(19)日本国特許庁(JP)

# (12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7663514号
(P7663514)

(45)発行日　令和7年4月16日(2025.4.16)

(24)登録日　令和7年4月8日(2025.4.8)

| (51)国際特許分類 | | FI | | |
|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ　47/68　(2017.01)* | | Ａ６１Ｋ | 47/68 | |
| *Ｃ０７Ｋ　16/28　(2006.01)* | | Ｃ０７Ｋ | 16/28 | ＺＮＡ |
| *Ｃ０７Ｋ　16/46　(2006.01)* | | Ｃ０７Ｋ | 16/46 | |
| *Ａ６１Ｋ　31/519　(2006.01)* | | Ａ６１Ｋ | 31/519 | |
| *Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)* | | Ａ６１Ｐ | 35/00 | |

請求項の数　23　（全644頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-568870(P2021-568870)
(86)(22)出願日　令和2年5月19日(2020.5.19)
(65)公表番号　特表2022-533400(P2022-533400A)
(43)公表日　令和4年7月22日(2022.7.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/033602
(87)国際公開番号　WO2020/236817
(87)国際公開日　令和2年11月26日(2020.11.26)
審査請求日　令和5年5月18日(2023.5.18)
(31)優先権主張番号　62/850,098
(32)優先日　令和1年5月20日(2019.5.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　504389991
ノバルティス アーゲー
スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ ３５
(73)特許権者　517218767
レス ラボラトイレス セルビエル
フランス ９２２８４ スレスネス ３５ ルエ デ ベルデュン
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山 英二
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100110663

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＭＣＬ－１阻害剤抗体－薬物コンジュゲートおよび使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（１）：

Ａｂ－（Ｌ－Ｄ）$_{p}$（１）

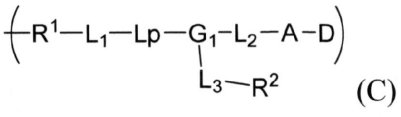
［式中、

Ａｂは、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片であり、

ｐは、１～１６の整数であり、

－（Ｌ－Ｄ）は、式（Ｃ）：

【化１】



(C)

（式中、

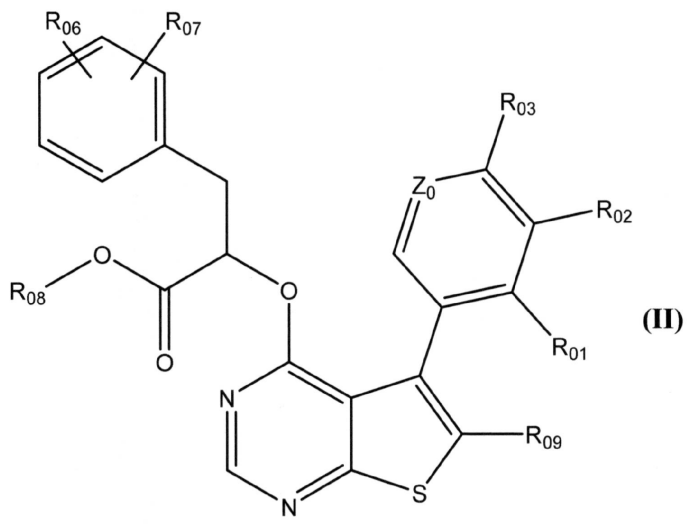
Ｒ$^{1}$は結合基であり、

Ｌ$_{1}$は架橋スペーサーであり、

Ｌ$_{p}$は、１～６個のアミノ酸を含むペプチド基であり、

ＤはＭｃｌ－１阻害剤であり、該Ｍｃｌ－１阻害剤が式（ＩＩ）：

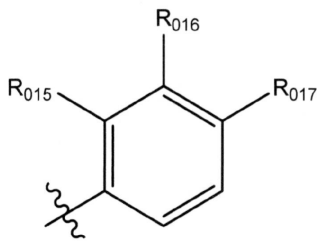
【化２】




(II)

（式中、
$Z_0$は、窒素原子または$C-R_{04}$基であり、
$R_{01}$は、ハロゲン原子、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、線状または分枝状（$C_2$～$C_6$）アルケニル基、線状または分枝状（$C_2$～$C_6$）アルキニル基、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）ハロアルキル基、ヒドロキシ基、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルコキシ基、－S－（$C_1$～$C_6$）アルキル基、シアノ基、$-Cy_{08}$、$-NR_{011}R_{011}$’であり、
$R_{02}$、$R_{03}$および$R_{04}$は互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、線状もしくは分枝状（$C_2$～$C_6$）アルケニル基、線状もしくは分枝状（$C_2$～$C_6$）アルキニル基、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）ハロアルキル、ヒドロキシ基、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルコキシ基、－S－（$C_1$～$C_6$）アルキル基、シアノ基、ニトロ基、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}R_{011}$’、$-O-Cy_{01}$、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$、－（$C_2$～$C_6$）アルケニル－$Cy_{01}$、－（$C_2$～$C_6$）アルキニル－$Cy_{01}$、－O－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}R_{011}$’、－O－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$R_{031}$、－C（O）－$OR_{011}$、－O－C（O）－$R_{011}$、－C（O）－$NR_{011}R_{011}$’、$-NR_{011}-C(O)-R_{011}$’、$-NR_{011}-C(O)-OR_{011}$’、－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}$－C（O）－$R_{011}$’、$-SO_2-NR_{011}R_{011}$’、または$-SO_2-$（$C_1$～$C_6$）アルキルであり、
あるいは対（$R_{02}$、$R_{03}$）または（$R_{03}$、$R_{04}$）は、それらが結合している炭素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、O、SおよびNから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、前記環は、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル、$-NR_{013}R_{013}$’、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$およびオキソから選択される基で必要に応じて置換されており、
$R_{06}$および$R_{07}$は互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、線状もしくは分枝状（$C_2$～$C_6$）アルケニル基、線状もしくは分枝状（$C_2$～$C_6$）アルキニル基、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）ハロアルキル、ヒドロキシ基、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルコキシ基、－S－（$C_1$～$C_6$）アルキル基、シアノ基、ニトロ基、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}R_{011}$’、$-O-Cy_{01}$、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$、－（$C_2$～$C_6$）アルケニル－$Cy_{01}$、－（$C_2$～$C_6$）アルキニル－$Cy_{01}$、－O－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$R_{012}$、－C（O）－$OR_{011}$、－O－C（O）－$R_{011}$、－C（O）－$NR_{011}R_{011}$’、$-NR_{011}-C(O)-R_{011}$’、$-NR_{011}-C(O)-OR_{011}$’、－（$C_1$～$C_6$）ア

ルキル－$NR_{011}$－C（O）－$R_{011}$’、－$SO_2$－$NR_{011}R_{011}$’、または－$SO_2$－（$C_1$～$C_6$）アルキルであり、
あるいは対（$R_{06}$、$R_{07}$）は、２個の隣接する炭素原子と縮合されたとき、それらが結合している炭素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、前記得られた環は、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、－$NR_{013}R_{013}$’、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$およびオキソから選択される基で必要に応じて置換されており、
$R_{08}$は、水素原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_8$）アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール－（$C_1$～$C_6$）アルキル基またはヘテロアリール（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{09}$は、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、線状または分枝状（$C_2$～$C_6$）アルケニル基、線状または分枝状（$C_2$～$C_6$）アルキニル基、－$Cy_{02}$、－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$Cy_{02}$、－（$C_2$～$C_6$）アルケニル－$Cy_{02}$、－（$C_2$～$C_6$）アルキニル－$Cy_{02}$、－$Cy_{02}$－$Cy_{03}$、－（$C_2$～$C_6$）アルキニル－Ｏ－$Cy_{02}$、－$Cy_{02}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－Ｏ－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{03}$、ハロゲン原子、シアノ基、－C（O）－$R_{014}$、－C（O）－$NR_{014}R_{014}$’であり、
$R_{011}$および$R_{011}$’は互いに独立して、水素原子、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、または－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$であり、
あるいは対（$R_{011}$、$R_{011}$’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、前記窒素原子に加えて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、前記Ｎ原子は、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基で必要に応じて置換されており、ここで、前記線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基の炭素原子のうちの１個または複数は、必要に応じて重水素化されており、
$R_{012}$は、－$Cy_{05}$、－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{06}$、－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－Ｏ－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{06}$、－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{06}$、－$Cy_{05}$－$Cy_{06}$－Ｏ－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{07}$、－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{09}$、－ＮＨ－C（O）－ＮＨ－$R_{011}$、－C（O）－$NR_{011}R_{011}$’、－$NR_{011}R_{011}$’、－$OR_{011}$、－$NR_{011}$－C（O）－$R_{011}$’、－Ｏ－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$OR_{011}$、－$SO_2$－$R_{011}$、または－C（O）－$OR_{011}$であり、
$R_{013}$、$R_{013}$’、$R_{014}$および$R_{014}$’は互いに独立して、水素原子、または必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$Cy_{01}$、$Cy_{02}$、$Cy_{03}$、$Cy_{05}$、$Cy_{06}$、$Cy_{07}$および$Cy_{08}$は互いに独立して、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基であり、それらのそれぞれは、必要に応じて置換されており、
$Cy_{09}$は
【化３】




であり、

$R_{015}$は、水素原子；－（$CH_2$）$_{p0}$－O－（$CHR_{018}$－$CHR_{019}$－O）$_{q0}$－$R_{020}$基；線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルコキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基；－$U_0$－（$CH_2$）$_{q0}$－$NR_{021}R_{021}$’基；または－（$CH_2$）$_{r0}$－$U_0$－（$CH_2$）$_{s0}$－ヘテロシクロアルキル基であり、

$R_{016}$は、水素原子；ヒドロキシ基；ヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基；－（$CH_2$）$_{r0}$－$U_0$－（$CH_2$）$_{s0}$－ヘテロシクロアルキル基；（$CH_2$）$_{r0}$－$U_0$－$V_0$－O－P（O）（$OR_{020}$）$_2$基；－O－P（O）（$O^-M^+$）$_2$基；－O－S（O）$_2$O$R_{020}$基；－S（O）$_2$O$R_{020}$基；－（$CH_2$）$_{p0}$－O－（$CHR_{018}$－$CHR_{019}$－O）$_{q0}$－$R_{020}$基；－（$CH_2$）$_{p0}$－O－C（O）－$NR_{022}R_{023}$基；または－$U_0$－（$CH_2$）$_{q0}$－$NR_{021}R_{021}$’基であり、

$R_{017}$は、水素原子；－（$CH_2$）$_{p0}$－O－（$CHR_{018}$－$CHR_{019}$－O）$_{q0}$－$R_{020}$基；－$CH_2$－P（O）（$OR_{020}$）$_2$基、－O－P（O）（$OR_{020}$）$_2$基；－O－P（O）（$O^-M^+$）$_2$基；ヒドロキシ基；ヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基；－（$CH_2$）$_{r0}$－$U_0$－（$CH_2$）$_{s0}$－ヘテロシクロアルキル基；－$U_0$－（$CH_2$）$_{q0}$－$NR_{021}R_{021}$’基；またはアルドン酸であり、

$M^+$は、薬学的に許容される一価カチオンであり、

$U_0$は、結合または酸素原子であり、

$V_0$は、－（$CH_2$）$_{s0}$－基または－C（O）－基であり、

$R_{018}$は、水素原子または（$C_1$～$C_6$）アルコキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、

$R_{019}$は、水素原子またはヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、

$R_{020}$は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、

$R_{021}$および$R_{021}$’は互いに独立して、水素原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、またはヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、

あるいは対（$R_{021}$、$R_{021}$’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、前記窒素原子に加えて、O、SおよびNから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、前記得られた環は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基で必要に応じて置換されており、

$R_{022}$は、（$C_1$～$C_6$）アルコキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基、－（$CH_2$）$_{p0}$－N$R_{024}R_{024}$’基または－（$CH_2$）$_{p0}$－O－（$CHR_{018}$－$CHR_{019}$－O）$_{q0}$－$R_{20}$基であり、

$R_{023}$は、水素原子または（$C_1$～$C_6$）アルコキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、

あるいは対（$R_{022}$、$R_{023}$）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～１８個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、前記窒素原子に加えて、O、SおよびNから選択される１～５個のヘテロ原子を含み、ここで、前記得られた環は、水素原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基またはヘテロシクロアルキル基で必要に応じて置換されており、

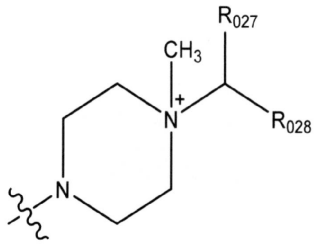
$R_{024}$および$R_{024}$’は互いに独立して、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、

あるいは対（$R_{024}$、$R_{024}$’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員から構成される芳香族または非芳香族環を形成し、これは、前記窒素原子に加えて、O、SおよびNから選択される１～３個のヘテロ原子を含んでよく、ここで、前記得られた環は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基で必要に応じて置換されており、

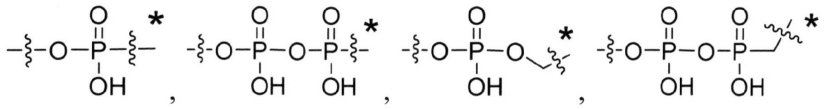
$R_{027}$は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、

$R_{028}$は、－O－P（O）（$O^-$）（$O^-$）基、－O－P（O）（$O^-$）（$OR_{030}$）基、－O－P（O）（$OR_{030}$）（$OR_{030}$’）基、－（$CH_2$）$_{p0}$－O－$SO_2$－$O^-$基、－（$CH_2$）$_{p0}$－$SO_2$－$O^-$基、－（$CH_2$）$_{p0}$－O－$SO_2$－$OR_{030}$基、－$Cy_{010}$、－（$CH_2$）$_{p0}$－$SO_2$－$OR_{030}$基、－O－C（O）－$R_{029}$基、－O－C（O）－$OR_{029}$基または－O－C（O）－$NR_{029}R_{029}$’基であり、

$R_{029}$および$R_{029}$’は互いに独立して、水素原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基または線状もしくは分枝状アミノ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{030}$および$R_{030}$’は互いに独立して、水素原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基またはアリール（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{031}$は
【化４】

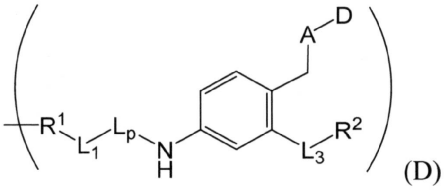



であり、
$p_0$は、０、１、２または３に等しい整数であり、
$q_0$は、１、２、３または４に等しい整数であり、
$r_0$および$s_0$は、独立して０または１に等しい整数であり、
$R_{03}$、$R_{09}$および$R_{012}$のうちの１つは、前記架橋スペーサーに共有結合されている）
の化合物もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／または前述のいずれかの薬学的に許容される塩を含み、
$G_1$－$L_2$－Ａは自壊性スペーサーであり、
$L_2$は、結合、メチレン、ネオペンチレンまたは$C_2$～$C_3$アルケニレンであり、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【化５】

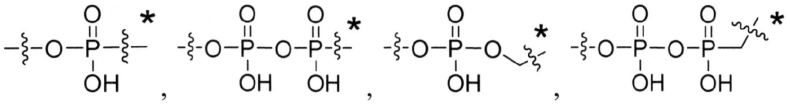



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$CH_3$）$CH_2CH_2$Ｎ（$CH_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$CH_3$）Ｃ（$R^a$）$_2$Ｃ（$R^a$）$_2$Ｎ（$CH_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、
ここで、各$R^a$は、Ｈ、$C_1$～$C_6$アルキルおよび$C_3$～$C_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
$L_3$はスペーサー部分であり、
$R^2$は親水性部分である）
のものである］
の抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項２】
－（Ｌ－Ｄ）が、式（Ｄ）：

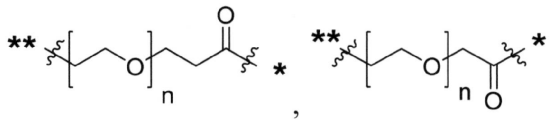
【化６】



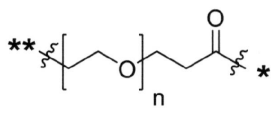
（式中、
Ｒ$^{1}$は結合基であり、
Ｌ$_{1}$は架橋スペーサーであり、
Ｌｐは、１～６個のアミノ酸を含むペプチド基であり、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【化７】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$Ｃ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、
ここで、各Ｒ$^{a}$は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルおよびＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
Ｌ$_{3}$はスペーサー部分であり、
Ｒ$^{2}$は親水性部分である）
のものである、請求項１に記載の抗体－薬物コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
（１）Ｌ$_{1}$が、
【化８】

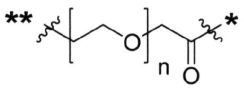


または＊－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ（ＯＨ）－＊＊を含み、
ここで、各ｎは、１～１２の整数であり、ここで、Ｌ$_{1}$の＊は、Ｌｐとの直接結合点または間接結合点を示し、Ｌ$_{1}$の＊＊は、Ｒ$^{1}$との直接結合点または間接結合点を示す、
（２）Ｌ$_{1}$が、
【化９】

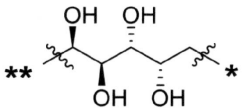


であり、ｎが、１～１２の整数であり、またはｎが１であり、またはｎが１２であり、ここで、Ｌ$_{1}$の＊は、Ｌｐとの直接結合点または間接結合点を示し、Ｌ$_{1}$の＊＊は、Ｒ$^{1}$との

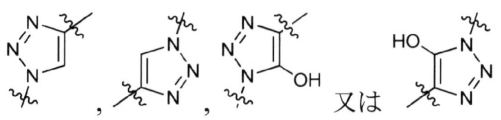
直接結合点または間接結合点を示す、
（３）$L_1$が、
【化１０】



であり、ｎが、１～１２の整数であり、ここで、$L_1$の＊は、Ｌｐとの直接結合点または間接結合点を示し、$L_1$の＊＊は、$R^1$との直接結合点または間接結合点を示す、
（４）$L_1$が、
【化１１】

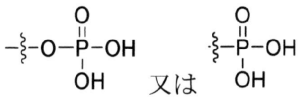


を含み、ここで、$L_1$の＊は、Ｌｐとの直接結合点または間接結合点を示し、$L_1$の＊＊は、$R^1$との直接結合点または間接結合点を示す、又は、
（５）$L_1$が、
＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$Ｏ（$CH_2$）$_m$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（$CH_2$）$_m$ＳＳＣ（$R^3$）$_2$（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$R^3$（$CH_2$）$_m$Ｎ$R^3$Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$CH_2$）$_m$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$ＮＨ（$CH_2$）$_m$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$ＮＨ（$CH_2$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$$X_1$（$CH_2$）$_m$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$$X_1$（$CH_2$）$_n$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_n$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_n$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_n$$X_1$（$CH_2$）$_n$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_n$$X_1$（$CH_2$）$_n$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$CH_2$）$_m$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$Ｃ（$R^3$）$_2$－＊＊または＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$CH_2$）$_m$－＊＊を含む架橋スペーサーであり、ここで、$L_1$の＊は、Ｌｐとの直接結合点または間接結合点を示し、$L_1$の＊＊は、$R^1$との直接結合点または間接結合点を示し、
$X_1$は、
【化１２】

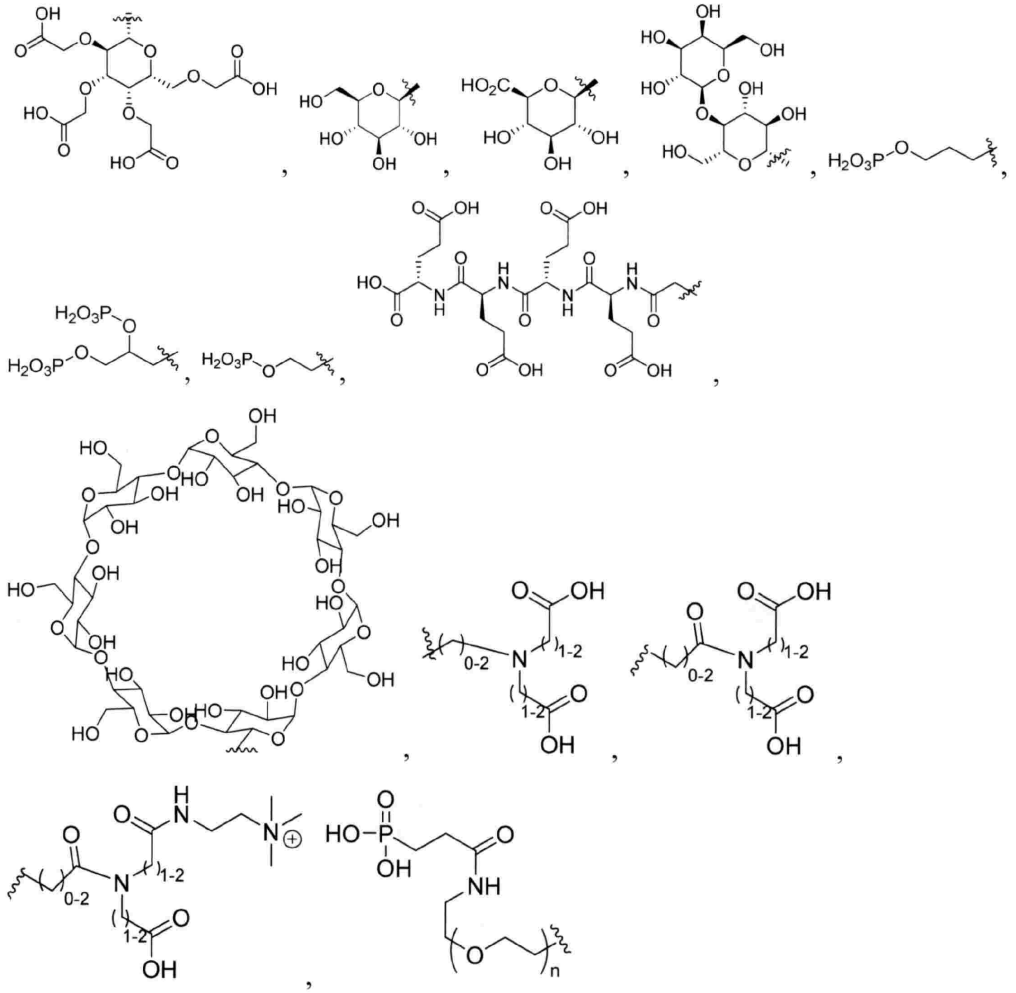



であり、
各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０から独立して選択され、
各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０から独立して選択され、
各ｔは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５

、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９および３０から独立して選択され、
各Ｒ$^{3}$は、ＨおよびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択される、
請求項１または２に記載の抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項４】
（１）Ｒ$^{2}$が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、ポリオール、ポリサルコシン、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の
【化１３】

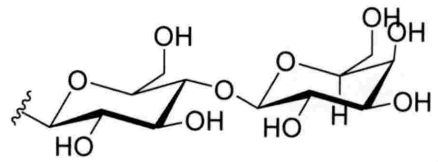



基で置換されたＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキルを含む親水性部分である、
（２）Ｒ$^{2}$が、
【化１４】

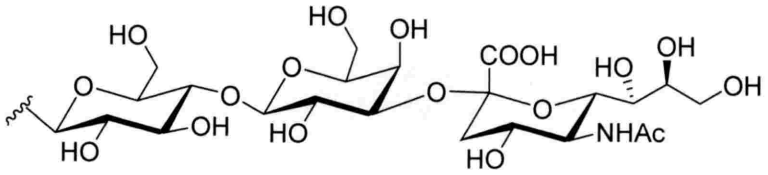


（式中、ｎは、１～６の間の整数である）、

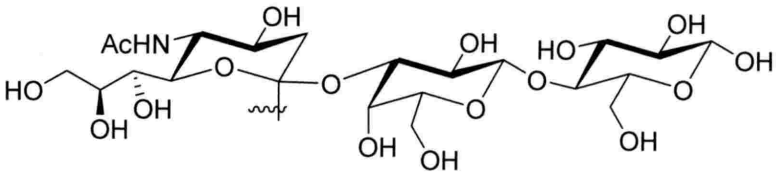
【化１５】



,



, 又は

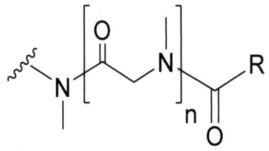


である、

（３）前記親水性部分が、

（ｉ）ポリサルコシン、例えば、以下の部分：

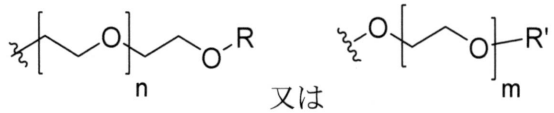
【化１６】



（式中、ｎは、３～２５の間の整数であり、Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである）を含むポリサルコシン、または

（ｉｉ）式：

【化１７】



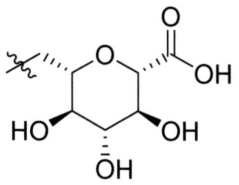
のポリエチレングリコール：

（式中、Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＲ$_a$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ$_a$または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_a$であり、Ｒ’は、ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＲ$_a$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ$_a$または－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_a$であり、ここで、Ｒ$_a$は、ＨまたはＯＨもしくはＣ$_{1～4}$アルコキシルのいずれかで必要に応じて置換されたＣ$_{1～4}$アルキルであり、ｍおよびｎのそれぞれは、独立して２～２５の間の整数である）により表される部分

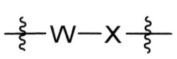
を含む、又は、

（４）前記親水性部分が、

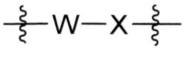
【化１８】



を含む、
請求項１から３のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項５】
（ｉ）Ｌ$_3$が、構造
【化１９】

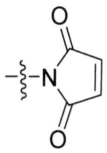


（式中、
Ｗは、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｏ－、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ$^b$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－、
－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）－、
－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－またはＮＨ－であり、ここで、各Ｒ$^b$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、
Ｘは、結合、トリアゾリルまたは－ＣＨ$_2$－トリアゾリル－である）
を有するスペーサー部分であり、または
（ｉｉ）Ｌ$_3$が、構造
【化２０】



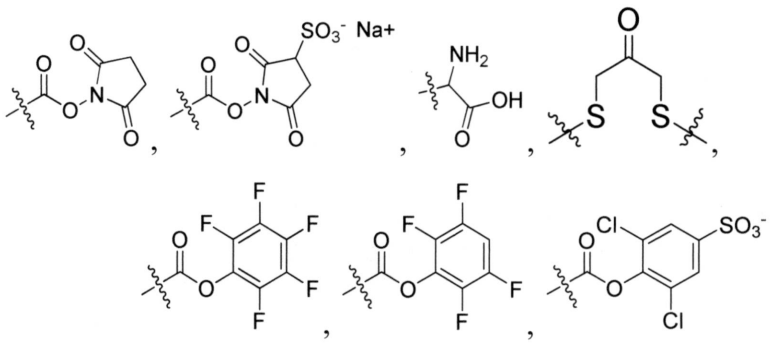
（式中、
Ｗは、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｏ－、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ$^b$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－、
－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）－、
－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－、
－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、
－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、
－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－またはＮＨ－であり、ここで、各Ｒ$^b$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、
Ｘは、－ＣＨ$_2$－トリアゾリル－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－ＯＣ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＮＨ－

、－Ｃ$_{4～6}$シクロアルキレン－ＯＣ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＮＨ－、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＮＨ－、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$－または－ＣＨ$_2$－トリアゾリル－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－ＯＣ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$－であり、ここで、各ｎは独立して、１、２または３である）
を有するスペーサー部分である、請求項１から４のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項６】
（１）前記結合基が、少なくとも１つの反応性基を含む反応により形成される、
（２）前記結合基が、
前記架橋スペーサーに結合されている第１の反応性基と、
前記抗体または抗原結合性断片に結合されているか、または前記抗体または抗原結合性断片のアミノ酸残基である第２の反応性基と
を反応させることにより形成され、
（３）前記反応性基のうちの少なくとも１つは、
チオール、
マレイミド、
ハロアセトアミド、
アジド、
アルキン、
シクロオクテン、
トリアリールホスフィン、
オキサノルボルナジエン、
シクロオクチン、
ジアリールテトラジン、
モノアリールテトラジン、
ノルボルネン、
アルデヒド、
ヒドロキシルアミン、
ヒドラジン、
ＮＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－、
ケトン、
ビニルスルホン、
アジリジン、
アミノ酸残基、
【化２１】



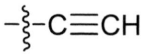
、－ＯＮＨ$_2$、－ＮＨ$_2$、

【化２２】



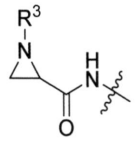
、－Ｎ３、

【化２３】



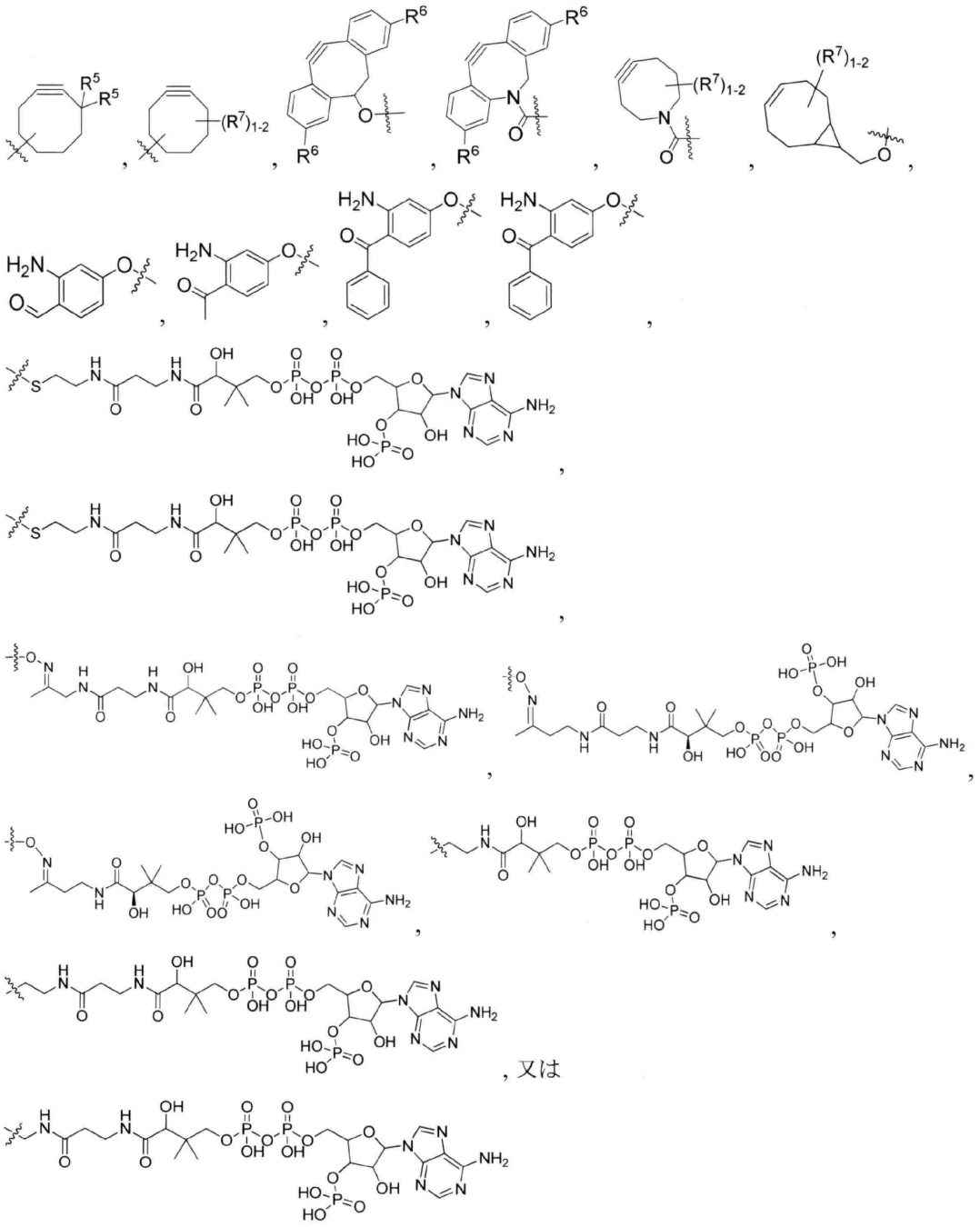
、－ＳＨ、－ＳＲ３、－ＳＳＲ４、－Ｓ（＝Ｏ）２（ＣＨ＝ＣＨ２）、－（ＣＨ２）２Ｓ（＝Ｏ）２（ＣＨ＝ＣＨ２）、－ＮＨＳ（＝Ｏ）２（ＣＨ＝ＣＨ２）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２Ｂｒ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２Ｉ、

【化２４】



、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨ２、

【化２５】



を含み、

ここで、

各Ｒ$^{3}$は、ＨおよびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択され、

各Ｒ$^{4}$は、２－ピリジルまたは４－ピリジルであり、

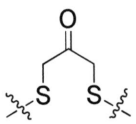
各Ｒ$^{5}$は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｆ、Ｃｌおよび－ＯＨから独立して選択され、

各Ｒ$^{6}$は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｆ、Ｃｌ、－ＮＨ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$および－ＯＨから独立して選択され、

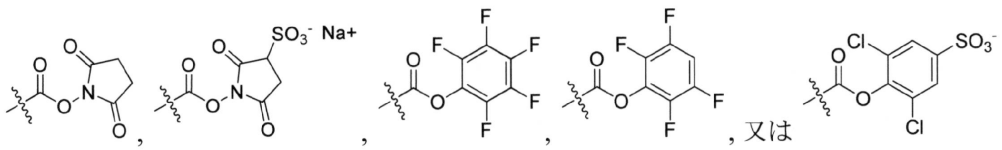
各Ｒ$^{7}$は、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、フルオロ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたベンジルオキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたベンジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたＣ$_{1～4}$アルコキシおよび－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたＣ$_{1～4}$アルキルから独立して選択される、

（４）前記第１の反応性基および第２の反応性基は、

チオールおよびマレイミド、
チオールおよびハロアセトアミド、
チオールおよびビニルスルホン、
チオールおよびアジリジン、
アジドおよびアルキン、
アジドおよびシクロオクチン、
アジドおよびシクロオクテン、
アジドおよびトリアリールホスフィン、
アジドおよびオキサノルボルナジエン、
ジアリールテトラジンおよびシクロオクテン、
モノアリールテトラジンおよびノルボルネン、
アルデヒドおよびヒドロキシルアミン、
アルデヒドおよびヒドラジン、
アルデヒドおよび$NH_2-NH-C(=O)-$、
ケトンおよびヒドロキシルアミン、
ケトンおよびヒドラジン、
ケトンおよび$NH_2-NH-C(=O)-$、
ヒドロキシルアミンおよび
【化２６】

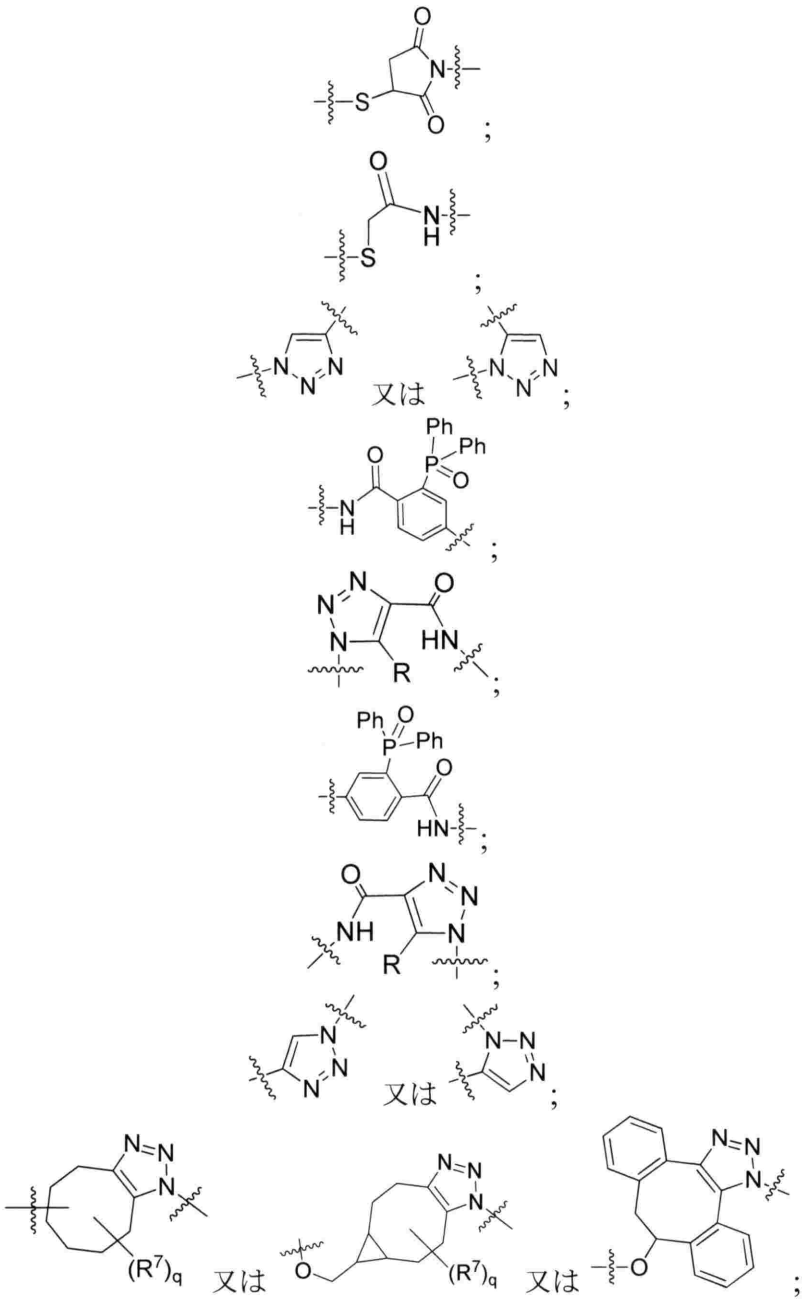


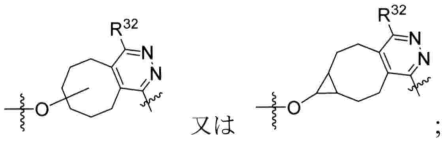
、
アミンおよび
【化２７】

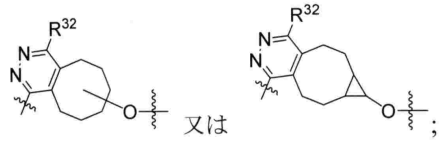


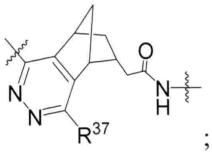
、または
$Co_A$およびセリン残基
を含む、又は、
（５）前記結合基が、

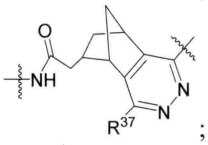
【化２８】

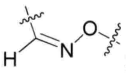


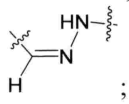

R32
N
N
O
又は
R32
N
N
O
;

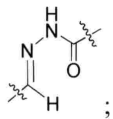

R32
N
N
O
又は
R32
N
N
O
;

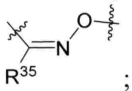

O
N
H
N
N
R37
;

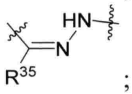

O
NH
N
N
R37
;

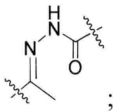

H
N
O
;

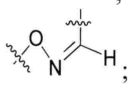

HN
N
H
;

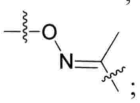

H
N
N
O
H
;

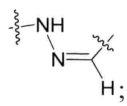

O
N
R35
;

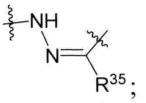

HN
N
R35
;

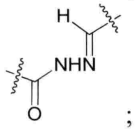

H
N
N
O
;

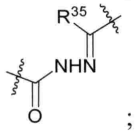

O
N
H
;

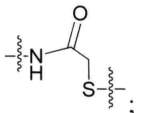

O
N
;

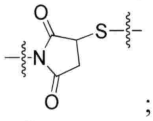

NH
N
H
;

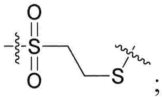

;

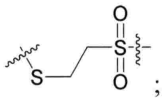

;

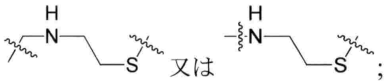

;

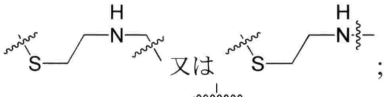

;

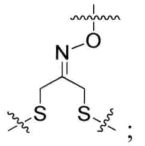

;


;

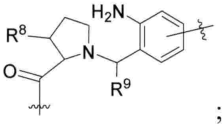

;

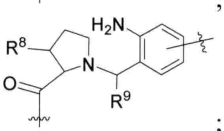

;

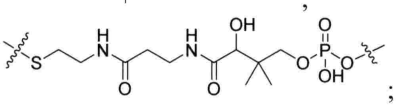

;

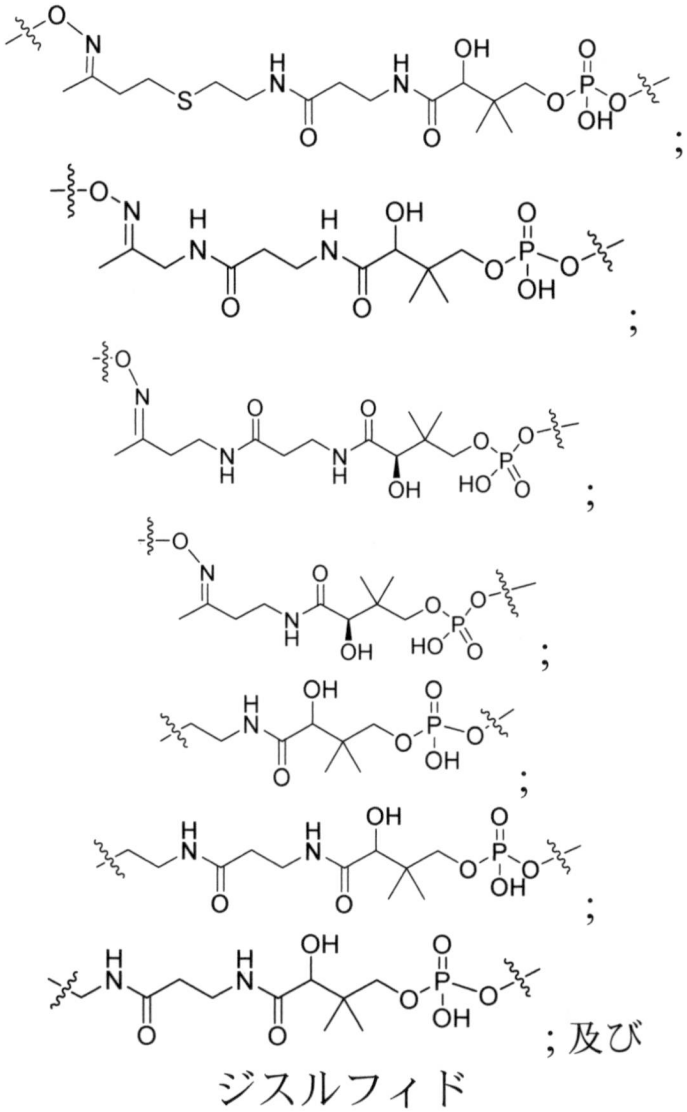

;

アミド;


;


;


;



ジスルフィド

から選択される基を含み、

ここで、

$R^{32}$は、H、$C_{1\sim4}$アルキル、フェニル、ピリミジンまたはピリジンであり、

$R^{35}$は、H、$C_{1\sim6}$アルキル、フェニル、または１～３個の－ＯＨ基で置換された$C_{1\sim4}$アルキルであり、

各$R^{7}$は、H、$C_{1\sim6}$アルキル、フルオロ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたベンジルオキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたベンジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換された$C_{1\sim4}$アルコキシおよび－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換された$C_{1\sim4}$アルキルから独立して選択され、

$R^{37}$は、H、フェニルおよびピリジンから独立して選択され、

ｑは、０、１、２または３であり、

$R^{8}$は、Ｈまたはメチルであり、

$R^{9}$は、H、$-CH_3$またはフェニルである、請求項１から５のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項７】

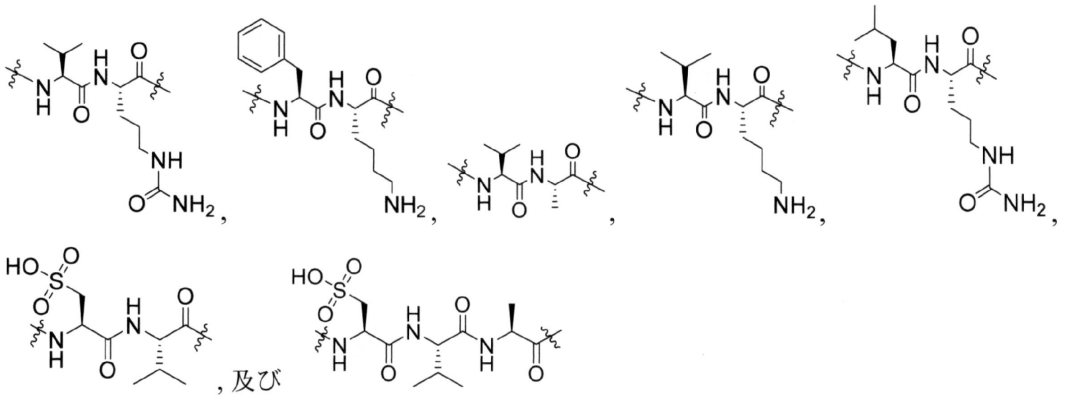
（１）Ｌｐによって表される前記ペプチド基が、１～４個のアミノ酸残基、１～３個のアミノ酸残基、または１個もしくは２個のアミノ酸残基を含み、付随的に、前記アミノ酸残基は、Ｌ－グリシン（Ｇｌｙ）、Ｌ－バリン（Ｖａｌ）、Ｌ－シトルリン（Ｃｉｔ）、Ｌ

－システイン酸（スルホ－Ａｌａ）、Ｌ－リシン（Ｌｙｓ）、Ｌ－イソロイシン（Ｉｌｅ）、Ｌ－フェニルアラニン（Ｐｈｅ）、Ｌ－メチオニン（Ｍｅｔ）、Ｌ－アスパラギン（Ａｓｎ）、Ｌ－プロリン（Ｐｒｏ）、Ｌ－アラニン（Ａｌａ）、Ｌ－ロイシン（Ｌｅｕ）、Ｌ－トリプトファン（Ｔｒｐ）およびＬ－チロシン（Ｔｙｒ）から選択される、

（２）前記ペプチド基が、Ｖａｌ－Ｃｉｔ、Ｐｈｅ－Ｌｙｓ、Ｖａｌ－Ａｌａ、Ｖａｌ－Ｌｙｓ、Ｌｅｕ－Ｃｉｔ、スルホ－Ａｌａ－Ｖａｌおよび／またはスルホ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ａｌａを含む、又は、

（３）Ｌｐが、

【化２９】



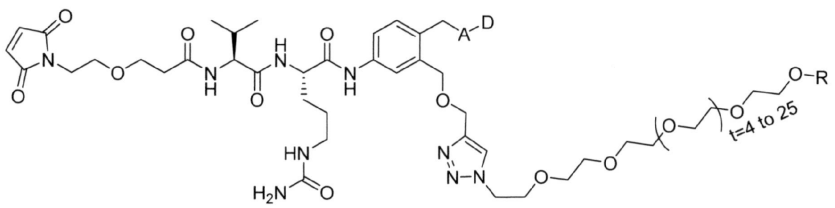

から選択される、請求項１から６のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項８】

－（Ｌ－Ｄ）が、式：

（１）

【化３０】

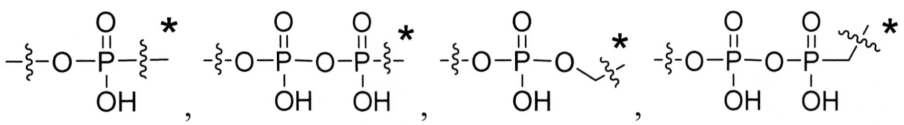



（式中、

Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、

Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

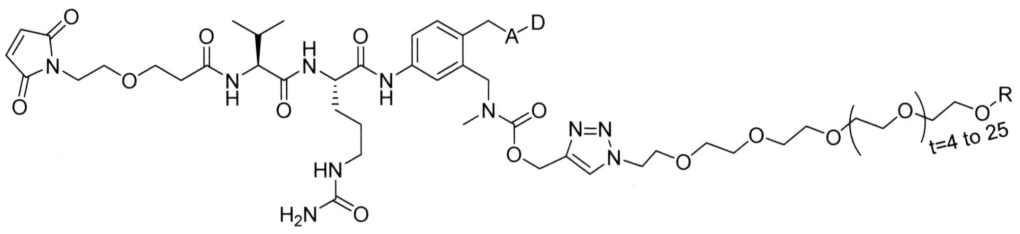
【化３１】



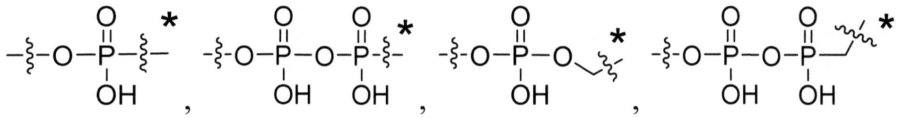
、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、

ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立し

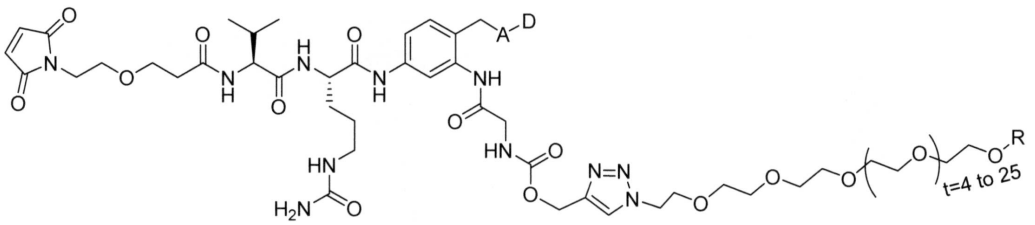
て選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
（２）
【化３２】



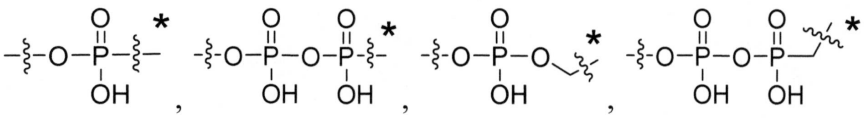
（式中、
Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【化３３】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、
ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
（３）
【化３４】

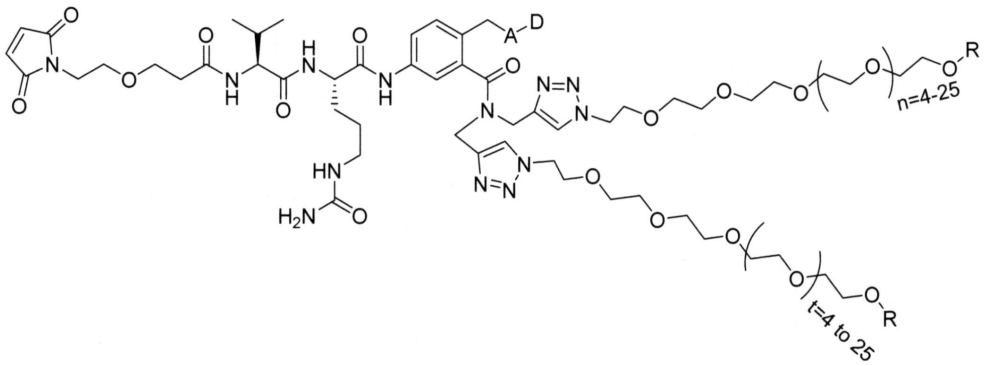


（式中、
Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【化３５】

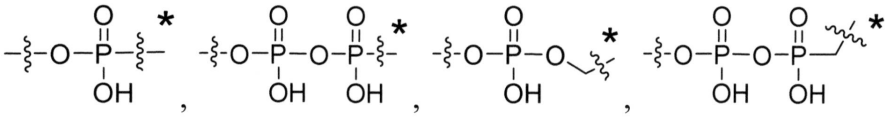


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝

Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、
　ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキルおよびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
　ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
　（４）
【化３６】

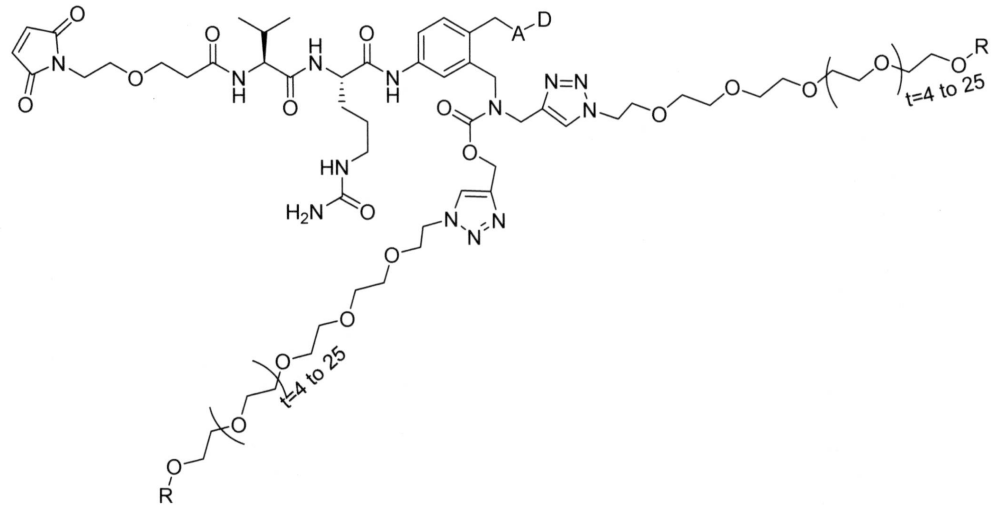



（式中、
各Ｒは、Ｈ、－ＣＨ３および－ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）ＯＨから独立して選択され、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【化３７】



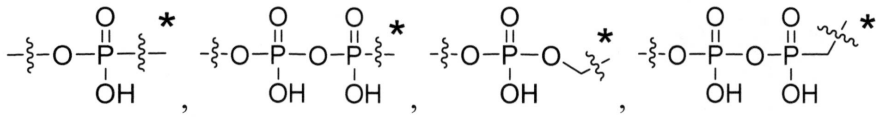

、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、
　ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキルおよびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
　ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
　（５）

【化３８】



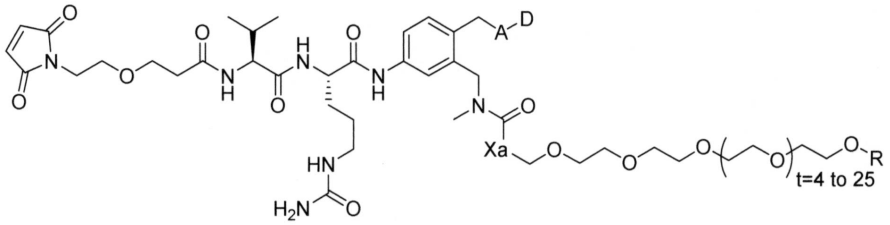

（式中、
各Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$および－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨから独立して選択され、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【化３９】



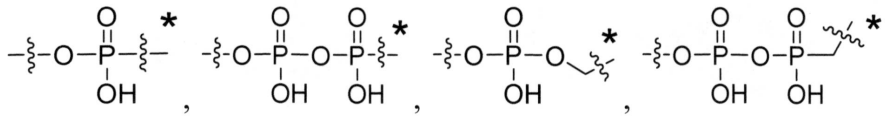
、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、
ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
（６）

【化４０】




（式中、
Ｘａは、－ＣＨ$_2$－、－ＯＣＨ$_2$－、－ＮＨＣＨ$_2$－または－ＮＲＣＨ$_2$－であり、各Ｒは独立して、Ｈ、－ＣＨ$_3$または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【化４１】



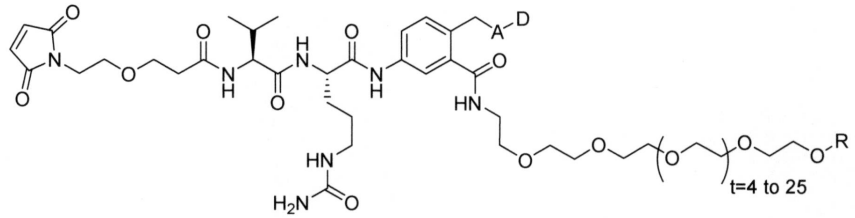
、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、

ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキルおよびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、

ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）

（７）

【化４２】

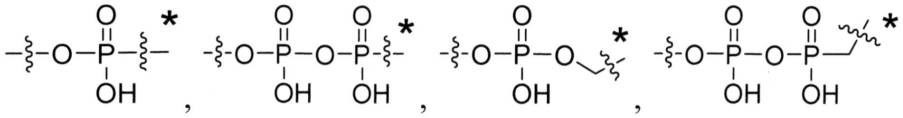



（式中、

Ｒは、Ｈ、－ＣＨ３または－ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、

Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【化４３】



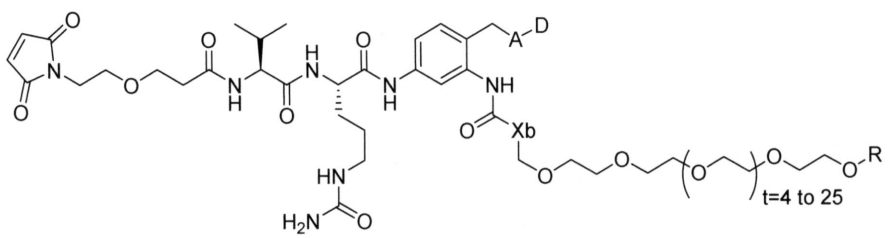
、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、

ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキルおよびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、

ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）

（８）

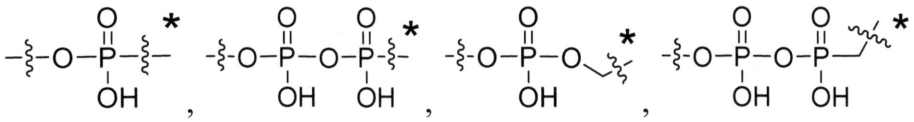
【化４４】



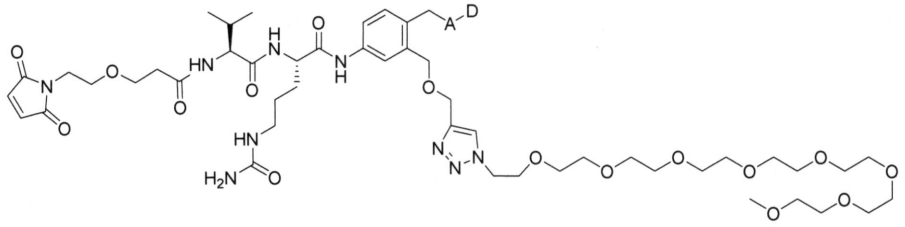

（式中、

Ｘｂは、－ＣＨ２－、－ＯＣＨ２－、－ＮＨＣＨ２－または－ＮＲＣＨ２－であり、各Ｒ

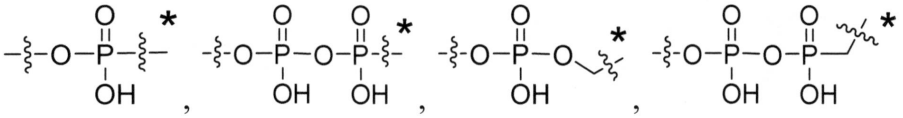
は独立して、Ｈ、－ＣＨ３または－ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【化４５】



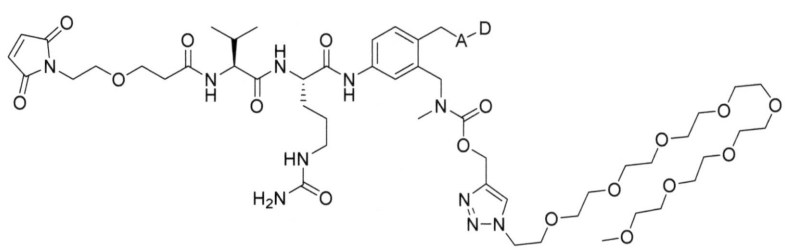
、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、
ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキルおよびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
（９）
【化４６】



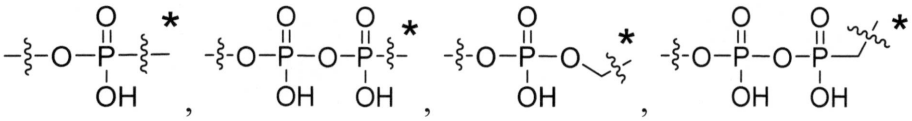
（式中、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【化４７】



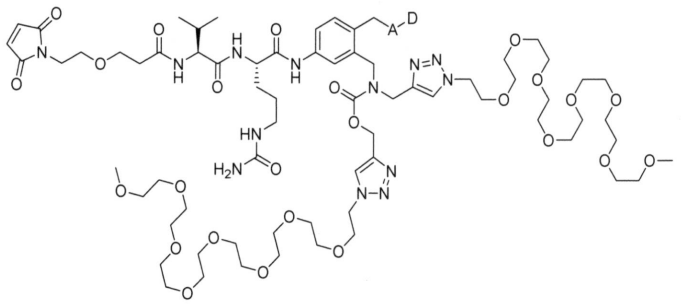
、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、
ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキルおよびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
（１０）
【化４８】



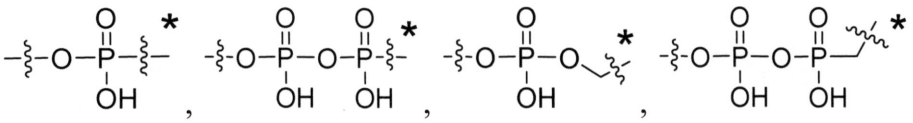
（式中、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【化４９】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、
ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
（１１）
【化５０】

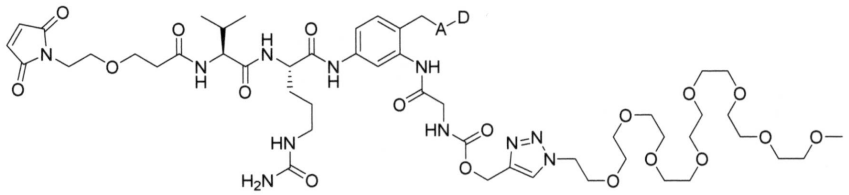


（式中、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【化５１】

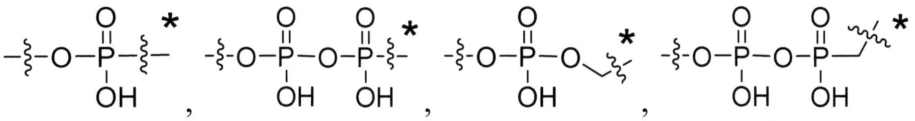


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、
ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
（１２）

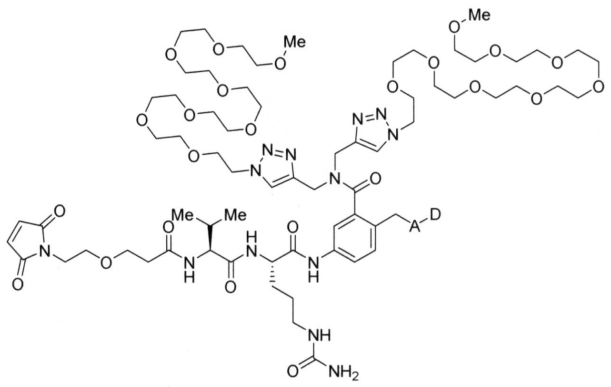
【化５２】



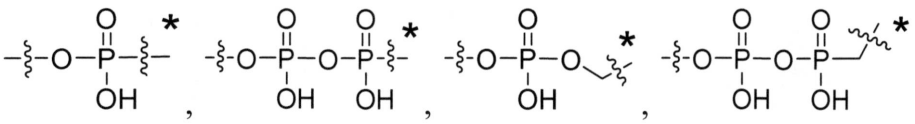
（式中、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【化５３】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、
ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
（１３）
【化５４】

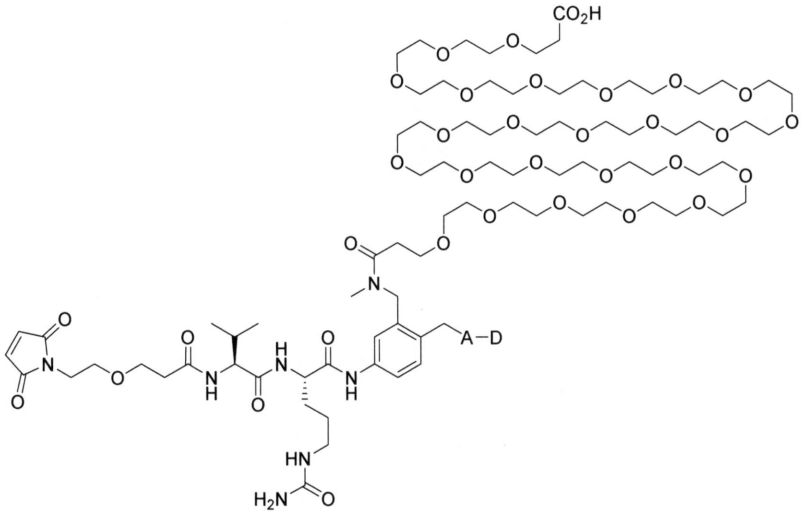


（式中、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【化５５】

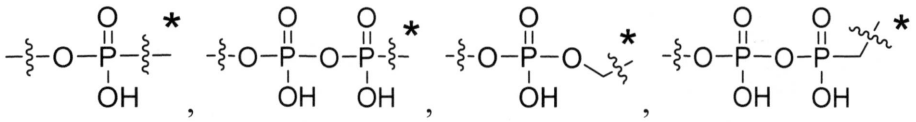


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、

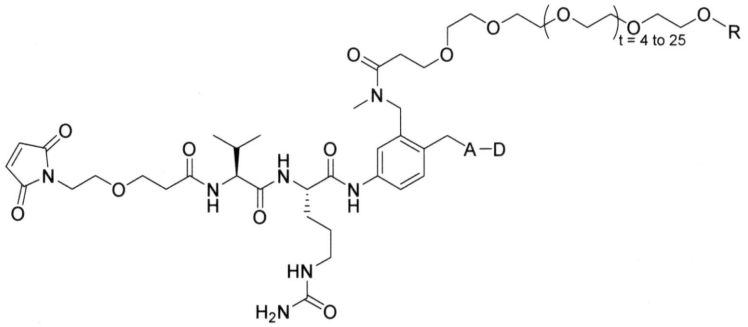
ここで、各Ｒ$^{a}$は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルおよびＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
（１４）
【化５６】



（式中、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【化５７】

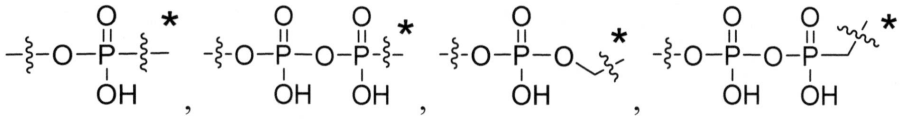


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$Ｃ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、
ここで、各Ｒ$^{a}$は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルおよびＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）、または
（１５）
【化５８】

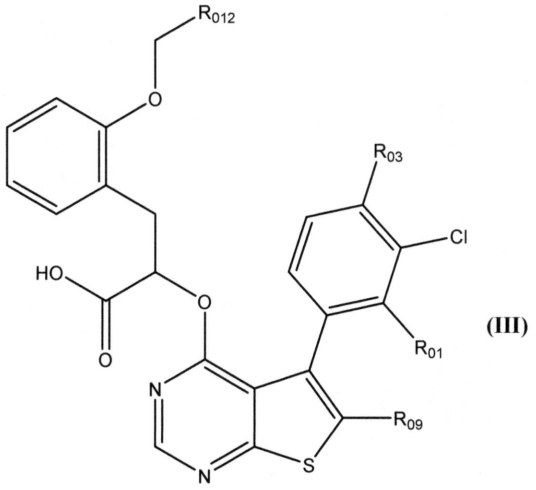


（式中、

各Ｒは独立して、Ｈ、－ＣＨ３または－ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【化５９】



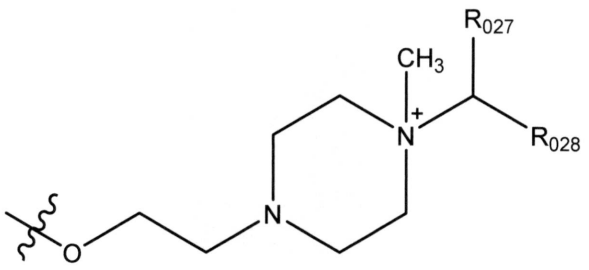
、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、
ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキルおよびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
の化合物を含むか、またはそれから形成されている、請求項１から７のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項９】
Ａが結合である、及び／又は、Ｒが－ＣＨ３である、請求項８に記載の抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１０】
Ｄが、式（ＩＩＩ）：
【化６０】




(III)

（式中、
Ｒ０１は、線状または分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基であり、
Ｒ０３は、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１Ｒ０１１’または

【化６１】




であり、

ここで、Ｒ０１１およびＲ０１１’は互いに独立して、水素原子、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、または－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０１であり、

あるいは対（Ｒ０１１、Ｒ０１１’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、前記窒素原子に加えて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、前記Ｎ原子は、水素原子または線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基から選択される１個または２個の基で置換されてよく、

ここで、Ｒ０２７は水素原子であり、Ｒ０２８は、－（ＣＨ２）ｐ０－Ｏ－ＳＯ２－Ｏ－基または－（ＣＨ２）ｐ０－ＳＯ２－ＯＲ０３０基であり、

ｐ０は、０、１、２または３に等しい整数であり、

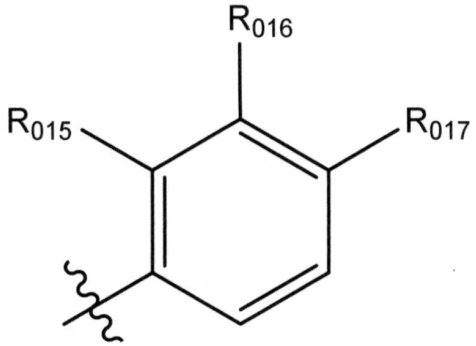
Ｒ０９は、線状もしくは分枝状（Ｃ２～Ｃ６）アルキニル基または－Ｃｙ０２であり、

Ｒ０１２は、－Ｃｙ０５、－Ｃｙ０５－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０６または－Ｃｙ０５－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０９であり、

Ｃｙ０１、Ｃｙ０２、Ｃｙ０５およびＣｙ０６は互いに独立して、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基であり、それらのそれぞれは、必要に応じて置換されており、

Ｃｙ０９は

【化６２】



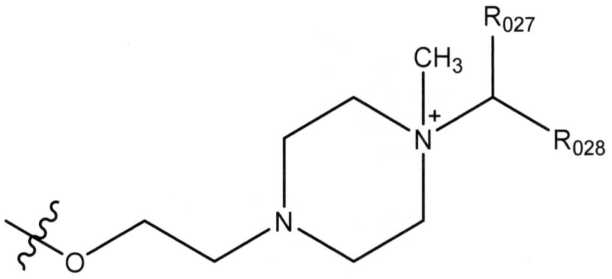

であり、

Ｒ０１５、Ｒ０１６およびＲ０１７は、式（ＩＩ）のために定義した通りであり、

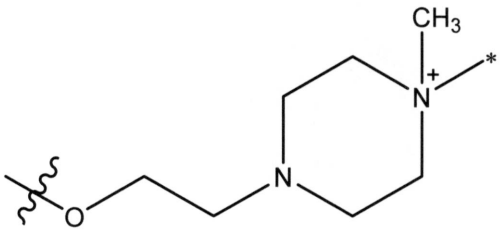
ここで、Ｒ０３、Ｒ０９またはＲ０１２のうちの１つは、前記架橋スペーサーに共有結合されている）

の化合物もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／または前述のいずれかの薬学的に許容される塩を含む、請求項１から９のいずれ

か一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１１】
（１）$R_{01}$が、メチルまたはエチルである、
（２）$R_{03}$が－Ｏ－$CH_2$－$CH_2$－$NR_{011}R_{011}$’（式中、$R_{011}$および$R_{011}$’は、それらを保持している窒素原子と一緒に、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基）である基で置換されてよいピペラジニル基を形成する）である、
（３）$R_{03}$が、式：
【化６３】




（式中、$R_{027}$は水素原子であり、$R_{028}$は－（$CH_2$）$_{p0}$－$SO_2$－$OR_{030}$基である）
を含む、
（４）$R_{03}$が、式：
【化６４】

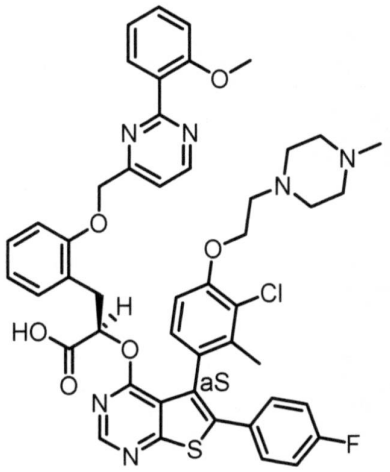



（式中、
【化６５】

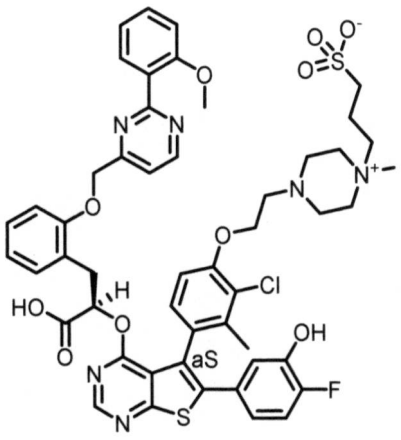



は、前記架橋スペーサーとの結合である）
を含む、
（５）$R_{09}$が$Cy_{02}$である、
（６）$Cy_{05}$が、ピラゾリル基およびピリミジニル基から選択されるヘテロアリール基
を含む、
（７）$Cy_{05}$がピリミジニル基である、及び／又は、
（８）前記Ｌが、Ｌから式（ＩＩ）または（ＩＩＩ）の$R_{03}$までの共有結合によりＤに

結合されており、あるいは前記Ｌが、Ｌから式（ＩＩ）または（ＩＩＩ）のＲ０９までの共有結合によりＤに結合されている、
請求項１０に記載の抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１２】
（１）Ｄが、
【化６６】

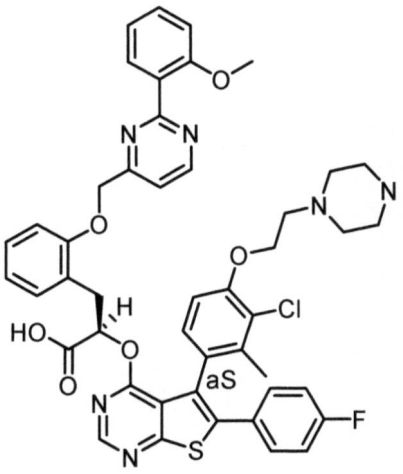


もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／またはその薬学的に許容される塩を含む、
（２）Ｄが、
【化６７】



もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／またはその薬学的に許容される塩を含む、
（３）Ｄが、

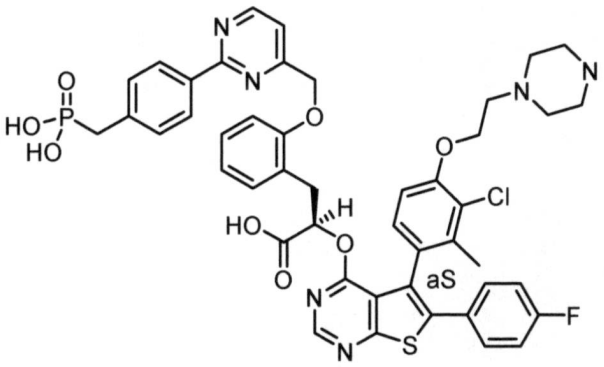
【化６８】



もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／またはその薬学的に許容される塩を含む、

（４）Ｄが、

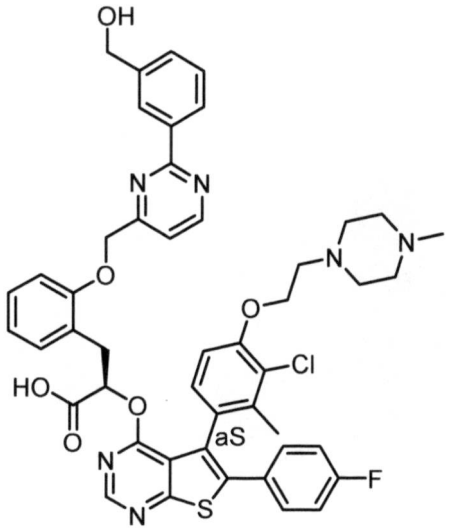
【化６９】



もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／またはその薬学的に許容される塩を含む、

（５）Ｄが、

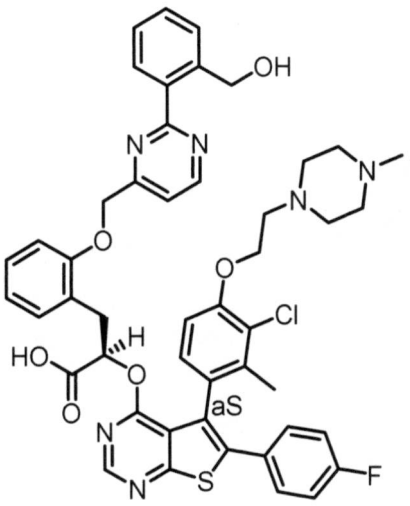
【化７０】




もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／またはその薬学的に許容される塩を含む、

（６）Ｄが、

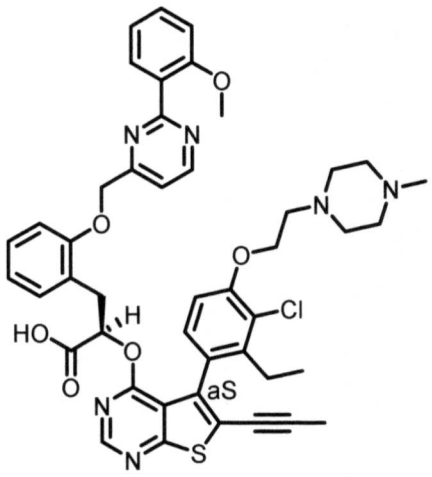
【化７１】




もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／またはその薬学的に許容される塩を含む、

（７）Ｄが、

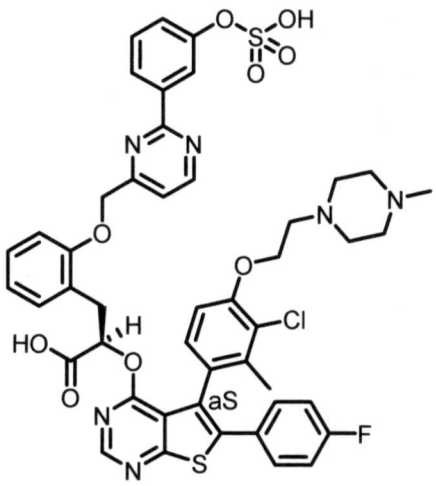
【化７２】



もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／またはその薬学的に許容される塩を含む、

（８）Ｄが、

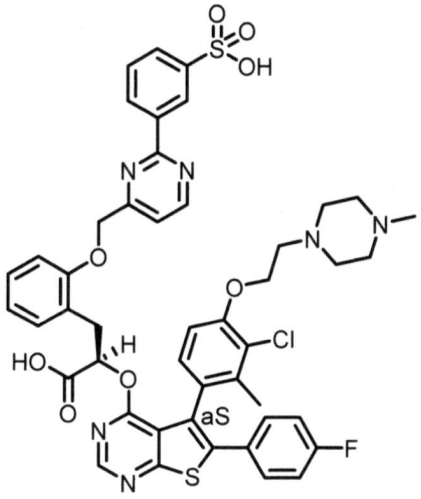
【化７３】



もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／またはその薬学的に許容される塩を含む、

（９）Ｄが、

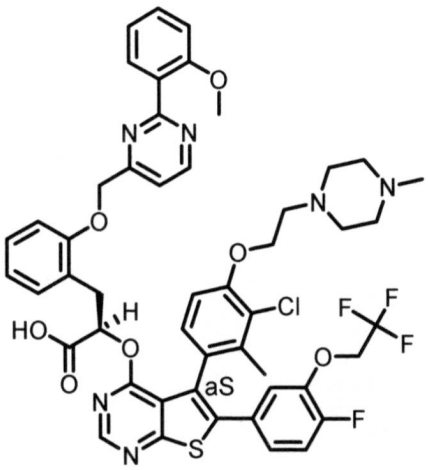
【化７４】



もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／またはその薬学的に許容される塩を含む、

（１０）Ｄが、

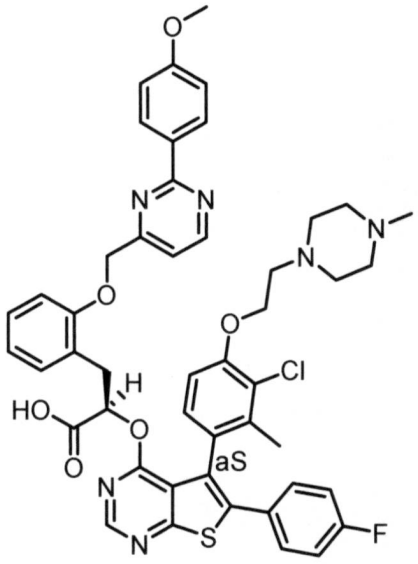
【化７５】



もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／またはその薬学的に許容される塩を含む、

（１１）Ｄが、

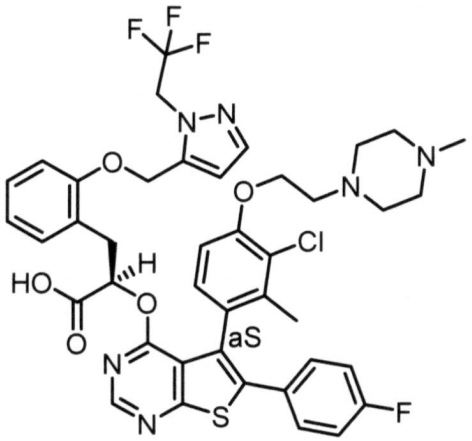
【化７６】



もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／またはその薬学的に許容される塩を含む、

（１２）Ｄが、

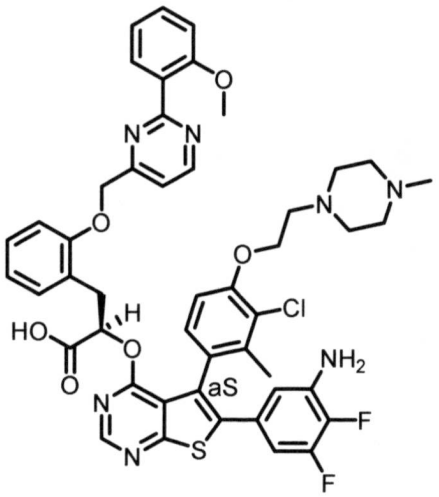
【化７７】



もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／またはその薬学的に許容される塩を含む、あるいは

（１３）Ｄが、

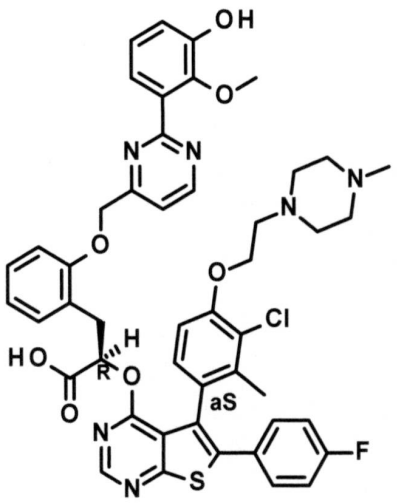
【化７８】



もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／またはその薬学的に許容される塩を含む、

（１４）Ｄが、

【化７９】



もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／または前述のいずれかの薬学的に許容される塩を含む、又は、

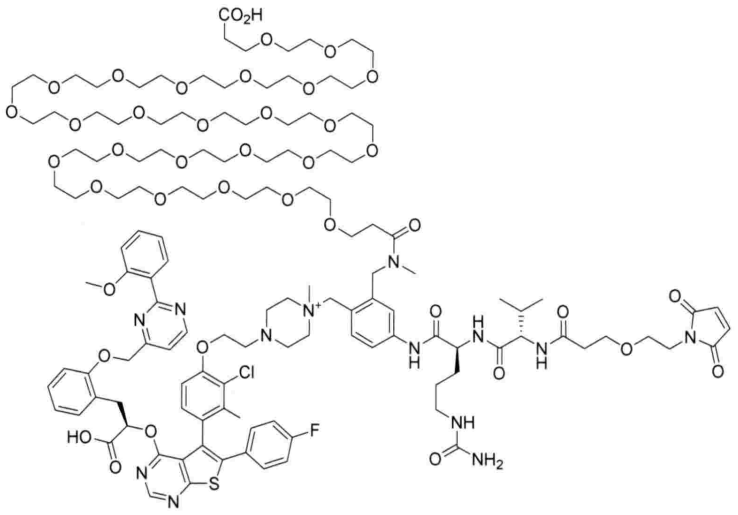
（１５）－（Ｌ－Ｄ）が、表Ａから選択される化合物もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／またはその薬学的に許容される塩から形成されている、

請求項１から１１のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

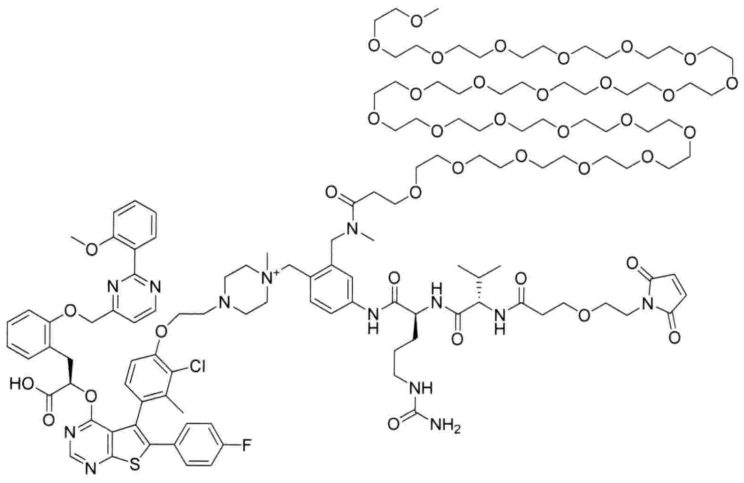
【請求項１３】

前記－（Ｌ－Ｄ）が、以下の化合物を含むか、あるいは、以下の化合物から形成されている、請求項１に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

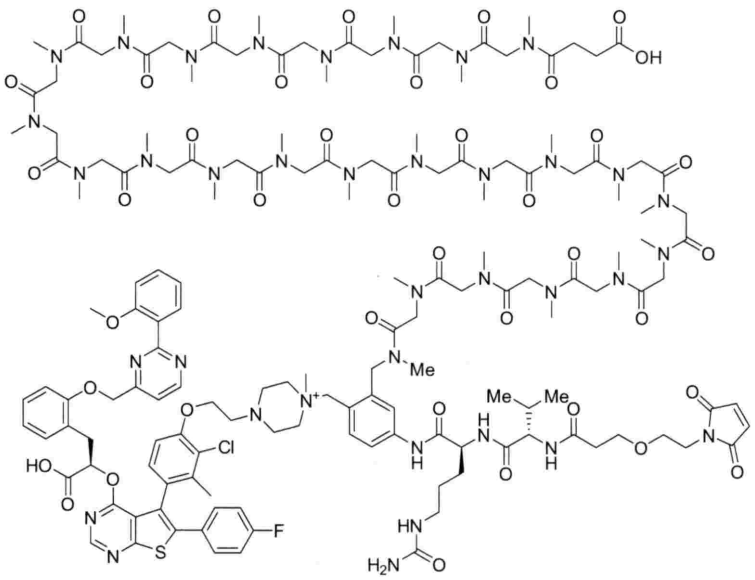
【化８０】



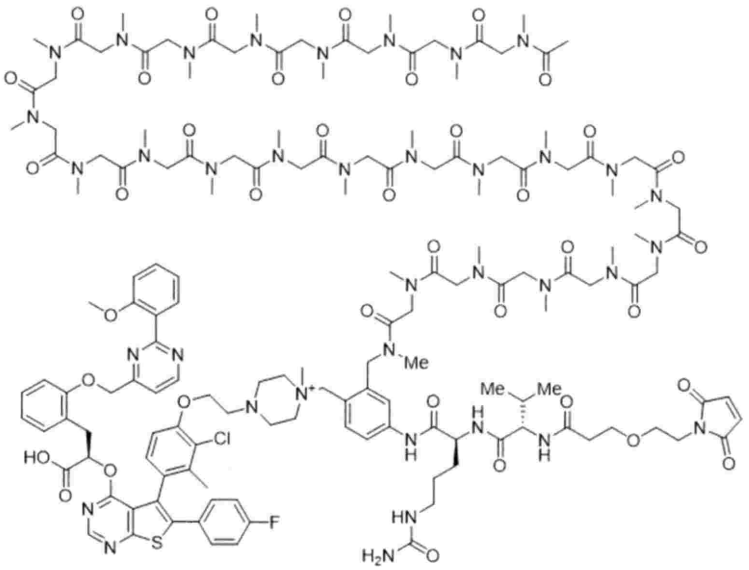
L11-P1,



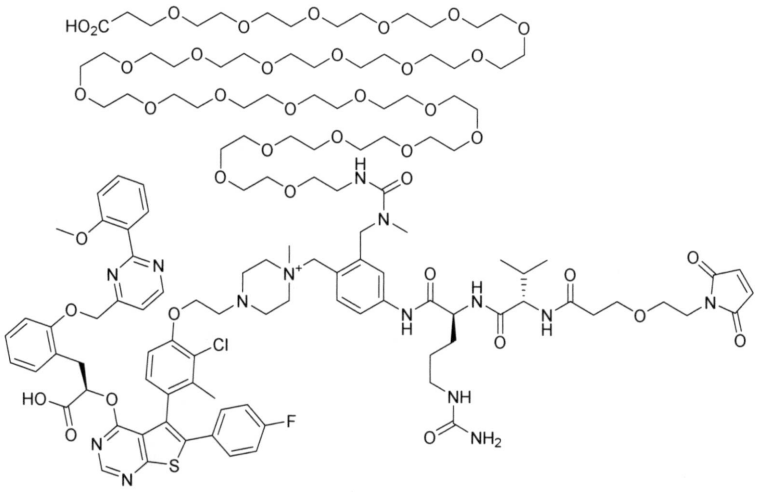
L30-P1,



L37-P1,



L40-P1, 又は



L42-P1

【請求項１４】
前記抗ＣＤ７４抗体または抗原結合性断片が、
（１）以下のような３つの重鎖ＣＤＲおよび３つの軽鎖ＣＤＲ：
（ｉ）配列番号１からなる重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２からなる重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３からなる重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；配列番号１６からなる軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、配列番号７０からなる軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）および配列番号１８からなる軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）；
（ｉｉ）配列番号４からなる重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２からなる重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３からなる重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；配列番号１６からなる軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、配列番号７０からなる軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）および配列番号１８からなる軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）；
（ｉｉｉ）配列番号５からなる重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、配列番号６からなる重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３からなる重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；配列番号１９からなる軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、配列番号２０からなる軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）および配列番号２１からなる軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）；
（ｉｖ）配列番号７からなる重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、配列番号８からなる重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、配列番号９からなる重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；配列番号２２からなる軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、配列番号２０からなる軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）および配列番号１８からなる軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）；
（ｖ）配列番号１からなる重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２からなる重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３からなる重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；配列番号３５からなる軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、配列番号７０からなる軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）および配列番号１８からなる軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）；
（ｖｉ）配列番号４からなる重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２からなる重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３からなる重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；配列番号３５からなる軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、配列番号７０からなる軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）および配列番号１８からなる軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）；
（ｖｉｉ）配列番号５からなる重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、配列番号６からなる重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３からなる重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；配列番号７１からなる軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、配列番号２０からなる軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）および配列番号２１からなる軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）；または
（ｖｉｉｉ）配列番号７からなる重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、配列番号８からなる重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、配列番号９からなる重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；配列番号１７からなる軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、配列番号２０からなる軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤ

Ｒ２）および配列番号１８からなる軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）；
（２）（I）配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号２３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（II）配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号２７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（III）配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号３１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（IV）配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（V）配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号４０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；または
（VI）配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；あるいは、
（３）（ａ）配列番号１２のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号２５のアミノ酸配列を有する軽鎖；
（ｂ）配列番号１４のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号２５のアミノ酸配列を有する軽鎖；
（ｃ）配列番号１５のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号２５のアミノ酸配列を有する軽鎖；
（ｄ）配列番号１２のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号２９のアミノ酸配列を有する軽鎖；
（ｅ）配列番号１４のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号２９のアミノ酸配列を有する軽鎖；
（ｆ）配列番号１５のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号２９のアミノ酸配列を有する軽鎖；
（ｇ）配列番号１２のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号３３のアミノ酸配列を有する軽鎖；
（ｈ）配列番号１４のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号３３のアミノ酸配列を有する軽鎖；
（ｉ）配列番号１５のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号３３のアミノ酸配列を有する軽鎖；
（ｊ）配列番号１２のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号３８のアミノ酸配列を有する軽鎖；
（ｋ）配列番号１４のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号３８のアミノ酸配列を有する軽鎖；
（ｌ）配列番号１５のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号３８のアミノ酸配列を有する軽鎖；
（ｍ）配列番号１２のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号４２のアミノ酸配列を有する軽鎖；
（ｎ）配列番号１４のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号４２のアミノ酸配列を有する軽鎖；
（ｏ）配列番号１５のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号４２のアミノ酸配列を有する軽鎖；
（ｐ）配列番号１２のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号４６のアミノ酸配列を有する軽鎖；
（ｑ）配列番号１４のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号４６のアミノ酸配列を有する軽鎖；または
（ｒ）配列番号１５のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号４６のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１から１３のいずれか一項に記載の抗体薬物コンジュゲート。
【請求項１５】

請求項１から１４のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲートの複数コピーを含む組成物であって、前記組成物中の前記抗体－薬物コンジュゲートの平均ｐが、２～１６、２～８、または２～４である、組成物。
【請求項１６】
請求項１から１４のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲートまたは請求項１５に記載の組成物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。
【請求項１７】
がんを有するか、または有することが疑われる対象を治療する方法での使用のための医薬組成物であって、治療有効量の請求項１４のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート、請求項１５に記載の組成物、または請求項１６に記載の医薬組成物を含み、
（１）前記がんがＣＤ７４を発現する、
（２）前記がんが、腫瘍または血液がんである、
（３）前記がんが、乳がん、多発性骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、白血病、リンパ腫、胃がん、急性骨髄性白血病、膀胱がん、脳がん、骨髄がん、子宮頸がん、慢性リンパ性白血病、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞がん、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞もしくはＢ細胞由来のリンパ性悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、骨髄腫、口腔がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、慢性リンパ性白血病、前立腺がん、小細胞肺がんまたは脾臓がんである、及び／又は、
（４）前記方法が、前記対象に少なくとも１種の追加の治療剤を投与することをさらに含む、
前記医薬組成物。
【請求項１８】
対象における腫瘍の増殖を低減または阻害する方法、または対象におけるがん細胞集団の拡大を低減または減速する方法での使用のための医薬組成物であって、治療有効量の請求項１から１４のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート、請求項１５に記載の組成物、または請求項１６に記載の医薬組成物を含み、
（１）前記腫瘍または前記がん細胞集団がＣＤ７４を発現する、
（２）前記腫瘍が、乳がん、胃がん、膀胱がん、脳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞がん、黒色腫、口腔がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、前立腺がん、小細胞肺がんまたは脾臓がんである、または前記がん細胞集団が、腫瘍または血液がんに由来する、
（３）前記がん細胞集団が、乳がん、多発性骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、白血病、リンパ腫、胃がん、急性骨髄性白血病、膀胱がん、脳がん、骨髄がん、子宮頸がん、慢性リンパ性白血病、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞がん、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞もしくはＢ細胞由来のリンパ性悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、骨髄腫、口腔がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、慢性リンパ性白血病、前立腺がん、小細胞肺がんまたは脾臓がんに由来する、
（４）前記抗体－薬物コンジュゲート、組成物または医薬組成物の投与が、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％または少なくとも９９％、前記腫瘍の前記増殖を低減または阻害するか、あるいは、前記がん細胞集団を低減するか、または前記がん細胞集団の前記拡大を減速する、及び／又は、
（５）前記方法が、前記対象に少なくとも１種の追加の治療剤を投与することをさらに含む、
前記医薬組成物。
【請求項１９】
前記追加の治療剤が、ナビトクラックス、ＡＢＴ－７３７、ＢＰ１００２、ＳＰＣ２９９６、ＡＰＧ－１２５２、メシル酸オバトクラクス、ＰＮＴ２２５８、Ｚｎ－ｄ５、ＢＧＢ－１１４１７、オブリメルセン、ベネトクラクス、（Ｓ）－５－（５－クロロ－２－（

３－（モルホリノメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－２－カルボニル）フェニル）－Ｎ－（５－シアノ－１，２－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－１，２－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）、もしくはＮ－（４－ヒドロキシフェニル）－３－［６－［（３Ｓ）－３－（モルホリノメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボニル］－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］－Ｎ－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロインドリジン－１－カルボキサミドから選択されるＢｃｌ－２阻害剤である、請求項１７または１８に記載の医薬組成物。

【請求項２０】

がんを有するか、または有することが疑われる対象が請求項１から１４のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート、請求項１５に記載の組成物、または請求項１６に記載の医薬組成物での治療に応答するかどうか判定する方法での使用のための医薬組成物であって、前記方法が、前記対象からの生物学的試料を用意すること；前記試料を前記抗体－薬物コンジュゲートと接触させること；および前記試料中のがん細胞との前記抗体－薬物コンジュゲートの結合を検出することを含み、

（１）前記試料中の前記がん細胞がＣＤ７４を発現する、

（２）前記がんがＣＤ７４を発現する、

（３）前記がんが、腫瘍または血液がんである、

（４）前記がんが、乳がん、多発性骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、白血病、リンパ腫、胃がん、急性骨髄性白血病、膀胱がん、脳がん、骨髄がん、子宮頸がん、慢性リンパ性白血病、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞がん、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞もしくはＢ細胞由来のリンパ性悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、骨髄腫、口腔がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、慢性リンパ性白血病、前立腺がん、小細胞肺がんまたは脾臓がんである、及び／又は、

（５）前記試料が、組織生検試料、血液試料または骨髄試料である、

前記医薬組成物。

【請求項２１】

請求項１から１４のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲートを作製する方法であって、コンジュゲーションを可能にする条件下、ＭＣＬ１阻害剤に連結された切断可能なリンカーと抗体または抗原結合性断片を反応させることを含む方法。

【請求項２２】

式（１）：

Ａｂ－（Ｌ－Ｄ）$_{p}$（１）

（式中、

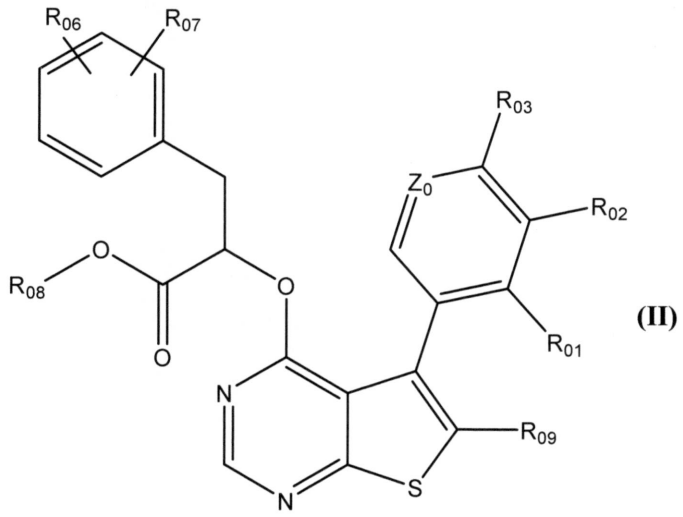
Ａｂは、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片であり、ここで、前記ＡｂはＦｃサイレント抗体であり、

ｐは、１～１６の整数であり、

Ｌはリンカーであり、

ＤはＭＣＬ１阻害剤化合物であり、該Ｍｃｌ－１阻害剤が式（ＩＩ）：

【化８１】




(II)

（式中、
$Z_0$は、窒素原子または$C-R_{04}$基であり、
$R_{01}$は、ハロゲン原子、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、線状または分枝状（$C_2$～$C_6$）アルケニル基、線状または分枝状（$C_2$～$C_6$）アルキニル基、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）ハロアルキル基、ヒドロキシ基、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルコキシ基、－Ｓ－（$C_1$～$C_6$）アルキル基、シアノ基、$-Cy_{08}$、$-NR_{011}R_{011}'$であり、
$R_{02}$、$R_{03}$および$R_{04}$は互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、線状もしくは分枝状（$C_2$～$C_6$）アルケニル基、線状もしくは分枝状（$C_2$～$C_6$）アルキニル基、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）ハロアルキル、ヒドロキシ基、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルコキシ基、－Ｓ－（$C_1$～$C_6$）アルキル基、シアノ基、ニトロ基、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}R_{011}'$、$-O-Cy_{01}$、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$、－（$C_2$～$C_6$）アルケニル－$Cy_{01}$、－（$C_2$～$C_6$）アルキニル－$Cy_{01}$、－Ｏ－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}R_{011}'$、－Ｏ－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$R_{031}$、$-C(O)-OR_{011}$、$-O-C(O)-R_{011}$、$-C(O)-NR_{011}R_{011}'$、$-NR_{011}-C(O)-R_{011}'$、$-NR_{011}-C(O)-OR_{011}'$、－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}-C(O)-R_{011}'$、$-SO_2-NR_{011}R_{011}'$、または$-SO_2-$（$C_1$～$C_6$）アルキルであり、
あるいは対（$R_{02}$、$R_{03}$）または（$R_{03}$、$R_{04}$）は、それらが結合している炭素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、前記環は、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル、$-NR_{013}R_{013}'$、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$およびオキソから選択される基で必要に応じて置換されており、
$R_{06}$および$R_{07}$は互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、線状もしくは分枝状（$C_2$～$C_6$）アルケニル基、線状もしくは分枝状（$C_2$～$C_6$）アルキニル基、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）ハロアルキル、ヒドロキシ基、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルコキシ基、－Ｓ－（$C_1$～$C_6$）アルキル基、シアノ基、ニトロ基、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}R_{011}'$、$-O-Cy_{01}$、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$、－（$C_2$～$C_6$）アルケニル－$Cy_{01}$、－（$C_2$～$C_6$）アルキニル－$Cy_{01}$、－Ｏ－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$R_{012}$、$-C(O)-OR_{011}$、$-O-C(O)-R_{011}$、$-C(O)-NR_{011}R_{011}'$、$-NR_{011}-C(O)-R_{011}'$、$-NR_{011}-C(O)-OR_{011}'$、－（$C_1$～$C_6$）ア

ルキル－$NR_{011}$－C（O）－$R_{011}$’、－$SO_2$－$NR_{011}R_{011}$’、または－$SO_2$－（$C_1$～$C_6$）アルキルであり、

あるいは対（$R_{06}$、$R_{07}$）は、２個の隣接する炭素原子と縮合されたとき、それらが結合している炭素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、前記得られた環は、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、－$NR_{013}R_{013}$’、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$およびオキソから選択される基で必要に応じて置換されており、

$R_{08}$は、水素原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_8$）アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール－（$C_1$～$C_6$）アルキル基またはヘテロアリール（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、

$R_{09}$は、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、線状または分枝状（$C_2$～$C_6$）アルケニル基、線状または分枝状（$C_2$～$C_6$）アルキニル基、－$Cy_{02}$、－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$Cy_{02}$、－（$C_2$～$C_6$）アルケニル－$Cy_{02}$、－（$C_2$～$C_6$）アルキニル－$Cy_{02}$、－$Cy_{02}$－$Cy_{03}$、－（$C_2$～$C_6$）アルキニル－Ｏ－$Cy_{02}$、－$Cy_{02}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－Ｏ－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{03}$、ハロゲン原子、シアノ基、－C（O）－$R_{014}$、－C（O）－$NR_{014}R_{014}$’であり、

$R_{011}$および$R_{011}$’は互いに独立して、水素原子、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、または－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$であり、

あるいは対（$R_{011}$、$R_{011}$’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、前記窒素原子に加えて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、前記Ｎ原子は、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基で必要に応じて置換されており、ここで、前記線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基の炭素原子のうちの１個または複数は、必要に応じて重水素化されており、

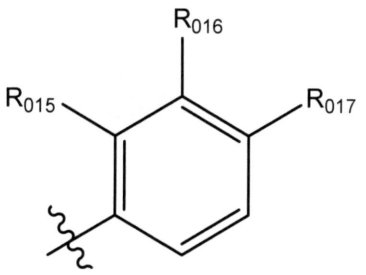
$R_{012}$は、－$Cy_{05}$、－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{06}$、－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－Ｏ－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{06}$、－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{06}$、－$Cy_{05}$－$Cy_{06}$－Ｏ－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{07}$、－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{09}$、－ＮＨ－C（O）－ＮＨ－$R_{011}$、－C（O）－$NR_{011}R_{011}$’、－$NR_{011}R_{011}$’、－$OR_{011}$、－$NR_{011}$－C（O）－$R_{011}$’、－Ｏ－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$OR_{011}$、－$SO_2$－$R_{011}$、または－C（O）－$OR_{011}$であり、

$R_{013}$、$R_{013}$’、$R_{014}$および$R_{014}$’は互いに独立して、水素原子、または必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、

$Cy_{01}$、$Cy_{02}$、$Cy_{03}$、$Cy_{05}$、$Cy_{06}$、$Cy_{07}$および$Cy_{08}$は互いに独立して、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基であり、それらのそれぞれは、必要に応じて置換されており、

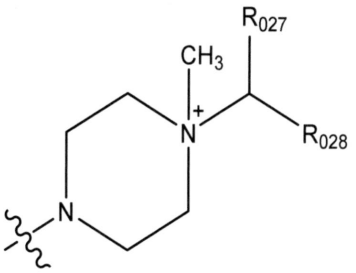
$Cy_{09}$は

【化８２】



であり、
$R_{015}$は、水素原子；－（$CH_2$）$_{p0}$－O－（$CHR_{018}$－$CHR_{019}$－O）$_{q0}$－$R_{020}$基；線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルコキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基；－$U_0$－（$CH_2$）$_{q0}$－$NR_{021}R_{021}$’基；または－（$CH_2$）$_{r0}$－$U_0$－（$CH_2$）$_{s0}$－ヘテロシクロアルキル基であり、
$R_{016}$は、水素原子；ヒドロキシ基；ヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基；－（$CH_2$）$_{r0}$－$U_0$－（$CH_2$）$_{s0}$－ヘテロシクロアルキル基；（$CH_2$）$_{r0}$－$U_0$－$V_0$－O－P（O）（$OR_{020}$）$_2$基；－O－P（O）（$O^-M^+$）$_2$基；－O－S（O）$_2$O$R_{020}$基；－S（O）$_2$O$R_{020}$基；－（$CH_2$）$_{p0}$－O－（$CHR_{018}$－$CHR_{019}$－O）$_{q0}$－$R_{020}$基；－（$CH_2$）$_{p0}$－O－C（O）－$NR_{022}R_{023}$基；または－$U_0$－（$CH_2$）$_{q0}$－$NR_{021}R_{021}$’基であり、
$R_{017}$は、水素原子；－（$CH_2$）$_{p0}$－O－（$CHR_{018}$－$CHR_{019}$－O）$_{q0}$－$R_{020}$基；－$CH_2$－P（O）（$OR_{020}$）$_2$基、－O－P（O）（$OR_{020}$）$_2$基；－O－P（O）（$O^-M^+$）$_2$基；ヒドロキシ基；ヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基；－（$CH_2$）$_{r0}$－$U_0$－（$CH_2$）$_{s0}$－ヘテロシクロアルキル基；－$U_0$－（$CH_2$）$_{q0}$－$NR_{021}R_{021}$’基；またはアルドン酸であり、
$M^+$は、薬学的に許容される一価カチオンであり、
$U_0$は、結合または酸素原子であり、
$V_0$は、－（$CH_2$）$_{s0}$－基または－C（O）－基であり、
$R_{018}$は、水素原子または（$C_1$～$C_6$）アルコキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{019}$は、水素原子またはヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{020}$は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{021}$および$R_{021}$’は互いに独立して、水素原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、またはヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
あるいは対（$R_{021}$、$R_{021}$’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、前記窒素原子に加えて、O、SおよびNから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、前記得られた環は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基で必要に応じて置換されており、
$R_{022}$は、（$C_1$～$C_6$）アルコキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基、－（$CH_2$）$_{p0}$－N$R_{024}R_{024}$’基または－（$CH_2$）$_{p0}$－O－（$CHR_{018}$－$CHR_{019}$－O）$_{q0}$－$R_{20}$基であり、
$R_{023}$は、水素原子または（$C_1$～$C_6$）アルコキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
あるいは対（$R_{022}$、$R_{023}$）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～１８個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、前記窒素原子に加えて、O、SおよびNから選択される１～５個のヘテロ原子を含み、ここで、前記得られた環は、水素原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基またはヘテロシクロアルキル基で必要に応じて置換されており、
$R_{024}$および$R_{024}$’は互いに独立して、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
あるいは対（$R_{024}$、$R_{024}$’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員から構成される芳香族または非芳香族環を形成し、これは、前記窒素原子に加えて、O、SおよびNから選択される１～３個のヘテロ原子を含んでよく、ここで、前記得られた環は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基で必要に応じて置換されており、
$R_{027}$は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{028}$は、－O－P（O）（$O^-$）（$O^-$）基、－O－P（O）（$O^-$）（$OR_{030}$）基、－O－P（O）（$OR_{030}$）（$OR_{030}$’）基、－（$CH_2$）$_{p0}$－O－$SO_2$－$O^-$基、－（$CH_2$）$_{p0}$－$SO_2$－$O^-$基、－（$CH_2$）$_{p0}$－O－$SO_2$－$OR_{030}$基、－$Cy_{010}$、－（$CH_2$）$_{p0}$－$SO_2$－$OR_{030}$基、－O－C（O）－$R_{029}$基、－O

－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ$_{029}$基または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ$_{029}$Ｒ$_{029}$’基であり、
Ｒ$_{029}$およびＲ$_{029}$’は互いに独立して、水素原子、線状もしくは分枝状（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル基または線状もしくは分枝状アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル基であり、
Ｒ$_{030}$およびＲ$_{030}$’は互いに独立して、水素原子、線状もしくは分枝状（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル基またはアリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル基であり、
Ｒ$_{031}$は
【化８３】




であり、
ｐ$_0$は、０、１、２または３に等しい整数であり、
ｑ$_0$は、１、２、３または４に等しい整数であり、
ｒ$_0$およびｓ$_0$は、独立して０または１に等しい整数であり、
Ｒ$_{03}$、Ｒ$_{09}$およびＲ$_{012}$のうちの１つは、前記リンカーに共有結合されている）
の化合物もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／またはそのいずれかの薬学的に許容される塩である）
の抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項２３】
疾患または障害を治療する方法での使用における医薬組成物であって、ナビトクラックス、ＡＢＴ－７３７、ＢＰ１００２、ＳＰＣ２９９６、ＡＰＧ－１２５２、メシル酸オバトクラクス、ＰＮＴ２２５８、Ｚｎ－ｄ５、ＢＧＢ－１１４１７、オブリメルセン、ベネトクラクス、（Ｓ）－５－（５－クロロ－２－（３－（モルホリノメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－２－カルボニル）フェニル）－Ｎ－（５－シアノ－１，２－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－１，２－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）、又はＮ－（４－ヒドロキシフェニル）－３－［６－［（３Ｓ）－３－（モルホリノメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボニル］－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］－Ｎ－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロインドリジン－１－カルボキサミドから選択されるＢｃｌ－２阻害剤と組み合わせた請求項２２に記載の抗体－薬物コンジュゲートを含み、前記疾患または障害がＣＤ７４によって媒介される、前記医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、２０１９年５月２０日に出願された米国仮特許出願第６２／８５０，０９８号の３５ Ｕ．Ｓ．Ｃ．§１１９（ｅ）の下での出願日に対する利益および優先権を主張する。
【０００２】
本開示は、Ｍｃｌ－１阻害剤と、抗原標的、例えば、腫瘍または他のがん細胞上で発現された抗原を結合する抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片とを含む抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）に関する。本開示はさらに、標的抗原ＣＤ７４を発現するがんの処置および／もしくは診断において有用な、かつ／またはＭｃｌ－１発現および／もしくは

活性を調節することにより処置に適用できる方法ならびに組成物、ならびにその組成物の調製方法に関する。Ｍｃｌ－１阻害剤薬物部分を含むリンカー－薬物コンジュゲートおよびその調製方法も開示される。

【背景技術】

【０００３】

アポトーシスまたはプログラム細胞死は、胚発生および組織恒常性の維持にとって極めて重要な生理的過程である。アポトーシス型細胞死は一般に、核の凝縮およびＤＮＡ断片化などの形態学的変化、ならびに細胞の主要構造成分に損傷を与え得るカスパーゼの活性化などの生化学的変化を伴う。アポトーシスの制御は複雑であり、典型的には、いくつかの細胞内シグナル伝達経路の活性化または抑制を伴う（Cory et al. (2002) Nature Review Cancer 2:647-656）。

【０００４】

アポトーシスの制御解除は、ある特定の病態に関連する。例えば、アポトーシスの増加は、パーキンソン病、アルツハイマー病などの神経変性疾患、および虚血に関連する。逆に、アポトーシスにおける欠損は、がんの発生ならびに化学療法抵抗性、自己免疫疾患、炎症性疾患およびウイルス感染においてある役割を果たし得る。アポトーシスの欠如は、がんの表現型の特徴のうちの１つである（Hanahan et al. (2000) Cell 100:57-70）。Ｂｃｌ－２ファミリーの抗アポトーシスタンパク質は、結腸がん、乳がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、膀胱がん、卵巣がん、前立腺がん、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、骨髄腫および膵臓がんなどの多くのタイプのがんに関連する。

【０００５】

骨髄細胞白血病１（Ｍｃｌ－１）（抗アポトーシスＢｃｌ－２ファミリーメンバー）は、細胞生存の制御因子である。Ｍｃｌ－１遺伝子の増幅および／またはＭｃｌ－１タンパク質の過剰発現が複数のがん型において観察されており、腫瘍発生に関係付けられる（Beroukhim et al. (2010) Nature 463(7283):899-905）。Ｍｃｌ－１は、ヒトがんにおいて最も頻繁に増幅される遺伝子のうちの１つであり、様々な抗がん剤に対する薬物耐性を媒介することが示されている決定的な生存因子でもある。

【０００６】

Ｍｃｌ－１は、Ｂｉｍ、ＮｏｘａおよびＢａｋおよびＢａｘなどのプロアポトーシスタンパク質に結合し、その死誘導活性を中和することにより細胞生存を促進すると考えられる。Ｍｃｌ－１の阻害は、これらのプロアポトーシスタンパク質を放出し、しばしば、生存のためにＭｃｌ－１に依存する腫瘍細胞におけるアポトーシスを誘導する。したがって、アポトーシスシグナル伝達経路においてＭｃｌ－１またはその上流および／もしくは下流のタンパク質を治療標的にすることは、様々な悪性腫瘍を処置するための、およびある特定のヒトがんにおいて薬物耐性を克服するための有望な戦略となり得る。

【０００７】

ＣＤ７４（ＤＨＬＡＧ）は、血液悪性腫瘍の範囲内の正常組織上のその限定的な発現および著しい上方制御のために、抗体薬物コンジュゲートの確立された魅力的な標的である。ＣＤ７４は、ＭＨＣクラスＩＩ複合体の構築および輸送に必要であるシャペロンならびにマクロファージ遊走阻止受容体（ＭＩＦ）の受容体として機能する。腫瘍学では、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫およびびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を含むＢ細胞および骨髄細胞悪性腫瘍の範囲内のＲＮＡおよびタンパク質レベルの両方においてＣＤ７４が著しく上方制御されることが十分に確認されている。加えて、ＣＤ７４は、抗体会合およびリソソームへの輸送時に速やかに内部移行すること、ならびに内部移行後に腫瘍細胞の表面上に速やかに再配置されることが既知である。ＣＤ７４を標的にする抗体および抗体薬物コンジュゲートは、がんの前臨床モデルにおいて抗腫瘍活性を示すことが以前に示されている。

【発明の概要】

【０００８】

一部の実施形態では、本開示は、部分的に、がん細胞に対する生物学的活性を有する新

規な抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）化合物を提供する。この化合物は、哺乳動物において腫瘍増殖を減速、阻害および／もしくは逆転することができ、かつ／またはヒトがん患者の処置に有用であり得る。さらに具体的には、本開示は、一部の実施形態では、がん細胞を結合し、死滅させることができるＡＤＣ化合物に関する。一部の実施形態では、本明細書に開示のＡＤＣ化合物は、Ｍｃｌ－１阻害剤を全長抗ＣＤ７４抗体または抗原結合性断片に結合するリンカーを含む。一部の実施形態では、ＡＤＣ化合物は、結合後に標的細胞内に内部移行することもできる。

【０００９】

一部の実施形態では、ＡＤＣ化合物は、式（１）：

$Ab-(L-D)_p$ （１）

（式中、Ａｂは、がん細胞を標的にする抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片であり、

ＤはＭｃｌ－１阻害剤であり、

Ｌは、ＡｂをＤに共有結合するリンカーであり、

ｐは、１～１６の整数である）

により表すことができる。

【００１０】

一部の実施形態では、ｐは、１～８の整数である。一部の実施形態では、ｐは、１～５の整数である。一部の実施形態では、ｐは、２～４の整数である。一部の実施形態では、ｐは２である。一部の実施形態では、ｐは４である。一部の実施形態では、ｐは、液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ－ＭＳ）により決定される。

【００１１】

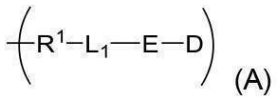
一部の実施形態では、リンカー（Ｌ）は、結合基と、少なくとも１つのスペーサー基と、少なくとも１つの切断可能な基とを含む。いくつかの場合では、切断可能な基は、ピロリン酸基および／または自壊性基を含む。特定の実施形態では、Ｌは、結合基と、少なくとも１つの架橋スペーサー基と、ピロリン酸基および／または自壊性基を含む少なくとも１つの切断可能な基とを含む。

【００１２】

一部の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートは、式（Ａ）：

【００１３】

【化１】



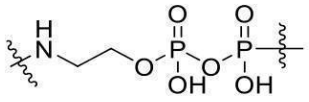

（式中、$R^1$は結合基であり、$L_1$は架橋スペーサー基であり、Ｅは切断可能な基である）のものであるリンカー－薬物（または「リンカー－ペイロード」）部分－（Ｌ－Ｄ）を含む。

【００１４】

一部の実施形態では、切断可能な基はピロリン酸基を含む。一部の実施形態では、切断可能な基は

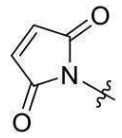
【００１５】

【化２】

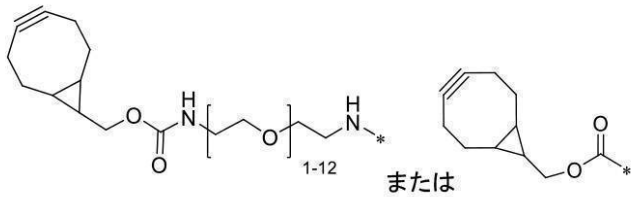



を含む。

【００１６】
一部の実施形態では、架橋スペーサー基はポリオキシエチレン（ＰＥＧ）基を含む。いくつかの場合では、ＰＥＧ基は、ＰＥＧ１、ＰＥＧ２、ＰＥＧ３、ＰＥＧ４、ＰＥＧ５、ＰＥＧ６、ＰＥＧ７、ＰＥＧ８、ＰＥＧ９、ＰＥＧ１０、ＰＥＧ１１、ＰＥＧ１２、ＰＥＧ１３、ＰＥＧ１４およびＰＥＧ１５から選択されてよい。一部の実施形態では、架橋スペーサー基は－ＣＯ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＰＥＧ１２－を含んでよい。他の実施形態では、架橋スペーサー基は、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルまたはオクタノイル基を含む。一部の実施形態では、架橋スペーサー基はヘキサノイル基を含む。
【００１７】
一部の実施形態では、結合基は、マレイミド基、チオール基、シクロオクチン基およびアジド基から選択される少なくとも１つの反応性基から形成されている。例えば、マレイミド基は構造：
【００１８】
【化３】



を有してよい。
【００１９】
アジド基は構造：－Ｎ＝Ｎ$^+$＝Ｎ$^-$を有してよい。
【００２０】
シクロオクチン基は構造：
【００２１】
【化４】

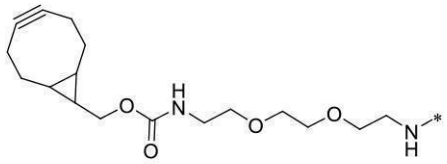



を有してよく、ここで、
【００２２】
【化５】

—＊

は、抗体との結合である。
【００２３】
いくつかの場合では、シクロオクチン基は構造：
【００２４】

【化６】



を有し、ここで、

【００２５】

【化７】



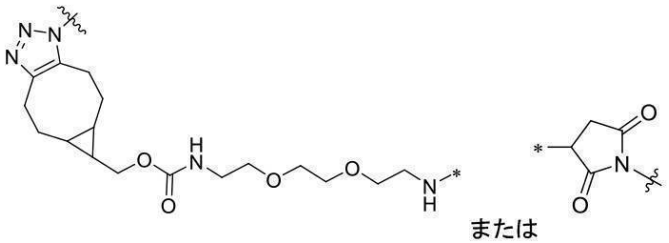
は、抗体との結合である。

【００２６】

一部の実施形態では、結合基は、

【００２７】

【化８】



を含む式を有し、ここで、

【００２８】

【化９】



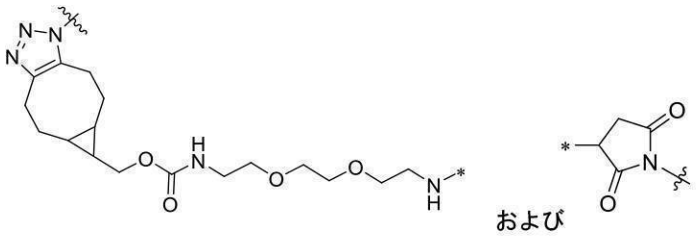
は、抗体との結合である。

【００２９】

一部の実施形態では、抗体は、

【００３０】

【化１０】



から選択される結合基によりリンカー（Ｌ）に連結されており、

ここで、

【００３１】

【化１１】



は、抗体との結合であり、ここで、

【００３２】

【化１２】



は、架橋スペーサー基との結合である。

【００３３】

一部の実施形態では、架橋スペーサー基は、切断可能な基に連結されている。

【００３４】

一部の実施形態では、架橋スペーサー基は－ＣＯ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＰＥＧ１２－である。

【００３５】

一部の実施形態では、切断可能な基は－ピロリン酸－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$－である。

【００３６】

一部の実施形態では、切断可能な基は、Ｍｃｌ－１阻害剤（Ｄ）に連結されている。

【００３７】

一部の実施形態では、切断可能な基は、フェニル－ピリミジニル基を介してＭｃｌ－１阻害剤（Ｄ）基に連結されている。

【００３８】

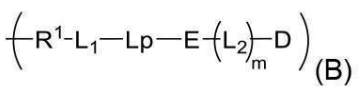
一部の実施形態では、リンカーは、結合基と、少なくとも１つの架橋スペーサー基と、ペプチド基と、少なくとも１つの切断可能な基とを含む。

【００３９】

一部の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートは、式（Ｂ）：

【００４０】

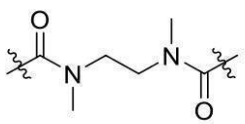
【化１３】



（式中、Ｒ$^1$は結合基であり、Ｌ$_1$は架橋スペーサーであり、Ｌｐは、１～６個のアミノ酸残基を含むペプチド基であり、Ｅは切断可能な基であり、Ｌ$_2$は架橋スペーサーであり、ｍは、０または１であり、ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）のものであるリンカー－薬物部分－（Ｌ－Ｄ）を含む。いくつかの場合では、ｍは１であり、架橋スペーサーは、

【００４１】

【化１４】



を含む。

【００４２】

一部の実施形態では、少なくとも１つの架橋スペーサーはＰＥＧ基を含む。いくつかの場合では、ＰＥＧ基は、ＰＥＧ１、ＰＥＧ２、ＰＥＧ３、ＰＥＧ４、ＰＥＧ５、ＰＥＧ６

、ＰＥＧ７、ＰＥＧ８、ＰＥＧ９、ＰＥＧ１０、ＰＥＧ１１、ＰＥＧ１２、ＰＥＧ１３、ＰＥＧ１４およびＰＥＧ１５から選択される。いくつかの場合では、少なくとも１つの架橋スペーサーは、＊－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＰＥＧ１－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＰＥＧ３－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＰＥＧ１２＊＊、＊－ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＰＥＧ１－＊＊、ポリヒドロキシアルキル基および＊－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｃ（Ｏ）－＊＊（式中、＊＊は、結合基との少なくとも１つの架橋スペーサーの直接結合点または間接結合点を示し、＊は、ペプチド基との少なくとも１つの架橋スペーサーの直接結合点または間接結合点を示す）から選択される。

【００４３】

一部の実施形態では、Ｌ$_1$は、＊－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＰＥＧ１－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＰＥＧ３－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＰＥＧ１２＊＊、＊－ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＰＥＧ１－＊＊およびポリヒドロキシアルキル基（式中、＊＊は、Ｒ$^1$とのＬ$_1$の直接結合点または間接結合点を示し、＊は、ＬｐとのＬ$_1$の直接結合点または間接結合点を示す）から選択される。

【００４４】

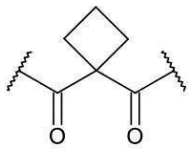
一部の実施形態では、ｍは１であり、Ｌ$_2$は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｃ（Ｏ）－である。

【００４５】

一部の実施形態では、ペプチド基は、１～１２個のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、ペプチド基（Ｌｐ）は、１～１０個のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、ペプチド基（Ｌｐ）は、１～８個のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、ペプチド基（Ｌｐ）は、１～６個のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、ペプチド基は、１～４個のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、ペプチド基は、１～３個のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、ペプチド基は、１～２個のアミノ酸残基を含む。いくつかの場合では、アミノ酸残基は、Ｌ－グリシン（Ｇｌｙ）、Ｌ－バリン（Ｖａｌ）、Ｌ－シトルリン（Ｃｉｔ）、Ｌ－システイン酸（スルホ－Ａｌａ）、Ｌ－リシン（Ｌｙｓ）、Ｌ－イソロイシン（Ｉｌｅ）、Ｌ－フェニルアラニン（Ｐｈｅ）、Ｌ－メチオニン（Ｍｅｔ）、Ｌ－アスパラギン（Ａｓｎ）、Ｌ－プロリン（Ｐｒｏ）、Ｌ－アラニン（Ａｌａ）、Ｌ－ロイシン（Ｌｅｕ）、Ｌ－トリプトファン（Ｔｒｐ）およびＬ－チロシン（Ｔｙｒ）から選択される。例えば、ペプチド基は、Ｖａｌ－Ｃｉｔ、Ｖａｌ－Ａｌａ、Ｖａｌ－Ｌｙｓおよび／またはスルホ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ａｌａを含んでよい。一部の実施形態では、ペプチド基（Ｌｐ）は、

【００４６】

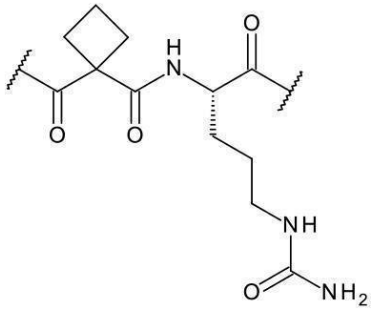
【化１５】




基に結合された１個のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、ペプチド基（Ｌｐ）は、

【００４７】

【化１６】



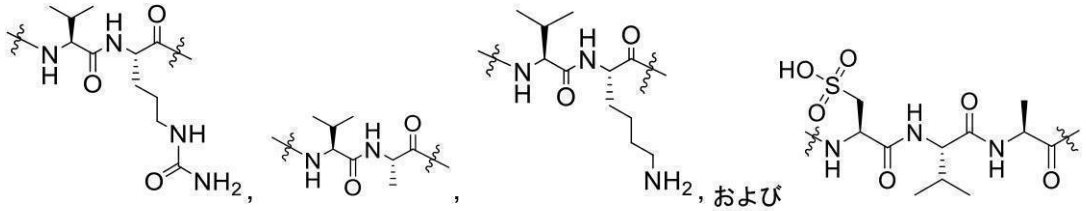
から選択される基を含む。

【００４８】

いくつかの場合では、ペプチド基は、

【００４９】

【化１７】



から選択される基を含む。

【００５０】

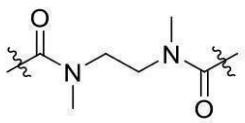
一部の実施形態では、自壊性基は、パラ－アミノベンジル－カルバメート、パラ－アミノベンジル－アンモニウム、パラ－アミノ－（スルホ）ベンジル－アンモニウム、パラ－アミノ－（スルホ）ベンジル－カルバメート、パラ－アミノ－（アルコキシ－ＰＥＧ－アルキル）ベンジル－カルバメート、パラ－アミノ－（ポリヒドロキシカルボキシテトラヒドロピラニル）アルキル－ベンジル－カルバメートまたはパラ－アミノ－（ポリヒドロキシカルボキシテトラヒドロピラニル）アルキル－ベンジル－アンモニウムを含む。

【００５１】

一部の実施形態では、ｍは１であり、架橋スペーサーは、

【００５２】

【化１８】



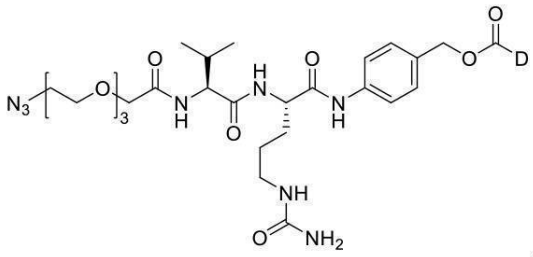
を含む。

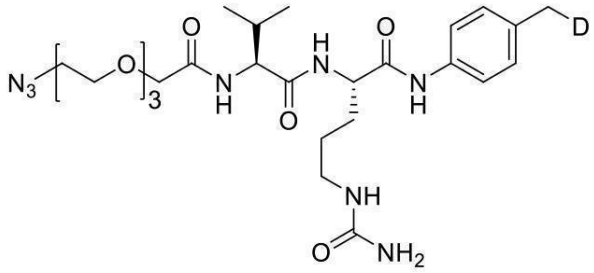
【００５３】

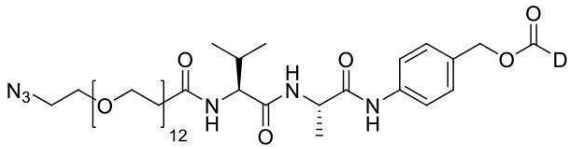
一部の実施形態では、リンカー－薬物部分－（Ｌ－Ｄ）は、

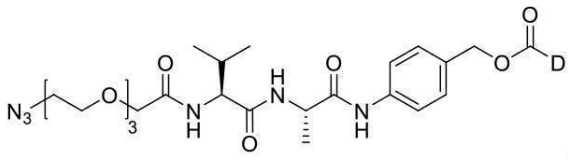
【００５４】

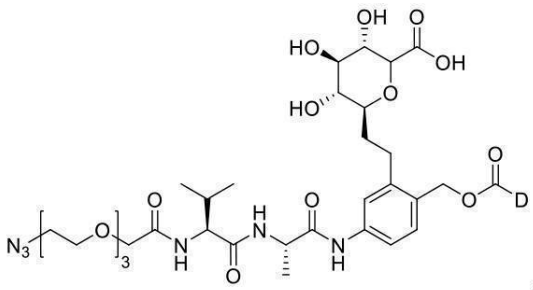
【化１９－１】

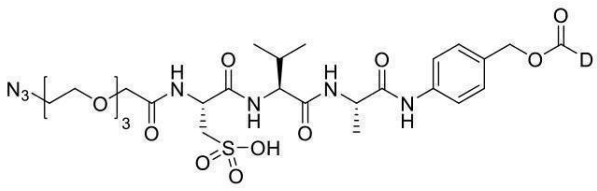

,


,


,

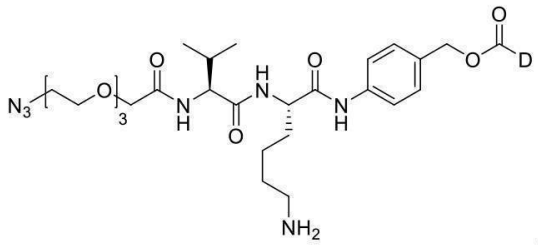

,

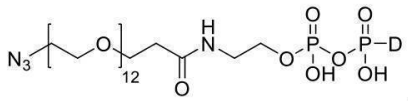

,

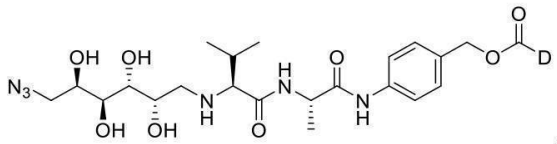

,

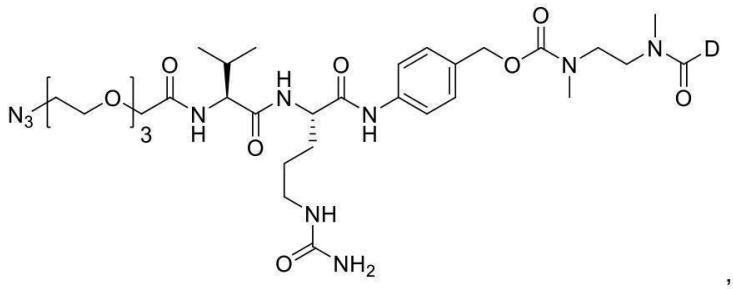
【００５５】

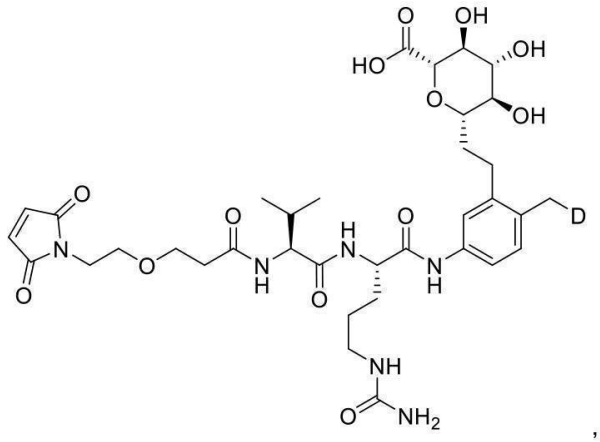
【化１９－２】

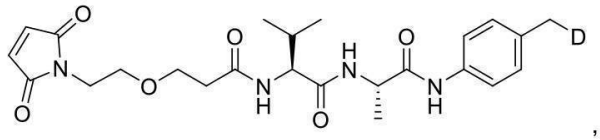

,


,


,

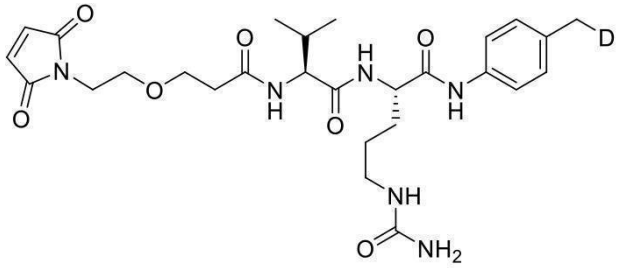

,

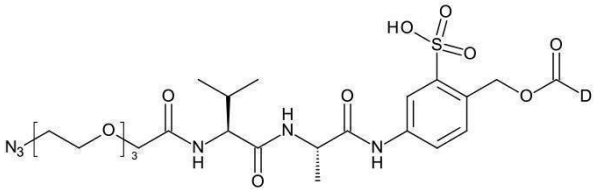

,

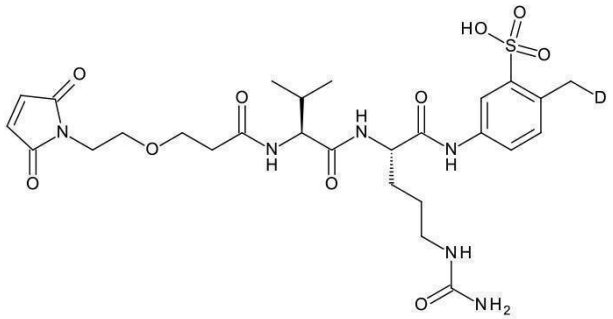

,

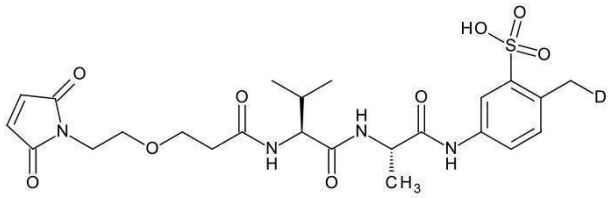
【００５６】

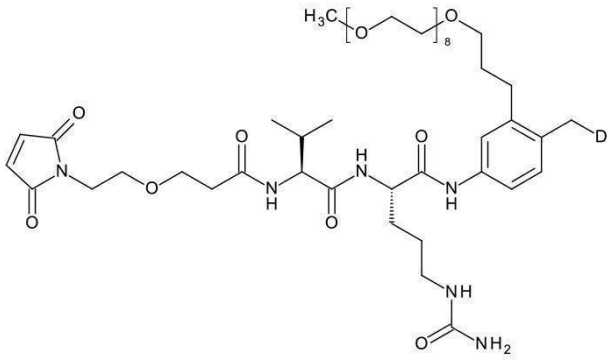
【化１９－３】


,


,

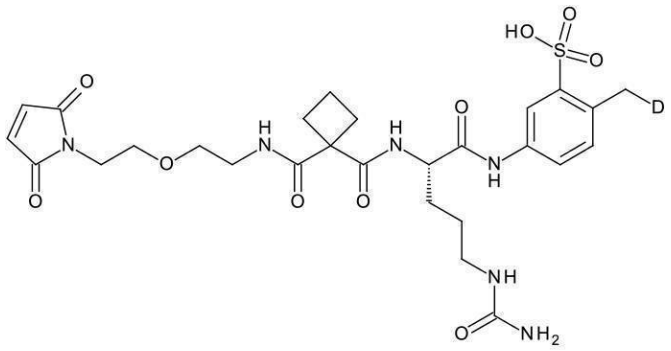

,


,


, および

【００５７】

【化１９－４】



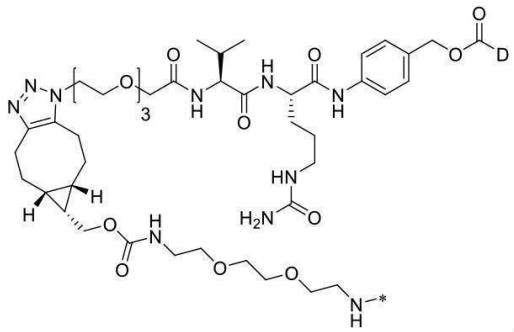
から選択される化合物から形成されている。

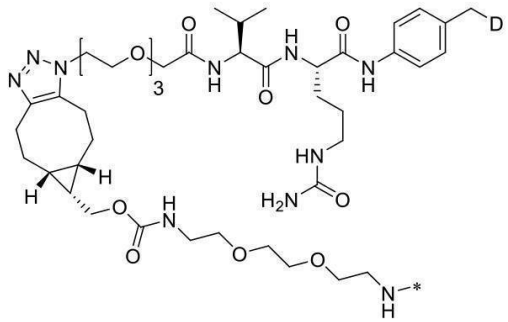
【００５８】

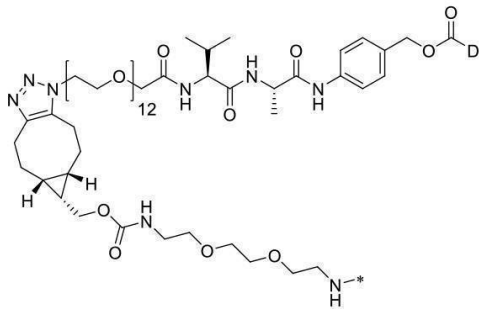
一部の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートは、

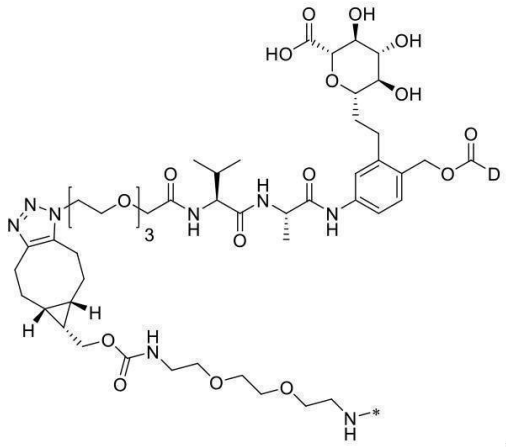
【００５９】

【化２０－１】


,

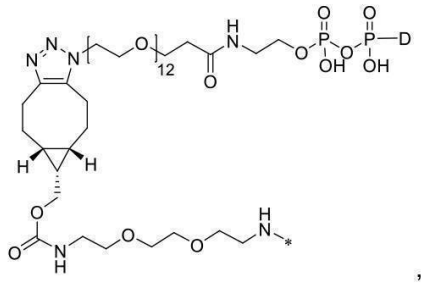

,

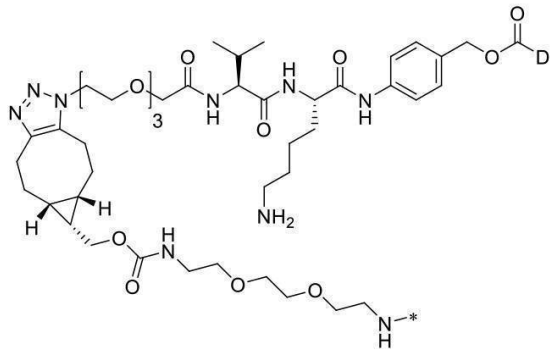

,

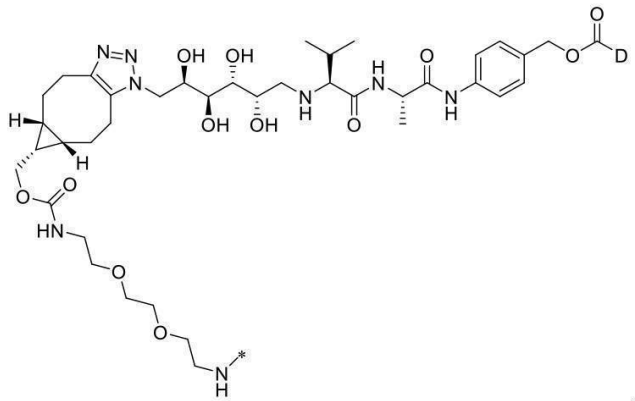

,

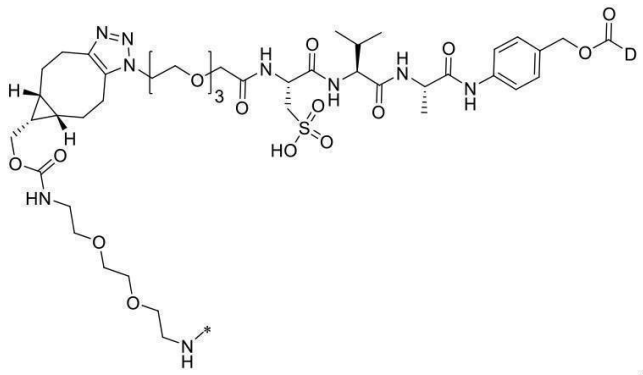
【００６０】

【化２０－２】


,

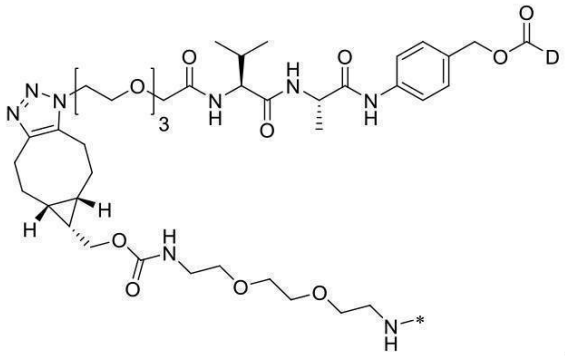

,

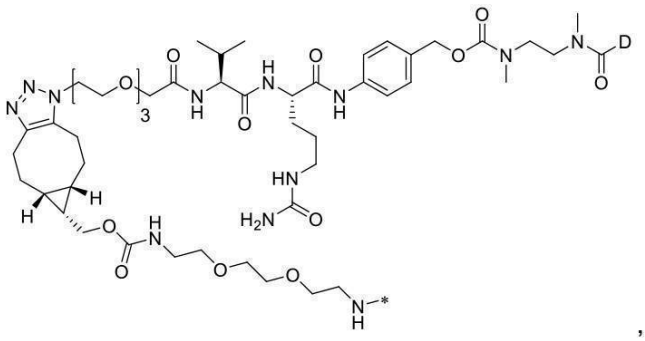

,

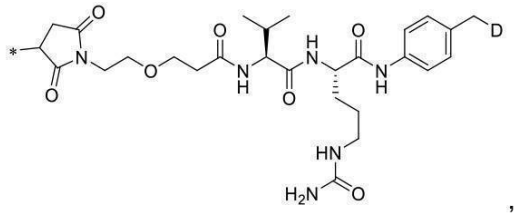

,

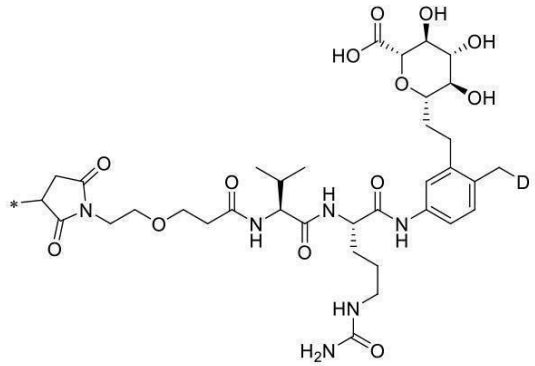
【００６１】

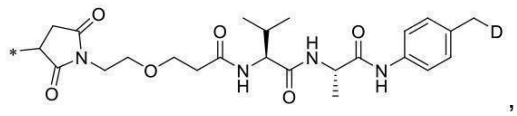
【化２０－３】


,


,

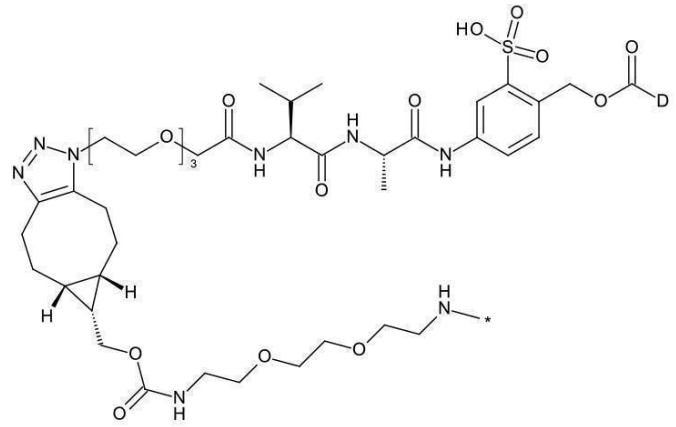

,

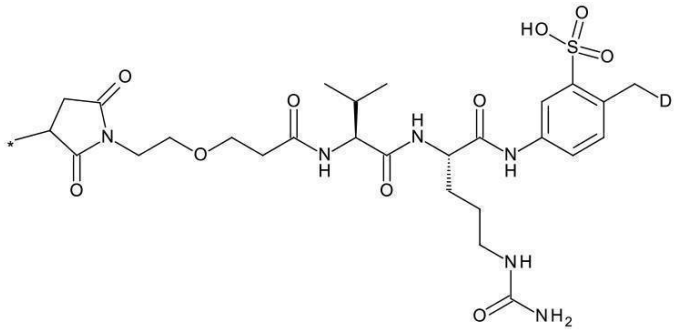

,

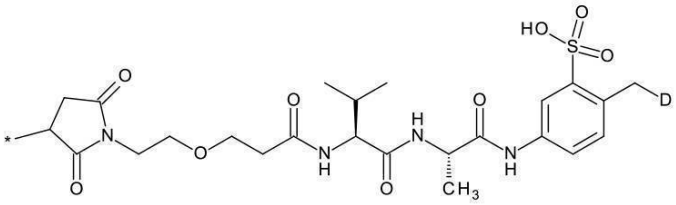

,

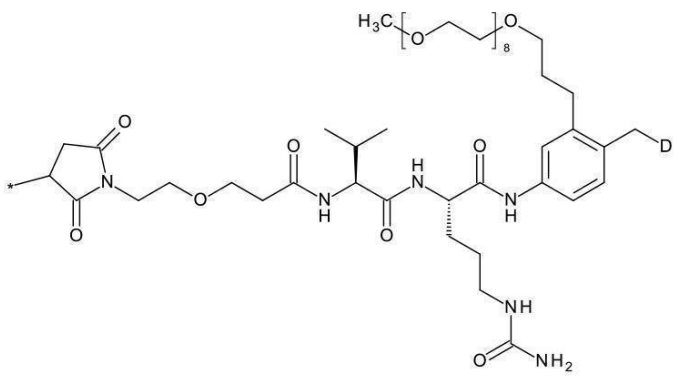
【００６２】

【化２０－４】


,

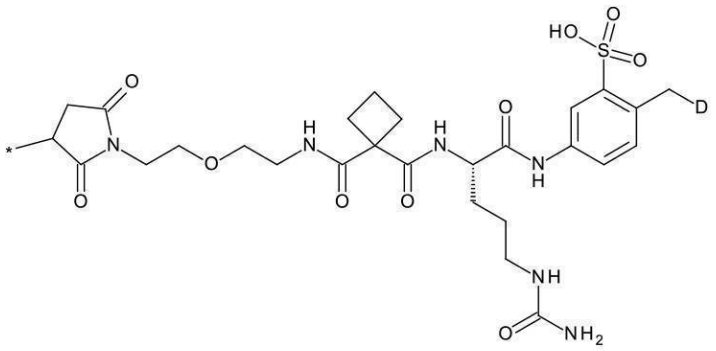

,


,


，および

【００６３】

【化２０－５】



から選択される式を含み、

ここで、

【００６４】

【化２１】



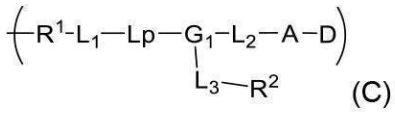
は、抗体との結合である、リンカー－薬物基－（Ｌ－Ｄ）を含む。

【００６５】

一部の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートは、式（Ｃ）：

【００６６】

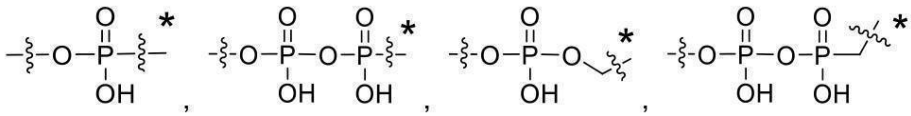
【化２２】



（式中、$R^1$は結合基であり、$L_1$は架橋スペーサーであり、$L_p$は、１～６個のアミノ酸を含むペプチド基であり、ＤはＭｃｌ－１阻害剤であり、$G_1-L_2-A$は自壊性スペーサーであり、$L_2$は、結合、メチレン、ネオペンチレンまたは$C_2-C_3$アルケニレンであり、Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【００６７】

【化２３】



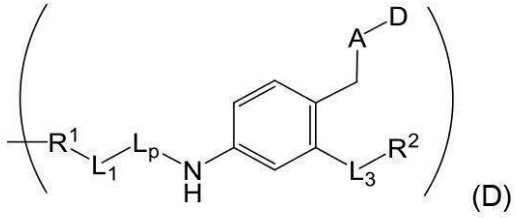
、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$CH_3$）$CH_2CH_2N$（$CH_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$CH_3$）Ｃ（$R^a$）$_2$Ｃ（$R^a$）$_2$Ｎ（$CH_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各$R^a$は、Ｈ、$C_1$～$C_6$アルキルおよび$C_3$～$C_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、$L_3$はスペーサー部分であり、$R^2$は親水性部分である）のものであるリンカー薬物基－（Ｌ－Ｄ）を含む。

【００６８】

一部の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートは、式（Ｄ）：

【００６９】

【化２４】

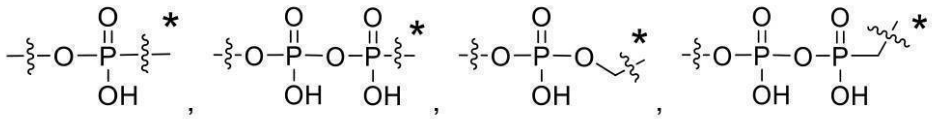


（D）

（式中、$R^1$は結合基であり、$L_1$は架橋スペーサーであり、Ｌｐは、１～６個のアミノ酸を含むペプチド基であり、Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【００７０】

【化２５】



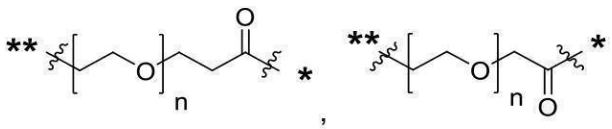
、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$CH_3$）$CH_2CH_2$Ｎ（$CH_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$CH_3$）Ｃ（$R^a$）$_2$Ｃ（$R^a$）$_2$Ｎ（$CH_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各$R^a$は、Ｈ、$C_1$～$C_6$アルキルおよび$C_3$～$C_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、$L_3$はスペーサー部分であり、$R^2$は親水性部分である）のものであるリンカー薬物基－（Ｌ－Ｄ）を含む。

【００７１】

一部の実施形態では、$L_1$は、

【００７２】

【化２６】



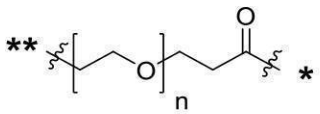
または＊－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ（ＯＨ）－＊＊を含み、ここで、各ｎは、１～１２の整数であり、ここで、$L_1$の＊は、Ｌｐとの直接結合点または間接結合点を示し、$L_1$の＊＊は、$R^1$との直接結合点または間接結合点を示す。

【００７３】

一部の実施形態では、$L_1$は、

【００７４】

【化２７】



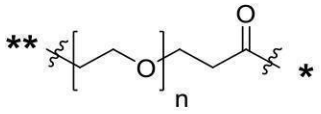
であり、ｎは、１～１２の整数であり、ここで、$L_1$の＊は、Ｌｐとの直接結合点または間接結合点を示し、$L_1$の＊＊は、$R^1$との直接結合点または間接結合点を示す。

【００７５】

一部の実施形態では、$L_1$は、

【００７６】

【化２８】



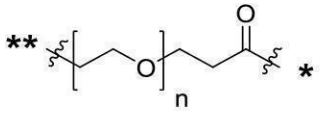
であり、ｎは１であり、ここで、Ｌ１の＊は、Ｌｐとの直接結合点または間接結合点を示し、Ｌ１の＊＊は、Ｒ１との直接結合点または間接結合点を示す。

【００７７】

一部の実施形態では、Ｌ１は、

【００７８】

【化２９】



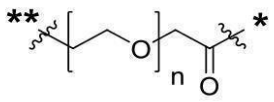
であり、ｎは１２であり、ここで、Ｌ１の＊は、Ｌｐとの直接結合点または間接結合点を示し、Ｌ１の＊＊は、Ｒ１との直接結合点または間接結合点を示す。

【００７９】

一部の実施形態では、Ｌ１は、

【００８０】

【化３０】



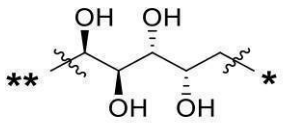
であり、ｎは、１～１２の整数であり、ここで、Ｌ１の＊は、Ｌｐとの直接結合点または間接結合点を示し、Ｌ１の＊＊は、Ｒ１との直接結合点または間接結合点を示す。

【００８１】

一部の実施形態では、Ｌ１は、

【００８２】

【化３１】



を含み、ここで、Ｌ１の＊は、Ｌｐとの直接結合点または間接結合点を示し、Ｌ１の＊＊は、Ｒ１との直接結合点または間接結合点を示す。

【００８３】

一部の実施形態では、Ｌ１は、

＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＯ（ＣＨ２）ｍ－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－＊＊；

＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－＊＊；

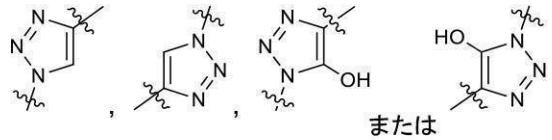
＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ２）ｍＳＳＣ（Ｒ３）２（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ３（ＣＨ２）ｍＮＲ３Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－＊＊；

＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍ－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＨ（ＣＨ２）ｍ－＊＊；

＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_1$（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$Ｘ$_1$（ＣＨ$_2$）$_n$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_n$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_n$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_n$Ｘ$_1$（ＣＨ$_2$）$_n$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_n$Ｘ$_1$（ＣＨ$_2$）$_n$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（Ｒ$^3$）$_2$－＊＊または
＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊を含む架橋スペーサーであり、ここで、Ｌ$_1$の＊は、Ｌｐとの直接結合点または間接結合点を示し、Ｌ$_1$の＊＊は、Ｒ$^1$との直接結合点または間接結合点を示し、ここで、Ｘ$_1$は、

【００８４】

【化３２】




であり、

各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０から独立して選択され、

各ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０から独立して選択され、

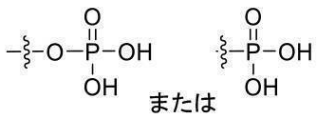
各ｔは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９および３０から独立して選択される。

【００８５】

一部の実施形態では、Ｒ$^2$は、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、ポリオール、ポリサルコシン、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の

【００８６】

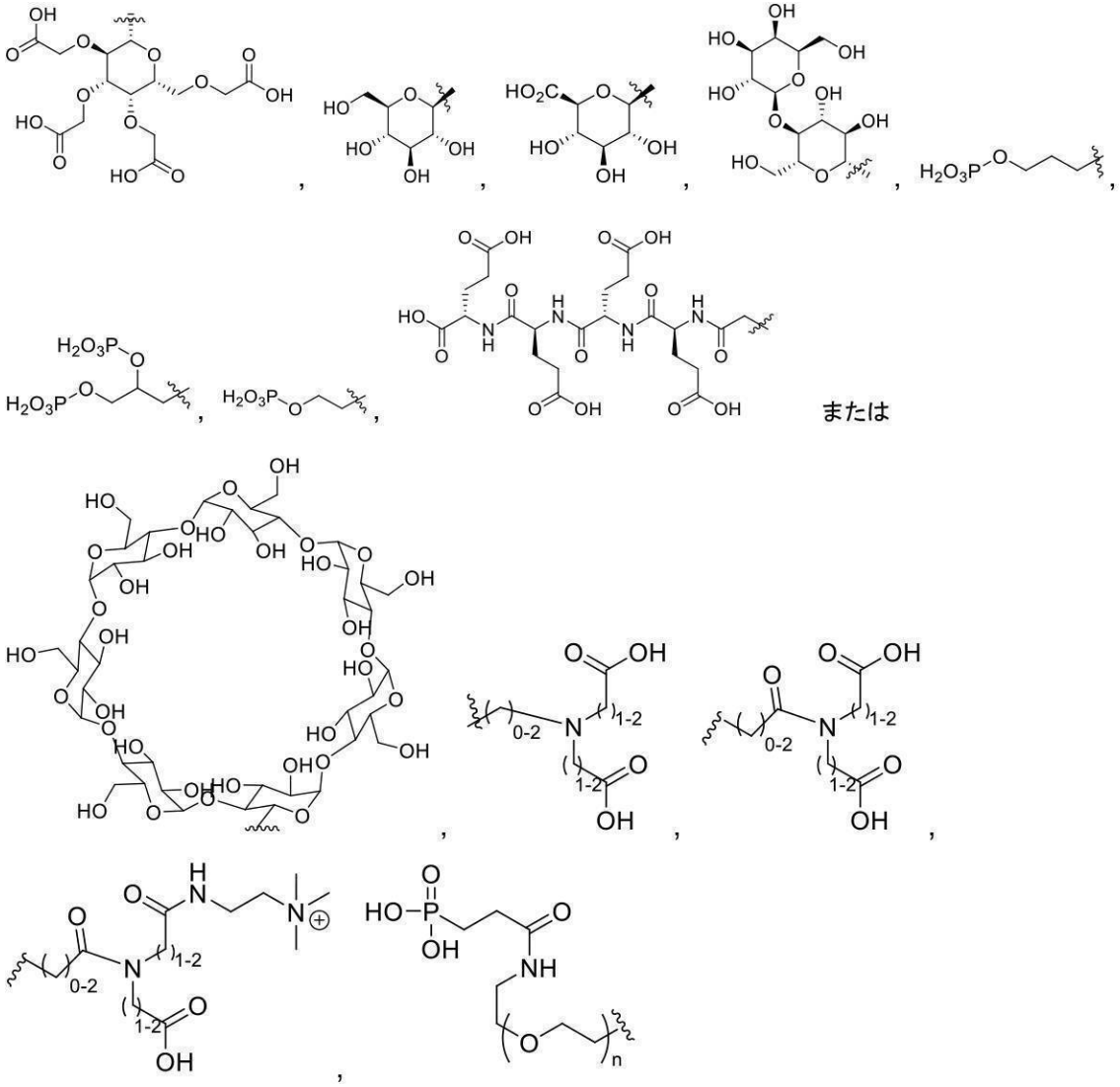
【化３３】




基で置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキルを含む親水性部分である。一部の実施形態では、Ｒ$^2$は、

【００８７】

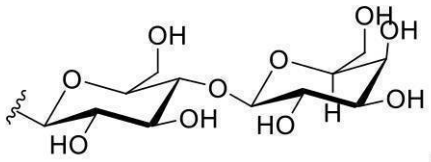
【化３４】



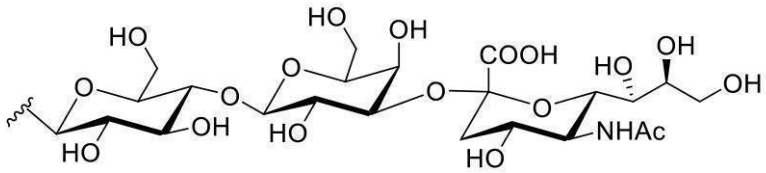
（式中、ｎは、１～６の間の整数である）、

【００８８】

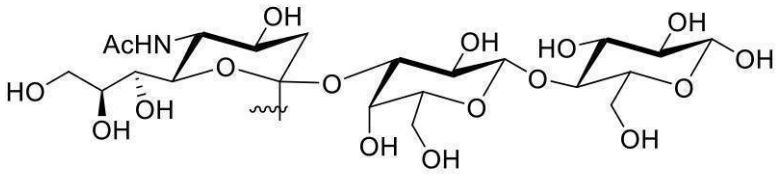
【化３５】



，



，または



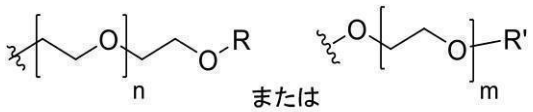
である。

【００８９】

一部の実施形態では、親水性部分は、式：

【００９０】

【化３６】



（式中、Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＲ$_a$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ$_a$または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_a$であり、Ｒ’は、ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＲ$_a$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ$_a$または－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_a$であり、ここで、Ｒ$_a$は、ＨまたはＯＨもしくはＣ$_{1～4}$アルコキシルのいずれかで必要に応じて置換されたＣ$_{1～4}$アルキルであり、ｍおよびｎのそれぞれは、２～２５の間（例えば、３～２５の間）の整数である）

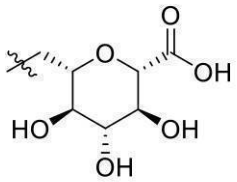
のポリエチレングリコールを含む。

【００９１】

一部の実施形態では、親水性部分は、

【００９２】

【化３７】



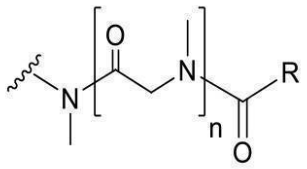
を含む。

【００９３】

一部の実施形態では、親水性部分は、ポリサルコシン、例えば、以下の部分

【００９４】

【化３８】



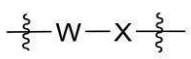
（式中、ｎは、３～２５の間の整数であり、Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである）
を含むポリサルコシンを含む。

【００９５】

一部の実施形態では、Ｌ$_3$は、構造

【００９６】

【化３９】



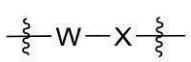
（式中、
Ｗは、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｏ－、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ$^b$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－または－ＮＨ－であり、ここで、各Ｒ$^b$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、
Ｘは、結合、トリアゾリルまたは－ＣＨ$_2$－トリアゾリル－である）
を有するスペーサー部分である。

【００９７】

一部の実施形態では、Ｌ$_3$は、構造

【００９８】

【化４０】



（式中、
Ｗは、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｏ－、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ$^b$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－、
－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）－、
－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－、
－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、
－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、
－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－または－ＮＨ－であり、ここで、各Ｒ$^b$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、

【００９９】

Ｘは、－ＣＨ$_2$－トリアゾリル－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－ＯＣ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＮＨ－

、－Ｃ$_{4-6}$シクロアルキレン－ＯＣ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＮＨ－、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＮＨ－、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$－または－ＣＨ$_2$－トリアゾリル－Ｃ$_{1\sim4}$アルキレン－ＯＣ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$－であり、ここで、各ｎは独立して、１、２または３である）
を有するスペーサー部分である。

【０１００】

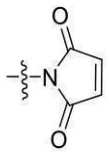
一部の実施形態では、結合基は、少なくとも１つの反応性基を含む反応により形成される。いくつかの場合では、結合基は、リンカーに結合されている第１の反応性基と、抗体に結合されているか、または抗体のアミノ酸残基である第２の反応性基とを反応させることにより形成される。

【０１０１】

一部の実施形態では、反応性基のうちの少なくとも１つは、
チオール、
マレイミド、
ハロアセトアミド、
アジド、
アルキン、
シクロオクテン、
トリアリールホスフィン、
オキサノルボルナジエン、
シクロオクチン、
ジアリールテトラジン、
モノアリールテトラジン、
ノルボルネン、
アルデヒド、
ヒドロキシルアミン、
ヒドラジン、
ＮＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－、
ケトン、
ビニルスルホン、
アジリジン、
アミノ酸残基、

【０１０２】

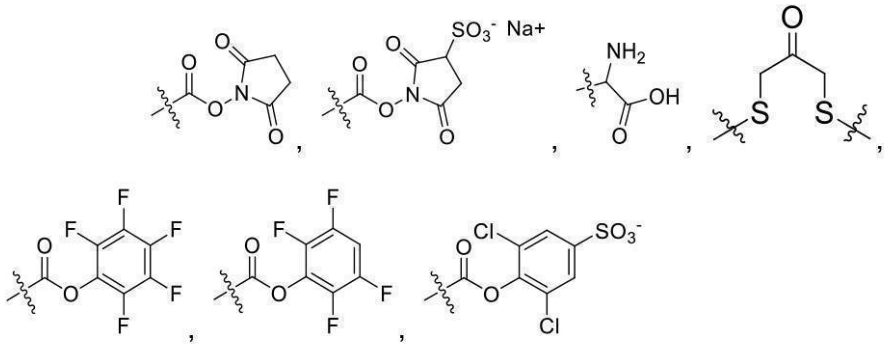
【化４１】



、－ＯＮＨ$_2$、－ＮＨ$_2$、

【０１０３】

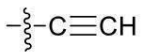
【化４２】



、－Ｎ３、

【０１０４】

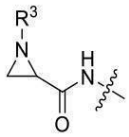
【化４３】



、－ＳＨ、－ＳＲ３、－ＳＳＲ４、－Ｓ（＝Ｏ）２（ＣＨ＝ＣＨ２）、－（ＣＨ２）２Ｓ（＝Ｏ）２（ＣＨ＝ＣＨ２）、－ＮＨＳ（＝Ｏ）２（ＣＨ＝ＣＨ２）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２Ｂｒ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２Ｉ、

【０１０５】

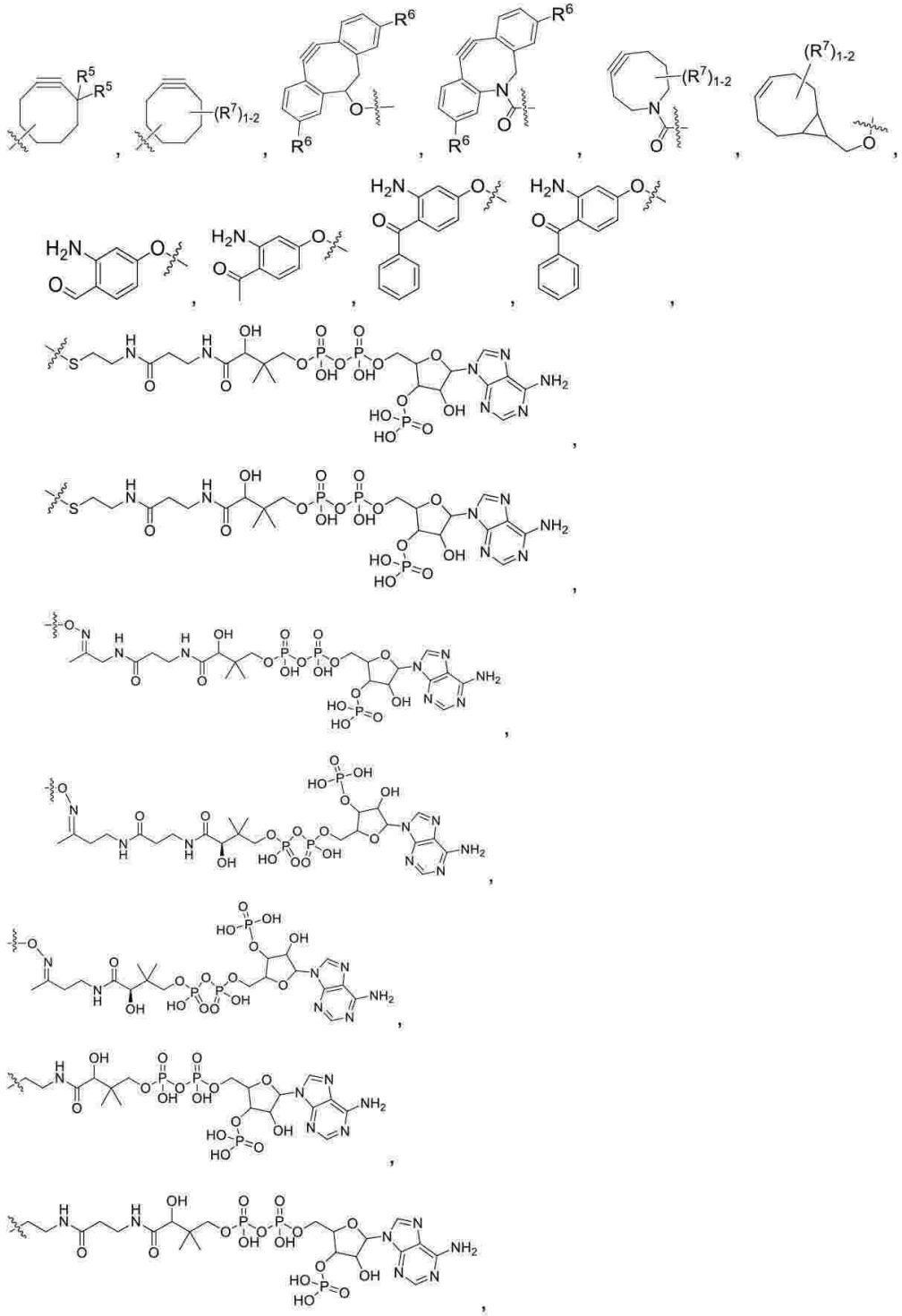
【化４４】



、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨ２、

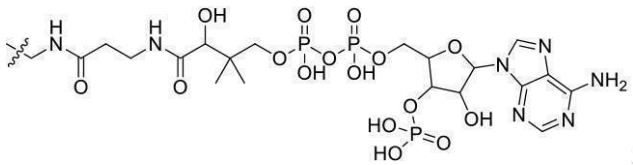
【０１０６】

【化４５－１】



【０１０７】

【化４５－２】

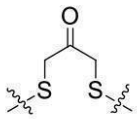


または

;

を含み、
ここで、
各$R^3$は、Hおよび$C_1$～$C_6$アルキルから独立して選択され、
各$R^4$は、２－ピリジルまたは４－ピリジルであり、
各$R^5$は、H、$C_1$～$C_6$アルキル、F、Clおよび－OHから独立して選択され、
各$R^6$は、H、$C_1$～$C_6$アルキル、F、Cl、$-NH_2$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-N(CH_3)_2$、－CN、$-NO_2$および－OHから独立して選択され、
各$R^7$は、H、$C_{1\sim6}$アルキル、フルオロ、－C（＝O）OHで置換されたベンジルオキシ、－C（＝O）OHで置換されたベンジル、－C（＝O）OHで置換された$C_{1\sim4}$アルコキシおよび－C（＝O）OHで置換された$C_{1\sim4}$アルキルから独立して選択される。

【０１０８】
一部の実施形態では、第１の反応性基および第２の反応性基は、
チオールおよびマレイミド、
チオールおよびハロアセトアミド、
チオールおよびビニルスルホン、
チオールおよびアジリジン、
アジドおよびアルキン、
アジドおよびシクロオクチン、
アジドおよびシクロオクテン、
アジドおよびトリアリールホスフィン、
アジドおよびオキサノルボルナジエン、
ジアリールテトラジンおよびシクロオクテン、
モノアリールテトラジンおよびノルボルネン、
アルデヒドおよびヒドロキシルアミン、
アルデヒドおよびヒドラジン、
アルデヒドおよび$NH_2-NH-C(=O)-$、
ケトンおよびヒドロキシルアミン、
ケトンおよびヒドラジン、
ケトンおよびＮＨ２－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－、
ヒドロキシルアミンおよび
【０１０９】
【化４６】



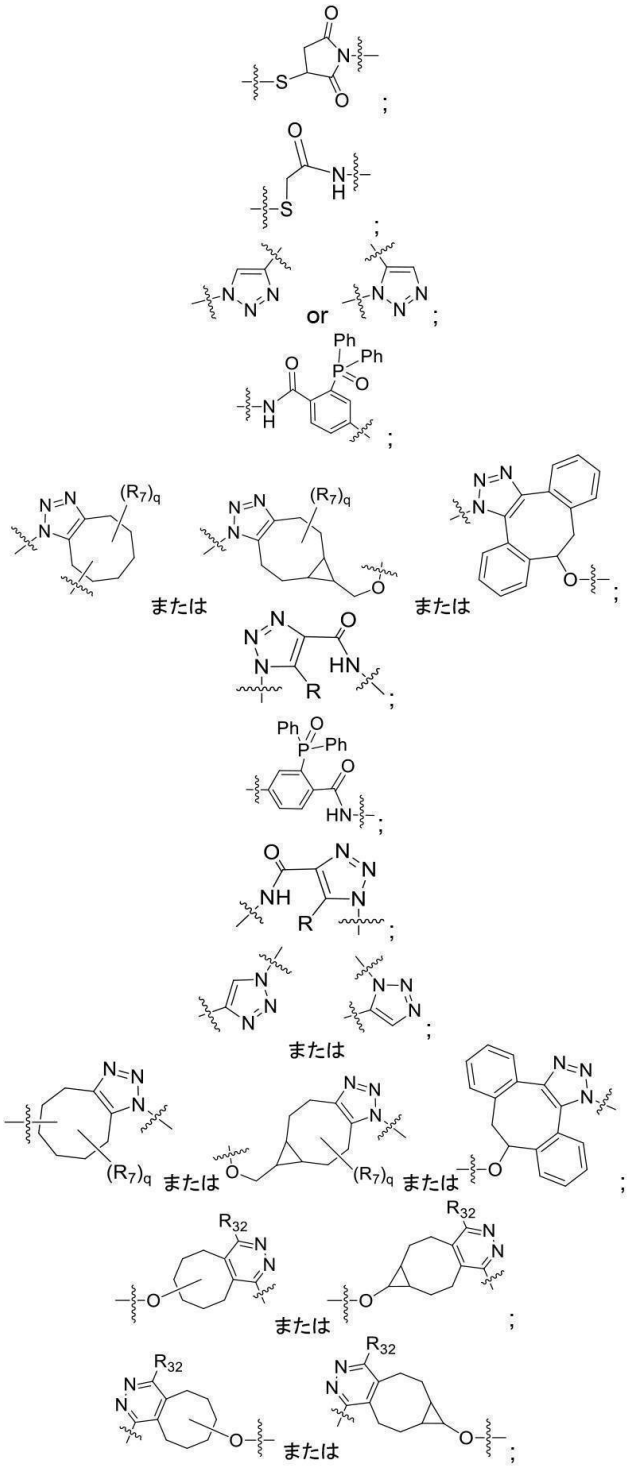
、
アミンおよび
【０１１０】
【化４７】



、または

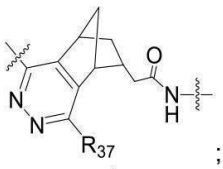
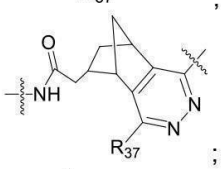
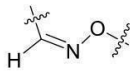
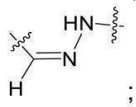
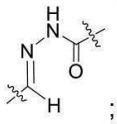
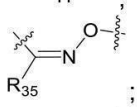
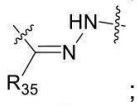
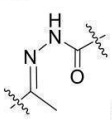
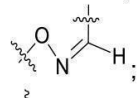
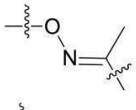
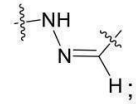
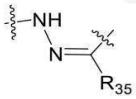
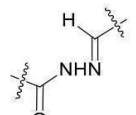
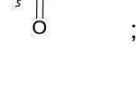
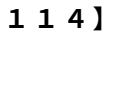
、または
ＣｏＡもしくはＣｏＡ類似体およびセリン残基
を含む。

【０１１１】
一部の実施形態では、結合基は、
【０１１２】
【化４８－１】




【０１１３】

【化４８－２】


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

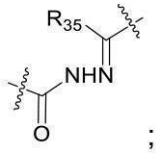
;

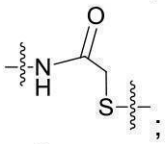
;

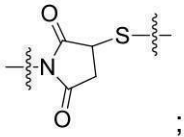
;

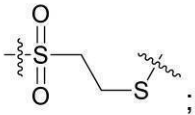
【０１１４】

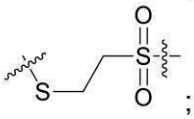
【化４８－３】


;


;

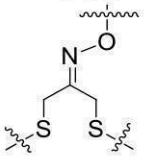

;


;


;

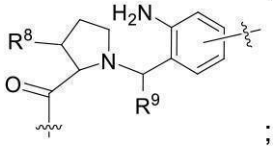

;


;


;

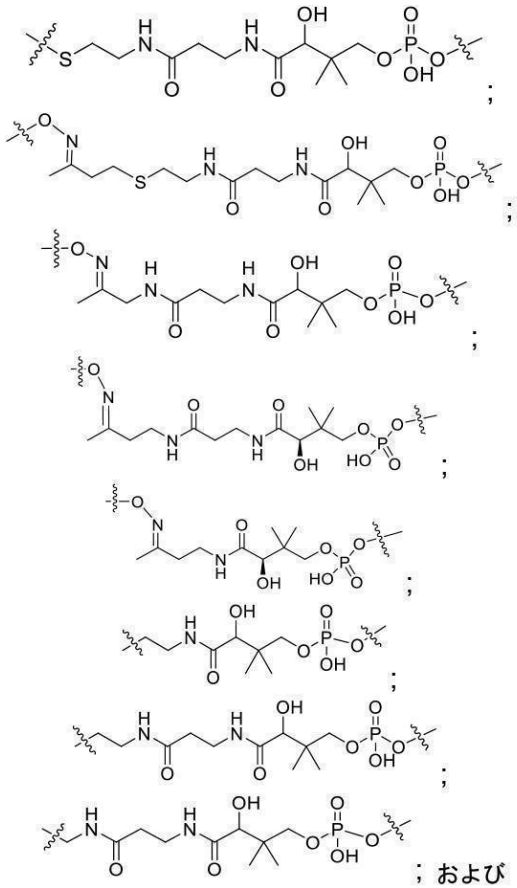
アミド;


;


;

【０１１５】

【化４８－４】



ジスルフィド

から選択される基を含み、

ここで、

$R^{32}$は、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、フェニル、ピリミジンまたはピリジンであり、

$R^{35}$は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、フェニル、または１～３個の－ＯＨ基で置換された$C_{1\sim4}$アルキルであり、

各$R^{7}$は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、フルオロ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたベンジルオキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたベンジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換された$C_{1\sim4}$アルコキシおよび－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換された$C_{1\sim4}$アルキルから独立して選択され、

$R^{37}$は、Ｈ、フェニルおよびピリジンから独立して選択され、

ｑは、０、１、２または３であり、

$R^{8}$は、Ｈまたはメチルであり、

$R^{9}$は、Ｈ、$-CH_3$またはフェニルである。

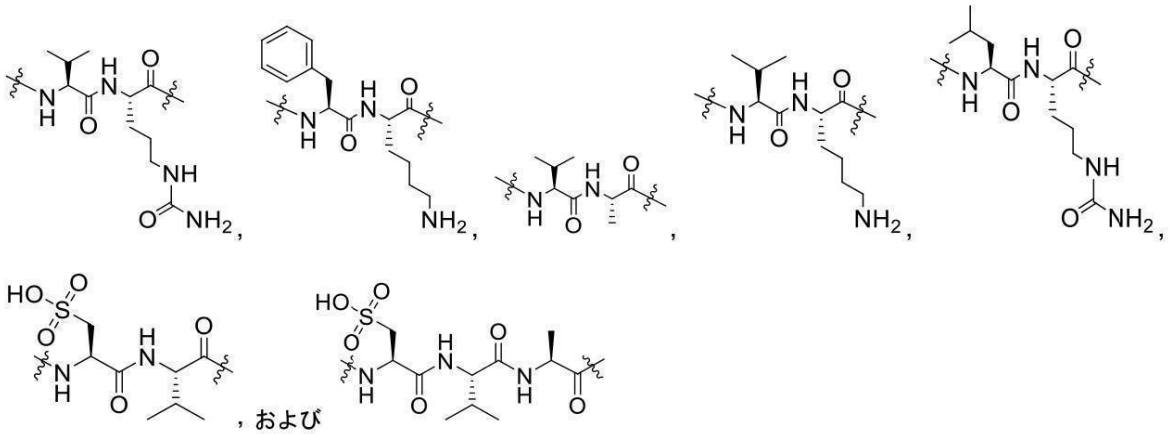
【０１１６】

一部の実施形態では、ペプチド基（Ｌｐ）は、１～６個のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、ペプチド基（Ｌｐ）は、１～４個のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、ペプチド基は、１～３個のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、ペプチド基は、１～２個のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、アミノ酸残基は、Ｌ－グリシン（Ｇｌｙ）、Ｌ－バリン（Ｖａｌ）、Ｌ－シトルリン（Ｃｉｔ）、Ｌ－システイン酸（スルホ－Ａｌａ）、Ｌ－リシン（Ｌｙｓ）、Ｌ－イソロイシン（Ｉｌｅ）、Ｌ－フェニルアラニン（Ｐｈｅ）、Ｌ－メチオニン（Ｍｅｔ）、Ｌ－アスパラギン（Ａｓｎ）、Ｌ－プロリン（Ｐｒｏ）、Ｌ－アラニン（Ａｌａ）、Ｌ－ロイシン（Ｌｅｕ）、Ｌ－トリプトファン（Ｔｒｐ）およびＬ－チロシン（Ｔｙｒ）から選択される。一部の実施形態では、ペプチド基は、Ｖａｌ－Ｃｉｔ、Ｐｈｅ－Ｌｙｓ、Ｖａｌ－Ａｌａ、Ｖａｌ－Ｌｙｓ、Ｌｅ

ｕ－Ｃｉｔ、スルホ－Ａｌａ－Ｖａｌおよび／またはスルホ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ａｌａを含む。一部の実施形態では、Ｌｐは、

【０１１７】

【化４９】



，および



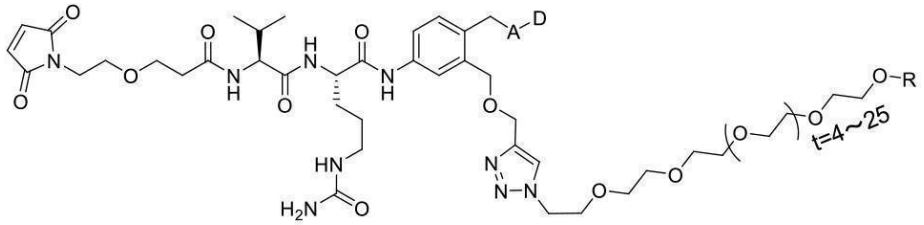
から選択される。

【０１１８】

一部の実施形態では、リンカー－薬物基－（Ｌ－Ｄ）は、式：

【０１１９】

【化５０】



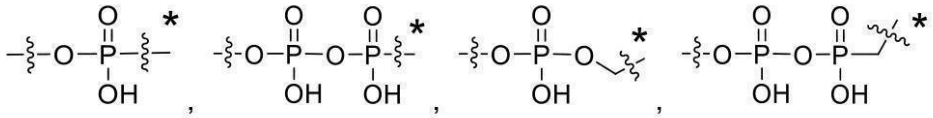
（式中、

Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、

Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【０１２０】

【化５１】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、

ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）

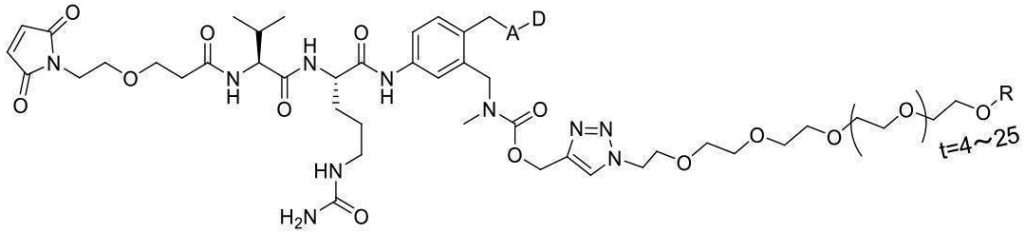
の化合物を含むか、またはそれから形成されている。

【０１２１】

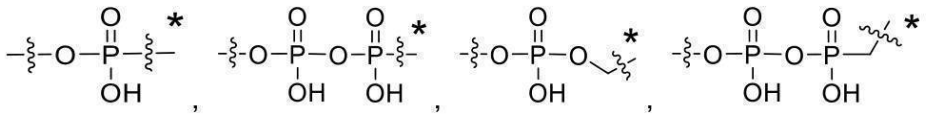
一部の実施形態では、リンカー－薬物基－（Ｌ－Ｄ）は、式：

【０１２２】

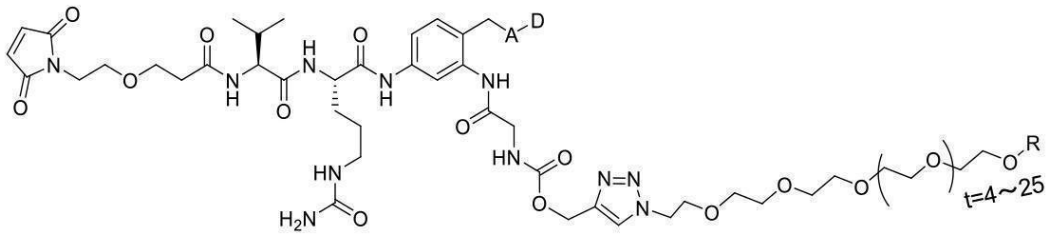
【化５２】



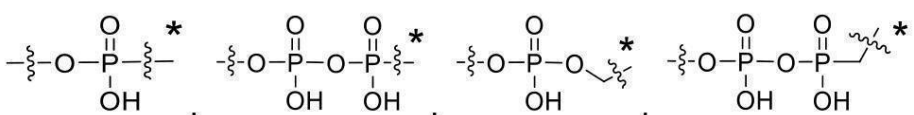
（式中、
Ｒは、Ｈ、－ＣＨ３または－ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０１２３】
【化５３】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキルおよびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
の化合物を含むか、またはそれから形成されている。
【０１２４】
一部の実施形態では、リンカー－薬物基－（Ｌ－Ｄ）は、式：
【０１２５】
【化５４】

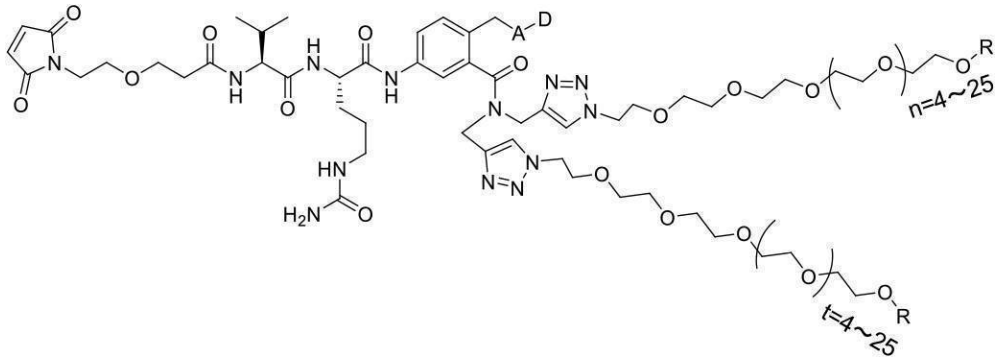


（式中、
Ｒは、Ｈ、－ＣＨ３または－ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０１２６】
【化５５】

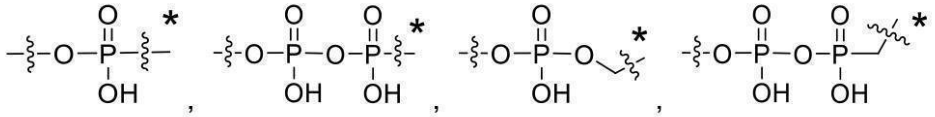


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキルおよびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され

、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
の化合物を含むか、またはそれから形成されている。
【０１２７】
一部の実施形態では、リンカー－薬物基－（Ｌ－Ｄ）は、式：
【０１２８】
【化５６】

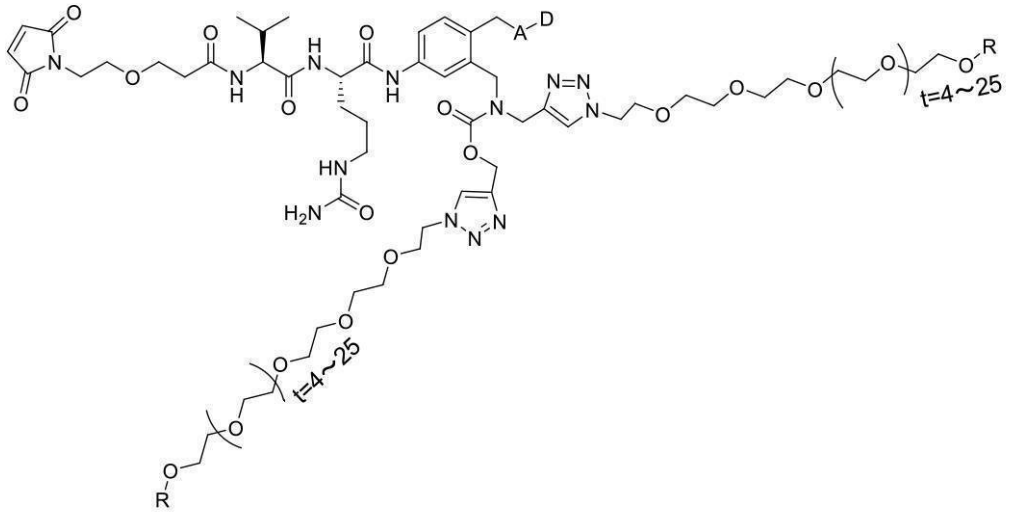



（式中、
各Ｒは、Ｈ、－ＣＨ３および－ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）ＯＨから独立して選択され、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０１２９】
【化５７】




、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、
各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキルおよびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、
Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
の化合物を含むか、またはそれから形成されている。
【０１３０】
一部の実施形態では、リンカー－薬物基－（Ｌ－Ｄ）は、式：
【０１３１】

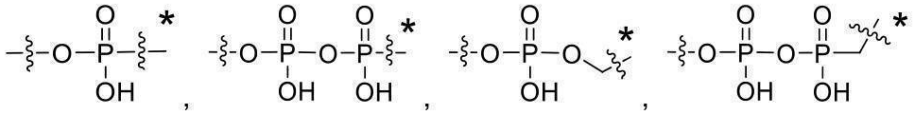
【化５８】




（式中、
各Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$および－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨから独立して選択され、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【０１３２】

【化５９】



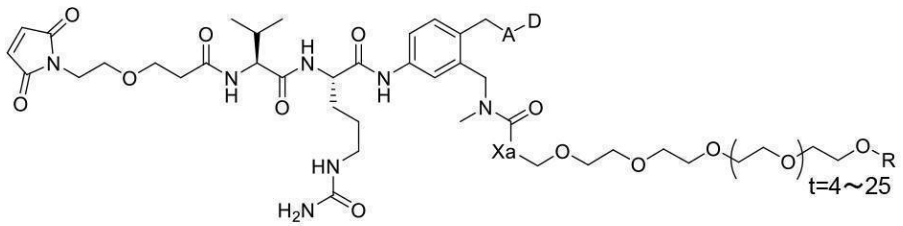
、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
の化合物を含むか、またはそれから形成されている。

【０１３３】

一部の実施形態では、リンカー－薬物基－（Ｌ－Ｄ）は、式：

【０１３４】

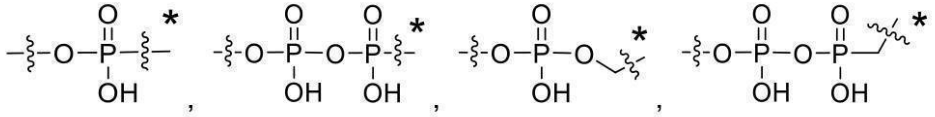
【化６０】




（式中、
Ｘａは、－ＣＨ$_2$－、－ＯＣＨ$_2$－、－ＮＨＣＨ$_2$－または－ＮＲＣＨ$_2$－であり、各Ｒは独立して、Ｈ、－ＣＨ$_3$または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【０１３５】

