベンジル）オキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルジヒドロホスフェート（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）



ＤＭＦ（１ｍＬ）中、１－（（（２Ｓ）－１－（（４－（（２－（６－アミノ－５－（８－（２－（２－（（Ｒ）－２－メチル－４－（２－（（５－（（Ｒ）－３－メチル－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）－４－（ホスホノオキシ）ピロリジン－１－イル）－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）フェノキシ）メチル）フェニル）アミノ）－６－（ジメチルアミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバモイル）シクロブタン－１－カルボン酸（３０．０ｍｇ、０．０２００ｍｍｏｌ）、１－（２－（（２－アミノエチル）（メチル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（１２．３ｍｇ、クルード）及びＤＩＰＥＡ（２５．６ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）の溶液に対し、ＨＡＴＵ（９．０７ｍｇ、０．０２００ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応物を、室温で１０分間撹拌した。クルードを、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤ　カラム　３０＊１５０ｍｍ　５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；グラジエント：１０分で１２％のＢから２４％のＢ、２４％　Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：１０）により精製し、８．７０ｍｇ（２４％の収率）のＬ１Ｈｙ－ＰＥ－ＣＩＤＥ－６を、白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１６８８．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．２６（ｓ，１Ｈ）、８．９９（ｓ，１Ｈ）、８．５０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）、８．１５（ｔ，１Ｈ）、７．８７（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ）、７．６５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．６１－７．５１（ｍ，２Ｈ）、７．５０－７．３０（ｍ，８Ｈ）、７．２０－６．９０（ｍ，５Ｈ）、６．６２（ｓ，１Ｈ）、６．１４（ｓ，１Ｈ）、５．９９（ｓ，１Ｈ）、５．０９（ｓ，２Ｈ）、４．９２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）、４．７９（ｓ，１Ｈ）、４．５５－４．２５（ｍ，８Ｈ）、３．８０－３．６５（ｍ，８Ｈ）、３．２５－２．９５（ｍ，１７Ｈ）、２．７０（ｓ，３Ｈ）、２．６２（ｓ，６Ｈ）、２．４８－２．３８（ｍ，９Ｈ）、２．２０－１．５５（ｍ，１３Ｈ）、１．５２－１．３０（ｍ，５Ｈ）、１．３０－１．１５（ｍ，４Ｈ）、０．８５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）、０．８５－０．７０（ｍ，３Ｈ）．

【０３１９】

実施例９

Ｌ１－ＣＩＤＥの抗体へのコンジュゲート

１０ｍＭのコハク酸塩（ｐＨ５）、１５０ｍＭのＮａＣｌ、２ｍＭのＥＤＴＡ中、システイン操作抗体（ＴＨＩＯＭＡＢ^{TM}）を、１ＭのトリスでｐＨ７．５～８．５にｐＨ調整した。Ｌ１－ＣＩＤＥ（チオール反応性マレイミド基含有）の３～１６当量を、ＤＭＦ又はＤＭＡ（濃度＝１０ｍＭ）に溶解し、還元され、再酸化され、ｐＨ調整された抗体に加えた。反応物を、室温又は３７℃でインキュベートし、反応混合物のＬＣ－ＭＳ分析により決定される完了まで（１から約２４時間）監視した。反応が完了したら、Ａｂ－ＣＩ

ＤＥを、残りの未反応リンカー－薬物中間体及び凝集タンパク質（有意なレベルで存在する場合）を除去することを目的として、複数の方法の１つ又は任意の組み合わせによって精製した。

【０３２０】

一例では、Ａｂ－ＣＩＤＥを、最終ｐＨが概ね５．５になるまで１０ｍＭのヒスチジン－アセテート（ｐＨ５．５）で希釈し、Ａｋｔａ精製システム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）に接続されたＨｉＴｒａｐ　Ｓカラム又はＳマキシスピンカラム（Ｐｉｅｒｃｅ）を使用するＳ陽イオン交換クロマトグラフィーによって精製した。代替的に、Ａｂ－ＣＩＤＥを、Ａｋｔａ精製システムに接続されたＳ２００カラム又はＺｅｂａスピンカラムを使用するゲル濾過クロマトグラフィーによって精製した。透析を使用して、コンジュゲートを精製した。

