(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2025年5月22日(22.05.2025)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2025/105486 A1

(51) 国際特許分類:
C07K 16/30 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61K 31/409 (2006.01) *C07D 487/22* (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01) *C12N 15/13* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2024/040709

(22) 国際出願日： 2024年11月15日(15.11.2024)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2023-196281 2023年11月17日(17.11.2023) JP

(71) 出願人：第一三共株式会社(**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**) [JP/JP]；〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 (JP).

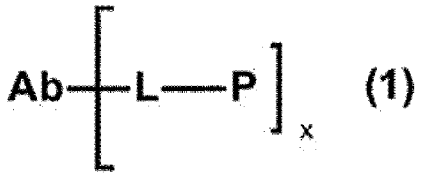
(72) 発明者：岩城 竹彦(**IWAKI Takehiko**)；〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 目黒 正規(**MEGURO Masaki**)；〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 太田 一平(**OTA Ippei**)；〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 扇谷 祐輔(**OGITANI Yusuke**)；〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 丹澤 文惠(**TANZAWA Fumie**)；〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 中村 健介(**NAKAMURA Kensuke**)；〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 米田 耕三(**YONEDA Kozo**)；〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 伊東 陽輝(**ITOH Haruki**)；〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP).

(74) 代理人：森田 裕(**MORITA Yutaka**)；〒1000005 東京都千代田区丸の内一丁目６番５号 丸の内北口ビル２１階 大野総合法律事務所 (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能)：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, MU, MW, MX, MY,

(54) Title: ANTIBODY-PHOTOSENSITIVE SUBSTANCE CONJUGATE

(54) 発明の名称： 抗体－光感受性物質コンジュゲート



(57) Abstract: Provided are: a novel photosensitive substance; an antibody-photosensitive substance conjugate obtained by binding the photosensitive substance and an antibody via a linker; and an antitumor agent containing the antibody-photosensitive substance conjugate. [Solution] An antibody-photosensitive substance conjugate is represented by formula (1). (In formula (1), Ab represents an antibody or an antigen-binding fragment of the antibody, L represents a linker that links Ab and P, Ab is directly bound to L through the amino acid residue or indirectly bound to L through the glycan chain, P represents a monovalent group derived from a photosensitive substance and connected to L, and x represents a number in the range of 1 to 10.)

(57) 要約：新規な光感受性物質、該光感受性物質と抗体とをリンカーを介して結合させた抗体－光感受性物質コンジュゲート、該抗体－光感受性物質コンジュゲートを含む抗腫瘍剤等を提供すること。【解決手段】次式（１）で示される抗体－光感受性物質コンジュゲート。（式（１）中、Ａｂは、抗体又は該抗体の抗原結合性断片を示し、Ｌは、ＡｂとＰを連結するリンカーを示し、Ａｂは、そのアミノ酸残基から直接Ｌに結合するか、その糖鎖から非直接的にＬに結合しており、Ｐは、Ｌに連結される、光感受性物質に由来する１価の基を示し、ｘは、１から１０の範囲の数を示す。）

WO 2025/105486 A1

［続葉有］

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.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能):ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告(条約第21条(3))

— 明細書の別個の部分として表した配列リスト(規則5.2(a))

明　細　書

発明の名称 ： 抗体－光感受性物質コンジュゲート

技術分野

[0001] 本発明は、新規な光感受性物質、該光感受性物質と抗体とをリンカーを介して結合させた抗体－光感受性物質コンジュゲート、該抗体－光感受性物質コンジュゲートを含む抗腫瘍剤等に関する。

背景技術

[0002] 光線力学的療法（ｐｈｏｔｏｄｙｎａｍｉｃ　ｔｈｅｒａｐｙ：ＰＤＴ）は、光感受性物質と光照射による光化学反応を利用した局所的な癌治療法である。ＰＤＴは従来のレーザーによる光凝固や蒸散などの物理的破壊作用とは異なり、低いエネルギーで選択的にがん病巣を治療することが可能であり、正常組織への傷害が少ない低侵襲治療法である。光感受性物質が光線に曝露されると光エネルギーを吸収し、励起状態（一重項状態）に遷移するが、これが基底状態に戻る際のエネルギー移動の結果生ずる活性酸素が細胞を変性、壊死に陥らせると考えられている。現在肺癌、食道癌、胃癌、子宮頸癌、脳腫瘍、頭頸部癌、前立腺癌などに対して治療効果が示されており、低侵襲性が求められる高齢者に対する癌治療として大いに期待される治療法である（非特許文献１）。

[0003] １９９４年にポルフィマーナトリウムがＰＤＴ治療薬として日本国内において承認され、現在までにタラポルフィンナトリウム（非特許文献２）、テモポルフィン（非特許文献３）、ベルテポルフィンパデリポルフィン（非特許文献４）などに代表される複数の光感受性物質がＰＤＴ治療薬として世界各国で承認されている。化学構造上の特徴として可視光領域に強い吸収性を示すポルフィリン骨格、還元ピロール環を１つ有するクロリン骨格、向かい合う二つの還元ピロール環を有するバクテリオクロリン骨格、あるいはフタロシアニン骨格等がＰＤＴ用の光感受性物質として多く検討されている。

[0004] しかしながら、これらＰＤＴ治療薬は低分子薬でありその一部には癌集積

性を有する薬剤があるものの癌選択性には課題があり、光線過敏症や光照射部での傷害性など副作用懸念がある。そこでドラッグデリバリー技術を活用した改良型ＰＤＴ治療薬の研究が進んでいる（非特許文献１及び５）。その代表例として抗ＥＧＦＲ抗体セツキシマブにＩＲ７００色素をコンジュゲートしたセツキシマブ　サロタロカンナトリウム（特許文献１）などが挙げられる。

[0005] ＩＲＤｙｅ（登録商標）７００ＤＸはフタロシアニンを基本骨格とする染料であり、フタロシアニン環の中心にケイ素を有し、その上下には水溶性を保つためのスルホン酸を末端に３つ持った軸配位子が２本伸びた構造を持つ。一般的に抗体－ＩＲ７００複合体形成にはＩＲＤｙｅ（登録商標）７００ＤＸのＮ－ヒドロキシスクシンイミド活性エステル（ＮＨＳエステル）が用いられ、上述のセツキシマブ　サロタロカンナトリウムは、抗ＥＧＦＲ抗体セツキシマブと同ＮＨＳエステルとのリジンコンジュゲーションによって合成される。セツキシマブ　サロタロカンナトリウムは、日本国内において条件付き早期承認制度のもとＰＤＴ治療薬として承認されている。

[0006] 特許文献２には、特定の構造を有するクロリンｅ６と抗ＨＥＲ２抗体トラスツズマブとをリンカーを介して結合させたコンジュゲートが乳がんの診断に用いられ得ることが記載されているが、前記コンジュゲートの抗腫瘍効果は一切確認されていない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開２０１７／０３１３６７号

特許文献2：国際公開２０１６／０５２９７１号

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Ｘｉｎｇｓｈｕ Ｌ．，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ． Ｒｅｖ． Ｃｌｉｎ． Ｏｎｃｏｌ．６５７－６７４，１７（１１），２０２０．

非特許文献2：Ｓ Ｗａｎｇ，ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ． Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒ．１３３－１４０，１１（１），２０１０．

非特許文献3：Ａｒｎｏ Ｗ.，ｅｔ ａｌ.，Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍ Ｐｈｏｔｏｂｉｏｌ．３５６－４１９，９９（２），２０２３．
非特許文献4：Ａｂｄｅｌ－Ｒａｈｍｅｎｅ Ａ.，ｅｔ ａｌ.，Ｌａｎｃｅｔ Ｏｎｃｏｌ．１８１－１９１，１８（２），２０１７．
非特許文献5：Ｎａｏｔｏ Ｓ.，ｅｔ ａｌ.，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２８２３－２８３２，３３（７），２０１３．

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明が解決しようとする課題は、新規な光感受性物質、該光感受性物質と抗体とをリンカーを介して結合させた抗体－光感受性物質コンジュゲート、該抗体－光感受性物質コンジュゲートを含む抗腫瘍剤等を提供することである。

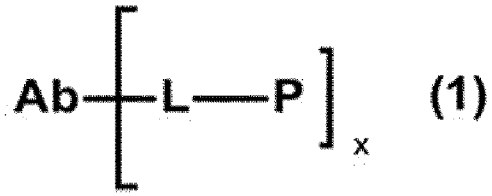
課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討し、クロリン骨格を有することを特徴とする新規な光感受性物質が、光照射されることにより一重項酸素を介した細胞傷害活性を示すことを見出した。また、本発明者らは、該光感受性物質と抗体とをリンカーを介して結合させた抗体－光感受性物質コンジュゲートが対象に投与されて一定時間経過後、その集積部位に光照射されることにより、抗原が発現している腫瘍で抗腫瘍効果を示すことを見出した。さらに、本発明者らは、該抗体－光感受性物質コンジュゲートが抗腫瘍効果を発揮するために適した、光照射スケジュール並びに光照射量、光照射強度及び光照射時間を見出し、本発明を完成させた。

[0011] すなわち、本発明は以下の発明を包含する。

［１］ 次式（１）：

[化1]



(1)

（式中、

Ａｂは、抗体又は該抗体の抗原結合性断片を示し、

Ｌは、ＡｂとＰを連結するリンカーを示し、

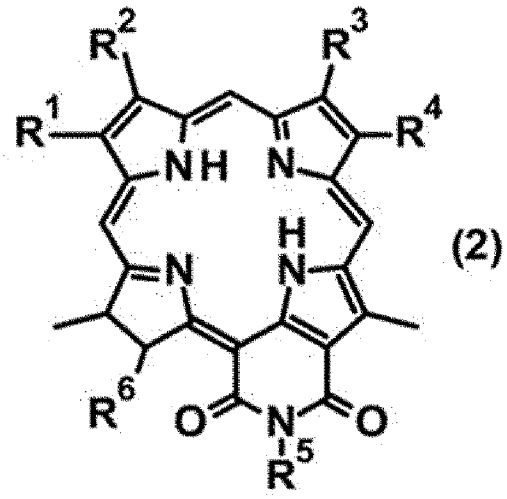
Ａｂは、そのアミノ酸残基から直接Ｌに結合するか、その糖鎖から非直接的にＬに結合しており、

Ｐは、Ｌに連結される、光感受性物質に由来する１価の基を示し、

ｘは、１から１０の範囲の数を示し、

前記光感受性物質は、次式（２）：

[化2]



(2)

（ここで、

Ｒ[1]、Ｒ[3]及びＲ[4]は、それぞれ独立して、水素原子、ホルミル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケ

ニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基又は芳香族ヘテロ環基を示し、

該Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、該Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、該モノＣ１－Ｃ６アミノカルボニル基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、該モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基、該Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、該Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、該環状炭化水素基、該芳香族炭化水素基又は該芳香族ヘテロ環基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

R^2に含まれる官能基、R^5に含まれる官能基及びR^6に含まれる官能基からなる群から選択される基が、Ｌと結合しており、

（ｉ）R^2に含まれる官能基がＬと結合する場合、

R^2は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2a}

（R^{2a}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2、－Ｎ（R^{2b}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2（R^{2b}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は置換されていてもよいアミノ基である、

－ＣＨ＝Ｎ－R^{2c}

（R^{2c}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2である）、

－R^{2d}－R^{2e}

（R^{2d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2e}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2又は－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－ＯＨである）又は

－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2f}

（R^{2f}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2、－Ｎ（R^{2g}）－

（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2（R^{2g}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は５－６員芳香族ヘテロ環基（該５－６員芳香族ヘテロ環基は、－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2で置換されている）である）

を示し、

R^5は、

－R^{5a}－R^{5b}

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3である）、

－Ｎ（R^{5c}）－R^{5d}

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

－R^{5f}

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6は、

－R^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6b}

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は－Ｎ（R^{6c}）－R^{6d}（R^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{6d}は

、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－Ｒ^{6e}

（－Ｒ^{6e}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

を示し；

（ｉｉ）Ｒ^{6}に含まれる官能基がＬと結合する場合、

Ｒ^{2}は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2h}

（Ｒ^{2h}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

－Ｒ^{2j}－Ｒ^{2k}

（Ｒ^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{2k}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

Ｒ^{5}は、

－Ｒ^{5a}－Ｒ^{5b}

（Ｒ^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、

－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3である）、

－Ｎ（R^{5c}）－R^{5d}

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

－R^{5f}

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6は、

－R^{6f}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6g}

（R^{6f}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6g}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2又は－Ｎ（R^{6h}）－（CH_2CH_2O）$_r$－（CH_2）$_n$－ＮＨ（R^{6i}）（R^{6h}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{6i}は、水素原子、－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－NH_2又は－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－ＯＨである）である）

を示し；

（ｉｉｉ）R^5に含まれる官能基がＬと結合する場合、

R^2は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2h}

（R^{2h}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2Ｃ

$H_2O)_m-(CH_2)_n-OH$（R^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は－Ｎ（R^{2i}）－$(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$（$R^{2i}$は、水素原子若しくはＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

$-R^{2j}-R^{2k}$

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2k}は、－Ｏ－$(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$又は－Ｏ－$(CH_2)_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）を示し、

R^5は、

$-R^{5g}-R^{5h}$

（R^{5g}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5h}は、置換されていてもよいアミノ基である）

を示し、

R^6は、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、－Ｏ－$(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、－Ｏ－$(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、－Ｏ－$(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－$(CH_2)_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（R^{6c}）－R^{6d}（R^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{6d}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は－$(CH_2)_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

$-R^{6e}$

（$-R^{6e}$は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

を示し；

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である）

で表される抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［２］　R^1がメチル基を示す、［１］の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［３］　R^3がメチル基を示す、［１］又は［２］の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［４］　R^4がエチル基を示す、［１］～［３］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［５］　R^1及びR^3がメチル基を示し、R^4がエチル基を示す、［１］～［４］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［６］　R^2に含まれる官能基がＬと結合しており、R^2に含まれるアミノ基、ヒドロキシ基又はチオール基がＬと結合している、［１］～［５］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［７］　R^2に含まれる官能基がＬと結合しており、R^2に含まれるアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合している、［１］～［６］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート又若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［８］R^2の末端のアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合しており、

R^2が、

$-CH=CH-C(=O)-R^{2a}$

（R^{2a}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$、$-N(R^{2b})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$（$R^{2b}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ３

アルキル基である）又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されている置換されていてもよいアミノ基である）、

－ＣＨ＝Ｎ－Ｒ^{2c}

（Ｒ^{2c}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$である）、

－Ｒ^{2d}－Ｒ^{2e}

（Ｒ^{2d}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{2e}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＯＨである）又は

－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2f}

（Ｒ^{2f}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$、－Ｎ（Ｒ^{2g}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$（Ｒ^{2g}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又は５員芳香族ヘテロ環基（該５員芳香族ヘテロ環基は、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$で置換されている）である）

を示し、

Ｒ^{5}が、

－Ｒ^{5a}－Ｒ^{5b}

（Ｒ^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$である）、

－Ｎ（Ｒ^{5c}）－Ｒ^{5d}

（Ｒ^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルカノイル基であり、Ｒ^{5d}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

－Ｒ^{5f}

（Ｒ^{5f}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6が、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は$-N(R^{6c})-R^{6d}$（$R^{6c}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、$R^{6d}$は、１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基又は$-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

$-R^{6e}$

（$-R^{6e}$は、１～３個のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ３アルキル基である）

を示し、

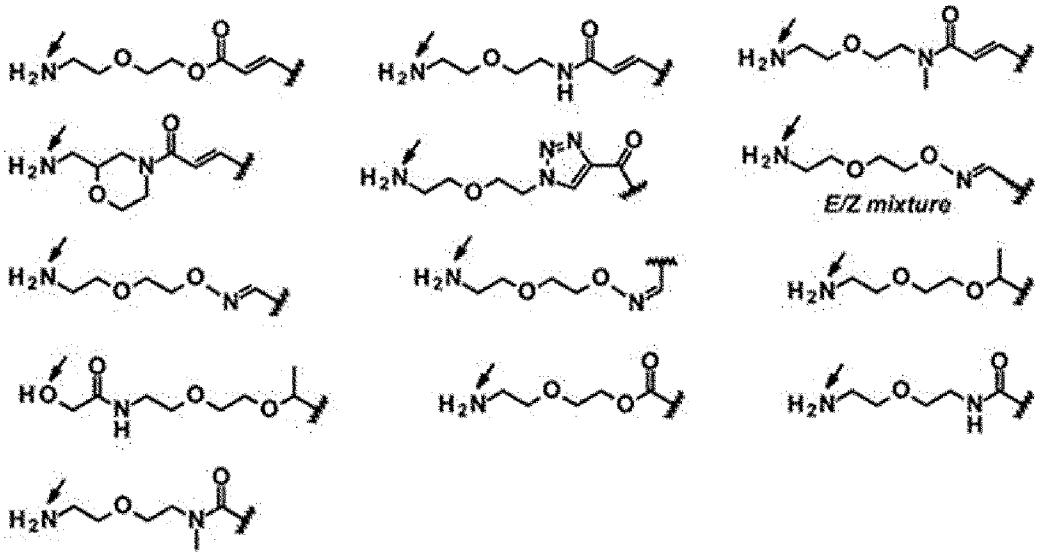
上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数である、

［１］～［７］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［９］　R^2の末端のアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合しており、

R^2が、次式：

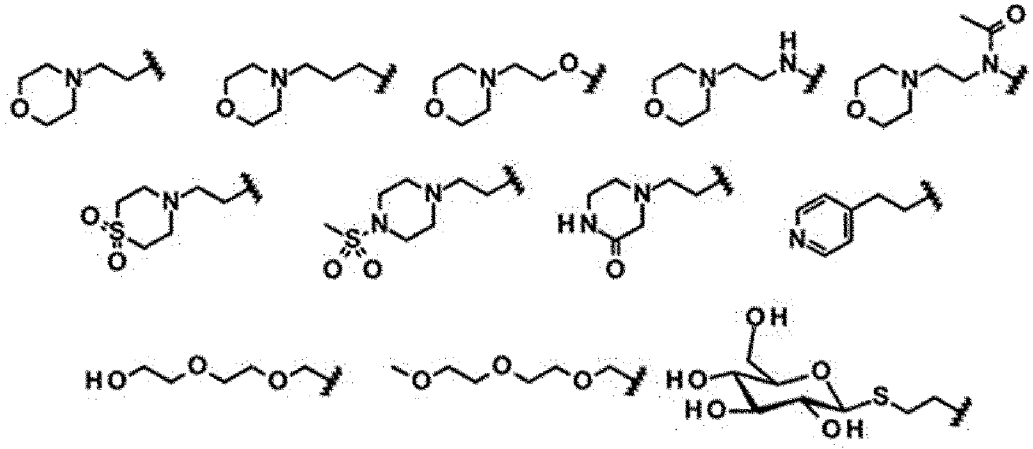
[化3]



からなる群から選択される基であり、矢印で示すアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合しており、

Ｒ[5]が、次式：

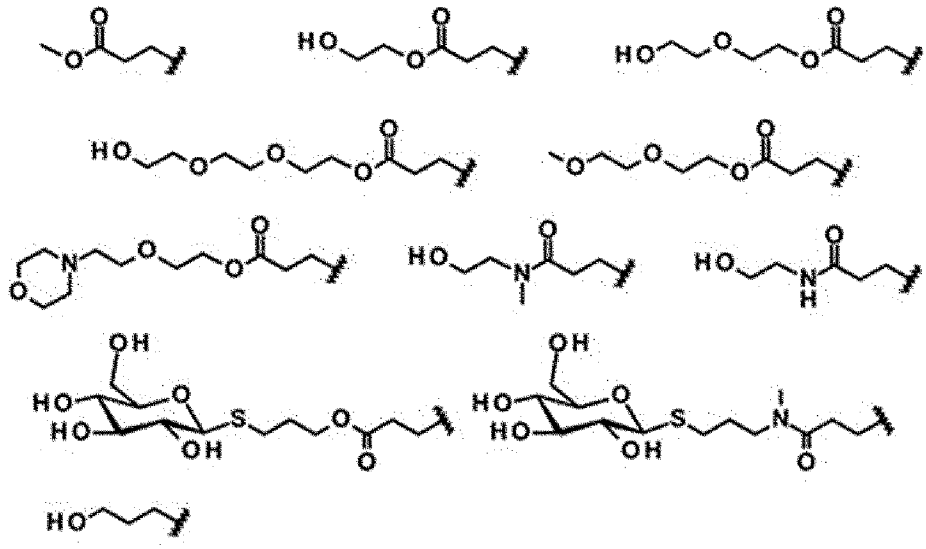
[化4]



からなる群から選択される基であり、

Ｒ[6]が、次式：

[化5]



からなる群から選択される基である、

［１］～［８］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１０］　R^2の末端のアミノ基がＬと結合しており、

R^2が、－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2f}（R^{2f}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2である）を示し、

R^5が、－R^{5a}－R^{5b}（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5b}は、６員含窒素飽和ヘテロ環基である）を示し、

R^6が、－R^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6b}（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6b}は、－Ｎ（R^{6c}）－R^{6d}（R^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、R^{6d}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基である）を示し、

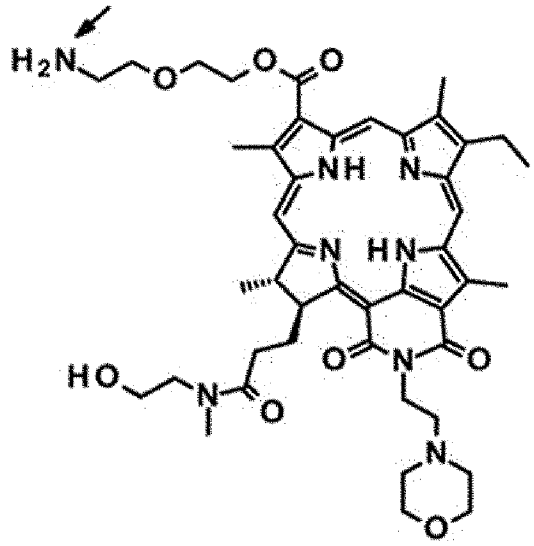
上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数である、

［１］～［８］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１１］　前記光感受性物質は、下記で表され、矢印で示すアミノ基がＬと結合している、［１］～［１０］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物

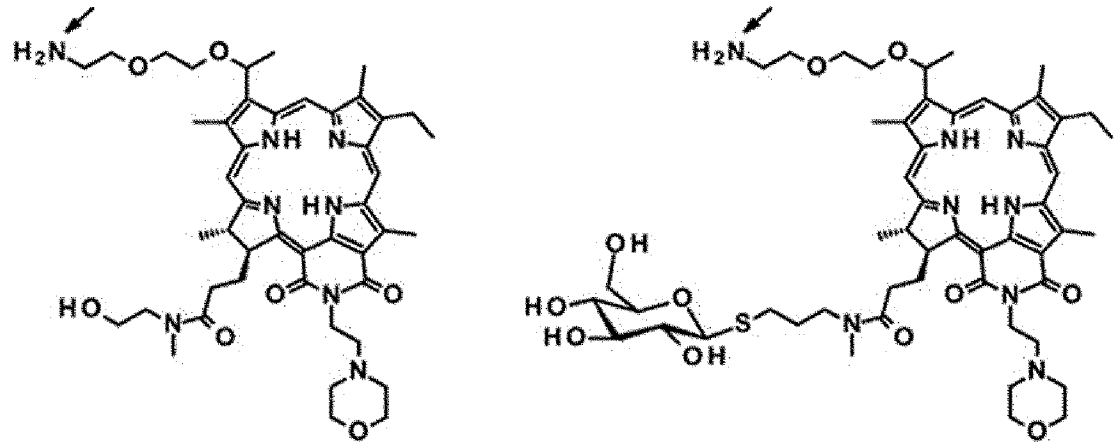
質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[化6]



［１２］　前記光感受性物質は、下記から選ばれ、矢印で示すアミノ基がＬと結合している、［１］～［１０］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[化7]



［１３］　Ｒ^{6}に含まれる官能基がＬと結合しており、Ｒ^{6}に含まれるアミノ基、ヒドロキシ基又はチオール基がＬと結合している、［１］～［５］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１４］　R^6に含まれる官能基がＬと結合しており、R^6に含まれるアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合している、［１］～［５］及び［１３］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１５］　R^6の末端のアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合しており、

R^2が、

$-CH=CH-C(=O)-R^{2h}$

（R^{2h}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$（$R^{2i}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又は$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$（$R^{2i}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）又は

$-R^{2j}-R^{2k}$

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{2k}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$又は$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）を示し、

R^5が、

$-R^{5a}-R^{5b}$

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、６員芳香族ヘテロ環基、$-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$又は$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$である）、

－Ｎ（Ｒ^{5c}）－Ｒ^{5d}

（Ｒ^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルカノイル基であり、Ｒ^{5d}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

－Ｒ^{5f}

（Ｒ^{5f}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

Ｒ^{6}が、

－Ｒ^{6f}－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6g}

（Ｒ^{6f}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{6g}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$又は－Ｎ（Ｒ^{6h}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_r$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ（Ｒ^{6i}）（Ｒ^{6h}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、Ｒ^{6i}は、水素原子、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＮＨ$_2$又は－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＯＨである）である）

を示し、

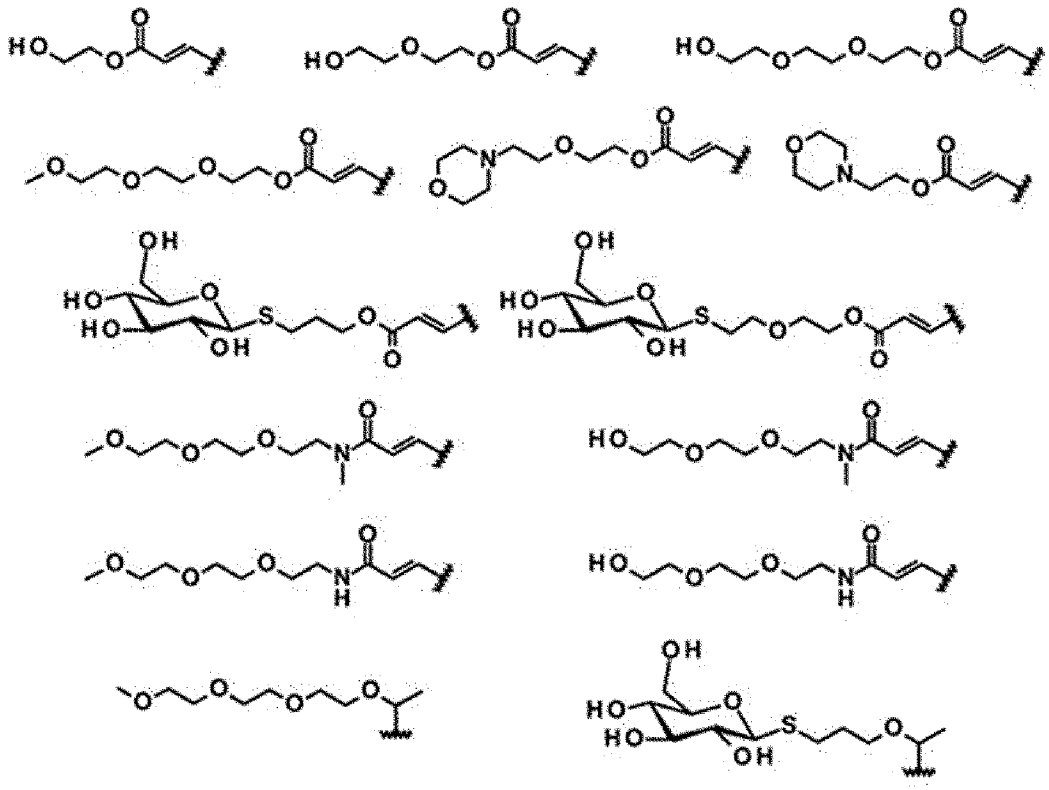
上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である、

［１］～［５］、［１３］及び［１４］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１６］Ｒ^{6}の末端のアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合しており、

Ｒ^{2}が、次式：

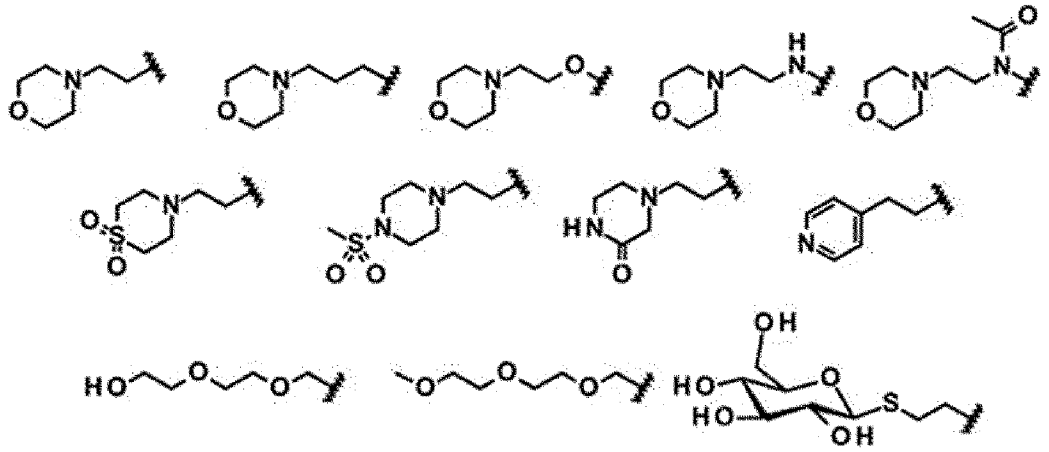
[化8]



からなる群から選択される基であり、

R^5が、次式：

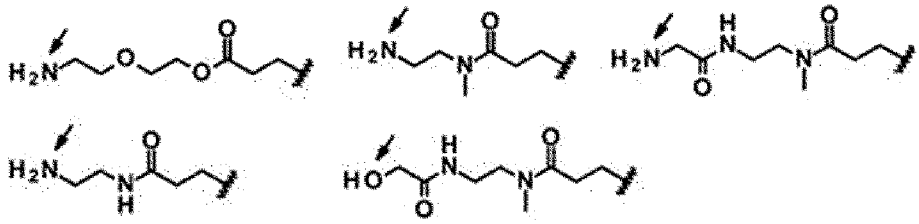
[化9]



からなる群から選択される基であり、

R^6が、次式：

[化10]



からなる群から選択される基であり、矢印で示すアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合している、［１］～［５］及び［１３］～［１５］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１７］R^6の末端のアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合しており、

R^2が、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2h}

（R^{2h}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ又は－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ（R^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）

を示し、

R^5が、

－R^{5a}－R^{5b}（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5b}は、６員含窒素飽和ヘテロ環基である）を示し、

R^6が、

－R^{6f}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6g}

（R^{6f}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6g}は、－Ｎ（R^{6h}）－（CH_2CH_2O）$_r$－（CH_2）$_n$－NH_2（R^{6h}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）

を示し、

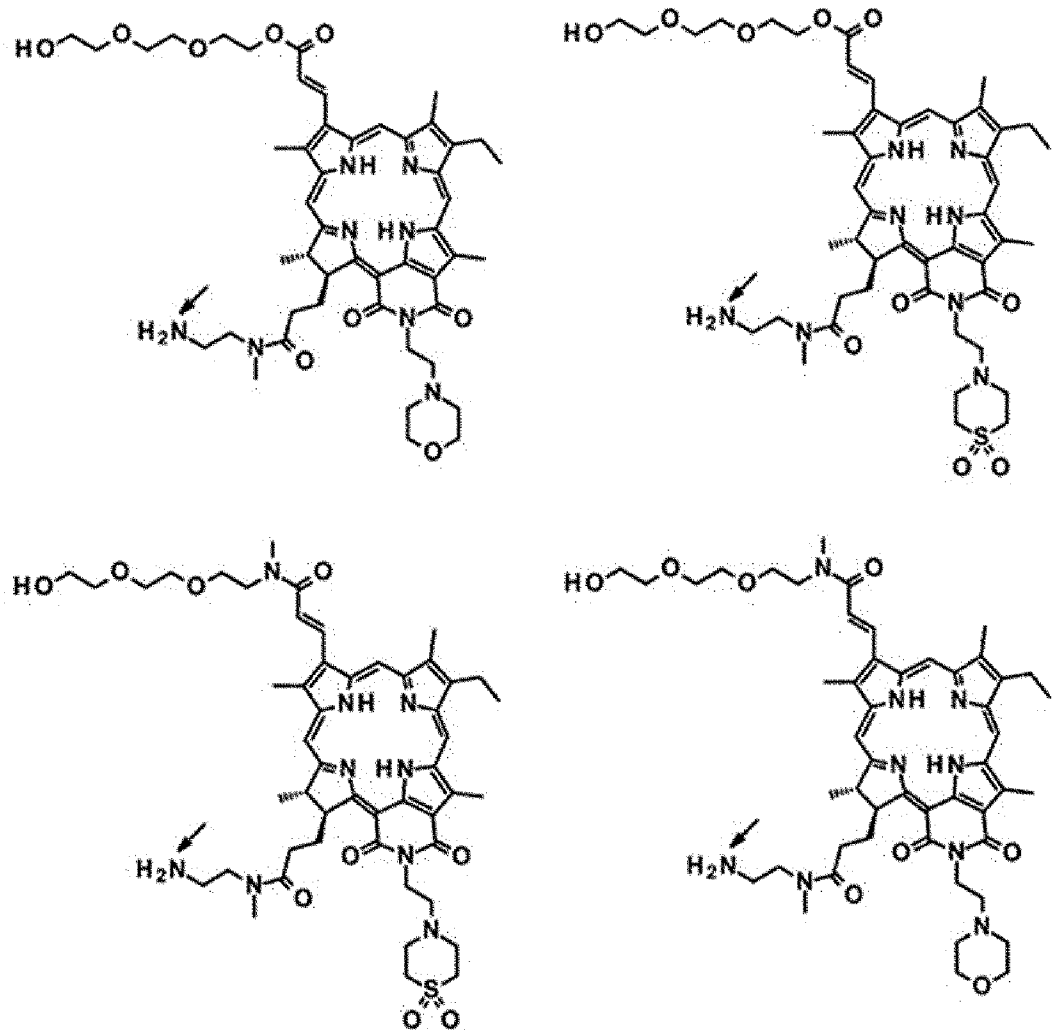
上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である、

［１］～［５］及び［１３］～［１５］のいずれか１つに記載の抗体－光感

受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１８］　前記光感受性物質は、下記から選ばれ、矢印で示すアミノ基がＬと結合している、［１］～［５］及び［１３］～［１７］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[化11]



［１９］　Ｒ[5]に含まれる官能基がＬと結合しており、Ｒ[5]に含まれるアミノ基、ヒドロキシ基又はチオール基がＬと結合している、［１］～［５］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［２０］R^5に含まれる官能基がＬと結合しており、R^5に含まれるアミノ基がＬと結合している、［１］～［５］及び［１９］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［２１］　R^5の末端のアミノ基がＬと結合しており、

R^2が、

$-CH=CH-C(=O)-R^{2h}$

（R^{2h}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$（$R^{2i}$は、水素又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又は$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$（$R^{2i}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）又は

$-R^{2j}-R^{2k}$

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{2k}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$又は$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

R^5が、

$-R^{5g}-R^{5h}$

（R^{5g}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5h}は、アミノ基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されている６員含窒素飽和ヘテロ環基である）

を示し、

R^6が、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は－Ｎ（R^{6c}）－R^{6d}（R^{6c}は、水素又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、R^{6d}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基又は－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－R^{6e}

（－R^{6e}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ３アルキル基である）

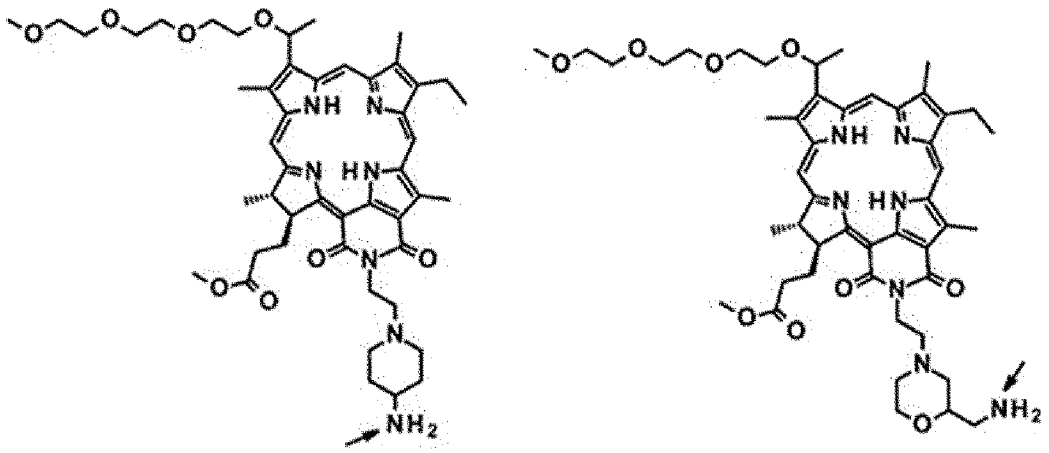
を示し、

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｑは、１～６の整数である、

［１］～［５］及び［１９］～［２０］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［２２］前記光感受性物質は、下記から選ばれ、矢印で示すアミノ基がＬと結合している、［１］～［５］及び［１９］～［２１］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[化12]



［２３］　ｍが、０～５の整数である、［１］～［２２］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［２４］　ｍが、０～３の整数である、［１］～［２３］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［２５］　ｍが、１又は２である、［１］～［２４］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［２６］　ｍが、２である、［１］～［２５］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［２７］　ｎが、１～３の整数である、［１］～［２６］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［２８］　ｎが、２である、［１］～［２７］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［２９］　ｐが、１である、［１］～［２８］のいずれか１つに記載の抗体

－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［３０］　ｑが、１～４の整数である、［１］～［２９］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［３１］　ｑが、３である、［１］～［３０］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［３２］　ｒが、０～５の整数である、［１］～［３１］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［３３］　ｒが、０～３の整数である、［１］～［３２］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

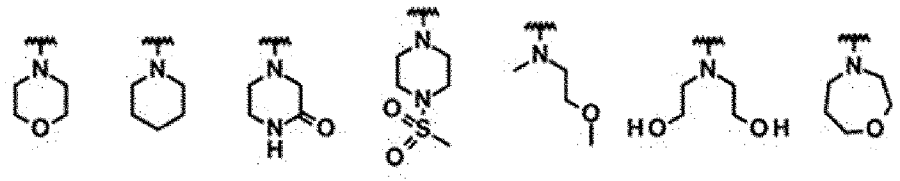
［３４］　ｒが、０である、［１］～［３３］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［３５］　前記式（２）において、前記置換されていてもよいアミノ基は、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基（該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基のジＣ１－Ｃ６アルキルは、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、スルホニル基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい）又は３－８員含窒素飽和ヘテロ環基（該３－８員含窒素飽和ヘテロ環基は、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、スルホニル基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい）である、［１］～［３４］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［３６］　前記式（２）において、前記置換されていてもよいアミノ基は、

次式：

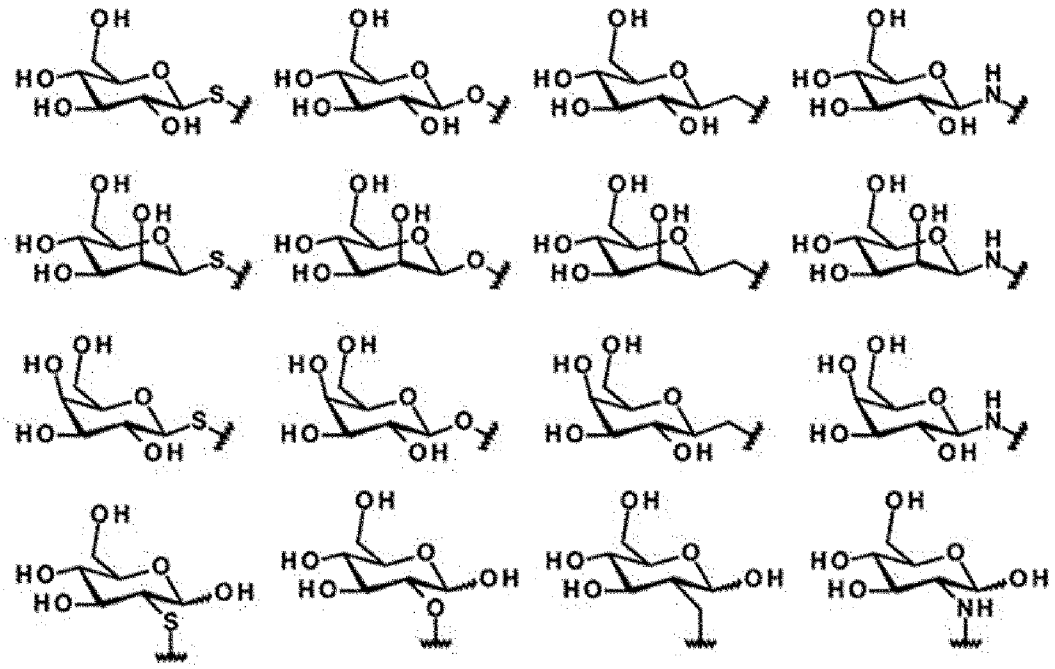
[化13]



からなる群から選択される基である、［１］～［３５］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［３７］　前記式（２）において、－Ｘ－Ｒは、次式：

[化14]



からなる群から選択される基である、［１］～［３６］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。［３８］　Ｌが、－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－ＮＨ－（CH_2）n^a－Ｌｃ－Ｌｄ－＊又は－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－ＮＨ－（芳香族炭化水素基）－（CH_2）n^a－Ｌｃ－Ｌｄ－＊で示される、［１］～［３７］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又

はそれらの薬学上許容される塩：

式中、＊は、Ｐと結合していることを示し；

Ｌｂは、ＬａとＡｂの糖鎖を結合するスペーサー又はＬａとＡｂのシステイン残基を結合するスペーサーを示し；

Ｌａは、以下の群から選択される基をそれぞれ０～２０個の範囲で任意の順番で連結したリンカーを示し、

－（CH_2CH_2O）－、－（CH_2）－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－及び－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－；

該Ｌａの－（CH_2CH_2O）－及び－（CH_2）－の任意の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アジド基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

該Ｌａの－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－の－ＮＨ－は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

Ｌｐは、１～１０個のアミノ酸残基からなるリンカーを示すか又は存在せず；

n^aは、０～６の整数を示し；

Ｌｃは、＊－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、＊－ＮＲ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）ｎ^{b}－、－Ｏ－又は単結合を示し、ここで、＊は、－（ＣＨ$_{2}$）ｎ^{a}－と結合していることを示し、ｎ^{b}は、１～６の整数を示し、Ｒ^{7}は、水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、－（ＣＨ$_{2}$）ｎ^{c}－ＣＯＯＨ又は－（ＣＨ$_{2}$）ｎ^{d}－ＯＨを示し、ｎ^{c}は、１～４の整数を示し、ｎ^{d}は、１～６の整数を示し；

Ｌｄは、＊－ＣＨＲ^{8}－（ＣＨ$_{2}$）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＣＨ$_{2}$－（ＣＨＲ^{8}）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＣＨＲ^{8}－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＣＲ^{8}Ｒ^{9}－（ＣＨ$_{2}$）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＣＲ^{8}Ｒ^{9}－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－（環状炭化水素基）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＮＲ^{10}－Ｃ（＝Ｏ）－又は＊－Ｃ（＝Ｏ）－を示し、ここで、＊は、Ｌｃと結合していることを示し、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、それぞれ独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ７環状炭化水素基、－（ＣＨ$_{2}$）ｎ^{e}－ＮＨ$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）ｎ^{f}－ＣＯＯＨ又は－（ＣＨ$_{2}$）ｎ^{g}－ＯＨを示し、Ｒ^{10}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し、ｎ^{e}は、０～６の整数を示し、ｎ^{f}は、１～４の整数を示し、ｎ^{g}は、１～４の整数を示す。

［３９］　Ｌが、－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）ｎ^{a}－Ｌｃ－Ｌｄ－＊で示される、［１］～［３８］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

式中、＊は、Ｐと結合していることを示し；

Ｌｂは、ＬａとＡｂの糖鎖を結合するスペーサー又はＬａとＡｂのシステイン残基を結合するスペーサーを示し；

Ｌａは、以下の群から選択される基をそれぞれ０～２０個の範囲で任意の順番で連結したリンカーを示し、

－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）－、－（ＣＨ$_{2}$）－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－及び－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－；

該Ｌａの－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）－及び－（ＣＨ$_{2}$）－の任意の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、シアノ基、ニトロ

基、アミノ基及びアジド基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族芳香族炭化水素基及びヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

該Ｌａの－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－の－ＮＨ－は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

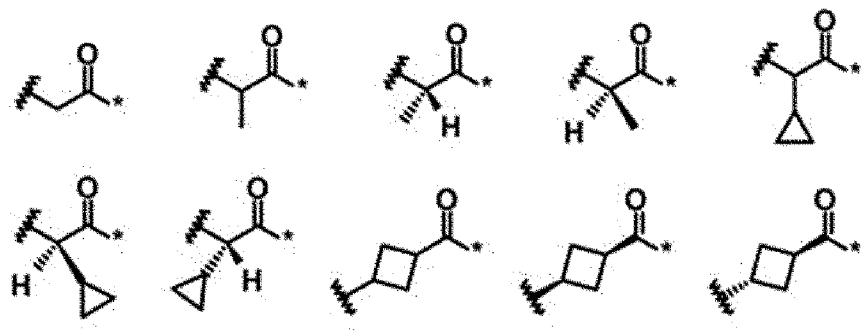
Ｌｐは、１～１０個のアミノ酸残基からなるリンカーを示すか又は存在せず；

n^aは、１を示し；

Ｌｃは、－Ｏ－を示し；

Ｌｄは、次式（＊は、Ｐと結合していることを示し、波線は、Ｌｃと結合していることを示す）：

[化15]



からなる群から選択されるいずれか１個を示す。

［４０］　Ｌが、－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－＊で示される、［１］～［３７］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

式中、＊は、Ｐと結合していることを示し；

Ｌｂは、ＬａとＡｂの糖鎖を結合するスペーサー又はＬａとＡｂのシステイン残基を結合するスペーサーを示し；

Ｌａは、以下の群から選択される基をそれぞれ０～２０個の範囲で任意の順番で連結したリンカーを示し、

－（CH_2CH_2O）－、－（CH_2）－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－及び－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－；

該Ｌａの－（CH_2CH_2O）－及び－（CH_2）－の任意の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アジド基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

該Ｌａの－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－の－ＮＨ－は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

Ｌｐは、１～１０個のアミノ酸残基からなるリンカーを示すか又は存在し

ない。

［４１］　Ｌａが、以下の群から選択されるいずれか一つを示す、［３８］～［４０］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

＊－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－、

＊－（CH_2）n^3－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－、

＊－（CH_2）n^4－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－及び

＊－（CH_2）n^5－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示し、n^1は１～２０の整数を示し、n^2は１～１２の整数を示し、n^3は１～６の整数を示し、n^4は１～１０の整数を示し、n^5は１～１０の整数を示す）。

［４２］Ｌａが、以下：

＊－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－又は

＊－（CH_2）n^3－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示し、n^1は１～１６の整数を示し、n^2は１～８の整数を示し、n^3は１～４の整数を示す）を示す、［３８］～［４１］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［４３］　Ｌａが、以下：

＊－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－又は

＊－（CH_2）n^3－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示し、n^1は１～１２の整数を示し、n^2は１～４の整数を示し、n^3は１～３の整数を示す）を示す、［３８］～［４２］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［４４］　Ｌａが、以下：

＊－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）ｎ^1－（ＣＨ$_2$）ｎ^2－Ｃ（＝Ｏ）－又は

＊－（ＣＨ$_2$）ｎ^3－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）ｎ^1－（ＣＨ$_2$）ｎ^2－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示し、ｎ^{1}は１～８の整数を示し、ｎ^{2}は１～２の整数を示し、ｎ^{3}は１～２の整数を示す）を示す、［３８］～［４３］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［４５］　Ｌａが、以下：

＊－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｎ^2－Ｃ（＝Ｏ）－又は

＊－（ＣＨ$_2$）ｎ^3－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｎ^2－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示し、ｎ^{2}は１～１２の整数を示し、ｎ^{3}は１～６の整数を示す）を示す、［３８］～［４４］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［４６］　Ｌａが、以下：

＊－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－又は

＊－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示す）を示す、［３８］～［４５］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはそ

の金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［４７］　Ｌａが、

＊－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示す）を示す、［３８］～［４６］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［４８］　Ｌｐが、１～８個のアミノ酸残基からなる、［３８］～［４７］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［４９］　Ｌｐが、１～６個のアミノ酸残基からなる、［３８］～［４８］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［５０］　Ｌｐが、２～４個のアミノ酸残基からなる、［３８］～［４９］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［５１］　Ｌｐが、フェニルアラニン、グリシン、バリン、リシン、シトルリン、セリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、アラニン、プロリン、イソロイシン、メチオニン、ロイシン及びアスパラギンから選ばれる少なくとも１つのアミノ酸からなるアミノ酸配列を示す、［３８］～［５０］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［５２］　Ｌｐが、以下：

＊－ＧＧＶＡ（配列番号３７）－、＊－ＡＡ－、＊－ＡＡＮ－、＊－ＶＡ－、＊－ＧＧＦＧ（配列番号３８）－、＊－ＦＧ－、＊－ＧＧＰＩ（配列番号３９）－、＊－ＰＩ－、＊－ＧＧＶＣｉｔ（配列番号４０）－、＊－ＶＣｉｔ－、＊－ＡＣｉｔ－、＊－ＧＧＶＫ（配列番号４１）－、＊－ＶＫ－、＊

－ＧＧＦＣｉｔ（配列番号４２）－、＊－ＦＣｉｔ－、＊－ＧＧＦＭ（配列番号４３）－、＊－ＦＭ－、＊－ＧＧＬＭ（配列番号４４）－、＊－ＬＭ－、＊－ＧＧＩＣｉｔ（配列番号４５）－及び＊－ＩＣｉｔ－（ここで、＊は、Ｌａと結合していることを示す）

からなる群から選択されるいずれか一つを示す、［３８］～［５１］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［５３］　Ｌｐが、以下：

＊－ＡＡ－、＊－ＡＡＮ－、＊－ＶＡ－、＊－ＧＧＦＧ－、＊－ＶＣｉｔ－及び＊－ＡＣｉｔ－、（ここで、＊は、Ｌａと結合していることを示す）

からなる群から選択されるいずれか一つを示す、［３８］～［５２］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

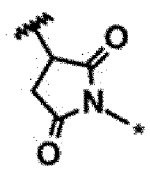
［５４］　Ｌｐが、＊－ＡＡ－（ここで、＊は、Ｌａと結合していることを示す）を示す、［３８］～［５３］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［５５］　Ｌｐが、標的細胞において切断可能である、［３８］～［５４］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［５６］　Ｌｂが、－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－であり、

ここで、－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－は、以下の構造式：

[化16]



を示し、

ここで、＊はＬａと結合していることを示し、波線は抗体のシステイン残基

の側鎖とチオエーテルを形成して結合していることを示す、［３８］～［５５］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［５７］　Ｌが、－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－＊で示され、

式中、＊は、Ｐと結合していることを示し、

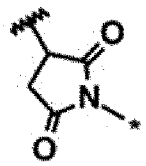
Ｌｐが、＊－ＡＡ－（ここで、＊は、Ｌａと結合していることを示す）であり、

Ｌａが、＊－（$CH_2CH_2O)_8$－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－を示し（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示す）、

Ｌｂが、－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－であり、

ここで、－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－は、以下の構造式：

[化17]

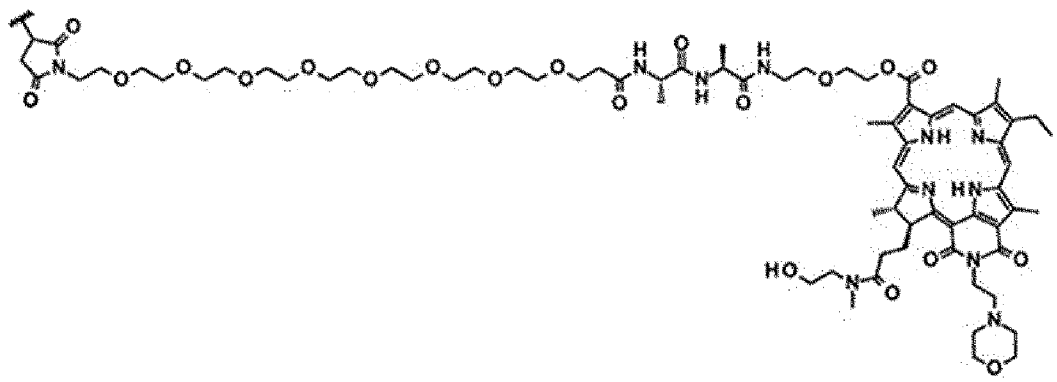


を示し、

ここで、＊はＬａと結合していることを示し、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合していることを示す、［３８］～［５６］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［５８］　－Ｌ－Ｐが、次式：

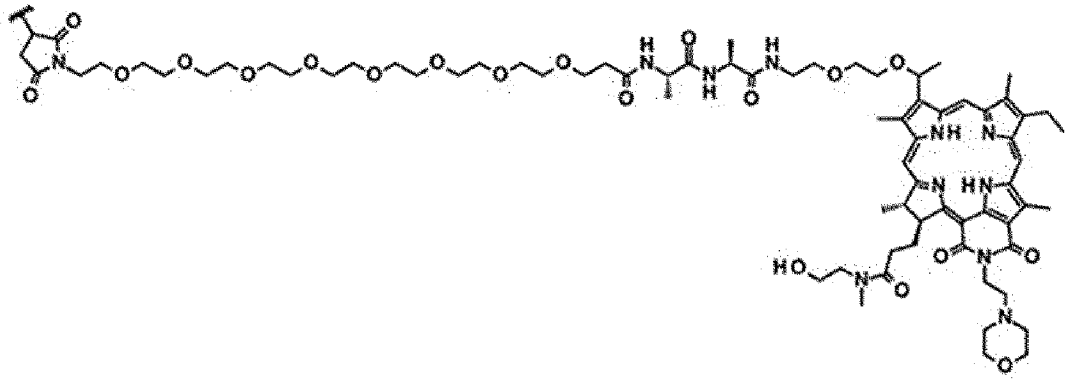
[化18]



で示され、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合している、［１］に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート又若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［５９］　－Ｌ－Ｐが、次式：

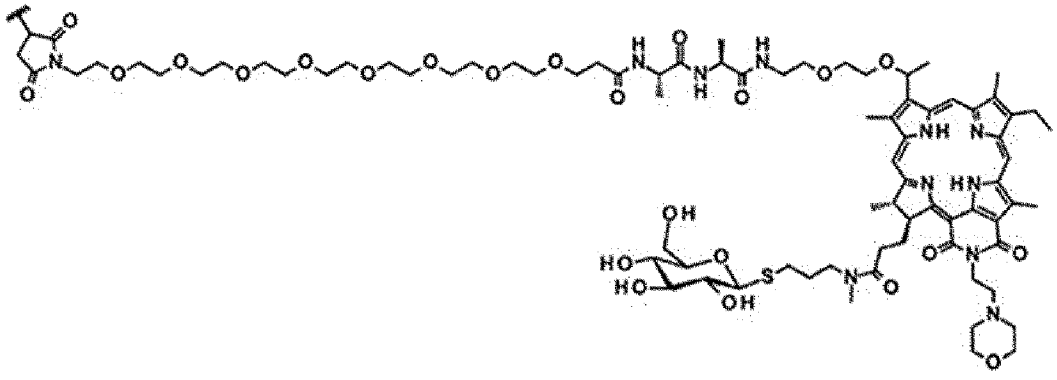
[化19]



で示され、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合している、［１］に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［６０］　－Ｌ－Ｐが、次式：

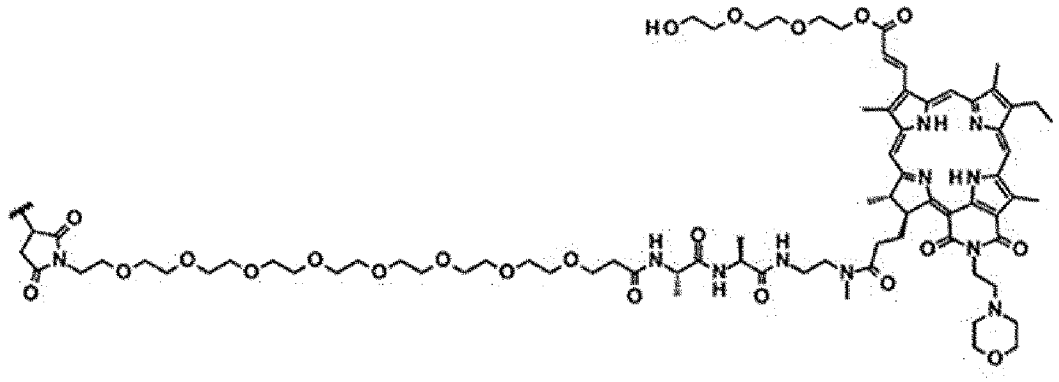
[化20]



で示され、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合している、［１］に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［６１］　－Ｌ－Ｐが、次式：

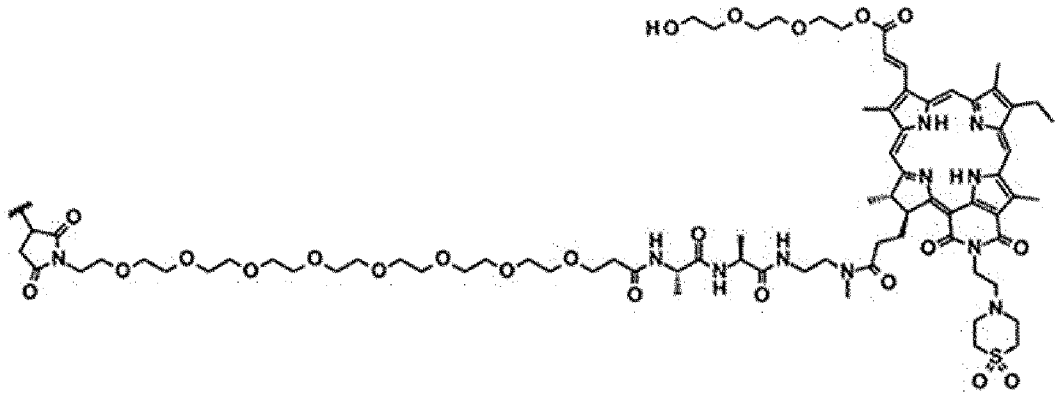
[化21]



で示され、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合している、［１］に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［６２］　－Ｌ－Ｐが、次式：

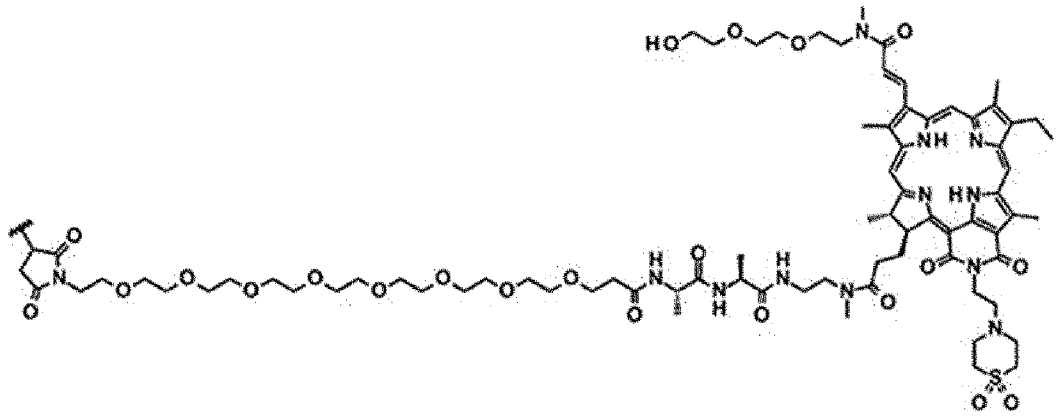
[化22]



で示され、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合している、［１］に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［６３］　－Ｌ－Ｐが、次式：

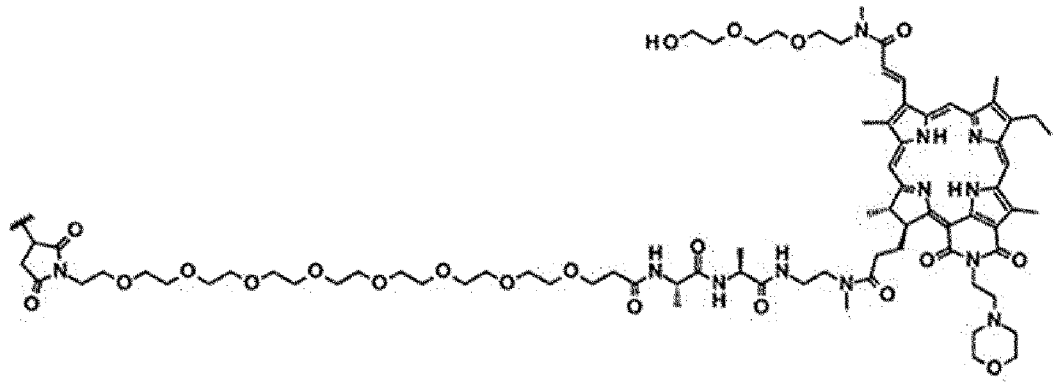
[化23]



で示され、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合している、［１］に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［６４］　－Ｌ－Ｐが、次式：

[化24]



で示され、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合している、［１］に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［６５］　ｘが１から８の範囲である、［１］～［６４］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［６６］　ｘが３から８の範囲である、［１］～［６５］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［６７］　ｘが３．５から５．５の範囲である、［１］～［６６］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［６８］　ｘが４から５の範囲である、［１］～［６７］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［６９］　ｘが７から８の範囲である、［１］～［６６］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［７０］　ｘが７．５から８の範囲である、［１］～［６６］及び［６９］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［７１］　抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、抗ＥｐＣＡＭ抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＤＬＬ３抗体、抗ＦＡＰ抗体、抗ＣＤＨ１１抗体、抗Ａ３３抗体、抗ＣａｎＡｇ抗体、抗ＣＤ１９抗体、抗ＣＤ２０抗体、抗ＣＤ２２抗体、抗ＣＤ２５抗体、抗ＣＤ３０抗体、抗ＣＤ３３抗体、抗ＣＤ５６抗体、抗ＣＤ７０抗体、抗ＣＤ９８抗体、抗ＣＥＡ抗体、抗Ｃｒｉｐｔｏ抗体、抗ＥｐｈＡ２抗体、抗Ｇ２５０抗体、抗ＭＵＣ１抗体、抗ＧＰＮＭＢ抗体、抗Ｉｎｔｅｇｒｉｎ抗体、抗ＰＳＭＡ抗体、抗Ｔｅｎａｓｃｉｎ－Ｃ抗体、抗ＳＬＣ４４Ａ４抗体、抗Ｍｅｓｏｔｈｅｌｉｎ抗体、抗ＥＮＰＰ３抗体、抗ＣＤ４７抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、抗ＧＰＲ２０抗体若しくは抗ＤＲ５抗体又は該抗体の抗原結合性断片である、［１］～［７０］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［７２］　抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、抗ＥｐＣＡＭ抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗ＣＤ２５抗体若しくは抗ＥＧＦＲ抗体又は該抗体の抗原結合性断片である、［１］～［７０］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［７２Ａ］　抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、抗ＥｐＣＡＭ抗体である、［１］～［７０］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［７３］　抗ＥｐＣＡＭ抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の（ａ）又は（ｂ）のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３、並びにＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含む、［７２Ａ］に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

（ａ）配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号２７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び配列番号３０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、ＱＭＳのアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、並びに

（ｂ）配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号２７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び配列番号３０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、ＱＭＳのアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３。

［７４］　抗ＥｐＣＡＭ抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の（ａ）乃至（ｅ）からなる群から選択される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、［７２Ａ］又は［７３］に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

（ａ）配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号４においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（ｂ）配列番号１０においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（ｃ）配列番号１０においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸

配列からなる重鎖可変領域及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（ｄ）配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、並びに

（ｅ）配列番号１５においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号４においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域。

［７５］　抗ＥｐＣＡＭ抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の（ａ）乃至（ｅ）からなる群から選択される重鎖及び軽鎖を含む、［７２Ａ］～［７４］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

（ａ）配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

（ｂ）配列番号１０においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

（ｃ）配列番号１０においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

（ｄ）配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、並びに

（ｅ）配列番号１５においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖。

［７６］　抗ＥｐＣＡＭ抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の重鎖可

変領域及び軽鎖可変領域を含む、［７２Ａ］～［７４］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：
配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域。

［７７］　抗ＥｐＣＡＭ抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の重鎖及び軽鎖を含む、［７２Ａ］～［７６］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：
配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖。

［７８］　抗ＴＲＯＰ２抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、［７２］に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：
配列番号１６においてアミノ酸番号２０乃至１４０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号１７においてアミノ酸番号２１乃至１２９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域。

［７９］　抗ＴＲＯＰ２抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の重鎖及び軽鎖を含む、［７２］又は［７８］に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：
配列番号１６においてアミノ酸番号２０乃至４７０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１７においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖。

［８０］　抗ＣＤ２５抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３、並びにＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含む、［７２］に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくは

その金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

配列番号３２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号３４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び配列番号３５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、ＦＶＳのアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号３６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３。

［８１］　抗ＣＤ２５抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、［７２］又は［８０］に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート：

配列番号２３においてアミノ酸番号２０乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号２１においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域。

［８２］　抗ＣＤ２５抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の重鎖及び軽鎖を含む、［７２］、［８０］及び［８１］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

配列番号２３においてアミノ酸番号２０乃至４６３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２１においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖。

［８３］　抗ＥＧＦＲ抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の重鎖及び軽鎖を含む、［７２］に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

配列番号２４においてアミノ酸番号２０乃至４６８に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２５においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖。

［８４］　抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、重鎖カルボキシル末端の１つ又は２つのアミノ酸の欠失又は欠如を含む、［１］～［８３］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又は

それらの薬学上許容される塩。

［８５］　抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１］～［８４］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［８６］　抗体又は該抗体の抗原結合性断片の糖鎖が、リモデリングされた糖鎖である、［１］～［８５］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

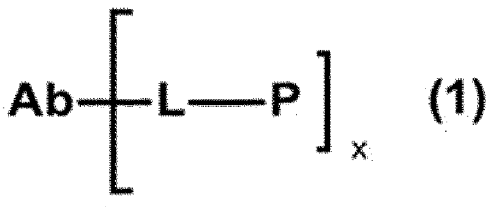
［８７］　Ｑ帯での最大吸収波長が６００ｎｍ～８００ｎｍである、［１］～［８６］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［８８］　Ｑ帯での最大吸収波長が６７０ｎｍ～７５０ｎｍである、［１］～［８７］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［８９］　Ｑ帯での最大吸収波長が７０５ｎｍ～７２０ｎｍ又は７３０ｎｍ～７４５ｎｍである、［１］～［８８］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［９０］　次式（１）：

[化25]



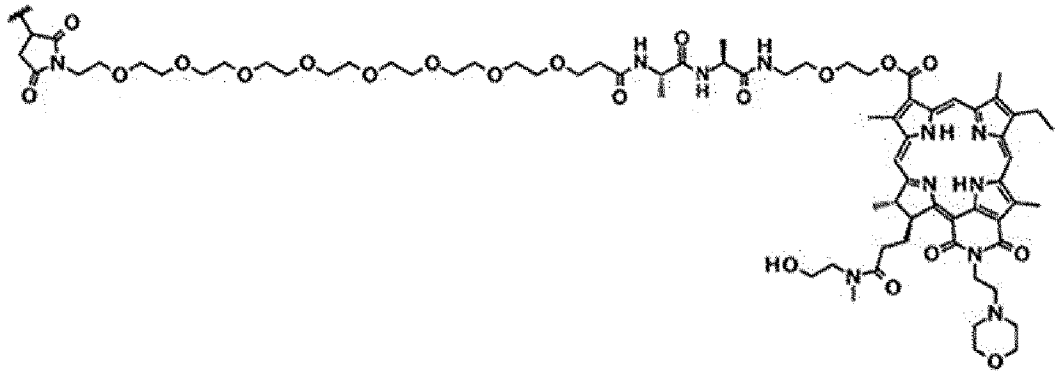
（式中、

Ａｂは、以下の重鎖及び軽鎖で表されるヒト化抗ＥｐＣＡＭ抗体又は前記抗ＥｐＣＡＭ抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体を示し、

配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

－Ｌ－Ｐは、次式：

[化26]



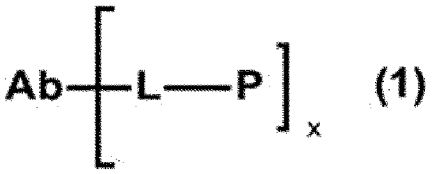
を示し、

ｘは、７．５から８又は４から５である）

で表される抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［９１］　次式（１）：

[化27]



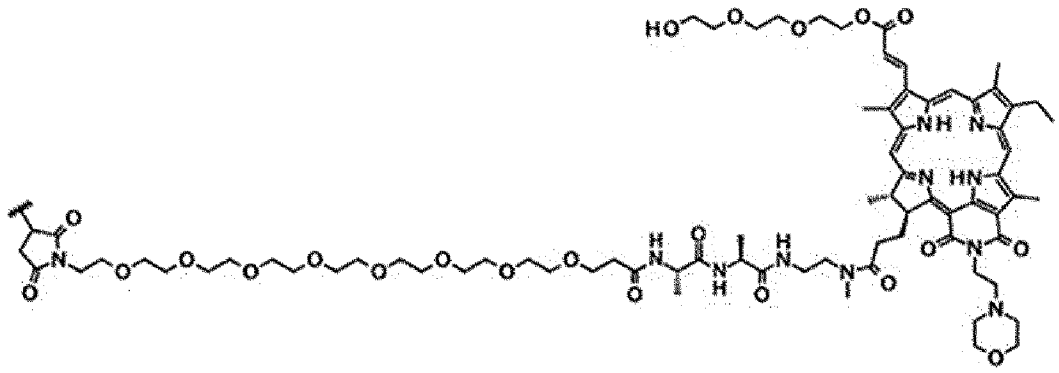
（式中、

Ａｂは、以下の重鎖及び軽鎖で表されるヒト化抗ＥｐＣＡＭ抗体又は前記抗ＥｐＣＡＭ抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体を示し、

配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

－Ｌ－Ｐは、次式：

[化28]



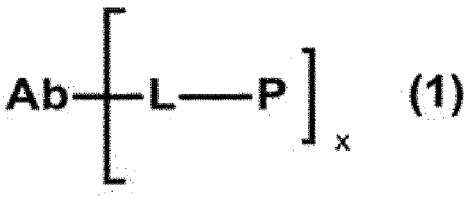
を示し、

ｘは、７．５から８又は４から５である）

で表される抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［９２］　次式（１）：

[化29]



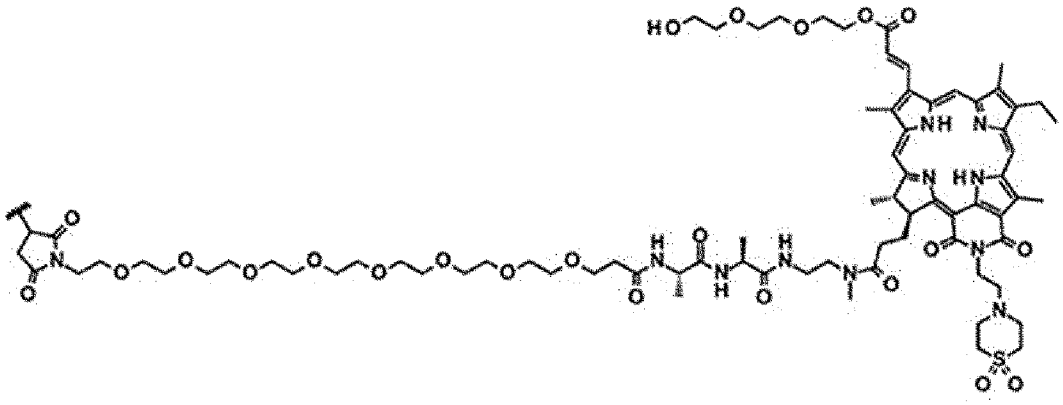
（式中、

Ａｂは、以下の重鎖及び軽鎖で表されるヒト化抗ＥｐＣＡＭ抗体又は前記抗ＥｐＣＡＭ抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体を示し、

配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

－Ｌ－Ｐは、次式：

[化30]



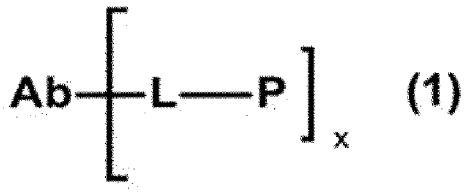
を示し、

ｘは、７．５から８又は４から５である）

で表される抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［９３］　次式（１）：

[化31]



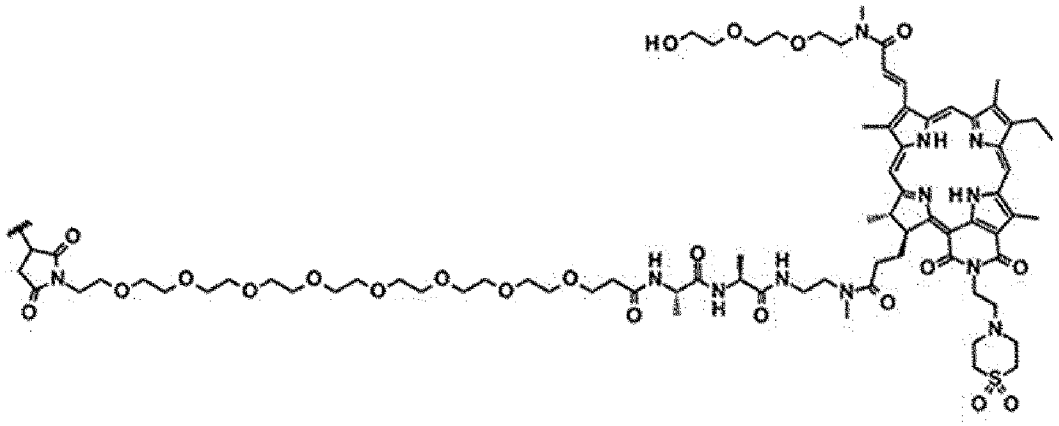
（式中、

Ａｂは、以下の重鎖及び軽鎖で表されるヒト化抗ＥｐＣＡＭ抗体又は前記抗ＥｐＣＡＭ抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体を示し、

配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

－Ｌ－Ｐは、次式：

[化32]



を示し、

ｘは、７．５から８又は４から５である）

で表される抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［９４］　Ｊ－Ｌａ－Ｌｐ－ＮＨ－（ＣＨ$_2$）ｎ^a－Ｌｃ－Ｌｄ－Ｐ又はＪ－Ｌａ－Ｌｐ－ＮＨ－（芳香族炭化水素基）－（ＣＨ$_2$）ｎ^a－Ｌｃ－Ｌｄ－Ｐで表される化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

Ｊは、アジド基と反応し、１，２，３－トリアゾール環を形成するアルキン構造を含む環状構造又は抗体若しくは該抗体の抗原結合性断片のアミノ酸残基の側鎖と結合する化合物又はハロゲン原子を示し；

Ｌａは、以下の群から選択される基をそれぞれ０～２０個の範囲で任意の順番で連結したリンカーを示し、

－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－及び－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－；

該Ｌａの－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）－及び－（ＣＨ$_2$）－の任意の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アジド基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アル

キルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

該Ｌａの－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－の－ＮＨ－は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

Ｌｐは、１～１０個のアミノ酸残基からなるリンカーを示すか又は存在せず；

n^aは、０～６の整数を示し；

Ｌｃは、＊－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、＊－NR^7－（CH_2）n^b－、－Ｏ－又は単結合を示し、ここで、＊は、－（CH_2）n^a－と結合していることを示し、n^bは、１～６の整数を示し、R^7は、水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、－（CH_2）n^c－ＣＯＯＨ又は－（CH_2）n^d－ＯＨを示し、n^cは、１～４の整数を示し、n^dは、１～６の整数を示し；

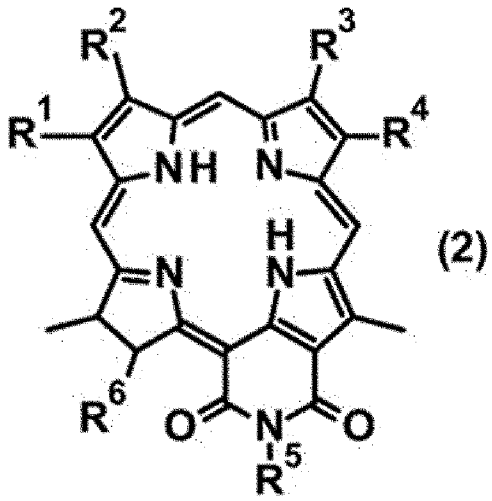
Ｌｄは、＊－ＣＨR^8－（CH_2）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－CH_2－（ＣＨR^8）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＣＨR^8－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＣR^8R^9－（CH_2）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＣR^8R^9－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－（環状炭化水素基）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－NR^{10}－Ｃ（＝Ｏ）－又は＊－Ｃ（＝Ｏ）－を示し、ここで、＊は、Ｌｃと結合していることを示し、R^8及びR^9は、それぞれ独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ７環状炭化水素基、－（CH_2）n^e－NH_2、－（CH_2）n^f－ＣＯＯＨ又は－（CH_2）n^g－ＯＨを示し、R^{10}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し、n^eは、０～６の整数を示し、n^fは、１～４の整数を示し、n^gは、１～４の整

数を示し；

Ｐは、Ｌｄに連結される、光感受性物質に由来する１価の基を示し、

前記光感受性物質は、次式（２）：

[化33]



(2)

（ここで、

Ｒ[1]、Ｒ[3]及びＲ[4]は、それぞれ独立して、水素原子、ホルミル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基又は芳香族ヘテロ環基を示し、

該Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、該Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、該モノＣ１－Ｃ６アミノカルボニル基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、該モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基、該Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、該Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、該環状炭化水素基、該芳香族炭化水素基又は該芳香族ヘテロ環基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６ア

ルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

R^2に含まれる官能基、R^5に含まれる官能基及びR^6に含まれる官能基からなる群から選択される基が、Ｌと結合しており、

（ｉ）R^2に含まれる官能基がＬと結合する場合、

R^2は、

$-CH=CH-C(=O)-R^{2a}$

（R^{2a}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$、$-N(R^{2b})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$（$R^{2b}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は置換されていてもよいアミノ基である）、

$-CH=N-R^{2c}$

（R^{2c}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$である）、

$-R^{2d}-R^{2e}$

（R^{2d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2e}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$又は$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH-C(=O)-(CH_2)_p-OH$である）又は

$-C(=O)-R^{2f}$

（R^{2f}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$、$-N(R^{2g})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$（$R^{2g}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は５－６員芳香族ヘテロ環基（該５－６員芳香族ヘテロ環基は、$-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$で置換されている）である）

を示し、

R^5は、

$-R^{5a}-R^{5b}$

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、$-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は$-NH-$であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2$

$CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$又は$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$である）、

$-N(R^{5c})-R^{5d}$

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

$-R^{5f}$

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6は、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は$-N(R^{6c})-R^{6d}$（$R^{6c}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、$R^{6d}$は、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は$-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

$-R^{6e}$

（$-R^{6e}$は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

を示し；

（ｉｉ）R^6に含まれる官能基がＬと結合する場合、

R^2は、

$-CH=CH-C(=O)-R^{2h}$

（R^{2h}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ（R^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3（R^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

－R^{2j}－R^{2k}

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2k}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3又は－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）を示し、

R^5は、

－R^{5a}－R^{5b}

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3である）、

－Ｎ（R^{5c}）－R^{5d}

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

－R^{5f}

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6は、

$-R^{6f}-C(=O)-R^{6g}$

（R^{6f}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6g}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$又は$-N(R^{6h})-(CH_2CH_2O)_r-(CH_2)_n-NH(R^{6i})$（$R^{6h}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、$R^{6i}$は、水素原子、$-C(=O)-(CH_2)_p-NH_2$又は$-C(=O)-(CH_2)_p-OH$である）である）

を示し；

（ｉｉｉ）R^5に含まれる官能基がＬと結合する場合、

R^2は、

$-CH=CH-C(=O)-R^{2h}$

（R^{2h}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$（$R^{2i}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$（$R^{2i}$は、水素原子若しくはＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

$-R^{2j}-R^{2k}$

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2k}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$又は$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

R^5は、

$-R^{5g}-R^{5h}$

（R^{5g}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5h}は、置換されていてもよいアミノ基である）

を示し、

R^{6}は、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-N(R^{6c})-R^{6d}$（$R^{6c}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、$R^{6d}$は、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は$-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

$-R^{6e}$

（$-R^{6e}$は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

を示し；

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である）

で表される。

［９５］　Ｊ－Ｌａ－Ｌｐ－Ｐで表される化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

Ｊは、アジド基と反応し、１，２，３－トリアゾール環を形成するアルキン構造を含む環状構造又は抗体若しくは該抗体の抗原結合性断片のアミノ酸残基の側鎖と結合する化合物又はハロゲン原子を示し；

Ｌａは、以下の群から選択される基をそれぞれ０～２０個の範囲で任意の

順番で連結したリンカーを示し、

－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－及び－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－；

該Ｌａの－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）－及び－（ＣＨ$_2$）－の任意の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アジド基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

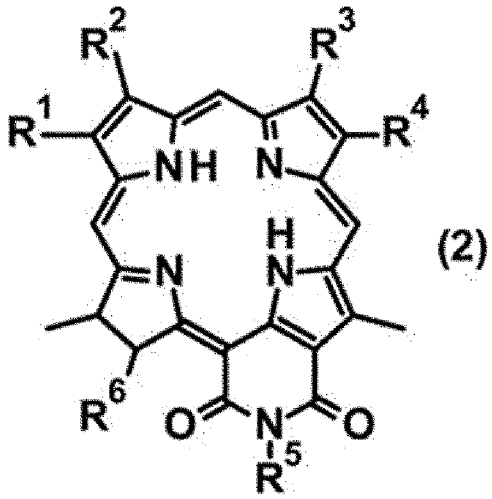
該Ｌａの－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－の－ＮＨ－は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

Ｌｐは、１～１０個のアミノ酸残基からなるリンカーを示すか又は存在せず；

Ｐは、Ｌｄに連結される、光感受性物質に由来する１価の基を示し、

前記光感受性物質は、次式（２）：

[化34]



(2)

（ここで、

Ｒ[1]、Ｒ[3]及びＲ[4]は、それぞれ独立して、水素原子、ホルミル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基又は芳香族ヘテロ環基を示し、

該Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、該Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、該モノＣ１－Ｃ６アミノカルボニル基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、該モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基、該Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、該Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、該環状炭化水素基、該芳香族炭化水素基又は該芳香族ヘテロ環基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

Ｒ[2]に含まれる官能基、Ｒ[5]に含まれる官能基及びＲ[6]に含まれる官能基から

なる群から選択される基が、Ｌと結合しており、

（ｉ）Ｒ^{2}に含まれる官能基がＬと結合する場合、

Ｒ^{2}は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2a}

（Ｒ^{2a}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$、－Ｎ（Ｒ^{2b}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$（Ｒ^{2b}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は置換されていてもよいアミノ基である）、

－ＣＨ＝Ｎ－Ｒ^{2c}

（Ｒ^{2c}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$である）、

－Ｒ^{2d}－Ｒ^{2e}

（Ｒ^{2d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{2e}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＯＨである）又は

－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2f}

（Ｒ^{2f}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$、－Ｎ（Ｒ^{2g}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$（Ｒ^{2g}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は５－６員芳香族ヘテロ環基（該５－６員芳香族ヘテロ環基は、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$で置換されている）である）

を示し、

Ｒ^{5}は、

－Ｒ^{5a}－Ｒ^{5b}

（Ｒ^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$である）、

－Ｎ（Ｒ^{5c}）－Ｒ^{5d}

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

$-R^{5f}$

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^{6}は、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は$-N(R^{6c})-R^{6d}$（$R^{6c}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、$R^{6d}$は、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は$-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

$-R^{6e}$

（$-R^{6e}$は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

を示し；

（ｉｉ）R^{6}に含まれる官能基がＬと結合する場合、

R^{2}は、

$-CH=CH-C(=O)-R^{2h}$

（R^{2h}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-X$

－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

－Ｒ^{2j}－Ｒ^{2k}

（Ｒ^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{2k}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

Ｒ^{5}は、

－Ｒ^{5a}－Ｒ^{5b}

（Ｒ^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$である）、

－Ｎ（Ｒ^{5c}）－Ｒ^{5d}

（Ｒ^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、Ｒ^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

－Ｒ^{5f}

（Ｒ^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

Ｒ^{6}は、

－Ｒ^{6f}－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6g}

（R^{6f}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6g}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2又は－Ｎ（R^{6h}）－（CH_2CH_2O）$_r$－（CH_2）$_n$－ＮＨ（R^{6i}）（R^{6h}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{6i}は、水素原子、－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－NH_2又は－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－ＯＨである）である）

を示し；

（ｉｉｉ）R^5に含まれる官能基がＬと結合する場合、

R^2は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2h}

（R^{2h}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ（R^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3（R^{2i}は、水素原子若しくはＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

－R^{2j}－R^{2k}

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2k}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3又は－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

R^5は、

－R^{5g}－R^{5h}

（R^{5g}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5h}は、置換されていてもよいアミノ基である）

を示し、

R^6は、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-N(R^{6c})-R^{6d}$（$R^{6c}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、$R^{6d}$は、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は$-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

$-R^{6e}$

（$-R^{6e}$は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

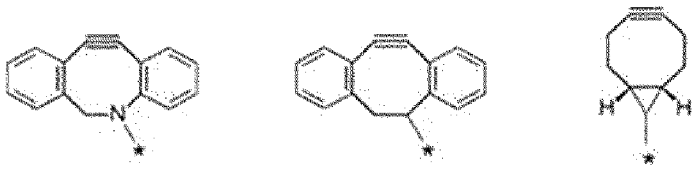
を示し；

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である）

で表される。

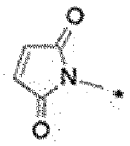
［９６］　Ｊが、次式で示される化合物（それぞれの構造式において＊はＬａと結合していることを示す）

[化35]



又は次式で示されるマレイミジル基（＊はＬａと結合していることを示す）

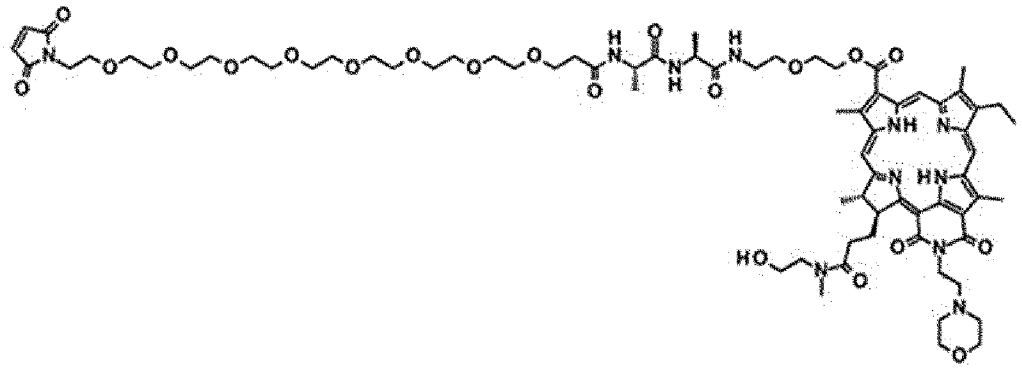
[化36]



である、［９４］又は［９５］に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［９７］　次式：

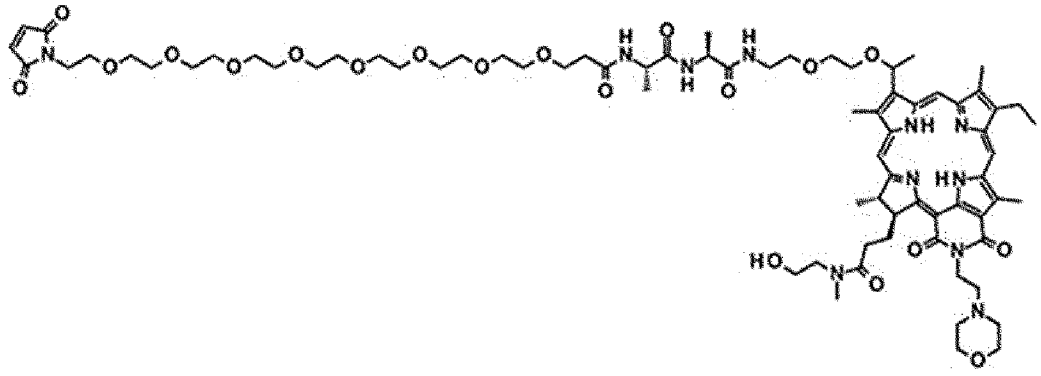
[化37]



で示される、［９４］～［９６］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［９８］　次式：

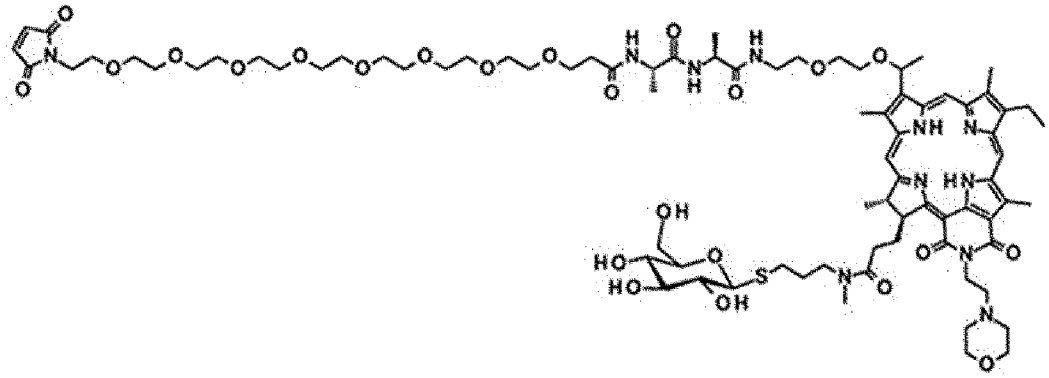
[化38]



で示される、［９４］～［９６］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［９９］　次式：

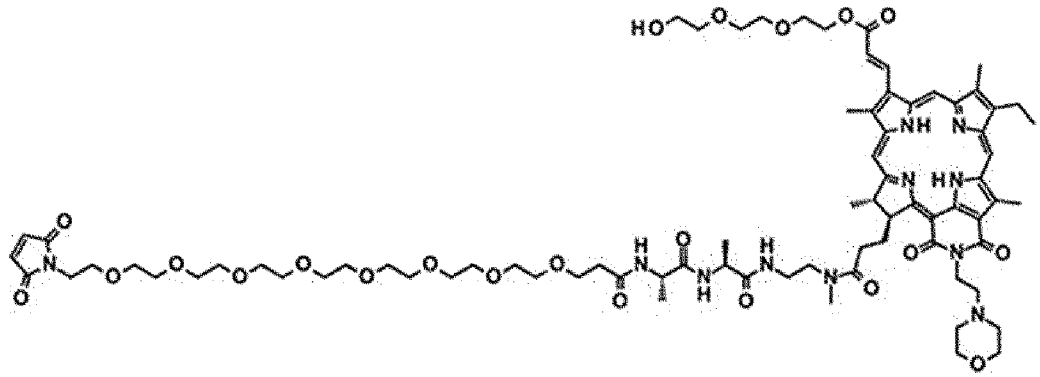
[化39]



で示される、［９４］～［９６］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１００］　次式：

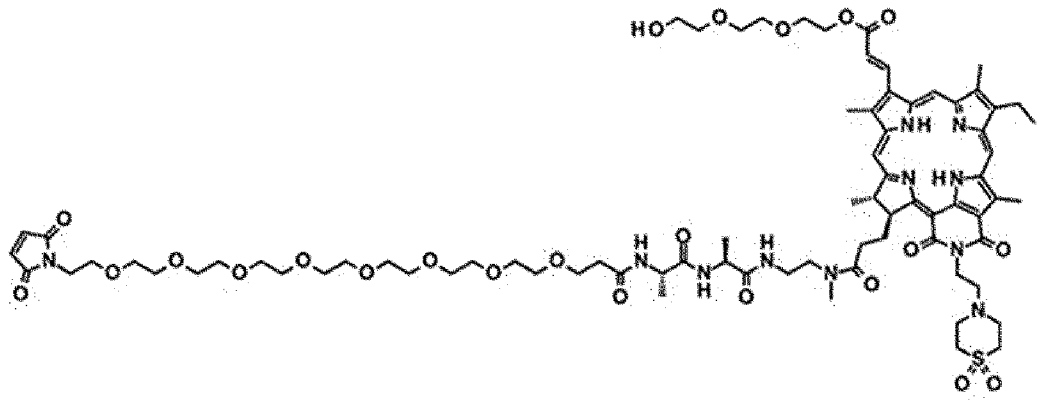
[化40]



で示される、［９４］～［９６］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１０１］　次式：

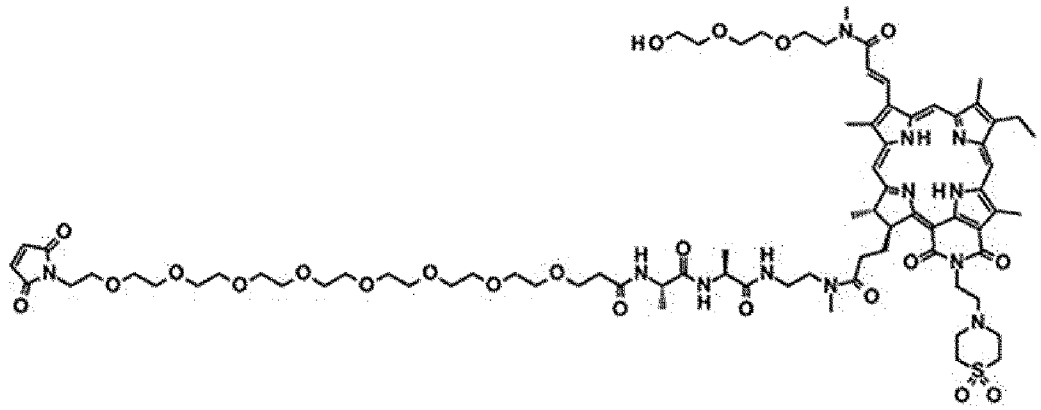
[化41]



で示される、［９４］～［９６］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１０２］　次式：

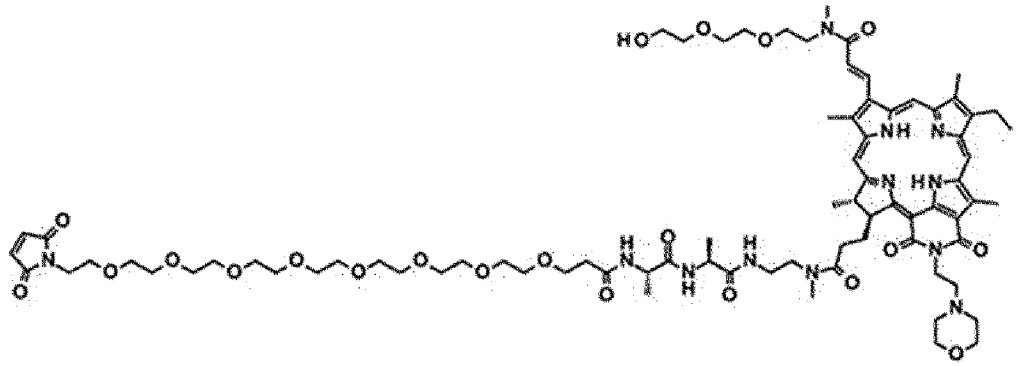
[化42]



で示される、［９４］～［９６］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１０３］　次式：

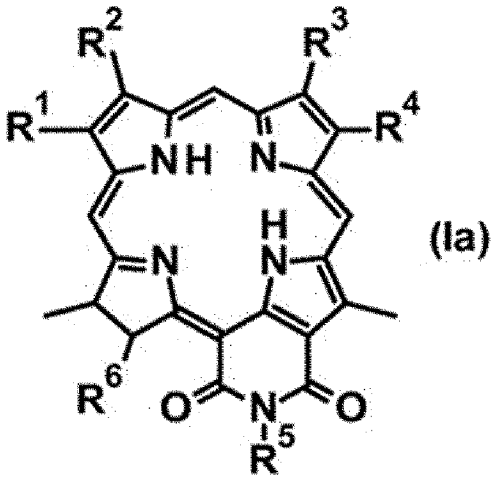
[化43]



で示される、［９４］～［９６］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１０４］　次式（Ｉａ）：

[化44]



（ここで、

Ｒ[1]、Ｒ[3]及びＲ[4]は、それぞれ独立して、水素原子、ホルミル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基又は芳香族ヘテロ環基を示し、

該Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、該Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、該モ

ノＣ１－Ｃ６アミノカルボニル基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、該モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基、該Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、該Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、該環状炭化水素基、該芳香族炭化水素基又は該芳香族ヘテロ環基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

R^2、R^5及びR^6の組み合わせは、以下のグループ（ｉ）～（ｉｉｉ）から選ばれ、

グループ（ｉ）：

R^2は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2a}

（R^{2a}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2、－Ｎ（R^{2b}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2（R^{2b}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は置換されていてもよいアミノ基である）、

－ＣＨ＝Ｎ－R^{2c}

（R^{2c}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2である）、

－R^{2d}－R^{2e}

（R^{2d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2e}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2又は－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－ＯＨである）又は

－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2f}

（R^{2f}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2、－Ｎ（R^{2g}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2（R^{2g}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は５－６員芳香族ヘテロ環基（該５－６員芳香族ヘテロ環基は、－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2で置換されている）で

ある）

を示し、

R^5は、

$-R^{5a}-R^{5b}$

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$又は$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$である）、

$-N(R^{5c})-R^{5d}$

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

$-R^{5f}$

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6は、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は$-N(R^{6c})-R^{6d}$（$R^{6c}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、$R^{6d}$は、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は$-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－R^{6e}

（－R^{6e}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

を示す；

グループ（ｉｉ）：

R^{2}は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2h}

（R^{2h}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ（R^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3（R^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

－R^{2j}－R^{2k}

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2k}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3又は－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

R^{5}は、

－R^{5a}－R^{5b}

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3である）、

－Ｎ（Ｒ^{5c}）－Ｒ^{5d}

（Ｒ^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、Ｒ^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

－Ｒ^{5f}

（Ｒ^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

Ｒ^{6}は、

－Ｒ^{6f}－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6g}

（Ｒ^{6f}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{6g}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2又は－Ｎ（Ｒ^{6h}）－（CH_2CH_2O）$_r$－（CH_2）$_n$－ＮＨ（Ｒ^{6i}）（Ｒ^{6h}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、Ｒ^{6i}は、水素原子、－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－NH_2又は－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－ＯＨである）である）

を示す；

グループ（ｉｉｉ）：

Ｒ^{2}は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2h}

（Ｒ^{2h}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3（Ｒ^{2i}は、水素原子若しくはＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

－R^{2j}－R^{2k}

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2k}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3又は－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

R^5は、

－R^{5g}－R^{5h}

（R^{5g}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5h}は、置換されていてもよいアミノ基）である）

を示し、

R^6は、

－R^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6b}

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（R^{6c}）－R^{6d}（R^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{6d}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－R^{6e}

（－R^{6e}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

を示す；

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である）

で示される化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１０５］　R^1がメチル基を示す、［１０４］に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１０６］　R^3がメチル基を示す、［１０４］又は［１０５］に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１０７］　R^4がエチル基を示す、［１０４］～［１０６］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１０８］　R^1及びR^3がメチル基を示し、R^4がエチル基を示す、［１０４］～［１０７］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１０９］　R^2、R^5及びR^6の組み合わせが、グループ（ｉ）から選ばれ、

R^2が、

$-CH=CH-C(=O)-R^{2a}$

（R^{2a}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$、$-N(R^{2b})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$（$R^{2b}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されている置換されていてもよいアミノ基である）、

$-CH=N-R^{2c}$

（R^{2c}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$である）、

$-R^{2d}-R^{2e}$

（R^{2d}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{2e}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$又は$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH-C(=O)-(CH_2)_p-OH$である）又は

$-C(=O)-R^{2f}$

（R^{2f}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$、$-N(R^{2g})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$（$R^{2g}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又は５員芳香族ヘテロ環基（該５員芳香族ヘテロ環基は、$-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$で置換されている）である）

を示し、

R^5が、

$-R^{5a}-R^{5b}$

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$である）、

－Ｎ（R^{5c}）－R^{5d}

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

$-R^{5f}$

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6が、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n$－ＯＨ、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n$－置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2)_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－$CH_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は－Ｎ（R^{6c}）－R^{6d}（R^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、R^{6d}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基又は$-(CH_2)_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

$-R^{6e}$

（－Ｒ^{6e}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ３アルキル基である）

を示し、

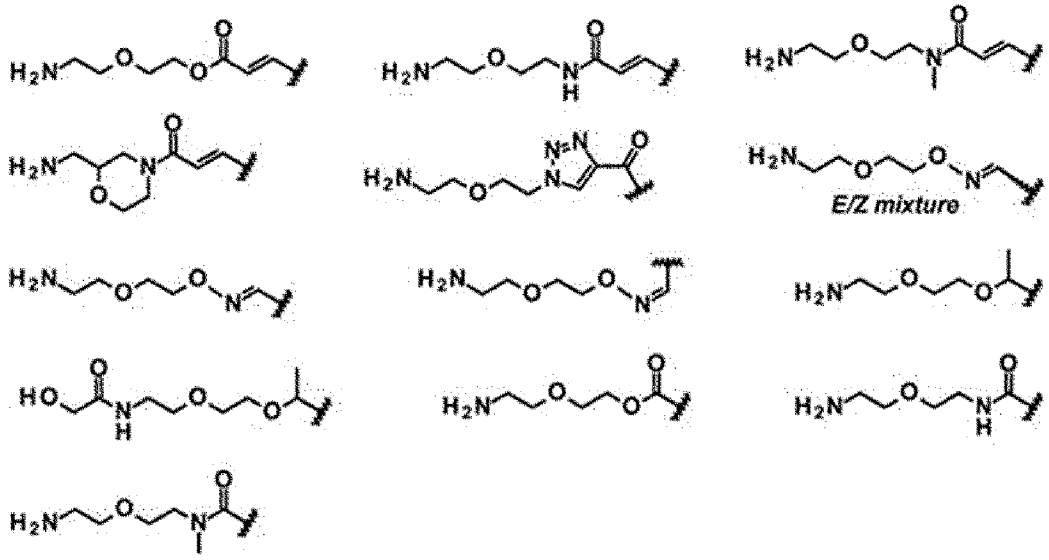
上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数である、

［１０４］～［１０８］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１１０］　Ｒ^{2}、Ｒ^{5}及びＲ^{6}の組み合わせが、グループ（ｉ）から選ばれ、

Ｒ^{2}が、次式：

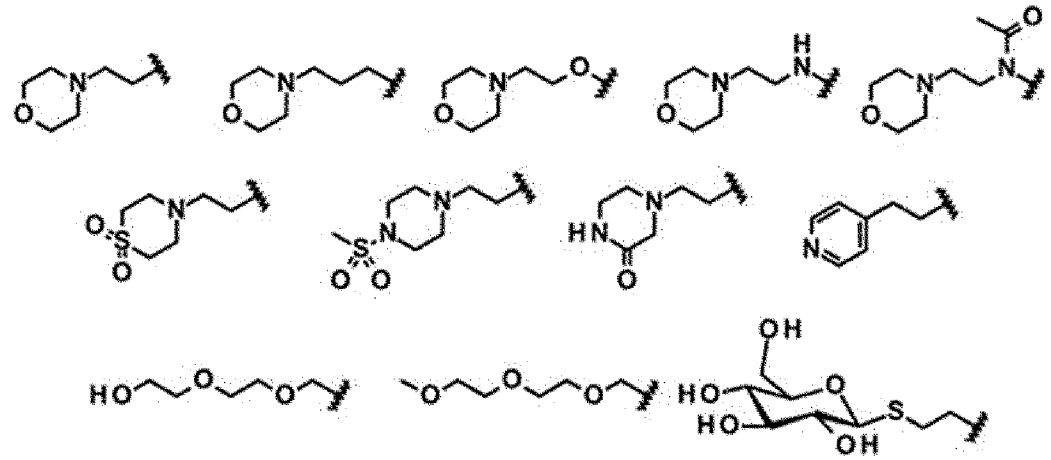
[化45]



からなる群から選択される基であり、

Ｒ^{5}が、次式：

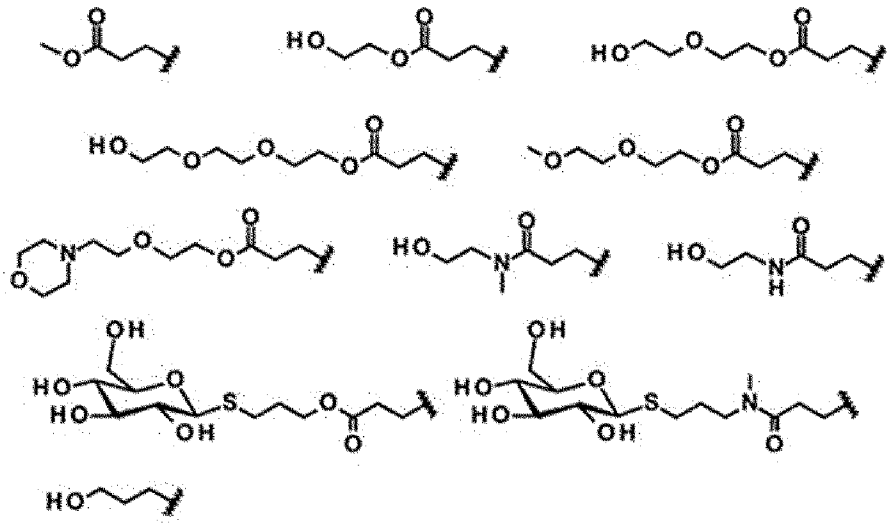
[化46]



からなる群から選択される基であり、

R^6が、次式：

[化47]



からなる群から選択される基である、

［１０４］～［１０９］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１１１］　R^2、R^5及びR^6の組み合わせが、グループ（ｉ）から選ばれ、

R^2が、－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2f}（R^{2f}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2である）を示し、

R^5が、－R^{5a}－R^{5b}（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5b}は

、６員含窒素飽和ヘテロ環基である）を示し、

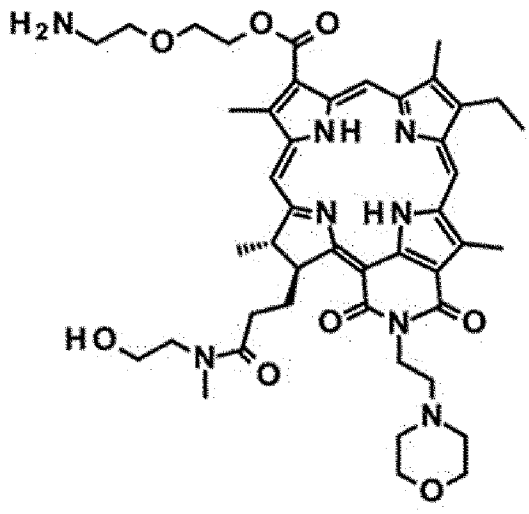
Ｒ^{6}が、－Ｒ^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6b}（Ｒ^{6a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{6b}は、－Ｎ（Ｒ^{6c}）－Ｒ^{6d}（Ｒ^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、Ｒ^{6d}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基である）を示し、

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数である、

［１０４］～［１０９］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

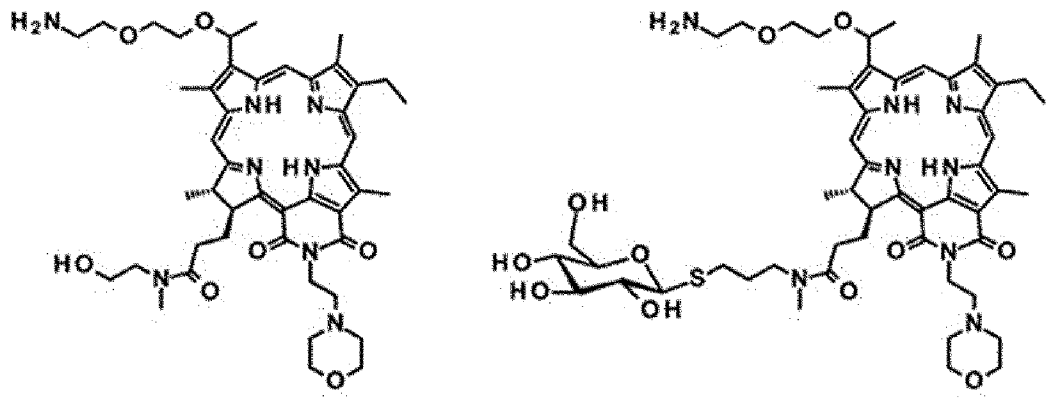
［１１２］　前記式（Ｉａ）で表される化合物が、下記で表される、［１０４］～［１１１］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[化48]



［１１３］　前記式（Ｉａ）で表される化合物が、下記のいずれかである、［１０４］～［１１１］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[化49]



［１１４］　Ｒ^{2}、Ｒ^{5}及びＲ^{6}の組み合わせが、グループ（ｉｉ）から選ばれ、

Ｒ^{2}が、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2h}

（Ｒ^{2h}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＯＨ、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＯＨ（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又は－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＯＣＨ$_{3}$（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）又は

－Ｒ^{2j}－Ｒ^{2k}

（Ｒ^{2j}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{2k}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＯＣＨ$_{3}$又は－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）を示し、

Ｒ^{5}が、

－Ｒ^{5a}－Ｒ^{5b}

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3である）、

－Ｎ（R^{5c}）－R^{5d}

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

－R^{5f}

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6が、

－R^{6f}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6g}

（R^{6f}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6g}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2又は－Ｎ（R^{6h}）－（CH_2CH_2O）$_r$－（CH_2）$_n$－ＮＨ（R^{6i}）（R^{6h}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、R^{6i}は、水素原子、－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－NH_2又は－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－ＯＨである）である）

を示し、

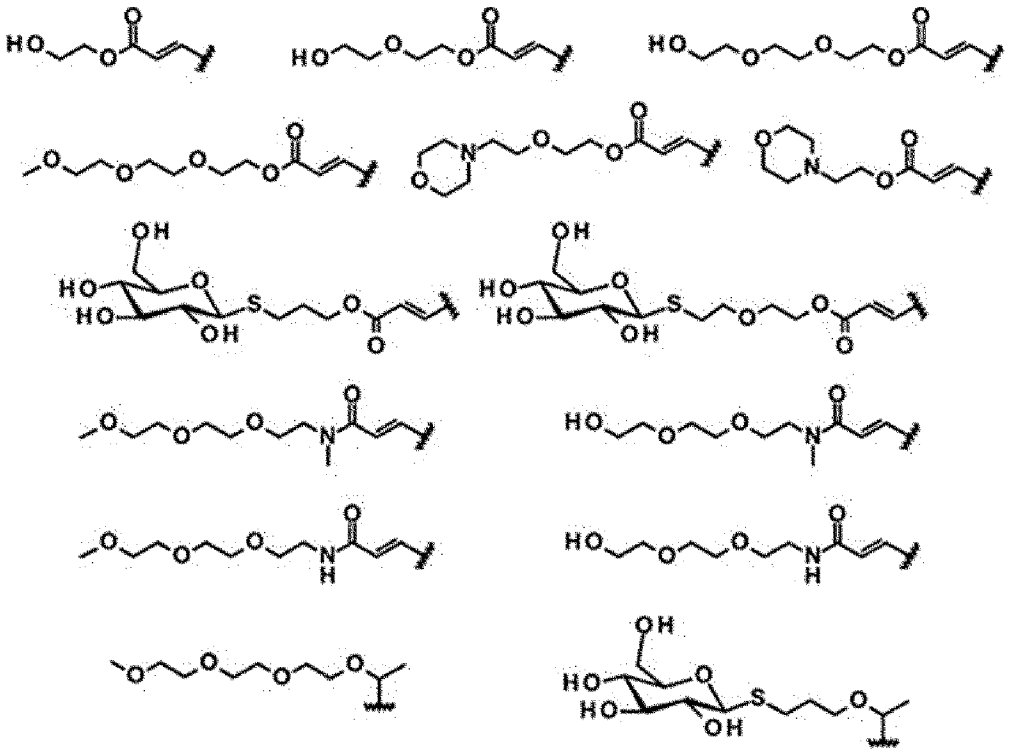
上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である、

［１０４］～［１０８］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１１５］　R^2、R^5及びR^6の組み合わせが、グループ（ｉｉ）から選ばれ、

R^2が、次式：

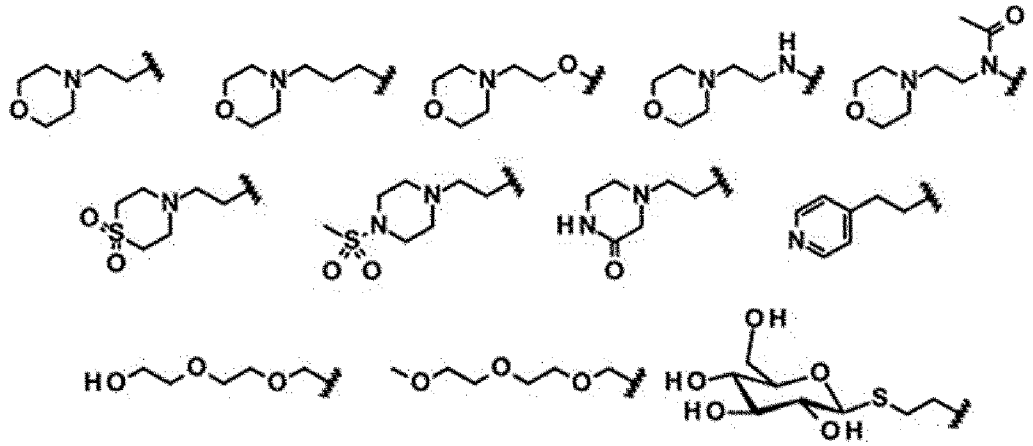
[化50]



からなる群から選択される基であり、

R^5が、次式：

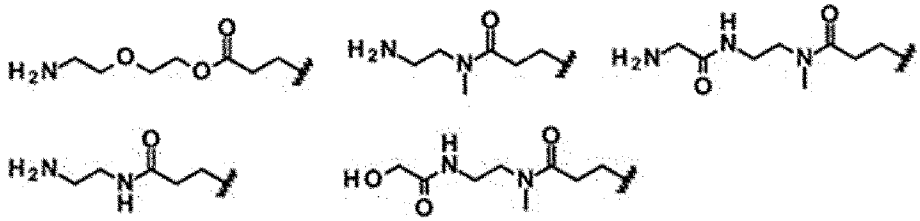
[化51]



からなる群から選択される基であり、

R^6が、次式：

[化52]



からなる群から選択される基である、

［１０４］～［１０８］及び［１１４］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１１６］　R^2、R^5及びR^6の組み合わせが、グループ（ｉｉ）から選ばれ、

R^2が、

$-CH=CH-C(=O)-R^{2h}$

（R^{2h}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$又は$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$（$R^{2i}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）

を示し、

R^5が、

$-R^{5a}-R^{5b}$（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5b}は、６員含窒素飽和ヘテロ環基である）を示し、

R^6が、

$-R^{6f}-C(=O)-R^{6g}$

（R^{6f}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6g}は、$-N(R^{6h})-(CH_2CH_2O)_r-(CH_2)_n-NH_2$（$R^{6h}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）

を示し、

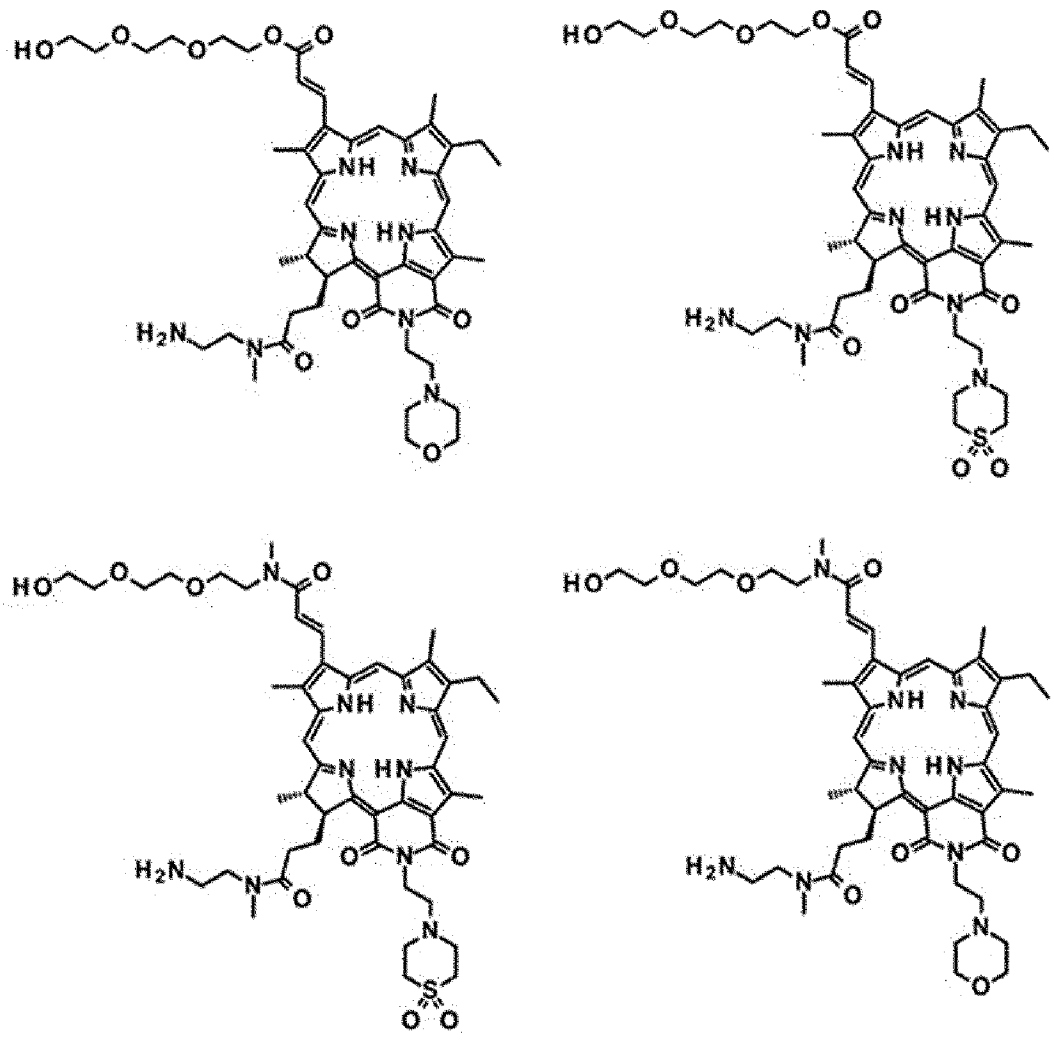
上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である、

［１０４］～［１０８］及び［１１４］のいずれか１つに記載の化合物若し

くはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１１７］　前記式（Ｉａ）で表される化合物が、下記の群から選択されるいずれか１である、［１０４］～［１０８］及び［１１４］～［１１６］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[化53]



［１１８］　R^2、R^5及びR^6の組み合わせが、グループ（ｉｉｉ）から選ばれ、

R^2が、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2h}

（R^{2h}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2C

$H_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-X-R$（Xは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Xは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$（$R^{2i}$は、水素又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又は$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$（$R^{2i}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）又は

$-R^{2j}-R^{2k}$

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{2k}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$又は$-O-(CH_2)_q-X-R$（Xは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

R^5が、

$-R^{5g}-R^{5h}$

（R^{5g}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5h}は、アミノ基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されている６員含窒素飽和ヘテロ環基である）

を示し、

R^6が、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Xは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は$-N(R^{6c})-R^{6d}$（$R^{6c}$は、水素又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、$R^{6d}$は、１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基又は$-(CH_2)_q-X-R$（Xは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり

、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－Ｒ^{6e}

（－Ｒ^{6e}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ３アルキル基である）

を示し、

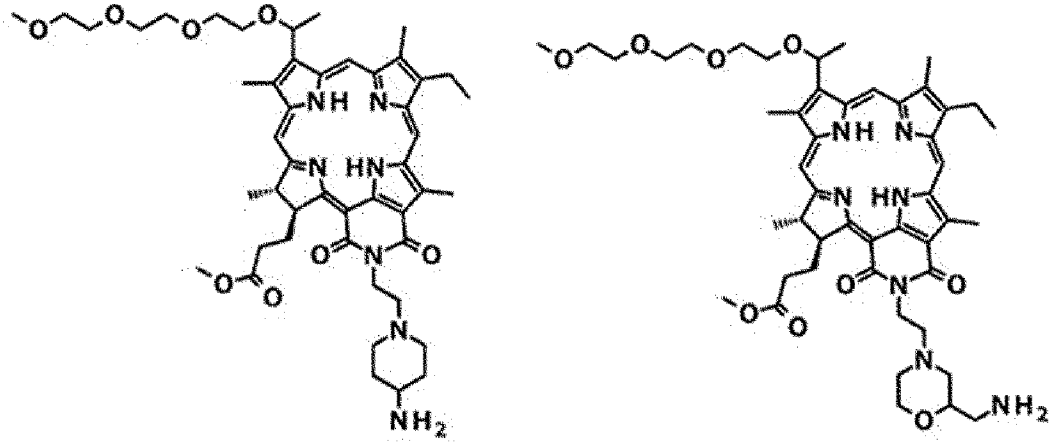
上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数である、ｑは、１～６の整数である、

［１０４］～［１０８］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１１９］　前記式（Ｉａ）で表される化合物が、下記のいずれかである、

［１０４］～［１０８］及び［１１８］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[化54]



［１２０］　ｍが、０～５の整数である、［１０４］～［１１９］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１２１］　ｍが、０～３の整数である、［１０４］～［１２０］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１２２］　ｍが、１又は２である、［１０４］～［１２１］のいずれか１

つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１２３］　ｍが、２である、［１０４］～［１２２］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１２４］　ｎが、１～３の整数である、［１０４］～［１２３］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１２５］　ｎが、２である、［１０４］～［１２４］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１２６］　ｐが、１である、［１０４］～［１２５］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１２７］　ｑが、１～４の整数である、［１０４］～［１２６］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１２８］　ｑが、３である、［１０４］～［１２７］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１２９］　ｒが、０～５の整数である、［１０４］～［１２８］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１３０］　ｒが、０～３の整数である、［１０４］～［１２９］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

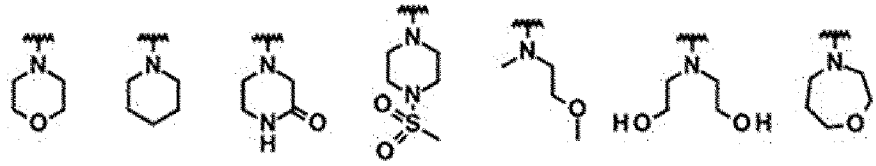
［１３１］　ｒが、０である、［１０４］～［１３０］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１３２］　前記式（Ｉａ）において、前記置換されていてもよいアミノ基は、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基（該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基のジＣ１－Ｃ６アルキルは、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、スルホニル基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい）又は３－８員含窒素

飽和ヘテロ環基（該３－８員含窒素飽和ヘテロ環基は、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、スルホニル基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい）である、［１０４］～［１３１］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１３３］　前記式（Ｉａ）において、前記置換されていてもよいアミノ基が、次式：

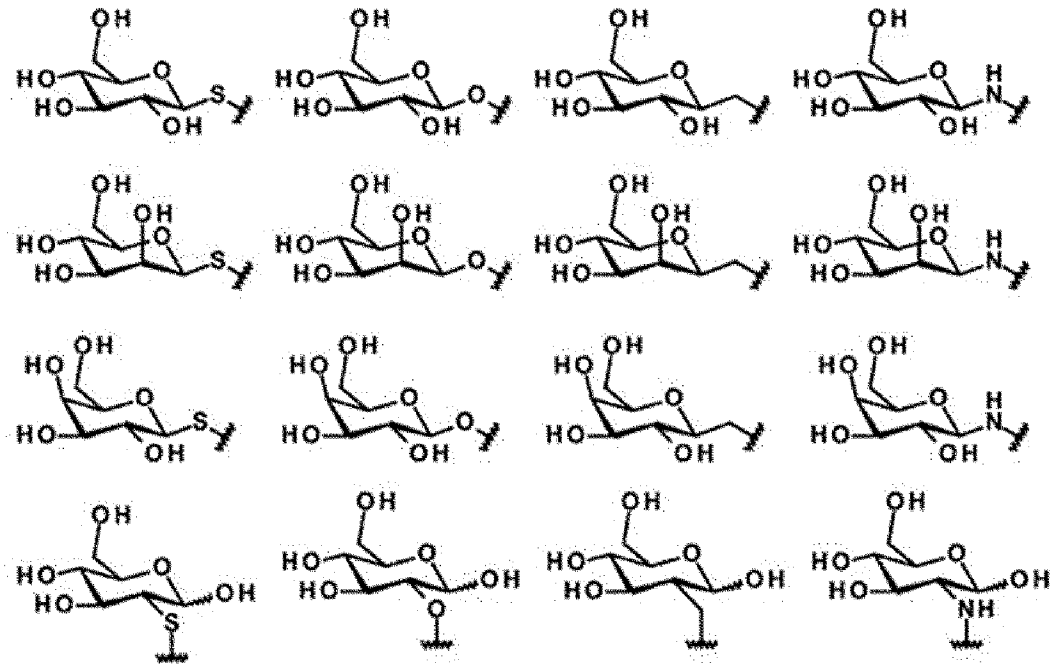
[化55]



からなる群から選択される基である、［１０４］～［１３２］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１３４］　前記式（Ｉａ）において、－Ｘ－Ｒは、次式：

[化56]



からなる群から選択される基である、［１０４］～［１３３］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１３５］　Ｑ帯での最大吸収波長が６００ｎｍ～８００ｎｍである、［１０４］～［１３４］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１３６］　Ｑ帯での最大吸収波長が６４０ｎｍ～７８０ｎｍである、［１０４］～［１３５］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１３７］　Ｑ帯での最大吸収波長が６７０ｎｍ～７５０ｎｍである、［１０４］～［１３６］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１３８］　Ｑ帯での最大吸収波長が６９０～７１０ｎｍ又は７１５ｎｍ～７３５ｎｍである、［１０４］～［１３７］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

［１３９］　［１］～［９３］に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート、並びに［１０４］～［１３８］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩から選択されるいずれかを含有する、医薬組成物。

［１４０］　［１］～［９３］のいずれか１つに記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート、［１０４］～［１３８］のいずれか１つに記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、並びに［１３９］に記載の医薬組成物からなる群から選択されるいずれか１を含有する、抗腫瘍剤。

［１４１］　光線力学的療法（ＰＤＴ）において使用するための、［１４０］に記載の抗腫瘍剤。

［１４２］　前記抗腫瘍剤が適用される腫瘍が、肺がん、腎がん、尿路上皮がん、大腸がん、前立腺がん、多形神経膠芽腫、卵巣がん、膵臓がん、乳がん、メラノーマ、皮膚がん、肝がん、膀胱がん、胃がん、食道がん、子宮体がん、精巣がん、子宮頸がん、胎盤絨毛がん、多形神経膠芽腫、脳腫瘍、頭頸部がん、甲状腺がん、中皮腫、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胆のうがん

、胆管がん、副腎がん、有棘細胞がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髄腫又は肉腫である、［１４０］又は［１４１］に記載の抗腫瘍剤。

［１４３］　前記抗腫瘍剤が適用される腫瘍が、肺がん、乳がん、膀胱がん、胃がん、胆管がん、食道がん、前立腺がん又は頭頸部がんである、［１４０］～［１４２］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１４４］　抗腫瘍剤が対象に投与された後、腫瘍部位に光照射されるように用いることを特徴とする、［１４０］～［１４３］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１４５］　６００ｎｍ～８００ｎｍの波長で、対象の腫瘍部位に光照射される、［１４４］に記載の抗腫瘍剤。

［１４６］　６４０ｎｍ～７８０ｎｍの波長で、対象の腫瘍部位に光照射される、［１４４］又は［１４５］に記載の抗腫瘍剤。

［１４７］　６７０ｎｍ～７５０ｎｍの波長で、対象の腫瘍部位に光照射される、［１４４］～［１４６］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１４８］　６８０～７００ｎｍ又は７２０ｎｍ～７４５ｎｍの波長で、対象の腫瘍部位に光照射される、［１４４］～［１４７］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１４９］　抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、１日１回の光照射が合計で１～２１回行われる、［１４４］～［１４８］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１５０］　抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、１日１回の光照射が合計で３～２１回、好ましくは４～２１回行われる、［１４４］～［１４９］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１５１］　抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、１日１回の光照射が合計で３～１４回、好ましくは４～１４回行われる、［１４４］～［１５０］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１５２］　抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、１日１回の光照射が合計で３～７回、好ましくは４～７回行われる、［１４４］～［１５１］のいず

れか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１５３］　抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、１日１回の光照射が合計で７回行われる、［１４４］～［１５２］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１５４］　抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、１日１回の光照射が合計で３回又は４回、好ましくは４回行われる、［１４４］～［１５２］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１５５］　抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、その１～４８時間後に１回目の光照射が行われる、［１４４］～［１５４］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１５５Ａ］　抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、その１～７２時間後に１回目の光照射が行われる、［１４４］～［１５４］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１５６］　抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、その２０～２８時間後に１回目の光照射が行われる、［１４４］～［１５５Ａ］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１５７］　抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、その２４時間後に１回目の光照射が行われる、［１４４］～［１５６］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１５８］　抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、その４８時間後に１回光照射が行われる、［１４４］～［１５５］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１５９］　光照射が２４時間毎に行われる、［１４４］～［１５８］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１６０］　抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの光照射量が、２～５００Ｊ／ｃｍ^2、好ましくは１０～５００Ｊ／ｃｍ^{2}である、［１４４］～［１５９］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１６１］　抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの光照射量

が、５０～４５０Ｊ／ｃｍ^{2}である、［１４４］～［１６０］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１６２］　抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの光照射量が、５０～３００Ｊ／ｃｍ^{2}である、［１４４］～［１６１］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１６３］　照射時間が１００秒間～１０日間となるように、光照射強度を調整して光照射が行われる、［１４４］～［１６２］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１６４］　照射時間が３８４秒間～１０日間となるように、光照射強度を調整して光照射が行われる、［１４４］～［１６３］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１６４Ａ］　照射１回あたりの照射時間が１００秒間から1日間である［１４４］～［１６４］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１６５］　抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度が、１０００ｍＷ／ｃｍ^{2}以下である、［１４４］～［１６４］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１６６］　抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度が、１０μＷ／ｃｍ^2～１０００ｍＷ／ｃｍ^{2}である、［１４４］～［１６５］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１６７］　抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度が、６０μＷ／ｃｍ^2～８００ｍＷ／ｃｍ^{2}である、［１４４］～［１６６］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１６８］　抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度が、１０ｍＷ／ｃｍ^2～４００ｍＷ／ｃｍ^{2}である、［１４４］～［１６７］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１６９］　抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度が、１０ｍＷ／ｃｍ^2～２００ｍＷ／ｃｍ^{2}である、［１４４］～［１６８］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１７０］　抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度が、約７８０ｍＷ／ｃｍ^{2}である、［１４４］～［１６７］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１７１］　抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度が、約１５６ｍＷ／ｃｍ^{2}である、［１４４］～［１６９］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１７２］　抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度が、約７８ｍＷ／ｃｍ^{2}である、［１４４］～［１６９］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１７３］前記投与および照射を含む治療サイクルを１回または２回以上含むように用いられることを特徴とする、［１４４］～［１７２］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。［１７４］　少なくとも３回の前記治療サイクルを含む、［１７３］に記載の抗腫瘍剤。

［１７５］　４回以上の前記治療サイクルを含む、［１７３］に記載の抗腫瘍剤。

［１７６］　抗腫瘍剤の投与間隔が、１日～２カ月である、［１７３］～［１７５］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１７７］　抗腫瘍剤の投与間隔が、３日～１カ月である、［１７３］～［１７５］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１７８］　抗腫瘍剤の投与間隔が、５日～１０日である、［１７３］～［１７５］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１７９］　免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて用いられる、［１４４］～［１７８］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

［１８０］　免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＴＩＭ－３抗体、抗ＬＡＧ－３抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、及び抗ＶＩＳＴＡ抗体からなる群から選択されるいずれか１つ以上である、［１７９］に記載の抗腫瘍剤。

［１８１］免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１

抗体、及び抗ＣＴＬＡ－４抗体からなる群から選択されるいずれか１つ以上である、［１７９］に記載の抗腫瘍剤。

［１８２］免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ－１抗体である、［１７９］に記載の抗腫瘍剤。

［１８３］　免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピジリズマブ、セミプリマブ、トリパリマブ、ドスタルリマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、イピリムマブ、トレメリムマブ、チラゴルマブ、レラトリマブ、ＬＡＧ５２５、ＭＡＢ１０、ＢＴＬＡ－８．２、並びにＪＮＪ－６１６１０５８８からなる群から選択される１つ以上である、［１７９］に記載の抗腫瘍剤。

［１８４］　対象がヒトである、［１４４］～［１８３］のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

[0012]　さらに、本発明は以下の発明も包含する。

［ｉ］ＥｐＣＡＭに特異的に結合し、以下の（ａ）又は（ｂ）のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３、並びにＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含む、抗体又は該抗体の抗原結合性断片：

（ａ）配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号２７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び配列番号３０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、ＱＭＳのアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、並びに

（ｂ）配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号２７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び配列番号３０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、ＱＭＳのアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３。

［ｉｉ］ＥｐＣＡＭに特異的に結合し、以下の（ａ）乃至（ｅ）からなる群から選択される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、［ｉ］の抗体又は該

抗体の抗原結合性断片：

（ａ）配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号４においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（ｂ）配列番号１０においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（ｃ）配列番号１０においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（ｄ）配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、並びに

（ｅ）配列番号１５においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号４においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域。

［ｉｉｉ］ＥｐＣＡＭに特異的に結合し、以下の（ａ）乃至（ｅ）からなる群から選択される重鎖及び軽鎖を含む、［ｉ］又は［ｉｉ］の抗体又は該抗体の抗原結合性断片：

（ａ）配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

（ｂ）配列番号１０においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

（ｃ）配列番号１０においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

（ｄ）配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、並びに

（ｅ）配列番号１５においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖。

［ｉｖ］ＥｐＣＡＭに特異的に結合し、以下の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、［ｉ］～［ｉｉｉ］のいずれか１つの抗体又は該抗体の抗原結合性断片：

配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域。

［ｖ］ＥｐＣＡＭに特異的に結合し、以下の重鎖及び軽鎖を含む、［ｉ］～［ｉｖ］のいずれか１つの抗体又は該抗体の抗原結合性断片：

配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖。

［ｖｉ］　［ｉ］～［ｖ］のいずれか１つの抗体又は該抗体の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド。

［ｖｉｉ］　［ｖｉ］のポリヌクレオチドを含有する発現ベクター。

［ｖｉｉｉ］　［ｖｉｉ］の発現ベクターにより形質転換された宿主細胞。

［ｉｘ］　宿主細胞が真核細胞である［ｖｉｉｉ］の宿主細胞。

［ｘ］　［ｖｉｉｉ］又は［ｉｘ］の宿主細胞を培養する工程、及び当該工程で得られた培養物から目的の抗体を採取する工程を含むことを特徴とする抗体又は該抗体の抗原結合性断片の製造方法。

［ｘｉ］　［ｘ］の製造方法により得られることを特徴とする抗体又は該抗体の抗原結合性断片。

［ｘｉｉ］　Ｎ結合型糖鎖付加、Ｏ結合型糖鎖付加、Ｎ末端のプロセッシン

グ、Ｃ末端のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、トリプトファンの酸化、Ｎ末にメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化及びカルボキシル末端において１つ又は２つのアミノ酸が欠失した重鎖からなる群より選択される１又は２以上の修飾を含む［ｘｉ］の抗体又は該抗体の抗原結合性断片。

［ｘｉｉｉ］　重鎖のカルボキシル末端において１つ又は２つのアミノ酸が欠失している［ｘｉｉ］の抗体又は該抗体の抗原結合性断片。

［ｘｉｖ］　２本の重鎖の双方でカルボキシル末端において１つのアミノ酸が欠失している［ｘｉｉ］又は［ｘｉｉｉ］の抗体又は該抗体の抗原結合性断片。

［ｘｖ］　重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基が更にアミド化されている［ｘｉｉ］乃至［ｘｉｖ］のいずれか１つの抗体又は該抗体の抗原結合性断片。

［ｘｖｉ］　［ｉ］乃至［ｖ］及び［ｘｉｉ］乃至［ｘｉｖ］のいずれか１つの抗体又は該抗体の抗原結合性断片に光感受性物質が結合している抗体－光感受性物質コンジュゲート。

［ｘｖｉｉ］　［ｖｉｉｉ］又は［ｉｘ］の宿主細胞を培養する工程、当該工程で得られた培養物から目的の抗体又は該抗体の抗原結合性断片を採取する工程、及び当該工程で得られた抗体又は該抗体の抗原結合性断片と光感受性物質リンカー中間化合物を反応させる工程を含むことを特徴とする、抗体－光感受性物質コンジュゲートの製造方法。

発明の効果

[0013]　本発明により、新規な光感受性物質が提供される。該光感受性物質は、光照射されることにより一重項酸素を介した細胞傷害活性を示す。さらに、該光感受性物質は、従来の光感受性物質よりも水溶性が高く凝集し難いことから、抗体－光感受性物質コンジュゲートの製造に適した光感受性物質が提供される。

また、本発明により、抗原が発現している腫瘍で抗腫瘍効果を示す新規な

抗体－光感受性物質コンジュゲートが提供される。本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートは、光照射されることにより一重項酸素を介した抗腫瘍効果を示す。これに加えて、本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートは、癌に対して高い選択性を示すため、副作用を抑えることができる。さらに、本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートは、長波長の領域において光吸収を示すため、表層癌だけでなく深部に位置するまたは深部まで浸潤している癌に対しても適用することができる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]抗体－光感受性物質コンジュゲート（２）、（４）及び（１０）が、ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図2]抗体－光感受性物質コンジュゲート（２）、（３）、（９）、（１１）及び（１２）が、ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図3]抗体－光感受性物質コンジュゲート（１３）が、ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図4]抗体－光感受性物質コンジュゲート（１４）及び（１５）が、ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図5]抗体－光感受性物質コンジュゲート（１７）及び（２７）が、ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図6]抗体－光感受性物質コンジュゲート（２８）が、ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図7]抗体－光感受性物質コンジュゲート（２９）が、ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して１５０Ｊ／ｃｍ^2（

７８０ｍＷ／ｃｍ^{2}で１９２秒間）、３００Ｊ／ｃｍ^2（７８０ｍＷ／ｃｍ^{2}で３８４秒間）、４５０Ｊ／ｃｍ^2（７８０ｍＷ／ｃｍ^{2}で５７６秒間）の光量を照射したときに示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図8]抗体－光感受性物質コンジュゲート（２９）が、ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して１５０Ｊ／ｃｍ^{2}の光量（７８０ｍＷ／ｃｍ^{2}で１９２秒間、１５６ｍＷ／ｃｍ^{2}で９６０秒間及び７８ｍＷ／ｃｍ^{2}で１９２０秒間）を照射したときに示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図9]抗体－光感受性物質コンジュゲート（４）が、ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して１５０Ｊ／ｃｍ^2（７８ｍＷ／ｃｍ^{2}で１９２０秒間）の光量を１回、２回、４回又は７回照射したときに示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図10]Ｗ９４－Ｌｗｔのアミノ酸配列（配列番号４）を示した図である。

[図11]Ｗ９４－Ｌ０１のアミノ酸配列（配列番号５）を示した図である。

[図12]Ｗ９４－Ｌ０２アミノ酸配列（配列番号６）を示した図である。

[図13]Ｗ９４－Ｈｗｔ－ＬＡＬＡＰＡのアミノ酸配列（配列番号９）を示した図である。

[図14]Ｗ９４－Ｈ０３－ＬＡＬＡＰＡのアミノ酸配列（配列番号１０）を示した図である。

[図15]Ｗ９４－Ｈ０３Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡのアミノ酸配列（配列番号１２）を示した図である。

[図16]Ｗ９４－Ｈｗｔのアミノ酸配列（配列番号１５）を示した図である。

[図17]抗ＴＲＯＰ２抗体重鎖（ｈＴＩＮＡ１－Ｈ１）のアミノ酸配列（配列番号１６）を示した図である。

[図18]抗ＴＲＯＰ２抗体軽鎖（ｈＴＩＮＡ１－Ｌ１）のアミノ酸配列（配列番号１７）を示した図である。

[図19]シグナル配列及びｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ軽鎖のアミノ酸配列（配列番号２１）を示した図である。

[図20]シグナル配列及びｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ重鎖のアミノ酸配列（配列番号２３）を示した図である。

[図21]Ｃｅｔｕｘｉｍａｂ重鎖全長のアミノ酸配列（配列番号２４）を示した図である。

[図22]Ｃｅｔｕｘｉｍａｂ軽鎖全長のアミノ酸配列（配列番号２５）を示した図である。

[図23]抗体－光感受性物質コンジュゲート（３５）が、ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図24]抗体－光感受性物質コンジュゲート（４０）が、ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図25]抗体－光感受性物質コンジュゲート（４５）が、ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図26A]１回の照射を与える条件下で、各種用量の抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）が、ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図26B]４回の照射を与える条件下で、各種用量の抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）が、ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図27]各種照射強度で同一照射時間の照射を与える条件下で、抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）が、ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図28]各種照射時間で同一照射強度の照射を与える条件下で、抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）が、ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した

図である。

[図29]抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）が、ヒト乳癌株ＨＣＣ１８０６細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図30]抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）が、ヒト乳癌株ＨＣＣ７０細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図31]抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）が、ヒト乳癌株ＳＵＭ１４９ＰＴ細胞を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図32]抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）が、ヒト肺癌株ＮＣＩ－Ｈ１９７５を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図33]抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）が、ヒト肺癌株ＮＣＩ－Ｈ２０８１を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図34]抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）が、ヒト肺癌株ＮＣＩ－Ｈ２１１を移植したＮＯＤ－ＳＣＩＤマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図35]抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）が、ＥｐＣＡＭ抗原陰性癌細胞株を移植したＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

[図36]抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）単剤投与、抗ＰＤ－１抗体単剤投与、及び抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）と抗ＰＤ－１抗体の併用投与が、ヒトＥｐＣＡＭ抗原発現マウス肺癌株３ＬＬを移植したＣ５７ＢＬ／６マウスに対して示すｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を示した図である。

発明を実施するための形態

[0015] 本発明は、光線力学的療法（ＰＤＴ）のために使用することができる、新規な光感受性物質、該光感受性物質と抗体とをリンカーを介して結合させた抗体－光感受性物質コンジュゲート、該抗体－光感受性物質コンジュゲートを含む抗腫瘍剤等に関する。

[0016] 「光線力学的療法（ＰＤＴ）」は、従来、食道がん、肺がん、および、脳腫瘍などの悪性腫瘍の治療法として知られている。光線力学的療法では、腫瘍細胞に集積する薬剤として光感受性物質を対象に投与する。そして、光感受性物質が集積した状態において、光感受性物質に応じた特定の波長帯域の光を照射することによって、光感受性物質が光化学反応を起こして、活性酸素を発生させる。光線力学的療法では、この光感受性物質の光化学反応に基づいて発生する活性酸素が、光感受性物質が集積した腫瘍細胞に対して細胞傷害活性を発揮する。

[0017] 本発明において、「光感受性物質」とは、光照射により薬理効果を発揮する物質を意味し、細胞内で光感受性物質を生じる前駆物質も含む意味で用いられる。光感受性物質は特に限定されないが、例えば、ポルフィリン、コリン、クロリン、バクテリオクロリン、フタロシアニン、バクテリオクロロフィル、コルフィン、コロール、ポルフィセン及びこれらの誘導体が挙げられる。前記において、「誘導体」とは、元の物質に構造的に関連し、かつ光感受性物質としての性質を有する物質を意味する。

[0018] 本発明において、「がん」、「癌」及び「腫瘍」は同義である。

[0019] 本発明において、「抗腫瘍効果」とは、薬物により腫瘍細胞に対して直接的又は間接的に影響することで、腫瘍の増殖抑制又は退縮を誘導することをいう。例えば、腫瘍細胞に対して薬物が直接的な傷害を与える、腫瘍細胞が薬物の刺激によって抗腫瘍免疫を賦活化する、腫瘍細胞へ送達された薬物が細胞外へ放出等され腫瘍細胞周辺の抗腫瘍免疫が賦活化する等により、腫瘍細胞数の減少又は腫瘍の退縮を引き起こす。

[0020] 本発明において、「細胞傷害活性」とは、何らかの形で、細胞に病理的な変化を引き起こすことをいい、直接的な外傷にとどまらず、ＤＮＡの切断や

塩基の二量体の形成、染色体の切断、細胞分裂装置の損傷、各種酵素活性の低下等あらゆる細胞の構造や機能上の損傷を引き起こすことをいう。

[0021] 本発明において、「活性酸素」とは、一重項酸素、スーパーオキシドアニオンラジカル（スーパーオキシドイオンともいう）、ヒドロキシルラジカル、過酸化水素（ペルオキシドイオンともいう）の４種類のことをいう。

[0022] 本発明において、「一重項酸素」とは、酸素分子において分子軌道の１つπ^*_{2p}軌道上の電子が一重項状態で占有されている、すなわち全スピン量子数が０である励起状態のことである。$^1O_2$と表される。一重項酸素は、例えば、光感受性物質が基底状態の酸素と反応することで生成され得る。

[0023] 本発明において、「細胞」には、動物個体に由来する各種細胞、継代培養細胞、初代培養細胞、細胞株、組換え細胞、酵母、微生物等も含まれる。

[0024] 本発明において、「腫瘍部位」とは、腫瘍細胞の存在により病的変化の起こっている部位又は外科的手術、放射線治療、抗がん剤などの治療後、残存、再増殖又は転移した腫瘍細胞が位置する部位をいう。

[0025] 本発明において、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

[0026] 本発明において、「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」とは、炭素数１～６の直鎖、分岐鎖のアルキル基を意味する。「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、ｉ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｉ－ブチル基、ｓ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基等が挙げられる。

[0027] 本発明において、「Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基」とは、炭素数１～６の直鎖、分岐鎖のアルキル基を有するアルコキシ基を意味する。「Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、ｉ－プロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、ｉ－ブトキシ基、ｓ－ブトキシ基、ｎ－ペンチルオキシ基、ｎ－ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0028] 本発明において、「Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基」とは、炭素数１～６の直鎖、分岐鎖のアルキル基を有するアルコキシ基が結合したカルボニ

ル基を意味する。「Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｎ－プロポキシカルボニル基、ｉ－プロポキシカルボニル基、ｎ－ブトキシカルボニル基、ｉ－ブトキシカルボニル基、ｓ－ブトキシカルボニル基、ｎ－ペンチルオキシカルボニル基、ｎ－ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

[0029] 本発明において、「Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基」とは、炭素数１～６の直鎖、分岐鎖のアルキル基を有するアルカノイル基を意味する。「Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基」としては、例えば、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、２－メチルプロパノイル基、ペンタノイル基、２－メチルブタノイル基、３－メチルブタノイル基、２，２－ジメチルプロパノイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。

[0030] 本発明において、「アミノカルボニル基」とは、アミノ基で置換されたカルボニル基を意味する。本発明において、「モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基」とは、アミノカルボニル基に結合した－NH_2の１個の水素原子がＣ１－Ｃ６アルキル基で置換されていることを意味する。本発明において、「ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基」とは、アミノカルボニル基に結合した－NH_2の２個の水素原子が、それぞれ独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル基で置換されていることを意味する。

[0031] 本発明において、「モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基」とは、アミノ基（－NH_2）の１個の水素原子がＣ１－Ｃ６アルキル基で置換されていることを意味する。本発明において、「ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基」とは、アミノ基（－NH_2）の２個の水素原子が、それぞれ独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル基で置換されていることを意味する。

[0032] 本発明において、「Ｃ２－Ｃ６アルケニル基」とは、炭素数２～６の直鎖又は分岐鎖のアルケニル基を意味する。「Ｃ２－Ｃ６アルケニル基」としては、例えば、ビニル基、アリル基、１－プロペニル基、２－プロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基（シス、トランスを含む）、３－ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等が挙げられる。

[0033] 本発明において、「Ｃ２－Ｃ６アルキニル基」とは、炭素数２～６の直鎖、分岐鎖のアルキニル基を意味する。「Ｃ２－Ｃ６アルキニル基」としては、例えば、エチニル基、１－プロピニル基、プロパルギル基、３－ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等が挙げられる。

[0034] 本発明において、「環状炭化水素基」とは、芳香族性を有さない３～８員の環状炭化水素基を意味する。「環状炭化水素基」としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基及びそれらの任意の位置に不飽和結合を有する基等が挙げられる。

[0035] 本発明において、「芳香族炭化水素基」としては、フェニル基、ベンジル基、インデニル基、ナフチル基、フルオレニル基、アントラニル基、フェナンスレニル基等が挙げられる。

[0036] 本発明において、「芳香族ヘテロ環基」としては、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジル基、ピラジニル基、キノリル基、キノキサリル基、ベンゾチオフェニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基等が挙げられる。

本発明において、「含窒素飽和ヘテロ環基」とは、１個以上の窒素原子を環内に有する飽和ヘテロ環基を意味する。「含窒素飽和ヘテロ環基」としては、例えば、モルホリノ基、チオモルホリノ基、チオモルホリン１，１－ジオキシド－４－イル基、３－オキソピペラジン－１－イル基、４－メチルスルホニルピペラジン－１－イル基、ピペリジノ基、ピロリジノ基、１，４－オキサゼパン－４－イル基等が挙げられる。

[0037] 本発明において、「Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基」とは、炭素数１～６の直鎖、分岐鎖のアルキル基を有するスルホニル基を意味する。「Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基」としては、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ｎ－プロパンスルホニル基、ｉ－プロパンスルホニル基、ｎ－ブタンスルホニル基、ｉ－ブタンスルホニル基、ｓ－ブタンスルホニル

基、ｔ－ブタンスルホニル基、ｎ－ペンタンスルホニル基、ｎ－ヘキサンスルホニル基等が挙げられる。

[0038] 本発明において、「単糖」とは、単量体の糖であり、それ以上加水分解されない糖類を意味し、「単糖」としては、例えば、グルコース、ガラクトース、マンノース、ラムノース、フコース等が挙げられる。「単糖の残基」とは、単糖から１個のヒドロキシ基を除いて得られる１価の基を意味する。

[0039] 本発明において、「置換されていてもよい」とは、置換されていない、又は１～５個の置換基で置換されていることを意味する。「置換されている」とは１個以上の置換基で置換されていることを意味する。「置換されていてもよい」又は「置換されている」の語の許容される置換基としては、それぞれの基の置換基として、当該技術分野で通常用いられる置換基であればいずれでもよい。また、それぞれの基に同一又は異なった置換基が１個以上存在していてもよい。

[0040] 本発明において、「置換されていてもよいアミノ基」とは、置換されていないアミノ基、又は１～２個の置換基で置換されているアミノ基を意味する。「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、２－メトキシエチル（メチル）アミノ基、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、チオモルホリン１，１－ジオキシド－４－イル基、３－オキソピペラジン－１－イル基、４－メチルスルホニルピペラジン－１－イル基、ピペリジノ基、ピロリジノ基、１，４－オキサゼパン－４－イル基、フェニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、アセチルアミノ基等が挙げられる。

[0041] 本発明において、幾何異性体を有し得る化合物の構造式において、波線は幾何異性体を特に指定しない結合を示す。本発明において、糖が環状構造を形成する化合物の構造式において、１位（アノマー位）に結合したヒドロキシ基の波線は、α体とβ体を特に指定しない結合を示す。

[0042] 本発明において、「数個」とは、１乃至１０個、１乃至９個、１乃至８個、１乃至７個、１乃至６個、１乃至５個、１乃至４個、１乃至３個又は１若

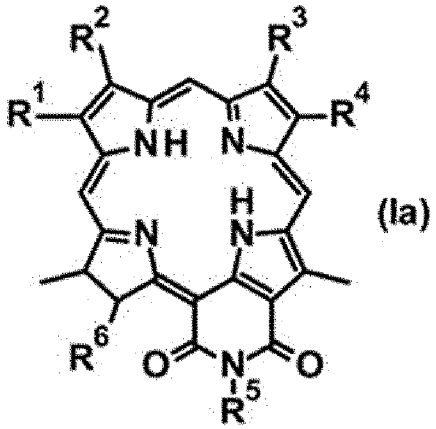
しくは２個を意味する。

[0043] 以下、本発明を実施するための好適な形態について説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本発明の代表的な実施形態の一例を示したものであり、これにより本発明の範囲が狭く解釈されることはない。

[0044] ＜１． 光感受性物質＞

本発明の光感受性物質は、クロリン骨格を有することを特徴とする新規な光感受性物質である。すなわち、本発明の光感受性物質は、次式（Ｉａ）で示される化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩である。

[化57]



(Ia)

[0045] ＜１．１ 式（Ｉａ）におけるＲ[1]、Ｒ[3]及びＲ[4]＞

式（Ｉａ）中、Ｒ[1]、Ｒ[3]及びＲ[4]は、それぞれ独立して、水素原子、ホルミル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基又は芳香族ヘテロ環基を示し、

該Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、該Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、該モノＣ１－Ｃ６アミノカルボニル基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、該モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ

基、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基、該Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、該Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、該環状炭化水素基、該芳香族炭化水素基又は該芳香族ヘテロ環基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよい。

[0046] Ｒ[1]は、好ましくは、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を示し、より好ましくは、Ｃ１－Ｃ３アルキル基を示し、特に好ましくは、メチル基を示す。これらの基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよい。

[0047] Ｒ[3]は、好ましくは、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を示し、より好ましくは、Ｃ１－Ｃ３アルキル基を示し、特に好ましくは、メチル基を示す。これらの基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよい。

[0048] Ｒ[4]は、好ましくは、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を示し、より好ましくは、Ｃ１－Ｃ３アルキル基を示し、特に好ましくは、エチル基を示す。これらの基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよい。

[0049] R^1が、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、R^3が、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、R^4が、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であることが好ましい。R^1が、Ｃ１－Ｃ３アルキル基であり、R^3が、Ｃ１－Ｃ３アルキル基であり、R^4が、Ｃ１－Ｃ３アルキル基であることがより好ましい。R^1及びR^3がメチル基であり、R^4がエチル基であることが特に好ましい。これらの基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基からなる群から選択される１個以上の上記置換基により置換されていてもよい。

[0050] ＜１．２　式（Ｉａ）におけるR^2、R^5及びR^6＞

R^2、R^5及びR^6の組み合わせは、以下のグループ（ｉ）～（ｉｉｉ）から選ばれる。

[0051] グループ（ｉ）は、以下の通りである。

[0052] グループ（ｉ）：

R^2は、

$-CH=CH-C(=O)-R^{2a}$

（R^{2a}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$、$-N(R^{2b})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$（$R^{2b}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は置換されていてもよいアミノ基である）、

$-CH=N-R^{2c}$

（R^{2c}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$である）、

$-R^{2d}-R^{2e}$

（R^{2d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2e}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$又は$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH-C(=O)-(CH_2)_p-OH$である）又は

$-C(=O)-R^{2f}$

（R^{2f}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$、$-N(R^{2g})-$

（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2（R^{2g}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は５－６員芳香族ヘテロ環基（該５－６員芳香族ヘテロ環基は、－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2で置換されている）である）

を示し、

R^5は、

－R^{5a}－R^{5b}

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3である）、

－Ｎ（R^{5c}）－R^{5d}

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

－R^{5f}

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6は、

－R^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6b}

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は－Ｎ（R^{6c}）－R^{6d}（R^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{6d}は

、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－Ｒ^{6e}

（－Ｒ^{6e}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

を示す。

[0053] 上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数である。

[0054] 本発明の一態様において、Ｒ^2、Ｒ^{5}及びＲ^{6}の組み合わせが、グループ（ｉ）から選ばれ、

Ｒ^{2}が、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2a}

（Ｒ^{2a}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$、－Ｎ（Ｒ^{2b}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$（Ｒ^{2b}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されている置換されていてもよいアミノ基である）、

－ＣＨ＝Ｎ－Ｒ^{2c}

（Ｒ^{2c}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$である）、

－Ｒ^{2d}－Ｒ^{2e}

（Ｒ^{2d}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{2e}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＯＨである）又は

－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2f}

（Ｒ^{2f}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$、－Ｎ（Ｒ^{2g}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$（Ｒ^{2g}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又は５員芳香族ヘテロ環基（該５員芳香族ヘテロ環基は、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$で置換されている）である）

を示し、

R^5が、

$-R^{5a}-R^{5b}$

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3である）、

－Ｎ（R^{5c}）－R^{5d}

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

$-R^{5f}$

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6が、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は－Ｎ（R^{6c}）－R^{6d}（R^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、R^{6d}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基又は－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

$-R^{6e}$

（－Ｒ^{6e}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ３アルキル基である）

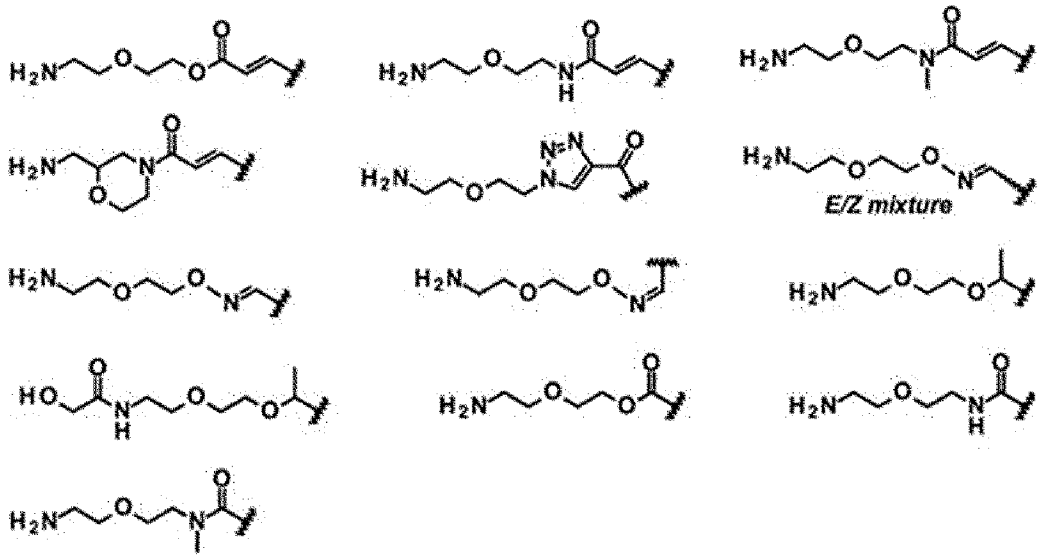
を示し、

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数である。

[0055] 本発明の別の態様において、Ｒ^{2}、Ｒ^{5}及びＲ^{6}の組み合わせが、グループ（ｉ）から選ばれ、

Ｒ^{2}が、次式：

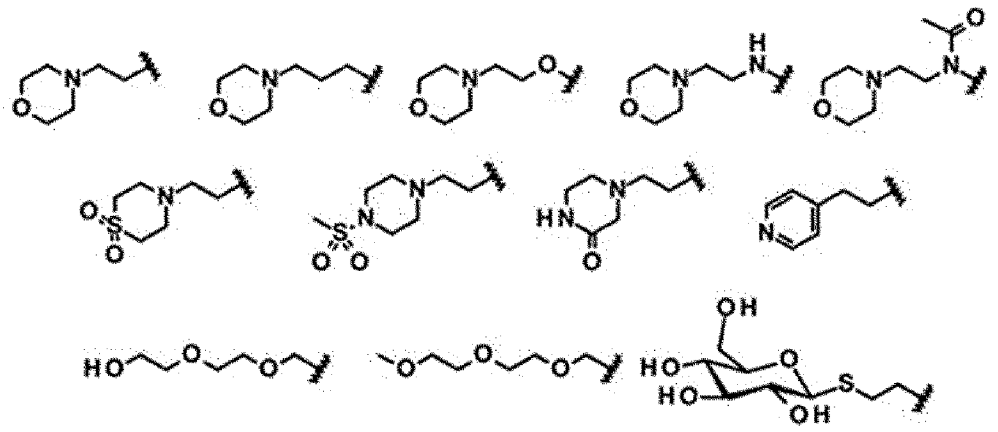
[化58]



からなる群から選択される基であり、

Ｒ^{5}が、次式：

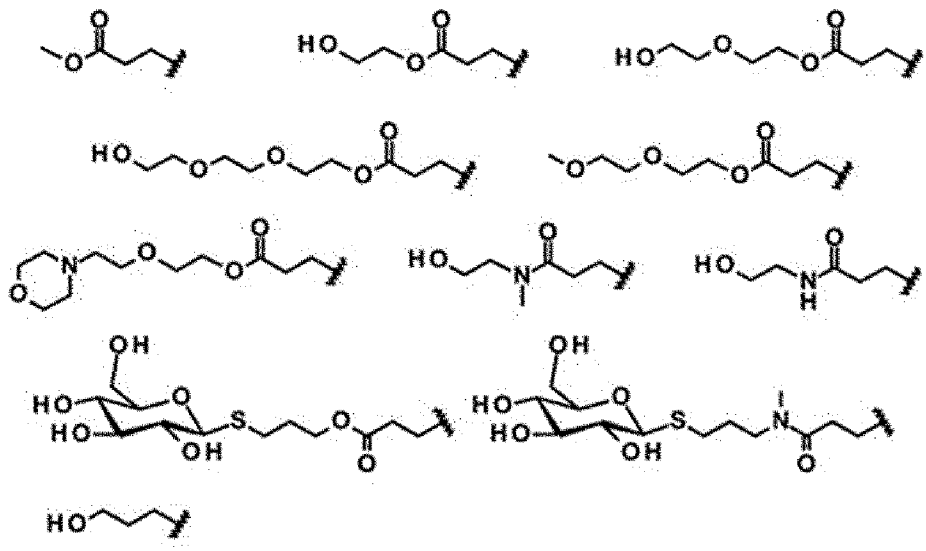
[化59]



からなる群から選択される基であり、

Ｒ^{6}が、次式：

[化60]



からなる群から選択される基である。

[0056] 本発明のさらなる別の態様において、Ｒ^{2}、Ｒ^{5}及びＲ^{6}の組み合わせが、グループ（ｉ）から選ばれ、

Ｒ^{2}が、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2f}（Ｒ^{2f}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$である）を示し、

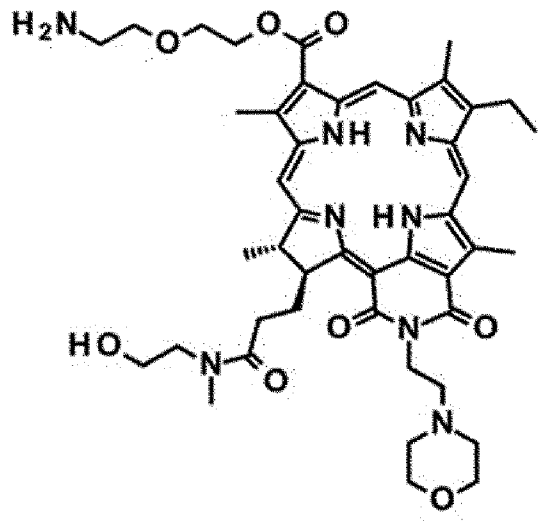
Ｒ^{5}が、－Ｒ^{5a}－Ｒ^{5b}（Ｒ^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{5b}は、６員含窒素飽和ヘテロ環基である）を示し、

R^6が、－R^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6b}（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6b}は、－Ｎ（R^{6c}）－R^{6d}（R^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、R^{6d}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基である）を示し、

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数である。

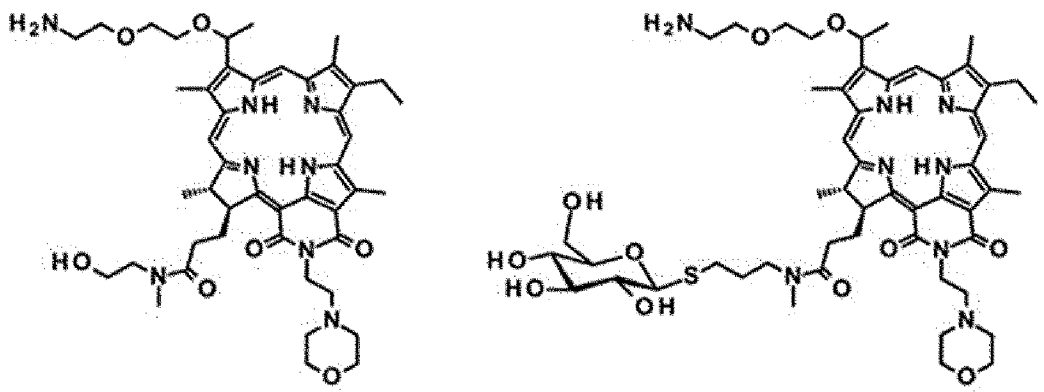
[0057] グループ（ｉ）の式（Ｉａ）で示される化合物の具体例としては、下記で表される化合物が挙げられる。

[化61]



[0058] グループ（ｉ）の式（Ｉａ）で示される化合物の他の具体例としては、下記で表される化合物が挙げられる。

[化62]



[0059] グループ（ｉｉ）は、以下の通りである。

[0060] グループ（ｉｉ）：

R^2は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2h}

（R^{2h}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ（R^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3（R^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

－R^{2j}－R^{2k}

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2k}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3又は－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）を示し、

R^5は、

－R^{5a}－R^{5b}

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3である）、

－Ｎ（R^{5c}）－R^{5d}

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されて

いてもよいアミノ基で置換されている）又は

－R^{5f}

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^{6}は、

－R^{6f}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6g}

（R^{6f}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6g}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2又は－Ｎ（R^{6h}）－（CH_2CH_2O）$_r$－（CH_2）$_n$－ＮＨ（R^{6i}）（R^{6h}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{6i}は、水素原子、－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－NH_2又は－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－ＯＨである）である）

を示す。

[0061] 上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である。

[0062] 本発明の一態様において、R^{2}、R^{5}及びR^{6}の組み合わせが、グループ（ｉｉ）から選ばれ、

R^{2}が、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2h}

（R^{2h}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ（R^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又は－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3（

R^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）又は

$-R^{2j}-R^{2k}$

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{2k}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$又は$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

R^5が、

$-R^{5a}-R^{5b}$

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、６員芳香族ヘテロ環基、$-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$又は$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$である）、

$-N(R^{5c})-R^{5d}$

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

$-R^{5f}$

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6が、

$-R^{6f}-C(=O)-R^{6g}$

（R^{6f}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6g}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$又は$-N(R^{6h})-(CH_2CH_2O)_r-(CH_2)_n-NH(R^{6i})$（$R^{6h}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、$R^{6i}$は、水素原子、$-C(=O)-(CH_2)_p-NH_2$又は$-C(=O)-(CH_2)_p-OH$である）である）

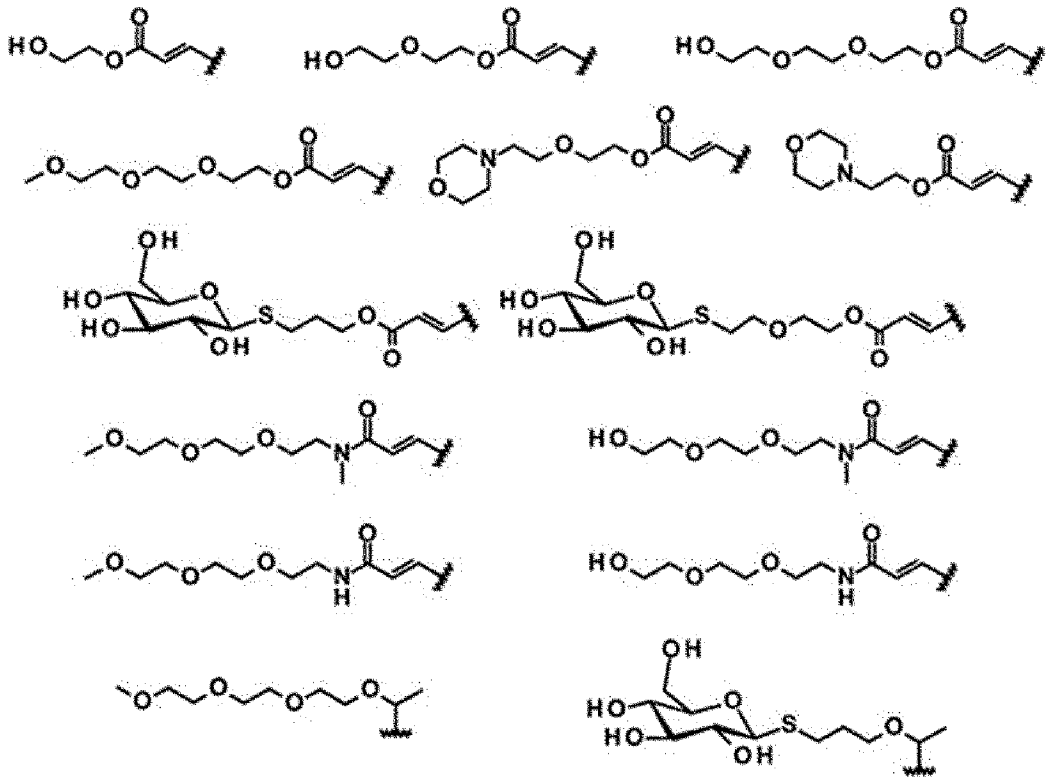
を示し、

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である。

[0063] 本発明の別の態様において、R^2、R^5及びR^6の組み合わせが、グループ（ｉｉ）から選ばれ、

R^2が、次式：

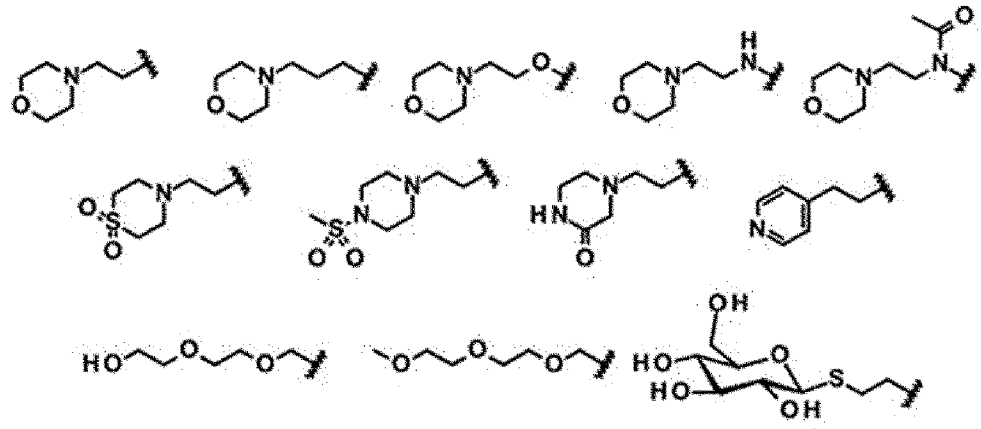
[化63]



からなる群から選択される基であり、

R^5が、次式：

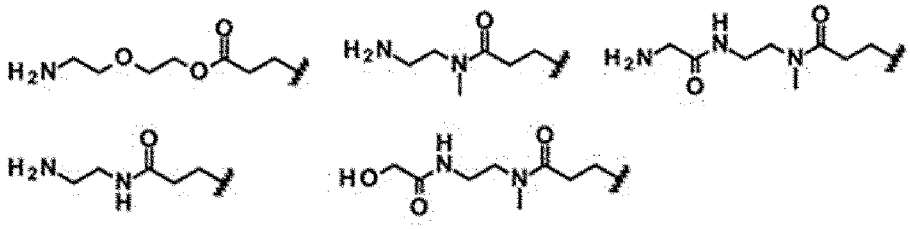
[化64]



からなる群から選択される基であり、

R^6が、次式：

[化65]



からなる群から選択される基である。

[0064] 本発明のさらなる別の態様において、R^2、R^5及びR^6の組み合わせが、グループ（ｉｉ）から選ばれ、

R^2が、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2h}

（R^{2h}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ又は－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ（R^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）

を示し、

R^5が、

－R^{5a}－R^{5b}（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5b}は、６員含窒素飽和ヘテロ環基である）を示し、

R^6が、

$-R^{6f}-C(=O)-R^{6g}$

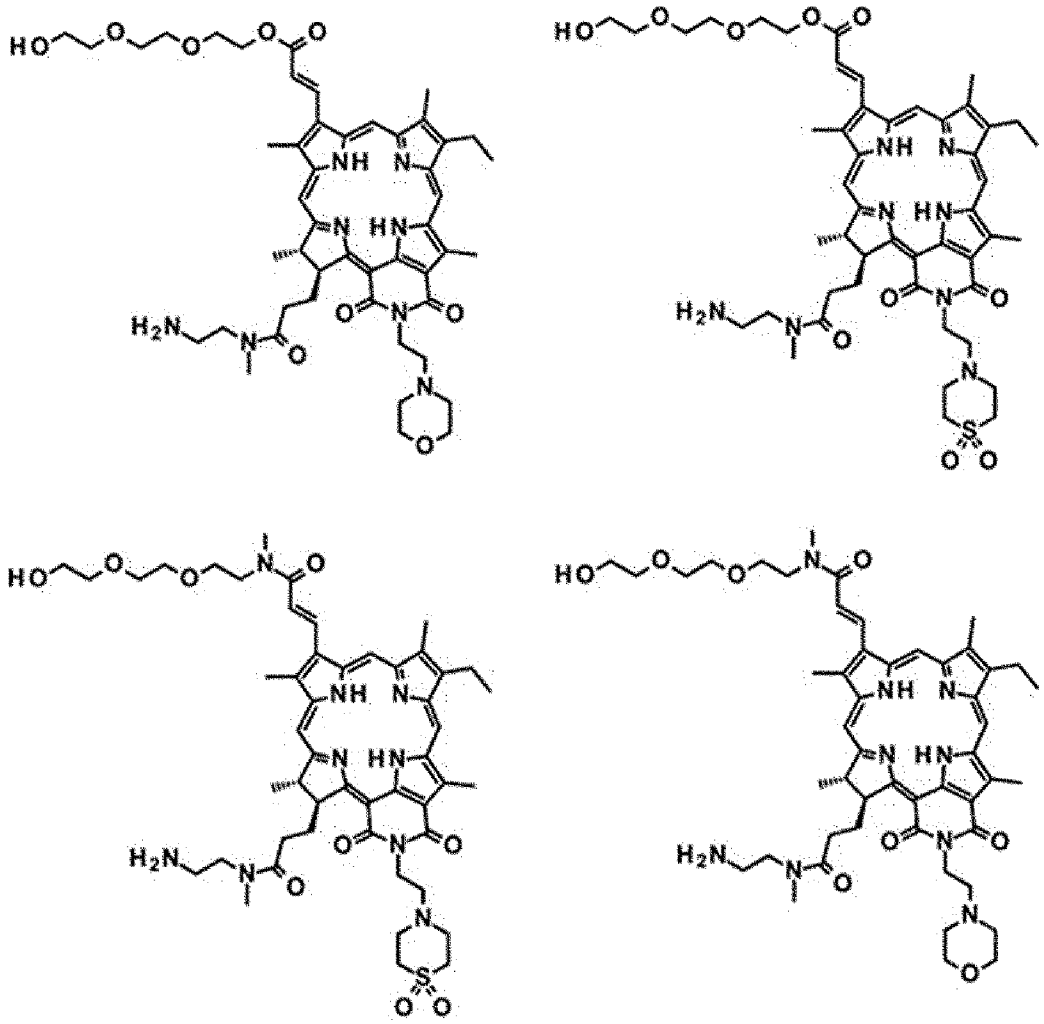
（R^{6f}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6g}は、$-N(R^{6h})-(CH_2CH_2O)_r-(CH_2)_n-NH_2$（$R^{6h}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）

を示し、

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である。

[0065] グループ（ｉｉ）の前記式（Ｉａ）で示される化合物の具体例としては、下記で表される化合物が挙げられる。

[化66]



[0066] グループ（ｉｉｉ）は、以下の通りである。

[0067] グループ（ｉｉｉ）：

R^2は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2h}

（R^{2h}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ（R^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3（R^{2i}は、水素原子若しくはＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

－R^{2j}－R^{2k}

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2k}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3又は－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

R^5は、

－R^{5g}－R^{5h}

（R^{5g}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5h}は、置換されていてもよいアミノ基である）

を示し、

R^6は、

－R^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6b}

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換

されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（Ｒ^{6c}）－Ｒ^{6d}（Ｒ^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、Ｒ^{6d}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－Ｒ^{6e}

（－Ｒ^{6e}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

を示す。

[0068] 上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｑは、１～６の整数である。

[0069] 本発明の一態様において、Ｒ^2、Ｒ^{5}及びＲ^{6}の組み合わせが、グループ（ｉｉｉ）から選ばれ、

Ｒ^{2}が、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2h}

（Ｒ^{2h}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ（Ｒ^{2i}は、水素又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又は－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）又は

－Ｒ^{2j}－Ｒ^{2k}

（Ｒ^{2j}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{2k}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、

－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）を示し、

Ｒ^{5}が、

－Ｒ^{5g}－Ｒ^{5h}

（Ｒ^{5g}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{5h}は、アミノ基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されている６員含窒素飽和ヘテロ環基である）

を示し、

Ｒ^{6}が、

－Ｒ^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6b}

（Ｒ^{6a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{6b}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は－Ｎ（Ｒ^{6c}）－Ｒ^{6d}（Ｒ^{6c}は、水素又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、Ｒ^{6d}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基又は－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－Ｒ^{6e}