【化６１】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、

ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）

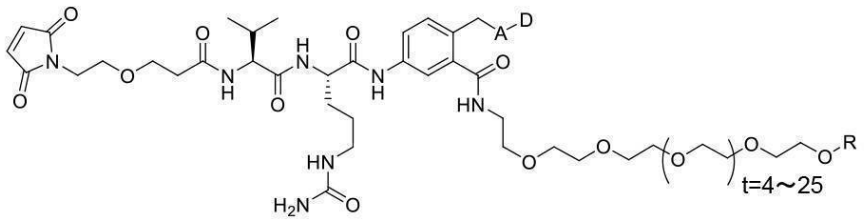
の化合物を含むか、またはそれから形成されている。

【０１３６】

一部の実施形態では、リンカー－薬物基－（Ｌ－Ｄ）は、式：

【０１３７】

【化６２】



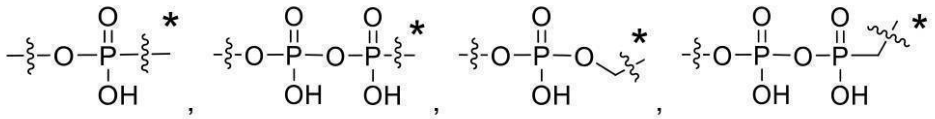

（式中、

Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、

Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【０１３８】

【化６３】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、

ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）

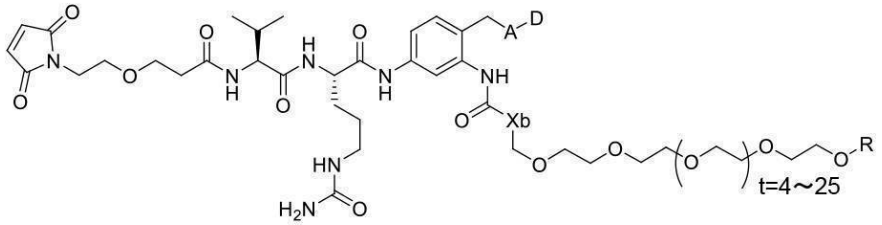
の化合物を含むか、またはそれから形成されている。

【０１３９】

一部の実施形態では、リンカー－薬物基－（Ｌ－Ｄ）は、式：

【０１４０】

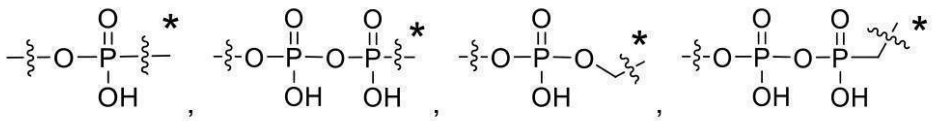
【化６４】




（式中、
Ｘｂは、－ＣＨ$_2$－、－ＯＣＨ$_2$－、－ＮＨＣＨ$_2$－または－ＮＲＣＨ$_2$－であり、各Ｒは独立して、Ｈ、－ＣＨ$_3$または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【０１４１】

【化６５】



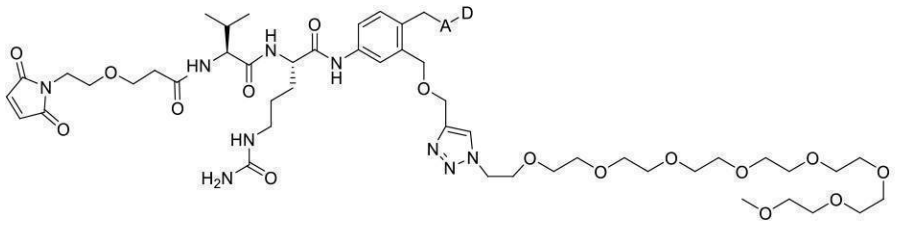
、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
の化合物を含むか、またはそれから形成されている。

【０１４２】

一部の実施形態では、リンカー－薬物基－（Ｌ－Ｄ）は、式：

【０１４３】

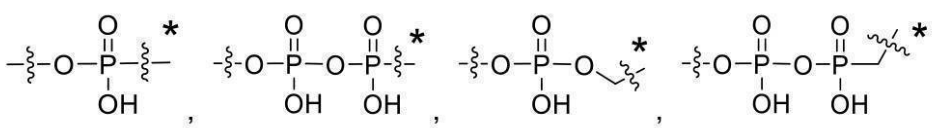
【化６６】



（式中、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

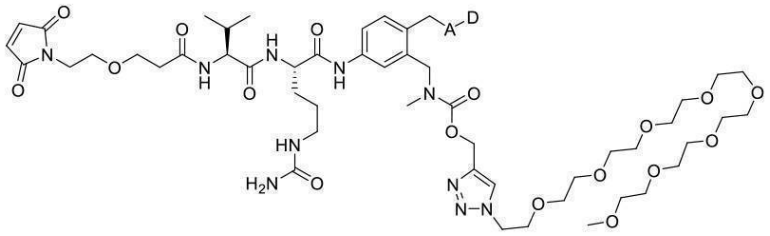
【０１４４】

【化６７】

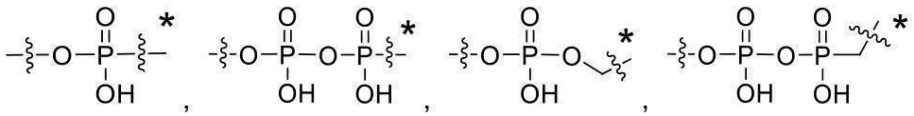


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され

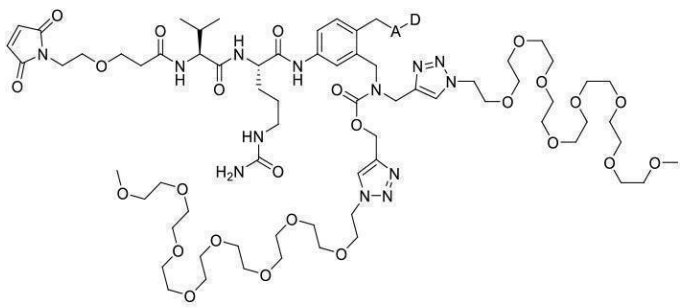
、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
Ｄは Ｍｃｌ－１阻害剤である）
の化合物を含むか、またはそれから形成されている。
【０１４５】
一部の実施形態では、リンカー－薬物基－（Ｌ－Ｄ）は、式：
【０１４６】
【化６８】



（式中、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０１４７】
【化６９】

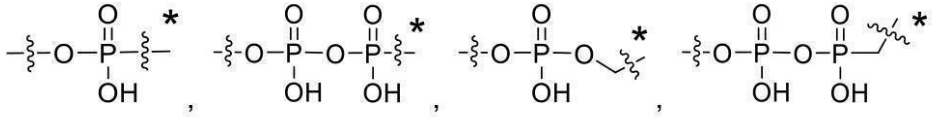


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され
、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
Ｄは Ｍｃｌ－１阻害剤である）
の化合物を含むか、またはそれから形成されている。
【０１４８】
一部の実施形態では、リンカー－薬物基－（Ｌ－Ｄ）は、式：
【０１４９】
【化７０】



（式中、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０１５０】

【化７１】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、

ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）

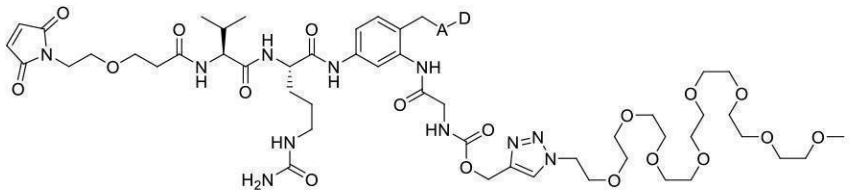
の化合物を含むか、またはそれから形成されている。

【０１５１】

一部の実施形態では、リンカー－薬物基－（Ｌ－Ｄ）は、式：

【０１５２】

【化７２】

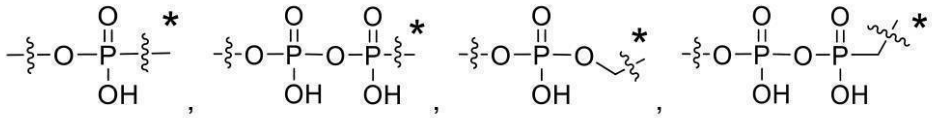


（式中、

Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【０１５３】

【化７３】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、

ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）

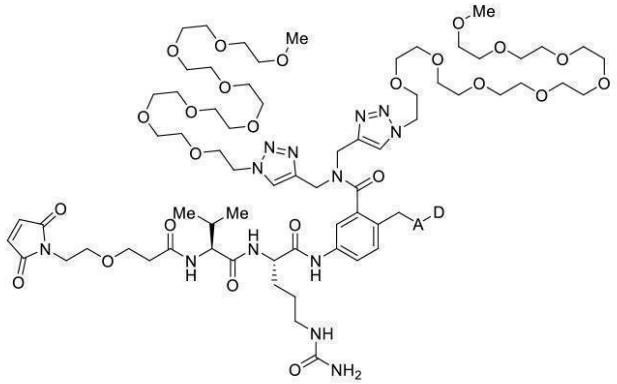
の化合物を含むか、またはそれから形成されている。

【０１５４】

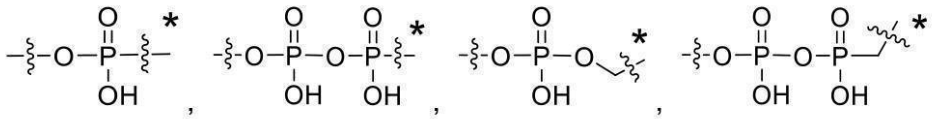
一部の実施形態では、リンカー－薬物基－（Ｌ－Ｄ）は、式：

【０１５５】

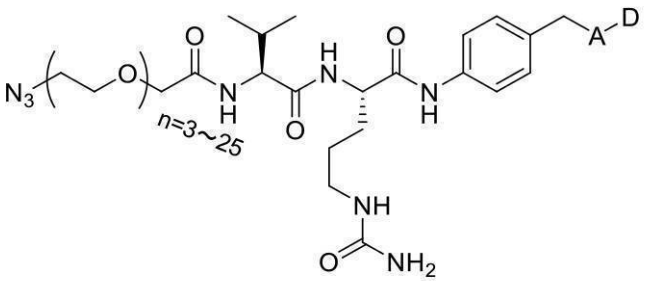
【化７４】



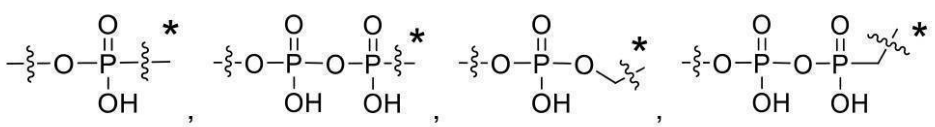
（式中、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０１５６】
【化７５】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
の化合物を含むか、またはそれから形成されている。
【０１５７】
一部の実施形態では、リンカー－薬物基－（Ｌ－Ｄ）は、式：
【０１５８】
【化７６】



（式中、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０１５９】
【化７７】



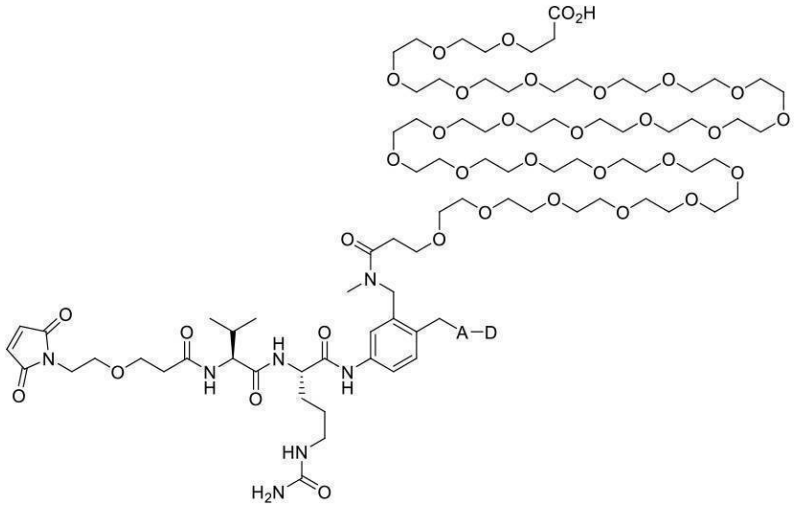
、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
の化合物を含むか、またはそれから形成されている。

【０１６０】

一部の実施形態では、リンカー－薬物基－（Ｌ－Ｄ）は、式：

【０１６１】

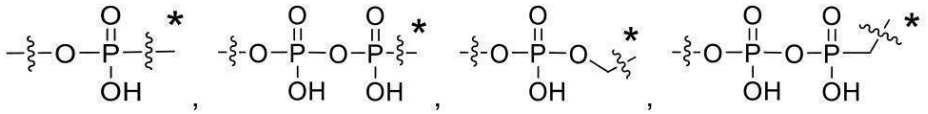
【化７８】




（式中、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【０１６２】

【化７９】



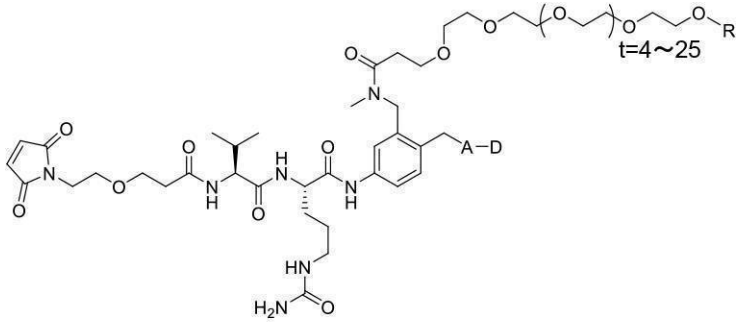
、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
の化合物を含むか、またはそれから形成されている。

【０１６３】

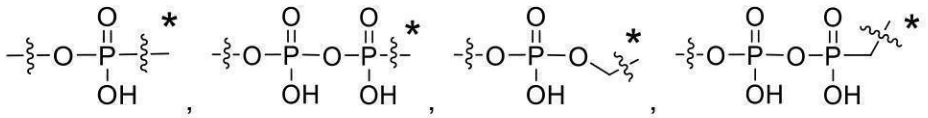
一部の実施形態では、リンカー－薬物基－（Ｌ－Ｄ）は、式：

【０１６４】

【化８０】

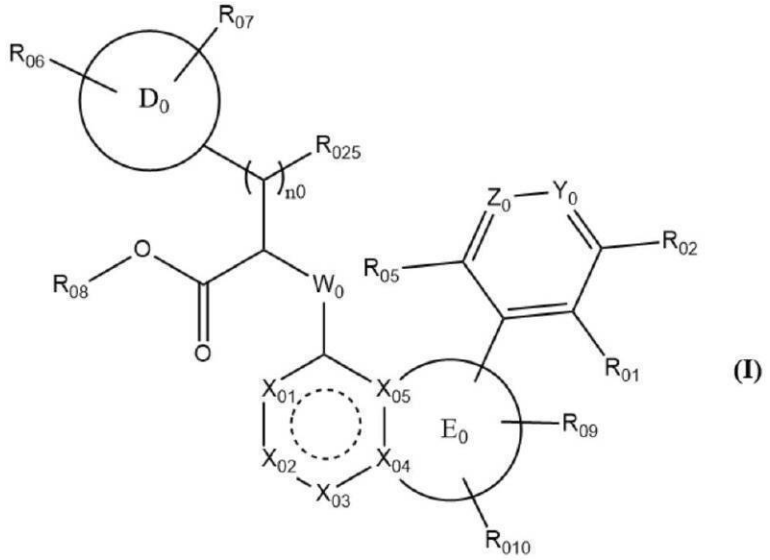



（式中、
各Ｒは独立して、Ｈ、－ＣＨ$_3$または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０１６５】
【化８１】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、
ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
ＤはＭｃｌ－１阻害剤である）
の化合物を含むか、またはそれから形成されている。
【０１６６】
一部の実施形態では、Ａは結合である。
【０１６７】
一部の実施形態では、Ｒは－ＣＨ$_3$である。
【０１６８】
一部の実施形態では、Ｍｃｌ－１阻害剤（Ｄ）は、式（Ｉ）：
【０１６９】

【化８２】



(I)

（式中、
環Ｄ０は、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基であり、
環Ｅ０は、フリル、チエニルまたはピロリル環であり、
Ｘ０１、Ｘ０３、Ｘ０４およびＸ０５は互いに独立して、炭素原子または窒素原子であり、
Ｘ０２は、Ｃ－Ｒ０２６基または窒素原子であり、
【０１７０】
【化８３】



は、環が芳香族であることを意味し、
Ｙ０は、窒素原子またはＣ－Ｒ０３基であり、
Ｚ０は、窒素原子またはＣ－Ｒ０４基であり、
Ｒ０１は、ハロゲン原子、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、線状もしくは分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル基、線状もしくは分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル基、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）ハロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシ基、－Ｓ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、シアノ基、ニトロ基、－Ｃｙ０８、－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－Ｒ０１２、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ０１１、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１’、－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ０１１’、－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１’、－ＳＯ２－ＮＲ０１１Ｒ０１１’または－ＳＯ２－（Ｃ１～Ｃ６）アルキルであり、
Ｒ０２、Ｒ０３、Ｒ０４およびＲ０５は互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、線状もしくは分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル基、線状もしくは分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル基、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）ハロアルキル、ヒドロキシ基、ヒドロキシ（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシ基、－Ｓ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、シアノ基、ニトロ基、－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、－Ｏ－Ｃｙ０１、－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０１、－（Ｃ２～Ｃ６）アルケニル－Ｃｙ０１、

－（Ｃ２～Ｃ６）アルキニル－Ｃｙ０１、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－Ｒ０３１、
－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－Ｒ０１２、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ０１１、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１’、
－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ０１１’、－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１’、－ＳＯ２－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、または
－ＳＯ２－（Ｃ１～Ｃ６）アルキルであり、

あるいは対（Ｒ０１、Ｒ０２）、（Ｒ０２、Ｒ０３）、（Ｒ０３、Ｒ０４）または（Ｒ０４、Ｒ０５）は、それらが結合している炭素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、得られた環は、ハロゲン、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル、（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、－ＮＲ０１３Ｒ０１３’、－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０１またはオキソから選択される１個もしくは２個の基で必要に応じて置換されており、

Ｒ０６およびＲ０７は互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、線状もしくは分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル基、線状もしくは分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル基、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）ハロアルキル、ヒドロキシ基、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシ基、－Ｓ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、シアノ基、ニトロ基、－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、－Ｏ－Ｃｙ０１、
－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０１、－（Ｃ２～Ｃ６）アルケニル－Ｃｙ０１、－（Ｃ２～Ｃ６）アルキニル－Ｃｙ０１、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－Ｒ０１２、
－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ１１、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、－ＮＲ１１－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１’、－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ０１１’、
－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１’、－ＳＯ２－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、または－ＳＯ２－（Ｃ１～Ｃ６）アルキルであり、

あるいは対（Ｒ０６、Ｒ０７）は、２個の隣接する炭素原子と縮合されたとき、それらが結合している炭素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、得られた環は、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、－ＮＲ０１３Ｒ０１３’、－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０１またはオキソで必要に応じて置換されており、

Ｗ０は、－ＣＨ２－基、－ＮＨ－基または酸素原子であり、

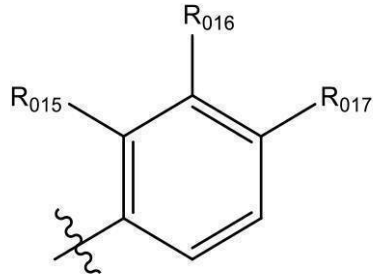
Ｒ０８は、水素原子、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ８）アルキル基、－ＣＨＲ０ａＲ０ｂ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基またはヘテロアリール（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基であり、

Ｒ０９は、水素原子、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、線状もしくは分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル基、線状もしくは分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル基、－Ｃｙ０２、－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０２、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－Ｃｙ０２、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル－Ｃｙ０２、－Ｃｙ０２－Ｃｙ０３、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル－Ｏ－Ｃｙ０２、－Ｃｙ０２－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０３、ハロゲン原子、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１４または－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ０１４Ｒ０１４’であり、

Ｒ０１０は、水素原子、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、線状もしくは分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル基、線状もしくは分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル基、アリール（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、（Ｃ１～Ｃ６）シクロアルキルアルキル基、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）ハロアルキルまたは－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－Ｏ－Ｃｙ０４であり、

あるいは対（Ｒ０９、Ｒ０１０）は、２個の隣接する炭素原子と縮合されたとき、それらが結合している炭素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、

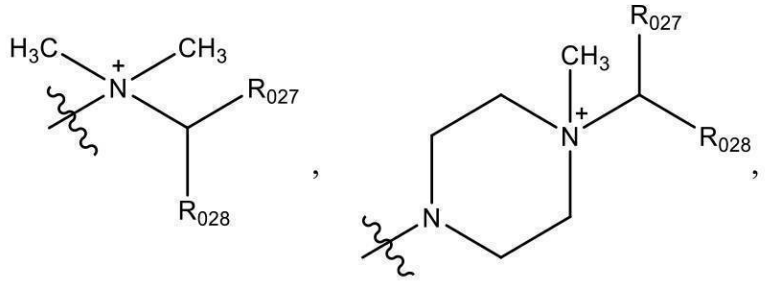
$R_{011}$および$R_{011}$’は互いに独立して、水素原子、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、または－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$であり、
あるいは対（$R_{011}$、$R_{011}$’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、窒素原子に加えて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、窒素は、水素原子および線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基から選択される１個または２個の基で置換されてよく、ここで、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基の炭素原子のうちの１個または複数は、必要に応じて重水素化されており、
$R_{012}$は、－$Cy_{05}$、－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－Ｏ－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{06}$、－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{06}$、
－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{06}$、－$Cy_{05}$－$Cy_{06}$－Ｏ－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{07}$、
－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－Ｏ－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{09}$、－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{09}$、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－$R_{011}$、
－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{09}$、－Ｃ（Ｏ）－$NR_{011}R_{011}$’、－$NR_{011}R_{011}$’、－$OR_{011}$、
－$NR_{011}$－Ｃ（Ｏ）－$R_{011}$’、－Ｏ－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$OR_{011}$、－$SO_2$－$R_{011}$、および－Ｃ（Ｏ）－$OR_{011}$であり、
$R_{013}$、$R_{013}$’、$R_{014}$および$R_{014}$’は互いに独立して、水素原子または必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{0a}$は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{0b}$は、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－$R_{0c}$基、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－$NR_{0c}R_{0c}$’基または－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（$OR_{0c}$）$_2$基であり、
$R_{0c}$および$R_{0c}$’は互いに独立して、水素原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_8$）アルキル基、シクロアルキル基、（$C_1$～$C_6$）アルコキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基または（$C_1$～$C_6$）アルコキシカルボニル（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
あるいは対（$R_{0c}$、$R_{0c}$’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員から構成される非芳香族環を形成し、これは、窒素原子に加えて、酸素および窒素から選択される１～３個のヘテロ原子を含んでよく、ここで、窒素は、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基で必要に応じて置換されており、
$Cy_{01}$、$Cy_{02}$、$Cy_{03}$、$Cy_{04}$、$Cy_{05}$、$Cy_{06}$、$Cy_{07}$、$Cy_{08}$および$Cy_{010}$は互いに独立して、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を表し、それらのそれぞれは、必要に応じて置換されており、
$Cy_{09}$は
【０１７１】
【化８４】



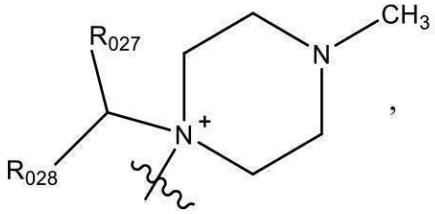

であり、
または$Cy_{09}$は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（$OR_{020}$）$_2$；－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（$O^-M^+$）$_2$；－（$CH_2$）$_{p0}$－Ｏ－（$CHR_{018}$－$CHR_{019}$－Ｏ）$_{q0}$－$R_{020}$；ヒドロキシ；ヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル；－（$CH_2$）$_{r0}$－$U_0$－（$CH_2$）$_{s0}$－ヘテロシ

クロアルキル；および－$U_0$－（$CH_2$）$_{q0}$－$NR_{021}R_{021}$’から選択される基で置換されているヘテロアリール基であり、
$R_{015}$は、水素原子；－（$CH_2$）$_{p0}$－O－（$CHR_{018}$－$CHR_{019}$－O）$_{q0}$－$R_{020}$基；線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルコキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基；－$U_0$－（$CH_2$）$_{q0}$－$NR_{021}R_{021}$’基；または－（$CH_2$）$_{r0}$－$U_0$－（$CH_2$）$_{s0}$－ヘテロシクロアルキル基であり、
$R_{016}$は、水素原子；ヒドロキシ基；ヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基；－（$CH_2$）$_{r0}$－$U_0$－（$CH_2$）$_{s0}$－ヘテロシクロアルキル基；（$CH_2$）$_{r0}$－$U_0$－$V_0$－O－P（O）（$OR_{020}$）$_2$基；－O－P（O）（$O^-M^+$）$_2$基；－O－S（O）$_2$O$R_{020}$基；－S（O）$_2$O$R_{020}$基；－（$CH_2$）$_{p0}$－O－（$CHR_{018}$－$CHR_{019}$－O）$_{q0}$－$R_{020}$基；－（$CH_2$）$_{p0}$－O－C（O）－$NR_{022}R_{023}$基；または－$U_0$－（$CH_2$）$_{q0}$－$NR_{021}R_{021}$’基であり、
$R_{017}$は、水素原子；－（$CH_2$）$_{p0}$－O－（$CHR_{018}$－$CHR_{019}$－O）$_{q0}$－$R_{020}$基；－$CH_2$－P（O）（$OR_{020}$）$_2$基、－O－P（O）（$OR_{020}$）$_2$基；－O－P（O）（$O^-M^+$）$_2$基；ヒドロキシ基；ヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基；－（$CH_2$）$_{r0}$－$U_0$－（$CH_2$）$_{s0}$－ヘテロシクロアルキル基；－$U_0$－（$CH_2$）$_{q0}$－$NR_{021}R_{021}$’基；またはアルドン酸であり、
$M^+$は、薬学的に許容される一価カチオンであり、
$U_0$は、結合または酸素原子であり、
$V_0$は、－（$CH_2$）$_{s0}$－基または－C（O）－基であり、
$R_{018}$は、水素原子または（$C_1$～$C_6$）アルコキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{019}$は、水素原子またはヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{020}$は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{021}$および$R_{021}$’は互いに独立して、水素原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、またはヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
あるいは対（$R_{021}$、$R_{021}$’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、窒素原子に加えて、O、SおよびNから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、得られた環は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基で必要に応じて置換されており、
$R_{022}$は、（$C_1$～$C_6$）アルコキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基、－（$CH_2$）$_{p0}$－$NR_{024}R_{024}$’基または－（$CH_2$）$_{p0}$－O－（$CHR_{018}$－$CHR_{019}$－O）$_{q0}$－$R_{020}$基であり、
$R_{023}$は、水素原子または（$C_1$～$C_6$）アルコキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
あるいは対（$R_{022}$、$R_{023}$）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～１８個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、窒素原子に加えて、O、SおよびNから選択される１～５個のヘテロ原子を含み、ここで、得られた環は、水素原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基またはヘテロシクロアルキル基で必要に応じて置換されており、
$R_{024}$および$R_{024}$’は互いに独立して、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
あるいは対（$R_{024}$、$R_{024}$’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員から構成される芳香族または非芳香族環を形成し、これは、窒素原子に加えて、O、SおよびNから選択される１～３個のヘテロ原子を含んでよく、ここで、得られた環は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基で必要に応じて置換されており、
$R_{025}$は、水素原子、ヒドロキシ基またはヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、

$R_{026}$は、水素原子、ハロゲン原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、またはシアノ基であり、
$R_{027}$は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{028}$は、－O－P（O）（$O^-$）（$O^-$）基、－O－P（O）（$O^-$）（$OR_{030}$）基、－O－P（O）（$OR_{030}$）（$OR_{030}$’）基、－（$CH_2$）$_{p0}$－O－$SO_2$－$O^-$基、－（$CH_2$）$_{p0}$－$SO_2$－$O^-$基、－（$CH_2$）$_{p0}$－O－$SO_2$－$OR_{030}$基、－$Cy_{010}$、－（$CH_2$）$_{p0}$－$SO_2$－$OR_{030}$基、－O－C（O）－$R_{029}$基、－O－C（O）－$OR_{029}$基または－O－C（O）－$NR_{029}R_{029}$’基であり、
$R_{029}$および$R_{029}$’は互いに独立して、水素原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基または線状もしくは分枝状アミノ（$C_1$～$C_6$）アルキル基を表し、
$R_{030}$および$R_{030}$’は互いに独立して、水素原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基またはアリール（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{031}$は
【０１７２】
【化８５】



または



であり、ここで、アンモニウムカチオンは必要に応じて、双性イオン型として存在するか、または一価のアニオン性対イオンを有し、
$n_0$は、０または１に等しい整数であり、
$p_0$は、０、１、２または３に等しい整数であり、
$q_0$は、１、２、３または４に等しい整数であり、
$r_0$および$s_0$は、独立して０または１に等しい整数であり、
ここで、最大で、$R_{03}$基、$R_{09}$基または$R_{012}$基のうちの１つは、存在する場合、リンカーに共有結合されており、ここで、原子の価数を、それに結合された１個または複数の置換基が超えない）
の化合物もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／または前述のいずれかの薬学的に許容される塩を含む。
【０１７３】
一部の実施形態では、$Cy_{01}$、$Cy_{02}$、$Cy_{03}$、$Cy_{04}$、$Cy_{05}$、$Cy_{06}$、$Cy_{07}$、$Cy_{08}$および$Cy_{010}$は、互いに独立して、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基であり、それらのそれぞれは、ハロ；－（$C_1$～$C_6$）アルコキシ；－（$C_1$～$C_6$）ハロアルキル；－（$C_1$～$C_6$）ハロアルコキシ；－（$CH_2$）$_{p0}$－O－$SO_2$－$OR_{030}$；
－（$CH_2$）$_{p0}$－$SO_2$－$OR_{030}$；－O－P（O）（$OR_{020}$）$_2$；－O－P（O）（$O^-M^+$）$_2$；－$CH_2$－P（O）（$OR_{020}$）$_2$；

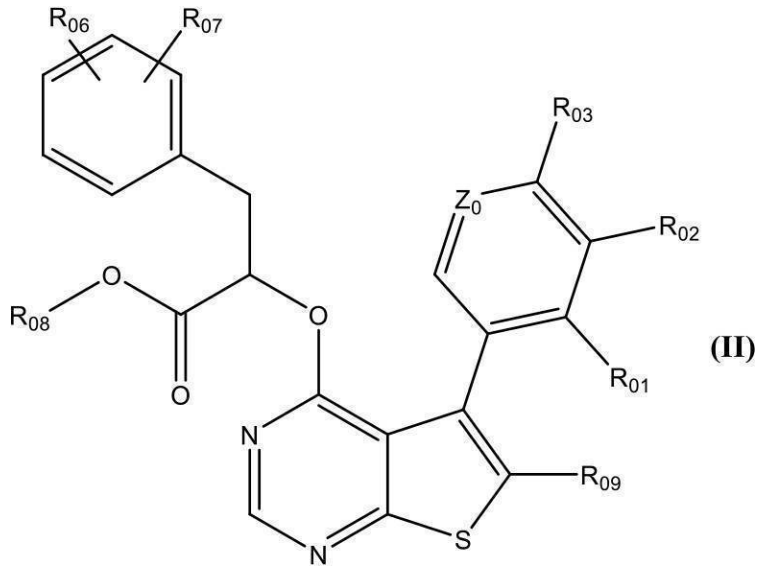
－（ＣＨ２）ｐ０－Ｏ－（ＣＨＲ０１８－ＣＨＲ０１９－Ｏ）ｑ０－Ｒ０２０；ヒドロキシ；ヒドロキシ（Ｃ１～Ｃ６）アルキル；
－（ＣＨ２）ｒ０－Ｕ０－（ＣＨ２）ｓ０－ヘテロシクロアルキル；または－Ｕ０－（ＣＨ２）ｑ０－ＮＲ０２１Ｒ０２１’から選択される１個または複数の基で必要に応じて置換されている。

【０１７４】

一部の実施形態では、Ｄは、式（ＩＩ）：

【０１７５】

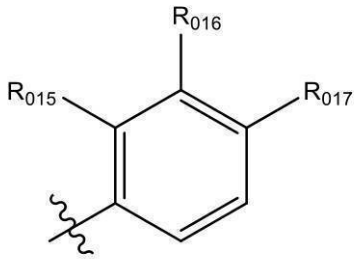
【化８６】



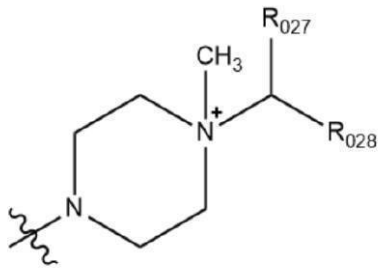

（式中、
Ｚ０は、窒素原子またはＣ－Ｒ０４基であり、
Ｒ０１は、ハロゲン原子、線状または分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、線状または分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル基、線状または分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル基、線状または分枝状（Ｃ１～Ｃ６）ハロアルキル基、ヒドロキシ基、線状または分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシ基、－Ｓ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、シアノ基、－Ｃｙ０８、－ＮＲ０１１Ｒ０１１’であり、
Ｒ０２、Ｒ０３およびＲ０４は互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、線状もしくは分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル基、線状もしくは分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル基、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）ハロアルキル、ヒドロキシ基、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシ基、－Ｓ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、シアノ基、ニトロ基、－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、－Ｏ－Ｃｙ０１、－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０１、
－（Ｃ２～Ｃ６）アルケニル－Ｃｙ０１、－（Ｃ２～Ｃ６）アルキニル－Ｃｙ０１、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、
－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－Ｒ０３１、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ０１１、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１’、
－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ０１１’、－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１’、－ＳＯ２－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、または
－ＳＯ２－（Ｃ１～Ｃ６）アルキルであり、
あるいは対（Ｒ０２、Ｒ０３）または（Ｒ０３、Ｒ０４）は、それらが結合している炭素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、環は、線状または分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル、－ＮＲ０１３Ｒ０１３’、－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－

Ｃｙ０１およびオキソから選択される基で必要に応じて置換されており、
Ｒ０６およびＲ０７は互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、線状もしくは分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル基、線状もしくは分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル基、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）ハロアルキル、ヒドロキシ基、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシ基、－Ｓ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、シアノ基、ニトロ基、－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、－Ｏ－Ｃｙ０１、－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０１、－（Ｃ２～Ｃ６）アルケニル－Ｃｙ０１、－（Ｃ２～Ｃ６）アルキニル－Ｃｙ０１、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－Ｒ０１２、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ０１１、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１’、－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ０１１’、－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１’、－ＳＯ２－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、または－ＳＯ２－（Ｃ１～Ｃ６）アルキルであり、
あるいは対（Ｒ０６、Ｒ０７）は、２個の隣接する炭素原子と縮合されたとき、それらが結合している炭素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、得られた環は、線状または分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、－ＮＲ０１３Ｒ０１３’、－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０１およびオキソから選択される基で必要に応じて置換されており、
Ｒ０８は、水素原子、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ８）アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基またはヘテロアリール（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基であり、
Ｒ０９は、線状または分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、線状または分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル基、線状または分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル基、－Ｃｙ０２、－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０２、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－Ｃｙ０２、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル－Ｃｙ０２、－Ｃｙ０２－Ｃｙ０３、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル－Ｏ－Ｃｙ０２、－Ｃｙ０２－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０３、ハロゲン原子、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１４、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ０１４Ｒ０１４’であり、
Ｒ０１１およびＲ０１１’は互いに独立して、水素原子、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、または－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０１であり、
あるいは対（Ｒ０１１、Ｒ０１１’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、窒素原子に加えて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、Ｎ原子は、線状または分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基で必要に応じて置換されており、ここで、線状または分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基の炭素原子のうちの１個または複数は、必要に応じて重水素化されており、
Ｒ０１２は、－Ｃｙ０５、－Ｃｙ０５－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０６、－Ｃｙ０５－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０６、－Ｃｙ０５－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０６、－Ｃｙ０５－Ｃｙ０６－Ｏ－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０７、－Ｃｙ０５－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０９、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｒ０１１、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、－ＯＲ０１１、－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１’、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－ＯＲ０１１、－ＳＯ２－Ｒ０１１、または－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ０１１を表し、
Ｒ０１３、Ｒ０１３’、Ｒ０１４およびＲ０１４’は互いに独立して、水素原子、または必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基であり、
Ｃｙ０１、Ｃｙ０２、Ｃｙ０３、Ｃｙ０５、Ｃｙ０６、Ｃｙ０７およびＣｙ０８は互いに独立して、必要に応じて置換されたシクロアルキル基、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基、必要に応じて置換されたアリール基または必要に応じて置換されたヘテロアリール基であり、

Ｃｙ０９は
【０１７６】
【化８７】

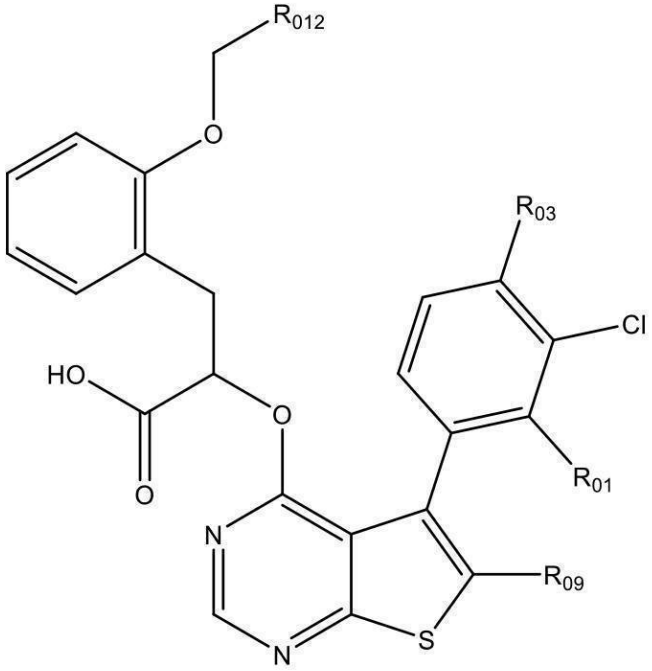



であり、
ここで、Ｒ０１５、Ｒ０１６およびＲ０１７は、式（Ｉ）のために定義した通りであり、
Ｒ０３１は
【０１７７】
【化８８】




であり、ここで、Ｒ０２７およびＲ０２８は、式（Ｉ）のために定義した通りであり、
ここで、最大で、Ｒ０３基、Ｒ０９基またはＲ０１２基のうちの１つは、存在する場合、リンカーに共有結合されている）
の化合物もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／または前述のいずれかの薬学的に許容される塩を含む。
【０１７８】
一部の実施形態では、Ｄは、式（ＩＩＩ）：
【０１７９】

【化８９】

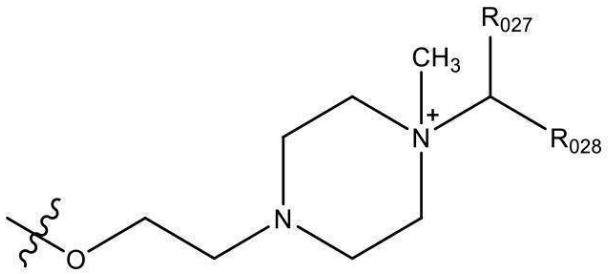



(III)

（式中、
$R_{01}$は、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{03}$は、－Ｏ－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}R_{011}$’または

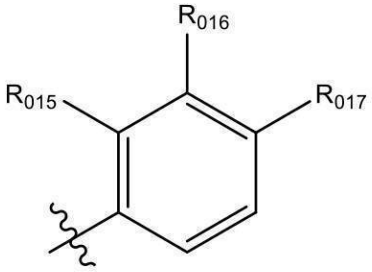
【０１８０】

【化９０】



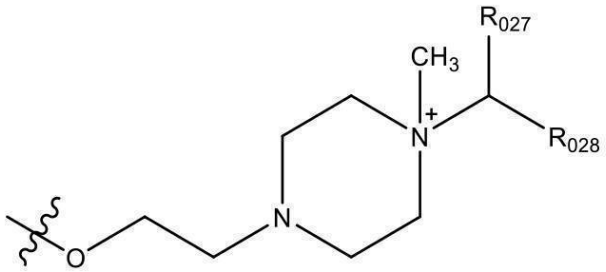

であり、
ここで、$R_{011}$および$R_{011}$’は互いに独立して、水素原子、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、または－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$であり、
あるいは対（$R_{011}$、$R_{011}$’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、窒素原子に加えて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、Ｎ原子は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基から選択される１個または２個の基で置換されてよく、
ここで、$R_{027}$は水素原子であり、$R_{028}$は、－$(CH_2)_{p0}$－Ｏ－$SO_2$－$O^-$基または－$(CH_2)_{p0}$－$SO_2$－$OR_{030}$基であり、
$R_{09}$は、線状もしくは分枝状（$C_2$－$C_6$）アルキニル基または－$Cy_{02}$であり、
$R_{012}$は、－$Cy_{05}$、－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{06}$または－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{09}$であり、
$Cy_{01}$、$Cy_{02}$、$Cy_{05}$および$Cy_{06}$は互いに独立して、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基であり、それらのそれぞれは

、必要に応じて置換されており、
　Ｃｙ０９は
【０１８１】
【化９１】

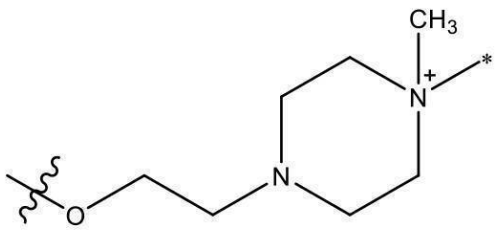



であり、
　Ｒ０１５、Ｒ０１６およびＲ０１７は、式（Ｉ）のために定義した通りであり、
　ここで、最大で、Ｒ０３基、Ｒ０９基またはＲ０１２基のうちの１つは、存在する場合、リンカーに共有結合されている）
の化合物もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／または前述のいずれかの薬学的に許容される塩を含む。
【０１８２】
　一部の実施形態では、Ｃｙ０１、Ｃｙ０２、Ｃｙ０５、Ｃｙ０６は、互いに独立して、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基であり、それらのそれぞれは、ハロ；－（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシ；－（Ｃ１～Ｃ６）ハロアルキル；－（Ｃ１～Ｃ６）ハロアルコキシ；－（ＣＨ２）ｐ０－Ｏ－ＳＯ２－ＯＲ０３０；－（ＣＨ２）ｐ０－ＳＯ２－ＯＲ０３０；
－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ０２０）２；－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^{-}$Ｍ$^{+}$）２；－ＣＨ２－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ０２０）２；
－（ＣＨ２）ｐ０－Ｏ－（ＣＨＲ０１８－ＣＨＲ０１９－Ｏ）ｑ０－Ｒ０２０；ヒドロキシ；ヒドロキシ（Ｃ１～Ｃ６）アルキル；
－（ＣＨ２）ｒ０－Ｕ０－（ＣＨ２）ｓ０－ヘテロシクロアルキル；または－Ｕ０－（ＣＨ２）ｑ０－ＮＲ０２１Ｒ０２１’から選択される１個または複数の基で必要に応じて置換されている。
【０１８３】
　一部の実施形態では、Ｒ０１は、メチルまたはエチルである。
【０１８４】
　一部の実施形態では、Ｒ０３は－Ｏ－ＣＨ２－ＣＨ２－ＮＲ０１１Ｒ０１１’（式中、Ｒ０１１およびＲ０１１’は、それらを保持している窒素原子と一緒に、水素原子または線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基で置換されてよいピペラジニル基を形成する）である。
【０１８５】
　一部の実施形態では、Ｒ０３は、式：
【０１８６】

【化９２】




（式中、Ｒ０２７は水素原子であり、Ｒ０２８は－（ＣＨ２）ｐ０－Ｏ－ＳＯ２－ＯＲ０３０基であり、ｐ０は、０、１、２または３に等しい整数であり、ここで、Ｒ０３０は、水素原子、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基またはアリール（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基を表す）
を含む。
【０１８７】
一部の実施形態では、Ｒ０３は、式：
【０１８８】
【化９３】



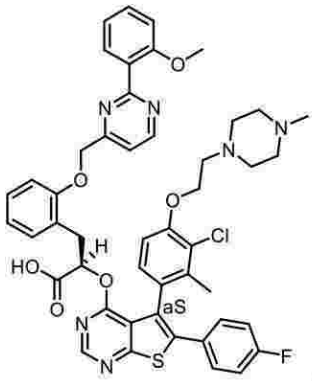
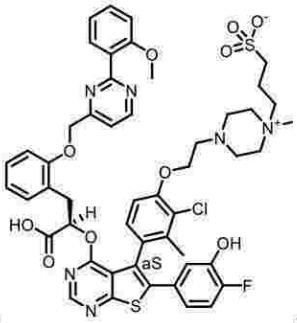
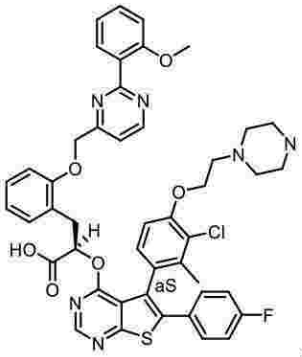
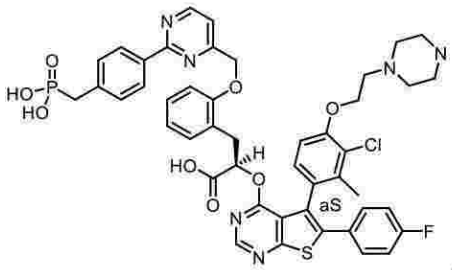
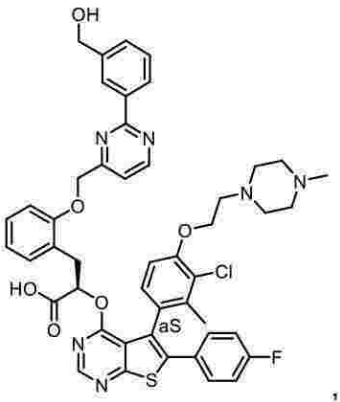
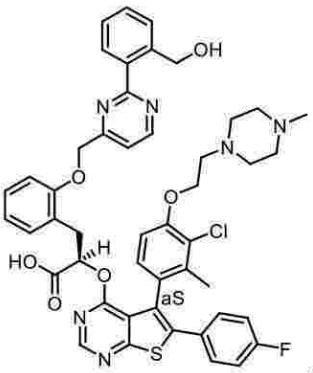
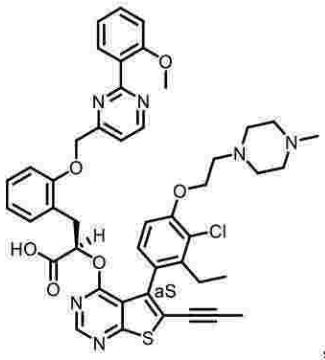
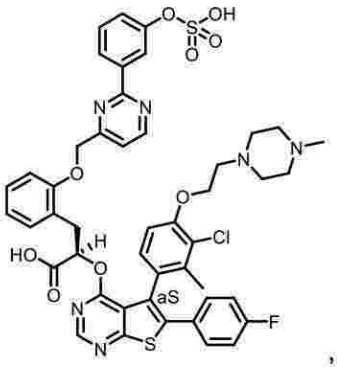
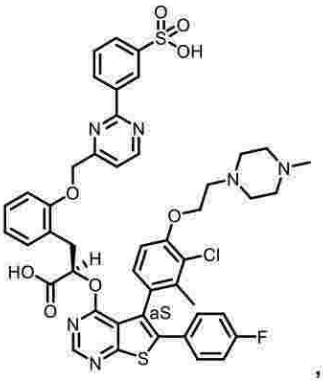

（式中、
【０１８９】
【化９４】

—*

は、リンカーとの結合である）
を含む。
【０１９０】
一部の実施形態では、Ｃｙ０１、Ｃｙ０２、Ｃｙ０３、Ｃｙ０４、Ｃｙ０５、Ｃｙ０６、Ｃｙ０７、Ｃｙ０８およびＣｙ０１０は互いに独立して、必要に応じて置換されたシクロアルキル基、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基、必要に応じて置換されたアリール基または必要に応じて置換されたヘテロアリール基であり、ここで、必要に応じた置換基は、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル基、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル基、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシ、必要に応じて置換された（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－Ｓ－、ヒドロキシ、オキソ（もしくは適切な場合にはＮ－オキシド）、ニトロ、シアノ、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ０’、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０’、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ０’Ｒ０’’、－ＮＯＲ’Ｒ０’’、－（Ｃ＝ＮＲ０’）－ＯＲ０’’、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）ハロアルキル、トリフルオロメトキシまたはハロゲンから選択され、ここで、Ｒ０’およびＲ０’’は、それぞれ独立して水素原子または必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基であり、ここで、線状または分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基の炭素原子のうちの１

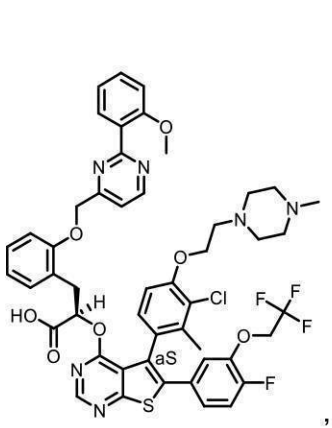
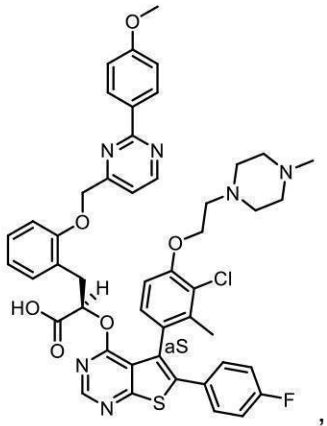
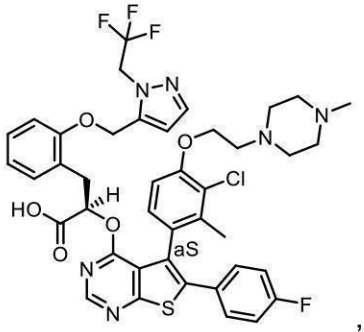
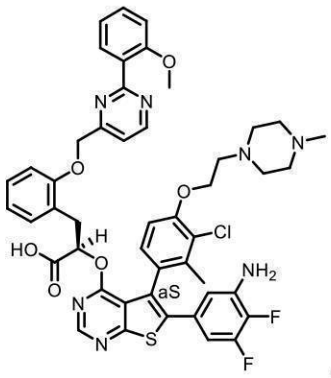
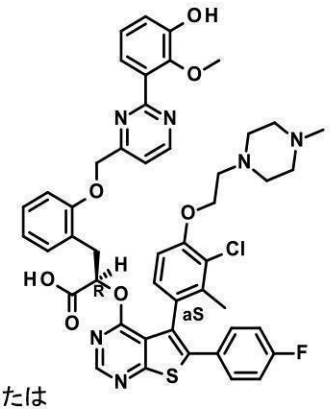
個または複数は、必要に応じて重水素化されている。
【０１９１】
一部の実施形態では、$R_{09}$は、$Cy_{02}$基、好ましくはアリール基、より好ましくはフェニル基である。一部の実施形態では、$Cy_{02}$は、必要に応じて置換されたアリール基である。
【０１９２】
一部の実施形態では、$Cy_{05}$は、ピラゾリル基およびピリミジニル基から選択されるヘテロアリール基を含む。
【０１９３】
一部の実施形態では、$Cy_{05}$はピリミジニル基である。
【０１９４】
一部の実施形態では、$Cy_{05}$はピリミジニル基であり、$Cy_{06}$はフェニル基である。
【０１９５】
一部の実施形態では、リンカー（Ｌ）は、Ｌから式（Ｉ）、（ＩＩ）または（ＩＩＩ）の$R_{03}$までの共有結合によりＤに結合されている。一部の実施形態では、リンカー（Ｌ）は、Ｌから式（Ｉ）、（ＩＩ）または（ＩＩＩ）の$R_{09}$までの共有結合によりＤに結合されている。
【０１９６】
一部の実施形態では、Ｄは、
【０１９７】

【化９５－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

【０１９８】

【化９５－２】


,

,

,


，または

もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／または前述のいずれかの薬学的に許容される塩を含む。

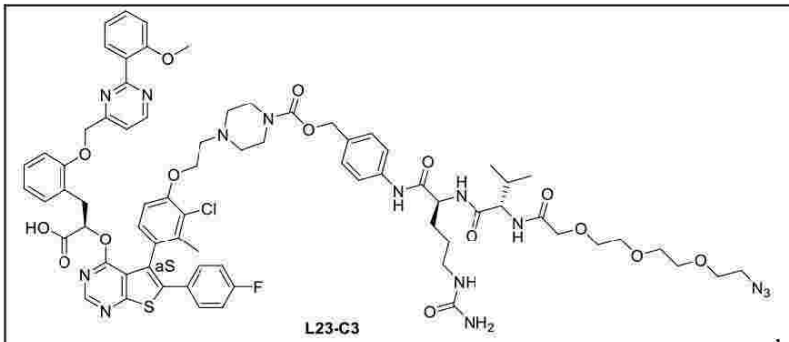
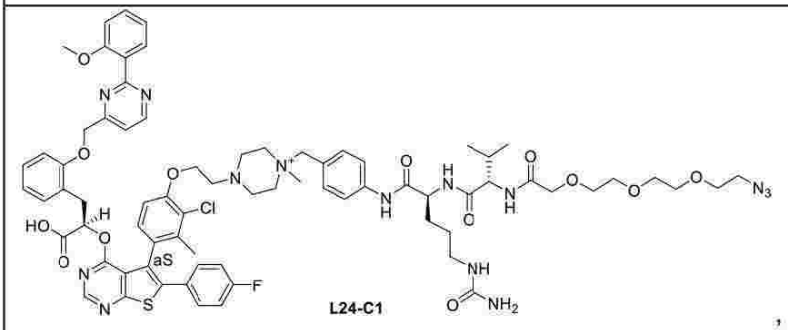
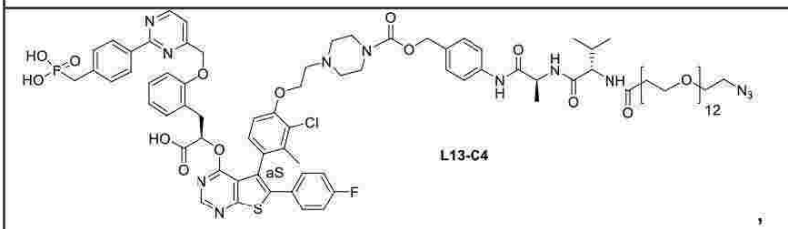
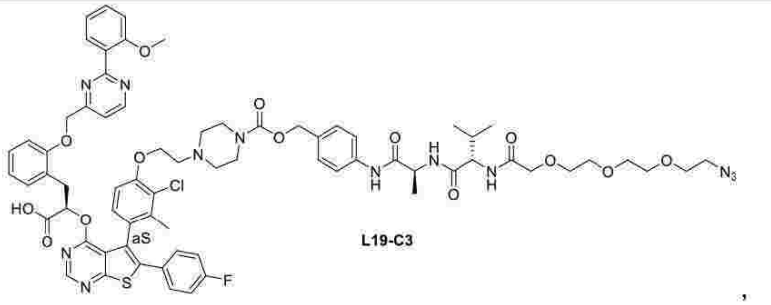
【０１９９】

一部の実施形態では、－（Ｌ－Ｄ）は、表Ａから選択される化合物もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／またはその薬学的に許容される塩から形成されている。表Ａ中の化合物について、それらの電子電荷に応じて、これらの化合物は、１個の薬学的に許容される一価のアニオン性対イオン$M_1^-$を含むことができる。一部の実施形態では、一価のアニオン性対イオン$M_1^-$は、臭化物、塩化物、ヨウ化物、酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、メシル酸、トシル酸、トリフル酸、ギ酸または同種のものから選択され得る。一部の実施形態では、一価のアニオン性対イオン$M_1^-$は、トリフルオロ酢酸またはギ酸である。

【０２００】

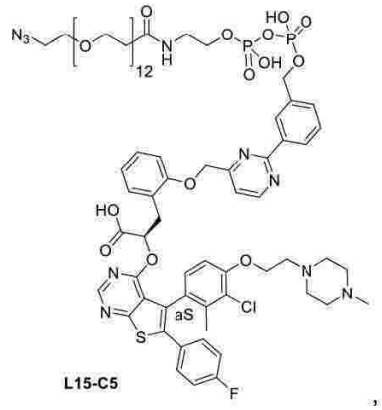
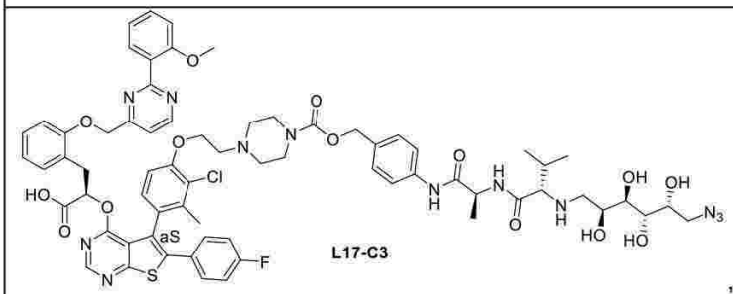
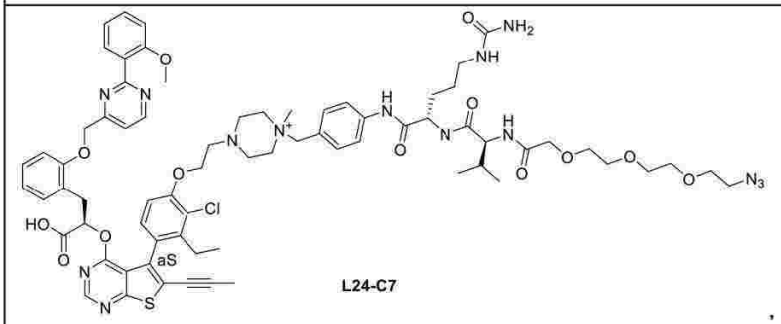
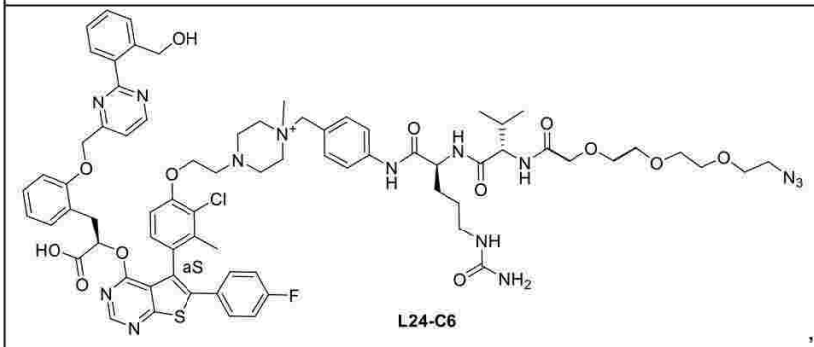
【表１－１】

表 A. 例示的なリンカー薬物基

| |
|---|
|  L23-C3 , |
|  L24-C1 , |
|  L13-C4 , |
|  L19-C3 , |

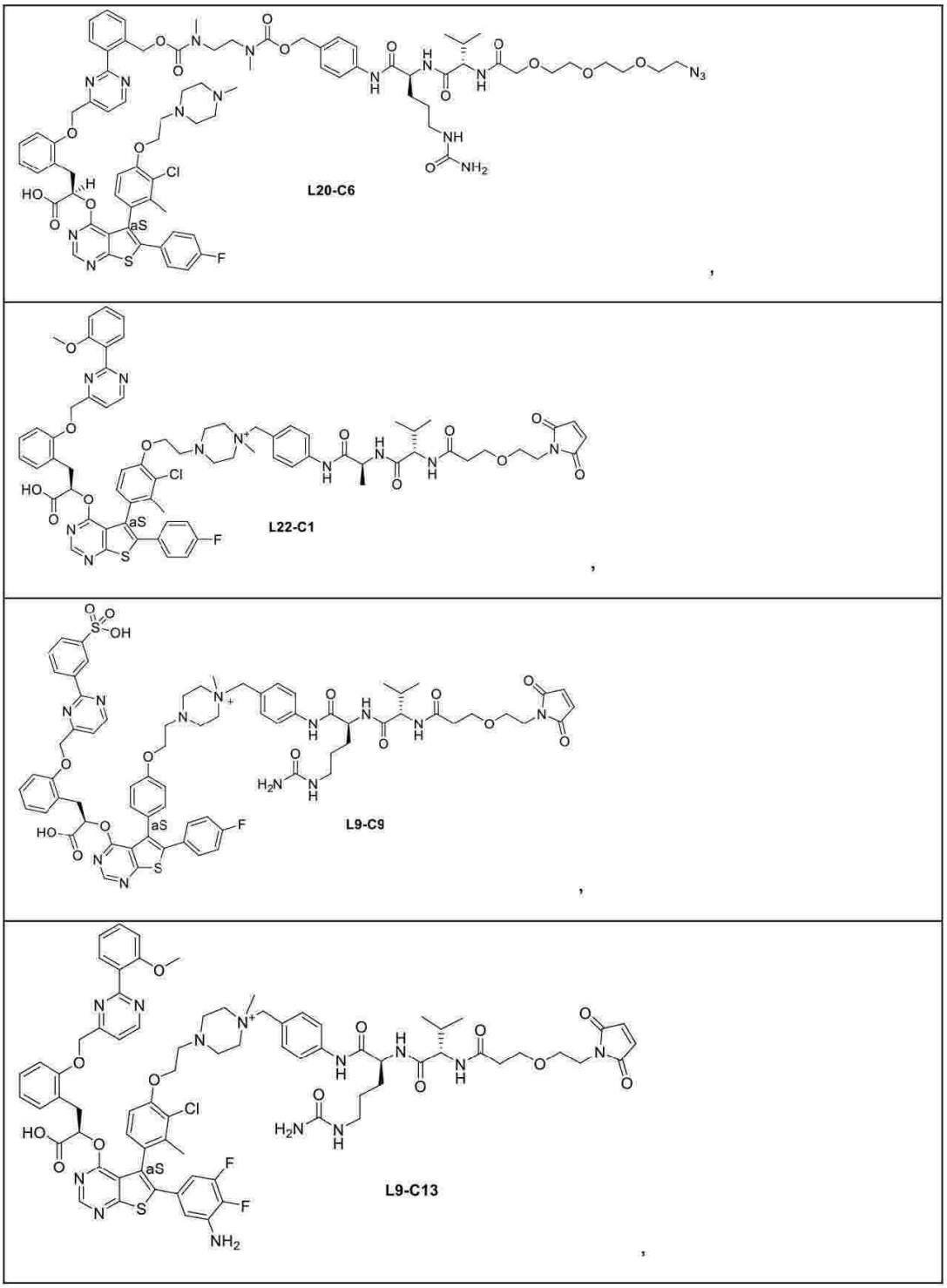
【０２０１】

【表１－２】

| |
|---|
|  L15-C5 , |
|  L17-C3 , |
|  L24-C7 , |
|  L24-C6 , |

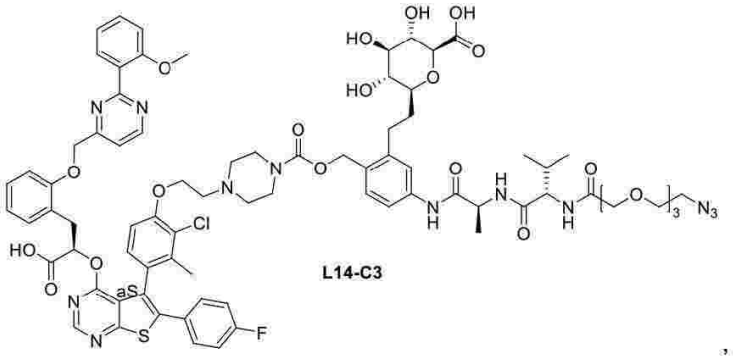
【０２０２】

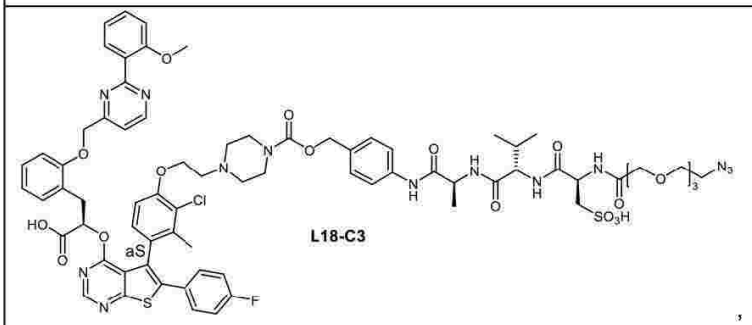
【表１－３】

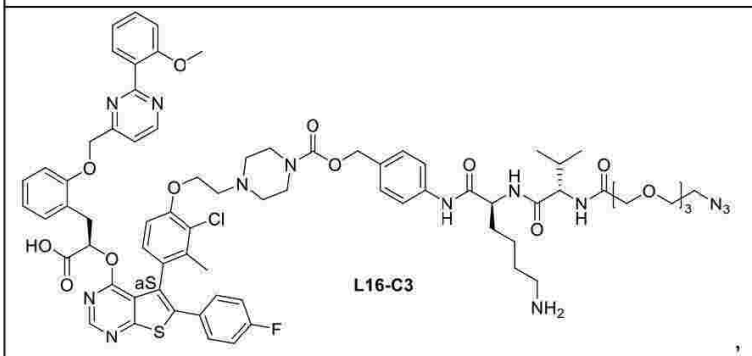


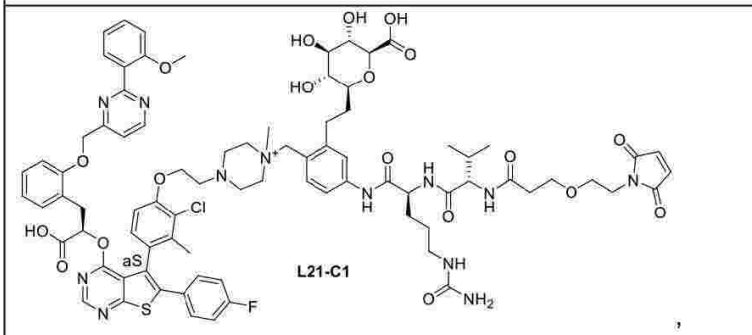

【０２０３】

【表１－４】



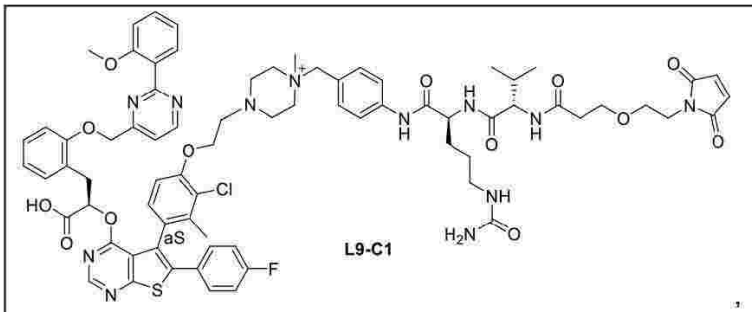
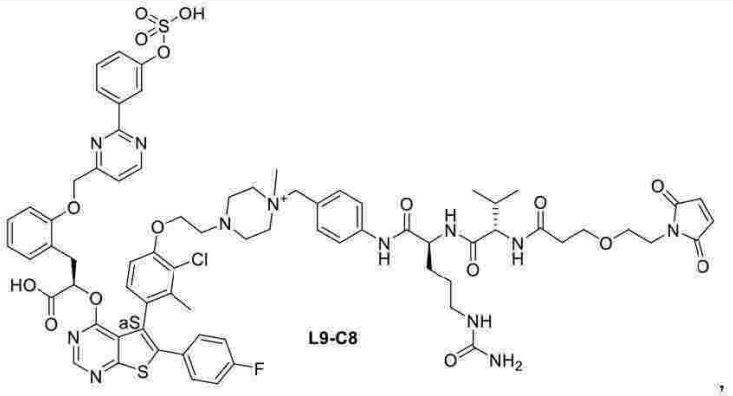
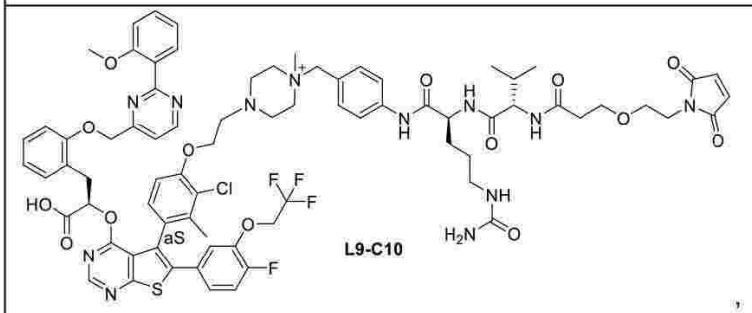
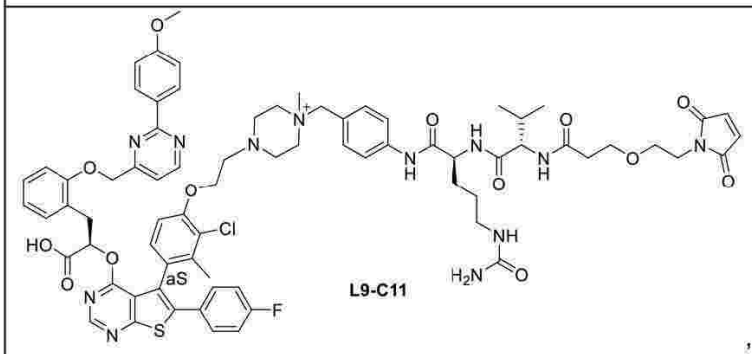



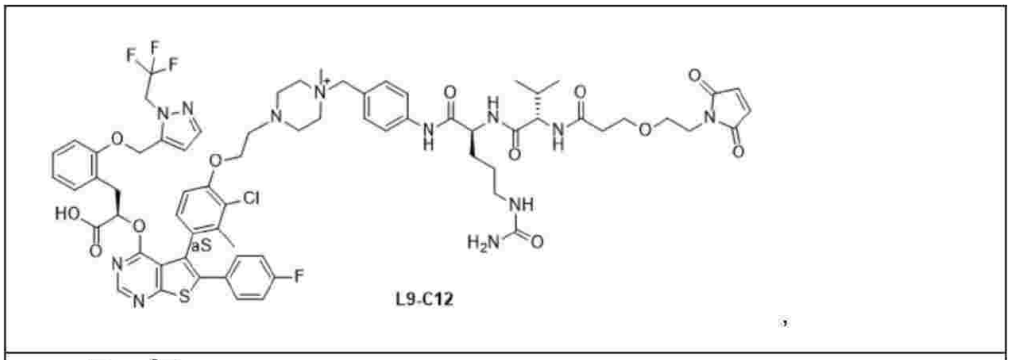

【０２０４】

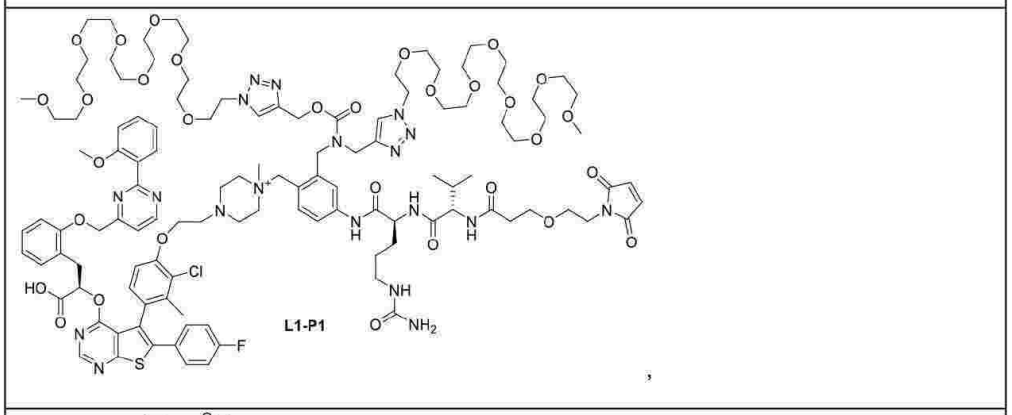
【表１－５】

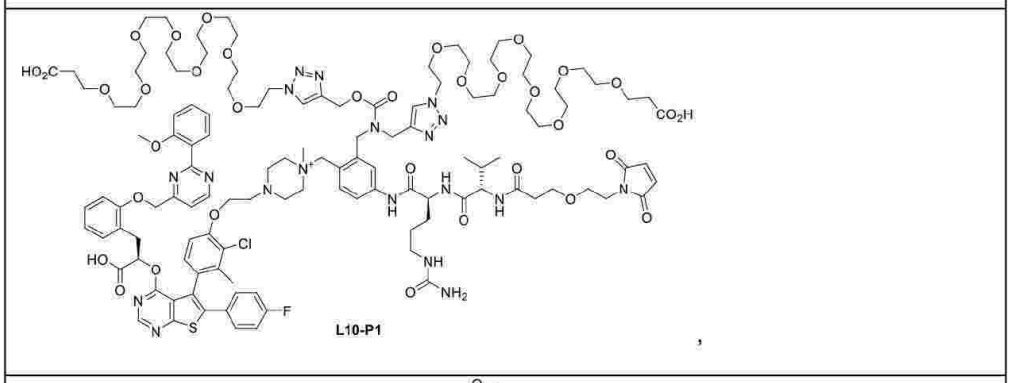
| |
|---|
|  L9-C1 , |
|  L9-C8 , |
|  L9-C10 , |
|  L9-C11 , |

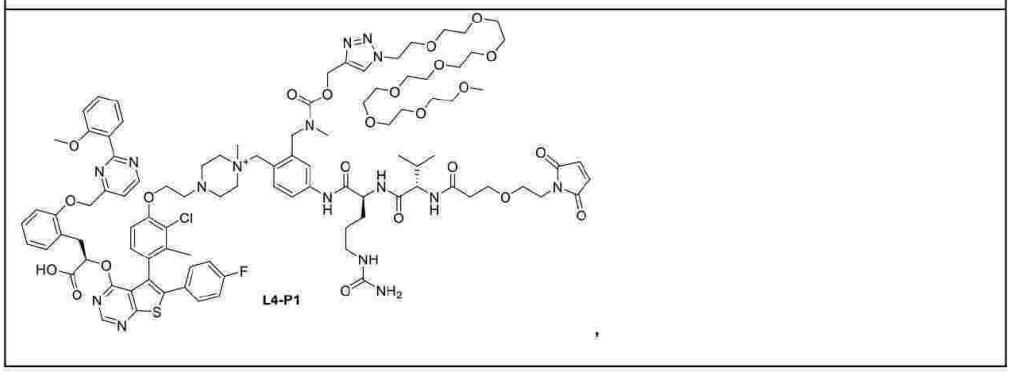
【０２０５】

【表１－６】



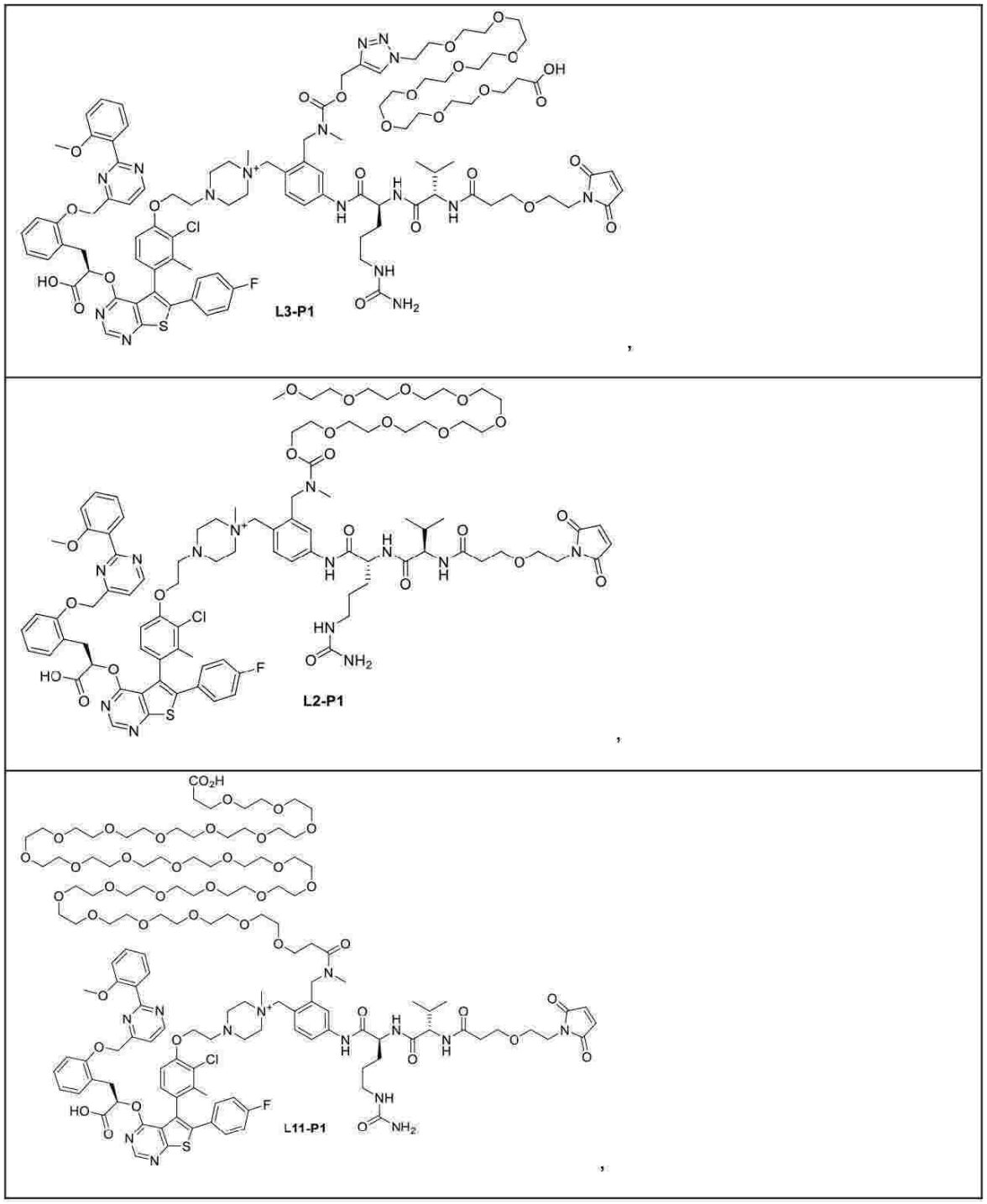



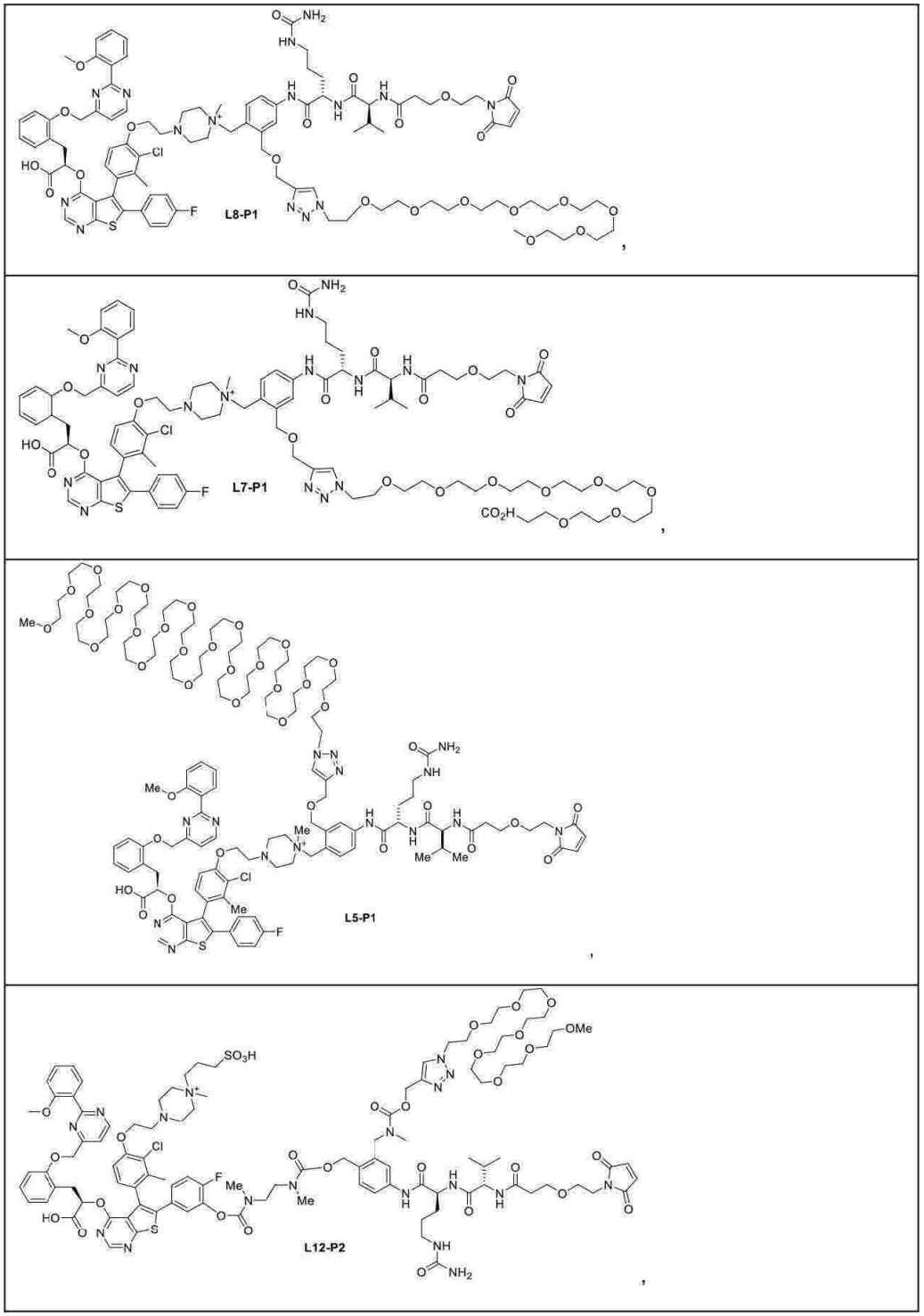

【０２０６】

【表１－７】



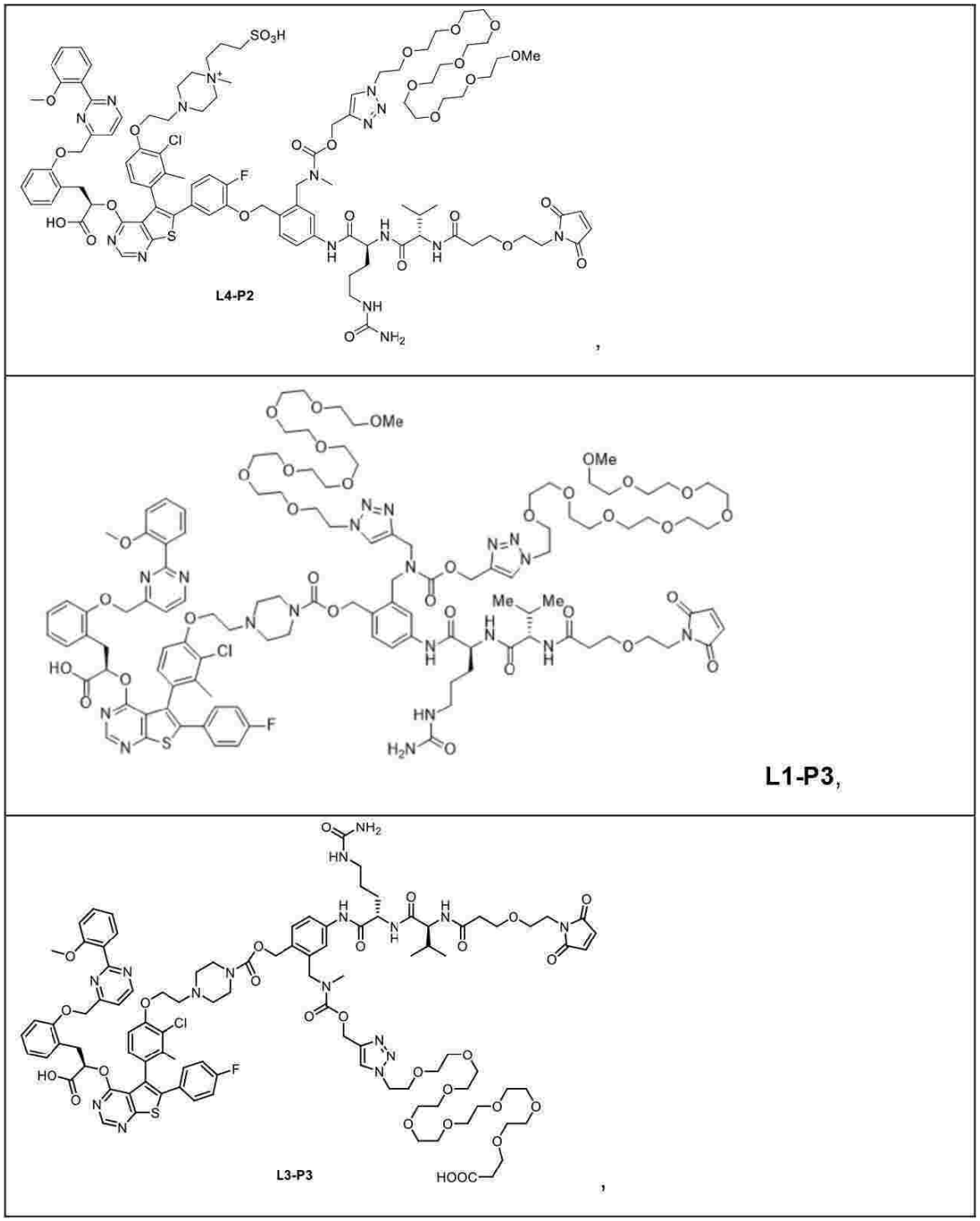

【０２０７】

【表１－８】



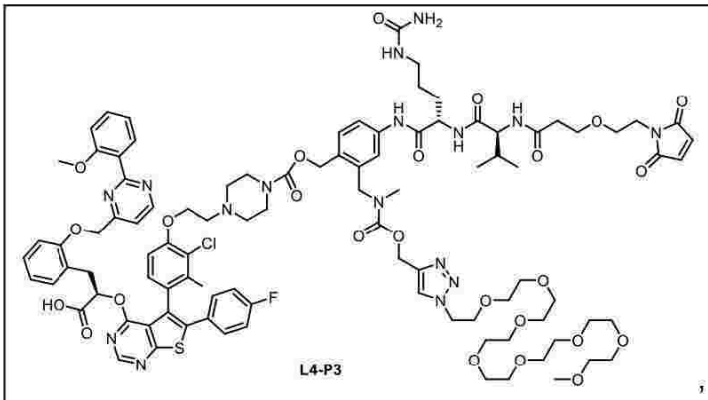
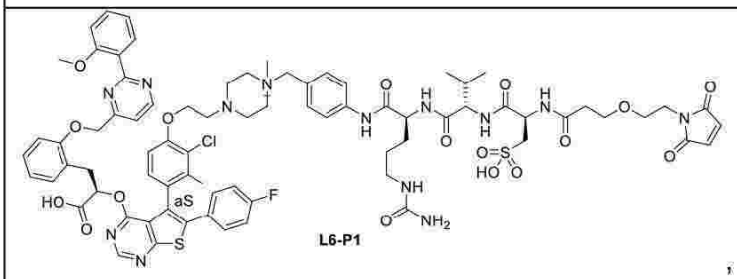
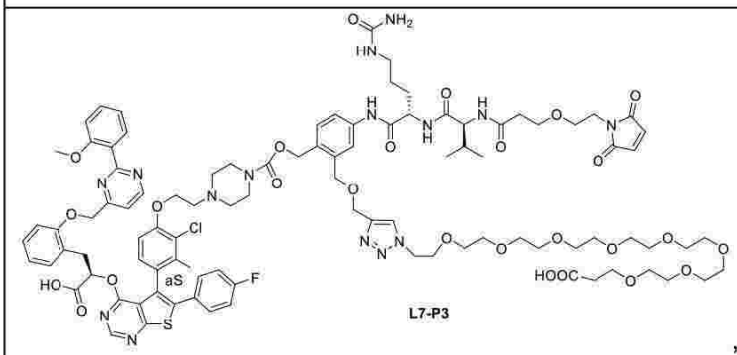
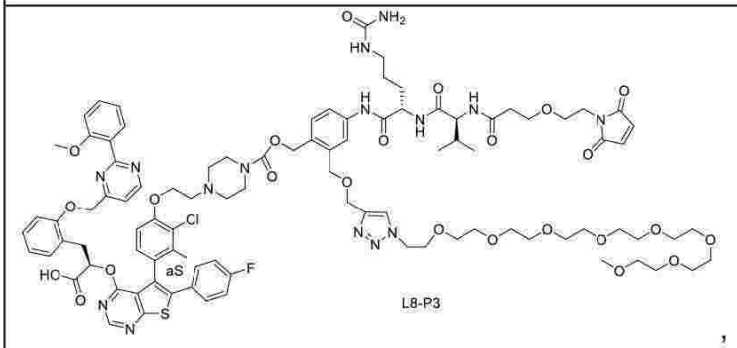

【０２０８】

【表１－９】



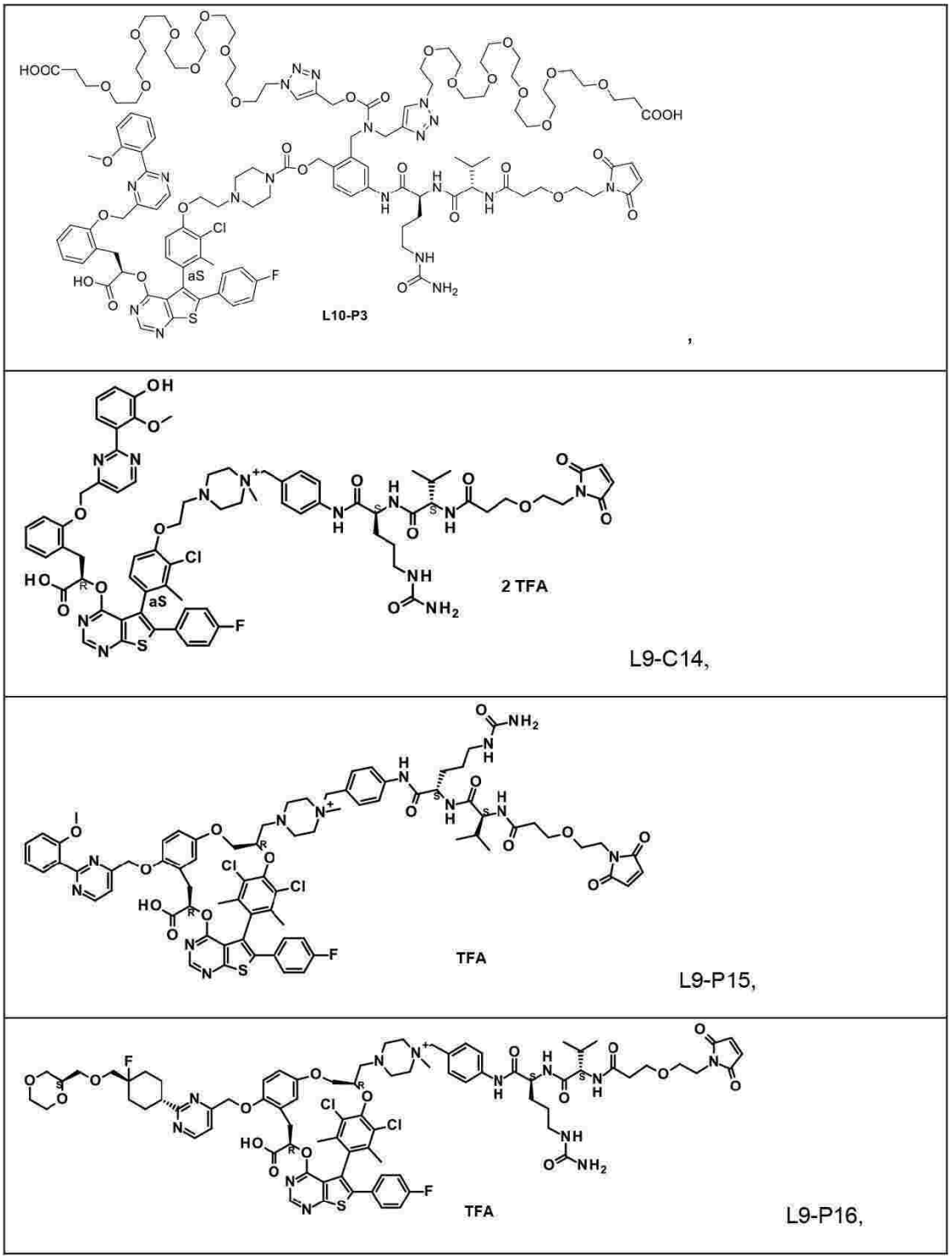

【０２０９】

【表１－１０】

| |
|---|
|  L4-P3 , |
|  L6-P1 , |
|  L7-P3 , |
|  L8-P3 , |

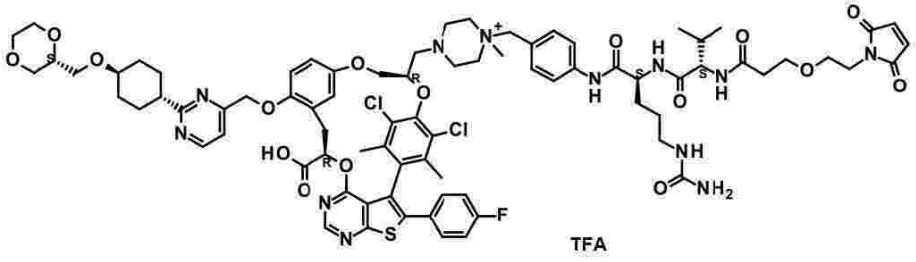
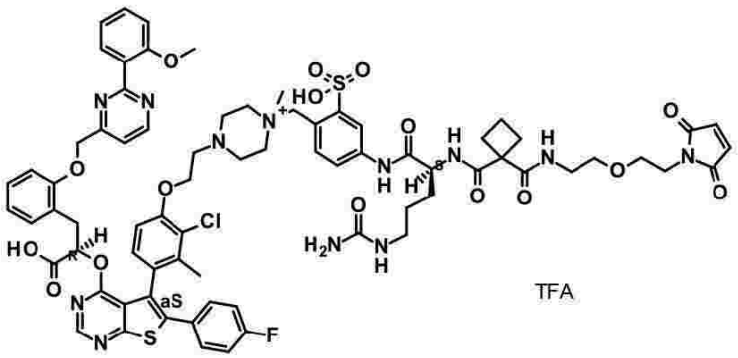
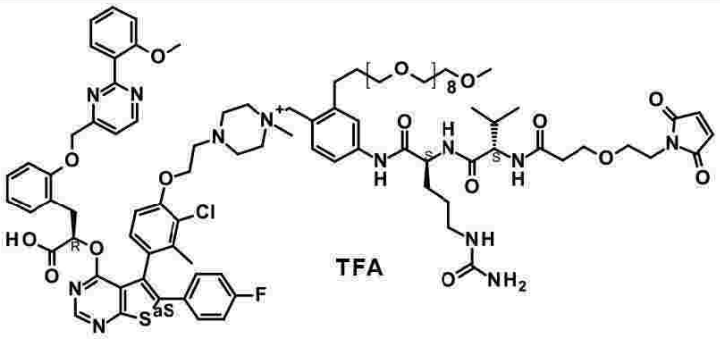
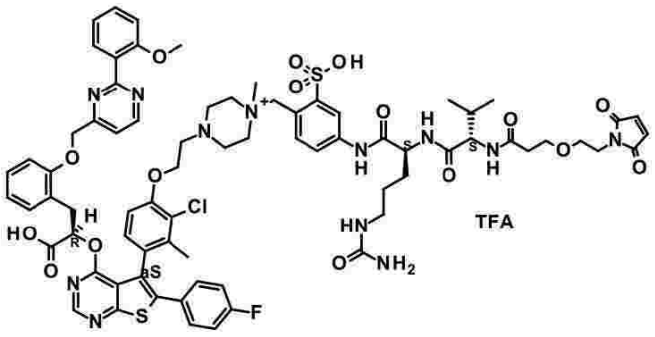
【０２１０】

【表１－１１】



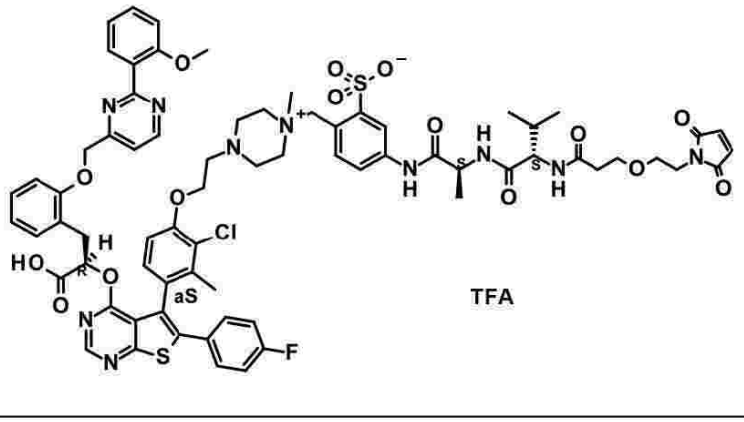

【０２１１】

【表１－１２】

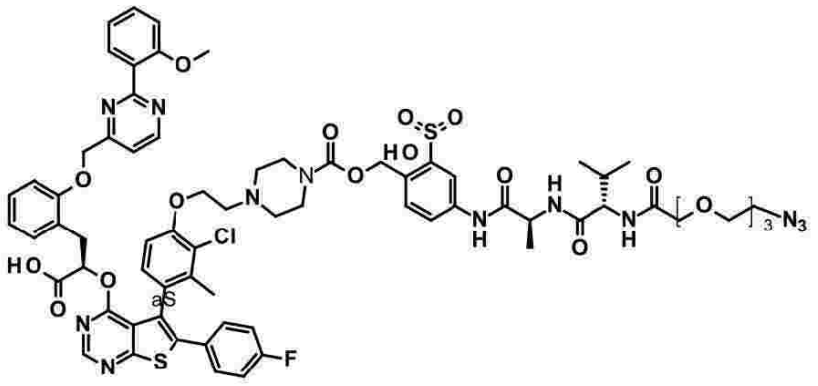
| | |
|---|---|
|  | L9-P17, |
|  | L25-P1. |
|  | L26-P1, |
|  | L27-P1, |