【０３２１】

ＴＨＩＯＭＡＢ^{TM}　Ａｂ－ＣＩＤＥを、ゲル濾過又は透析を使用しし、２４０ｍＭのスクロースを用いて、２０ｍＭのＨｉｓ／アセテート（ｐＨ５）に製剤化した。精製したＡｂ－ＣＩＤＥを、遠心限外濾過によって濃縮し、滅菌条件下で０．２μｍフィルターを通して濾過し、保存のために－２０°Ｃで凍結した。

【０３２２】

実施例１０

ＤＣ５０及びＤｍａｘを決定するための細胞アッセイ

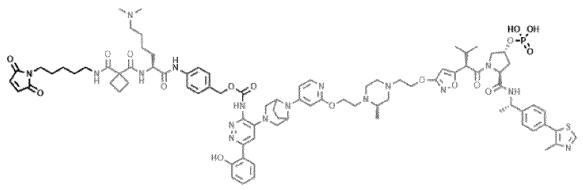
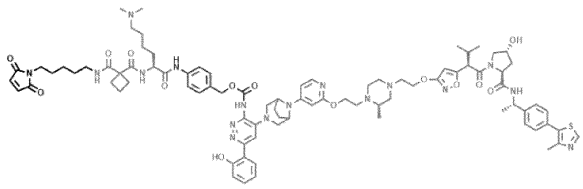
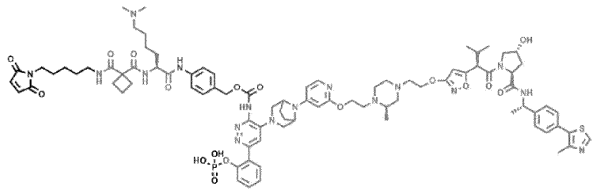
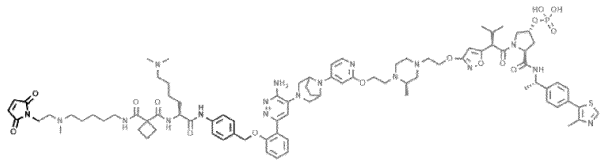
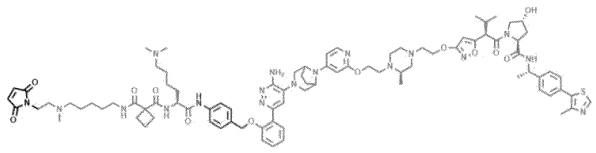
ＨＣＣ５１５及びＨ１９４４細胞を、それぞれ４０００及び２５００細胞／ウェルで３８４ウェルプレートに播種した。翌日、Ａｂ－ＣＩＤＥを加えた。２４時間の薬物処理後、細胞を、４％ホルムアルデヒドで１５分間固定した。プレートを、ＰＢＳで３回洗浄した。細胞を、ＩＦブロッキング溶液（ＰＢＳ中１０％　ＦＣＳ、１％　ＢＳＡ、０．１％　Ｔｒｉｔｏｎ、０．０１％アジド、Ｘ－１００）と共にインキュベートした。１．５時間後、ＩＦブロッキングバッファーで希釈した一次抗体の２×溶液：ＢＲＭ（Ｃｅｌｌ　ｓｉｇｎａｌｉｎｇカタログ番号１１９６６、１：２０００）を加えた。プレートを、４℃で一晩インキュベートした。翌朝、細胞を、ＰＢＳで３回洗浄した。次いで、細胞を二次抗体（ウサギ－Ａｌｅｘａ　４８８Ａ２１２０６（１：２０００））と共に暗所において室温で１時間インキュベートした。Ｈｏｅｃｈｓｔ　Ｈ３５７０を１：５０００でウェルに加え、プレートをさらに３０分間インキュベートした。プレートを、３×ＰＢＳで洗浄し、ＯｐｅｒａＰｈｅｎｉｘ^{TM}　Ｈｉｇｈ　Ｃｏｎｔｅｎｔ　Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍで画像化した。核染色をマスクとして使用して、核ＢＲＭ平均シグナル強度を定量した。