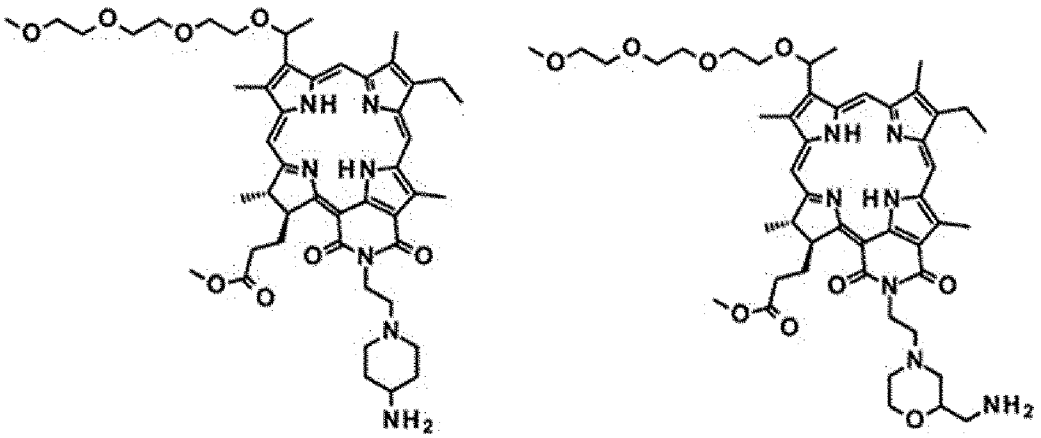
（－Ｒ^{6e}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ３アルキル基である）

を示し、

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数である、ｑは、１～６の整数である。

[0070] グループ（ｉｉｉ）の前記式（Ｉａ）で示される化合物の具体例としては、下記で表される化合物が挙げられる。

[化67]



[0071] ＜１．３　式（Ｉａ）中の全ての式におけるｍ、ｎ、ｐ、ｑ及びｒ＞

式（Ｉａ）の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である。

[0072] ｍは、好ましくは、０～５の整数であり、より好ましくは、０～３の整数であり、さらに好ましくは、１又は２であり、特に好ましくは、ｍが、２である。

ｎは、好ましくは、１～３の整数であり、より好ましくは、２である。

ｐは、好ましくは、１である。

ｑは、好ましくは、１～４の整数であり、より好ましくは、３である。

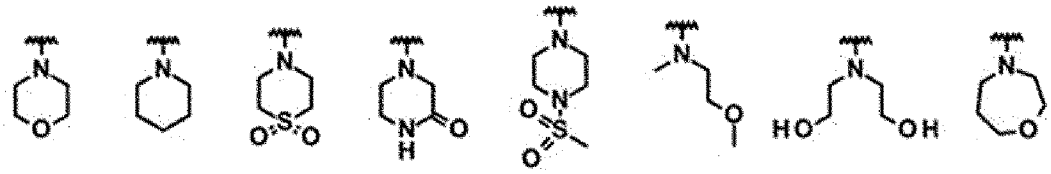
ｒは、好ましくは、０～５の整数であり、より好ましくは、０～３の整数であり、さらに好ましくは、０である。

[0073] 式（Ｉａ）において、置換されていてもよいアミノ基は、好ましくは、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基（該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基のジＣ１－Ｃ６アルキルは、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、スルホニル基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい）又は３－８員含窒素飽和ヘテロ環基（該３－８員含窒素飽和ヘテロ環基は、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、スルホニル基

又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい）である。

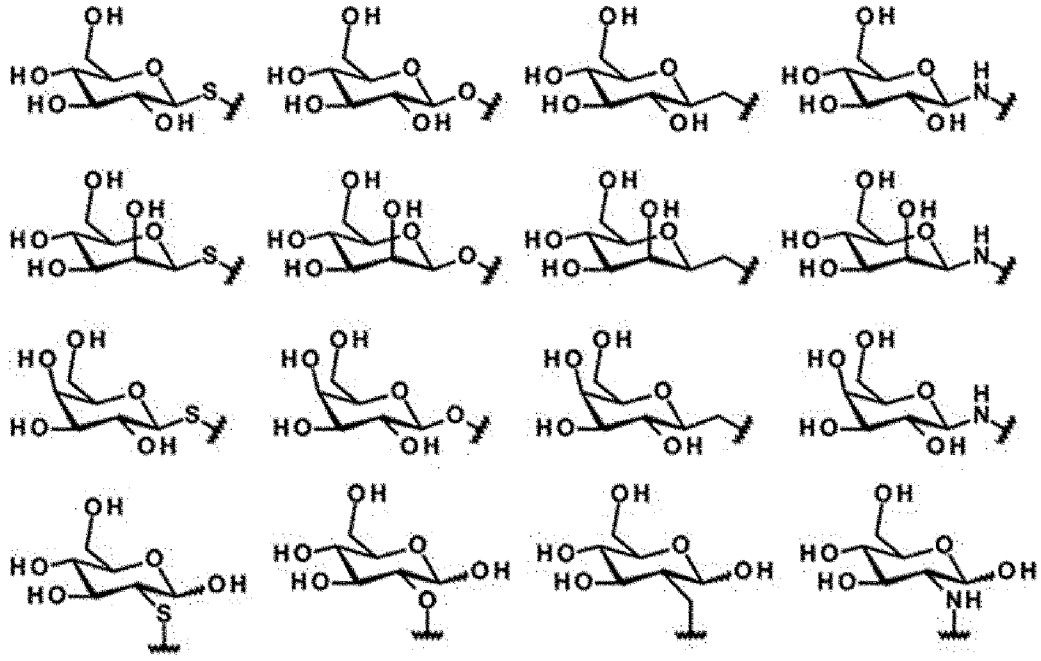
[0074] 式（Ｉａ）において、置換されていてもよいアミノ基の具体例としては、下記で示される構造が挙げられる。

[化68]



[0075] 式（Ｉａ）において、－Ｘ－Ｒの具体例としては、下記で示される構造が挙げられる。

[化69]



[0076] 本発明において、本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩には、それらの水和物が含まれる。

[0077] 本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体が、アミノ基等の塩基性官能基を有する場合、所望により薬学上許容される酸付加塩を形成することができる。そのような酸付加塩としては、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンス

ルホン酸塩、エタンスルホン酸塩などの低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；又はオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩などを挙げることができる。

[0078] 本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体が、カルボキシ基等の酸性基を有する場合、所望により薬学上許容される塩基付加塩を形成することができる。そのような塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、Ｎ－メチルグルカミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩、ジエタノールアミン塩、Ｎ－ベンジル－Ｎ－（２－フェニルエトキシ）アミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩などの有機アミン塩等を挙げることができる。

[0079] 本発明の範囲には、本発明の光感受性物質が、キレート効果により特定の金属に配位して形成される錯体及びリン（Ｐ）に配位して形成される錯体およびその薬学上許容される塩が含まれる。錯体を形成する金属は特に限定されないが、例えば、マグネシウム（Ｍｇ）、アルミニウム（Ａｌ）、ケイ素（Ｓｉ）、マンガン（Ｍｎ）、鉄（Ｆｅ）、コバルト（Ｃｏ）、ニッケル（Ｎｉ）、銅（Ｃｕ）、亜鉛（Ｚｎ）、モリブデン（Ｍｏ）、ルテニウム（Ｒｕ）、ロジウム（Ｒｈ）、パラジウム（Ｐｄ）、銀（Ａｇ）、スズ（Ｓｎ）等が挙げられる。

本発明の好ましい一つの態様は、本発明の光感受性物質に含まれるクロリン骨格が、キレート効果により特定の金属に配位して形成される錯体及びリ

ン（Ｐ）に配位して形成される錯体およびその薬学上許容される塩である。

[0080] 本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は、光線力学的療法のために使用することができる。本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は、例えば、以下のように作用すると考えられる。すなわち、光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は目的の腫瘍部位に投与された後、腫瘍細胞内に取り込まれる。光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩に応じた特定の波長帯域の光を腫瘍部位に照射することによって、光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩が、光化学反応を起こして、活性酸素を発生させる。この活性酸素が、光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩が集積した腫瘍細胞に対して、細胞傷害活性を示す。本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は、この細胞傷害活性を介して、抗腫瘍効果を発揮すると考えられる。

[0081] 本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩のＱ帯での最大吸収波長は、メタノール溶液として測定された場合、好ましくは、６００ｎｍ～８００ｎｍであり、より好ましくは、６４０ｎｍ～７８０ｎｍであり、さらに好ましくは、６７０ｎｍ～７５０ｎｍであり、特に好ましくは、６９０ｎｍ～７１０ｎｍ又は７１５ｎｍ～７３５ｎｍである。本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は、フタロシアニン骨格を有する光感受性物質より、長波長の領域において光吸収を示すため、表層癌だけでなく深部に位置するまたは深部まで浸潤している癌に対しても適用することができる。

[0082] 本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩のＱ帯での最大吸収波長（ｎｍ）は当業者に周知の方法で測定することができる。例えば、本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩を良溶媒中に溶解させた溶液を用いて、分光光度計によって測定される波長２２０～８００ｎｍの範囲における紫外可視吸収スペ

クトルから求めることができる。一般に、クロリン誘導体を含むポルフィリン系化合物は、ソーレー帯（Ｓｏｒｅｔ　ｂａｎｄ：４００ｎｍ付近の波長に対応する領域）及びＱ帯（Ｑ　ｂａｎｄ：６００～８００ｎｍの波長に対応する領域）と呼ばれる特徴的な吸収帯を有することが知られている。

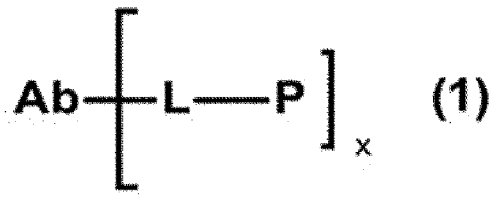
[0083] 本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は、従来の光感受性物質よりも水溶性が高く凝集し難いことから、抗体－光感受性物質コンジュゲートの製造に適している。

[0084] ＜２．　抗体－光感受性物質コンジュゲート＞

本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は、標的組織に直接投与（例えば、腫瘍内投与）されてもよいし、あるいは、標的細胞（例えば、腫瘍細胞）を認識し結合できる抗体に任意のリンカーを介して連結された抗体－光感受性物質コンジュゲートとして投与されてもよい。

[0085] 本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートは、次式（１）で示される。

[化70]



(1)

式（１）中、Ａｂは、抗体又は該抗体の抗原結合性断片を示し、

Ｌは、ＡｂとＰを連結するリンカーを示し、

Ａｂは、そのアミノ酸残基から直接Ｌに結合するか、その糖鎖から非直接的にＬに結合しており、

Ｐは、Ｌに連結される、光感受性物質に由来する１価の基を示し、

ｘは、１から１０の範囲の数を示す。

[0086] 「光感受性物質に由来する１価の基」とは、例えば、光感受性物質から１つの水素を除いた基である。光感受性物質に由来する１価の基は、例えば、光感受性物質に含まれるアミノ基から１つの水素を除いた基又は光感受性物

質に含まれるヒドロキシ基から１つの水素を除いた基である。

[0087] ｘは、抗体１分子あたりの光感受性物質平均結合数を示す。本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートにおいて、抗体１分子への光感受性物質の結合数は、その有効性、安全性に影響する重要因子である。抗体－光感受性物質コンジュゲートの製造は、光感受性物質の結合数が一定の数となるよう、反応させる原料・試薬の使用量等の反応条件を規定して実施されるが、低分子化合物の化学反応とは異なり、異なる数の光感受性物質が結合した混合物として得られるのが通常である。抗体１分子への光感受性物質の結合数は平均値、すなわち、光感受性物質平均結合数として特定することができる。抗体分子への光感受性物質の結合数はコントロール可能であり、１抗体あたりの光感受性物質平均結合数として、１から１０の範囲の光感受性物質を結合させることができるが、好ましくは１から８個であり、より好ましくは３から８個であり、さらに好ましくは３．５から５．５個又は７から８個であり、特に好ましくは４から５個又は７．５から８個である。なお、当業者であれば本願の実施例の記載から抗体に必要な数の光感受性物質を結合させる反応を設計することができ、光感受性物質の結合数をコントロールした抗体－光感受性物質コンジュゲートを取得することができる。

[0088] 本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートは、その金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩であってもよい。また、本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩には、それらの水和物が含まれる。本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は、大気中に放置又は再結晶や精製操作をすることにより、水分を吸収し或いは吸着水が付着する等して水和物になる場合があり、その様な水を含む抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩も本発明に包含される。

[0089] 本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートが、アミノ基などの塩基性基を有する場合、所望により薬理上許容され酸付加塩を形成することができる

。そのような酸付加塩としては、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；又はオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩等を挙げることができる。

[0090] 本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートが、カルボキシ基などの酸性基を有する場合、所望により薬学上許容される塩基付加塩を形成することができる。そのような塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、Ｎ－メチルグルカミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩、ジエタノールアミン塩、Ｎ－ベンジル－Ｎ－（２－フェニルエトキシ）アミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩等の有機アミン塩等を挙げることができる。

[0091] 本発明の範囲には、本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートに含まれる光感受性物質が、キレート効果により特定の金属に配位して錯体を形成している分子及びリン（Ｐ）に配位して形成錯体を形成している分子が含まれる。錯体を形成する金属は特に限定されないが、例えば、マグネシウム（Ｍｇ）、アルミニウム（Ａｌ）、ケイ素（Ｓｉ）、マンガン（Ｍｎ）、鉄（Ｆｅ）、コバルト（Ｃｏ）、ニッケル（Ｎｉ）、銅（Ｃｕ）、亜鉛（Ｚｎ）、モリブデン（Ｍｏ）、ルテニウム（Ｒｕ）、ロジウム（Ｒｈ）、パラジウム

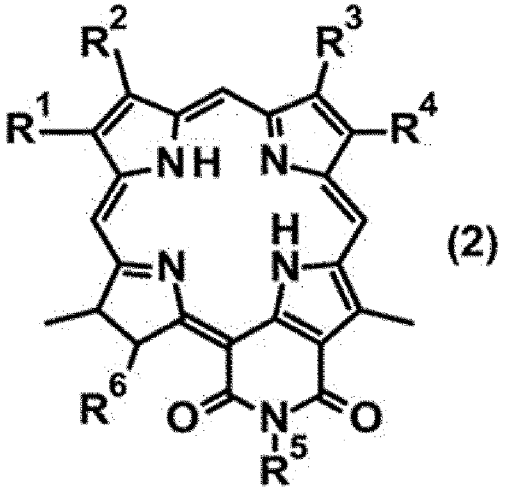
（Ｐｄ）、銀（Ａｇ）、スズ（Ｓｎ）等が挙げられる。

本発明の好ましい一つの態様は、本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートに含まれる光感受性物質のクロリン骨格が、キレート効果により特定の金属に配位して錯体を形成している分子及びリン（Ｐ）に配位して錯体を形成している分子である。

[0092] ＜２．１　抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける光感受性物質＞

前記光感受性物質は、次式（２）で示される。

[化71]



(2)

[0093] ＜２．１．１　式（２）におけるＲ[1]、Ｒ[3]及びＲ[4]＞

式（２）中、Ｒ[1]、Ｒ[3]及びＲ[4]は、それぞれ独立して、水素原子、ホルミル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基（該アミノは、－ＮＨ$_2$、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ又はジＣ１－Ｃ６アルキルアミノである）、シアノ基、ニトロ基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基又は芳香族ヘテロ環基を示し、

該Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、該Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、該モノＣ１－Ｃ６アミノカルボニル基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、該モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基、該Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、該Ｃ２－Ｃ６ア

ルキニル基、該環状炭化水素基、該芳香族炭化水素基又は該芳香族ヘテロ環基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよい。

[0094] Ｒ[1]は、好ましくは、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を示し、より好ましくは、Ｃ１－Ｃ３アルキル基を示し、特に好ましくは、メチル基を示す。これらの基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよい。

[0095] Ｒ[3]は、好ましくは、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を示し、より好ましくは、Ｃ１－Ｃ３アルキル基を示し、特に好ましくは、メチル基を示す。これらの基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよい。

[0096] Ｒ[4]は、好ましくは、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を示し、より好ましくは、Ｃ１－Ｃ３アルキル基を示し、特に好ましくは、エチル基を示す。これらの基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよい。

[0097] Ｒ[1]が、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、Ｒ[3]が、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であ

り、R^4が、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であることが好ましい。R^1が、Ｃ１－Ｃ３アルキル基であり、R^3が、Ｃ１－Ｃ３アルキル基であり、R^4が、Ｃ１－Ｃ３アルキル基であることがより好ましい。R^1及びR^3がメチル基であり、R^4がエチル基であることが特に好ましいを示す。これらの基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよい。

[0098] ＜２．１．２　式（２）におけるR^2、R^5及びR^6＞

R^2に含まれる官能基、R^5に含まれる官能基及びR^6に含まれる官能基からなる群から選択される基が、Ｌと結合してる。

[0099] 以下、R^2に含まれる官能基がＬと結合する場合について、説明する。

[0100] （ｉ）R^2に含まれる官能基がＬと結合する場合、

R^2に含まれる官能基がＬと結合する場合、

R^2は、

$-CH=CH-C(=O)-R^{2a}$

（R^{2a}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$、$-N(R^{2b})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$（$R^{2b}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は置換されていてもよいアミノ基である）、

$-CH=N-R^{2c}$

（R^{2c}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$である）、

$-R^{2d}-R^{2e}$

（R^{2d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2e}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$又は$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH-C(=O)-(CH_2)_p-OH$である）又は

$-C(=O)-R^{2f}$

（R^{2f}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$、$-N(R^{2g})-$

（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2（R^{2g}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は５－６員芳香族ヘテロ環基（該５－６員芳香族ヘテロ環基は、－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2で置換されている）である）

を示し、

R^5は、

－R^{5a}－R^{5b}

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3である）、

－Ｎ（R^{5c}）－R^{5d}

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

－R^{5f}

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6は、

－R^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6b}

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は－Ｎ（R^{6c}）－R^{6d}（R^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{6d}は

、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－R^{6e}

（－R^{6e}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

を示す。

[0101] 上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数である。

[0102] 好ましくは、R^2に含まれる官能基がＬと結合しており、R^2に含まれるアミノ基、ヒドロキシ基又はチオール基がＬと結合している。該アミノ基、ヒドロキシ基又はチオール基は、例えば、それぞれ、－ＮＨ－、－Ｏ－、又は－Ｓ－を形成して、Ｌと結合している。

[0103] より好ましくは、R^2に含まれる官能基がＬと結合しており、R^2に含まれるアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合している。該アミノ基又はヒドロキシ基は、例えば、それぞれ、－ＮＨ－、又は－Ｏ－を形成して、Ｌと結合している。

[0104] 本発明の一態様において、R^2の末端のアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合しており（該アミノ基又はヒドロキシ基は、例えば、それぞれ、－ＮＨ－、又は－Ｏ－を形成して、Ｌと結合している。）、

R^2が、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2a}

（R^{2a}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2、－Ｎ（R^{2b}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2（R^{2b}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されている置換されていてもよいアミノ基である）、

－ＣＨ＝Ｎ－R^{2c}

（R^{2c}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2である）、

－R^{2d}－R^{2e}

（R^{2d}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{2e}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2又は－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－ＯＨである）又は

－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2f}

（R^{2f}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2、－Ｎ（R^{2g}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2（R^{2g}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又は５員芳香族ヘテロ環基（該５員芳香族ヘテロ環基は、－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2で置換されている）である）

を示し、

R^5が、

－R^{5a}－R^{5b}

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3である）、

－Ｎ（R^{5c}）－R^{5d}

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

－R^{5f}

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6が、

－R^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6b}

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ

基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は－Ｎ（Ｒ^{6c}）－Ｒ^{6d}（Ｒ^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、Ｒ^{6d}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基又は－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－Ｒ^{6e}

（－Ｒ^{6e}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ３アルキル基である）

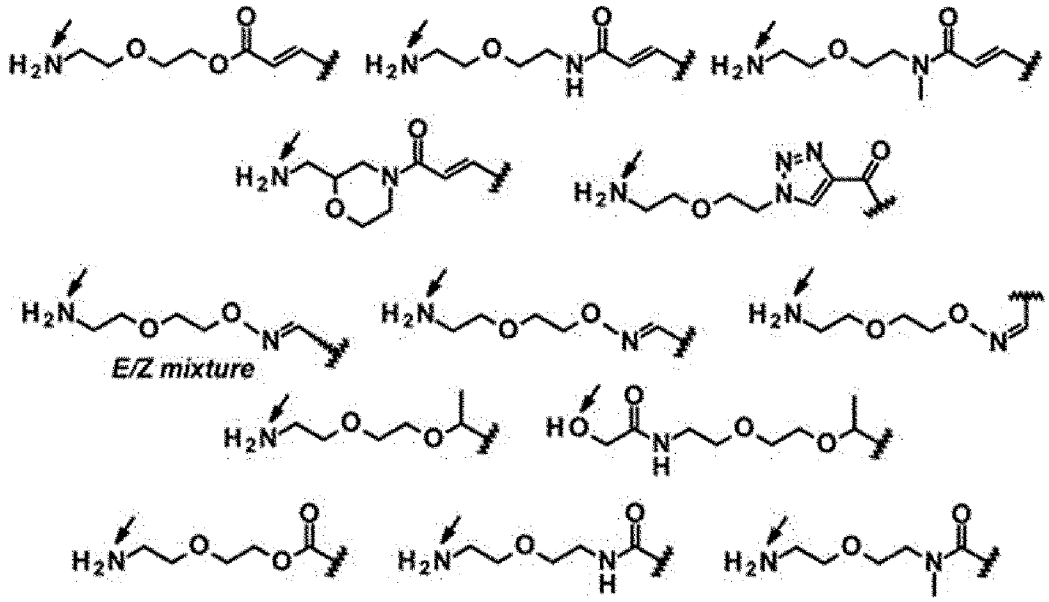
を示し、

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数である。

[0105] 本発明の別の態様において、Ｒ^{2}の末端のアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合しており（該アミノ基又はヒドロキシ基は、例えば、それぞれ、－ＮＨ－、又は－Ｏ－を形成して、Ｌと結合している。）、

Ｒ^{2}が、次式：

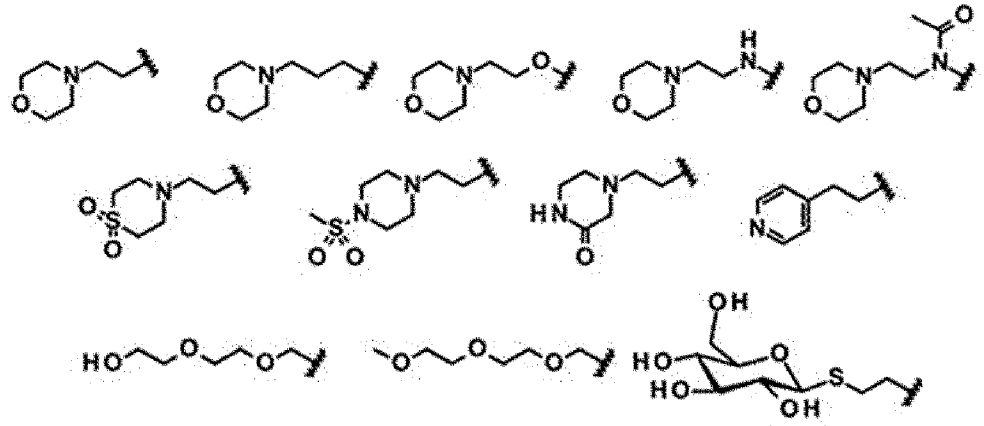
[化72]



からなる群から選択される基であり、矢印で示すアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合しており、

Ｒ^{5}が、次式：

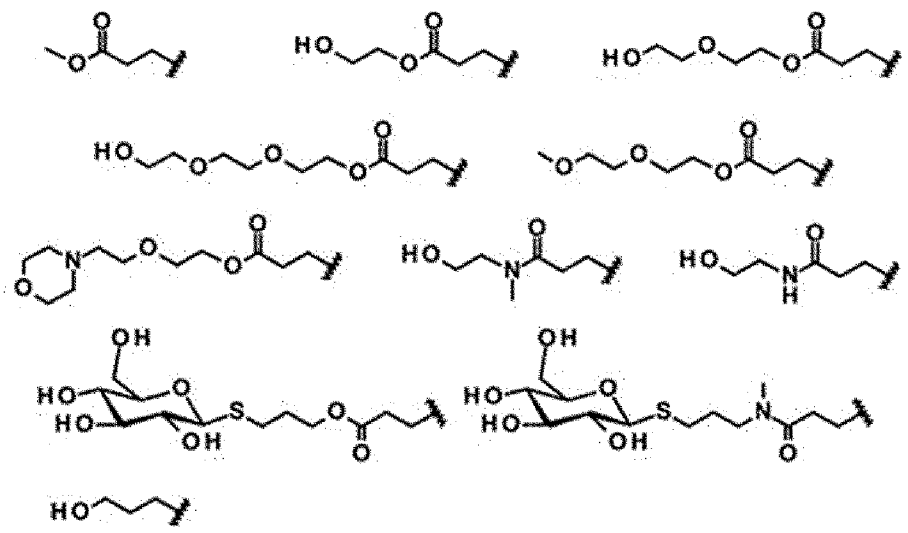
[化73]



からなる群から選択される基であり、

Ｒ^{6}が、次式：

[化74]



からなる群から選択される基である。

[0106] 本発明のさらなる別の態様において、R^2の末端のアミノ基がＬと結合しており（該アミノ基は、例えば、－ＮＨ－を形成して、Ｌと結合している。）、

R^2が、－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2f}（R^{2f}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2である）を示し、

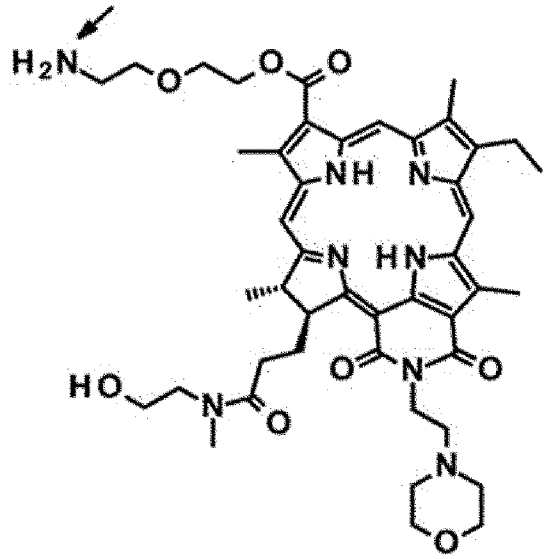
R^5が、－R^{5a}－R^{5b}（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5b}は、６員含窒素飽和ヘテロ環基である）を示し、

R^6が、－R^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6b}（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6b}は、－Ｎ（R^{6c}）－R^{6d}（R^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、R^{6d}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基である）を示し、

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数である。

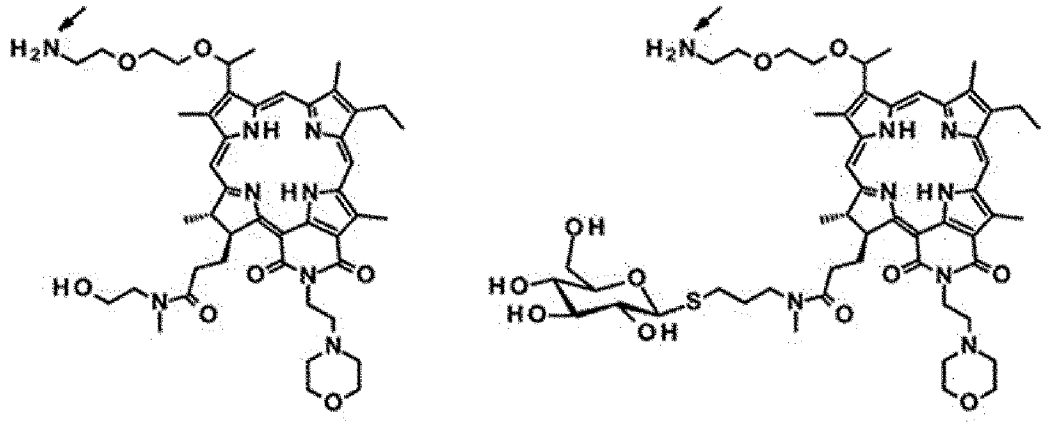
[0107] R^2に含まれる官能基がＬと結合する場合の光感受性物質の具体例としては、下記で表される化合物が挙げられる。矢印で示すアミノ基がＬと結合している（該アミノ基は、例えば、－ＮＨ－を形成して、Ｌと結合している。）。

[化75]



[0108] Ｒ２に含まれる官能基がＬと結合する場合の光感受性物質の他の具体例としては、下記で表される化合物が挙げられる。矢印で示すアミノ基がＬと結合している（該アミノ基は、例えば、－ＮＨ－を形成して、Ｌと結合している。）。

[化76]



[0109] 以下、Ｒ６に含まれる官能基がＬと結合する場合について、説明する。

[0110] Ｒ６に含まれる官能基がＬと結合する場合、

Ｒ２は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ２ｈ

（Ｒ２ｈは、－Ｏ－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｍ－（ＣＨ２）ｎ－ＯＨ、－Ｏ－（ＣＨ２Ｃ

$H_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-X-R$（Xは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Xは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$（$R^{2i}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$（$R^{2i}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

$-R^{2j}-R^{2k}$

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2k}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$又は$-O-(CH_2)_q-X-R$（Xは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

R^5は、

$-R^{5a}-R^{5b}$

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、$-X-R$（Xは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$又は$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$である）、

$-N(R^{5c})-R^{5d}$

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

$-R^{5f}$

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6は、

$-R^{6f}-C(=O)-R^{6g}$

（R^{6f}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6g}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$又は$-N(R^{6h})-(CH_2CH_2O)_r-(CH_2)_n-NH(R^{6i})$（$R^{6h}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、$R^{6i}$は、水素原子、$-C(=O)-(CH_2)_p-NH_2$又は$-C(=O)-(CH_2)_p-OH$である）である）

を示す。

[0111] 上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である。

[0112] 好ましくは、R^6に含まれる官能基がＬと結合しており、R^6に含まれるアミノ基、ヒドロキシ基又はチオール基がＬと結合している。該アミノ基、ヒドロキシ基又はチオール基は、例えば、それぞれ、－ＮＨ－、－Ｏ－、又は－Ｓ－を形成して、Ｌと結合している。

[0113] より好ましくは、R^6に含まれる官能基がＬと結合しており、R^6に含まれるアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合している。該アミノ基又はヒドロキシ基は、例えば、それぞれ、－ＮＨ－、又は－Ｏ－を形成して、Ｌと結合している。

[0114] 本発明の一態様において、R^6の末端のアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合しており（該アミノ基又はヒドロキシ基は、例えば、それぞれ、－ＮＨ－、又は－Ｏ－を形成して、Ｌと結合している。）、

R^2が、

$-CH=CH-C(=O)-R^{2h}$

（R^{2h}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の

残基である）、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又は－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）又は

－Ｒ^{2j}－Ｒ^{2k}

（Ｒ^{2j}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{2k}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

Ｒ^{5}が、

－Ｒ^{5a}－Ｒ^{5b}

（Ｒ^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$である）、

－Ｎ（Ｒ^{5c}）－Ｒ^{5d}

（Ｒ^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルカノイル基であり、Ｒ^{5d}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

－Ｒ^{5f}

（Ｒ^{5f}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

Ｒ^{6}が、

－Ｒ^{6f}－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6g}

（Ｒ^{6f}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{6g}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ

）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$又は－Ｎ（Ｒ^{6h}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_r$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ（Ｒ^{6i}）（Ｒ^{6h}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、Ｒ^{6i}は、水素原子、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＮＨ$_2$又は－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＯＨである）である）

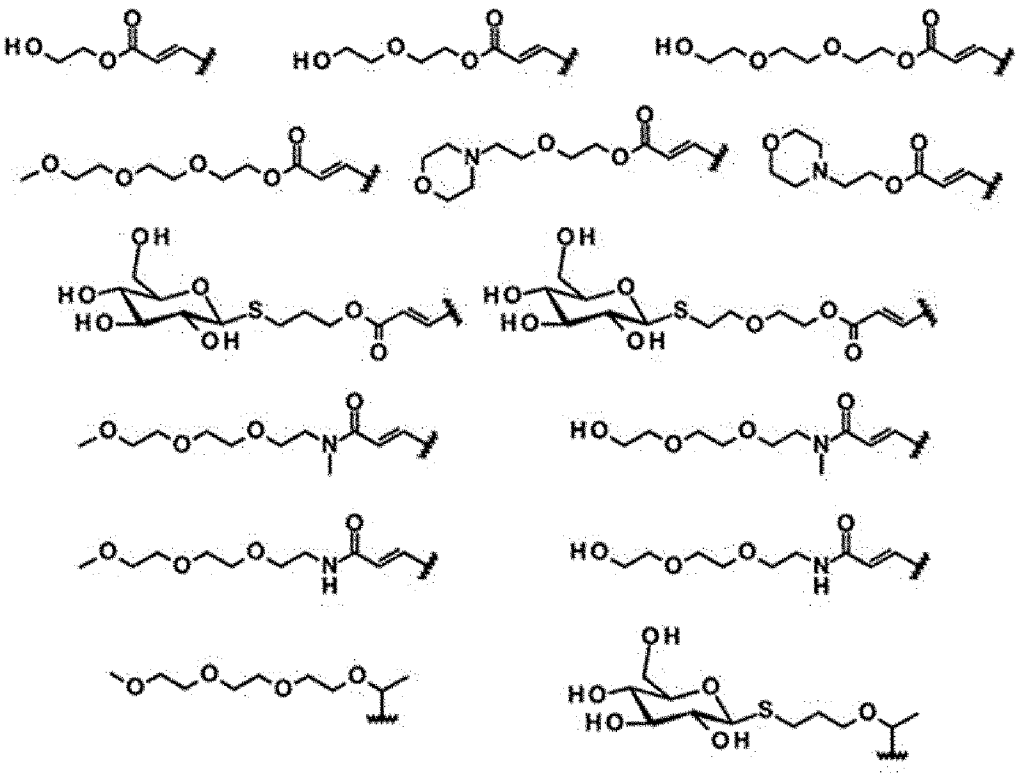
を示し、

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である。

[0115] 本発明の別の態様において、Ｒ^{6}の末端のアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合しており（該アミノ基又はヒドロキシ基は、例えば、それぞれ、－ＮＨ－、又は－Ｏ－を形成して、Ｌと結合している。）、

Ｒ^{2}が、次式：

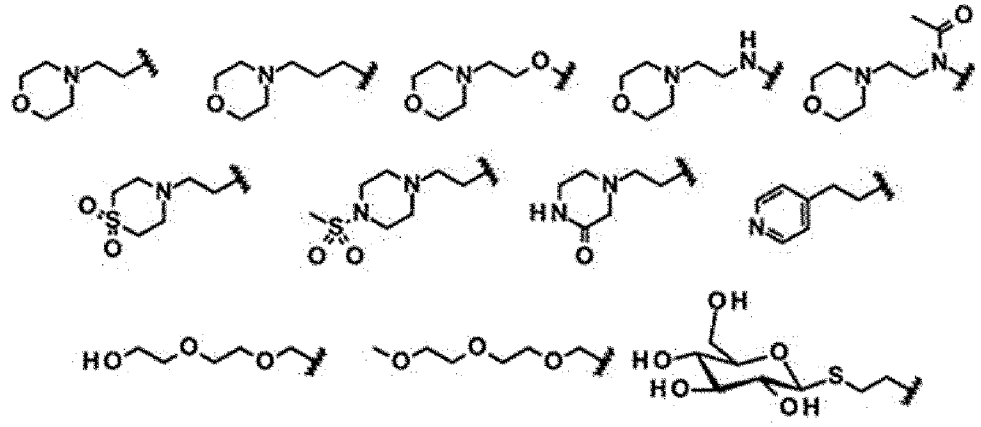
[化77]



からなる群から選択される基であり、

Ｒ^{5}が、次式：

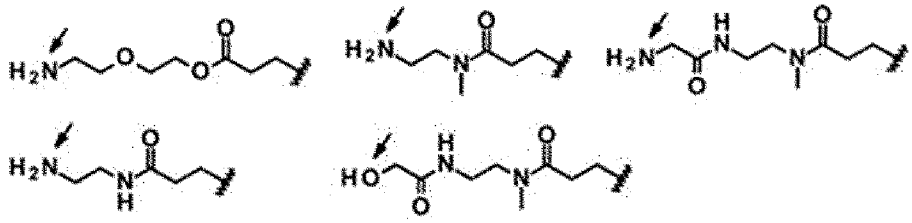
[化78]



からなる群から選択される基であり、

Ｒ^{6}が、次式：

[化79]



からなる群から選択される基であり、矢印で示すアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合している。

[0116] 本発明のさらなる別の態様において、Ｒ^{6}の末端のアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合しており（該アミノ基又はヒドロキシ基は、例えば、それぞれ、－ＮＨ－、又は－Ｏ－を形成して、Ｌと結合している。）、

Ｒ^{2}が、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2h}

（Ｒ^{2h}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ又は－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）

を示し、

Ｒ^{5}が、

－Ｒ^{5a}－Ｒ^{5b}（Ｒ^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{5b}は、６員含窒

素飽和ヘテロ環基である）を示し、

Ｒ^{6}が、

－Ｒ^{6f}－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6g}

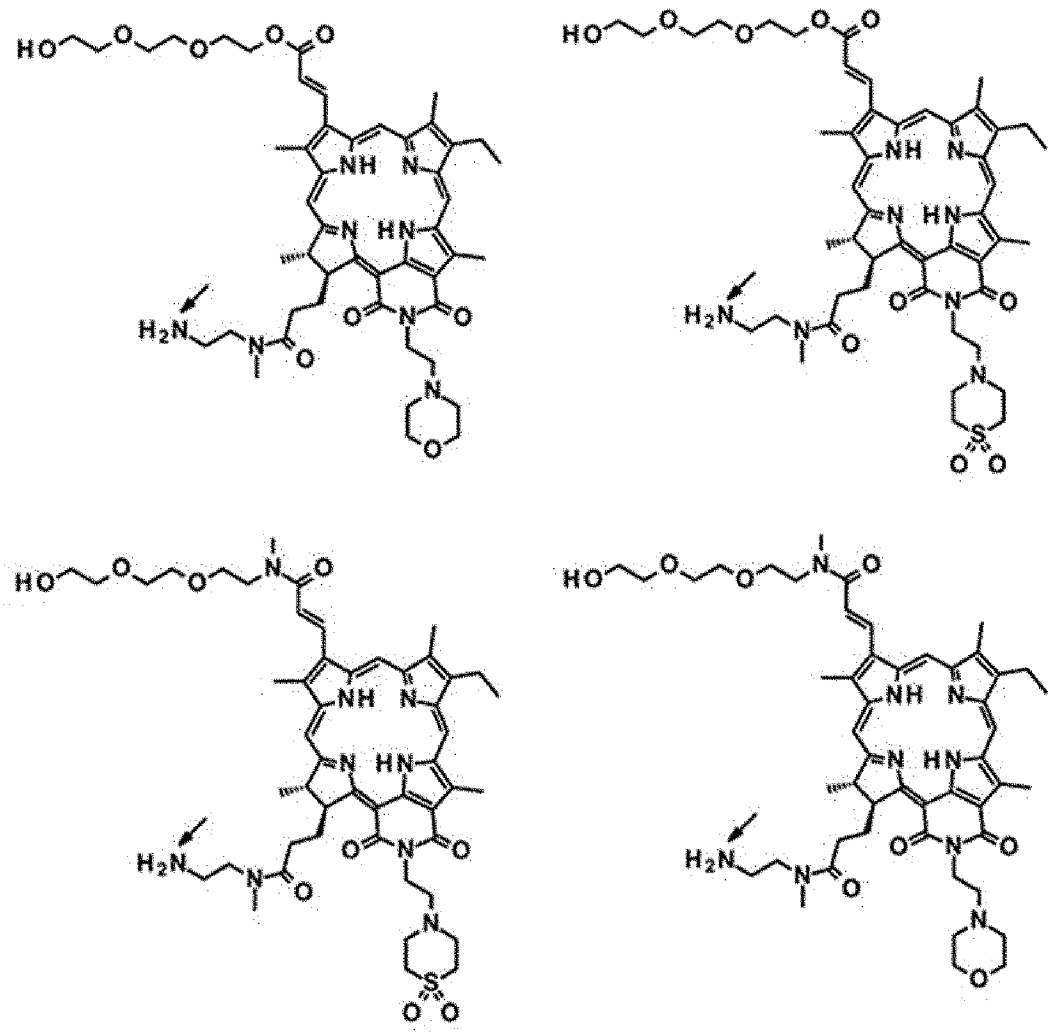
（Ｒ^{6f}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{6g}は、－Ｎ（Ｒ^{6h}）－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{r}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$（Ｒ^{6h}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）

を示し、

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である。

[0117] Ｒ^{6}に含まれる官能基がＬと結合する場合の光感受性物質の具体例としては、下記で表される化合物が挙げられる。矢印で示すアミノ基がＬと結合している（該アミノ基は、例えば、－ＮＨ－を形成して、Ｌと結合している。）。

[化80]



[0118] 以下、R^5に含まれる官能基がＬと結合する場合について、説明する。

[0119] R^5に含まれる官能基がＬと結合する場合、

R^2は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2h}

（R^{2h}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2C

$H_2O)_m-(CH_2)_n-OH$（R^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は－Ｎ（R^{2i}）－（$CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$（$R^{2i}$は、水素原子若しくはＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

$-R^{2j}-R^{2k}$

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2k}は、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$又は－Ｏ－（$CH_2)_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－$CH_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）を示し、

R^5は、

$-R^{5g}-R^{5h}$

（R^{5g}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5h}は、置換されていてもよいアミノ基である）

を示し、

R^6は、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（$CH_2)_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－$CH_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（R^{6c}）－R^{6d}（R^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{6d}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は－（$CH_2)_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

$-R^{6e}$

（$-R^{6e}$は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

を示す。

[0120] 上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｑは、１～６の整数である。

[0121] 好ましくは、R^5に含まれる官能基がＬと結合しており、R^5に含まれるアミノ基、ヒドロキシ基又はチオール基がＬと結合している。該アミノ基、ヒドロキシ基又はチオール基は、例えば、それぞれ、－ＮＨ－、－Ｏ－、又は－Ｓ－を形成して、Ｌと結合している。

[0122] より好ましくは、R^5に含まれる官能基がＬと結合しており、R^5に含まれるアミノ基がＬと結合している。該アミノ基は、例えば、－ＮＨ－を形成して、Ｌと結合している。

[0123] 本発明の一態様において、R^5の末端のアミノ基がＬと結合しており（該アミノ基は、例えば、－ＮＨ－を形成して、Ｌと結合している。）、

R^2が、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2h}

（R^{2h}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$（$R^{2i}$は、水素又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又は$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$（$R^{2i}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）又は

$-R^{2j}-R^{2k}$

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{2k}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$又は$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

R^5が、

－Ｒ^{5g}－Ｒ^{5h}

（Ｒ^{5g}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{5h}は、アミノ基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されている６員含窒素飽和ヘテロ環基である）

を示し、

Ｒ^{6}が、

－Ｒ^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6b}

（Ｒ^{6a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{6b}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は－Ｎ（Ｒ^{6c}）－Ｒ^{6d}（Ｒ^{6c}は、水素又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、Ｒ^{6d}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基又は－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－Ｒ^{6e}

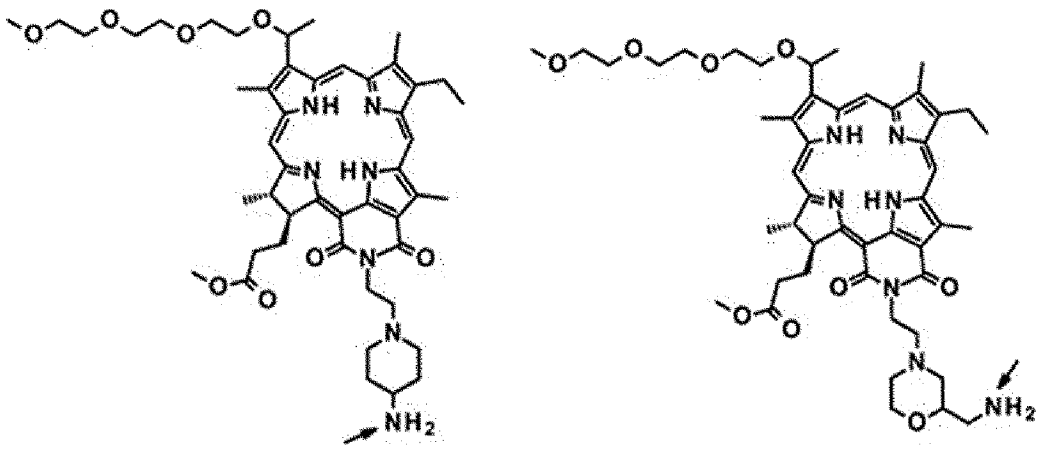
（－Ｒ^{6e}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ３アルキル基である）

を示し、

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｑは、１～６の整数である。

[0124] Ｒ^{5}に含まれる官能基がＬと結合する場合の光感受性物質の具体例としては、下記で表される化合物が挙げられる。矢印で示すアミノ基がＬと結合している（該アミノ基は、例えば、－ＮＨ－を形成して、Ｌと結合している。）。

[化81]



[0125] ＜２．１．３　式（２）中の全ての式におけるｍ、ｎ、ｐ、ｑ及びｒ＞

式（２）中の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である。

[0126] ｍは、好ましくは、０～５の整数であり、より好ましくは、０～３の整数であり、さらに好ましくは、１又は２であり、特に好ましくは、ｍが、２である。

ｎは、好ましくは、１～３の整数であり、より好ましくは、２である。

ｐは、好ましくは、１である。

ｑは、好ましくは、１～４の整数であり、より好ましくは、３である。

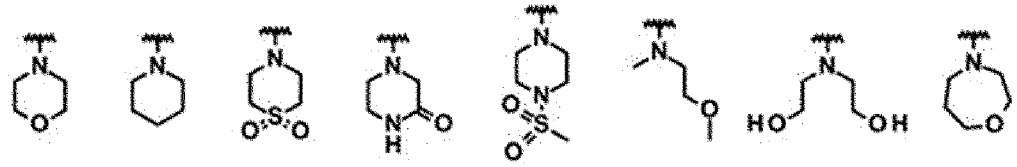
ｒは、好ましくは、０～５の整数であり、より好ましくは、０～３の整数であり、さらに好ましくは、０である。

[0127] 式（２）において、置換されていてもよいアミノ基は、好ましくは、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基（該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基のジＣ１－Ｃ６アルキルは、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、スルホニル基若しくはアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい）又は３－８員含窒素飽和ヘテロ環基（該３－８員含窒素飽和ヘテロ環基は、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、スルホニル

基若しくはアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい）である。

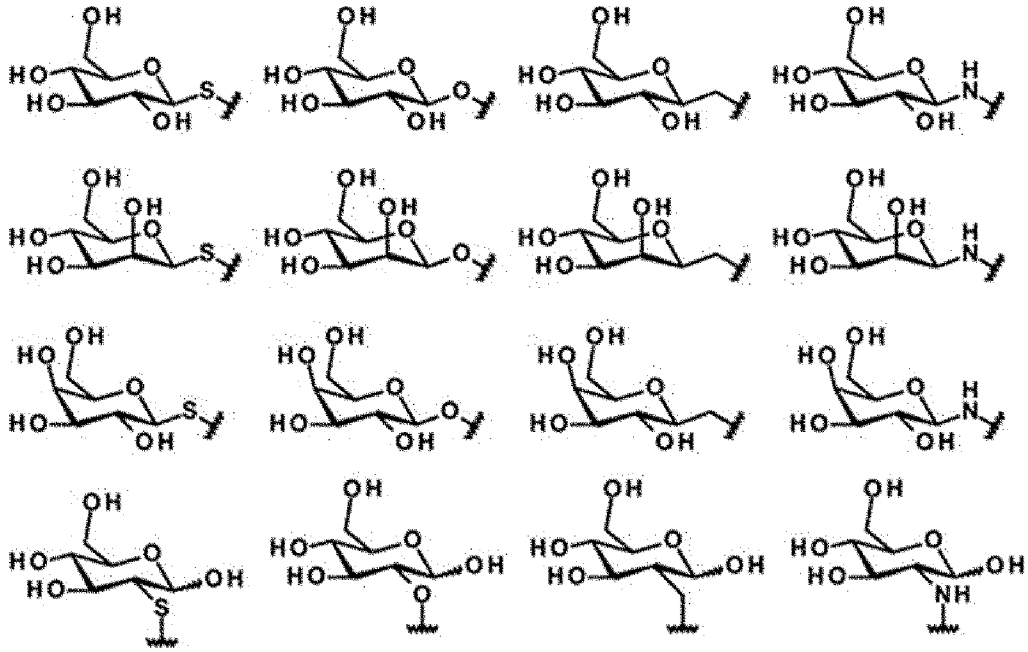
[0128] 式（２）において、置換されていてもよいアミノ基の具体例としては、下記で示される構造が挙げられる。

[化82]



[0129] 式（２）において、－Ｘ－Ｒの具体例としては、下記で示される構造が挙げられる。

[化83]



[0130] ＜２．２ 抗体－光感受性物質コンジュゲートにおけるリンカー＞

本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートにおいて光感受性物質を抗体に結合させるリンカー構造について説明する。本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートに使用されるリンカーは、抗体と光感受性物質とを連結させるリンカーとして当業者が理解するものであれば特に限定されない。リンカー構造の一例としては、公知文献（Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｒｅｖ ６８：３－１９， Ｊａｎｕａｒｙ ２０１６、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｃｅｌｌ ＤＯＩ

１０．１００７／ｓ１３２３８－０１６－０３２３－０等）に記載のリンカーを挙げることができ、更に具体的な例としては、ＶＣ（バリン－シトルリン：ｖａｌｉｎｅ－ｃｉｔｒｕｌｌｉｎｅ）、ＭＣ（マレインアミドカプロイル：ｍａｌｅｉｍｉｄｏｃａｐｒｏｙｌ）、ＳＭＣＣ（スクシニミジル　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：ｓｕｃｃｉｎｉｍｉｄｙｌ　４－（Ｎ－ｍａｌｅｉｍｉｄｏｍｅｔｈｙｌ）ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ－１－ｃａｒｂｏｘｙｌａｔｅ）、ＳＰＰ（Ｎ－スクシニミジル　４－（２－ピリジルジチオ）ペンタン酸：Ｎ－ｓｕｃｃｉｎｉｍｉｄｙｌ　４－（２－ｐｙｒｉｄｙｌｄｉｔｈｉｏ）ｐｅｎｔａｎｏａｔｅ、ＳＳ（ジスルフィド：ｄｉｓｕｌｆｉｄｅ）、ＳＰＤＢ（Ｎ－スクシミジル　４－（２－ピリジルジチオ）ブチラート）Ｎ－ｓｕｃｃｉｎｉｍｉｄｙｌ　４－（２－ｐｙｒｉｄｙｌｄｉｔｈｉｏ）ｂｕｔｙｒａｔｅ、ＳＳ／ヒドラゾン、ヒドラゾン、カルボネートを挙げることができる。リンカーは、生体内で切断されるリンカーであっても、生体内で切断されないリンカーであってもよいが、好ましくは、生体内で切断されるリンカーである。

[0131] 本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートに使用されるリンカーとしては、例えば、光感受性物質を抗体のＦｃ部分の糖鎖又はリモデリングされた糖鎖に結合させるリンカー（本明細書中、「糖鎖コンジュゲーションのリンカー」という場合がある）（例えば、ＷＯ２０１８／００３９８３に記載される）、又は、光感受性物質を抗体の任意のアミノ酸残基（例えば、システイン残基又はリジン残基）に結合させるリンカー（例えば、ＷＯ２０１４／０５７６８７に記載される）が挙げられるが、これらに限定されない。光感受性物質を抗体の任意のアミノ酸残基に結合させるリンカーとしては、好ましくは、Ａｂのシステインのスルフヒドリル基（－ＳＨ）とチオエーテル結合するリンカー（本明細書中、「システインコンジュゲーションのリンカー」という場合がある）又はＡｂのリジンのアミノ基（－NH_2）とアミド結合するリンカーであり、より好ましくは、システインコンジュゲーションのリンカーである。

[0132] 本発明の一態様において、Ｌは、以下で示されるものである。

－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－ＮＨ－（CH_2）ｎ^a－Ｌｃ－Ｌｄ－＊又は－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－ＮＨ－（芳香族炭化水素基）－（CH_2）ｎ^a－Ｌｃ－Ｌｄ－＊

（式中、＊は、Ｐと結合していることを示し；

Ｌｂは、ＬａとＡｂの糖鎖を結合するスペーサー又はＬａとＡｂのシステイン残基を結合するスペーサーを示し；

Ｌａは、以下の群から選択される基をそれぞれ０～２０個の範囲で任意の順番で連結したリンカーを示し、

－（CH_2CH_2O）－、－（CH_2）－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－及び－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－；

該Ｌａの－（CH_2CH_2O）－及び－（CH_2）－の任意の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アジド基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

該Ｌａの－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－の－ＮＨ－は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

Ｌｐは、１～１０個のアミノ酸残基からなるリンカーを示すか又は存在せ

ず；

n^aは、０～６の整数を示し；

Ｌｃは、＊－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、＊－ＮＲ^7－（ＣＨ$_2$）n^b－、－Ｏ－又は単結合を示し、ここで、＊は、－（ＣＨ$_2$）n^a－と結合していることを示し、n^bは、１～６の整数を示し、Ｒ^{7}は、水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、－（ＣＨ$_2$）n^c－ＣＯＯＨ又は－（ＣＨ$_2$）n^d－ＯＨを示し、n^cは、１～４の整数を示し、n^dは、１～６の整数を示し；

Ｌｄは、＊－ＣＨＲ^8－（ＣＨ$_2$）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＣＨ$_2$－（ＣＨＲ^8）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＣＨＲ^8－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＣＲ^{8}Ｒ^9－（ＣＨ$_2$）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＣＲ^{8}Ｒ^9－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－（環状炭化水素基）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＮＲ^{10}－Ｃ（＝Ｏ）－又は＊－Ｃ（＝Ｏ）－を示し、ここで、＊は、Ｌｃと結合していることを示し、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、それぞれ独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ７環状炭化水素基、－（ＣＨ$_2$）n^e－ＮＨ$_2$、－（ＣＨ$_2$）n^f－ＣＯＯＨ又は－（ＣＨ$_2$）n^g－ＯＨを示し、Ｒ^{10}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し、n^eは、０～６の整数を示し、n^fは、１～４の整数を示し、n^gは、１～４の整数を示す。）

[0133] 本発明の別の態様において、Ｌは、以下で示されるものである。

Ｌが、－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－ＮＨ－（ＣＨ$_2$）n^a－Ｌｃ－Ｌｄ－＊

（式中、＊は、Ｐと結合していることを示し；

Ｌｂは、ＬａとＡｂの糖鎖を結合するスペーサー又はＬａとＡｂのシステイン残基を結合するスペーサーを示し；

Ｌａは、以下の群から選択される基をそれぞれ０～２０個の範囲で任意の順番で連結したリンカーを示し、

－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－及び－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－；

該Ｌａの－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）－及び－（ＣＨ$_2$）－の任意の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ

６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族芳香族炭化水素基及びヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

該Ｌａの－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－の－ＮＨ－は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

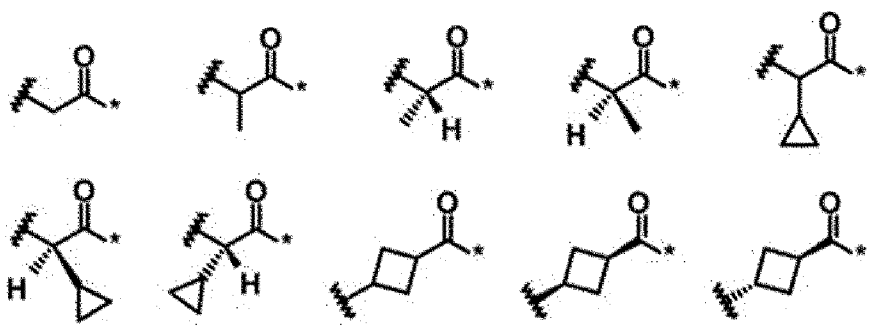
Ｌｐは、１～１０個のアミノ酸残基からなるリンカーを示すか又は存在せず；

n^aは、１を示し；

Ｌｃは、－Ｏ－を示し；

Ｌｄは、次式（＊は、Ｐと結合していることを示し、波線は、Ｌｃと結合していることを示す）：

[化84]



からなる群から選択されるいずれか１個を示す。）

[0134] 本発明のさらなる別の態様において、Ｌは、以下で示されるものである。

－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－＊

（式中、＊は、Ｐと結合していることを示し；

Ｌｂは、ＬａとＡｂの糖鎖を結合するスペーサー又はＬａとＡｂのシステイン残基を結合するスペーサーを示し；

Ｌａは、以下の群から選択される基をそれぞれ０～２０個の範囲で任意の順番で連結したリンカーを示し、

－（CH_2CH_2O）－、－（CH_2）－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－及び－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－；

該Ｌａの－（CH_2CH_2O）－及び－（CH_2）－の任意の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アジド基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

該Ｌａの－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－の－ＮＨ－は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

Ｌｐは、１～１０個のアミノ酸残基からなるリンカーを示すか又は存在し

ない。）

[0135] 以下、上記の全てのＬにおけるＬａ、Ｌｐ及びＬｂについて説明する。

[0136]（Ｌａについて）

Ｌａは、好ましくは、以下の群から選択されるいずれか一つを示す。

＊－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－、

＊－（CH_2）n^3－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－、

＊－（CH_2）n^4－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－及び

＊－（CH_2）n^5－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示し、n^1は１～２０の整数を示し、n^2は１～１２の整数を示し、n^3は１～６の整数を示し、n^4は１～１０の整数を示し、n^5は１～１０の整数を示す）。

[0137] Ｌａは、より好ましくは、

＊－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－又は

＊－（CH_2）n^3－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示し、n^1は１～１６の整数を示し、n^2は１～８の整数を示し、n^3は１～４の整数を示す）を示し、

さらに好ましくは、

＊－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－又は

＊－（CH_2）n^3－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示し、n^1は１～１２の整数を示し、n^2は１～４の整数を示し、n^3は１～３の整数を示す）を示し、

よりさらに好ましくは、

＊－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－又は

＊－（CH_2）n^3－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示し、ｎ[1]は１～８の整数を示し、ｎ[2]は１～２の整数を示し、ｎ[3]は１～２の整数を示す）を示す。

[0138] Ｌａは、ことさらに好ましくは、

＊－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｎ[2]－Ｃ（＝Ｏ）－又は

＊－（ＣＨ$_2$）ｎ[3]－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｎ[2]－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示し、ｎ[2]は１～１２の整数を示し、ｎ[3]は１～６の整数を示す）を示し、

特に好ましくは、

＊－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－又は

＊－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示す）を示し、

最も好ましくは、

＊－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示す）を示す。

[0139] （Ｌｐについて）

Ｌｐは、好ましくは、１～８個のアミノ酸残基からなり、より好ましくは、１～６個のアミノ酸残基からなり、さらに好ましくは、２～４個のアミノ酸残基からなる。

[0140] また、Ｌｐは、好ましくは、フェニン（Ｆ）、グリシン（Ｇ）、バリン（Ｖ）、リシン（Ｋ）、シトルリン（Ｃｉｔ）、セリン（Ｓ）、グルタミン酸（Ｅ）、アスパラギン酸（Ｄ）、アラニン（Ａ）、プロリン（Ｐ）、イソロイシン（Ｉ）、メチオニン（Ｍ）、ロイシン（Ｌ）、グルタミン（Ｑ）及びアスパラギン（Ｎ）から選ばれる少なくとも１つのアミノ酸からなるアミノ酸配列を示し、

より好ましくは、＊－ＧＧＶＡ（配列番号３７）－、＊－ＡＡ－、＊－ＡＡＮ－、＊－ＶＡ－、＊－ＧＧＦＧ（配列番号３８）－、＊－ＦＧ－、＊－ＧＧＰＩ（配列番号３９）－、＊－ＰＩ－、＊－ＧＧＶＣｉｔ（配列番号４０）－、＊－ＶＣｉｔ－、＊－ＡＣｉｔ－、＊－ＧＧＶＫ（配列番号４１）－、＊－ＶＫ－、＊－ＧＧＦＣｉｔ（配列番号４２）－、＊－ＦＣｉｔ－、＊－ＧＧＦＭ（配列番号４３）－、＊－ＦＭ－、＊－ＧＧＬＭ（配列番号４４）－、＊－ＬＭ－、＊－ＧＧＩＣｉｔ（配列番号４５）－及び＊－ＩＣｉｔ－（ここで、＊は、Ｌａと結合していることを示す）からなる群から選択されるいずれか一つを示し、

さらに好ましくは、＊－ＡＡ－、＊－ＡＡＮ－、＊－ＶＡ－、＊－ＧＧＦＧ（配列番号３８）－、＊－ＶＣｉｔ－及び＊－ＡＣｉｔ－、（ここで、＊は、Ｌａと結合していることを示す）からなる群から選択されるいずれか一つを示し、

特に好ましくは、＊－ＡＡ－（ここで、＊は、Ｌａと結合していることを示す）を示す。

[0141] Ｌｐは、標的細胞において切断可能であることが好ましい。

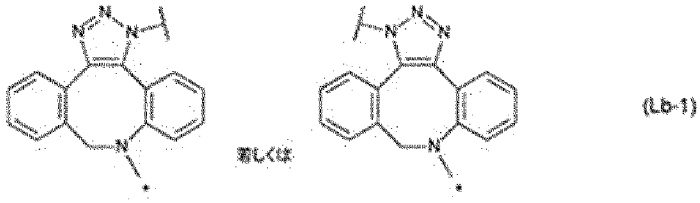
[0142] （Ｌｂについて）

Ｌｂは、ＬａとＡｂの糖鎖又はリモデリングされた糖鎖を結合するスペーサー（本明細書中、「糖鎖コンジュゲーションのリンカーのスペーサー」ともいう）又は、ＬａとＡｂのシステイン残基を結合するスペーサー（本明細書中、「システインコンジュゲーションのリンカーのスペーサー」ともいう）を示す。

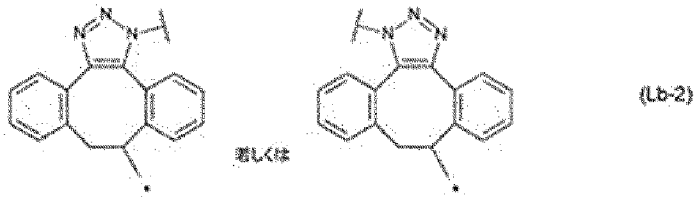
[0143] ＜Ｌｂが「糖鎖コンジュゲーションのリンカーのスペーサー」の場合＞

本発明の一態様において、Ｌｂが「糖鎖コンジュゲーションのリンカーのスペーサー」の場合、Ｌｂは、特に限定されないが、例えば、次式で示されるスペーサーが挙げられる。

[0144] [化85]

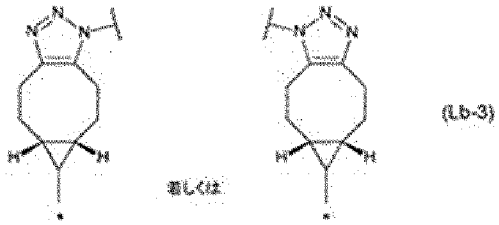


[0145] [化86]



又は、

[0146] [化87]



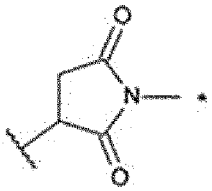
[0147] 上記で示されるそれぞれの構造式において、アステリスク（＊）はＬａの左端の－（Ｃ＝Ｏ）－又は－ＣＨ$_2$－と結合していることを示し、波線はＡｂの糖鎖又はリモデリングされた糖鎖と結合していることを示す。

[0148] ＜Ｌｂが「システインコンジュゲーションのリンカーのスペーサー」の場合＞

Ｌｂが、「システインコンジュゲーションのリンカーのスペーサー」の場合、Ｌｂは、特に限定されないが、例えば、－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－が挙げられる。本発明において、「－（スクシンイミド－３－イル

－Ｎ）－」は、次式：

[0149] [化88]



で示される構造を有する。上記で示される構造式において、＊はＬａと結合していることを示し、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合している。

[0150] 本発明のより好ましいリンカーＬは、以下で示される。

－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－＊

（式中、＊は、Ｐと結合していることを示し、

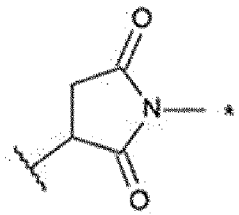
Ｌｐが、－ＡＡ－であり、

Ｌａが、＊－（CH_2CH_2O）$_8$－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－を示し（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示す）、

Ｌｂが、－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－であり、

ここで、－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－は、以下の構造式：

[化89]

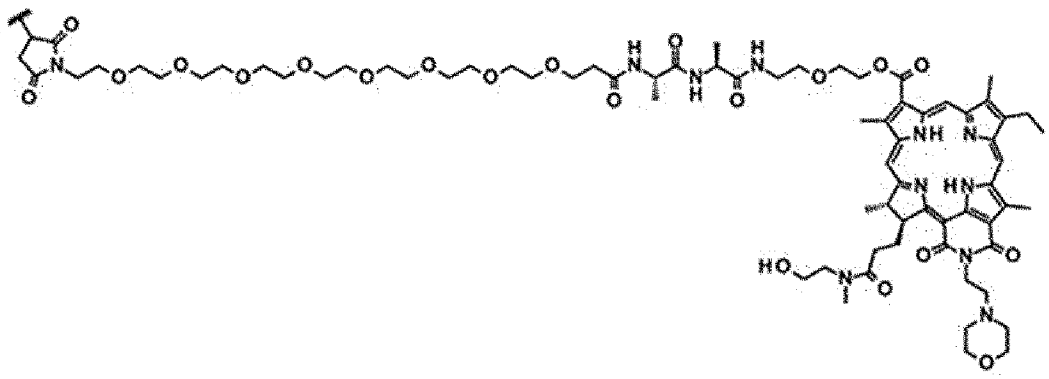


を示し、

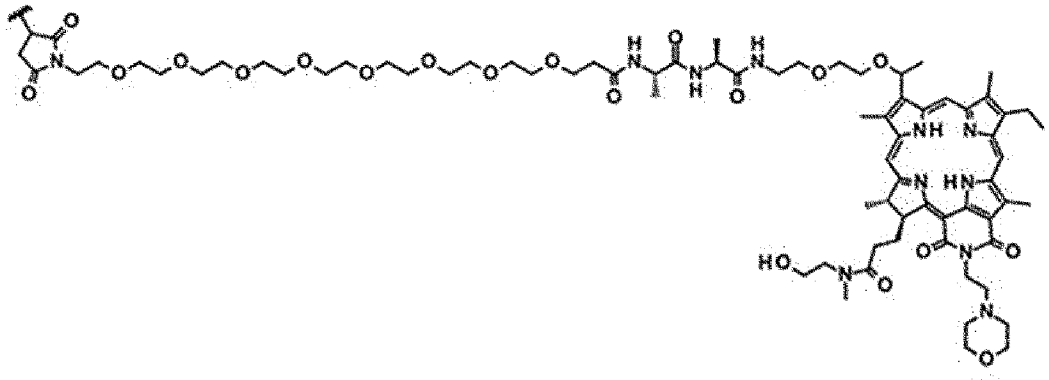
ここで、＊はＬａと結合していることを示し、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合していることを示す）

[0151] 式（２）中の「－Ｌ－Ｐ」の具体例としては、下記で表される構造が挙げられる。下記構造において、波線は、抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合している。

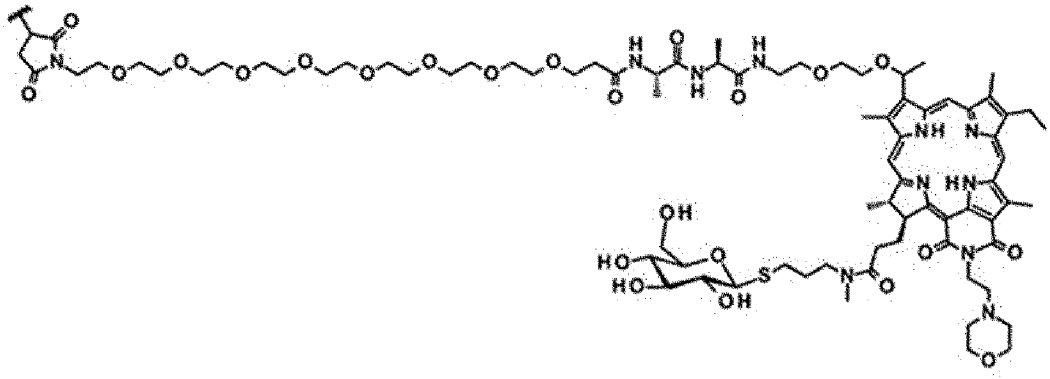
[化90]



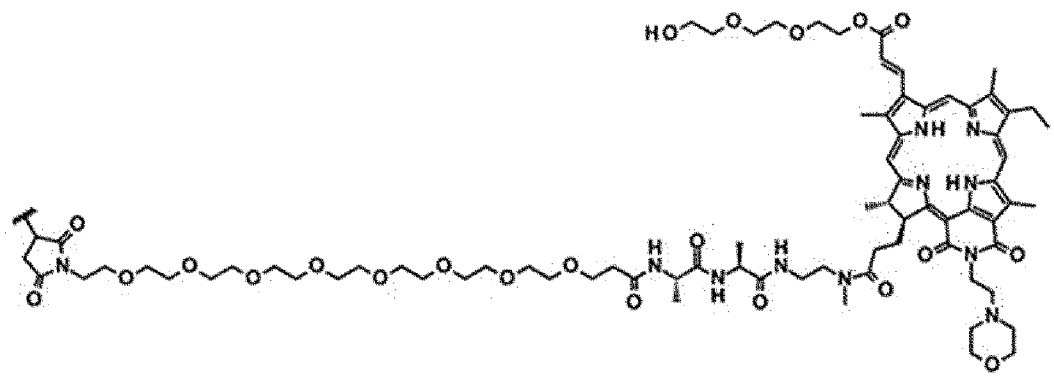
[化91]



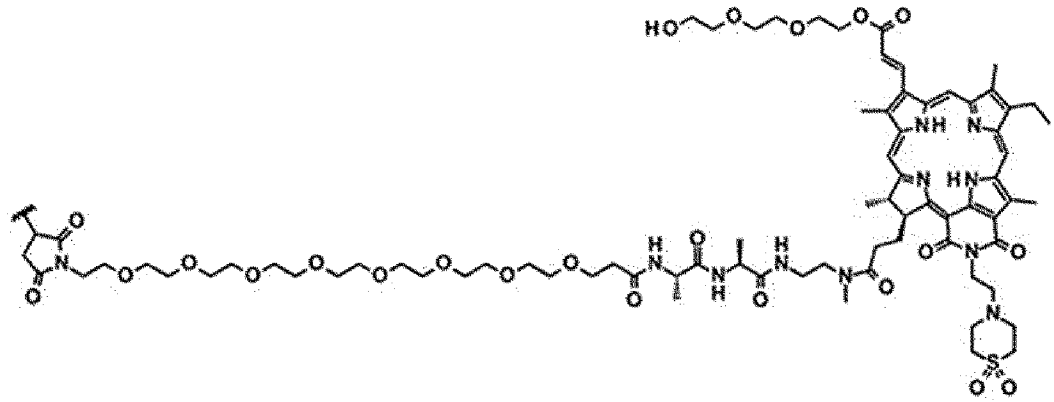
[化92]



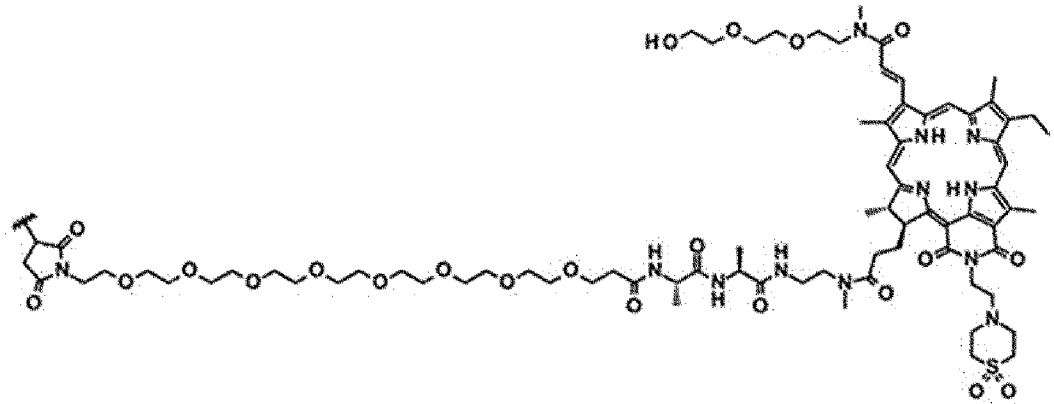
[化93]



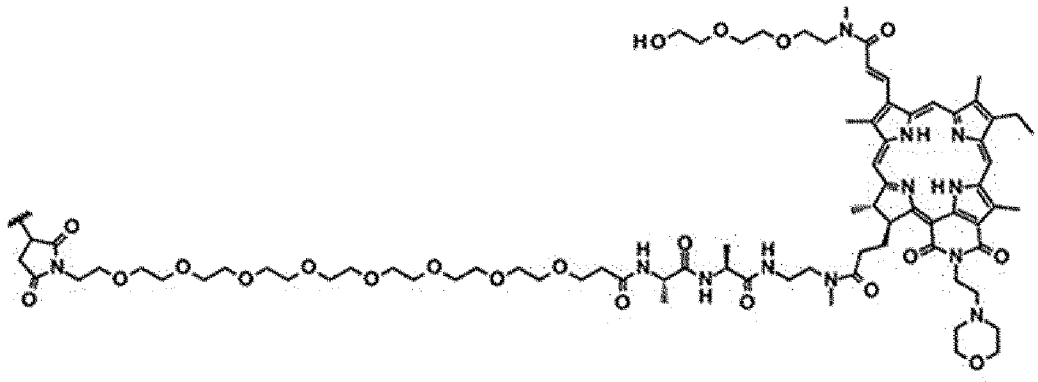
[化94]



[化95]



[化96]



[0152] ＜２．３　抗体－光感受性物質コンジュゲートの合成中間体＞

本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートは合成中間体である光感受性物質リンカーを用いて作製される。本発明において、「光感受性物質リンカー」とは、Ｊ－Ｌａ－Ｌｐ－ＮＨ－（CH_2）ｎ^{a}－Ｌｃ－Ｌｄ－Ｐ、Ｊ－Ｌａ－Ｌｐ－ＮＨ－（芳香族炭化水素基）－（CH_2）ｎ^{a}－Ｌｃ－Ｌｄ－Ｐ又はＪ－Ｌａ－Ｌｐ－Ｐで表される化合物又はその薬学上許容される塩である。前記光感受性物質リンカーにおけるＬａ、Ｌｃ、Ｌｄ及びＬｐは、＜２．２　抗体－光感受性物質コンジュゲートにおけるリンカー＞に記載した通りである。前記光感受性物質リンカーにおけるＰは、Ｌｄ又はＬｐに連結される、光感受性物質に由来する１価の基を示し、該光感受性物質は、＜２．１　抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける光感受性物質＞に記載した通りである。

[0153] 本発明において、本発明の光感受性物質リンカー又はその薬学上許容される塩には、それらの水和物が含まれる。

[0154] 本発明の範囲には、本発明の光感受性物質リンカーが、キレート効果により特定の金属に配位して形成される錯体及びリン（Ｐ）に配位して形成される錯体又はその薬学上許容される塩が含まれる。錯体を形成する金属は特に限定されないが、例えば、マグネシウム（Ｍｇ）、アルミニウム（Ａｌ）、ケイ素（Ｓｉ）、マンガン（Ｍｎ）、鉄（Ｆｅ）、コバルト（Ｃｏ）、ニッケル（Ｎｉ）、銅（Ｃｕ）、亜鉛（Ｚｎ）、モリブデン（Ｍｏ）、ルテニウ

ム（Ｒｕ）、ロジウム（Ｒｈ）、パラジウム（Ｐｄ）、銀（Ａｇ）、スズ（Ｓｎ）等が挙げられる。

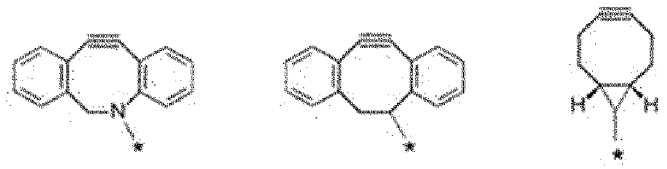
本発明の好ましい一つの態様は、本発明の光感受性物質リンカー若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩に含まれるクロリン骨格が、キレート効果により特定の金属に配位して形成される錯体及びリン（Ｐ）に配位して形成される錯体である。

[0155] 本発明の光感受性物質リンカー若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩のＱ帯での最大吸収波長は、メタノール溶液として測定された場合、好ましくは、６００ｎｍ～８００ｎｍであり、より好ましくは、６４０ｎｍ～７８０ｎｍであり、さらに好ましくは、６７０ｎｍ～７５０ｎｍであり、特に好ましくは、６９０ｎｍ～７１０ｎｍ又は７１５ｎｍ～７３５ｎｍである。

[0156] 本発明の光感受性物質リンカー若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩のＱ帯での最大吸収波長（ｎｍ）は、当業者に周知の方法で測定することができる。例えば、本発明の光感受性物質リンカーを良溶媒中に溶解させた溶液を用いて、分光光度計によって測定される波長２２０～８００ｎｍの範囲における紫外可視吸収スペクトルから求めることができる。一般に、クロリン誘導体を含むポルフィリン系化合物は、ソーレー帯（Ｓｏｒｅｔ　ｂａｎｄ：４００ｎｍ付近の波長に対応する領域）及びＱ帯（Ｑ　ｂａｎｄ：６００～８００ｎｍの波長に対応する領域）と呼ばれる特徴的な吸収帯を有することが知られている。

[0157] Ｊは、アジド基と反応し、１，２，３－トリアゾール環を形成するアルキン構造を含む環状構造であれば、特に限定されないが、例えば、次式で示される化合物が挙げられる。

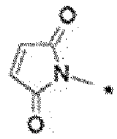
[化97]



上記で示されるＪのそれぞれの構造式において＊はＬａと結合していることを示す。

[0158] Ｊは、抗体Ａｂのアミノ酸残基（例えば、システイン、リジン等）の側鎖と結合する化合物又はハロゲン原子でもよく、例えば、次式で示されるマレイミジル基が挙げられる。

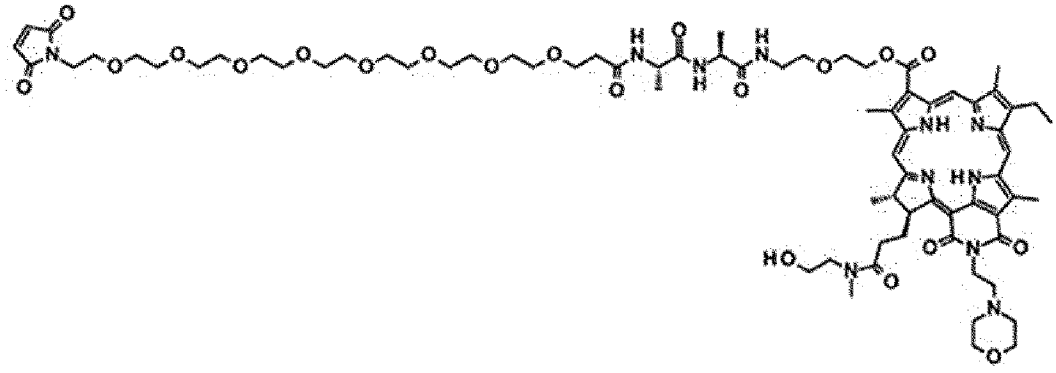
[化98]



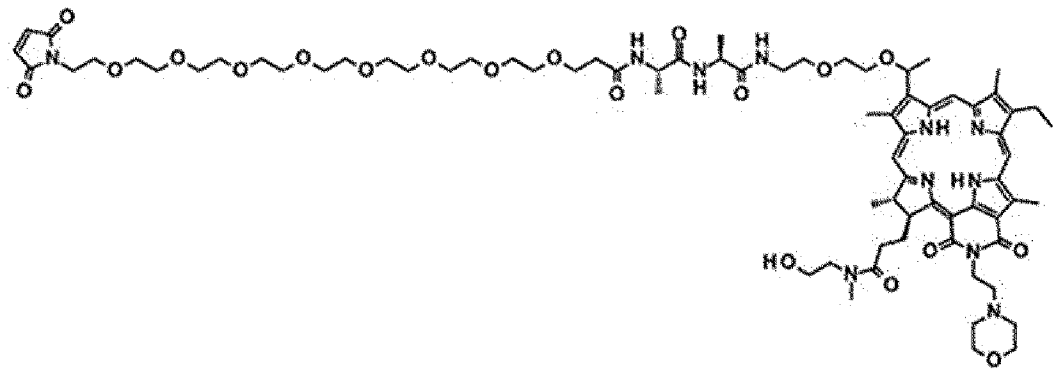
上記で示されるマレイミジル基において、＊はＬａと結合していることを示す。

[0159] 本発明の光感受性物質リンカーは、好ましくは、次の群から選ばれる１の化合物又はその薬学上許容される塩である。

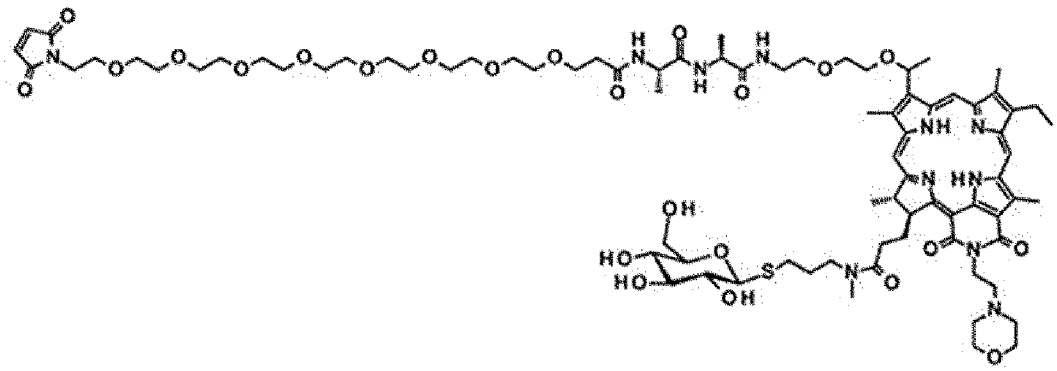
[化99]



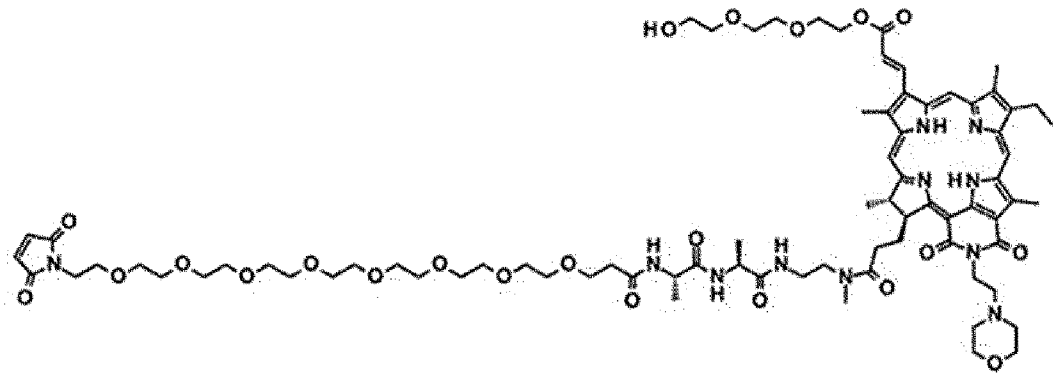
[化100]



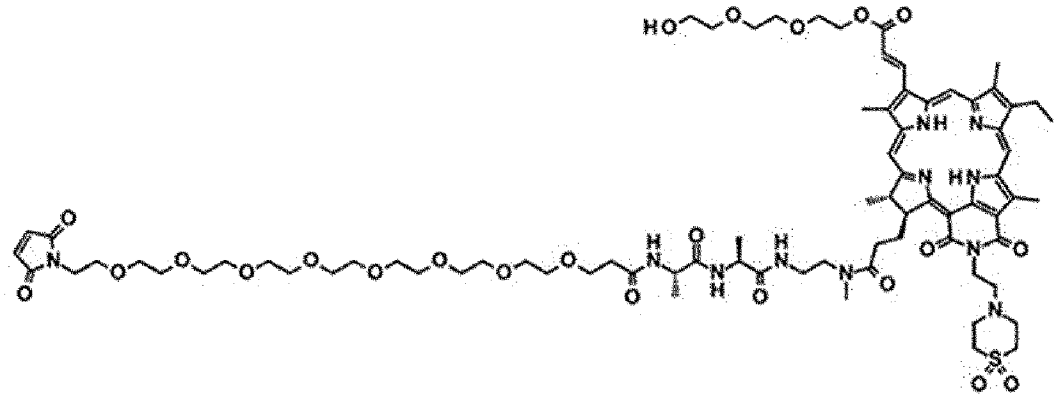
[化101]



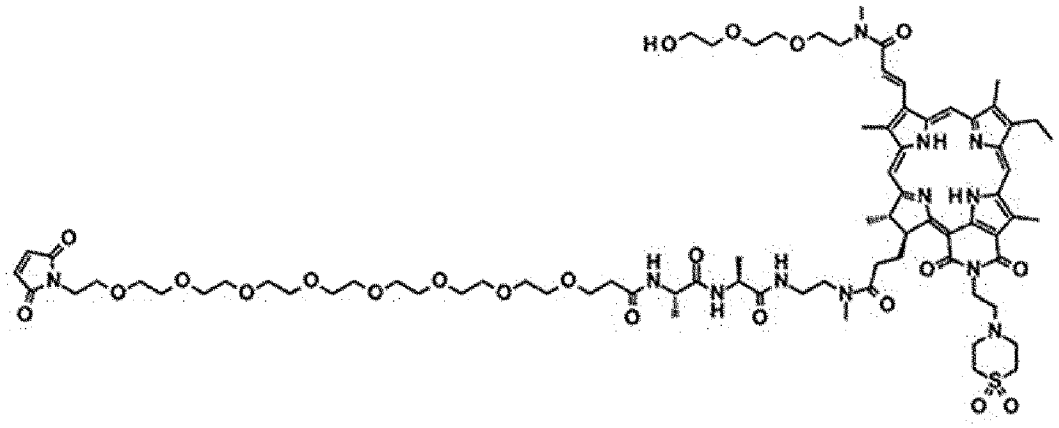
[化102]



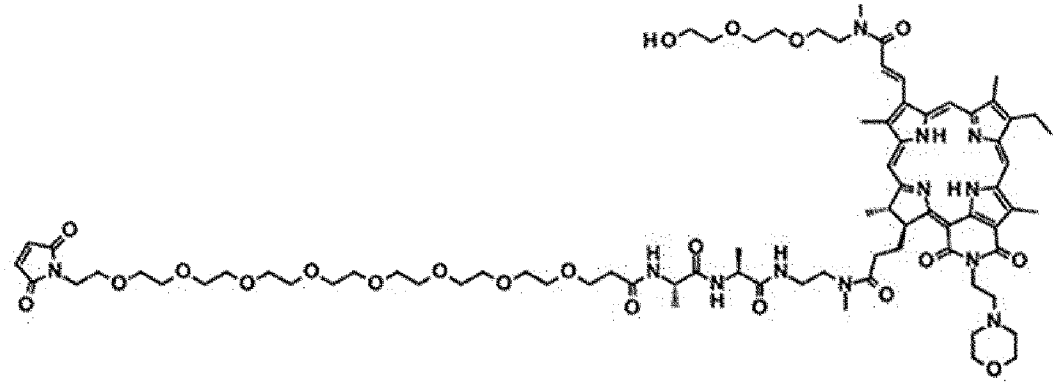
[化103]



[化104]



[化105]



[0160] ＜２．４　抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける抗体＞

（抗体）

本発明において、「遺伝子」とは、蛋白質のアミノ酸をコードするヌクレオチド配列が含まれるヌクレオチドもしくはヌクレオチド配列、またはその相補鎖を意味し、例えば、蛋白質のアミノ酸をコードするヌクレオチド配列が含まれるヌクレオチド配列またはその相補鎖であるポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、ＤＮＡ、ｍＲＮＡ、ｃＤＮＡ、ＲＮＡ等は「遺伝子」の意味に含まれる。

[0161] 本発明において、「ヌクレオチド」、「ポリヌクレオチド」又は「ヌクレオチド配列」と「核酸」は同義であり、例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、プローブ、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、プライマー等も「ヌクレオチド」又は「ヌクレオチド配列」の意味に含まれる。

[0162] 本発明においては、「ポリペプチド」、「ペプチド」、「蛋白質」は交換可能に使用され得る。

[0163] Ｅｐｉｔｈｅｌｉａｌ ｃｅｌｌ ａｄｈｅｓｉｏｎ ｍｏｌｅｃｕｌｅ（以下「ＥｐＣＡＭ」と表記することがある）は細胞接着や分化、増殖に関連する膜貫通型糖タンパク質であり、正常上皮組織及び上皮由来腫瘍において発現する（Ｓｅｒｇｙ Ｖ．，ｅｔ ａｌ．Ｅｐ－ＣＡＭ： Ａ Ｈｕｍａｎ Ｅｐｉｔｈｅｌｉａｌ Ａｎｔｉｇｅｎ Ｉｓ ａ Ｈｏｍｏｐｈｉｌｉｃ Ｃｅｌｌ－Ｃｅｌｌ Ａｄｈｅｓｉｏｎ Ｍｏｌｅｃｕｌｅ． Ｊ． Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．１９９４；１２５（２）：４３７－４４６）。ＥｐＣＡＭは上皮由来の多くのがん細胞で高発現が報告されており、がん分子標的医薬品の標的分子や診断マーカー、がんワクチン標的として期待されている（ｖａｎ ｄｅｒ Ｇｕｎ ＢＴｅｔ． ａｌ．， Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ． ２０１１ Ｊｕｌ １２； １０５（２）：３１２－９．及びＣｈａｕｄｒｙ ＭＡ ｅｔ． ａｌ．， Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ． ２００７ Ａｐｒ １０； ９６（７）：１０１３－９．）。

[0164] 本発明において、「ＥｐＣＡＭ」は、ＥｐＣＡＭタンパク質と同じ意味で使用され得る。本発明におけるＥｐＣＡＭは、ＣＤ３２６、ＧＡ７３３－２、ＨＥＡ１２５、ＫＳ１／４、ＭＫ－１、ＭＨ９９、ＭＯＣ３１、３２３／Ａ３、１７－１Ａ、ＣＯ－１７Ａ、ＥＳＡ、ＥＧＰ－２、ＥＧＰ３４、ＥＧＰ４０、ＫＳＡ、ＫＳ１／４、ＴＲＯＰ－１及びＴＡＣＳＴＤ－１と同義として用いられる。

[0165] ＥｐＣＡＭとしては、例えば、Ｇｅｎｂａｎｋ Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ．ＮＰ＿００２３４５に示されるアミノ酸配列を含むヒトＥｐＣＡＭ；Ｇｅｎｂａｎｋ Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ．ＮＰ＿００１０３５１１８に示されるアミノ酸配列を含むサルＥｐＣＡＭ；又はＧｅｎｂａｎｋ Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ．ＮＰ＿０３２５５８に示されるアミノ酸配列を含むマウスＥｐＣＡＭなどが挙げられる。また、例えば、Ｇｅｎｂａｎｋ Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ．ＮＰ＿００２３４５、Ｇｅｎｂａｎｋ ａｃｃｅｓｓｉ

ｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿００１０３５１１８又はＧｅｎｂａｎｋ　ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿０３２５５８に示されるアミノ酸配列において１つ以上のアミノ酸が欠失、置換又は付加されたアミノ酸配列からなり、かつＥｐＣＡＭの機能を有するポリペプチドが挙げられる。

[0166] 栄養膜細胞表面抗原２（ＴＲＯＰ２）は、Ｔａｃｓｔｄ２遺伝子によってコードされる３２３個のアミノ酸の膜貫通型糖タンパク質である。それは、多くの癌において差次的に発現する細胞内カルシウムシグナルトランスデューサー（Ｒｉｐａｎｉ　Ｅら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ、７６（５）、６７１～６７６（１９９８年）およびＥｌ　Ｓｅｗｅｄｙ　Ｔら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ、７５（２）、３２４～３３０（１９９８年））である。それは、自己複製、増殖、浸潤および生存のために、細胞にシグナルを送る。ＴＲＯＰ２は、ヒトの栄養膜細胞および癌細胞に共通の免疫耐性にさらに関与している（Ｆａｕｌｋ　ＷＰら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．７５（４）、１９４７～１９５１（１９７８年）およびＬｉｐｉｎｓｋｉ　Ｍら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．７８（８）、５１４７～５１５０（１９８１年））。ヒトＴＲＯＰ２のＤＮＡ配列およびアミノ酸配列は、例えば受託番号ＮＭ＿００２３５３およびＮＰ＿００２３４４（ＮＣＢＩ）で、公開データベースにおいて入手可能である。

[0167] ＴＲＯＰ２は、正常上皮細胞における低レベルの発現と比較して、各種の上皮細胞癌腫において過剰発現することが分かった。ＴＲＯＰ２の発現は、とりわけ、結腸直腸癌（Ｏｈｍａｃｈｉ　Ｔら、Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．、１２（１０）、３０５７～３０６３（２００６年））、胃癌（Ｍｕｈｌｍａｎｎ　Ｇら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐａｔｈｏｌ．、６２（２）、１５２～１５８（２００９年））、膵臓癌（Ｆｏｎｇ　Ｄら、Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ、９９（８）、１２９０～１２９５（２００８年））、口腔癌（Ｆｏｎｇ　Ｄら、Ｍｏｄ．Ｐａｔｈｏｌ．、２１（２）、１８６～１９１（２００８年））および神経膠腫（Ｎｉｎｇ　Ｓら、Ｎｅｕｒｏｌ．Ｓｃｉ．、３４（１０）、１７４５～１７５０（２０１３年））の予後不良と相関するこ

とも報告された。結腸直腸癌細胞をモデルとして用いて、ＴＲＯＰ２の発現が免疫不全マウスにおける腫瘍細胞の足場非依存性細胞増殖および腫瘍形成に関与していることがさらに報告された（Ｗａｎｇ　Ｊら、Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒ．、７（２）、２８０～２８５（２００８年））。

[0168] 本明細書において、「抗体の抗原結合性断片」とは、抗原との結合活性を有する抗体の部分断片を意味しており、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ＶＨＨ（ｖａｒｉａｂｌｅ　ｄｏｍａｉｎ　ｏｆ　ｈｅａｖｙ　ｃｈａｉｎ　ｏｆ　ｈｅａｖｙ－ｃｈａｉｎ　ａｎｔｉｂｏｄｙ）抗体、ｄｉａｂｏｄｙ、線状抗体及びｓｃＦｖを別のタンパク質の機能性ドメインと連結させることで抗原への結合性が付与された融合タンパク質等を含む。抗体の抗原結合性断片には、抗体断片より形成された多特異性抗体等を含む。また、Ｆ（ａｂ’）$_2$を還元条件下で処理した抗体の可変領域の一価の断片であるＦａｂ’も抗体の抗原結合性断片に含まれる。但し、抗原との結合能を有している限りこれらの分子に限定されない。また、これらの抗原結合性断片には、抗体蛋白質の全長分子を適当な酵素で処理したもののみならず、遺伝子工学的に改変された抗体遺伝子を用いて適当な宿主細胞において産生された蛋白質も含まれる。

[0169] 本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートに使用される抗体は、免疫グロブリンを意味し、抗原と免疫特異的に結合する抗原結合部位を含有する分子である。本発明の抗体として、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ及びＩｇＹのいずれのクラスでもよいが、ＩｇＧが好ましい。また、サブクラスとして、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１及びＩｇＡ２のいずれであってもよいがＩｇＧ１、ＩｇＧ２又はＩｇＧ４が好ましく、ＩｇＧ１がより好ましい（ＩｇＧ重鎖のＦｃ領域にＡＤＣＣ及びＡＤＣＰ活性に影響する変異を持つ抗体を含む）。ＩｇＧ１又はＩｇＧ４を用いる場合は、定常領域のアミノ酸残基の一部を置換することによって、エフェクター機能を調整することが可能である（ＷＯ８８／０７０８９、ＷＯ９４／２８０２７、ＷＯ９４／２９３５１参照）。

[0170] 本発明の抗体のアイソタイプとしてＩｇＧ１を用いる場合は、定常領域のアミノ酸残基の一部を置換することによって、エフェクター機能を調整することが可能である（ＷＯ８８／０７０８９、ＷＯ９４／２８０２７、ＷＯ９４／２９３５１参照）。ＩｇＧ１の変異体としては、例えば、ＩｇＧ１　ＬＡＬＡ変異（ＩｇＧ１－Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ）、ＩｇＧ１　ＬＡＬＡ－ＰＡ変異体（ＩｇＧ１－Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、Ｐ３２９Ａ）等が挙げられる。前記Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、Ｐ３２９ＡはＥＵ　ｉｎｄｅｘ（Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ａｃａｄｅｍｙ　ｏｆ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｕｎｉｔｅｄ　Ｓｔａｔｅｓ　ｏｆ　Ａｍｅｒｉｃａ，Ｖｏｌ．６３，Ｎｏ．１（Ｍａｙ　１５，１９６９），ｐｐ．７８－８５）により特定される、２３４位及び２３５位のロイシンのアラニンへの置換、３２９位のプロリンのアラニンへの置換をそれぞれ示す。

[0171] 抗体はいずれの種に由来してもよいが、ヒト、ラット、マウス、ウサギ、ラクダ、アルパカ又はラマ由来の抗体を例示できる。ヒト以外の種に由来する場合は、周知の技術を用いて、キメラ化又はヒト化することが好ましい。したがって、本発明の一態様において、抗体は、ヒト抗体、キメラ化抗体又はヒト化抗体であり、好ましくは、ヒト抗体又はヒト化抗体である。本発明の抗体は、ポリクローナル抗体であっても、モノクローナル抗体であってもよいが、モノクローナル抗体が好ましい。

モノクローナル抗体には、ラット抗体、マウス抗体、ウサギ抗体等の非ヒト動物由来のモノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、それらの抗原結合性断片又はそれらの修飾体が含まれる。

[0172] 本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける抗体は特に限定されないが、好ましくは、腫瘍細胞、間質細胞又は免疫細胞を標的にする抗体であり、より好ましくは、腫瘍細胞を標的にする抗体である。

[0173] 腫瘍細胞を標的にする抗体が使用される場合、抗体としては、腫瘍細胞を認識できる特性、腫瘍細胞に結合できる特性、腫瘍細胞内に取り込まれて内

在化する特性、さらには腫瘍細胞を傷害する特性の一又はそれ以上の特性を備えていることが好ましい。

[0174] 抗体の腫瘍細胞への結合性は、フローサイトメトリーを用いて確認できる。腫瘍細胞内への抗体の取り込みは、（１）治療抗体に結合する二次抗体（蛍光標識）を用いて細胞内に取り込まれた抗体を蛍光顕微鏡で可視化するアッセイ（Ｃｅｌｌ Ｄｅａｔｈ ａｎｄ Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ（２００８）１５，７５１－７６１）、（２）治療抗体に結合する二次抗体（蛍光標識）を用いて細胞内に取り込まれた蛍光量を測定するアッセイ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ ｔｈｅ Ｃｅｌｌ Ｖｏｌ．１５，５２６８－５２８２，Ｄｅｃｅｍｂｅｒ ２００４）又は（３）治療抗体に結合するイムノトキシンを用いて、細胞内に取り込まれると毒素が放出されて細胞増殖が抑制されるというＡｂ－ＺＡＰアッセイ（フナコシ，“標的細胞に選択的な細胞死を誘導するサポリン標識二次抗体”，２０２１年３月１９日，［２０２３年１１月１０日検索］，ＵＲＬ：＜ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｆｕｎａｋｏｓｈｉ．ｃｏ．ｊｐ／ｃｏｎｔｅｎｔｓ／５１１３＞）を用いて確認できる。イムノトキシンとしては、ジフテリア毒素の触媒領域とプロテインＧとのリコンビナント複合蛋白質も使用可能である。

[0175] 本発明において、「高い内在化能」とは、当該抗体とイムノトキシンを添加した標的抗原発現細胞（例えば、抗ＥｐＣＡＭ抗体を用いる場合は、ＥｐＣＡＭ発現細胞）の生存率（抗体未添加時の細胞生存率を１００％とした相対率で表したもの）が、好ましくは７０％以下、より好ましくは６０％以下であることを意味する。

[0176] 本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートに腫瘍細胞を標的とした抗体を用いる場合、抗体自体が抗腫瘍効果を有することは、好ましいが、必須ではない。本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートに用いられる抗体は、腫瘍細胞内に移行する内在化の性質を有することが好ましい。

[0177] 光感受性物質ならびに抗体－光感受性物質コンジュゲートの抗腫瘍活性は、腫瘍細胞への細胞傷害活性、腫瘍体積の増加抑制又は減少をいう。公知の

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ又はｉｎ　ｖｉｖｏの評価系を用いて、抗腫瘍活性を確認することができる。

[0178] 本発明の一態様において、本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける抗体又は該抗体の抗原結合性断片としては、例えば、抗ＥｐＣＡＭ抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＤＬＬ３抗体、抗ＦＡＰ抗体、抗ＣＤＨ１１抗体、抗Ａ３３抗体、抗ＣａｎＡｇ抗体、抗ＣＤ１９抗体、抗ＣＤ２０抗体、抗ＣＤ２２抗体、抗ＣＤ２５抗体、抗ＣＤ３０抗体、抗ＣＤ３３抗体、抗ＣＤ５６抗体、抗ＣＤ７０抗体、抗ＣＤ９８抗体、抗ＣＥＡ抗体、抗Ｃｒｉｐｔｏ抗体、抗ＥｐｈＡ２抗体、抗Ｇ２５０抗体、抗ＭＵＣ１抗体、抗ＧＰＮＭＢ抗体、抗Ｉｎｔｅｇｒｉｎ抗体、抗ＰＳＭＡ抗体、抗Ｔｅｎａｓｃｉｎ－Ｃ抗体、抗ＳＬＣ４４Ａ４抗体、抗Ｍｅｓｏｔｈｅｌｉｎ抗体、抗ＥＮＰＰ３抗体、抗ＣＤ４７抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、抗ＧＰＲ２０抗体若しくは抗ＤＲ５抗体又は該抗体の抗原結合性断片が挙げられるが、これらに限定されない。

本発明の抗体として、好ましくは、抗ＥｐＣＡＭ抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗ＣＤ２５抗体若しくは抗ＥＧＦＲ抗体又は該抗体の抗原結合性断片である。

[0179] 以下に、本発明において使用される抗ＥｐＣＡＭ抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗ＣＤ２５抗体若しくは抗ＥＧＦＲ抗体又は該抗体の抗原結合性断片について説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本発明の代表的な実施形態の一例を示したものであり、これにより本発明の範囲が狭く解釈されることはない。

[0180] 本発明の一態様において、本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける抗体又は該抗体の抗原結合性断片は、以下の（ａ）乃至（ｃ）からなる群から選択されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３、並びにＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み：

（ａ）配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号２７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号２８に記載のアミ

ノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び配列番号３０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、ＱＭＳのアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（ｂ）配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号２７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び配列番号３０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、ＱＭＳのアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、並びに

（ｃ）配列番号３２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号３４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び配列番号３５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、ＦＶＳのアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号３６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

好ましくは、上記（ａ）又は（ｂ）のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３、並びにＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み、より好ましくは、上記（ｂ）のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３、並びにＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含む。上記（ｂ）のＣＤＲを含む抗体又は該抗体の抗原結合性断片は、上記（ａ）のＣＤＲを含む抗体又は該抗体の抗原結合性断片と比較して、脱アミド化の抑制による安定性の改善に加え、改変前の抗体よりも結合活性を増強している。

[0181] 本明細書中、「ＣＤＲ」とは、相補性決定領域（ＣＤＲ；Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｉｔｙ Ｄｅｔｅｒｍｉｎｉｎｇ Ｒｅｇｉｏｎ）を意味する。抗体分子の重鎖及び軽鎖にはそれぞれ３箇所のＣＤＲがあることが知られている。ＣＤＲは、超可変領域（ｈｙｐｅｒｖａｒｉａｂｌｅ ｒｅｇｉｏｎ）とも呼ばれ、抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域内にあって、一次構造の変異性が特に高い部位であり、重鎖及び軽鎖のポリペプチド鎖の一次構造上において、それぞれ３ヶ所に分離している。本明細書中においては、抗体のＣＤＲについて、重鎖のＣＤＲを重鎖アミノ酸配列のアミノ末端側からＣＤＲＨ

１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３と表記し、軽鎖のＣＤＲを軽鎖アミノ酸配列のアミノ末端側からＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、ＣＤＲＬ３と表記する。これらの部位は立体構造の上で相互に近接し、結合する抗原に対する特異性を決定している。したがって、上記（ａ）～（ｃ）において特定したＣＤＲのセットを含む抗体は、その抗原であるＥｐＣＡＭ又はＣＤ２５中の所期のエピトープを特異的に認識する蓋然性が高く、有用性が期待される。ＣＤＲ配列は、当技術分野で周知の定義、例えば、ＩＭＧＴ（Ｌｅｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ．，２００３，Ｄｅｖ Ｃｏｍｐａｒａｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２７：５５－７７）、Ｋａｂａｔ（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，１９９１，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．）及びＣｈｏｔｈｉａ（Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ ｅｔ ａｌ．，１９９７，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ ２７３：９２７－９４８）等のスキームに従って定義される。本発明において、ＣＤＲ配列はＩＭＧＴの定義により決定した

[0182] ＦＲは、ＣＤＲ残基以外の可変領域である。可変領域は、一般にＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＦＲ４の４つのＦＲを持つ。

[0183] 重鎖に含まれるＣＤＲとＦＲは、アミノ末端からカルボキシル末端に向かって、ＦＲＨ１－ＣＤＲＨ１－ＦＲＨ２－ＣＤＲＨ２－ＦＲＨ３－ＣＤＲＨ３－ＦＲＨ４の順に配置される。軽鎖に含まれるＣＤＲとＦＲは、ＦＲＬ１－ＣＤＲＬ１－ＦＲＬ２－ＣＤＲＬ２－ＦＲＬ３－ＣＤＲＬ３－ＦＲＬ４の順に配置される。

[0184] 本発明の一態様において、本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける抗体又は該抗体の抗原結合性断片は、以下の（ａ）乃至（ｆ）からなる群から選択される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み：

（ａ）配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号４においてアミノ酸番号２１乃至１３

３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（ｂ）配列番号１０においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（ｃ）配列番号１０においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（ｄ）配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（ｅ）配列番号１５においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号４においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（ｆ）配列番号２３においてアミノ酸番号２０乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号２１においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、並びに

（ｇ）配列番号１６においてアミノ酸番号２０乃至１４０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号１７においてアミノ酸番号２１乃至１２９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域

好ましくは、上記（ａ）乃至（ｅ）からなる群から選択される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、さらに好ましくは、上記（ｄ）の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。

[0185] また、本発明の別の一態様において、本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける抗体又は該抗体の抗原結合性断片は、以下の（ａ）乃至（ｆ）からなる群から選択される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み：

（ａ）配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列におけるＣＤＲの配列と１００％の配列同一性を有し、同フレームワーク領域の配列に対して少なくとも８０％以上、好ましくは８５％、８６％、８

７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％又は９４％以上、より好ましくは９５％、９６％、９７％又は９８％以上、最も好ましくは９９％以上又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び配列番号４においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域におけるＣＤＲの配列と１００％の配列同一性を有し、同フレームワーク領域の配列に対して少なくとも８０％以上、好ましくは８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％又は９４％以上、より好ましくは９５％、９６％、９７％又は９８％以上、最も好ましくは９９％以上又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列、

（ｂ）配列番号１０においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列におけるＣＤＲの配列と１００％の配列同一性を有し、同フレームワーク領域の配列に対して少なくとも８０％以上、好ましくは８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％又は９４％以上、より好ましくは９５％、９６％、９７％又は９８％以上、最も好ましくは９９％以上又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域におけるＣＤＲの配列と１００％の配列同一性を有し、同フレームワーク領域の配列に対して少なくとも８０％以上、好ましくは８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％又は９４％以上、より好ましくは９５％、９６％、９７％又は９８％以上、最も好ましくは９９％以上又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列、

（ｃ）配列番号１０においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列におけるＣＤＲの配列と１００％の配列同一性を有し、同フレームワーク領域の配列に対して少なくとも８０％以上、好ましくは８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％又は９４％以上、より好ましくは９５％、９６％、９７％又は９８％以上、最も好ましくは

９９％以上又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域におけるＣＤＲの配列と１００％の配列同一性を有し、同フレームワーク領域の配列に対して少なくとも８０％以上、好ましくは８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％又は９４％以上、より好ましくは９５％、９６％、９７％又は９８％以上、最も好ましくは９９％以上又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列、

（ｄ）配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列におけるＣＤＲの配列と１００％の配列同一性を有し、同フレームワーク領域の配列に対して少なくとも８０％以上、好ましくは８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％又は９４％以上、より好ましくは９５％、９６％、９７％又は９８％以上、最も好ましくは９９％以上又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列におけるＣＤＲの配列と１００％の配列同一性を有し、同フレームワーク領域の配列に対して少なくとも８０％以上、好ましくは８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％又は９４％以上、より好ましくは９５％、９６％、９７％又は９８％以上、最も好ましくは９９％以上又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（ｅ）配列番号１５においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列におけるＣＤＲの配列と１００％の配列同一性を有し、同フレームワーク領域の配列に対して少なくとも８０％以上、好ましくは８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％又は９４％以上、より好ましくは９５％、９６％、９７％又は９８％以上、最も好ましくは９９％以上又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び配列番号４においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミ

ノ酸配列におけるＣＤＲの配列と１００％の配列同一性を有し、同フレームワーク領域の配列に対して少なくとも８０％以上、好ましくは８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％又は９４％以上、より好ましくは９５％、９６％、９７％又は９８％以上、最も好ましくは９９％以上又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（ｆ）配列番号２３においてアミノ酸番号２０乃至１３３に記載のアミノ酸配列におけるＣＤＲの配列と１００％の配列同一性を有し、同フレームワーク領域の配列に対して少なくとも８０％以上、好ましくは８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％又は９４％以上、より好ましくは９５％、９６％、９７％又は９８％以上、最も好ましくは９９％以上又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び配列番号２１においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列におけるＣＤＲの配列と１００％の配列同一性を有し、同フレームワーク領域の配列に対して少なくとも８０％以上、好ましくは８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％又は９４％以上、より好ましくは９５％、９６％、９７％又は９８％以上、最も好ましくは９９％以上又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、並びに

（ｇ）配列番号１６においてアミノ酸番号２０乃至１４０に記載のアミノ酸配列におけるＣＤＲの配列と１００％の配列同一性を有し、同フレームワーク領域の配列に対して少なくとも８０％以上、好ましくは８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％又は９４％以上、より好ましくは９５％、９６％、９７％又は９８％以上、最も好ましくは９９％以上又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び配列番号１７においてアミノ酸番号２１乃至１２９に記載のアミノ酸配列におけるＣＤＲの配列と１００％の配列同一性を有し、同フレームワーク領域の配列に対して少なくとも８０％以上、好ましくは８５％、８

６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％又は９４％以上、より好ましくは９５％、９６％、９７％又は９８％以上、最も好ましくは９９％以上又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域

好ましくは、上記（ａ）乃至（ｅ）からなる群から選択される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、さらに好ましくは、上記（ｄ）の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。

[0186] 本発明において、アミノ酸配列間の同一性は、既知のあらゆる方法に基づき評価することができるが、本発明の一態様において、二種類のアミノ酸配列間の同一性は、例えば、ＣｌｕｓｔａｌＷ ｖｅｒｓｉｏｎ２ （Ｌａｒｋｉｎ ＭＡ，Ｂｌａｃｋｓｈｉｅｌｄｓ Ｇ，Ｂｒｏｗｎ ＮＰ，Ｃｈｅｎｎａ Ｒ，ＭｃＧｅｔｔｉｇａｎ ＰＡ，ＭｃＷｉｌｌｉａｍ Ｈ，Ｖａｌｅｎｔｉｎ Ｆ，Ｗａｌｌａｃｅ ＩＭ，Ｗｉｌｍ Ａ，Ｌｏｐｅｚ Ｒ，Ｔｈｏｍｐｓｏｎ ＪＤ，Ｇｉｂｓｏｎ ＴＪ ａｎｄ Ｈｉｇｇｉｎｓ ＤＧ（２００７），「Ｃｌｕｓｔａｌ Ｗ ａｎｄ Ｃｌｕｓｔａｌ Ｘ ｖｅｒｓｉｏｎ ２．０」，Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ．２３（２１）：２９４７－２９４８）のデフォルトパラメーターを使用して配列を整列させることによって決定することができる。

[0187] 本発明の一態様において、本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける抗体又は該抗体の抗原結合性断片は、以下の（ａ）乃至（ｈ）からなる群から選択される重鎖及び軽鎖を含み：

（ａ）配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

（ｂ）配列番号１０においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

（ｃ）配列番号１０においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸

配列からなる重鎖及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

（ｄ）配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

（ｅ）配列番号１５においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

（ｆ）配列番号１６においてアミノ酸番号２０乃至４７０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１７においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

（ｇ）配列番号２３においてアミノ酸番号２０乃至４６３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２１においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、並びに

（ｈ）配列番号２４においてアミノ酸番号２０乃至４６８に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２５においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

好ましくは、上記（ａ）乃至（ｅ）及び（ｇ）からなる群から選択される重鎖及び軽鎖を含み、より好ましくは上記（ａ）乃至（ｅ）からなる群から選択される重鎖及び軽鎖を含み、さらに好ましくは、上記（ｄ）の重鎖及び軽鎖を含む。

[0188] 配列表の配列番号４、５又は６に示される軽鎖アミノ酸配列中で、１乃至２０番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列はシグナル配列であり、２１乃至１３３番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は可変領域であり、１３４乃至２３９番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は定常領域である。配列番号４、５又は６のアミノ酸配列は、それぞれ図１０、１１又は１２に記載されている。

また、配列番号９、１０、１２又は１５に示される重鎖アミノ酸配列中で

、１乃至１９番目のアミノ酸配列からなるアミノ酸配列はシグナル配列であり、２０乃至１３５番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は可変領域であり、１３６乃至４６５番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は定常領域である。配列番号９、１０、１２又は１５のアミノ酸配列は、それぞれ図１３、１４、１５又は１６に記載されている。

[0189] 本発明の抗体は、この分野で通常実施される方法を用いて、抗原となるポリペプチドを動物に免疫し、生体内に産生される抗体を採取、精製することによって得ることができる。抗原の由来はヒトに限定されず、マウス、ラット等のヒト以外の動物に由来する抗原を動物に免疫することもできる。この場合には、取得された異種抗原に結合する抗体とヒト抗原との交差性を試験することによって、ヒトの疾患に適用可能な抗体を選別できる。

[0190] また、公知の方法（例えば、Ｋｏｈｌｅｒ ａｎｄ Ｍｉｌｓｔｅｉｎ，Ｎａｔｕｒｅ（１９７５）２５６，ｐ．４９５－４９７、Ｋｅｎｎｅｔｔ，Ｒ．ｅｄ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｐ．３６５－３６７，Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ，Ｎ．Ｙ．（１９８０））に従って、抗原に対する抗体を産生する抗体産生細胞とミエローマ細胞とを融合させることによってハイブリドーマを樹立し、モノクローナル抗体を得ることもできる。

[0191] なお、抗原は公知の方法、例えば、抗原蛋白質をコードする遺伝子を遺伝子操作によって宿主細胞に産生させることによって得ることができる。

[0192] 本発明のヒト化抗体は公知の方法（例えば、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．，８１，６８５１－６８５５，（１９８４）、Ｎａｔｕｒｅ（１９８６）３２１，ｐ．５２２－５２５、ＷＯ９０／０７８６１）に従って取得することができる。

[0193] 例えば、抗ＥｐＣＡＭ抗体（後述の実施例４８を参照）、抗ＴＲＯＰ２抗体（後述の参考例１を参照）、抗ＣＤ２５抗体（後述の実施例８８を参照）、抗ＥＧＦＲ抗体（ＷＯ１９９８／０５０４３３、ＷＯ２００２／０９２７７１、ＷＯ２０２１／１７７４３８等）、抗ＨＥＲ２抗体（ＵＳ５８２１３

３７、ＷＯ２００４／００８０９９等）、抗ＣＤ３３抗体（ＷＯ２０１４／０５７６８７等）、抗ＣＤ７０抗体（ＷＯ２００４／０７３６５６等）、抗ＥｐｈＡ２抗体（ＷＯ２００９／０２８６３９等）、抗ＣＤＨ６抗体（ＷＯ２０１８／２１２１３６等）は、公知の手段によって取得することができる。

[0194] （抗体の製造方法）

抗体遺伝子を一旦単離した後、適当な宿主に導入して抗体を作製する場合には、適当な宿主と発現ベクターの組み合わせを使用することができる。抗体遺伝子の具体例としては、本明細書に記載された抗体の重鎖配列をコードする遺伝子、及び軽鎖配列をコードする遺伝子を組み合わせたものを挙げることができる。宿主細胞を形質転換する際には、重鎖配列遺伝子と軽鎖配列遺伝子は、同一の発現ベクターに挿入されていることが可能であり、又別々の発現ベクターに挿入されていることも可能である。

[0195] 真核細胞を宿主として使用する場合、動物細胞、植物細胞、真核微生物を用いることができる。特に動物細胞としては、哺乳類細胞、例えば、サルの細胞であるＣＯＳ細胞（Ｇｌｕｚｍａｎ，Ｙ．Ｃｅｌｌ（１９８１）２３，ｐ．１７５－１８２、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１６５０）、マウス線維芽細胞ＮＩＨ３Ｔ３（ＡＴＣＣ　Ｎｏ．ＣＲＬ－１６５８）やチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ細胞、ＡＴＣＣ　ＣＣＬ－６１）のジヒドロ葉酸還元酵素欠損株（Ｕｒｌａｕｂ，Ｇ．ａｎｄ　Ｃｈａｓｉｎ，Ｌ．Ａ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．（１９８０）７７，ｐ．４１２６－４２２０）、ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ　２９３Ｆ細胞（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）を挙げることができる。

原核細胞を使用する場合は、例えば、大腸菌、枯草菌を挙げることができる。

[0196] これらの細胞に目的とする抗体遺伝子を形質転換によって導入し、形質転換された細胞をｉｎ　ｖｉｔｒｏで培養することによって抗体が得られる。当該培養においては抗体の配列によって収量が異なる場合があり、同等な結

合活性を持つ抗体の中から収量を指標に医薬としての生産が容易なものを選別することが可能である。よって、本発明の抗体には、上記形質転換された宿主細胞を培養する工程、及び当該工程で得られた培養物から目的の抗体又は該抗体の抗原結合性断片を採取する工程を含むことを特徴とする当該抗体の製造方法によって得られる抗体も含まれる。

[0197] なお、哺乳類培養細胞で生産される抗体の重鎖のカルボキシル末端のリシン残基が欠失することが知られており（Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ　Ａ，７０５：１２９－１３４（１９９５））、また、同じく重鎖カルボキシル末端のグリシン、リシンの２アミノ酸残基が欠失し、新たにカルボキシル末端に位置するプロリン残基がアミド化されることが知られている（Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，３６０：７５－８３（２００７））。しかし、これらの重鎖配列の欠失及び修飾は、抗体の抗原結合能及びエフェクター機能（補体の活性化や抗体依存性細胞傷害作用等）には影響を及ぼさない。従って、本発明の抗体には、当該修飾を受けた抗体及び該抗体の抗原結合性断片も含まれ、重鎖カルボキシル末端において１又は２つのアミノ酸が欠失した欠失体、及びアミド化された当該欠失体（例えば、カルボキシル末端部位のプロリン残基がアミド化された重鎖）等も包含される。但し、抗原結合能及びエフェクター機能が保たれている限り、本発明に係る抗体の重鎖のカルボキシル末端の欠失体は上記の種類に限定されない。本発明に係る抗体を構成する２本の重鎖は、完全長及び上記の欠失体からなる群より選択される重鎖のいずれか一種であってもよいし、いずれか二種を組み合わせたものであってもよい。各欠失体の量比は本発明に係る抗体を産生する哺乳類培養細胞の種類及び培養条件に影響を受け得るが、本発明に係る抗体の主成分としては２本の重鎖の双方でカルボキシル末端の１つのアミノ酸残基が欠失している場合を挙げることができる。

[0198] 本発明の抗体のアイソタイプとしては、例えばＩｇＧ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４）等を挙げることができるが、好ましくはＩｇＧ１、ＩｇＧ２又はＩｇＧ４、より好ましくはＩｇＧ１を挙げることができる。

[0199] 抗体の生物活性としては、一般的には抗原結合活性、抗原と結合することによって該抗原を発現する細胞に内在化する活性、抗原の活性を中和する活性、抗原の活性を増強する活性、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）活性、補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）活性及び抗体依存性細胞媒介食作用（ＡＤＣＰ）を挙げることができるが、本発明に係る抗体が有する機能は、ＥｐＣＡＭに対する結合活性であり、好ましくはＥｐＣＡＭと結合することによってＥｐＣＡＭ発現細胞に内在化する活性である。さらに本発明の抗体は、細胞内在化活性に加えて、ＡＤＣＣ活性、ＣＤＣ活性及び／又はＡＤＣＰ活性を併せ持っていても良い。

[0200] 得られた抗体は、均一にまで精製することができる。抗体の分離、精製は通常のタンパク質で使用されている分離、精製方法を使用すればよい。例えばカラムクロマトグラフィー、フィルター濾過、限外濾過、塩析、透析、調製用ポリアクリルアミドゲル電気泳動、等電点電気泳動等を適宜選択、組み合わせれば、抗体を分離、精製することができる（Ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ ｆｏｒ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｃｏｕｒｓｅ Ｍａｎｕａｌ，Ｄａｎｉｅｌ Ｒ．Ｍａｒｓｈａｋ ｅｔ ａｌ．ｅｄｓ．，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ（１９９６）；Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ．Ｅｄ Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｄａｖｉｄ Ｌａｎｅ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ（１９８８））が、これらに限定されるものではない。

[0201] クロマトグラフィーとしては、アフィニティークロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、吸着クロマトグラフィー等を挙げることができる。

これらのクロマトグラフィーは、ＨＰＬＣやＦＰＬＣ等の液体クロマトグラフィーを用いて行うことができる。

[0202] アフィニティークロマトグラフィーに用いるカラムとしては、プロテインＡカラム、プロテインＧカラムを挙げることができる。例えばプロテインＡカラムを用いたカラムとして、Ｈｙｐｅｒ Ｄ，ＰＯＲＯＳ，Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ Ｆ．Ｆ．（ファルマシア）等を挙げることができる。

[0203] また抗原を固定化した担体を用いて、抗原への結合性を利用して抗体を精製することも可能である。

[0204] 以下具体的にＥｐＣＡＭに対する抗体の取得方法を説明する。

（抗体の取得）

（１）抗原の調製

抗原は抗原タンパク質をコードする遺伝子を遺伝子操作によって宿主細胞に産生させることによって得ることができる。具体的には、抗原遺伝子を発現可能なベクターを作製し、これを宿主細胞に導入して該遺伝子を発現させ、発現した抗原を精製すればよい。上記の遺伝子操作による抗原発現細胞、あるいは抗原を発現している細胞株を動物に免疫する方法を用いることによっても抗体を取得できる。

[0205] また、抗原タンパク質を用いずに、抗原タンパク質のｃＤＮＡを発現ベクターに組み込んで被免疫動物に投与し、被免疫動物の体内で抗原タンパク質を発現させ、抗原タンパク質に対する抗体を産生させることによっても抗体を取得することができる。

[0206] （２）抗ＥｐＣＡＭモノクローナル抗体の製造

本発明で使用される抗ＥｐＣＡＭ抗体は、特に制限はないが、例えば、本願の配列表で示されたアミノ酸配列で特定される抗体を好適に使用することができる。本発明において使用される抗ＥｐＣＡＭ抗体としては、以下の特性を有するものが望ましい。

（Ｉ）以下の特性を有することを特徴とする抗体；

（ａ）ＥｐＣＡＭに特異的に結合する。

（ｂ）ＥｐＣＡＭと結合することによってＥｐＣＡＭ発現細胞に内在化する活性を有する。

（ＩＩ）ＥｐＣＡＭがヒトＥｐＣＡＭである上記（Ｉ）に記載の抗体。

（ＩＩＩ）ＥｐＣＡＭの高次構造を認識する上記（Ｉ）又は（ＩＩ）に記載の抗体。

[0207] 本発明のＥｐＣＡＭに対する抗体の取得方法は、抗ＥｐＣＡＭ抗体を取得できる限りにおいて、特に制限されないが、ＥｐＣＡＭが膜貫通型の蛋白質であることから、高次構造を保持したＥｐＣＡＭを抗原として用いることが好ましい。

[0208] 好ましい抗体の取得方法の一例としてＤＮＡ免疫法を挙げることができる。ＤＮＡ免疫法とは、抗原の発現プラスミドをマウスやラットなどの動物個体に遺伝子導入し、抗原を個体内で発現させることによって、抗原に対する免疫を誘導する手法である。遺伝子導入の手法には、直接プラスミドを筋肉に注射する方法や、リポソームやポリエチレンイミンなどの導入試薬を静脈注射する方法、ウイルスベクターを用いる手法、プラスミドを付着させた金粒子をＧｅｎｅ　Ｇｕｎにより射ち込む手法、急速に大量のプラスミド溶液を静脈注射するＨｙｄｒｏｄｙｎａｍｉｃ法などが存在する。発現プラスミドの筋注による遺伝子導入法に関して、発現量を向上させる手法として、プラスミドを筋注後、同部位にエレクトロポレーションを加えるｉｎ　ｖｉｖｏ　ｅｌｅｃｔｒｏｐｏｒａｔｉｏｎという技術が知られている（Ａｉｈａｒａ Ｈ，Ｍｉｙａｚａｋｉ Ｊ．Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１９９８ Ｓｅｐ；１６（９）：８６７－７０又はＭｉｒ ＬＭ，Ｂｕｒｅａｕ ＭＦ，Ｇｅｈｌ Ｊ，Ｒａｎｇａｒａ Ｒ，Ｒｏｕｙ Ｄ，Ｃａｉｌｌａｕｄ ＪＭ，Ｄｅｌａｅｒｅ Ｐ，Ｂｒａｎｅｌｌｅｃ Ｄ，Ｓｃｈｗａｒｔｚ Ｂ，Ｓｃｈｅｒｍａｎ Ｄ．Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ．１９９９ Ａｐｒ １３；９６（８）：４２６２－７．）。本手法はプラスミドの筋注前にヒアルロニダーゼで筋肉を処理することにより、さらに発現量が向上する（ＭｃＭａｈｏｎ ＪＭ１，Ｓｉｇｎｏｒｉ Ｅ，Ｗｅｌｌｓ ＫＥ，Ｆａｚｉｏ ＶＭ，Ｗｅｌｌｓ ＤＪ．Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．２００１ Ａｕｇ；８

（１６）：１２６４－７０）。また、ハイブリドーマの作製は公知の方法によって行うことができ、例えば、Ｈｙｂｒｉｍｕｎｅ　Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ　Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ｃｙｔｏ　Ｐｕｌｓｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ社）を用いて行うこともできる。

[0209] 具体的なモノクローナル抗体の取得例としては、以下を挙げることもできる。

（ａ）ＥｐＣＡＭのｃＤＮＡを発現ベクターに組み込み、エレクトロポレーションや遺伝子銃等の方法によって、そのベクターを直接被免疫動物に投与することによって、動物体内においてＥｐＣＡＭを発現させることによって、免疫反応を惹起させることができる。エレクトロポレーション等によるベクターの投与は抗体価を挙げるために必要であれば、１回でも複数回でもよく、好ましくは複数回である、

（ｂ）免疫反応を惹起された上述の動物より、抗体産生細胞を含む組織（例えばリンパ節）の採取、

（ｃ）骨髄腫細胞（以下「ミエローマ」という）の調製、

（ｄ）抗体産生細胞とミエローマとの細胞融合、

（ｅ）目的とする抗体を産生するハイブリドーマ群の選別、

（ｆ）単一細胞クローンへの分割（クローニング）、

（ｇ）モノクローナル抗体を大量に製造するためのハイブリドーマ培養、又はハイブリドーマを移植した動物の飼育。

[0210] 得られるモノクローナル抗体は、ＥｐＣＡＭに対して高い抗原特異性を有する。当該のモノクローナル抗体としては、特に制限はないが、抗ＥｐＣＡＭマウスモノクローナル抗体３２３／Ａ３（Ｂｒｉｔｉｓｈ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ（１９９８）７８（１１），１４０７－１４１６）を挙げることができる。

[0211] （ｈ）このようにして製造されたモノクローナル抗体の生理活性（内在化活性）、及びその結合特異性の検討、あるいは標識試薬としての特性の検定

ここで用いられる抗体価の測定法としては、例えば、フローサイトメトリ

一又はＣｅｌｌ－ＥＬＩＳＡ法を挙げることができるがこれらの方法に制限されない。

[0212] さらに、「（２）抗ＥｐＣＡＭモノクローナル抗体の製造」記載の具体的なモノクローナル抗体の取得例（ａ）乃至（ｈ）の工程を再度実施して別途に独立してモノクローナル抗体を取得した場合や他の方法によって別途モノクローナル抗体を取得した場合においても、（ｇ）の工程で得られた抗ＥｐＣＡＭ抗体と同等の細胞傷害活性を有する抗体を取得することが可能である。この様な抗体の一例として、（ｇ）の工程で得られた抗ＥｐＣＡＭ抗体と同一のエピトープに結合する抗体を挙げることができる。新たに作製されたモノクローナル抗体が、前記抗ＥｐＣＡＭ抗体の結合する部分ペプチド又は部分立体構造に結合すれば、該モノクローナル抗体が同一のエピトープに結合すると判定することができる。また、前記抗ＥｐＣＡＭ抗体のＥｐＣＡＭに対する結合に対して該モノクローナル抗体が競合する（即ち、該モノクローナル抗体が、前記抗ＥｐＣＡＭ抗体とＥｐＣＡＭの結合を妨げる）ことを確認することによって、具体的なエピトープの配列又は構造が決定されていなくても、該モノクローナル抗体が前記抗ＥｐＣＡＭと同一のエピトープに結合すると判定することができる。エピトープが同一であると確認された場合、該モノクローナル抗体が前記抗ＥｐＣＡＭ抗体と同等の抗原結合能又は生物活性を有していることが強く期待される。

[0213] （３）その他の抗体

本発明の抗体には、上記ＥｐＣＡＭに対するモノクローナル抗体に加え、ヒトに対する異種抗原能を低下させること、抗体－光感受性物質コンジュゲートの物性の改善等を目的として人為的に改変した遺伝子組み換え型抗体、例えば、キメラ（Ｃｈｉｍｅｒｉｃ）抗体、ヒト化（Ｈｕｍａｎｉｚｅｄ）抗体、ヒト（Ｈｕｍａｎ）抗体等も含まれる。これらの抗体は、既知の方法を用いて製造することができる。

[0214] キメラ抗体としては、抗体の可変領域と定常領域が互いに異種である抗体、例えばマウス又はラット由来抗体の可変領域をヒト由来の定常領域に接合

したキメラ抗体を挙げることができる（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．，８１，６８５１－６８５５，（１９８４）参照）。

[0215] ヒト化抗体としては、ＣＤＲのみをヒト由来の抗体に組み込んだ抗体（Ｎａｔｕｒｅ（１９８６）３２１，ｐ．５２２－５２５参照）、ＣＤＲ移植法によって、ＣＤＲの配列に加え一部のフレームワークのアミノ酸残基もヒト抗体に移植した抗体（国際公開第９０／０７８６１号）、更に、抗原に対する結合能を維持しつつ、一部のＣＤＲのアミノ酸配列を改変した抗体を挙げることができる。

[0216] また、本明細書中におけるアミノ酸の置換としては保存的アミノ酸置換が好ましい。保存的アミノ酸置換とは、アミノ酸側鎖に関連のあるアミノ酸グループ内で生じる置換である。好適なアミノ酸グループは、以下のとおりである：酸性グループ＝アスパラギン酸（Ｄ）、グルタミン酸（Ｅ）；塩基性グループ＝リシン（Ｋ）、アルギニン（Ｒ）、ヒスチジン（Ｈ）；非極性グループ＝アラニン（Ａ）、バリン（Ｖ）、ロイシン（Ｌ）、イソロイシン（Ｉ）、プロリン（Ｐ）、フェニルアラニン（Ｆ）、メチオニン（Ｍ）、トリプトファン（Ｗ）；及び非帯電極性ファミリー＝グリシン（Ｇ）、アスパラギン（Ｎ）、グルタミン（Ｑ）、システイン（Ｃ）、セリン（Ｓ）、スレオニン（Ｔ）、チロシン（Ｙ）。他の好適なアミノ酸グループは次のとおりである：脂肪族ヒドロキシグループ＝セリン及びスレオニン；アミド含有グループ＝アスパラギン及びグルタミン；脂肪族グループ＝アラニン、バリン、ロイシン及びイソロイシン；並びに芳香族グループ＝フェニルアラニン、トリプトファン及びチロシン。かかるアミノ酸置換は元のアミノ酸配列を有する物質の特性を低下させない範囲で行うのが好ましい。

[0217] 本発明の抗体としては、さらに、ＥｐＣＡＭに結合する、ヒト抗体を挙げることができる。抗ＥｐＣＡＭヒト抗体とは、ヒト染色体由来の抗体の遺伝子配列のみを有するヒト抗体を意味する。抗ＥｐＣＡＭヒト抗体は、ヒト抗体の重鎖と軽鎖の遺伝子を含むヒト染色体断片を有するヒト抗体産生マウスを用いた方法（Ｔｏｍｉｚｕｋａ，Ｋ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｇｅ

netics（１９９７）１６，ｐ．１３３－１４３，；Ｋｕｒｏｉｗａ，Ｙ．ｅｔ．ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．（１９９８）２６，ｐ．３４４７－３４４８；Ｙｏｓｈｉｄａ，Ｈ．ｅｔ．ａｌ．，Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｂａｓｉｃ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｅｄ Ａｓｐｅｃｔｓ ｖｏｌ．１０，ｐ．６９－７３（Ｋｉｔａｇａｗａ，Ｙ．，Ｍａｔｓｕｄａ，Ｔ．ａｎｄ Ｉｉｊｉｍａ，Ｓ．ｅｄｓ．），Ｋｌｕｗｅｒ Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，１９９９．；Ｔｏｍｉｚｕｋａ，Ｋ．ｅｔ．ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ（２０００）９７，ｐ．７２２－７２７等を参照。）によって取得することができる。

[0218] このようなヒト抗体産生マウスは、具体的には、内在性免疫グロブリン重鎖及び軽鎖の遺伝子座が破壊され、代わりに酵母人工染色体（Ｙｅａｓｔ ａｒｔｉｆｉｃｉａｌ ｃｈｒｏｍｏｓｏｍｅ，ＹＡＣ）ベクター等を介してヒト免疫グロブリン重鎖及び軽鎖の遺伝子座が導入された遺伝子組み換え動物として、ノックアウト動物及びトランスジェニック動物の作製及びこれらの動物同士を掛け合わせることによって作り出すことができる。

また、遺伝子組換え技術によって、そのようなヒト抗体の重鎖及び軽鎖の各々をコードするｃＤＮＡ、好ましくは該ｃＤＮＡを含むベクターによって真核細胞を形質転換し、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体を産生する形質転換細胞を培養することによって、この抗体を培養上清中から得ることもできる。

[0219] ここで、宿主としては例えば真核細胞、好ましくはＣＨＯ細胞、リンパ球やミエローマ等の哺乳動物細胞を用いることができる。

[0220] また、ヒト抗体ライブラリーより選別したファージディスプレイ由来のヒト抗体を取得する方法（Ｗｏｒｍｓｔｏｎｅ，Ｉ．Ｍ．ｅｔ．ａｌ，Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｖｅ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ ＆ Ｖｉｓｕａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ．（２００２）４３（７），ｐ．２３０１－２３０８；Ｃａｒｍｅｎ，Ｓ．ｅｔ．ａｌ．，Ｂｒｉｅｆｉｎｇｓ ｉｎ Ｆｕｎｃｔｉｏ

ｎａｌ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ（２００２），１（２），ｐ．１８９－２０３；Ｓｉｒｉｗａｒｄｅｎａ，Ｄ．ｅｔ．ａｌ．，Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ（２００２）１０９（３），ｐ．４２７－４３１等参照。）も知られている。

[0221] 例えば、ヒト抗体の可変領域を一本鎖抗体（ｓｃＦｖ）としてファージ表面に発現させて、抗原に結合するファージを選択するファージディスプレイ法（Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（２００５），２３，（９），ｐ．１１０５－１１１６）を用いることができる。

抗原に結合することで選択されたファージの遺伝子を解析することによって、抗原に結合するヒト抗体の可変領域をコードするＤＮＡ配列を決定することができる。

[0222] 抗原に結合するｓｃＦｖのＤＮＡ配列が明らかになれば、当該配列を有する発現ベクターを作製し、適当な宿主に導入して発現させることによってヒト抗体を取得することができる（国際公開第９２／０１０４７号、同９２／２０７９１号、同９３／０６２１３号、同９３／１１２３６号、同９３／１９１７２号、同９５／０１４３８号、同９５／１５３８８号、Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ（１９９４）１２，ｐ．４３３－４５５、Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（２００５）２３（９），ｐ．１１０５－１１１６）。

[0223] 新たに作製されたヒト抗体が、本明細書に記載のＥｐＣＡＭ抗体の結合する部分ペプチド又は部分立体構造に結合すれば、該ヒト抗体が同一のエピトープに結合すると判定することができる。また、本明細書に記載のＥｐＣＡＭ抗体のＥｐＣＡＭに対する結合に対して該ヒト抗体が競合する（即ち、該ヒト抗体が本明細書に記載のＥｐＣＡＭ抗体とＥｐＣＡＭの結合を妨げる）ことを確認することによって、具体的なエピトープの配列又は構造が決定されていなくても、該ヒト抗体が本明細書に記載のＥｐＣＡＭ抗体と同一のエピトープに結合すると判定することができる。エピトープが同一であると確認された場合、該ヒト抗体が本明細書に記載のＥｐＣＡＭ抗体と同等の抗原

結合能又は生物活性を有していることが強く期待される。

[0224] 以上の方法によって得られたキメラ抗体、ヒト化抗体又はヒト抗体は、公知の方法等によって抗原に対する結合性を評価し、好適な抗体を選抜することができる。

[0225] 抗体の性質を比較する際の別の指標の一例としては、抗体の安定性を挙げることができる。示差走査カロリメトリー（ＤＳＣ）は、蛋白の相対的構造安定性のよい指標となる熱変性中点（Ｔｍ）を素早く、また正確に測定することができる装置である。ＤＳＣを用いてＴｍ値を測定し、その値を比較することによって、熱安定性の違いを比較することができる。抗体の保存安定性は、抗体の熱安定性とある程度の相関を示すことが知られており（Ｌｏｒｉ Ｂｕｒｔｏｎ，ｅｔ．ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（２００７）１２，ｐ．２６５－２７３）、熱安定性を指標に、好適な抗体を選抜することができる。抗体を選抜するための他の指標としては、適切な宿主細胞における収量が高いこと、及び水溶液中での凝集性が低いことを挙げることができる。例えば収量の最も高い抗体が最も高い熱安定性を示すとは限らないので、以上に述べた指標に基づいて総合的に判断して、ヒトへの投与に最も適した抗体を選抜する必要がある。

[0226]（抗体の修飾体）

本発明の抗体には抗体の修飾体も含まれる。当該修飾体とは、本発明の抗体に化学的又は生物学的な修飾が施されてなるものを意味する。化学的な修飾体には、アミノ酸骨格への化学部分の結合、Ｎ－結合又はＯ－結合炭水化物鎖の化学修飾体等が含まれる。生物学的な修飾体には、翻訳後修飾（例えば、Ｎ－結合又はＯ－結合型糖鎖付加、Ｎ末端又はＣ末端のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化）されたもの、原核生物宿主細胞を用いて発現させることによってＮ末端にメチオニン残基が付加したもの等が含まれる。また、本発明の抗体又は抗原の検出又は単離を可能にするために標識されたもの、例えば、酵素標識体、蛍光標識体、ア

フィニティ標識体もかかる修飾体の意味に含まれる。このような本発明の抗体の修飾体は、抗体の安定性及び血中滞留性の改善、抗原性の低減、抗体又は抗原の検出又は単離等に有用である。

[0227] したがって、本発明の一態様において、本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける抗体又は該抗体の抗原結合性断片は、重鎖カルボキシル末端の１つ又は２つのアミノ酸の欠失又は欠如を含み、本発明の別の一態様において、本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける抗体又は該抗体の抗原結合性断片は、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している。

[0228] また、本発明の抗体に結合している糖鎖修飾を調節すること（グリコシル化、脱フコース化等）によって、抗体依存性細胞傷害活性を増強することが可能である。抗体の糖鎖修飾の調節技術としては、ＷＯ１９９９／５４３４２、ＷＯ２０００／６１７３９、ＷＯ２００２／３１１４０等が知られているが、これらに限定されるものではない。本発明の抗体には当該糖鎖修飾を調節された抗体も含まれる。

かかる修飾には、抗体又はその抗原結合性断片における任意の位置に、または所望の位置においても施されてもよく、１つ又は２つ以上の位置に同一又は２種以上の異なる修飾がなされていてもよい。

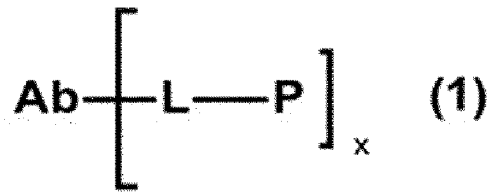
[0229] 近年、不均一な抗体の糖鎖を、酵素反応によってリモデリングし、官能基を有する糖鎖を均一に導入する方法が報告されている（ＡＣＳ　Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．２０１２，７，１１０－１２２，ＡＣＳ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２０１６，７，１００５－１００８）。この糖鎖リモデリング技術を用いて、部位特異的に薬物を導入し、均一なＡＤＣを合成する試みもなされている（Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｃｈｅｍ．２０１５，２６，２２３３－２２４２，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２０１６，５５，２３６１－２３６７，ＵＳ２０１６３６１４３６）。

[0230] 糖鎖のリモデリングはまず加水分解酵素を利用して、抗体に付加されている不均一な糖鎖を末端のＧｌｃＮＡｃのみ残して切除し、ＧｌｃＮＡｃが付

加した均一な抗体部分を調製する（以下、「アクセプター」という）。次に、別途調製した任意の糖鎖を用意し（以下、「ドナー」という）、このアクセプターとドナーを、糖転移酵素を用いて連結する。これにより、任意の糖鎖構造を持った均一な抗体を合成できる。本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける抗体の糖鎖は、リモデリングされた糖鎖であってもよい。

[0231] 本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートは、次式：

[0232] [化106]



で示され、Ａｂとして示されている抗体又はその抗原結合性断片は、そのアミノ酸残基から直接Ｌに結合するか、その糖鎖から非直接的にＬに結合している。

[0233] 抗体又は該抗体の抗原結合性断片は、好ましくは、そのアミノ酸残基（例えば、システイン、リジン等）の側鎖から直接Ｌに結合している。

[0234] 例えば、抗体又は該抗体の抗原結合性断片のシステインのスルフヒドリル基（－ＳＨ）が、Ｌに結合してもよい。該スルフヒドリル基は、チオエーテルを形成して、Ｌと結合することができる。

[0235] また、抗体又は該抗体の抗原結合性断片のリジンのアミノ基（－NH_2）が、Ｌに結合してもよい。該アミノ基は、アミド結合を形成して、Ｌと結合することができる。

[0236] 本発明におけるＡｂの糖鎖は、Ｎ結合型糖鎖又はＯ結合型糖鎖であり、好ましくは、Ｎ結合型糖鎖である。

[0237] Ｎ結合型糖鎖はＮグリコシド結合により、Ｏ結合型糖鎖はＯグリコシド結合により、抗体のアミノ酸側鎖と結合している。

[0238] 本発明のＡｂは、好ましくは、ＩｇＧであり、より好ましくは、ＩｇＧ１

、ＩｇＧ２又はＩｇＧ４であり、さらに好ましくは、ＩｇＧ１である。

[0239] ＩｇＧはその重鎖のＦｃ領域における２９７番目のアスパラギン残基（以下、「Ａｓｎ２９７又はＮ２９７」という。）によく保存されたＮ結合型糖鎖を有しており、抗体分子の活性や動態等に寄与することが知られている（Ｅｏｎ－Ｄｕｖａｌ，Ａ．ｅｔ　ａｌ，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｐｒｏｇ．２０１２，２８，６０８－６２２、Ｓａｎｇｌｉｅｒ－Ｃｉａｎｆｅｒａｎｉ，Ｓ．，Ａｎａｌ．Ｃｈｅｍ．２０１３，８５，７１５－７３６）。

[0240] ＩｇＧの定常領域におけるアミノ酸配列はよく保存されており、Ｅｄｅｌｍａｎらの報告（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．，６３，７８－８５，（１９６９））において、それぞれのアミノ酸がＥＵ番号（ＥＵ　ＩＮＤＥＸ）で特定されている。例えば、Ｆｃ領域においてＮ結合型糖鎖が付加するＡｓｎ２９７は、ＥＵ番号において２９７位に相当するものであり、分子の断片化や領域欠損によって実際のアミノ酸位置が変動した場合であってもＥＵ番号で表示することによってアミノ酸が一義的に特定される。

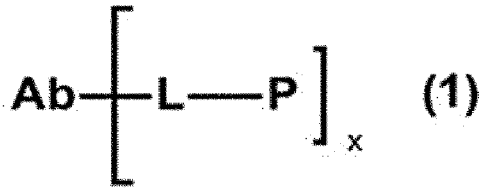
[0241] 本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートは、抗体又はその抗原結合性断片のＡｓｎ２９７に結合する糖鎖（Ｎ２９７糖鎖）から非直接的にＬに結合してもよい。前記Ｎ２９７糖鎖は、リモデリングされた糖鎖であってもよい。

[0242] なお、本発明の一態様において、ＥｐＣＡＭに特異的に結合し、かつ特定のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３、並びにＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３の組み合わせ、特定のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び軽鎖可変領域の組み合わせ、又は特定のアミノ酸配列からなる重鎖及び軽鎖の組み合わせを含む、抗体又は該抗体の抗原結合性断片が提供されるところ、本章において提示した抗体又は該抗体の抗原結合性断片についての記載は、全て、本発明の一態様における抗体又は該抗体の抗原結合性断片にも適用される。

[0243] ＜２．５　抗体－光感受性物質コンジュゲート好適な態様＞

本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートの好適な態様としては、下記で表される抗体－光感受性物質コンジュゲートである。

[化107]



(1)

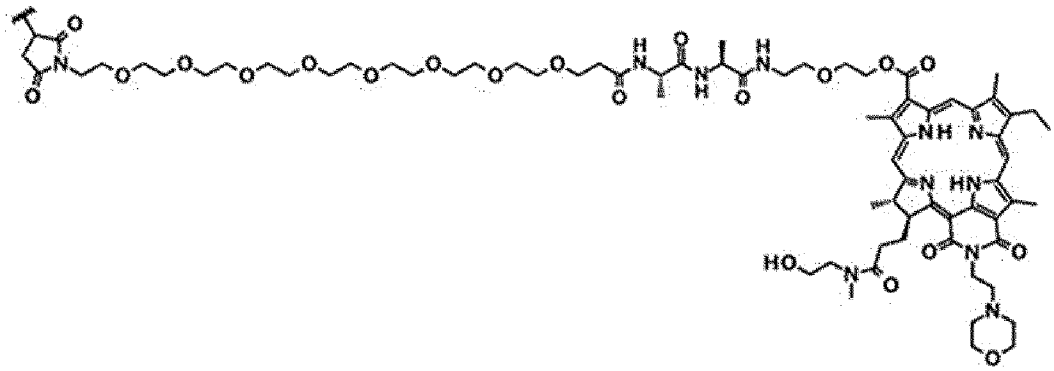
（式中、

Ａｂは、以下の重鎖及び軽鎖で表されるヒト化抗ＥｐＣＡＭ抗体又は前記抗ＥｐＣＡＭ抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体を示し、

配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

－Ｌ－Ｐは、次式：

[化108]

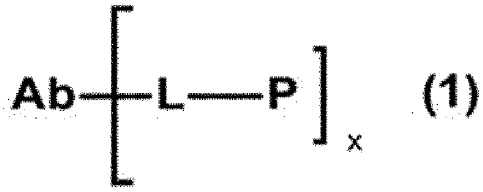


を示し、

ｘは、７．５から８又は４から５である。）

[0244] 本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートの好適な態様としては、下記で表される抗体－光感受性物質コンジュゲートである。

[化109]



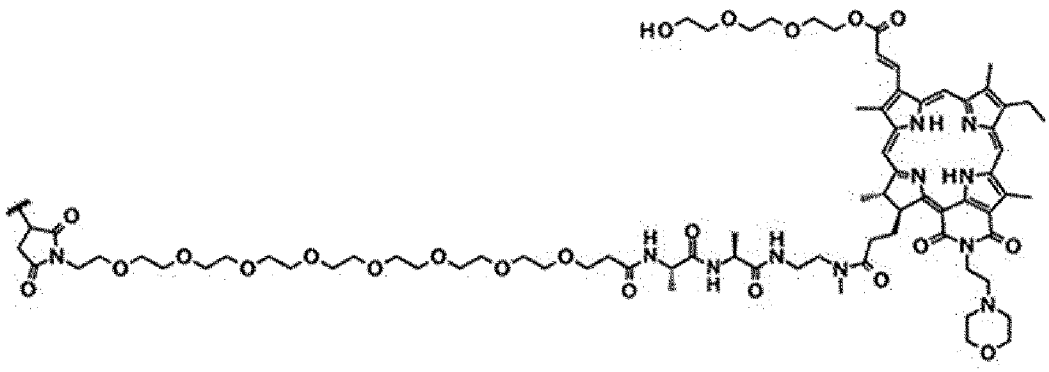
（式中、

Ａｂは、以下の重鎖及び軽鎖で表されるヒト化抗ＥｐＣＡＭ抗体又は前記抗ＥｐＣＡＭ抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体を示し、

配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

－Ｌ－Ｐは、次式：

[化110]

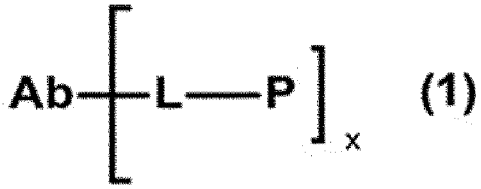


を示し、

ｘは、７．５から８又は４から５である。）

[0245] 本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートの好適な態様としては、下記で表される抗体－光感受性物質コンジュゲートである。

[化111]



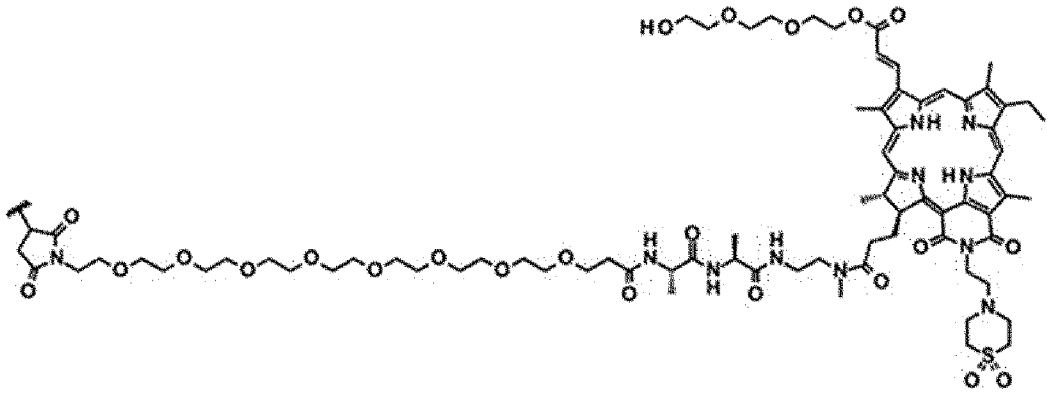
（式中、

Ａｂは、以下の重鎖及び軽鎖で表されるヒト化抗ＥｐＣＡＭ抗体又は前記抗ＥｐＣＡＭ抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体を示し、

配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

－Ｌ－Ｐは、次式：

[化112]

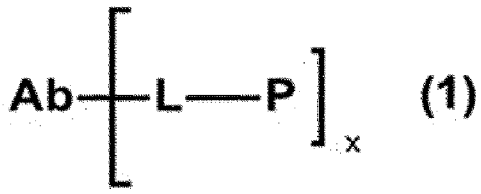


を示し、

ｘは、７．５から８又は４から５である。）

[0246] 本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートの好適な態様としては、下記で表される抗体－光感受性物質コンジュゲートである。

[化113]



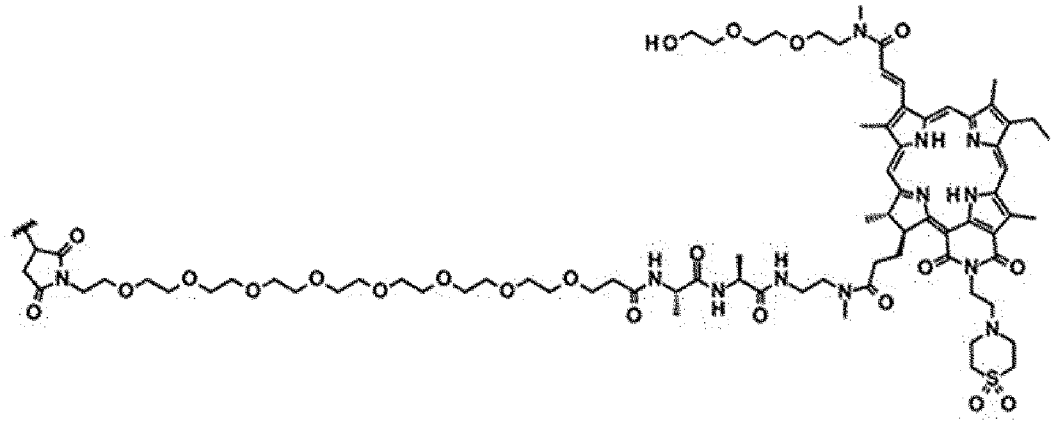
（式中、

Ａｂは、以下の重鎖及び軽鎖で表されるヒト化抗ＥｐＣＡＭ抗体又は前記抗ＥｐＣＡＭ抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体を示し、

配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

－Ｌ－Ｐは、次式：

[化114]



を示し、

ｘは、７．５から８又は４から５である。）

[0247] ＜２．６　抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩の作用効果＞

本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は、光線力学的療法のために使用することができる。本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又は

それらの薬学上許容される塩は、例えば、以下のように作用すると考えられる。すなわち、抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は体内に投与された後、腫瘍部位に送達され、腫瘍細胞内に取り込まれ、さらにペプチダーゼ等によってリンカー部分の一部又は全部が切断されて光感受性物質が遊離する。抗体－光感受性物質コンジュゲート又は光感受性物質に応じた特定の波長帯域の光を腫瘍部位に照射することによって、抗体－光感受性物質コンジュゲート及び遊離した光感受性物質が、光化学反応を起こして、活性酸素（一重項酸素等）を発生させる。この活性酸素が、光感受性物質が集積した腫瘍細胞に対して、細胞傷害活性を示す。本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は、この細胞傷害活性を介して、抗腫瘍効果を発揮すると考えられる。

[0248] 本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は、既に報告されている光線力学的療法のための化合物と比較して、強い抗腫瘍効果を示すので、腫瘍の光線力学的療法に有用である。

[0249] 本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は、癌に対して高い選択性を示すため、副作用を抑えることができる。

[0250] 本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩のＱ帯での最大吸収波長は、アルキルベンゼンスルホン酸（以下「ＡＢＳ」と表記することがある）溶液として測定された場合、好ましくは、６００ｎｍ～８００ｎｍであり、より好ましくは、６４０ｎｍ～７８０ｎｍであり、さらに好ましくは、６７０ｎｍ～７５０ｎｍであり、特に好ましくは、７０５ｎｍ～７２０ｎｍ又は７３０ｎｍ～７４５ｎｍである。本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は、長波長の領域において光吸収を示すため、表層癌だけでなく深部に位置するまたは深部まで浸潤している癌に対し

ても適用することができる。

[0251] 本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩のＱ帯での最大吸収波長（ｎｍ）は、当業者に周知の方法で測定することができる。例えば、本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩を良溶媒中に溶解させた溶液を用いて、分光光度計によって測定される波長２２０～８００ｎｍの範囲における紫外可視吸収スペクトルから求めることができる。一般に、クロリン誘導体を含むポルフィリン系化合物は、ソーレー帯（Ｓｏｒｅｔ　ｂａｎｄ：４００ｎｍ付近の波長に対応する領域）及びＱ帯（Ｑ　ｂａｎｄ：６００～８００ｎｍの波長に対応する領域）と呼ばれる特徴的な吸収帯を有することが知られている。

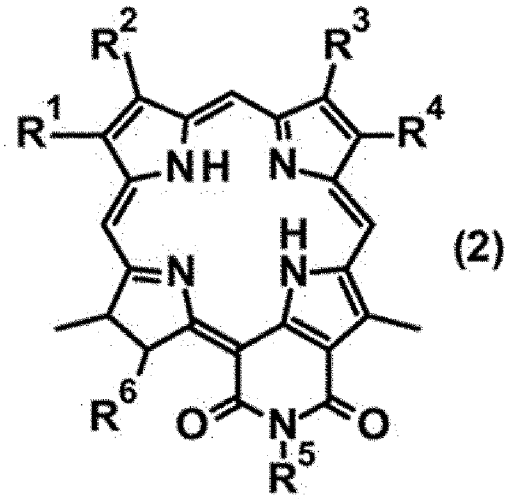
[0252] ＜３．　製造方法＞

次に、本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートあるいはその製造中間体の代表的な製造方法について説明する。なお、以下において、化合物を示すために、各反応式中に示される化合物の番号を用いる。すなわち、『式（１）の化合物』、『化合物（１）』等と称する。またこれ以外の番号の化合物についても同様に記載する。

[0253] １．製造方法１

本発明の化合物（２）は、以下に記載するＡ法乃至Ｔ法に従って製造することができる。

[化115]



(2)

[0254] Ａ法乃至Ｅ法及びＨ法乃至Ｓ法は本発明のクロリン誘導体及び合成中間体の製造法である。Ｆ法、Ｇ法、及びＴ法は本発明の光感受性物質リンカーの製造法である。

[0255] 下記Ａ法乃至Ｔ法の各工程は公知の有機化学的手法を用いて所望の反応を行うことができる。

[0256] 下記Ａ法乃至Ｔ法の各工程の反応において使用される溶媒は、反応を阻害せず、反応に悪影響を及ぼさず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定はない。

[0257] 下記Ａ法乃至Ｔ法の各工程の反応において、反応温度は、溶媒、出発原料、試薬等により異なり、反応時間は、溶媒、出発原料、試薬、反応温度等により異なる。

[0258] 下記Ａ法乃至Ｔ法の各工程の反応において、反応終了後、各目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルや水とクロロホルムのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥、ろ過後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、クロマトグラフィー（例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム－シリカゲル系のフロリジル

、アミノ－シリカ（富士シリシア製）のような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスＬＨ－２０（サイティバ社製）、アンバーライトＸＡＤ－１１（ダウ・ケミカル社製）、ダイヤイオンＨＰ－２０（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法；イオン交換クロマトを使用する方法；シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィー）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出する）等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、分離、精製することができる。溶媒に不溶の目的化合物では、得られた固体の粗生成物を溶媒で洗浄して、精製することができる。また、各工程の目的化合物は精製することなくそのまま次の反応に使用することもできる。

下記Ａ法乃至Ｔ法の各工程の反応において、Ａｂ、Ｌ、Ｐ、Ｒ、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、Ｘ、ｍ、ｎ、ｐ、ｑ、ｒ、ｘは前述したものと同義を示す。

PRO^1はアミノ基の保護基を示す。好適には、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基または９－フルオレニルメチルオキシカルボニル基等である。

PRO^2は有機合成化学の分野で使用されるヒドロキシ基の保護基を示す。好適には、アセチル基、ベンジル基、又はｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基又はトリイソプロピルシリル基またはｔｅｒｔ－ブチル基等である。

[0259] Ｗは有機合成化学の分野で使用される脱離基を示す。好適には、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基である。

[0260] Ｍはカリウム、カルシウム、ナトリウムなどのアルカリ金属を指し、M^+はそれぞれの１価の金属陽イオンを表す。－ＸＨは、－ＳＨ、－ＯＨ、$-CH_3$又は$-NH_2$を指し、陰イオンを示す$-X^-$は、M^+と安定なイオン結合を形成し得る。

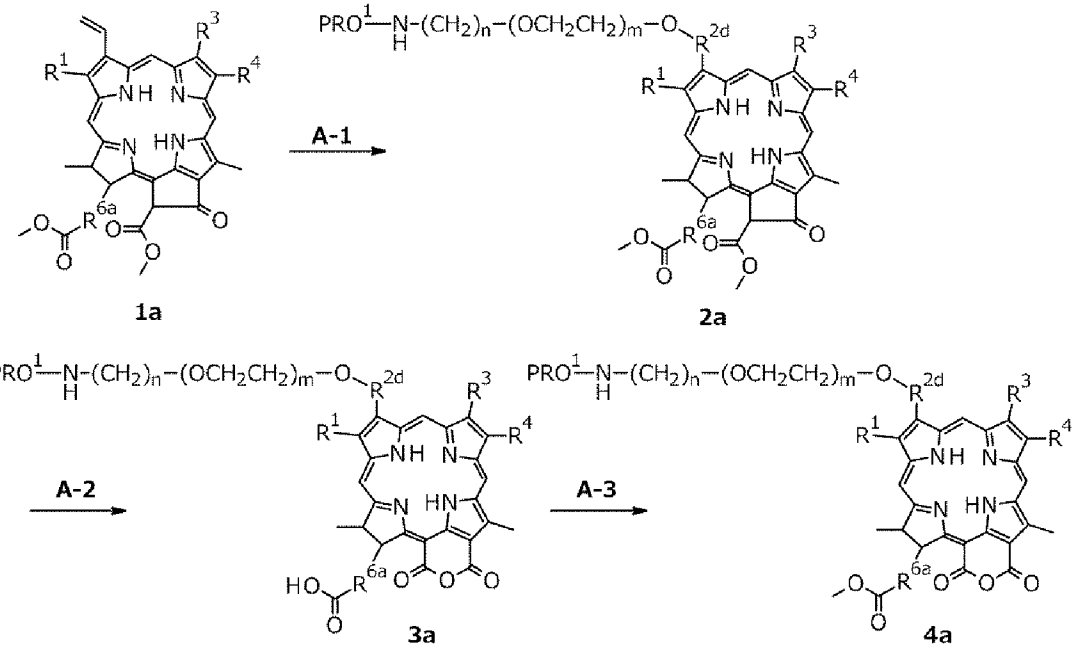
[0261] R^aはカルボキシル基に結合した置換基を示し、好適にはメチル基、エチル基、ベンジル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等である。

[0262] また、Ａ法乃至Ｔ法で保護に関して明示していないアミノ基、ヒドロキシ基は、必要に応じて保護基を使用し、保護してもよい。また、必要に応じて脱保護もしてよく、保護した後、脱保護を行い、別の保護基を付け替えてもよい。

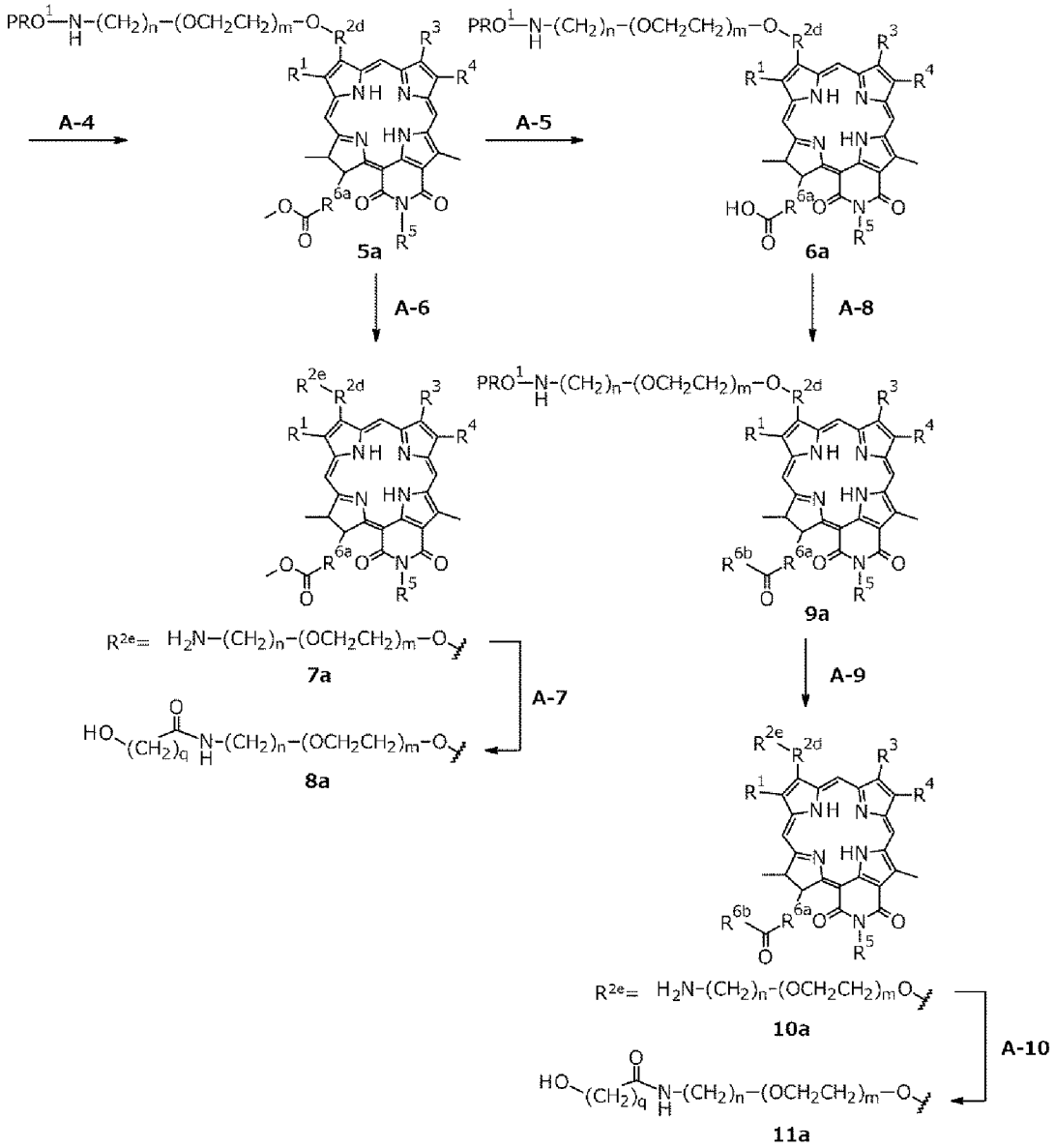
[0263] Ａ法

本製造法は、化合物（２）のR^2にアルキルアルコキシ構造（例えば、－（$CH_2CH_2O)_m$－（$CH_2)_n$－）を有する化合物のうち、R^2に含まれる官能基がＬと結合する化合物（７ａ）、化合物（８ａ）、化合物（１０ａ）、及び化合物（１１ａ）を製造する方法である。

[化116]



[化117]



[0264] Ａ－１工程（１ａ）→（２ａ）：アルコキシ基の導入

化合物（１ａ）を臭化水素酸（５－４０ｗｔ．％酢酸溶液）に溶解し、－３０℃から１００℃まで、好ましくは０℃から３５℃において、３０分から２４時間、好ましくは１時間から１２時間攪拌する。臭化水素酸（５－４０ｗｔ．％酢酸溶液）は、化合物（１ａ）の1モルに対して1モルから過剰モルを用いる。反応混合物を減圧下で留去し、得られる粗体に溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、１，４－ジオキサン、ＴＨＦ、ＤＭＦまたはそれらの混合溶媒）を加えて溶解し、導入するアルコール（Ｐ

$RO^1-NH-(CH_2)_n-(OCH_2CH_2)_m-OH$）を反応させて実施する。必要に応じて、塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等）を加えて行う。化合物（１ａ）の１モルに対して、前記アルコール（$PRO^1-NH-(CH_2)_n-(OCH_2CH_2)_m-OH$）は１から２０モル、好ましくは１から１０モルを用い、塩基は１モルから過剰量、好ましくは１から１０モルを用いる。反応時間は１０分から７２時間、好ましくは３０分から４８時間である。

[0265] Ａ－２工程（２ａ）→（３ａ）：アルカリ加水分解及び酸化的環化反応

化合物（２ａ）を、溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテル、トルエン、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、テトラヒドラフラン、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒）中に溶解させた後、アルカリ試薬（水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等）と塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、４－ジメチルアミノピリジン等）のアルコール（メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等）溶液を加えて実施する。この際、反応混合物に空気等の酸素を含む気体を通じながら反応を実施する。前記アルカリ試薬と前記塩基は化合物（２ａ）の１モルに対して、１から過剰モルを使用し、反応時間は５分から１２時間、好ましくは３０分から４時間である。

[0266] Ａ－３工程（３ａ）→（４ａ）：メチルエステル化反応

化合物（３ａ）を溶媒（ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、１，４－ジオキサン、ＴＨＦまたはそれらの混合溶媒）とメタノールとの混合溶媒中（５：１から１：１（ｖｏｌ／ｖｏｌ））で、－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは－１０℃から５０℃において、（トリメチルシリル）ジアゾメタン（０．６　ｍｏｌ／Ｌ　ヘキサン溶液）と反応させて実施する。（トリメチルシリル）ジアゾメタンは、化合物（３ａ）の１モルに対して、１から１５モル、好ましくは１から６モルを用い、反応時間は３分から２４時間、好ましくは１０分から４

時間である。

[0267] Ａ－４工程（４ａ）→（５ａ）：イミド環化反応

化合物（４ａ）を溶媒（ジクロロメタン、トルエン、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、テトラヒドラフラン、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒）中で、０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から１４０℃において、R^5-NH_2で表されるアミン類と反応させて実施する。化合物（４ａ）の１モルに対して、前記R^5-NH_2で表されるアミン類は１から過剰モル、好ましくは１から１０モル用いる。反応時間は１０分から７２時間、好ましくは３０分から４８時間である。

[0268] Ａ－５工程（５ａ）→（６ａ）：アルカリ加水分解

化合物（５ａ）を溶媒（アセトニトリル、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ，メタノールまたはそれらの混合溶媒）と水との混合溶媒中（９：１から１：１（ｖｏｌ／ｖｏｌ））で、－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から５０℃において、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシムなどのアルカリ試薬と反応させて実施する。前記アルカリ試薬は、化合物（５ａ）の１モルに対して、１モルから過剰モルを用い、反応時間は３０分から７２時間、好ましくは１時間から２４時間である。

[0269] Ａ－６工程（５ａ）→（７ａ）：脱保護基化反応

PRO^1は使用する保護基（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基または９－フルオレニルメチルオキシカルボニル基等）に応じて、公知の方法により脱保護基化することができる。PRO^1がｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基の場合、化合物（５ａ）を溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ＤＭＦ、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、水等又はそれらの混合物）中で、－２０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から３０℃において、酸（トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸等）を用いて実施する。前記酸は、化合物（５ａ）の１モルに対して、０．５から過剰モルを用いる。反応時間は１０分から７２時間、好ましくは３０分から２４時間であ

る。

[0270] Ａ－７工程（７ａ）→（８ａ）：アシル化反応

化合物（７ａ）を溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ＤＭＦ、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、水等又はそれらの混合物）に溶解し、ＨＯ－（CH_2）$_q$－CO_2Hから誘導される酸クロリドやＮ－ヒドロキシスクシンイミジルエステル等のアシル化剤を反応させて実施する。前記アシル化剤は、化合物（５ａ）の１モルに対して１から１０モル、好ましくは１から５モルを用い、反応時間は１０分から２４時間、好ましくは３０分から１２時間である。

[0271] Ａ－８工程（６ａ）→（９ａ）：縮合反応

R^{6b}が、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基の場合、化合物（６ａ）を溶媒（ジクロロメタン、アセトニトリル、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、水等またはそれらの混合溶媒）中で、－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から５０℃において、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、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ァート、Ｎ－エトキシカルボニル－２－エトキシ－１，２－ジヒドロキノリン、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド等の縮合剤と４－ジメチルアミノピリジンの存在下、アルコール（R^{6b}－Ｈ）と反応させて実施する。化合物（６ａ）の１モルに対して、前記アルコール（R^{6b}－Ｈ）は１から１０モル、好ましくは１から５モルを用い、４－ジメチルアミノピリジンは１から５モル、好ましくは１から３モルを用い、縮合剤は１から１０モル、好ましくは１から５モルを用いる。反応時間は１０分から７２時間、好ましくは３０分から２４時間である。

[0272] R^{6b}が－Ｎ（R^{6c}）－R^{6d}の場合、化合物（６ａ）を溶媒（ベンゼン、ト

ルエン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、水等またはそれらの混合溶媒）中で、－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から５０℃において、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロホスフェート、Ｎ－エトキシカルボニル－２－エトキシ－１，２－ジヒドロキノリン、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド等の縮合剤の存在下、アミン（R^{6d}－Ｎ（R^{6c}）－Ｈ）と反応させて実施する。化合物（６ａ）の１モルに対して、前記アミン（R^{6d}－Ｎ（R^{6c}）－Ｈ）は１から１０モル、好ましくは１から５モルを用い、縮合剤は１から１０モル、好ましくは１から５モルを用いる。また、必要に応じて塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、４－ジメチルアミノピリジン等）および添加剤（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール等）を加えて行う。前記塩基は、化合物（６ａ）の１モルに対して１モルから１０モル、好ましくは１から５モルを用いる。添加剤は、化合物（６ａ）の１モルに対して触媒量から５モル、好ましくは０．０５から３モルを用いる。反応時間は１０分から７２時間、好ましくは３０分から２４時間である。

[0273] Ａ－９工程（９ａ）→（１０ａ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

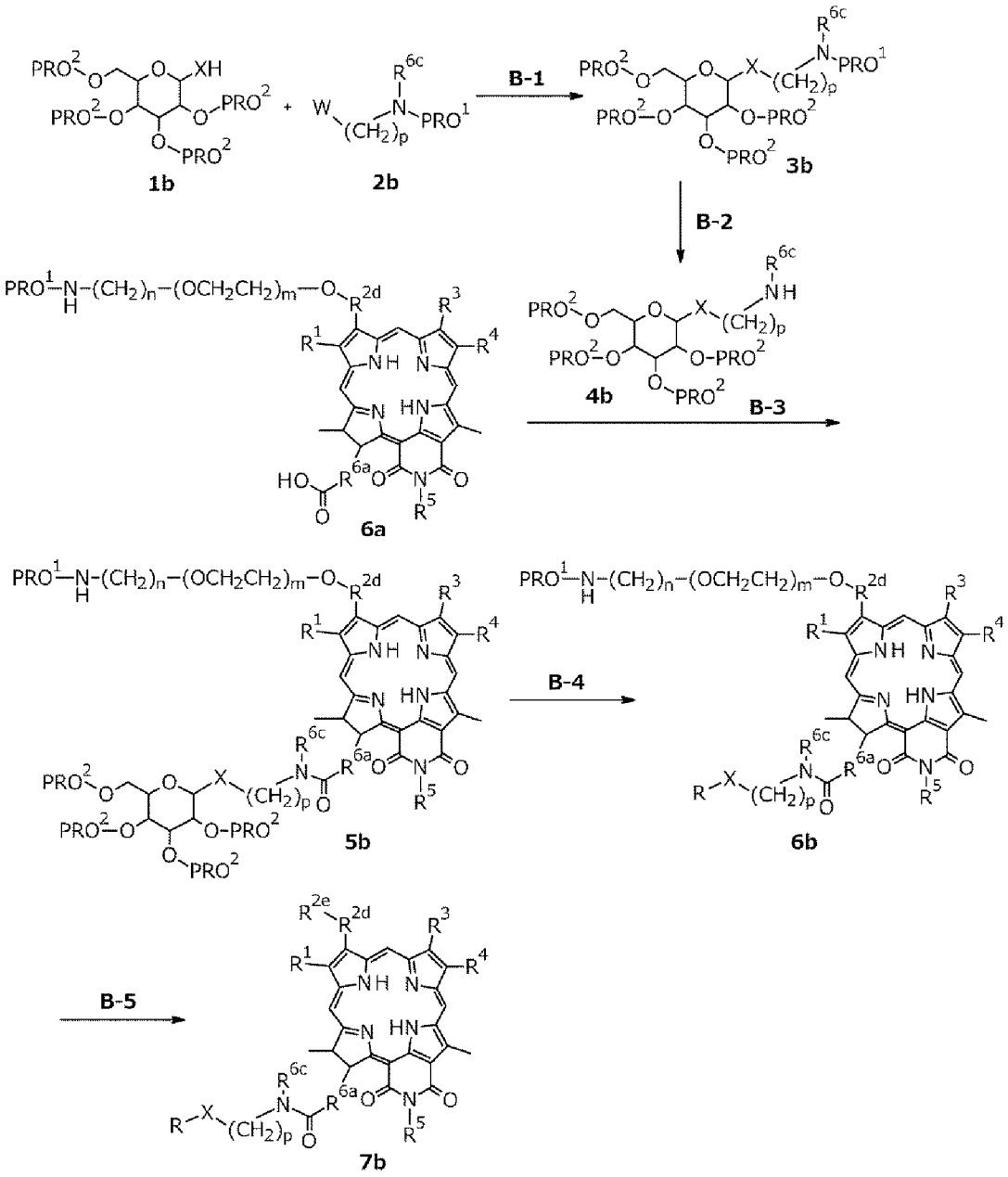
[0274] Ａ－１０工程（１０ａ）→（１１ａ）：アシル化反応

Ａ法Ａ－７工程に従って製造される。

[0275] Ｂ法

本製造法は、化合物（２）のR^{2}にアルキルアルコキシ構造を有する化合物のうち、R^{2}に含まれる官能基がＬと結合し、R^{6e}に糖を有する化合物（７ｂ）を製造する方法である。