【０２１２】

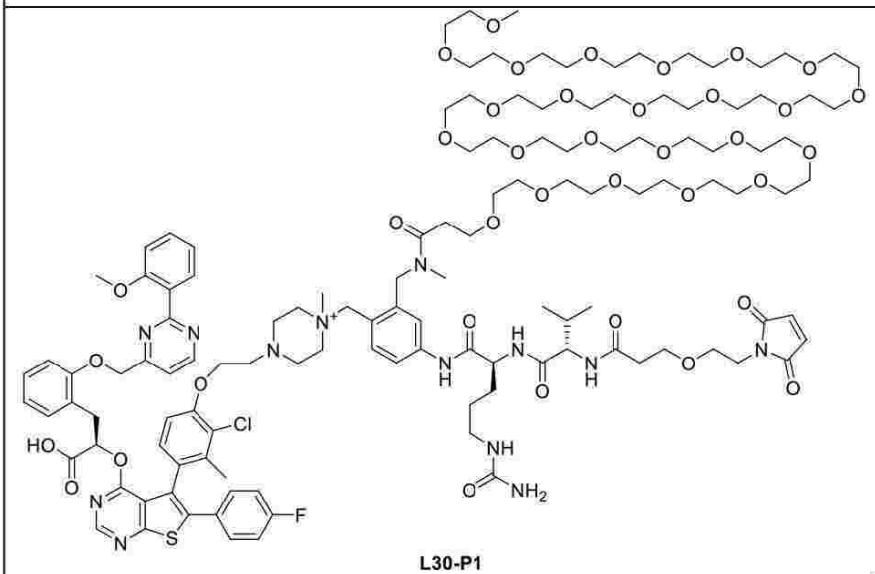
【表１－１３】




L28-P1,

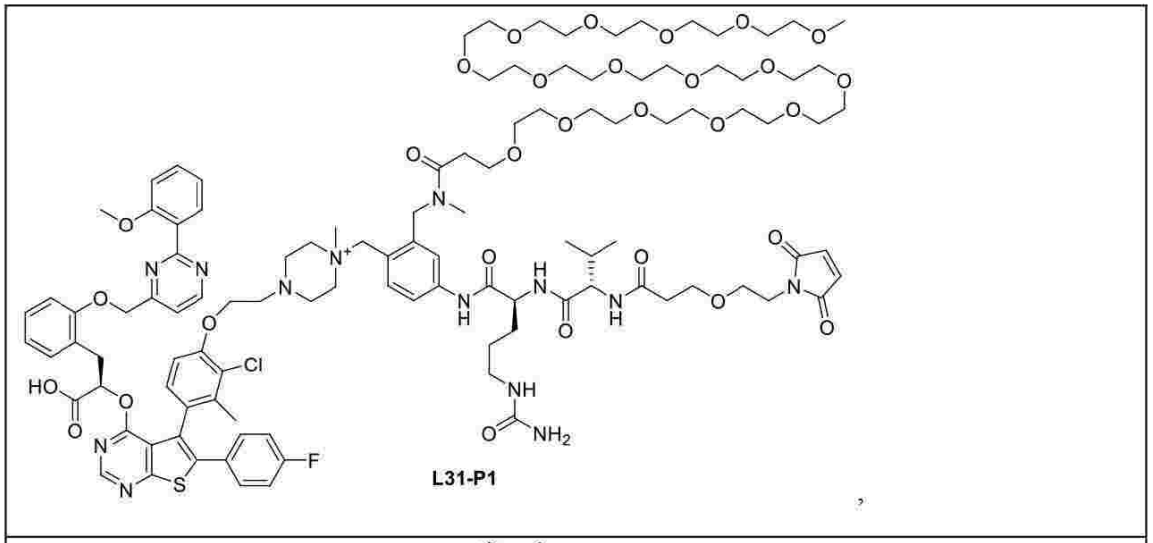


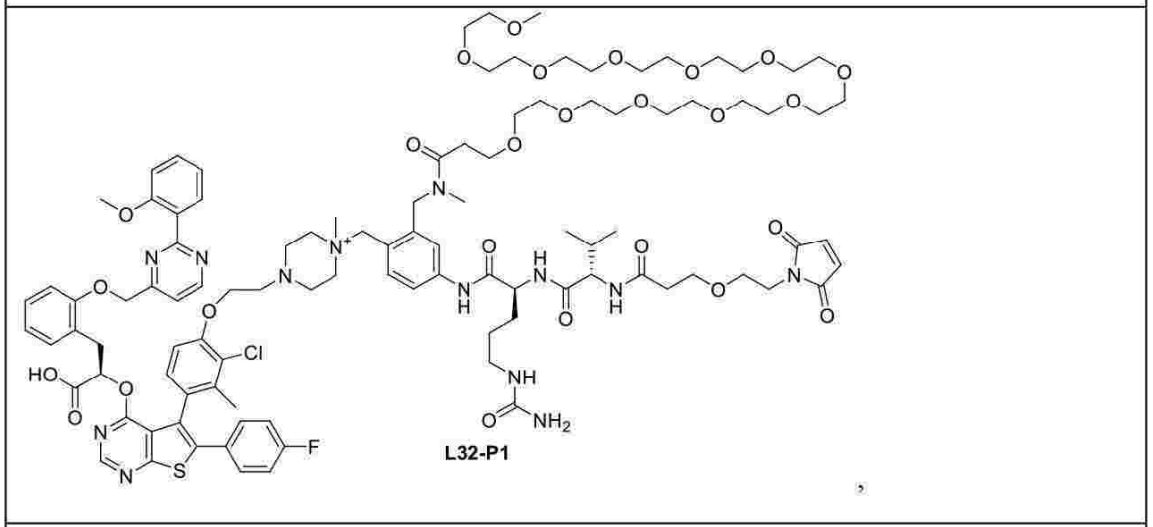
L29-C3,

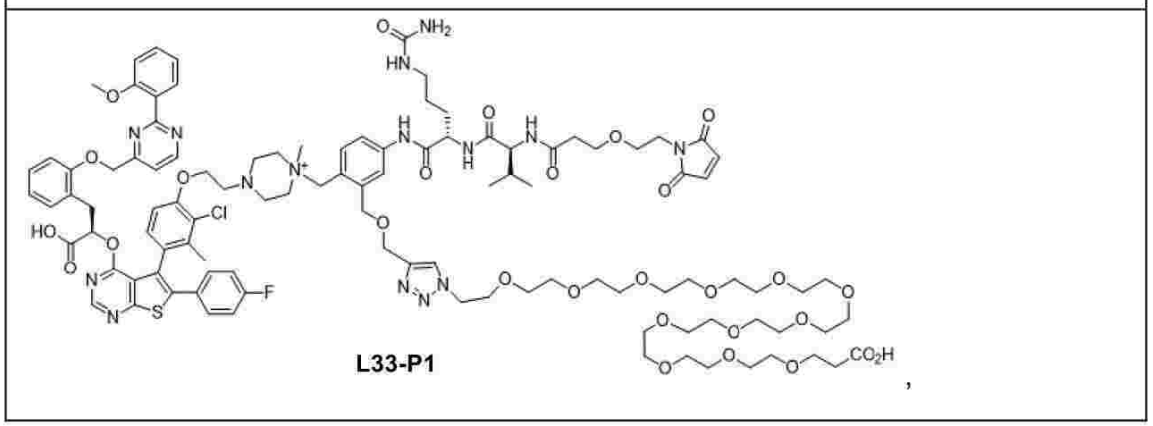



【０２１３】

【表１－１４】

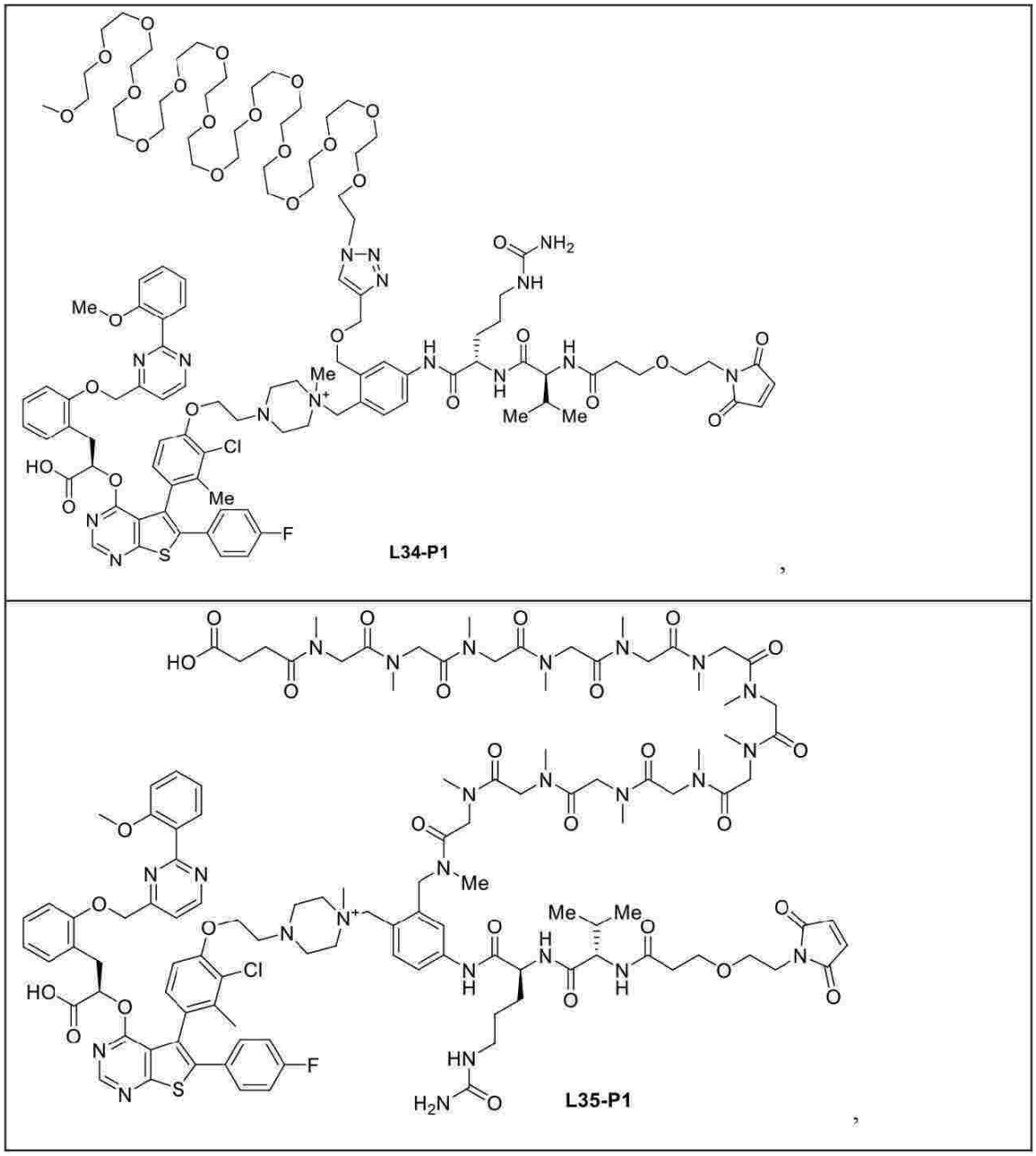


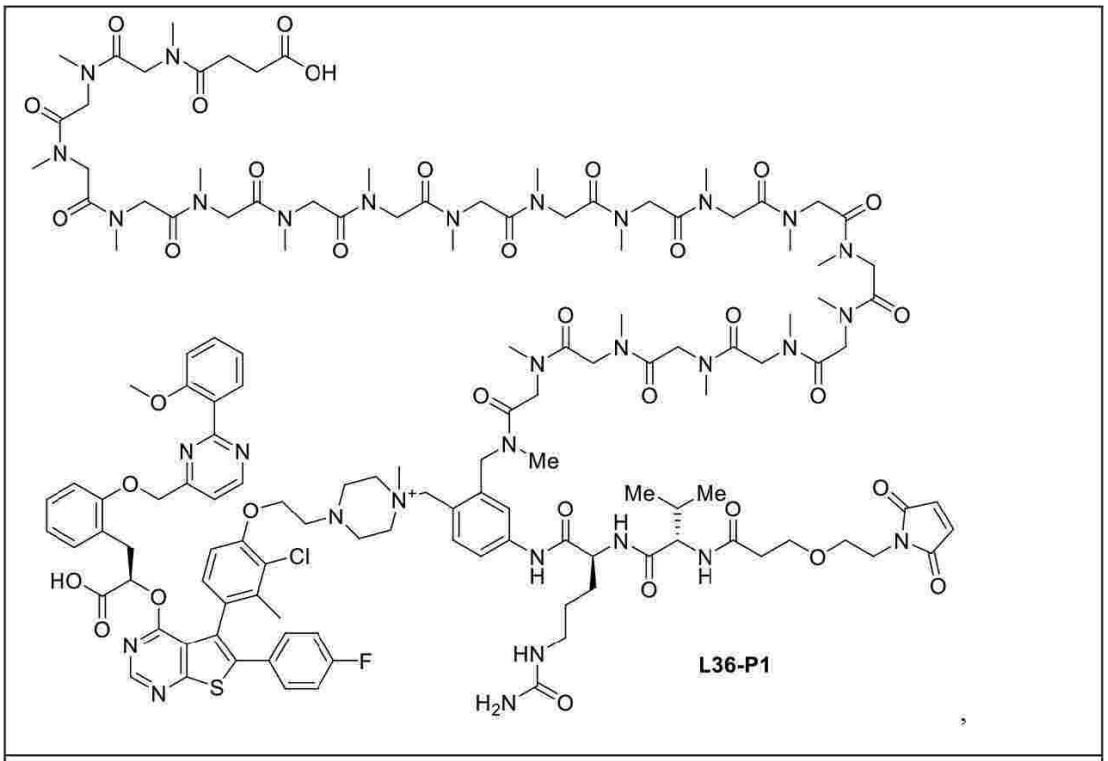

【０２１４】

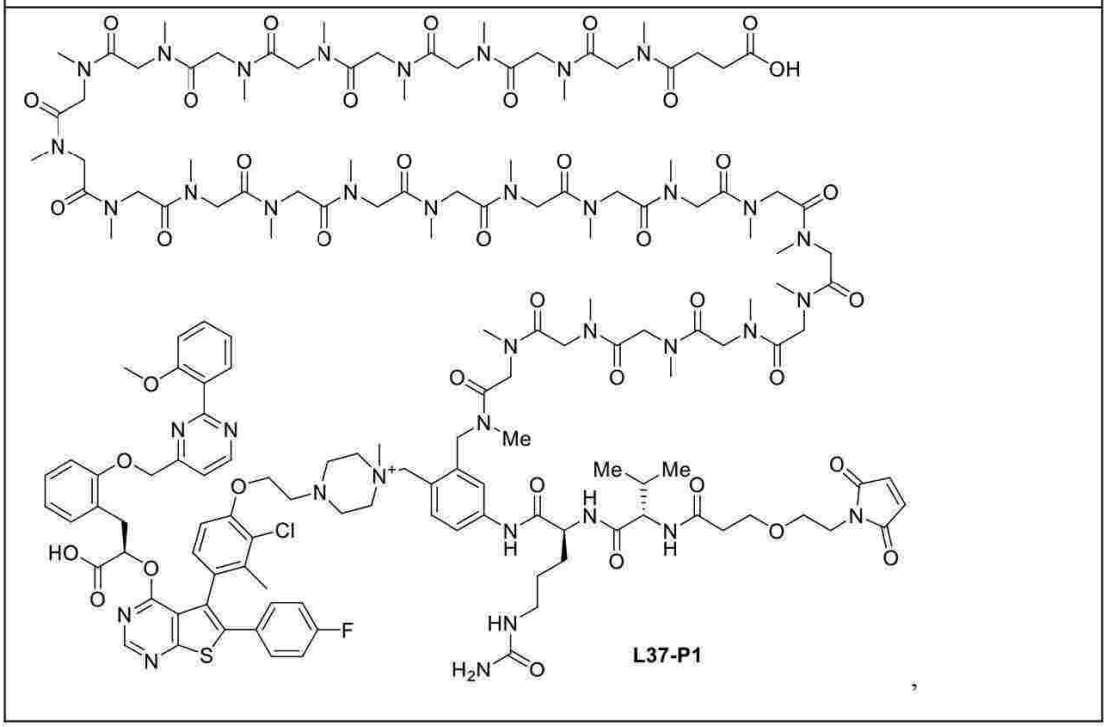
【表１－１５】




【０２１５】

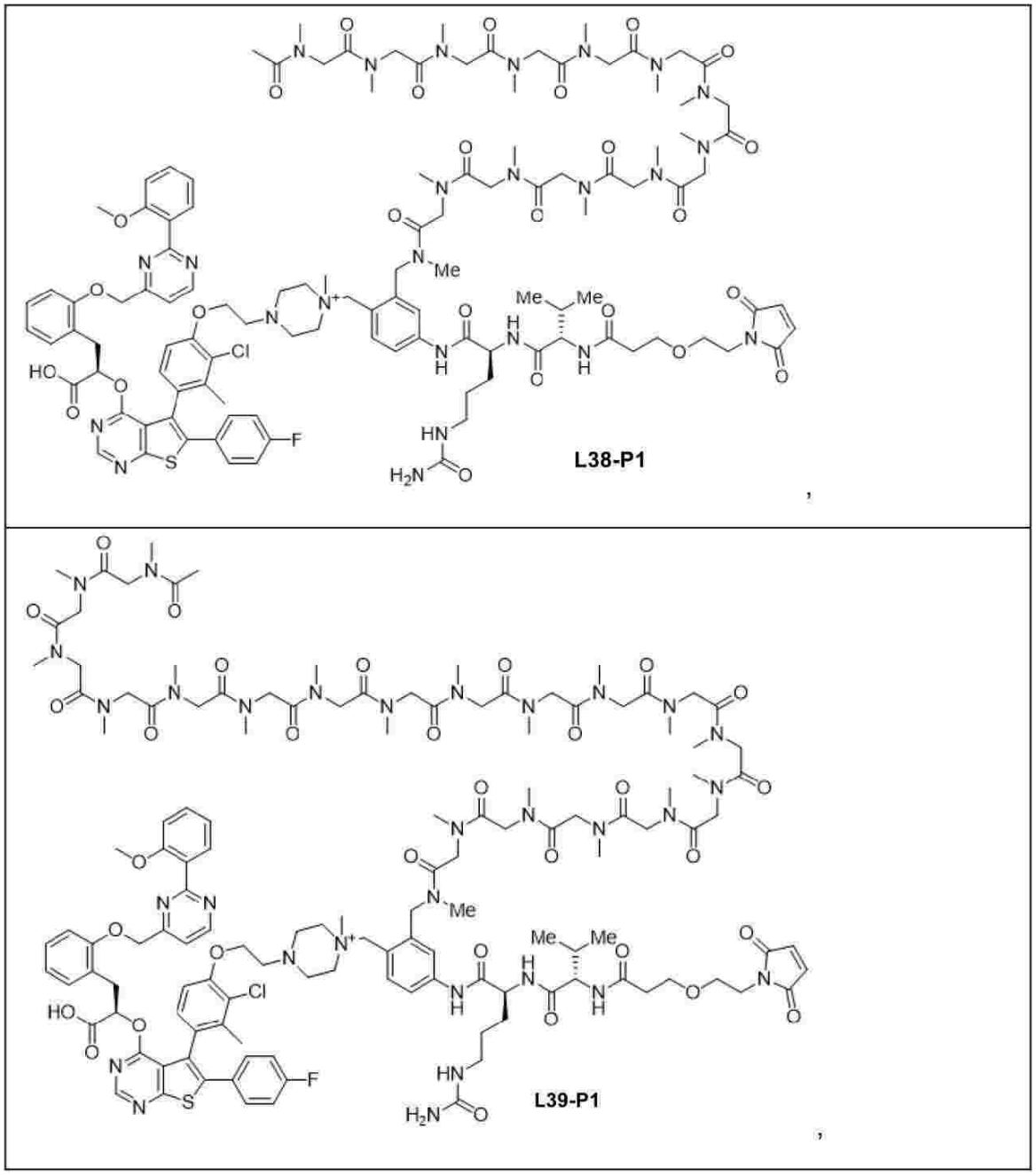
【表１－１６】



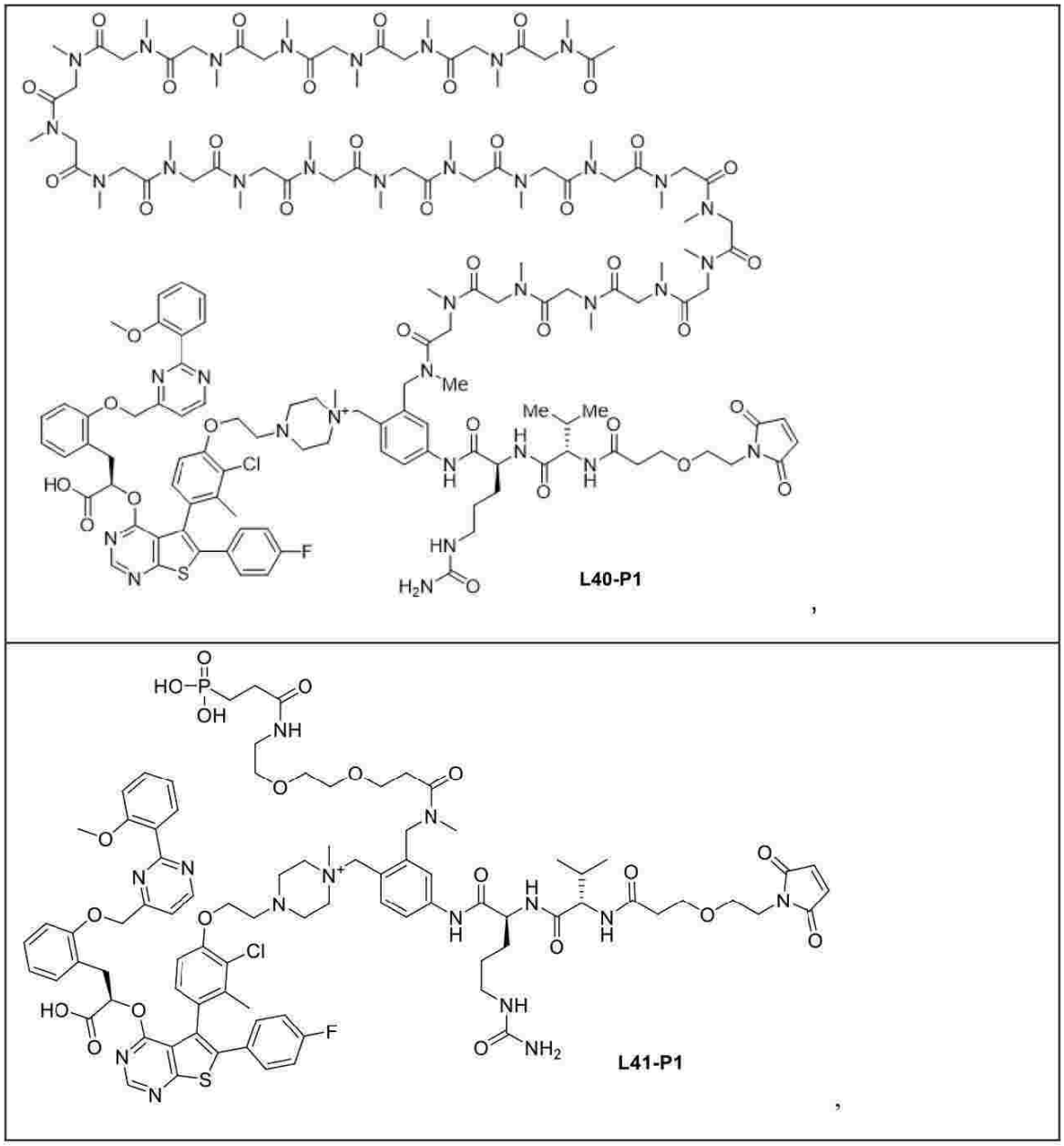

【０２１６】

【表１－１７】



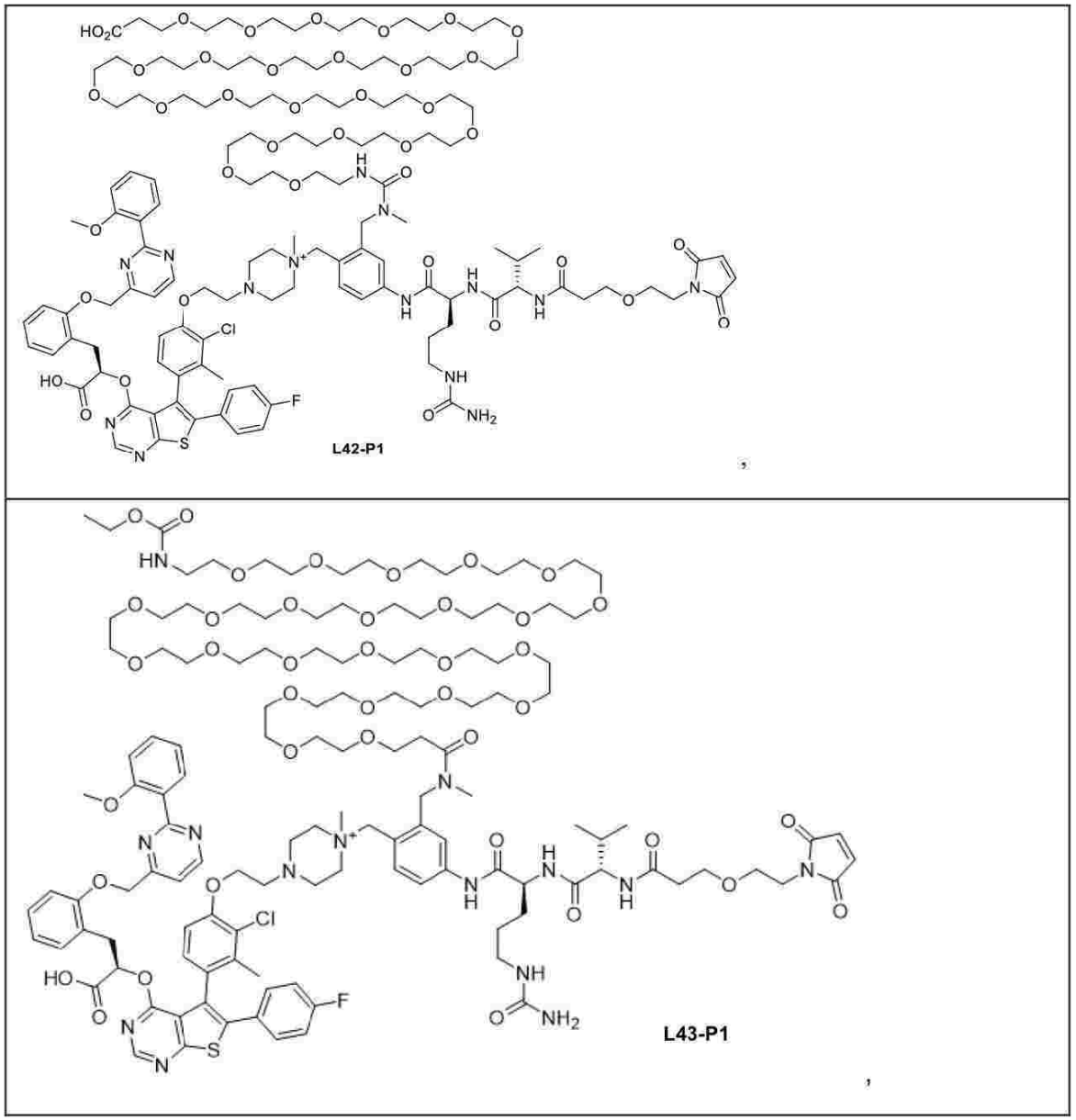

【０２１７】

【表１－１８】



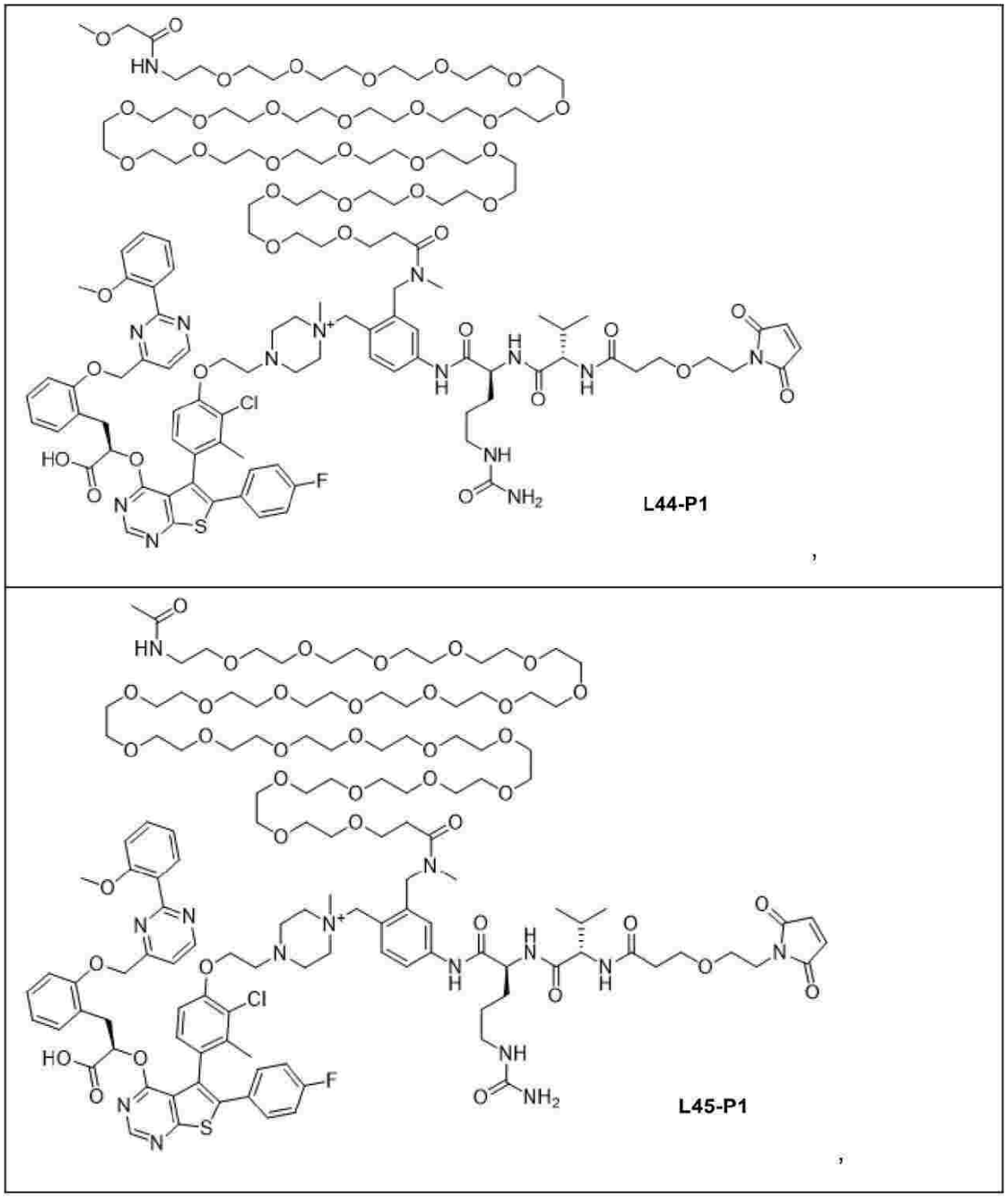

【０２１８】

【表１－１９】



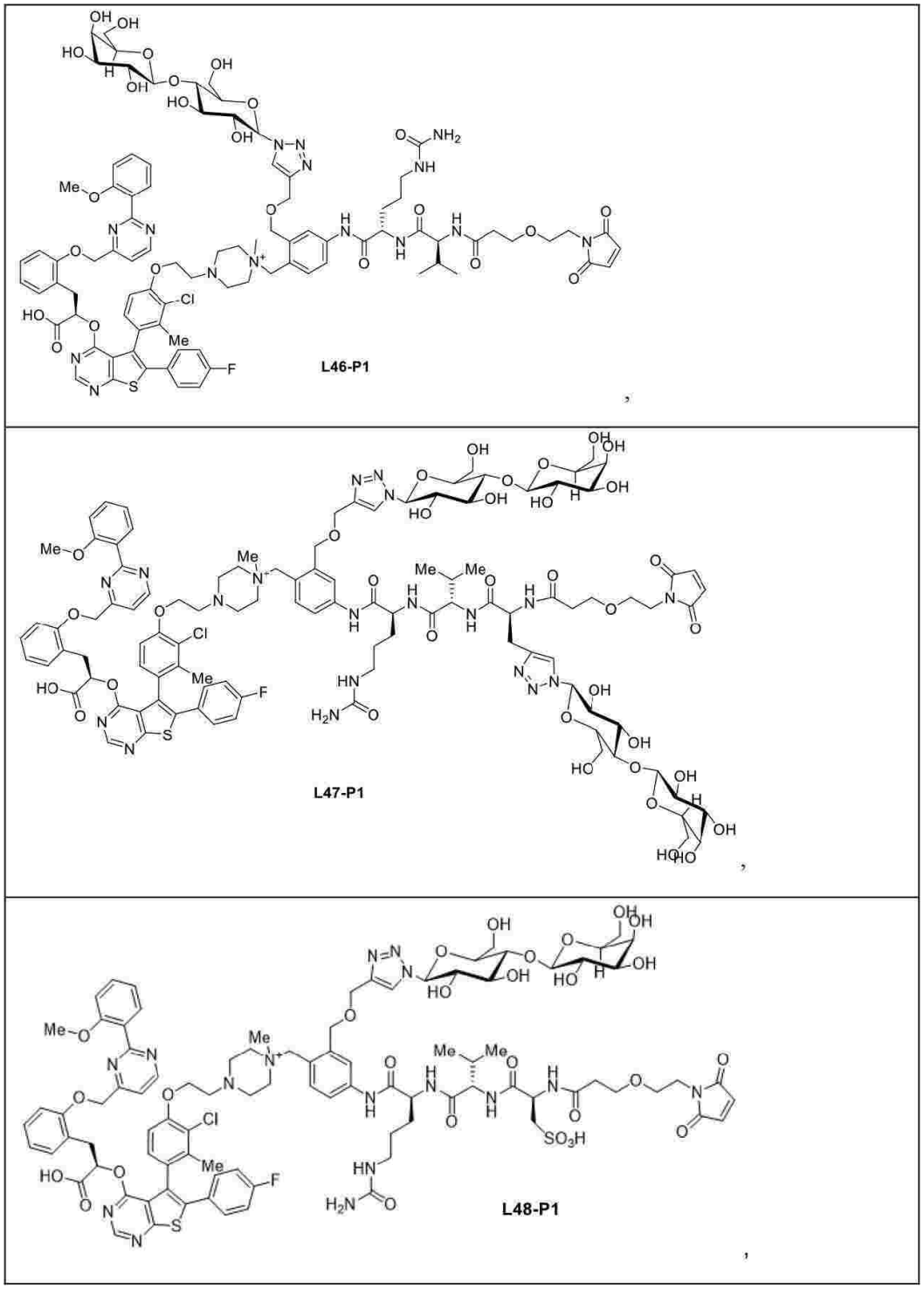

【０２１９】

【表１－２０】



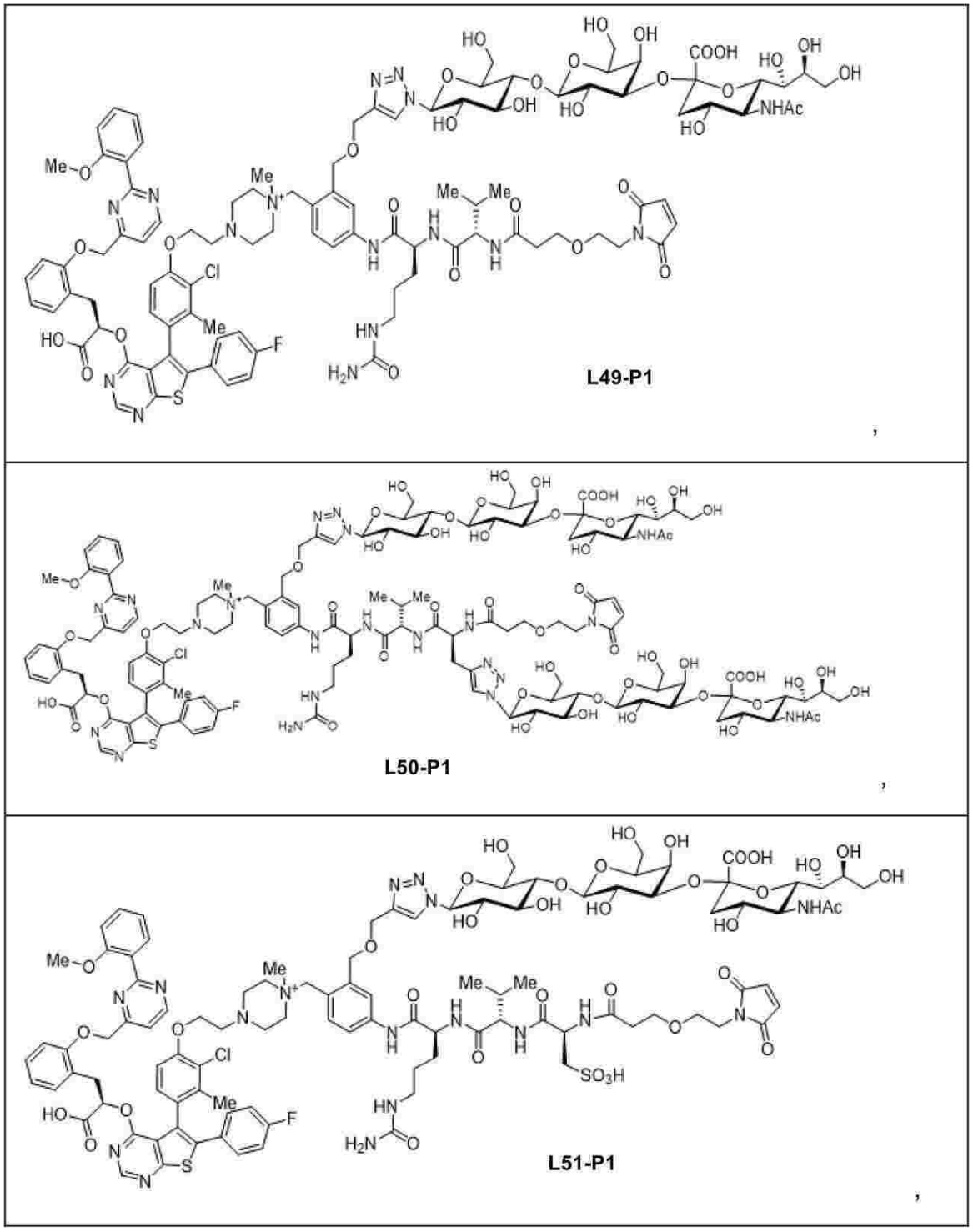

【０２２０】

【表１－２１】



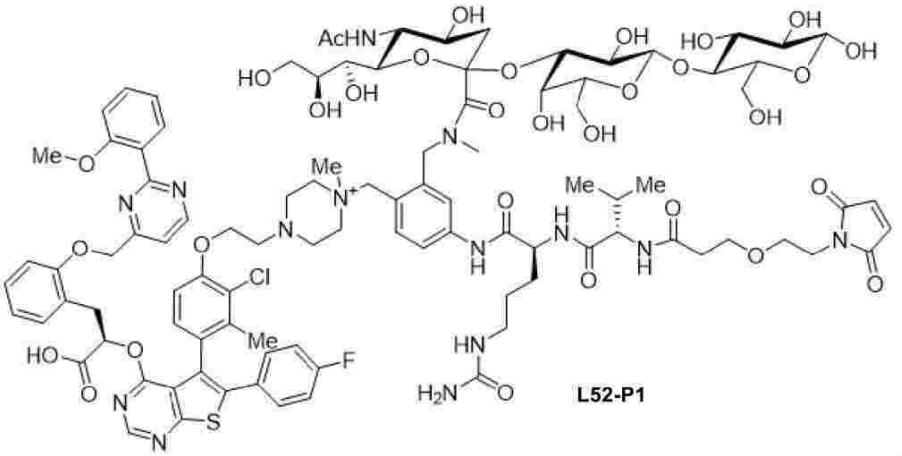

【０２２１】

【表１－２２】

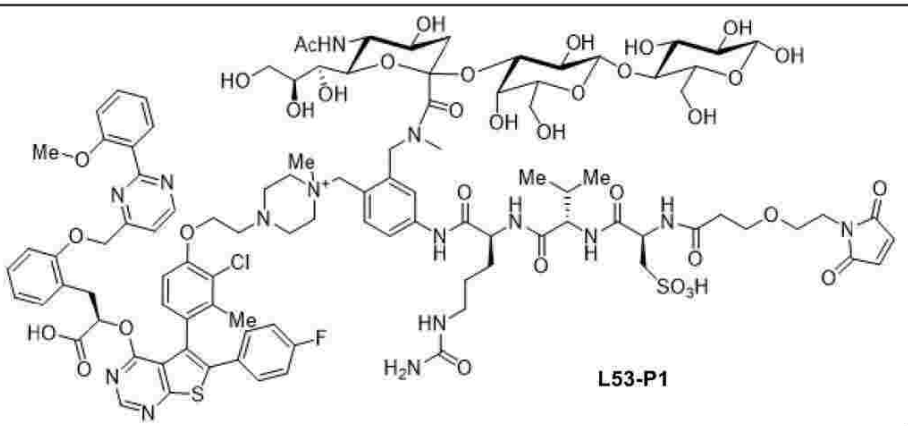



【０２２２】

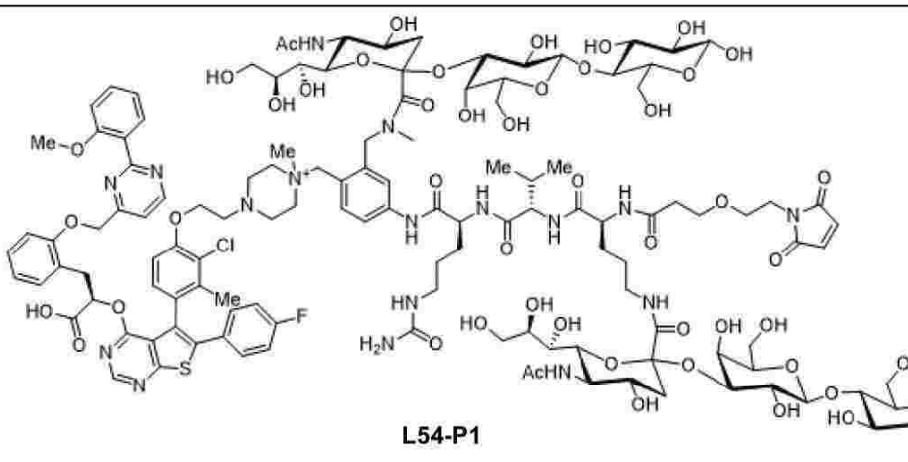
【表１－２３】




,



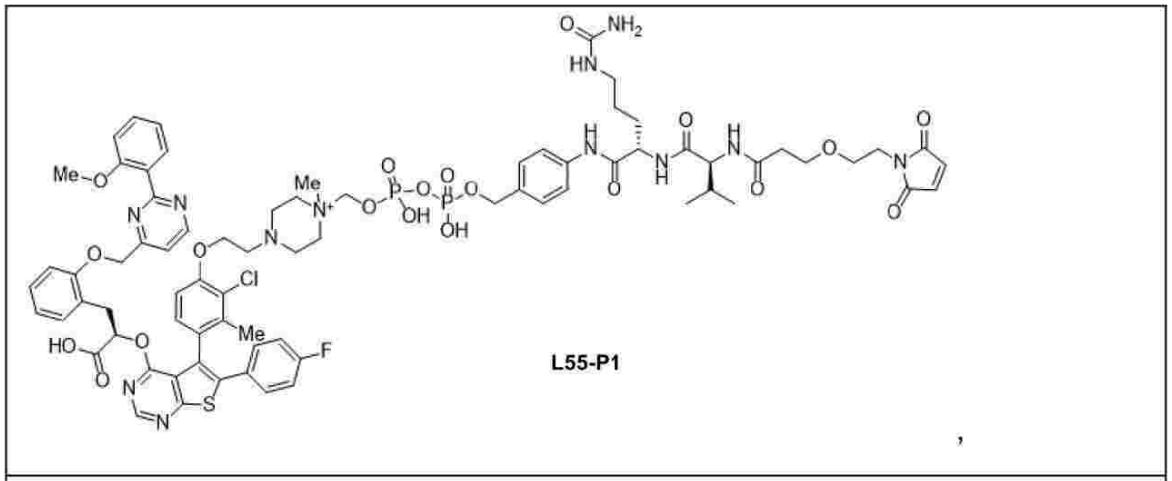

,

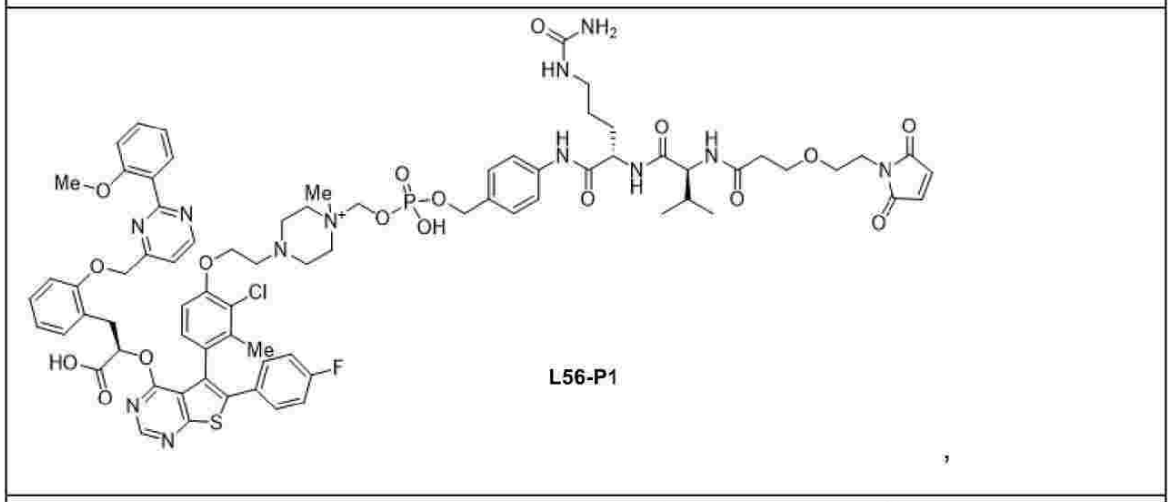


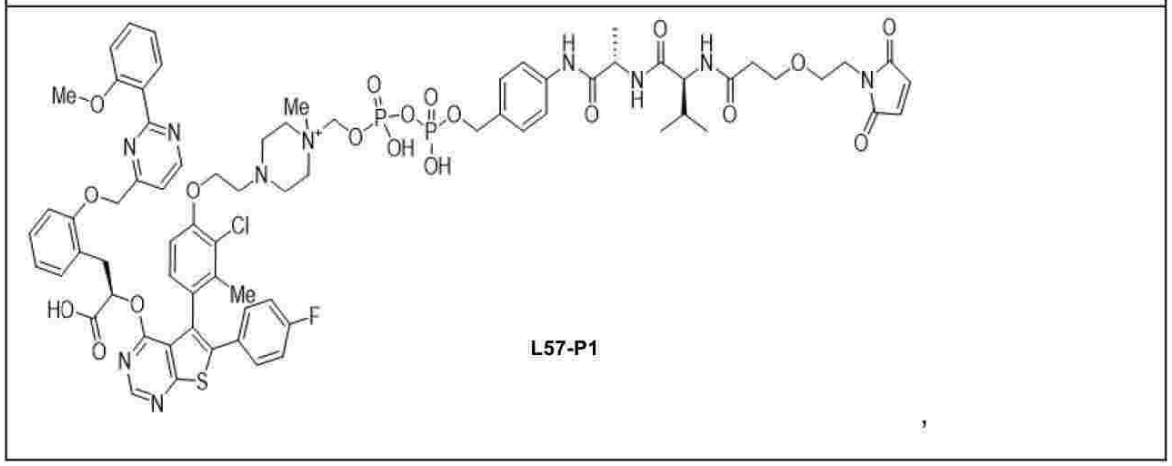

,

【０２２３】

【表１－２４】

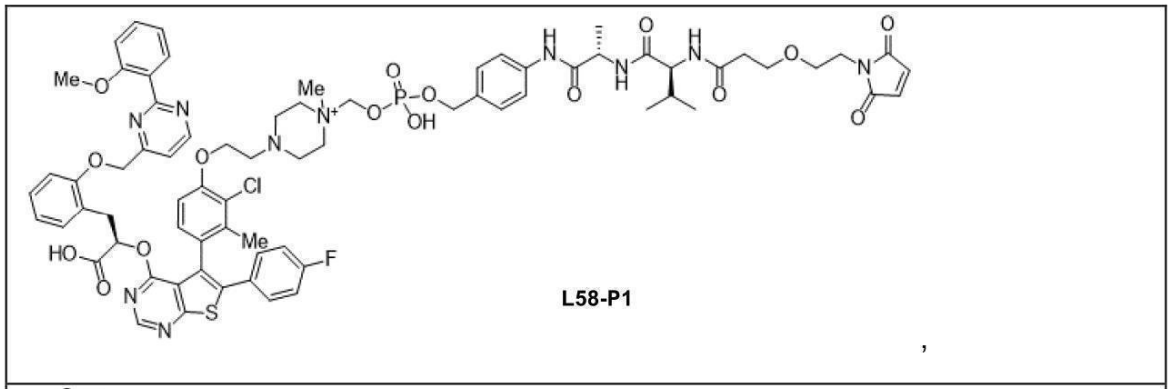


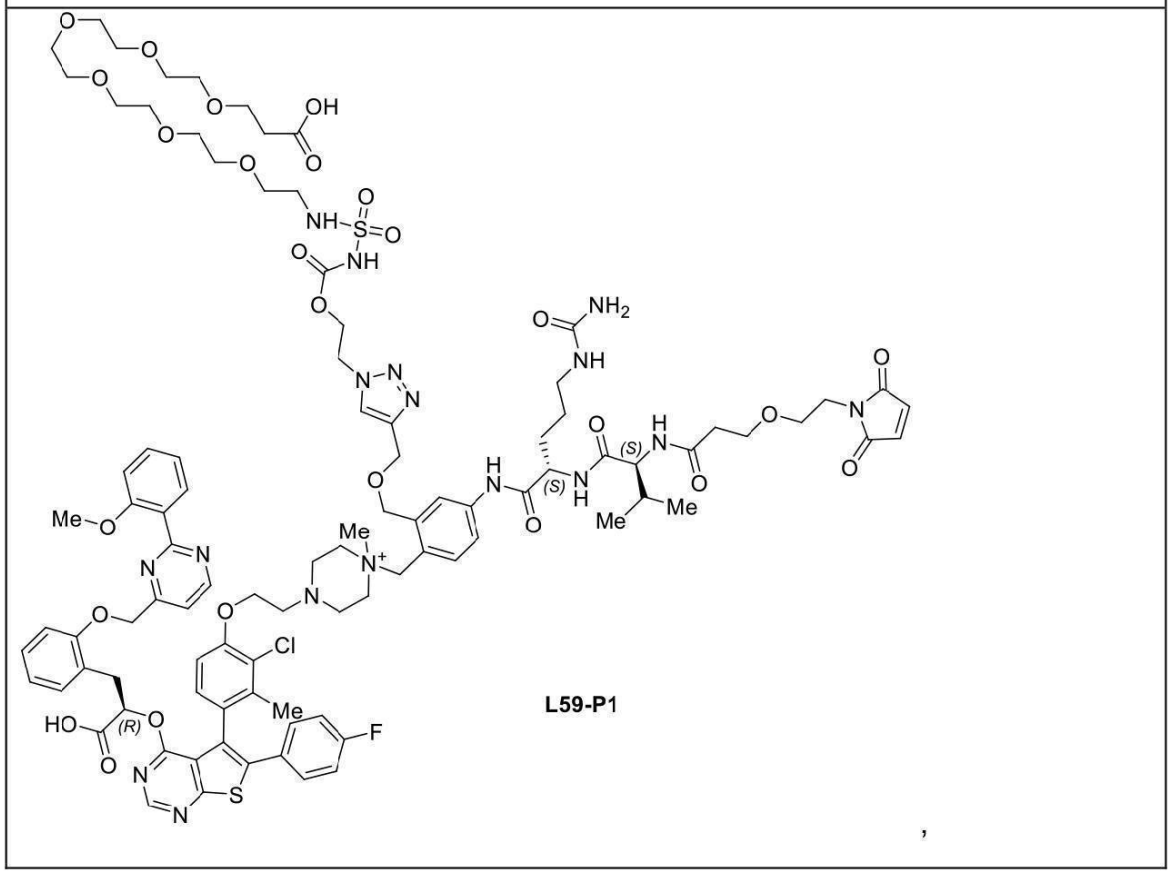




【０２２４】

【表１－２５】



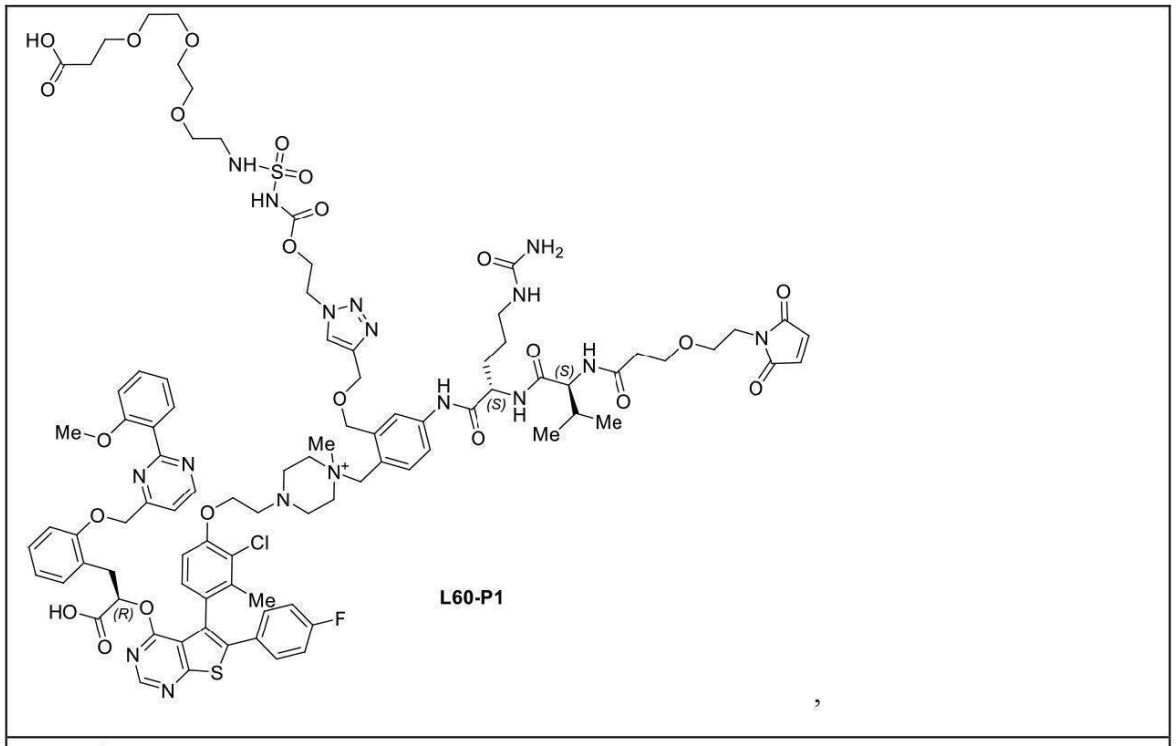

,

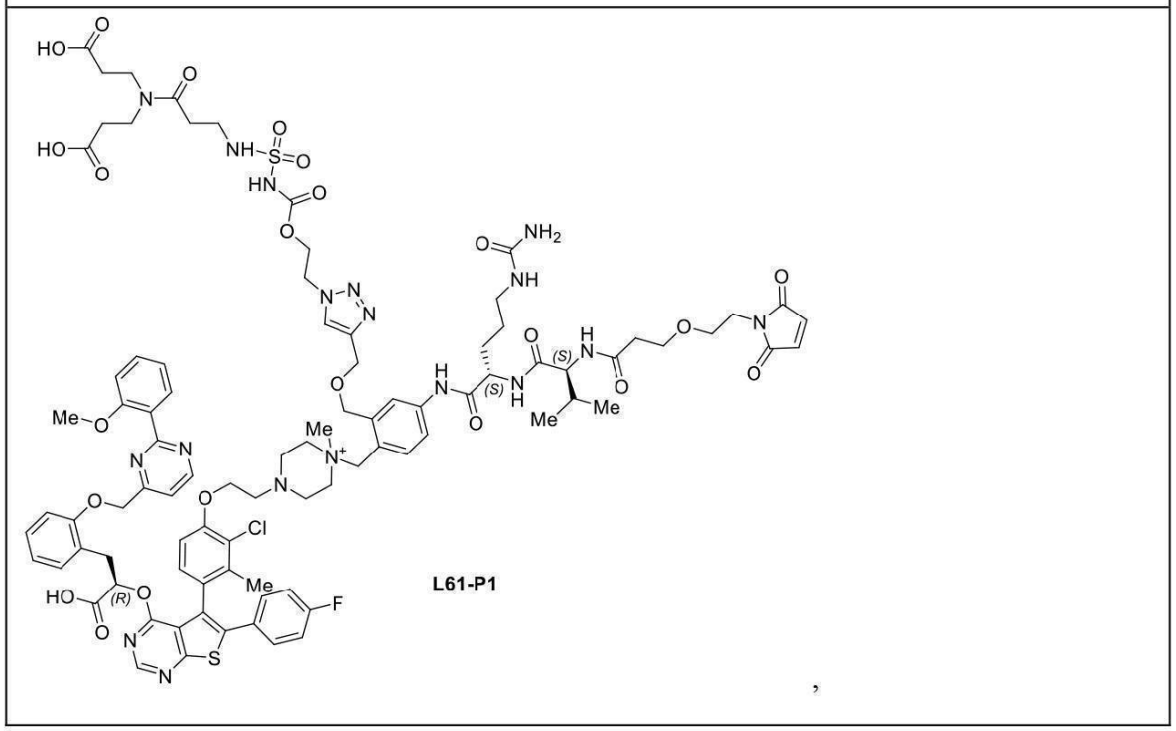



,

【０２２５】

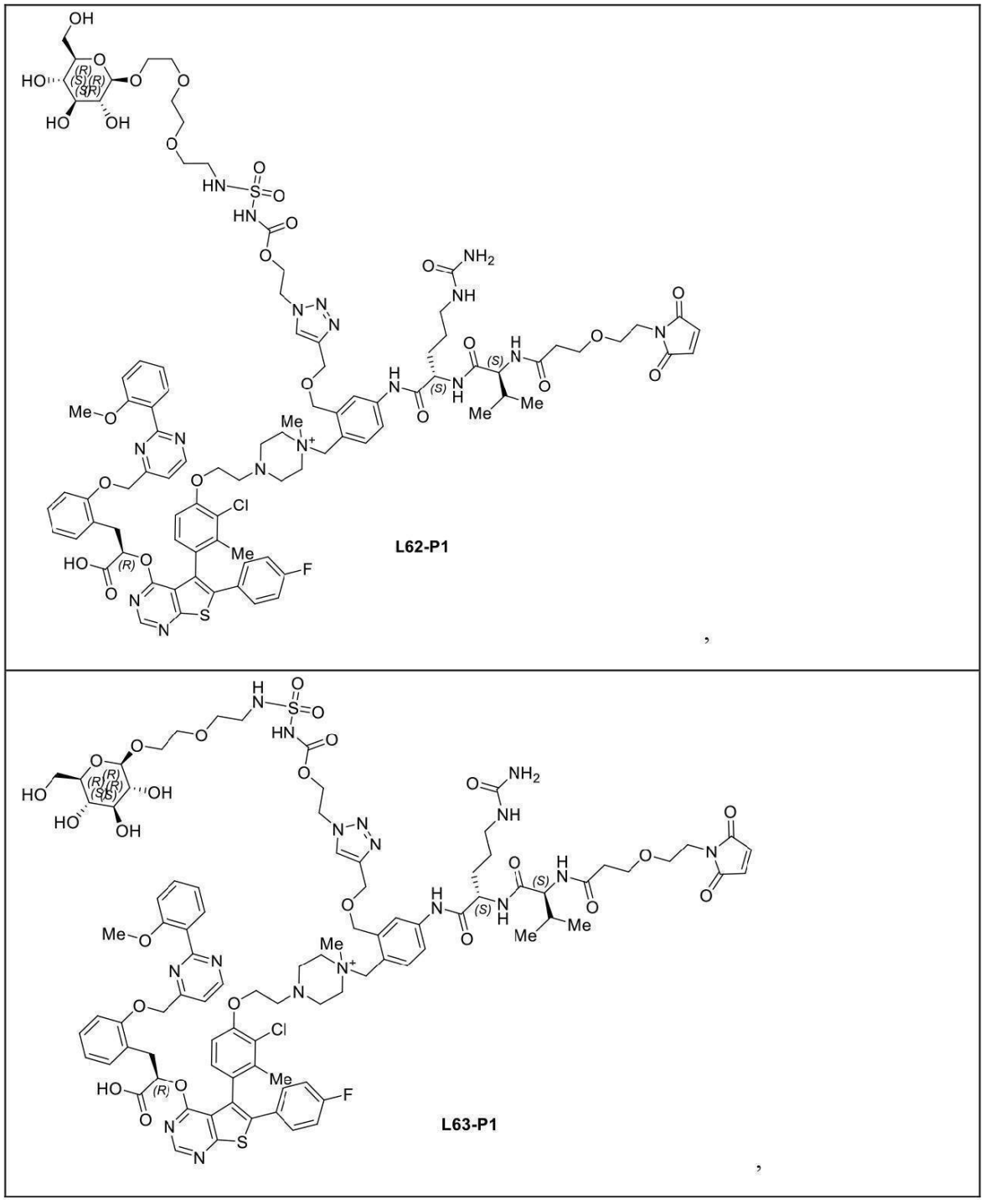
【表１－２６】



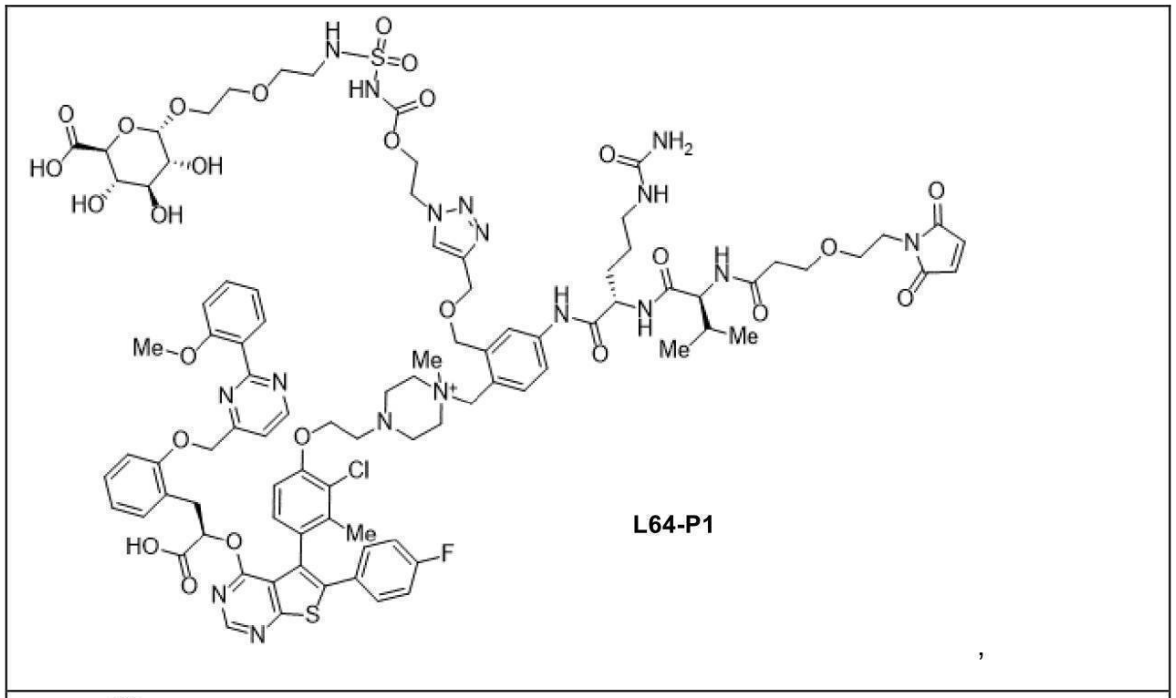

【０２２６】

【表１－２７】

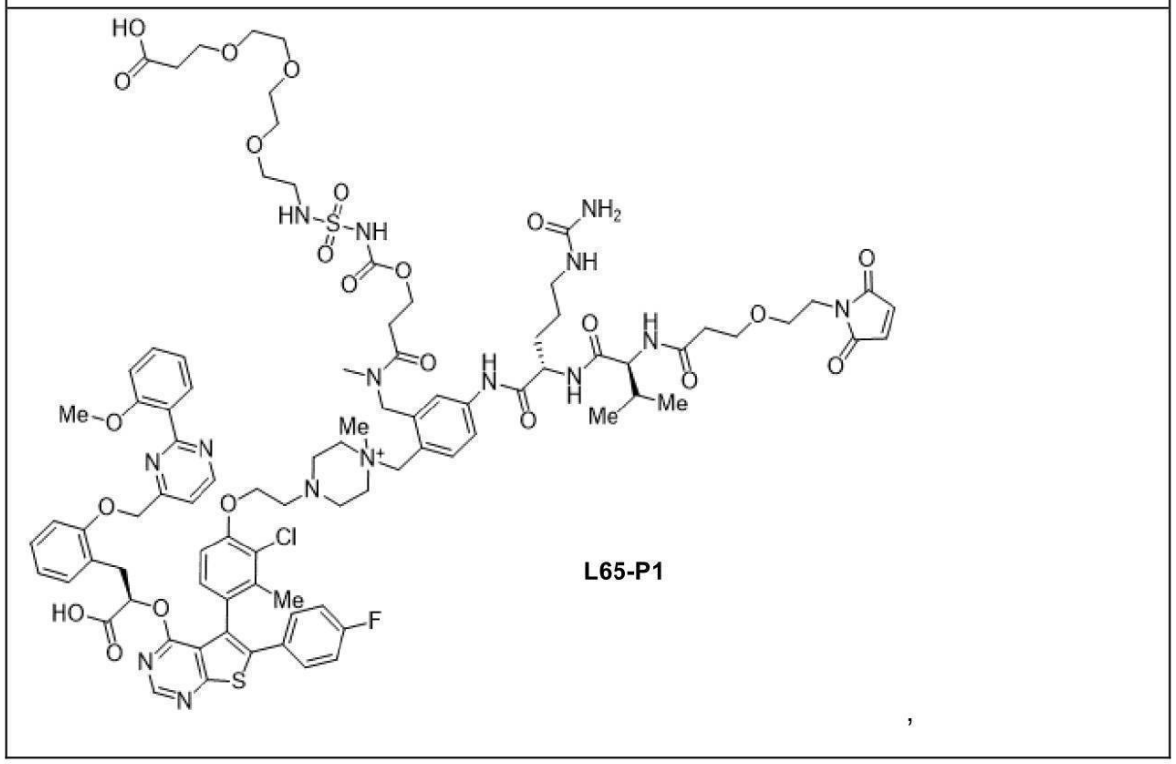



【０２２７】

【表１－２８】



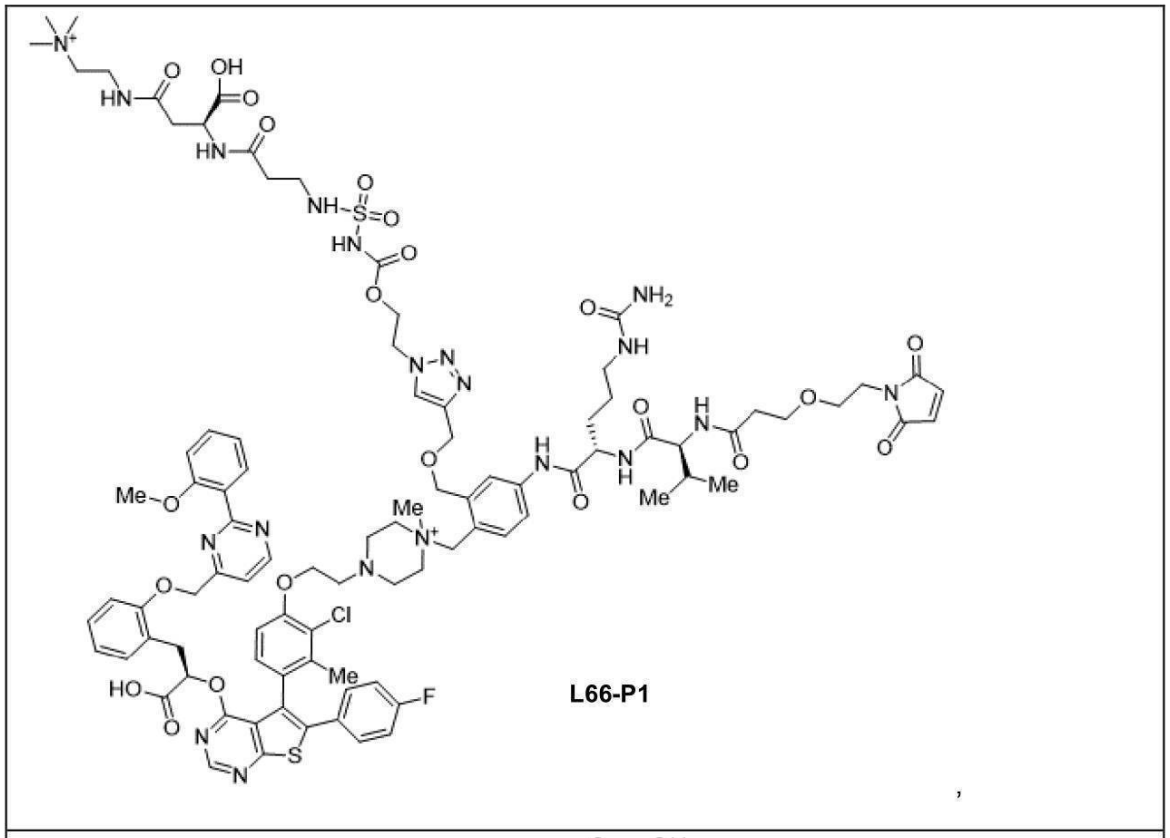

,

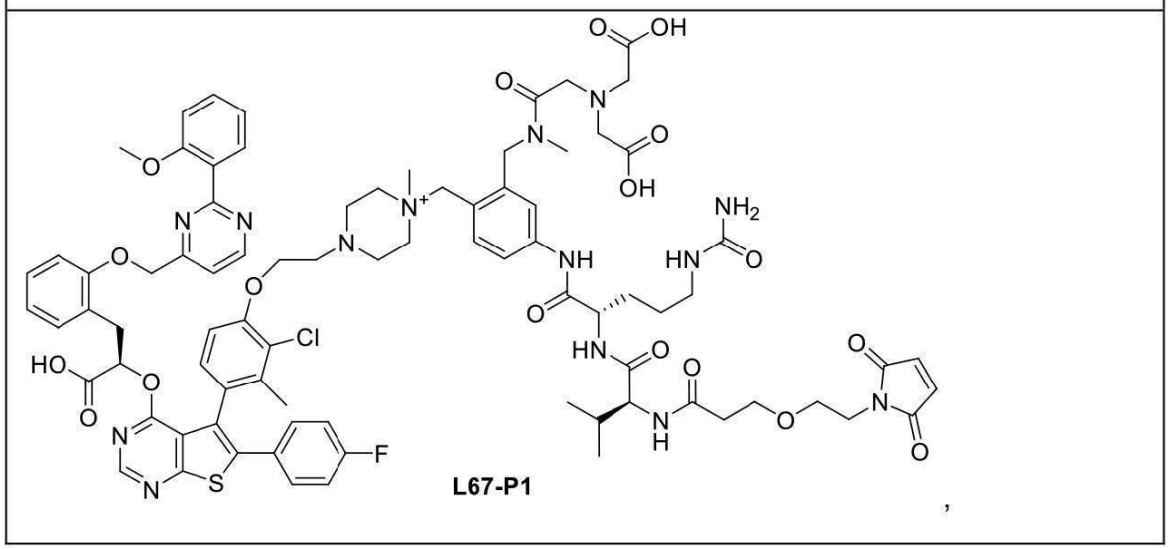



,

【０２２８】

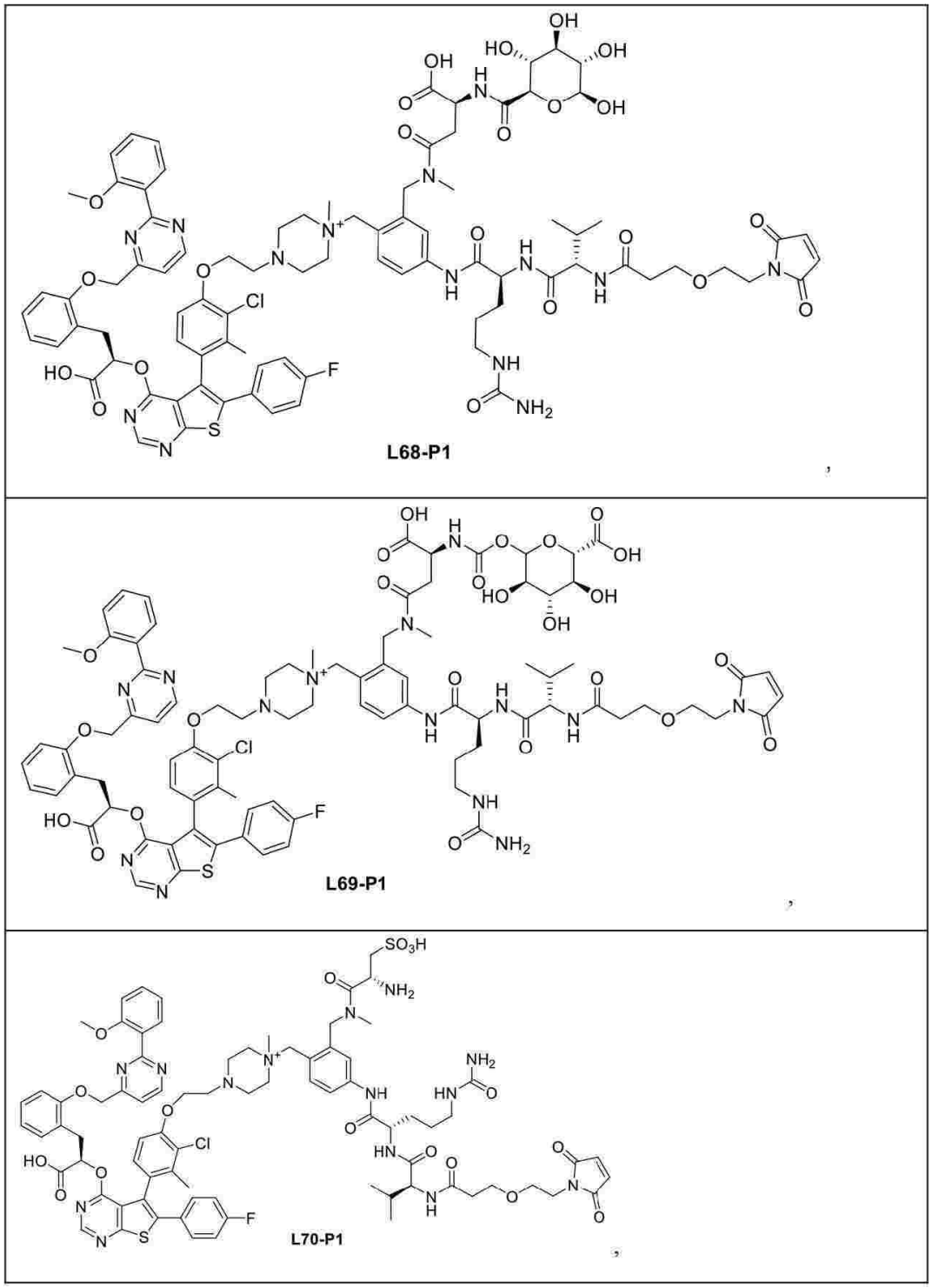
【表１－２９】



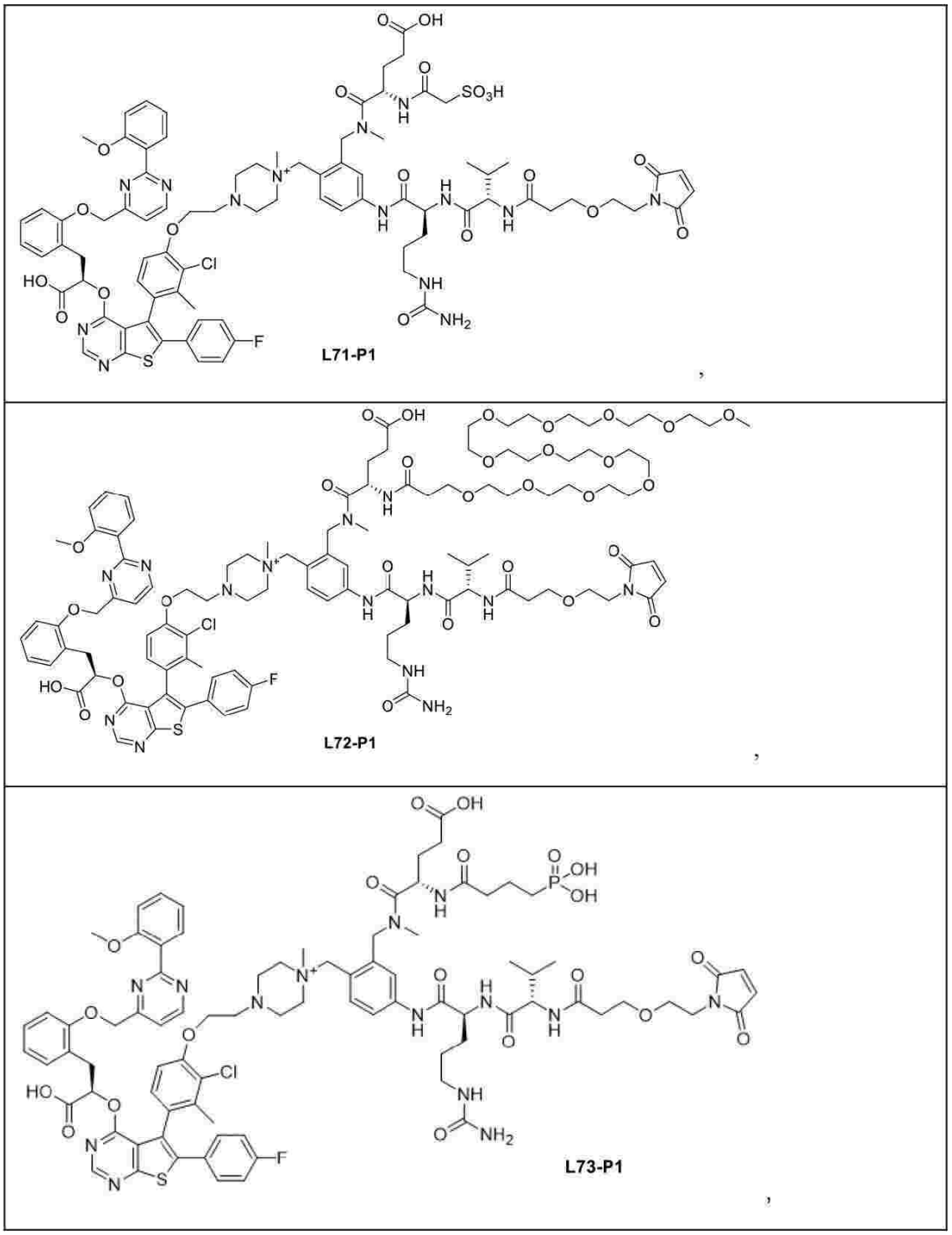

【０２２９】

【表１－３０】



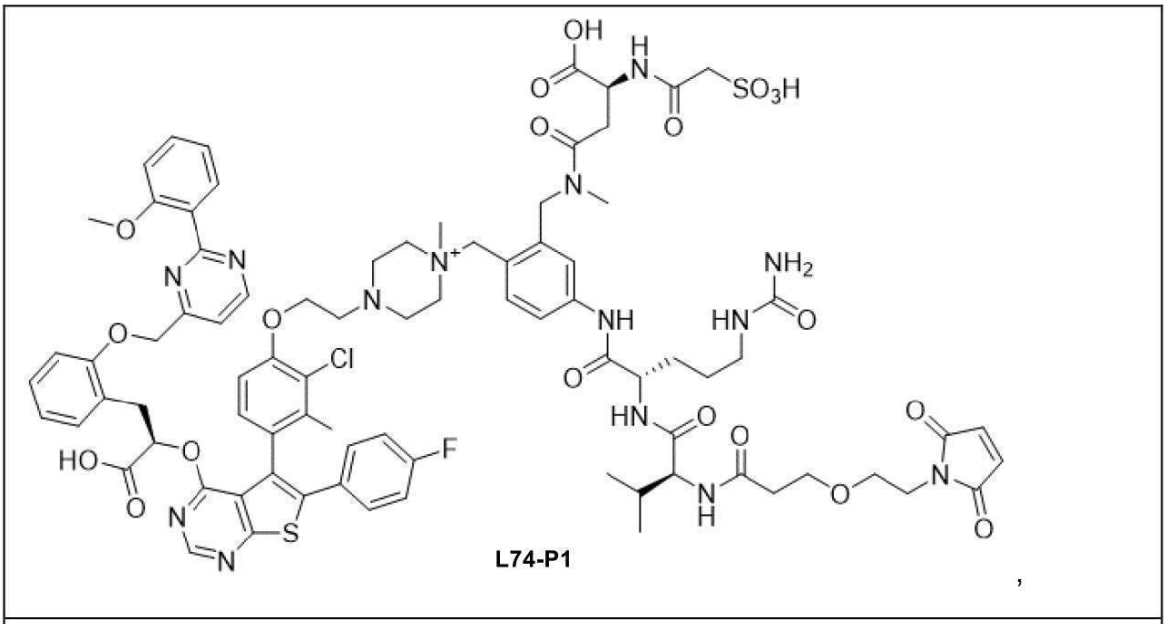

【０２３０】

【表１－３１】

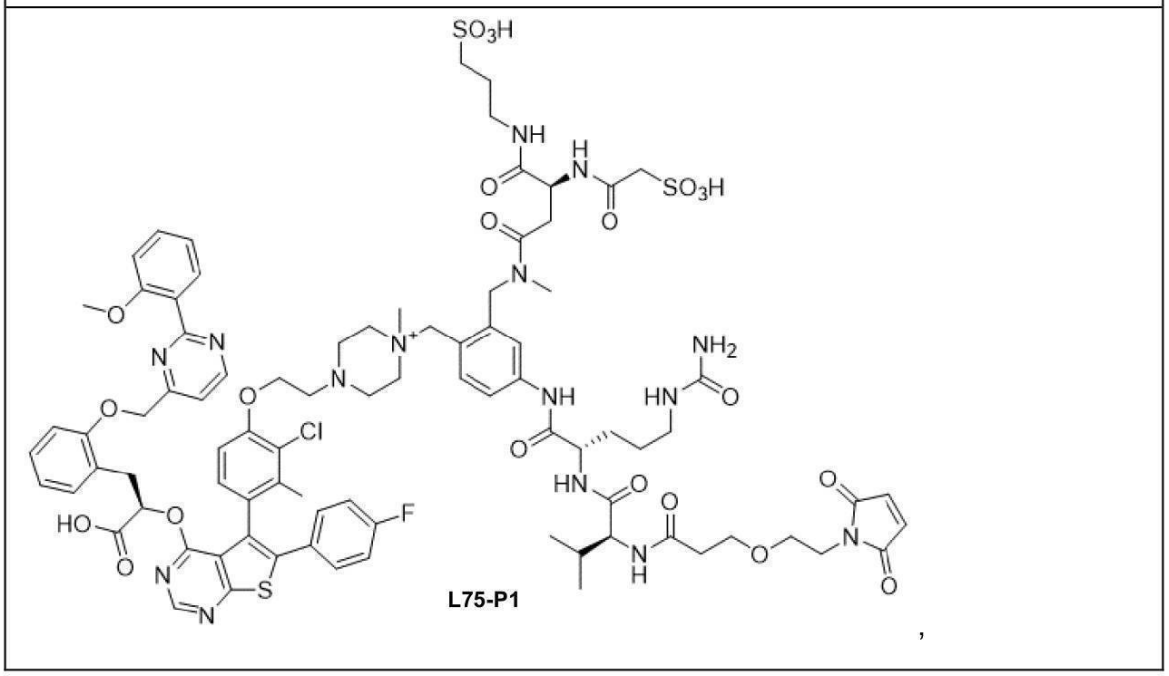



【０２３１】

【表１－３２】



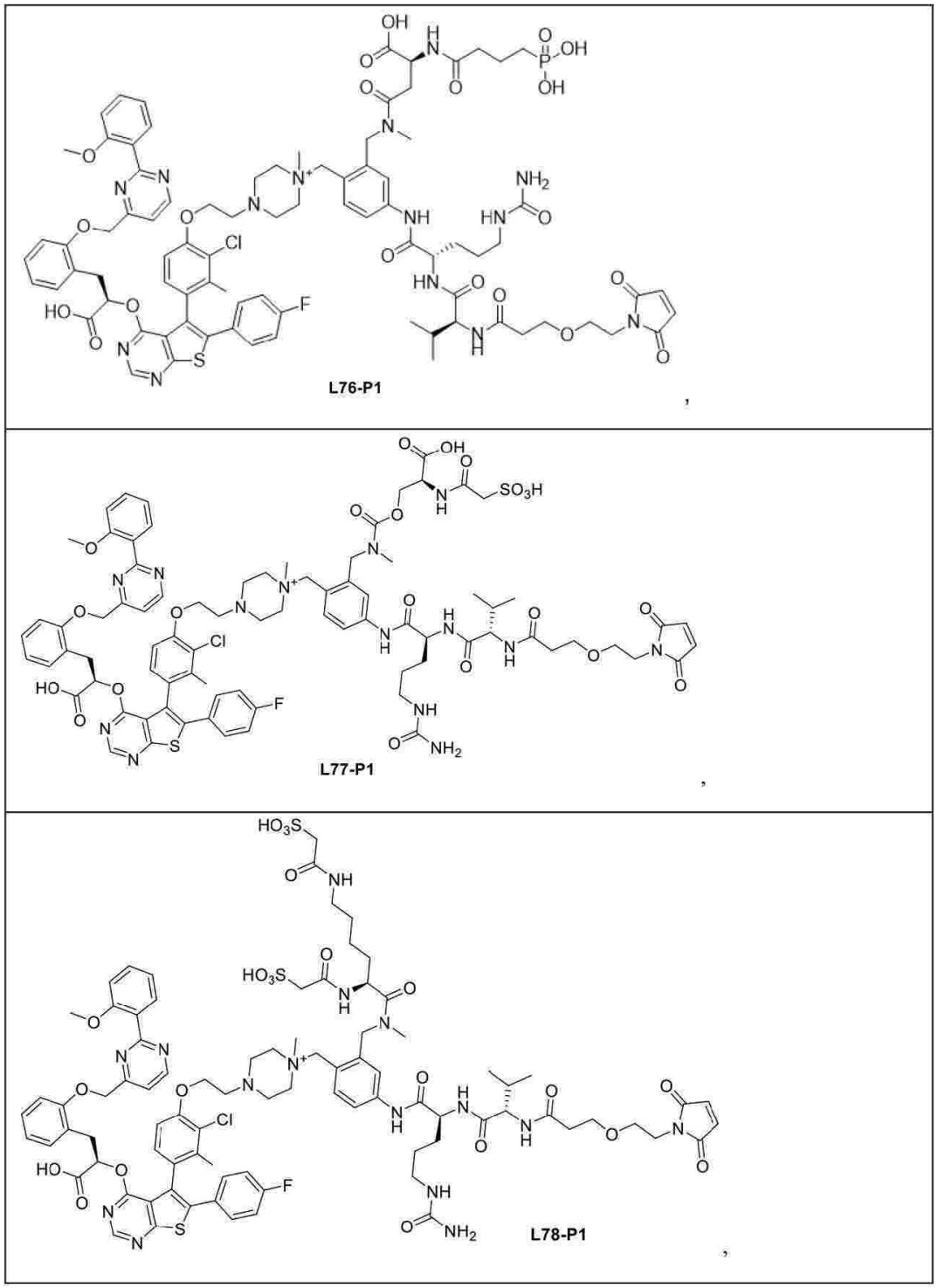

,




,

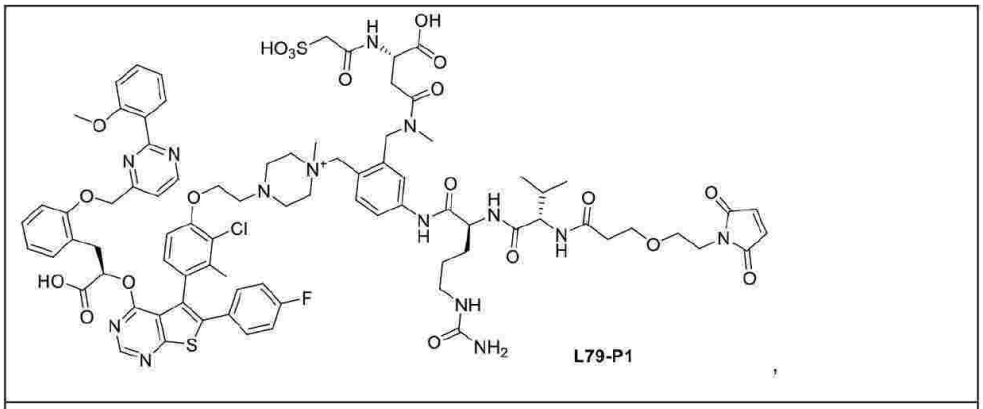
【０２３２】

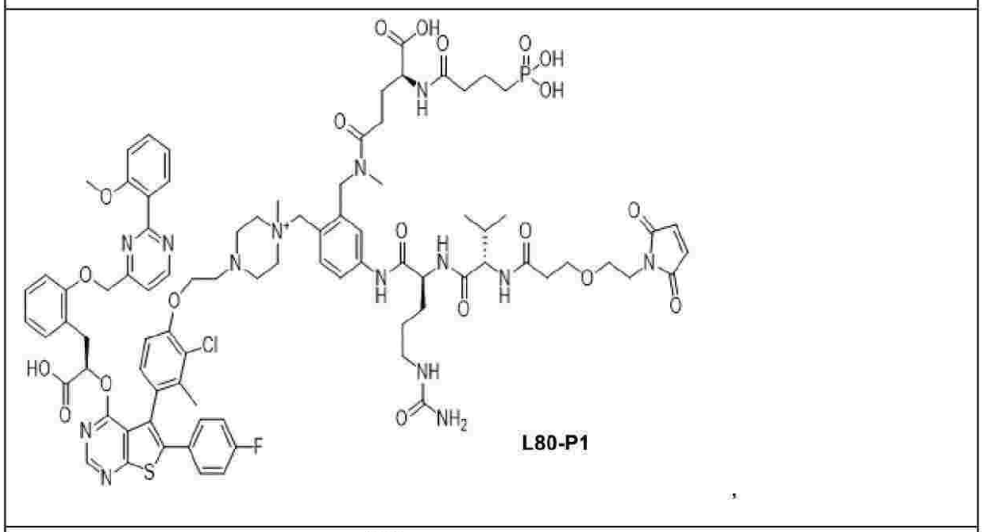
【表１－３３】

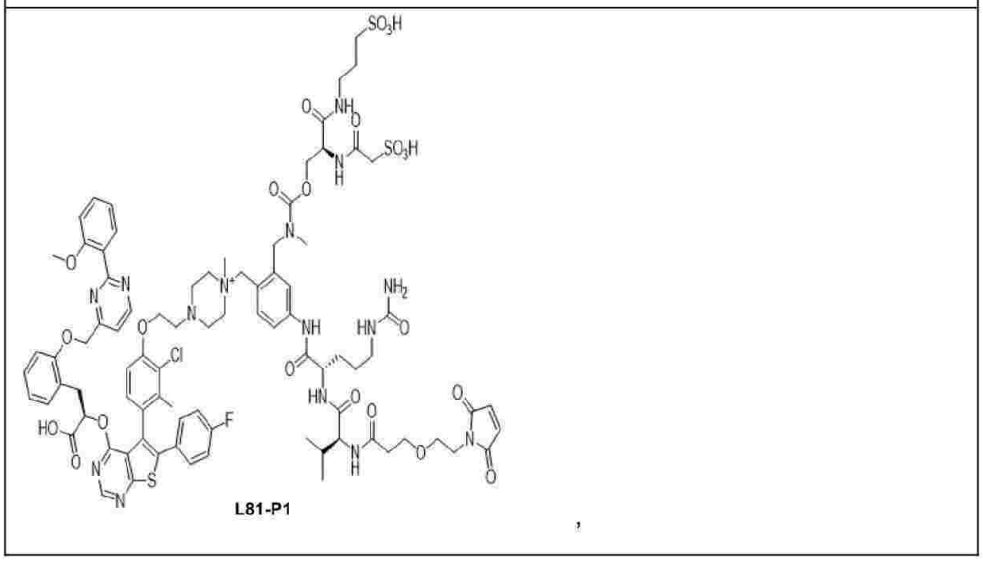



【０２３３】

【表１－３４】

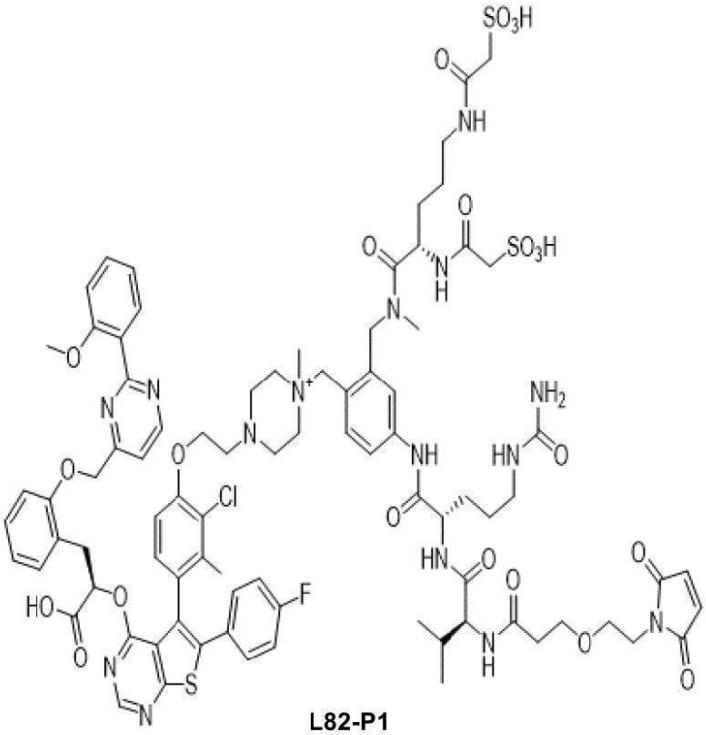


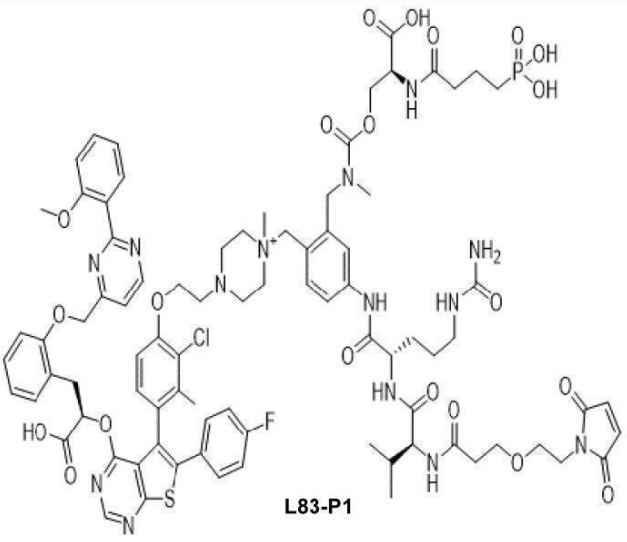




【０２３４】

【表１－３５】



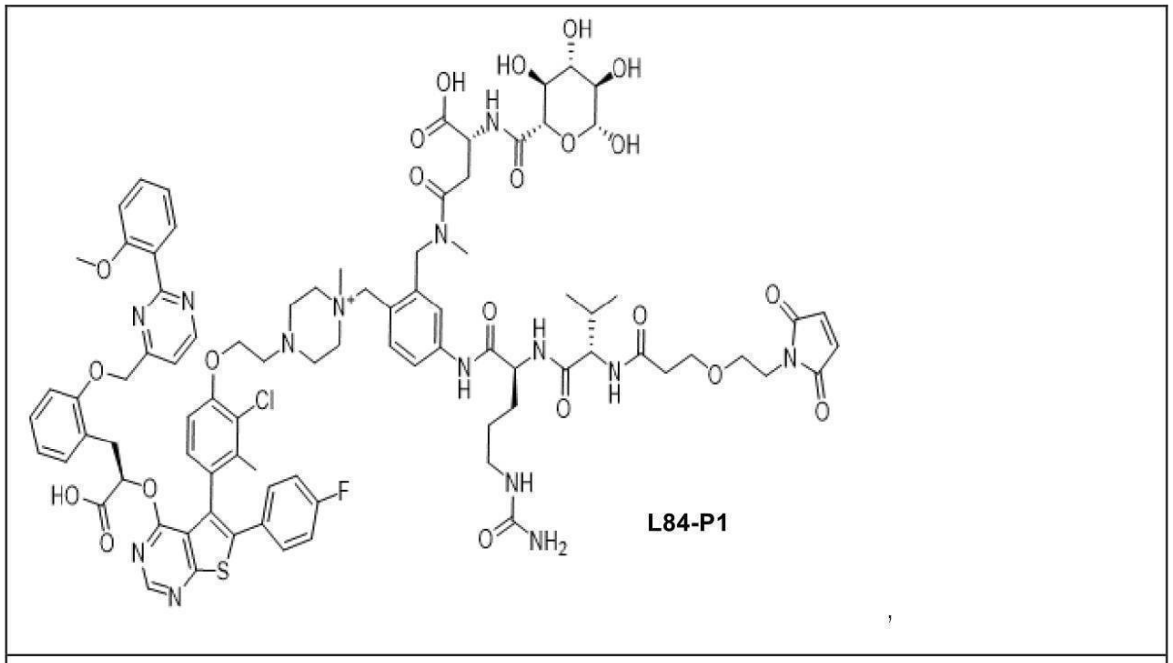

,



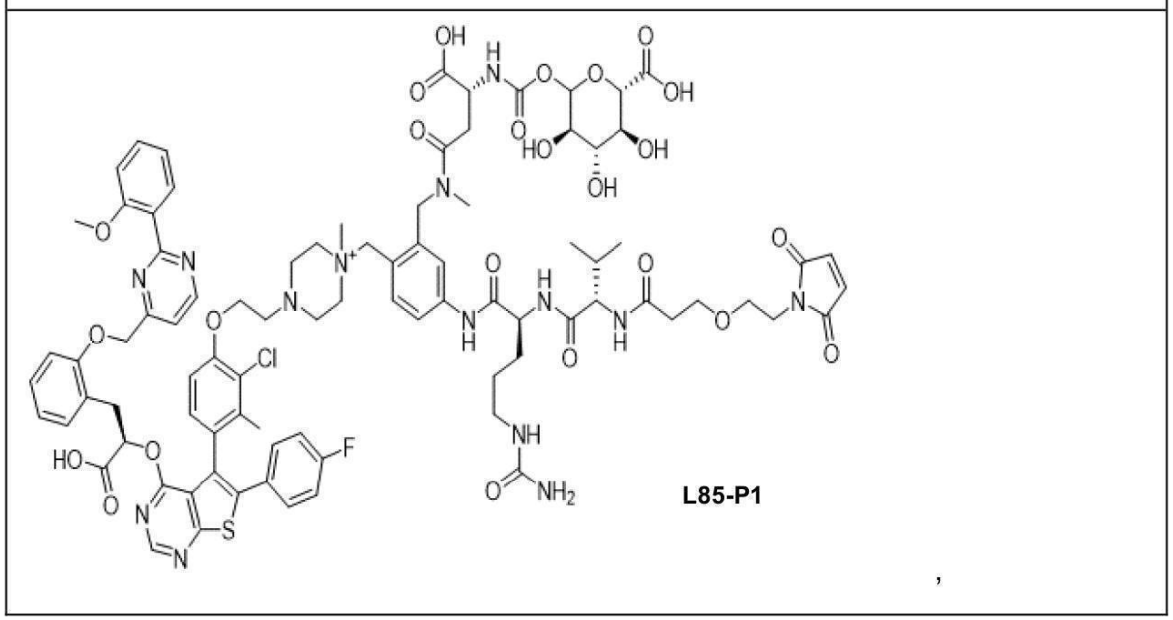

,

【０２３５】

【表１－３６】



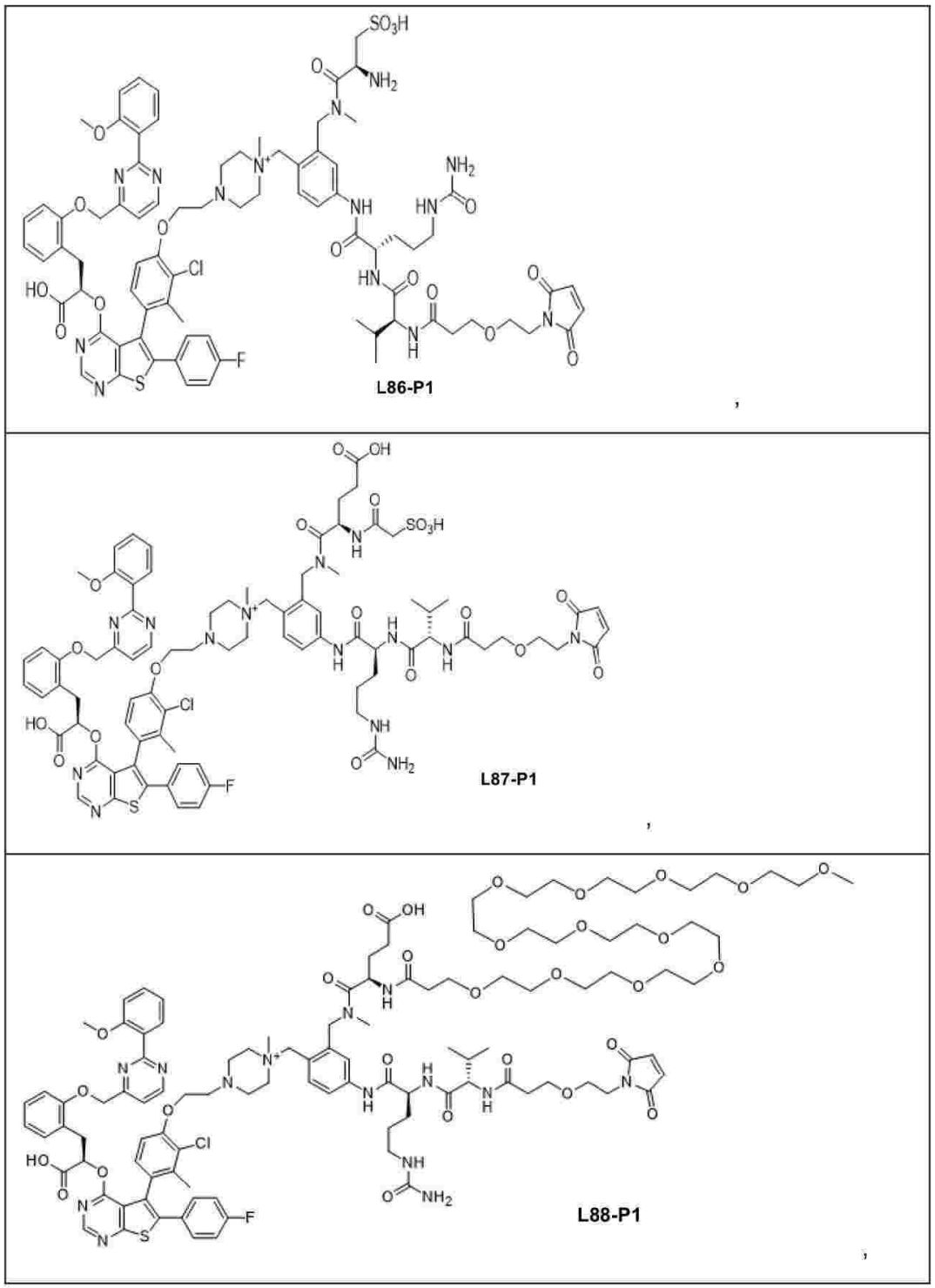

,




,

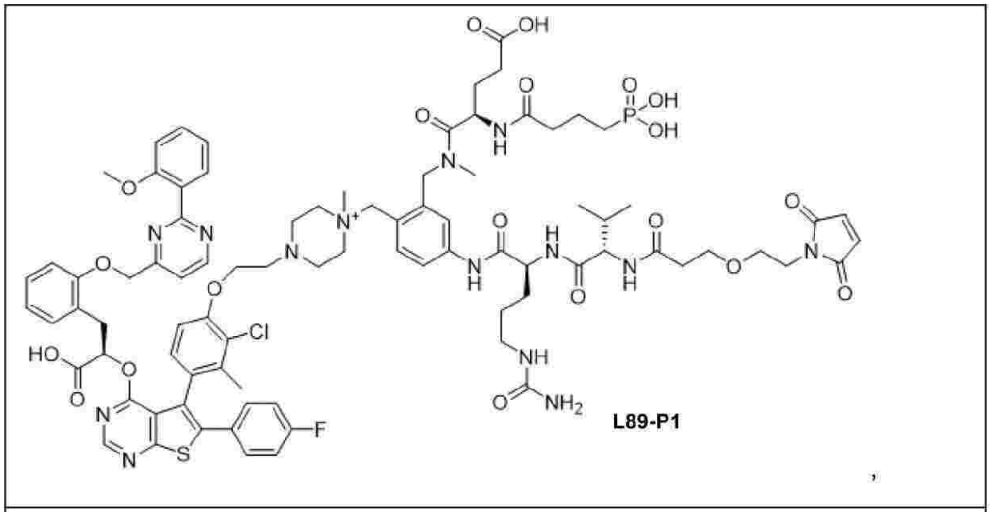
【０２３６】

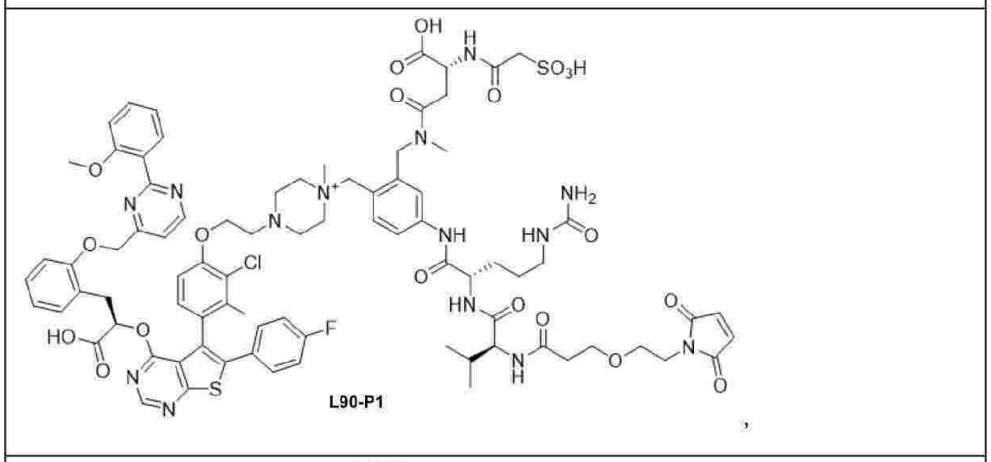
【表１－３７】

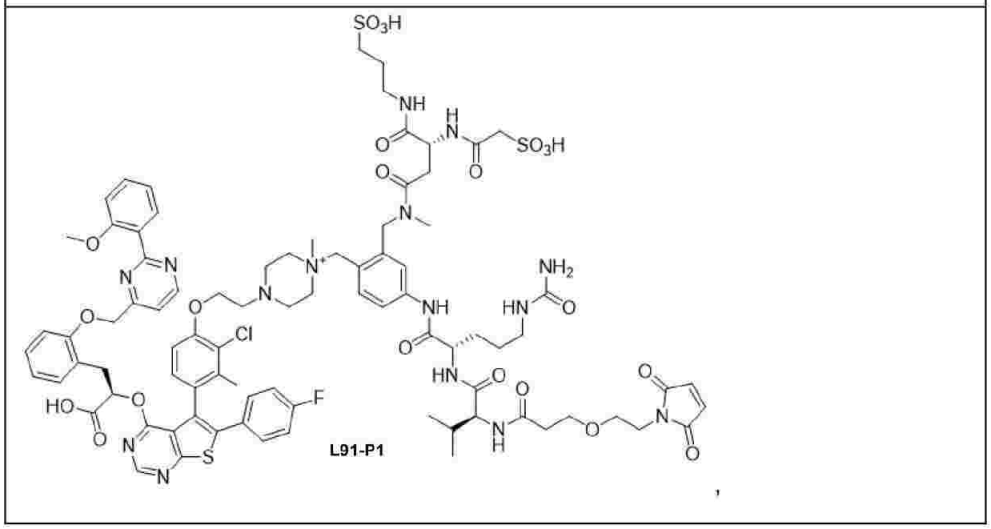



【０２３７】

【表１－３８】

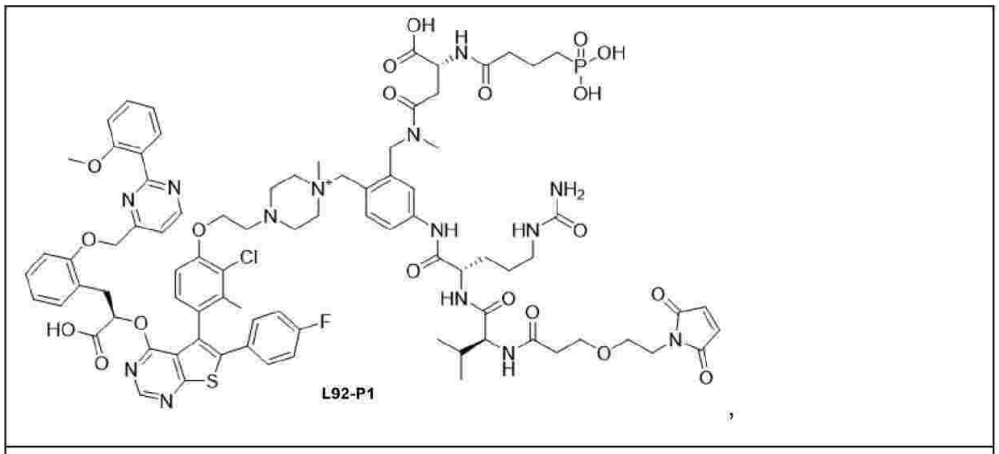


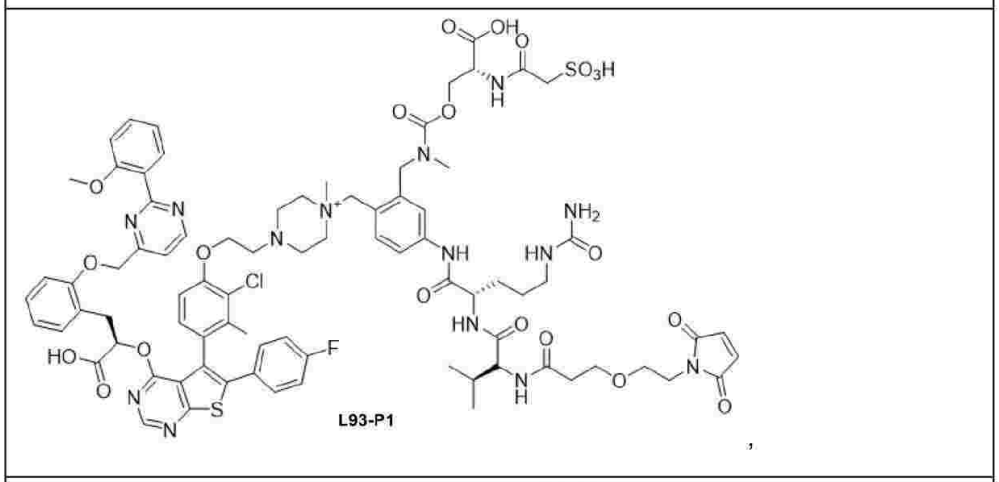



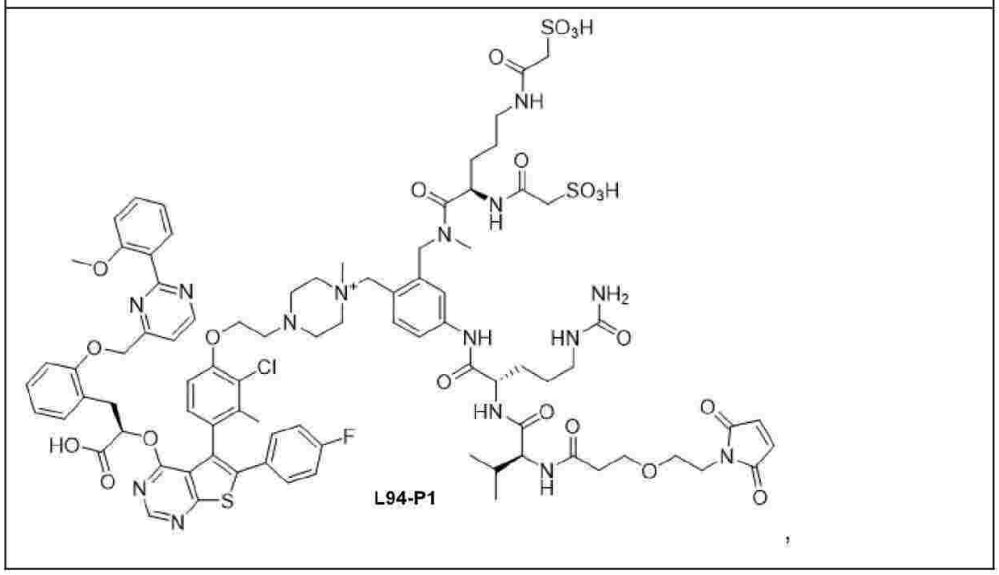




【０２３８】

【表１－３９】

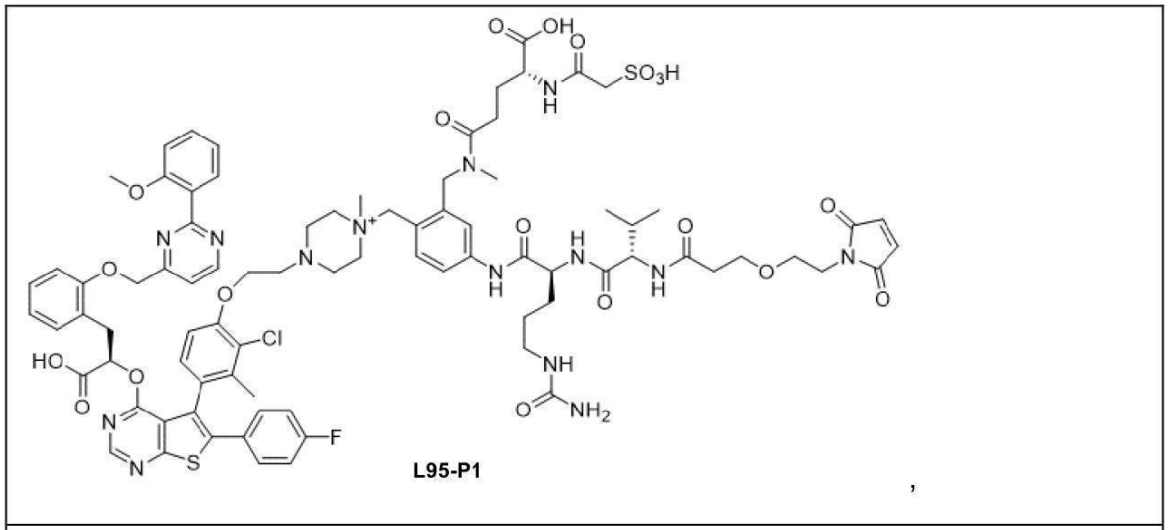


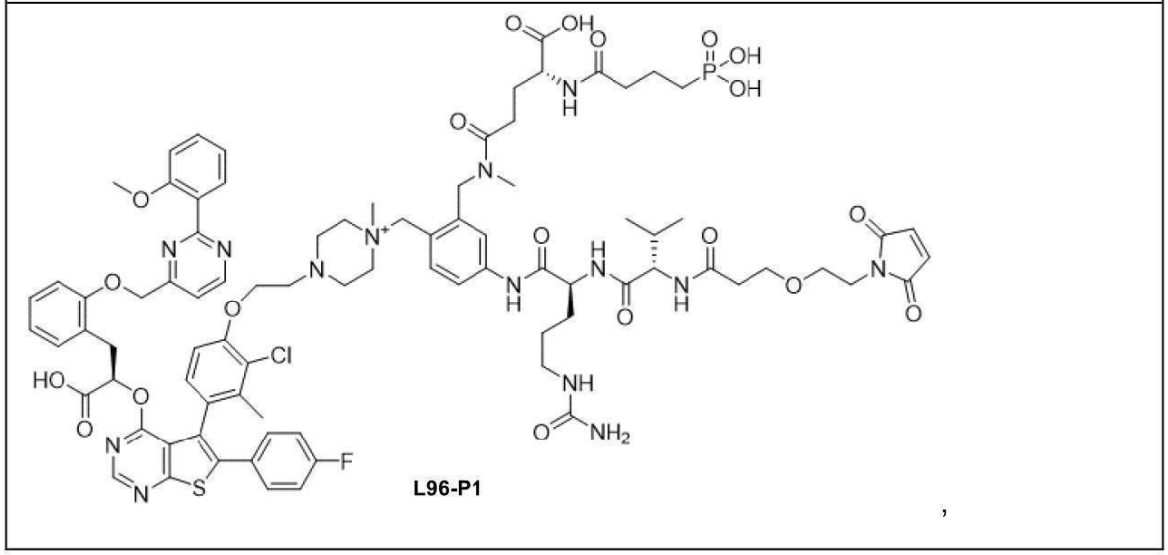




【０２３９】

【表１－４０】



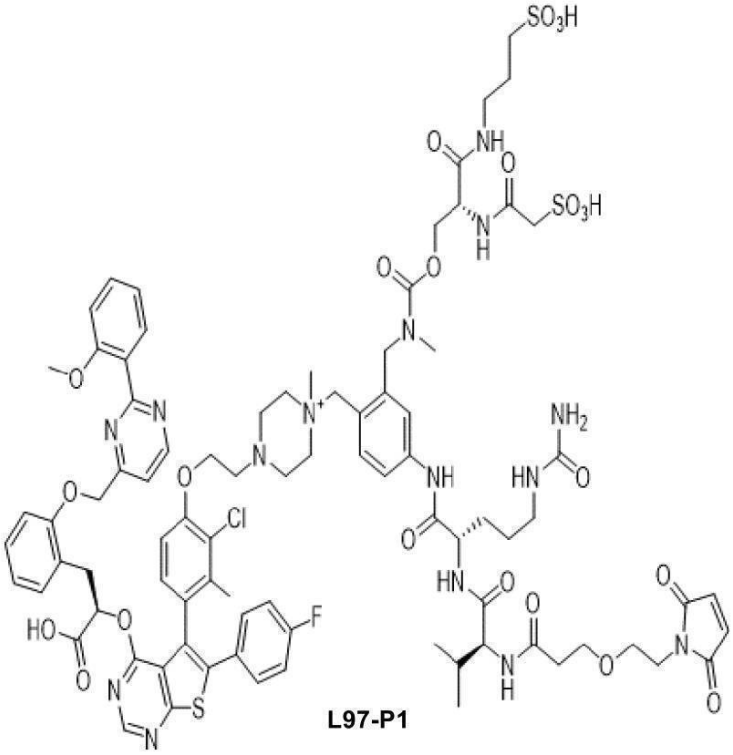

,



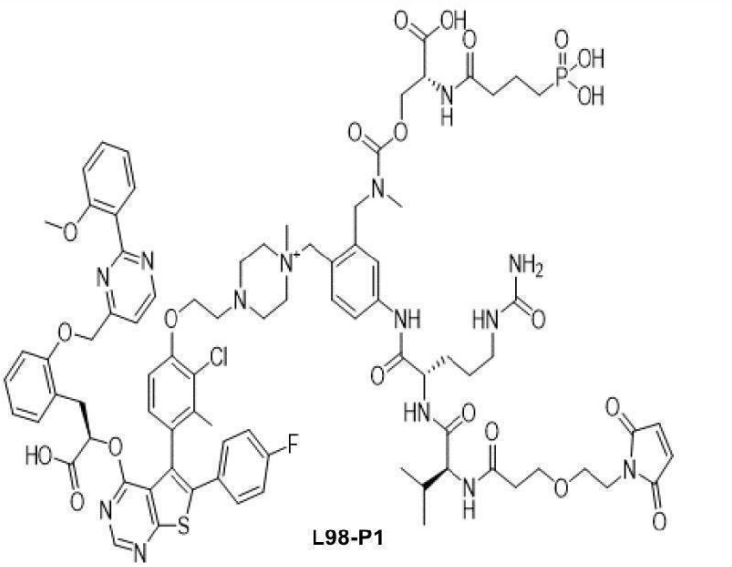

,

【０２４０】

【表１－４１】



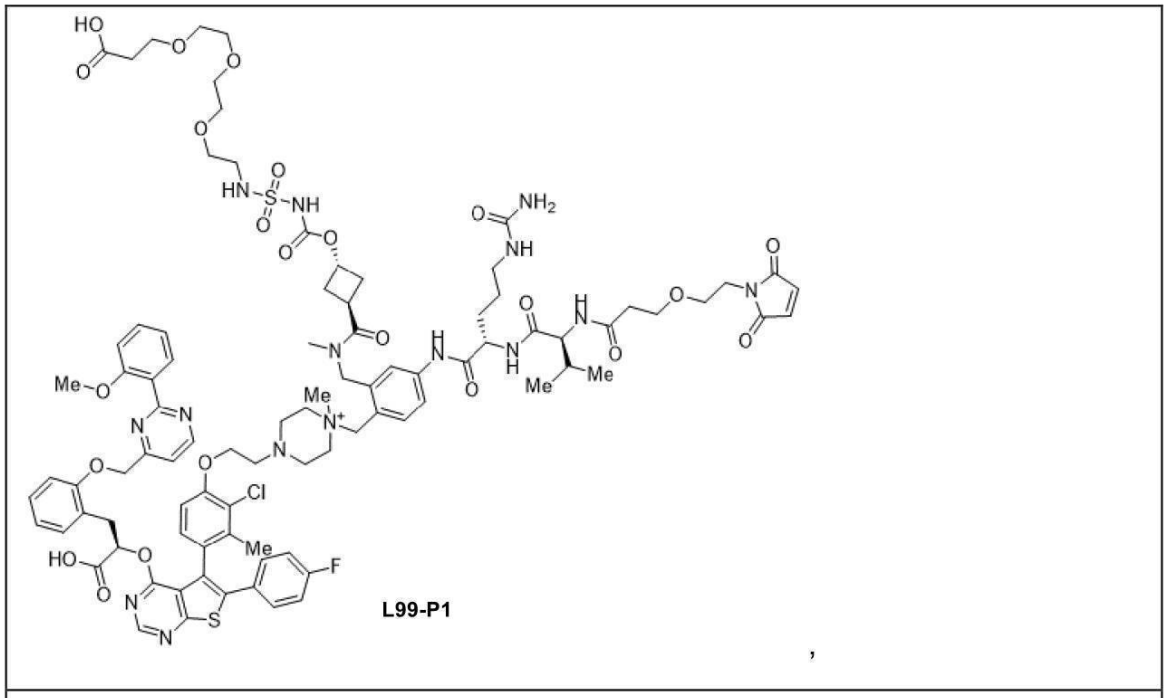

,



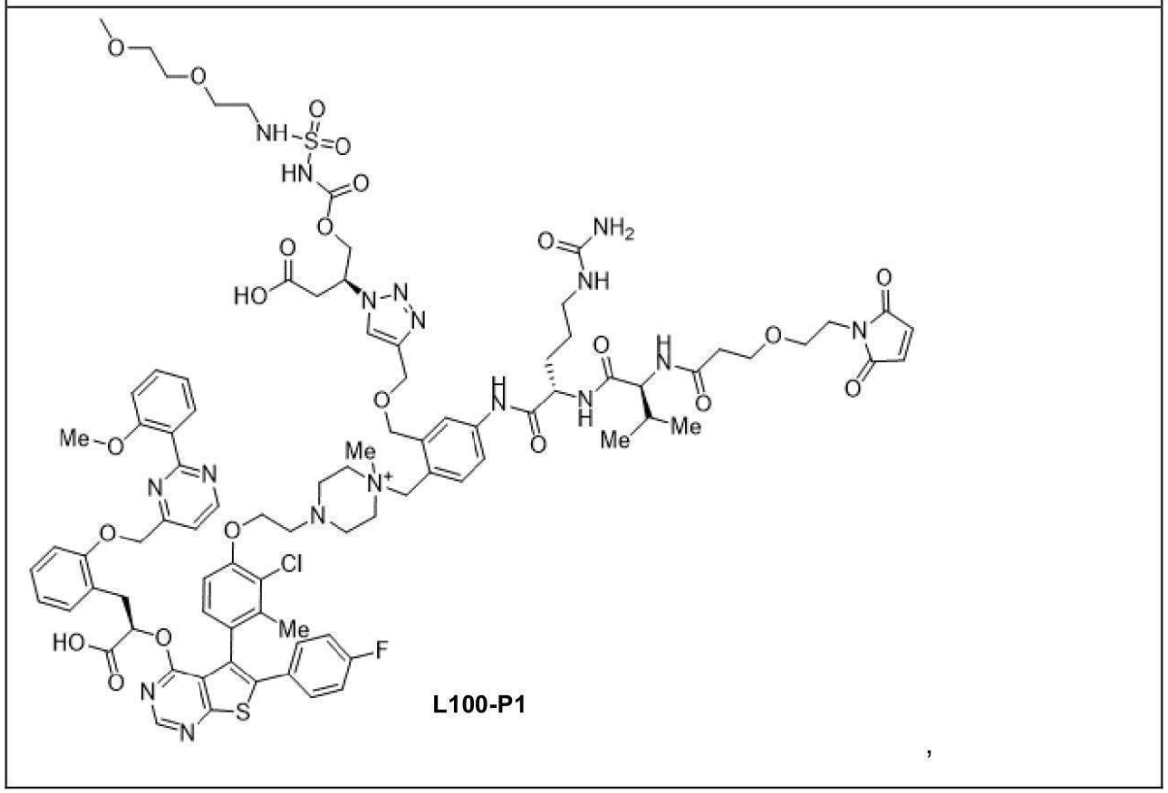

,

【０２４１】

【表１－４２】



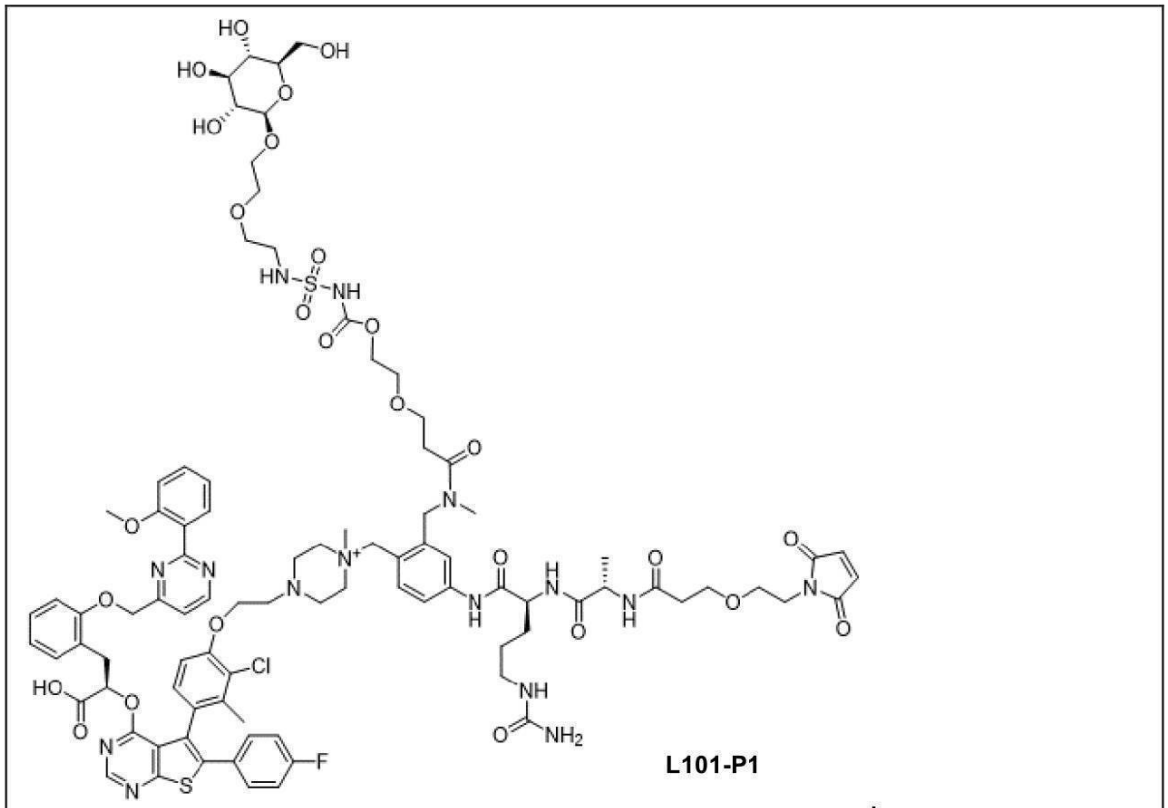

,

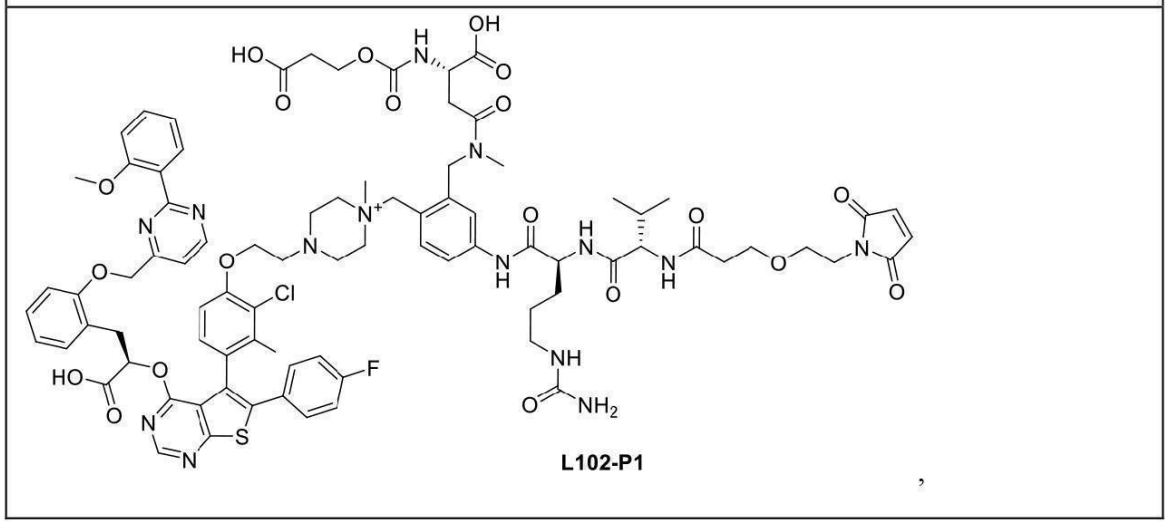



,

【０２４２】

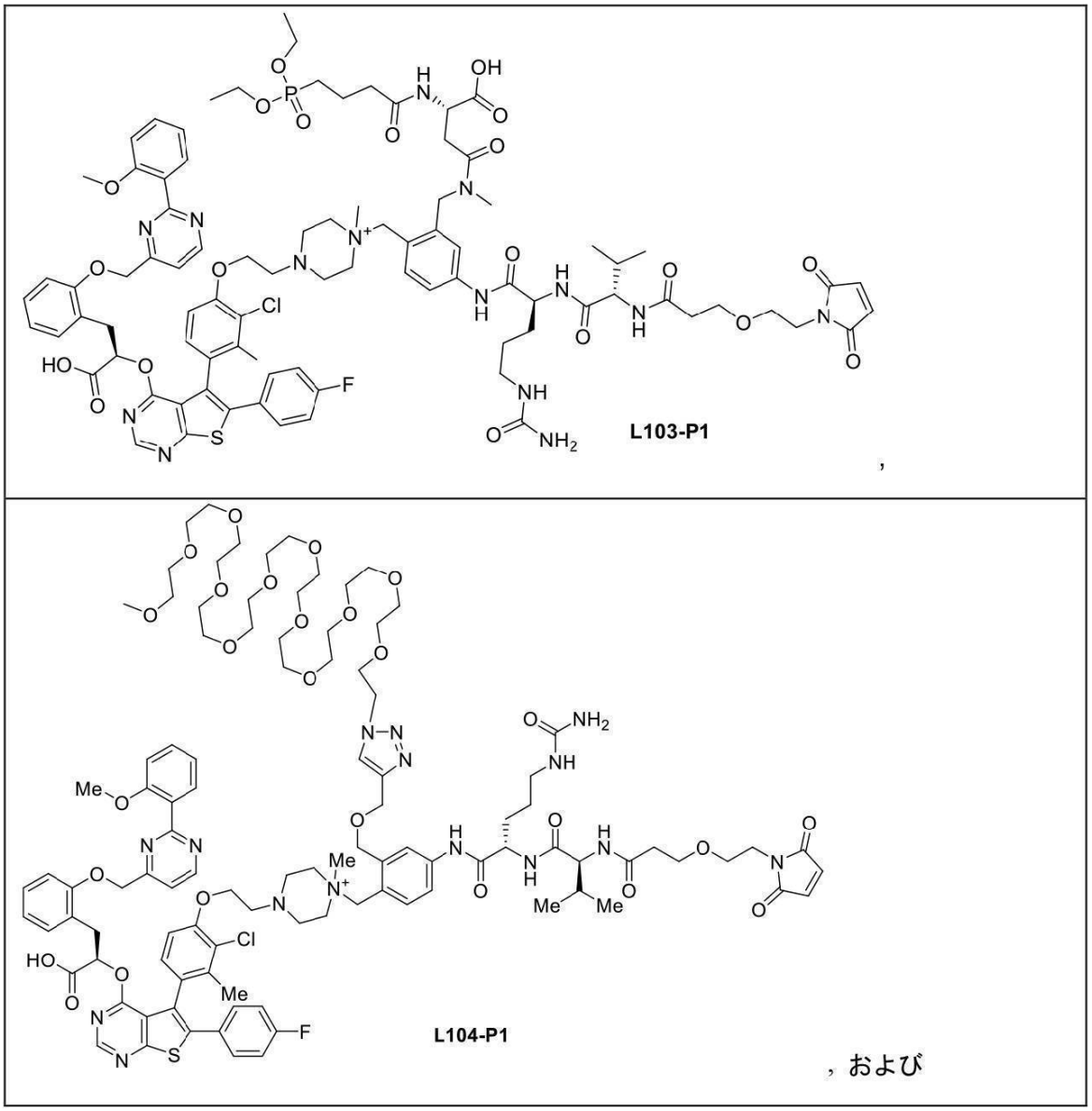
【表１－４３】




【０２４３】

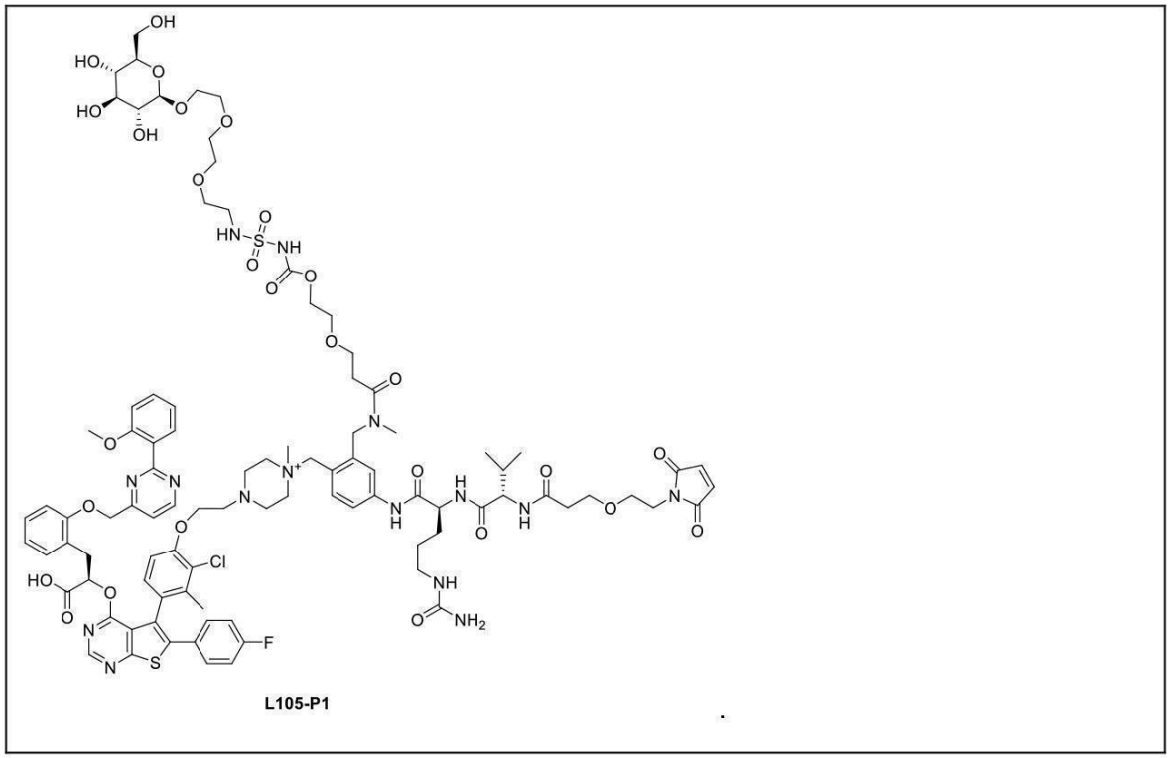
【表１－４４】




，および

【０２４４】

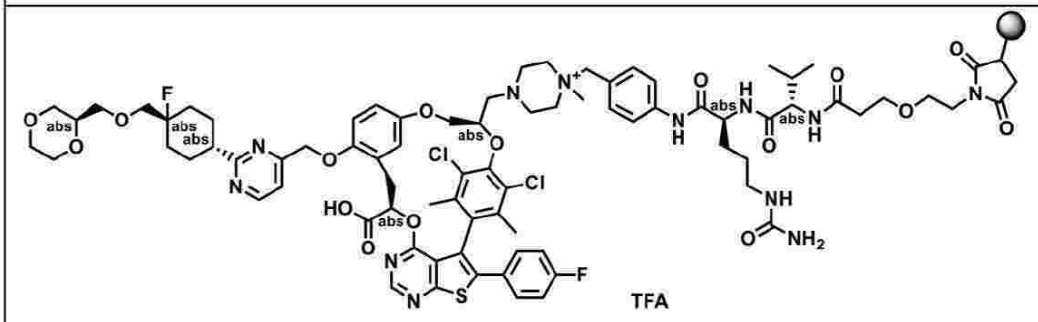
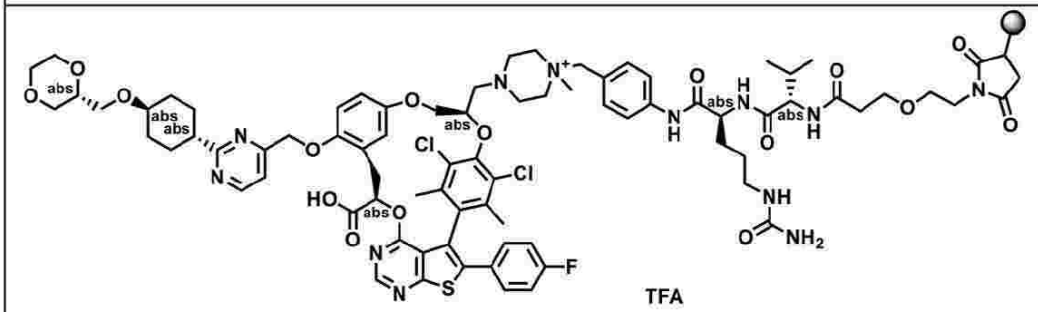
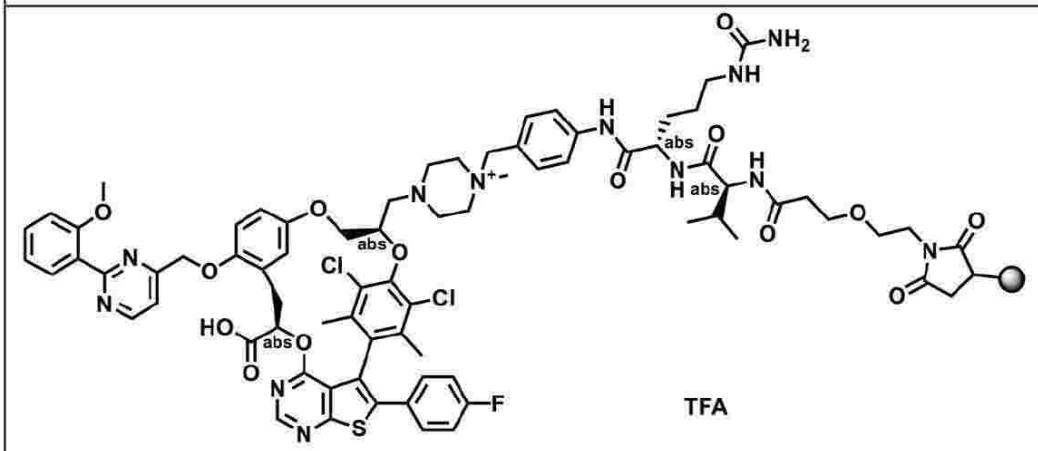
【表１－４５】




【０２４５】
一部の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートは、表Ｂに示された構造のいずれか１つによる式を有する。
【０２４６】

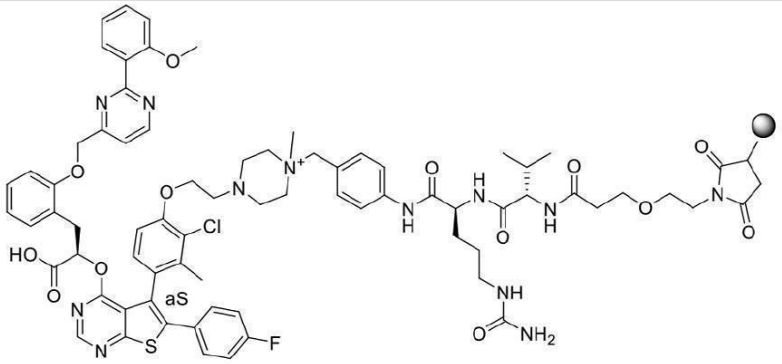
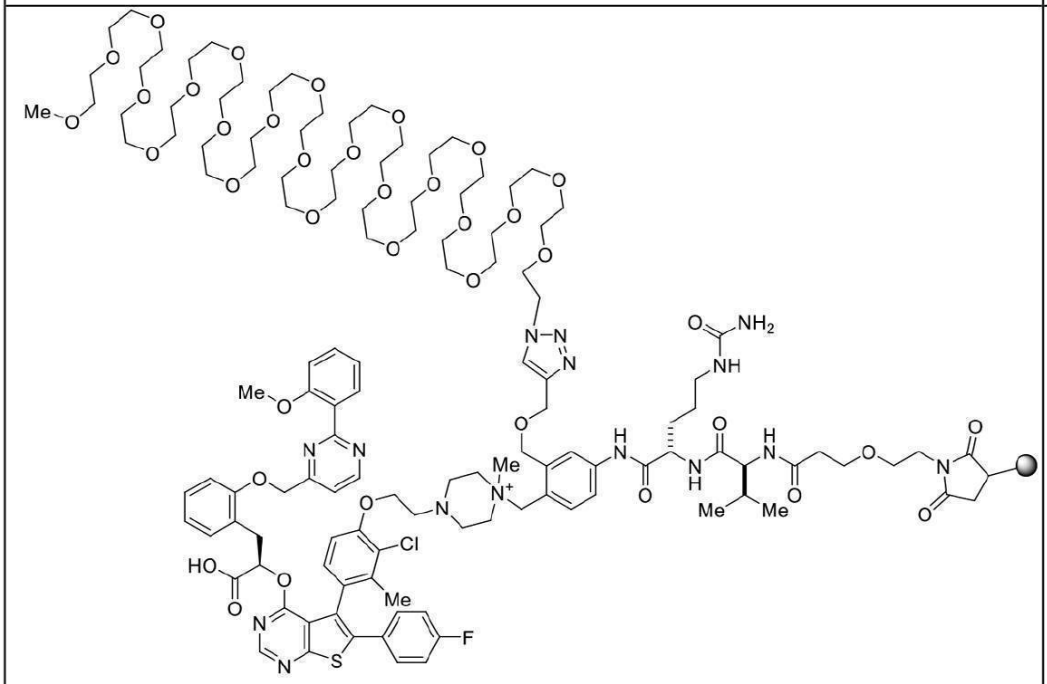
【表２－１】

表 B. ADC 構造

| ADC 構造 | L/P 名 |
|---|---|
|  | L9-P16 |
|  | L9-P17 |
|  | L9-P15 |

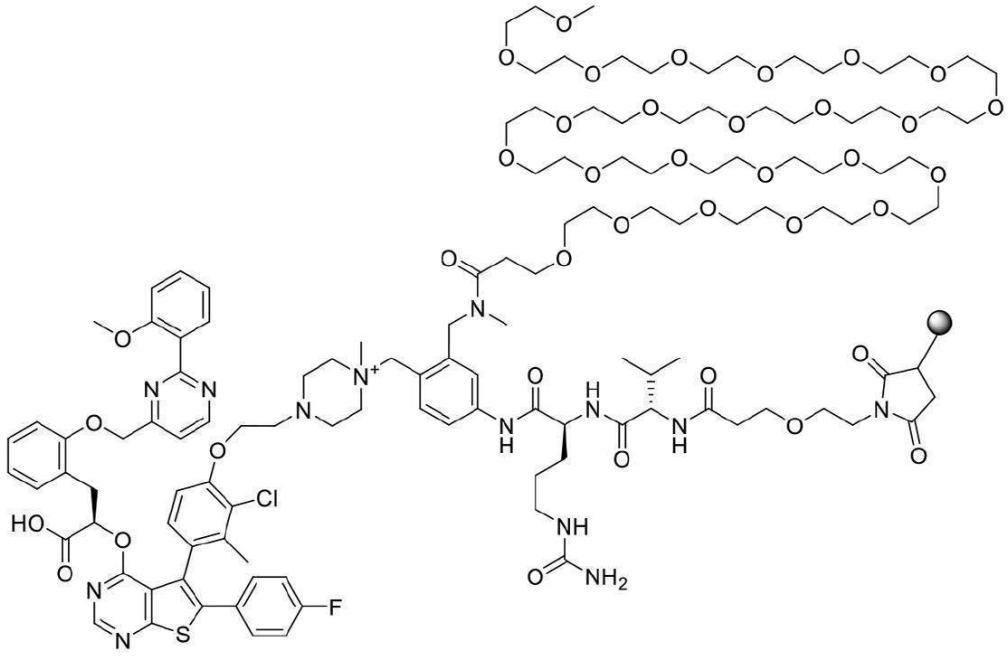
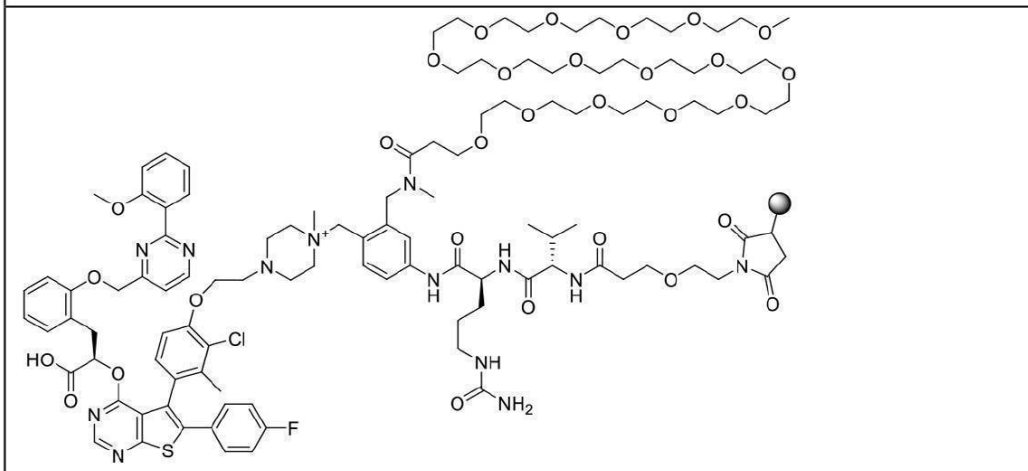
【０２４７】

【表２－２】

| | |
|---|---|
|  | L9-C1 |
|  | L5-P1 |

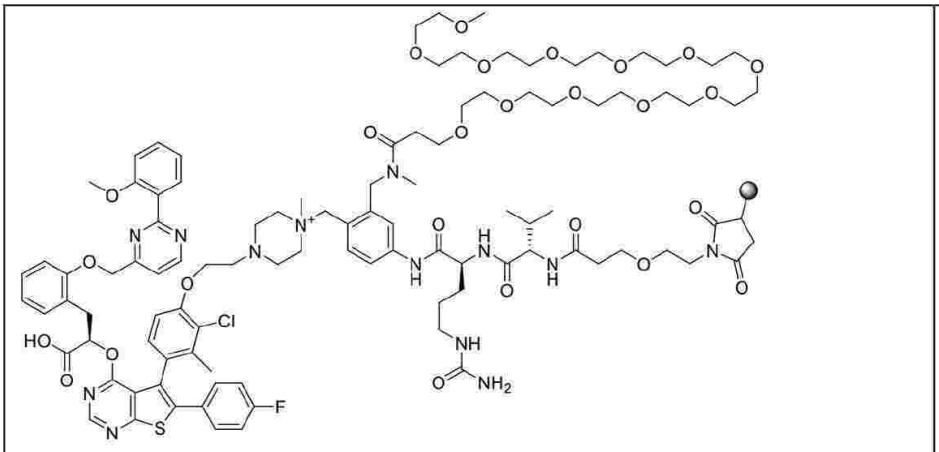
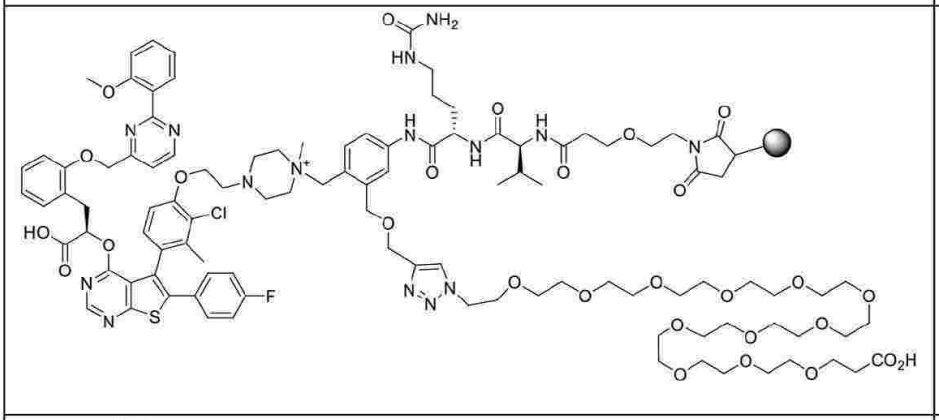
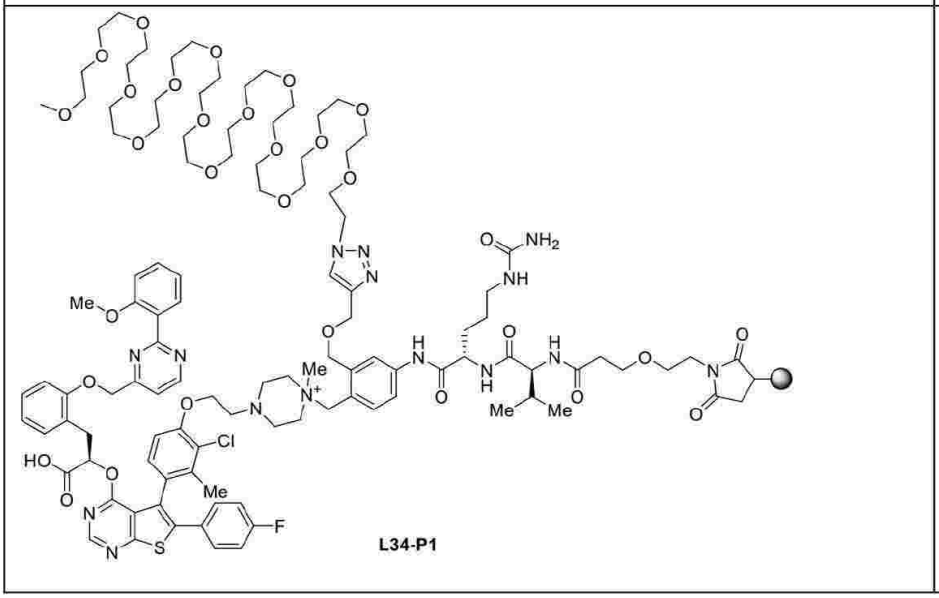
【０２４８】

【表２－３】

| | |
|---|---|
|  | L30-P1 |
|  | L31-P1 |

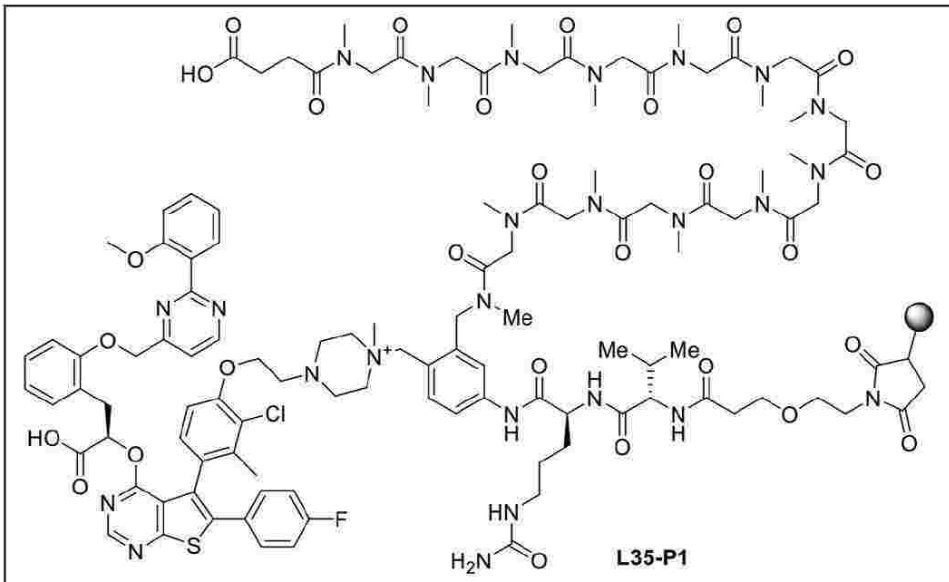
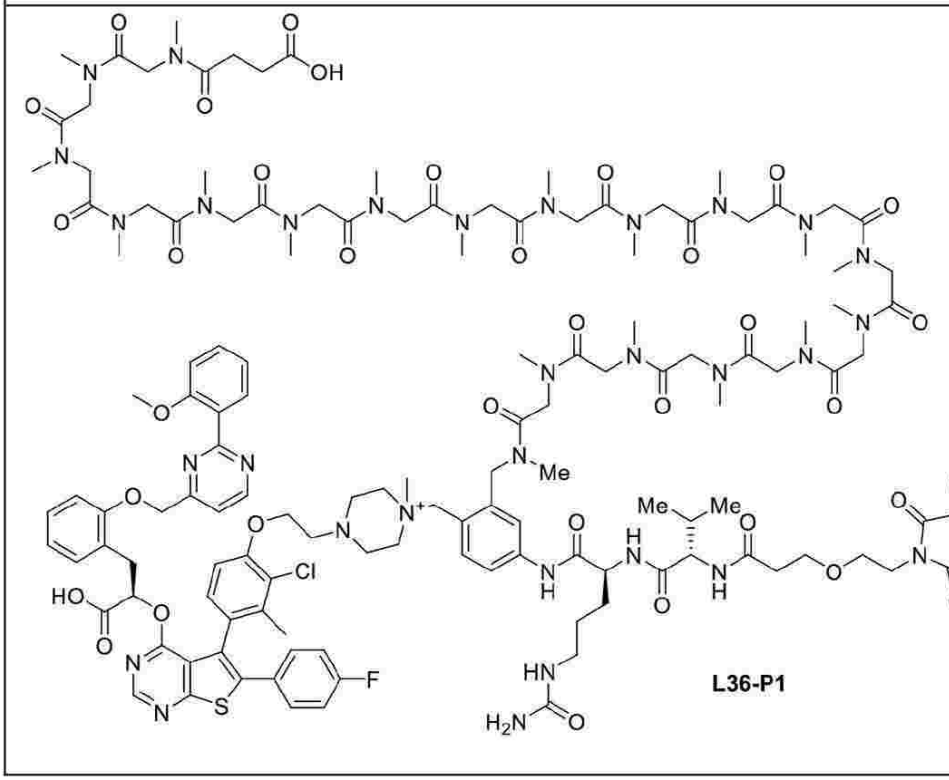
【０２４９】

【表２－４】

| | |
|---|---|
|  | L32-P1 |
|  | L33-P1 |
|  | L34-P1 |

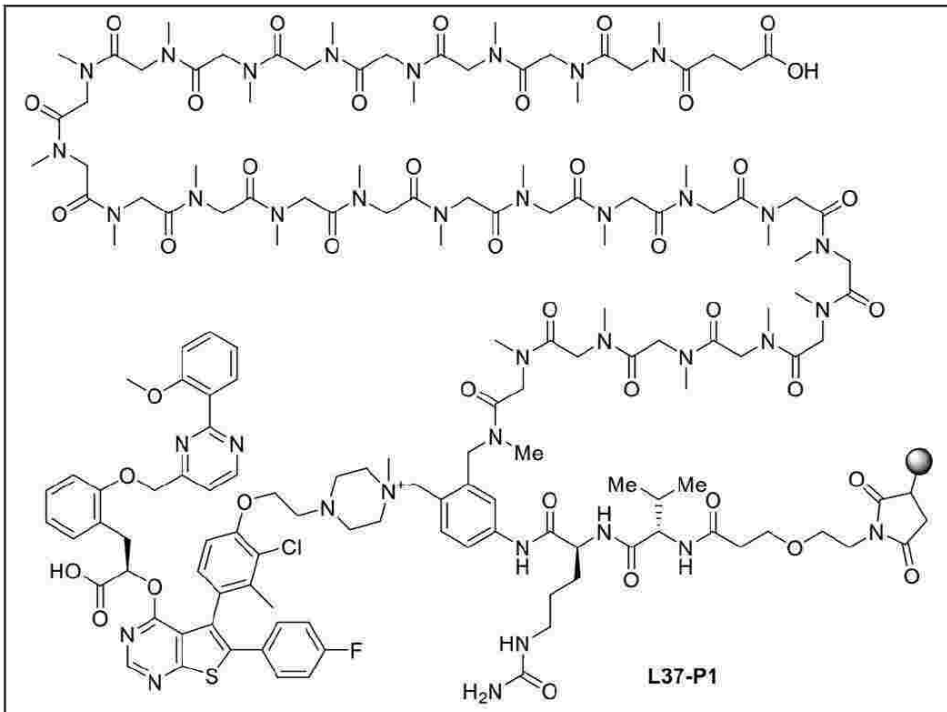
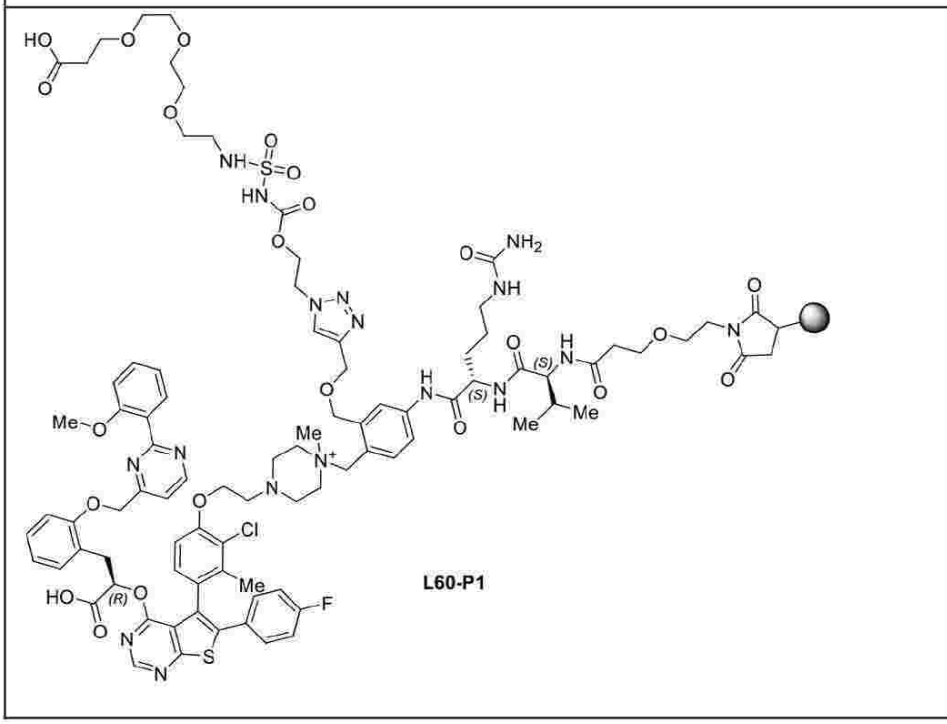
【０２５０】

【表２－５】

| | |
|---|---|
|  L35-P1 | L35-P1 |
|  L36-P1 | L36-P1 |

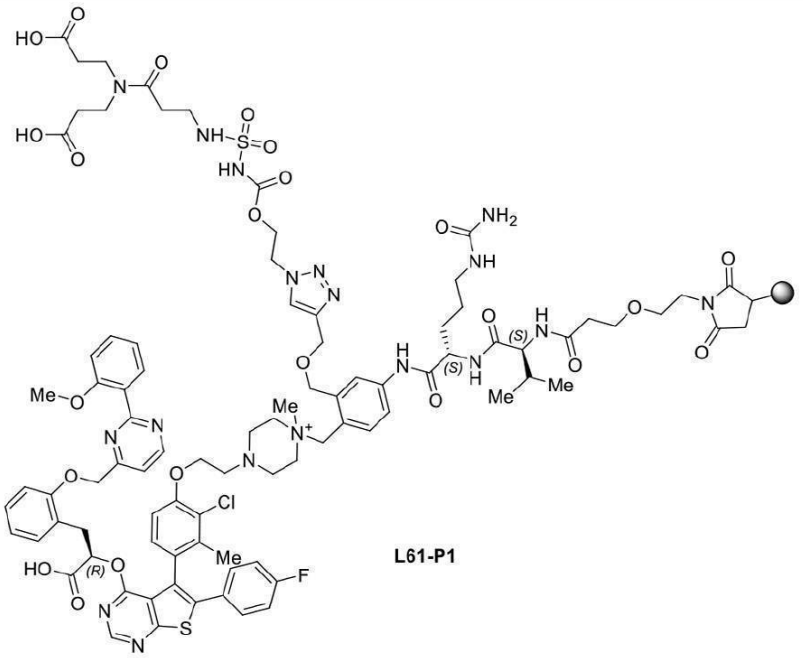
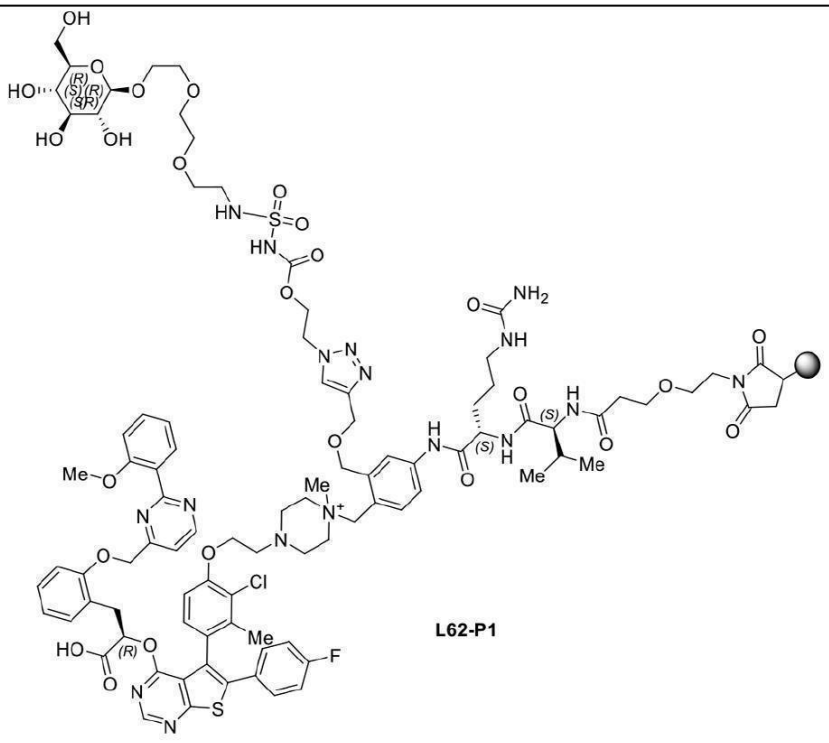
【０２５１】

【表２－６】

| | |
|---|---|
|  L37-P1 | L37-P1 |
|  L60-P1 | L60-P1 |

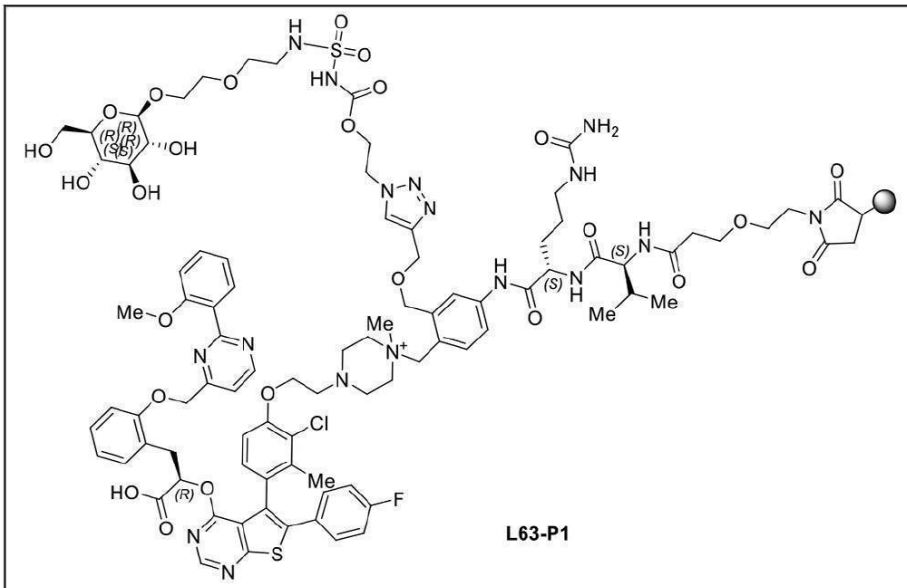
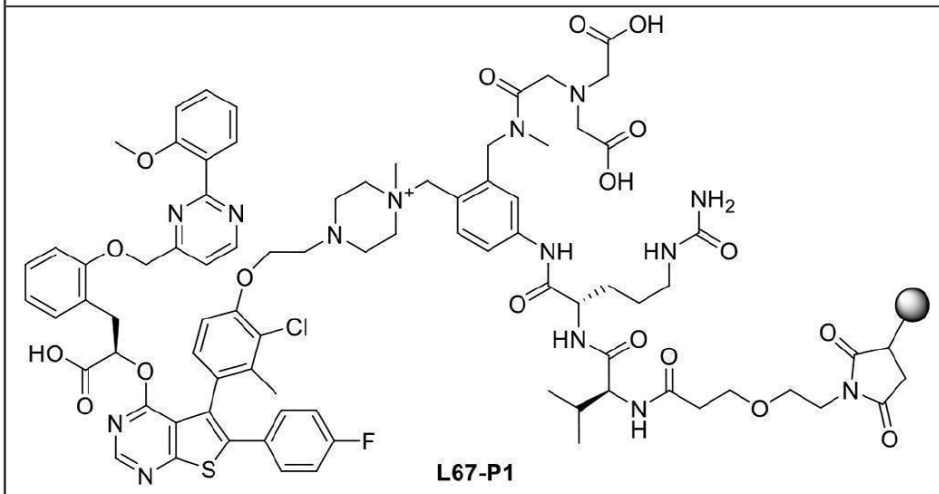
【０２５２】

【表２－７】

| | |
|---|---|
|  L61-P1 | L61-P1 |
|  L62-P1 | L62-P1 |

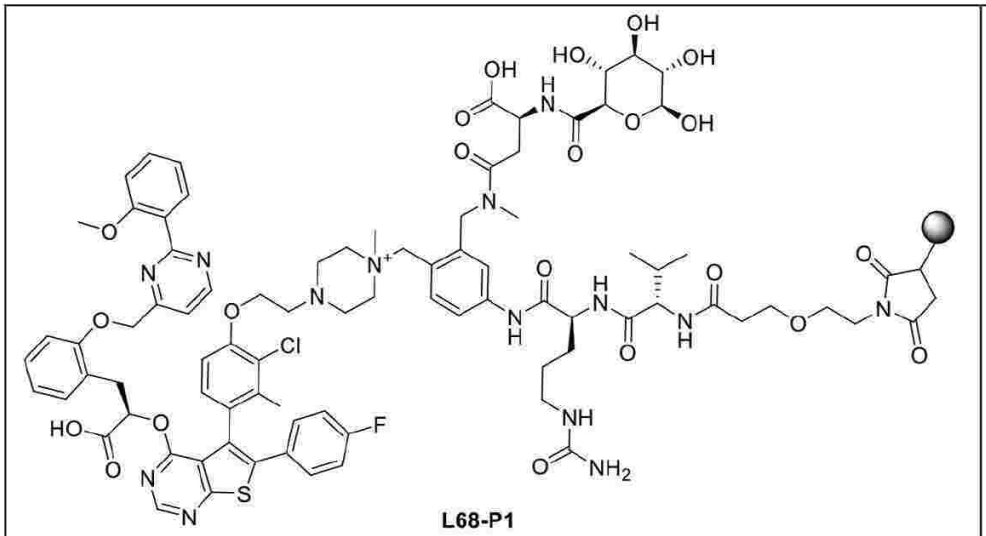
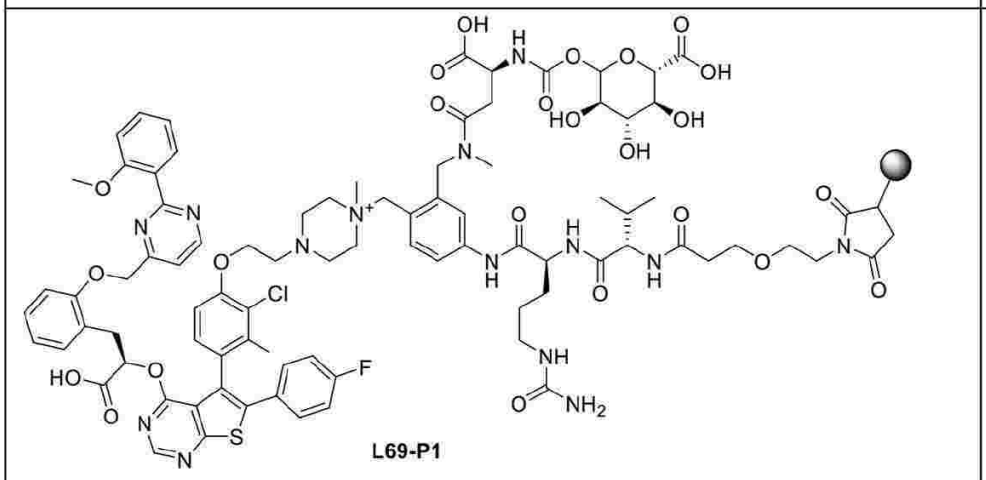
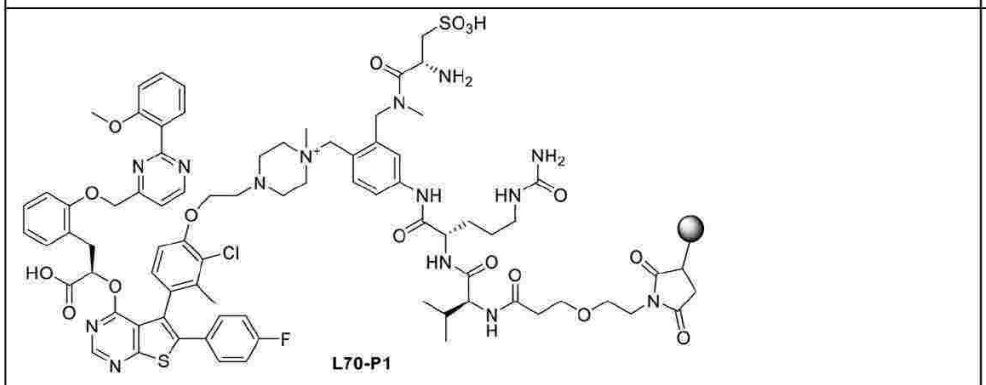
【０２５３】

【表２－８】

| | |
|---|---|
|  L63-P1 | L63-P1 |
|  L67-P1 | L67-P1 |

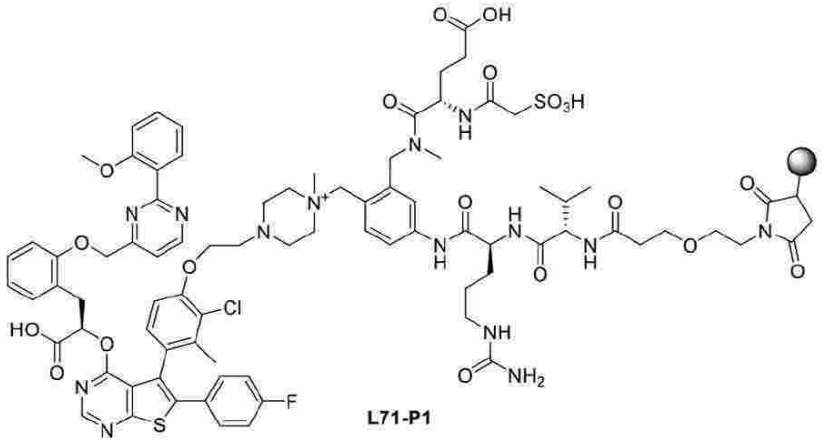
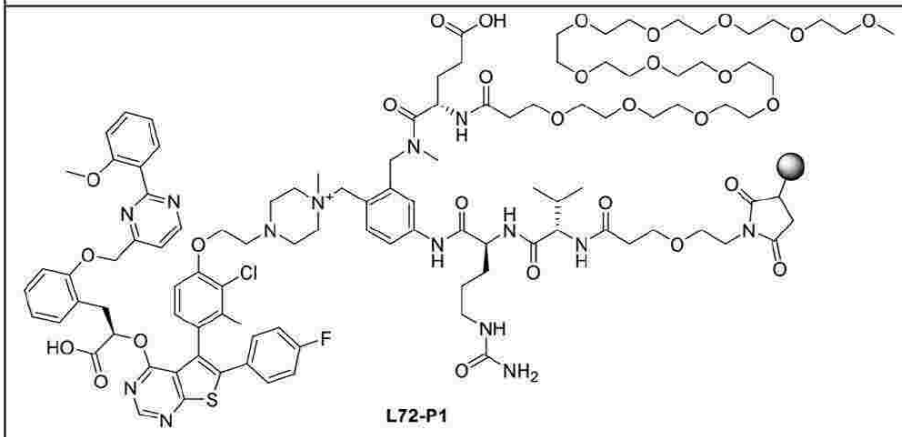
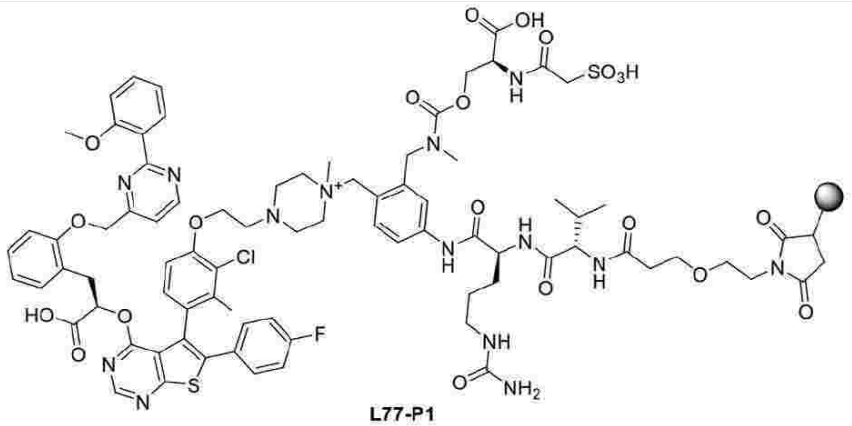
【０２５４】

【表２－９】

| | |
|---|---|
|  L68-P1 | L68-P1 |
|  L69-P1 | L69-P1 |
|  L70-P1 | L70-P1 |

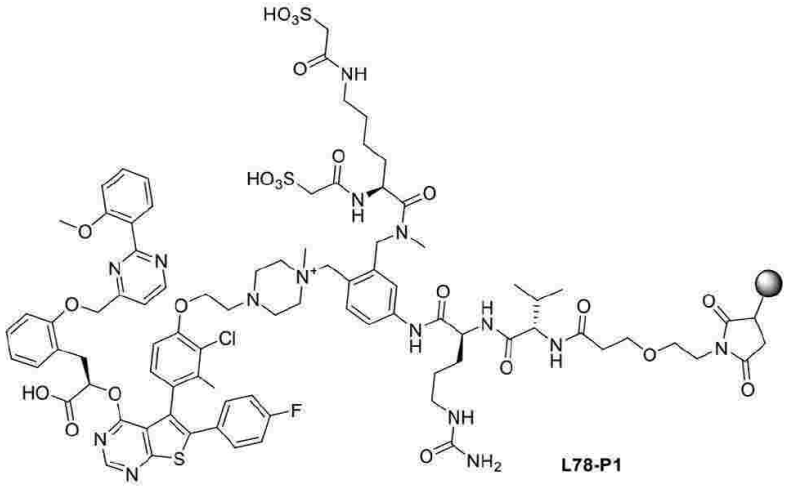
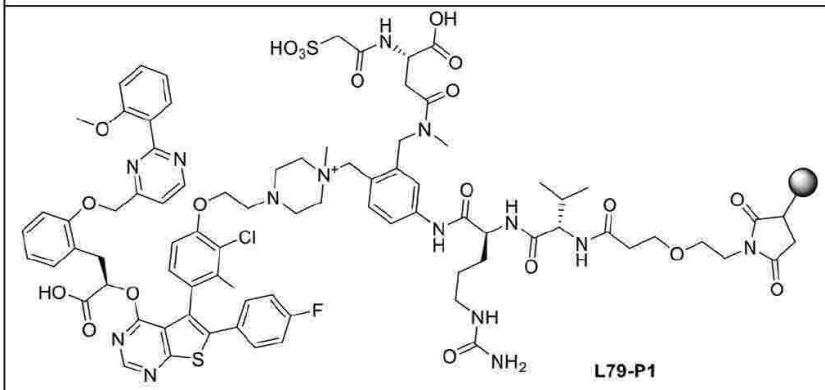
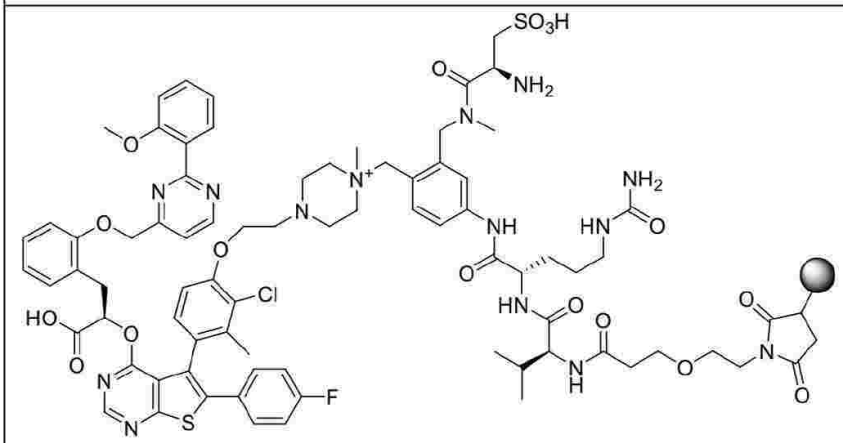
【０２５５】

【表２－１０】

| | |
|---|---|
|  L71-P1 | L71-P1 |
|  L72-P1 | L72-P1 |
|  L77-P1 | L77-P1 |

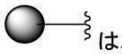
【０２５６】

【表２－１１】

| | |
|---|---|
|  L78-P1 | L78-P1 |
|  L79-P1 | L79-P1 |
|  | L86-P1 |

【０２５７】

【表２－１２】

| | |
|---|---|
| = 抗 CD74 抗体またはその抗原結合性断片<br>上記で示した ADC は、以下の式により表すこともできる:<br>$Ab-(L-D)_p$<br>(式中、  は、上記で示したリンカー-ペイロード(L/P)に共有結合された抗 CD74 抗体またはその抗原結合性断片であり、p は、1～16 の整数である)。一部の実施形態では、p は、1～8 の整数である。一部の実施形態では、p は、1～5 の整数である。一部の実施形態では、p は、2～4 の整数である。一部の実施形態では、p は 2 である。一部の実施形態では、p は 4 である。一部の実施形態では、p は、液体クロマトグラフィー-質量分析(LC-MS)により決定される。 | |

【０２５８】
本明細書で使用される場合、「Ｌ／Ｐ」は、本明細書に開示のリンカー－ペイロード、リンカー－薬物またはリンカー－化合物を指し、「Ｌ＃－Ｐ＃」および「Ｌ＃－Ｃ＃」という用語は、本明細書に開示のある特定のリンカー－薬物を指すために同義で使用され、一方、「Ｐ＃」および「Ｃ＃」というコードは、特に指定のない限りある特定の化合物を指すために同義で使用される。例えば、「Ｌ１－Ｃ１」および「Ｌ１－Ｐ１」はいずれも、本明細書に開示の同じリンカー－ペイロード構造を指し、一方、「Ｃ１」および「Ｐ１」はいずれも、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／または前述のいずれかの薬学的に許容される塩を含む本明細書に開示の同じ化合物を示す。
【０２５９】
一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片は、がん細胞上の標的抗原ＣＤ７４に結合する。一部の実施形態では、ＣＤ７４はヒトＣＤ７４アイソフォームである。一部の実施形態では、ヒトＣＤ７４アイソフォームは、
【０２６０】
【化９６】

MHRRRSRSCREDQKPVMDDQRDLISNNEQLPMLGRRPGAPESKCSRGALYTGFSILVT
LLLAGQATTAYFLYQQQGRLDKLTVTSQNLQLENLRMKLPKPPKPVSKMRMATPLLMQA
LPMGALPQGPMQNATKYGNMTEDHVMHLLQNADPLKVYPPLKGSFPENLRHLKNTME
TIDWKVFESWMHHWLLFEMSRHSLEQKPTDAPPKVLTKCQEEVSHIPAVHPGSFRPKC
DENGNYLPLQCYGSIGYCWCVFPNGTEVPNTRSRGHHNCSESLELEDPSSGLGVTKQD
LGPVPM (配列番号 61)

のアミノ酸配列を有するアイソフォーム１（ＮＰ＿００１０２０３３０．１）である。
【０２６１】
一部の実施形態では、ヒトＣＤ７４アイソフォームは、
【０２６２】
【化９７】

MHRRRSRSCREDQKPVMDDQRDLISNNEQLPMLGRRPGAPESKCSRGALYTGFSILVT
LLLAGQATTAYFLYQQQGRLDKLTVTSQNLQLENLRMKLPKPPKPVSKMRMATPLLMQA
LPMGALPQGPMQNATKYGNMTEDHVMHLLQNADPLKVYPPLKGSFPENLRHLKNTME
TIDWKVFESWMHHWLLFEMSRHSLEQKPTDAPPKESLELEDPSSGLGVTKQDLGPVPM
(配列番号 62)

のアミノ酸配列を有するアイソフォーム２（ＮＰ＿００４３４６．１）である。
【０２６３】

本明細書において同じく提供されるのは、一部の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲート（例えば、本明細書に記載の例示的な抗体－薬物コンジュゲートのいずれか）の複数コピーを含む組成物である。一部の実施形態では、組成物中の抗体－薬物コンジュゲートの平均ｐは、約２～約４である。

【０２６４】

本明細書において同じく提供されるのは、一部の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲート（例えば、本明細書に記載の例示的な抗体－薬物コンジュゲートのいずれか）または組成物（例えば、本明細書に記載の例示的な組成物のいずれか）と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物である。

【０２６５】

本明細書においてさらに提供されるのは、一部の実施形態では、記載されたＡＤＣ化合物および組成物のための、例えばがんの処置における、治療的使用である。一部の実施形態では、本開示は、がん（例えば、ＡＤＣの抗体または抗原結合性断片によって標的にされたＣＤ７４抗原を発現するがん）を処置する方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、対象におけるがん細胞集団の拡大を低減または減速する方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、がんを有するか、または有することが疑われる対象が本明細書に開示のＡＤＣ化合物または組成物での処置に応答するかどうか判定する方法を提供する。

【０２６６】

例示的な実施形態は、がんを有するか、または有することが疑われる対象を処置する方法であって、対象に治療有効量の抗体－薬物コンジュゲート、組成物または医薬組成物（例えば、本明細書に開示の例示的な抗体－薬物コンジュゲート、組成物または医薬組成物のいずれか）を投与することを含む方法である。一部の実施形態では、がんは標的抗原ＣＤ７４を発現する。一部の実施形態では、がんは、腫瘍または血液がんである。一部の実施形態では、がんは、乳がん、多発性骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、白血病、リンパ腫、胃がん、急性骨髄性白血病、膀胱がん、脳がん、骨髄がん、子宮頸がん、慢性リンパ性白血病、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞がん、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞もしくはＢ細胞由来のリンパ性悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、骨髄腫、口腔がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、慢性リンパ性白血病、前立腺がん、小細胞肺がんまたは脾臓がんである。一部の実施形態では、がんは、リンパ腫または胃がんである。

【０２６７】

別の例示的な実施形態は、対象における腫瘍の増殖を低減または阻害する方法であって、対象に治療有効量の抗体－薬物コンジュゲート、組成物または医薬組成物（例えば、本明細書に開示の例示的な抗体－薬物コンジュゲート、組成物または医薬組成物のいずれか）を投与することを含む方法である。一部の実施形態では、腫瘍は標的抗原ＣＤ７４を発現する。一部の実施形態では、腫瘍は、乳がん、胃がん、膀胱がん、脳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞がん、黒色腫、口腔がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、前立腺がん、小細胞肺がんまたは脾臓がんである。一部の実施形態では、腫瘍は胃がんである。一部の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲート、組成物または医薬組成物の投与は、腫瘍の増殖を少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％または少なくとも約９９％低減または阻害する。

【０２６８】

別の例示的な実施形態は、対象におけるがん細胞集団の拡大を低減または減速する方法であって、対象に治療有効量の抗体－薬物コンジュゲート、組成物または医薬組成物（例えば、本明細書に開示の例示的な抗体－薬物コンジュゲート、組成物または医薬組成物のいずれか）を投与することを含む方法である。一部の実施形態では、がん細胞集団は標的抗原ＣＤ７４を発現する。一部の実施形態では、がん細胞集団は、腫瘍または血液がんに由来する。一部の実施形態では、がん細胞集団は、乳がん、多発性骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、白血病、リンパ腫、胃がん、急性骨髄性白血病、膀胱がん、脳がん、骨髄がん、子

宮頸がん、慢性リンパ性白血病、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞がん、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞もしくはＢ細胞由来のリンパ性悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、骨髄腫、口腔がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、慢性リンパ性白血病、前立腺がん、小細胞肺がんまたは脾臓がんに由来する。一部の実施形態では、がん細胞集団は、リンパ腫または胃がんに由来する。一部の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲート、組成物または医薬組成物の投与は、がん細胞集団を少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％または少なくとも約９９％低減する。一部の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲート、組成物または医薬組成物の投与は、がん細胞集団の拡大を少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％または少なくとも約９９％減速する。

【０２６９】

別の例示的な実施形態は、がんを有するか、または有することが疑われる対象の処置における使用のための抗体－薬物コンジュゲート、組成物または医薬組成物（例えば、本明細書に開示の例示的な抗体－薬物コンジュゲート、組成物または医薬組成物のいずれか）である。一部の実施形態では、がんは、標的抗原ＣＤ７４を発現する。一部の実施形態では、がんは、腫瘍または血液がんである。一部の実施形態では、がんは、乳がん、多発性骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、白血病、リンパ腫、胃がん、急性骨髄性白血病、膀胱がん、脳がん、骨髄がん、子宮頸がん、慢性リンパ性白血病、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞がん、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞もしくはＢ細胞由来のリンパ性悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、骨髄腫、口腔がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、慢性リンパ性白血病、前立腺がん、小細胞肺がんまたは脾臓がんである。一部の実施形態では、がんは、リンパ腫または胃がんである。

【０２７０】

別の例示的な実施形態は、がんを有するか、または有することが疑われる対象の処置における抗体－薬物コンジュゲート、組成物または医薬組成物（例えば、本明細書に開示の例示的な抗体－薬物コンジュゲート、組成物または医薬組成物のいずれか）の使用である。一部の実施形態では、がんは標的抗原ＣＤ７４を発現する。一部の実施形態では、がんは、腫瘍または血液がんである。一部の実施形態では、がんは、乳がん、多発性骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、白血病、リンパ腫、胃がん、急性骨髄性白血病、膀胱がん、脳がん、骨髄がん、子宮頸がん、慢性リンパ性白血病、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞がん、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞もしくはＢ細胞由来のリンパ性悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、骨髄腫、口腔がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、慢性リンパ性白血病、前立腺がん、小細胞肺がんまたは脾臓がんである。一部の実施形態では、がんは、リンパ腫または胃がんである。

【０２７１】

別の例示的な実施形態は、がんを有するか、または有することが疑われる対象を処置するための医薬の製造方法における抗体－薬物コンジュゲート、組成物または医薬組成物（例えば、本明細書に開示の例示的な抗体－薬物コンジュゲート、組成物または医薬組成物のいずれか）の使用である。一部の実施形態では、がんは標的抗原ＣＤ７４を発現する。一部の実施形態では、がんは、腫瘍または血液がんである。一部の実施形態では、がんは、乳がん、多発性骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、白血病、リンパ腫、胃がん、急性骨髄性白血病、膀胱がん、脳がん、骨髄がん、子宮頸がん、慢性リンパ性白血病、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞がん、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞もしくはＢ細胞由来のリンパ性悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、骨髄腫、口腔がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、慢性リンパ性白血病、前立腺がん、小細胞肺がんまたは脾臓がんである。一部の実施形態では、がんは、リンパ腫または胃がんである。

【０２７２】

別の例示的な実施形態は、対象からの生物学的試料を用意すること；試料を抗体－薬物コンジュゲートと接触させること；および試料中のがん細胞との抗体－薬物コンジュゲートの結合を検出することにより、がんを有するか、または有することが疑われる対象が抗体－薬物コンジュゲート、組成物または医薬組成物（例えば、本明細書に開示の例示的な抗体－薬物コンジュゲート、組成物または医薬組成物のいずれか）での処置に応答するかどうか判定する方法である。一部の実施形態では、試料中のがん細胞は標的抗原ＣＤ７４を発現する。一部の実施形態では、がんは標的抗原ＣＤ７４を発現する。一部の実施形態では、がんは、腫瘍または血液がんである。一部の実施形態では、がんは、乳がん、多発性骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、白血病、リンパ腫、胃がん、急性骨髄性白血病、膀胱がん、脳がん、骨髄がん、子宮頸がん、慢性リンパ性白血病、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞がん、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞もしくはＢ細胞由来のリンパ性悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、骨髄腫、口腔がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、慢性リンパ性白血病、前立腺がん、小細胞肺がんまたは脾臓がんである。一部の実施形態では、がんは、リンパ腫または胃がんである。一部の実施形態では、試料は、組織生検試料、血液試料または骨髄試料である。

【０２７３】

記載されたＡＤＣ化合物および組成物を作製する方法も開示される。例示的な実施形態は、コンジュゲーションを可能にする条件下、Ｍｃｌ－１阻害剤に連結された切断可能なリンカーと抗体または抗原結合性断片を反応させることにより抗体－薬物コンジュゲートを作製する方法である。

【図面の簡単な説明】

【０２７４】

【図１Ａ】ＤＬＢＣＬ細胞系におけるＣＤ７４－Ｌ７－Ｐ１およびＰ１ペイロードのｉｎｖｉｔｒｏ活性（ＣＴＧ　７２時間）を示す図である。

【図１Ｂ】ＤＬＢＣＬ細胞系におけるＣＤ７４－Ｌ７－Ｐ１、ＩｇＧ－Ｌ７－Ｐ１およびＰ１ペイロードのｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性（ＣＴＧ　７２時間）を示す図である。

【図２】Ｍｏｎｏｍａｃ１細胞系における様々なＣＤ７４　ＡＤＣおよび対応するペイロードのｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性（ＣＴＧ　７２時間）を示す図である。

【図３】ＫＭＳ－２１ＢＭ、ＫＭＳ－２０、ＭＯＮＯ－ＭＡＣ－１、ＮＯＭＯ－１、Ｋａｓｕｍｉ－６およびＥＯＬ－１を含む内因性がん細胞系に対するＣＤ７４　ＭＣＬ－１抗体薬物コンジュゲートＣＤ７４－Ｌ７－Ｐ１、アイソタイプＩｇＧ－Ｌ７－Ｐ１　ＡＤＣ、およびＭＣＬ－１遊離ペイロードＰ１のｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性を示す図である。

【図４】ＭＯＮＯ－ＭＡＣ－１、ＮＯＭＯ－１およびＥＯＬ－１に対する単独の、またはベネトクラクスと組み合わせたＣＤ７４　ＭＣＬ－１抗体薬物コンジュゲートＣＤ７４－Ｌ５－Ｐ１、アイソタイプＩｇＧ－Ｌ５－Ｐ１　ＡＤＣ、およびＭＣＬ－１遊離ペイロードＰ１のｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性を示す図である。

【図５】ＭＯＮＯ－ＭＡＣ－１、ＮＯＭＯ－１およびＥＯＬ－１に対する単独の、または化合物Ａ１と組み合わせたＣＤ７４　ＭＣＬ－１抗体薬物コンジュゲートＣＤ７４－Ｌ５－Ｐ１、アイソタイプＩｇＧ－Ｌ５－Ｐ１　ＡＤＣ、およびＭＣＬ－１遊離ペイロードＰ１のｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性を示す図である。

【図６】単独の、またはベネトクラクス（５０ｍｐｋ、４ＯＮ／３ＯＦＦ／４ＯＮ　ＰＯ投与）（ｎ＝６）と組み合わせたＩｇＧ１－リンカー－ペイロードＦｃサイレント、抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレントおよび抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント＿Ｌ５－Ｐ１（３０ｍｇ／ｋｇ、ＩＶ投与１回）での処置時のＮｏｍｏ１を移植した雌ＳＣＩＤマウスの腫瘍体積（$mm^3$）を示す図である。三角形および菱形は、それぞれベネトクラクスおよび抗体の処置スケジュールを示す。

【図７】単独の、またはベネトクラクス（５０ｍｐｋ、４ＯＮ／３ＯＦＦ／４ＯＮ　ＰＯ投与）（ｎ＝６）と組み合わせたＩｇＧ１－リンカー－ペイロードＦｃサイレント、抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレントおよび抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント＿Ｌ５－Ｐ１（３０ｍｇ／ｋｇ、ＩＶ投与１回）での処置時のＮｏｍｏ１を移植した雌Ｓ

ＣＩＤマウスの体重減少の％を示す図である。
【図８】単独の、またはベネトクラクス（５０ｍｐｋ、４ＯＮ／３ＯＦＦ／４ＯＮ　ＰＯ投与）（ｎ＝６）と組み合わせたＩｇＧ１－リンカー－ペイロードＦｃサイレント、抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレントおよび抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント＿Ｌ５－Ｐ１（３０ｍｇ／ｋｇ、ＩＶ投与１回）での処置時のＫａｒｐａｓ４２２を移植した雌ＮＳＧマウスの腫瘍体積（$mm^3$）を示す図である。三角形および菱形は、それぞれベネトクラクスおよび抗体の処置スケジュールを示す。
【図９】単独の、またはベネトクラクス（５０ｍｐｋ、４ＯＮ／３ＯＦＦ／４ＯＮ　ＰＯ投与）（ｎ＝６）と組み合わせたＩｇＧ１－リンカー－ペイロードＦｃサイレント、抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレントおよび抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント＿Ｌ５－Ｐ１（３０ｍｇ／ｋｇ、ＩＶ投与１回）での処置時のＫａｒｐａｓ４２２を移植した雌ＮＳＧマウスの体重減少の％を示す図である。
【図１０】単独の、またはベネトクラクス（５０ｍｐｋ、２ＯＮ／２ＯＦＦ／５ＯＮ／２ＯＦＦ／４ＯＮ　ＰＯ投与）（ｎ＝６）と組み合わせたＩｇＧ１－リンカー－ペイロードＦｃサイレント、抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレントおよび抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント＿Ｌ５－Ｐ１（３０ｍｇ／ｋｇ、ＩＶ投与１回）での処置時のＭｏｎｏｍａｃ１を移植した雌ＳＣＩＤマウスの腫瘍体積（$mm^3$）を示す図である。三角形および菱形は、それぞれベネトクラクスおよび抗体の処置スケジュールを示す。
【図１１】単独の、またはベネトクラクス（５０ｍｐｋ、２ＯＮ／２ＯＦＦ／５ＯＮ／２ＯＦＦ／４ＯＮ　ＰＯ投与）（ｎ＝６）と組み合わせたＩｇＧ１－リンカー－ペイロードＦｃサイレント、抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレントおよび抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント＿Ｌ５－Ｐ１（３０ｍｇ／ｋｇ、ＩＶ投与１回）での処置時のＭｏｎｏｍａｃ１を移植した雌ＳＣＩＤマウスの体重減少の％を示す図である。
【図１２】様々な対照群と共に、ベネトクラクスと組み合わせたＣＤ７４－Ｌ５－Ｐ１　Ｆｃサイレントでの処置時のＥＯＬ１ヒト急性骨髄性（好酸球性）白血病を異種移植した雌ＳＣＩＤマウスの腫瘍体積（$mm^3$）を示す図である。
【図１３】様々な対照群と共に、ベネトクラクスと組み合わせたＣＤ７４－Ｌ５－Ｐ１　Ｆｃサイレントでの処置時のＥＯＬ１ヒト急性骨髄性（好酸球性）白血病を異種移植した雌ＳＣＩＤマウスの体重減少の％を示す図である。
【図１４】ＣＤ７４－ＡＤＣおよび異なるリンカーペイロード（Ｌ５－Ｐ１、Ｌ３０－Ｐ１、Ｌ３１－Ｐ１、Ｌ３２－Ｐ１、Ｌ３３－Ｐ１およびＬ３４－Ｐ１）での処置時のＥＯＬ１ヒト急性骨髄性（好酸球性）白血病を異種移植した雌ＳＣＩＤマウスの腫瘍体積（$mm^3$）を示す図である。
【図１５】ＣＤ７４－ＡＤＣおよび異なるリンカーペイロード（Ｌ５－Ｐ１、Ｌ３０－Ｐ１、Ｌ３１－Ｐ１、Ｌ３２－Ｐ１、Ｌ３３－Ｐ１およびＬ３４－Ｐ１）での処置時のＥＯＬ１ヒト急性骨髄性（好酸球性）白血病を異種移植した雌ＳＣＩＤマウスの体重減少の％を示す図である。
【図１６】細菌トランスグルタミナーゼ（ＢＴＧ）を使用する例示的な部位特異的抗体コンジュゲーションを示す図である。
【発明を実施するための形態】
【０２７５】
開示される組成物および方法は、本開示の一部を形成する添付の図面と関連させた以下の詳細な説明への参照によって、より容易に理解することができる。
【０２７６】
本文全体にわたり、本記載は組成物および組成物を使用する方法に言及する。本開示が組成物に関連する特性または実施形態を説明または特許請求する場合、そのような特性または実施形態は、組成物を使用する方法に等しく使用可能である。同様に、本開示が組成物を使用する方法に関連する特性または実施形態を説明または特許請求する場合、そのような特性または実施形態は、組成物に等しく使用可能である。
【０２７７】

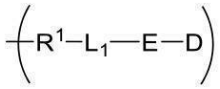
値の範囲が表現される場合、これは範囲内の任意の特定の値を使用する実施形態を含む。さらに、範囲内で述べられる値への言及は、その範囲内の各およびあらゆる値を含む。すべての範囲は、それらの端点を含み、組合せ可能である。同様に、値が近似として表現されるとき、先行詞「約」を使用することによって、特定の値が別の実施形態を形成することが理解される。特定の数値への言及は、文脈上別段に明記されていない限り、少なくともその特定の値を含む。「または」の使用は、その使用の特定の文脈上別段に記されていない限り、「および／または」を意味することとなる。本明細書で引用されているすべての引用文献は、任意の目的のために参照により組み込まれる。参照と本明細書とが矛盾する場合、本明細書が優先される。

【０２７８】

本明細書の文脈上別段に示されない限り、例えば接続の特定の点を表す記号の不在下で、構造または構造の断片が描かれる場合、それ自体またはＡＤＣの他の構成成分へ結合させて使用することができ、これは任意の方向で、例えば抗体を化学的部分、例えばリンカー－薬物に任意の好適な結合点で結合させて、使用することができる。しかし示される場合、ＡＤＣの構成成分は、所与の式において示される方向で結合している。例えば式（１）がＡｂ－（Ｌ－Ｄ）$_p$として説明され、群「－（Ｌ－Ｄ）」が

【０２７９】

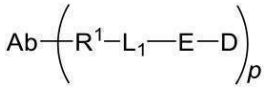
【化９８】



として説明される場合、式（１）の緻密な構造は

【０２８０】

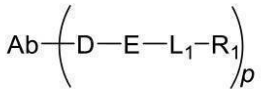
【化９９】



である。これは

【０２８１】

【化１００】



ではない。

【０２８２】

明瞭にするために、別個の実施形態の文脈において本明細書で記載される、開示される組成物および方法のある特定の特性はまた、単一の実施形態において組み合わせて提供されてもよいことが諒解される。逆に、簡潔にするために、単一の実施形態の文脈において記載される、開示される組成物および方法の様々な特性はまた、別個にもしくは任意の部分組合せにおいて提供されてもよい。

【０２８３】

本出願全体にわたり使用される場合、抗体薬物コンジュゲートは、「標的抗原／抗体－リンカー－ペイロード」という一般形式の命名規則を使用して特定することができる。例のみとして、抗体薬物コンジュゲートが「標的Ｘ－Ｌ０－Ｐ０」と称される場合、そのようなコンジュゲートは、標的Ｘに結合する抗体、Ｌ０と命名されるリンカーおよびＰ０と命名されるペイロードを含むであろう。あるいは、抗体薬物コンジュゲートが「抗標的Ｘ

－Ｌ０－Ｐ０」と称される場合、そのようなコンジュゲートは、標的Ｘに結合する抗体、Ｌ０と命名されるリンカーおよびＰ０と命名されるペイロードを含むであろう。あるいは、抗体薬物コンジュゲートが「ＡｂＸ－Ｌ０－Ｐ０」と称される場合、そのようなコンジュゲートは、ＡｂＸと命名される抗体、Ｌ０と命名されるリンカーおよびＰ０と命名されるペイロードを含むであろう。非特異的アイソタイプ対照抗体を含む対照抗体薬物コンジュゲートは、「アイソタイプ対照ＩｇＧ１－Ｌ０－Ｐ０」または「ＩｇＧ１－Ｌ０－Ｐ０」として言及されることがある。

【０２８４】

本明細書で示される任意の式は、化合物の標識されていない形態ならびに同位体で標識された形態を表すことも意図されている。同位体で標識された化合物は、１つまたは複数の原子が選択された原子量または質量数を有する原子により置換されていることを除いて、本明細書で示される式により表される構造を有する。本発明の化合物中に組み入れることのできる同位体には、例えば水素、炭素、窒素、酸素、フッ素および塩素の同位体、例えば$^{3}$Ｈ、$^{11}$Ｃ、$^{13}$Ｃ、$^{14}$Ｃ、$^{15}$Ｎ、$^{18}$Ｆおよび$^{36}$Ｃｌが挙げられる。したがって、本開示は、例えば、放射性同位体、例えば$^{3}$Ｈおよび$^{14}$Ｃを含む上述の同位体のいずれかの１つまたは複数を組み込む化合物、またはその中に非放射性同位体、例えば$^{2}$Ｈおよび$^{13}$Ｃが存在するものを含むことを理解されたい。そのような同位体で標識された化合物は、代謝試験（$^{14}$Ｃを用いる）、反応動力学試験（例えば$^{2}$Ｈまたは$^{3}$Ｈを用いる）、検出もしくはイメージング技術、例えば薬物もしくは物質の組織分布アッセイを含む陽電子放射断層撮影（ＰＥＴ）もしくは単一光子放射断層撮影（ＳＰＥＣＴ）において、または患者の放射線処置において、有用である。特に、$^{18}$Ｆまたは標識された化合物は、ＰＥＴまたはＳＰＥＣＴ試験に特に望ましいことがある。同位体で標識された化合物は、一般的に、当業者に公知の従来の技術により、例えば以前採用された標識されていない試薬の代わりに適切な同位体で標識された試薬を使用して、調製することができる。

【０２８５】

定義

記載の態様に関する様々な用語が、本明細書および特許請求の範囲の全体にわたり使用される。そのような用語は、特に断りのない限り、当該技術分野における通常の意味を与えられることとなる。他の具体的に定義された用語は、本明細書で提供される定義と一致する方法で解釈されることとなる。

【０２８６】

本明細書で使用される場合、単数形「１つの」（「ａ」、「ａｎ」）および「その」（「ｔｈｅ」）は、文脈上別段に記されていない限り、複数形を含む。「含む（comprising）」、「有する」、「化学式のものである」におけるような「のものである」、「含む（including）」および「含有する」という用語は、特に断りのない限り、オープンな用語（すなわち「限定されるものではないが、含む」を意味する）と解釈される。加えて、「含む（comprising）」または別のオープンエンドの用語が一実施形態において使用される場合はいつでも、同じ実施形態を中間的な用語「から本質的になる」またはクローズな用語「からなる」を使用してより狭く特許請求することができることを理解されたい。

【０２８７】

「約」または「およそ」という用語は、数値および範囲の文脈において使用される場合、本明細書に含有される教示から当業者に明らかであるような、実施形態を意図されているように行うことができるような、列挙された値または範囲に近似するかまたはそれに近い値または範囲を指す。一部の実施形態では、約は、数量のプラスまたはマイナス２０％、１５％、１０％、５％、１％、０．５％または０．１％を意味する。一実施形態では、「約」という用語は、特定の値よりも１０％多いかまたは少ない値の範囲を指す。別の実施形態では、「約」という用語は、特定の値よりも５％多いかまたは少ない値の範囲を指す。別の実施形態では、「約」という用語は、特定の値よりも１％多いかまたは少ない値の範囲を指す。

【０２８８】

「抗体－薬物コンジュゲート」、「抗体コンジュゲート」、「コンジュゲート」、「イムノコンジュゲート」および「ＡＤＣ」という用語は互換的に使用され、１つまたは複数の抗体または抗原結合性断片と連結する１つまたは複数の治療化合物（例えばＭｃｌ－１阻害剤）を指す。一部の実施形態では、ＡＤＣは、一般式：Ａｂ－（Ｌ－Ｄ）ｐ（式１）（式中、Ａｂ＝抗体または抗原結合性断片、Ｌ＝リンカー部分、Ｄ＝薬物部分（例えばＭｃｌ－１阻害剤薬物部分）およびｐ＝抗体または抗原結合性断片あたりの薬物部分の数である）により定義される。Ｍｃｌ－１阻害剤薬物部分を含むＡＤＣでは、「ｐ」は、抗体または抗原結合性断片に連結したＭｃｌ－１阻害剤化合物の数を指す。

【０２８９】

「抗体」という用語は、最も広い意味で、免疫グロブリン分子の可変領域中の少なくとも１つの抗原認識部位を通して、標的、例えばタンパク質、ポリペプチド、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質または上記の組合せを認識し特異的に結合する、免疫グロブリン分子を指す。抗体は、ポリクローナルもしくはモノクローナルの、複数鎖もしくは単鎖の、または無傷免疫グロブリンであることができ、天然供給源または組換え供給源に由来することができる。「無傷」抗体は、典型的に、ジスルフィド結合により相互接続されている少なくとも２つの重（Ｈ）鎖および２つの軽（Ｌ）鎖を含む糖タンパク質である。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書でＶＨと略される）および重鎖定常領域から構成される。重鎖定常領域は、３つのドメイン、ＣＨ１、ＣＨ２およびＣＨ３を含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書でＶＬと略される）および軽鎖定常領域から構成される。軽鎖定常領域は、１つのドメイン、ＣＬから構成される。ＶＨおよびＶＬ領域は、フレームワーク領域（ＦＲ）と名付けられるより保存的な領域が介在する、相補性決定領域（ＣＤＲ）と名付けられる超可変性の領域にさらに細分することができる。各ＶＨおよびＶＬは、以下の順序：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４でアミノ末端からカルボキシル末端へと配列される、３つのＣＤＲおよび４つのＦＲから構成される。重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。抗体の定常領域は、免疫系の様々な細胞（例えばエフェクター細胞）および古典的補体系の第１の構成成分（Ｃ１ｑ）を含む宿主組織または因子への、免疫グロブリンの結合を媒介することができる。抗体は、モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ化抗体（camelised antibody）またはキメラ抗体であることができる。抗体は、任意のアイソタイプ（例えばＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡおよびＩｇＹ）、クラス（例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１およびＩｇＡ２）またはサブクラスのものであることができる。抗体は、無傷抗体またはその抗原結合性断片であることができる。

【０２９０】

「抗体断片」または「抗原結合性断片」または「機能性抗体断片」という用語は、本明細書で使用される場合、抗原（例えばＣＤ７４）のエピトープと特異的に相互作用する（例えば結合、立体障害、安定化／不安定化、空間的分布により）能力を保持する少なくとも１つの抗体の部分を指す。抗原結合性断片は、抗原発現細胞中に内在化する能力も保持することができる。一部の実施形態では、抗原結合性断片は、免疫エフェクター活性も保持する。抗体、抗体断片、抗原結合性断片等の用語は、より大きな巨大分子、例えばＡＤＣの文脈における抗体由来の結合ドメインの使用を包含することを意図されている。全長抗体の断片は、全長抗体の抗原結合機能を行うことができることが示されている。抗体断片の例には、限定されるものではないが、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ断片、ｓｃＦｖ抗体断片、ジスルフィド連結したＦｖｓ（ｓｄＦｖ）、ＶＨおよびＣＨ１ドメインからなるＦｄ断片、線状抗体、単一ドメイン抗体、例えばｓｄＡｂ（ＶＬまたはＶＨのいずれか）、ラクダＶＨＨドメイン、抗体断片、例えばヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結された２つのＦａｂ断片を含む二価の断片から形成された多重特異性抗体、ならびに抗体の単離されたＣＤＲまたは他のエピトープ結合断片が挙げられる。抗原結合性断片は、単一ドメイン抗体、マキシボディ、ミニボディ、ナノボディ、イントラボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、二重特異性または多重特異性抗体構築物、ＡＤＣ、ｖ－ＮＡＲおよびｂｉｓ－ｓｃＦｖ中に組み込むこともできる（例えば、Holliger

and Hudson (2005) Nat Biotechnol. 23(9):1126-36を参照されたい）。抗原結合性断片は、ポリペプチドをベースとする足場、例えばフィブロネクチンＩＩＩ型（Ｆｎ３）中に移植することもできる（フィブロネクチンポリペプチドミニボディを説明する米国特許第６，７０３，１９９号明細書を参照されたい）。「ｓｃＦｖ」という用語は、軽鎖の可変領域を含む少なくとも１つの抗原結合性断片および重鎖の可変領域を含む少なくとも１つの抗原結合性断片を含む融合タンパク質を指し、ここで軽鎖および重鎖可変領域は、例えば合成リンカー、例えば短い可撓性のポリペプチドリンカーを介して連続して連結され、単一鎖ポリペプチドとして発現することが可能であり、ここでｓｃＦｖは、それが由来する無傷抗体の特異性を保持する。指定のない限り、ｓｃＦｖは、ＶＬおよびＶＨ可変領域をいずれかの順序で有することができ、例えばポリペプチドのＮ末端およびＣ末端に対して、ｓｃＦｖはＶＬ－リンカー－ＶＨを含むことができるか、またはＶＨ－リンカー－ＶＬを含むことができる。抗原結合性断片は当業者に公知の従来の技術を使用して得られ、結合断片は、無傷抗体と同じ方法で、有用性（例えば結合親和性、内在化）についてスクリーニングされる。抗原結合性断片は、例えば、無傷タンパク質の切断、例えばプロテアーゼまたは化学的切断により調製することができる。

【０２９１】

「相補性決定領域」または「ＣＤＲ」という用語は、本明細書で使用される場合、抗原特異性および結合親和性を付与する抗体可変領域中のアミノ酸の配列を指す。例えば一般的に、各重鎖可変領域中には３つのＣＤＲ（例えばＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）、各軽鎖可変領域中には３つのＣＤＲ（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）が存在する。所与のＣＤＲの正確なアミノ酸配列境界は、Kabat et al. (1991) “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD（「Ｋａｂａｔ」番号付けスキーム）；Al-Lazikani et al. (1997) J Mol Biol. 273(4):927-48（「Ｃｈｏｔｈｉａ」番号付けスキーム）；ＩｍＭｕｎｏＧｅｎＴｉｃｓ（ＩＭＧＴ）番号付け（Lefranc (2001) Nucleic Acids Res. 29(1):207-9; Lefranc et al. (2003) Dev Comp Immunol. 27(1):55-77)（「ＩＭＧＴ」番号付けスキーム）により記載されるものを含む多数の周知のスキームのいずれか、またはそれらの組合せを使用して決定することができる。所与のＣＤＲ領域（例えばＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、ＨＣ　ＣＤＲ３、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２またはＬＣ　ＣＤＲ３）についての組み合わされたＫａｂａｔおよびＣｈｏｔｈｉａ番号付けスキームでは、一部の実施形態では、ＣＤＲは、Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲの一部と定義されたアミノ酸残基と共に、Ｋａｂａｔ　ＣＤＲの一部と定義されるアミノ酸残基に対応する。本明細書で使用される場合、「Ｃｈｏｔｈｉａ」番号付けスキームにより定義されたＣＤＲは、「超可変ループ」と称される場合もある。

【０２９２】

一部の実施形態では、Ｋａｂａｔの下で、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）中のＣＤＲアミノ酸残基は、３１～３５（ＨＣＤＲ１）（例えば３５位の後の挿入）、５０～６５（ＨＣＤＲ２）および９５～１０２（ＨＣＤＲ３）と番号付けられ；軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）中のＣＤＲアミノ酸残基は、２４～３４（ＬＣＤＲ１）（例えば２７位の後の挿入）、５０～５６（ＬＣＤＲ２）および８９～９７（ＬＣＤＲ３）と番号付けられる。一部の実施形態では、Ｃｈｏｔｈｉａの下で、ＶＨ中のＣＤＲアミノ酸は、２６～３２（ＨＣＤＲ１）（例えば３１位の後の挿入）、５２～５６（ＨＣＤＲ２）および９５～１０２（ＨＣＤＲ３）と番号付けられ；ＶＬ中のアミノ酸残基は、２６～３２（ＬＣＤＲ１）（例えば３０位の後の挿入）、５０～５２（ＬＣＤＲ２）および９１～９６（ＬＣＤＲ３）と番号付けられる。ＫａｂａｔおよびＣｈｏｔｈｉａの両方のＣＤＲ定義を組み合わせることにより、一部の実施形態では、ＣＤＲは、例えばヒトＶＨ中のアミノ酸残基２６～３５（ＨＣＤＲ１）、５０～６５（ＨＣＤＲ２）および９５～１０２（ＨＣＤＲ３）およびヒトＶＬ中のアミノ酸残基２４～３４（ＬＣＤＲ１）、５０～５６（ＬＣＤＲ２）および８９～９７（ＬＣＤＲ３）を含むかまたはそれからなる。一部の実施形態では、ＩＭＧＴの下で、ＶＨ中のＣＤＲアミノ酸残基は、およそ２６～３５（ＣＤＲ１）、５１～５７（ＣＤＲ２）

および９３～１０２（ＣＤＲ３）と番号付けられ、ＶＬ中のＣＤＲアミノ酸残基は、およそ２７～３２（ＣＤＲ１）、５０～５２（ＣＤＲ２）および８９～９７（ＣＤＲ３）と番号付けられる。一部の実施形態では、ＩＭＧＴの下で、抗体のＣＤＲ領域は、プログラムＩＭＧＴ／Ｄｏｍａｉｎ　Ｇａｐ　Ａｌｉｇｎを使用して決定することができる。

【０２９３】

「モノクローナル抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、実質的に相同な抗体の集団から得られた抗体を指し、すなわち集団を構成する個々の抗体は、少量で生じることのある天然に存在する突然変異の可能性を除き、同一である。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、単一の抗原エピトープに対するものである。対照的に、従来の（ポリクローナル）抗体製剤には、典型的に、異なるエピトープに対する（またはそれに特異的な）多くの抗体が挙げられる。修飾語句「モノクローナル」は、実質的に相同な抗体の集団から得られるような抗体の特性を表し、任意の特定の方法による必要とされる抗体の作製としては解釈されない。例えば、本開示により使用されることとなるモノクローナル抗体は、例えば、Kohler et al. (1975) Nature 256:495により最初に記載されたハイブリドーマ法により作製することができ、または組換えＤＮＡ法（例えば米国特許第４，８１６，５６７号明細書を参照されたい）により作製することができる。モノクローナル抗体は、例えば、Clackson et al. (1991)Nature352:624-8、およびMarks et al. (1991)J Mol Biol.222:581-97において記載された技術を使用して、ファージ抗体ライブラリーから単離することもできる。この用語は、単一分子組成物の抗体分子の製剤も含む。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープについての単一の結合特異性および親和性を示す。

【０２９４】

本明細書で記載されるモノクローナル抗体は、非ヒト、ヒト、またはヒト化であることができる。この用語は「キメラ」抗体を具体的に含み、ここで重鎖および／または軽鎖の部分は、特定の種に由来するかまたは特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する対応する抗体中の配列と同一または相同であり、一方で鎖の残部は別の種に由来するかまたは別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の、ならびにこれらが標的抗原と特異的に結合する、および／または所望の生物活性を示す限り、そのような抗体の断片中の、対応する配列と同一であるかまたは相同である。

【０２９５】

「ヒト抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、ヒトにより産生される抗体またはヒトにより産生される抗体のアミノ酸配列を有する抗体を指す。この用語は、フレームワークおよびＣＤＲ領域の両方がヒト由来の配列に由来する可変領域を有する抗体を含む。さらに抗体が定常領域を含有する場合、定常領域も、そのようなヒト配列、例えばヒト生殖細胞系配列、またはヒト生殖細胞系配列の突然変異バージョン、またはKnappik et al. ((2000) J Mol Biol. 296(1):57-86)において記載されるようなヒトフレームワーク配列分析に由来するコンセンサスフレームワーク配列を含有する抗体に由来する。免疫グロブリン可変ドメイン、例えばＣＤＲの構造および位置は、周知の番号付けスキーム、例えばＫａｂａｔ番号付けスキーム、Ｃｈｏｔｈｉａ番号付けスキーム、またはＫａｂａｔとＣｈｏｔｈｉａとの組合せ、および／またはＩｍＭｕｎｏＧｅｎＴｉｃｓ（ＩＭＧＴ）番号付けを使用して定義することができる。本発明のヒト抗体は、ヒト配列によりコードされていないアミノ酸残基（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏのランダムまたは部位特異的突然変異誘発により、もしくはｉｎ　ｖｉｖｏの体細胞突然変異により誘発される突然変異、または安定性または作製を促進するための保存的置換）を含むことができる。しかし、「ヒト抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、他の哺乳動物種、例えばマウスの生殖細胞系に由来するＣＤＲ配列がヒトフレームワーク配列に移植されている抗体を含むことは意図されない。

【０２９６】

「組換えヒト抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、組換え手段により調製、発現、生成または単離されるヒト抗体、例えば、ヒト免疫グロブリン遺伝子についての

トランスジェニックもしくはトランス染色体である動物（例えばマウス）またはそれから調製されたハイブリドーマから単離された抗体、ヒト抗体を発現するように形質転換された宿主細胞、例えばトランスフェクトーマから単離された抗体、組換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリーから単離された抗体、および他のＤＮＡ配列へのヒト免疫グロブリン遺伝子配列のすべてまたは一部のスプライシングを伴う任意の他の手段により調製、発現、生成または単離される抗体を指す。そのような組換えヒト抗体は、フレームワークおよびＣＤＲ領域がヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列に由来する可変領域を有する。しかし、一部の実施形態では、そのような組換えヒト抗体は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏの突然変異誘発（または、ヒトＩｇ配列についてのトランスジェニック動物が使用される場合、ｉｎ　ｖｉｖｏの体細胞突然変異誘発）を受けることができ、よって、組換え抗体のＶＨおよびＶＬ領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖細胞系ＶＨおよびＶＬ配列に由来し関連する一方で、ｉｎ　ｖｉｖｏのヒト抗体生殖細胞系レパートリー中に天然に存在しないであろう配列である。

【０２９７】

「キメラ抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、免疫グロブリン分子のアミノ酸配列が２つ以上の種に由来する抗体を指す。一部の事例では、重鎖および軽鎖の両方の可変領域は、所望の特異性、親和性および活性を有する１つの種に由来する抗体の可変領域に対応し、一方で定常領域は、別の種（例えばヒト）の種における免疫反応を最小化するために、後者の種に由来する抗体と相同である。

【０２９８】

本明細書で使用される場合、「ヒト化抗体」は、非ヒト（例えばマウス）抗体およびヒト抗体からの配列を含有する抗体の形態を指す。そのような抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含有するキメラ抗体の一種である。一般に、ヒト化抗体は、すべてまたは実質的にすべての超可変ループが非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、すべてまたは実質的にすべてのフレームワーク（ＦＲ）領域がヒト免疫グロブリン配列のものである、実質的にすべての少なくとも１つ、典型的には２つの可変ドメインを含むこととなる。ヒト化抗体は、必要に応じて、典型的にはヒト免疫グロブリンのものである免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部も含むこととなる。ヒト化抗体は、抗体特異性、親和性および／または活性を改良および最適化するために、Ｆｖフレームワーク領域および／または置換された非ヒト残基中のいずれかにおける残基の置換によりさらに修飾することができる。

【０２９９】

「Ｆｃ領域」という用語は、本明細書で使用される場合、ＣＨ３、ＣＨ２および抗体の定常ドメインのヒンジ領域の少なくとも一部を含むポリペプチドを指す。必要に応じて、Ｆｃ領域は、一部の抗体クラスにおいて存在するＣＨ４ドメインを含むことができる。Ｆｃ領域は、抗体の定常ドメインのヒンジ領域全体を含むことができる。一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片は、抗体のＦｃ領域およびＣＨ１領域を含む。一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片は、抗体のＦｃ領域およびＣＨ３領域を含む。一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片は、抗体のＦｃ領域、ＣＨ１領域および定常ドメインからのカッパ／ラムダ領域を含む。一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片は、定常領域、例えば重鎖定常領域および／または軽鎖定常領域を含む。一部の実施形態では、そのような定常領域は野生型定常領域と比較して修飾される。すなわち、ポリペプチドは、３つの重鎖定常ドメイン（ＣＨ１、ＣＨ２、またはＣＨ３）および／または軽鎖定常領域ドメイン（ＣＬ）の１つまたは複数に対する変更または修飾を含むことができる。修飾の例には、１つまたは複数のドメイン中の１つまたは複数のアミノ酸の付加、欠失または置換が挙げられる。そのような変更は、エフェクター機能、半減期等を最適化するために含められてもよい。

【０３００】

「内在化」は、抗体または抗原結合性断片への言及において本明細書で使用される場合、細胞に結合する際に細胞の脂質二重膜を通過して、内部の区画、好ましくは細胞中の分

解性の区画へと取り込まれる（すなわち「内在化する」）ことが可能な抗体または抗原結合性断片を指す。例えば、抗ＨＥＲ２抗体の内在化は、細胞膜上のＨＥＲ２と結合した後に細胞中に取り込まれることが可能であるものである。一部の実施形態では、本明細書で開示されるＡＤＣ中で使用される抗体または抗原結合性断片は、細胞表面抗原（例えばＣＤ７４）を標的とし、内在化抗体または内在化抗原結合性断片である（すなわち、ＡＤＣは、抗原結合後に細胞膜を通って移行する）。一部の実施形態では、内在化抗体または抗原結合性断片は、細胞表面上の受容体に結合する。細胞膜上の受容体を標的とする内在化抗体または内在化抗原結合性断片は、受容体媒介性エンドサイトーシスを誘発することができる。一部の実施形態では、内在化抗体または内在化抗原結合性断片は、受容体媒介性エンドサイトーシスを介して細胞中に取り込まれる。

【０３０１】

「非内在化」は、抗体または抗原結合性断片への言及において本明細書で使用される場合、細胞に結合する際に細胞表面に留まる抗体または抗原結合性断片を指す。一部の実施形態では、本明細書で開示されるＡＤＣ中で使用される抗体または抗原結合性断片は、細胞表面抗原を標的とし、非内在化抗体または非内在化抗原結合性断片である（すなわち、ＡＤＣは、抗原結合後に細胞表面に留まり、細胞膜を通って移行しない）。一部の実施形態では、非内在化抗体または抗原結合性断片は、非内在化受容体または他の細胞表面抗原に結合する。代表的な非内在化細胞表面抗原には、限定されるものではないが、ＣＡ１２５およびＣＥＡが挙げられ、非内在化抗原標的に結合する抗体も当該技術分野において公知である（例えばBast et al. (1981) J Clin Invest. 68(5):1331-7；Scholler and Urban (2007) Biomark Med. 1(4):513-23；およびBoudousq et al. (2013) PLoS One 8(7):e69613を参照されたい）。

【０３０２】

「結合特異性」という用語は、本明細書で使用される場合、個々の抗体または抗原結合断片が異なる抗原決定基にわたり１つの抗原決定基と優先的に反応する能力を指す。特異度は、抗体または断片が異なる抗原決定基にわたり１つの抗原決定基に優先的に結合する程度を示す。また、本明細書で使用される場合、「特異的」、「特異的に結合する（specifically binds）」および「特異的に結合する（binds specifically）」という用語は、タンパク質の異種集団および他の生物製剤中の、抗体または抗原結合性断片（例えば抗ＣＤ７４抗体）と標的抗原（例えばＣＤ７４）との間の結合反応を指す。抗体は、所与の状態の設定下で、適切な抗原への結合と無関係な抗原または抗原混合物への結合とを比較することにより、結合の特異性について試験することができる。抗体が、無関係な抗原または抗原混合物よりも少なくとも２倍、５倍、７倍、１０倍以上の親和性で適切な抗原に結合する場合、これは特異的であると考えられる。「特異的抗体」または「標的特異的抗体」は、標的抗原（例えばＣＤ７４）にのみ結合するが、他の抗原には結合しない（または最小の結合を示す）ものである。一部の実施形態では、標的抗原（例えばＣＤ７４）に特異的に結合する抗体または抗原結合性断片は、１ｘ１０$^{-6}$Ｍ未満、１ｘ１０$^{-7}$Ｍ未満、１ｘ１０$^{-8}$Ｍ未満、１ｘ１０$^{-9}$Ｍ未満、１ｘ１０$^{-10}$Ｍ未満、１ｘ１０$^{-11}$Ｍ未満、１ｘ１０$^{-12}$Ｍまたは１ｘ１０$^{-13}$Ｍ未満の$K_D$を有する。一部の実施形態では、$K_D$は１ｐＭ～５００ｐＭである。一部の実施形態では、$K_D$は、５００ｐＭ～１μＭ、１μＭ～１００ｎＭまたは１００ｍＭ～１０ｎＭの間である。

【０３０３】

「親和性」という用語は、本明細書で使用される場合、単一の抗原部位での抗体と抗原との間の相互作用の強さを指す。理論により拘束されるものではないが、各抗原結合部位中、抗体の可変領域「アーム」は、弱い非共有結合力を通して抗原と無数の部位で相互作用し、相互作用が多いほど、典型的に親和性はより強くなる。抗体の結合親和性は、抗原決定基と抗体の結合部位との間で働く誘引力と反発力との和である。

【０３０４】

「$k_{on}$」または「$k_a$」という用語は、抗体／抗原複合体を形成するための抗体の抗原への会合についての結合速度定数（on-rate constant）を指す。この速度は、標準アッセ

イ、例えば表面プラズモン共鳴、バイオレイヤー干渉法またはＥＬＩＳＡアッセイを使用して決定することができる。

【０３０５】

「$k_{off}$」または「$k_d$」という用語は、抗体／抗原複合体からの抗体の解離についての解離速度定数（off-rate constant）を指す。この速度は、標準アッセイ、例えば表面プラズモン共鳴、バイオレイヤー干渉法またはＥＬＩＳＡアッセイを使用して決定することができる。

【０３０６】

「$K_D$」という用語は、特定の抗体－抗原相互作用の平衡解離定数を指す。$K_D$は、$k_a$／$k_d$により算出される。この速度は、標準アッセイ、例えば表面プラズモン共鳴、バイオレイヤー干渉法またはＥＬＩＳＡアッセイを使用して決定することができる。

【０３０７】

「エピトープ」という用語は、抗体（または抗原結合性断片）により認識され特異的に結合されることが可能な抗原の部分を指す。エピトープ決定基は、一般的に、アミノ酸または炭水化物または糖側鎖のような分子の化学的に活性な表面群からなり、特定の三次元構造特性および特定の電荷特性を有することができる。抗原がポリペプチドである場合、エピトープは連続的なアミノ酸またはポリペプチドの三次フォールディングにより並列した非連続的なアミノ酸から形成されることができる。エピトープは「線状」または「立体構造」であることができる。立体構造エピトープと線状エピトープとは、変性溶媒の存在下で前者への結合は失われるが、後者への結合は失われないという点で区別される。抗体（または抗原結合性断片）により結合されたエピトープは、抗原－抗体複合体の直接の可視化によるエピトープ同定のためのＸ線結晶構造解析、および抗体の抗原の断片もしくは突然変異した変形形態への結合のモニタリング、または抗体および抗原の異なる部分の溶媒接近性（solvent accessibility）のモニタリングを含む、当該技術分野において公知の任意のエピトープマッピング技術を使用して同定することができる。抗体エピトープをマッピングするための例示的なストラテジーには、限定されるものではないが、アレイベースのオリゴペプチドスキャン（array-based oligo-peptide scanning）、限定加水分解（limited proteolysis）、部位特異的突然変異誘発（site-directed mutagenesis）、ハイスループット変異導入マッピング（high-throughput mutagenesis mapping）、水素重水素交換（hydrogen-deuterium exchange）、および質量分析が挙げられる（例えば、Gershoni et al. (2007) BioDrugs 21:145-56；およびHager-Braun and Tomer (2005) Expert Rev Proteomics 2:745-56を参照されたい）。

【０３０８】

競合結合およびエピトープビニングも、同一または重複するエピトープを共有する抗体を決定するために使用することができる。競合結合は、交差ブロッキングアッセイ、例えば“Antibodies, A Laboratory Manual,” Cold Spring Harbor Laboratory, Harlow and Lane(1st edition 1988, 2nd edition 2014)において記載されるアッセイを使用して評価することができる。一部の実施形態では、競合結合は、試験抗体または結合タンパク質が、標的抗原、例えばＣＤ７４への参照抗体または結合タンパク質の結合（例えば、表３－５において特定されるものから選択されるＣＤＲおよび／または可変ドメインを含む結合タンパク質）を、交差ブロッキングアッセイにおいて少なくとも約５０％（例えば５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９９％、９９．５％以上、またはその間の任意のパーセンテージ）低減させる場合に同定され、および／または逆も同様である。一部の実施形態では、競合結合は、共有されるまたは類似の（例えば特に重複する）エピトープによるか、または抗体もしくは結合タンパク質が近くのエピトープに結合する立体障害によるものであり得る（例えばTzartos, Methods in Molecular Biology (Morris, ed.(1998) vol. 66, pp. 55-66)を参照されたい）。一部の実施形態では、競合結合は、類似のエピトープを共有する結合タンパク質の群を選別するために使用することができる。例えば、結合について競合する結合タンパク質は、重複するまたは近くのエピトープを有する結合タンパク質の群として「ビニング」することができ、一方で競合しな

いものは、重複するまたは近くのエピトープを有しない結合タンパク質の別の群に入れられる。

【０３０９】

本明細書で使用される場合、「ペプチド」、「ポリペプチド」および「タンパク質」という用語は互換的に使用され、アミノ酸残基のポリマーを指す。この用語は、ペプチド結合により互いに接続されている２つ以上のアミノ酸を含むアミノ酸ポリマー、１つまたは複数のアミノ酸残基が対応する天然に生じるアミノ酸の人工的化学的模倣物であるアミノ酸ポリマー、ならびに天然に生じるアミノ酸ポリマーおよび天然に生じないアミノ酸ポリマーを包含する。この用語は、例えば、生物学的に活性な断片、実質的に相同なポリペプチド、オリゴペプチド、ホモ二量体、ヘテロ二量体、ポリペプチドのバリアント、修飾ポリペプチド、誘導体、アナログ、融合タンパク質を特に含む。この用語は、天然ペプチド、組換えペプチド、合成ペプチドまたはそれらの組合せも含む。特に断りのない限り、特定のポリペプチド配列は、保存的に修飾されたそのバリアントも暗に包含する。

【０３１０】

「組換え」タンパク質は、組換え技術を使用して、例えば組換え核酸の発現を通して作製されたタンパク質（例えば抗体）を指す。

【０３１１】

「単離された」タンパク質は、その天然状態で通常伴う物質の少なくとも一部を伴わないタンパク質を指す。例えば、生体中に存在する天然に生じるポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離されていないが、生体中の共存する物質の一部またはすべてから分離された同じポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離されている。この定義は、当該技術分野において公知の広範な生物および／または宿主細胞中の抗体の作製を含む。

【０３１２】

「単離された抗体」は、本明細書で使用される場合、その供給源環境の構成成分（重量）の１つまたは複数（例えば多数）から、例えばハイブリドーマ細胞培養またはその作製のために使用される異なる細胞培養の構成成分から、同定および分離された抗体である。一部の実施形態では、分離は、そうでなければ所望の用途（例えば治療的使用）のための抗体の好適性を妨げ得る構成成分を十分に除去するように行われる。単離された抗体を調製するための方法は当該技術分野において公知であり、限定なしに、タンパク質Ａクロマトグラフィー、アニオン交換クロマトグラフィー、カチオン交換クロマトグラフィー、ウイルス保持濾過（virus retentive filtration）および限外濾過が挙げられる。

【０３１３】

本明細書で使用される場合、「バリアント」という用語は、参照核酸配列またはアミノ酸配列とそれぞれ異なるが、参照配列の１つまたは複数の生物特性を保持する核酸配列またはアミノ酸配列を指す。バリアントは、参照配列に対して、１つまたは複数のアミノ酸置換、欠失および／または挿入（または対応するコドンの置換、欠失および／または挿入）を含有することができる。核酸バリアント中の変化は、参照核酸配列によりコードされるペプチドのアミノ酸配列を変更しないことがあり、またはアミノ酸置換、付加、欠失、融合および／または短縮化を生じることがある。一部の実施形態では、本明細書で開示される核酸バリアントは、未修飾の核酸によりコードされるものと同一のアミノ酸配列をコードするか、または未修飾のアミノ酸配列の１つまたは複数の機能的特性を保持する修飾アミノ酸配列をコードする。ペプチドバリアントの配列中の変化は、典型的に限定的または保存的であり、そのため未修飾ペプチドおよびバリアントの配列は全体に密接に類似しており、多くの領域で同一である。一部の実施形態では、ペプチドバリアントは、未修飾のペプチド配列の１つまたは複数の機能的性質を保持する。バリアントと未修飾のペプチドとは、１つまたは複数の置換、付加、欠失の任意の組合せにより、アミノ酸配列が異なることがある。

【０３１４】

核酸またはペプチドのバリアントは、天然に生じるバリアントまたは天然に生じることが知られていないバリアントであることができる。核酸およびペプチドのバリアントは、

突然変異誘発技術により、直接合成により、または当該技術分野において公知の他の技術により、作製することができる。バリアントは、参照配列の物理的操作を必ずしも必要としない。配列が参照配列と比較して異なる核酸またはアミノ酸を含有する限り、これは、どれだけ合成されたかにかかわらず「バリアント」と考えられる。一部の実施形態では、バリアントは、参照配列と比較して高い配列同一性（すなわち、６０％またはそれより高い核酸またはアミノ酸配列の同一性）を有する。一部の実施形態では、ポリペプチドが参照配列または参照配列の対応するセグメント（例えば機能断片）、例えば参照配列の１つまたは複数の機能を同様に保持するバリアントと少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％のアミノ酸配列同一性を有する限り、ペプチドバリアントはアミノ酸置換、欠失および／または挿入を有するポリペプチドを包含する。一部の実施形態では、ポリヌクレオチドが参照配列または参照配列の対応するセグメント（例えば機能断片）と少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％の核酸配列同一性を有する限り、核酸バリアントはアミノ酸置換、欠失および／または挿入を有するポリヌクレオチドを包含する。

【０３１５】

「保存的に修飾されたバリアント」という用語は、アミノ酸および核酸配列の両方に適用する。核酸配列について、保存的に修飾されたバリアントは、同一のまたは本質的に同一のアミノ酸配列をコードする核酸を指す。遺伝コードの縮重のために、多数の機能的に同一な核酸は、任意の所与のタンパク質をコードする。例えば、コドンＧＣＡ、ＧＣＣ、ＧＣＧおよびＧＣＵはすべて、アミノ酸アラニンをコードする。よって、アラニンがコドンにより指定されるあらゆる位置で、コドンは、コードされたポリペプチドを変更することなく、記載される対応するコドンのいずれかに変更されることができる。そのような核酸変形形態は「サイレント変形形態（silent variation）」であり、これは、保存的に修飾された変形形態の１種である。ポリペプチドをコードする本明細書におけるあらゆる核酸配列は、核酸のあらゆる考えられるサイレント変形形態も記載する。当業者は、核酸における各コドン（従来メチオニンの唯一のコドンであるＡＵＧ、および従来トリプトファンの唯一のコドンであるＴＧＧを除く）を修飾して機能的に同一の分子を得られることを認識するであろう。したがって、ポリペプチドをコードする核酸の各サイレント変形形態は、各記載される配列中に暗に示される。ポリペプチド配列については、保存的に修飾されたバリアントは、ポリペプチド配列に対する個々の置換、欠失または付加を含み、化学的に類似のアミノ酸でのアミノ酸の置換を生じる。機能的に類似のアミノ酸を提供する保存的置換は、当該技術分野において周知である。

【０３１６】

「保存的配列修飾」という用語は、本明細書で使用される場合、例えばアミノ酸配列を含有する抗体または抗原結合性断片の結合特性に著しく影響も与えず変更もしない、アミノ酸修飾を指す。そのような保存的修飾には、アミノ酸置換、付加および欠失が挙げられる。修飾は、当該技術分野において公知の標準技術、例えば部位特異的突然変異誘発およびＰＣＲ媒介性突然変異誘発により、抗体または抗原結合性断片中に導入することができる。保存的アミノ酸置換は、アミノ酸残基が類似の側鎖を有するアミノ酸残基で代替されるものである。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該技術分野において定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖（例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えばアスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えばグリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖（例えばアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、ベータ分岐側鎖（例えばトレオニン、バリ

ン、イソロイシン）および芳香族側鎖（例えばチロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を有するアミノ酸が挙げられる。よって、一部の実施形態では、抗体中の１つまたは複数のアミノ酸残基は、同じ側鎖ファミリーからの他のアミノ酸残基で代替されることができ、変更された抗体は、本明細書で記載される機能アッセイを使用して試験することができる。

【０３１７】

「相同」または「同一性」という用語は、本明細書で使用される場合、２つのポリマー分子の間、例えば２つの核酸分子、例えば２つのＤＮＡ分子もしくは２つのＲＮＡ分子の間、または２つのポリペプチド分子の間の、サブユニットの配列同一性を指す。２つの分子の両方の中のサブユニットの位置は、同じモノマーサブユニットにより占められ、例えば２つのＤＮＡ分子中の各々の位置がアデニンにより占められる場合、これらはその位置で相同または同一である。２つの配列の間の相同性は、合致するまたは相同な位置の数の一次関数である。例えば、２つの配列中の位置の半分（例えば１０のサブユニットの長さのポリマー中、５つの位置）が合致するかまたは相同である場合、２つの配列は５０％相同であり、位置の９０％（例えば１０のうち９つ）が合致するかまたは相同な場合、２つの配列は９０％相同である。

【０３１８】

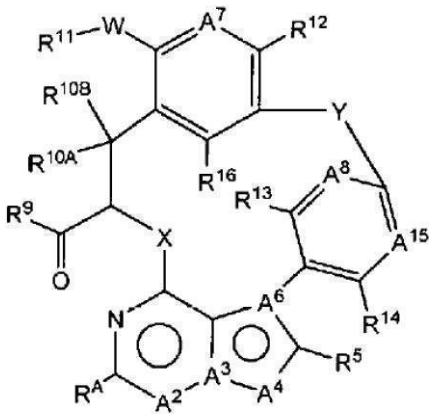
「配列同一性」のパーセンテージは、比較窓にわたり２つの最適にアラインメントされた配列を比較することにより決定することができ、ここで、比較窓中のアミノ酸配列の断片は、２つの配列の最適な配列比較について、参照配列（付加も欠失も含まない）と比較して付加または欠失（例えばギャップまたはオーバーハング）を含むことができる。パーセンテージは、同一なアミノ酸残基が両方の配列中で生じる位置の数を決定して合致する位置の数を得ること、合致する位置の数を比較窓中の位置の合計数で割ること、および結果に１００を乗算し、配列同一性のパーセンテージを得ることにより、計算することができる。出力は、問い合わせ配列に対する対象配列のパーセント同一性である。２つの配列の間のパーセント同一性は、２つの配列の最適な配列比較のために導入される必要のあるギャップの数および各ギャップの長さを考慮した、配列により共有される同一な位置の数の関数である。一般的に、本明細書で開示されるタンパク質と、標的抗原（例えばＣＤ７４）のバリアントおよび抗体可変ドメインのバリアント（個々のバリアントＣＤＲを含む）を含むそのバリアントとの間のアミノ酸同一性または相同性は、本明細書で示される配列の少なくとも８０％であり、例えば少なくとも８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、ほぼ１００％または１００％の同一性または相同性である。

【０３１９】

配列の比較および２つの配列の間のパーセント同一性の決定は、数値計算用アルゴリズムを使用して達成することができる。一部の実施形態では、２つのアミノ酸配列の間のパーセント同一性は、Ｂｌｏｓｓｕｍ６２行列またはＰＡＭ２５０行列のいずれか、ならびに１６、１４、１２、１０、８、６または４のギャップ重みおよび１、２、３、４、５または６の長さ重みを使用する、ＧＣＧソフトウェアパッケージ中のＧＡＰプログラム中に組み込まれているNeedleman and Wunsch((1970) J Mol Biol. 48:444-53)アルゴリズムを使用して決定される。一部の実施形態では、２つのヌクレオチド配列の間のパーセント同一性は、ＮＷＳｇａｐｄｎａ．ＣＭＰ行列、ならびに４０、５０、６０、７０または８０のギャップ重みおよび１、２、３、４、５または６の長さ重みを使用する、ＧＣＧソフトウェアパッケージ中のＧＡＰプログラムを使用して決定される。パラメーターの代表的なセットは、１２のギャップペナルティ、４のギャップ伸長ペナルティ（gap extend penalty）および５のフレームシフトギャップペナルティを有するＢｌｏｓｓｕｍ　６２スコア行列である。２つのアミノ酸またはヌクレオチド配列の間のパーセント同一性は、ＰＡＭ１２０重み残基表（PAM120 weight residue table）、１２のギャップ長さペナルティおよび４のギャップペナルティを使用する、ＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）中に組み込まれているMeyers and Miller((1989) CABIOS 4:11-17)のアルゴリズ

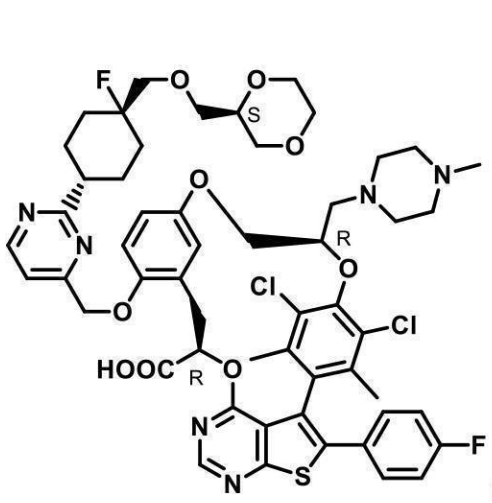
ムを使用しても決定することができる。
【０３２０】
「薬剤」という用語は、化学化合物、化学化合物の混合物、生物学的巨大分子、生物学的材料から作製された抽出物、またはそれらの２つ以上の組合せを指すために、本明細書で使用される。「治療剤」または「薬物」という用語は、生物学的プロセスおよび／または生物活性を調節することが可能な薬剤を指す。本明細書で記載されるようなＭｃｌ－１阻害剤およびそれらを含むＡＤＣは、代表的な治療剤である。
【０３２１】
「化学療法剤」または「抗がん剤」という用語は、（作用機序にかかわらず）がんを処置するのに有効なすべての薬剤を指すために、本明細書で使用される。転移または血管新生の阻害は、化学療法剤の性質であることが多い。化学療法剤には、抗体、生物学的分子および小分子が挙げられ、本明細書で記載されるようなＭｃｌ－１阻害剤およびそれらを含むＡＤＣを包含する。化学療法剤は、細胞傷害剤または細胞分裂阻害剤であってよい。「細胞分裂阻害剤」という用語は、細胞の成長および／または細胞の増殖を阻害または抑制する薬剤を指す。「細胞傷害剤」という用語は、主に細胞の発現活性および／または機能を妨害することにより細胞死を引き起こす物質を指す。
【０３２２】
「骨髄性細胞白血病１」または「Ｍｃｌ－１」という用語は、本明細書で使用される場合、Ｂｃｌ－２タンパク質ファミリーの抗アポトーシスメンバーであるヒトＭｃｌ－１の任意の天然型を指す。この用語は、全長ヒトＭｃｌ－１（例えばＵｎｉＰｒｏｔ参照配列：Ｑ０７８２０；配列番号６３）、および細胞プロセシングから生じ得るヒトＭｃｌ－１の任意の形態を包含する。この用語は、限定されるものではないが、ヒトＭｃｌ－１の１つまたは複数の生物機能を保持するスプライスバリアント、対立遺伝子バリアントおよびアイソフォームを含む、ヒトＭｃｌ－１の機能的バリアントまたは断片も包含する（すなわち、この用語が野生型タンパク質のみを指すために使用されると文脈が示さない限り、バリアントおよび断片が包含される）。Ｍｃｌ－１は、ヒトから単離することができ、組換えでまたは合成方法により作製することができる。
【０３２３】
「阻害する」または「阻害」または「阻害すること」という用語は、本明細書で使用される場合、生物活性またはプロセスを測定可能な量まで低減させることを意味するが、完全な予防または阻害を含み得るが、必要とはしない。一部の実施形態では、「阻害」は、Ｍｃｌ－１および／またはその１つもしくは複数の上流調節因子もしくは下流の標的の発現および／または活性を低減させることを意味する。
【０３２４】
「Ｍｃｌ－１阻害剤」という用語は、本明細書で使用される場合、Ｍｃｌ－１および／またはその１つもしくは複数の上流調節因子もしくは下流の標的の発現および／または活性を低減させることが可能な薬剤を指す。代表的なＭｃｌ－１調節因子（Ｍｃｌ－１の代表的な阻害剤を含む）は、国際公開第２０１５／０９７１２３号パンフレット；国際公開第２０１６／２０７２１６号パンフレット；国際公開第２０１６／２０７２１７号パンフレット；国際公開第２０１６／２０７２２５号パンフレット；国際公開第２０１６／２０７２２６号パンフレット；国際公開第２０１７／１２５２２４号パンフレット；国際公開第２０１９／０３５８９９号パンフレット、国際公開第２０１９／０３５９１１号パンフレット、国際公開第２０１９／０３５９１４号パンフレット、国際公開第２０１９／０３５９２７号パンフレット、米国特許出願公開第２０１９／００５５２６４号明細書、国際公開第２０１６／０３３４８６号パンフレット、国際公開第２０１７／１４７４１０号パンフレット、国際公開第２０１８／１８３４１８号パンフレットおよび国際公開第２０１７／１８２６２５号パンフレットにおいて記載されており、その各々は、開示されるＡＤＣの薬物部分として含めることができる代表的なＭｃｌ－１阻害剤を含めて、代表的なＭｃｌ－１調節因子として本明細書で参照により組み込まれる。例えば、開示されるＡＤＣの薬物部分として含めることができる代表的なＭｃｌ－１阻害剤は、式：

【０３２５】
【化１０１】

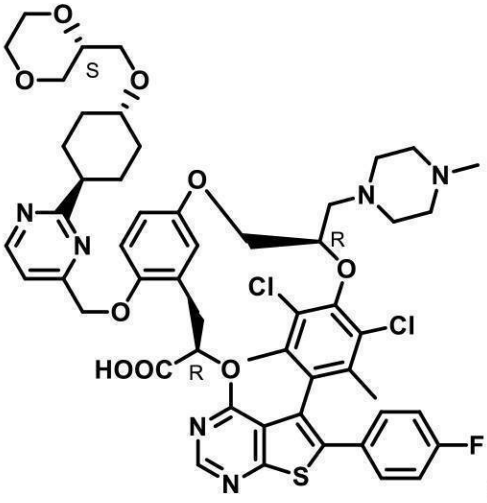


（式中、各変数は国際公開第２０１９／０３５９１１号パンフレット；国際公開第２０１９／０３５８９９号パンフレット；国際公開第２０１９／０３５９１４号パンフレット；または国際公開第２０１９／０３５９２７号パンフレットにおけるように定義されている）のものである。特定の例には、例えば

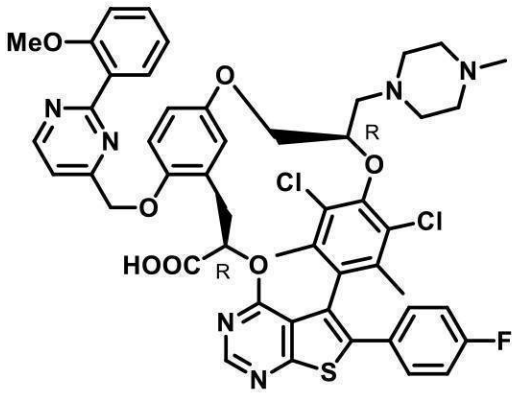
【０３２６】
【化１０２】



(P16),



(P17),



(P15)

（式中、薬物ペイロードとしての各化合物は、化合物のピペラジニル官能基中のＮ－メチルの窒素原子を介して抗体またはリンカーにコンジュゲートすることができる）
が挙げられる。本明細書で使用される場合、「誘導体」および「アナログ」という用語は

、Ｍｃｌ－１阻害剤等に対して言及される場合、元の化合物と比較して本質的に同じか、類似するか、または強化された生物機能または活性を保持するが、変更された化学的または生物学的構造を有する、任意のそのような化合物を意味する。

【０３２７】

本明細書で使用される場合、「Ｍｃｌ－１阻害剤薬物部分」、「Ｍｃｌ－１阻害剤」等は、ＡＤＣの構成成分、またはＭｃｌ－１阻害剤化合物もしくは元の化合物と比較して本質的に同じか、類似するか、もしくは強化された生物機能または活性を保持する、ＡＤＣへの結合のために修飾された化合物の構造を提供する組成物を指す。一部の実施形態では、Ｍｃｌ－１阻害剤薬物部分は、式（１）のＡＤＣ中の構成成分（Ｄ）である。

【０３２８】

「がん」という用語は、本明細書で使用される場合、がんを引き起こす細胞に典型的な特性、例えば無制限増殖、不死性、転移の潜在性、急速な成長および増殖速度ならびに／またはある特定の形態学的特性を有する細胞の存在を指す。多くの場合、がん細胞は腫瘍または塊の形態であり得るが、そのような細胞は対象中に単独で存在することがあり、または血流中に独立した細胞、例えば白血病またはリンパ腫細胞として循環することがある。「がん」という用語は、血液がん、固形腫瘍、肉腫、癌腫ならびに他の固形および非固形腫瘍がんを含む、すべての種類のがんおよびがん転移を含む。血液がんには、Ｂ細胞悪性腫瘍、血液のがん（白血病）、形質細胞のがん（骨髄腫、例えば多発性骨髄腫）またはリンパ節のがん（リンパ腫）を挙げることができる。代表的なＢ細胞悪性腫瘍には、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫およびびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫が挙げられる。白血病には、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）、急性単球性白血病（ＡＭｏＬ）等を挙げることができる。リンパ腫には、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫等を挙げることができる。他の血液がんには、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）を挙げることができる。固形腫瘍には、癌腫、例えば腺癌、例えば乳がん、膵臓がん、前立腺がん、結腸または結腸直腸がん、肺がん、胃がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胆管細胞癌、神経膠腫、黒色腫等を挙げることができる。一部の実施形態では、がんは、乳がん、多発性骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、白血病、リンパ腫、胃がん、急性骨髄性白血病、膀胱がん、脳がん、骨髄がん、子宮頸がん、慢性リンパ性白血病、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞がん、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞もしくはＢ細胞由来のリンパ性悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、骨髄腫、口腔がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、慢性リンパ性白血病、前立腺がん、小細胞肺がんまたは脾臓がんである。一部の実施形態では、がんはリンパ腫または胃がんである。

【０３２９】

一部の実施形態では、がんは、血液がん、例えば、白血病、リンパ腫または骨髄腫である。例えば、本明細書に記載の組合せを、これらに限定されないが、例えば、急性白血病、例えば、Ｂ細胞急性リンパ性白血病（ＢＡＬＬ）、Ｔ細胞急性リンパ性白血病（ＴＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）；慢性白血病、例えば、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）；追加の血液がんまたは血液状態、例えば、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞型または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、脊髄形成異常症および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽球性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、骨髄線維症、アミロイド軽鎖アミロイドーシス、慢性好中球性白血病、本態性血小板血症、慢性好酸球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、リヒター症候群、混合表現型急性白血病、急性混合型白血病、ならびに骨髄血液細胞の無効な産生（または異形成）によりまとめられる多様な血液状態の集まりである「前白血病」などを含むがん悪性腫瘍、ならびに関連障害を治療するために使用することができる。

【０３３０】
本明細書で使用される場合、「腫瘍」という用語は、良性または悪性のいずれかで、前がん病変を含む、過剰な細胞増殖または増殖に起因する組織の任意の塊を指す。一部の実施形態では、腫瘍は、乳がん、胃がん、膀胱がん、脳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞がん、黒色腫、口腔がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、前立腺がん、小細胞肺がんまたは脾臓がんである。一部の実施形態では、腫瘍は胃がんである。
【０３３１】
「腫瘍細胞」および「がん細胞」という用語は、本明細書で互換的に使用することができ、非腫瘍形成性細胞およびがん幹細胞の両方を含む、腫瘍またはがんに由来する個々の細胞または細胞の全集団を指す。「腫瘍細胞」および「がん細胞」という用語は、再生および分化する能力を喪失した細胞に対してのみ言及する場合、これらの細胞をがん幹細胞から区別するために、「非腫瘍形成性」という用語により修飾されることとなる。
【０３３２】
「標的陰性」、「標的抗原陰性」または「抗原陰性」という用語は、本明細書で使用される場合、細胞または組織による標的抗原発現の不在を指す。「標的陽性」、「標的抗原陽性」または「抗原陽性」という用語は、標的抗原発現の存在を指す。例えば、標的抗原を発現していない細胞または細胞系は、標的陰性と記載することができ、一方で標的抗原を発現している細胞または細胞系は、標的陽性と記載することができる。
【０３３３】
「対象」および「患者」という用語は、本明細書で互換的に使用され、処置を必要とする任意のヒトまたは非ヒト動物を指す。非ヒト動物には、すべての脊椎動物（例えば哺乳動物および非哺乳動物）、例えば任意の哺乳動物が挙げられる。哺乳動物の非限定的な例には、ヒト、チンパンジー、類人猿、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウサギ、イヌ、ネコ、ラット、マウスおよびモルモットが挙げられる。非哺乳動物の非限定的な例には、鳥類および魚類が挙げられる。一部の実施形態では、対象はヒトである。
【０３３４】
「処置を必要とする対象」という用語は、本明細書で使用される場合、処置（例えば、本明細書で記載される代表的なＡＤＣ化合物のいずれか１つまたは複数を用いる処置）から生物学的に、医学的にまたは生活の質において利益を受けるであろう対象を指す。
【０３３５】
本明細書で使用される場合、「処置する」、「処置すること」または「処置」という用語は、疾患、障害または状態の任意の結果の任意の改善、例えば生存期間の延長、罹患率の低減、および／または代わりの治療法に起因する副作用の低減を指す。一部の実施形態では、処置は、疾患、障害または状態の遅延または好転（すなわち、疾患またはその臨床症状の少なくとも１つの発症を遅延または停止または低減すること）を含む。一部の実施形態では、処置は、患者により認識され得ないものを含む、疾患、障害または状態の身体的パラメーターの少なくとも１つを、遅延、緩和または好転することを含む。一部の実施形態では、処置は、疾患、障害または状態を、身体的に（例えば認識可能な症状の安定化）、生理学的に（例えば身体パラメーターの安定化）のいずれか、または両方で調節することを含む。一部の実施形態では、処置は、本明細書で列挙された処置の利益を得るための、記載されたＡＤＣ化合物または組成物の、対象、例えば患者への投与を含む。処置は、疾患、障害または状態（例えばがん）、疾患、障害または状態（例えばがん）の症状、または疾患、障害または状態（例えばがん）の傾向を、治癒する、回復する、緩和する、遅延する、予防する、軽減する、変更する、強制する、好転する、やわらげる、改善するまたは影響を与えるためのものであることができる。一部の実施形態では、疾患、障害または状態を有する対象を処置することに加えて、本明細書で開示される組成物は、その疾患、障害または状態を発症する可能性を予防または低減するために予防的に提供することもできる。
【０３３６】
本明細書で使用される場合、疾患、障害または状態を「予防する」、「予防すること」

または「予防」という用語は、疾患、障害もしくは状態の予防処置、または疾患、障害もしくは状態の開始もしくは進行を遅延することを指す。

【０３３７】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」は、対象への投与に好適な少なくとも１つの他の（および任意選択で１つを超える他の）構成成分、例えば薬学的に許容される担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤および／または賦形剤に加えた、組成物、例えばＡＤＣ化合物または組成物の製剤を指す。本明細書で提供される医薬組成物は、投与を可能にし、続いて活性成分の意図された生物活性を提供し、および／または治療効果を達成するような形態である。本明細書で提供される医薬組成物は、好ましくは、製剤が投与されるであろう対象に対して許容できないほど毒性の追加の構成成分を含有しない。

【０３３８】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」および「生理的に許容される担体」という用語は、互換的に使用することができ、対象に著しい刺激を引き起こさず、投与されるＡＤＣ化合物もしくは組成物および／または組成物中の任意の追加の治療剤の生物活性および性質を抑止しない担体または希釈剤を指す。薬学的に許容される担体は、組成物を強化または安定化することができるか、または組成物の調製を容易にするために使用することができる。薬学的に許容される担体には、当業者に公知であるような（例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329を参照されたい）、溶媒、分散媒、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤（例えば抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遅延剤（absorption delaying agent）、塩、保存剤、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、香料、染料等およびそれらの組合せを挙げることができる。任意の従来の担体が活性成分と不適合でない限り、治療または医薬組成物におけるその使用が企図される。担体は、対象における有害な副作用を最小化するように、および／または活性成分の劣化を最小化するように、選択することができる。アジュバントも、これらの製剤のいずれかに含めることができる。

【０３３９】

本明細書で使用される場合、「賦形剤」という用語は、活性成分の投与をさらに容易にするために医薬組成物に添加される、不活性な物質を指す。非経口投与のための製剤は、賦形剤、例えば、滅菌水または生理食塩水、ポリアルキレングリコール、例えばポリエチレングリコール、植物油または水素化ナフタレンを含有することができる。他の代表的な賦形剤には、限定されるものではないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖およびデンプンの種類、セルロース誘導体、ゼラチン、エチレン－酢酸ビニルコポリマー粒子、ならびに例えばポリソルベート２０を含む界面活性剤が挙げられる。

【０３４０】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書で使用される場合、本発明の化合物の生物活性および性質を抑止せず、それが投与される対象に著しい刺激を引き起こさない塩を指す。そのような塩の例には、限定されるものではないが、：（ａ）無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等を用いて形成された酸付加塩；および有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パルミチン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ポリガラクツロン酸等を用いて形成された塩；ならびに（ｂ）アニオン元素（elemental anion）、例えば塩素、臭素およびヨウ素から形成された塩が挙げられる。例えば、本明細書で参照により組み込まれる、Haynes et al., "Commentary: Occurrence of Pharmaceutically Acceptable Anions and Cations in the Cambridge Structural Database," J. Pharmaceutical Sciences, vol. 94, no. 10 (2005)、およびBerge et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharmaceutical Sciences, vol. 66, no. 1 (1977)を参照されたい。

【０３４１】

一部の実施形態では、本明細書で記載される抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）、リンカー、ペイロードおよびリンカー－ペイロードは、それらの電荷に応じて、一価のアニオン性対イオン$M_1^-$を含有することができる。任意の好適なアニオン性対イオンを使用することができる。ある特定の実施形態では、一価のアニオン性対イオンは、薬学的に許容される一価のアニオン性対イオンである。ある特定の実施形態では、一価アニオン性対イオン$M_1^-$は、ブロミド、クロリド、ヨージド、アセテート、トリフルオロアセテート、ベンゾエート、メシレート、トシレート、トリフレート、ホルメート等から選択することができる。一部の実施形態では、一価のアニオン性対イオン$M_1^-$は、トリフルオロアセテートまたはホルメートである。

【０３４２】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」または「治療有効用量」という用語は、所望の治療結果（すなわち、酵素またはタンパク質活性の低減または阻害、症状の好転、症状または状態の緩和、疾患進行の遅延、腫瘍サイズの低減、腫瘍増殖の阻害、転移の予防）をもたらすための、本明細書で記載される化合物、例えば本明細書で記載されるＡＤＣ化合物または組成物の量を指す。一部の実施形態では、治療有効量は、所望されない副作用を誘導することも引き起こすこともない。一部の実施形態では、治療有効量は、副作用を、患者の状態に照らして治療を行う医師により許容されるもののみ誘導および引き起こす。一部の実施形態では、治療有効量は、がん細胞の増殖もしくは拡がり、腫瘍のサイズもしくは数、ならびに／またはがんの他のレベル、ステージ、進行および／もしくは重症度の尺度の、検出可能な死滅、低減および／または阻害に有効である。この用語は、標的細胞における特定の反応、例えば細胞増殖の低減、遅延または阻害を誘導することとなる用量にも適用する。治療有効量は、最初に低用量を投与し、次に所望の効果が達成されるまで用量を徐々に増大することにより、決定することができる。治療有効量は、意図されている用途（ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏ）または処置されている対象および疾患の状態、例えば対象の体重および年齢、疾患状態の重症度、投与方法等に応じて変動させることができ、これらは当業者により容易に決定することができる。特定の量は、例えば、特定の医薬組成物、対象および彼らの年齢および既存の健康状態または健康状態についてのリスク、従うこととなる投薬レジメン、疾患の重症度、他の薬剤と組み合わせて投与されるかどうか、投与のタイミング、それが投与される組織、ならびにそれが運ばれる物理的な送達システムに応じて変動させることができる。がんの場合、ＡＤＣの治療有効量は、がん細胞の数を低減させ、腫瘍サイズを低減し、腫瘍転移を阻害（例えば遅延または停止）し、腫瘍増殖を阻害（例えば遅延または停止）し、および／または１つもしくは複数の症状を軽減することができる。

【０３４３】

本明細書で使用される場合、「予防有効量」または「予防有効用量」という用語は、必要な投薬量および期間で所望の予防結果を達成するのに有効な、本明細書で開示される化合物、例えば本明細書で記載されるＡＤＣ化合物または組成物の量を指す。典型的には、予防用量は疾患の前または早期の段階で対象に使用されるため、予防有効量は治療有効量未満となる。一部の実施形態では、予防有効量は、がんに伴う症状を含む疾患症状の開始を予防することができる。

【０３４４】

「ｐ」または「薬物負荷」または「薬物：抗体比」または「薬物対抗体比」または「ＤＡＲ」という用語は、抗体もしくは抗原結合性断片あたりの薬物部分の数、すなわち薬物負荷、または式（１）のＡＤＣ中の抗体もしくは抗原結合性断片（Ａｂ）あたりの－Ｌ－Ｄ部分の数を指す。Ｍｃｌ－１阻害剤薬物部分を含むＡＤＣでは、「ｐ」は、抗体または抗原結合性断片に連結したＭｃｌ－１阻害剤化合物の数を指す。例えば、２つのＭｃｌ－１阻害剤化合物が抗体または抗原結合性断片に連結する場合、ｐ＝２である。式（１）のＡＤＣの複数のコピーを含む組成物において、「平均ｐ」は、抗体または抗原結合性断片あたりの－Ｌ－Ｄ部分の平均の数を指し、「平均薬物負荷」とも称される。

【０３４５】

抗体－薬物コンジュゲート

本開示の抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）化合物は、抗がん活性を有するものを含む。特に、ＡＤＣ化合物は、薬物部分（例えばＭｃｌ－１阻害剤）にコンジュゲートした（すなわち、リンカーにより共有結合した）抗体または抗原結合性断片を含み、ここで薬物部分は、抗体または抗原結合性断片にコンジュゲートしていない場合、細胞傷害または細胞分裂阻害効果を有する。一部の実施形態では、薬物部分は、抗体または抗原結合性断片にコンジュゲートしていない場合、Ｍｃｌ－１および／またはその１つもしくは複数の上流調節因子もしくは下流の標的の発現および／または活性を低減させることが可能である。理論により拘束されるものではないが、Ｍｃｌ－１の発現および／または活性を標的とすることにより、一部の実施形態では、本明細書で開示されるＡＤＣは、強力な抗がん剤を提供することができる。また、理論により拘束されるものではないが、薬物部分を腫瘍細胞またはがんの発現に関連する抗原に結合する抗体にコンジュゲートすることにより、ＡＤＣは、単独で投与される場合の薬物部分と比較して、改善された活性、より良好な細胞傷害特異性、および／または標的外の（off-target）死滅の低減をもたらすことができる。

【０３４６】

一部の実施形態では、したがって、ＡＤＣの構成成分は、（ｉ）単離されている抗体および薬物部分により示される１つまたは複数の治療性質を保持する、（ｉｉ）抗体または抗原結合性断片の特定の結合性質を維持する；（ｉｉｉ）薬物負荷および薬物対抗体比を最適化する；（ｉｖ）抗体または抗原結合性断片への安定した結合を介した、薬物部分の送達、例えば細胞内送達を可能とする；（ｖ）標的部位への移行または送達まで、無傷のコンジュゲートとしてのＡＤＣの安定性を保持する（ｖｉ）投与前後のＡＤＣの凝集を最小化する；（ｖｉｉ）切断または細胞環境中の他の放出機構の後に、薬物部分の治療効果、例えば細胞傷害効果を可能とする；；（ｖｉｉｉ）単離されている抗体および薬物部分と同等かそれよりも優れた、ｉｎ　ｖｉｖｏの抗がん処置の有効性を示す；（ｉｘ）薬物部分による標的外死滅を最小化する；ならびに／または（ｘ）所望の薬物動態学および薬力学性質、製剤化適性（formulatability）および毒性学／免疫学プロファイルを示すように選択される。これらの性質の各々は、治療的使用のための改善されたＡＤＣを提供することができる(Ab et al. (2015) Mol Cancer Ther. 14:1605-13)。

【０３４７】

本開示のＡＤＣ化合物は、細胞傷害剤または細胞分裂阻害剤の有効量を、がん細胞または腫瘍組織へと選択的に送達することができる。一部の実施形態では、ＡＤＣの細胞傷害および／または細胞分裂阻害活性は、細胞中の標的抗原の発現に依存する。一部の実施形態では、開示されるＡＤＣは、標的外死滅を最小化する一方で、標的抗原を発現するがん細胞の死滅に特に有効である。一部の実施形態では、開示されるＡＤＣは、標的抗原を発現しないがん細胞に対する細胞傷害および／または細胞分裂阻害効果を示さない。

【０３４８】

ある特定の態様では、がん細胞を標的とする抗体またはその抗原結合性断片（Ａｂ）、Ｍｃｌ－１阻害剤薬物部分（Ｄ）、およびＡｂをＤに共有結合するリンカー部分（Ｌ）を含むＡＤＣ化合物が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片は、腫瘍関連抗原（例えばＢＣＭＡ、ＣＤ３３、ＰＣＡＤまたはＨＥＲ２）に、例えば高い特異性および高い親和性で結合することが可能である。一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片は、結合の際に、標的細胞中、例えば細胞中の分解性の区画中に内在化される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、標的細胞に結合すると内在化し、分解を受け、Ｍｃｌ－１阻害剤薬物部分を放出してがん細胞を死滅させる。Ｍｃｌ－１阻害剤薬物部分は、酵素的作用、加水分解、酸化または任意の他の機構により、ＡＤＣの抗体および／またはリンカー部分から放出されることができる。

【０３４９】

代表的なＡＤＣ　は、式（１）：

$$Ab-(L-D)_p \quad (1)$$

（式中、Ａｂ＝抗体または抗原結合性断片、Ｌ＝リンカー部分、Ｄ＝Ｍｃｌ－１阻害剤薬物部分、およびｐ＝抗体または抗原結合性断片あたりのＭｃｌ－１阻害剤薬物部分の数である）
を有する。
【０３５０】
抗体
式（１）の抗体または抗原結合性断片（Ａｂ）には、その範囲内で、がん細胞上の標的抗原に特異的に結合する任意の抗体または抗原結合性断片が挙げられる。抗体または抗原結合性断片は、例えばＢＩＡｃｏｒｅ（登録商標）分析により測定される場合、≦１ｍＭ、≦１００ｎＭもしくは≦１０ｎＭ、またはその間の任意の量の解離定数（$K_D$）で、標的抗原に結合することができる。一部の実施形態では、$K_D$は１ｐＭ～５００ｐＭである。一部の実施形態では、$K_D$は、５００ｐＭ～１μＭ、１μＭ～１００ｎＭまたは１００ｍＭ～１０ｎＭの間である。
【０３５１】
一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片は、２本の重鎖および２本の軽鎖を有する、４本鎖の抗体である（免疫グロブリンまたは全長もしくは無傷抗体とも称される）。一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片は、免疫グロブリンの抗原結合性断片である。一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片は、標的がん抗原に結合する能力を保持し、および／または免疫グロブリンの少なくとも１つの機能を提供する、免疫グロブリンの抗原結合性断片である。
【０３５２】
一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片は、内在化抗体またはその内在化抗原結合性断片である。一部の実施形態では、内在化抗体またはその内在化抗原結合性断片は、細胞の表面上に発現する標的がん抗原に結合し、結合の際に細胞に進入する。一部の実施形態では、ＡＤＣのＭｃｌ－１阻害剤薬物部分は、ＡＤＣが、標的がん抗原を発現する細胞中に進入し存在した後に（すなわち、ＡＤＣが内在化した後に）、例えば切断により、抗体もしくは抗原結合性断片の分解により、または任意の他の好適な放出機構により、ＡＤＣの抗体または抗原結合性断片から放出される。
【０３５３】

【表３－１】

表 C. mAb CDR のアミノ酸配列

| Ab | 配列番号 | IgG 鎖 | アミノ酸配列 |
|---|---|---|---|
| ミラツズマブ | 配列番号 1(組合せ) | HCDR1 | GYTFTNYGVN |
| | 配列番号 2(組合せ) | HCDR2 | WINPNTGEPTFDDDFKG |
| | 配列番号 3(組合せ) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 4(Kabat) | HCDR1 | NYGVN |
| | 配列番号 2(Kabat) | HCDR2 | WINPNTGEPTFDDDFKG |
| | 配列番号 3(Kabat) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 5(Chothia) | HCDR1 | GYTFTNY |
| | 配列番号 6(Chothia) | HCDR2 | NPNTGE |
| | 配列番号 3(Chothia) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 7(IMGT) | HCDR1 | GYTFTNYG |
| | 配列番号 8(IMGT) | HCDR2 | INPNTGEP |
| | 配列番号 9(IMGT) | HCDR3 | SRSRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 16(組合せ) | LCDR1 | RSSQSLVHRNGNTYLH |
| | 配列番号 70(組合せ) | LCDR2 | TVSNRFS |
| | 配列番号 18(組合せ) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| | 配列番号 16(Kabat) | LCDR1 | RSSQSLVHRNGNTYLH |
| | 配列番号 70(Kabat) | LCDR2 | TVSNRFS |
| | 配列番号 18(Kabat) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| | 配列番号 19(Chothia) | LCDR1 | SQSLVHRNGNTY |
| | 配列番号 20(Chothia) | LCDR2 | TVS |
| | 配列番号 21(Chothia) | LCDR3 | SSHVPP |
| | 配列番号 22(IMGT) | LCDR1 | QSLVHRNGNTY |
| | 配列番号 20(IMGT) | LCDR2 | TVS |
| | 配列番号 18(IMGT) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| Mil_HC x hzVk1a | 配列番号 1(組合せ) | HCDR1 | GYTFTNYGVN |
| | 配列番号 2(組合せ) | HCDR2 | WINPNTGEPTFDDDFKG |
| | 配列番号 3(組合せ) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 4(Kabat) | HCDR1 | NYGVN |
| | 配列番号 2(Kabat) | HCDR2 | WINPNTGEPTFDDDFKG |
| | 配列番号 3(Kabat) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 5(Chothia) | HCDR1 | GYTFTNY |
| | 配列番号 6(Chothia) | HCDR2 | NPNTGE |
| | 配列番号 3(Chothia) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 7(IMGT) | HCDR1 | GYTFTNYG |
| | 配列番号 8(IMGT) | HCDR2 | INPNTGEP |
| | 配列番号 9(IMGT) | HCDR3 | SRSRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 16(組合せ) | LCDR1 | RSSQSLVHRNGNTYLH |

【０３５４】

【表３－２】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号 70(組合せ) | LCDR2 | TVSNRFS |
| | 配列番号 18(組合せ) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| | 配列番号 16(Kabat) | LCDR1 | RSSQSLVHRNGNTYLH |
| | 配列番号 70(Kabat) | LCDR2 | TVSNRFS |
| | 配列番号 18(Kabat) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| | 配列番号 19(Chothia) | LCDR1 | SQSLVHRNGNTY |
| | 配列番号 20(Chothia) | LCDR2 | TVS |
| | 配列番号 21(Chothia) | LCDR3 | SSHVPP |
| | 配列番号 22(IMGT) | LCDR1 | QSLVHRNGNTY |
| | 配列番号 20(IMGT) | LCDR2 | TVS |
| | 配列番号 18(IMGT) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| Hcmil x LCmil_NQ | 配列番号 1(組合せ) | HCDR1 | GYTFTNYGVN |
| | 配列番号 2(組合せ) | HCDR2 | WINPNTGEPTFDDDFKG |
| | 配列番号 3(組合せ) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 4(Kabat) | HCDR1 | NYGVN |
| | 配列番号 2(Kabat) | HCDR2 | WINPNTGEPTFDDDFKG |
| | 配列番号 3(Kabat) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 5(Chothia) | HCDR1 | GYTFTNY |
| | 配列番号 6(Chothia) | HCDR2 | NPNTGE |
| | 配列番号 3(Chothia) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 7(IMGT) | HCDR1 | GYTFTNYG |
| | 配列番号 8(IMGT) | HCDR2 | INPNTGEP |
| | 配列番号 9(IMGT) | HCDR3 | SRSRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 35(組合せ) | LCDR1 | RSSQSLVHRNQNTYLH |
| | 配列番号 70(組合せ) | LCDR2 | TVSNRFS |
| | 配列番号 18(組合せ) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| | 配列番号 35(Kabat) | LCDR1 | RSSQSLVHRNQNTYLH |
| | 配列番号 70(Kabat) | LCDR2 | TVSNRFS |
| | 配列番号 18(Kabat) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| | 配列番号 71(Chothia) | LCDR1 | SQSLVHRNQNTY |
| | 配列番号 20(Chothia) | LCDR2 | TVS |
| | 配列番号 21(Chothia) | LCDR3 | SSHVPP |
| | 配列番号 17(IMGT) | LCDR1 | QSLVHRNQNTY |
| | 配列番号 20(IMGT) | LCDR2 | TVS |
| | 配列番号 18(IMGT) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| VHmil x VK1aNQ | 配列番号 1(組合せ) | HCDR1 | GYTFTNYGVN |
| | 配列番号 2(組合せ) | HCDR2 | WINPNTGEPTFDDDFKG |
| | 配列番号 3(組合せ) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 4(Kabat) | HCDR1 | NYGVN |

【０３５５】

【表３－３】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号 2(Kabat) | HCDR2 | WINPNTGEPTFDDDFKG |
| | 配列番号 3(Kabat) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 5(Chothia) | HCDR1 | GYTFTNY |
| | 配列番号 6(Chothia) | HCDR2 | NPNTGE |
| | 配列番号 3(Chothia) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 7(IMGT) | HCDR1 | GYTFTNYG |
| | 配列番号 8(IMGT) | HCDR2 | INPNTGEP |
| | 配列番号 9(IMGT) | HCDR3 | SRSRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 35(組合せ) | LCDR1 | RSSQSLVHRNQNTYLH |
| | 配列番号 70(組合せ) | LCDR2 | TVSNRFS |
| | 配列番号 18(組合せ) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| | 配列番号 35(Kabat) | LCDR1 | RSSQSLVHRNQNTYLH |
| | 配列番号 70(Kabat) | LCDR2 | TVSNRFS |
| | 配列番号 18(Kabat) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| | 配列番号 71(Chothia) | LCDR1 | SQSLVHRNQNTY |
| | 配列番号 20(Chothia) | LCDR2 | TVS |
| | 配列番号 21(Chothia) | LCDR3 | SSHVPP |
| | 配列番号 17(IMGT) | LCDR1 | QSLVHRNQNTY |
| | 配列番号 20(IMGT) | LCDR2 | TVS |
| | 配列番号 18(IMGT) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| VHmil x VK1bNQ | 配列番号 1(組合せ) | HCDR1 | GYTFTNYGVN |
| | 配列番号 2(組合せ) | HCDR2 | WINPNTGEPTFDDDFKG |
| | 配列番号 3(組合せ) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 4(Kabat) | HCDR1 | NYGVN |
| | 配列番号 2(Kabat) | HCDR2 | WINPNTGEPTFDDDFKG |
| | 配列番号 3(Kabat) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 5(Chothia) | HCDR1 | GYTFTNY |
| | 配列番号 6(Chothia) | HCDR2 | NPNTGE |
| | 配列番号 3(Chothia) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 7(IMGT) | HCDR1 | GYTFTNYG |
| | 配列番号 8(IMGT) | HCDR2 | INPNTGEP |
| | 配列番号 9(IMGT) | HCDR3 | SRSRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 35(組合せ) | LCDR1 | RSSQSLVHRNQNTYLH |
| | 配列番号 70(組合せ) | LCDR2 | TVSNRFS |
| | 配列番号 18(組合せ) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| | 配列番号 35(Kabat) | LCDR1 | RSSQSLVHRNQNTYLH |
| | 配列番号 70(Kabat) | LCDR2 | TVSNRFS |
| | 配列番号 18(Kabat) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| | 配列番号 71(Chothia) | LCDR1 | SQSLVHRNQNTY |
| | 配列番号 20(Chothia) | LCDR2 | TVS |

【０３５６】

【表３－３】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号 2(Kabat) | HCDR2 | WINPNTGEPTFDDDFKG |
| | 配列番号 3(Kabat) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 5(Chothia) | HCDR1 | GYTFTNY |
| | 配列番号 6(Chothia) | HCDR2 | NPNTGE |
| | 配列番号 3(Chothia) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 7(IMGT) | HCDR1 | GYTFTNYG |
| | 配列番号 8(IMGT) | HCDR2 | INPNTGEP |
| | 配列番号 9(IMGT) | HCDR3 | SRSRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 35(組合せ) | LCDR1 | RSSQSLVHRNQNTYLH |
| | 配列番号 17(組合せ) | LCDR2 | TVSNRFS |
| | 配列番号 18(組合せ) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| | 配列番号 35(Kabat) | LCDR1 | RSSQSLVHRNQNTYLH |
| | 配列番号 17(Kabat) | LCDR2 | TVSNRFS |
| | 配列番号 18(Kabat) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| | 配列番号 22(Chothia) | LCDR1 | SQSLVHRNQNTY |
| | 配列番号 20(Chothia) | LCDR2 | TVS |
| | 配列番号 21(Chothia) | LCDR3 | SSHVPP |
| | 配列番号 17(IMGT) | LCDR1 | QSLVHRNQNTY |
| | 配列番号 20(IMGT) | LCDR2 | TVS |
| | 配列番号 18(IMGT) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| VHmil x VK1bNQ | 配列番号 1(組合せ) | HCDR1 | GYTFTNYGVN |
| | 配列番号 2(組合せ) | HCDR2 | WINPNTGEPTFDDDFKG |
| | 配列番号 3(組合せ) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 4(Kabat) | HCDR1 | NYGVN |
| | 配列番号 2(Kabat) | HCDR2 | WINPNTGEPTFDDDFKG |
| | 配列番号 3(Kabat) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 5(Chothia) | HCDR1 | GYTFTNY |
| | 配列番号 6(Chothia) | HCDR2 | NPNTGE |
| | 配列番号 3(Chothia) | HCDR3 | SRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 7(IMGT) | HCDR1 | GYTFTNYG |
| | 配列番号 8(IMGT) | HCDR2 | INPNTGEP |
| | 配列番号 9(IMGT) | HCDR3 | SRSRGKNEAWFAY |
| | 配列番号 35(組合せ) | LCDR1 | RSSQSLVHRNQNTYLH |
| | 配列番号 17(組合せ) | LCDR2 | TVSNRFS |
| | 配列番号 18(組合せ) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| | 配列番号 35(Kabat) | LCDR1 | RSSQSLVHRNQNTYLH |
| | 配列番号 17(Kabat) | LCDR2 | TVSNRFS |
| | 配列番号 18(Kabat) | LCDR3 | SQSSHVPPT |
| | 配列番号 22(Chothia) | LCDR1 | SQSLVHRNQNTY |
| | 配列番号 20(Chothia) | LCDR2 | TVS |

【０３５７】

【表３－４】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号 21(Chothia) | LCDR3 | SSHVPP |
| | 配列番号 17(IMGT) | LCDR1 | QSLVHRNQNTY |
| | 配列番号 20(IMGT) | LCDR2 | TVS |
| | 配列番号 18(IMGT) | LCDR3 | SQSSHVPPT |

【０３５８】

【表４－１】

表 D. mAb 可変領域のアミノ酸配列および核酸配列

| Ab | 配列番号 | IgG 鎖 | アミノ酸配列 |
|---|---|---|---|
| ミラツズマブ | 10 | VH | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSS |
| | 11 | DNA VH | CAGGTTCAGCTCCAGCAGTCTGGCAGCGAG CTGAAAAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTG TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCA ACTACGGCGTGAACTGGATCAAGCAGGCCC CTGGACAAGGCCTCCAATGGATGGGCTGGA TCAACCCCAATACCGGCGAGCCCACCTTCG ACGACGATTTCAAGGGCAGATTCGCCTTCAG CCTGGACACCTCTGTGTCCACAGCCTACCTC CAGATCAGCAGCCTGAAGGCCGATGATACC GCCGTGTACTTCTGCTCCAGAAGCCGGGGA AAGAACGAGGCTTGGTTTGCCTATTGGGGC CAGGGCACACTGGTCACCGTTAGCTCT |
| | 23 | VL | DIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRN GNTYLHWFQQRPGQSPRLLIYTVSNRFSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQS SHVPPTFGAGTRLEIK |
| | 24 | DNA VL | GACATTCAGCTGACACAGAGCCCTCTGAGC CTGCCTGTTACACTGGGACAGCCTGCCAGC ATCAGCTGTAGAAGCAGCCAGAGCCTGGTG CACAGAAACGGCAACACCTACCTGCACTGG TTCCAGCAGAGGCCTGGCCAGTCTCCTAGA CTGCTGATCTACACCGTGTCCAACAGATTCA GCGGCGTGCCCGATAGATTTTCCGGCAGCG GCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATTAG CAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGT ACTTCTGTAGCCAGTCTAGCCACGTGCCACC TACCTTTGGCGCCGGAACCAGACTGGAAAT CAAG |
| Mil_HC x hzVk1a | 10 | VH | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSS |

【０３５９】

【表４－２】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号<br>11 | DNA VH | CAGGTTCAGCTCCAGCAGTCTGGCAGCGAG<br>CTGAAAAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTG<br>TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCA<br>ACTACGGCGTGAACTGGATCAAGCAGGCCC<br>CTGGACAAGGCCTCCAATGGATGGGCTGGA<br>TCAACCCCAATACCGGCGAGCCCACCTTCG<br>ACGACGATTTCAAGGGCAGATTCGCCTTCAG<br>CCTGGACACCTCTGTGTCCACAGCCTACCTC<br>CAGATCAGCAGCCTGAAGGCCGATGATACC<br>GCCGTGTACTTCTGCTCCAGAAGCCGGGGA<br>AAGAACGAGGCTTGGTTTGCCTATTGGGGC<br>CAGGGCACACTGGTCACCGTTAGCTCT |
| | 配列番号<br>27 | VL | DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHRN<br>GNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYTVSNRFSGVPD<br>RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSS<br>HVPPTFGQGTKLEIK |
| | 配列番号<br>28 | DNA VL | GACATTGTGATGACACAGACCCCTCTGAGC<br>CTGCCTGTGACACCTGGCGAACCTGCCAGC<br>ATCAGCTGTAGAAGCAGCCAGAGCCTGGTG<br>CACAGAAACGGCAACACCTACCTGCACTGG<br>TATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCTCCTCAG<br>CTGCTGATCTACACCGTGTCCAACAGATTCA<br>GCGGCGTGCCCGATAGATTTTCCGGCAGCG<br>GCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTC<br>CAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGT<br>ACTTCTGTAGCCAGTCTAGCCACGTGCCACC<br>TACCTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAAAT<br>CAAG |
| Mil_HC x<br>hzVk1b | 配列番号<br>10 | VH | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSS |
| | 配列番号<br>11 | DNA VH | CAGGTTCAGCTCCAGCAGTCTGGCAGCGAG<br>CTGAAAAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTG<br>TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCA<br>ACTACGGCGTGAACTGGATCAAGCAGGCCC<br>CTGGACAAGGCCTCCAATGGATGGGCTGGA<br>TCAACCCCAATACCGGCGAGCCCACCTTCG<br>ACGACGATTTCAAGGGCAGATTCGCCTTCAG<br>CCTGGACACCTCTGTGTCCACAGCCTACCTC<br>CAGATCAGCAGCCTGAAGGCCGATGATACC<br>GCCGTGTACTTCTGCTCCAGAAGCCGGGGA<br>AAGAACGAGGCTTGGTTTGCCTATTGGGGC<br>CAGGGCACACTGGTCACCGTTAGCTCT |

【０３６０】

【表４－３】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号<br>31 | VL | DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHR<br>NGNTYLHWYQQRPGQSPRLLIYTVSNRFSGV<br>PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQ<br>SSHVPPTFGQGTKLEIK |
| | 配列番号<br>32 | DNA VL | GATGTGGTTATGACACAGAGCCCTCTGAGC<br>CTGCCTGTGACACTTGGACAGCCTGCCAGC<br>ATCAGCTGCAGATCTAGCCAGAGCCTGGTG<br>CACAGAAACGGCAACACCTACCTGCACTGG<br>TATCAGCAGAGGCCCGGACAGTCTCCCAGA<br>CTGCTGATCTACACCGTGTCCAACAGATTCA<br>GCGGCGTGCCCGATAGATTTTCCGGCAGCG<br>GCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTC<br>CAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGT<br>ACTTCTGTAGCCAGTCTAGCCACGTGCCACC<br>TACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAAT<br>CAAG |
| Hcmil x<br>LCmil_NQ | 配列番号<br>10 | VH | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSS |
| | 配列番号<br>11 | DNA VH | CAGGTTCAGCTCCAGCAGTCTGGCAGCGAG<br>CTGAAAAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTG<br>TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCA<br>ACTACGGCGTGAACTGGATCAAGCAGGCCC<br>CTGGACAAGGCCTCCAATGGATGGGCTGGA<br>TCAACCCCAATACCGGCGAGCCCACCTTCG<br>ACGACGATTTCAAGGGCAGATTCGCCTTCAG<br>CCTGGACACCTCTGTGTCCACAGCCTACCTC<br>CAGATCAGCAGCCTGAAGGCCGATGATACC<br>GCCGTGTACTTCTGCTCCAGAAGCCGGGGA<br>AAGAACGAGGCTTGGTTTGCCTATTGGGGC<br>CAGGGCACACTGGTCACCGTTAGCTCT |
| | 配列番号<br>36 | VL | DIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRN<br>QNTYLHWFQQRPGQSPRLLIYTVSNRFSGVP<br>DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQS<br>SHVPPTFGAGTRLEIK |

【０３６１】

【表４－４】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号<br>37 | DNA VL | GACATTCAGCTGACACAGAGCCCTCTGAGC<br>CTGCCTGTTACACTGGGACAGCCTGCCAGC<br>ATCAGCTGTAGAAGCAGCCAGAGCCTGGTG<br>CACAGAAACCAGAACACCTACCTGCACTGGT<br>TCCAGCAGAGGCCTGGCCAGTCTCCTAGAC<br>TGCTGATCTACACCGTGTCCAACAGATTCAG<br>CGGCGTGCCCGATAGATTTTCCGGCAGCGG<br>CTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATTAGC<br>AGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTA<br>CTTCTGTAGCCAGTCTAGCCACGTGCCACCT<br>ACCTTTGGCGCCGGAACCAGACTGGAAATC<br>AAG |
| VHmil x<br>VK1aNQ | 配列番号<br>10 | VH | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSS |
| | 配列番号<br>11 | DNA VH | CAGGTTCAGCTCCAGCAGTCTGGCAGCGAG<br>CTGAAAAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTG<br>TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCA<br>ACTACGGCGTGAACTGGATCAAGCAGGCCC<br>CTGGACAAGGCCTCCAATGGATGGGCTGGA<br>TCAACCCCAATACCGGCGAGCCCACCTTCG<br>ACGACGATTTCAAGGGCAGATTCGCCTTCAG<br>CCTGGACACCTCTGTGTCCACAGCCTACCTC<br>CAGATCAGCAGCCTGAAGGCCGATGATACC<br>GCCGTGTACTTCTGCTCCAGAAGCCGGGGA<br>AAGAACGAGGCTTGGTTTGCCTATTGGGGC<br>CAGGGCACACTGGTCACCGTTAGCTCT |
| | 配列番号<br>40 | VL | DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHRN<br>QNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYTVSNRFSGVPD<br>RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSS<br>HVPPTFGQGTKLEIK |
| | 配列番号<br>41 | DNA VL | GACATTGTGATGACACAGACCCCTCTGAGC<br>CTGCCTGTGACACCTGGCGAACCTGCCAGC<br>ATCAGCTGTAGAAGCAGCCAGAGCCTGGTG<br>CACCGGAACCAGAATACCTACCTGCACTGG<br>TATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCTCCTCAG<br>CTGCTGATCTACACCGTGTCCAACAGATTCA<br>GCGGCGTGCCCGATAGATTTTCCGGCAGCG<br>GCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTC<br>CAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGT<br>ACTTCTGTAGCCAGTCTAGCCACGTGCCACC<br>TACCTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAAAT<br>CAAG |

【０３６２】

【表４－５】

| | | | |
|---|---|---|---|
| VHmil x VK1bNQ | 配列番号 10 | VH | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSS |
| | 配列番号 11 | DNA VH | CAGGTTCAGCTCCAGCAGTCTGGCAGCGAG CTGAAAAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTG TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCA ACTACGGCGTGAACTGGATCAAGCAGGCCC CTGGACAAGGCCTCCAATGGATGGGCTGGA TCAACCCCAATACCGGCGAGCCCACCTTCG ACGACGATTTCAAGGGCAGATTCGCCTTCAG CCTGGACACCTCTGTGTCCACAGCCTACCTC CAGATCAGCAGCCTGAAGGCCGATGATACC GCCGTGTACTTCTGCTCCAGAAGCCGGGGA AAGAACGAGGCTTGGTTTGCCTATTGGGGC CAGGGCACACTGGTCACCGTTAGCTCT |
| | 配列番号 44 | VL | DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHR NQNTYLHWYQQRPGQSPRLLIYTVSNRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQ SSHVPPTFGQGTKLEIK |
| | 配列番号 45 | DNA VL | GATGTGGTTATGACACAGAGCCCTCTGAGC CTGCCTGTGACACTTGGACAGCCTGCCAGC ATCAGCTGCAGATCTAGCCAGAGCCTGGTG CACCGGAACCAGAACACATACCTGCACTGG TATCAGCAGAGGCCCGGACAGTCTCCCAGA CTGCTGATCTACACCGTGTCCAACAGATTCA GCGGCGTGCCCGATAGATTTTCCGGCAGCG GCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTC CAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGT ACTTCTGTAGCCAGTCTAGCCACGTGCCACC TACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAAT CAAG |