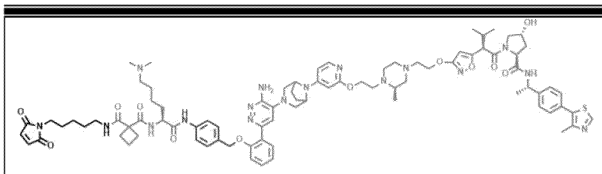
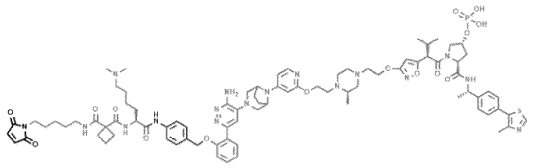
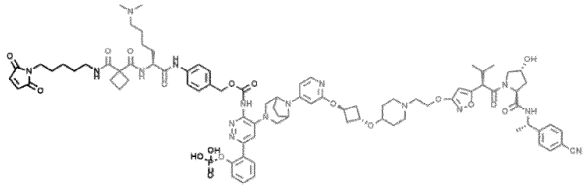
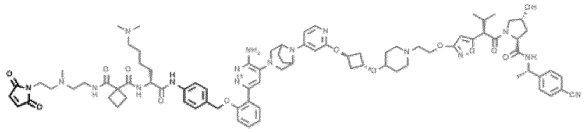
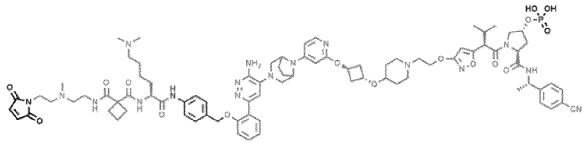
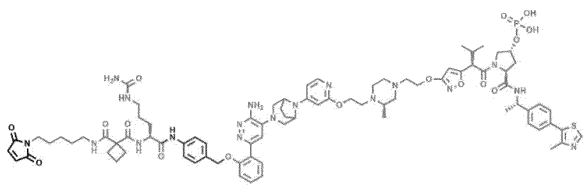
【０３２３】

データを以下の表１に示す。データは、本明細書に開示される抗体標的化戦略の成功を証明している。陰性コントロール：抗ＴＲＯＰ２はＮＣＩ－Ｈ１９４４細胞と相互作用しないが、抗ＴｆＲ２は相互作用する。データは、複数のＡｂ－Ｌ１－ＣＩＤＥが、望ましい低ＤＣ５０値と望ましい高ＤＣｍａｘ値の両方を有することを示している。

【０３２４】

表１．

L1-CIDE	標的	DAR	DC50mg/mL(NCI-H1944)	DCmax (NCI-H1944)	BRM deg (%、96h)	BRM deg / 用量
L1-PE-CIDE-3 	TfR2	6.18	0.269	87	87	8.7
非リン酸化 	TfR2	5.60	ND	ND	96	9.6
L1-PP-CIDE-1 	TfR2	5.89	0.42	90	ND	ND
L1-PE-CIDE-4 	TfR2	5.77	0.26	88	90	9
非リン酸化 	TfR2	5.41	0.15	74	84	8.4
非リン酸化	TfR2	5.98	0.11	90	ND	ND

						
L1-PE-CIDE-5 	TfR2	5.80	0.19	89	ND	ND
L1-PP-CIDE-2 	TfR2	13.75	0.14	75	ND	ND
非リン酸化 	TfR2	13.75	0.14	75	ND	ND
L1-PE-CIDE-1 	TfR2	13.13	ND	42	ND	ND
L1-PE-CIDE-2 	Trop2	6.00	ND	ND	ND	ND

【０３２５】

実施例１１

ＰＬＡＵ及びＫＲＴ８０阻害のｉｎ　ｖｉｖｏアッセイ

ＰＬＡＵ阻害は、ＢＲＭ－ディグレーダー治療への応答におけるＰＬＡＵ遺伝子に関連付けられるｍＲＮＡ転写物の抑制の指標である。ＢＲＭ活性は、この転写物の生成を制御する。ＫＲＴ８０は、ＢＲＭ分解の下流マーカーである。したがって、ＰＬＡＵアッセイ及びＫＲＴ８０アッセイの両方は、ｉｎ　ｖｉｖｏでのＢＲＭ分解の指標である。