[化118]



[0276] Ｂ－１工程（１ｂ）及び（２ｂ）→（３ｂ）：置換反応

脱離基Ｗを有する化合物（２ｂ）を溶媒（アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、水等またはそれらの混合溶媒）中で、－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から５０℃において、化合物（１ｂ）を反応させて実施する。化合物（１ｂ）の１モルに対して、化合物（２ｂ）は１から１０モル、好ましくは

１から５モルを用いる。また、必要に応じて塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、４－ジメチルアミノピリジン等）を加えて行う。前記塩基は、化合物（１ｂ）の１モルに対して１から１０モル、好ましくは１から５モルを用いる。反応時間は１０分から７２時間、好ましくは３０分から４８時間である。

[0277] Ｂ－２工程（３ｂ）→（４ｂ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0278] Ｂ－３工程（６ａ）→（５ｂ）：縮合反応

化合物（６ａ）を溶媒（ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、水等またはそれらの混合溶媒）中で、－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から５０℃において、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロホスフェート、Ｎ－エトキシカルボニル－２－エトキシ－１，２－ジヒドロキノリン、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド等の縮合剤の存在下、化合物（４ｂ）と反応させて実施する。化合物（６ａ）の１モルに対して、化合物（４ｂ）は１から５モル、好ましくは１から３モルを用い、縮合剤は１から５モル、好ましくは１から３モルを用いる。また、必要に応じて塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、４－ジメチルアミノピリジン等）および添加剤（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール等）を加えて行う。前記塩基は、化合物（６ａ）の１モルに対して１から１０モル、好ましくは１から５モルを用いる。添加剤は、化合物（６ａ）の１モルに対して触媒量から過剰量、好ましくは０．０５から３モルを用いる。反応時間は１０分から７２時間、好ましくは３０分から２４時間である。

[0279] Ｂ－４工程（５ｂ）→（６ｂ）：脱保護基化反応

ＰＲＯ^{2}は使用する保護基（アセチル基、ベンジル基、又はｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基又はトリイソプロピルシリル基またはｔｅｒｔ－ブチル基等）に応じて、公知の方法により脱保護基化することができる。ＰＲＯ^{2}がアセチル基の場合、化合物（５ｂ）を溶媒（メタノール、エタノール、トルエン、ジクロロメタン、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、水等またはそれらの混合溶媒）中で、－２０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から５０℃において、適当な塩基（炭酸カリウム、ナトリウムメトキシドまた水酸化ナトリウム等）を反応させて実施する。前記塩基の量としては触媒量から過剰モル、好ましくは０．１から１０モルを用いる。反応時間は１０分から７２時間、好ましくは３０分から２４時間である。

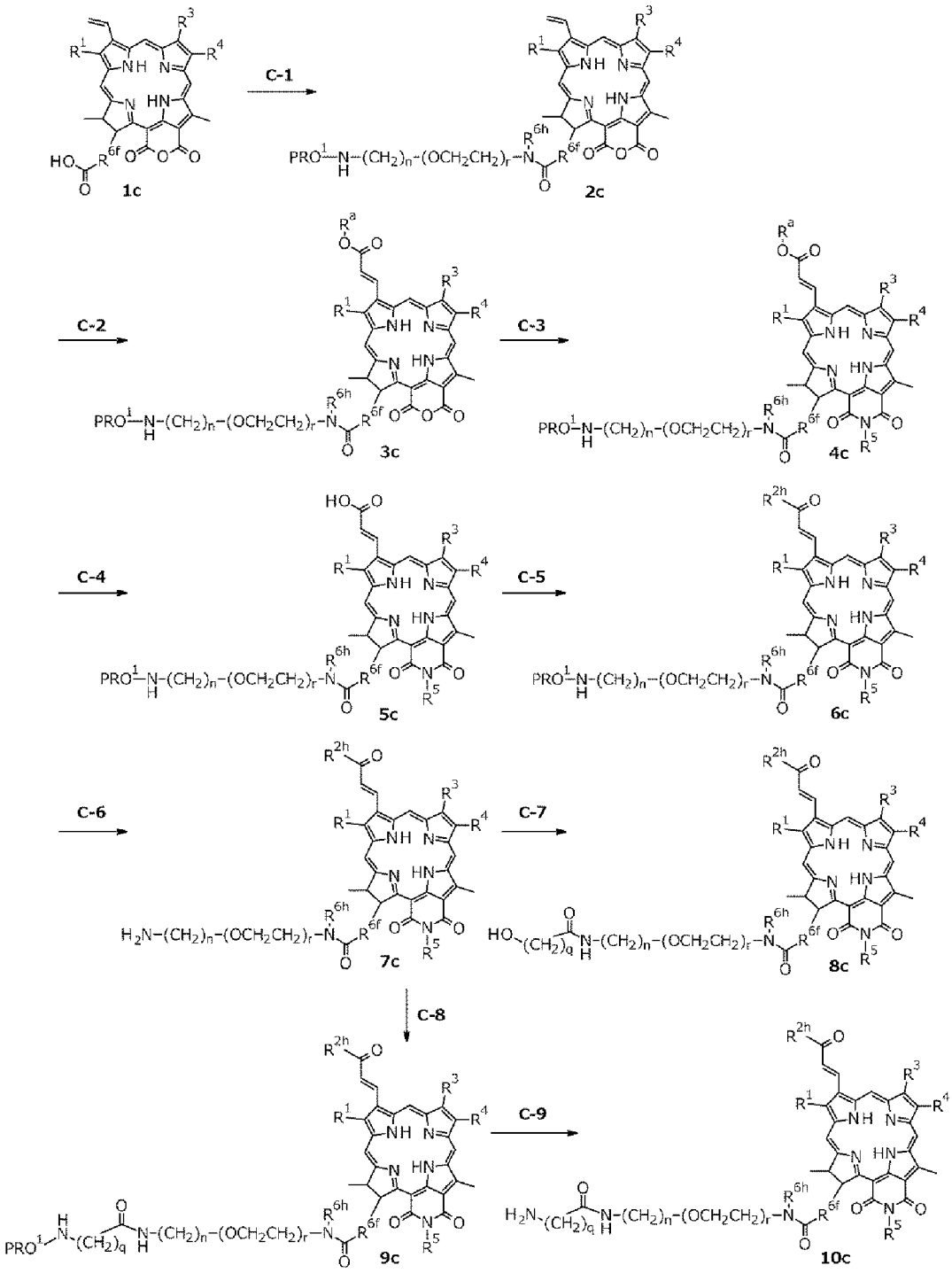
[0280] Ｂ－５工程（６ｂ）→（７ｂ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0281] Ｃ法

本製造法は化合物（２）を製造するために必要な合成中間体、及びＲ^{6}に含まれる官能基がＬと結合し、Ｒ^{2}にアクリル酸を有する化合物（７ｃ）、化合物（８ｃ）及び化合物（１０ｃ）を製造する方法である。

[化119]



[0282] Ｃ－１工程（１ｃ）→（２ｃ）：縮合反応

化合物（１ｃ）を溶媒（ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、水等またはそれらの混合

溶媒）中で、－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から５０℃において、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロホスフェート、Ｎ－エトキシカルボニル－２－エトキシ－１，２－ジヒドロキノリン、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド等の縮合剤の存在下、アミン（ＰＲＯ^{1}－ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_r$－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｎ（Ｒ^{6h}）－Ｈ）と反応させて実施する。縮合剤は、化合物（１ｃ）の１モルに対して、アミン（ＰＲＯ^{1}－ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_r$－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｎ（Ｒ^{6h}）－Ｈ）は１から１０モル、好ましくは１から５モルを用い、縮合剤は１から過剰モル、好ましくは１から５モルを用いる。また、必要に応じて塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、４－ジメチルアミノピリジン等）および添加剤（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール等）を加えて行う。前記塩基は、化合物（１ｃ）の１モルに対して触媒量から過剰モル、好ましくは１から３モルを用いる。添加剤は、化合物（１ｃ）の１モルに対して触媒量から過剰量、好ましくは０．０５から３モルを用いる。反応時間は１０分から７２時間、好ましくは３０分から２４時間である。

[0283] Ｃ－２工程（２ｃ）→（３ｃ）：メタセシス反応

化合物（２ｃ）を溶媒（ジクロロメタン、トルエン、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、テトラヒドラフラン、水等又はこれらの混合溶媒）中で、０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から１４０℃において、［１，３－ビス（２，４，６－トリメチルフェニルイミダゾリジン－２－イリデン）］－（２－イソプロポキシ－５－ニトロベンジリデン）ルテニウム（ＩＩ）ジクロリドやホベイダ－グラブス触媒（登録商標）Ｍ７２０（ジクロロ［１，３－ビス（２，４，６－トリメチルフェニル）－２－イミダゾリジニリデン］（２－イソプロポキシフェニルメチレン）ルテニウム（ＩＩ））

等のオレフィンメタセシス触媒の存在下、アクリル酸エステル類（アクリル酸　ｔｅｒｔ－ブチル等）を用いて実施する。前記オレフィンメタセシス触媒は化合物（２ｃ）の１モルに対して０．０１から１モル、好ましくは０．０１から０．５モルを用いる。また、化合物（２ｃ）の１モルに対して、アクリル酸エステル類は１から過剰モル、好ましくは１から１０モルを用いる。反応時間は１０分から７２時間、好ましくは３０分から２４時間である。

[0284] Ｃ－３工程（３ｃ）→（４ｃ）：イミド環化反応

化合物（３ｃ）を用い、Ａ法Ａ－４工程に従って製造される。

[0285] Ｃ－４工程（４ｃ）→（５ｃ）：脱保護基化反応、及び再保護基化反応

R^aは使用するカルボキシル基に結合した置換基（メチル基、エチル基、ベンジル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等）に応じて、公知の方法により脱保護基化することができる。R^aがｔｅｒｔ－ブチルの場合、化合物（４ｃ）を溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ＤＭＦ、ＴＨＦ等又はそれらの混合物）中で、－２０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から３０℃において、酸（トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸等）を用いて実施する。反応時間は１分から２４時間、好ましくは３０分から２時間である。この反応混合液を濃縮し、減圧化にて得られる粗体を溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ＤＭＦ、１，４－ジオキサン、ＴＨＦ等又はそれらの混合物）に溶解し、－２０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から３０℃において、塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、４－ジメチルアミノピリジン等）の存在下、アミノ基の保護基（PRO^1）化試薬（二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル、クロロぎ酸ベンジル、クロロぎ酸９－フルオレニルメチル等）を反応させて実施する。前記塩基は化合物（４ｃ）の１モルに対して１から過剰モル、好ましくは１から１０モルを用いる。また、化合物（４ｃ）の１モルに対して、前記保護基（PRO^1）化試薬は１から過剰モル、好ましくは１から１０モルを用いる。反応時間は１０分から７２時間、好ましくは３０分から２４時間である。

[0286] Ｃ－５工程（５ｃ）→（６ｃ）：縮合反応

R^{2h}が、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、若しくは－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3の場合、化合物（５ｃ）とアルコール（R^{2h}－Ｈ）、若しくは化合物（５ｃ）とアミン（R^{2h}－Ｈ）を用い、Ａ法Ａ－８工程に従って製造される。

[0287] Ｃ－６工程（６ｃ）→（７ｃ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0288] Ｃ－７工程（７ｃ）→（８ｃ）：アシル化反応

Ａ法Ａ－７工程に従って製造される。

[0289] Ｃ－８工程（７ｃ）→（９ｃ）：アシル化反応

アシル化剤としてPRO^1－ＮＨ－（CH_2）$_q$－CO_2Hから誘導される酸クロリドやＮ－ヒドロキシスクシンイミジルエステル等を用い、Ａ法Ａ－７工程に従って製造される。

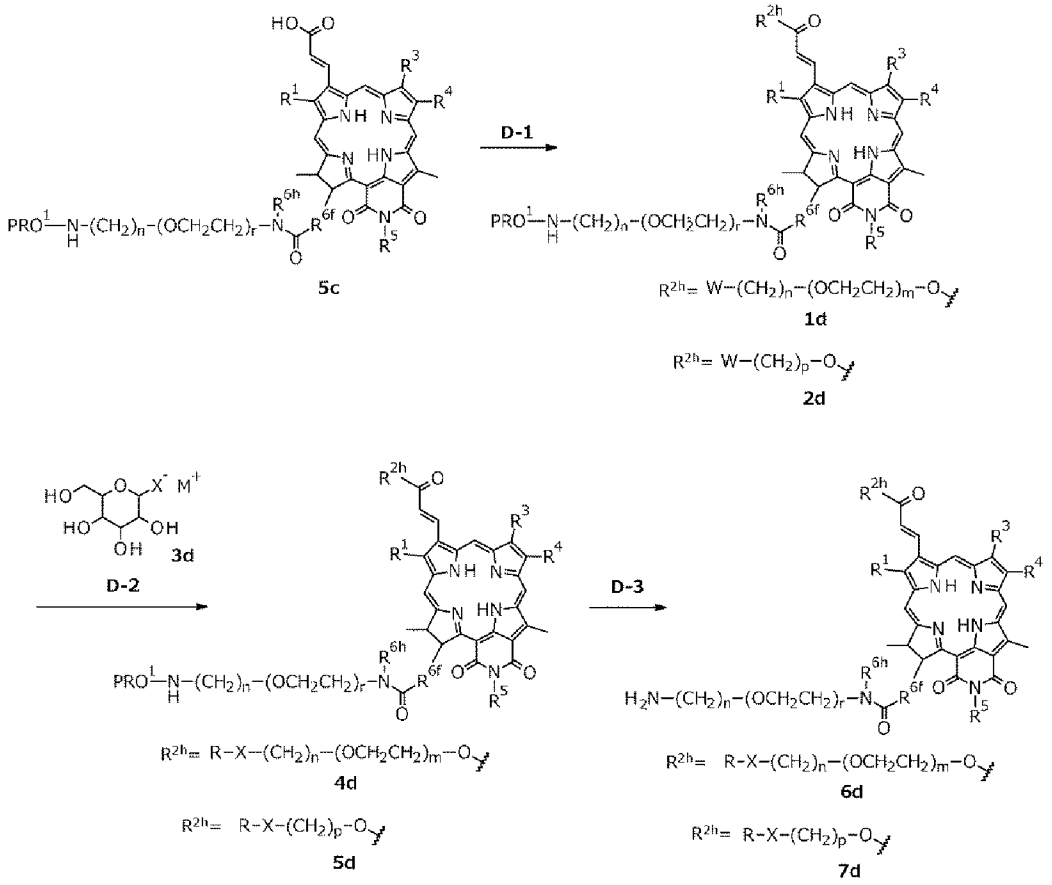
[0290] Ｃ－９工程（７ｃ）→（９ｃ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0291] Ｄ法

本製造法は、化合物（２）のR^2にアクリル酸を有する化合物のうち、R^6に含まれる官能基がＬと結合し、R^2に糖を有する化合物（６ｄ）及び化合物（７ｄ）を製造する方法である。

[化120]



[0292] Ｄ－１工程（５ｃ）→（１ｄ）又は（５ｃ）→（２ｄ）：縮合反応

化合物（５ｃ）を溶媒（ジクロロメタン、アセトニトリル、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、水等またはそれらの混合溶媒）中で、－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から５０℃において、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、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ァート、Ｎ－エトキシカルボニル－２－エトキシ－１，２－ジヒドロキノリン、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド等の縮合剤と４－ジメチルアミノピリジンの存在下、アルコール（Ｗ－（ＣＨ$_2$）$_n$－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_m$－ＯＨ）又はアルコール（Ｗ－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＯＨ）と反応さ

せて実施する。縮合剤は、化合物（５ｃ）の１モルに対して、アルコール（Ｗ－（ＣＨ$_2$）$_p$－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_m$－ＯＨ）又はアルコール（Ｗ－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＯＨ）は１から１０モル、好ましくは１から５モルを用い、４－ジメチルアミノピリジンは１から過剰モル、好ましくは１から３モルを用い、前記縮合剤は１から過剰モル、好ましくは１から５モルを用いる。反応時間は１０分から７２時間、好ましくは３０分から２４時間である。

[0293] Ｄ－２工程（１ｄ）→（４ｄ）又は（２ｄ）→（５ｄ）：置換反応

脱離基Ｗを有する化合物（１ｄ）又は化合物（２ｄ）を溶媒（アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、水等またはそれらの混合溶媒）中で、－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から５０℃において、化合物（３ｄ）を反応させて実施する。化合物（１ｄ）又は化合物（２ｄ）の１モルに対して、化合物（３ｄ）は１から１０モル、好ましくは１から５モルを用いる。反応時間は１０分から１２時間、好ましくは３０分から６時間である。

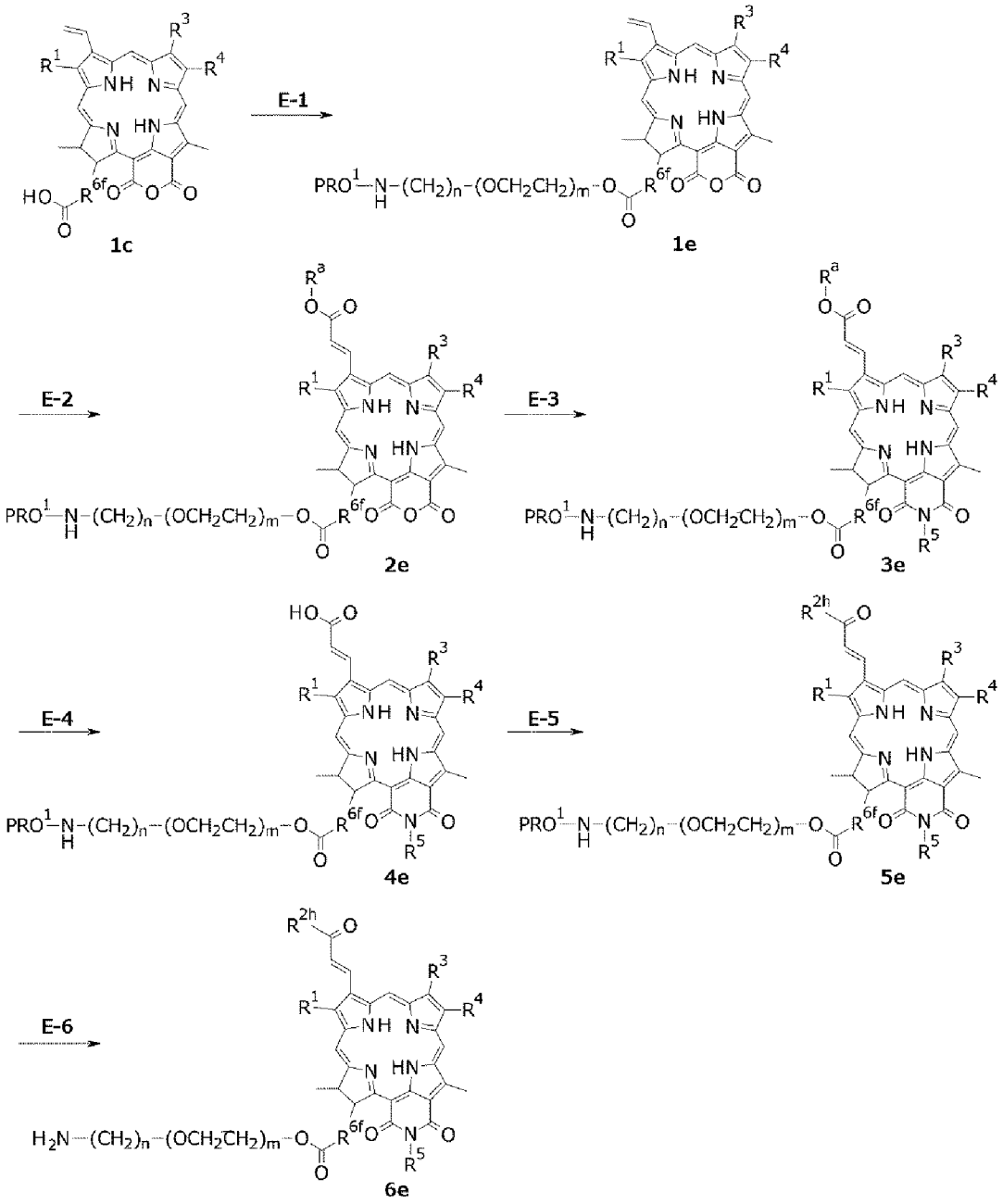
[0294] Ｄ－３工程（４ｄ）→（６ｄ）又は（５ｄ）→（７ｄ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0295] Ｅ法

化合物（２）のＲ^{2}にアクリル酸を有する化合物のうち、Ｒ^{6}に含まれる官能基がＬと結合し、Ｒ^{6g}が－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$となる化合物（６ｅ）の製造法である。

[化121]



[0296] Ｅ－１工程（１ｃ）→（１ｅ）：縮合反応

化合物（１ｃ）とアルコール（ＰＲＯ^{1}－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－ＯＨ）を用い、Ｄ法Ｄ－１工程に従って製造される。

[0297] Ｅ－２工程（１ｅ）→（２ｅ）：メタセシス反応

Ｃ法Ｃ－２工程に従って製造される。

[0298] Ｅ－３工程（２ｅ）→（３ｅ）：イミド環化反応

Ａ法Ａ－４工程に従って製造される。

[0299] Ｅ－４工程（３ｅ）→（４ｅ）：脱保護基化反応、及び再保護基化反応

Ｃ法Ｃ－４工程に従って製造される。

[0300] Ｅ－５工程（４ｅ）→（５ｅ）：縮合反応

Ｃ法Ｃ－５工程に従って製造される。

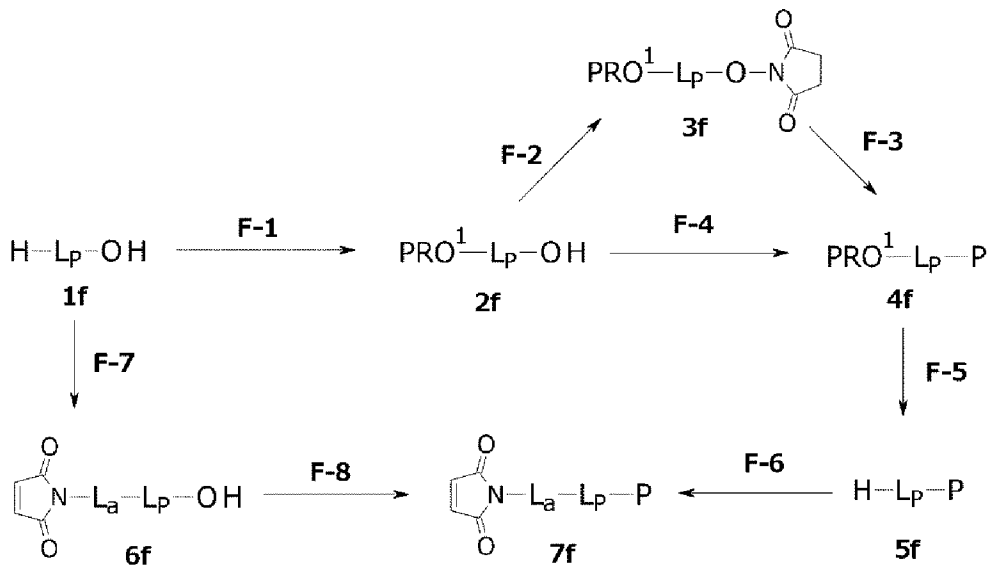
[0301] Ｅ－６工程（５ｅ）→（６ｅ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0302] Ｆ法

本製造法は、光感受性物質Ｐ－Ｈを抗体に結合させるための光感受性物質リンカー（７ｆ）を製造する方法である。

[化122]



一般式Ｌｐで表されるペプチド残基は、アミノ酸の縮合反応により製造できる。また、ＰＲＯ¹はペプチド残基Ｌｐでの Ｎ末端を保護している。

[0303] Ｆ－１工程（１ｆ）→（２ｆ）：保護基の導入

化合物（１ｆ）を溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ＤＭＦ、１，４－ジオキサン、アセトニトリル、ＴＨＦ、水等又はそれらの混合物）中で、－２０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から５０℃にお

いて、アミノ基の保護基（ＰＲＯ[1]）化試薬（二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル、クロロぎ酸ベンジル、クロロぎ酸９－フルオレニルメチル等）を反応させて実施する。また、必要に応じて塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、４－ジメチルアミノピリジン等）を加えて行う。前記保護基（ＰＲＯ[1]）化試薬は、化合物（１ｆ）の１モルに対して１から１０モル、好ましくは１から３モルを用いる。また、前記塩基は化合物（１ｆ）の１モルに対して１から１０モル、好ましくは１から５モルを用いる。反応時間は１０分から７２時間、好ましくは３０分から２４時間である。

[0304] Ｆ－２工程（２ｆ）→（３ｆ）：縮合反応

化合物（２ｆ）とＮ－ヒドロキシスクシンイミドを用い、Ｄ法Ｄ－１工程に従って製造される。

[0305] Ｆ－３工程（３ｆ）→（４ｆ）：アシル化反応

光感受性物質（Ｐ－Ｈ）を溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ＤＭＦ、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、アセトニトリル、水等又はそれらの混合物）中で、－２０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から３０℃において、化合物（３ｆ）を反応させて実施する。また、必要に応じて塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、４－ジメチルアミノピリジン等）を加えて行う。化合物（３ｆ）は、光感受性物質（Ｐ－Ｈ）の１モルに対して１から５モル、好ましくは１から３モルを用いる。また、前記塩基は光感受性物質（Ｐ－Ｈ）の１モルに対して１から過剰量、好ましくは１から１０モルを用いる。反応時間は１０分から７２時間、好ましくは３０分から２４時間である。

[0306] Ｆ－４工程（２ｆ）→（４ｆ）：縮合反応

前記化合物（４ｆ）は、前記化合物（２ｆ）と光感受性物質（Ｐ－Ｈ）の縮合反応を用いて製造することもでき、Ｂ法Ｂ－１工程に従って製造される。

[0307] Ｆ－５工程（４ｆ）→（５ｆ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0308] Ｆ－６工程（５ｆ）→（７ｆ）：アシル化反応又は縮合反応

アシル化反応を用いて化合物（７ｆ）を製造する場合、化合物（５ｆ）とカルボン酸（（ｍａｌｅｉｍｉｄ－Ｎ－ｙｌ）－Ｌａ－ＯＨ）から誘導される酸クロリドやＮ－ヒドロキシスクシンイミジルエステル等のアシル化剤を用い、Ｆ法Ｆ－３工程に従って製造される。

また、縮合反応を用いて化合物（７ｆ）を製造する場合、化合物（５ｆ）とカルボン酸（（ｍａｌｅｉｍｉｄ－Ｎ－ｙｌ）－Ｌａ－ＯＨ）を用い、Ｂ法Ｂ－１工程に従って製造される。

[0309] Ｆ－７工程（１ｆ）→（６ｆ）：縮合反応

化合物（１ｆ）とカルボン酸（（ｍａｌｅｉｍｉｄ－Ｎ－ｙｌ）－Ｌａ－ＯＨ）を用い、Ｂ法Ｂ－１工程に従って製造される。

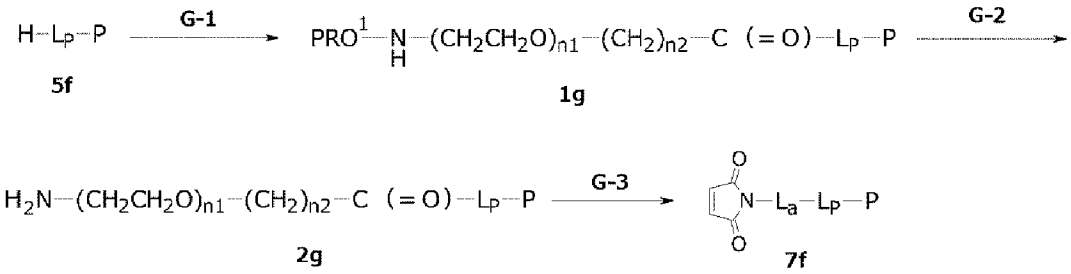
[0310] Ｆ－８工程（６ｆ）→（７ｆ）：縮合反応

化合物（６ｆ）と光感受性物質（Ｐ－Ｈ）を用い、Ｂ法Ｂ－１工程に従って製造される。

[0311] Ｇ法

本製造法は、Ｌａが＊－（CH_2）n^3－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示す）の場合の光感受性物質リンカー（７ｆ）を製造する方法である。

[化123]



[0312] Ｇ－１工程（５ｆ）→（１ｇ）：アシル化反応又は縮合反応

アシル化反応を用いる場合、化合物（５ｆ）とカルボン酸（ＰＲＯ^1－ＮＨ－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－CO_2H）から誘導される酸クロリ

ドやＮ－ヒドロキシスクシンイミジルエステル等のアシル化剤を用い、Ｆ法Ｆ－６工程に従って製造される。

また、縮合反応を用いる場合、化合物（５ｆ）とカルボン酸（PRO^1－ＮＨ－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－CO_2H）を用い、Ｆ法Ｆ－６工程に従って製造される。

[0313] Ｇ－２工程（１ｇ）→（２ｇ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0314] Ｇ－３工程（２ｇ）→（７ｆ）：アシル化反応又は縮合反応

アシル化反応を用いる場合、化合物（２ｇ）とカルボン酸（（ｍａｌｅｉｍｉｄ－Ｎ－ｙｌ）－（CH_2）n^3－CO_2H）から誘導される酸クロリドやＮ－ヒドロキシスクシンイミジルエステル等のアシル化剤を用い、Ｆ法Ｆ－３工程に従って製造される。

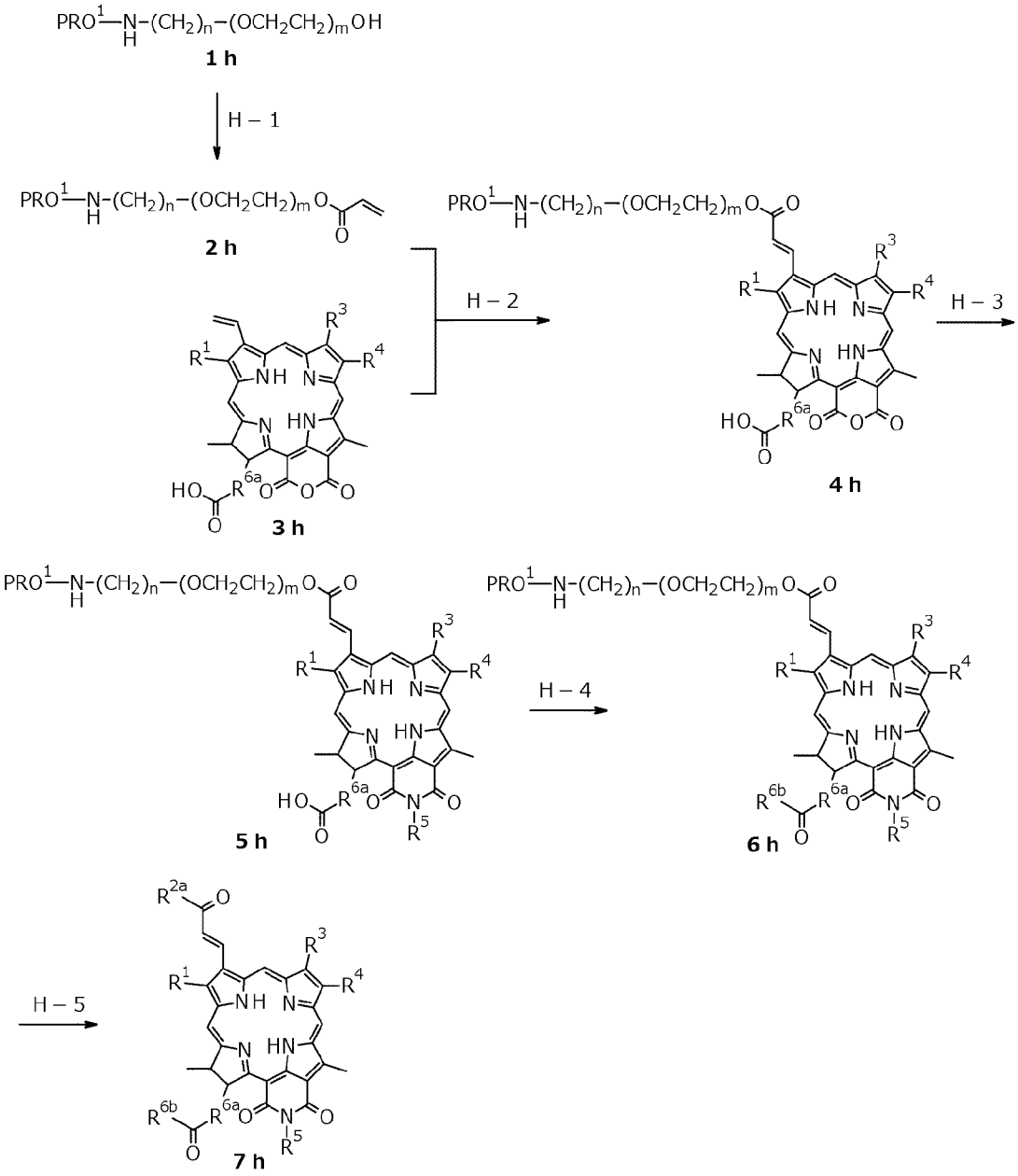
また、縮合反応を用いる場合、化合物（２ｇ）とカルボン酸（（ｍａｌｅｉｍｉｄ－Ｎ－ｙｌ）－（CH_2）n^3－CO_2H）を用い、Ｂ法Ｂ－１工程に従って製造される。

[0315] Ｈ法

本製造法は、化合物（２）のR^2にアクリル酸を有する化合物のうち、R^2に含まれる官能基がＬと結合する化合物（７ｈ）を製造する方法である。

[0316]

[化124]



[0317] H－１工程（１ｈ）→（２ｈ）：エステル化

化合物（１ｈ）を溶媒（アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、水等またはそれらの混合溶媒）中で、－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは－１０℃から５０℃において、アクリル酸クロリドを反応させて実施する。化合物（１ｈ）

の１モルに対して、アクリル酸クロリドは１から１０モル、好ましくは１から５モルを用いる。また、必要に応じて塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、４－ジメチルアミノピリジン等）を加えて行う。前記塩基は、化合物（１ｈ）の１モルに対して１から１０モル、好ましくは１から５モルを用いる。反応時間は１０分から７２時間、好ましくは３０分から２４時間である。

Ｈ－２工程（３ｈ）→（４ｈ）：メタセシス反応

化合物（２ｈ）と化合物（３ｈ）を用い、Ｃ法Ｃ－２工程に従って製造される。

Ｈ－３工程（４ｈ）→（５ｈ）：イミド環化反応

Ａ法Ａ－４工程に従って製造される。

Ｈ－４工程（５ｈ）→（６ｈ）：縮合反応

Ａ法Ａ－８工程に従って製造される。

Ｈ－５工程（６ｈ）→（７ｈ）：脱保護基化反応

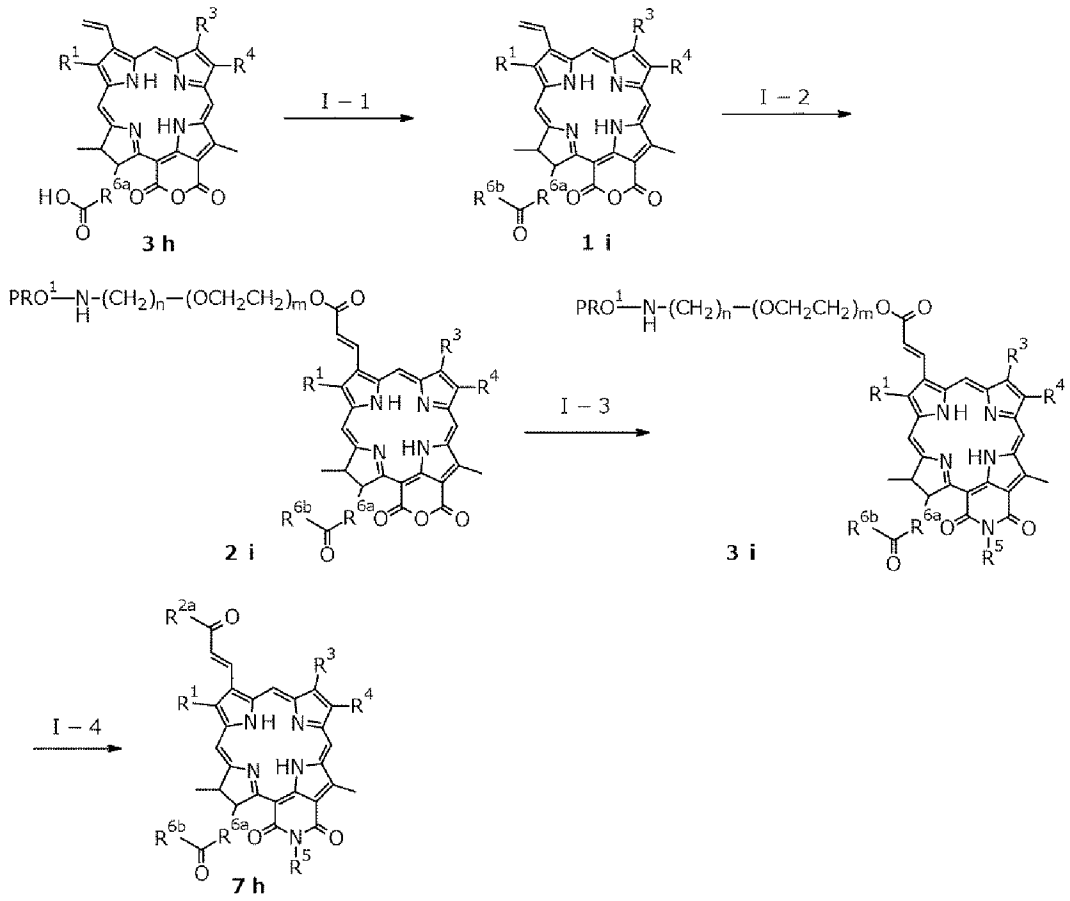
Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0318] Ｉ法

H法で製造される化合物（７ｈ）は、以下に記載するＩ法に従って製造することができる。

[0319]

[化125]



[0320] Ｉ－１工程（３ｈ）→（１ｉ）：縮合反応

Ａ法Ａ－８工程に従って製造される。

Ｉ－２工程（１ｉ）→（２ｉ）：メタセシス反応

化合物（２ｈ）と化合物（１ｉ）を用い、Ｃ法Ｃ－２工程に従って製造される。

Ｉ－３工程（２ｉ）→（３ｉ）：イミド環化反応

Ａ法Ａ－４工程に従って製造される。

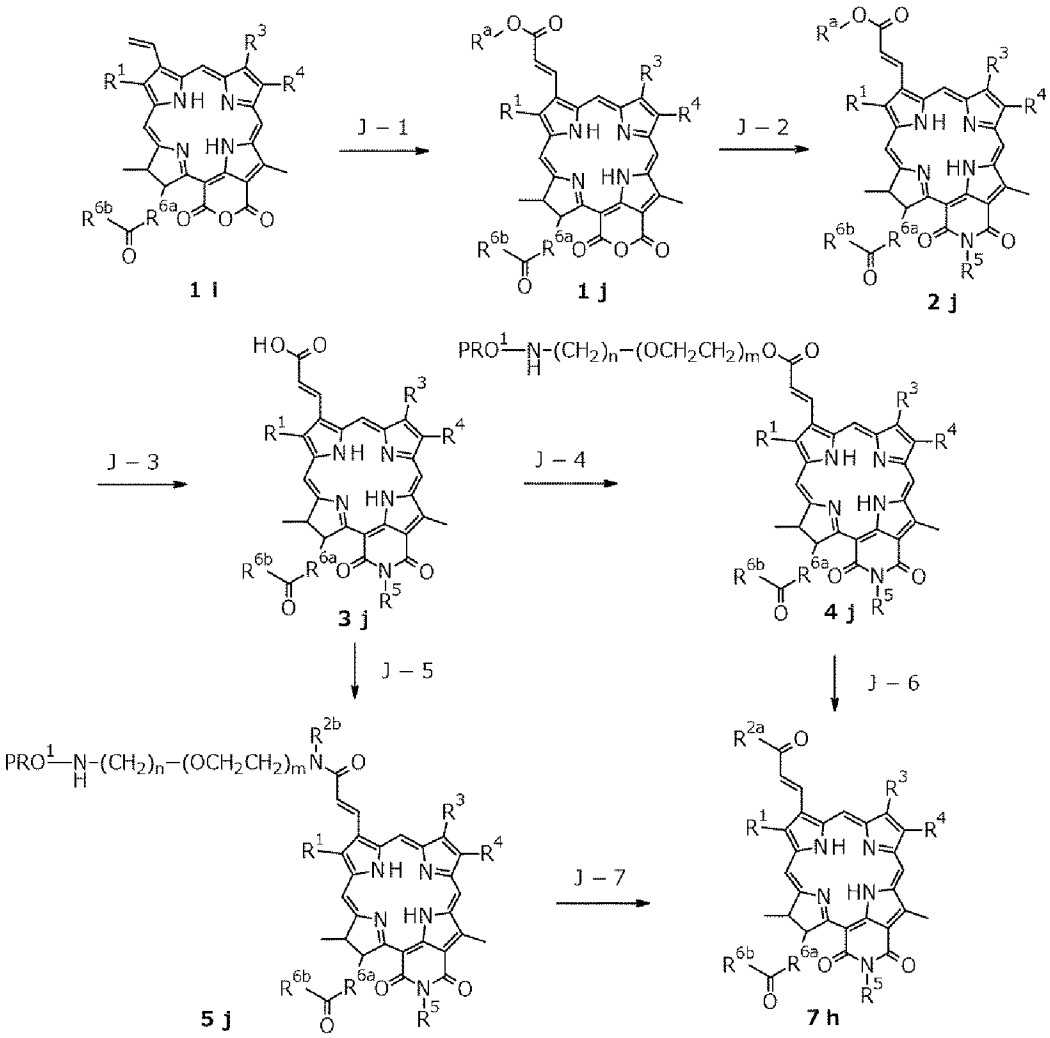
Ｉ－４工程（３ｉ）→（７ｈ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0321] Ｊ法

Ｈ法で製造される化合物（７ｈ）は、以下に記載するＪ法に従って製造することができる。

[0322] [化126]



Ｊ－１工程（１ｉ）→（１ｊ）：メタセシス反応

Ｃ法Ｃ－２工程に従って製造される。

Ｊ－２工程（１ｊ）→（２ｊ）：イミド環化反応

Ａ法Ａ－４工程に従って製造される。

Ｊ－３工程（２ｊ）→（３ｊ）：脱保護基化反応

Ｃ法Ｃ－４工程に従って製造される。

Ｊ－４工程（３ｊ）→（４ｊ）：縮合反応

化合物（３ｊ）とアルコール（ＰＲＯ^{1}－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－ＯＨ）を用い、Ｄ法Ｄ－１工程に従って製造される。

Ｊ－５工程（３ｊ）→（５ｊ）：縮合反応

化合物（３ｊ）とアミン（ＰＲＯ^{1}－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｎ（Ｒ^{2b}）－Ｈ）を用い、Ｃ法Ｃ－１工程に従って製造される。

Ｊ－６工程（４ｊ）→（７ｈ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

Ｊ－７工程（５ｊ）→（７ｈ）：脱保護基化反応

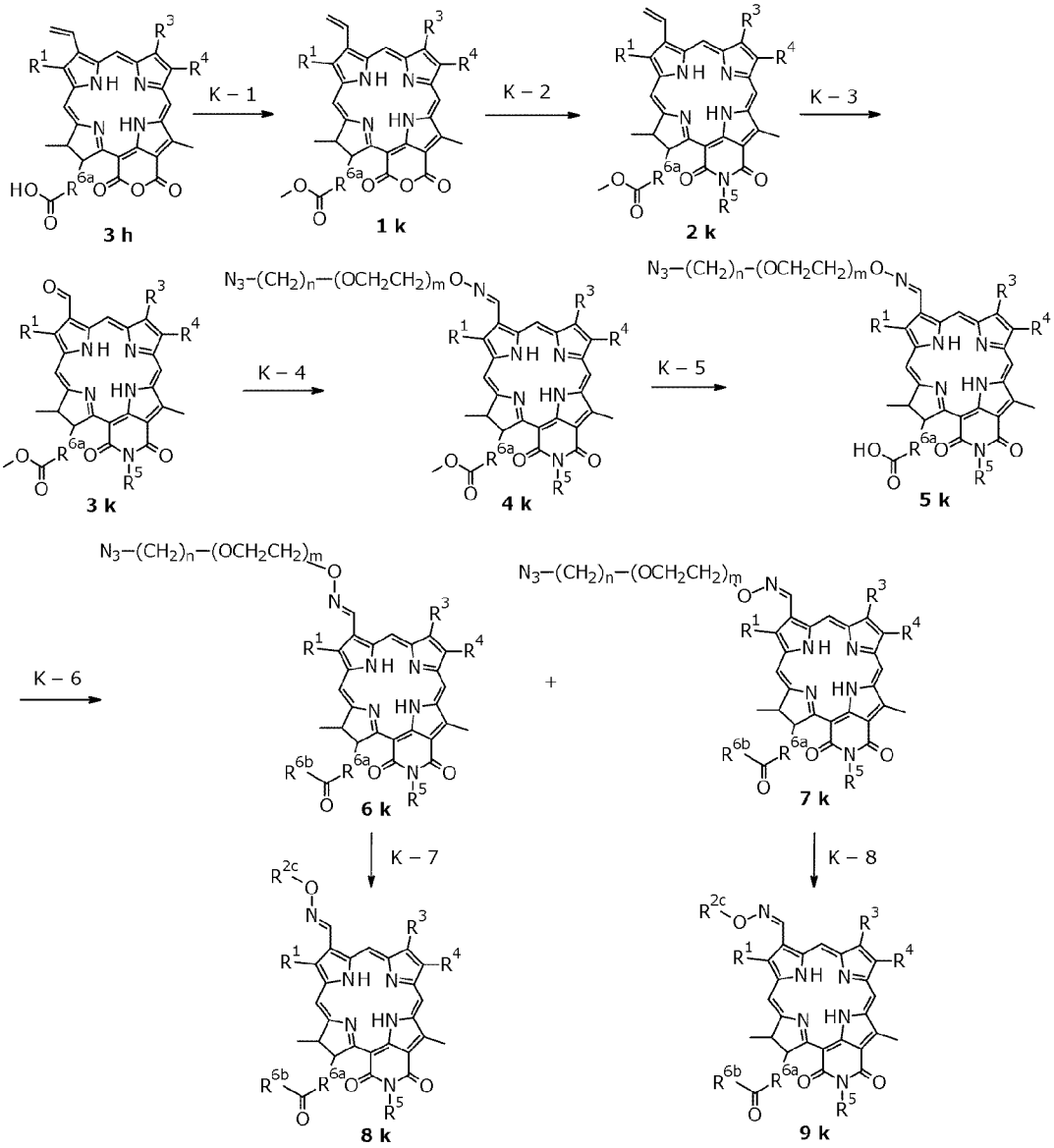
Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0323] Ｋ法

本製造法は、化合物（２）のＲ^{2}が－ＣＨ＝Ｎ－Ｒ^{2c}で示されるオキシム構造を有する化合物のうち、Ｒ^{2}に含まれる官能基がＬと結合する化合物（８ｋ）、及び化合物（９ｋ）を製造する方法である。

[0324]

[化127]



[0325] Ｋ－１工程（３ｈ）→（１ｋ）：メチルエステル化反応

化合物（３ｈ）を用い、Ａ法Ａ－３工程に従って製造される。

Ｋ－２工程（１ｋ）→（２ｋ）：イミド環化反応

Ａ法Ａ－４工程に従って製造される。

Ｋ－３工程（２ｋ）→（３ｋ）：酸化反応

化合物（２ｋ）を、溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテル、トルエン、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、テトラヒドラフラン、アセトニトリル又はこれらの混合溶媒）と水の混合溶媒中に溶解させた後、－３０℃から反応に

用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から５０℃において、オスミウム（ＶＩ）酸カリウム二水和物、４－メチルモルホリンＮ－オキシド、及び過ヨウ素酸ナトリウムを加えて実施する。化合物（２ｋ）の１モルに対して、オスミウム（ＶＩ）酸カリウム二水和物は０．００５から１．５モル、好ましくは０．０１から０．０５モルを用い、４－メチルモルホリンＮ－オキシドは１から５モル、好ましくは１から３モルを用い、過ヨウ素酸ナトリウムは１から１０モル、好ましくは３から７モルを用いる。反応時間は３０分から１２時間、好ましくは１時間から５時間である。

Ｋ－４工程（３ｋ）→（４ｋ）：オキシム化反応

化合物（３ｋ）を、溶媒（ピリジン、ジクロロメタン、トルエン、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、テトラヒドラフラン、アセトニトリル、トリエチルアミン、水又はこれらの混合溶媒）に溶解し、０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から１３０℃において、アミン（N_3－（CH_2）$_n$－（OCH_2CH_2）$_m$－NH_2）を反応させて実施する。化合物（３ｋ）の１モルに対して、アミン（N_3－（CH_2）$_n$－（OCH_2CH_2）$_m$－NH_2）は１から１０モル、好ましくは１．２から５モルを用いる。反応時間は３０分から１２時間、好ましくは１時間から５時間である。

Ｋ－５工程（４ｋ）→（５ｋ）：アルカリ加水分解

Ａ法Ａ－５工程に従って製造される。

Ｋ－６工程（５ｋ）→（６ｋ）、及び（７ｋ）：縮合反応

Ａ法Ａ－８工程に従って製造され、化合物（６ｋ）と化合物（７ｋ）を混合物として得る。この際、高速液体クロマトグラフィーを用いて分離精製し、化合物（６ｋ）、及び化合物（７ｋ）を単一化合物として製造する。

Ｋ－７工程（６ｋ）→（８ｋ）：還元反応

化合物（６ｋ）を、溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテル、トルエン、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、テトラヒドラフラン、アセトニトリル又はこれらの混合溶媒）と水の混合溶媒中に溶解させた後、０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から５０℃において、トリフェニルホス

フィンを加えて実施する。化合物（６ｋ）の１モルに対して、トリフェニルホスフィンは１から２０モル、好ましくは１．５から１０モルを用いる。反応時間は３時間から７２時間、好ましくは６時間から４８時間である。

Ｋ－８工程（７ｋ）→（９ｋ）：還元反応

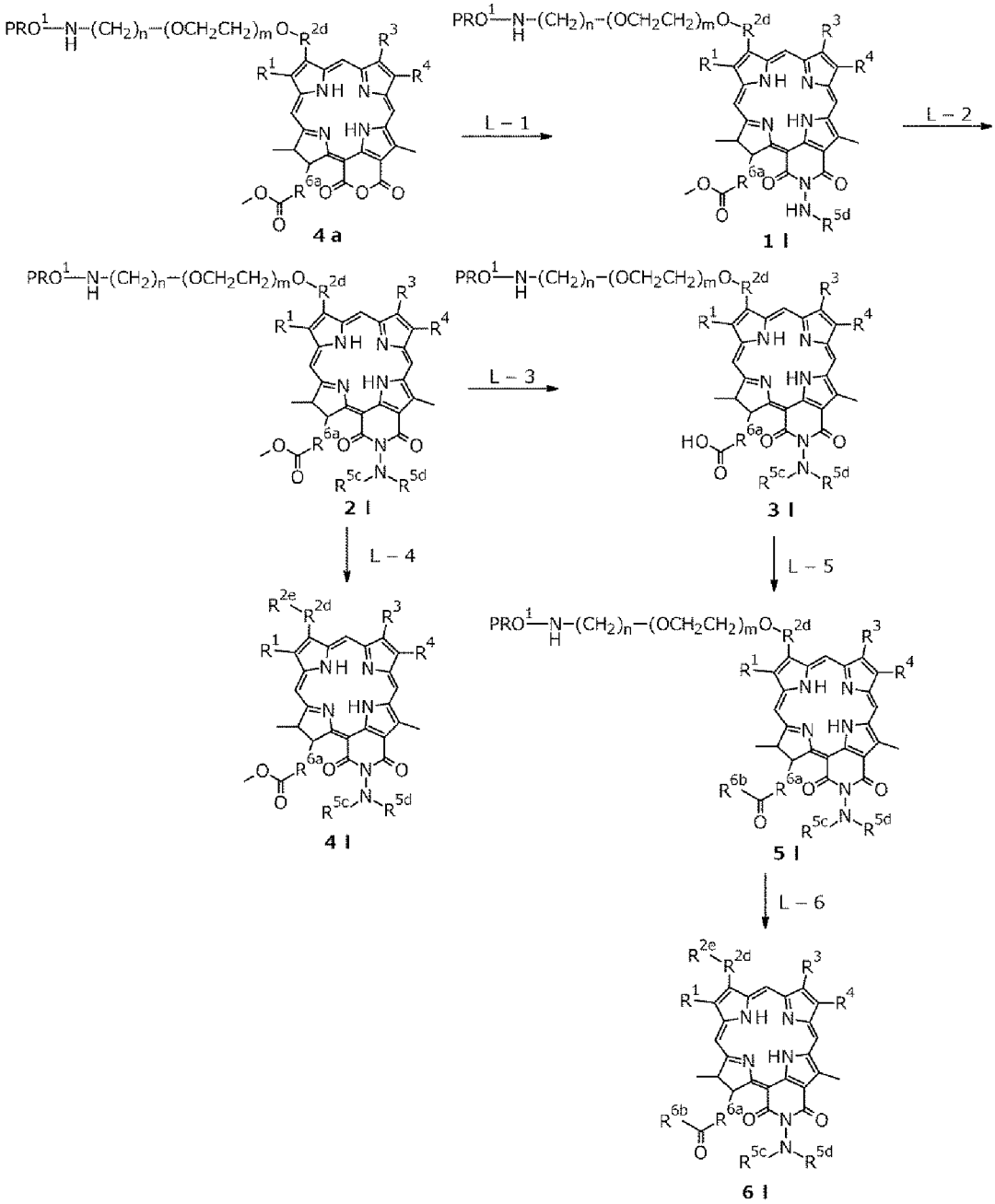
Ｋ法Ａ－７工程に従って製造される。

[0326] Ｌ法

本製造法は、化合物（２）のＲ^{2}にアルキルアルコキシ構造を有する化合物で、Ｒ^{2}に含まれる官能基がＬと結合する化合物のうち、ヒドラジノイミド環を有する化合物（４ｌ）、及び化合物（６ｌ）を製造する方法である。

[0327]

[化128]



[0328] Ｌ－１工程（４ａ）→（１ｌ）：イミド環化反応

化合物（４ａ）とヒドラジン（R^{5d}－ＮＨ－NH_2）を用い、Ａ法Ａ－４工程に従って製造される。

Ｌ－２工程（１ｌ）→（２ｌ）：アシル化反応

化合物（１ｌ）を溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ＤＭＦ、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、水等又はそれらの混合物）に溶解し、塩基（ピリジ

ン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、４－ジメチルアミノピリジン等）の存在下、０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から５０℃において、酸クロリド（R^{5c}－ＣＩ）や酸無水物（$(R^{5c})_2O$）等のアシル化剤と反応させて実施する。前記塩基は、化合物（１Ｉ）の１モルに対して１から過剰モル、好ましくは１から５０モルを用い、アシル化剤は、１から１０モル、好ましくは１から５モルを用い、反応時間は１５分から４８時間、好ましくは３０分から１２時間である。

Ｌ－３工程（２Ｉ）→（３Ｉ）：アルカリ加水分解

Ａ法Ａ－５工程に従って製造される。

Ｌ－４工程（２Ｉ）→（４Ｉ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

Ｌ－５工程（３Ｉ）→（５Ｉ）：縮合反応

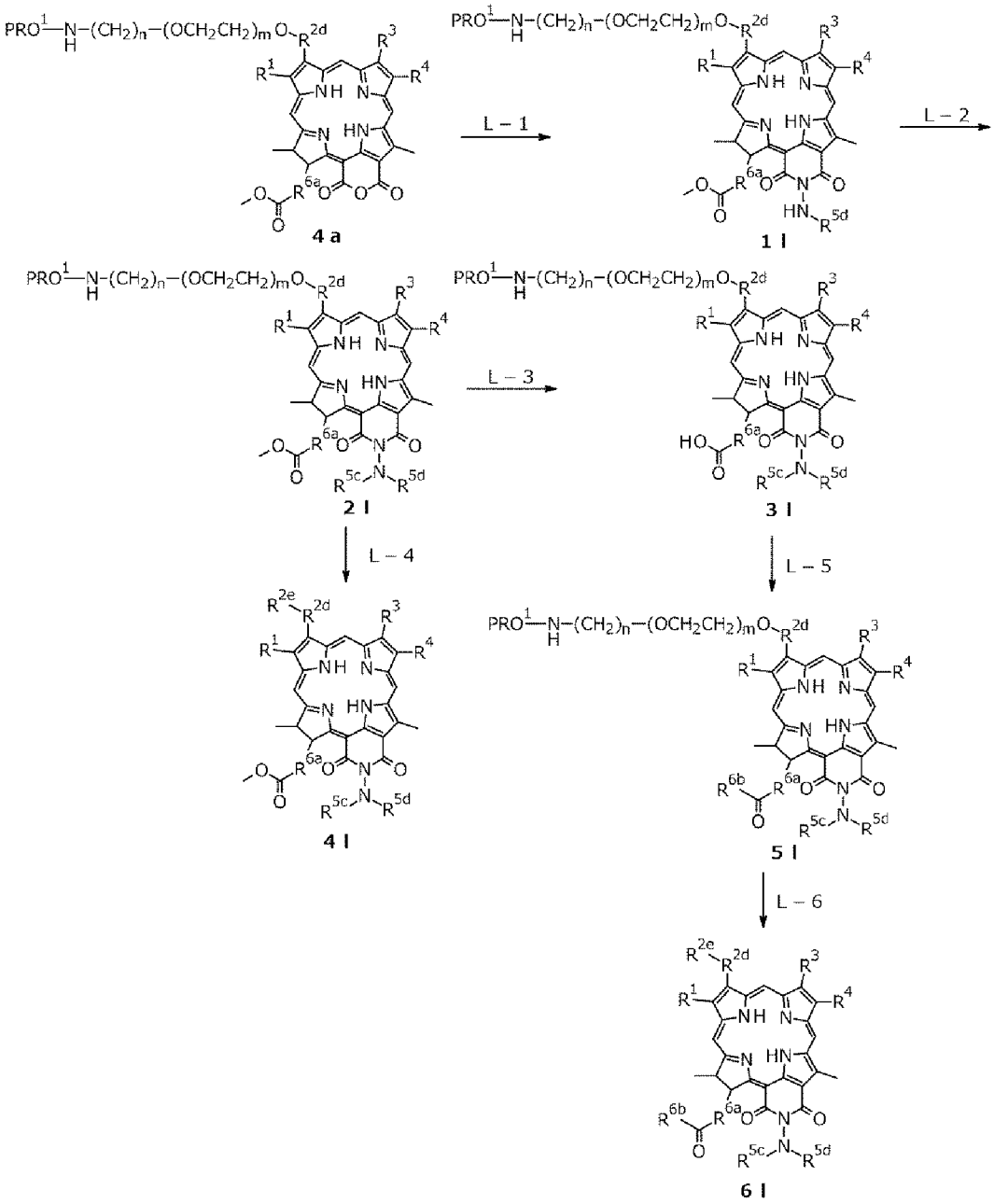
Ａ法Ａ－８工程に従って製造される。

Ｌ－６工程（５Ｉ）→（６Ｉ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0329]

[化129]

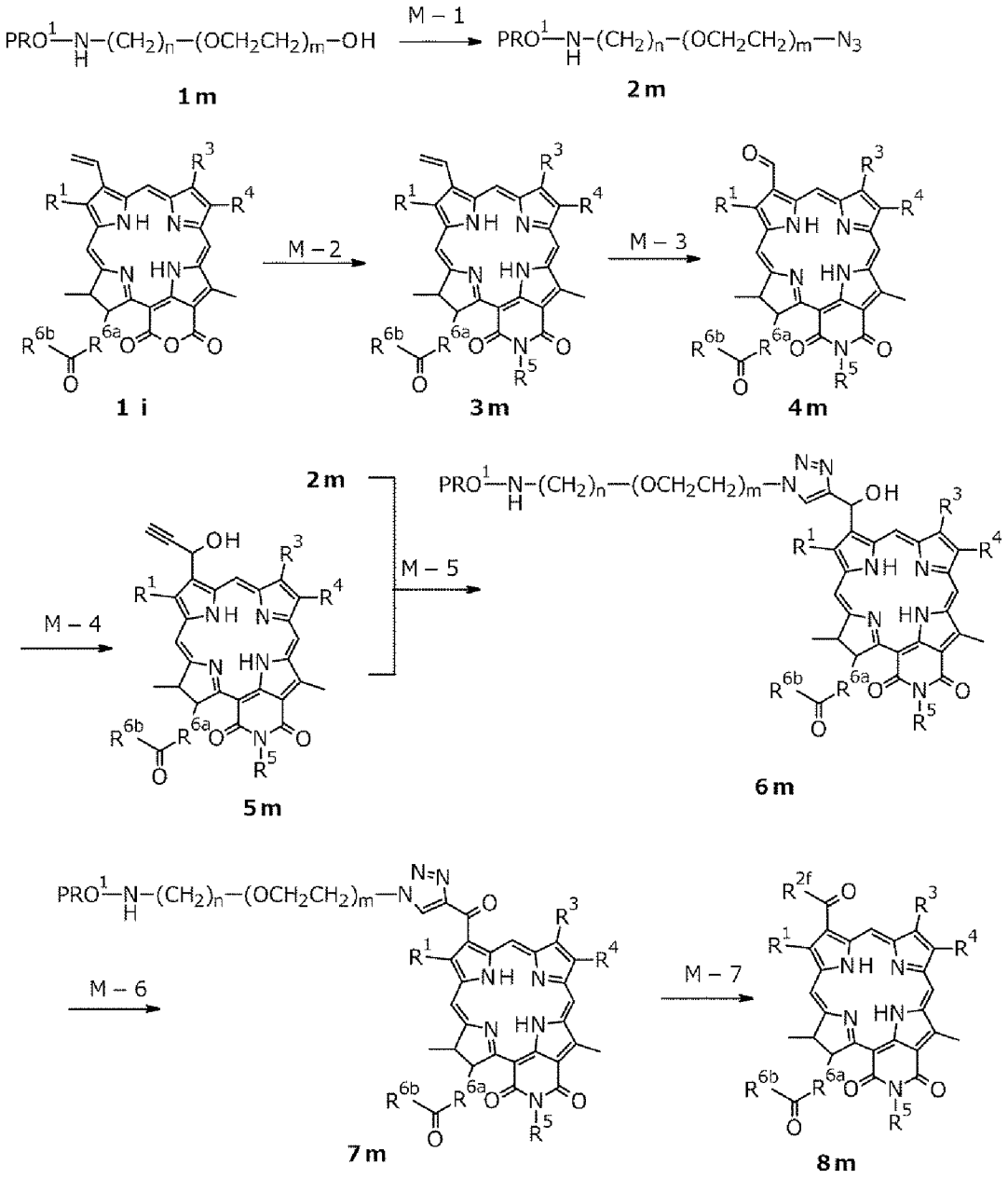


[0330] M法

本製造法は、化合物（２）のＲ²に芳香族ヘテロ環構造を有する化合物で、Ｒ²に含まれる官能基がＬと結合する化合物のうち、トリアゾール環を有する化合物（８ｍ）を製造する方法である。

[0331]

[化130]



[0332] Ｍ－１工程（１ｍ）→（２ｍ）：アジド化反応

化合物（１ｍ）を溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ＤＭＦ、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、水等又はそれらの混合物）に溶解し、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、４－ジメチルアミノピリジン等）の存在下、－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは－１０℃から５０℃において、メタンスルホニ

ルクロリドと反応させて実施する。前記塩基は、化合物（１ｍ）の１モルに対して１から３０モル、好ましくは１から５モルを用い、メタンスルホニルクロリドは、１から１０モル、好ましくは１から５モルを用い、反応時間は３０分から２４時間、好ましくは１時間から１２時間である。反応液を濃縮し、得られる残渣を溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、エタノール、メタノール、ＤＭＦ、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、水等又はそれらの混合物）に溶解し、－１０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは室温から１００℃において、アジ化ナトリウムと反応させて実施する。化合物（１ｍ）の１モルに対して、アジ化ナトリウムは０．５から１０モル、好ましくは１から５モルを用いる。反応時間は１時間から７２時間、好ましくは２時間から１２時間である。

Ｍ－２工程（１ｉ）→（３ｍ）：イミド環化反応

Ａ法Ａ－４工程に従って製造される。

Ｍ－３工程（３ｍ）→（４ｍ）：酸化反応

Ｋ法Ｋ－３工程に従って製造される。

Ｍ－４工程（４ｍ）→（５ｍ）：１，２付加反応

化合物（４ｍ）を溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ＤＭＦ、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、水等又はそれらの混合物）に溶解し、－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは－１０℃から５０℃において、エチニルマグネシウムブロミドと反応させて実施する。エチニルマグネシウムブロミドは、１から１０モル、好ましくは１から５モルを用い、反応時間は１５分から１２時間、好ましくは３０分から６時間である。

Ｍ－５工程（５ｍ）→（６ｍ）：クリック環化反応

化合物（２ｍ）と化合物（５ｍ）を溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ＤＭＦ、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、水等又はそれらの混合物）に溶解し、０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは室温から１００℃において、テトラキス（アセトニトリル）銅（Ｉ）ヘキサフルオロホスファートとトリス［（１－ベンジル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル

）メチル］アミンを加えて実施する。化合物（５ｍ）の１モルに対して、化合物（２ｍ）は０．５から１０モル、好ましくは１から５モルを用い、テトラキス（アセトニトリル）銅（Ｉ）ヘキサフルオロホスファートは０．０５から２モル、好ましくは０．１から１モルを用い、トリス［（１－ベンジル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル］アミンは０．０５から２モル、好ましくは０．１から１モルを用いる。反応時間は３０分から１２時間、好ましくは１時間から６時間である。

Ｍ－６工程（６ｍ）→（７ｍ）：酸化反応

化合物（６ｍ）を溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ＤＭＦ、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、水等又はそれらの混合物）に溶解し、－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは－１０℃から３０℃において、酸化剤（１，１，１－トリアセトキシ－１，１－ジヒドロ－１，２－ベンゾヨードキソール－３－（１Ｈ）－オン、酸化クロム、スルホニルイリド、テトラプロピルアンモニウムペルルテナート、２－アザアダマンタン－Ｎ－オキシルなど）と反応させて実施する。酸化剤は０．５から５モル、好ましくは１から３モルを用い、反応時間は１５分から１２時間、好ましくは３０分から６時間である。

Ｍ－７工程（７ｍ）→（８ｍ）：脱保護基化反応

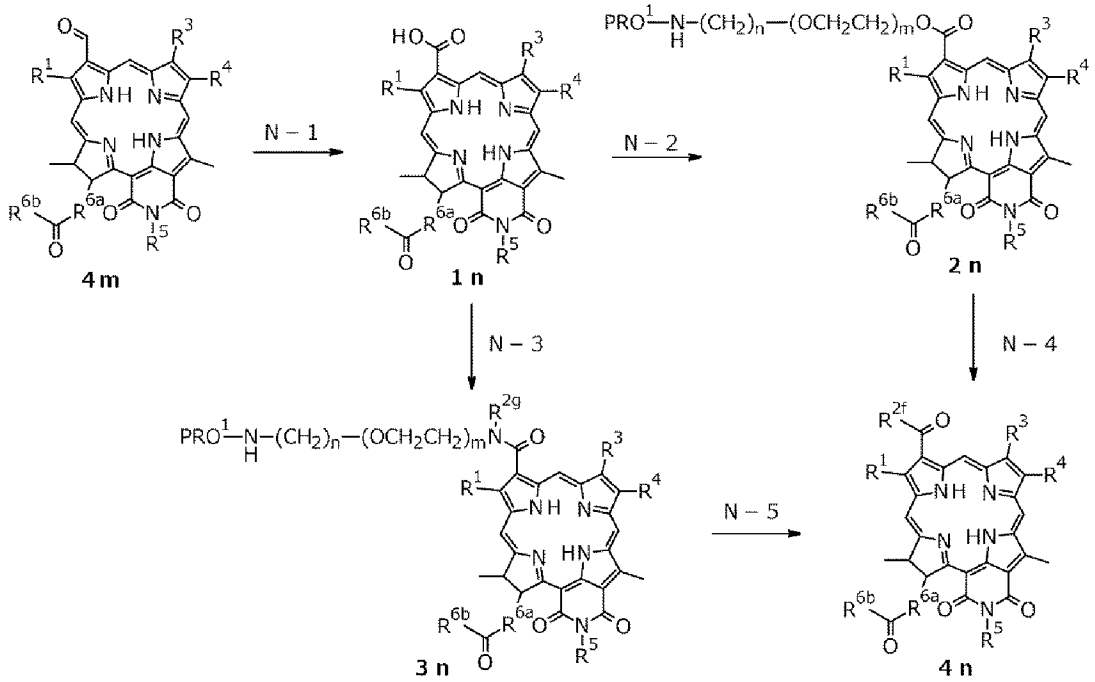
Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0333] Ｎ法

本製造法は、化合物（２）のR^2が－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2f}で示されるカルボニル構造を有する化合物のうち、R^2に含まれる官能基がＬと結合する化合物（４ｎ）を製造する方法である。

[0334]

[化131]



[0335] Ｎ－１工程（４ｍ）→（１ｎ）：酸化反応

化合物（４ｍ）を溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ＤＭＦ、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、水等又はそれらの混合物）に溶解し、－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは－１０℃から３０℃において２－メチル－２－ブテンとスルファミン酸を加え、５秒から１時間、好ましくは１分から１時間攪拌する。２－メチル－２－ブテンは１から１０００モル、好ましくは５０から５００モルを用い、スルファミン酸は１から３０モル、好ましくは３から１５モルを用いる。この反応混合物に、－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは－１０℃から３０℃において亜塩素酸ナトリウムの水溶液を反応させて実施する。亜塩素酸ナトリウムは０．５から５モル、好ましくは１から３モルを用い、反応時間は１５分から１２時間、好ましくは３０分から３時間である。

Ｎ－２工程（１ｎ）→（２ｎ）：縮合反応

化合物（１ｎ）とアルコール（ＰＲＯ^{1}－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－ＯＨ）を用い、Ｄ法Ｄ－１工程に従って製造される。

Ｎ－３工程（１ｎ）→（３ｎ）：縮合反応

化合物（１ｎ）とアミン（ＰＲＯ^{1}－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｎ（Ｒ^{2g}）－Ｈ）を用い、Ｃ法Ｃ－１工程に従って製造される。

Ｎ－４工程（２ｎ）→（４ｎ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

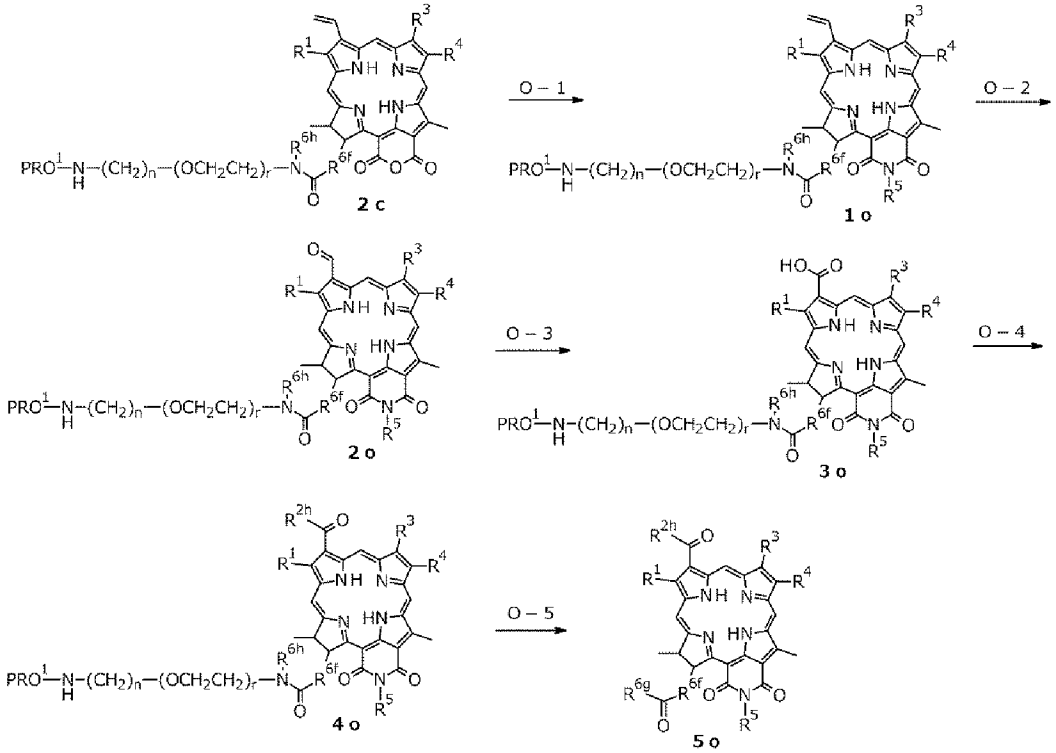
Ｎ－５工程（３ｎ）→（４ｎ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0336] Ｏ法

本製造法は、化合物（２）のＲ^{2}が－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2h}で示されるカルボニル構造を有する化合物のうち、Ｒ^{6}に含まれる官能基がＬと結合する化合物（５ｏ）を製造する方法である。

[0337] [化132]



[0338] Ｏ－１工程（２ｃ）→（１ｏ）：イミド環化反応

Ａ法Ａ－４工程に従って製造される。

Ｏ－２工程（１ｏ）→（２ｏ）：酸化反応

Ｋ法Ｋ－３工程に従って製造される。

Ｏ－３工程（２ｏ）→（３ｏ）：酸化反応

Ｎ法Ｎ－１工程に従って製造される。

Ｏ－４工程（３ｏ）→（４ｏ）：縮合反応

Ａ法Ａ－８工程に従って製造される。

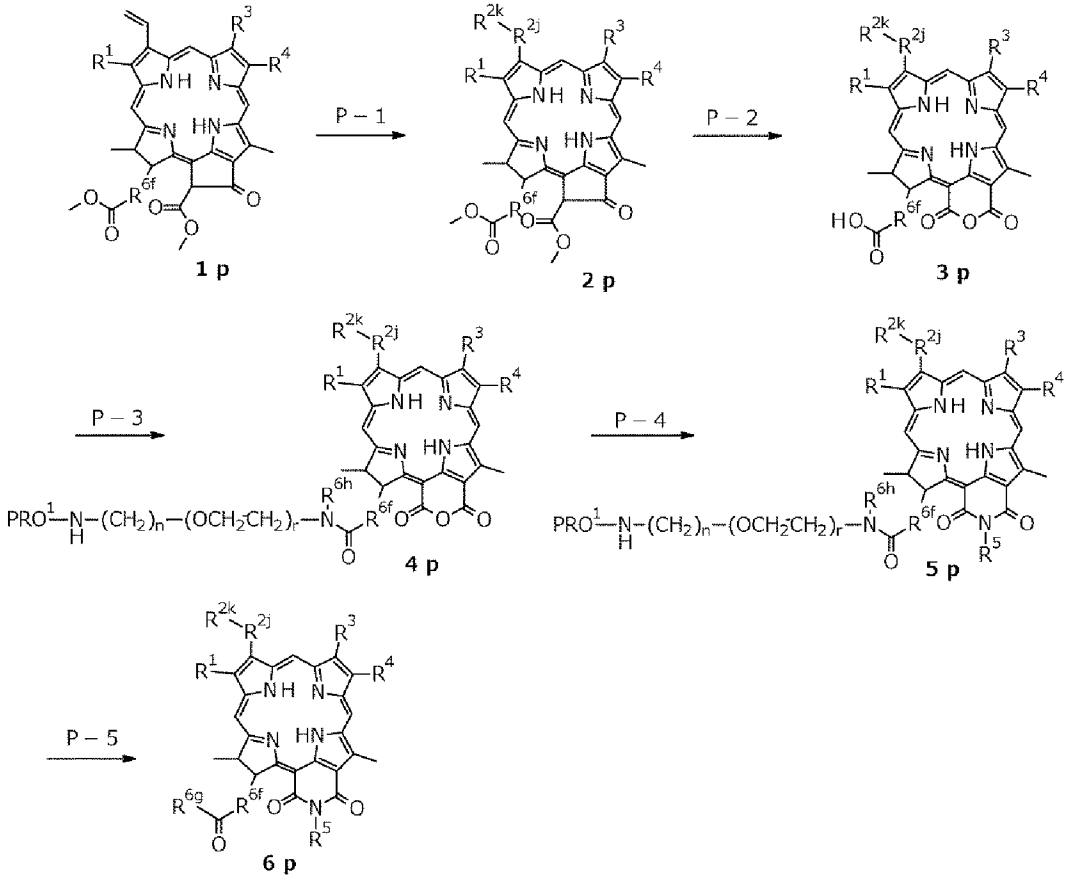
Ｏ－５工程（４ｏ）→（５ｏ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0339] Ｐ法

本製造法は、化合物（２）のＲ^{2}にアルキルアルコキシ構造（例えば、－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－）を有する化合物のうち、Ｒ^{6}に含まれる官能基がＬと結合する化合物（６ｐ）を製造する方法である。

[0340] [化133]



[0341] Ｐ－１工程（１ｐ）→（２ｐ）：アルコキシ基の導入

化合物（１ｐ）とアルコール（Ｒ^{2k}－Ｈ）を用い、Ａ法Ａ－１工程に従って製造される。

Ｐ－２工程（２ｐ）→（３ｐ）：アルカリ加水分解及び酸化的環化反応

Ａ法Ａ－２工程に従って製造される。

Ｐ－３工程（３ｐ）→（４ｐ）：縮合反応

化合物（３ｐ）とアミン（ＰＲＯ^{1}－（ＣＨ$_2$）$_n$－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$－Ｎ（Ｒ^{6h}）－Ｈ）を用い、Ｃ法Ｃ－１工程に従って製造される。

Ｐ－４工程（４ｐ）→（５ｐ）：イミド環化反応

Ａ法Ａ－４工程に従って製造される。

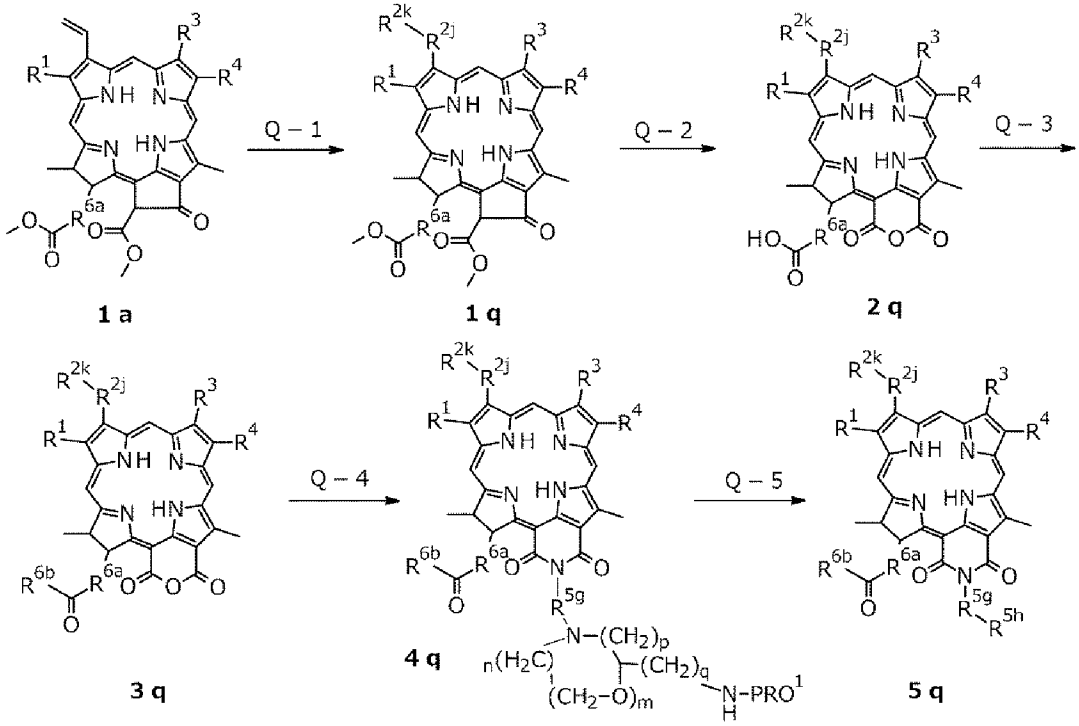
Ｐ－５工程（５ｐ）→（６ｐ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0342] Ｑ法

本製造法は、化合物（２）のＲ^{2}にアルキルアルコキシ構造（例えば、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－）を有する化合物のうち、Ｒ^{5}に含まれる官能基がＬと結合する化合物（５ｑ）を製造する方法である。

[0343] [化134]



[0344] Ｑ－１工程（１ａ）→（１ｑ）：アルコキシ基の導入

化合物（１ａ）とアルコール（R^{2k}－Ｈ）を用い、Ａ法Ａ－１工程に従って製造される。

Ｑ－２工程（１ｑ）→（２ｑ）：アルカリ加水分解

Ａ法Ａ－５工程に従って製造される。

Ｑ－３工程（２ｑ）→（３ｑ）：縮合反応

Ａ法Ａ－８工程に従って製造される。

Ｑ－４工程（３ｑ）→（４ｑ）：イミド環化反応

Ａ法Ａ－４工程に従って製造される。

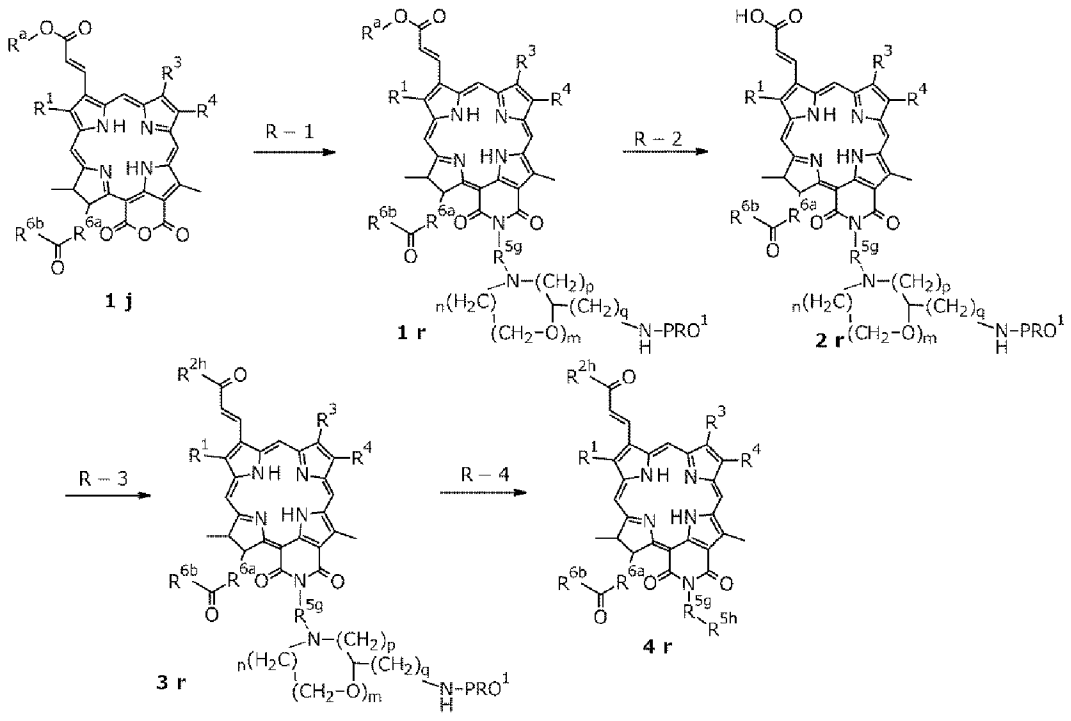
Ｑ－５工程（４ｑ）→（５ｑ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0345] Ｒ法

本製造法は、化合物（２）のR^2にアクリル酸を有する化合物のうち、R^5に含まれる官能基がＬと結合する化合物（４ｒ）を製造する方法である。

[0346] [化135]



[0347] Ｒ－１工程（１ｊ）→（１ｒ）：イミド環化反応

Ａ法Ａ－４工程に従って製造される。

Ｒ－２工程（１ｒ）→（２ｒ）：脱保護基化反応、及び再保護基化反応

Ｃ法Ｃ－４工程に従って製造される。

Ｒ－３工程（２ｒ）→（３ｒ）：縮合反応

Ａ法Ａ－８工程に従って製造される。

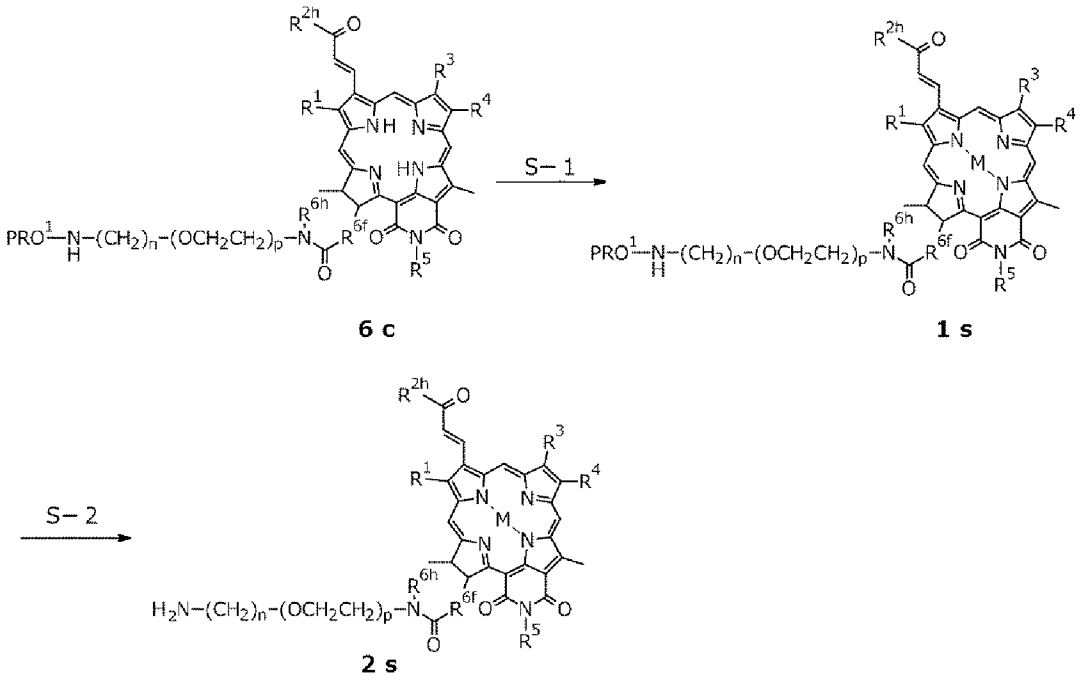
Ｒ－４工程（３ｒ）→（４ｒ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0348] S法

本製造法は、化合物（２）の骨格の中心に金属Mが配位した化合物（２ｓ）を製造する方法である。

[0349] [化136]



[0350] Ｓ－１工程（６ｃ）→（１ｓ）：金属配位反応

化合物（６ｃ）を溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ＤＭＦ、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、水等又はそれらの混合物）に溶解し、－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは－１０℃から８０℃において、酢酸金属試薬と反応させて実施する。酢酸金属試薬は、１から１０モル、好ましくは１から５モルを用い、反応時間は１５分から１２時間、好ましくは３

０分から６時間である。

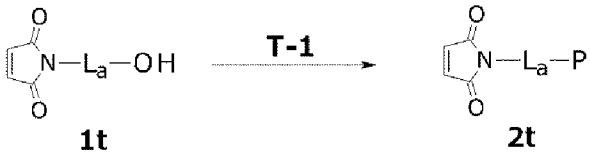
Ｓ－２工程（１ｓ）→（２ｓ）：脱保護基化反応

Ａ法Ａ－６工程に従って製造される。

[0351] Ｔ法

本製造法は、Ｌｐを持たず、ＬａとＰ－Ｈが直接結合している光感受性物質リンカー（２ｔ）を製造する方法である。

[化137]



1t 2t

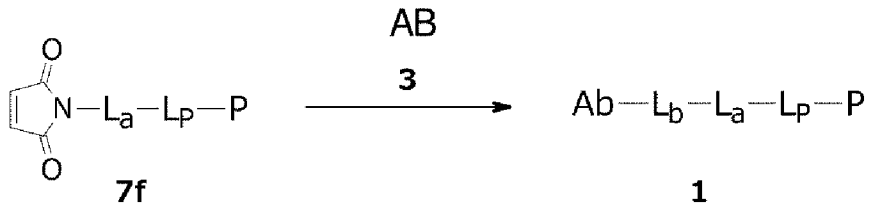
[0352] Ｔ－１工程（１ｔ）→（２ｔ）：アシル化反応又は縮合反応

化合物（１ｔ）と光感受性物質（Ｐ－Ｈ）を用い、Ｂ法Ｂ－１工程又はＦ法Ｆ－３工程に従って製造される。

[0353] 上記Ｆ法、Ｇ法、又はＴ法で製造される本発明の光感受性物質リンカーは、従来の光感受性物質リンカーよりも水溶性が高く凝集し難いことから、抗体－光感受性物質コンジュゲートの製造に適している。

[0354] ２．製造方法２

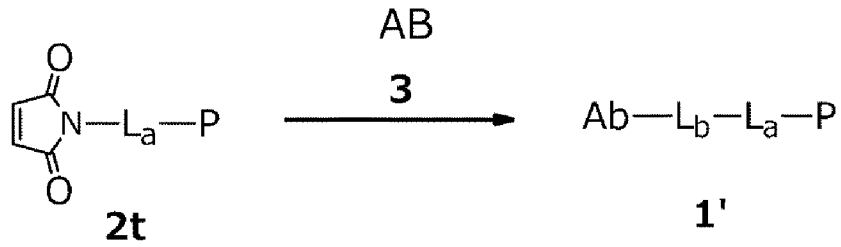
[化138]



7f 1

式（１）で示される抗体－光感受性物質コンジュゲートのうち、チオエーテルを介して抗体とリンカー構造が結合しているものは、例えばスルフヒドリル基を有する抗体（３）（以下「ＡＢ」と表記することがある）と化合物（７ｆ）を反応させることによって製造することができる。

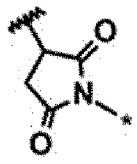
[化139]



[0355] また、式（１）で示される抗体－光感受性物質コンジュゲートのうち、Ｌｐを有しない抗体－光感受性物質コンジュゲート（１’）は、スルフヒドリル基を有する抗体（３）と化合物（２ｔ）を反応させることによって製造することができる。

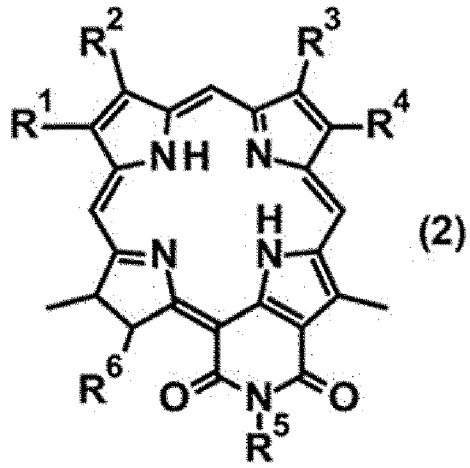
[0356] 式中、ＡＢ（３）はスルフヒドリル基を有する抗体を示し、Ｌｂが、－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－であり、ここで、－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－は、以下の構造式：

[化140]



を示し、ここで、＊はＬａと結合していることを示し、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合していることを示す。また、光感受性物質Ｐ－Ｈは、次式（２）：

[化141]



(2)

で示される構造であり、Ｒ^{2}、Ｒ^{5}又はＲ^{6}に含まれるアミノ基又はヒドロキシ基の水素原子１個が除かれてＬｐと結合している。

[0357] なお、上記の反応式において、式（１）の化合物では、光感受性物質からリンカー末端までの構造部分１個が１個の抗体に対して結合した構造として解釈され得るが、これは説明のための便宜的な記載であって、実際には当該構造部分が抗体分子１個に対して複数個が結合している場合が多い。この状況は以下の製造方法の説明においても同様である。

[0358] スルフヒドリル基を有する抗体（３）は、当業者周知の方法で得ることができる（Ｈｅｒｍａｎｓｏｎ，　Ｇ．Ｔ，　Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，ｐｐ．５６－１３６，　ｐｐ．４５６－４９３，　Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ（１９９６　））。例えば、Ｔｒａｕｔ’ｓ試薬を抗体のアミノ基に作用させる；Ｎ－スクシンイミジル　３－アセチルチオアルカノエート類を抗体のアミノ基に作用させた後、ヒドロキシルアミンを作用させる；Ｎ－スクシンイミジル　３－（ピリジルジチオ）プロピオネートを作用させた後、還元剤を作用させる；ジチオトレイトール、２－メルカプトエタノール、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ）等の還元剤を抗体に作用させて抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元してスルフヒドリル基を生成させる；等の方法を挙げることができるがこれらに限定されることはない。

[0359] 具体的には、還元剤としてＴＣＥＰを、抗体内ヒンジ部ジスルフィド１個当たりに対して０．３乃至３モル当量用い、キレート剤を含む緩衝液中で、抗体と反応させることで、抗体内ヒンジ部ジスルフィドが部分的若しくは完全に還元された抗体を得ることができる。キレート剤としては、例えばエチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）やジエチレントリアミン５酢酸（ＤＴＰＡ）等を挙げることができる。これらを１ｍＭ乃至２０ｍＭの濃度で用いることができる。緩衝液としては、リン酸ナトリウムやホウ酸ナトリウム、酢酸ナトリウム溶液等を用いることができる。具体的には、抗体を４℃乃至３７℃で１乃至２４時間ＴＣＥＰと反応させることで部分的若しくは完全に還元されたスルフヒドリル基を有する抗体（３）を得ることができる。

[0360] ここでスルフヒドリル基を光感受性物質リンカー部分に付加させる反応を実施することでチオエーテル結合によって光感受性物質リンカー部分を結合させることができる。

[0361] スルフヒドリル基を有する抗体（３）１個あたり、２乃至２０モル当量の化合物（７ｆ）又は化合物（２ｔ）を使用して、抗体１個当たり２個乃至８個の光感受性物質が結合した抗体－光感受性物質コンジュゲート（１）を製造することができる。具体的には、スルフヒドリル基を有する抗体（３）を含む緩衝液に、化合物（７ｆ）又は化合物（２ｔ）を溶解させた溶液を加えて反応させればよい。ここで、緩衝液としては、酢酸ナトリウム溶液、リン酸ナトリウムやホウ酸ナトリウム等を用いることができる。反応時のｐＨは５乃至９であり、より好適にはｐＨ７付近である。化合物（７ｆ）又は化合物（２ｔ）を溶解させる溶媒としては、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）、Ｎ－メチル－２－ピリドン（ＮＭＰ）等の有機溶媒を用いることができる。

[0362] 化合物（７ｆ）又は化合物（２ｔ）を溶解させた有機溶媒溶液を、スルフヒドリル基を有する抗体（３）を含む緩衝液に１乃至２０％ｖ／ｖを加えて反応させればよい。反応温度は、０乃至３７℃、より好適には１０乃至２５℃であり、反応時間は、０．５乃至２時間である。反応は、未反応の化合物

（７ｆ）又は化合物（２ｔ）の反応性をチオール含有試薬によって失活させることによって終了できる。チオール含有試薬は例えば、システイン又はＮ－アセチル－Ｌ－システイン（ＮＡＣ）である。より具体的には、ＮＡＣを、用いた化合物（７ｆ）又は化合物（２ｔ）に対して、１乃至２モル当量加え、室温で１０乃至３０分インキュベートすることにより反応を終了できる。

[0363] 製造した抗体－光感受性物質コンジュゲート（１）は、以下の共通操作によって濃縮、バッファー交換、精製、抗体濃度、及び抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数の測定を行い、抗体－光感受性物質コンジュゲート（１）の同定を行うことができる。

[0364] 共通操作Ａ：抗体又は抗体－光感受性物質コンジュゲート水溶液の濃縮

ＡｍｉｃｏｎＵｌｔｒａ（５０，０００ＭＷＣＯ，ＭｉｌｌｉｐｏｒｅＣｏ．）の容器内に抗体又は抗体－光感受性物質コンジュゲート溶液を入れ、遠心機（ＡｌｌｅｇｒａＸ－１５Ｒ，ＢｅｃｋｍａｎＣｏｕｌｔｅｒ，Ｉｎｃ．）を用いた遠心操作（２０００Ｇ乃至３８００Ｇで５乃至２０分間遠心）にて、抗体又は抗体－光感受性物質コンジュゲート溶液を濃縮する。

[0365] 共通操作Ｂ：抗体の濃度測定

ＵＶ測定器（Ｎａｎｏｄｒｏｐ１０００，ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃＩｎｃ．またはＤＳ－１１　Ｓｐｅｃｔｒｏｐｈｏｔｏｍｅｔｅｒ，ＤｅＮｏｖｉｘ，　Ｉｎｃ．）を用いて、メーカー規定の方法に従い、抗体濃度の測定を行う。その際に、抗体ごとに異なる２８０ｎｍ吸光係数（１．３ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$乃至１．８ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$）を用いる。

[0366] 共通操作Ｃ－１：抗体のバッファー交換

ＳｅｐｈａｄｅｘＧ－２５担体を使用したＮＡＰカラム（ＮＡＰ－５，ＮＡＰ－１０，ＮＡＰ－２５（Ｃａｔ．Ｎｏ．１７－０８５２－０２，ＧＥＨｅａｌｔｈｃａｒｅＪａｐａｎＣｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ））を、メーカー規定の方法に従い、塩化ナトリウム（１３７ｍＭ）及びエチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ，５ｍＭ）を含むリン酸緩衝液（１０ｍＭ，ｐＨ６．０；本明

細書でＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡと称する）にて平衡化させる。このＮＡＰ－２５カラム一本につき、抗体水溶液２．５ｍＬをのせた後、ＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡ３．５ｍＬで溶出させた画分（３．５ｍＬ）を分取する。この画分を共通操作Ａによって濃縮し、共通操作Ｂを用いて抗体濃度の測定を行った後に、ＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡを用いて１０．５ｍｇ／ｍＬに抗体濃度を調整する。

[0367] 共通操作Ｃ－２：抗体のバッファー交換

ＳｅｐｈａｄｅｘＧ－２５担体を使用したＮＡＰ－２５カラム（ＮＡＰ－５，ＮＡＰ－１０，ＮＡＰ－２５（Ｃａｔ．Ｎｏ．１７－０８５２－０２，ＧＥＨｅａｌｔｈｃａｒｅＪａｐａｎＣｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ））を、メーカー規定の方法に従い、ＥＤＴＡ（５ｍＭ）を含む酢酸緩衝液（１０ｍＭ，ｐＨ５．７；本明細書でＡＢ５．７／ＥＤＴＡと称する）にて平衡化させる。このＮＡＰ－２５カラム一本につき、抗体水溶液２．５ｍＬをのせた後、ＡＢ５．７／ＥＤＴＡ３．５ｍＬで溶出させた画分（３．５ｍＬ）を分取する。この画分を共通操作Ａによって濃縮し、共通操作Ｂを用いて抗体濃度の測定を行った後に、ＡＢ５．７／ＥＤＴＡを用いて１０．５ｍｇ／ｍＬに抗体濃度を調整する。

[0368] 共通操作Ｄ：抗体－光感受性物質コンジュゲートの精製

市販のＳｏｒｂｉｔｏｌ（５％）を含む酢酸緩衝液（１０ｍＭ，ｐＨ５．５；本明細書でＡＢＳと称する）またはそれ以外の適当な緩衝液でＮＡＰカラムを平衡化させる。このＮＡＰカラムに、抗体－光感受性物質コンジュゲート反応水溶液をチャージし、メーカー規定の量の緩衝液で溶出させることで、抗体画分を分取する。この分取画分を再びＮＡＰ－２５カラムにのせ、緩衝液で溶出させるゲルろ過精製操作を計２乃至３回繰り返すことで、未結合の光感受性物質リンカーや低分子化合物（トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ）、Ｎ－アセチル－Ｌ－システイン（ＮＡＣ）、ジメチルスルホキシド）を除いた抗体－光感受性物質コンジュゲートを得る。必要に応じて、共通操作Ａ及びＣにより抗体－光感受性物質コンジュ

ゲート溶液の濃度を調製する。

[0369] 共通操作Ｅ：抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける抗体濃度及び抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数の測定（１）

通常、ポルフィリン環やクロリン環などに代表される光感受性物質は、Ｑ帯と呼ばれる６００－８００ｎｍ付近に特徴的な極大吸収が観測される。抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける結合光感受性物質濃度は、抗体－光感受性物質コンジュゲート水溶液の２８０ｎｍ及びＱ帯に観測される吸収極大波長の二波長におけるＵＶ吸光度を測定した後に下記の計算を行うことで、算出することができる。

[0370] ある波長における全吸光度は系内に存在する全ての吸収化学種の吸光度の和に等しい（吸光度の加成性）ことから、抗体と光感受性物質のコンジュゲーション前後において、抗体及び光感受性物質のモル吸光係数に変化がないと仮定すると、抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける抗体濃度及び光感受性物質濃度は、下記の関係式で示される。

$$A_{280}=A_{P,280}+A_{A,280}=\varepsilon_{P,280}C_P+\varepsilon_{A,280}C_A \quad \text{式（Ｉ）}$$

$$A_{Q}=A_{P,Q}+A_{A,Q}=\varepsilon_{P,Q}C_P+\varepsilon_{A,Q}C_A \quad \text{式（ＩＩ）}$$

[0371] ここで、式（Ｉ）において、A_{280}は２８０ｎｍにおける抗体－光感受性物質コンジュゲート水溶液の吸光度を示し、$A_{P,280}$は２８０ｎｍにおける光感受性物質リンカーの吸光度を示し、$A_{A,280}$は２８０ｎｍにおける抗体の吸光度を示し、$\varepsilon_{P,280}$は２８０ｎｍにおける光感受性物質リンカーのモル吸光係数を示し、C_Pは抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける光感受性物質濃度を示し、$\varepsilon_{A,280}$は２８０ｎｍにおける抗体のモル吸光係数を示し、C_Aは抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける抗体濃度を示す。また、式（ＩＩ）において、A_QはＱ帯に観測される吸収極大波長における抗体－光感受性物質コンジュゲート水溶液の吸光度を示し、$A_{P,Q}$はＱ帯に観測される吸収極大波長における光感受性物質リンカーの吸光度を示し、$A_{A,Q}$はＱ帯に観測される吸収極大波長における抗体の吸光度を示し、$\varepsilon_{P,Q}$はＱ帯に観測される吸収極大波長における光感受性物質リンカーのモル吸光係数を示し、C_Pは抗体

－光感受性物質コンジュゲートにおける光感受性物質濃度を示し、$\varepsilon_{A,Q}$はＱ帯に観測される吸収極大波長における抗体のモル吸光係数を示し、C_Aは抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける抗体濃度を示す。

[0372] ここで、$\varepsilon_{A,280}$、$\varepsilon_{A,Q}$、$\varepsilon_{P,280}$、$\varepsilon_{P,Q}$は、事前に用意した値（計算推定値又は化合物のＵＶ測定から得られた実測値）が用いられる。例えば、$\varepsilon_{A,280}$は、抗体のアミノ酸配列から、既知の計算方法（Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９９５，ｖｏｌ．４，２４１１－２４２３）によって推定することができる。実施例において、抗ＥｐＣＡＭ抗体のモル吸光係数は、Ｗ９４とＷ９４－ＬＡＬＡＰＡの場合は$\varepsilon_{A,280}$＝２１２４００を、Ｗ９４Ｃ－ＬＡＬＡＰＡ、Ｗ９４Ｆ－ＬＡＬＡＰＡとＷ９４Ｃ－Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡの場合は$\varepsilon_{A,280}$＝２１５３８０を用いた。また、抗ＴＲＯＰ２抗体の場合は$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００を、抗ＥＧＦＲ抗体の場合は$\varepsilon_{A,280}$＝２１７４４０を、抗ＣＤ２５抗体の場合は$\varepsilon_{A,280}$＝２０９４２０をそれぞれ用いた。また、例えば光感受性物質リンカーのＱ帯における吸収極大波長が７２４ｎｍに観測された場合、$\varepsilon_{A,Q}$は$\varepsilon_{A,724}$と表し、$\varepsilon_{P,Q}$やA_Q、$A_{P,Q}$、$A_{A,Q}$は、$\varepsilon_{P,724}$やA_{724}、$A_{P,724}$、$A_{A,724}$と表す。$\varepsilon_{A,Q}$は、いずれの抗体においてもゼロである。$\varepsilon_{P,280}$及び$\varepsilon_{P,Q}$は、用いる光感受性物質リンカーをあるモル濃度に溶解させた溶液の吸光度を測定することで、ランベルト・ベールの法則（吸光度＝モル濃度×モル吸光係数×セル光路長）によって得ることができる。抗体－光感受性物質コンジュゲート水溶液のA_{280}及びA_Qを測定し、これらの値を式（Ｉ）及び（ＩＩ）に代入して連立方程式を解くことによって、C_A及びC_Pを求めることができる。さらにC_PをC_Aで除することで１抗体あたりの光感受性物質平均結合数が求めることができる。

[0373] 共通操作Ｆ：抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数の測定（２）

抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数は、前述の共通操作Ｅに加え、以下の方法を用いる高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）分析によっても求めることができる。

[0374] ［Ｆ－１．ＨＰＬＣ分析用サンプルの調製（抗体－光感受性物質コンジュゲートの還元）］

抗体－光感受性物質コンジュゲート溶液（約１ｍｇ／ｍＬ、６０μＬ）をジチオトレイトール（ＤＴＴ）水溶液（１００ｍＭ、１５μＬ）と混合する。混合物を３７℃で３０分間インキュベートして、抗体－光感受性物質コンジュゲートのＬ鎖及びＨ鎖間のジスルフィド結合を切断する。この反応溶液を、ＨＰＬＣ分析にそのまま用いる。

[0375] ［Ｆ－２．ＨＰＬＣ分析］

ＨＰＬＣ分析を、下記の測定条件にて行う。

ＨＰＬＣシステム：Ａｇｉｌｅｎｔ １２９０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ ＩＩ ＬＣ システム、またはＡｇｉｌｅｎｔ １２９０ ＨＰＬＣシステム（Ａｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）

検出器：紫外吸光度計（測定波長：２８０ｎｍ）

カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ ＢＥＨ Ｐｈｅｎｙｌ（２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ、Ｗａｔｅｒｓ製）

カラム温度：７５℃

流速：０．８ｍＬ／ｍｉｎ

移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）、１５％イソプロピルアルコール水溶液

移動相Ｂ：０．０７５％ＴＦＡ、１５％イソプロピルアルコールアセトニトリル溶液

グラジエントプログラム（移動相Ｂ）：１４％－３６％（０分－１５分）、３６％－８０％（１５－１７分）、８０％－１４％（１７分－１７．１分）、１４％－１４％（１７．１分－２３分）

サンプル注入量：１０μＬ

[0376] ［Ｆ－３．データ解析］

〔Ｆ－３－１〕光感受性物質の結合していない抗体のＬ鎖（$Ｌ_0$）及びＨ鎖（$Ｈ_0$）に対して、光感受性物質の結合したＬ鎖（光感受性物質が一つ結合した

Ｌ鎖：L_1）及びＨ鎖（光感受性物質が一つ結合したＨ鎖：H_1、光感受性物質が二つ結合したＨ鎖：H_2、光感受性物質が三つ結合したＨ鎖：H_3）は、結合した光感受性物質の数に比例して疎水性が増して保持時間が大きくなることから、原則的にL_0、L_1、H_0、H_1、H_2、H_3の順に溶出される。L_0及びH_0との保持時間比較により検出ピークをL_0、L_1、H_0、H_1、H_2、H_3のいずれかに割り当てることができる。

[0377] 〔Ｆ－３－２〕光感受性物質リンカーにＵＶ吸収があるため、光感受性物質リンカーの結合数に応じて、Ｌ鎖、Ｈ鎖及び光感受性物質リンカーのモル吸光係数を用いて下式に従ってピーク面積値の補正を行う。

[数1]

$$\text{Ｌ鎖ピーク面積補正値}\ (L_f) = \text{ピーク面積} \times \frac{\text{Ｌ鎖のモル吸光係数}}{\text{Ｌ鎖のモル吸光係数} + \text{光感受性物質結合数} \times \text{光感受性物質リンカーのモル吸光係数}}$$

[数2]

$$\text{Ｈ鎖ピーク面積補正値}\ (H_f) = \text{ピーク面積} \times \frac{\text{Ｈ鎖のモル吸光係数}}{\text{Ｈ鎖のモル吸光係数} + \text{光感受性物質結合数} \times \text{光感受性物質リンカーのモル吸光係数}}$$

[0378] ここで、各抗体におけるＬ鎖及びＨ鎖のモル吸光係数（２８０ｎｍ）は、既知の計算方法（ＰｒｏｔｅｉｎＳｃｉｅｎｃｅ，１９９５，ｖｏｌ．４，２４１１－２４２３）によって、各抗体のＬ鎖及びＨ鎖のアミノ酸配列から推定される値を用いることができる。実施例において、抗ＥｐＣＡＭ抗体において、Ｗ９４とＷ９４－ＬＡＬＡＰＡの場合、アミノ酸配列に従ってＬ鎖のモル吸光係数として２６２１２を、Ｈ鎖のモル吸光係数として７９９８８を推定値として用いた。また、Ｗ９４Ｃ－ＬＡＬＡＰＡ、Ｗ９４Ｆ－ＬＡＬＡＰＡとＷ９４Ｃ－Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡの場合、Ｌ鎖のモル吸光係数として２６２１２を、Ｈ鎖のモル吸光係数として８１４７８を推定値として用いた。抗ＴＲＯＰ２抗体の場合、Ｌ鎖のモル吸光係数として２７７０２を、Ｈ鎖

のモル吸光係数として８３９９８を推定値として用い、抗ＥＧＦＲ抗体の場合、Ｌ鎖のモル吸光係数として２８７３２を、Ｈ鎖のモル吸光係数として７９９８８を推定値として用いた。また、光感受性物質リンカーのモル吸光係数（２８０ｎｍ）は、各光感受性物質リンカーをメルカプトエタノール又はＮ－アセチルシステインで反応させ、マレイミド基をスクシンイミドチオエーテルに変換した化合物の実測のモル吸光係数（２８０ｎｍ）を用いた。

[0379] 〔Ｆ－３－３〕ピーク面積補正値合計に対する各鎖ピーク面積比（％）を下式に従って計算する。

[数3]

$$\text{Li鎖ピーク面積比} = \frac{A_{Li}}{A_{L0} + A_{L1}} \times 100$$

$$\text{Hi鎖ピーク面積比} = \frac{A_{Hi}}{A_{H0} + A_{H1} + A_{H2} + A_{H3}} \times 100$$

A_{Li}, A_{Hi}：L_i, H_i各々のピーク面積補正値

[0380] 〔Ｆ－３－４〕抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数を、下式に従って計算する。

光感受性物質平均結合数＝（（L_0ピーク面積比×０＋L_0ピーク面積比×１＋H_0ピーク面積比×０＋H_1ピーク面積比×１＋H_2ピーク面積比×２＋H_3ピーク面積比×３）／１００）×２

[0381] ＜４．　医薬＞

本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は、光照射によりがん細胞に対して細胞傷害活性又は抗腫瘍活性を示すことから、医薬として使用することができる。特に本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は、がんに対する治療剤、がんに対する予防剤又は抗腫瘍剤として使用することができる。

[0382] 本発明の医薬組成物は、本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又は

それらの薬学上許容される塩又は抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩を含有することを特徴とする。

[0383] 本発明の抗腫瘍剤は、本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、又は本発明の医薬組成物を含有することを特徴とする。

[0384] 本発明の抗腫瘍剤が適用されるがんは特に限定されないが、好ましくは、肺がん、腎がん、尿路上皮がん、大腸がん、前立腺がん、多形神経膠芽腫、卵巣がん、膵臓がん、乳がん、メラノーマ、皮膚がん、肝がん、膀胱がん、胃がん、食道がん、子宮体がん、精巣がん、子宮頸がん、胎盤絨毛がん、多形神経膠芽腫、脳腫瘍、頭頸部がん、甲状腺がん、中皮腫、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胆のうがん、胆管がん、副腎がん、有棘細胞がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髄腫又は肉腫であり、より好ましくは、肺がん、膵臓がん、乳がん、胃がん、胆管がん、食道がん、膀胱がん、前立腺がん又は頭頸部がん、さらに好ましくは、肺がん、乳がん、又は膀胱がんである。

[0385] 本発明の抗腫瘍剤は、光線力学的療法のために使用することができる。本発明の抗腫瘍剤に含まれる光感受性物質又は抗体－光感受性物質コンジュゲートの作用については、上記の＜１．　光感受性物質＞及び＜２．　抗体－光感受性物質コンジュゲート＞において、述べた通りである。

[0386] 本発明の抗腫瘍剤は、好ましくは、該抗腫瘍剤が対象に投与された後、腫瘍部位に光照射されるように用いる。

[0387] 本発明の抗腫瘍剤は、好ましくは、対象における癌を治療する方法において、使用するためのものである。

[0388] 前記対象における癌を治療する方法は、好ましくは、下記の方法である。

対象における癌を治療する方法であって、

ａ）本発明の抗腫瘍剤を対象に投与するステップ及び

ｂ）前記対象の腫瘍部位に光照射するステップ

を含む、前記方法。

[0389] 本発明には、種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、又は本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩も包含される。本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、又は本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩を構成する原子の１以上に、原子同位体を非天然割合で含有し得る。原子同位体としては、例えば、重水素（^{2}Ｈ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）又は炭素－１４（^{14}Ｃ）等を挙げることができる。また、本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、又は本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は、例えば、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）又は炭素－１４（^{14}Ｃ）等の放射性同位体で放射性標識され得る。放射性標識された本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、又は本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は、治療又は予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、又は本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩の全ての同位体変異種は、放射性であると否とを問わず、本発明の範囲に包含される。同位体で標識された本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、又は本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は、当該分野で公知の方法により製造することができる。

[0390] Ｉｎ ｖｉｔｒｏでの殺細胞活性は、例えば、細胞の増殖抑制活性で測定

することができる。例えば、ＥｐＣＡＭ抗原陽性の癌細胞株を培養し、培養系に種々の濃度で本発明の光感受性物質又は抗ＥｐＣＡＭ抗体－光感受性物質コンジュゲートを添加し、光照射することでフォーカス形成、コロニー形成及びスフェロイド増殖に対する抑制活性を測定することができる。ここで、例えば、肺がん、膵臓がん、乳がん、胃がん、胆管がん、食道がん、前立腺がん、膀胱がん又は頭頚部がん由来のがん細胞株等を用いることで、肺がん、膵臓がん、乳がん、胃がん、胆管がん、食道がん、前立腺がん、膀胱がん又は頭頚部がんに対する細胞増殖抑制活性を調べることができる。

[0391] Ｉｎ ｖｉｖｏでの実験動物を用いたがんに対する治療効果は、例えば、ＥｐＣＡＭ抗原陽性の腫瘍細胞株を移植したヌードマウスに抗ＥｐＣＡＭ抗体－光感受性物質コンジュゲートを投与し、光照射した後のがん細胞の変化により測定することができる。ここで、例えば、肺がん、膵臓がん、乳がん、胃がん、胆管がん、食道がん、前立腺がん、膀胱がん又は頭頚部がん由来の細胞をヌードマウスに移植した動物モデルを用いることで、肺がん、膵臓がん、乳がん、胃がん、胆管がん、食道がん、前立腺がん、膀胱がん又は頭頚部がんに対する治療効果を測定することができる。

[0392] 前記ｉｎ ｖｉｔｒｏ又はｉｎ ｖｉｖｏ試験における照射光の波長は、測定対象である本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、、又は本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩が有する吸収波長の性質に応じて適宜選択することができるが、好ましくは、それらのＱ帯での最大吸収波長±３０（ｎｍ）、より好ましくは、それらのＱ帯での最大吸収波長±２０（ｎｍ）、さらに好ましくは、それらのＱ帯での最大吸収波長±１０（ｎｍ）である。例えば、本発明の実施例においては、６９０ｎｍ又は７３５ｎｍの波長の光が用いられる。

[0393] 以下、抗腫瘍剤の投与及び腫瘍部位に対する光照射について説明する。

[0394] ＜４．１ 抗腫瘍剤の投与＞

[0395] 本発明の抗腫瘍剤は、哺乳動物に対して好適に投与することができるが、

より好ましくはヒトである。

[0396] 本発明の抗腫瘍剤において含まれる物質としては、投与量や投与濃度において、この分野において通常使用される製剤添加物その他から適宜選択して適用することができる。

[0397] 本発明の抗腫瘍剤は、１種以上の薬学的に適合性の成分を含む医薬組成物として投与され得る。例えば、上記医薬組成物は、代表的には、１種以上の薬学的キャリア（例えば、滅菌した液体（例えば、水および油（石油、動物、植物、または合成起源の油（例えば、ラッカセイ油、大豆油、鉱油、ごま油など））を含む））を含む。水は、上記医薬組成物が静脈内投与される場合に、より代表的なキャリアである。食塩水溶液、ならびにデキストロース水溶液およびグリセロール水溶液もまた、液体キャリアとして、特に、注射用溶液のために使用され得る。適切な薬学的賦形剤は、当該分野で公知である。上記組成物はまた、所望であれば、微量の湿潤剤もしくは乳化剤、またはｐＨ緩衝化剤を含み得る。適切な薬学的キャリアの例は、Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎによる「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ」に記載される。その処方は、投与の態様に対応する。

[0398] 種々の送達システムが公知であり、本発明の抗腫瘍剤を投与するために使用され得る。導入方法としては、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、および皮下の経路が挙げられるが、これらに限定されない。投与は、例えば、注入またはボーラス注射によるものであり得る。特定の好ましい実施形態において、本発明の抗腫瘍剤の投与は、注入によるものである。非経口的投与は、好ましい投与経路である。

[0399] 本発明の抗腫瘍剤は、目的の組織に直接投与（例えば、腫瘍内投与）されてもよい。

[0400] 本発明の抗腫瘍剤は、１回投与されてもよく、複数回投与されてもよい。本発明の抗腫瘍剤は、例えば、１日に１回又は複数回投与されてもよく、あるいは、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０又は２１日に１回投与されてもよい

。

[0401] 代表的実施形態において、上記抗腫瘍剤は、ヒトへの静脈内投与に適合した医薬組成物として、常習的手順に従って処方されてもよい。代表的には、静脈内投与のための組成物は、滅菌の等張性の水性緩衝液中の溶液である。必要である場合、上記医薬はまた、可溶化剤および注射部位での疼痛を和らげるための局所麻酔剤（例えば、リグノカイン）を含み得る。一般に、上記成分は、例えば、活性剤の量を示すアンプルまたはサシェなどの密封してシールされた容器中の乾燥凍結乾燥粉末または無水の濃縮物として、別個に、または単位剤形中で一緒に混合して、のいずれかで供給される。上記医薬組成物が注入によって投与される予定である場合、それは、例えば、滅菌の製薬グレードの水または食塩水を含む注入ボトルで投薬され得る。上記医薬が注射によって投与される場合、注射用滅菌水または食塩水のアンプルは、例えば、上記成分が投与前に混合され得るように、提供され得る。上記医薬組成物は、溶液として提供される場合もある。

[0402] 本発明の抗腫瘍剤は、他の癌治療剤と共に投与することもでき、これによって抗癌効果を増強させることができる。このような目的で使用される他の抗癌剤は、本発明の抗腫瘍剤と同時に、別々に、あるいは連続して個体に投与されてもよいし、それぞれの投与間隔を変えて投与してもよい。このような癌治療剤として、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン等を含む白金製剤、パクリタキセル、ドセタキセル等を含むタキサン系化合物、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン等の代謝拮抗剤、タモキシフェン等の抗エストロゲン、レトロゾール等のアロマターゼ阻害剤、エンザルタミド等のアンドロゲン受容体拮抗薬、イマチニブ、スニチニブ、レンバチニブ等を含むチロシンキナーゼ阻害剤、パルボシクリブ等を含むＣＤＫ４／６阻害剤、オラパリブ等を含むＰＡＲＰ阻害剤、ピミテスピブ等を含むＨＳＰ９０阻害剤、カボザンチニブ等を含むＭＥＫ阻害剤、ダブラフェニブ等を含むＢＲＡＦ阻害剤、アダグラシブ等を含むＫＲＡＳ阻害剤、フチバチニブ等を含むＦＧＦＲ阻害剤、ゲフィチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、アファチ

ニブ等を含むＥＧＦＲ阻害剤、ＩＬ－２、ＩＦＮ－γ、Ｇ－ＣＳＦ等を含むサイトカイン、ベバシズマブ等を含む血管新生阻害剤、トラスツズマブ、リツキシマブ、パニツムマブ等を含む腫瘍抗原もしくはマーカー抗原を標的としたモノクローナル抗体、トラスツズマブ　デルクステカン等を含む抗体－薬物コンジュゲート、免疫チェックポイント阻害剤（ＩＣＩ）が挙げられるが、抗腫瘍活性を有する薬剤であれば限定されることはない。組み合わせて投与される薬剤はこれらの一つでも複数であってもよい。

[0403] 免疫チェックポイント阻害剤は、免疫チェックポイント分子による免疫細胞活性化抑制を解除する薬剤である。免疫チェックポイント分子としては、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３（Ｔ－ｃｅｌｌ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ｄｏｍａｉｎ ａｎｄ ｍｕｃｉｎ ｄｏｍａｉｎ－３）、ＬＡＧ－３（ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｇｅｎｅ ３）、ＴＩＧＩＴ（Ｔ ｃｅｌｌ ｉｍｍｕｎｏｒｅｃｅｐｔｏｒ ｗｉｔｈ Ｉｇ ａｎｄ ＩＴＩＭ ｄｏｍａｉｎｓ）、ＢＴＬＡ（Ｂ ａｎｄ Ｔ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ）、及びＶＩＳＴＡ（Ｖ－ｔｙｐｅ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ｄｏｍａｉｎ－ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ｓｕｐｐｒｅｓｓｏｒ ｏｆ Ｔ－ｃｅｌｌ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ）などが挙げられる。免疫チェックポイント阻害剤は、例えば免疫チェックポイント分子又はそのリガンドに結合して免疫抑制シグナルを阻害することにより、免疫チェックポイントの機能を阻害し得る。例えば、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１又はＰＤ－Ｌ２との結合を阻害することにより、ＰＤ－１シグナルを阻害することができる。また、ＣＴＬＡ－４とＣＤ８０又はＣＤ８６との結合を阻害することにより、ＣＴＬＡ－４シグナルを阻害することができる（Ｍａｔｔｈｉｅｕ Ｃｏｌｌｉｎ、Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｏｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｐａｔｅｎｔｓ、２０１６、Ｖｏｌ．２６、ｐ．５５５－５６４）。

[0404] 免疫チェックポイント阻害剤としては、特に限定されないが例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピジリズマブ、セミプリマブ、トリパリマブ、ドスタルリマブなどの抗ＰＤ－１抗体、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、

及びアベルマブなどの抗ＰＤ－Ｌ１抗体、イピリムマブ、トレメリムマブなどの抗ＣＴＬＡ－４抗体、ＴＳＲ－０２２(国際公開第２０１６／１６１２７０号)、及びＭＢＧ４５３（国際公開第２０１５／１１７００２号）などの抗ＴＩＭ－３抗体；レラトリマブ、及びＬＡＧ５２５（米国公開第２０１５／０２５９４２０号）などの抗ＬＡＧ－３抗体、チラゴルマブ、ＭＡＢ１０（国際公開第２０１７／０５９０９５号）などの抗ＴＩＧＩＴ抗体、ＢＴＬＡ－８．２（Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ、２０１０、Ｖｏｌ．１２０、Ｎｏ．１、ｐ．１５７－１６７）などの抗ＢＴＬＡ抗体、ＪＮＪ－６１６１０５８８（国際公開第２０１６／２０７７１７号）などの抗ＶＩＳＴＡ抗体等を含む免疫チェックポイント阻害剤等を挙げることができるが、抗腫瘍活性を有する薬剤であれば限定されることはない。

[0405] このような医薬組成物は、選択された組成と必要な純度を持つ製剤として、凍結乾燥製剤あるいは液状製剤として製剤化すればよい。凍結乾燥製剤として製剤化する際には、この分野において使用される適当な製剤添加物が含まれる製剤であってもよい。また液剤においても同様にして、この分野において使用される各種の製剤添加物を含む液状製剤として製剤化することができる。

[0406] 医薬組成物の組成及び濃度は投与方法によっても変化するが、例えば本発明の医薬組成物に含まれる抗体－光感受性物質コンジュゲートは、抗体－光感受性物質コンジュゲートの抗原に対する親和性、すなわち、抗原に対する解離定数（Ｋｄ値）の点において、親和性が高い（Ｋｄ値が低い）ほど、少量の投与量であっても薬効を発揮させることができる。したがって、抗体－光感受性物質コンジュゲートの投与量の決定に当たっては、抗体－光感受性物質コンジュゲートと抗原との親和性の状況に基づいて投与量を設定することもできる。本発明の光感受性物質又は抗体－光感受性物質コンジュゲートをヒトに対して投与する際には、例えば、約０．００１～１００ｍｇ／ｋｇを１回あるいは１～１８０日間に１回の間隔で複数回投与すればよい。

[0407] 本発明の一態様では、本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、又は本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩と、他の癌治療剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とするものであってもよいし、本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、又は本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩と、他の癌治療剤が、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とするものであってもよい。

本発明の一態様では、本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、又は本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩と、他の癌治療剤とは、それぞれ投与経路が異なっていてもよい。

[0408] また、本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲートにおける抗体又は該抗体の抗原結合性断片は、光感受性物質と結合することなく抗体又は該抗体の抗原結合性断片それら自体を医薬として使用することができる。この場合、上述の＜４．医薬＞に関する「抗体－光感受性物質コンジュゲート」に関する記載を、適宜「抗体又は該抗体の抗原結合性断片」に関する記載であると読み替えることができる。

[0409] さらに、本発明の光感受性物質（新規クロリン誘導体化合物）若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩もまた、医薬として使用することができる。この場合、上述の＜４．医薬＞に関する「抗体－光感受性物質コンジュゲート」に関する記載を、適宜「光感受性物質（新規クロリン誘導体化合物）若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩」に関する記載であると読み替えることができる。

[0410] 本発明の範囲には、本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、若しくはその薬学上許容される塩又は本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上

許容される塩が治療を必要とする対象に投与されることを含む、疾患の治療方法が含まれる。本発明の範囲には、疾患の治療における使用のための本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、若しくはその薬学上許容される塩又は本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩が含まれる。本発明の範囲には、疾患の治療のための医薬を製造するための、本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、若しくはその薬学上許容される塩又は本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩の使用が含まれる。本発明の光感受性物質若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩、若しくはその薬学上許容される塩又は本発明の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩は、他のがん治療剤と共に投与することもでき、これによって抗がん効果を増強させることができる。

[0411] ＜４．２　腫瘍部位に対する光照射＞

本発明者らは、驚くべきことに、本発明の光感受性物質又は抗体－光感受性物質コンジュゲートが抗腫瘍効果を発揮するために適した、光照射における照射スケジュール並びに照射量及び照射時間を見出した。

[0412] 照射光は、光感受性物質又は抗体－光感受性物質コンジュゲートのメタノール溶液中又はＡＢＳ溶液中で測定された吸収ピーク波長等に合わせて選択すればよい。照射光のピーク波長は、好ましくは、６００ｎｍ～８００ｎｍであり、より好ましくは、６４０ｎｍ～７８０ｎｍであり、さらに好ましくは、６７０ｎｍ～７５０ｎｍであり、特に好ましくは、６８０ｎｍ～７００ｎｍ又は７２５ｎｍ～７４５ｎｍが特に好ましい。いずれにしても、光照射は、抗腫瘍剤から一重項酸素が生じるように実施される。

[0413] 本発明においては、好ましくは、抗腫瘍剤が対象に投与された後、腫瘍部位（例えば、腫瘍細胞の存在により病的変化の起こっている部位又は外科的手術、放射線治療、抗がん剤などの治療後、残存、再増殖又は転移した腫瘍

細胞が位置する部位）に光照射される。

[0414] 抗腫瘍剤が対象に投与された後、光は1回照射されてもよく、複数回照射されてもよい。抗腫瘍剤が対象に投与された後、光は、例えば、1日に1回又は複数回照射されてもよく、或いは数日（例えば、２、３、４、５、６、７、１０、１１、１２、１３又は１４日）に1回照射されてもよい。本発明において、１回の照射とは、１回の光照射行為として実施される一連の光照射を指し、その行為中に光照射機器がオン／オフされた場合であっても１回の照射としてカウントする。また、１回の照射には、１回の光照射行為が継続して複数の日にわたって実施される場合が含まれる。

[0415] 本発明者らは、本発明の抗腫瘍剤が投与された後の光照射回数が多いほど、抗腫瘍効果が強くなる傾向があることを見出した。抗腫瘍剤が対象に投与された後の光照射回数は、抗腫瘍効果を強くする回数を適宜選択することができるため特に限定されないが、好ましくは、合計１～２１回であり、より好ましくは、合計４～２１回であり、さらに好ましくは、合計４～１４回であり、よりさらに好ましくは合計４～７回であり、特に好ましくは、合計７回又は合計４回である。

[0416] 本発明の抗腫瘍剤が対象に投与された後、その１～７２時間後に１回目の照射が行われてもよく、その１～４８時間後に１回目の光照射が行われてもよく、その２０～２８時間後に１回目の光照射が行われてもよく、その２４時間後に１回目の光照射が行われてもよく、その４８時間後に１回目の光照射が行われてもよい。

[0417] 本発明の抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの光照射量は特に限定されないが、好ましくは、２～５００Ｊ／ｃｍ^{2}であり、より好ましくは１０～５００Ｊ／ｃｍ^{2}であり、さらに好ましくは、５０～４５０Ｊ／ｃｍ^{2}であり、さらにより好ましくは、１５０～３００Ｊ／ｃｍ^{2}である。照射１回あたりの光照射量はまた、例えば、５～４５０Ｊ／ｃｍ^{2}または５～３００Ｊ／ｃｍ^{2}であり得る。

[0418] 本発明者らは、本発明の抗腫瘍剤が投与された後の光照射において、特定

の照射量を用いたとき、弱い照射強度で長く光照射する条件において薬効が最大発揮されることを見出した。すなわち、前記光照射量の範囲において特定の照射量に固定した場合、照射時間を長く設定することで光強度が弱くなり薬効を向上させることができ、前記照射時間は、好ましくは、１００秒間～１０日間、３００秒間～１０日間、または３８４秒間～１０日間である。

[0419] 本発明の抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度は、例えば、１０００ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、９５０ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、９００ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、８５０ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、８００ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、７５０ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、７００ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、６５０ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、６００ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、５５０ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、５００ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、４５０ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、４００ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、３５０ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、３００ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、２５０ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、２００ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、１５０ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、１００ｍＷ／ｃｍ^{2}以下、５０ｍＷ／ｃｍ^{2}以下である。

[0420] 本発明の抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度は、好ましくは、１０μＷ／ｃｍ^2～１０００ｍＷ／ｃｍ^{2}であり、より好ましくは、６０μＷ／ｃｍ^2～８００ｍＷ／ｃｍ^{2}であり、さらに好ましくは、１０ｍＷ／ｃｍ^2～４００ｍＷ／ｃｍ^{2}であり、特に好ましくは、１０ｍＷ／ｃｍ^2～２００ｍＷ／ｃｍ^{2}である。

[0421] 本発明の抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度は、例えば、約７８０ｍＷ／ｃｍ^2、約１５６ｍＷ／ｃｍ^{2}又は約７８ｍＷ／ｃｍ^{2}である。「約７８０ｍＷ／ｃｍ^2」とは、好適には、７６０～８００ｍＷ／ｃｍ^{2}であり、より好適には、７６０～７９０ｍＷ／ｃｍ^{2}であり、更により好適には７８０ｍＷ／ｃｍ^{2}である。「約１５６ｍＷ／ｃｍ^2」とは、好適には、１３６～１７６ｍＷ／ｃｍ^{2}であり、より好適には、１４６～１６６ｍＷ／ｃｍ^{2}であり、更により好適には１５６ｍＷ／ｃｍ^{2}である。「約７８ｍＷ／ｃｍ^2」とは、好適には、６８～８８ｍＷ／ｃｍ^{2}であり、より好適には、７３～８３ｍＷ／ｃｍ^{2}であり、更により好適には７８ｍＷ／ｃｍ^{2}である。

[0422] 光の照射源としては、例えば、レーザー、ハロゲンランプ、ＬＥＤ等が挙げられる。レーザーとしては、励起に必要な波長の光線が得られるものであれば特に限定されず、色素レーザー、アルゴンレーザー、半導体レーザー等が挙げられる。

[0423] ある態様では、上記のような投与と光照射を含む少なくとも１回の治療サイクルを実施してもよい。治療サイクルは、特に限定されないが例えば、少なくとも１回、３回、４回以上、または１～５０回実施される。治療サイクルの繰り返し回数は、治療効果や患者の状態などに基づいて医師が適宜判断することができる。本発明の抗腫瘍剤の投与間隔は、特に限定されないが例えば、１日以上、例えば、２日以上３カ月以下の期間でありうる。本発明の抗腫瘍剤の投与間隔の下限は、例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１５日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２２日、２３日、２４日、２５日、２６日、２７日、２８日、２９日、または３０日であり得る。本発明の抗腫瘍剤の投与間隔の上限は、例えば、３カ月以下、２カ月以下、約１カ月以下、３週間以下、２週間以下、または１週間以下であり得る。ある態様では、本発明の抗腫瘍剤の投与間隔は、例えば、１日～２か月、３日から１カ月であり得る。５日～１０日であり得る。ある態様では、本発明の抗腫瘍剤の投与間隔は、例えば、約１週間～約３週間であり得る。ある態様では、本発明の抗腫瘍剤の投与間隔は、例えば、約３週間～約５週間であり得る。

[0424] ある態様では、治療サイクルは、１回以上の本発明の抗腫瘍剤の投与と１回以上の照射を含む。ある態様では、治療サイクルは、１回以上の本発明の抗腫瘍剤の投与と１回の照射を含む。ある態様では、治療サイクルは、１回の本発明の抗腫瘍剤の投与と１回以上の照射を含む。ある態様では、治療サイクルは、１回の本発明の抗腫瘍剤の投与と１回の照射を含む。

[0425] ある態様では、１回以上の本発明の抗腫瘍剤の投与は、１回、２回、又は３回の本発明の抗腫瘍剤の投与であり得る。

[0426] ある態様では、１回以上の照射は、１回、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回以上の照射（例えば、１回、２回、３回、又は４回）であり得る。

[0427] ある態様では、治療サイクルは、別の抗がん治療をさらに含んでもよい。

[0428] 照射の強度や時間は、上記で説明した通りであるので、それを参照することとし、ここでは説明を省略する。

[0429] ある好ましい態様では、照射１回あたりの光照射量は特に限定されないが、好ましくは、１０～５００Ｊ／ｃｍ^{2}であり、より好ましくは、５０～４５０Ｊ／ｃｍ^{2}であり、さらに好ましくは、１５０～３００Ｊ／ｃｍ^{2}である。ある好ましい態様では、照射のタイミングは、本発明の抗腫瘍剤の投与から投与後１～７２時間後、または投与後２０～２８時間後であり得る。ある好ましい態様では、照射１回あたりの光照射量は２～５００Ｊ／ｃｍ^2、１０～５００Ｊ／ｃｍ^2、５～４５０Ｊ／ｃｍ^{2}または５～３００Ｊ／ｃｍ^{2}であり、照射のタイミングは、本発明の抗腫瘍剤の投与から投与後１～４８時間後であり得る。

実施例

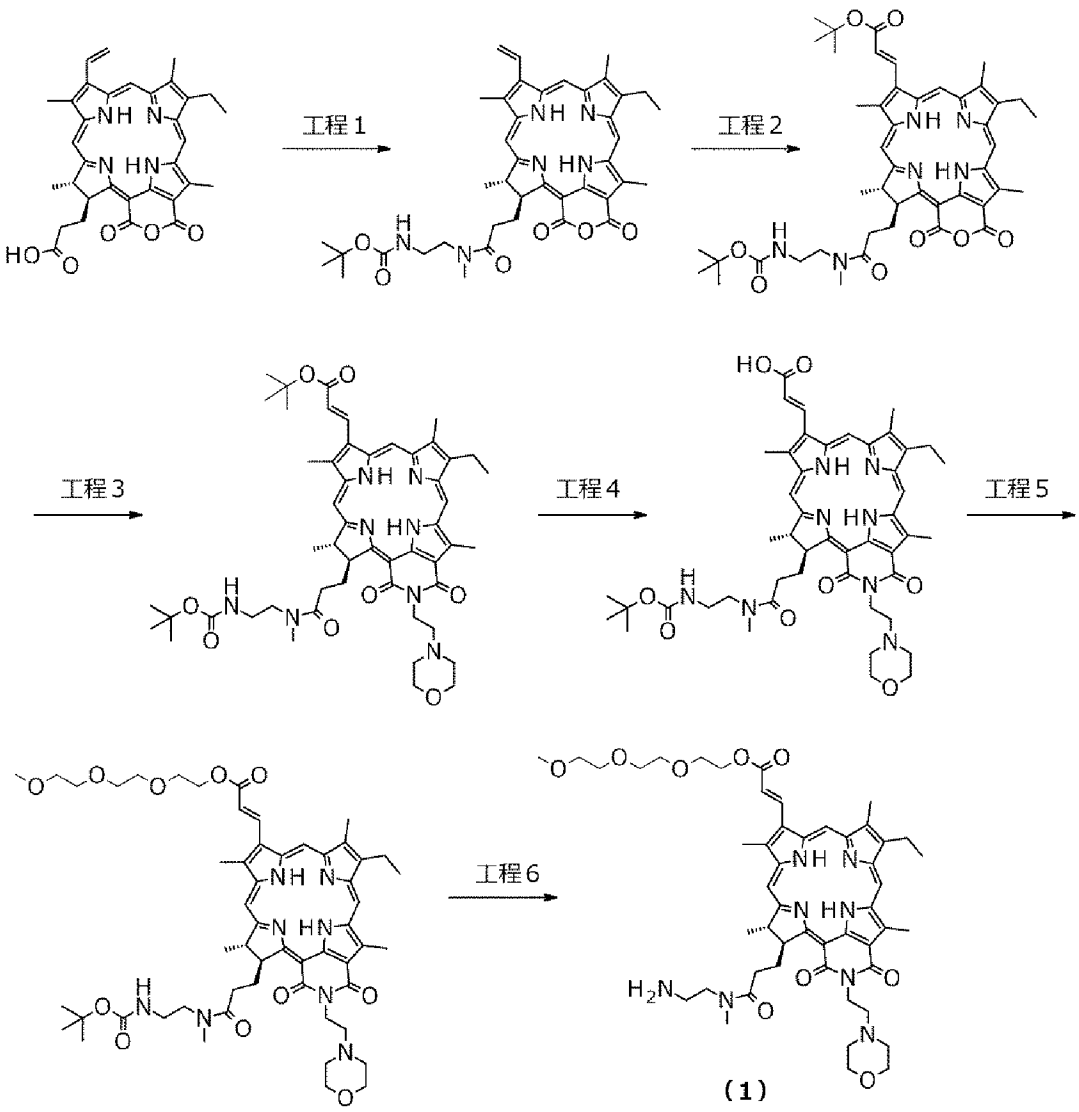
[0430] 以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。また、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されるものではない。また、本明細書において、特に記載のない試薬、溶媒及び出発材料は、市販の供給源から容易に入手可能である。

[0431] ［参考例１］抗ＴＲＯＰ２抗体ｈＴＩＮＡ１－Ｈ１Ｌ１の作製

抗ＴＲＯＰ２抗体はＷＯ２０１５／０９８０９９を参照して作製した。ｈＴＩＮＡ１－Ｈ１Ｌ１の重鎖及び軽鎖のアミノ酸配列を配列番号１６及び配列番号１７に示した。

[0432] ［実施例１］クロリン誘導体（１）の合成

[化142]



[0433] 工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　{２－［{３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－エテニル－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－オキサ－８，２４，２５，２６－テトラアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル}（メチル）アミノ］エチル} カルバメート

市販（ＡｍａｄｉｓＣｈｅｍｉｃａｌ）のＰｕｒｐｕｒｉｎ１８（１０．

０ｇ）と１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（３．２５ｇ）のジクロロメタン（７００ｍＬ）溶液に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（５．０９ｇ）を加え、室温で３０分攪拌した。反応混合物に、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ’－メチルエチレンジアミン（３．５５ｇ）のジクロロメタン（５０ｍＬ）溶液をゆっくりと滴下した。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で攪拌した。原料消失後、反応混合物に水を加え、反応混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を０．５Ｍ塩酸、水、重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去し、標題化合物（１２．８ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:721(M+H)$^+$,743(M+Na)$^+$.

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.52(1H,s),9.31(1H,s),8.56(1H,s),7.87(1H,dd,J=17.8,11.5Hz),6.29(1H,d,J=18.0Hz),6.18(1H,d,J=11.7Hz),5.19-5.17(1H,m),5.13-5.03(1H,m),4.49(1H,dd,J=13.5,6.1Hz),3.74(3H,s),3.63-3.52(4H,m),3.33(3H,s),3.32-3.25(2H,m),3.13(3H,s),3.10(3H,s),2.83-2.65(2H,m),2.45-2.36(1H,m),1.99-1.85(1H,m),1.74(3H,d,J=7.4Hz),1.64(3H,t,J=7.6Hz),1.30(9H,s),0.28(1H,brs),-0.02(1H,brs).

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－オキサ－８，２４，２５，２６－テトラアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

[0434]　上記工程１にて得られた化合物（５．００ｇ）とアクリル酸　ｔｅｒｔ－ブチル（２０．３ｍＬ）とのジクロロメタン（２００ｍＬ）溶液に、［１，３－ビス（２，４，６－トリメチルフェニルイミダゾリジン－２－イリデン

）］－（２－イソプロポキシ－５－ニトロベンジリデン）ルテニウム（ＩＩ）ジクロリド（６９９ｍｇ）を加えた。反応混合物を、窒素雰囲気下５０℃にて攪拌した。原料消失後、反応混合物を室温にまで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン：クロロホルム（１：１）／酢酸エチル］にて精製し、標題化合物（３．７５ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:821(M+H)$^+$,843(M+Na)$^+$.

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.51(1H,s),9.34(1H,s),8.85(1H,d,J=16.4Hz),8.65(1H,s),6.96(1H,d,J=16.0Hz),5.19-5.06(2H,m),4.56-4.50(1H,m),3.71(3H,s),3.61-3.41(4H,m),3.43(3H,s),3.39-3.24(3H,m),3.14(3H,s),3.11(2H,s),3.06-2.65(2H,m),2.94(1H,s),2.47-2.36(1H,m),1.76(3H,d,J=7.4Hz),1.73(9H,s),1.63(3H,t,J=7.6Hz),1.34(3H,s),1.30(6H,s),-0.02(1H,s),-0.21(1H,s).

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

[0435]　上記工程２にて得られた化合物（３．７５ｇ）と４－（２－アミノエチル）モルホリン（２．００ｇ）とのトルエン（５０ｍＬ）溶液を、窒素雰囲気下、９０℃にて攪拌した。原料消失後、反応混合物を減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（３．３５ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:933(M+H)$^+$,955(M+Na)$^+$.

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.60-9.57(1H,m),9.40-9.38(1H,m),8.92(1H,d,J=16.0Hz),8.

66(1H,s),6.99-6.94(1H,m),5.32-5.21(1H,m),5.15-5.07(1H,m),4.67-4.62(2H,m),4.50-4.45(1H,m),3.82-3.77(4H,m),3.80(3H,s),3.75-3.47(3H,m),3.45(3H,s),3.42-3.23(3H,m),3.17(3H,s),3.00(2H,s),2.98-2.91(1H,m),2.88(1H,s),2.86-2.82(1H,m),2.79-2.74(4H,m),2.65-2.36(4H,m),1.76(3H,d,J=7.4Hz),1.72(9H,s),1.65(3H,t,J=7.6Hz),1.31(3H,s),1.23(6H,s),-0.18--0.22(2H,brm).

[0436] 工程４：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エン酸

上記工程３にて得られた化合物（５．２０ｇ）のジクロロメタン（１０．０ｍＬ）溶液を、氷冷下にてトリフルオロ酢酸（１５０ｍＬ）にゆっくりと添加した。添加後、反応混合物を室温で攪拌した。原料消失後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン（５．０ｍＬ）に懸濁し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（９．７１ｍＬ）をゆっくりと加えた。この溶液に室温にて、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２．８０ｇ）のジクロロメタン（５．０ｍＬ）溶液をゆっくりと滴下した。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、反応混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］にて精製し、標題化合物（３．６１ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:877$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR(DMSO-D_6)δ:11.22(1H,s),9.10-9.07(1H,m),8.57-8.53(1H,m),8.35(1H,

s),8.10-8.05(1H,m),7.07(1H,t,J=5.9Hz),6.75(1H,t,J=5.7Hz),6.37-6.31(1H,m),5.17(1H,d,J=9.0Hz),4.54-4.41(4H,m),3.72-3.56(5H,m),3.49(3H,s),3.30-3.00(6H,m),2.99(3H,s),2.96-2.67(5H,m),2.77(3H,s),2.62(3H,s),2.40-2.21(2H,m),1.39(3H,s),1.36(3H,t,J=7.6Hz),1.26(3H,d,J=7.0Hz),1.22(6H,s),-1.15(1H,brs),-1.50(1H,brs).

工程５：２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

[0437]　上記工程４で得られた化合物（３６７．７ｍｇ）およびメチルトリグリコール（０．０９８ｍＬ）のジクロロメタン溶液（１５ｍＬ）に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（９６．４ｍｇ）および４－ジメチルアミノピリジン（５６．３ｍｇ）を加え、反応混合物を室温にて２時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（２２３．０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1023(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67(1H,d,J=3.6Hz),9.45(1H,d,J=4.2Hz),9.04(1H,d,J=16.3Hz),8.68(1H,s),7.09(1H,d,J=16.3Hz),5.30-5.23(1H,m),5.10-5.08(1H,m),4.65-4.59(4H,m),4.48(1H,q,J=7.1Hz),3.95-3.94(2H,m),3.95-3.94(2H,m),3.85(3H,s),3.83-3.76(4H,m),3.75-3.65(6H,m),3.63-3.54(4H,m),3.50(3H,s),3.3

8-3.37(5H,m),3.22(3H,s),3.00(2H,s),2.96-2.92(2H,m),2.89-2.83(2H,m),2.77-2.75(4H,m),2.58-2.54(1H,m),2.40-2.39(1H,m),1.90-1.85(1H,m),1.75-1.74(3H,m),1.69(3H,t,J=7.9Hz),1.28-1.20(9H,m),-0.14--0.16(2H,brm).

[0438] 工程６：２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程５で得られた化合物（２２３．０ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１０ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（１１７．５ｍｇ）を得た。

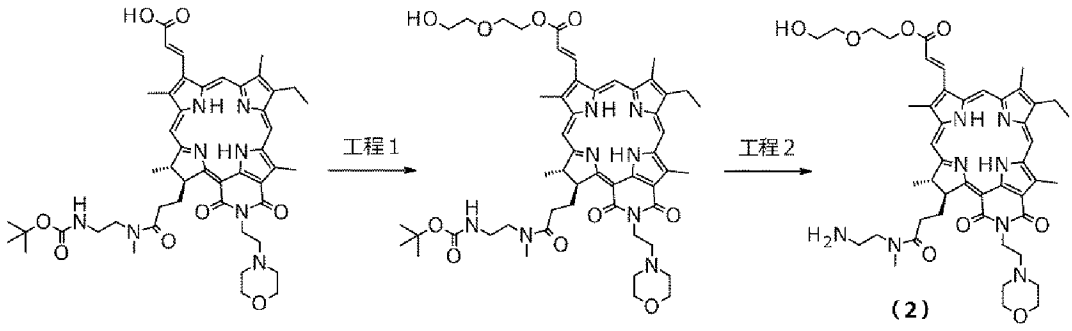
MS(ESI)m/z:923(M+H)$^+$.

λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67(1H,s),9.45(1H,s),9.04(1H,d,J=16.3Hz),8.68(1H,s),7.09(1H,d,J=16.3Hz),5.33-5.27(1H,m),4.64-4.60(4H,m),4.48(1H,q,J=7.3Hz),3.95-3.94(2H,m),3.85(3H,s),3.83-3.75(8H,m),3.71-3.67(4H,m),3.60-3.56(2H,m),3.47(3H,s),3.44-3.23(4H,m),3.22(3H,s),2.98(2H,s),2.91-2.86(4H,m),2.82-2.77(6H,m),2.63-2.57(1H,m),2.39-2.36(1H,m),2.03-1.95(1H,m),1.75-1.73(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),-0.15(2H,t,J=6.7Hz).

[0439] ［実施例２］クロリン誘導体（２）の合成

[化143]



[0440] 工程１：２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例１工程４で得られた化合物（８１．４ｍｇ）およびジエチレングリコール（０．０４４ｍＬ）のジクロロメタン溶液（５ｍＬ）に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（２１．４ｍｇ）および４－ジメチルアミノピリジン（１２．５ｍｇ）を加え、反応混合物を室温にて１４時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（６５．４ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:965$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67-9.65(1H,m),9.45-9.43(1H,m),9.04(1H,d,J=16.3Hz),8.68(1H,s),7.08(1H,d,J=16.3Hz),5.31-5.20(1H,m),5.11-5.09(1H,m),4.65-4.6

2(4H,m),4.49-4.47(1H,m),3.97-3.95(2H,m),3.87-3.85(5H,m),3.80-3.78(6H,m),3.67(2H,q,J=7.7Hz),3.51-3.48(5H,m),3.42-3.21(6H,m),3.01(2H,s),2.95-2.92(2H,m),2.88-2.86(1H,m),2.77-2.75(4H,m),2.59-2.54(1H,m),2.42-2.39(1H,m),2.25-2.23(1H,m),1.90-1.88(1H,m),1.75-1.74(3H,m),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.29-1.24(9H,m),-0.13--0.16(2H,brm).

[0441] 工程２：２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（６３．４ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（４２．０ｍｇ）を得た。

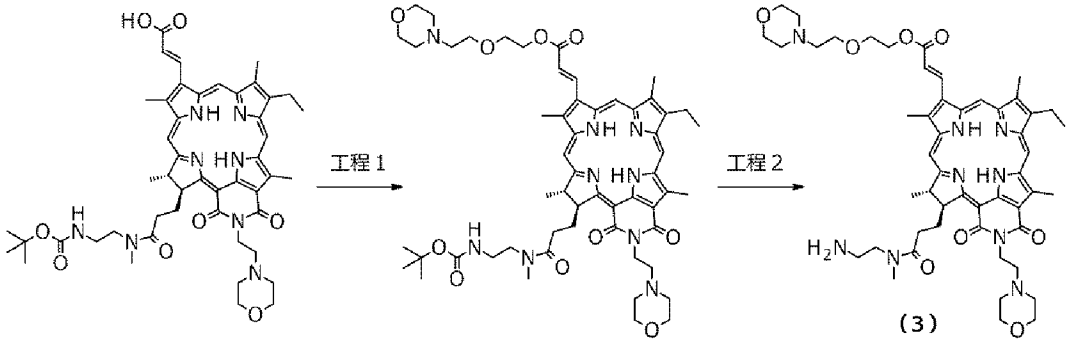
MS(ESI)m/z:865(M+H)$^+$.

λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67(1H,s),9.45(1H,s),9.05(1H,d,J=16.3Hz),8.68(1H,s),7.09(1H,d,J=16.3Hz),5.31-5.27(1H,m),4.65-4.61(4H,m),4.49(1H,q,J=7.3Hz),3.97-3.95(2H,m),3.88-3.85(6H,m),3.80-3.77(6H,m),3.67(2H,q,J=7.6Hz),3.47(3H,s),3.44-3.25(1H,m),3.22(3H,s),2.99(2H,s),2.97-2.88(2H,m),2.87-2.84(2H,m),2.82-2.78(6H,m),2.64-2.53(1H,m),2.39-2.36(1H,m),2.01-1.94(1H,m),1.75-1.73(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),-0.15(2H,brs).

[0442] ［実施例３］クロリン誘導体（３）の合成

[化144]



工程１：２－［２－（モルホリン－４－イル）エトキシ］エチル（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－　３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

[0443]　実施例１工程４で得られた化合物（７３．６ｍｇ）および４－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル］モルホリン（２２．１ｍｇ）のジクロロメタン溶液（３ｍＬ）に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（１９．３ｍｇ）および４－ジメチルアミノピリジン（１１．３ｍｇ）を加え、反応混合物を室温にて１４時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］および［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（４３．１ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1034$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67(1H,s),9.46-9.45(1H,m),9.08-9.02(1H,m),8.68-8.66(1H,m),7.08(1H,d,J=16.0Hz),5.31-5.11(2H,m),4.69-4.59(4H,m),4.51-4.36(2H,m),4.17-4.12(1H,m),3.92-3.90(1H,m),3.85-3.84(2H,m),3.83-3.78(4H,m),3.76-3.73(6H,m),3.72-3.64(4H,m),3.64-3.53(2H,m),3.51-3.46(4H,m),3.40-3.34(1H,m),3.24-3.20(4H,m),3.01(2H,s),2.93-2.85(4H,m),2.78-2.75(2H,m),2.71-2.70(1H,m),2.61-2.54(6H,m),2.40-2.38(1H,m),1.75-1.74(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.33-1.21(9H,m),-0.14--0.16(2H,brm).

工程２：２－［２－（モルホリン－４－イル）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

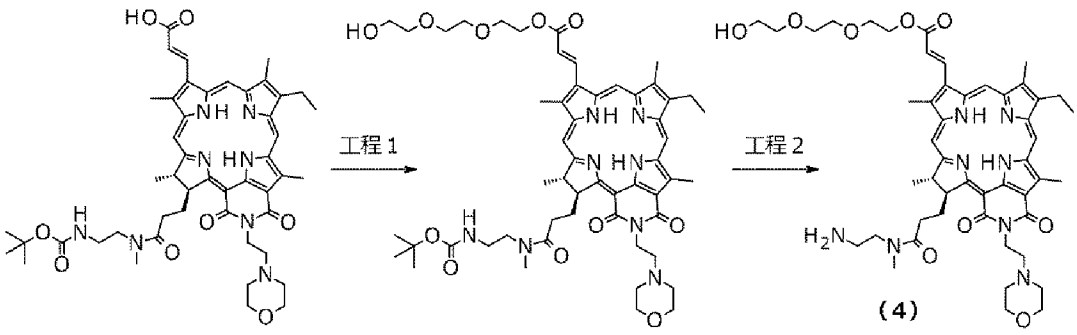
[0444] 上記工程１で得られた化合物（４２．２ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（３０．４ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:934$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68(1H,s),9.46(1H,s),9.04(1H,d,J=16.3Hz),8.68(1H,s),7.08(1H,d,J=16.3Hz),5.31-5.28(1H,m),4.65-4.58(5H,m),4.48(1H,q,J=7.3Hz),3.92-3.90(2H,m),3.85(3H,s),3.80-3.78(6H,m),3.75-3.74(5H,m),3.68(2H,q,J=7.9Hz),3.47(3H,s),3.39-3.34(1H,m),3.22(3H,s),3.01(2H,s),2.97-2.76(10H,m),2.70(2H,t,J=5.7Hz),2.57(4H,t,J=4.2Hz),2.43-2.40(1H,m),1.99-1.90(1H,m),1.75-1.73(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),-0.15(2H,brs).

[0445] ［実施例４］クロリン誘導体（４）の合成

[化145]



[0446] 工程１：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例１工程４にて得られた化合物（３．１０ｇ）とトリエチレングリコール（２．６５ｇ）とのジクロロメタン（３０ｍＬ）溶液に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（０．８１ｇ）と４－ジメチルアミノピリジン（０．５６ｇ）を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温にて攪拌した。原料消失後、反応混合物に水を加え、反応混合物をクロロホルムで抽出した。併せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル，酢酸エチル／メタノール］にて精製し、標題化合物（１．５１ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1009$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.54-9.51(1H,m),9.33-9.29(1H,m),8.98-8.92(1H,m),8.65(1H,s),8.20-8.17(2H,m),7.07-7.00(1H,m),6.46-6.44(3H,m),5.33-5.22(1H,m),5.19-5.15(1H,m),4.69-4.60(4H,m),4.52-4.44(1H,m),3.96-3.94(2H,m),3.82-3.77(8H,m),3.77(3H,s),3.69-3.67(2H,m),3.62-3.47(3H,m),3.42(3H,s),3.28-3.22(2H,m),3.13-3.12(3H,m),3.01(2H,s),2.98-2.94(1H,m),2.93-2.83(2H,m),2.89(1H,s),2.79-2.74(2H,m),2.63-2.38(4H,m),1.78-1.73(3H,m),1.63(3H,t,J=7.6Hz),1.33(3H,s),1.24(6H,s),-0.25--0.31(2H,brm).

工程２：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

[0447] 氷冷したトリフルオロ酢酸（５０ｍＬ）に、上記工程１にて得られた化合物（０．９７ｇ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液をゆっくりと滴下した。滴下後、反応混合物を室温で攪拌した。原料消失後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣にクロロホルムとトルエンを加え、減圧下に濃縮した。この操作を３回繰り返し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル，クロロホルム－メタノール］にて精製し、標題化合物（０．６７ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:909(M+H)$^+$.

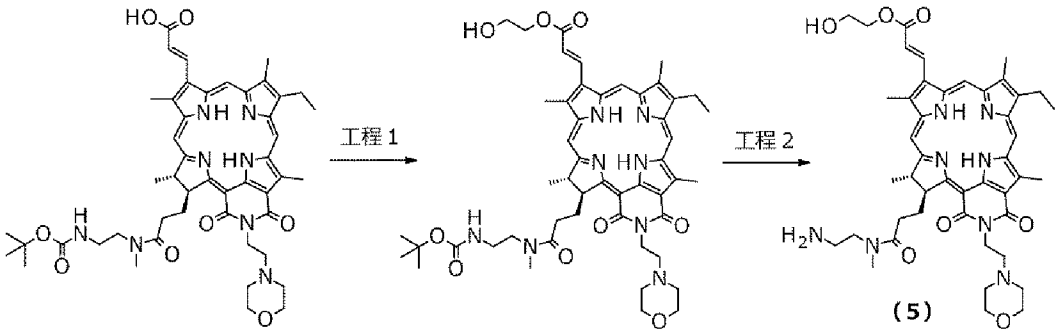
λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.57-9.53(1H,m),9.35-9.31(1H,m),8.98(0.67H,d,J=16.0Hz),8.95(0.33H,d,J=16.4Hz),8.66-8.63(1H,m),7.05(0.67H,d,J=16.0Hz),7.03(0.33H,d,J=16.0Hz),5.310.67H,dd,J=9.6,2.5Hz),5.27(0.33H,dd,J=9.2,2.2Hz)

,4.67-4.60(4H,m),4.51-4.43(1H,m),3.95(2H,dd,J=5.5,3.9Hz),3.82-3.77(8H,m),3.69-3.67(2H,m),3.63-3.57(2H,m),3.43(2H,s),3.42(1H,s),3.39-3.19(4H,m),3.15(2H,s),3.13(1H,s),2.98(2H,s),2.97-2.88(3H,m),2.95(1H,s),2.86(2H,s),2.84-2.73(5H,m),2.80(1H,s),2.70-2.51(2H,m),2.46-2.35(1H,m),2.01-1.87(2H,m),1.76(2H,d,J=7.0Hz),1.75(1H,d,J=6.7Hz),1.64(3H,t,J=7.6Hz),-0.22--0.29(2H,m).

[0448] ［実施例５］クロリン誘導体（５）の合成

[化146]



[0449] 工程１：２－ヒドロキシエチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

[0450] 実施例１工程４で得られた化合物（５３．１ｍｇ）およびエチレングリコール（０．０１６９ｍＬ）のジクロロメタン溶液（３ｍＬ）に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（１３．９ｍｇ）および４－ジメチルアミノピリジン（８．１４ｍｇ）を加え、反応混合物を室温にて４時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層

をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（２６．４ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:921(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.64(1H,s),9.38(1H,s),9.01-8.99(1H,m),8.66(1H,s),7.06(1H,d,J=16.3Hz),5.28-5.11(3H,m),4.65-4.48(5H,m),4.09-4.08(3H,m),3.84-3.83(6H,m),3.66-3.63(2H,m),3.45-3.44(5H,m),3.22-3.15(5H,m),2.97-2.84(10H,m),2.65-2.62(1H,m),2.39-2.37(1H,m),1.68-1.66(7H,m),1.41-1.18(9H,m),-0.24(2H,brs).

[0451] 工程２：２－ヒドロキシエチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（２５．２ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（１５．６ｍｇ）を得た。

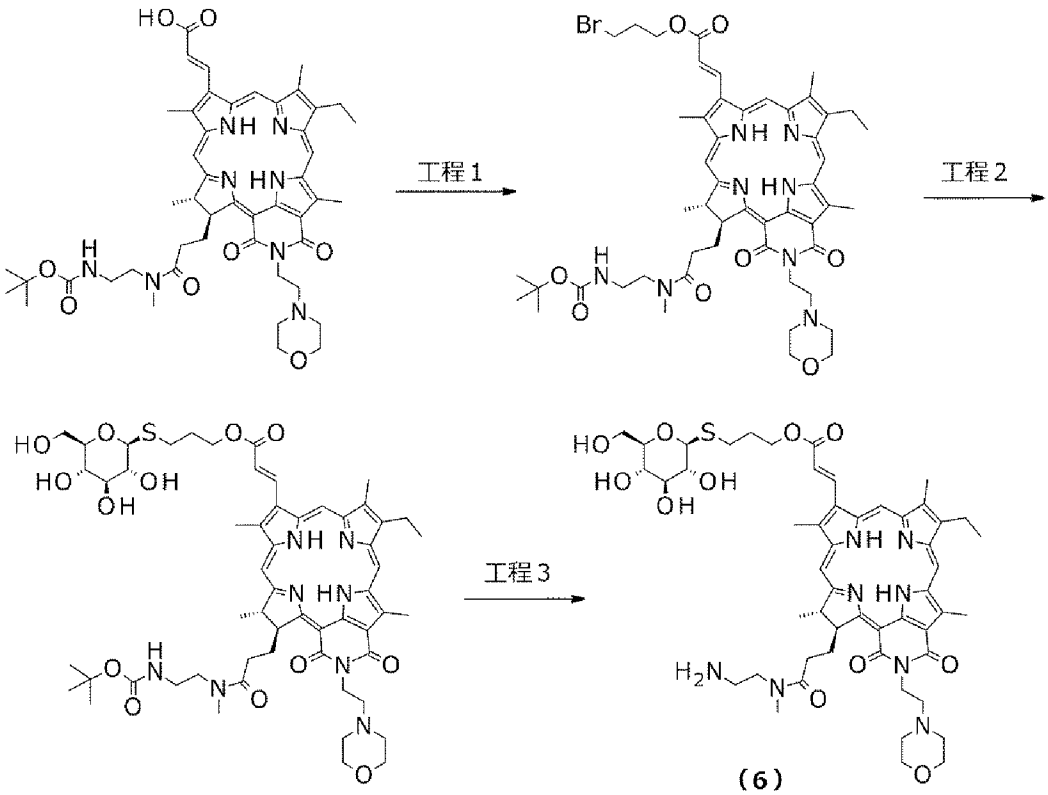
MS(ESI)m/z:821(M+H)$^+$.λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.63(1H,s),9.35(1H,s),9.00(1H,d,J=16.3Hz),8.65(1H,s),7.06(1H,d,J=16.3Hz),5.29-5.26(1H,m),4.65-4.58(4H,m),4.48(1H,q,J=7.3Hz),4.10-4.08(2H,m),3.84(3H,s),3.81-3.80(4H,m),3.65(2H,q,J=7.6Hz),3.49-3.25(5H,m),3.18(3H,s),3.02(2H,s),2.97-2.91(3H,m),2.87(1H,s),2.83-2.79(

6H,m),2.66-2.59(1H,m),2.41-2.38(1H,m),2.01-1.95(1H,m),1.73-1.71(3H,m),1.66(3H,t,J=7.6Hz),-0.27(2H,brs).

[0452] ［実施例６］クロリン誘導体（６）の合成

[化147]



[0453] 工程１：３－ブロモプロピル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例１工程４で得られた化合物（１３３．９ｍｇ）および３－ブロモ－１－プロパノール（０．０２１ｍＬ）のジクロロメタン溶液（３ｍＬ）に、

１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（３５．１ｍｇ）および４－ジメチルアミノピリジン（２０．５ｍｇ）を加え、反応混合物を室温にて２４時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］および［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（９２．８ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:997$(M+H)^+$,999$(M+2)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67-9.66(1H,m),9.44-9.43(1H,m),9.03(1H,d,J=15.9Hz),8.68(1H,s),7.04(1H,d,J=15.9Hz),5.31-5.23(1H,m),5.08-5.03(1H,m),4.64-4.59(4H,m),4.50-4.48(1H,m),3.85(3H,s),3.80-3.79(4H,m),3.68-3.66(4H,m),3.51-3.47(4H,m),3.39-3.33(1H,m),3.25-3.22(5H,m),3.00(2H,s),2.96-2.83(4H,m),2.77-2.75(4H,m),2.58-2.55(1H,m),2.47-2.41(3H,m),1.91-1.88(1H,m),1.75-1.74(3H,m),1.68(3H,t,J=7.7Hz),1.41-1.20(9H,m),-0.15(1H,s),-0.19(1H,s).

工程２：３－｛［（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）オキサン－２－イル］スルファニル｝プロピル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

[0454] 上記工程１で得られた化合物（６７．５ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（５ｍＬ）に、１－チオ－β－Ｄ－グルコース　ナトリウム塩（

２９．５ｍｇ）の水溶液（０．５ｍＬ）を加え、反応混合物を室温にて１時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］および［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（２６．０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1113$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.53(1H,s),9.28(1H,s),8.91(1H,d,J=15.3Hz),8.65(1H,s),6.96(1H,d,J=15.3Hz),5.30-5.26(1H,m),5.13-5.09(1H,m),4.65-4.63(2H,m),4.52-4.45(5H,m),3.98-3.96(1H,m),3.84-3.80(8H,m),3.63-3.36(12H,m),3.25-3.23(2H,m),3.09(3H,s),2.99-2.89(11H,m),2.78-2.76(4H,m),2.57-2.55(1H,m),2.43-2.41(1H,m),2.19(2H,d,J=8.0Hz),1.91(1H,s),1.76-1.74(3H,m),1.62-1.59(3H,m),1.35-1.28(8H,m),-0.31(2H,s).

工程３：３－｛［（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）オキサン－２－イル］スルファニル｝プロピル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

[0455] 上記工程２で得られた化合物（２８．４ｍｇ）のジクロロメタン溶液（４ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチ

ル／メタノール］で精製し、標題化合物（２２．５ｍｇ）を得た。

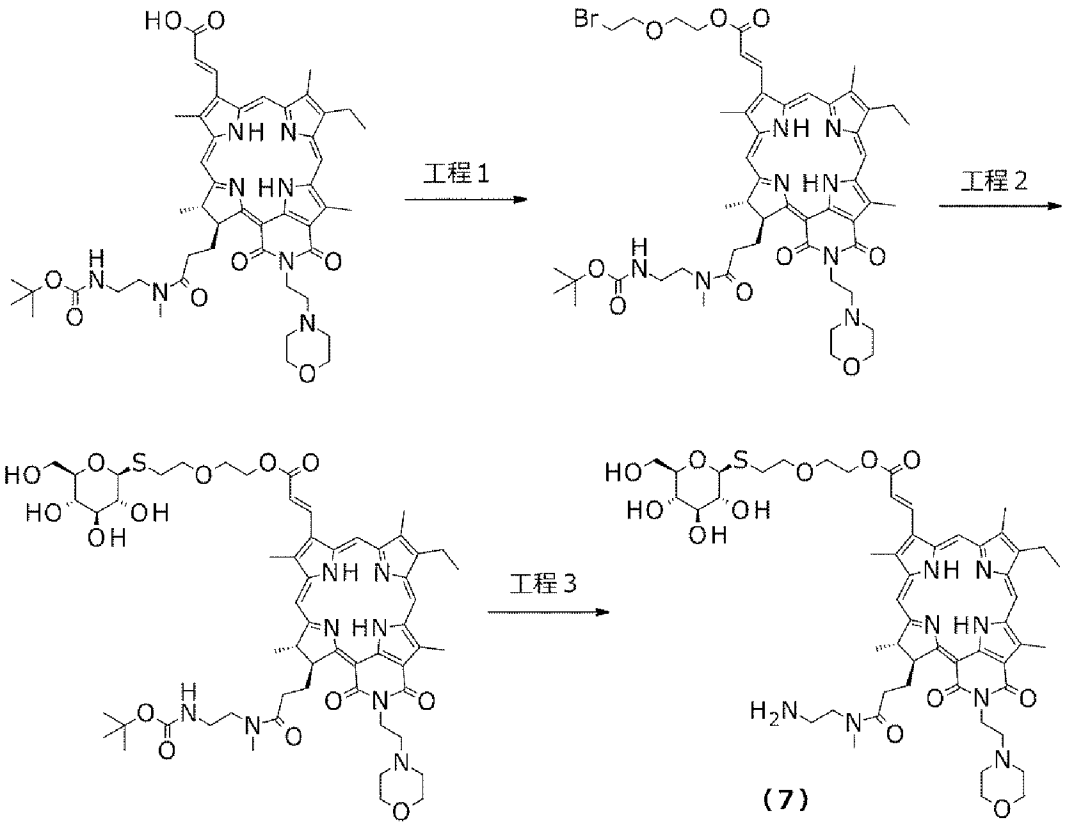
MS(ESI)m/z:1013(M+H)$^+$.

λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.17-9.15(1H,m),8.84-8.81(1H,m),8.52-8.50(2H,brm),6.68(1H,brs),5.30-5.27(2H,m),4.61-4.58(3H,m),4.47-4.44(6H,m),3.97-3.95(2H,m),3.87-3.80(9H,m),3.59-3.51(12H,m),3.21-3.18(2H,brm),2.98(3H,s),2.93-2.76(11H,m),2.60-2.58(1H,m),2.40-2.39(1H,m),2.17-2.13(2H,m),1.92-1.90(1H,m),1.77-1.74(6H,m),-0.61(2H,brs).

[0456] ［実施例７］クロリン誘導体（７）の合成

[化148]



[0457] 工程１：２－（２－ブロモエトキシ）エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－

４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例１工程４で得られた化合物（１５２．３ｍｇ）および２－（２－ブロモエトキシ）エタン－１－オール（４４．１ｍｇ）のジクロロメタン溶液（５ｍＬ）に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（３９．９ｍｇ）および４－ジメチルアミノピリジン（２３．３ｍｇ）を加え、反応混合物を室温にて２４時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（１０４．２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1027$(M+H)^+$,1029$(M+2)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68-9.67(1H,m),9.47-9.45(1H,m),9.05(1H,d,J=15.7Hz),8.68(1H,s),7.10(1H,d,J=15.7Hz),5.32-5.21(1H,m),5.09(1H,brs),4.65-4.61(4H,m),4.49-4.47(1H,m),3.98-3.97(4H,m),3.85(3H,s),3.80-3.79(5H,m),3.68(2H,q,J=7.6Hz),3.59(2H,t,J=6.0Hz),3.47(4H,s),3.40-3.31(1H,m),3.25-3.23(4H,m),3.00(2H,s),2.92-2.87(4H,m),2.77-2.75(4H,m),2.58-2.54(1H,m),2.42-2.39(1H,m),1.89-1.87(1H,m),1.75-1.74(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.31-1.20(9H,m),-0.11(1H,brs),-0.17(1H,brs).

[0458] 工程２：２－（２－｛［（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）オキサン－２－イル］スルファニル｝エトキシ）エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１

２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（１０２．２ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（５ｍＬ）に、１－チオ－β－Ｄ－グルコース　ナトリウム塩（４３．４ｍｇ）の水溶液（０．５ｍＬ）を加え、反応混合物を室温にて１時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］および［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（９．２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1143$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.49-9.47(1H,m),9.26-9.23(1H,m),8.93(1H,d,J=16.3Hz),8.63(1H,s),7.02(1H,d,J=16.3Hz),5.29-5.21(1H,m),5.14(1H,brs),4.62-4.60(5H,m),4.49-4.41(2H,m),3.91-3.90(2H,m),3.86-3.75(10H,m),3.54-3.51(5H,m),3.46-3.35(8H,m),3.21-3.19(3H,m),3.10(3H,s),3.02-2.97(7H,m),2.85-2.79(6H,m),2.53-2.50(1H,m),2.39-2.37(1H,m),1.90-1.87(1H,m),1.76-1.73(3H,m),1.61(3H,t,J=7.9Hz),1.45-1.23(9H,m),-0.36(2H,d,J=9.1Hz).

[0459] 工程３：２－（２－｛［（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）オキサン－２－イル］スルファニル｝エトキシ）エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジ

オキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程２で得られた化合物（９．２ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（５．８ｍｇ）を得た。

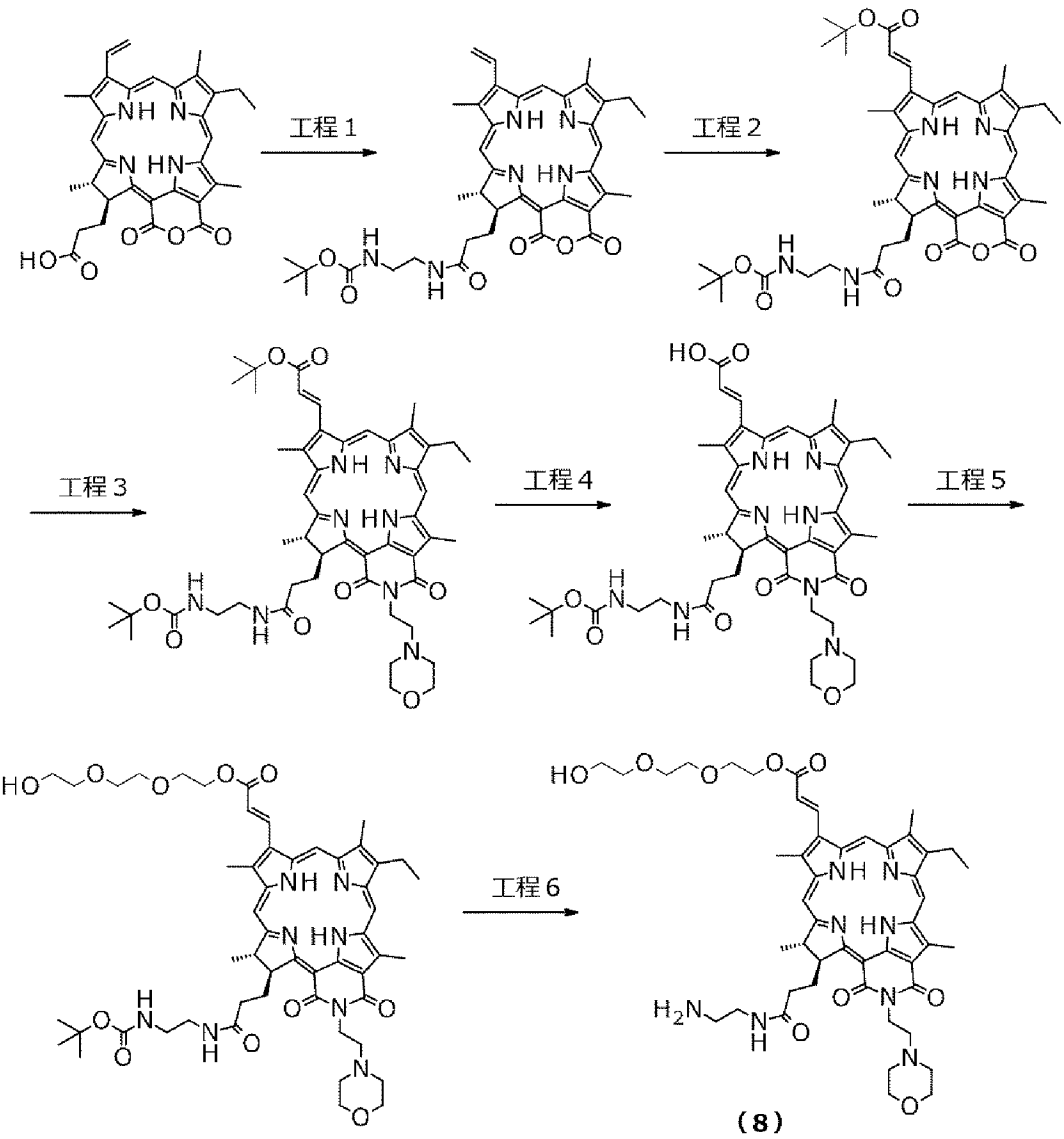
MS(ESI)m/z:1043$(M+H)^+$.

λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.15-9.03(1H,m),8.77-8.70(1H,m),8.57-8.52(2H,m),6.75-6.71(1H,m),5.23(1H,s),4.54-4.42(7H,m),3.79-3.70(9H,m),3.59-3.51(4H,m),3.33-3.23(8H,m),2.96-2.88(6H,m),2.80-2.74(10H,m),2.54(2H,s),2.29-2.12(14H,m),1.87-1.84(1H,m),1.74-1.72(3H,m),1.44-1.39(3H,m),-0.71--0.81(2H,brm).