【０３６３】

【表５－１】

表 E. 全長 mAb IgG 鎖のアミノ酸配列および核酸配列(すべての重鎖配列が、部位特異的コンジュゲーションの E152C 変異および S375C 変異を含む)

| Ab | 配列番号 | IgG 鎖 | アミノ酸配列 |
|---|---|---|---|
| ミラツズマブ | 配列番号 12 | 重鎖(野生型 Fc) | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK<br>LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPGK |

【０３６４】

【表５－２】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号<br>13 | DNA 重鎖<br>(野生型<br>Fc) | CAGGTTCAGCTCCAGCAGTCTGGCAGCGAG<br>CTGAAAAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTG<br>TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCA<br>ACTACGGCGTGAACTGGATCAAGCAGGCCC<br>CTGGACAAGGCCTCCAATGGATGGGCTGGA<br>TCAACCCCAATACCGGCGAGCCCACCTTCG<br>ACGACGATTTCAAGGGCAGATTCGCCTTCAG<br>CCTGGACACCTCTGTGTCCACAGCCTACCTC<br>CAGATCAGCAGCCTGAAGGCCGATGATACC<br>GCCGTGTACTTCTGCTCCAGAAGCCGGGGA<br>AAGAACGAGGCTTGGTTTGCCTATTGGGGC<br>CAGGGCACACTGGTCACCGTTAGCTCTGCT<br>AGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTG<br>GCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGA<br>ACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGAC<br>TACTTCCCCTGTCCCGTGACAGTGTCCTGGA<br>ACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCACA<br>CCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCC<br>TGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTGC<br>CCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTATAT<br>CTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC<br>CAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAG<br>CTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTG<br>CCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTC<br>CGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGA<br>CACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGT<br>GACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGA<br>GGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGT<br>GGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA<br>CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCA<br>CCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC<br>TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAAT<br>ACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGC<br>CAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGG<br>CCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTG<br>TACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATG<br>ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTG<br>GTGAAGGGCTTCTACCCCTGTGATATCGCC<br>GTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA<br>GAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCT<br>GGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAG<br>CAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCA<br>GCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGAT<br>GCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA<br>GAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG |

【０３６５】

【表５－３】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号14 | 重鎖(Fc サイレンシングされた DAPA) | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK<br>LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPGK |
| | 配列番号15 | 重鎖(Fc サイレンシングされた DANAPA) | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK<br>LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPGK |
| | 配列番号25 | 軽鎖 | DIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRN<br>GNTYLHWFQQRPGQSPRLLIYTVSNRFSGVP<br>DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQS<br>SHVPPTFGAGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ<br>LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ<br>SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE<br>KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |

【０３６６】

【表５－４】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号<br>26 | DNA 軽鎖 | GACATTCAGCTGACACAGAGCCCTCTGAGC<br>CTGCCTGTTACACTGGGACAGCCTGCCAGC<br>ATCAGCTGTAGAAGCAGCCAGAGCCTGGTG<br>CACAGAAACGGCAACACCTACCTGCACTGG<br>TTCCAGCAGAGGCCTGGCCAGTCTCCTAGA<br>CTGCTGATCTACACCGTGTCCAACAGATTCA<br>GCGGCGTGCCCGATAGATTTTCCGGCAGCG<br>GCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATTAG<br>CAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGT<br>ACTTCTGTAGCCAGTCTAGCCACGTGCCACC<br>TACCTTTGGCGCCGGAACCAGACTGGAAAT<br>CAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT<br>CATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAA<br>GAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT<br>GAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGT<br>GCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAG<br>CGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGC<br>AGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA<br>GCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACT<br>ACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGG<br>TGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA<br>CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |
| Mil_HC x hzVk1a | 配列番号<br>12 | 重鎖(野生型 Fc) | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK<br>LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPGK |

【０３６７】

【表５－５】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号 13 | DNA 重鎖 (野生型 Fc) | CAGGTTCAGCTCCAGCAGTCTGGCAGCGAG<br>CTGAAAAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTG<br>TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCA<br>ACTACGGCGTGAACTGGATCAAGCAGGCCC<br>CTGGACAAGGCCTCCAATGGATGGGCTGGA<br>TCAACCCCAATACCGGCGAGCCCACCTTCG<br>ACGACGATTTCAAGGGCAGATTCGCCTTCAG<br>CCTGGACACCTCTGTGTCCACAGCCTACCTC<br>CAGATCAGCAGCCTGAAGGCCGATGATACC<br>GCCGTGTACTTCTGCTCCAGAAGCCGGGGA<br>AAGAACGAGGCTTGGTTTGCCTATTGGGGC<br>CAGGGCACACTGGTCACCGTTAGCTCTGCT<br>AGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTG<br>GCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGA<br>ACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGAC<br>TACTTCCCCTGTCCCGTGACAGTGTCCTGGA<br>ACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCACA<br>CCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCC<br>TGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTGC<br>CCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTATAT<br>CTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC<br>CAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAG<br>CTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTG<br>CCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTC<br>CGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGA<br>CACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGT<br>GACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGA<br>GGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGT<br>GGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA<br>CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCA<br>CCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC<br>TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAAT<br>ACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGC<br>CAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGG<br>CCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTG<br>TACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATG<br>ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTG<br>GTGAAGGGCTTCTACCCCTGTGATATCGCC<br>GTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA<br>GAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCT<br>GGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAG<br>CAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCA<br>GCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGAT<br>GCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA<br>GAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG |

【０３６８】

【表５－６】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号14 | 重鎖(Fc サイレンシングされた DAPA) | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK |
| | 配列番号15 | 重鎖(Fc サイレンシングされた DANAPA) | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK |
| | 配列番号29 | 軽鎖 | DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHRN GNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYTVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSS HVPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |

【０３６９】

【表５－７】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号<br>30 | DNA 軽鎖 | GACATTGTGATGACACAGACCCCTCTGAGC<br>CTGCCTGTGACACCTGGCGAACCTGCCAGC<br>ATCAGCTGTAGAAGCAGCCAGAGCCTGGTG<br>CACAGAAACGGCAACACCTACCTGCACTGG<br>TATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCTCCTCAG<br>CTGCTGATCTACACCGTGTCCAACAGATTCA<br>GCGGCGTGCCCGATAGATTTTCCGGCAGCG<br>GCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTC<br>CAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGT<br>ACTTCTGTAGCCAGTCTAGCCACGTGCCACC<br>TACCTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAAAT<br>CAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT<br>CATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAA<br>GAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT<br>GAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGT<br>GCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAG<br>CGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGC<br>AGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA<br>GCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACT<br>ACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGG<br>TGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA<br>CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |
| Mil_HC x hzVk1b | 配列番号<br>12 | 重鎖(野生型 Fc) | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK<br>LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPGK |

【０３７０】

【表５－８】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号<br>13 | DNA 重鎖<br>(野生型<br>Fc) | CAGGTTCAGCTCCAGCAGTCTGGCAGCGAG<br>CTGAAAAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTG<br>TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCA<br>ACTACGGCGTGAACTGGATCAAGCAGGCCC<br>CTGGACAAGGCCTCCAATGGATGGGCTGGA<br>TCAACCCCAATACCGGCGAGCCCACCTTCG<br>ACGACGATTTCAAGGGCAGATTCGCCTTCAG<br>CCTGGACACCTCTGTGTCCACAGCCTACCTC<br>CAGATCAGCAGCCTGAAGGCCGATGATACC<br>GCCGTGTACTTCTGCTCCAGAAGCCGGGGA<br>AAGAACGAGGCTTGGTTTGCCTATTGGGGC<br>CAGGGCACACTGGTCACCGTTAGCTCTGCT<br>AGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTG<br>GCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGA<br>ACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGAC<br>TACTTCCCCTGTCCCGTGACAGTGTCCTGGA<br>ACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCACA<br>CCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCC<br>TGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTGC<br>CCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTATAT<br>CTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC<br>CAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAG<br>CTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTG<br>CCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTC<br>CGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGA<br>CACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGT<br>GACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGA<br>GGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGT<br>GGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA<br>CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCA<br>CCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC<br>TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAAT<br>ACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGC<br>CAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGG<br>CCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTG<br>TACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATG<br>ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTG<br>GTGAAGGGCTTCTACCCCTGTGATATCGCC<br>GTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA<br>GAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCT<br>GGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAG<br>CAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCA<br>GCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGAT<br>GCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA<br>GAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG |

【０３７１】

【表５－９】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号14 | 重鎖(Fc サイレンシングされた DAPA) | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK<br>LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPGK |
| | 配列番号15 | 重鎖(Fc サイレンシングされた DANAPA) | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK<br>LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPGK |
| | 配列番号33 | 軽鎖 | DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHR<br>NGNTYLHWYQQRPGQSPRLLIYTVSNRFSGV<br>PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQ<br>SSHVPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE<br>QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL<br>QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY<br>EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |

【０３７２】

【表５－１０】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号<br>34 | DNA 軽鎖 | GATGTGGTTATGACACAGAGCCCTCTGAGC<br>CTGCCTGTGACACTTGGACAGCCTGCCAGC<br>ATCAGCTGCAGATCTAGCCAGAGCCTGGTG<br>CACAGAAACGGCAACACCTACCTGCACTGG<br>TATCAGCAGAGGCCCGGACAGTCTCCCAGA<br>CTGCTGATCTACACCGTGTCCAACAGATTCA<br>GCGGCGTGCCCGATAGATTTTCCGGCAGCG<br>GCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTC<br>CAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGT<br>ACTTCTGTAGCCAGTCTAGCCACGTGCCACC<br>TACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAAT<br>CAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT<br>CATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAA<br>GAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT<br>GAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGT<br>GCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAG<br>CGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGC<br>AGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA<br>GCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACT<br>ACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGG<br>TGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA<br>CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |
| Hcmil x<br>LCmil_NQ | 配列番号<br>12 | 重鎖(野生型 Fc) | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK<br>LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPGK |

【０３７３】

【表５－１１】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号<br>13 | DNA 重鎖<br>(野生型<br>Fc) | CAGGTTCAGCTCCAGCAGTCTGGCAGCGAG<br>CTGAAAAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTG<br>TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCA<br>ACTACGGCGTGAACTGGATCAAGCAGGCCC<br>CTGGACAAGGCCTCCAATGGATGGGCTGGA<br>TCAACCCCAATACCGGCGAGCCCACCTTCG<br>ACGACGATTTCAAGGGCAGATTCGCCTTCAG<br>CCTGGACACCTCTGTGTCCACAGCCTACCTC<br>CAGATCAGCAGCCTGAAGGCCGATGATACC<br>GCCGTGTACTTCTGCTCCAGAAGCCGGGGA<br>AAGAACGAGGCTTGGTTTGCCTATTGGGGC<br>CAGGGCACACTGGTCACCGTTAGCTCTGCT<br>AGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTG<br>GCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGA<br>ACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGAC<br>TACTTCCCCTGTCCCGTGACAGTGTCCTGGA<br>ACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCACA<br>CCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCC<br>TGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTGC<br>CCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTATAT<br>CTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC<br>CAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAG<br>CTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTG<br>CCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTC<br>CGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGA<br>CACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGT<br>GACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGA<br>GGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGT<br>GGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA<br>CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCA<br>CCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC<br>TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAAT<br>ACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGC<br>CAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGG<br>CCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTG<br>TACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATG<br>ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTG<br>GTGAAGGGCTTCTACCCCTGTGATATCGCC<br>GTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA<br>GAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCT<br>GGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAG<br>CAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCA<br>GCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGAT<br>GCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA<br>GAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG |

【０３７４】

【表５－１２】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号<br>14 | 重鎖(Fc サイレンシングされた DAPA) | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK<br>LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPGK |
| | 配列番号<br>15 | 重鎖(Fc サイレンシングされた DANAPA) | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK<br>LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPGK |
| | 配列番号<br>38 | 軽鎖 | DIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRN<br>QNTYLHWFQQRPGQSPRLLIYTVSNRFSGVP<br>DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQS<br>SHVPPTFGAGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ<br>LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ<br>SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE<br>KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |

【０３７５】

【表５－１３】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号<br>39 | DNA 軽鎖 | GACATTCAGCTGACACAGAGCCCTCTGAGC<br>CTGCCTGTTACACTGGGACAGCCTGCCAGC<br>ATCAGCTGTAGAAGCAGCCAGAGCCTGGTG<br>CACAGAAACCAGAACACCTACCTGCACTGGT<br>TCCAGCAGAGGCCTGGCCAGTCTCCTAGAC<br>TGCTGATCTACACCGTGTCCAACAGATTCAG<br>CGGCGTGCCCGATAGATTTTCCGGCAGCGG<br>CTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATTAGC<br>AGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTA<br>CTTCTGTAGCCAGTCTAGCCACGTGCCACCT<br>ACCTTTGGCGCCGGAACCAGACTGGAAATC<br>AAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC<br>ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAG<br>AGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG<br>AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTG<br>CAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC<br>GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCA<br>GGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAG<br>CAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTA<br>CGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGT<br>GACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGAC<br>CAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |
| Vhmil x<br>VK1aNQ | 配列番号<br>12 | 重鎖(野生型 Fc) | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK<br>LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPGK |

【０３７６】

【表５－１４】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号<br>13 | DNA 重鎖<br>(野生型<br>Fc) | CAGGTTCAGCTCCAGCAGTCTGGCAGCGAG<br>CTGAAAAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTG<br>TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCA<br>ACTACGGCGTGAACTGGATCAAGCAGGCCC<br>CTGGACAAGGCCTCCAATGGATGGGCTGGA<br>TCAACCCCAATACCGGCGAGCCCACCTTCG<br>ACGACGATTTCAAGGGCAGATTCGCCTTCAG<br>CCTGGACACCTCTGTGTCCACAGCCTACCTC<br>CAGATCAGCAGCCTGAAGGCCGATGATACC<br>GCCGTGTACTTCTGCTCCAGAAGCCGGGGA<br>AAGAACGAGGCTTGGTTTGCCTATTGGGGC<br>CAGGGCACACTGGTCACCGTTAGCTCTGCT<br>AGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTG<br>GCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGA<br>ACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGAC<br>TACTTCCCCTGTCCCGTGACAGTGTCCTGGA<br>ACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCACA<br>CCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCC<br>TGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTGC<br>CCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTATAT<br>CTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC<br>CAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAG<br>CTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTG<br>CCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTC<br>CGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGA<br>CACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGT<br>GACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGA<br>GGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGT<br>GGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA<br>CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCA<br>CCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC<br>TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAAT<br>ACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGC<br>CAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGG<br>CCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTG<br>TACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATG<br>ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTG<br>GTGAAGGGCTTCTACCCCTGTGATATCGCC<br>GTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA<br>GAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCT<br>GGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAG<br>CAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCA<br>GCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGAT<br>GCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA<br>GAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG |

【０３７７】

【表５－１５】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号14 | 重鎖(Fc サイレンシングされた DAPA) | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK<br>LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPGK |
| | 配列番号15 | 重鎖(Fc サイレンシングされた DANAPA) | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK<br>LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPGK |
| | 配列番号42 | 軽鎖 | DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHRN<br>QNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYTVSNRFSGVPD<br>RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSS<br>HVPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL<br>KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS<br>GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK<br>HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |

【０３７８】

【表５－１６】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号<br>43 | DNA 軽鎖 | GACATTGTGATGACACAGACCCCTCTGAGC<br>CTGCCTGTGACACCTGGCGAACCTGCCAGC<br>ATCAGCTGTAGAAGCAGCCAGAGCCTGGTG<br>CACCGGAACCAGAATACCTACCTGCACTGG<br>TATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCTCCTCAG<br>CTGCTGATCTACACCGTGTCCAACAGATTCA<br>GCGGCGTGCCCGATAGATTTTCCGGCAGCG<br>GCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTC<br>CAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGT<br>ACTTCTGTAGCCAGTCTAGCCACGTGCCACC<br>TACCTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAAAT<br>CAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT<br>CATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAA<br>GAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT<br>GAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGT<br>GCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAG<br>CGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGC<br>AGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA<br>GCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACT<br>ACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGG<br>TGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA<br>CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |
| Vhmil x<br>VK1bNQ | 配列番号<br>12 | 重鎖(野生型 Fc) | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK<br>LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPGK |

【０３７９】

【表５－１７】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号<br>13 | DNA 重鎖<br>(野生型<br>Fc) | CAGGTTCAGCTCCAGCAGTCTGGCAGCGAG<br>CTGAAAAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTG<br>TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCA<br>ACTACGGCGTGAACTGGATCAAGCAGGCCC<br>CTGGACAAGGCCTCCAATGGATGGGCTGGA<br>TCAACCCCAATACCGGCGAGCCCACCTTCG<br>ACGACGATTTCAAGGGCAGATTCGCCTTCAG<br>CCTGGACACCTCTGTGTCCACAGCCTACCTC<br>CAGATCAGCAGCCTGAAGGCCGATGATACC<br>GCCGTGTACTTCTGCTCCAGAAGCCGGGGA<br>AAGAACGAGGCTTGGTTTGCCTATTGGGGC<br>CAGGGCACACTGGTCACCGTTAGCTCTGCT<br>AGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTG<br>GCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGA<br>ACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGAC<br>TACTTCCCCTGTCCCGTGACAGTGTCCTGGA<br>ACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCACA<br>CCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCC<br>TGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTGC<br>CCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTATAT<br>CTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC<br>CAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAG<br>CTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTG<br>CCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTC<br>CGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGA<br>CACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGT<br>GACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGA<br>GGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGT<br>GGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA<br>CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCA<br>CCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC<br>TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAAT<br>ACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGC<br>CAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGG<br>CCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTG<br>TACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATG<br>ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTG<br>GTGAAGGGCTTCTACCCCTGTGATATCGCC<br>GTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA<br>GAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCT<br>GGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAG<br>CAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCA<br>GCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGAT<br>GCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA<br>GAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG |

【０３８０】

【表５－１８】

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 配列番号14 | 重鎖(Fc サイレンシングされた DAPA) | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK<br>LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPGK |
| | 配列番号15 | 重鎖(Fc サイレンシングされた DANAPA) | QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTN<br>YGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFD<br>DDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVY<br>FCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK<br>LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPGK |
| | 配列番号46 | 軽鎖 | DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHR<br>NQNTYLHWYQQRPGQSPRLLIYTVSNRFSGV<br>PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQ<br>SSHVPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE<br>QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL<br>QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY<br>EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |

【０３８１】

【表５－１９】

| | 配列番号 47 | DNA 軽鎖 | GATGTGGTTATGACACAGAGCCCTCTGAGC<br>CTGCCTGTGACACTTGGACAGCCTGCCAGC<br>ATCAGCTGCAGATCTAGCCAGAGCCTGGTG<br>CACCGGAACCAGAACACATACCTGCACTGG<br>TATCAGCAGAGGCCCGGACAGTCTCCCAGA<br>CTGCTGATCTACACCGTGTCCAACAGATTCA<br>GCGGCGTGCCCGATAGATTTTCCGGCAGCG<br>GCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTC<br>CAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGT<br>ACTTCTGTAGCCAGTCTAGCCACGTGCCACC<br>TACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAAT<br>CAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT<br>CATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAA<br>GAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT<br>GAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGT<br>GCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAG<br>CGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGC<br>AGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA<br>GCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACT<br>ACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGG<br>TGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA<br>CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |
|---|---|---|---|

【０３８２】

一部の実施形態では、本明細書で開示されるＡＤＣの抗体または抗原結合性断片は、上記の表に列挙される重鎖および軽鎖可変ドメインの任意のセット、または上記の表に列挙される重鎖および軽鎖可変ドメインの任意のセットからの６つのＣＤＲのセットを含むことができる。一部の実施形態では、本明細書で開示されるＡＤＣの抗体または抗原結合性断片は、ＡＤＣがその標的がん抗原に（例えば、１ｘ１０$^{-8}$Ｍ未満のＫ$_{D}$で）結合する能力を保持し、本明細書で開示されるＡＤＣの１つまたは複数の機能的性質（例えば、内在化する、抗原標的、例えば腫瘍または他のがん細胞等に発現する抗原へ結合する能力）を保持する限り、保存的に修飾された、および／または上記の表に列挙される配列と相同なアミノ酸配列を含むことができる。

【０３８３】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、以下のような３つの重鎖ＣＤＲおよび３つの軽鎖ＣＤＲ：配列番号１からなる重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２からなる重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３からなる重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；配列番号１６からなる軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、配列番号７０からなる軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）および配列番号１８からなる軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）を含む。

【０３８４】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、以下のような３つの重鎖ＣＤＲおよび３つの軽鎖ＣＤＲ：配列番号４からなる重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２からなる重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３からなる重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；配列番号１６からなる軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、配列番号７０からなる軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）および配列番号１８からなる軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）を含む。

【０３８５】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、以下のような３つの重鎖ＣＤＲおよび３つの軽鎖ＣＤＲ：配列番号４からなる重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２からなる重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３からなる重鎖ＣＤＲ３（

ＨＣＤＲ３）；配列番号１６からなる軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、配列番号１７からなる軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）および配列番号１８からなる軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）を含む。

【０３８６】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、以下のような３つの重鎖ＣＤＲおよび３つの軽鎖ＣＤＲ：配列番号５からなる重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、配列番号６からなる重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３からなる重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；配列番号１９からなる軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、配列番号２０からなる軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）および配列番号２１からなる軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）を含む。

【０３８７】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、以下のような３つの重鎖ＣＤＲおよび３つの軽鎖ＣＤＲを含む：配列番号１からなる重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２からなる重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３からなる重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；配列番号３５からなる軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、配列番号７０からなる軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）および配列番号１８からなる軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）。

【０３８８】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、以下のような３つの重鎖ＣＤＲおよび３つの軽鎖ＣＤＲ：配列番号４からなる重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２からなる重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３からなる重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；配列番号３５からなる軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、配列番号７０からなる軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）および配列番号１８からなる軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）を含む。

【０３８９】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、以下のような３つの重鎖ＣＤＲおよび３つの軽鎖ＣＤＲ：配列番号５からなる重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、配列番号６からなる重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３からなる重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；配列番号７１からなる軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、配列番号２０からなる軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）および配列番号２１からなる軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）を含む。

【０３９０】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、以下のような３つの重鎖ＣＤＲおよび３つの軽鎖ＣＤＲ：配列番号５からなる重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、配列番号６からなる重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３からなる重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；配列番号２２からなる軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、配列番号２０からなる軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）および配列番号２１からなる軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）を含む。

【０３９１】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、以下のような３つの重鎖ＣＤＲおよび３つの軽鎖ＣＤＲ：配列番号７からなる重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、配列番号８からなる重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、配列番号９からなる重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；配列番号１７からなる軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、配列番号２０からなる軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）および配列番号１８からなる軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）を含む。

【０３９２】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号２３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１０の重鎖可変領域アミノ酸配列、および配列番号２３の軽鎖可変領域アミノ酸配列、また

は開示される配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１０と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％もしくは少なくとも９９％同一である重鎖可変領域アミノ酸配列、および／または配列番号２３と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％もしくは少なくとも９９％同一である軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する。

【０３９３】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号２７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１０の重鎖可変領域アミノ酸配列および配列番号２７の軽鎖可変領域アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１０と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％もしくは少なくとも９９％同一である重鎖可変領域アミノ酸配列および／または配列番号２７と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％もしくは少なくとも９９％同一である軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する。

【０３９４】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号３１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１０の重鎖可変領域アミノ酸配列および配列番号３１の軽鎖可変領域アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１０と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％もしくは少なくとも９９％同一である重鎖可変領域アミノ酸配列および／または配列番号３１と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％もしくは少なくとも９９％同一である軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する。

【０３９５】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１０の重鎖可変領域アミノ酸配列および配列番号３６の軽鎖可変領域アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１０と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％もしくは少なくとも９９％同一である重鎖可変領域アミノ酸配列および／または配列番号３６と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％もしくは少なくとも９９％同一である軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する。

【０３９６】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号４０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１０の重鎖可変領域アミノ酸配列および配列番号４０の軽鎖可変領域アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１０と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％もしくは少なくとも９９％同一である重鎖可変領域アミノ酸配列および／または配列番号４０と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％もしくは少なくとも９９％同一である軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する。

【０３９７】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１０の重鎖可変領域アミノ酸配列および配列番号４４の軽鎖可変領域アミノ酸配列、または開

示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１０と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％もしくは少なくとも９９％同一である重鎖可変領域アミノ酸配列および／または配列番号４４と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％もしくは少なくとも９９％同一である軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する。

【０３９８】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１２の重鎖アミノ酸配列または配列番号１２と少なくとも９５％同一である配列、および配列番号２５の軽鎖アミノ酸配列または配列番号２５と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１２の重鎖アミノ酸配列および配列番号２５の軽鎖アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１２と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である重鎖アミノ酸配列および配列番号２５と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である軽鎖アミノ酸配列を有する。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、ミラツズマブ（米国特許第７９３１９０３号明細書参照）またはその抗原結合性断片である。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１４の重鎖アミノ酸配列または配列番号１４と少なくとも９５％同一である配列、および配列番号２５の軽鎖アミノ酸配列または配列番号２５と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１４の重鎖アミノ酸配列および配列番号２５の軽鎖アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１４と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である重鎖アミノ酸配列および配列番号２５と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である軽鎖アミノ酸配列を有する。

【０３９９】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１５の重鎖アミノ酸配列または配列番号１５と少なくとも９５％同一である配列、および配列番号２５の軽鎖アミノ酸配列または配列番号２５と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１５の重鎖アミノ酸配列および配列番号２５の軽鎖アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１５と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である重鎖アミノ酸配列および配列番号２５と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である軽鎖アミノ酸配列を有する。

【０４００】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１２の重鎖アミノ酸配列または配列番号１２と少なくとも９５％同一である配列、および配列番号２９の軽鎖アミノ酸配列または配列番号２９と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１２の重鎖アミノ酸配列および配列番号２９の軽鎖アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１２と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である重鎖アミノ酸配列および配列番号２９と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である軽鎖アミノ酸配列を有する。

【０４０１】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１４の重鎖アミノ酸配列または配列番号１４と少なくとも９５％同一である配列、および配列番号２９の軽鎖アミノ酸配列または配列番号２９と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１４の重鎖アミノ酸配列および配列番号２９の軽鎖アミノ酸配列

、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１４と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である重鎖アミノ酸配列および配列番号２９と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である軽鎖アミノ酸配列を有する。

【０４０２】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１５の重鎖アミノ酸配列または配列番号１５と少なくとも９５％同一である配列、および配列番号２９の軽鎖アミノ酸配列または配列番号２９と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１５の重鎖アミノ酸配列および配列番号２９の軽鎖アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１５と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である重鎖アミノ酸配列および配列番号２９と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である軽鎖アミノ酸配列を有する。

【０４０３】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１２の重鎖アミノ酸配列または配列番号１２と少なくとも９５％同一である配列、および配列番号３３の軽鎖アミノ酸配列または配列番号３３と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１２の重鎖アミノ酸配列および配列番号３３の軽鎖アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１２と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である重鎖アミノ酸配列および配列番号３３と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である軽鎖アミノ酸配列を有する。

【０４０４】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１４の重鎖アミノ酸配列または配列番号１４と少なくとも９５％同一である配列、および配列番号３３の軽鎖アミノ酸配列または配列番号３３と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１４の重鎖アミノ酸配列および配列番号３３の軽鎖アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１４と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である重鎖アミノ酸配列および配列番号３３と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である軽鎖アミノ酸配列を有する。

【０４０５】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１５の重鎖アミノ酸配列または配列番号１５と少なくとも９５％同一である配列、および配列番号３３の軽鎖アミノ酸配列または配列番号３３と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１５の重鎖アミノ酸配列および配列番号３３の軽鎖アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１５と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である重鎖アミノ酸配列および配列番号３３と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である軽鎖アミノ酸配列を有する。

【０４０６】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１２の重鎖アミノ酸配列または配列番号１２と少なくとも９５％同一である配列、および配列番号３８の軽鎖アミノ酸配列または配列番号３８と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１２の重鎖アミノ酸配列および配列番号３８の軽鎖アミノ酸配列

、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１２と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である重鎖アミノ酸配列および配列番号３８と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である軽鎖アミノ酸配列を有する。

【０４０７】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１４の重鎖アミノ酸配列または配列番号１４と少なくとも９５％同一である配列、および配列番号３８の軽鎖アミノ酸配列または配列番号３８と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１４の重鎖アミノ酸配列および配列番号３８の軽鎖アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１４と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である重鎖アミノ酸配列および配列番号３８と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である軽鎖アミノ酸配列を有する。

【０４０８】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１５の重鎖アミノ酸配列または配列番号１５と少なくとも９５％同一である配列、および配列番号３８の軽鎖アミノ酸配列または配列番号３８と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１５の重鎖アミノ酸配列および配列番号３８の軽鎖アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１５と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である重鎖アミノ酸配列および配列番号３８と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である軽鎖アミノ酸配列を有する。

【０４０９】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１２の重鎖アミノ酸配列または配列番号１２と少なくとも９５％同一である配列、および配列番号４２の軽鎖アミノ酸配列または配列番号４２と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１２の重鎖アミノ酸配列および配列番号４２の軽鎖アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１２と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である重鎖アミノ酸配列および配列番号４２と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である軽鎖アミノ酸配列を有する。

【０４１０】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１４の重鎖アミノ酸配列または配列番号１４と少なくとも９５％同一である配列、および配列番号４２の軽鎖アミノ酸配列または配列番号４２と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１４の重鎖アミノ酸配列および配列番号４２の軽鎖アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１４と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である重鎖アミノ酸配列および配列番号４２と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である軽鎖アミノ酸配列を有する。

【０４１１】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１５の重鎖アミノ酸配列または配列番号１５と少なくとも９５％同一である配列、および配列番号４２の軽鎖アミノ酸配列または配列番号４２と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１５の重鎖アミノ酸配列および配列番号４２の軽鎖アミノ酸配列

、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１５と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である重鎖アミノ酸配列および配列番号４２と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である軽鎖アミノ酸配列を有する。

【０４１２】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１２の重鎖アミノ酸配列または配列番号１２と少なくとも９５％同一である配列、および配列番号４６の軽鎖アミノ酸配列または配列番号４６と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１２の重鎖アミノ酸配列および配列番号４６の軽鎖アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１２と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である重鎖アミノ酸配列および配列番号４６と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である軽鎖アミノ酸配列を有する。

【０４１３】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１４の重鎖アミノ酸配列または配列番号１４と少なくとも９５％同一である配列、および配列番号４６の軽鎖アミノ酸配列または配列番号４６と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１４の重鎖アミノ酸配列および配列番号４６の軽鎖アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１４と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である重鎖アミノ酸配列および配列番号４６と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である軽鎖アミノ酸配列を有する。

【０４１４】

一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１５の重鎖アミノ酸配列または配列番号１５と少なくとも９５％同一である配列、および配列番号４６の軽鎖アミノ酸配列または配列番号４６と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１５の重鎖アミノ酸配列および配列番号４６の軽鎖アミノ酸配列、または開示された配列と少なくとも９５％同一である配列を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ７４抗体は、配列番号１５と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である重鎖アミノ酸配列および配列番号４６と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一である軽鎖アミノ酸配列を有する。

【０４１５】

２つ以上のポリペプチド中の残基は、残基がポリペプチド構造中の類似の位置を占める場合、「対応する」と言われる。２つ以上のポリペプチド中の類似の位置は、ポリペプチド配列をアミノ酸配列または構造の類似性に基づいて配列比較することにより決定することができる。当業者は、良好な配列比較を生成するために、いずれかの配列にギャップを導入することが必要となり得ることを理解する。

【０４１６】

一部の実施形態では、アミノ酸置換は単一の残基でのものである。挿入は、通常約１～約２０程度のアミノ酸残基で起こるが、生物機能（例えば標的抗原への結合）が保持される限り、著しく大きな挿入も許容されることがある。欠失は、通常約１～約２０のアミノ酸残基の範囲にわたるが、一部の場合では欠失ははるかにより大きいことがある。置換、欠失、挿入またはそれらの任意の組合せは、最終の誘導体またはバリアントに到達するために使用することができる。一般的に、これらの変化は、分子、特に抗原結合タンパク質の免疫原性および特異性の変更を最小化するために、少数のアミノ酸上で行われる。しかし、より大きな変化は、ある特定の状況において許容されることがある。保存的置換は、

表７のように示された以下のチャートに従って行うことができる。

【０４１７】

【表６】

表１

| 元の残基 | 例示的な置換 |
|---|---|
| Ala | Ser |
| Arg | Lys |
| Asn | Gln, His |
| Asp | Glu |
| Cys | Ser |
| Gln | Asn |
| Glu | Asp |
| Gly | Pro |
| His | Asn, Gln |
| Ile | Leu, Val |
| Leu | Ile, Val |
| Lys | Arg, Gln, Glu |
| Met | Leu, Ile |
| Phe | Met, Leu, Tyr |
| Ser | Thr |
| Thr | Ser |
| Trp | Tyr |
| Tyr | Trp, Phe |
| Val | Ile, Leu |

【０４１８】

バリアント抗体配列がＡＤＣ中で使用される一部の実施形態では、バリアントは典型的に同じ質の生物活性を示し、同じ免疫反応を誘発するが、バリアントは、必要に応じて抗原結合タンパク質の特性を修飾するように選択することもできる。あるいは、バリアントは、抗原結合タンパク質の生物活性が変更されるように設計することができる。例えば、グリコシル化部位は、変更または除去することができる。

【０４１９】

本発明のイムノコンジュゲートは、例えば抗体の特性を改善するために、ＶＨおよび／

またはＶＬ内のフレームワーク残基に対する改変をさらに含む改変抗体またはその抗原結合性断片を含んでよい。一部の実施形態では、抗体の免疫原性を低下させるためにフレームワーク改変が行われる。例えば、１つの手法は、１個または複数のフレームワーク残基を対応する生殖系列配列へと「復帰突然変異させる」ものである。さらに具体的には、体細胞突然変異を経た抗体は、抗体が由来する生殖系列配列と異なるフレームワーク残基を含み得る。そのような残基は、抗体が由来する生殖系列配列と抗体フレームワーク配列を比較することにより同定することができる。フレームワーク領域配列をその生殖系列配置に戻すために、例えば部位特異的突然変異誘発により、体細胞突然変異を生殖系列配列へと「復帰突然変異させる」ことができる。そのような「復帰突然変異」抗体が本発明により包含されることも意図される。

【０４２０】

別のタイプのフレームワーク改変は、フレームワーク領域内、またはさらに１つもしくは複数のＣＤＲ領域内の１個もしくは複数の残基を突然変異させてＴ細胞エピトープを除去し、それによって抗体の潜在的な免疫原性を低下させるものである。この手法は「脱免疫化」とも呼ばれ、Ｃａｒｒらによる米国特許公開第２００３０１５３０４３号明細書にさらに詳細に記載されている。

【０４２１】

フレームワークまたはＣＤＲ領域内で行われる改変に加えて、またはその代わりに、Ｆｃ領域内に改変を含むように、典型的には、血清半減期、補体結合、Ｆｃ受容体結合および／または抗原依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）などの抗体の１つまたは複数の機能的特性を変更するように本発明の抗体を遺伝子操作してもよい。さらに、本発明の抗体は、化学的に改変されてよく（例えば、１つまたは複数の化学部分を抗体に結合することができる）、またはそのグリコシル化を変更し、再び抗体の１つまたは複数の機能的特性を変更するように改変されてよい。これらの実施形態のそれぞれは、以下にさらに詳細に記載される。

【０４２２】

一実施形態では、ヒンジ領域内のシステイン残基の数が変更されるように、例えば増加または減少するようにＣＨ１のヒンジ領域が改変される。この手法は、Ｂｏｄｍｅｒらによる米国特許第５，６７７，４２５号明細書にさらに記載されている。ＣＨ１のヒンジ領域内のシステイン残基の数は、例えば、軽鎖および重鎖の構築を容易にしたり、抗体の安定性を向上または低下させたりするように変更される。

【０４２３】

一部の実施形態では、本明細書に開示の抗体または抗体断片は、薬物部分とのコンジュゲーションのための部位として、改変または遺伝子操作されたアミノ酸残基、例えば、１個または複数のシステイン残基を含む（Junutula JR, et al., Nat Biotechnol 2008, 26:925-932）。一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の位置におけるシステインでの１個または複数のアミノ酸の置換を含む改変抗体または抗体断片を提供する。システイン置換のための部位は、抗体または抗体断片の定常領域内にあり、したがって、様々な抗体または抗体断片に適用でき、部位は、安定かつ均質なコンジュゲートを提供するように選択される。改変抗体または断片は、１つまたは２つまたはそれ以上のシステイン置換を有することができ、これらの置換は、本明細書に記載されるような他の改変およびコンジュゲーション法と組み合わせて使用することができる。抗体の特定の位置においてシステインを挿入するための方法は、当技術分野において既知であり、例えば、Lyons et al., (1990) Protein Eng., 3:703-708、国際公開第２０１１／００５４８１号パンフレット、国際公開第２０１４／１２４３１６号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８６１５号パンフレットを参照されたい。ある特定の実施形態では、改変抗体は、抗体の重鎖の１１７、１１９、１２１、１２４、１３９、１５２、１５３、１５５、１５７、１６４、１６９、１７１、１７４、１８９、１９１、１９５、１９７、２０５、２０７、２４６、２５８、２６９、２７４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９３、３２０、３２２、３２６、３３３、３３４、３３５、３３７、３４４、３５５、３６０、３７５、３８２、３９０、３９２、３９８、４００および４２２位から選択されるその定常領域上のシステ

インでの１個または複数のアミノ酸の置換を含み、ここで、位置は、ＥＵシステムにしたがって番号付けられている。一部の実施形態では、改変抗体または抗体断片は、抗体または抗体断片の軽鎖の１０７、１０８、１０９、１１４、１２９、１４２、１４３、１４５、１５２、１５４、１５６、１５９、１６１、１６５、１６８、１６９、１７０、１８２、１８３、１９７、１９９および２０３位から選択されるその定常領域上のシステインでの１個または複数のアミノ酸の置換を含み、ここで、位置は、ＥＵシステムにしたがって番号付けられており、ここで、軽鎖はヒトカッパ軽鎖である。ある特定の実施形態では、改変抗体またはその抗体断片は、その定常領域上のシステインでの２個以上のアミノ酸の置換の組合せを含み、ここで、組合せは、抗体重鎖の３７５位、抗体重鎖の１５２位、抗体重鎖の３６０位または抗体軽鎖の１０７位における置換を含み、ここで、位置は、ＥＵシステムにしたがって番号付けられている。ある特定の実施形態では、改変抗体またはその抗体断片は、その定常領域上のシステインでの１個のアミノ酸の置換を含み、ここで、置換は、抗体重鎖の３７５位、抗体重鎖の１５２位、抗体重鎖の３６０位、抗体軽鎖の１０７位、抗体軽鎖の１６５位または抗体軽鎖の１５９位であり、ここで、位置は、ＥＵシステムにしたがって番号付けられており、ここで、軽鎖はカッパ鎖である。特定の実施形態では、改変抗体またはその抗体断片は、その定常領域上のシステインでの２個のアミノ酸の置換の組合せを含み、ここで、組合せは、抗体重鎖の３７５位および抗体重鎖の１５２位における置換を含み、ここで、位置は、ＥＵシステムにしたがって番号付けられている。特定の実施形態では、改変抗体またはその抗体断片は、抗体重鎖の３６０位におけるシステインでの１個のアミノ酸の置換を含み、ここで、位置は、ＥＵシステムにしたがって番号付けられている。他の特定の実施形態では、改変抗体またはその抗体断片は、抗体軽鎖の１０７位におけるシステインでの１個のアミノ酸の置換を含み、ここで、位置は、ＥＵシステムにしたがって番号付けられており、ここで、軽鎖はカッパ鎖である。

【０４２４】

追加の実施形態では、本発明のイムノコンジュゲートにおいて有用な抗体または抗体断片（例えば抗原結合性断片）は、Ｐｃｌ、ピロリシン、ペプチドタグ（Ｓ６、Ａ１およびｙｂｂＲタグなど）を含む１個または複数の他の反応性アミノ酸（システイン以外）を、および天然配列の少なくとも１個のアミノ酸の代わりに非天然アミノ酸を導入し、したがって、相補的な反応性を有する薬物部分またはリンカー－薬物部分とのコンジュゲーションのための抗体または抗原結合性断片上に反応部位を提供するように改変された抗体など、改変または遺伝子操作された抗体を含む。例えば、抗体または抗体断片は、薬物とのコンジュゲーションのための部位としてＰｃｌもしくはピロリシン（W. Ou, et al., (2011) PNAS 108 (26), 10437-10442；国際公開第２０１４１２４２５８号パンフレット）または非天然アミノ酸（J.Y. Axup, et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 109 (2012), pp. 16101-16106；総説については、C.C. Liu and P.G. Schultz (2010) Annu Rev Biochem 79, 413-444；C.H. Kim, et al., (2013) Curr Opin Chem Biol. 17, 412-419参照）を取り込むように改変することができる。同様に、酵素的コンジュゲーション法のためのペプチドタグを抗体に導入することができる（Strop P., et al., Chem Biol. 2013, 20(2):161-7；Rabuka D., Curr Opin Chem Biol. 2010 Dec;14(6):790-6；Rabuka D, et al., Nat Protoc. 2012, 7(6):1052-67）。１つの他の例は、補酵素Ａ類似体のコンジュゲーションのための４’－ホスホパンテテイニルトランスフェラーゼ（ＰＰＴａｓｅ）の使用である（国際公開第２０１３１８４５１４号パンフレット）および（Grunewald et al., (2015) Bioconjugate Chem. 26 (12), 2554-62）。そのような改変または遺伝子操作された抗体をペイロードまたはリンカー－ペイロード組合せによりコンジュゲートするための方法は、当技術分野において既知である。

【０４２５】

別の実施形態では、抗体の生物学的半減期を短くするように抗体のＦｃヒンジ領域が突然変異される。さらに具体的には、天然Ｆｃ－ヒンジドメインＳｐＡ結合に対して損なわれたブドウ球菌（Staphylococcyl）タンパク質Ａ（ＳｐＡ）結合を抗体が有するように、１つまたは複数のアミノ酸突然変異がＦｃ－ヒンジ断片のＣＨ２－ＣＨ３ドメイン界面

領域に導入される。この手法は、Ｗａｒｄらによる米国特許第６，１６５，７４５号明細書にさらに詳細に記載されている。

【０４２６】

さらに他の実施形態では、少なくとも１個のアミノ酸残基を異なるアミノ酸残基で置き換えて、抗体のエフェクター機能を変更することにより、Ｆｃ領域が変更される。例えば、エフェクターリガンドに対して変更された親和性を抗体が有するが親抗体の抗原結合能力は保持するように、１個または複数のアミノ酸を異なるアミノ酸残基で置き換えることができる。親和性が変更されるエフェクターリガンドは、例えば、Ｆｃ受容体または補体のＣ１構成成分であり得る。この手法は、例えば、いずれもＷｉｎｔｅｒらによる米国特許第５，６２４，８２１号明細書および第５，６４８，２６０号明細書に記載されている。

【０４２７】

別の実施形態では、変更されたＣ１ｑ結合および／または減少もしくは消失した補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）を抗体が有するように、アミノ酸残基から選択される１個または複数のアミノ酸を異なるアミノ酸残基で置き換えることができる。この手法は、例えば、Ｉｄｕｓｏｇｉｅらによる米国特許第６，１９４，５５１号明細書に記載されている。

【０４２８】

別の実施形態では、１個または複数のアミノ酸残基が変更され、それによって、補体を結合する抗体の能力を変更する。この手法は、例えば、ＢｏｄｍｅｒらによるＰＣＴ公開国際公開第９４／２９３５１号パンフレットに記載されている。アロタイプアミノ酸残基には、これらに限定されないが、Jefferis et al., MAbs. 1:332-338 (2009)により記載されたようなＩｇＧ１、ＩｇＧ２およびＩｇＧ３サブクラスの重鎖の定常領域ならびにカッパアイソタイプの軽鎖の定常領域が含まれる。

【０４２９】

一部の実施形態では、抗体は、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）または補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）の媒介を低減させるかまたはそれを全く媒介しない、突然変異を含む。一部の実施形態では、これらの突然変異は、Ｆｃサイレンシング、Ｆｃサイレント、またはＦｃサイレント突然変異として公知である。一部の実施形態では、ＩｇＧ１定常領域のアミノ酸残基Ｌ２３４およびＬ２３５は、Ａ２３４およびＡ２３５に置換される（「ＬＡＬＡ」としても公知）。一部の実施形態では、ＩｇＧ１定常領域のアミノ酸残基Ｎ２９７は、Ａ２９７に置換される（「Ｎ２９７Ａ」としても公知）。一部の実施形態では、ＩｇＧ１定常領域のアミノ酸残基Ｄ２６５およびＰ３２９は、Ａ２６５およびＡ３２９に置換される（「ＤＡＰＡ」としても公知）。他の抗体Ｆｃサイレンシング突然変異も使用することができる。一部の実施形態では、Ｆｃサイレンシング突然変異は、組合せで、例えばＤ２６５Ａ、Ｎ２９７ＡおよびＰ３２９Ａ（「ＤＡＮＡＰＡ」としても公知）において使用される。

【０４３０】

別の実施形態では、１個または複数のアミノ酸残基が変更され、それによって、補体を結合する抗体の能力を変更する。この手法は、例えば、ＢｏｄｍｅｒらによるＰＣＴ公開国際公開第９４／２９３５１号パンフレットに記載されている。ある特定の実施形態では、本発明の抗体またはその抗原結合性断片の１個または複数のアミノ酸が、１個または複数のアロタイプアミノ酸残基により置き換えられる。アロタイプアミノ酸残基には、これらに限定されないが、Jefferis et al., MAbs. 1:332-338 (2009)により記載されたようなＩｇＧ１、ＩｇＧ２およびＩｇＧ３サブクラスの重鎖の定常領域ならびにカッパアイソタイプの軽鎖の定常領域も含まれる。

【０４３１】

さらに別の実施形態では、抗体のグリコシル化が改変される。例えば、非グリコシル化抗体を作製することができる（すなわち、抗体はグリコシル化を欠いている）。グリコシル化を変更して、例えば、「抗原」に対する抗体の親和性を高めることができる。そのような炭水化物改変は、例えば、抗体配列内のグリコシル化の１つまたは複数の部位を変更することにより達成することができる。例えば、１つまたは複数の可変領域フレームワー

クグリコシル化部位の排除をもたらす１個または複数のアミノ酸置換を行い、それによって、その部位におけるグリコシル化を排除することができる。そのような非グリコシル化は、抗原に対する抗体の親和性を高めることができる。そのような手法は、例えば、Ｃｏらによる米国特許第５，７１４，３５０号明細書および第６，３５０，８６１号明細書に記載されている。

【０４３２】

別の実施形態では、その生物学的半減期を長くするように抗体が改変される。様々な手法が可能である。例えば、Ｗａｒｄによる米国特許第６，２７７，３７５号明細書に記載されているように、以下の突然変異のうちの１つまたは複数を導入することができる：Ｔ２５２Ｌ、Ｔ２５４Ｓ、Ｔ２５６Ｆ。あるいは、Ｐｒｅｓｔａらによる米国特許第５，８６９，０４６号明細書および第６，１２１，０２２号明細書に記載されているように、生物学的半減期を長くするために、ＩｇＧのＦｃ領域のＣＨ２ドメインの２つのループから取られたサルベージ受容体結合エピトープを含むように抗体をＣＨ１またはＣＬ領域内で変更することができる。

【０４３３】

リンカー

一部の実施形態では、ＡＤＣにおけるリンカーは、治療上有効であるように十分に細胞外で安定している。一部の実施形態では、リンカーが細胞外で安定しているため、ＡＤＣは細胞外条件で存在する場合（例えば、細胞への輸送または送達前）には無傷のままである。ＡＤＣの文脈で使用される「無傷」という用語は、抗体または抗原結合性断片が薬物部分（例えば、Ｍｃｌ－１阻害剤）に結合したままであることを意味する。

【０４３４】

本明細書で使用される場合、リンカー、またはリンカーを含むＡＤＣの文脈での「安定な」は、ＡＤＣが細胞外条件で存在する場合に、ＡＤＣの試料中のリンカーの２０％以下、約１５％以下、約１０％以下、約５％以下、約３％以下、または約１％以下（またはそれらの間の任意のパーセンテージ）が切断されている（または全ＡＤＣが別段無傷ではない場合である）ことを意味する。一部の実施形態では、本明細書に開示されるリンカーおよび／またはＡＤＣは、代替的なリンカー、ならびに／または代替的なリンカーおよび／もしくはＭｃｌ－１阻害剤ペイロードを有するＡＤＣと比較して安定である。一部の実施形態では、本明細書に開示されるＡＤＣは、約４８時間超、６０時間超、約７２時間超、約８４時間超、または約９６時間超、無傷のままであり得る。

【０４３５】

リンカーが細胞外で安定であるかどうかは、例えば、ＡＤＣを血漿中に所定の時間期間（例えば、２、４、６、８、１６、２４、４８、または７２時間）含ませ、次いで血漿中に存在する遊離薬物部分の量を定量することにより決定することができる。安定性により、標的がん細胞に局在化するための、かつ正常組織およびがん組織の両方を無差別に損傷することによりＡＤＣの治療指数を低下させる可能性がある薬物部分の時期尚早な放出を防止するためのＡＤＣ時間が許容され得る。一部の実施形態では、リンカーが標的細胞の外側で安定しており、その細胞の内側に入るとＡＤＣから薬物部分を放出するため、薬物はその標的に結合することができる。したがって、有効なリンカーは：（ｉ）抗体または抗原結合性断片の特異的結合特性を維持し；（ｉｉ）抗体または抗原結合性断片への安定な結合を介して薬物部分の送達、例えば細胞内送達を可能にし；（ｉｉｉ）ＡＤＣがその標的部位に輸送または送達されるまで、安定かつ無傷のままであり；かつ（ｉｖ）切断または代替的な放出機構後の薬物部分の治療効果、例えば細胞傷害効果を可能にする。

【０４３６】

リンカーは、ＡＤＣの物理化学的特性に影響を及ぼすことがある。多くの細胞傷害剤が性質上疎水性であるため、それらと、追加の疎水性部分を有する抗体とを連結することにより、凝集が生じる場合がある。ＡＤＣ凝集物は不溶性であり、抗体上への達成可能な薬物装填量を制限することが多く、このことはＡＤＣの効力に負の影響を及ぼす可能性がある。生物製剤のタンパク質凝集は一般に、免疫原性の増加にも関連付けられている。以下

に示す通り、本明細書に開示されるリンカーは、低い凝集レベルおよび望ましいレベルの薬物装填量を有するＡＤＣをもたらす。

【０４３７】

リンカーは「切断可能」であっても「非切断可能」であってよい（Ducry and Stump (2010) Bioconjugate Chem. 21:5-13）。切断可能なリンカーは、ある特定の環境因子に供される場合、例えば、標的細胞内に内在化される場合に、薬物部分（例えば、Ｍｃｌ－１阻害剤）を放出するように設計されるのに対し、非切断可能なリンカーは一般に、抗体または抗原結合性断片自体の分解に依存する。

【０４３８】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素および水素原子のみからなり、不飽和を含まない、直鎖状または分枝状炭化水素鎖ラジカルを指す。「$C_1$～$C_6$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素および水素原子のみからなり、不飽和を含まず、１～６個の炭素原子を有し、単結合により分子の残部に結合されている、直鎖状または分枝状炭化水素鎖ラジカルを指す。「$C_1$～$C_6$アルキル」基の非限定的な例としては、メチル（$C_1$アルキル）、エチル（$C_2$アルキル）、１－メチルエチル（$C_3$アルキル）、ｎ－プロピル（$C_3$アルキル）、イソプロピル（$C_3$アルキル）、ｎ－ブチル（$C_4$アルキル）、イソブチル（$C_4$アルキル）、ｓｅｃ－ブチル（$C_4$アルキル）、ｔｅｒｔ－ブチル（$C_4$アルキル）、ｎ－ペンチル（$C_5$アルキル）、イソペンチル（$C_5$アルキル）、ネオペンチル（$C_5$アルキル）およびヘキシル（$C_6$アルキル）が挙げられる。

【０４３９】

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも１つの二重結合を含む、直鎖状または分枝状炭化水素鎖ラジカル基を指す。「$C_2$～$C_6$アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも１つの二重結合を含み、２～６個の炭素原子を有し、単結合により分子の残部に結合されている、直鎖状または分枝状炭化水素鎖ラジカル基を指す。「$C_2$～$C_6$アルケニル」基の非限定的な例としては、エテニル（$C_2$アルケニル）、プロパ－１－エニル（$C_3$アルケニル）、ブタ－１－エニル（$C_4$アルケニル）、ペンタ－１－エニル（$C_5$アルケニル）、ペンタ－４－エニル（$C_5$アルケニル）、ペンタ－１，４－ジエニル（$C_5$アルケニル）、ヘキサ－１－エニル（$C_6$アルケニル）、ヘキサ－２－エニル（$C_6$アルケニル）、ヘキサ－３－エニル（$C_6$アルケニル）、ヘキサ－１－，４－ジエニル（$C_6$アルケニル）、ヘキサ－１－，５－ジエニル（$C_6$アルケニル）およびヘキサ－２－，４－ジエニル（$C_6$アルケニル）が挙げられる。「$C_2$～$C_3$アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも１つの二重結合を含み、２～３個の炭素原子を有し、単結合により分子の残部に結合されている、直鎖状または分枝状炭化水素鎖ラジカル基を指す。「$C_2$～$C_3$アルケニル」基の非限定的な例としては、エテニル（$C_2$アルケニル）およびプロパ－１－エニル（$C_3$アルケニル）が挙げられる。

【０４４０】

「アルキレン」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素および水素原子のみからなり、不飽和を含まない、二価の直鎖状または分枝状炭化水素鎖ラジカルを指す。「$C_1$～$C_6$アルキレン」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素および水素原子のみからなり、不飽和を含まず、１～６個の炭素原子を有する、二価の直鎖状または分枝状炭化水素鎖ラジカルを指す。「$C_1$～$C_6$アルキレン」基の非限定的な例としては、メチレン（$C_1$アルキレン）、エチレン（$C_2$アルキレン）、１－メチルエチレン（$C_3$アルキレン）、ｎ－プロピレン（$C_3$アルキレン）、イソプロピレン（$C_3$アルキレン）、ｎ－ブチレン（$C_4$アルキレン）、イソブチレン（$C_4$アルキレン）、ｓｅｃ－ブチレン（$C_4$アルキレン）、ｔｅｒｔ－ブチレン（$C_4$アルキレン）、ｎ－ペンチレン（$C_5$アルキレン）、イソペンチレン（$C_5$アルキレン）、ネオペンチレン（$C_5$アルキレン）、およびヘキシレン（$C_6$アルキレン）が挙げられる。

【０４４１】
「アルケニレン」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも１つの二重結合を含む、二価の直鎖状または分枝状炭化水素鎖ラジカルを指す。「Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニレン」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも１つの二重結合を含み、２～６個の炭素原子を有する、二価の直鎖状または分枝状炭化水素鎖ラジカル基を指す。「Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニレン」基の非限定的な例としては、エテニレン（Ｃ$_2$アルケニレン）、プロパ－１－エニレン（Ｃ$_3$アルケニレン）、ブタ－１－エニレン（Ｃ$_4$アルケニレン）、ペンタ－１－エニレン（Ｃ$_5$アルケニレン）、ペンタ－４－エニレン（Ｃ$_5$アルケニレン）、ペンタ－１，４－ジエニレン（Ｃ$_5$アルケニレン）、ヘキサ－１－エニレン（Ｃ$_6$アルケニレン）、ヘキサ－２－エニレン（Ｃ$_6$アルケニレン）、ヘキサ－３－エニレン（Ｃ$_6$アルケニレン）、ヘキサ－１－，４－ジエニレン（Ｃ$_6$アルケニレン）、ヘキサ－１－，５－ジエニレン（Ｃ$_6$アルケニレン）およびヘキサ－２－，４－ジエニレン（Ｃ$_6$アルケニレン）が挙げられる。「Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニレン」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも１つの二重結合を含み、２～３個の炭素原子を有する、二価の直鎖状または分枝状炭化水素鎖ラジカル基を指す。「Ｃ$_2$～Ｃ$_3$アルケニレン」基の非限定的な例としては、エテニレン（Ｃ$_2$アルケニレン）およびプロパ－１－エニレン（Ｃ$_3$アルケニレン）が挙げられる。
【０４４２】
「シクロアルキル」または「Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、飽和の、単環式、縮合二環式、縮合三環式または橋架多環式環系を指す。縮合二環式または橋架多環式環系の非限定的な例としては、ビシクロ［１．１．１］ペンタン、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［３．１．１］ヘプタン、ビシクロ［３．２．１］オクタン、ビシクロ［２．２．２］オクタンおよびアダマンタニルが挙げられる。単環式Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル基の非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル基が挙げられる。
【０４４３】
「ハロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、炭化水素鎖に沿った水素の代わりに１個または複数のハロゲン基で置換された線状または分枝状アルキル鎖を指す。ハロアルキル基における置換に適したハロゲン基の例としては、フッ素、臭素、塩素、およびヨウ素が挙げられる。ハロアルキル基は、アルキル鎖における水素の代わりに複数のハロゲン基による置換を含んでよく、ここで、前記ハロゲン基は、アルキル鎖における同じ炭素または別の炭素に結合することができる。
【０４４４】
本明細書で使用される場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキル基は、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルケニル基、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルキニル基、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、必要に応じて置換された（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－Ｓ－、ヒドロキシ、オキソ（もしくは適切な場合、Ｎ－オキシド）、ニトロ、シアノ、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ$_0$’、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ$_0$’、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ$_0$’Ｒ$_0$’’、－ＮＯＲ’Ｒ$_0$’’、－（Ｃ＝ＮＯＲ’）－ＯＲ$_0$’’、線状もしくは分枝状（１Ｃ～Ｃ$_6$）ハロアルキル、トリフルオロメトキシ、またはハロゲンから選択される１～４個の基で必要に応じて置換されてよく、ここで、Ｒ$_0$’およびＲ$_0$’’は、それぞれ独立して、水素原子または必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル基であり、ここで、線状もしくは分枝状（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル基の炭素原子のうちの１個もしくは複数は、必要に応じて重水素化されている。
【０４４５】
「ポリオキシエチレン」、「ポリエチレングリコール」または「ＰＥＧ」という用語は

、本明細書で使用される場合、（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）基から構成される直鎖、分枝鎖または星形の構成物を指す。ある特定の実施形態では、ポリエチレンまたはＰＥＧ基は、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_t$＊－（式中、ｔは４～４０であり、ここで、「－」は、自壊性スペーサーに向けられた末端を示し、「＊－」は、末端基Ｒ’との結合点を示し、ここで、Ｒ’は、ＯＨ、ＯＣＨ$_3$またはＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである）である。他の実施形態では、ポリエチレンまたはＰＥＧ基は、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_t$＊－（式中、ｔは４～４０であり、ここで、「－」は、自壊性スペーサーに向けられた末端を示し、「＊－」は、末端基Ｒ’’との結合点を示し、ここで、Ｒ’’は、Ｈ、ＣＨ$_3$またはＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである）である。例えば、「ＰＥＧ１２」という用語は、本明細書で使用される場合、ｔが１２であることを意味する。

【０４４６】

「ポリアルキレングリコール」という用語は、本明細書で使用される場合、（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_n$基から構成される直鎖、分枝鎖または星形の構成物を指す。ある特定の実施形態では、ポリエチレンまたはＰＥＧ基は、－（Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$）$_t$＊－（式中、ｍは、１～１０であり、ｔは４～４０であり、ここで、「－」は、自壊性スペーサーに向けられた末端を示し、「＊－」は、末端基Ｒ’との結合点を示し、ここで、Ｒ’は、ＯＨ、ＯＣＨ$_3$またはＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである）である。他の実施形態では、ポリエチレンまたはＰＥＧ基は、－（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$＊－（式中、ｍは、１～１０であり、ｔは４～４０であり、ここで、「－」は、自壊性スペーサーに向けられた末端を示し、「＊－」は、末端基Ｒ’’との結合点を示し、ここで、Ｒ’’は、Ｈ、ＣＨ$_3$またはＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである）である。

【０４４７】

「反応性基」という用語は、本明細書で使用される場合、抗体、抗体断片、または抗体もしくは抗体断片に結合されている別の反応性基の官能基と共有結合を形成することができる官能基である。そのような官能基の非限定的な例としては、本明細書において提供される表２の反応性基が挙げられる。

【０４４８】

「結合基（attachment group）」または「連結基（coupling group）」という用語は、本明細書で使用される場合、架橋スペーサーと抗体またはその断片とを連結する二価部分を指す。結合または連結基は、反応基と抗体またはその断片上の官能基との間の反応により形成される二価部分である。そのような二価部分の非限定的な例としては、本明細書において提供される表２および表３に示す二価化学部分が挙げられる。

【０４４９】

「架橋スペーサー」という用語は、本明細書で使用される場合、１つまたは複数のリンカー成分であって、一緒に共有結合されて二価部分を形成し、これが、二価ペプチドスペーサーと反応性基とを連結し、二価ペプチドスペーサーと連結基とを連結し、または結合基と少なくとも１つの切断可能な基とを連結する、リンカー成分を指す。ある特定の実施形態では、「架橋スペーサー」は、アミド結合を介して二価ペプチドスペーサーのＮ－末端に結合されているカルボキシル基を含む。

【０４５０】

「スペーサー部分」という用語は、本明細書で使用される場合、一緒に共有結合されて、自壊性スペーサーと親水性部分とを連結する部分を形成する、１つまたは複数のリンカー成分を指す。

【０４５１】

「二価ペプチドスペーサー」という用語は、本明細書で使用される場合、一緒に共有結合されて、架橋スペーサーと自壊性スペーサーとを連結する部分を形成する、１個または複数のアミノ酸残基を含む、二価リンカーを指す。１個または複数のアミノ酸残基は、アラニン（Ａｌａ）、システイン（Ｃｙｓ）、アスパラギン酸（Ａｓｐ）、グルタミン酸（Ｇｌｕ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ）、グリシン（Ｇｌｙ）、ヒスチジン（Ｈｉｓ）、イソロイシン（Ｉｌｅ）、リシン（Ｌｙｓ）、ロイシン（Ｌｅｕ）、メチオニン（Ｍｅｔ

）、アスパラギン（Ａｓｎ）、プロリン（Ｐｒｏ）、グルタミン（Ｇｌｎ）、アルギニン（Ａｒｇ）、セリン（Ｓｅｒ）、トレオニン（Ｔｈｒ）、バリン（Ｖａｌ）、トリプトファン（Ｔｒｐ）、チロシン（Ｔｙｒ）、シトルリン（Ｃｉｔ）、ノルバリン（Ｎｖａ）、ノルロイシン（norleucune）（Ｎｌｅ）、セレノシステイン（Ｓｅｃ）、ピロリシン（Ｐｙｌ）、ホモセリン、ホモシステイン、およびデスメチルピロリシンから選択されるアミノ酸の残基であり得る。

【０４５２】

ある特定の実施形態では、「二価ペプチドスペーサー」は、各残基が、アラニン（Ａｌａ）、システイン（Ｃｙｓ）、アスパラギン酸（Ａｓｐ）、グルタミン酸（Ｇｌｕ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ）、グリシン（Ｇｌｙ）、ヒスチジン（Ｈｉｓ）、イソロイシン（Ｉｌｅ）、リシン（Ｌｙｓ）、ロイシン（Ｌｅｕ）、メチオニン（Ｍｅｔ）、アスパラギン（Ａｓｎ）、プロリン（Ｐｒｏ）、グルタミン（Ｇｌｎ）、アルギニン（Ａｒｇ）、セリン（Ｓｅｒ）、トレオニン（Ｔｈｒ）、バリン（Ｖａｌ）、トリプトファン（Ｔｒｐ）、チロシン（Ｔｙｒ）、シトルリン（Ｃｉｔ）、ノルバリン（Ｎｖａ）、ノルロイシン（Ｎｌｅ）、セレノシステイン（Ｓｅｃ）、ピロリシン（Ｐｙｌ）、ホモセリン、ホモシステイン、およびデスメチルピロリシンから選択されるアミノ酸の残基から独立して選択される、２～４個のアミノ酸残基の組合せ、例えば、－ＶａｌＣｉｔ＊；－ＣｉｔＶａｌ＊；－ＡｌａＡｌａ＊；－ＡｌａＣｉｔ＊；－ＣｉｔＡｌａ＊；－ＡｓｎＣｉｔ＊；－ＣｉｔＡｓｎ＊；－ＣｉｔＣｉｔ＊；－ＶａｌＧｌｕ＊；－ＧｌｕＶａｌ＊；－ＳｅｒＣｉｔ＊；－ＣｉｔＳｅｒ＊；－ＬｙｓＣｉｔ＊；－ＣｉｔＬｙｓ＊；－ＡｓｐＣｉｔ＊；－ＣｉｔＡｓｐ＊；－ＡｌａＶａｌ＊；－ＶａｌＡｌａ＊；－ＰｈｅＡｌａ＊；－ＡｌａＰｈｅ＊；－ＰｈｅＬｙｓ＊；－ＬｙｓＰｈｅ＊；－ＶａｌＬｙｓ＊；－ＬｙｓＶａｌ＊；－ＡｌａＬｙｓ＊；－ＬｙｓＡｌａ＊；－ＰｈｅＣｉｔ＊；－ＣｉｔＰｈｅ＊；－ＬｅｕＣｉｔ＊；－ＣｉｔＬｅｕ＊；－ＩｌｅＣｉｔ＊；－ＣｉｔＩｌｅ＊；－ＰｈｅＡｒｇ＊；－ＡｒｇＰｈｅ＊；－ＣｉｔＴｒｐ＊；－ＴｒｐＣｉｔ＊；－ＰｈｅＰｈｅＬｙｓ＊；－ＬｙｓＰｈｅＰｈｅ＊；－ＤＰｈｅＰｈｅＬｙｓ＊；－ＤＬｙｓＰｈｅＰｈｅ＊；－ＧｌｙＰｈｅＬｙｓ＊；－ＬｙｓＰｈｅＧｌｙ＊；－ＧｌｙＰｈｅＬｅｕＧｌｙ－［配列番号６９］；－ＧｌｙＬｅｕＰｈｅＧｌｙ－［配列番号６４］；－ＡｌａＬｅｕＡｌａＬｅｕ－［配列番号６５］、－ＧｌｙＧｌｙＧｌｙ＊；－ＧｌｙＧｌｙＧｌｙＧｌｙ－［配列番号６６］；－ＧｌｙＰｈｅＶａｌＧｌｙ－［配列番号６７］；および－ＧｌｙＶａｌＰｈｅＧｌｙ－［配列番号６８］であり、ここで、「－」は、架橋スペーサーとの結合点を示し、「＊」は、自壊性スペーサーとの結合点を示す。

【０４５３】

「リンカー成分」という用語は、本明細書で使用される場合、リンカーの一部である化学部分を指す。リンカー成分の例としては、以下が挙げられる：アルキレン基：線状または分枝状のいずれかであり得る－（$CH_2$）$_n$－（この場合、ｎは、１～１８である）；アルケニレン基；アルキニレン基；アルケニル基；アルキニル基；エチレングリコールユニット：－$OCH_2CH_2$－または－$CH_2CH_2O$－；ポリエチレングリコールユニット：（－$CH_2CH_2O$－）$_x$（式中、この場合のｘは、２～２０である）；－Ｏ－；－Ｓ－；カルボニル：－Ｃ（＝Ｏ）；エステル：Ｃ（＝Ｏ）－ＯまたはＯ－Ｃ（＝Ｏ）；炭酸塩：－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－；アミン：－ＮＨ－；第三級アミン；アミド：－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－または－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$C_{1\sim6}$アルキル）；カルバメート：－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ；尿素：－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ；スルホンアミド：－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－または－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$；エーテル：－$CH_2O$－または－$OCH_2$－；カルボキシ、スルホン酸、ヒドロキシル、アミン、アミノ酸、糖類、リン酸およびホスホン酸から独立して選択される１個または複数の基で置換されたアルキレン）；カルボキシ、スルホン酸、ヒドロキシル、アミン、アミノ酸、糖類、リン酸およびホスホン酸から独立して選択される１個または複数の基で置換されたアルケニレン）；カルボキシ、スルホン酸、ヒドロキシル、アミン、アミノ酸、糖類、リン酸およびホスホン酸から独立して選択される１個または複数の基で置換されたアルキニレン）；１個または複数の

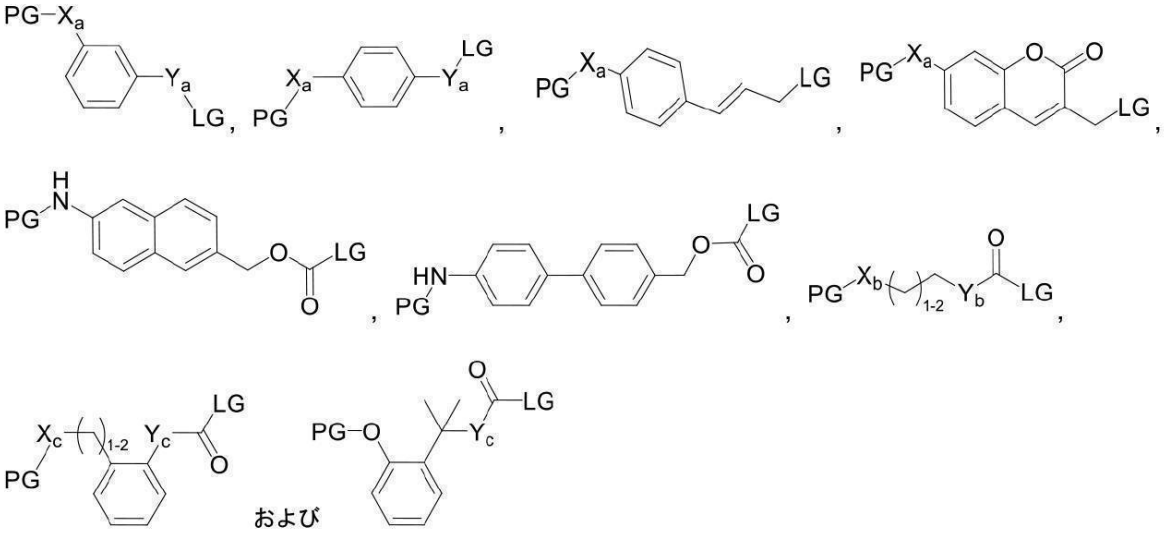
メチレン基が１つまたは複数の－Ｓ－、－ＮＨ－または－Ｏ－部分で置き換えられたＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキレン；２つの利用可能な結合点を有する環系、例えば、フェニル（１，２－１，３－および１，４－ジ置換フェニルを含む）、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアリール、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル（１，１－ジ置換シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル、および１，４－ジ置換シクロヘキシルを含む）、およびＣ$_{4}$～Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキルから選択される二価の環；アラニン（Ａｌａ）、システイン（Ｃｙｓ）、アスパラギン酸（Ａｓｐ）、グルタミン酸（Ｇｌｕ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ）、グリシン（Ｇｌｙ）、ヒスチジン（Ｈｉｓ）、イソロイシン（Ｉｌｅ）、リシン（Ｌｙｓ）、ロイシン（Ｌｅｕ）、メチオニン（Ｍｅｔ）、アスパラギン（Ａｓｎ）、プロリン（Ｐｒｏ）、グルタミン（Ｇｌｎ）、アルギニン（Ａｒｇ）、セリン（Ｓｅｒ）、トレオニン（Ｔｈｒ）、バリン（Ｖａｌ）、トリプトファン（Ｔｒｐ）、チロシン（Ｔｙｒ）、シトルリン（Ｃｉｔ）、ノルバリン（Ｎｖａ）、ノルロイシン（Ｎｌｅ）、セレノシステイン（Ｓｅｃ）、ピロリジン（Ｐｙｌ）、ホモセリン、ホモシステイン、およびデスメチルピロリジンから選択されるアミノ酸の残基；各残基が、アラニン（Ａｌａ）、システイン（Ｃｙｓ）、アスパラギン酸（Ａｓｐ）、グルタミン酸（Ｇｌｕ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ）、グリシン（Ｇｌｙ）、ヒスチジン（Ｈｉｓ）、イソロイシン（Ｉｌｅ）、リシン（Ｌｙｓ）、ロイシン（Ｌｅｕ）、メチオニン（Ｍｅｔ）、アスパラギン（Ａｓｎ）、プロリン（Ｐｒｏ）、グルタミン（Ｇｌｎ）、アルギニン（Ａｒｇ）、セリン（Ｓｅｒ）、トレオニン（Ｔｈｒ）、バリン（Ｖａｌ）、トリプトファン（Ｔｒｐ）、チロシン（Ｔｙｒ）、シトルリン（Ｃｉｔ）、ノルバリン（Ｎｖａ）、ノルロイシン（Ｎｌｅ）、セレノシステイン（Ｓｅｃ）、ピロリシン（Ｐｙｌ）、ホモセリン、ホモシステイン、およびデスメチルピロリシンから選択されるアミノ酸の残基から独立して選択される、２個以上のアミノ酸残基の組合せ、例えば、Ｖａｌ－Ｃｉｔ；Ｃｉｔ－Ｖａｌ；Ａｌａ－Ａｌａ；Ａｌａ－Ｃｉｔ；Ｃｉｔ－Ａｌａ；Ａｓｎ－Ｃｉｔ；Ｃｉｔ－Ａｓｎ；Ｃｉｔ－Ｃｉｔ；Ｖａｌ－Ｇｌｕ；Ｇｌｕ－Ｖａｌ；Ｓｅｒ－Ｃｉｔ；Ｃｉｔ－Ｓｅｒ；Ｌｙｓ－Ｃｉｔ；Ｃｉｔ－Ｌｙｓ；Ａｓｐ－Ｃｉｔ；Ｃｉｔ－Ａｓｐ；Ａｌａ－Ｖａｌ；Ｖａｌ－Ａｌａ；Ｐｈｅ－Ｌｙｓ；Ｌｙｓ－Ｐｈｅ；Ｖａｌ－Ｌｙｓ；Ｌｙｓ－Ｖａｌ；Ａｌａ－Ｌｙｓ；Ｌｙｓ－Ａｌａ；Ｐｈｅ－Ｃｉｔ；Ｃｉｔ－Ｐｈｅ；Ｌｅｕ－Ｃｉｔ；Ｃｉｔ－Ｌｅｕ；Ｉｌｅ－Ｃｉｔ；Ｃｉｔ－Ｉｌｅ；Ｐｈｅ－Ａｒｇ；Ａｒｇ－Ｐｈｅ；Ｃｉｔ－Ｔｒｐ；およびＴｒｐ－Ｃｉｔ；ならびに自壊性スペーサーであって、酸誘発性切断、ペプチダーゼ誘発性切断、エステラーゼ誘発性切断、グリコシダーゼ誘発性切断、ホスホジエステラーゼ誘発性切断、ホスファターゼ誘発性切断、プロテアーゼ誘発性切断、リパーゼ誘発性切断またはジスルフィド結合切断に対して感受性である１つまたは複数の保護（トリガー）基を含む、自壊性スペーサー。

【０４５４】

そのような自壊性スペーサーの非限定的な例としては、

【０４５５】

【化１０３】



（式中、
ＰＧは、保護（トリガー）基であり、
Ｘ$_a$は、Ｏ、ＮＨまたはＳであり、
Ｘ$_b$は、Ｏ、ＮＨ、ＮＣＨ$_3$またはＳであり、
Ｘ$_c$は、ＯまたはＮＨであり、
Ｙ$_a$は、ＣＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＯまたはＣＨ$_2$ＮＨであり、
Ｙ$_b$は、ＣＨ$_2$、ＯまたはＮＨであり、
Ｙ$_c$は、結合、ＣＨ$_2$、ＯまたはＮＨであり、
ＬＧは、本発明のリンカー－薬物基の薬物部分（Ｄ）などの脱離基である）
が挙げられる。
そのような自壊性スペーサーの追加の非限定的な例は、Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 7492 - 7509に記載されている。

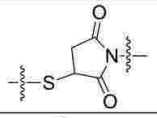
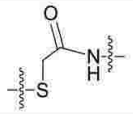
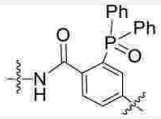
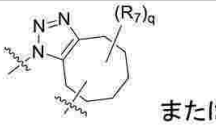
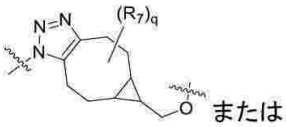
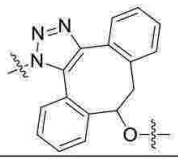
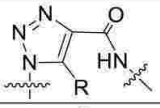
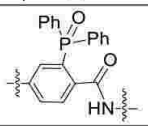
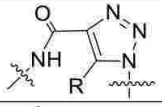
【０４５６】

加えて、リンカー成分は、２つの反応性基間の反応により容易に形成される化学部分であり得る。そのような化学部分の非限定的な例を表２に示す。

【０４５７】

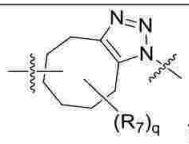
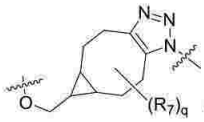
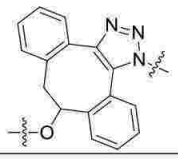
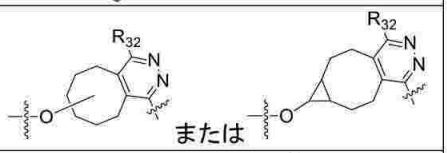
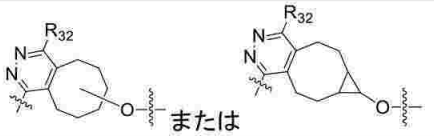
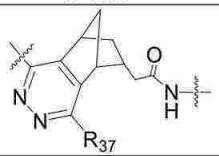
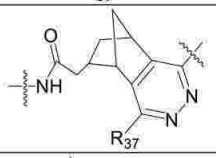
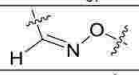
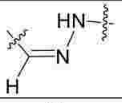
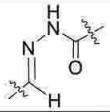
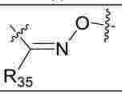
【表７－１】

表２

| 反応性基１ (RG1) | 反応性基２ (RG2) | 化学部分 |
|---|---|---|
| チオール | チオール | -S-S- |
| チオール | マレイミド |  |
| チオール | ハロアセトアミド |  |
| アジド | アルキン |  または |
| アジド | トリアリールホスフィン |  |
| アジド | シクロオクチン |  または  または  |
| アジド | オキサノルボルナジエン |  |
| トリアリールホスフィン | アジド |  |
| オキサノルボルナジエン | アジド |  |
| アルキン | アジド |  または |

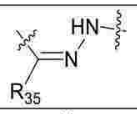
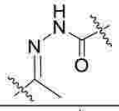
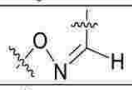
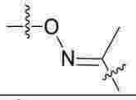
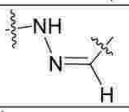
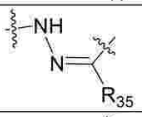
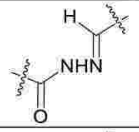
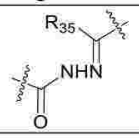
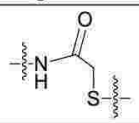
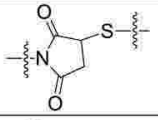
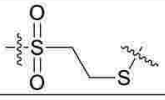
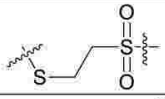
【０４５８】

【表７－２】

| 反応性基１<br>(RG1) | 反応性基２<br>(RG2) | 化学部分 |
|---|---|---|
| シクロオクチン | アジド |  または  または  |
| シクロオクテン | ジアリールテトラジン |  |
| ジアリールテトラジン | シクロオクテン |  |
| モノアリールテトラジン | ノルボルネン |  |
| ノルボルネン | モノアリールテトラジン |  |
| アルデヒド | ヒドロキシルアミン |  |
| アルデヒド | ヒドラジン |  |
| アルデヒド | $NH_2$-NH-C(=O)- |  |
| ケトン | ヒドロキシルアミン |  |

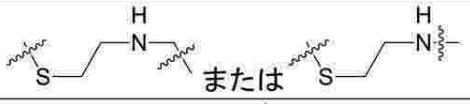
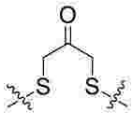
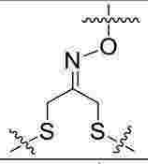
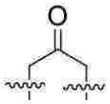
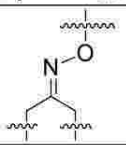
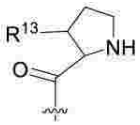
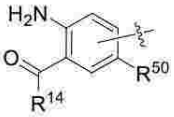
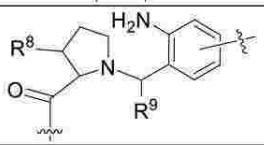
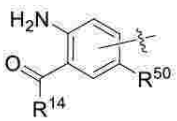
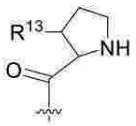
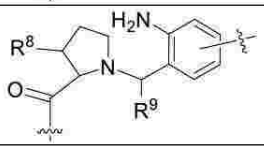
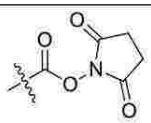
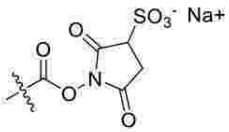
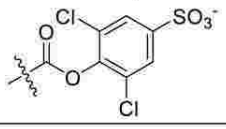
【０４５９】

【表７－３】

| 反応性基１ (RG1) | 反応性基２ (RG2) | 化学部分 |
|---|---|---|
| ケトン | ヒドラジン |  |
| ケトン | $NH_2$-NH-C(=O)- |  |
| ヒドロキシルアミン | アルデヒド |  |
| ヒドロキシルアミン | ケトン |  |
| ヒドラジン | アルデヒド |  |
| ヒドラジン | ケトン |  |
| $NH_2$-NH-C(=O)- | アルデヒド |  |
| $NH_2$-NH-C(=O)- | ケトン |  |
| ハロアセトアミド | チオール |  |
| マレイミド | チオール |  |
| ビニルスルホン | チオール |  |
| チオール | ビニルスルホン |  |
| アジリジン | チオール |  または |

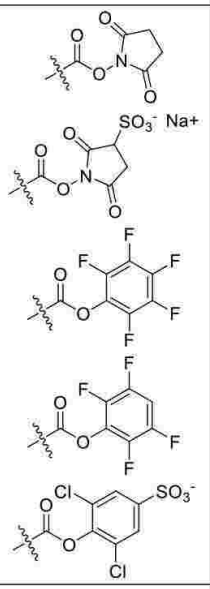
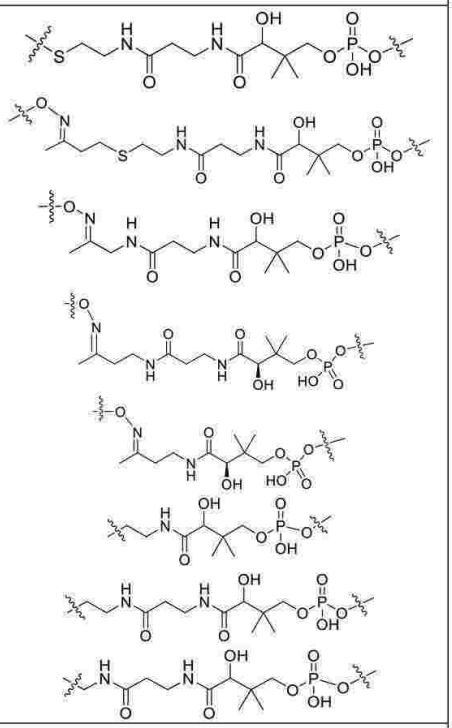
【０４６０】

【表７－４】

| 反応性基１<br>(RG1) | 反応性基２<br>(RG2) | 化学部分 |
|---|---|---|
| チオール | アジリジン |  |
|  | ヒドロキシルアミン |  |
|  | ヒドロキシルアミン |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  <br>  <br>  <br>  <br>  | -$NH_2$, | アミド |

【０４６１】

【表７－５】

| 反応性基１<br>(RG1) | 反応性基２<br>(RG2) | 化学部分 |
|---|---|---|
| -$NH_2$, |  | アミド |
| CoA または CoA 類似体 | セリン残基 |  |
| ピリジルジチオール | チオール | ジスルフィド |

ここで、表２中のＲ$^{32}$は、Ｈ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、フェニル、ピリミジンまたはピリジンであり、表２中のＲ$^{35}$は、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、フェニル、または１～３個の－ＯＨ基で置換されたＣ$_{1～4}$アルキルであり、表２中の各Ｒ$^{7}$は、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、フルオロ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたベンジルオキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたベンジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたＣ$_{1～4}$アルコキシおよび－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたＣ$_{1～4}$アルキルから独立して選択され、表２中のＲ$^{37}$は、Ｈ、フェニルおよびピリジンから独立して選択され、表２中のｑは、０、１、２または３であり、表２中のＲ$^{8}$およびＲ$^{13}$は、それぞれＨまたはメチルであり、表２中のＲ$^{9}$およびＲ$^{14}$は、それぞれＨ、－ＣＨ$_3$またはフェニルであり、表２中のＲは、Ｈまたは任意の適した置換基であり

、表２中のＲ$^{50}$はＨである。

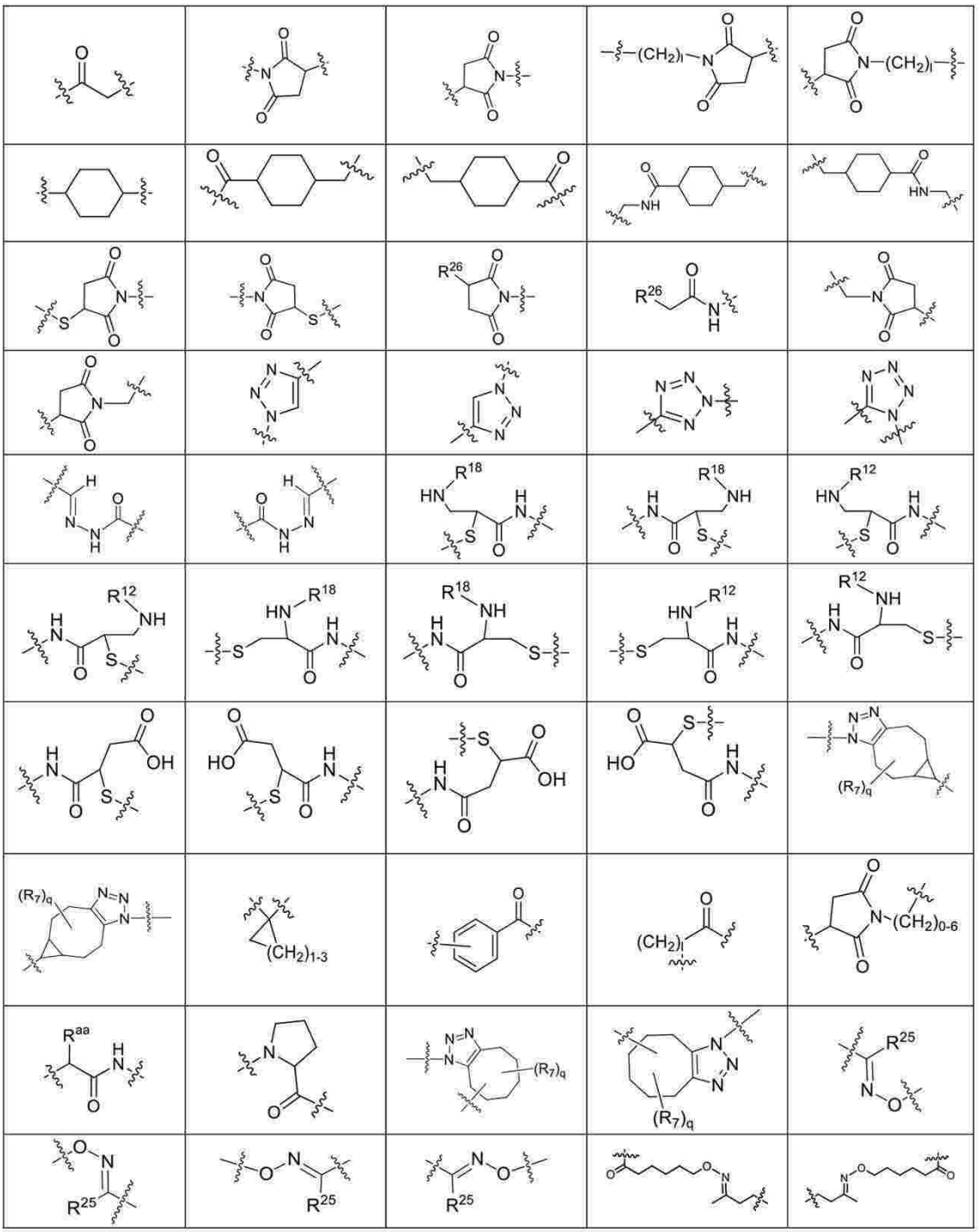
【０４６２】

加えて、リンカー成分は、以下の表３に列挙した基であり得る。

【０４６３】

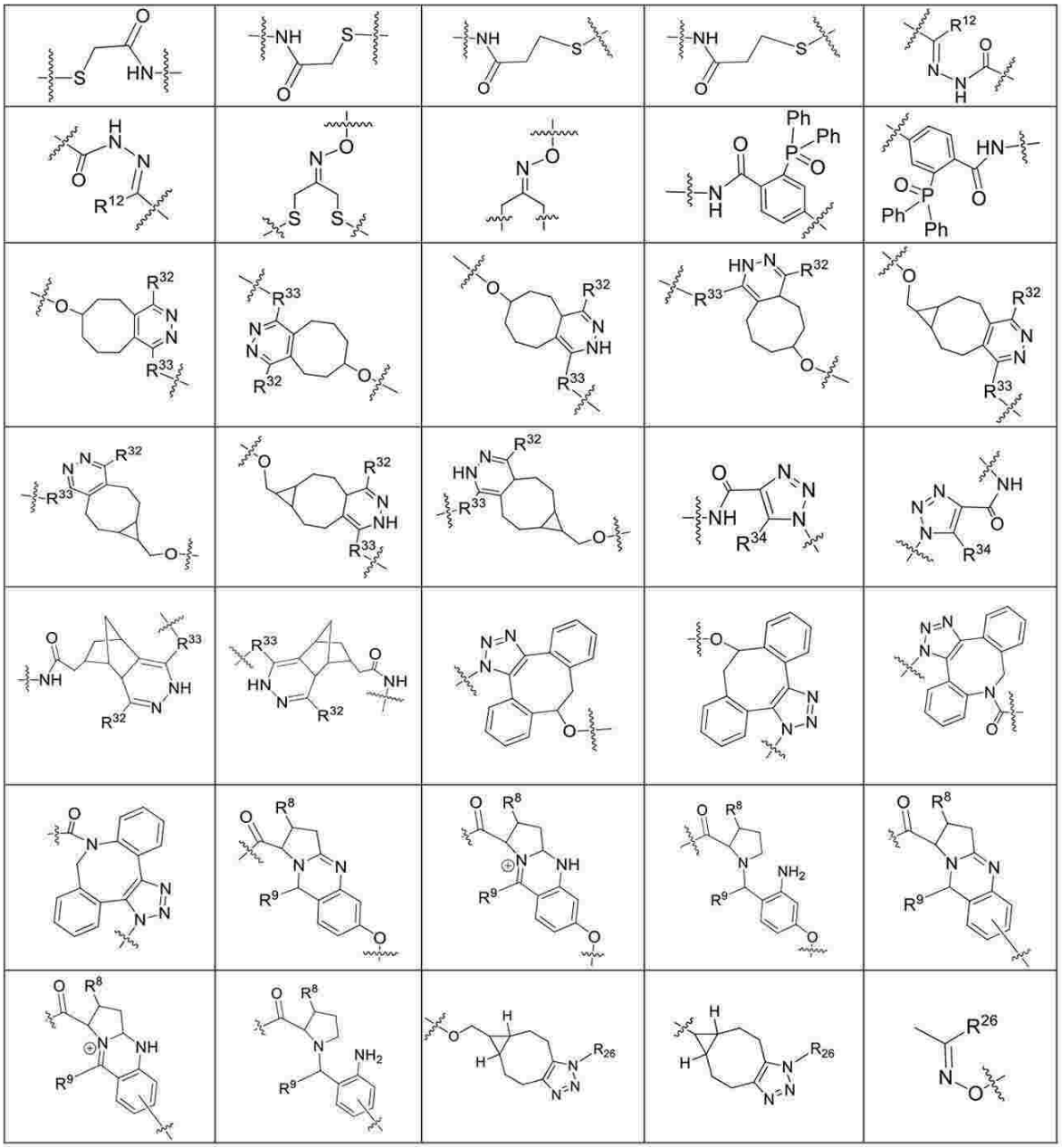
【表８－１】

表3.



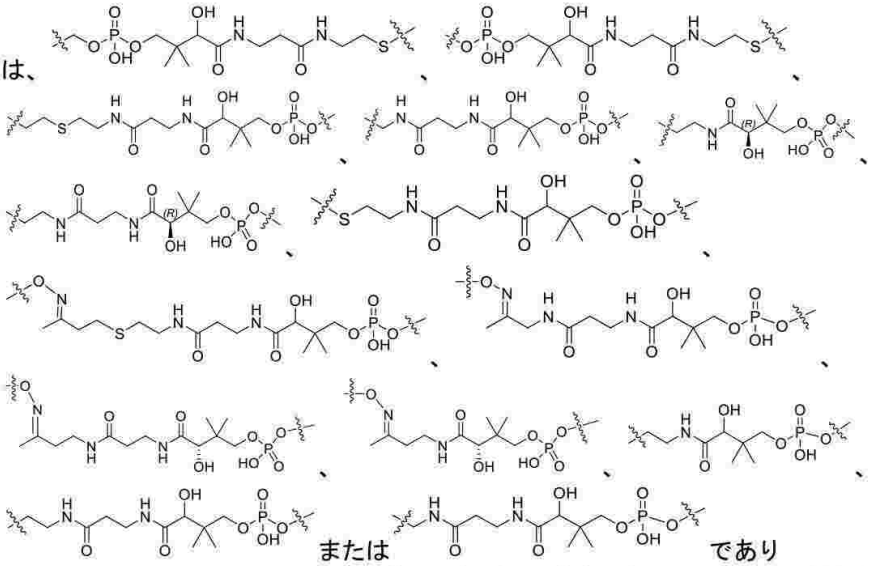
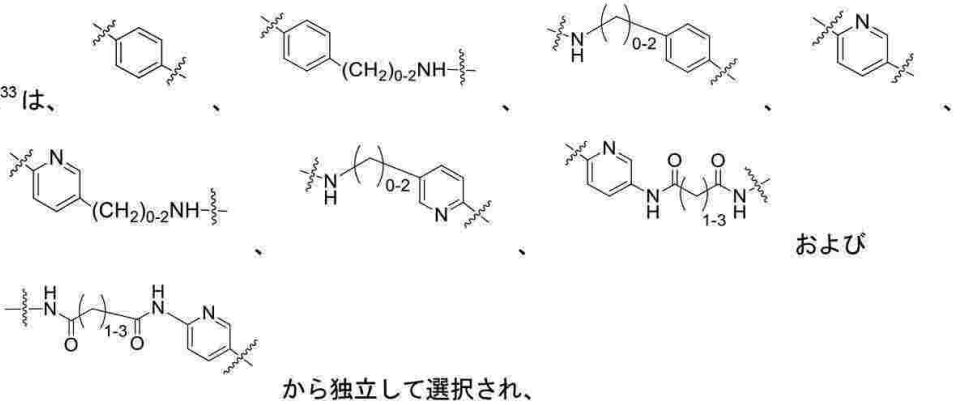
【０４６４】

【表８－２】



【０４６５】

【表８－３】

各 $R^7$ は、H、$C_{1-6}$ アルキル、フルオロ、-C(=O)OH で置換されたベンジルオキシ、-C(=O)OH で置換されたベンジル、-C(=O)OH で置換された $C_{1-4}$ アルコキシおよび-C(=O)OH で置換された $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され、
各 $R^{12}$ は、H および $C_1$-$C_6$ アルキルから独立して選択され
$R^8$ は、H またはメチルであり、
$R^9$ は、H、$-CH_3$ またはフェニルであり、
各 $R^{25}$ は、H または $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され、
各 $R^{18}$ は、$C_1$-$C_6$ アルキル、アジドで置換されている $C_1$-$C_6$ アルキルおよび 1～5 個のヒドロキシルで置換されている $C_1$-$C_6$ アルキルから独立して選択され、
q は、0、1、2 または 3 であり、
l は、1、2、3、4、5 または 6 であり、
$R^{26}$ は、 
または であり
$R^{32}$ は、H、$C_{1-4}$ アルキル、フェニル、ピリミジンおよびピリジンから独立して選択され、
$R^{33}$ は、 
および
から独立して選択され、
$R^{34}$ は、H、$C_{1-4}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ ハロアルキルから独立して選択され、
$R^{aa}$ はアミノ酸側鎖である。

【０４６６】
本明細書で使用される場合、化合物の部分構造が例示される場合には、波線（

【０４６７】
【化１０４】



）は、部分構造と分子の残部との結合点を示す。

【０４６８】

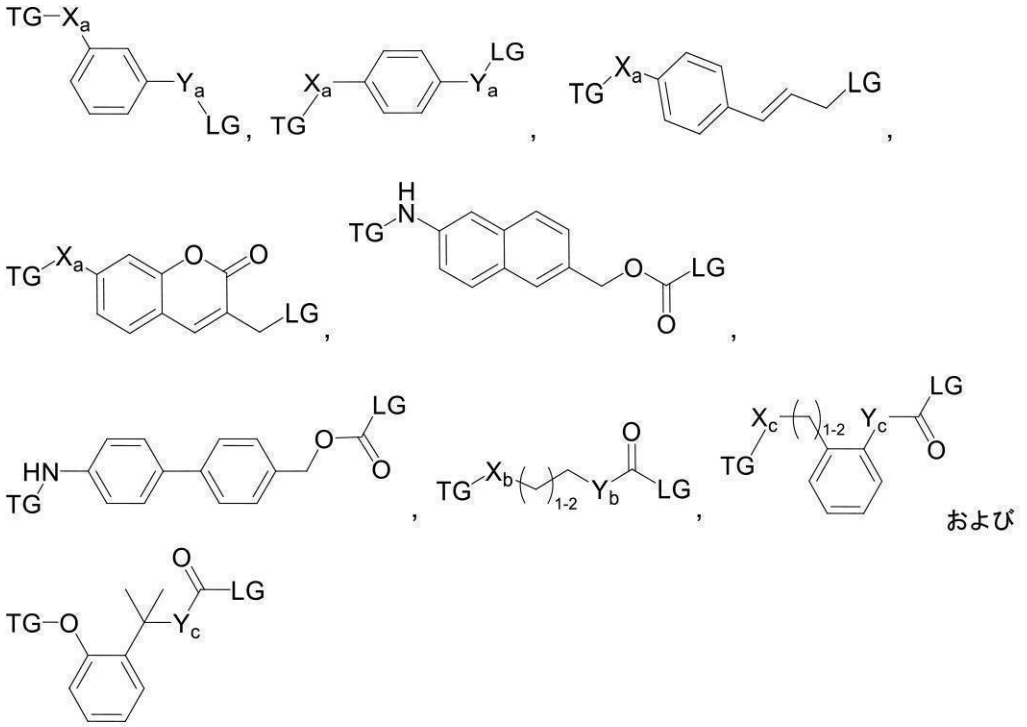
「自壊性スペーサー」および「自壊性基」という用語は、本明細書で使用される場合、酸誘発性切断、ペプチダーゼ誘発性切断、エステラーゼ誘発性切断、グリコシダーゼ誘発性切断、ホスホジエステラーゼ誘発性切断、ホスファターゼ誘発性切断、プロテアーゼ誘発性切断、リパーゼ誘発性切断またはジスルフィド結合切断により活性化される１つまたは複数のトリガー基（ＴＧ）を含む部分を指し、活性化後、保護基は除去され、これにより、脱離基の時間的連続放出につながる分解反応のカスケードが生じる。反応のそのようなカスケードは、限定するものではないが、１，４－、１，６－または１，８－脱離反応であり得る。

【０４６９】

自壊性のスペーサーまたは基の非限定的な例としては、

【０４７０】

【化１０５】




（ここで、このような基は、必要に応じて置換されてよく、

式中、

ＴＧは、トリガー基であり、

$X_a$は、Ｏ、ＮＨまたはＳであり、

$X_b$は、Ｏ、ＮＨ、ＮＣＨ$_3$またはＳであり、

$X_c$は、ＯまたはＮＨであり、

$Y_a$は、ＣＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＯまたはＣＨ$_2$ＮＨであり、

$Y_b$は、ＣＨ$_2$、ＯまたはＮＨであり、

$Y_c$は、結合、ＣＨ$_2$、ＯまたはＮＨであり、

ＬＧは、本発明のリンカー－薬物基の薬物部分（Ｄ）などの脱離基である）

が挙げられる。

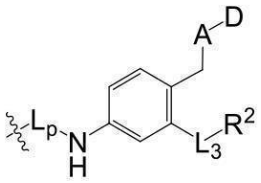
自壊性スペーサーの追加の非限定的な例は、Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 7492 - 7509に記載されている。

【０４７１】

ある特定の実施形態では、自壊性スペーサーは、構造

【０４７２】

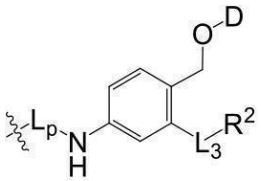
【化１０６】



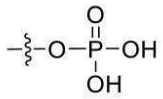
（式中、Ｌｐは、酵素切断可能な二価ペプチドスペーサーであり、Ａ、Ｄ、Ｌ$_3$およびＲ$^2$は、本明細書で定義した通りである）
を有する部分である。
【０４７３】
好ましい実施形態では、自壊性スペーサーは、構造
【０４７４】
【化１０７】



（式中、Ｌｐは、酵素切断可能な二価ペプチドスペーサーであり、Ｄ、Ｌ$_3$およびＲ$^2$は、本明細書で定義した通りである）
を有する部分である。一部の実施形態では、Ｄは、ＭＣｌ１阻害剤を含有する四級化された第三級アミンである。
【０４７５】
他の好ましい実施形態では、自壊性スペーサーは、構造
【０４７６】
【化１０８】

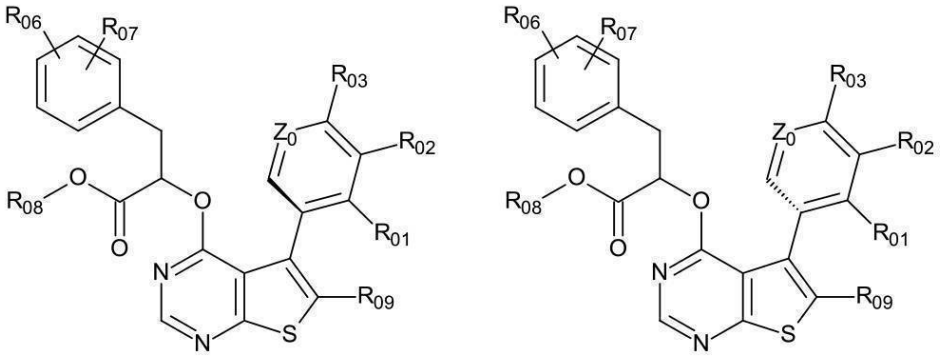


（式中、Ｌｐは、酵素切断可能な二価ペプチドスペーサーであり、Ｄ、Ｌ$_3$およびＲ$^2$は、本明細書で定義した通りである）
を有する部分である。
【０４７７】
「親水性部分」という用語は、本明細書で使用される場合、薬物部分（Ｄ）が本発明のリンカー基に結合されている場合に薬物部分（Ｄ）の水溶性が増加する親水性特性を有する部分を指す。そのような親水性基の例としては、限定するものではないが、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖類、オリゴ糖類、ポリペプチド、１～３個の
【０４７８】
【化１０９】



基で置換されたＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキルが挙げられる。
【０４７９】
薬物部分
一部の実施形態では、リンカー部分の前駆体である中間体を、適切な条件下で薬物部分（例えば、Ｍｃｌ－１阻害剤）と反応させる。一部の実施形態では、反応性基を薬物および／または中間体もしくはリンカー上で使用する。薬物と中間体との間の反応の生成物、または誘導体化薬物（薬物プラスリンカー）を、その後、薬物および中間体または誘導体化薬物と抗体または抗原結合性断片とのコンジュゲーションを容易にする条件下で、抗体または抗原結合性断片と反応させる。代替的に、中間体またはリンカーを、最初に抗体もしくは抗原結合性断片、または誘導体化抗体もしくは抗原結合性断片と反応させ、次いで薬物または誘導体化薬物と反応させてよい。
【０４８０】
いくつかの異なる反応が、薬物部分および／またはリンカー部分と抗体または抗原結合性断片との共有結合に利用可能である。これは多くの場合、リシンのアミン基、グルタミン酸およびアスパラギン酸の遊離カルボン酸基、システインのスルフヒドリル基、ならびに芳香族アミノ酸の様々な部分を含む、抗体または抗原結合性断片の１個または複数のアミノ酸残基の反応により達成される。例えば、非特異的共有結合は、薬物部分上のカルボキシ（またはアミノ）基と抗体または抗原結合性断片上のアミノ（またはカルボキシ）基とを連結するカルボジイミド反応を使用して行われ得る。加えて、ジアルデヒドまたはイミドエステルなどの二官能性剤も、薬物部分上のアミノ基と抗体または抗原結合性断片上のアミノ基とを連結するために使用してよい。薬物（例えば、Ｍｃｌ－１阻害剤）と結合剤との結合には、シッフ塩基反応も利用可能である。この方法は、グリコールまたはヒドロキシ基を含有する薬物の過ヨウ素酸酸化と、これによりアルデヒドを形成し、次いでこれを結合剤と反応させることを伴う。結合は、結合剤のアミノ基とのシッフ塩基の形成を介して生じる。イソチオシアネートも、薬物を結合剤に共有結合させるためのカップリング剤として使用することができる。他の技術は当業者に公知であり、本開示の範囲内である。当技術分野で公知の様々な化学を使用して、生成し、抗体または抗原結合性断片と連結することができる薬物部分の例としては、Ｍｃｌ－１阻害剤、例えば、本明細書に記載および例示されるＭｃｌ－１阻害剤が挙げられる。
【０４８１】
好適な薬物部分は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）の化合物、もしくはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／または薬学的に許容される酸もしくは塩基との付加塩を含み得る。加えて、薬物部分は、本明細書に記載されるＭｃｌ－１阻害剤（Ｄ）の任意の化合物を含み得る。
【０４８２】
本明細書で使用される場合、「アトロプ異性体」は、立体ひずみまたは他の寄与因子に起因するエネルギー差が、個々の配座異性体の単離を可能にするほど十分に高い、回転に対する障壁を生み出す場合における、単結合の周りの束縛回転を理由に生じる立体異性体である（Bringmann et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 5384-5427）。例えば、本発明による式（ＩＩ）の化合物について、アトロプ異性体は、以下の通りであり得る：
【０４８３】

【化１１０】



【０４８４】

例えば、好ましいアトロプ異性体は、（５ａＳ）とも称される（５Ｓａ）であり得る。

【０４８５】

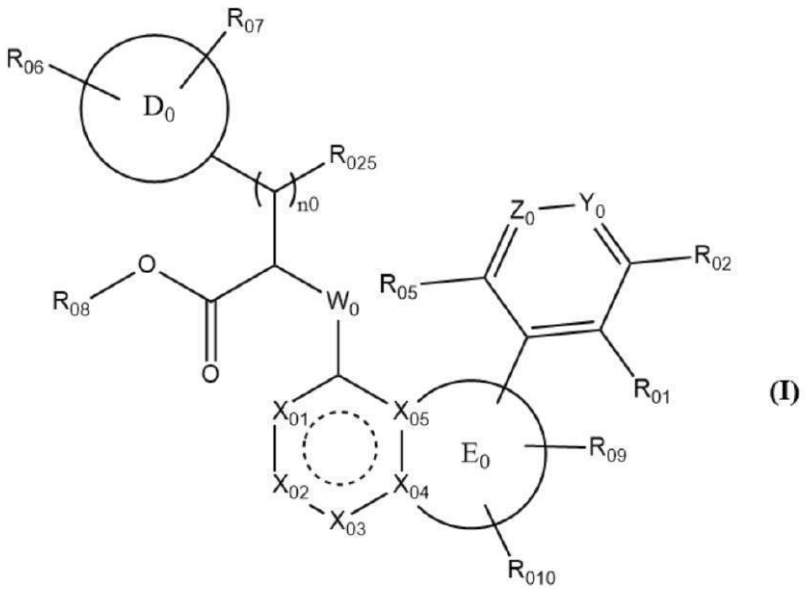
本開示の薬物部分は、国際特許出願公開第ＷＯ２０１５／０９７１２３号；第ＷＯ２０１６／２０７２１６号；第ＷＯ２０１６／２０７２１７号；第ＷＯ２０１６／２０７２２５号；第ＷＯ２０１６／２０７２２６号；第ＷＯ２０１７／１２５２２４号；第ＷＯ２０１９／０３５８９９号；第ＷＯ２０１９／０３５９１１号；第ＷＯ２０１９／０３５９１４号；第ＷＯ２０１９／０３５９２７号；第ＷＯ２０１６／０３３４８６号；第ＷＯ２０１７／１４７４１０号；第ＷＯ２０１８／１８３４１８号；および第ＷＯ２０１７／１８２６２５号、ならびに米国特許出願公開第２０１９／００５５２６４号（これらのそれぞれはその全体が参照により本明細書に組み込まれる）に開示されている化合物のうちのいずれか１つであってよい。

【０４８６】

一部の実施形態では、本開示の薬物部分は、式（Ｉ）：

【０４８７】

【化１１１】



(I)

（式中、

環Ｄ０は、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基であり、

環Ｅ０は、フリル、チエニルまたはピロリル環であり、

Ｘ０１、Ｘ０３、Ｘ０４およびＸ０５は互いに独立して、炭素原子または窒素原子であり、

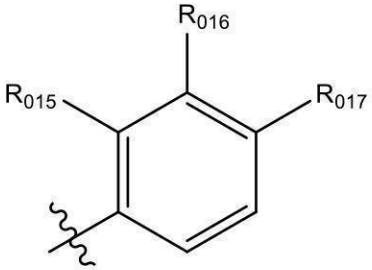
$X_{02}$は、C－$R_{026}$基または窒素原子であり、
【０４８８】
【化１１２】



は、環が芳香族であることを意味し、
$Y_0$は、窒素原子またはC－$R_{03}$基であり、
$Z_0$は、窒素原子またはC－$R_{04}$基であり、
$R_{01}$は、ハロゲン原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、線状もしくは分枝状（$C_2$～$C_6$）アルケニル基、線状もしくは分枝状（$C_2$～$C_6$）アルキニル基、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）ハロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルコキシ基、－S－（$C_1$～$C_6$）アルキル基、シアノ基、ニトロ基、－$Cy_{08}$、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}R_{011}$’、－O－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}R_{011}$’、－O－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$R_{012}$、－C（O）－$OR_{011}$、－O－C（O）－$R_{011}$、－C（O）－$NR_{011}R_{011}$’、－$NR_{011}$－C（O）－$R_{011}$’、－$NR_{011}$－C（O）－$OR_{011}$’、－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}$－C（O）－$R_{011}$’、－$SO_2$－$NR_{011}R_{011}$’または－$SO_2$－（$C_1$～$C_6$）アルキルであり、
$R_{02}$、$R_{03}$、$R_{04}$および$R_{05}$は互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、線状もしくは分枝状（$C_2$～$C_6$）アルケニル基、線状もしくは分枝状（$C_2$～$C_6$）アルキニル基、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）ハロアルキル、ヒドロキシ基、ヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルコキシ基、－S－（$C_1$～$C_6$）アルキル基、シアノ基、ニトロ基、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}R_{011}$’、－O－$Cy_{01}$、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$、－（$C_2$～$C_6$）アルケニル－$Cy_{01}$、
－（$C_2$～$C_6$）アルキニル－$Cy_{01}$、－O－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}R_{011}$’、－O－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$R_{031}$、
－O－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$R_{012}$、－C（O）－$OR_{011}$、－O－C（O）－$R_{011}$、－C（O）－$NR_{011}R_{011}$’、－$NR_{011}$－C（O）－$R_{011}$’、
－$NR_{011}$－C（O）－$OR_{011}$’、－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}$－C（O）－$R_{011}$’、－$SO_2$－$NR_{011}R_{011}$’、または
－$SO_2$－（$C_1$～$C_6$）アルキルであり、
あるいは対（$R_{01}$、$R_{02}$）、（$R_{02}$、$R_{03}$）、（$R_{03}$、$R_{04}$）または（$R_{04}$、$R_{05}$）は、それらが結合している炭素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、O、SおよびNから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、得られた環は、ハロゲン、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル、（$C_0$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}R_{011}$’、－$NR_{013}R_{013}$’、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$またはオキソから選択される１個もしくは２個の基で必要に応じて置換されており、
$R_{06}$および$R_{07}$は互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、線状もしくは分枝状（$C_2$～$C_6$）アルケニル基、線状もしくは分枝状（$C_2$～$C_6$）アルキニル基、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）ハロアルキル、ヒドロキシ基、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルコキシ基、－S－（$C_1$～$C_6$）アルキル基、シアノ基、ニトロ基、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}R_{011}$’、－O－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}R_{011}$’、－O－$Cy_{01}$、
－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$、－（$C_2$～$C_6$）アルケニル－$Cy_{01}$、－（$C_2$～$C_6$）アルキニル－$Cy_{01}$、－O－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$R_{012}$、
－C（O）－$OR_{011}$、－O－C（O）－$R_{011}$、－C（O）－$NR_{011}R_{011}$’、

－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１’、－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ０１１’、
－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１’、－ＳＯ２－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、または－ＳＯ２－（Ｃ１～Ｃ６）アルキルであり、
あるいは対（Ｒ０６、Ｒ０７）は、２個の隣接する炭素原子と縮合されたとき、それらが結合している炭素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、得られた環は、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、－ＮＲ０１３Ｒ０１３’、－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０１またはオキソで必要に応じて置換されており、
Ｗ０は、－ＣＨ２－基、－ＮＨ－基または酸素原子であり、
Ｒ０８は、水素原子、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ８）アルキル基、－ＣＨＲ０ａＲ０ｂ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基またはヘテロアリール（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基であり、
Ｒ０９は、水素原子、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、線状もしくは分枝状（Ｃ２～Ｃ６）アルケニル基、線状もしくは分枝状（Ｃ２～Ｃ６）アルキニル基、－Ｃｙ０２、－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０２、－（Ｃ２～Ｃ６）アルケニル－Ｃｙ０２、－（Ｃ２～Ｃ６）アルキニル－Ｃｙ０２、－Ｃｙ０２－Ｃｙ０３、－（Ｃ２～Ｃ６）アルキニル－Ｏ－Ｃｙ０２、－Ｃｙ０２－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０３、ハロゲン原子、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１４または－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ０１４Ｒ０１４’であり、
Ｒ０１０は、水素原子、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、線状もしくは分枝状（Ｃ２～Ｃ６）アルケニル基、線状もしくは分枝状（Ｃ２～Ｃ６）アルキニル基、アリール（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、（Ｃ１～Ｃ６）シクロアルキルアルキル基、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）ハロアルキルまたは－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－Ｏ－Ｃｙ０４であり、
あるいは対（Ｒ０９、Ｒ０１０）は、２個の隣接する炭素原子と縮合されたとき、それらが結合している炭素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、
Ｒ０１１およびＲ０１１’は互いに独立して、水素原子、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基、または－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０１であり、
あるいは対（Ｒ０１１、Ｒ０１１’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、窒素原子に加えて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、Ｎ原子は、線状または分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基から選択される１個または２個の基で置換されてよく、ここで、線状または分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基の炭素原子のうちの１個または複数は、必要に応じて重水素化されており、
Ｒ０１２は、－Ｃｙ０５、－Ｃｙ０５－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０６、－Ｃｙ０５－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０６、
－Ｃｙ０５－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０６、－Ｃｙ０５－Ｃｙ０６－Ｏ－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０７、
－Ｃｙ０５－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０９、－Ｃｙ０５－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０９、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｒ０１１、
－Ｃｙ０５－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－ＮＲ０１１－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０９、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、－ＮＲ０１１Ｒ０１１’、－ＯＲ０１１、
－ＮＲ０１１－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０１１’、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－ＯＲ０１１、－ＳＯ２－Ｒ０１１、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ０１１であり、
Ｒ０１３、Ｒ０１３’、Ｒ０１４およびＲ０１４’は互いに独立して、水素原子、または必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基であり、
Ｒ０ａは、水素原子または線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基であり、
Ｒ０ｂは、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｒ０ｃ基、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ０ｃＲ０ｃ’基または－

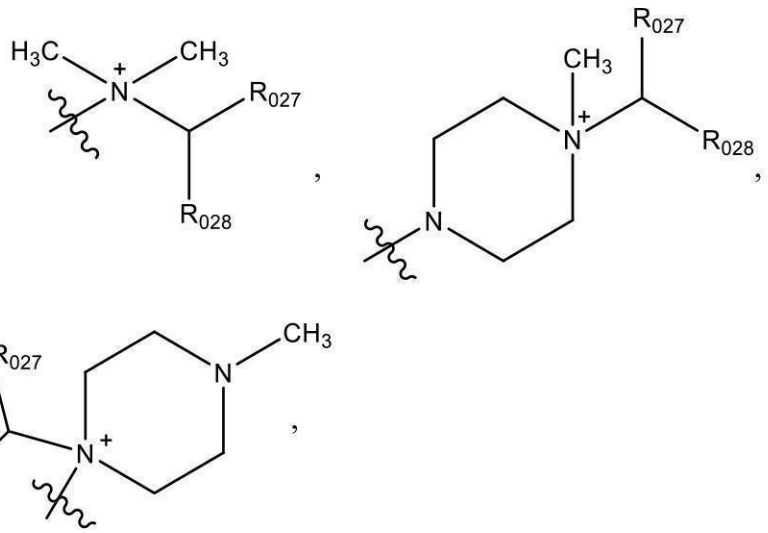
Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ０ｃ）２基であり、
Ｒ０ｃおよび Ｒ０ｃ’は互いに独立して、水素原子、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ８）アルキル基、シクロアルキル基、（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシ（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基または（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシカルボニル（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基であり、
あるいは対（Ｒ０ｃ、Ｒ０ｃ’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員から構成される非芳香族環を形成し、これは、窒素原子に加えて、酸素および窒素から選択される１～３個のヘテロ原子を含んでよく、ここで、窒素は、線状または分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基で必要に応じて置換されており、
Ｃｙ０１、Ｃｙ０２、Ｃｙ０３、Ｃｙ０４、Ｃｙ０５、Ｃｙ０６、Ｃｙ０７、Ｃｙ０８およびＣｙ０１０は互いに独立して、必要に応じて置換されたシクロアルキル基、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基、必要に応じて置換されたアリール基または必要に応じて置換されたヘテロアリール基であり、
Ｃｙ０９は
【０４８９】
【化１１３】



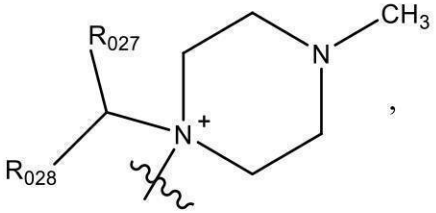

であり、
またはＣｙ０９は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ０２０）２；－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｏ－Ｍ＋）２；－（ＣＨ２）ｐ０－Ｏ－（ＣＨＲ０１８－ＣＨＲ０１９－Ｏ）ｑ０－Ｒ０２０；ヒドロキシ；ヒドロキシ（Ｃ１～Ｃ６）アルキル；－（ＣＨ２）ｒ０－Ｕ０－（ＣＨ２）ｓ０－ヘテロシクロアルキル；および－Ｕ０－（ＣＨ２）ｑ０－ＮＲ０２１Ｒ０２１’から選択される基で置換されているヘテロアリール基であり、
Ｒ０１５は、水素原子；－（ＣＨ２）ｐ０－Ｏ－（ＣＨＲ０１８－ＣＨＲ０１９－Ｏ）ｑ０－Ｒ０２０基；線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシ（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基；－Ｕ０－（ＣＨ２）ｑ０－ＮＲ０２１Ｒ０２１’基；または－（ＣＨ２）ｒ０－Ｕ０－（ＣＨ２）ｓ０－ヘテロシクロアルキル基であり、
Ｒ０１６は、水素原子；ヒドロキシ基；ヒドロキシ（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基；－（ＣＨ２）ｒ０－Ｕ０－（ＣＨ２）ｓ０－ヘテロシクロアルキル基；（ＣＨ２）ｒ０－Ｕ０－Ｖ０－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ０２０）２基；－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｏ－Ｍ＋）２基；－Ｏ－Ｓ（Ｏ）２ＯＲ０２０基；－Ｓ（Ｏ）２ＯＲ０２０基；－（ＣＨ２）ｐ０－Ｏ－（ＣＨＲ０１８－ＣＨＲ０１９－Ｏ）ｑ０－Ｒ０２０基；－（ＣＨ２）ｐ０－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ０２２Ｒ０２３基；または－Ｕ０－（ＣＨ２）ｑ０－ＮＲ０２１Ｒ０２１’基であり、
Ｒ０１７は、水素原子；－（ＣＨ２）ｐ０－Ｏ－（ＣＨＲ０１８－ＣＨＲ０１９－Ｏ）ｑ０－Ｒ０２０基；－ＣＨ２－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ０２０）２基、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ０２０）２基；－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｏ－Ｍ＋）２基；ヒドロキシ基；ヒドロキシ（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基；－（ＣＨ２）ｒ０－Ｕ０－（ＣＨ２）ｓ０－ヘテロシクロアルキル基；－Ｕ０－（ＣＨ２）ｑ０－ＮＲ０２１Ｒ０２１’基；またはアルドン酸であり、
Ｍ＋は、薬学的に許容される一価カチオンであり、
Ｕ０は、結合または酸素原子であり、
Ｖ０は、－（ＣＨ２）ｓ０－基または－Ｃ（Ｏ）－基であり、
Ｒ０１８は、水素原子または（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシ（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基であり、

$R_{019}$は、水素原子またはヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{020}$は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{021}$および$R_{021}$’は互いに独立して、水素原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、またはヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
あるいは対（$R_{021}$、$R_{021}$’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、窒素原子に加えて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、得られた環は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基で必要に応じて置換されており、
$R_{022}$は、（$C_1$～$C_6$）アルコキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基、－（$CH_2$）$_{p0}$－$NR_{024}R_{024}$’基または－（$CH_2$）$_{p0}$－Ｏ－（$CHR_{018}$－$CHR_{019}$－Ｏ）$_{q0}$－$R_{020}$基であり、
$R_{023}$は、水素原子または（$C_1$～$C_6$）アルコキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
あるいは対（$R_{022}$、$R_{023}$）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～１８個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、窒素原子に加えて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～５個のヘテロ原子を含み、ここで、得られた環は、水素原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基またはヘテロシクロアルキル基で必要に応じて置換されており、
$R_{024}$および$R_{024}$’は互いに独立して、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
あるいは対（$R_{024}$、$R_{024}$’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員から構成される芳香族または非芳香族環を形成し、これは、窒素原子に加えて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含んでよく、ここで、得られた環は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基で必要に応じて置換されており、
$R_{025}$は、水素原子、ヒドロキシ基またはヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{026}$は、水素原子、ハロゲン原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、またはシアノ基であり、
$R_{027}$は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{028}$は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（$O^-$）（$O^-$）基、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（$O^-$）（$OR_{030}$）基、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（$OR_{030}$）（$OR_{030}$’）基、－（$CH_2$）$_{p0}$－Ｏ－$SO_2$－基、－（$CH_2$）$_{p0}$－$SO_2$－$O^-$基、－（$CH_2$）$_{p0}$－Ｏ－$SO_2$－$OR_{030}$基、－$Cy_{010}$、－（$CH_2$）$_{p0}$－$SO_2$－$OR_{030}$基、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－$R_{029}$基、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－$OR_{029}$基または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－$NR_{029}R_{029}$’基であり、
$R_{029}$および$R_{029}$’は互いに独立して、水素原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基または線状もしくは分枝状アミノ（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{030}$および$R_{030}$’は互いに独立して、水素原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基またはアリール（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{031}$は
【０４９０】

【化１１４】



または



であり、ここで、アンモニウムイオンは必要に応じて、双性イオン型として存在するか、または一価のアニオン性対イオンを有し、

$n_0$は、０または１に等しい整数であり、

$p_0$は、０、１、２または３に等しい整数であり、

$q_0$は、１、２、３または４に等しい整数であり、

$r_0$および$s_0$は、独立して０または１に等しい整数であり、

ここで、最大で、$R_{03}$基、$R_{09}$基または$R_{012}$基のうちの１つは、存在する場合、リンカーに共有結合されており、

ここで、原子の価数を、それに結合された１個または複数の置換基が超えない）

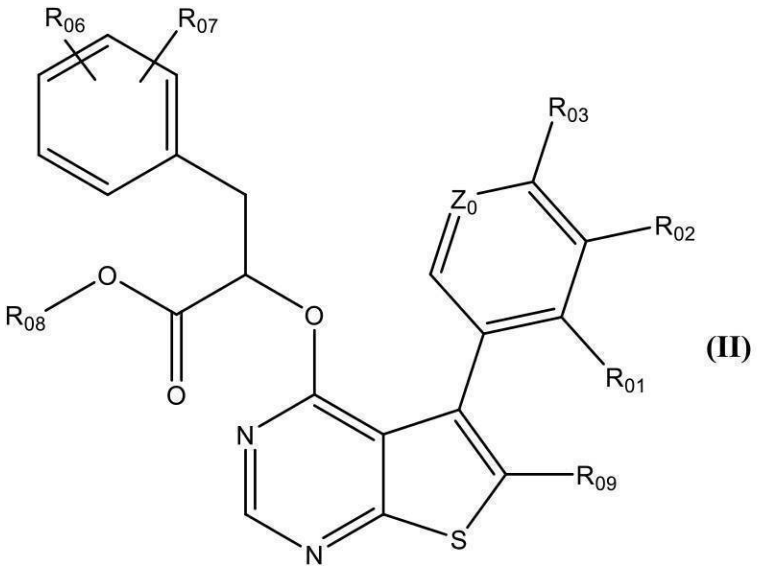
の化合物もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／または前述のいずれかの薬学的に許容される塩を含み得る。

【０４９１】

一部の実施形態では、本開示の薬物部分は、式（ＩＩ）：

【０４９２】

【化１１５】

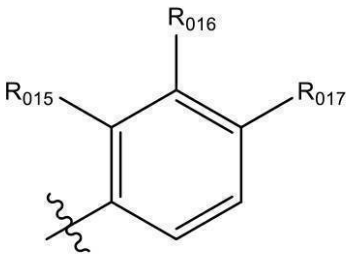


(II)

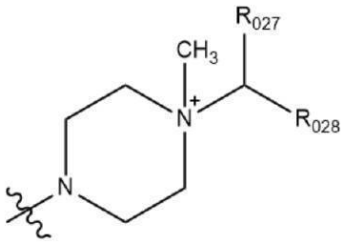
（式中、

$Z_0$は、窒素原子または$C-R_{04}$基であり、
$R_{01}$は、ハロゲン原子、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、線状または分枝状（$C_2$～$C_6$）アルケニル基、線状または分枝状（$C_2$～$C_6$）アルキニル基、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）ハロアルキル基、ヒドロキシ基、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルコキシ基、－S－（$C_1$～$C_6$）アルキル基、シアノ基、$-Cy_{08}$、$-NR_{011}R_{011}'$であり、
$R_{02}$、$R_{03}$および$R_{04}$は互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、線状もしくは分枝状（$C_2$～$C_6$）アルケニル基、線状もしくは分枝状（$C_2$～$C_6$）アルキニル基、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）ハロアルキル、ヒドロキシ基、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルコキシ基、－S－（$C_1$～$C_6$）アルキル基、シアノ基、ニトロ基、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}R_{011}'$、$-O-Cy_{01}$、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$、
－（$C_2$～$C_6$）アルケニル－$Cy_{01}$、－（$C_2$～$C_6$）アルキニル－$Cy_{01}$、－O－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}R_{011}'$、
－O－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$R_{031}$、－C（O）－$OR_{011}$、－O－C（O）－$R_{011}$、－C（O）－$NR_{011}R_{011}'$、$-NR_{011}-C(O)-R_{011}'$、
$-NR_{011}-C(O)-OR_{011}'$、－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}-C(O)-R_{011}'$、$-SO_2-NR_{011}R_{011}'$、または
$-SO_2-$（$C_1$～$C_6$）アルキルであり、
あるいは対（$R_{02}$、$R_{03}$）または（$R_{03}$、$R_{04}$）は、それらが結合している炭素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、O、SおよびNから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、環は、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル、$-NR_{013}R_{013}'$、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$およびオキソから選択される基で必要に応じて置換されており、
$R_{06}$および$R_{07}$は互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、線状もしくは分枝状（$C_2$～$C_6$）アルケニル基、線状もしくは分枝状（$C_2$～$C_6$）アルキニル基、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）ハロアルキル、ヒドロキシ基、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルコキシ基、－S－（$C_1$～$C_6$）アルキル基、シアノ基、ニトロ基、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}R_{011}'$、$-O-Cy_{01}$、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$、－（$C_2$～$C_6$）アルケニル－$Cy_{01}$、
－（$C_2$～$C_6$）アルキニル－$Cy_{01}$、－O－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$R_{012}$、－C（O）－$OR_{011}$、－O－C（O）－$R_{011}$、－C（O）－$NR_{011}R_{011}'$、
$-NR_{011}-C(O)-R_{011}'$、$-NR_{011}-C(O)-OR_{011}'$、－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}-C(O)-R_{011}'$、$-SO_2-NR_{011}R_{011}'$、または$-SO_2-$（$C_1$～$C_6$）アルキルであり、
あるいは対（$R_{06}$、$R_{07}$）は、２個の隣接する炭素原子と縮合されたとき、それらが結合している炭素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、O、SおよびNから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、得られた環は、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、$-NR_{013}R_{013}'$、－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$およびオキソから選択される基で必要に応じて置換されており、
$R_{08}$は、水素原子、線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_8$）アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール－（$C_1$～$C_6$）アルキル基またはヘテロアリール（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{09}$は、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、線状または分枝状（$C_2$～$C_6$）アルケニル基、線状または分枝状（$C_2$～$C_6$）アルキニル基、$-Cy_{02}$、－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$Cy_{02}$、－（$C_2$～$C_6$）アルケニル－$Cy_{02}$、－（$C_2$～$C_6$）アルキニル－$Cy_{02}$、$-Cy_{02}-Cy_{03}$、－（$C_2$～$C_6$）アルキニル－O－$Cy_{02}$、$-Cy_{02}-$（$C_0$～$C_6$）アルキル－O－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{03}$、ハロゲン原子、シアノ基、－C（O）－$R_{014}$、－C（O）－$NR_{014}R_{014}'$であり、

$R_{011}$および$R_{011}$’は互いに独立して、水素原子、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、または－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{01}$であり、
あるいは対（$R_{011}$、$R_{011}$’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、窒素原子に加えて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、Ｎ原子は、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基で必要に応じて置換されており、ここで、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基の炭素原子のうちの１個または複数は、必要に応じて重水素化されており、
$R_{012}$は、－$Cy_{05}$、－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{06}$、－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－Ｏ－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{06}$、
－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$NR_{011}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{06}$、－$Cy_{05}$－$Cy_{06}$－Ｏ－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{07}$、
－$Cy_{05}$－（$C_0$～$C_6$）アルキル－$Cy_{09}$、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－$R_{011}$、－Ｃ（Ｏ）－$NR_{011}R_{011}$’、－$NR_{011}R_{011}$’、－$OR_{011}$、
－$NR_{011}$－Ｃ（Ｏ）－$R_{011}$’、－Ｏ－（$C_1$～$C_6$）アルキル－$OR_{011}$、－$SO_2$－$R_{011}$、または－Ｃ（Ｏ）－$OR_{011}$であり、
$R_{013}$、$R_{013}$’、$R_{014}$および$R_{014}$’は互いに独立して、水素原子、または必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$Cy_{01}$、$Cy_{02}$、$Cy_{03}$、$Cy_{05}$、$Cy_{06}$、$Cy_{07}$および$Cy_{08}$は互いに独立して、必要に応じて置換されたシクロアルキル基、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基、必要に応じて置換されたアリール基または必要に応じて置換されたヘテロアリール基であり、
$Cy_{09}$は
【０４９３】
【化１１６】

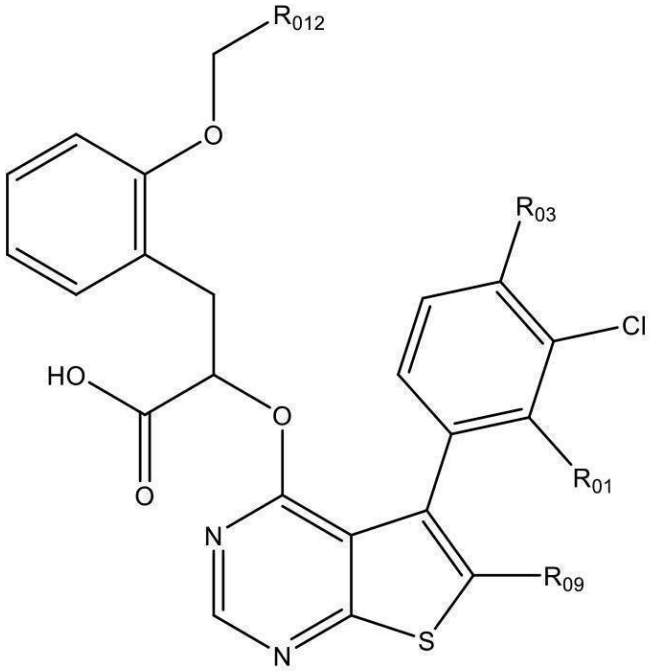



であり、
ここで、$R_{015}$、$R_{016}$および$R_{017}$は、式（Ｉ）のために定義した通りであり、
$R_{031}$は
【０４９４】
【化１１７】



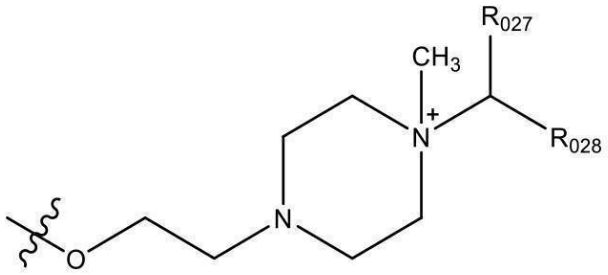

であり、ここで、$R_{027}$および$R_{028}$は、式（Ｉ）のために定義した通りであり、
ここで、最大で、$R_{03}$基、$R_{09}$基または$R_{012}$基のうちの１つは、存在する場合、

リンカーに共有結合されている）
の化合物もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／または前述のいずれかの薬学的に許容される塩を含み得る。
【０４９５】
一部の実施形態では、本開示の薬物部分は、式（ＩＩＩ）：
【０４９６】
【化１１８】



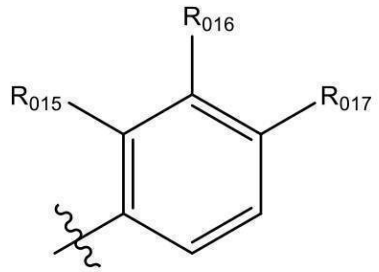

(III)

（式中、
$R_{01}$は、線状または分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基であり、
$R_{03}$は、－Ｏ－（$C_1$～$C_6$）アルキル－Ｎ$R_{011}R_{011}$’または
【０４９７】
【化１１９】



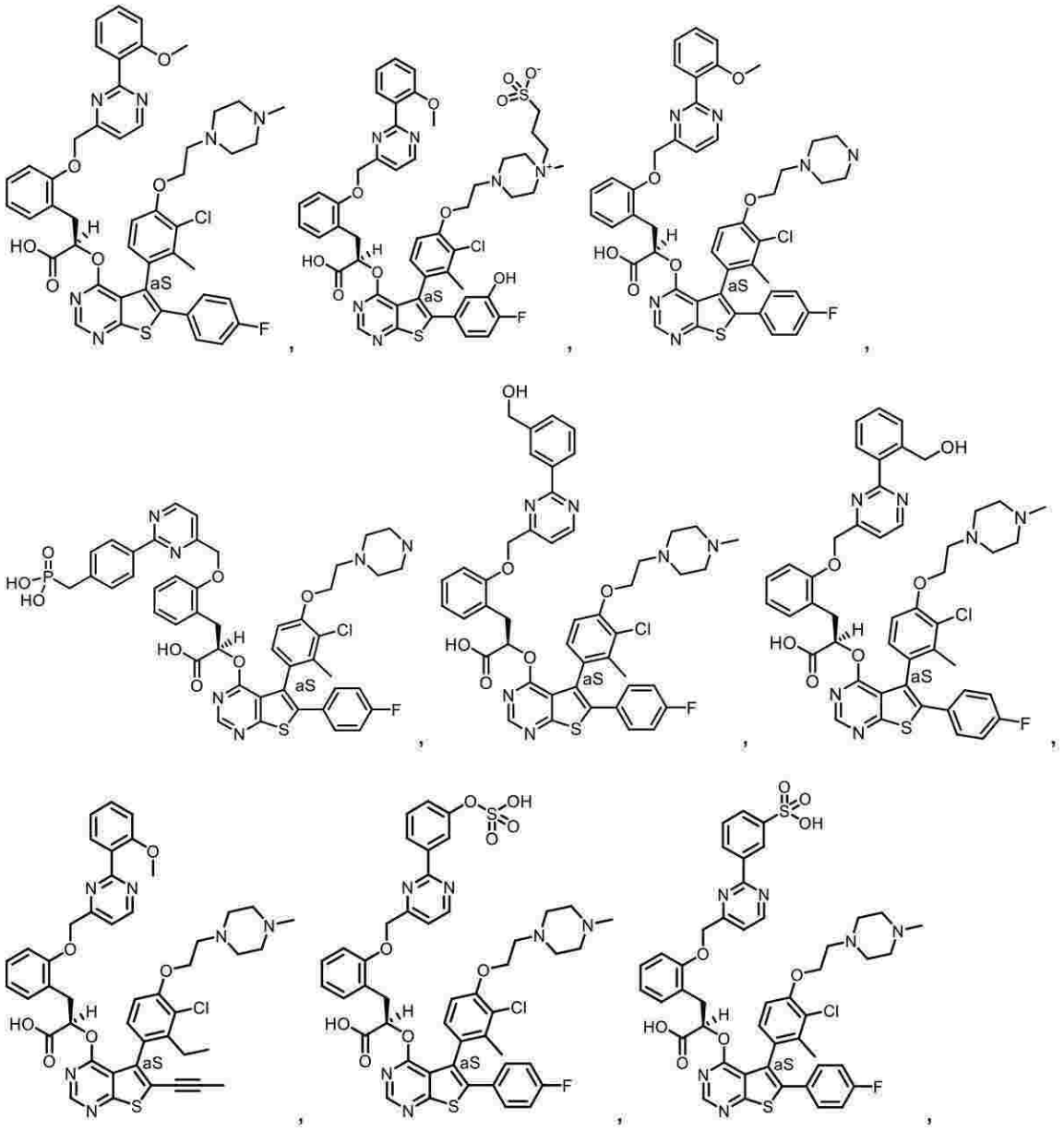

であり、
ここで、$R_{011}$および$R_{011}$’は互いに独立して、水素原子、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基、または－（$C_0$～$C_6$）アルキル－Ｃｙ０１であり、
あるいは対（$R_{011}$、$R_{011}$’）は、それらが結合している窒素原子と一緒に、５～７個の環員を含む芳香族または非芳香族環を形成し、これは必要に応じて、窒素原子に加えて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、ここで、Ｎ原子は、水素原子または線状もしくは分枝状（$C_1$～$C_6$）アルキル基から選択される１個または２個の基で置換されてよく、
ここで、$R_{027}$は水素原子であり、$R_{028}$は、－（$CH_2$）$_{p0}$－Ｏ－$SO_2$－$O^-$基

または－（ＣＨ２）ｐ０－ＳＯ２－ＯＲ０３０基であり、
　Ｒ０９は、線状もしくは分枝状（Ｃ２～Ｃ６）アルキニル基または－Ｃｙ０２であり、
　Ｒ０１２は、－Ｃｙ０５、－Ｃｙ０５－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０６または－Ｃｙ０５－（Ｃ０～Ｃ６）アルキル－Ｃｙ０９であり、
　Ｃｙ０１、Ｃｙ０２、Ｃｙ０５およびＣｙ０６は互いに独立して、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基であり、それらのそれぞれは、必要に応じて置換されており、
　Ｃｙ０９は、
【０４９８】
【化１２０】



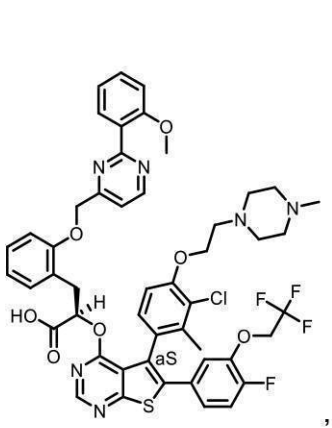
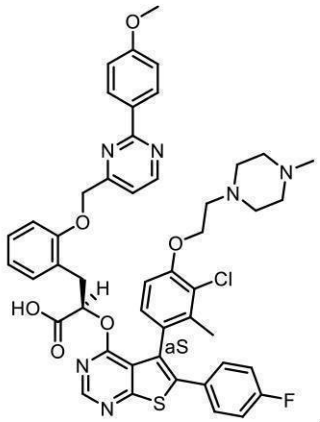
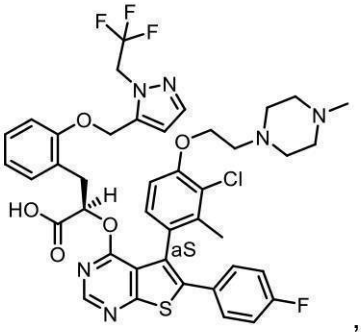
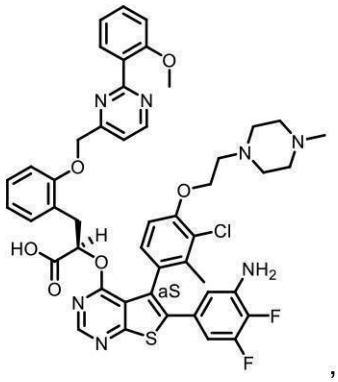
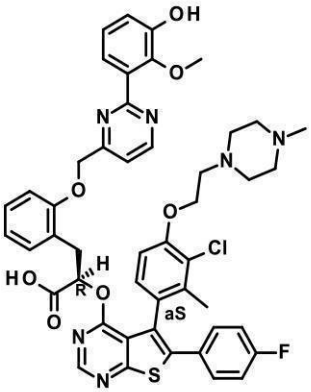

であり、
　ｐ０、Ｒ０１５、Ｒ０１６およびＲ０１７は、式（Ｉ）のために定義した通りであり、
　ここで、最大で、Ｒ０３基、Ｒ０９基またはＲ０１２基のうちの１つは、存在する場合、リンカーに共有結合されている）
の化合物もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／または前述のいずれかの薬学的に許容される塩を含み得る。
【０４９９】
　一部の実施形態では、Ｃｙ０１、Ｃｙ０２、Ｃｙ０３、Ｃｙ０４、Ｃｙ０５、Ｃｙ０６、Ｃｙ０７、Ｃｙ０８およびＣｙ０１０は互いに独立して、必要に応じて置換されたシクロアルキル基、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基、必要に応じて置換されたアリール基または必要に応じて置換されたヘテロアリール基であり、ここで、必要に応じた置換基は、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ２～Ｃ６）アルケニル基、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ２～Ｃ６）アルキニル基、必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシ、必要に応じて置換された（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－Ｓ－、ヒドロキシ、オキソ（もしくは適切な場合、Ｎ－オキシド）、ニトロ、シアノ、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ０’、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ０’、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ０’Ｒ０’’、－ＮＲ０’Ｒ０’’、－（Ｃ＝ＮＲ０’）－ＯＲ０’’、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）ハロアルキル、トリフルオロメトキシ、またはハロゲンから選択され、ここで、Ｒ０’およびＲ０’’は、それぞれ独立して、水素原子または必要に応じて置換された線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基であり、ここで、線状もしくは分枝状（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基の炭素原子のうちの１個もしくは複数は、必要に応じて重水素化されている。
【０５００】
　一部の実施形態では、薬物部分（Ｄ）は、
【０５０１】

【化１２１－１】



【０５０２】

【化１２１－２】


,

,

,

,


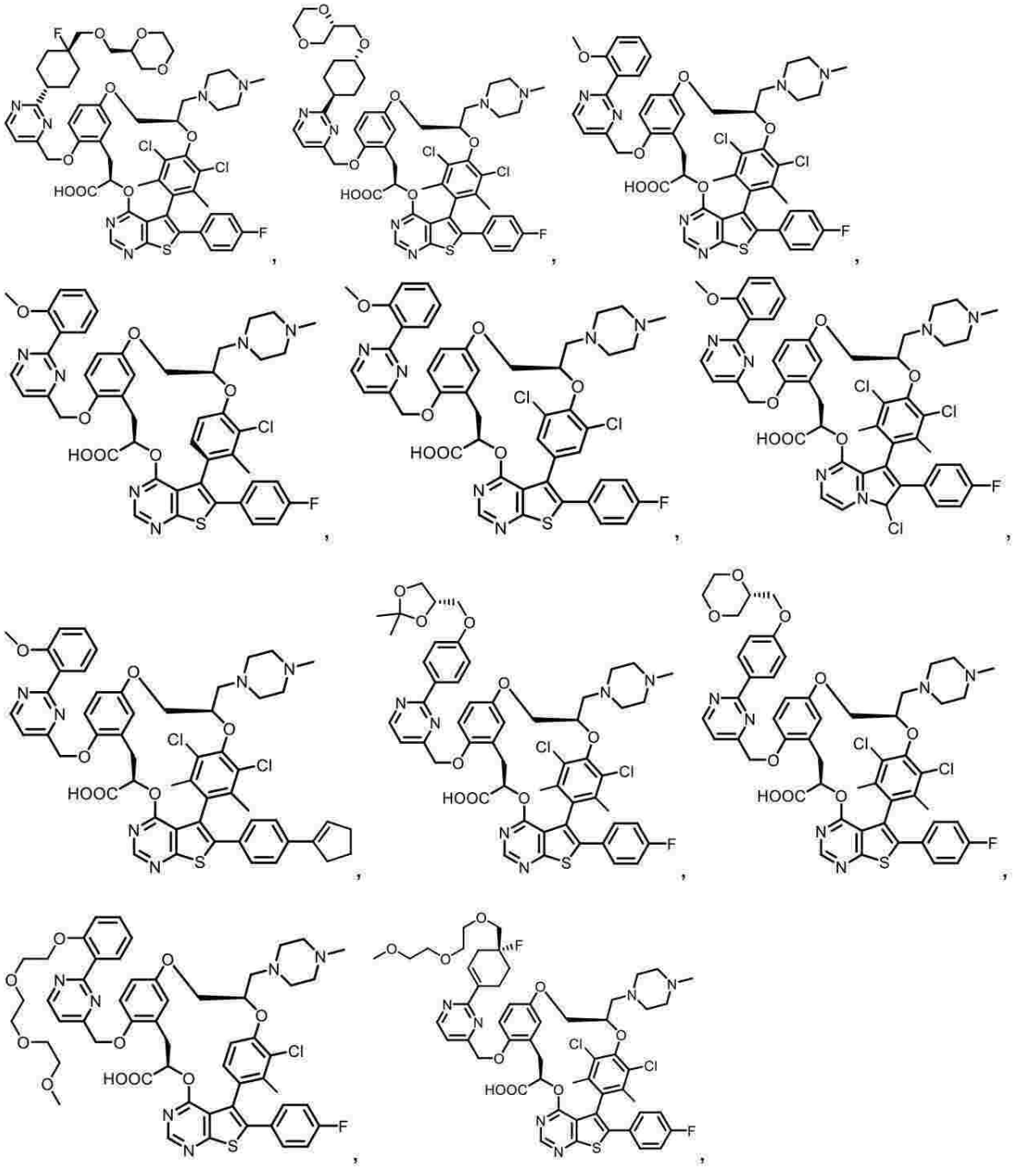
もしくは鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、重水素化誘導体、および／または前述のいずれかの薬学的に許容される塩を含む。

【０５０３】

加えて、本開示の薬物部分は、以下：

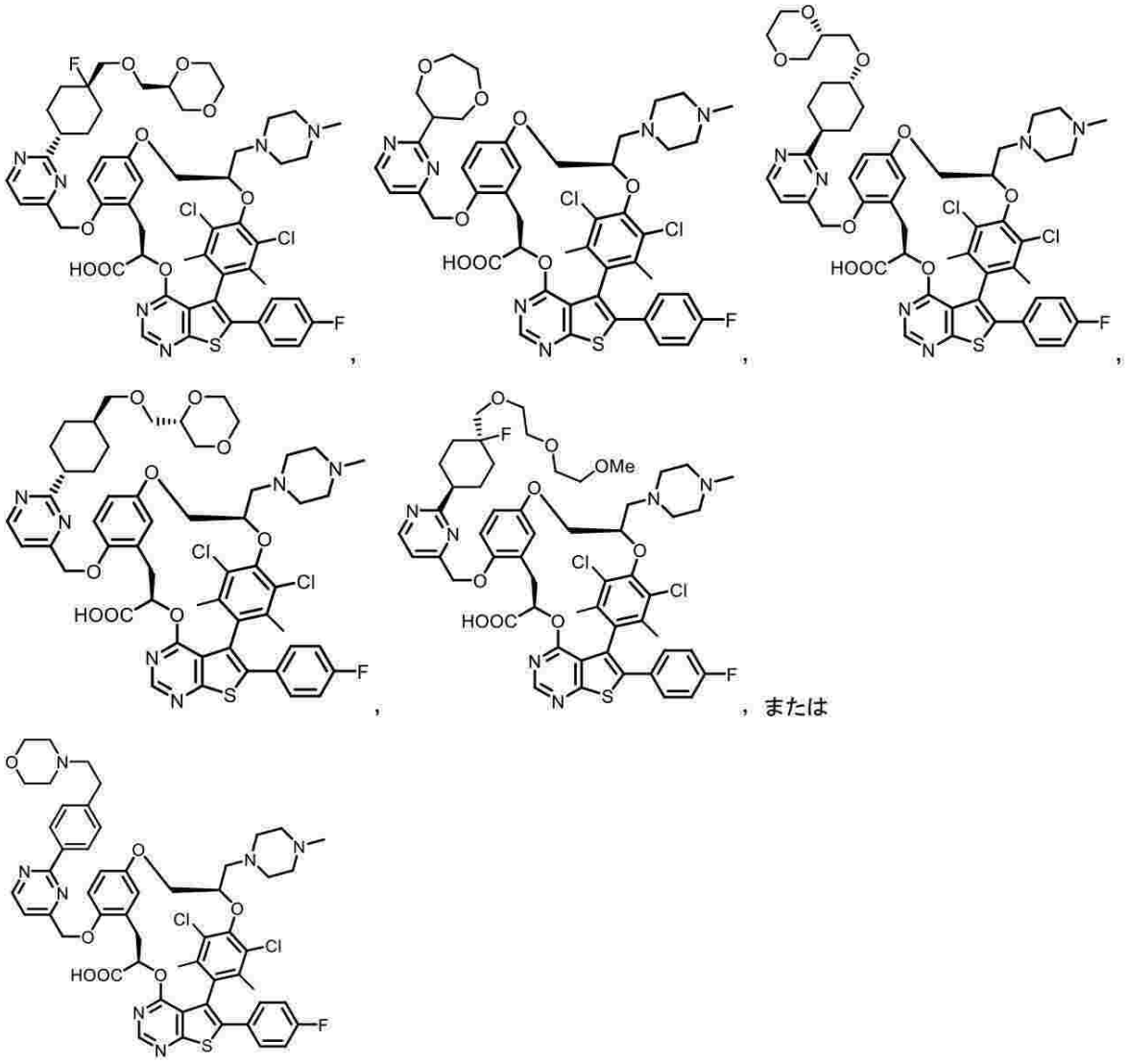
【０５０４】

【化１２２－１】



【０５０５】

【化１２２－２】



のうちのいずれか１つを含み得る。

【０５０６】

一部の実施形態では、リンカー－薬物（または「リンカー－ペイロード」）部分－（Ｌ－Ｄ）は、表Ａから選択される化合物を含んでよい。

【０５０７】

薬物ロード

薬物ロードはｐで表され、本明細書において薬物対抗体比率（ＤＡＲ）とも称される。薬物ロードは、薬物部分抗体または抗原結合性断片あたり１から１６の範囲であってもよい。一部の実施形態では、ｐは１から１６の整数である。一部の実施形態では、ｐは、１から１６、１から１５、１から１４、１から１３、１から１２、１から１１、１から１０、１から９、１から８、１から７、１から６、１から５、１から４、１から３、または１から２の整数である。一部の実施形態では、ｐは、２から１０、２から９、２から８、２から７、２から６、２から５、２から４、または２から３の整数である。一部の実施形態では、ｐは１から１６の整数である。一部の実施形態では、ｐは１から８の整数である。一部の実施形態では、ｐは１から５の整数である。一部の実施形態では、ｐは２から４の整数である。一部の実施形態では、ｐは、１、２、３、４、５、６、７、または８である。一部の実施形態では、ｐは２である。一部の実施形態では、ｐは４である。

【０５０８】

薬物ロードは、抗体または抗原結合性断片における結合部位の数によって制限される場合がある。一部の実施形態では、ＡＤＣのリンカー部分（Ｌ）は、抗体または抗原結合性断片における１つまたは複数のアミノ酸残基の化学的活性基を介して抗体または抗原結合性断片に結合する。例えば、リンカーは、遊離アミノ、イミノ、ヒドロキシル、チオール、またはカルボキシル基を介して抗体または抗原結合性断片に（例えば、Ｎ－またはＣ－末端に、１つまたは複数のリシン残基のイプシロンアミノ基に、１つまたは複数のグルタミン酸またはアスパラギン酸残基の遊離カルボン酸基に、または１つまたは複数のシステイン残基のスルフヒドリル基に）結合してもよい。リンカーが結合する部位は、抗体または抗原結合性断片のアミノ酸配列における天然の残基であっても、例えば、ＤＮＡ組換え技術によって（例えば、システイン残基をアミノ酸配列に導入することによって）またはタンパク質生化学によって（例えば、還元、ｐＨ調整、または加水分解することによって）、抗体または抗原結合性断片に導入してもよい。

【０５０９】

一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片にコンジュゲートすることができる薬物部分の数は、遊離システイン残基の数によって限定される。例えば、結合がシステインチオール基である場合、抗体は、たった１つまたはいくつかのシステインチオール基を有していても、リンカーが結合し得るたった１つまたはいくつかの十分な反応性のチオール基を有していてもよい。一般的に、抗体は、薬物部分に連結し得る多くの遊離および反応性システインチオール基を含有しない。実際に、抗体における大部分のシステインチオール残基は、鎖間または鎖内ジスルフィド結合のいずれかに関与する。その結果、一部の実施形態では、システインへのコンジュゲーションは、抗体の少なくとも部分的な還元を必要とする場合がある。リンカー－毒素が抗体に過剰に結合すると、ジスルフィド結合を形成するのに利用可能なシステイン残基が減少することによって抗体の安定性が損なわれる場合がある。その結果、最適な薬物：抗体比率は、ＡＤＣの効力を増加させ（１抗体あたりの結合された薬物部分の数を増加させることによって）、抗体または抗原結合性断片の安定性を損なわないはずである。一部の実施形態では、最適な比率は、２、４、６、または８であってもよい。一部の実施形態では、最適な比率は、２または４であってもよい。

【０５１０】

一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片は、１つまたは複数の遊離システイン残基を生成するために、コンジュゲーションの前に還元条件に曝露されている。抗体は、一部の実施形態では、還元剤、例えば、ジチオスレイトール（ＤＴＴ）またはトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（ＴＣＥＰ）を用いて部分的または全体的な還元条件下で還元して、反応性システインチオール基を生成してもよい。不対のシステインは、限定されたモル当量のＴＣＥＰを用いて部分的な還元を介して生成してもよく、これは、軽鎖および重鎖（Ｈ－Ｌ対あたり１対）ならびにヒンジ領域における２つの重鎖（ヒトＩｇＧ１の場合Ｈ－Ｈ対あたり２対）を連結させる鎖間ジスルフィド結合を還元し、同時に鎖内ジスルフィド結合は完全なままにすることができる（Stefano et al. (2013) Methods Mol Biol. 1045:145-71）。実施形態では、抗体内のジスルフィド結合は、例えば還元および酸化電圧を交互に印加する作用電極を用いることによって電気化学的に還元される。このアプローチは、ジスルフィド結合還元の、分析デバイス（例えば、電気化学的検出デバイス、ＮＭＲ分光計、または質量分析計）または化学的分離デバイス（例えば、液体クロマトグラフィー（例えば、ＨＰＬＣ）または電気泳動デバイス（例えば、米国特許出願公開第２０１４／００６９８２２号明細書を参照のこと））へのオンラインカップリングを可能にすることができる。一部の実施形態では、抗体は変性条件を受けて、アミノ酸残基、例えばシステインの反応性求核基を示す。

【０５１１】

ＡＤＣの薬物ロードは、異なる方法で、例えば：（ｉ）抗体に対するモル過剰の薬物－リンカー中間体またはリンカー試薬を限定すること；（ｉｉ）コンジュゲーション反応時間または温度を限定すること；（ｉｉｉ）システインチオール改変に関する還元条件を部分的にするかまたは限定すること；および／または（ｉｖ）システイン残基の数および位

置を改変して、リンカー－薬物結合の数および／または位置が制御されるように、抗体のアミノ酸配列を組換え技術によって遺伝子操作することによって制御してもよい。

【０５１２】

一部の実施形態では、遊離システイン残基は、抗体または抗原結合性断片のアミノ酸配列に導入される。例えば、親抗体の１つまたは複数のアミノ酸がシステインアミノ酸で置き換えられたシステイン操作抗体を調製してもよい。いずれの形態の抗体も、そのように操作しても、すなわち突然変異させてもよい。例えば、親Ｆａｂ抗体断片を操作して、「ＴｈｉｏＦａｂ」と称されるシステイン操作Ｆａｂを形成してもよい。同様に、親モノクローナル抗体を操作して、「ＴｈｉｏＭａｂ」を形成してもよい。単一の部位を突然変異させると、ＴｈｉｏＦａｂにおいて単一の操作されたシステイン残基が得られ、一方単一の部位を突然変異させると、ＩｇＧ抗体の二量体特性に起因するＴｈｉｏＭａｂにおいて２つの操作されたシステイン残基が得られる。親ポリペプチドのアミノ酸配列バリアントをコードするＤＮＡは、当技術分野において既知のさまざまな方法によって調製することができる（例えば、国際公開第２００６／０３４４８８号パンフレットに記載の方法を参照のこと）。それらの方法としては、これらに限定されるものではないが、ポリペプチドをコードする初期に調製されたＤＮＡに部位特異的（またはオリゴヌクレオチド介在性）突然変異誘発、ＰＣＲ突然変異誘発、およびカセット突然変異誘発を行うことによる調製がある。組換え抗体のバリアントも、合成オリゴヌクレオチドを用いた制限断片操作によってまたはオーバーラップ伸長ＰＣＲによって構築してもよい。式（１）のＡＤＣとしては、これらに限定されるものではないが、１、２、３、または４個の操作されたシステインアミノ酸を有する抗体がある、（Lyon et al. (2012) Methods Enzymol. 502:123-38）。一部の実施形態では、１つまたは複数の遊離システイン残基が、操作を使用していない抗体または抗原結合性断片においてすでに存在し、その場合、現存する遊離システイン残基を使用して、抗体または抗原結合性断片を薬物部分にコンジュゲートしてもよい。

【０５１３】

抗体または抗原結合性断片の複数のコピーとリンカー部分とを含む反応混合物において、１つを超える求核基が、薬物－リンカー中間体とまたはリンカー部分試薬、続いて薬物部分試薬と反応する場合、その後得られた製品は、混合物において抗体または抗原結合性断片の各コピーに結合された１つまたは複数の薬物部分の分布を伴うＡＤＣ化合物の混合物であり得る。一部の実施形態では、コンジュゲーション反応から得られるＡＤＣの混合物中の薬物ロードは、抗体または抗原結合性断片あたり１から１６の結合薬物部分の範囲である。抗体または抗原結合性断片あたりの平均薬物部分の数（すなわち、平均薬物ロード、または平均ｐ）は、当技術分野において既知の任意の従来の方法によって、例えば、質量分析法（例えば、液体クロマトグラフィー－質量分析法（ＬＣ－ＭＳ））および／または高性能液体クロマトグラフィー（例えば、ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）によって計算してもよい。一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片あたりの平均薬物部分の数は、液体クロマトグラフィー－質量分析法（ＬＣ－ＭＳ）によって判定される。一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片あたりの平均薬物部分の数は、約１．５から約３．５、約２．５から約４．５、約３．５から約５．５、約４．５から約６．５、約５．５から約７．５、約６．５から約８．５、または約７．５から約９．５である。一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片あたりの平均薬物部分の数は、約２から約４、約３から約５、約４から約６、約５から約７、約６から約８、約７から約９、約２から約８、または約４から約８である。

【０５１４】

一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片あたりの平均薬物部分の数は約２である。一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片あたりの平均薬物部分の数は、約１．５、約１．６、約１．７、約１．８、約１．９、約２、約２．１、約２．２、約２．３、約２．４、または約２．５である。一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片あたりの平均薬物部分の数は２である。

【０５１５】

一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片あたりの平均薬物部分の数は約４である。一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片あたりの平均薬物部分の数は、約３．５、約３．６、約３．７、約３．８、約３．９、約４、約４．１、約４．２、約４．３、約４．４、または約４．５である。一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片あたりの平均薬物部分の数は４である。

【０５１６】

一部の実施形態では、「約」という用語は、抗体または抗原結合性断片あたりの平均薬物部分の数に関して使用される場合、プラスまたはマイナス２０％、１５％、１０％、５％、または１％を意味する。一実施形態では、「約」という用語は、特定の値よりも１０％多いかまたは少ない値の範囲を指す。別の実施形態では、「約」という用語は、特定の値よりも５％多いかまたは少ない値の範囲を指す。別の実施形態では、「約」という用語は、特定の値よりも１％多いかまたは少ない値の範囲を指す。

【０５１７】

個々のＡＤＣ化合物または「種」は、質量分光法によって混合物中で同定し、例えば、ＵＰＬＣまたはＨＰＬＣ、例えば疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）によって分離してもよい。一部の実施形態では、単一のロード値を有する均質なまたはほぼ均質なＡＤＣ製品は、例えば、電気泳動またはクロマトグラフィーによってコンジュゲーション混合物から単離してもよい。

【０５１８】

一部の実施形態では、高薬物ロード（例えば、ｐ＞１６）は、ある特定の抗体－薬物コンジュゲートの凝集、不溶性、毒性、または細胞透過性の損失をもたらす場合がある。高薬物ロードは、ある特定のＡＤＣの薬物動態（例えば、クリアランス）にも負の影響を与える場合がある。一部の実施形態では、低薬物ロード（例えば、ｐ＜２）は、標的発現細胞に対するある特定のＡＤＣの効力を低下させる場合がある。一部の実施形態では、本開示のＡＤＣに関する薬物ロードは、約２から約１６、約２から約１０、約２から約８；約２から約６；約２から約５；約３から約５；約２から約４；または約４から約８の範囲である。

【０５１９】

一部の実施形態では、約２の薬物ロードおよび／または平均薬物ロードは、例えば、抗体または抗原結合性断片の鎖内ジスルフィドの部分的な還元を使用して達成され、有益な特性を提供する。一部の実施形態では、約４または約６または約８の薬物ロードおよび／または平均薬物ロードは、例えば、抗体または抗原結合性断片の鎖内ジスルフィドの部分的な還元を使用して達成され、有益な特性を提供する。一部の実施形態では、約２未満の薬物ロードおよび／または平均薬物ロードは、許容されない高レベルの非コンジュゲート抗体種をもたらし、これは標的抗原ＣＤ７４への結合に関してＡＤＣと競合する場合があり、および／または処置の有効性を低下させる場合がある。一部の実施形態では、約１６を超える薬物ロードおよび／または平均薬物ロードは、許容されない高レベルの製品不均質性および／またはＡＤＣ凝集をもたらす場合がある。約１６を超える薬物ロードおよび／または平均薬物ロードは、ＡＤＣの安定性に影響を与える場合もあり、これは、抗体または抗原結合性断片を安定化させるために必要とされる１つまたは複数の化学的結合の損失に起因する。

【０５２０】

本開示は、記載されるＡＤＣを産生する方法を含む。簡潔には、ＡＤＣは、抗体または抗原結合性断片のままの抗体または抗原結合性断片と、薬物部分（例えば、Ｍｃｌ－１阻害剤）と、薬物部分および抗体または抗原結合性断片を連結するリンカーとを含む。一部の実施形態では、ＡＤＣは、薬物部分と抗体または抗原結合性断片とに共有結合するための反応性官能基を有するリンカーを使用して調製してもよい。一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片は、リンカーまたは薬物－リンカー中間体と反応性である官能基を調製するために官能化される。例えば、一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片のシステインチオールは、リンカーまたは薬物－リンカー中間体の反応性官能基との結合

を形成してＡＤＣを作製することができる。一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片は、細菌トランスグルタミナーゼ（ＢＴＧ）を用いて調製され、これはシクロオクチンＢＣＮ（Ｎ－［（１Ｒ，８Ｓ，９ｓ）－ビシクロ［６．１．０］ノナ－４－イン－９－イルメチルオキシカルボニル］－１，８－ジアミノ－３，６－ジオキサオクタン）部分を含有するアミンを用いて特に官能化された反応性グルタミンである。一部の実施形態では、リンカーまたは薬物－リンカー中間体の、抗体または抗原結合性断片のＢＣＮ部分への部位特異的コンジュゲーションは、例えば、本明細書において記載され、例示されるように行われる。ＡＤＣの生成は、当業者に既知の技術によって達成することができる。

【０５２１】

一部の実施形態では、ＡＤＣは、抗体または抗原結合性断片とリンカーおよび薬物部分（例えば、Ｍｃｌ－１阻害剤）とを連続的な様式で接触させ、その結果、最初に抗体または抗原結合性断片がリンカーに共有結合で連結され、次いで予め形成された抗体－リンカー中間体と薬物部分とが反応することによって産生される。抗体－リンカー中間体は、精製ステップを受けてから薬物部分を接触させてもさせなくてもよい。他の実施形態では、ＡＤＣは、抗体または抗原結合性断片と、リンカーと薬物部分とを反応させることによって予め形成されたリンカー－薬物化合物とを接触させることによって産生される。予め形成されたリンカー－薬物化合物は、精製ステップを受けてから抗体または抗原結合性断片と接触させてもさせなくてもよい。他の実施形態では、抗体または抗原結合性断片は、１つの反応混合物中でリンカーおよび薬物部分と接触させ、抗体または抗原結合性断片とリンカーとの間、およびリンカーと薬物部分との間の共有結合の同時形成を可能にする。ＡＤＣを産生するこの方法は、抗体または抗原結合性断片を抗体または抗原結合性断片と接触させてから、リンカーを反応混合物に添加する反応を含んでいてもよく、逆もまた同様である。一部の実施形態では、ＡＤＣは、抗体または抗原結合性断片と薬物部分、例えばＭｃｌ－１阻害剤に連結したリンカーとを、コンジュゲーションを可能にする条件下で反応させることによって産生される。

【０５２２】

上述の方法に従って調製されたＡＤＣは、精製ステップを受けてもよい。精製ステップは、タンパク質を精製するための当技術分野において既知の任意の生化学的方法、またはこれらの方法の任意の組合せを伴っていてもよい。それらとしては、これらに限定されるものではないが、タンジェンシャルフロー濾過（ＴＦＦ）、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、任意の電荷または等電点ベースのクロマトグラフィー、混合様式のクロマトグラフィー、例えば、ＣＨＴ（セラミックヒドロキシアパタイト）、疎水性相互作用クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、透析、濾過、選択的沈殿、またはこれらの任意の組合せがある。

【０５２３】

治療的使用および組成物

本明細書における開示は、障害、例えばがんに関する対象の処置において、本明細書において記載される組成物、例えば開示されるＡＤＣ化合物および組成物を使用する方法である。組成物、例えばＡＤＣは、単独で、または少なくとも１つの追加の不活性薬剤および／もしくは活性薬剤、例えば少なくとも１つの追加の治療剤と組み合わせて投与してもよく、任意の薬学的に許容される製剤、投薬量、および投薬レジメンにおいて投与してもよい。処置の有効性は、毒性ならびに有効性の指標に関して評価してもよく、それに従って調整される。有効性の測定としては、これらに限定されるものではないが、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏで観察された細胞分裂停止および／もしくは細胞毒性効果、腫瘍体積の減少、腫瘍成長阻害、ならびに／または生存の延長がある。

【０５２４】

ＡＤＣが細胞に対して細胞分裂停止および／または細胞毒性効果を与えるかどうかを判定する方法は既知である。例えば、ＡＤＣの細胞毒性または細胞分裂停止活性は、例えば、ＡＤＣの標的抗原ＣＤ７４を発現する哺乳動物細胞を細胞培養培地中で曝露させ；細胞を約６時間から約６日間の期間培養し；細胞生存率を測定すること（例えば、ＣｅｌｌＴ

ｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）（ＣＴＧ）またはＭＴＴ細胞生存率アッセイを使用して）によって測定してもよい。細胞ベースのｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイを使用して、生存率（増殖）、細胞毒性、およびＡＤＣのアポトーシスの誘導（カスパーゼ活性化）も測定してもよい。

【０５２５】

細胞毒性を判定するために、壊死またはアポトーシス（プログラムされた細胞死）を測定してもよい。壊死は、形質膜の透過性の増加、細胞の膨潤、および形質膜の破裂を典型的には伴う。アポトーシスは、例えばＤＮＡ断片化を測定することによって定量化することができる。ＤＮＡ断片化を定量的にｉｎ　ｖｉｔｒｏで判定するための市販の測光的方法が利用可能である。そのようなアッセイの例としては、ＴＵＮＥＬ（断片化されたＤＮＡにおける標識されたヌクレオチドの取り込みを検出する）およびＥＬＩＳＡベースのアッセイがあり、Biochemica (1999) 2:34-7 (Roche Molecular Biochemicals)において記載されている。

【０５２６】

アポトーシスはまた、細胞における形態学的変化を測定することによって判定してもよい。例えば、壊死と同様に、形質膜の完全性の損失は、ある特定の染料（例えば、蛍光性染料、例えば、アクリジンオレンジまたは臭化エチジウム）の取込みを測定することによって判定してもよい。アポトーシス細胞の数を測定するための方法は、ＤｕｋｅおよびＣｏｈｅｎによって、Current Protocols in Immunology (Coligan et al., eds. (1992) pp. 3.17.1-3.17.16)において記載されている。細胞はまた、ＤＮＡ染料（例えば、アクリジンオレンジ、臭化エチジウム、またはヨウ化プロピジウム）で標識してもよく、クロマチン濃縮および核膜の内側に沿った辺縁趨向に関して観察された。アポトーシスはまた、一部の実施形態では、カスパーゼ活性に関するスクリーニングによって判定してもよい。一部の実施形態では、Ｃａｓｐａｓｅ－Ｇｌｏ（登録商標）アッセイを使用して、カスパーゼ－３およびカスパーゼ－７の活性を測定してもよい。一部の実施形態では、アッセイは、カスパーゼ活性、ルシフェラーゼ活性、および細胞溶解に最適化された試薬において発光性カスパーゼ－３／７基質を提供する。一部の実施形態では、「添加－混合－測定」形式でＣａｓｐａｓｅ－Ｇｌｏ（登録商標）３／７試薬を添加すると、細胞溶解、続いて基質のカスパーゼ開裂およびルシフェラーゼによって生成される「グロータイプ」発光シグナルの生成が生じる場合がある。一部の実施形態では、発光は、存在するカスパーゼ活性の量に比例する場合があり、アポトーシスの指標としての役割を果たすことができる。アポトーシスを判定するために測定され得る他の形態学的変化としては、例えば、細胞質の濃縮、膜小疱形成の増加、および細胞の収縮がある。がん細胞に対するこれらの効果のいずれかを判定することで、ＡＤＣが癌の処置において有用であることが示される。

【０５２７】

細胞生存率は、例えば染料、例えばニュートラルレッド、トリパンブルー、クリスタルバイオレット、またはＡＬＡＭＡＲ（商標）ブルーの細胞における取込みを判定することによって測定してもよい（例えば、Page et al. (1993) Intl J Oncology 3:473-6を参照のこと）。そのようなアッセイでは、細胞は、染料を含有する媒体中でインキュベートされ、洗浄され、染料の細胞取込みを反映する残存する染料が分光光度法で測定される。

【０５２８】

細胞生存率はまた、例えば、代謝的に活性を示す細胞の指標であるＡＴＰを定量化することによって測定してもよい。一部の実施形態では、調製されたＡＤＣまたはＭｃｌ－１阻害剤化合物のｉｎ　ｖｉｔｒｏ効力および／または細胞生存率は、本明細書において提供される例において記載されているように、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）（ＣＴＧ）細胞生存率アッセイを使用して評価してもよい。このアッセイでは、一部の実施形態では、単一の試薬（ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）試薬）を血清添加培地中で培養された細胞に直接添加される。試薬を添加すると、細胞溶解、および存在するＡＴＰの量に比例した発光シグナルの生成が生じる。ＡＴＰの量は、培養物中に存在する細胞の数に直接比例する。

【０５２９】
細胞生存率はまた、例えば、テトラゾリウム塩の還元を測定することによって測定してもよい。一部の実施形態では、調製されたＡＤＣまたはＭｃｌ－１阻害剤化合物のｉｎ ｖｉｔｒｏ効力および／または細胞生存率は、本明細書において提供される例において記載されているように、ＭＴＴ細胞生存率アッセイを使用して評価してもよい。このアッセイでは、一部の実施形態では、黄色テトラゾリウムＭＴＴ（３－（４、５－ジメチルチアゾリル－２）－２，５－ジフェニルテトラゾリウム臭化物）は、代謝的に活性を示す細胞によって、一部はデヒドロゲナーゼ酵素の作用によって還元されて、還元等価物、例えばＮＡＤＨおよびＮＡＤＰＨを生成する。次いで、得られた細胞内パープルホルマザンを可溶化し、分光学的手段によって定量化してもよい。

【０５３０】
ある特定の態様では、本開示は、Ｍｃｌ－１および／または１つまたは複数の上流のモジュレーターまたは下流のこれらの標的の発現および／または活性を攪乱することによって、がん細胞または組織を殺傷し、それらの成長を阻害またはモジュレートする方法を特徴付ける。方法は、Ｍｃｌ－１発現および／または活性の撹乱が治療上の利益を提供する任意の対象に使用してもよい。Ｍｃｌ－１の発現および／または活性を攪乱することから利益を得る場合がある対象としては、これらに限定されるものではないが、がん、例えば腫瘍または血液がんを有するかまたは有するリスクがあるものがある。一部の実施形態では、がんは、乳がん、多発性骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、白血病、リンパ腫、胃がん、急性骨髄性白血病、膀胱がん、脳がん、骨髄がん、子宮頸がん、慢性リンパ性白血病、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞がん、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞もしくはＢ細胞由来のリンパ性悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、骨髄腫、口腔がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、慢性リンパ性白血病、前立腺がん、小細胞肺がん、または脾臓がんである。一部の実施形態では、がんは、リンパ腫または胃がんである。

【０５３１】
例示的な方法は、本明細書において記載されるように、細胞とＡＤＣとを、有効量、すなわち細胞を殺傷するのに十分な量で接触させるステップを含む。方法は、培養物中の細胞に、例えば、ｉｎ ｖｉｔｒｏ、ｉｎ ｖｉｖｏ、ｅｘ ｖｉｖｏ、またはｉｎ ｓｉｔｕで使用してもよい。例えば、ＣＤ７４を発現する細胞（例えば、腫瘍または転移性病変部の生検によって収集された細胞；確立されたがん細胞系からの細胞；または組換え細胞）は、培養培地中でｉｎ ｖｉｔｒｏで培養してもよく、接触させるステップは、ＡＤＣを培養培地に添加することにより影響を受け得る。方法は、特にＣＤ７４を発現するがん細胞を含むＣＤ７４を発現する細胞の殺傷をもたらすことになる。あるいは、ＡＤＣは、ｉｎ ｖｉｖｏで効果を有するように、任意の好適な投与経路（例えば、静脈内、皮下、または腫瘍組織と直接接触させること）によって対象に投与してもよい。

【０５３２】
開示されるＡＤＣ治療用組成物のｉｎ ｖｉｖｏ効果は、好適な動物モデルにおいて評価してもよい。例えば、異種がんモデルを使用してもよく、がん外植片または継代異種移植組織は、免疫不全動物、例えばヌードまたはＳＣＩＤマウスに導入される（Klein et al. (1997) Nature Med. 3:402-8）。有効性は、腫瘍形成、腫瘍の縮小または転移の阻害などを測定するアッセイを使用して予測してもよい。

【０５３３】
メカニズムによる腫瘍死滅の促進、例えばアポトーシスを評価するｉｎ ｖｉｖｏアッセイも使用してもよい。一部の実施形態では、治療用組成物を用いて処置された担腫瘍マウスからの異種移植片を、アポトーシス病巣の存在に関して調べ、未処置の対照異種移植片担持マウスと比較してもよい。処置されたマウスの腫瘍において認められるアポトーシス病巣の程度によって、組成物の治療的有効性の適応が提供される。

【０５３４】
障害、例えばがんを処置する方法が本明細書においてさらに提供される。本明細書において記載される組成物、例えば本明細書において開示されるＡＤＣは、治療目的のために

非ヒト哺乳動物またはヒト対象に投与してもよい。治療的方法は、Ｍｃｌ－１阻害剤、例えばＡＤＣを含む治療有効量の組成物を、がんを有するかまたは有することが疑われる対象に投与することを含み、阻害剤は、抗原に結合するターゲッティング抗体に連結されており、その抗原は、（１）がん細胞上に発現されている、（２）結合にアクセス可能であり、および／または（３）非がん細胞と比較してがん細胞表面上に局在化されているかまたは主に発現されている。

【０５３５】

例示的な実施形態は、がんを有するかまたは有することが疑われる対象を処置する方法であって、対象に本明細書において開示される治療有効量の組成物、例えば、ＡＤＣ、組成物、または医薬組成物（例えば、本明細書において開示される例示的なＡＤＣ、組成物、または医薬組成物のいずれか）を投与することを含む方法である。一部の実施形態では、がんは標的抗原ＣＤ７４を発現する。一部の実施形態では、がんは、腫瘍または血液がんである。一部の実施形態では、がんは、乳がん、多発性骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、白血病、リンパ腫、胃がん、急性骨髄性白血病、膀胱がん、脳がん、骨髄がん、子宮頸がん、慢性リンパ性白血病、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞がん、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞もしくはＢ細胞由来のリンパ性悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、骨髄腫、口腔がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、慢性リンパ性白血病、前立腺がん、小細胞肺がん、または脾臓がんである。一部の実施形態では、がんは、リンパ腫または胃がんである。

【０５３６】

別の例示的な実施形態は、Ｍｃｌ－１阻害剤を、ＣＤ７４を発現する細胞に送達する方法であって、Ｍｃｌ－１阻害剤を、ＣＤ７４エピトープに免疫特異的に結合する抗体にコンジュゲートし、細胞をＡＤＣに曝露することを含む方法である。本開示のＡＤＣが適応されるＣＤ７４を発現する例示的ながん細胞としては、多発性骨髄腫細胞がある。

【０５３７】

ある特定の態様では、本開示は、腫瘍（例えば、ＣＤ７４発現腫瘍）の成長を減少させるかまたは阻害する方法であって、治療有効量のＡＤＣまたはＡＤＣを含む組成物を投与することを含む方法をさらに提供する。一部の実施形態では、処置は、患者の腫瘍の成長を減少させるかもしくは阻害し、転移性病変の数もしくはサイズを減少させ、腫瘍ロードを減少させ、原発性腫瘍ロードを減少させ、侵襲性を減少させ、生存期間を延長し、および／または生活の質を維持するかもしくは改善するのに十分である。一部の実施形態では、腫瘍は、単独で投与された場合のＡＤＣの抗体もしくは抗原結合性断片（例えば、抗ＣＤ７４抗体）での処置に対して耐性もしくは難治性であり、および／または腫瘍は、単独で投与された場合のＭｃｌ－１阻害剤薬物部分での処置に対して耐性もしくは難治性である。

【０５３８】

例示的な実施形態は、対象における腫瘍の成長を減少させるかまたは阻害する方法であって、治療有効量のＡＤＣ、組成物、または医薬組成物（例えば、本明細書において開示される例示的なＡＤＣ、組成物、または医薬組成物のいずれか）を対象に投与することを含む方法である。一部の実施形態では、腫瘍は標的抗原ＣＤ７４を発現する。一部の実施形態では、腫瘍は、乳がん、胃がん、膀胱がん、脳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞がん、黒色腫、口腔がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、前立腺がん、小細胞肺がん、または脾臓がんである。一部の実施形態では、腫瘍は胃がんである。一部の実施形態では、ＡＤＣ、組成物、または医薬組成物の投与は、腫瘍の成長を、処置非存在下での成長と比較して少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約９９％減少させるかまたは阻害する。

【０５３９】

別の例示的な実施形態は、対象における腫瘍の成長を遅延または減速する方法であって

、治療有効量のＡＤＣ、組成物、または医薬組成物（例えば、本明細書において開示される例示的なＡＤＣ、組成物、または医薬組成物のいずれか）を対象に投与することを含む方法である。一部の実施形態では、腫瘍は標的抗原ＣＤ７４を発現する。一部の実施形態では、腫瘍は、乳がん、胃がん、膀胱がん、脳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞がん、黒色腫、口腔がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、前立腺がん、小細胞肺がん、または脾臓がんである。一部の実施形態では、腫瘍は胃がんである。一部の実施形態では、ＡＤＣ、組成物、または医薬組成物の投与は、腫瘍の成長を、処置非存在下での成長と比較して少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約９９％遅延または減速する。

【０５４０】

ある特定の態様では、本開示は、がん細胞集団（例えば、ＣＤ７４発現がん細胞集団）の拡大を低減または減速する方法であって、治療有効量のＡＤＣまたはＡＤＣを含む組成物を投与することを含む方法をさらに提供する。

【０５４１】

例示的な実施形態は、対象におけるがん細胞集団の拡大を低減または減速する方法であって、治療有効量のＡＤＣ、組成物、または医薬組成物（例えば、本明細書において開示される例示的なＡＤＣ、組成物、または医薬組成物のいずれか）を対象に投与することを含む方法である。一部の実施形態では、がん細胞集団は標的抗原ＣＤ７４を発現する。一部の実施形態では、がん細胞集団は、腫瘍または血液がんに由来する。一部の実施形態では、がん細胞集団は、乳がん、多発性骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、白血病、リンパ腫、胃がん、急性骨髄性白血病、膀胱がん、脳がん、骨髄がん、子宮頸がん、慢性リンパ性白血病、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞がん、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞もしくはＢ細胞由来のリンパ性悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、骨髄腫、口腔がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、慢性リンパ性白血病、前立腺がん、小細胞肺がん、または脾臓がんに由来する。一部の実施形態では、がん細胞集団は、リンパ腫または胃がんに由来する。一部の実施形態では、ＡＤＣ、組成物、または医薬組成物の投与は、処置非存在下での集団と比較して、がん細胞集団を少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約９９％減少させる。一部の実施形態では、ＡＤＣ、組成物、または医薬組成物の投与は、処置非存在下での拡大と比較して、がん細胞集団の拡大を少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約９９％減速する。

【０５４２】

がんを有するかまたは有することが疑われる対象が、開示されるＡＤＣおよび組成物での処置に対して応答することになるかどうか判定する方法も本明細書において提供される。例示的な実施形態は、がんを有するかまたは有することが疑われる対象が、ＡＤＣ、組成物、または医薬組成物（例えば、本明細書において開示される例示的なＡＤＣ、組成物、または医薬組成物のいずれか）での処置に対して応答することになるかどうかを、対象からの生物学的試料を用意すること；試料とＡＤＣとを接触させること；およびＡＤＣの試料中のがん細胞への結合を検出することによって判定する方法である。一部の実施形態では、試料は、組織生検試料、血液試料、または骨髄試料である。一部の実施形態では、方法は、対象からの生物学的試料を提供すること；試料とＡＤＣとを接触させること；および試料中のがん細胞死の１つまたは複数のマーカー（例えば、１つまたは複数のアポトーシスマーカーの発現の増加、培養物中のがん細胞集団の拡大の減少など）を検出することを含む。

【０５４３】

開示されるＡＤＣおよび組成物の治療的使用が本明細書においてさらに提供される。例示的な実施形態は、がん（例えば、ＣＤ７４発現がん）を有するかまたは有することが疑われる対象の処置において使用するための、ＡＤＣ、組成物、または医薬組成物（例えば、本明細書において開示される例示的なＡＤＣ、組成物、または医薬組成物のいずれか）である。別の例示的な実施形態は、がん（例えば、ＣＤ７４発現がん）を有するかまたは有することが疑われる対象の処置における、ＡＤＣ、組成物、または医薬組成物（例えば、本明細書において開示される例示的なＡＤＣ、組成物、または医薬組成物のいずれか）の使用である。別の例示的な実施形態は、がん（例えば、ＣＤ７４発現がん）を有するかまたは有することが疑われる対象を処置するための医薬の製造方法における、ＡＤＣ、組成物、または医薬組成物（例えば、本明細書において開示される例示的なＡＤＣ、組成物、または医薬組成物のいずれか）の使用である。標的抗原ＣＤ７４を発現するがんを有する対象を同定するための方法は、当技術分野において既知であり、開示されるＡＤＣ化合物または組成物での処置に好適な患者を同定するために使用してもよい。

【０５４４】

さらに、本開示のＡＤＣは、ＡＤＣが獣医用目的でまたはヒト疾患の動物モデルとして結合することができる抗原を発現する非ヒト哺乳動物に投与してもよい。後者に関して、そのような動物モデルは、開示されるＡＤＣの治療的有効性を評価する（例えば、投薬量および投与の時間経過を試験する）のに有用であり得る。

【０５４５】

前述の方法の実施において使用される治療用組成物は、所望の送達方法に好適な薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に製剤化してもよい。例示的な実施形態は、本開示のＡＤＣと、薬学的に許容される担体、例えば選択される投与手段、例えば、静脈内投与に好適なものとを含む医薬組成物である。医薬組成物はまた、例えば、がんを処置または阻止するのに好適な１つまたは複数の追加の不活性薬剤および／または治療剤（例えば、標準ケア用薬剤など）を含んでいてもよい。医薬組成物は、１つまたは複数の担体、賦形剤、および／または安定化剤構成成分なども含んでいてもよい。そのような医薬組成物を製剤化する方法および好適な製剤は当技術分野において既知である（例えば、"Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PAを参照のこと）。

【０５４６】

好適な担体としては、治療用組成物と組み合わせた場合、治療用組成物の抗腫瘍機能を保持し、患者の免疫系と一般的に非反応性である任意の材料がある。薬学的に許容される担体としては、生理学的に適合する任意のおよび全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌および抗真菌剤、等張化および吸収遅延剤などがある。薬学的に許容される担体の例としては、水、生理食塩水、リン酸緩衝食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノール、メシル酸塩などのうちの１つまたは複数、ならびにこれらの組合せがある。多くの場合、等張化剤、例えば、糖、多価アルコール、例えばマンニトール、ソルビトール、または塩化ナトリウムが組成物中に含まれる。薬学的に許容される担体は、ＡＤＣの貯蔵期間または有効性を高める少量の補助物質、例えば、湿潤または乳化剤、防腐剤または緩衝液をさらに含んでいてもよい。

【０５４７】

本開示の医薬組成物は、当技術分野において既知のさまざまな方法によって投与してもよい。投与経路および／または様式は、所望の結果に応じて変更してもよい。一部の実施形態では、治療用製剤は可溶化され、治療用組成物をがん部位に送達することができる任意の経路を介して投与される。潜在的に有効な投与経路としては、これらに限定されるものではないが、非経口（例えば、静脈内、皮下）、腹腔内、筋肉内、腫瘍内、皮内、器官内、同所（Orthotopic）などがある。一部の実施形態では、投与は、静脈内、皮下、腹腔内、または筋肉内である。薬学的に許容される担体は、投与経路、例えば、静脈内または皮下投与（例えば、注射または注入による）に好適であるべきである。投与経路に応じて、活性化合物、すなわちＡＤＣおよび／または任意の追加の治療剤は、材料で被覆して、化合物を不活性化する場合がある酸および他の自然の条件の作用から化合物を保護しても

よい。投与は全身性であっても局所であってもよい。

【０５４８】

本明細書において開示される治療用組成物は、製造および貯蔵の条件下で無菌および安定であり得、さまざまな形態であってもよい。これらとしては、例えば、液体、半固体、および固体投薬形態、例えば液体溶液（例えば、注射可能なおよび注入可能な溶液）、分散液または懸濁液、錠剤、ピル剤、散剤、リポソーム剤、および坐剤がある。形態は、意図される投与様式および治療的適用に依存する。一部の実施形態では、開示されるＡＤＣは、非経口投与に好適な医薬組成物に取り込まれてもよい。注射用溶液は、フリントまたはアンバーバイアル、アンプル、もしくは予め充填されたシリンジ、または他の既知の送達または貯蔵デバイス中の、液体または凍結乾燥された投薬形態のいずれかから構成されていてもよい。一部の実施形態では、ＡＤＣまたは医薬組成物のうちの１つまたは複数は、密閉された容器中の乾燥無菌凍結乾燥粉末または水不含濃縮物として供給され、対象に投与するために適切な濃度に復元することができる（例えば、水または生理食塩水を用いて）。

【０５４９】

典型的には、治療有効量または有効量の開示される組成物、例えば、開示されるＡＤＣが本開示の医薬組成物において用いられる。組成物、例えば、ＡＤＣを含むものは、当技術分野において既知の従来の方法によって薬学的に許容される投薬形態に製剤化してもよい。前述の方法を使用して癌を処置するための投薬量および投与プロトコールは、方法および標的のがんに伴って変化することになり、当技術分野において認められた多数の他の因子に一般的に依存することになる。

【０５５０】

本明細書において開示される組成物に関する投薬レジメン、例えば、ＡＤＣを単独でまたは少なくとも１つの追加の不活性および／または活性治療剤と組み合わせて含むものが、最適な所望の応答（例えば、治療的応答）を提供するために調整されていてもよい。例えば、一方または両方の薬剤の単回ボーラスを一度に投与しても、いくつかの分割用量を所定の期間にわたって投与してもよいか、または一方または両方の薬剤の用量を、治療的状況の緊急性によって示されるにつれて比例的に増加させても減少させてもよい。一部の実施形態では、処置は、許容される投与経路を介したＡＤＣ調製物の単回ボーラスまたは繰り返し投与を伴う。一部の実施形態では、ＡＤＣは、毎日、毎週、毎月、またはこれらの間の任意の期間患者に投与される。任意の特定の対象に関しては、特定の投薬レジメンを、個体のニーズ、および処置を行う臨床医の専門的な判断に従って経時的に調整してもよい。非経口組成物は、投与を容易にし、投薬量を均一にするために投薬単位形態で製剤化してもよい。投薬単位形態は、本明細書で使用される場合、処置されることになる対象のための単位投薬量として適した物理的に個別の単位を指し；各単位は、必要とされる医薬担体と関連して所望の治療効果を生成するように計算された所定の量の活性化合物を含有する。

【０５５１】

ＡＤＣおよび／または任意の追加の治療剤を含む組成物に関する投薬量値は、活性化合物の特有の特徴、および達成されることになる特定の治療効果に基づいて選択してもよい。医師または獣医師は、医薬組成物中に用いられるＡＤＣの投薬を、所望の治療効果を達成するのに必要とされるものよりも低いレベルで開始し、所望の効果が達成されるまで投薬量を次第に増加させてもよい。一般的に、本開示の組成物の有効用量は、がんの処置に関しては、投与手段、標的部位、患者の生理学的状況、患者がヒトであるか動物であるか、投与される他の医薬品、および処置が予防的であるか治療的であるかを含む多くの異なる因子に応じて変更してもよい。選択される投薬量レベルは、用いられる本開示の特定の組成物、またはそのエステル、塩、もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、用いられる特定の化合物の排泄速度、処置期間、用いられる特定の組成物との組合せにおいて使用される他の薬物、化合物および／または材料、処置される患者の年齢、性別、体重、状態、一般的な健康および過去の既往歴、ならびに類似の因子を含むさまざまな薬物動態因

子にも依存する場合がある。処置投薬量は、安全性および有効性を最適化するために漸増させてもよい。

【０５５２】

本明細書において提供される化合物の毒性および治療的有効性は、細胞培養物または動物モデルにおける標準的な医薬手順によって判定してもよい。例えば、ＬＤ５０、ＥＤ５０、ＥＣ５０、およびＩＣ５０を判定してもよく、毒性と治療効果との間の用量比率（ＬＤ５０／ＥＤ５０）を治療インデックスとして計算してもよい。ｉｎ　ｖｉｔｒｏおよびｉｎ　ｖｉｖｏアッセイから得られたデータを、ヒトにおいて使用するための投薬量の範囲の推定または定式化において使用してもよい。例えば、本明細書において開示される組成物および方法は、異種がんモデル（例えば、ＮＣＩ－Ｈ９２９多発性骨髄腫マウスモデル）において最初に評価してもよい。

【０５５３】

一部の実施形態では、ＡＤＣまたはＡＤＣを含む組成物は単一の機会で投与される。他の実施形態では、ＡＤＣまたはＡＤＣを含む組成物は複数の機会で投与される。単一の投薬間の間隔は、例えば、毎日、毎週、毎月、または毎年であってもよい。間隔は、薬剤の比較的一貫した血漿濃度を維持するために、患者において投与された薬剤（例えば、ＡＤＣ）の血液レベルの測定に基づいて不規則であってもよい。ＡＤＣまたはＡＤＣを含む組成物の投薬量および投与頻度も、処置が予防的か治療的かによって変化する場合がある。予防的適用では、比較的低投薬量を、長期間にわたって比較的低頻度の間隔で投与してもよい。一部の患者は、一生処置を受け続ける。治療的適用では、比較的短い間隔での比較的高い投薬量が、疾患の進行が低下または終了するまで、好ましくは患者が疾患の１つまたは複数の症状の部分的または完全な改善を示すまでときとして必要とされる。その後、患者は低い、例えば予防的レジメンを投与してもよい。

【０５５４】

上記の治療的アプローチは、さまざまな追加の外科的、化学療法、または放射線治療法レジメンのうちのいずれか１つと組み合わせてもよい。一部の実施形態では、本明細書において開示されるＡＤＣまたは組成物は、１つまたは複数の追加の治療剤、例えば、１つまたは複数の化学療法剤、処置される特定の状態のための１つまたは複数の標準ケア薬剤と同時製剤化および／または同時投与される。

【０５５５】

本明細書において記載される治療的および／または診断的適用における使用のためのキットも提供される。そのようなキットは、担体、パッケージ、または容器を含んでいてもよく、これらは、１つまたは複数の容器、例えば、バイアル、チューブなどを収容するために区画化されており、各容器は、本明細書において開示される方法において使用されることになる個別の要素のうちの１つを含んでいる。ラベルは、キット内のＡＤＣまたは組成物が、特定の治療法または非治療的適用、例えば、予後的、予防的、診断的、または実験室的な適用のために使用されることを示すために容器上にまたはそれと一緒に存在していてもよい。ラベルは、ｉｎ　ｖｉｖｏまたはｉｎ　ｖｉｔｒｏでの使用のいずれか、例えば、本明細書において記載されるものに対する指示も示す場合がある。指示およびまたは他の情報は、キットとともにまたはその上に含まれる挿入物またはラベルにも含まれていてもよい。ラベルは、容器上にあってもそれに付随していてもよい。ラベルは、ラベルを形成する文字、数、または他の文字が容器自体に成形またはエッチングされている場合、容器上にあってもよい。ラベルは、容器を同様に保持する貯蔵容器（receptacle）または輸送容器（carrier）内に存在する場合、例えば添付文書として容器に付随されていてもよい。ラベルは、キット内のＡＤＣまたは組成物が、本明細書において記載される状態、例えばがんを診断または処置するために使用されることを示していてもよい。