【０３２６】

ＰＫ／ＰＤ　ＨＣＣ５１５腫瘍アッセイ：抗ＣＤ７１－ＢＲＭ　Ａｂ－ＣＩＤＥのＰＫ

／ＰＤ効果を、ＨＣＣ５１５ヒト非小細胞肺癌のマウス異種移植モデルにおいて評価した。ＨＣＣ５１５細胞は、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈの細胞株リポジトリから取得した。この細胞株は、Ｐｒｏｍｅｇａ　ＰｏｗｅｒＰｌｅｘ　１６　Ｓｙｓｔｅｍを使用して短いタンデム反復（ＳＴＲ）プロファイリングにより認証され、細胞株の外部ＳＴＲプロファイルと比較して細胞株の先祖を確認した。

【０３２７】

このモデルを確立するために、腫瘍細胞（０．１ｍＬのハンクス液中５００万個）を、メスＣ．Ｂ－１７　ＳＣＩＤマウス（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）の側腹部に皮下接種した。腫瘍が所望の体積（２００～３００ｍｍ３）に到達したら、マウスは、各々が同様の腫瘍サイズの分布を有するｎ＝５の群に無作為化され、ビヒクル（ヒスチジンバッファー）又は試験物の尾静脈を通した単回静脈内注射を受けた。すべての抗ＣＤ７１－ＢＲＭ　Ａｂ－ＣＩＤＥ及び非コンジュゲート抗体を、ヒスチジンバッファー（２０ｍＭヒスチジンアセテート（ｐＨ５．５）、２４０ｍＭスクロース、０．０２％　Ｔｗｅｅｎ　２０）に製剤化した。非コンジュゲートＢＲＭ　ＣＩＤＥを、１０％ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリン、５０ｍＭ酢酸ナトリウム（ｐＨ４）に製剤化した。

【０３２８】

投与の４日後、マウスを安楽死させ、腫瘍及び全血を収集した。腫瘍を切除し、液体窒素中での急速凍結に先立ち、２つのアリコートに分割した。一方のアリコートを使用して放出されたＢＲＭ　ＣＩＤＥのレベルを測定し、他方のアリコートを使用して下流ＰＤマーカーの調節を評価した。全血は、外科的麻酔下で、終末心臓穿刺により、ヘパリンリチウムを含むチューブ中に収集した。血液は、遠心分離まで、湿った氷上に静置した（収集から１５分以内）。サンプルを、４℃で５分間、１０，０００ｒｐｍで遠心分離し、血漿を収集し、ドライアイス上に置き、リンカー安定性及び総抗体薬物動態の分析まで－７０℃で保存した。

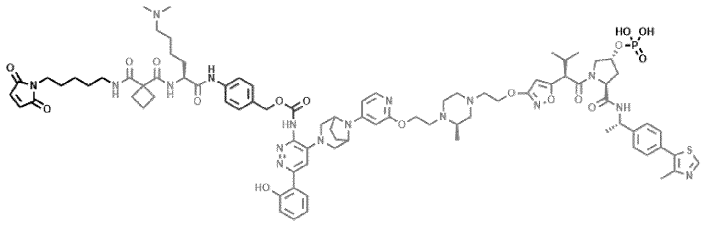
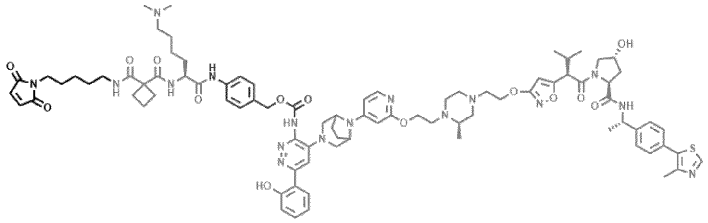
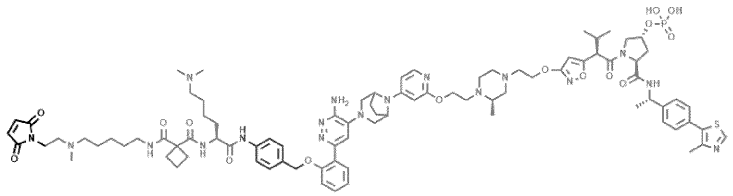
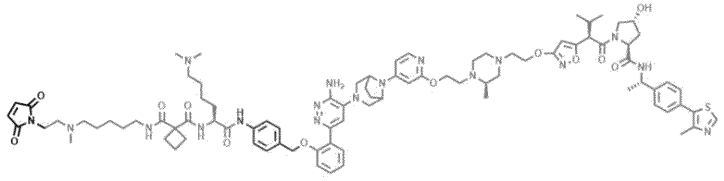
【０３２９】