[0460] ［実施例８］クロリン誘導体（８）の合成

[化149]



[0461] 工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　（２－｛３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－エテニル－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－オキサ－８，２４，２５，２６－テトラアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパンアミド｝エチル）カルバメート

市販（ＡｍａｄｉｓＣｈｅｍｉｃａｌ）のＰｕｒｐｕｒｉｎ１８（３．０

ｇ）と１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（０．９８ｇ）のジクロロメタン（３００ｍＬ）溶液に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（１．５３ｇ）を加え、室温で３０分攪拌した。反応混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル　（２－アミノエチル）カルバメート（１．０２ｇ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液をゆっくりと滴下した。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で攪拌した。原料消失後、反応混合物に水を加え、反応混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を０．５Ｍ塩酸、水、重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去し、標題化合物（３．７５ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:707(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.48(1H,s),9.30(1H,s),8.54(1H,s),7.85(1H,dd,J=18.0,11.7Hz),6.69-6.67(1H,m),6.28(1H,dd,J=17.6,1.2Hz),6.18(1H,dd,J=11.7,1.2Hz),5.25-5.23(1H,m),5.09(1H,dd,J=10.4,2.2Hz),4.43(1H,q,J=7.3Hz),3.70(3H,s),3.61-3.55(2H,m),3.51-3.45(1H,m),3.42-3.36(1H,m),3.34-3.28(2H,m),3.33(3H,s),3.12(3H,s),2.77-2.69(1H,m),2.54-2.38(2H,m),1.89-1.80(1H,m),1.71(3H,d,J=7.0Hz),1.63(3H,t,J=7.6Hz),1.36(9H,s),0.26(1H,brs),-0.02(1H,brs).

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［３－（｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－オキソプロピル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－オキサ－８，２４，２５，２６－テトラアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

[0462]　上記工程１にて得られた化合物（１．２３ｇ）とアクリル酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５．１ｍＬ）とのジクロロメタン（１００ｍＬ）溶液に、［１，３－ビス（２，４，６－トリメチルフェニルイミダゾリジン－２－イリデン）

］－（２－イソプロポキシ－５－ニトロベンジリデン）ルテニウム（ＩＩ）ジクロリド（３５１ｍｇ）を加えた。反応混合物を、窒素雰囲気下４０℃にて攪拌した。原料消失後、反応混合物を室温にまで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［（ヘキサン：クロロホルム＝１：１）／酢酸エチル］にて精製し、標題化合物（１．２０ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:807$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.54(1H,s),9.37(1H,s),8.86(1H,d,J=16.4Hz),8.65(1H,s),6.96(2H,d,J=16.4Hz),5.22(1H,brs),5.13(1H,d,J=9.4Hz),4.50-4.45(1H,m),3.72(3H,s),3.63-3.57(2H,m),3.44(3H,s),3.39-3.29(4H,m),3.15(3H,s),2.76-2.15(4H,m),1.73(3H,d,J=7.0Hz),1.72(9H,s),1.64(3H,t,J=7.2Hz),1.35(9H,s),0.03(1H,brs),-0.15(1H,brs).

[0463] 工程３：ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［３－（｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－オキソプロピル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程２にて得られた化合物（１．２０ｇ）と４－（２－アミノエチル）モルホリン（０．９７ｇ）とのトルエン（５０ｍＬ）溶液を、窒素雰囲気下、１１０℃にて攪拌した。原料消失後、反応混合物を減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（０．２３ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:919$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.62(1H,s),9.42(1H,s),8.92(1H,d,J=16.4Hz),8.65(1H,s),7.12(1H,brs),6.97(1H,d,J=16.0Hz),5.34-5.22(2H,m),4.73-4.58(3H,m),3.82(

3H,s),3.80-3.60(7H,m),3.46(3H,s),3.42-3.27(2H,m),3.19(3H,s),3.16-2.94(2H,m),2.76-2.15(6H,m),1.72(3H,d,J=9.8Hz),1.72(9H,s),1.67(6H,t,J=7.4Hz),1.28(9H,s),-0.08--0.14(2H,m).

[0464] 工程４：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［３－（｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－オキソプロピル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エン酸

上記工程３にて得られた化合物（０．２３ｇ）のジクロロメタン（１ｍＬ）溶液を、氷冷下にてトリフルオロ酢酸（７ｍＬ）にゆっくりと添加した。添加後、反応混合物を室温で攪拌した。原料消失後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣にトルエンを加え、減圧下にて濃縮し、この操作を２回繰り返した。得られた残渣をジクロロメタン（５ｍＬ）に懸濁し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４７ｍＬ）をゆっくりと加えた。この溶液に室温にて、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．１２ｇ）のジクロロメタン（１ｍＬ）溶液をゆっくりと滴下した。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、反応混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］にて精製し、標題化合物（０．１３ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:863(M+H)$^+$.

工程５：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチ

ル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

[0465] 上記工程４にて得られた化合物（０．１２５ｇ）とトリエチレングリコール（０．１０９ｇ）とのジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（３３．４ｍｇ）と４－ジメチルアミノピリジン（１９．５ｍｇ）を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温にて攪拌した。原料消失後、反応混合物に水を加え、反応混合物をクロロホルムで抽出した。併せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル，酢酸エチル／メタノール］にて精製し、標題化合物（４１．７ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:995(M+H)$^+$

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.52(1H,s),9.31(1H,s),8.95(1H,d,J=16.0Hz),8.63(1H,s),7.15-7.09(1H,m),7.04(1H,d,J=16.0Hz),5.32-5.26(2H,m),4.74-4.62(2H,m),4.61(2H,t,J=4.7Hz),4.42(1H,q,J=7.3Hz),3.95(2H,t,J=4.7Hz),3.82-3.75(8H,m),3.77(3H,s),3.68(2H,dd,J=5.1,3.9Hz),3.60-3.38(4H,m),3.42(3H,s),3.38-3.22(5H,m),3.13(3H,s),2.98(2H,t,J=7.0Hz),2.81-2.69(6H,m),2.48-2.37(2H,m),1.73(3H,d,J=7.4Hz),1.63(3H,t,J=7.6Hz),1.29(9H,s),-0.23(1H,brs),-0.27(1H,brs).

[0466] 工程６：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタ

アザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程５にて得られた化合物（１２．５ｍｇ）のジクロロメタン（０．５ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）をゆっくりと滴下した。滴下後、反応混合物を室温で攪拌した。原料消失後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣にクロロホルムとトルエンを加え、減圧下に濃縮した。この操作を３回繰り返し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル，クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（９．４ｍｇ）を得た。

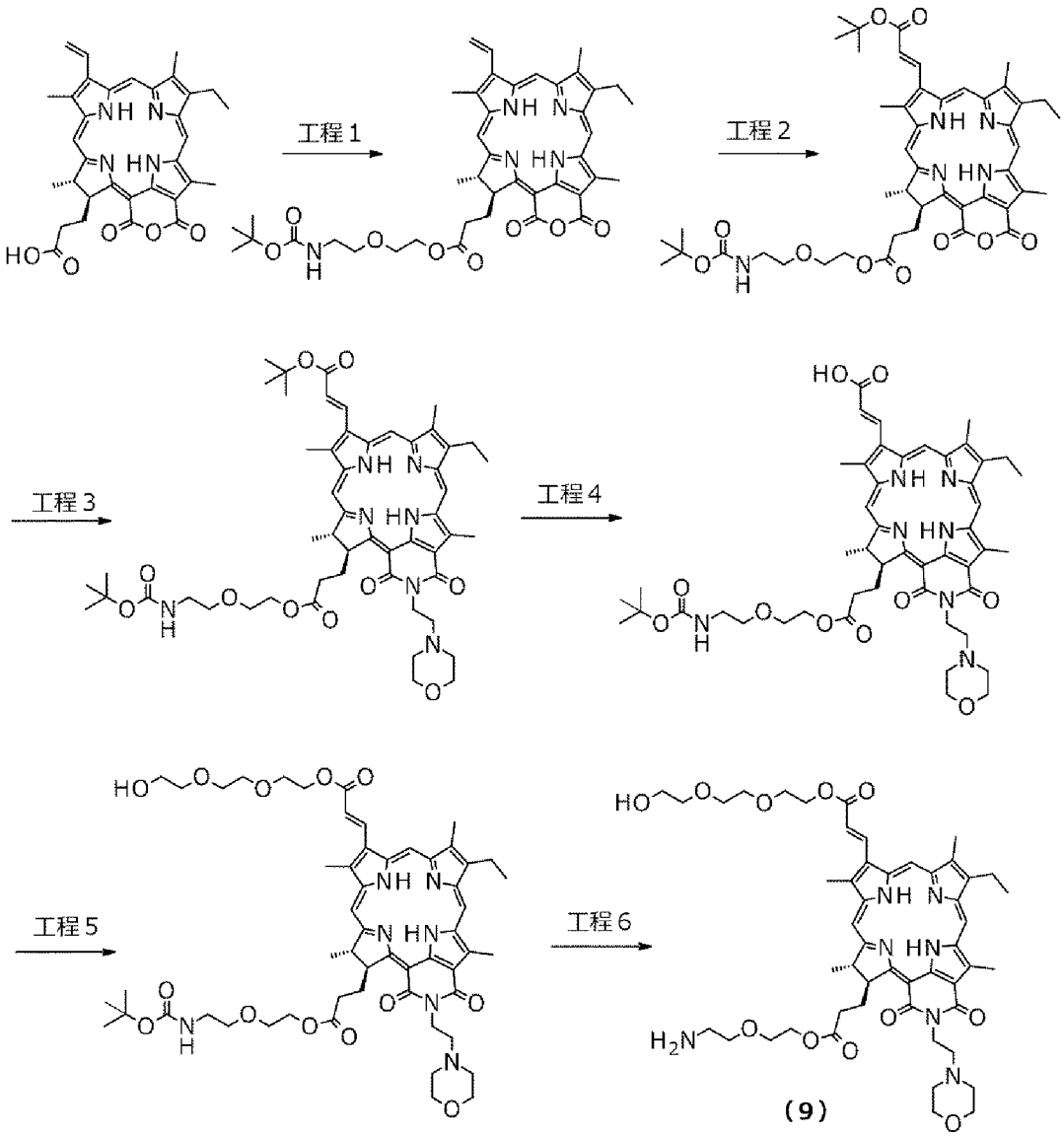
MS(ESI)m/z:895$(M+H)^+$.

λmax:723nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.61(1H,s),9.39(1H,s),8.99(1H,d,J=16.4Hz),8.65(1H,s),7.06(1H,d,J=16.4Hz),6.93-6.90(1H,m),5.31-5.22(1H,m),4.71-4.58(2H,m),4.61(2H,t,J=4.7Hz),4.44(1H,q,J=7.2Hz),3.95(2H,t,J=4.7Hz),3.83-3.76(8H,m),3.81(3H,s),3.69-3.60(6H,m),3.44(3H,s),3.38-3.32(4H,m),3.18(3H,s),2.96(2H,t,J=7.2Hz),2.87(2H,t,J=5.9Hz),2.79-2.66(6H,m),2.48-2.36(3H,m),1.73(3H,d,J=7.0Hz),1.66(3H,t,J=7.6Hz),-0.08--0.19(2H,m).

[0467] ［実施例９］クロリン誘導体（９）の合成

[化150]



[0468] 工程１：２－｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エトキシ｝エチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－エテニル－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－オキサ－８，２４，２５，２６－テトラアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

市販（ＡｍａｄｉｓＣｈｅｍｉｃａｌ）のＰｕｒｐｕｒｉｎ１８（８３０

．３ｍｇ）および２－［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エトキシ］エタノール（０．４２３ｍＬ）のジクロロメタン溶液（１５ｍＬ）に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（３３８．３ｍｇ）および４－ジメチルアミノピリジン（１９７．６ｍｇ）を加え、反応混合物を室温にて１４時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（５８８．３ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:752$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.58(1H,s),9.36(1H,s),8.57(1H,s),7.89(1H,dd,J=17.5,11.5Hz),6.30(1H,d,J=17.5Hz),6.19(1H,d,J=11.5Hz),5.21-5.19(1H,m),4.86(1H,brs),4.40(1H,q,J=7.3Hz),4.16-4.14(2H,m),3.78(3H,s),3.63(2H,q,J=7.6Hz),3.57-3.56(2H,m),3.47-3.45(2H,m),3.35(3H,s),3.25-3.24(2H,m),3.16(3H,s),2.79-2.76(1H,m),2.49-2.46(2H,m),2.03-1.97(1H,m),1.75(3H,d,J=7.3Hz),1.66(3H,t,J=7.6Hz),1.41(9H,s),0.23(1H,brs),-0.07(1H,brs).

[0469] 工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－（２，２－ジメチル－４，１２－ジオキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザテトラデカン－１４－イル）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－オキサ－８，２４，２５，２６－テトラアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（３８９．３ｍｇ）のトルエン溶液（２５ｍＬ）に、アクリル酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１．５２ｍＬ）およびホベイダ－グラブス触媒（登録商標）Ｍ７２０（ジクロロ［１，３－ビス（２，４，６－トリメチルフェニル）－２－イミダゾリジニリデン］（２－イソプロポキ

シフェニルメチレン）ルテニウム（ＩＩ））（４８．７ｍｇ）を加え、反応混合物を１２０℃で２時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却したのち、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［（ヘキサン：クロロホルム＝１：１）／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（２４６．５ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:9.66(1H,s),9.46(1H,s),8.91(1H,d,J=16.3Hz),8.68(1H,s),6.99(1H,d,J=16.3Hz),5.23(1H,d,J=9.1Hz),4.85(1H,brs),4.44-4.42(1H,m),4.15-4.14(2H,m),3.82(3H,s),3.66(2H,q,J=7.5Hz),3.58-3.56(2H,m),3.48-3.45(5H,m),3.25-3.24(2H,m),3.21(3H,s),2.80-2.77(1H,m),2.50-2.47(2H,m),2.00-1.98(1H,m),1.76(3H,d,J=7.3Hz),1.71-1.67(12H,m),1.36(9H,s),0.04(1H,brs),-0.16(1H,brs).

[0470] 工程３：ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－（２，２－ジメチル－４，１２－ジオキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザテトラデカン－１４－イル）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル）プロパ－２－エノアート

上記工程２で得られた化合物（２４２．５ｍｇ）のトルエン溶液（２ｍＬ）に、４－（２－アミノエチル）モルホリン（０．１１２ｍＬ）を加え、反応混合物を１２０℃で３時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却したのち、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（２２６．７ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:964$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:9.67-9.66(1H,m),9.47-9.45(1H,m),8.95(1H,d,J=16.3Hz),8.68-8.65(1H,m),6.99(1H,d,J=16.3Hz),5.39-5.38(1H,m),5.29-5.28(1H,m),4.8

9-4.86(1H,m),4.67-4.61(2H,m),4.41-4.39(1H,m),4.16-3.94(2H,m),3.84-3.83(3H,m),3.79-3.78(3H,m),3.73-3.66(3H,m),3.60-3.46(6H,m),3.42-3.40(2H,m),3.22-3.21(5H,m),2.99-2.94(1H,m),2.75-2.66(4H,m),2.42-2.35(2H,m),2.01-1.92(1H,m),1.77(3H,d,J=7.3Hz),1.72-1.67(12H,m),1.35(9H,s),-0.17--0.19(2H,brm).

[0471] 工程４：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－（２，２－ジメチル－４，１２－ジオキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザテトラデカン－１４－イル）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エン酸

上記工程３で得られた化合物（２２６．７ｍｇ）のジクロロメタン溶液（３ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン溶液（２０ｍＬ）とし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４０３ｍＬ）を加えたのち、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１０２．６ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（２０１．６ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:908(M+H)$^+$.

工程５：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－（２，２－ジメチル－４，１２－ジオキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザテトラデカン－１４－イル）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－

ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

[0472] 上記工程４で得られた化合物（３７．３ｍｇ）およびトリエチレングリコール（０．０２７ｍＬ）のジクロロメタン溶液（３ｍＬ）に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（９．５ｍｇ）および４－ジメチルアミノピリジン（５．５ｍｇ）を加え、反応混合物を室温にて１４時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（３１．０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1040$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.69(1H,s),9.50(1H,s),9.07(1H,d,J=16.3Hz),8.69(1H,s),7.11(1H,d,J=15.7Hz),5.39-5.38(1H,m),4.88(1H,brs),4.66-4.63(4H,m),4.40-4.39(1H,m),4.16-4.04(2H,m),3.96-3.94(2H,m),3.86(3H,s),3.81-3.79(10H,m),3.71-3.63(4H,m),3.55-3.49(5H,m),3.42-3.41(2H,m),3.22-3.21(5H,m),2.97-2.96(2H,m),2.77-2.68(6H,m),2.42-2.35(2H,m),2.00-1.98(1H,m),1.77(3H,d,J=7.3Hz),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.35(9H,s),-0.19(2H,brs).

工程６：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアー

ト

[0473] 上記工程５で得られた化合物（７．２ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（４．１ｍｇ）を得た。

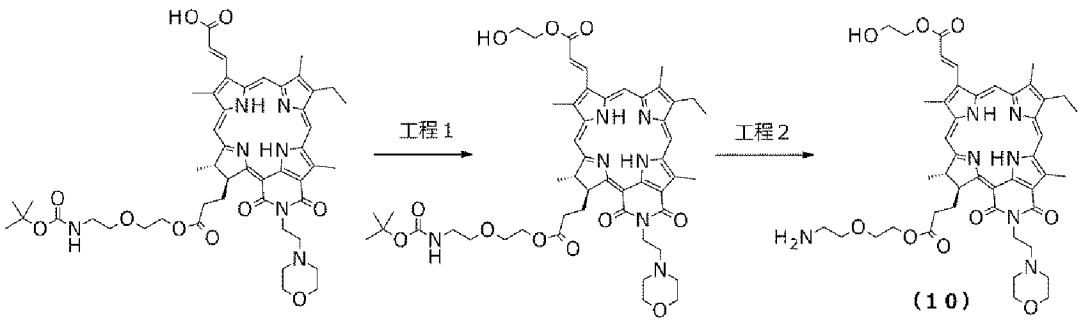
MS(ESI)m/z:1040$(M+H)^+$.

λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.65(1H,s),9.45(1H,s),9.04(1H,d,J=16.3Hz),8.68(1H,s),7.09(1H,d,J=16.3Hz),5.39-5.38(1H,m),4.62-4.61(4H,m),4.40-4.38(1H,m),4.16-4.04(2H,m),3.96-3.95(2H,m),3.84(3H,s),3.79-3.74(10H,m),3.69-3.60(6H,m),3.51-3.46(5H,m),3.38-3.36(2H,m),3.17(3H,s),3.01-2.94(2H,m),2.76-2.65(8H,m),2.45-2.41(1H,m),2.35-2.30(1H,m),2.03-2.00(1H,m),1.76(3H,d,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),-0.20(2H,brs).

[0474] ［実施例１０］クロリン誘導体（１０）の合成

[化151]



[0475] 工程１：２－ヒドロキシエチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－（２，２－ジメチル－４，１２－ジオキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザテトラデカン－１４－イル）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．

$O^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例９工程４で得られた化合物（４６．６ｍｇ）およびエチレングリコール（０．０１４３ｍＬ）のジクロロメタン溶液（３ｍＬ）に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（１１．８ｍｇ）および４－ジメチルアミノピリジン（６．９ｍｇ）を加え、反応混合物を室温にて１４時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（２７．７ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:952$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.62(1H,s),9.38(1H,s),9.02(1H,d,J=16.3Hz),8.66(1H,s),7.07(1H,d,J=16.3Hz),5.38-5.36(1H,m),4.89(1H,brs),4.70-4.58(4H,m),4.39(1H,q,J=7.3Hz),4.17-4.05(4H,m),3.83(3H,s),3.79-3.78(4H,m),3.64(2H,q,J=7.6Hz),3.54-3.50(2H,m),3.46(3H,s),3.42-3.41(2H,m),3.21-3.20(5H,m),3.00-2.93(2H,m),2.75-2.71(5H,m),2.49-2.34(2H,m),2.05-1.97(1H,m),1.75(3H,d,J=7.3Hz),1.66(3H,t,J=7.6Hz),1.35(9H,s),-0.32--0.36(2H,brm).

工程２：２－ヒドロキシエチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$O^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

[0476]　上記工程１で得られた化合物（３８．０ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２

ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（２７．７ｍｇ）を得た。

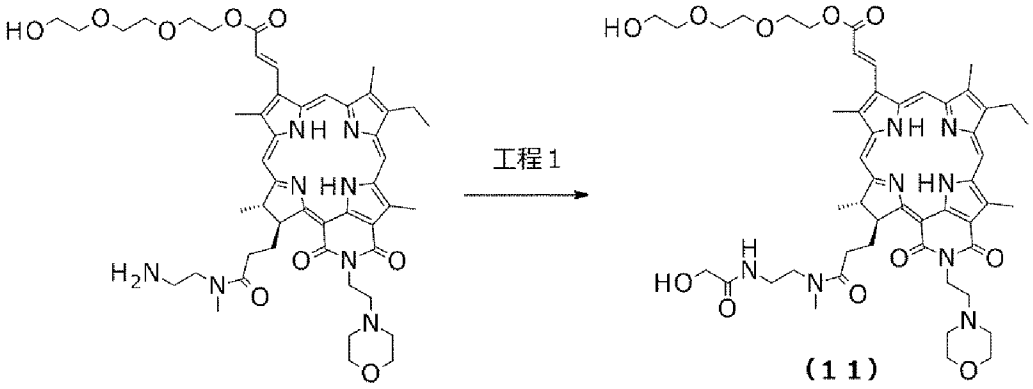
MS(ESI)m/z:852$(M+H)^+$.

λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.65(1H,s),9.41(1H,s),9.04(1H,d,J=16.3Hz),8.67(1H,s),7.08(1H,d,J=16.3Hz),5.38-5.36(1H,m),4.68-4.58(4H,m),4.39(1H,q,J=7.3Hz),4.18-4.06(4H,m),3.85(3H,s),3.79-3.76(4H,m),3.66(2H,q,J=7.6Hz),3.54-3.52(2H,m),3.47(3H,s),3.41-3.37(2H,m),3.20(3H,s),2.98-2.93(2H,m),2.74-2.70(7H,m),2.43-2.34(2H,m),2.06-1.97(1H,m),1.75(3H,d,J=7.3Hz),1.67(3H,t,J=7.6Hz),-0.32(2H,s).

[0477] ［実施例１１］クロリン誘導体（１１）の合成

[化152]



[0478] 工程１：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－（３－｛［２－（２－ヒドロキシアセトアミド）エチル］（メチル）アミノ｝－３－オキソプロピル）－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，

１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

[0479] 実施例４工程２で得られた化合物（１０．２ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（１．５ｍＬ）に、１－［（ヒドロキシアセチル）オキシ］ピロリジン－２，５－ジオン（５．８ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（８．１ｍｇ）を得た。

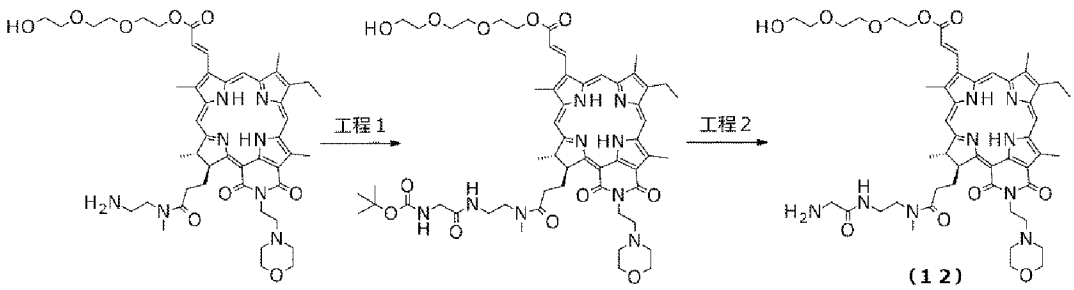
MS(ESI)m/z:967(M+H)$^+$

λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.65-9.64(1H,m),9.45-9.43(1H,m),9.03(1H,d,J=16.3Hz),8.67-8.65(1H,m),7.76-7.74(1H,m),7.57-7.53(1H,m),7.39-7.31(1H,m),7.18(1H,brs),7.09(1H,d,J=16.3Hz),5.31-5.23(1H,m),5.11-5.09(1H,m),4.74-4.56(4H,m),4.46-4.38(2H,m),3.99-3.93(2H,m),3.89-3.77(12H,m),3.69-3.65(5H,m),3.60-3.40(5H,m),3.20-3.14(4H,m),3.02-2.94(4H,m),2.88-2.82(5H,m),2.61-2.52(1H,m),2.29-2.26(1H,m),2.05-2.03(1H,m),1.85-1.83(1H,m),1.77(3H,d,J=7.3Hz),1.71-1.66(3H,m),-0.13(2H,d,J=18.7Hz).

[0480] ［実施例１２］クロリン誘導体（１２）の合成

[化153]



[0481] 工程１：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル （２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－

４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－２３－（２，２，１１－トリメチル－４，７，１２－トリオキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザテトラデカン－１４－イル）－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

[0482] 実施例４工程２で得られた化合物（５４．５ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（２ｍＬ）に、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシナート（２４．５ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（２７．２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1066(M+H)$^+$

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68-9.67(1H,m),9.48-9.46(1H,m),9.08-9.02(1H,m),8.68-8.67(1H,m),7.11(1H,d,J=16.3Hz),6.82(1H,brs),5.28-5.19(1H,m),4.63-4.62(4H,m),4.46-4.44(1H,m),3.96-3.95(2H,m),3.86-3.85(3H,m),3.82-3.79(12H,m),3.69-3.66(6H,m),3.49-3.41(7H,m),3.23-3.22(3H,m),2.97-2.93(5H,m),2.89-2.88(1H,m),2.83-2.77(4H,m),2.56-2.53(1H,m),2.39-2.36(1H,m),1.90-1.87(1H,m),1.76(3H,d,J=7.3Hz),1.71-1.69(3H,m),1.44-1.20(9H,m),-0.11(1H,brs),-0.16(1H,brs).

[0483] 工程２：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－（３－｛［２－（２－アミノアセトアミド）エチル］（メチル）アミノ｝－３－オキソプロピル）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル

］プロパ－２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（１３．６ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（７．８ｍｇ）を得た。

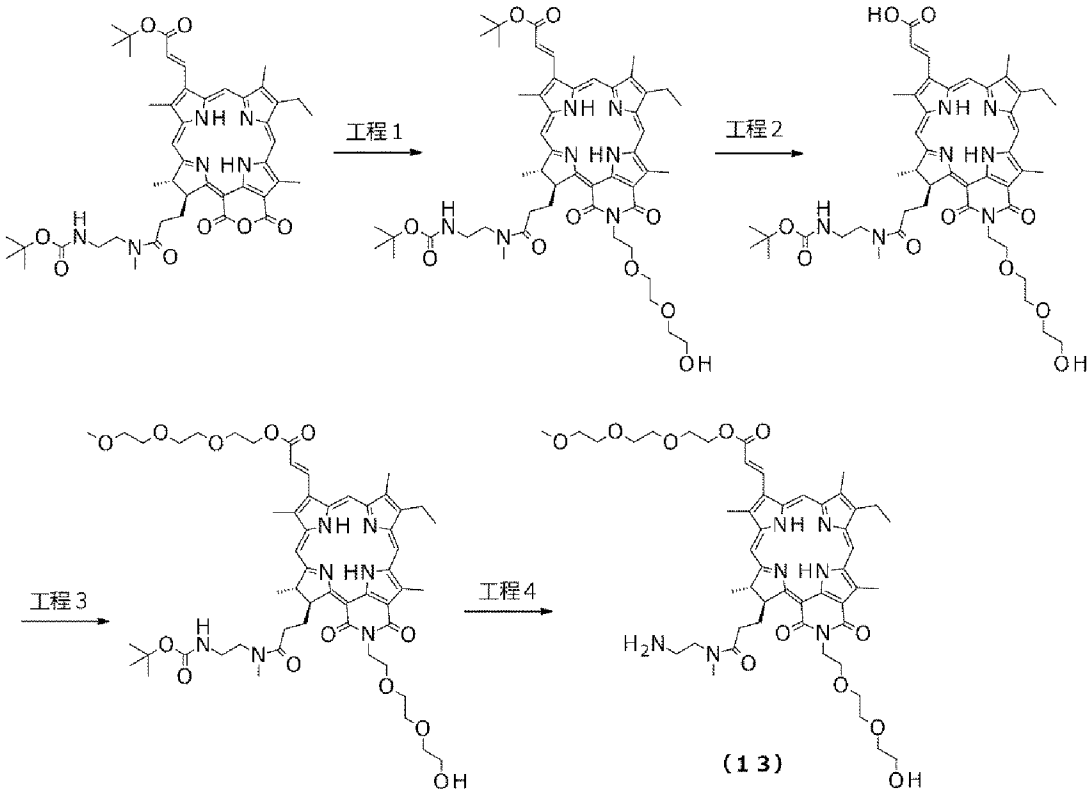
MS(ESI)m/z:966$(M+H)^+$

λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.69-9.67(1H,m),9.49-9.47(1H,m),9.06(1H,d,J=16.3Hz),8.68(1H,s),7.52-7.48(1H,m),7.11(1H,d,J=16.3Hz),5.32-5.30(1H,m),4.67-4.60(4H,m),4.46(1H,q,J=7.3Hz),3.96-3.95(2H,m),3.96-3.95(2H,m),3.86-3.85(3H,m),3.83-3.78(12H,m),3.69-3.67(5H,m),3.47-3.46(5H,m),3.39-3.32(2H,m),3.24-3.21(3H,m),3.17(1H,s),2.99(2H,s),2.96-2.92(2H,m),2.88-2.82(1H,m),2.77-2.75(4H,m),2.56-2.51(1H,m),2.40-2.38(1H,m),1.92-1.89(1H,m),1.75-1.73(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),-0.13--0.17(2H,brm).

[0484] ［実施例１３］クロリン誘導体（１３）の合成

[化154]



[0485] 工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－４－｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例１工程２で得られた化合物（２３１．５ｍｇ）のトルエン溶液（１５ｍＬ）に、トリエチレングリコールアミン（２１０．３ｍｇ）を加え、反応混合物を１２０℃で３時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却したのち、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（１４２．３ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:952(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.66-9.65(1H,m),9.46-9.44(1H,m),8.93(1H,d,J=16.3Hz),8.66(1H,s),6.98(1H,d,J=16.3Hz),5.30-5.28(1H,m),5.20-5.17(1H,m),4.74-4.73(2H,m),4.47(1H,q,J=7.9Hz),4.10-4.06(2H,m),3.84-3.83(5H,m),3.74-3.59(10H,m),3.51-3.47(4H,m),3.36-3.27(2H,m),3.21(3H,s),3.01(2H,s),2.97-2.83(2H,m),2.59-2.53(1H,m),2.39-2.36(1H,m),1.90-1.87(1H,m),1.75-1.73(3H,m),1.72(9H,s),1.68(3H,t,J=7.9Hz),1.43-1.19(9H,m),-0.07(1H,brs),-0.13(1H,brs).

[0486] 工程２：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－４－｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エン酸

上記工程１で得られた化合物（１３８．９ｍｇ）のジクロロメタン溶液（６ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で３０分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、トルエンを加えて２回濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン溶液（６ｍＬ）とし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２５ｍＬ）を加えたのち、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１５９．２ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。反応混合物に水を加え、反応混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］にて精製して標題化合物（８６．８ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:896(M+H)$^+$,918(M+Na)$^+$.

^{1}H-NMR(DMSO-D_6)δ:8.84-8.72(3H,m),8.51(1H,d,J=16.3Hz),7.08-6.68(2H,m),5.23-5.20(1H,m),4.59-4.49(3H,m),3.92-3.90(2H,m),3.74-3.73(3H,m),3.62-3.61(4H,m),3.50-3.45(6H,m),3.39-3.38(1H,m),3.28-3.17(3H,m),3.10-2.97(3H,m),2.93(1H,s),2.74(3H,s),2.55-2.54(3H,m),2.31-2.28(1H,m),1.79(3H,d,J=7.3Hz),1.70-1.67(1H,m),1.34-1.17(15H,m),-1.01--1.05(2H,brm).

[0487] 工程３：２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－４－｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程２にて得られた化合物（３７．５ｍｇ）と２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エタン－１－オール（０．０３３ｍＬ）とのジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（９．６３ｍｇ）と４－ジメチルアミノピリジン（５．６２ｍｇ）を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温にて攪拌した。原料消失後、反応混合物に水を加え、反応混合物をクロロホルムで抽出した。併せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル，酢酸エチル／メタノール］にて精製し、標題化合物（１９．８ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1042(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.66-9.65(1H,m),9.45-9.44(1H,m),9.04(1H,d,J=16.3Hz),8.68(1H,s),7.09(1H,d,J=16.3Hz),5.32-5.18(2H,m),4.75-2.30(2H,m),4.74(2H,

t,J=6.0Hz),4.61-4.59(2H,m),4.52-4.45(1H,m),4.08-4.06(2H,m),3.95-3.94(2H,m),3.84-3.82(7H,m),3.77-3.76(2H,m),3.72-3.68(8H,m),3.64-3.58(5H,m),3.52-3.45(4H,m),3.39(3H,s),3.35-3.24(2H,m),3.21(3H,s),3.02(2H,s),2.91(1H,s),2.60-2.54(1H,m),2.40-2.30(1H,m),1.90-1.87(1H,m),1.75(3H,d,J=7.3Hz),1.71-1.69(3H,m),1.37-1.29(9H,m),-0.09--0.13(2H,brm).

[0488] 工程４：２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－４－｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程３で得られた化合物（１８０ｍｇ）のジクロロメタン溶液（４ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）／メタノール］で精製し、標題化合物（１１０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:942$(M+H)^+$.

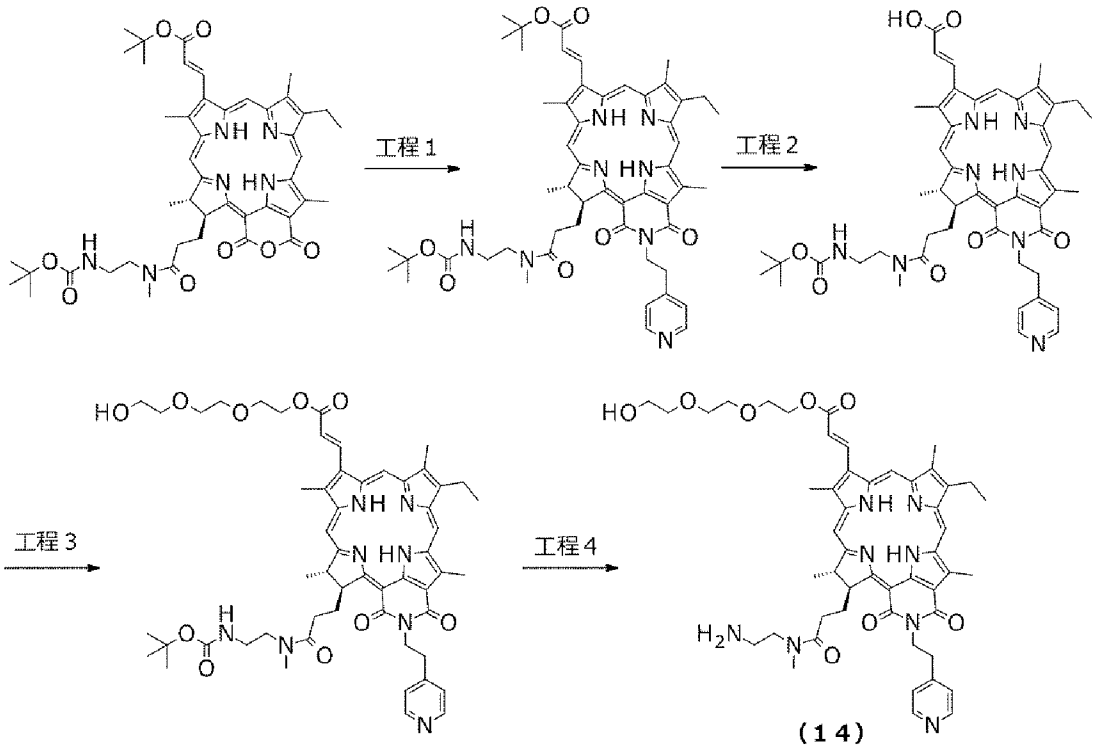
λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67(1H,s),9.45(1H,s),9.04(1H,d,J=15.8Hz),8.68(1H,s),7.09(1H,d,J=15.8Hz),5.25(1H,t,J=43.1Hz),4.73(2H,t,J=6.4Hz),4.61-4.60(2H,m),4.51-4.47(1H,m),4.08-4.02(2H,m),3.96-3.95(3H,m),3.83-3.82(8H,m),3.74-3.69(11H,m),3.59-3.54(5H,m),3.47(3H,s),3.39-3.38(3H,m),3.34-3.31(1H,m),3.22(3H,s),3.05(2H,s),2.91-2.88(4H,m),2.72-2.59(1H,m),2.38-2.32(1H,m),2.01-1.90(1H,m),1.75(3H,t,J=7.9Hz),1.69(3H,t,J=7.9Hz),-0.11--

0.13(2H,brm).

[0489] ［実施例１４］クロリン誘導体（１４）の合成

[化155]



[0490] 工数１：ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－［２－（ピリジン－４－イル）エチル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例１工程２で得られた化合物（４５２．７ｍｇ）のトルエン溶液（５０ｍＬ）に、４－（２－アミノエチル）ピリジン（０．３３３ｍＬ）を加え、反応混合物を１２０℃で３時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却

したのち、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（２９０．４ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:925(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.66-9.65(1H,m),9.45-9.44(1H,m),8.93(1H,d,J=16.3Hz),8.67-8.66(1H,m),8.59-8.56(2H,m),7.45-7.43(2H,m),6.98(1H,d,J=16.3Hz),5.45(1H,brs),5.26-5.21(1H,m),4.72(2H,t,J=7.9Hz),4.50-4.43(1H,m),3.85(3H,s),3.67(2H,q,J=7.6Hz),3.46-3.43(5H,m),3.32-3.27(4H,m),3.21(3H,s),2.99(2H,s),2.88(1H,s),2.83-2.75(1H,m),2.54-2.49(1H,m),2.35-2.29(1H,m),1.90-1.82(1H,m),1.74-1.73(12H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.29-1.19(9H,m),-0.07(2H,brs).

[0491] 工程２：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－［２－（ピリジン－４－イル）エチル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エン酸

上記工程１で得られた化合物（２９０．４ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２０ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で３０分攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン溶液（２０ｍＬ）とし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５３７ｍＬ）を加えたのち、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（３４２．５ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（１０５．２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:869(M+H)+.

1H-NMR(DMSO-D6)δ:12.94(1H,brs),9.54(1H,s),9.25(1H,s),8.92(1H,d,J=10.9Hz),8.79(1H,d,J=16.3Hz),8.52-8.51(2H,m),7.44(2H,dd,J=5.4,2.7Hz),7.02-6.73(1H,m),6.97-6.93(1H,m),5.20-5.17(1H,m),4.57-4.54(3H,m),3.66(3H,s),3.53-3.51(2H,m),3.36(5H,s),3.25-3.21(2H,m),3.02-2.98(5H,m),2.91-2.83(1H,m),2.70-2.67(3H,m),2.33-2.25(1H,m),1.73-1.71(4H,m),1.52(3H,t,J=7.6Hz),1.32-1.16(10H,m),-0.59(2H,brs).

[0492] 工程３：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－［２－（ピリジン－４－イル）エチル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程２で得られた化合物（５８．１ｍｇ）およびトリエチレングリコール（０．０４４ｍＬ）のジクロロメタン溶液（３ｍＬ）に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（１５．４ｍｇ）および４－ジメチルアミノピリジン（８．９８ｍｇ）を加え、反応混合物を室温にて１４時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（４３．５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1001(M+H)+.

1H-NMR(CDCl3)δ:9.68(1H,s),9.47(1H,s),9.06(1H,d,J=16.3Hz),8.68(1H,s),8.58-8.55(2H,m),7.45-7.42(2H,m),7.11(1H,d,J=16.3Hz),5.47-5.03(2H,m),4.

73(2H,t,J=7.6Hz),4.62-4.61(2H,m),4.51-4.43(1H,m),3.96-3.95(2H,m),3.86-3.85(3H,m),3.81-3.79(6H,m),3.71-3.66(4H,m),3.46-3.45(5H,m),3.30-3.26(3H,m),3.23(3H,s),2.99(2H,s),2.85-2.79(2H,m),2.53-2.51(2H,m),2.31-2.29(1H,m),1.88-1.86(1H,m),1.75-1.68(6H,m),1.28-1.21(10H,m),-0.06--0.09(2H,brm).

[0493] 工程４：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－［２－（ピリジン－４－イル）エチル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程３で得られた化合物（４０．８ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（３４．２ｍｇ）を得た。

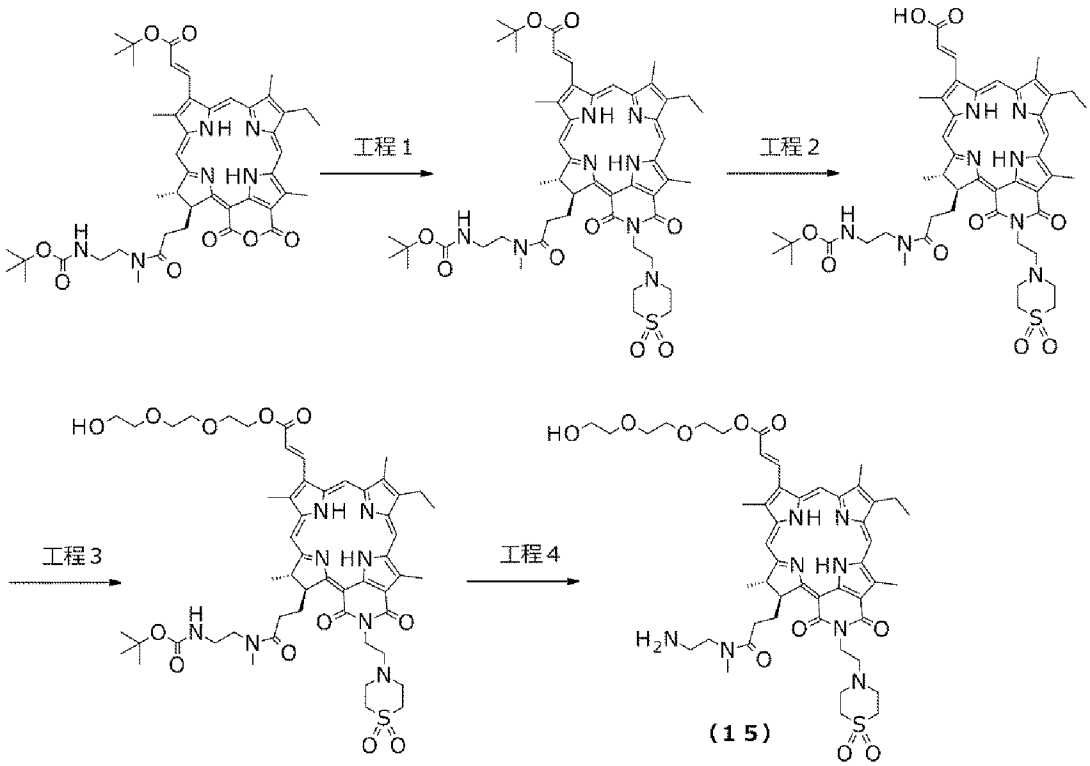
MS(ESI)m/z:901$(M+H)^+$.

λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68(1H,s),9.48(1H,s),9.06(1H,d,J=16.3Hz),8.68(1H,s),8.59-8.58(2H,m),7.46-7.45(2H,m),7.11(1H,d,J=16.3Hz),5.29-5.27(1H,m),4.71-4.69(2H,m),4.62-4.61(2H,m),4.49(1H,q,J=7.3Hz),3.96-3.95(2H,m),3.86(3H,s),3.82-3.78(7H,m),3.71-3.66(4H,m),3.48(3H,s),3.40-3.34(4H,m),3.23(3H,s),2.97(2H,s),2.85(1H,s),2.79-2.77(2H,m),2.56-2.54(1H,m),2.37-2.36(1H,m),1.97-1.94(1H,m),1.76-1.74(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),-0.09(2H,brs).

[0494] ［実施例１５］クロリン誘導体（１５）の合成

[化156]



[0495] 工数１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－４－［２－（１，１－ジオキソ－１λ^{6}－チオモルホリン－４－イル）エチル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例１工程２で得られた化合物（６５０．０ｍｇ）のトルエン溶液（５０ｍＬ）に、２－（１，１－ジオキソチオモルホリノ）エチルアミン（４２０．０ｍｇ）を加え、反応混合物を１２０℃で３時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却したのち、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（５２６．５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:981(M+H)+.

1H-NMR(CDCl3)δ:9.67(1H,s),9.46(1H,s),8.94(1H,d,J=16.3Hz),8.66(1H,s),6.99(1H,d,J=16.3Hz),5.30-5.27(1H,m),5.03-4.92(1H,m),4.63-4.61(2H,m),4.46(1H,q,J=7.1Hz),3.84(3H,s),3.68(2H,q,J=7.5Hz),3.45-3.42(4H,m),3.35-3.32(5H,m),3.22-3.20(5H,m),3.12-3.11(6H,m),2.94(2H,s),2.83-2.75(2H,m),2.50-2.39(2H,m),1.93-1.90(1H,m),1.76(3H,d,J=7.3Hz),1.71(9H,s),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.38-1.21(9H,m),-0.08(2H,brs).

[0496] 工程２：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－４－［２－（１，１－ジオキソ－１λ6－チオモルホリン－４－イル）エチル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１6,9．１11,14．１16,19．０2,7］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エン酸

上記工程１で得られた化合物（５２６．５ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２０ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で３０分攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン溶液（２０ｍＬ）とし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．９１９ｍＬ）を加えたのち、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５８５．５ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（４４３．６ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:925(M+H)+.

^{1}H-NMR(DMSO-D_6)δ:12.97(1H,s),9.51(1H,s),9.21(1H,s),8.92-8.89(1H,m),8.77(1H,d,J=16.3Hz),8.32(1H,s),6.97-6.95(2H,m),6.68-6.67(1H,m),5.23-5.20(1H,m),4.50-4.48(3H,m),3.68(3H,s),3.65-3.58(6H,m),3.51-3.50(2H,m),3.36(3H,s),3.26-3.15(6H,m),3.00-2.95(4H,m),2.88-2.84(1H,m),2.69-2.67(3H,m),2.33-2.28(1H,m),1.73-1.70(4H,m),1.51(3H,t,J=7.6Hz),1.20-1.18(9H,m),-0.65--0.68(2H,brm).

[0497] 工程３：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－４－［２－（１，１－ジオキソ－１λ^6－チオモルホリン－４－イル）エチル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程２で得られた化合物（２０８．２ｍｇ）およびトリエチレングリコール（０．１５０ｍＬ）のジクロロメタン溶液（５ｍＬ）に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（５１．８ｍｇ）および４－ジメチルアミノピリジン（３０．２ｍｇ）を加え、反応混合物を室温にて１４時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（１００．３ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1057(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68(1H,s),9.47(1H,s),9.05(1H,d,J=16.3Hz),8.68(1H,s),7.11(1H,d,J=16.3Hz),5.30-5.28(1H,m),5.02-4.92(1H,m),4.62-4.61(4H,m),4.47-4.45(1H,m),3.96-3.93(2H,m),3.96(2H,t,J=4.5Hz),3.85(3H,s),3.81-3.76

(6H,m),3.71-3.62(4H,m),3.47(3H,s),3.43-3.31(5H,m),3.23-3.20(5H,m),3.13-3.11(6H,m),2.94(2H,s),2.83-2.76(2H,m),2.58-2.45(2H,m),1.90-1.85(1H,m),1.77(3H,d,J=7.3Hz),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.39-1.22(9H,m),-0.07--0.11(2H,brm).

[0498] 工程４：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－４－［２－（１，１－ジオキソ－１λ^{6}－チオモルホリン－４－イル）エチル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程３で得られた化合物（９２．５ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（６２．８ｍｇ）を得た。

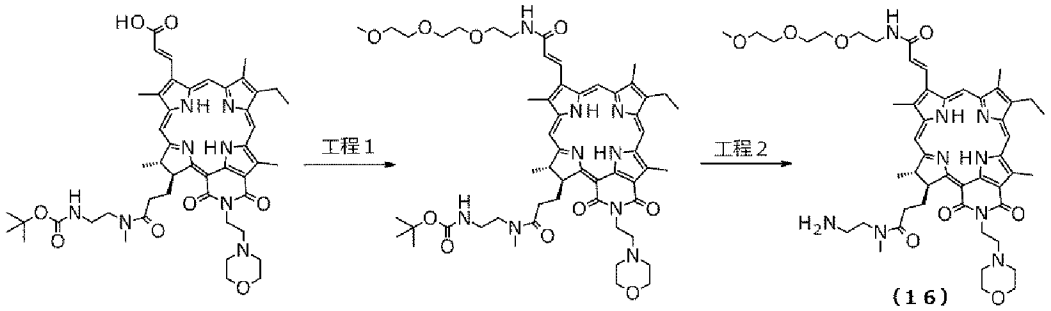
MS(ESI)m/z:957(M+H)$^{+}$.

λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68(1H,s),9.48(1H,s),9.06(1H,d,J=16.3Hz),8.67(1H,s),7.11(1H,d,J=16.3Hz),5.31-5.29(1H,m),4.62-4.59(4H,m),4.46(1H,q,J=7.5Hz),3.96-3.95(2H,m),3.85(3H,s),3.81-3.78(6H,m),3.71-3.66(4H,m),3.47(3H,s),3.38-3.29(6H,m),3.23(3H,s),3.13-3.10(6H,m),2.91(2H,s),2.86-2.83(2H,m),2.76-2.74(2H,m),2.50-2.38(2H,m),2.04-1.96(1H,m),1.76-1.75(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),-0.10(2H,brs).

[0499] ［実施例１６］クロリン誘導体（１６）の合成

[化157]



[0500] 工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　{２－［{３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－１７－［（１３Ｅ）－１２－オキソ－２，５，８－トリオキサ－１１－アザテトラデカ－１３－エン－１４－イル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル}（メチル）アミノ］エチル}カルバメート

実施例１工程４で得られた化合物（７５．２ｍｇ）および２－（２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ）エタンアミン（２１．０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（３ｍＬ）に、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ァート（ＨＡＴＵ）（４５．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０７４ｍＬ）を加え、反応混合物を室温にて１．５時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（７８．２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1022$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.65-9.63(1H,m),9.46-9.43(1H,m),8.99-8.95(1H,m),8.63-8.62(1H,m),7.05(1H,d,J=15.7Hz),6.93(1H,brs),5.33-5.09(3H,m),4.65-4.63(1H,m),4.47-4.45(2H,m),3.96-3.93(1H,m),3.85-3.71(16H,m),3.69-3.66(3H,m),3.61-3.57(4H,m),3.48-3.42(6H,m),3.34-3.34(3H,m),3.25(1H,d,J=5.4Hz),3.20(3H,d,J=5.4Hz),3.14-3.10(1H,m),3.04-3.01(2H,m),2.96-2.87(2H,m),2.78-2.76(1H,m),2.61-2.53(1H,m),2.42-2.37(1H,m),1.86-1.85(1H,m),1.75-1.73(3H,m),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.34-1.25(9H,m),0.09(1H,brs),-0.11(1H,brs).

[0501] 工程２：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］－Ｎ－｛２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エチル｝プロパ－２－エンアミド

上記工程１で得られた化合物（９．１ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（６．５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:922(M+H)$^+$.

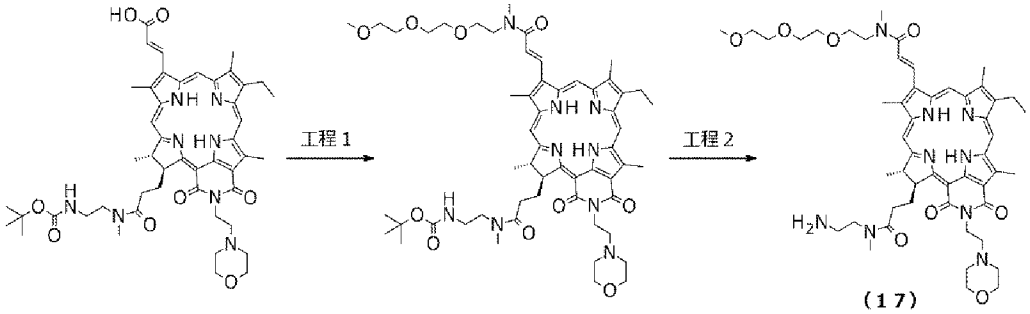
λmax:719nm(MeOH).

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.63-9.58(1H,m),9.45-9.39(1H,m),8.99-8.92(1H,m),8.62-8.59(1H,m),7.04(1H,d,J=15.7Hz),6.97(1H,brs),5.29-5.26(1H,m),4.65-4.58(2H,m),4.46(1H,q,J=7.3Hz),3.82-3.77(14H,m),3.73-3.71(5H,m),3.65-3.64(2H,m),3.60-3.58(2H,m),3.52-3.36(4H,m),3.33(3H,s),3.25-3.17(4H,m),3.01(

2H,s),2.96-2.90(2H,m),2.89-2.86(3H,m),2.80-2.77(5H,m),2.65-2.53(1H,m),2.44-2.40(1H,m),1.94-1.91(1H,m),1.74-1.72(3H,m),1.68-1.66(3H,m),-0.12(2H,brs).

[0502] ［実施例１７］クロリン誘導体（１７）の合成

[化158]



[0503] 工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　{２－［{３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－１７－［（１３Ｅ）－１１－メチル－１２－オキソ－２，５，８－トリオキサ－１１－アザテトラデカ－１３－エン－１４－イル］－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル}（メチル）アミノ］エチル}カルバメート

実施例１工程４で得られた化合物（３５．３ｍｇ）および２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］－Ｎ－メチルエタン－１－アミン（２１．３ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（３ｍＬ）に、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ァート（ＨＡＴＵ）（２１．４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０３４４ｍＬ）を加え、反応混合物を室温にて２時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽

和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（１２．１ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1036(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.66-9.65(1H,m),9.49-9.48(1H,m),9.00-8.96(1H,m),8.65-8.64(1H,m),7.61-7.50(1H,m),5.31-5.11(2H,m),4.65-4.62(2H,m),4.47(1H,q,J=6.9Hz),3.89-3.85(7H,m),3.81-3.77(4H,m),3.77-3.63(8H,m),3.59-3.58(1H,m),3.50-3.46(7H,m),3.42-3.37(2H,m),3.34-3.33(1H,m),3.29(2H,s),3.25-3.23(1H,m),3.20-3.19(4H,m),3.00(2H,d,J=3.6Hz),2.93-2.86(4H,m),2.76(4H,s),2.57-2.54(1H,m),2.42-2.40(1H,m),1.91-1.88(1H,m),1.74(3H,t,J=7.0Hz),1.70(3H,t,J=7.3Hz),1.36-1.28(9H,m),-0.06--0.09(2H,m).

[0504] 工程２：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］－Ｎ－｛２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エチル｝－Ｎ－メチルプロパ－２－エンアミド

上記工程１で得られた化合物（１２．１ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（７．３ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:936(M+H)$^+$.

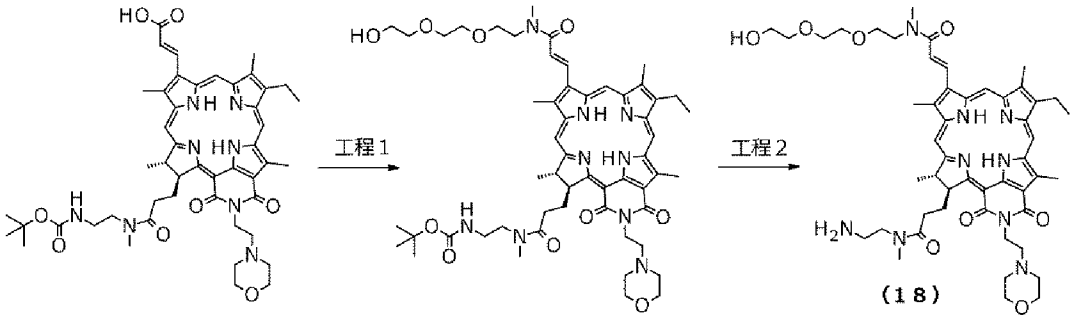
λmax:719nm(MeOH).

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.65(1H,s),9.48(1H,s),8.97(1H,dd,J=15.7,8.5Hz),8.64(1H

,d,J=3.0Hz),7.63-7.48(1H,m),5.30-5.26(1H,m),4.64-4.60(2H,m),4.48(1H,q,J=7.1Hz),3.89-3.85(7H,m),3.80(4H,t,J=4.5Hz),3.73-3.65(7H,m),3.59-3.58(1H,m),3.50(3H,s),3.45(4H,d,J=4.8Hz),3.39(2H,s),3.34-3.33(2H,m),3.29(2H,s),3.20-3.18(4H,m),2.99(2H,d,J=1.2Hz),2.97-2.88(3H,m),2.86(1H,s),2.81-2.78(6H,m),2.64-2.56(1H,m),2.44-2.37(1H,m),1.94-1.87(2H,m),1.74(3H,t,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.9Hz),0.08(1H,brs),-0.08(1H,brs).

[0505] ［実施例１８］クロリン誘導体（１８）の合成

[化159]



[0506] 工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　{２－［{３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１７－｛（１Ｅ）－３－［{２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル}（メチル）アミノ］－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル｝（メチル）アミノ］エチル｝カルバメート

実施例１工程４で得られた化合物（１８６．５ｍｇ）および２－｛２－［２－（メチルアミノ）エトキシ］エトキシ｝エタン－１－オール（５２．１ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（５ｍＬ）に、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ァート（ＨＡＴＵ）（１１

３．２ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１８２ｍＬ）を加え、反応混合物を室温にて１．５時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（１９６．５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1022(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67(1H,s),9.50-9.49(1H,m),8.98(1H,t,J=15.7Hz),8.65-8.64(1H,m),7.64-7.48(1H,m),5.30-5.21(1H,m),5.08-5.02(1H,m),4.65-4.63(2H,m),4.48-4.47(1H,m),3.90(3H,s),3.86-3.84(4H,m),3.79-3.78(5H,m),3.76(2H,s),3.73-3.71(1H,m),3.67-3.66(2H,m),3.65-3.61(1H,m),3.58-3.56(1H,m),3.50(2H,s),3.46-3.45(6H,m),3.31-3.28(2H,m),3.24-3.23(2H,m),3.21-3.19(3H,m),2.99(2H,s),2.94-2.93(2H,m),2.88-2.82(2H,m),2.77-2.75(4H,m),2.57-2.53(1H,m),2.42-2.39(2H,m),1.90-1.88(1H,m),1.75-1.73(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.36-1.25(9H,m),-0.10(2H,brs).

[0507] 工程２：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］－Ｎ－｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝－Ｎ－メチルプロパ－２－エンアミド

上記工程３で得られた化合物（１９６．５ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１０ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、

酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（１３３．２ｍｇ）を得た。

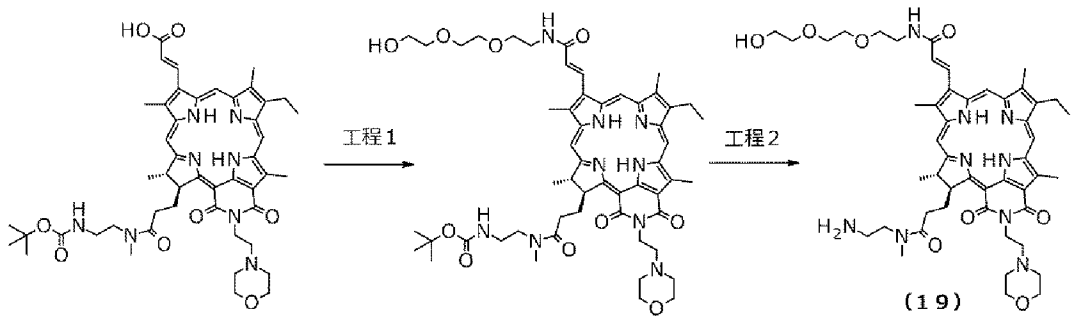
MS(ESI)m/z:922(M+H)$^+$.

λmax:720nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67(1H,s),9.50(1H,s),8.98(1H,t,J=15.7Hz),8.65-8.64(1H,m),7.62-7.50(1H,m),5.30-5.28(1H,m),4.64-4.62(2H,m),4.49(1H,t,J=7.3Hz),3.90(3H,s),3.86-3.84(4H,m),3.80-3.78(5H,m),3.76(3H,s),3.73-3.61(6H,m),3.56-3.55(2H,m),3.50(3H,s),3.46-3.45(4H,m),3.42-3.30(2H,m),3.20(3H,s),3.01-2.93(4H,m),2.85-2.84(2H,m),2.80-2.78(6H,m),2.57-2.54(1H,m),2.39-2.37(1H,m),1.97-1.94(1H,m),1.74-1.73(3H,m),1.69(3H,t,J=7.9Hz),-0.09(2H,brs).

[0508] ［実施例１９］クロリン誘導体（１９）の合成

[化160]



[0509] 工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　{２－［{３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１７－［（１Ｅ）－３－（{２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル}アミノ）－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル］－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル}（メチル）アミノ］エチル}カルバメート

実施例１工程４で得られた化合物（８９．１ｍｇ）およびトリエチレングリコールアミン（２２．７ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（３ｍＬ）に、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ァート（ＨＡＴＵ）（５４．１ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８７ｍＬ）を加え、反応混合物を室温にて１．５時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（１００．３ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1008$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.61-9.60(1H,m),9.43-9.41(1H,m),8.97-8.93(1H,m),8.62-8.58(1H,m),7.08-7.00(1H,m),6.88(1H,brs),5.33-5.10(3H,m),4.65-4.62(1H,m),4.48-4.46(1H,m),3.97-3.93(1H,m),3.82-3.79(12H,m),3.77(4H,s),3.73-3.68(4H,m),3.67-3.57(4H,m),3.47-3.45(2H,m),3.42-3.40(5H,m),3.25-3.23(2H,m),3.18-3.17(2H,m),3.07-3.03(1H,m),3.01-2.91(3H,m),2.85-2.80(2H,m),2.55-2.52(1H,m),2.39-2.36(1H,m),1.90-1.86(1H,m),1.74-1.71(3H,m),1.67(3H,t,J=7.6Hz),1.35-1.20(9H,m),-0.15(2H,brs).

[0510] 工程２：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］－Ｎ－｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝プロパ－２－エンアミド

上記工程１で得られた化合物（９１．１ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１０ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（６４．１ｍｇ）を得た。

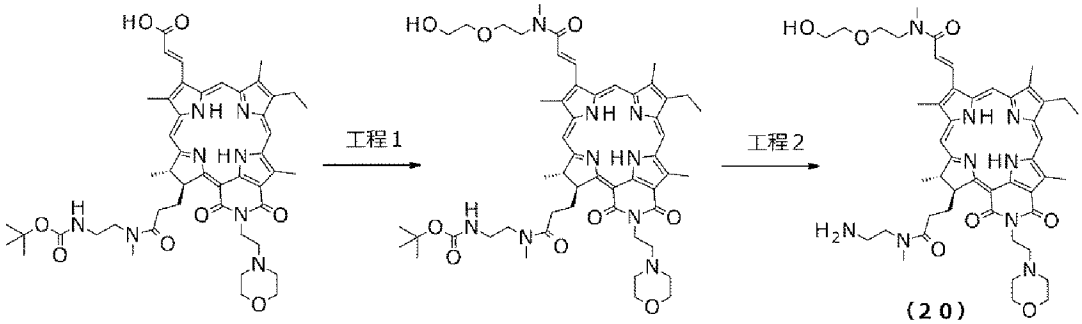
MS(ESI)m/z:908(M+H)$^+$.

λmax:720nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.58-9.58(1H,m),9.40-9.37(1H,m),8.94(1H,d,J=16.3Hz),8.59(1H,s),7.06(1H,d,J=16.3Hz),6.98-6.96(1H,m),5.29-5.26(1H,m),4.63-4.62(2H,m),4.46(1H,q,J=7.3Hz),3.81-3.80(14H,m),3.76(5H,s),3.70-3.69(2H,m),3.61(2H,q,J=7.3Hz),3.41(4H,s),3.35-3.24(2H,m),3.15(3H,s),2.96-2.90(4H,m),2.87-2.83(2H,m),2.80-2.78(6H,m),2.58-2.52(1H,m),2.38-2.35(1H,m),1.96-1.94(1H,m),1.74-1.72(3H,m),1.64(3H,t,J=7.6Hz),-0.18(2H,brs).

[0511] ［実施例２０］クロリン誘導体（２０）の合成

[化161]



[0512] 工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　{２－［{３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１７－［（１Ｅ）－３－{［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル］（メチル）アミノ}－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル］－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（

２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル｝（メチル）アミノ］エチル｝カルバメート

実施例１工程４で得られた化合物（４５．５ｍｇ）および２－［２－（メチルアミノ）エトキシ］エタン－１－オール（９．３ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（２ｍＬ）に、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ァート（ＨＡＴＵ）（２７．６ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０４４ｍＬ）を加え、反応混合物を室温にて１．５時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（３１．９ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:978(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67(1H,s),9.49-9.47(1H,m),9.01-8.97(1H,m),8.65-8.64(1H,m),7.59-7.50(1H,m),5.30-5.21(1H,m),5.09(1H,brs),4.65-4.62(2H,m),4.48-4.47(1H,m),3.92-3.89(4H,m),3.87-3.85(5H,m),3.80-3.78(4H,m),3.73-3.72(2H,m),3.68-3.67(2H,m),3.49(3H,s),3.46-3.45(4H,m),3.30(2H,s),3.25-3.23(2H,m),3.20(3H,s),2.98-2.95(4H,m),2.90-2.87(2H,m),2.77-2.74(4H,m),2.57-2.54(1H,m),2.44-2.42(1H,m),1.90-1.88(1H,m),1.74-1.73(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.31-1.23(9H,m),-0.08(2H,brs).

[0513] 工程２：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］－Ｎ

－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル］－Ｎ－メチルプロパ－２－エンアミド

上記工程１で得られた化合物（８．３ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（３．４ｍｇ）を得た。

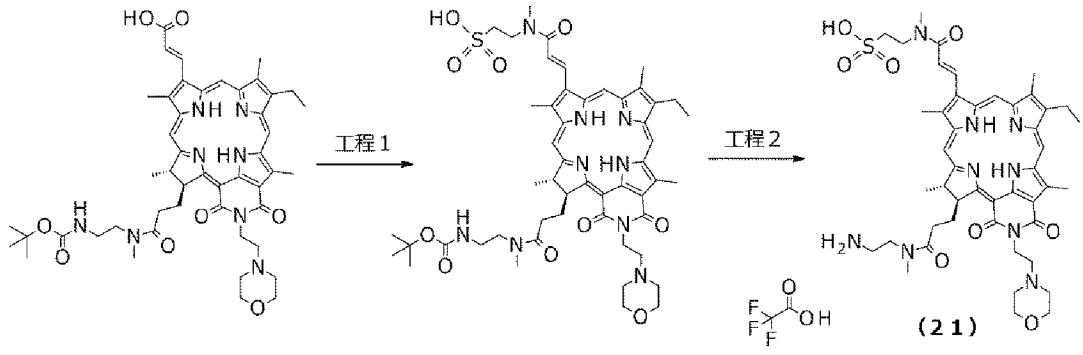
MS(ESI)m/z:878$(M+H)^+$.

λmax:720nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.64(1H,s),9.47-9.46(1H,m),8.99-8.97(1H,m),8.68-8.64(1H,m),7.57-7.50(2H,m),5.30-5.28(1H,m),4.65-4.63(2H,m),4.50-4.48(1H,m),3.91-3.89(4H,m),3.85-3.80(8H,m),3.73-3.72(2H,m),3.70-3.67(2H,m),3.49-3.49(3H,m),3.44-3.36(4H,m),3.30(3H,s),3.23-3.15(5H,m),3.03-3.01(2H,m),2.97-2.84(5H,m),2.78-2.76(4H,m),2.61-2.53(1H,m),2.48-2.41(1H,m),1.82-1.79(1H,m),1.75-1.72(3H,m),1.68(3H,t,J=7.6Hz),-0.08(2H,brs).

[0514] ［実施例２１］クロリン誘導体（２１）の合成

[化162]



[0515] 工程１：２－［｛（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４

－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノイル｝（メチル）アミノ］エタン－１－スルホン酸

実施例１工程４で得られた化合物（３４．１ｍｇ）および２－（メチルアミノ）エタン－１－スルホネート　ナトリウム塩（３１．３ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（３ｍＬ）に、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ァート（ＨＡＴＵ）（２０．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０３３３ｍＬ）を加え、反応混合物を室温にて１．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、クロロホルム／メタノール］で精製して標題化合物（２２．５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:998(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ:9.58-9.54(1H,m),9.35-9.31(1H,m),8.95-8.92(1H,m),8.68(1H,dd,J=15.7,5.4Hz),7.78-7.58(1H,m),6.99-6.67(1H,m),5.22(1H,t,J=8.2Hz),4.51-4.49(3H,m),3.96(1H,t,J=7.6Hz),3.82(1H,t,J=7.6Hz),3.70-3.68(3H,m),3.64-3.62(4H,m),3.55(2H,t,J=7.6Hz),3.42-3.38(5H,m),3.20-3.18(1H,m),3.12-3.10(4H,m),3.06-3.06(2H,m),2.92-2.83(8H,m),2.69-2.61(7H,m),2.31-2.28(1H,m),1.74-1.67(4H,m),1.54(3H,t,J=7.6Hz),1.33-1.20(9H,m),-0.42--0.56(2H,brm).

[0516] 工程２：２－［｛（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１

２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノイル｝（メチル）アミノ］エタン－１－スルホン酸トリフルオロ酢酸塩

上記工程１で得られた化合物（１７．９ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮し、標題化合物（１０．４ｍｇ）を得た。

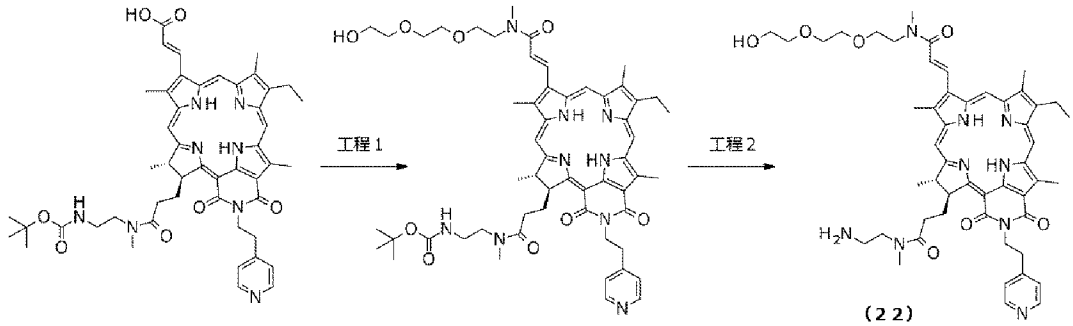
MS(ESI)m/z:898(M+H)$^+$.

λmax:719nm(MeOH).

^{1}H-NMR(DMSO-D$_6$)δ:9.35-9.27(1H,m),9.00-8.95(1H,m),8.79-8.74(1H,m),8.47-8.44(1H,m),7.67-7.59(3H,m),5.20-5.12(1H,m),4.55-4.47(3H,m),3.91(3H,s),3.70-3.66(5H,m),3.52(2H,s),3.46-3.42(2H,m),3.25-3.23(4H,m),3.12(3H,s),3.05(2H,s),2.97(2H,s),2.91-2.82(10H,m),2.68(4H,s),2.33-2.27(2H,m),1.78(1H,d,J=7.6Hz),1.69(3H,d,J=6.7Hz),1.49(3H,t,J=7.6Hz),-0.66--0.74(2H,brm).

[0517] ［実施例２２］クロリン誘導体（２２）の合成

[化163]



[0518] 工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　｛２－［｛３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１７－｛（１Ｅ）－３－［｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－［２－（ピリジン－４－イル）エチル

］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル｝（メチル）アミノ］エチル｝カルバメート

実施例１４工程２で得られた化合物（４７．１ｍｇ）および２－｛２－［２－（メチルアミノ）エトキシ］エトキシ｝エタン－１－オール（１０．６ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（３ｍＬ）に、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ァート（ＨＡＴＵ）（２８．９ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０４６ｍＬ）を加え、反応混合物を室温にて１．５時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（４４．３ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1014$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68-9.67(1H,m),9.50-9.49(1H,m),8.98(1H,t,J=15.4Hz),8.64-8.63(1H,m),8.58-8.55(2H,m),7.62-7.50(1H,m),7.46-7.41(2H,m),5.49-5.46(1H,m),5.27-5.25(1H,m),4.74-4.72(2H,m),4.46(1H,t,J=7.6Hz),3.90(3H,s),3.86-3.85(4H,m),3.79-3.71(4H,m),3.69-3.66(3H,m),3.63-3.62(1H,m),3.58-3.55(2H,m),3.50(2H,s),3.46-3.45(6H,m),3.29-3.26(5H,m),3.21(3H,s),2.99(2H,s),2.90-2.87(1H,m),2.81-2.77(1H,m),2.60-2.42(1H,m),2.31-2.28(1H,m),1.88-1.85(1H,m),1.75-1.73(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.27-1.21(9H,m),-0.02(2H,brs).

[0519] 工程２：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３

，５－ジオキソ－４－［２－（ピリジン－４－イル）エチル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］－Ｎ－｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝－Ｎ－メチルプロパ－２－エンアミド

上記工程１で得られた化合物（４１．０ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（３４．１ｍｇ）を得た。

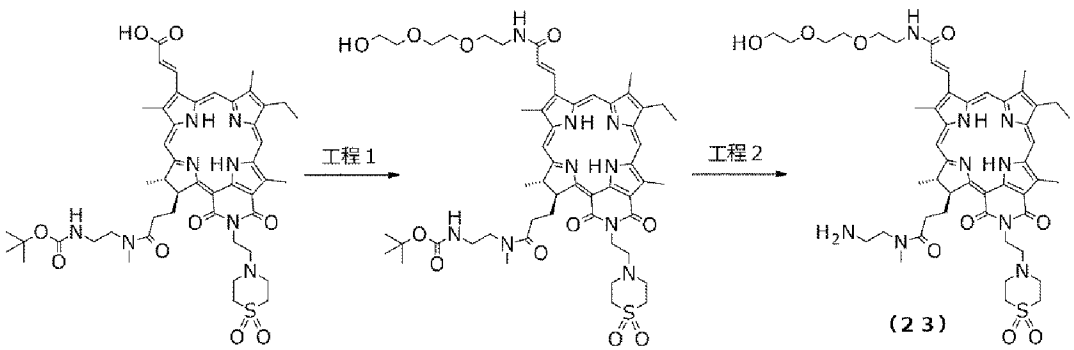
MS(ESI)m/z:914(M+H)$^+$.

λmax:720nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67(1H,s),9.50(1H,s),8.98(1H,t,J=15.7Hz),8.64(1H,s),8.58-8.57(2H,m),7.62-7.50(1H,m),7.46-7.45(2H,m),5.28-5.26(1H,m),4.71-4.69(2H,m),4.49-4.47(1H,m),3.90(3H,s),3.86-3.84(4H,m),3.78-3.76(3H,m),3.72-3.62(5H,m),3.56-3.54(1H,m),3.51-3.48(2H,m),3.45-3.45(4H,m),3.38-3.31(5H,m),3.20(3H,s),2.96(2H,d,J=7.3Hz),2.85-2.84(2H,m),2.78-2.77(2H,m),2.63-2.50(1H,m),2.41-2.36(1H,m),2.05-1.96(1H,m),1.75-1.72(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),-0.02(2H,s).

[0520] ［実施例２３］クロリン誘導体（２３）の合成

[化164]



[0521] 工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　{２－［{３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－４－［２－（１，１－ジオキソ－１λ^{6}－チオモルホリン－４－イル）エチル］－１２－エチル－１７－［（１Ｅ）－３－（{２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル}アミノ）－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル］－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル}（メチル）アミノ］エチル}カルバメート

実施例１５工程２で得られた化合物（１２８．１ｍｇ）およびトリエチレングリコールアミン（２４．８ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（５ｍＬ）に、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ァート（ＨＡＴＵ）（７３．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１９ｍＬ）を加え、反応混合物を室温にて１．５時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（８１．７ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1056(M+H)$^{+}$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.65(1H,s),9.46(1H,s),8.97(1H,d,J=15.7Hz),8.63(1H,s),7.06(1H,d,J=15.7Hz),6.92(1H,brs),5.31-5.28(1H,m),5.04-4.91(1H,m),4.62-4.60(2H,m),4.45-4.43(1H,m),3.83(3H,s),3.82-3.79(6H,m),3.78-3.75(4H,m),3.70-3.66(5H,m),3.45-3.43(4H,m),3.36-3.30(5H,m),3.21-3.18(5H,m),3.12-3.10(6H,m),2.91(2H,s),2.82-2.76(1H,m),2.65-2.63(1H,m),2.44-2.41(2H,m),1.93-1.90(1H,m),1.76-1.75(3H,m),1.68(3H,t,J=7.3Hz),1.34-1.25(9H,m),

-0.06(2H,brs).

[0522] 工程２：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－４－［２－（１，１－ジオキソ－１λ^{6}－チオモルホリン－４－イル）エチル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］－Ｎ－｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝プロパ－２－エンアミド

上記工程１で得られた化合物（１５．１ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１０ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（１０．２ｍｇ）を得た。

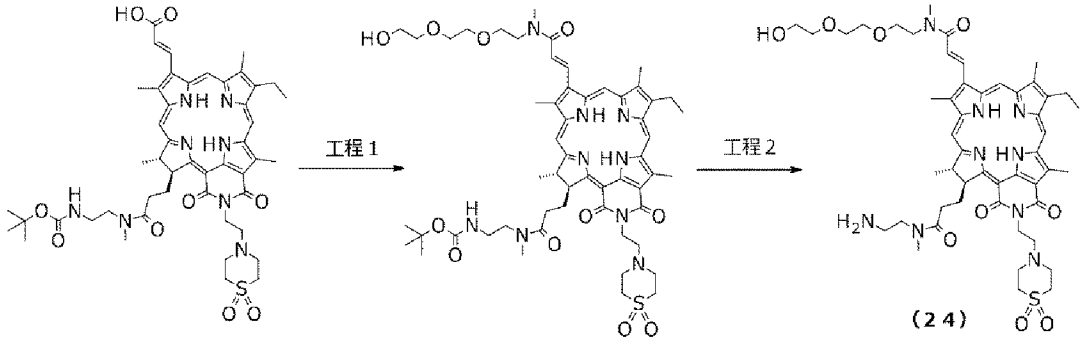
MS(ESI)m/z:956(M+H)$^{+}$.

λmax:720nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.52-9.51(1H,m),9.35-9.34(1H,m),8.93-8.85(1H,m),8.60-8.56(1H,m),7.05(1H,d,J=15.7Hz),7.01-6.99(1H,m),5.28(1H,t,J=7.6Hz),4.60-4.59(2H,m),4.43(1H,q,J=7.3Hz),3.81-3.77(10H,m),3.76-3.74(4H,m),3.69-3.68(3H,m),3.58-3.53(2H,m),3.39-3.39(3H,m),3.34-3.19(6H,m),3.11-2.93(9H,m),2.87(2H,s),2.83-2.66(4H,m),2.52-2.38(2H,m),1.97-1.92(2H,m),1.75(3H,d,J=7.3Hz),1.63-1.61(3H,m),-0.17(2H,brs).

[0523] ［実施例２４］クロリン誘導体（２４）の合成

[化165]



[0524] 工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　{２－［{３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－４－［２－（１，１－ジオキソ－１λ⁶－チオモルホリン－４－イル）エチル］－１２－エチル－１７－{（１Ｅ）－３－［{２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル}（メチル）アミノ］－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル}－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１⁶，⁹．１¹¹，¹⁴．１¹⁶，¹⁹．０²，⁷］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル}（メチル）アミノ］エチル}カルバメート

実施例１５工程２で得られた化合物（１８６．５ｍｇ）および２－{２－［２－（メチルアミノ）エトキシ］エトキシ}エタン－１－オール（４４．１ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（５ｍＬ）に、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ァート（ＨＡＴＵ）（１２０．０ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１９３ｍＬ）を加え、反応混合物を室温にて１．５時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（１１４．

１ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1070(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.67(1H,s),9.50(1H,s),8.98(1H,t,J=15.7Hz),8.64(1H,s),7.64-7.48(1H,m),5.31-5.29(1H,m),5.04-5.01(1H,m),4.62-4.60(2H,m),4.45(1H,q,J=7.3Hz),3.90(3H,s),3.86-3.84(4H,m),3.79-3.61(8H,m),3.57-3.55(2H,m),3.50(2H,s),3.46-3.45(5H,m),3.37-3.30(6H,m),3.22-3.19(5H,m),3.11-3.08(6H,m),2.94(2H,s),2.81-2.78(1H,m),2.64-2.61(1H,m),2.46-2.42(2H,m),1.91-1.87(1H,m),1.77-1.75(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.33-1.25(9H,m),-0.04(2H,brs).

[0525] 工程２：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－４－［２－（１，１－ジオキソ－１λ^6－チオモルホリン－４－イル）エチル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］－Ｎ－｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝－Ｎ－メチルプロパ－２－エンアミド

上記工程１で得られた化合物（９２．５ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（８４．２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:970(M+H)$^+$.

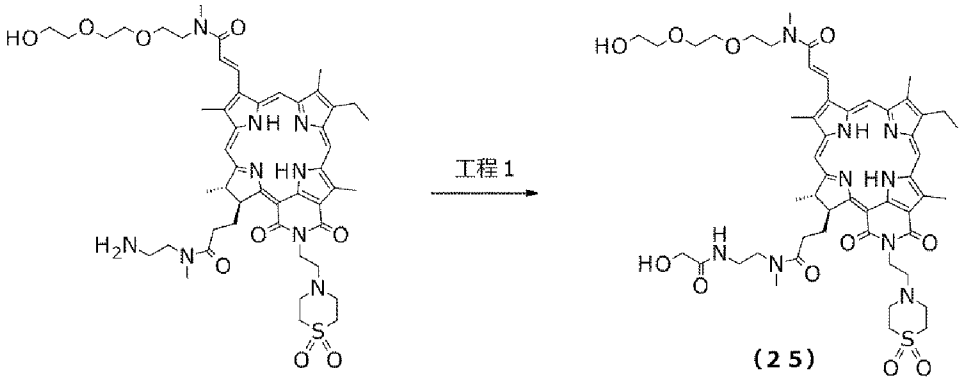
λmax:720nm(MeOH).

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.66(1H,s),9.50(1H,s),8.98(1H,t,J=15.7Hz),8.64(1H,s),7.64-7.48(1H,m),5.30-5.27(1H,m),4.61-4.60(2H,m),4.46-4.45(1H,m),3.90(3H,s),3.86-3.84(4H,m),3.79-3.76(3H,m),3.71-3.67(4H,m),3.63-3.61(1H,m),

3.56-3.54(1H,m),3.50(2H,s),3.45-3.43(4H,m),3.37-3.26(7H,m),3.20(3H,s),3.13-3.10(6H,m),2.90(2H,d,J=6.7Hz),2.81-2.80(2H,m),2.75-2.73(2H,m),2.47-2.42(2H,m),2.03-2.00(1H,m),1.76-1.75(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),-0.03(2H,brs).

[0526] ［実施例２５］クロリン誘導体（２５）の合成

[化166]



[0527] 工程１：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－４－［２－（１，１－ジオキソ－１λ⁶－チオモルホリン－４－イル）エチル］－１２－エチル－２３－（３－｛［２－（２－ヒドロキシアセトアミド）エチル］（メチル）アミノ｝－３－オキソプロピル）－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］－Ｎ－｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝－Ｎ－メチルプロパ－２－エンアミド

実施例２４工程２で得られた化合物（１５．２ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（３ｍＬ）に、１－［（ヒドロキシアセチル）オキシ］ピロリジン－２，５－ジオン（８．２ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し

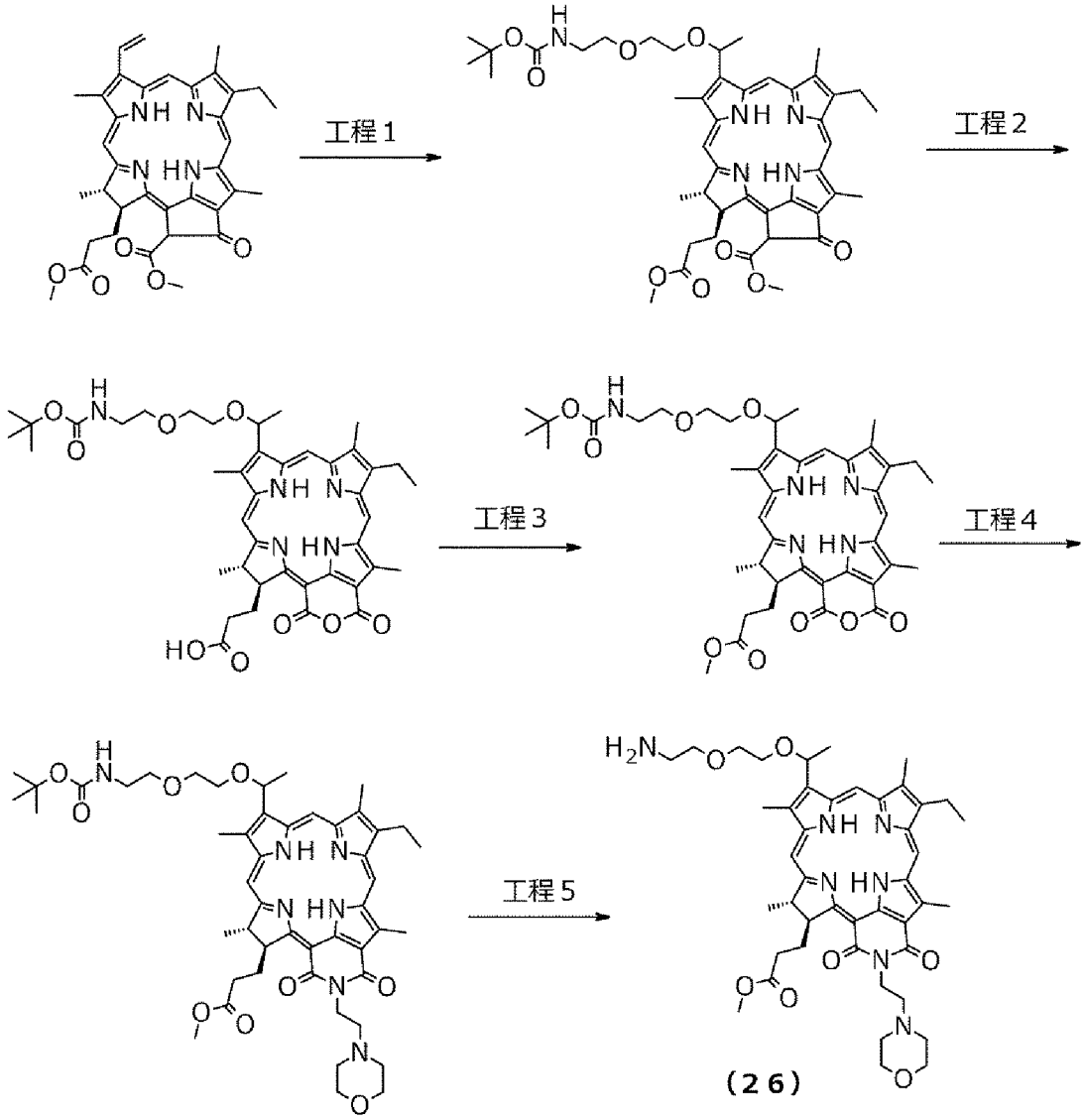
、標題化合物（１１．３ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1028(M+H)$^+$

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.62-9.60(1H,m),9.48-9.40(1H,m),8.95-8.89(1H,m),8.65-8.61(1H,m),7.62-7.41(1H,m),7.06-7.02(1H,m),5.30-5.08(1H,m),4.65-4.49(2H,m),4.40(1H,q,J=7.9Hz),4.28-3.94(1H,m),3.90-3.84(4H,m),3.80-3.78(5H,m),3.74(3H,s),3.66-3.56(6H,m),3.53-3.25(16H,m),3.15-3.10(9H,m),2.89(2H,s),2.84-2.57(2H,m),2.38-2.31(2H,m),1.93-1.88(1H,m),1.76-1.72(3H,m),1.68-1.65(3H,m),-0.05--0.09(2H,brm).

[0528] ［実施例２６］クロリン誘導体（２６）の合成

[化167]



[0529] 工程１：メチル　（３Ｓ，４Ｓ）－９－（２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザトリデカン－１２－イル）－１４－エチル－３－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－４，８，１３，１８－テトラメチル－２０－オキソホルバイン－２１－カルボキシレート

メチルフェオホルビドＡ（ＰｏｒｐｈｙＣｈｅｍ）（６．００ｇ）を臭化水素酸（３０％酢酸溶液）（１６０ｍＬ）に溶解し、室温にて３時間攪拌した。反応混合物を減圧下で留去し、残渣にトルエンを加え、減圧下で留去した。この操作を３回繰り返した後に、残渣を真空下で乾燥した。得られる残

渣にジクロロメタン（１００ｍＬ）を加えて溶解し、これに炭酸カリウム（１３．７ｇ）を加えて、室温で撹拌した。この反応混合物に、２－［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エトキシ］エタノール（２０．２ｇ）をゆっくりと滴下した。反応混合物を室温にて撹拌したのち、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）／酢酸エチル］にて精製し、標題化合物（３．１６ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:813$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.73(1H,s),9.55(1H,s),8.54(1H,s),6.26(1H,s),5.99(2H,q,J=6.7Hz),5.00-4.89(1H,m),4.49-4.39(2H,m),4.23-4.18(1H,m),3.89(3H,s),3.79-3.53(8H,m),3.57(3H,s),3.39(3H,s),3.26(3H,s),2.67-2.45(2H,m),2.36-2.18(2H,m),2.17-2.12(3H,m),1.80(3H,d,J=7.0Hz),1.75-1.67(3H,m),1.71(3H,t,J=7.6Hz),1.45(9H,s),0.48(1H,s),-1.70(1H,s).

[0530] 工程２：３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－（２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザトリデカン－１２－イル）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－オキサ－８，２４，２５，２６－テトラアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロピオン酸

工程１にて得られた化合物（３．０ｇ）のジエチルエーテル（５００ｍＬ）溶液に、水酸化カリウム（２６．９ｇ，４７９ｍｍｏｌ）のエタノール（２００ｍＬ）／ピリジン（４０ｍＬ）溶液をゆっくりと加えた。添加後、反応混合物に空気を通じながら、１時間激しく撹拌した。反応混合物に水（５０ｍＬ）を加えて撹拌し、有機層を水（５０ｍＬ）で洗浄した。水層を５Ｍ塩酸でｐＨ４付近に調整したのち、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、

一晩放置した。ろ過後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（０．８９０ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:770(M+H)$^+$,792(M+Na)$^+$.

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.73(1H,s),9.72(1H,s),9.58(1H,s),8.54(1H,s),5.89-5.84(1H,m),5.18(1H,d,J=9.4Hz),4.96(1H,brs),4.38(1H,q,J=7.4Hz),3.84-3.79(1H,m),3.75(3H,s),3.73-3.59(4H,m),3.57-3.52(3H,m),3.32-3.29(2H,m),3.32(3H,s),3.18(3H,s),2.77-2.69(1H,m),2.49-2.39(2H,m),2.11-2.08(3H,m),2.00-1.91(1H,m),1.72(3H,d,J=7.0Hz),1.66(3H,t,J=7.6Hz),1.37(9H,s),0.14(1H,brs),-0.13(1H,brs).

[0531] 工程３：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－（２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザトリデカン－１２－イル）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－オキサ－８，２４，２５，２６－テトラアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

工程２にて得られた化合物（０．８６０ｇ）のジクロロメタン（５０ｍＬ）溶液にトリメチルシリルジアゾメタン（０．６００ｍｏｌ／Ｌヘキサン溶液、３．７２ｍＬ）とメタノール（１０ｍＬ）を加え、室温で攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸（０．０６４ｍＬ）を加え、室温で３０分攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（０．７８３ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:784(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.74(1H,s),9.63(1H,s),8.55(1H,s),5.87(1H,q,J=6.8Hz),5.20(1H,d,J=7.4Hz),4.97(1H,brs),4.39(1H,q,J=7.3Hz),3.85-3.80(1H,m),3.80(3H,s),3.76-3.63(7H,m),3.60(3H,s),3.59-3.55(2H,m),3.32(3H,s),3.19(3H,

s),2.77-2.70(1H,m),2.49-2.38(2H,m),2.12-2.09(3H,m),2.03-1.95(1H,m),1.74(3H,d,J=7.0Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.39(9H,s),0.20(1H,brs),-0.10(1H,s).

[0532] 工程４：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－（２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザトリデカン－１２－イル）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

工程３にて得られた化合物（２０８ｍｇ）のトルエン（５ｍＬ）溶液に、４－（２－アミノエチル）モルホリン（３４５ｍｇ）を加え、反応混合物を窒素雰囲気下に１１０℃で攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（２００ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:897$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.71(1H,s),9.67(1H,s),8.55(1H,s),5.89(1H,q,J=6.7Hz),5.37(1H,dd,J=8.6,2.7Hz),4.99(1H,brs),4.64(2H,t,J=7.0Hz),4.35(1H,q,J=7.2Hz),3.85(3H,s),3.82-3.66(11H,m),3.58-3.56(2H,m),3.56(3H,s),3.36-3.31(2H,m),3.33(3H,s),3.20(3H,s),3.00-2.93(2H,m),2.80-2.63(5H,m),2.47-2.39(1H,m),2.34-2.26(1H,m),2.13-2.10(3H,m),1.75(3H,d,J=7.0Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.40(9H,s),-0.08(1H,s),-0.17(1H,s).

[0533] 工程５：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－｛１－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,}$

[7]］ヘプタコサー１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

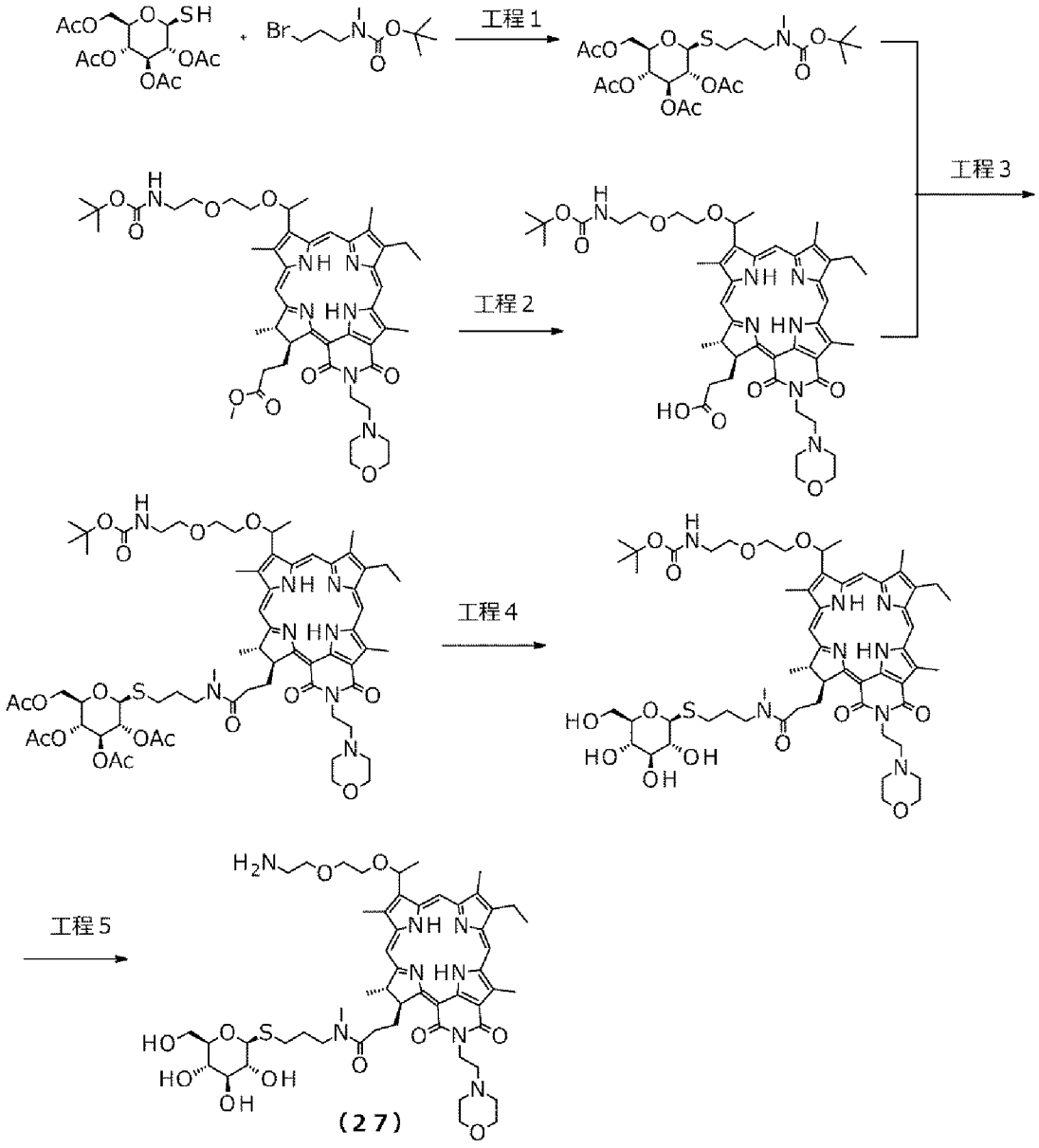
氷冷したトリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）に、工程４にて得られた化合物（２００ｍｇ）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液をゆっくりと滴下した。原料消失後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣にトルエンを加え、減圧下にて濃縮した。この操作を３回繰り返し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル，クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（１７０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:796$(M+H)^+$,818$(M+Na)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.72(1H,s),9.65(1H,s),8.55(1H,s),5.90(1H,q,J=6.7Hz),5.37(1H,dd,J=8.6,2.3Hz),4.69-4.59(2H,m),4.35(1H,q,J=7.2Hz),3.84(3H,s),3.82-3.71(7H,m),3.69-3.66(2H,m),3.56(3H,s),3.53-3.50(2H,m),3.33(3H,s),3.20(3H,s),3.20(3H,s),2.99-2.92(2H,m),2.86-2.83(2H,m),2.79-2.74(4H,m),2.71-2.64(1H,m),2.47-2.39(1H,m),2.34-2.26(1H,m),2.11-2.09(3H,m),2.04-1.95(1H,m),1.75(3H,d,J=7.0Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),-0.07(1H,brs),-0.16(1H,brs).

[0534] ［実施例２７］クロリン誘導体（２７）の合成

[化168]



[0535] 工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　メチル｛３－［（２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－グリセロヘキソピラノシル）チオ］プロピル｝カルバメート

１－チオ－β－Ｄ－グルコーステトラアセテート（ＣＨＥＭ－ＩＭＰＥＸ）（５５７ｍｇ）とトリエチルアミン（０．４２４ｍＬ）のクロロホルム溶液（２．５ｍＬ）に、氷冷下にてｔｅｒｔ－ブチル　（３－ブロモプロピル）メチルカルバメート（５００ｍｇ）のクロロホルム溶液（０．５ｍＬ）を

ゆっくりと滴下した。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（７３７ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:558(M+Na)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:5.22(1H,t,J=9.2Hz),5.08(1H,t,J=9.8Hz),5.03(1H,t,J=10.4Hz),4.49(1H,d,J=9.8Hz),4.25(1H,dd,J=12.5,4.7Hz),4.13(1H,dd,J=12.3,2.2Hz),3.72-3.70(1H,m),3.29(2H,t,J=6.8Hz),2.84(3H,s),2.74-2.60(2H,m),2.08(3H,s),2.06(3H,s),2.03(3H,s),2.01(3H,s),1.87-1.79(2H,m),1.46(9H,s).

[0536] 工程２：３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－（２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザトリデカン－１２－イル）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパン酸

実施例２６工程４にて得られた化合物（４８４ｍｇ）のＴＨＦ溶液（５０ｍＬ）に、水酸化リチウム一水和物（１．１３ｇ）とメタノール（１０ｍＬ）の水溶液（１０ｍＬ）をゆっくりと滴下した。滴下後、反応混合物を室温で攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸（１．５４ｍＬ）を加えて攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（４５６ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:882(M+H)$^+$,904(M+Na)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:9.68(1H,s),9.58(1H,s),8.49(1H,s),5.87(1H,q,J=6.7Hz),5.35(1H,d,J=8.2Hz),5.02-4.97(1H,m),4.59(2H,t,J=7.0Hz),4.29-4.24(1H,m),3.82-3.54(12H,m),3.77(3H,s),3.34-3.27(3H,m),3.30(3H,s),3.17(3H,s),3.06-2.98(2H,m),2.88-2.82(4H,m),2.56-2.46(1H,m),2.30-2.23(1H,m),2.11-1.93(4H,m),1.66-1.62(6H,m),1.38(9H,s),-0.05(2H,s).

[0537] 工程３：（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－２－［（アセチルオキシ）メチル］－６－（｛３－［｛３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－（２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザトリデカン－１２－イル）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル｝（メチル）アミノ］プロピル｝スルファニル）オキサン－３，４，５－トリイル　トリアセテート

工程１にて得られた化合物（２０７ｍｇ）のジクロロメタン溶液（０．５ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）をゆっくりと滴下した。反応混合物を室温で３０分攪拌したのち、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣にトルエンを加え、減圧下で留去した。この操作を３回繰り返し粗体を得た。工程２にて得られた化合物（１７０ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２ｍＬ）溶液に、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ァート（ＨＡＴＵ）（１８３ｍｇ）を加え、室温で３０分攪拌した。反応混合物に前述の粗体とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８４ｍＬ）のジクロロメタン溶液（２ｍＬ）をゆっくりと滴下した。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（２４０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1299(M+H)$^+$,1321(M+Na)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.73-9.65(2H,m),8.58-8.55(1H,m),5.93-5.85(1H,m),5.36-5.27(1H,m),5.19-4.82(4H,m),4.63(2H,t,J=7.3Hz),4.47-4.41(2H,m),4.20-3.95(2H,m),3.85(1H,s),3.84(2H,s),3.82-3.54(14H,m),3.39-3.28(4H,m),3.34(1H,s),3.32(2H,s),3.21(1H,s),3.20(2H,s),2.98-2.92(5H,m),2.80-2.72(6H,m),2.66-2.33(5H,m),2.12-2.10(3H,m),2.04-1.94(12H,m),1.77-1.66(6H,m),1.40-1.40(9H,m),-0.01--0.03(1H,m),-0.11--0.13(1H,m).

[0538] 工程４：ｔｅｒｔ－ブチル　［２－（２－｛１－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－２３－｛３－［メチル（３－｛［（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）オキサン－２－イル］スルファニル｝プロピル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバメート

工程３にて得られた化合物（２４０ｍｇ）のメタノール溶液（２７０ｍＬ）に、ナトリウムメトキシドメタノール溶液（１．０２２ｍｏｌ／Ｌ、２．７１ｍＬ）をゆっくりと滴下したのち、室温で攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸（０．１５９ｍＬ）を加えて攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（１７２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1131(M+H)$^+$,1153(M+Na)$^+$.

λmax=699nm(MeOH)

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.70-9.62(2H,m),8.56-8.55(1H,m),5.88(1H,q,J=7.0Hz),5.26-5.21(2H,m),4.69-4.62(2H,m),4.45-4.40(1H,m),4.27-4.11(1H,m),3.85-3.51(17H,m),3.82(3H,s),3.41-3.30(6H,m),3.32(3H,s),3.28-3.22(3H,m),3.19(3

H,s),3.03-2.92(2H,m),2.95(3H,s),2.83-2.78(6H,m),2.68-2.45(4H,m),2.11(3H,d,J=6.3Hz),1.93-1.77(2H,m),1.73(3H,d,J=7.0Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.40(9H,s),0.10(1H,s),0.04(1H,s).

[0539] 工程５：３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－｛１－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］－Ｎ－メチル－Ｎ－（３－｛［（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）オキサン－２－イル］スルファニル｝プロピル）プロパンアミド

トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）に、工程４にて得られた化合物（１７２ｍｇ）のジクロロメタン（１ｍＬ）溶液をゆっくりと滴下した。原料消失後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣にクロロホルムとトルエンを加え、減圧下に濃縮した。この操作を３回繰り返し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル，クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（８５．３ｍｇ）を得た。

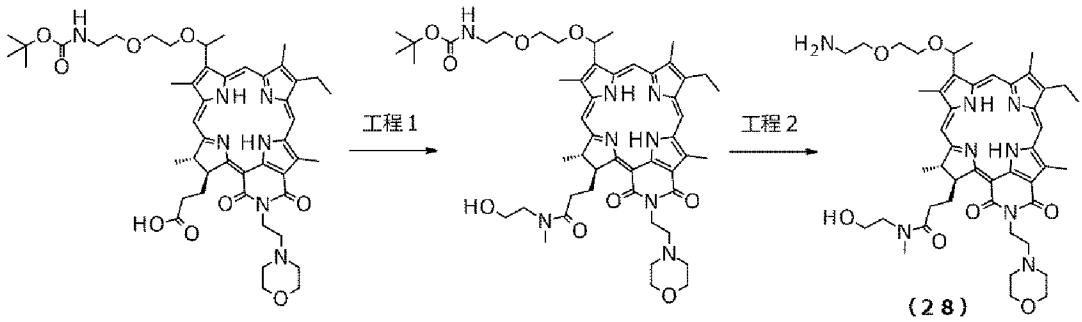
MS(ESI)m/z:1031$(M+H)^+$,1053$(M+Na)^+$.

λmax=699nm(MeOH)

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.87-9.37(2H,m),8.59-8.53(1H,m),5.91-5.64(1H,m),5.34-5.20(2H,m),4.64-4.33(3H,m),4.17-3.02(29H,m),3.33(3H,s),3.28(3H,s),3.16-3.13(3H,m),2.96-2.18(12H,m),2.09-1.87(5H,m),1.77-1.55(6H,m),1.32-1.23(2H,m),-0.05(1H,s),-0.08(1H,s).

[0540] ［実施例２８］クロリン誘導体（２８）の合成

[化169]



[0541] 工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　［２－（２－｛１－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル］－１３，１８，２２，２７　　－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル｝エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバメート

実施例２７工程２で得られた化合物（６４．６ｍｇ）および２－（メチルアミノ）エタノール（０．００７０ｍＬ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６２７ｍＬ）および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ァート（ＨＡＴＵ）（４１．８ｍｇ）を氷冷下にて加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）／メタノール］で精製し、標題化合物（６０．４ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:939(M+H)+.

1H-NMR(CDCl3)δ:9.69(1H,s),9.65(1H,s),8.55-8.54(1H,m),5.88(1H,d,J=6.7Hz),5.30-5.25(1H,m),4.99(1H,brs),4.64-4.63(2H,m),4.48-4.46(1H,m),3.93-3.91(1H,m),3.84-3.81(11H,m),3.71-3.66(6H,m),3.58-3.56(3H,m),3.34-3.31(6H,m),3.19(3H,s),3.14(2H,d,J=1.8Hz),3.02-2.86(3H,m),2.77-2.69(5H,m),2.45-2.42(1H,m),2.12-2.04(3H,m),1.76(3H,d,J=7.3Hz),1.73-1.66(3H,m),1.40(9H,s),0.05(1H,brs),-0.05(1H,brs).

[0542] 工程２：３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－｛１－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１6,9．１11,14．１16,19．０2,7］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルプロパンアミド

上記工程１で得られた化合物（６０．２ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を氷冷下にて加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（２２．５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:839(M+H)+.

λmax:702nm(MeOH).

1H-NMR(CDCl3)δ:9.71-9.68(1H,m),9.64(1H,s),8.54-8.53(1H,m),5.89-5.87(1H,m),5.31-5.29(1H,m),4.65-4.62(2H,m),4.47-4.45(1H,m),3.97-3.59(18H,m),3.52-3.48(3H,m),3.34-3.32(4H,m),3.23-3.21(4H,m),3.13(2H,d,J=2.4Hz),3.02-2.64(11H,m),2.45-2.38(1H,m),2.10-2.08(3H,m),1.77-1.75(3H,m),1.73-1.66(3H,m),0.07--0.05(2H,brm).

[0543] ［実施例２９］殺細胞試験（１）

ＣＦＰＡＣ－１（ＡＴＣＣ（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ））は１０％のウシ胎児血清（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を含むＲＰＭＩ１６４０（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）（以下、実施例２９において培地という）で培養した。ＣＦＰＡＣ－１を培地で５×１０^{4}Ｃｅｌｌｓ／ｍＬになるように調製し、９６穴細胞培養用マイクロプレートに１００μＬずつ添加して２日間培養した。培地で１００ｎＭから５倍公比で段階希釈したクロリン誘導体（１）－（２８）をマイクロプレートに１１．１μＬずつ添加した。薬物非添加ウェルには培地を１１．１μＬずつ添加した。３７℃、５％CO_2下で約６時間培養後、６９０ｎｍまたは７３５ｎｍ波長光を発するＬＥＤ照明を用いてマイクロプレートを１０Ｊ／ｃｍ^{2}の光量を照射した。照射後３７℃、５％CO_2下で２日間培養し、５０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標） ２．０ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を添加し撹拌した。室温で１０分間静置後にプレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）で発光量を計測した。IC_{50}値は次式で算出した。最高濃度でも細胞生存率５０％を下回らない場合はIC_{50}＞１００ｎＭとした。

[0544] IC_{50}（ｎＭ）＝１０＾（ＬＯＧ（ａ／ｂ）×（５０－ｄ）／（ｃ－ｄ）＋ＬＯＧ（ｂ））

ａ：細胞生存率５０％を挟む２濃度のうち高い濃度（ｎＭ）

ｂ：細胞生存率５０％を挟む２濃度のうち低い濃度（ｎＭ）

ｃ：濃度ａの細胞生存率（％）

ｄ：濃度ｂの細胞生存率（％）

各濃度における細胞生存率は次式で算出した。

細胞生存率（％）＝Ａ÷Ｂ×１００

Ａ：薬物添加ウェルの発光量の平均値

Ｂ：薬物非添加ウェルの発光量の平均値

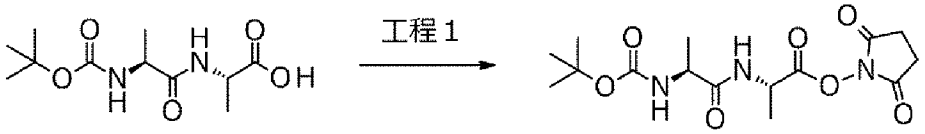
[0545] 結果を表１に示す。いずれの薬物も光照射を実施しない場合はIC_{50}＞１００ｎＭであり明確な殺細胞活性を示さなかった。一方光照射を実施した場合はいずれの薬物も殺細胞活性を示した。

[表1]

Compound	Irradiated light wave length (nm)	IC_{50} (nM) CFPAC-1, 0 J/cm2	IC_{50} (nM) CFPAC-1, 10 J/cm2
クロリン誘導体（１）	735	>100	10.0
クロリン誘導体（２）	735	>100	10.3
クロリン誘導体（３）	735	>100	13.0
クロリン誘導体（４）	735	>100	21.6
クロリン誘導体（５）	735	>100	27.3
クロリン誘導体（６）	735	>100	33.3
クロリン誘導体（７）	735	>100	36.7
クロリン誘導体（８）	735	>100	4.8
クロリン誘導体（９）	735	>100	24.5
クロリン誘導体（１０）	735	>100	24.5
クロリン誘導体（１１）	735	>100	1.5
クロリン誘導体（１２）	735	>100	15.7
クロリン誘導体（１３）	735	>100	26.6
クロリン誘導体（１４）	735	>100	7.9
クロリン誘導体（１５）	735	>100	16.0
クロリン誘導体（１６）	735	>100	47.2
クロリン誘導体（１７）	735	>100	57.4
クロリン誘導体（１８）	735	>100	58.8
クロリン誘導体（１９）	735	>100	60.5
クロリン誘導体（２０）	735	>100	64.8
クロリン誘導体（２１）	735	>100	72.7
クロリン誘導体（２２）	735	>100	9.4
クロリン誘導体（２３）	735	>100	11.9
クロリン誘導体（２４）	735	>100	14.8
クロリン誘導体（２５）	735	>100	78.2
クロリン誘導体（２６）	690	>100	2.2
クロリン誘導体（２７）	690	>100	45.7
クロリン誘導体（２８）	690	>100	35.5

[0546] ［実施例３０］ジペプチド導入試薬の合成

[化170]



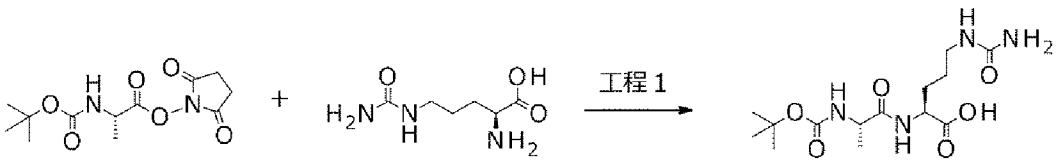
[0547] 工程１：２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アラニル－Ｌ－アラニナート

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アラニル－Ｌ－アラニン（１．００ｇ）のジクロロメタン（１５ｍＬ）溶液に、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（５３１ｍｇ）および１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（８８４ｍｇ）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加えて分液した。水層をさらにクロロホルムで２回抽出し、まとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（１．０２ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(DMSO-D$_6$) δ :1.17(3H,d,J=7.3Hz),1.37(9H,s),1.45(3H,d,J=7.3Hz),2.80(4H,s),3.96-4.04(1H,m),4.64-4.71(1H,m),6.94(1H,d,J=7.9Hz),8.53(1H,d,J=7.3Hz).

[0548] ［実施例３１］ジペプチドリンカーの合成

[化171]



[0549] 工程１：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アラニル－Ｎ^5－カルバモイル－Ｌ－オルニチン

２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アラニナート（和光純薬）（１５．０ｇ）のアセトニトリル溶液（２５０ｍＬ）に、Ｌ－シトルリン（和光純薬）（１２．５ｇ）と飽和重曹水（７０．０ｍＬ）の水溶液（１１０ｍＬ）を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で１６時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られる残渣を酢酸エチルで２回洗浄した。水層を塩化ナトリウムで飽和したの

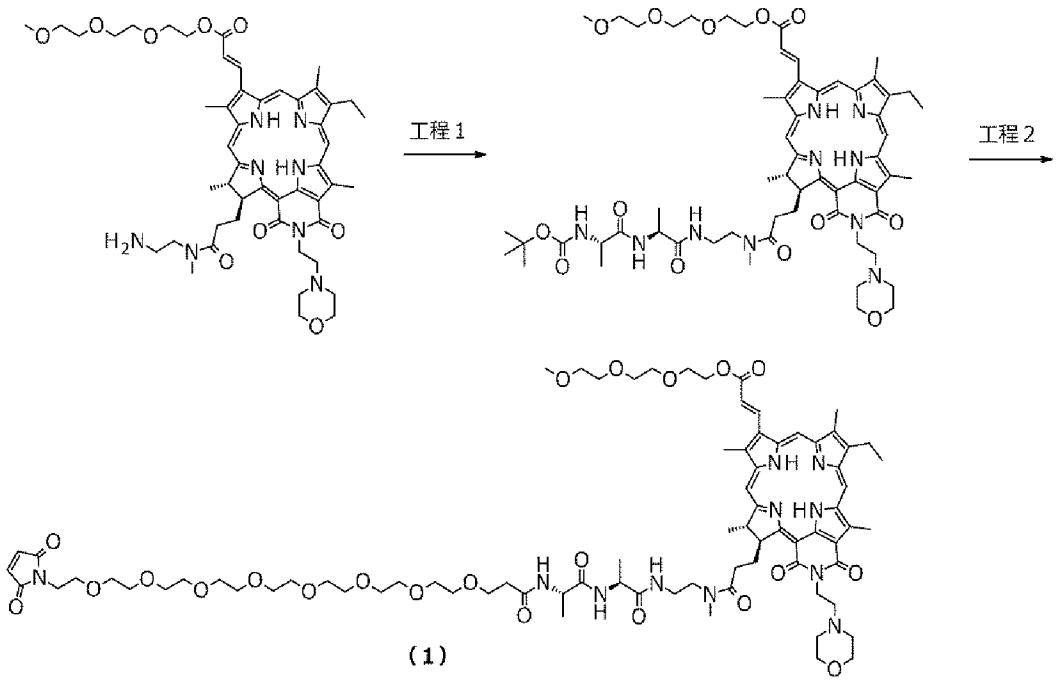
ち、１Ｍ塩酸を用いてｐＨを３以下に調整した。この水層を２－プロパノール／酢酸エチル混合溶媒を用いて５回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、濾液を減圧下に濃縮して標題化合物（１７．９ｇ）を得た

MS(ESI)m/z:347(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ:4.36-4.34(1H,m),4.07(1H,d,J=6.7Hz),3.08(2H,t,J=6.7Hz),1.88-1.84(1H,m),1.73-1.64(1H,m),1.54-1.52(2H,m),1.40(9H,s),1.28(3H,d,J=7.3Hz).

[0550] ［実施例３２］光感受性物質リンカー（１）の合成

[化172]



(1)

[0551] 工程１：２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－２３－［（６Ｓ，９Ｓ）－２，２，６，９，１４－ペンタメチル－４，７，１０，１５－テトラオキソ－３－オキサ－５，８，１１，１４－テトラアザヘプタデカン－１７－イル］－４，

８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサー１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例１工程６で得られた化合物（６．９ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（１ｍＬ）に、実施例３０工程１で得られた化合物（４．０ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（６．２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1165(M+H)$^+$

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68-9.66(1H,m),9.46-9.45(1H,m),9.03(1H,d,J=16.0Hz),8.69-8.67(1H,m),7.09(1H,d,J=16.0Hz),7.00(1H,brs),6.73-6.71(1H,m),5.30-5.23(1H,m),4.97-4.95(1H,m),4.65-4.59(4H,m),4.49-4.28(2H,m),4.03-3.95(3H,m),3.85-3.79(9H,m),3.77-3.76(2H,m),3.71-3.67(4H,m),3.60-3.52(3H,m),3.46(3H,s),3.37-3.32(5H,m),3.25-3.21(3H,m),3.03-3.00(2H,m),2.94-2.88(4H,m),2.79-2.71(4H,m),2.67-2.54(1H,m),2.37-2.34(1H,m),1.89-1.86(2H,m),1.75-1.73(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.40-1.35(9H,m),1.24(6H,d,J=7.3Hz),-0.13(1H,brs),-0.16(1H,brs).

[0552] 工程２：２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２９，３２，３７－トリメチル－２７，３０，３３，３８－テトラオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１，３４，３７－テトラアザテトラコンタン－４０－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサー１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），

１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（１５．１ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（１．５ｍＬ）とし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２５ｍＬ）を加えたのち、１－｛２７－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－１－イル｝－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（１６．０ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、（ヘキサン：クロロホルム＝１：１）／メタノール］および［ジオールシリカゲル、クロロホルム／アセトニトリル］で精製し、標題化合物（８．２ｍｇ）を得た。

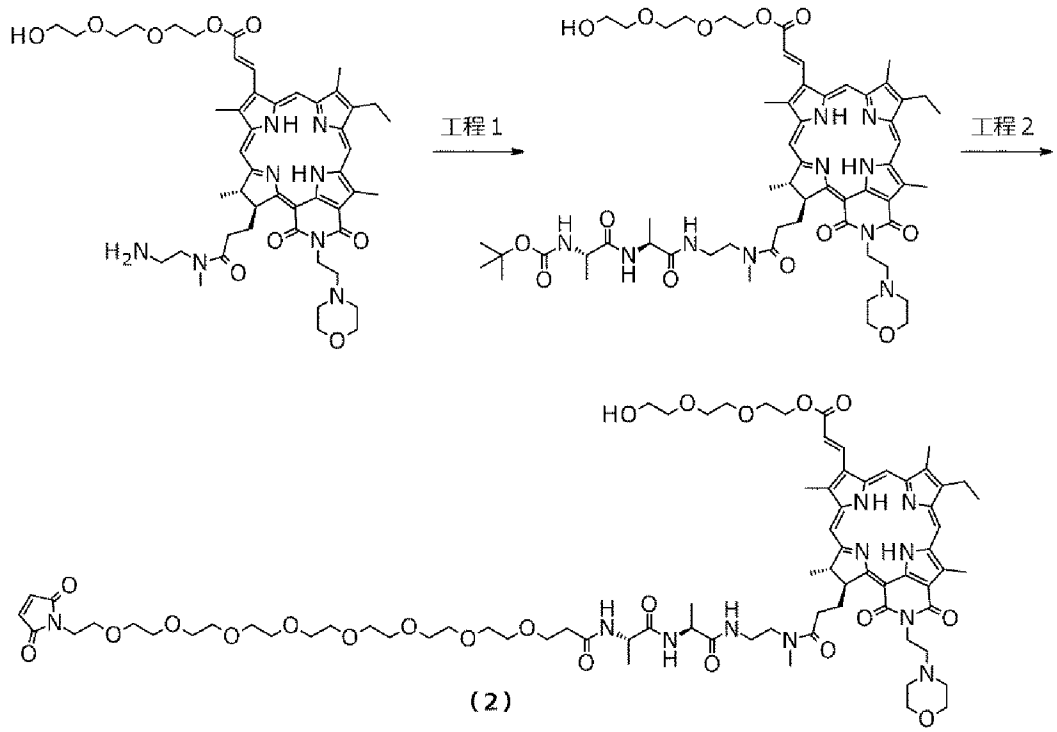
MS(ESI)m/z:1568$(M+H)^+$.

λmax:723nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68-9.67(1H,m),9.47-9.46(1H,m),9.05(1H,d,J=16.3Hz),8.72-8.70(1H,m),7.10(1H,d,J=16.3Hz),7.01-6.87(2H,m),6.68(2H,s),5.31-5.29(1H,m),4.64-4.59(4H,m),4.52-4.40(1H,m),4.38-4.30(1H,m),4.24-4.20(1H,m),3.96-3.94(2H,m),3.86(3H,s),3.83-3.75(8H,m),3.73-3.68(6H,m),3.66-3.54(30H,m),3.51-3.48(9H,m),3.44-3.30(6H,m),3.23(3H,s),3.01(2H,s),2.93-2.86(4H,m),2.77-2.75(4H,m),2.62-2.55(1H,m),2.43-2.38(2H,m),2.28-2.24(1H,m),1.92-1.83(1H,m),1.74(3H,t,J=7.3Hz),1.69(3H,t,J=7.3Hz),1.27-1.24(6H,m),-0.16(2H,brs).

[0553] ［実施例３３］光感受性物質リンカー（２）の合成

[化173]



[0554] 工程１：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－２３－［（６Ｓ，９Ｓ）－２，２，６，９，１４－ペンタメチル－４，７，１０，１５－テトラオキソ－３－オキサ－５，８，１１，１４－テトラアザヘプタデカン－１７－イル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例４工程２で得られた化合物（３６．９ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（３ｍＬ）に、実施例３０工程１で得られた化合物（２０．７ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（４５．１ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1151(M+H)+.

1H-NMR(CDCl3)δ:9.62-9.58(1H,m),9.41-9.34(1H,m),9.03-8.94(1H,m),8.68-8.64(1H,m),7.23-7.02(2H,m),6.80-6.70(1H,m),5.34-5.04(2H,m),4.70-4.60(4H,m),4.50-4.29(2H,m),4.07-4.00(1H,m),3.95(2H,t,J=4.7Hz),3.85-3.77(10H,m),3.69-3.60(4H,m),3.56-3.49(1H,m),3.44(3H,s),3.41-3.31(2H,m),3.18(3H,s),3.00(3H,s),2.96-2.82(6H,m),2.62-2.35(9H,m),1.76-1.72(3H,m),1.66(3H,t,J=7.6Hz),1.41-1.34(9H,m),1.28-1.23(6H,m),-0.15--0.24(2H,m).

[0555] 工程２：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２９，３２，３７－トリメチル－２７，３０，３３，３８－テトラオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１，３４，３７－テトラアザテトラコンタン－４０－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１6,9．１11,14．１16,19．０2,7］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（４５．３ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（３ｍＬ）とし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６７ｍＬ）を加えたのち、１－｛２７－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－１－イル｝－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（４８．７ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、（ヘキサン：クロロホルム＝１：１）／メタノール］および［ジオールシリカゲル、クロロホルム／アセトニトリル］で精製し、標題化合物（２３．８ｍｇ）を得た。

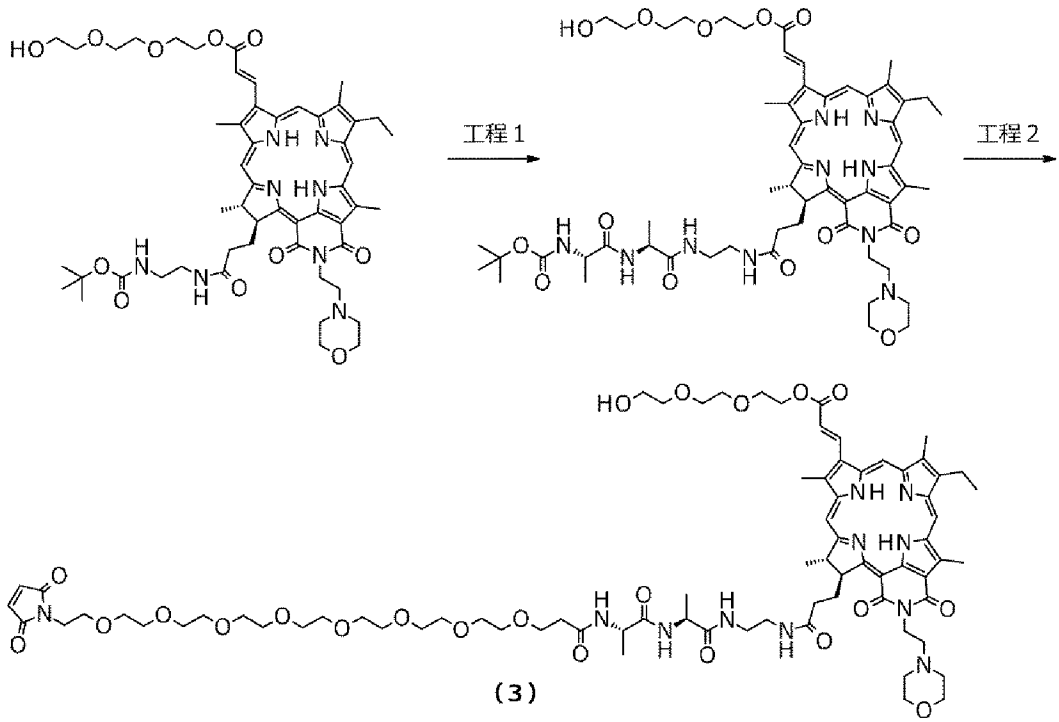
MS(ESI)m/z:1554$(M+H)^+$.

λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68-9.65(1H,m),9.47-9.45(1H,m),9.06(1H,d,J=16.0Hz),8.73-8.69(1H,m),7.11(2H,d,J=16.0Hz),7.01-6.90(2H,m),6.68(2H,s),4.64-4.60(4H,m),4.50-4.15(3H,m),3.97-3.94(2H,m),3.85(3H,s),3.83-3.75(10H,m),3.72-3.64(7H,m),3.62-3.54(26H,m),3.50-3.45(6H,m),3.43-3.28(6H,m),3.22(3H,s),3.04-3.00(3H,m),2.96-2.83(4H,m),2.78-2.73(4H,m),2.61-2.23(6H,m),1.74(3H,d,J=7.4Hz),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.42-1.23(6H,m),-0.15--0.21(2H,brm).

[0556] ［実施例３４］光感受性物質リンカー（３）の合成

[化174]



(3)

[0557] 工程１：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ

）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－２３－［（６Ｓ，９Ｓ）－２，２，６，９－テトラメチル－４，７，１０，１５－テトラオキソ－３－オキサ－５，８，１１，１４－テトラアザヘプタデカン－１７－イル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例８工程５で得られた化合物（２７．１ｍｇ）のジクロロメタン溶液（０．５ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）をゆっくりと滴下した。反応混合物を室温で３０分間攪拌し、反応混合物を減圧下にて濃縮した。残渣を少量のクロロホルムに溶解し、トルエンにて希釈して減圧下で濃縮した。この操作を３回繰り返し、真空下で乾燥させた。得られた残渣およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２５ｍＬ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．５ｍＬ）溶液に、実施例３０工程１で得られた化合物（３０ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１ｍＬ）をゆっくりと滴下した。反応終了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］および［ジオールシリカゲル、クロロホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（３５．１ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1138$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.61(1H,s),9.40(1H,d,J=2.7Hz),9.00(1H,d,J=16.0Hz),8.65(1H,s),7.41(1H,s),7.06(2H,t,J=14.9Hz),7.00-6.89(2H,m),5.49-5.22(4H,m),4.74(2H,t,J=7.0Hz),4.61(2H,dd,J=5.5,3.9Hz),4.46-3.99(6H,m),3.97-3.94(2H,m),3.93-3.90(5H,m),3.83-3.78(8H,m),3.81(3H,s),3.69-3.61(5H,m),3.44(3H,s),3.41-3.25(7H,m),3.19(3H,s),3.15-3.08(4H,m),2.70-2.62(1H,m),2.42-2.32(2H,m),1.72(3H,d,J=7.4Hz),1.67(4H,t,J=7.6Hz),1.40(9H,s),1.29-1.19(6H,m),-0.07--0.15(2H,m).

[0558] 工程２：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２９，３２－ジメチル－２７，３０，３３，３８－テトラオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１，３４，３７－テトラアザテトラコンタン－４０－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（１６．３ｍｇ）のジクロロメタン溶液（０．５ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を少量のクロロホルムに溶解し、トルエンにて希釈して減圧下で濃縮した。この操作を３回繰り返し、真空下で乾燥させ、得られた残渣およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０４１３ｍＬ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）溶液とした。この溶液に１－｛２７－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－１－イル｝－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（１７．７ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で攪拌した。反応終了後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］および［ジオールシリカゲル、（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）／メタノール］、［ジオールシリカゲル、酢酸エチル／アセトニトリル］で精製し、標題化合物（３．１ｍｇ）を得た。

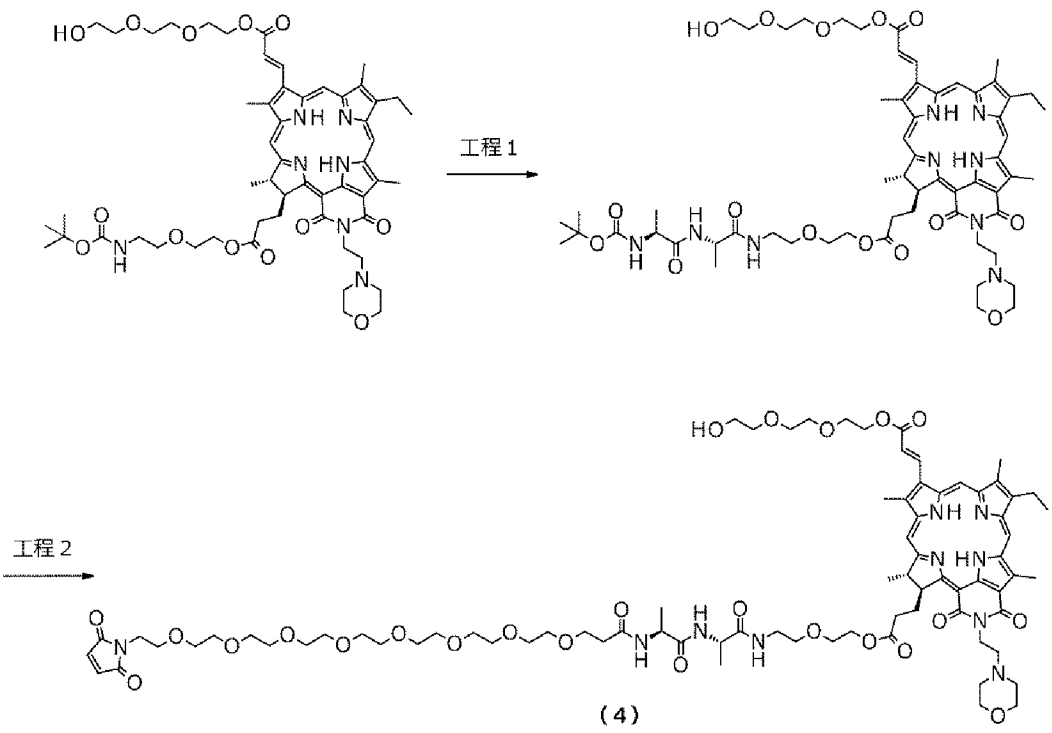
MS(ESI)m/z:1540$(M+H)^+$.

λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.60(1H,s),9.40(1H,s),8.99(1H,d,J=16.4Hz),8.64(1H,s),7.40-7.35(1H,m),7.14-7.11(1H,m),7.04(1H,d,J=16.4Hz),6.63(2H,s),5.23-5.19(1H,m),4.59-4.56(2H,m),4.54(2H,t,J=4.7Hz),4.41-4.35(1H,m),4.24-4.17(1H,m),4.00-3.97(1H,m),3.89(2H,t,J=4.7Hz),3.77(3H,s),3.76-3.68(10H,m),3.64-3.56(6H,m),3.54-3.43(38H,m),3.42-3.18(6H,m),3.41(3H,s),3.15(3H,s),3.08-2.89(4H,m),2.79-2.70(1H,m),2.53-2.29(2H,m),1.66(3H,d,J=7.4Hz),1.62(3H,t,J=7.6Hz),1.27-1.13(6H,m),-0.06--0.09(2H,m).

[0559] ［実施例３５］光感受性物質リンカー（４）の合成

[化175]



(4)

[0560] 工程１：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－２３－［（６Ｓ，９Ｓ）－２，２，６，９－テトラメチル－４，７，１０，１８－テトラオキソ－３，１４，１

７－トリオキサ－５，８，１１－トリアザイコサン－２０－イル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例９工程５で得られた化合物（３１．０ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（２ｍＬ）とし、実施例３０工程１で得られた化合物（２１．３ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（２８．５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1182$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.69(1H,s),9.50(1H,s),9.07(1H,d,J=16.3Hz),8.70(1H,s),7.11(1H,d,J=16.3Hz),6.68-6.66(1H,m),6.55(1H,brs),5.39-5.37(1H,m),5.06-5.02(1H,m),4.62-4.61(4H,m),4.40-4.36(2H,m),4.12-4.09(3H,m),3.96-3.95(2H,m),3.86(3H,s),3.80-3.79(10H,m),3.71-3.68(5H,m),3.52-3.50(5H,m),3.43-3.42(2H,m),3.36-3.31(2H,m),3.23(3H,s),3.01-2.99(2H,m),2.77-2.73(5H,m),2.46-2.40(2H,m),2.03-1.99(1H,m),1.77-1.67(6H,m),1.42-1.40(9H,m),1.31-1.27(6H,m),-0.15--0.20(2H,brm).

[0561] 工程２：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２９，３２－ジメチル－２７，３０，３３，４１－テトラオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，３７，４０－デカオキサ－２８，３１，３４－トリアザトリテトラコンタン－４３－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モ

ルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（２８．５ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（２ｍＬ）とし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０４１３ｍＬ）を加えたのち、１－｛２７－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－１－イル｝－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（２９．８ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、（ヘキサン：クロロホルム＝１：１）／メタノール］および［ジオールシリカゲル、クロロホルム／アセトニトリル］で精製し、標題化合物（２３．１ｍｇ）を得た。

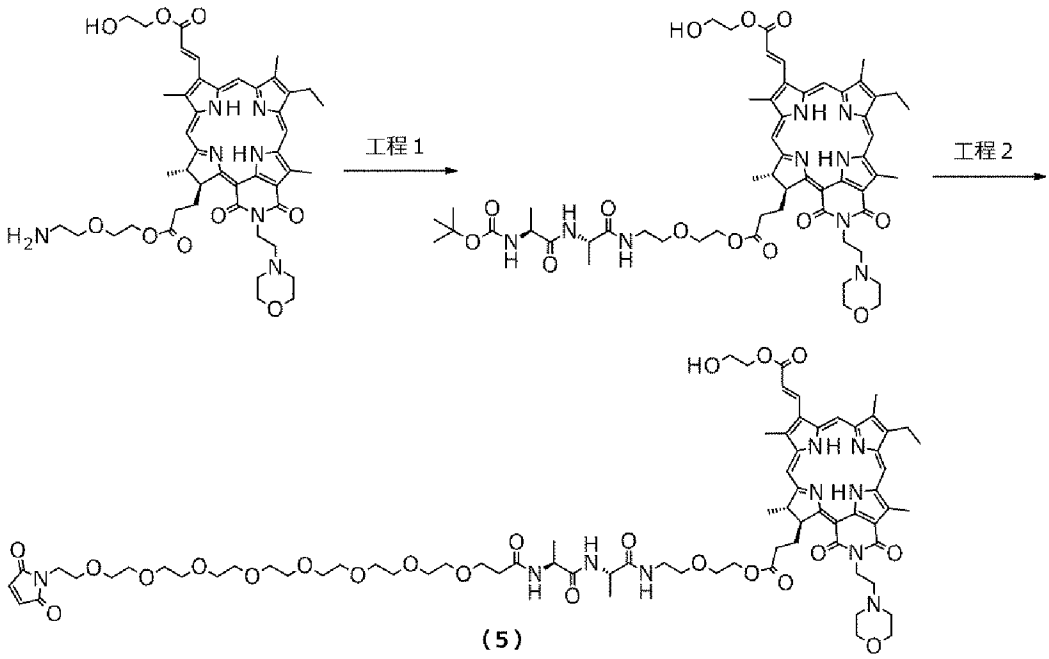
MS(ESI)m/z:1585$(M+H)^+$.

λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.69(1H,s),9.50(1H,s),9.07(1H,d,J=16.3Hz),8.71(1H,s),7.52(1H,brs),7.11(1H,d,J=16.3Hz),7.04-7.00(1H,m),6.81(1H,brs),6.69(2H,s),5.38-5.36(1H,m),4.62-4.61(5H,m),4.41-4.37(2H,m),4.29-4.27(1H,m),4.13-4.07(2H,m),3.96-3.95(2H,m),3.86(3H,s),3.81(8H,dt,J=10.9,3.6Hz),3.72-3.67(6H,m),3.63-3.43(40H,m),3.33-3.32(2H,m),3.23(2H,s),3.18-3.15(1H,m),2.97-2.94(2H,m),2.77-2.75(6H,m),2.60-2.54(1H,m),2.43-2.33(3H,m),2.00-1.98(1H,m),1.76-1.70(6H,m),1.33-1.29(6H,m),-0.17--0.20(2H,brm).

[0562] ［実施例３６］光感受性物質リンカー（５）の合成

[化176]



(5)

[0563] 工程１：２－ヒドロキシエチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－２３－［（６Ｓ，９Ｓ）－２，２，６，９－テトラメチル－４，７，１０，１８－テトラオキソ－３，１４，１７－トリオキサ－５，８，１１－トリアザイコサン－２０－イル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例１０工程２で得られた化合物（２４．８ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（３ｍＬ）に、実施例３０工程１で得られた化合物（１８．９ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（３１．４ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1094$(M+H)^+$

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.66(1H,s),9.43(1H,s),9.05(1H,d,J=16.3Hz),8.68(1H,s),7

.09(1H,d,J=16.3Hz),6.73-6.55(2H,m),5.38-5.36(1H,m),5.03-5.00(1H,m),4.66-4.62(4H,m),4.43-4.35(2H,m),4.15-4.04(5H,m),3.85(3H,s),3.81-3.79(4H,m),3.67(2H,q,J=7.5Hz),3.51-3.48(5H,m),3.43-3.40(2H,m),3.34-3.32(2H,m),3.21(3H,s),3.00-2.98(2H,m),2.80-2.67(5H,m),2.46-2.34(2H,m),2.05-1.98(1H,m),1.75(3H,d,J=7.3Hz),1.72-1.66(3H,m),1.48-1.35(9H,m),1.35-1.26(6H,m),-0.29(2H,brs).

[0564] 工程２：２－ヒドロキシエチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２９，３２－ジメチル－２７，３０，３３，４１－テトラオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，３７，４０－デカオキサ－２８，３１，３４－トリアザトリテトラコンタン－４３－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（２９．４ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（３ｍＬ）とし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０４６ｍＬ）を加えたのち、１－｛２７－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－１－イル｝－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（３３．２ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）／メタノール］で精製し、標題化合物（１３．０

ｍｇ）を得た。

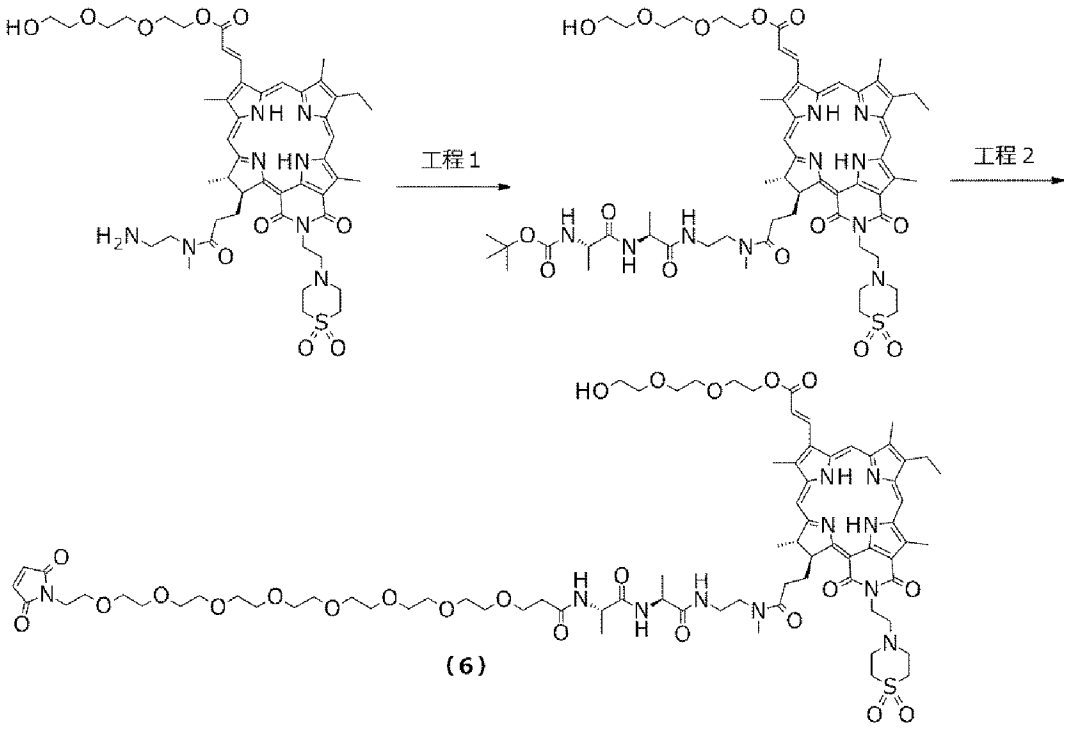
MS(ESI)m/z:1497(M+H)$^+$.

λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68(1H,s),9.47(1H,s),9.07(1H,d,J=16.3Hz),8.71(1H,s),7.43(1H,brs),7.10(1H,d,J=16.3Hz),6.99-6.97(1H,m),6.78-6.75(1H,m),6.69(2H,s),5.40-5.38(1H,m),4.65-4.58(4H,m),4.39-4.29(3H,m),4.13-4.03(4H,m),3.86(3H,s),3.84-3.77(5H,m),3.72-3.66(5H,m),3.63-3.52(31H,m),3.47-3.42(7H,m),3.31-3.29(2H,m),3.23(3H,s),2.97-2.95(2H,m),2.71-2.59(5H,m),2.40-2.34(4H,m),2.04-2.02(1H,m),1.76(3H,d,J=7.3Hz),1.70-1.68(3H,m),1.37-1.24(6H,m),-0.20(1H,brs),-0.25(1H,brs).

[0565] ［実施例３７］光感受性物質リンカー（６）の合成

[化177]



(6)

[0566] 工程１：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－４－［２－（１，１－ジオキソ－１λ^6－チオモルホリン－４－イル）エチル］－１２

－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－２３－［（６Ｓ，９Ｓ）－２，２，６，９，１４－ペンタメチル－４，７，１０，１５－テトラオキソ－３－オキサ－５，８，１１，１４－テトラアザヘプタデカン－１７－イル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例１５工程４で得られた化合物（３６．９ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（３ｍＬ）に、実施例３０工程１で得られた化合物（２０．７ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（４５．１ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1199$(M+H)^+$

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.69-9.68(1H,m),9.49-9.47(1H,m),9.06(1H,d,J=16.3Hz),8.72-8.68(1H,m),7.11(1H,d,J=16.3Hz),6.90(1H,brs),6.61-6.57(1H,m),5.31-5.29(1H,m),4.87-4.86(1H,m),4.62-4.60(4H,m),4.44(1H,q,J=7.5Hz),4.30(1H,q,J=7.5Hz),4.00-3.94(3H,m),3.85(3H,s),3.83-3.77(7H,m),3.72-3.67(4H,m),3.53-3.49(4H,m),3.33-3.30(7H,m),3.23(3H,s),3.13-3.12(6H,m),2.93(2H,s),2.85-2.78(2H,m),2.50-2.46(1H,m),2.37-2.34(1H,m),1.92-1.89(1H,m),1.76(3H,d,J=7.3Hz),1.70(3H,t,J=7.6Hz),1.36-1.32(9H,m),1.26-1.20(6H,m),-0.13(2H,brs).

[0567] 工程２：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２９，３２，３７－トリメチル－２７，３０，３３，３８－テトラオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１，３４，３７－テトラアザテトラコンタン－４０－イル］－４－［２－（１，１－ジオキソ－１λ^6－チオモルホリン－４－イル）

エチル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（４２．２ｍｇ）のジクロロメタン溶液（４ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（３ｍＬ）とし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０７２ｍＬ）を加えたのち、１－｛２７－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－１－イル｝－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（６５．３ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、（ヘキサン：クロロホルム＝１：１）／メタノール］および［ジオールシリカゲル、クロロホルム／アセトニトリル］で精製し、標題化合物（１３．６ｍｇ）を得た。

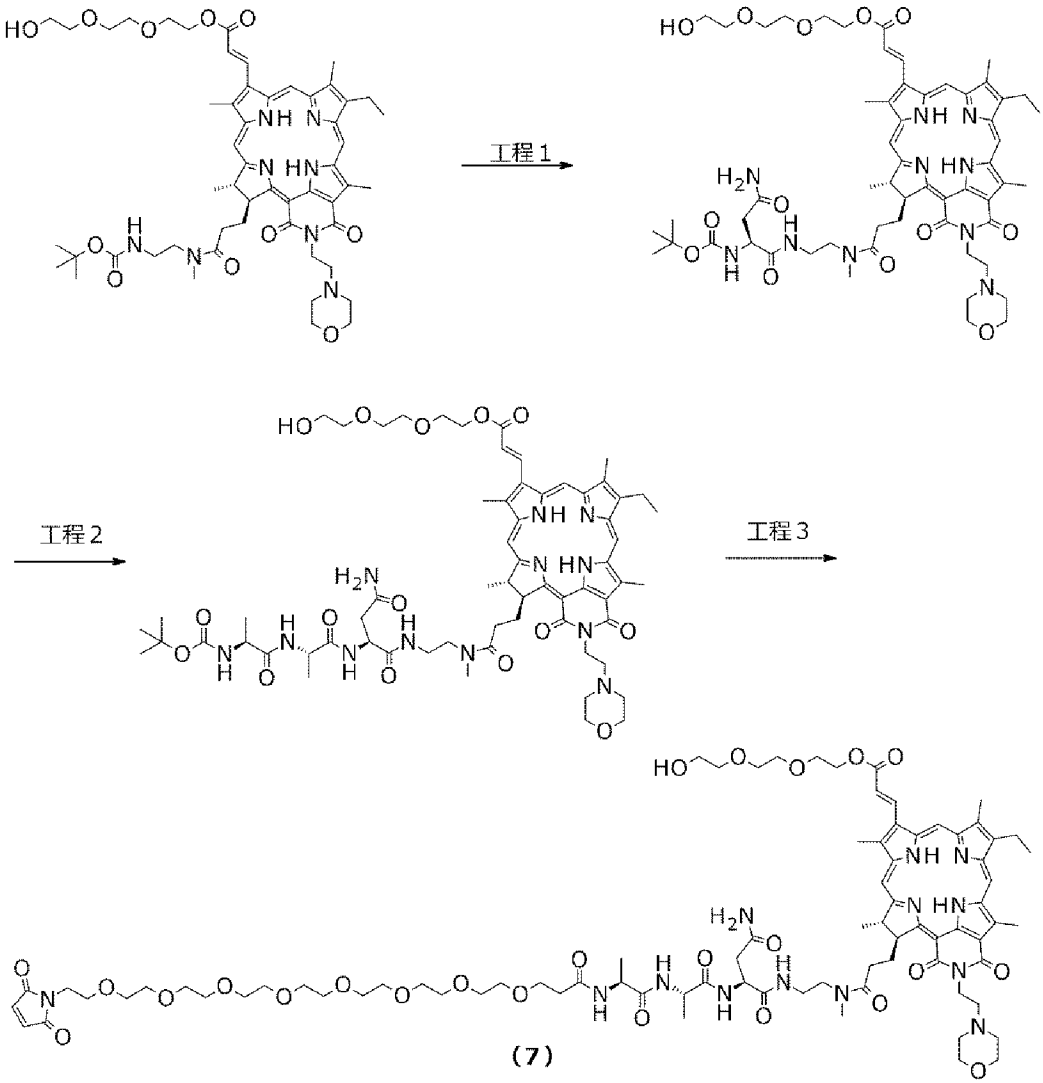
MS(ESI)m/z:1602$(M+H)^+$.

λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67-9.66(1H,m),9.47-9.46(1H,m),9.05(1H,d,J=16.3Hz),8.74-8.68(1H,m),7.82-7.39(1H,brm),7.11(1H,d,J=16.3Hz),7.02(1H,brs),6.68(2H,s),5.30-5.28(1H,m),4.62-4.61(4H,m),4.47-4.36(2H,m),4.22-4.16(1H,m),3.96-3.95(2H,m),3.84(3H,s),3.80-3.77(7H,m),3.73-3.67(7H,m),3.62-3.43(37H,m),3.32-3.29(5H,m),3.22(3H,s),3.13-3.10(6H,m),2.94(2H,s),2.85-2.79(2H,m),2.63-2.24(5H,m),1.90-1.87(1H,m),1.76-1.67(6H,m),1.26-1.24(6H,m),-0.13(2H,brs).

[0568] ［実施例３８］光感受性物質リンカー（７）の合成

[化178]



[0569] 工程１：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（６Ｓ）－６－（２－アミノ－２－オキソエチル）－２，２，１１－トリメチル－４，７，１２－トリオキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザテトラデカン－１４－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１

７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例４工程１で得られた化合物（５０．３ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて３回濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン溶液（２ｍＬ）とし、Ｎ２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アスパラギン（１３．９ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０４３ｍＬ）を加えたのち、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ァート（ＨＡＴＵ）（２６．５ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（５９．０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1123(M+H)$^+$

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68-9.66(1H,m),9.47-9.45(1H,m),9.04(1H,d,J=16.3Hz),8.68(1H,s),7.10(1H,d,J=16.3Hz),6.07(1H,brs),5.93(1H,brs),5.61-5.42(1H,m),5.33-5.31(1H,m),4.62-4.61(4H,m),4.47(1H,q,J=7.3Hz),4.35-4.32(1H,m),3.96-3.95(2H,m),3.85(3H,s),3.80-3.78(10H,m),3.68-3.66(4H,m),3.61-3.59(2H,m),3.48-3.45(4H,m),3.37-3.27(2H,m),3.22(3H,s),2.95-2.94(4H,m),2.86-2.82(3H,m),2.77-2.74(4H,m),2.63-2.43(4H,m),1.91-1.89(1H,m),1.75(3H,t,J=7.3Hz),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.38-1.28(9H,m),-0.10(1H,brs),-0.14(1H,brs).

[0570] 工程２：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ）－１２－（２－アミノ－２－オキソエチル）－２，２，６，９，１７－ペンタメチル－４，７，１０，１３，１８－ペンタオキ

ソ－３－オキサ－５，８，１１，１４，１７－ペンタアザイコサン－２０－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（５５．０ｍｇ）のジクロロメタン溶液（４ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で３０分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて３回濃縮した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（３ｍＬ）とし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８４ｍＬ）を加えたのち、実施例３０工程１で得られた化合物（２６．２ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（５０．５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1265$(M+H)^+$

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67-9.66(1H,m),9.46-9.44(1H,m),9.04(1H,d,J=16.3Hz),8.69-8.68(1H,m),8.02-7.60(1H,m),7.35-7.33(1H,m),7.10(1H,d,J=16.3Hz),6.84-6.82(1H,m),6.29-6.06(1H,m),5.48-5.45(1H,m),5.28-5.19(2H,m),4.62-4.61(5H,m),4.47(1H,q,J=7.3Hz),4.26-4.08(2H,m),3.96-3.95(2H,m),3.85(3H,s),3.81-3.79(10H,m),3.68-3.66(4H,m),3.61-3.59(2H,m),3.46(3H,s),3.39-3.35(2H,m),3.22(3H,s),2.96-2.86(7H,m),2.82-2.76(4H,m),2.57-2.47(4H,m),1.93-1.91(1H,m),1.75-1.73(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.43-1.39(9H,m),1.29-1.23(6H,m),-0.11(1H,brs),-0.14(1H,brs).

[0571] 工程３：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ

）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（２９Ｓ，３２Ｓ，３５Ｓ）－３５－（２－アミノ－２－オキソエチル）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２９，３２，４０－トリメチル－２７，３０，３３，３６，４１－ペンタオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１，３４，３７，４０－ペンタアザトリテトラコンタン－４３－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程２で得られた化合物（４８．９ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（２ｍＬ）とし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６６ｍＬ）を加えたのち、１－｛２７－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－１－イル｝－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（７１．７ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、（ヘキサン：クロロホルム＝１：１）／メタノール］および［ジオールシリカゲル、クロロホルム／アセトニトリル］で精製し、標題化合物（１１．５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1668$(M+H)^+$.

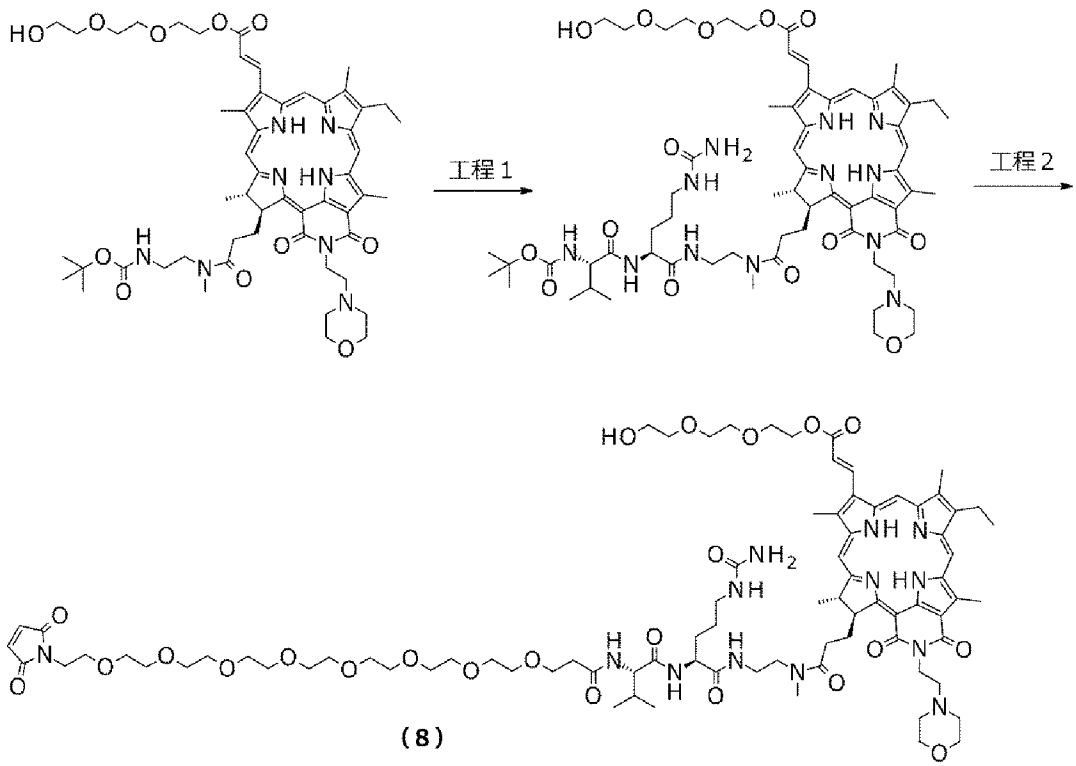
λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68(1H,s),9.47(1H,s),9.06(1H,d,J=15.7Hz),8.70(1H,s),7

.61-7.45(2H,m),7.11(1H,d,J=15.7Hz),6.67(1H,s),6.56(1H,brs),5.31-5.29(1H,m),4.62-4.61(6H,m),4.51-4.48(1H,m),4.21-4.09(2H,m),3.96-3.95(2H,m),3.86(3H,s),3.80-3.79(12H,m),3.69-3.67(8H,m),3.61-3.48(36H,m),3.32-3.31(4H,m),3.23(3H,s),2.97-2.91(5H,m),2.78-2.75(5H,m),2.67-2.54(4H,m),2.39-2.32(1H,m),1.95-1.93(1H,m),1.77-1.74(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.40-1.18(6H,m),-0.14--0.18(2H,brm).

[0572] ［実施例３９］光感受性物質リンカー（８）の合成

[化179]



(8)

[0573] 工程１：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（６Ｓ，９Ｓ）－９－［３－（カルバモイルアミノ）プロピル］－２，２，１４－トリメチル－４，７，１０，１５－テトラオキソ－６－（プロパン－２－イル）－３－オキサ－５，８，１１，１４－テトラアザヘプタデカン－１７－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４

－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例４工程１で得られた化合物（１４０ｍｇ）のジクロロメタン溶液（０．５ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）をゆっくりと滴下した。反応混合物を室温で攪拌し、原料消失後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を少量のクロロホルムに溶解し、トルエンにて希釈して減圧下で濃縮した。この操作を３回繰り返し、真空下で乾燥させ粗体を得た。Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－バリル－N^5－カルバモイル－Ｌ－オルニチン（１５６ｍｇ）とＮ－ヒドロキシスクシンイミド（６３．９ｍｇ）のジクロロメタン（３ｍＬ）懸濁液に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（７９．８ｍｇ）を加え、室温で攪拌した。この反応混合物に、上記粗体およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０４８ｍＬ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液をゆっくりと滴下し、室温で攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（１２０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1265$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.64-9.62(1H,m),9.44-9.41(1H,m),9.04-9.00(1H,m),8.68(1H,s),7.52-7.31(1H,m),7.11-6.98(2H,m),6.77-6.75(1H,m),5.30-5.27(1H,m),5.07-4.82(2H,m),4.75-4.40(6H,m),3.99-3.93(4H,m),3.90-3.78(10H,m),3.83(3H,s),3.71-3.61(4H,m),3.46(3H,s),3.44-3.25(2H,m),3.20(3H,s),3.13-3.05(1H,m),2.99(3H,s),2.93-2.78(4H,m),2.62-2.06(8H,m),1.97-1.78(5H,m),1.74(3H,d,J=6.7Hz),1.68(3H,t,J=6.8Hz),1.54-1.43(2H,m),1.38(9H,s),0.97-0.81(6H,m),-0.08--0.09(2H,m).

[0574] 工程２：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ

）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（２９Ｓ，３２Ｓ）－３２－［３－（カルバモイルアミノ）プロピル］－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３７－メチル－２７，３０，３３，３８－テトラオキソ－２９－（プロパン－２－イル）－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１，３４，３７－テトラアザテトラコンタン－４０－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（１２６ｍｇ）のジクロロメタン溶液（０．５ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を少量のクロロホルムに溶解し、トルエンで希釈して減圧下で濃縮した。本操作を３回繰り返したのち、得られた残渣およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０４１３ｍＬ）のジクロロメタン（３ｍＬ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）の混合溶液に、１－｛２７－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－１－イル｝－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（８０．１ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で攪拌した。反応終了後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］および［ジオールシリカゲル、（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）／メタノール］、［ジオールシリカゲル、酢酸エチル／アセトニトリル］で精製し、標題化合物（２１．８ｍｇ）を得た。

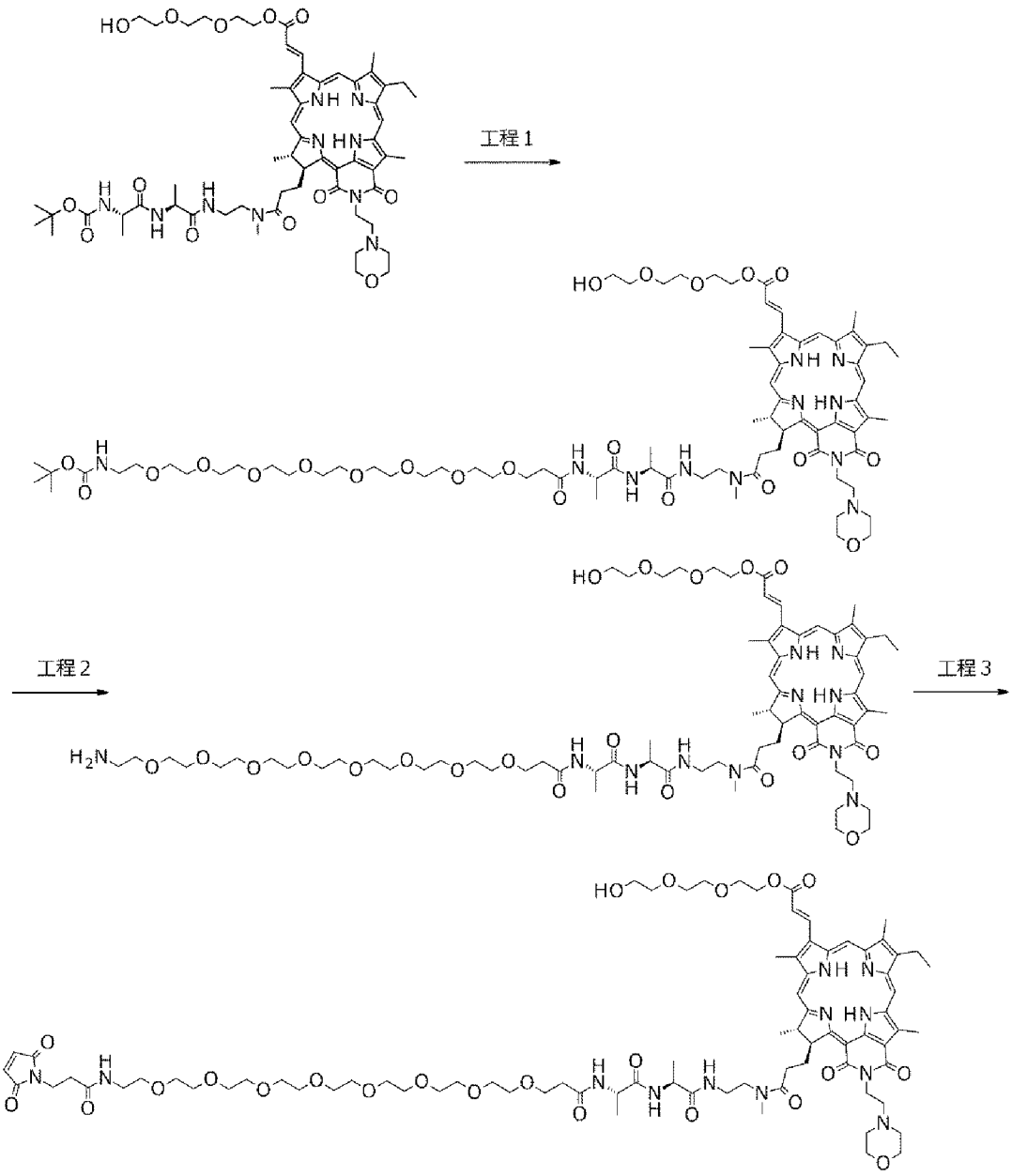
MS(ESI)m/z:1668$(M+H)^+$.

λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.66-9.65(1H,m),9.44-9.42(1H,m),9.05-9.01(1H,m),8.76-8.68(1H,m),7.50-7.34(1H,m),7.18-7.00(3H,m),6.68(2H,s),5.30(1H,d,J=7.8Hz),4.91-4.74(2H,m),4.62-4.44(6H,m),4.36-4.12(2H,m),3.95(2H,t,J=4.5Hz),3.84(3H,s),3.82-3.44(50H,m),3.31-3.25(2H,m),3.22(3H,s),3.16-3.08(1H,m),3.00(3H,s),2.94-2.86(4H,m),2.79-2.72(4H,m),2.63-2.11(6H,m),1.94-1.77(5H,m),1.74(3H,d,J=7.0Hz),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.62-1.38(3H,m),1.01-0.83(6H,m),-0.15--0.22(2H,m).

[0575] ［実施例４０］光感受性物質リンカー（９）の合成

[化180]



(9)

[0576] 工程１： ２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル （２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－２３－［（３４Ｓ，３７Ｓ）－２

，２，３４，３７，４２－ペンタメチル－４，３２，３５，３８，４３－ペンタオキソ－３，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９－ノナオキサ－５，３３，３６，３９，４２－ペンタアザペンタテトラコンタン－４５－イル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例３３工程１で得られた化合物（５１．５ｍｇ）のジクロロメタン溶液（４ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を氷冷下で加え、反応混合物を１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（５ｍＬ）とし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０７７ｍＬ）および２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９－ノナオキサ－５－アザドトリアコンタン－３２－酸（３６．３ｍｇ）を加えたのち、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ァート（ＨＡＴＵ）（２３．８ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（６１．１ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1574$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68-9.67(1H,m),9.48-9.46(1H,m),9.06(1H,d,J=16.3Hz),8.73-8.69(1H,m),7.21-6.92(1H,m),7.11(1H,d,J=16.3Hz),7.01-7.00(1H,m),5.31-5.29(1H,m),5.13(1H,brs),4.64-4.61(4H,m),4.42-4.23(3H,m),3.96-3.95(2H,m),3.85(3H,s),3.83-3.78(10H,m),3.71-3.67(5H,m),3.65-3.41(37H,m),3.37-3.29(4H,m),3.23(3H,s),3.03-3.00(2H,m),2.96-2.83(4H,m),2.77-2.75(4H,

m),2.57-2.55(2H,m),2.44-2.39(2H,m),2.28-2.24(1H,m),1.90-1.87(1H,m),1.72-1.70(6H,m),1.43-1.40(9H,m),1.33-1.20(6H,m),-0.16--0.18(2H,brm).

[0577] 工程２：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（９Ｓ，１２Ｓ）－４０－アミノ－４，９，１２－トリメチル－３，８，１１，１４－テトラオキソ－１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８－オクタオキサ－４，７，１０，１３－テトラアザテトラコンタン－１－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（６１．１ｍｇ）のジクロロメタン溶液（４ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を氷冷下で加え、反応混合物を１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（４５．８ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1474(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.69-9.68(1H,m),9.49-9.48(1H,m),9.07(1H,d,J=16.3Hz),8.69(1H,s),7.12(1H,d,J=16.3Hz),7.03-7.00(2H,m),5.31-5.28(1H,m),4.62-4.61(4H,m),4.44-4.22(3H,m),3.96-3.95(2H,m),3.86(3H,s),3.80-3.78(10H,m),3.70-3.67(7H,m),3.61-3.57(28H,m),3.50-3.47(14H,m),3.23(3H,s),3.04-3.00(2H,m),2.95-2.93(2H,m),2.88-2.85(3H,m),2.77-2.75(4H,m),2.62-2.56(1H,m),2.44-2.34(2H,m),1.88-1.86(1H,m),1.75-1.73(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.40-1.23(6H,m),-0.15(2H,brs).

[0578] 工程３：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［

（３３Ｓ，３６Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３３，３６，４１－トリメチル－３，３１，３４，３７，４２－ペンタオキソ－７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８－オクタオキサ－４，３２，３５，３８，４１－ペンタアザテトラテトラコンタン－４４－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程２で得られた化合物（２２．７ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（２ｍＬ）に、３－マレイミドプロピオン酸　Ｎ－スクシンイミジル（８．２ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）／メタノール］および［ジオールシリカゲル、クロロホルム／アセトニトリル］で精製し、標題化合物を得た（１８．４ｍｇ）。

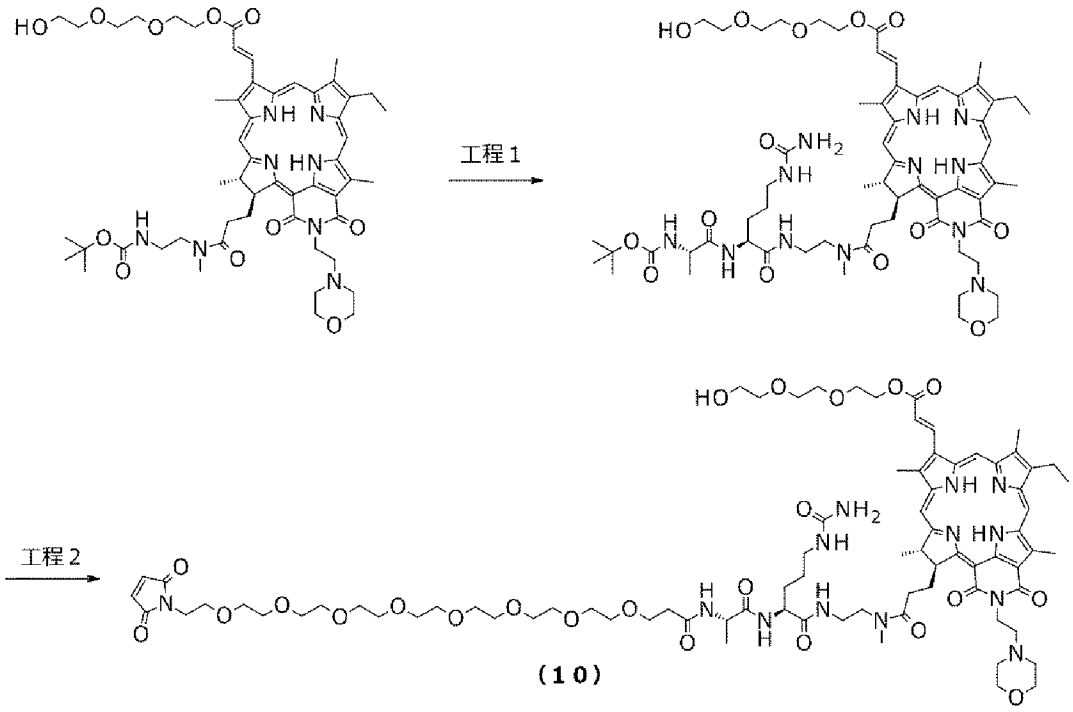
MS(ESI)m/z:1625$(M+H)^+$

λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.69(1H,s),9.49-9.48(1H,m),9.07(1H,d,J=16.3Hz),8.69(1H,s),7.11(1H,d,J=16.3Hz),7.01(1H,brs),6.89-6.77(1H,m),6.66(2H,s),5.31-5.29(1H,m),4.62-4.61(4H,m),4.46-4.16(3H,m),3.96-3.95(2H,m),3.86(3H,s),3.82-3.80(12H,m),3.71-3.68(6H,m),3.63-3.54(26H,m),3.50-3.48(10H,m),3.39-3.35(6H,m),3.23(3H,s),3.00(2H,s),2.96-2.93(2H,m),2.90-2.87(2H,m),2.77-2.74(4H,m),2.59-2.56(2H,m),2.50-2.48(2H,m),2.36-2.28(2H,m),1.90-1.86(1H,m),1.74(3H,d,J=7.3Hz),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.25-1.24(6H,m),-0.13(1H,brs),-0.17(1H,brs).

[0579] ［実施例４１］光感受性物質リンカー（１０）の合成

[化181]



工程１：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛（６Ｓ，９Ｓ）－９－［３－（カルバモイルアミノ）プロピル］－２，２，６，１４－テトラメチル－４，７，１０，１５－テトラオキソ－３－オキサ－５，８，１１，１４－テトラアザヘプタデカン－１７－イル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例４工程１で得られた化合物（１１０ｍｇ）のジクロロメタン溶液（０．５ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）をゆっくりと滴下した。反応混合物を室温で攪拌し、反応終了後、反応混合物を減圧下にて濃縮した。残渣を少量のクロロホルムに溶解し、トルエンにて希釈して減圧下で濃縮した。この操作を３回繰り返し、真空下で乾燥させ粗体を得た。次いで、実施例

３１工程１で得られた化合物（１１３ｍｇ）およびＮ－ヒドロキシスクシンイミド（４５．１ｍｇ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（７５．２ｍｇ）および４－ジメチルアミノピリジン（４７．９ｍｇ）を加え、室温で攪拌した。この反応混合物に、上記粗体およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２５ｍＬ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．５ｍＬ）およびジクロロメタン（１ｍＬ）混合溶液をゆっくりと滴下し、室温で攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］および［ジオールシリカゲル、クロロホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（３５．１ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1265$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.63-9.61(1H,m),9.43-9.39(1H,m),9.05-8.99(1H,m),8.73-8.69(1H,m),7.55-7.42(1H,m),7.33-7.24(1H,m),7.11-7.05(1H,m),5.66-5.64(1H,m),5.28-5.21(1H,m),4.84(1H,brs),4.65-4.59(4H,m),4.49-4.41(2H,m),4.32-4.27(1H,m),4.11-4.00(1H,m),3.97-3.94(2H,m),3.85-3.81(9H,m),3.78-3.75(4H,m),3.68-3.63(4H,m),3.54-3.49(1H,m),3.46(3H,s),3.45-3.40(1H,m),3.20-3.19(3H,m),2.99(3H,s),2.96(3H,s),2.86-2.80(6H,m),2.68(3H,s),2.59-2.48(1H,m),2.37-2.32(3H,m),1.92-1.79(1H,m),1.74(3H,d,J=7.4Hz),1.67(3H,t,J=7.4Hz),1.42-1.40(3H,m),1.36-1.34(9H,m),1.26-1.20(3H,m),0.08-0.07(1H,m),-0.17--0.20(1H,m).

工程２：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（２９Ｓ，３２Ｓ）－３２－［３－（カルバモイルアミノ）プロピル］－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２９，３７－ジメチル－２７，３０，３３，３８－テトラオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１，３４，３７－テトラアザテトラコンタン－４０－イル］－１２－エチル－１３，１８

，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（３５．１ｍｇ）のジクロロメタン溶液（０．５ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を少量のクロロホルムに溶解し、トルエンにて希釈して減圧下で濃縮した。この操作を３回繰り返し、真空下で乾燥させ、得られた残渣およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０４１ｍＬ）をジクロロメタン（３ｍＬ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）の混合溶液とした。この溶液に、１－｛２７－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－１－イル｝－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（３５．１ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で攪拌した。反応終了後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］および［ジオールシリカゲル、（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）／メタノール］、［ジオールシリカゲル、酢酸エチル／アセトニトリル］で精製し、標題化合物（３．１ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1541$(M+H)^+$.

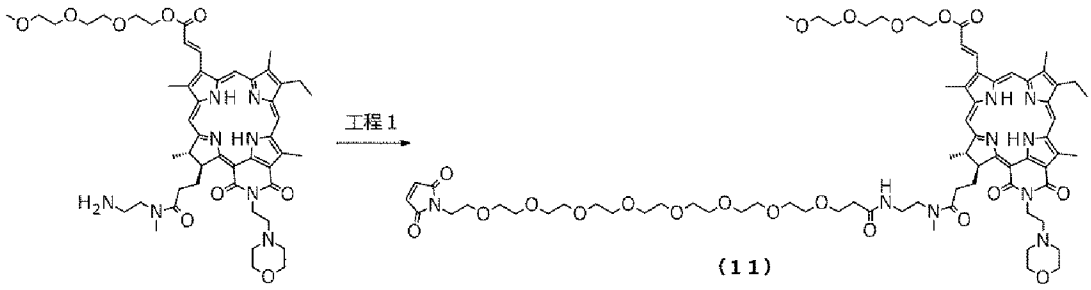
λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.63-9.62(1H,m),9.41-9.40(1H,m),9.01(1H,J=16.0Hz,d),8.68-8.67(1H,m),7.43-7.29(2H,m),7.24-7.11(2H,m),7.07(1H,J=16.0Hz,d),6.67(2H,s),5.49-5.42(1H,m),5.28-5.26(1H,m),4.81-4.78(2H,m),4.61-4.60(4H,m),4.49-4.42(1H,m),4.32-4.27(2H,m),3.94(2H,J=4.7Hz,t),3.82-3.77(14H,m),3.72-3.35(41H,m),3.28-3.25(2H,m),3.20(3H,s),3.11-3.03(1H,m),2.96-2.94(5H,m),2.86-2.84(1H,m),2.80-2.75(4H,m),2.56-2.53(1H,m),2.41-2.22(3H

,m),1.72-1.67(6H,m),1.57-1.13(10H,m),-0.19(2H,brs).