【０５５６】

一部の実施形態では、キットは、ＡＤＣまたはＡＤＣを含む組成物を含む。一部の実施形態では、キットは、これらに限定されないが：使用のための取扱説明書；他の試薬、例えば、治療剤（例えば、標準ケア用薬剤）；投与のためのＡＤＣを調製するためのデバイ

ス、容器、または他の材料；薬学的に許容される担体；およびＡＤＣを対象に投与するためのデバイス、容器、または他の材料を含む、１つまたは複数の追加の構成成分をさらに含む。使用のための取扱説明書は、例えば、がんを有するかまたは有することが疑われる患者において推奨される投薬量および／または投与様式を含む治療的適用のためのガイダンスを含んでいてもよい。一部の実施形態では、キットは、ＡＤＣと、がんの処置、阻止、および／または診断におけるＡＤＣの使用のための取扱説明書とを含む。

【０５５７】

組合せ療法

一部の実施形態では、本開示は、処置する方法であって、本明細書において開示される抗体－薬物コンジュゲートを１つまたは複数追加の治療剤と組み合わせて投与する方法を提供する。例示的な組合せパートナーは本明細書において開示される。

【０５５８】

ある特定の実施形態では、本明細書において記載される組合せは、ＰＤ－１阻害剤を含む。一部の実施形態では、ＰＤ－１阻害剤は、ＰＤＲ００１（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ニボルマブ（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、ペンブロリズマブ（Ｍｅｒｃｋ＆Ｃｏ）、ピジリズマブ（ＣｕｒｅＴｅｃｈ）、ＭＥＤＩ０６８０（Ｍｅｄｉｍｍｕｎｅ）、ＲＥＧＮ２８１０（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ）、ＴＳＲ－０４２（Ｔｅｓａｒｏ）、ＰＦ－０６８０１５９１（Ｐｆｉｚｅｒ）、ＢＧＢ－Ａ３１７（Ｂｅｉｇｅｎｅ）、ＢＧＢ－１０８（Ｂｅｉｇｅｎｅ）、ＩＮＣＳＨＲ１２１０（Ｉｎｃｙｔｅ）、またはＡＭＰ－２２４（Ａｍｐｌｉｍｍｕｎｅ）から選択される。一部の実施形態では、ＰＤ－１阻害剤はＰＤＲ００１である。ＰＤＲ００１はスパルタリズマブとしても既知である。

【０５５９】

ある特定の実施形態では、本明細書において記載される組合せはＬＡＧ－３阻害剤を含む。一部の実施形態では、ＬＡＧ－３阻害剤は、ＬＡＧ５２５（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ＢＭＳ－９８６０１６（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、またはＴＳＲ－０３３（Ｔｅｓａｒｏ）から選択される。

【０５６０】

ある特定の実施形態では、本明細書において記載される組合せは、ＴＩＭ－３阻害剤を含む。一部の実施形態では、ＴＩＭ－３阻害剤は、ＭＢＧ４５３（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ＴＳＲ－０２２（Ｔｅｓａｒｏ）、ＬＹ－３３２１３６７（Ｅｌｉ　Ｌｉｌｙ）、Ｓｙｍ２３（Ｓｙｍｐｈｏｇｅｎ）、ＢＧＢ－Ａ４２５（Ｂｅｉｇｅｎｅ）、ＩＮＣＡＧＮ－２３９０（Ａｇｅｎｕｓ）、ＢＭＳ－９８６２５８（ＢＭＳ）、ＲＯ－７１２１６６１（Ｒｏｃｈｅ）、またはＬＹ－３４１５２４４（Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ）である。

【０５６１】

ある特定の実施形態では、本明細書において記載される組合せはＰＤＬ１阻害剤を含む。一実施形態では、ＰＤＬ１阻害剤は、ＦＡＺ０５３（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、アテゾリズマブ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、デュルバルマブ（Ａｓｔｒａ　Ｚｅｎｅｃａ）、またはアベルマブ（Ｐｆｉｚｅｒ）から選択される。

【０５６２】

ある特定の実施形態では、本明細書において記載される組合せはＧＩＴＲアゴニストを含む。一部の実施形態では、ＧＩＴＲアゴニストは、ＧＷＮ３２３（ＮＶＳ）、ＢＭＳ－９８６１５６、ＭＫ－４１６６またはＭＫ－１２４８（Ｍｅｒｃｋ）、ＴＲＸ５１８（Ｌｅａｐ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、ＩＮＣＡＧＮ１８７６（Ｉｎｃｙｔｅ／Ａｇｅｎｕｓ）、ＡＭＧ　２２８（Ａｍｇｅｎ）またはＩＮＢＲＸ－１１０（Ｉｎｈｉｂｒｘ）から選択される。

【０５６３】

一部の実施形態では、本明細書において記載される組合せはＩＡＰ阻害剤を含む。一部の実施形態では、ＩＡＰ阻害剤は、ＬＣＬ１６１または国際出願ＰＣＴ２００８／０１６８９３号明細書で開示される化合物を含む。

【０５６４】

実施形態では、組合せは、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばＲＡＤ００１（エベロリムスとしても既知である）を含む。

【０５６５】

実施形態では、組合せは、ＨＤＡＣ阻害剤、例えばＬＢＨ５８９を含む。ＬＢＨ５８９はパノビノスタットとしても既知である。

【０５６６】

実施形態では、組合せは、ＩＬ－１７阻害剤、例えばＣＪＭ１１２を含む。

【０５６７】

ある特定の実施形態では、本明細書において記載される組合せはエストロゲン受容体（ＥＲ）アンタゴニストを含む。一部の実施形態では、エストロゲン受容体アンタゴニストはＰＤ－１阻害剤、ＣＤＫ４／６阻害剤、またはその両方と組み合わせて使用される。一部の実施形態では、組合せは、ＥＲ陽性（ＥＲ＋）がんまたは乳がん（例えば、ＥＲ＋乳がん）を処置するために使用される。

【０５６８】

一部の実施形態では、エストロゲン受容体アンタゴニストは選択的エストロゲン受容体分解誘導薬（degrader）（ＳＥＲＤ）である。ＳＥＲＤはエストロゲン受容体アンタゴニストであり、これは受容体に結合し、例えば、受容体の分解または下方調節をもたらす（Boer K. et al., (2017) Therapeutic Advances in Medical Oncology 9(7): 465-479）。ＥＲは、例えば、ヒト生殖系の成長、発生および生理機能に重要なホルモン活性化転写因子である。ＥＲは、例えば、エストロゲンホルモン（１７ベータエストラジオール）によって活性化される。ＥＲの発現およびシグナル伝達は、癌（例えば乳がん）、例えば、ＥＲ陽性（ＥＲ＋）乳がんに関与する。一部の実施形態では、ＳＥＲＤは、ＬＳＺ１０２、フルベストラント、ブリラネストラント、またはエラセストラントから選択される。

【０５６９】

一部の実施形態では、ＳＥＲＤは国際出願ＰＣＴ２０１４／１３０３１０号明細書で開示される化合物を含み、これはその全体が参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【０５７０】

一部の実施形態では、ＳＥＲＤはＬＳＺ１０２を含む。ＬＳＺ１０２は、化学名：（Ｅ）－３－（４－（（２－（２－（１，１－ジフルオロエチル）－４－フルオロフェニル）－６－ヒドロキシベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）オキシ）フェニル）アクリル酸を有する。一部の実施形態では、ＳＥＲＤは、フルベストラント（ＣＡＳ登録番号：１２９４５３－６１－８）、または国際出願ＰＣＴ２００１／０５１０５６号明細書で開示される化合物を含み、これはその全体が参照により本明細書に組み込まれるものとする。一部の実施形態では、ＳＥＲＤは、エラセストラント（ＣＡＳ登録番号：７２２５３３－５６－４）、または米国特許第７，６１２，１１４号明細書で開示される化合物を含み、それは、その全体が参照により組み込まれるものとする。エラセストラントは、ＲＡＤ１９０１、ＥＲ－３０６３２３または（６Ｒ）－６－｛２－［エチル（｛４－［２－（エチルアミノ）エチル］フェニル｝メチル）アミノ］－４－メトキシフェニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－オールとしても既知である。エラセストラントは、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ＳＥＲＭ）およびＳＥＲＤの経口で生物学的に利用可能な非ステロイド性の組合せである。エラセストラントはまた、例えば、Garner F et al., (2015) Anticancer Drugs 26(9):948-56で開示されている。一部の実施形態では、ＳＥＲＤは、ブリラネストラント（ＣＡＳ登録番号：１３６５８８８－０６－７）、または国際出願ＰＣＴ２０１５／１３６０１７号明細書で開示される化合物であり、それはその全体が参照により組み込まれるものとする。

【０５７１】

一部の実施形態では、ＳＥＲＤは、例えば、McDonell et al. (2015) Journal of Medicinal Chemistry 58(12) 4883-4887で開示されるような、ＲＵ　５８６６８、ＧＷ７６０４、ＡＺＤ９４９６、バゼドキシフェン、ピペンドキシフェン、アルゾキシフェン、ＯＰ－１０７４、またはアコルビフェンから選択される。

【０５７２】
他の例示的なエストロゲン受容体アンタゴニストは、例えば、国際公開第２０１１／１５６５１８号パンフレット、国際公開第２０１１／１５９７６９号パンフレット、国際公開第２０１２／０３７４１０号パンフレット、国際公開第２０１２／０３７４１１号パンフレット、および米国特許第２０１２／００７１５３５号明細書で開示され、これら全てはその全体が参照により本明細書に組み込まれるものとする。
【０５７３】
ある特定の実施形態では、本明細書において記載される組合せは、サイクリン依存性キナーゼ４または６（ＣＤＫ４／６）阻害剤を含む。一部の実施形態では、ＣＤＫ４／６阻害剤は、ＰＤ－１阻害剤、エストロゲン受容体（ＥＲ）アンタゴニスト、またはその両方と組み合わせて使用される。一部の実施形態では、組合せは、ＥＲ陽性（ＥＲ＋）がんまたは乳がん（例えば、ＥＲ＋乳がん）を処置するために使用される。一部の実施形態では、ＣＤＫ４／６阻害剤は、リボシクリブ、アベマシクリブ（Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ）、またはパルボシクリブから選択される。
【０５７４】
一部の実施形態では、ＣＤＫ４／６阻害剤は、リボシクリブ（ＣＡＳ登録番号：１２１１４４１－９８－３）、または米国特許第８，４１５，３５５号明細書および同第８，６８５，９８０号明細書で開示される化合物を含み、これらはその全体が参照により組み込まれるものとする。
【０５７５】
一部の実施形態では、ＣＤＫ４／６阻害剤は、国際出願ＰＣＴ２０１０／０２０６７５号明細書および米国特許第８，４１５，３５５号明細書および同第８，６８５，９８０号明細書で開示される化合物を含み、これらはその全体が参照により組み込まれるものとする。
【０５７６】
一部の実施形態では、ＣＤＫ４／６阻害剤はリボシクリブ（ＣＡＳ登録番号：１２１１４４１－９８－３）を含む。リボシクリブはＬＥＥ０１１、ＫＩＳＱＡＬＩ（登録商標）、または７－シクロペンチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミドとしても既知である。
【０５７７】
一部の実施形態では、ＣＤＫ４／６阻害剤はアベマシクリブ（ＣＡＳ登録番号：１２３１９２９－９７－７）を含む。アベマシクリブは、ＬＹ２８３５２１９またはＮ－［５－［（４－エチル－１－ピペラジニル）メチル］－２－ピリジニル］－５－フルオロ－４－［４－フルオロ－２－メチル－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル］－２－ピリミジナミンとしても既知である。アベマシクリブは、ＣＤＫ４およびＣＤＫ６に対する選択的なＣＤＫ阻害剤であり、例えば、Torres-Guzman R et al. (2017) Oncotarget 10.18632/oncotarget.17778で開示されている。
【０５７８】
一部の実施形態では、ＣＤＫ４／６阻害剤はパルボシクリブ（ＣＡＳ登録番号：５７１１９０－３０－２）を含む。パルボシクリブは、ＰＤ－０３３２９９１、ＩＢＲＡＮＣＥ（登録商標）または６－アセチル－８－シクロペンチル－５－メチル－２－｛［５－（１－ピペラジニル）－２－ピリジニル］アミノ｝ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オンとしても既知である。パルボシクリブはＣＤＫ４を１１ｎＭのＩＣ５０で阻害し、ＣＤＫ６を１６ｎＭのＩＣ５０で阻害し、例えば、Finn et al. (2009) Breast Cancer Research 11(5):R77で開示されている。
【０５７９】
ある特定の実施形態では、本明細書において記載される組合せは、ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）受容体２（ＣＸＣＲ２）阻害剤を含む。一部の実施形態では、ＣＸＣＲ２阻害剤は、６－クロロ－３－（（３，４－ジオキソ－２－（ペンタン－３－イルアミノ）

シクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）－２－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド、ダニリキシン、レパリキシン、またはナバリキシンから選択される。

【０５８０】

一部の実施形態では、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤は、マクロファージコロニー刺激因子（Ｍ－ＣＳＦ）阻害剤、例えば、モノクローナル抗体またはＭ－ＣＳＦに対するＦａｂ（例えばＭＣＳ１１０）、ＣＳＦ－１Ｒチロシンキナーゼ阻害剤（例えば、４－（（２－（（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）オキシ）－Ｎ－メチルピコリンアミドまたはＢＬＺ９４５）、受容体チロシンキナーゼ阻害剤（ＲＴＫ）（例えばペキシダルチニブ）、またはＣＳＦ－１Ｒターゲッティング抗体（例えば、エマクツズマブまたはＦＰＡ００８）から選択される。一部の実施形態では、ＣＳＦ－１／１Ｒ阻害剤はＢＬＺ９４５である。一部の実施形態では、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤はＭＣＳ１１０である。他の実施形態では、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤はペキシダルチニブである。

【０５８１】

ある特定の実施形態では、本明細書において記載される組合せはｃ－ＭＥＴ阻害剤を含む。ｃ－ＭＥＴは、多くの腫瘍細胞型において過剰発現するかまたは突然変異した受容体チロシンキナーゼであり、腫瘍細胞の増殖、生存、浸潤、転移、および腫瘍血管新生において鍵となる役割を果たす。ｃ－ＭＥＴの阻害は、ｃ－ＭＥＴタンパク質を過剰発現するかまたは構造的に活性化されたｃ－ＭＥＴタンパク質を発現する腫瘍細胞における細胞死を誘導する場合がある。一部の実施形態では、ｃ－ＭＥＴ阻害剤は、カプマチニブ（ＩＮＣ２８０）、ＪＮＪ－３８８７６０５、ＡＭＧ３３７、ＬＹ２８０１６５３、ＭＳＣ２１５６１１９Ｊ、クリゾチニブ、チバンチニブ、またはゴルバチニブから選択される。

【０５８２】

ある特定の実施形態では、本明細書において記載される組合せは、形質転換増殖因子ベータ（ＴＧＦ－β　ＴＧＦβ、ＴＧＦｂ、またはＴＧＦ－ベータとしても既知であり、本明細書において区別せずに使用される）阻害剤を含む。一部の実施形態では、ＴＧＦ－β阻害剤は、フレソリムマブまたはＸＯＭＡ０８９から選択される。

【０５８３】

ある特定の実施形態では、本明細書において記載される組合せは、アデノシンＡ２ａ受容体（Ａ２ａＲ）アンタゴニスト（例えば、Ａ２ａＲ経路阻害剤、例えば、アデノシン阻害剤、例えば、Ａ２ａＲまたはＣＤ－７３阻害剤）を含む。一部の実施形態では、Ａ２ａＲアンタゴニストは、ＰＤ－１阻害剤と、ＣＸＣＲ２阻害剤、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤、ＬＡＧ－３阻害剤、ＧＩＴＲアゴニスト、ｃ－ＭＥＴ阻害剤、またはＩＤＯ阻害剤のうちの１つまたは複数（例えば、２つ、３つ、４つ、５つ、または全て）とを組み合わせて使用される。一部の実施形態では、組合せは、膵臓がん、結腸直腸がん、胃がん、または黒色腫（例えば難治性黒色腫）を処置するために使用される。一部の実施形態では、Ａ２ａＲアンタゴニストは、ＰＢＦ５０９（ＮＩＲ１７８）（Ｐａｌｏｂｉｏｆａｒｍａ／Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ＣＰＩ４４４／Ｖ８１４４４（Ｃｏｒｖｕｓ／Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、ＡＺＤ４６３５／ＨＴＬ－１０７１（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ／Ｈｅｐｔａｒｅｓ）、ビパデナント（Ｒｅｄｏｘ／Ｊｕｎｏ）、ＧＢＶ－２０３４（Ｇｌｏｂａｖｉｒ）、ＡＢ９２８（Ａｒｃｕｓ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、テオフィリン、イストラデフィリン（Ｋｙｏｗａ　Ｈａｋｋｏ　Ｋｏｇｙｏ）、トザデナント／ＳＹＮ－１１５（Ａｃｏｒｄａ）、ＫＷ－６３５６（Ｋｙｏｗａ　Ｈａｋｋｏ　Ｋｏｇｙｏ）、ＳＴ－４２０６（Ｌｅａｄｉａｎｔ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、またはプレラデナント／ＳＣＨ　４２０８１４（Ｍｅｒｃｋ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ）から選択される。理論に束縛されることを望むものではないが、一部の実施形態では、Ａ２ａＲの阻害はＩＬ－１ｂの上方調節につながると考えられる。

【０５８４】

ある特定の実施形態では、本明細書において記載される組合せは、インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）および／またはトリプトファン２，３－ジオキシゲナ

ーゼ（ＴＤＯ）の阻害剤を含む。一部の実施形態では、ＩＤＯ阻害剤は、ＰＤ－１阻害剤および、ＴＧＦ－β阻害剤、Ａ２ａＲアンタゴニスト、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤、ｃ－ＭＥＴ阻害剤、またはＧＩＴＲアゴニストのうちの１つまたは複数（例えば、２つ、３つ、４つ、または全て）と組み合わせて使用される。一部の実施形態では、組合せは、膵臓がん、結腸直腸がん、胃がん、または黒色腫（例えば難治性黒色腫）を処置するために使用される。一部の実施形態では、ＩＤＯ阻害剤は、（４Ｅ）－４－［（３－クロロ－４－フルオロアニリノ）－ニトロソメチリデン］－１，２，５－オキサジアゾール－３－アミン（エパカドスタットまたはＩＮＣＢ２４３６０としても既知である）、インドキシモド（ＮＬＧ８１８９）、（１－メチル－Ｄ－トリプトファン）、α－シクロヘキシル－５Ｈ－イミダゾ［５，１－ａ］イソインドール－５－エタノール（ＮＬＧ９１９としても既知である）、インドキシモド、ＢＭＳ－９８６２０５（以前のＦ００１２８７）から選択される。

【０５８５】

ある特定の実施形態では、本明細書において記載される組合せは、ガレクチン、例えば、ガレクチン－１またはガレクチン－３の阻害剤を含む。一部の実施形態では、組合せは、ガレクチン－１阻害剤およびガレクチン－３阻害剤を含む。一部の実施形態では、組合せは、ガレクチン－１とガレクチン－３の両方を標的とする二重特異性阻害剤（例えば二特異性抗体分子）を含む。一部の実施形態では、ガレクチン阻害剤は、本明細書において記載される１つまたは複数の治療剤と組み合わせて使用される。一部の実施形態では、ガレクチン阻害剤は、抗ガレクチン抗体分子、ＧＲ－ＭＤ－０２（Ｇａｌｅｃｔｉｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、ガレクチン－３Ｃ（Ｍａｎｄａｌ Ｍｅｄ）、Ａｎｇｉｎｅｘ、またはＯＴＸ－００８（ＯｎｃｏＥｔｈｉｘ、Ｍｅｒｃｋ）から選択される。

【０５８６】

一部の実施形態では、本明細書において記載される組合せはＭＥＫ阻害剤を含む。一部の実施形態では、ＭＥＫ阻害剤は、トラメチニブ、セルメチニブ、ＡＳ７０３０２６、ＢＩＸ０２１８９、ＢＩＸ０２１８８、ＣＩ－１０４０、ＰＤ０３２５９０１、ＰＤ９８０５９、Ｕ０１２６、ＸＬ－５１８、Ｇ－３８９６３、またはＧ０２４４３７１４から選択される。一部の実施形態では、ＭＥＫ阻害剤はトラメチニブである。

【０５８７】

一実施形態では、本明細書において記載される組合せはインターロイキン－１ベータ（ＩＬ－１β）阻害剤を含む。一部の実施形態では、ＩＬ－１β阻害剤は、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、Ａｎａｋｉｎｒａ、またはＲｉｌｏｎａｃｅｐｔから選択される。

【０５８８】

ある特定の実施形態では、本明細書において記載される組合せはＩＬ－１５／ＩＬ－１５Ｒａ複合体を含む。一部の実施形態では、ＩＬ－１５／ＩＬ－１５Ｒａ複合体は、ＮＩＺ９８５（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ＡＴＬ－８０３（Ａｌｔｏｒ）またはＣＹＰ０１５０（Ｃｙｔｕｎｅ）から選択される。

【０５８９】

ある特定の実施形態では、本明細書において記載される組合せは、マウスダブルミニッツ２相同体（ＭＤＭ２）阻害剤を含む。ＭＤＭ２のヒト相同体はＨＤＭ２としても既知である。一部の実施形態では、本明細書において記載されるＭＤＭ２阻害剤はＨＤＭ２阻害剤としても既知である。一部の実施形態では、ＭＤＭ２阻害剤は、ＨＤＭ２０１またはＣＧＭ０９７から選択される。

【０５９０】

実施形態では、ＭＤＭ２阻害剤は、障害、例えば、本明細書において記載される障害を処置するための、（Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－７－イソプロポキシ－６－メトキシ－２－（４－（メチル（（（１ｒ，４Ｓ）－４－（４－メチル－３－オキソピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）メチル）アミノ）フェニル）－１，２－ジヒドロイソキノリン－３（４Ｈ）－オン（ＣＧＭ０９７としても既知である）または国際公開第２０１１／０７６７８６号パンフレットで開示される化合物を含む。一実施形態では、本明細書

において開示される治療剤はＣＧＭ０９７と組み合わせて使用される。

【０５９１】

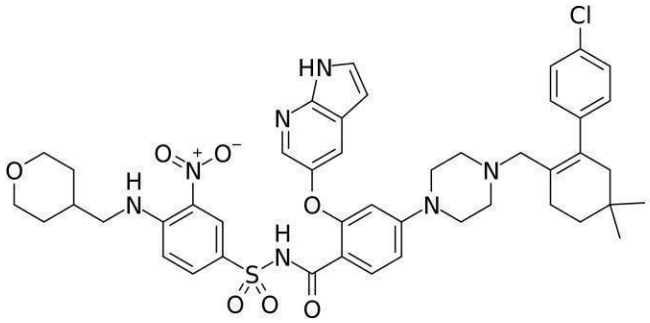
一部の実施形態では、本明細書において記載される組合せはメチル化阻害剤（ＨＭＡ）を含む。一部の実施形態では、ＨＭＡは、デシタビンまたはアザシチジンから選択される。

【０５９２】

ある特定の実施形態では、本明細書において記載される組合せは、Ｂｃｌ２ファミリーの生存促進タンパク質に作用する阻害剤を含む。ある特定の実施形態では、本明細書において記載される組合せはＢｃｌ－２阻害剤を含む。一部の実施形態では、Ｂｃｌ－２阻害剤はベネトクラックス

【０５９３】

【化１２３】



(ベネトクラクス)

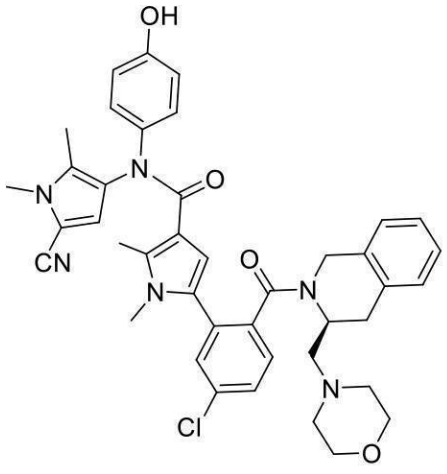
である。

【０５９４】

一実施形態では、Ｂｃｌ－２阻害剤は、国際公開第２０１３／１１０８９０号パンフレットおよび国際公開第２０１５／０１１４００号パンフレットに記載されている化合物から選択される。一部の実施形態では、Ｂｃｌ－２阻害剤は、ナビトクラックス（ＡＢＴ－２６３）、ＡＢＴ－７３７、ＢＰ１００２、ＳＰＣ２９９６、ＡＰＧ－１２５２、メシル酸オバトクラクス（ＧＸ１５－０７０ＭＳ）、ＰＮＴ２２５８、Ｚｎ－ｄ５、ＢＧＢ－１１４１７、またはオブリメルセン（Ｇ３１３９）を含む。一部の実施形態では、Ｂｃｌ－２阻害剤は、（Ｓ）－５－（５－クロロ－２－（３－（モルホリノメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－２－カルボニル）フェニル）－Ｎ－（５－シアノ－１，２－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－１，２－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）、化合物Ａ１：

【０５９５】

【化１２４】

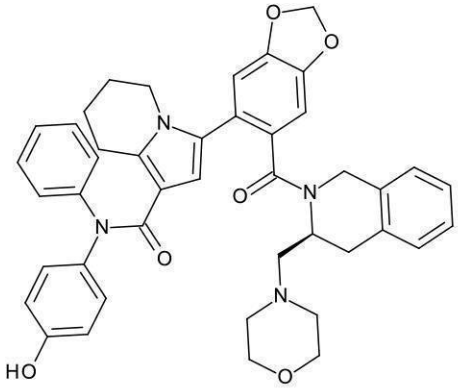


(化合物 A1)

である。一部の実施形態では、Ｂｃｌ－２阻害剤は、Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－３－［６－［（３Ｓ）－３－（モルホリノメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボニル］－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］－Ｎ－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロインドリジン－１－カルボキサミド、化合物Ａ２：

【０５９６】

【化１２５】



(化合物 A2)

である。

【０５９７】

一実施形態では、本明細書において開示される抗体－薬物コンジュゲートまたは組合せは、ｉｎ　ｖｉｖｏでのがんの処置に好適である。例えば、組合せは、癌性腫瘍の成長を阻害するために使用してもよい。組合せはまた、標準的なケアと処置（例えば、癌または感染性障害のための）、ワクチン（例えば、治療的がんワクチン）、細胞療法、放射線療法、外科手術、または本明細書における障害を処置するための任意の他の治療剤またはモダリティのうちの１つまたは複数と組み合わせて使用してもよい。例えば、免疫の抗原特異的強化を達成するために、組合せを、目的の抗原とともに投与してもよい。本明細書において開示される組合せは、順番または同時のいずれかで投与してもよい。

【０５９８】

追加の実施形態

本開示は、リンカー－薬物基、抗体－薬物コンジュゲート、リンカー基、およびコンジュゲーションの方法に対する以下の追加の実施形態を提供する。

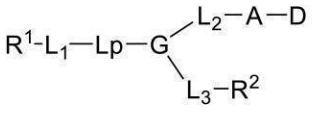
【０５９９】

リンカー－薬物基

一部の実施形態では、本発明のリンカー－薬物基は、式（Ａ’）：

【０６００】

【化１２６】



式(A')

（式中、

$R^1$は反応基であり、

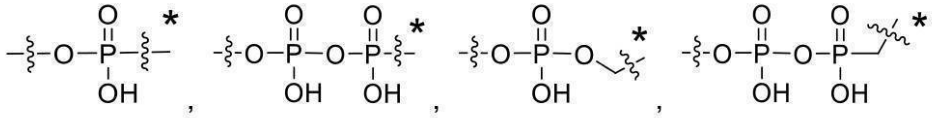
$L_1$は架橋スペーサーであり、

Ｌｐは二価ペプチドスペーサーであり、

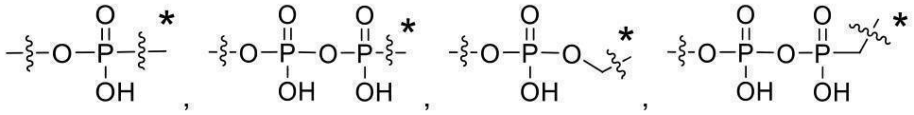
Ｇ－$L_2$－Ａは自壊性スペーサーであり、

$R^2$は親水性部分であり、

Ｌ$_2$は、結合、メチレン、ネオペンチレン、またはＣ$_2$～Ｃ$_3$アルケニレンであり、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０６０１】
【化１２７】

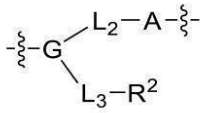


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
Ｌ$_3$はスペーサー部分であり、
Ｄは、例えば本明細書に開示される抗体薬物コンジュゲートまたはイムノコンジュゲートから放出される場合のＭＣｌ－１タンパク質の活性を阻害することが可能である薬物部分である）
の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であり得る。
【０６０２】
本発明のリンカー－薬物基のある特定の態様および例は、以下の列挙された実施形態のリストにおいて示される。各実施形態で特定される特徴が、本発明のさらなる実施形態を提供する他の特異的な特徴と組み合わせることができることは認識されよう。
【０６０３】
実施形態１．
Ｒ$^1$が反応基であり、
Ｌ$_1$が架橋スペーサーであり、
Ｌｐが２～４個のアミノ酸残基を含む二価ペプチドスペーサーであり、
Ｇ－Ｌ$_2$－Ａが自壊性スペーサーであり、
Ｒ$^2$が親水性部分であり、
Ｌ$_2$が、結合、メチレン、ネオペンチレン、またはＣ$_2$～Ｃ$_3$アルケニレンであり、
Ａが、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０６０４】
【化１２８】

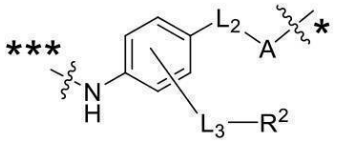


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
Ｌ$_3$がスペーサー部分であり、
Ｄが、本明細書に定義される薬物部分、例えばＭＣｌ－１阻害剤である、
式（Ａ’）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０６０５】
実施形態２．
Ｒ$^1$が反応基であり、
Ｌ$_1$が架橋スペーサーであり、
Ｌｐが２～４個のアミノ酸残基を含む二価ペプチドスペーサーであり、

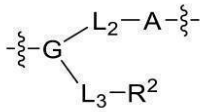
【０６０６】
【化１２９】



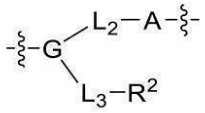
基が、
【０６０７】
【化１３０】



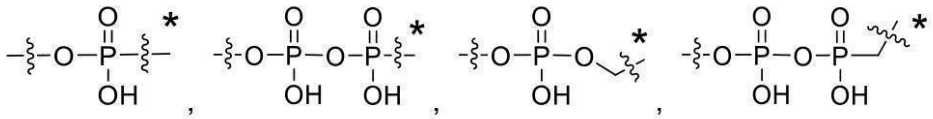
から選択され、ここで、
【０６０８】
【化１３１】



の＊は、Ｄとの（例えば薬物部分のＮまたはＯとの）結合点を示し、
【０６０９】
【化１３２】

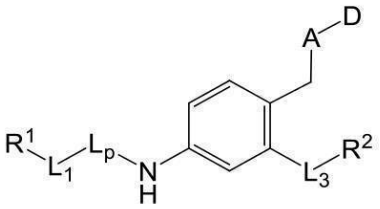


の＊＊＊は、Ｌｐとの結合点を示し、
Ｒ$^{2}$が親水性部分であり、
Ｌ$_{2}$が、結合、メチレン、ネオペンチレン、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルケニレンであり、
Ａが、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０６１０】
【化１３３】



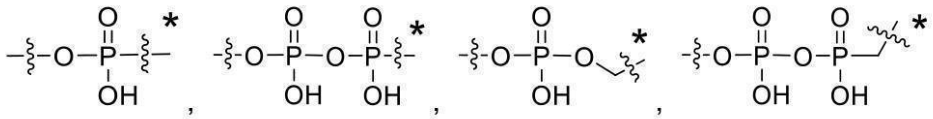
、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$Ｃ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^{a}$は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、およびＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
Ｌ$_{3}$がスペーサー部分であり、
Ｄが、本明細書に定義される薬物部分、例えばＭＣｌ－１阻害剤である、
式（Ａ’）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０６１１】
実施形態３．式（Ｂ’）：
【０６１２】
【化１３４】

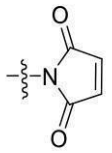


式(B')

（式中、
Ｒ$^{1}$は反応基であり、
Ｌ$_{1}$は架橋スペーサーであり、
Ｌｐは２～４個のアミノ酸残基を含む二価ペプチドスペーサーであり、
Ｒ$^{2}$は親水性部分であり、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０６１３】
【化１３５】

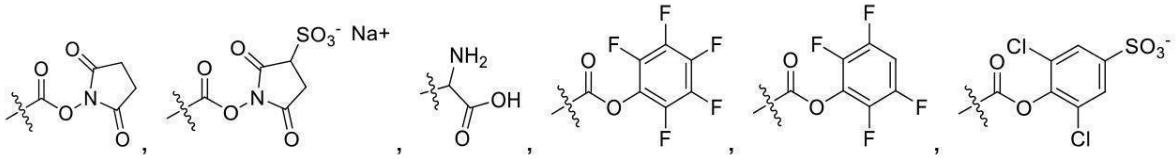


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$Ｃ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^{a}$は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、およびＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
Ｌ$_{3}$はスペーサー部分であり、
Ｄは、本明細書に定義され、ＮまたはＯを含む薬物部分であり、ここで、Ｄは、薬物部分のＡからＮまたはＯとの直接結合を介してＡに接続している）
の構造を有する、式（Ａ’）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０６１４】
実施形態４．
Ｒ$^{1}$が、
【０６１５】
【化１３６】



、－ＯＮＨ$_{2}$、－ＮＨ$_{2}$、
【０６１６】

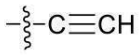
【化１３７】



、－Ｎ３、

【０６１７】

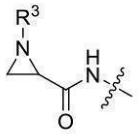
【化１３８】



、－ＳＨ、－ＳＲ３、－ＳＳＲ４、－Ｓ（＝Ｏ）２（ＣＨ＝ＣＨ２）、－（ＣＨ２）２Ｓ（＝Ｏ）２（ＣＨ＝ＣＨ２）、－ＮＨＳ（＝Ｏ）２（ＣＨ＝ＣＨ２）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２Ｂｒ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２Ｉ、

【０６１８】

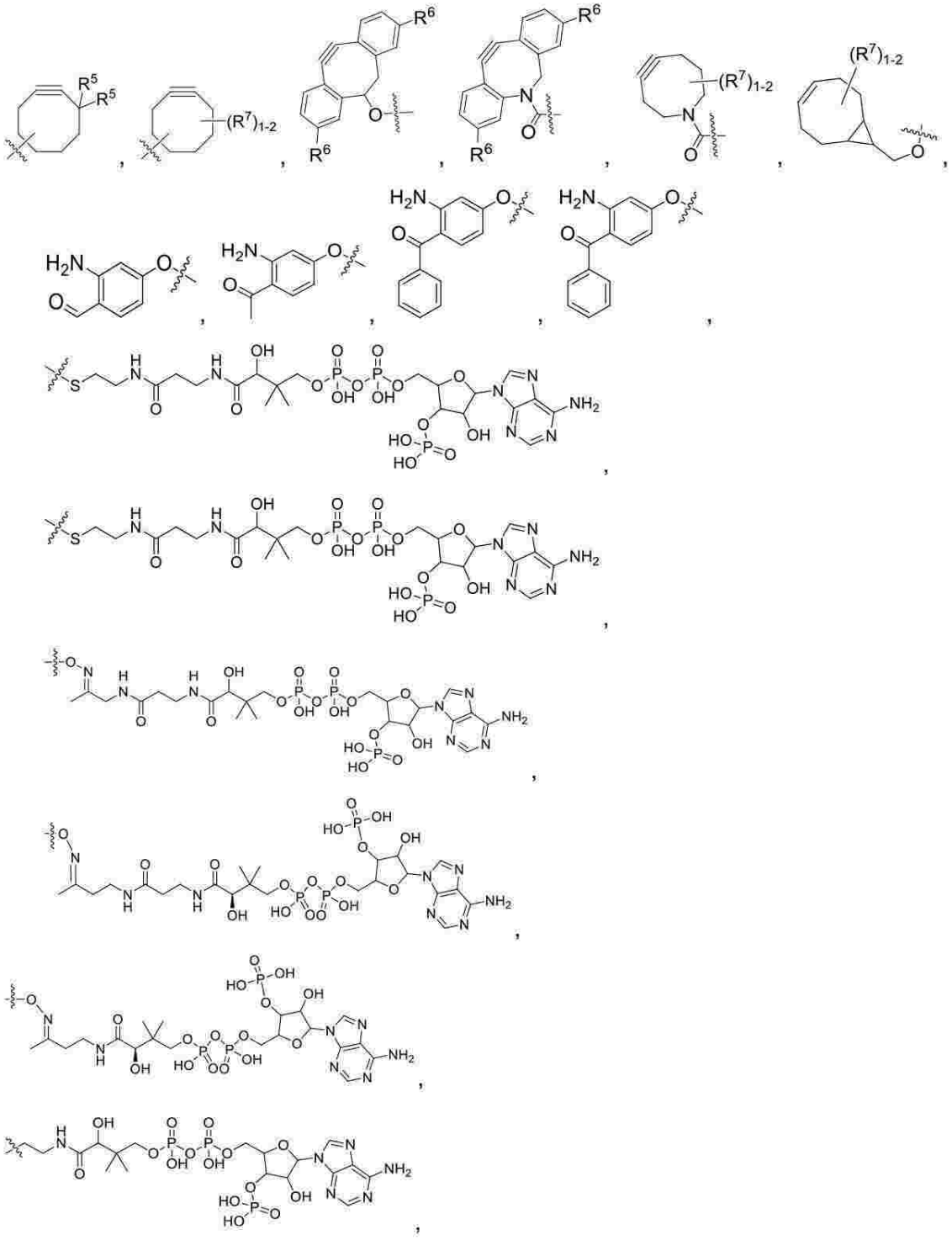
【化１３９】



、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨ２、

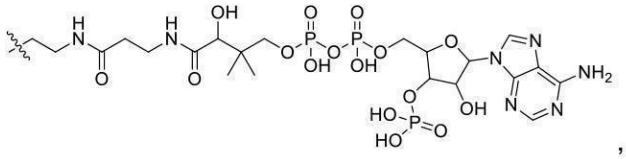
【０６１９】

【化１４０－１】

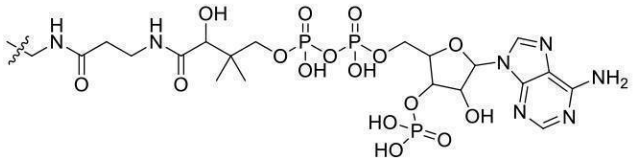


【０６２０】

【化１４０－２】

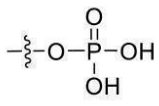


，または



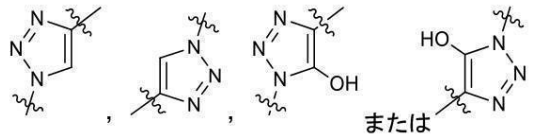
であり、
　$L_1$が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$Ｏ（$CH_2$）$_m$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（$CH_2$）$_m$ＳＳＣ（$R^3$）$_2$（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$R^3$（$CH_2$）$_m$Ｎ$R^3$Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$CH_2$）$_m$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$ＮＨ（$CH_2$）$_m$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$ＮＨ（$CH_2$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$$X_1$（$CH_2$）$_m$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$$X_1$（$CH_2$）$_n$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_n$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_n$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_n$$X_1$（$CH_2$）$_n$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_n$$X_1$（$CH_2$）$_n$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$CH_2$）$_m$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$Ｃ（$R^3$）$_2$－＊＊；または
＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$CH_2$）$_m$－＊＊であり、
　$L_1$の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、$L_1$の＊＊が、$R^1$との結合点を示し、
　$R^2$が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の

【０６２１】
【化１４１】

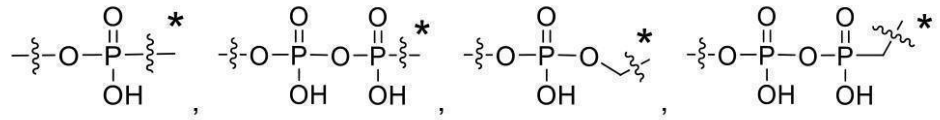


基で置換されたＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキルから選択される親水性部分であり、
　各$R^3$が、Ｈおよび$C_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択され、
　$R^4$が、２－ピリジルまたは４－ピリジルであり、
　各$R^5$が、Ｈ、$C_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｆ、Ｃｌ、および－ＯＨから独立して選択され、
　各$R^6$が、Ｈ、$C_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｆ、Ｃｌ、－$NH_2$、－$OCH_3$、－$OCH_2CH_3$、－Ｎ（$CH_3$）$_2$、－ＣＮ、－$NO_2$、および－ＯＨから独立して選択され、
　各$R^7$が、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、フルオロ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたベンジルオキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたベンジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたＣ$_{1\sim4}$ア

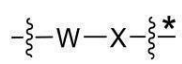
ルコキシ、および－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたＣ$_{1}$～$_{4}$アルキルから独立して選択され、
Ｘ$_{1}$が、
【０６２２】
【化１４２】



であり、
各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｔが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、
Ｌｐが、グリシン、バリン、シトルリン、リシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、アラニン、ロイシン、トリプトファン、およびチロシンから選択されるアミノ酸残基を含む二価ペプチドスペーサーであり、
Ａが、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０６２３】
【化１４３】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$Ｃ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^{a}$は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、およびＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
Ｌ$_{3}$が、構造
【０６２４】
【化１４４】



を有するスペーサー部分であり、
ここで、
Ｗは、－ＣＨ$_{2}$Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{b}$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、
－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、
－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^{2}$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^{2}$）－＊＊、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^{2}$）Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{b}$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、
－ＣＨ$_{2}$ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{b}$－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊または

－ＮＨ－であり、ここで、各Ｒ$^{b}$は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、またはＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、

Ｘは、結合、トリアゾリル、または＊＊＊－ＣＨ$_{2}$－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ$^{2}$との結合点を示し、

Ｌ$_{3}$の＊は、Ｒ$^{2}$との結合点を示し、

Ｄが、本明細書に定義され、ＮまたはＯを含む薬物部分であり、ここで、Ｄは、薬物部分のＡからＮまたはＯとの直接結合を介してＡに接続している、

式（Ａ’）もしくは実施形態１から３のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

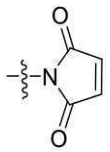
【０６２５】

実施形態５．

Ｒ$^{1}$が、

【０６２６】

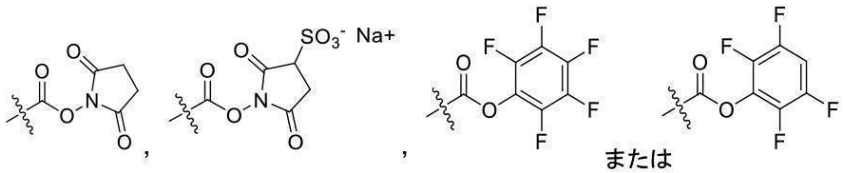
【化１４５】



、－ＯＮＨ$_{2}$、

【０６２７】

【化１４６】



または

であり、

Ｌ$_{1}$が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{t}$（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－＊＊、または＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{t}$（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－であり、Ｌ$_{1}$の＊は、Ｌｐとの結合点を示し、Ｌ$_{1}$の＊＊は、Ｒ$^{1}$との結合点を示し、

各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、

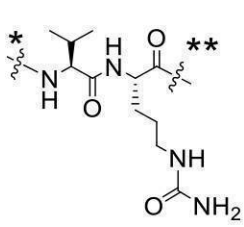
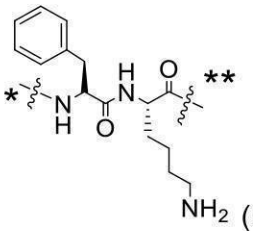
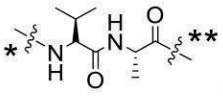
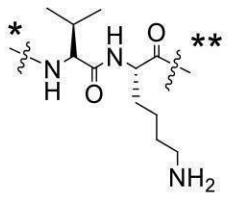
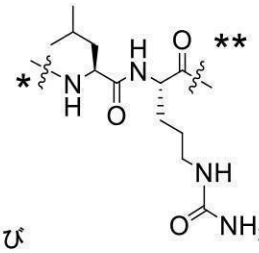
各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、

各ｔが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、

Ｌｐが、

【０６２８】

【化１４７】

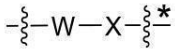

(ValCit),

(PheLys),

(ValAla),

(ValLys) および

(LeuCit)

から選択されるジペプチドスペーサーであり、Ｌｐの＊が、Ｌ$_1$との結合点を示し、Ｌｐの＊＊が、Ｇの－ＮＨ－基との結合点を示し、

Ｌ$_3$が、構造

【０６２９】

【化１４８】



を有するスペーサー部分であり、

ここで、

Ｗは、－ＣＨ$_2$Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ$^b$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、
－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊または
－ＮＨ－であり、ここで、各Ｒ$^b$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、

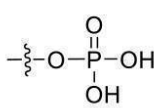
Ｘは、結合、トリアゾリル、または＊＊＊－ＣＨ$_2$－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、

Ｌ$_3$の＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、

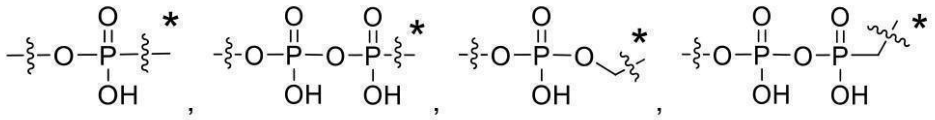
Ｒ$^2$が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の

【０６３０】

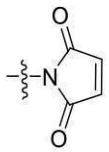
【化１４９】



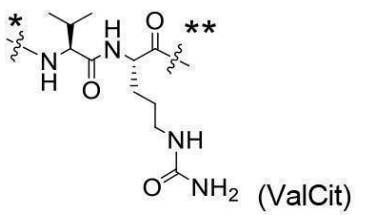
基で置換されたＣ２～Ｃ６アルキルから選択される親水性部分であり、
Ａが、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０６３１】
【化１５０】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、およびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
Ｄが、本明細書に定義され、ＮまたはＯを含む薬物部分であり、ここで、Ｄは、薬物部分のＡからＮまたはＯとの直接結合を介してＡに接続している、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０６３２】
実施形態６．
Ｒ１が
【０６３３】
【化１５１】

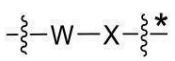


であり、
Ｌ１が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＯ（ＣＨ２）ｍ－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－＊＊、または＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－であり、Ｌ１の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、Ｌ１の＊＊が、Ｒ１との結合点を示し、
各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｔが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、
Ｌｐが、
【０６３４】
【化１５２】

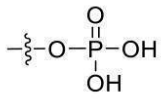



から選択される二価ペプチドスペーサーであり、Ｌｐの＊が、Ｌ１との結合点を示し、Ｌ

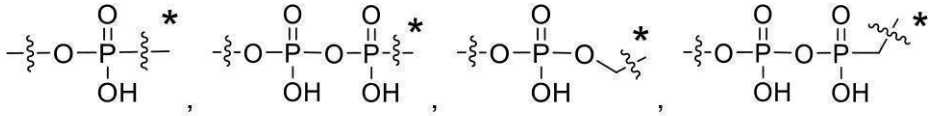
ｐの＊＊が、Ｇの－ＮＨ－基との結合点を示し、
Ｌ$_3$が、構造
【０６３５】
【化１５３】



を有するスペーサー部分であり、
ここで、
Ｗは、－ＣＨ$_2$Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ$^b$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、
－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊または
－ＮＨ－であり、ここで、各Ｒ$^b$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、
Ｘは、結合、トリアゾリル、または＊＊＊－ＣＨ$_2$－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、
Ｌ$_3$の＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、
Ｒ$^2$が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の
【０６３６】
【化１５４】



基で置換されたＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキルから選択される親水性部分であり、
Ａが、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０６３７】
【化１５５】

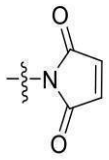


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
Ｄが、本明細書に定義され、ＮまたはＯを含む薬物部分であり、ここで、Ｄは、薬物部分のＡからＮまたはＯとの直接結合を介してＡに接続している、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０６３８】
実施形態７．

Ｒ$^{1}$が、

【０６３９】

【化１５６】



であり、

Ｌ$_{1}$が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{t}$（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－＊＊、または＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{t}$（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－であり、Ｌ$_{1}$の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、Ｌ$_{1}$の＊＊が、Ｒ$^{1}$との結合点を示し、

各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、

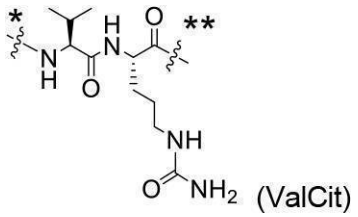
各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、

各ｔが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、

Ｌｐが、

【０６４０】

【化１５７】

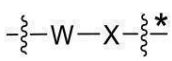



から選択される二価ペプチドスペーサーであり、Ｌｐの＊が、Ｌ$_{1}$との結合点を示し、Ｌｐの＊＊が、Ｇの－ＮＨ－基との結合点を示し、

Ｌ$_{3}$が、構造

【０６４１】

【化１５８】



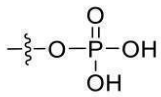

を有するスペーサー部分であり、

ここで、

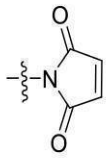
Ｗが、－ＣＨ$_{2}$Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{b}$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、
－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^{2}$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^{2}$）－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{b}$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{b}$－＊＊、
－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊であり、ここで、各Ｒ$^{b}$は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、またはＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、

Ｘは、結合、トリアゾリル、または＊＊＊－ＣＨ$_{2}$－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ$^{2}$との結合点を示し、

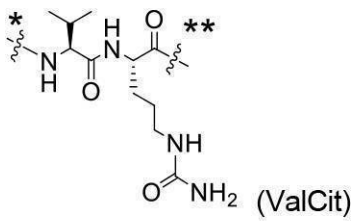
Ｌ３の＊は、Ｒ２との結合点を示し、
Ｒ２が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の
【０６４２】
【化１５９】



基で置換されたＣ２～Ｃ６アルキルから選択される親水性部分であり、
Ａが、結合または－ＯＣ（＝Ｏ）＊であり、＊が、Ｄとの結合点を示し、
Ｄが、本明細書に定義され、ＮまたはＯを含む薬物部分であり、ここで、Ｄは、薬物部分のＡからＮまたはＯとの直接結合を介してＡに接続している、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０６４３】
実施形態８．
Ｒ１が、
【０６４４】
【化１６０】

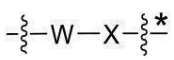


であり、
Ｌ１が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＯ（ＣＨ２）ｍ－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－＊＊、または＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－であり、Ｌ１の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、Ｌ１の＊＊が、Ｒ１との結合点を示し、
各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｔが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、
Ｌｐが、
【０６４５】
【化１６１】

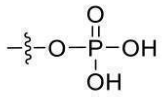



から選択される二価ペプチドスペーサーであり、Ｌｐの＊が、Ｌ１との結合点を示し、Ｌｐの＊＊が、Ｇの－ＮＨ－基との結合点を示し、

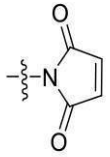
Ｌ３が、構造
【０６４６】
【化１６２】



を有するスペーサー部分であり、
ここで、
Ｗは、－ＣＨ２Ｏ－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｒｂ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｘ－Ｒ２）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、または－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ２）－＊＊であり、ここで、各Ｒｂは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、またはＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、
Ｘは、＊＊＊－ＣＨ２－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ２との結合点を示し、
Ｌ３の＊は、Ｒ２との結合点を示し、
Ｒ２が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の
【０６４７】
【化１６３】

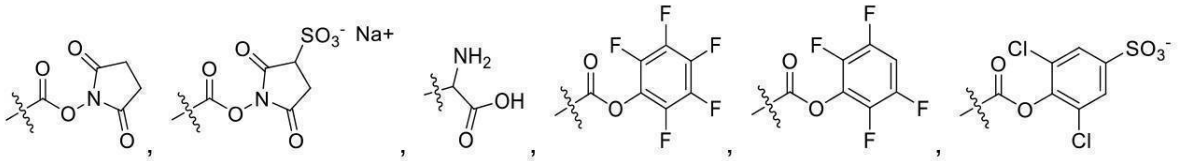


基で置換されたＣ２～Ｃ６アルキルから選択される親水性部分であり、
Ａが、結合または－ＯＣ（＝Ｏ）＊であり、＊が、Ｄとの結合点を示し、
Ｄが、本明細書に定義され、ＮまたはＯを含む薬物部分であり、ここで、Ｄは、薬物部分のＡからＮまたはＯとの直接結合を介してＡに接続している、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から７のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０６４８】
実施形態９．Ｒ１が、表２から選択される反応基である、式（Ａ’）もしくは実施形態１から８のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０６４９】
実施形態１０．
Ｒ１が、
【０６５０】
【化１６４】



、－ＯＮＨ２、－ＮＨ２、
【０６５１】

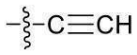
【化１６５】



、－Ｎ３、

【０６５２】

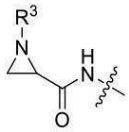
【化１６６】



、－ＳＨ、－ＳＲ３、－ＳＳＲ４、－Ｓ（＝Ｏ）２（ＣＨ＝ＣＨ２）、－（ＣＨ２）２Ｓ（＝Ｏ）２（ＣＨ＝ＣＨ２）、－ＮＨＳ（＝Ｏ）２（ＣＨ＝ＣＨ２）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２Ｂｒ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２Ｉ、

【０６５３】

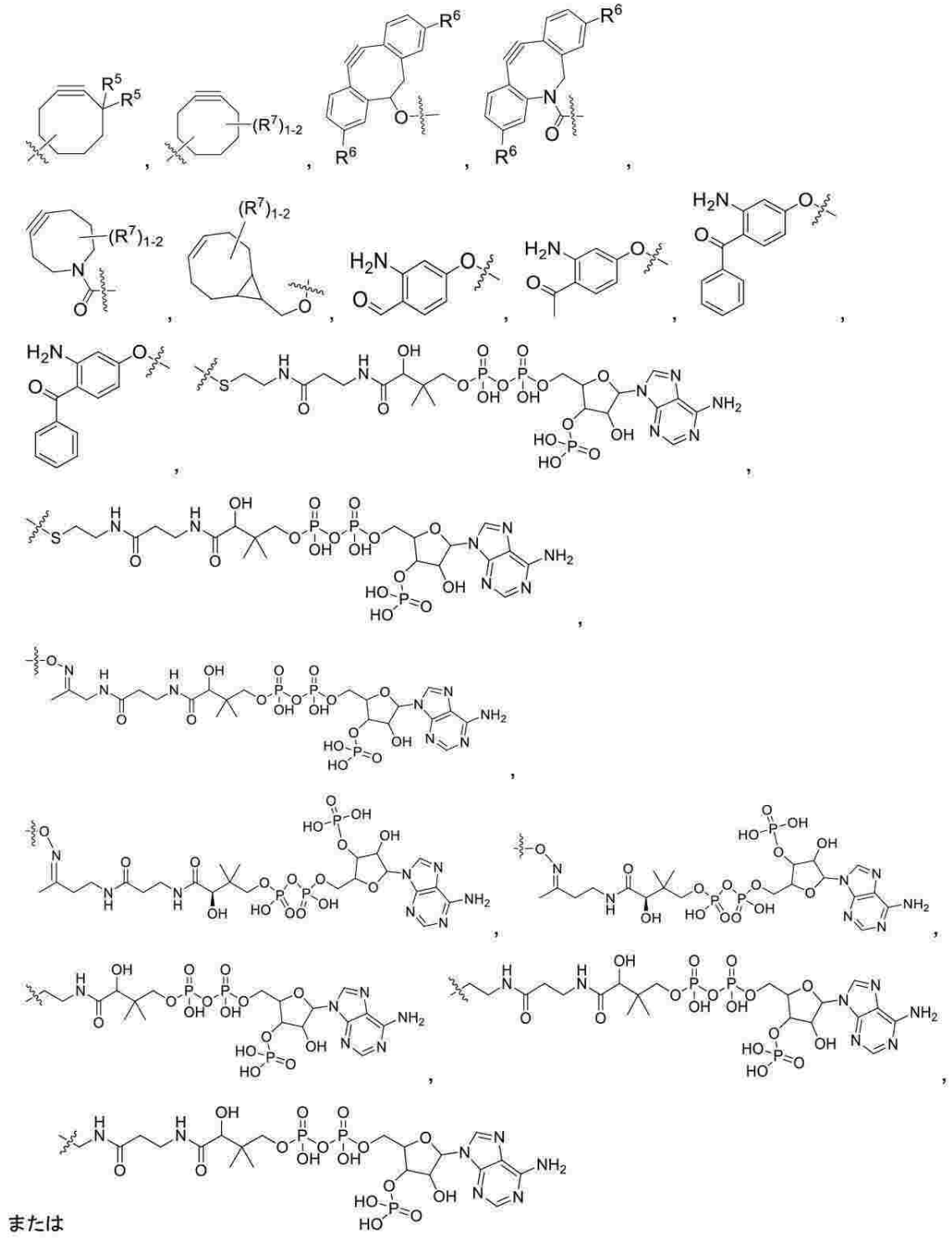
【化１６７】



、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨ２、

【０６５４】

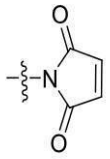
【化１６８】



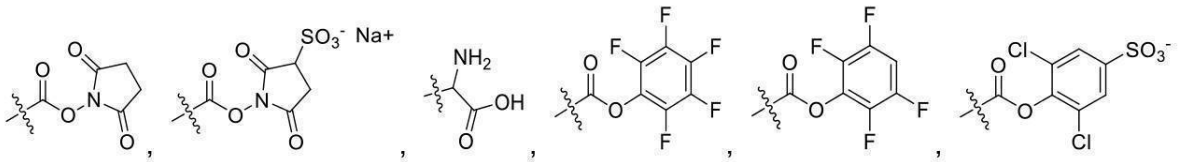
または

である、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０６５５】
実施形態１１．
Ｒ$^{1}$が、
【０６５６】

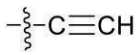
【化１６９】



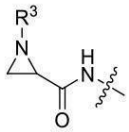
、－ＯＮＨ$_2$、－ＮＨ$_2$、
【０６５７】
【化１７０】



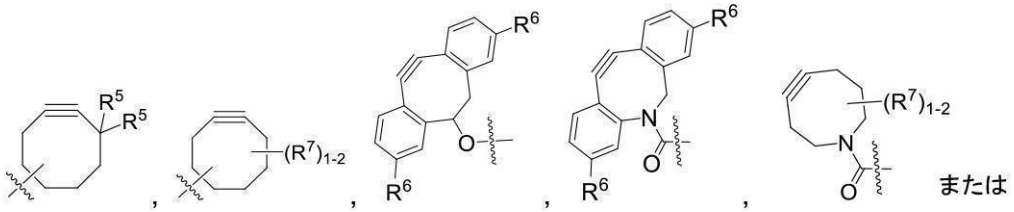
、－Ｎ$_3$、
【０６５８】
【化１７１】



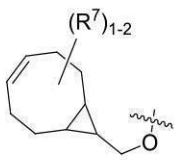
、－ＳＨ、－ＳＲ$^3$、－ＳＳＲ$^4$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ＝ＣＨ$_2$）、－（ＣＨ$_2$）$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ＝ＣＨ$_2$）、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ＝ＣＨ$_2$）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｉ、
【０６５９】
【化１７２】



、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＮＨ$_2$、
【０６６０】
【化１７３】

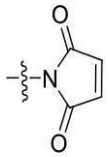


または

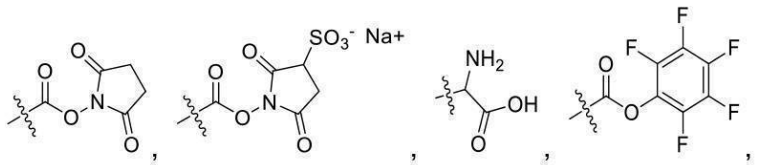
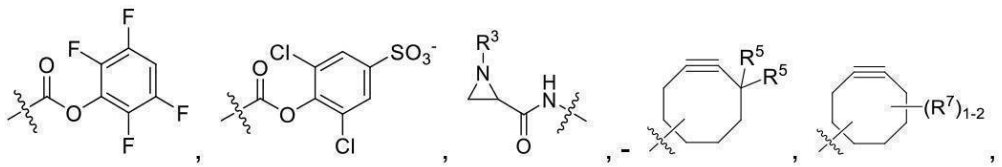
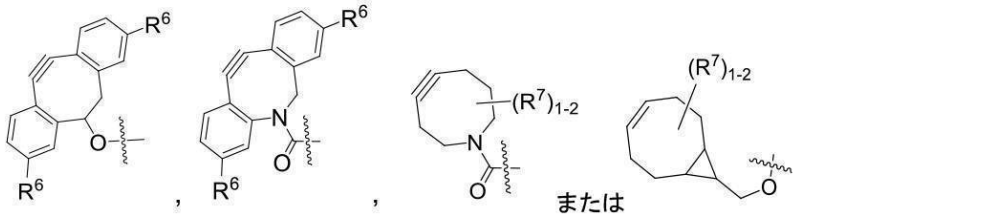


である、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に

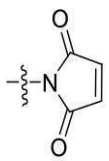
許容される塩。
【０６６１】
実施形態１２．
Ｒ$^{1}$が、
【０６６２】
【化１７４】



、－ＯＮＨ$_{2}$、
【０６６３】
【化１７５】

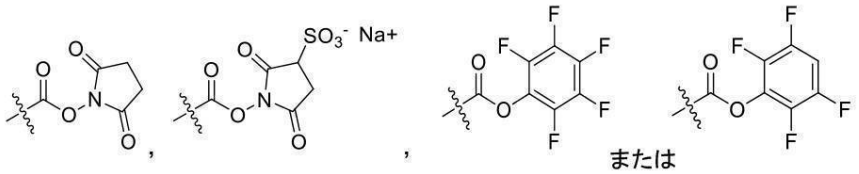




である、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０６６４】
実施形態１３．
Ｒ$^{1}$が、
【０６６５】
【化１７６】



、－ＯＮＨ$_{2}$、
【０６６６】

【化１７７】



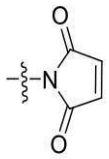

である、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０６６７】

実施形態１４．Ｒ$^{1}$が、

【０６６８】

【化１７８】



である、式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０６６９】

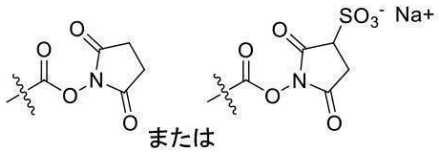
実施形態１５．Ｒ$^{1}$が、－ＯＮＨ$_{2}$である、式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０６７０】

実施形態１６．Ｒ$^{1}$が、

【０６７１】

【化１７９】




である、式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

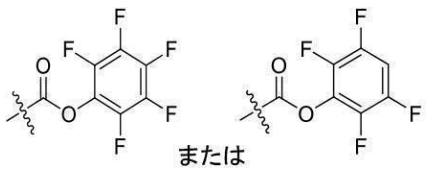
【０６７２】

実施形態１７．

Ｒ$^{1}$が、

【０６７３】

【化１８０】




である、

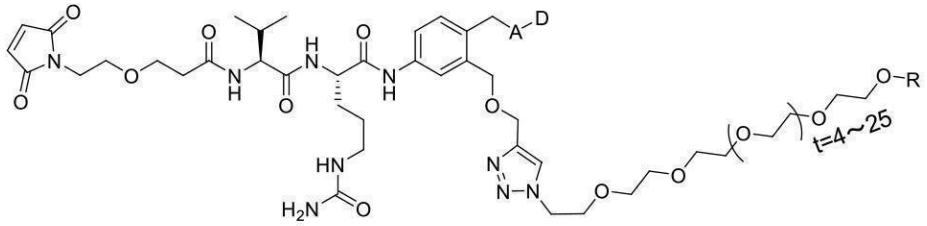
式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０６７４】

実施形態１８．構造：

【０６７５】

【化１８１】




（式中、Ｒは、Ｈ、－ＣＨ３、または－ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである）

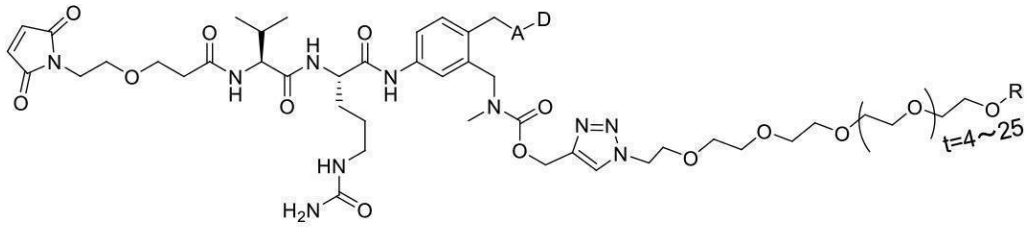
を有する、式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０６７６】

実施形態１９．構造：

【０６７７】

【化１８２】




（式中、Ｒは、Ｈ、－ＣＨ３、または－ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである）

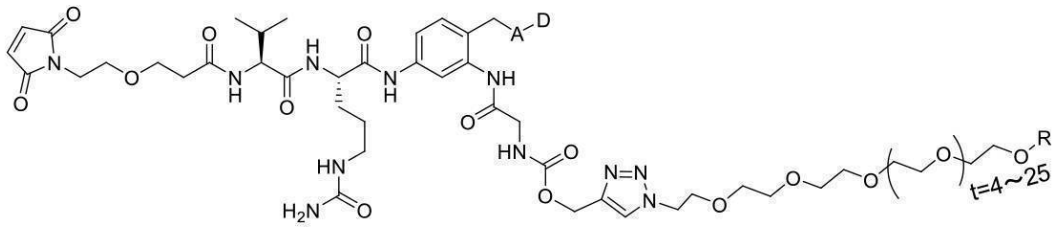
を有する、式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０６７８】

実施形態２０．構造：

【０６７９】

【化１８３】




（式中、Ｒは、Ｈ、－ＣＨ３、または－ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである）

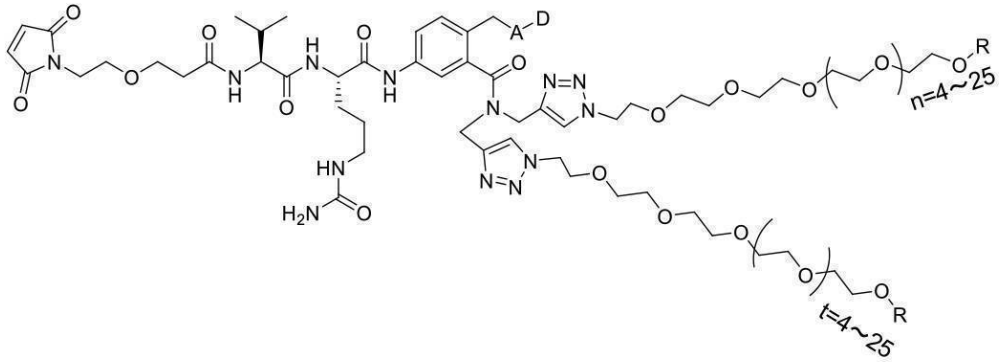
を有する、式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０６８０】

実施形態２１．構造：

【０６８１】

【化１８４】



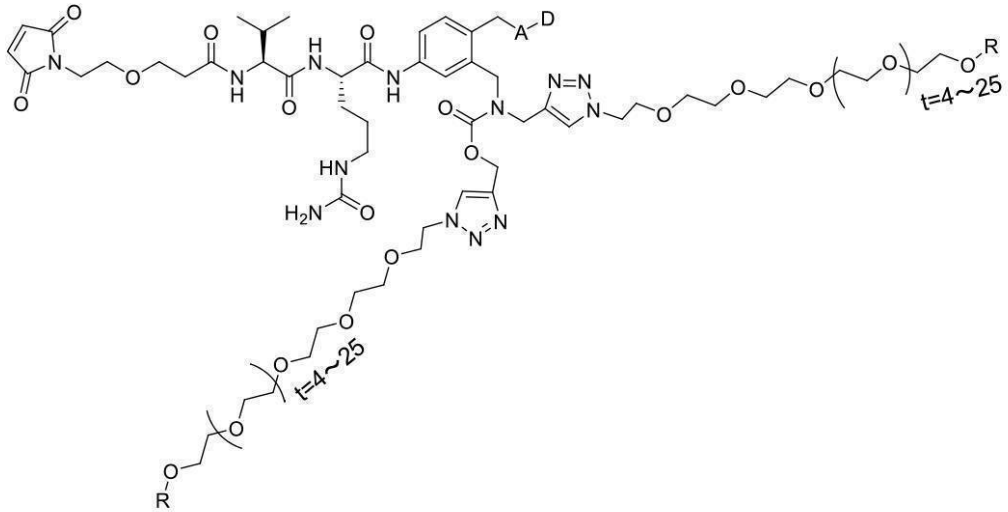

（式中、各Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨから独立して選択される）
を有する、式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０６８２】

実施形態２２．構造：

【０６８３】

【化１８５】



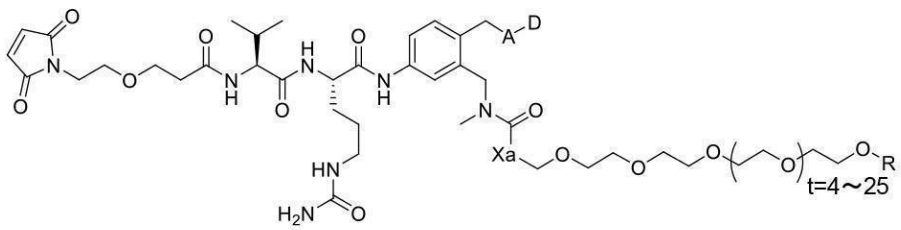

（式中、各Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨから独立して選択される）
を有する、式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０６８４】

実施形態２３．構造：

【０６８５】

【化１８６】



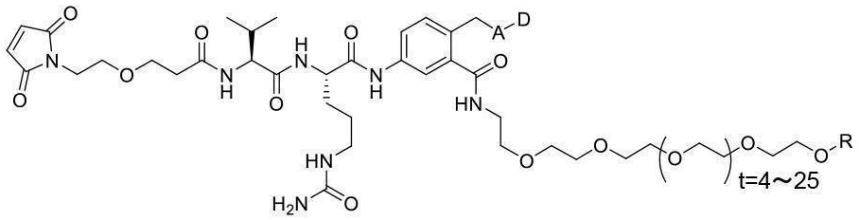
（式中、Ｘａは、－ＣＨ$_2$－、－ＯＣＨ$_2$－、－ＮＨＣＨ$_2$－、または－ＮＲＣＨ$_2$－であり、各Ｒは、独立して、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである）
を有する、式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０６８６】

実施形態２４．構造：

【０６８７】

【化１８７】



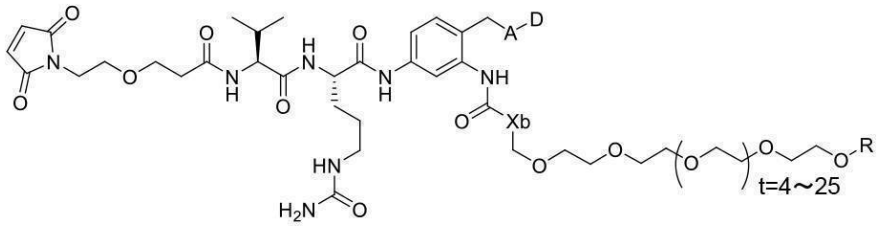

（式中、Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである）
を有する、式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０６８８】

実施形態２５．構造：

【０６８９】

【化１８８】



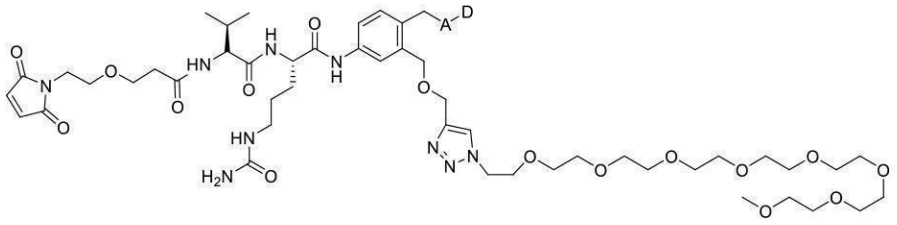

（式中、Ｘｂは－ＣＨ$_2$－、－ＯＣＨ$_2$－、－ＮＨＣＨ$_2$－、または－ＮＲＣＨ$_2$－であり、各Ｒは、独立して、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである）
を有する、式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０６９０】

実施形態２６．構造：

【０６９１】

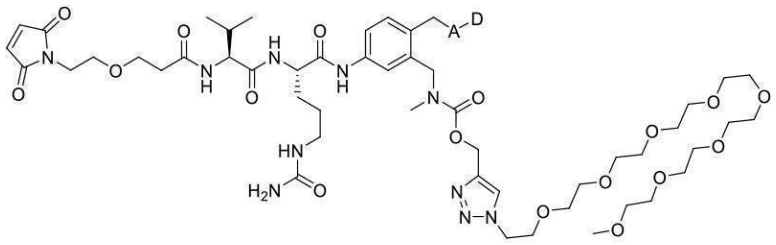
【化１８９】



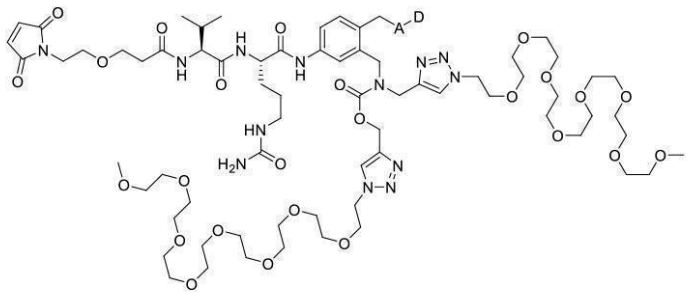
を有する、式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０６９２】

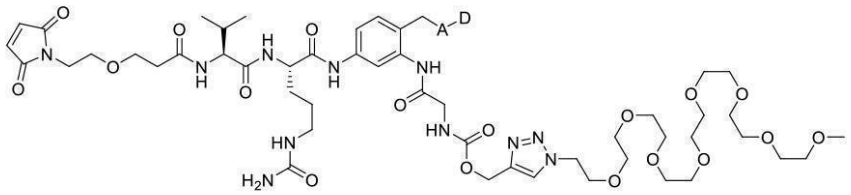
実施形態２７．構造：
【０６９３】
【化１９０】



を有する、式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０６９４】
実施形態２８．構造：
【０６９５】
【化１９１】

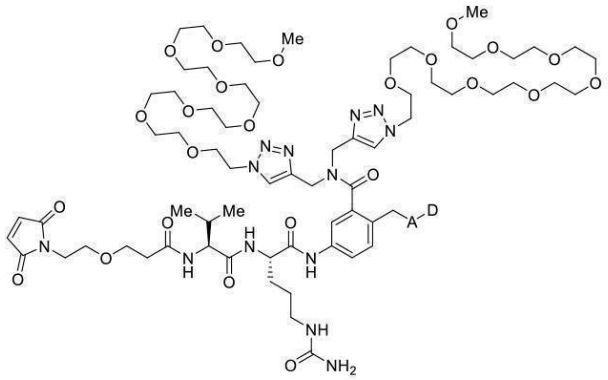


を有する、式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０６９６】
実施形態２９．構造：
【０６９７】
【化１９２】



を有する、式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０６９８】
実施形態３０．構造：
【０６９９】

【化１９３】



を有する、式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７００】

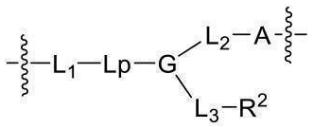
実施形態３１．表Ａにおける化合物の構造を有する、式（Ａ’）もしくは実施形態１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７０１】

実施形態３２．式（Ｃ’）

【０７０２】

【化１９４】

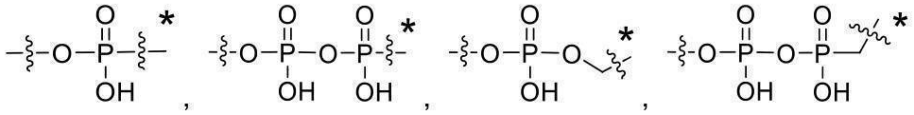


式(C')

（式中、
$L_1$は架橋スペーサーであり、
Ｌｐは二価ペプチドスペーサーであり、
Ｇ－$L_2$－Ａは自壊性スペーサーであり、
$R^2$は親水性部分であり、
$L_2$は、結合、メチレン、ネオペンチレン、または$C_2$～$C_3$アルケニレンであり、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【０７０３】

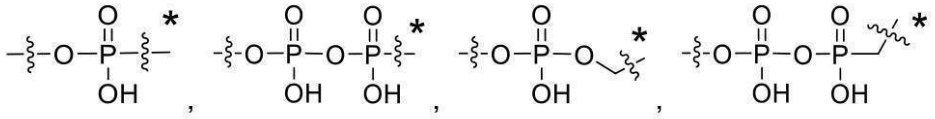
【化１９５】



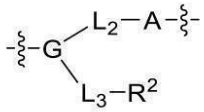
、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$CH_3$）$CH_2CH_2N$（$CH_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$CH_3$）Ｃ（$R^a$）$_2$Ｃ（$R^a$）$_2$Ｎ（$CH_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各$R^a$は、Ｈ、$C_1$～$C_6$アルキル、および$C_3$～$C_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
$L_3$はスペーサー部分である）
の構造を有する、式（Ａ’）のリンカー－薬物基のリンカー。

【０７０４】

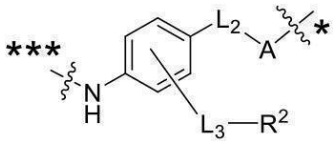
実施形態３３．
　Ｌ$_1$が架橋スペーサーであり、
　Ｌｐが２～４個のアミノ酸残基を含む二価ペプチドスペーサーであり、
　Ｇ－Ｌ$_2$－Ａが自壊性スペーサーであり、
　Ｒ$^2$が親水性部分であり、
　Ｌ$_2$が、結合、メチレン、ネオペンチレン、またはＣ$_2$～Ｃ$_3$アルケニレンであり、
　Ａが、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０７０５】
【化１９６】



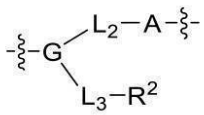
、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
　Ｌ$_3$がスペーサー部分である、
実施形態３２に記載のリンカー。
【０７０６】
実施形態３４．
　Ｌ$_1$が架橋スペーサーであり、
　Ｌｐが２～４個のアミノ酸残基を含む二価ペプチドスペーサーであり、
【０７０７】
【化１９７】



基が、
【０７０８】
【化１９８】

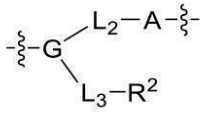


から選択され、ここで、
【０７０９】
【化１９９】



の＊は、Ｄとの（例えば薬物部分のＮまたはＯとの）結合点を示し、
【０７１０】

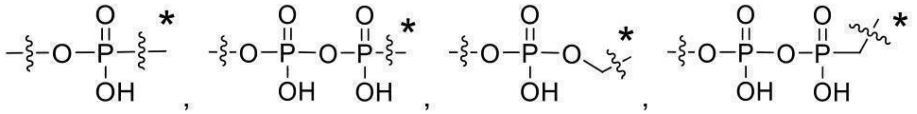
【化２００】



の＊＊＊は、Ｌｐとの結合点を示し、
Ｒ２が親水性部分であり、
Ｌ２が、結合、メチレン、ネオペンチレン、またはＣ２～Ｃ３アルケニレンであり、
Ａが、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【０７１１】

【化２０１】



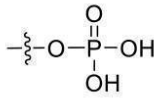
、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、およびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
Ｌ３がスペーサー部分である、
実施形態３２または３３に記載のリンカー。

【０７１２】

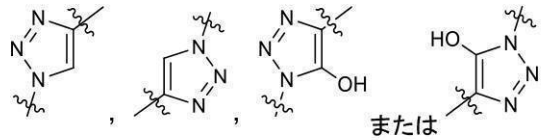
実施形態３５．
Ｌ１が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＯ（ＣＨ２）ｍ－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ２）ｍＳＳＣ（Ｒ３）２（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ３（ＣＨ２）ｍＮＲ３Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍ－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＨ（ＣＨ２）ｍ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＨ（ＣＨ２）ｎＣ（＝Ｏ）－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＸ１（ＣＨ２）ｍ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎＸ１（ＣＨ２）ｎ－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｎ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｎ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｎＸ１（ＣＨ２）ｎ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｎＸ１（ＣＨ２）ｎ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＣ（Ｒ３）２－＊＊または＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍ－＊＊であり、Ｌ１の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、
Ｒ２が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の

【０７１３】

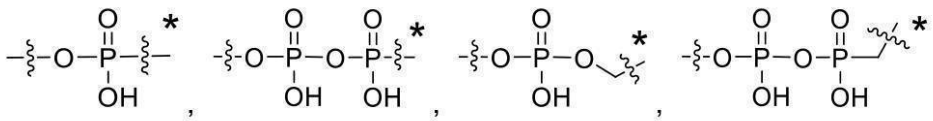
【化２０２】



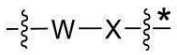
基で置換されたＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキルから選択される親水性部分であり、
各Ｒ$^3$が、Ｈおよびび$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択され、
Ｘ$_1$が、
【０７１４】
【化２０３】



であり、
各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｔが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、
Ｌｐが、グリシン、バリン、シトルリン、リシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、アラニン、ロイシン、トリプトファン、およびチロシンから選択されるアミノ酸残基を含む二価ペプチドスペーサーであり、
Ａが、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０７１５】
【化２０４】

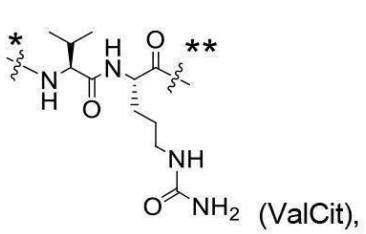
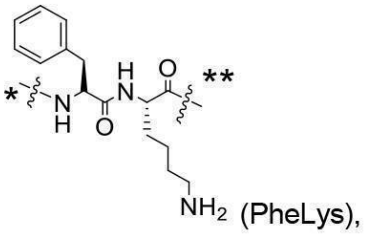
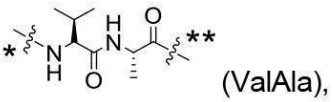
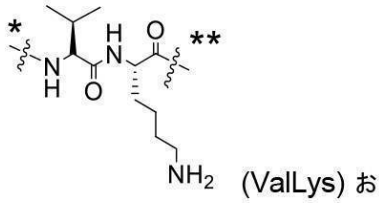
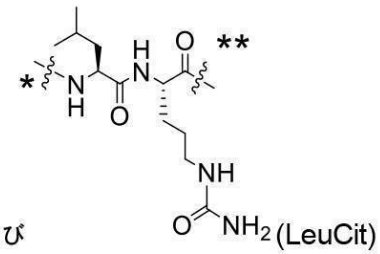


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
Ｌ$_3$が、構造
【０７１６】
【化２０５】

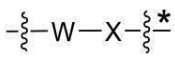


を有するスペーサー部分であり、
ここで、
Ｗは、－ＣＨ$_2$Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ$^b$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、
－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－＊＊

、－ＣＨ２Ｎ（Ｘ－Ｒ２）Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲｂ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ２ＮＲｂＣ（＝Ｏ）－＊＊、
－ＣＨ２ＮＲｂＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ２ＮＲｂＣ（＝Ｏ）ＮＲｂ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－Ｓ（Ｏ）２ＮＨ－＊＊、－ＮＨＳ（Ｏ）２－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊または
－ＮＨ－であり、ここで、各Ｒｂは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、またはＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、
Ｘは、結合、トリアゾリル、または＊＊＊－ＣＨ２－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ２との結合点を示し、
Ｌ３の＊は、Ｒ２との結合点を示す、
実施形態３２から３４のいずれか一項に記載のリンカー。
【０７１７】
実施形態３６．
Ｌ１が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＯ（ＣＨ２）ｍ－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－＊＊、または＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－であり、Ｌ１の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、
各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｔが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、
Ｌｐが、
【０７１８】
【化２０６】


(ValCit),

(PheLys),

(ValAla),

(ValLys) および

(LeuCit)

から選択される二価ペプチドスペーサーであり、Ｌｐの＊が、Ｌ１との結合点を示し、
Ｌ３が、構造
【０７１９】
【化２０７】



を有するスペーサー部分であり、
ここで、
Ｗは、－ＣＨ２Ｏ－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｒｂ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）

$CH_2NHC(=O)O-**$、
$-NHC(=O)CH_2NH-**$、$-NHC(=O)CH_2NHC(=O)-**$、$-CH_2N(X-R^2)C(=O)O-**$、$-C(=O)N(X-R^2)-**$、$-CH_2N(X-R^2)C(=O)-**$、
$-C(=O)NR^b-**$、$-C(=O)NH-**$、$-CH_2NR^bC(=O)-**$、$-CH_2NR^bC(=O)NH-**$、$-CH_2NR^bC(=O)NR^b-**$、$-NHC(=O)-**$、$-NHC(=O)O-**$、$-NHC(=O)NH-**$、$-OC(=O)NH-**$、$-S(O)_2NH-**$、$-NHS(O)_2-**$、$-C(=O)-$、$-C(=O)O-**$または$-NH-$であり、ここで、各$R^b$は、H、$C_1$～$C_6$アルキル、または$C_3$～$C_8$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Wの$**$は、Xとの結合点を示し、

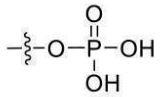
Xは、結合、トリアゾリル、または$***-CH_2-$トリアゾリル$-*$であり、ここで、Xの$***$は、Wとの結合点を示し、Xの$*$は、$R^2$との結合点を示し、

$L_3$の$*$は、$R^2$との結合点を示し、

$R^2$が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の

【０７２０】

【化２０８】

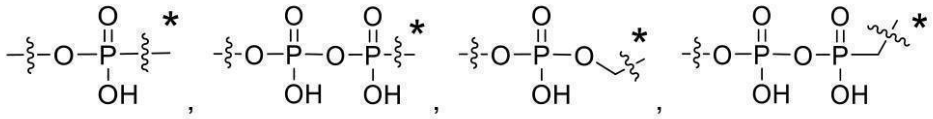


基で置換された$C_2$～$C_6$アルキルから選択される親水性部分であり、

Aが、結合、$-OC(=O)-*$、

【０７２１】

【化２０９】



、$-OC(=O)N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)C(=O)-*$、または$-OC(=O)N(CH_3)C(R^a)_2C(R^a)_2N(CH_3)C(=O)-*$であり、ここで、各$R^a$は、H、$C_1$～$C_6$アルキル、および$C_3$～$C_8$シクロアルキルから独立して選択され、Aの$*$は、Dとの結合点を示す、

実施形態３２から３５のいずれか一項に記載のリンカー。

【０７２２】

実施形態３７．

$L_1$が、$*-C(=O)(CH_2)_mO(CH_2)_m-**$、$*-C(=O)((CH_2)_mO)_t(CH_2)_n-**$、$*-C(=O)(CH_2)_m-**$、または$*-C(=O)NH((CH_2)_mO)_t(CH_2)_n-$であり、$L_1$の$*$が、Ｌｐとの結合点を示し、

各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、

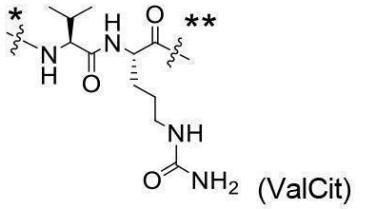
各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、

各ｔが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、

Ｌｐが、

【０７２３】

【化２１０】

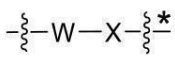


から選択される二価ペプチドスペーサーであり、Ｌｐの＊が、Ｌ１との結合点を示し、Ｌｐの＊＊が、Ｇの－ＮＨ－基との結合点を示し、

Ｌ３が、構造

【０７２４】

【化２１１】



を有するスペーサー部分であり、

ここで、

Ｗは、－ＣＨ２Ｏ－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｒｂ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｘ－Ｒ２）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ２）－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｘ－Ｒ２）Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲｂ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ２ＮＲｂＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ２ＮＲｂＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ２ＮＲｂＣ（＝Ｏ）ＮＲｂ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－Ｓ（Ｏ）２ＮＨ－＊＊、－ＮＨＳ（Ｏ）２－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊または

－ＮＨ－であり、ここで、各Ｒｂは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、またはＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、

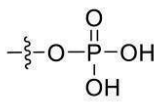
Ｘは、結合、トリアゾリル、または＊＊＊－ＣＨ２－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ２との結合点を示し、

Ｌ３の＊は、Ｒ２との結合点を示し、

Ｒ２が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の

【０７２５】

【化２１２】

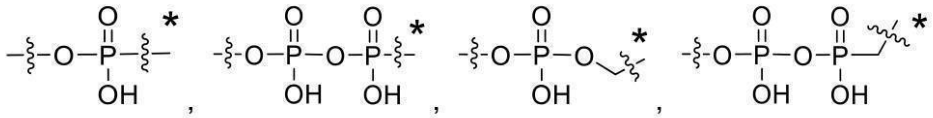


基で置換されたＣ２～Ｃ６アルキルから選択される親水性部分であり、

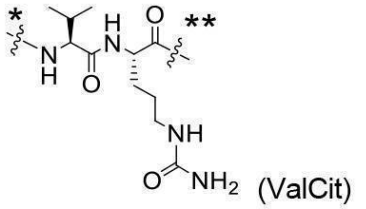
Ａが、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【０７２６】

【化２１３】

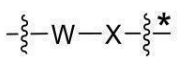


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示す、
実施形態３２から３６のいずれか一項に記載のリンカー。
【０７２７】
実施形態３８．
Ｌ$_1$が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊、または＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$－であり、Ｌ$_1$の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、
各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｔが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、
Ｌｐが、
【０７２８】
【化２１４】



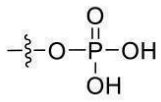
(ValCit)

から選択されるニ価ペプチドスペーサーであり、Ｌｐの＊が、Ｌ$_1$との結合点を示し、
Ｌ$_3$が、構造
【０７２９】
【化２１５】

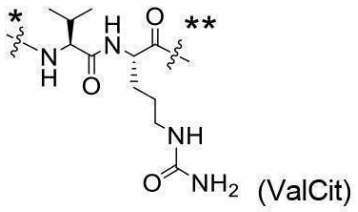



を有するスペーサー部分であり、
ここで、
Ｗは、－ＣＨ$_2$Ｏ－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｒｂ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、
－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊であり、ここで、各Ｒ$^b$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、
Ｘは、結合、トリアゾリル、または＊＊＊－ＣＨ$_2$－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、
Ｌ$_3$の＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、
Ｒ$^2$が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の
【０７３０】

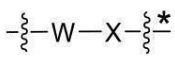
【化２１６】



基で置換されたＣ２～Ｃ６アルキルから選択される親水性部分であり、
Ａが、結合または－ＯＣ（＝Ｏ）＊であり、＊が、Ｄとの結合点を示す、
実施形態３２から３７のいずれか一項に記載のリンカー。
【０７３１】
実施形態３９．
Ｌ１が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＯ（ＣＨ２）ｍ－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－＊＊、または＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－であり、Ｌ１の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、
各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｔが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、
Ｌｐが、
【０７３２】
【化２１７】

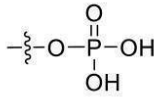



から選択される二価ペプチドスペーサーであり、Ｌｐの＊が、Ｌ１との結合点を示し、
Ｌ３が、構造
【０７３３】
【化２１８】

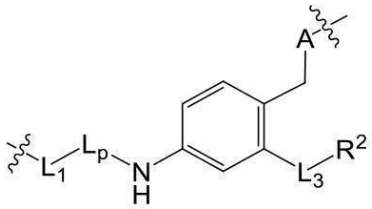


を有するスペーサー部分であり、
ここで、
Ｗは、－ＣＨ２Ｏ－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｒｂ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｘ－Ｒ２）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、または－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ２）－＊＊であり、ここで、各Ｒｂは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、またはＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、
Ｘは、＊＊＊－ＣＨ２－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ２との結合点を示し、
Ｌ３の＊は、Ｒ２との結合点を示し、
Ｒ２が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の
【０７３４】

【化２１９】

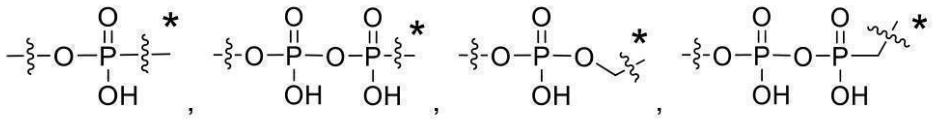


基で置換されたＣ２～Ｃ６アルキルから選択される親水性部分であり、
Ａが、結合または－ＯＣ（＝Ｏ）＊であり、＊が、Ｄとの結合点を示す、
実施形態３２から３８のいずれか一項に記載のリンカー。
【０７３５】
実施形態４０．式（Ｄ’）
【０７３６】
【化２２０】



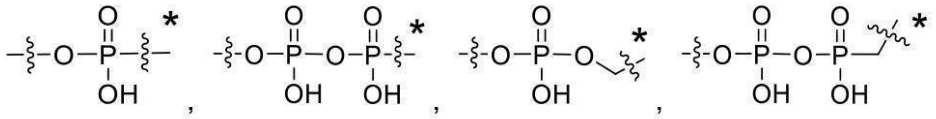
式(D')

（式中、
Ｌ１は架橋スペーサーであり、
Ｌｐは二価ペプチドスペーサーであり、
Ｒ２は親水性部分であり、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０７３７】
【化２２１】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、およびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
Ｌ３はスペーサー部分である）
の構造を有する構造を有する式（Ｃ’）のリンカー。
【０７３８】
実施形態４１．
Ｌ１が架橋スペーサーであり、
Ｌｐが２～４個のアミノ酸残基を含む二価ペプチドスペーサーであり、
Ｒ２が親水性部分であり、
Ａが、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０７３９】

【化２２２】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、およびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、

Ｌ３がスペーサー部分である、

実施形態４０に記載のリンカー。

【０７４０】

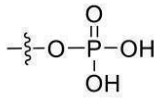
実施形態４２．

Ｌ１が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＯ（ＣＨ２）ｍ－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ２）ｍＳＳＣ（Ｒ３）２（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ３（ＣＨ２）ｍＮＲ３Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍ－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＨ（ＣＨ２）ｍ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＨ（ＣＨ２）ｎＣ（＝Ｏ）－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＸ１（ＣＨ２）ｍ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎＸ１（ＣＨ２）ｎ－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｎ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｎ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｎＸ１（ＣＨ２）ｎ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｎＸ１（ＣＨ２）ｎ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍ－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＣ（Ｒ３）２－＊＊または
＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍ－＊＊であり、Ｌ１の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、

Ｒ２が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の

【０７４１】

【化２２３】



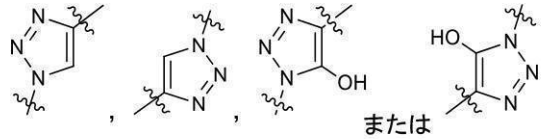
基で置換されたＣ２～Ｃ６アルキルから選択される親水性部分であり、

各Ｒ３が、ＨおよびＣ１～Ｃ６アルキルから独立して選択され、

Ｘ１が、

【０７４２】

【化２２４】



であり、

各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、

各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、

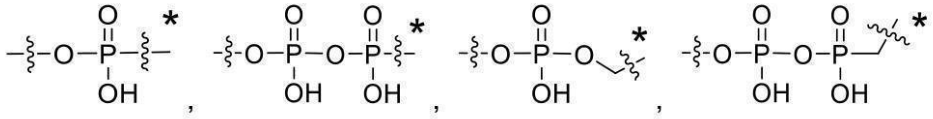
各ｔが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、

Ｌｐが、グリシン、バリン、シトルリン、リシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、アラニン、ロイシン、トリプトファン、およびチロシンから選択されるアミノ酸残基を含む二価ペプチドスペーサーであり、

Ａが、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【０７４３】

【化２２５】

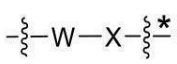


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、

Ｌ$_3$が、構造

【０７４４】

【化２２６】



を有するスペーサー部分であり、

ここで、

Ｗは、－ＣＨ$_2$Ｏ－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｒｂ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊または

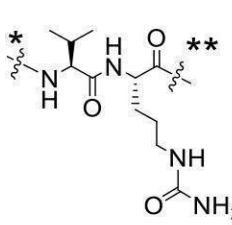
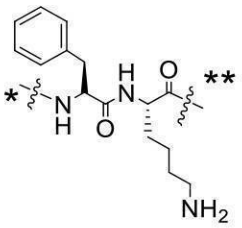
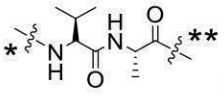
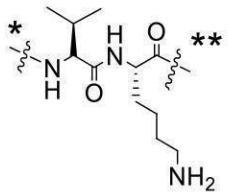
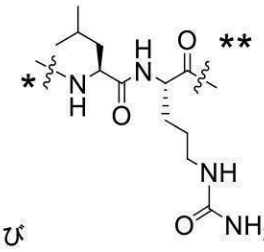
－ＮＨ－であり、ここで、各Ｒ$^b$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、

Ｘは、結合、トリアゾリル、または＊＊＊－ＣＨ$_2$－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、

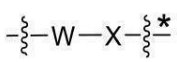
Ｌ$_3$の＊は、Ｒ$^2$との結合点を示す、

実施形態４０または４１に記載のリンカー。

【０７４５】
実施形態４３．
　Ｌ$_1$が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊、または＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$－であり、Ｌ$_1$の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、
　各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
　各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
　各ｔが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、
　Ｌｐが、
【０７４６】
【化２２７】

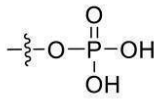

(ValCit),

(PheLys),

(ValAla),

(ValLys) および

(LeuCit)

から選択される二価ペプチドスペーサーであり、Ｌｐの＊が、Ｌ$_1$との結合点を示し、Ｌｐの＊＊が、Ｇの－ＮＨ－基との結合点を示し、
　Ｌ$_3$が、構造
【０７４７】
【化２２８】

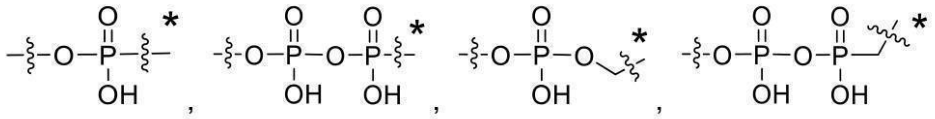


を有するスペーサー部分であり、
　ここで、
　　Ｗは、－ＣＨ$_2$Ｏ－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｒｂ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊または
－ＮＨ－であり、ここで、各Ｒ$^b$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、
　　Ｘは、結合、トリアゾリル、または＊＊＊－ＣＨ$_2$－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、

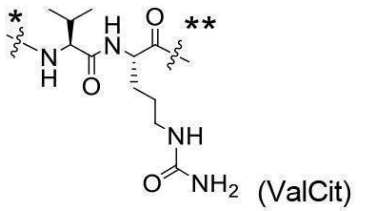
Ｌ３の＊は、Ｒ２との結合点を示し、
Ｒ２が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の
【０７４８】
【化２２９】



基で置換されたＣ２～Ｃ６アルキルから選択される親水性部分であり、
Ａが、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０７４９】
【化２３０】

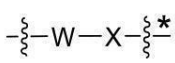


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、およびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示す、
実施形態４０から４２のいずれか一項に記載のリンカー。
【０７５０】
実施形態４４．
Ｌ１が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＯ（ＣＨ２）ｍ－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－＊＊、または＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－であり、Ｌ１の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、
各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｔが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、
Ｌｐが、
【０７５１】
【化２３１】

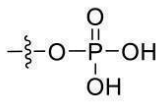



から選択される二価ペプチドスペーサーであり、Ｌｐの＊が、Ｌ１との結合点を示し、Ｌｐの＊＊が、Ｇの－ＮＨ－基との結合点を示し、
Ｌ３が、構造
【０７５２】

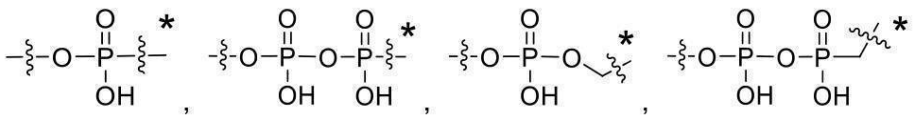
【化２３２】



を有するスペーサー部分であり、
ここで、
Ｗは、－ＣＨ２Ｏ－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｒｂ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｘ－Ｒ２）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ２）－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｘ－Ｒ２）Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲｂ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ２ＮＲｂＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ２ＮＲｂＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ２ＮＲｂＣ（＝Ｏ）ＮＲｂ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－Ｓ（Ｏ）２ＮＨ－＊＊、－ＮＨＳ（Ｏ）２－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊または
－ＮＨ－であり、ここで、各Ｒｂは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、またはＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、
Ｘは、結合、トリアゾリル、または＊＊＊－ＣＨ２－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ２との結合点を示し、
Ｌ３の＊は、Ｒ２との結合点を示し、
Ｒ２が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の
【０７５３】
【化２３３】

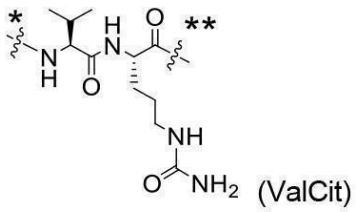


基で置換されたＣ２～Ｃ６アルキルから選択される親水性部分であり、
Ａが、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０７５４】
【化２３４】

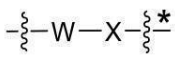


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、およびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示す、
実施形態４０から４３のいずれか一項に記載のリンカー。
【０７５５】
実施形態４５．
Ｌ１が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＯ（ＣＨ２）ｍ－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－＊＊、または＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－であり、Ｌ１の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、
各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｔが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５

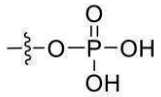
、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、
Ｌｐが、
【０７５６】
【化２３５】




から選択される二価ペプチドスペーサーであり、Ｌｐの＊が、Ｌ$_1$との結合点を示し、Ｌｐの＊＊が、Ｇの－ＮＨ－基との結合点を示し、
Ｌ$_3$が、構造
【０７５７】
【化２３６】

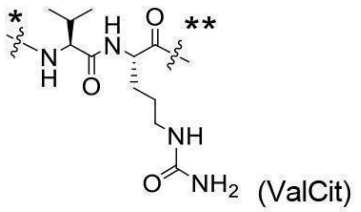



を有するスペーサー部分であり、
ここで、
Ｗは、－ＣＨ$_2$Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒｂ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、
－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊であり、ここで、各Ｒ$^b$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、
Ｘは、結合、トリアゾリル、または＊＊＊－ＣＨ$_2$－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、
Ｌ$_3$の＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、
Ｒ$^2$が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の
【０７５８】
【化２３７】

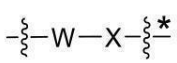



基で置換されたＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキルから選択される親水性部分であり、
Ａが、結合または－ＯＣ（＝Ｏ）＊であり、＊が、Ｄとの結合点を示す、
実施形態４０から４４のいずれか一項に記載のリンカー。
【０７５９】
実施形態４６．
Ｌ$_1$が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊、または＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ

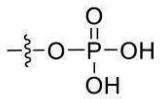
Ｈ（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$－であり、Ｌ$_1$の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、
各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｔが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、
Ｌｐが、
【０７６０】
【化２３８】




から選択される二価ペプチドスペーサーであり、Ｌｐの＊が、Ｌ$_1$との結合点を示し、Ｌｐの＊＊が、Ｇの－ＮＨ－基との結合点を示し、
Ｌ$_3$が、構造
【０７６１】
【化２３９】

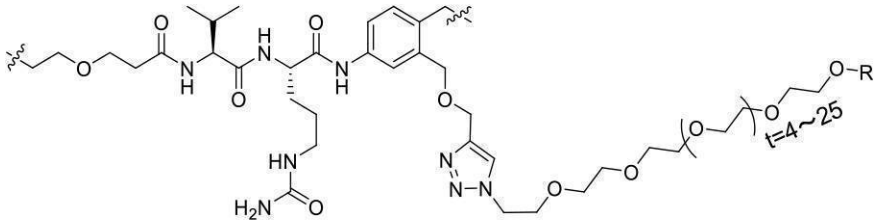



を有するスペーサー部分であり、
ここで、
Ｗは、－ＣＨ$_2$Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ$^b$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、または－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－＊＊であり、ここで、各Ｒ$^b$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、
Ｘは、＊＊＊－ＣＨ$_2$－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、
Ｌ$_3$の＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、
Ｒ$^2$が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の
【０７６２】
【化２４０】




基で置換されたＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキルから選択される親水性部分であり、
Ａが、結合または－ＯＣ（＝Ｏ）＊であり、＊が、Ｄとの結合点を示す、
実施形態４０から４５のいずれか一項に記載のリンカー。
【０７６３】
実施形態４７．構造：
【０７６４】

【化２４１】



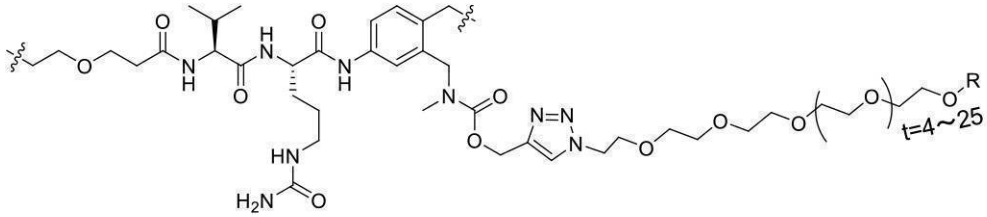
（式中、Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである）を有する、実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー。

【０７６５】

実施形態４８．構造：

【０７６６】

【化２４２】



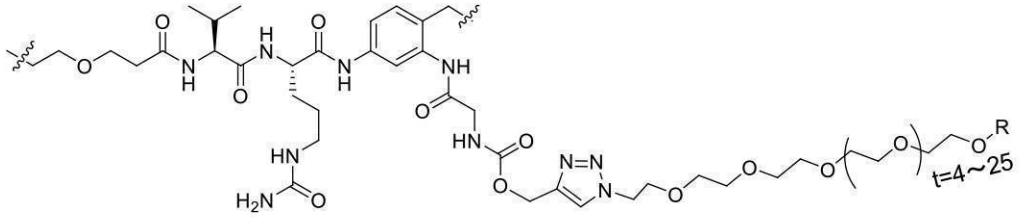
（式中、Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである）を有する、実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー。

【０７６７】

実施形態４９．構造：

【０７６８】

【化２４３】



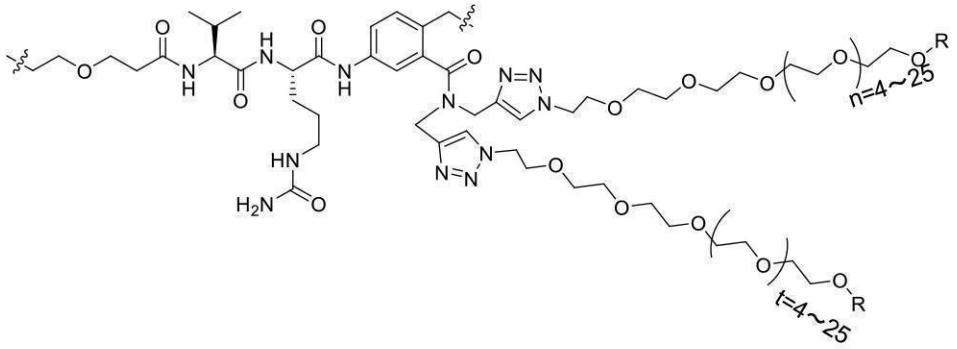
（式中、Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである）を有する、実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー。

【０７６９】

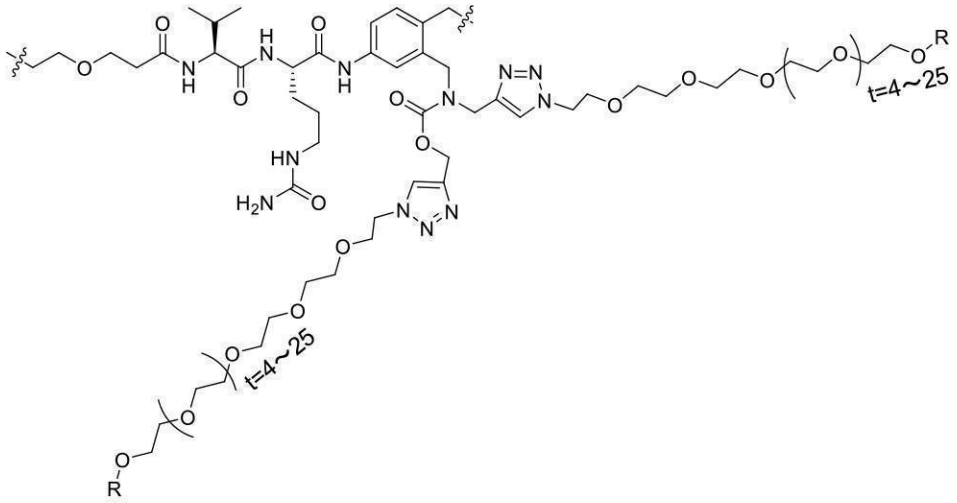
実施形態５０．構造：

【０７７０】

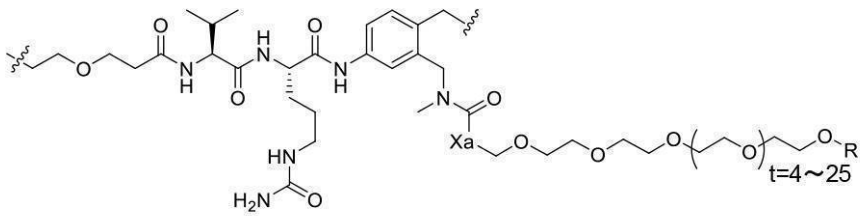
【化２４４】



（式中、各Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨから独立して選択される）
を有する、実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー。
【０７７１】
実施形態５１．構造：
【０７７２】
【化２４５】

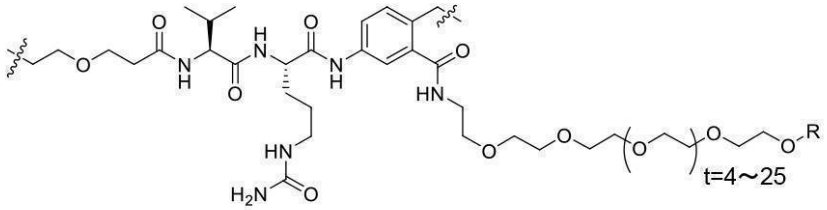


（式中、各Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨから独立して選択される）
を有する、実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー。
【０７７３】
実施形態５２．構造：
【０７７４】
【化２４６】

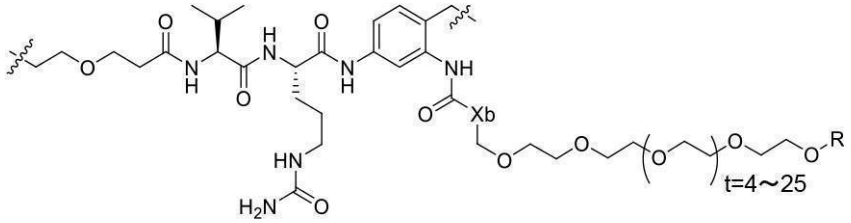


（式中、Ｘａは、－ＣＨ$_2$－、－ＯＣＨ$_2$－、－ＮＨＣＨ$_2$－、または－ＮＲＣＨ$_2$－で

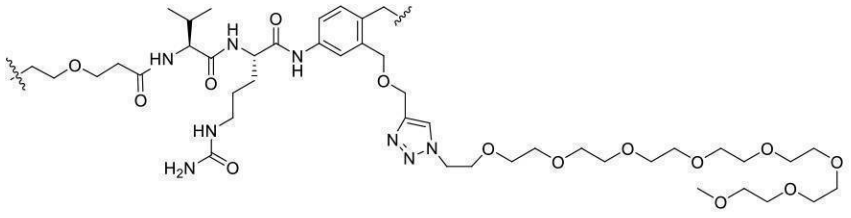
あり、各Ｒは、独立して、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである）
を有する、実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー。
【０７７５】
実施形態５３．構造：
【０７７６】
【化２４７】




（式中、Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである）
を有する、実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー。
【０７７７】
実施形態５４．構造：
【０７７８】
【化２４８】

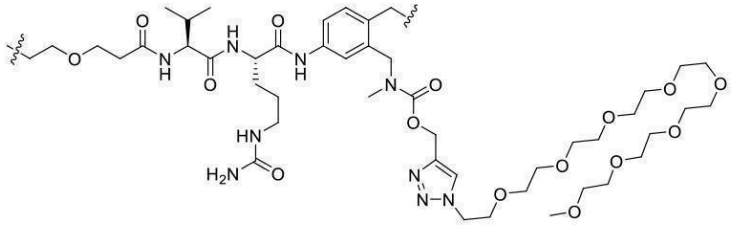



（式中、Ｘｂは、－ＣＨ$_2$－、－ＯＣＨ$_2$－、－ＮＨＣＨ$_2$－、または－ＮＲＣＨ$_2$－で
あり、各Ｒは、独立して、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである）
を有する、実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー。
【０７７９】
実施形態５５．構造：
【０７８０】
【化２４９】



を有する、実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー。
【０７８１】
実施形態５６．構造：
【０７８２】

【化２５０】



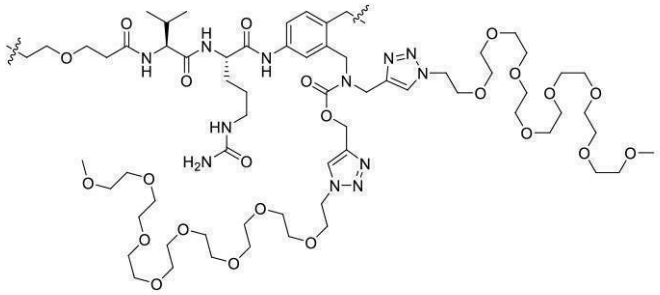
を有する、実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー。

【０７８３】

実施形態５７．構造：

【０７８４】

【化２５１】



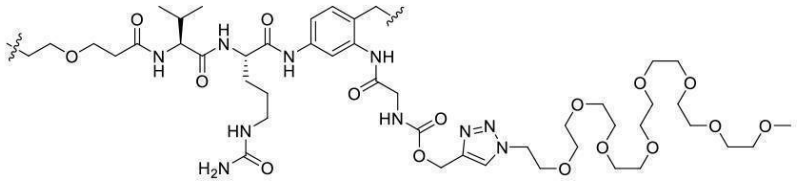
を有する、実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー。

【０７８５】

実施形態５８．構造：

【０７８６】

【化２５２】



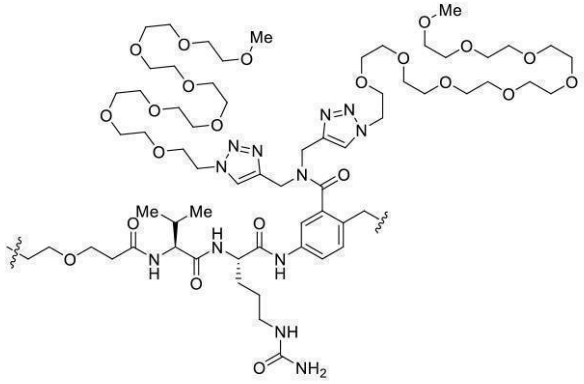
を有する、実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー。

【０７８７】

実施形態５９．構造：

【０７８８】

【化２５３】



を有する、実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー。

【０７８９】

例示目的のために、本明細書に示された一般的な反応スキームは、本発明の化合物ならびに重要な中間体を合成するための潜在的な経路をもたらす。個々の反応ステップのより詳細な記載については、以下の実施例の項を参照のこと。特異的な出発材料および試薬をスキームに示し、以下に考察するが、他の出発材料および試薬は、容易に置換されて、様々な誘導体および／または反応条件をもたらすことができる。加えて、以下に記載の方法により調製された化合物の多くは、当業者に周知の従来の化学反応を使用する本開示を考慮してさらに改変され得る。

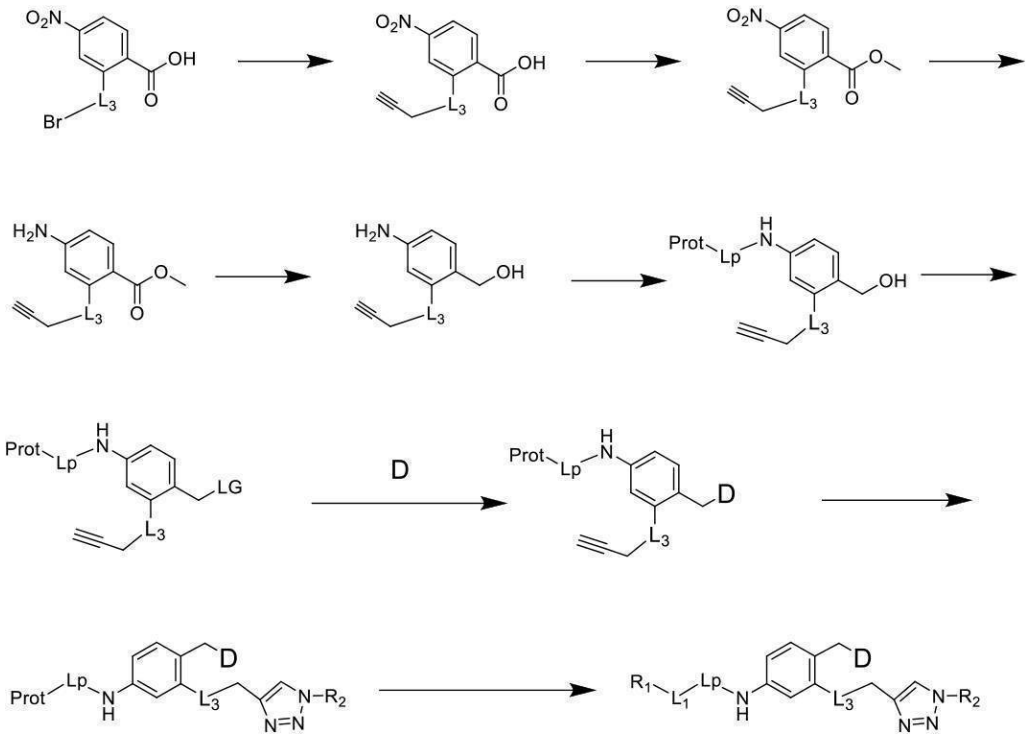
【０７９０】

例として、式（Ｂ’）の化合物の一般的な合成は、以下のスキーム１に示す。

【０７９１】

【化２５４】

スキーム１



【０７９２】

本発明の抗体薬物コンジュゲート

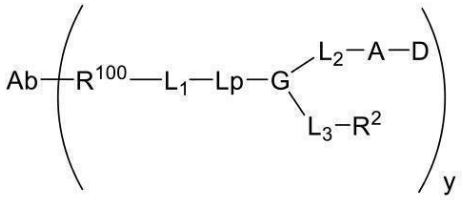
本発明は、本明細書でイムノコンジュゲートとも呼ばれる抗体薬物コンジュゲートをもたらすが、これは、１つまたは複数の親水性部分を含むリンカーを含む。

【０７９３】

本発明の抗体薬物コンジュゲートは、式（Ｅ’）：

【０７９４】

【化２５５】




式(E')

（式中、

Ａｂは抗体またはその断片であり、

Ｒ１００は連結基であり、

Ｌ１は架橋スペーサーであり、

Ｌｐは二価ペプチドスペーサーであり、

Ｇ－Ｌ２－Ａは自壊性スペーサーであり、

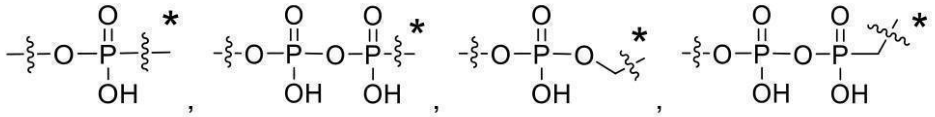
Ｒ２は親水性部分であり、

Ｌ２は、結合、メチレン、ネオペンチレン、またはＣ２～Ｃ３アルケニレンであり、

Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【０７９５】

【化２５６】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、およびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊が、Ｄとの結合点を示し、

Ｌ３はスペーサー部分であり、

Ｄは、本明細書に定義される薬物部分、例えばＭＣｌ－１阻害剤であり、ＮまたはＯを含み得、ここで、Ｄは、薬物部分のＡからＮまたはＯとの直接結合を介してＡに結合することができ、

ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である）。

の構造を有する。

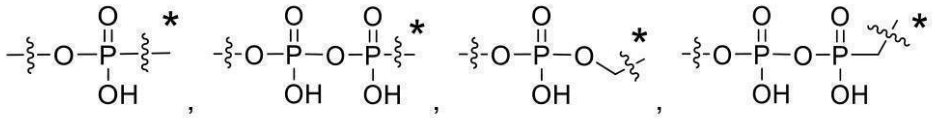
【０７９６】

本発明の抗体薬物コンジュゲートのある特定の態様および例は、以下のリストの列挙された実施形態のリストにおいて示される。各実施形態で特定される特徴が、本発明のさらなる実施形態を提供する他の特異的な特徴と組み合わせることができることは認識されよう。

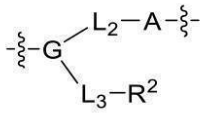
【０７９７】

実施形態６０．

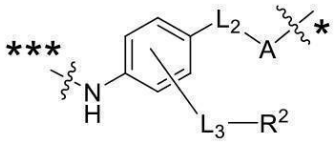
Ａｂが抗体またはその断片であり、
Ｒ１００が連結基であり、
Ｌ１が架橋スペーサーであり、
Ｌｐが２～４個のアミノ酸残基を含む二価ペプチドスペーサーであり、
Ｇ－Ｌ２－Ａが自壊性スペーサーであり、
Ｒ２が親水性部分であり、
Ｌ２が、結合、メチレン、ネオペンチレン、またはＣ２～Ｃ３アルケニレンであり、
Ａが、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０７９８】
【化２５７】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、およびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
Ｌ３がスペーサー部分であり、
Ｄが、本明細書に定義される薬物部分であり、ここで、Ｄは、ＡからＤ（例えば薬物部分のＮまたはＯ）との直接結合を介してＡに接続しており、
ｙが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である、
式（Ｅ’）のイムノコンジュゲート。
【０７９９】
実施形態６１．
Ａｂが抗体またはその断片であり、
Ｒ１００が連結基であり、
Ｌ１が架橋スペーサーであり、
Ｌｐが２～４個のアミノ酸残基を含む二価ペプチドスペーサーであり、
【０８００】
【化２５８】

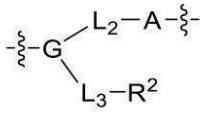


基が、
【０８０１】
【化２５９】



から選択され、ここで、
【０８０２】

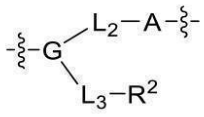
【化２６０】



の＊は、Ｄとの（例えば薬物部分のＮまたはＯとの）結合点を示し、

【０８０３】

【化２６１】



の＊＊＊は、Ｌｐとの結合点を示し、

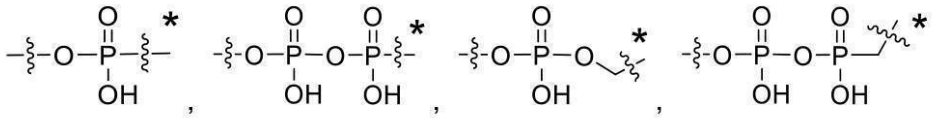
Ｒ２が親水性部分であり、

Ｌ２が、結合、メチレン、ネオペンチレン、またはＣ２～Ｃ３アルケニレンであり、

Ａが、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【０８０４】

【化２６２】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、およびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、

Ｌ３がスペーサー部分であり、

Ｄが、本明細書に定義され、ＮまたはＯを含む薬物部分であり、ここで、Ｄは、薬物部分のＡからＮまたはＯとの直接結合を介してＡに接続しており、

ｙが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である、

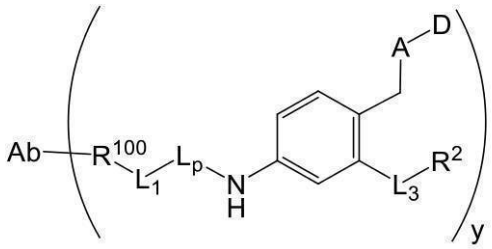
式（Ｅ’）または実施形態６０のイムノコンジュゲート。

【０８０５】

実施形態６２．式（Ｆ’）

【０８０６】

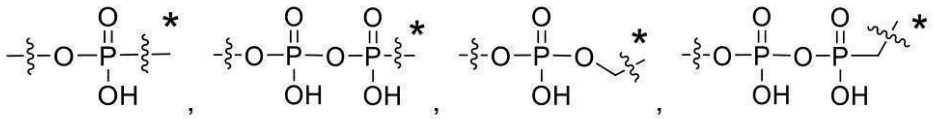
【化２６３】



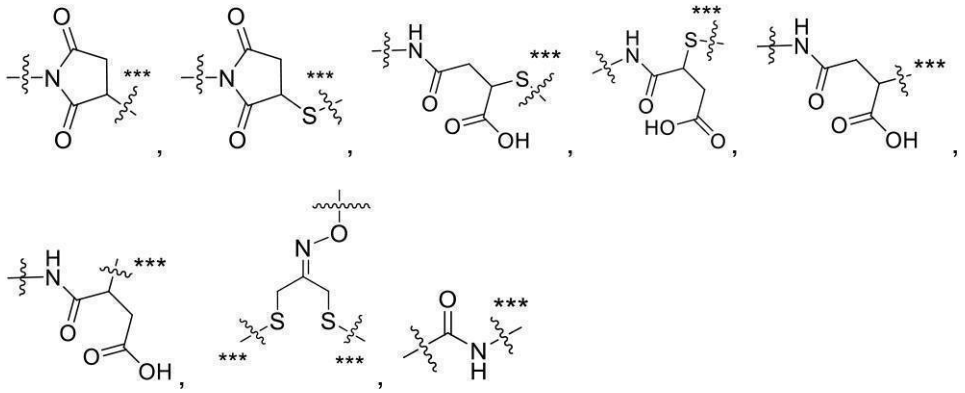
式(F')

（式中、

Ａｂは抗体またはその断片であり、
Ｒ１００は連結基であり、
Ｌ１は架橋スペーサーであり、
Ｌｐは２～４個のアミノ酸残基を含む二価ペプチドスペーサーであり、
Ｒ２は親水性部分であり、
Ａは、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、
【０８０７】
【化２６４】

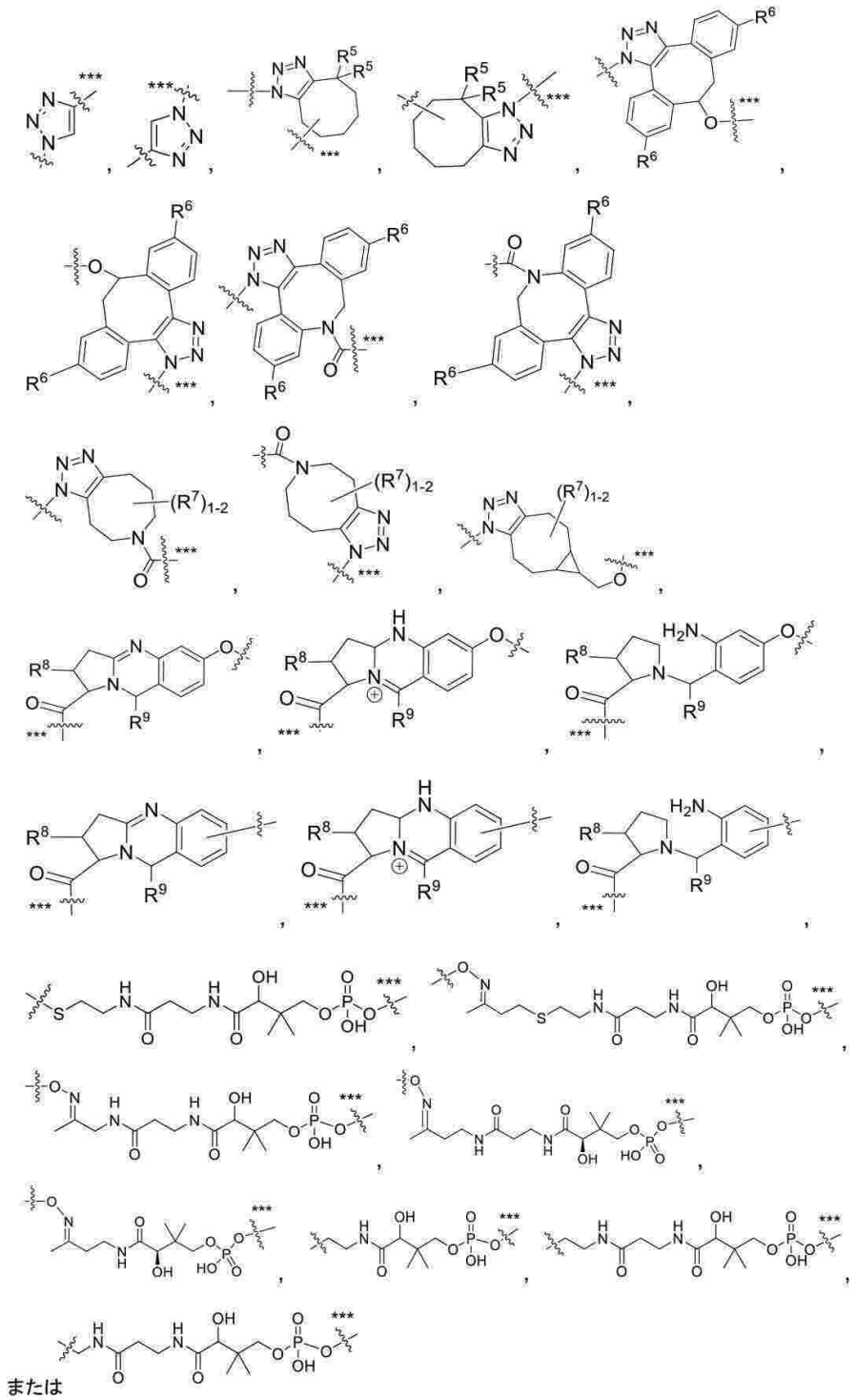


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｒａ）２Ｃ（Ｒａ）２Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、およびＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
Ｌ３はスペーサー部分であり、
Ｄは、本明細書に定義され、ＮまたはＯを含む薬物部分であり、ここで、Ｄは、薬物部分のＡからＮまたはＯとの直接結合を介してＡに接続しており、
ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である）
の構造を有する、式（Ｅ’）または実施形態６０もしくは６１に記載のイムノコンジュゲート。
【０８０８】
実施形態６３．
Ａｂが抗体またはその断片であり、
Ｒ１００が、
【０８０９】
【化２６５】



、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＮ＝＊＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２－＊＊＊、－Ｓ（＝Ｏ）２ＣＨ２ＣＨ２－＊＊＊、－（ＣＨ２）２Ｓ（＝Ｏ）２ＣＨ２ＣＨ２－＊＊＊、－ＮＨＳ（＝Ｏ）２ＣＨ２ＣＨ２－＊＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２－＊＊＊、－ＣＨ２ＮＨＣＨ２ＣＨ２－＊＊＊、－ＮＨＣＨ２ＣＨ２－＊＊＊、
【０８１０】

【化２６６】



または

であり、Ｒ１００の＊＊＊が、Ａｂとの結合点を示し、

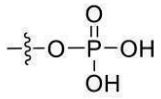
Ｌ１が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＯ（ＣＨ２）ｍ－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ２）ｍＳＳＣ（Ｒ３）２（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＲ３（ＣＨ２）ｍＮＲ３Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ２）ｍＣ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ２）ｍ－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＨ（ＣＨ２）ｍ－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＮＨ（ＣＨ２）ｎＣ（＝Ｏ）－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）

$_{m}X_{1}(CH_{2})_{m}-**$；
$*-C(=O)((CH_{2})_{m}O)_{t}(CH_{2})_{n}X_{1}(CH_{2})_{n}-**$；$*-C(=O)(CH_{2})_{m}NHC(=O)(CH_{2})_{n}-**$；
$*-C(=O)((CH_{2})_{m}O)_{t}(CH_{2})_{n}NHC(=O)(CH_{2})_{n}-**$；
$*-C(=O)(CH_{2})_{m}NHC(=O)(CH_{2})_{n}X_{1}(CH_{2})_{n}-**$；
$*-C(=O)((CH_{2})_{m}O)_{t}(CH_{2})_{n}NHC(=O)(CH_{2})_{n}X_{1}(CH_{2})_{n}-**$；
$*-C(=O)((CH_{2})_{m}O)_{t}(CH_{2})_{n}C(=O)NH(CH_{2})_{m}-**$；$*-C(=O)(CH_{2})_{m}C(R^{3})_{2}-**$または
$*-C(=O)(CH_{2})_{m}C(=O)NH(CH_{2})_{m}-**$であり、$L_{1}$の*は、Ｌｐとの結合点を示し、$L_{1}$の**が、$R^{100}$との結合点を示し、

$R^{2}$が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の

【０８１１】

【化２６７】



基で置換されたＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキルから選択される親水性部分であり、

各$R^{3}$が、Ｈおよび$C_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択され、

$R^{4}$が、２－ピリジルまたは４－ピリジルであり、

各$R^{5}$が、Ｈ、$C_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｆ、Ｃｌ、および－ＯＨから独立して選択され、

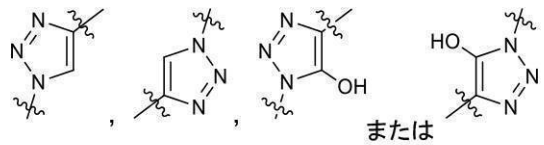
各$R^{6}$が、Ｈ、$C_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｆ、Ｃｌ、$-NH_{2}$、$-OCH_{3}$、$-OCH_{2}CH_{3}$、$-N(CH_{3})_{2}$、－ＣＮ、$-NO_{2}$、および－ＯＨから独立して選択され、

各$R^{7}$が、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、フルオロ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたベンジルオキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたベンジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたＣ$_{1}$～$_{4}$アルコキシ、および－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨで置換されたＣ$_{1}$～$_{4}$アルキルから独立して選択され、

$X_{1}$が、

【０８１２】

【化２６８】




であり、

各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、

各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、

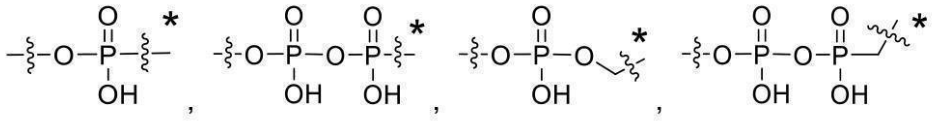
各ｔが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、

Ｌｐが、バリン、シトルリン、リシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、アラニン、ロイシン、トリプトファン、およびチロシンから選択されるアミノ酸残基を含む二価ペプチドスペーサーであり、

Ａが、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【０８１３】

【化２６９】

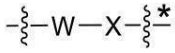


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、

Ｌ$_3$が、構造

【０８１４】

【化２７０】



を有するスペーサー部分であり、

ここで、

Ｗは、－ＣＨ$_2$Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒｂ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊または－ＮＨ－であり、ここで、各Ｒ$^b$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、

Ｘは、結合、トリアゾリル、または＊＊＊－ＣＨ$_2$－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、

Ｌ$_3$の＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、

Ｄが、本明細書に定義され、ＮまたはＯを含む薬物部分であり、ここで、Ｄは、薬物部分のＡからＮまたはＯとの直接結合を介してＡに接続しており、

ｙが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である、

式（Ｄ’）または実施形態６０から６２のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８１５】

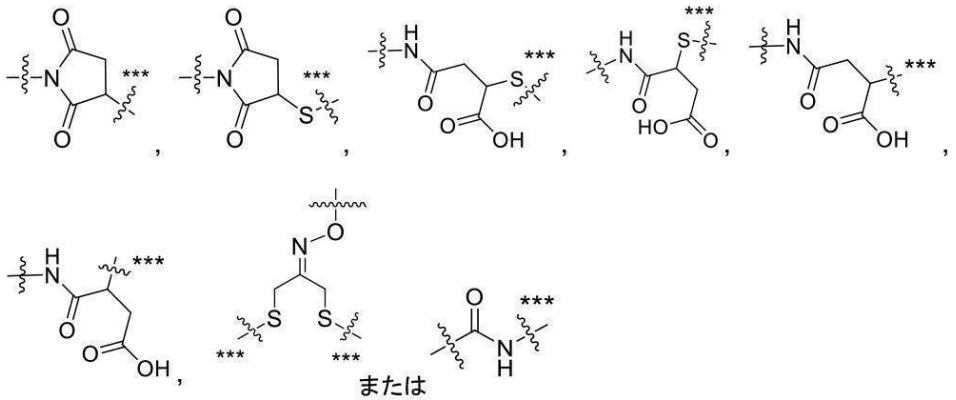
実施形態６４．

Ａｂが抗体またはその断片であり、

Ｒ$^{１００}$が、

【０８１６】

【化２７１】



であり、Ｒ１００の＊＊＊が、Ａｂとの結合点を示し、

Ｌ１が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＯ（ＣＨ２）ｍ－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－＊＊、または＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－であり、Ｌ１の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、Ｌ１の＊＊が、Ｒ１００との結合点を示し、

各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、

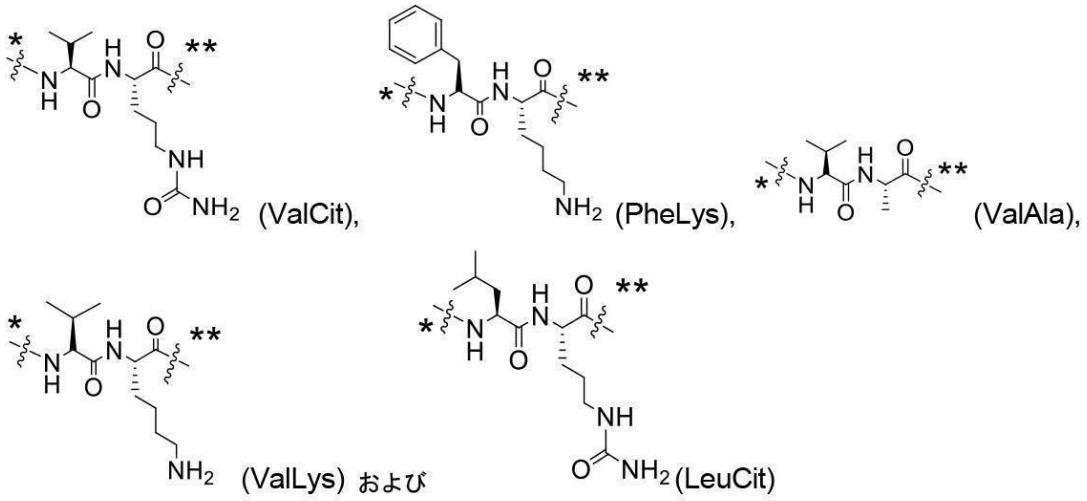
各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、

各ｔが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、

Ｌｐが、

【０８１７】

【化２７２】

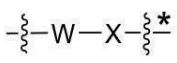


から選択される二価ペプチドスペーサーであり、Ｌｐの＊が、Ｌ１との結合点を示し、Ｌｐの＊＊が、Ｇの－ＮＨ－基との結合点を示し、

Ｌ３が、構造

【０８１８】

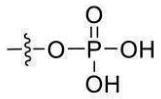
【化２７３】



を有するスペーサー部分であり、

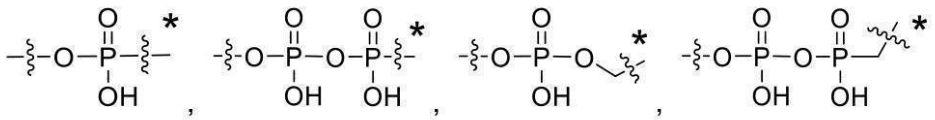
ここで、
Wは、－ＣＨ$_2$Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒｂ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、
－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、
－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊または
－ＮＨ－であり、ここで、各Ｒ$^b$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、
Ｘは、結合、トリアゾリル、または＊＊＊－ＣＨ$_2$－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、
Ｌ$_3$の＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、
Ｒ$^2$が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の

【０８１９】
【化２７４】



基で置換されたＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキルから選択される親水性部分であり、
Ａが、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【０８２０】
【化２７５】

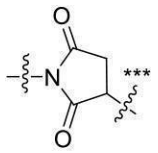


、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－＊であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、
Ｄが、本明細書に定義され、ＮまたはＯを含む薬物部分であり、ここで、Ｄは、薬物部分のＡからＮまたはＯとの直接結合を介してＡに接続しており、
ｙが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である、
式（Ｄ’）または実施形態６０から６３のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

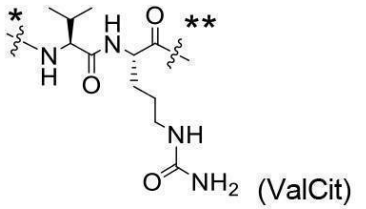
【０８２１】
実施形態６５．
Ａｂが抗体またはその断片であり、
Ｒ$^{100}$が、

【０８２２】

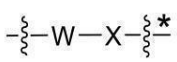
【化２７６】



であり、Ｒ１００の＊＊＊が、Ａｂとの結合点を示し、
Ｌ１が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍＯ（ＣＨ２）ｍ－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｍ－＊＊、または＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ２）ｍＯ）ｔ（ＣＨ２）ｎ－であり、Ｌ１の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、Ｌ１の＊＊が、Ｒ１００との結合点を示し、
各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、
各ｔが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、
Ｌｐが、
【０８２３】
【化２７７】




から選択される二価ペプチドスペーサーであり、Ｌｐの＊が、Ｌ１との結合点を示し、Ｌｐの＊＊が、Ｇの－ＮＨ－基との結合点を示し、
Ｌ３が、構造
【０８２４】
【化２７８】

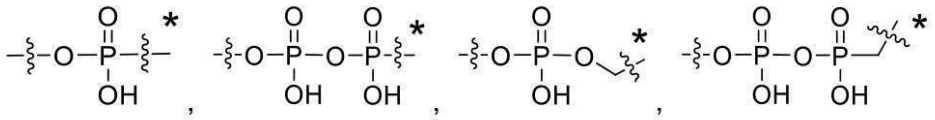


を有するスペーサー部分であり、
ここで、
Ｗは、－ＣＨ２Ｏ－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｒｂ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｘ－Ｒ２）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ２）－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｘ－Ｒ２）Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲｂ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ２ＮＲｂＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ２ＮＲｂＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ２ＮＲｂＣ（＝Ｏ）ＮＲｂ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－Ｓ（Ｏ）２ＮＨ－＊＊、－ＮＨＳ（Ｏ）２－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊または－ＮＨ－であり、ここで、各Ｒｂは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、またはＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、
Ｘは、結合、トリアゾリル、または＊＊＊－ＣＨ２－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ２との結合点を示し、
Ｌ３の＊は、Ｒ２との結合点を示し、

Ｒ$^{2}$が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－＊、

【０８２５】

【化２７９】



、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）－＊、もしくは－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$Ｃ（Ｒ$^{a}$）$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）－＊である、１～３個のＡで置換されたＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキルから選択される親水性部分であり、ここで、各Ｒ$^{a}$は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、およびＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立して選択され、Ａの＊は、Ｄとの結合点を示し、

Ｄが、本明細書に定義され、ＮまたはＯを含む薬物部分であり、ここで、Ｄは、薬物部分のＡからＮまたはＯとの直接結合を介してＡに接続しており、

ｙが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である、

式（Ｅ’）または実施形態６０から６４のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８２６】

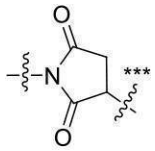
実施形態６６．

Ａｂが抗体またはその断片であり、

Ｒ$^{１００}$が、

【０８２７】

【化２８０】



であり、Ｒ$^{１００}$の＊＊＊が、Ａｂとの結合点を示し、

Ｌ$_{1}$が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{t}$（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－＊＊、または＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｏ）$_{t}$（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－であり、Ｌ$_{1}$の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、Ｌ$_{1}$の＊＊が、Ｒ$^{１００}$との結合点を示し、

各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、

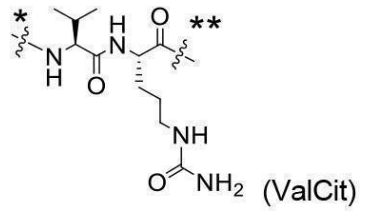
各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、

各ｔが、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、

Ｌｐが、

【０８２８】

【化２８１】

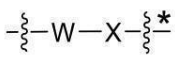



から選択される二価ペプチドスペーサーであり、Ｌｐの＊が、Ｌ１との結合点を示し、Ｌｐの＊＊が、Ｇの－ＮＨ－基との結合点を示し、

Ｌ３が、構造

【０８２９】

【化２８２】




を有するスペーサー部分であり、

ここで、

Ｗは、－ＣＨ２Ｏ－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｒｂ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＣＨ２Ｎ（Ｘ－Ｒ２）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ２）－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲｂ－＊＊、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ２ＮＲｂＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ２ＮＲｂＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、
－ＣＨ２ＮＲｂＣ（＝Ｏ）ＮＲｂ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊であり、ここで、各Ｒｂは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、またはＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、

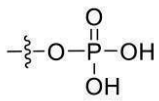
Ｘは、結合、トリアゾリル、または＊＊＊－ＣＨ２－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ２との結合点を示し、

Ｌ３の＊は、Ｒ２との結合点を示し、

Ｒ２が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の

【０８３０】

【化２８３】




基で置換されたＣ２～Ｃ６アルキルから選択される親水性部分であり、

Ａが、結合または－ＯＣ（＝Ｏ）＊であり、＊が、Ｄとの結合点を示し、

Ｄが、本明細書に定義され、ＮまたはＯを含む薬物部分であり、ここで、Ｄは、薬物部分のＡからＮまたはＯとの直接結合を介してＡに接続しており、

ｙが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である、

式（Ｅ’）または実施形態６０から６５のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８３１】

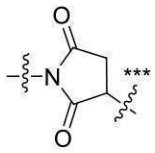
実施形態６７．

Ａｂが抗体またはその断片であり、

Ｒ$^{100}$が、

【０８３２】

【化２８４】



であり、Ｒ$^{100}$の＊＊＊が、Ａｂとの結合点を示し、

Ｌ$_1$が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊、または＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$－であり、Ｌ$_1$の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、Ｌ$_1$の＊＊が、Ｒ$^{100}$との結合点を示し、

各ｍが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、

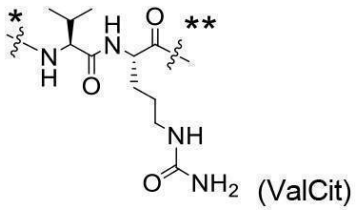
各ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、および１０から独立して選択され、

各ｔが、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択され、

Ｌｐが、

【０８３３】

【化２８５】

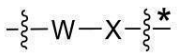



から選択される二価ペプチドスペーサーであり、Ｌｐの＊が、Ｌ$_1$との結合点を示し、Ｌｐの＊＊が、Ｇの－ＮＨ－基との結合点を示し、

Ｌ$_3$が、構造

【０８３４】

【化２８６】



を有するスペーサー部分であり、

ここで、

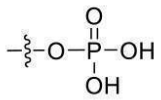
Ｗは、－ＣＨ$_2$Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ$^b$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、または－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－＊＊であり、ここで、各Ｒ$^b$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、

Ｘは、＊＊＊－ＣＨ$_2$－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、

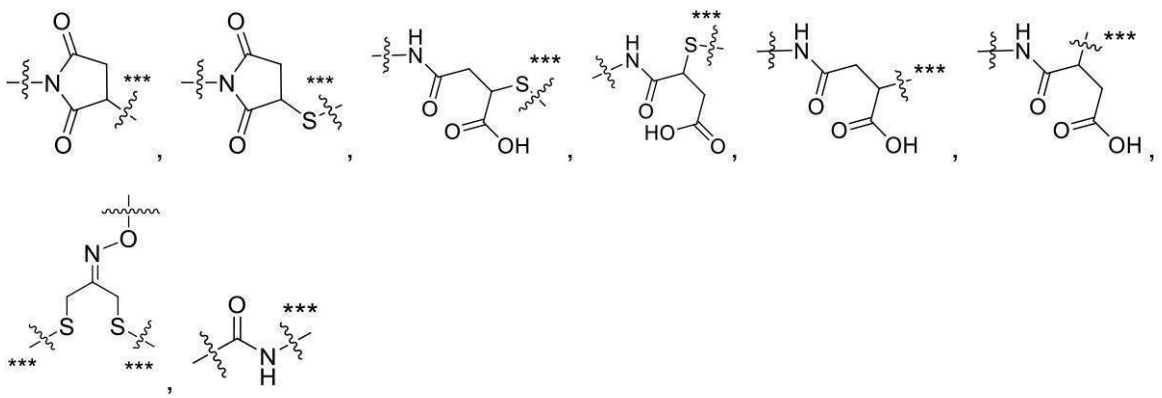
Ｌ$_3$の＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、

Ｒ$^2$が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の

【０８３５】
【化２８７】

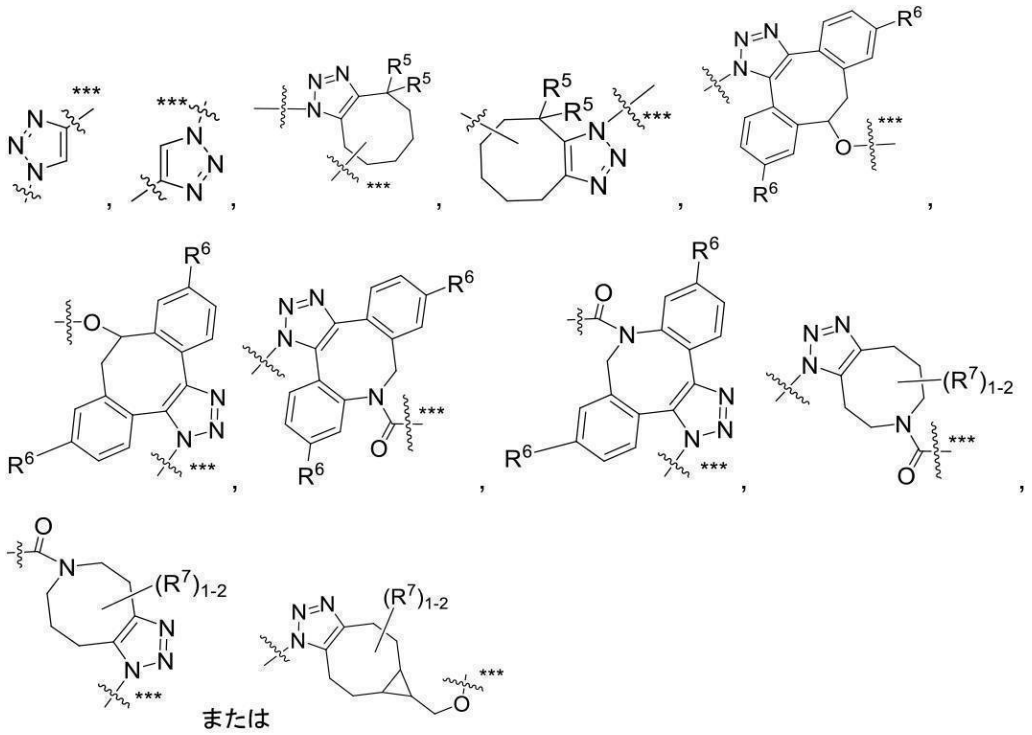


基で置換されたＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキルから選択される親水性部分であり、
Ａが、結合または－ＯＣ（＝Ｏ）＊であり、＊が、Ｄとの結合点を示し、
Ｄが、本明細書に定義され、ＮまたはＯを含む薬物部分であり、ここで、Ｄは、薬物部分のＡからＮまたはＯとの直接結合を介してＡに接続しており、
ｙが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である、
式（Ｅ’）または実施形態６０から６６のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。
【０８３６】
実施形態６８．
Ｒ$^{１００}$が、
【０８３７】
【化２８８】

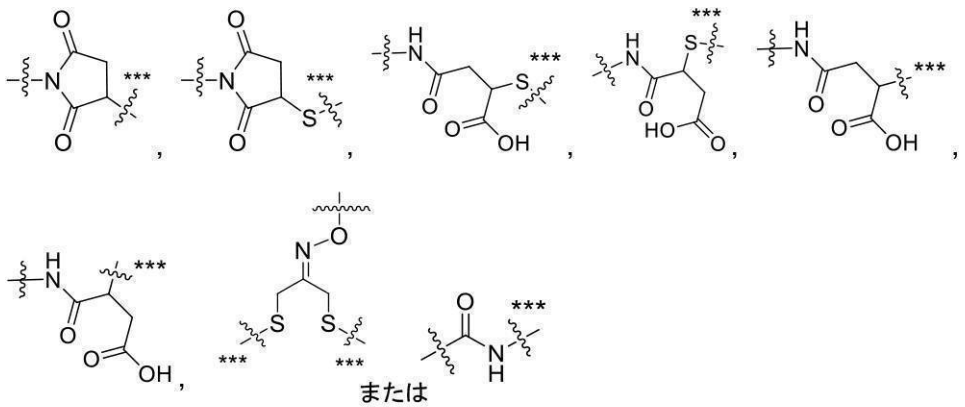


－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＮ＝＊＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$－＊＊＊、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－＊＊＊、－（ＣＨ$_2$）$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－＊＊＊、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－＊＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－＊＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－＊＊＊、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－＊＊＊、
【０８３８】

【化２８９】

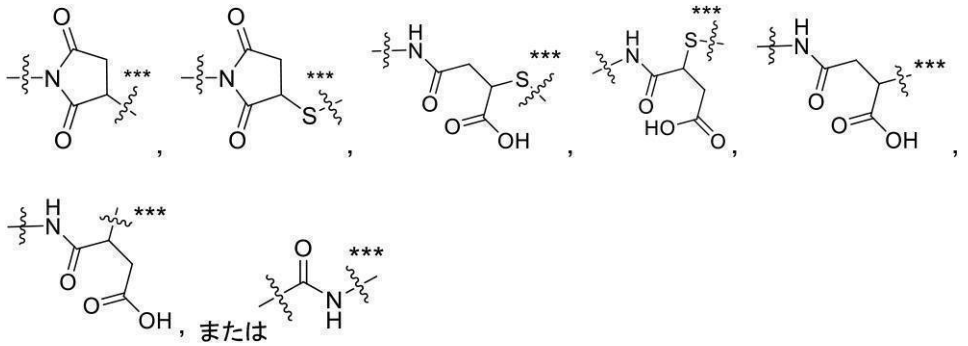


であり、Ｒ１００の＊＊＊が、Ａｂとの結合点を示す、
式（Ｅ’）または実施形態６０から６３のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。
【０８３９】
実施形態６９．
Ｒ１００が、
【０８４０】
【化２９０】

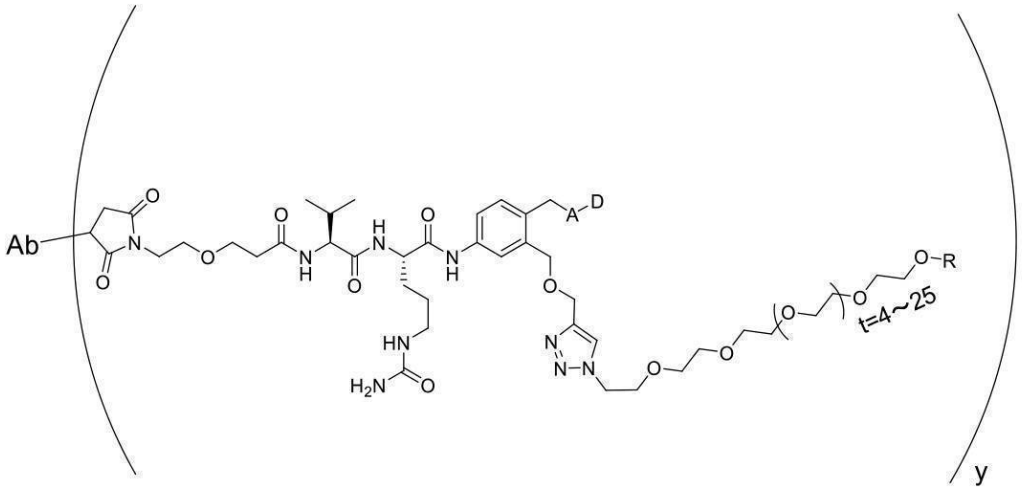


であり、Ｒ１００の＊＊＊が、Ａｂとの結合点を示す、
式（Ｅ’）または実施形態６０から６３のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。
【０８４１】
実施形態７０．
Ｒ１００が、
【０８４２】

【化２９１】

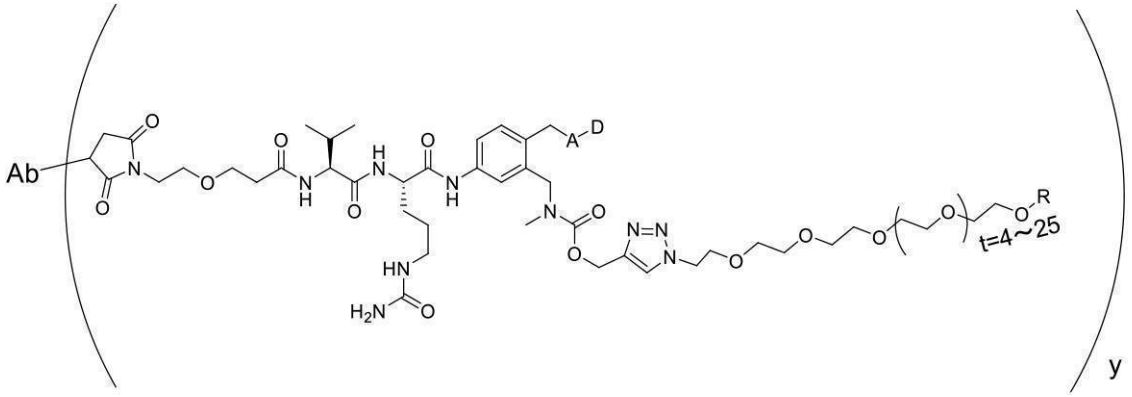


であり、Ｒ$^{１００}$の＊＊＊が、Ａｂとの結合点を示す、
式（Ｅ’）または実施形態６０から６３のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。
【０８４３】
実施形態７１．構造：
【０８４４】
【化２９２】



（式中、Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である）
を有する、式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。
【０８４５】
実施形態７２．構造：
【０８４６】

【化２９３】



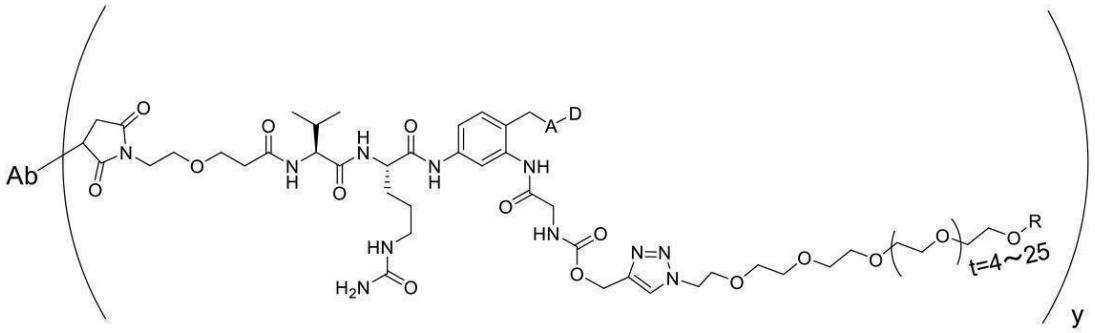

（式中、Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である）
を有する、式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８４７】

実施形態７３．構造：

【０８４８】

【化２９４】



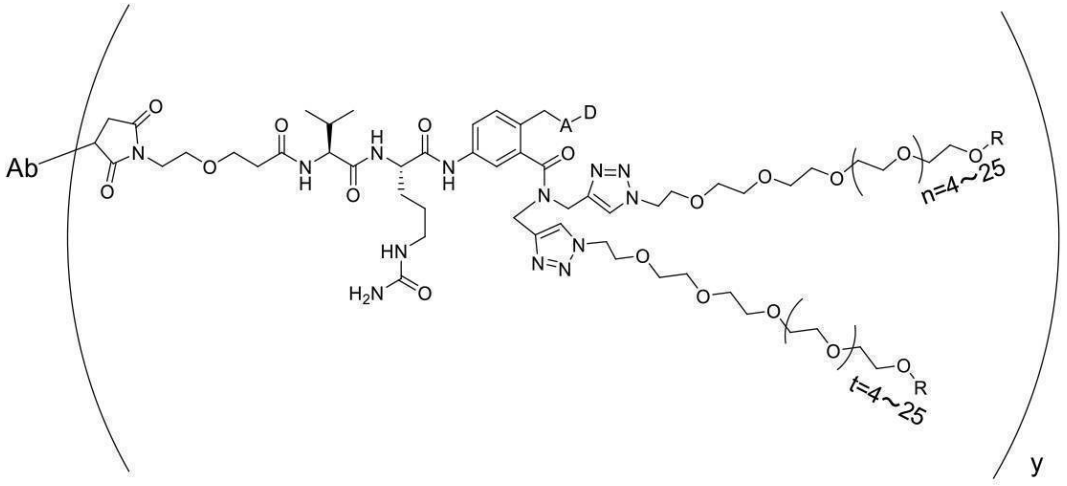

（式中、Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である）
を有する、式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８４９】

実施形態７４．構造：

【０８５０】

【化２９５】



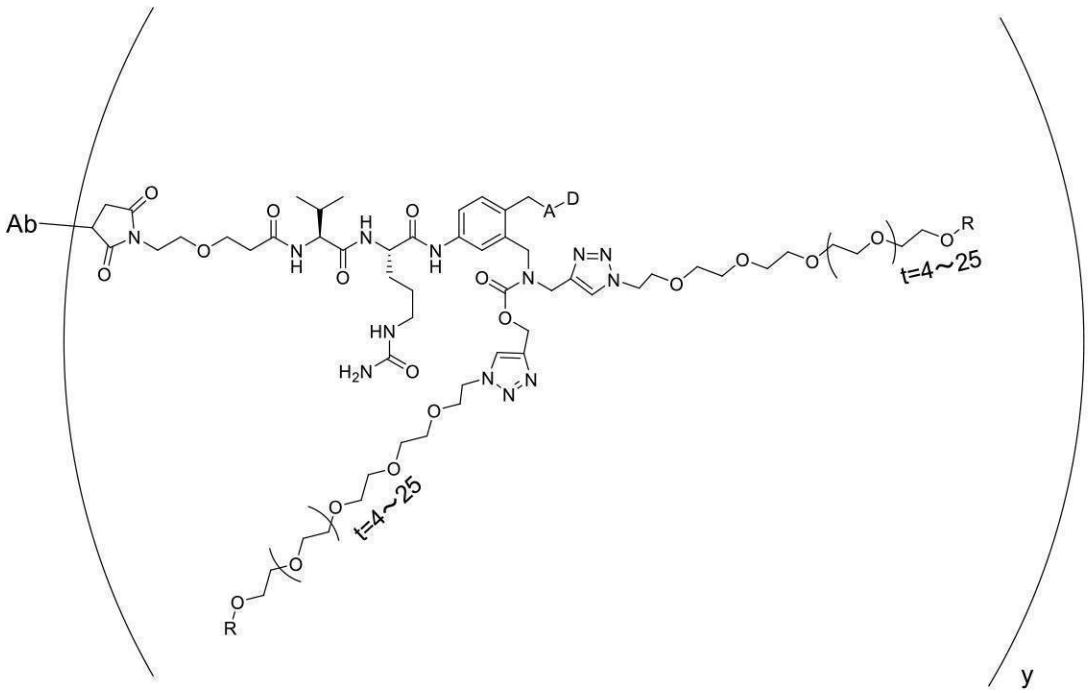

（式中、各Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨから独立して選択され、ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である）
を有する、式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８５１】

実施形態７５．構造：

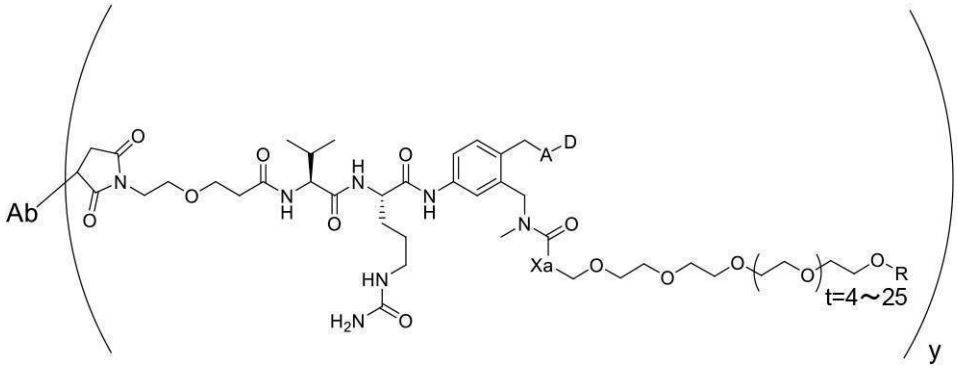
【０８５２】

【化２９６】

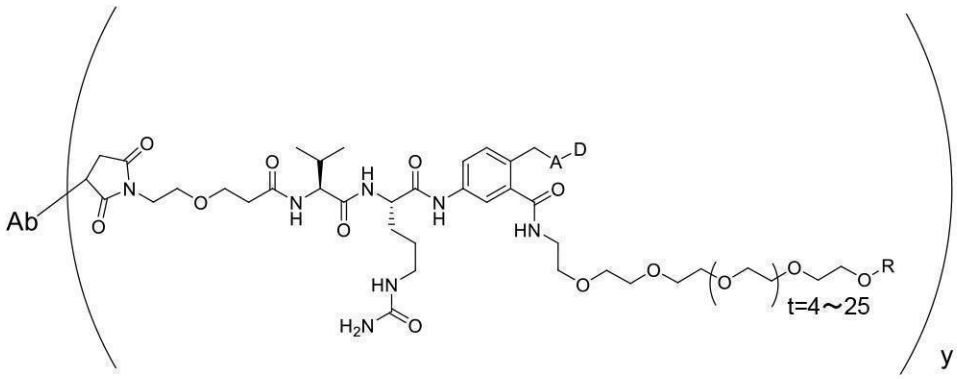



（式中、各Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨから独立して選択され、ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である）
を有する、式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８５３】
実施形態７６．構造：
【０８５４】
【化２９７】

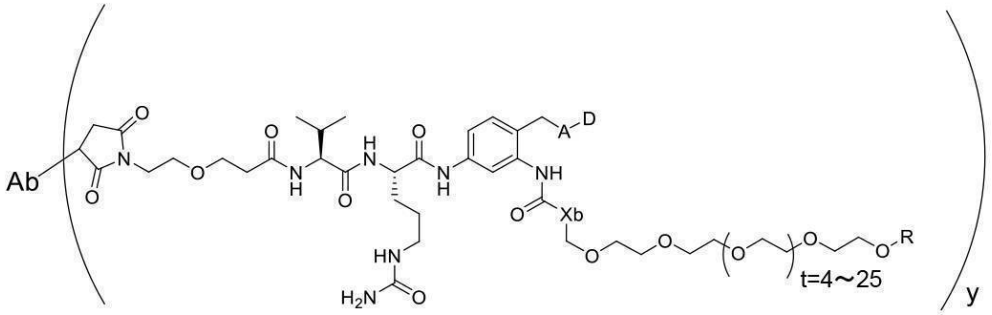



（式中、Ｘａは、－ＣＨ$_2$－、－ＯＣＨ$_2$－、－ＮＨＣＨ$_2$－、または－ＮＲＣＨ$_2$－であり、各Ｒは、独立して、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である）
を有する、式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。
【０８５５】
実施形態７７．構造：
【０８５６】
【化２９８】

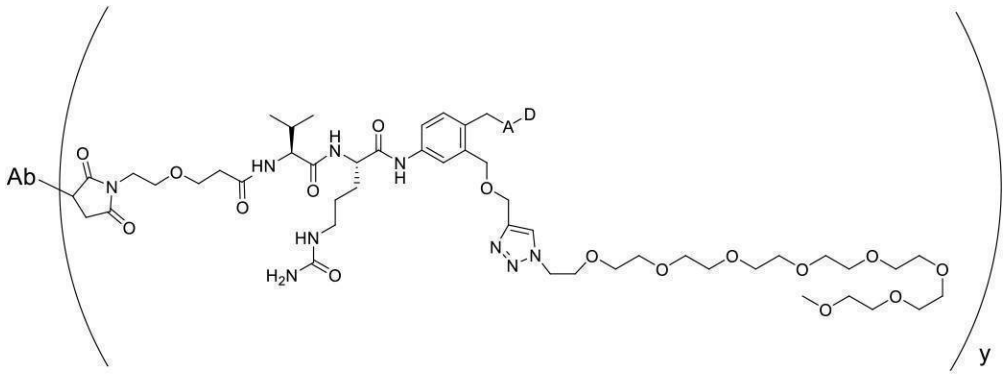



（式中、Ｒは、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である）
を有する、式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。
【０８５７】
実施形態７８．構造：
【０８５８】

【化２９９】

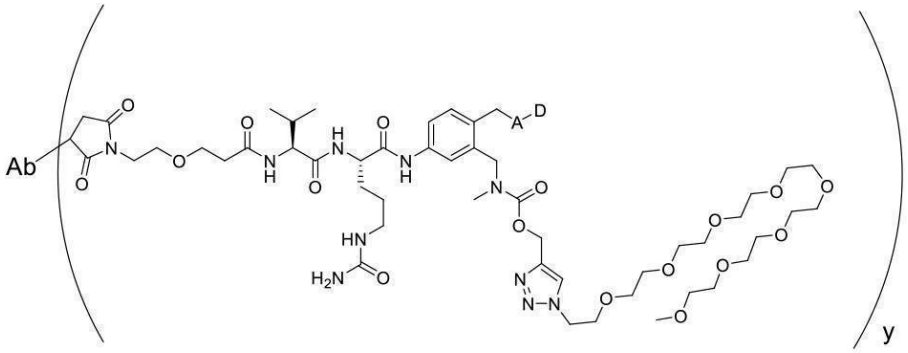



（式中、Ｘｂは、－ＣＨ$_2$－、－ＯＣＨ$_2$－、－ＮＨＣＨ$_2$－、または－ＮＲＣＨ$_2$－であり、各Ｒは、独立して、Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である）
を有する、式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。
【０８５９】
実施形態７９．構造：
【０８６０】
【化３００】




（式中、ｙが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である）
を有する、式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。
【０８６１】
実施形態８０．構造：
【０８６２】

【化３０１】



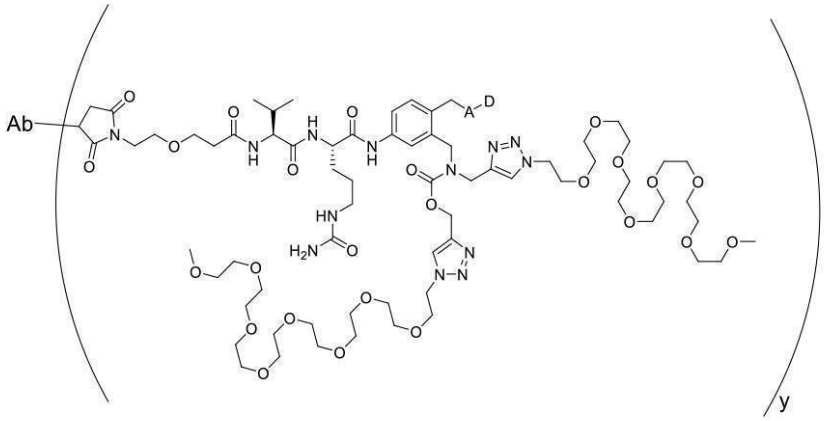
（式中、ｙが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である）
を有する、式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８６３】

実施形態８１．構造：

【０８６４】

【化３０２】



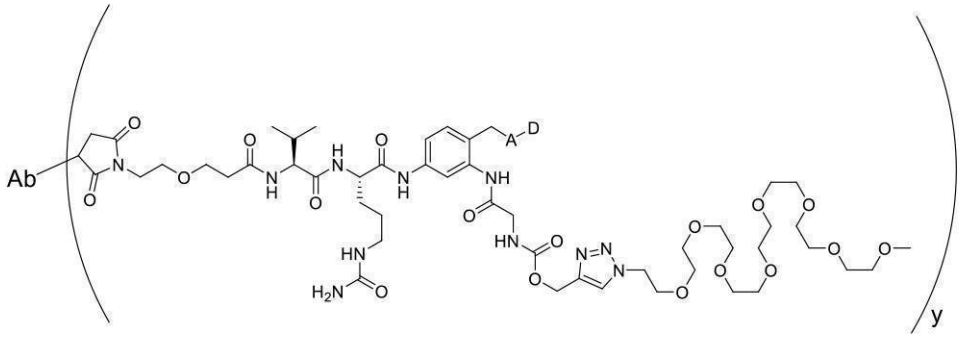
（式中、ｙが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である）
を有する、式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８６５】

実施形態８２．構造：

【０８６６】

【化３０３】



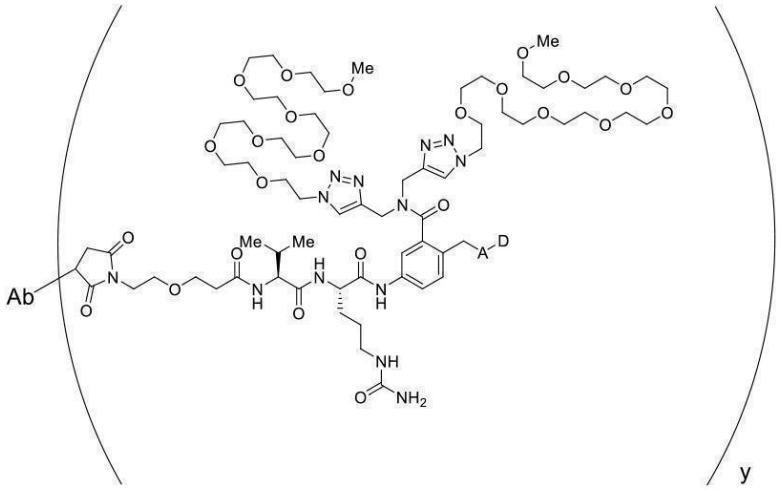
（式中、ｙが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である）
を有する、式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８６７】

実施形態８３．構造：

【０８６８】

【化３０４】



（式中、ｙが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である）
を有する、式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８６９】

本発明のリンカー－薬物基、リンカー、および抗体薬物コンジュゲートのある特定の態様および例は、以下の追加の列挙された実施形態のリストにおいて示される。各実施形態で特定される特徴が、本発明のさらなる実施形態を提供する他の特異的な特徴と組み合わせることができることは認識されよう。

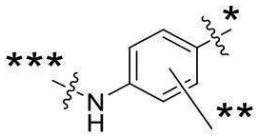
【０８７０】

実施形態８４．

Ｇが、

【０８７１】

【化３０５】



であり、Ｇの＊が、Ｌ$_2$との結合点を示し、Ｇの＊＊が、Ｌ$_3$との結合点を示し、Ｇの＊＊＊が、Ｌｐとの結合点を示す、
式（Ａ’）もしくは実施形態１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）または実施形態３２から３９のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）または実施形態６０もしくは６１に記載のイムノコンジュゲート。

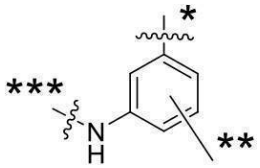
【０８７２】

実施形態８５．

Ｇが、

【０８７３】

【化３０６】



であり、Ｇの＊が、Ｌ$_2$との結合点を示し、Ｇの＊＊が、Ｌ$_3$との結合点を示し、Ｇの＊＊＊が、Ｌｐとの結合点を示す、
式（Ａ’）もしくは実施形態１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）または実施形態３２から３９のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）または実施形態６０もしくは６１に記載のイムノコンジュゲート。

【０８７４】

実施形態８６．

Ｌ$_1$が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＳＳＣ（Ｒ$^3$）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^3$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ$^3$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_1$（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$Ｘ$_1$（ＣＨ$_2$）$_n$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_n$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_n$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_n$Ｘ$_1$（ＣＨ$_2$）$_n$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_n$Ｘ$_1$（ＣＨ$_2$）$_n$－＊＊；
＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（Ｒ$^3$）$_2$－＊＊または
＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊であり、Ｌ$_1$の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、Ｌ$_1$の＊＊が、存在する場合、Ｒ$^1$との結合点を示す、またはＬ$_1$の＊＊が、存在する場合、Ｒ$^{100}$との結合点を示す、

式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）または実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８７５】

実施形態８７．

$L_1$が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$Ｏ（$CH_2$）$_m$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$ＮＨ（$CH_2$）$_m$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$ＮＨ（$CH_2$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_n$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_n$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$CH_2$）$_m$－＊＊；＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$Ｃ（$R^3$）$_2$－＊＊または＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$CH_2$）$_m$－＊＊であり、$L_1$の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、$L_1$の＊＊が、存在する場合、$R^1$との結合点を示す、または$L_1$の＊＊が、存在する場合、$R^{100}$との結合点を示す、

式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）または実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８７６】

実施形態８８．

$L_1$が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$Ｏ（$CH_2$）$_m$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$ＮＨ（$CH_2$）$_m$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$ＮＨ（$CH_2$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、または＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_n$－＊＊であり、$L_1$の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、$L_1$の＊＊が、存在する場合、$R^1$との結合点を示す、または$L_1$の＊＊が、存在する場合、$R^{100}$との結合点を示す、

式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）または実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８７７】

実施形態８９．

$L_1$が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$Ｏ（$CH_2$）$_m$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$－＊＊、＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$－＊＊、または＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$（$CH_2$）$_n$－＊＊であり、$L_1$の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、$L_1$の＊＊が、存在する場合、$R^1$との結合点を示す、または$L_1$の＊＊が、存在する場合、$R^{100}$との結合点を示す、

式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）または実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８７８】

実施形態９０．$L_1$が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$Ｏ（$CH_2$）$_m$－＊＊であり、$L_1$の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、$L_1$の＊＊が、存在する場合、$R^1$との結合点を示す、または$L_1$の＊＊が、存在する場合、$R^{100}$との結合点を示す、式（Ａ’）もしくは実施形態１か

ら１７のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）または実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８７９】

実施形態９１．Ｌ$_1$が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$－＊＊であり、Ｌ$_1$の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、Ｌ$_1$の＊＊が、存在する場合、Ｒ$^1$との結合点を示す、またはＬ$_1$の＊＊が、存在する場合、Ｒ$^{100}$との結合点を示す、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）または実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８８０】

実施形態９２．Ｌ$_1$が、＊－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－＊＊であり、Ｌ$_1$の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、Ｌ$_1$の＊＊が、存在する場合、Ｒ$^1$との結合点を示す、またはＬ$_1$の＊＊が、存在する場合、Ｒ$^{100}$との結合点を示す、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）または実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８８１】

実施形態９３．Ｌ$_1$が、＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ）$_t$（ＣＨ$_2$）$_n$－＊＊であり、Ｌ$_1$の＊が、Ｌｐとの結合点を示し、Ｌ$_1$の＊＊が、存在する場合、Ｒ$^1$との結合点を示す、またはＬ$_1$の＊＊が、存在する場合、Ｒ$^{100}$との結合点を示す、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）または実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）または実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０８８２】

実施形態９４．Ｌｐが、酵素により切断可能な二価ペプチドスペーサーである、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から９３のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０８８３】

実施形態９５．Ｌｐが、グリシン、バリン、シトルリン、リシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、アラニン、ロイシン、トリプトファン、およびチロシンから選択されるアミノ酸残基を含む二価ペプチドスペーサーである、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から９４のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０８８４】

実施形態９６．Ｌｐが、２～４個のアミノ酸残基を含む二価ペプチドスペーサーである、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から９５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０８８５】

実施形態９７．Ｌｐが、各々がグリシン、バリン、シトルリン、リシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、アラニン、ロイシン、トリプ

トファン、およびチロシンから独立して選択される２～４個のアミノ酸残基を含む二価ペプチドスペーサーである、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から９６のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

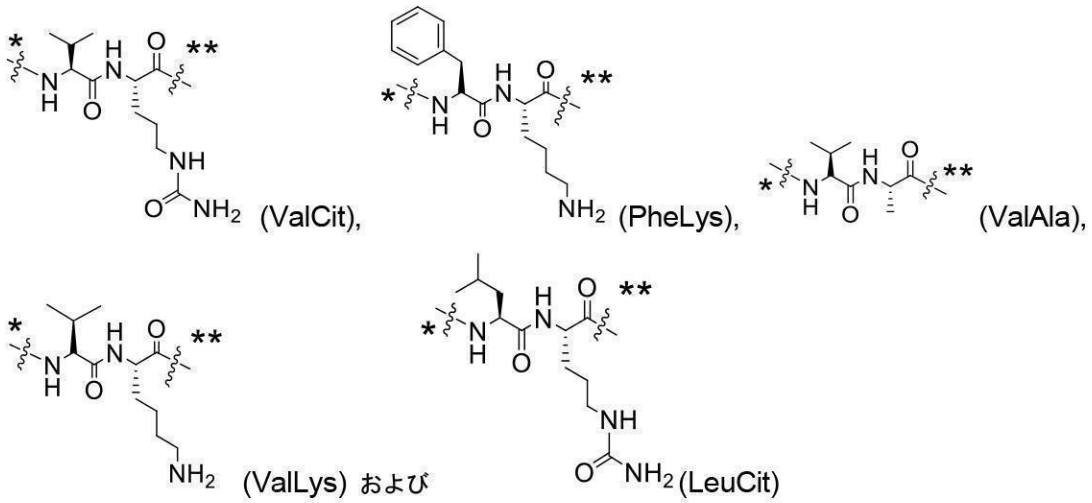
【０８８６】

実施形態９８．

Ｌｐが、

【０８８７】

【化３０７】




から選択される二価ペプチドスペーサーであり、Ｌｐの＊が、Ｌ$_1$との結合点を示し、Ｌｐの＊＊が、式（Ｂ’）の－ＮＨ－基との結合点を示す、またはＬｐの＊＊が、式（Ａ’）のＧとの結合点を示す、

式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から９７のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

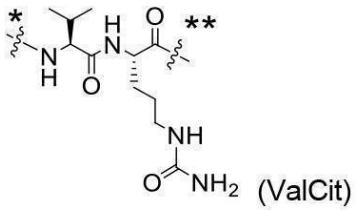
【０８８８】

実施形態９９．

Ｌｐが、

【０８８９】

【化３０８】




であり、Ｌｐの＊が、Ｌ$_1$との結合点を示し、Ｌｐの＊＊が、式（Ｂ’）の－ＮＨ－基との結合点を示す、またはＬｐの＊＊が、式（Ａ’）のＧとの結合点を示す、

式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学

的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から９８のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

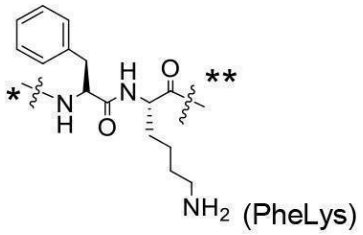
【０８９０】

実施形態１００．

Ｌｐが、

【０８９１】

【化３０９】



(PheLys)

であり、Ｌｐの＊が、Ｌ$_1$との結合点を示し、Ｌｐの＊＊が、式（Ｂ’）の－ＮＨ－基との結合点を示す、またはＬｐの＊＊が、式（Ａ’）のＧとの結合点を示す、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から９８のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

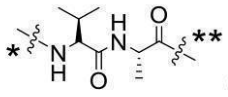
【０８９２】

実施形態１０１．

Ｌｐが、

【０８９３】

【化３１０】



(ValAla)

であり、Ｌｐの＊が、Ｌ$_1$との結合点を示し、Ｌｐの＊＊が、式（Ｂ’）の－ＮＨ－基との結合点を示す、またはＬｐの＊＊が、式（Ａ’）のＧとの結合点を示す、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から９８のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

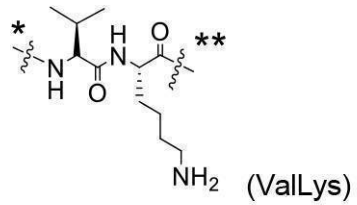
【０８９４】

実施形態１０２．

Ｌｐが、

【０８９５】

【化３１１】



(ValLys)

であり、Ｌｐの＊が、Ｌ$_1$との結合点を示し、Ｌｐの＊＊が、式（Ｂ’）の－ＮＨ－基との結合点を示す、またはＬｐの＊＊が、式（Ａ’）のＧとの結合点を示す、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から９８のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

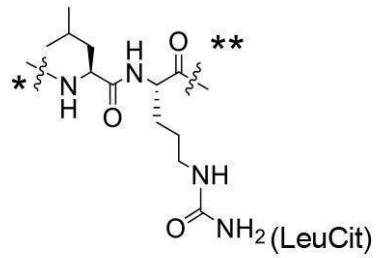
【０８９６】

実施形態１０３．

Ｌｐが、

【０８９７】

【化３１２】



(LeuCit)

であり、Ｌｐの＊が、Ｌ$_1$との結合点を示し、Ｌｐの＊＊が、式（Ｂ’）の－ＮＨ－基との結合点を示す、またはＬｐの＊＊が、式（Ａ’）のＧとの結合点を示す、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から９８のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０８９８】

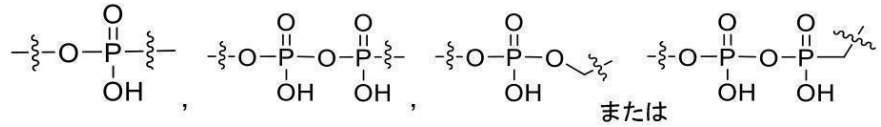
実施形態１０４．Ｌ$_2$が、結合、メチレン、またはＣ$_2$～Ｃ$_3$アルケニレンである、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１０３のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０８９９】

実施形態１０５．Ｌ$_2$が、結合、またはメチレンである、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１０４のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

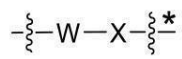
【０９００】
実施形態１０６．$L_2$が、結合である、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１０５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。
【０９０１】
実施形態１０７．$L_2$が、メチレンである、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１０５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。
【０９０２】
実施形態１０８．
Ａが、結合、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$CH_3$）$CH_2CH_2N$（$CH_3$）Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$CH_3$）Ｃ（$R^a$）$_2$Ｃ（$R^a$）$_2$Ｎ（$CH_3$）Ｃ（＝Ｏ）－であり、ここで、各$R^a$は、Ｈ、$C_1$～$C_6$アルキル、または$C_3$～$C_8$シクロアルキルから独立して選択される、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から３０のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から８３のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１０７のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。
【０９０３】
実施形態１０９．Ａが、結合または－ＯＣ（＝Ｏ）である、式（Ａ’）もしくは実施形態１から３０のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から８３のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１０７のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。
【０９０４】
実施形態１１０．Ａが、結合である、式（Ａ’）もしくは実施形態１から３０のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から８３のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１０９のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。
【０９０５】
実施形態１１１．Ａが、－ＯＣ（＝Ｏ）である、式（Ａ’）もしくは実施形態１から３０のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から８３のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１０９のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。
【０９０６】
実施形態１１２．
Ａが、
【０９０７】

【化３１３】



または

である、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から３０のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から８３のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１０７のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。
【０９０８】
実施形態１１３．
Ａが、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｃ（Ｒ$^a$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）－であり、ここで、各Ｒ$^a$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択される、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から３０のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から８３のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１０７のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。
【０９０９】
実施形態１１４．
Ｌ$_3$が、構造
【０９１０】
【化３１４】



を有するスペーサー部分であり、
ここで、
Ｗは、－ＣＨ$_2$Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ$^b$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、
－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ$^b$）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、
－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、
－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、
－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－＊＊、
－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊または－ＮＨ－であり、ここで、各Ｒ$^b$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、
Ｘは、結合、トリアゾリル、または＊＊＊－ＣＨ$_2$－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、
Ｌ$_3$の＊が、Ｒ$^2$との結合点を示す、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学

的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１１３のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

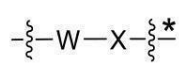
【０９１１】

実施形態１１５．

Ｌ$_3$が、構造

【０９１２】

【化３１５】



を有するスペーサー部分であり、

ここで、

Ｗは、－ＣＨ$_2$Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ$^b$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、
－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、
－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、
－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、
－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－＊＊、
－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊または－ＮＨ－であり、ここで、各Ｒ$^b$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、

Ｘは、結合であり、

Ｌ$_3$の＊が、Ｒ$^2$との結合点を示す、

式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１１４のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

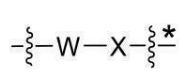
【０９１３】

実施形態１１６．

Ｌ$_3$が、構造

【０９１４】

【化３１６】



を有するスペーサー部分であり、

ここで、

Ｗは、－ＣＨ$_2$Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ$^b$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、
－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、
－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^b$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_2$ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_2$

ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{b}$－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、
－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$－＊＊、
－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊またはＮＨ－であり、ここで、各Ｒ$^{b}$は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、またはＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、
Ｘは、トリアゾリルであり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ$^{2}$との結合点を示し、
Ｌ$_{3}$の＊が、Ｒ$^{2}$との結合点を示す、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１１５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

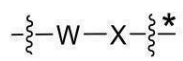
【０９１５】

実施形態１１７．

Ｌ$_{3}$が、構造

【０９１６】

【化３１７】



を有するスペーサー部分であり、
ここで、
Ｗは、－ＣＨ$_{2}$Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{b}$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、
－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^{2}$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、
－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^{2}$）－＊＊、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^{2}$）Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{b}$－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、
－ＣＨ$_{2}$ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）－＊＊、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{b}$－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－＊＊、
－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－＊＊、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＨ－＊＊、－ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$－＊＊、
－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊またはＮＨ－であり、ここで、各Ｒ$^{b}$は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、またはＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、
Ｘは、＊＊＊－ＣＨ$_{2}$－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ$^{2}$との結合点を示し、
Ｌ$_{3}$の＊が、Ｒ$^{2}$との結合点を示す、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１１５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

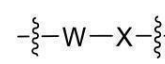
【０９１７】

実施形態１１８．

Ｌ$_{3}$が、構造

【０９１８】

【化３１８】



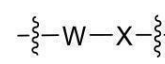
を有するスペーサー部分であり、
ここで、
Ｗは、－ＣＨ$_2$Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ$^b$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－＊＊であり、ここで、各Ｒ$^b$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、
Ｘは、結合、トリアゾリル、または＊＊＊－ＣＨ$_2$－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、Ｒ$^2$との結合点を示し、
Ｌ$_3$の＊が、Ｒ$^2$との結合点を示す、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１１５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９１９】

実施形態１１９．
Ｌ$_3$が、構造

【０９２０】

【化３１９】



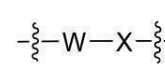
を有するスペーサー部分であり、
ここで、
Ｗは、－ＣＨ$_2$Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ$^b$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－Ｒ$^2$）－＊＊であり、ここで、各Ｒ$^b$は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、
Ｘは、結合であり、
Ｌ$_3$の＊が、Ｒ$^2$との結合点を示す、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１１５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９２１】

実施形態１２０．
Ｌ$_3$が、構造

【０９２２】

【化３２０】



を有するスペーサー部分であり、
ここで、
Ｗは、－ＣＨ$_2$Ｏ－＊＊、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ$^b$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ

$H_2NHC$（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－$CH_2N$（Ｘ－$R^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－$R^2$）－＊＊であり、ここで、各$R^b$は、Ｈ、$C_1$～$C_6$アルキル、または$C_3$～$C_8$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、

Ｘは、トリアゾリルであり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、$R^2$との結合点を示し、

$L_3$の＊が、$R^2$との結合点を示す、

式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１１５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

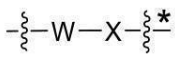
【０９２３】

実施形態１２１．

$L_3$が、構造

【０９２４】

【化３２１】



を有するスペーサー部分であり、

ここで、

Ｗは、－$CH_2O$－＊＊、－$CH_2N$（$R^b$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－ＮＨＣ（＝Ｏ）$CH_2NHC$（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－$CH_2N$（Ｘ－$R^2$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－＊＊、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｘ－$R^2$）－＊＊であり、ここで、各$R^b$は、Ｈ、$C_1$～$C_6$アルキル、または$C_3$～$C_8$シクロアルキルから独立して選択され、ここで、Ｗの＊＊は、Ｘとの結合点を示し、

Ｘは、＊＊＊－$CH_2$－トリアゾリル－＊であり、ここで、Ｘの＊＊＊は、Ｗとの結合点を示し、Ｘの＊は、$R^2$との結合点を示し、

$L_3$の＊が、$R^2$との結合点を示す、

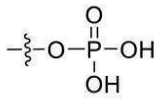
式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１１５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９２５】

実施形態１２２．$R^2$が、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、糖、オリゴ糖、ポリペプチド、または１～３個の

【０９２６】

【化３２２】



基で置換された$C_2$～$C_6$アルキルから選択される親水性部分である、化合物またはその薬学式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１２１のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９２７】

実施形態１２３．$R^2$が、糖である、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１２２のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９２８】

実施形態１２４．$R^2$が、オリゴ糖である、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１２２のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９２９】

実施形態１２５．$R^2$が、ポリペプチドである、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１２２のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９３０】

実施形態１２６．$R^2$が、ポリアルキレングリコールである、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１２２のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９３１】

実施形態１２７．$R^2$が、構造－（Ｏ（$CH_2$）$_m$）$_t$Ｒ’を有するポリアルキレングリコールであり、Ｒ’が、ＯＨ、$OCH_3$、または$OCH_2CH_2C$（＝Ｏ）ＯＨであり、ｍが、１～１０であり、ｔが、４～４０である、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１２２のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９３２】

実施形態１２８．$R^2$が、構造－（（$CH_2$）$_m$Ｏ）$_t$Ｒ’’－を有するポリアルキレングリコールであり、Ｒ’’が、Ｈ、$CH_3$、または$CH_2CH_2C$（＝Ｏ）ＯＨであり、ｍが、１～１０であり、ｔが、４～４０である、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１２２のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９３３】

実施形態１２９．$R^2$が、ポリエチレングリコールである、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態

８４から１２２のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９３４】

実施形態１３０．$R^2$が、構造－（$OCH_2CH_2$）$_t$Ｒ’を有するポリエチレングリコールであり、Ｒ’が、ＯＨ、$OCH_3$、または$OCH_2CH_2C$（＝Ｏ）ＯＨであり、ｔが、４～４０である、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１２２のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９３５】

実施形態１３１．$R^2$が、構造－（$CH_2CH_2O$）$_t$Ｒ’’－を有するポリエチレングリコールであり、Ｒ’’が、Ｈ、$C_3H_4$ または$CH_2CH_2C$（＝Ｏ）ＯＨであり、ｔが、４～４０である、式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１２２のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

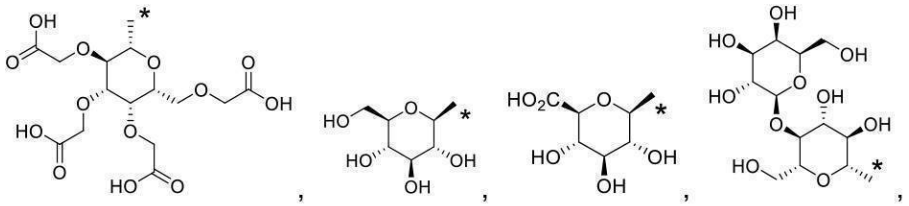
【０９３６】

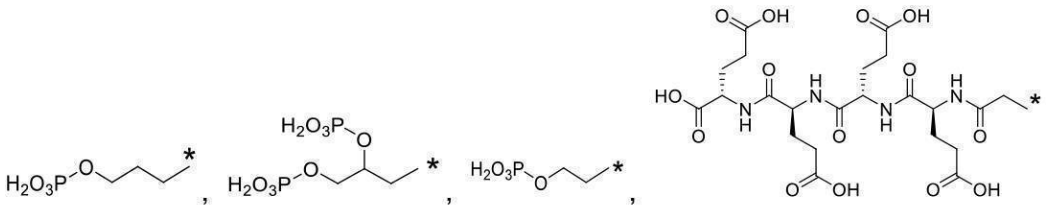
実施形態１３２．

$R^2$が、

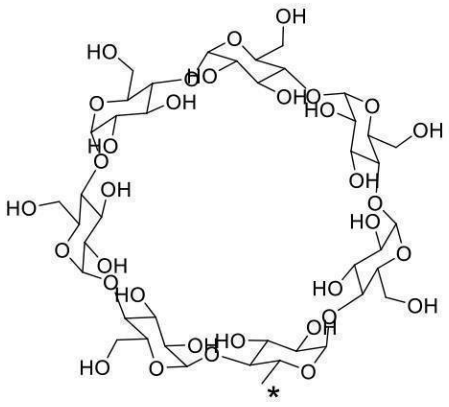
【０９３７】

【化３２３】





または



であり、$R^2$の＊が、ＸまたはＬ$_3$との結合点を示す、

式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学

的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１２２のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