ＫＲＴ８０及びＰＬＡＵのｑＲＴ－ＰＣＲアッセイ：ｑＲＴ－ＰＣＲのために、１５～３０ｍｇの凍結組織を、Ｂｕｌｌｅｔ　Ｂｌｅｎｄｅｒ（Ｎｅｘｔ　Ａｄｖａｎｃｅ）での撹拌により３００ｕｌの溶解バッファーに均一化した。ＲＮＡを、ＭａｇＭａｘ　ｍｉｒＶａｎａ　Ｔｏｔａｌ　ＲＮＡ　Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ　Ｋｉｔ（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）により調製した。遺伝子発現レベルを、Ｔａｑｍａｎ　Ｏｎｅ－Ｓｔｅｐ　ＲＴ－ＰＣＲ　Ｍａｓｔｅｒ　Ｍｉｘ　Ｒｅａｇｅｎｔキット（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、ＦＡＭプローブ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で検出した。分析は、７９００ＨＴ　ＳＤＳ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して実施された。発現レベルは、ハウスキーピング遺伝子、ＧｕｓＢ（２－ΔＣｔ）との比較で提示される。

ＧｕｓＢ	Ｈｓ００９３９６２７＿ｍ１
Ｐｌａｕ	Ｈｓ０１５４７０５１＿ｇ１
ＫＲＴ８０	Ｈｓ０１３７２３６３＿ｇ１
ＩＬ３２	Ｈｓ００９９２４４１＿ｍ１

【０３３０】

データを表２に示す

L1-CIDE	PLAU阻害(%)	KRT80阻害(%)
L1-PE-CIDE-3 	96	70
非リン酸化 	89	42
L1-PE-CIDE-4 	83	34
非リン酸化 	65	9

【０３３１】
使用した数（例えば量、温度など）に関しては、正確を期すべく努力したが、いくらかの実験誤差及び偏差が考慮されるべきである。
【０３３２】
当業者であれば、本明細書に記載される主題の実施に使用することのできる、本明細書に記載されるものに類似又は同等である多数の方法及び材料を理解するであろう。本開示は、記載される方法及び材料のみに限定されるものではない。
【０３３３】
別段の定義がない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語は、本主題が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。
【０３３４】

本明細書及び特許請求の範囲を通して、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ／ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ、及びｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）という語は、文脈上矛盾する場合を除き、非限定的な意味で使用される。本明細書に記載される実施形態は、「からなる」及び／又は「から本質的になる」実施形態を含むものと理解される。

【０３３５】

本明細書で使用される、値を指すときの用語「約」は、特定の量から、いくつかの実施形態では±５０％、いくつかの実施形態では±２０％、いくつかの実施形態では±１０％、いくつかの実施形態では±５％、いくつかの実施形態では±１％、いくつかの実施形態では±０．５％、及びいくつかの実施形態では±０．１％の、開示される方法を実施するために、又は開示される組成物を使用するために適切な変動を包含することを意味する。