[0580] ［実施例４２］光感受性物質リンカー（１１）の合成

[化182]



[0581] 工程１：２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３１－メチル－２７，３２－ジオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１－ジアザテトラトリアコンタン－３４－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例１工程６で得られた化合物（２６．３ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（２ｍＬ）に、１－｛２７－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－１－イル｝－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（３５．２ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［［ジオールシリカゲル、（ヘキサン：クロロホルム＝１：１）／メタノール］および［ジオールシリカゲル、クロロホルム／アセトニトリル］

で精製し、標題化合物（２２．５ｍｇ）を得た。

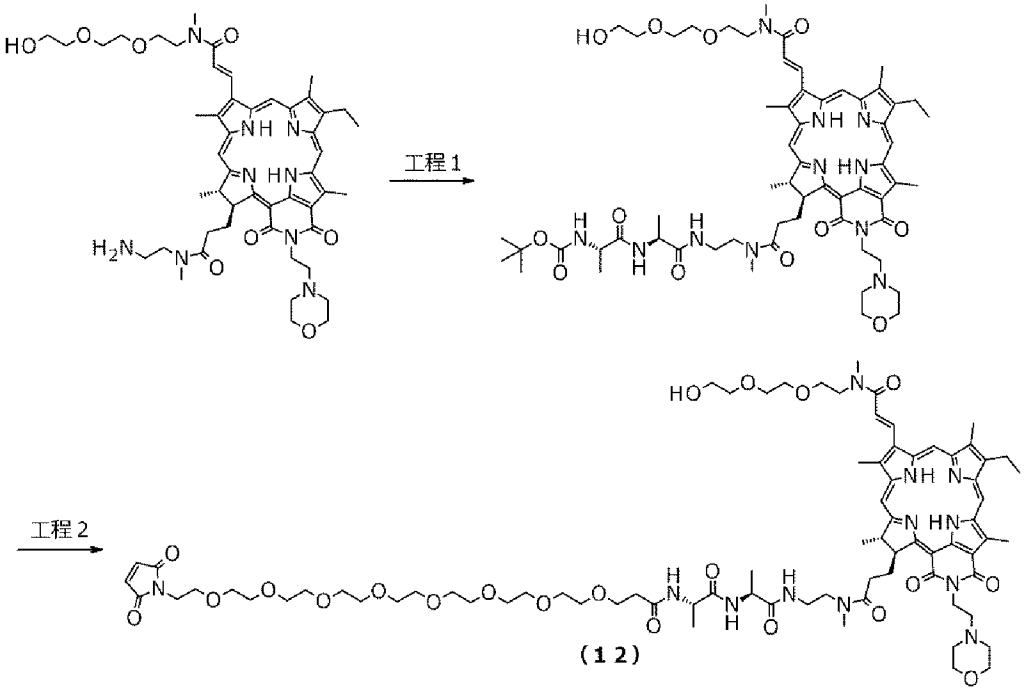
MS(ESI)m/z:1426(M+H)$^+$

λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.69-9.68(1H,m),9.48-9.46(1H,m),9.05(1H,d,J=16.3Hz),8.71-8.69(1H,m),7.10(1H,d,J=16.3Hz),6.79(1H,brs),6.67(2H,s),5.32-5.30(1H,m),4.65-4.59(4H,m),4.46-4.44(1H,m),3.96-3.94(2H,m),3.86(3H,s),3.83-3.75(7H,m),3.72-3.66(6H,m),3.61-3.56(28H,m),3.54-3.52(4H,m),3.48(6H,s),3.45(4H,s),3.41-3.38(3H,m),3.35-3.33(1H,m),3.23(3H,s),3.00(2H,s),2.96-2.82(3H,m),2.77-2.75(4H,m),2.57-2.50(1H,m),2.37-2.31(3H,m),1.90-1.88(1H,m),1.75(3H,d,J=7.3Hz),1.69(3H,t,J=7.6Hz),-0.14--0.16(2H,brm).

[0582] ［実施例４３］光感受性物質リンカー（１２）の合成

[化183]



[0583] 工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　［（２Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－１－（｛２－［｛３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１７－｛（１Ｅ）－３－［｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロパ－１－エン－１

－イル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル｝（メチル）アミノ］エチル｝アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル］アミノ｝－１－オキソプロパン－２－イル］カルバメート

実施例１８工程２で得られた化合物（１７．３ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（１．５ｍＬ）に、実施例３０工程１で得られた化合物（９．１ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（２３．６ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1164$(M+H)^+$

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67-9.66(1H,m),9.51-9.49(1H,m),8.98(1H,t,J=15.1Hz),8.65-8.64(1H,m),7.64-7.48(1H,m),6.97(1H,brs),6.67-6.60(1H,m),5.30-5.28(1H,m),4.97-4.94(1H,m),4.63-4.61(2H,m),4.46-4.44(1H,m),4.31-4.30(1H,m),4.03-4.01(1H,m),3.90(3H,s),3.86-3.84(4H,m),3.79-3.78(5H,m),3.75(2H,s),3.71-3.65(4H,m),3.61-3.50(5H,m),3.46-3.45(4H,m),3.39-3.37(3H,m),3.29(2H,s),3.20(3H,s),2.99(2H,s),2.94-2.83(3H,m),2.75(4H,s),2.57-2.55(2H,m),2.37-2.34(1H,m),1.90-1.88(1H,m),1.75-1.73(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.36-1.30(9H,m),1.24(6H,d,J=7.3Hz),-0.11(2H,brs).

[0584] 工程２：（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－Ｎ－｛２－［｛３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１７－｛（１Ｅ）－３－［｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９

．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル｝（メチル）アミノ］エチル｝－２９，３２－ジメチル－２７，３０－ジオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１－ジアザトリトリアコンタン－３３－アミド

上記工程１で得られた化合物（２３．２ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（３ｍＬ）とし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０３４５ｍＬ）を加えたのち、１－｛２７－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－１－イル｝－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（２５．０ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）／メタノール］および［ジオールシリカゲル、クロロホルム／アセトニトリル］で精製し、標題化合物を得た（１１．７ｍｇ）。

MS(ESI)m/z:1567$(M+H)^+$.

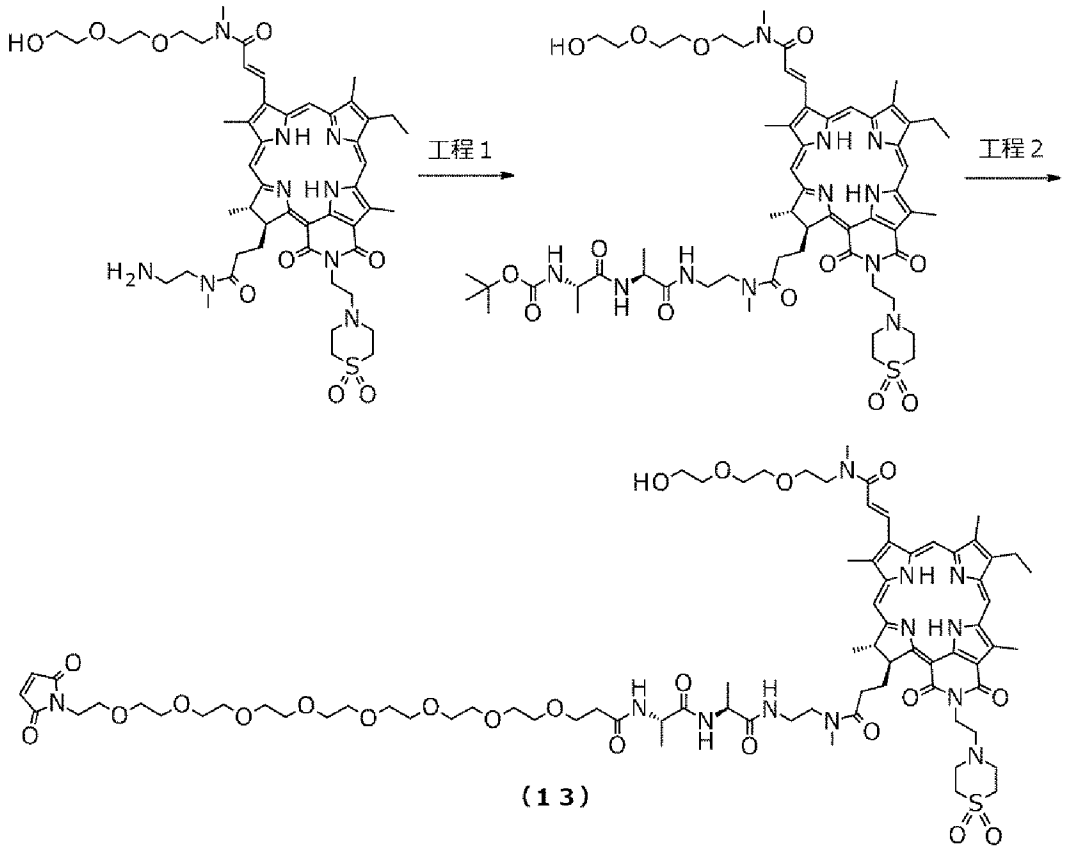
λmax:720nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67(1H,s),9.50-9.48(1H,m),9.01-8.97(1H,m),8.71-8.66(1H,m),7.63-7.50(1H,m),7.14(1H,brs),6.66(2H,s),5.31-5.28(1H,m),4.64-4.62(2H,m),4.46-4.44(1H,m),4.34-4.33(1H,m),4.20-4.18(1H,m),3.90(3H,s),3.86-3.84(4H,m),3.80-3.78(4H,m),3.76(2H,s),3.69-3.64(8H,m),3.57-3.52(34H,m),3.46-3.43(6H,m),3.41-3.37(6H,m),3.30(2H,s),3.21(3H,s),3.00(2H,s),2.96-2.93(2H,m),2.89-2.86(2H,m),2.77-2.75(3H,m),2.68-2.66(1H,m),2.58-2.56(1H,m),2.47-2.44(1H,m),2.33-2.30(1H,m),1.89-1.86(1H,m),1.73-1.72

(3H,m),1.69(3H,t,J=7.9Hz),1.26(6H,d,J=7.3Hz),-0.10(2H,brs).

[0585] ［実施例４４］光感受性物質リンカー（１３）の合成

[化184]



(13)

[0586] 工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　［（２Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－１－（｛２－［｛３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－４－［２－（１，１－ジオキソ－１λ⁶－チオモルホリン－４－イル）エチル］－１２－エチル－１７－｛（１Ｅ）－３－［｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１⁶，⁹．１¹¹，¹⁴．１¹⁶，¹⁹．０²，⁷］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル｝（メチル）アミノ］エチル｝アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル］アミノ｝－１－オキソプロパン－２－イル］カルバメー

ト

実施例２４工程２で得られた化合物（４１．０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（３ｍＬ）に、実施例３０工程１で得られた化合物（２２．７ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（５３．１ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1212(M+H)$^+$

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67-9.66(1H,m),9.51-9.50(1H,m),8.98(1H,t,J=15.1Hz),8.67-8.65(1H,m),7.58-7.55(1H,m),6.89(1H,brs),6.69-6.62(1H,m),5.30-5.28(1H,m),4.90-4.87(1H,m),4.61-4.58(2H,m),4.45-4.43(1H,m),4.30(1H,q,J=7.3Hz),4.00-3.97(1H,m),3.90(3H,s),3.85-3.83(4H,m),3.79-3.78(1H,m),3.76(2H,s),3.71-3.66(4H,m),3.63-3.58(1H,m),3.53-3.51(4H,m),3.46-3.45(3H,m),3.40-3.38(1H,m),3.32-3.30(8H,m),3.20(3H,s),3.13-3.12(6H,m),2.96(1H,s),2.93-2.93(2H,m),2.89-2.86(1H,m),2.79-2.78(1H,m),2.50-2.48(1H,m),2.37-2.34(1H,m),1.92-1.90(1H,m),1.76-1.74(3H,m),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.44-1.33(9H,m),1.26-1.20(6H,m),-0.04(2H,brs).

[0587] 工程２：（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－Ｎ－｛２－［｛３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－４－［２－（１，１－ジオキソ－１λ^6－チオモルホリン－４－イル）エチル］－１２－エチル－１７－｛（１Ｅ）－３－［｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル｝（メチル）アミノ］エチル｝－２９，３２－ジメチル－２７，３０－ジオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１－ジア

ザトリトリアコンタン－３３－アミド

上記工程１で得られた化合物（５０．５ｍｇ）のジクロロメタン溶液（４ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（３ｍＬ）とし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０７１３ｍＬ）を加えたのち、１－｛２７－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－１－イル｝－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（７７．３ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）／メタノール］で精製し、標題化合物（１０．４ｍｇ）を得た。

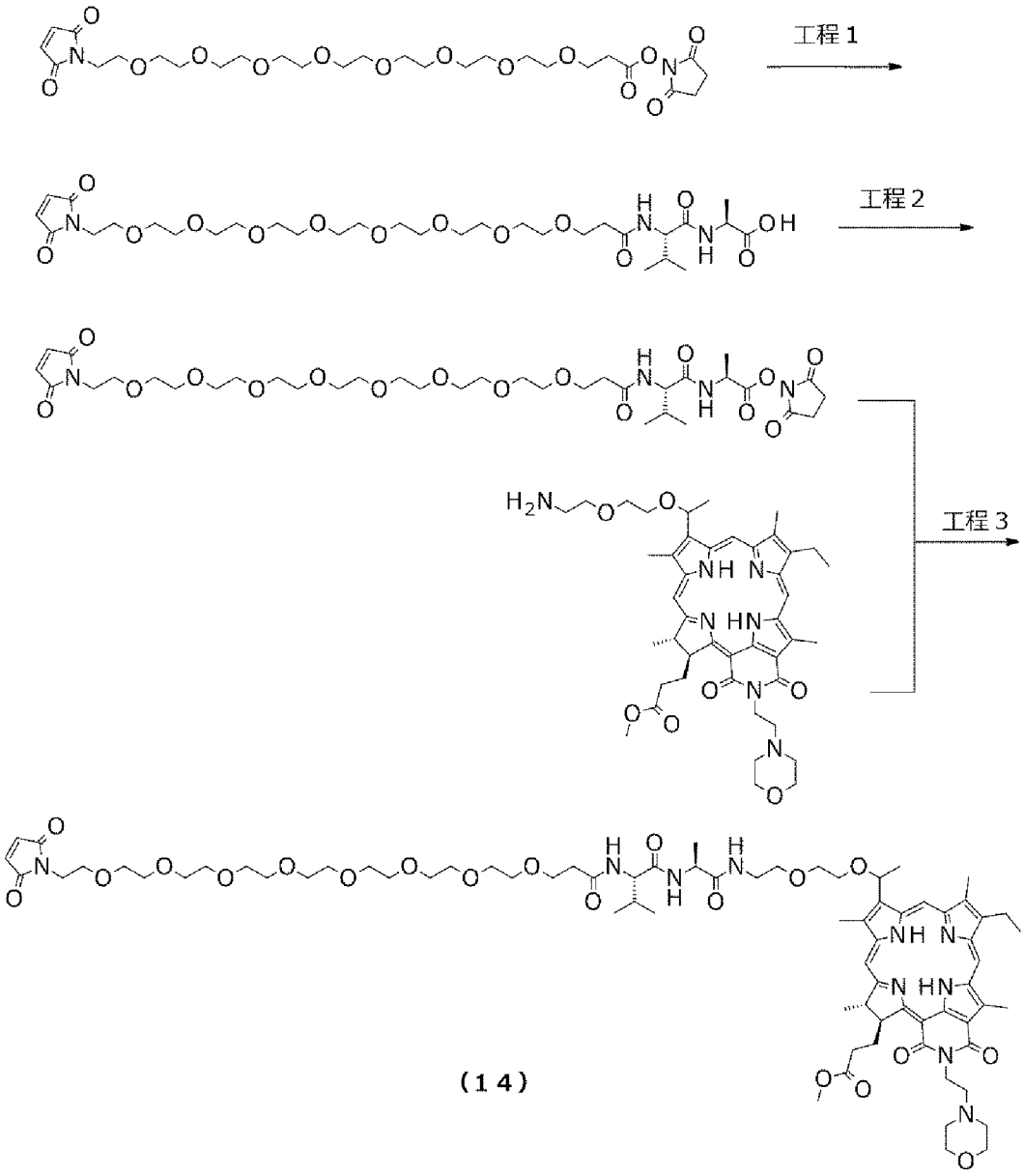
MS(ESI)m/z:1615$(M+H)^+$.

λmax:720nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.66(1H,s),9.49-9.48(1H,m),9.00-8.96(1H,m),8.71-8.65(1H,m),7.81-7.59(2H,m),7.29-7.11(2H,m),6.67(2H,s),5.29-5.27(1H,m),4.61-4.59(2H,m),4.50-4.13(3H,m),3.90(3H,s),3.85-3.83(4H,m),3.79-3.78(2H,m),3.75(3H,s),3.70-3.66(7H,m),3.64-3.53(26H,m),3.51-3.48(5H,m),3.46-3.39(8H,m),3.31-3.29(8H,m),3.20(3H,s),3.13-3.10(6H,m),2.95-2.93(2H,m),2.85-2.76(2H,m),2.61-2.25(4H,m),1.89-1.86(1H,m),1.73-1.68(6H,m),1.39-1.27(6H,m),-0.03(2H,brs).

[0588] ［実施例４５］光感受性物質リンカー（１４）の合成

[化185]



(14)

[0589] 工程１：Ｎ－［１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－２７－イル］－Ｌ－バリル－Ｌ－アラニン　Ｌ－バリル－Ｌ－アラニン（３０４ｍｇ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５６３ｍＬ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（５ｍＬ）に、１－｛２７－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキ

サヘプタコサン－１－イル}－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（１．０ｇ）をゆっくりと加えた。反応混合物を窒素雰囲気下室温で攪拌した。反応混合物に酢酸（０．１８５ｍＬ）を加え、減圧下にて濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸／クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（６６３ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:692(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:7.48(1H,d,J=9.0Hz),7.41(1H,d,J=7.0Hz),6.73(2H,s),4.51-4.47(1H,m),4.36-4.34(1H,m),3.79-3.72(4H,m),3.68-3.55(30H,m),2.62-2.54(2H,m),2.17-2.07(1H,m),1.44(3H,d,J=7.4Hz),0.95(6H,dd,J=12.3,6.8Hz).

[0590] 工程２：２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　Ｎ－［１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－２７－イル］－Ｌ－バリル－Ｌ－アラニナート

上記工程１にて得られた化合物（５６７ｍｇ）とＮ－ヒドロキシスクシンイミド（１１３ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１０ｍＬ）に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸（１８９ｍｇ）を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下にて一終夜攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（５０８ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:789(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:7.05-7.03(2H,brm),6.69(2H,s),4.90-4.87(1H,m),4.31-4.23(1H,m),3.79-3.69(4H,m),3.58-3.55(30H,m),2.84-2.81(4H,m),2.51-2.48(2H,m),2.16-2.11(1H,m),1.56(3H,d,J=6.8Hz),0.93(6H,dd,J=13.2,6.8Hz).

[0591] 工程３：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－［（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３２－メチル－２７，３０，３３－トリオキソ－２９－（プロパン－２－イル）－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，３７，４０－デカオキサ－２８，３１，３４－トリアザドテ

トラコンタン－４１－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

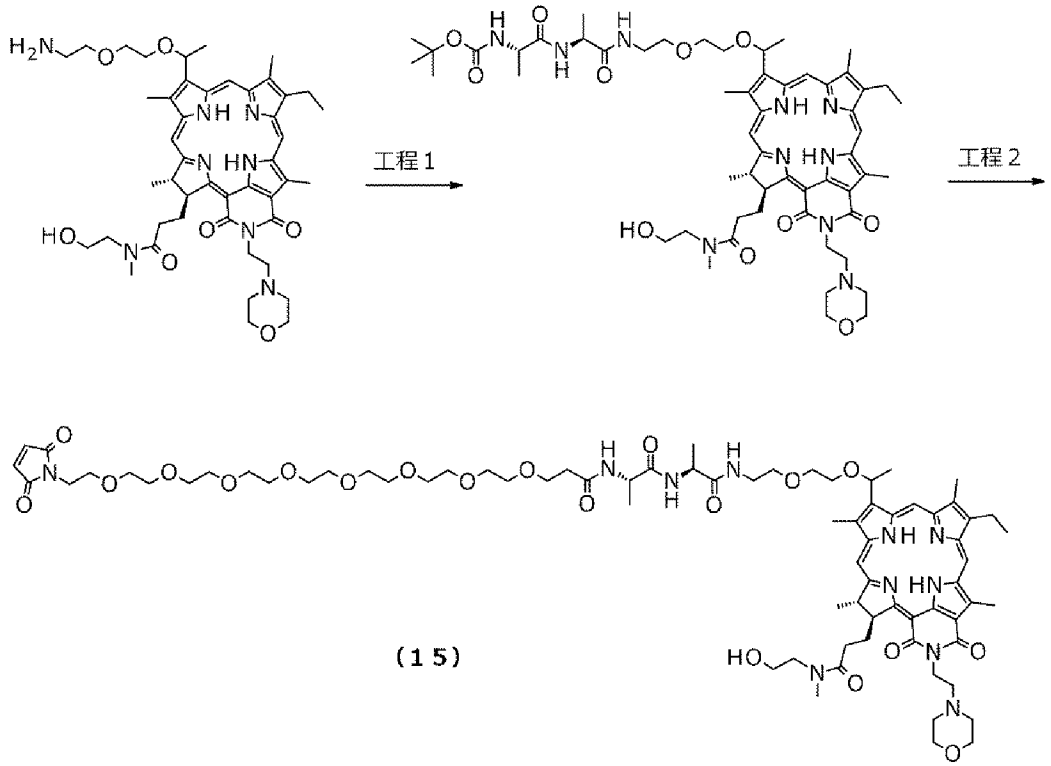
上記工程２にて得られた化合物（１７．０ｍｇ）のジクロロメタン（０．５ｍＬ）溶液に、実施例２６工程５の化合物（１７．２ｍｇ）のジクロロメタン（１ｍＬ）溶液をゆっくりと加えたのち、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１μＬ）を加え室温で攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（６．２０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1469$(M+H)^+$,1492$(M+Na)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.70(1H,s),9.65(1H,s),8.55(1H,s),6.93(1H,s),6.73(1H,s),6.68(2H,s),6.54(1H,s),5.89(1H,q,J=6.5Hz),5.35(2H,d,J=6.3Hz),4.62(2H,t,J=7.6Hz),4.41-4.33(2H,m),4.17-4.12(1H,m),3.86-3.80(4H,m),3.83(3H,s),3.76-3.42(40H,m),3.33(3H,s),3.19(3H,s),3.01-2.95(2H,m),2.87-2.82(4H,m),2.73(3H,s),2.69-2.62(1H,m),2.55-2.37(3H,m),2.31-1.98(9H,m),1.75(3H,d,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.8Hz),1.29-1.25(3H,m),0.92-0.86(6H,m),0.07(1H,s),-0.05(1H,s).

[0592] ［実施例４６］光感受性物質リンカー（１５）の合成

[化186]



(15)

[0593] 工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　{（１１Ｓ，１４Ｓ）－２－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］－１１－メチル－１０，１３－ジオキソ－３，６－ジオキサ－９，１２－ジアザペンタデカン－１４－イル｝カルバメート

実施例２８工程２で得られた化合物（２１．２ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（１．５ｍＬ）に、実施例３０工程１で得られた化合物（１３．５ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロ

ホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（２２．９ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1081(M+H)$^+$

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.86-9.70(2H,m),8.53(1H,s),6.60-6.39(1H,m),5.88-5.85(1H,m),5.34-5.22(2H,m),4.46-4.44(1H,m),4.29-4.26(1H,m),3.98-3.95(2H,m),3.82-3.79(5H,m),3.72-3.66(10H,m),3.59-3.56(8H,m),3.41-3.40(4H,m),3.32-3.30(4H,m),3.18-3.15(4H,m),3.06-3.04(2H,m),2.94-2.88(2H,m),2.74-2.69(2H,m),2.40-2.36(1H,m),2.10-2.10(3H,m),1.75-1.73(1H,m),1.70-1.68(3H,m),1.64-1.61(3H,m),1.45-1.36(9H,m),1.27-1.19(6H,m),0.15(2H,brs).

[0594] 工程２：（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－Ｎ－［２－（２－｛１－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］エトキシ｝エトキシ）エチル］－２９，３２－ジメチル－２７，３０－ジオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１－ジアザトリトリアコンタン－３３－アミド

上記工程１で得られた化合物（２２．９ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（１．５ｍＬ）とし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０３６３ｍＬ）を加えたのち、１－｛２７－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－１－イル｝－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（１９．７ｍｇ）を

加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）／メタノール］で精製し、標題化合物（９．８ｍｇ）を得た。

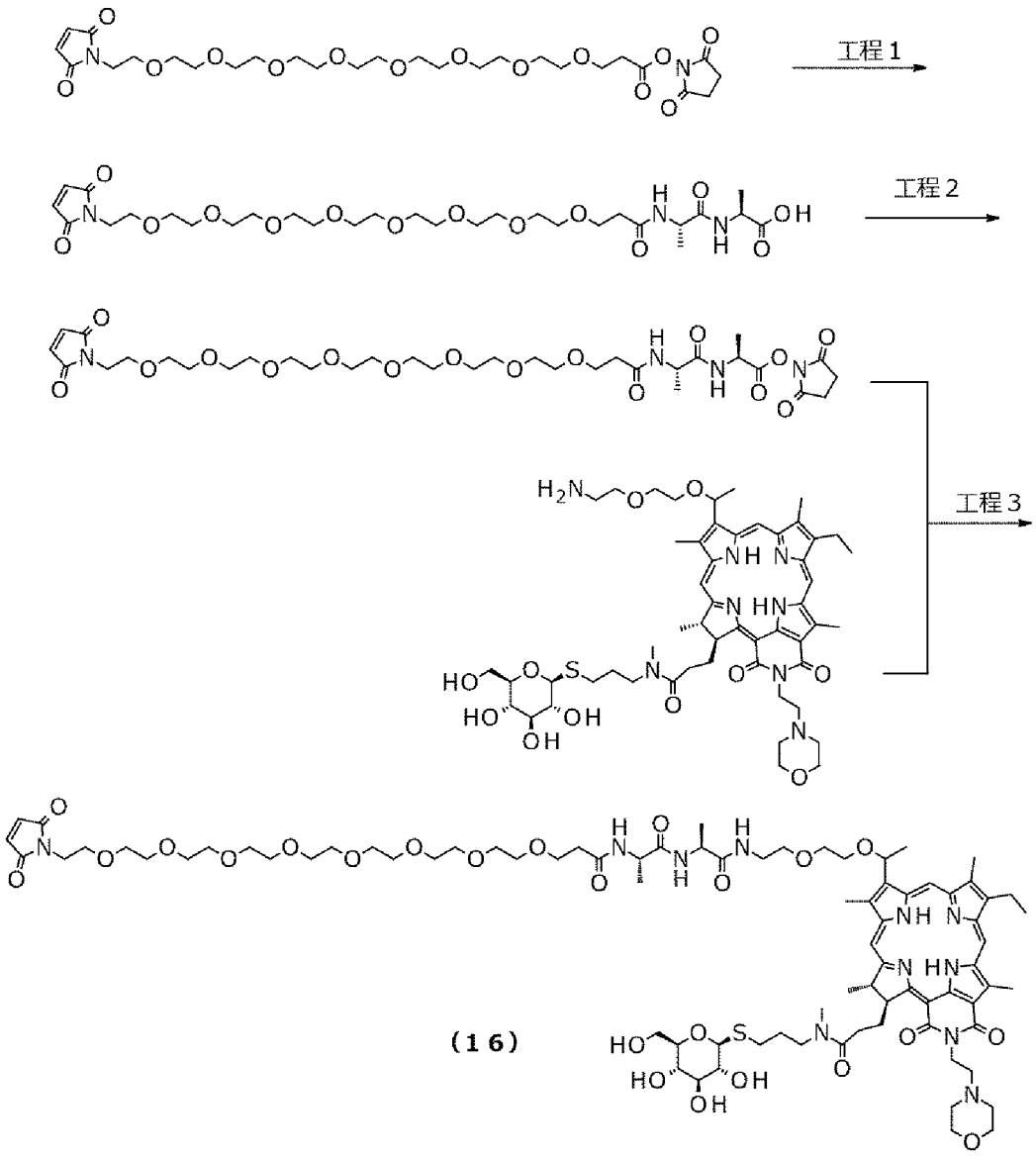
MS(ESI)m/z:1484$(M+H)^+$.

λmax:702nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.87-9.69(2H,m),8.55-8.54(1H,m),6.68(2H,s),5.90-5.88(1H,m),5.30-5.28(1H,m),4.66-4.64(1H,m),4.46-4.44(1H,m),4.33-4.29(2H,m),3.82-3.79(8H,m),3.71-3.69(10H,m),3.63-3.58(37H,m),3.44-3.42(8H,m),3.33-3.31(4H,m),3.18(3H,s),3.12-3.11(2H,m),3.02-2.82(4H,m),2.71-2.63(1H,m),2.42-2.36(2H,m),2.19-2.16(1H,m),2.08-2.07(3H,m),1.85-1.81(1H,m),1.75(3H,t,J=7.9Hz),1.67(3H,t,J=7.6Hz),1.31-1.25(6H,m),-0.15(2H,brs).

[0595] ［実施例４７］光感受性物質リンカー（１６）の合成

[化187]



(16)

[0596] 工程１：Ｎ－［１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－２７－イル］－Ｌ－アラニル－Ｌ－アラニン

Ｌ－アラニル－Ｌ－アラニン（２５９ｍｇ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２８２ｍＬ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（５ｍＬ）に、１－｛２７－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオ

キサヘプタコサン－１－イル｝－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（１．０ｇ）をゆっくりと加えた。反応混合物を窒素雰囲気下室温で攪拌し、反応混合物に水（０．２ｍＬ）を加え、更に室温で攪拌した。反応混合物に酢酸（０．０９３ｍＬ）を加え、減圧下にて濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（４１３ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:664(M+H)$^+$,686(M+Na)$^+$.

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:7.58(1H,d,J=7.4Hz),7.36(1H,d,J=7.0Hz),6.74-6.73(2H,m),4.47(2H,dq,J=27.6,7.2Hz),3.83-3.70(4H,m),3.69-3.54(30H,m),2.61-2.49(2H,m),1.41(6H,dd,J=18.2,7.2Hz).

[0597] 工程２：２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　Ｎ－［１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－２７－イル］－Ｌ－アラニル－Ｌ－アラニナート

上記工程１に得られた化合物（９０８ｍｇ）とＮ－ヒドロキシスクシンイミド（２０５ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１０ｍＬ）に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（３４１ｍｇ）を加え、窒素雰囲気下に室温で攪拌した。反応終了後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（６７７ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:760(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:7.23-7.15(1H,m),6.72(2H,s),6.23(1H,t,J=6.1Hz),4.93-4.86(1H,m),4.53-4.46(1H,m),3.87-3.47(34H,m),2.95-2.83(7H,m),2.57-2.45(2H,m),1.59(3H,d,J=7.0Hz),1.39(3H,d,J=7.0Hz).

工程３：（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－Ｎ－［２－（２－｛１－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－２３－｛３－［メチル（３－｛［（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ

，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）オキサン－２－イル］スルファニル｝プロピル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］エトキシ｝エトキシ）エチル］－２９，３２－ジメチル－２７，３０－ジオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１－ジアザトリトリアコンタン－３３－アミド

実施例２７工程５にて得られた化合物（３９．０ｍｇ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．００６５ｍＬ）とのジクロロメタン溶液（１．５ｍＬ）に、上記工程２にて得られた化合物（３７．４ｍｇ）のジクロロメタン（１．５ｍＬ）溶液をゆっくりと滴下したのち、室温で攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、次いで［ジオールシリカゲル，クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（２５．１ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1676$(M+H)^+$,1698$(M+Na)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.82-9.77(1H,m),9.61-9.59(2H,m),9.50-9.38(1H,m),8.62-8.54(2H,m),6.67-6.65(2H,m),6.02-5.78(1H,m),5.42-5.24(2H,m),4.68-4.62(3H,m),4.46-4.11(6H,m),3.84-3.48(42H,m),3.79(3H,s),3.46-3.02(19H,m),3.17(3H,s),2.94-2.77(5H,m),2.66-2.27(10H,m),2.11-2.05(3H,m),1.91-1.81(2H,m),1.76-1.63(6H,m),1.30-0.94(6H,m),0.07(1H,s),-0.08(1H,s).

[0598] ［実施例４８］ヒト化抗ＥｐＣＡＭ抗体の作製

４８）－１　抗ＥｐＣＡＭヒト化抗体の設計

４８）－１－１　抗ＥｐＣＡＭ抗体の可変領域の分子モデリング

ホモロジーモデリングとして公知の方法（Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，２０３，１２１－１５３（１９９１））を利用した。市販

の蛋白タンパク質立体構造解析プログラムＤｉｓｃｏｖｅｒｙＳｔｕｄｉｏ（ダッソー・システムズ社製）を用いて、可変領域に対して高い配列相同性を有するＰｒｏｔｅｉｎ　ｄａｔａ　Ｂａｎｋ（Ｎｕｃ．Ａｃｉｄ　Ｒｅｓ．３５，Ｄ３０１－Ｄ３０３（２００７））に登録されている構造を検索した。ヒットした重鎖、軽鎖及び重鎖と軽鎖の界面構造を鋳型として、三次元モデル構造を作成した。

[0599] ４８）－１－２　抗体の設計方法

米国特許第７９３９０７４号明細書に記載のｈｕｍａｎｉｚｅｄ　３２３／Ａ３に対して、一般的に公知なＣＤＲグラフティング方法（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８６，１００２９－１００３３（１９８９））を実施した。ｈｕｍａｎｉｚｅｄ　３２３／Ａ３のフレームワーク領域は、ＩＭＧＴ（登録商標）（ＴＨＥ　ＩＮＴＥＲＮＡＴＩＯＮＡＬ　ＩＭＭＵＮＯＧＥＮＥＴＩＣＳ　ＩＮＦＯＲＭＡＴＩＯＮ　ＳＹＳＴＥＭ）において規定されるヒトκ鎖のＩＧＫＶ２－２８＊０１ヒトγ鎖のＩＧＨＶ１－３＊０１に高い相同性を有するが、異なる性質を持つと期待されるＩＧＫＶ４－１＊０１とＩＧＫＪ１＊０１およびＩＧＫＶ３－２０＊０１とＩＧＫＪ１＊０１を軽鎖のアクセプタとして、ＩＧＨＶ７－４－１＊０２とＩＧＨＪ１＊０１を重鎖のアクセプタとして選択した。アクセプタ上に移入すべきドナー残基は、Ｑｕｅｅｎ　ｅｔ　ａｌ．（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８６，１００２９－１００３３（１９８９））によって与えられる規準等を参考に、三次元モデルを分析し、各配列に応じて独自に設計した。

[0600] ４８）－１－３　抗ＥｐＣＡＭヒト化抗体軽鎖の設計

ｈｕｍａｎｉｚｅｄ　３２３／Ａ３の軽鎖可変領域に、ヒトＩｇＧ１のκ鎖定常領域を接続したヒト化抗体軽鎖を設計し、Ｗ９４－Ｌｗｔと命名した。実施例４８）－１－２で設計した抗ＥｐＣＡＭヒト化抗体軽鎖の可変領域に、ヒトＩｇＧ１のκ鎖定常領域を接続したヒト化抗体軽鎖２種を設計し、Ｗ９４－Ｌ０１およびＷ９４－Ｌ０２と命名した。Ｗ９４－ＬｗｔとＷ９４

－Ｌ０１、Ｗ９４－Ｌ０２の全長アミノ酸配列をそれぞれ配列番号４、５、６に記載する。配列番号４、５、６のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を配列番号１、２、３に記載する。

[0601] ４８）－１－４　抗ＥｐＣＡＭヒト化抗体重鎖の設計

ｈｕｍａｎｉｚｅｄ　３２３／Ａ３の重鎖可変領域に、ヒトＩｇＧ１ＬＡＬＡＰＡのγ鎖定常領域を接続したヒト化抗体重鎖を設計し、Ｗ９４－Ｈｗｔ－ＬＡＬＡＰＡと命名した。実施例４８）－１－２で設計した抗ＥｐＣＡＭヒト化抗体重鎖の可変領域に、ヒトＩｇＧ１ＬＡＬＡＰＡのγ鎖定常領域を接続したヒト化抗体重鎖を設計し、Ｗ９４－Ｈ０３－ＬＡＬＡＰＡと命名した。Ｗ９４－Ｈｗｔ－ＬＡＬＡＰＡとＷ９４－Ｈ０３－ＬＡＬＡＰＡの全長アミノ酸配列をそれぞれ配列番号９、１０に記載する。配列番号９、１０のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を配列番号７、８に記載する。またＷ９４－Ｈ０３－ＬＡＬＡＰＡのＣＤＲに１アミノ酸の変異を導入したヒト化抗体重鎖を設計し、Ｗ９４－Ｈ０３Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡと命名した。Ｗ９４－Ｈ０３Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡの全長アミノ酸配列をそれぞれ配列番号１２に記載する。配列番号１２のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を配列番号１１に記載する。

[0602] ４８）－２　抗ＥｐＣＡＭヒト化抗体の発現ベクターの構築と抗体の調製

４８）－２－１　軽鎖発現ベクターｐＣＭＡ－ＬＫの構築

プラスミドｐｃＤＮＡ３．３－ＴＯＰＯ／ＬａｃＺ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）を制限酵素ＸｂａＩ及びＰｍｅＩで消化して得られる約５．４ｋｂのフラグメントと、配列番号１３に示すヒト軽鎖シグナル配列及びヒトκ鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列を含むＤＮＡ断片をＩｎ－Ｆｕｓｉｏｎ　ＨＤ　ＰＣＲクローニングキット（Ｔａｋａｒａ　Ｂｉｏ　ＵＳＡ社製）を用いて結合し、ｐｃＤＮＡ３．３／ＬＫを作製した。

ｐｃＤＮＡ３．３／ＬＫからネオマイシン耐性遺伝子を除去することによりｐＣＭＡ－ＬＫを構築した。

[0603] ４８）－２－１－１　Ｗ９４－Ｌｗｔ軽鎖発現ベクターの構築

配列番号１に示すヌクレオチド番号３７乃至４１７のＷ９４－Ｌｗｔ可変領域を含むヌクレオチド配列のＤＮＡを合成した（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）。Ｉｎ－Ｆｕｓｉｏｎ　ＨＤ　ＰＣＲクローニングキットを用い、実施例４８）－２－１で構築したｐＣＭＡ－ＬＫを制限酵素ＢｓｉＷＩで切断した箇所に合成したＤＮＡを挿入することにより、Ｗ９４－Ｌｗｔ軽鎖発現ベクターを構築した。Ｗ９４－Ｌｗｔ軽鎖全長のヌクレオチド配列を配列番号１に示す。また、Ｗ９４－Ｌｗｔ軽鎖全長のアミノ酸配列を配列番号４に示す。

[0604] ４８）－２－１－２　Ｗ９４－Ｌ０１軽鎖発現ベクターの構築

配列番号２に示すヌクレオチド番号３７乃至４１７のＷ９４－Ｌ０１可変領域を含むヌクレオチド配列のＤＮＡを合成した（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）。Ｉｎ－Ｆｕｓｉｏｎ　ＨＤ　ＰＣＲクローニングキットを用い、実施例４８）－２－１で構築したｐＣＭＡ－ＬＫを制限酵素ＢｓｉＷＩで切断した箇所に合成したＤＮＡを挿入することにより、Ｗ９４－Ｌ０１軽鎖発現ベクターを構築した。Ｗ９４－Ｌ０１軽鎖全長のヌクレオチド配列を配列番号２に示す。また、Ｗ９４－Ｌ０１軽鎖全長のアミノ酸配列を配列番号５に示す。

[0605] ４８）－２－１－３　Ｗ９４－Ｌ０２軽鎖発現ベクターの構築

配列番号３に示すヌクレオチド番号３７乃至４１７のＷ９４－Ｌ０２可変領域を含むヌクレオチド配列のＤＮＡを合成した（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）。Ｉｎ－Ｆｕｓｉｏｎ　ＨＤ　ＰＣＲクローニングキットを用い、実施例４８）－２－１で構築したｐＣＭＡ－ＬＫを制限酵素ＢｓｉＷＩで切断した箇所に合成したＤＮＡを挿入することにより、Ｗ９４－Ｌ０２軽鎖発現ベクターを構築した。Ｗ９４－Ｌ０２軽鎖全長のヌクレオチド配列を配列番号３に示す。また、Ｗ９４－Ｌ０２軽鎖全長のアミノ酸配列を配列番号６に示す。

[0606] ４８）－２－２　重鎖発現ベクターｐＣＭＡ－Ｇ１ＬＡＬＡＰＡの構築

ｐＣＭＡ－ＬＫをＸｂａＩ及びＰｍｅＩで消化して軽鎖シグナル配列及びヒトκ鎖定常領域を取り除いたＤＮＡ断片と、配列番号１４で示されるヒト重鎖シグナル配列及びヒトＩｇＧ１ＬＡＬＡＰＡ定常領域をコードするヌクレオチド配列を含む合成ＤＮＡ（ユーロフィンゲノミクス社製）をＸｂａＩ及びＰｍｅＩで消化したＤＮＡ断片をＬｉｇａｔｉｏｎ　Ｈｉｇｈ（東洋紡社製）を用いて結合して、ｐＣＭＡ－Ｇ１ＬＡＬＡＰＡを構築した。

[0607] ４８）－２－２－１　Ｗ９４－Ｈｗｔ－ＬＡＬＡＰＡ重鎖発現ベクターの構築

配列番号７に示すヌクレオチド番号３６乃至４２２のＷ９４－Ｈｗｔ－ＬＡＬＡＰＡの可変領域を含むヌクレオチド配列のＤＮＡを合成した（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）。Ｉｎ－Ｆｕｓｉｏｎ　ＨＤ　ＰＣＲクローニングキットを用いて、実施例４８）－２－２で構築したｐＣＭＡ－Ｇ１ＬＡＬＡＰＡを制限酵素ＢｌｐＩで切断した箇所に合成したＤＮＡを挿入することにより、Ｗ９４－Ｈｗｔ－ＬＡＬＡＰＡ重鎖発現ベクターを構築した。Ｗ９４－Ｈｗｔ－ＬＡＬＡＰＡ重鎖全長のヌクレオチド配列を配列番号７に示す。また、Ｗ９４－Ｈｗｔ－ＬＡＬＡＰＡ重鎖全長のアミノ酸配列を配列番号９に示す。

[0608] ４８）－２－２－２　Ｗ９４－Ｈ０３－ＬＡＬＡＰＡ重鎖発現ベクターの構築

配列番号８に示すヌクレオチド番号３６乃至４２２のＷ９４－Ｈ０３－ＬＡＬＡＰＡの可変領域を含むヌクレオチド配列のＤＮＡを合成した（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）。Ｉｎ－Ｆｕｓｉｏｎ　ＨＤ　ＰＣＲクローニングキットを用いて、実施例４８）－２－２で構築したｐＣＭＡ－Ｇ１ＬＡＬＡＰＡを制限酵素ＢｌｐＩで切断した箇所に合成したＤＮＡを挿入することにより、Ｗ９４－Ｈ０３－ＬＡＬＡＰＡ重鎖発現ベクターを構築した。Ｗ９４－Ｈ０３－ＬＡＬＡＰＡ重鎖全長のヌクレオチド配列を配列番号８に示す。また、Ｗ９４－Ｈ０３－ＬＡＬＡＰＡ重鎖全長のアミノ酸配列を配列番号１０に示す。

[0609] ４８）－２－２－３　Ｗ９４－Ｈ０３Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡ重鎖発現ベクターの構築

４８）－２－２－２で構築したＷ９４－Ｈ０３－ＬＡＬＡＰＡ重鎖発現ベクターにＫＯＤ－Ｐｌｕｓ－Ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ　Ｋｉｔ（東洋紡社製）を用いて、部位特異的変異を行い、Ｗ９４－Ｈ０３Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡ重鎖発現ベクターを構築した。Ｗ９４－Ｈ０３Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡ重鎖全長のヌクレオチド配列を配列番号１１に示す。また、Ｗ９４－Ｈ０３Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡ重鎖全長のアミノ酸配列を配列番号１２に示す。

[0610] ４８）－２－３　抗ＥｐＣＡＭヒト化抗体の生産

４８）－２－３－１　トランスフェクションにおける重鎖と軽鎖発現ベクターの組み合わせ

抗ＥｐＣＡＭヒト化抗体Ｗ９４－ＬＡＬＡＰＡの発現には、４８）－２－２－１で構築したＷ９４－Ｈｗｔ－ＬＡＬＡＰＡ重鎖発現ベクター、および、４８）－２－１－１で構築したＷ９４－Ｌｗｔ軽鎖発現ベクターを用いた。

抗ＥｐＣＡＭヒト化抗体Ｗ９４Ｃ－ＬＡＬＡＰＡの発現には、４８）－２－２－２で構築したＷ９４－Ｈ０３－ＬＡＬＡＰＡ重鎖発現ベクター、および、４８）－２－１－２で構築したＷ９４－Ｌ０１軽鎖発現ベクターを用いた。

抗ＥｐＣＡＭヒト化抗体Ｗ９４Ｆ－ＬＡＬＡＰＡの発現には、４８）－２－２－２で構築したＷ９４－Ｈ０３－ＬＡＬＡＰＡ重鎖発現ベクター、および、４８）－２－１－３で構築したＷ９４－Ｌ０２軽鎖発現ベクターを用いた。

抗ＥｐＣＡＭヒト化抗体Ｗ９４Ｃ－Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡの発現には、４８）－２－２－３で構築したＷ９４－Ｈ０３Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡ重鎖発現ベクター、および、４８）－２－１－２で構築したＷ９４－Ｌ０１軽鎖発現ベクターを用いた。

[0611] ４８）－２－３－２　抗ＥｐＣＡＭヒト化抗体（Ｗ９４－ＬＡＬＡＰＡ、Ｗ

９４Ｃ－ＬＡＬＡＰＡ、Ｗ９４Ｆ－ＬＡＬＡＰＡ、Ｗ９４Ｃ－Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡ）の生産

ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ ２９３Ｆ細胞（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）は、ＢＣＰ型動物細胞培養装置（株式会社バイオット社製）を用い、スピナーフラスコで、３７℃、８％CO_2で継代、培養した。その後の培養は、マニュアルに従い、ＷＡＶＥ ＢＩＯＲＥＡＣＴＯＲ（ＧＥヘルスケア社製）で実施した。対数増殖期のＦｒｅｅＳｔｙｌｅ ２９３Ｆ細胞をＦｒｅｅＳｔｙｌｅ２９３ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｍｅｄｉｕｍ （Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）で希釈して２．０～２．４×10^6細胞／ｍＬに調整し、２．５Ｌを１０Ｌ培養用ＷＡＶＥバック（ｃｙｔｉｖａ社製）に移入した。７．５ｍｇのＰｏｌｙｅｔｈｙｌｅｎｅｉｍｉｎｅ（Ｐｏｌｙｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）をＯｐｔｉ－Ｐｒｏ ＳＦＭ培地（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）８０ｍＬに添加した。次に１．２５ｍｇの重鎖発現ベクター、および、１．２５ｍｇの軽鎖発現ベクターを８０ｍＬのＯｐｔｉ－Ｐｒｏ ＳＦＭ培地に添加した。Ｐｏｌｙｅｔｈｙｌｅｎｅｉｍｉｎｅ／Ｏｐｔｉ－Ｐｒｏ ＳＦＭ混合液に、発現ベクター／Ｏｐｔｉ－Ｐｒｏ ＳＦＭ混合液を加え穏やかに攪拌し、さらに５分間静置した後に全量をＦｒｅｅＳｔｙｌｅ ２９３Ｆ細胞を培養している１０Ｌ培養用ＷＡＶＥバックに移入した。３７℃、８％CO_2で揺り動かして４時間培養後に、２Ｌの１％ＧｌｕｔａＭＡＸ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）を含むＢａｌａｎ ＣＤ ＨＥＫ２９３培地（富士フィルム和光純薬）、及び、０．５Ｌの１％ＧｌｕｔａＭＡＸを含むＢａｌａｎ ＣＤ ＨＥＫ２９３ Ｆｅｅｄ培地（富士フィルム和光純薬）を添加し、３７℃、８％CO_2で揺り動かして６日間培養して得られた培養液を遠心分離し、上清をカプセルカートリッジフィルター（孔径：０．４５μｍ、アドバンテック東洋社製）でろ過した。

なお、ＷＡＶＥ培養は、１０Ｌあるいは２５Ｌスケールでも実施した。１０Ｌスケールで実施したときは、２０Ｌ培養用ＷＡＶＥバック（ｃｙｔｉｖ

ａ社製）を用い、２倍量のＦｒｅｅＳｔｙｌｅ　２９３Ｆ細胞と試薬を用い、６日間培養した。培養液は遠心分離し、上清をカプセルカートリッジフィルター（孔径：０．４５μｍ、アドバンテック東洋社製）でろ過した。

２５Ｌスケールで実施したときは、５０Ｌ培養用ＷＡＶＥバック（ｃｙｔｉｖａ社製）を用い、５倍量のＦｒｅｅＳｔｙｌｅ　２９３Ｆ細胞と試薬を用い、６日間培養した。培養液は、デプスフィルター（孔径：５μｍ、ＧＥヘルスケア社製）を通し、その後、カプセルカートリッジフィルター（孔径：０．４５μｍ、アドバンテック東洋社製）でろ過した。

[0612] ４８）－２－３－３　抗ＥｐＣＡＭヒト化抗体（Ｗ９４－ＬＡＬＡＰＡ、Ｗ９４Ｃ－ＬＡＬＡＰＡ、Ｗ９４Ｆ－ＬＡＬＡＰＡ、Ｗ９４Ｃ－Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡ）の精製

実施例４８）－２－３－２で得られた培養上清からｒＰｒｏｔｅｉｎ　Ａアフィニティークロマトグラフィーとセラミックハイドロキシアパタイトの２段階工程で抗体を精製した。ＭａｂＳｅｌｅｃｔＳｕＲｅが充填されたカラム（ｃｙｔｉｖａ社製）をＰＢＳで平衡化し、培養上清をアプライした後に、カラム容量の２倍以上のＰＢＳでカラムを洗浄した。次に２Ｍアルギニン塩酸塩溶液（ｐＨ４．０）で抗体を溶出した。抗体の含まれる画分をＳｌｉｄｅ－Ａ－Ｌｙｚｅｒ　Ｄｉａｌｙｓｉｓ　Ｃａｓｓｅｔｔｅ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）を用いて、透析によりＰＢＳにバッファー置換し、５ｍＭリン酸ナトリウム／５０ｍＭ　ＭＥＳ／ｐＨ７．０のバッファーで５倍希釈した後に、５ｍＭ　ＮａＰｉ／５０ｍＭ　ＭＥＳ／３０ｍＭ　ＮａＣｌ／ｐＨ７．０のバッファーで平衡化したセラミックハイドロキシアパタイトカラム（Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ社製）にアプライした。塩化ナトリウムによる直線的濃度勾配溶出を実施し、抗体の含まれる画分を集めた。その画分をＤｉａｌｙｓｉｓ　Ｃａｓｓｅｔｔｅを用いて、透析によりＨＢＳｏｒ（２５ｍＭヒスチジン／５％ソルビトール／ｐＨ６．０）、または、ＡＢＳｏｒ（１０ｍＭ　酢酸緩衝液／５％　ソルビトール、ｐＨ５．５）へバッファー置換した。ＶＩＶＡＳＰ

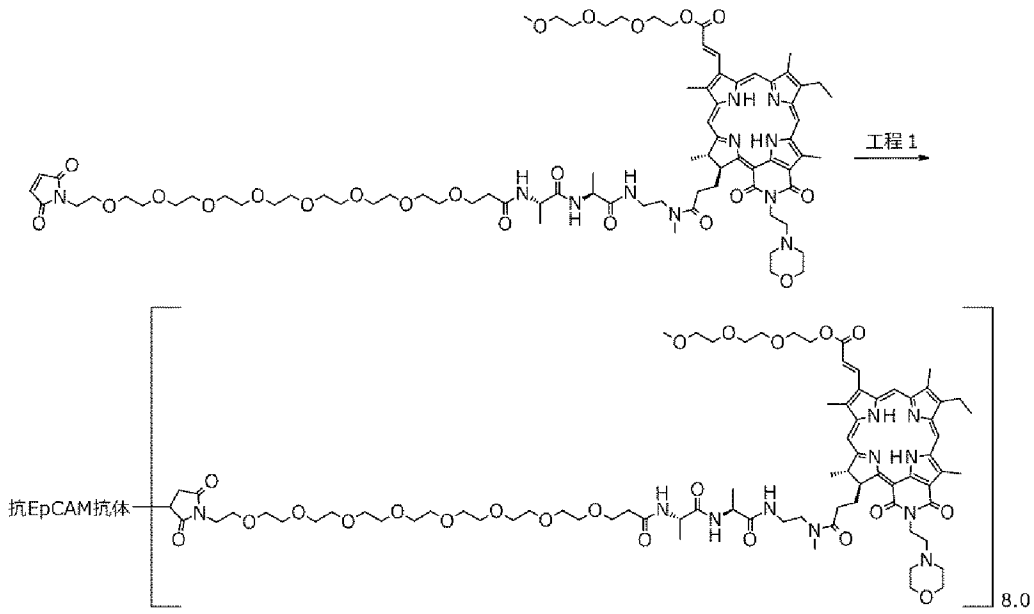
ＩＮ　２０（分画分子量ＵＦ１０Ｋ、Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ　Ｓｔｅｄｉｍ　Ｂｉｏｔｅｃｈ社製）にて抗体を濃縮し、ＩｇＧ濃度を１０～２５ｍｇ／ｍＬに調整した。最後にＭｉｎｉｓａｒｔ　Ｐｌｕｓ（Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ　Ｓｔｅｄｉｍ　Ｂｉｏｔｅｃｈ社製）でろ過し、精製サンプルとした。

[0613] ４８）－２－４　抗ＥｐＣＡＭヒト化抗体Ｗ９４の調製

配列番号１５に示すＷ９４－Ｈｗｔと配列番号４に示すＷ９４－Ｌｗｔから構成される抗体をＷ９４と命名し、米国特許第７９３９０７４号明細書に記載のｈｕｍａｎｉｚｅｄ　３２３／Ａ３と同様の方法で調製した。

[0614] ［実施例４９］抗体－光感受性物質コンジュゲート（１）

[化188]



[0615] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（１）の作製

抗体の還元：実施例４８にて作製した抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４）を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．４６ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ／ＥＤＴＡにて１０．４４ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．５ｍＬ）を２ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０２２ｍＬ

；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．００８ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３２工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０３６ｍＬ；抗体一分子に対して１０．０当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００４ｍＬ；抗体一分子に対して１０．０当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

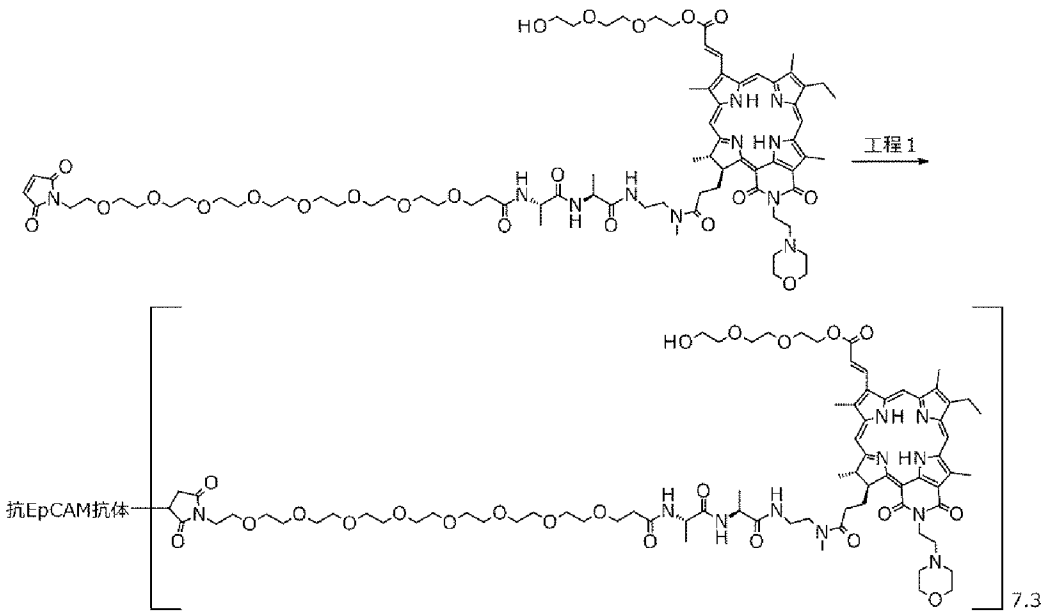
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載した方法を用いて精製を行い、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を３．５ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１２４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,723}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２０７３２（実測値）、$\varepsilon_{D,723}$＝５８９７０（実測値）を使用）及びＦを使用して、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．０４ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：３．６４ｍｇ（７０％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：８．０，λ_{max}：７３９ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0616] ［実施例５０］抗体－光感受性物質コンジュゲート（２）

[化189]



[0617] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（２）

抗体の還元：実施例４８にて作製した抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４Ｃ－ＬＡＬＡＰＡ）を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－２及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．４８ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＡＢ５．７／ＥＤＴＡにて１１．４０ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．２５ｍＬ）を１．５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０１１８ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．００３８ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３３工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０２０６ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ

結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００２１ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

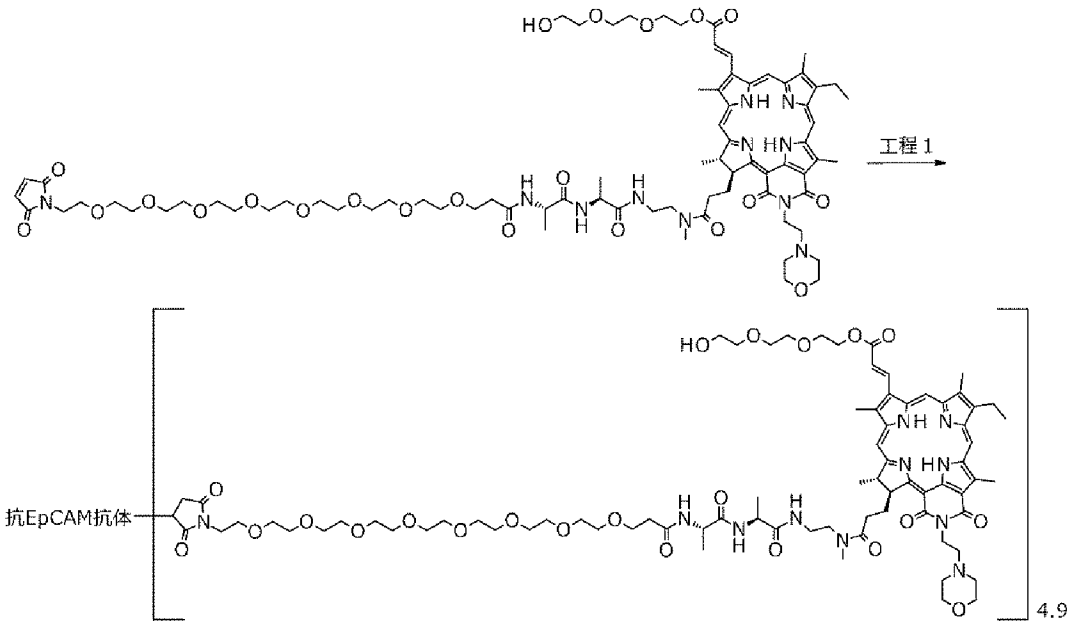
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を１．５ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１２４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,724}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２１７０９（実測値）、$\varepsilon_{D,724}$＝５７５７５（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．４８ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：２．２１ｍｇ（７８％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．３，λmax：７３９ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0618] ［実施例５１］抗体－光感受性物質コンジュゲート（３）

[化190]



工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（３）

抗体の還元：実施例４８にて作製した抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４Ｃ－ＬＡＬＡＰＡ）を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－２及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．４８ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＡＢ５．７／ＥＤＴＡにて１０．６２ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（１．０６ｍＬ）を２．０ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、４℃で１５分間静置した後、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０１９４ｍＬ；抗体一分子に対して２．５当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１５９ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、４℃で１６時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３３工程２で得た化合物の１０ｍＭ ＤＭＡｃ溶液（０．０４２６ｍＬ；抗体一分子に対して５．５当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００４３ｍＬ；抗体一分子に対して５．５当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を６．５ｍＬ得た。

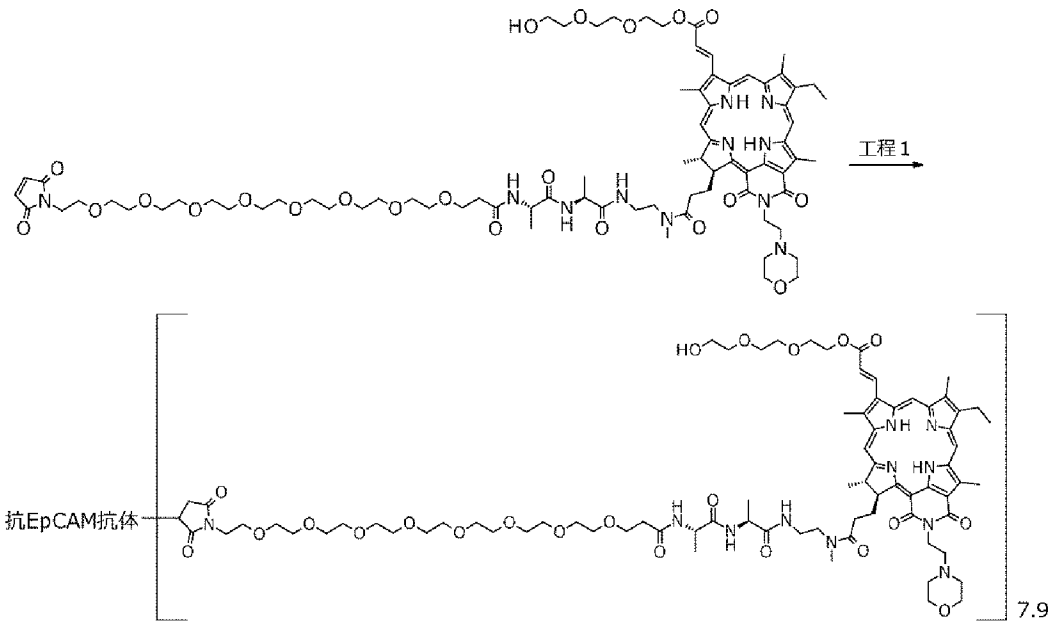
特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１５３８０（計算推定値）、$\varepsilon_{A,724}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２０２１７（実測値）、$\varepsilon_{D,724}$＝５５００５（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．３７ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：８．９２ｍｇ（７９％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：４．９，λ_{max}：７３９ｎ

ｍ（ＡＢＳ）。

[0619] ［実施例５２］抗体－光感受性物質コンジュゲート（４）

[化191]



工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（４）

抗体の還元：実施例４８にて作製した抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４Ｆ－ＬＡＬＡＰＡ）を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－２及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．４８ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＡＢ５．７／ＥＤＴＡにて１０．６１ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．５ｍＬ）を１．５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０２２ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．００８ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３３工程２で得た化合物の１０ｍ

Ｍ　ＤＭＡｃ溶液（０．０３８３ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００４ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

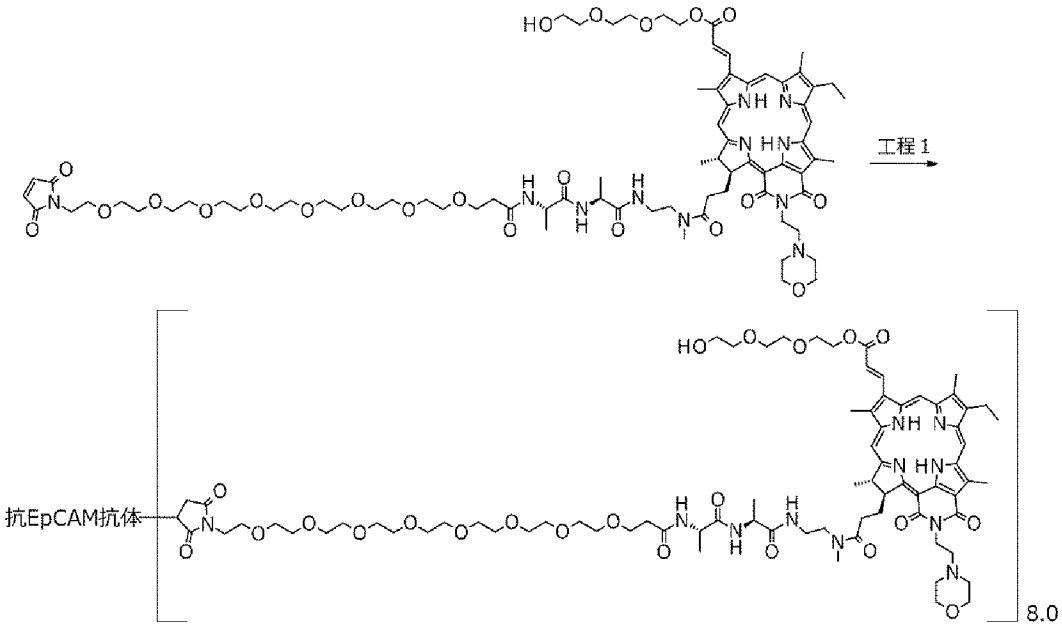
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を６．０ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１５３８０（計算推定値）、$\varepsilon_{A,724}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１６９９１（実測値）、$\varepsilon_{D,724}$＝４７０９４（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：０．７８ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：４．６７ｍｇ（８８％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．９，λ_{max}：７３９ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0620] ［実施例５３］抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）

[化192]



[0621] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）

抗体の還元：実施例４８にて作製した抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４Ｃ－Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡ）を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－２及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．４８ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＡＢ５．７／ＥＤＴＡにて１０．３３ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．８ｍＬ）を１．５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０３４１ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１２ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３３工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０６２５ｍＬ；抗体一分子に対して１１．０当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ

結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００６３ｍＬ；抗体一分子に対して１１．０当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

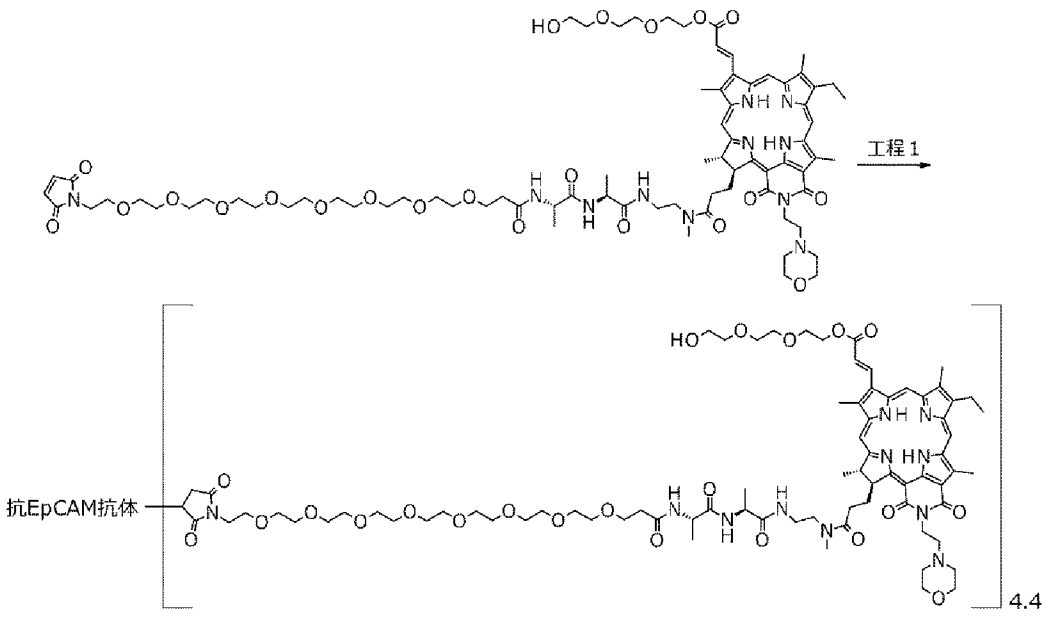
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を３．５ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１５３８０（計算推定値）、$\varepsilon_{A,724}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２０３０７（実測値）、$\varepsilon_{D,724}$＝５０７７３（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：２．００ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：７．００ｍｇ（８５％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：８．０，λmax：７３９ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0622] ［実施例５４］抗体－光感受性物質コンジュゲート（６）

[化193]



[0623] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（６）

抗体の還元：実施例４８にて作製した抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４Ｃ－Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡ）を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－２及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．４８ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＡＢ５．７／ＥＤＴＡにて１０．３３ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．８０ｍＬ）を１．５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、４℃で１５分間静置した後、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０１４３ｍＬ；抗体一分子に対して２．５当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１２ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、４℃で１６時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３３工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０３４３ｍＬ；抗体一分子に対して５．５当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００３４ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を３．５ｍＬ得た。

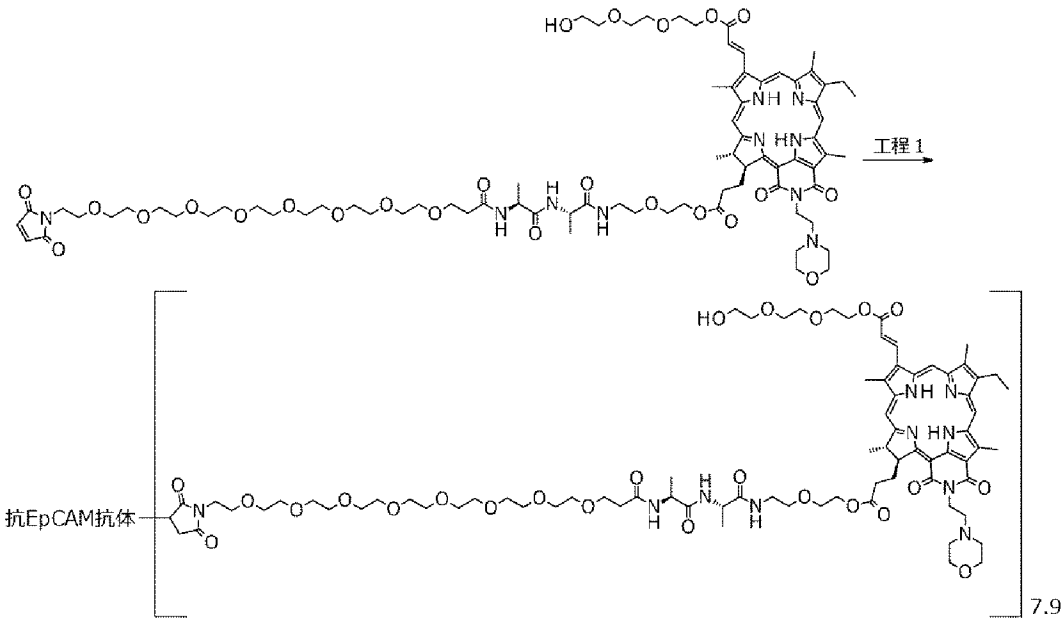
特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１５３８０（計算推定値）、$\varepsilon_{A,724}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２０３０７（実測値）、$\varepsilon_{D,724}$＝５０７７３（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．８０ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：６．３１ｍｇ（７６％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：４．４，λ_{max}：７３９ｎ

ｍ（ＡＢＳ）。

[0624] ［実施例５５］抗体－光感受性物質コンジュゲート（７）

[化194]



[0625] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（７）

抗体の還元：実施例４８にて作製した抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４＿ＬＡＬＡＰＡ）を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－２及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．４６ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＡＢ５．７／ＥＤＴＡにて１０．５ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（１．０ｍＬ）を２ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０４３５ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．１５０ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３５工程２で得た化合物の１０ｍ

Ｍ　ＤＭＡｃ溶液（０．０７６２ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００７６ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

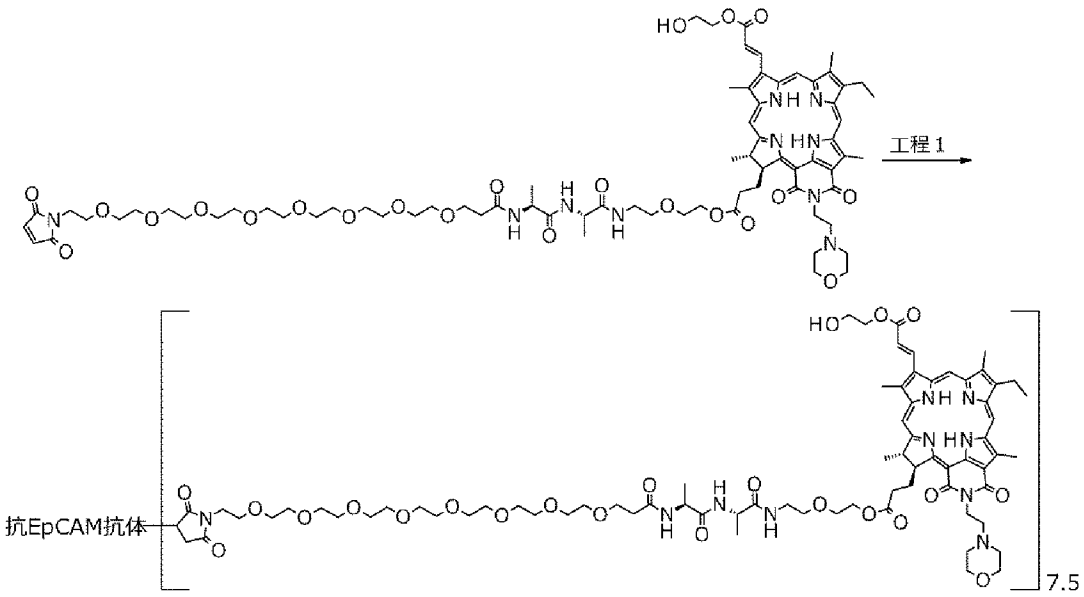
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を７．０ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１２４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,724}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１９４３３（実測値）、$\varepsilon_{D,724}$＝５２８０５（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．３０ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：９．１０ｍｇ（８６％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．９，λmax：７３７ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0626] ［実施例５６］抗体－光感受性物質コンジュゲート（８）

[化195]



[0627] 工程１：抗体－光感受性物質コンジュゲート（８）

抗体の還元：実施例４８にて作製した抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４＿ＬＡＬＡＰＡ）を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－２及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．４６ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＡＢ５．７／ＥＤＴＡにて１０．５ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．５ｍＬ）を１．５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０２１２ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０７５ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３５工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０３７１ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００３７ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を３．５ｍＬ得た。

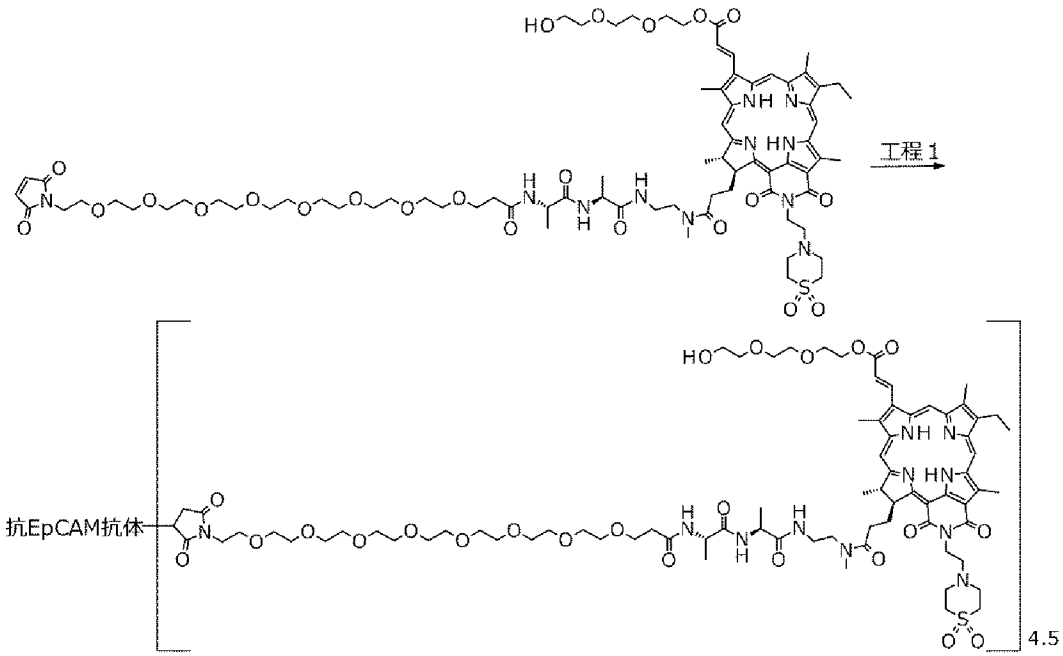
特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１２４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,724}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１８９１９（実測値）、$\varepsilon_{D,724}$＝４８７６２（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．０９ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：３．８２ｍｇ（７４％），抗

体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．５，λmax：７３９ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0628] ［実施例５７］抗体－光感受性物質コンジュゲート（９）

[化196]



工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（９）

抗体の還元：実施例４８にて作製した抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４Ｃ－ＬＡＬＡＰＡ）を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－２及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．４８ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＡＢ５．７／ＥＤＴＡにて１０．４４ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．４ｍＬ）を１．５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、４℃で１５分間静置した後、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．００７２ｍＬ；抗体一分子に対して２．５当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．００６０ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、４℃で１６時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３７工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０１７２ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００１７ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

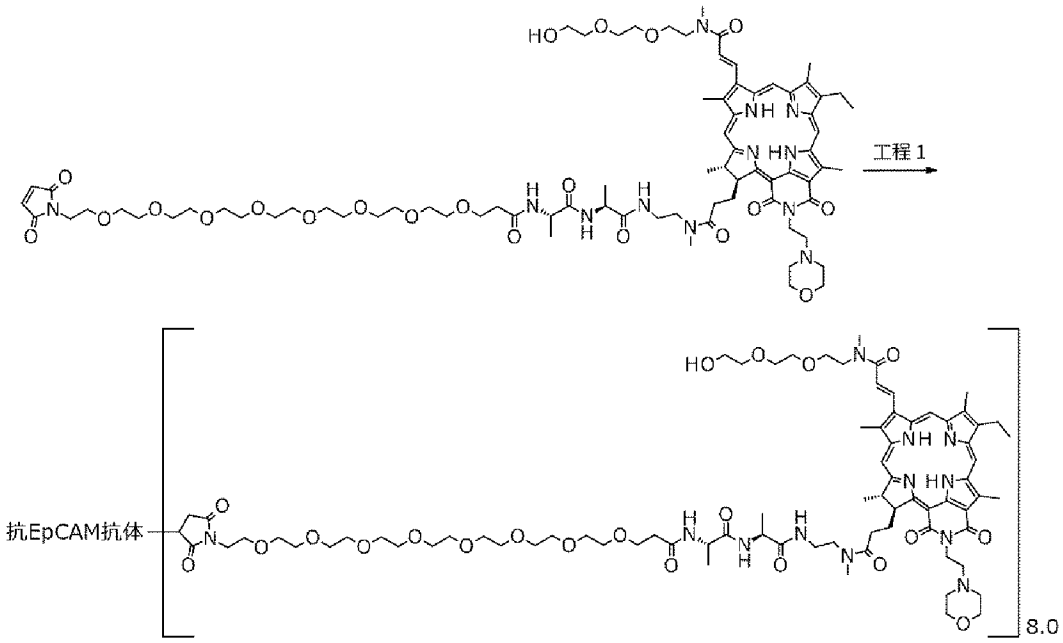
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を２．５ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１５３８０（計算推定値）、$\varepsilon_{A,738}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２９３９６（実測値）、$\varepsilon_{D,738}$＝２４１３１（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．４０ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：３．５１ｍｇ（８４％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：４．５，λ_{max}：７３８ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0629] ［実施例５８］抗体－光感受性物質コンジュゲート（１０）

[化197]



工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（１０）

抗体の還元：実施例４８にて作製した抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４Ｃ－ＬＡＬＡＰＡ）を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－２及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．４８ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＡＢ５．７／ＥＤＴＡにて１０．７０ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．５ｍＬ）を１．５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０２２１ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．００７５ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例４３工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０３８８ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）

を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００３９ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

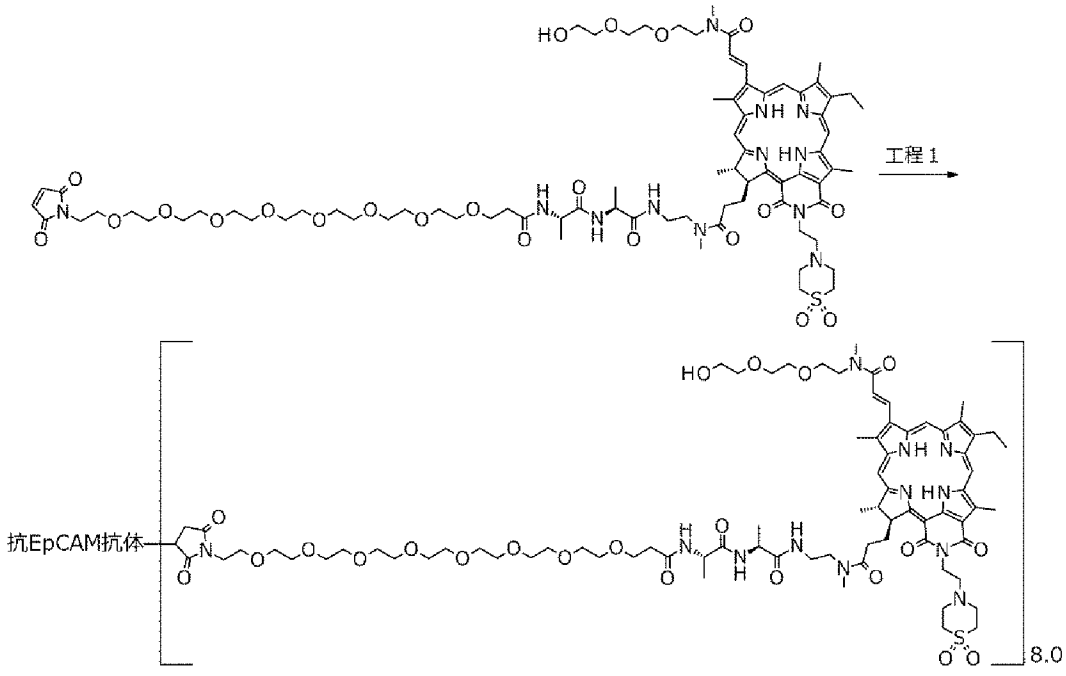
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を３．５ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１５３８０（計算推定値）、$\varepsilon_{A,724}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２３７０６（実測値）、$\varepsilon_{D,720}$＝５７３３６（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．３１ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：４．５９ｍｇ（８６％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：８．０，λmax：７３７ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0630] ［実施例５９］抗体－光感受性物質コンジュゲート（１１）

[化198]



[0631] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（１１）

抗体の還元：実施例４８にて作製した抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４Ｃ－ＬＡＬＡＰＡ）を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－２及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．４８ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＡＢ５．７／ＥＤＴＡにて１０．４４ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．４ｍＬ）を１．５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０１７２ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．００６０ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例４４工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０３４５ｍＬ；抗体一分子に対して１２．０当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００３４ｍＬ；抗体一分子に対して１２．０当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を２．５ｍＬ得た。

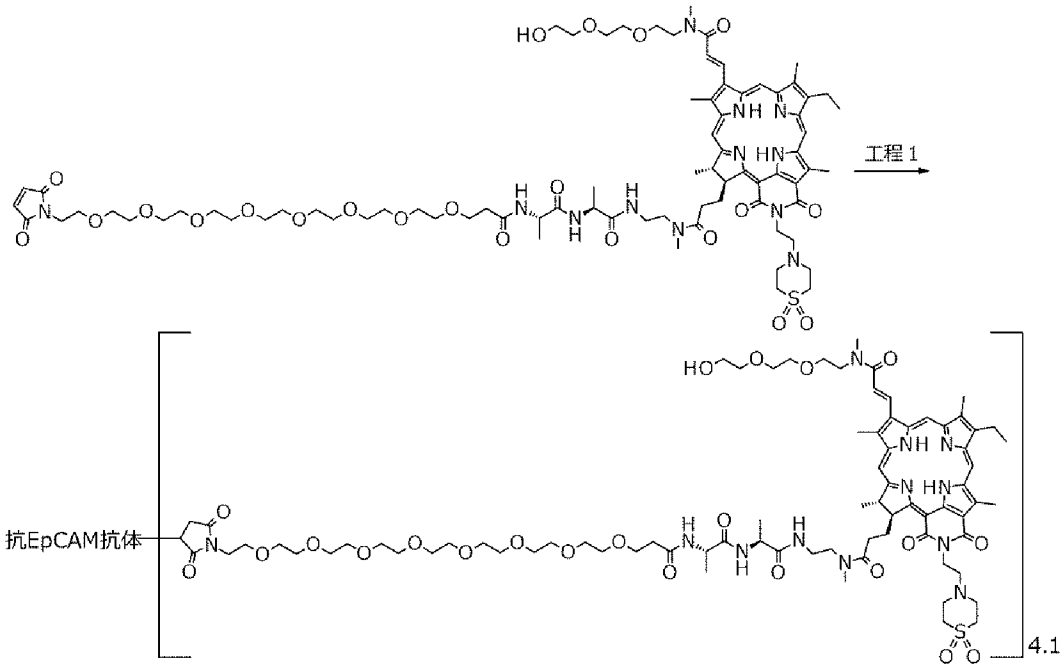
特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１５３８０（計算推定値）、$\varepsilon_{A,737}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２０４１９（実測値）、$\varepsilon_{D,737}$＝１９５４１（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．２２ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：３．０５ｍｇ（７３％），抗

体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：８．０，λmax：７３７ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0632] ［実施例６０］抗体－光感受性物質コンジュゲート（１２）

[化199]



[0633] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（１２）

抗体の還元：実施例４８にて作製した抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４Ｃ－ＬＡＬＡＰＡ）を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－２及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．４８ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＡＢ５．７／ＥＤＴＡにて１０．４４ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．４ｍＬ）を１．５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、４℃で１５分間静置した後、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．００７２ｍＬ；抗体一分子に対して２．５当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．００６０ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、４℃で１６時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例４４工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０１７２ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００１７ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

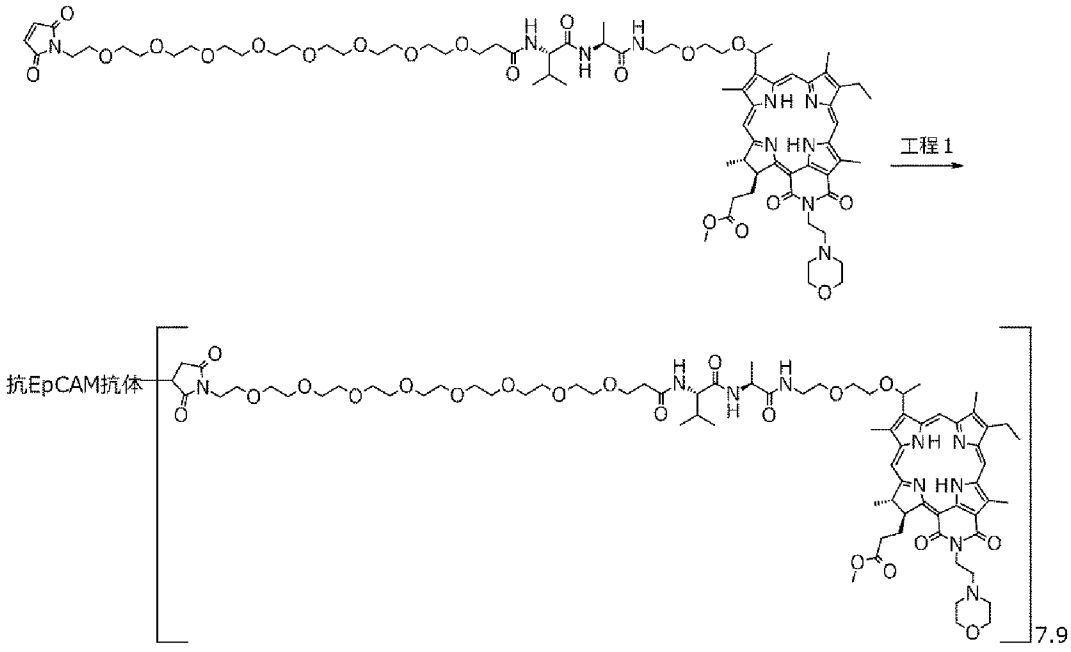
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を１．５ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１５３８０（計算推定値）、$\varepsilon_{A,737}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２０４１９（実測値）、$\varepsilon_{D,737}$＝１９５４１（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．６４ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：２．４６ｍｇ（５９％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：４．１，λ_{max}：７３７ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0634] ［実施例６１］抗体－光感受性物質コンジュゲート（１３）

[化200]



[0635] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（１３）

抗体の還元：実施例４８にて作製した抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４）を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．４６ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ／ＥＤＴＡにて１０．４４ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．５ｍＬ）を２ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０２１５ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０７５ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例４５工程３で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０３５８ｍＬ；抗体一分子に対して１０．０当量）

を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００３６ｍＬ；抗体一分子に対して１０．０当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

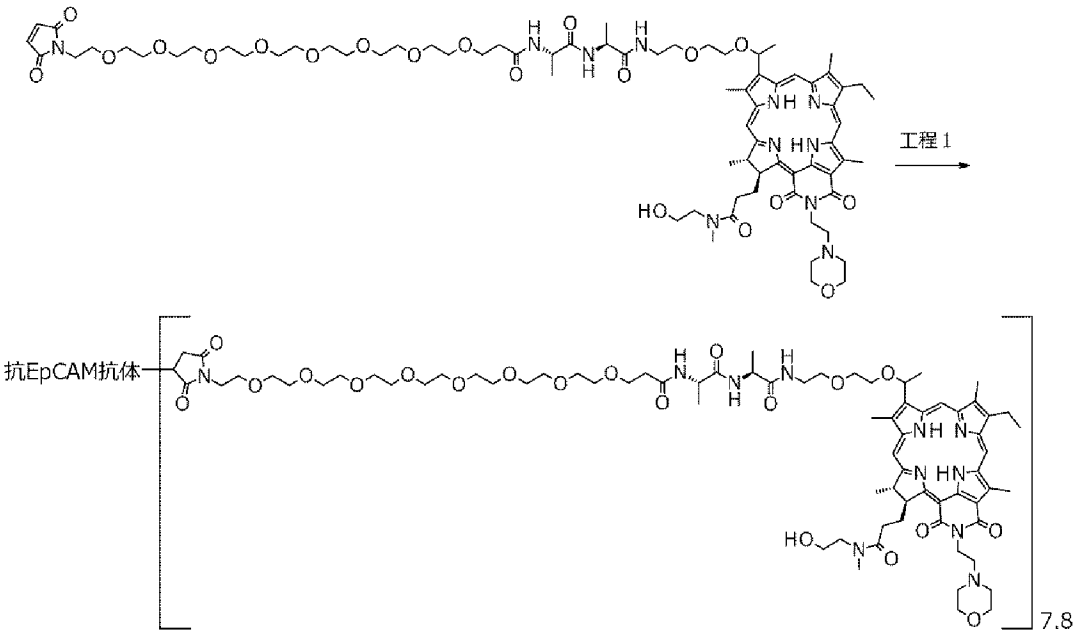
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を３．５ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１２４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,698}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１５７２１（実測値）、$\varepsilon_{D,698}$＝５４０３０（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．１０ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：３．８６ｍｇ（７４％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．９，λｍａｘ：７１０ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0636] ［実施例６２］抗体－光感受性物質コンジュゲート（１４）

[化201]



[0637] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（１４）

抗体の還元：実施例４８にて作製した抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４）を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－２及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．４６ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＡＢ５．７／ＥＤＴＡにて１１．０５ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（１．０ｍＬ）を２ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０４５５ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．１５０ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例４６工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０８０４ｍＬ；抗体一分子に対して１０．６当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００８０ｍＬ；抗体一分子に対して１０．６当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を６．０ｍＬ得た。

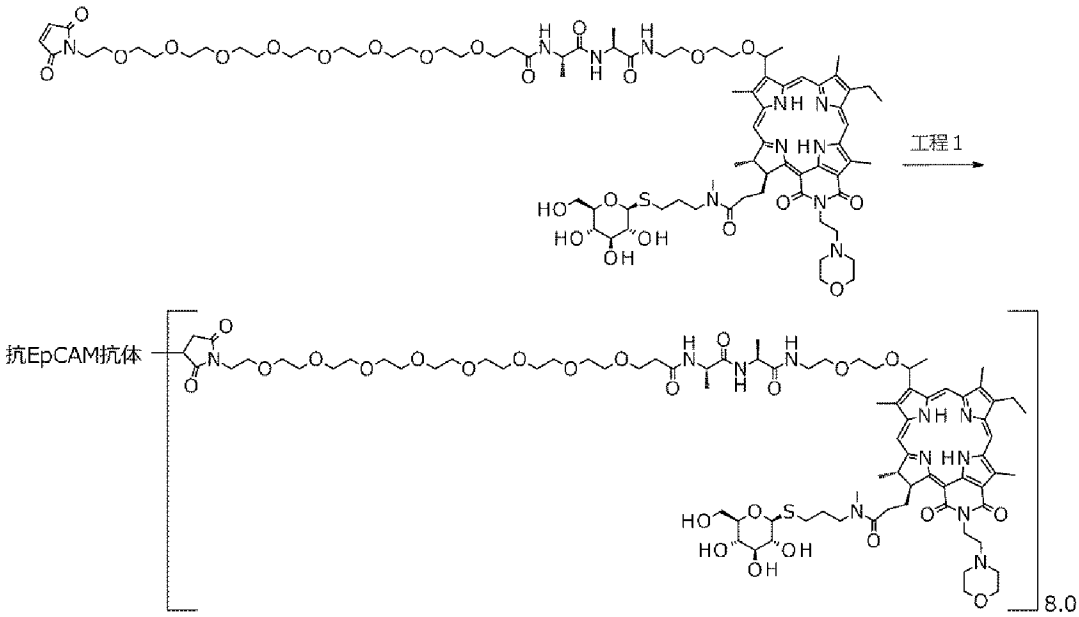
特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１２４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,698}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１４２９（実測値）、$\varepsilon_{D,698}$＝４１６０１（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．８１ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：１０．８７ｍｇ（９８％），

抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．８，λｍａｘ：７１２ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0638] ［実施例６３］抗体－光感受性物質コンジュゲート（１５）

[化202]



[0639] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（１５）

抗体の還元：実施例４８にて作製した抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４）を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－２及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．４６ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＡＢ５．７／ＥＤＴＡにて１１．３４ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．５０ｍＬ）を１．５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０２３４ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１２ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で

１０分間インキュベートしたのち、実施例４７工程３で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０５８４ｍＬ；抗体一分子に対して１５．０当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００５８ｍＬ；抗体一分子に対して１５．０当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を５．０ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１２４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,699}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１３８７８（実測値）、$\varepsilon_{D,699}$＝４６３３０（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．０６ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：５．３０ｍｇ（９４％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：８．０，λｍａｘ：７１１ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0640] ［実施例６４］殺細胞試験（２）

ＥｐＣＡＭ抗原陽性のＣＦＰＡＣ－１（ＡＴＣＣ）、ＥｐＣＡＭ抗原陰性のＮＣＩ－Ｈ１２９９（ＡＴＣＣ）は１０％のウシ胎児血清（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を含むＲＰＭＩ１６４０（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）（以下、実施例６４において培地という）で培養した。ＣＦＰＡＣ－１を培地で５×１０^{4}Ｃｅｌｌｓ／ｍＬ、ＮＣＩ－Ｈ１２９９を培地で１×１０^{4}Ｃｅｌｌｓ／ｍＬになるように調製し、９６穴細胞培養用マイクロプレートに１００μＬずつ添加して３－５時間培養した。培地で５０ｎＭまたは５ｎＭから５倍公比で段階希釈した抗体－光感受性物質コンジュゲート（１）から（１５）をマイクロプレートに１１．１μＬずつ添加した。薬物非添加ウェルには培地を１１．１μＬずつ

添加した。３７℃、５％CO_2下で2日間培養後、６９０ｎｍまたは７３５ｎｍ波長光を発するＬＥＤ照明を用いてマイクロプレートを１０Ｊ／ｃｍ^{2}の光量を照射した。照射後３７℃、５％CO_2下で２日間培養し、５０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）　２．０　Ｃｅｌｌ　Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ　Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を添加し撹拌した。室温で１０分間静置後にプレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）で発光量を計測した。IC_{50}値は次式で算出した。最高濃度でも細胞生存率５０％を下回らない場合はIC_{50}＞５０ｎＭまたはIC_{50}＞５ｎＭとした。

IC_{50}（ｎＭ）＝１０＾（ＬＯＧ（ａ／ｂ）×（５０－ｄ）／（ｃ－ｄ）＋ＬＯＧ（ｂ））

ａ：細胞生存率５０％を挟む２濃度のうち高い濃度（ｎＭ）

ｂ：細胞生存率５０％を挟む２濃度のうち低い濃度（ｎＭ）

ｃ：濃度ａの細胞生存率（％）

ｄ：濃度ｂの細胞生存率（％）

各濃度における細胞生存率は次式で算出した。

細胞生存率（％）＝Ａ÷Ｂ×１００

Ａ：薬物添加ウェルの発光量の平均値

Ｂ：薬物非添加ウェルの発光量の平均値

[0641] 結果を表２に示す。いずれの抗体－光感受性物質コンジュゲートも光照射を実施しない場合はIC_{50}＞５０ｎＭまたは＞５ｎＭであり明確な殺細胞活性を示さなかった。一方光照射を実施した場合はいずれの薬物も殺細胞活性を示し、ＣＦＰＡＣ－１はＮＣＩ－Ｈ１２９９よりも感受性が高く、ＥｐＣＡＭ抗原発現に依存した殺細胞効果が認められた。

[表2]

Compound	Irradiated light wave length (nm)	IC_{50} (nM) CFPAC-1, 0 J/cm2	IC_{50} (nM) NCI-H1299, 0 J/cm2	IC_{50} (nM) CFPAC-1, 10 J/cm2	IC_{50} (nM) NCI-H1299, 10 J/cm2
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（1）	735	>5	N.T.	0.10	N.T.
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（2）	735	>50	>50	0.23	16.91
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（3）	735	>50	>50	0.43	20.63
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（4）	735	>50	>50	0.15	16.44
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（5）	735	>50	>50	0.17	17.37
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（6）	735	>50	>50	0.37	24.97
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（7）	735	>50	>50	0.08	6.10
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（8）	735	>50	>50	0.22	18.32
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（9）	735	>50	>50	2.70	14.38
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（10）	735	>50	>50	0.56	20.93
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（11）	735	>50	>50	0.44	22.95
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（12）	735	>50	>50	11.54	21.39
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（13）	690	>5	N.T.	0.09	N.T.
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（14）	690	>5	>5	0.08	>5
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（15）	690	>5	>5	0.19	>5

N.T.　評価未実施

[0642] ［実施例６５］抗腫瘍試験（１）

マウス：５週齢の雌ＢＡＬＢ／ｃ　ヌードマウス（ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン社）を実験使用前にＳＰＦ条件下で４－７日間馴化した。マウスには滅菌した固形飼料を給餌し、塩素濃度約３ｐｐｍに調製した水を自動給水で与えた。

測定、計算式：全ての研究において、腫瘍の長径および短径を電子式デジタルキャリパーで１週間に２－３回測定し、腫瘍体積（ｍｍ^3）を計算した。計算式は以下に示すとおり。

腫瘍体積（ｍｍ^3）＝１／２×長径（ｍｍ）×［短径（ｍｍ）］^{2}

抗体－光感受性物質コンジュゲートは全てＡＢＳ緩衝液（１０ｍＭ　Ａｃｅｔａｔｅ　Ｂｕｆｆｅｒ，　５％Ｓｏｒｂｉｔｏｌ，　ｐＨ５．５）（ＮＡＫＡＬＡＩ）で希釈した。

ＡＴＣＣから購入したヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を生理食塩液（株式会社大塚製薬工場）に懸濁し、３×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ１１に無作為に群分けを実施した。抗体－光感受性物質コンジュゲート（２）、（４）、（１０）をＤａｙ１１に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０mL／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。抗体－光感受性物質コンジュゲート（１０）投与２４時間後、抗体－光感受性物質コンジュゲート（２）および（４）投与４８時間後に７３５ｎｍ波長光を発する半導体レーザー（Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｌａｓｅｒａｇｅ　Ｌａｓｅｒｐｒｏｄｕｋｔｅ　ＧｍｂＨ）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^{2}の光量を照射した。溶媒投与群には光照射を実施しなかった。

[0643] 結果を図１に示す。図中、横軸は細胞移植後の日数、縦軸は腫瘍体積を示す。いずれの抗体－光感受性物質コンジュゲートも光照射後に強い抗腫瘍効果が認められた。また、抗体－光感受性物質コンジュゲート投与および光照射によるマウスの体重減少は認められなかった。

[0644] ［実施例６６］抗腫瘍試験（２）

ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞生理食塩液（株式会社大塚製薬工場）に懸濁し、３×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ１０に無作為に群分けを実施した。抗体－光感受性物質コンジュゲート（２）、（３）、（９）、（１１）、（１２）をＤａｙ１０に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０mL／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。抗体－光感受性物質コンジュゲート投与２４時間後に７３５ｎｍ波長光を発する半導体レーザー（Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｌａｓｅｒａｇｅ　Ｌａｓｅｒｐｒｏｄｕｋｔｅ　ＧｍｂＨ）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^{2}の光量を照射した。溶媒投与群には光照射を実施しなかった。

[0645] 結果を図２に示す。いずれの抗体－光感受性物質コンジュゲートも光照射後に強い抗腫瘍効果が認められた。また、抗体－光感受性物質コンジュゲート投与および光照射によるマウスの体重減少は認められなかった。

[0646] ［実施例６７］抗腫瘍試験（３）

ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞生理食塩液（株式会社大塚製薬工場）に懸濁し、３×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ１３に無作為に群分けを実施した。抗体－光感受性物質コンジュゲート（１３）をＤａｙ１３、Ｄａｙ２０に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０mL／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。各投与２４時間後に６９０ｎｍ波長光を発する半導体レーザー（Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｌａｓｅｒａｇｅ　Ｌａｓｅｒｐｒｏｄｕｋｔｅ　ＧｍｂＨ）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^{2}の光量を照射した。溶媒投与群には光照射を実施しなかった。

[0647] 結果を図３に示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（１３）は、光照射後に強い抗腫瘍効果が認められた。また、抗体－光感受性物質コンジュゲート（１３）投与および光照射によるマウスの体重減少は認められなかった。

[0648] ［実施例６８］抗腫瘍試験（４）

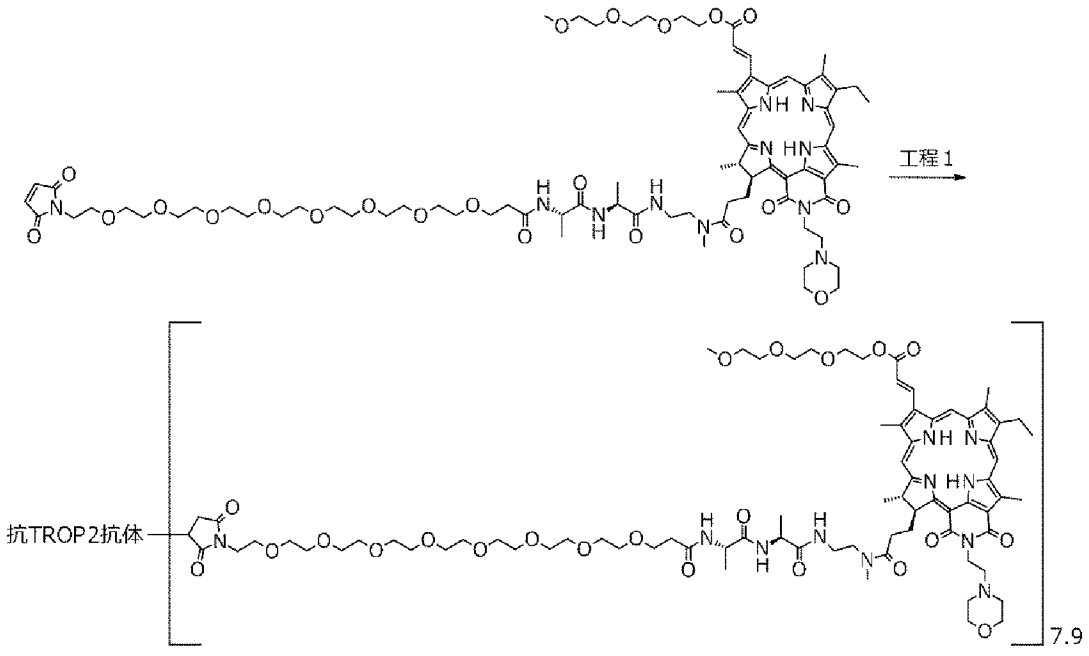
ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞生理食塩液（株式会社大塚製薬工場）に懸

濁し、３×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ１３に無作為に群分けを実施した。抗体－光感受性物質コンジュゲート（１４）、（１５）をＤａｙ１３、Ｄａｙ２０に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０mL／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。各投与２４時間後に６９０ｎｍ波長光を発する半導体レーザー（Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｌａｓｅｒａｇｅ　Ｌａｓｅｒｐｒｏｄｕｋｔｅ　ＧｍｂＨ）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^{2}の光量を照射した。溶媒投与群には光照射を実施しなかった。

[0649]　結果を図４に示す。いずれの抗体－光感受性物質コンジュゲートも光照射後に強い抗腫瘍効果が認められた。また、抗体－光感受性物質コンジュゲート投与および光照射によるマウスの体重減少は認められなかった。

[0650] ［実施例６９］抗体－光感受性物質コンジュゲート（１６）

[化203]



[0651] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（１６）

抗体の還元：参考例１にて作製した抗ＴＲＯＰ２抗体を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．５４ｍ

Ｌｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ／ＥＤＴＡにて１０．４７ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（５．０ｍＬ）を１５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．２１７ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０７５０ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３２工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．３６１ｍＬ；抗体一分子に対して１０．０当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．０３６ｍＬ；抗体一分子に対して１０．０当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

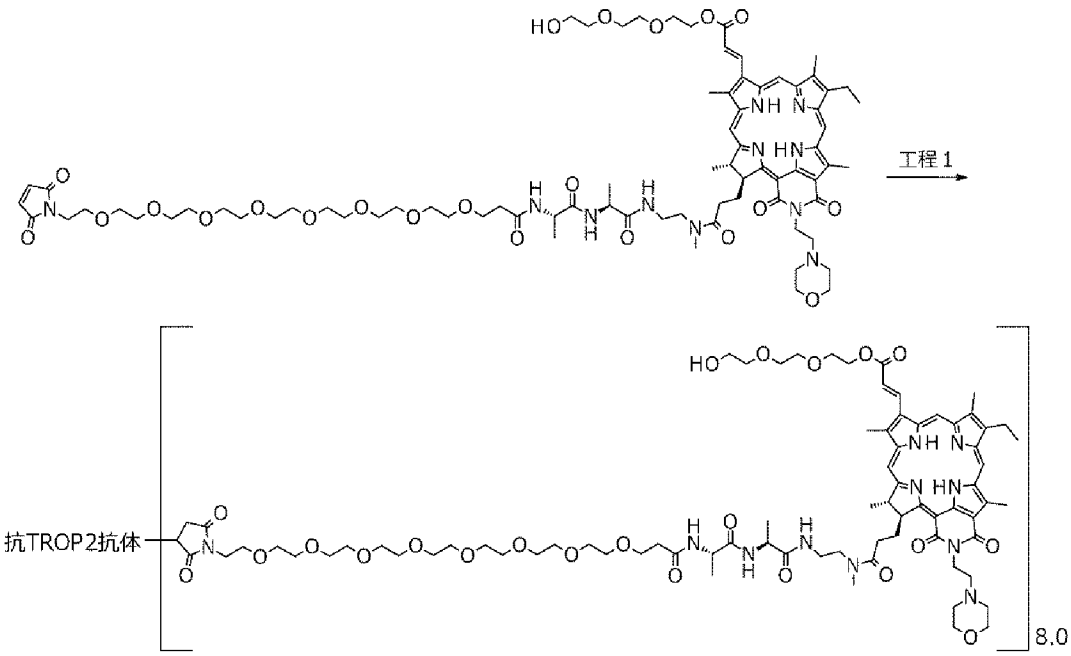
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を２１．０ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,723}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２０７３２（実測値）、$\varepsilon_{D,723}$＝５８９７０（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：２．３３ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：４９．０１ｍｇ（９４％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．９，λｍａｘ：７３９ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0652] ［実施例７０］抗体－光感受性物質コンジュゲート（１７）

[化204]



[0653] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（１７）

抗体の還元：参考例１にて作製した抗ＴＲＯＰ２抗体を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．５４ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡにて１０．５ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（１．０ｍＬ）を２ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０４３ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１５ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３３工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０８０ｍＬ；抗体一分子に対して１１．０当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結

合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００８ｍＬ；抗体一分子に対して１１．０当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

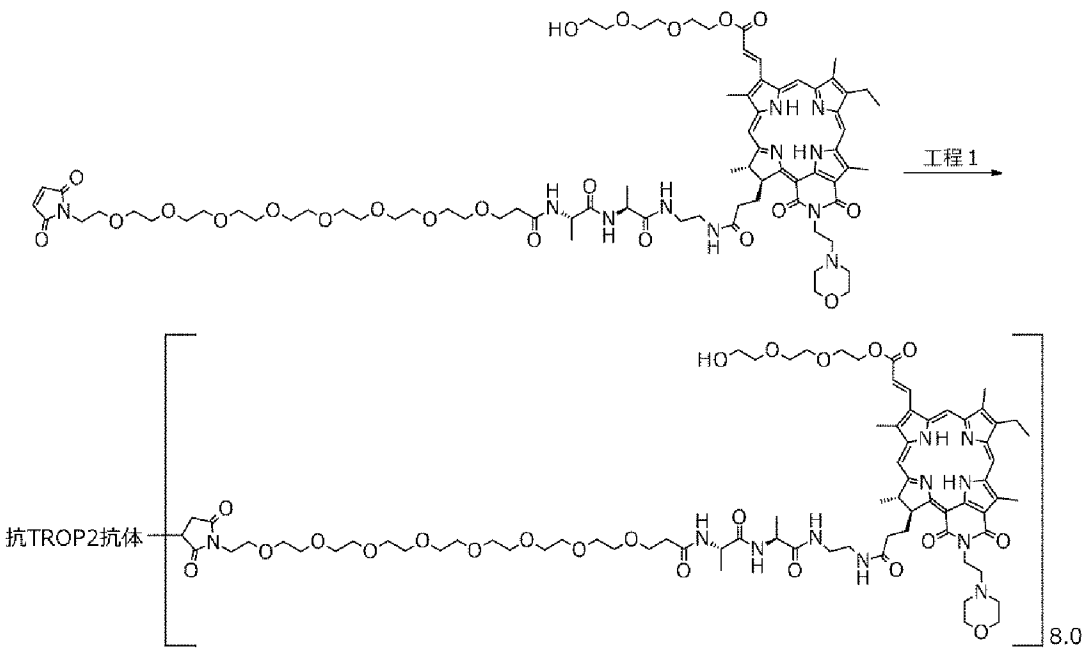
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を６．０ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,740}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１９０９４（実測値）、$\varepsilon_{D,740}$＝１９１１０（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．０７ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：６．４２ｍｇ（８５％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：８．０，λｍａｘ：７４０ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0654] ［実施例７１］抗体－光感受性物質コンジュゲート（１８）

[化205]



[0655] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（１８）

抗体の還元：参考例１にて作製した抗ＴＲＯＰ２抗体を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．５４ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡにて１０．４５ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．６５ｍＬ）を１．５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０２８１ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１２０ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３４工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０５６２ｍＬ；抗体一分子に対して１２．０当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００５６ｍＬ；抗体一分子に対して１２．０当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を５．０ｍＬ得た。

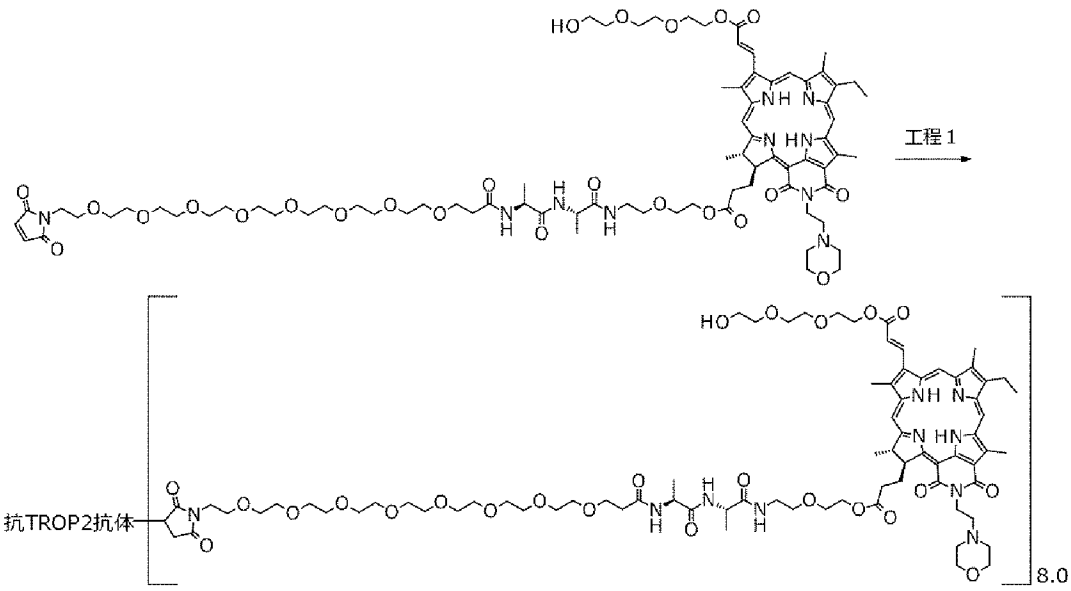
特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,740}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１８０６２（実測値）、$\varepsilon_{D,740}$＝１３４０３（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．３０ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：６．５０ｍｇ（９４％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：８．０，λｍａｘ：７４

０ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0656] ［実施例７２］抗体－光感受性物質コンジュゲート（１９）

[化206]



[0657] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（１９）

抗体の還元：参考例１にて作製した抗ＴＲＯＰ２抗体を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．５４ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡにて１０．５ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（１．０ｍＬ）を２ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０４３６ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１５０ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３５工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０７６３ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ

結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００７６ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

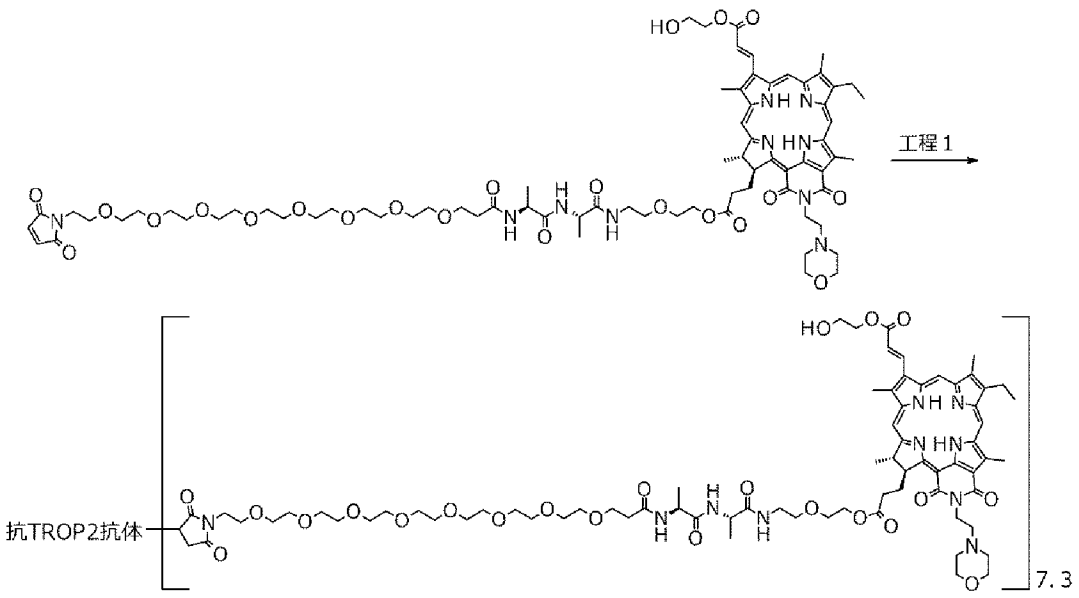
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を７．０ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,723}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２０２４７（実測値）、$\varepsilon_{D,723}$＝５６１６５（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．２６ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：８．８３ｍｇ（８４％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：８．０，λｍａｘ：７３８ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0658] ［実施例７３］抗体－光感受性物質コンジュゲート（２０）

[化207]



[0659] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（２０）

抗体の還元：参考例１にて作製した抗ＴＲＯＰ２抗体を、製造方法に記載

した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．５４ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡにて１０．５１ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（１．０ｍＬ）を２ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０４３５ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１５ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３６工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０７６１ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００７６ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

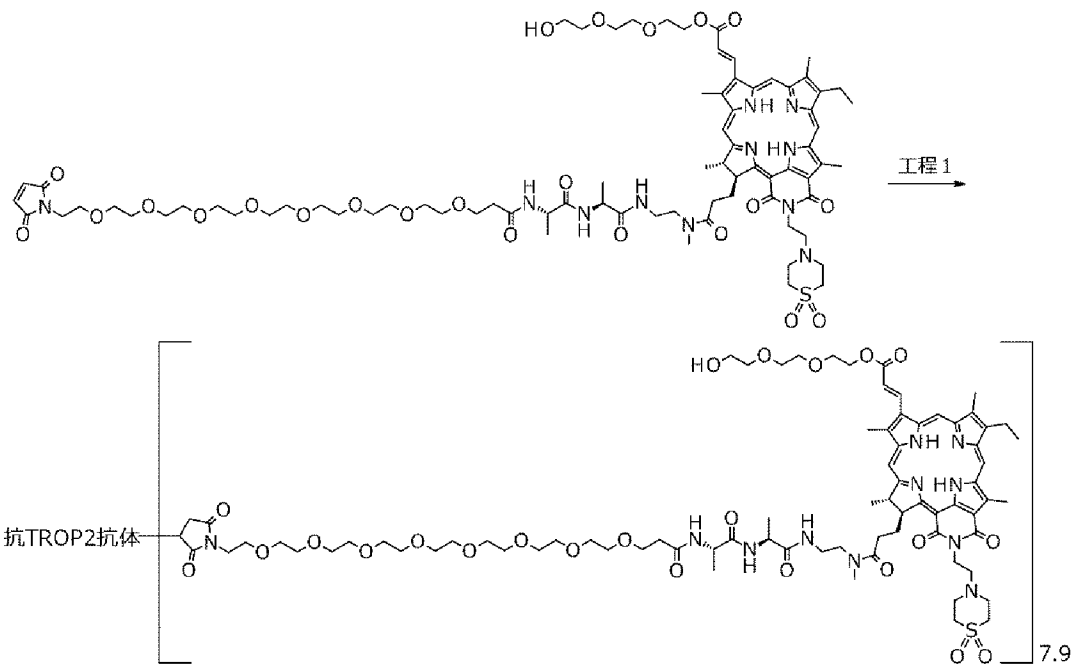
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を３．５ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,723}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１８９１９（実測値）、$\varepsilon_{D,723}$＝４８７６２（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．２２ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：８．５６ｍｇ（８１％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．３，λｍａｘ：７３９ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0660] ［実施例７４］抗体－光感受性物質コンジュゲート（２１）

[化208]



[0661] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（２１）

抗体の還元：参考例１にて作製した抗ＴＲＯＰ２抗体を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．５４ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡにて１０．４５ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．７５ｍＬ）を１．５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０３２４ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１１３ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３７工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０５６８ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）

を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００５７ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

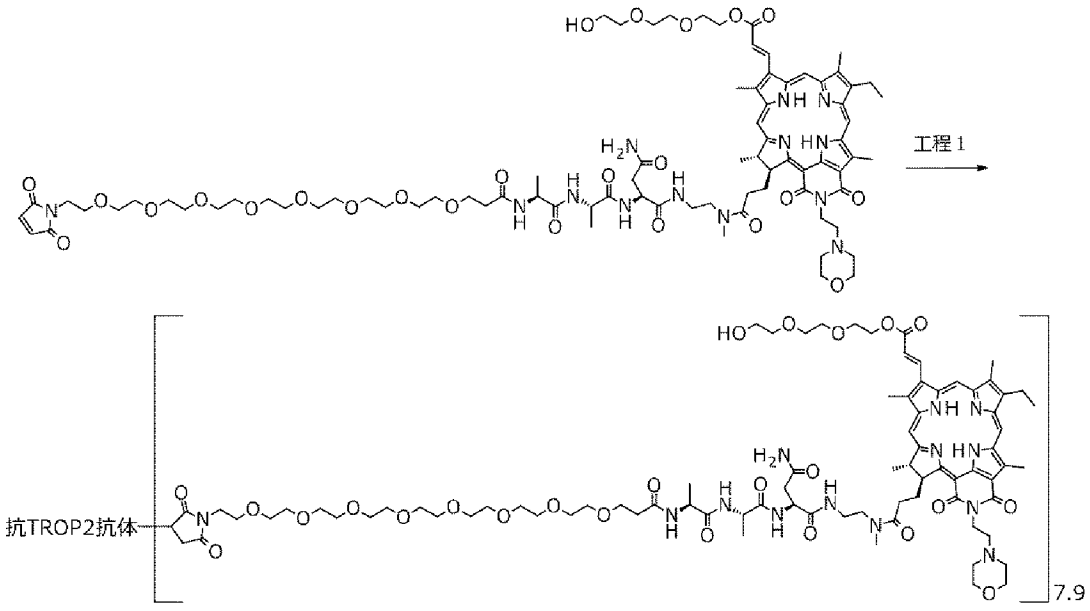
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を３．５ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,723}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２２１８９（実測値）、$\varepsilon_{D,723}$＝６０６４１（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：２．１６ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：７．５６ｍｇ（９６％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．９，λｍａｘ：７３８ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0662] ［実施例７５］抗体－光感受性物質コンジュゲート（２２）

[化209]



[0663] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（２２）

抗体の還元：参考例１にて作製した抗ＴＲＯＰ２抗体を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．５４ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡにて１０．４９ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．７５ｍＬ）を２ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０３２６ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１１３ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３８工程３で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０５７ｍＬ；抗体一分子に対して１０．０当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００５７ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を３．５ｍＬ得た。

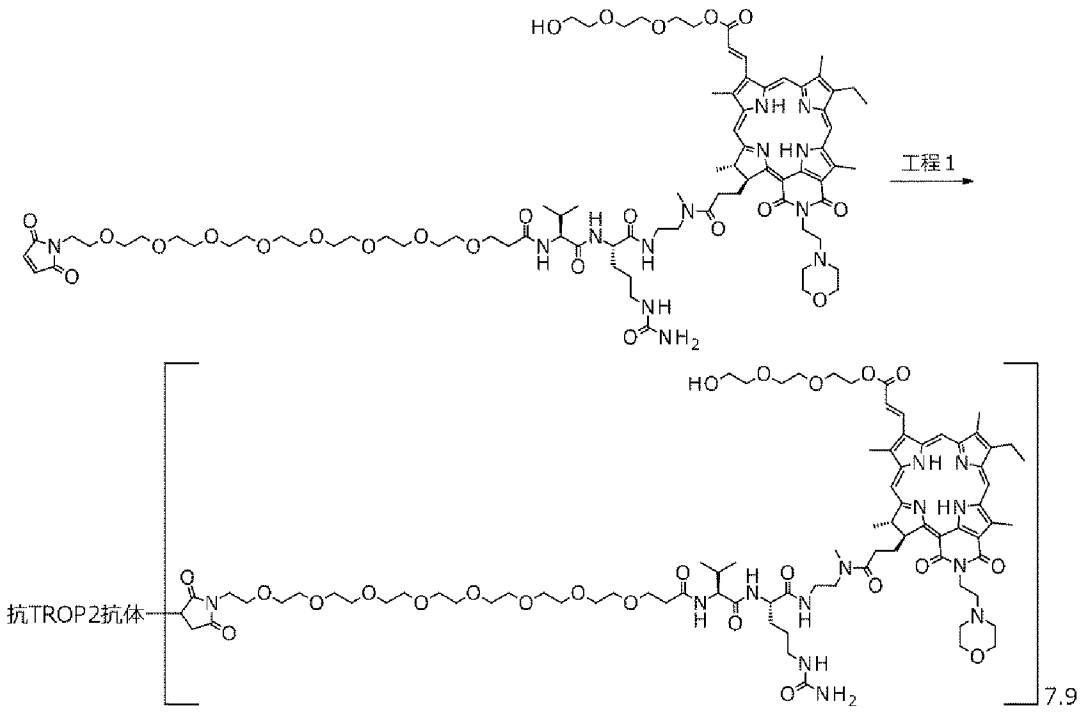
特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,723}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１９４７１（実測値）、$\varepsilon_{D,723}$＝５０９５４（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．６１ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：５．６２ｍｇ（７１％），抗

体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．９，λmax：７３８ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0664] ［実施例７６］抗体－光感受性物質コンジュゲート（２３）

[化210]



[0665] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（２３）

抗体の還元：参考例１にて作製した抗ＴＲＯＰ２抗体を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．５４ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡにて１０．５９ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．７０ｍＬ）を１．５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０３０７ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１６ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３９工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０５３７ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００５４ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

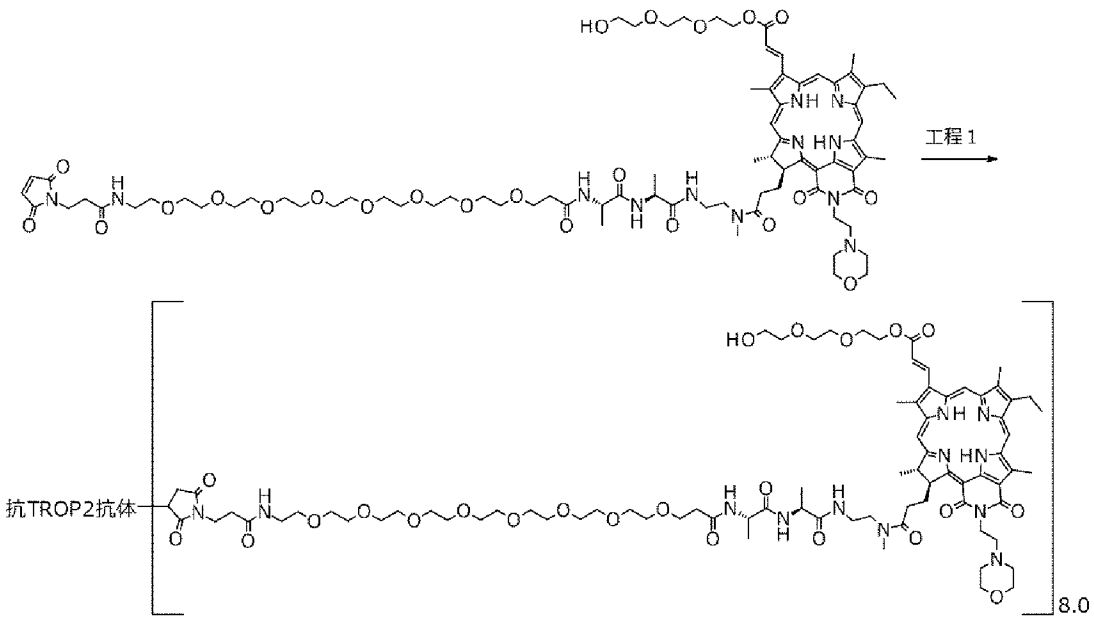
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を６．０ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,740}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１９４１３（実測値）、$\varepsilon_{D,740}$＝１８５１６（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．１５ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：６．９ｍｇ（９３％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．９，λｍａｘ：７４０ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0666] ［実施例７７］抗体－光感受性物質コンジュゲート（２４）

[化211]



[0667] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（２４）

抗体の還元：参考例１にて作製した抗ＴＲＯＰ２抗体を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．５４ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡにて１０．４５ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．７５ｍＬ）を２ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０３２４ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１１３ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例４０工程３で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０５６８ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ

結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００５７ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

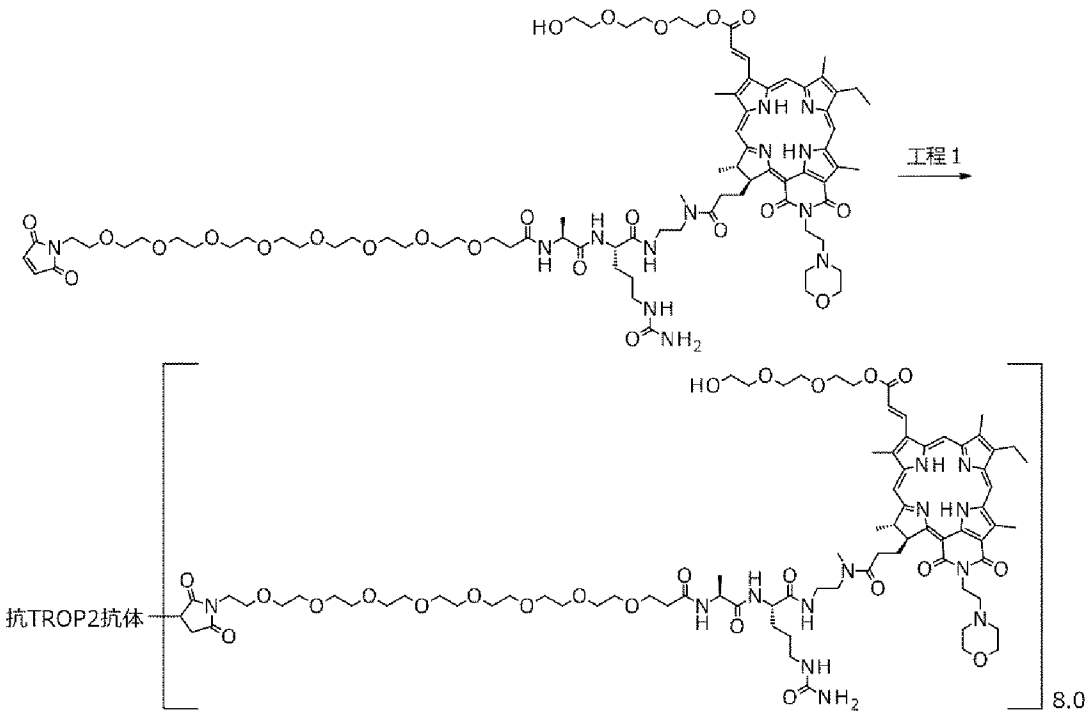
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を３．５ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,740}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２４１２７（実測値）、$\varepsilon_{D,740}$＝２３２０５（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：２．０５ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：７．１９ｍｇ（９２％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：８．０，λｍａｘ：７４０ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0668] ［実施例７８］抗体－光感受性物質コンジュゲート（２５）

[化212]



[0669] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（２５）

抗体の還元：参考例１にて作製した抗ＴＲＯＰ２抗体を、製造方法１に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．５４ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡにて１０．４５ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．６０ｍＬ）を１．５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０２５９ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１１ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例４０工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０５６２ｍＬ；抗体一分子に対して１３．０当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００５６ｍＬ；抗体一分子に対して１３．０当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を５．０ｍＬ得た。

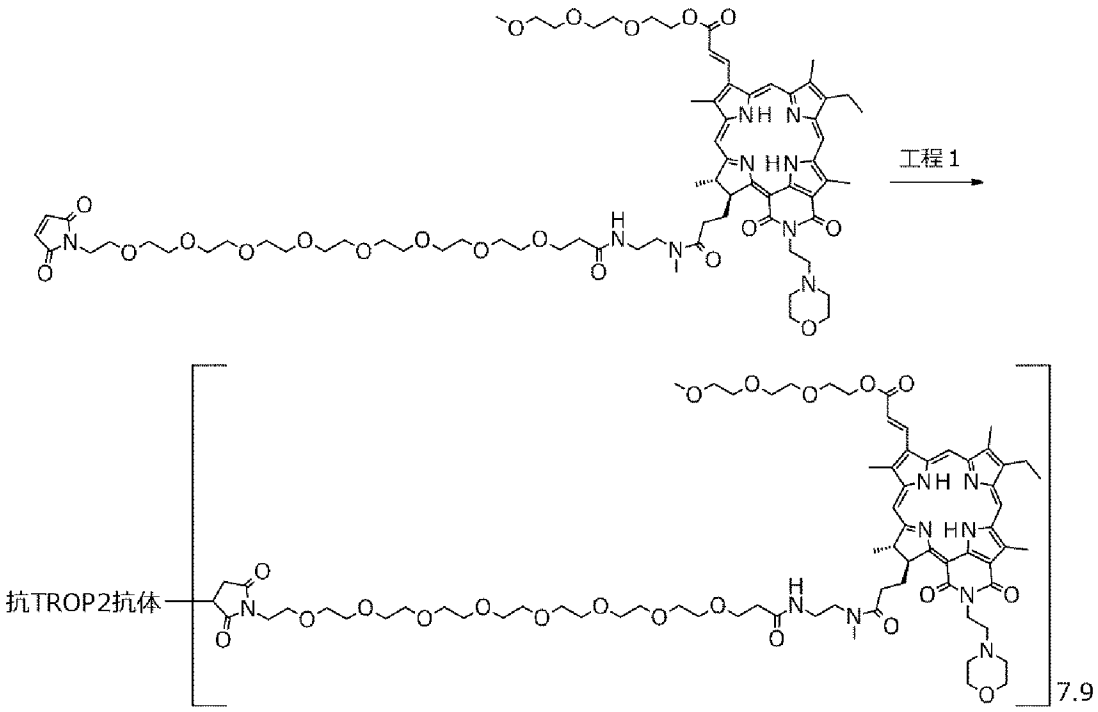
特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,740}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１５８１０（実測値）、$\varepsilon_{D,740}$＝１５４７８（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．２５ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：６．２５ｍｇ（９８％），抗

体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：８．０，λｍａｘ：７４０ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0670] ［実施例７９］抗体－光感受性物質コンジュゲート（２６）

[化213]



[0671] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（２６）

抗体の還元：参考例１にて作製した抗ＴＲＯＰ２抗体を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．５４ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡにて１０．５６ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（１．０ｍＬ）を２ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０４３７ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１５０ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例４１工程１で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０７６５ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００７６ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

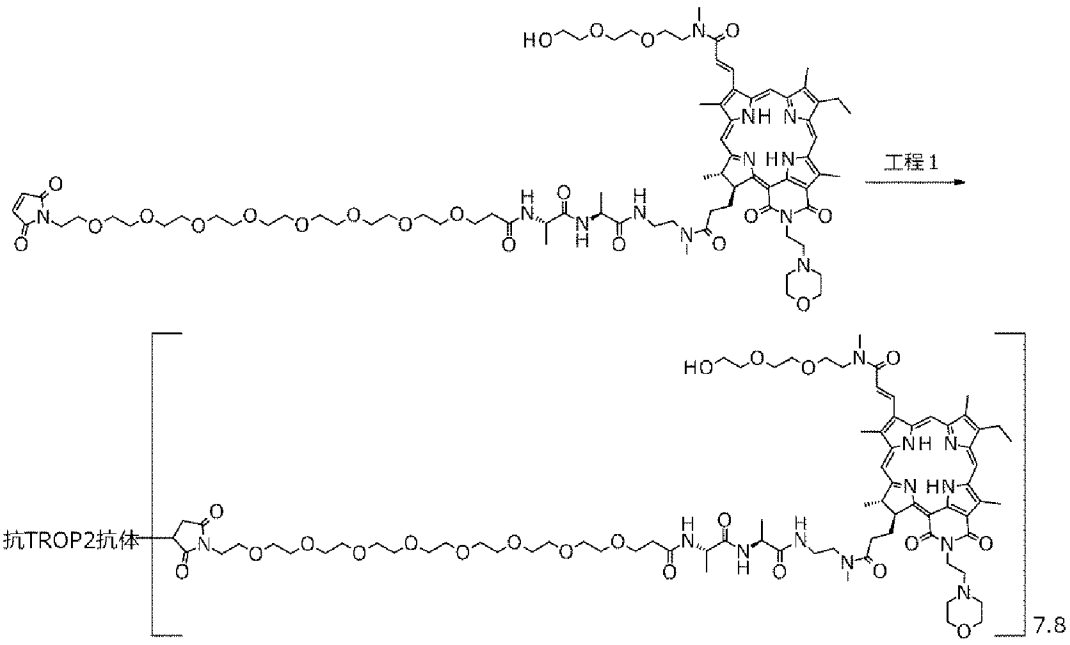
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を６．０ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,723}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２１０８７（実測値）、$\varepsilon_{D,723}$＝５５４８５（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．７０ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：１０．１７ｍｇ（９６％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．９，λ_{max}：７３８ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0672] ［実施例８０］抗体－光感受性物質コンジュゲート（２７）

[化214]



[0673] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（２７）

抗体の還元：参考例１にて作製した抗ＴＲＯＰ２抗体を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．５４ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡにて１０．２４ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（１．０ｍＬ）を２ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０４２４ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１５０ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例４３工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０７４２ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ

結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００７４ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

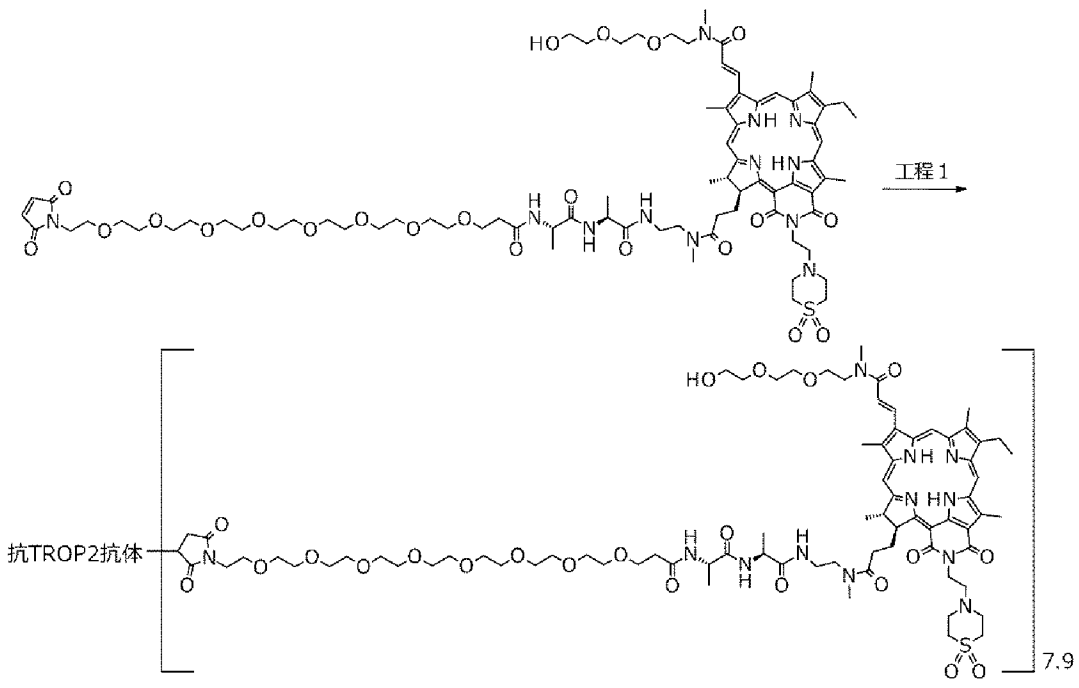
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を７．０ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,719}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１８６５２（実測値）、$\varepsilon_{D,719}$＝４８５６８（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．３６ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：９．５３ｍｇ（９３％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．８，λｍａｘ：７３８ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0674] ［実施例８１］抗体－光感受性物質コンジュゲート（２８）

[化215]



[0675] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（２８）

抗体の還元：参考例１にて作製した抗ＴＲＯＰ２抗体を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．５４ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡにて１０．４５ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．７５ｍＬ）を２ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０３２４ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１１３ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例４４工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０５６８ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００５７ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を３．５ｍＬ得た。

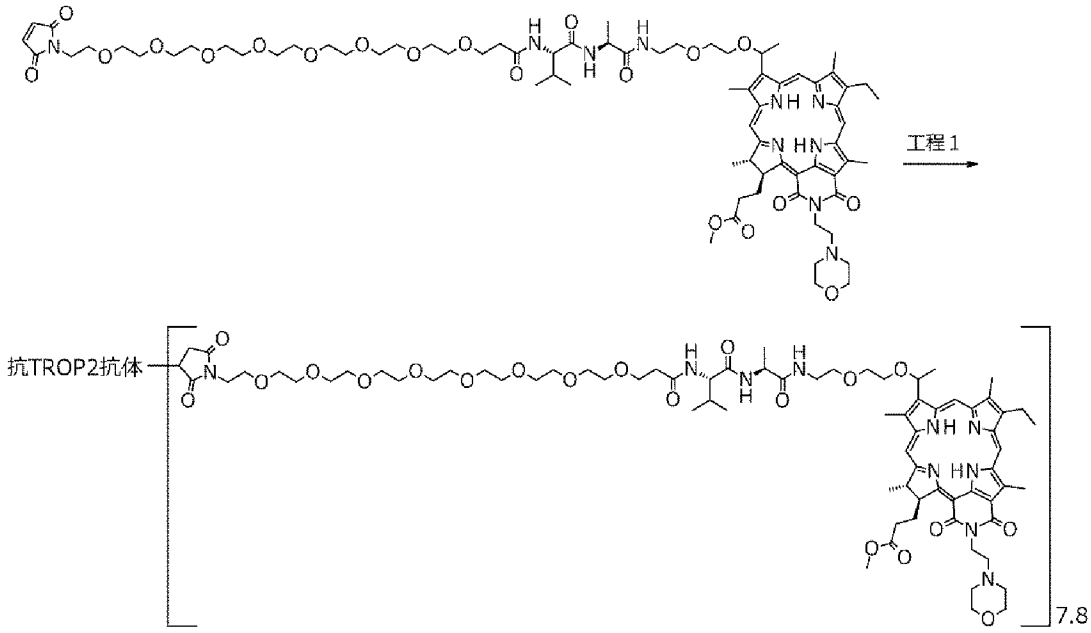
特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,720}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２１０８４（実測値）、$\varepsilon_{D,720}$＝５４８９１（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．８２ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：６．３６ｍｇ（８１％），抗

体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．９，λｍａｘ：７３８ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0676] ［実施例８２］抗体－光感受性物質コンジュゲート（２９）

[化216]



[0677] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（２９）

抗体の還元：参考例１にて作製した抗ＴＲＯＰ２抗体を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．５４ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ／ＥＤＴＡにて１０．４６ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（５．０ｍＬ）を１５．０ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．２１６ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．７５０ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例４５工程３で得た化合物の１０ｍ

Ｍ　ＤＭＡｃ溶液（０．３６１ｍＬ；抗体一分子に対して１０．０当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．０３６１ｍＬ；抗体一分子に対して１０．０当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

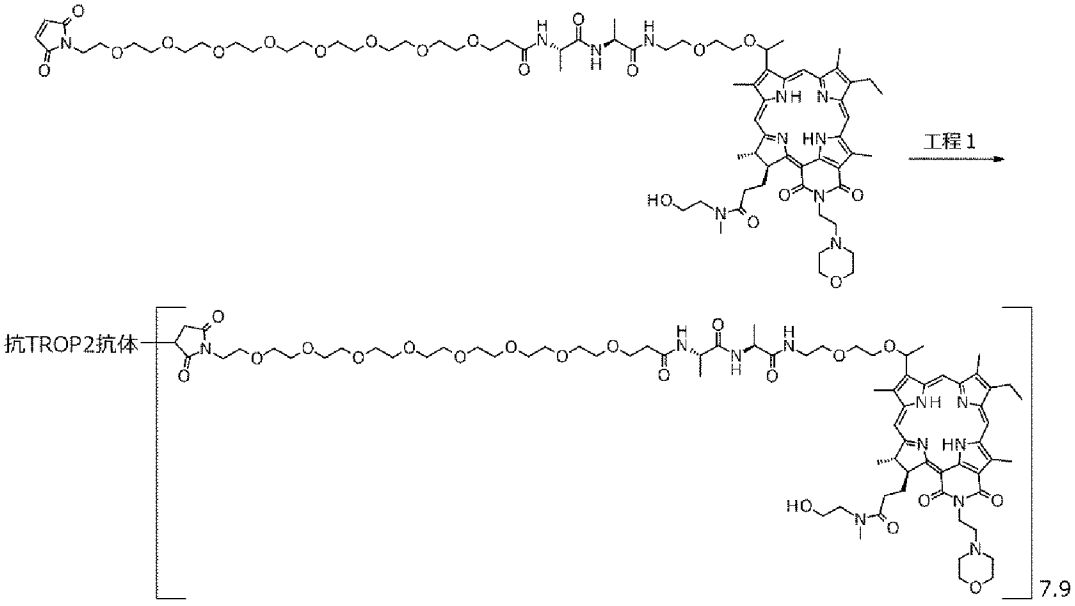
精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を２１．０ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,698}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１５７２１（実測値）、$\varepsilon_{D,698}$＝５４０３０（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：２．０９ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：４３．８７ｍｇ（８４％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．８，λｍａｘ：７１１ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0678] ［実施例８３］抗体－光感受性物質コンジュゲート（３０）

[化217]



[0679] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（３０）

抗体の還元：参考例１にて作製した抗ＴＲＯＰ２抗体を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．５４ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡにて１０．２７ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．７０ｍＬ）を１．５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０２９７ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１０５ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例４６工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０５４５ｍＬ；抗体一分子に対して１１．０当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００５５ｍＬ；抗体一分子に対して１１．０当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を５．０ｍＬ得た。

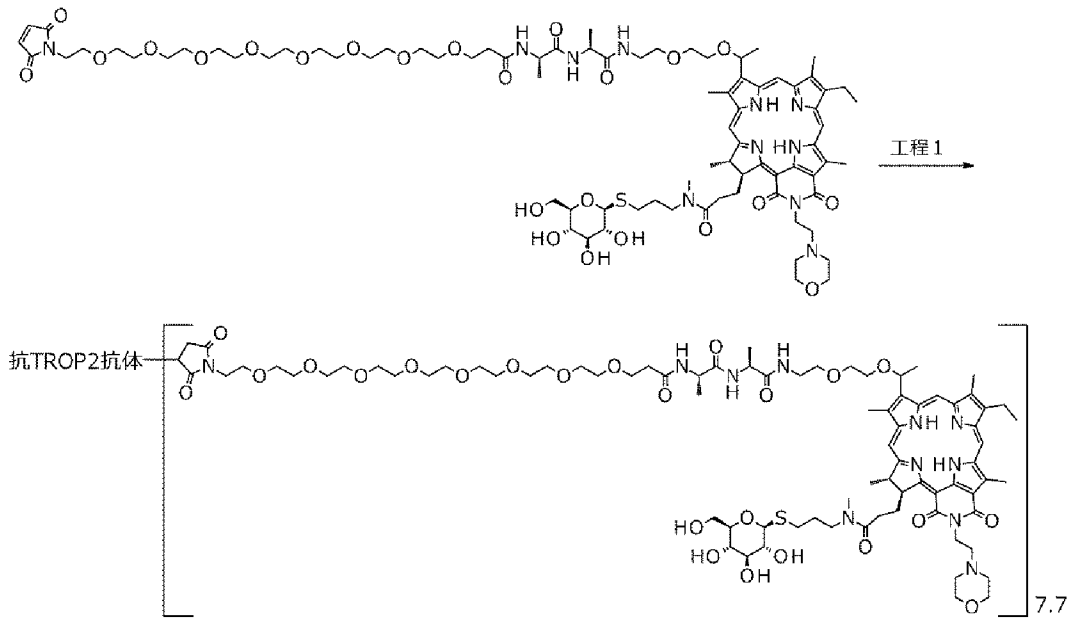
特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,698}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１４２９（実測値）、$\varepsilon_{D,698}$＝４１６０１（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．２５ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：６．２６ｍｇ（８７％），抗

体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．９，λmax：７１３ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0680] ［実施例８４］抗体－光感受性物質コンジュゲート（３１）

[化218]



[0681] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（３１）

抗体の還元：参考例１にて作製した抗ＴＲＯＰ２抗体を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．５４ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡにて１０．４６ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．７０ｍＬ）を１．５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０３０３ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１３０ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で

１０分間インキュベートしたのち、実施例４７工程３で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０７５７ｍＬ；抗体一分子に対して１５．０当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００７６ｍＬ；抗体一分子に対して１５．０当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を６．０ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,698}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝８８６２（実測値）、$\varepsilon_{D,698}$＝３２６２７（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．２１ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：７．２６ｍｇ（９９％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．７，λmax：７１１ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0682] ［実施例８５］殺細胞試験（３）

ＴＲＯＰ２抗原陽性のＣＦＰＡＣ－１（ＡＴＣＣ）、ＴＲＯＰ２抗原陰性のＮＣＩ－Ｈ１２９９（ＡＴＣＣ）は１０％のウシ胎児血清（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を含むＲＰＭＩ１６４０（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）（以下、実施例８５において培地という）で培養した。ＣＦＰＡＣ－１を培地で５×１０^{4}Ｃｅｌｌｓ／ｍＬ、ＮＣＩ－Ｈ１２９９を培地で１×１０^{4}Ｃｅｌｌｓ／ｍＬになるように調製し、９６穴細胞培養用マイクロプレートに１００μＬずつ添加して３－５時間培養した。培地で５０ｎＭから５倍公比で段階希釈した抗体－光感受性物質コンジュゲート（１６）から（３１）をマイクロプレートに１１．１μＬずつ添加した。薬物非添加ウェルには培地を１１．１μＬずつ添加した。

３７℃、５％CO_2下で2日間培養後、６９０ｎｍまたは７３５ｎｍ波長光を発するＬＥＤ照明を用いてマイクロプレートを１０Ｊ／ｃｍ^{2}の光量を照射した。照射後３７℃、５％CO_2下で２日間培養し、５０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）　２．０　Ｃｅｌｌ　Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ　Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を添加し撹拌した。室温で１０分間静置後にプレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）で発光量を計測した。IC_{50}値は次式で算出した。最高濃度でも細胞生存率５０％を下回らない場合はIC_{50}＞５０ｎＭとした。

IC_{50}（ｎＭ）＝１０＾（ＬＯＧ（ａ／ｂ）×（５０－ｄ）／（ｃ－ｄ）＋ＬＯＧ（ｂ））

ａ：細胞生存率５０％を挟む２濃度のうち高い濃度（ｎＭ）

ｂ：細胞生存率５０％を挟む２濃度のうち低い濃度（ｎＭ）

ｃ：濃度ａの細胞生存率（％）

ｄ：濃度ｂの細胞生存率（％）

各濃度における細胞生存率は次式で算出した。

細胞生存率（％）＝Ａ÷Ｂ×１００

Ａ：薬物添加ウェルの発光量の平均値

Ｂ：薬物非添加ウェルの発光量の平均値

[0683] 結果を表３に示す。いずれの抗体－光感受性物質コンジュゲートも光照射を実施しない場合はIC_{50}＞５０ｎＭであり明確な殺細胞活性を示さなかった。一方光照射を実施した場合はいずれの薬物も殺細胞活性を示し、ＣＦＰＡＣ－１はＮＣＩ－Ｈ１２９９よりも感受性が高く、ＴＲＯＰ２抗原発現に依存した殺細胞効果が認められた。

[表3]

Compound	Irradiated light wave length (nm)	IC_{50} (nM) CFPAC-1, 0 J/cm2	IC_{50} (nM) NCI-H1299, 0 J/cm2	IC_{50} (nM) CFPAC-1, 10 J/cm2	IC_{50} (nM) NCI-H1299, 10 J/cm2
抗体－光感受性物質コンジュゲート（１６）	735	>50	>50	0.31	9.65
抗体－光感受性物質コンジュゲート（１７）	735	>50	>50	0.31	19.21
抗体－光感受性物質コンジュゲート（１８）	735	>50	>50	0.32	19.87
抗体－光感受性物質コンジュゲート（１９）	735	>50	>50	1.30	14.16
抗体－光感受性物質コンジュゲート（２０）	735	>50	>50	0.44	18.96
抗体－光感受性物質コンジュゲート（２１）	735	>50	>50	0.17	19.09
抗体－光感受性物質コンジュゲート（２２）	735	>50	>50	0.13	19.75
抗体－光感受性物質コンジュゲート（２３）	735	>50	>50	0.17	14.36
抗体－光感受性物質コンジュゲート（２４）	735	>50	>50	0.23	15.03
抗体－光感受性物質コンジュゲート（２５）	735	>50	>50	0.47	21.44
抗体－光感受性物質コンジュゲート（２６）	735	>50	>50	0.87	15.14
抗体－光感受性物質コンジュゲート（２７）	735	>50	>50	0.84	>50
抗体－光感受性物質コンジュゲート（２８）	735	>50	>50	0.34	17.01
抗体－光感受性物質コンジュゲート（２９）	690	>50	>50	0.82	17.29
抗体－光感受性物質コンジュゲート（３０）	690	>50	>50	0.56	>50
抗体－光感受性物質コンジュゲート（３１）	690	>50	>50	0.91	>50

[0684] ［実施例８６］抗腫瘍試験（５）

ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を生理食塩液（株式会社大塚製薬工場）に懸濁し、３×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ１０に無作為に群分けを実施した。抗体－光感受性物質コンジュゲート（１７）、（２７）をＤａｙ１０に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０mL／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。投与２４時間後に７３５ｎｍ波長光を発するＬＥＤ照明（朝日分光株式会社）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^{2}の光量を照射した。溶媒投与群には光照射を実施しなかった。

結果を図５に示す。いずれの抗体－光感受性物質コンジュゲートも光照射後に強い抗腫瘍効果が認められた。また、抗体－光感受性物質コンジュゲート投与および光照射によるマウスの体重減少は認められなかった。

[0685] ［実施例８７］抗腫瘍試験（６）

ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1を細胞生理食塩液（株式会社大塚製薬工場）に懸濁し、３×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ１０に無作為に群分けを実施した。抗体－光感受性物質コンジュゲート（２８）をＤａｙ１０に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０mL／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。抗体－光感受性物質コンジュゲート（２８）投与２４時間後に７３５ｎｍ波長光を発する半導体レーザー（Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｌａｓｅｒａｇｅ　Ｌａｓｅｒｐｒｏｄｕｋｔｅ　ＧｍｂＨ）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^{2}の光量を照射した。溶媒投与群には光照射を実施しなかった。

結果を図６に示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（２８）は光照射後に強い抗腫瘍効果が認められた。また、抗体－光感受性物質コンジュゲート（２８）投与および光照射によるマウスの体重減少は認められなかった。

[0686] ［実施例８８］ヒトＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡタイプキメラＭＡｂ２（ｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ）の調製

８８）－１　軽鎖発現ベクターｐＣＭＡ－ＬＫの構築

プラスミドｐｃＤＮＡ３．３－ＴＯＰＯ／ＬａｃＺ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）を制限酵素ＸｂａＩ及びＰｍｅＩで消化して得られる約５．４ｋｂのフラグメントと、配列番号１８に示すヒト軽鎖シグナル配列及びヒトκ鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列を含むＤＮＡ断片をＩｎ－Ｆｕｓｉｏｎ　ＨＤ　ＰＣＲクローニングキット（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）を用いて結合し、ｐｃＤＮＡ３．３／ＬＫを作製した。

ｐｃＤＮＡ３．３／ＬＫからネオマイシン発現ユニットを除去することによりｐＣＭＡ－ＬＫを構築した。

[0687] ８８）－２　重鎖発現ベクターｐＣＭＡ－Ｇ１ＬＡＬＡ－ＰＡの構築

ｐＣＭＡ－ＬＫをＸｂａＩ及びＰｍｅＩで消化してヒト軽鎖シグナル配列及びヒトκ鎖定常領域を取り除いたＤＮＡ断片と、配列番号１９で示されるヒト重鎖シグナル配列及びヒトＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ重鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列を含むＤＮＡ断片をＸｂａＩ及びＰｍｅＩで消化し、Ｌｉｇａｔｉｏｎ　Ｈｉｇｈ（東洋紡社製）を用いて結合して、ｐＣＭＡ－Ｇ１ＬＡＬＡ－ＰＡを構築した。

[0688] ８８）－３　ｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡの軽鎖発現ベクターの構築

配列番号２０に示すシグナル配列及びｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ軽鎖のヌクレオチド配列のヌクレオチド番号６１乃至４０２に示されるＤＮＡ断片を合成した（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）。Ｉｎ－Ｆｕｓｉｏｎ　ＨＤ　ＰＣＲクローニングキット（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）を用いて、ｐＣＭＡ－ＬＫを制限酵素ＢｓｉＷＩで切断した箇所に合成したＤＮＡ断片を挿入することによりｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ軽鎖発現ベクターを構築した。

シグナル配列及びｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ軽鎖のアミノ酸配列を配列番号２１に示す。

[0689] ８８）－４　ｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡの重鎖発現ベクターの構築

配列番号２２に示すシグナル配列及びｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ重鎖のヌクレオチド配列のヌクレオチド番号３６乃至４１６に示されるＤＮＡ断片を増幅後、Ｉｎ－Ｆｕｓｉｏｎ　ＨＤ　ＰＣＲクローニングキット（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）を用いて、ｐＣＭＡ－Ｇ１ＬＡＬＡ－ＰＡを制限酵素ＢＩｐＩで切断した箇所に増幅したＤＮＡ断片を挿入することによりｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ重鎖発現ベクターを構築した。

シグナル配列及びｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ重鎖のアミノ酸配列を配列番号２３に示す。

[0690] ８８）－５　ｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡの調製

８８）－５－１　ｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡの生産

ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ　２９３Ｆ細胞（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）はマニュアルに従い、継代、培養をおこなった。対数増殖期のＦｒｅｅＳｔｙｌｅ　２９３Ｆ細胞をＦｒｅｅＳｔｙｌｅ２９３　ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　ｍｅｄｉｕｍ　（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）で希釈して２．０×１０^{6}細胞／ｍＬに調整し、５Ｌ　Ｏｐｔｉｍｕｍ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｆｌａｓｋ（ＴＨＯＭＳＯＮ社製）に１．２Ｌ播種した。３．６ｍｇのＰｏｌｙｅｔｈｙｌｅｎｅｉｍｉｎｅ（Ｐｏｌｙｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）をＯｐｔｉ－Ｐｒｏ　ＳＦＭ培地（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）４０ｍＬに添加した。次に６００μｇの重鎖発現ベクターと６００μｇの軽鎖発現ベクターを４０ｍＬのＯｐｔｉ－Ｐｒｏ　ＳＦＭ培地に添加した。Ｐｏｌｙｅｔｈｙｌｅｎｅｉｍｉｎｅ／Ｏｐｔｉ－Ｐｒｏ　ＳＦＭ混合液に、発現ベクター／Ｏｐｔｉ－Ｐｒｏ　ＳＦＭ混合液を加え穏やかに攪拌し、さらに５分間静置した後にＦｒｅｅＳｔｙｌｅ　２９３Ｆ細胞に添加した。３７℃、８％CO_2インキュベーターで４時間、１０５ｒｐｍで振とう培養後に１．２ＬのＥＸ－ＣＥ

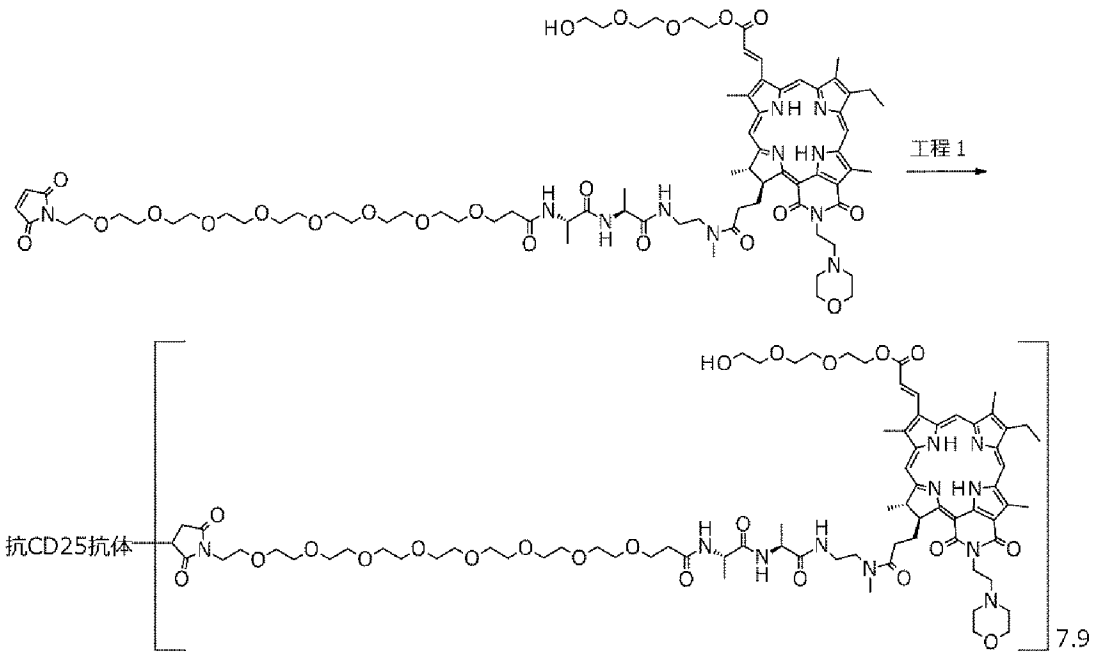
ＬＬ　ＶＰＲＯ培地（ＳＡＦＣ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）、及び４３．４ｇ／ＬのＢＤ　Ｒｅｃｈａｒｇｅ　ＣＤ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）６０ｍＬを添加し、３７℃、８％CO_2インキュベーターで６日間、１０５ｒｐｍで振とう培養して得られた培養上清を遠心分離後、孔径０．２μｍのフィルター（ＰＡＬＬ社製）でろ過した。

[0691] ８８）－５－２　ｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡの精製

８８）－５－１で得られた培養上清からｒＰｒｏｔｅｉｎ　Ａアフィニティークロマトグラフィーで抗体を精製した。培養上清をＰＢＳで平衡化したＭａｂＳｅｌｅｃｔＳｕＲｅが充填されたカラム（Ｃｙｔｉｖａ社製）にアプライした後に、カラム容量の２倍以上のＰＢＳでカラムを洗浄した。次に２Ｍアルギニン塩酸塩溶液（ｐＨ４．０）で抗体を溶出した。溶出した画分を透析（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製、Ｓｌｉｄｅ－Ａ－Ｌｙｚｅｒ　Ｄｉａｌｙｓｉｓ　Ｃａｓｓｅｔｔｅ）によりＨＢＳｏｒ（２５ｍＭ　ヒスチジン／５％　ソルビトール、ｐＨ６．０）へのバッファー置換を行った。最後にＭｉｎｉｓａｒｔ－Ｐｌｕｓ　ｆｉｌｔｅｒ（Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ　Ｓｔｅｄｉｍ　Ｂｉｏｔｅｃｈ社製）でろ過し、精製サンプルとした。

[0692] ［実施例８９］抗体－光感受性物質コンジュゲート（３２）

[化219]



[0693] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（３２）

抗体の還元：実施例８８にて作製した抗ＣＤ２５抗体（ｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ）を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．４５ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡにて１０．５２ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（１．７５ｍＬ）を５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０７６４ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０２６３ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３３工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．１３３７ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ

結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．０１３４ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を７．０ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２０９４２０（計算推定値）、$\varepsilon_{A,724}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２０９２３（実測値）、$\varepsilon_{D,724}$＝５５７９４（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：２．３７ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：１６．６１ｍｇ（９０％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．９，λｍａｘ：７３８ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0694] ［実施例９０］殺細胞試験（４）

ＣＤ２５抗原陽性のＣＴＬＬ－２（ＡＴＣＣ）は８．８％のウシ胎児血清（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）、１ｍＭのＳｏｄｉｕｍ　Ｐｙｒｕｖａｔｅ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）、１０％の１００×ＭＥＭ－ＮＥＡＡ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）、１０％のＴ－ｃｅｌｌ　ｃｕｌｔｕｒｅ　ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ　ｗｉｔｈ　ＣｏｎＡ（Ｃｏｒｎｉｎｇ）を含むＲＰＭＩ１６４０（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）（以下、実施例９０において培地という）で培養した。ＣＴＬＬ－２を培地で1×10^4 Ｃｅｌｌｓ／ｍＬになるようにそれぞれ調製し、９６穴細胞培養用Ｕ底マイクロプレートに１００μＬずつ添加し、培地で１００ｎＭから８倍公比で段階希釈した抗体－光感受性物質コンジュゲート（３２）を１１．１μＬずつ添加した。薬物非添加ウェルには培地を１１．１μＬずつ添加した。３７℃、５％CO_2下で２４時間培養後、７３５ｎｍ波長光を発するＬＥＤ照明を用

いてマイクロプレートに１０Ｊ／ｃｍ^{2}の光量を照射した。照射後３７℃、５％CO_2下で２４時間培養し、５０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）　２．０　Ｃｅｌｌ　Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ　Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を添加し撹拌した。室温で１０分間静置後の反応液を１００μＬずつ透明底白色マイクロプレートに移してプレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）で発光量を計測した。IC_{50}値は次式で算出した。最高濃度でも細胞生存率５０％を下回らない場合はIC_{50}＞１０ｎＭとした。

IC_{50}（ｎＭ）＝１０＾（ＬＯＧ（ａ／ｂ）×（５０－ｄ）／（ｃ－ｄ）＋ＬＯＧ（ｂ））

ａ：細胞生存率５０％を挟む２濃度のうち高い濃度（ｎＭ）

ｂ：細胞生存率５０％を挟む２濃度のうち低い濃度（ｎＭ）

ｃ：濃度ａの細胞生存率（％）

ｄ：濃度ｂの細胞生存率（％）

各濃度における細胞生存率は次式で算出した。

細胞生存率（％）＝Ａ÷Ｂ×１００

Ａ：薬物添加ウェルの発光量の平均値

Ｂ：薬物非添加ウェルの発光量の平均値

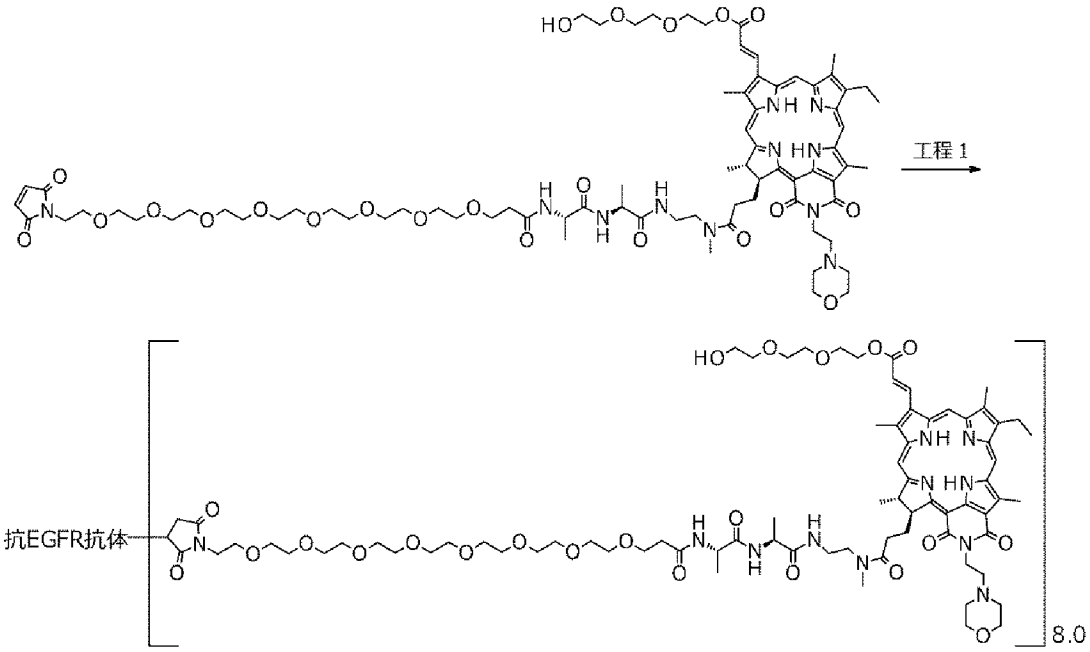
[0695] 結果を表４に示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（３２）は光照射を実施しない場合はIC_{50}＞１０ｎＭであり明確な殺細胞活性を示さなかったが、光照射を実施した場合は殺細胞活性が認められた。

[表4]

Compound	Irradiated light wave length (nm)	IC_{50} (nM) 0 J/cm2	IC_{50} (nM) 10 J/cm2
抗体－光感受性物質コンジュゲート（３２）	735	>10	0.0063

[0696] ［実施例９１］抗体－光感受性物質コンジュゲート（３３）

[化220]



[0697] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（３３）

抗体の還元：公知の抗ＥＧＦＲ抗体Ｃｅｔｕｘｉｍａｂ（重鎖配列（図２１、配列番号２４）、軽鎖配列（図２２、配列番号２５））を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．５０ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＰＢＳ６．０／ＥＤＴＡにて１０．７０ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．４５ｍＬ）を１．５ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０１９９ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．００６８ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例３３工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０３４８ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）

を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００３５ｍＬ；抗体一分子に対して１０．５当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を２．５ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１７４４０（計算推定値）、$\varepsilon_{A,739}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２３５４３（実測値）、$\varepsilon_{D,739}$＝２３９５７（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

抗体濃度：１．１３ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：２．８３ｍｇ（５９％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：８．０，λｍａｘ：７３９ｎｍ（ＡＢＳ）。

[0698] ［実施例９２］殺細胞試験（５）

ＥＧＦＲ抗原陽性のＢｘＰＣ－３（ＡＴＣＣ）、ＥＧＦＲ抗原陰性のＫＰＬ－４（川崎医科大学・紅林淳一先生）は１０％のウシ胎児血清（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を含むＲＰＭＩ１６４０（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）（以下、実施例９２において培地という）で培養した。ＢｘＰＣ－３を培地で４×１０^{4}Ｃｅｌｌｓ／ｍＬ、ＫＰＬ－４を培地で５×１０^{4}Ｃｅｌｌｓ／ｍＬになるように調製し、９６穴細胞培養用マイクロプレートに１００μＬずつ添加して３－５時間培養した。培地で５０ｎＭから５倍公比で段階希釈した抗体－光感受性物質コンジュゲート（３３）をマイクロプレートに１１．１μＬずつ添加した。薬物非添加ウェルには培地を１１．１μＬずつ添加した。３７℃、５％CO_2下で２日間培養後、７３５ｎｍ波長光を発するＬＥＤ照明を用いてマイクロプレートを１０Ｊ／ｃｍ^{2}の光量を照射した。照射後３７℃、５％CO_2下で２

日間培養し、５０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）　２．０　Ｃｅｌｌ　Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ　Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を添加し撹拌した。室温で１０分間静置後にプレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）で発光量を計測した。ＩＣ$_{50}$値は次式で算出した。最高濃度でも細胞生存率５０％を下回らない場合はＩＣ$_{50}$＞５０ｎＭとした。

ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１０＾（ＬＯＧ（ａ／ｂ）×（５０－ｄ）／（ｃ－ｄ）＋ＬＯＧ（ｂ））

ａ：細胞生存率５０％を挟む２濃度のうち高い濃度（ｎＭ）

ｂ：細胞生存率５０％を挟む２濃度のうち低い濃度（ｎＭ）

ｃ：濃度ａの細胞生存率（％）

ｄ：濃度ｂの細胞生存率（％）

各濃度における細胞生存率は次式で算出した。

細胞生存率（％）＝Ａ÷Ｂ×１００

Ａ：薬物添加ウェルの発光量の平均値

Ｂ：薬物非添加ウェルの発光量の平均値

[0699] 結果を表５に示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（３３）は光照射を実施しない場合はＩＣ$_{50}$＞５０ｎＭであり明確な殺細胞活性を示さなかった。一方光照射を実施した場合はいずれの薬物も殺細胞活性を示し、ＢｘＰＣ－３はＫＰＬ－４よりも感受性が高く、ＥＧＦＲ抗原発現に依存した殺細胞効果が認められた。

[表5]

Compound	Irradiated light wave length (nm)	IC_{50} (nM) BxPC-3, 0 J/cm^2	IC_{50} (nM) KPL4, 0 J/cm^2	IC_{50} (nM) BxPC-3, 10 J/cm^2	IC_{50} (nM) KPL-4, 10 J/cm^2
抗体-光感受性物質コンジュゲート(３３)	735	>50	>50	0.19	4.94

[0700] ［実施例９３］抗腫瘍試験（７）

ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を生理食塩液（株式会社大塚製薬工場）に懸濁し、３×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ１４に無作為に群分けを実施した。抗体－光感受性物質コ

ンジュゲート（２９）をＤａｙ１４、２１、２８に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０mL／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。各投与２４時間後に６９０ｎｍ波長光を発する半導体レーザー（Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｌａｓｅｒａｇｅ　Ｌａｓｅｒｐｒｏｄｕｋｔｅ　ＧｍｂＨ）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^2（７８０ｍW／ｃｍ^2、１９２秒間）、３００Ｊ／ｃｍ^2（７８０ｍW／ｃｍ^2、３８４秒間）、４５０Ｊ／ｃｍ^2（７８０ｍW／ｃｍ^2、５７６秒間）の光量を照射した。

結果を図７に示す。溶媒投与群はいずれの光照射量でも明確な抗腫瘍活性を示さなかったが、抗体－光感受性物質コンジュゲート（２９）は光照射量増加に依存した抗腫瘍効果が認められた。また、抗体－光感受性物質コンジュゲート（２９）投与および光照射によるマウスの体重減少は認められなかった。

[0701] ［実施例９４］抗腫瘍試験（８）

ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を生理食塩液（株式会社大塚製薬工場）に懸濁し、３×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ１３に無作為に群分けを実施した。抗体－光感受性物質コンジュゲート（２９）をＤａｙ１３、２０に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０mL／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。各投与２４時間後に６９０ｎｍ波長光を発する半導体レーザー（Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｌａｓｅｒａｇｅ　Ｌａｓｅｒｐｒｏｄｕｋｔｅ　ＧｍｂＨ）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から照射した。７８０ｍW／ｃｍ^{2}の強度で１９２秒間、１５６ｍW／ｃｍ^{2}の強度で９６０秒間、７８ｍW／ｃｍ^{2}の強度で１９２０秒間、いずれも照射総量が１５０Ｊ／ｃｍ^{2}となるように光照射を実施した。

結果を図８に示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（２９）は同一の照射総量（１５０Ｊ／ｃｍ^2）でも弱い強度を長時間照射する条件にてより強い抗腫瘍効果が認められた。またいずれの光照射条件においてもマウスの体

重減少は認められなかった。

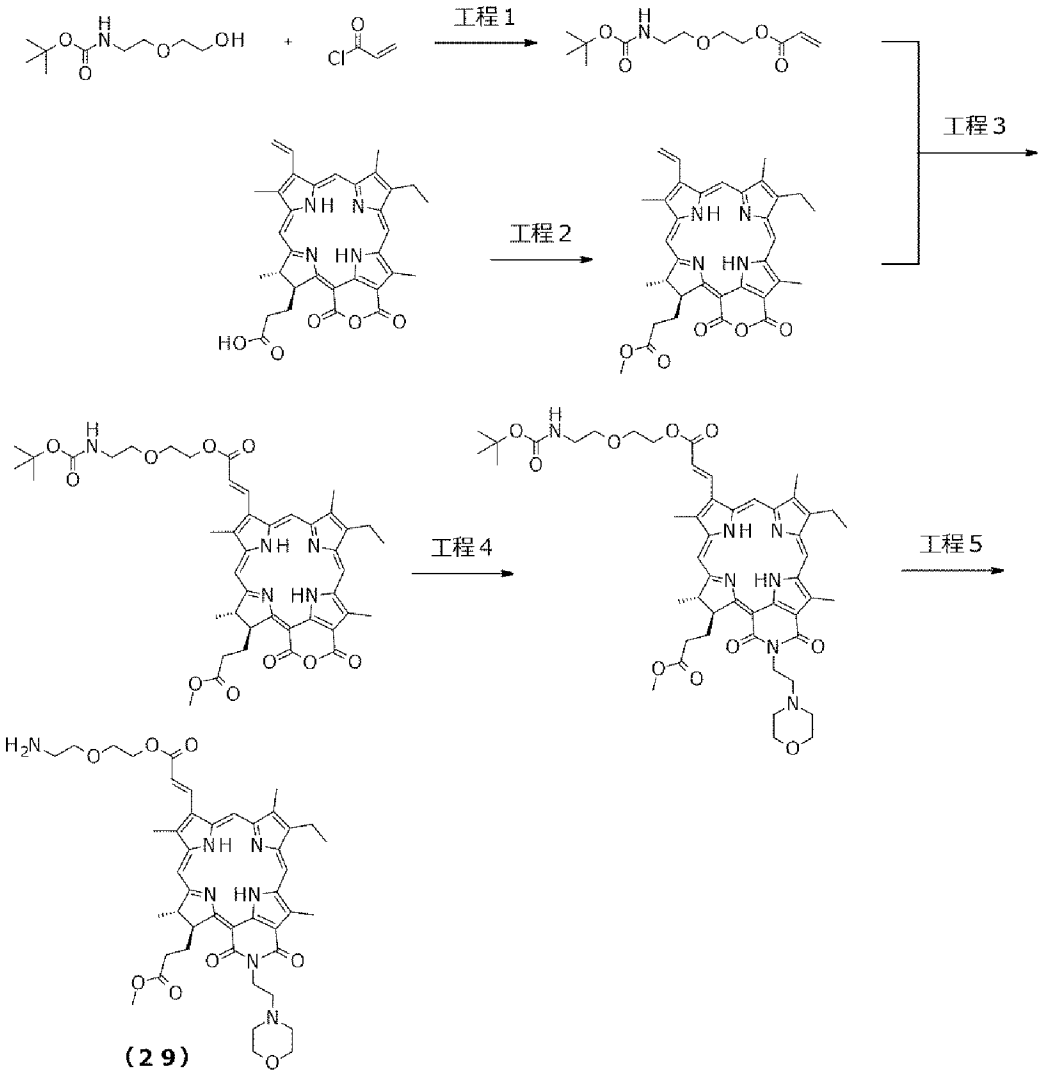
[0702] ［実施例９５］抗腫瘍試験（９）

ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を生理食塩液（株式会社大塚製薬工場）に懸濁し、３×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ９に無作為に群分けを実施した。抗体－光感受性物質コンジュゲート（４）をＤａｙ９に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０mL／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。各投与２４時間以降に７３５ｎｍ波長光を発する半導体レーザー（Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｌａｓｅｒａｇｅ　Ｌａｓｅｒｐｒｏｄｕｋｔｅ　ＧｍｂＨ）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^{2}（７８mW／ｃｍ^{2}、１９２０秒間）の光量を照射した。１回照射群（ｑｄｘ１）は投与４８時間後に1回照射。２回照射群（ｑｄｘ２）は投与２４時間後から１日１回２日間連日照射、４回照射群（ｑｄｘ４）は投与２４時間後から1日1回４日間連日照射、７回照射群（ｑｄｘ７）は投与２４時間後から1日1回７日間連日照射を行い、腫瘍体積変化を観察した。

結果を図９に示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（４）は1回の投与に対し、複数回照射を行うことで抗腫瘍効果が増大した。またいずれの光照射条件においてもマウスの体重減少は認められなかった。

[0703] ［実施例９６］クロリン誘導体（２９）の合成

[化221]



(29)

[0704] 工程１：２－｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エトキシ｝エチル　プロパ－２－エノアート

市販（東京化成）の２－［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エトキシ］エタノール（１０．３ｇ）とアクリル酸クロリド（４．０５ｍＬ）のジクロロメタン（５０ｍＬ）溶液に、氷冷下にてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（９．５８ｍＬ）を滴下にて加えた。反応混合物を室温に昇温して１時間攪拌した。反応混合物に水を加え、反応混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を１ｍｏｌ／Ｌ塩酸及び飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ過後、ろ液を減圧下に

て留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］にて精製し、標題化合物（１０．５ｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :6.45(1H,d,J=16.3Hz),6.17(1H,dd,J=17.5,10.3Hz),5.86(1H,d,J=11.5Hz),4.92(1H,brs),4.32(2H,t,J=4.8Hz),3.70(2H,t,J=4.8Hz),3.56(2H,t,J=4.8Hz),3.33(2H,q,J=5.0Hz),1.45(9H,s).