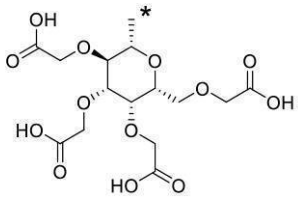
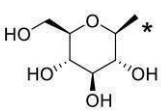
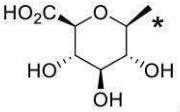
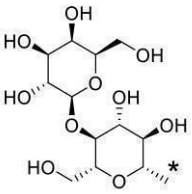
【０９３８】

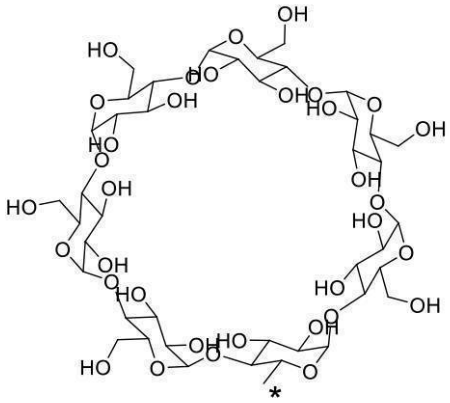
実施形態１３３．

Ｒ$^{2}$が、

【０９３９】

【化３２４】


,

,

,

または



であり、Ｒ$^{2}$の＊が、ＸまたはＬ$_{3}$との結合点を示す、

式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１２２のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

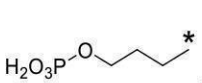
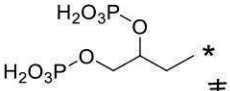
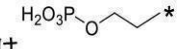
【０９４０】

実施形態１３４．

Ｒ$^{2}$が、

【０９４１】

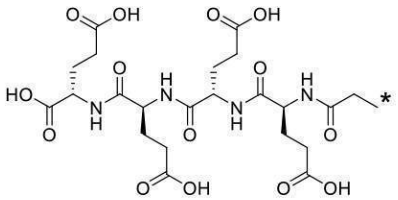
【化３２５】


,

または


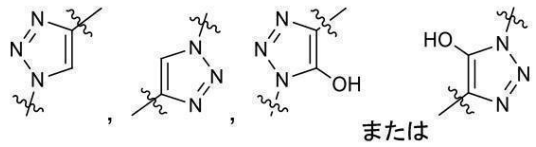
であり、Ｒ$^{2}$の＊が、ＸまたはＬ$_{3}$との結合点を示す、

式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１２２のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

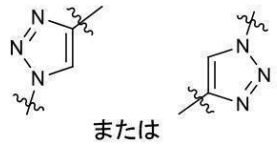
【０９４２】
実施形態１３５．
　Ｒ$^{2}$が、
【０９４３】
【化３２６】



であり、Ｒ$^{2}$の＊が、ＸまたはＬ$_{3}$との結合点を示す、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１２２のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。
【０９４４】
実施形態１３６．
　Ｘ$_{1}$が、
【０９４５】
【化３２７】



である、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１３５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。
【０９４６】
実施形態１３７．
　Ｘ$_{1}$が、
【０９４７】
【化３２８】



である、
式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコン

ジュゲート、または実施形態８４から１３５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９４８】

実施形態１３８．

各ｍが、１、２、３、４、および５から独立して選択される、

式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１３７のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９４９】

実施形態１３９．

各ｍが、１、２、および３から独立して選択される、

式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１３７のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９５０】

実施形態１４０．

各ｎが、１、２、３、４、および５から独立して選択される、

式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１３９のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９５１】

実施形態１４１．

各ｎが、１、２、３、４、および５から独立して選択される、

式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１３９のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９５２】

実施形態１４２．

各ｔが、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、および３０から独立して選択される、

式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１４１のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９５３】

実施形態１４３．

各ｔが、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、または２５から独立して選択される、

式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリン

カー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１４１のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９５４】

実施形態１４４．

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

式（Ａ’）もしくは実施形態１から１７のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｃ’）もしくは実施形態３２から４６のいずれか一項に記載のリンカー、および式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１４１のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、リンカー、およびイムノコンジュゲート。

【０９５５】

実施形態１４５．ｙが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、または１４である、式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項、または実施形態８４から１４４のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０９５６】

実施形態１４６．ｙが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２である、式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項、または実施形態８４から１４４のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０９５７】

実施形態１４７．ｙが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である、式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項、または実施形態８４から１４４のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０９５８】

実施形態１４８．ｙが、１、２、３、４、５、６、７、または８である、式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項、または実施形態８４から１４４のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０９５９】

実施形態１４９．ｙが、１、２、３、４、５、または６である、式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項、または実施形態８４から１４４のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０９６０】

実施形態１５０．ｙが、１、２、３、または４である、式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項、または実施形態８４から１４４のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０９６１】

実施形態１５１．ｙが、１または２である、式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項、または実施形態８４から１４４のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０９６２】

実施形態１５２．ｙが、２である、式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項、または実施形態８４から１４４のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０９６３】

実施形態１５３．ｙが、４である、式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項、または実施形態８４から１４４のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０９６４】

実施形態１５４．ｙが、６である、式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項、または実施形態８４から１４４のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０９６５】

実施形態１５５．ｙが、８である、式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項、または実施形態８４から１４４のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【０９６６】

実施形態１５６．Ｄが、イムノコンジュゲートから放出される場合、ＭＣｌ－１阻害剤である、式（Ａ’）もしくは実施形態１から３０のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、式（Ｅ’）もしくは実施形態６０から７０のいずれか一項に記載のイムノコンジュゲート、または実施形態８４から１５５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、およびイムノコンジュゲート。

【０９６７】

他のリンカー基

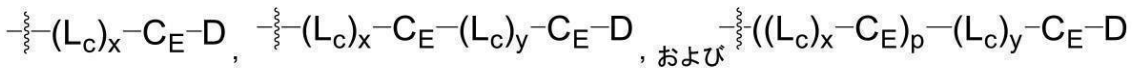
本明細書に開示のＭＣｌ－１阻害剤のＡＤＣまたはイムノコンジュゲートの調製に適しているリンカー基の他の例には、そのそれぞれの内容全体が参照により組み込まれる国際公開第２０１８２００８１２号パンフレット、国際公開第２０１７２１４４５６号パンフレット、国際公開第２０１７２１４４５８号パンフレット、国際公開第２０１７２１４４６２号パンフレット、国際公開第２０１７２１４２３３号パンフレット、国際公開第２０１７２１４２８２号パンフレット、国際公開第２０１７２１４３０１号パンフレット、国際公開第２０１７２１４３２２号パンフレット、国際公開第２０１７２１４３３５号パンフレット、国際公開第２０１７２１４３３９号パンフレット、国際公開第２０１６０９４５０９号パンフレット、国際公開第２０１６０９４５１７号パンフレットおよび国際公開第２０１６０９４５０５号パンフレットなどの国際出願公開に開示されているものが含まれる。

【０９６８】

例えば、本明細書に開示のＭＣｌ－１阻害剤のイムノコンジュゲートは、

【０９６９】

【化３２９】



（式中、

Ｌｃはリンカー成分であり、各Ｌｃは、本明細書に開示されるようなリンカー成分から独立して選択され、

ｘは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９および２０から選択される整数であり、

ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９および２０から選択される整数であり、

ｐは、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０から選択される整数であり、

Ｄは、本明細書に開示のＭＣｌ－１阻害剤であり、

各切断要素（$C_E$）は、自壊性スペーサー、および酸誘導切断、ペプチダーゼ誘導切断、エステラーゼ誘導切断、グリコシダーゼ誘導切断、ホスホジエステラーゼ誘導切断、ホスファターゼ誘導切断、プロテアーゼ誘導切断、リパーゼ誘導切断またはジスルフィド結合切断から選択される切断を受けやすい基から独立して選択される）

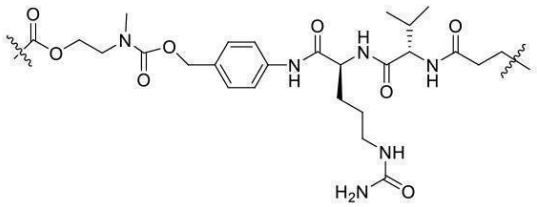
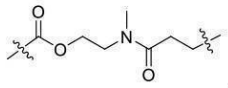
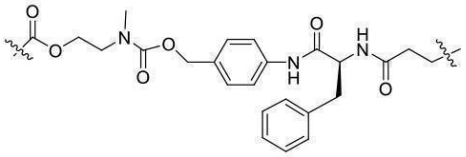
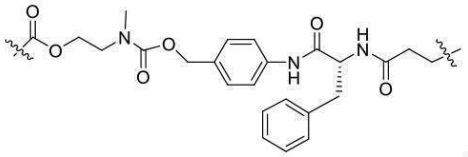
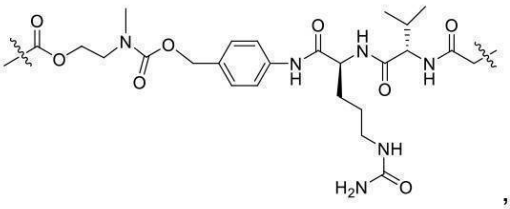
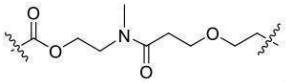
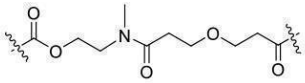
から選択されるリンカー－ペイロード（「－Ｌ－Ｄ」）構造を有することができる。

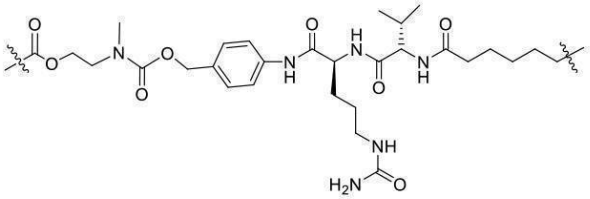
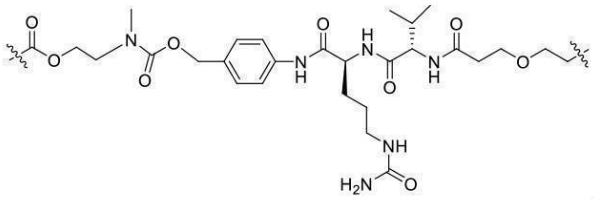
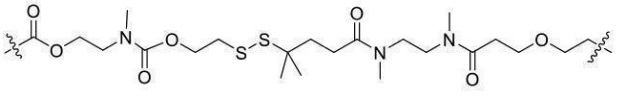
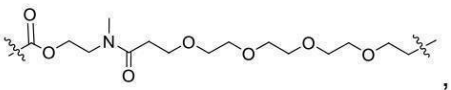
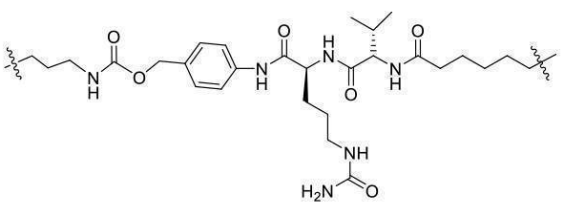
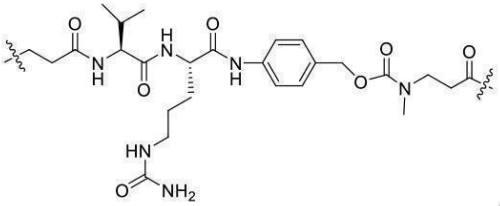
【０９７０】

一部の実施形態では、Ｌは、以下から選択される構造を有し、またはＬは、以下から選択される構造成分を含む。

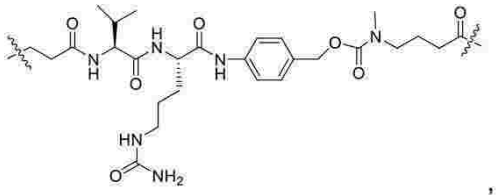
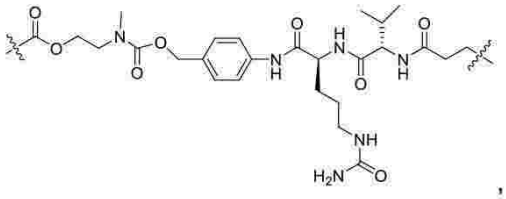
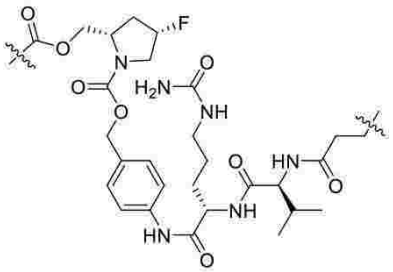
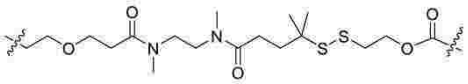
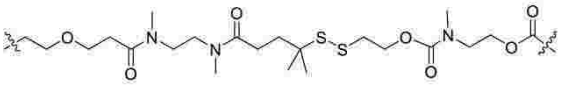
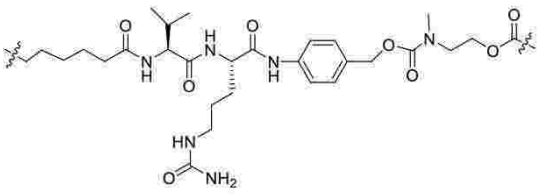
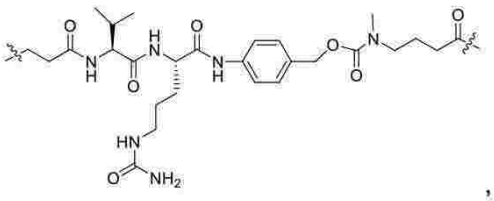
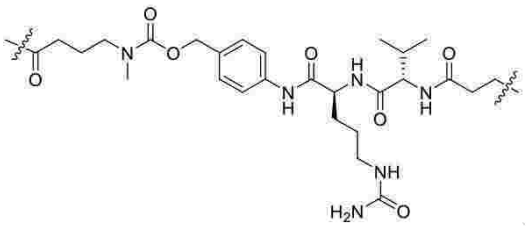
【０９７１】

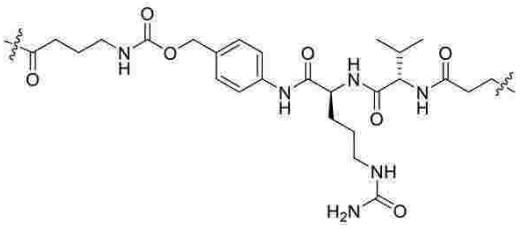
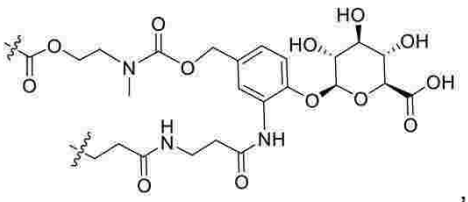
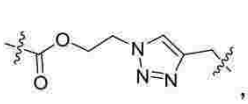
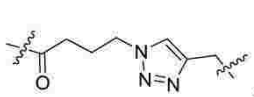
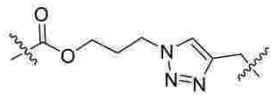
【化３３０－１】


,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

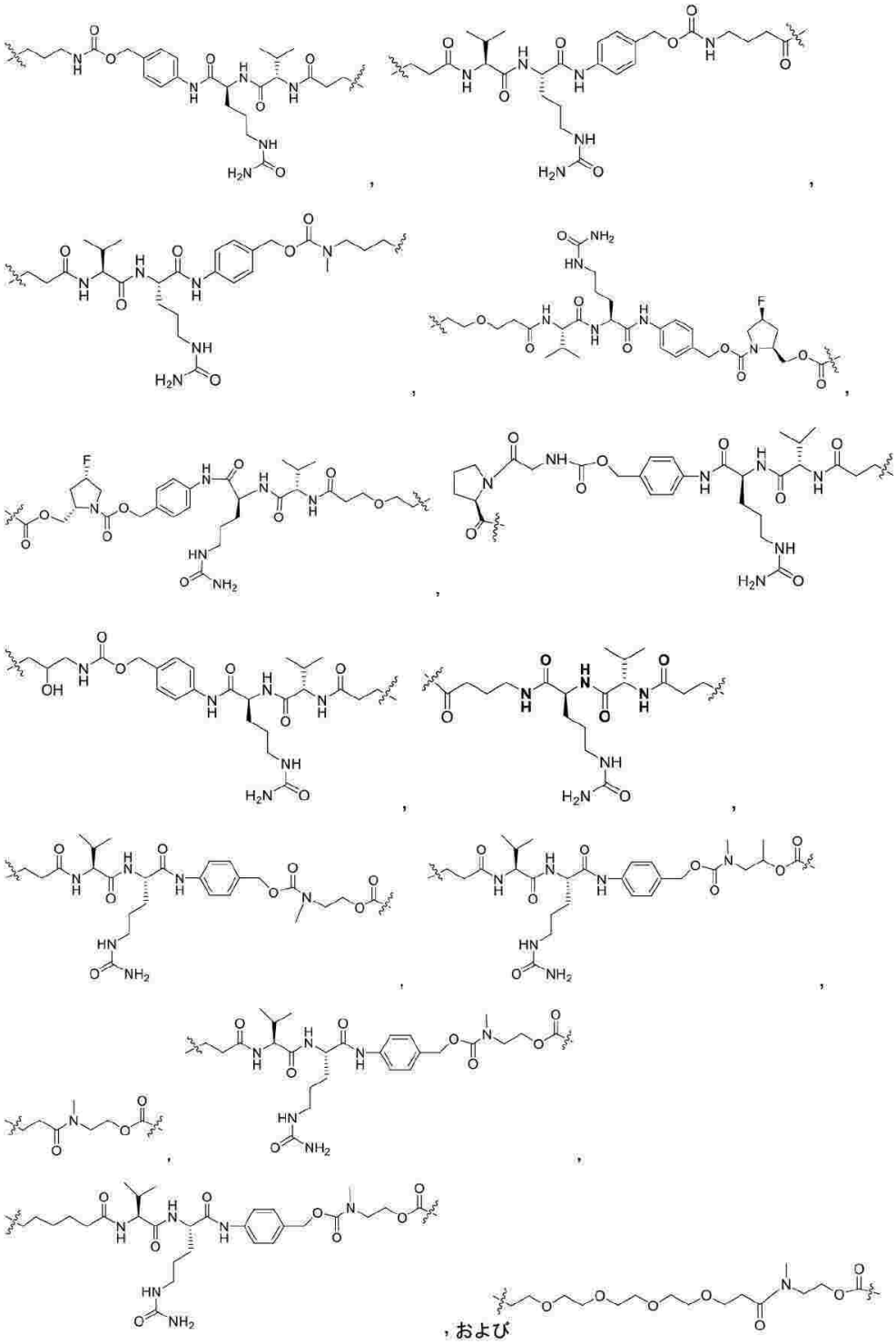
【化３３０－２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【０９７３】

【化３３０－３】

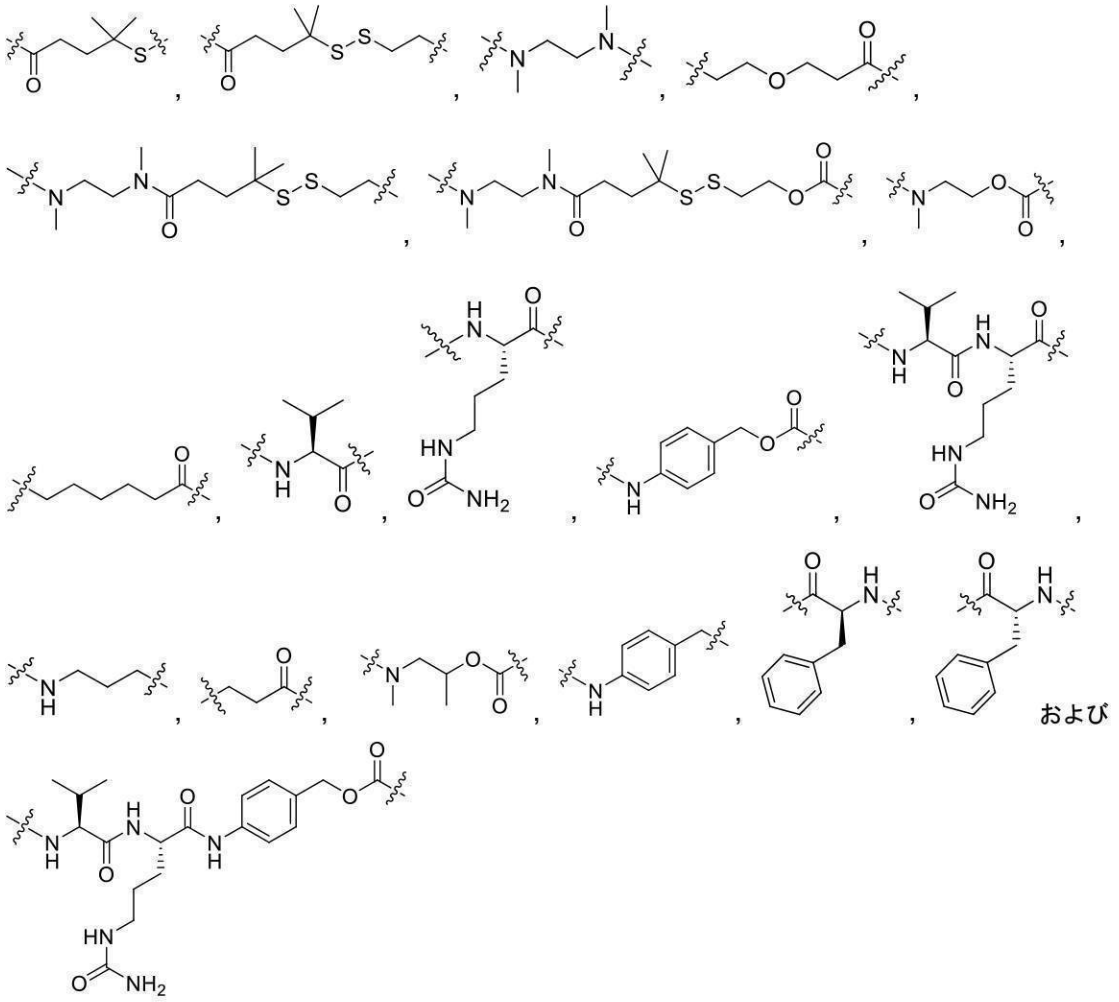


【０９７４】

一部の実施形態では、Ｌｃはリンカー成分であり、各Ｌｃは、

【０９７５】

【化３３１】



から独立して選択される。

【０９７６】

一部の実施形態では、リンカーＬは、－＊＊Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ$^{11}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－；－＊＊Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ$^{11}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$－；
－＊＊Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ$^{11}$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1a}$Ｘ$_{2a}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－；
－＊＊Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ（Ｒ$^{12}$）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ$^{11}$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1a}$Ｘ$_{2a}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－；
－＊＊Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ$^{11}$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1a}$Ｘ$_{2a}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$－；
－＊＊Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ$^{11}$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1a}$Ｘ$_{2a}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）－；
－＊＊Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ$^{11}$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_4$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{11}$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ$^{11}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$－；
－＊＊Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ$^{11}$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_5$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ$^{11}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－；
－＊＊Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_4$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{11}$（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ$^{11}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$－；
－＊＊Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ$^{11}$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1a}$Ｘ$_{2a}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－；
－＊＊Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｘ$_6$Ｃ（＝Ｏ）Ｘ$_{1a}$Ｘ$_{2a}$Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－；

$-{**}C(=O)(CH_2)_mNR^{11}C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$
$-{**}C(=O)O(CH_2)_mX_6C(=O)(CH_2)_m-$;$-{**}C(=O)O(CH_2)_mX_6C(=O)(CH_2)_mO(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O(CH_2)_mX_6C(=O)X_{1a}X_{2a}C(=O)(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O(CH_2)_mX_6C(=O)X_{1a}X_{2a}C(=O)(CH_2)_mO(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O(CH_2)_mX_6C(=O)X_{1a}X_{2a}C(=O)(CH_2)_mO(CH_2)_mC(=O)-$;
$-{**}C(=O)O(CH_2)_mX_6C(=O)X_4C(=O)NR^{11}(CH_2)_mNR^{11}C(=O)(CH_2)_mO(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)X_4C(=O)X_6(CH_2)_mNR^{11}C(=O)(CH_2)_mO(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)(CH_2)_mX_6C(=O)X_{1a}X_{2a}C(=O)(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)X_5C(=O)(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)X_5C(=O)(CH_2)_mNR^{11}C(=O)(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)X_5C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)X_5C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)X_5C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)X_5C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O))X_5C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)X_5C(=O)(CH_2)_mNR^{11}C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)X_5C(=O)(CH_2)_mNR^{11}C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)X_5(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)X_5((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)X_5((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)X_5((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)X_5((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)X_5(CH_2)_mNR^{11}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)X_5C(=O)(CH_2)_mNR^{11}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)X_5(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)X_5C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$;
$-{**}C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)X_5(CH_2)_m$

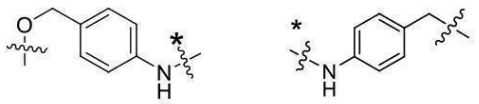
$X_3(CH_2)_m-$；$-**C(=O)O(CH_2)_m-$；
$-**C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$；$-**C(=O)O(CH_2)_mNR^{11}(CH_2)_m-$；
$-**C(=O)O(CH_2)_mNR^{11}(CH_2)_mC(=O)X_{2a}X_{1a}C(=O)-$；
$-**C(=O)O(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$；$-**C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$；
$-**C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)(CH_2)_m-$；
$-**C(=O)O(CH_2)_mNR^{11}C(=O(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$；
$-**C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{11}C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$；
$-**C(=O)O((CH_2)_mO)_nX_3(CH_2)_m-$；$-**C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$；
$-**C(=O)O((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mC(=O)NR^{11}(CH_2)_m-$；
$-**C(=O)O(CH_2)_mC(R^{12})_2-$；
$-**C(=O)OCH_2)_mC(R^{12})_2SS(CH_2)_mNR^{11}C(=O)(CH_2)_m-$、および
$-**C(=O)O(CH_2)_mC(=O)NR^{11}(CH_2)_m-$から選択されるリンカー成分を含み、ここで、＊＊は、薬物部分（Ｄ）との結合点を示し、他の末端は、$R^{100}$、すなわち、本明細書に記載されるようなカップリング基に結合され得、

ここで、

$X_{1a}$は

【０９７７】

【化３３２】



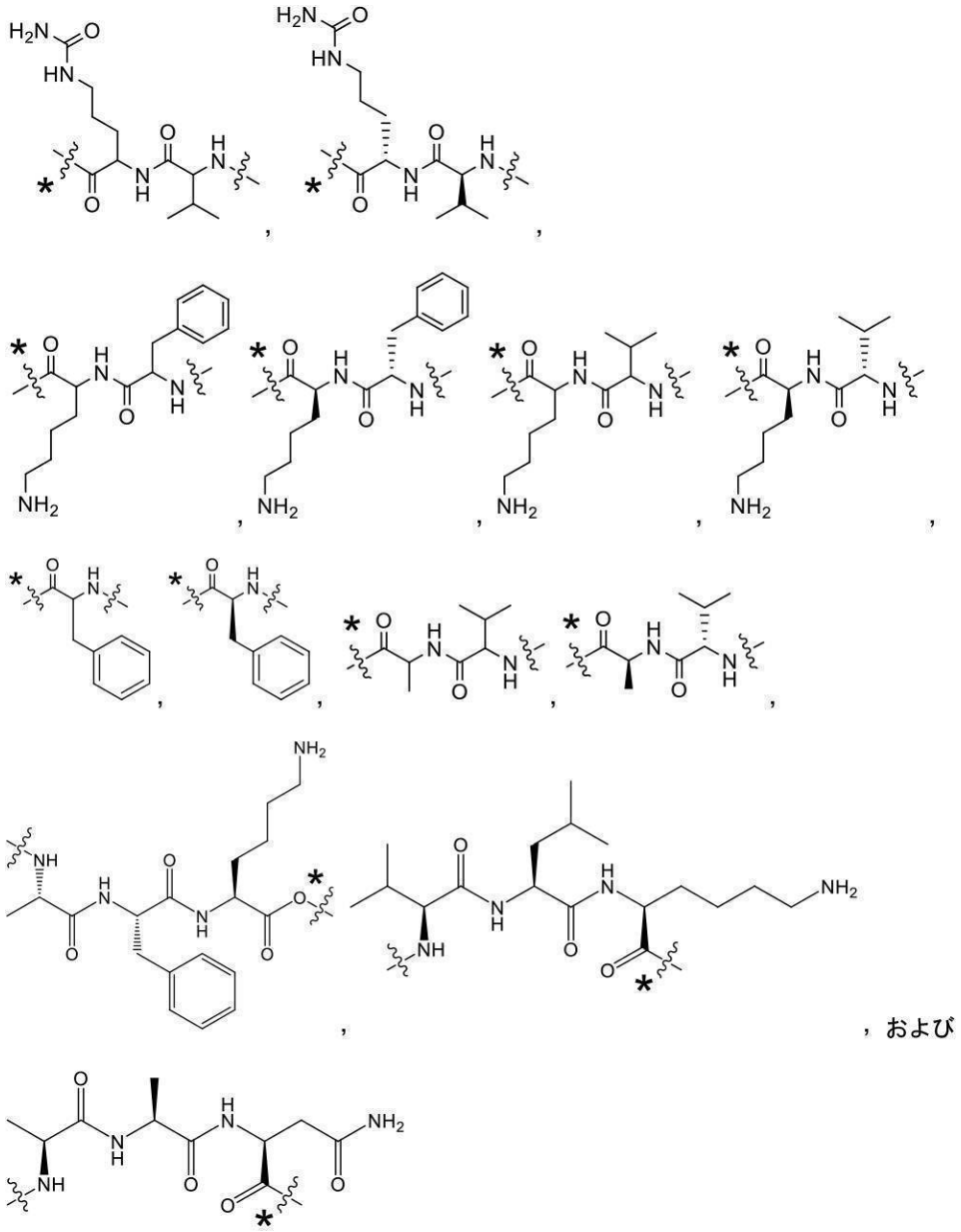

または

であり、ここで、＊は、$X_{2a}$との結合点を示し、

$X_{2a}$は、

【０９７８】

【化３３３】

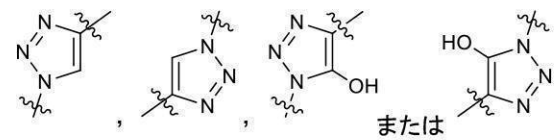


から選択され、ここで、＊は、Ｘ１ａとの結合点を示し、

Ｘ３は

【０９７９】

【化３３４】



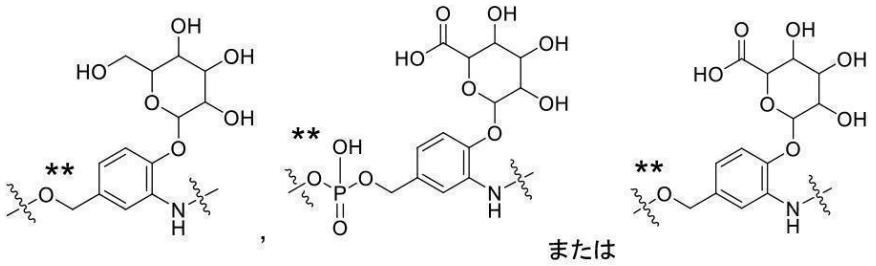
であり、

Ｘ４は、－Ｏ（ＣＨ２）ｎＳＳＣ（Ｒ１２）２（ＣＨ２）ｎ－または－（ＣＨ２）ｎＣ（Ｒ１２）２ＳＳ（ＣＨ２）ｎＯ－であり、

Ｘ５は

【０９８０】

【化３３５】

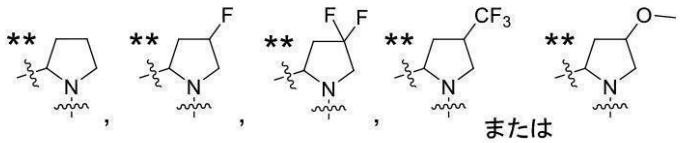


であり、ここで、＊＊は、薬物部分に対する向きを示し、

Ｘ６は

【０９８１】

【化３３６】



であり、ここで、＊＊は、薬物部分に対する向きを示し、

各Ｒ１１は、ＨおよびＣ１～Ｃ６アルキルから独立して選択され、

各Ｒ１２は、ＨおよびＣ１～Ｃ６アルキルから独立して選択され、

各ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０から独立して選択され、

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

【０９８２】

コンジュゲーションの方法

本発明は、１つまたは複数の親水性部分を有するリンカーを含む抗体薬物コンジュゲートを作製するために本発明のリンカー－薬物基を抗体または抗体断片にコンジュゲートする様々な方法を提供する。

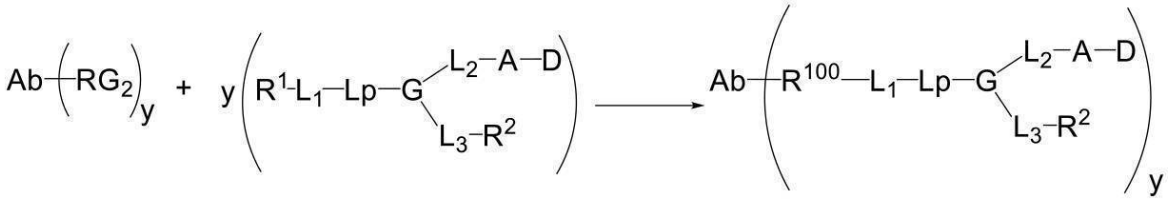
【０９８３】

式（Ｅ’）の抗体薬物コンジュゲートの生成のための一般的な反応スキームが以下のスキーム２に示される：

【０９８４】

【化３３７】

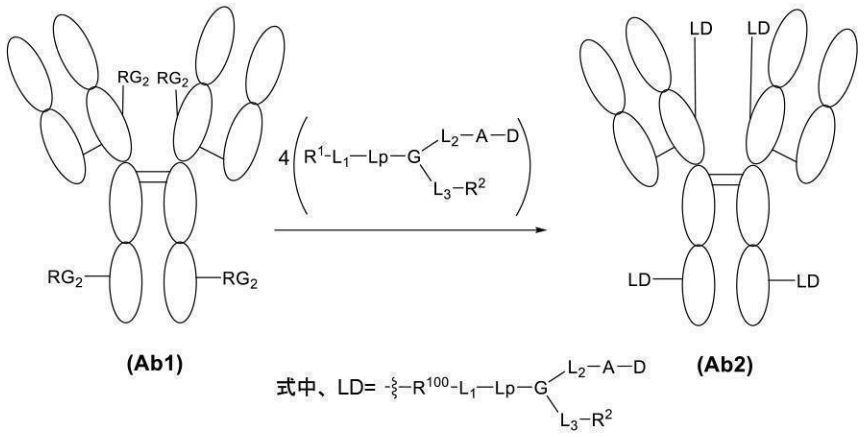
スキーム２



（式中、ＲＧ２は、適合性のＲ１基と反応して対応するＲ１００基を形成する反応性基である（そのような基は、表２および表３に示されている））。Ｄ、Ｒ１、Ｌ１、Ｌｐ、Ａｂ、ｙおよびＲ１００は、本明細書に定義される通りである。

【０９８５】
スキーム３はさらに、式（Ｅ’）の抗体薬物コンジュゲートの生成のためのこの一般的な手法を示し、ここで、抗体は、Ｒ$^{1}$基（本明細書に定義される通り）と反応してＲ$^{100}$基（本明細書に定義される通り）を介してリンカー－薬物基を抗体に共有結合する反応性基（ＲＧ$_{2}$）を含む。例示のみを目的として、スキーム３は、４個のＲＧ$_{2}$基を有する抗体を示す。
【０９８６】
【化３３８】

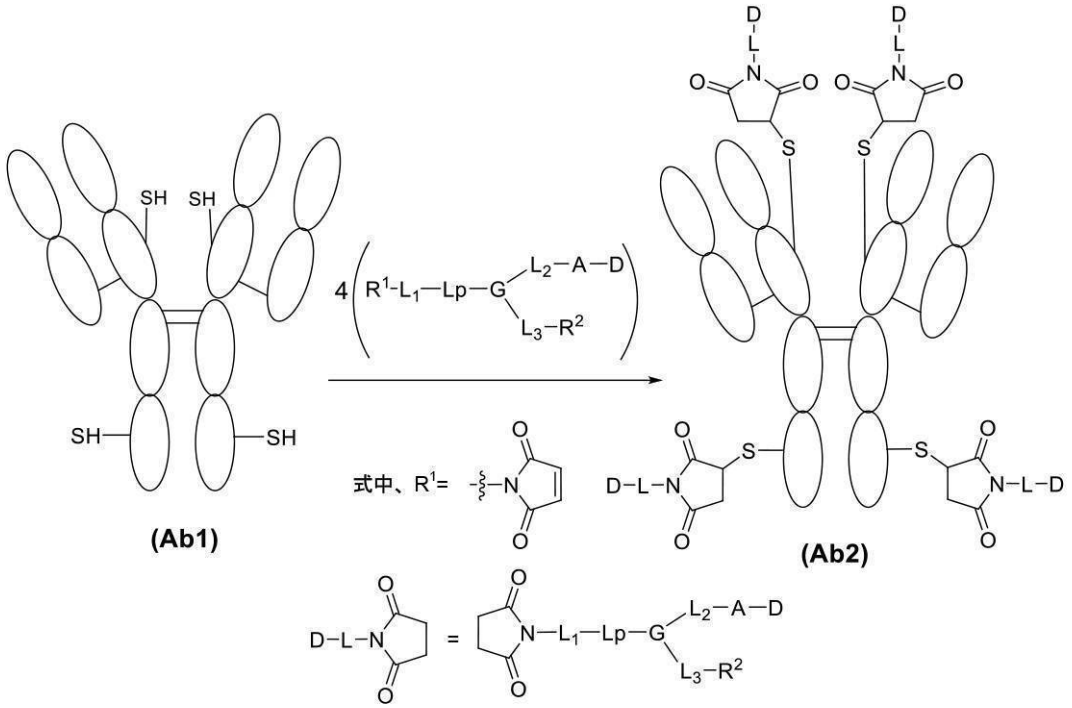
スキーム３




【０９８７】
１つの態様では、リンカー－薬物基は、抗体内の修飾システイン残基を介して抗体にコンジュゲートされている（例えば国際公開第２０１４／１２４３１６号パンフレット参照）。スキーム４は、式（Ｅ’）の抗体薬物コンジュゲートの生成のためのこの手法を示し、ここで、抗体内の改変されたシステイン残基から生成された遊離チオール基が、Ｒ$^{1}$基（式中、Ｒ$^{1}$はマレイミドである）と反応して、Ｒ$^{100}$基（式中、Ｒ$^{100}$はスクシンイミド環である）を介してリンカー－薬物基を抗体に共有結合する。例示のみを目的として、スキーム４は、４個の遊離チオール基を有する抗体を示す。
【０９８８】

【化３３９】

スキーム４



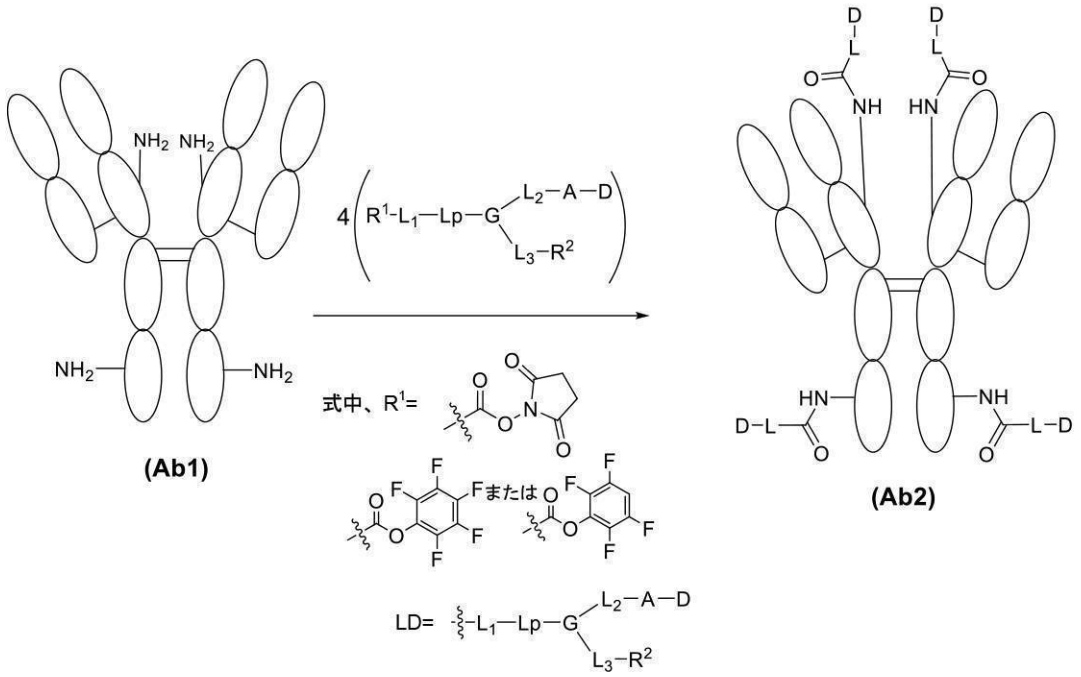

【０９８９】

別の態様では、リンカー－薬物基は、抗体内のリシン残基を介して抗体にコンジュゲートされている。スキーム５は、式（Ｅ’）の抗体薬物コンジュゲートの生成のためのこの手法を示し、ここで、抗体内のリシン残基からの遊離アミン基が、Ｒ１基（式中、Ｒ１は、ＮＨＳエステル、ペンタフルオロフェニルまたはテトラフルオロフェニルである）と反応して、Ｒ１００基（式中、Ｒ１００はアミドである）を介してリンカー－薬物基を抗体に共有結合する。例示のみを目的として、スキーム５は、４個のアミン基を有する抗体を示す。

【０９９０】

【化３４０】

スキーム５



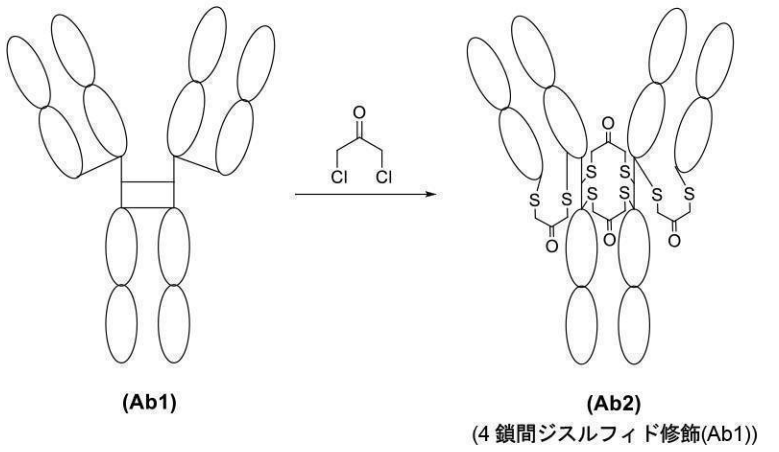

【０９９１】

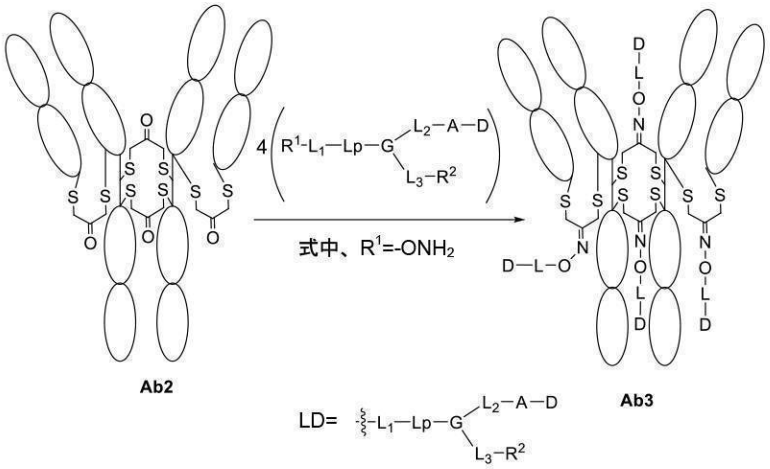
別の態様では、リンカー－薬物基は、抗体の天然に存在するジスルフィド架橋におけるオキシム架橋の形成を介して抗体にコンジュゲートされている。オキシム架橋は、抗体の鎖間ジスルフィド架橋の還元によりケトン架橋を初めに形成し、１，３－ジハロアセトン（例えば、１，３－ジクロロアセトン）を使用して再架橋することにより形成される。ヒドロキシルアミンを含むリンカー－薬物基とのその後の反応はそれによって、リンカー－薬物基を抗体に結合するオキシム結合（オキシム架橋）を形成する（例えば国際公開第２０１４／０８３５０５号パンフレット参照）。スキーム６は、式（Ｅ’）の抗体薬物コンジュゲートの生成のためのこの手法を示す。

【０９９２】

【化３４１】

スキーム６



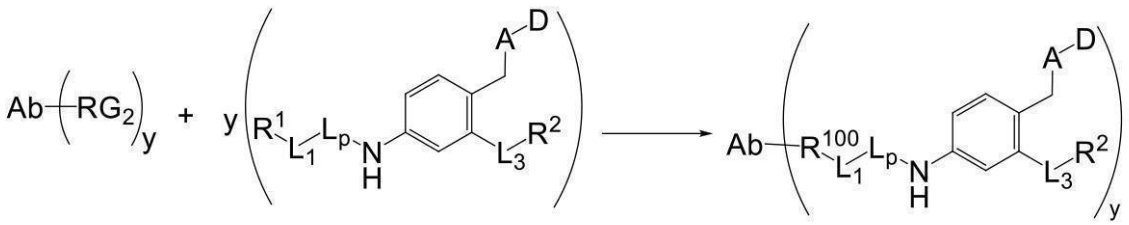

【０９９３】

式（Ｆ’）の抗体薬物コンジュゲートの生成のための一般的な反応スキームが以下のスキーム７に示される：

【０９９４】

【化３４２】

スキーム７



（式中、ＲＧ$_2$は、適合性のＲ$^1$基と反応して対応するＲ$^{100}$基を形成する反応性基である（そのような基は、表２および表３に示されている））。Ｄ、Ｒ$^1$、Ｌ$_1$、Ｌｐ、Ａｂ、ｙおよびＲ$^{100}$は、本明細書に定義される通りである。

【０９９５】

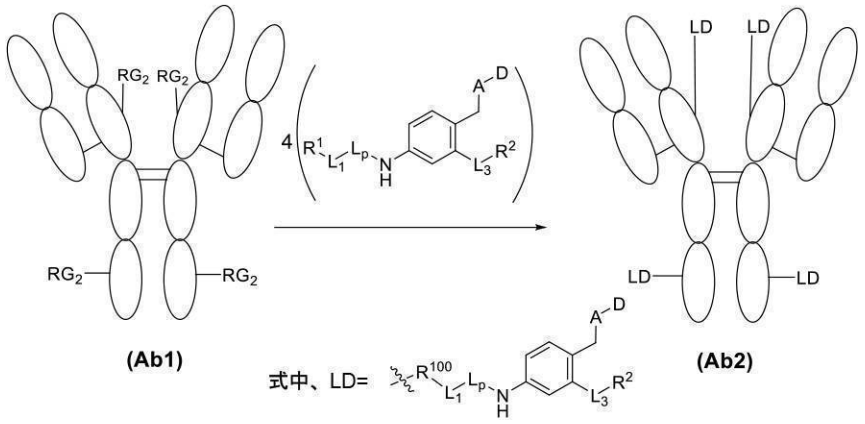
スキーム８はさらに、式（Ｆ’）の抗体薬物コンジュゲートの生成のためのこの一般的な

手法を示し、ここで、抗体は、Ｒ$^{1}$基（本明細書に定義される通り）と反応してＲ$^{１００}$基（本明細書に定義される通り）を介してリンカー－薬物基を抗体に共有結合する反応性基（ＲＧ$_{2}$）を含む。例示のみを目的として、スキーム８は、４個のＲＧ$_{2}$基を有する抗体を示す。

【０９９６】

【化３４３】

スキーム８



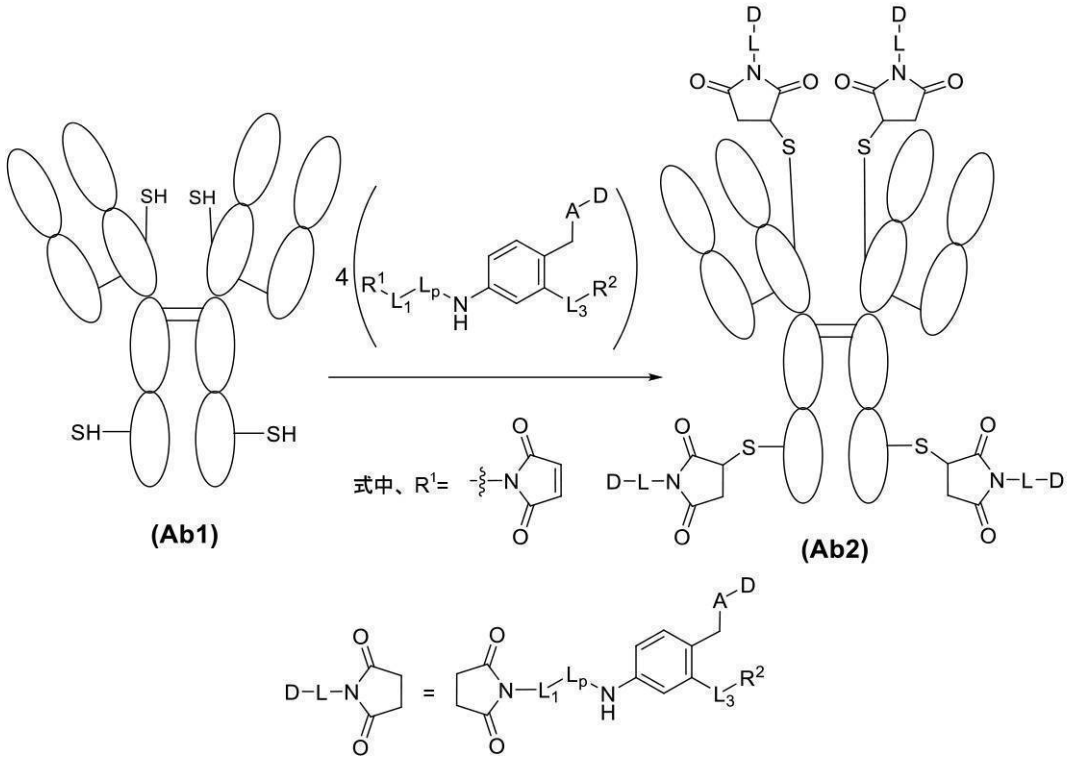

【０９９７】

１つの態様では、リンカー－薬物基は、抗体内の修飾システイン残基を介して抗体にコンジュゲートされている（例えば国際公開第２０１４／１２４３１６号パンフレット参照）。スキーム９は、式（Ｆ’）の抗体薬物コンジュゲートの生成のためのこの手法を示し、ここで、抗体内の改変されたシステイン残基から生成された遊離チオール基が、Ｒ$^{1}$基（式中、Ｒ$^{1}$はマレイミドである）と反応して、Ｒ$^{１００}$基（式中、Ｒ$^{１００}$はスクシンイミド環である）を介してリンカー－薬物基を抗体に共有結合する。例示のみを目的として、スキーム９は、４個の遊離チオール基を有する抗体を示す。

【０９９８】

【化３４４】

スキーム９



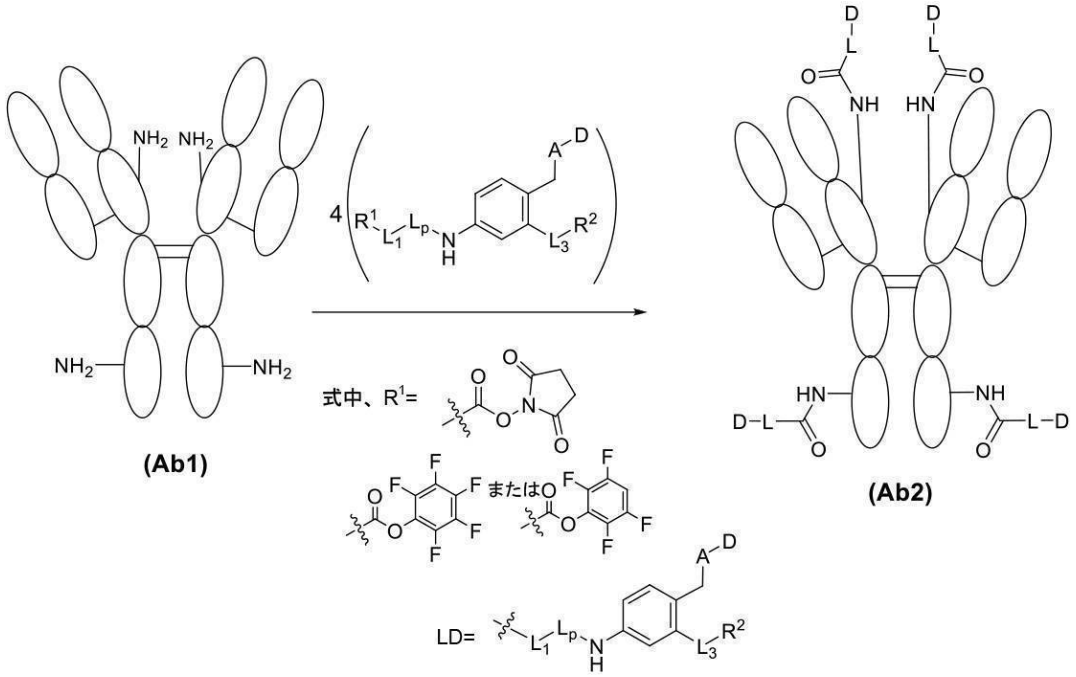

【０９９９】

別の態様では、リンカー－薬物基は、抗体内のリシン残基を介して抗体にコンジュゲートされている。スキーム１０は、式（Ｆ’）の抗体薬物コンジュゲートの生成のためのこの手法を示し、ここで、抗体内のリシン残基からの遊離アミン基が、Ｒ１基（式中、Ｒ１は、ＮＨＳエステル、ペンタフルオロフェニルまたはテトラフルオロフェニルである）と反応して、Ｒ１００基（式中、Ｒ１００はアミドである）を介してリンカー－薬物基を抗体に共有結合する。例示のみを目的として、スキーム１０は、４個のアミン基を有する抗体を示す。

【１０００】

【化３４５】

スキーム 10



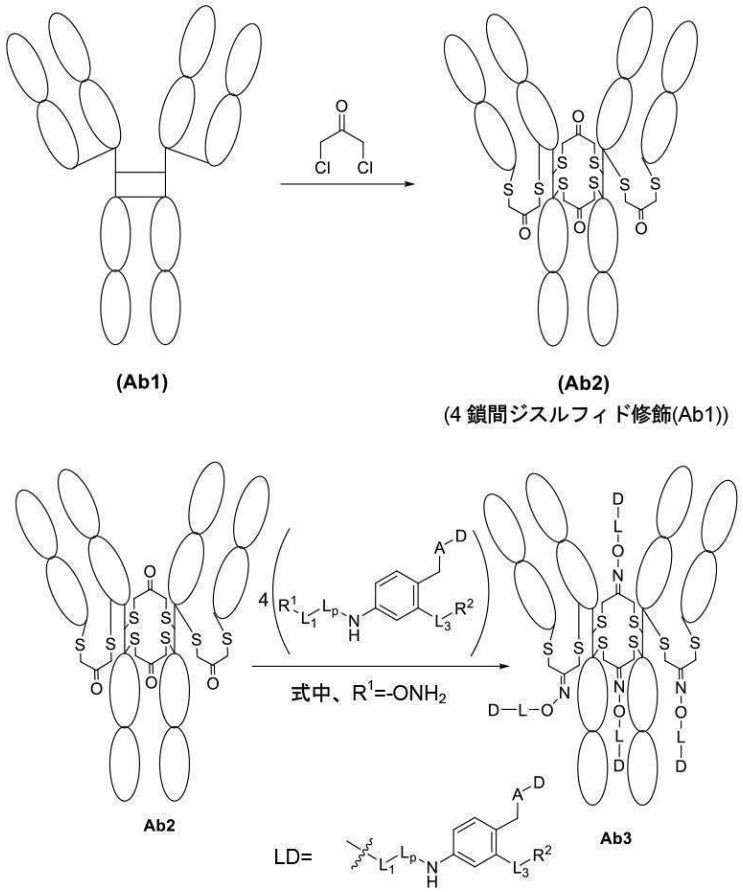

【１００１】

別の態様では、リンカー－薬物基は、抗体の天然に存在するジスルフィド架橋におけるオキシム架橋の形成を介して抗体にコンジュゲートされている。オキシム架橋は、抗体の鎖間ジスルフィド架橋の還元によりケトン架橋を初めに形成し、１，３－ジハロアセトン（例えば、１，３－ジクロロアセトン）を使用して再架橋することにより形成される。ヒドロキシルアミンを含むリンカー－薬物基とのその後の反応はそれによって、リンカー－薬物基を抗体に結合するオキシム結合（オキシム架橋）を形成する（例えば国際公開第２０１４／０８３５０５号パンフレット参照）。スキーム１１は、式（Ｆ’）の抗体薬物コンジュゲートの生成のためのこの手法を示す。

【１００２】

【化３４６】

スキーム 11




【１００３】

提供されるのはまた、本発明の抗体コンジュゲートを評価するための分析方法論のいくつかの態様のためのプロトコールである。そのような分析方法論および結果は、コンジュゲートが有利な特性、例えば、その製造をより容易に、患者へのその投与をより容易に、それをより効果的に、かつ／または潜在的に患者にとってより安全にするであろう特性を有することを示すことができる。一例は、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）による分子サイズの決定であり、ここで、試料中の所望の抗体種の量が、試料中に存在する高分子量夾雑物（例えば、ダイマー、マルチマーまたは凝集抗体）または低分子量夾雑物（例えば、抗体断片、分解産物または個々の抗体鎖）の量に対して決定される。一般に、例えば、これらに限定されないがクリアランス速度、免疫原性および毒性などの抗体試料の他の特性に対する凝集体の影響のために、より多量のモノマーおよびより少量の、例えば凝集抗体を有することが望ましい。さらなる例は、疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ）による疎水性の決定であり、ここで、試料の疎水性が、既知の特性の１組の標準抗体に対して評価される。一般に、これらに限定されないが凝集、経時的な凝集、表面への付着、肝毒性、クリアランス速度および薬物動態学的曝露などの抗体試料の他の特性に対する疎水性の影響のために、低い疎水性を有することが望ましい。Damle, N.K., Nat Biotechnol. 2008; 26(8):884-885；Singh, S.K., Pharm Res. 2015; 32(11):3541-71を参照されたい。疎水性相互作用クロマトグラフィーにより測定されたとき、より高い疎水性指標スコア（すなわち、ＨＩＣカラムからのより速い溶出）は、コンジュゲートのより低い疎水性を反映する。以下の実施例に示されるように、試験された抗体コンジュゲートの大部分が０．８超の疎水性指標を示した。一部の実施形態では、提供されるのは、疎水性相互作用クロマトグラフィーにより決定される０．８以上の疎水性指標を有する抗

体コンジュゲートである。
【実施例】
【１００４】
以下の実施例は、本開示の例示的な実施形態を提供する。当業者は、本開示の精神または範囲を変更することなく行うことができる多くの改変および変形形態を認識するであろう。そのような改変および変形形態は、本開示の範囲内に包含される。提供される実施例は、本開示を何ら限定するものではない。
【１００５】
[実施例１]
リンカー、リンカー－ペイロード、およびそれらの前駆体の合成および特徴付け。
例示的なリンカー、リンカー－ペイロード、およびそれらの前駆体は、この実施例に記載した例示的な方法を使用して合成した。
【１００６】
略語：
ＣｕＩ　ヨウ化銅（Ｉ）
ＤＣＣ　ジシクロヘキシルカルボジイミド
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ＤＥＡ　Ｎ－エチルエタンアミン
ＤＩＰＥＡ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド
ＥＥＤＱ　エチル２－エトキシ－２Ｈ－キノリン－１－カルボキシレート
Ｆｍｏｃ－Ｃｉｔ－ＯＨ　（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－５－ウレイド－ペンタン酸
ＨＢＴＵ：（２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
ＨＯＡｔ：１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
$MgSO_4$　硫酸マグネシウム
$NH_4Cl$　塩化アンモニウム
ＮＭＰ　Ｎ－メチルピロリドン
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$　ジクロロ－トリ（トリフェニルホスフィン）パラジウム
$PBr_3$　トリブロモホスファン
Ｐｔ／Ｃ　１０％　炭素上白金　１０％
$SOCl_2$　塩化チオニル
ＴＢＡＩ　テトラブチルアンモニウム、ヨウ化物
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
【１００７】
材料、方法および一般手順：
商業的供給源から入手したすべての試薬は、さらに精製することなく使用した。無水溶媒は商業的供給源から入手し、さらに乾燥させることなく使用した。フラッシュクロマトグラフィーは、予め充填されたシリカゲルカートリッジ（Ｍａｃｈｅｒｅｙ－Ｎａｇｅｌ　Ｃｈｒｏｍａｂｏｎｄ　Ｆｌａｓｈ）を備えるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）Ｒｆ（Ｔｅｌｅｄｙｎｅ　ＩＳＣＯ）で行った。薄層クロマトグラフィーは、Ｍｅｒｃｋ　Ｔｙｐｅ　６０　Ｆ２５４シリカゲルでコーティングした５×１０ｃｍのプレートを用いて行った。マイクロ波加熱は、ＣＥＭ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒ（登録商標）機器で行った。
【１００８】
$^1$Ｈ－ＮＭＲ測定は、ＤＭＳＯ－$d_6$またはＣＤＣｌ$_3$を溶媒として使用して、４００ＭＨｚ　Ｂｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅまたは５００ＭＨｚ　Ａｖａｎｃｅ　Ｎｅｏ分光計で行った。$^1$Ｈ　ＮＭＲデータは、溶媒の残留ピーク（ＤＭＳＯ－$d_6$について２．５０ｐｐｍ、

およびＣＤＣｌ$_3$について７．２６ｐｐｍ）を内部標準として使用して、百万分率（ｐｐｍ）で与えられる、化学シフト値の形式である。分裂パターンは、ｓ（一重線）、ｄ（二重線）、ｔ（三重線）、ｑ（四重線）、ｑｕｉｎｔ（五重線）、ｍ（多重線）、ｂｒ　ｓ（幅広一重線）、ｂｒ　ｔ（幅広三重線）ｄｄ（二重線の二重線）、ｔｄ（二重線の三重線）、ｄｔ（三重線の二重線）、ｄｄｄ（二重線の二重線の二重線）として示される。ＩＲ測定は、ＡＴＲ　Ｇｏｌｄｅｎ　Ｇａｔｅデバイス（ＳＰＥＣＡＣ）を備え付けたＢｒｕｋｅｒ　Ｔｅｎｓｏｒ　２７で行った。ＨＲＭＳ測定は、ＬＴＱ　ＯｒｂｉＴｒａｐ　Ｖｅｌｏｓ　Ｐｒｏ質量分析計（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で行った。試料は、およそ０．０１～０．０５ｍｇ／ｍＬの濃度範囲でＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ２Ｏ（２／１：ｖ／ｖ）に溶解し、０．１ｍＬ／分の流速で２μＬの注入によりソースに導入した。ＥＳＩイオン化パラメーターは以下の通りとした：３．５ｋＶおよび３５０℃移動イオンキャピラリー。すべてのスペクトルは、ロックマスを使用して３０，０００または６０，０００の分解能で陽イオンモードにて取得した。

【１００９】

ＨＲＭＳ測定は、ＬＴＱ　ＯｒｂｉＴｒａｐ　Ｖｅｌｏｓ　Ｐｒｏ質量分析計（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　ＧｍｂＨ，Ｂｒｅｍｅｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ）で行った。試料は、およそ０．０１～０．０５ｍｇ／ｍＬの濃度範囲でＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（２／１：ｖ／ｖ）に溶解し、０．１ｍＬ／分の流速で２μＬの注入によりソースに導入した。ＥＳＩイオン化パラメーターは以下の通りとした：３．５ｋＶおよび３５０℃移動イオンキャピラリー。すべてのスペクトルは、ロックマスを使用して３００００または６００００の分解能で陽イオンモードにて取得した。

【１０１０】

ＵＰＬＣ（登録商標）－ＭＳ：

ＵＰＬＣ（登録商標）－ＭＳデータは、以下のパラメーター（表４）で機器を使用して取得した：

【１０１１】

【表９】

**表 4. UPLC（登録商標）-MS パラメータ**

| | |
|---|---|
| 装置 | ダイオードアレイ UV 検出器「PDA」および「ZQ detector 2」質量装置を備えた Waters Aquity A-class ならびに MassLinks ソフトウェア。 |
| ZQ detector 2 | MS スキャン 0.15～6min および 100～2372Da |
| PDA 検出器 | 190～400nm |
| カラム | Aquity UPLC（登録商標）BEH カラム C18、1.7μm、130Å、2.1×50mm<br>カラムを 40℃、流量 0.6mL/min で使用した |
| 溶媒 A | 水+0.02% TFA |
| 溶媒 B | アセトニトリル+0.02% TFA |
| 勾配 | 5 分で 2% B→100% B、次いで 100% B で 0.3 分洗浄、次の注入のために 2% B で 0.5 分平衡（全勾配 6 分）。 |

【１０１２】

分取ＨＰＬＣ：

分取ＨＰＬＣ（「Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ」）データは、以下のパラメーター（表５）で機器を使用して取得した：

【１０１３】

【表１０】

**表 5. Prep-HPLC パラメータ**

| | |
|---|---|
| 装置 | カラム Waters X-Bridge 5 または 10μm および以下のサイズ(流量):19×50mm(12ml/min)、19×100mm(12ml/min)、30×100mm(30～50ml/min)、30×250mm(30～50ml/min)、50×250mm(80～150ml/min);<br>Interchim Puriflash 4100 ならびに最大 100bar および最大流量 250ml/min、または Interchim Puriflash 4250 ならびに最大 250bar および最大流量 250ml/min;<br>勾配において 4 種の溶媒を同時に使用することが可能な 4 連溶媒ポンプ |
| UV | 200～400nm の間の捕集のための 2 波長 |
| カラム | Waters XBridge 10μm |
| 捕集 | 8ml または 32ml 管 |

【１０１４】

３つの分取ＨＰＬＣ方法を使用した：

ａ．ＴＦＡ法：溶媒：Ａ　水＋０．０５％ＴＦＡ、Ｂ　アセトニトリル＋０．０５％ＴＦＡ、１５～３０ＣＶで５～１００％Ｂの勾配

ｂ．$NH_4HCO_3$法：溶媒：Ａ　水＋０．０２Ｍ　$NH_4HCO_3$、Ｂ　アセトニトリル／水　８０／２０＋０．０２Ｍ　$NH_4HCO_3$、１５～３０ＣＶで５～１００％Ｂの勾配

ｃ．中性法：溶媒：Ａ　水、Ｂ　アセトニトリル、１５～３０ＣＶで５～１００％Ｂの勾配

【１０１５】

純粋な化合物を含有するすべての画分を合わせ、直接凍結乾燥して、化合物を非晶質粉末として得た。

【１０１６】

分取ＳＦＣ精製：

分取キラルＳＦＣは、ＰＩＣ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ　Ｐｒｅｐ２００システムで行った。試料は、１５０ｍｇ／ｍＬの濃度でエタノールに溶解した。移動相は、４０％エタノール／$CO_2$に定組成で保持した。機器にはＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡカラムおよび３ｍＬのループを取り付けた。ＡＢＰＲ（自動背圧調節器）は１００ｂａｒに設定した。

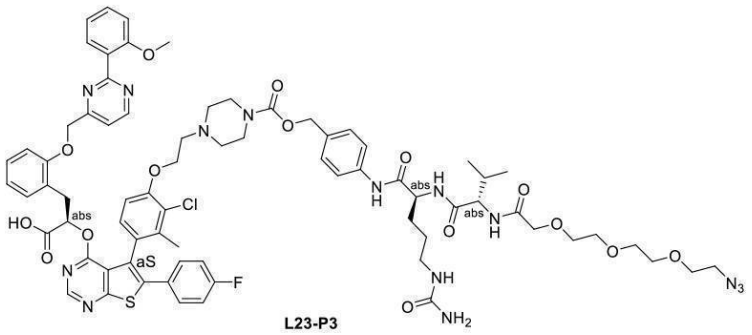
【１０１７】

Ｌ２３－Ｐ３の調製：

（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－（２－アジドエトキシ）アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

【１０１８】

【化３４７】




【１０１９】

ステップ１：（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－Ｎ－［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］－５－ウレイド－ペンタンアミド

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］酢酸（Ｂｒｏａｄｐｈａｒｍから購入、１．４ｇ、６ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ヒドロキシピロリジン－２，５－ジオン（６９０ｍｇ、６ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（１．２ｇ、６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。沈殿物を濾別し、濾液を濃縮して、（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセテート（１．９ｇ、６ｍｍｏｌ）を得、さらに精製することなく直ちに使用した。

【１０２０】

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセテート（１．６ｇ；４．８５ｍｍｏｌ）の溶液に、（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－Ｎ－［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］－５－ウレイド－ペンタンアミド（１．９６ｇ；５．１７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、濃縮した。残留物を水（２０ｍＬ）およびアセトニトリル（５ｍＬ）に希釈し、室温で終夜撹拌した。混合物を、中性法を使用する逆相Ｃ１８クロマトグラフィーにより精製して、（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－Ｎ－［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］－５－ウレイド－ペンタンアミド（１．０７ｇ、１．８ｍｍｏｌ）を得た。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 9.95 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 5.98 (t, 1H), 5.4 (s, 1H), 5.08 (t, 1H), 4.43 (d, 2H), 4.4 (q, 1H), 4.33 (dd, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.6 (m, 10H), 3.38 (t, 2H), 3 (m, 2H), 2 (m, 1H), 1.7/1.6 (2m, 2H), 1.5-1.3 (m, 2H), 0.89/0.82 (2d, 6H).

【１０２１】

ステップ２：［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル（４－ニトロフェニル）カーボネート

ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－Ｎ－［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］－５－ウレイド－ペンタンアミド（１００ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（３２μＬ、０．１７９ｍｍｏｌ）およびビス（４－ニトロフェニル）カーボネート（１００ｍｇ、０．３２９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で４時間撹拌し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中メタノールの勾配）により精製して、４－［［（２

Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル（４－ニトロフェニル）カーボネート（６５ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）を得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 9.95 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 5.98 (t, 1H), 5.4 (s, 1H), 5.08 (t, 1H), 4.43 (d, 2H), 4.4 (q, 1H), 4.33 (dd, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.6 (m, 10H), 3.38 (t, 2H), 3 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 0.89 (d, 3H), 0.82 (d, 3H).

【１０２２】

ステップ３：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_{a}$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸　Ｌ２３－Ｐ３

ＤＭＦ（１６ｍＬ）中の（（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_{a}$）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－（２－ピペラジン－１－イルエトキシ）フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸　Ｐ３（１４７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（８５μＬ、０．５１ｍｍｏｌ）、４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル（４－ニトロフェニル）カーボネート（１３６ｍｇ、０．１７９ｍｍｏｌ）、２，６－ルチジン（９９μＬ、０．８５ｍｍｏｌ）およびＨＯＡｔ（７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。混合物を室温で終夜撹拌し、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつ$NH_4HCO_3$法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ２３－Ｐ３（１１０ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）を得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.05 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.45 (td, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.36 (dl, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.2 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.71 (t, 1H), 6.24 (dl, 1H), 5.99 (t, 1H), 5.48 (dd, 1H), 5.41 (br s, 1H), 5.23 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.65-3.50 (m, 10H), 3.34 (m, 2H), 3.02/2.95 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.49/2.3 (m,2H), 2.45 (m, 4H), 2.3 (m, 4H), 2 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.7/1.59 (m, 2H), 1.44/1.37 (m, 2H), 0.87 (d, 3H), 0.82 (d, 3H). $^{13}$C NMR (100 MHz, dmso-d6): δ 158.3, 152.9, 131.6, 131.6, 131.3, 131.3, 131, 129, 128.8, 121, 120.8, 119.5, 116.4, 116.1, 112.8, 112.4, 111.2, 74.5, 70.1, 69.3, 67.7, 66.4, 57, 56.7, 56.2, 53.7, 53.2, 50.4, 43.6, 39, 32.8, 31.6, 29.6, 27.3, 19.3, 17.7.

ＩＲ波長（$cm^{-1}$）：３５００～２５００、２１０６、１６５６。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１４７９．５４２２／１４７９．５４０５（測定値／理論値）。

【１０２３】

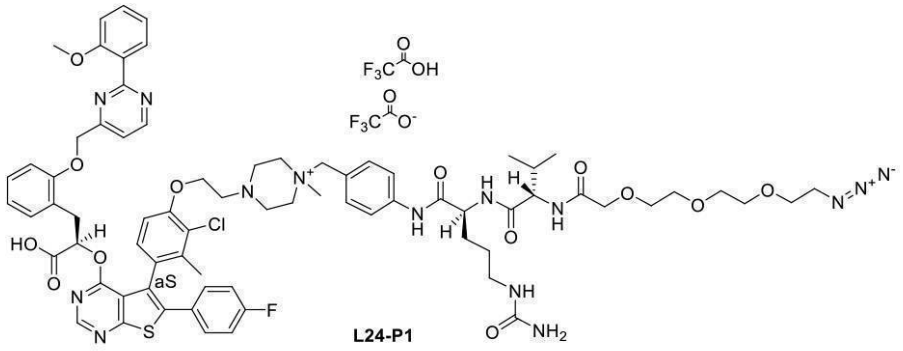
Ｌ２４－Ｐ１の調製：

（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_{a}$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）

ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；２，２，２－トリフルオロ酢酸

【１０２４】

【化３４８】




【１０２５】

ステップ１：（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－Ｎ－［４－（ブロモメチル）フェニル］－５－ウレイド－ペンタンアミド

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－Ｎ－［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］－５－ウレイド－ペンタンアミド（３３０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ；Ｌ２３－Ｐ３の合成のステップ１に従って得た）の溶液に、ジクロロメタン中三臭化リン１Ｍの溶液（１ｍＬ、１ｍｍｏｌ）を０℃で滴下添加した。混合物を０℃で１時間撹拌し、微粉ＮａＨＣＯ$_3$（１００ｍｇ）を添加した。１０分間撹拌した後、反応物を酢酸エチルで希釈し、濾過した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残留物である（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－Ｎ－［４－（ブロモメチル）フェニル］－５－ウレイド－ペンタンアミド（２８３ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）をさらに精製することなく使用した。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝＝５９５．３２００／５９５．３１９８（測定値／理論値）。

【１０２６】

ステップ２：（（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；２，２，２－トリフルオロ酢酸　Ｌ２４－Ｐ１

ＤＭＦ（１ｍＬ）中のエチル（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート二塩酸塩（Ｐ１）（３４５ｍｇ、０．３５５ｍｍｏｌ）の溶液に、（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－Ｎ－［４－（ブロモメチル）フェニル］－５－ウレイド－ペンタンアミド（２３３ｍｇ、０．３５５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５０μＬ、０．３０４ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。混合物を室温で終

夜撹拌した。水（０．５ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（１５ｍｇ、３．５５ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、反応物を室温で２４時間撹拌した。反応混合物を、ＸＢｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ２４－Ｐ１（８０ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 13.2 (m, 1H), 10.25 (m, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.3 (dd, 2H), 7.21 (t, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 7 (t, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.22 (d, 1H), 6 (t, 1H), 5.52 (m, 2H), 5.49 (dd, 1 H), 5.25 (dd, 2H), 4.5 (br s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.95 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.4/3.24 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.28/2.51 (m, 2H), 3.04/2.83 (m, 4H), 3.02/2.96 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.99 (m,1 H), 1.83 (s, 3H), 1.69/1.61 (m, 2H), 1.46/1.38 (m, 2H), 0.88/0.82 (m, 6H). $^{13}$C NMR (125 MHz, dmso-d6): δ 134.2, 131.4, 131.3, 131.3, 131.2, 130.7, 128.7, 120.9, 120.5, 119.2, 116.3, 115.8, 112.7, 112.3, 111, 74, 70.2, 69.6, 67.8, 58.9, 56.9, 56.1, 55.4, 54, 50.5, 46.6, 44.9, 39, 32.7, 31.6, 29.8, 27.5, 19.7/18.4, 18.
ＩＲ波長（ｃｍ$^{-1}$）：３７００～２２００、３０００～２０００、２１０９、１６６２、１２５０～１０５０。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｎａ］＋＝１４７３．５６５６／１４７３．５６２８（測定値／理論値）。

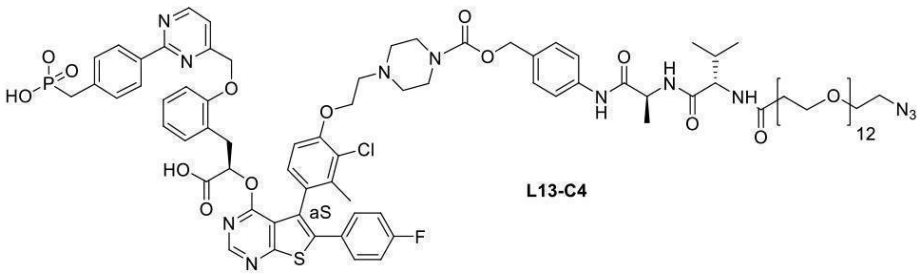
【１０２７】

Ｌ１３－Ｃ４の調製：

（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_{a}$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－［４－（ホスホノメチル）フェニル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

【１０２８】

【化３４９】



L13-C4

【１０２９】

ステップ１：（２Ｓ）－２－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパノイルアミノ］－Ｎ－［（１Ｓ）－２－［４－（ヒドロキシメチル）アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］－３－メチル－ブタンアミドの合成

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－２－［４－（ヒドロキシメチル）アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］－３－メチル－ブタンアミド（０．９ｇ、３．０７ｍｍｏｌ；Ｌ１８－Ｃ３の合成のステップ３に従って得た）およ

び３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパン酸（Ｂｒｏａｄｐｈａｒｍから購入、２ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１ｍＬ、６．１３ｍｍｏｌ）、３－（エチルイミノメチレンアミノ）プロピル－ジメチル－アンモニウム；クロリド（ＥＤＣ）（０．６５ｇ、３．３７ｍｍｏｌ）および［ジメチルアミノ（トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イルオキシ）メチレン］－ジメチル－アンモニウム；ヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（１．２８ｇ、３．３７ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。混合物を室温で終夜撹拌し、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつ$NH_4HCO_3$法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、（２Ｓ）－２－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパノイルアミノ］－Ｎ－［（１Ｓ）－２－［４－（ヒドロキシメチル）アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］－３－メチル－ブタンアミド（１．６４ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）を得た。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 9.82 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 5.08 (t, 1H), 4.43 (d, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.65-3.44 (m, 48H), 3.39 (t, 2H), 2.50-2.30 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.31 (d, 3H), 0.87/0.84 (m, 6H). IR波長 ($cm^{-1}$): 3600-3200, 3287, 2106, 1668, 1630, 1100.
ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝９１９．５２６５／９１９．５２３４（測定値／理論値）。

【１０３０】

ステップ２：［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メチル（４－ニトロフェニル）カーボネート

ＴＨＦおよびジクロロメタンの混合物（それぞれ５および２．５ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパノイルアミノ］－Ｎ－［（１Ｓ）－２－［４－（ヒドロキシメチル）アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］－３－メチル－ブタンアミド（２１０ｍｇ、０．２２８ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（３０μＬ、０．４７９ｍｍｏｌ）およびクロロギ酸４－ニトロフェニル（９７ｍｇ、０．４７９ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応物を室温で３時間撹拌し、さらにクロロギ酸４－ニトロフェニル（４０ｍｇ、０．１９７ｍｍｏｌ）およびピリジン（３０μＬ、０．４７９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で５５時間撹拌し、蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中ＭｅＯＨの勾配）により精製して、［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メチル（４－ニトロフェニル）カーボネート（１１８ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）を得た。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.00 (s, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 48H), 3.39 (t, 2H), 2.50-2.35 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.31 (d, 3H), 0.89/0.85 (m, 6H).
ＩＲ波長（$cm^{-1}$）：３２７８、２１０８、１７６３、１６３３、１５２６、１５２５、１３５０、１２１５、１１１０。

【１０３１】

ステップ３：（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－［４－（ホスホノメチル）フェニル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（Ｌ１３－Ｃ４）

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メチル（４－ニトロフェニル）カーボネート（５２ｍｇ、４７．６μｍｏｌ）の溶液に、（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－（２－ピペラジン－１－イルエトキシ）フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－［４－（ホスホノメチル）フェニル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸　Ｃ４（３６．７ｍｇ、３９．７μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２６μＬ、１０８μｍｏｌ）を連続的に添加した。反応物を室温で１時間撹拌し、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつ$NH_4HCO_3$法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ１３－Ｃ４（３６ｍｇ、１９μｍｏｌ）を得た。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.1 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1 H), 8.55 (m, 1 H), 8.32 (br s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.02 (br s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.19 (t, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.68 (t, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.5 (m, 1H), 5.22 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.2 (dd, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.62/3.41 (m, 24H), 3.5 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.48/2.36 (m, 2H), 2.41 (m, 4H), 1.99 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.3 (d, 3H), 0.87/0.83 (m, 6H). $^{13}$C NMR (100 MHz, dmso-d6): δ 130.7, 130.7, 130.6, 130.3, 129, 128.4, 127.4, 121, 119.6, 116.3, 116.1, 112.1, 70.2/67.3, 69.5, 67.5, 66.4, 58.2, 56.4, 53.2, 50.3, 49.6, 43.8, 36.3, 31, 19, 18.5, 17.8. $^{19}$F NMR (376 MHz, dmso-d6): δ -112.4. $^{31}$P NMR (200 MHz, dmso-d6): δ 17.8.
ＩＲ波長（$cm^{-1}$）：３２９０、２１０２、１６９８、１６５１、１２３７、１０９４、８３３、７５６。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１８６７．７１２９／１８６７．７１５４（測定値／理論値）。

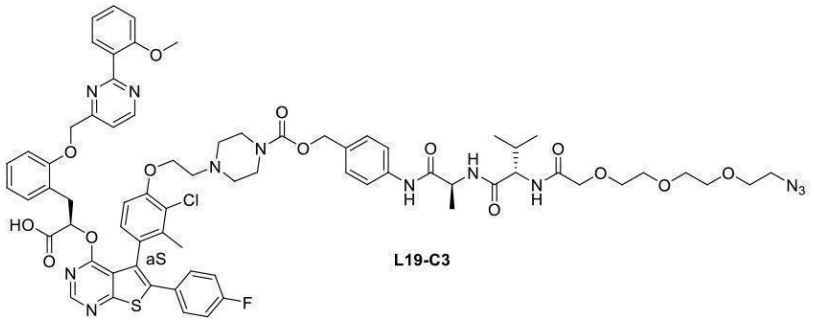
【１０３２】

Ｌ１９－Ｃ３の調製：

（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

【１０３３】

【化３５０】




【１０３４】

ステップ１：［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］フェニル］メチル（４－ニトロフェニル）カーボネート

ＴＨＦ／ジクロロメタン混合物（それぞれ１００および３０ｍＬ）中の９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－２－［４－（ヒドロキシメチル）アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート（１ｇ、１．６６ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ピリジン（２６９μＬ、３．３２ｍｍｏｌ）およびクロロギ酸４－ニトロフェニル（６７０ｍｇ、３．３０ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応物を室温で終夜撹拌し、さらにクロロギ酸４－ニトロフェニルを添加した（３３５ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）。反応物を室温で３時間撹拌し、濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中酢酸エチルの勾配）により精製して、［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］フェニル］メチル（４－ニトロフェニル）カーボネート（６５８ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）を得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.07 (m, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.74 (t, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.32 (t, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.36-4.19 (m, 3H), 3.92 (dd, 1H), 2 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 0.9/0.87 (m, 6 H).

ＩＲ波長（ｃｍ$^{-1}$）：３３５０～３２００、１７６０、１６９０、１６７０、１６３０、１５２３、１２９０。

【１０３５】

ステップ２：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－（２－ピペラジン－１－イルエトキシ）フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸　Ｃ３（１００ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）の溶液に、［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］フェニル］メチル（４－ニトロフェニル）カーボネート（８７ｍｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３８μＬ、０．２３２ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、濃縮した。残留物を水に溶かし、濾過して、（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２

－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（１１０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）を得、さらに精製することなく次のステップで使用した。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.05 (br s, 1 H), 8.88 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.74 (2d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.2 (t, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.69 (t, 1H), 6.2 (d, 1H), 5.46 (d, 1H), 5.22 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.42 (t, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.35/2.45 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.73 (t, 2H), 2.44 (m, 4H), 1.99 (m, 1H), 1.8 (s, 3H), 1.29 (d, 3H), 0.88/0.85 (m, 6H). $^{13}$C NMR (100 MHz, dmso-d6): δ 158.3, 152.7, 131.6, 131.4, 131.3, 131.1, 131.1, 128.9, 128.5, 128, 127.6, 125.8, 120.9, 120.5, 120.5, 119.4, 116.4, 116, 112.7, 112.2, 111.1, 69.4, 67.8, 66.5, 66.1, 60.7, 56.8, 56.1, 53.2, 49.6, 47.1, 43.8, 33.3, 30.9, 19.7, 18.9, 18.1.

【１０３６】

ステップ３：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_{a}$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_{a}$）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（１７６ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でピペリジン（３００μＬ、１．２５ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、濃縮した。残留物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつ$NH_4HCO_3$法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_{a}$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（１３０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.2 (s, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.6 (dl, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.2 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.1 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.4 (dd, 1H), 5.2 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.4/2.35 (m, 2H), 3.3 (m, 5H), 2.6 (t, 2H), 2.4 (m, 4H), 2 (m, 3H), 1.8 (s, 3H), 1.3 (d, 3H), 0.9/0.85 (m, 6H).

ＩＲ波長（ｃｍ$^{-1}$）：３６００～２５００、１６７８。

【１０３７】

ステップ４：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_{a}$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ

）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸　Ｌ１９－Ｃ３

ＤＭＦ（０．３ｍＬ）中の２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（５０ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１４μＬ、０．０８５ｍｍｏｌ）、［ジメチルアミノ－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ－メチレン］－ジメチル－アンモニウム；テトラフルオロボレート（１４ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、およびＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］酢酸（２８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液を連続的に添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ１９－Ｃ３（２２ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）を得た。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.02 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.2 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.7 (t, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H), 5.23 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.29 (dd, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.65-3.53 (m, 10H), 3.35 (m, 2H), 3.3 (m, 4H), 3.3/2.5 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.44 (m, 4H), 2 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.3 (d, 3H), 0.88/0.82 (m, 6H). $^{13}$C NMR (100 MHz, dmso-d6): δ 158, 152.7, 131.4, 131.4, 131.3, 131.1, 131.1, 128.9, 128.6, 120.9, 120.7, 119.5, 116.2, 112.5, 112.1, 111.1, 70.4, 70.4, 69.7, 67.5, 66.2, 56.8, 56.7, 56.1, 53.3, 50.4, 49.5, 43.8, 31.7, 19.5, 0.82, 18.3, 18.2. $^{19}$F NMR (376 MHz, dmso-d6): δ -112.3. ＩＲ波長（ｃｍ$^{-1}$）：３２９４、２１０４、１６９７、１６６３、１２８８、１２３８、１１２０、１０７６、１０５１、１０２０、８３３、７５５。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１３９５．５０８３／１３９５．５０７０（測定値／理論値）。

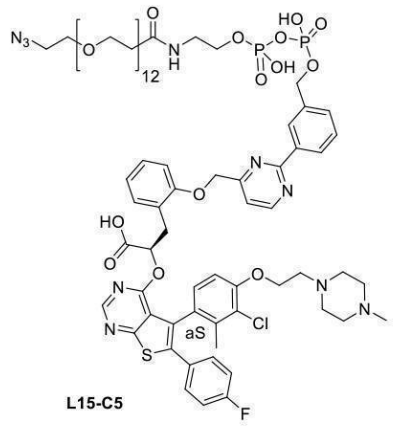
【１０３８】

Ｌ１５－Ｃ５の調製：

（２Ｒ）－３－［２－［［２－［３－［［［２－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパノイルアミノ］エトキシ－ヒドロキシ－ホスホリル］オキシ－ヒドロキシ－ホスホリル］オキシメチル］フェニル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－プロパン酸

【１０３９】

【化３５１】




【１０４０】

ステップ１：（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－［３－（ホスホノオキシメチル）フェニル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；ビス２，２，２－トリフルオロ酢酸

ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中のエチル（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート（１１０ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ；国際公開第２０１６／２０７２１６号に従って調製した）の溶液に、アルゴン下、－４０℃でジホスホリルクロリド（５１μＬ、０．３６８ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を－４０℃で３０分間撹拌した。さらにジホスホリルクロリド（１０μＬ、０．０７４ｍｍｏｌ）を－４０℃で添加し、反応物を－４０℃で２０分間撹拌し、炭酸カリウムの飽和水溶液（０．１ｍＬ）の添加によりクエンチし、室温に加温した。ｐＨを炭酸カリウム（粉末）の添加により１０に調整し、反応物を室温で２０分間撹拌した。反応混合物を、０℃で２Ｍ　ＨＣｌ水溶液をゆっくりと添加することによりｐＨ２に酸性化し、ジクロロメタン（４回）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、ジオキサン（３ｍＬ）で希釈し、水（０．３ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（１７ｍｇ、０．４０３ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を室温で４日間撹拌し、４Ｍ　ＨＣｌ水溶液（０．４ｍＬ、０．４ｍｍｏｌ）により中和し、蒸発させた。残留物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－［３－（ホスホノオキシメチル）フェニル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロ酢酸を２ＴＦＡ塩（４１ｍｇ、４３μｍｏｌ）として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋２Ｈ］／２＋＝４８７．５。

【１０４１】

ステップ２：２－［３－［２－［２－［２

］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパン酸（２００ｍｇ、０．３１１ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ヒドロキシピロリジン－２，５－ジオン（７９ｍｇ、０．６８４ｍｍｏｌ）、３－（エチルイミノメチレンアミノ）プロピル－ジメチル－アンモニウム；クロリド（１０７ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、ジクロロメタンで希釈し、$NaHCO_3$の飽和水溶液で分配し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、およそ１ｍＬにまで濃縮した。残留物をＤＭＦ（１ｍＬ）で希釈し、リン酸二水素２－アミノエチル（３０ｍｇ、０．２１４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を８０℃で終夜撹拌し、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。水層を分離し、凍結乾燥して、２－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパノイルアミノ］エチルジヒドロゲンホスフェート（１６５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を得た。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 3.45-3.65 (m, 53H), 3.26-3.39 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.27 (t, 2H).
ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝７６７．３６９７／７６７．３６８６（測定値／理論値）。

【１０４２】

ステップ３：（２Ｒ）－３－［２－［［２－［３－［［［２－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパノイルアミノ］エトキシ－ヒドロキシ－ホスホリル］オキシ－ヒドロキシ－ホスホリル］オキシメチル］フェニル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－プロパン酸（Ｌ１５－Ｃ５）

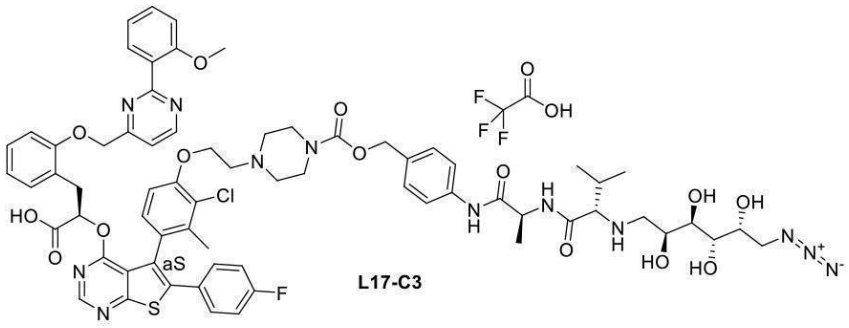
ＤＭＦ（０．２ｍＬ）中の２－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパノイルアミノ］エチルジヒドロゲンホスフェート（４９ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）の溶液に、ジ（イミダゾール－１－イル）メタノン（１１ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１７μＬ、０．０６６ｍｍｏｌ）および４Å分子篩（５０ｍｇ）を連続的に添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。固体を濾過により除去し、濾液を塩化亜鉛（２３ｍｇ、０．１７２ｍｍｏｌ）および（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－［３－（ホスホノオキシメチル）フェニル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；ビス２，２，２－トリフルオロ酢酸（４１ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を５０℃に終夜加熱した。反応混合物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつ$NH_4HCO_3$法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ１５－Ｃ５（１１ｍｇ、６μｍｏｌ）を得た。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１７０３．５９６２／１７０３．５９５９（測定値／理論値）。

【１０４３】

Ｌ１７－Ｃ３の調製：

（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－６－アジド－２，３，４，５－テトラヒドロキシ－ヘキシル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４

－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロ酢酸
【１０４４】
【化３５２】

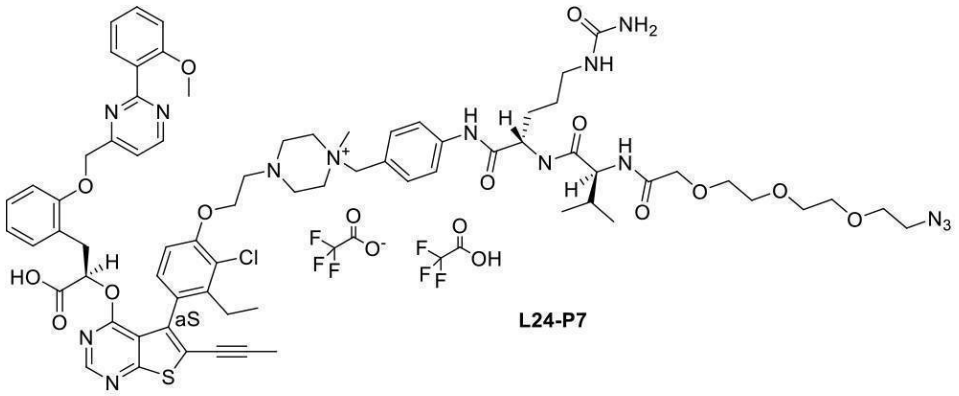



１％のＤＩＰＥＡを含有するＤＭＳＯ／水　８０／２０の混合物（２０ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（２３０ｍｇ、０．１９４ｍｍｏｌ；Ｌ１９－Ｃ３の調製のステップ５に従って得た）および６－デオキシ－６－アジド－Ｄ－ガラクトース（１２０ｍｇ、０．５８４ｍｍｏｌ；Ekholm et al., ChemMedChem 2016, 11, 2501-2505に従って得た）の溶液に、室温でシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２４ｍｇ、０．３８９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６５℃で４８時間加熱した。次いで、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２４ｍｇ、０．３８９ｍｍｏｌ）および６－デオキシ－６－アジド－Ｄ－ガラクトース（１２０ｍｇ、０．５８４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を６５℃でさらに４８時間加熱し、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ１７－Ｃ３（３８ｍｇ、２８μｍｏｌ）を得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 13.2 (br s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.21 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 5.28/5.22 (m, 2H), 5.04 (br s, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (m, 6H), 3.42/3.21 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.28/2.52 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.36 (d, 3H), 1.03/0.94 (m, 6H). $^{13}$C NMR (125 MHz, dmso-d6): δ 157.8, 152.5, 131.4, 131.3, 131.3, 130.6, 129.1, 129, 128.8, 120.8, 120.6, 119.4, 116.2, 116.1, 112.3, 111.3, 111.3, 74.2, 71.3, 70.4, 69.5, 69.2, 67.1, 65.6, 64.5, 64.5, 56.2, 54.8, 54.2, 51.9, 50.3, 49.9, 32.7, 29.4, 19.3, 18.9, 18. $^{19}$F NMR (470 MHz, dmso-d6): δ -74.4, -112.1.
ＩＲ波長（ｃｍ$^{-1}$）：２２００～３５００、２１０４、１６６９、１１８１、１１３２、７９８、７５８、７２０。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１３６９．４９１８／１３６９．４９１３（測定値／理論値）。
【１０４５】
Ｌ２４－Ｐ７の調製：
（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ

］－３－クロロ－２－エチル－フェニル］－６－プロパ－１－イニル－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；２，２，２－トリフルオロ酢酸

【１０４６】

【化３５３】




ＴＨＦ（５ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－（２－アジドエトキシ）アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－Ｎ－［４－（ブロモメチル）フェニル］－５－ウレイド－ペンタンアミド（７２ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）の溶液に、（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－エチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－プロパ－１－イニル－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸　Ｐ７（３０ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１９μＬ、０．１０８ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ２４－Ｐ７（２５ｍｇ、１８μｍｏｌ）を得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.25 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 7 (d, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.3 (d, 1H), 5.98 (br s, 1H), 5.5 (dd, 1H), 5.4 (br s, 1H), 5.28/5.2 (m, 2H), 4.5 (br s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.3 (dd, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70/3.50 (m, 10H), 3.50 (m, 8 H), 3.35 (t, 2H), 3.22/2.5 (m, 2 H), 3.0 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.9 (br s, 3H), 2.55/2.4 (m, 2H), 2.0 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.70/1.30 (m, 4H), 0.88/0.82 (m, 6H), 0.72 (t, 3H).

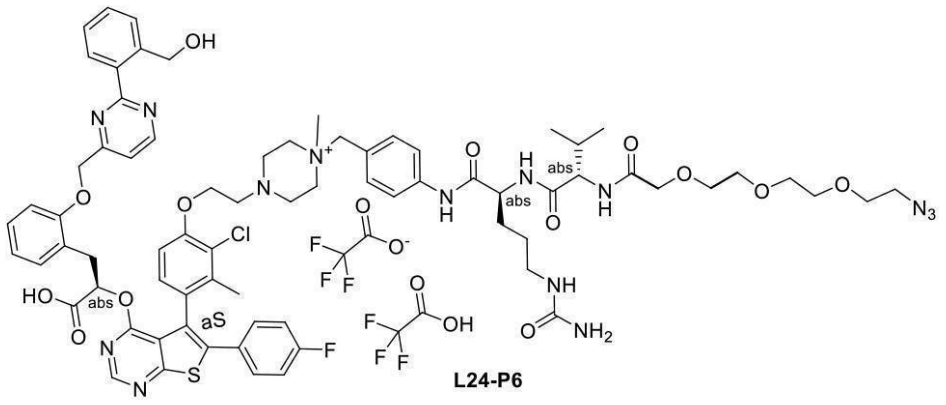
ＩＲ波長（ｃｍ$^{-1}$）：３３２１、２１１１、１６６０、１１８８、１１２４、７９８，７５６，７１９。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－ＣＦ３ＣＯＯＨ］＋＝１４０９．５９０７７／１４０９．５９０３（測定値／理論値）。

【１０４７】

Ｌ２４－Ｐ６の調製：

（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；２，２，２－トリフルオロ酢酸

【１０４８】
【化３５４】



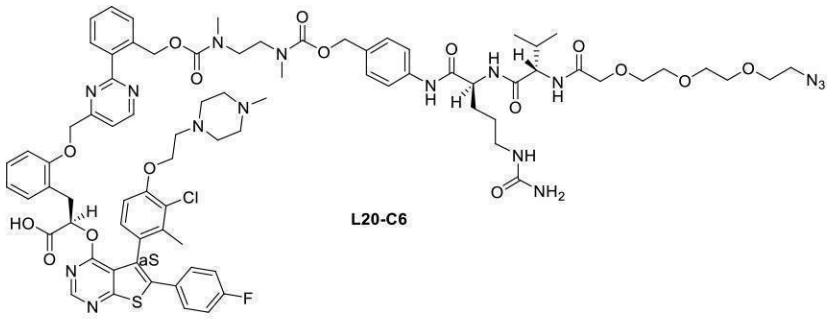

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－Ｎ－［４－（ブロモメチル）フェニル］－５－ウレイド－ペンタンアミド（５５．３ｍｇ、８４μｍｏｌ）の溶液に、エチル（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート（５３．２ｍｇ、５９μｍｏｌ；欧州特許第２８８６５４５号に従って合成した）およびＤＩＰＥＡ（４４μＬ、０．２５２ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残留物をジオキサン（１ｍＬ）で希釈し、水（０．３ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（１４ｍｇ、０．０３３４ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（０．３３ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ）の添加により中和し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ２４－Ｐ６（４７ｍｇ、３２μｍｏｌ）を得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.27 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.3 (dd, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.2 (t, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.5 (d, 1H), 5.4 (m, 1H), 5.3 (m, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.57 (m, 16H), 3.42/3.26 (m, 2 H), 3.36 (m, 2H), 3.29/2.51 (m, 2H), 3.11/2.92 (m, 8H), 2.98 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.68/1.62 (m, 2H), 1.45/1.39 (m, 2H), 0.88/0.82 (m, 6H). $^{13}$C NMR (100 MHz, dmso-d6): δ 158.2, 152.1, 134.2, 131.4, 131.3, 130.9, 130.8, 130.2, 128.7, 128.1, 127, 120.8, 119.3, 116.3, 115.7, 112.2, 111, 74, 70.5, 70.1, 69.5, 67.7, 62.3, 58.8, 57.2, 55.5, 54.1, 50.5, 46.6, 38.9, 32.5, 31.5, 29.6, 27.6, 19.6, 18.6, 18.3. $^{19}$F NMR (376 MHz, dmso-d6): δ -74.6, -112.5.
ＩＲ波長（ｃｍ$^{-1}$）：３３０３、２１０４、１７３０、１６６２、１１８２、１１２４、８３３，７９６，７６１。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋２Ｈ］／２＋＝７２６．２９５７／７２６．２９４１（測定値／理論値）。

【１０４９】
Ｌ２０－Ｃ６の調製：
（２Ｒ）－３－［２－［［２－［２－［［２－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フ

ェニル］メトキシカルボニル－メチル－アミノ］エチル－メチル－カルバモイル］オキシメチル］フェニル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－プロパン酸

【１０５０】

【化３５５】




【１０５１】

ステップ１：エチル（２Ｒ）－３－［２－［［２－［２－［［２－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］エチル－メチル－カルバモイル］オキシメチル］フェニル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－プロパノエート

ジクロロメタン（０．５ｍＬ）中の（エチル（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート（５０ｍｇ、５５μｍｏｌ；欧州特許第２８８６５４５号に従って合成した）の溶液に、クロロギ酸４－ニトロフェニル（１９ｍｇ、９４μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６９μＬ、０．５ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－［２－（メチルアミノ）エチル］カルバメート（５４ｍｇ、０．２８７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で終夜撹拌し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中メタノールの勾配）により精製して、エチル（２Ｒ）－３－［２－［［２－［２－［［２－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］エチル－メチル－カルバモイル］オキシメチル］フェニル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－プロパノエート（３０ｍｇ、２７μｍｏｌ）を得た。$^{1}$H NMR (500 MHz, dmso-d6): δ 9.00 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.52 (dd, 1H), 5.47 (br s, 2H), 5.26 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.24/3.17 (2m, 4H), 3.17/2.6 (2m, 2H), 2.77/2.64 (m, 6H), 2.7 (m, 2H), 2.49/2.28 (m, 8H), 2.12 (br s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.3 (3s, 9H), 1.07 (t, 3H). $^{13}$C NMR (125 MHz, dmso-d6): δ 158.2, 152.4, 131, 130.1, 130.1, 129, 128.3, 128.2, 121.5, 121.4, 120.9, 116.3, 115.8, 112, 111.1, 74.1, 69.2, 68.1, 65.6, 61.2, 56.8, 55.2, 53.1, 46.5, 45.9, 34.5, 32.4, 28.3, 17.4, 14.9.$^{19}$F NMR (470 MHz, dmso-d6): δ -112.2.

ＩＲ波長（ｃｍ$^{-1}$）：１７５０、１６９３、１２２１／１１６０／１１２０、８３４／７５６。

【１０５２】

ステップ２：２Ｒ）－３－［２－［［２－［２－［［２－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル－メチル－アミノ］エチル－メチル－カルバモイル］オキシメチル］フェニル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－プロパン酸　Ｌ２０－Ｃ６

ジクロロメタン（０．５ｍＬ）中のエチル（２Ｒ）－３－［２－［［２－［２－［［２－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］エチル－メチル－カルバモイル］オキシメチル］フェニル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－プロパノエート（２５ｍｇ、２２μｍｏｌ）の溶液に、０℃でトリフルオロ酢酸（３５μＬ、４４７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残留物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）で希釈し、［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル（４－ニトロフェニル）カーボネート（２０ｍｇ、２２μｍｏｌ；Ｌ２３－Ｐ３の調製のステップ３に従って得た）およびＤＩＰＥＡ（７８μＬ、０．４４７ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、減圧下で濃縮し、ジオキサン（０．５ｍＬ）で希釈し、水（０．３ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（３．７ｍｇ、８９μｍｏｌ）の溶液を添加した。反応物を室温で終夜撹拌し、１ＭＨＣｌ水溶液の滴下添加により０℃でｐＨ７まで中和し、減圧下で濃縮した。

【１０５３】

粗生成物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつ$NH_4HCO_3$法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ２０－Ｃ６（１３ｍｇ、８μｍｏｌ）を得た。$^1$H NMR (500 MHz, dmso-d6): δ 8.88 (m, 1H), 8.54 (s, 1 H), 7.97 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.21 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.7 (t, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.49 (d, 1H), 5.45 (m, 4H), 5.23 (m, 2H), 4.89 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.56 (m, 10H), 3.39/2.44 (m, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.99 (m, 2H), 2.75/2.7 (m, 6H), 2.73 (m, 2H), 2.5/2.37 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.74/1.62 (m, 2H), 1.46/1.38 (m, 2H), 0.86/0.8 (m, 6H). $^{13}$C NMR (125 MHz, dmso-d6): δ 158.3, 152.9, 131.5, 131.4, 131.3, 131, 130, 128.3, 128.3, 128, 127.7, 120.8, 119.3, 116.2, 115.6, 112.1, 111.1, 75.3, 70.5, 70.2, 69.2, 67.6, 66.6, 65.4, 57.2, 56.7, 55.1/52.9, 54, 50.5, 46.5, 45.1, 39.1, 34.4, 31.5, 29.6, 27.4, 19.9, 18.2, 18. $^{19}$F NMR (470 MHz, dmso-d6): δ -112.5.

ＩＲ波長（ｃｍ$^{-1}$）：３３２３、２１０６、１６９１、１６６０、１２２０、１１２０、１０５１、７５９。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１６０９．６５１７／１６０９．６５００（測定値／理論値）。

【１０５４】

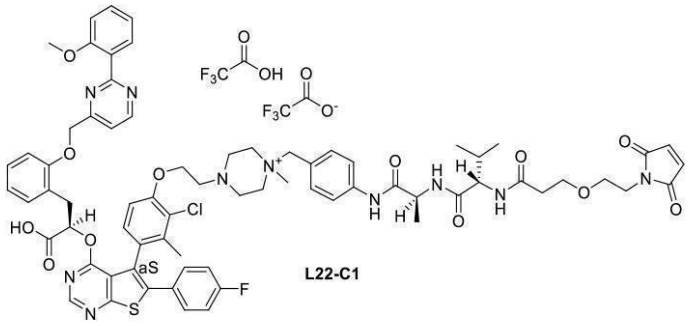
Ｌ２２－Ｃ１の調製：

（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エト

キシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；２，２，２－トリフルオロ酢酸

【１０５５】

【化３５６】




【１０５６】

ステップ１：（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；ビス－２，２，２－トリフルオロ酢酸

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－２－［４－（ヒドロキシメチル）アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート（２００ｍｇ、０．３８８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフェニルホスフィン（１５２ｍｇ、０．５８１ｍｍｏｌ）およびＮ－ブロモスクシンイミド（１０３ｍｇ、０．５８１ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸　Ｃ１（３０２ｍｇ、３４５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１２０μＬ、０．６９１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌し、ジエチルアミン（４９μＬ、４８６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２４時間撹拌し、減圧下で濃縮し、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；ビス－２，２，２－トリフルオロ酢酸（２５３ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）を得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.4 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 (大きい, 3H), 7.72 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.21 (t, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.72 (t, 1H

), 6.22 (d, 1H), 5.5 (dd, 1H), 5.25 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.43/3.29 (m, 4H), 3.28/2.5 (m, 2H), 3.13/2.94 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.9 (br s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.84 (d, 3H), 1.36 (d, 3H), 0.95 (d, 6H). $^{13}$C NMR (125 MHz, dmso-d6): δ 253, 158.2, 134.3, 131.5, 131.4, 131.4, 131.3, 131, 128.9, 121.1, 120.6, 119.5, 116.3, 115.9, 113, 112.3, 111.1, 74.1, 69.8, 67.5, 58.7, 57.9, 56.5, 55.4, 49.8, 46.5, 45.2, 32.9, 30.4, 18.6, 18.4, 18.3. $^{19}$F NMR (470 MHz, dmso-d6): δ -74, -112.6.

【１０５７】

ステップ２：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；ビス－２，２，２－トリフルオロ酢酸　Ｌ２２－Ｃ１

ＤＭＦ（０．４ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；ビス－２，２，２－トリフルオロ酢酸（１５０ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）の溶液に、（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノエート（６０ｍｇ、１９４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、減圧下で濃縮し、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ２２－Ｃ１（６７ｍｇ、３７μｍｏｌ）を得た。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.14 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.45 (td, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.21 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7 (s, 2H), 6.71 (t, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.5 (dd, 1H), 5.25 (m, 2H), 4.53 (br s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.19 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.43/3.3 (m, 4H), 3.28/2.51 (m, 2H), 3.16/2.98 (m, 4H), 3.04 (m, 2H), 2.91 (br s, 3H), 2.43/2.33 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.31 (d, 3H), 0.87/0.82 (m, 6H). $^{13}$C NMR (100 MHz, dmso-d6): δ 158, 152.8, 135.2, 134, 131.4, 131.3, 131.3, 131.2, 131, 128.9, 120.8, 120.6, 119.3, 116.3, 115.8, 112.4, 112.3, 111.1, 74.2, 69.6, 67.4, 67.4, 67.1, 67, 58.4, 57.9, 56.2, 55.2, 49.7, 46.5, 45.1, 37.1, 36.3, 32.7, 30.9, 19.6, 18.5, 18.2, 18.2. $^{19}$F NMR (376 MHz, dmso-d6): δ -74.6, -112.2. ＩＲ波長（ｃｍ$^{-1}$）：２０００～３５００、１７６０／１７０５、１７３３、１６６８、１１８０／１１２８、８２９／７９８／７５８／７２０／６９６。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１３４５．４９４４／１３４５．４９５４（測定値／理論値）

【１０５８】

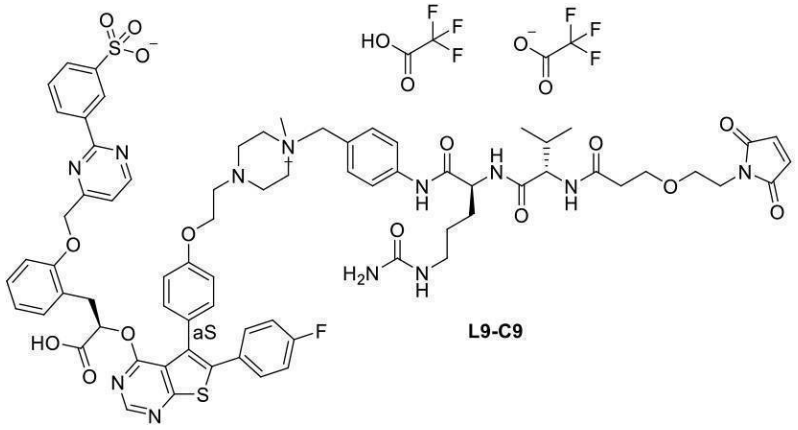
Ｌ９－Ｃ９の調製：

３－［４－［［２－［（２Ｒ）－２－カルボキシ－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－

（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－エチル］フェノキシ］メチル］ピリミジン－２－イル］ベンゼンスルホネート；２，２，２－トリフルオロアセテート；２，２，２－トリフルオロ酢酸

【１０５９】

【化３５７】




【１０６０】

ステップ１：（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－Ｎ－［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］－５－ウレイド－ペンタンアミド

ＴＨＦ（４２ｍＬ）中の３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパン酸（８５５ｍｇ、４．０１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルメタンジイミン（１．０５ｇ、５．０８ｍｍｏｌ）および１－ヒドロキシピロリジン－２，５－ジオン（５１０ｍｇ、４．４３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２０時間撹拌した。沈殿物を濾過により除去し、濾液をＤＭＦ（４２ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－Ｎ－［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］－５－ウレイド－ペンタンアミド（１．２７ｇ、３．３５ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を室温で２０時間撹拌し、ジエチルエーテル（２５０ｍＬ）で希釈した。固体を濾過により回収して、（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－Ｎ－［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］－５－ウレイド－ペンタンアミド（１．８１ｇ；３．１５ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 9.87 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.00 (s, 2H), 5.95 (t, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.07 (t, 1H), 4.41 (d, 2H), 4.34-4.40 (m, 1H), 4.18-4.22 (m, 1H), 3.42-3.65 (m, 4H), 2.88-3.02 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.28-2.45 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 1H), 1.53-1.75 (m, 2H), 1.30-1.147 (m, 2H), 0.85 (d, 3H), 0.81 (d, 3H). $^{13}$C NMR (125 MHz, dmso-d6): δ 171.05, 170.83, 170.32, 170.09, 158.82, 137.49, 137.37, 134.50, 126.88, 118.81, 66.66, 66.53, 62.57, 57.49, 53.06, 36.74, 35.76, 30.51, 29.31, 26.79, 25.20, 19.16, 18.07.

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝５７５．２。

【１０６１】

ステップ２：（２Ｓ）－Ｎ－［４－（ブロモメチル）フェニル］－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタンアミド

ＴＨＦ（１ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－Ｎ－［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］－５－ウレイド－ペンタンアミド

（３７．２ｍｇ、６５μｍｏｌ）の溶液に、アルゴン下、０℃で三臭化リン（４５μＬ、９７ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応物を０℃で１時間、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した：アリコートを大過剰のアセトニトリル中モルホリンにより処理し、続いて、対応するモルホリン付加物の形成が生じた。反応物をＴＨＦ（３ｍＬ）で希釈し、２滴のＮａＨＣＯ$_3$の飽和溶液の添加によりクエンチし、室温で５分間撹拌し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。粗製の（２Ｓ）－Ｎ－［４－（ブロモメチル）フェニル］－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタンアミドを含有する残留物（４５ｍｇ、理論上６５μｍｏｌ）を、次のステップで直ちに使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝６６２．６２（モルホリン付加物）

【１０６２】

ステップ３：３－［４－［［２－［（２Ｒ）－２－カルボキシ－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－エチル］フェノキシ］メチル］ピリミジン－２－イル］ベンゼンスルホネート　Ｌ９－Ｃ９

ＤＭＦ（０．８ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－｛［（５Ｓ$_a$）－５－｛３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル｝－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ｝－３－（２－｛［２－（３－スルホフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ｝フェニル）プロパン酸　Ｃ９（１５ｍｇ、１６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（１ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（１４μＬ、８１μｍｏｌ）中の（２Ｓ）－Ｎ－［４－（ブロモメチル）フェニル］－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタンアミド（ステップ２からの４５ｍｇの粗製物、理論上６５μｍｏｌ）の溶液を添加した。反応物を室温で撹拌し、５０℃で２時間加熱した。粗生成物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ９－Ｃ９（５．２ｍｇ、３．５μｍｏｌ）を得た。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１４８１．４９１７／１４８１．４８９６（測定値／理論値）。

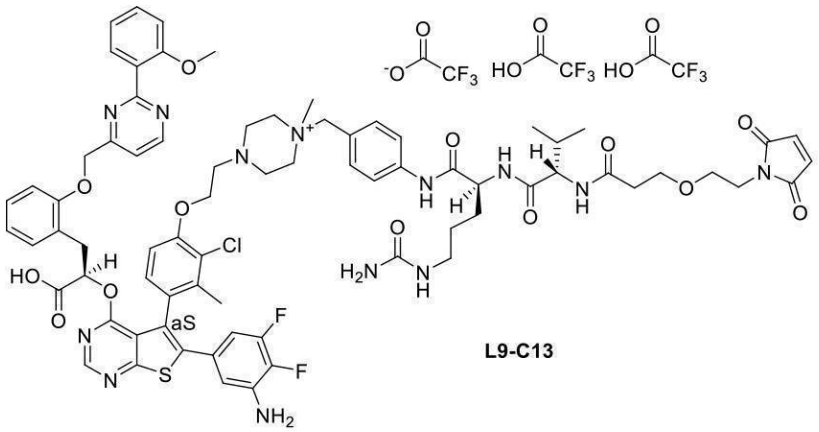
【１０６３】

Ｌ９－Ｃ１３の調製：

（２Ｒ）－２－［６－（３－アミノ－４，５－ジフルオロ－フェニル）－（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；２，２，２－トリフルオロ酢酸

【１０６４】

【化３５８】




手順は、Ｌ９－Ｃ９の合成のプロセスの通りであり、ステップ３で使用するＣ９を（２Ｒ）－２－｛［（５Ｓａ）－６－（３－アミノ－４，５－ジフルオロフェニル）－５－｛３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル｝チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ｝－３－（２－｛［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ｝フェニル）プロパン酸　Ｃ１３により置き換え、精製にＴＦＡ法を使用する。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.2 (s), 8.9 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.12 (d), 7.8 (d), 7.7 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7 (s, 2H), 7 (m, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.15 (dd, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.48 (dd, 1H), 5.4 (br s, 1H), 5.24 (dd, 2H), 4.51 (br s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.80-3.40 (m, 8H), 3.75 (s, 3H), 3.26 (m, 4H), 3.1 (m, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.9 (br s, 3H), 2.9/2.5 (2m, 2H), 2.43/2.3 (2m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.70-1.30 (m, 4H), 0.82 (2d, 6H). $^{19}$F NMR (470 MHz, dmso-d6): δ -74.3, -139.3, -160.4. ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１４６４．５４８２／１４６４．５４４９（測定値／理論値）。

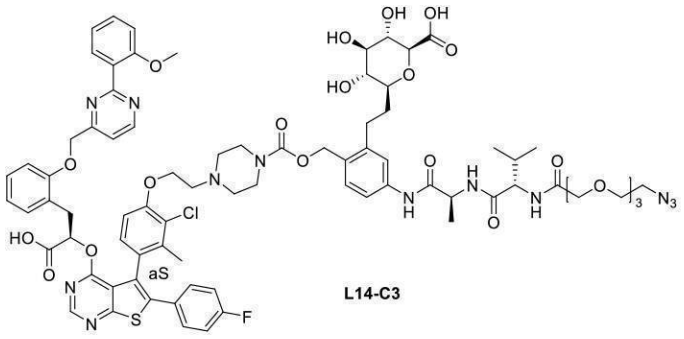
【１０６５】

Ｌ１４－Ｃ３の調製：

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－６－［２－［（５Ｓａ）－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－（２－アジドエトキシ）アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］－２－［［４－［２－［４－［４－［（１Ｒ）－１－カルボキシ－２－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］エトキシ］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－２－クロロ－３－メチル－フェノキシ］エチル］ピペラジン－１－カルボニル］オキシメチル］フェニル］エチル］－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボン酸

【１０６６】

【化３５９】




【１０６７】

ステップ１：２－ヨード－４－ニトロ－安息香酸

アセトニトリル（２８０ｍＬ）中の２－アミノ－４－ニトロ－安息香酸（１０．０ｇ、５４．９０ｍｍｏｌ）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（３２．０ｇ、１６８．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１５分間撹拌し、次いで、水（１４０ｍＬ）に溶解した亜硝酸ナトリウム（８．００ｇ、１１５．９ｍｍｏｌ）およびヨウ化カリウム（２４．０ｇ、１４４．６ｍｍｏｌ）の溶液を１５分間で滴下添加した。反応混合物を１９時間撹拌した。反応の完了後、混合物をチオ硫酸ナトリウム（１３．０２ｇ、８２．３６ｍｍｏｌ）でクエンチし、塩化水素３Ｍの水溶液（２５ｍＬ）で酸性化した。水層を酢酸エチル（２×２５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を塩化水素１Ｍの水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。得られた残留物をジクロロメタン（１Ｌ）に溶かし、ＨＣｌ　１Ｍの水溶液（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、２－ヨード－４－ニトロ－安息香酸（１５．０ｇ、５１．２ｍｍｏｌ）を橙色粉末として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 13.8 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.86 (d, 1H).

【１０６８】

ステップ２：（２－ヨード－４－ニトロ－フェニル）メタノール

ＴＨＦ（７０ｍＬ）中の２－ヨード－４－ニトロ－安息香酸（５．０ｇ、１７．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ中ボラン１Ｍの溶液（８５ｍＬ、８５．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６５℃で４時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を室温に冷却し、メタノール（２００ｍＬ）の添加によりクエンチした。混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン中酢酸エチルの勾配）により精製して、（２－ヨード－４－ニトロ－フェニル）メタノール（３．３８ｇ、１２．１１ｍｍｏｌ）を黄色固体として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 8.54 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 5.82 (t, 1H), 4.47 (d, 2H).

【１０６９】

ステップ３：（４－アミノ－２－ヨード－フェニル）メタノール

エタノール（１００ｍＬ）および水（２５ｍＬ）中の（２－ヨード－４－ニトロ－フェニル）メタノール（３．７０ｇ、１３．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、鉄（３．７０ｇ、６６．２５ｍｍｏｌ）および塩化アンモニウム（８００ｍｇ、１４．９６ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過し、エタノールで洗浄し、濃縮乾固した。得られた残留物を酢酸エチル（１００ｍＬ）に溶かし、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、（４－アミノ－２－ヨード－フェニル）メタノール（２．４８ｇ、９．９５ｍｍｏｌ）を黄色油状物として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 7.02-7.10 (m, 2H), 6.57 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.97 (t, 1H), 4.28 (d, 2H).

【１０７０】

ステップ４：４－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３－ヨード－アニリン

ジクロロメタン（１５０ｍＬ）中の（４－アミノ－２－ヨード－フェニル）メタノール（３．５１ｇ、１３．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、イミダゾール（０．９５ｇ、１３．９５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃に冷却し、次いでジクロロメタン（１５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－クロロ－ジメチル－シラン（２．４０ｍＬ、１３．８５ｍｍｏｌ）の溶液を１５分間かけて滴下添加した。氷浴を取り外し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物をメタノール（２０ｍＬ）でクエンチし、濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン中酢酸エチルの勾配）により精製して、４－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３－ヨード－アニリン（３．６４ｇ；１０．０３ｍｍｏｌ；７５％）を黄色油状物として得た。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 7.05 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

【１０７１】

ステップ５：（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパン酸

水（９０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－アミノプロパン酸（３．２２ｇ、３６．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸ナトリウム（７．２９ｇ、６８．７４ｍｍｏｌ）、およびジメトキシエタン（９０ｍＬ）中の（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノエート（１５．０ｇ、３４．３７ｍｍｏｌ）の溶液を連続的に添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の完了後、混合物を塩化水素１Ｍの水溶液でｐＨ＝１まで酸性化し、次いで水層を酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、粗混合物を得、これをジエチルエーテル（５０ｍＬ）で摩砕して、（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパン酸（１１．２５ｇ、２７．４１ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.72-7.79 (m, 2H), 7.28-7.46 (m, 5H), 4.15-4.32 (m, 4H), 3.90 (t, 1H), 1.90-2.02 (m, 1H), 1.28 (d, 3H), 0.86-0.90 (m, 6H).

【１０７２】

ステップ６：９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－２－［４－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３－ヨード－アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート

ジクロロメタン（１８ｍＬ）およびメタノール（１８ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパン酸（１．５０ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、４－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３－ヨード－アニリン（１．３３ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）およびエチル２－エトキシ－２Ｈ－キノリン－１－カルボキシレート（１．３６ｇ、５．４８ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。無色懸濁液を室温で１６時間撹拌した。濃縮乾固した後、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン中酢酸エチルの勾配）により、次いでＣ１８クロマトグラフィー（水中メタノールの勾配）により精製して、９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－２－［４－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３－ヨード－アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート（１．１８ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.05 (s, 1H). 8.16-8.24 (m, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.37-7.48 (m, 3H), 7.27-7.37 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.38 (t, 1H), 4.18-4.33 (m, 3H), 3.91 (t, 1H), 2.08-2.20 (m, 1H), 1.30 (d, 3H), 0.83-0.95 (m, 15H), 0.06 (s, 6H).

【１０７３】
ステップ７：（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリベンジルオキシ－６－（ベンジルオキシメチル）テトラヒドロピラン－２－オン
ＤＭＳＯ（１２０ｍＬ）中の（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリベンジルオキシ－６－（ベンジルオキシメチル）テトラヒドロピラン－２－オール（３０．０ｇ、５５．４９ｍｍｏｌ）の懸濁液を室温で３０分間撹拌し（完全な可溶化まで）、次いで無水酢酸（９０ｍＬ）を室温で１５分間かけて滴下添加した。ベージュ色溶液を１６時間撹拌し、次いで０℃に冷却し、塩化水素１Ｍの水溶液（１００ｍＬ）をゆっくりと添加した。反応混合物を室温で２０分間撹拌し、次いで酢酸を蒸発させた。得られた残留物を水（２００ｍＬ）および酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（２×５００ｍＬ）、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液（２×５００ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、粗混合物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン中酢酸エチルの勾配）により精製して、（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリベンジルオキシ－６－（ベンジルオキシメチル）テトラヒドロピラン－２－オン（２５．０５ｇ、４６．５１ｍｍｏｌ）を無色油状物として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 7.19-7.39 (m, 20H), 4.85 (d, 1H), 4.57-4.72 (m, 5H), 4.46-4.56 (m, 3H), 4.36 (d, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.65-3.76 (m, 2H).
【１０７４】
ステップ８：（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリベンジルオキシ－６－（ベンジルオキシメチル）－２－（２－トリメチルシリルエチニル）テトラヒドロピラン－２－オール
ＴＨＦ（３２５ｍＬ）中のトリメチルシリルアセチレン（２４ｍＬ、１６８．６ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃にて２０分間でヘキサン中ブチルリチウム２．５Ｍの溶液（５９．４１ｍＬ、１４８．５ｍｍｏｌ）を添加した。無色溶液を－７８℃で４５分間、次いで０℃で４５分間撹拌した。反応混合物を－７８℃に冷却し、ＴＨＦ（３２５ｍＬ）中の（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリベンジルオキシ－６－（ベンジルオキシメチル）テトラヒドロピラン－２－オン（２５．０ｇ、４６．４１ｍｍｏｌ）の溶液を４５分間かけて滴下添加した。反応混合物をこの温度で４時間撹拌し、次いで水（２００ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリベンジルオキシ－６－（ベンジルオキシメチル）－２－（２－トリメチルシリルエチニル）テトラヒドロピラン－２－オール（２９．５６ｇ、４６．４１ｍｍｏｌ）を、２つのジアステレオ異性体を４／６の比で含有するベージュ色油状物として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 7.13-7.43 (m, 20H), 4.87-4.99 (m, 1H), 4.65-4.83 (m, 4H), 3.43-3.57 (m, 3H), 3.70-3.85 (m, 2H), 3.55-3.68 (m, 3H), 3.43-3.53 (m, 2H), 0.11-0.22 (m, 9H).
【１０７５】
ステップ９：トリメチル－［２－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリベンジルオキシ－６－（ベンジルオキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］エチニル］シラン
アセトニトリル（８３ｍＬ）およびジクロロメタン（１９３ｍＬ）中の（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリベンジルオキシ－６－（ベンジルオキシメチル）－２－（２－トリメチルシリルエチニル）テトラヒドロピラン－２－オール（２９．５６ｇ、４６．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、アセトニトリル／ジクロロメタンの混合物（３７ｍＬ／１８ｍＬ）中のトリエチルシラン（４４．９８ｍＬ、２７８．５ｍｍｏｌ）の溶液を－１５℃にて２０分間で、続いてアセトニトリル（３７ｍＬ）中の三フッ化ホウ素ジエチルエーテレート（２３．５３ｍＬ、１８５．７ｍｍｏｌ）の溶液を－１５℃で３０分間かけて添加した。無色溶液を同じ温度で５時間撹拌し、次いで水（５００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（２×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥さ

せ、濾過し、濃縮乾固して、トリメチル－［２－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリベンジルオキシ－６－（ベンジルオキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］エチニル］シラン（２８．８２ｇ、４６．４１ｍｍｏｌ）を褐色油状物として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 7.10-7.44 (m, 20H), 4.93 (d, 1H), 4.67-4.86 (m, 4H), 4.43-4.57 (m, 3H), 4.16-4.28 (m, 1H), 3.42-3.68 (m, 6H), 0.15 (s, 9H).

【１０７６】

ステップ１０：（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリベンジルオキシ－２－（ベンジルオキシメチル）－６－エチニル－テトラヒドロピラン

メタノール（１．１２Ｌ）およびジクロロメタン（２４０ｍＬ）中のトリメチル－［２－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリベンジルオキシ－６－（ベンジルオキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］エチニル］シラン（２８．８０ｇ、４６．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム１Ｍの水溶液（８０ｍＬ）を添加した。ベージュ色溶液を室温で１時間撹拌し、次いで塩化水素１Ｍの水溶液でｐＨ＝１まで酸性化し、水（５００ｍＬ）で希釈した。メタノールを蒸発させ、次いで水層を酢酸エチル（２×１Ｌ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン中酢酸エチルの勾配）により精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリベンジルオキシ－２－（ベンジルオキシメチル）－６－エチニル－テトラヒドロピラン（２０．００ｇ、３６．４５ｍｍｏｌ）を無色油状物として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 3.42-3.67 (m, 7H), 4.17 (d, 1H), 4.44-4.56 (m, 3H), 4.67-4.86 (m, 4H), 4.90 (d, 1H), 7.15-7.40 (m, 20H).

【１０７７】

ステップ１１：（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－２－エチニル－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロピラン－３，４，５－トリオール

エタンチオール（４００ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリベンジルオキシ－２－（ベンジルオキシメチル）－６－エチニル－テトラヒドロピラン（２０．００ｇ、３６．４５ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で５分間かけて三フッ化ホウ素ジエチルエーテレート（１４７．８ｍＬ、１１６６ｍｍｏｌ）を滴下添加した。ベージュ色溶液を室温で１６時間撹拌し、次いで０℃に冷却し、次亜塩素酸ナトリウムの飽和水溶液を含有するガストラップを備え付けた。炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（５００ｍＬ）を０℃にて１時間で滴下添加した（二酸化炭素の形成）。濃縮乾固した後、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中メタノールの勾配）により精製して、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－２－エチニル－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロピラン－３，４，５－トリオール（４．０５ｇ、２１．５２ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 5.28 (d, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.52 (t, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.97-3.13 (m, 4H).

【１０７８】

ステップ１２：メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－６－エチニル－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート

炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（８１ｍＬ）およびＴＨＦ（８１ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－２－エチニル－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロピラン－３，４，５－トリオール（４．０５ｇ、２１．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－１－イル）オキシル（１６８ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を添加した。黄色懸濁液を０℃に冷却し、１，３－ジブロモ－５，５－ジメチル－イミダゾリジン－２，４－ジオン（１２．３１ｇ、４３．０４ｍｍｏｌ）を少量ずつ３０分間で添加した。反応混合物を０℃で４時間撹拌し、次いでメタノール（４０ｍＬ）の添加によりクエンチした。この温度で３０分間撹拌した後、炭酸カリウムの飽和水溶液（１０ｍＬ）およびジクロロメタン（１００ｍＬ）を添加した。有機層を水（２×２００ｍＬ）で

抽出し、次いで、合わせた水層を塩化水素３Ｍの水溶液でｐＨ＝１まで酸性化し、濃縮乾固した。得られた残留物をメタノール（１００ｍＬ）および塩化水素３Ｍの水溶液（２０ｍＬ）に溶かした。混合物を濃縮乾固し、メタノール（４×１００ｍＬ）と数回共蒸発させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン　セリウムディベロッパー（Cerium developer）中メタノールの勾配）により精製して、メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－６－エチニル－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（３．００ｇ、１３．８８ｍｍｏｌ）をベージュ色固体として得た。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 5.46 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.09-3.19 (m, 2H).

【１０７９】

ステップ１３：メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－エチニル－テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート

ＤＭＦ（３７．５ｍＬ）およびピリジン（１２．５ｍＬ）中のメチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－６－エチニル－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（３．００ｇ、１３．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（８４．８ｍｇ、０．６９３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃に冷却し、次いで無水酢酸（２０．０ｍＬ、２１３ｍｍｏｌ）を５分間で滴下添加した。無色溶液を室温で３時間撹拌し、次いで塩化水素１Ｍの水溶液（２００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩化水素１Ｍの水溶液（２×２００ｍＬ）、続いて炭酸カリウムの飽和水溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、粗混合物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン　セリウムディベロッパー中酢酸エチルの勾配）により精製して、メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－エチニル－テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（４．６０ｇ、１３．４４ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 5.33 (t, 1H), 4.93-5.01 (m, 2H), 4.70 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.94-2.01 (m, 6H).

【１０８０】

ステップ１４：メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］フェニル］エチニル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート

ＤＭＦ（７．３ｍＬ）中のメチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－エチニル－テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（４９６ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）の溶液に、９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－２－［４－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３－ヨード－アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート（７３０ｍｇ、０．９６６ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（７３８μＬ、４．４７ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（１８．４ｍｇ、９６．６ｍｍｏｌ）およびジクロロ－ビス－（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（６７．８ｍｇ、９６．６ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。黄色溶液をアルゴンでフラッシュし、次いで室温で１６時間撹拌した。水（１００ｍＬ）で希釈した後、水層を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×２００ｍＬ）、および塩化アンモニウムの飽和水溶液（２×２００ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン中酢酸エチルの勾配）により精製して、メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル

アミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］エチニル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（７８２ｍｇ、０．８０６ｍｍｏｌ）を黄色固体として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.09 (s, 1H). 8.20 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.70-7.78 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.32-7.46 (m, 4H), 7.27-7.32 (m, 2H), 5.41 (t, 1H), 4.96-5.14 (m, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.51 (d, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.16-4.32 (m, 3H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.94-2.07 (m, 10H), 1.30 (d, 3H), 0.84-0.93 (m, 15H), 0.08 (s, 6H).

【１０８１】

ステップ１５：メチル（３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のメチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］フェニル］エチニル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（７５０ｍｇ、０．７７３ｍｍｏｌ）の溶液を、アルゴンでフラッシュした。炭素上乾燥白金５％（７５ｍｇ、５０％$^{w}$／$_{w}$）を添加した。反応混合物をアルゴン、$H_2$で連続的にフラッシュし、$H_2$雰囲気（Ｐ　ａｔｍ）下、室温で１６時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドに通して濾過し、ＴＨＦで洗浄し、次いで濃縮乾固した。完全なシーケンス（炭素上乾燥白金５％（７５ｍｇ、５０％$^{w}$／$_{w}$）の添加、$H_2$雰囲気（１ｂａｒ）下、室温で１６時間の撹拌、およびＣｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドに通して濾過）を、さらに４回行った。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン中酢酸エチルの勾配）により精製して、メチル（３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（４７０ｍｇ、０．４８３ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 9.90 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.37-7.49 (m, 4H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 5.29 (t, 1H), 4.95 (t, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.34-4.44 (m, 2H), 4.16-4.32 (m, 3H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.69-2.78 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 10H), 1.55-1.75 (m, 2H), 1.30 (d, 3H), 0.84-0.93 (m, 15H), 0.05 (s, 6H).

【１０８２】

ステップ１６：メチル（３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート

ＴＨＦ（５４０μＬ）および水（５４０μＬ）中のメチル（３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（４７０ｍｇ、０．４８３ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸（１．６ｍＬ、２８．２８ｍｍｏｌ）を添加した。無色溶液を室温で１６時間撹拌し、次いで水（１００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×２００ｍＬ）、および炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥

させ、濾過し、濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン中酢酸エチルの勾配）により精製して、メチル（３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（３５４ｍｇ、０．４１２ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 9.87 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.37-7.50 (m, 4H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 5.29 (t, 1H), 4.91-4.98 (m, 2H), 4.78 (t, 1H), 4.34-4.44 (m, 4H), 4.16-4.32 (m, 3H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.64-2.73 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 10H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.52-1.65 (m, 1H), 1.30 (d, 3H), 0.84-0.93 (m, 6H).

【１０８３】

ステップ１７：メチル（３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］－２－［（４－ニトロフェノキシ）カルボニルオキシメチル］フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート

ＴＨＦ（７．７５ｍＬ）中のメチル（３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（３１０ｍｇ、０．３６１ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（１４６μＬ、１．８０ｍｍｏｌ）およびクロロギ酸４－ニトロフェニル（１８２ｍｇ、０．９０１ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。白色懸濁液を室温で１６時間撹拌し、次いで濃縮乾固して、粗混合物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中酢酸エチルの勾配）により精製して、メチル（３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］－２－［（４－ニトロフェノキシ）カルボニルオキシメチル］フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（２５７ｍｇ、０．２５１ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.04 (s, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.66-7.78 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.28-7.52 (m, 8H), 5.31 (t, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.96 (t, 1H), 4.79 (t, 1H), 4.40 (d, 2H), 4.16-4.32 (m, 3H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.74-2.84 (m, 1H), 2.60-2.71 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 10H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.30 (d, 3H), 0.82-0.94 (m, 6H).

ＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｎａ］＋＝１０４７．６。

【１０８４】

ステップ１８：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_{a}$）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］－２－［２－［（２ＳＲ，３ＳＲ，４ＲＳ，５ＳＲ，６ＳＲ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－メトキシカルボニル－テトラヒドロピラン－２－イル］エチル］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－（２－ピペラジン－１－イルエトキシ）フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［

［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（Ｃ３）（１１８ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）の溶液に、ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）中のメチル（３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］－２－［（４－ニトロフェノキシ）カルボニルオキシメチル］フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（１３０ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）の溶液、およびＤＩＰＥＡ（６０μＬ、０．３６３ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］－２－［２－［（２ＳＲ，３ＳＲ，４ＲＳ，５ＳＲ，６ＳＲ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－メトキシカルボニル－テトラヒドロピラン－２－イル］エチル］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸をジメチルホルムアミド中溶液として得、このまま次のステップで使用した。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１７４５．６＋１７４７．６。

【１０８５】

ステップ１９：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］－２－［２－［（２ＳＲ，３ＳＲ，４ＲＳ，５ＳＲ，６ＳＲ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－メトキシカルボニル－テトラヒドロピラン－２－イル］エチル］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

ステップ１８からのＤＭＦ（３．０ｍＬ）中の２ＳＲ，３ＳＲ，４ＲＳ，５ＲＳ，６ＳＲ）－６－［２－［（５Ｓ$_a$）－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］－２－［［４－［２－［４－［４－［（１Ｒ）－１－カルボキシ－２－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］エトキシ］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－２－クロロ－３－メチル－フェノキシ］エチル］ピペラジン－１－カルボニル］オキシメチル］フェニル］エチル］－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボン酸（０．１２１ｍｍｏｌ）の溶液に、メタノール（２ｍＬ）、および水（２ｍｌ）に溶解した水酸化リチウム一水和物（６４．０ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。粗生成物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつ$NH_4HCO_3$法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］－２－［２－［（２ＳＲ，３ＳＲ，４ＲＳ，５ＳＲ，６ＳＲ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－メトキシカルボニル－テトラヒドロピラン－２－イル］エチル］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（１２４ｍｇ、０．０８９５ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１３８４．３＋１３８６．３。

【１０８６】

ステップ２０：（２，３，４，５，６－ペンタフルオロフェニル）２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセテート２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］酢酸
　ＴＨＦ（５００μＬ）に溶解した２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］酢酸（７５ｍｇ、０．３４２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（５００μＬ）中の２，３，４，５，６－ペンタフルオロフェノール（７５．５ｍｇ、０．４１０ｍｍｏｌ）の溶液、およびＴＨＦ（５００μＬ）中のＮ，Ｎ’－ジシクロヘキシルメタンジイミン（８４．７ｍｇ、０．４１０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を室温で１５時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した。小さい使い捨てのフリット上での懸濁液の簡単な濾過により、（２，３，４，５，６－ペンタフルオロフェニル）２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセテートをＴＨＦ溶液として得た。この溶液をさらに精製することなく次のステップで使用した。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ－Ｎ２＋Ｈ］＋＝３７２．３。
【１０８７】
ステップ２１：（２ＳＲ，３ＳＲ，４ＲＳ，５ＲＳ，６ＳＲ）－６－［２－［（５Ｓａ）－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］－２－［［４－［２－［４－［４－［（１Ｒ）－１－カルボキシ－２－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］エトキシ］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－２－クロロ－３－メチル－フェノキシ］エチル］ピペラジン－１－カルボニル］オキシメチル］フェニル］エチル］－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボン酸　Ｌ１４－Ｃ３
　ＤＭＦ（５００μＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］－２－［２－［（２ＳＲ，３ＳＲ，４ＲＳ，５ＳＲ，６ＳＲ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－メトキシカルボニル－テトラヒドロピラン－２－イル］エチル］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（１１８ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）の溶液に、ステップ２０からのＴＨＦ中の（２，３，４，５，６－ペンタフルオロフェニル）２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセテート（０．３４２ｍｍｏｌ）の溶液、およびＤＩＰＥＡ（４２．２μＬ、０．２５６ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した。粗生成物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつ$NH_4HCO_3$法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ１４－Ｃ３を白色粉末として得た。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１５９９．０＋１６０１．２。ＩＲ波長（$cm^{-1}$）：３２６３、２１０５、１６５２、１６００、１２８４／１２４０／１０８９、７５６。$^1$H NMR(400 MHz, dmso-d6): δ 9.98 (s), 8.85 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.3 (dd, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.2 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 5.27/5.2 (m, 2H), 4.93 (br s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.35/4.2 (2m, 2H), 4.3 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (m, 10H), 3.57 (m, 1H), 3.51/2.29 (2dd, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.2 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.72/2.5 (m, 2H), 2.41 (m, 4 H), 2 (m, 1H), 1.99/1.6 (m, 2H), 1.8 (s, 3H), 1.3 (d, 3H), 0.88/0.82 (2d, 6H). $^{13}$C NMR (100 MHz, dmso-d6): δ 158.2, 152.7, 131.9, 131.4, 131.4, 131.3, 131.1, 131, 127.8, 12

0.6, 120.5, 120.1, 116.8, 116.3, 116, 112.6, 112, 111.6, 79.6, 79.6, 78.5, 76.8, 74.2, 73.1, 70.3, 70.3, 69.3, 66.3, 65.1, 56.8, 56.3, 56.1, 52.6, 50.3, 49.4, 43.8, 34.2, 33.5, 31.7, 28, 19.6/18.4, 18.2, 18. $^{19}$F NMR (376 MHz, dmso-d6): δ -112.5.

ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１５９９．５７２４（１５９９．５７０４）（測定値／理論値）

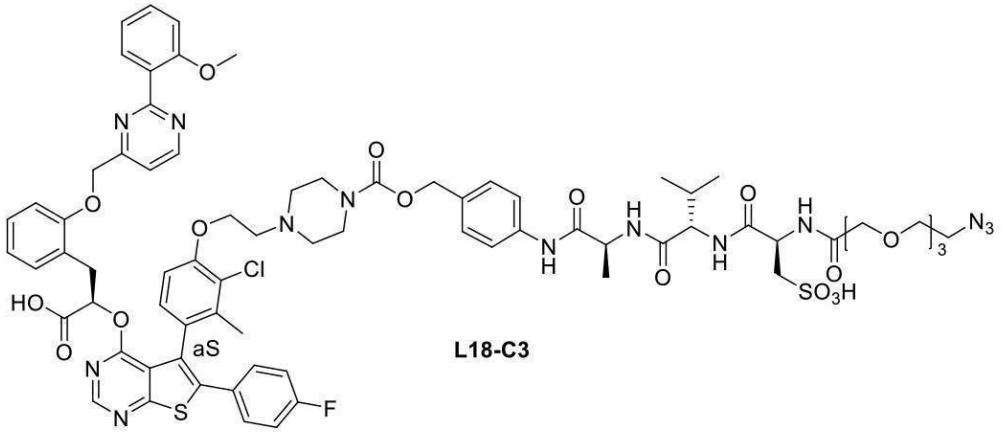
【１０８８】

Ｌ１８－Ｃ３の調製：

（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｒ）－２－［［２－（２－アジドエトキシ）アセチル］アミノ］－３－スルホ－プロパノイル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

【１０８９】

【化３６０】




【１０９０】

ステップ１：９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－２－［４－（ヒドロキシメチル）アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート

ジクロロメタン（７０ｍＬ）およびメタノール（３０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパン酸（６．０ｇ、１４．６ｍｍｏｌ；Ｌ１４－Ｃ３の調製のステップ５に従って得た）の溶液に、（４－アミノフェニル）メタノール（２．１６ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）およびエチル２－エトキシ－２Ｈ－キノリン－１－カルボキシレート（５．４２ｇ、２１．９３ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。赤色溶液を室温で１６時間撹拌した（数分後に沈殿）。反応の完了後、反応混合物をジエチルエーテル（７０ｍＬ）で希釈した。得られた沈殿物を濾別し、乾燥させて、９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－２－［４－（ヒドロキシメチル）アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート（５．１６ｇ、１０．０１ｍｍｏｌ）をベージュ色固体として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 9.91 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.23 (d, 2H), 5.08 (t, 1H), 4.37-4.50 (m, 3H), 4.16-4.34 (m, 3H), 3.91 (t, 1H), 1.92-2.02 (m, 1H), 1.30 (d, 3H), 0.83-0.91 (m, 6H).

【１０９１】

ステップ２：（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－２－［４－（ヒドロキシメチル）アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］－３－メチル－ブタンアミド
ＤＭＦ（１２０ｍＬ）中の９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－２－［４－（ヒドロキシメチル）アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート（５．１６ｇ、１０．０１ｍｍｏｌ）の溶液に、ピペリジン（５２ｍＬ、５２５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いでピペリジンを蒸発させ、得られた溶液を水（５００ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾別し、濾液をジエチルエーテル（２×５００ｍＬ）で２回洗浄した。水層を濃縮乾固して、粗反応混合物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中メタノール（７Ｍアンモニアを含有）の勾配）により精製して、（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－２－［４－（ヒドロキシメチル）アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］－３－メチル－ブタンアミド（２．０２ｇ、６．８９ｍｍｏｌ）をベージュ色固体として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.0 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 5.12 (t, 1H), 4.39-4.52 (m, 3H), 2.96-3.02 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 1.70 (br s, 2H), 1.29 (d, 3H), 0.88 (d, 3H), 0.78 (d, 3H).

【１０９２】

ステップ３：［（２Ｒ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－オキソ－３－ソジオオキシ－プロピル］スルホニルオキシナトリウム
水（１２７ｍＬ）中の［（２Ｒ）－２－アミノ－３－オキソ－３－ソジオオキシ－プロピル］スルホニルオキシナトリウム一水和物（３．００ｇ、１２．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸ナトリウム（４．１３ｇ、３８．９４ｍｍｏｌ）を添加した。ジオキサン（１２７ｍＬ）中の９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルカルボノクロリデート（３．６９ｇ、１４．２８ｍｍｏｌ）の溶液を、室温にて１５分間で滴下添加した。混合物をこの温度で４時間撹拌した。反応の完了後、混合物をＨＣｌ　１Ｍの水溶液でｐＨ＝７に中和し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、濃縮乾固した。粗生成物を、中性法を使用するＣ１８逆相クロマトグラフィーにより精製して、［（２Ｒ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－オキソ－３－ソジオオキシ－プロピル］スルホニルオキシナトリウム（４．４ｇ、１０．１１ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 7.88 (d, 2H). 7.70 (d, 2H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.84-4.25 (m, 4H), 2.73-2.91 (m, 2H).

【１０９３】

ステップ４：［（２Ｒ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－［［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－２－［４－（ヒドロキシメチル）アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］アミノ］－３－オキソ－プロピル］スルホニルオキシナトリウム
ＤＭＦ（３９５ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－２－［４－（ヒドロキシメチル）アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］－３－メチル－ブタンアミド（１．１９ｇ、４．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、［（２Ｒ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－オキソ－３－ソジオオキシ－プロピル］スルホニルオキシナトリウム（４．４０ｇ、１０．１１ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（６．０１ｍＬ、３６．３８ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（３．８３ｇ、１０．１１ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。白色懸濁液を室温で２２時間撹拌し、次いで０℃に冷却した。水（１．５Ｌ）、炭酸ナトリウムの飽和溶液（２０ｍＬ）および固体塩化ナトリウムで希釈して、白色エマルションを得、これを濾過し、濾液を濃縮乾固して、粗混合物を得た。粗生成物を逆相Ｃ１８クロマトグラフィー（水中メタノールの勾配）により精製して、［（２Ｒ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－［［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－２－［４－（ヒドロキシメチル）アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］アミノ］－３－オキソ－プロピル］スルホニルオキシナトリウム（９３６ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）をベージュ色固体として

得た。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 9.39 (s, 1H). 8.25-8.31 (m, 1H), 8.11-8.17 (m, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.19-4.33 (m, 4H), 4.01 (s, 1H), 2.90-3.10 (m, 2H), 2.08-2.20 (m, 1H), 1.31 (d, 3H), 0.8-0.93 (m, 6H).

【１０９４】

ステップ５：（２Ｒ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－［［（１Ｓ）－２－メチル－１－［［（１Ｓ）－１－メチル－２－［４－［（４－ニトロフェノキシ）カルボニルオキシメチル］アニリノ］－２－オキソ－エチル］カルバモイル］プロピル］アミノ］－３－オキソ－プロパン－１－スルホネート

ＴＨＦ（２４ｍＬ）中の［（２Ｒ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－［［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－２－［４－（ヒドロキシメチル）アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］アミノ］－３－オキソ－プロピル］スルホニルオキシナトリウム（６００ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＤＩＰＥＡ（４３２μＬ、２．６１ｍｍｏｌ）、続いてクロロギ酸４－ニトロフェニル（４３９ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で４時間撹拌した。追加のクロロギ酸４－ニトロフェニル（４３９ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温でさらに１６時間撹拌した。追加のクロロギ酸４－ニトロフェニル（４３９ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）を添加した。室温で５時間撹拌した後、混合物を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン中酢酸エチルの勾配）により、次いで中性法を使用する逆相Ｃ１８クロマトグラフィーにより精製して、（２Ｒ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－［［（１Ｓ）－２－メチル－１－［［（１Ｓ）－１－メチル－２－［４－［（４－ニトロフェノキシ）カルボニルオキシメチル］アニリノ］－２－オキソ－エチル］カルバモイル］プロピル］アミノ］－３－オキソ－プロパン－１－スルホネート（３０３ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 9.52 (s, 1H), 8.25-8.37 (m, 3H), 8.06-8.24 (m, 4H), 7.89 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.49-7.61 (m, 3H), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.26-7.35 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.20-4.33 (m, 4H), 4.01 (s, 1H), 3.57-3.66 (m, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 2H), 2.08-2.20 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 1.21-1.26 (m, 15H), 0.86-0.92 (m, 6H).

ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ－Ｈ］－：８３０．５。

【１０９５】

ステップ６：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）ブタノイル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－（２－ピペラジン－１－イルエトキシ）フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロ酢酸（Ｃ３）（１２８ｍｇ、０．１４９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－［［（１Ｓ）－２－メチル－１－［［（１Ｓ）－１－メチル－２－［４－［（４－ニトロフェノキシ）カルボニルオキシメチル］アニリノ］－２－オキソ－エチル］カルバモイル］プロピル］アミノ］－３－オキソ－プロパン－１－スルホネート（１５０ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）の溶液、およびＤＩＰＥＡ（７７μｌ、０．４６８ｍｍｏｌ）を

連続的に添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した。（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）ブタノイル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸をジメチルホルムアミド中溶液として得、これをこのまま次のステップで使用した。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１５５３．２＋１５５５．３。

【１０９６】

ステップ７：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノブタノイル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

前のステップで得たジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）ブタノイル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（０．１５６ｍｍｏｌ）の溶液に、ピペリジン（３０．６μＬ、０．３１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１５時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した。粗生成物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつ$NH_4HCO_3$法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノブタノイル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（１４８ｍｇ＝０．１１１ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１３３１．４＋１３３３．５。

【１０９７】

ステップ８：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］ブタノイル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロ酢酸　Ｌ１８－Ｃ３

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノブタノイル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３

－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（１４８ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（１ｍＬ）中の（２，３，４，５，６－ペンタフルオロフェニル）２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセテート（０．５９６ｍｍｏｌ；Ｌ１４－Ｃ３の調製のステップ２０に従って得た）の溶液、およびＤＩＰＥＡ（７４μＬ、０．４４７ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した。粗生成物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつ$NH_4HCO_3$法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ１８－Ｃ３（６０ｍｇ、０．０３８９ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＩＲ波長（$cm^{-1}$）：３２８８、２１０１、１６５９、１２３７，１０３９、８３３、７５５。$^1$H NMR(400 MHz, dmso-d6): δ (m, 10H), 9.42 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.46 (td, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.21 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.71 (t, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.23 (AB, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.71 (q, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.24/4.19 (2m, 2H), 3.97 (dd, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.76 (s, 3 H), 3.37 (t, 2H), 3.31 (m, 4H), 3.12/2.97 (2dd, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 0.91 (2d, 6H). $^{13}$C NMR (100 MHz, dmso-d6): δ 157.9, 152.3, 131.3, 131.2, 131.1, 131, 130.7, 128.9, 128.6, 120.7, 120.4, 119.6, 116.4, 112.7, 112, 111.3, 70.6, 70.3, 69.4, 67.5, 66.3, 59.7, 56.7, 56.1, 53.4, 52.5, 50.8, 50.4, 49.9, 44, 29.9, 19.6, 17.8, 17.6. $^{19}$F NMR (376 MHz, dmso-d6): δ ppm 112.3.

ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１５４６．５０３（１５４６．５００９）（測定値／理論値）。

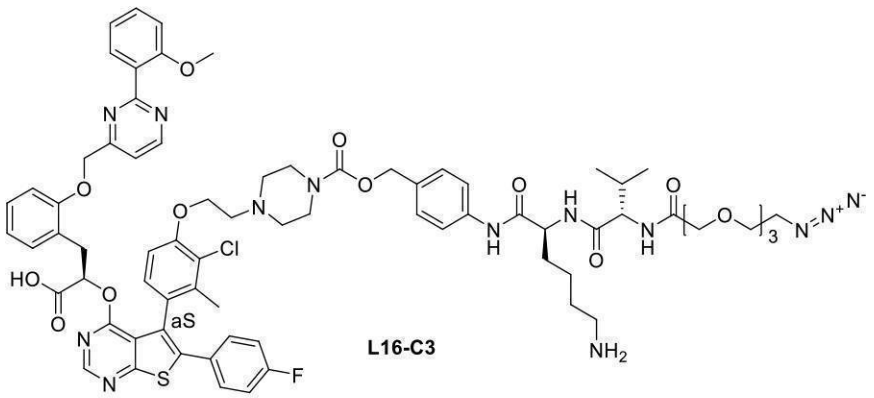
【１０９８】

Ｌ１６－Ｃ３の調製：

（２Ｒ）－２－［（５$S_a$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－６－アミノ－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－（２－アジドエトキシ）アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］ヘキサノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

【１０９９】

【化３６１】




【１１００】

ステップ１：（２Ｓ）－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－［［２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］ヘキサン酸

水（３０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－アミノ－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ヘキサン酸（２．９６ｇ、１２ｍｍｏｌ）および炭酸水素ナトリウム（１．０１ｇ、１２ｍｍｏｌ）の溶液に、ジメトキシエタン（３０ｍＬ）中の（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノエート（５．０ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、ＴＨＦ（１５ｍＬ）を、溶解性を向上させるために添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。塩酸１Ｍの水溶液（１５ｍＬ）を添加し、水層を酢酸エチル（３×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、粗化合物を得た。超音波処理しながらジクロロメタン／ペンタン中で摩砕して、（２Ｓ）－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－［［２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］ヘキサン酸（４．９ｇ、８．６３ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 12.48 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.74 (t, 2H), 7.28-7.44 (m, 6H), 6.73 (s, 1H), 4.10-4.33 (m, 5H), 3.9 (t, 1H), 2.82-2.90 (m, 2H), 1.52-1.73 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.22-1.31 (m, 4H), 0.83-0.91 (m, 6H).

【１１０１】

ステップ２：９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［１－［［（１Ｓ）－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－［［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］カルバモイル］ペンチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート

ジクロロメタン（１９ｍＬ）およびメタノール（９．５ｍＬ）中の（２Ｓ）－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－［［２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］ヘキサン酸（１．５ｇ、２．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、メタノール（１．５ｍＬ）中の（４－アミノフェニル）メタノール（６５１．０ｍｇ、５．２８ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、エチル２－エトキシ－２Ｈ－キノリン－１－カルボキシレート（１．３１ｇ、５．２８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中メタノールの勾配）により精製して、９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［１－［［（１Ｓ）－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－［［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］カルバモイル］ペンチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート（５４４ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を淡赤色固体として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 9.93 (s, 1H). 8.01 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.74 (t, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.32 (t, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.43 (d, 2H), 4.21-4.40 (m, 4H), 3.92 (t, 1H), 2.83-2.91 (m, 2H), 1.94-2.01 (m, 1H), 1.55-1.74 (m, 2H), 1.21-1.42 (m, 4H), 1.33 (s, 9H), 0.87 (t, 6H).

【１１０２】

ステップ３：［４－［［（２Ｓ）－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－［［２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］ヘキサノイル］アミノ］フェニル］メチル（４－ニトロフェニル）カーボネート

ＴＨＦ（１９ｍＬ）中の９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［１－［［（１Ｓ）－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－［［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］カルバモイル］ペンチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート（６００．０ｍｇ、０．８９２ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（３６１μＬ、４．４６ｍｍｏｌ）、次いでクロロギ酸４－ニトロフェニル（４４８ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン中酢酸エチルの勾配）により精製して、［４－［［（２Ｓ）－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－［［２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］ヘキサノイル］アミノ］フェニル］メチル（４－ニトロフェニル）カーボネート（５２４ｍｇ；０

．６２ｍｍｏｌ；７０％）を淡桃色固体として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.13 (s, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.1 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.74 (t, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.28-7.45 (m, 7H), 6.72 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.35-4.42 (m, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.92 (t, 1H), 2.83-2.91 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 1H), 1.58-1.73 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 4H), 1.33 (s, 9H), 0.86 (t, 6H). $^{13}$C NMR (100 MHz, dmso-d6): δ171.22, 170.67, 156.1, 155.5, 155.27, 151.92, 145.15, 143.87, 143.75, 140.68, 139.34, 129.43, 129.31, 127.6, 127.03, 125.38, 125.32, 122.58, 120.07, 119.11, 77.28, 70.23, 65.67, 60.11, 54.89, 53.43, 46.67, 31.69, 30.39, 29.22, 28.23, 22.74, 19.19, 18.26.
ＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｎａ］＋＝８３７．４。

【１１０３】

ステップ４：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_{a}$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］ヘキサノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_{a}$）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－（２－ピペラジン－１－イルエトキシ）フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸　Ｃ３（１６６．３ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の［４－［［（２Ｓ）－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－［［２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］ヘキサノイル］アミノ］フェニル］メチル（４－ニトロフェニル）カーボネート（１５０ｍｇ、０．１７９ｍｍｏｌ）の溶液、およびＤＩＰＥＡ（８５μｌ、０．５１０ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した。粗生成物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_{a}$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］ヘキサノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（１３４ｍｇ、０．０８５９ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１５５９．１＋１５６１．３、［Ｍ＋Ｎａ］＋：１５８１．０＋１５８３．２。ＩＲ波長（ｃｍ$^{-1}$）：３３０９、１６９８、１２３８、１１６２、７５７、７４４。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.05 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.74 (2d, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.4 (t, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.3 (dd, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.2 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H), 5.23 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.29/4.23 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.29 (m, 4H), 3.29/2.5 (2dd, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.45 (m, 4H), 1.99 (m, 1H), 1.82 (s, 3 H), 1.68/1.6 (2m, 2H), 1.36/1.28 (2m, 4H), 1.32 (s, 9H), 0.86 (2d, 6H). $^{13}$C NMR (100 MHz, dmso-d6): δ 158, 131.4, 131.2, 131.2, 131, 130.8, 128.9, 128.5, 127.9, 127.5, 125.6, 120.8, 120.5, 120.4, 119.3, 116, 115.9,

112.4, 112.2, 111.2, 74.1, 69.2, 67.9, 66.7, 66.2, 60.6, 56.6, 56.2, 53.8, 53, 47.1, 43.7, 40, 32.6, 32.2, 30.6, 29.8/23.2, 28.5, 18.8, 18.1. $^{19}$F NMR (376 MHz, dmso-d6): δ -112.

【１１０４】

ステップ５：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ヘキサノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］ヘキサノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（１３４ｍｇ、０．０８５９ｍｍｏｌ）の溶液に、ピペリジン（１７μＬ、０．１７２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１８時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した。粗生成物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ヘキサノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（８８ｍｇ、０．０６５８ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１３３７．４＋１３３９．４、［Ｍ＋Ｎａ］＋＝１３５９．４＋１３６１．４。ＩＲ波長（ｃｍ$^{-1}$）：３３０７、１６８３、１２９０、１２３８、１１６２、８３５、７５４。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 10.23 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.47 (br, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.19 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 5.21 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.42/2.35 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 3.24 (m, 1H), 2.87 (q, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.43 (m, 4H), 1.99 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.7/1.61 (2m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.26 (m, 2H), 0.89/0.82 (2d, 6H). $^{13}$C NMR (100 MHz, dmso-d6): δ ppm 158.4, 131.3, 131.2, 131.1, 131, 128.4, 128, 120.8, 120.6, 120.4, 119.7, 116.1, 115.9, 112.7, 111.7, 111.2, 76.2, 69.2, 67.4, 66.3, 59.2, 56.6, 56.3, 53.6, 53.1, 43.8, 40.1, 33.2, 32.4, 31.3, 29.3, 28.8, 22.9, 19.7/17.5, 17.9. $^{19}$F NMR (376 MHz, dmso-d6): δ ppm -112.4.

【１１０５】

ステップ６：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ヘキサノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２

－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸
ＤＭＦ（５００μＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ヘキサノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（８２ｍｇ、０．０６１３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ中の（２，３，４，５，６－ペンタフルオロフェニル）２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセテート（０．２４５ｍｍｏｌ；Ｌ１４－Ｃ３の調製のステップ２０に従って得た）の溶液、およびＤＩＰＥＡ（３０．４μＬ、０．１８４ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した。粗生成物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ヘキサノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（６０ｍｇ、０．０３８６ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１５５２．２＋１５５４．２、［Ｍ＋Ｎａ］＋＝１５７４．１＋１５７６．３。

【１１０６】

ステップ７：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－６－アミノ－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］ヘキサノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸　Ｌ１６－Ｃ３
ジクロロメタン（３ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ヘキサノイル］アミノ］フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（２３ｍｇ、０．０１４８ｍｍｏｌ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（４００μｌ、４．５７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した。粗生成物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ１６－Ｃ３（５ｍｇ、０．００３４４ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１５５２．４＋１５５４．５、［Ｍ＋Ｎａ］＋＝１５７４．４＋１５７６．４。ＩＲ波長（ｃｍ$^{-1}$）：３２５０、２２５０～３５００、２１０２、１６６０、１２８８、１２３８、１１２１、８３３、７５５。$^1$H NMR(400 MHz, dmso-d6): δ ppm 10.24 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.25 (dd, 2H), 7.18 (t, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.6 (t, 1H), 6.05 (d, 1H),

5.32 (d, 1H), 5.21/5.15 (m, 2H), 5.02/4.96 (m, 2H), 4.36 (q, 1H), 4.31 (dd, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.77 (s, 3 H), 3.58 (m, 10 H), 3.46/2.28 (d+t, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.29 (m, 4 H), 2.8 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.43 (m, 4 H), 2.01 (m, 1H), 1.75 (s, 3 H), 1.69/1.6 (2m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 0.86/0.8 (2d, 6 H). $^{13}$C NMR (100 MHz, dmso-d6): δ ppm 157.9, 153.7, 131.4, 131.4, 131.3, 131.1, 130.9, 129.3, 127.6, 120.9, 120.4, 119.8, 116.2, 116.1, 112.6, 111.8, 111.8, 78.1, 70.5, 70.4, 69.3, 66.6, 66.6, 56.9, 56.5, 56.3, 54, 52.3, 50.4, 44, 39, 33.8, 32.2, 31.8, 28.2, 23.1, 19.7/18.1, 18.3. $^{19}$F NMR (376 MHz, dmso-d6):δ ppm -112.6.

ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１４５２．５６６１（１４５２．５６４８）（測定値／理論値）。

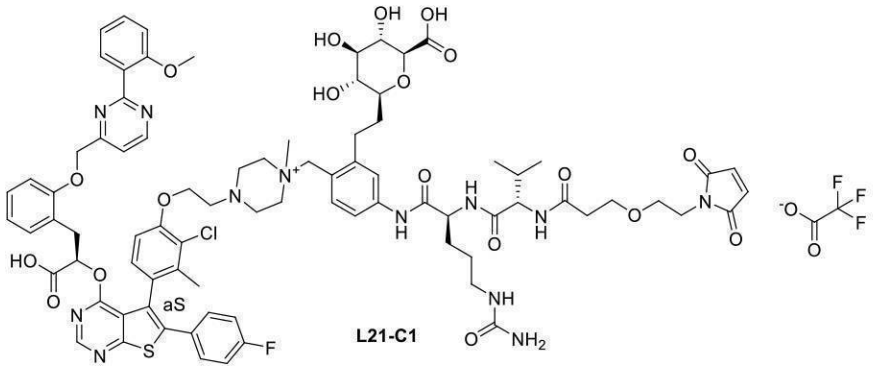
【１１０７】

Ｌ２１－Ｃ１の調製：

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－６－［２－［２－［［４－［２－［４－［４－［（１Ｒ）－１－カルボキシ－２－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］エトキシ］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－２－クロロ－３－メチル－フェノキシ］エチル］－１－メチル－ピペラジン－１－イウム－１－イル］メチル］－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］エチル］－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート

【１１０８】

【化３６２】




【１１０９】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル－［（２－ヨード－４－ニトロ－フェニル）メトキシ］－ジメチル－シラン

ジクロロメタン（３００ｍＬ）中の（２－ヨード－４－ニトロ－フェニル）メタノール（１７２ｇ、６１．６４ｍｍｏｌ；Ｌ１４－Ｃ３の調製のステップ２に従って得た）の溶液に、イミダゾール（５．０４ｇ、７３．９７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃に冷却し、次いでジクロロメタン（３００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－クロロ－ジメチル－シラン（１１．１５ｇ、７３．９７ｍｍｏｌ）の溶液を１５分間で滴下添加した。氷浴を取り外し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物をメタノール（２０ｍＬ）でクエンチし、濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン中酢酸エチルの勾配）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル－［（２－ヨード－４－ニトロ－フェニル）メトキシ］－ジメチル－シラン（１９．６５ｇ、４９．９６ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 8.57 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 6H).

【１１１０】
ステップ２：メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－５－ニトロ－フェニル］エチニル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート
ＤＭＦ（５５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－［（２－ヨード－４－ニトロ－フェニル）メトキシ］－ジメチル－シラン化合物（３．０ｇ、７．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－エチニル－テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（３．３９ｇ、９．９２ｍｍｏｌ；Ｌ１４－Ｃ３の調製のステップ１３に従って得た）、ＤＩＰＥＡ（５．８０ｍＬ、３５．０９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（１４５ｍｇ、０．７６３ｍｍｏｌ）およびジクロロ－ビス－（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（５３５ｍｇ、０．７６３ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。黄色溶液をアルゴンでフラッシュし、室温で１６時間撹拌した。水（３００ｍＬ）で希釈した後、水層を酢酸エチル（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×３００ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン中酢酸エチルの勾配）により精製して、メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－５－ニトロ－フェニル］エチニル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（４．０１ｇ、６．６０ｍｍｏｌ）をベージュ色固体として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 8.32 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 5.45 (t, 1H), 5.16 (t, 1H), 5.02-5.07 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.55 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.98-2.07 (m, 9H), 0.92 (m,9H), 0.14 (s, 6H).

【１１１１】
ステップ３：メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［２－（ヒドロキシメチル）－５－ニトロ－フェニル］エチニル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート
ＴＨＦ（４８ｍＬ）および水（４８ｍＬ）中のメチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－５－ニトロ－フェニル］エチニル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（４．０１ｇ、６．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸（１９３ｍＬ、３．３６ｍｏｌ）を添加した。無色溶液を室温で２日間撹拌し、次いで水（３００ｍＬ）で希釈した。水層をジクロロメタン（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×３００ｍＬ）、および炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（４００ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン中酢酸エチルの勾配）により精製して、メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［２－（ヒドロキシメチル）－５－ニトロ－フェニル］エチニル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（２．６７ｇ、５．４１ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 8.29 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 5.68 (t, 1H), 5.45 (t, 1H), 5.16 (t, 1H), 5.02-5.07 (m, 2H), 4.62 (d, 2H), 4.55 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.98-2.07 (m, 9H).

【１１１２】
ステップ４：メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［５－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート
ＴＨＦ（５９ｍＬ）中のメチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［２－（ヒドロキシメチル）－５－ニトロ－フェニル］エチニル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（２．６７ｇ、５．４１ｍｍｏｌ）の溶液を、アルゴンでフラッシュした。炭素上白金５％乾燥（１．３４ｇ、５０％ｗ／ｗ）を添加した。反応混合物をアルゴン、$H_2$で連続的にフラッシュし、$H_2$雰囲気（Ｐ　ａｔｍ）

下、室温で２日間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドに通して濾過し、酢酸エチル／メタノール　９／１の溶液（５００ｍＬ）で洗浄し、次いで濃縮乾固した。すべてのシーケンス（炭素上白金５％乾燥（１．３４ｇ、５０％ｗ／ｗ）の添加、Ｈ$_2$（Ｐ　ａｔｍ）下、室温で１６時間の撹拌、およびＣｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドに通して濾過）を繰り返して、完全に変換させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン中酢酸エチルの勾配）により精製して、メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［５－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（１．１２ｇ、２．４０ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 6.93 (d, 1H). 6.67-6.33 (m, 2H), 5.30 (t, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.81 (t, 1H), 4.61 (t, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.29-4.24 (m, 2H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 9H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H).

【１１１３】

ステップ５：メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［５－［［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート

ＤＭＦ（２１ｍＬ）中のメチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［５－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（１．００ｇ、２．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５－ウレイド－ペンタン酸（５８９ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（７０７μｌ、４．２８ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（１．２２ｇ、３．２１ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で７２時間撹拌した。反応の完了後、混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中メタノールの勾配）により精製して、メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［５－［［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（１．０５ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）をベージュ色固体として得た。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 9.82 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.94 (t, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.30 (t, 1H), 4.91-4.99 (m, 2H), 4.79 (t, 1H), 4.36-4.42 (m, 3H), 4.01-4.08 (m, 1H), 3.76 (t, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.95-3.04 (m, 2H), 2.54-2.65 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 9H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.49-1.63 (m, 3H), 1.30-1.42 (m, 11H).

【１１１４】

ステップ６：メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート

ジクロロメタン（７．５ｍＬ）中の化合物メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［５－［［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（９５０ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でトリフルオロ酢酸（１．９ｍＬ、２５．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を濃縮乾固し、トルエン（２×５０ｍＬ）と共蒸発させて、粗化合物を得た。

【１１１５】

ＤＭＦ（１３ｍＬ）に溶解したこの粗製物に、（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタン酸（４６７ｍｇ、１．３８ｍｍ

ｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（８６７μｌ、５．２４ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（８４５ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の完了後、炭酸水素塩の飽和水溶液（２０ｍＬ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌し、水（１００ｍＬ）で希釈し、濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中メタノールの勾配）により、次いで中性法を使用する逆相Ｃ１８クロマトグラフィーにより精製して、メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（６８０ｍｇ、０．７２０ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝９４６．３。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 9.90 (s, 1H). 8.07 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 7.74 (t, 2H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.24 (d, 1H), 5.94 (t, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.30 (t, 1H), 4.99-4.92 (m, 2H), 4.79 (t, 1H), 4.42-4.36 (m, 4H), 4.32-4.19 (m, 3H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.76 (t, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 10H), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.46-1.36 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 6H). $^{13}$C NMR (100 MHz, dmso-d6): δ 171.19, 170.33, 169.58, 169.45, 169.27, 167.77, 158.81, 156.12, 143.89, 143.76, 140.69, 139.48, 137.54, 134.88, 128.44, 127.62, 127.06, 125.35, 120.08, 119.42, 116.65, 75.78, 74.61, 72.65, 71.20, 69.49, 65.68, 60.49, 60.10, 53.14, 52.40, 46.68, 32.32, 30.43, 29.54, 27.19, 26.77, 20.39, 20.34, 20.24, 19.22, 18.25.

【１１１６】

ステップ７：メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［２－（ブロモメチル）－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート

ＴＨＦ（８．２ｍＬ）中の化合物メチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（１５４ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフェニルホスフィン（８５．４ｍｇ、０．３２６ｍｍｏｌ）および１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（５８．０ｍｇ、０．３２６ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した：アリコートを大過剰のＭｅＯＨにより処理し、続いて、対応するメチルエーテルの形成が生じた。予期された臭化物誘導体はＵＰＬＣ－ＭＳ条件で安定していた。５時間後、トリフェニルホスフィン（８５．４ｍｇ、０．３２６ｍｍｏｌ）および１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（５８．０ｍｇ、０．３２６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１５時間撹拌した。得られた粗製のメチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［２－（ブロモメチル）－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレートを、このまま次のステップで使用した。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋ＯＭｅ－Ｂｒ＋Ｈ］＋＝９６０．７。

【１１１７】

ステップ８：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_{a}$）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－［２－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－

６－メトキシカルボニル－テトラヒドロピラン－２－イル］エチル］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

前のステップ（ステップ７）からのＤＭＦ中のメチル（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－［２－［２－（ブロモメチル）－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］エチル］テトラヒドロピラン－２－カルボキシレート（０．１６７ｍｍｏｌ）の溶液に、（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－（２－ピペラジン－１－イルエトキシ）フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（Ｃ１）（１４３ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１１４μＬ、０．６５２ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１５時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した（アリコートを大過剰のＭｅＯＨにより処理した）。粗生成物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－［２－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－メトキシカルボニル－テトラヒドロピラン－２－イル］エチル］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（２１．３ｍｇ、０．０１１１ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１８０２．９＋１８０４．９。ＩＲ波長（ｃｍ$^{-1}$）：１７５５、１６７２、１２２６、１２０１、１１３０。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 13.3 (br s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.73 (dd, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.4 (t, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.3 (dd, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.2 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.22 (d, 1H), 6 (br s, 1H), 5.51 (dd, 1H), 5.34 (t, 1H), 5.3 (br s, 2H), 5.27/5.21 (m, 2H), 4.98 (t, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.57/4.49 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.93 (t, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.4 (m, 4H), 3.29/2.51 (2dd, 2H), 3.13/2.94 (2m, 4H), 3 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.93 (br s, 3 H), 2.81 (m, 2H), 1.99/1.95 (3s, 9H), 1.98 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.77/1.59 (2m, 2H), 1.64 (2m, 2H), 1.41 (2m, 2H), 0.88/0.85 (2d, 6H). $^{13}$C NMR (100 MHz, dmso-d6): δ ppm 158.1, 152.9, 135.6, 131.5, 131.4, 131.3, 131.2, 131, 128.9, 128.1, 127.5, 125.7, 120.9, 120.6, 120.4, 120.3, 117, 116, 116, 112.8, 112.2, 111.2, 75.6, 74.9, 73.8, 72.9, 71.4, 69.6, 69.4, 67.5, 66.1, 60.4, 58.3, 56, 55.4, 53.9, 52.8, 47.2, 46.2, 44.3, 39, 32.8, 32.8, 31, 29.6, 27.4, 27.2, 21.1, 19.5/18.7, 18.1. $^{19}$F NMR (376 MHz, dmso-d6) δ ppm -74, -112.

【１１１８】

ステップ９：（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－６－［２－［（５Ｓ$_{a}$）－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－［［４－［２－［４－［４－［（１Ｒ）－１－カルボキシ－２－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ

］フェニル］エトキシ］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－２－クロロ－３－メチル－フェノキシ］エチル］－１－メチル－ピペラジン－１－イウム－１－イル］メチル］フェニル］エチル］－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボン酸

メタノール（６．０ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－［２－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－メトキシカルボニル－テトラヒドロピラン－２－イル］エチル］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（２１．３ｍｇ、０．０１１１ｍｍｏｌ）の溶液に、水（４ｍｌ）中の水酸化リチウム一水和物（４．６６ｍｇ　μＬ、０．１１１ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を室温で６０時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した。粗生成物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－６－［２－［（５Ｓａ）－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－［［４－［２－［４－［４－［（１Ｒ）－１－カルボキシ－２－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］エトキシ］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－２－クロロ－３－メチル－フェノキシ］エチル］－１－メチル－ピペラジン－１－イウム－１－イル］メチル］フェニル］エチル］－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボン酸（４７．８ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１４４０．６＋１４４２．６。

【１１１９】

ステップ１０：（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－６－［２－［２－［［４－［２－［４－［４－［（１Ｒ）－１－カルボキシ－２－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］エトキシ］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－２－クロロ－３－メチル－フェノキシ］エチル］－１－メチル－ピペラジン－１－イウム－１－イル］メチル］－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］エチル］－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート　Ｌ２１－Ｃ１

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－６－［２－［（５Ｓａ）－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－［［４－［２－［４－［４－［（１Ｒ）－１－カルボキシ－２－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］エトキシ］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－２－クロロ－３－メチル－フェノキシ］エチル］－１－メチル－ピペラジン－１－イウム－１－イル］メチル］フェニル］エチル］－３，４，５－トリヒドロキシ－テトラヒドロピラン－２－カルボン酸（４７．１ｍｇ、０．０２８２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＦ（５００μＬ）中の（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノエート（Ｂｒｏａｄｐｈａｒｍから購入、１３．１ｍｇ、０．０４２３ｍｍｏｌ）の溶液、およびＤＩＰＥＡ（１７．２μＬ、０．０９８８ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。

【１１２０】

反応混合物を室温で１時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した。粗生

成物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ２１－Ｃ１（６５ｍｇ、０．０３１０ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１６３５．６０９３（１６３５．６０６８）（測定値／理論値）。

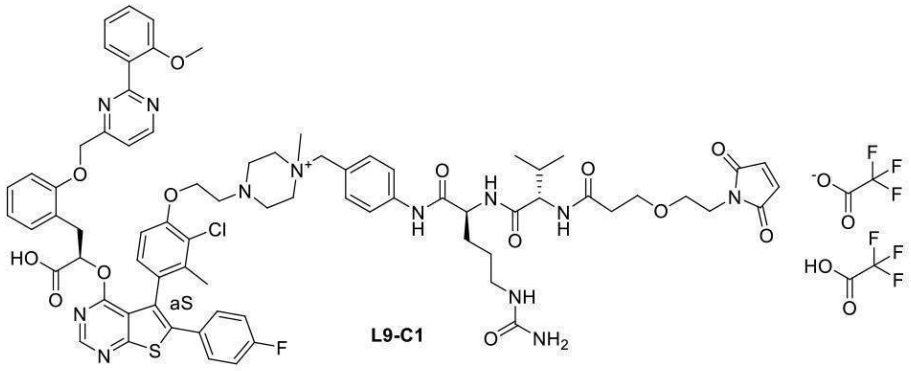
【１１２１】

Ｌ９－Ｃ１の調製：

（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；２，２，２－トリフルオロ酢酸

【１１２２】

【化３６３】




【１１２３】

ステップ１：９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－１－［［４－（ブロモメチル）フェニル］カルバモイル］－４－ウレイド－ブチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート

ＴＨＦ（３．８ｍｌ）中の９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－１－［［４－（ブロモメチル）フェニル］カルバモイル］－４－ウレイド－ブチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート（１５０ｍｇ、０．２４９ｍｍｏｌ）の溶液を０℃に冷却した。０℃でトリブロモホスファン（ジクロロメタン中１Ｍ）（３７４μＬ、０．２４９ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応物を０℃で５分間、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した（アリコートを大過剰のＭｅＯＨにより処理した）。反応混合物を酢酸エチル（３ｍｌ）で希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（１×６ｍｌ）で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。ＤＭＦ（１０ｍｌ）を添加し、酢酸エチルおよびＴＨＦを蒸発させる。９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－１－［［４－（ブロモメチル）フェニル］カルバモイル］－４－ウレイド－ブチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメートの得られた溶液を、そのまま次のステップで使用する。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｎａ］＋＝６８６．５＋６８８．６。

【１１２４】

ステップ２：（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］

－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

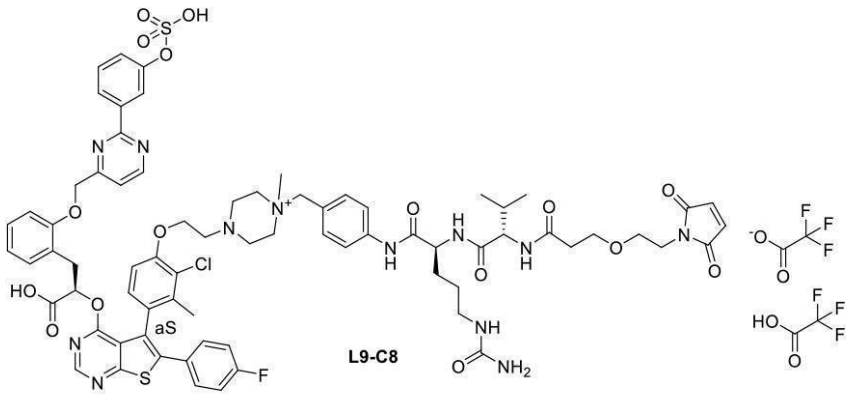
前のステップ（ステップ１）からのＤＭＦ中の９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－１－［［４－（ブロモメチル）フェニル］カルバモイル］－４－ウレイド－ブチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート（０．２４９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＦ（１０ｍｌ）、（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－（２－ピペラジン－１－イルエトキシ）フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（Ｃ１）（２１８ｍｇ、０．２４９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１３０μＬ、０．７４８ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１５時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した（アリコートを大過剰のＭｅＯＨにより処理した）。ＤＭＦ中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸の得られた溶液を、そのまま次のステップで使用した。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｎａ］＋＝１４５８．７＋１４６０．７。

【１１２５】

ステップ３：（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；ビス２，２，２－トリフルオロ酢酸

前のステップ（ステップ２）で得たジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（０．２４９ｍｍｏｌ）の溶液に、ピペリジン（４９．３μＬ、０．４９９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で５時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した。粗生成物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；ビス２，２，２－トリフルオロ酢酸（３１．２ｍｇ＝０．０２１３ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｎａ］＋＝１２３６．７＋１２３８．７。

【１１２６】
ステップ４：（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；２，２，２－トリフルオロ酢酸　Ｌ９－Ｃ１
ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（３１．２ｍｇ、０．０２１３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＦ（５００μＬ）中の（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノエート（２３．８ｍｇ、０．０７６８ｍｍｏｌ）の溶液、およびＤＩＰＥＡ（３１．２μＬ、０．１７９ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１５時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した。粗生成物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ９－Ｃ１（６ｍｇ、０．００３０３ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ］＋＝１４３１．５４３７（１４３１．５４３３）（測定値／理論値）。
【１１２７】
Ｌ９－Ｃ８の調製：
（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（３－スルホオキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；２，２，２－トリフルオロ酢酸
【１１２８】
【化３６４】




【１１２９】
ステップ１：（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４

－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（３－スルホオキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－１－［［４－（ブロモメチル）フェニル］カルバモイル］－４－ウレイド－ブチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート（０．０２３０ｍｍｏｌ；Ｌ９－Ｃ１の調製のステップ１に従って得た）の溶液に、ＤＭＦ（５ｍｌ）、アンモニウム；［３－［４－［［２－［（２Ｒ）－２－カルボキシ－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－エチル］フェノキシ］メチル］ピリミジン－２－イル］フェニル］サルフェート（Ｃ８）（２２ｍｇ、０．０２３０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１２μＬ、０．０６９ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１５時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した（アリコートを大過剰のＭｅＯＨにより処理した）。ＤＭＦ中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸の得られた溶液を、次のステップで使用した。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ－ＳＯ$_3$Ｈ］＋＝１４４４．８＋１４４６．７。

【１１３０】

ステップ２：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（３－スルホオキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；ビス２，２，２－トリフルオロ酢酸

前のステップ（ステップ１）で得たジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（３－スルホオキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（０．０２３０ｍｍｏｌ）の溶液に、ピペリジン（９μＬ、０．０９２０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で５時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した。粗生成物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、［３－［４－［［２－［（２Ｒ）－２－［５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－２－カルボキシ－エチル］フェノキシ］メチル］ピリミジン－２－イル］フェニル］サルフェート；ビス２，２，２－トリフルオロ酢

酸（１０．０ｍｇ＝０．００６３３ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ－ＳＯ$_3$］＋＝１２２４．１２。

【１１３１】

ステップ３：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（３－スルホオキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；２，２，２－トリフルオロ酢酸

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（３－スルホオキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（１０ｍｇ、０．００６５３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＦ（５００μＬ）中の（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノエート（３．１ｍｇ、０．００９８０ｍｍｏｌ）の溶液、およびＤＩＰＥＡ（４μＬ、０．０２２９ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１５時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳにより追跡した。粗生成物を、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ９－Ｃ８（６ｍｇ、０．００４０１ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｎａ］＋＝１５１９．５＋１５２１．２、［Ｍ＋Ｈ－ＳＯ３］＋１４１７．７＋１４１９．６。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１４９７．４８６（１４９７．４８４５）（測定値／理論値）。

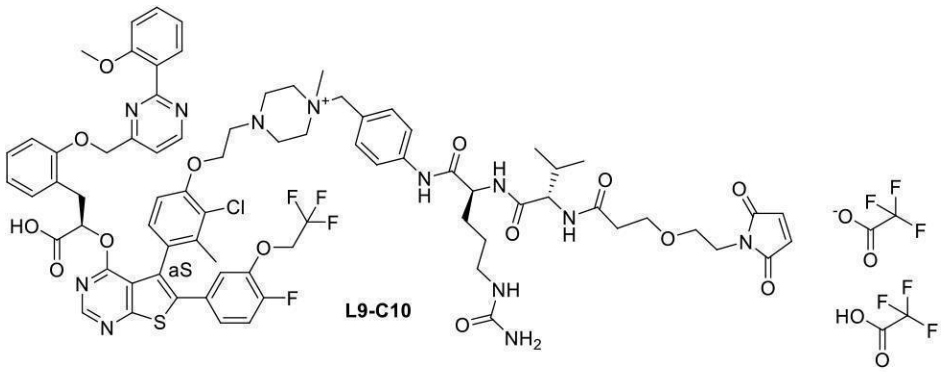
【１１３２】

Ｌ９－Ｃ１０の調製：

（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－［４－フルオロ－３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェニル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；２，２，２－トリフルオロ酢酸

【１１３３】

【化３６５】



手順は、Ｌ９－Ｃ９の合成のプロセスの通りであり、ステップ３で使用するＣ９を（２Ｒ）－２－［（（５Ｓａ）－５－｛３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル｝－６－［４－フルオロ－３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェニル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ］－３－（２－｛［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ｝フェニル）プロパン酸　Ｃ１０により置き換え、精製にＴＦＡ法を使用する。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１５２９．５４３／１５２９．５４１３（測定値／理論値）。

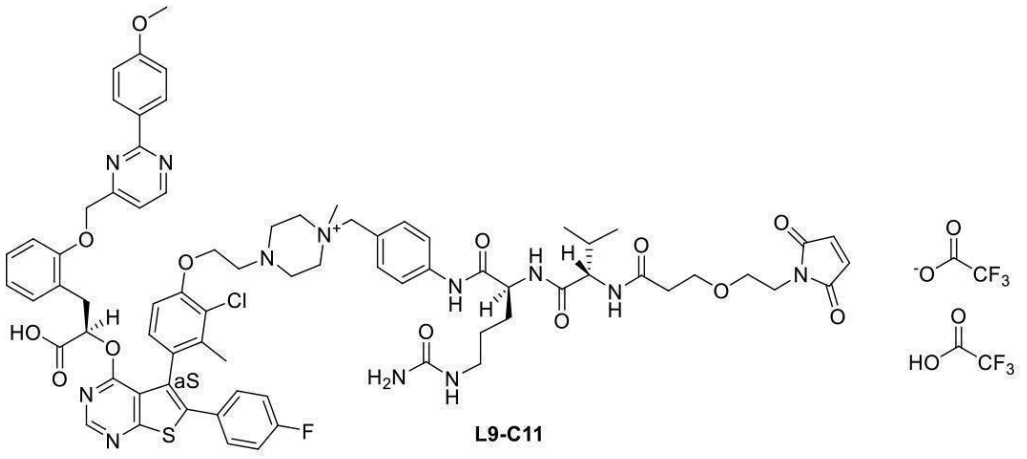
【１１３４】

Ｌ９－Ｃ１１の調製：

（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；２，２，２－トリフルオロ酢酸。

【１１３５】

【化３６６】



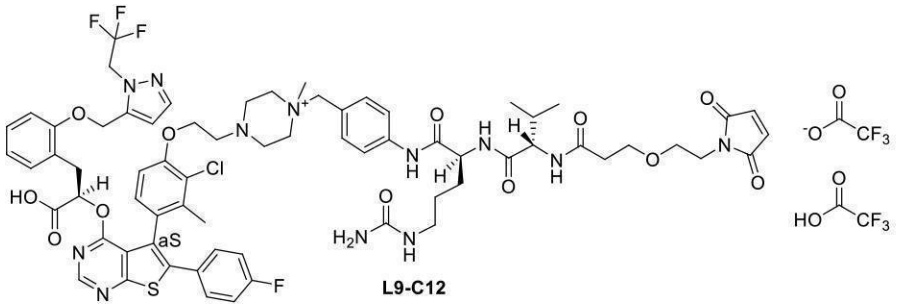

手順は、Ｌ９－Ｃ９の合成のプロセスの通りであり、ステップ３で使用するＣ９を（２Ｒ）－２－｛［（５Ｓａ）－５－｛３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル｝－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ｝－３－（２－｛［２－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ｝フェニル）プロパン酸　Ｃ１１により置き換え、精製にＴＦＡ法を使用する。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１４３１．５４４２／１４．３１．５４３３（測定値／理論値）。

【１１３６】

Ｌ９－Ｃ１２の調製：

（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－３－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；２，２，２－トリフルオロ酢酸

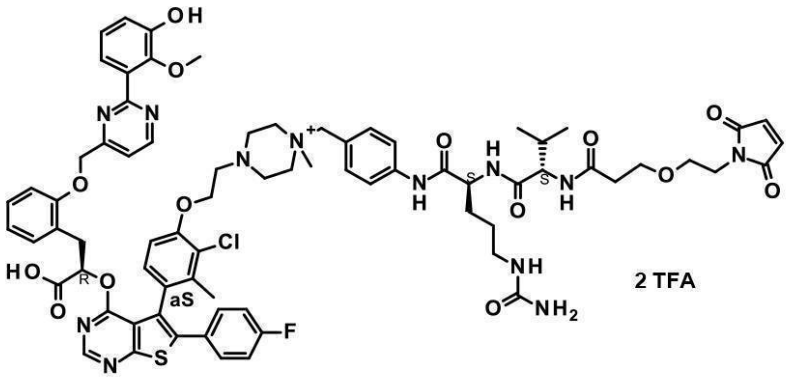
【１１３７】
【化３６７】




手順は、Ｌ９－Ｃ９の合成のプロセスの通りであり、ステップ３で使用するＣ９を（２Ｒ）－２－｛［（５Ｓａ）－５－｛３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル｝－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ｝－３－（２－｛［１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メトキシ｝フェニル）プロパン酸　Ｃ１２により置き換え、精製にＴＦＡ法を使用する。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１３９５．５０４８／１３９５；５０４５（測定値／理論値）。

【１１３８】
Ｌ９－Ｃ１４の調製：
（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（３－ヒドロキシ－２－メトキシ－フェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート

【１１３９】
【化３６８】




【１１４０】
ステップ１：（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシ－３－スルホオキシ－フェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸
５００ｍｇのエチル（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）

チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［（２－クロロピリミジン－４－イル）メトキシ］フェニル］プロパノエート（０．６０ｍｍｏｌ、国際公開２０１６／２０７２１６号調製１）および２０２ｍｇの（３－ヒドロキシ－２－メトキシ－フェニル）ボロン酸（１．２０ｍｍｏｌ）を、９ｍＬの１，４－ジオキサンに溶解し、次いで４２ｍｇのＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（０．０６ｍｍｏｌ）、５８８ｍｇのＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（１．８０ｍｍｏｌ）および９ｍＬの水を添加し、混合物を完全な変換までＮ$_2$雰囲気下、７０℃で撹拌した。次いで、これを水で希釈し、２Ｍ　ＨＣｌ水溶液で中和し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗エステルを、溶離液としてヘプタン、ＥｔＯＡｃおよびＭｅＯＨ中０．７Ｍ　ＮＨ$_3$溶液を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、ジアステレオ異性体の混合物を得た。次いで、これを２３．６ｍＬのピリジンに溶解し、０．９７ｍＬのＳＯ$_3$×ピリミジン（５．９８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を完全な変換まで７０℃で撹拌した。次いで、これを減圧下で濃縮し、２ｍＬのジオキサンに溶解し、次いで２００ｍｇのＫＯＨ（３．５７ｍｍｏｌ）および１ｍＬの水を添加した。混合物を完全な加水分解まで室温で撹拌した。次いで、これを２Ｍ　ＨＣｌ水溶液で中和し、溶離液として２５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$水溶液およびＭｅＣＮを使用する分取ＲＰ－ＨＰＬＣ上に直接注入した。後に溶出するジアステレオ異性体を表題の生成物として収集した。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 8.92 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (t, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H), 5.29/5.23 (d+d, 2H), 4.21/4.16 (m+m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.25/2.55 (dd+dd, 2H), 3.18-2.75 (m, 10H), 2.65 (brs, 3H), 1.82 (s, 3H).