【０３３６】

値の範囲が提供される場合、文脈上別段の指示がない限り、範囲の上限及び下限と、その範囲内の記述された又は介在する他の任意の値との間の、下限の単位の１０分の１までの各介在値が包含されるものと理解されたい。独立してより小さい範囲に含まれうるこれら小さい範囲の上限及び下限も、記述された範囲内のいずれかの具体的に除外された制限に従うことを条件として、包含される。記述される範囲が上下限の一方又は両方を含む場合、含まれる上下限の一方又は両方を除いた範囲も含まれる。

【０３３７】

本明細書に示される多くの修正及び他の実施形態は、前述の記載及び添付図面に提示される教示の恩恵を受けるこの主題が属する技術分野の当業者に想起されるであろう。したがって、本主題が開示される特定の実施形態に限定されないこと、及び修正及び他の実施形態が特許請求の範囲内に含まれることが意図されていることを理解されたい。本明細書には特定の用語が用いられているが、それらは包括的及び説明的意味でのみ使用されているのであて、限定を目的としない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/061218

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K47/68 A61P35/00
ADD.

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)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/086858 A1 (GENENTECH INC [US]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 30 April 2020 (2020-04-30) cited in the application	1-21, 27-32
Y	page 2, paragraph 4 - page 3, paragraph 1	23-25
A	page 415; compound L1EC11 page 417; compound L1EC12 page 441; compound L1BC8 page 447; compound L1BC9 page 450; compound L1BC10 page 454; compound L1BC11 page 461; compound L1BQ1 page 473; compound L1BQ3 page 474; compound L1BQ4 page 497; compound L1BQ12 page 517; compound L1BQ19 examples 3,6,8	22,26

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] 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
3 May 2023	16/05/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Villard, Anne-Laure

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/061218

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2022/020288 A1 (GENENTECH INC [US]) 27 January 2022 (2022-01-27)	1-21, 23-25, 27-32
A,P	page 61, paragraph 8 - page 71, line 3 formulae on page 78 page 86, line 32 - page 87, line 7 page 88, lines 20-24 page 182, synthesis example 9 page 186, synthesis example 10 page 187, synthesis example 11 page 190, synthesis example 12 page 193, synthesis examples 13 page 194, synthesis example 14 page 213, synthesis example 17 page 227, synthesis example 19 page 232, synthesis example 20 page 236, synthesis example 21 claims 1,4-6,67-72	22,26

Y	WO 2021/067606 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC [US]; GENENTECH INC [US]) 8 April 2021 (2021-04-08) page 679; compound 517	23-25

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/061218

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020086858 A1	30-04-2020	AU 2019365238 A1	13-05-2021
		CA 3115110 A1	30-04-2020
		CN 113056287 A	29-06-2021
		EP 3870235 A1	01-09-2021
		IL 282441 A	30-06-2021
		JP 2022505450 A	14-01-2022
		TW 202037381 A	16-10-2020
		US 2023067037 A1	02-03-2023
		WO 2020086858 A1	30-04-2020
WO 2022020288 A1	27-01-2022	AR 123019 A1	26-10-2022
		AU 2021312225 A1	16-02-2023
		BR 112023001143 A2	14-02-2023
		CA 3188649 A1	27-01-2022
		CO 2023000679 A2	26-01-2023
		EP 4185328 A1	31-05-2023
		KR 20230042032 A	27-03-2023
		TW 202216215 A	01-05-2022
		WO 2022020288 A1	27-01-2022
WO 2021067606 A1	08-04-2021	CN 114787159 A	22-07-2022
		EP 4038066 A1	10-08-2022
		JP 2022550437 A	01-12-2022
		WO 2021067606 A1	08-04-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	ＦＩ	テーマコード（参考）
	Ａ６１Ｐ　35/00	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＲＩＴＯＮ

８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド

(72)発明者　ベイカー－ドッケリー， サマー エー．

アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド

(72)発明者　ドラゴビッチ， ピーター スコット

アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド

Ｆターム（参考）　4C076　AA95 CC27 CC41 EE41 EE59 FF70
4C085　AA13 AA14 AA26 EE01
4H045　AA10 AA11 AA30 BA10 BA11 BA12 BA51 BA72 CA40 DA75
EA28 FA50 FA52 FA74