[0705] 工程２：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－エテニル－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－オキサ－８，２４，２５，２６－テトラアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

市販（Amadis Chemical）のPurpurin 18（２００ｍｇ）のトルエン（３．２ｍＬ）／メタノール（２．４ｍＬ）混合溶液にトリメチルシリルジアゾメタン（１０％ヘキサン溶液、１．８ｍＬ）を滴下し、室温で３０分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［（ヘキサン：クロロホルム＝１：１）／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１４９ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :9.61(1H,s),9.37(1H,s),8.57(1H,s),7.89(1H,dd,J=17.8,11.8Hz),6.30(1H,d,J=17.8Hz),6.20(1H,d,J=11.8Hz),5.19(1H,d,J=7.5Hz),4.39(1H,q,J=7.5Hz),3.80(3H,s),3.68-3.61(3H,m),3.60(3H,s),3.35(3H,s),3.17(3H,s),2.77-2.70(1H,m),2.48-2.43(1H,m),2.05-1.97(1H,m),1.87-1.80(1H,m),1.74(3H,d,J=7.5Hz),1.67(3H,t,J=7.9Hz),0.25(1H,brs),-0.05(1H,brs).

[0706] 工程３：２－｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エトキシ｝エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－オキサ－８，２４，２５，２６－テトラアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１

４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程２で得られた化合物（１４７ｍｇ）および工程１で得られた化合物（６５９ｍｇ）のジクロロメタン（８．５ｍＬ）溶液にｎｉｔｒｏ－Ｇｒｅｌａ（［１，３－ビス（２，４，６－トリメチルフェニル）－２－イミダゾリジニリデン］ジクロロ［（２－イソプロポキシ－５－ニトロベンジリデン）］ルテニウム（ＩＩ））（２６ｍｇ）を加え、５時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１３２ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :9.69(1H,s),9.48(1H,s),9.03(1H,d,J=15.9Hz),8.69(1H,s),7.10(1H,d,J=15.9Hz),5.27-5.18(1H,m),4.98(1H,brs),4.59(2H,t,J=4.8Hz),4.43(1H,q,J=7.3Hz),3.93-3.88(2H,m),3.84(3H,s),3.72-3.65(4H,m),3.60(3H,s),3.48(3H,s),3.46-3.40(2H,m),3.22(3H,s),2.79-2.71(1H,m),2.50-2.43(2H,m),2.03-1.95(1H,m),1.76(3H,d,J=7.3Hz),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.42(9H,brs),-0.15(1H,brs).

[0707] 工程４：２－｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エトキシ｝エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程３で得られた化合物（１３０ｍｇ）のトルエン（３．２ｍＬ）溶液に４－（２－アミノエチル）モルホリン（０．０４２ｍＬ）を加え、２時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／酢酸エチル、（ヘキサン：クロロホルム＝１：１）／メタノール］で精製し、標題化合物（１２６ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:922(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.69(1H,s),9.48(1H,s),9.07(1H,d,J=16.0Hz),8.69(1H,s),7.10(1H,d,J=16.0Hz),5.41-5.36(1H,m),5.00(1H,brs),4.64(2H,t,J=7.0Hz),4.59(2H,t,J=4.8Hz),4.39(1H,q,J=7.1Hz),3.90(2H,t,J=4.8Hz),3.86(3H,s),3.78(4H,t,J=4.5Hz),3.71-3.65(4H,m),3.56(3H,s),3.49(3H,s),3.46-3.40(2H,m),3.23(3H,s),2.99-2.93(2H,m),2.79-2.74(4H,brm),2.73-2.65(1H,m),2.46-2.30(2H,m),2.04-1.94(1H,m),1.76(3H,d,J=7.1Hz),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.42(9H,s),-0.19(1H,brs),-0.24(1H,brs).

[0708] 工程５：２－（２－アミノエトキシ）エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

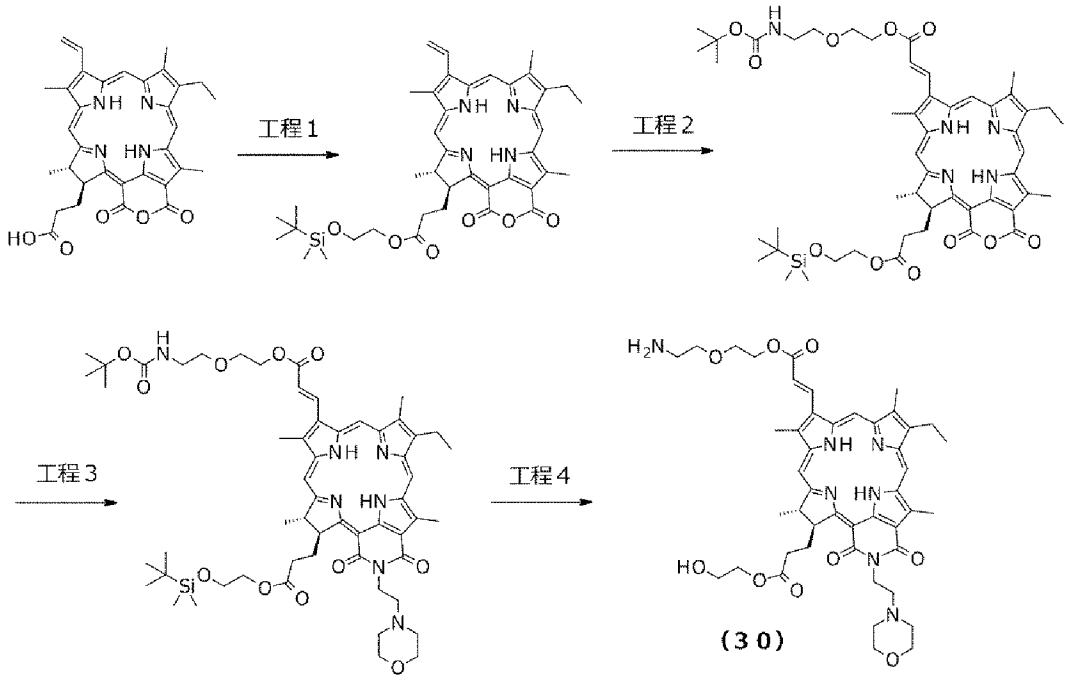
上記工程４で得られた化合物（１２４ｍｇ）にジクロロメタン（２ｍＬ）／トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）混合溶液を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、クロロホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（８９ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:822(M+H)$^+$.λmax=724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67(1H,s),9.45(1H,s),9.05(1H,d,J=16.1Hz),8.68(1H,s),7.09(1H,d,J=16.1Hz),5.40-5.36(1H,m),4.67-4.59(4H,m),4.39(1H,q,J=7.3Hz),3.92(2H,t,J=4.8Hz),3.85(3H,s),3.78(4H,t,J=4.8Hz),3.70-3.64(4H,m),3.56(3H,s),3.47(3H,s),3.21(3H,s),3.01-2.93(4H,m),2.80-2.75(4H,brm),2.74-2.64(1H,m),2.48-2.30(2H,m),2.04-1.94(1H,m),1.77(3H,d,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),-0.22(1H,brs),-0.26(1H,brs).

[0709] ［実施例９７］クロリン誘導体（３０）の合成

[化222]



[0710] 工程１：２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－エテニル－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－オキサ－８，２４，２５，２６－テトラアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

Purpurin 18（１．５０ｇ）および２－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］エタノール（５６２ｍｇ）のジクロロメタン（１３ｍＬ）溶液に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（６１１ｍｇ）および４－ジメチルアミノピリジン（３３ｍｇ）を加えて室温で４時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加えて分液した。水層をさらにクロロホルムで１回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー［（ヘキサン：クロロホルム＝１：１）／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１．３６ｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.54(1H,s),9.34(1H,s),8.57(1H,s),7.88(1H,dd,J=17.5,11.5Hz),6.30(1H,dd,J=17.5,1.2Hz),6.19(1H,dd,J=11.5,1.2Hz),5.20(1H,dd,J=9.1,1.8Hz),4.39(1H,q,J=7.4Hz),4.04(2H,td,J=5.3,2.2Hz),3.75(3H,s),3.70(2H,t,J=5.3Hz),3.61(2H,q,J=7.7Hz),3.34(3H,s),3.14(3H,s),2.78-2.71(1H,m),2.52-2.40(2H,m),2.04-1.93(1H,m),1.75(3H,d,J=7.4Hz),1.65(3H,t,J=7.7Hz),0.79(9H,s),0.20(1H,brs),-0.02(3H,s),-0.09(1H,brs).

[0711] 工程２～工程４：２－（２－アミノエトキシ）エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）－３－オキソプロピル］－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

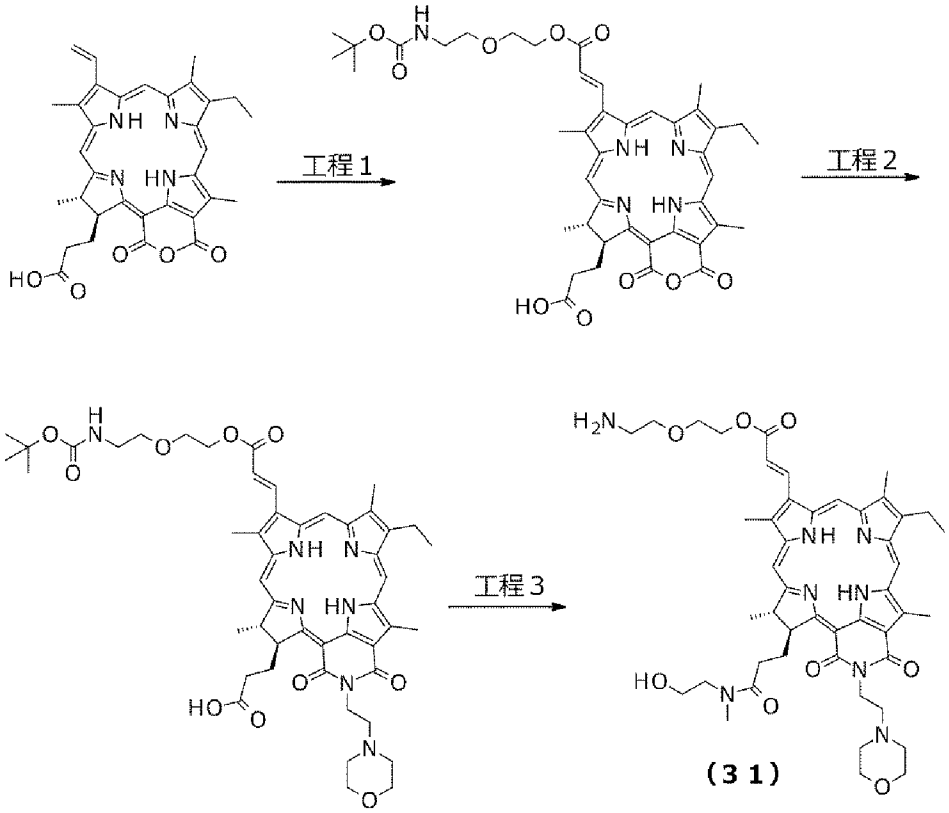
上記工程１で得られた化合物（１．３６ｇ）を用い、実施例９６の工程３～工程５と同様に反応を実施し、標題化合物（５８ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:852$(M+H)^+$.λmax=724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67(1H,s),9.45(1H,s),9.04(1H,d,J=15.7Hz),8.69(1H,s),7.09(1H,d,J=15.7Hz),5.39(1H,dd,J=9.7,4.8Hz),4.72-4.57(4H,m),4.43(1H,q,J=7.0Hz),4.34-4.29(1H,m),4.19-4.14(1H,m),3.92(2H,t,J=4.8Hz),3.85(3H,s),3.84-3.82(2H,m),3.78(4H,t,J=4.5Hz),3.70-3.64(4H,m),3.47(3H,s),3.21(3H,s),3.00-2.94(4H,m),2.82-2.75(5H,m),2.59-2.46(2H,m),1.88-1.80(1H,m),1.79(3H,t,J=7.0Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),-0.16(1H,brs),-0.21(1H,brs).

[0712] ［実施例９８］クロリン誘導体（３１）の合成

[化223]



工程１：３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－［（１３Ｅ）－２，２－ジメチル－４，１２－ジオキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザテトラデカ－１３－エン－１４－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－オキサ－８，２４，２５，２６－テトラアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパン酸

Purpurin 18（２．００ｇ）および実施例９６工程１で得られた化合物（９．１８ｇ）を用い、実施例９６の工程３と同様に反応を実施し、標題化合物（２．３１ｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :9.57(1H,s),9.34(1H,s),8.93(1H,d,J=15.9Hz),8.65(1H,s),7.02(1H,d,J=15.9Hz),5.19(1H,d,J=8.6Hz),5.02(1H,s),4.60-4.56(2H,m),4.43

-4.38(1H,m),3.92-3.88(2H,m),3.76(3H,s),3.71-3.67(2H,m),3.60-3.56(2H,m),3.45-3.40(5H,m),3.13(3H,s),2.84-2.77(1H,m),2.53-2.46(2H,m),2.02-1.95(1H,m),1.73(3H,d,J=6.1Hz),1.62(3H,t,J=7.4Hz),1.42(9H,brs),-0.11(1H,brs).

[0713] 工程２：３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－［（１３Ｅ）－２，２－ジメチル－４，１２－ジオキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザテトラデカ－１３－エン－１４－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパン酸

上記工程１で得られた化合物（８７ｍｇ）を用い、実施例９６の工程４と同様に反応を実施し、標題化合物（４５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:908$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.56(1H,s),9.37(1H,s),9.01(1H,d,J=15.9Hz),8.52(1H,s),7.07(1H,d,J=15.9Hz),5.32-5.29(1H,m),5.04-5.00(1H,m),4.61-4.58(2H,m),4.56-4.50(2H,m),4.22-4.18(1H,m),3.93-3.88(2H,m),3.83-3.79(4H,m),3.76(3H,s),3.71-3.68(2H,m),3.61-3.56(2H,m),3.45-3.39(6H,m),3.16(3H,s),3.04-3.00(2H,m),2.89-2.84(4H,m),2.58-2.52(1H,m),2.21-2.10(2H,m),1.91-1.84(1H,m),1.67-1.60(6H,m),1.42(9H,brs),-0.37(1H,brs).

[0714] 工程３：２－（２－アミノエトキシ）エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，

２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

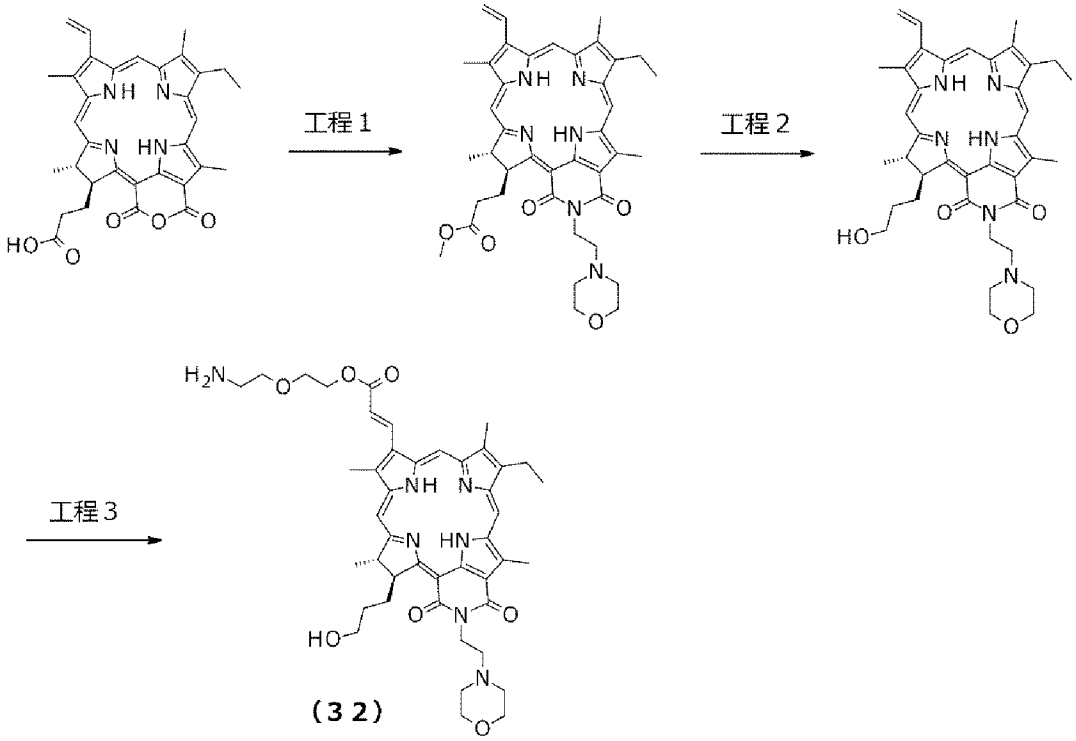
上記工程２で得られた化合物（３８ｍｇ）のテトラヒドロフラン（０．８４ｍＬ）溶液に、２－（メチルアミノ）エタノール（３．８ｍｇ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスファート（ＨＡＴＵ）（１９ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２２ｍＬ）を加えて室温で４時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製して縮合中間体を得た。この縮合中間体に実施例９６工程５と同様の反応を実施し、標題化合物（３９ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:865(M+H)$^+$.λmax=724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$)δ:9.68-9.67(1H,m),9.46-9.45(1H,m),9.05(1H,d,J=15.9Hz),8.72(1H,s),7.09(1H,d,J=15.9Hz),5.27-5.17(1H,m),4.85-4.79(2H,m),4.65-4.60(2H,m),4.48-4.44(1H,m),4.05-4.00(3H,m),3.94-3.92(5H,m),3.86-3.81(4H,m),3.69-3.62(6H,m),3.50-3.46(3H,m),3.23-3.18(5H,m),2.98-2.96(2H,m),2.81-2.78(1H,m),1.77-1.75(3H,m),1.71-1.68(3H,m).

[0715] ［実施例９９］クロリン誘導体（３２）の合成

[化224]



[0716] 工程１：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－エテニル－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

Purpurin 18（１．１９ｇ）と４－（２－アミノエチル）モルホリン（１．３８ｍＬ）を用い、実施例９６工程２，および工程４と同様に反応を実施し、標題化合物（３７９ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :9.65(1H,s),9.39(1H,s),8.58(1H,s),7.92(1H,dd,J=17.5,11.5Hz),6.30(1H,dd,J=17.5,1.2Hz),6.17(1H,dd,J=11.5,1.2Hz),5.36(1H,dd,J=8.8,2.1Hz),4.64(2H,t,J=7.3Hz),4.35(1H,q,J=7.3Hz),3.84(3H,s),3.78(4H,t,J=4.5Hz),3.67(2H,q,J=7.7Hz),3.56(3H,s),3.36(3H,s),3.19(3H,s),2.96(2H,td,J=5.5,2.8Hz),2.80-2.73(4H,m),2.72-2.64(1H,m),2.46-2.29(2H,m),2.04-

1.95(1H,m),1.75(3H,d,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),-0.12(2H,brs).

[0717] 工程２：（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－エテニル－１２－エチル－２３－（３－ヒドロキシプロピル）－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－３，５－ジオン

[0718] 上記工程１で得られた化合物（４０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１．９ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウム（１．００ｍｏｌ／Ｌトルエン溶液、０．１５ｍＬ）を加えて－７８℃にて１．５時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて反応停止したのち、クロロホルムと酒石酸カリウムナトリウム水溶液を加えて分液した。水層をさらにクロロホルムで２回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［（ヘキサン：クロロホルム＝１：１）／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（３７ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:663$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.64-9.60(1H,m),9.39-9.34(1H,m),8.58-8.55(1H,m),7.95-7.86(1H,m),6.31-6.27(1H,m),6.18-6.15(1H,m),5.34-5.32(1H,m),4.64(2H,t,J=7.0Hz),4.37-4.31(1H,m),4.23-4.16(1H,m),3.92-3.89(1H,m),3.84-3.76(7H,m),3.69-3.61(2H,m),3.49-3.45(1H,m),3.37-3.33(3H,m),3.19-3.15(3H,m),2.97-2.92(2H,m),2.79-2.73(4H,m),2.49-2.43(1H,m),2.30-2.24(1H,m),2.06-2.01(1H,m),1.89-1.82(1H,m),1.76-1.72(3H,m),1.68-1.65(3H,m),0.18-0.08(2H,m).

工程３：２－（２－アミノエトキシ）エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－（３－ヒドロキシプロピル）－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－

（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

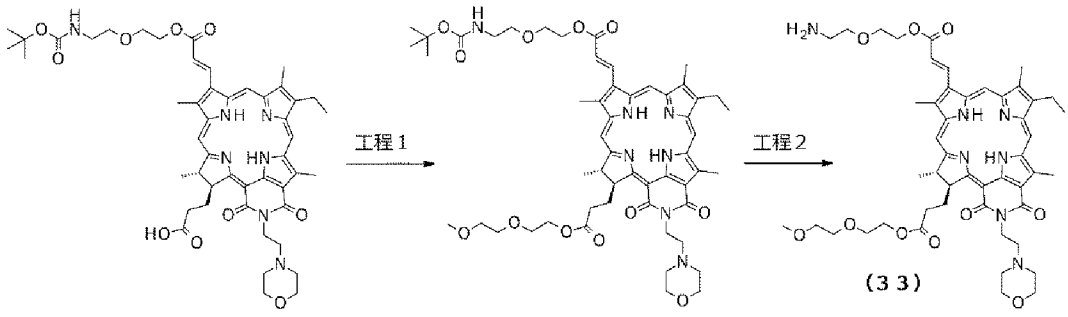
[0719] 上記工程２で得られた化合物（３２ｍｇ）を用い、実施例９６工程３、及び工程５と同様に反応を実施し、標題化合物（１４．４ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:794$(M+H)^+$．λmax=725nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.60(1H,s),9.38(1H,s),9.01(1H,d,J=16.3Hz),8.66(1H,s),7.24-7.16(1H,m),7.07(1H,d,J=16.3Hz),5.35(1H,d,J=9.1Hz),4.66-4.59(4H,m),4.39(1H,q,J=7.3Hz),4.21-4.14(1H,m),3.93-3.90(3H,m),3.81(3H,s),3.78(5H,t,J=4.5Hz),3.69-3.59(4H,m),3.45(3H,s),3.17(3H,s),2.99(2H,t,J=5.4Hz),2.94(2H,t,J=7.3Hz),2.78-2.74(4H,m),2.31-2.24(1H,m),2.09-2.01(1H,m),1.89-1.82(1H,m),1.75(3H,d,J=7.3Hz),1.66(3H,t,J=7.6Hz),1.58-1.50(1H,m),-0.08(2H,m).

[0720] ［実施例１００］クロリン誘導体（３３）の合成

[化225]



[0721] 工程１：２－｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エトキシ｝エチル （２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－｛３－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］－３－オキソプロピル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８

，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサー１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパー２－エノアート

実施例９８工程２で得られた化合物（３７．７ｍｇ）および２－（２－メトキシエトキシ）エタン－１－オール（２４．９ｍｇ）を用い、実施例９７工程１と同様に反応を実施し、標題化合物（２６．３ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1010(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.68(1H,s),9.47(1H,s),9.06(1H,d,J=16.3Hz),8.69(1H,s),7.10(1H,d,J=16.3Hz),5.40-5.38(1H,m),5.01-4.99(1H,m),4.68-4.58(4H,m),4.39(1H,q,J=7.3Hz),4.17-4.05(2H,m),3.90(2H,t,J=4.5Hz),3.85(3H,s),3.78(4H,t,J=4.5Hz),3.70-3.65(4H,m),3.58-3.47(7H,m),3.44-3.41(4H,m),3.27(3H,s),3.22(3H,s),2.98-2.91(2H,m),2.74-2.69(5H,m),2.47-2.40(1H,m),2.36-2.28(1H,m),2.04-1.98(1H,m),1.76(3H,d,J=7.3Hz),1.69(3H,t,J=7.9Hz),1.43(9H,s),-0.20(1H,brs),-0.25(1H,brs).

[0722] 工程２：２－（２－アミノエトキシ）エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－｛３－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］－３－オキソプロピル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサー１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパー２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（２２．１ｍｇ）を用い、実施例９６工程５と同様に反応を実施し、標題化合物（１８．１ｍｇ）を得た。

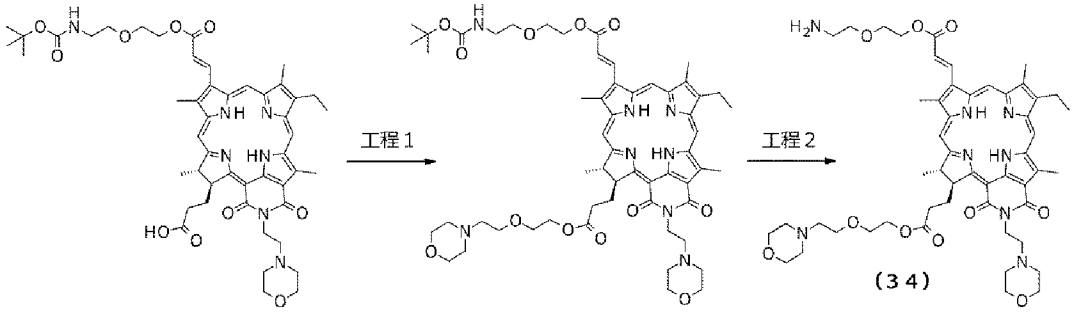
MS(ESI)m/z:910(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.66(1H,s),9.45(1H,s),9.05(1H,d,J=15.9Hz),8.69(1H,s),7.09(1H,d,J=15.9Hz),5.40(1H,dd,J=8.6,2.5Hz),4.68-4.59(4H,m),4.39(1H,q,

J=6.7Hz),4.17-4.05(2H,m),3.92(2H,t,J=4.9Hz),3.84(3H,s),3.78(4H,t,J=4.6Hz),3.77-3.74(1H,m),3.70-3.63(4H,m),3.63-3.59(1H,m),3.58-3.49(4H,m),3.48(3H,s),3.44-3.40(2H,m),3.26(3H,s),3.21(3H,s),2.99(2H,t,J=5.2Hz),2.97-2.88(2H,m),2.82-2.74(4H,m),2.73-2.65(1H,m),2.49-2.39(1H,m),2.35-2.25(1H,m),2.06-1.96(1H,m),1.77(3H,d,J=7.4Hz),1.68(3H,t,J=7.4Hz),-0.22(1H,brs),-0.27(1H,brs).

[0723] ［実施例１０１］クロリン誘導体（３４）の合成

[化226]



[0724] 工程１、工程２：２－（２－アミノエトキシ）エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－２３－（３－｛２－［２－（モルホリン－４－イル）エトキシ］エトキシ｝－３－オキソプロピル）－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例９８工程２で得られた化合物（４８．８ｍｇ）を用い、実施例１００と同様に反応を実施し、標題化合物（１９．６ｍｇ）を得た。

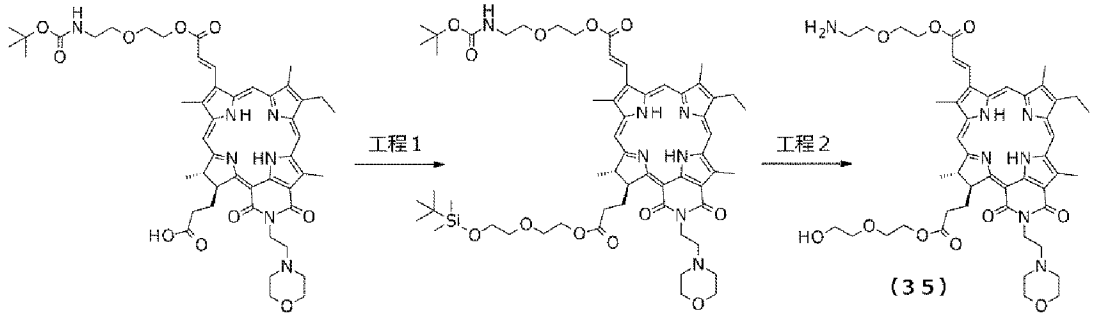
MS(ESI)m/z:965$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.69(1H,s),9.48(1H,s),9.06(1H,J=16.3Hz,d),8.69(1H,s),7.10(1H,J=16.3Hz,d),5.41-5.38(1H,m),4.66-4.60(4H,m),4.39(1H,J=7.1Hz,q)

,4.15-4.03(2H,m),3.93-3.91(2H,m),3.86(3H,s),3.79-3.77(4H,m),3.70-3.67(5H,m),3.62-3.58(4H,m),3.50-3.46(8H,m),3.22(3H,s),2.98-2.94(4H,m),2.73-2.68(5H,m),2.45-2.42(3H,m),2.34-2.30(5H,m),2.06-1.96(1H,m),1.76(3H,J=7.3Hz,d),1.69(3H,J=7.6Hz,t),-0.19(1H,brs),-0.24(1H,brs).

[0725] ［実施例１０２］クロリン誘導体（３５）の合成

[化227]



[0726] 工程１、工程２：２－（２－アミノエトキシ）エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－｛３－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］－３－オキソプロピル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例９８工程２で得られた化合物（１００ｍｇ）を用い、実施例１００と同様に反応を実施し、標題化合物（５７．６ｍｇ）を得た。

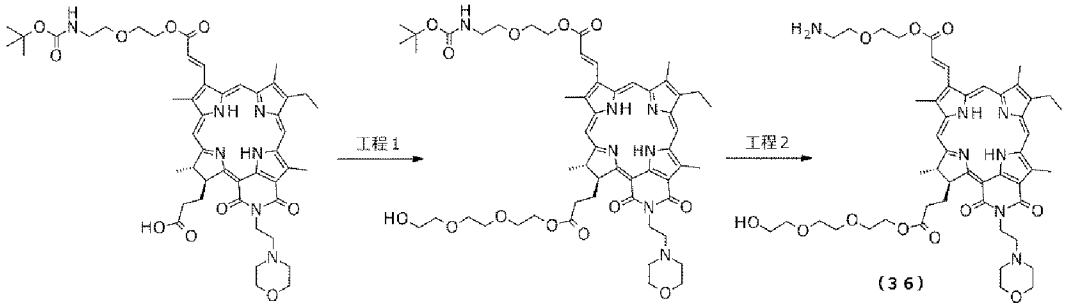
MS(ESI)m/z:896(M+H)$^+$.λmax=725nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.69(1H,s),9.48(1H,s),9.06(1H,d,J=15.7Hz),8.69(1H,s),7.10(1H,d,J=15.7Hz),5.40(1H,d,J=8.5Hz),4.67-4.63(2H,m),4.62-4.59(2H,m),4.39(1H,q,J=7.3Hz),4.20-4.07(2H,m),3.92(2H,t,J=4.2Hz),3.86(3H,s),3.81-3.76(4H,m),3.71-3.61(6H,m),3.58-3.55(2H,m),3.50-3.46(5H,m),3.23(3H,s),2.98(4H,t,J=4.8Hz),2.80-2.75(5H,m),2.45-2.35(2H,m),2.03-1.97(1H,m)

,1.77(3H,d,J=6.7Hz),1.69(3H,t,J=7.3Hz),-0.19(1H,brs),-0.24(1H,brs).

[0727] ［実施例１０３］クロリン誘導体（３６）の合成

[化228]



[0728] 工程1、工程２：２－（２－アミノエトキシ）エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－（３－｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ｝－３－オキソプロピル）－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

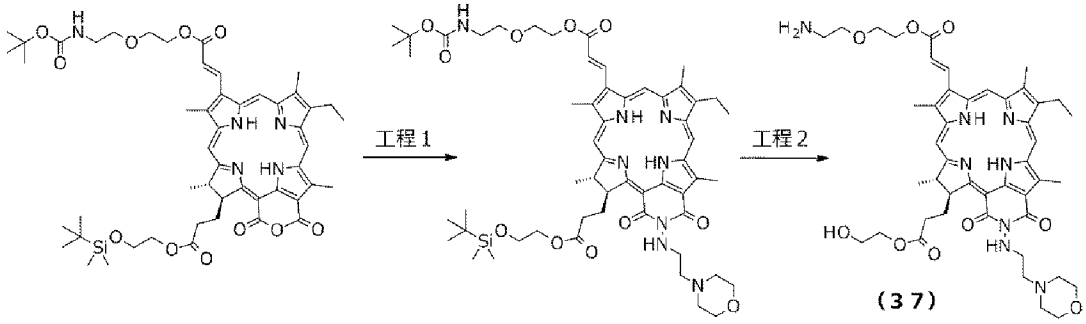
実施例９８工程２で得られた化合物（１６０ｍｇ）を用い、実施例１００と同様に反応を実施し、標題化合物（１０４ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:940$(M+H)^+$.λmax=724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68(1H,s),9.48(1H,s),9.06(1H,d,J=16.3Hz),8.69(1H,s),7.10(1H,d,J=16.3Hz),5.39(1H,dd,J=8.8,2.7Hz),4.68-4.59(4H,m),4.40(1H,q,J=7.3Hz),4.19-4.05(2H,m),3.94-3.90(2H,m),3.86(3H,s),3.79(4H,t,J=4.5Hz),3.72-3.64(4H,m),3.60-3.51(8H,m),3.48(3H,s),3.47-3.45(2H,m),3.23(3H,s),3.00-2.95(4H,m),2.80-2.65(5H,m),2.53-2.29(2H,m),2.06-1.96(1H,m),1.76(3H,d,J=7.3Hz),1.69(3H,t,J=7.9Hz),-0.19(1H,brs),-0.24(1H,brs).

[0729] ［実施例１０４］クロリン誘導体（３７）の合成

[化229]



[0730] 工程１：２－｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エトキシ｝エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エトキシ）－３－オキソプロピル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－｛［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例９７工程２にて得られた化合物（３００ｍｇ）と２－モルホリノエチルヒドラジン（２２９ｍｇ）を用い、実施例９６工程４と同様に反応を実施し、標題化合物（８１．５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1081(M+H)

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.65(1H,s),9.44(1H,s),9.05(1H,d,J=16.4Hz),8.66(1H,s),7.09(2H,d,J=16.0Hz),5.32-5.29(1H,m),5.00(1H,s),4.60-4.58(2H,m),4.39(1H,q,J=7.2Hz),4.04-4.00(2H,m),3.90(2H,t,J=4.7Hz),3.86-3.83(2H,m),3.85(3H,s),3.76-3.74(1H,m),3.70-3.64(6H,m),3.59-3.55(2H,m),3.47(3H,s),3.45-3.41(4H,m),0.89-5.36(1H,m),3.21(3H,s),2.94-2.62(6H,m),2.50-2.39(2H,m),1.74(3H,d,J=7.4Hz),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.43(9H,s),0.77(9H,s),-0.05(3H,s),-0.06(3H,s),-0.09(2H,brs).

[0731] 工程２：２－（２－アミノエトキシ）エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１

０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）－３－オキソプロピル］－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－｛［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

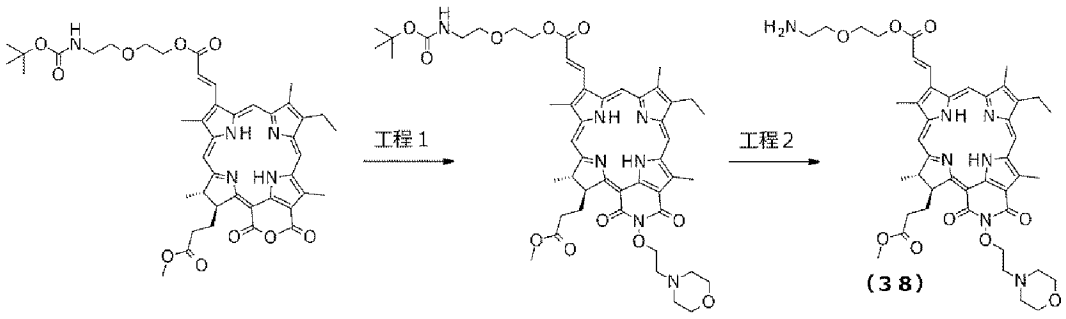
上記工程１にて得られた化合物（８１．０ｍｇ）を用い、実施例９６工程５と同様に反応を実施し、標題化合物（３１．０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:867$(M+H)^+$.λmax=728nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.59(1H,s),9.32(1H,s),8.94(1H,d,J=16.4Hz),8.63(1H,s),7.02(1H,d,J=16.4Hz),5.33(1H,dd,J=10.0,2.5Hz),4.60(2H,t,J=4.7Hz),4.49-4.38(2H,m),4.16(1H,ddd,J=11.7,7.0,2.3Hz),4.03(1H,ddd,J=12.5,7.0,2.3Hz),3.91(2H,t,J=4.7Hz),3.88-3.82(6H,m),3.82(3H,s),3.76(1H,dd,J=11.5,3.3Hz),3.70-3.60(5H,m),3.46-3.37(2H,m),3.41(3H,s),3.16(3H,s),2.99(2H,t,J=5.1Hz),2.96-2.91(1H,m),2.87-2.80(2H,m),2.76-2.51(6H,m),2.34-2.12(2H,m),1.77(3H,d,J=7.4Hz),1.66(3H,t,J=7.6Hz),-0.10(2H,brs).

[0732] ［実施例１０５］クロリン誘導体（３８）の合成

[化230]



[0733] 工程１、工程２：２－（２－アミノエトキシ）エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－１３，１８，２２，２７－テトラ

メチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エトキシ］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

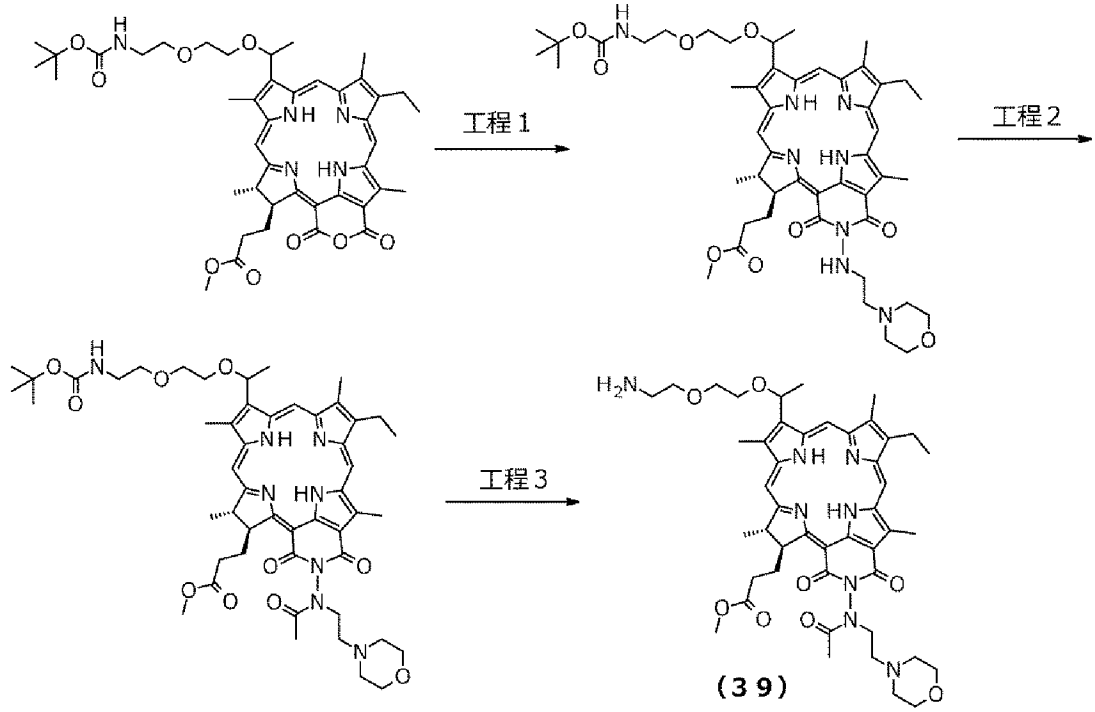
実施例９６工程３にて得られた化合物（５００ｍｇ）を用い、実施例１０４と同様に反応を実施し、標題化合物（６０．５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:838$(M+H)^+$.λmax=726nm(MeOH).

^{1}H-NMR(CDCl3)δ:9.63(1H,s),9.39(1H,s),8.98(1H,d,J=16.0Hz),8.62(1H,s),7.05(1H,d,J=16.4Hz),5.30(1H,d,J=8.2Hz),4.68(2H,t,J=5.3Hz),4.60(2H,t,J=4.7Hz),4.38(1H,q,J=7.3Hz),3.91(2H,t,J=4.7Hz),3.84-3.80(4H,m),3.83(3H,s),3.68-3.62(6H,m),3.57(3H,s),3.43(3H,s),3.19(3H,s),3.09(2H,t,J=5.3Hz),2.99(2H,t,J=5.3Hz),2.84-2.70(5H,m),2.47-2.39(2H,m),2.01-1.94(1H,m),1.73(3H,d,J=7.4Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),0.04--0.05(2H,brm).

[0734] ［実施例１０６］クロリン誘導体（３９）の合成

[化231]



[0735] 工程１：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－（２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザトリデカン－１２－イル）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－｛［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

実施例２６工程３にて得られた化合物（２００ｍｇ）を用い、実施例９６工程４と同様に反応を実施し、標題化合物（１３９ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:911$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68(1H,s),9.62(1H,s),8.52(1H,s),5.90-5.85(1H,m),5.28(1H,d,J=9.1Hz),4.98(1H,brs),4.34(1H,q,J=7.3Hz),3.96-3.91(1H,m),3.88-3.81(4H,m),3.83(3H,s),3.77-3.65(7H,m),3.60-3.50(2H,m),3.57(3H,s),3.49-3.33(4H,m),3.32(3H,s),3.19(3H,s),2.92-2.81(1H,m),2.75-2.65(2H,m),2.52-2.42(2H,m),2.11-2.09(3H,m),2.02-1.96(1H,m),1.72(3H,d,J=6.7Hz),1.67(6H,t,J=6.0Hz),1.39(9H,s),0.10-0.00(2H,brm).

[0736] 工程２：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－４－｛アセチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－１７－（２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザトリデカン－１２－イル）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

上記工程１にて得られた化合物（４５ｍｇ）とピリジン（０．５ｍＬ）のクロロホルム溶液（０．５ｍＬ）に、無水酢酸（２８．９μＬ）を室温で滴下し、反応混合物を室温で攪拌した。原料消失後、反応混合物に水を加え、

反応混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（３１．１ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:953(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.71(1H,s),9.65(1H,s),8.54(1H,s),5.88(1H,q,J=6.2Hz),5.38-5.19(1H,m),5.01(1H,brs),4.42-4.27(2H,m),4.23-4.00(1H,m),3.85-3.81(1H,m),3.84(3H,s),3.77-3.65(6H,m),3.60-3.53(5H,m),3.50-3.44(1H,m),3.36-3.30(3H,m),3.32(3H,s),3.19(3H,s),3.09-2.96(4H,m),2.91-2.85(1H,m),2.81-2.52(2H,m),2.43-2.34(6H,m),2.13-2.09(3H,m),1.99-1.89(1H,m),1.77-1.74(3H,m),1.69(3H,t,J=7.3Hz),1.40(9H,s),0.27-0.23(1H,m),0.11(1H,brs).

[0737] 工程３：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－４－｛アセチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－１７－｛１－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

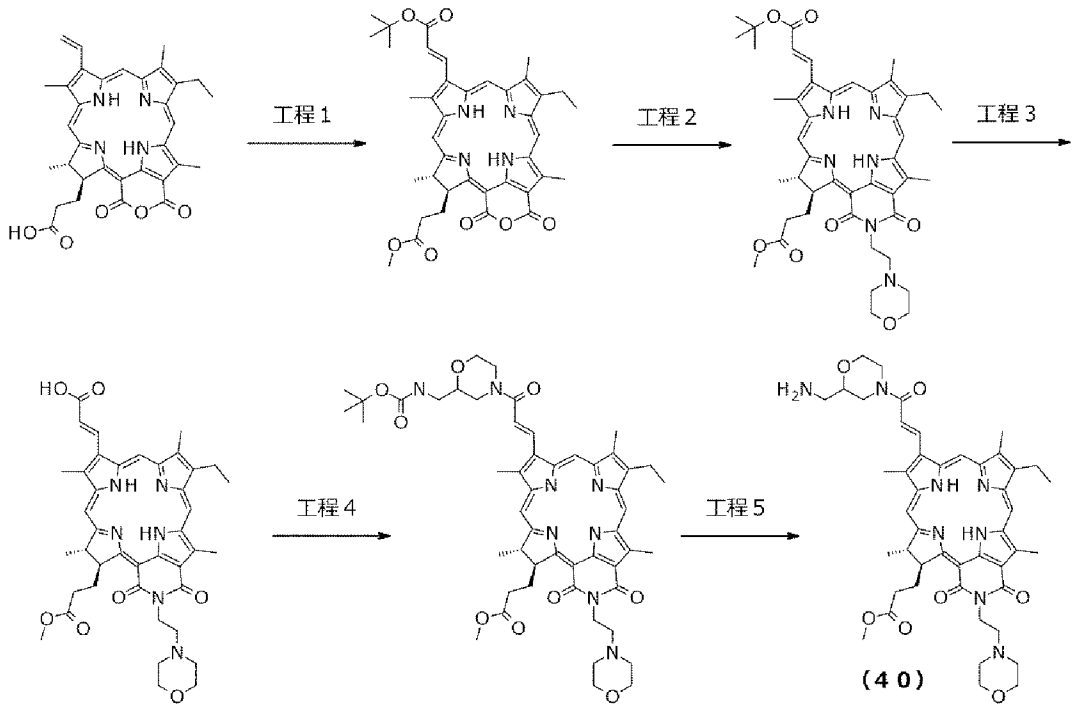
上記工程２にて得られた化合物（３１．１ｍｇ）を用い、実施例９６工程５と同様に反応を実施し、標題化合物（８．７ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:853(M+H)$^+$.λmax=701nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.77-9.70(1H,m),9.66-9.60(1H,m),8.54-8.53(1H,m),5.90-5.85(1H,m),5.34-5.27(1H,m),4.94(1H,brs),4.39-4.26(2H,m),4.16-4.01(1H,m),3.84(3H,s),3.77-3.65(7H,m),3.60-3.53(5H,m),3.50-3.44(1H,m),3.36-3.30(3H,m),3.32(3H,s),3.19(3H,s),3.09-2.96(4H,m),2.91-2.85(1H,m),2.81-2.52(2H,m),2.43-2.34(7H,m),2.13-2.09(3H,m),1.99-1.89(1H,m),1.77-1.74(3H,m),1.69(3H,m),0.27-0.23(1H,m),0.11(1H,m).

[0738] ［実施例１０７］クロリン誘導体（４０）の合成

[化232]



[0739] 工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－オキサ－８，２４，２５，２６－テトラアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

Purpurin 18（２．０８ｇ）を用い、実施例９６工程２、及び工程3と同様に反応を実施し、標題化合物（１．４１ｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :9.65(1H,s),9.46(1H,s),8.91(1H,d,J=16.6Hz),8.67(1H,s),6.98(1H,d,J=16.6Hz),5.22(1H,d,J=7.4Hz),4.42(1H,q,J=7.4Hz),3.81(3H,s),3.66(2H,q,J=7.6Hz),3.60(3H,s),3.46(3H,s),3.20(3H,s),2.78-2.72(1H,m),2.48-2.44(2H,m),1.99(1H,td,J=9.7,5.3Hz),1.76(3H,d,J=7.4Hz),1.72(9H,s),1.68(3H,t,J=7.7Hz),0.03(1H,brs),-0.16(1H,brs).

[0740] 工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程１の化合物（１．４１ｇ）を用い、実施例９６工程４と同様に反応を実施し、標題化合物（１．０１ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:791(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68(1H,s),9.48(1H,s),8.95(1H,d,J=15.7Hz),8.68(1H,s),6.99(1H,d,J=15.7Hz),5.39-5.37(1H,m),4.64(2H,t,J=7.0Hz),4.38(1H,q,J=7.3Hz),3.85(3H,s),3.78(4H,t,J=4.5Hz),3.68(2H,q,J=7.7Hz),3.56(3H,s),3.47(3H,s),3.22(3H,s),2.97-2.96(2H,m),2.73-2.68(5H,m),2.46-2.31(2H,m),2.09-1.92(1H,m),1.76(3H,s),1.72(9H,s),1.69(3H,t,J=7.6Hz),-0.17--0.19(2H,brm).

工程３：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノイック酸

[0741]　実施例９６工程２で得た化合物（１．０１ｇ）のジクロロメタン溶液（４ｍＬ）にトリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣に、飽和重曹水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで３回抽出した。有機層を水および飽和食

塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（８８９．３ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:735$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR(DMSO-D_6)δ:9.39(1H,s),8.91(1H,s),8.81(1H,s),8.50(1H,d,J=16.3Hz),6.71(1H,d,J=16.3Hz),5.26-5.25(1H,m),4.52-4.47(3H,m),3.65-3.62(5H,m),3.47(3H,s),3.40-3.33(2H,m),3.17(3H,s),2.92-2.79(6H,m),2.68-2.62(6H,m),2.47-2.32(2H,m),1.88(1H,t,J=11.8Hz),1.75(3H,d,J=7.3Hz),1.45(3H,t,J=7.6Hz),-0.80(1H,brs),-0.97(1H,brs).

[0742] 工程４：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－［（１Ｅ）－３－（２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］メチル｝モルホリン－４－イル）－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

上記工程３で得られた化合物（３８．３ｍｇ）を用い、実施例９８工程３と同様に反応を実施し、標題化合物（４３．３ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:933$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67(1H,s),9.46(1H,s),9.04(1H,d,J=15.1Hz),8.66(1H,s),7.41(1H,d,J=15.1Hz),5.39-5.37(1H,m),4.97-4.95(1H,m),4.79-4.76(1H,m),4.65-4.62(2H,m),4.39(1H,q,J=7.3Hz),4.13-4.10(2H,m),3.85(3H,s),3.78-3.76(5H,m),3.72-3.65(3H,m),3.57(3H,s),3.46(3H,s),3.38-3.31(1H,m),3.20(3H,s),2.98-2.88(3H,m),2.80(2H,s),2.75-2.68(5H,m),2.42-2.37(2H,m),2.05-1.96(1H,m),1.76(3H,d,J=7.3Hz),1.69(3H,t,J=7.6Hz),1.48-1.44(9H,m),-0.20(2H,s).

[0743] 工程５：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－｛（１Ｅ）－３－［２－（アミノメチル）モルホリン－４－イル］－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

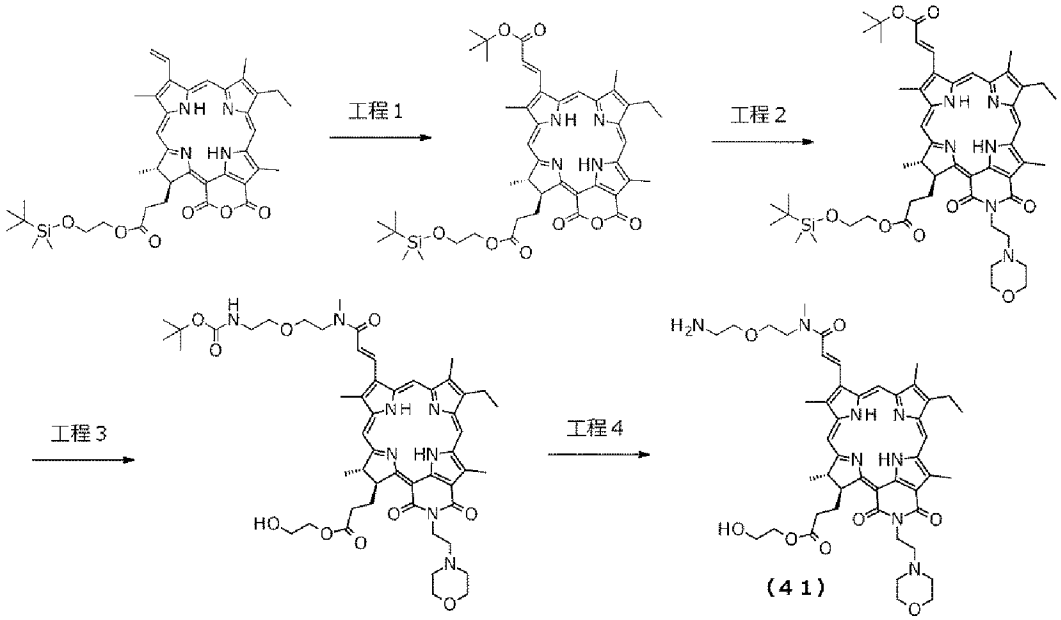
上記工程４で得られた化合物（５３．３ｍｇ）を用い、実施例９６工程５と同様に反応を実施し、標題化合物（３４．６ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:833$(M+H)^+$.λmax:719nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68(1H,s),9.47(1H,s),9.02(1H,d,J=15.7Hz),8.66(1H,s),7.43(1H,d,J=15.7Hz),5.39-5.37(1H,m),4.78-4.75(1H,m),4.65-4.63(2H,m),4.38(1H,q,J=7.3Hz),4.15-4.13(2H,m),3.85(3H,s),3.78-3.75(5H,m),3.68(2H,q,J=7.6Hz),3.60-3.57(5H,m),3.46(3H,s),3.20(3H,s),3.02-2.88(5H,m),2.75-2.68(5H,m),2.44-2.32(2H,m),2.04-1.96(1H,m),1.76(3H,d,J=7.3Hz),1.69(3H,t,J=7.6Hz),-0.20(2H,s).

[0744] ［実施例１０８］クロリン誘導体（４１）の合成

[化233]



[0745] 工程１～工程４：２－ヒドロキシエチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－［（１Ｅ）－３－｛［２－（２－アミノエトキシ）エチル］（メチル）アミノ｝－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

実施例９７工程１にて得られた化合物（５４５．０ｍｇ）を用い、実施例１０７と同様に反応を実施し、標題化合物（７３．２ｍｇ）を得た。

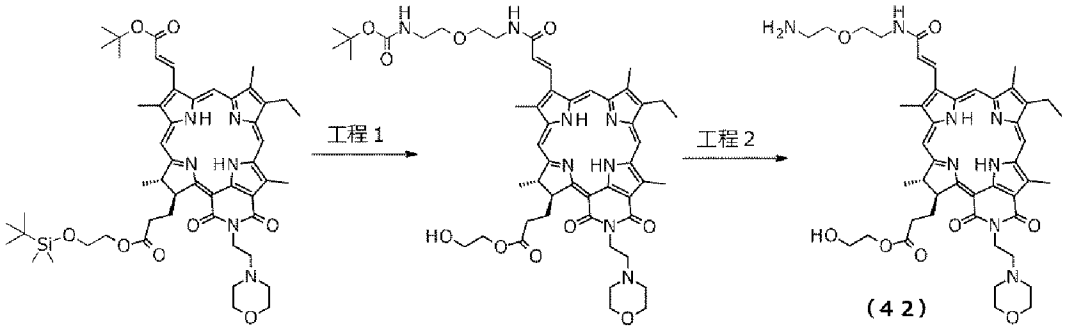
MS(ESI)m/z:865(M+H)$^+$.λmax:720nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.65(1H,s),9.48(1H,d,J=4.8Hz),8.97(1H,dd,J=15.7,6.7Hz),8.65(1H,d,J=4.8Hz),7.62-7.49(1H,m),5.39(1H,d,J=9.7Hz),4.71-4.57(2H,m),4.42(1H,q,J=7.1Hz),4.34-4.09(3H,m),3.90-3.74(14H,m),3.66(2H,q,J=7.3Hz),3.60-3.57(2H,m),3.48-3.46(5H,m),3.28(2H,s),3.19(3H,s),2.96(3H,q,J

=6.7Hz),2.85-2.69(6H,m),2.59-2.42(2H,m),1.92-1.83(1H,m),1.78-1.76(3H,m),1.68(3H,t,J=7.6Hz),-0.13(2H,brs).

[0746] ［実施例１０９］クロリン誘導体（４２）の合成

[化234]



[0747] 工程１、工程２：２－ヒドロキシエチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－［（１Ｅ）－３－｛［２－（２－アミノエトキシ）エチル］アミノ｝－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

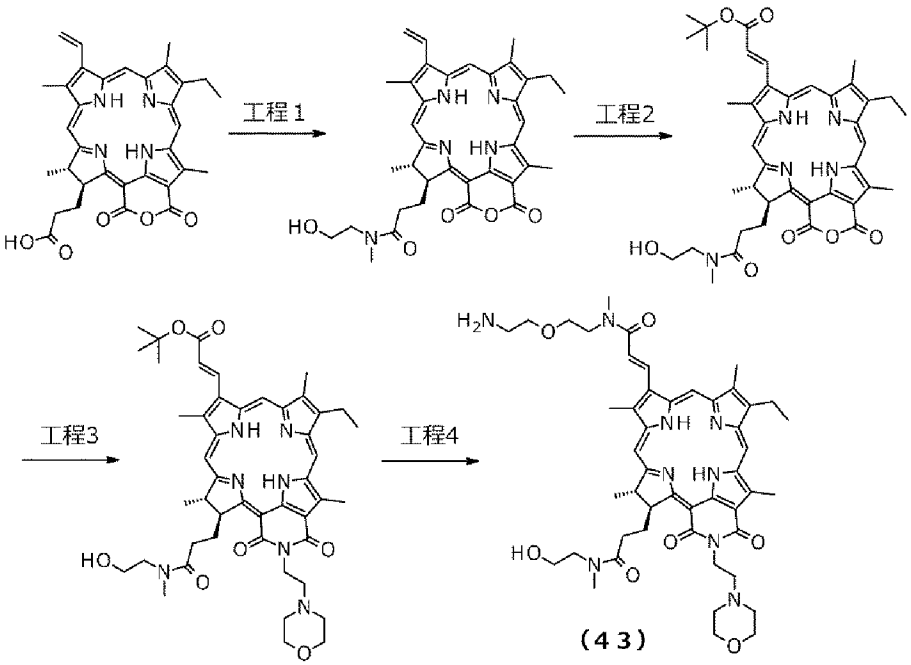
実施例１０８工程２にて得られた化合物（９０．０ｍｇ）を用い、実施例１０７工程３～工程５と同様に反応を実施し、標題化合物（７３．２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:851(M+H)$^+$.λmax:720nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.61(1H,s),9.41(1H,s),8.96(1H,d,J=15.7Hz),8.63(1H,s),7.00(1H,d,J=15.7Hz),6.87-6.85(1H,brm),5.38-5.36(1H,m),4.71-4.56(2H,m),4.40(1H,q,J=7.5Hz),4.34-4.29(1H,m),4.19-4.14(1H,m),3.82-3.78(15H,m),3.65-3.62(5H,m),3.43(3H,s),3.17(3H,s),2.99-2.94(4H,m),2.81-2.76(5H,m),2.57-2.45(2H,m),1.84-1.82(1H,m),1.76(3H,d,J=7.3Hz),1.66(3H,t,J=7.6Hz),-0.19--0.21(2H,brm).

[0748] ［実施例１１０］クロリン誘導体（４３）の合成

[化235]



[0749] 工程１：３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－エテニル－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－オキサ－８，２４，２５，２６－テトラアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルプロパンアミド

Purpurin 18（４５８ｍｇ）を用い、実施例９８工程３と同様の反応を実施し、標題化合物（３４８ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:622$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.58-9.55(1H,m),9.35-9.31(1H,m),8.58-8.54(1H,m),7.87(1H,dd,J=18.1,11.5Hz),6.30(1H,dd,J=18.1,1.2Hz),6.19(1H,dd,J=11.5,1.2Hz),5.15-5.04(1H,m),4.50(1H,q,J=7.3Hz),3.87-3.69(6H,m),3.63(2H,q,J=7.7Hz),3.45-3.37(2H,m),3.35-3.32(3H,m),3.17(3H,s),3.15(3H,s),3.00-2.91(1H,m),2.80-2.72(1H,m),2.47-2.40(1H,m),1.95-1.84(1H,m),1.76-1.69(3H,m),1.

66(3H,t,J=7.6Hz),0.35(1H,brs),0.03(1H,brs).

[0750] 工程２～工程4：（２Ｅ）－Ｎ－［２－（２－アミノエトキシ）エチル］－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］－Ｎ－メチルプロパ－２－エンアミド

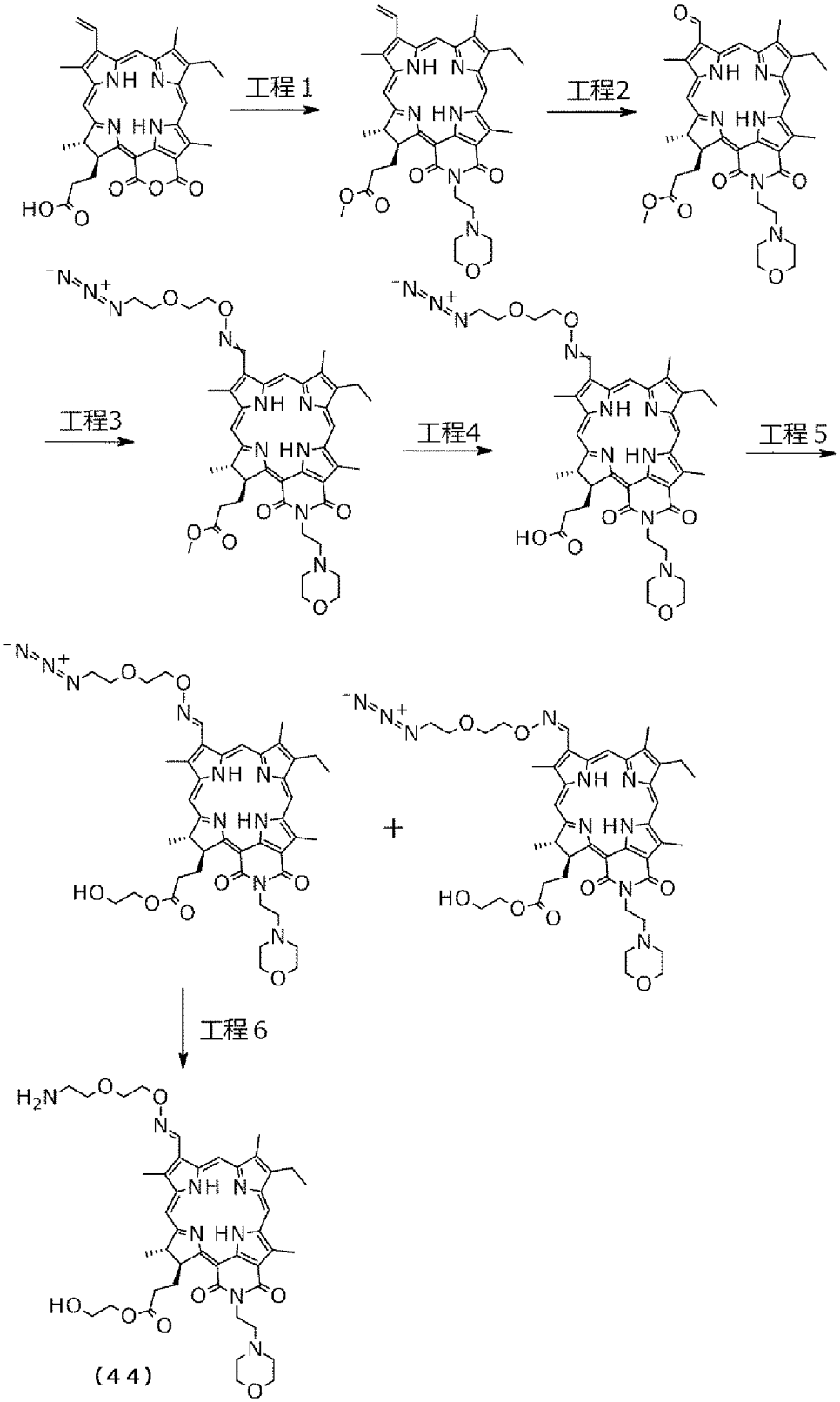
上記工程１で得られた化合物（２０５ｍｇ）を用い、実施例１０７工程２～工程５と同様に反応を実施し、標題化合物（３６．５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:878$(M+H)^+$.λmax:720nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=5/1)δ:9.65-9.62(1H,m),9.47-9.44(1H,m),8.96(1H,d,J=15.7Hz),8.70-8.67(1H,m),7.59-7.46(1H,m),5.30-5.20(1H,m),4.67-4.61(2H,m),4.51-4.45(1H,m),3.93-3.87(2H,m),3.86-3.80(7H,m),3.77-3.51(6H,m),3.49-3.44(5H,m),3.40-3.28(4H,m),3.19(3H,s),3.12-3.08(3H,m),2.90-2.85(3H,m),2.82-2.76(4H,m),2.68-2.60(1H,m),2.45-2.37(1H,m),1.88-1.79(1H,m),1.77-1.72(3H,m),1.68(3H,t,J=7.3Hz),-0.01--0.03(2H,m).

[0751] ［実施例１１１］クロリン誘導体（４４）の合成

[化236]



[0752] 工程１：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ

）－１７－エテニル－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

Purpurin 18（７５２．５　ｍｇ）を用い、実施例９６工程２、及び工程4と同様に反応を実施し、標題化合物（７１０．２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:691$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.62(1H,s),9.37(1H,s),8.58(1H,s),7.91(1H,dd,J=18.0,11.5Hz),6.30(1H,dd,J=18.0,1.4Hz),6.17(1H,dd,J=11.5,1.4Hz),5.38-5.36(1H,m),4.65(2H,t,J=7.2Hz),4.36(1H,q,J=7.2Hz),3.83(3H,s),3.80-3.79(4H,m),3.65(2H,q,J=7.6Hz),3.57(3H,s),3.36(3H,s),3.17(3H,s),2.98-2.96(2H,m),2.74-2.69(5H,m),2.45-2.31(2H,m),2.01(1H,tt,J=16.4,4.6Hz),1.76(3H,d,J=7.4Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),-0.03(1H,brs),-0.13(1H,brs).

[0753] 工程２：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１７－ホルミル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

上記工程１で得られた化合物（７１０．２ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（２５ｍＬ）に、オスミウム（ＶＩ）酸カリウム二水和物（１４．９ｍｇ）、４－メチルモルホリンＮ－オキシド（２４０．９ｍｇ）、過ヨウ素酸ナトリウム（１．１ｇ）および水（１５ｍＬ）を加えて室温で２時間３０分攪拌した。反応液に食塩水とクロロホルムを加え、水層をさらにクロロホルムで２回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を

濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（５１１．５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:693(M+H)+.

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:11.42(1H,s),10.17(1H,s),9.69(1H,s),8.76(1H,s),5.40-5.39(1H,m),4.64-4.63(2H,m),4.40(1H,q,J=7.3Hz),3.87(3H,s),3.78(4H,t,J=4.5Hz),3.70-3.66(5H,m),3.57(3H,s),3.24(3H,s),2.97-2.96(2H,m),2.77-2.67(5H,m),2.44-2.37(2H,m),2.03-1.97(1H,m),1.78(3H,d,J=7.3Hz),1.69(3H,t,J=7.6Hz),-0.19(1H,brs),-0.36(1H,brs).

[0754] 工程３：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－（｛［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］イミノ｝メチル）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

上記工程２で得られた化合物（１１６．２ｍｇ）のピリジン溶液（５ｍＬ）に、Ｏ－［２－（２－アジドエトキシ）エチル］ヒドロキシルアミン（４９．１ｍｇ）を加え、８０℃で１．５時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去し、トルエンで３回共沸して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン：酢酸エチル（１：１）／メタノール］で精製し、標題化合物を幾何異性体の混合物（１２２．１ｍｇ，Ｅ：Ｚ＝５：１）として得た。

MS(ESI)m/z:821(M+H)+

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.94(1H,s),9.66(1H,s),9.39(1H,s),8.62(1H,s),5.37-5.36(1H,m),4.75-4.74(2H,m),4.65-4.63(2H,m),4.36-4.35(1H,m),4.12-4.11(2H,m),3.88-3.86(5H,m),3.79-3.77(4H,m),3.67(2H,q,J=7.5Hz),3.60-3.57(4H,m),3.52-3.51(2H,m),3.43(3H,s),3.19(3H,s),2.96-2.95(2H,m),2.77-2.65(5H,m),

2.41-2.35(2H,m),2.05-1.97(1H,m),1.75(3H,d,J=7.9Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),-0.14(1H,brs).

[0755] 工程４：３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－（｛［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］イミノ｝メチル）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパン酸

上記工程３で得た化合物（４０４．７ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（１６ｍＬ）に、水酸化リチウム一水和物（６２０．６ｍｇ）の水溶液（１０ｍＬ）を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製して標題化合物を幾何異性体の混合物（３２４．１ｍｇ，Ｅ：Ｚ＝５：１）として得た。

MS(ESI)m/z:807(M+H)$^+$

^{1}H-NMR(DMSO-D$_6$)δ:12.01(1H,brs),9.65(1H,s),9.55(1H,s),9.28(1H,s),8.87(1H,s),5.27-5.24(1H,m),4.64(2H,s),4.49(3H,t,J=4.5Hz),4.04(2H,t,J=4.8Hz),3.85-3.80(3H,m),3.63-3.58(9H,m),3.53-3.52(2H,m),3.42(3H,s),2.89(3H,s),2.84-2.77(2H,m),2.65-2.58(4H,m),2.31-2.25(2H,m),1.82-1.76(4H,m),1.47-1.42(3H,m),-0.72--0.76(2H,brm).

[0756] 工程５：（E体）２－ヒドロキシエチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－［（Ｅ）－｛［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］イミノ｝メチル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン

－２３－イル］プロパノアート

（Z体）２－ヒドロキシエチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－［（Ｚ）－｛［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］イミノ｝メチル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

上記工程４で得られた化合物（１８６．１ｍｇ）を用い、実施例９７工程１と同様に反応を実施し、標題の幾何異性体混合物を得た。この混合物を分取ＨＰＬＣ［０．１％トリフルオロ酢酸水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物のE体（１４７．８ｍｇ）、及びZ体（２５．２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:851$(M+H)^+$

E体:^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.91(1H,s),9.63(1H,s),9.37(1H,s),8.61(1H,s),5.37-5.35(1H,m),4.76-4.58(4H,m),4.40(1H,q,J=7.1Hz),4.33-4.28(1H,m),4.17-4.11(3H,m),3.86-3.81(12H,m),3.65(3H,q,J=7.7Hz),3.52-3.51(2H,m),3.42(3H,s),3.17(3H,s),3.00-2.98(2H,m),2.81-2.79(4H,m),2.51-2.48(2H,m),1.83-1.81(1H,m),1.76(3H,d,J=7.3Hz),1.67(3H,t,J=7.6Hz),-0.09(2H,brs).

Z体:^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.66(1H,s),9.29(1H,s),8.68(1H,s),8.65(1H,s),5.37-5.35(1H,m),4.75-4.72(3H,m),4.57-4.56(2H,m),4.42(1H,t,J=7.6Hz),4.30-4.27(1H,m),4.18-4.10(2H,m),3.89-3.80(12H,m),3.67(2H,q,J=7.7Hz),3.60-3.59(2H,m),3.33(3H,s),3.26(3H,t,J=5.1Hz),3.17(3H,s),3.01-2.74(4H,m),2.55-2.45(2H,m),1.85-1.83(1H,m),1.77(3H,d,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),-0.15(2H,s).

[0757] 工程６：２－ヒドロキシエチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－［（Ｅ）－｛［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］イミノ｝メチル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラ

メチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

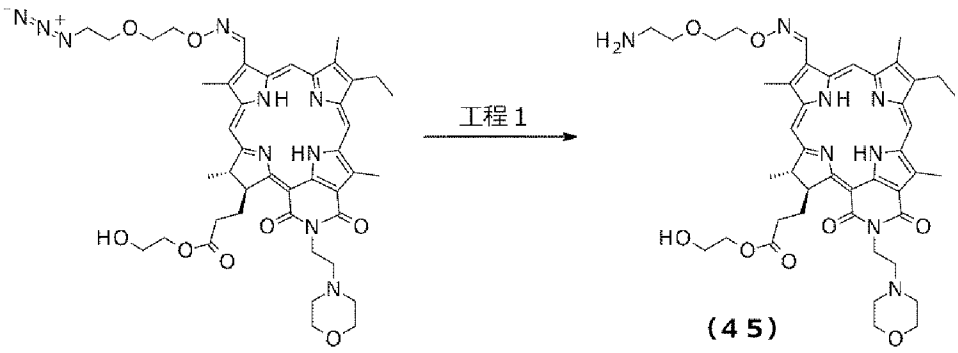
上記工程５にて得られた化合物（１６３．１ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液に、トリフェニルホスフィン（２５１．４ｍｇ）と水（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で２４時間撹拌した。溶媒を減圧下にて留去し、得られた残渣に水とクロロホルムを注ぎ込み、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（３８．６ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:824$(M+H)^+$.λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.92(1H,s),9.64(1H,s),9.37(1H,s),8.61(1H,s),5.38-5.36(1H,m),4.75-4.58(5H,m),4.39(1H,t,J=7.6Hz),4.30-4.28(1H,m),4.16-4.13(1H,m),4.07-4.06(2H,m),3.81-3.77(10H,m),3.72-3.65(4H,m),3.42(3H,s),3.17(3H,s),3.00-2.89(4H,m),2.76-2.72(6H,m),2.52-2.49(2H,m),1.86-1.83(1H,m),1.76(3H,d,J=7.3Hz),1.67-1.65(3H,m),-0.09(2H,brs).

[0758] ［実施例１１２］クロリン誘導体（４５）の合成

[化237]



[0759] 工程１：２－ヒドロキシエチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，

２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－［（Ｚ）－｛［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］イミノ｝メチル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

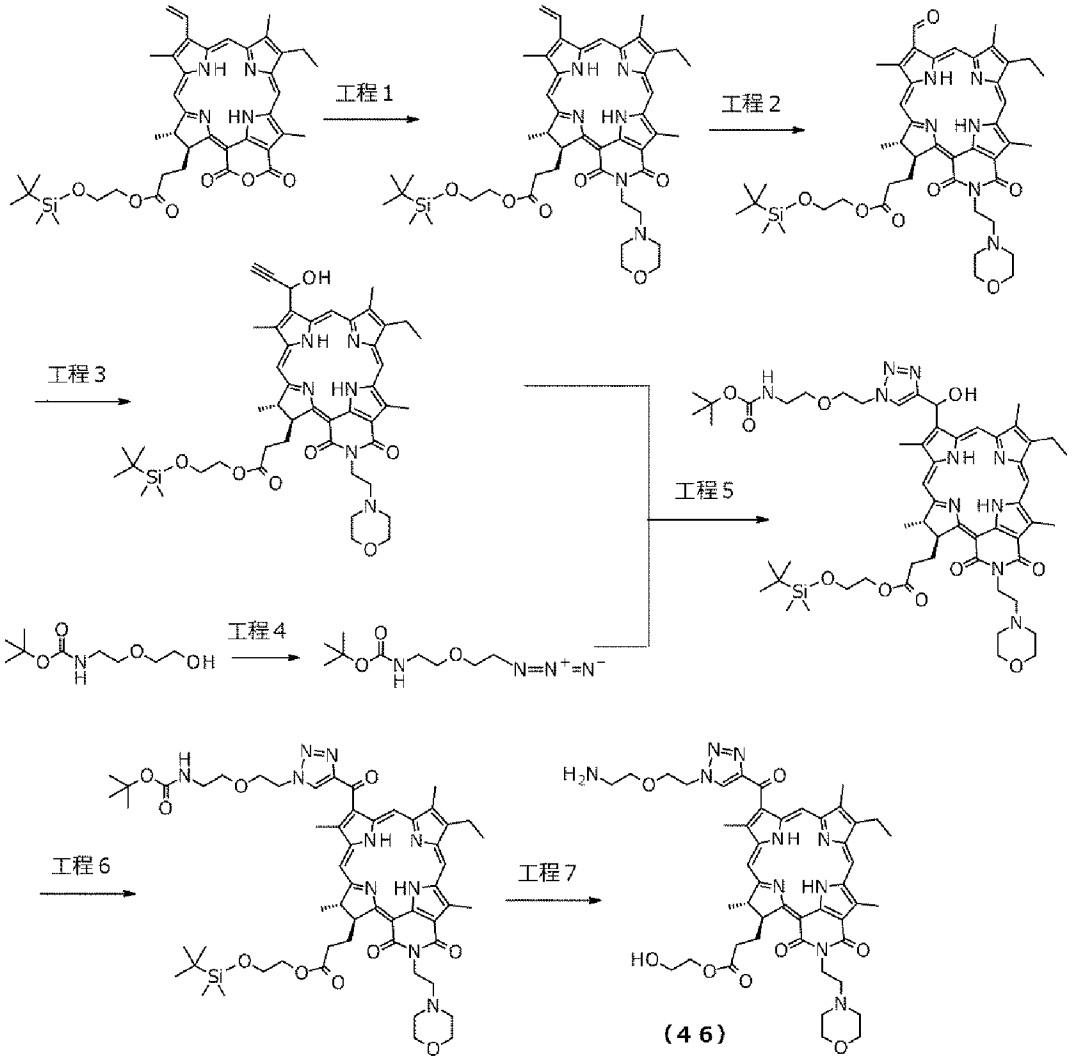
実施例１１１工程５にて得られた化合物（３５．４ｍｇ）を用い、実施例１１１工程６と同様に反応を実施し、標題化合物（６．２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:824$(M+H)^+$.λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67(1H,s),9.29(1H,s),8.67(1H,s),8.64(1H,s),5.42-5.40(1H,m),4.75-4.55(5H,m),4.44-4.42(1H,m),4.18-4.06(3H,m),3.82-3.80(10H,m),3.72-3.64(4H,m),3.44-3.42(2H,m),3.33(3H,s),3.18(3H,s),2.98-2.97(2H,m),2.78-2.65(7H,m),2.53-2.51(1H,m),2.41-2.34(1H,m),1.93-1.91(1H,m),1.77(3H,d,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.3Hz),-0.21(2H,brs).

[0760] ［実施例１１３］クロリン誘導体（４６）の合成

[化238]



[0761] 工程１、工程２：２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１７－ホルミル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

実施例９７工程１で得られた化合物（４６０ｍｇ）を用い、実施例９６工

程４、及び実施例１１１工程２と同様に反応を実施し、標題化合物（３００ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:11.42(1H,d,J=1.2Hz),10.16(1H,s),9.67(1H,s),8.76(1H,s),5.41(1H,d,J=8.5Hz),4.64(2H,t,J=7.0Hz),4.40(1H,q,J=7.1Hz),4.01(2H,tt,J=17.2,5.4Hz),3.86(3H,s),3.78(4H,t,J=3.9Hz),3.70-3.62(7H,m),3.23(3H,s),2.99-2.92(2H,m),2.80-2.74(4H,brm),2.73-2.66(1H,m),2.46-2.32(2H,m),2.04-1.95(1H,m),1.78(3H,d,J=7.3Hz),1.69(3H,t,J=7.6Hz),0.76(9H,s),-0.07(6H,s),-0.21(1H,s),-0.38(1H,s).

[0762] 工程３：２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１７－（１－ヒドロキシプロパ－２－イン－１－イル）－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

上記工程２で得られた化合物（２５０ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（６．０ｍＬ）を氷冷し、エチニルマグネシウムブロミド（０．５ｍｏｌ／Ｌテトラヒドロフラン溶液、１．２ｍＬ）を加えてそのままの温度で３時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応停止し、水とクロロホルムを加えて分液した。水層をさらにクロロホルムで２回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（２４２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:863$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.76-9.75(1H,m),9.55(1H,s),8.60(1H,s),6.84(1H,d,J=1.8Hz),5.39-5.34(1H,m),4.64(2H,t,J=7.0Hz),4.38-4.32(1H,m),4.05-3.93(2H,m),3.81-3.77(7H,m),3.65-3.58(4H,m),3.45(3H,s),3.17(3H,s),3.00-2.92(3H,m

),2.80-2.62(5H,m),2.45-2.25(2H,m),2.01-1.94(1H,m),1.76(3H,t,J=7.3Hz),1.64(3H,t,J=7.6Hz),0.76-0.74(9H,m),-0.06--0.09(6H,m),-0.35(1H,brs).

[0763] 工程４：ｔｅｒｔ－ブチル　［２－（２－アジドエトキシ）エチル］カルバメート

ｔｅｒｔ－ブチル　［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル］カルバメート（２．０ｇ）のジクロロメタン溶液（４９ｍＬ）を氷冷し、トリエチルアミン（２．７ｍＬ）およびメタンスルホニルクロリド（１．５２ｍＬ）を加えて５分間攪拌したのち、室温に戻して２．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール（４９ｍＬ）およびアジ化ナトリウム（１．２７ｇ）を加えて８０℃で５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水とクロロホルムを加えて分液した。水層をさらにクロロホルムで２回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（７５５ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:4.92(1H,brs),3.66-3.62(2H,m),3.55(2H,t,J=5.1Hz),3.40-3.32(4H,m),1.45(9H,s).

[0764] 工程５：２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－｛［１－（２－｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エトキシ｝エチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル］（ヒドロキシ）メチル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

上記工程４で得られた化合物（１２９ｍｇ）および上記工程３で得られた化合物（２４２ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（２．８ｍＬ）

に、テトラキス（アセトニトリル）銅（Ｉ）ヘキサフルオロホスファート（３１ｍｇ）およびトリス［（１－ベンジル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル］アミン（４５ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（２．８ｍＬ）を加えて６０℃で４時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を水で２回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［（ヘキサン：クロロホルム＝１：１）／メタノール］で精製し、標題化合物を含む混合物（２８７ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1093(M+H)$^+$.

[0765] 工程６：２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－［１－（２－｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エトキシ｝エチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボニル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

上記工程５で得られた混合物（２８５ｍｇ）のジクロロメタン（２６ｍＬ）／ピリジン（１．３ｍＬ）混合溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン（２２１ｍｇ）を加えて室温で２．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［（ヘキサン：クロロホルム＝１：１）／メタノール］で精製した。精製物を酢酸エチルに溶解し、硫酸銅水溶液で３回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮して標題化合物（１５９ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1091(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.66(1H,s),9.50(1H,s),8.74(1H,s),8.64(1H,s),5.43-5.37(1H,m),4.84-4.75(3H,m),4.72-4.62(3H,m),4.40(1H,q,J=7.3Hz),4.07-3.98(4H

,m),3.85(3H,s),3.81-3.76(4H,m),3.68-3.60(4H,m),3.41(3H,s),3.38-3.33(2H,m),3.09(3H,s),3.00-2.95(2H,m),2.82-2.66(5H,m),2.48-2.30(2H,m),2.03-1.99(1H,m),1.78(3H,d,J=7.3Hz),1.68-1.64(3H,m),1.43(9H,s),0.76(9H,s),-0.06(6H,s),-0.13(1H,brs),-0.30(1H,brs).

[0766] 工程７：２－ヒドロキシエチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－｛１－［２－（２－アミノエトキシ）エチル］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボニル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

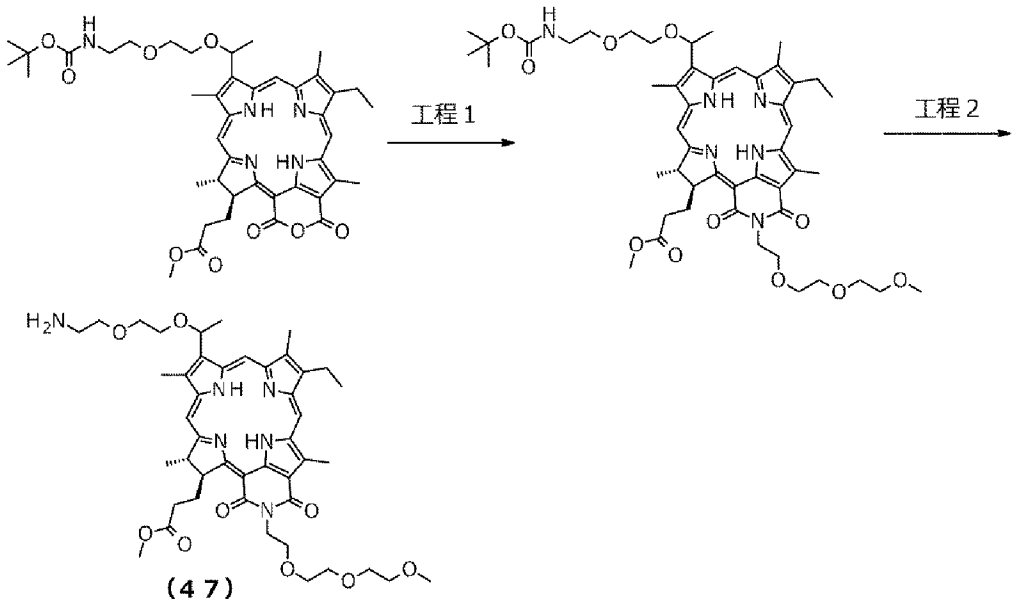
上記工程６で得られた化合物（４４ｍｇ）のジクロロメタン溶液（０．８１ｍＬ）を氷冷し、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（０．０２９ｍＬ）を加えて氷冷下で５分間攪拌した。反応液に重曹水とクロロホルム／メタノール混合溶液（１０／１）を加えて分液した。水層をクロロホルム／メタノール混合溶液（１０／１）で１回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（１４ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:877$(M+H)^+$.λmax=720nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.65(1H,s),9.47(1H,s),8.73(1H,s),8.70(1H,s),5.44-5.40(1H,m),4.80-4.75(2H,m),4.71-4.61(2H,m),4.46-4.43(1H,m),4.28-4.12(2H,m),4.01-3.91(2H,m),3.84(3H,s),3.80-3.78(6H,m),3.62-3.58(4H,m),3.40(3H,s),3.08(3H,s),2.98(2H,t,J=6.3Hz),2.93-2.88(2H,m),2.80-2.54(7H,m),2.49-2.42(1H,m),1.84-1.75(6H,m),-0.09(1H,brs),-0.26(1H,brs).

[0767] ［実施例１１４］クロリン誘導体（４７）の合成

[化239]



(47)

[0768] 工程１：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－（２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザトリデカン－１２－イル）－１２－エチル－４－｛２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エチル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

実施例２６工程３にて得られた化合物（９２．３ｍｇ）、及び２－（２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ）エタンアミン（１９２ｍｇ）を用い、実施例９６工程４と同様に反応を実施して標題化合物（７２．５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:929$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.71(1H,s),9.66(1H,s),8.55(1H,s),5.89(1H,q,J=6.7Hz),5.34(1H,dd,J=8.6,2.3Hz),5.00(1H,brs),4.73(2H,t,J=6.7Hz),4.35(1H,q,J=7.3Hz),4.08-4.02(2H,m),3.88-3.80(3H,m),3.84(3H,s),3.75-3.67(4H,m),3.66-3.63(3H,m),3.59-3.56(6H,m),3.46-3.43(2H,m),3.34-3.32(6H,m),3.26(3H,s),

3.20(3H,s),2.73-2.66(1H,m),2.46-2.30(2H,m),2.11(3H,dd,J=6.7,2.3Hz),2.01-1.92(1H,m),1.73(3H,d,J=7.0Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.39(9H,s),-0.09(1H,brs),-0.18(1H,brs).

[0769] 工程２：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－｛１－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－１２－エチル－４－｛２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エチル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

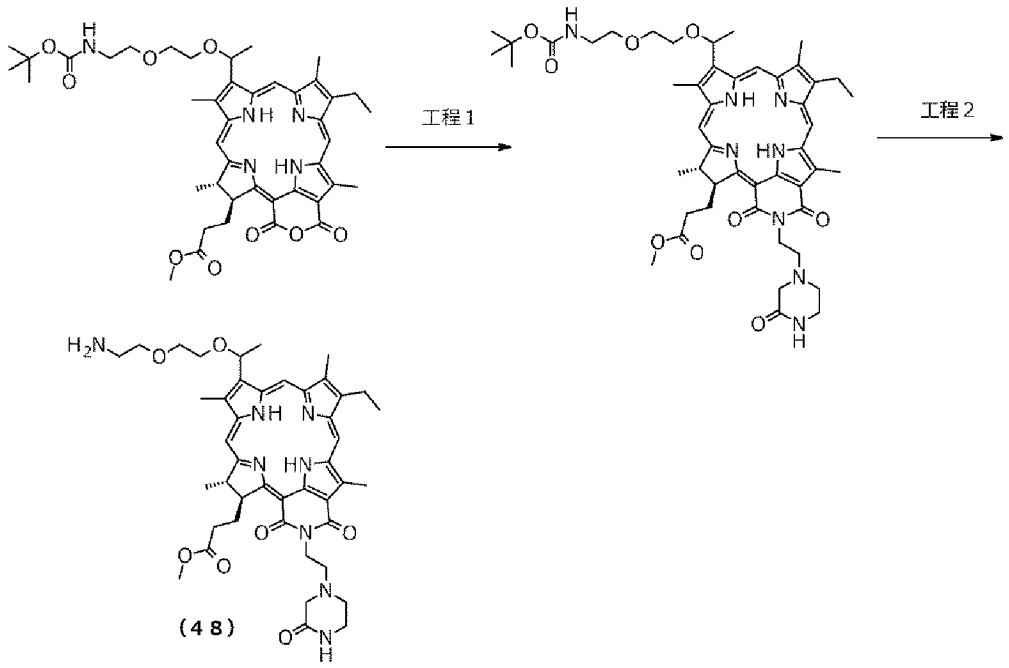
上記工程１で得られた化合物（８５ｍｇ）を用い、実施例９６工程５と同様に反応を実施して標題化合物（６６．６ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:829$(M+H)^+$.λmax=698nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.71(1H,s),9.66(1H,s),8.59(1H,s),5.95(1H,m),5.37(1H,d,J=8.6Hz),5.00(1H,brs),4.73(2H,m),4.35(1H,q,J=7.0Hz),4.08-4.02(2H,m),3.88-3.80(3H,m),3.84(3H,s),3.75-3.67(4H,m),3.66-3.63(3H,m),3.59-3.56(6H,m),3.46-3.43(2H,m),3.34-3.32(7H,m),3.26(3H,s),3.20(3H,s),2.73-2.66(1H,m),2.46-2.30(2H,m),2.11(3H,dd,J=6.7,2.3Hz),2.01-1.92(1H,m),1.73(3H,d,J=7.0Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),-0.09(1H,brs),-0.18(1H,brs).

[0770] ［実施例１１５］クロリン誘導体（４８）の合成

[化240]



[0771] 工程１、工程２：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－｛１－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－［２－（３－オキソピペラジン－１－イル）エチル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

実施例２６工程３にて得られた化合物（１３０ｍｇ）を用い、実施例１１４と同様の反応を実施して、標題化合物（８０．０ｍｇ）を得た。

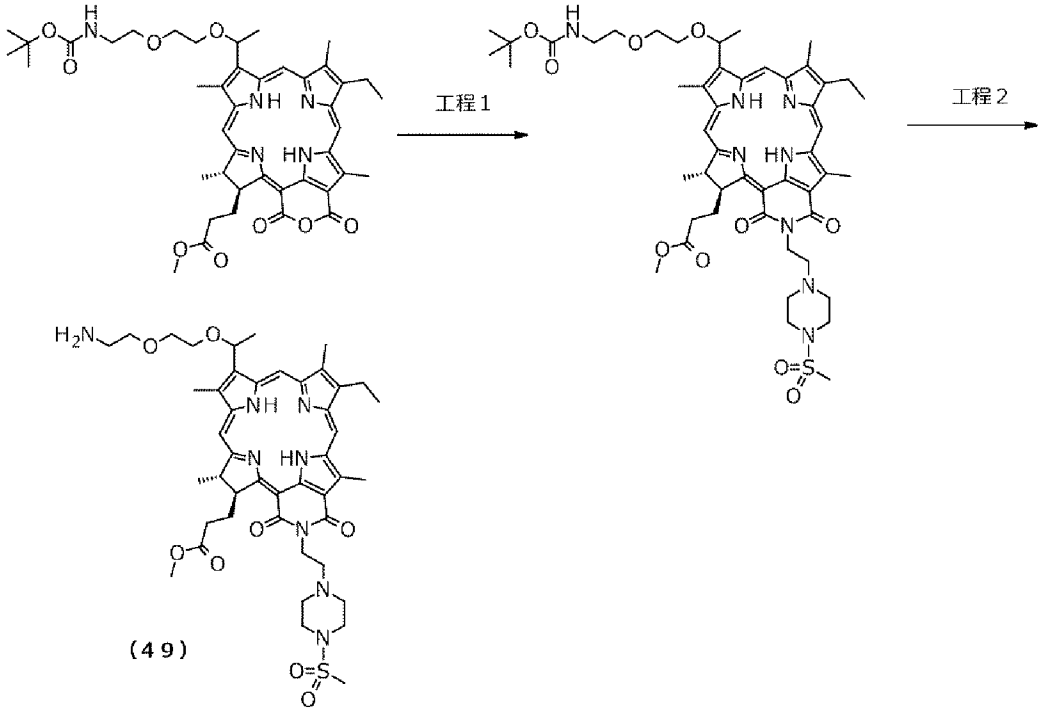
MS(ESI)m/z:809$(M+H)^+$.λmax=698nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.72(1H,s),9.65(1H,s),8.55(1H,s),5.89(1H,q,J=6.7Hz),5.86-5.83(1H,brm),5.35(1H,dd,J=8.6,2.3Hz),4.70-4.59(2H,m),4.35(1H,q,J=7.4Hz),3.86-3.64(7H,m),3.83(3H,s),3.56(3H,s),3.54-3.36(7H,m),3.33(3H,s),3.20(3H,s),3.10-2.96(4H,m),2.87-2.83(2H,m),2.72-2.64(1H,m),2.46-2.27(2H,m),2.10(3H,dd,J=6.7,2.0Hz),2.00-1.93(1H,m),1.75(3H,d,J=7.0Hz),1.

68(3H,t,J=7.6Hz),-0.02--0.05(1H,brm),-0.13(1H,brs).

[0772] ［実施例１１６］クロリン誘導体（４９）の合成

[化241]



[0773] 工程１、工程２：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－｛１－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－１２－エチル－４－｛２－［４－（メタンスルホニル）ピペラジン－１－イル］エチル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

実施例２６工程３にて得られた化合物（６０ｍｇ）を用い、実施例１１４と同様の反応を実施して、標題化合物（６０．０ｍｇ）を得た。

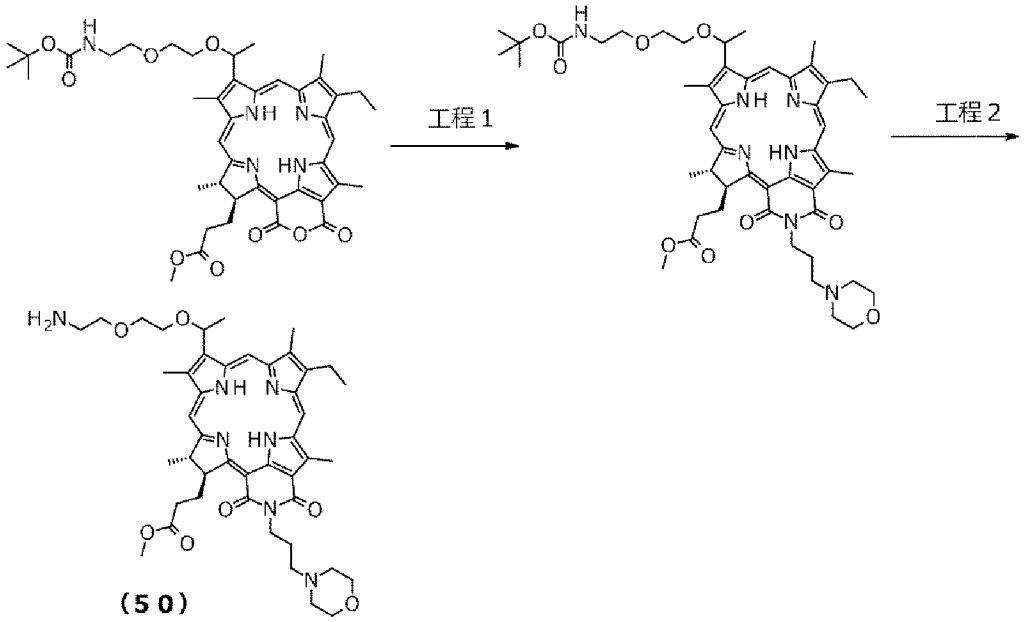
MS(ESI)m/z:873(M+H)$^+$.λmax=698nm(MeOH)

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.72(1H,s),9.65(1H,s),8.55(1H,s),5.89(1H,q,J=6.7Hz),5.35(1H,dd,J=8.8,2.5Hz),4.70-4.56(2H,m),4.35(1H,q,J=7.3Hz),3.85-3.81(1H

,m),3.83(3H,s),3.78-3.64(5H,m),3.55(3H,s),3.53-3.49(2H,m),3.33(3H,s),3.31-3.26(4H,m),3.20(3H,s),3.10-3.03(1H,m),3.01-2.88(2H,m),2.86-2.80(4H,m),2.77(3H,s),2.71-2.63(1H,m),2.45-2.37(1H,m),2.31-2.23(1H,m),2.10(3H,dd,J=6.7,2.0Hz),2.05-1.96(1H,m),1.75(3H,d,J=7.4Hz),1.68(6H,t,J=7.6Hz),-0.04(1H,brs),-0.14(1H,brs).

[0774] ［実施例１１７］クロリン誘導体（５０）の合成

[化242]



（５０）

[0775] 工程１、工程２：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－｛１－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［３－（モルホリン－４－イル）プロピル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

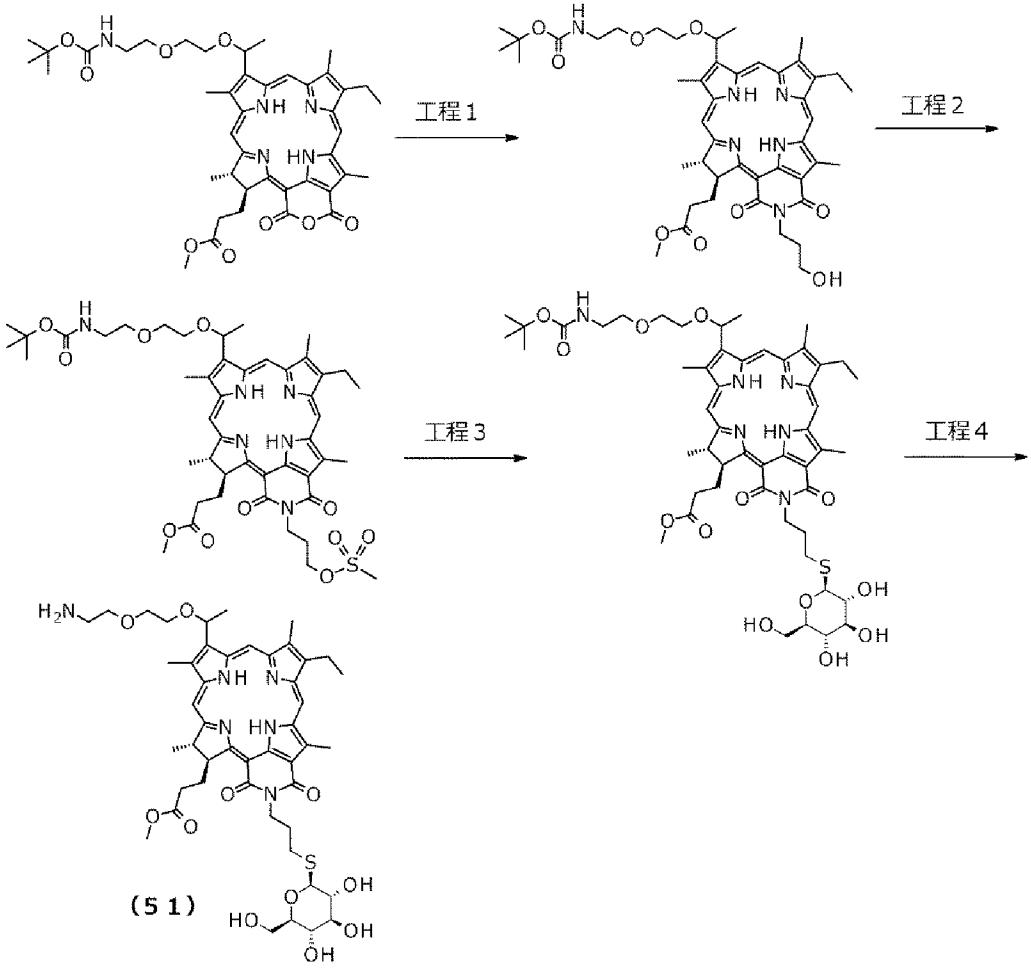
実施例２６工程３にて得られた化合物（８５ｍｇ）を用い、実施例１１４と同様の反応を実施して、標題化合物（７０．０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:810(M+H)$^+$.λmax=698nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:9.72(1H,s),9.65(1H,s),8.55(1H,s),5.90(1H,q,J=6.7Hz),5.36(1H,dd,J=8.6,2.3Hz),4.57-4.48(2H,m),4.36(1H,q,J=7.3Hz),3.83(3H,s),3.82-3.63(11H,m),3.59-3.49(3H,m),3.56(3H,s),3.33(3H,s),3.21(3H,s),2.90-2.80(2H,m),2.72-2.65(3H,m),2.60-2.52(4H,m),2.46-2.38(1H,m),2.35-2.27(1H,m),2.24-2.16(2H,m),2.10(3H,dd,J=6.7,2.3Hz),2.04-1.93(1H,m),1.75(3H,d,J=7.4Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),-0.09(1H,brs),-0.18(1H,brs).

[0776] ［実施例１１８］クロリン誘導体（５１）の合成

[化243]



[0777] 工程１：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－（２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザトリデカン－１２－イル）－１２－エチル－４－（３－ヒドロキシプロピル）－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－

４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

実施例２６工程３にて得られた化合物（２００ｍｇ）と３－アミノ－１－プロパノール（９５．８ｍｇ）を用い、実施例９６工程４と同様に反応を実施して標題化合物（９０．５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:841$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.69(1H,s),9.64(1H,s),8.53(1H,s),5.88(1H,q,J=6.7Hz),5.31(1H,dd,J=9.6,2.2Hz),5.00(1H,brs),4.64(2H,t,J=6.1Hz),4.34(1H,q,J=7.2Hz),3.90-3.84(1H,m),3.83(3H,s),3.82-3.64(3H,m),3.59-3.56(1H,m),3.59(3H,s),3.35-3.30(1H,m),3.32(3H,s),3.19(3H,s),2.73-2.67(1H,m),2.45-2.33(1H,m),2.24-2.18(1H,m),2.10(3H,dd,J=6.8,2.2Hz),2.00-1.91(1H,m),1.74(3H,d,J=7.4Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.40(9H,s),1.40(9H,s),0.09(1H,brs),-0.01(1H,brs).

[0778] 工程２：メチル３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－（２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザトリデカン－１２－イル）－１２－エチル－４－｛３－［（メタンスルホニル）オキシ］プロピル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

上記工程１で得られた化合物（８４ｍｇ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液に、無水メタンスルホン酸（８７．０ｍｇ）とトリエチルアミン（６９．２μＬ）を氷冷下にて加えた。反応混合物を室温で攪拌し、反応終了後に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過後、減圧下にて濾液を留去し

、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製して標題化合物（５１．７ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:919(M+H)+.

1H-NMR(CDCl3)δ:9.70(1H,s),9.65(1H,s),8.55(1H,s),5.88(1H,q,J=6.7Hz),5.32(1H,dd,J=8.8,2.2Hz),5.00(1H,brs),4.65-4.53(4H,m),4.35(1H,q,J=7.2Hz),3.83(3H,s),3.82-3.65(6H,m),3.59-3.56(2H,m),3.57(3H,s),3.34-3.32(2H,m),3.33(3H,s),3.20(3H,s),3.15(3H,s),2.73-2.66(1H,m),2.51-2.31(4H,m),2.11(3H,dd,J=6.7,2.0Hz),2.01-1.93(1H,m),1.74(3H,d,J=7.0Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.40(9H,s),0.01(1H,brs),-0.09(1H,brs).

[0779] 工程３：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－（２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザトリデカン－１２－イル）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－（３－｛［（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）オキサン－２－イル］スルファニル｝プロピル）－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

上記工程２で得られた化合物（５１．７ｍｇ）のＤＭＦ溶液（１ｍＬ）に、１－チオ－β－Ｄ－グルコース　ナトリウム塩（１２３ｍｇ）の酢酸（３２．２μＬ）、水（０．２ｍＬ）及びＤＭＦ（０．５ｍＬ）の溶液をゆっくりと滴下した。反応混合物を窒素雰囲気下に室温で攪拌し、原料消失後、反応混合物に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過後、減圧下にて濾液を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（２５．４ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1019(M+H)+.

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.65(1H,s),9.49-9.47(1H,m),8.53(1H,s),5.87(1H,q,J=6.7Hz),5.30(1H,d,J=9.0Hz),5.02(1H,brs),4.59(2H,t,J=7.4Hz),4.52(1H,d,J=9.4Hz),4.34(1H,q,J=7.3Hz),4.01-3.97(1H,m),3.92-3.87(1H,m),3.83-3.64(8H,m),3.68(3H,s),3.59-3.47(8H,m),3.55(3H,s),3.36-3.30(2H,m),3.32(3H,s),3.14(3H,s),3.10-2.94(2H,m),2.85-2.75(1H,m),2.45-2.24(4H,m),2.10(3H,dd,J=6.7,2.0Hz),2.02-1.94(1H,m),1.74(3H,t,J=4.3Hz),1.61(3H,t,J=7.6Hz),1.39(9H,s),-0.02(1H,brs),-0.07(1H,brs).

[0780] 工程４：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－｛１－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－（３－｛［（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）オキサン－２－イル］スルファニル｝プロピル）－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

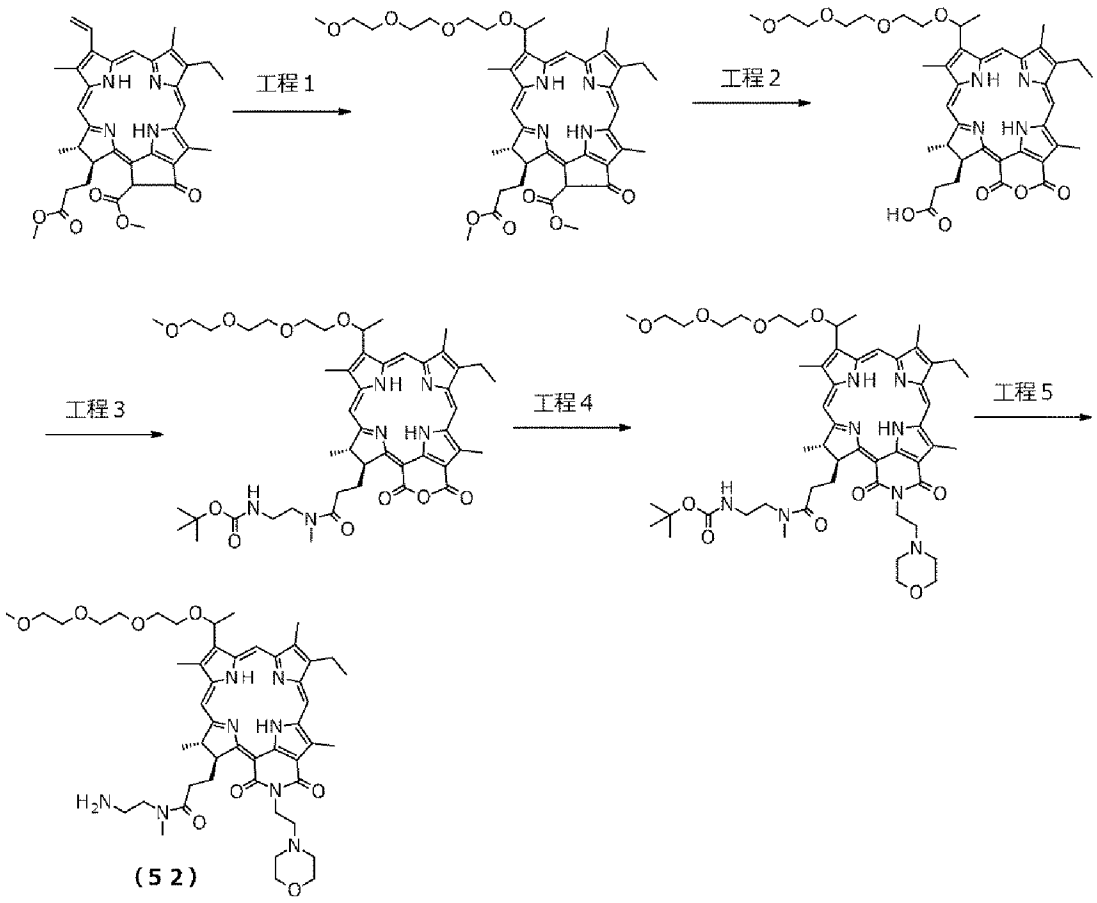
上記工程３で得られた化合物（２５．４ｍｇ）を用い、実施例９６工程５と同様に反応を実施して標題化合物（２１．０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:919(M+H)$^+$.λmax=699nm(MeOH)

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ:9.67(1H,s),9.56(1H,s),8.54(1H,s),5.89(1H,q,J=6.8Hz),5.30(1H,d,J=7.0Hz),5.07-4.83(3H,brm),4.65-4.55(2H,m),4.50(1H,d,J=9.8Hz),4.34(2H,q,J=7.2Hz),3.96-3.92(2H,m),3.86-3.81(3H,m),3.78-3.71(4H,m),3.65-3.54(6H,m),3.56(3H,s),3.48-3.40(4H,m),3.46(3H,s),3.32(3H,s),3.27-3.23(2H,m),3.18(3H,s),3.09-2.97(4H,m),2.90-2.86(2H,m),2.78-2.71(2H,m),1.74(3H,d,J=7.0Hz),1.65(3H,t,J=7.4Hz),0.04(1H,brs),-0.03(1H,brs).

[0781] ［実施例１１９］クロリン誘導体（５２）の合成

[化244]



[0782] 工程１：メチル　（３Ｓ，４Ｓ）－１４－エチル－３－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－４，８，１３，１８－テトラメチル－２０－オキソ－９－（２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１２－イル）ホルバイン－２１－カルボキシレート

メチルフェオホルビドＡ（PorphyChem）（２．０ｇ）とトリエチレングリコールモノメチルエーテル（３．７ｍＬ）を用い、実施例２６工程１と同様に反応を実施し、標題化合物（０．３７ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:771$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:9.74(1H,d,J=2.4Hz),9.53(1H,s),8.53(1H,s),6.25(1H,s),6.01-5.95(1H,m),4.46-4.44(1H,m),4.34-4.28(1H,m),4.21-4.19(1H,m),3.88(3H,s),3.86-3.82(2H,m),3.80-3.77(1H,m),3.75-3.71(3H,m),3.69(3H,s),3.67-3.64(2H,m),3.63-3.58(2H,m),3.57-3.48(5H,m),3.41-3.38(5H,m),3.27-3.26(5

H,m),2.66-2.61(1H,m),2.54-2.46(1H,m),2.33-2.30(1H,m),2.23-2.08(4H,m),1.80(3H,d,J=7.3Hz),1.70(3H,t,J=7.6Hz),0.51(1H,brs),-1.68(1H,brs).

[0783] 工程２：３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－１７－（２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１２－イル）－４－オキサ－８，２４，２５，２６－テトラアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパン酸

工程１にて得られた化合物（０．３７ｇ）を用い、実施例２６工程２と同様に反応を実施し、標題化合物（０．１６ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:729(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.74(1H,d,J=4.9Hz),9.60(1H,s),8.53(1H,s),5.86(1H,q,J=6.7Hz),5.20-5.18(1H,m),4.38(1H,q,J=7.3Hz),3.86-3.71(8H,m),3.69-3.48(9H,m),3.43-3.38(2H,m),3.33-3.31(2H,m),3.28-3.26(3H,m),3.18(3H,s),2.86-2.64(1H,m),2.53-2.34(2H,m),2.08-2.06(3H,m),2.02-1.96(1H,m),1.72(3H,d,J=7.3Hz),1.66(3H,t,J=7.6Hz),0.19(1H,brs),-0.11(1H,brs).

[0784] 工程３：ｔｅｒｔ－ブチル　{２－［{３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－１７－（２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１２－イル）－４－オキサ－８，２４，２５，２６－テトラアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル}（メチル）アミノ］エチル}カルバメート

上記工程２にて得られた化合物（０．１６ｇ）とＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ’－メチルエチレンジアミン（０．０８ｇ）を用い、実施例９８工程３と同様に反応を実施し、標題化合物（０．１７３ｇ）を得た

。

MS(ESI)m/z:885(M+H)+.

1H-NMR(CDCl3)δ:9.73(1H,s),9.62(1H,s),8.53(1H,s),5.88-5.86(1H,m),5.17-5.03(2H,m),4.50-4.48(1H,m),3.87-3.71(8H,m),3.68-3.53(9H,m),3.44-3.42(3H,m),3.30-3.29(8H,m),3.18(3H,s),3.11(2H,s),2.96-2.93(1H,m),2.71-2.68(1H,m),2.40-2.38(1H,m),2.08-2.07(3H,m),1.93-1.90(1H,m),1.74(3H,d,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.9Hz),1.32-1.31(9H,m),0.33(1H,brs).

[0785] 工程４：ｔｅｒｔ－ブチル　{２－［{３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－１７－（２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１２－イル）－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル}（メチル）アミノ］エチル}カルバメート

上記工程３で得られた化合物（０．１７ｇ）を用い、実施例９６工程４と同様に反応を実施し、標題化合物（０．１８３ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:997(M+H)+.

1H-NMR(CDCl3)δ:9.71-9.71(1H,m),9.65(1H,s),8.54(1H,s),5.89-5.87(1H,m),5.28-5.27(1H,m),5.17-5.13(1H,m),4.64-4.62(2H,m),4.45-4.44(1H,m),3.86-3.85(4H,m),3.80-3.79(6H,m),3.75-3.72(2H,m),3.69-3.67(4H,m),3.61-3.56(5H,m),3.51-3.47(1H,m),3.42-3.38(3H,m),3.31(3H,s),3.29-3.28(3H,m),3.25-3.23(2H,m),3.19(3H,s),3.00(2H,d,J=3.0Hz),2.96-2.84(4H,m),2.77-2.75(4H,m),2.55-2.53(1H,m),2.40-2.37(1H,m),2.09-2.07(3H,m),1.90-1.87(1H,m),1.74(3H,d,J=6.7Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.24(9H,d,J=3.6Hz),0.01(1H,brs),-0.09(1H,brs).

[0786] 工程５：Ｎ－（２－アミノエチル）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメ

チル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－１７－（２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１２－イル）－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］－Ｎ－メチルプロパンアミド

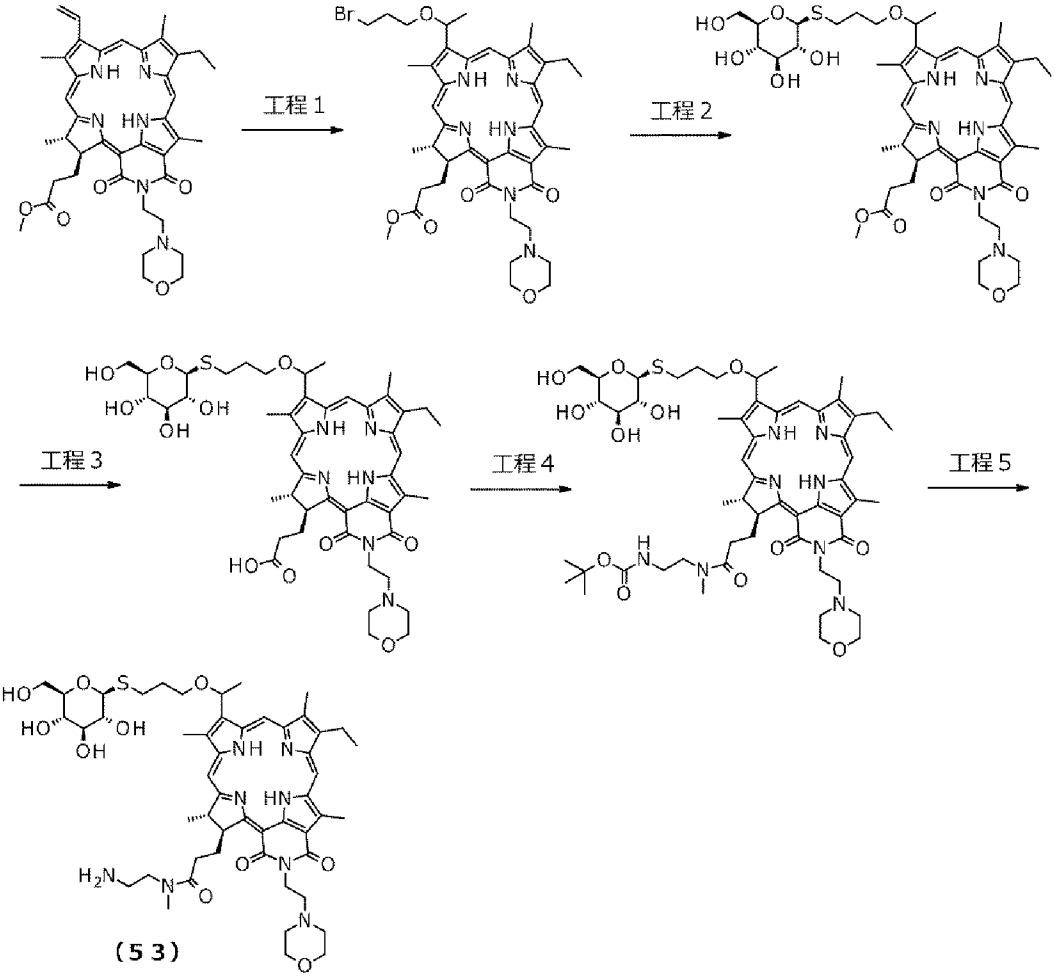
上記工程４で得られた化合物（０．１８３ｇ）を用い、実施例９６工程５と同様に反応を実施し、標題化合物（０．１４ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:897$(M+H)^+$.λmax:699nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.71(1H,s),9.64(1H,s),8.53(1H,s),5.89-5.87(1H,m),5.28-5.26(1H,m),4.63(2H,t,J=7.3Hz),4.45(1H,q,J=7.1Hz),3.88-3.52(20H,m),3.47-3.33(4H,m),3.32(3H,s),3.29(3H,s),3.27-3.22(1H,m),3.19(3H,s),2.99(2H,d,J=2.4Hz),2.97-2.90(2H,m),2.86-2.77(8H,m),2.60-2.53(1H,m),2.43-2.35(1H,m),2.11-2.07(3H,m),1.98-1.85(1H,m),1.73(3H,t,J=6.4Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),0.02(1H,brs),-0.09(1H,brs).

[0787] ［実施例１２０］クロリン誘導体（５３）の合成

[化245]



（５３）

[0788] 工程１：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－［１－（３－ブロモプロパオキシ）エチル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

実施例１１１工程１で得られた化合物（１．６２ｇ）と３－ブロモ－１－プロパノール（１０．２ｇ）を用い、実施例２６工程１と同様に反応を実施し、標題化合物（３９１ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:829$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:9.68(1H,s),9.66(1H,s),8.55(1H,s),5.83(1H,q,J=6.7Hz),5.37(1H,dd,J=8.8,2.5Hz),4.64(2H,t,J=6.7Hz),4.35(1H,q,J=7.3Hz),3.84(3H,s),3.83-3.77(4H,m),3.74-3.50(5H,m),3.55(3H,s),3.33(3H,s),3.20(3H,s),3.00-2.93(2H,m),2.80-2.63(5H,m),2.46-2.22(4H,m),2.13-2.07(3H,m),2.02-1.95(1H,m),1.75(3H,d,J=7.0Hz),1.69(4H,t,J=7.6Hz),-0.07(1H,brs),-0.16(1H,brs).

[0789] 工程２：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－１７－［１－（３－｛［（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）オキサン－２－イル］スルファニル｝プロパオキシ）エチル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

上記工程１にて得られた化合物（３９１ｍｇ）のＤＭＦ溶液（４ｍＬ）に、１－チオ－β－Ｄ－グルコース　ナトリウム塩（６１７ｍｇ）の水（２ｍＬ）／ＤＭＦ（２ｍＬ）溶液をゆっくりと滴下した。滴下後、反応混合物を窒素雰囲気下に室温で攪拌した。原料消失後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過後、減圧下にて濾液を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（１８４ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:945$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:9.67(1H,s),9.49(1H,s),8.55(1H,s),5.77(1H,q,J=6.5Hz),5.35(1H,d,J=9.0Hz),4.63-4.51(2H,m),4.35(1H,q,J=6.9Hz),4.12-3.99(1H,m),3.80-3.63(7H,m),3.69(3H,s),3.58-3.51(3H,m),3.54(3H,s),3.48-3.28(3H,m),3.31(3H,s),3.17-3.13(2H,m),3.16(3H,s),3.09-2.86(5H,m),2.82-2.64(6H,m)

,2.45-2.26(2H,m),2.18-2.18(1H,m),2.09-2.04(3H,m),2.03-1.94(3H,m),1.77(3H,d,J=7.4Hz),1.61(3H,t,J=7.6Hz),-0.15(1H,s),-0.20(1H,s).

[0790] 工程３：３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－１７－［１－（３－｛［（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）オキサン－２－イル］スルファニル｝プロパオキシ）エチル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパン酸

上記工程２にて得られた化合物（１８４ｍｇ）を用い、実施例１１１工程４と同様に反応を実施し、標題化合物（１８０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:931$(M+H)^+$.

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル　｛２－［｛３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－１７－［１－（３－｛［（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）オキサン－２－イル］スルファニル｝プロパオキシ）エチル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル｝（メチル）アミノ］エチル｝カルバメート

[0791]　上記工程３にて得られた化合物（１６３ｍｇ）を用い、実施例９８工程３と同様に反応を実施し、標題化合物（１５９ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1087$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.70-9.51(2H,m),8.59-8.55(1H,m),5.86-5.72(1H,m),5.39-5

.14(2H,m),4.66-4.40(3H,m),4.10-3.88(1H,m),3.82-3.77(8H,m),3.66-3.61(4H,m),3.46(3H,s),3.40-3.27(7H,m),3.19-3.15(5H,m),3.11-3.06(2H,m),3.02-2.99(3H,m),2.94-2.71(10H,m),2.58-2.48(1H,m),2.37-2.28(1H,m),2.09-2.06(3H,m),2.03-1.82(4H,m),1.75-1.69(3H,m),1.65(3H,t,J=7.6Hz),1.30-1.21(9H,m),0.04--0.02(1H,brm),-0.05--0.13(1H,brm).

[0792] 工程５：Ｎ－（２－アミノエチル）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－１７－［１－（３－｛［（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）オキサン－２－イル］スルファニル｝プロパオキシ）エチル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］－Ｎ－メチルプロパンアミド

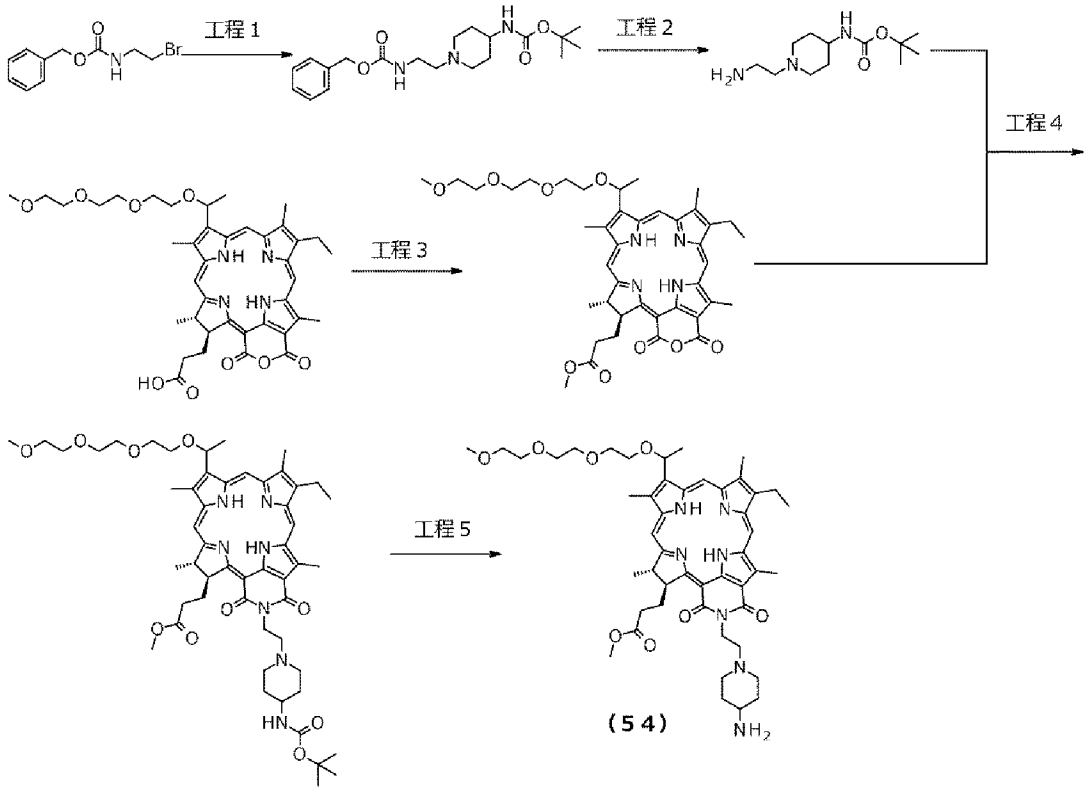
上記工程４で得られた化合物（１５９ｍｇ）を用い、実施例９６工程５と同様に反応を実施し、標題化合物（１３０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:987(M+H)$^+$.λmax=699nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.70-9.56(2H,m),8.59-8.56(1H,m),5.88-5.75(1H,m),5.30-5.21(1H,m),4.63(2H,t,J=7.4Hz),4.48-4.41(1H,m),3.83-3.79(9H,m),3.74-3.51(7H,m),3.47-3.39(3H,m),3.36-3.22(6H,m),3.20-3.02(6H,m),2.98-2.83(7H,m),2.80-2.67(8H,m),2.56-2.31(6H,m),2.11-2.07(2H,m),1.73(3H,d,J=7.0Hz),1.69(3H,t,J=7.6Hz),0.07--0.03(2H,brm).

[0793] ［実施例１２１］クロリン誘導体（５４）の合成

[化246]



[0794] 工程１：ベンジル　（２－｛４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝エチル）カルバメート

市販（COMBI-BLOCKS）のベンジル２－ブロモエチルカルバメート（１．０１５ｇ）と４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン（１，１８ｇ）のアセトニトリル溶液（１０ｍＬ）に、炭酸ナトリウム（１．２５ｇ）を氷冷下にて加え、反応混合物をマイクロウェーブ合成装置（バイオタージ）で130℃に加温して30分撹拌した。反応液を減圧下に濃縮し、反応混合物に水とクロロホルムを加え、水層をクロロホルムで3回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過後、減圧下にて濾液を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（１．１４５ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:378$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:7.36-7.34(5H,m),5.27(1H,brs),5.10(2H,s),4.43(1H,brs),3

.46-3.44(1H,m),3.28-3.27(2H,m),2.79-2.76(2H,m),2.45-2.43(2H,m),2.10-2.07(2H,m),1.92-1.89(2H,m),1.44(9H,s),1.38-1.29(2H,m).

[0795] 工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　［１－（２－アミノエチル）ピペリジン－４－イル］カルバメート

上記工程１で得られた化合物（１．１４５ｇ）のメタノール溶液（６０ｍＬ）に、１０％パラジウム炭素（３８１．７ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温にて２時間撹拌した。反応混合物をセライト濾過し、減圧下にて濾液を留去して標題化合物（６１５．４ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:244(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:4.47(1H,brs),3.49-3.47(1H,m),2.87-2.85(4H,m),2.50-2.48(2H,m),2.16-2.14(2H,m),1.49-1.42(13H,m).

[0796] 工程３：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－１７－（２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１２－イル）－４－オキサ－８，２４，２５，２６－テトラアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

実施例１１９工程２で得られた化合物（６０．６ｍｇ）を用い、実施例９６工程２と同様に反応を実施し、標題化合物（５６．７ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.75(1H,s),9.64(1H,s),8.54(1H,s),5.88(1H,q,J=6.7Hz),5.21-5.19(1H,m),4.38(1H,q,J=7.3Hz),3.87-3.73(8H,m),3.69-3.58(8H,m),3.54-3.52(2H,m),3.44-3.42(2H,m),3.31(3H,s),3.29(3H,s),3.19(3H,s),2.76-2.70(1H,m),2.46-2.43(2H,m),2.12-1.96(4H,m),1.74(3H,d,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),0.23(1H,brs),-0.08(1H,brs).

[0797] 工程４：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－４－（２－｛４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝エチル）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テト

ラメチル－３，５－ジオキソ－１７－（２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１２－イル）－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

上記工程３で得られた化合物（３１．３ｍｇ）のトルエン溶液（３ｍＬ）に、上記工程２で得られた化合物（１０３．１ｍｇ）を加え、反応混合物を１２０℃で３時間撹拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（３７．７ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:968$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.72(1H,s),9.66(1H,s),8.54(1H,s),5.90-5.88(1H,m),5.40-5.38(1H,m),4.63-4.61(3H,m),4.35-4.33(1H,m),3.84-3.55(22H,m),3.44-3.42(2H,m),3.32(3H,s),3.29(3H,s),3.20(3H,s),3.11-3.08(1H,m),2.99-2.96(1H,m),2.92-2.90(1H,m),2.67-2.64(1H,m),2.35-2.22(4H,m),2.09(3H,d,J=6.0Hz),1.99-1.96(3H,m),1.75(3H,d,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.44(9H,s),-0.08(1H,brs),-0.17(1H,brs).

[0798] 工程５：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－４－［２－（４－アミノピペリジン－１－イル）エチル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－１７－（２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１２－イル）－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

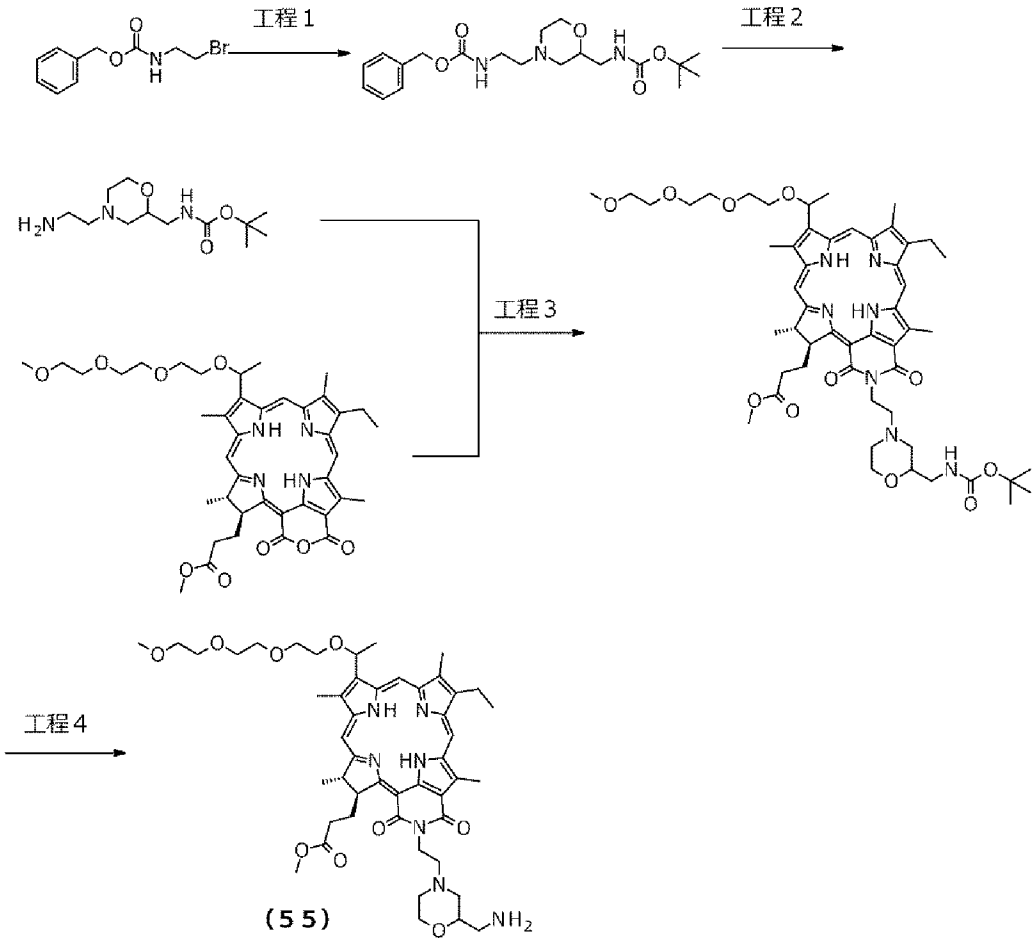
上記工程４で得られた化合物（３６．７ｍｇ）を用い、実施例９６工程５と同様に反応を実施し、標題化合物（２３．１ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:868$(M+H)^+$.λmax=699nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :9.72(1H,s),9.65(1H,s),8.54(1H,s),5.90-5.88(1H,m),5.39-5.36(1H,m),4.64-4.62(2H,m),4.34(1H,q,J=7.5Hz),3.86-3.52(20H,m),3.44-3.42(2H,m),3.32(3H,s),3.29(3H,s),3.25-3.22(2H,m),3.20(3H,s),2.96-2.94(2H,m),2.71-2.66(2H,m),2.41-2.31(4H,m),2.08(3H,dd,J=6.7,1.8Hz),2.00-1.89(3H,m),1.75(3H,d,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.51-1.46(2H,m),-0.07(1H,brs),-0.16(1H,brs).

[0799] ［実施例１２２］クロリン誘導体（５５）の合成

[化247]



[0800] 工程１～工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　{［４－（２－アミノエチル）モルホリン－２－イル］メチル} カルバメート

ベンジル２－ブロモエチルカルバメート（１．２０ｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　［（モルホリン－２－イル）メチル］カルバメート（１，５１ｇ）を用い、実施例１２１工程１、工程2と同様に反応を実施し、標題化合物（７５０

．２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:260(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:5.45(1H,s),4.53(2H,brs),3.91-3.88(1H,m),3.72-3.69(2H,m),3.29-3.26(1H,m),3.20-3.18(2H,m),3.15-3.02(1H,m),2.97-2.93(1H,m),2.87-2.84(1H,m),2.80-2.78(2H,m),2.32-2.27(1H,m),2.06-2.03(1H,m),1.44(9H,s).

[0801] 工程３～工程４：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－４－｛２－［２－（アミノメチル）モルホリン－４－イル］エチル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－１７－（２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１２－イル）－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

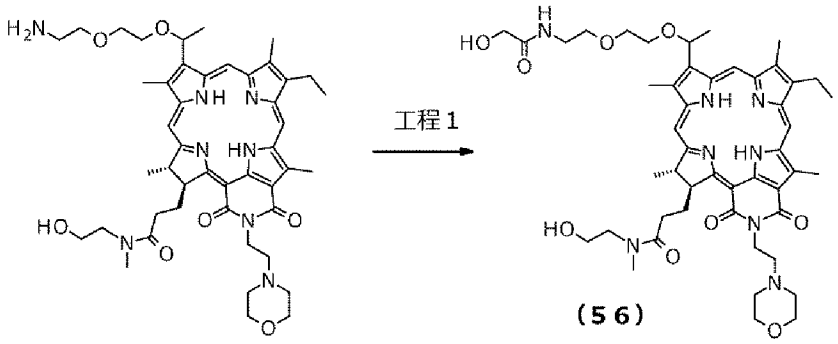
実施例１２１工程３で得られた化合物（６６．４ｍｇ）と上記工程２で得られた化合物（２３２ｍｇ）を用い、実施例１２１工程４、工程５と同様に反応を実施し、標題化合物（４５．９ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:884(M+H)$^+$.λmax=699nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.72(1H,s),9.65(1H,s),8.54(1H,s),8.09-8.07(1H,m),5.90-5.88(1H,m),5.37-5.34(1H,m),4.64-4.62(2H,m),4.38-4.22(1H,m),4.00-3.96(2H,m),3.86-3.46(20H,m),3.44-3.43(2H,m),3.32(3H,s),3.29(3H,s),3.20(3H,s),3.14-2.87(4H,m),2.85-2.74(2H,m),2.68-2.62(1H,m),2.40-2.32(3H,m),2.18-2.14(1H,m),2.09(3H,dd,J=6.7,1.8Hz),2.00-1.98(1H,m),1.74(3H,d,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.9Hz),-0.05(1H,brs),-0.15(1H,brs).

[0802] ［実施例１２３］クロリン誘導体（５６）の合成

[化248]



[0803] 工程１：３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１７－（１－｛２－［２－（２－ヒドロキシアセトアミド）エトキシ］エトキシ｝エチル）－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルプロパンアミド

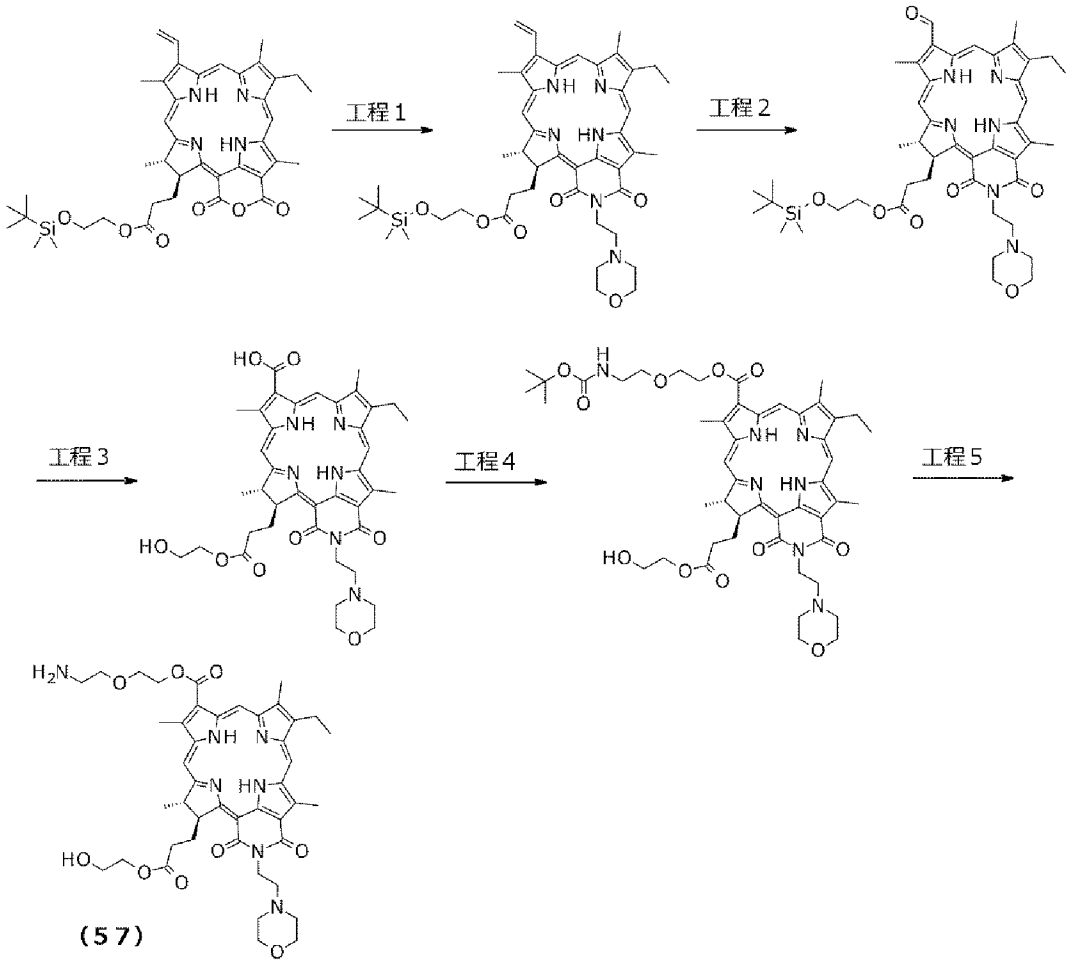
実施例２８工程２で得られた化合物（７．０ｍｇ）、およびヒドロキシ酢酸（０．８ｍｇ）を用い、実施例９８工程３と同様に反応を実施し、標題化合物（３．４ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:897(M+H)$^+$．λmax=699nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.82-9.65(2H,m),8.59-8.55(1H,m),5.89-5.82(1H,m),5.34-5.28(1H,m),4.67-4.61(2H,m),4.50-4.44(1H,m),3.85-3.49(20H,m),3.42-3.28(8H,m),3.21-3.17(4H,m),3.13-3.07(3H,m),3.04-2.73(9H,m),2.46-2.40(1H,m),2.12(3H,d,J=5.4Hz),1.74(3H,dd,J=11.2,5.1Hz),1.67(3H,t,J=7.9Hz),-0.05(1H,brs),-0.17(1H,brs).

[0804] ［実施例１２４］クロリン誘導体（５７）の合成

[化249]



[0805] 工程１：２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－エテニル－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

実施例９７工程１で得られた化合物（４６０ｍｇ）を用い、実施例９６工程４と同様に反応を実施し、標題化合物（３６０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:835$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:9.64(1H,s),9.39(1H,s),8.58(1H,s),7.92(1H,dd,J=17.5,11.

5Hz),6.30(1H,dd,J=17.5,1.2Hz),6.17(1H,dd,J=11.5,1.2Hz),5.37(1H,dd,J=9.1,2.4Hz),4.64(2H,t,J=7.3Hz),4.35(1H,q,J=7.1Hz),3.99(2H,tt,J=16.6,5.5Hz),3.84(3H,s),3.78(4H,t,J=4.5Hz),3.70-3.61(4H,m),3.36(3H,s),3.19(3H,s),2.98-2.93(2H,m),2.80-2.73(4H,brm),2.72-2.63(1H,m),2.47-2.38(1H,m),2.36-2.26(1H,m),2.06-1.96(1H,m),1.75(3H,d,J=7.1Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),0.75(9H,s),-0.07(3H,s),-0.08(3H,brs),-0.12(1H,brs).

[0806] 工程２：２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１７－ホルミル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

上記工程１で得られた化合物（３５８ｍｇ）を用い、実施例１１１工程２と同様に反応を実施し、標題化合物（３００ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:11.42(1H,d,J=1.2Hz),10.16(1H,s),9.67(1H,s),8.76(1H,s),5.41(1H,d,J=8.5Hz),4.64(2H,t,J=7.0Hz),4.40(1H,q,J=7.1Hz),4.01(2H,tt,J=17.2,5.4Hz),3.86(3H,s),3.78(4H,t,J=3.9Hz),3.70-3.62(7H,m),3.23(3H,s),2.99-2.92(2H,m),2.80-2.74(4H,brm),2.73-2.66(1H,m),2.46-2.32(2H,m),2.04-1.95(1H,m),1.78(3H,d,J=7.3Hz),1.69(3H,t,J=7.6Hz),0.76(9H,s),-0.07(6H,s),-0.21(1H,brs),-0.38(1H,brs).

[0807] 工程３：（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）－３－オキソプロピル］－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－カルボン酸

上記工程２で得られた化合物（２９８ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（３０ｍＬ）に２－メチル－２－ブテン（１２ｍＬ）およびスルファミン酸（３４６ｍｇ）を加え、５分間攪拌し、亜塩素酸ナトリウム（４２ｍｇ）水溶液（４．４ｍＬ）を加えて１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、クロロホルム／メタノール混合溶液（１０／１）と食塩水を加えて分液した。水層をさらにクロロホルム／メタノール混合溶液（１０／１）で２回抽出し、まとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過後、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（１９３ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:739(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR(DMSO-D6)δ:9.97(1H,s),9.38(1H,s),9.00(1H,s),5.29(1H,d,J=8.5Hz),4.58-4.43(3H,m),3.95-3.80(2H,m),3.67(3H,s),3.65(4H,t,J=4.5Hz),3.61(3H,s),3.45-3.37(4H,m),2.95(3H,s),2.91-2.84(2H,m),2.73-2.56(5H,m),2.40-2.28(2H,m),1.90-1.80(1H,m),1.77(3H,d,J=7.3Hz),1.45(3H,t,J=7.6Hz),-0.93(1H,brs),-1.00(1H,brs).

[0808] 工程４：２－｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エトキシ｝エチル　（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）－３－オキソプロピル］－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－カルボキシレート

上記工程３で得られた化合物（３７ｍｇ）、および２－［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エトキシ］エタノール（１０３ｍｇ）を用い、実施例９７工程１と同様に反応を実施し、標題化合物（６ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:926(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:10.33(1H,s),9.67(1H,s),8.76(1H,s),5.40(1H,dd,J=9.4,2.1Hz),5.00(1H,brs),4.92(2H,dd,J=5.4,3.0Hz),4.73-4.57(2H,m),4.43(1H,q,J=7.3Hz),4.33-4.28(1H,m),4.19-4.11(3H,m),3.86-3.75(11H,m),3.71-3.63(5H,m),3.59-3.43(3H,m),3.23(3H,s),3.02-2.95(2H,m),2.84-2.74(5H,m),2.59-2.47(2H,m),1.89-1.81(1H,m),1.78(3H,d,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.36(9H,s),-0.18(1H,brs),-0.31(1H,brs).

[0809] 工程５：２－（２－アミノエトキシ）エチル　（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）－３－オキソプロピル］－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－カルボキシレート

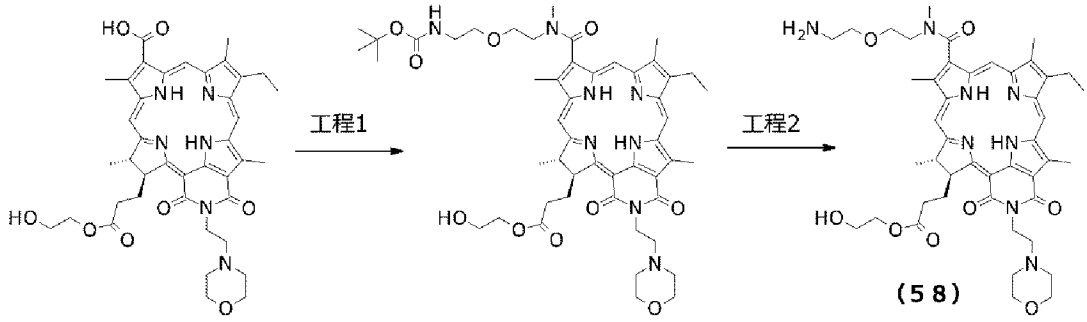
上記工程４で得られた化合物（５１ｍｇ）を用い、実施例９６工程５と同様に反応を実施し、標題化合物（３０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:826$(M+H)^+$.λmax=725nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:10.34(1H,s),9.68(1H,s),8.76(1H,s),5.40(1H,dd,J=9.7,2.4Hz),4.96-4.91(2H,m),4.72-4.57(2H,m),4.44(1H,q,J=7.5Hz),4.32-4.25(1H,m),4.18-4.12(3H,m),3.85(3H,s),3.82-3.73(8H,m),3.71-3.64(5H,m),3.23(3H,s),3.05-2.94(4H,m),2.82-2.73(5H,m),2.60-2.45(2H,m),1.89-1.80(1H,m),1.78(3H,d,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),-0.19(1H,brs),-0.32(1H,brs).

[0810] ［実施例１２５］クロリン誘導体（５８）の合成

[化250]



[0811] 工程１：２－ヒドロキシエチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－［（２－｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エトキシ｝エチル）（メチル）カルバモイル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

実施例１２４工程３で得られた化合物（５３ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル　｛２－［２－（メチルアミノ）エトキシ］エチル｝カルバメート（２１．０ｍｇ）を用い、実施例９８工程３と同様に反応を実施し、標題化合物（５５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:939(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.69(1H,s),9.29-9.22(1H,m),8.62(1H,s),5.44-5.38(1H,m),5.06(1H,brs),4.72-4.57(2H,m),4.46-4.05(6H,m),3.88-3.75(10H,m),3.71-3.63(3H,m),3.58(1H,d,J=2.4Hz),3.51-3.42(2H,m),3.36-3.33(3H,m),3.17-3.14(6H,m),2.97(2H,t,J=7.3Hz),2.81-2.73(5H,brm),2.59-2.45(2H,m),1.90-1.84(1H,m),1.83-1.73(3H,m),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.33-1.19(9H,m),-0.25(2H,brs).

[0812] 工程２：２－ヒドロキシエチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－｛［２－（２－アミノエトキシ）エチル］（メチ

ル）カルバモイル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

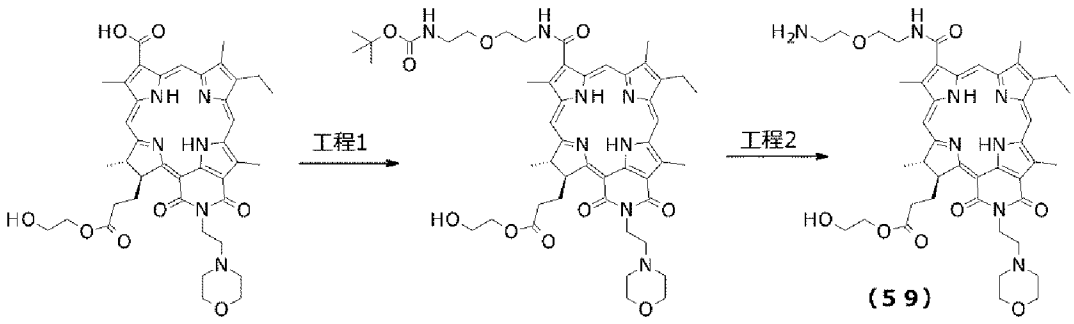
上記工程１で得られた化合物（５５ｍｇ）を用い、実施例９６工程５と同様に反応を実施し、標題化合物（４９ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:839$(M+H)^+$．λmax=708nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.69(1H,s),9.28-9.24(1H,m),8.62(1H,s),5.47-5.38(1H,m),4.72-4.57(2H,m),4.46-4.38(1H,m),4.35-4.09(4H,m),4.05-3.97(1H,m),3.87-3.76(9H,m),3.71-3.40(6H,m),3.35(3H,s),3.30-3.22(1H,m),3.19-3.14(5H,m),3.03(1H,t,J=5.4Hz),2.97(2H,t,J=7.0Hz),2.83-2.64(5H,m),2.62-2.42(2H,m),2.03-1.73(4H,m),1.68(3H,t,J=7.9Hz),-0.26(2H,brs).

[0813] ［実施例１２６］クロリン誘導体（５９）の合成

[化251]



[0814] 工程１、工程２：２－ヒドロキシエチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－｛［２－（２－アミノエトキシ）エチル］カルバモイル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，

１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

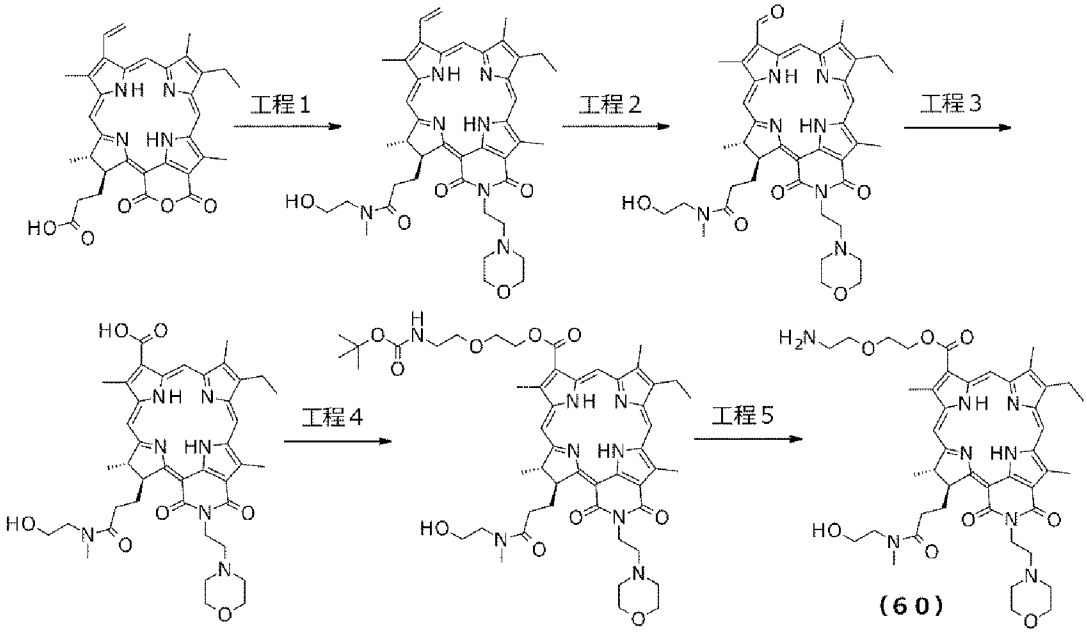
実施例１２４工程３で得られた化合物（５１ｍｇ）を用い、実施例１２５と同様に反応を実施し、標題化合物を得た（４６ｍｇ）。

MS(ESI)m/z:825(M+H)$^+$. λmax=710nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:9.72(1H,s),9.66(1H,s),8.64(1H,s),7.44(1H,t,J=5.4Hz),5.41(1H,dd,J=9.7,2.4Hz),4.72-4.56(2H,m),4.46-4.40(1H,m),4.24-4.18(1H,m),4.13-4.05(3H,m),3.94(2H,t,J=4.8Hz),3.83(3H,s),3.78(4H,t,J=4.5Hz),3.74-3.63(5H,m),3.61-3.54(1H,m),3.50(3H,s),3.18(3H,s),2.96(2H,t,J=7.3Hz),2.90(2H,t,J=5.1Hz),2.81-2.72(4H,m),2.63-2.51(2H,m),2.46-2.36(1H,m),1.93-1.84(1H,m),1.77(3H,d,J=7.3Hz),1.67(3H,t,J=7.6Hz),-0.26(1H,brs),-0.30(1H,brs).

[0815] ［実施例１２７］クロリン誘導体（６０）の合成

[化252]



[0816] 工程１：３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－エテニル－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－４－オキサ－８，２４，２５，２６－テトラアザヘキサシク

ロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサー１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルプロパンアミド

Purpurin 18（２．２４ｇ）と１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（０．７３ｇ）を用い、実施例９８工程３と同様に反応を実施し、標題化合物（１．４６８ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:734$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.60(1H,s),9.34(1H,s),8.57(1H,s),7.89(1H,dd,J=17.5,11.5Hz),6.29(1H,dd,J=17.5,1.5Hz),6.16(1H,dd,J=11.5,1.5Hz),5.29-5.24(1H,m),4.69-4.58(2H,m),4.46(1H,q,J=7.3Hz),3.97-3.90(1H,m),3.85-3.76(9H,m),3.73-3.59(2H,m),3.35-3.30(5H,m),3.16(3H,s),3.12(3H,s),3.02-2.83(4H,m),2.77-2.63(4H,m),2.48-2.43(1H,m),1.88-1.80(1H,m),1.76(3H,d,J=7.3Hz),1.67(3H,t,J=7.9Hz),0.11(1H,brs),-0.04(1H,brs).

[0817] 工程２～工程５：２－（２－アミノエトキシ）エチル　（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサー１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－カルボキシレート

上記工程１で得られた化合物（１．４６ｇ）を用い、実施例１２４工程２～工程５と同様に反応を実施し、標題化合物（１４．７ｍｇ）を得た。

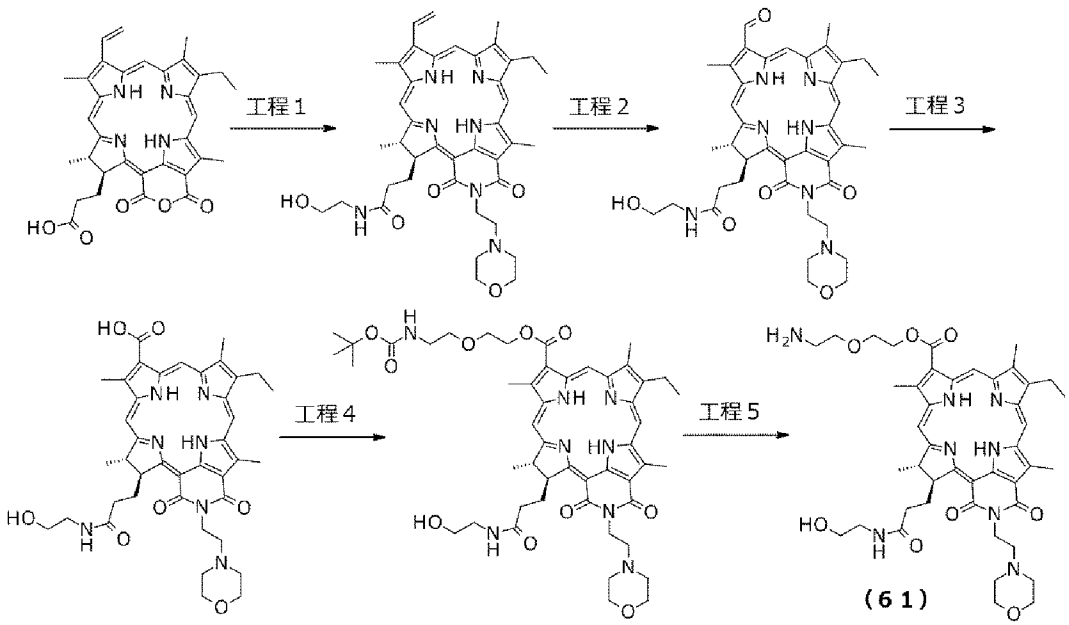
MS(ESI)m/z:839$(M+H)^+$.λmax:725nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:10.33(1H,s),9.68(1H,s),8.76(1H,s),5.34-5.29(1H,m),4.94-4.93(2H,m),4.68-4.61(2H,m),4.51-4.50(1H,m),4.15-4.12(2H,m),3.91-3.86(5H,m),3.81-3.78(6H,m),3.76-3.74(2H,m),3.67-3.64(7H,m),3.34-3.32(1H,m

),3.23(3H,s),3.10(2H,s),3.01-3.00(3H,m),2.93-2.89(3H,m),2.74-2.68(5H,m),2.48-2.43(1H,m),1.86-1.84(1H,m),1.78(3H,d,J=7.3Hz),1.69(3H,t,J=7.6Hz),-0.18--0.20(2H,brm).

[0818] ［実施例１２８］クロリン誘導体（６１）の合成

[化253]



[0819] 工程１～工程５：２－（２－アミノエトキシ）エチル　（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－カルボキシレート

Purpurin 18（１．３２５ｇ）を用い、実施例１２７と同様に反応を実施し、標題化合物（９．５ｍｇ）を得た。

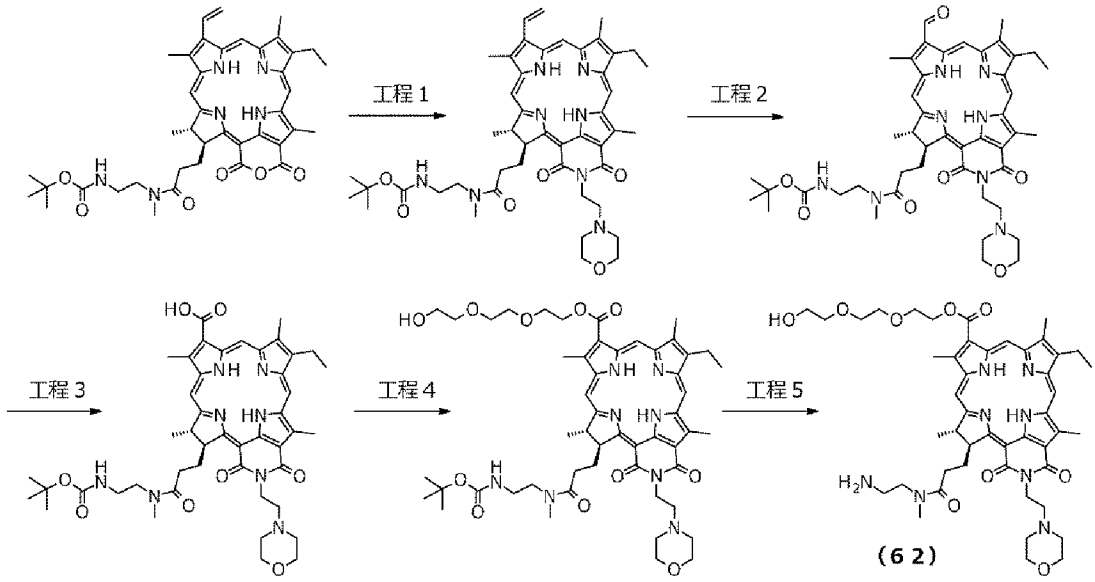
MS(ESI)m/z:825(M+H)$^+$.λmax:725nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:10.32(1H,s),9.68(1H,s),8.74(1H,s),7.59-7.56(1H,m),5.29

-5.27(1H,m),4.94-4.93(2H,m),4.76-4.61(2H,m),4.47(1H,q,J=7.3Hz),4.15-4.14(2H,m),3.98-3.97(1H,m),3.87-3.83(9H,m),3.75(2H,t,J=5.4Hz),3.68(6H,t,J=9.1Hz),3.62-3.54(3H,m),3.23(3H,s),3.02-2.82(6H,m),2.78-2.75(4H,m),2.61-2.52(2H,m),1.73(3H,d,J=7.3Hz),1.69(3H,t,J=7.6Hz),-0.08(1H,brs),-0.20(1H,brs).

[0820] ［実施例１２９］クロリン誘導体（６２）の合成

[化254]



[0821] 工程１～工程５：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－カルボキシレート

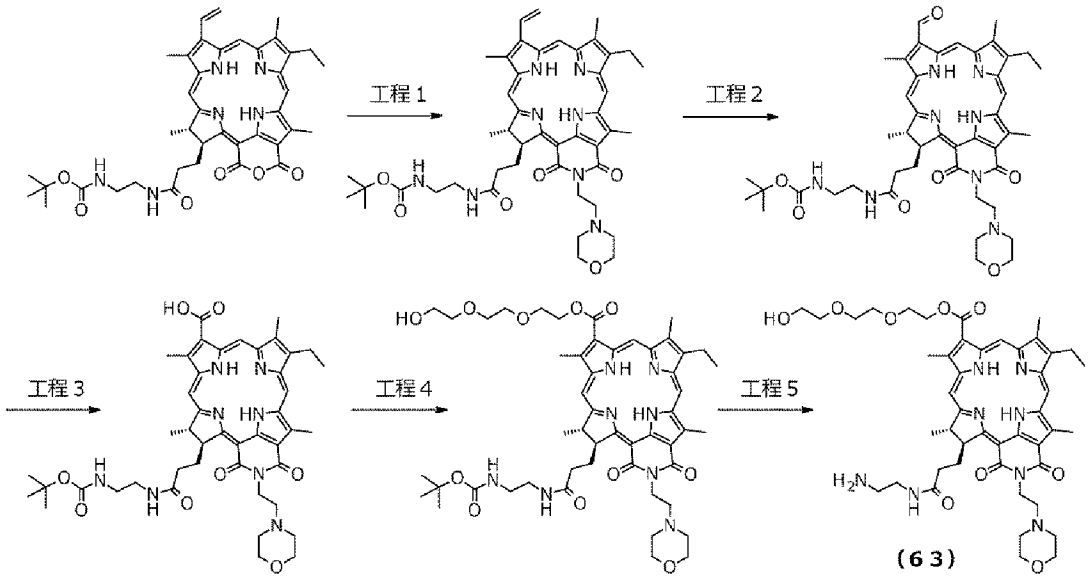
実施例１工程1で得られた化合物（３．０ｇ）を用い、実施例９６工程４、実施例１１１工程３、実施例１２４工程３、実施例９７工程１、および実施例９６工程５と同様に反応を実施し、標題化合物（２１．６ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:883(M+H)$^+$. λmax=725nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:10.31(1H,s),9.65(1H,s),8.76(1H,s),6.63-6.59(1H,m),5.34-5.28(1H,m),4.93(2H,dd,J=5.9,3.5Hz),4.63(2H,t,J=7.4Hz),4.52-4.45(1H,m),4.17(2H,t,J=4.7Hz),3.91-3.88(2H,m),3.84(3H,s),3.82-3.78(7H,m),3.71-3.63(7H,m),3.65(3H,s),3.44-3.28(2H,m),3.21(3H,s),3.05-2.98(1H,m),2.96(2H,s),2.92-2.86(2H,m),2.84(1H,s),2.81-2.74(6H,m),2.68-2.52(1H,m),2.44-2.37(1H,m),2.00-1.91(1H,m),1.76-1.73(3H,m),1.67(3H,t,J=7.6Hz),-0.15--0.21(1H,brm),-0.31(1H,brs).

[0822] ［実施例１３０］クロリン誘導体（６３）の合成

[化255]



[0823] 工程１～工程５：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－カルボキシレート

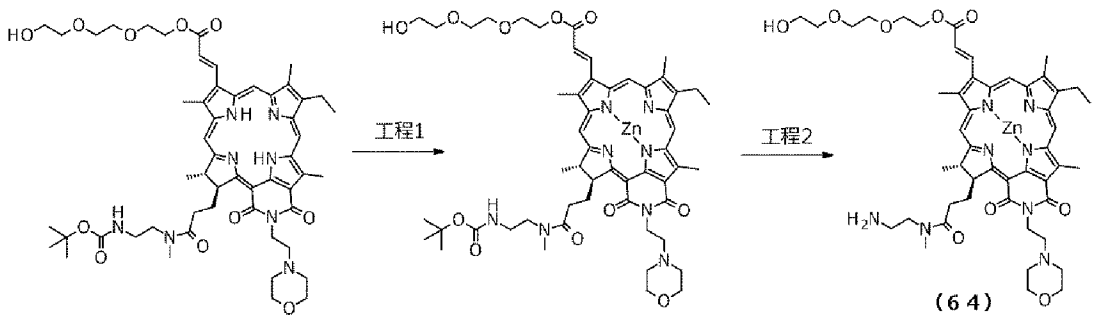
実施例８工程1で得られた化合物（１．５ｇ）を用い、実施例１２９と同様に反応を実施し、標題化合物（１５．１ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:869(M+H)$^+$. λmax=724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:10.28(1H,s),9.63(1H,s),8.74(1H,s),6.80-6.75(1H,m),5.32-5.29(1H,m),4.93(2H,dd,J=5.5,3.1Hz),4.71-4.58(2H,m),4.45(1H,q,J=7.2Hz),4.17(2H,dd,J=5.9,3.5Hz),3.91-3.89(2H,m),3.83(3H,s),3.81-3.78(8H,m),3.70-3.67(3H,m),3.66-3.62(5H,m),3.65(3H,s),3.30(2H,ddd,J=11.4,6.0,1.5Hz),3.21(3H,s),2.96(2H,t,J=7.4Hz),2.82(2H,t,J=5.9Hz),2.78-2.64(5H,m),2.48-2.34(2H,m),1.93-1.85(2H,m),1.73(3H,d,J=7.4Hz),1.67(3H,t,J=7.6Hz).

[0824] ［実施例１３１］クロリン誘導体（６４）の合成

[化256]



[0825] 工程１：｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル－κ^{2}Ｎ^8，Ｎ^{25}］プロパ－２－エノアテート（２－）｝亜鉛

実施例４の工程１にて得られた化合物（１００ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１０ｍＬ）に、酢酸亜鉛（１８２ｍｇ）のメタノール（５ｍＬ）溶液をゆっくりと加えた。添加後、反応混合物を窒素雰囲気下５０℃にて攪拌した。原料消失後、反応混合物に水を加え、反応混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（１０２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1072$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ:8.56-8.44(1H,m),8.36-8.24(2H,m),8.20-8.09(1H,m),7.90(1H,s),6.57-6.34(1H,m),5.25-5.20(1H,m),4.49-4.41(2H,m),4.40-4.23(3H,m),3.91-3.84(2H,m),3.78-3.55(13H,m),3.52-3.43(1H,m),3.37-3.17(4H,m),3.12(3H,s),3.06-2.91(3H,m),2.89(3H,s),2.86-2.72(5H,m),2.69-2.55(5H,m),2.45-2.35(4H,m),1.98-1.81(6H,m),1.42(3H,s),1.27(6H,s).

[0826] 工程２：｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル－κ^{2}Ｎ^8，Ｎ^{25}］プロパ－２－エノアテート（２－）｝亜鉛

上記工程１にて得られた化合物（１０２ｍｇ）を用い、実施例９６工程５と同様の反応を氷冷下にて実施し、標題化合物（２６．６ｍｇ）を得た。

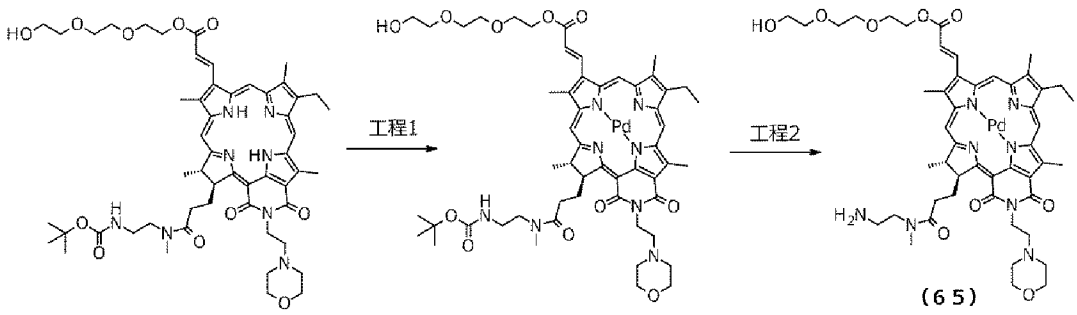
MS(ESI)m/z:971$(M+H)^+$. λmax=706nm(MeOH).

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ:8.97(0.6H,s),8.80(0.4H,s),8.54-8.34(2H,m),8.31(0.4H,s)

,8.25(0.6H,s),7.91(2H,s),7.23-7.08(1H,m),6.44(1H,d,J=16.0Hz),4.86-4.61(2H,m),4.45-4.40(2H,m),4.33-4.08(3H,m),3.87(2H,t,J=4.7Hz),3.78-3.74(2H,m),3.73-3.63(6H,m),3.62-3.50(4H,m),3.47(3H,s),3.42-3.33(1H,m),3.24-3.15(2H,m),3.07-2.84(3H,m),2.97(1H,s),2.92(2H,s),2.72(3H,s),2.68-2.52(6H,m),2.48-2.28(5H,m),2.15-2.03(1H,m),1.77(1H,d,J=7.0Hz),1.69(2H,d,J=7.0Hz),1.45(2H,t,J=7.6Hz),1.36(1H,t,J=7.6Hz).

[0827] ［実施例１３２］クロリン誘導体（６５）の合成

[化257]



[0828] 工程１：｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル－κ^{2}Ｎ^{8}，Ｎ^{25}］プロパ－２－エノアテート（２－）｝パラジウム

実施例４の工程１にて得られた化合物（１００ｍｇ）と酢酸パラジウム（３３４ｍｇ）を用い、実施例１３１工程１と同様の反応を実施し、標題化合物（６８．６ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1113(M+H)$^{+}$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:9.33-9.28(1H,m),9.09-9.04(1H,m),8.80-8.73(1H,m),8.50(1H,s),8.24(1H,d,J=7.4Hz),6.84(2H,d,J=16.0Hz),6.39(1H,d,J=7.4Hz),5.39-5.28(2H,m),5.14-5.10(1H,m),4.63-4.48(4H,m),3.95(2H,t,J=4.7Hz),3.84-3.77(9H,m),3.68(2H,t,J=4.5Hz),3.65(3H,s),3.53-3.38(5H,m),3.27-3.16(2H,m),3.24(3H,s),3.05-3.00(5H,m),2.97-2.85(3H,m),2.80-2.73(3H,m),2.66-2.59(1H,m),2.36-2.25(1H,m),2.05-1.96(1H,m),1.63(3H,d,J=7.0Hz),1.57(3H,t,J=7.6Hz),1.33(3H,s),1.26(6H,s).

[0829] 工程２：｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル－κ^{2}Ｎ^8，Ｎ^{25}］プロパ－２－エノアテート（２－）｝パラジウム

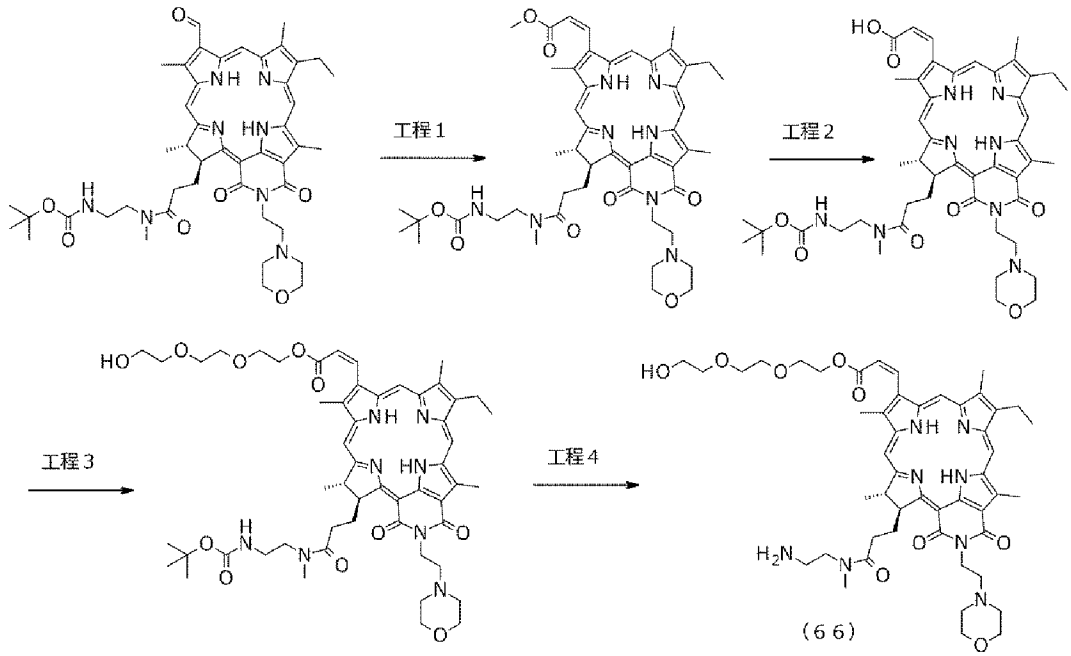
上記工程１で得られた化合物（４６．０ｍｇ）を用い、実施例９６工程５と同様の反応を氷冷下にて実施し、標題化合物（３２．０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1013$(M+H)^+$. λmax=675nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:9.34-9.21(1H,m),9.05-8.97(1H,m),8.77-8.69(1H,m),8.49(1H,s),6.85-6.80(1H,m),5.39-5.31(1H,m),4.67-4.43(4H,m),4.60(2H,t,J=4.7Hz),3.95(2H,t,J=4.7Hz),3.86-3.76(9H,m),3.68(2H,t,J=4.5Hz),3.64(3H,s),3.49-3.26(6H,m),3.23(3H,s),3.18-3.05(2H,m),3.00(3H,s),2.94-2.63(7H,m),2.36-2.26(1H,m),2.11-1.75(6H,m),1.62(3H,d,J=7.0Hz),1.56(3H,t,J=7.2Hz).

[0830] ［実施例１３３］クロリン誘導体（６６）の合成

[化258]



[0831] 工程１：メチル　（２Ｚ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

ビス（２，２，２－トリフルオロエチル）（メトキシカルボニルメチル）ホスホナート（０．１０ｍＬ）と１８－クラウン－６（１９０ｍｇ）のＴＨＦ（２５０ｍＬ）溶液に、－７８℃にてカリウムビス（トリメチルシリル）アミド溶液（１ＭｉｎＴＨＦ、０．４７０ｍＬ）をゆっくりと滴下した。反応混合物を－７８℃にて１５分攪拌した後、実施例１２９の工程２にて得られた化合物（３００ｍｇ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液をゆっくりと滴下した。反応混合物を－７８℃にて１時間攪拌し、原料消失後に反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水

硫酸ナトリウム上で乾燥させた。乾燥剤をろ過後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（２２４ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:892(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.63-9.58(1H,m),9.08-8.95(1H,m),8.67-8.58(1H,m),8.06(1H,d,J=12.1Hz),6.81(1H,d,J=12.1Hz),5.31(1H,d,J=9.7Hz),5.23-5.07(2H,m),4.66-4.61(2H,m),4.51-4.43(2H,m),3.83-3.79(8H,m),3.68(3H,s),3.65-3.57(3H,m),3.53(3H,s),3.52-3.34(2H,m),3.27-3.17(2H,m),3.21(3H,s),3.12(3H,s),3.01(1H,s),3.00-2.87(3H,m),2.96(2H,s),2.79-2.73(3H,m),2.59-2.35(2H,m),1.96-1.86(1H,m),1.75(3H,d,J=7.3Hz),1.65(3H,t,J=7.0Hz),1.30(3H,s),1.24(6H,s),-0.04--0.21(2H,m).

[0832] 工程２：（２Ｚ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノイック酸

上記工程１にて得られた化合物（８５．４ｍｇ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液に、水酸化リチウム一水和物（１６１ｍｇ） の水－メタノール（１：１）溶液（６ｍＬ）をゆっくりと滴下した。反応混合物を窒素雰囲気下に室温で攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸（０．２２０ｍＬ）をゆっくりと加え攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウム上にて乾燥した。乾燥剤をろ過後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製し，標題化合物（２７．２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:878(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.70-9.64(1H,m),9.33(1H,s),8.79-8.72(1H,m),8.33(1H,s),7.77-7.69(1H,m),7.23-7.15(1H,m),6.85(1H,d,J=12.8Hz),5.03-4.94(1H,m),4.42-4.30(1H,m),4.06-3.77(10H,m),3.71-3.36(5H,m),3.30-3.06(6H,m),3.02-2.85(3H,m),2.82-2.65(4H,m),2.64-2.10(4H,m),1.80-1.42(2H,m),1.35-1.13(6H,m),1.06(9H,s),-0.27--0.41(1H,brm),-0.83--1.11(1H,brm).