Ｃ$_{47}$Ｈ$_{44}$Ｎ$_6$Ｏ$_{10}$Ｓ$_2$ＣｌＦのＨＲＭＳ計算値：９７０．２２３３；実測値９７１．２２９７（Ｍ＋Ｈ）。

【１１４１】

ステップ２：（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（３－ヒドロキシ－２－メトキシ－フェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート　Ｌ９－Ｃ１４

ＤＭＦ（３０９μＬ）中の（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシ－３－スルホオキシ－フェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（２０．０ｍｇ；０．０２０６ｍｍｏｌ）の溶液に、（２Ｓ）－Ｎ－［４－（クロロメチル）フェニル］－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタンアミド（１７．５ｍｇＬ；０．０２０６ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１０．８μＬ；０．０６１８ｍｍｏｌ）およびＴＢＡＩ（１ｍｇ；０．００２７ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を７０℃で１８時間撹拌した。粗生成物を、Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＣ$_{18}$逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ９－Ｃ１４（１０．５ｍｇ；０．００７２５ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１４４８．５４３７／１４４８．５４６６［測定値／理論値］。

【１１４２】

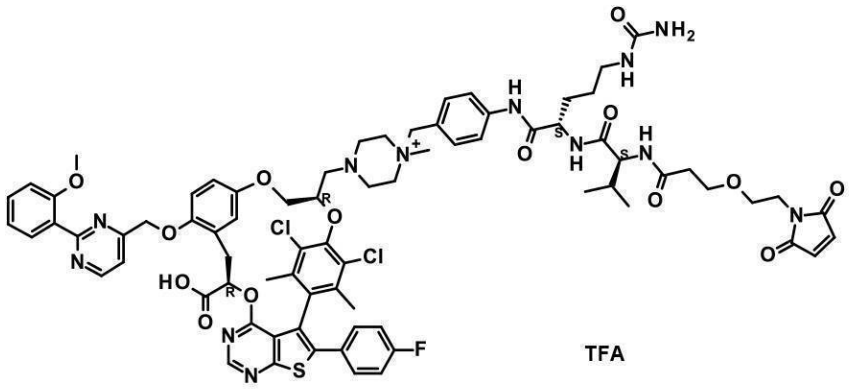
Ｌ９－Ｐ１５の調製：

（１１Ｒ，２０Ｒ）－２３，２６－ジクロロ－２０－［［４－［［４－［［（２Ｓ）－２

－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］メチル］－３－（４－フルオロフェニル）－１４－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］－２４，２５－ジメチル－１０，１８，２１－トリオキサ－４－チア－６，８－ジアザペンタシクロ［２０．２．２．１２，５．１１３，１７．０９，２８］オクタコサ－１（２４），２，５（２８），６，８，１３，１５，１７（２７），２２，２５－デカエン－１１－カルボン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート

【１１４３】

【化３６９】



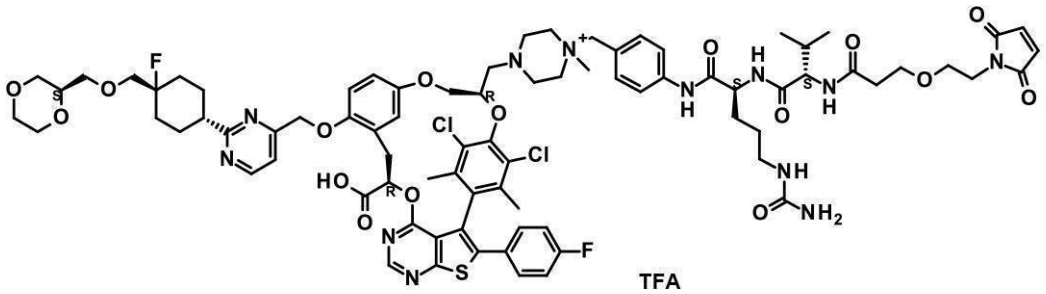

ＤＭＦ（６３０μＬ）中の（１１Ｒ，２０Ｒ）－２３，２６－ジクロロ－３－（４－フルオロフェニル）－１４－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］－２４，２５－ジメチル－２０－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－１０，１８，２１－トリオキサ－４－チア－６，８－ジアザペンタシクロ［２０．２．２．１２，５．１１３，１７．０９，２８］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），６，８，１３，１５，１７（２７），２２（２６），２３－デカエン－１１－カルボン酸　Ｐ１５（国際公開第２０１９／０３５９１４号に従って得た；１０．０ｍｇ；０．０１０５ｍｍｏｌ）の溶液に、（２Ｓ）－Ｎ－［４－（ブロモメチル）フェニル］－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタンアミド（１０．０ｍｇ；０．０１５８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（５．５μＬ；０．０３１５ｍｍｏｌ）およびＴＢＡＩ（０．５ｍｇ、０．００１０ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で０．５時間撹拌した。粗生成物を、Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＣ$_{18}$逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ９－Ｐ１５（１１．９ｍｇ、０．００７３３ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ－ＣＦ$_3$ＣＯ$_2$］＋＝１５０７．５１８３／１５０７．５１５５

【１１４４】

Ｌ９－Ｐ１６の調製：

（１１Ｒ，２０Ｒ）－２３，２６－ジクロロ－１４－［［２－［４－［［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシメチル］－４－フルオロ－シクロヘキシル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］－２０－［［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］メチル］－３－（４－フルオロフェニル）－２４，２５－ジメチル－１０，１８，２１－トリオキサ－４－チア－６，８－ジアザペンタシクロ［２０．２．２．１２，５．１１３，１７．０９，２８］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），６，８，１３，１５，１７（２７），２２（２６），２３－デカエン－１１－カルボン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート

【１１４５】
【化３７０】

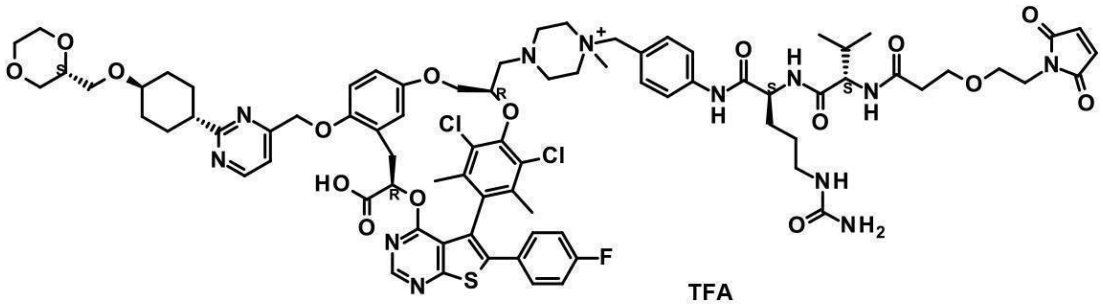



ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（１１Ｒ，２０Ｒ）－２３，２６－ジクロロ－１４－［［２－［４－［［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシメチル］－４－フルオロシクロヘキシル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］－３－（４－フルオロフェニル）－２４，２５－ジメチル－２０－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－１０，１８，２１－トリオキサ－４－チア－６，８－ジアザペンタシクロ［２０．２．２．１２，５．１１３，１７．０９，２８］オクタコサ－１（２４），２，５（２８），６，８，１３，１５，１７（２７），２２，２５－デカエン－１１－カルボン酸　Ｐ１６（国際公開第２０１９／０３５９１１号に従って得た；１４．７ｍｇ；０．０１３７ｍｍｏｌ）の溶液に、（２Ｓ）－Ｎ－［４－（ブロモメチル）フェニル］－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタンアミド（１３．１ｍｇ；０．０２０５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７．１μＬ；０．０４１０ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。粗生成物を、ＴＦＡ法を使用してＸ－Ｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積により精製して、Ｌ９－Ｐ１６（７．９ｍｇ；０．００４２０ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＩＲ（$cm^{-1}$）：３３２７、１７６８／１７０６、１６６６、１１９９／１１１８、８３１／７９８。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ－$CF_3CO_2$］＋＝１６３１．６０７１／１６３１．６０５４［測定値／理論値］

【１１４６】
Ｌ９－Ｐ１７の調製：
（１１Ｒ，２０Ｒ）－２３，２６－ジクロロ－１４－［［２－［４－［［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシ］シクロヘキシル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］－２０－［［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］メチル］－３－（４－フルオロフェニル）－２４，２５－ジメチル－１０，１８，２１－トリオキサ－４－チア－６，８－ジアザペンタシクロ［２０．２．２．１２，５．１１３，１７．０９，２８］オクタコサ－１（２４），２，５（２８），６，８，１３，１５，１７（２７），２２，２５－デカエン－１１－カルボン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート

【１１４７】

【化３７１】




ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（１１Ｒ，２０Ｒ）－２３，２６－ジクロロ－１４－［［２－［４－［［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシ］シクロヘキシル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］－３－（４－フルオロフェニル）－２４，２５－ジメチル－２０－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－１０，１８，２１－トリオキサ－４－チア－６，８－ジアザペンタシクロ［２０．２．２．１２，５．１１３，１７．０９，２８］オクタコサ－１（２４），２，５（２８），６，８，１３，１５，１７（２７），２２，２５－デカエン－１１－カルボン酸　Ｐ１７（国際公開第２０１９／０３５９１１号に従って得た；１４．５ｍｇ；０．０１３９ｍｍｏｌ）の溶液に、（２Ｓ）－Ｎ－［４－（ブロモメチル）フェニル］－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタンアミド（１３．３ｍｇ；０．０２０８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７．３μＬ；０．０４１７ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で８時間撹拌した。粗生成物を、Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積により、かつＴＦＡ法を使用して精製して、Ｌ９－Ｐ１７（７．０ｍｇ、０．００４３７ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＩＲ（$cm^{-1}$）：３７００～２４００、１７７１／１７３８／１７０５、１６６５、１１９４／１１２８。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ－$CF_3CO_2$］＋＝１５９９．６０１３／１５９９．５９９２。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ－$CF_3CO_2$＋Ｈ］２＋＝８００．３０４９／８００．３０３５［測定値／理論値］

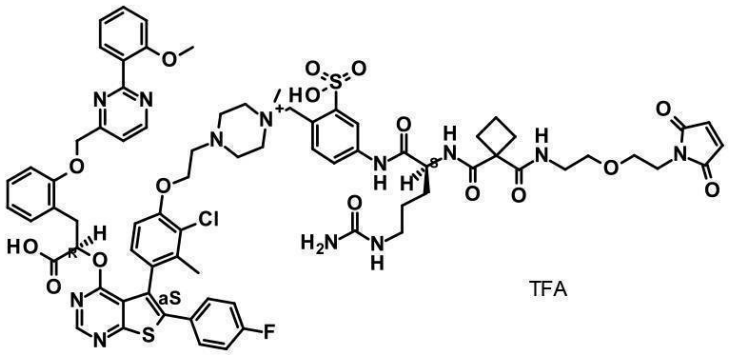
【１１４８】

Ｌ２５－Ｐ１の調製：

２－［［４－［２－［４－［４－［（１Ｒ）－１－カルボキシ－２－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］エトキシ］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－２－クロロ－３－メチル－フェノキシ］エチル］－１－メチル－ピペラジン－１－イウム－１－イル］メチル］－５－［［（２Ｓ）－２－［［１－［２－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］エチルカルバモイル］シクロブタンカルボニル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］ベンゼンスルホネート；２，２，２－トリフルオロ酢酸

【１１４９】

【化３７２】




【１１５０】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル１－［２－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］エチルカルバモイル］シクロブタンカルボキシレート

ＤＣＭ（５．８５ｍｌ）中の１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルシクロブタンカルボン酸（５８．６ｍｇ；０．２９３ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［２－（２－アミノエトキシ）エチル］ピロール－２，５－ジオン（５３．９ｍｇ；０．２９３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（８４．２ｍｇ；０．４３９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（５９．３ｍｇ；０．４３９ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（２０４μＬ；１．１７ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳによりモニタリングした。反応混合物を濃縮乾固し、ＤＭＦ（１ｍｌ）に可溶化し、溶液を、カラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＸ－Ｂｒｉｄｇｅカラム$C_{18}$により精製して、表題化合物（５７．３ｍｇ；０．１５６ｍｍｏｌ）を得た。ＩＲ（$cm^{-1}$）：３３９０、１６９７／１６６６。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.5 (t, 1H), 7.02 (s, 2H), 3.55/3.5 (2t, 4H), 3.38 (t, 2H), 3.17 (q, 2H), 2.33 (m, 4H), 1.77 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｎａ］＋＝３８９．２６［Ｍ＋Ｈ－ｔＢｕ］＋＝３１１．２２

【１１５１】

ステップ２：１－［２－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］エチルカルバモイル］シクロブタンカルボン酸

ＤＣＭ（０．１７５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１－［２－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］エチルカルバモイル］シクロブタンカルボキシレート（７ｍｇ；０．０１９１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（５１．２μＬ；０．６６８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３．５時間撹拌し、次いで濃縮乾固して、表題化合物（５．８ｍｇ；０．０１８７ｍｍｏｌ）を無色油状物として得た。粗生成物を次のステップで使用した。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝３１１．３５、［Ｍ＋Ｎａ］＋＝３３３．３７

【１１５２】

ステップ３：（２，３，４，５，６－ペンタフルオロフェニル）１－［２－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］エチルカルバモイル］シクロブタンカルボキシレート

ＴＨＦ（３ｍＬ）中の１－［２－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］エチルカルバモイル］シクロブタンカルボン酸（１８．２ｍｇ；０．０５８７ｍｍｏｌ）の溶液に、２，３，４，５，６－ペンタフルオロフェノール（１３．０ｍｇ；０．０７０４ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（１４．５ｍｇ；０．０７０４ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１５時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳによりモニタリングした。反応混合物は懸濁液であった。沈殿物を濾別し、ＴＨＦ（１ｍｌ）で洗浄して、ＴＨＦ中の（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）１－［２－［２－（２，５－

ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］エチルカルバモイル］シクロブタンカルボキシレートの溶液を得る。粗生成物溶液をステップ９で使用した。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝４７７．２８、［Ｍ＋Ｎａ］＋＝４９９．２３

【１１５３】

ステップ４：メチル（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート

ＤＣＭ（２５ｍＬ）およびメタノール（２５ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸　Ｐ１（５．０ｇ；５．７１２ｍｍｏｌ）の溶液に、ジアゾメチル（トリメチル）シランの溶液（$Et_2O$中２Ｍ）（５．７１２ｍＬ；１１．４２ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳによりモニタリングした。完了後、反応物を、黄色が赤色になるまで酢酸をゆっくりと添加することによりクエンチし、濃縮乾固して、粗混合物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中メタノールの勾配）により精製して、表題化合物（４．５２ｇ；５．０８２ｍｍｏｌ）を得た。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝８８９．２７＋８９１．６、［Ｍ＋Ｎａ］＋＝９１１．３１、［Ｍ＋２Ｈ］２＋＝４４５．５９。ＩＲ（$cm^{-1}$）：１７５３、１２３８／１０５３。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 8.6 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.45 (td, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.25-7.1 (m, 5H), 7.02 (t+d, 2H), 6.78 (t, 1H), 6.31 (dd, 1H), 5.52 (dd, 1H), 5.25 (AB, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.78/3.65 (2s, 6H), 3.2/2.58 (2dd, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.5/2.3 (2ml, 8H), 2.12 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

【１１５４】

ステップ５：５－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホン酸

ＤＣＭ（２２．２ｍＬ）およびメタノール（２２．２ｍＬ）中のＦｍｏｃ－Ｃｉｔ－ＯＨ（２．２２４ｇ；５．５９６ｍｍｏｌ）の溶液に、ナトリウム５－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホネート（１．８９ｍｇ；８．３９５ｍｍｏｌ）およびＥＥＤＱ（２．７６８ｇ；１１．１９ｍｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で２５時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中メタノールの勾配）により精製して、表題化合物（２．８１ｇ；４．８２３ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＩＲ（$cm^{-1}$）：３７００～３０００、１６６０（大きい）、１１８０。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 10.02 (s, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.76 (2t, 2H), 7.7 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 5.99 (t, 1H), 5.38 (m, 2H), 5.03 (t, 1H), 4.72 (d, 2H), 4.3-4.2 (m, 3H), 4.15 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 2H), 1.75-1.30 (m, 4H). ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝５８３．４２、［Ｍ＋Ｎａ］＋＝５６５．３１。

【１１５５】

ステップ６：２－（クロロメチル）－５－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］ベンゼンスルホン酸

ＮＭＰ（５ｍＬ）中の５－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホン酸（５４３．６ｍｇ；０．９３３ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＮＭＰ（２００μＬ）中の$SOCl_2$（６８．１μＬ；０．９３３ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を室温で１５分間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳによりモニタリング

した。完全な変換を達成するためには、ＳＯＣｌ$_2$添加（６８μＬ）をさらに７回行わなければならない。過剰のＳＯＣｌ$_2$を真空下で蒸発させ、残留物を、ＴＦＡ法を使用してＯａｓｉｓカラム上への反応混合物の直接堆積により精製して、表題化合物（３６２ｍｇ；０．５１２ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝６０１．１９＋６０３．２３［Ｍ＋Ｎａ］＋＝６２２．９３

【１１５６】

ステップ７：２－［［４－［２－［２－クロロ－４－［６－（４－フルオロフェニル）－４－［（１Ｒ）－２－メトキシ－１－［［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］メチル］－２－オキソ－エトキシ］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－３－メチル－フェノキシ］エチル］－１－メチル－ピペラジン－１－イウム－１－イル］メチル］－５－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］ベンゼンスルホネート

ＮＭＰ（１０ｍＬ）に溶解したステップ６からの２－（クロロメチル）－５－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］ベンゼンスルホン酸（１９５．６ｍｇ；０．２７７ｍｍｏｌ）の溶液に、ステップ４からのメチル（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート（１２３ｍｇ；０．１３８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３８５μＬ、２．２１３ｍｍｏｌ）およびＴＢＡＩ（１０ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を７０℃で１２時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳによりモニタリングした。ＮＭＰに溶解した粗生成物を次のステップで直接使用した。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１２３１．１２＋１２３３．４５、［Ｍ＋２Ｈ］２＋＝６１６．３４＋６１７．３７

【１１５７】

ステップ８：５－［［（２Ｓ）－２－アミノ－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－［［４－［２－［４－［４－［（１Ｒ）－１－カルボキシ－２－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］エトキシ］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－２－クロロ－３－メチル－フェノキシ］エチル］－１－メチル－ピペラジン－１－イウム－１－イル］メチル］ベンゼンスルホネート；２，２，２－トリフルオロ酢酸

ＮＭＰ中の２－［［４－［２－［２－クロロ－４－［６－（４－フルオロフェニル）－４－［（１Ｒ）－２－メトキシ－１－［［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］メチル］－２－オキソ－エトキシ］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－３－メチル－フェノキシ］エチル］－１－メチル－ピペラジン－１－イウム－１－イル］メチル］－５－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］ベンゼンスルホネートの前の溶液に、水（４ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（８２．２ｍｇ；１．１０６ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を室温で１．５時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳによりモニタリングした。粗生成物溶液を、ＴＦＡ法を使用してＸ－Ｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積により精製して、表題化合物（４５．６ｍｇ；０．０３７４ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１２１７．４６、［Ｍ＋Ｎａ］＋＝１２４１．１６、［Ｍ＋２Ｈ］２＋＝６０９．６１

【１１５８】

ステップ９：２－［［４－［２－［４－［４－［（１Ｒ）－１－カルボキシ－２－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］エトキシ］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－２

－クロロ－３－メチル－フェノキシ］エチル］－１－メチル－ピペラジン－１－イウム－１－イル］メチル］－５－［［（２Ｓ）－２－［［１－［２－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］エチルカルバモイル］シクロブタンカルボニル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］ベンゼンスルホネート　Ｌ２５－Ｐ１

ＤＭＦ（１．４ｍＬ）中の５－［［（２Ｓ）－２－アミノ－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－［［４－［２－［４－［４－［（１Ｒ）－１－カルボキシ－２－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］エトキシ］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－２－クロロ－３－メチル－フェノキシ］エチル］－１－メチル－ピペラジン－１－イウム－１－イル］メチル］ベンゼンスルホネート（２２．６ｍｇ；０．０１８６ｍｍｏｌ）の溶液に、（２，３，４，５，６－ペンタフルオロフェニル）１－［２－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］エチルカルバモイル］シクロブタンカルボキシレート（ステップ３から）（２６．８ｍｇ；０．０５６２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液、およびＤＩＰＥＡ（１２．９μＬ；０．０７４２ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。粗生成物溶液を、Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積により、かつＴＦＡ法を使用して精製して、Ｌ２５－Ｐ１（７．５ｍｇ；０．００５０ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＩＲ（$cm^{-1}$）：３３２１、１７０５／１６２４、１６６６、１５８１、１１８０／１１２４、８３３／７９８／７５６／７１９／６９６。$^{1}$H NMR (400/500 MHz, dmso-d6) δ ppm 10.4 (s), 8.88 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.13 (df, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.78 (d), 7.74 (t), 7.63 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.3 (dd, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.21 (t, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7 (s, 2H), 6.73 (t, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.99 (m), 5.55 (sl), 5.5 (dd, 1H), 5.25 (AB, 2H), 5.1 (sl, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.7 (m, 10H), 3.55 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.28/2.52 (2dd, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.04 (sl, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.4 (m, 4H), 1.85 (w, 3H), 1.74/1.62 (2m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.43/1.35 (2m, 2H). $^{13}$C NMR (400/500 MHz, dmso-d6) δ ppm 157.5, 152.8, 135.4, 134.9, 131.5, 131.4, 131.4, 131.2, 131.1, 128.7, 121, 120.6, 119.2, 119.2, 116.3, 116, 112.8, 112.2, 111, 74, 69.5, 68.9, 67.4, 66.6, 56.2, 55.3/46.5, 54.1, 45.7, 39.4, 39.2, 37.2, 32.9, 29.7, 29.7, 27.3, 18, 16. $^{19}$F NMR (400/500 MHz, dmso-d6) δ ppm -74.6, -112.2.

ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１５０９．４８６７／１５０９．４８５１［測定値／理論値］

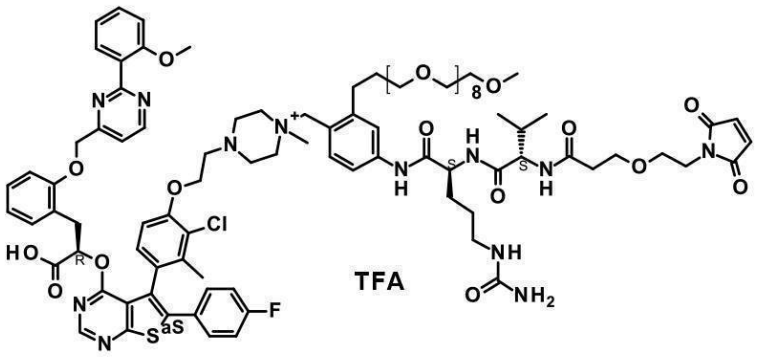
【１１５９】

Ｌ２６－Ｐ１の調製：

（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロピル］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート；２，２，２－トリフルオロアセテート

【１１６０】

【化３７３】




【１１６１】

ステップ１：３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパ－１－イン

ＴＨＦ（２５．０ｍＬ）中の２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エタノール（１．９５ｇ；６．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で水素化ナトリウム（２６０．０ｍｇ；６．５７ｍｍｏｌ）を添加した。５分後、トルエン中３－ブロモプロパ－１－インの溶液（１．４２ｍＬ；１３．１４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１時間、室温で２日間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳによりモニタリングした。次いで、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配　メタノール中ＤＣＭ）により精製して、表題化合物（１．７４ｇ；４．１２ｍｍｏｌ）を無色油状物として得た。$^{1}$H NMR ($CDCl_3$): 2.43 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 3.37 (s, 3H), 3.53-3.55 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 30H), 4.20 (d, 2H, J = 2.4 Hz).

【１１６２】

ステップ２：９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［４－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３－ヨード－フェニル］カルバモイル］－４－ウレイド－ブチル］カルバメート

メタノール（７０ｍＬ）およびＤＣＭ（１４０ｍＬ）中の［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３－ヨード－アニリン（１０．０ｇ；２７．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｆｍｏｃ－Ｃｉｔ－ＯＨ（１２．０ｇ；３０．２８ｍｍｏｌ）およびＥＥＤＱ（８．１７ｇ；３３．０３ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１４時間撹拌した。反応の完了後、得られた残留物を、溶離液としてＤＣＭ／メタノール（１００／０～８８／１２）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（１７．０９ｇ；２１．９７ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^{1}$H NMR (DMSO): δ 0.09 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 2H), 2.93-3.05 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 2H), 4.20-4.29 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.98 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 7.30-7.43 (m, 5H), 7.55 (dd, 1H, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.74 (dd, 1H, J = 7.2, 3.4 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.25 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 10.12 (s, 1H).

【１１６３】

ステップ３：（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－［４－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３－ヨード－フェニル］－５－ウレイド－ペンタンアミド

ＴＨＦ（１２０ｍＬ）中の９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［４－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３－ヨード－フェニル］カルバモイル］－４－ウレイド－ブチル］カルバメート（１７．０８ｇ；２３．００ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ中ジメチルアミン２Ｍ（４４．５ｍＬ；８９．００ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１５時間撹拌した。濃縮乾固した後、得られた残留物

を、溶離液として水／アセトニトリル（９８／０２～０／１００）を使用するＣ$_{18}$上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物表題化合物（５．４７ｇ；１０．５０ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^{1}$H NMR (DMSO): δ 0.0 (s, 6H), 0.81 (s, 9H), 1.27-1.38 (m, 3H), 1.47-1.53 (m, 1H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.16-3.19 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.82 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.50 (dd, 1H, J = 8.3, 2.0 Hz), 8.17 (d, 1H, J = 2.0 Hz).

【１１６４】

ステップ４：９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－１－［［４－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３－ヨード－フェニル］カルバモイル］－４－ウレイド－ブチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート

２－メチルテトラヒドロフラン（２４０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－［４－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３－ヨード－フェニル］－５－ウレイド－ペンタンアミド（３．００ｇ；５．７６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｆｍｏｃ－Ｖａｌ－ＯＳｕ（８．６５ｇ；８．６５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．９０ｍＬ；１１．５３ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１５時間撹拌した。反応混合物を焼結漏斗に通して濾過し、回収した固体を２－メチルテトラヒドロフラン（２×２５０ｍＬ）で洗浄し、次いで高真空下で乾燥させて、表題化合物（３．５７ｇ；４．２４ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^{1}$H NMR (DMSO): δ 0.10 (s, 6H), 0.83-0.95 (m, 15H), 1.27-1.52 (m, 2H), 1.52-1.75 (m, 2H), 1.93-2.07 (m, 1H), 2.88-3.09 (m, 2H), 3.93 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 4.17-4.49 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.96 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.37-7.48 (m, 3H), 7.54 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.74 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.88 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.22 (s, 1H), 10.11 (s, 1H).

【１１６５】

ステップ５：９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－１－［［４－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパ－１－イニル］フェニル］カルバモイル］－４－ウレイド－ブチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート

ジメチルホルムアミド（１５．４０ｍＬ）中の９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－１－［［４－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３－ヨード－フェニル］カルバモイル］－４－ウレイド－ブチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート（１．２３ｇ；１．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパ－１－イン（９３０．０ｍｇ；２．２０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．４７ｍＬ；１４．９２ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。アルゴンで３回パージした後、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（２２０ｍｇ；０．３０７ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（６８．０ｍｇ；０．３６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴンで３回パージした。反応混合物を室温で３時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳによりモニタリングした。混合物を酢酸イソプロピル（２００ｍＬ）で希釈し、ブライン（３×１５０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗生成物を、Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつ中性法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物（７９０．０ｍｇ；０．７０ｍｍｏｌ）を淡黄色ガム状物として得た。$^{1}$H NMR (DMSO): δ 0.08 (s, 6H), 0.85-0.90 (m, 15H), 1.36-1.45 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 2H), 1.97-2.00 (m, 1H), 2.93-3.03 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.40-3.43 (m, 2H), 3.49-3.52 (m, 25H), 3.56-3.58 (m, 2H), 3.63-3.66 (m, 2H), 3.93 (dd, 1H, J = 8.9, 6.9 Hz), 4.23-4.32 (m, 3H), 4.37-4.43 (m, 3H), 4.75 (s, 2H),

5.39 (s, 2H), 5.97 (t, 1H, J = 6.1 Hz), 7.30-7.43 (m, 6H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.88 (d, 2H J = 7.5 Hz), 8.12 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 10.10 (s, 1H).

【１１６６】

ステップ６：９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－１－［［４－（ヒドロキシメチル）－３－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパ－１－イニル］フェニル］カルバモイル］－４－ウレイド－ブチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート

テトラヒドロフラン（０．６０ｍＬ）および水（０．９０ｍＬ）中の９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－１－［［４－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパ－１－イニル］フェニル］カルバモイル］－４－ウレイド－ブチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート（４５２ｍｇ；０．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸（４．１７ｍＬ；７２．７８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２２時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳによりモニタリングした。濃縮乾固した後、粗生成物を、Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつ中性法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物（３２７ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を白色ガム状物として得た。$^1$H NMR (DMSO): δ 0.87 (dd, 6H, J = 11.7, 6.8 Hz), 1.36-1.45 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 2H), 1.97-2.00 (m, 1H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.31 (s, 5H), 3.40-3.43 (m, 2H), 3.48-3.53 (m, 21H), 3.54-3.64 (m, 6H), 3.91-3.95 (m, 1H), 4.23-4.42 (m, 4H), 4.56 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 5.19 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 5.39 (s, 2H), 5.96 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 4H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.72-7.76 (s, 3H), 7.88 (d, 1H J = 7.5 Hz), 8.12 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 10.06 (s, 1H).

【１１６７】

ステップ７：９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－１－［［４－（ヒドロキシメチル）－３－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロピル］フェニル］カルバモイル］－４－ウレイド－ブチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート

ＴＨＦ（３．７ｍＬ）中の９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－１－［［４－（ヒドロキシメチル）－３－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパ－１－イニル］フェニル］カルバモイル］－４－ウレイド－ブチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート（３２７．０ｍｇ；０．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸（０．３７ｍＬ）を添加した。アルゴンで３回パージした後、Ｐｔ／Ｃ５％（１９５ｍｇ）を添加し、アルゴンでさらに３回パージした後、反応混合物を水素雰囲気下に置き、室温で１８時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳによりモニタリングした。混合物をＰＴＦＥに通して濾過し、濾液を濃縮乾固し、次いでジクロロメタン／ペンタン（１／４混合物、５０ｍＬ）中で摩砕した。沈殿物を濾過により回収して、乾燥後に表題化合物（１３０ｍｇ；０．１３ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^1$H NMR (DMSO): δ 0.85-0.89 (m, 6H), 1.23-1.46 (m, 2H), 1.56-1.76 (m, 4H), 1.97-2.02 (m, 1H), 2.56-2.60 (m, 2H), 2.91-3.04 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.38-3.43 (m, 4H), 3.48-3.54 (m, 30H), 3.93 (dd, 1H, J = 8.9, 6.9 Hz), 4.21-4.31 (m, 3H), 4.38-4.41 (m, 1H), 4.45 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 4.94 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 5.37 (s, 2H), 5.95 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 7.25 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.39-7.43 (s, 5H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.88 (d, 1H J = 7.5 Hz), 8.06 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 9.88 (s, 1H).

ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１０２６．５２

【１１６８】
ステップ８：９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－１－［［４－（ブロモメチル）－３－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロピル］フェニル］カルバモイル］－４－ウレイド－ブチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート
ＴＨＦ（６．６ｍＬ）中の９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－１－［［４－（ヒドロキシメチル）－３－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロピル］フェニル］カルバモイル］－４－ウレイド－ブチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート（６０ｍｇ；０．０５８４ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＰＢｒ$_3$（ＴＨＦ中１Ｍ溶液）（０．０８７７ｍＬ；０．０８７７ｍｍｏｌ）を滴下添加した。次いで、溶液を室温で３時間撹拌した。ブロモ予期化合物を反応させるためにアリコートモルホリンを添加して入れた後、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳによりモニタリングした。反応物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（５０μＬ）で後処理した。５分後、混合物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、ＴＨＦ（２ｍｌ）で洗浄して、ブロモ表題化合物をＴＨＦ溶液として得、粗製のまま次のステップで使用した。ＵＰＬＣ－ＭＳ分析は、メタノールおよびモルホリン添加後に行われる。
【１１６９】
ステップ９：（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロピル］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート
前のステップからの９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－１－［［４－（ブロモメチル）－３－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロピル］フェニル］カルバモイル］－４－ウレイド－ブチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート（０．０５８４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液に、ＤＭＦ（１．５ｍＬ）、（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸　Ｐ１（４６．１ｍｇ；０．０５２７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．１７３ｍＬ；０．９９５ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で２０時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳによりモニタリングした。予期表題化合物およびＦｍｏｃ脱保護化合物（ステップ１０で予期される）を含有する粗混合物を、次の脱保護ステップで使用する。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ－Ｆｍｏｃ＋Ｈ＋Ｈ］＋＝１６６０．９９
【１１７０】
ステップ１０：（２Ｒ）－２－［５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロピル］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェ

ニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；２，２，２－トリフルオロ酢酸

ＤＭＦ中の前のステップで得た粗混合物に、ピペリジン（１１．６μＬ；０．１１７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１５時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳによりモニタリングした。反応の完了後、粗生成物を、ＴＦＡ法を使用する、Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による$C_{18}$逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物（２９．２ｍｇ；０．０１５５ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＩＲ：３６００～２３００、１６７２、１６０２、１５４１＋１５１６。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ－$CF_3COO$］＋＝１６６０．７５７４（理論値１６６０．７５７５）

【１１７１】

ステップ１１：（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロピル］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート；２，２，２－トリフルオロアセテート　Ｌ２６－Ｐ１

ＤＭＦ（１．２８ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロピル］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート；２，２，２－トリフルオロ酢酸（４２．５ｍｇ；０．０２２５ｍｍｏｌ）の溶液に、（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノエート（Ｂｒｏｄｐｈａｒｍ２１８５４）（７．７１ｍｇ；０．０２４７ｍｍｏｌ）の溶液、およびＤＩＰＥＡ（１９．６μＬ；０．１１２ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１５時間撹拌し、反応の進行をＵＰＬＣ－ＭＳによりモニタリングした。粗生成物を、Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用する$C_{18}$逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｌ２６－Ｐ１（２８ｍｇ；０．０１５１ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ－$CF_3COO$］＋＝１８５５．８１０５（理論値１８５５．８１０６）

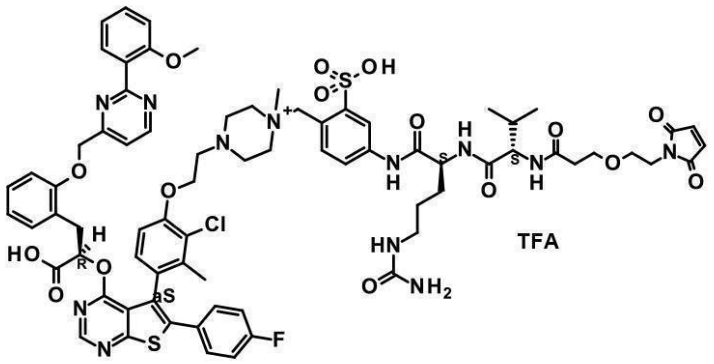
【１１７２】

Ｌ２７－Ｐ１の調製：

（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－３－メチル－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－スルホ－フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

【１１７３】

【化３７４】




【１１７４】

ステップ１：２－（クロロメチル）－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］ベンゼンスルホネート

５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホン酸（３００ｍｇ；０．４２６３ｍｍｏｌ）を、室温で無水ＮＭＰ（６ｍＬ）に溶解した。並行して、ＮＭＰ（６ｍＬ）中のＳＯＣｌ$_2$（２０６μＬ）の溶液を調製した。反応物に、ＳＯＣｌ$_2$溶液の溶液９００μＬを７５分間にわたって６回添加した。最後の添加後、反応混合物を室温で１５分間撹拌した。粗生成物を、ＴＦＡ法を使用してＯａｓｉｓカラム上への反応混合物の直接堆積により精製して、表題化合物（１３８ｍｇ；０．１９７１ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 10.15+8.1+7.42+6.0 (s+2d+m, 4H), 7.9 (m,HH), 7.75 (m, 3H), 7.42+7.31 (2m, 5H), 5.23 (s, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.3-4.2 (m, 3H), 3.95 (dd, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.7 + 1.6 (2m, 2H), 1.48 + 1.37 (2m, 2H), 0.88 (2d, 6H).

ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝７００．２１９９／７００．２２０２［測定値／理論値］

【１１７５】

ステップ２：５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－［［４－［２－［２－クロロ－４－［６－（４－フルオロフェニル）－４－［（１Ｒ）－２－メトキシ－１－［［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］メチル］－２－オキソ－エトキシ］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－３－メチル－フェノキシ］エチル］－１－メチル－ピペラジン－１－イウム－１－イル］メチル］ベンゼンスルホン酸

無水ＮＭＰ（２．５ｍＬ）中の２－（クロロメチル）－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］ベンゼンスルホネート（８２．４ｍｇ；０．１１７７ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＤＩＥＡ（９４μＬ；０．５４０ｍｍｏｌ）、続いてメチル（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート（６０ｍｇ；０．０６７ｍｍｏｌ）およびＴＢＡＩ（１２．４ｍｇ；０．０３４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を８０℃で４時間、室温で終夜撹拌した。次いで、２－（クロロメチル）－５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］

アミノ］ベンゼンスルホネートを再度添加し（１４ｍｇ；０，０１７ｍｍｏｌ）、続いてＴＢＡＩ（１７μＬ；０．０３３７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を８０℃で４時間、次いで室温で終夜撹拌した。Ｆｍｏｃ脱保護ステップを、ＤＥＡ（５３μＬ；０．５１５ｍｍｏｌ）を反応物に添加し、室温で終夜撹拌することで実現した。精製を、溶液Ａ：$H_2O$／$CH_3CN$／$NH_4HCO_3$（１９６０ｍｌ／４０／３．１６ｇ）から溶液Ｂ：$CH_3CN$／$H_2O$／$NH_4HCO_3$（１６００ｍｌ／４００ｍｌ／３．１６ｇ）の勾配で溶出するＯａｓｉｓ上への混合物の直接注入により実現して、表題化合物（１７ｍｇ；０．００９ｍｍｏｌ）を得た。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ］＋＝１３２９

【１１７６】

ステップ３：（２Ｒ）－２－［５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－スルホ－フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

ジオキサン／水（１ｍＬ／１ｍＬ）中の５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－［［４－［２－［２－クロロ－４－［６－（４－フルオロフェニル）－４－［（１Ｒ）－２－メトキシ－１－［［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］メチル］－２－オキソ－エトキシ］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－３－メチル－フェノキシ］エチル］－１－メチル－ピペラジン－１－イウム－１－イル］メチル］ベンゼンスルホン酸（１８ｍｇ；０．０１４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＬｉＯＨ・$H_2O$（２．３ｍｇ；０．０５４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で４時間撹拌した。溶液をＨＣｌ　１Ｎの添加によりｐＨ６～７に調整し、ジオキサンを減圧下で蒸発させた。精製を、溶液Ａ：$H_2O$／$CH_3CN$／$NH_4HCO_3$（１９６０ｍｌ／４０／３．１６ｇ）から溶液Ｂ：$CH_3CN$／$H_2O$／$NH_4HCO_3$（１６００ｍｌ／４００ｍｌ／３．１６ｇ）の勾配で溶出するＯａｓｉｓ上への混合物の直接注入により実現して、表題化合物化合物（１１ｍｇ；０．００８ｍｍｏｌ）を得た。

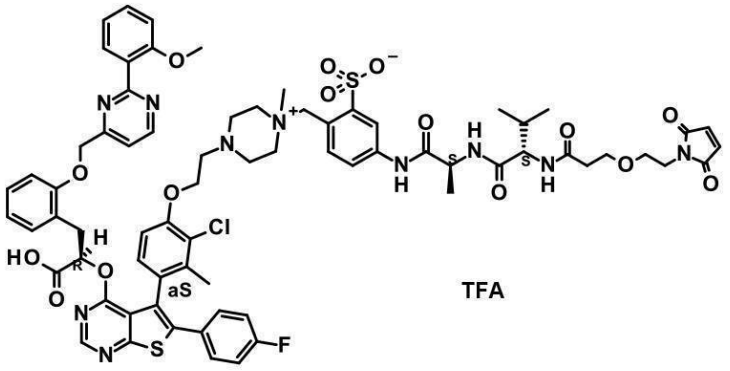
【１１７７】

ステップ４：（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－３－メチル－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－スルホ－フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

Ｌ２７－Ｐ１

ＤＭＦ（０．４ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］－２－スルホ－フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（１０．５ｍｇ；０．００７ｍｍｏｌ）の溶液に、（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノエート（５．７ｍｇ；０．０１８ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を室温で４時間撹拌した。溶液を、カラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用するＸ－Ｂｒｉｄｇｅカラム$C_{18}$により精製して、Ｌ２７－Ｐ１（１０ｍｇ；０．００６ｍｍｏｌ）を得た。ＨＲ－ＥＳＩ＋：［Ｍ＋Ｈ］＋１５１１．５０１８／１５１１．５００２［測定値／理論値］

【１１７８】
Ｌ２８－Ｐ１の調製：
（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］－２－スルホ－フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート
【１１７９】
【化３７５】




【１１８０】
ステップ１：９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－２－［４－（クロロメチル）－３－メチル－アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート
ＮＭＰ（５ｍＬ）中の５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］－２－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホネート（５０４．１ｍｇ；０．８１６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＭＰ（５００μＬ）中の$SOCl_2$（６０μＬ；０．８１６ｍｍｏｌ）の溶液を７５分間にわたって６回添加した。反応混合物を室温で１５分間撹拌した。粗生成物を、ＴＦＡ法を使用してＯａｓｉｓカラム上への反応混合物の直接堆積により精製して、７０％表題化合物（３８４ｍｍｏｌ）および３０％の出発材料（１７０ｍｍｏｌ）の混合物としての（３３７ｍｇ）を白色粉末として得た。ＩＲ（$cm^{-1}$）：３６００～２４００、１６８８＋１６４８、１５９９、１５１８、１０２２。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝６１４．１７＋６１６．１８（Ｃｌ）
【１１８１】
ステップ２：（２Ｒ）－２－［５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］－２－メチル－フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート
ＮＭＰ（４．５ｍｌ）中のメチル（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート（１５２ｍｇ；０．１７１ｍｍｏｌ）の溶液に、９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－

［（１Ｓ）－１－［［（１Ｓ）－２－［４－（クロロメチル）－３－メチル－アニリノ］－１－メチル－２－オキソ－エチル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］カルバメート（１５０ｍｇ；０．１７１ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２３８μＬ；１．３７ｍｍｏｌ）およびＴＢＡＩ（７６ｍｇ；０．２０５ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を８０℃で２８時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却する。次いで、水（５００μＬ）中のＬｉＯＨ．$H_2O$（１３．７ｍｇ、０．３４２ｍｍｏｌ）の溶液を添加する。反応混合物を室温で４８時間撹拌した。粗生成物を、Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつＴＦＡ法を使用する$C_{18}$逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物（４０ｍｇ；０．０３２５ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ］＋＝１２３０．６１＋１２３２．６１（Ｃｌ）

【１１８２】

ステップ３：（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］－２－スルホ－フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート　Ｌ２８－Ｐ１

ＤＭＦ（１８０μＬ）に溶解した（２Ｒ）－２－［５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］－２－メチル－フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロアセテート（６．０ｍｇ；０．００４９ｍｍｏｌ）の溶液に、（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）３－［２－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］エチルカルバモイル］オキセタン－３－カルボキシレート（２．３ｍｇ；０．００７３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３．０μＬ；０．０１７ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１．５時間撹拌し、ＵＰＬＣ－ＭＳによりモニタリングした。粗生成物を、ＴＦＡ法を使用してＸ－Ｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積により精製して、Ｌ２８－Ｐ１（２．９ｍｇ；０．００２０ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１４２５．４５３４／１４２５．４５２７［測定値／理論値］

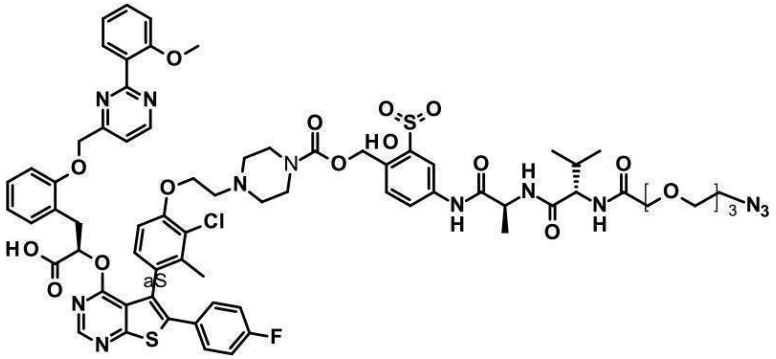
【１１８３】

Ｌ２９－Ｃ３の調製：

（２Ｒ）－２－［５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－（２－アジドエトキシ）アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］－２－スルホ－フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

【１１８４】

【化３７６】



【１１８５】

ステップ１：ナトリウム；５－［［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパノイル］アミノ］－２－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホネート

ＤＭＦ（３８．６ｍＬ）中のＢｏｃ－Ｌ－Ａｌａ－ＯＨ（５８８ｍｇ；３．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（１．７７ｇ；４．６７ｍｍｏｌ）、ナトリウム５－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホネート（７７１ｍｇ；３．４２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．２９ｍＬ；７．７８ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで濃縮乾固し、水と共蒸発させて、粗反応混合物を得た。得られた残留物を、溶離液として酢酸エチル／メタノール　９５：５～８０：２０を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（１．１７ｇ；２．９５ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^{1}$H NMR (DMSO): δ 1.24 (s, 9H), 1.38 (m, 3H), 4.05-1.44 (m, 1H), 4.73 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 5.04 (t, 1H, J = 5.6 Hz); 6.97-7.02 (m, 1H), 7.33 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 9.91 (s, 1H).

【１１８６】

ステップ２：５－［［（２Ｓ）－２－アミノプロパノイル］アミノ］－２－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホネート、塩酸塩

ナトリウム５－［［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパノイル］アミノ］－２－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホネート（１．１７ｇ；２．９５ｍｍｏｌ；１当量）をジオキサン中ＨＣｌ　４Ｎの溶液（１０ｍＬ）中に懸濁させた。混合物を室温で２時間撹拌し、次いで濃縮乾固して、粗混合物（９８２ｍｇ；２．９５ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^{1}$H NMR (DMSO): δ 1.45 (d, 3H, J = 5.6 Hz), 3.91-4.0 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 7.41 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.85 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 10.44 (s, 1H).

【１１８７】

ステップ３：５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］－２－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホネート

ＤＭＦ（３４．５ｍＬ）中の５－［［（２Ｓ）－２－アミノプロパノイル］アミノ］－２－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホネート、塩酸塩（９８１ｍｇ；２．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｖａｌ－ＯＳｕ（１．２９ｇ；２．９５ｍｍｏｌ；１当量）およびＤＩＰＥＡ（９７５μＬ；５．９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で終夜撹拌し、次いで濃縮乾固し、水と共蒸発させて、粗混合物を得た。得られた残留物を、溶離液として酢酸エチル／メタノール　９５：５～８０：２０を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（１．２８ｇ；２．０７２ｍｍｏｌ）を無色油状物として得た。$^{1}$H NMR (DMSO): δ 0.80-0.92 (m, 6H), 1.30 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.02-2.10 (m, 1H), 4.17-4.31 (m, 3H), 4.37-4.44 (m, 1H), 4.73 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 5.04 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.66 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.88 (d, 2H,

J = 7.6 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 9.99 (s, 1H).
【１１８８】
ステップ４：５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］－２－［（４－ニトロフェノキシ）カルボニルオキシメチル］ベンゼンスルホン酸
ＴＨＦ（６５ｍＬ）中の５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］－２－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホネート（１．２８ｇ；２．０７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ピリジン（８７５μＬ；１０．８ｍｍｏｌ）、続いてクロロギ酸４－ニトロフェニル（１．０９ｇ；５．４１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。次いで、追加のクロロギ酸４－ニトロフェニル（１．０９ｇ；５．４１ｍｍｏｌ；２．５当量）を添加した。室温で５時間撹拌した後、混合物を濃縮乾固し、次いで、３０分で溶離液として水／アセトニトリル　９０／１０～０／１００を使用するＣ$_{18}$上でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。合わせた管のアセトニトリルを除去し、残りを凍結乾燥して、表題化合物（６５０ｍｇ；０．８３ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。$^{1}$H NMR (DMSO): δ 0.88 (m, 6H), 1.31 (d, 3H, J = 4.8 Hz), 1.97-2.03 (m, 1H), 3.92 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 4.23 (s, 2H), 4.24-4.34 (m, 1H), 4.42 (t, 1H J = 5.6 Hz), 5.69 (s, 2H), 7.30-7.48 (m, 6H), 7.62 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.72-7.76 (m, 3H), 7.89 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 7.94 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.33 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 10.11 (s, 1H). $^{13}$C NMR (DMSO): δ 18.01, 18.26, 19.21, 30.4, 46.66, 49.05, 59.91, 65.67, 67.82, 117.7, 119.1, 120.06, 122.66, 125.37, 126.33, 127.05, 127.62, 128.0, 138.06, 140.67, 143.77, 143.86, 145.1, 146.23, 151.96, 155.47, 156.12, 171.0, 171.15.
ＬＣＭＳ（２～１００ＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＋０．０５％ＴＦＡ）：９０．４１％　Ｔｒ＝１２．７分。ポジティブモード５７８．４１検出。ネガティブモード７５９．１７検出
【１１８９】
ステップ５：（２Ｓ）－２－［［５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］－２－スルホ－フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］メチル］－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸
ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－［［５－［３－クロロ－２－メチル－４－（２－ピペラジン－１－イルエトキシ）フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］メチル］－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸；２，２，２－トリフルオロ酢酸（１７８．４ｍｇ；０．１８３ｍｍｏｌ）の懸濁液に、５－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］－２－［（４－ニトロフェノキシ）カルボニルオキシメチル］ベンゼンスルホン酸（１５０ｍｇ；０．１９２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（９１μＬ；０．５４９ｍｍｏｌ）を連続的に添加し、混合物を室温で終夜１５分間撹拌した。粗生成物を、ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$法を使用してＸ－Ｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積により精製して、表題化合物（１７６ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１４８２．１５＋１４８４．５６（Ｃｌ）
【１１９０】
ステップ６：（２Ｓ）－２－［［５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］－２－スルホ－フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－

クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］メチル］－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－［［５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメ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］－２－スルホ－フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］メチル］－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（１７６ｍｇ；０．１１８ｍｍｏｌ）の溶液に、ピペリジン（２４．１７μＬ；０．２３７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。粗生成物を、$NH_4HCO_3$法を使用してＸ－Ｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積により精製して、表題化合物（１０２ｍｇ；０．０８０９ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＩＲ（$cm^{-1}$）：３６２０～２６８０、１６８３、１２３５。ＵＰＬＣ－ＭＳ：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１２６０．３７＋１２６２．３７（Ｃｌ）。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 10.20 (m, NH), 8.90 (m, 2H), 8.90 (m, 1H), 8.60 (m, NH), 8.60 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.3/7.2 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.7 (t, 1H), 6.2 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.50 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.4 (m, 4H), 3.40 (m, 1H), 3.35 (m, 1H) 2.80 (m, 2H), 2.5 (m, 4H), 2.50 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.30 (d, 3H), 0.90 (dd, 6H)

【１１９１】

ステップ７：（２，３，４，５，６－ペンタフルオロフェニル）２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセテート

ＴＨＦ（５００μＬ）中の２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］酢酸（７４ｍｇ；０．３１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（５００μＬ）に溶解した２，３，４，５，６－ペンタフルオロフェノール（７０ｍｇ；０．３８０ｍｍｏｌ）、およびＴＨＦ（５００μＬ）に溶解したＤＣＣ（７８．５ｍｇ；０．３８０ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。粗懸濁液をパスツールピペット中で綿パッドに通して濾過し、溶液をさらに後処理することなくステップ８で使用する。

【１１９２】

ステップ８：（２Ｒ）－２－［５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［［２－（２－アジドエトキシ）アセチル］アミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］－２－スルホ－フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸　Ｌ２９－Ｃ３

ＤＭＦ（５００μＬ）中の（２Ｓ）－２－［［５－［４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノイル］アミノ］プロパノイル］アミノ］－２－スルホ－フェニル］メトキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－３－クロロ－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］メチル］－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（１００ｍｇ；０．０７９３ｍｍｏｌ）の溶液に、ステップ７からのＴＨＦ中の（２，３，４，５，６－ペンタフルオロフェニル）２－［２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ］アセテートの溶液（０．３１７ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（３９．３μＬ；０．２３８ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で１５分間撹拌した。粗生成物を、$NH_4HCO_3$法を使用してＸ－Ｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積により精製

して、Ｌ２９－Ｃ３（４３ｍｇ、０．０２９１ｍｍｏｌ）を白色粉末として得た。ＩＲ（ｃｍ$^{-1}$）：３２５７、２１０２、１６６３、１２３６／１０８２、８３４／７５６。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 10.03 (s, NH), 8.87 (d, 1H), 8.59 (sNC, 1H), 8.35 (d, NH), 7.89 (df, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.20 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.09 (m, NH), 7.03 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.48 (dNC, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.23(AB, 2H), 4.40 ( t, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (m, 10H), 3.38 (m, 4H), 3.36 (t, 2H), 3.30 (NC, 1H), 2.75 (t, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.50 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (d, 3H), 0.88/0.82 (2d, 6H). $^{13}$C NMR (100/126 MHz, dmso-d6) δ ppm 158.2, 131.6, 131.1, 130.9, 130.9, 130.9, 130.9, 128.3, 126.7, 120.7, 120.4, 119.3, 117.9, 116.2, 112.5, 112.1, 110.8, 70.2, 70.2; 69.6, 67.7, 64.0, 56.7, 56.5, 55.8, 53.2, 50.4, 49.2, 43.8, 31.7, 19.7, 18.7, 18.4, 17.8. $^{19}$F NMR (376/470 MHz, dmso-d6) δ ppm -112.0.
ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１４７５．４６４３／１４７５．４６３８；［２Ｍ＋Ｈ＋Ｃａ］３＋＝９９６．６２８９／９９６．６２７３；［Ｍ＋２Ｈ］２＋＝７３８．２３７８／７３８．２３５５；［Ｍ＋Ｈ＋Ｎａ］２＋＝７４９．２２５５／７４９．２２６５。

【１１９３】

[実施例２]

追加のリンカー、リンカー－ペイロード、およびそれらの前駆体の合成および特徴付け。

例示的なリンカー、リンカー－ペイロード、およびそれらの前駆体は、この実施例に記載した例示的な方法を使用して合成した。

【１１９４】

２－（ブロモメチル）－４－ニトロ安息香酸の合成

【１１９５】

【化３７７】



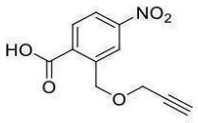

ＣＣｌ$_4$（３０００ｍＬ）中の２－メチル－４－ニトロ安息香酸（３００ｇ、１．５３７１ｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮＢＳ（３００．９３ｇ、１．６９０８ｍｏｌ）およびＡＩＢＮ（３７．８６ｇ、０．２３０５ｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＴＬＣ分析によりモニタリングした。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２Ｌ）で希釈し、酢酸エチル（２×２Ｌ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物を、溶離液として石油エーテル中２～３％の酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（ブロモメチル）－４－ニトロ安息香酸を得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.20 (q, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.00 (s, 3H).

【１１９６】

４－ニトロ－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）安息香酸の合成

【１１９７】

【化３７８】



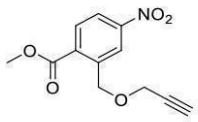
ＡＣＮ（５０００ｍＬ）中の２－（ブロモメチル）－４－ニトロ安息香酸（２５０ｇ、０．９１２２ｍｏｌ）の混合物に、プロパ－２－イン－１－オール（２５５．６８ｇ、２６５．５０ｍＬ、４．５６０９ｍｏｌ、ｄ＝０．９６３ｇ／ｍＬ）および$Cs_2CO_3$（７４３．０３ｇ、２．２８０５ｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃に１６時間加熱した。反応混合物をｃｅｌｉｔｅパッドに通して濾過し、酢酸エチル（２Ｌ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗化合物に、飽和$NaHCO_3$溶液（１Ｌ）を添加し、水層を、２Ｎ　ＨＣｌ（２Ｌ）を使用することによりＰＨ２に酸性化した。濾過、真空乾燥後、４－ニトロ－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）安息香酸を得た。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO): δ 13.61 (brs, 1H), 8.37 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.37 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.52 (t, J=2.4 Hz, 1H)

【１１９８】

メチル４－ニトロ－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンゾエートの合成

【１１９９】

【化３７９】



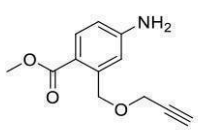
ＭｅＯＨ（１３００ｍＬ）中の４－ニトロ－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）安息香酸（１３０ｇ、０．５５２７ｍｏｌ）の撹拌溶液に、$SOCl_2$（５２６．０８ｇ、３２０．７８ｍＬ、４．４２１９ｍｏｌ、ｄ＝１．６４ｇ／ｍＬ）を０℃でゆっくりと添加した。反応物を７０℃で４時間撹拌した。反応溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた残留物を酢酸エチル（１０００ｍＬ）に溶解し、飽和$NaHCO_3$（６００ｍＬ）、水（５００ｍＬ）およびブライン溶液（５００ｍＬ）で洗浄した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、メチル４－ニトロ－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンゾエートを得た。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (t, J=0.8 Hz, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.35 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.49 (t, J=2.4 Hz, 1H).

【１２００】

メチル４－アミノ－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンゾエートの合成

【１２０１】

【化３８０】



ＥｔＯＨ（１１００ｍＬ）および$H_2O$（５５０ｍＬ）の混合物中のメチル４－ニトロ－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンゾエート（１１０ｇ、０．４４１４ｍｏｌ）の溶液に、Ｆｅ粉末（１９７．２１ｇ、３．５３１０ｍｏｌ）およびＮ

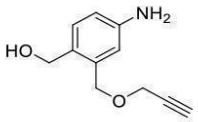
$H_4Cl$（１８８．８８ｇ、３．５３１０ｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、酢酸エチル（２Ｌ）で洗浄した。濾液を半分の体積まで減圧下で濃縮した。残留物に、酢酸エチル（１．５Ｌ）を添加し、２層を分離し、水層を酢酸エチル（２Ｌ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。$SiO_2$カラムクロマトグラフィー（石油エーテル中１５～２０％の酢酸エチル）により精製して、メチル４－アミノ－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンゾエートを得た。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.78 (t, J=1.6 Hz, 1H), 6.48 (q, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.25 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.70 (d, J=4.0 Hz, 3H), 3.42 (t, J=2.4 Hz, 1H).

【１２０２】

（４－アミノ－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）フェニル）メタノールの合成

【１２０３】

【化３８１】



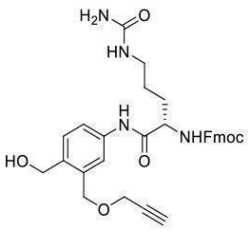

ＴＨＦ（１０００ｍＬ）の撹拌溶液に、ＬｉＡｌＨ４（ＴＨＦ中１Ｍ）（２１．２３ｇ、７９８．２ｍｍｏｌ、７９８．２ｍＬ）を０℃でゆっくりと添加した。ＴＨＦ（８００ｍＬ）中のメチル４－アミノ－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンゾエート（７０ｇ、３１９．３ｍｍｏｌ）の溶液を０℃でゆっくりと添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、次いで水（２２ｍＬ）を非常にゆっくりと添加し、続いて２０％ＮａＯＨ（２２ｍＬ）および水（６６ｍＬ）を添加した。反応混合物を０℃で３０分間撹拌した。無水硫酸ナトリウムを添加して、過剰の水を吸収させた。混合物をｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル（１０００ｍＬ）および１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（５００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗化合物を$SiO_2$カラムクロマトグラフィー（溶離液として石油エーテル中３５～４０％の酢酸エチル）により精製して、（４－アミノ－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）フェニル）メタノールを得た。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.64 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.34 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.15 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.46 (t, J=2.4 Hz, 1H).

【１２０４】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（Ｓ）－（１－（（４－（ヒドロキシメチル）－３－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）カルバメートの合成

【１２０５】

【化３８２】




ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（４－アミノ－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）

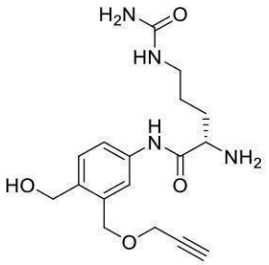
メチル）フェニル）メタノール（１．９２ｇ、１０．０４ｍｍｏｌ、１．０当量）、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（Ｓ）－（１－アミノ－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）カルバメート（３．９９ｇ、１０．０４ｍｍｏｌ、１．０当量）、および（１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（４．２０ｇ、１１．０４ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．６２ｍＬ、１５．０６ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。周囲温度で１時間撹拌した後、混合物を水（２００ｍＬ）に注ぎ入れた。得られた固体を濾過し、水ですすぎ、真空下で乾燥させて、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（Ｓ）－（１－（（４－（ヒドロキシメチル）－３－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）カルバメートを得た。ＬＣＭＳ：ＭＨ＋＝５７１．５；Ｒｔ＝０．９３分（２分酸性法）。

【１２０６】

（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（４－（ヒドロキシメチル）－３－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）フェニル）－５－ウレイドペンタンアミドの合成

【１２０７】

【化３８３】



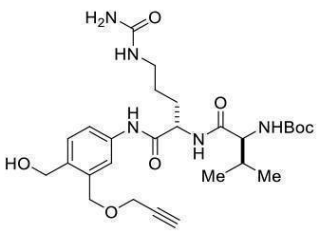
（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（Ｓ）－（１－（（４－（ヒドロキシメチル）－３－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）カルバメート（６．０８ｇ、１０．６５ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ、２１．３１ｍＬ、４２．６２ｍｍｏｌ、４当量）を添加した。周囲温度で１．５時間撹拌した後、形成されたガム状残留物から、上澄み溶液をデカントした。残留物をエーテル（３×５０ｍＬ）で摩砕し、得られた固体を濾過し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させた。（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（４－（ヒドロキシメチル）－３－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）フェニル）－５－ウレイドペンタンアミドを得た。ＬＣＭＳ：ＭＨ＋　３４９．３；Ｒｔ＝０．４２分（２分酸性法）。

【１２０８】

ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（４－（ヒドロキシメチル）－３－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートの合成

【１２０９】

【化３８４】



ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（４－（ヒドロキシメチル）－３－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）フェニル）－５－ウレイドペンタンアミド（３．５０ｇ、１０．０４ｍｍｏｌ、１．０当量）、（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－バリン（２．６２ｇ、１２．０５ｍｍｏｌ、１．２当量）、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ェート（４．５８ｇ、１２．０５ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．５０ｍＬ、２０．０８ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。周囲温度で２時間撹拌した後、混合物を水（２００ｍＬ）に注ぎ入れ、得られた懸濁液をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。ＩＳＣＯ　$SiO_2$クロマトグラフィー（０～２０％メタノール／ジクロロメタン）による精製後、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（４－（ヒドロキシメチル）－３－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートを得た。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.00 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (dq, J = 4.9, 2.2 Hz, 2H, アリール), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H, アリール), 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.95 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.01 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.45 (dd, J = 25.2, 5.3 Hz, 3H), 4.20 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.83 (dd, J = 8.9, 6.7 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.97 (dh, J = 26.0, 6.5 Hz, 2H), 1.96 (h, J = 6.6 Hz, 1H), 1.74 - 1.50 (m, 2H), 1.39 (m, 11H), 0.84 (dd, J = 16.2, 6.7 Hz, 6H).

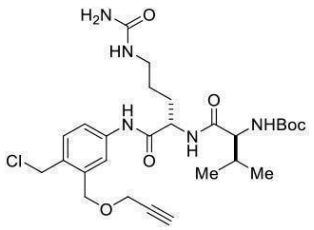
ＬＣＭＳ：ＭＮａ＋　５７０．５；Ｒｔ＝０．７９分（２分酸性法）。

【１２１０】

ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（４－（クロロメチル）－３－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートの合成

【１２１１】

【化３８５】



０℃のアセトニトリル（１３．３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（４－（ヒドロキシメチル）－３－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（２．００グラム、３．６５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、塩化チオニル（０．５３ｍＬ、７．３０ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。氷浴中で１時間撹拌した後、溶液を水（４０ｍＬ）で希釈し、得られた白色沈殿物を濾過により収集し、空気乾燥し、高真空下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（４－（クロロメチル）－３－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートを得た。ＬＣＭＳ：ＭＮａ＋　５８８．５；Ｒｔ＝２．１７分（５分酸性法）。

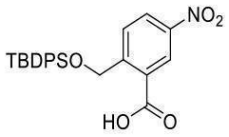
【１２１２】

２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロ安息香酸

の合成

【１２１３】

【化３８６】



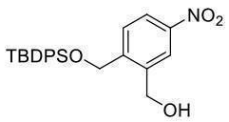

ＭｅＯＨ（１０００ｍＬ）中の６－ニトロイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（９０ｇ、５０２．４３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、$H_2O$（１５０ｍＬ）中のＫＯＨ（２８．１９ｇ、５０２．４３ｍｍｏｌ、１．００当量）を添加した。褐色混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。褐色混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、ＤＣＭ（２０００ｍＬ）に溶解した。混合物に、ＴＢＤＰＳＣｌ（２９６．９１ｇ、１．０８ｍｏｌ、２７７．４９ｍＬ、２．１５当量）およびイミダゾール（１７１．０３ｇ、２．５１ｍｏｌ、５．００当量）を添加し、２５℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／０、１／１）により精製して、２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロ安息香酸を白色固体として得た。$^1$H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.13 (s, 9 H) 5.26 (s, 2 H) 7.34 - 7.48 (m, 6 H) 7.68 (br d, J=8 Hz, 4 H) 8.24 (br d, J=8 Hz, 1 H) 8.46 (br d, J=8 Hz, 1 H) 8.74 (s, 1 H).

【１２１４】

（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロフェニル）メタノールの合成

【１２１５】

【化３８７】



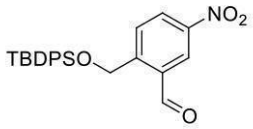

ＴＨＦ（２０５ｍＬ）中の２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロ安息香酸（４１ｇ、９４．１４ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、$BH_3$．ＴＨＦ（１Ｍ、４７０．６８ｍＬ、５当量）を添加した。黄色混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物にＭｅＯＨ（４００ｍＬ）を添加し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。次いで、$H_2O$（２００ｍＬ）およびＤＣＭ（３００ｍＬ）を添加し、ＤＣＭ（３×２００ｍＬ）で抽出し、ブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／０、１／１）により精製した。（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロフェニル）メタノールを白色固体として得た。$^1$H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.10 (s, 9 H) 4.58 (s, 2 H) 4.89 (s, 2 H) 7.32 - 7.51 (m, 6 H) 7.68 (dd, J=8, 1.38 Hz, 4 H) 7.76 (d, J=8 Hz, 1 H) 8.15 (dd, J=8 2.26 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=2 Hz, 1 H).

【１２１６】

２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロベンズアルデヒドの合成

【１２１７】

【化３８８】



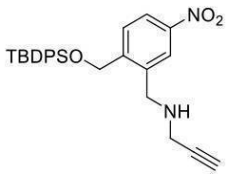

ＤＣＭ（４５０ｍＬ）中の（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロフェニル）メタノール（３４ｇ、８０．６５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$MnO_2$（５６．０９ｇ、６４５．２２ｍｍｏｌ、８当量）を添加した。黒色混合物を２５℃で３６時間撹拌した。混合物にＭｅＯＨ（４００ｍＬ）を添加し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。次いで、$H_2O$（２００ｍＬ）およびＤＣＭ（３００ｍＬ）を添加し、ＤＣＭ（３×２００ｍＬ）で抽出し、ブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（$CH_2Cl_2$＝１００％）により精製した。２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロベンズアルデヒドを白色固体として得た。$^1$H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.14 (s, 9 H) 5.26 (s, 2 H) 7.34 - 7.53 (m, 6 H) 7.60 - 7.73 (m, 4 H) 8.13 (d, J=8Hz, 1 H) 8.48 (dd, J=8, 2.51 Hz, 1 H) 8.67 (d, J=2 Hz, 1 H) 10.16 (s, 1 H).

【１２１８】

Ｎ－（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロベンジル）プロパ－２－イン－１－アミンの合成

【１２１９】

【化３８９】




ＤＣＭ（１３０ｍＬ）中の２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロベンズアルデヒド（１２．６ｇ、３０．０３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、プロパ－２－イン－１－アミン（４．１４ｇ、７５．０８ｍｍｏｌ、４．８１ｍＬ、２．５当量）および$MgSO_4$（３６．１５ｇ、３００．３３ｍｍｏｌ、１０当量）を添加し、次いで懸濁液混合物を２５℃で２４時間撹拌した。少量の反応溶液を取り、$NaBH_4$で処理し、ＴＬＣは、１つの新しいポイントが形成されたことを示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。（Ｅ）－Ｎ－［［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシメチル］－５－ニトロ－フェニル］メチル］プロパ－２－イン－１－イミンを黄色固体として得た。$^1$H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.11 (s, 9 H) 2.48 (t, J=2.38 Hz, 1 H) 4.52 (t, J=2.13 Hz, 2 H) 5.09 (s, 2 H) 7.35 - 7.49 (m, 6 H) 7.63 - 7.72 (m, 4 H) 7.79 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.25 (dd, J=8.53, 2.51 Hz, 1 H) 8.68 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 8.84 (t, J=1.88 Hz, 1 H).

（Ｅ）－Ｎ－［［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシメチル］－５－ニトロ－フェニル］メチル］プロパ－２－イン－１－イミン（１２ｇ、２６．２８ｍｍｏｌ、１当量）をＭｅＯＨ（１００ｍＬ）およびＴＨＦ（５０ｍＬ）に溶解し、次いで$NaBH_4$（１．４９ｇ、３９．４２ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加し、黄色混合物を－２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の化合物が検出されたことを示した。反応混合物を－２０℃でＭｅＯＨ（２００ｍＬ）の添加によりクエンチし、次いで減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で溶解し、ブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た

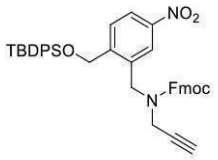
。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテル勾配の溶離液）により精製した。Ｎ－（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロベンジル）プロパ－２－イン－１－アミンを淡黄色油状物として得た。$^1$H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.12 (s, 9 H) 2.13 (t, J=2.38 Hz, 1 H) 3.33 (d, J=2.51 Hz, 2 H) 3.80 (s, 2 H) 4.93 (s, 2 H) 7.36 - 7.49 (m, 6 H) 7.69 (dd, J=7.91, 1.38 Hz, 4 H) 7.77 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J=8.41, 2.38 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=2.26 Hz, 1 H).

【１２２０】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメートの合成

【１２２１】

【化３９０】



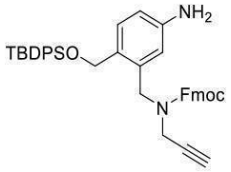

ジオキサン（９０ｍＬ）中のＮ－（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロベンジル）プロパ－２－イン－１－アミン（９ｇ、１９．６２ｍｍｏｌ、１当量）およびＦＭＯＣ－ＯＳＵ（７．２８ｇ、２１．５９ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（９０ｍＬ）を添加し、白色懸濁液を２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（１５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）により精製した。（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメート（７．７ｇ、１１．０８ｍｍｏｌ、収率５６．４８％、純度９８％）を白色固体として得た。$^1$H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.12 (s, 9 H) 2.17 (br d, J=14.31 Hz, 1 H) 3.87 - 4.97 (m, 9 H) 6.98 - 8.28 (m, 21 H).

【１２２２】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－アミノ－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメートの合成

【１２２３】

【化３９１】




１０％ＡｃＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１００ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメート（５．０ｇ、７．３４ｍｍｏｌ、１．０当量）の氷浴冷却溶液に、Ｚｎ（７．２０ｇ、１１０ｍｍｏｌ、１５当量）を添加した。氷浴を取り外し、得られた混合物を２時間撹拌し、その時点で、これをｃｅｌｉｔ

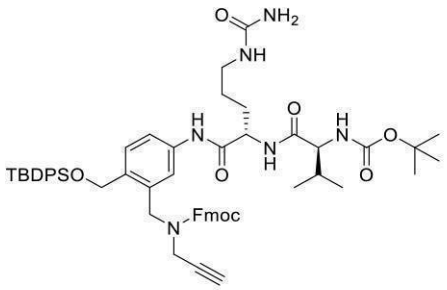
ｅ（登録商標）のパッドに通して濾過した。揮発物を真空中で除去し、残留物をＥｔＯＡｃに溶解し、ＮａＨＣＯ$_3$（飽和）、ＮａＣｌ（飽和）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ＩＳＣＯ　ＳｉＯ$_2$クロマトグラフィー（０～７５％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）の後、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－アミノ－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメートを得た。ＬＣＭＳ：ＭＨ＋＝６５１．６；Ｒｔ＝３．７７分（５分酸性法）。

【１２２４】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメートの合成

【１２２５】

【化３９２】



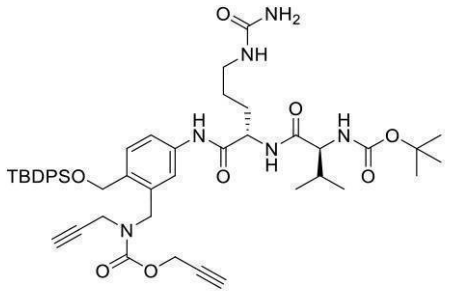

ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（４０ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－アミノ－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメート（２．９９ｇ、４．５９ｍｍｏｌ、１．０当量）および（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタン酸（１．７２ｇ、４．５９ｍｍｏｌ、１．０当量）に、エチル２－エトキシキノリン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（２．２７ｇ、９．１８ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。１０分間撹拌した後、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）を添加し、溶液は均一になった。反応物を１６時間撹拌し、揮発物を真空中で除去し、ＩＳＣＯ　ＳｉＯ$_2$クロマトグラフィー（０～１５％ＭｅＯＨ／ＣＨ２Ｃｌ２）による精製後、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメートを得た。ＬＣＭＳ：ＭＨ＋＝１００８．８；Ｒｔ＝３．７７分（５分酸性法）。

【１２２６】

プロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメートの合成

【１２２７】

【化３９３】



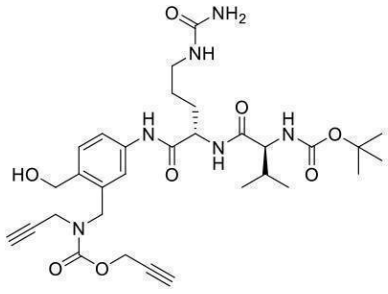
（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメート（１．６０ｇ、１．５８８ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ＭｅＯＨ中２Ｍジメチルアミン（３０ｍＬ、６０ｍｍｏｌ、３７当量）およびＴＨＦ（１０ｍＬ）を添加した。３時間静置した後、揮発物を真空中で除去し、残留物を$Et_2O$で摩砕して、ＦＭＯＣ脱保護副産物を除去した。得られた固体に、$CH_2Cl_2$（１６ｍＬ）およびピリジン（４ｍＬ）を添加し、不均一溶液に、プロパルギルクロロホルメート（１５５ｕＬ、１．５８８ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。３０分間撹拌した後、追加のプロパルギルクロロホルメート（１５５ｕＬ、１．５８８ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。さらに２０分間撹拌した後、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）を添加して、残ったクロロホルメートをクエンチし、揮発物を真空中で除去した。ＩＳＣＯ　$SiO_2$クロマトグラフィー（０～１５％ＭｅＯＨ／$CH_2Cl_2$）により精製して、プロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメートを得た。ＬＣＭＳ：ＭＨ＋＝８６７．８；Ｒｔ＝３．４０分（５分酸性法）。

【１２２８】

プロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（ヒドロキシメチル）ベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメートの合成

【１２２９】

【化３９４】



ＴＨＦ（７．５ｍＬ）中のプロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメート（９８４ｍｇ、１．１３５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＨＦ中１．０Ｍフッ化テトラブチルアンモニウム

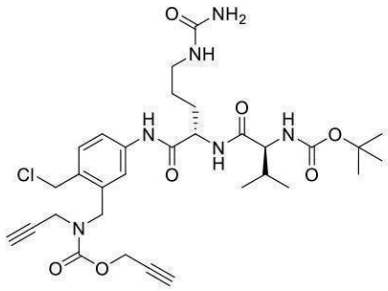
（２．２７ｍＬ、２．２７ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。６時間静置した後、揮発物を真空中で除去し、残留物をＩＳＣＯ　ＳｉＯ$_2$クロマトグラフィー（０～４０％ＭｅＯＨ／ＣＨ２Ｃｌ２）により精製して、プロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（ヒドロキシメチル）ベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメートを得た。ＬＣＭＳ：ＭＨ＋＝６２９．６；Ｒｔ＝１．７４分（５分酸性法）。

【１２３０】

プロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（クロロメチル）ベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメートの合成

【１２３１】

【化３９５】



ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ）中のプロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（ヒドロキシメチル）ベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメート（２０５ｍｇ、０．３２６ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ピリジン（１５８ｕＬ、１．９６ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。不均一な混合物を０℃の氷浴中で冷却し、塩化チオニル（７１ｕＬ、０．９８ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。氷浴中で３時間撹拌した後、反応物をＩＳＣＯ　ＳｉＯ$_2$クロマトグラフィー（０～３０％ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）により直接精製して、プロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（クロロメチル）ベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメートを得た。ＬＣＭＳ：ＭＨ＋＝６４７．６；Ｒｔ＝２．５４分（５分酸性法）。

【１２３２】

２－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－メチル－５－ニトロベンズアミドの合成

【１２３３】

【化３９６】



ＭｅＯＨ（１５００ｍＬ）中の６－ニトロイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（５００ｇ、２．７９ｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、ＭｅＮＨ$_2$（３．００ｋｇ、２９．９４ｍｏｌ、６００ｍＬ、純度３１．０％）を２５℃で添加し、１時間撹拌した。固体を濾過し、水で２回（６００ｍＬ）洗浄し、高真空下で乾燥させて、残留物を得た。生成物である２－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－メチル－５－ニトロベンズアミドを白色固体として得た。Ｌ

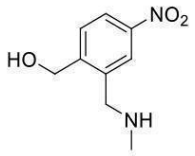
ＣＭＳ：Ｒｔ＝０．５３７分、ＭＳｍ／ｚ＝１９３．２。1H NMR: 400 MHz DMSO δ 8.57 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 4.4 Hz, 3H).

【１２３４】

（２－（（メチルアミノ）メチル）－４－ニトロフェニル）メタノールの合成

【１２３５】

【化３９７】



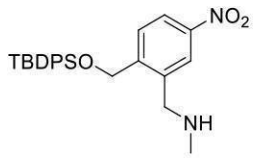

ＴＨＦ（５０００ｍＬ）中の２－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－メチル－５－ニトロベンズアミド（５６０ｇ、２．６６ｍｏｌ）の溶液を０℃に冷却し、次いでＢＨ３－Ｍｅ２Ｓ（５０６ｇ、６．６６ｍｏｌ）（ＴＨＦ中２．０Ｍ）を６０分間滴下添加し、７０℃に５時間加熱した。ＬＣＭＳは、出発材料が消費されたことを示した。完了後、メタノール中４Ｍ　ＨＣｌ（１２００ｍＬ）を０℃で反応混合物に添加し、６５℃で８時間加熱した。反応混合物を０℃に冷却し、固体を濾過し、減圧中で濃縮した。生成物である（２－（（メチルアミノ）メチル）－４－ニトロフェニル）メタノール（５２０ｇ）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：Ｒｔ＝０．７４２分、ＭＳｍ／ｚ＝１９７．１［Ｍ＋Ｈ］＋。$^{1}$H NMR: 400 MHz DMSO δ 9.25 (br s, 2H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.15 (br s, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 3H)

【１２３６】

１－（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロフェニル）－Ｎ－メチルメタンアミンの合成

【１２３７】

【化３９８】



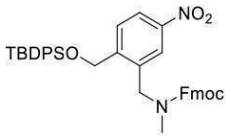

ＤＣＭ（２６００ｍＬ）中の（２－（（メチルアミノ）メチル）－４－ニトロフェニル）メタノール（５２０ｇ、２．６５ｍｏｌ）およびイミダゾール（７２１ｇ、１０．６ｍｏｌ）の溶液を０℃に冷却し、ＴＢＤＰＳ－ＣＬ（１．０９ｋｇ、３．９８ｍｏｌ、１．０２Ｌ）を滴下添加し、２時間撹拌した。混合物を氷冷水（１０００ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、酢酸エチル：石油エーテル（１０／１～１）で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、残留物を得た。生成物である１－（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロフェニル）－Ｎ－メチルメタンアミンを黄色液体として得た。ＬＣＭＳ：生成物：Ｒｔ＝０．９１０分、ＭＳｍ／ｚ＝４３５．２［Ｍ＋Ｈ］＋。$^{1}$H NMR: 400 MHz CDCl3 δ 8.23 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 4H), 7.50 - 7.37 (m, 6H), 4.88 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.12 (s, 9H)

【１２３８】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロベンジル）（メチル）カルバメートの合成

【１２３９】

【化３９９】



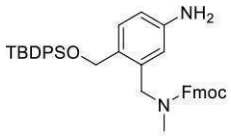

ＴＨＦ（４０００ｍＬ）中の１－（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロフェニル）－Ｎ－メチルメタンアミン（４００ｇ、９２０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＦＭＯＣ－ＯＳＵ（３４１．５ｇ、１．０１ｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（１８６．２ｇ、１．８４ｍｏｌ、２５６．２ｍＬ）を添加し、混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を水（１６００ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（１０００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、石油エーテル：酢酸エチル（１／０～１／１）で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロベンジル）（メチル）カルバメートを白色固体として得た。ＬＣＭＳ：Ｒｔ＝０．９３１分、ＭＳｍ／ｚ＝６５７．２［Ｍ＋Ｈ］＋。$^1$H NMR: EW16000-26-P1A, 400 MHz CDCl3 δ 8.21 - 7.96 (m, 1H), 7.87 - 7.68 (m, 3H), 7.68 - 7.62 (m, 4H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.28 (m, 9H), 7.26 - 7.05 (m, 2H), 4.81 (br s, 1H), 4.62 - 4.37 (m, 4H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 1H), 2.87 (br d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.12 (s, 9H).

【１２４０】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－アミノ－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ベンジル）（メチル）カルバメートの合成

【１２４１】

【化４００】




ＭｅＯＨ（９０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ニトロベンジル）（メチル）カルバメート（３．０ｇ、４．５７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を脱気し、三方活栓を介してＮ$_2$バルーンにパージした。脱気／Ｎ$_2$パージを２回繰り返した後、１０％Ｐｄ／Ｃ　ｄｅＧｕｓｓａ型（０．４８６ｇ、０．４５７ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。得られた混合物を脱気し、三方活栓を介して２Ｈ$_2$バルーンにパージした。脱気／Ｈ$_2$パージを２回繰り返した後、反応物をＨ$_2$バルーン圧下で４時間撹拌した。反応物を脱気し、Ｎ$_2$にパージし、ｃｅｌｉｔｅのパッドに通して濾過し、ＭｅＯＨでさらに溶出した。揮発物を真空中で除去し、高真空でポンピングした後、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－アミノ－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ベンジル）（メチル）カルバメートを得た。ＬＣＭＳ：ＭＨ＋＝６２７．７；Ｒｔ＝１．５９分（２分酸性法）。

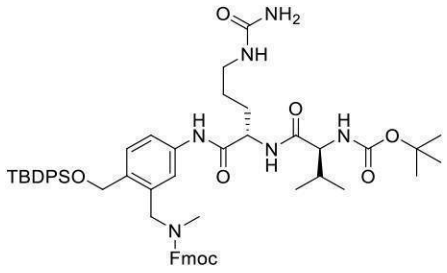
【１２４２】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒ

ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ベンジル）（メチル）カルバメートの合成

【１２４３】

【化４０１】



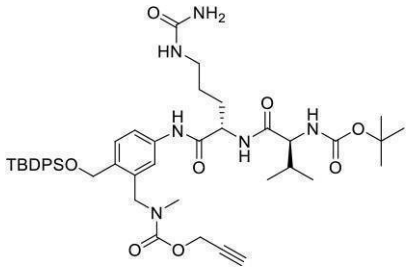

２：１　$CH_2Cl_2$／ＭｅＯＨ（６０ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－アミノ－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ベンジル）（メチル）カルバメート（２．８６ｇ、４．５６ｍｍｏｌ、１．０当量）および（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタン酸（１．７１ｇ、４．５６ｍｍｏｌ、１．０当量）に、エチル２－エトキシキノリン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（２．２５６ｇ、９．１２ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。均一な溶液を１６時間撹拌し、その時点で、追加の（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタン酸（０．３４０ｇ、０．２当量）およびエチル２－エトキシキノリン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（０．４５２ｇ、０．４当量）を添加して、反応を完了させた。さらに５時間撹拌した後、揮発物を真空中で除去し、ＩＳＣＯ　$SiO_2$クロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ／$CH_2Cl_2$）による精製後、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ベンジル）（メチル）カルバメートを得た。ＬＣＭＳ：ＭＨ＋＝９８４．１；Ｒｔ＝１．５４分（２分酸性法）。

【１２４４】

プロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ベンジル）（メチル）カルバメートの合成

【１２４５】

【化４０２】




ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オ

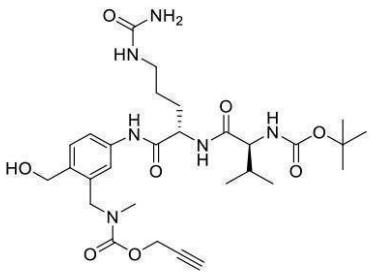
キシ）メチル）ベンジル）（メチル）カルバメート（２．０５ｇ、２．０８５ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ＭｅＯＨ中２．０Ｍジメチルアミン（１０．４２ｍＬ、２０．８５ｍｍｏｌ、１０当量）を添加した。１６時間撹拌した後、揮発物を真空中で除去した。残留物を$CH_2Cl_2$（２０ｍＬ）に溶解し、ＤＩＥＡ（０．５３３ｍＬ、４．１７ｍｍｏｌ、２当量）およびプロパルギルクロロホルメート（０．２６４ｍＬ、２．７１ｍｍｏｌ、１．３当量）を添加した。室温で１６時間撹拌した後、反応物を$CH_2Cl_2$（２０ｍＬ）で希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$（飽和）、ＮａＣｌ（飽和）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ＩＳＣＯ　$SiO_2$クロマトグラフィー（０～１５％ＭｅＯＨ／$CH_2Cl_2$）により精製して、プロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ベンジル）（メチル）カルバメートを得た。ＬＣＭＳ：ＭＨ＋＝８４３．８；Ｒｔ＝１．３５分（２分酸性法）。

【１２４６】

プロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（ヒドロキシメチル）ベンジル）（メチル）カルバメートの合成

【１２４７】

【化４０３】



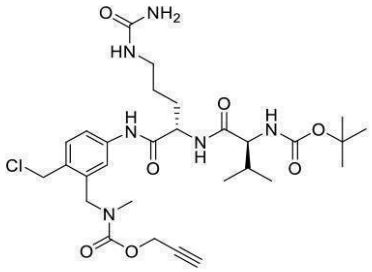
ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中のプロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ベンジル）（メチル）カルバメート（１．６ｇ、１．９０ｍｍｏｌ、１．０当量）の０℃溶液に、ＴＨＦ中１．０Ｍフッ化テトラブチルアンモニウム（３．８０ｍＬ、３．８０ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。室温に加温し、１６時間撹拌した後、揮発物を真空中で除去し、残留物をＥｔＯＡｃに溶解し、ＮａＨＣＯ$_3$（飽和）、ＮａＣｌ（飽和）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物をＩＳＣＯ　$SiO_2$クロマトグラフィー（０～３０％ＭｅＯＨ／ＣＨ２Ｃｌ２）により精製して、プロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（ヒドロキシメチル）ベンジル）（メチル）カルバメートを得た。ＬＣＭＳ：ＭＨ＋＝６０５．７；Ｒｔ＝０．８１分（２分酸性法）。

【１２４８】

プロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（クロロメチル）ベンジル）（メチル）カルバメートの合成

【１２４９】

【化４０４】



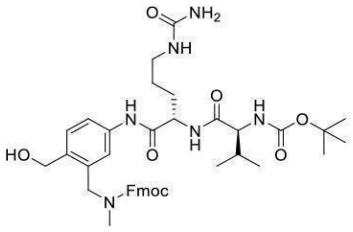
ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ）中のプロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（ヒドロキシメチル）ベンジル）（メチル）カルバメート（３５０ｍｇ、０．５７９ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ピリジン（０．２７８ｍＬ、３．４７ｍｍｏｌ、６当量）を添加した。不均一な混合物を０℃の氷浴中で冷却し、塩化チオニル（０．１２６ｍＬ、１．７３ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。氷浴中で３時間撹拌した後、反応物をＩＳＣＯ　ＳｉＯ$_2$クロマトグラフィー（０～３０％ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）により精製して、プロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（クロロメチル）ベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメートを得た。ＬＣＭＳ：ＭＨ＋＝６２３．７；Ｒｔ＝２．１９分（５分酸性法）。

【１２５０】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（ヒドロキシメチル）ベンジル）（メチル）カルバメートの合成

【１２５１】

【化４０５】



ＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解した（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ベンジル）（メチル）カルバメート（２．６ｇ、２．６４ｍｍｏｌ、１．０当量）に、酢酸（０．７５７ｍＬ、１３．２２ｍｍｏｌ、５．０当量）およびＴＨＦ中１．０Ｍ　ＴＢＡＦ（２．９１ｍＬ、２．９１ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。溶液を７２時間撹拌し、その時点で、揮発物を真空中で除去した。ＩＳＣＯ　ＳｉＯ$_2$クロマトグラフィー（０～３０％ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）による精製後、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（ヒドロキシメチル）ベンジル）（メチル）カルバメートを得た。ＬＣＭＳ：ＭＨ＋＝７４５．５；Ｒｔ＝１．０７分（２分酸性法）。

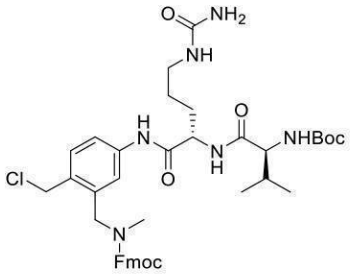
【１２５２】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒ

ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（クロロメチル）ベンジル）（メチル）カルバメートの合成

【１２５３】

【化４０６】



$CH_2Cl_2$（１０ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（ヒドロキシメチル）ベンジル）（メチル）カルバメート（２００ｍｇ、０．２６９ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ピリジン（０．１３０ｍＬ、１．６１ｍｍｏｌ、６当量）を添加した。不均一な混合物を０℃の氷浴中で冷却し、塩化チオニル（０．０５９ｍＬ、０．８０６ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。氷浴中で短時間撹拌した後、反応物を室温まで加温しながら２時間撹拌した。反応物をＩＳＣＯ　$SiO_2$クロマトグラフィー（０～３０％ＭｅＯＨ／$CH_2Cl_2$）により精製して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（クロロメチル）ベンジル）（メチル）カルバメートを得た。ＬＣＭＳ：ＭＨ＋＝７６３．２；Ｒｔ＝１．１８分（２分酸性法）。

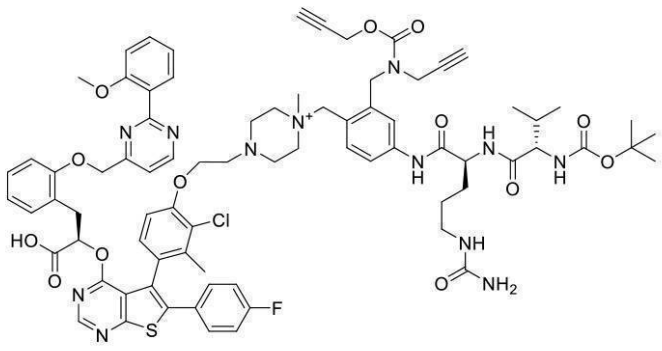
【１２５４】

一般手順１

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１２５５】

【化４０７】



ＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解した（Ｒ）－２－（（５－（３－クロロ－２－メチル－４－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－３－（２－（（２

－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸塩酸塩（７３．８ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ、１．０当量）およびプロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（クロロメチル）ベンジル）（プロパ－２－イン－１－イル）カルバメート（７８ｍｇ、０．１２２ｍｍｏｌ、１．５当量）に、ＤＩＥＡ（７０ｕＬ、０．４０５ｍｍｏｌ、５．０当量）、続いてヨウ化テトラブチルアンモニウム（２５．４ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ、０．８５当量）を添加した。５時間撹拌した後、反応物をＤＭＳＯ（３ｍＬ）で希釈し、ＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＮＨ４ＯＨ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＬＣＭＳ：Ｍ＋＝１４８６．３；Ｒｔ＝２．７０分（５分塩基性法）。

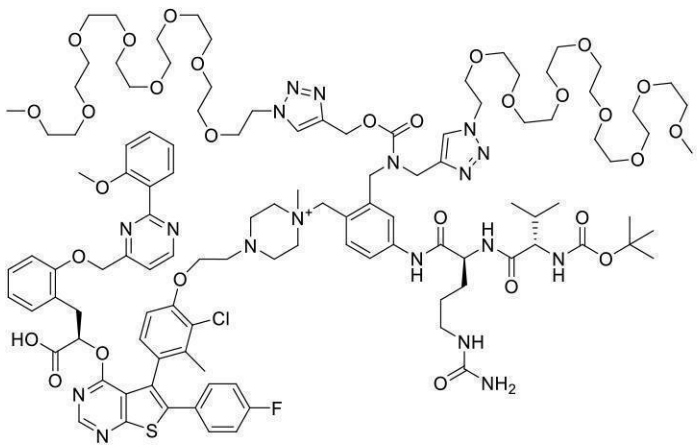
【１２５６】

一般手順２

１－（２－（（（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１２５７】

【化４０８】



１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（

２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２４ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、１．０当量）および２５－アジド－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン（２６．５ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ、４当量）に、ｔ－ＢｕＯＨ（１ｍＬ）を添加した。混合物をハウス真空により脱気し、三方活栓を介して$N_2$バルーンにパージした。脱気／パージを３回繰り返した。アスコルビン酸ナトリウムの１６ｍｇ／ｍＬ水溶液（２９７ｕＬ、０．０２４ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加し、溶液を脱気し、$N_2$に３回パージした。硫酸銅の４ｍｇ／ｍＬ水溶液（２９８ｕＬ、０．００４８ｍｍｏｌ、０．３当量）を添加し、溶液を脱気し、$N_2$に３回パージした。$N_2$下で３時間撹拌した後、反応物をＤＭＳＯ（３ｍＬ）で希釈し、ＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（２－（（（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ　Ｍ＋＝２３０７．０７３０、Ｒｔ＝２．６９分（５分酸性法）。

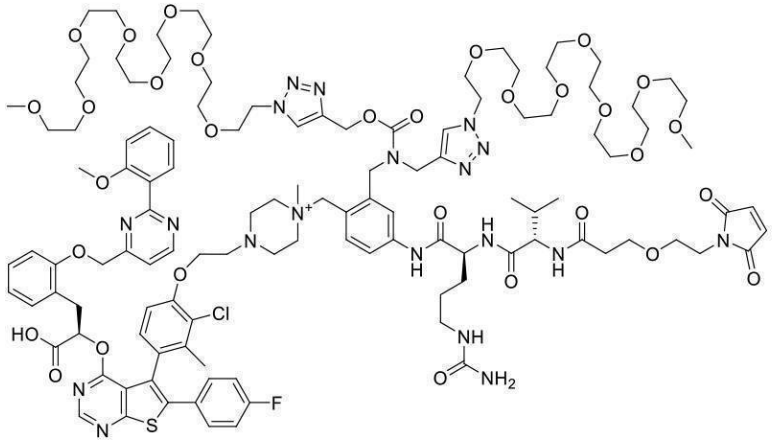
【１２５８】

一般手順３

１－（２－（（（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ１－Ｐ１）の合成

【１２５９】

【化４０９】



１－（２－（（（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（１９ｍｇ、０．００８２ｍｍｏｌ、１．０当量）に、２５％ＴＦＡ／$CH_2Cl_2$（２ｍＬ）を添加した。４５分間静置した後、揮発物を真空中で除去し、$CH_2Cl_2$を添加し、揮発物を真空中で除去し、ポンプオンした。残留物をＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、ＤＩＥＡ（２２ｕＬ、０．１２４ｍｍｏｌ、１５当量）および２，５－ジオキソピロリジン－１－イル３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパノエート（５．１ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。１８時間静置した後、溶液をＤＭＳＯ（３ｍＬ）で希釈し、ＲＰ－ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィーにより精製した。凍結乾燥して、１－（２－（（（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ１－Ｐ１）を得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２３９９．０７９７、Ｒｔ＝２．４３分（５分酸性での実行）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0.83 (dd, J=13.82, 6.72 Hz, 6 H) 1.30 - 1.52 (m, 2 H) 1.55 - 1.76 (m, 2 H) 1.83 (s, 3 H) 1.88 - 2.08 (m, 1 H) 2.28 - 2.46 (m, 7 H) 2.73 - 2.84 (m, 4 H) 2.84 - 3.08 (m, 8 H) 3.15 - 3.27 (m, 3 H) 3.43 - 3.66 (m, 68 H) 3.73 - 3.83 (m, 7 H) 4.16 - 4.30 (m, 3 H) 4.32 - 4.43 (m, 2 H) 4.47 (br s, 6 H) 4.60 (br s, 3 H) 5.16 - 5.30 (m, 3 H) 5.40 (br s, 2 H) 5.44 - 5.52 (m, 1 H) 5.99 (br t, J=5.07 Hz, 1 H) 6.21 (d, J=6.48 Hz, 1 H) 6.71 (t, J=7.40 Hz, 1 H) 6.97

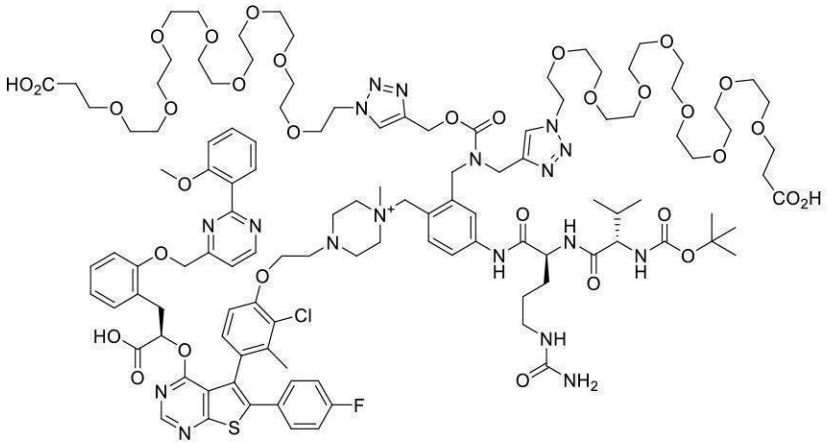
- 7.04 (m, 2 H), 7.00 (s, 2H) 7.12 - 7.23 (m, 5 H) 7.27 - 7.54 (m, 8 H) 7.63 (d, J=5.14 Hz, 1 H) 7.78 - 7.94 (m, 3 H) 7.99 (br s, 1 H) 8.05 - 8.23 (m, 2 H) 8.60 (s, 1 H) 8.88 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 10.24 (br s, 1 H).

【１２６０】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（（１－（２６－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（（１－（２６－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）アミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

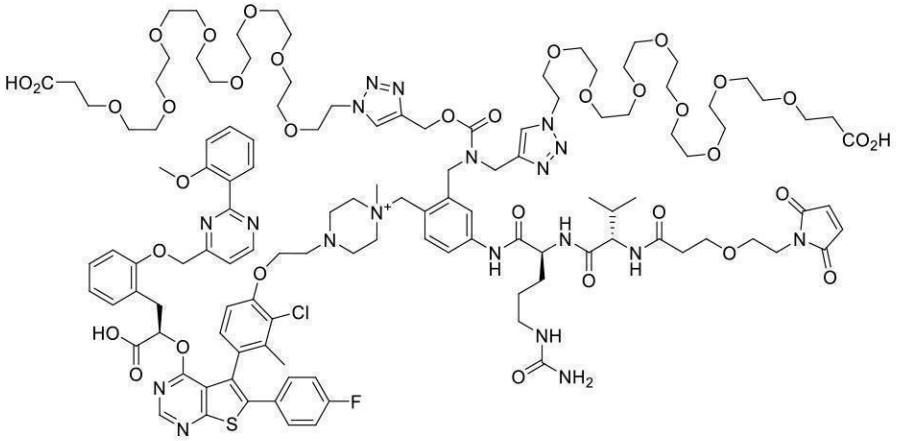
【１２６１】

【化４１０】



１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（３０ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、１．０当量）および１－アジド－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－２７－酸（２８．３ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ、３当量）を用いて一般手順２に従って、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（（１－（２６－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（（１－（２６－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）アミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２４２０．０８６７、Ｒｔ＝２．５７分（５分酸

性法）。
【１２６２】
[実施例２]
４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（（（１－（２６－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（（１－（２６－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ１０－Ｐ１）の合成
【１２６３】
【化４１１】



１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（（１－（２６－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（（１－（２６－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）アミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（３０ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（（（１－（２６－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（（１－（２６－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチ

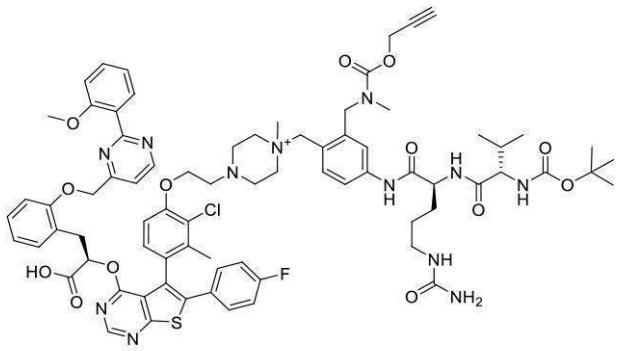
ルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ１０－Ｐ１））を得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２５１５．０８７９、Ｒｔ＝２．４３分（５分酸性法）。$^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0.83 (dd, J=13.82, 6.72 Hz, 6 H) 1.30 - 1.52 (m, 2 H) 1.55 - 1.76 (m, 2 H) 1.83 (s, 3 H) 1.88 - 2.08 (m, 1 H) 2.28 - 2.46 (m, 7 H) 2.73 - 2.84 (m, 4 H) 2.84 - 3.08 (m, 8 H) 3.15 - 3.27 (m, 3 H) 3.43 - 3.66 (m, 68 H) 3.73 - 3.83 (m, 7 H) 4.16 - 4.30 (m, 3 H) 4.32 - 4.43 (m, 2 H) 4.47 (br s, 6 H) 4.60 (br s, 3 H) 5.16 - 5.30 (m, 3 H) 5.40 (br s, 2 H) 5.44 - 5.52 (m, 1 H) 5.99 (br t, J=5.07 Hz, 1 H) 6.21 (d, J=6.48 Hz, 1 H) 6.71 (t, J=7.40 Hz, 1 H) 6.97 - 7.04 (m, 2 H), 7.00 (s, 2H) 7.12 - 7.23 (m, 5 H) 7.27 - 7.54 (m, 8 H) 7.63 (d, J=5.14 Hz, 1 H) 7.78 - 7.94 (m, 3 H) 7.99 (br s, 1 H) 8.05 - 8.23 (m, 2 H) 8.60 (s, 1 H) 8.88 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 10.24 (br s, 1 H).

【１２６４】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１２６５】

【化４１２】



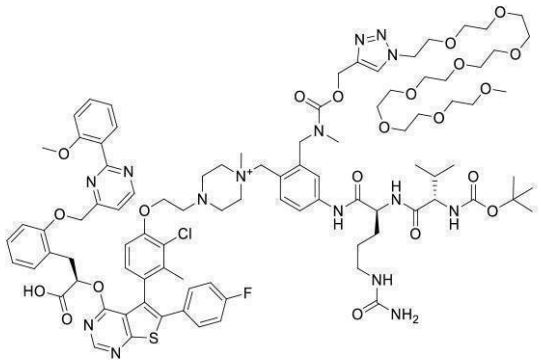
（Ｒ）－２－（（５－（３－クロロ－２－メチル－４－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸塩酸塩（３００ｍｇ、０．３２９ｍｍｏｌ、１．０当量）およびプロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（クロロメチル）ベンジル）（メチル）カルバメート（２４６ｍｇ、０．３９５ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順１に従って、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１４６１．５８００、Ｒｔ＝２．５３分（５分酸性法）。

【１２６６】

１－（２－（（（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１２６７】

【化４１３】



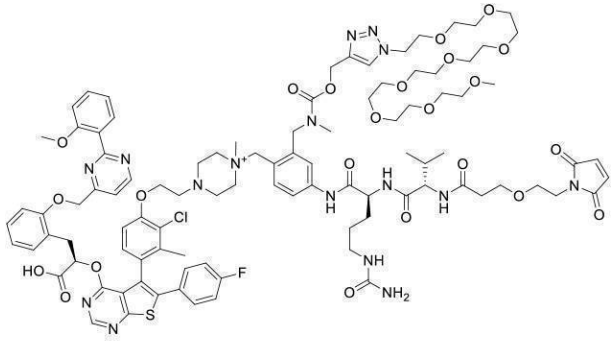
１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１．０当量）および２５－アジド－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン（１６．８ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ、３．０当量）を用いて一般手順２に従って、１－（２－（（（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１８７２．８３５９、Ｒｔ＝２．５６分（５分酸性法）。

【１２６８】

１－（２－（（（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ４－Ｐ１）の合成

【１２６９】

【化４１４】



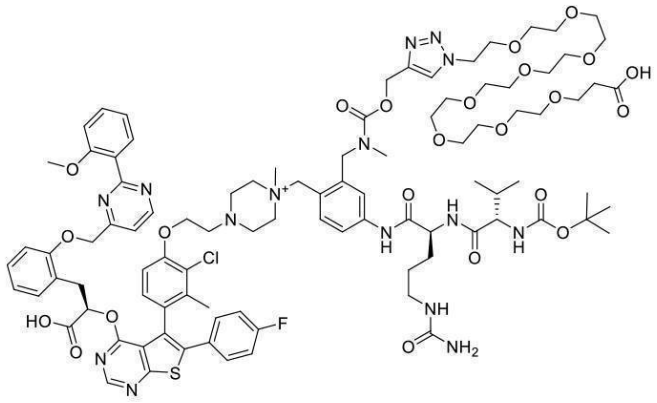
１－（２－（（（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（１６．９ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順３に従って、１－（２－（（（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ４－Ｐ１）を得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１９６７．８３７５、Ｒｔ＝２．４６分（５分酸性法）。

【１２７０】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（（（１－（２６－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１２７１】

【化４１５】



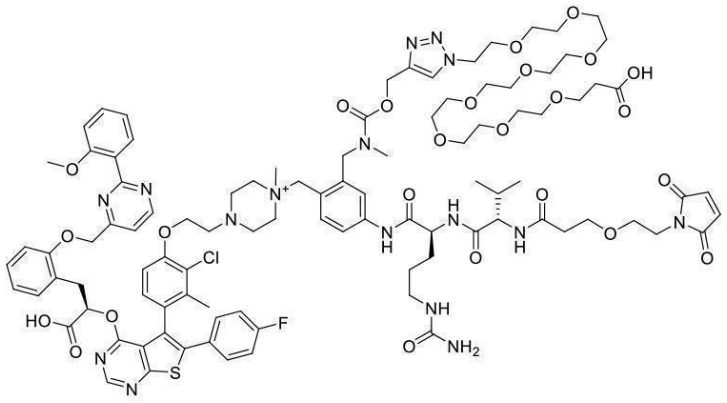
１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（１２ｍｇ、０．００８２ｍｍｏｌ、１．０当量）および１－アジド－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－２７－酸（１１．５ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ、３．０当量）を用いて一般手順２に従って、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（（（１－（２６－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１９２８．８４５９、Ｒｔ＝２．５２分（５分酸性法）。

【１２７２】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（（１－（２６－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ３－Ｐ１）の合成

【１２７３】

【化４１６】



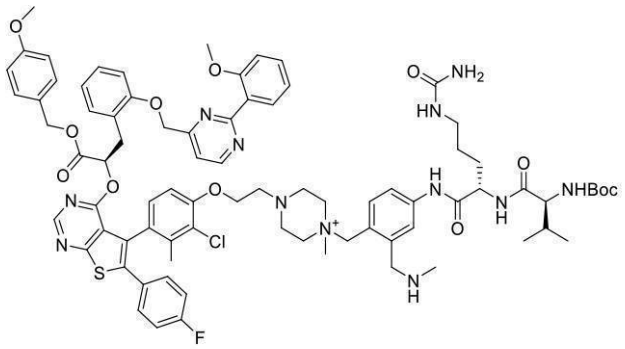
１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（（（１－（２６－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（１２ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（（（１－（２６－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ３－Ｐ１）を得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２０２４．８５１６、Ｒｔ＝２．４２分（５分酸性法）。

【１２７４】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチルアミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１２７５】

【化４１７】



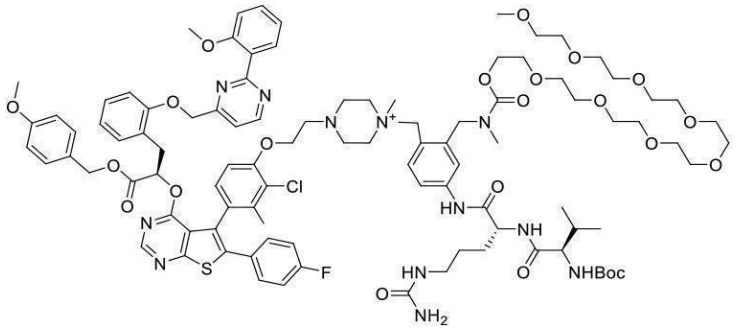
ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解した４－メトキシベンジル（Ｒ）－２－（（５－（３－クロロ－２－メチル－４－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）プロパノエート（１６０ｍｇ、０．１６１ｍｍｏｌ、１．０当量）および（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（クロロメチル）ベンジル）（メチル）カルバメート（１５３ｍｇ、０．２０１ｍｍｏｌ、１．２５当量）に、ＤＩＥＡ（０．０５６ｍＬ、０．３２１ｍｍｏｌ、２．０当量）、続いてヨウ化テトラブチルアンモニウム（６５．３ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。１６時間静置した後、ＴＨＦ中２．０ジメチルアミン（０．８０４ｍＬ、１．６７ｍｍｏｌ、１０当量）を添加した。２時間静置した後、揮発物を真空中で除去し、ＤＭＳＯ（６ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチルアミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１４９９．３７００；Ｒｔ＝２．５９分（５分酸性法）。

【１２７６】

１－（４－（（Ｒ）－２－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２－メチル－３－オキソ－４，７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８－ノナオキサ－２－アザノナコシル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１２７７】

【化４１８】



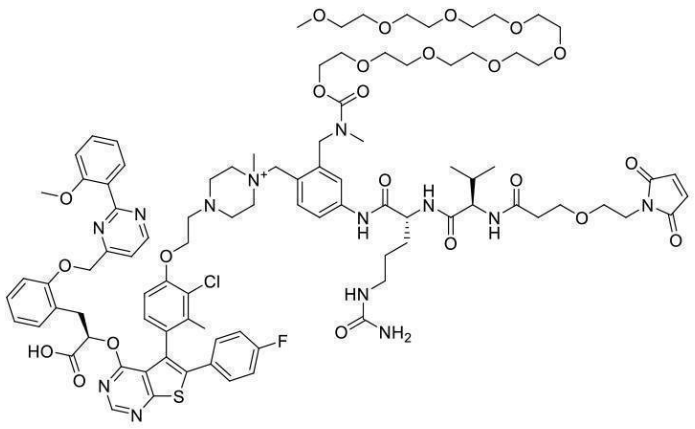
ＤＭＦ（１．５ｍＬ）に溶解した１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチルアミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（４０ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、１．０当量）および２，５－ジオキソピロリジン－１－イル（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）カーボネート（３０．８ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ、２．２当量）に、ＤＩＥＡ（０．００９ｍＬ、０．０５３ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。１時間静置した後、ＤＭＳＯ（３ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（４－（（Ｒ）－２－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２－メチル－３－オキソ－４，７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８－ノナオキサ－２－アザノナコシル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１９０９．３８００；Ｒｔ＝２．９２分（５分酸性法）。

【１２７８】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｒ）－２－（（Ｒ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２－メチル－３－オキソ－４，７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８－ノナオキサ－２－アザノナコシル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ２－Ｐ１）の合成

【１２７９】

【化４１９】



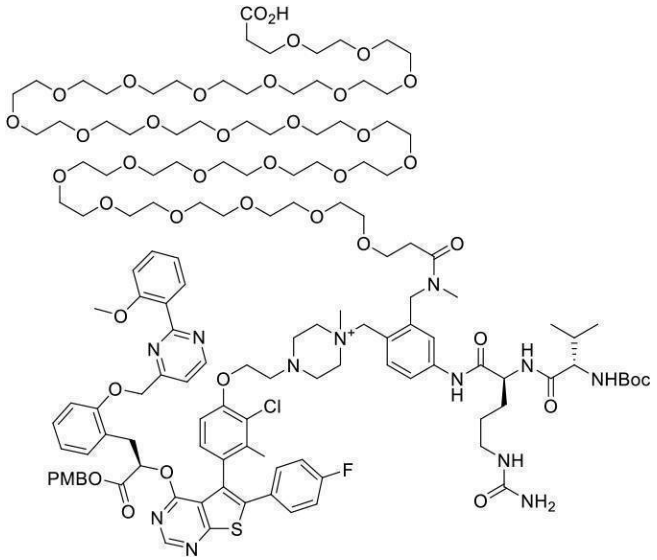
１－（４－（（Ｒ）－２－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２－メチル－３－オキソ－４，７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８－ノナオキサ－２－アザノナコシル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２５．３ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｒ）－２－（（Ｒ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２－メチル－３－オキソ－４，７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８－ノナオキサ－２－アザノナコシル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ２－Ｐ１）を得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１８８４．７９００、Ｒｔ＝２．５０分（５分酸性法）。

【１２８０】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（８０－カルボキシ－２－メチル－３－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９，７２，７５，７８－ペンタコサオキサ－２－アザオクタコンチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１２８１】

【化４２０】



ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解した１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチルアミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（１５０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ、１．０当量）および７９－（（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ）－７９－オキソ－４，７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８，３１，３４，３７，４０，４３，４６，４９，５２，５５，５８，６１，６４，６７，７０，７３，７６－ペンタコサオキサノナヘプタコンタン酸（１３４ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ、１．１当量）に、ＤＩＥＡ（０．０８１ｍＬ、０．４６４ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加した。１８時間静置した後、ＤＭＳＯ（６ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（８０－カルボキシ－２－メチル－３－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９，７２，７５，７８－ペンタコサオキサ－２－アザオクタコンチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２７００．８７０１；Ｒｔ＝２．８３分（５分酸性法）。

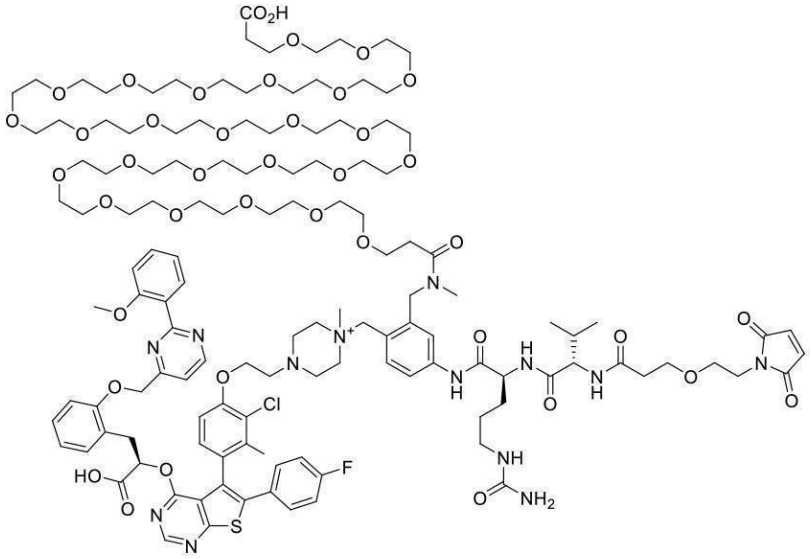
【１２８２】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（８０－カルボキシ－２－メチル－３－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９，７２，７５，７８－ペンタコサオキサ－２

－アザオクタコンチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ１１－Ｐ１）の合成

【１２８３】

【化４２１】

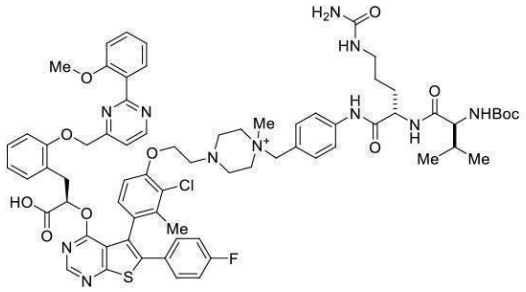


１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（８０－カルボキシ－２－メチル－３－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９，７２，７５，７８－ペンタコサオキサ－２－アザオクタコンチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（８０－カルボキシ－２－メチル－３－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９，７２，７５，７８－ペンタコサオキサ－２－アザオクタコンチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ１１－Ｐ１）を得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２６７４．８２０１、Ｒｔ＝２．４４分（５分酸性法）。

【１２８４】

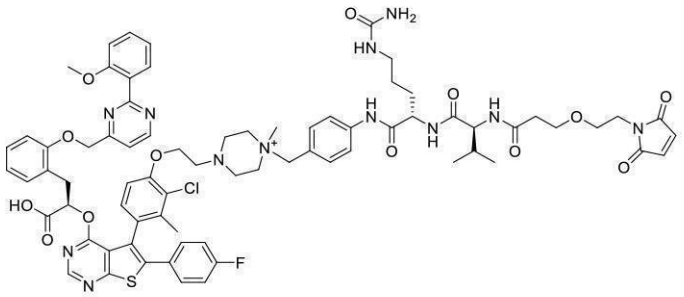
１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１２８５】
【化４２２】



（Ｒ）－２－（（５－（３－クロロ－２－メチル－４－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（５０ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ、１．０当量）およびｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（４－（クロロメチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（３４．１ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順１に従って、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＬＣＭＳ：Ｍ＋＝１３３７．２、Ｒｔ＝１．１１分（２分酸性法）。
【１２８６】
４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムまたは（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－４－［２－［４－［［４－［［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）エトキシ］プロパノイルアミノ］－３－メチル－ブタノイル］アミノ］－５－ウレイド－ペンタノイル］アミノ］フェニル］メチル］－４－メチル－ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（Ｌ９－Ｐ１）の合成
【１２８７】

【化４２３】



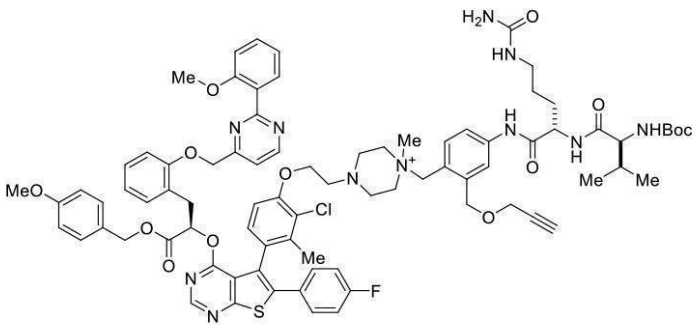
１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（５５ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ９－Ｐ１）を得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１４３１．５４００、Ｒｔ＝２．５０分（５分酸性法）。

【１２８８】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１２８９】

【化４２４】



４－メトキシベンジル（Ｒ）－２－（（５－（３－クロロ－２－メチル－４－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）プロパノエート（８５ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ、１．０当量）およびｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ

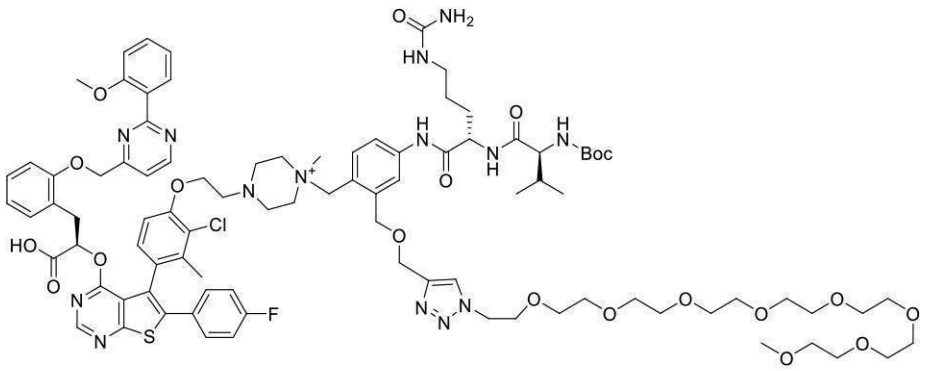
）－１－（（４－（クロロメチル）－３－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソ－５－ウレイドペンタン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（５８ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順１に従って、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１５２４．６２００、Ｒｔ＝２．９５分（５分酸性法）。

【１２９０】

１－（２－（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１２９１】

【化４２５】



１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２０ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、１．０当量）および２５－アジド－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン（５．８ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順２に従って、１－（２－（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミ

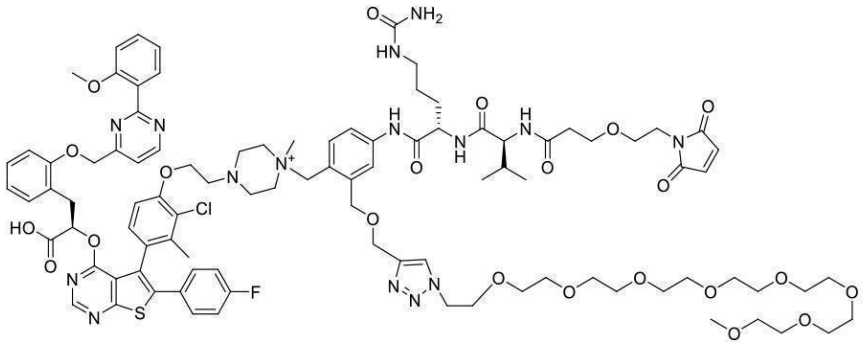
ジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＬＣＭＳ：［（Ｍ＋）＋Ｈ＋］＋２／２＝９０８．５、Ｒｔ＝１．１５分（２分酸性法）。

【１２９２】

１－（２－（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ８－Ｐ１）の合成

【１２９３】

【化４２６】



１－（２－（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２０ｍｇ、０．０１０ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順３に従って、１－（２－（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ８－Ｐ１）を得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１９０８．８０９７、Ｒｔ＝２．３７分（５分酸性法）。

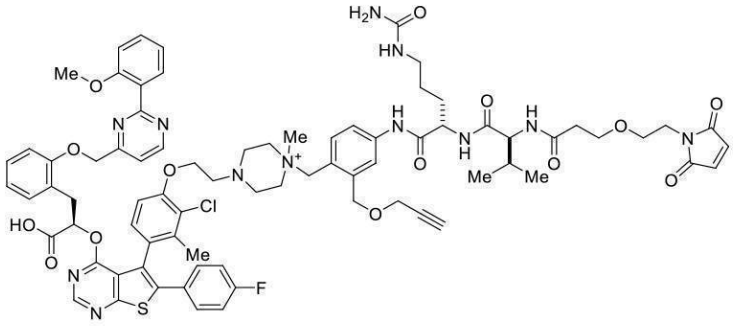
【１２９４】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）

－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１２９５】

【化４２７】



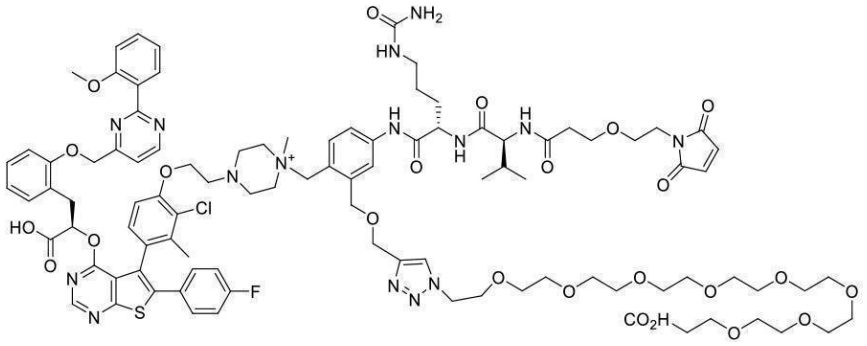
１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（１２３．１ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１４９９．５６０１、Ｒｔ＝２．５０分（５分酸性法）。

【１２９６】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（１－（２６－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ７－Ｐ１）の合成

【１２９７】

【化４２８】



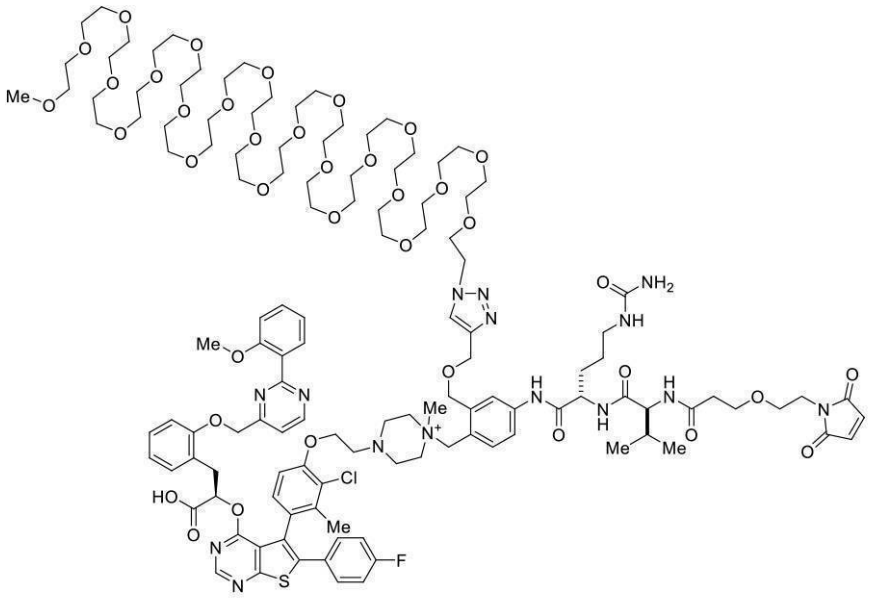
４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（４０ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、１．０当量）および１－アジド－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－２７－酸（３７．４ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ、３．０当量）を用いて一般手順２に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（１－（２６－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ７－Ｐ１）を得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１９６５．５６０１、Ｒｔ＝２．３５分（５分酸性法）。

【１２９８】

１－（２－（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１－テトラコサオキサトリヘプタコンタン－７３－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ５－Ｐ１）の合成

【１２９９】

【化４２９】



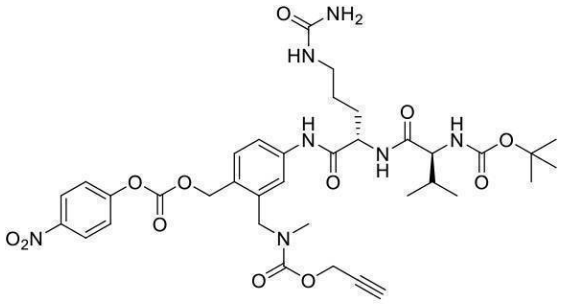
４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２０．４ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、１．０当量）および７３－アジド－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１－テトラコサオキサトリヘプタコンタン（２８．１ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ、１．５当量）を用いて一般手順２に従って、１－（２－（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１－テトラコサオキサトリヘプタコンタン－７３－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ５－Ｐ１）を得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２６１３．２１００、Ｒｔ＝２．４４分（５分酸性法）。

【１３００】

プロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）メチル）ベンジル）（メチル）カルバメートの合成

【１３０１】

【化４３０】



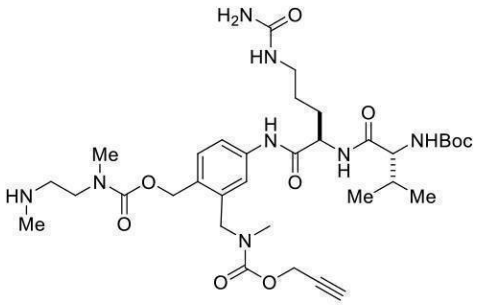
ＤＭＦ（２ｍＬ）中のプロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（ヒドロキシメチル）ベンジル）（メチル）カルバメート（２４９ｍｇ、０．４１２ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニル（４－ニトロソフェニル）カーボネート（３５６ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、３．０当量）の溶液を、均一になるまで撹拌し、１６時間静置した。溶液をＤＭＳＯ（６ｍＬ）で希釈し、ＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、修飾剤なし）により精製した。凍結乾燥して、プロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）メチル）ベンジル）（メチル）カルバメートを得た。ＬＣ／ＭＳ　ＭＨ＋＝７７０．７、Ｒｔ＝２．４５分（５分酸性法）。

【１３０２】

プロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｒ）－２－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（メチル（２－（メチルアミノ）エチル）カルバモイル）オキシ）メチル）ベンジル）（メチル）カルバメートの合成

【１３０３】

【化４３１】



ＤＭＦ（１ｍｌ）中のプロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）メチル）ベンジル）（メチル）カルバメート（１００ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ’－ジメチル－エチレンジアミン（２２．９０ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．１１３ｍｌ、０．６５０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた溶液を室温で終夜撹拌した。反応物をＤＭＳＯで希釈し、ＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$、０．１％ＮＨ４ＯＨ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、プロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｒ）－２－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド

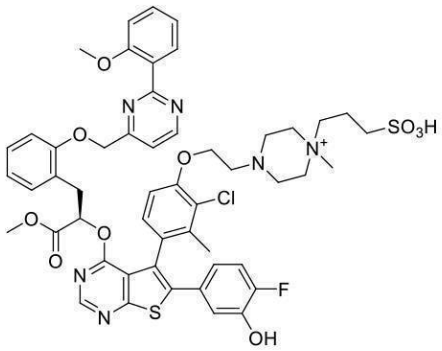
）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（メチル（２－（メチルアミノ）エチル）カルバモイル）オキシ）メチル）ベンジル）（メチル）カルバメートを得た。ＬＣＭＳ：ＭＨ＋＝７１９．９、Ｒｔ＝０．７３分（２分酸性法）。

【１３０４】

（Ｒ）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル）－４－（（１－メトキシ－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウムの合成

【１３０５】

【化４３２】



ＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）中の（Ｒ）－４－（２－（４－（４－（１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウムまたは（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－［４－メチル－４－（３－スルホプロピル）ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロ－３－ヒドロキシ－フェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（１００ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）の溶液に、数滴の$H_2SO_4$（濃）を添加した。終夜撹拌した後、ＭｅＯＨを真空中で除去し、残留物をＤＭＳＯに溶解し、ＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、（Ｒ）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル）－４－（（１－メトキシ－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ　Ｍ＋＝１０２７．２９００、Ｒｔ＝２．３１分（５分酸性法）。

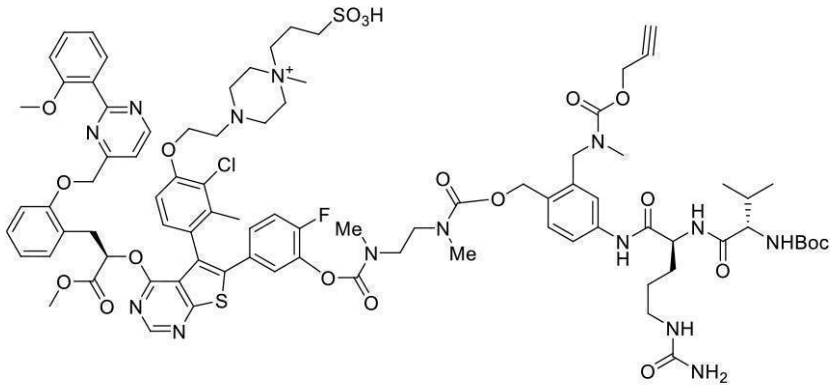
【１３０６】

４－（２－（４－（６－（３－（（（２－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）オキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）カルバモイル）オキシ）－４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－メトキシ－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スル

ホプロピル）ピペラジン－１－イウムの合成

【１３０７】

【化４３３】

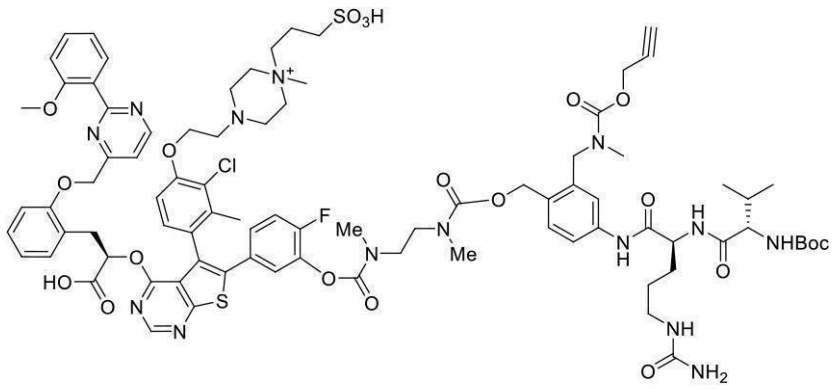


０℃のＣＨ２Ｃｌ２（１ｍＬ）中の（Ｒ）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル）－４－（（１－メトキシ－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウム（５０ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＥＡ（３４ｕＬ、０．２４３ｍｍｏｌ、５．０当量）、続いてクロロギ酸４－ニトロフェニル（１０．８ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。１５分間撹拌した後、ＤＭＦ（１ｍＬ）中のプロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｒ）－２－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（メチル（２－（メチルアミノ）エチル）カルバモイル）オキシ）メチル）ベンジル）（メチル）カルバメート（６６．３ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液、続いてＤＩＥＡ（４０ｕＬ、０．２３１ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加した。２時間撹拌した後、揮発物を真空中で除去し、溶液をＤＭＳＯ（３ｍｌ）で希釈し、ＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、４－（２－（４－（６－（３－（（（２－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）オキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）カルバモイル）オキシ）－４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－メトキシ－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ　Ｍ＋＝１７７１．６７００、Ｒｔ＝２．５７分（５分酸性法）。

【１３０８】

４－（２－（４－（６－（３－（（（２－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）オキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）カルバモイル）オキシ）－４－フルオロフェニル）－４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウムの合成

【１３０９】
【化４３４】



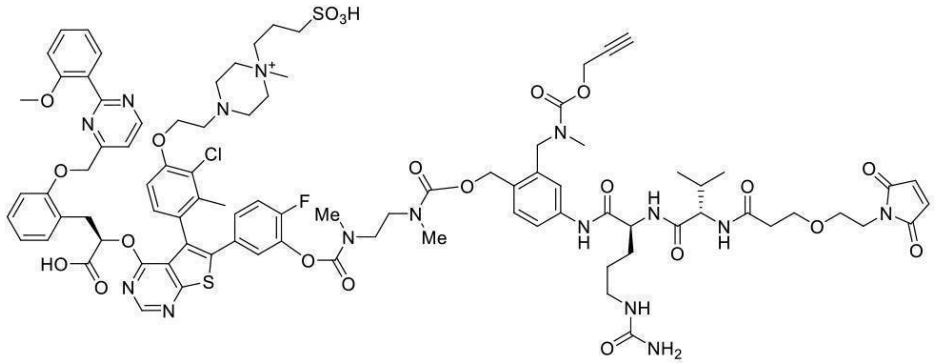
ＴＨＦ（１ｍＬ）中の４－（２－（４－（６－（３－（（（２－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）オキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）カルバモイル）オキシ）－４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－メトキシ－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウム（２３ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、２Ｎ　ＬｉＯＨ（０．０３２ｍＬ、０．０６５ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。２時間撹拌した後、溶液をＡｃＯＨで中和し、ＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、４－（２－（４－（６－（３－（（（２－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）オキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）カルバモイル）オキシ）－４－フルオロフェニル）－４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ　Ｍ＋＝１７５７．６２００、Ｒｔ＝２．４６分（５分酸性法）。

【１３１０】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（３－（（（２－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）オキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）カルバモイル）オキシ）－４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウムの合成

【１３１１】

【化４３５】



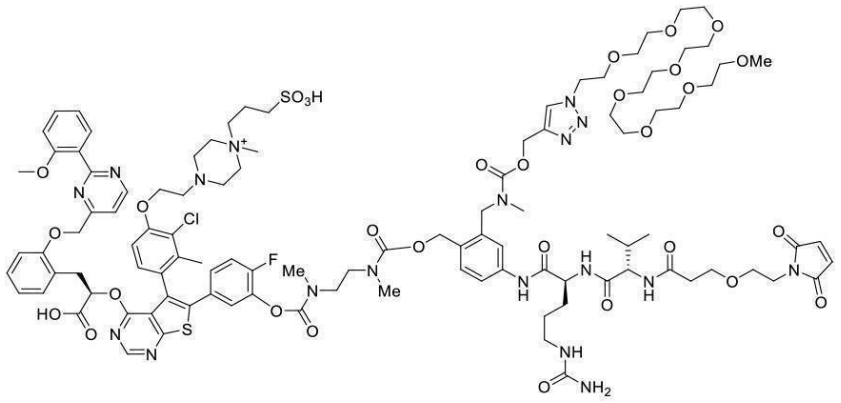
４－（２－（４－（６－（３－（（（２－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）オキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）カルバモイル）オキシ）－４－フルオロフェニル）－４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウム（１７ｍｇ、０．００９７ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（３－（（（２－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）オキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）カルバモイル）オキシ）－４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１８５２．５２００、Ｒｔ＝２．２９分（５分酸性法）。

【１３１２】

４－（２－（４－（６－（３－（（（２－（（（（２－（（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）カルバモイル）オキシ）－４－フルオロフェニル）－４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウム（Ｌ１２－Ｐ２）の合成

【１３１３】

【化４３６】



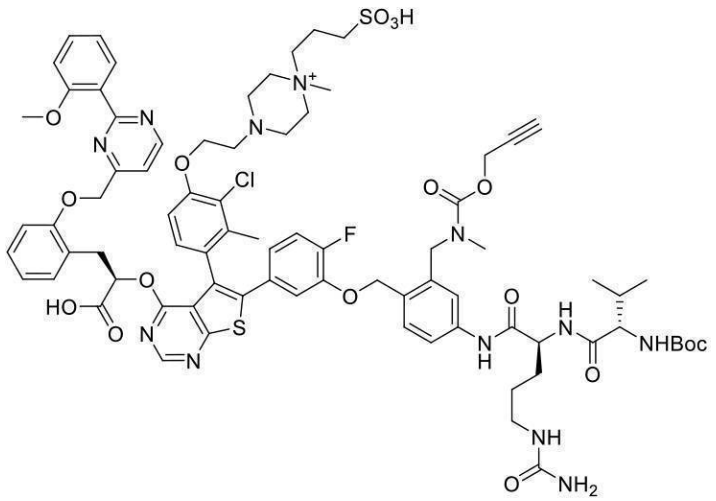
４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（３－（（（２－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）オキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）カルバモイル）オキシ）－４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウム（１０ｍｇ、０．００５４ｍｍｏｌ、１．０当量）および２５－アジド－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン（４．４ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ、２当量）を用いて一般手順２に従って、４－（２－（４－（６－（３－（（（２－（（（（２－（（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）カルバモイル）オキシ）－４－フルオロフェニル）－４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウム（Ｌ１２－Ｐ２）を得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２２６１．８６０１、Ｒｔ＝２．２４分（５分酸性法）。

【１３１４】

４－（２－（４－（６－（３－（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）オキシ）－４－フルオロフェニル）－４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウムの合成

【１３１５】

【化４３７】



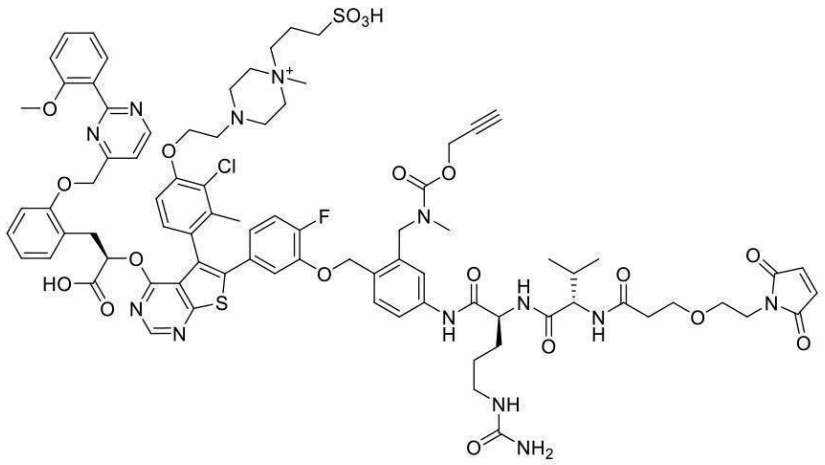
（Ｒ）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル）－４－（（１－メトキシ－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウム（４０ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ、１．０当量）およびプロパ－２－イン－１－イル（５－（（Ｒ）－２－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（クロロメチル）ベンジル）（メチル）カルバメート（３６．４ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ、１．５当量）を使用して一般手順１に従ったが、アルキル化が完了した後、２Ｎ　ＬｉＯＨ（０．０９７ｍＬ、０．１９５ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加し、２時間撹拌した後、中和し、ＲＰ－ＨＰＬＣにより精製するように改変した。凍結乾燥して、４－（２－（４－（６－（３－（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）オキシ）－４－フルオロフェニル）－４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１５９９．５８５６、Ｒｔ＝１．３４分（２分酸性法）。

【１３１６】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（３－（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）オキシ）－４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウムの合成

【１３１７】

【化４３８】



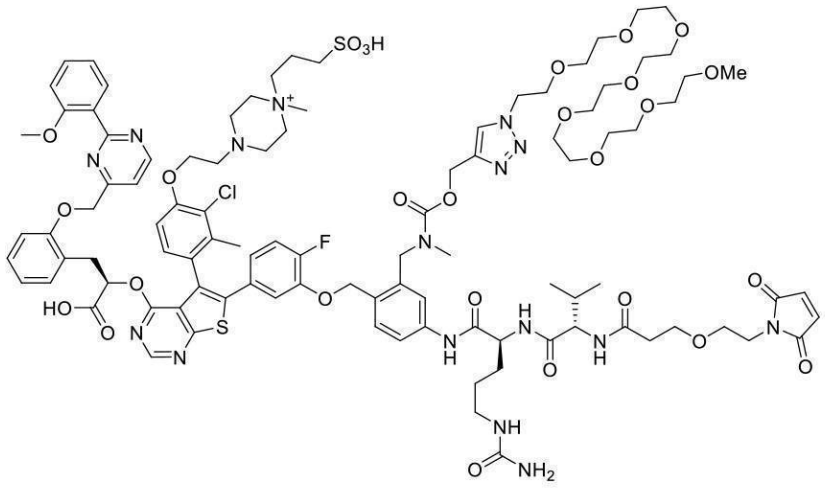
４－（２－（４－（６－（３－（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）オキシ）－４－フルオロフェニル）－４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウム（４６ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（３－（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）オキシ）－４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１６９４．５６９９、Ｒｔ＝２．５５分（５分酸性法）。

【１３１８】

４－（２－（４－（６－（３－（（２－（（（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）－４－フルオロフェニル）－４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウム（Ｌ４－Ｐ２）の合成

【１３１９】

【化４３９】



４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（３－（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチル（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ベンジル）オキシ）－４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウム（４４ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ、１．０当量）および２５－アジド－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン（２１．２ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ、２当量）を用いて一般手順２に従って、４－（２－（４－（６－（３－（（２－（（（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサペンタコサン－２５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）－４－フルオロフェニル）－４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチル－１－（３－スルホプロピル）ピペラジン－１－イウム（Ｌ４－Ｐ２）を得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２１０３．８０００、Ｒｔ＝２．４７分（５分酸性法）。

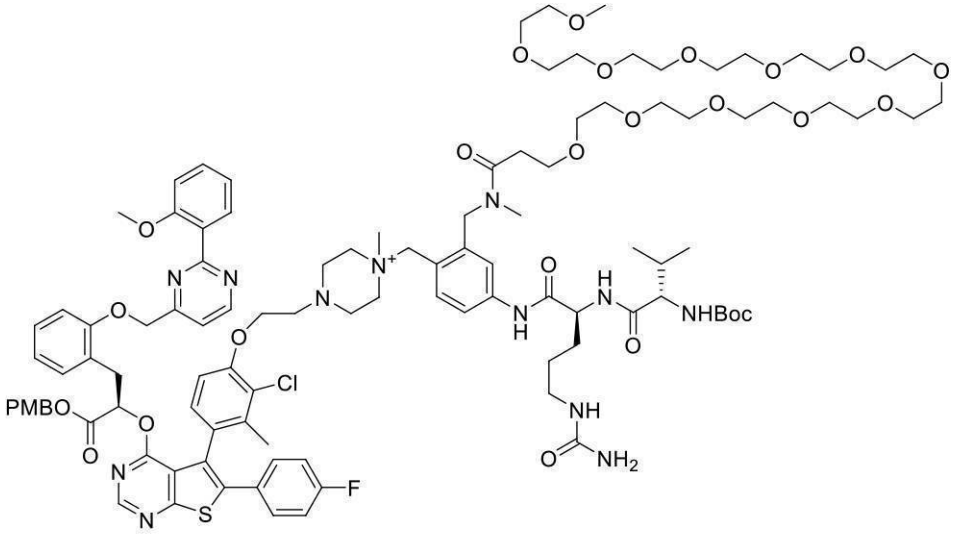
【１３２０】

一般手順４：

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（３９－メチル－３８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５－ドデカオキサ－３９－アザテトラコンタン－４０－イル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３２１】

【化４４０】

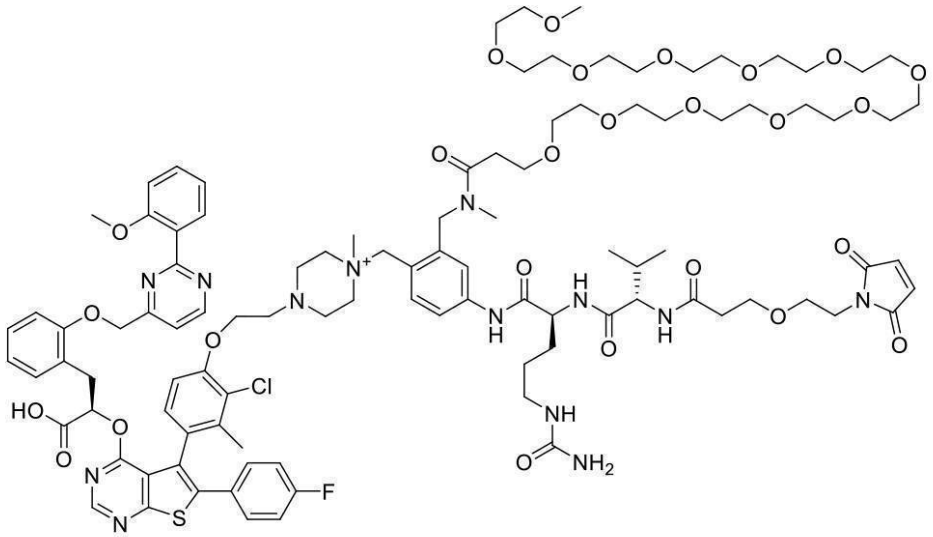


ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解した１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチルアミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（６０ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ、１．０当量）および２，５－ジオキソピロリジン－１－イル２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５－ドデカオキサオクタトリアコンタン－３８－オエート（３５．７ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ、１．３当量）に、ＤＩＰＥＡ（０．０３５ｍＬ、０．２００ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加した。１８時間静置した後、ＤＭＳＯ（２ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～７０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（３９－メチル－３８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５－ドデカオキサ－３９－アザテトラコンタン－４０－イル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］＋＝２０９２．９３９９；Ｒｔ＝２．８８分（５分酸性法）。

【１３２２】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（３９－メチル－３８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５－ドデカオキサ－３９－アザテトラコンタン－４０－イル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ３２－Ｐ１）の合成

【１３２３】
【化４４１】



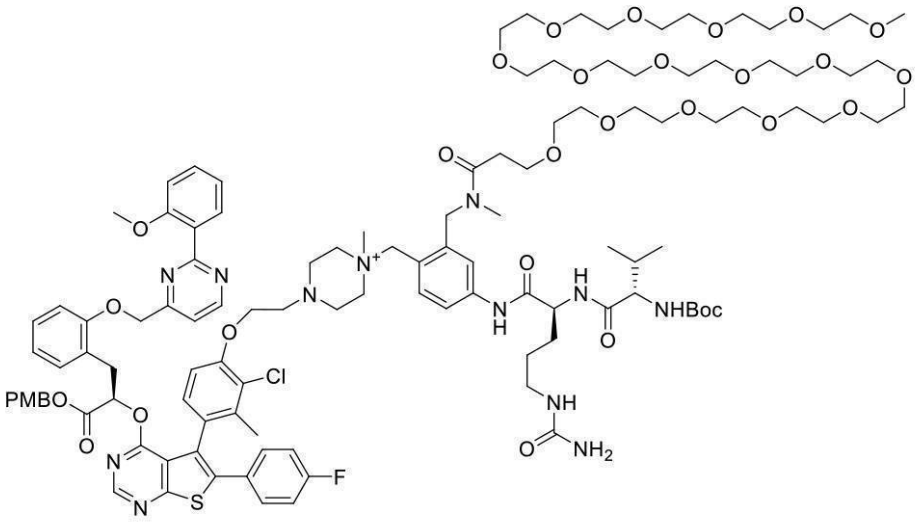
１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（３９－メチル－３８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５－ドデカオキサ－３９－アザテトラコンタン－４０－イル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（４３．４ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（３９－メチル－３８－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５－ドデカオキサ－３９－アザテトラコンタン－４０－イル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］＋＝２０６６．８７９９；Ｒｔ＝２．４４分（５分酸性法）。

【１３２４】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（５１－メチル－５０－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７－ヘキサデカオキサ－５１－アザドペンタコンタン－５２－イル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３２５】

【化４４２】



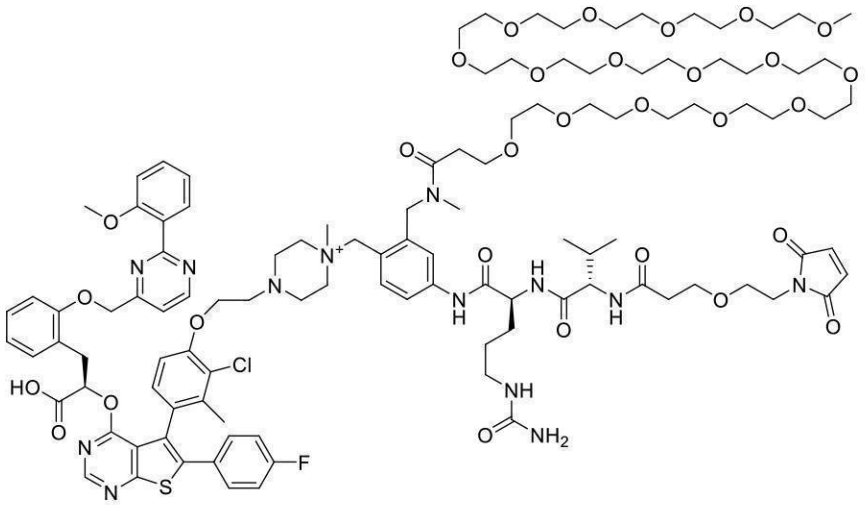
２，５－ジオキソピロリジン－１－イル２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７－ヘキサデカオキサペンタコンタン－５０－オエート（４４．８ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順４に従って、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（５１－メチル－５０－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７－ヘキサデカオキサ－５１－アザドペンタコンタン－５２－イル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２２４６．０４００；Ｒｔ＝２．８８分（５分酸性法）。

【１３２６】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（５１－メチル－５０－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７－ヘキサデカオキサ－５１－アザドペンタコンタン－５２－イル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ３１－Ｐ１）の合成

【１３２７】

【化４４３】



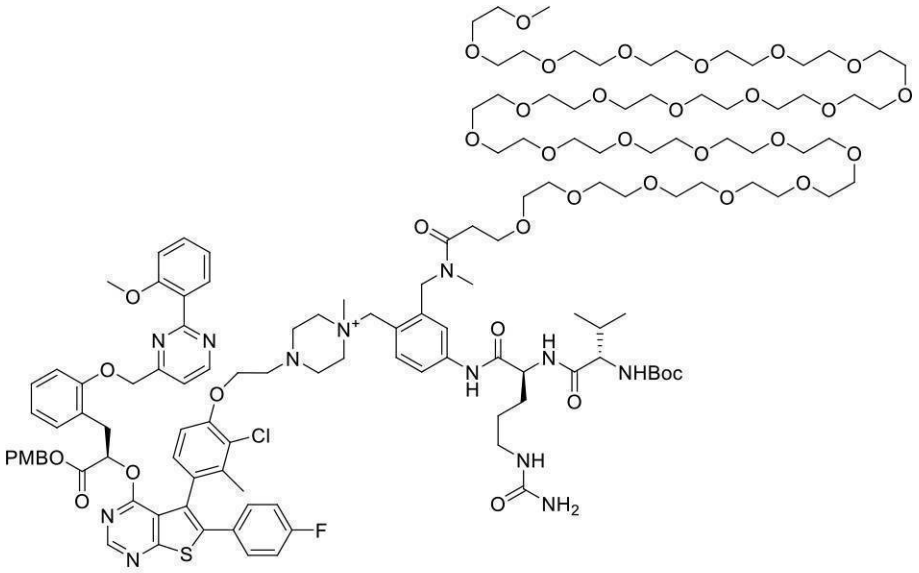
１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（５１－メチル－５０－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７－ヘキサデカオキサ－５１－アザドペンタコンタン－５２－イル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（４７．５ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（５１－メチル－５０－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７－ヘキサデカオキサ－５１－アザドペンタコンタン－５２－イル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２２２１．０００；Ｒｔ＝２．４５分（５分酸性法）。

【１３２８】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（７５－メチル－７４－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１－テトラコサオキサ－７５－アザヘキサヘプタコンタン－７６－イル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３２９】

【化４４４】



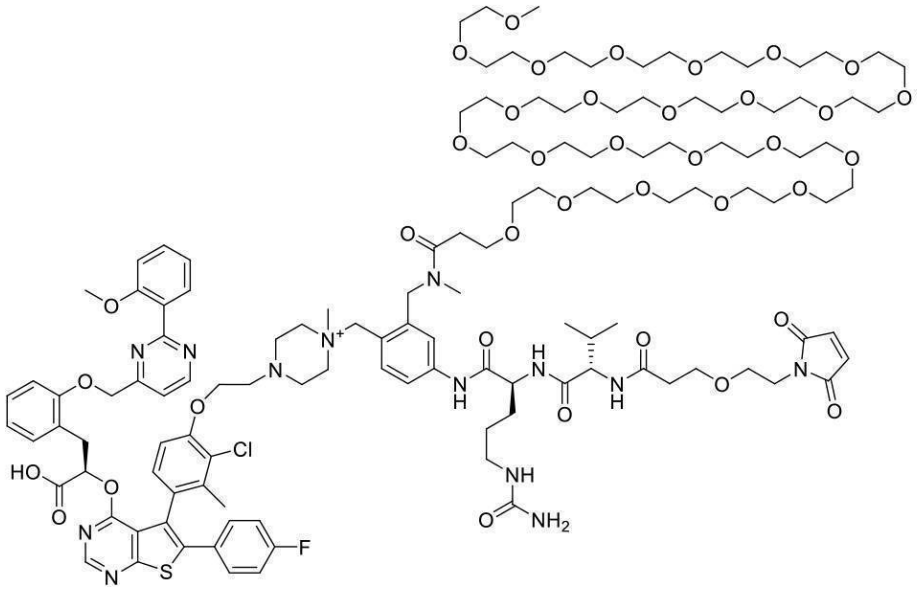
２，５－ジオキソピロリジン－１－イル２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１－テトラコサオキサテトラヘプタコンタン－７４－オエート（５２．６ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ、１．３当量）を用いて一般手順４に従って、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（７５－メチル－７４－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１－テトラコサオキサ－７５－アザヘキサヘプタコンタン－７６－イル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２５９８．２５００；Ｒｔ＝２．８８分（５分酸性法）。

【１３３０】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（７５－メチル－７４－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１－テトラコサオキサ－７５－アザヘキサヘプタコンタン－７６－イル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ３０－Ｐ１）の合成

【１３３１】

【化４４５】



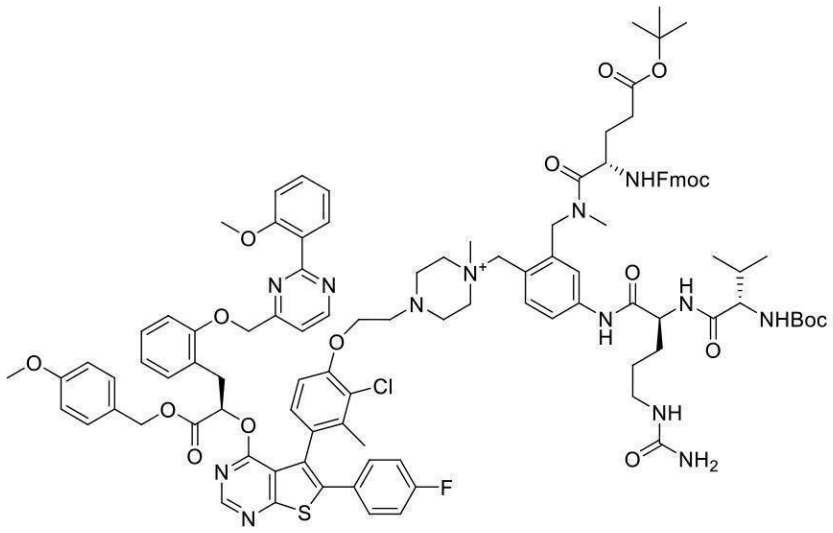
１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（７５－メチル－７４－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１－テトラコサオキサ－７５－アザヘキサヘプタコンタン－７６－イル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（３８．８ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（７５－メチル－７４－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１－テトラコサオキサ－７５－アザヘキサヘプタコンタン－７６－イル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２５７３．２０００；Ｒｔ＝２．４７分（５分酸性法）。

【１３３２】

１－（２－（（（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－５－オキソペンタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３３３】

【化４４６】



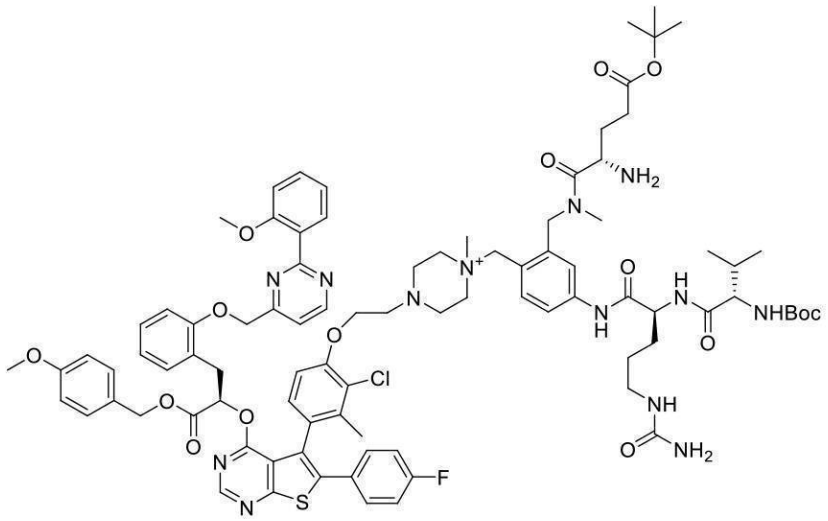

５－（ｔｅｒｔ－ブチル）１－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｌ－グルタメート（３９．０ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順４に従って、１－（２－（（（Ｓ）－２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－５－オキソペンタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１９０６．８１０１；Ｒｔ＝３．０３分（５分酸性法）。

【１３３４】

１－（２－（（（Ｓ）－２－アミノ－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－５－オキソペンタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３３５】

【化４４７】



ＤＭＳＯ（２ｍＬ）に溶解した１１－（２－（（（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－５－オキソペンタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（３８．８ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ジメチルアミン（０．１９２ｍＬ、０．３８４ｍｍｏｌ、２０当量）を添加した。４時間静置した後、ＤＭＳＯ（２ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～７０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（２－（（（Ｓ）－２－アミノ－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－５－オキソペンタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１６８４．４０００；Ｒｔ＝２．６４分（５分酸性法）。

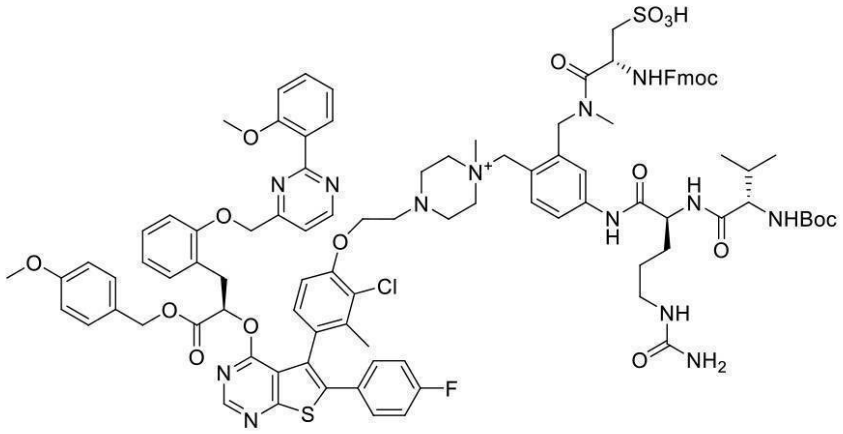
【１３３６】

一般手順５

１－（２－（（（Ｒ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ－メチル－３－スルホプロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３３７】

【化４４８】



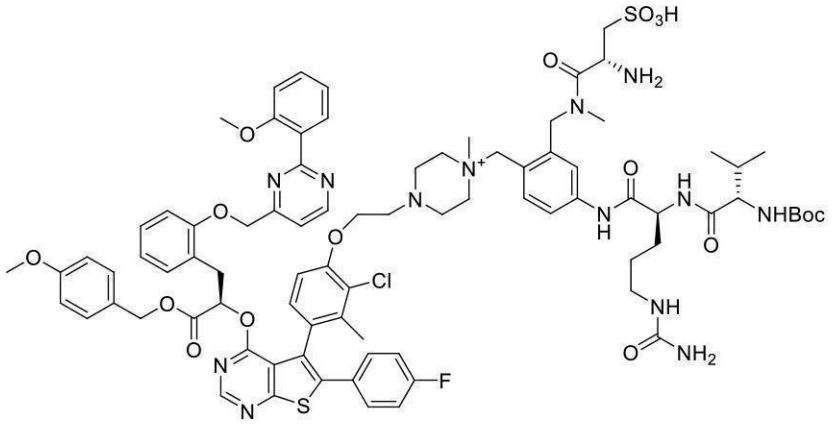
ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解した（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）（スルホ）－Ｄ－アラニン（５５．２ｍｇ、０．１４１ｍｍｏｌ、１．３当量）および２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（４１．３ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ＤＩＰＥＡ（０．０２４ｍＬ、０．１３８ｍｍｏｌ、８．０当量）を添加した。１０分間静置した後、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチルアミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２００ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。２．５時間静置した後、ＤＭＳＯ（４ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～７０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（２－（（（Ｒ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ－メチル－３－スルホプロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１８７２．７０００；Ｒｔ＝３．０９分（５分酸性法）。

【１３３８】

１－（２－（（（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－メチル－３－スルホプロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３３９】

【化４４９】



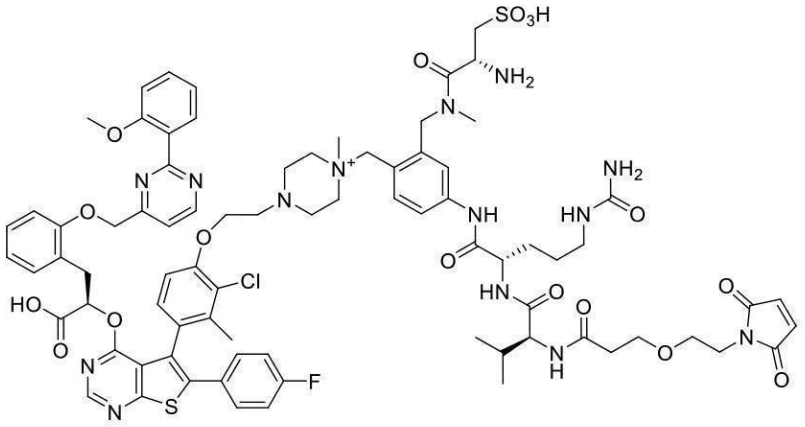
ＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解した１－（２－（（（Ｒ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ－メチル－３－スルホプロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（１７３ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ジメチルアミン（０．８７０ｍＬ、１．７４０ｍｍｏｌ、２０当量）を添加した。５時間静置した後、すべての揮発物を真空中で除去した。固体をジエチルエーテルで摩砕した。ＤＭＳＯ（２ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（２－（（（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－メチル－３－スルホプロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１６５０．５８００；Ｒｔ＝２．７１分（５分酸性法）。

【１３４０】

１－（２－（（（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－メチル－３－スルホプロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ７０－Ｐ１）の合成

【１３４１】

【化４５０】



１－（２－（（（Ｓ）－２－アミノ－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－５－オキソペンタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（１４５ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順３に従って、１－（２－（（（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－メチル－３－スルホプロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１６２５．５６０１；Ｒｔ＝２．３２分（５分酸性法）。

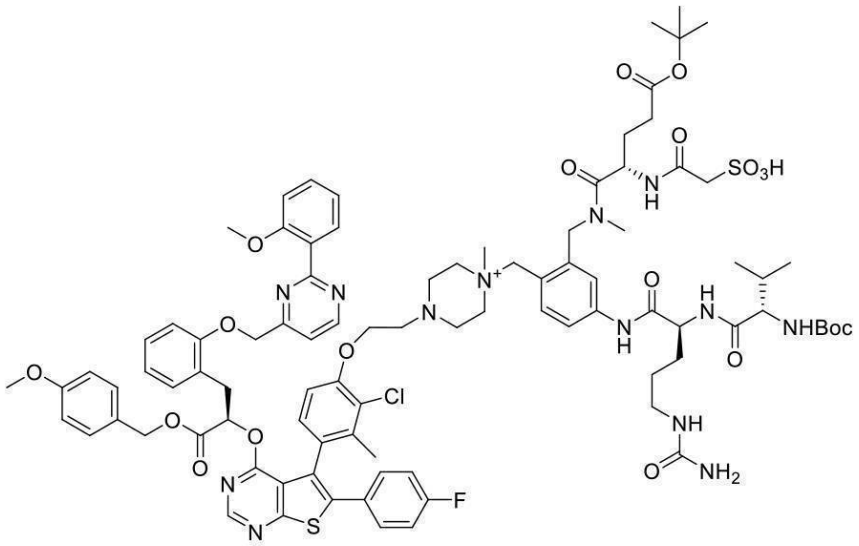
【１３４２】

一般手順６

１－（２－（（（Ｓ）－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－５－オキソ－２－（２－スルホアセトアミド）ペンタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３４３】

【化４５１】



ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解した２－スルホ酢酸（４．８３ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ、２．０当量）および２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（９．８５ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ、１．５当量）に、ＤＩＰＥＡ（０．０２４ｍＬ、０．１３８ｍｍｏｌ、８．０当量）を添加した。１０分間静置した後、１－（２－（（（Ｓ）－２－アミノ－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－５－オキソペンタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２９．１ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、１．０）を添加した。４５分間静置した後、ＤＭＳＯ（２ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～７０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（２－（（（Ｓ）－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－５－オキソ－２－（２－スルホアセトアミド）ペンタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１８０６．７０００；Ｒｔ＝３．１０分（５分酸性法）。

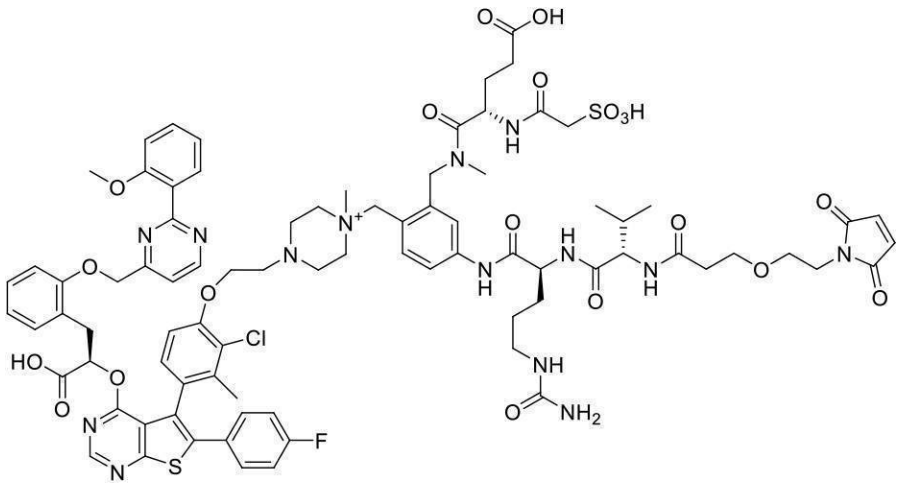
【１３４４】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（Ｓ）－４－カルボキシ－Ｎ－メチル－２－（２－スルホアセトアミド）ブタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジ

ル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ７１－Ｐ１）の合成

【１３４５】

【化４５２】



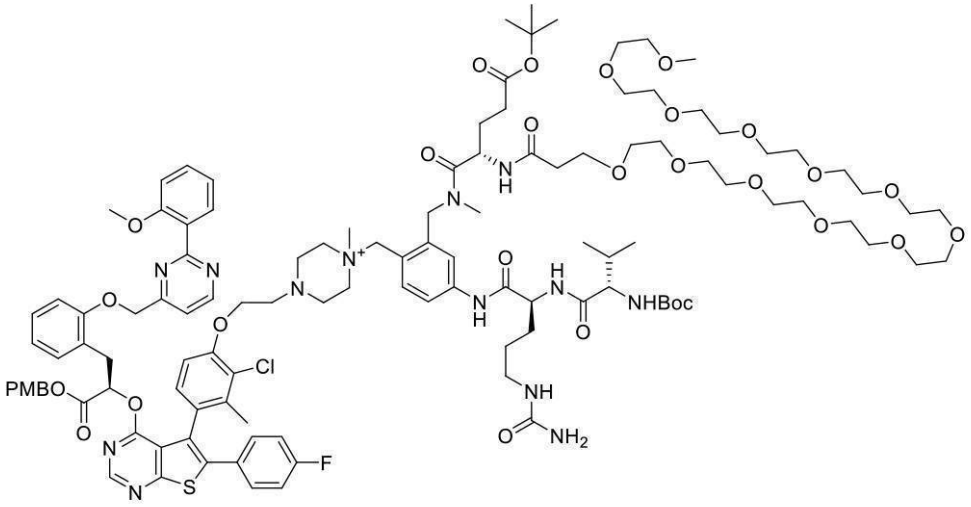
１－（２－（（（Ｓ）－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－５－オキソ－２－（２－スルホアセトアミド）ペンタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２３．７ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（Ｓ）－４－カルボキシ－Ｎ－メチル－２－（２－スルホアセトアミド）ブタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１７２５．５９００；Ｒｔ＝２．３９分（５分酸性法）。

【１３４６】

１－（２－（（Ｓ）－４０－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）－４２－メチル－３８，４１－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５－ドデカオキサ－３９，４２－ジアザトリテトラコンタン－４３－イル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３４７】

【化４５３】



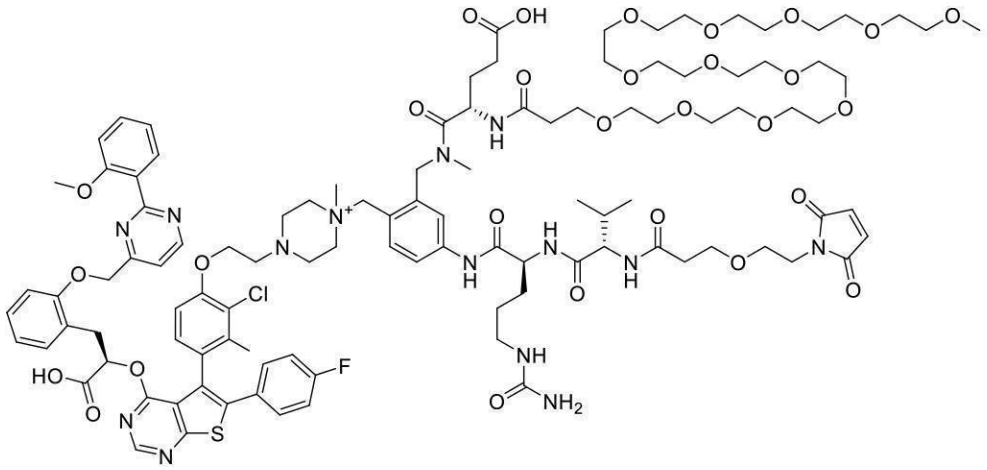
１－（２－（（（Ｓ）－２－アミノ－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－５－オキソペンタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（３０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＭａｌ－ＰＥＧ１２－ＮＨＳエステル（１８．３１ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、１．５当量）を用いて一般手順４に従って、１－（２－（（Ｓ）－４０－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）－４２－メチル－３８，４１－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５－ドデカオキサ－３９，４２－ジアザトリテトラコンタン－４３－イル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２２５５．０４００；Ｒｔ＝２．９７分（５分酸性法）。

【１３４８】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（Ｓ）－４０－（２－カルボキシエチル）－４２－メチル－３８，４１－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５－ドデカオキサ－３９，４２－ジアザトリテトラコンタン－４３－イル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ７２－Ｐ１）の合成

【１３４９】

【化４５４】



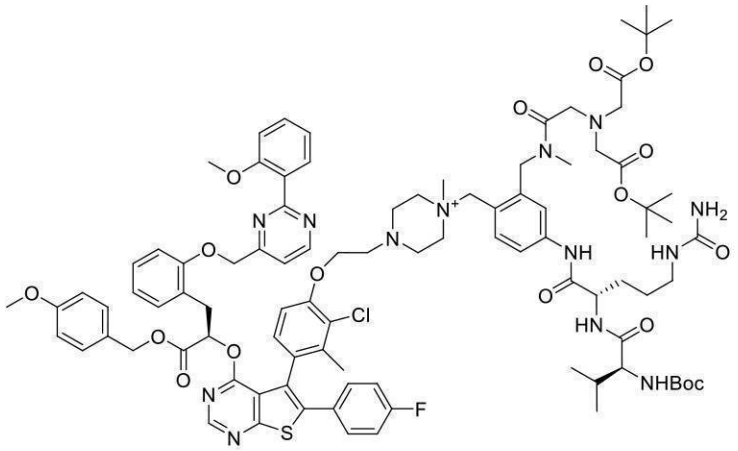
１－（２－（（Ｓ）－４０－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）－４２－メチル－３８，４１－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５－ドデカオキサ－３９，４２－ジアザトリテトラコンタン－４３－イル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２０．１ｍｇ、８．９１μｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（Ｓ）－４０－（２－カルボキシエチル）－４２－メチル－３８，４１－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５－ドデカオキサ－３９，４２－ジアザトリテトラコンタン－４３－イル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：［Ｍ］＋＝２１７３．９１９９；Ｒｔ＝２．４０分（５分酸性法）。

【１３５０】

１－（２－（（２－（ビス（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）アミノ）－Ｎ－メチルアセトアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３５１】

【化４５５】



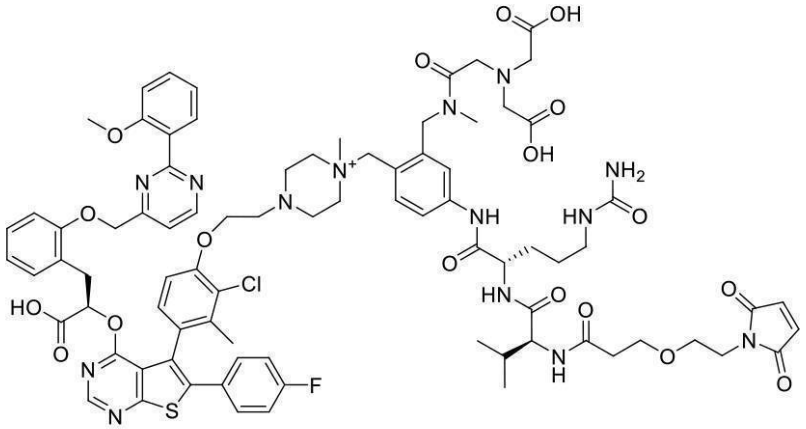
１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチルアミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（１７．０ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ、１．０当量）およびビス（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）グリシン（１０．９７ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、１．５当量）を用いて一般手順５に従って、１－（２－（（２－（ビス（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）アミノ）－Ｎ－メチルアセトアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１７８４．８０００；Ｒｔ＝３．３１分（５分酸性法）。

【１３５２】

１－（２－（（２－（ビス（カルボキシメチル）アミノ）－Ｎ－メチルアセトアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ６７－Ｐ１）の合成

【１３５３】

【化４５６】



１－（２－（（２－（ビス（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）アミノ）－Ｎ－メチルアセトアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（９．２ｍｇ、５．１２μｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順３に従って、１－（２－（（２－（ビス（カルボキシメチル）アミノ）－Ｎ－メチルアセトアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１６４７．６１００；Ｒｔ＝２．２８分（５分酸性法）。

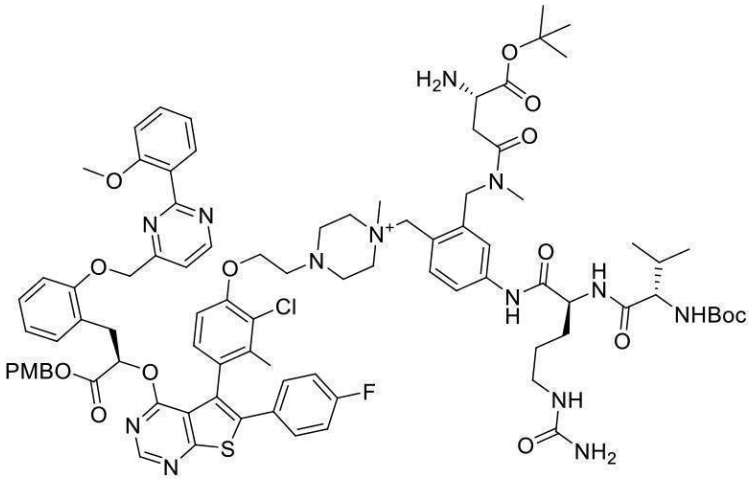
【１３５４】

一般手順７

１－（２－（（（Ｓ）－３－アミノ－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－４－オキソブタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３５５】

【化４５７】

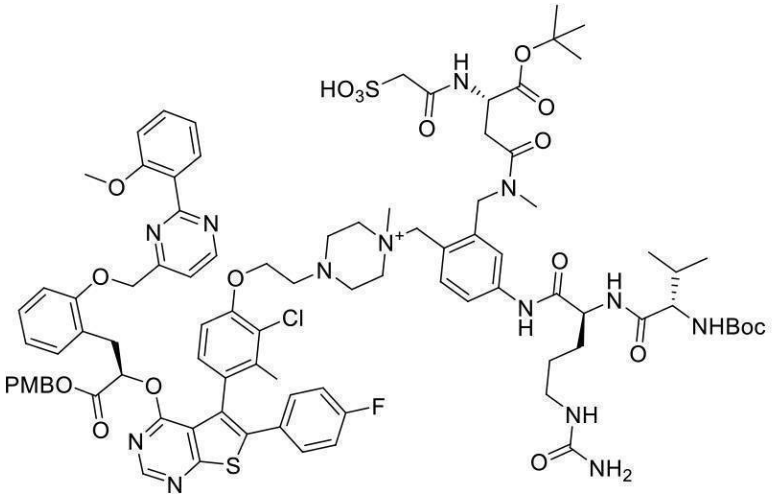


試薬は、ＤＭＦストック溶液として使用した。（Ｓ）－３－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－４－オキソブタン酸（８．０４ｍｇ、１６１μＬ、０．０２０ｍｍｏｌ、１．２当量）および２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（６．８１ｍｇ、６８１μＬ、０．０１８ｍｍｏｌ、１．１当量）に、ＤＩＰＥＡ（２２．６８μＬ、０．１３０ｍｍｏｌ、８．０当量）を添加した。１０分間静置した後、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチルアミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（３０ｍｇ、３５３μＬ、０．０１６ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。４５分間静置した後、ジメチルアミン（１６３μｌ、０．３２６ｍｍｏｌ）を添加した。１６時間静置した後、ＤＭＳＯ（２ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（２－（（（Ｓ）－３－アミノ－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－４－オキソブタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１６７０．２３００；Ｒｔ＝２．６９分（５分酸性法）。

【１３５６】

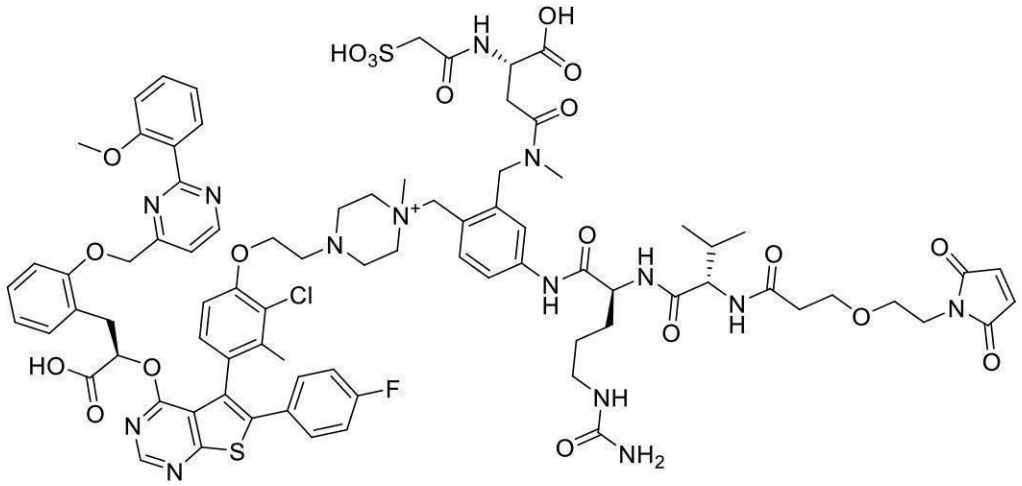
１－（２－（（（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－４－オキソ－３－（２－スルホアセトアミド）ブタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メ

チルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成
【１３５７】
【化４５８】



１－（２－（（（Ｓ）－３－アミノ－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－４－オキソブタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２０．６ｍｇ、１０．２３μｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順６に従って、１－（２－（（（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－４－オキソ－３－（２－スルホアセトアミド）ブタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１７９２．６８９９；Ｒｔ＝３．１７分（５分酸性法）。
【１３５８】
４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（Ｓ）－３－カルボキシ－Ｎ－メチル－３－（２－スルホアセトアミド）プロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ７９－Ｐ１）の合成
【１３５９】

【化４５９】



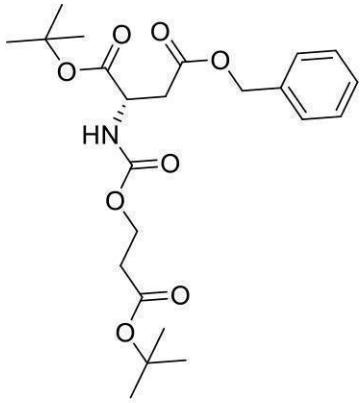
１－（２－（（（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－４－オキソ－３－（２－スルホアセトアミド）ブタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２５．３ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（Ｓ）－３－カルボキシ－Ｎ－メチル－３－（２－スルホアセトアミド）プロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１７１１．５６９９；Ｒｔ＝２．４８分（５分酸性法）。

【１３６０】

４－ベンジル１－（ｔｅｒｔ－ブチル）（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）カルボニル）－Ｌ－アスパルテートの合成

【１３６１】

【化４６０】



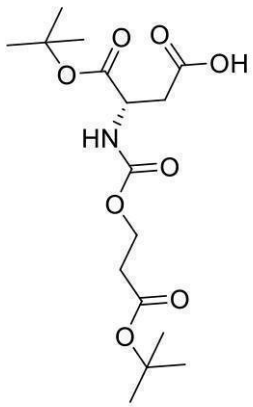
ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解したｔｅｒｔ－ブチル３－ヒドロキシプロパノエート（１１１ｍｇ、０．７６０ｍｍｏｌ、１当量）およびビス（４－ニトロフェニル）カーボネート（２８９ｍｇ、０．９５０ｍｍｏｌ、１．２当量）に、ＤＩＰＥＡ（０．２２１ｍＬ、１．２６７ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。１時間静置した後、４－ベンジル１－（ｔｅｒｔ－ブチル）Ｌ－アスパルテート（２００ｍｇ、０．６３３ｍｍｏｌ）を添加した。１６時間静置した後、ＤＭＳＯ（４ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、４－ベンジル１－（ｔｅｒｔ－ブチル）（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）カルボニル）－Ｌ－アスパルテートを得た。ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝４５２．４；Ｒｔ＝２．６８分（５分酸性法）。

【１３６２】

（（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－（（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）カルボニル）アミノ）－４－オキソブタン酸の合成

【１３６３】

【化４６１】



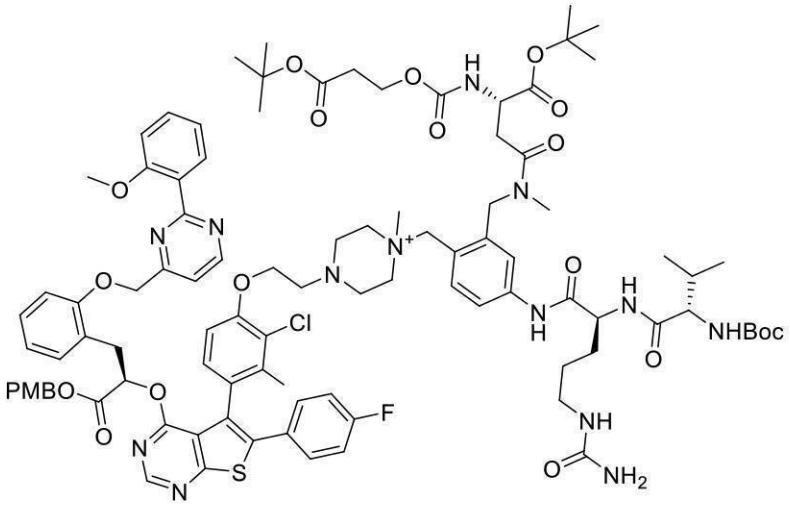
ＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解した４－ベンジル１－（ｔｅｒｔ－ブチル）（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）カルボニル）－Ｌ－アスパルテート（５２．７ｍｇ、０．１１７ｍｍｏｌ）に、水酸化パラジウム（８．２０ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。反応雰囲気を水素に切り替えた。１６時間撹拌した後、反応混合物をｃｅｌｉｔｅパッドに通して濾過した。濾液を真空中で除去して、４－ベンジル１－（ｔｅｒｔ－ブチル）（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）カルボニル）－Ｌ－アスパルテートを得た。

【１３６４】

１－（２－（（Ｓ）－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，１３，１３－トリメチル－３，７，１１－トリオキソ－８，１２－ジオキサ－２，６－ジアザテトラデシル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３６５】

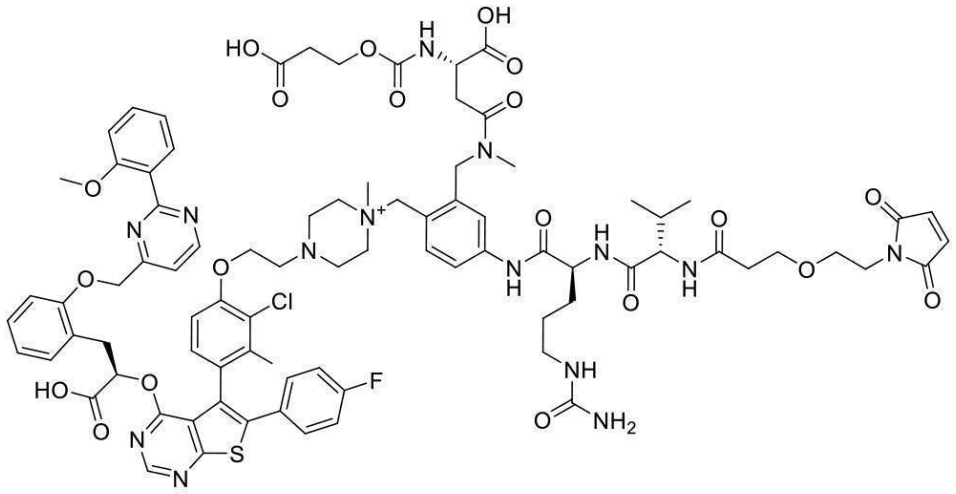
【化４６２】


PMBO
O
O
O

シエトキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ－メチルプロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ１０２－Ｐ１）の合成

【１３６７】

【化４６３】



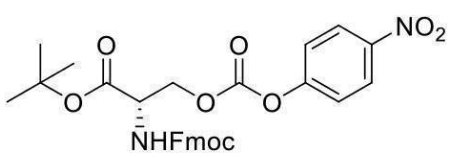
１－（２－（（Ｓ）－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，１３，１３－トリメチル－３，７，１１－トリオキソ－８，１２－ジオキサ－２，６－ジアザテトラデシル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（１７．６ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（Ｓ）－３－カルボキシ－３－（（（２－カルボキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ－メチルプロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１７０５．６２００；Ｒｔ＝２．４１分（５分酸性法）。

【１３６８】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｏ－（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）－Ｌ－セリネートの合成

【１３６９】

【化４６４】



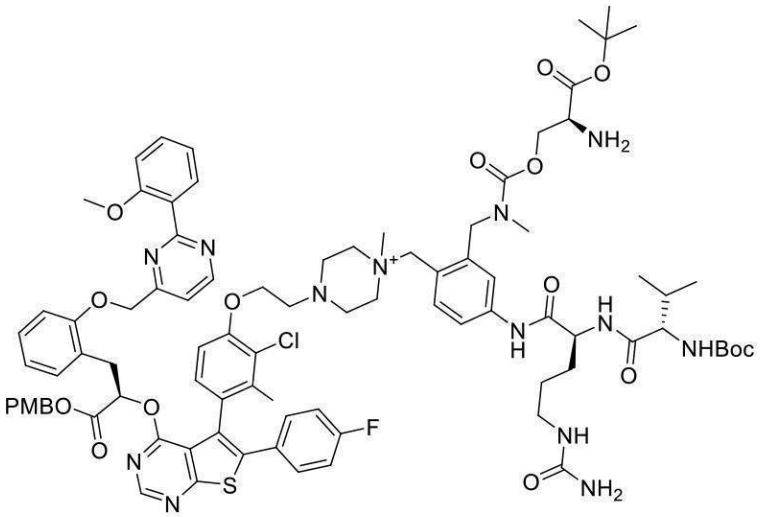
ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解したｔｅｒｔ－ブチル（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｌ－セリネート（３００ｍｇ、０．７８２ｍｍｏｌ、１当量）およびビス（４－ニトロフェニル）カーボネート（３５７ｍｇ、１．１７４ｍｍｏｌ、１．５当量）に、ＤＩＰＥＡ（０．１３６ｍＬ、０．７８２ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。１６時間静置した後、ＤＭＳＯ（４ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｏ－（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）－Ｌ－セリネートを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝５６６．４；Ｒｔ＝３．０１分（５分酸性法）。

【１３７０】

１－（２－（（（（（Ｓ）－２－アミノ－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３７１】

【化４６５】




ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｏ－（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）－Ｌ－セリネート（７．１４ｍｇ、１４３μＬ、０．０１３ｍｍｏｌ、１．２当量）および１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチルアミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２０ｍｇ、２３５μＬ、０．０１１ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ＤＩＰＥＡ（１５．１μＬ、０．０８７ｍｍｏｌ、８．０当量）を添加した。１６時間静置した後、ジメチルアミン（１０９μｌ、０．２１７ｍｍｏｌ、２０当量）を添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。ＤＭＳＯ（４ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤

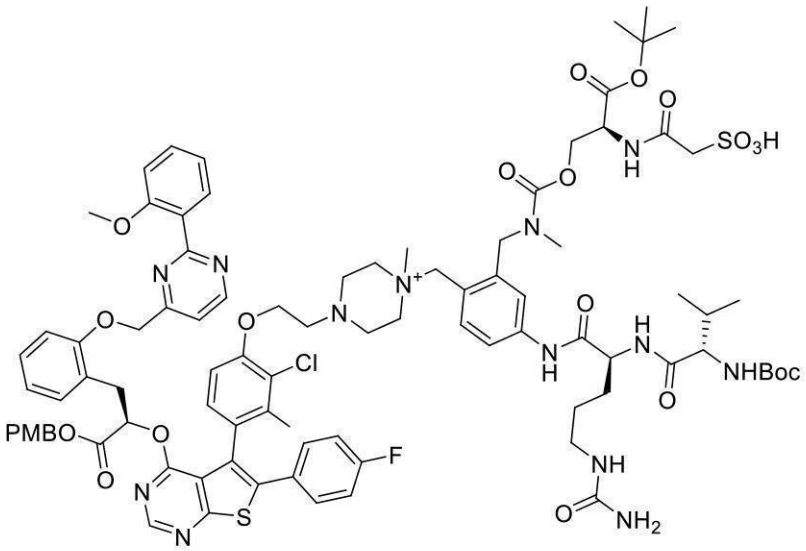
）により精製した。凍結乾燥して、１－（２－（（（（（Ｓ）－２－アミノ－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１６８６．７２００；Ｒｔ＝２．７１分（５分酸性法）。

【１３７２】

１－（２－（（（（（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソ－２－（２－スルホアセトアミド）プロポキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３７３】

【化４６６】




１－（２－（（（（（Ｓ）－２－アミノ－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２２．９ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順６に従って、１－（２－（（（（（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソ－２－（２－スルホアセトアミド）プロポキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタ

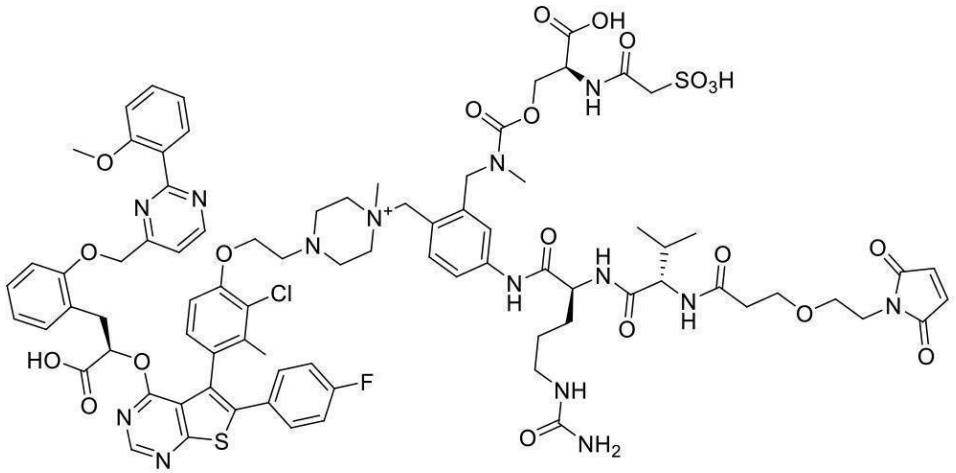
ンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１８０８．６８９９；Ｒｔ＝３．１８分（５分酸性法）。

【１３７４】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（（（Ｓ）－２－カルボキシ－２－（２－スルホアセトアミド）エトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ７７－Ｐ１）の合成

【１３７５】

【化４６７】



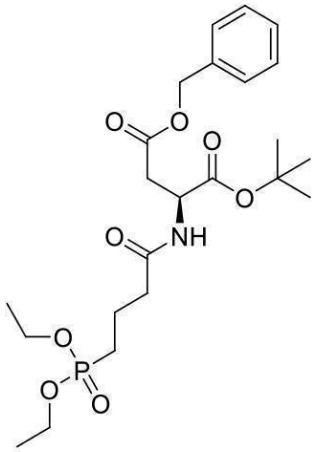
１－（２－（（（（（Ｓ）－２－アミノ－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（１５．３ｍｇ、７．１１μｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（（（Ｓ）－２－カルボキシ－２－（２－スルホアセトアミド）エトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１７２７．５８００；Ｒｔ＝２．４７分（５分酸性法）。

【１３７６】

４－ベンジル１－（ｔｅｒｔ－ブチル）（４－（ジエトキシホスホリル）ブタノイル）－Ｌ－アスパルテートの合成

【１３７７】

【化４６８】



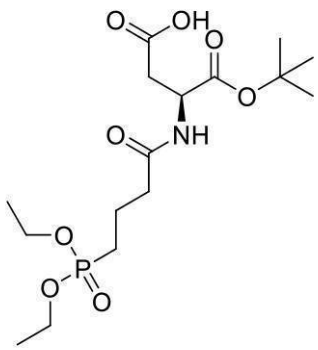
ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解した４－ベンジル１－（ｔｅｒｔ－ブチル）Ｌ－アスパルテート（２００ｍｇ、０．６３３ｍｍｏｌ、１．０当量）および４－（ジエトキシホスホリル）ブタン酸（２１３ｍｇ、０．９５０ｍｍｏｌ、１．５当量）に、ジシクロヘキシルメタンジイミン（１５７ｍｇ、０．７６０ｍｍｏｌ、１．２当量）、１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－１－オール水和物（１４６ｍｇ、０．９５０ｍｍｏｌ、１．５当量）およびＤＩＰＥＡ（０．１１０ｍＬ、０．６３３ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。１６時間静置した後、ＤＭＳＯ（４ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、４－ベンジル１－（ｔｅｒｔ－ブチル）（４－（ジエトキシホスホリル）ブタノイル）－Ｌ－アスパルテートを得た。ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝４８６．４；Ｒｔ＝２．１５分（５分酸性法）。

【１３７８】

（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－（４－（ジエトキシホスホリル）ブタンアミド）－４－オキソブタン酸の合成