[0833] 工程３、４：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｚ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

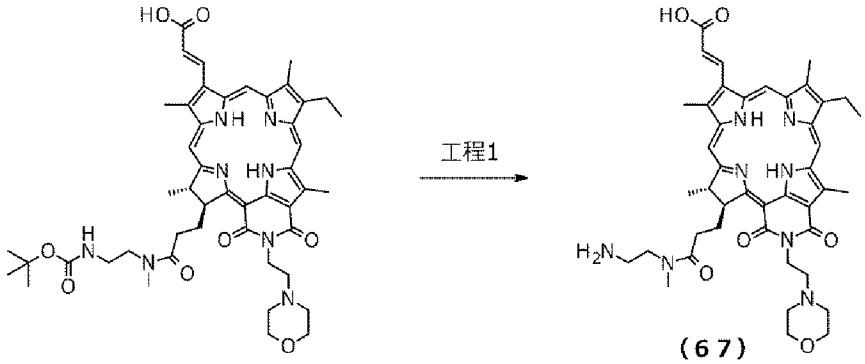
上記工程２にて得られた化合物（５０．３ｍｇ）を用い、実施例４と同様に反応を実施し、標題化合物（１９．４ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:910(M+H)$^+$.λmax=710nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.65-9.44(1H,m),9.09-9.03(1H,m),8.68-8.57(1H,m),8.11-8.07(1H,m),7.12-6.82(1H,m),5.32-5.26(1H,m),4.65-4.59(2H,m),4.63(2H,t,J=7.3Hz),4.51-4.43(1H,m),4.06(2H,t,J=4.3Hz),3.84-3.78(8H,m),3.69-3.61(4H,m),3.48-3.39(2H,m),3.47(3H,s),3.37-3.26(1H,m),3.24-3.17(2H,m),3.22(3H,s),3.16-3.09(3H,m),3.13(3H,s),2.98(1H,s),2.94(2H,s),2.87-2.73(6H,m),2.62-2.51(2H,m),2.45-2.33(1H,m),1.77-1.70(3H,m),1.68-1.63(3H,m),-0.06--0.20(2H,brm).

[0834] ［実施例１３４］クロリン誘導体（６７）の合成

[化259]



(67)

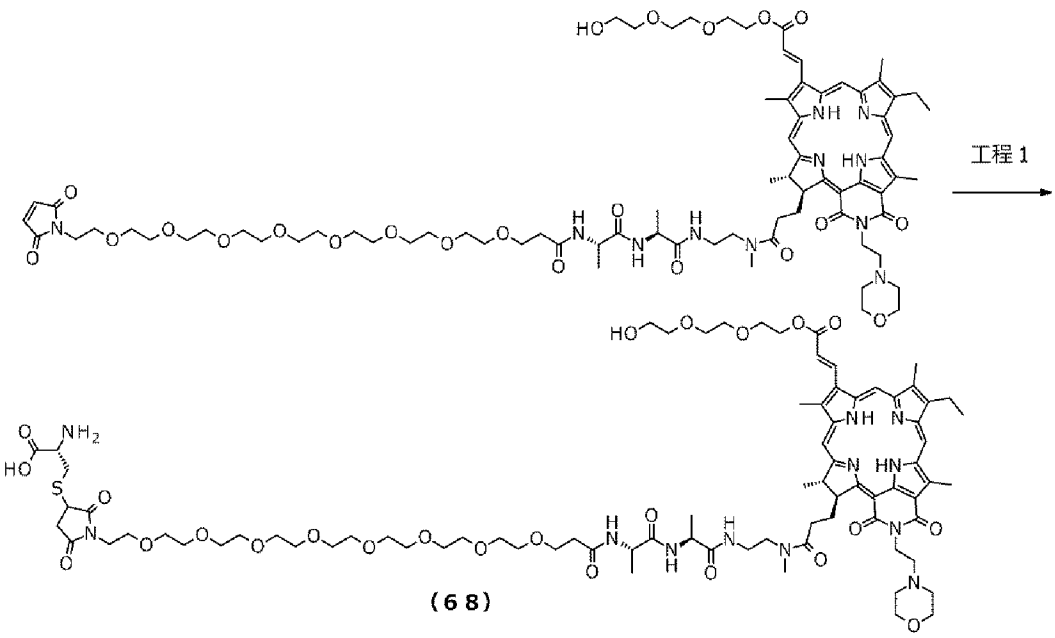
[0835] 工程１：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－｛３－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノイック酸

実施例１工程４で得られた化合物（４２．０ｍｇ）を用い、実施例９６工程５と同様に反応を実施し、標題化合物（２２．５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:777(M+H)$^+$.^{1}H-NMR(CF_3CO_2D)δ:10.48(1H,s),10.23(1H,s),9.32-9.28(2H,m),7.34(1H,J=17.1Hz,d),5.75-5.73(1H,m),5.29-5.26(2H,m),4.84-4.81(1H,m),4.72-4.66(2H,m),4.54-4.37(2H,m),4.29-4.05(8H,m),3.81-3.79(3H,m),3.68(3H,s),3.60(3H,s),3.50(3H,s),3.34-3.32(1H,m),3.00-2.98(1H,m),2.86-2.68(2H,m),2.36-2.34(3H,m),2.17-2.15(1H,m),1.93-1.91(3H,m),1.54-1.53(3H,m).

[0836] ［実施例１３５］クロリン誘導体（６８）の合成

[化260]



(68)

[0837] 工程１：（２Ｓ）－２－アミノ－３－［（１－｛（２９Ｓ，３２Ｓ）－４０－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１７－［（１Ｅ）－３－｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ｝－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル］－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］－２９，３２，３７－トリメチル－２７，３０，３３，３８－テトラオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１，３４，３７－テトラアザテトラコンタン－１－イル｝－２，５－ジオキソピロリジン－３－イル）スルファニル］プロパン酸

Ｌ－システイン（５３．３６ｍｇ）の水溶液（３ｍＬ）を１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液でｐＨ７に調製し、実施例３３工程２で得られた化合物（１７．１２ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（０．５ｍＬ）を室

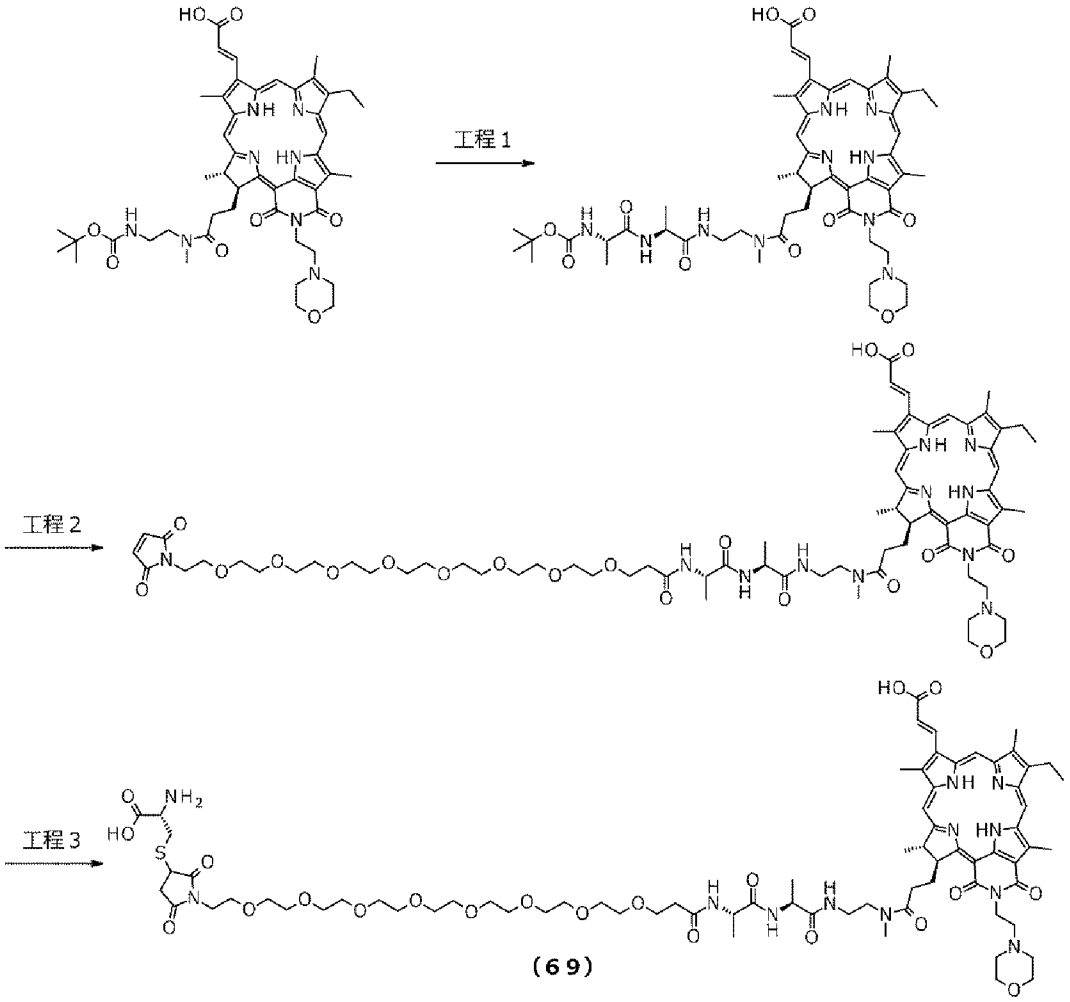
温にて加え、この反応液を室温にて1時間攪拌した。反応終了を確認後、反応液を高速液体クロマトグラフィー［０．１％トリフルオロ酢酸／アセトニトリル／水］にて精製し、標題化合物（９．８７ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1675$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ:9.67(1H,s),9.40(1H,s),9.00(1H,s),8.94(1H,J=15.7Hz,d),8.12-7.93(2H,m),7.82-7.74(1H,m),7.08(1H,J=15.7Hz,d),5.21-5.18(1H,m),4.70-4.48(7H,m),4.27-4.03(5H,m),3.85(7H,J=4.5Hz,t),3.74(3H,s),3.70-3.67(4H,m),3.63-3.59(6H,m),3.51(30H,J=18.7,6.5Hz,dt),3.19-3.15(10H,m),3.09-3.00(8H,m),2.91(3H,s),2.67(6H,J=27.0,13.0Hz,dt),2.54(1H,J=3.6Hz,t),2.37-2.28(4H,m),1.73(3H,J=7.3Hz,d),1.67-1.64(1H,m),1.56(3H,J=7.6Hz,t),1.19(3H,J=7.3,1.8Hz,dd),1.10(3H,J=6.7Hz,t),-0.34(1H,s),-0.39(1H,s).

[0838] ［実施例１３６］クロリン誘導体（６９）の合成

[化261]



(69)

[0839] 工程１：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－２３－［（６Ｓ，９Ｓ）－２，２，６，９，１４－ペンタメチル－４，７，１０，１５－テトラオキソ－３－オキサ－５，８，１１，１４－テトラアザヘプタデカン－１７－イル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノイック酸

実施例１工程４で得られた化合物（６１．７ｍｇ）を用い、実施例３４工程

１と同様に反応を実施し、標題化合物（６３．３ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1019(M+H)+.

1H-NMR(DMSO-d6)δ:9.16(1H,s),8.75(1H,s),8.72(1H,s),8.41(1H,J=15.7Hz,d),8.13(1H,brs),7.92-7.88(1H,m),7.78-7.76(1H,m),7.01-6.92(1H,m),6.74(1H,J=15.7Hz,d),5.22-5.21(1H,m),4.49-4.47(3H,m),4.29-3.96(2H,m),3.86(1H,J=7.3Hz,t),3.66-3.64(6H,m),3.55-3.53(3H,m),3.26-3.16(8H,m),2.96(3H,s),2.89-2.84(2H,m),2.73-2.68(8H,m),2.33-2.33(2H,m),1.77-1.75(5H,m),1.35(9H,s),1.19-1.16(3H,m),1.13-1.07(3H,m),-0.95(1H,brs),-1.12(1H,brs).

[0840] 工程２：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２９，３２，３７－トリメチル－２７，３０，３３，３８－テトラオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１，３４，３７－テトラアザテトラコンタン－４０－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１6,9．１11,14．１16,19．０2,7］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノイック酸

上記工程１で得られた化合物（５６．４ｍｇ）を用い、実施例３２工程２と同様に反応を実施し、標題化合物（９．２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1423(M+H)+.

工程３：（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－ｃａｒｂｏｘｙｅｔｈｙｌ］スルファニル｝－２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）－２９，３２，３７－トリメチル－２７，３０，３３，３８－テトラオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１，３４，３７－テトラアザテトラコンタン－４０－イル

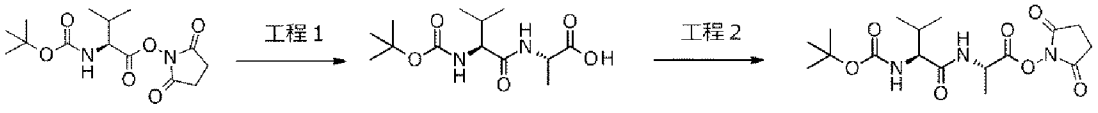
］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノイック酸

上記工程２で得られた化合物（４．６ｍｇ）を用い、実施例１３５工程１と同様に反応を実施し、標題化合物（４．５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1543$(M+H)^+$.

[0841] ［実施例１３７］ジペプチド導入試薬の合成（２）

[化262]



[0842] 工程１：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－バリル－Ｌ－アラニン

市販（シグマアルドリッチ）の２，５－ジオキソピロリジン－１－イルＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－バリナート（１．５６６ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（３０ｍＬ）に、Ｌ－アラニン（０．６６６ｇ）及びトリエチルアミン（０．６９１ｍＬ）を加え、６０℃加温して４時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残留物を、酢酸エチル（５０ｍＬ）に溶解し、１０％硫酸水素カリウム（３０ｍＬ）で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過後、濾液を減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（１．１７５ｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:289$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:6.90-6.89(1H,m),6.09(1H,brs),5.30(1H,d,J=9.1Hz),4.59-4

.57(1H,m),4.00-3.98(1H,m),2.23-2.04(1H,m),1.47-1.44(12H,m),0.96(3H,d,J=6.7Hz),0.93(3H,d,J=6.7Hz).

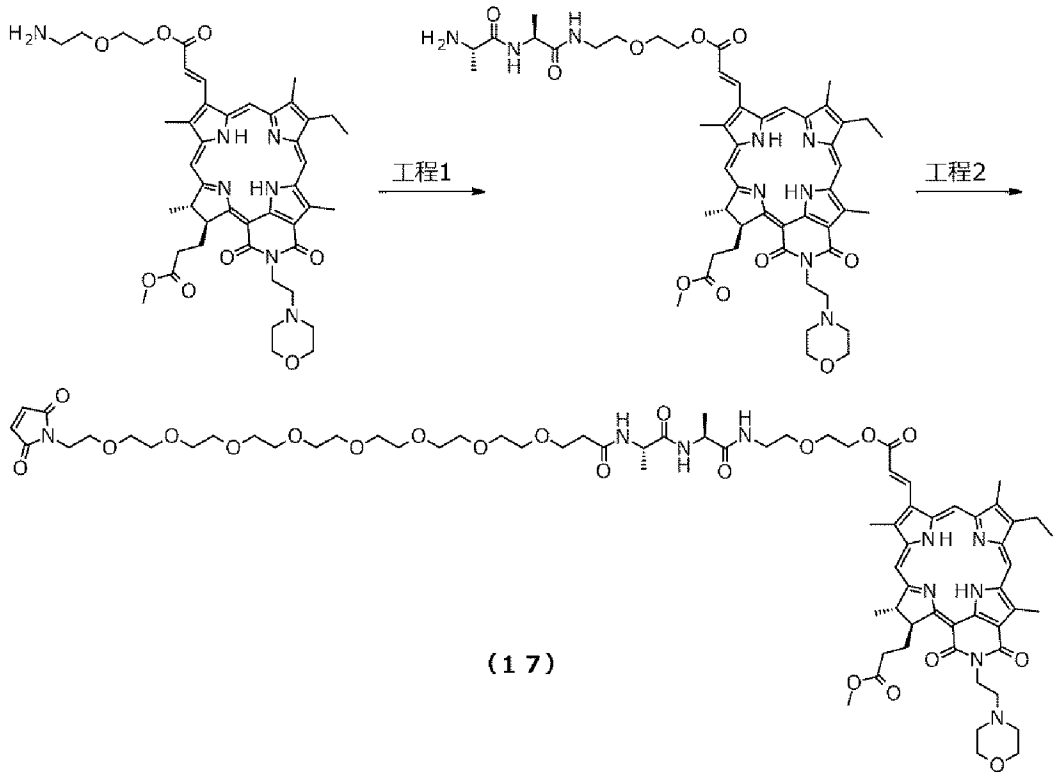
[0843] 工程２：２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－バリル－Ｌ－アラニナート

上記工程１で得られた化合物（１２６．５ｍｇ）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液に、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（６０．５ｍｇ）および１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（１００．９ｍｇ）を加えて室温で１４時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加えて分液した。水層をさらにクロロホルムで２回抽出し、まとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］にて精製し、標題化合物（１２３．７ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:6.37(1H,d,J=5.4Hz),5.07-4.94(2H,m),3.93-3.91(1H,m),2.85(4H,s),2.14-2.12(1H,m),1.60(3H,d,J=7.3Hz),1.44(9H,s),0.97(3H,d,J=6.7Hz),0.93(3H,d,J=6.7Hz).

[0844] ［実施例１３８］光感受性物質リンカー（１７）の合成

[化263]



(17)

[0845] 工程１：２－（２－｛［（２Ｓ）－２－｛［（２Ｓ）－２－アミノプロパノイル］アミノ｝プロパノイル］アミノ｝エトキシ）エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例９６工程５得られた化合物（８３ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（２．０ｍＬ）に、実施例３０工程１で得られた化合物（４３ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０７０ｍＬ）を加え、室温で９０分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製した。得

られた化合物にジクロロメタン（３ｍＬ）／トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）／トリイソプロピルシラン（０．１５ｍＬ）／水（０．１５ｍＬ）混合溶液を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて２回濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アミノシリカゲル、クロロホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（５３ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:964(M+H)$^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.66(1H,s),9.46(1H,s),9.05(1H,d,J=16.3Hz),8.69(1H,s),7.73(1H,d,J=7.3Hz),7.09(1H,d,J=16.3Hz),6.64(1H,s),5.41-5.36(1H,m),4.64(2H,t,J=6.7Hz),4.59(2H,t,J=4.5Hz),4.50-4.43(1H,m),4.39(1H,q,J=7.3Hz),3.90(2H,t,J=4.8Hz),3.85(3H,s),3.78(4H,t,J=4.5Hz),3.71-3.64(4H,m),3.58-3.53(5H,m),3.52-3.47(4H,m),3.21(3H,s),2.96(2H,td,J=5.7,3.4Hz),2.77(4H,d,J=3.6Hz),2.73-2.66(1H,m),2.45-2.32(2H,m),1.99(1H,tt,J=14.5,4.7Hz),1.77(3H,d,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.41(3H,d,J=7.3Hz),1.36-1.28(3H,m),-0.22(1H,brs),-0.27(1H,brs).

[0846] 工程２：（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２９，３２－ジメチル－２７，３０，３３－トリオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，３７－ノナオキサ－２８，３１，３４－トリアザノナトリアコンタン－３９－イル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（５２ｍｇ）をジクロロメタン（１．８ｍＬ）に溶解し、１－｛２７－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オ

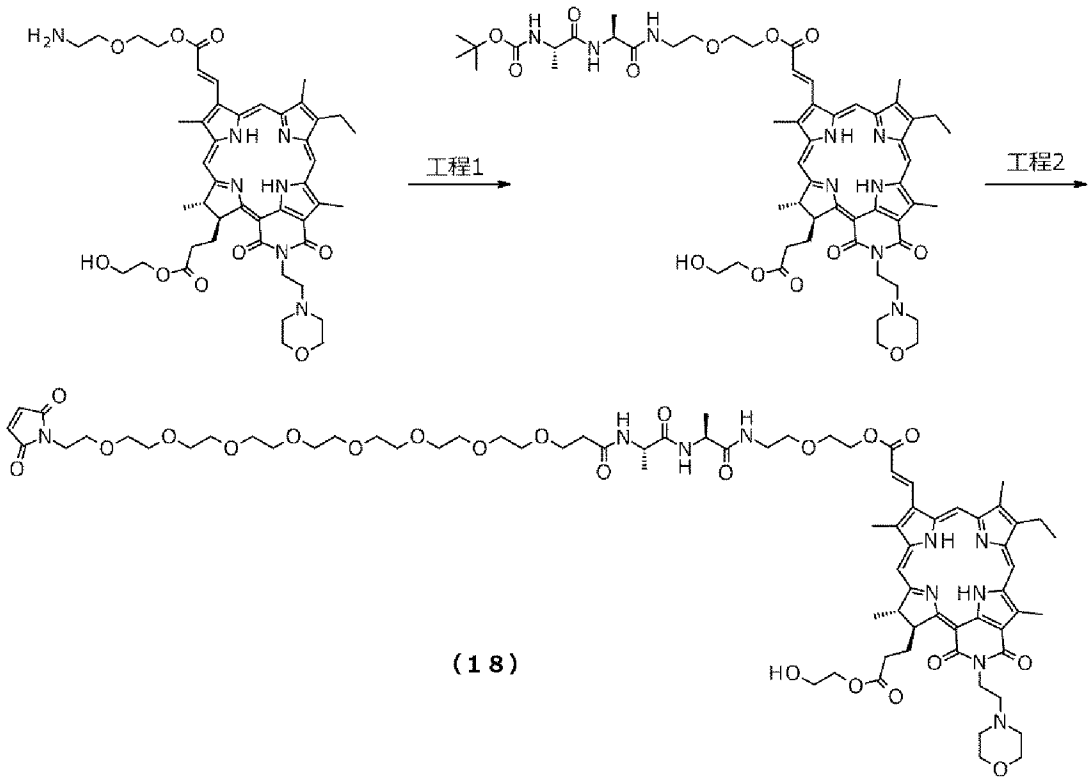
キシ］－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－１－イル｝－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（３７ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．７８ｍＬ）溶液を加えて室温で９０分間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）／アセトニトリル、及び（ヘキサン：クロロホルム＝１：１）／アセトニトリル］で精製し、標題化合物（６０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1467$(M+H)^+$.λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68(1H,s),9.48(1H,s),9.06(1H,d,J=16.3Hz),8.69(1H,s),7.11(1H,d,J=16.3Hz),7.01(1H,d,J=7.9Hz),6.92-6.87(1H,m),6.68(2H,s),5.38(1H,dd,J=8.8,2.1Hz),4.64(2H,t,J=7.0Hz),4.60-4.57(2H,m),4.53-4.46(1H,m),4.42-4.32(2H,m),3.94-3.89(3H,m),3.86(3H,s),3.80-3.76(4H,m),3.73-3.51(42H,m),3.49(3H,s),3.23(3H,s),3.00-2.93(2H,m),2.81-2.74(4H,brm),2.73-2.57(2H,m),2.52-2.32(3H,m),2.04-1.94(1H,m),1.77(3H,d,J=7.3Hz),1.72-1.67(3H,m),1.42-1.37(6H,m),-0.19(1H,brs),-0.24(1H,brs).

[0847] ［実施例１３９］光感受性物質リンカー（１８）の合成

[化264]



(18)

[0848] 工程１：（６Ｓ，９Ｓ）－２，２，６，９－テトラメチル－４，７，１０－トリオキソ－３，１４－ジオキサ－５，８，１１－トリアザヘキサデカン－１６－イル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）－３－オキソプロピル］－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例９７工程４で得られた化合物（５８ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（３．４ｍＬ）に、実施例３０工程１で得られた化合物（２９ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２４ｍＬ）を加え、室温で９０分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー［（ヘキサン：クロロホルム＝１：１）／メタノール］で精製し、標題化合物（５８ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1094(M+H)+.

1H-NMR(CDCl3)δ:9.66(1H,s),9.45(1H,s),9.04(1H,d,J=16.3Hz),8.68(1H,s),7.09(1H,d,J=16.3Hz),6.73-6.65(2H,m),5.37(1H,dd,J=9.4,2.7Hz),4.92(1H,brs),4.67-4.58(4H,m),4.54-4.40(2H,m),4.31-4.25(1H,m),4.19-4.12(2H,m),3.92-3.89(2H,m),3.87-3.84(4H,m),3.83(3H,s),3.82-3.79(2H,m),3.72-3.64(4H,m),3.55(2H,q,J=5.8Hz),3.48(3H,s),3.21(3H,s),3.01(2H,t,J=7.3Hz),2.90-2.84(4H,brm),2.79(1H,t,J=7.9Hz),2.74(3H,s),2.57-2.43(2H,m),1.90-1.81(1H,m),1.77(3H,d,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.40-1.43(12H,m),1.34(3H,d,J=7.3Hz),-0.17(1H,brs).

[0849] 工程２：（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２９，３２－ジメチル－２７，３０，３３－トリオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，３７－ノナオキサ－２８，３１，３４－トリアザノナトリアコンタン－３９－イル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）－３－オキソプロピル］－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１6,9．１11,14．１16,19．０2,7］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（５４ｍｇ）にジクロロメタン（２ｍＬ）／トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）混合溶液を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、トルエンを加えて３回濃縮した。残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．９８ｍＬ）に溶解し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０１７ｍＬ）を加えたのち、１－｛２７－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２７－オキソ－３，６，９，

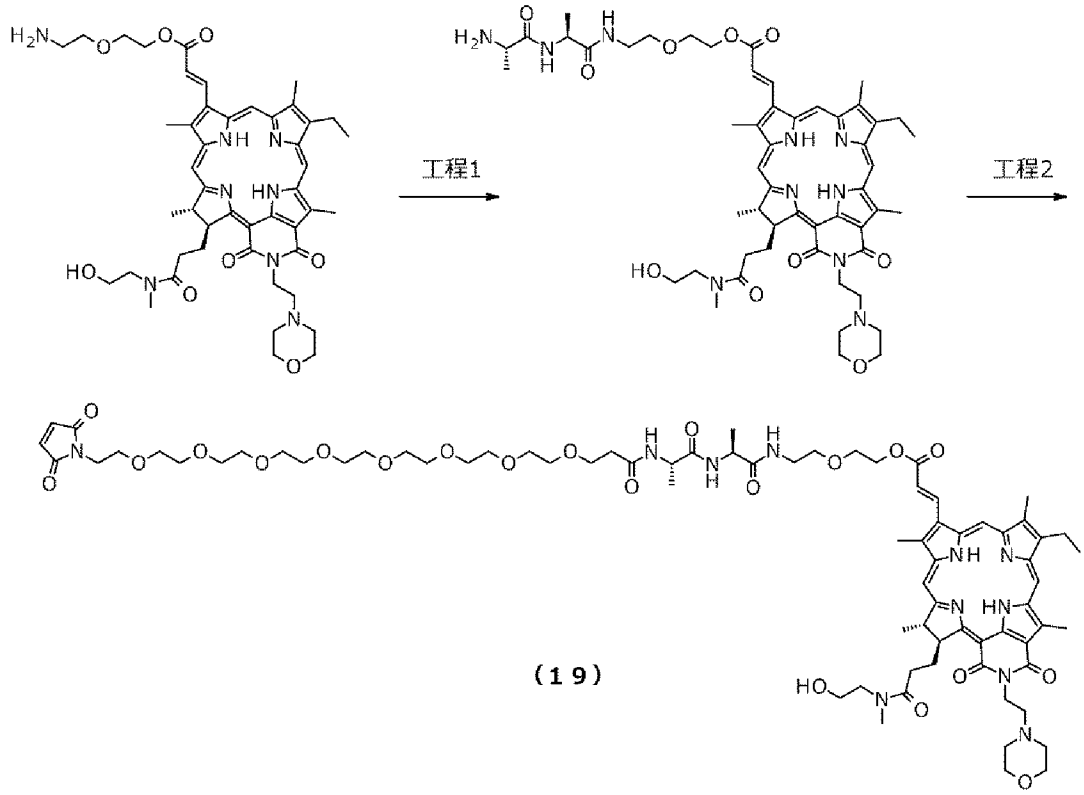
１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－１－イル｝－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（９２ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．９８ｍＬ）溶液を加えて室温で３０分間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加えて分液した。水層をさらにクロロホルムで１回抽出し、まとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジオールシリカゲル、酢酸エチル／メタノール］、及び［ジオールシリカゲル、クロロホルム／アセトニトリル］で精製し、で標題化合物（３５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1497$(M+H)^+$.λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.67(1H,s),9.46(1H,s),9.04(1H,d,J=16.0Hz),8.69(1H,s),7.10(1H,d,J=16.0Hz),7.00(1H,s),6.89(1H,s),6.68(2H,s),5.40(1H,dd,J=10.0,2.7Hz),4.72-4.57(4H,m),4.53-4.28(4H,m),4.18-4.13(1H,m),3.93-3.88(3H,m),3.85(3H,s),3.82(2H,t,J=4.5Hz),3.78(4H,t,J=4.2Hz),3.73-3.67(7H,m),3.63-3.51(32H,m),3.48(3H,s),3.22(3H,s),2.97(2H,t,J=7.0Hz),2.81-2.74(5H,m),2.63-2.44(3H,m),2.39-2.33(1H,m),1.89-1.83(1H,m),1.78(3H,d,J=7.3Hz),1.71-1.66(3H,m),1.39(6H,d,J=7.3Hz),-0.15(1H,brs),-0.20(1H,brs).

[0850] ［実施例１４０］光感受性物質リンカー（１９）の合成

[化265]



(19)

[0851] 工程１、工程２：（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２９，３２－ジメチル－２７，３０，３３－トリオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，３７－ノナオキサ－２８，３１，３４－トリアザノナトリアコンタン－３９－イル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例９８工程３で得られた化合物（１８．６ｍｇ）を用い、実施例１３

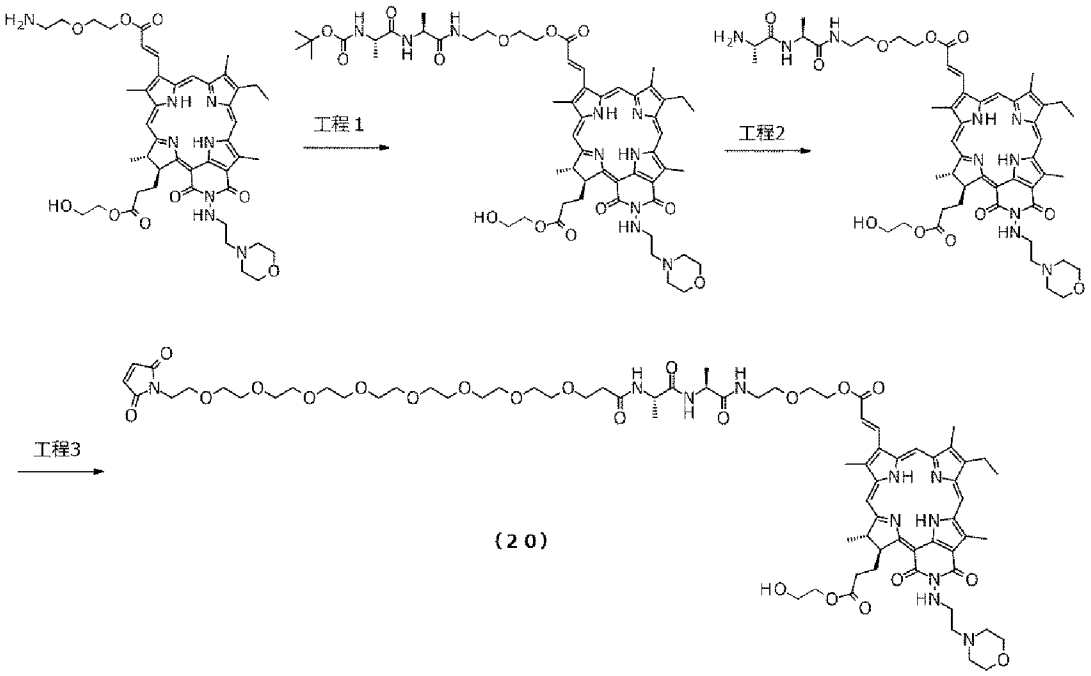
８と同様の反応を実施し、標題化合物（１４．７ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1532(M+Na)$^+$. λmax:724nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:9.66-9.64(1H,m),9.45-9.43(1H,m),9.06-9.00(1H,m),8.68-8.66(1H,m),7.31(1H,brs),7.13-7.06(1H,m),7.04-7.02(1H,m),6.92-6.88(1H,m),6.68(2H,s),5.33-5.22(1H,m),4.69(2H,brs),4.60-4.57(2H,m),4.51-4.47(2H,m),4.39-4.32(1H,m),3.94-3.80(10H,m),3.72-3.52(42H,m),3.48-3.46(3H,m),3.37-3.32(1H,m),3.22-3.20(3H,m),3.10(2H,s),2.89-2.85(2H,m),2.68-2.34(3H,m),1.88-1.66(13H,m),1.41-1.37(6H,m),-0.05--0.12(2H,brm).

[0852] ［実施例１４１］光感受性物質リンカー（２０）の合成

[化266]



[0853] 工程１：（６Ｓ，９Ｓ）－２，２，６，９－テトラメチル－４，７，１０－トリオキソ－３，１４－ジオキサ－５，８，１１－トリアザヘキサデカン－１６－イル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）－３－オキソプロピル］－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－｛［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－３，５－ジオキソ－４，８，

２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサー１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパー２－エノアート

実施例１０４工程２で得られた化合物（３１ｍｇ）を用い、実施例１３９工程１と同様に反応を実施し、標題化合物　（３７ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1109$(M+H)^+$,1131$(M+Na)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.63(1H,s),9.40(1H,s),9.01(1H,d,J=16.0Hz),8.66(1H,s),7.07(1H,d,J=16.0Hz),6.69-6.63(2H,m),5.34(1H,dd,J=10.2,2.3Hz),4.92(1H,s),4.60-4.58(2H,m),4.53-4.39(4H,m),4.25-4.11(1H,m),4.15(1H,ddd,J=11.5,6.8,2.3Hz),4.02(1H,ddd,J=12.3,7.2,2.3Hz),3.91-3.89(2H,m),3.87-3.82(6H,m),3.83(3H,s),3.70(2H,t,J=5.3Hz),3.66-3.52(5H,m),3.45(3H,s),3.44-3.38(2H,m),3.19(3H,s),2.98-2.92(1H,m),2.86-2.50(8H,m),1.77(3H,d,J=7.0Hz),1.67(3H,t,J=7.6Hz),1.45-1.33(6H,m),1.43(9H,s),-0.06(2H,brs).

[0854] 工程２：２－（２－｛［（２Ｓ）－２－｛［（２Ｓ）－２－アミノプロパノイル］アミノ｝プロパノイル］アミノ｝エトキシ）エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）－３－オキソプロピル］－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－｛［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサー１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパー２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（３７ｍｇ）を用い、実施例９５工程５と同様に反応を実施し、標題化合物（３１．２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1009$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.59(1H,s),9.35(1H,s),8.98(1H,d,J=16.0Hz),8.64(1H,s),7.78-7.74(1H,m),7.04(1H,d,J=16.0Hz),6.94-6.89(1H,m),5.33(1H,dd,J=10.0,

2.5Hz),4.59(2H,t,J=4.5Hz),4.50-4.39(3H,m),4.18-4.09(2H,m),3.98(1H,ddd,J=12.5,6.7,2.3Hz),3.90(2H,t,J=4.7Hz),3.86-3.79(5H,m),3.81(3H,s),3.72-3.67(3H,m),3.63(2H,q,J=7.6Hz),3.55(2H,q,J=4.8Hz),3.50-3.37(3H,m),3.44(3H,s),3.16(3H,s),2.97-2.90(1H,m),2.86-2.79(2H,m),2.74-2.50(6H,m),2.32-2.28(1H,m),1.77(3H,d,J=7.0Hz),1.66(5H,t,J=7.6Hz),1.40(3H,d,J=7.0Hz),1.34-1.27(3H,m),0.07(1H,brs),-0.08(1H,brs).

[0855] 工程３：（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２９，３２－ジメチル－２７，３０，３３－トリオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，３７－ノナオキサ－２８，３１，３４－トリアザノナトリアコンタン－３９－イル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）－３－オキソプロピル］－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－｛［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ｝－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

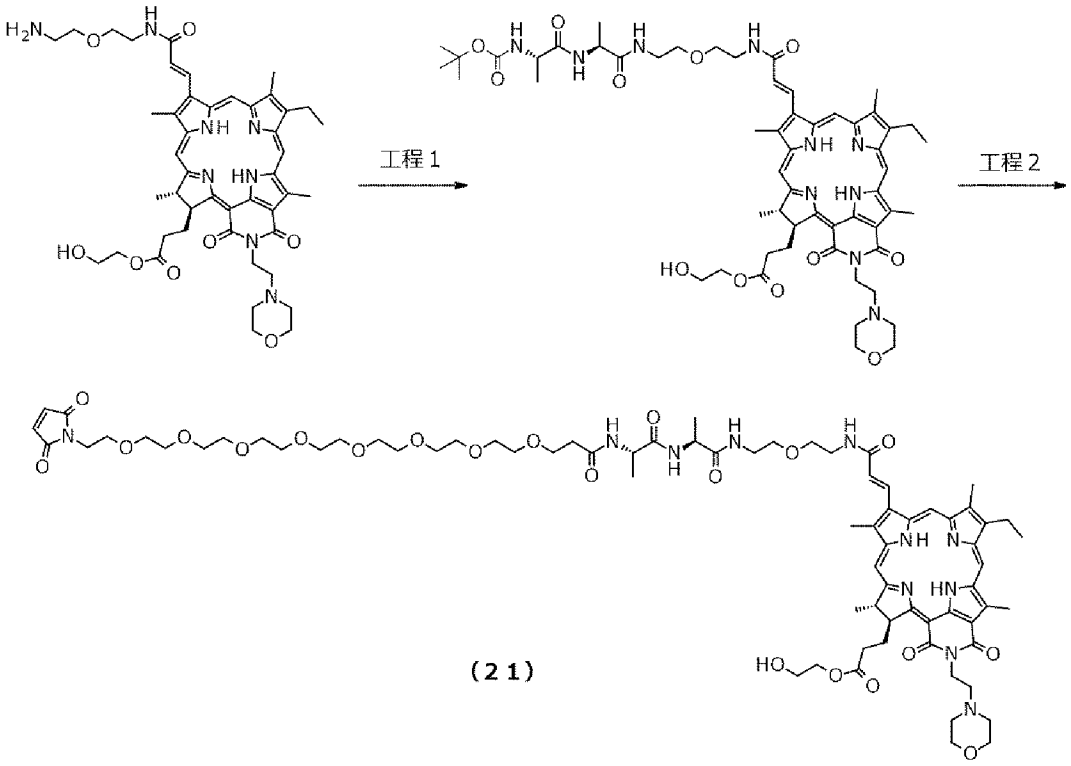
上記工程２で得られた化合物（３１．２ｍｇ）を用い、実施例１３８工程２と同様に反応を実施し、標題化合物（３１．２ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1512$(M+H)^+$.λmax:740nm(ABS).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.64(1H,s),9.44(1H,s),9.03(1H,d,J=16.0Hz),8.66(1H,brs),7.10(1H,d,J=16.0Hz),7.07-6.92(2H,m),6.68(2H,s),5.36-5.33(1H,m),4.58(2H,t,J=4.7Hz),4.51-4.39(3H,m),4.36-4.31(1H,m),4.15(1H,ddd,J=11.8,6.9,2.2Hz),4.02(1H,ddd,J=12.6,6.9,2.1Hz),3.94-3.88(3H,m),3.87-3.81(6H,m),3.84(3H,s),3.73-3.51(40H,m),3.47(3H,s),3.45-3.36(3H,m),3.21(3H,s),2.98-2.91(1H,m),2.85-2.78(2H,m),2.76-2.47(8H,m),2.39-2.33(1H,m),1.77(3H,d,J=7.4Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.41-1.38(6H,m),0.08--0.03(2H,brm).

[0856] ［実施例１４２］光感受性物質リンカー（２１）の合成

［化267］



[0857] 工程１、工程２：２－ヒドロキシエチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－［（２９Ｓ，３２Ｓ，４２Ｅ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２９，３２－ジメチル－２７，３０，３３，４１－テトラオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，３７－ノナオキサ－２８，３１，３４，４０－テトラアザトリテトラコント－４２－エン－４３－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

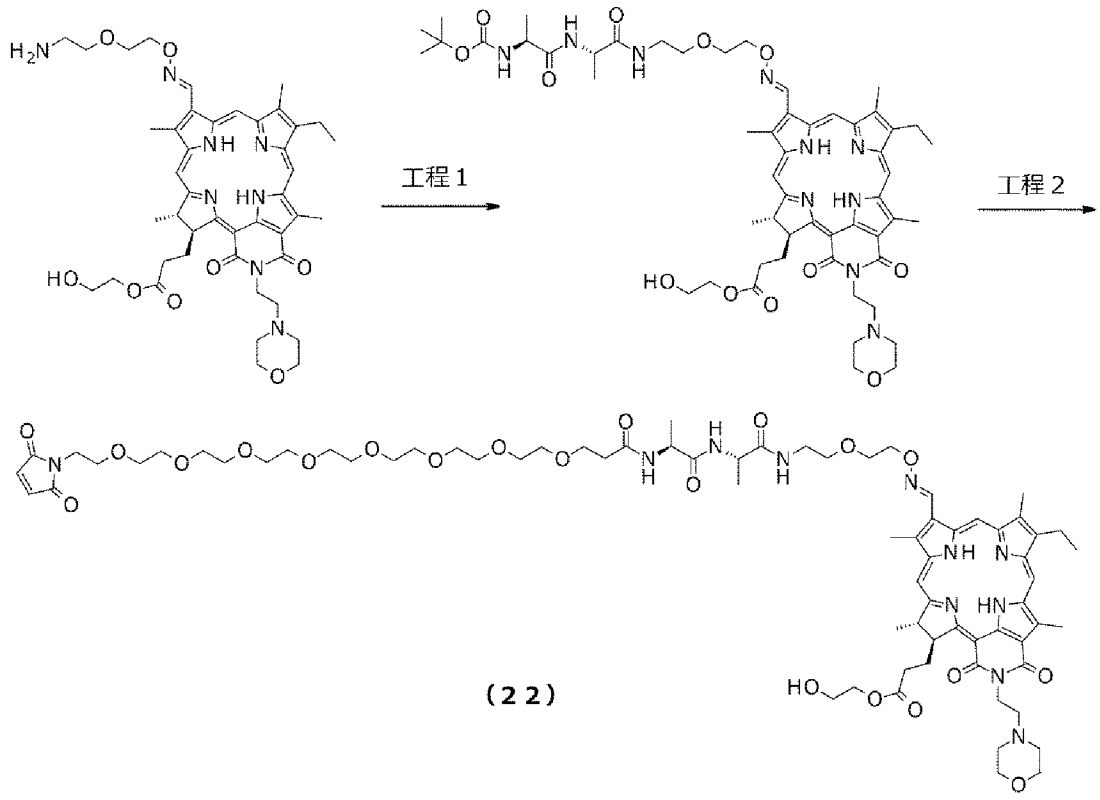
実施例１０９工程２で得られた化合物（３１．４ｍｇ）を用い、実施例１３９と同様に反応を実施し、標題化合物（１３．０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1496(M+H)$^+$. λmax:720nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:9.65(1H,s),9.51(1H,s),8.95(1H,d,J=15.7Hz),8.64(1H,s),8.11(1H,brs),7.55(1H,brs),7.44(1H,d,J=15.7Hz),7.21-7.14(2H,brm),6.65(2H,s),5.39-5.37(1H,m),4.70-4.59(2H,m),4.49-4.43(2H,m),4.30-4.22(2H,m),4.15-4.13(1H,m),3.91-3.81(10H,m),3.72-3.67(8H,m),3.54-3.45(37H,m),3.20(3H,s),2.98-2.96(2H,m),2.76-2.72(6H,m),2.56-2.48(4H,m),2.25-2.22(1H,m),1.87-1.84(1H,m),1.77(3H,d,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.35(3H,d,J=7.3Hz),1.19(3H,d,J=7.3Hz),-0.07(2H,brs).

[0858] ［実施例１４３］光感受性物質リンカー（２２）の合成

[化268]



（２２）

[0859] 工程１、工程２：２－ヒドロキシエチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１７－［（１Ｅ，１１Ｓ，１４Ｓ）－４２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－１１，１４－ジメチル－１０，１３，１６－トリオキソ－３，６，１９，２２，

２５，２８，３１，３４，３７，４０－デカオキサ－２，９，１２，１５－テトラアザドテトラコント－１－エン－１－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

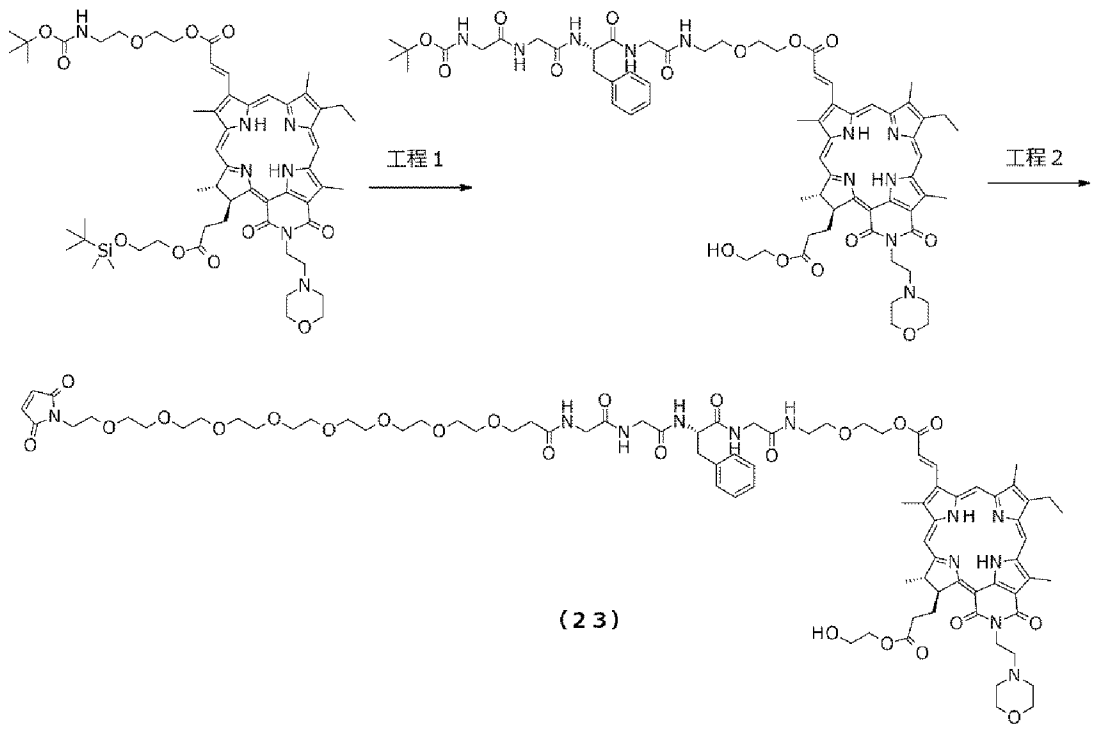
実施例１１１工程６で得られた化合物（３２．１ｍｇ）を用い、実施例１３９と同様に反応を実施し、標題化合物（２２．５ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1470$(M+H)^+$.λmax:718nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.93(1H,s),9.65(1H,s),9.39(1H,s),8.62(1H,s),7.53-7.51(1H,m),7.08-7.06(1H,m),7.00-6.94(1H,m),6.68(2H,s),5.38-5.36(1H,m),4.74-4.59(6H,m),4.51-4.28(6H,m),4.18-4.13(2H,m),4.07-4.06(3H,m),3.93-3.66(12H,m),3.64-3.49(24H,m),3.43(3H,s),3.18(3H,s),2.99-2.97(4H,m),2.79-2.78(6H,m),2.63-2.46(5H,m),2.35-2.33(1H,m),1.85-1.83(1H,m),1.77(3H,d,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.3Hz),1.39-1.36(9H,m),-0.06(2H,brs).

[0860] ［実施例１４４］光感受性物質リンカー（２３）の合成

[化269]



[0861] 工程１：（１２Ｓ）－１２－ベンジル－２，２－ジメチル－４，７，１０，１３，１６－ペンタオキソ－３，２０－ジオキサ－５，８，１１，１４，１７－ペンタアザドコサン－２２－イル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）－３－オキソプロピル］－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

実施例９７工程３で得られた化合物（１５０．０ｍｇ）、およびＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニルグリシン（１０３．１ｍｇ）を用い、実施例３４工程１と同様に反応を実施し、標題化合物（１７０．１ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1270(M+H)+.

1H-NMR(CDCl3)δ:9.53(1H,s),9.32(1H,s),8.95(1H,d,J=16.3Hz),8.65(1H,s),7.20-6.77(10H,m),5.46-5.43(1H,m),5.33-5.31(1H,m),4.76-4.73(1H,m),4.63-4.56(4H,m),4.44-4.41(1H,m),4.28-4.25(1H,m),4.18-4.02(2H,m),3.89(8H,d,J=12.7Hz),3.78-3.65(10H,m),3.63-3.46(6H,m),3.42(3H,s),3.20-3.00(10H,m),2.78-2.75(1H,m),2.56-2.50(2H,m),2.05-2.03(1H,m),1.76(3H,d,J=6.7Hz),1.65(3H,t,J=6.7Hz),1.45-1.35(9H,m),-0.31--0.38(2H,brm).

[0862] 工程２：（３５Ｓ）－３５－ベンジル－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２７，３０，３３，３６，３９－ペンタｏｘｏ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，４３－ノナオキサ－２８，３１，３４，３７，４０－ペンタアザペンタテトラコンタン－４５－イル（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）－３－オキソプロピル］－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

上記工程１で得られた化合物（５６．２ｍｇ）を用い、実施例１３９工程２と同様に反応を実施し、標題化合物（１２．６ｍｇ）を得た。

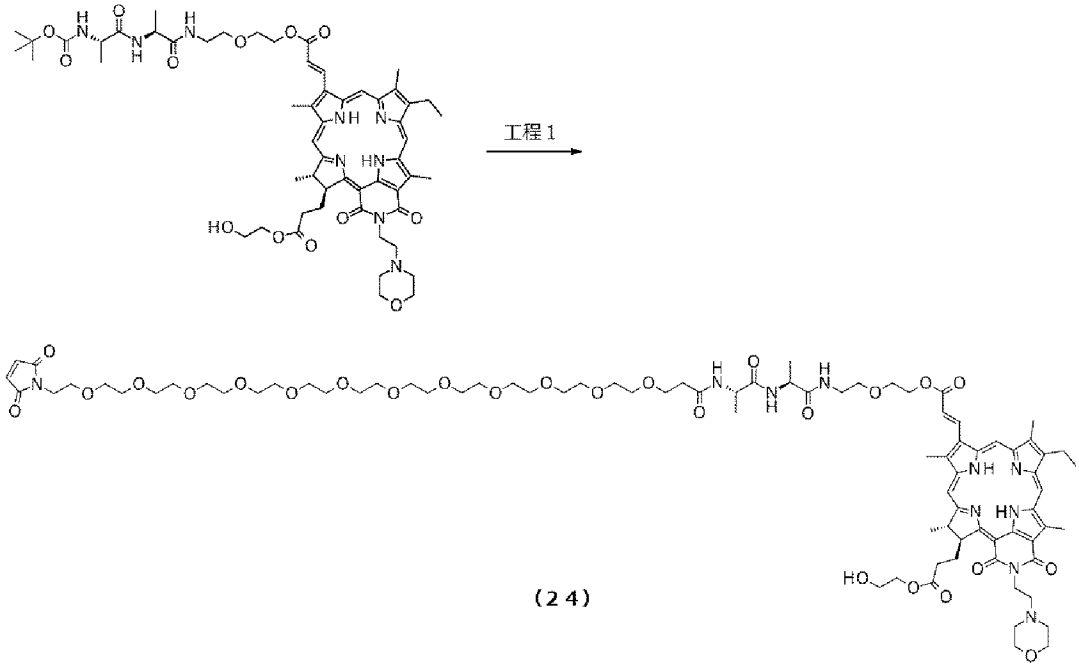
MS(ESI)m/z:1673(M+H)+.λmax:723nm(MeOH).

1H-NMR(CDCl3)δ:9.68(1H,s),9.48(1H,s),9.04(1H,d,J=16.3Hz),8.69(1H,s),7.90(1H,brs),7.69(1H,brs),7.49-7.47(1H,m),7.40-7.38(1H,m),7.26-7.25(1H,m),7.21-7.19(2H,m),7.14-7.09(2H,m),7.05-7.03(1H,m),6.67(2H,s),5.40-5.38(1H,m),4.68-4.61(5H,m),4.43(1H,q,J=7.5Hz),4.32-4.27(1H,m),4.18-4.13(1H,m),4.05-4.01(1H,m),3.92(4H,td,J=8.8,6.2Hz),3.86-3.78(12H,m),3.73-3.40(46H,m),3.23(3H,s),3.08(1H,dd,J=14.5,10.9Hz),2.98-2.96(2H,m),2.7

9-2.77(5H,m),2.54-2.47(4H,m),1.86-1.84(1H,m),1.77(3H,d,J=7.3Hz),1.69(3H,t,J=7.9Hz),-0.14--0.16(2H,brm).

[0863] ［実施例１４５］光感受性物質リンカー（２４）の合成

[化270]



(24)

[0864] 工程１：（４１Ｓ，４４Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４１，４４－ジメチル－３９，４２，４５－トリオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，４９－トリデカオキサ－４０，４３，４６－トリアザヘンペンタコンタン－５１－イル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）－３－オキソプロピル］－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

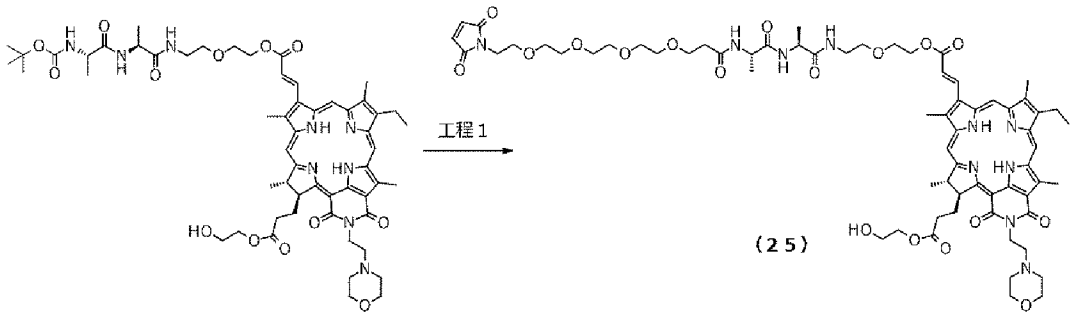
実施例１３９工程１で得られた化合物（４１．２ｍｇ）と１－｛３９－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－３９－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６－ドデカオキサノナトリアコンタン－１－イル｝－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（８９．８ｍｇ）を用い、実施例１３９工程２と同様に反応を実施し、標題化合物（３．３ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1673(M+H)$^+$.λmax:723nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.57(1H,s),9.37(1H,s),8.95(1H,d,J=16.3Hz),8.59(1H,s),7.38(1H,brs),7.10(1H,brs),7.03(1H,d,J=16.3Hz),6.90-6.87(1H,m),6.62(2H,s),5.28-5.20(1H,m),4.82-4.81(2H,m),4.52-4.51(2H,m),4.39-4.31(4H,m),4.18(1H,dq,J=11.8,3.2Hz),4.07(4H,dq,J=16.2,4.9Hz),3.84-3.81(2H,m),3.75(3H,s),3.72-3.43(61H,m),3.40(3H,s),3.14(3H,s),3.07(1H,s),2.74-2.67(1H,m),2.61(1H,s),2.57-2.22(6H,m),1.80-1.77(1H,m),1.70(3H,d,J=7.3Hz),1.60(3H,t,J=7.9Hz),1.34-1.32(6H,m),-0.07(2H,brs).

[0865] ［実施例１４６］光感受性物質リンカー（２５）の合成

[化271]



[0866] 工程１：（１７Ｓ，２０Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－１７，２０－ジメチル－１５，１８，２１－トリオキソ－３，６，９，１２，２５－ペンタオキサ－１６，１９，２２－トリアザヘプタコサン－２７－イル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－２３－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）－３－オキソプロピル］－１３，１８，２２，２７－テ

トラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

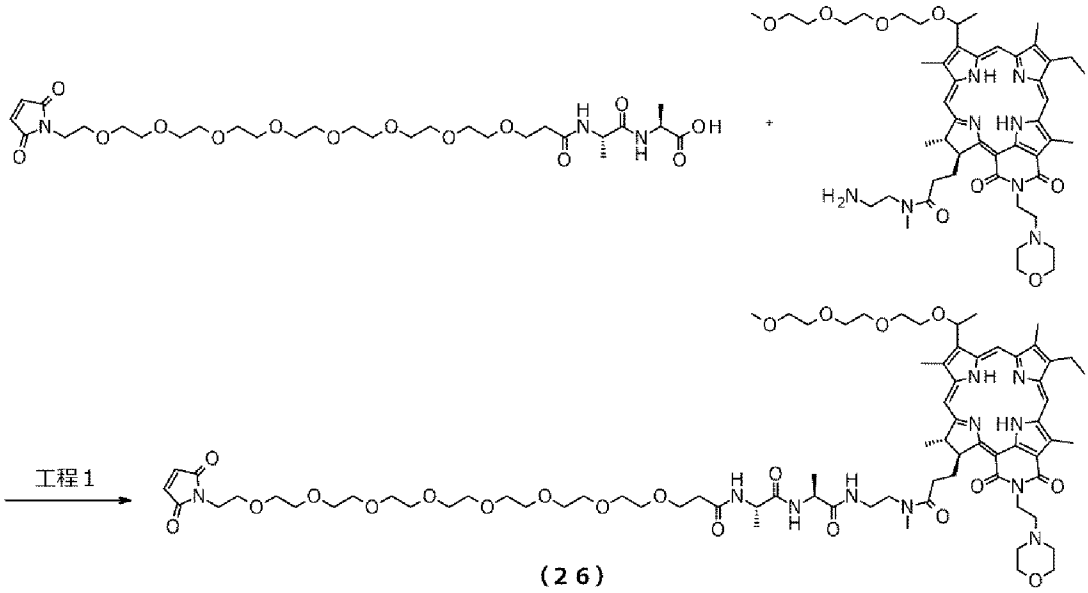
実施例１３９工程１で得られた化合物（１２．９ｍｇ）と１－｛１５－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－１５－オキソ－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１－イル｝－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（７．８ｍｇ）を用い、実施例１３９工程２と同様に反応を実施し、標題化合物（１２．０ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1321$(M+H)^+$.λmax:723nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.66(1H,s),9.45(1H,s),9.04(1H,d,J=15.9Hz),8.69(1H,s),7.10(1H,d,J=15.9Hz),7.05(1H,d,J=8.0Hz),6.89(1H,t,J=5.5Hz),6.66(2H,s),5.38(1H,d,J=8.6Hz),4.59(2H,t,J=4.6Hz),4.53-4.26(4H,m),4.19-4.11(1H,m),3.93-3.88(3H,m),3.87-3.79(9H,m),3.74-3.64(10H,m),3.63-3.52(15H,m),3.48(3H,s),3.21(3H,s),3.11(1H,q,J=7.4Hz),2.83-2.74(3H,m),2.62-2.35(4H,m),1.78(3H,d,J=6.7Hz),1.68(3H,t,J=7.7Hz),1.47-1.42(6H,m),-0.16--0.19(2H,m).

[0867] ［実施例１４７］光感受性物質リンカー（２６）の合成

[化272]



(26)

[0868] 工程１：（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－Ｎ－｛２－［｛３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－１７－（２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１２－イル）－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル｝（メチル）アミノ］エチル｝－２９，３２－ジメチル－２７，３０－ジオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１－ジアザトリトリアコンタン－３３－アミド

実施例１１９の工程５で得られた化合物（４１ｍｇ）と実施例４７の工程１で得られた化合物（５０ｍｇ）を用い、実施例９８工程３と同様に反応を実施し、標題化合物（３５ｍｇ）を得た。

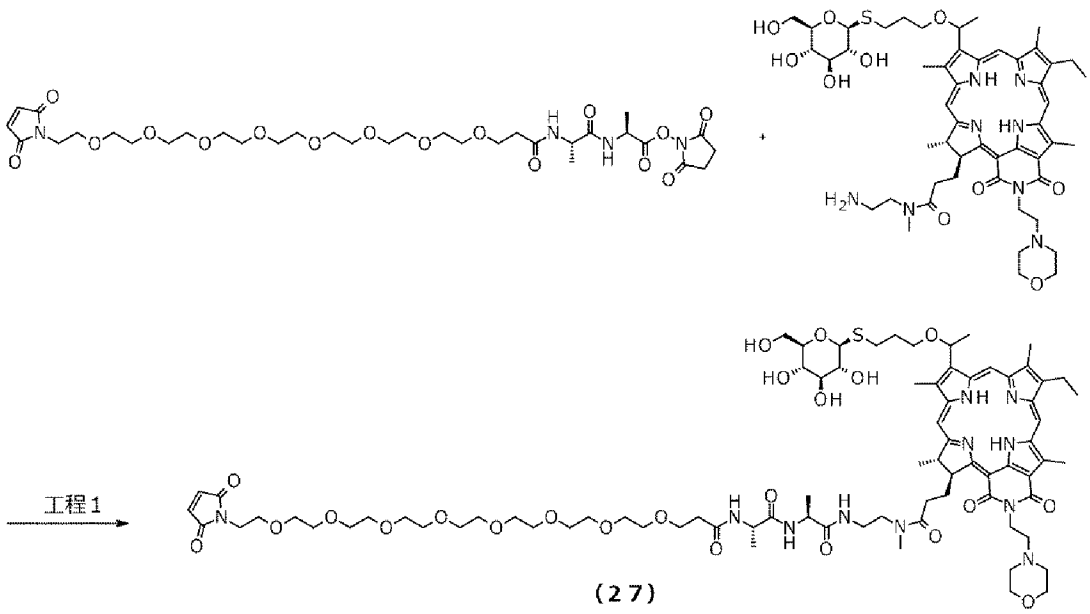
MS(ESI)m/z:1543(M+H)$^+$.λmax:698nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.72(1H,d,J=10.3Hz),9.64(1H,s),8.54(1H,s),7.13-7.11(1H,m),7.01-7.00(1H,m),6.90(1H,brs),6.68(2H,s),5.89-5.86(1H,m),5.28-5.26

(1H,m),4.64-4.61(2H,m),4.41-4.37(2H,m),4.28-4.15(1H,m),3.88-3.87(1H,m),3.84(3H,s),3.80-3.77(5H,m),3.75-3.65(10H,m),3.64-3.41(38H,m),3.36-3.33(5H,m),3.30-3.29(3H,m),3.25-3.23(1H,m),3.19(3H,s),3.02(2H,s),2.93-2.85(4H,m),2.78-2.76(3H,m),2.50-2.32(4H,m),2.08(3H,d,J=6.7Hz),1.87-1.85(1H,m),1.73(3H,d,J=7.3Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.29-1.25(6H,m),-0.11(2H,brs).

[0869] ［実施例１４８］光感受性物質リンカー（２７）の合成

[化273]



(27)

[0870] 工程１：（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－Ｎ－｛２－［｛３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－１７－［１－（３－｛［（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）オキサン－２－イル］スルファニル｝プロパオキシ）エチル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１

７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノイル｝（メチル）アミノ］エチル｝－２９，３２－ジメチル－２７，３０－ジオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１－ジアザトリトリアコンタン－３３－アミド

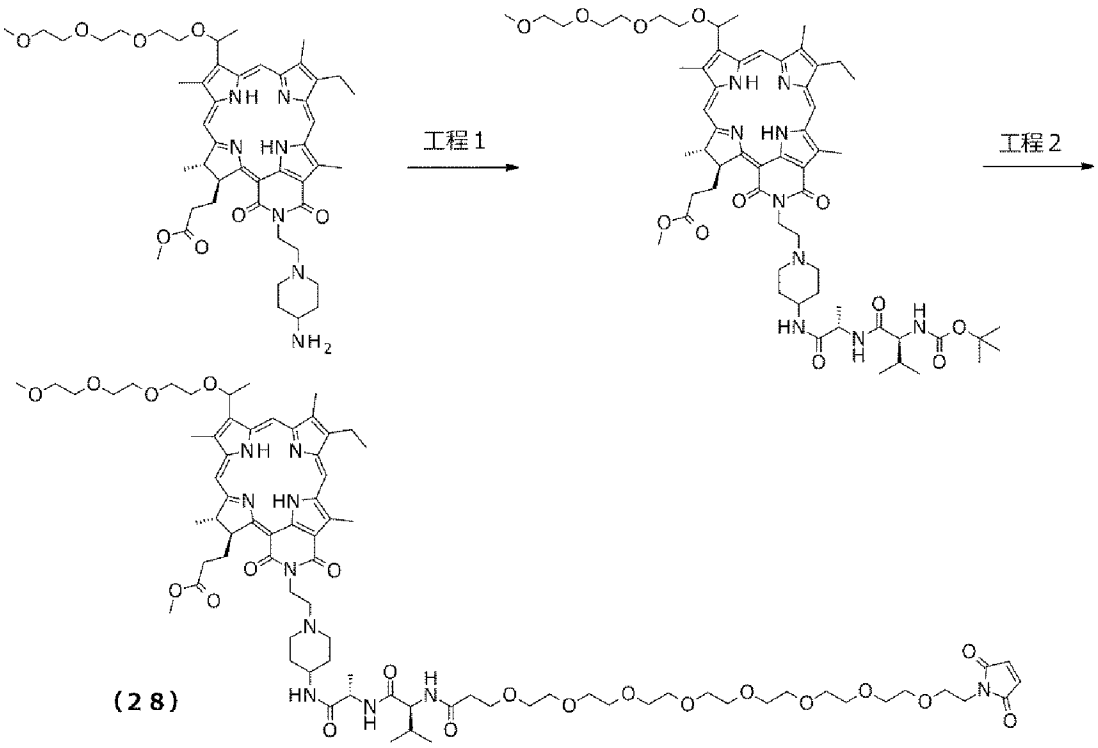
実施例１２０工程５で得られた化合物（３１．５ｍｇ）と実施例４７工程２で得られた化合物（３１．６ｍｇ）を用い、実施例９８工程３と同様に反応を実施し、標題化合物（２５．４ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1632$(M+H)^+$.λmax:698nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.80-9.77(1H,m),9.65-9.63(2H,m),9.41-9.35(1H,m),8.67-8.62(1H,m),8.60-8.54(1H,m),7.09-7.04(2H,m),6.95-6.91(1H,m),6.67(2H,s),5.95-5.90(1H,m),5.72-5.66(1H,m),5.35-5.24(2H,m),4.62(2H,t,J=7.4Hz),4.53-4.39(1H,m),4.34-4.19(1H,m),4.11-4.05(1H,m),3.94-3.88(2H,m),3.84-3.78(20H,m),3.72-3.28(24H,m),3.20-3.11(5H,m),3.06(2H,s),3.00-2.87(7H,m),2.81-2.70(8H,m),2.67-2.20(10H,m),2.15-2.08(3H,m),2.04-1.96(2H,m),1.73(3H,d,J=7.0Hz),1.68(3H,t,J=7.4Hz),1.12-1.06(6H,m),-0.01--0.04(1H,brm),-0.13(1H,brs).

[0871] ［実施例１４９］光感受性物質リンカー（２８）の合成

[化274]



[0872] 工程１：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－４－［２－（４－｛［（２Ｓ）－２－（｛（２Ｓ）－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－メチルブタノイル｝アミノ）プロパノイル］アミノ｝ピペリジン－１－イル）エチル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－１７－（２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１２－イル）－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

実施例１２１工程５で得られた化合物（１２．９ｍｇ）と実施例１３７工程２で得られた化合物（８．６ｍｇ）を用い、実施例１３９工程１と同様に反応を実施し、標題化合物（１４．４ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1138$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:9.73(1H,d,J=1.8Hz),9.65(1H,s),8.56(1H,s),6.58(1H,d,J=7

.3Hz),6.39(1H,d,J=7.9Hz),5.89(1H,td,J=6.4,5.8Hz),5.43(1H,d,J=5.4Hz),5.01(1H,d,J=8.5Hz),4.75-4.68(1H,m),4.52-4.50(1H,m),4.42(1H,q,J=6.9Hz),4.34(1H,q,J=7.3Hz),3.92-3.90(1H,m),3.86-3.71(8H,m),3.69-3.51(11H,m),3.43(2H,t,J=4.8Hz),3.36(1H,s),3.33(3H,s),3.29(3H,s),3.20(3H,s),3.05-3.02(2H,m),2.86-2.84(1H,m),2.65-2.60(1H,m),2.50-2.20(2H,m),2.21-1.99(6H,m),1.99-1.81(2H,m),1.75(3H,d,J=7.3Hz),1.67-1.65(3H,m),1.47-1.36(12H,m),1.33(3H,d,J=7.3Hz),0.94(3H,d,J=6.7Hz),0.88(3H,d,J=6.7Hz),-0.09(1H,brs),-0.18(1H,brs).

[0873] 工程２：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－４－［２－（４－｛［（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３２－メチル－２７，３０，３３－トリオキソ－２９－（プロパン－２－イル）－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１－ジアザトリトリアコンタン－３３－イル］アミノ｝ピペリジン－１－イル）エチル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－１７－（２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１２－イル）－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

上記工程１にて得られた化合物（１１．６ｍｇ）を用い、実施例１３９工程２と同様に反応を実施し、標題化合物（４．２ｍｇ）を得た。

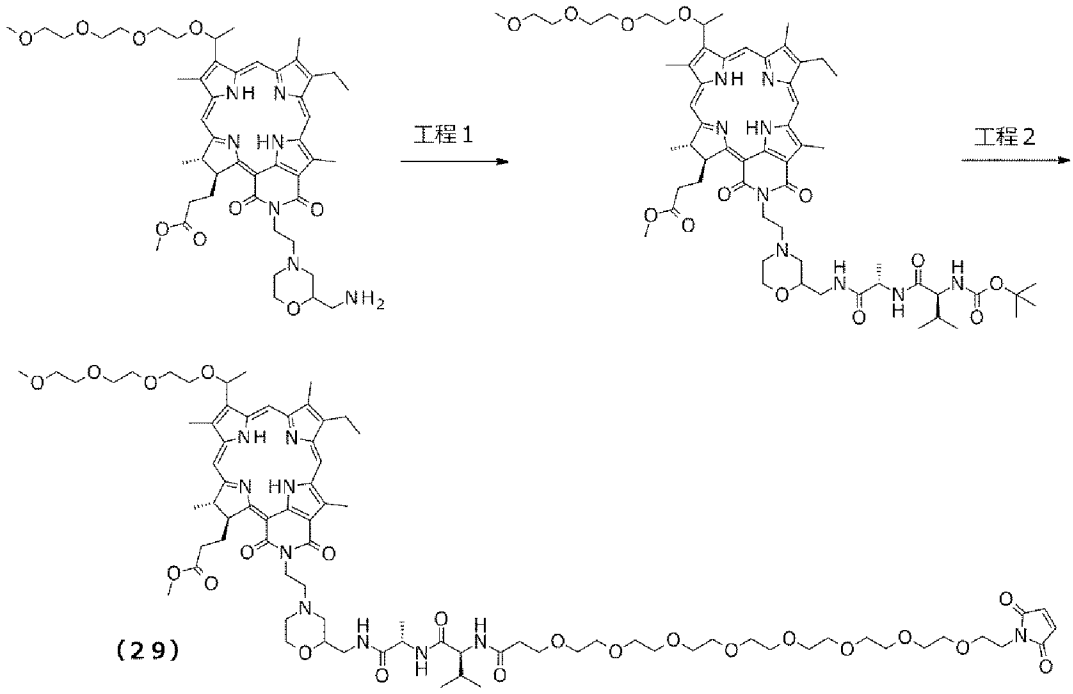
MS(ESI)m/z:1541(M+H)$^+$.λmax:698nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.71(1H,s),9.64(1H,s),8.55(1H,s),7.07-7.04(1H,m),6.70(2H,s),5.94-5.82(1H,m),5.32-5.25(1H,m),4.59-4.52(2H,m),4.49-4.43(1H,m),4.37-4.32(1H,m),4.26-4.13(1H,m),3.86-3.54(55H,m),3.44-3.43(5H,m),3.32-3.31(9H,m),3.18-3.11(5H,m),2.93-2.48(4H,m),2.50-2.32(2H,m),2.26-2.14(2H,m),2.12-2.08(3H,m),1.91(1H,J=19.3Hz,d),1.73-1.66(6H,m),1.37-1.34

(3H,m),0.95-0.92(6H,m),-0.08(1H,brs),-0.18(1H,brs).

[0874] ［実施例１５０］光感受性物質リンカー（２９）の合成

[化275]



[0875] 工程１、工程２：メチル　３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－４－（２－｛２－［（４Ｓ，７Ｓ）－３５－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－４－メチル－３，６，９－トリオキソ－７－（プロパン－２－イル）－１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３－オクタオキサ－２，５，８－トリアザペンタトリアコンタン－１－イル］モルホリン－４－イル｝エチル）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－３，５－ジオキソ－１７－（２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１２－イル）－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－２３－イル］プロパノアート

実施例１２２工程４で得られた化合物（４２．３ｍｇ）を用い、実施例１

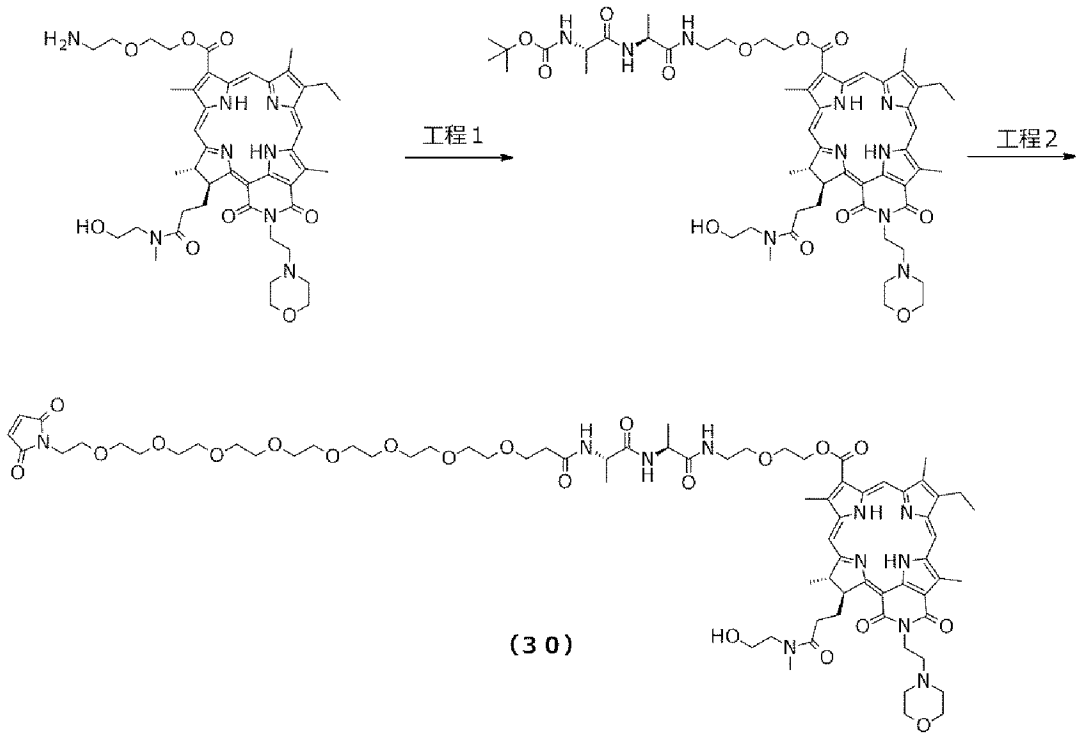
３９と同様に反応を実施し、標題化合物（３．１ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1557(M+H)$^+$. λmax=698nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:9.72(1H,s),9.65(1H,s),8.54(1H,s),7.02-7.00(1H,m),6.83-6.81(1H,m),6.70(2H,s),5.90-5.88(1H,m),5.34-5.30(1H,m),4.61-4.59(2H,m),4.48-4.47(1H,m),4.35-4.34(1H,m),4.24-4.22(1H,m),3.90-3.56(52H,m),3.44-3.43(3H,m),3.31-3.30(9H,m),3.20(3H,s),3.11-2.94(4H,m),2.68-2.66(1H,m),2.53-2.50(2H,m),2.37-2.31(4H,m),2.20-2.17(2H,m),2.09(3H,d,J=6.0Hz),1.98-1.96(2H,m),1.72-1.68(6H,m),1.39-1.37(3H,m),0.97-0.86(6H,m),-0.04(1H,brs),-0.15(1H,brs).

[0876] ［実施例１５１］光感受性物質リンカー（３０）の合成

[化276]



[0877] 工程１、工程２：（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２９，３２－ジメチル－２７，３０，３３－トリオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，３７－ノナオキサ－２８，３１，３４－トリアザノナトリアコンタン－３９－イル　（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－

２３－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］－３－オキソプロピル｝－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－カルボキシレート

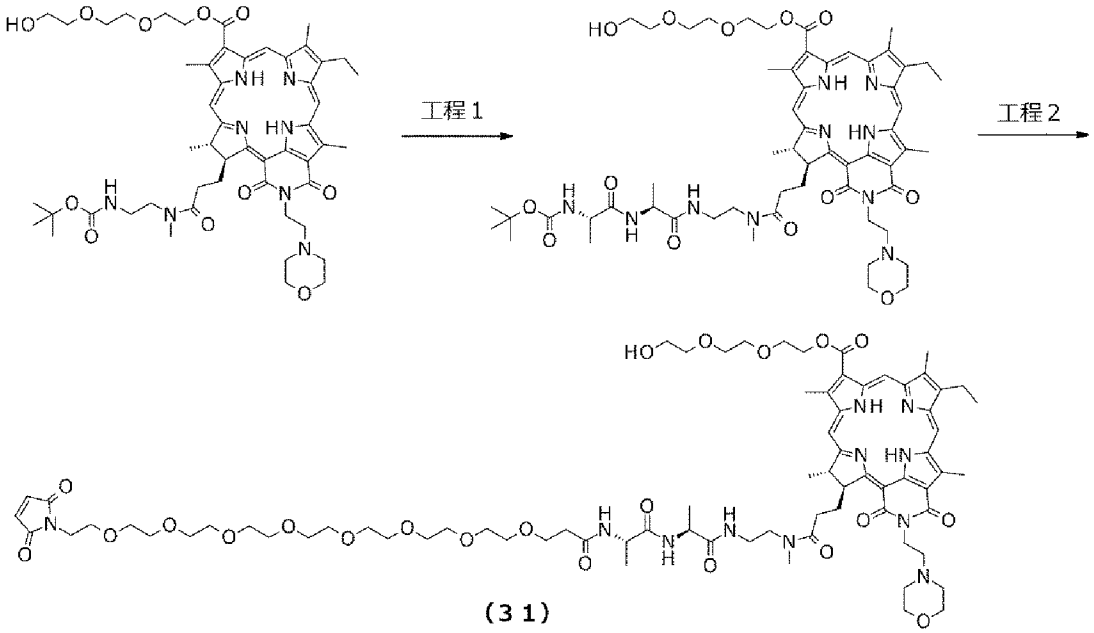
実施例１２７工程５で得られた化合物（２０．５ｍｇ）を用い、実施例１３９と同様に反応を実施し、標題化合物（１．８ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1484(M+H)$^+$. λmax=725nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:10.29(1H,s),9.66(1H,s),8.77(1H,s),7.47(1H,brs),7.04-6.99(2H,m),6.67(2H,s),5.32-5.30(1H,m),4.91-4.90(2H,m),4.70-4.58(2H,m),4.53-4.39(2H,m),4.38-4.26(1H,m),4.14-4.13(2H,m),3.90-3.80(12H,m),3.71-3.43(38H,m),3.36-3.32(2H,m),3.19(3H,s),3.10(2H,s),2.88-2.70(10H,m),2.49-2.37(2H,m),2.32(1H,dq,J=14.4,2.7Hz),1.78-1.74(3H,m),1.68-1.66(3H,m),1.40-1.25(9H,m),-0.15(1H,brs),-0.26(1H,brs).

[0878] ［実施例１５２］光感受性物質リンカー（３１）の合成

[化277]



（３１）

[0879] 工程１：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－２３－［（６Ｓ，９Ｓ）－２，２，６，９，１４－ペンタメチル－４，７，１０，１５－テトラオキソ－３－オキサ－５，８，１１，１４－テトラアザヘプタデカン－１７－イル］－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－カルボキシレート

実施例１２９工程５で得られた化合物（４７．６ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（４ｍＬ）をゆっくりと滴下した。反応混合物を室温で３０分間攪拌し、減圧下にて濃縮した。残渣を少量のクロロホルムに溶解し、トルエンにて希釈して減圧下で濃縮した。この操作を３回繰り返し、真空下で乾燥させた。得られた残渣をジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．００８５ｍＬ）と実施例３０工程１で得られた化合物（８６．５ｍｇ）を加え、室温で２時間３０分攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製して標題化合物（２４．８ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1125$(M+H)^+$.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:10.30-10.26(1H,m),9.64-9.61(1H,m),8.75(1H,s),7.10-7.05(2H,m),6.90(1H,d,J=7.4Hz),5.29-5.20(1H,m),5.27(1H,dd,J=9.6,2.2Hz),5.14(1H,d,J=7.0Hz),4.96-4.89(2H,m),4.75-4.67(2H,m),4.49-4.39(2H,m),4.37-4.30(1H,m),4.23-4.15(1H,m),4.17(2H,t,J=4.7Hz),4.06-3.99(1H,m),3.91-3.86(5H,m),3.83(3H,s),3.82-3.79(2H,m),3.71-3.68(2H,m),3.66-3.62(3H,m),3.65(3H,s),3.53-3.33(6H,m),3.21(3H,s),3.15-2.95(4H,m),2.99(3H,s),2.60-2.52(1H,m),2.40-2.30(1H,m),1.92-1.83(1H,m),1.75(3H,d,J=7.4Hz),1.67(3H,t,J=7.6Hz),1.41(9H,s),1.25-1.20(6H,m),-0.01(1H,brs),-0.28(1H,brs).

[0880] 工程２：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２９，３２，３７－トリメチル－２７，３０，３３，３８－テトラオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１，３４，３７－テトラアザテトラコンタン－４０－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－カルボキシレート

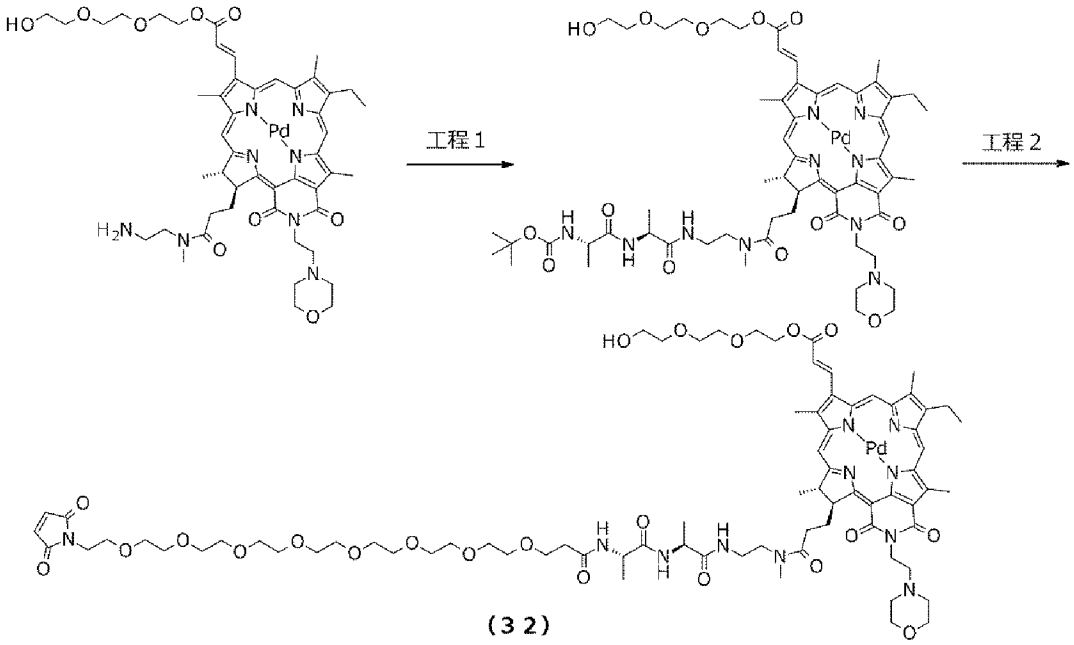
上記工程１にて得られた化合物（２４．８ｍｇ）を用い、実施例１３９工程２と同様に反応を実施し、標題化合物（９．９ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1528$(M+H)^+$.λmax=740nm(ABS).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:10.33-10.30(1H,m),9.67-9.65(1H,m),8.81-8.76(1H,m),7.23-7.15(1H,m),7.05-6.99(2H,m),6.93(1H,d,J=8.2Hz),6.68(2H,s),5.34-5.29(1H,m),4.97-4.90(2H,m),4.63(2H,t,J=7.2Hz),4.53-4.31(2H,m),4.18(2H,t,J=4.7Hz),3.92-3.89(2H,m),3.85(3H,s),3.81-3.78(6H,m),3.72-3.67(7H,m),3.66-3.62(8H,m),3.61-3.29(34H,m),3.23(3H,s),3.00(2H,s),2.99-2.82(3H,m),2.88(1H,s),2.62-2.53(4H,m),2.45-2.34(2H,m),2.29-2.21(1H,m),1.92-1.84(1H,m),1.75(3H,d,J=7.4Hz),1.68(3H,t,J=7.6Hz),1.25-1.22(6H,m),-0.19(1H,brs),-0.30--0.33(1H,brm).

[0881] ［実施例１５３］光感受性物質リンカー（３２）の合成

[化278]



(32)

[0882] 工程１、２：｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２９，３２，３７－トリメチル－２７，３０，３３，３８－テトラオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１，３４，３７－テトラアザテトラコンタン－４０－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル－$\kappa^{2}N^{8}$，N^{25}］プロパ－２－エノアテート（２－）｝パラジウム

実施例１３２工程２で得られた化合物（６２．４ｍｇ）を用い、実施例１３９と同様に反応を実施し、標題化合物（２８．０ｍｇ）を得た。

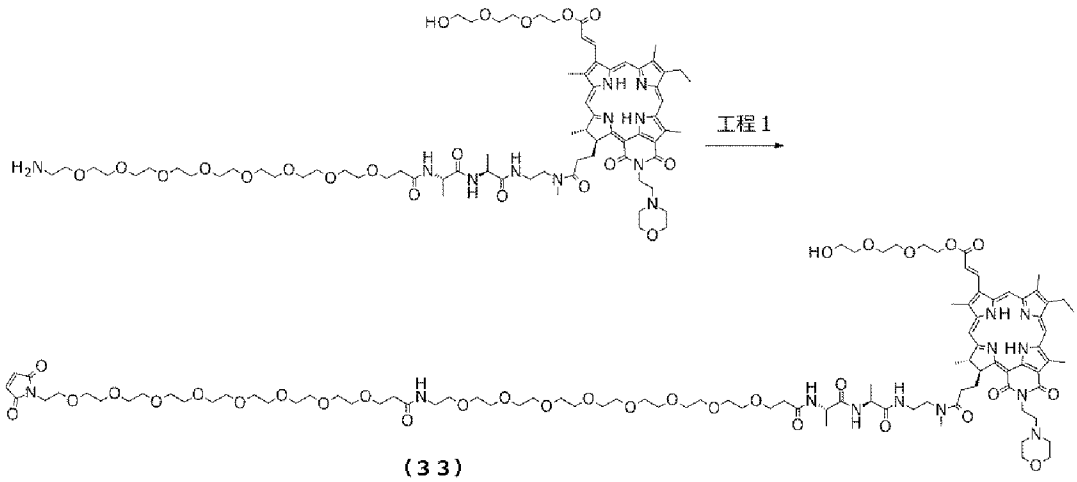
MS(ESI)m/z:1658$(M+H)^{+}$．λmax=675nm(MeOH).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.41-9.38(1H,m),9.22-9.13(1H,m),8.87-8.79(1H,m),8.57-8

.53(1H,m),7.09-6.98(2H,m),6.91-6.84(1H,m),6.68(2H,s),5.40-5.37(1H,m),4.60(2H,t,J=4.7Hz),4.58-4.26(4H,m),4.15-4.09(1H,m),3.95(2H,t,J=4.7Hz),3.82-3.75(8H,m),3.72-3.65(5H,m),3.69(3H,s),3.62-3.33(36H,m),3.28(2H,s),3.27(1H,s),3.25-3.17(1H,m),3.10(2H,s),3.08(1H,s),3.00(2H,s),2.98(1H,s),2.93-2.85(4H,m),2.78-2.71(4H,m),2.65-2.57(1H,m),2.43-2.17(3H,m),1.99-1.91(4H,m),1.65-1.57(6H,m),1.32-1.21(6H,m).

[0883] ［実施例１５４］光感受性物質リンカー（３３）の合成

[化279]



(33)

[0884] 工程１：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（５７Ｓ，６０Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－５７，６０，６５－トリメチル－２７，５５，５８，６１，６６－ペンタオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，３１，３４，３７，４０，４３，４６，４９，５２－ヘキサデカオキサ－２８，５６，５９，６２，６５－ペンタアザオクタヘキサコンタン－６８－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．１^{6,9}．１^{11,14}．１^{16,19}．０^{2,7}］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６

），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

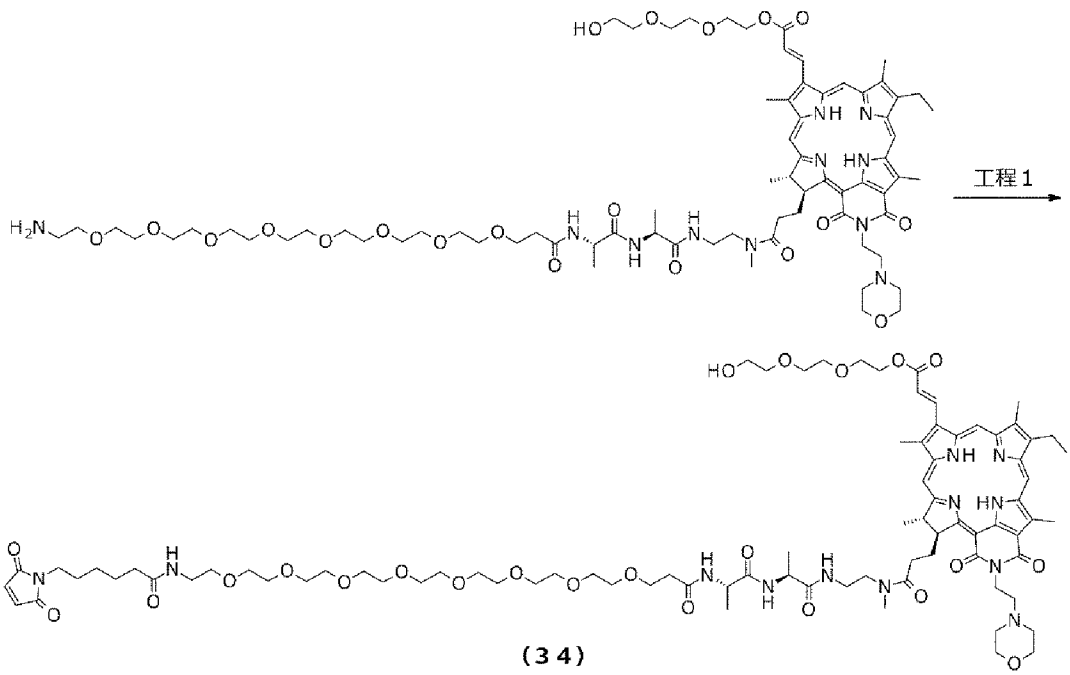
実施例４０工程２で得られた化合物（５７．１ｍｇ）を用い、実施例１３８工程２と同様に反応を実施し、標題化合物（１７．８ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1978(M+H)$^+$. λmax=738nm(ABS).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:9.64-9.62(1H,m),9.43-9.41(1H,m),9.03(1H,J=16.3Hz,d),8.72-8.68(1H,m),7.45-7.43(1H,m),7.14-7.01(4H,m),6.70(2H,s),5.31-5.28(1H,m),4.64-4.62(5H,m),4.50-4.32(2H,m),4.24-4.16(1H,m),3.96-3.95(3H,m),3.82-3.79(16H,m),3.73-3.68(10H,m),3.63-3.41(57H,m),3.34-3.33(2H,m),3.25-3.21(4H,m),3.04-2.77(12H,m),2.66-2.28(9H,m),1.89-1.86(1H,m),1.74(3H,J=6.7Hz,d),1.67(3H,J=7.6Hz,t),1.31-1.25(6H,m),-0.17--0.20(2H,brm).

[0885] ［実施例１５５］光感受性物質リンカー（３４）の合成

[化280]



(34)

[0886] 工程１：２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル　（２Ｅ）－３－［（１Ｅ，１０Ｚ，１５Ｚ，１９Ｚ，２２Ｓ，２３Ｓ）－２３－［（９Ｓ，１２Ｓ）－４７－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－

ピロール－１－イル）－４，９，１２－トリメチル－３，８，１１，１４，４２－ペンタオキソ－１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８－オクタオキサ－４，７，１０，１３，４１－ペンタアザヘプタテトラコンタン－１－イル］－１２－エチル－１３，１８，２２，２７－テトラメチル－４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，５－ジオキソ－４，８，２４，２５，２６－ペンタアザヘキサシクロ［１９．２．１．$1^{6,9}$．$1^{11,14}$．$1^{16,19}$．$0^{2,7}$］ヘプタコサ－１，６，９（２７），１０，１２，１４（２６），１５，１７，１９，２１（２４）－デカエン－１７－イル］プロパ－２－エノアート

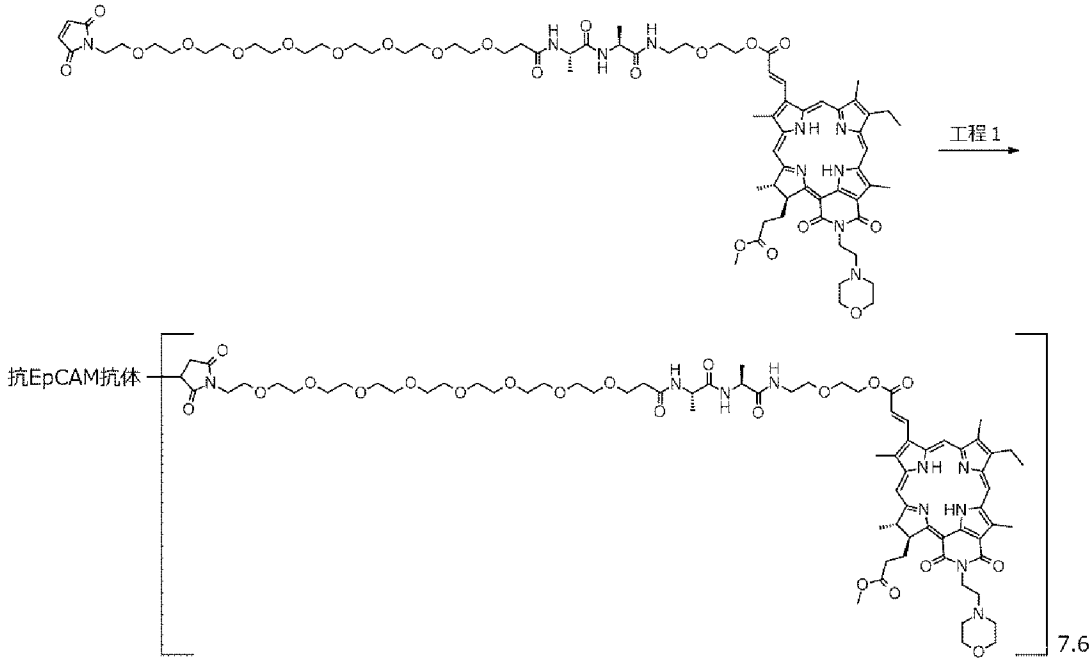
実施例４０工程２で得られた化合物（２４．９ｍｇ）とＮ－（６－マレイミドカプロイルオキシ）スクシンイミド（６．２５ｍｇ）を用い、実施例４０工程３と同様に反応を実施し、標題化合物（１７．４ｍｇ）を得た。

MS(ESI)m/z:1668$(M+H)^+$．λmax=738nm(ABS)．

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.68-9.67(1H,m),9.48-9.48(1H,m),9.07(1H,J=16.3Hz,d),8.69(1H,s),7.11(1H,J=16.3Hz,d),7.02-7.00(1H,m),6.95-6.93(1H,m),6.66(2H,s),6.44-6.42(1H,m),5.31-5.29(1H,m),4.64-4.61(4H,m),4.43-4.38(2H,m),4.18-4.16(1H,m),3.96-3.95(2H,m),3.86(3H,s),3.82-3.78(11H,m),3.74-3.67(6H,m),3.64-3.57(23H,m),3.55-3.40(22H,m),3.33-3.30(2H,m),3.23(3H,s),3.00-2.86(6H,m),2.77-2.75(4H,m),2.58-2.53(2H,m),2.41-2.31(3H,m),2.17-2.14(2H,m),1.90-1.87(1H,m),1.71-1.58(6H,m),1.42-1.20(6H,m),-0.13--0.17(2H,brm)．

[0887] ［実施例１５６］抗体－光感受性物質コンジュゲート（３４）

[化281]



[0888] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（３４）

抗体の還元：参考例４８にて作製した抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４－ＬＡＬＡＰＡ）を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－２及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．４６ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＡＢ５．７／ＥＤＴＡにて１０．７１ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（１．０ｍＬ）を２．０ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０４４２ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．０１５ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例１３８工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０７３７ｍＬ；抗体一分子に対して１０．０当量

）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００７４ｍＬ；抗体一分子に対して１０．０当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

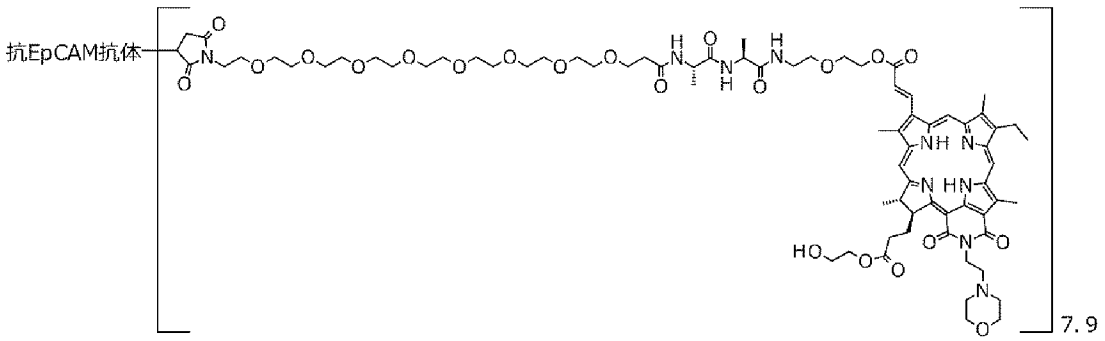
[0889] 精製：上記溶液を、製造方法１に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を７．０ｍＬ得た。

[0890] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１２４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,724}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１９４１１（実測値）、$\varepsilon_{D,724}$＝５８５６５（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0891] 抗体濃度：１．１１ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：７．７６ｍｇ（７２％），抗体一分子あたりの薬物平均結合数（ｎ）：７．６。

[0892] ［実施例１５７］抗体－光感受性物質コンジュゲート（３５）

[化282]



[0893] 実施例１５６と同様に、抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４Ｃ－ＬＡＬＡＰＡ、５．３５ｍｇ）と、実施例１３９工程２で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１０．５当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を３．５ｍＬ得た。

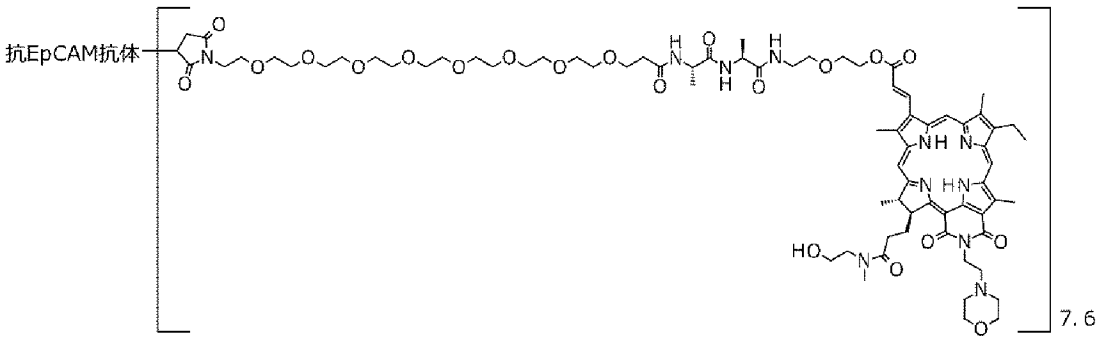
[0894] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１５３８０（計算推定値）、$\varepsilon_{A,724}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２

０５４２（実測値）、$\varepsilon_{D,724}$＝５７６０９（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0895] 抗体濃度：１．１７ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：４．０８ｍｇ（７６％），抗体一分子あたりの薬物平均結合数（ｎ）：７．９。

[0896] ［実施例１５８］抗体－光感受性物質コンジュゲート（３６）

[化283]



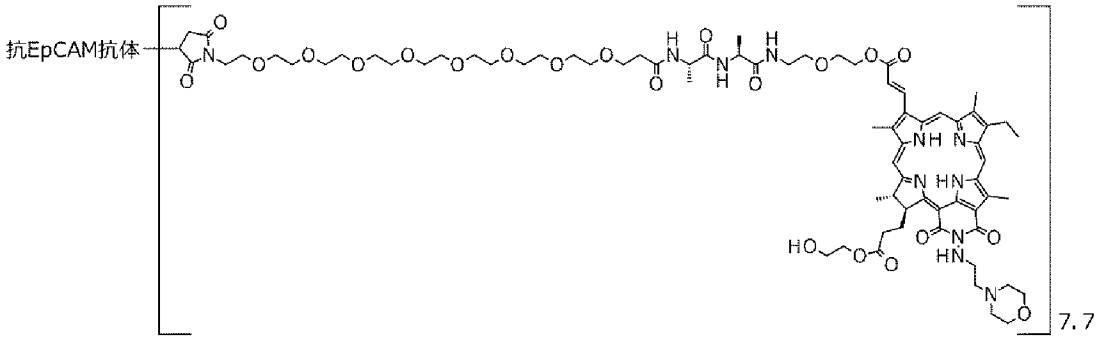
[0897] 実施例１５６と同様に、抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４、１１．１３ｍｇ）と、実施例１４０工程２で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１０．０当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を７．０ｍＬ得た。

[0898] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１２４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,724}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２００１３（実測値）、$\varepsilon_{D,724}$＝５４７５５（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0899] 抗体濃度：１．２６ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：８．８５ｍｇ（７９％），抗体一分子あたりの薬物平均結合数（ｎ）：７．６。

［実施例１５９］抗体－光感受性物質コンジュゲート（３７）

[化284]



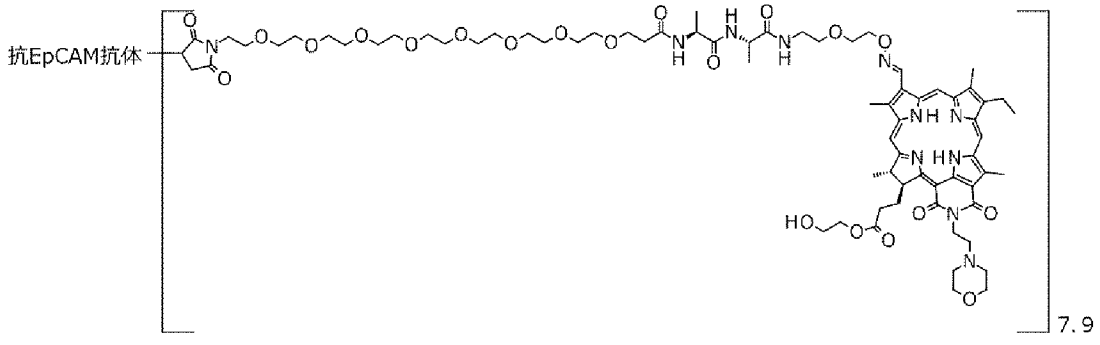
[0900] 実施例１５６と同様に、抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４－ＬＡＬＡＰＡ、５．２１５ｍｇ）と、実施例１４１工程３で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１２．０当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を６．０ｍＬ得た。

[0901] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１２４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,740}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１８１７０（実測値）、$\varepsilon_{D,740}$＝１６６７６（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0902] 抗体濃度：０．８７ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：５．１９ｍｇ（１００％），抗体一分子あたりの薬物平均結合数（ｎ）：７．７。

[0903] ［実施例１６０］抗体－光感受性物質コンジュゲート（３８）

[化285]



[0904] 実施例１５６と同様に、抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４－ＬＡＬＡＰＡ、５．２１５ｍｇ）と、実施例１４３工程２で得た光感受性物質リンカー（抗体一

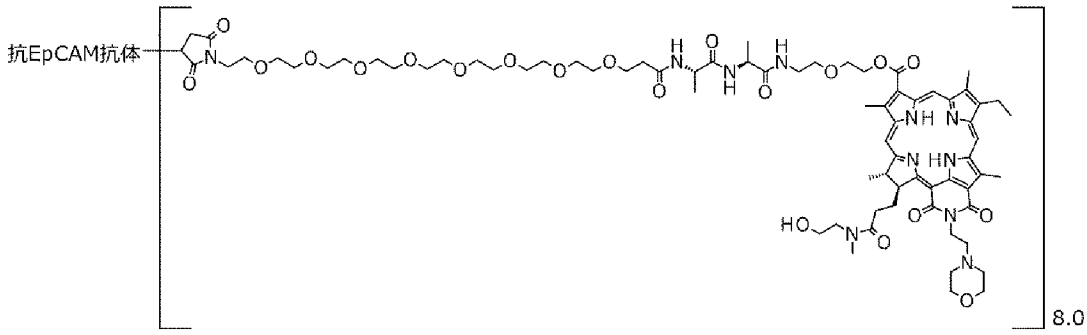
分子に対して１０．５当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を３．５ｍＬ得た。

[0905] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１２４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,724}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１４６８３（実測値）、$\varepsilon_{D,724}$＝５２５６５（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0906] 抗体濃度：１．２４ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：４．３２ｍｇ（８３％），抗体一分子あたりの薬物平均結合数（ｎ）：７．９。

[0907] ［実施例１６１］抗体－光感受性物質コンジュゲート（３９）

[化286]



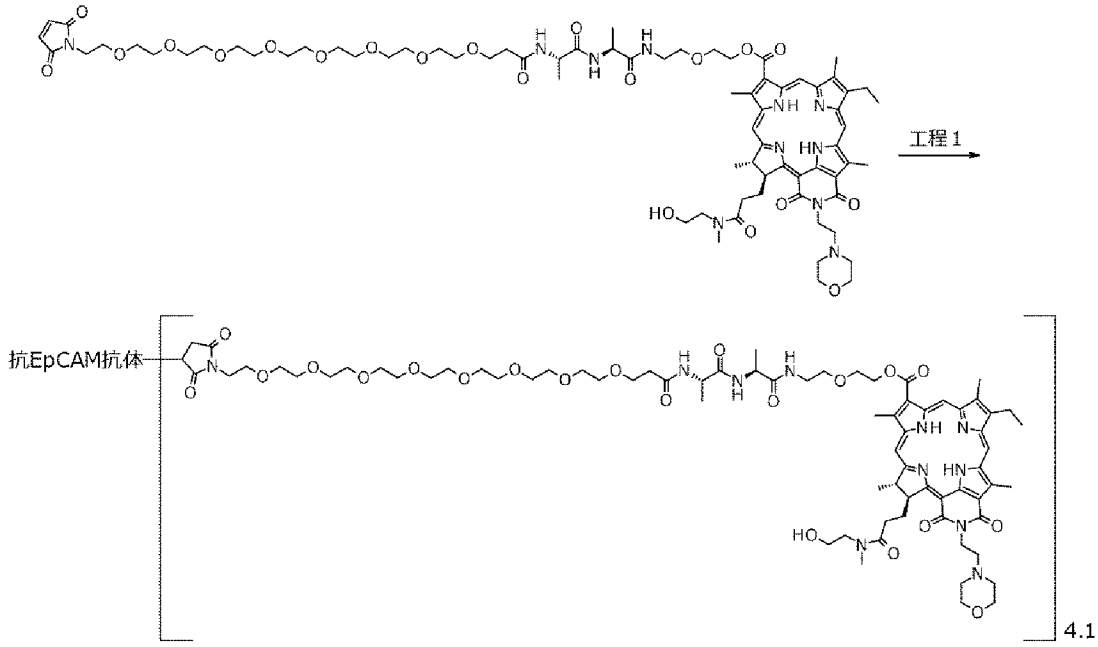
[0908] 実施例１５６と同様に、抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４Ｃ－ＬＡＬＡＰＡ、４．１７６ｍｇ）と、実施例１５１工程２で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１２．０当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を２．５ｍＬ得た。

[0909] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１５３８０（計算推定値）、$\varepsilon_{A,740}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１１１９６（実測値）、$\varepsilon_{D,740}$＝１３５０１（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0910] 抗体濃度：１．５６ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：３．９１ｍｇ（８３％），抗体一分子あたりの薬物平均結合数（ｎ）：８．０。

[0911] ［実施例１６２］抗体－光感受性物質コンジュゲート（４０）

[化287]



[0912] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（４０）

抗体の還元：参考例４８にて作製した抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４Ｃ－ＬＡＬＡＰＡ）を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－２及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．４８ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$を使用）を用いて、ＡＢ５．７／ＥＤＴＡにて１０．４４ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．４ｍＬ）を１．０ｍＬポリプロピレン製チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．００７２ｍＬ；抗体一分子に対して２．５当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．００６ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、４℃で１４時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

[0913] 抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例１５１工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０１７２ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ

結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００１７ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

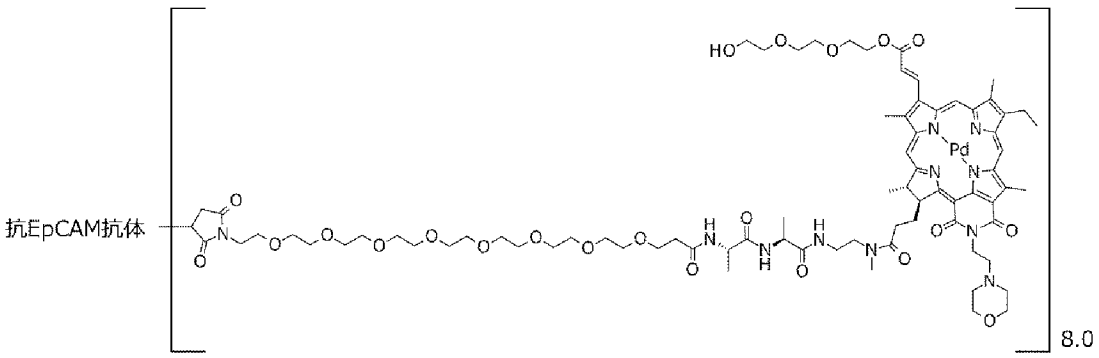
[0914] 精製：上記溶液を、製造方法１に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を１．５ｍＬ得た。

[0915] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１５３８０（計算推定値）、$\varepsilon_{A,740}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２９３３１（実測値）、$\varepsilon_{D,740}$＝２７３３５（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0916] 抗体濃度：１．６４ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：２．４６ｍｇ（５９％），抗体一分子あたりの薬物平均結合数（ｎ）：４．１。

[0917] ［実施例１６３］抗体－光感受性物質コンジュゲート（４１）

[化288]



[0918] 実施例１５６と同様に、抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４Ｃ－Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡ、１０．６８ｍｇ）と、実施例１５３工程２で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１１．０当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を６．０ｍＬ得た。

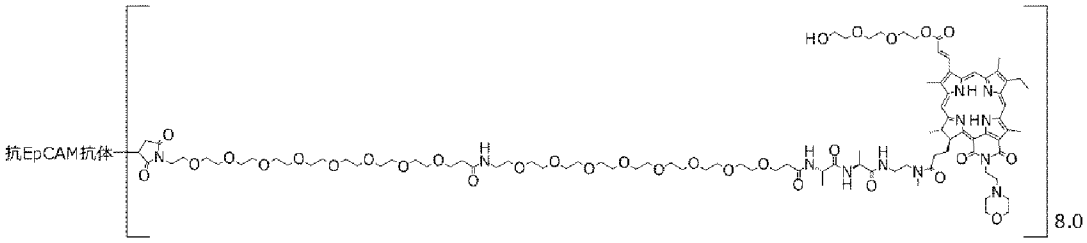
[0919] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１５３８０（計算推定値）、$\varepsilon_{A,695}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１

５３１５（実測値）、$\varepsilon_{D,695}$＝１８７７６（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0920] 抗体濃度：１．５９ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：９．５１ｍｇ（８９％），抗体一分子あたりの薬物平均結合数（ｎ）：８．０。

[0921] ［実施例１６４］抗体－光感受性物質コンジュゲート（４２）

[化289]



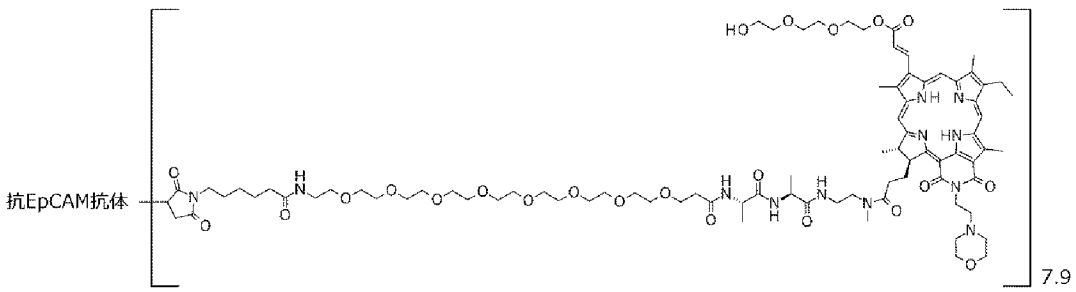
[0922] 実施例１５６と同様に、抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４Ｃ－Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡ、１０．６８ｍｇ）と、実施例１５４工程１で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１０．５当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を１．５ｍＬ得た。

[0923] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１５３８０（計算推定値）、$\varepsilon_{A,738}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２７６５９（実測値）、$\varepsilon_{D,738}$＝２６７２２（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0924] 抗体濃度：１．９７ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：２．９６ｍｇ（２８％），抗体一分子あたりの薬物平均結合数（ｎ）：８．０。

[0925] ［実施例１６５］抗体－光感受性物質コンジュゲート（４３）

[化290]



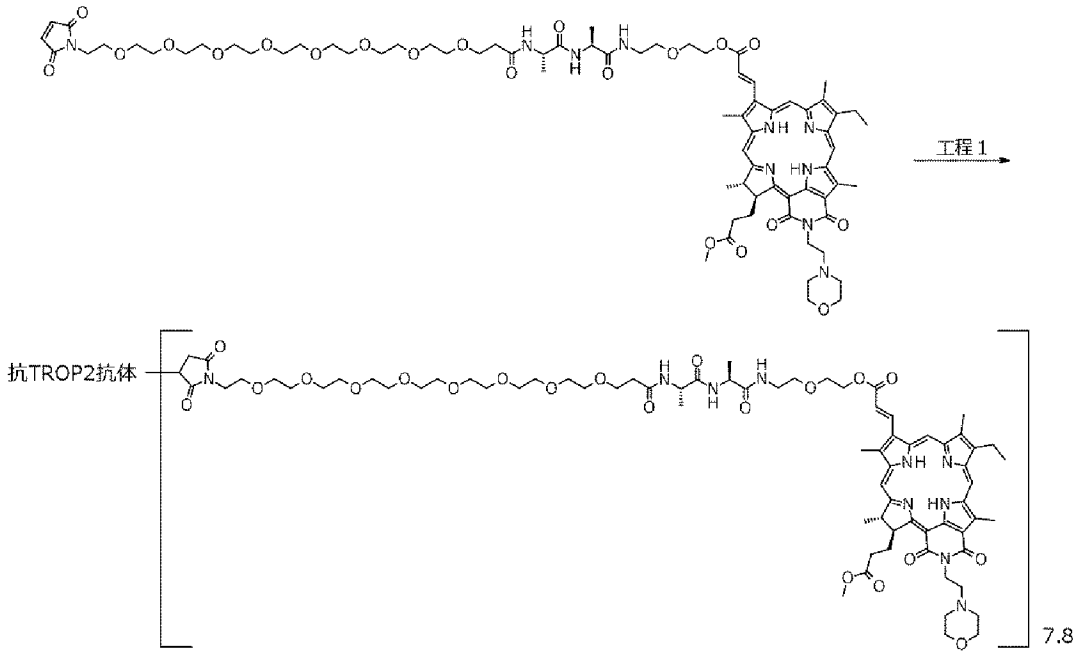
[0926] 実施例１５６と同様に、抗ＥｐＣＡＭ抗体（Ｗ９４Ｃ－Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡ、１０．６８ｍｇ）と、実施例１５５工程１で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１０．５当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を１．５ｍＬ得た。

[0927] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２１５３８０（計算推定値）、$\varepsilon_{A,738}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２０３７７（実測値）、$\varepsilon_{D,738}$＝２０２２５（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0928] 抗体濃度：１．５５ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：２．３３ｍｇ（２２％），抗体一分子あたりの薬物平均結合数（ｎ）：７．９。

[0929] ［実施例１６６］抗体－光感受性物質コンジュゲート（４４）

[化291]



[0930] 工程１　抗体－光感受性物質コンジュゲート（４４）

抗体の還元：参考例１にて作製した抗ＴＲＯＰ２抗体を、製造方法に記載した共通操作Ｃ－１及び共通操作Ｂ（２８０ｎｍ吸光係数として１．５４ｍＬｍｇ－１ｃｍ－１を使用）を用いて、ＰＢＳ／ＥＤＴＡにて１０．０８ｍｇ／ｍＬに調製した。本溶液（０．５ｍＬ）を１．５ｍＬポリプロピレン製

チューブに入れ、ここに１０ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ，東京化成工業株式会社）水溶液（０．０２０９ｍＬ；抗体一分子に対して６．０当量）及び１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（Ｎａｃａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ，Ｉｎｃ．；０．００７５ｍＬ）を加えた。本溶液のｐＨが７．０±０．１内であることを確認した後に、３７℃で２時間インキュベートすることで、抗体内ヒンジ部のジスルフィド結合を還元させた。

[0931] 抗体と光感受性物質リンカーのコンジュゲーション：上記溶液を１５℃で１０分間インキュベートしたのち、実施例１３８工程２で得た化合物の１０ｍＭ　ＤＭＡｃ溶液（０．０３４８ｍＬ；抗体一分子に対して１０．０当量）を加え、１５℃で１時間インキュベートし、光感受性物質リンカーを抗体へ結合させた。次に、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ，Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏ．ＬＬＣ）水溶液（０．００３５ｍＬ；抗体一分子に対して１０．０当量）を加え、さらに室温で２０分間インキュベートし、光感受性物質リンカーの反応を停止させた。

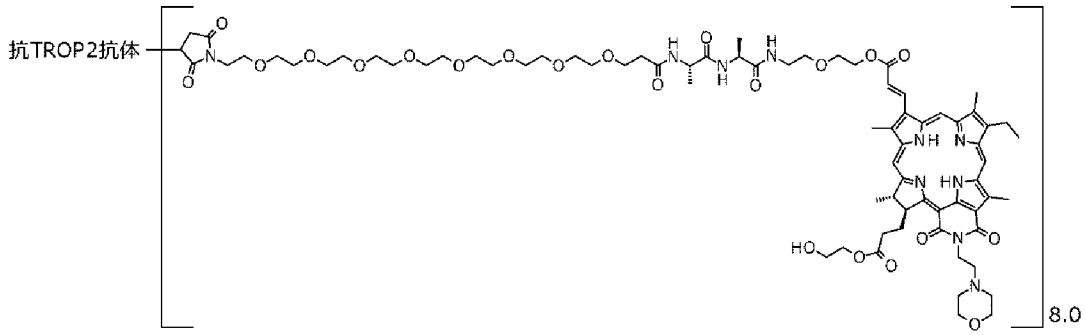
[0932] 精製：上記溶液を、製造方法に記載した共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を３．５ｍＬ得た。

[0933] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,723}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１９４１１（実測値）、$\varepsilon_{D,723}$＝５８５６５（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0934] 抗体濃度：１．１５ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：４．０３ｍｇ（８０％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．８。

[0935] ［実施例１６７］抗体－光感受性物質コンジュゲート（４５）

[化292]



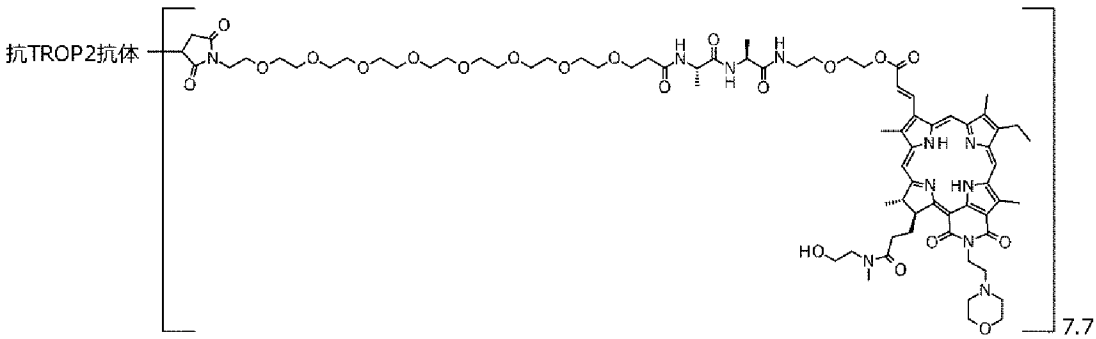
[0936] 実施例１６６と同様に、抗ＴＲＯＰ２抗体（５．１２ｍｇ）と、実施例１３９工程２で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１２．０当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を３．５ｍＬ得た。

[0937] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,724}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１８９５８（実測値）、$\varepsilon_{D,724}$＝５１０７５（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0938] 抗体濃度：１．４７ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：５．１６ｍｇ（１００％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：８．０。

[0939] ［実施例１６８］抗体－光感受性物質コンジュゲート（４６）

[化293]



[0940] 実施例１６６と同様に、抗ＴＲＯＰ２抗体（１０．４７ｍｇ）と、実施例１４０工程２で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１０．０当

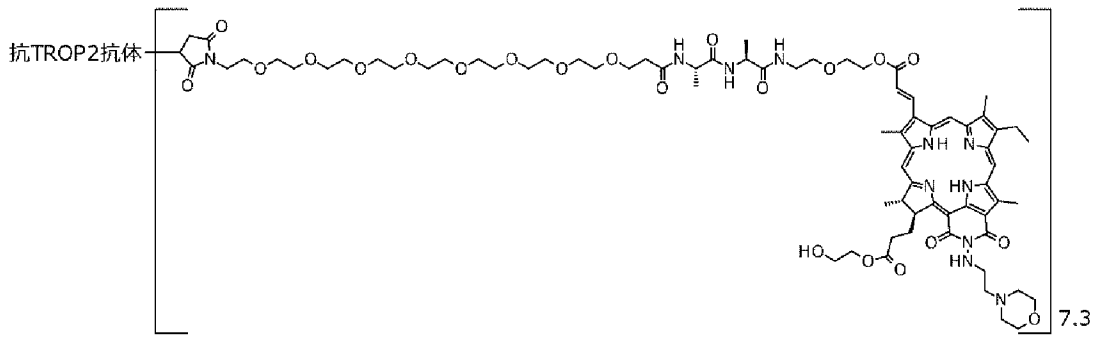
量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を７．０ｍＬ得た。

[0941] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,724}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２００１３（実測値）、$\varepsilon_{D,724}$＝５４７５５（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0942] 抗体濃度：１．３４ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：９．３７ｍｇ（８９％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．７。

[0943] ［実施例１６９］抗体－光感受性物質コンジュゲート（４７）

[化294]



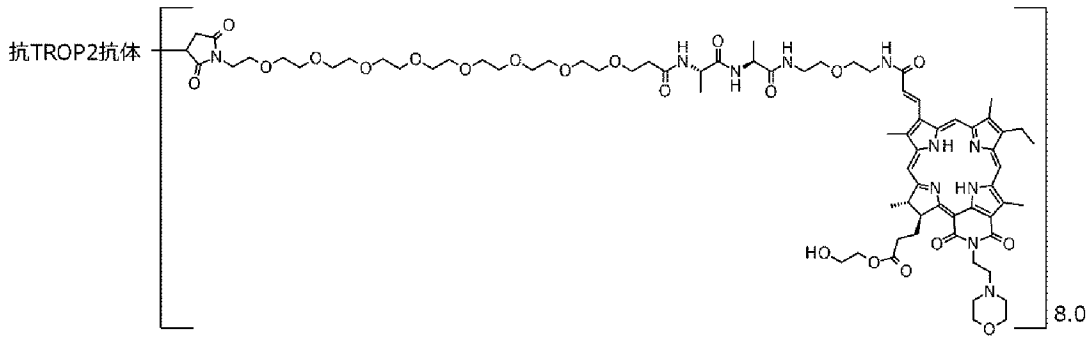
[0944] 実施例１６６と同様に、抗ＴＲＯＰ２抗体（７．６８ｍｇ）と、実施例１４１工程３で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１２．０当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を６．０ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,740}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１８１７０（実測値）、$\varepsilon_{D,740}$＝１６６７６（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0945] 抗体濃度：１．１２ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：６．７２ｍｇ（８５％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．３。

[0946] ［実施例１７０］抗体－光感受性物質コンジュゲート（４８）

[化295]



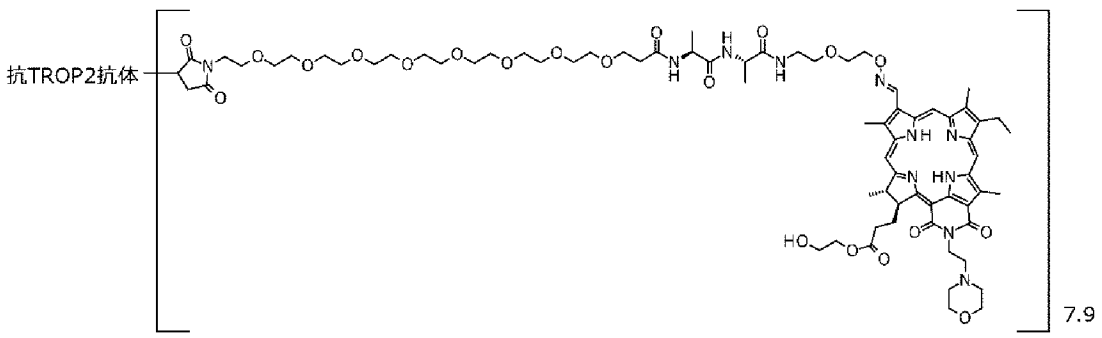
[0947] 実施例１６６と同様に、抗ＴＲＯＰ２抗体（８．５４４ｍｇ）と、実施例１４２工程２で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１０．５当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を６．０ｍＬ得た。

[0948] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,723}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２２０６３（実測値）、$\varepsilon_{D,723}$＝５５５９１（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0949] 抗体濃度：１．２５ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：７．５３ｍｇ（８９％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：８．０。

[0950] ［実施例１７１］抗体－光感受性物質コンジュゲート（４９）

[化296]



[0951] 実施例１６６と同様に、抗ＴＲＯＰ２抗体（１０．２４ｍｇ）と、実施例１４３工程２で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１１．０当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲー

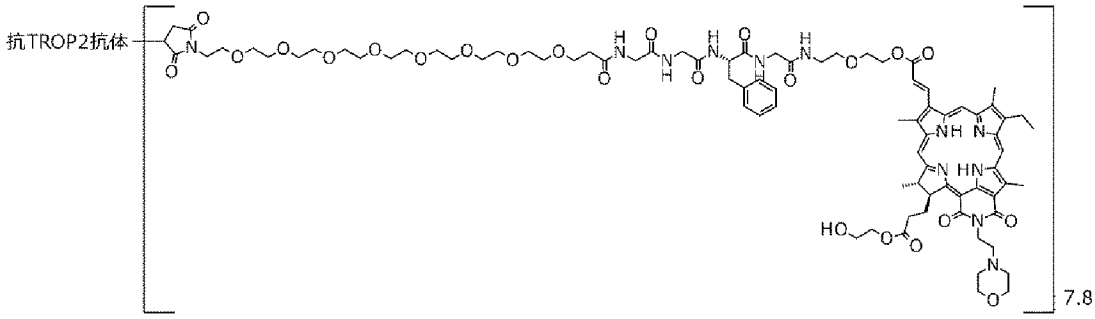
トを含有する溶液を７．０ｍＬ得た。

[0952] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,723}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１６４８３（実測値）、$\varepsilon_{D,723}$＝５２５６５（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0953] 抗体濃度：１．３１ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：９．１６ｍｇ（８９％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．９。

[0954] ［実施例１７２］抗体－光感受性物質コンジュゲート（５０）

[化297]



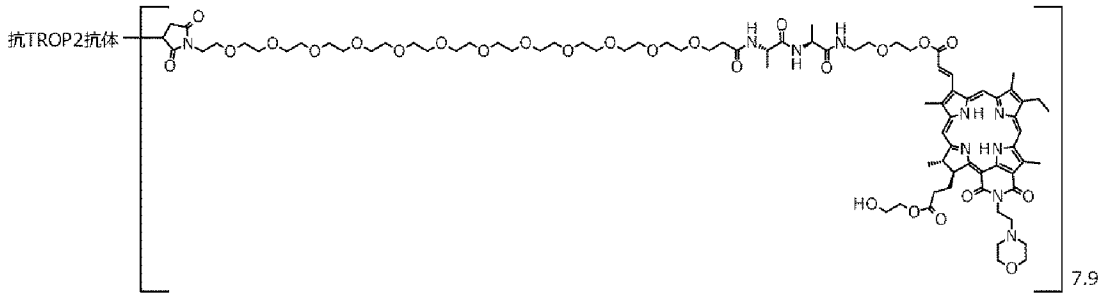
[0955] 実施例１６６と同様に、抗ＴＲＯＰ２抗体（１０．６０ｍｇ）と、実施例１４４工程２で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１０．５当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を７．０ｍＬ得た。

[0956] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,723}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１６４８３（実測値）、$\varepsilon_{D,723}$＝５２５６５（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0957] 抗体濃度：１．０５ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：７．３７ｍｇ（７０％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．８。

[0958] ［実施例１７３］抗体－光感受性物質コンジュゲート（５１）

[化298]



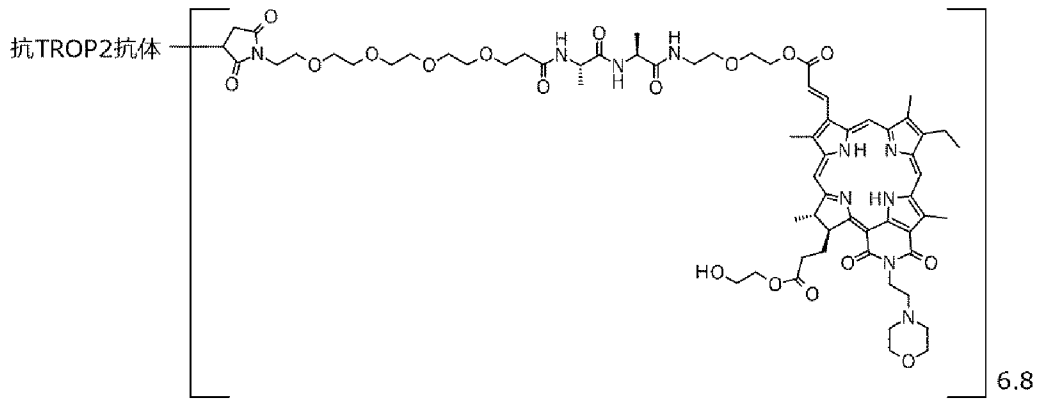
[0959] 実施例１６６と同様に、抗ＴＲＯＰ２抗体（８．４８ｍｇ）と、実施例１４５工程１で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１０．５当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を６．０ｍＬ得た。

[0960] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,723}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝２２１８３（実測値）、$\varepsilon_{D,723}$＝５８５１４（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0961] 抗体濃度：１．３３ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：７．９８ｍｇ（９４％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．９。

[0962] ［実施例１７４］抗体－光感受性物質コンジュゲート（５２）

[化299]



[0963] 実施例１６６と同様に、抗ＴＲＯＰ２抗体（１０．５０ｍｇ）と、実施例

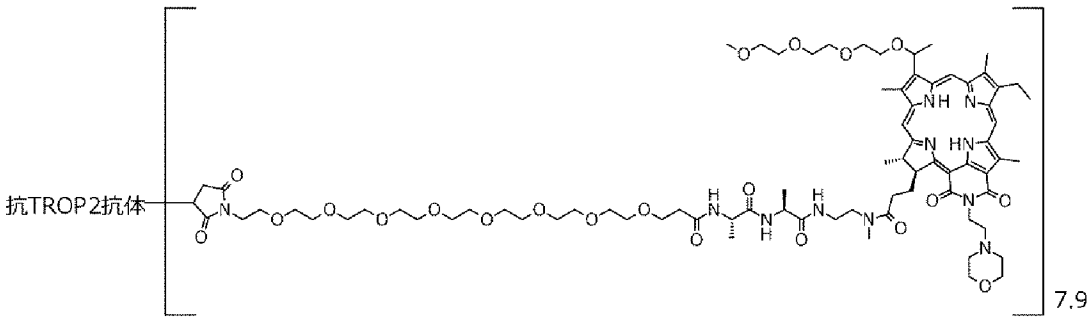
１４６工程１で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１０．０当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を７．０ｍＬ得た。

特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,723}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１４８２６（実測値）、$\varepsilon_{D,723}$＝３９８８０（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0964] 抗体濃度：１．３７ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：９．６２ｍｇ（９２％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：６．８。

[0965] ［実施例１７５］抗体－光感受性物質コンジュゲート（５３）

[化300]



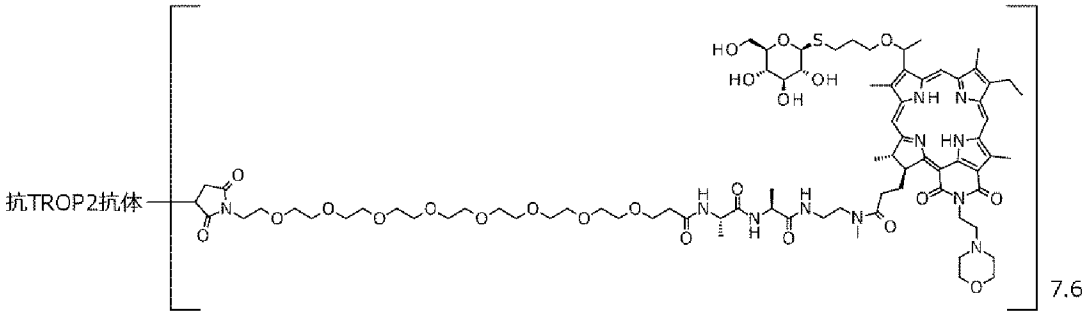
[0966] 実施例１６６と同様に、抗ＴＲＯＰ２抗体（６．３４２ｍｇ）と、実施例１４７工程１で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１０．０当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を３．５ｍＬ得た。

[0967] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,690}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１５１７３（実測値）、$\varepsilon_{D,690}$＝３４５３８（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0968] 抗体濃度：１．７３ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：６．０７ｍｇ（９６％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．９。

[0969] ［実施例１７６］抗体－光感受性物質コンジュゲート（５４）

[化301]



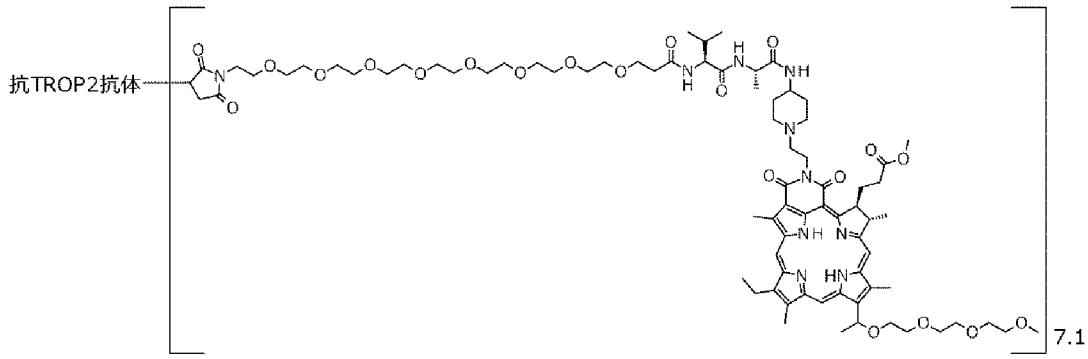
[0970] 実施例１６６と同様に、抗ＴＲＯＰ２抗体（７．３２２ｍｇ）と、実施例１４８工程１で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１５．０当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を６．０ｍＬ得た。

[0971] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,690}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝５７２１（実測値）、$\varepsilon_{D,690}$＝３０６１４（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0972] 抗体濃度：１．１２ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：６．７２ｍｇ（９６％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．６。

[0973] ［実施例１７７］抗体－光感受性物質コンジュゲート（５５）

[化302]



[0974] 実施例１６６と同様に、抗ＴＲＯＰ２抗体（５．２７ｍｇ）と、実施例１４９工程２で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１０．０当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲート

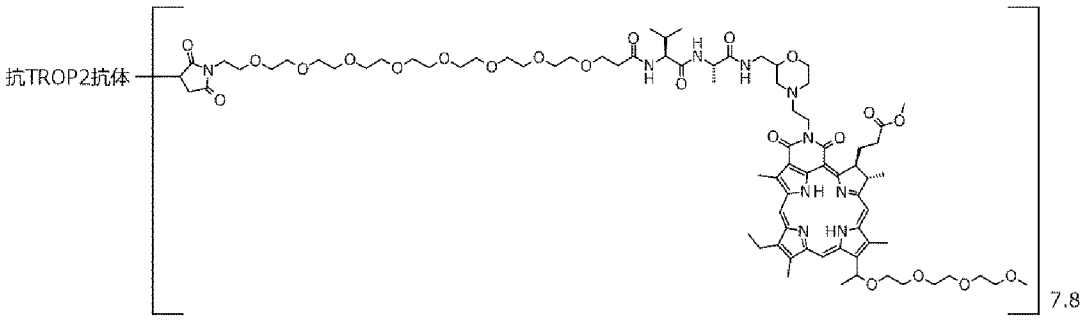
を含有する溶液を３．５ｍＬ得た。

[0975] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,690}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１４５８５（実測値）、$\varepsilon_{D,690}$＝２７８８７（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0976] 抗体濃度：１．２９ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：４．５３ｍｇ（８６％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．１。

[0977] ［実施例１７８］抗体－光感受性物質コンジュゲート（５６）

[化303]



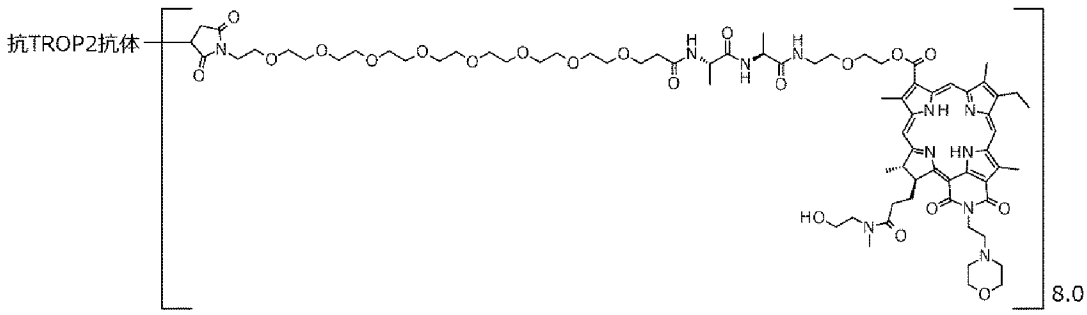
[0978] 実施例１６６と同様に、抗ＴＲＯＰ２抗体（５．２７ｍｇ）と、実施例１５０工程２で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１０．０当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を３．５ｍＬ得た。

[0979] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,690}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１７２６２（実測値）、$\varepsilon_{D,690}$＝３７５２０（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0980] 抗体濃度：１．０９ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：３．８３ｍｇ（７３％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：７．８。

[0981] ［実施例１７９］抗体－光感受性物質コンジュゲート（５７）

[化304]



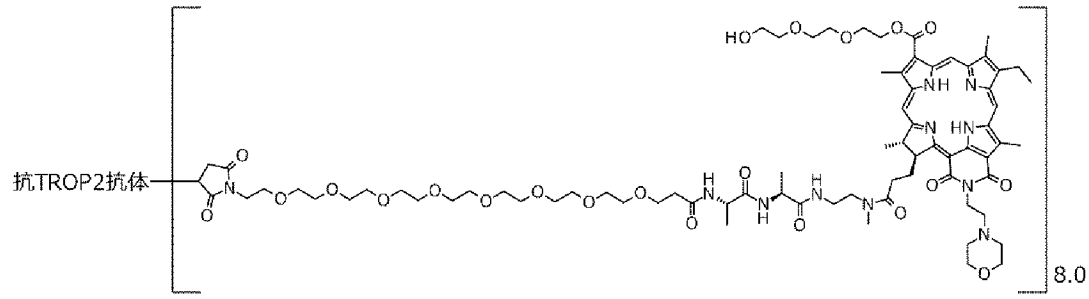
[0982] 実施例１６６と同様に、抗ＴＲＯＰ２抗体（３．１３５ｍｇ）と、実施例１５１工程２で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１０．５当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を２．５ｍＬ得た。

[0983] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,726}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１８９６５（実測値）、$\varepsilon_{D,726}$＝６６５１２（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0984] 抗体濃度：１．０９ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：２．７２ｍｇ（８７％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：８．０。

[0985] ［実施例１８０］抗体－光感受性物質コンジュゲート（５８）

[化305]



[0986] 実施例１６６と同様に、抗ＴＲＯＰ２抗体（７．５２４ｍｇ）と、実施例１５２工程２で得た光感受性物質リンカー（抗体一分子に対して１１．０当量）のコンジュゲーションを実施し、標題抗体－光感受性物質コンジュゲートを含有する溶液を６．０ｍＬ得た。

[0987] 特性評価：製造方法に記載した共通操作Ｅ（モル吸光係数として、$\varepsilon_{A,280}$＝２２３４００（計算推定値）、$\varepsilon_{A,740}$＝０（計算推定値）、$\varepsilon_{D,280}$＝１６４２３（実測値）、$\varepsilon_{D,740}$＝１４７６６（実測値）を使用）及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の特性値を得た。

[0988] 抗体濃度：１．１８ｍｇ／ｍＬ，抗体収量：７．０８ｍｇ（９４％），抗体一分子あたりの光感受性物質平均結合数（ｎ）：８．０。

[0989] ［実施例１８１］殺細胞試験（６）クロリン誘導体

ＣＦＰＡＣ－１（ＡＴＣＣ）は１０％のウシ胎児血清（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を含むＲＰＭＩ１６４０（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）（以下、培地）で培養した。ＣＦＰＡＣ－１を培地で５×１０^{4}Ｃｅｌｌｓ／ｍＬになるように調製し、９６穴細胞培養用マイクロプレートに１００μＬずつ添加して２日間培養した。培地で１００ｎＭから５倍公比で段階希釈したクロリン誘導体（２９）－（６７）をマイクロプレートに１１．１μＬずつ添加した。薬物非添加ウェルには培地を１１．１μＬずつ添加した。３７℃、５％CO_2下で約６時間培養後、６９０ｎｍまたは７３５ｎｍ波長光を発するＬＥＤ照明を用いてマイクロプレートを１０Ｊ／ｃｍ^{2}の光量を照射した。照射後３７℃、５％CO_2下で２日間培養し、５０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（商標） ２．０ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を添加し撹拌した。室温で１０分間静置後にプレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）で発光量を計測した。IC_{50}値は次式で算出した。最高濃度でも細胞生存率５０％を下回らない場合はIC_{50}＞１００ｎＭとした。

[0990] IC_{50}（ｎＭ）＝１０＾（ＬＯＧ（ａ／ｂ）×（５０－ｄ）／（ｃ－ｄ）＋ＬＯＧ（ｂ））

ａ：細胞生存率５０％を挟む２濃度のうち高い濃度（ｎＭ）

ｂ：細胞生存率５０％を挟む２濃度のうち低い濃度（ｎＭ）

ｃ：濃度ａの細胞生存率（％）

ｄ：濃度ｂの細胞生存率（％）

[0991] 各濃度における細胞生存率は次式で算出した。

細胞生存率（％）＝Ａ÷Ｂ×１００

Ａ：薬物添加ウェルの発光量の平均値

Ｂ：薬物非添加ウェルの発光量の平均値

結果を表６に示す。いずれの薬物も光照射を実施しない場合はIC_{50}＞１００ｎＭであり明確な殺細胞活性を示さなかった。一方光照射を実施した場合はいずれの薬物も殺細胞活性を示した。（（６７）を除く）

[0992]

[表6]

Compound	Irradiated light wave length (nm)	IC_{50} (nM) CFPAC-1, 0 J/cm2	IC_{50} (nM) CFPAC-1, 10 J/cm2
クロリン誘導体（２９）	735	>100	2.1
クロリン誘導体（３０）	735	>100	1.1
クロリン誘導体（３１）	735	>100	5.4
クロリン誘導体（３２）	735	>100	21.0
クロリン誘導体（３３）	735	>100	22.5
クロリン誘導体（３４）	735	>100	25.9
クロリン誘導体（３５）	735	>100	7.5
クロリン誘導体（３６）	735	>100	19.0
クロリン誘導体（３７）	735	>100	7.5
クロリン誘導体（３８）	735	>100	11.0
クロリン誘導体（３９）	690	>100	26.9
クロリン誘導体（４０）	735	>100	1.7
クロリン誘導体（４１）	735	>100	27.6
クロリン誘導体（４２）	735	>100	29.4
クロリン誘導体（４３）	735	>100	59.8
クロリン誘導体（４４）	735	>100	2.5
クロリン誘導体（４５）	735	>100	14.5
クロリン誘導体（４６）	735	>100	13.8
クロリン誘導体（４７）	690	>100	1.6
クロリン誘導体（４８）	690	>100	2.3
クロリン誘導体（４９）	690	>100	2.5
クロリン誘導体（５０）	690	>100	3.9
クロリン誘導体（５１）	690	>100	8.5
クロリン誘導体（５２）	690	>100	20.9
クロリン誘導体（５３）	690	>100	49.0
クロリン誘導体（５４）	690	>100	3.3
クロリン誘導体（５５）	690	>100	4.3
クロリン誘導体（５６）	690	>100	13.3
クロリン誘導体（５７）	735	>100	1.4
クロリン誘導体（５８）	690	>100	24.6
クロリン誘導体（５９）	690	>100	36.5
クロリン誘導体（６０）	735	>100	2.1
クロリン誘導体（６１）	735	>100	3.2
クロリン誘導体（６２）	735	>100	3.8
クロリン誘導体（６３）	735	>100	2.4
クロリン誘導体（６４）	735	>100	87.1
クロリン誘導体（６５）	735	>100	52.2
クロリン誘導体（６６）	735	>100	13.9
クロリン誘導体（６７）	735	>100	>100

[0993] ［実施例１８２］殺細胞試験（７）

ＥｐＣＡＭ抗原陽性のＣＦＰＡＣ－１（ＡＴＣＣ）、ＥｐＣＡＭ抗原陰性のＮＣＩ－Ｈ１２９９（ＡＴＣＣ）は１０％のウシ胎児血清（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を含むＲＰＭＩ１６４０（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）（以下、培地）で培養した。ＣＦＰＡＣ－１を培地で５×１０^{4}Ｃｅｌｌｓ／ｍＬ、ＮＣＩ－Ｈ１２９９を培地で１×１０^{4}Ｃｅｌｌｓ／ｍＬになるように調製し、９６穴細胞培養用マイクロプレートに１００μＬずつ添加して３－５時間培養した。培地で５０ｎＭまたは５ｎＭから５倍公比で段階希釈した抗体－光感受性物質コンジュゲート（３４）から（４３）をマイクロプレートに１１．１μＬずつ添加した。薬物非添加ウェルには培地を１１．１μＬずつ添加した。３７℃、５％CO_2下で2日間培養後、７３５ｎｍ波長光を発するＬＥＤ照明を用いてマイクロプレートを１０Ｊ／ｃｍ^{2}の光量を照射した。照射後３７℃、５％CO_2下で２日間培養し、５０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（商標） ２．０ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を添加し撹拌した。室温で１０分間静置後にプレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）で発光量を計測した。IC_{50}値は次式で算出した。最高濃度でも細胞生存率５０％を下回らない場合はIC_{50}＞５０ｎＭまたはIC_{50}＞５ｎＭとした。

[0994] IC_{50}（ｎＭ）＝１０＾（ＬＯＧ（ａ／ｂ）×（５０－ｄ）／（ｃ－ｄ）＋ＬＯＧ（ｂ））

ａ：細胞生存率５０％を挟む２濃度のうち高い濃度（ｎＭ）

ｂ：細胞生存率５０％を挟む２濃度のうち低い濃度（ｎＭ）

ｃ：濃度ａの細胞生存率（％）

ｄ：濃度ｂの細胞生存率（％）

[0995] 各濃度における細胞生存率は次式で算出した。

細胞生存率（％）＝Ａ÷Ｂ×１００

Ａ：薬物添加ウェルの発光量の平均値

Ｂ：薬物非添加ウェルの発光量の平均値

[0996] 結果を表７に示す。いずれの抗体－光感受性物質コンジュゲートも光照射を実施しない場合はIC_{50}＞５０ｎＭまたは＞５ｎＭであり明確な殺細胞活性を示さなかった。一方光照射を実施した場合はいずれの薬物も殺細胞活性を示し、ＣＦＰＡＣ－１はＮＣＩ－Ｈ１２９９よりも感受性が高く、ＥｐＣＡＭ抗原発現に依存した殺細胞効果が認められた。

[0997] [表7]

Compound	Irradiated light wave length (nm)	IC_{50} (nM) CFPAC-1, 0 J/cm2	IC_{50} (nM) NCI-H1299, 0 J/cm2	IC_{50} (nM) CFPAC-1, 10 J/cm2	IC_{50} (nM) NCI-H1299, 10 J/cm2
抗体－光感受性物質コンジュゲート（３４）	735	>50	>50	0.17	4.52
抗体－光感受性物質コンジュゲート（３５）	735	>50	>50	0.22	4.06
抗体－光感受性物質コンジュゲート（３６）	735	>5	>5	0.16	>5
抗体－光感受性物質コンジュゲート（３７）	735	>50	>50	0.16	2.94
抗体－光感受性物質コンジュゲート（３８）	735	>50	>50	0.10	4.07
抗体－光感受性物質コンジュゲート（３９）	735	>50	>50	0.23	9.90
抗体－光感受性物質コンジュゲート（４０）	735	>50	>50	3.56	>10
抗体－光感受性物質コンジュゲート（４１）	690	>50	>50	0.07	4.05
抗体－光感受性物質コンジュゲート（４２）	735	>50	>50	0.17	18.44
抗体－光感受性物質コンジュゲート（４３）	735	>50	>50	0.17	14.01

[0998] ［実施例１８３］殺細胞試験（８）

ＴＲＯＰ２抗原陽性のＣＦＰＡＣ－１（ＡＴＣＣ）、ＴＲＯＰ２抗原陰性のＮＣＩ－Ｈ１２９９（ＡＴＣＣ）は１０％のウシ胎児血清（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を含むＲＰＭＩ１６４０（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）（以下、培地）で培養した。ＣＦＰＡＣ－１を培地で５×１０^{4}Ｃｅｌｌｓ／ｍＬ、ＮＣＩ－Ｈ１２９９を培地で１×１０^{4}Ｃｅｌｌｓ／ｍＬになるように調製し、９６穴細胞培養用マイクロプレートに１００μＬずつ添加して３－５時間培養した。培地で５０ｎＭから５倍公比で段階希釈した抗体－光感受性物質コンジュゲート（４４）から（５８）をマイクロプレートに１１．１μＬずつ添加した。薬物非添加ウェルには培地を１１．１μＬずつ添加した。３７℃、５％CO_2下で2日間培養後、６９０ｎｍまたは７３５ｎｍ波長光を発するＬＥＤ照明を用いてマイクロプレートを１０Ｊ／ｃｍ^{2}の光量を照射した。照射後３７℃、５％CO_2下で２日間培養し、５０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（商標）２．０ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を添加し撹拌した。室温で１０分間静置後にプレートリーダー（Ｐｅｒｋｉｎ

Ｅｌｍｅｒ）で発光量を計測した。ＩＣ$_{50}$値は次式で算出した。最高濃度でも細胞生存率５０％を下回らない場合はＩＣ$_{50}$＞５０ｎＭとした。

[0999] ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１０＾（ＬＯＧ（ａ／ｂ）×（５０－ｄ）／（ｃ－ｄ）＋ＬＯＧ（ｂ））

ａ：細胞生存率５０％を挟む２濃度のうち高い濃度（ｎＭ）

ｂ：細胞生存率５０％を挟む２濃度のうち低い濃度（ｎＭ）

ｃ：濃度ａの細胞生存率（％）

ｄ：濃度ｂの細胞生存率（％）

各濃度における細胞生存率は次式で算出した。

[1000] 細胞生存率（％）＝Ａ÷Ｂ×１００

Ａ：薬物添加ウェルの発光量の平均値

Ｂ：薬物非添加ウェルの発光量の平均値

[1001] 結果を表８に示す。いずれの抗体－光感受性物質コンジュゲートも光照射を実施しない場合はＩＣ$_{50}$＞５０ｎＭであり明確な殺細胞活性を示さなかった。一方光照射を実施した場合はいずれの薬物も殺細胞活性を示し、ＣＦＰＡＣ－１はＮＣＩ－Ｈ１２９９よりも感受性が高く、ＴＲＯＰ２抗原発現に依存した殺細胞効果が認められた。

[1002] [表8]

Compound	Irradiated light wave length (nm)	IC_{50} (nM) CFPAC-1, 0 J/cm2	IC_{50} (nM) NCI-H1299, 0 J/cm2	IC_{50} (nM) CFPAC-1, 10 J/cm2	IC_{50} (nM) NCI-H1299, 10 J/cm2
抗体－光感受性物質コンジュゲート（４４）	735	>50	>50	0.30	9.54
抗体－光感受性物質コンジュゲート（４５）	735	>50	>50	0.09	4.09
抗体－光感受性物質コンジュゲート（４６）	735	>50	>50	0.68	10.30
抗体－光感受性物質コンジュゲート（４７）	735	>50	>50	0.24	3.15
抗体－光感受性物質コンジュゲート（４８）	735	>50	>50	0.28	18.72
抗体－光感受性物質コンジュゲート（４９）	735	>50	>50	0.16	9.45
抗体－光感受性物質コンジュゲート（５０）	735	>50	>50	0.12	9.38
抗体－光感受性物質コンジュゲート（５１）	735	>50	>50	0.25	4.33
抗体－光感受性物質コンジュゲート（５２）	735	>50	>50	0.65	Not tested
抗体－光感受性物質コンジュゲート（５３）	690	>50	>50	0.32	8.67
抗体－光感受性物質コンジュゲート（５４）	690	>50	>50	0.51	20.28
抗体－光感受性物質コンジュゲート（５５）	690	>50	>50	0.44	3.86
抗体－光感受性物質コンジュゲート（５６）	690	>50	>50	0.92	4.08
抗体－光感受性物質コンジュゲート（５７）	735	>50	>50	0.09	4.59
抗体－光感受性物質コンジュゲート（５８）	735	>50	>50	0.04	5.78

[1003] ［実施例１８４］抗腫瘍試験（１０）

マウス：５週齢の雌ＢＡＬＢ／ｃ　ヌードマウス（ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン社）を実験使用前にＳＰＦ条件下で４－７日間馴化した。マウスには滅菌した固形飼料を給餌し、塩素濃度約３ｐｐｍに調製した水を自動給水で与えた。

測定、計算式：全ての研究において、腫瘍の長径および短径を電子式デジタルキャリパーで１週間に２－３回測定し、腫瘍体積（ｍｍ^3）を計算した。計算式は以下に示すとおり。

腫瘍体積（ｍｍ^3）＝１／２×長径（ｍｍ）×［短径（ｍｍ）］^{2}

[1004] 抗体－光感受性物質コンジュゲート（３５）はＡＢＳ緩衝液（１０ｍＭ Ａｃｅｔａｔｅ Ｂｕｆｆｅｒ，５％Ｓｏｒｂｉｔｏｌ，ｐＨ５．５）（ＮＡＫＡＬＡＩ）で希釈した。

[1005] ＡＴＣＣから購入したヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞生理食塩液（大塚製薬工場）に懸濁し、３×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ１１に無作為に群分けを実施した。抗体－光感受性物質コンジュゲート（３５）をＤａｙ１１に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。対照群には希釈溶媒を１０mL/ｋｇの液量で尾静脈投与した。抗体－光感受性物質コンジュゲート（３５）投与２４時間後に７３５ｎｍ波長光を発する半導体レーザー（Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｌａｓｅｒａｇｅ Ｌａｓｅｒｐｒｏｄｕｋｔｅ ＧｍｂＨ）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^{2}の光量を照射した。溶媒投与群には光照射を実施しなかった。

結果を図２３に示す。図中、横軸は細胞移植後の日数、縦軸は腫瘍体積を示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（３５）は光照射後に強い抗腫瘍効果が認められた。また、抗体－光感受性物質コンジュゲート（３５）投与および光照射によるマウスの体重減少は認められなかった。

[1006] ［実施例１８５］抗腫瘍試験（１１）

ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞生理食塩液（大塚製薬工場）に懸濁し、３×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、

Ｄａｙ１０に無作為に群分けを実施した。抗体－光感受性物質コンジュゲート（４０）をＤａｙ１０に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。対照群には希釈溶媒を１０mL/ｋｇの液量で尾静脈投与した。抗体－光感受性物質コンジュゲート（４０）投与２４時間後に７３５ｎｍ波長光を発する半導体レーザー（Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｌａｓｅｒａｇｅ　Ｌａｓｅｒｐｒｏｄｕｋｔｅ　ＧｍｂＨ）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^{2}の光量を照射した。溶媒投与群には光照射を実施しなかった。

[1007]　結果を図２４に示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（４０）は光照射後に強い抗腫瘍効果が認められた。また、抗体－光感受性物質コンジュゲート（４０）投与および光照射によるマウスの体重減少は認められなかった。

[1008]［実施例１８６］抗腫瘍試験（１２）

ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を生理食塩液（大塚製薬工場）に懸濁し、３×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ１０に無作為に群分けを実施した。抗体－光感受性物質コンジュゲート（４５）をＤａｙ１０に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。対照群には希釈溶媒を１０mL/ｋｇの液量で尾静脈投与した。投与２４時間後に７３５ｎｍ波長光を発するＬＥＤ照明（朝日分光株式会社）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^{2}の光量を照射した。溶媒投与群には光照射を実施しなかった。

[1009]　結果を図２５に示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（４５）は光照射後に強い抗腫瘍効果が認められた。また、抗体－光感受性物質コンジュゲート（４５）投与および光照射によるマウスの体重減少は認められなかった。

[1010]［実施例１８７］　抗腫瘍試験（１３）

ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－１細胞を生理食塩液（大塚製薬工場）に懸濁し、３×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ１２に無作為に群分けを実施した。抗体－光感受性物質コンジュ

ゲート（５）をＤａｙ１２に１、３、１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群には希釈溶媒を１０mL／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。７３５ｎｍ波長光を発するＬＥＤ照明（朝日分光株式会社）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^2（７８mW／ｃｍ^2、１９２０秒間）の光量を照射した。1回照射群は投与４８時間後に1回照射し、溶媒投与群および４回照射群は投与２４時間後から1日1回４日間連日照射を行い腫瘍体積変化を観察した。

[1011] １回照射群の結果を図２６Ａ、４回照射群の結果を図２６Ｂに示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）は1回の投与に対し、いずれの照射回数においても用量依存的な抗腫瘍効果が認められた。また、いずれの光照射条件においてもマウスの体重減少は認められなかった。

[1012] ［実施例１８８］ 抗腫瘍試験（１４）

ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を生理食塩液（大塚製薬工場）に懸濁し、３×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ１０に無作為に群分けを実施した。Ｄａｙ１０に抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）を１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０mL／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。投与２４時間後から１日１回４日間連続７３５ｎｍ波長光を発する半導体レーザー（Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｌａｓｅｒａｇｅ Ｌａｓｅｒｐｒｏｄｕｋｔｅ ＧｍｂＨ）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から照射した。照射の時間を１９２０秒間に固定し、照射の強度を２．４mW／ｃｍ^2、５mW／ｃｍ^2、１０mW／ｃｍ^2、２０mW／ｃｍ^{2}となるように光照射を行い腫瘍体積変化を観察した。溶媒投与群には光照射を実施しなかった。

[1013] 結果を図２７に示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）は同一の照射時間（１９２０秒間）のすべての照射強度において抗腫瘍効果が認められた。また、いずれの光照射条件においてもマウスの体重減少は認められなかった。

[1014] ［実施例１８９］ 抗腫瘍試験（１５）

ヒト膵臓癌株ＣＦＰＡＣ－1細胞を生理食塩液（大塚製薬工場）に懸濁し、３×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ１０に無作為に群分けを実施した。Ｄａｙ１０に抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）を１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０mL／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。投与２４時間後から１日１回４日間連続７３５ｎｍ波長光を発する半導体レーザー（Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｌａｓｅｒａｇｅ　Ｌａｓｅｒｐｒｏｄｕｋｔｅ　ＧｍｂＨ）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から照射した。照射の強度を３９ｍＷ／ｃｍ^{2}に固定し、照射の時間を１２０秒間、２４０秒間、４８０秒間、９６０秒間で光照射を行い腫瘍体積変化を観察した。溶媒投与群には光照射を実施しなかった。

[1015] 結果を図２８に示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）は同一の照射強度（３９Ｊ／ｃｍ^{2}）のすべての照射時間において抗腫瘍効果が認められた。また、いずれの光照射条件においてもマウスの体重減少は認められなかった。

[1016] ［実施例１９０］　抗腫瘍試験(１６)

ＥｐＣＡＭ抗原陽性ヒト乳癌株ＨＣＣ１８０６（ＡＴＣＣ）細胞を生理食塩液（大塚製薬工場）とマトリゲル（Ｃｏｒｎｉｎｇ）の１：１混合液に懸濁し、２×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ８に無作為に群分けを実施した。Ｄａｙ８に抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）を８．３ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０ｍＬ／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。投与２４時間後から１日１回３日間連続７３５ｎｍ波長光を発する半導体レーザー（Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｌａｓｅｒａｇｅ　Ｌａｓｅｒｐｒｏｄｕｋｔｅ　ＧｍｂＨ）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^{2}（７８ｍＷ／ｃｍ^{2}、１９２０秒間）の光量を照射し腫瘍体積変化を観察した。溶媒投与群には光照射を実施しなかった。

結果を図２９に示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）は、光照

射後に強い抗腫瘍効果が認められた。また、抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）投与および光照射によるマウスの体重減少は認められなかった。

[1017] ［実施例１９１］　抗腫瘍試験(１７)

ＥｐＣＡＭ抗原陽性ヒト乳癌株ＨＣＣ７０（ＡＴＣＣ）細胞を生理食塩液（大塚製薬工場）に懸濁し、４×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ１４に無作為に群分けを実施した。Ｄａｙ１４に抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）を８．３ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０ｍＬ／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。投与２４時間後から１日１回３日間連続７３５ｎｍ波長光を発するＬＥＤ照明（朝日分光株式会社）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^{2}（７８ｍＷ／ｃｍ^{2}、１９２０秒間）の光量を照射し腫瘍体積変化を観察した。溶媒投与群には光照射を実施しなかった。

[1018] 結果を図３０に示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）は、光照射後に強い抗腫瘍効果が認められた。また、抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）投与および光照射によるマウスの体重減少は認められなかった。

[1019] ［実施例１９２］　抗腫瘍試験(１８)

ＥｐＣＡＭ抗原陽性ヒト乳癌株ＳＵＭ１４９ＰＴ（Ａｓｅｔｒａｎｄ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）細胞を生理食塩液（大塚製薬工場）とマトリゲル（Ｃｏｒｎｉｎｇ）の１：１混合液に懸濁し、７．５×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ２０に無作為に群分けを実施した。Ｄａｙ２０に抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）を８．３ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０mL／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。各投与２４時間後から１日１回３日間連続７３５ｎｍ波長光を発する半導体レーザー（Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｌａｓｅｒａｇｅ　Ｌａｓｅｒｐｒｏｄｕｋｔｅ　ＧｍｂＨ）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^{2}（７８ｍＷ／ｃｍ^{2}、１９２０秒間）の光量を照射し腫瘍体積変化を観察した。溶媒投与群には光照射を実施しな

かった。

[1020] 結果を図３１に示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）は、光照射後に強い抗腫瘍効果が認められた。また、抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）投与および光照射によるマウスの体重減少は認められなかった。

[1021] ［実施例１９３］ 抗腫瘍試験(１９)

ＥｐＣＡＭ抗原陽性ヒト肺癌株ＮＣＩ－Ｈ１９７５（ＡＴＣＣ）細胞を生理食塩液（大塚製薬工場）に懸濁し、３×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ８に無作為に群分けを実施した。Ｄａｙ８、Ｄａｙ１５、Ｄａｙ２２に抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）を８．３ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０mL／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。各投与４８時間後に１日１回７３５ｎｍ波長光を発するＬＥＤ照明（朝日分光株式会社）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^{2}（７８mW／ｃｍ^{2}、１９２０秒間）の光量を照射し腫瘍体積変化を観察した。溶媒投与群には光照射を実施しなかった。

[1022] 結果を図３２に示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）は、光照射後に強い抗腫瘍効果が認められた。また、抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）投与および光照射によるマウスの体重減少は認められなかった。

[1023] ［実施例１９４］ 抗腫瘍試験(２０)

ＥｐＣＡＭ抗原陽性ヒト肺癌株ＮＣＩ－Ｈ２０８１（ＡＴＣＣ）細胞を生理食塩液（大塚製薬工場）とマトリゲル（Ｃｏｒｎｉｎｇ）の１：１混合液に懸濁し、４×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ１３に無作為に群分けを実施した。Ｄａｙ１３、Ｄａｙ２０、Ｄａｙ２７に抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）を１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０mL／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。各投与４８時間後に１日１回７３５ｎｍ波長光を発する半導体レーザー（Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｌａｓｅｒａｇｅ Ｌａｓｅｒｐｒｏｄｕｋｔｅ ＧｍｂＨ）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１

５０Ｊ／ｃｍ^2（７８ｍＷ／ｃｍ^2、１９２０秒間）の光量を照射し腫瘍体積変化を観察した。溶媒投与群には光照射を実施しなかった。

[1024] 結果を図３３に示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）は、光照射後に抗腫瘍効果が認められた。また、抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）投与および光照射によるマウスの体重減少は認められなかった。

[1025] ［実施例１９５］ 抗腫瘍試験(２１)

マウス：５週齢の雌ＮＯＤ－ＳＣＩＤマウス（ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン社）を実験使用前にＳＰＦ条件下で４－７日間馴化した。マウスには滅菌した固形飼料を給餌し、塩素濃度約３ｐｐｍに調製した水を自動給水で与えた。

[1026] ＥｐＣＡＭ抗原陽性ヒト肺癌株ＮＣＩ－Ｈ２１１（ＡＴＣＣ）細胞を生理食塩液（大塚製薬工場）とマトリゲル（Ｃｏｒｎｉｎｇ）の１：１混合液に懸濁し、３×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ＮＯＤ－ＳＣＩＤマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ１５に無作為に群分けを実施した。Ｄａｙ１５、Ｄａｙ２２、Ｄａｙ２９に抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）を１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０ｍＬ／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。各投与４８時間後に１日１回７３５ｎｍ波長光を発する半導体レーザー（Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｌａｓｅｒａｇｅ Ｌａｓｅｒｐｒｏｄｕｋｔｅ ＧｍｂＨ）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^2（７８ｍＷ／ｃｍ^2、１９２０秒間）の光量を照射し腫瘍体積変化を観察した。溶媒投与群には光照射を実施しなかった。

結果を図３４に示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）は、光照射後に強い抗腫瘍効果が認められた。また、抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）投与および光照射によるマウスの重篤な体重減少は認められなかった。

[1027] ［実施例１９６］ 抗腫瘍試験(２２)

ＥｐＣＡＭ抗原陰性ヒト膵臓癌株ＭＩＡ ＰａＣａ－２（ＡＴＣＣ）細胞を生理食塩液（大塚製薬工場）とＧＦＲマトリゲル（Ｃｏｒｎｉｎｇ）の１

：１混合液に懸濁し、４×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ１０に無作為に群分けを実施した。Ｄａｙ１０に抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）を１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０mL／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。投与２４時間後から１日１回３日間連続７３５ｎｍ波長光を発する半導体レーザー（Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｌａｓｅｒａｇｅ　Ｌａｓｅｒｐｒｏｄｕｋｔｅ　ＧｍｂＨ）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^{2}（７８ｍＷ／ｃｍ^{2}、１９２０秒間）の光量を照射し腫瘍体積変化を観察した。溶媒投与群には光照射を実施しなかった。

[1028]　結果を図３５に示す。抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）は、光照射に
伴う抗腫瘍効果を示さず抗原非依存的な薬効発現の可能性が低いことが示唆された。また、抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）投与および光照射によるマウスの重篤な体重減少は認められなかった。

[1029]［実施例１９７］　抗腫瘍試験(２３)
マウス：８週齢の雌Ｃ５７ＢＬ／６マウス（ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン社）を実験使用前にＳＰＦ条件下で４－７日間馴化した。マウスには滅菌した固形飼料を給餌し、塩素濃度約３ｐｐｍに調製した水を自動給水で与えた。

[1030]　マウス肺癌株３ＬＬ（ＪＣＲＢ）にレンチウイルスを用いてヒトＥｐＣＡＭ遺伝子を２度導入して作成したヒトＥｐＣＡＭ発現細胞を生理食塩液（大塚製薬工場）に懸濁し、５×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌Ｃ５７ＢＬ／６マウスの右体側部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、Ｄａｙ４に無作為に群分けを実施した。Ｄａｙ４に抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）を１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し、対照群に希釈溶媒を１０mL／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。Ａｎｔｉ　ＰＤ－１　Ａｎｔｉｂｏｄｙ（Ｂｉｏ　Ｘｃｅｌｌ）および対照群として希釈溶媒をＤａｙ４、Ｄａｙ７、Ｄａｙ１０に全て１ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。抗体－光感受性物質コンジュゲート（５

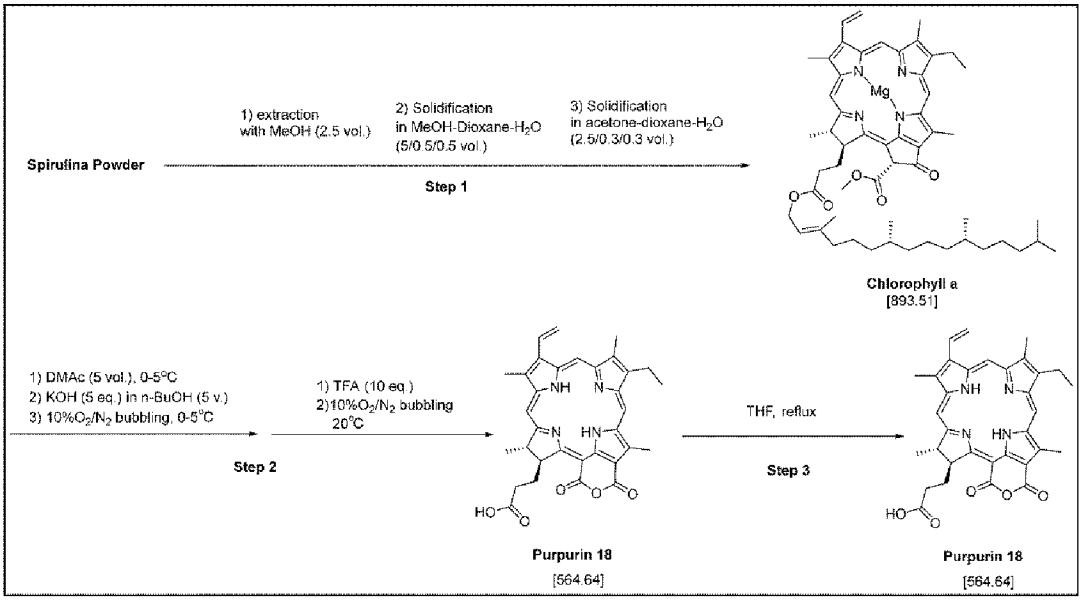
）を投与した群は２４時間後から１日１回４日間連続７３５ｎｍ波長光を発するＬＥＤ照明（朝日分光株式会社）を用いて、麻酔下で各マウスの腫瘍部に腫瘍上部から１５０Ｊ／ｃｍ^2（７８ｍＷ／ｃｍ^2、１９２０秒間）の光量を照射し腫瘍体積変化を観察した。溶媒投与群およびＡｎｔｉ　ＰＤ－１　Ａｎｔｉｂｏｄｙ単独投与群には光照射を実施しなかった。

[1031]　結果を図３６に示す。Ａｎｔｉ　ＰＤ－１　Ａｎｔｉｂｏｄｙ単独投与は抗腫瘍効果を示さず、抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）単独投与は光照射後に強い抗腫瘍効果が認められた。抗体－光感受性物質コンジュゲート（５）とＡｎｔｉ　ＰＤ－１　Ａｎｔｉｂｏｄｙの併用群は全例で完全奏効を示す併用効果が認められた。また、いずれの群においても投与および光照射によるマウスの重篤な体重減少は認められなかった。

[1032]［実施例１９８］　Ｐｕｒｐｕｒｉｎ　１８

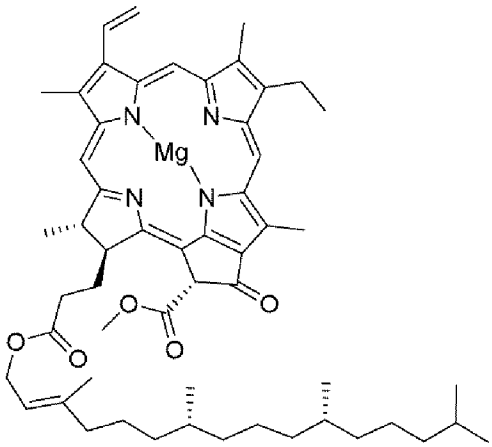
Ｐｕｒｐｕｒｉｎ　１８の合成スキーム

[化306]



[1033] 工程１：クロロフィルａの合成

[化307]



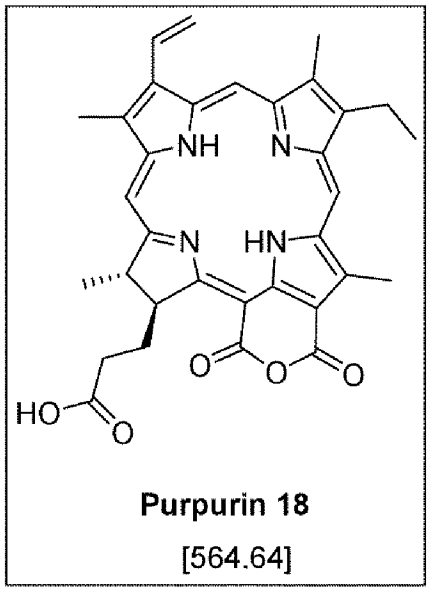
Chlorophyll a
[893.51]

[1034] 窒素雰囲気下、１０Ｌの四径フラスコにメタノールを２．５Ｌ加え、攪拌しながらスピルリナ粉末（１０００．０ｇ）を添加した。室温下にて２時間攪拌した。その後濾過し、２．５Ｌのメタノールでケークを洗い込んだ。ろ液と洗液を合一し、窒素下でジオキサン（５００ｍ）、セライト（２５ｇ）と水（５００ｍＬ）を攪拌しながら添加し、同温にてさらに３０分攪拌した。スラリー液を濾過し、ケークをメタノール（１Ｌ）、ジオキサン（１００ｍＬ）と水（１００ｍＬ）の混合溶媒で洗浄し、十分に脱液した。アセトン（１Ｌ）を用いてセライトからクロロフィルａを溶出し、溶出液を３Ｌの四径フラスコに移して窒素下でジオキサン（１００ｍＬ）と水（２００ｍＬ）を滴加した。その後、スラリー液を濾過し、ケークをアセトン（１００ｍＬ）、ジオキサン（１０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）の混合溶媒で洗浄し、十分に脱液した。ケークを外温４０℃下で減圧乾燥し、クロロフィルａを濃い緑色粉末として１０．８ｇを取得した。

HRMS(ESI+)[M+H]+calcd for C55H73MgN4O5:893.5426;found:893.5356.

[1035] 工程２：Ｐｕｒｐｒｉｎ　１８の合成

[化308]



[1036] クロロフィルａ（１０ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）を３００ｍＬ四径フラスコに加え、ＤＭＡＣ（５０ｍＬ）を加えた。１０％酸素含有窒素に置換し、０℃にてＫＯＨのｎＢｕＯＨ溶液（１．４８ｇＫＯＨ＋２０ｍＬｎＢｕＯＨ）を滴加し、１０％酸素含有窒素を流速２１ｍＬ／分でバブリングした。ＨＰＬＣにより一段階目の反応終了を確認後、バブリングを停止した。０℃にてＫＯＨのｎＢｕＯＨ溶液（２．２２ｇＫＯＨ＋３０ｍＬｎＢｕＯＨ）を滴加し、同温にてさらに１時間攪拌してＨＰＬＣにより二段階目の反応終了を確認した。その後内温１５℃以下にてＴＦＡ（１２．８ｇ、１１２ｍｍｏｌ）を滴加した。滴加終了後、１０％酸素含有窒素を流速２１ｍＬ／分でバブリングし、２０時間後にＨＰＬＣにより三段階目の反応の終了を確認した。その後、得られたスラリー液を濾過し、ケークをＭｅＣＮ（３０ｍＬ）で洗浄し、十分に脱液した。ケークを外温４０℃下で減圧乾燥し、粗Ｐｕｒｐｕｒｉｎ　１８を濃い紫色粉末として４．１ｇを取得した。

[1037] 工程３：Ｐｕｒｐｕｒｉｎ　１８の精製

粗Ｐｕｒｐｕｒｉｎ　１８（４ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）を１００ｍＬ四径フラスコに加え、ＴＨＦ（４０ｍＬ）を加えた。スラリー液を攪拌しながら１ｈ加熱還流し、その後２ｈで室温まで徐冷した。さらに１時間攪拌した後

、スラリー液を濾過し、ケークをＭｅＣＮ（８ｍＬ）で洗浄し、十分に脱液した。ケークを外温４０℃下で減圧乾燥し、Ｐｕｒｐｕｒｉｎ　１８を濃い紫色粉末として３．６ｇを取得した。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.43(s,1H),9.29(s,1H),8.55(s,1H),7.84(dd,J=18.0,11.7Hz,1H),6.28(d,J=18.9Hz,1H),6.17(d,J=11.5Hz,1H),5.15(d,J=11.5Hz,1H),4.38(q,J=7.4Hz,1H),3.66(s,3H),3.56(q,J=7.8Hz,2H),3.32(s,3H),3.12(s,3H),2.81-2.76(m,1H),2.53-2.42(m,2H),1.97-1.90(m,1H),1.72(d,J=7.4Hz,3H),1.62(t,J=7.7Hz,3H).

HRMS(ESI+)[M+H]+calcd for C33H33N4O5+:565.2445;found:565.2582.

クロロフィルａのかわりにメチルフェオフォルバイドからもほぼ同様の条件でPurpurin 18を合成することができた。

産業上の利用可能性

[1038] 本発明により、光照射されることにより一重項酸素を介した細胞傷害活性を示す新規な光感受性物質が提供される。また、本発明により、該光感受性物質と抗体とをリンカーを介して結合させた抗体－光感受性物質コンジュゲートが提供される。これらは、抗腫瘍剤として有用である。

配列表フリーテキスト

[1039] 配列番号１：Ｗ９４－Ｌｗｔのヌクレオチド配列

配列番号２：Ｗ９４－Ｌ０１のヌクレオチド配列

配列番号３：Ｗ９４－Ｌ０２のヌクレオチド配列

配列番号４：Ｗ９４－Ｌｗｔのアミノ酸配列

配列番号５：Ｗ９４－Ｌ０１のアミノ酸配列

配列番号６：Ｗ９４－Ｌ０２アミノ酸配列

配列番号７：Ｗ９４－Ｈｗｔ－ＬＡＬＡＰＡのヌクレオチド配列

配列番号８：Ｗ９４－Ｈ０３－ＬＡＬＡＰＡのヌクレオチド配列

配列番号９：Ｗ９４－Ｈｗｔ－ＬＡＬＡＰＡのアミノ酸配列

配列番号１０：Ｗ９４－Ｈ０３－ＬＡＬＡＰＡのアミノ酸配列

配列番号１１：Ｗ９４－Ｈ０３Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡのヌクレオチド配列

配列番号１２：Ｗ９４－Ｈ０３Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡのアミノ酸配列

配列番号１３：ヒト軽鎖シグナル配列及びヒトκ鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列を含むＤＮＡ断片

配列番号１４：ヒト重鎖シグナル配列及びヒトＩｇＧ１ＬＡＬＡＰＡ重鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列を含むＤＮＡ断片

配列番号１５：Ｗ９４－Ｈｗｔのアミノ酸配列

配列番号１６：抗ＴＲＯＰ２抗体重鎖（ｈＴＩＮＡ１－Ｈ１）のアミノ酸配列

配列番号１７：抗ＴＲＯＰ２抗体軽鎖（ｈＴＩＮＡ１－Ｌ１）のアミノ酸配列

配列番号１８：ヒト軽鎖シグナル配列及びヒトκ鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列を含むヌクレオチド断片

配列番号１９：ヒト重鎖シグナル配列及びヒトＩｇＧ１－ＬＡＬＡ－ＰＡ重鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列を含むヌクレオチド断片

配列番号２０：シグナル配列及びｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ軽鎖のヌクレオチド配列

配列番号２１：シグナル配列及びｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ軽鎖のアミノ酸配列

配列番号２２：シグナル配列及びｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ重鎖のヌクレオチド配列

配列番号２３：シグナル配列及びｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ重鎖のアミノ酸配列

配列番号２４：Ｃｅｔｕｘｉｍａｂ重鎖全長のアミノ酸配列

配列番号２５：Ｃｅｔｕｘｉｍａｂ軽鎖全長のアミノ酸配列

配列番号２６：Ｗ９４－Ｈｗｔ－ＬＡＬＡＰＡ、Ｗ９４－Ｈ０３－ＬＡＬＡＰＡ、Ｗ９４－Ｈ０３Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡ及びＷ９４－ＨｗｔのＣＤＲＨ１のアミノ酸配列

配列番号２７：Ｗ９４－Ｈｗｔ－ＬＡＬＡＰＡ、Ｗ９４－Ｈ０３－ＬＡＬＡ

ＰＡ、Ｗ９４－Ｈ０３Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡ及びＷ９４－ＨｗｔのＣＤＲＨ２のアミノ酸配列

配列番号２８：Ｗ９４－Ｈｗｔ－ＬＡＬＡＰＡ、Ｗ９４－Ｈ０３－ＬＡＬＡＰＡ及びＷ９４－ＨｗｔのＣＤＲＨ３のアミノ酸配列

配列番号２９：Ｗ９４－Ｈ０３Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡのＣＤＲＨ３のアミノ酸配列

配列番号３０：Ｗ９４－Ｌｗｔ、Ｗ９４－Ｌ０１及びＷ９４－Ｌ０２のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列

配列番号３１：Ｗ９４－Ｌｗｔ、Ｗ９４－Ｌ０１及びＷ９４－Ｌ０２のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列

配列番号３２：ｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ重鎖のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列

配列番号３３：ｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ重鎖のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列

配列番号３４：ｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ重鎖のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列

配列番号３５：ｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ軽鎖のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列

配列番号３６：ｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ軽鎖のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列

配列番号３７：リンカー部に含まれるペプチド配列の例

配列番号３８：リンカー部に含まれるペプチド配列の例

配列番号３９：リンカー部に含まれるペプチド配列の例

配列番号４０：リンカー部に含まれるペプチド配列の例

配列番号４１：リンカー部に含まれるペプチド配列の例

配列番号４２：リンカー部に含まれるペプチド配列の例

配列番号４３：リンカー部に含まれるペプチド配列の例

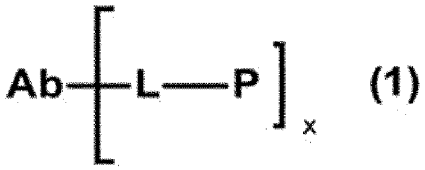
配列番号４４：リンカー部に含まれるペプチド配列の例

配列番号４５：リンカー部に含まれるペプチド配列の例

請求の範囲

[請求項1] 次式（１）：

[化1]



（式中、

Ａｂは、抗体又は該抗体の抗原結合性断片を示し、

Ｌは、ＡｂとＰを連結するリンカーを示し、

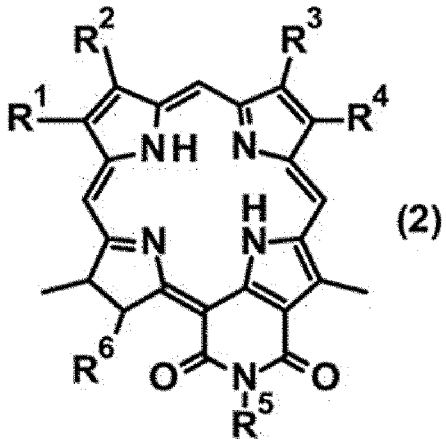
Ａｂは、そのアミノ酸残基から直接Ｌに結合するか、その糖鎖から非直接的にＬに結合しており、

Ｐは、Ｌに連結される、光感受性物質に由来する１価の基を示し、

ｘは、１から１０の範囲の数を示し、

前記光感受性物質は、次式（２）：

[化2]



（ここで、

Ｒ[1]、Ｒ[3]及びＲ[4]は、それぞれ独立して、水素原子、ホルミル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、モノＣ

１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基又は芳香族ヘテロ環基を示し、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、該Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、該モノＣ１－Ｃ６アミノカルボニル基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、該モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基、該Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、該Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、該環状炭化水素基、該芳香族炭化水素基又は該芳香族ヘテロ環基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

Ｒ^{2}に含まれる官能基、Ｒ^{5}に含まれる官能基及びＲ^{6}に含まれる官能基からなる群から選択される基が、Ｌと結合しており、

（ｉ）Ｒ^{2}に含まれる官能基がＬと結合する場合、

Ｒ^{2}は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2a}

（Ｒ^{2a}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{2b}）－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$（Ｒ^{2b}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は置換されていてもよいアミノ基である）、

－ＣＨ＝Ｎ－Ｒ^{2c}

（Ｒ^{2c}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$である）、

－Ｒ^{2d}－Ｒ^{2e}

（Ｒ^{2d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{2e}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$

$CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$又は$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH-C(=O)-(CH_2)_p-OH$である）又は

$-C(=O)-R^{2f}$

（R^{2f}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$、$-N(R^{2g})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$（$R^{2g}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は５－６員芳香族ヘテロ環基（該５－６員芳香族ヘテロ環基は、$-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$で置換されている）である）

を示し、

R^5は、

$-R^{5a}-R^{5b}$

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は$-NH-$であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$又は$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$である）、

$-N(R^{5c})-R^{5d}$

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

$-R^{5f}$

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6は、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６ア

ルコキシ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は－Ｎ（Ｒ^{6c}）－Ｒ^{6d}（Ｒ^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、Ｒ^{6d}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－Ｒ^{6e}

（－Ｒ^{6e}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

を示し；

（ｉｉ）Ｒ^{6}に含まれる官能基がＬと結合する場合、

Ｒ^{2}は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2h}

（Ｒ^{2h}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

－Ｒ^{2j}－Ｒ^{2k}

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2k}は、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m$－（$CH_2)_n$－ＯＣH_3又は－Ｏ－（$CH_2)_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

R^5は、

－R^{5a}－R^{5b}

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m$－（$CH_2)_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m$－（$CH_2)_n$－ＯＣH_3である）、

－Ｎ（R^{5c}）－R^{5d}

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

－R^{5f}

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6は、

－R^{6f}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6g}

（R^{6f}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6g}は、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m$－（$CH_2)_n$－NH_2又は－Ｎ（R^{6h}）－（$CH_2CH_2O)_r$－（$CH_2)_n$－ＮＨ（R^{6i}）（R^{6h}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{6i}は、水素原子、－Ｃ（＝Ｏ）－（$CH_2)_p$－NH_2又は－Ｃ（＝Ｏ）－（$CH_2)_p$－ＯＨである）である）

を示し；

（ｉｉｉ）R^5に含まれる官能基がＬと結合する場合、

R^2は、

$-CH=CH-C(=O)-R^{2h}$

（R^{2h}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$（$R^{2i}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$（$R^{2i}$は、水素原子若しくはＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

$-R^{2j}-R^{2k}$

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2k}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$又は$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

R^5は、

$-R^{5g}-R^{5h}$

（R^{5g}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5h}は、置換されていてもよいアミノ基である）

を示し、

R^6は、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（R^{6c}）－R^{6d}（R^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{6d}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－R^{6e}

（－R^{6e}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

を示し；

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である）

で表される抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項2] R^1がメチル基を示す、請求項１に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項3] R^3がメチル基を示す、請求項１又は２に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項4] R^4がエチル基を示す、請求項１～３のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項5] R^1及びR^3がメチル基を示し、R^4がエチル基を示す、請求項１～

４のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項6] Ｒ^{2}に含まれる官能基がＬと結合しており、Ｒ^{2}に含まれるアミノ基、ヒドロキシ基又はチオール基がＬと結合している、請求項１～５のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項7] Ｒ^{2}に含まれる官能基がＬと結合しており、Ｒ^{2}に含まれるアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合している、請求項１～６のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項8] Ｒ^{2}の末端のアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合しており、

Ｒ^{2}が、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2a}

（Ｒ^{2a}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{2b}）－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$（Ｒ^{2b}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されている置換されていてもよいアミノ基である）、

－ＣＨ＝Ｎ－Ｒ^{2c}

（Ｒ^{2c}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$である）、

－Ｒ^{2d}－Ｒ^{2e}

（Ｒ^{2d}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{2e}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$又は－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－ＯＨである）又は

－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2f}

（Ｒ^{2f}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{2g}）－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$（Ｒ^{2g}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又は５員芳香族ヘテロ環基（該

５員芳香族ヘテロ環基は、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$で置換されている）である）

を示し、

Ｒ^{5}が、

－Ｒ^{5a}－Ｒ^{5b}

（Ｒ^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$である）、

－Ｎ（Ｒ^{5c}）－Ｒ^{5d}

（Ｒ^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルカノイル基であり、Ｒ^{5d}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

－Ｒ^{5f}

（Ｒ^{5f}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

Ｒ^{6}が、

－Ｒ^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6b}

（Ｒ^{6a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{6b}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は－Ｎ（Ｒ^{6c}）－Ｒ^{6d}（Ｒ^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、Ｒ^{6d}は、１～３個のヒ

ドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基又は－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－Ｒ^{6e}

（－Ｒ^{6e}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ３アルキル基である）

を示し、

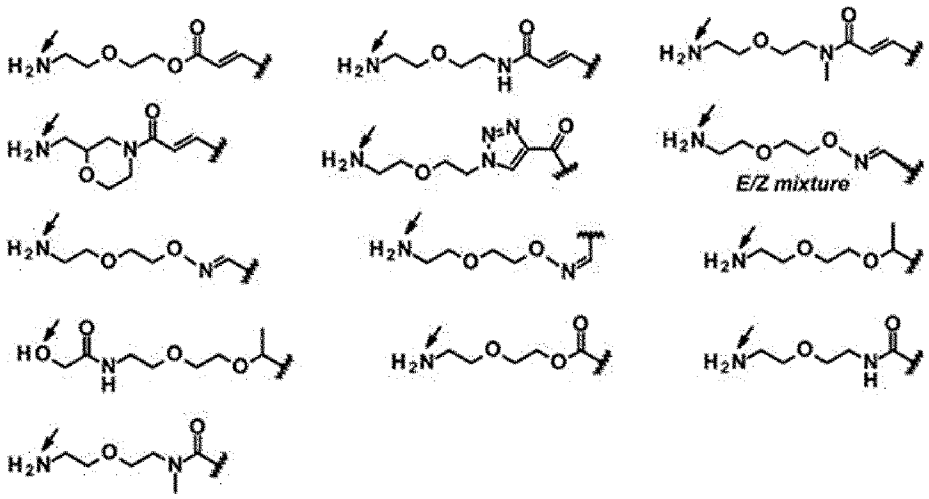
上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数である、

請求項１～７のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項9] Ｒ^{2}の末端のアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合しており、

Ｒ^{2}が、次式：

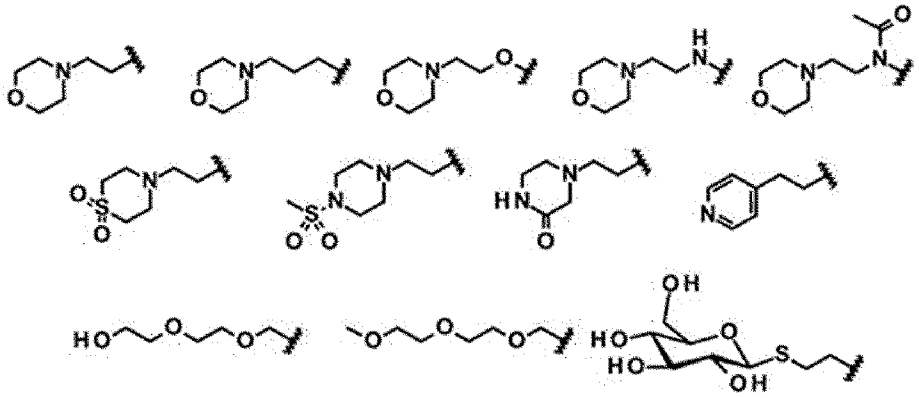
[化3]



からなる群から選択される基であり、矢印で示すアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合しており、

Ｒ^{5}が、次式：

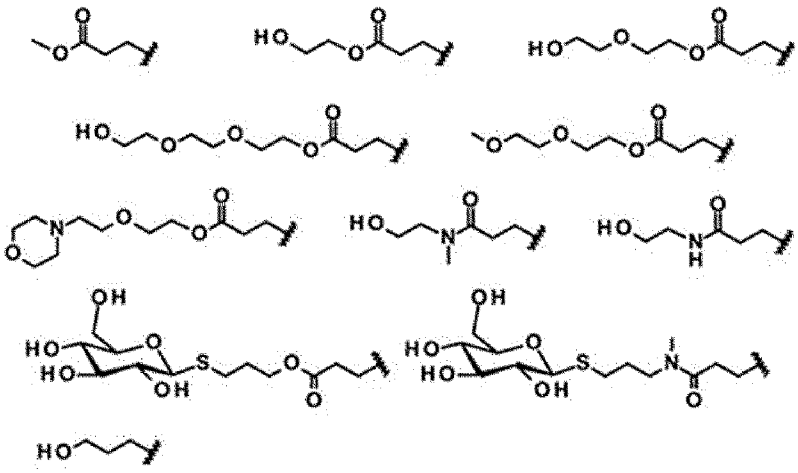
[化4]



からなる群から選択される基であり、

R^6が、次式：

[化5]



からなる群から選択される基である、

請求項１～８のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項10] R^2の末端のアミノ基がＬと結合しており、

R^2が、－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2f}（R^{2f}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2である）を示し、

R^5が、－R^{5a}－R^{5b}（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5b}は、６員含窒素飽和ヘテロ環基である）を示し、

R^6が、－R^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6b}（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレ

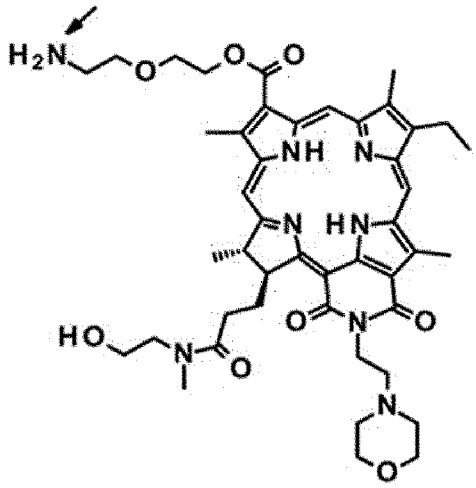
ン基であり、R^{6b}は、－Ｎ（R^{6c}）－R^{6d}（R^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、R^{6d}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基である）を示し、

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数である、

請求項１～８のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

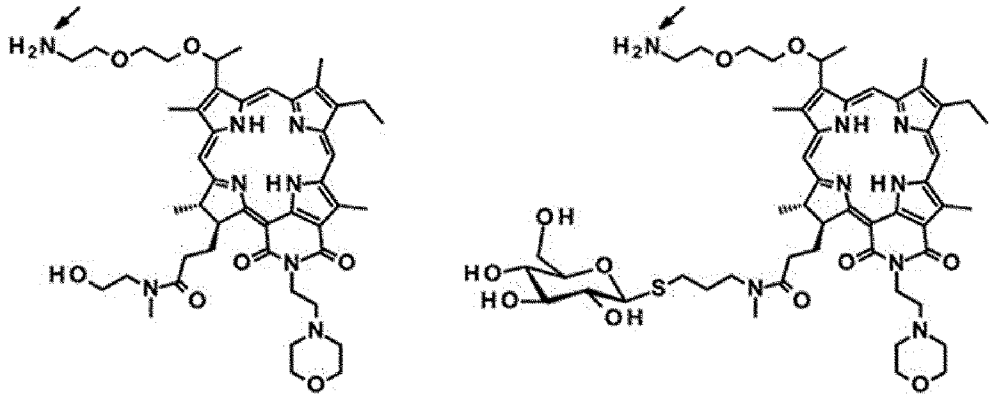
[請求項11] 前記光感受性物質は、下記で表され、矢印で示すアミノ基がＬと結合している、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[化6]



[請求項12] 前記光感受性物質は、下記から選ばれ、矢印で示すアミノ基がＬと結合している、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[化7]



[請求項13] Ｒ⁶に含まれる官能基がＬと結合しており、Ｒ⁶に含まれるアミノ基、ヒドロキシ基又はチオール基がＬと結合している、請求項１～５のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項14] Ｒ⁶に含まれる官能基がＬと結合しており、Ｒ⁶に含まれるアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合している、請求項１～５及び１３のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項15] Ｒ⁶の末端のアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合しており、

Ｒ²が、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2h}

（Ｒ^{2h}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又は－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＣＨ

$_3$（R^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）又は

$-R^{2j}-R^{2k}$

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{2k}は、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$又は$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

R^5が、

$-R^{5a}-R^{5b}$

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$又は$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$である）、

$-N(R^{5c})-R^{5d}$

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

$-R^{5f}$

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6が、

$-R^{6f}-C(=O)-R^{6g}$

（R^{6f}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6g}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$又は$-N(R^{6h})-(CH_2CH_2$

Ｏ）$_{r}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ（Ｒ^{6i}）（Ｒ^{6h}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、Ｒ^{6i}は、水素原子、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－ＮＨ$_{2}$又は－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－ＯＨである）である）を示し、

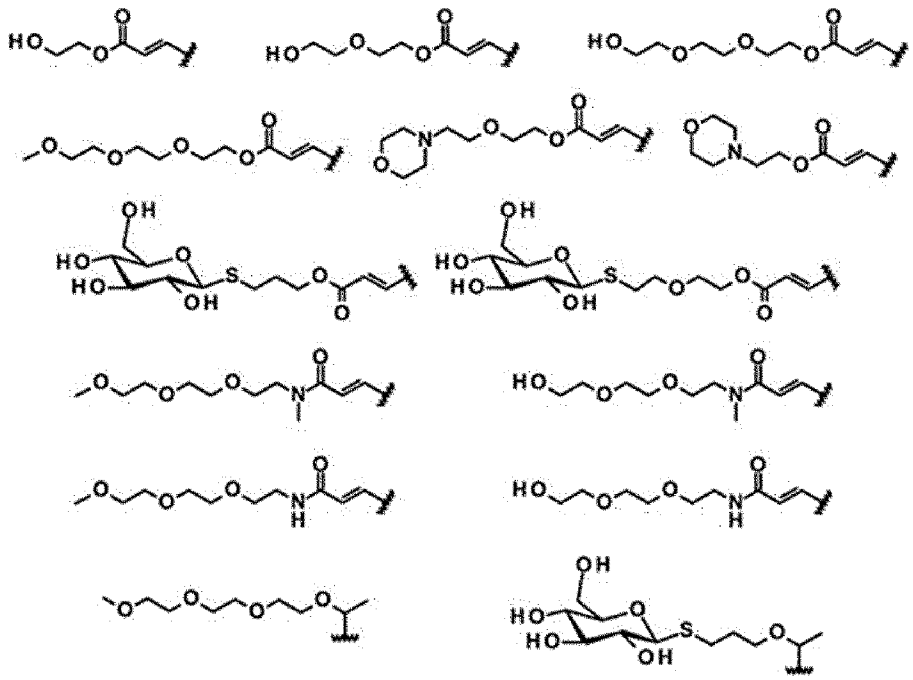
上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である、

請求項１～５、１３及び１４のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項16] Ｒ^{6}の末端のアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合しており、

Ｒ^{2}が、次式：

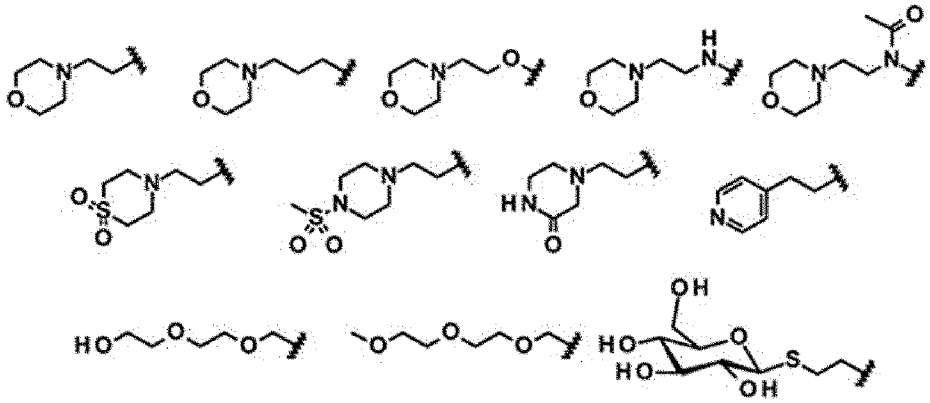
[化8]



からなる群から選択される基であり、

Ｒ^{5}が、次式：

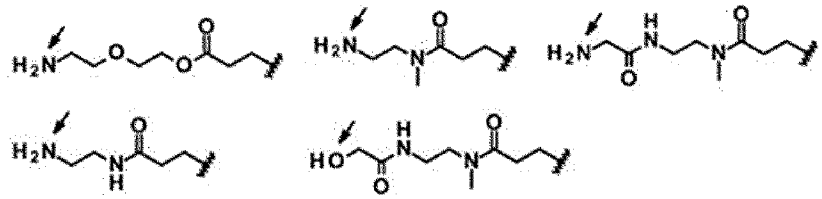
[化9]



からなる群から選択される基であり、

R^6が、次式：

[化10]



からなる群から選択される基であり、矢印で示すアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合している、

請求項１～５及び１３～１５のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項17] R^6の末端のアミノ基又はヒドロキシ基がＬと結合しており、

R^2が、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2h}

（R^{2h}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ又は－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ（R^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）

を示し、

R^5が、

－R^{5a}－R^{5b}（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5b}は、６員含窒素飽和ヘテロ環基である）を示し、

R^{6}が、

－R^{6f}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6g}

（R^{6f}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6g}は、－Ｎ（R^{6h}）－（CH_2CH_2O）$_r$－（CH_2）$_n$－NH_2（R^{6h}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）

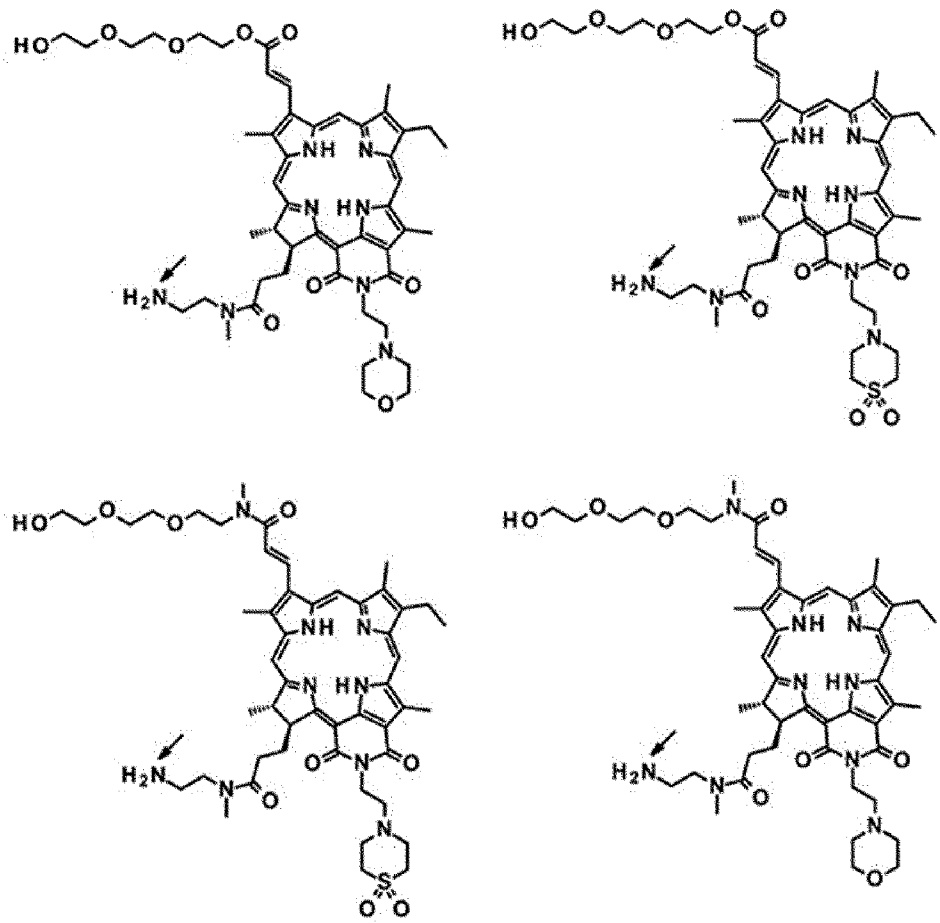
を示し、

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である、

請求項１～５及び１３～１５のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項18] 前記光感受性物質は、下記から選ばれ、矢印で示すアミノ基がＬと結合している、請求項１～５及び１３～１７のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[化11]



[請求項19] Ｒ[5]に含まれる官能基がＬと結合しており、Ｒ[5]に含まれるアミノ基、ヒドロキシ基又はチオール基がＬと結合している、請求項１～５のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項20] Ｒ[5]に含まれる官能基がＬと結合しており、Ｒ[5]に含まれるアミノ基がＬと結合している、請求項１～５及び１９のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項21] Ｒ[5]の末端のアミノ基がＬと結合しており、

Ｒ[2]が、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ[2h]

（Ｒ[2h]は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（

$CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－$CH_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（$CH_2)_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（R^{2i}）－（$CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n$－ＯＨ（R^{2i}は、水素又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又は－Ｎ（R^{2i}）－（$CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$（$R^{2i}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）又は

$-R^{2j}-R^{2k}$

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{2k}は、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$又は－Ｏ－（$CH_2)_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－$CH_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

R^5が、

$-R^{5g}-R^{5h}$

（R^{5g}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5h}は、アミノ基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されている６員含窒素飽和ヘテロ環基である）

を示し、

R^6が、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n$－ＯＨ、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（$CH_2)_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－$CH_2$－又は－ＮＨ－であ

り、Ｒは、単糖の残基である）又は－Ｎ（Ｒ^{6c}）－Ｒ^{6d}（Ｒ^{6c}は、水素又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、Ｒ^{6d}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基又は－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－Ｒ^{6e}

（－Ｒ^{6e}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ３アルキル基である）

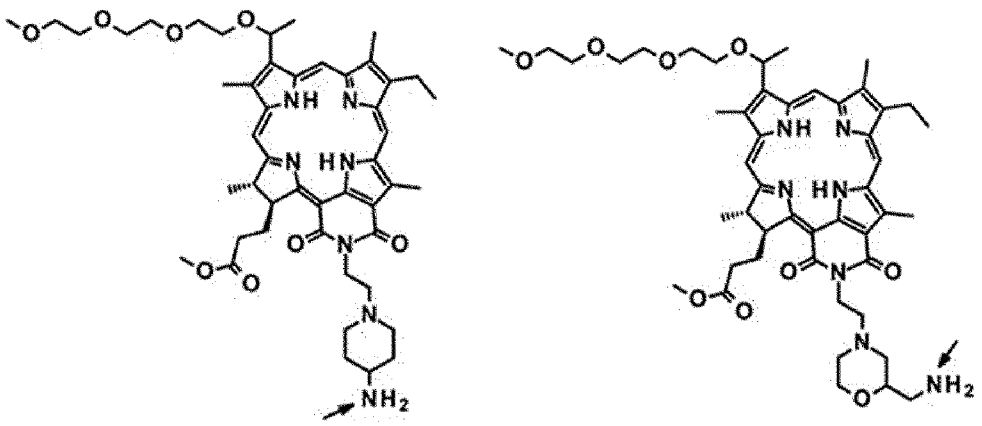
を示し、

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｑは、１～６の整数である、

請求項１～５及び１９～２０のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項22] 前記光感受性物質は、下記から選ばれ、矢印で示すアミノ基がＬと結合している、請求項１～５及び１９～２１に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[化12]



[請求項23] ｍが、０～５の整数である、請求項１～２２のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれ

らの薬学上許容される塩。

[請求項24] ｍが、０～３の整数である、請求項１～２３のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項25] ｍが、１又は２である、請求項１～２４のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項26] ｍが、２である、請求項１～２５のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項27] ｎが、１～３の整数である、請求項１～２６のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項28] ｎが、２である、請求項１～２７のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項29] ｐが、１である、請求項１～２８のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項30] ｑが、１～４の整数である、請求項１～２９のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項31] ｑが、３である、請求項１～３０のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項32] ｒが、０～５の整数である、請求項１～３１のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

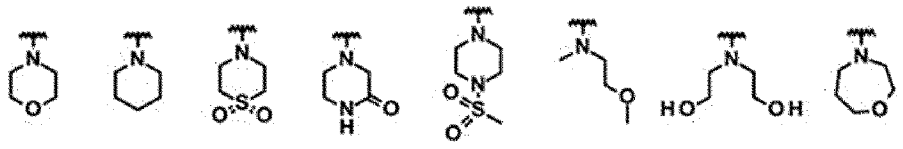
[請求項33] ｒが、０～３の整数である、請求項１～３２のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項34] ｒが、０である、請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項35] 前記式（２）において、前記置換されていてもよいアミノ基は、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基（該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基のジＣ１－Ｃ６アルキルは、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、スルホニル基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい）又は３－８員含窒素飽和ヘテロ環基（該３－８員含窒素飽和ヘテロ環基は、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、スルホニル基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい）である、請求項１～３４のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項36] 前記式（２）において、前記置換されていてもよいアミノ基は、次式：

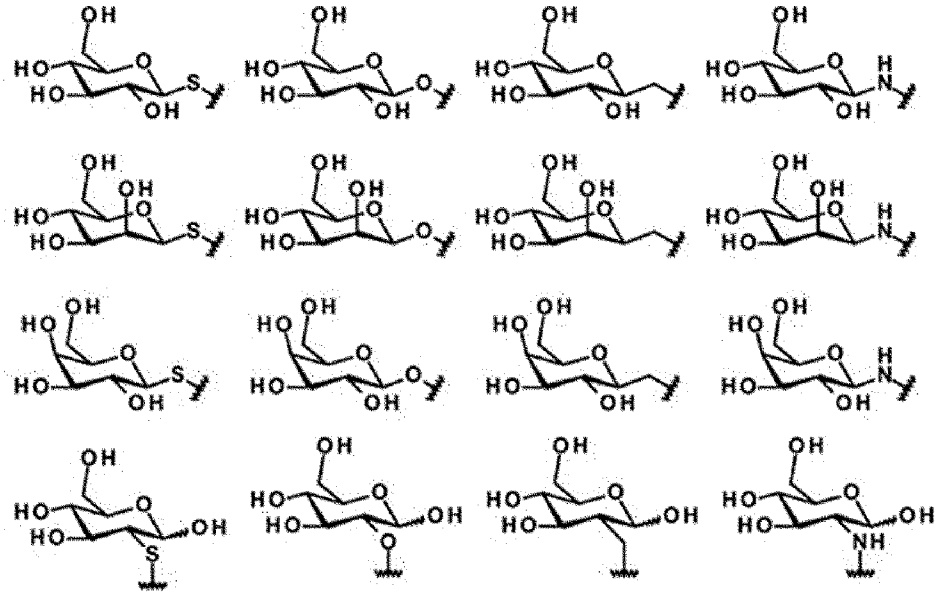
[化13]



からなる群から選択される基である、請求項１～３５のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項37] 前記式（２）において、－Ｘ－Ｒは、次式：

[化14]



からなる群から選択される基である、請求項１～３６のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項38] Ｌが、－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－ＮＨ－（CH_2）ｎ^a－Ｌｃ－Ｌｄ－＊又は－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－ＮＨ－（芳香族炭化水素基）－（CH_2）ｎ^a－Ｌｃ－Ｌｄ－＊で示される、請求項１～３７のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

式中、＊は、Ｐと結合していることを示し；

Ｌｂは、ＬａとＡｂの糖鎖を結合するスペーサー又はＬａとＡｂのシステイン残基を結合するスペーサーを示し；

Ｌａは、以下の群から選択される基をそれぞれ０～２０個の範囲で任意の順番で連結したリンカーを示し、

－（CH_2CH_2O）－、－（CH_2）－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－及び－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－；

該Ｌａの－（CH_2CH_2O）－及び－（CH_2）－の任意の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキ

ソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アジド基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

該Ｌａの－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－の－ＮＨ－は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

Ｌｐは、１～１０個のアミノ酸残基からなるリンカーを示すか又は存在せず；

n^aは、０～６の整数を示し；

Ｌｃは、＊－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、＊－NR^7－（CH_2）n^b－、－Ｏ－又は単結合を示し、ここで、＊は、－（CH_2）n^a－と結合していることを示し、n^bは、１～６の整数を示し、R^7は、水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、－（CH_2）n^c－ＣＯＯＨ又は－（CH_2）n^d－ＯＨを示し、n^cは、１～４の整数を示し、n^dは、１～６の整数を示し；

Ｌｄは、＊－ＣＨR^8－（CH_2）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－CH_2－（ＣＨR^8）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＣＨR^8－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＣR^8

R^9－（CH_2）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－CR^8R^9－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－（環状炭化水素基）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－NR^{10}－Ｃ（＝Ｏ）－又は＊－Ｃ（＝Ｏ）－を示し、ここで、＊は、Ｌｃと結合していることを示し、R^8及びR^9は、それぞれ独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ７環状炭化水素基、－（CH_2）n^e－NH_2、－（CH_2）n^f－ＣＯＯＨ又は－（CH_2）n^g－ＯＨを示し、R^{10}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し、n^eは、０～６の整数を示し、n^fは、１～４の整数を示し、n^gは、１～４の整数を示す。

[請求項39] Ｌが、－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－ＮＨ－（CH_2）n^a－Ｌｃ－Ｌｄ－＊で示される、請求項１～３８のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

式中、＊は、Ｐと結合していることを示し；

Ｌｂは、ＬａとＡｂの糖鎖を結合するスペーサー又はＬａとＡｂのシステイン残基を結合するスペーサーを示し；

Ｌａは、以下の群から選択される基をそれぞれ０～２０個の範囲で任意の順番で連結したリンカーを示し、

－（CH_2CH_2O）－、－（CH_2）－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－及び－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－；

該Ｌａの－（CH_2CH_2O）－及び－（CH_2）－の任意の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニ

ル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族芳香族炭化水素基及びヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

該Ｌａの－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－の－ＮＨ－は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

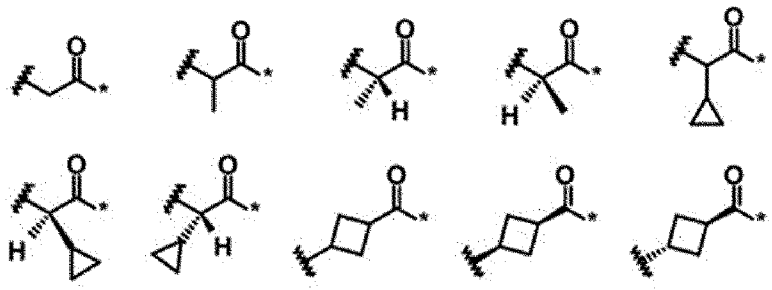
Ｌｐは、１～１０個のアミノ酸残基からなるリンカーを示すか又は存在せず；

ｎ^{a}は、１を示し；

Ｌｃは、－Ｏ－を示し；

Ｌｄは、次式（＊は、Ｐと結合していることを示し、波線は、Ｌｃと結合していることを示す）：

[化15]



からなる群から選択されるいずれか１個を示す。

[請求項40] Ｌが、－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－＊で示される、請求項１～３７のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

式中、＊は、Ｐと結合していることを示し；

Ｌｂは、ＬａとＡｂの糖鎖を結合するスペーサー又はＬａとＡｂのシステイン残基を結合するスペーサーを示し；

Ｌａは、以下の群から選択される基をそれぞれ０～２０個の範囲で任意の順番で連結したリンカーを示し、

－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－及び－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－；

該Ｌａの－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）－及び－（ＣＨ$_2$）－の任意の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アジド基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

該Ｌａの－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－の－ＮＨ－は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

Ｌｐは、１～１０個のアミノ酸残基からなるリンカーを示すか又は存在しない。

[請求項41] Ｌａが、以下の群から選択されるいずれか一つを示す、請求項３８

～４０のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

＊－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－、

＊－（CH_2）n^3－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－、

＊－（CH_2）n^4－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－及び

＊－（CH_2）n^5－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示し、n^1は１～２０の整数を示し、n^2は１～１２の整数を示し、n^3は１～６の整数を示し、n^4は１～１０の整数を示し、n^5は１～１０の整数を示す）。

[請求項42] Ｌａが、以下：

＊－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－又は

＊－（CH_2）n^3－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示し、n^1は１～１６の整数を示し、n^2は１～８の整数を示し、n^3は１～４の整数を示す）を示す、請求項３８～４１のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項43] Ｌａが、以下：

＊－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－又は

＊－（CH_2）n^3－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（CH_2CH_2O）n^1－（CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示し、n^1は１～１２の整数を示し、n^2は１～４の整数を示し、n^3は１～３の整数を示す）を示す、請求項３８～４２のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項44] Ｌａが、以下：

＊－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）ｎ^1－（ＣＨ$_2$）ｎ^2－Ｃ（＝Ｏ）－又は

＊－（ＣＨ$_2$）ｎ^3－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）ｎ^1－（ＣＨ$_2$）ｎ^2－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示し、ｎ^{1}は１～８の整数を示し、ｎ^{2}は１～２の整数を示し、ｎ^{3}は１～２の整数を示す）を示す、請求項３８～４３のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項45] Ｌａが、以下：

＊－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｎ^2－Ｃ（＝Ｏ）－又は

＊－（ＣＨ$_2$）ｎ^3－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｎ^2－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示し、ｎ^{2}は１～１２の整数を示し、ｎ^{3}は１～６の整数を示す）を示す、請求項３８～４４のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項46] Ｌａが、以下：

＊－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－又は

＊－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示す）を示す、請求項３

８～４５のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項47] Ｌａが、

＊－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示す）を示す、請求項３８～４６のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項48] Ｌｐが、１～８個のアミノ酸残基からなる、請求項３８～４７のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項49] Ｌｐが、１～６個のアミノ酸残基からなる、請求項３８～４８のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項50] Ｌｐが、２～４個のアミノ酸残基からなる、請求項３８～４９のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項51] Ｌｐが、フェニルアラニン、グリシン、バリン、リシン、シトルリン、セリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、アラニン、プロリン、イソロイシン、メチオニン、ロイシン及びアスパラギンから選ばれる少なくとも１つのアミノ酸からなるアミノ酸配列を示す、請求項３８～５０のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項52] Ｌｐが、以下：

＊－ＧＧＶＡ（配列番号３７）－、＊－ＡＡ－、＊－ＡＡＮ－、＊－ＶＡ－、＊－ＧＧＦＧ（配列番号３８）－、＊－ＦＧ－、＊－ＧＧＰＩ（配列番号３９）－、＊－ＰＩ－、＊－ＧＧＶＣｉｔ（配列番号４

０）－、＊－ＶＣｉｔ－、＊－ＡＣｉｔ－、＊－ＧＧＶＫ（配列番号４１）－、＊－ＶＫ－、＊－ＧＧＦＣｉｔ（配列番号４２）－、＊－ＦＣｉｔ－、＊－ＧＧＦＭ（配列番号４３）－、＊－ＦＭ－、＊－ＧＧＬＭ（配列番号４４）－、＊－ＬＭ－、＊－ＧＧＩＣｉｔ（配列番号４５）－及び＊－ＩＣｉｔ－（ここで、＊は、Ｌａと結合していることを示す）

からなる群から選択されるいずれか一つを示す、請求項３８～５１のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項53] Ｌｐが、以下：

＊－ＡＡ－、＊－ＡＡＮ－、＊－ＶＡ－、＊－ＧＧＦＧ（配列番号３８）－、＊－ＶＣｉｔ－及び＊－ＡＣｉｔ－、（ここで、＊は、Ｌａと結合していることを示す）

からなる群から選択されるいずれか一つを示す、請求項３８～５２のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

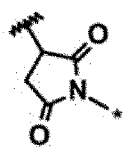
[請求項54] Ｌｐが、＊－ＡＡ－（ここで、＊は、Ｌａと結合していることを示す）を示す、請求項３８～５３のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項55] Ｌｐが、標的細胞において切断可能である、請求項３８～５４のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項56] Ｌｂが、－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－であり、

ここで、－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－は、以下の構造式：

[化16]



を示し、

ここで、＊はＬａと結合していることを示し、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合していることを示す、請求項３８～５５のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項57] Ｌが、－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－＊で示され、

式中、＊は、Ｐと結合していることを示し、

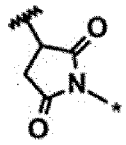
Ｌｐが、＊－ＡＡ－（ここで、＊は、Ｌａと結合していることを示す）であり、

Ｌａが、＊－（$CH_2CH_2O)_8$－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－を示し（ここで、＊は、Ｌｂと結合していることを示す）、

Ｌｂが、－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－であり、

ここで、－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－は、以下の構造式：

[化17]

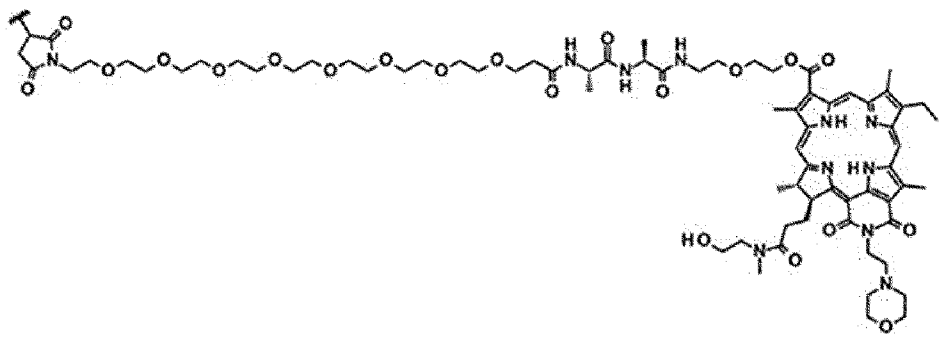


を示し、

ここで、＊はＬａと結合していることを示し、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合していることを示す、請求項３８～５６のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項58] －Ｌ－Ｐが、次式：

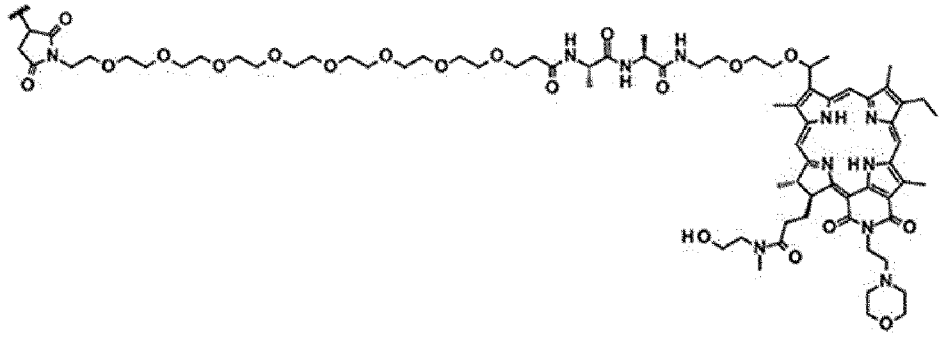
[化18]



で示され、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合している、請求項１に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項59] －Ｌ－Ｐが、次式：

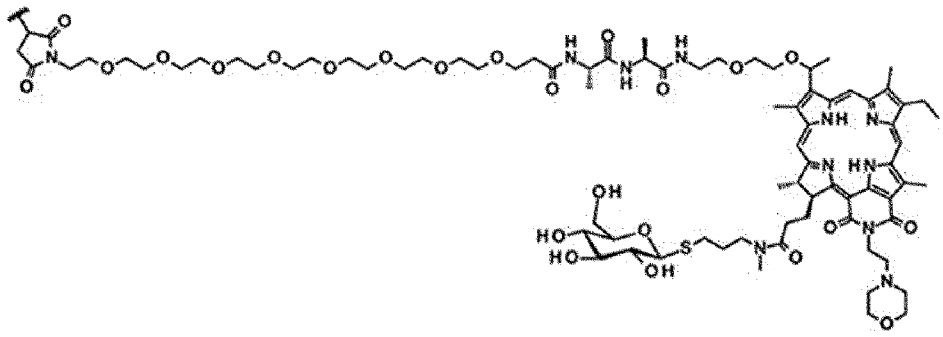
[化19]



で示され、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合している、請求項１に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項60] －Ｌ－Ｐが、次式：

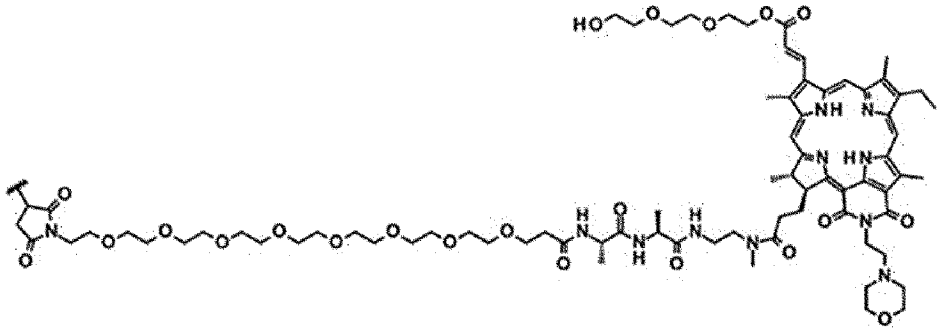
[化20]



で示され、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合している、請求項１に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項61]　－Ｌ－Ｐが、次式：

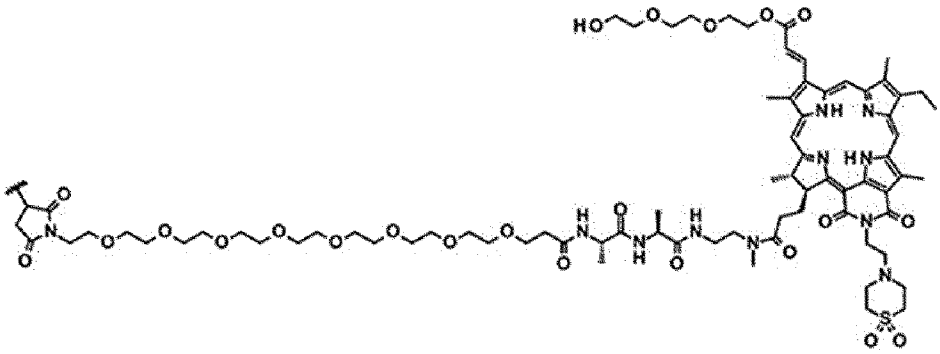
[化21]



で示され、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合している、請求項１に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項62]　－Ｌ－Ｐが、次式：

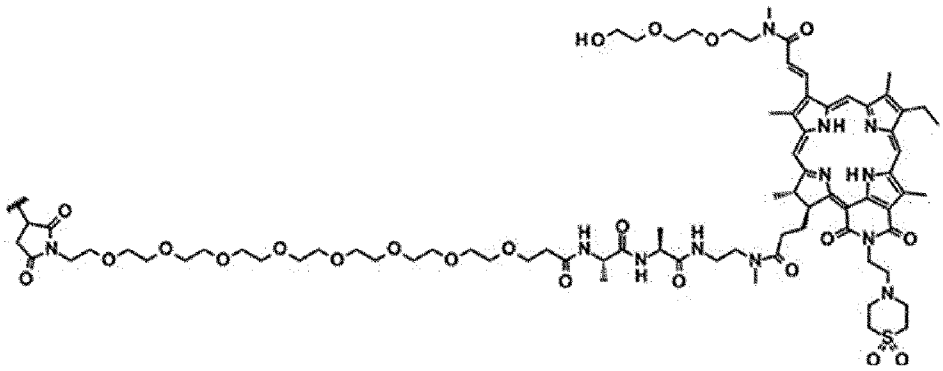
[化22]



で示され、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合している、請求項１に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項63]　－Ｌ－Ｐが、次式：

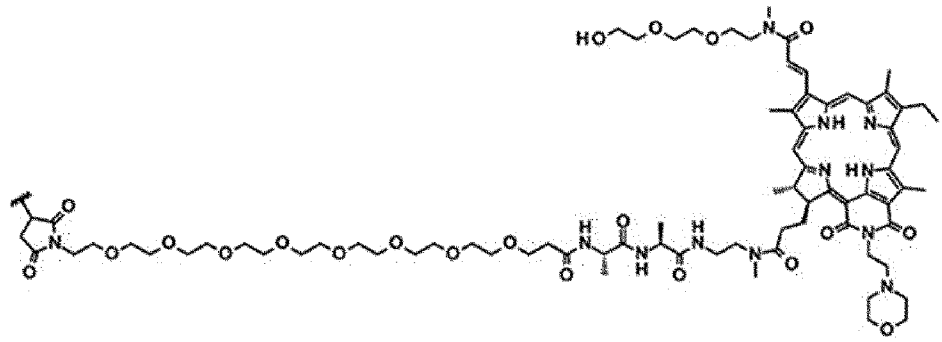
[化23]



で示され、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合している、請求項１に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項64] －Ｌ－Ｐが、次式：

[化24]



で示され、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合している、請求項１に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項65] ｘが１から８の範囲である、請求項１～６４のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項66] ｘが３から８の範囲である、請求項１～６５のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項67] ｘが３．５から５．５の範囲である、請求項１～６６のいずれか１

項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項68] ｘが４から５の範囲である、請求項１～６７のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項69] ｘが７から８の範囲である、請求項１～６６のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項70] ｘが７．５から８の範囲である、請求項１～６６及び６９のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項71] 抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、抗ＥｐＣＡＭ抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＤＬＬ３抗体、抗ＦＡＰ抗体、抗ＣＤＨ１１抗体、抗Ａ３３抗体、抗ＣａｎＡｇ抗体、抗ＣＤ１９抗体、抗ＣＤ２０抗体、抗ＣＤ２２抗体、抗ＣＤ２５抗体、抗ＣＤ３０抗体、抗ＣＤ３３抗体、抗ＣＤ５６抗体、抗ＣＤ７０抗体、抗ＣＤ９８抗体、抗ＣＥＡ抗体、抗Ｃｒｉｐｔｏ抗体、抗ＥｐｈＡ２抗体、抗Ｇ２５０抗体、抗ＭＵＣ１抗体、抗ＧＰＮＭＢ抗体、抗Ｉｎｔｅｇｒｉｎ抗体、抗ＰＳＭＡ抗体、抗Ｔｅｎａｓｃｉｎ－Ｃ抗体、抗ＳＬＣ４４Ａ４抗体、抗Ｍｅｓｏｔｈｅｌｉｎ抗体、抗ＥＮＰＰ３抗体、抗ＣＤ４７抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、抗ＧＰＲ２０抗体若しくは抗ＤＲ５抗体又は該抗体の抗原結合性断片である、請求項１～７０のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項72] 抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、抗ＥｐＣＡＭ抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗ＣＤ２５抗体若しくは抗ＥＧＦＲ抗体又は該抗体の抗原結合性断片である、請求項１～７０のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上

許容される塩。

[請求項73] 抗ＥｐＣＡＭ抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の（ａ）又は（ｂ）のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３、並びにＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含む、請求項７２に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

（ａ）配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号２７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び配列番号３０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、ＱＭＳのアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、並びに

（ｂ）配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号２７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び配列番号３０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、ＱＭＳのアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３。

[請求項74] 抗ＥｐＣＡＭ抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の（ａ）乃至（ｅ）からなる群から選択される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、請求項７２又は７３に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

（ａ）配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号４においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（ｂ）配列番号１０においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（ｃ）配列番号１０においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（ｄ）配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、並びに

（ｅ）配列番号１５においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号４においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域。

[請求項75] 抗ＥｐＣＡＭ抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の（ａ）乃至（ｅ）からなる群から選択される重鎖及び軽鎖を含む、請求項７２～７４のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

（ａ）配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

（ｂ）配列番号１０においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

（ｃ）配列番号１０においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

（ｄ）配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、並びに

（ｅ）配列番号１５においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４においてアミノ酸番号２１乃

至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖。

[請求項76] 抗ＥｐＣＡＭ抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、請求項７２～７４のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至１３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域。

[請求項77] 抗ＥｐＣＡＭ抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の重鎖及び軽鎖を含む、請求項７２～７６のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖。

[請求項78] 抗ＴＲＯＰ２抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、請求項７２に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

配列番号１６においてアミノ酸番号２０乃至１４０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号１７においてアミノ酸番号２１乃至１２９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域。

[請求項79] 抗ＴＲＯＰ２抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の重鎖及び軽鎖を含む、請求項７２又は７８に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

配列番号１６においてアミノ酸番号２０乃至４７０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１７においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖。

[請求項80] 抗ＣＤ２５抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３、並びにＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含む、請求項７２に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：
配列番号３２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号３４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び配列番号３５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、ＦＶＳのアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号３６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３。

[請求項81] 抗ＣＤ２５抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、請求項７２又は８０に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：
配列番号２３においてアミノ酸番号２０乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号２１においてアミノ酸番号２１乃至１３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域。

[請求項82] 抗ＣＤ２５抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の重鎖及び軽鎖を含む、請求項７２、８０及び８１のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：
配列番号２３においてアミノ酸番号２０乃至４６３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２１においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖。

[請求項83] 抗ＥＧＦＲ抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、以下の重鎖及び軽鎖を含む、請求項７２に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：
配列番号２４においてアミノ酸番号２０乃至４６８に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２５においてアミノ酸番号２１乃至２

３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖。

[請求項84] 抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、重鎖カルボキシル末端の１つ又は２つのアミノ酸の欠失又は欠如を含む、請求項１～８３のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項85] 抗体又は該抗体の抗原結合性断片が、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項１～８４のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項86] 抗体又は該抗体の抗原結合性断片の糖鎖が、リモデリングされた糖鎖である、請求項１～８５のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

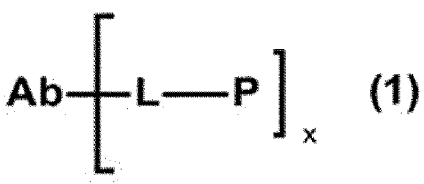
[請求項87] Ｑ帯での最大吸収波長が６００ｎｍ～８００ｎｍである、請求項１～８６のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項88] Ｑ帯での最大吸収波長が６７０ｎｍ～７５０ｎｍである、請求項１～８７のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項89] Ｑ帯での最大吸収波長が７０５ｎｍ～７２０ｎｍ又は７３０ｎｍ～７４５ｎｍである、請求項１～８８のいずれか１項に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項90] 次式（１）：

[化25]



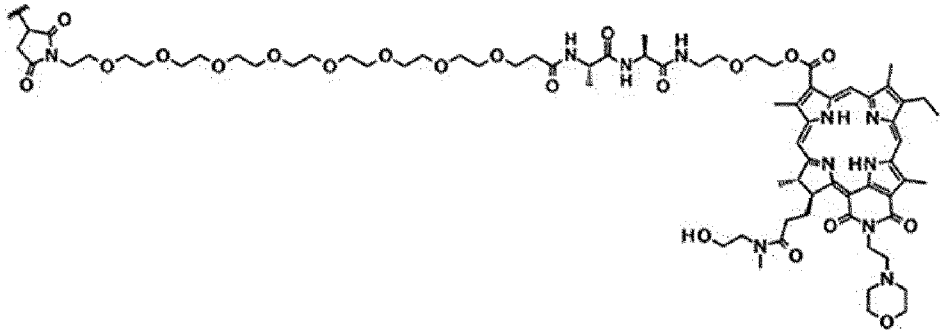
（式中、

Ａｂは、以下の重鎖及び軽鎖で表されるヒト化抗ＥｐＣＡＭ抗体又は前記抗ＥｐＣＡＭ抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体を示し、

配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

－Ｌ－Ｐは、次式：

[化26]



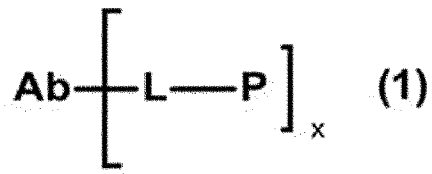
を示し、

ｘは、７．５から８又は４から５である）

で表される抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項91] 次式（１）：

[化27]



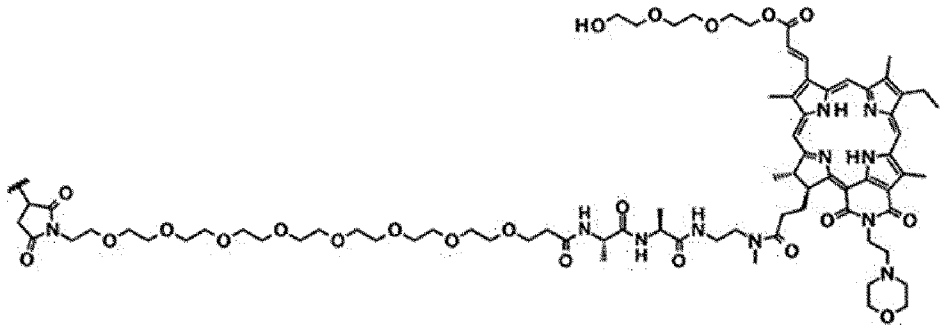
（式中、

Ａｂは、以下の重鎖及び軽鎖で表されるヒト化抗ＥｐＣＡＭ抗体又は前記抗ＥｐＣＡＭ抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体を示し、

配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

－Ｌ－Ｐは、次式：

[化28]



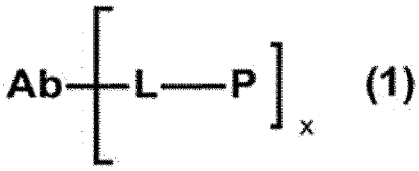
を示し、

ｘは、７．５から８又は４から５である）

で表される抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項92] 次式（１）：

[化29]



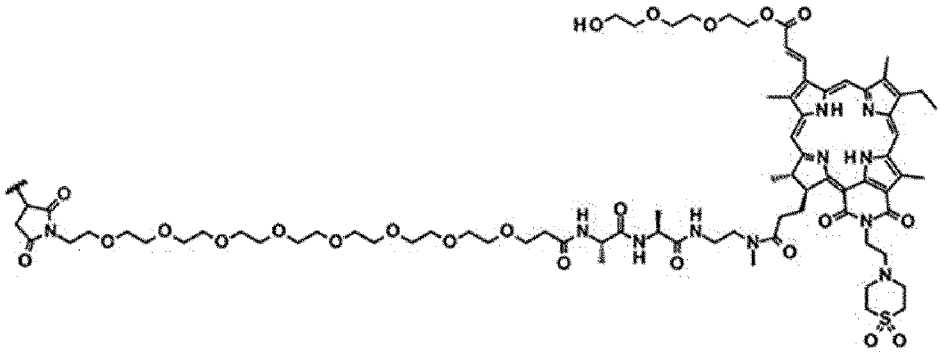
（式中、

Ａｂは、以下の重鎖及び軽鎖で表されるヒト化抗ＥｐＣＡＭ抗体又は前記抗ＥｐＣＡＭ抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体を示し、

配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

－Ｌ－Ｐは、次式：

[化30]



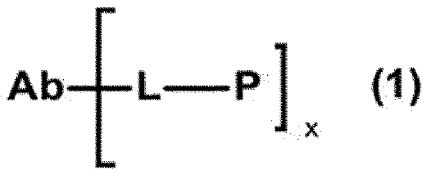
を示し、

ｘは、７．５から８又は４から５である）

で表される抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項93]　次式（１）：

[化31]



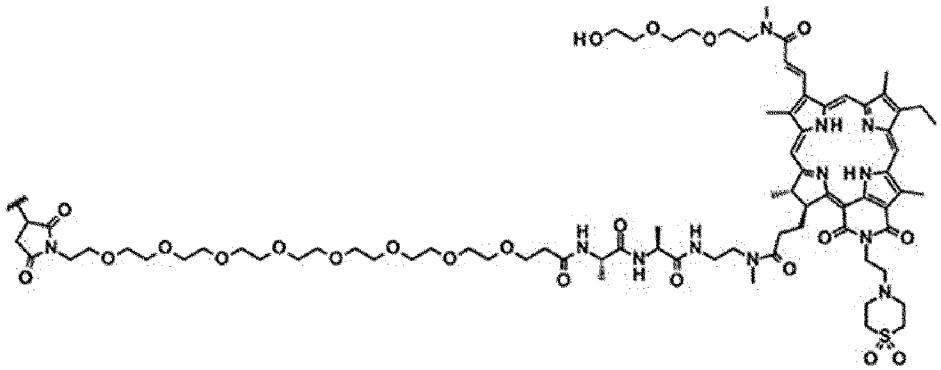
（式中、

Ａｂは、以下の重鎖及び軽鎖で表されるヒト化抗ＥｐＣＡＭ抗体又は前記抗ＥｐＣＡＭ抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体を示し、

配列番号１２においてアミノ酸番号２０乃至４６５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号５においてアミノ酸番号２１乃至２３９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

－Ｌ－Ｐは、次式：

[化32]



を示し、

ｘは、７．５から８又は４から５である）

で表される抗体－光感受性物質コンジュゲート若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項94] Ｊ－Ｌａ－Ｌｐ－ＮＨ－（ＣＨ$_2$）ｎ^a－Ｌｃ－Ｌｄ－Ｐ又はＪ－Ｌａ－Ｌｐ－ＮＨ－（芳香族炭化水素基）－（ＣＨ$_2$）ｎ^a－Ｌｃ－Ｌｄ－Ｐで表される化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

Ｊは、アジド基と反応し、１，２，３－トリアゾール環を形成するアルキン構造を含む環状構造又は抗体若しくは該抗体の抗原結合性断片のアミノ酸残基の側鎖と結合する化合物又はハロゲン原子を示し；

Ｌａは、以下の群から選択される基をそれぞれ０～２０個の範囲で任意の順番で連結したリンカーを示し、

－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－及び－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－；

該Ｌａの－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）－及び－（ＣＨ$_2$）－の任意の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アジド基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキル

アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

該Ｌａの－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－の－ＮＨ－は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

Ｌｐは、１～１０個のアミノ酸残基からなるリンカーを示すか又は存在せず；

n^aは、０～６の整数を示し；

Ｌｃは、＊－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、＊－NR^7－（CH_2）n^b－、－Ｏ－又は単結合を示し、ここで、＊は、－（CH_2）n^a－と結合していることを示し、n^bは、１～６の整数を示し、R^7は、水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、－（CH_2）n^c－ＣＯＯＨ又は－（CH_2）n^d－ＯＨを示し、n^cは、１～４の整数を示し、n^dは、１～６の整数を示し；

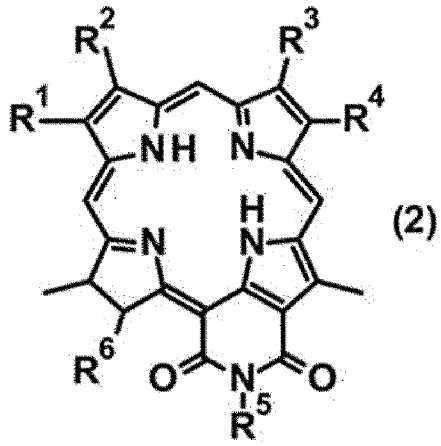
Ｌｄは、＊－ＣＨR^8－（CH_2）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－CH_2－（ＣＨR^8）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＣＨR^8－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＣR^8R^9－（CH_2）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＣR^8R^9－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－（環状炭化水素基）－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－NR^{10}－Ｃ（＝Ｏ）－又は＊－Ｃ（＝Ｏ）－を示し、ここで、＊は、Ｌｃと結合していることを示し、R^8及びR^9は、それぞれ独立し

て、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ７環状炭化水素基、－（CH_2）n^e－NH_2、－（CH_2）n^f－ＣＯＯＨ又は－（CH_2）n^g－ＯＨを示し、R^{10}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し、n^eは、０～６の整数を示し、n^fは、１～４の整数を示し、n^gは、１～４の整数を示し；

Ｐは、Ｌｄに連結される、光感受性物質に由来する１価の基を示し、

前記光感受性物質は、次式（２）：

[化33]



（ここで、

R^1、R^3及びR^4は、それぞれ独立して、水素原子、ホルミル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基又は芳香族ヘテロ環基を示し、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、該Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、該モノＣ１－Ｃ６アミノカルボニル基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、該モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、該ジＣ１－

Ｃ６アルキルアミノ基、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基、該Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、該Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、該環状炭化水素基、該芳香族炭化水素基又は該芳香族ヘテロ環基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

Ｒ^{2}に含まれる官能基、Ｒ^{5}に含まれる官能基及びＲ^{6}に含まれる官能基からなる群から選択される基が、Ｌと結合しており、

（ｉ）Ｒ^{2}に含まれる官能基がＬと結合する場合、

Ｒ^{2}は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2a}

（Ｒ^{2a}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{2b}）－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$（Ｒ^{2b}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は置換されていてもよいアミノ基である）、

－ＣＨ＝Ｎ－Ｒ^{2c}

（Ｒ^{2c}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$である）、

－Ｒ^{2d}－Ｒ^{2e}

（Ｒ^{2d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{2e}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$又は－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－ＯＨである）又は

－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2f}

（Ｒ^{2f}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{2g}）－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$（Ｒ^{2g}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は５－６員芳香族ヘテロ環基

（該５－６員芳香族ヘテロ環基は、－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2で置換されている）である）

を示し、

R^5は、

$-R^{5a}-R^{5b}$

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3である）、

$-N(R^{5c})-R^{5d}$

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

$-R^{5f}$

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6は、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は－Ｎ（R^{6c}）－R^{6d}（R^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{6d}は、１個以上のヒ

ドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－Ｒ^{6e}

（－Ｒ^{6e}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

を示し；

（ｉｉ）Ｒ^{6}に含まれる官能基がＬと結合する場合、

Ｒ^{2}は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2h}

（Ｒ^{2h}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

－Ｒ^{2j}－Ｒ^{2k}

（Ｒ^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{2k}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

Ｒ^{5}は、

－R^{5a}－R^{5b}

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3である）、

－Ｎ（R^{5c}）－R^{5d}

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

－R^{5f}

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6は、

－R^{6f}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6g}

（R^{6f}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6g}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2又は－Ｎ（R^{6h}）－（CH_2CH_2O）$_r$－（CH_2）$_n$－ＮＨ（R^{6i}）（R^{6h}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{6i}は、水素原子、－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－NH_2又は－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－ＯＨである）である）

を示し；

（ｉｉｉ）R^5に含まれる官能基がＬと結合する場合、

R^2は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2h}

（R^{2h}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）

$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＯＨ（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＯＣＨ$_{3}$（Ｒ^{2i}は、水素原子若しくはＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

－Ｒ^{2j}－Ｒ^{2k}

（Ｒ^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{2k}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＯＣＨ$_{3}$又は－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

Ｒ^{5}は、

－Ｒ^{5g}－Ｒ^{5h}

（Ｒ^{5g}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{5h}は、置換されていてもよいアミノ基である）

を示し、

Ｒ^{6}は、

－Ｒ^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6b}

（Ｒ^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＯＨ、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（Ｒ^{6c}）－Ｒ^{6d}（Ｒ^{6c}は、水

素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{6d}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－R^{6e}

（－R^{6e}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

を示し；

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である）

で表される。

[請求項95] Ｊ－Ｌａ－Ｌｐ－Ｐで表される化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩：

Ｊは、アジド基と反応し、１，２，３－トリアゾール環を形成するアルキン構造を含む環状構造又は抗体若しくは該抗体の抗原結合性断片のアミノ酸残基の側鎖と結合する化合物又はハロゲン原子を示し；

Ｌａは、以下の群から選択される基をそれぞれ０～２０個の範囲で任意の順番で連結したリンカーを示し、

－（CH_2CH_2O）－、－（CH_2）－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－及び－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－；

該Ｌａの－（CH_2CH_2O）－及び－（CH_2）－の任意の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アジド基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６

アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

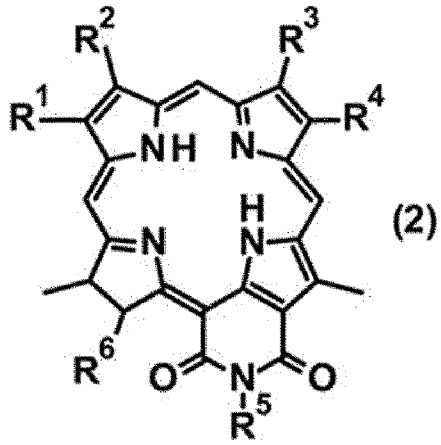
該Ｌａの－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－の－ＮＨ－は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基及び芳香族ヘテロ環基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

Ｌｐは、１～１０個のアミノ酸残基からなるリンカーを示すか又は存在せず；

Ｐは、Ｌｄに連結される、光感受性物質に由来する１価の基を示し、

前記光感受性物質は、次式（２）：

[化34]



(2)

（ここで、

Ｒ[1]、Ｒ[3]及びＲ[4]は、それぞれ独立して、水素原子、ホルミル基、Ｃ

１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基又は芳香族ヘテロ環基を示し、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、該Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、該モノＣ１－Ｃ６アミノカルボニル基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、該モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基、該Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、該Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、該環状炭化水素基、該芳香族炭化水素基又は該芳香族ヘテロ環基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

Ｒ^{2}に含まれる官能基、Ｒ^{5}に含まれる官能基及びＲ^{6}に含まれる官能基からなる群から選択される基が、Ｌと結合しており、

（ｉ）Ｒ^{2}に含まれる官能基がＬと結合する場合、

Ｒ^{2}は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2a}

（Ｒ^{2a}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{2b}）－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$（Ｒ^{2b}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は置換されていてもよいアミノ基である）、

－ＣＨ＝Ｎ－Ｒ^{2c}

（Ｒ^{2c}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$である）

、

－Ｒ^{2d}－Ｒ^{2e}

（Ｒ^{2d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{2e}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＯＨである）又は

－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2f}

（Ｒ^{2f}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$、－Ｎ（Ｒ^{2g}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$（Ｒ^{2g}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は５－６員芳香族ヘテロ環基（該５－６員芳香族ヘテロ環基は、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$で置換されている）である）

を示し、

Ｒ^{5}は、

－Ｒ^{5a}－Ｒ^{5b}

（Ｒ^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$である）、

－Ｎ（Ｒ^{5c}）－Ｒ^{5d}

（Ｒ^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、Ｒ^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

－Ｒ^{5f}

（Ｒ^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6は、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は$-N(R^{6c})-R^{6d}$（$R^{6c}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、$R^{6d}$は、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は$-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

$-R^{6e}$

（$-R^{6e}$は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

を示し；

（ｉｉ）R^6に含まれる官能基がＬと結合する場合、

R^2は、

$-CH=CH-C(=O)-R^{2h}$

（R^{2h}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$（$R^{2i}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$

（R^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

$-R^{2j}-R^{2k}$

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2k}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$又は$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

R^5は、

$-R^{5a}-R^{5b}$

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$又は$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$である）、

$-N(R^{5c})-R^{5d}$

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

$-R^{5f}$

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6は、

$-R^{6f}-C(=O)-R^{6g}$

（R^{6f}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6g}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$又は$-N(R^{6h})-(CH_2CH_2$

Ｏ）$_{r}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ（Ｒ^{6i}）（Ｒ^{6h}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、Ｒ^{6i}は、水素原子、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－ＮＨ$_{2}$又は－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－ＯＨである）である）

を示し；

（ｉｉｉ）Ｒ^{5}に含まれる官能基がＬと結合する場合、

Ｒ^{2}は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2h}

（Ｒ^{2h}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＯＨ、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＯＨ（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＯＣＨ$_{3}$（Ｒ^{2i}は、水素原子若しくはＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

－Ｒ^{2j}－Ｒ^{2k}

（Ｒ^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{2k}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＯＣＨ$_{3}$又は－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

Ｒ^{5}は、

－Ｒ^{5g}－Ｒ^{5h}

（Ｒ^{5g}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{5h}は、置換されていてもよいアミノ基である）

を示し、

R^6は、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-N(R^{6c})-R^{6d}$（$R^{6c}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、$R^{6d}$は、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は$-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

$-R^{6e}$

（$-R^{6e}$は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

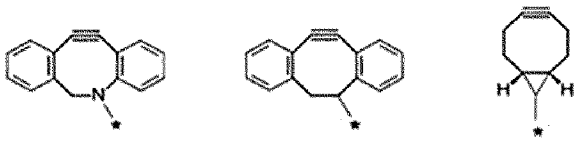
を示し；

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である）

で表される。

[請求項96] Ｊが、次式で示される化合物（それぞれの構造式において＊はＬａと結合していることを示す）

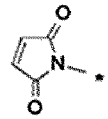
[化35]



又は次式で示されるマレイミジル基（＊はＬａと結合していることを

示す）

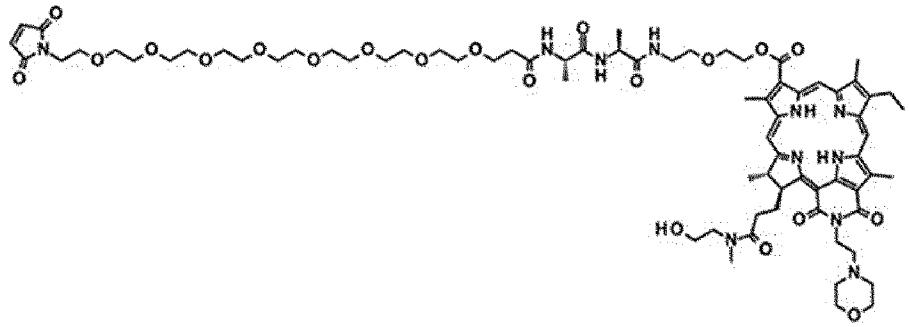
[化36]



である、請求項９４又は９５に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項97] 次式：

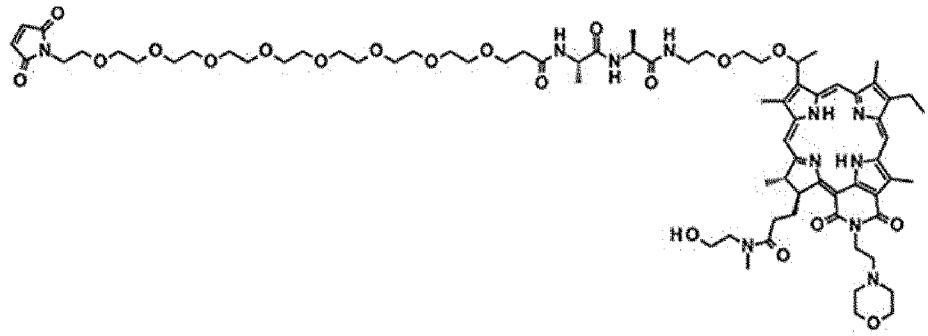
[化37]



で示される、請求項９４～９６のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項98] 次式：

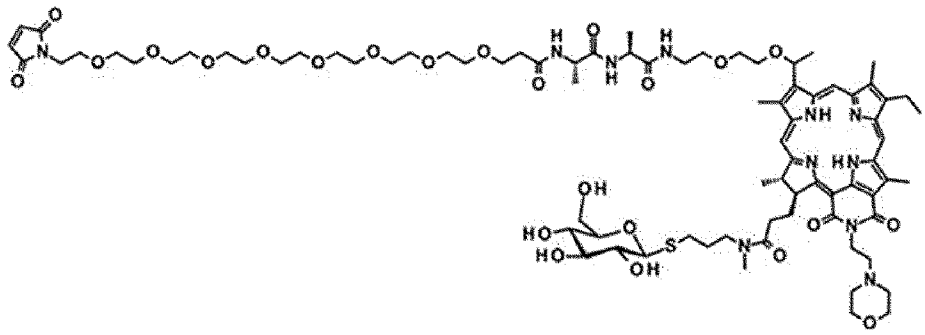
[化38]



で示される、請求項９４～９６のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項99] 次式：

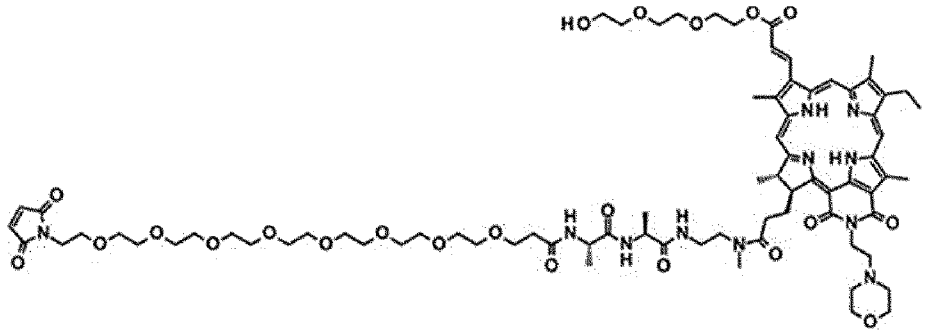
[化39]



で示される、請求項９４～９６のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項100]　次式：

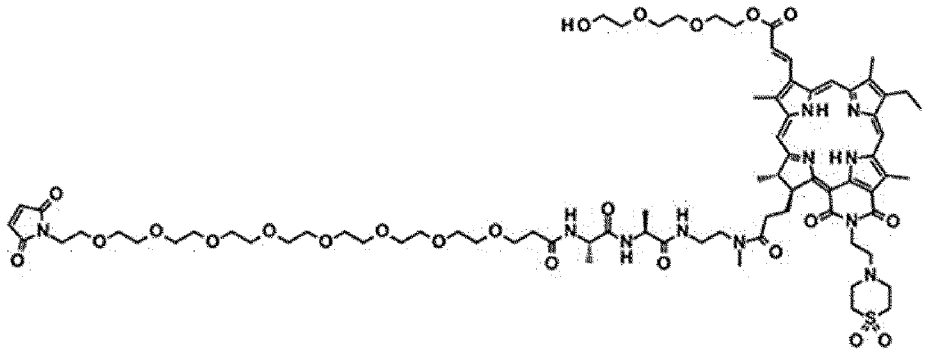
[化40]



で示される、請求項９４～９６のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項101]　次式：

[化41]

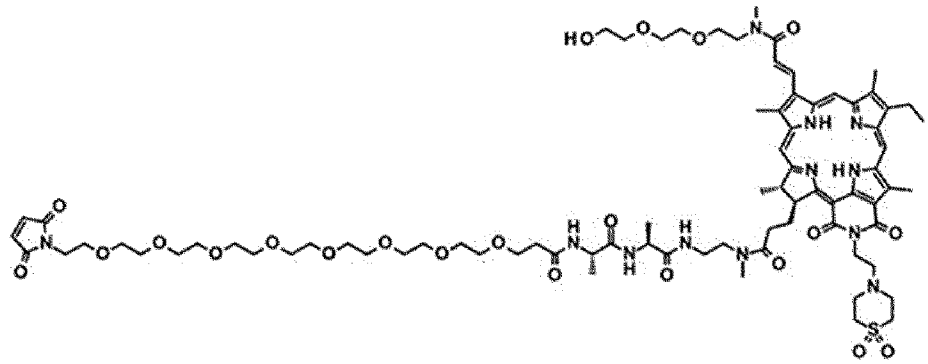


で示される、請求項９４～９６のいずれか１項に記載の化合物若しく

はその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項102] 次式：

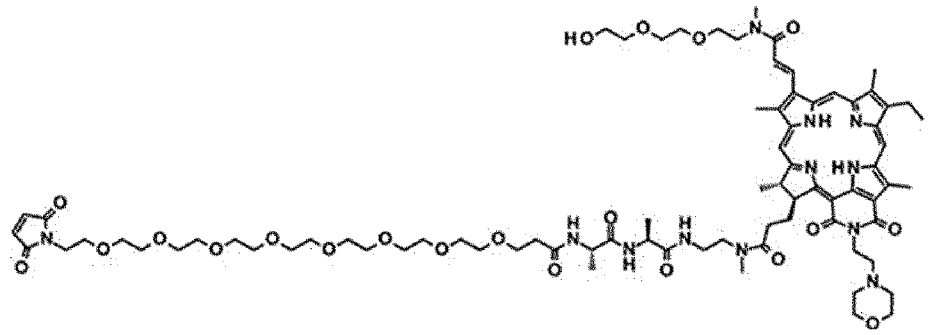
[化42]



で示される、請求項９４～９６のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項103] 次式：

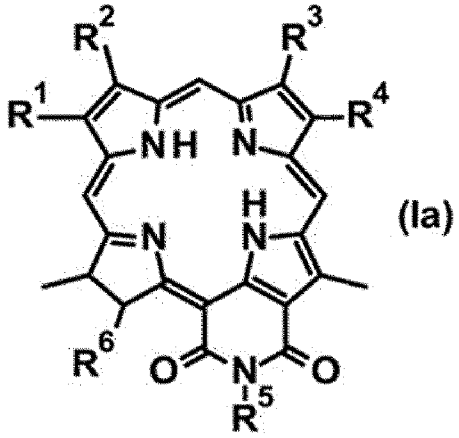
[化43]



で示される、請求項９４～９６のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項104] 次式（Ｉａ）：

[化44]



(Ia)

（ここで、

R^1、R^3及びR^4は、それぞれ独立して、水素原子、ホルミル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、環状炭化水素基、芳香族炭化水素基又は芳香族ヘテロ環基を示し、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、該Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、該モノＣ１－Ｃ６アミノカルボニル基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、該モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基、該Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、該Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、該環状炭化水素基、該芳香族炭化水素基又は該芳香族ヘテロ環基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルカノイル基、アミノカルボニル基、モノＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びアジド基からなる群から選択される１個以上の置換基により置換されていてもよく；

R^2、R^5及びR^6の組み合わせは、以下のグループ（ｉ）～（ｉｉ

ｉ）から選ばれ、

グループ（ｉ）：

R^2は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2a}

（R^{2a}は、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m$－（$CH_2)_n$－NH_2、－Ｎ（R^{2b}）－（$CH_2CH_2O)_m$－（$CH_2)_n$－NH_2（R^{2b}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は置換されていてもよいアミノ基である）、

－ＣＨ＝Ｎ－R^{2c}

（R^{2c}は、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m$－（$CH_2)_n$－NH_2である）、

－R^{2d}－R^{2e}

（R^{2d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{2e}は、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m$－（$CH_2)_n$－NH_2又は－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m$－（$CH_2)_n$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（$CH_2)_p$－ＯＨである）又は

－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2f}

（R^{2f}は、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m$－（$CH_2)_n$－NH_2、－Ｎ（R^{2g}）－（$CH_2CH_2O)_m$－（$CH_2)_n$－NH_2（R^{2g}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は５－６員芳香族ヘテロ環基（該５－６員芳香族ヘテロ環基は、－（$CH_2CH_2O)_m$－（$CH_2)_n$－NH_2で置換されている）である）

を示し、

R^5は、

－R^{5a}－R^{5b}

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（$CH_2CH_2O)_m$－（$CH_2)_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（

$CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$である）、

$-N(R^{5c})-R^{5d}$

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

$-R^{5f}$

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6は、

$-R^{6a}-C(=O)-R^{6b}$

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は$-N(R^{6c})-R^{6d}$（$R^{6c}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、$R^{6d}$は、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は$-(CH_2)_q-X-R$（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

$-R^{6e}$

（$-R^{6e}$は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

を示す；

グループ（ｉｉ）：

R^2は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2h}

（Ｒ^{2h}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

－Ｒ^{2j}－Ｒ^{2k}

（Ｒ^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{2k}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

Ｒ^{5}は、

－Ｒ^{5a}－Ｒ^{5b}

（Ｒ^{5a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、５－６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$である）、

－Ｎ（Ｒ^{5c}）－Ｒ^{5d}

（Ｒ^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルカノイル基であり、Ｒ^{5d}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、１個以

上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

－R^{5f}

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^{6}は、

－R^{6f}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6g}

（R^{6f}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、R^{6g}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2又は－Ｎ（R^{6h}）－（CH_2CH_2O）$_r$－（CH_2）$_n$－ＮＨ（R^{6i}）（R^{6h}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{6i}は、水素原子、－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－NH_2又は－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－ＯＨである）である）

を示す；

グループ（ｉｉｉ）：

R^{2}は、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2h}

（R^{2h}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ（R^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）又は－Ｎ（R^{2i}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3（R^{2i}は、水素原子若しくはＣ１－Ｃ６アルキル基である）である）又は

－Ｒ^{2j}－Ｒ^{2k}

（Ｒ^{2j}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{2k}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

Ｒ^{5}は、

－Ｒ^{5g}－Ｒ^{5h}

（Ｒ^{5g}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{5h}は、置換されていてもよいアミノ基である）

を示し、

Ｒ^{6}は、

－Ｒ^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6b}

（Ｒ^{6a}は、Ｃ１－Ｃ６アルキレン基であり、Ｒ^{6b}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｎ（Ｒ^{6c}）－Ｒ^{6d}（Ｒ^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、Ｒ^{6d}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基又は－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－Ｒ^{6e}

（－Ｒ^{6e}は、１個以上のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ６アルキル基である）

を示す；

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１

～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である）

で示される化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項105] R^1がメチル基を示す、請求項１０４に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項106] R^3がメチル基を示す、請求項１０４又は１０５に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項107] R^4がエチル基を示す、請求項１０４～１０６のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項108] R^1及びR^3がメチル基を示し、R^4がエチル基を示す、請求項１０４～１０７のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項109] R^2、R^5及びR^6の組み合わせが、グループ（ｉ）から選ばれ、

R^2が、

$-CH=CH-C(=O)-R^{2a}$

（R^{2a}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$、$-N(R^{2b})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$（$R^{2b}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されている置換されていてもよいアミノ基である）、

$-CH=N-R^{2c}$

（R^{2c}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$である）

、

$-R^{2d}-R^{2e}$

（R^{2d}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{2e}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$又は$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH-C(=O)-(CH_2)_p-OH$である）又は

$-C(=O)-R^{2f}$

（R^{2f}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2、－Ｎ（R^{2g}）－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2（R^{2g}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又は５員芳香族ヘテロ環基（該５員芳香族ヘテロ環基は、－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2で置換されている）である）

を示し、

R^5が、

－R^{5a}－R^{5b}

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、６員芳香族ヘテロ環基、－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－CH_2－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ又は－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3である）、

－Ｎ（R^{5c}）－R^{5d}

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

－R^{5f}

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^6が、

－R^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6b}

（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6b}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－OCH_3、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（CH_2

）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は－Ｎ（Ｒ^{6c}）－Ｒ^{6d}（Ｒ^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、Ｒ^{6d}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基又は－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－Ｒ^{6e}

（－Ｒ^{6e}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ３アルキル基である）

を示し、

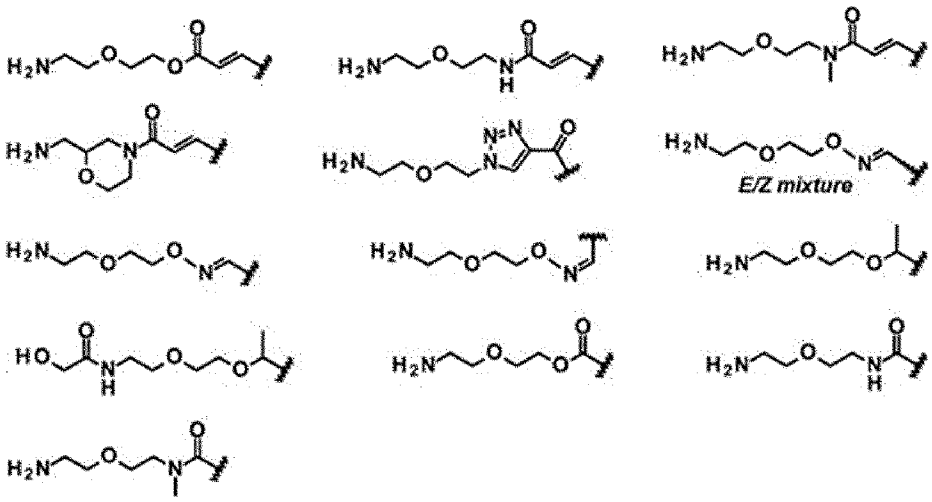
上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数である、

請求項１０４～１０８のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項110] Ｒ^2、Ｒ^{5}及びＲ^{6}の組み合わせが、グループ（ｉ）から選ばれ、

Ｒ^{2}が、次式：

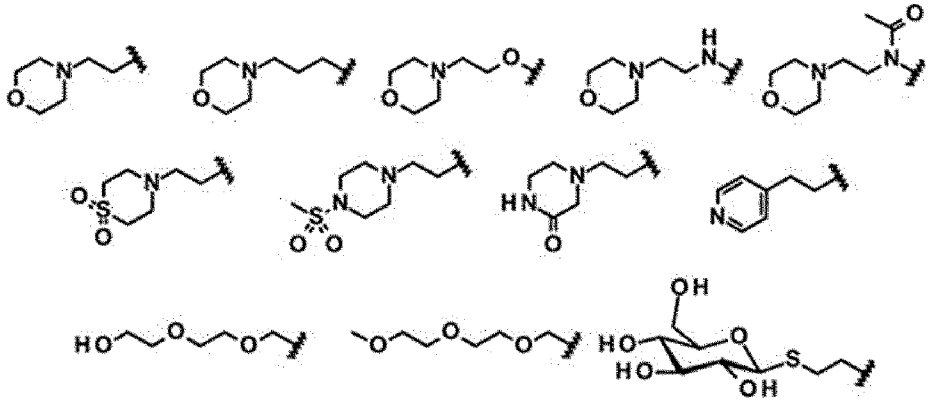
[化45]



からなる群から選択される基であり、

Ｒ^{5}が、次式：

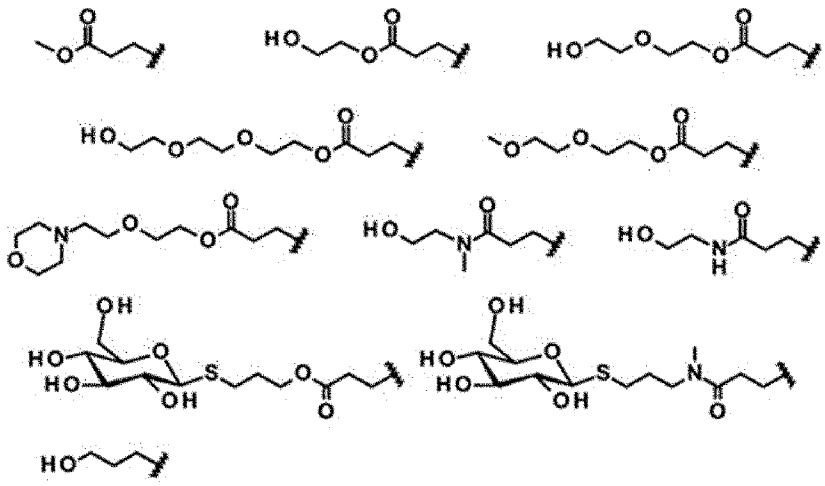
[化46]



からなる群から選択される基であり、

R^6が、次式：

[化47]



からなる群から選択される基である、

請求項１０４～１０９のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項111] R^2、R^5及びR^6の組み合わせが、グループ（ｉ）から選ばれ、

R^2が、－Ｃ（＝Ｏ）－R^{2f}（R^{2f}は、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－（CH_2）$_n$－NH_2である）を示し、

R^5が、－R^{5a}－R^{5b}（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5b}は、６員含窒素飽和ヘテロ環基である）を示し、

R^6が、－R^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6b}（R^{6a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレ

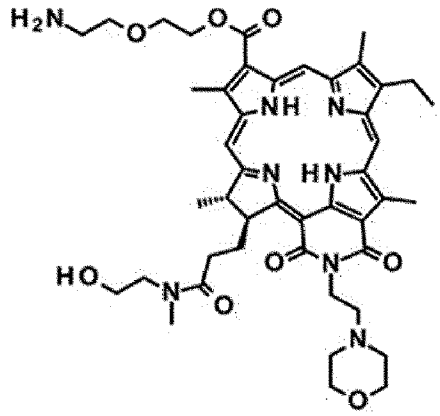
ン基であり、R^{6b}は、－Ｎ（R^{6c}）－R^{6d}（R^{6c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、R^{6d}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基である）を示し、

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数である、

請求項１０４～１０９のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

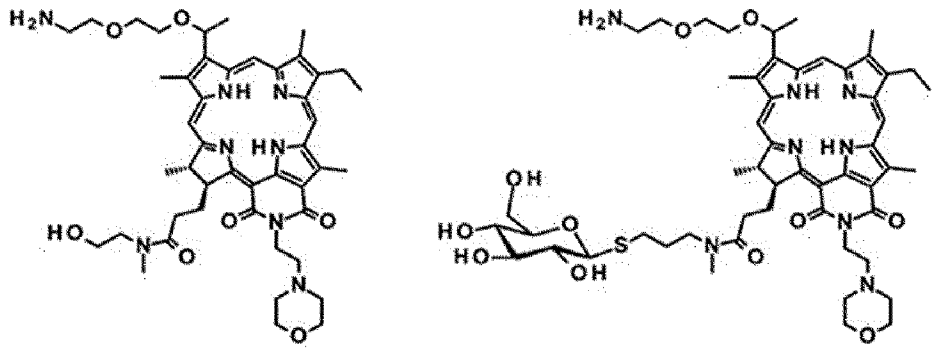
[請求項112] 前記式（Ｉａ）で表される化合物が、下記で表される、請求項１０４～１１１のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[化48]



[請求項113] 前記式（Ｉａ）で表される化合物が、下記で表される、請求項１０４～１１１のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[化49]



[請求項114] R^2、R^5及びR^6の組み合わせが、グループ（ｉｉ）から選ばれ、

R^2が、

$-CH=CH-C(=O)-R^{2h}$

（R^{2h}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-X-R$（Xは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Xは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$（$R^{2i}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）又は$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$（$R^{2i}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）又は

$-R^{2j}-R^{2k}$

（R^{2j}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{2k}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$又は$-O-(CH_2)_q-X-R$（Xは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

R^5が、

$-R^{5a}-R^{5b}$

（R^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{5b}は、置換されていてもよいアミノ基、６員芳香族ヘテロ環基、$-X-R$（Xは、－Ｓ－、－Ｏ－、$-CH_2-$又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$又は$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$である）、

$-N(R^{5c})-R^{5d}$

（R^{5c}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルカノイル基であり、R^{5d}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルキル基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）又は

$-R^{5f}$

（R^{5f}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基であり、該Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基は、１個以上の置換されていてもよいアミノ基で置換されている）

を示し、

R^{6}が、

$-R^{6f}-C(=O)-R^{6g}$

（R^{6f}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、R^{6g}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH_2$又は$-N(R^{6h})-(CH_2CH_2O)_r-(CH_2)_n-NH(R^{6i})$（$R^{6h}$は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、$R^{6i}$は、水素原子、$-C(=O)-(CH_2)_p-NH_2$又は$-C(=O)-(CH_2)_p-OH$である）である）

を示し、

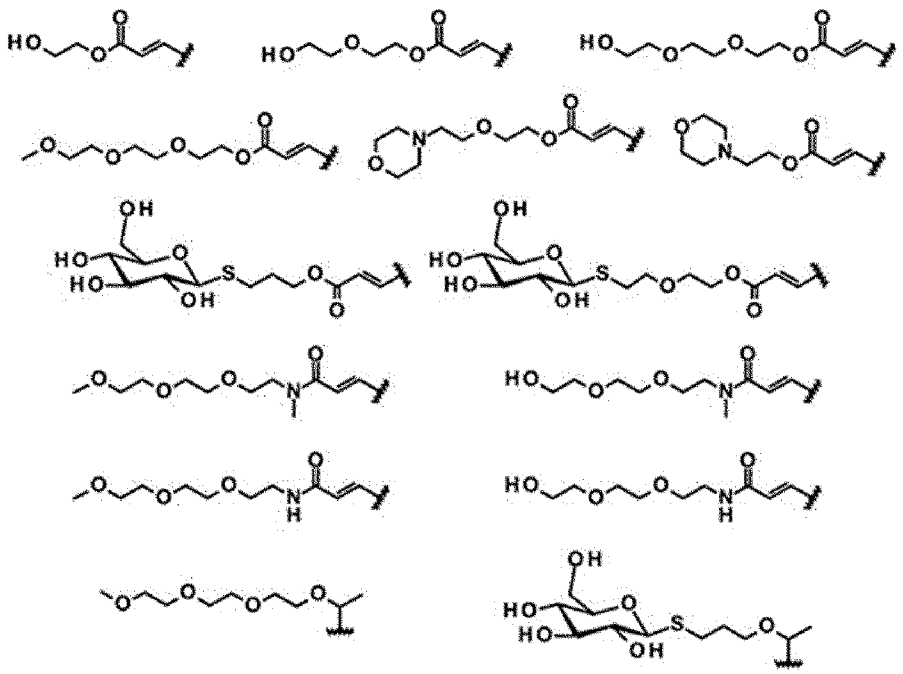
上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｐは、１～３の整数であり、ｑは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である、

請求項１０４～１０８のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項115] R^{2}、R^{5}及びR^{6}の組み合わせが、グループ（ｉｉ）から選ばれ、

R^{2}が、次式：

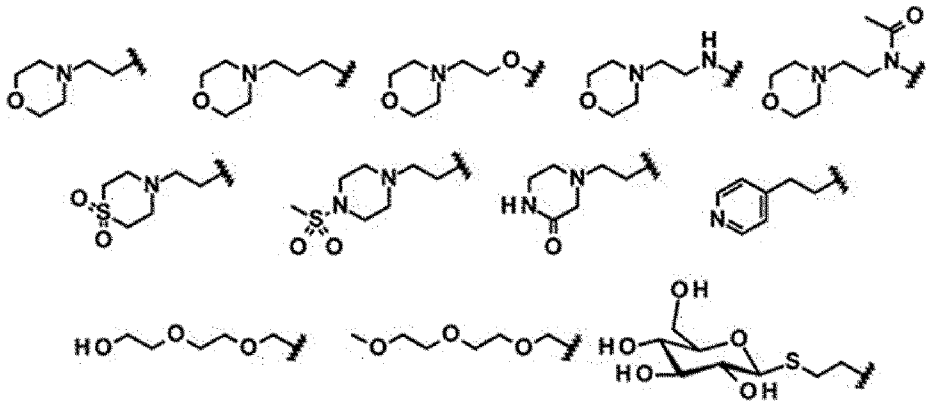
[化50]



からなる群から選択される基であり、

R^5が、次式：

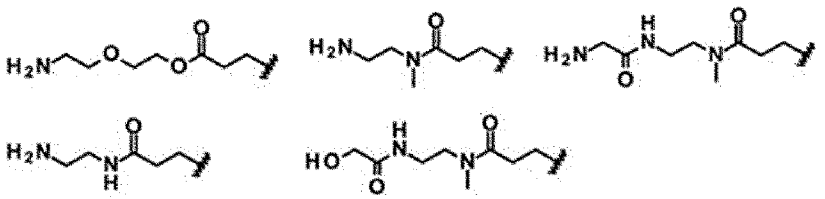
[化51]



からなる群から選択される基であり、

R^6が、次式：

[化52]



からなる群から選択される基である、

請求項１０４～１０８及び１１４のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項116] Ｒ^{2}、Ｒ^{5}及びＲ^{6}の組み合わせが、グループ（ｉｉ）から選ばれ、

Ｒ^{2}が、

－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2h}

（Ｒ^{2h}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＯＨ又は－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＯＨ（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）

を示し、

Ｒ^{5}が、

－Ｒ^{5a}－Ｒ^{5b}（Ｒ^{5a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{5b}は、６員含窒素飽和ヘテロ環基である）を示し、

Ｒ^{6}が、

－Ｒ^{6f}－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6g}

（Ｒ^{6f}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{6g}は、－Ｎ（Ｒ^{6h}）－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{r}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$（Ｒ^{6h}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）

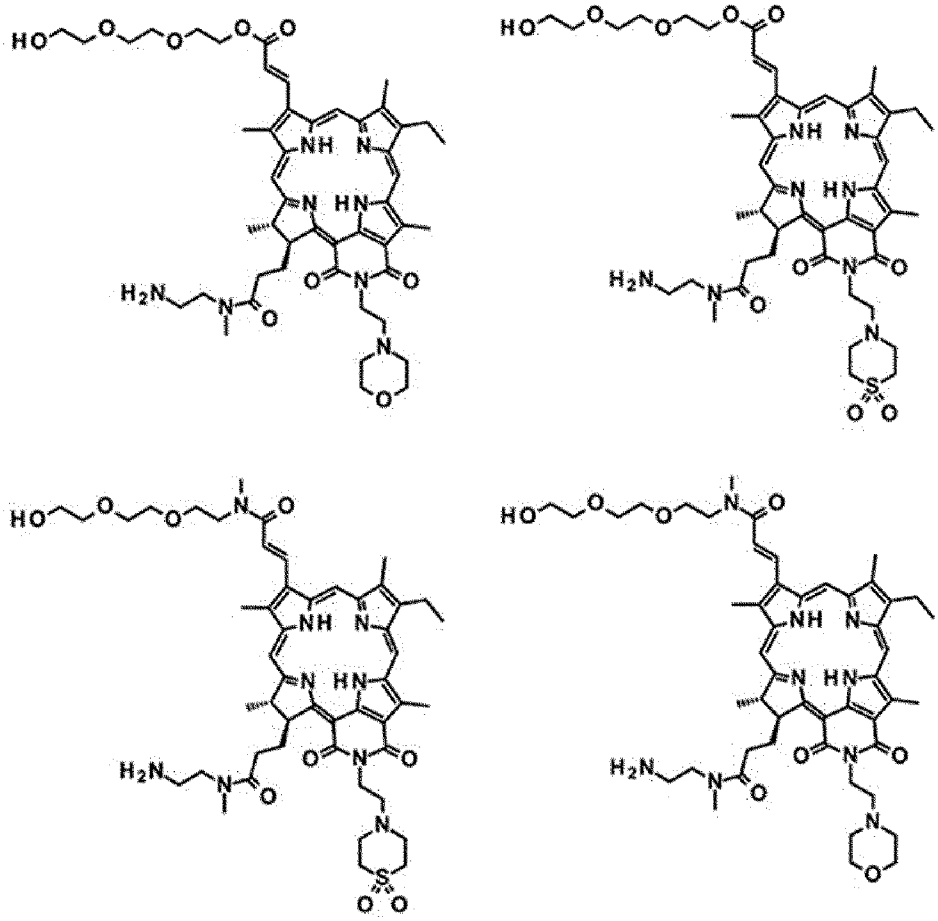
を示し、

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数であり、ｒは、０～６の整数である、

請求項１０４～１０８及び１１４のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項117] 前記式（Ｉａ）で表される化合物が、下記で表される、請求項１０４～１０８及び１１４～１１６のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[化53]



[請求項118] R^2、R^5及びR^6の組み合わせが、グループ（ｉｉｉ）から選ばれ、

R^2が、

$-CH=CH-C(=O)-R^{2h}$

（R^{2h}は、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OCH_3$、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$置換されていてもよいアミノ基、$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-X-R$（Xは、$-S-$、$-O-$、$-CH_2-$又は$-NH-$であり、Rは、単糖の残基である）、$-O-(CH_2)_q-X-R$（Xは、$-S-$、$-O-$、$-CH_2-$又は$-NH-$であり、Rは、単糖の残基である）、$-N(R^{2i})-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$（$R^{2i}$は、水素又はＣ１－Ｃ３アルキル基である

）又は－Ｎ（Ｒ^{2i}）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$（Ｒ^{2i}は、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である）である）又は

－Ｒ^{2j}－Ｒ^{2k}

（Ｒ^{2j}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{2k}は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）

を示し、

Ｒ^{5}が、

－Ｒ^{5g}－Ｒ^{5h}

（Ｒ^{5g}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{5h}は、アミノ基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されている６員含窒素飽和ヘテロ環基である）

を示し、

Ｒ^{6}が、

－Ｒ^{6a}－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6b}

（Ｒ^{6a}は、Ｃ１－Ｃ３アルキレン基であり、Ｒ^{6b}は、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＨ、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－（ＣＨ$_2$）$_n$－置換されていてもよいアミノ基、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）又は－Ｎ（Ｒ^{6c}）－Ｒ^{6d}（Ｒ^{6c}は、水素又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、Ｒ^{6d}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基又は－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｘ－Ｒ（Ｘは、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－又は－ＮＨ－であり、Ｒは、単糖の残基である）である）である）又は

－Ｒ^{6e}

（－Ｒ^{6e}は、１～３個のヒドロキシ基で置換されているＣ１－Ｃ３

アルキル基である）

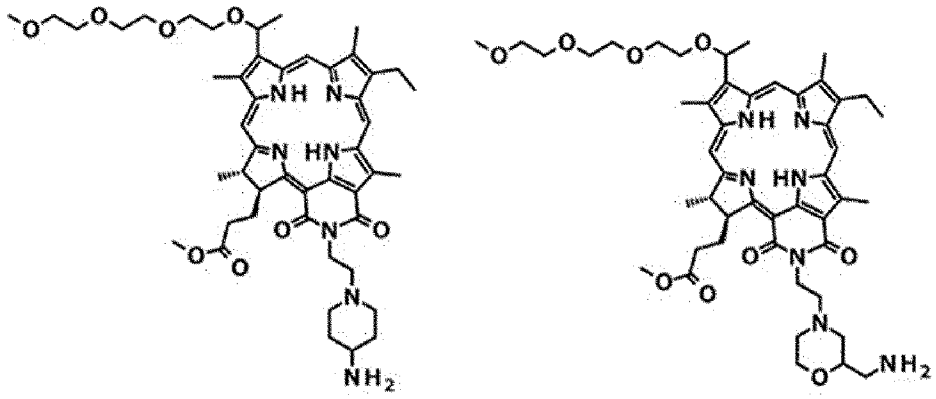
を示し、

上記の全ての式において、ｍは、０～１０の整数であり、ｎは、１～６の整数である、ｑは、１～６の整数である、

請求項１０４～１０８のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項119] 前記式（Ｉａ）で表される化合物が、下記で表される、請求項１０４～１０８及び１１８のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[化54]



[請求項120] ｍが、０～５の整数である、請求項１０４～１１９のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項121] ｍが、０～３の整数である、請求項１０４～１２０のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項122] ｍが、１又は２である、請求項１０４～１２１のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項123] ｍが、２である、請求項１０４～１２２のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項124] ｎが、１～３の整数である、請求項１０４～１２３のいずれか１項

に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項125] ｎが、２である、請求項１０４～１２４のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項126] ｐが、１である、請求項１０４～１２５のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項127] ｑが、１～４の整数である、請求項１０４～１２６のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項128] ｑが、３である、請求項１０４～１２７のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項129] ｒが、０～５の整数である、請求項１０４～１２８のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項130] ｒが、０～３の整数である、請求項１０４～１２９のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

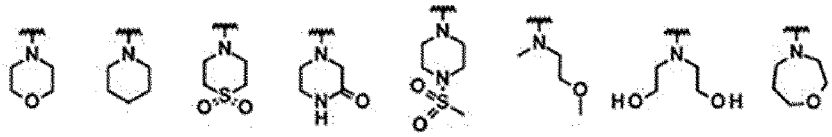
[請求項131] ｒが、０である、請求項１０４～１３０のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項132] 前記式（Ｉａ）において、前記置換されていてもよいアミノ基は、ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基（該ジＣ１－Ｃ６アルキルアミノ基のジＣ１－Ｃ６アルキルは、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、スルホニル基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい）又は３－８員含窒素飽和ヘテロ環基（該３－８員含窒素飽和ヘテロ環基は、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、スルホニル基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されていてもよい）である、請求項１０４～１３１のい

ずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

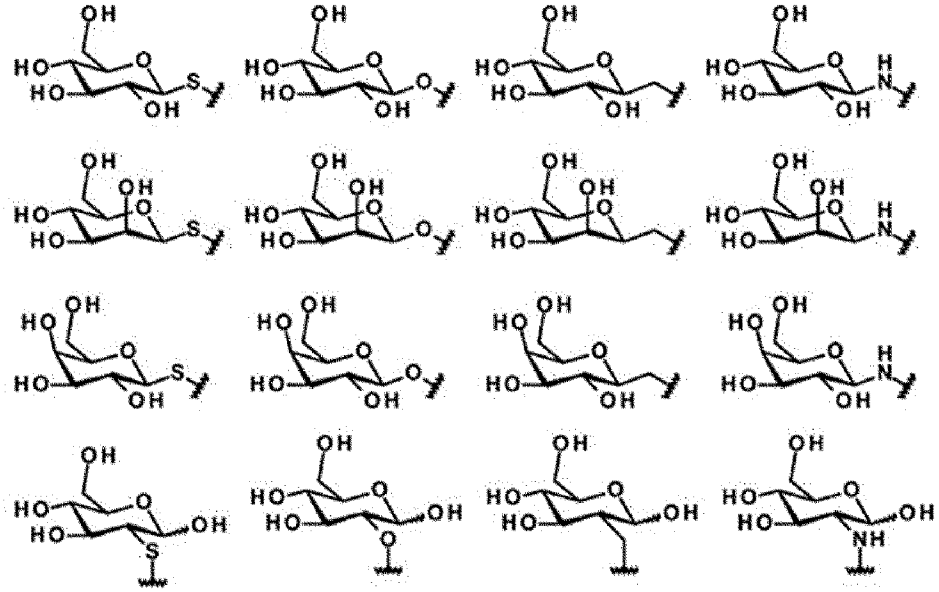
[請求項133] 前記式（Ｉａ）において、前記置換されていてもよいアミノ基は、下記で示される、請求項１０４～１３２のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[化55]



[請求項134] 前記式（Ｉａ）において、－Ｘ－Ｒは、下記で示される、請求項１０４～１３３のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[化56]



[請求項135] Ｑ帯での最大吸収波長が６００ｎｍ～８００ｎｍである、請求項１０４～１３４のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項136] Ｑ帯での最大吸収波長が６４０ｎｍ～７８０ｎｍである、請求項１０４～１３５のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又

はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項137] Ｑ帯での最大吸収波長が６７０ｎｍ～７５０ｎｍである、請求項１０４～１３６のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項138] Ｑ帯での最大吸収波長が６９０～７１０ｎｍ又は７１５ｎｍ～７３５ｎｍである、請求項１０４～１３７のいずれか１項に記載の化合物若しくはその金属錯体又はそれらの薬学上許容される塩。

[請求項139] 請求項１～９３に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート、並びに請求項１０４～１３８に記載の化合物及びその薬学上許容される塩若しくは金属錯体から選択されるいずれかを含有する、医薬組成物。

[請求項140] 請求項１～９３に記載の抗体－光感受性物質コンジュゲート、請求項１０４～１３８に記載の化合物及びその薬学上許容される塩若しくは金属錯体、並びに請求項１３９に記載の医薬組成物からなる群から選択されるいずれかを含有する、抗腫瘍剤。

[請求項141] 光線力学的療法（ＰＤＴ）において使用するための、請求項１４０に記載の抗腫瘍剤。

[請求項142] 前記抗腫瘍剤が適用される腫瘍が、肺がん、腎がん、尿路上皮がん、大腸がん、前立腺がん、多形神経膠芽腫、卵巣がん、膵臓がん、乳がん、メラノーマ、皮膚がん、肝がん、膀胱がん、胃がん、食道がん、子宮体がん、精巣がん、子宮頸がん、胎盤絨毛がん、多形神経膠芽腫、脳腫瘍、頭頸部がん、甲状腺がん、中皮腫、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胆のうがん、胆管がん、副腎がん、有棘細胞がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髄腫又は肉腫である、請求項１４０又は１４１に記載の抗腫瘍剤。

[請求項143] 前記抗腫瘍剤が適用される腫瘍が、肺がん、乳がん、胃がん、膀胱がん、胆管がん、食道がん、前立腺がん又は頭頸部がんである、請求項１４０～１４２のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項144] 抗腫瘍剤が対象に投与された後、腫瘍部位に光照射されるように用

いることを特徴とする、請求項１４０～１４３のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項145] ６００ｎｍ～８００ｎｍの波長で、対象の腫瘍部位に光照射される、請求項１４４に記載の抗腫瘍剤。

[請求項146] ６４０ｎｍ～７８０ｎｍの波長で、対象の腫瘍部位に光照射される、請求項１４４又は１４５に記載の抗腫瘍剤。

[請求項147] ６７０ｎｍ～７５０ｎｍの波長で、対象の腫瘍部位に光照射される、請求項１４４～１４６のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項148] ６８０～７００ｎｍ又は７２０ｎｍ～７４５ｎｍの波長で、対象の腫瘍部位に光照射される、請求項１４４～１４７のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項149] 抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、１日１回の光照射が合計で１～２１回行われる、請求項１４４～１４８のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項150] 抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、１日１回の光照射が合計で４～２１回行われる、請求項１４４～１４９のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項151] 抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、１日１回の光照射が合計で４～１４回行われる、請求項１４４～１５０のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項152] 抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、１日１回の光照射が合計で４～７回行われる、請求項１４４～１５１のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項153] 抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、１日１回の光照射が合計で７回行われる、請求項１４４～１５２のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項154] 抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、１日１回の光照射が合計で４回行われる、請求項１４４～１５２のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤

。

[請求項155] 抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、その１～７２時間後に１回目の光照射が行われる、請求項１４４～１５４のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項156] 抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、その２０～２８時間後に１回目の光照射が行われる、請求項１４４～１５５のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項157] 抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、その約２４時間後に１回目の光照射が行われる、請求項１４４～１５６のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項158] 抗腫瘍剤が対象に１回投与された後、その約４８時間後に１回光照射が行われる、請求項１４４～１５５のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項159] 光照射が約２４時間毎に行われる、請求項１４４～１５８のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項160] 抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの光照射量が、２～５００Ｊ／ｃｍ^2、好ましくは１０～５００Ｊ／ｃｍ^{2}である、請求項１４４～１５９のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項161] 抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの光照射量が、５０～４５０Ｊ／ｃｍ^{2}である、請求項１４４～１６０のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項162] 抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの光照射量が、５０～３００Ｊ／ｃｍ^{2}である、請求項１４４～１６１のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項163] 照射時間が１００秒間～１０日間となるように、光照射強度を調整して光照射が行われる、請求項１４４～１６２のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項164] 照射１回あたりの照射時間が１００秒間～１日間である、請求項１

４４～１６３のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項165] 抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度が、１０００ｍＷ／ｃｍ^{2}以下である、請求項１４４～１６４のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項166] 抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度が、１０μＷ／ｃｍ^2～１０００ｍＷ／ｃｍ^{2}である、請求項１４４～１６５のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項167] 抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度が、６０μＷ／ｃｍ^2～８００ｍＷ／ｃｍ^{2}である、請求項１４４～１６６のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項168] 抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度が、３０ｍＷ／ｃｍ^2～４００ｍＷ／ｃｍ^{2}である、請求項１４４～１６７のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項169] 抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度が、１０ｍＷ／ｃｍ^2～２００ｍＷ／ｃｍ^{2}である、請求項１４４～１６８のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項170] 抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度が、約７８０ｍＷ／ｃｍ^{2}である、請求項１４４～１６７のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項171] 抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度が、約１５６ｍＷ／ｃｍ^{2}である、請求項１４４～１６９のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項172] 抗腫瘍剤が対象に投与された後の、照射１回あたりの照射強度が、約７８ｍＷ／ｃｍ^{2}である、請求項１４４～１６９のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項173] 前記投与および照射を含む治療サイクルを１回または２回以上含むように用いられることを特徴とする、請求項１４４～１７２のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項174] 少なくとも３回の前記治療サイクルを含む、請求項１７３に記載の抗腫瘍剤。

[請求項175] ４回以上の前記治療サイクルを含む、請求項１７３に記載の抗腫瘍剤。

[請求項176] 抗腫瘍剤の投与間隔が、１日～２カ月である、請求項１７３～１７５のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

[請求項177] 抗腫瘍剤の投与間隔が、３日～１カ月である、請求項１７３～１７５のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

[請求項178] 抗腫瘍剤の投与間隔が、５日～１０日である、請求項１７３～１７５のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

[請求項179] 免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて用いられる、請求項１４４～１７８のいずれか１つに記載の抗腫瘍剤。

[請求項180] 免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＴＩＭ－３抗体、抗ＬＡＧ－３抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、及び抗ＶＩＳＴＡ抗体からなる群から選択されるいずれか一つ以上である、請求項１７９に記載の抗腫瘍剤。

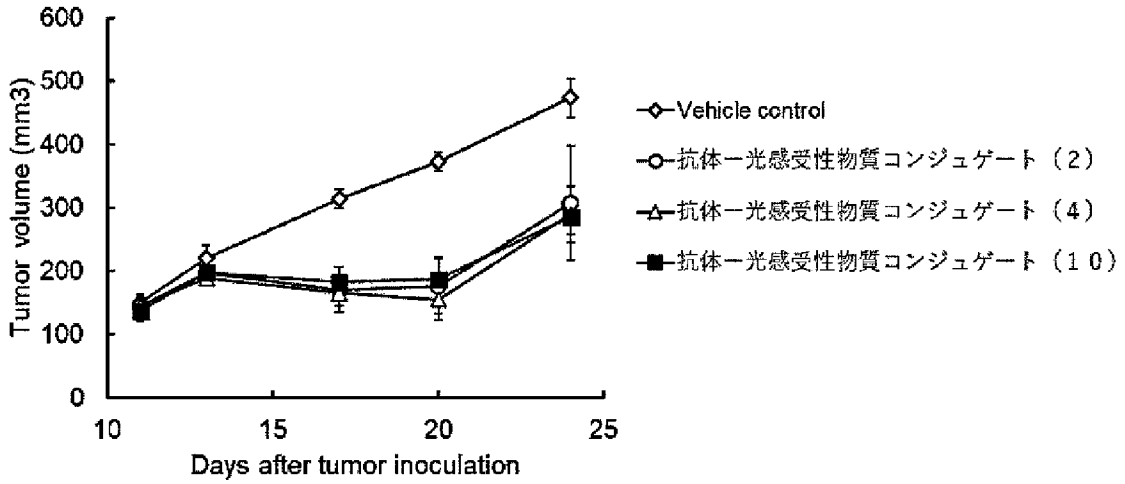
[請求項181] 免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、及び抗ＣＴＬＡ－４抗体からなる群から選択されるいずれか一つ以上である、請求項１７９に記載の抗腫瘍剤。

[請求項182] 免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ－１抗体である、請求項１７９に記載の抗腫瘍剤。

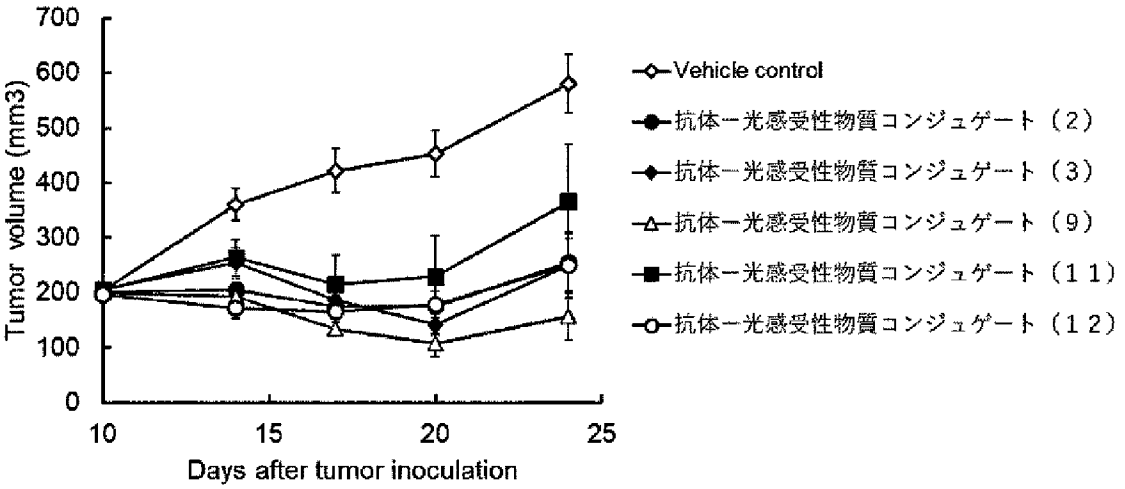
[請求項183] 免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピジリズマブ、セミプリマブ、トリパリマブ、ドスタルリマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、イピリムマブ、トレメリムマブ、チラゴルマブ、レラトリマブ、ＬＡＧ５２５、ＭＡＢ１０、ＢＴＬＡ－８．２、並びにＪＮＪ－６１６１０５８８からなる群から選択される１つ以上である、請求項１７９に記載の抗腫瘍剤。

［請求項184］　対象がヒトである、請求項１４４～１８３のいずれか１項に記載の抗腫瘍剤。

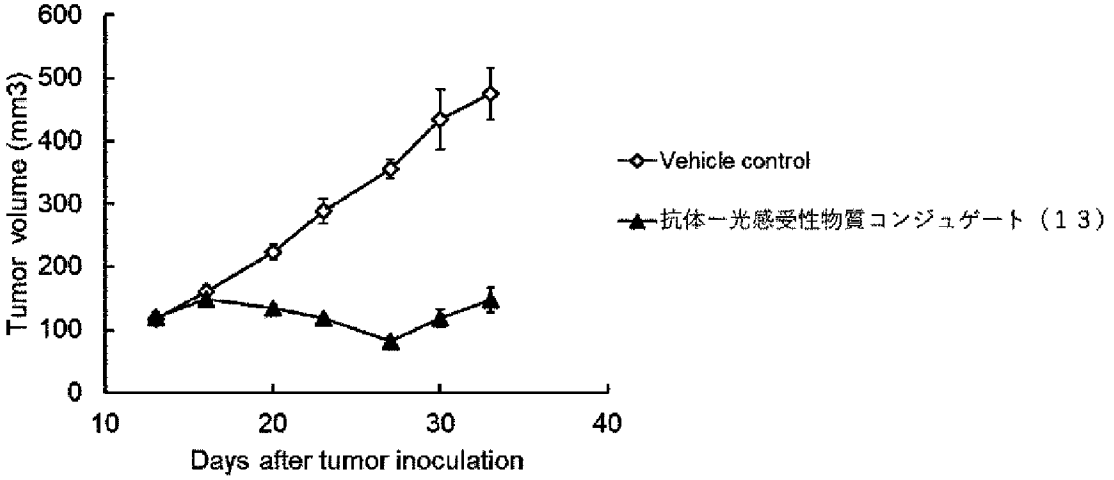
[図1]


Tumor volume (mm3)
600
500
400
300
200
100
0
10
15
20
25
Days after tumor inoculation
Vehicle control
抗体－光感受性物質コンジュゲート（２）
抗体－光感受性物質コンジュゲート（４）
抗体－光感受性物質コンジュゲート（１０）

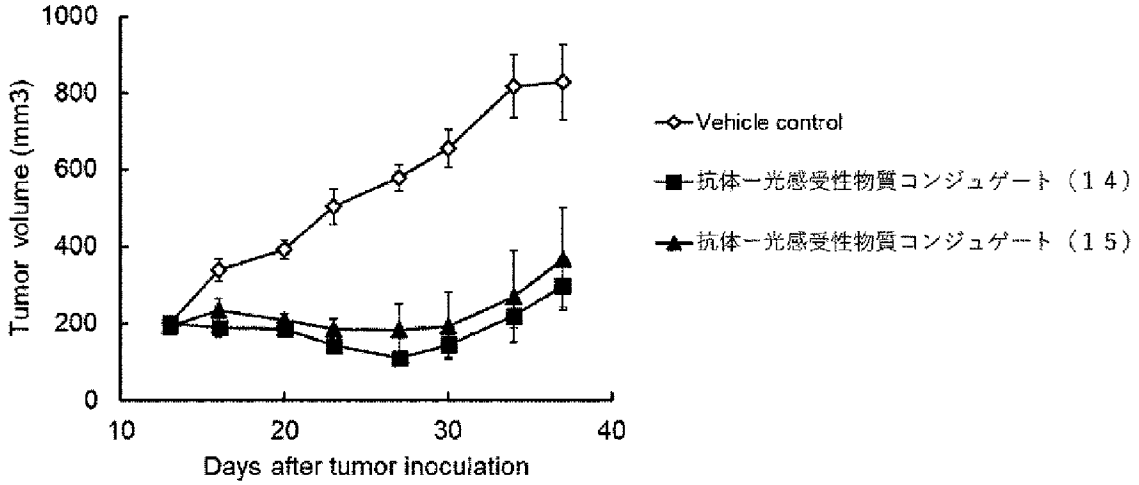
[図2]


Tumor volume (mm3)
700
600
500
400
300
200
100
0
10
15
20
25
Days after tumor inoculation
Vehicle control
抗体－光感受性物質コンジュゲート（２）
抗体－光感受性物質コンジュゲート（３）
抗体－光感受性物質コンジュゲート（９）
抗体－光感受性物質コンジュゲート（１１）
抗体－光感受性物質コンジュゲート（１２）

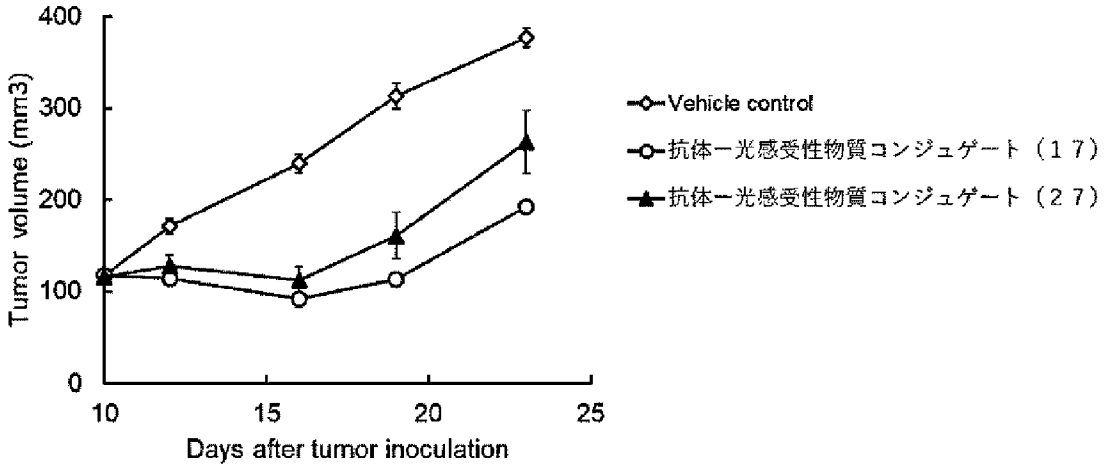
[図3]


Tumor volume (mm3)
600
500
400
300
200
100
0
10
20
30
40
Days after tumor inoculation
Vehicle control
抗体－光感受性物質コンジュゲート（１３）

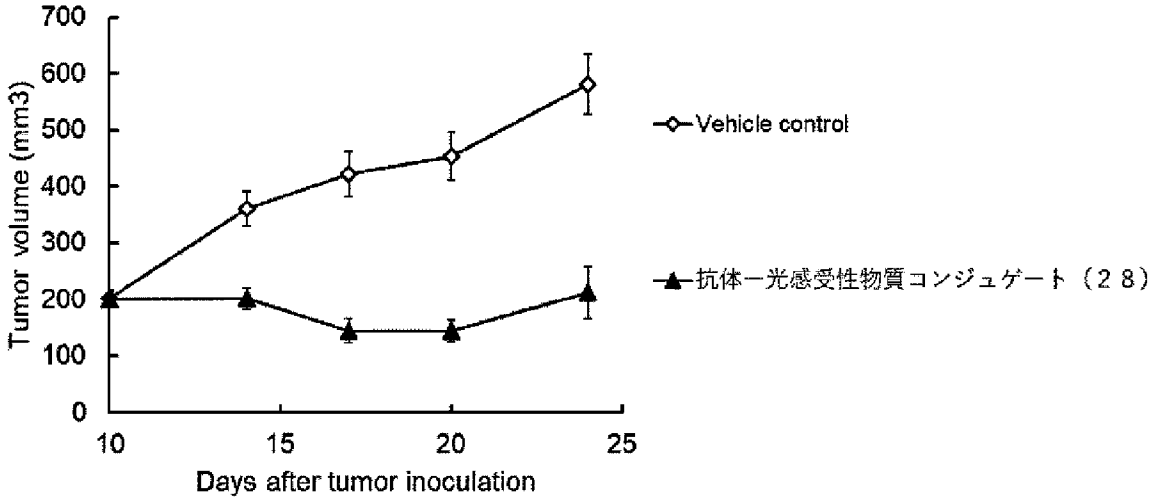
[図4]


1000
800
600
400
200
0
Tumor volume (mm3)
10
20
30
40
Days after tumor inoculation
Vehicle control
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（１４）
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（１５）

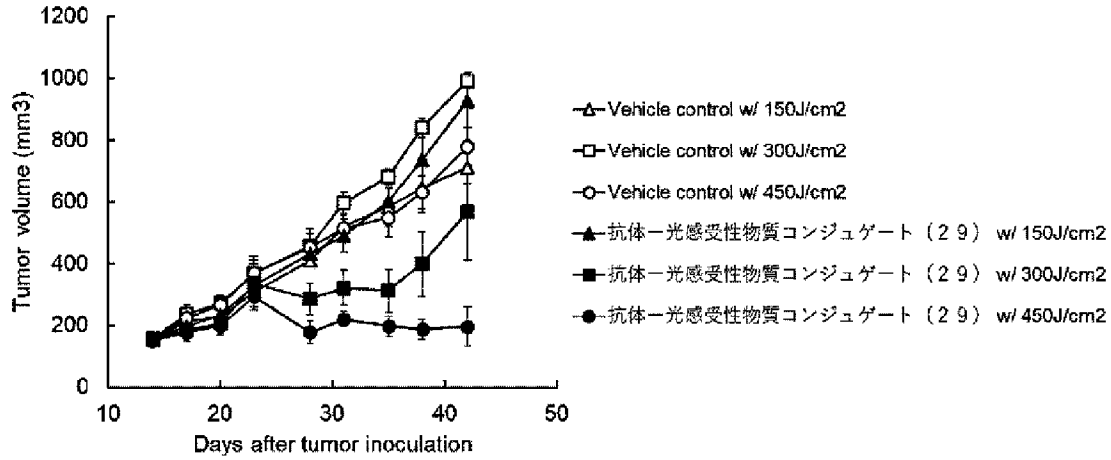
[図5]


400
300
200
100
0
Tumor volume (mm3)
10
15
20
25
Days after tumor inoculation
Vehicle control
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（１７）
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（２７）

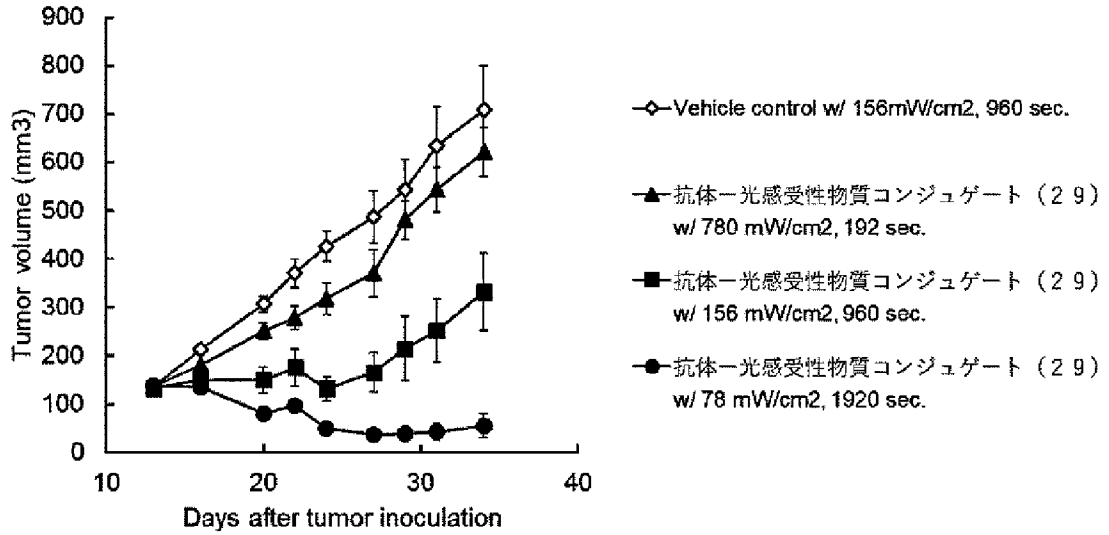
[図6]


700
600
500
400
300
200
100
0
Tumor volume (mm3)
10
15
20
25
Days after tumor inoculation
Vehicle control
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（２８）

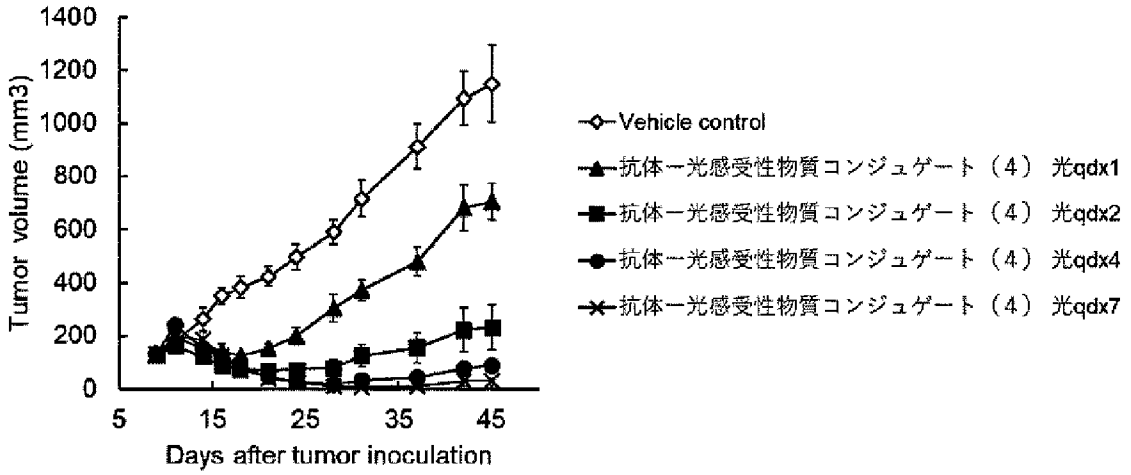
[図7]


Tumor volume (mm3)
1200
1000
800
600
400
200
0
10
20
30
40
50
Days after tumor inoculation
Vehicle control w/ 150J/cm2
Vehicle control w/ 300J/cm2
Vehicle control w/ 450J/cm2
抗体－光感受性物質コンジュゲート（２９） w/ 150J/cm2
抗体－光感受性物質コンジュゲート（２９） w/ 300J/cm2
抗体－光感受性物質コンジュゲート（２９） w/ 450J/cm2

[図8]


Tumor volume (mm3)
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
10
20
30
40
Days after tumor inoculation
Vehicle control w/ 156mW/cm2, 960 sec.
抗体－光感受性物質コンジュゲート（２９）
w/ 780 mW/cm2, 192 sec.
抗体－光感受性物質コンジュゲート（２９）
w/ 156 mW/cm2, 960 sec.
抗体－光感受性物質コンジュゲート（２９）
w/ 78 mW/cm2, 1920 sec.

[図9]


Tumor volume (mm3)
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
5
15
25
35
45
Days after tumor inoculation
Vehicle control
抗体－光感受性物質コンジュゲート（４） 光qdx1
抗体－光感受性物質コンジュゲート（４） 光qdx2
抗体－光感受性物質コンジュゲート（４） 光qdx4
抗体－光感受性物質コンジュゲート（４） 光qdx7

[図10]

配列番号４：Ｗ９４－Ｌｗｔのアミノ酸配列

ＭＶＬＱＴＱＶＦＩＳＬＬＬＷＩＳＧＡＹＧＤＩＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＰＧＥＰＡＳＩ
ＳＣＲＳＳＫＮＬＬＨＳＮＧＩＴＹＬＹＷＹＬＱＫＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹＱＭＳＮＬＡＳＧ
ＶＰＤＲＦＳＳＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＡＱＮＬＥＩＰＲＴＦ
ＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦ
ＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴ
ＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

シグナル配列（１－２０）、軽鎖可変領域（２１－１３３）、軽鎖定常領域（１３４－２３９）

[図11]

配列番号５：Ｗ９４－Ｌ０１のアミノ酸配列

ＭＶＬＱＴＱＶＦＩＳＬＬＬＷＩＳＧＡＹＧＤＩＶＭＴＱＳＰＤＳＬＡＶＳＬＧＥＲＡＴＩ
ＮＣＫＳＳＫＮＬＬＨＳＮＧＩＴＹＬＹＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＱＭＳＴＲＥＳＧ
ＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＡＥＤＶＡＶＹＹＣＡＱＮＬＥＩＰＲＴＦ
ＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦ
ＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴ
ＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

シグナル配列（１－２０）、軽鎖可変領域（２１－１３３）、軽鎖定常領域（１３４－２３９）

[図12]

配列番号６：Ｗ９４－Ｌ０２アミノ酸配列

ＭＶＬＱＴＱＶＦＩＳＬＬＬＷＩＳＧＡＹＧＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＩ
ＳＣＲＳＳＫＮＬＬＨＳＮＧＩＴＹＬＹＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＱＭＳＳＲＡＴＧ
ＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＡＱＮＬＥＩＰＲＴＦ
ＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦ
ＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴ
ＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

シグナル配列（１－２０）、軽鎖可変領域（２１－１３３）、軽鎖定常領域（１３４－２３９）

[図13]

配列番号９：Ｗ９４－Ｈｗｔ－ＬＡＬＡＰＡのアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGPEVKKPGASVKVSC
KASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYGED
FKGRFAFSLDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCARFGNYVD
YWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP
CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

シグナル配列（１－１９）、重鎖可変領域（２０－１３５）、重鎖定常領域（１３６－４６５）

[図14]

配列番号１０：Ｗ９４－Ｈ０３－ＬＡＬＡＰＡのアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGSEVKKPGASVKVSC
KASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYGEG
FTGRFVFSLDTSASTAYLQISSLKAEDTAVYYCARFGNYVD
YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP
CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

シグナル配列（１－１９）、重鎖可変領域（２０－１３５）、重鎖定常領域（１３６－４６５）

[図15]

配列番号１２：Ｗ９４－Ｈ０３Ｎｑ－ＬＡＬＡＰＡのアミノ酸配列

ＭＫＨＬＷＦＦＬＬＬＶＡＡＰＲＷＶＬＳＥＶＱＬＶＱＳＧＳＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣ
ＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＧＭＮＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＮＴＹＴＧＥＰＴＹＧＥＧ
ＦＴＧＲＦＶＦＳＬＤＴＳＡＳＴＡＹＬＱＩＳＳＬＫＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＦＧＱＹＶＤ
ＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶ
ＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴ
ＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰ
ＣＰＡＰＥＡＡＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥ
ＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨ
ＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＡＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬ
ＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫ
ＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨ
ＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

シグナル配列（１－１９）、重鎖可変領域（２０－１３５）、重鎖定常領域（１３６－４６５）

[図16]

配列番号１５：Ｗ９４－Ｈｗｔのアミノ酸配列

ＭＫＨＬＷＦＦＬＬＬＶＡＡＰＲＷＶＬＳＱＶＱＬＶＱＳＧＰＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣ
ＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＧＭＮＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＮＴＹＴＧＥＰＴＹＧＥＤ
ＦＫＧＲＦＡＦＳＬＤＴＳＡＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＦＣＡＲＦＧＮＹＶＤ
ＹＷＧＱＧＳＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶ
ＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴ
ＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰ
ＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥ
ＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨ
ＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬ
ＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫ
ＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨ
ＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

シグナル配列（１－１９）、重鎖可変領域（２０－１３５）、重鎖定常領域（１３６－４６５）

[図17]

配列番号１６：抗ＴＲＯＰ２抗体重鎖（ｈＴＩＮＡ１－Ｈ１）のアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTTAGMQWVRQAPGQGLEWMGWINTHSGV
PKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYY
CARSGFGSSYWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

シグナル配列（１－１９）、重鎖可変領域（２０－１４０）、重鎖定常領域（１４１－４７０）

[図18]

配列番号１７：抗ＴＲＯＰ２抗体軽鎖（ｈＴＩＮＡ１－Ｌ１）のアミノ酸配列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYT
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYIT
PLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

シグナル配列（１－２０）、軽鎖可変領域（２１－１２９）、軽鎖定常領域（１３０－２３４）

[図19]

配列番号２１：シグナル配列及びｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ軽鎖のアミノ酸配列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDVVLTQTPPTLSATIGQSVSI
SCRSSQSLSHTNGNTYLYWLLQRPGQPPQLLIYFVSRLESG
VPNRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDLGLYYCVQSTHVPNTF
GAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

シグナル配列（１－２０）、軽鎖可変領域（２１－１３３）、軽鎖定常領域（１３４－２３９）

[図20]

配列番号２３：シグナル配列及びｃＭＡｂ２＿ｈＩｇＧ１ＬＡＬＡ－ＰＡ重鎖のアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVKLLQSGAALEKPGASVKMSC
KASGYTFTDYWVIWVKQSHGKSLEWIGEIYPNSGATNFNAK
FKGKATLTVDKSTSTAYMELSRLTSEDSAIYYCTTYDFDYW
GQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK

シグナル配列（１－１９）、重鎖可変領域（２０－１３３）、重鎖定常領域（１３４－４６３）

[図21]

配列番号２４：Ｃｅｔｕｘｉｍａｂ重鎖全長のアミノ酸配列

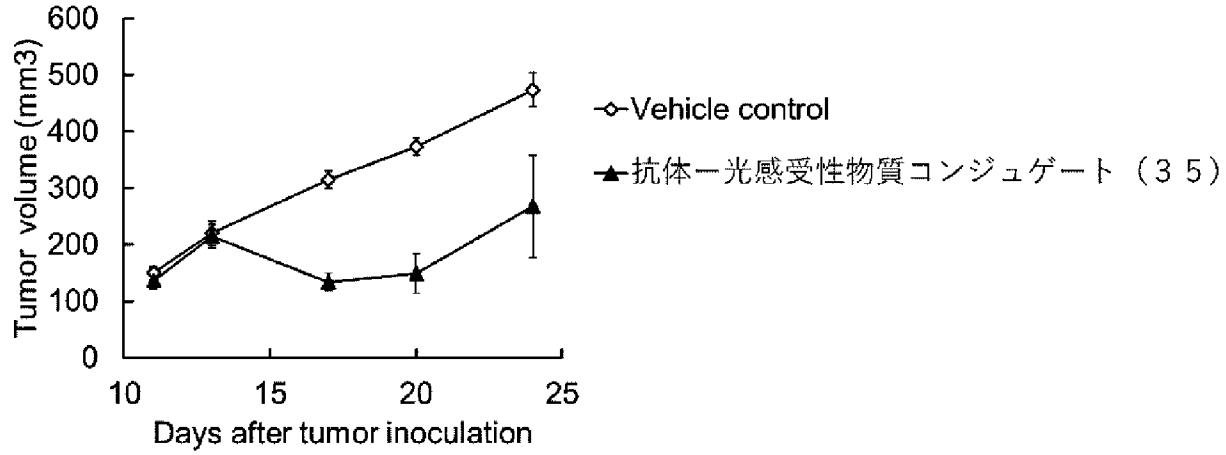
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITC
TVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPF
TSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDY
EFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

[図22]

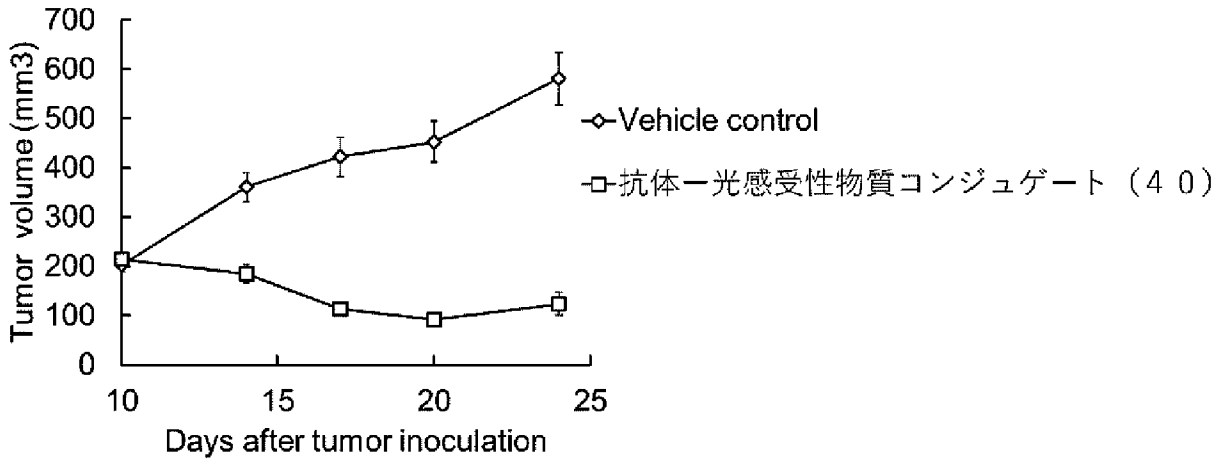
配列番号２５：Ｃｅｔｕｘｉｍａｂ軽鎖全長のアミノ酸配列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDILLTQSPVILSVSPGERVSF
SCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRF
SGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTK
LELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

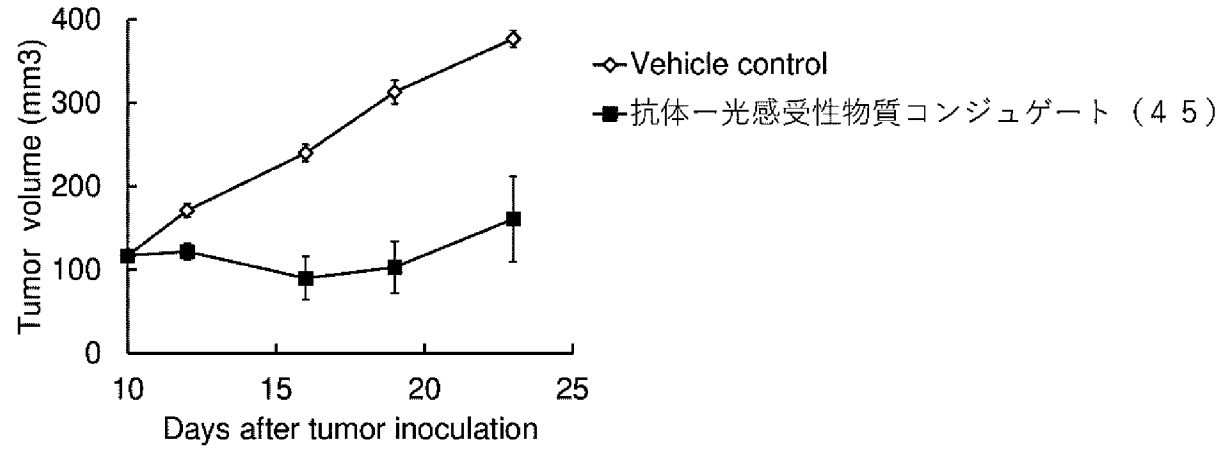
[図23]


Tumor volume (mm3)
600
500
400
300
200
100
0
10
15
20
25
Days after tumor inoculation
Vehicle control
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（３５）

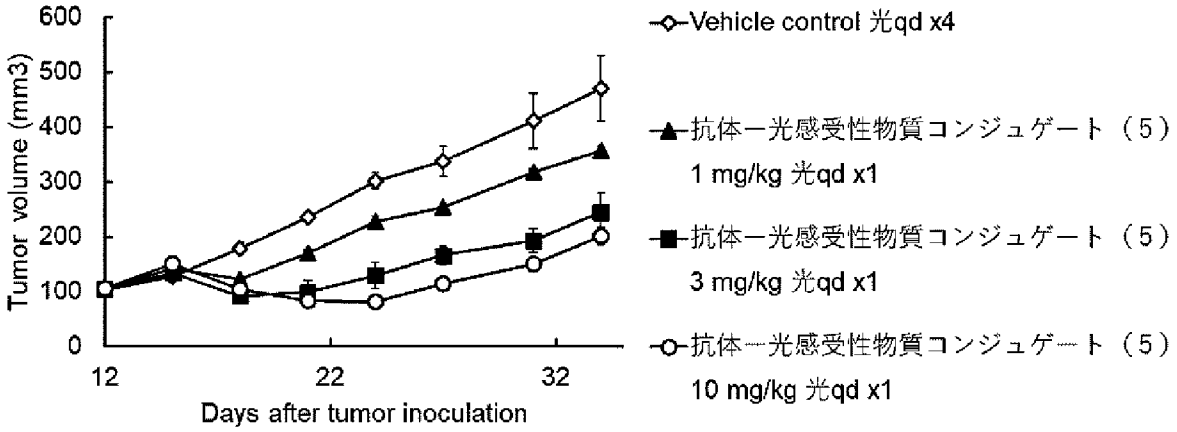
[図24]


Tumor volume (mm3)
700
600
500
400
300
200
100
0
10
15
20
25
Days after tumor inoculation
Vehicle control
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（４０）

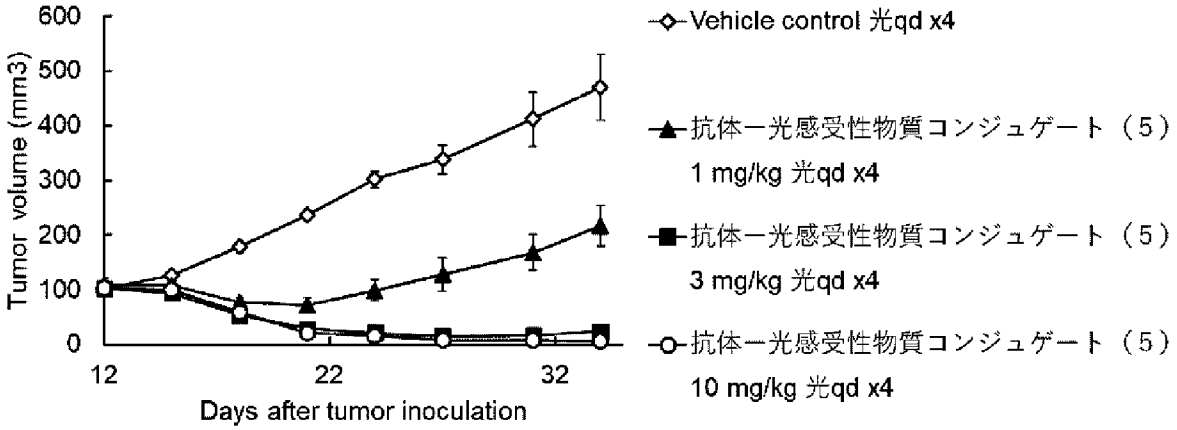
[図25]


Tumor volume (mm3)
400
300
200
100
0
10
15
20
25
Days after tumor inoculation
Vehicle control
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（４５）

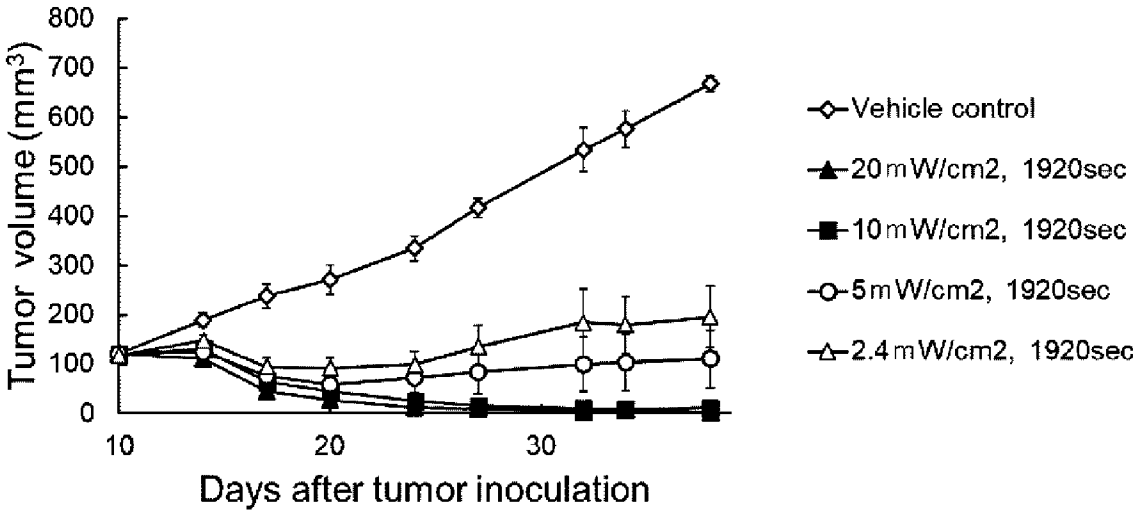
[図26A]



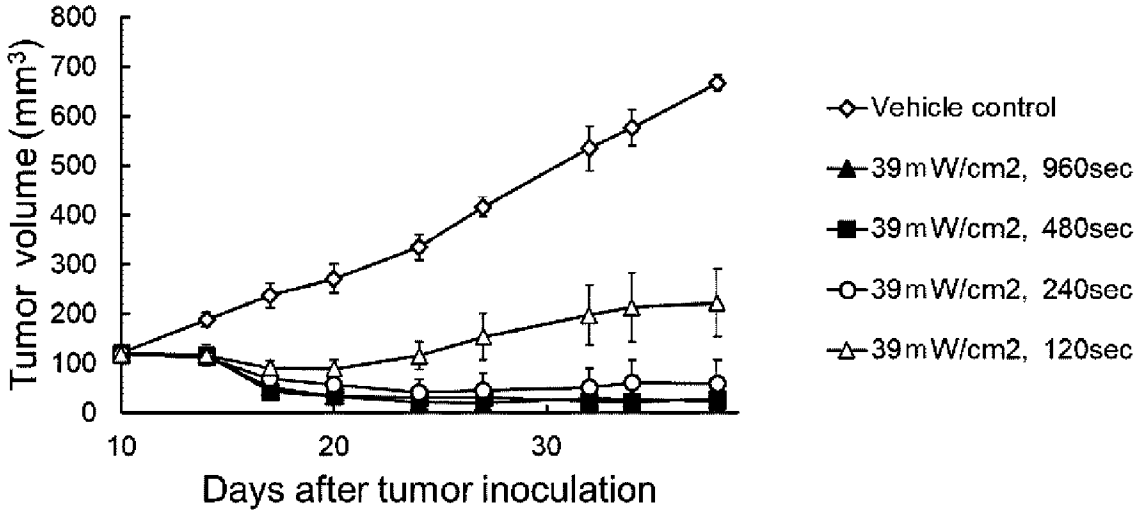
[図26B]



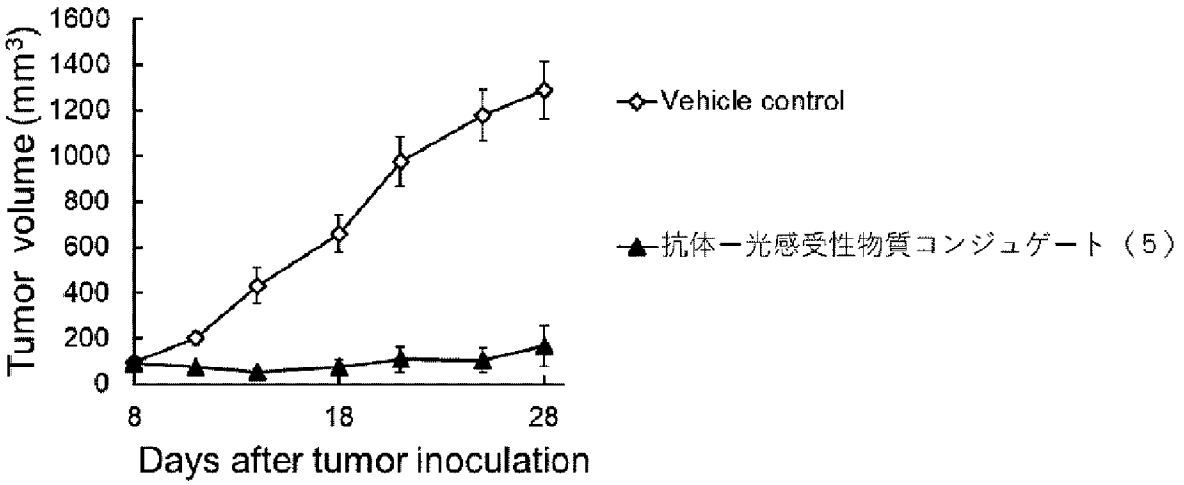
[図27]



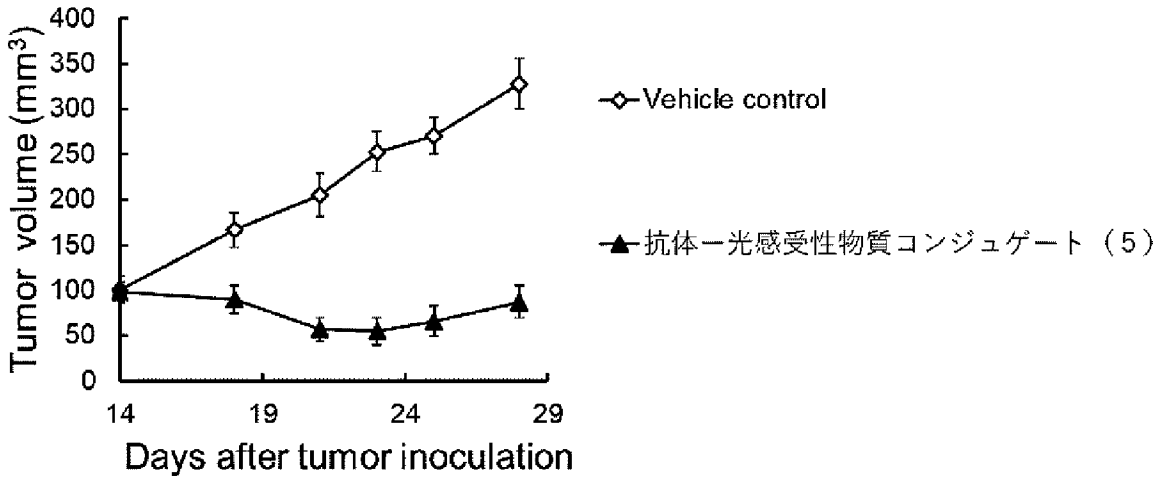
[図28]


Tumor volume (mm3)
800
700
600
500
400
300
200
100
0
10
20
30
Days after tumor inoculation
Vehicle control
39mW/cm2, 960sec
39mW/cm2, 480sec
39mW/cm2, 240sec
39mW/cm2, 120sec

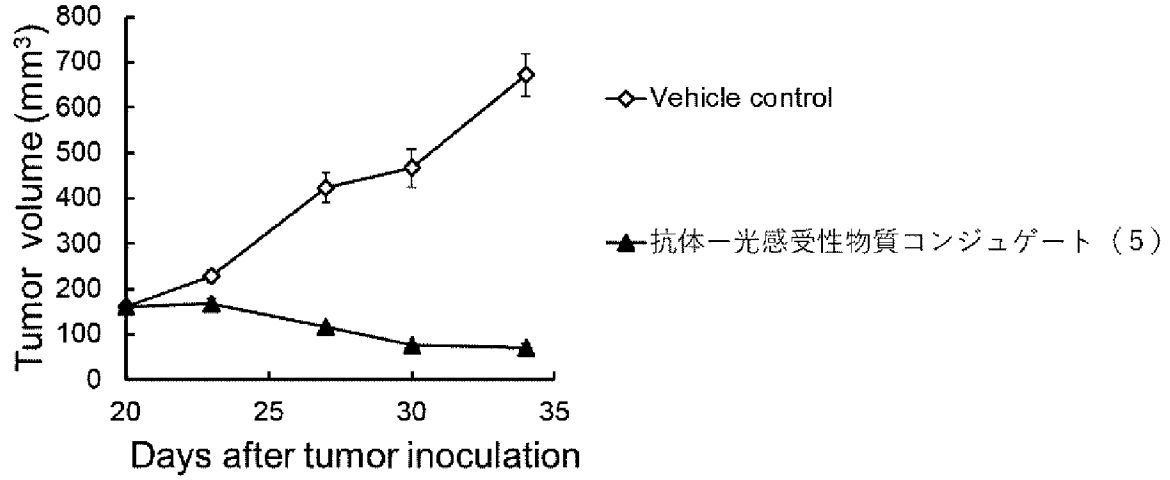
[図29]


Tumor volume (mm3)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
8
18
28
Days after tumor inoculation
Vehicle control
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（５）

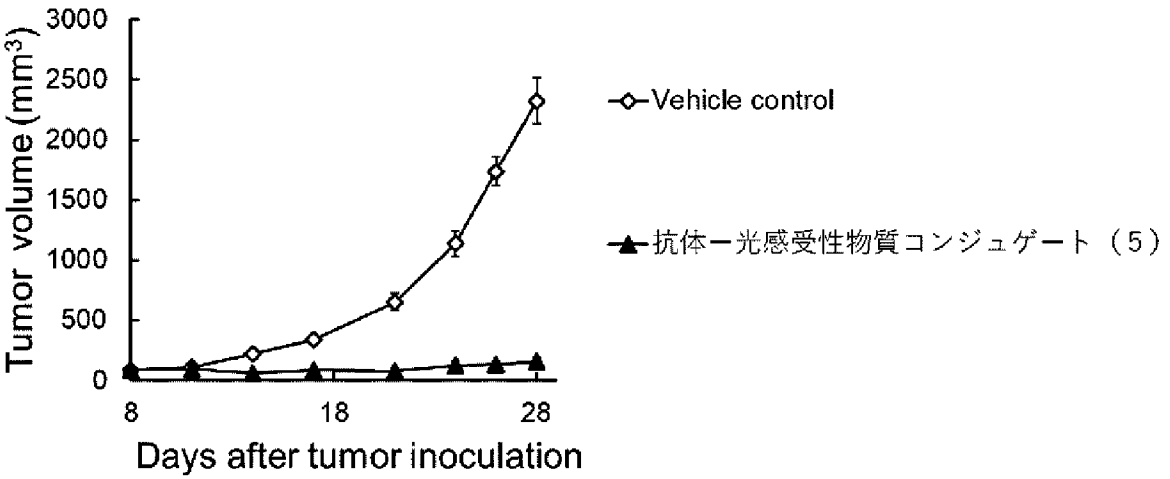
[図30]


Tumor volume (mm3)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
14
19
24
29
Days after tumor inoculation
Vehicle control
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（５）

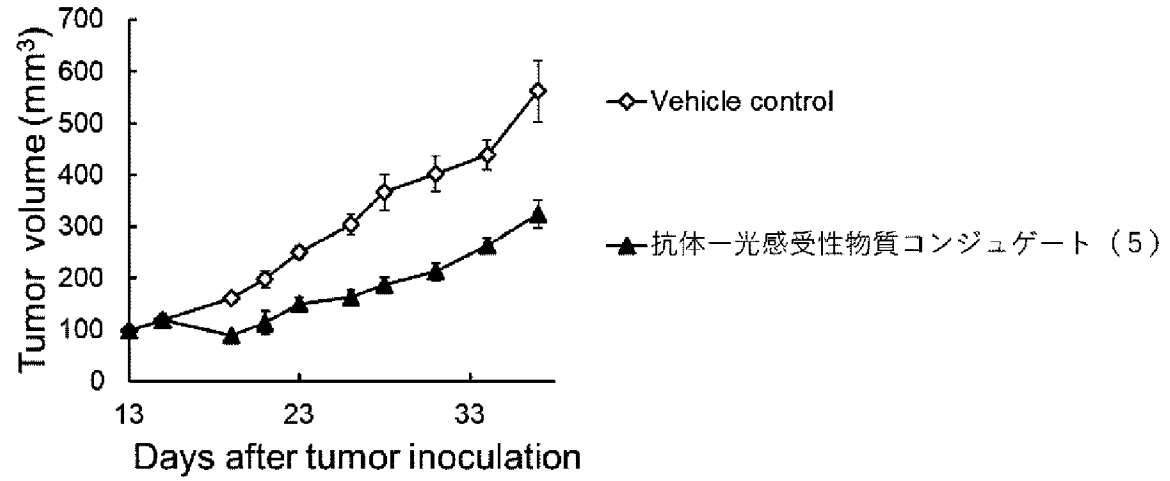
[図31]


Tumor volume (mm3)
800
700
600
500
400
300
200
100
0
20
25
30
35
Days after tumor inoculation
Vehicle control
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（5）

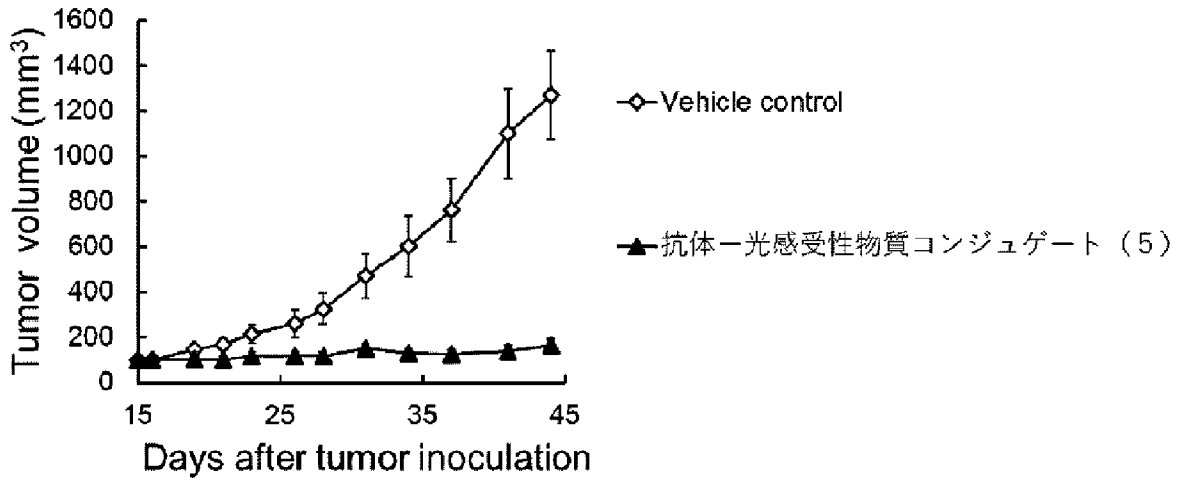
[図32]


Tumor volume (mm3)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
8
18
28
Days after tumor inoculation
Vehicle control
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（5）

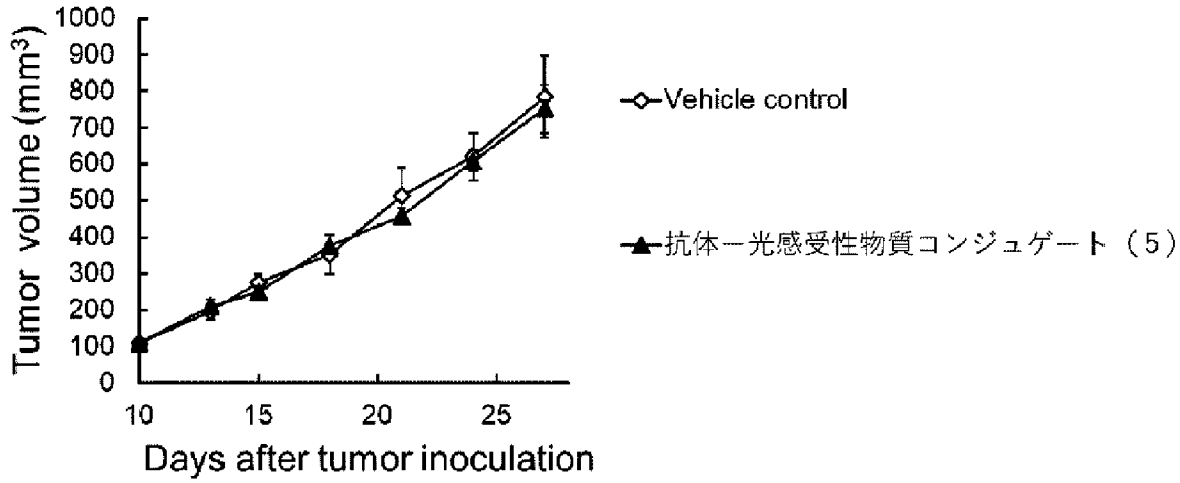
[図33]


Tumor volume (mm3)
700
600
500
400
300
200
100
0
13
23
33
Days after tumor inoculation
Vehicle control
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（5）

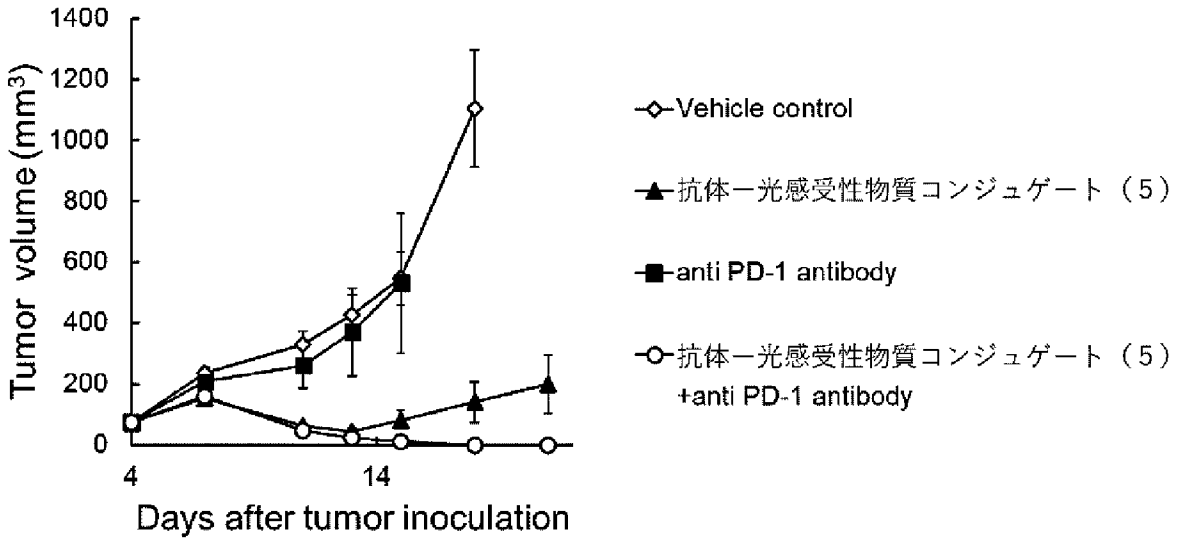
[図34]


Tumor volume (mm3)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
15
25
35
45
Days after tumor inoculation
Vehicle control
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（5）

[図35]


Tumor volume (mm3)
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
10
15
20
25
Days after tumor inoculation
Vehicle control
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（5）

[図36]


Tumor volume (mm3)
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
4
14
Days after tumor inoculation
Vehicle control
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（5）
anti PD-1 antibody
抗体ー光感受性物質コンジュゲート（5）
+anti PD-1 antibody

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/040709

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 16/30(2006.01)i; ***A61K 31/409***(2006.01)i; ***A61K 47/68***(2017.01)i; ***A61P 35/00***(2006.01)i; ***A61P 35/02***(2006.01)i; ***C07D 487/22***(2006.01)i; ***C12N 15/13***(2006.01)i
FI: C07K16/30 ZNA; A61K47/68; A61P35/00; A61P35/02; C12N15/13; C07D487/22 CSP; A61K31/409

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)

C07K16/30; A61K31/409; A61K47/68; A61P35/00; A61P35/02; C07D487/22; C12N15/13

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101143866 A (DONGHUA UNIVERSITY) 19 March 2008 (2008-03-19)	1-184
A	JP 2010-502574 A (YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT CO., LTD.) 28 January 2010 (2010-01-28)	1-184
A	KR 10-2016-0066773 A (INJE UNIVERSITY) 13 June 2016 (2016-06-13)	1-184
A	WO 2004/110255 A2 (ZHENG et al.) 23 December 2004 (2004-12-23)	1-184
A	JP 2011-516415 A (MIVENION GMBH) 26 May 2011 (2011-05-26)	1-184

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
05 December 2024	**17 December 2024**

Name and mailing address of the ISA/JP	Authorized officer
Japan Patent Office (ISA/JP) **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/040709

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/040709

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 101143866 A	19 March 2008	(Family: none)	
JP 2010-502574 A	28 January 2010	JP 2013-231039 A	
		JP 2017-39700 A	
		US 2008/0138278 A1	
		US 2012/0294801 A1	
		US 2018/0305405 A1	
		WO 2008/023378 A1	
		CA 2661319 A1	
KR 10-2016-0066773 A	13 June 2016	(Family: none)	
WO 2004/110255 A2	23 December 2004	US 2006/0171893 A1	
		US 2008/0269112 A1	
JP 2011-516415 A	26 May 2011	US 2011/0065896 A1	
		WO 2009/112488 A2	
		EP 2100621 A1	
		CA 2718244 A1	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/040709

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07K 16/30(2006.01)i; A61K 31/409(2006.01)i; A61K 47/68(2017.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; C07D 487/22(2006.01)i; C12N 15/13(2006.01)i
FI: C07K16/30 ZNA; A61K47/68; A61P35/00; A61P35/02; C12N15/13; C07D487/22 CSP; A61K31/409

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07K16/30; A61K31/409; A61K47/68; A61P35/00; A61P35/02; C07D487/22; C12N15/13

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２４年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	CN 101143866 A (DONGHUA UNIVERSITY) 19.03.2008 (2008-03-19)	1-184
A	JP 2010-502574 A (イエダ リサーチ アンド デベロップメント カンパニー リミテッド) 28.01.2010 (2010-01-28)	1-184
A	KR 10-2016-0066773 A (INJE UNIVERSITY) 13.06.2016 (2016-06-13)	1-184
A	WO 2004/110255 A2 (ZHENG et al.) 23.12.2004 (2004-12-23)	1-184
A	JP 2011-516415 A (ミフェニオン ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 26.05.2011 (2011-05-26)	1-184

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
05.12.2024	17.12.2024

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
岡部　佐知子 4B 4149
電話番号 03-3581-1101 内線 3488

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/040709

第Ⅰ欄　　ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第１ページの１．ｃの続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。

a. ☑ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
b. ☐ 国際出願日後に、国際調査のために提出された配列表（ＰＣＴ規則13の3.1(a)）
☐ 配列表が出願時の国際出願の開示の範囲を超えるものではない旨の陳述書が添付されていた。

2. ☐ この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、この国際調査報告は、WIPO標準ST.26に準拠する配列表なしで有意義な国際調査をすることができる限度において作成された。

3. 補足意見:

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2024/040709

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
CN 101143866 A	19.03.2008	（ファミリーなし）	
JP 2010-502574 A	28.01.2010	JP 2013-231039 A	
		JP 2017-39700 A	
		US 2008/0138278 A1	
		US 2012/0294801 A1	
		US 2018/0305405 A1	
		WO 2008/023378 A1	
		CA 2661319 A1	
KR 10-2016-0066773 A	13.06.2016	（ファミリーなし）	
WO 2004/110255 A2	23.12.2004	US 2006/0171893 A1	
		US 2008/0269112 A1	
JP 2011-516415 A	26.05.2011	US 2011/0065896 A1	
		WO 2009/112488 A2	
		EP 2100621 A1	
		CA 2718244 A1	