【１３７９】

【化４６９】



ＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解した４－ベンジル１－（ｔｅｒｔ－ブチル）（４－（ジエトキシホスホリル）ブタノイル）－Ｌ－アスパルテート（ＹＵＢＩ５－０４０－ＥＸＰ０８２－００１）（１００ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ、１．０当量）に、水酸化パラジウム（１４．４６ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。反応雰囲気を水素に切り替えた。１６時間撹拌した後、反応混合物をｃｅｌｉｔｅパッドに通して濾過した。濾

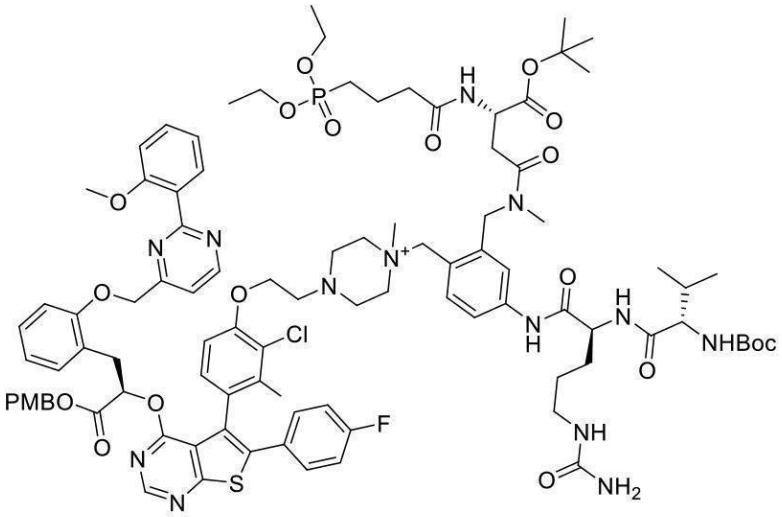
液を真空中で除去して、（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－（４－（ジエトキシホスホリル）ブタンアミド）－４－オキソブタン酸を得た。ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３９６．３；Ｒｔ＝１．３５分（５分酸性法）。

【１３８０】

１－（２－（（（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－（４－（ジエトキシホスホリル）ブタンアミド）－Ｎ－メチル－４－オキソブタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３８１】

【化４７０】



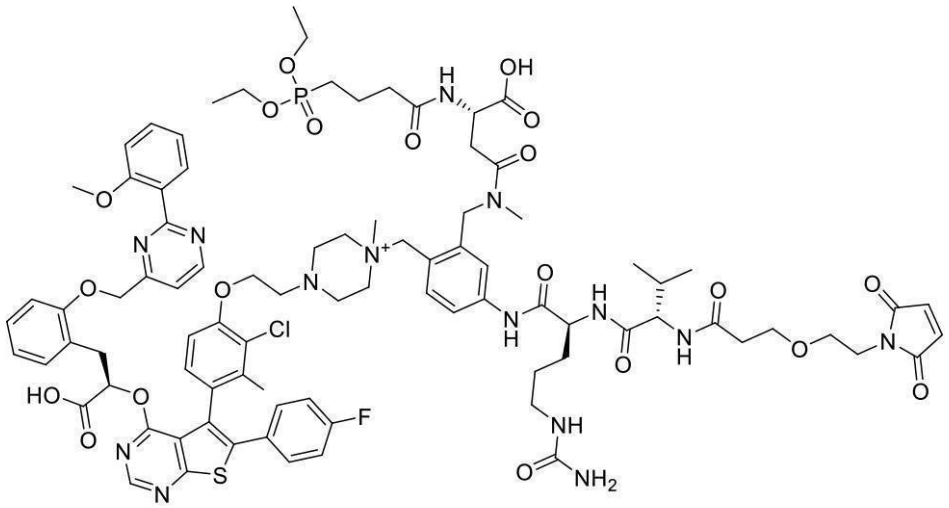

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチルアミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（３０ｍｇ、３５３μＬ、０．０１６ｍｍｏｌ、１当量）および（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－（４－（ジエトキシホスホリル）ブタンアミド）－４－オキソブタン酸（１２．８７ｍｇ、１６１μｌ、０．０３３ｍｍｏｌ、２当量）を用いて一般手順７に従って、１－（２－（（（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－（４－（ジエトキシホスホリル）ブタンアミド）－Ｎ－メチル－４－オキソブタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＭＳ：Ｍ／２＋＝９４０．３；Ｒｔ＝２．６０分（５分酸性法）。

【１３８２】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（Ｓ）－３－カルボキシ－３－（４－（ジエトキシホスホリル）ブタンアミド）－Ｎ－メチルプロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ１０３－Ｐ１）の合成

【１３８３】

【化４７１】



１－（２－（（（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－（４－（ジエトキシホスホリル）ブタンアミド）－Ｎ－メチル－４－オキソブタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２０ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（Ｓ）－３－カルボキシ－３－（４－（ジエトキシホスホリル）ブタンアミド）－Ｎ－メチルプロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１７９５．６７００；Ｒｔ＝２．４４分（５分酸性法）。

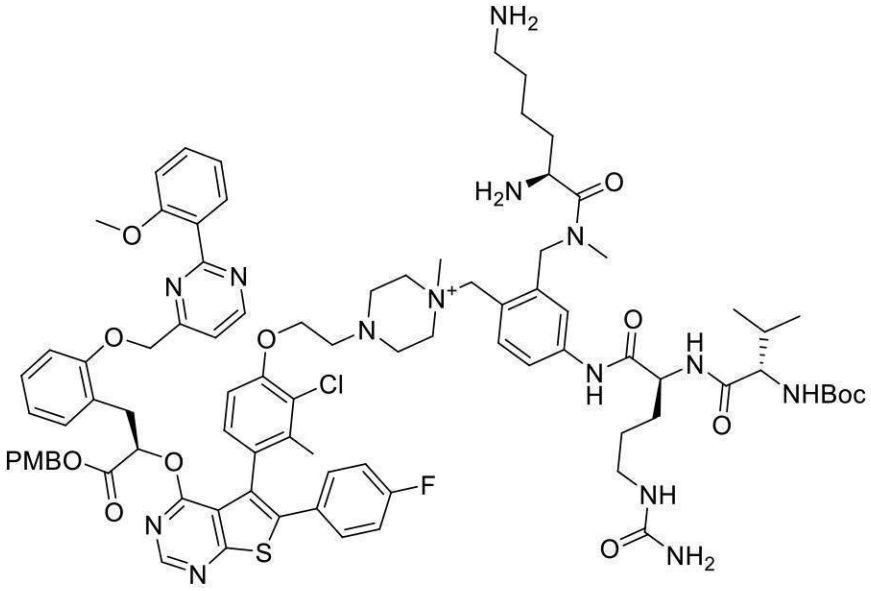
【１３８４】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（Ｓ）－２，６－ジアミノ－Ｎ－メチルヘキサンアミド）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピ

リミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３８５】

【化４７２】



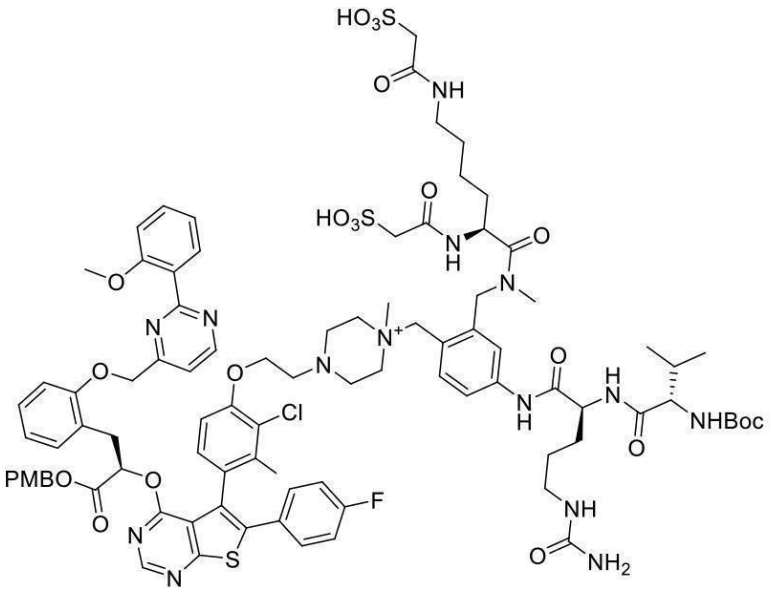
１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチルアミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２０ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ、１当量）および（Ｓ）－２，５－ビス（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）ペンタン酸（７．５１ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順７に従って、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（Ｓ）－２，６－ジアミノ－Ｎ－メチルヘキサンアミド）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１６２７．４０００；Ｒｔ＝２．４８分（５分酸性法）。

【１３８６】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（Ｓ）－Ｎ－メチル－２，６－ビス（２－スルホアセトアミド）ヘキサンアミド）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３８７】

【化４７３】



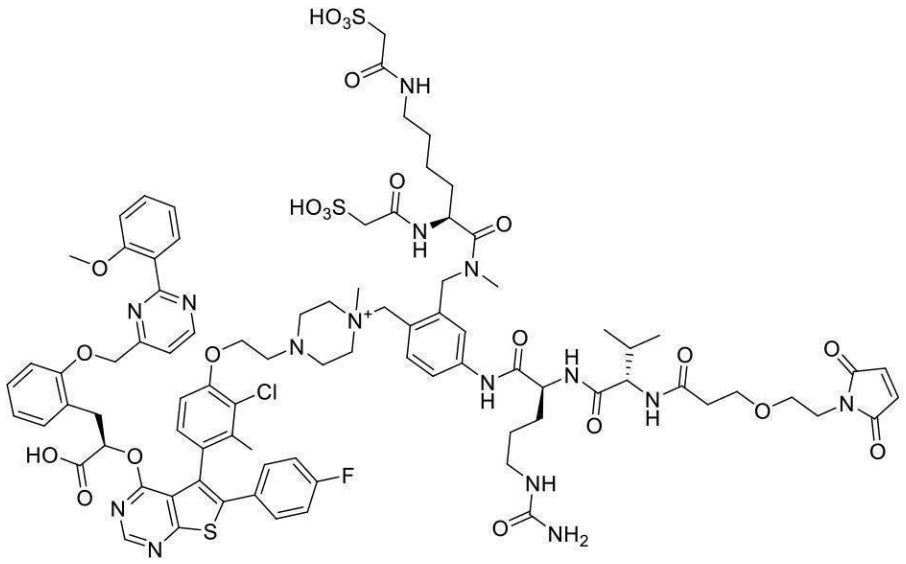
１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（Ｓ）－２，６－ジアミノ－Ｎ－メチルヘキサンアミド）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（９．７ｍｇ、０．００４９ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順６に従って、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（Ｓ）－Ｎ－メチル－２，６－ビス（２－スルホアセトアミド）ヘキサンアミド）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１８７１．６７００；Ｒｔ＝３．０２分（５分酸性法）。

【１３８８】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（Ｓ）－Ｎ－メチル－２，６－ビス（２－スルホアセトアミド）ヘキサンアミド）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ７８－Ｐ１）の合成

【１３８９】

【化４７４】



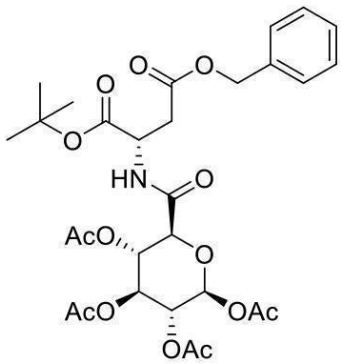
－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（Ｓ）－Ｎ－メチル－２，６－ビス（２－スルホアセトアミド）ヘキサンアミド）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（１５ｍｇ、７．５５μｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（Ｓ）－Ｎ－メチル－２，６－ビス（２－スルホアセトアミド）ヘキサンアミド）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１８４６．６０００；Ｒｔ＝２．４９分（５分酸性法）。

【１３９０】

４－ベンジル１－（ｔｅｒｔ－ブチル）（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４，５，６－テトラアセトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボニル）－Ｌ－アスパルテートの合成

【１３９１】

【化４７５】



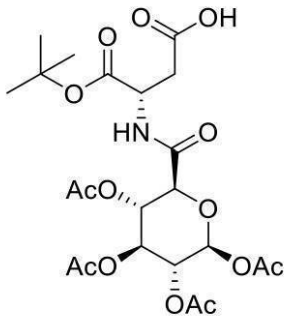
ＤＭＦ（３．２ｍＬ）に溶解した（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４，５，６－テトラアセトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（３４４ｍｇ、０．９５０ｍｍｏｌ）および４－ベンジル１－（ｔｅｒｔ－ブチル）Ｌ－アスパルテート（３００ｍｇ、０．９５０ｍｍｏｌ）に、ＤＩＰＥＡ（０．１６５ｍＬ、０．９５０ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－１－オール水和物（１５４ｍｇ、０．９９７ｍｍｏｌ、１．０５当量）および３－（（（エチルイミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－１－アミン塩酸塩（１９１ｍｇ、０．９９７ｍｍｏｌ、１．０５当量）を添加した。１６時間静置した後、ＤＭＳＯ（４ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～７０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、４－ベンジル１－（ｔｅｒｔ－ブチル）（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４，５，６－テトラアセトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボニル）－Ｌ－アスパルテートを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝６４１．５；Ｒｔ＝２．５５分（５分酸性法）。

【１３９２】

（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－４－オキソ－３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４，５，６－テトラアセトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド）ブタン酸の合成

【１３９３】

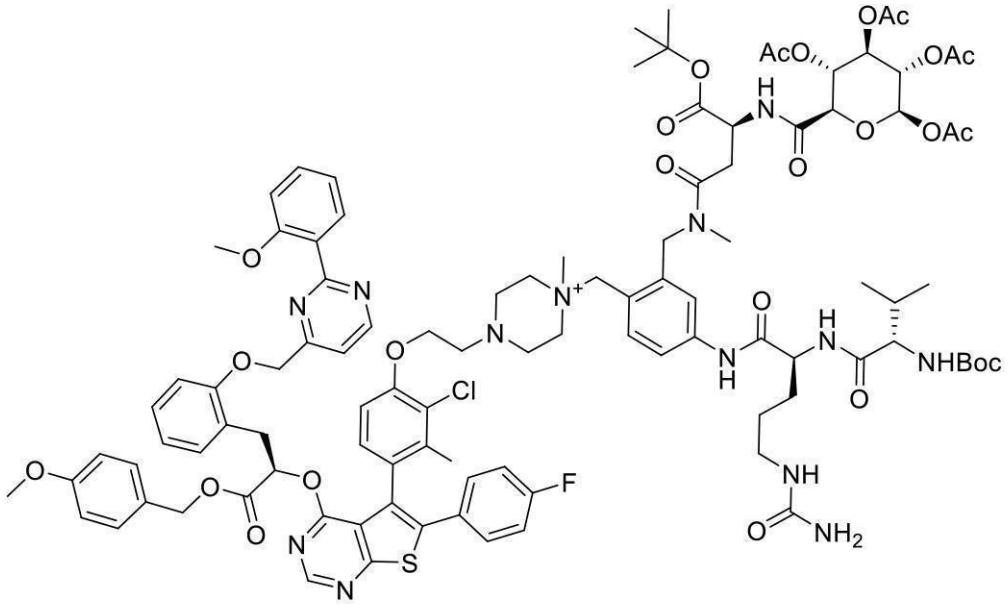
【化４７６】



ＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解した４－ベンジル１－（ｔｅｒｔ－ブチル）（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４，５，６－テトラアセトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボニル）－Ｌ－アスパルテート（１００ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ、１．０当量）に、水酸化パラジウム（１１．２６ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。反応雰囲気を水素に切り替えた。１６時間撹拌した後、反応混合物をｃｅｌｉｔｅパッドに通して濾過した。濾液を真空中で除去して、（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－４－オキソ－３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４，５，６－テトラアセトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド）ブタン酸を得た。ＨＲＭＳ：［Ｍ－Ｈ］－＝５３２．３、Ｒｔ＝１．７１分（５分酸性法）。

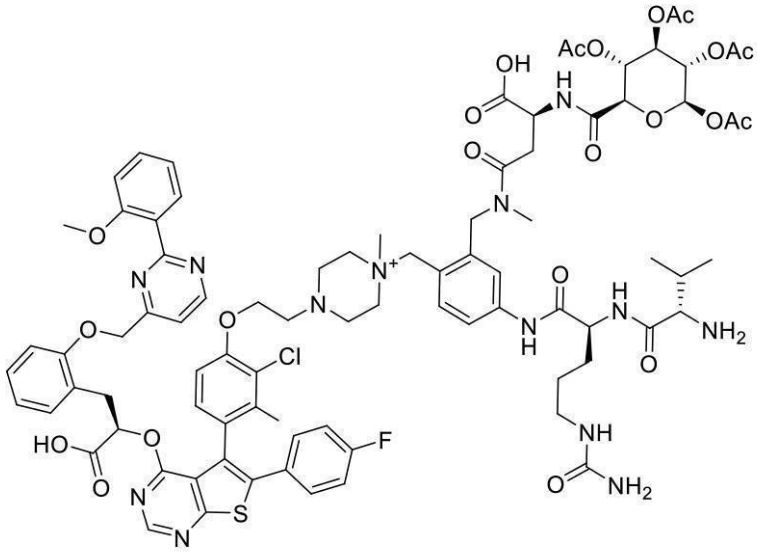
【１３９４】
１－（２－（（（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－４－オキソ－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５，６－テトラアセトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド）ブタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３９５】
【化４７７】




１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチルアミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（３０ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、１．０当量）および（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－４－オキソ－３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４，５，６－テトラアセトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド）ブタン酸（１２．２ｍｇ、９６８μＬ、０．０２３ｍｍｏｌ、１．４当量）を用いて一般手順７に従って、１－（２－（（（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－４－オキソ－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５，６－テトラアセトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド）ブタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２０１４．７８００；Ｒｔ

＝３．２１分（５分酸性法）。
【１３９６】
１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（Ｓ）－３－カルボキシ－Ｎ－メチル－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５，６－テトラアセトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド）プロパンアミド）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成
【１３９７】
【化４７８】

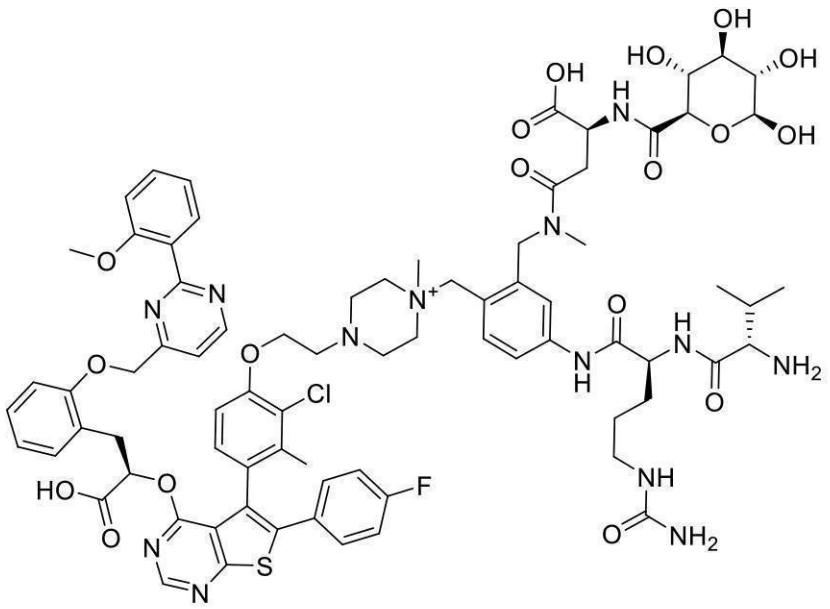



ＤＣＭ（３２ｍＬ）に溶解した１－（２－（（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－４－オキソ－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５，６－テトラアセトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド）ブタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２２．７ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ＴＦＡ（０．６７ｍＬ）を添加した。４５分間撹拌した後、溶媒を真空中で除去して、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（Ｓ）－３－カルボキシ－Ｎ－メチル－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５，６－テトラアセトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド）プロパンアミド）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１７３８．６２００；Ｒｔ＝２．３０分（５分酸性法）。
【１３９８】
１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレ

イドペンタンアミド）－２－（（（Ｓ）－３－カルボキシ－Ｎ－メチル－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５，６－テトラヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド）プロパンアミド）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１３９９】

【化４７９】



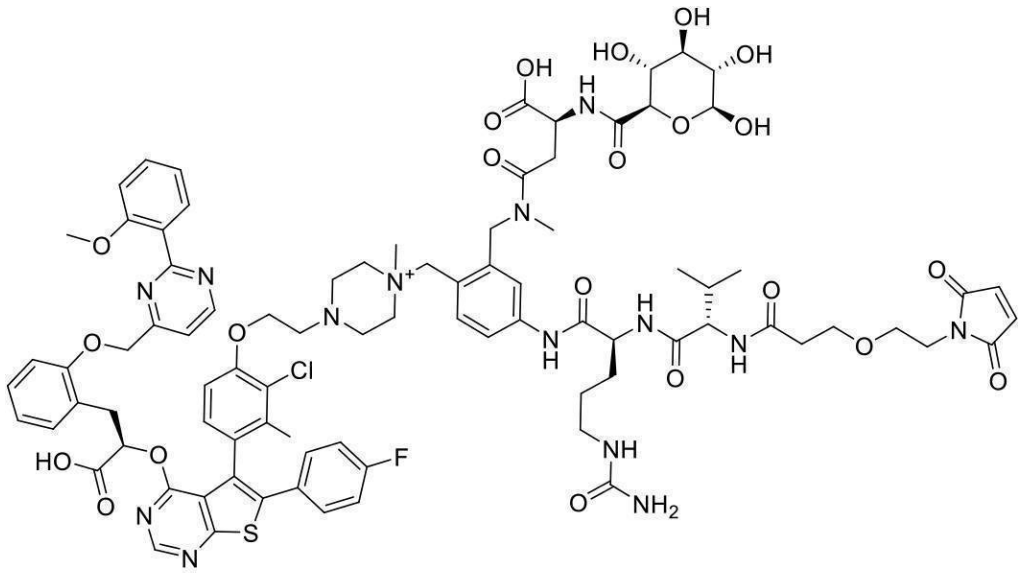
ＴＨＦ（１ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解した１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（Ｓ）－３－カルボキシ－Ｎ－メチル－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５，６－テトラアセトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド）プロパンアミド）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２２．７ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ、１．０当量）に、水酸化リチウム（５．０４ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ、１０当量）を添加した。２時間撹拌した後、溶媒を真空中で除去した。水（１ｍＬ）、ＴＦＡ（０．２ｍＬ）、ＭｅＣＮ（１ｍＬ）およびＤＭＳＯ（４ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～７０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（Ｓ）－３－カルボキシ－Ｎ－メチル－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５，６－テトラヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド）プロパンアミド）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１５７０．５９００；Ｒｔ＝２．０２分（５分酸性法）。

【１４００】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（Ｓ）－３－カルボキシ－Ｎ－メチル－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５，６－テトラヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド）プロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ６８－Ｐ１）の合成

【１４０１】

【化４８０】



ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解した１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（Ｓ）－３－カルボキシ－Ｎ－メチル－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５，６－テトラヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド）プロパンアミド）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（１０．８ｍｇ、０．００５６ｍｍｏｌ、１．０当量）および２，５－ジオキソピロリジン－１－イル３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパノエート（５．２５ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、３．５当量）に、ＤＩＰＥＡ（７．８６μＬ、０．０４５ｍｍｏｌ、８当量）を添加した。１．５時間静置した後、ＤＭＳＯ（２ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～７０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（Ｓ）－３－カルボキシ－Ｎ－メチル－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５，６－テトラヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド）プロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンア

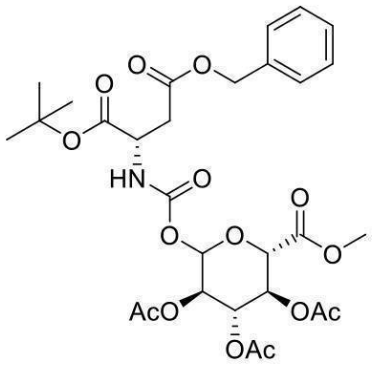
ミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１７６５．６５００；Ｒｔ＝２．３１分（５分酸性法）。

【１４０２】

４－ベンジル１－（ｔｅｒｔ－ブチル）（（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（メトキシカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）カルボニル）－Ｌ－アスパルテートの合成

【１４０３】

【化４８１】



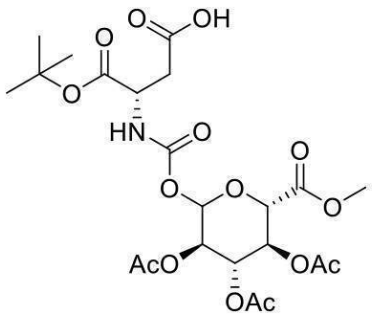
ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解した（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－２－ヒドロキシ－６－（メトキシカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（２５４ｍｇ、０．７６０ｍｍｏｌ、１．２当量）およびビス（４－ニトロフェニル）カーボネート（２８９ｍｇ、０．９５０ｍｍｏｌ、１．５当量）に、ＤＩＰＥＡ（０．２２１ｍＬ、１．２６７ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。１時間静置した後、４－ベンジル１－（ｔｅｒｔ－ブチル）Ｌ－アスパルテート（２００ｍｇ、０．６３３ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。１６時間静置した後、ＤＭＳＯ（６ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～７０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、４－ベンジル１－（ｔｅｒｔ－ブチル）（（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（メトキシカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）カルボニル）－Ｌ－アスパルテートを得た。ＨＲＭＳ：［Ｍ－Ｈ］－＝６３８．４；Ｒｔ＝２．６１分（５分酸性法）。

【１４０４】

（３Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－４－オキソ－３－（（（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（メトキシカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸の合成

【１４０５】

【化４８２】



ＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解した４－ベンジル１－（ｔｅｒｔ－ブチル）（（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（メトキシカルボニル）テトラ

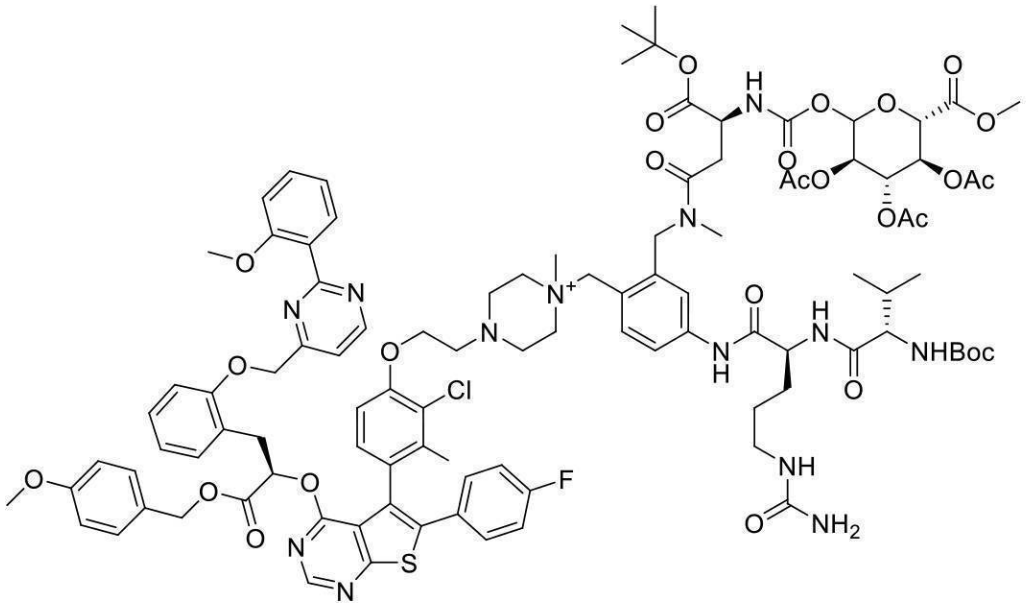
ヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）カルボニル）－Ｌ－アスパルテート（５０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ、１．０当量）に、水酸化パラジウム（５．４９ｍｇ、７．８２μｍｏｌ、０．１当量）を添加した。反応雰囲気を水素に切り替えた。１６時間撹拌した後、反応混合物をｃｅｌｉｔｅパッドに通して濾過した。濾液を真空中で除去して、（３Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－４－オキソ－３－（（（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（メトキシカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸を得た。ＨＲＭＳ：［Ｍ－Ｈ］－：５４８．４、Ｒｔ＝１．７９分（５分酸性法）。

【１４０６】

１－（２－（（（３Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－４－オキソ－３－（（（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（メトキシカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）ブタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１４０７】

【化４８３】




１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチルアミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（３０ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、１．０当量）および（３Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－４－オキソ－３－（（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（メトキシカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸（１２．５ｍｇ、０．２５０ｍＬ、０．０２３ｍｍｏｌ、１．４当量）を用いて一般手順７

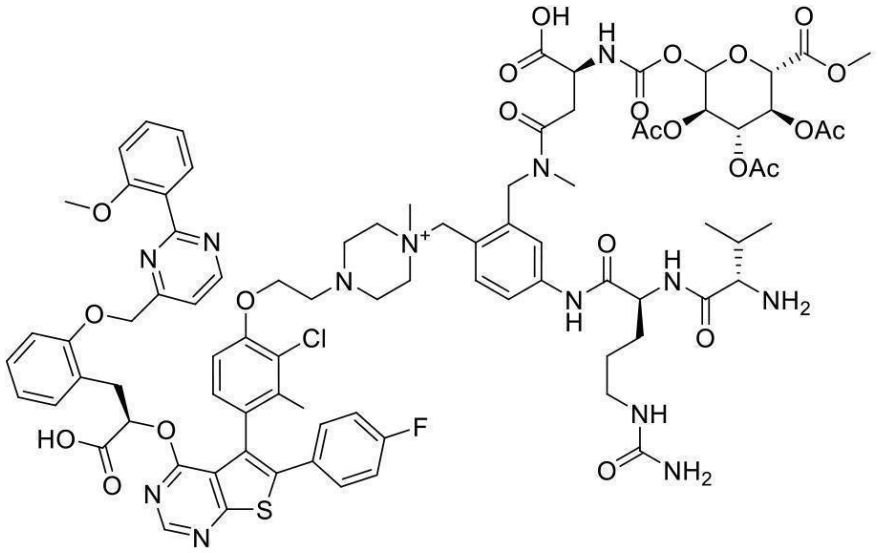
に従って、１－（２－（（（３Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－４－オキソ－３－（（（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（メトキシカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）ブタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２０３０．７９００；Ｒｔ＝３．１９分（５分酸性法）。

【１４０８】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（３Ｓ）－３－カルボキシ－Ｎ－メチル－３－（（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（メトキシカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１４０９】

【化４８４】



ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解した１－（２－（（（３Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－メチル－４－オキソ－３－（（（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（メトキシカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）ブタンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２５．８ｍｇ、１０．８６μｍｏｌ、１．０当量）に、ＴＦＡ（０．６７ｍＬ）を添加した。２時間撹拌した後、溶媒を真空中で除去して、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチ

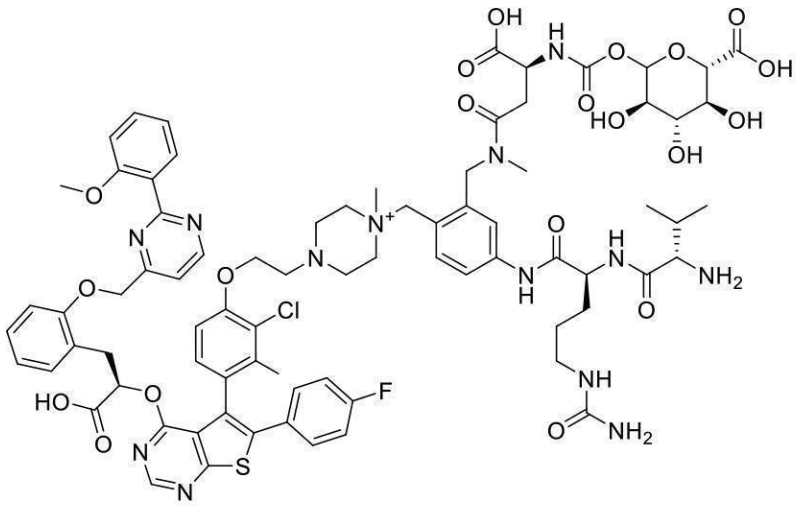
ルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（３Ｓ）－３－カルボキシ－Ｎ－メチル－３－（（（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（メトキシカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１７５４．６２００；Ｒｔ＝２．３１分（５分酸性法）。

【１４１０】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（３Ｓ）－３－カルボキシ－３－（（（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－６－カルボキシ－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ－メチルプロパンアミド）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１４１１】

【化４８５】



ＴＨＦ（１ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解した１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（３Ｓ）－３－カルボキシ－Ｎ－メチル－３－（（（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（メトキシカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２６ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、１．０当量）に、水酸化リチウム（５．２０ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ、１０当量）を添加した。２時間撹拌した後、溶媒を真空中で除去した。水（１ｍＬ）、ＴＦＡ（０．２ｍＬ）、ＭｅＣＮ（１ｍＬ）およびＤＭＳＯ（４ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～７０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（３Ｓ）－

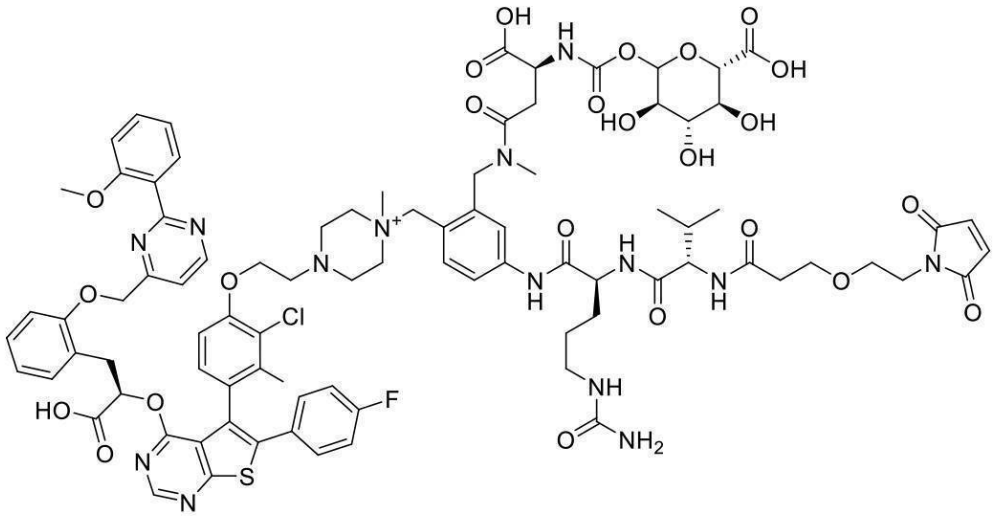
３－カルボキシ－３－（（（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－６－カルボキシ－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ－メチルプロパンアミド）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１６１４．５８００；Ｒｔ＝２．０４分（５分酸性法）。

【１４１２】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（３Ｓ）－３－カルボキシ－３－（（（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－６－カルボキシ－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ－メチルプロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ６９－Ｐ１）の合成

【１４１３】

【化４８６】



ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解した１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（３Ｓ）－３－カルボキシ－３－（（（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－６－カルボキシ－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ－メチルプロパンアミド）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（１０ｍｇ、５．１１μｍｏｌ、１．０当量）および２，５－ジオキソピロリジン－１－イル３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパノエート（４．７５ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、３．５当量）に、ＤＩＰＥＡ（７．１２μｌ、０．０４１ｍｍｏｌ、８当量）を添加した。１．５時間静置した後、ＤＭＳＯ（２ｍＬ）を添加し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～７０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精

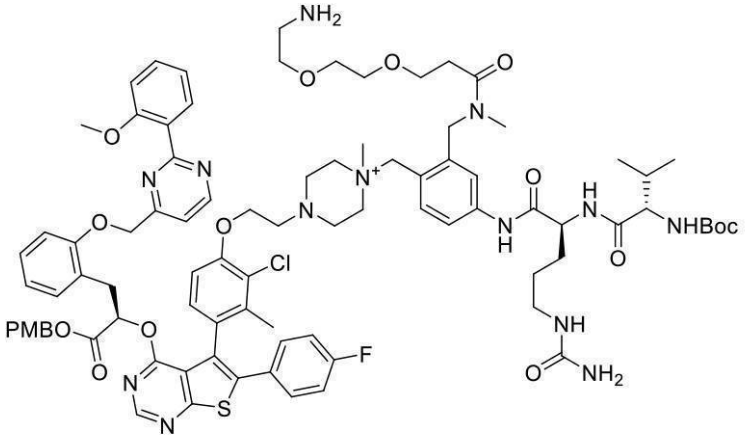
製した。凍結乾燥して、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（３Ｓ）－３－カルボキシ－３－（（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－６－カルボキシ－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ－メチルプロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１８０９．６３００；Ｒｔ＝２．３２分（５分酸性法）。

【１４１４】

１－（２－（（３－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）－Ｎ－メチルプロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１４１５】

【化４８７】




ＤＭＦ（１ｍＬ）中の１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチルアミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（４５ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）、１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－３－オキソ－２，７，１０－トリオキサ－４－アザトリデカン－１３－酸（１２ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、ＨＢＴＵ（１２ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（０．０２３ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３０分間撹拌した。$Me_2NH$（ＴＨＦ中２Ｍ、０．０６５ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。追加量の$Me_2NH$（ＴＨＦ中２Ｍ、０．１ｍＬ、０．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌し続け、ＤＭＳＯ（３ｍＬ）で希釈し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー（ＭｅＣＮ／$H_2O$、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍

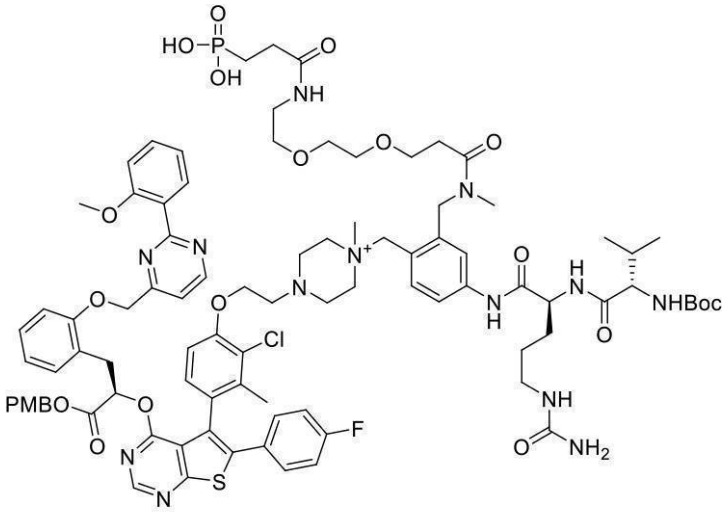
結乾燥して、１－（２－（（３－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）－Ｎ－メチルプロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１６５８．７２００、Ｒｔ＝２．５７分（５分酸性法）。

【１４１６】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２－メチル－３，１３－ジオキソ－１５－ホスホノ－６，９－ジオキサ－２，１２－ジアザペンタデシル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１４１７】

【化４８８】




ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の３－ホスホプロピオン酸（１１ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）、ＨＢＴＵ（２７ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（０．０６０ｍＬ、０．３４ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１０分間撹拌した。この混合物を、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の１－（２－（（３－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）－Ｎ－メチルプロパンアミド）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（４０ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０１０ｍＬ、０．０５７ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物を室温で２日間撹拌した。混合物をＤＭＳＯ（３ｍＬ）で希釈し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィー（ＭｅＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニ

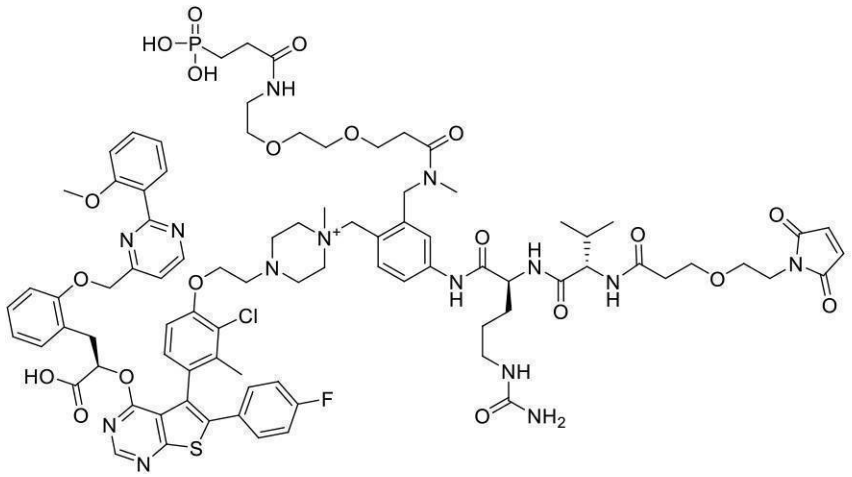
ル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２－メチル－３，１３－ジオキソ－１５－ホスホノ－６，９－ジオキサ－２，１２－ジアザペンタデシル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１７９４．７１００、Ｒｔ＝２．７８分（５分酸性法）。

【１４１８】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２－メチル－３，１３－ジオキソ－１５－ホスホノ－６，９－ジオキサ－２，１２－ジアザペンタデシル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ４１－Ｐ１）の合成

【１４１９】

【化４８９】



１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２－メチル－３，１３－ジオキソ－１５－ホスホノ－６，９－ジオキサ－２，１２－ジアザペンタデシル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを用いて一般手順３に従って（ＴＦＡ／$CH_2Cl_2$による第１のステップ後の生成物を、ＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー［ＭｅＣＮ／$H_2O$、０．１％$NH_4OH$修飾剤］により精製したことを除く）、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２－メチル－３，１３－ジオキソ－１５－ホスホノ－６，９－ジオキサ－２，１２－ジアザペンタ

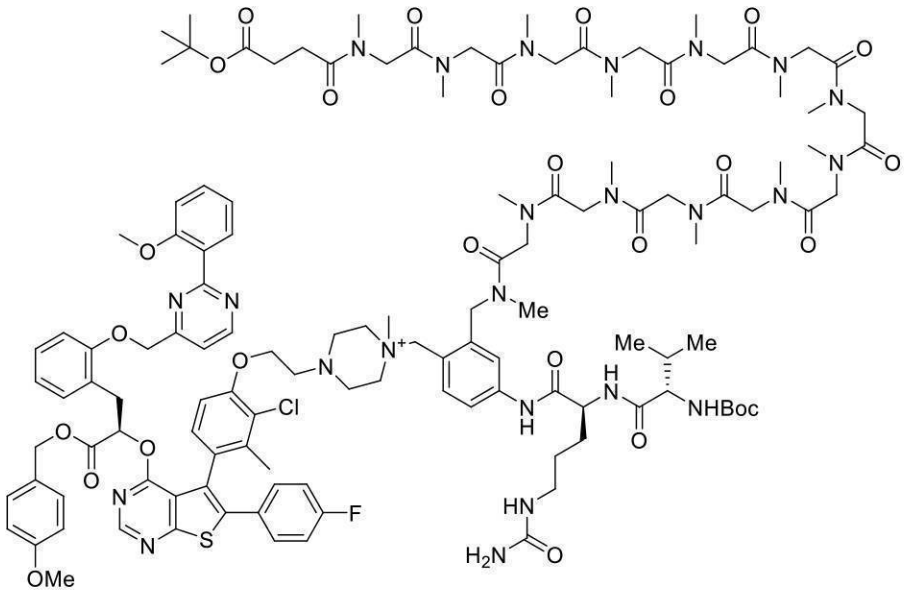
デシル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１７６９．４５００、Ｒｔ＝２．３３分（５分酸性法）。

【１４２０】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４４，４４－ペンタデカメチル－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２－テトラデカオキソ－４３－オキサ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８－トリデカアザペンタテトラコンチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１４２１】

【化４９０】



ＤＭＦ（０．２５ｍＬ）中の１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチルアミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（４３．６ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ、１．０当量）、３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，４２，４２－テトラデカメチル－４，７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８，３１，３４，３７，４０－トリデカオキソ－４１－オキサ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６－ドデカアザトリテトラコンタン酸（２５．９ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ、１．０当量）、およびＨＡＴＵ（１０．５ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ、１．１当量）の撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（２２μＬ、０．１２６ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加した。得られた溶液を周囲温度で１時間撹拌した。反応物を１ｍＬのＤＭＳＯで希釈し、ＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブト

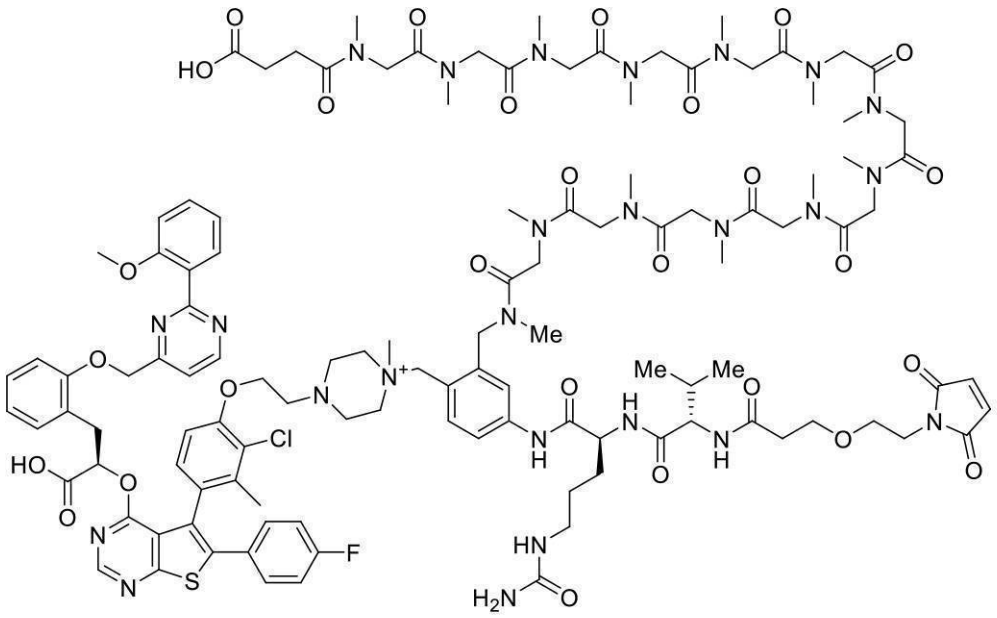
キシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４４，４４－ペンタデカメチル－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２－テトラデカオキソ－４３－オキサ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８－トリデカアザペンタテトラコンチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ　Ｍ＋　２５０８．１４９９　Ｒｔ＝２．７８分（５分酸性法）。

【１４２２】

１－（２－（４１－カルボキシ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８－トリデカメチル－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９－トリデカオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８－トリデカアザヘンテトラコンチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ３５－Ｐ１）の合成

【１４２３】

【化４９１】



１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４４，４４－ペンタデカメチル－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２－テトラデカオキソ－４３－オキサ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８－トリデカアザペンタテトラコンチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（

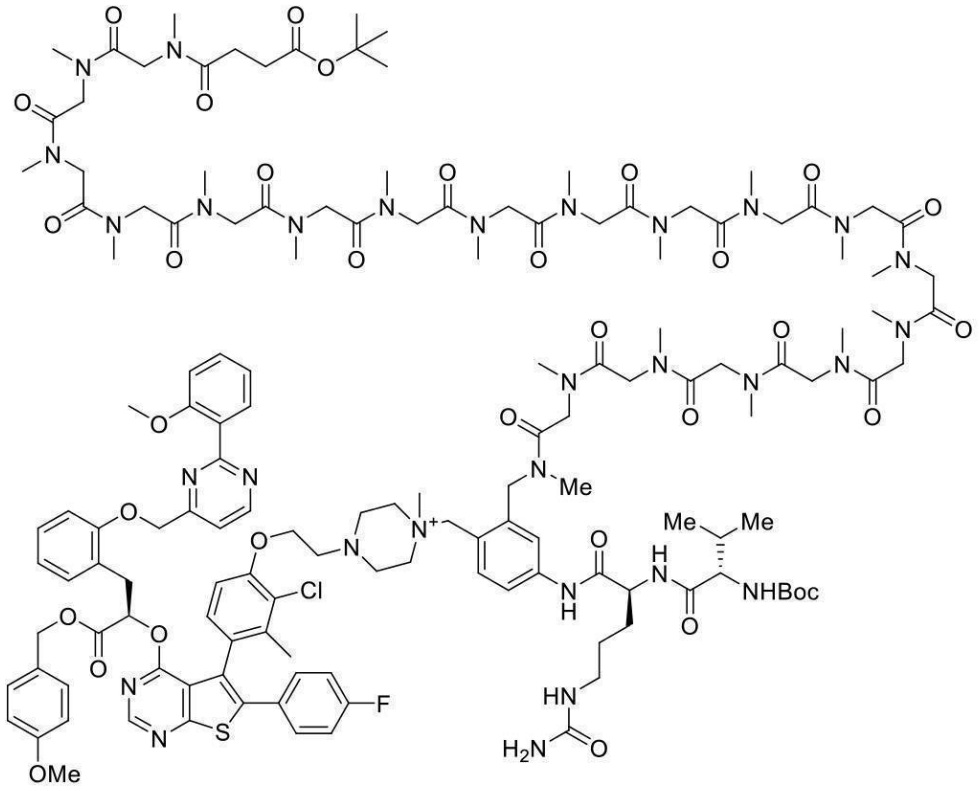
４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（５０．４ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順３に従って、１－（２－（４１－カルボキシ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８－トリデカメチル－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９－トリデカオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８－トリデカアザヘンテトラコンチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋　２４２７．０４００、ｒｔ＝２．３０分（５分酸性法）。

【１４２４】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，６２，６２－ヘンイコサメチル－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０－イコサオキソ－６１－オキサ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６－ノナデカアザトリヘキサコンチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１４２５】

【化４９２】



ＤＭＦ（０．２５ｍＬ）中の１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチルアミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（３１．９ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、１．０当量）、３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，６０，６０－イコサメチル－４，７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８，３１，３４，３７，４０，４３，４６，４９，５２，５５，５８－ノナデカオキソ－５９－オキサ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４－オクタデカアザヘンヘキサコンタン酸（２６．８ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、１．０当量）、およびＨＡＴＵ（７．７ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、１．１当量）の撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（１６μＬ、０．０９２ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加した。得られた溶液を周囲温度で１時間撹拌した。反応物を１ｍＬのＤＭＳＯで希釈し、ＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，６２，６２－ヘンイコサメチル－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０－イコサオキソ－６１－オキサ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６－ノナデカアザトリヘキサコンチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－

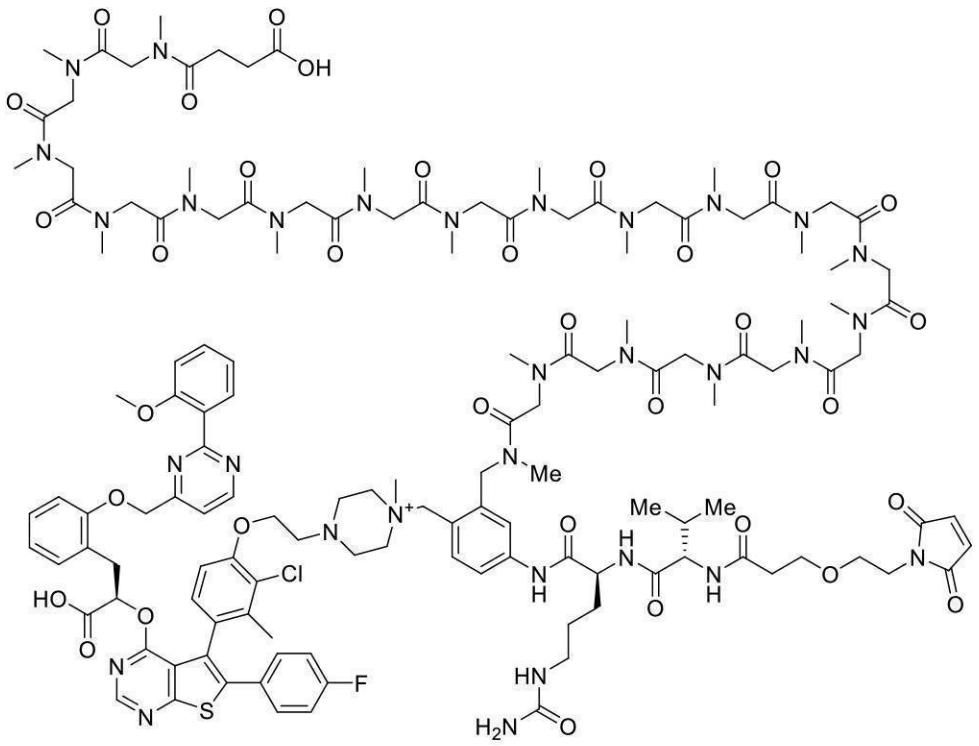
イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ　Ｍ＋　２９３４．３６０１　Ｒｔ＝２．７３分（５分酸性法）。

【１４２６】

１－（２－（５９－カルボキシ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６－ノナデカメチル－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７－ノナデカオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６－ノナデカアザノナペンタコンチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ３６－Ｐ１）の合成

【１４２７】

【化４９３】



１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，６２，６２－ヘンイコサメチル－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０－イコサオキソ－６１－オキサ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６－ノナデカアザトリヘキサコンチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－

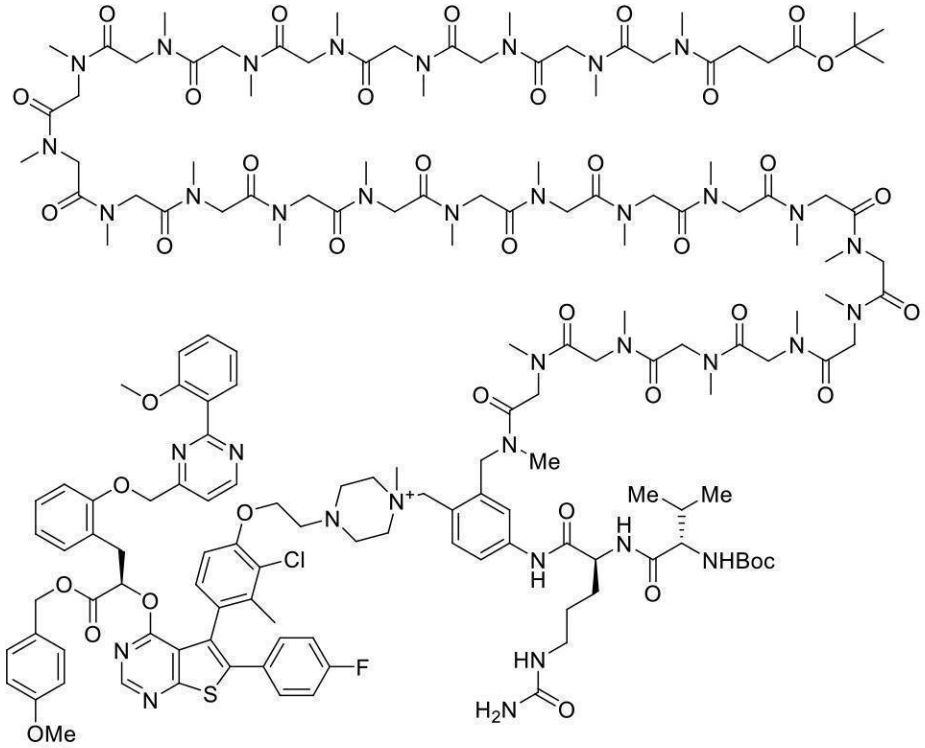
２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（４５．５ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順３に従って、１－（２－（５９－カルボキシ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６－ノナデカメチル－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７－ノナデカオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６－ノナデカアザノナペンタコンチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋　２８５３．２７６６、ｒｔ＝２．２０分（５分酸性法）。

【１４２８】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１，７４，８０，８０－ヘプタコサメチル－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９，７２，７５，７８－ヘキサコサオキソ－７９－オキサ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１，７４－ペンタコサアザヘンオクタコンチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１４２９】

【化４９４】



ＤＭＦ（０．２５ｍＬ）中の１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチルアミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２７．８ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、１．０当量）、３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９，７２，７８，７８－ヘキサコサメチル－４，７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８，３１，３４，３７，４０，４３，４６，４９，５２，５５，５８，６１，６４，６７，７０，７３，７６－ペンタコサオキソ－７７－オキサ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９，７２－テトラコサアザノナヘプタコンタン酸（３０．２ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、１．０当量）、およびＨＡＴＵ（６．７ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、１．１当量）の撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（１４μＬ、０．０８０ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加した。得られた溶液を周囲温度で１時間撹拌した。反応物を１ｍＬのＤＭＳＯで希釈し、ＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１，７４，８０，８０－ヘプタコサメチル－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９，７２，７５，７８－ヘキサコサオキソ－７９－オキサ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１，７４－ペンタコサアザヘンオクタコンチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４

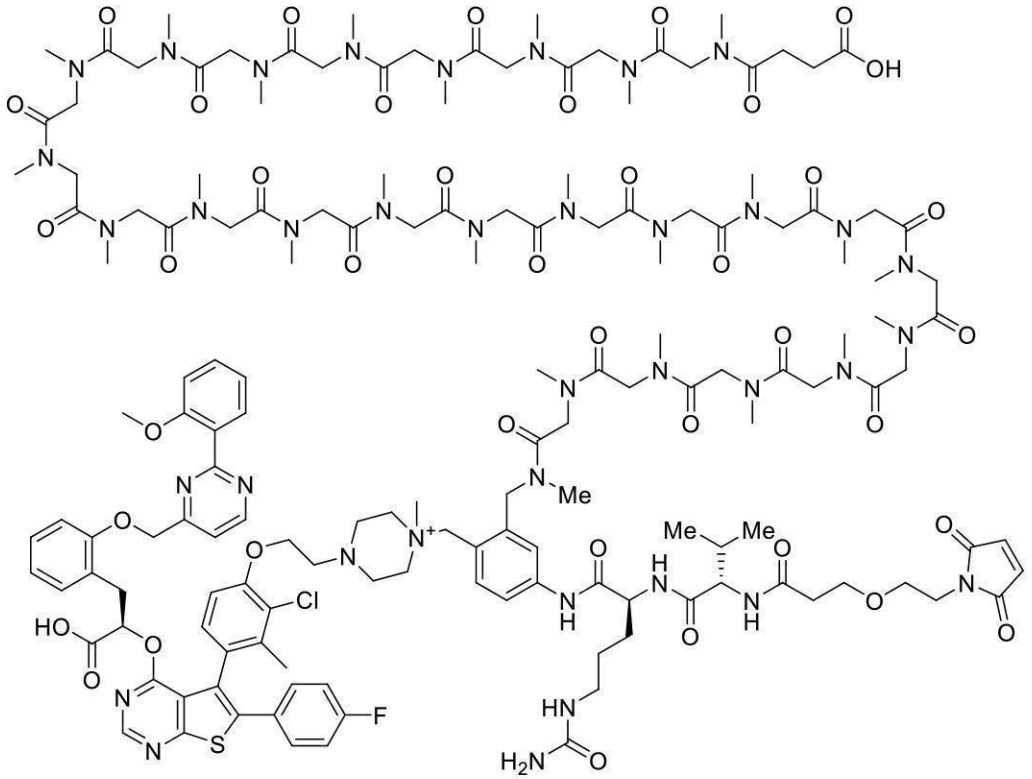
－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ　Ｍ＋　３３６０．５７９８　Ｒｔ＝２．６８分（５分酸性法）。

【１４３０】

１－（２－（７７－カルボキシ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１，７４－ペンタコサメチル－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９，７２，７５－ペンタコサオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１，７４－ペンタコサアザヘプタヘプタコンチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ３７－Ｐ１）の合成

【１４３１】

【化４９５】



１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１，７４，８０，８０－ヘプタコサメチル－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９，７２，７５，７８－ヘキサコサ

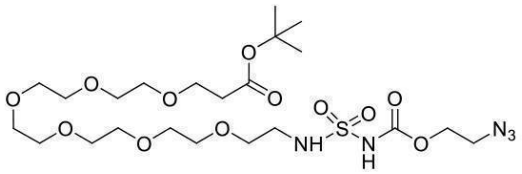
オキソ－７９－オキサ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１，７４－ペンタコサアザヘンオクタコンチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（４１．３ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順３に従って、１－（２－（７７－カルボキシ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１，７４－ペンタコサメチル－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９，７２，７５－ペンタコサオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１，７４－ペンタコサアザヘプタヘプタコンチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋　３２７９．４６７８、ｒｔ＝２．２１分（５分酸性法）。

【１４３２】

ｔｅｒｔ－ブチル１－（（Ｎ－（（２－アジドエトキシ）カルボニル）スルファモイル）アミノ）－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘンイコサン－２１－オエートの合成

【１４３３】

【化４９６】



$CH_2Cl_2$（１５ｍｌ）中の２－アジドエタン－１－オール（１０５ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）に、硫黄イソシアナチジン酸クロリド（０．１０５ｍｌ、１．２１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（０．３３６ｍｌ、２．４１ｍｍｏｌ）、および$CH_2Cl_2$（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘンイコサン－２１－オエート（５１８ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で１時間、室温で２時間撹拌し、次いで飽和ＮＨ４Ｃｌ、および１Ｎ　ＨＣｌ（２．４ｍＬ）でクエンチした。水性物を$CH_2Cl_2$（５×）で抽出した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、回転蒸発により濃縮して、透明油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー（$CH_2Cl_2$中０～１５％ＭｅＯＨ、ＥＬＳＤ検出）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル１－（（Ｎ－（（２－アジドエトキシ）カルボニル）スルファモイル）アミノ）－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘンイコサン－２１－オエートを透明油状物（４７４ｍｇ、０．７８８ｍｍｏｌ）として得た：ＬＣＭＳ：Ｍ＋ＮＨ４＋＝６１９．５、Ｒｔ＝０．９４分（酸性、２分）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.33 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 3.60 (td, J = 5.6, 5.0, 2.9 Hz, 4H), 3.55 - 3.45 (m, 22H), 3.1

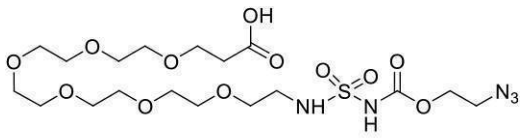
6 - 3.04 (m, 2H), 2.46 - 2.38 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

【１４３４】

１－（（Ｎ－（（２－アジドエトキシ）カルボニル）スルファモイル）アミノ）－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘンイコサン－２１－酸の合成

【１４３５】

【化４９７】



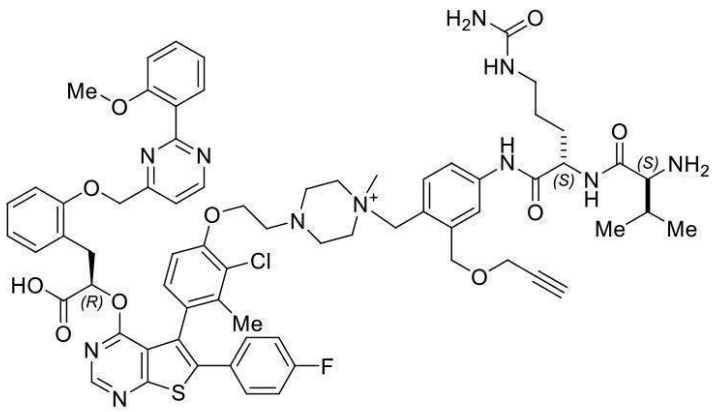
０℃の$CH_2Cl_2$（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１－（（Ｎ－（（２－アジドエトキシ）カルボニル）スルファモイル）アミノ）－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘンイコサン－２１－オエート（１４５ｍｇ、０．２４１ｍｍｏｌ）に、ＴＦＡ（１ｍＬ、１２．９８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１．４５時間撹拌し、次いで２５℃の水浴にて回転蒸発により濃縮し、高真空中で３０分間乾燥させた。残留物を無水トルエン（３×２ｍＬ）と共沸乾燥させ、真空中で終夜乾燥させて、１－（（Ｎ－（（２－アジドエトキシ）カルボニル）スルファモイル）アミノ）－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘンイコサン－２１－酸を透明油状物（１４７ｍｇ、理論収率に基づいて８９重量％）として得た：ＬＣＭＳ：Ｍ＋＝５４６．３、０．６５分（酸性、２分、ＥＬＳＤ）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.30 (s, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 4H), 3.54 - 3.45 (m, 22H), 3.07 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 2H).

【１４３６】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテートの合成

【１４３７】

【化４９８】



０℃の１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６

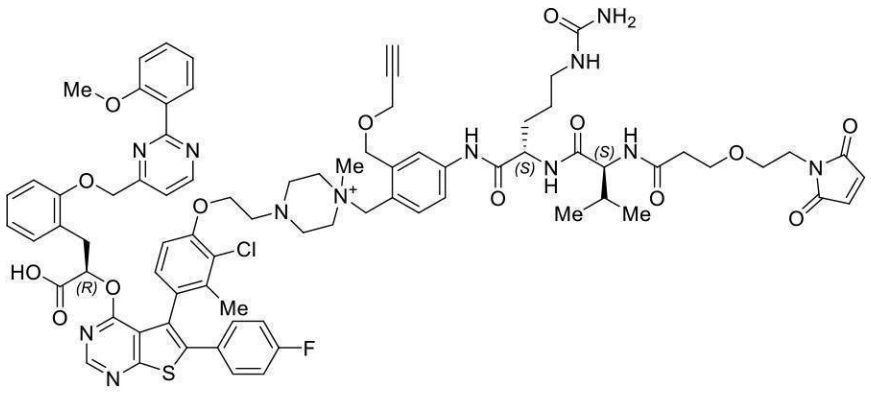
－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテート（３２１ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）に、ＣＨ２Ｃｌ２中２５％ＴＦＡ（１２．３ｍＬ、４０．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温に上昇させ、１時間撹拌し、次いで高真空下、室温の水浴にて濃縮した。粗製物をＤＭＳＯ（３ｍＬ）で希釈し、ＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１５０ｇ、１０～８０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテートを白色粉末（２２４ｍｇ、０．１５８ｍｍｏｌ）として得た：ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１３０４．５１００、Ｒｔ＝２．１５分（５分酸性）

【１４３８】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテートの合成

【１４３９】

【化４９９】



１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテート（１６４ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）およびＭａｌ－Ｐｅｇ１－ＮＨＳエステル（７２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ

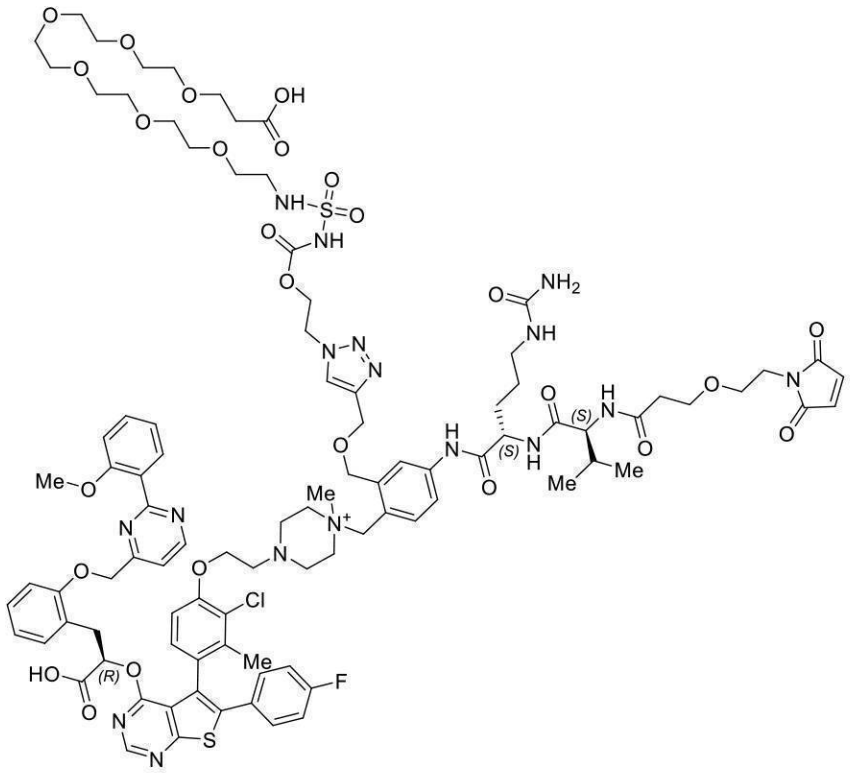
]ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテートを白色粉末（１７０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）として得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１４９９．５６９９、Ｒｔ＝２．４５分（５分酸性）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.16 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 8.9, 5.4 Hz, 2H), 7.18 - 7.05 (m, 5H), 6.99 - 6.91 (m, 4H), 6.65 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.43 (dd, J = 9.8, 3.5 Hz, 1H), 5.23 - 5.12 (m, 2H), 4.54 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 4.33 - 4.09 (m, 7H), 3.69 (s, 3H), 3.42 - 2.78 (m, 32H, DMSOと重複), 2.39 - 2.20 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.46 (dd, J = 93.8, 31.3 Hz, 3H), 0.76 (dd, J = 13.8, 6.7 Hz, 6H); 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6): -112.18 ppm

【１４４０】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（１－（２－（（（Ｎ－（２０－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサイコシル）スルファモイル）カルバモイル）オキシ）エチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテート（Ｌ５９－Ｐ１）の合成

【１４４１】

【化５００】



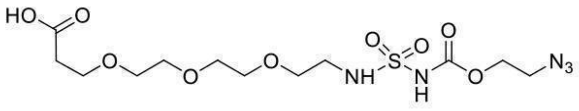
４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテート（３２ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）および１－（（Ｎ－（（２－アジドエトキシ）カルボニル）スルファモイル）アミノ）－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘンイコサン－２１－酸（２６．２ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）を用いて一般手順２に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（１－（２－（（（Ｎ－（２０－カルボキシ－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサイコシル）スルファモイル）カルバモイル）オキシ）エチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテートを白色粉末として得た：ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２０４４．７７００、Ｒｔ＝２．３６分（５分酸性）。

【１４４２】

３－（２－（２－（２－（（Ｎ－（（２－アジドエトキシ）カルボニル）スルファモイル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸の合成

【１４４３】

【化５０１】



ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１５ｍｌ）中の２－アジドエタン－１－オール（１０５ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）に、硫黄イソシアナチジン酸クロリド（０．１０５ｍｌ、１．２１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌した。０℃で、ＴＥＡ（０．３３６ｍｌ、２．４１ｍｍｏｌ）、およびＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパノエート（４０１ｍｇ、技術純度＞８０％、１．４４７ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で１時間、次いで室温で１時間撹拌した後、混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ、および１Ｎ　ＨＣｌ（２．４ｍＬ）でクエンチした。水性物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５×）で抽出した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、回転蒸発により濃縮して、透明油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中０～１５％ＭｅＯＨ、ＥＬＳＤ検出）による精製に続いて、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２－（２－（（Ｎ－（（２－アジドエトキシ）カルボニル）スルファモイル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパノエートを濃厚な透明油状物（３５６ｍｇ、０．９１０ｍｍｏｌ）として得た：ＬＣＭＳ：ＭＳ＋ＮＨ４＋＝４８７．４、Ｒｔ＝０．９０分（酸性、２分、ＥＬＳＤ）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.31 (s, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 3.58 (td, J = 5.6, 5.0, 3.7 Hz, 4H), 3.53 - 3.39 (m, 10H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

【１４４４】

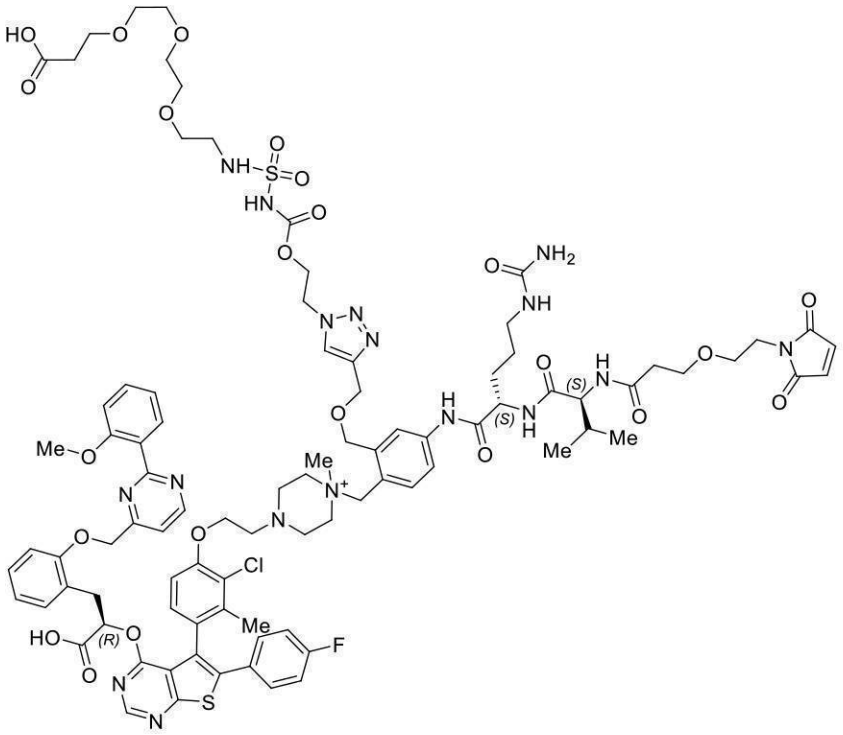
０℃のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２－（２－（（Ｎ－（（２－アジドエトキシ）カルボニル）スルファモイル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパノエート（１６２ｍｇ、０．３４５ｍｍｏｌ）に、ＴＦＡ（１ｍＬ、１３．０ｍｍｏｌ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、混合物を２５℃の水浴で回転蒸発により濃縮した。残留物を、無水トルエン（３×２ｍＬ）を用いる共沸蒸留により高真空中で３０分間、真空中で終夜乾燥させて、３－（２－（２－（２－（（Ｎ－（（２－アジドエトキシ）カルボニル）スルファモイル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸を濃厚な油状物（１３９ｍｇ、０．３３５ｍｍｏｌ）として得た：ＬＣＭＳ：ＭＳ＋ＮＨ４＋＝４３１．４、Ｒｔ＝０．６２分（酸性、２分、ＥＬＳＤ）：1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.32 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 2H), 3.67 - 3.54 (m, 8H), 3.49 - 3.42 (m, 4H), 3.07 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 4H).

【１４４５】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（１－（２－（（（Ｎ－（２－（２－（２－（２－カルボキシエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）スルファモイル）カルバモイル）オキシ）エチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテート（Ｌ６０－Ｐ１）の合成

【１４４６】

【化５０２】



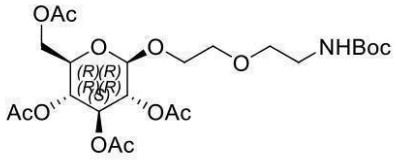
４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテート（１５ｍｇ、１０μｍｏｌ）および３－（２－（２－（２－（（Ｎ－（（２－アジドエトキシ）カルボニル）スルファモイル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸（１２ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）を用いて一般手順２に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（１－（２－（（（Ｎ－（２－（２－（２－（２－カルボキシエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）スルファモイル）カルバモイル）オキシ）エチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテートを白色粉末として得た：ＨＲＭＳ：ＭＳ＋＝１９１２．７０００、Ｒｔ＝２．３８分（５分酸性）。

【１４４７】

（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－６－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）エトキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテートの合成

【１４４８】

【化５０３】



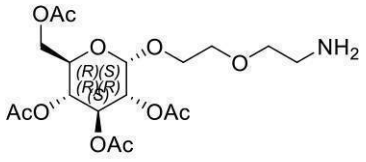
ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル）カルバメート（１５３５ｍｇ、７．４８ｍｍｏｌ）、Ａｇ２ＣＯ３（８２４８ｍｇ、１４．９６ｍｍｏｌ）および一片の結晶ヨウ素の混合物を、粉末化４Ａ分子篩（１４００ｍｇ）とともに１５分間撹拌した。混合物に、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（６．００ｍｌ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－６－ブロモテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（２０５０ｍｇ、４．９９ｍｍｏｌ）を添加し、また、添加前に１５分間、粉末化４Ａ分子篩（１４００ｍｇ）とともに撹拌した。得られた混合物をアルミニウム箔で覆い、室温で６０時間撹拌し、次いでｃｅｌｉｔｅに通して濾過し、ＥｔＯＡｃ洗浄した。濾液を濃縮して、透明油状物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中０～１０％ＭｅＯＨ、ＥＬＳＤ検出）により精製して、適切な画分の濃縮後に、濃厚な油状物（６４０ｍｇ）を、所望の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－６－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）エトキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテートおよび（２Ｓ，３ａＲ，５Ｒ，６Ｒ，７Ｓ，７ａＲ）－５－（アセトキシメチル）－２－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）エトキシ）－２－メチルテトラヒドロ－５Ｈ－［１，３］ジオキソロ［４，５－ｂ］ピラン－６，７－ジイルジアセテートの４７／５３％混合物として得た：ＬＣＭＳ：ＭＳ＋＝５３６．４、Ｒｔ＝０．９６分（２分、酸、ＥＬＳＤ）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.77 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.28 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.87 - 4.74 (m, 3H), 4.38 (ddd, J = 5.2, 3.1, 0.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 3H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.92 (dt, J = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 3.80 (dt, J = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 7H), 3.38 (td, J = 6.2, 1.5 Hz, 7H), 3.07 (dt, J = 6.1, 3.0 Hz, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.39 (s, 19H).

【１４４９】

（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－２－（アセトキシメチル）－６－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテートの合成

【１４５０】

【化５０４】



０℃のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１６ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－６－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）エトキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテートおよび（２Ｓ，３ａＲ，５Ｒ，６Ｒ，７Ｓ，７ａＲ）－５－（アセトキシメチル）－２－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）エトキシ）－２－メチルテトラヒドロ－５Ｈ－［１，３］ジオキソロ［４，５－ｂ］ピラン－６，７－ジイルジ

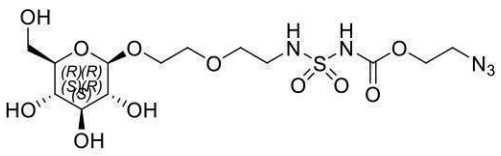
アセテートの４７／５３％混合物（６２２ｍｇ、１．１６１ｍｍｏｌ）に、ＴＦＡ（４．０ｍＬ、５２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温に上昇させ、１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を真空下で６０分間乾燥させて、薄黄色油状物を得た。粗生成物をＤＭＳＯ（４ｍＬ）で希釈し、ＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー（５～６０％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤、ＥＬＳＤ検出）により精製した。適切な画分を凍結乾燥して、ＴＦＡ塩としての（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－２－（アセトキシメチル）－６－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテートを白色粉末（１９５ｍｇ、０．３５５ｍｍｏｌ）として得た：ＬＣＭＳ：ＭＳ＋＝４３６．４、Ｒｔ＝０．５８分（酸性、２分）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.72 (s, 3H), 5.27 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 3H), 3.89 - 3.53 (m, 14H, DMSOと混合), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

【１４５１】

２－アジドエチル（Ｎ－（２－（２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）エチル）スルファモイル）カルバメートの合成

【１４５２】

【化５０５】




$CH_2Cl_2$（２．５ｍｌ）中の２－アジドエタン－１－オール（１６ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）に、硫黄イソシアナチジン酸クロリド（０．０１６ｍｌ、０．１８４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０℃で１時間撹拌し、次いでＴＥＡ（０．１２８ｍｌ、０．９１９ｍｍｏｌ）、および$CH_2Cl_2$（１．５ｍＬ）中のＴＦＡ塩としての（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－６－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（１１６ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で１時間、次いで室温で１時間撹拌した後、混合物を飽和$NH_4Cl$、および１Ｎ ＨＣｌ（０．９１９ｍＬ、０．９１９ｍｍｏｌ）でクエンチした。水性物を$CH_2Cl_2$（５×）で抽出した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、回転蒸発により濃縮して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－６－（２－（２－（（Ｎ－（（２－アジドエトキシ）カルボニル）スルファモイル）アミノ）エトキシ）エトキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテートを透明油状物（１２１ｍｇ）として得た：ＬＣＭＳ：ＭＳ＋＝６２８、Ｒｔ＝０．８５分（酸性、２分、ＥＬＳＤ）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.32 (s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 5.26 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.85 - 4.73 (m, 2H), 4.25 - 4.14 (m, 3H), 4.06 - 3.94 (m, 2H), 3.79 (ddd, J = 11.3, 5.3, 3.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.40 (m, 8H), 3.16 - 3.00 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

【１４５３】

上記の生成物をジオキサン（３ｍｌ）に溶解し、０℃に冷却した。$LiOH.H_2O$（水中０．５Ｍ、２．９４ｍｌ、１．４７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた透明溶液を室温で１時間撹拌し、次いで０℃にてＨＣｌ（５Ｎ、０．１４７ｍＬ、０．７３５ｍｍｏｌ）でクエンチした。混合物を２０℃の水浴にて回転蒸発により濃縮して、ジオキサンの大部分を除去した。残留溶液（約３ｍＬ）を分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ ５μｍ ３０×５０ｍｍカラム、水中２～１２％のアセトニトリル ０．１％ＦＡ含有、流速：７５ｍＬ／

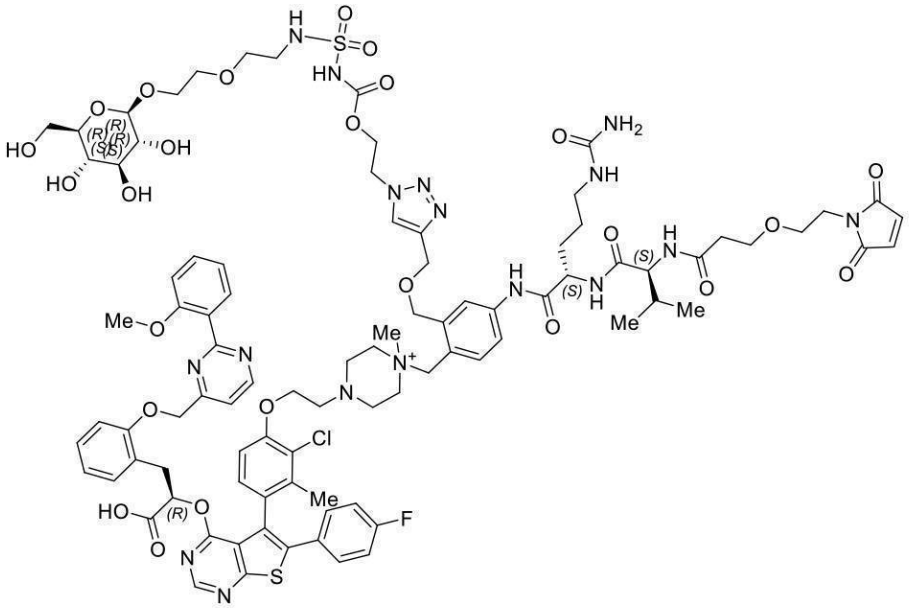
分、ＭＳ　４５９．３、４７６．３検出）により精製して、凍結乾燥により適切な画分の溶媒を除去した後に、２－アジドエチル（Ｎ－（２－（２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）エチル）スルファモイル）カルバメートを半固体（６４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）として得た：ＬＣＭＳ：Ｍ＋ＮＨ４＋＝４７７．３、ＭＳ－＝４５８（酸性、２分、ＥＬＳＤ）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.32 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.96 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 13.7, 4.8 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.67 (ddd, J = 12.0, 5.7, 2.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.39 (m, 8H), 3.19 - 2.90 (m, 6H).

【１４５４】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（１－（２－（（（Ｎ－（２－（２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）エチル）スルファモイル）カルバモイル）オキシ）エチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテート（Ｌ６３－Ｐ１）の合成

【１４５５】

【化５０６】



４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテート（３６ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）および２－アジドエチル（Ｎ－（２

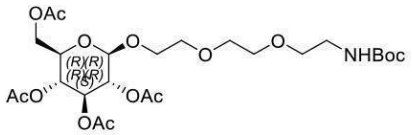
－（２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）エチル）スルファモイル）カルバメート（２２ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）を用いて一般手順２に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（１－（２－（（（Ｎ－（２－（２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）エチル）スルファモイル）カルバモイル）オキシ）エチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテートを白色粉末として得た：ＨＲＭＳ：ＭＳ＋＝１９５８．６８９９、Ｒｔ＝２．３１分（５分酸性）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.17 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (q, J = 4.3, 2.7 Hz, 3H), 7.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 3H), 7.23 (ddd, J = 8.5, 5.4, 2.6 Hz, 2H), 7.17 - 7.04 (m, 5H), 6.99 - 6.91 (m, 4H), 6.65 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.43 (dd, J = 9.8, 3.6 Hz, 1H), 5.23 - 5.11 (m, 2H), 4.59 (dd, J = 11.3, 7.4 Hz, 8H), 4.42 - 4.06 (m, 12H), 3.53 - 3.17 (m, 27H, DMSOと重複), 3.09 - 2.80 (m, 17H, DMSOと重複), 2.39 - 2.20 (m, 3H), 1.86 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.68 - 1.21 (m, 5H), 0.76 (dd, J = 13.8, 6.8 Hz, 6H); 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6): -112.18 ppm.

【１４５６】

（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－６－（（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－１３－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテートの合成

【１４５７】

【化５０７】




$CH_2Cl_2$（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート（１０４６ｍｇ、４．２０ｍｍｏｌ）、$Ag_2CO_3$（４６２７ｍｇ、８．３９ｍｍｏｌ）および一片の結晶ヨウ素の混合物を、粉末化４Ａ分子篩（７００ｍｇ）とともに１５分間撹拌した。混合物に、$CH_2Cl_2$（３．００ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－６－ブロモテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（１１５０ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ）を添加した（また、粉末化４Ａ分子篩（７００ｍｇ）とともに１５分間撹拌した）。得られた混合物をアルミニウム箔で覆い、室温で６０時間撹拌し、次いでｃｅｌｉｔｅに通して濾過し、ＥｔＯＡｃ洗浄した。濾液を濃縮して、透明油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン中２０～１００％ＥｔＯＡｃ、ＥＬＳＤ検出）により精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－６－（（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－１３－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテートおよび（２Ｓ，３ａＲ，５Ｒ，６Ｒ，７Ｓ，７ａＲ）－５－（アセトキシメチル）－２－（

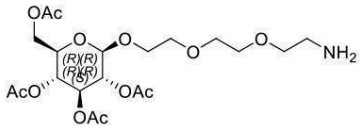
（２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザトリデカン－１３－イル）オキシ）－２－メチルテトラヒドロ－５Ｈ－［１，３］ジオキソロ［４，５－ｂ］ピラン－６，７－ジイルジアセテートの２８／７２％混合物を濃厚な透明油状物（３０７ｍｇ、０．５２９ｍｍｏｌ）として得た：ＬＣＭＳ：ＭＳ＋＝５８０．４、Ｒｔ＝０．９６分（酸、２分、ＥＬＳＤのみ）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.74 (s, 3H), 5.76 (s, 8H), 5.26 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 3.1 Hz, 3H), 4.90 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.84 - 4.72 (m, 5H), 4.37 (ddd, J = 5.2, 3.1, 0.9 Hz, 3H), 4.18 (dd, J = 12.2, 5.0 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 4.5 Hz, 5H), 4.08 - 3.94 (m, 4H), 3.91 (dt, J = 8.6, 4.1 Hz, 3H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 7H), 3.42 - 3.31 (m, 14H), 3.06 (q, J = 5.9 Hz, 8H), 2.07 (s, 7H), 2.05 (s, 7H), 2.02 (s, 10H), 1.99 (d, J = 1.0 Hz, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.63 (s, 7H), 1.38 (s, 36H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 4H).

【１４５８】

（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－６－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エトキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテートの合成

【１４５９】

【化５０８】



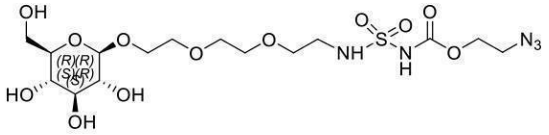

０℃のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（８ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－６－（（２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザトリデカン－１３－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテートおよび（２Ｓ，３ａＲ，５Ｒ，６Ｒ，７Ｓ，７ａＲ）－５－（アセトキシメチル）－２－（（２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザトリデカン－１３－イル）オキシ）－２－メチルテトラヒドロ－５Ｈ－［１，３］ジオキソロ［４，５－ｂ］ピラン－６，７－ジイルジアセテートの混合物（３２３ｍｇ、０．５５７ｍｍｏｌ）に、ＴＦＡ（１．９ｍＬ、２５ｍｍｏｌ）を添加した。室温で４５分間撹拌した後、混合物を濃縮し、残留物を真空下で６０分間乾燥させて、薄黄色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中０～２０％ＭｅＯＨ、ＭｅＯＨ中０．２％ＮＨ$_4$ＯＨ修飾剤含有、ＥＬＳＤ検出）により精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－６－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エトキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテートを透明油状物（８２ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ）として得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ＋＝４８０．４、Ｒｔ＝０．６１分（酸性、２分、ＥＬＳＤ）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.76 (s, 2H), 5.28 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 12.2, 5.0 Hz, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.67 - 3.53 (m, 11H, DMSOと重複), 3.00 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

【１４６０】

２－アジドエチル（Ｎ－（２－（２－（２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）スルファモイル）カルバメートの合成

【１４６１】

【化５０９】



ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２ｍＬ）中の２－アジドエタン－１－オール（１２．５ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）に、硫黄イソシアナチジン酸クロリド（０．０１２ｍｌ、０．１４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０℃で４５分間撹拌し、次いでＴＥＡ（０．０４０ｍｌ、０．２９ｍｍｏｌ）、およびＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－６－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エトキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（７７ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で１時間、次いで室温で１時間撹拌した後、混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ、および１Ｎ　ＨＣｌ（０．２９ｍＬ）でクエンチした。水性物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５×）で抽出した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、回転蒸発により濃縮して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－６－（２－（２－（２－（（Ｎ－（（２－アジドエトキシ）カルボニル）スルファモイル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテートを透明油状物（７５ｍｇ）として得た：ＬＣＭＳ：０．９７分、ＭＳ＋＝６７２．４、９６、Ｒｔ－０．８７分（酸性、２分、ＥＬＳＤ）。

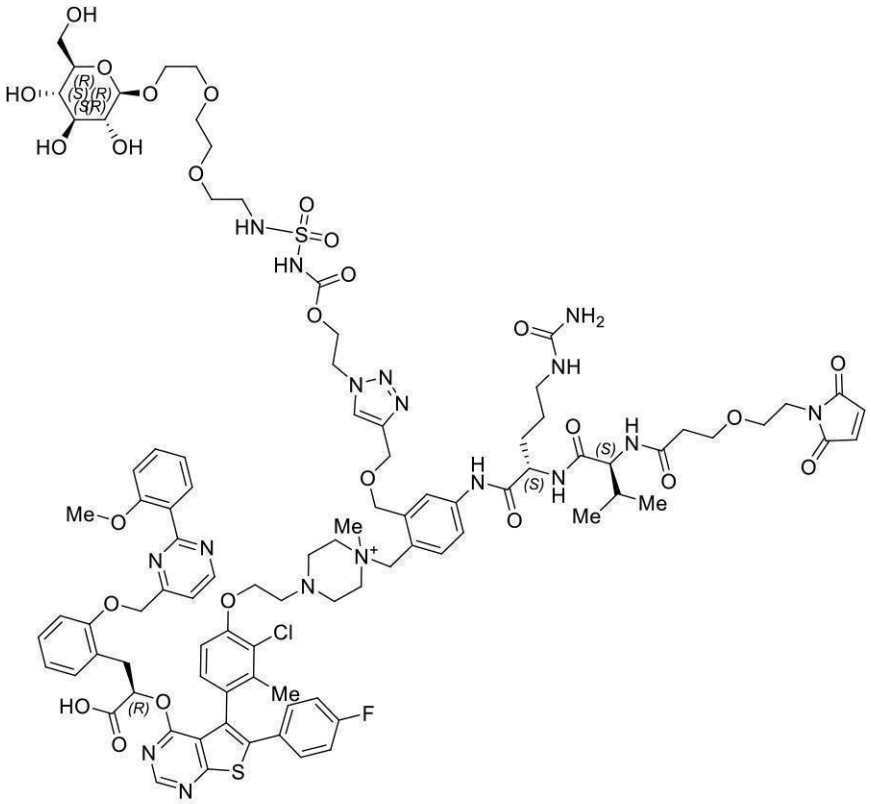
０℃のジオキサン（４ｍＬ）中の上記の生成物に、ＬｉＯＨ．Ｈ２Ｏ（水中０．５Ｍ、３．４５ｍｌ、１．７２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた透明溶液を室温で１時間撹拌し、次いで２０℃の水浴で回転蒸発により濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ　５μｍ　３０×５０ｍｍカラム、水中２～１２％のアセトニトリル　０．１％ＦＡ含有、流速：７５ｍＬ／分、ＭＳ　５０３．５、５２０．３検出）により精製して、凍結乾燥後、２－アジドエチル（Ｎ－（２－（２－（２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）スルファモイル）カルバメートを透明な薄い膜（２２ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）として得た：ＬＣＭＳ：ＭＳ＋＝５０４．３、Ｒｔ＝０．５２分（酸性、２分、ＥＬＳＤ）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.31 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.96 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 12.5, 4.8 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.67 (dd, J = 11.2, 5.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.40 (m, 12H), 3.17 - 2.90 (m, 6H).

【１４６２】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（１－（２－（（（Ｎ－（２－（２－（２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）スルファモイル）カルバモイル）オキシ）エチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテート（Ｌ６２－Ｐ１）の合成

【１４６３】

【化５１０】

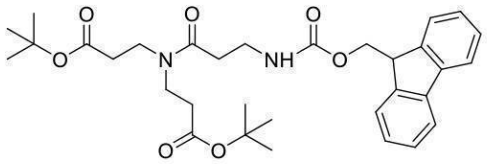


４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテート（３２ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）および２－アジドエチル（Ｎ－（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）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２＝イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）スルファモイル）カルバメート（２１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を用いて一般手順２に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（１－（２－（（（Ｎ－（２－（２－（２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）スルファモイル）カルバモイル）オキシ）エチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテートを白色粉末として得た：ＨＲＭＳ：ＭＳ＋＝２００２．７１００、Ｒｔ＝２．３７分（５分酸性）。

【１４６４】

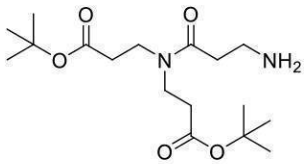
ジ－ｔｅｒｔ－ブチル３，３’－（（３－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロパノイル）アザンジイル）ジプロピオネートの合成

【１４６５】
【化５１１】



ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３ｍＬ）中のジ－ｔｅｒｔ－ブチル３，３’－アザンジイルジプロピオネート（４０３ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、３－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸（５０５ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．３０９ｍＬ、１．７７ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎ－（ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチル－カルボジイミド塩酸塩．ＨＣｌ（３６７ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌでクエンチし、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３×）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン中０～５０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル３，３’－（（３－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロパノイル）アザンジイル）ジプロピオネートを白色泡状物（２９０ｍｇ、０．５１１ｍｍｏｌ）として得た：ＬＣＭＳ：ＭＳ＋＝５６７．５、Ｒｔ＝１．３２分（酸、２分）；ＰＭＲ：1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.22 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.56 - 3.03 (m, 8H), 2.50 - 2.38 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.40 (s, 9H).

【１４６６】
ジ－ｔｅｒｔ－ブチル３，３’－（（３－アミノプロパノイル）アザンジイル）ジプロピオネート、１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミンの合成
【１４６７】
【化５１２】



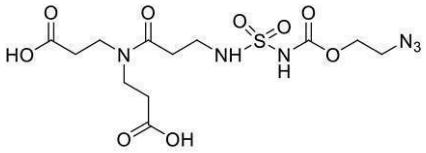
ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３ｍＬ）中のジ－ｔｅｒｔ－ブチル３，３’－（（３－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロパノイル）アザンジイル）ジプロピオネート（２８８ｍｇ、０．５０８ｍｍｏｌ）に、ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｎ、１ｍＬ、２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。さらにジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｎ、１ｍＬ、２ｍｍｏｌ）を添加した。さらに４時間撹拌した後、混合物を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中０～２５％ＭｅＯＨ、３７分、０．２％ＮＨ$_4$ＯＨ修飾剤がＭｅＯＨ中にあった、ＥＬＳＤ検出）により精製して、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル３，３’－（（３－アミノプロパノイル）アザンジイル）ジプロピオネート、１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミンを薄褐色油状物（６２ｍｇ、０．４７２ｍｍｏｌ）として得た：ＬＣＭＳ：ＭＳ＋＝３４５．４、Ｒｔ＝０．７６分（酸性、２分、ＥＬＳＤ）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.05 (s, 2H), 3.51 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.79 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.55 - 2.45 (m,17H, DMSOと重複), 2.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.40 (s, 9H).

【１４６８】

３，３’－（（３－（（Ｎ－（（２－アジドエトキシ）カルボニル）スルファモイル）アミノ）プロパノイル）アザンジイル）ジプロピオン酸の合成

【１４６９】

【化５１３】



ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２．５ｍｌ）中の２－アジドエタン－１－オール（１６ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）に、硫黄イソシアナチジン酸クロリド（０．０１６ｍｌ、０．１８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いでＴＥＡ（０．０５１ｍｌ、０．３７ｍｍｏｌ）、およびＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１ｍＬ）中のジ－ｔｅｒｔ－ブチル３，３’－（（３－アミノプロパノイル）アザンジイル）ジプロピオネート（７３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で１時間、次いで室温で１時間撹拌した後、混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ、および１Ｎ　ＨＣｌ（０．３７ｍＬ）でクエンチした。水性物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５×）で抽出した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、回転蒸発により濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中０～１０％ＭｅＯＨ、ＥＬＳＤおよびＵＶ２１４検出）により精製して、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル３，３’－（（３－（（Ｎ－（（２－アジドエトキシ）カルボニル）スルファモイル）アミノ）プロパノイル）アザンジイル）ジプロピオネートを濃厚な透明油状物（７０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）として得た：ＬＣＭＳ　ＭＳ＋＝５３７．４、Ｒｔ＝１．０８分（酸性、２分、ＥＬＳＤ）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.39 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 4H), 2.43 (dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.42 (s, 9H).

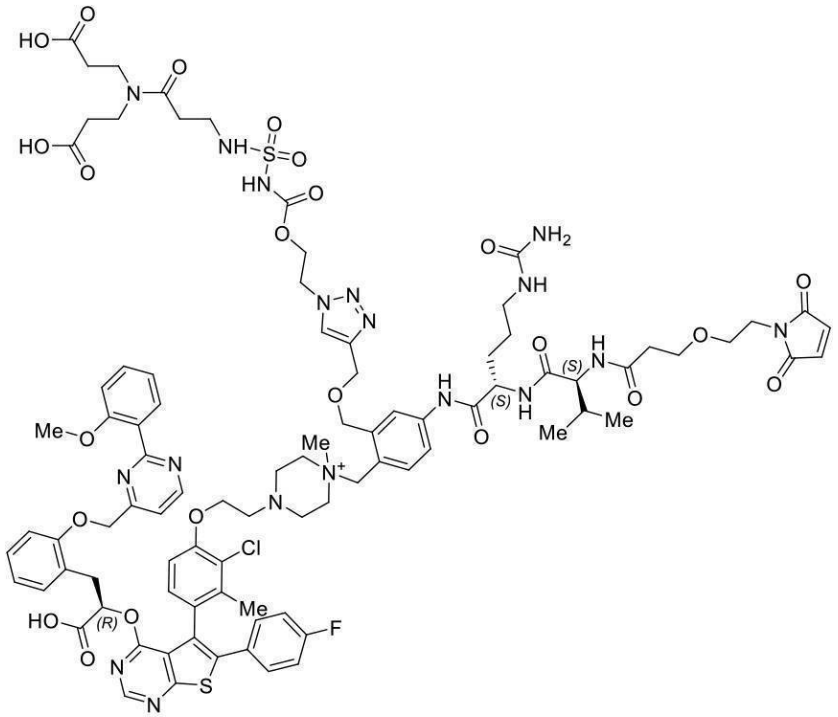
０℃のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２ｍｌ）中の上記の生成物に、ＴＦＡ（２ｍｌ）を添加した。室温で１．５時間撹拌した後、混合物を２５℃の水浴にて回転蒸発により濃縮した。残留物を高真空中で３０分間乾燥させ、次いで無水トルエン（３×３ｍＬ）を用いる共沸蒸留により乾燥させ、高真空中で終夜さらに乾燥させて、３，３’－（（３－（（Ｎ－（（２－アジドエトキシ）カルボニル）スルファモイル）アミノ）プロパノイル）アザンジイル）ジプロピオン酸を白色固体（７２ｍｇ、理論収率に基づいて７７重量％。これを次のステップで直接使用した）として得た：ＬＣＭＳ　ＭＳ＋＝４２５．３、Ｒｔ＝０．５２分（酸性、２分、ＥＬＳＤ）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.28 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 7.58 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 3.50 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.12 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (dd, J = 15.1, 7.4 Hz, 4H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.08 (s, 1H).

【１４７０】

１－（２－（（（１－（２－（（（Ｎ－（３－（ビス（２－カルボキシエチル）アミノ）－３－オキソプロピル）スルファモイル）カルバモイル）オキシ）エチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテート（Ｌ６１－Ｐ１）の合成

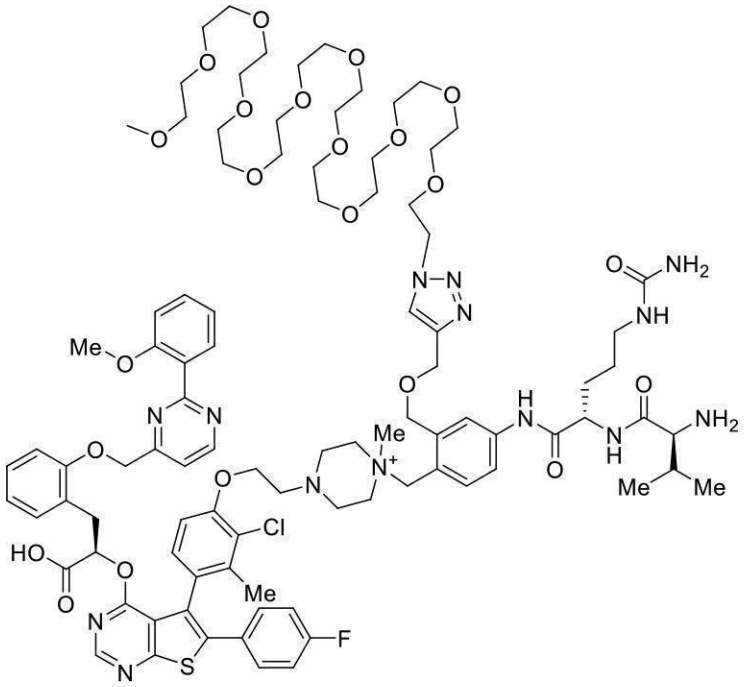
【１４７１】

【化５１４】



４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテート（２０ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）および３，３’－（（３－（（Ｎ－（（２－アジドエトキシ）カルボニル）スルファモイル）アミノ）プロパノイル）アザンジイル）ジプロピオン酸（１５ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）を用いて一般手順２に従って、１－（２－（（（１－（２－（（（Ｎ－（３－（ビス（２－カルボキシエチル）アミノ）－３－オキソプロピル）スルファモイル）カルバモイル）オキシ）エチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムトリフルオロアセテートを白色粉末として得た：ＨＲＭＳ：ＭＳ＋＝１９２３．６５００　Ｒｔ＝２．３４分（５分酸性）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.21 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.08 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 7.77 - 7.50 (m, 5H), 7.47 - 7.20 (m, 6H), 7.18 - 7.04 (m, 5H), 6.99 - 6.90 (m, 4H), 6.65 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.43 (dd, J = 9.8, 3.5 Hz, 1H), 5.24 - 5.11 (m, 3H), 4.65 - 4.51 (m, 9H), 4.45 - 3.81 (m, 52H, DMSOと重複), 3.68 (s, 3H), 3.54 - 2.77 (m, 31H), 2.39 - 2.20 (m, 5H), 1.86 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.69 - 1.00 (m, 6H), 0.76 (dd, J = 13.9, 6.8 Hz, 6H); 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6): -112.16 ppm.

【１４７２】
１－（２－（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５－ドデカオキサヘプタトリアコンタン－３７－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成
【１４７３】
【化５１５】

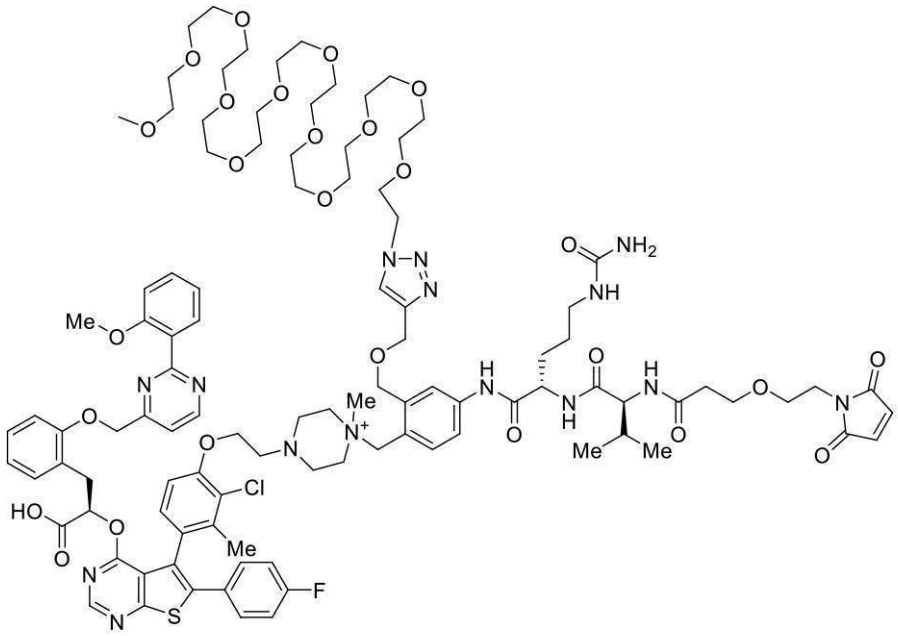


１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（８７．５ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ、１．０当量）およびｍＰＥＧ１２－アジド（７３．３ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ、２当量）を用いて一般手順２に従って、１－（２－（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５－ドデカオキサヘプタトリアコンタン－３７－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１８８９．８５４４、Ｒｔ＝２．１９分（５分酸性法）。
【１４７４】
１－（２－（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５－ドデカオキサヘプタトリアコンタン－３７－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリア

ゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ１０４－Ｐ１）の合成

【１４７５】

【化５１６】



１－（２－（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５－ドデカオキサヘプタトリアコンタン－３７－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２２ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順３に従って、１－（２－（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５－ドデカオキサヘプタトリアコンタン－３７－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２０８４．９０９９、Ｒｔ＝２．４５分（５分酸性法）。

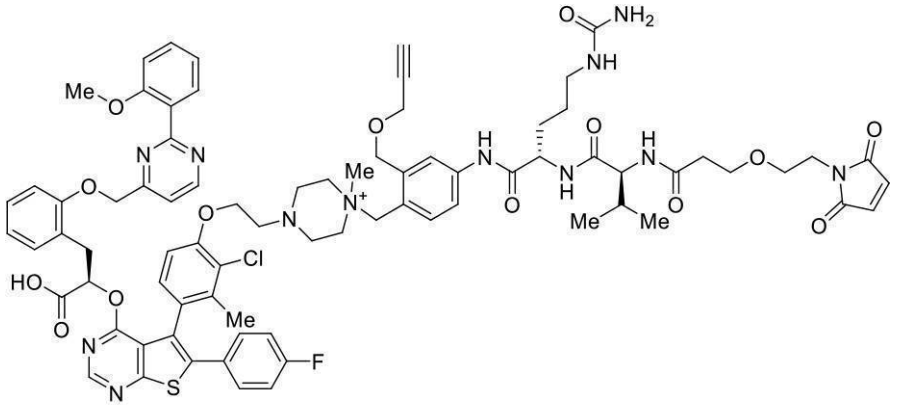
【１４７６】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－

ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１４７７】

【化５１７】



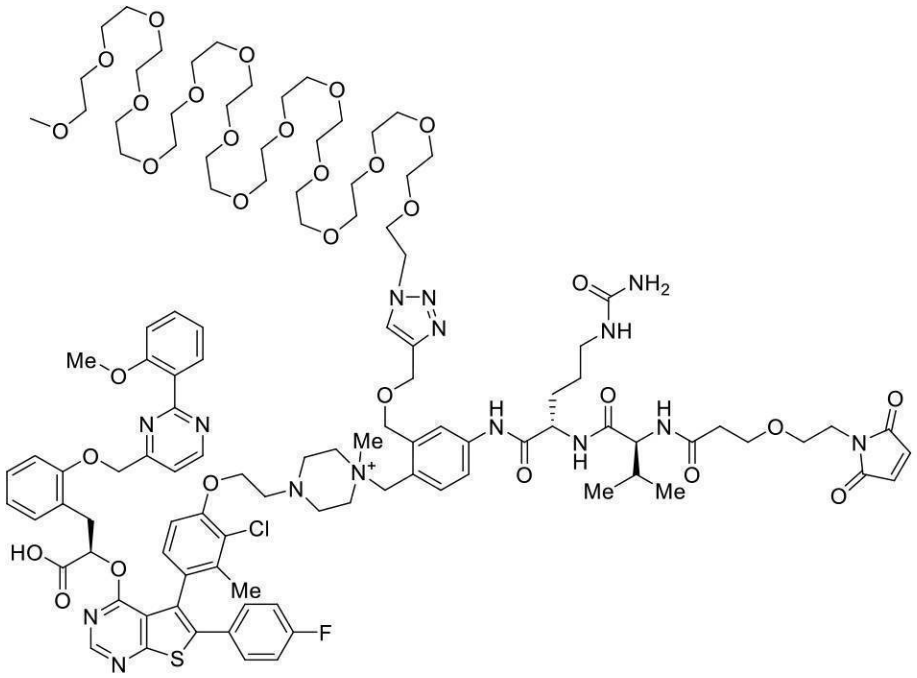
１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（１５５ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１４９９．５６９９、Ｒｔ＝２．３９分（５分酸性法）。

【１４７８】

１－（２－（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７－ヘキサデカオキサノナテトラコンタン－４９－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ３４－Ｐ１）の合成

【１４７９】

【化５１８】



４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（５０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ、１．０当量）およびｍ－ＰＥＧ１６－アジド（Ｂｒｏａｄｐｈａｒｍ　ＢＰ－２３５５８から）（５０．８ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ、２当量）を用いて一般手順２に従って、１－（２－（（（１－（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７－ヘキサデカオキサノナテトラコンタン－４９－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２２６１．０１９６、Ｒｔ＝２．２８分（５分酸性法）。

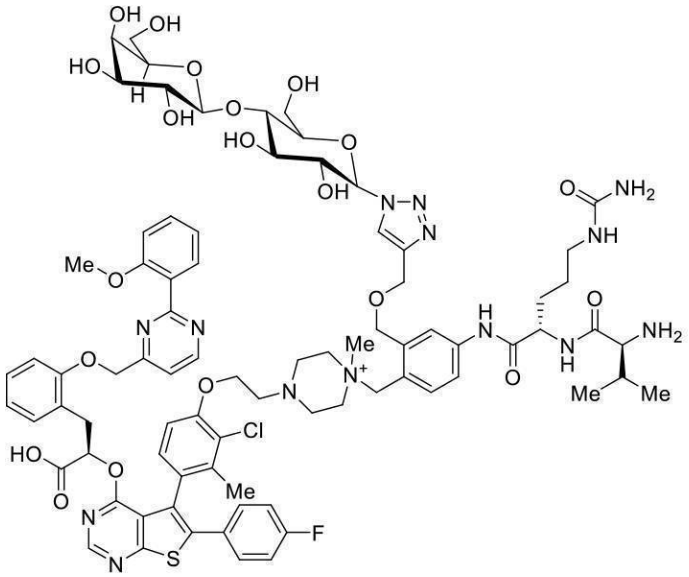
【１４８０】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－

ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１４８１】

【化５１９】



１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（８７．５ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ、１．０当量）および１－アジド－１－デオキシ－ベータ－Ｄ－ラクトピラノシド（２２．９９ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順２に従って、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１６７１．６４００、Ｒｔ＝１．９５分（５分酸性法）。

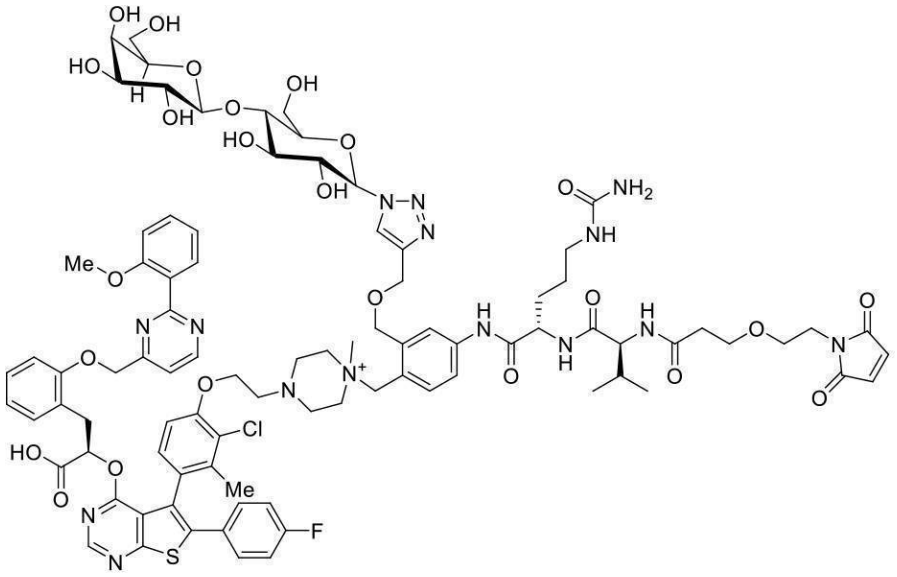
【１４８２】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキ

シ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ４６－Ｐ１）の合成

【１４８３】

【化５２０】



１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（３５ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１８６６．６８９９、Ｒｔ＝２．２８分（５分酸性法）。

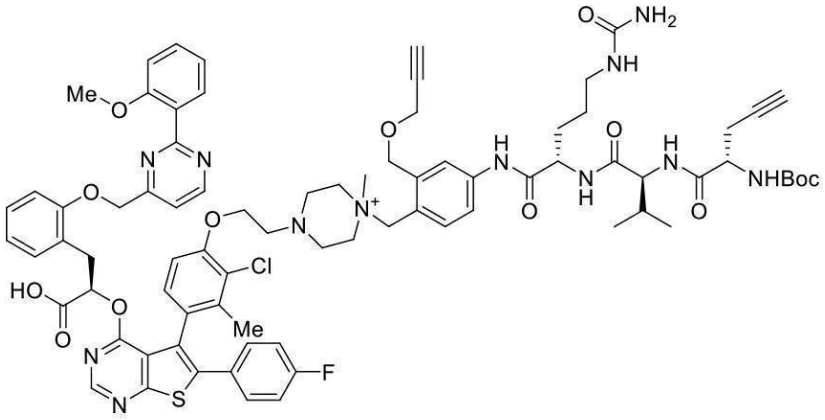
【１４８４】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ）－９－イソプロピル－２，２－ジメチル－４，７，１０－トリオキソ－６－（プロパ－２－イン－１－イル）－１２－（３－ウレイドプロピル）－３－オキサ－５，８，１１－トリアザトリデカン－１３－ア

ミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１４８５】

【化５２１】



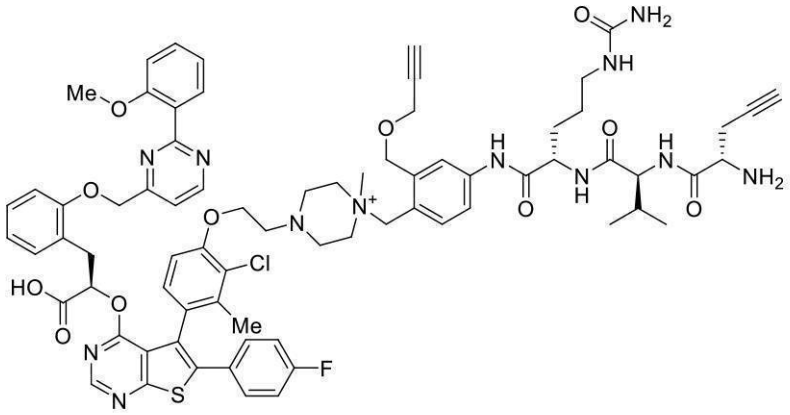
ＤＭＦ（０．５ｍｌ）中のＢｏｃ－プロパルギル－Ｇｌｙ－ＯＨ（４０ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ、１当量）およびＨＡＴＵ（７１．３ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（６５．５μｌ、０．３７５ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、ＤＭＦ（１ｍｌ）中の１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（２４５ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、反応混合物中に添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。粗混合物をＣ１８カラム（１００カートリッジ、ＭｅＣＮ／水　０．１％ギ酸含有、１５ＣＶにわたって０～１００％）で分離して、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ）－９－イソプロピル－２，２－ジメチル－４，７，１０－トリオキソ－６－（プロパ－２－イン－１－イル）－１２－（３－ウレイドプロピル）－３－オキサ－５，８，１１－トリアザトリデカン－１３－アミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１４９９．６０００、Ｒｔ＝２．９１分（５分酸性法）。

【１４８６】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノペンタ－４－インアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１４８７】

【化５２２】



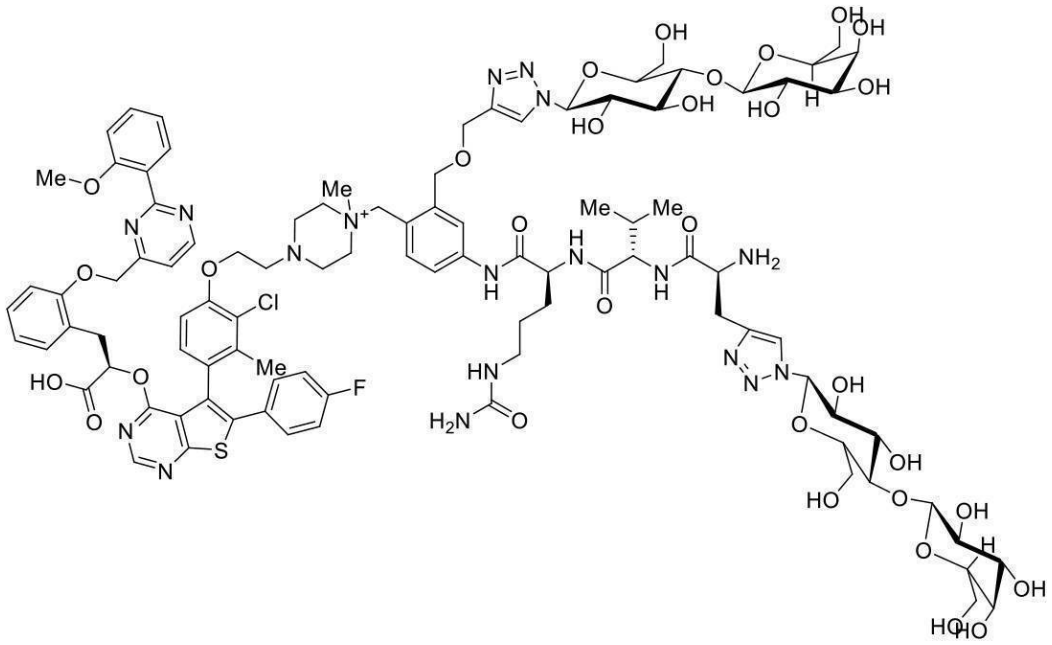
０℃の氷水浴で、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（４－（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ）－９－イソプロピル－２，２－ジメチル－４，７，１０－トリオキソ－６－（プロパ－２－イン－１－イル）－１２－（３－ウレイドプロピル）－３－オキサ－５，８，１１－トリアザトリデカン－１３－アミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（５６ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）に、ＴＦＡ（ＤＣＭ中２５％）２ｍＬを添加し、次いで、反応混合物を室温に上昇させ、１時間撹拌した。粗混合物を高真空下で濃縮した。次いで、混合物をＭｅＯＨに溶解し、Ｃ－１８カラム（５０ｇカートリッジ、ＭｅＣＮ／水　０．１％ギ酸含有　１６ＣＶにわたって０～１００％）により精製して、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノペンタ－４－インアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝１３９９．５４００、Ｒｔ＝２．１７分（５分酸性法）。

【１４８８】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－（１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４－ジヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムの合成

【１４８９】

【化５２３】



１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノペンタ－４－インアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（４４ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、１．０当量）および１－アジド－１－デオキシ－ベータ－Ｄ－ラクトピラノシド（６９．２ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ、６当量）を用いて一般手順２に従って、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－（１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４－ジヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２１３３．７８００、Ｒｔ＝１．９５分（５分酸性法）。

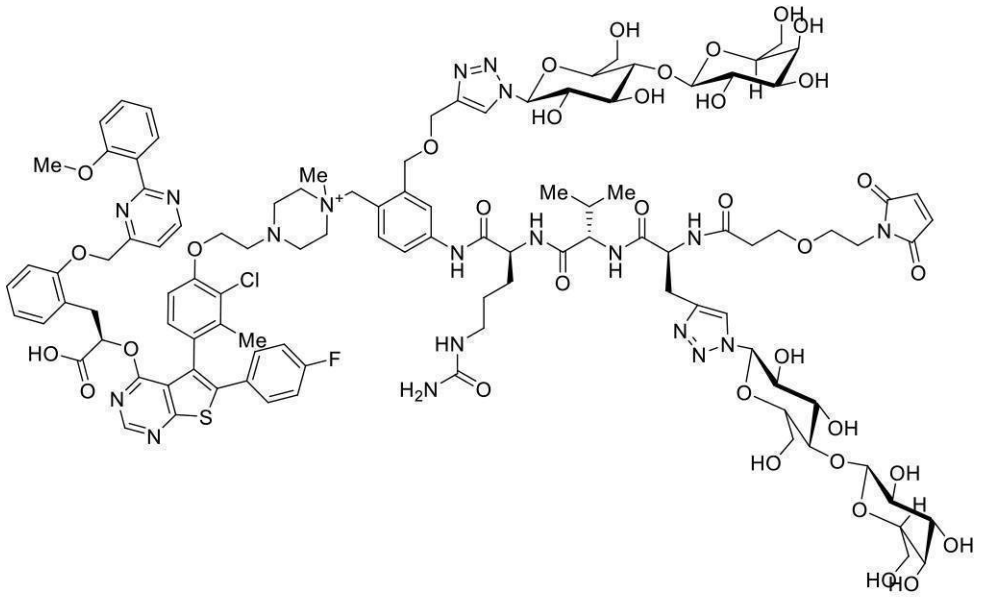
【１４９０】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４－ジヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピ

ラン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ）－８－（（１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）－１５－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－５－イソプロピル－４，７，１０－トリオキソ－２－（３－ウレイドプロピル）－１３－オキサ－３，６，９－トリアザペンタデカンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ４７－Ｐ１）の合成

【１４９１】

【化５２４】



１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－（１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（（１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４－ジヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（１９ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（（（１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４－ジヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）テトラヒド

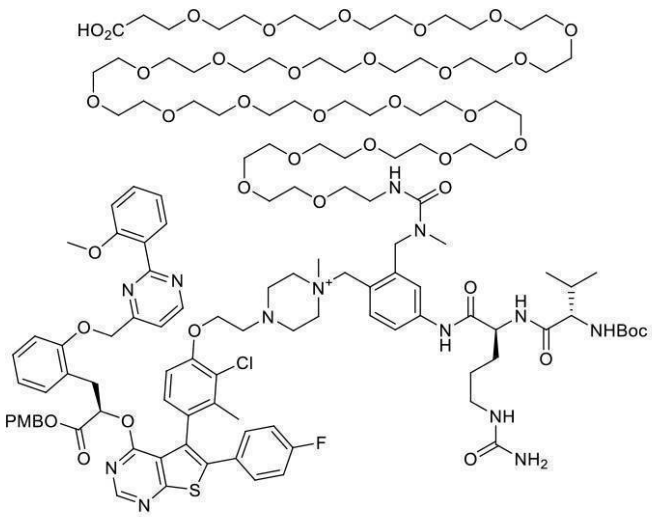
ロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－４－（（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ）－８－（（１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）－１５－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－５－イソプロピル－４，７，１０－トリオキソ－２－（３－ウレイドプロピル）－１３－オキサ－３，６，９－トリアザペンタデカンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２３２８．８３０１、Ｒｔ＝２．１５分（５分酸性法）。

【１４９２】

１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（７８－カルボキシ－２－メチル－３－オキソ－７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８，３１，３４，３７，４０，４３，４６，４９，５２，５５，５８，６１，６４，６７，７０，７３，７６－テトラコサオキサ－２，４－ジアザオクタヘプタコンチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム

【１４９３】

【化５２５】



ＴＨＦ（２ｍＬ）中の１－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９，７２－テトラコサオキサペンタヘプタコンタン－７５－酸（５０ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）、ビス（４－ニトロフェニル）カーボネート（１３ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（２０μＬ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を、窒素ガスを吹きつけることにより濃縮した。得られた固体残留物をＤＭＦ（１ｍＬ）に溶かした。１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（（メチルアミノ）メチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イ

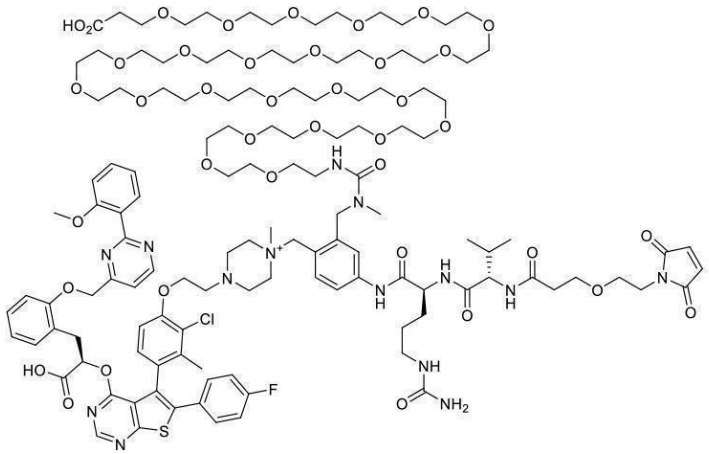
ル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（５０ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１００μＬ、０．５７３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で５分間撹拌した。混合物をＤＭＳＯ（２ｍＬ）で希釈し、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯ　ｇｏｌｄクロマトグラフィー（ＭｅＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（７８－カルボキシ－２－メチル－３－オキソ－７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８，３１，３４，３７，４０，４３，４６，４９，５２，５５，５８，６１，６４，６７，７０，７３，７６－テトラコサオキサ－２，４－ジアザオクタヘプタコンチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２６７１．２７００、Ｒｔ＝２．８８分（５分酸性法）。

【１４９４】

４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（７８－カルボキシ－２－メチル－３－オキソ－７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８，３１，３４，３７，４０，４３，４６，４９，５２，５５，５８，６１，６４，６７，７０，７３，７６－テトラコサオキサ－２，４－ジアザオクタヘプタコンチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ４２－Ｐ１）

【１４９５】

【化５２６】



１－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）－２－（７８－カルボキシ－２－メチル－３－オキソ－７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８，３１，３４，３７，４０，４３，４６，４９，５２，５５，５８，６１，６４，６７，７０，７３，７６－テトラコサオキサ－２，４－ジアザオクタヘプタコンチル）ベンジル）－４－（２－（２－クロロ－４－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（（（Ｒ）－１－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－３－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）チエ

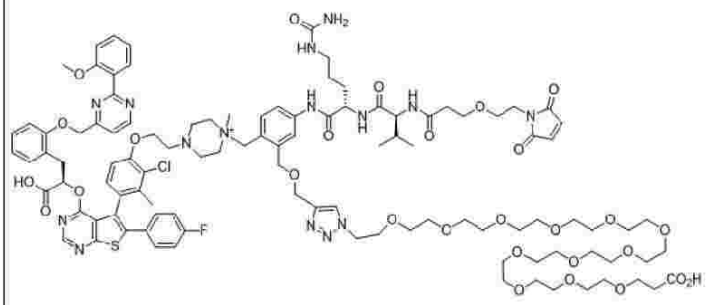
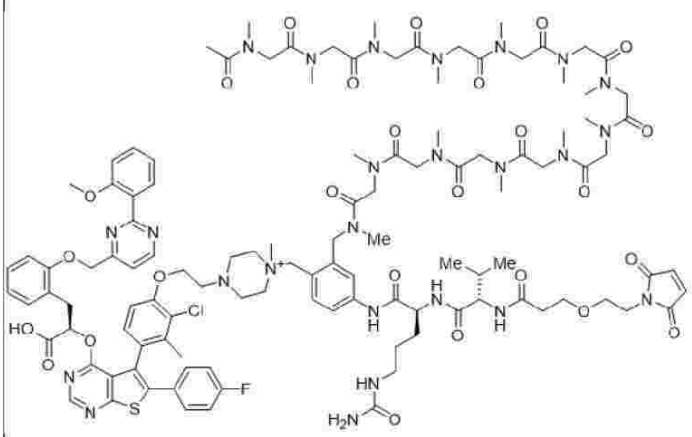
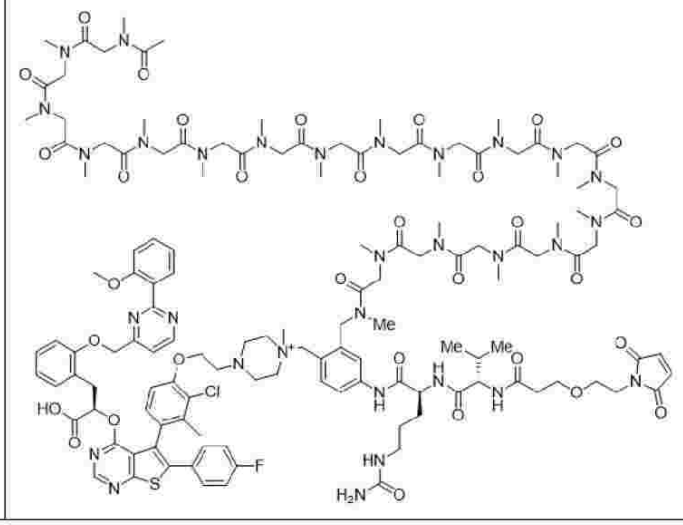
ノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－メチルピペラジン－１－イウムを用いて一般手順３に従って、４－（２－（４－（４－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－（２－（（２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）メトキシ）フェニル）エトキシ）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－クロロ－３－メチルフェノキシ）エチル）－１－（２－（７８－カルボキシ－２－メチル－３－オキソ－７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８，３１，３４，３７，４０，４３，４６，４９，５２，５５，５８，６１，６４，６７，７０，７３，７６－テトラコサオキサ－２，４－ジアザオクタヘプタコンチル）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）－１－メチルピペラジン－１－イウム（Ｌ４２－Ｐ１）を得た。ＨＲＭＳ：Ｍ＋＝２６４６．７７００、Ｒｔ＝２．３８分（５分酸性法）。

【１４９６】

以下の化合物は、上記の手順と同様の手順を使用して調製した。

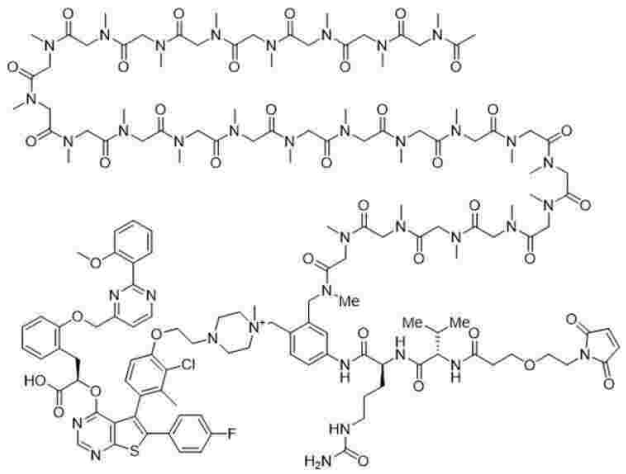
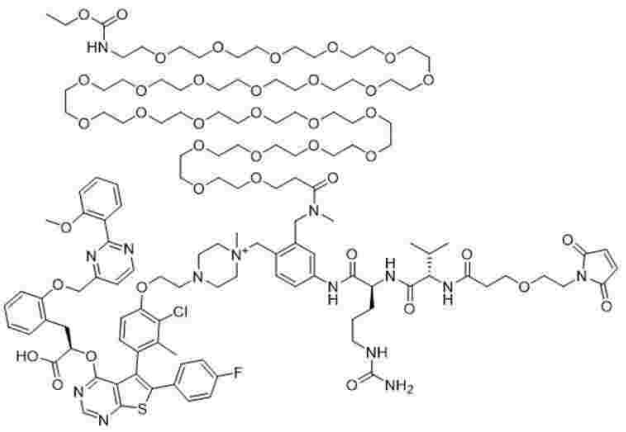
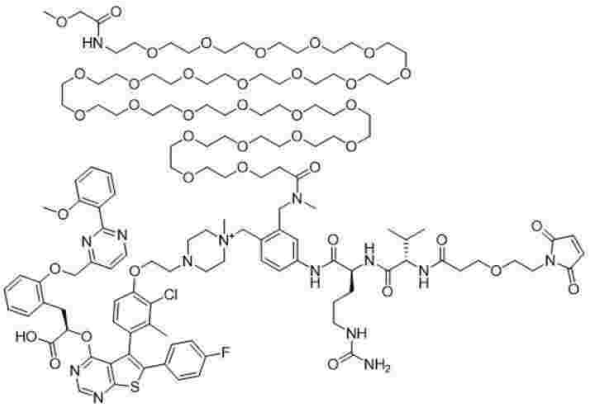
【１４９７】

【表１１－１】

| コード | リンカーペイロード構造 | 合成法 | 特徴付け |
|---|---|---|---|
| L33-P1 |  | 一般的な手順２ | HRMS:M+ 2142.9099, rt = 2.39min.(5分酸性法). |
| L38-P1 |  | L35-P1の合成と同様かつ一般的な手順３を使用 | HRMS:M+ 2369.0400, rt = 2.11min.(5分酸性法). |
| L39-P1 |  | L35-P1の合成と同様かつ一般的な手順３を使用 | HRMS:M+ 2795.2537, rt = 2.07min.(5分酸性法). |

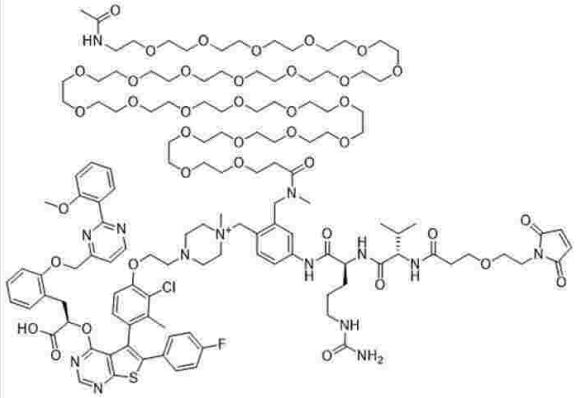
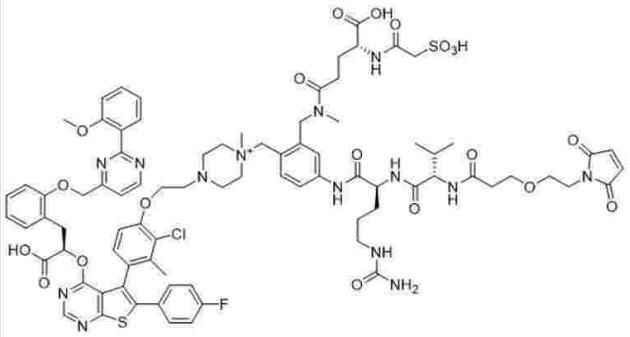
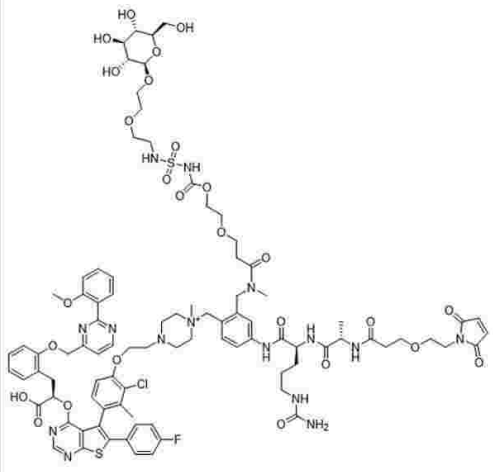
【１４９８】

【表１１－２】

| | | | |
|---|---|---|---|
| L40-P1 |  | L35-P1の合成と同様かつ一般的な手順3を使用 | HRMS:M+ 3221.4653, rt = 2.05min.(5分酸性法). |
| L43-P1 |  | L35-P1の合成と同様かつ一般的な手順3を使用 | HRMS:M+ 2673.7827, rt = 2.46min.(5分酸性法). |
| L44-P1 |  | L35-P1の合成と同様かつ一般的な手順3を使用 | HRMS:M+ 2673.7832, rt = 2.39min.(5分酸性法). |

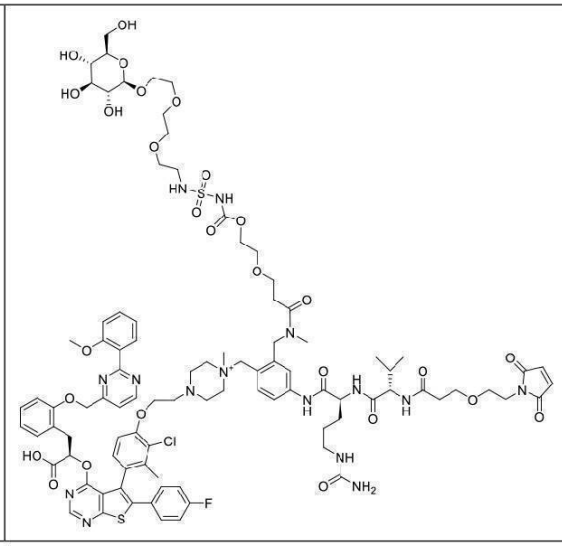
【１４９９】

【表１１－３】

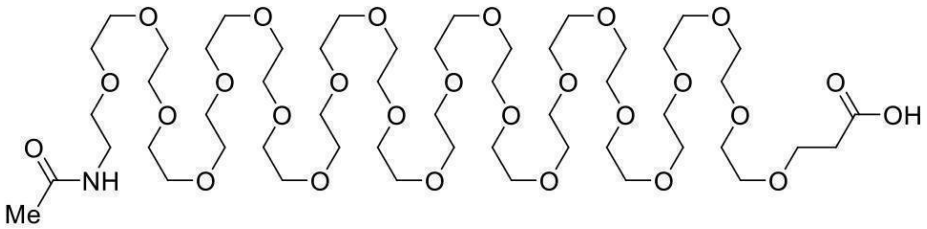
| | | | |
|---|---|---|---|
| L45-P1 |  | L35-P1の合成と同様かつ一般的な手順3を使用 | HRMS:M+ 2644.2253, rt = 2.50min.(5分酸性法). |
| L95-P1 |  | L71-P1の合成と同様 | HRMS:M+ 1725.6000, rt = 2.32min.(5分酸性法) |
| L101-P1 |  | L62-P1の合成と同様 | HRMS:M+ 1962.7100, rt = 2.50min.(5分酸性法). |

【１５００】

【表１１－４】

| | | | |
|---|---|---|---|
| L105-P1 |  | L62-P1の合成と同様 | HRMS:M+ 1962.7100, rt = 2.50min.(5分酸性法). |

【１５０１】
Ｌ４３－Ｐ１、Ｌ４４－Ｐ１およびＬ４５－Ｐ１におけるポリエチレングリコールを調製するための合成方法を以下に記載する。
【１５０２】
２－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９，７２，７５－テトラコサオキサ－３－アザオクタヘプタコンタン－７８－酸の合成
【１５０３】
【化５２７】

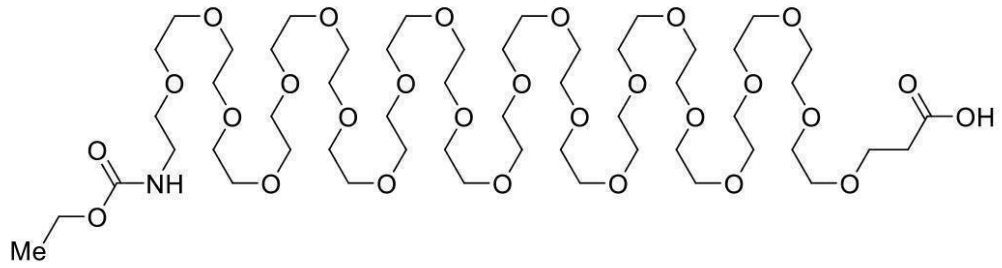


ジクロロメタン（０．５ｍＬ）中の１－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９，７２－テトラコサオキサペンタヘプタコンタン－７５－酸（１００ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＤＩＰＥＡ（２４．８ｍｇ、３４μＬ、０．１９２ｍｍｏｌ、２．２当量）の撹拌溶液に、無水酢酸（８．９ｍｇ、８．２５μＬ、１．０当量）を添加した。得られた混合物を周囲温度で１．５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）に溶かし、ＲＰ－ＨＰＬＣ　ＩＳＣＯｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、２－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９，７２，７５－テトラコサオキサ－３－アザオクタヘプタコンタン－７８－酸（６２．３ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ、収率６０％）を得た。ＬＣ／ＭＳ　［Ｍ－Ｈ］－１１８７．３　Ｒｔ＝０．７５分（２分酸性法）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (s, 1H), 3.60 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 3.50 (d, J = 4.9 Hz, 91H), 3.40 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H).
【１５０４】

４－オキソ－３，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１，７４，７７－ペンタコサオキサ－５－アザオクタコンタン－８０－酸の合成

【１５０５】

【化５２８】



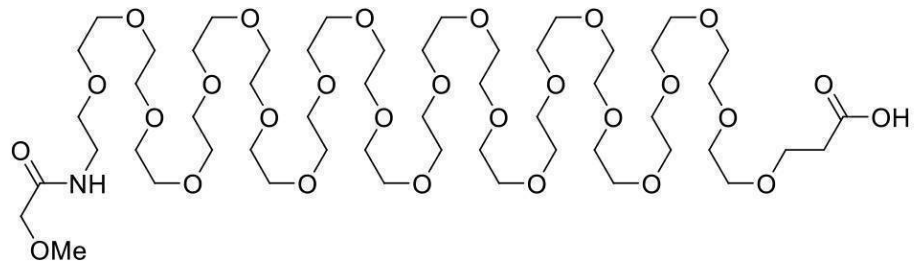
ジクロロメタン（０．５ｍＬ）中の１－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９，７２－テトラコサオキサペンタヘプタコンタン－７５－酸（１００ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＤＩＰＥＡ（２４．８ｍｇ、３４μＬ、０．１９２ｍｍｏｌ、２．２当量）の撹拌溶液に、クロロギ酸エチル（９．５ｍｇ、８．３４μＬ、１．０当量）を添加した。得られた混合物を周囲温度で１．５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）に溶かし、ＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、４－オキソ－３，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１，７４，７７－ペンタコサオキサ－５－アザオクタコンタン－８０－酸（７５ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ、収率７１％）を得た。ＬＣ／ＭＳ ［Ｍ－Ｈ］－ １２１７．３ Ｒｔ＝０．８１分（２分酸性法）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.03 (s, 1H), 3.97 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 5.0 Hz, 92H), 3.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.11 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.45 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H,).

【１５０６】

４－オキソ－２，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１，７４，７７－ペンタコサオキサ－５－アザオクタコンタン－８０－酸の合成

【１５０７】

【化５２９】



ジクロロメタン（０．５ｍＬ）中の１－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９，７２－テトラコサオキサペンタヘプタコンタン－７５－酸（１００ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＤＩＰＥＡ（２４．８ｍｇ、３４μＬ、０．１９２ｍｍｏｌ、２．２当量）の撹拌溶液に、メトキシアセチルクロリド（１１．３６

ｍｇ、９．５７μＬ、１．２当量）を添加した。得られた混合物を周囲温度で１．５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）に溶かし、ＲＰ－ＨＰＬＣ ＩＳＣＯ ｇｏｌｄクロマトグラフィー（１０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ、０．１％ＴＦＡ修飾剤）により精製した。凍結乾燥して、４－オキソ－２，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５，６８，７１，７４，７７－ペンタコサオキサ－５－アザオクタコンタン－８０－酸（６９ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ、収率６５％）を得た。ＬＣ／ＭＳ ［Ｍ－Ｈ］－ １２１７．４ Ｒｔ＝０．７５分（２分酸性法）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.68 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.51 (s, 92H), 3.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.26 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

【１５０８】

[実施例３]

Ｍｃｌ－１ペイロードの合成および特徴付け

例示的なペイロードは、この実施例に記載した例示的な方法を使用して合成した。

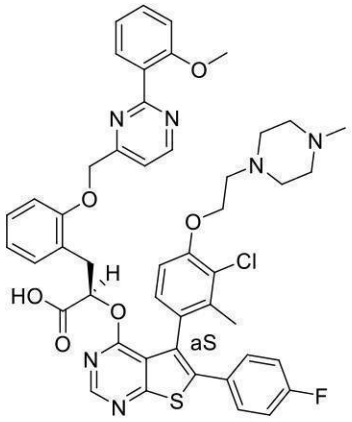
【１５０９】

Ｃ１の調製：

（２Ｒ）－２－｛［（５Ｓａ）－５－｛３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル｝－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ｝－３－（２－｛［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ｝フェニル）プロパン酸

【１５１０】

【化５３０】



Ｃ１は、国際公開第２０１５／０９７１２３号における実施例３０に従って調製した。

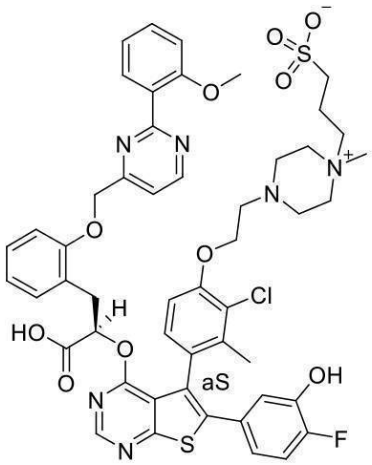
【１５１１】

Ｃ２の調製：

（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－［４－メチル－４－（３－スルホプロピル）ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロ－３－ヒドロキシ－フェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

【１５１２】

【化５３１】



【１５１３】

ステップＡ：５－ブロモ－４－クロロ－６－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－フェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン

４．４９ｇの５－ブロモ－４－クロロ－６－ヨード－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（１１．９６ｍｍｏｌ；国際公開第２０１５／０９７１２３号、調製１ａに従って得た）および４．３１ｇの（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－フェニル）ボロン酸（１７．９４ｍｍｏｌ）を、６０ｍＬのＴＨＦに溶解し、次いで１３４ｍｇのＰｄ（ＯＡｃ）２（０．６０ｍｍｏｌ）、５０８ｍｇのｔＢｕＸＰｈｏｓ（１．２０ｍｍｏｌ）、１１．６９ｇのＣｓ２ＣＯ３（３５．８８ｍｍｏｌ）および６０ｍＬの水を添加し、混合物を、さらなる変換が観察されなくなるまでＮ２雰囲気下、７０℃で撹拌した。次いで、これを水で希釈し、２Ｍ　ＨＣｌ水溶液で中和し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物生成物を、溶離液としてヘプタンおよびＥｔＯＡｃを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、５－ブロモ－４－クロロ－６－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－フェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジンを得た。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ: 9.02 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 11.0, 8.5 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 3H), 1.69-1.50 (m, 3H). $^{13}$C NMR (125 MHz, DMSO-$d_6$) δ: 166.6, 153.9, 153.1, 152.7, 144.3, 139.2, 127.7, 126.6, 124.2, 119.9, 117.1, 100.7, 97.2, 61.6, 29.5, 24.5, 18.2.

$C_{17}H_{13}N_2O_2SBrClF$のＨＲＭＳ計算値：４４１．９５５４；実測値４４２．９６２４（Ｍ＋Ｈ）。

【１５１４】

ステップＢ：エチル（２Ｒ）－２－［５－ブロモ－６－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－フェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート

３．０９ｇの５－ブロモ－４－クロロ－６－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－フェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（６．９７ｍｍｏｌ）、３．２８ｇのエチル（２Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート（８．０２ｍｍｏｌ；国際公開第２０１５／０９７１２３号、調製３ｂｓに従って得た）を、７０ｍＬのｔｅｒｔ－ブタノールに溶解し、次いで６．８２ｇの$Cs_2CO_3$（２０．９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、さらなる変換が観察されなくなるまで$N_2$雰囲気下、７０℃で撹拌した。次いで、これを水で希釈し、２Ｍ　ＨＣｌ水溶液で中和し、ＤＣＭで抽出した。合わせ

た有機層を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、溶離液としてヘプタンおよびＥｔＯＡｃを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、エチル（２Ｒ）－２－［５－ブロモ－６－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－フェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエートをジアステレオ異性体の混合物として得た。$C_{40}H_{36}N_4O_7SBrF$のＨＲＭＳ計算値：８１４．１４７２；実測値８１５．１５３９（Ｍ＋Ｈ）。

【１５１５】

ステップＣ：エチル（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－フェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート

３．６５ｇのエチル（２Ｒ）－２－［５－ブロモ－６－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－フェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート（４．４７ｍｍｏｌ）および２．１２ｇの１－［２－［２－クロロ－３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］エチル］－４－メチル－ピペラジン（５．３６ｍｍｏｌ；国際公開第２０１５／０９７１２３号、調製５ｂに従って得た）を、２２ｍＬのジオキサンに溶解し、次いで３１５ｍｇの$PdCl_2$×ＡｔａＰｈｏｓ（０．４５ｍｍｏｌ）、４．３７ｇの$Cs_2CO_3$（１３．４１ｍｍｏｌ）および２２ｍＬの水を添加し、混合物を完全な変換まで$N_2$雰囲気下、７０℃で撹拌した。次いで、これを水で希釈し、２Ｍ　ＨＣｌ水溶液で中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物生成物を、溶離液としてＥｔＯＡｃおよびＭｅＯＨ、次いでＤＣＭおよびＭｅＯＨを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、エチル（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－フェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエートを２つのジアステレオ異性体対の混合物として得た。$C_{54}H_{56}N_6O_8SClF$のＨＲＭＳ計算値：１００２．３５５３；実測値１００３．３６１４および１００３．３６２２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５１６】

ステップＤ：（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－フェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

３．４７ｇのエチル（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－フェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート（３．４６ｍｍｏｌ）を、３５ｍＬのジオキサンに溶解し、次いで１．４５ｇの$LiOH \times H_2O$（３４．６ｍｍｏｌ）および３５ｍＬの水を添加した。混合物を完全な加水分解まで室温で撹拌した。次いで、これを水で希釈し、２ＭＨＣｌ水溶液でｐＨ４に酸性化し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。アトロプ異性体を、溶離液として２５ｍＭ$NH_4HCO_3$水溶液およびＭｅＣＮを使用する分取逆相クロマトグラフィーにより精製および分離した。後に溶出するアトロプ異性体対を（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［

３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－フェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸として単離した。$C_{52}H_{52}N_6O_8SClF$のＨＲＭＳ計算値：９７４．３２４０；実測値９７５．３３０３（Ｍ＋Ｈ）。

【１５１７】

ステップＥ：（４－メトキシフェニル）メチル（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－フェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート

２．３９ｇの（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－フェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（２．４５ｍｍｏｌ）、１．１３ｇのＤＴＢＡＤ（４．９１ｍｍｏｌ）および１．２９ｇの$PPh_3$（４．９１ｍｍｏｌ）を、４９ｍＬのトルエンに溶解し、次いで０．６１ｍＬのＰＭＢ－ＯＨ（４．９１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を完全な変換まで５０℃で撹拌した。次いで、混合物をＤＣＭで希釈し、次いで減圧下で濃縮し、次いで溶離液としてヘプタンおよびＥｔＯＡｃを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、（４－メトキシフェニル）メチル（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－フェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエートをジアステレオ異性体の混合物として得た。$C_{60}H_{60}N_6O_9SClF$のＨＲＭＳ計算値：１０９４．３８１５；実測値１０９５．３８８０（Ｍ＋Ｈ）。

【１５１８】

ステップＦ：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－［４－メチル－４－（３－スルホプロピル）ピペラジン－４－イウム－１－イル］エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロ－３－ヒドロキシ－フェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸（Ｃ２）

６００ｍｇの（４－メトキシフェニル）メチル（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－フェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート（０．５４８ｍｍｏｌ）を、１１ｍＬのＭｅＣＮに溶解し、次いで０．４８ｍＬのオキサチオラン２，２－ジオキシド（５．４８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を完全な変換まで$N_2$雰囲気下、６０℃で撹拌した。次いで、これを減圧下で濃縮し、８ｍＬのＤＣＭに溶解し、次いで２．２ｍＬのＴＦＡを添加し、混合物をＴＨＰおよびＰＭＢの完全な切断まで室温で撹拌した。次いで、これを濃縮した（加熱浴を取り外した）。これを１０ｍＬのＴＨＦに溶解し、減圧下、３０℃の浴中で再度濃縮した。粗生成物を、溶離液として５ｍＭ $NH_4HCO_3$水溶液およびＭｅＣＮを使用する分取逆相クロマトグラフィーにより精製して、Ｃ２を得た。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ: 13.19 (br s, 1H), 10.16 (br s, 1H), 8.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.52 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22-7.09 (m, 4H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.23 (

d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.46 (dd, J = 9.8, 3.3 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.41-3.23 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 2.94-2.77 (m, 6H), 2.48 (m, 1H), 2.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.86 (s, 3H). $^{13}$C NMR (100 MHz, DMSO-$d_6$) δ: 170.8, 166.2, 165.9, 164.7, 157.7, 157.2, 155.4, 153.6, 152.7, 152.3, 149.9, 145.1, 137.0, 135.9, 131.0, 130.8, 130.3, 129.2, 128.34, 128.32, 128.2, 128.0, 122.0, 120.5, 120.1, 118.8, 118.2, 116.6, 115.6, 112.2, 111.9, 110.6, 73.3, 69.0, 67.3, 59.2, 59.1, 55.71, 55.68, 47.6, 46.1, 31.8, 18.1, 17.6.
$C_{50}H_{50}N_6O_{10}S_2ClF$のHRMS計算値：１０１２．２７０３；実測値１０１３．２７７５（Ｍ＋Ｈ）。

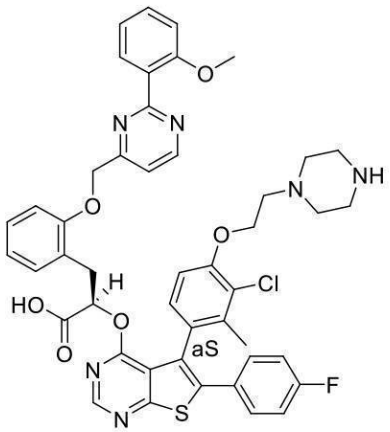
【１５１９】

Ｃ３の調製：

（２Ｒ）－２－｛［（５Ｓａ）－５－｛３－クロロ－２－メチル－４－［２－（ピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル｝－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ｝－３－（２－｛［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ｝フェニル）プロパン酸

【１５２０】

【化５３２】



Ｃ３は、国際公開第２０１５／０９７１２３号における実施例７４４に従って調製した。

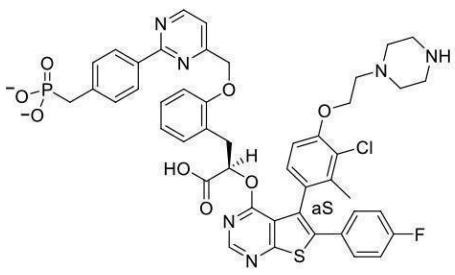
【１５２１】

Ｃ４の調製：

（２Ｒ）－２－｛［（５Ｓａ）－５－｛３－クロロ－２－メチル－４－［２－（ピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル｝－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ｝－３－（２－｛［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ｝フェニル）プロパン酸

【１５２２】

【化５３３】



【１５２３】

ステップ１：エチル（２Ｒ）－２－［５－ブロモ－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［（２－クロロピリミジン－４－イル）メトキシ］フェニル］プロパノエート

ＴＨＦ（３８ｍＬ）中のエチル（２Ｒ）－３－［２－［（２－クロロピリミジン－４－イル）メトキシ］フェニル］－２－ヒドロキシ－プロパノエート（２５ｇ、７４．２ｍｍｏｌ）の溶液に、５－ブロモ－６－（４－フルオロフェニル）－４－ヨード－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（２３ｇ、６７．５ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（６７ｇ、２０３ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応物を終夜加熱還流し、揮発物を蒸発させた。残留物を酢酸エチルおよび水（それぞれ５００および４００ｍＬ）で希釈した。溶液を濾過する。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチルの勾配）により精製して、エチル（２Ｒ）－２－［５－ブロモ－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［（２－クロロピリミジン－４－イル）メトキシ］フェニル］プロパノエートをわずかに橙色の固体として得た。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 8.83 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 5.75 (dd, 1H), 5.28 (2*d, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.6/3.3 (2*dd, 2H), 1.12 (t, 3H).
ＩＲ波長（ｃｍ$^{-1}$）：１７４９。

【１５２４】

ステップ２：（４－ブロモ－２－クロロ－３－メチル－フェノキシ）－トリイソプロピル－シラン

ジクロロメタン（１．５Ｌ）中の４－ブロモ－２－クロロ－３－メチル－フェノール（１００ｇ、４８２ｍｍｏｌ）の溶液に、イミダゾール（８２ｇ、１．２ｍｏｌ）を添加し、クロロ（トリイソプロピル）シラン（１０２ｍＬ、４８２ｍｍｏｌ）を１時間かけて滴下添加した。反応物を室温で１時間撹拌し、水を添加した（５００ｍＬ）。有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をさらに精製することなく使用した。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (s, 1H), 7.2 (dd, 1H), 6.7 (d, 1H), 1.3 (m, 3H), 1.1 (2s, 18H).

【１５２５】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル－［２－クロロ－３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］－ジメチル－シラン

アルゴン下、－７８℃のＴＨＦ（３５０ｍＬ）中の（４－ブロモ－２－クロロ－３－メチル－フェノキシ）－トリイソプロピル－シラン（２７．２ｇ、７１．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ中ｎ－ブチルリチウム１．６Ｍの溶液（４９．５ｍＬ、７９．９ｍｍｏｌ）を３０分間かけて滴下添加した。反応物を－７８℃で２時間撹拌し、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－イソプロポキシ－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１６．１ｇ、８６．４ｍｍｏｌ）の溶液を３０分間かけて滴下添加した。－７８℃で２時間撹拌した後、反応混合物を、水（２０ｍＬ）をゆっくりと添加することによりクエンチし、室温に加温し、水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をさらに精製することなく使用した。$^1$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 7.5 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.32 (m, 3H), 1.3 (s, 12H), 1.08 (s, 18H).

【１５２６】

ステップ４：２－クロロ－３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノール

ＴＨＦ（７５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－［２－クロロ－３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］－ジメチル－シラン（２５．４ｇ、５９．８ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＴＨＦ中フッ化テトラブチルアンモニウム１Ｍの溶液（９０ｍＬ、９０ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を２時間撹拌し、濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で分配し、酢酸エチルで抽出した

。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中エタノールの勾配）により精製して、２－クロロ－３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノールを得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, dmso-d6): δ 10.4 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 2.5 (s, 3H), 1.3 (s, 12H).
ＩＲ波長（ｃｍ$^{-1}$）：３５８０～３１８５、１５９１、８５７、８２７。
【１５２７】
ステップ５：エチル（２Ｒ）－２－｛［（５Ｓ$_a$）－５－（３－クロロ－４－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ｝－３－｛２－［（２－クロロピリミジン－４－イル）メトキシ］フェニル｝プロパノエート
ＴＨＦ／Ｈ$_2$Ｏ　１／１の混合物（８００ｍＬ）中のエチル（２Ｒ）－２－［５－ブロモ－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［（２－クロロピリミジン－４－イル）メトキシ］フェニル］プロパノエート（４３．８ｇ、６１．２ｍｍｏｌ）および２－クロロ－３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノール（１９．７ｇ、７３．５ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（４０ｇ、１２２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、溶液にアルゴンを２０分間バブリングすることにより脱気し、ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（４．３５ｇ、６．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴン下、８０℃で終夜加熱した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで分配し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中メタノールの勾配）により精製して、エチル（２Ｒ）－２－［５－（３－クロロ－４－ヒドロキシ－２－メチル－フェニル）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［（２－クロロピリミジン－４－イル）メトキシ］フェニル］プロパノエートをジアステレオ異性体　８５／１５（ａＳ／ａＲまたはＳ$_a$／Ｒ$_a$）の混合物として得た。光学的に純粋なａＳ（またはＳ$_a$）を分取ＳＦＣ精製により得た。
【１５２８】
ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－｛２－クロロ－４－［４－｛［（２Ｒ）－３－｛２－［（２－クロロピリミジン－４－イル）メトキシ］フェニル｝－１－エトキシ－１－オキソプロパン－２－イル］オキシ｝－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－３－メチルフェノキシ｝エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート
ＴＨＦ中のトリフェニルホスフィン（２．６６ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に、アルゴン下、室温でアゾジカルボン酸ジイソプロピル（２．３３ｇ、１０ｍｍｏｌ）を添加した。１５分間撹拌した後、ＴＨＦ（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２．３３ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応物を室温で１時間撹拌し、次いでＴＨＦ（８ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－（３－クロロ－４－ヒドロキシ－２－メチル－フェニル）－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［（２－クロロピリミジン－４－イル）メトキシ］フェニル］プロパン酸（３．５７ｇ、５ｍｍｏｌ）の溶液を滴下添加した。反応物を室温で９６時間撹拌し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中メタノール（７Ｍアンモニアを含有）の勾配）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－｛２－クロロ－４－［４－｛［（２Ｒ）－３－｛２－［（２－クロロピリミジン－４－イル）メトキシ］フェニル｝－１－エトキシ－１－オキソプロパン－２－イル］オキシ｝－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－３－メチルフェノキシ｝エチル）ピペラジン－１－カルボキシレートを得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.95 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.32 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.41 (dd, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.22

(t, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.31 (dd, 1H), 5.53 (dd, 1H), 5.29 (dd, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.05 (q, 2H), 3.97 (m, 4H), 3.3 (m, 2H), 3.2 (t, 4H), 3.19/2.59 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.4 (t, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.18 (t, 6H), 1.05 (t, 3H). $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 158, 152, 131, 131, 130, 130, 128, 127, 120.5, 116, 116, 112, 110, 73, 68.5, 67, 62, 61, 56, 52, 43, 32, 32, 28, 17, 16, 14.

【１５２９】

ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－｛２－クロロ－４－［４－｛［（２Ｒ）－３－｛２－［（２－｛４－［（ジエトキシホスホリル）メチル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）メトキシ］フェニル｝－１－エトキシ－１－オキソプロパン－２－イル］オキシ｝－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－３－メチルフェノキシ｝エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート

ジオキサン（２．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－｛２－クロロ－４－［４－｛［（２Ｒ）－３－｛２－［（２－クロロピリミジン－４－イル）メトキシ］フェニル｝－１－エトキシ－１－オキソプロパン－２－イル］オキシ｝－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－３－メチルフェノキシ｝エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３３７ｍｇ、０．３６７ｍｍｏｌ）および［４－（ジエトキシホスホリルメチル）フェニル］ボロン酸（２００ｍｇ、０．７３５ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２．５ｍＬ）および炭酸セシウム（２４１ｍｇ、０．７３５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、溶液にアルゴンを３０分間バブリングすることにより脱気し、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（２．５ｍｇ、３．６μｍｏｌ）を添加し、反応混合物を密封容器内でマイクロ波照射により９０℃で３時間加熱した。反応物を酢酸エチルおよび水で希釈した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中メタノールの勾配）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－｛２－クロロ－４－［４－｛［（２Ｒ）－３－｛２－［（２－｛４－［（ジエトキシホスホリル）メチル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）メトキシ］フェニル｝－１－エトキシ－１－オキソプロパン－２－イル］オキシ｝－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－３－メチルフェノキシ｝エチル）ピペラジン－１－カルボキシレートを得た。$^{1}$H NMR (500 MHz, dmso-d6): δ 8.95 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.32 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.41 (dd, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.22 (t, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.31 (dd, 1H), 5.53 (dd, 1H), 5.29 (2*d, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.05 (q, 2H), 3.97 (m, 4H), 3.3 (m, 2H), 3.2 (t, 4H), 3.19/2.59 (2*dd, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.4 (t, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.18 (t, 6H), 1.05 (t, 3H). $^{13}$C NMR (125 MHz, dmso-d6) δ 158, 152, 131, 131, 130, 130, 128, 127, 120.5, 116, 116, 112, 110, 73, 68.5, 67, 62, 61, 56, 52, 43, 32, 32, 28, 17, 16, 14

【１５３０】

ステップ８：（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－（２－ピペラジン－１－イルエトキシ）フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－［４－（ホスホノメチル）フェニル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸の合成

ジクロロメタン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－｛２－クロロ－４－［４－｛［（２Ｒ）－３－｛２－［（２－｛４－［（ジエトキシホスホリル）メチル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）メトキシ］フェニル｝－１－エトキシ－１－オキソプロパン－２－イル］オキシ｝－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル］－３－メチルフェノキシ｝エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５４０ｍｇ、０．４８６ｍｍｏｌ）の溶液に、ブロモトリメチルシラン（１８６μＬ、１．４６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を終夜加熱還流した。さらにブロモトリメチルシランを室温で添加し（１８６μＬ、１．４６ｍｍｏｌ）、反応物を２０時間加熱還流し、濃

縮乾固した。残留物をメタノールに溶かし、室温で３時間撹拌し、濃縮して、褐色粘性油状物を得、これをジオキサン（４ｍＬ）および水（４ｍＬ）で希釈した。水酸化リチウム一水和物（１００ｍｇ、２４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌し、４５℃で３時間加熱し、濃縮した。残留物を水（５ｍＬ）で希釈し、２Ｍ　ＨＣｌ水溶液の滴下添加によりｐＨ２に酸性化した。沈殿物を濾過し、ＴＨＦで洗浄し、Ｘｂｒｉｄｇｅカラム上への反応混合物の直接堆積による、かつ$NH_4HCO_3$法を使用するＣ１８逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｃ４を得た。$^1$H NMR (500 MHz, dmso-d6): δ 8.88 (br d, 1 H), 8.25 (d, 2 H), 7.75 (t, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.23 (dd, 2 H), 7.18 (d, 1 H), 7.15 (t, 2 H), 7.11 (t, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.64 (m, 1 H), 5.51 (d, 1 H), 5.28/5.07 (m, 2 H), 3.82/3.55 (2m, 2 H), 3.35/2.55 (br s, 2 H), 2.81 (d, 2 H), 2.55 (m, 4 H), 2.4/2.27 (2m, 2 H), 2.21 (m, 4 H), 1.65 (br s, 3 H). $^{13}$C NMR (125 MHz, dmso-d6): δ 131.5, 130.2, 129.7, 127.4, 127.2, 120.3, 115.9, 115.3, 111.9, 110.3, 75.1, 69.2, 67.3, 56.4, 49.9, 42.4, 40, 38.9, 18.1. $^{31}$P NMR (200 MHz, dmso-d6): δ 15 ＨＲ－ＥＳＩ＋：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝９２５．２３５６／９２５．２３４６（測定値／理論値）

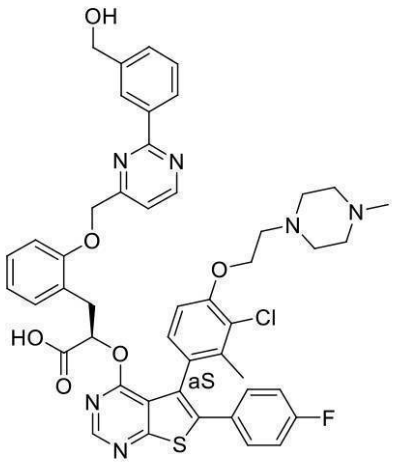
【１５３１】

Ｃ５の調製：

（２Ｒ）－２－｛［（５Ｓａ）－５－｛３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル｝－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ｝－３－（２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ｝フェニル）プロパン酸

【１５３２】

【化５３４】




Ｃ５は、国際公開第２０１６／２０７２１６号における実施例３に従って調製した。

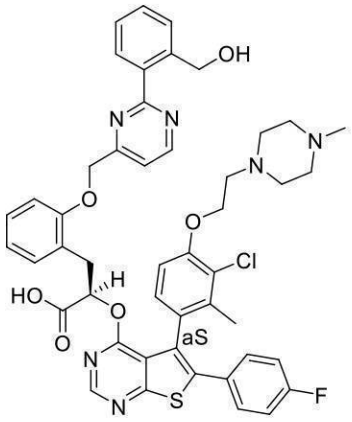
【１５３３】

Ｃ６の調製：

（２Ｒ）－２－｛［（５Ｓａ）－５－｛３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル｝－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ｝－３－［２－（｛２－［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］ピリミジン－４－イル｝メトキシ）フェニル］プロパン酸

【１５３４】

【化５３５】



Ｃ６は、国際公開第２０１５／０９７１２３号における実施例７２８に従って調製した。

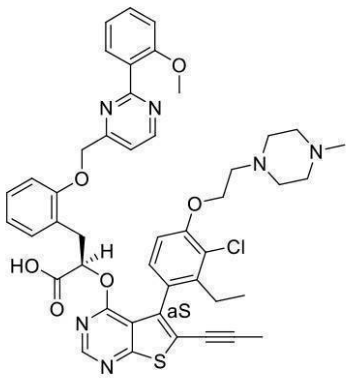
【１５３５】

Ｃ７の調製：

（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－エチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－プロパ－１－イニル－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

【１５３６】

【化５３６】



【１５３７】

ステップＡ：エチル（２Ｒ）－２－（５－ヨード－６－プロパ－１－イニル－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート

５．０ｇの４－クロロ－５－ヨード－６－プロパ－１－イニル－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（１５．０ｍｍｏｌ；国際公開第２０１５／０９７１２３号、調製２ｆに従って得た）および６．１０ｇのエチル（２Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート（１５．０ｍｍｏｌ；国際公開第２０１５／０９７１２３号、調製３ｂｓに従って得た）を、１５０ｍＬのｔｅｒｔ－ブタノールに溶解し、次いで１４．７ｇの$Cs_2CO_3$（４５．０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、さらなる変換が観察されなくなるまで$N_2$雰囲気下、５０℃で撹拌した。次いで、水およびブラインを添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、溶離液としてヘプタンおよびＥｔＯＡｃを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、エチル（２Ｒ）－２－（５－ヨード－６－プロパ－１－イニル－チエノ

［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエートを得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ: 8.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.02 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (dd, J = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H). $^{13}$C NMR (100 MHz, DMSO-$d_6$) δ: 169.4, 166.5, 165.7, 164.8, 161.3, 157.7, 155.8, 153.6, 132.2, 131.0, 130.8, 128.3, 124.0, 120.9, 120.1, 115.5, 112.2, 112.0, 110.5, 98.9, 79.5, 74.4, 74.3, 69.1, 61.1, 55.7, 13.9, 4.6.

【１５３８】

ステップＢ：２－クロロ－３－エチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノール

３３．７ｇの［２－クロロ－３－エチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］－トリイソプロピル－シラン（７６．９ｍｍｏｌ；国際公開第２０１５／０９７１２３号、調製５ｅに従って得た）を、６００ｍＬのＴＨＦに溶解し、０℃に冷却し、次いで９２．３ｍＬのＴＢＡＦ（９２．３ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を滴下添加し、混合物を完全な変換まで撹拌した。次いで、これをブラインで希釈し、クエン酸で酸性化し、次いでＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、溶離液としてヘプタンおよびＥｔＯＡｃを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、２－クロロ－３－エチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノールを得た。$^{1}$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.09 (q, J = 7.44 Hz, 2H), 1.33(s, 12H), 1.15 (t, J = 7.44 Hz, 3H).

【１５３９】

ステップＣ：エチル（２Ｒ）－２－［５－（３－クロロ－２－エチル－４－ヒドロキシ－フェニル）－６－プロパ－１－イニル－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート

３５３ｍｇのエチル（２Ｒ）－２－（５－ヨード－６－プロパ－１－イニル－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート（０．５０ｍｍｏｌ）および２８２ｍｇの２－クロロ－３－エチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノール（０．５５ｍｍｏｌ）を、２ｍＬのジオキサンに溶解し、次いで３５ｍｇの$PdCl_2$×ＡｔａＰｈｏｓ（０．０５ｍｍｏｌ）、３２６ｍｇの$Cs_2CO_3$（１．００ｍｍｏｌ）および１ｍＬの水を添加し、混合物を$N_2$雰囲気下、マイクロ波反応器内にて１００℃で２０分間撹拌した。次いで、これをブラインで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ５に酸性化し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、溶離液としてヘプタンおよびＥｔＯＡｃを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。次いで、これを、溶離液として５ｍＭ　$NH_4HCO_3$水溶液およびＭｅＣＮを使用する分取逆相クロマトグラフィーによりさらに精製して、エチル（２Ｒ）－２－［５－（３－クロロ－２－エチル－４－ヒドロキシ－フェニル）－６－プロパ－１－イニル－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエートをアトロプ異性体の２：１混合物として得た。$^{1}$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ: 10.35/10.29 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.59/8.57 (s, 1H), 7.63/7.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.54-6.93 (m, 8 H), 6.84/6.74 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.43/6.18 (dd, J = 7.5, 1.4

Hz, 1H), 5.51/5.40 (m, 1H), 5.30-5.16 (m, 2H), 4.17-3.99 (m, 2H), 3.76/3.75 (s, 3H), 3.34-3.14 (m, 1H), 2.93-2.35 (m, 3H), 2.02/1.98 (s, 3H), 1.08/1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94/0.76 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【１５４０】

ステップＤ：（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－エチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－プロパ－１－イニル－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸、Ｃ７　３２２ｍｇのエチル（２Ｒ）－２－［５－（３－クロロ－２－エチル－４－ヒドロキシ－フェニル）－６－プロパ－１－イニル－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート（０．４４ｍｍｏｌ）、１９０ｍｇの２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタノール（１．３２ｍｍｏｌ）および３４６ｍｇのＰＰｈ$_3$（１．３２ｍｍｏｌ）を、１０ｍＬの乾燥トルエンに溶解し、次いで３０４ｍｇのＤＴＢＡＤ（１．３２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、さらなる変換が観察されなくなるまでＮ$_2$雰囲気下、５０℃で撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮し、残留物を、溶離液としてヘプタン、ＥｔＯＡｃおよびＭｅＯＨを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで溶離液として５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$水溶液およびＭｅＣＮを使用する分取逆相クロマトグラフィーによりさらに精製して、エステル中間体を得た。これを２ｍＬのジオキサンに溶解し、次いで８４ｍｇのＬｉＯＨ×Ｈ$_2$Ｏ（２．００ｍｍｏｌ）および１ｍＬの水を添加した。混合物を完全な加水分解まで５０℃で撹拌した。次いで、これをブラインで希釈し、２Ｍ　ＨＣｌ水溶液で中和し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。アトロポ異性体を、溶離液として５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$水溶液およびＭｅＣＮを使用する分取逆相クロマトグラフィーにより精製および分離した。後に溶出するアトロポ異性体をＣ７として単離した。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.04 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.64-2.36 (m, 10H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 0.74 (t, J = 7.5 Hz, 3H). $^{13}$C NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 165.95, 165.89, 164.7, 157.8, 157.2, 155.3, 154.0, 141.6, 135.6, 131.0, 130.8, 130.1, 128.4, 128.0, 127.2, 121.4, 120.1, 117.8, 112.2, 111.7, 97.2, 74.9, 68.9, 67.1, 56.1, 55.7, 54.0, 32.7, 24.4, 13.1, 4.4.

Ｃ$_{45}$Ｈ$_{45}$Ｎ$_6$Ｏ$_6$ＳＣｌのＨＲＭＳ計算値：８３２．２８１０；実測値８３３．２８７８（Ｍ＋Ｈ）。

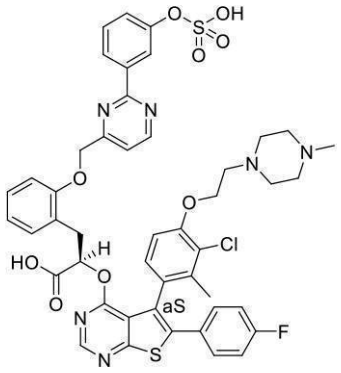
【１５４１】

Ｃ８の調製：

（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（３－スルホオキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

【１５４２】

【化５３７】



２１０ｍｇのエチル（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（３－ヒドロキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート（０．２４ｍｍｏｌ；国際公開第２０１６／２０７２１６号、調製２に従って得た）を、９．３ｍＬのピリジンに溶解し、次いで０．３８ｍＬの$SO_3$×ピリジン（２．３６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を完全な変換まで７０℃で撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮し、残留物を２ｍＬのジオキサンに溶解し、次いで２００ｍｇのＫＯＨ（３．５６ｍｍｏｌ）および１ｍＬの水を添加した。混合物をＥｔエステルの完全な加水分解まで７０℃で撹拌した。次いで、これを５Ｍ　ＨＣｌ水溶液で中和し、溶離液として２５ｍＭ　$NH_4HCO_3$水溶液およびＭｅＣＮを使用する分取逆相クロマトグラフィー（直接注入）により精製して、Ｃ８を得た。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ: 8.93 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.23-7.13 (m, 4H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 9.8, 3.5 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.24-4.08 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 14.3, 3.4 Hz, 1H), 3.10-2.52 (m, 14H), 1.82 (s, 3H). $^{13}$C NMR (125 MHz, DMSO-$d_6$) δ: 170.8, 166.5, 166.4, 162.8, 162.7, 158.3, 155.3, 154.0, 153.6, 152.9, 137.8, 136.8, 135.9, 131.12, 131.05, 130.4, 130.3, 129.1, 128.5, 128.2, 127.8, 124.4, 123.5, 122.7, 121.9, 120.5, 120.2, 118.8, 116.0, 115.9, 112.0, 110.5, 73.5, 69.1, 67.2, 55.4, 43.1, 31.8, 17.5.

$C_{46}H_{42}N_6O_9S_2ClF$のＨＲＭＳ計算値：９４０．２１２７；実測値９４１．２１９１（Ｍ＋Ｈ）。

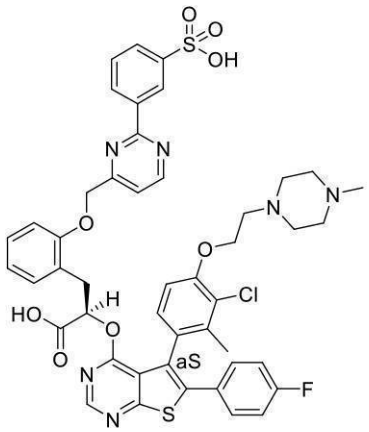
【１５４３】

Ｃ９の調製：

２Ｒ）－２－｛［５－｛３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル｝－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ｝－３－（２－｛［２－（３－スルホフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ｝フェニル）プロパン酸

【１５４４】

【化５３８】



７５０ｍｇのエチル（２Ｒ）－２－［（５Ｓａ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［（２－メチルスルファニルピリミジン－４－イル）メトキシ］フェニル］プロパノエート（０．８９ｍｍｏｌ；国際公開第２０１５／０９７１２３号、調製１０ａに従って得た）を、９ｍＬのＴＨＦに溶解し、次いで７２６ｍｇの［３－（２，２－ジメチルプロポキシスルホニル）フェニル］ボロン酸（２．６７ｍｍｏｌ）、６２ｍｇのＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．０５ｍｍｏｌ）および５０９ｍｇのチオフェン－２－カルボニルオキシ銅（２．６７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を完全な変換まで７５℃で撹拌した。次いで、これを減圧下で濃縮し、溶離液としてヘプタン、ＥｔＯＡｃおよびＭｅＯＨ中０．７Ｍ　ＮＨ$_3$溶液を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。次いで、これを２０ｍＬの１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オールに溶解し、４．５ｍＬのＴＦＡを添加し、混合物をスルホン酸エステルの完全な加水分解まで８０℃で撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで５ｍＬのジオキサンに溶解し、次いで２１０ｍｇのＬｉＯＨ×Ｈ$_2$Ｏ（５．００ｍｍｏｌ）および２ｍＬの水を添加した。混合物を完全な加水分解まで室温で撹拌した。次いで、これをブラインで希釈し、２Ｍ　ＨＣｌ水溶液で中和し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。形成されたアトロプ異性体を、溶離液として２５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$水溶液およびＭｅＣＮを使用する分取逆相クロマトグラフィーにより精製および分離し、次いで溶離液として０．１％ＴＦＡ水溶液およびＭｅＣＮを使用してさらに精製して、Ｃ９を得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ: 13.19 (br s, 1H), 9.48 (br s, 1H), 8.94 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.74 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37 (dt, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.74 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.50-2.88 (m, 11H), 2.76 (s, 3H), 2.61 (dd, J = 14.2, 9.7 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H). $^{13}$C NMR (125 MHz, DMSO-$d_6$) δ: 170.8, 166.5, 163.0, 162.7, 161.1, 158.4, 155.4, 153.3, 152.9, 148.6, 136.6, 136.0, 131.1, 130.1, 129.0, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 125.3, 124.4, 121.9, 120.5, 118.8, 116.2, 116.0, 115.9, 112.1, 110.5, 73.2, 69.1, 66.5, 55.0, 51.7, 49.7, 42.1, 31.5, 17.5.
Ｃ$_{46}$Ｈ$_{42}$Ｎ$_6$Ｏ$_8$Ｓ$_2$ＣｌＦのＨＲＭＳ計算値：９２４．２１７８；実測値９２５．２２７４（Ｍ＋Ｈ）。

【１５４５】

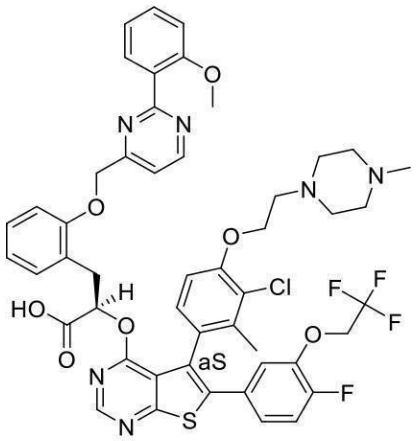
Ｃ１０の調製：

（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_a$）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチル

ピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－［４－フルオロ－３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェニル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

【１５４６】

【化５３９】



２５０ｍｇのエチル（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－ヨード－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート（０．２７ｍｍｏｌ；国際公開第２０１５／０９７１２３号、調製３０に従って得た）および７９ｍｇの［４－フルオロ－３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェニル］ボロン酸（０．４０ｍｍｏｌ）を、１ｍＬのＴＨＦに溶解し、次いで３．０ｍｇのＰｄＯＡｃ$_2$（０．０１３ｍｍｏｌ）、５．７ｍｇのｔＢｕＸＰｈｏｓ（０．０１３ｍｍｏｌ）、１７４ｍｇのＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（０．５３ｍｍｏｌ）および０．２７ｍＬの水を添加し、混合物をＮ$_2$雰囲気下、７０℃で２時間撹拌した。次いで、これをブラインで希釈し、２－ＭｅＴＨＦで抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗エステル生成物を、溶離液としてヘプタン、ＥｔＯＡｃおよびＭｅＯＨ中０．７Ｍ　ＮＨ$_3$溶液を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。次いで、これを５．３ｍＬのジオキサンに溶解し、次いで６４ｍｇのＬｉＯＨ×Ｈ$_2$Ｏ（１．５２ｍｍｏｌ）および１．３ｍＬの水を添加した。混合物を完全な加水分解まで室温で撹拌した。次いで、これをブラインで希釈し、２Ｍ　ＨＣｌ水溶液で中和し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。アトロプ異性体を、溶離液として２５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$水溶液およびＭｅＣＮを使用する分取逆相クロマトグラフィーにより精製および分離した。後に溶出するアトロプ異性体をＣ１０として単離した。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 8.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 11.0, 8.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 3H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.75-4.53 (m, 2H), 4.21 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.77-2.30 (m, 12H), 2.24 (s, 3H), 1.81 (s, 3H). $^{13}$C NMR (125 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 171.3, 166.2, 166.0, 164.6, 163.5, 157.9, 157.2, 155.3, 153.7, 153.1, 152.1, 150.5, 144.6, 135.8, 131.0, .130.8, 130.7, 129.6, 129.1, 128.4, 128.1, 127.8, 125.4, 123.7, 122.0, 120.4, 120.1, 118.8, 117.0, 116.7, 115.6, 112.2, 111.7, 110.5, 74.8, 68.9, 67.2, 65.6, 56.0, 55.7, 53.8, 52.0, 44.6, 32.7, 17.5.

Ｃ$_{49}$Ｈ$_{45}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{7}$ＳＣｌＦ$_{4}$のＨＲＭＳ計算値：９７２．２６９５；実測値９７３．２７６１（Ｍ＋Ｈ）。

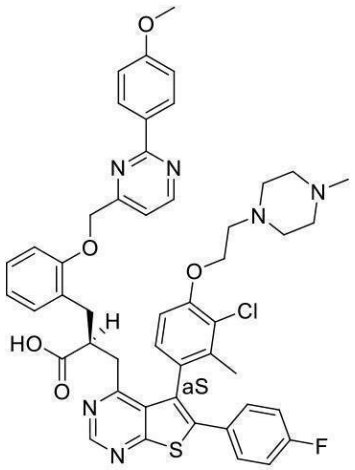
【１５４７】

Ｃ１１の調製：

（２Ｒ）－２－｛［（５Ｓａ）－５－｛３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル｝－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ｝－３－（２－｛［２－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ｝フェニル）プロパン酸

【１５４８】

【化５４０】



Ｃ１１は、国際公開第２０１５／０９７１２３号における実施例１０７に従って調製した。

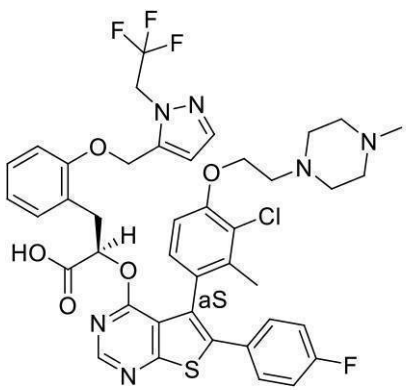
【１５４９】

Ｃ１２の調製

（２Ｒ）－２－｛［（５Ｓ$_{a}$）－５－｛３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル｝－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ｝－３－（２－｛［１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メトキシ｝フェニル）プロパン酸

【１５５０】

【化５４１】



Ｃ１２は、国際公開第２０１５／０９７１２３号における実施例７７に従って調製した。

【１５５１】

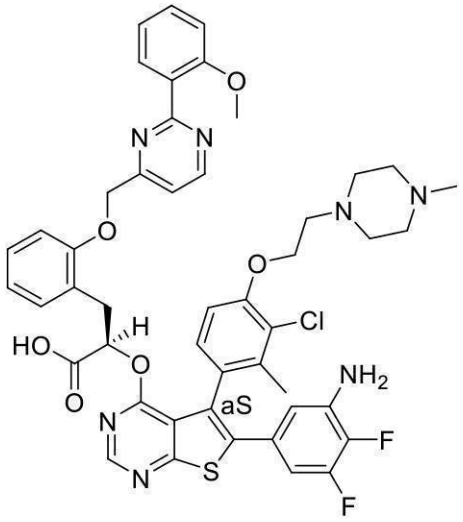
Ｃ１３の調製

（２Ｒ）－２－［（５Ｓ$_{a}$）－６－（３－アミノ－４，５－ジフルオロ－フェニル）－５

－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパン酸

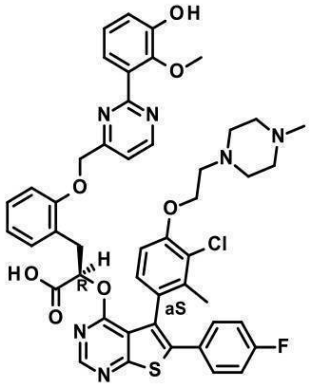
【１５５２】

【化５４２】



２５０ｍｇのエチル（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－ヨード－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］フェニル］プロパノエート（０．２７ｍｍｏｌ；国際公開第２０１５／０９７１２３号、調製３０に従って得た）および１０２ｍｇの２，３－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（０．４１ｍｍｏｌ）を、１ｍＬのＴＨＦに溶解し、次いで３．０ｍｇのＰｄＯＡｃ$_2$（０．０１３ｍｍｏｌ）、５．７ｍｇのｔＢｕＸＰｈｏｓ（０．０１３ｍｍｏｌ）、１７４ｍｇのＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（０．５３ｍｍｏｌ）および０．２７ｍＬの水を添加し、混合物をＮ$_2$雰囲気下、７０℃で２時間撹拌した。次いで、これをブラインで希釈し、２－ＭｅＴＨＦで抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗エステル生成物を、溶離液としてヘプタン、ＥｔＯＡｃおよびＭｅＯＨ中０．７Ｍ　ＮＨ$_3$溶液を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。次いで、これを０．７ｍＬのジオキサンに溶解し、次いで６０ｍｇのＬｉＯＨ×Ｈ$_2$Ｏ（１．４３ｍｍｏｌ）および０．１８ｍＬの水を添加した。混合物を完全な加水分解まで室温で撹拌した。次いで、これをブラインで希釈し、２Ｍ　ＨＣｌ水溶液で中和し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。アトロポ異性体を、溶離液として２５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$水溶液およびＭｅＣＮを使用する分取逆相クロマトグラフィーにより精製および分離した。後に溶出するアトロプ異性体をＣ１３として単離した。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ: 8.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.03 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.21 (d, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.46 (dd, J = 10.1, 3.1 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.65-2.35 (m, 9H), 2.22 (s, 3H), 1.85 (s, 3H). $^{13}$C NMR (125 MHz, DMSO-$d_6$) δ: 171.1, 166.0, 165.3, 163.3, 157.8, 157.2, 155.3, 153.7, 152.9, 149.0, 138.9, 137.1, 135.8, 131.0, 130.8, 130.4, 128.7, 128.4, 128.1, 127.8, 125.2, 122.0, 120.4, 120.1,

118.9, 115.6, 112.2, 111.9, 110.6, 103.2, 74.5, 68.9, 67.1, 56.0, 55.7, 53.9, 52.1, 44.7, 32.6, 17.6.
$C_{47}H_{44}N_7O_6SClF_2$のＨＲＭＳ計算値：９０７．２７３０；実測値９０８．２８０３（Ｍ＋Ｈ）。
【１５５３】
Ｃ１４の調製
（２Ｒ）－２－｛［（５Ｓａ）－５－｛３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル｝－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ｝－３－（２－｛［２－（３－ヒドロキシ－２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ｝フェニル）プロパン酸
【１５５４】
【化５４３】

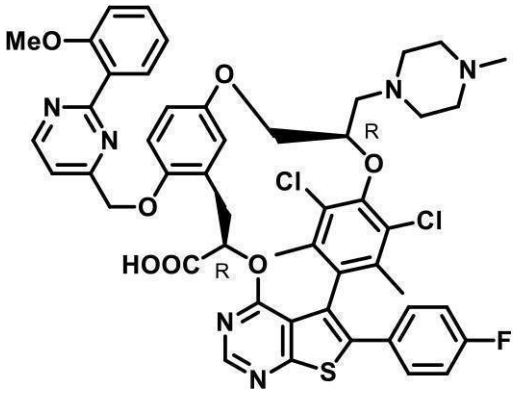


２１０ｍｇのエチル（２Ｒ）－２－［５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ－３－［２－［（２－クロロピリミジン－４－イル）メトキシ］フェニル］プロパノエート（０．２５ｍｍｏｌ、国際公開第２０１６／２０７２１６号調製１）および８４ｍｇの（３－ヒドロキシ－２－メトキシ－フェニル）ボロン酸（０．５０ｍｍｏｌ）を、３．８ｍＬの１，４－ジオキサンに溶解し、次いで１８ｍｇの$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（０．０２５ｍｍｏｌ）、２４０ｍｇの$Cs_2CO_3$（０．７５ｍｍｏｌ）および３．８ｍＬの水を添加し、混合物を完全な変換まで$N_2$雰囲気下、７０℃で撹拌した。次いで、これを水で希釈し、２Ｍ　ＨＣｌ水溶液で中和し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗エステルを、溶離液としてヘプタン、ＥｔＯＡｃおよびＭｅＯＨ中０．７Ｍ　$NH_3$溶液を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、ジアステレオ異性体の混合物を得た。これを２ｍＬのジオキサンに溶解し、次いで２４５ｍｇのＬｉＯＨ×$H_2O$（５．８５ｍｍｏｌ）および１ｍＬの水を添加した。混合物を完全な加水分解まで室温で撹拌した。次いで、これを２Ｍ　ＨＣｌ水溶液で中和し、溶離液として０．１％ＴＦＡ水溶液およびＭｅＣＮを使用する分取ＲＰ－ＨＰＬＣ上に直接注入した。後に溶出するジアステレオ異性体をＣ１４として収集した。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ: 9.53 (brs, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.68 (t, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.27/5.20 (d+d, 2H), 4.26/4.19 (m+m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.38/2.42 (dd+dd, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.55 (br., 4H), 2.47 (br., 4H), 2.25 (s, 3H), 1.80 (s,3 H).
$C_{47}H_{44}N_6O_7SClF$のＨＲＭＳ計算値：８９０．２６６５；実測値８９１．２７２１（Ｍ＋Ｈ）。
【１５５５】
Ｐ１５の調製

（１１Ｒ，２０Ｒ）－２３，２６－ジクロロ－３－（４－フルオロフェニル）－１４－［［２－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル］メトキシ］－２４，２５－ジメチル－２０－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－１０，１８，２１－トリオキサ－４－チア－６，８－ジアザペンタシクロ［２０．２．２．１２，５．１１３，１７．０９，２８］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），６，８，１３，１５，１７（２７），２２（２６），２３－デカエン－１１－カルボン酸

【１５５６】

【化５４４】



Ｐ１５は、国際公開第２０１９／０３５９１４号における実施例１１６に従って調製した。

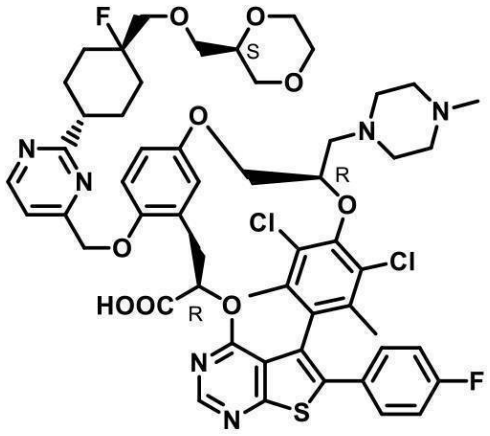
【１５５７】

Ｐ１６の調製

（１１Ｒ，２０Ｒ）－２３，２６－ジクロロ－１４－［［２－［４－［［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシメチル］－４－フルオロ－シクロヘキシル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］－３－（４－フルオロフェニル）－２４，２５－ジメチル－２０－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－１０，１８，２１－トリオキサ－４－チア－６，８－ジアザペンタシクロ［２０．２．２．１２，５．１１３，１７．０９，２８］オクタコサ－１（２４），２，５（２８），６，８，１３，１５，１７（２７），２２，２５－デカエン－１１－カルボン酸

【１５５８】

【化５４５】



Ｐ１６は、国際公開第２０１９／０３５９１１号における実施例２８に従って調製した。

【１５５９】

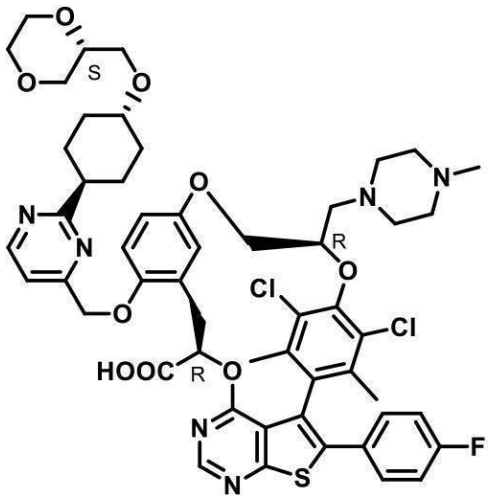
Ｐ１７の調製

（１１Ｒ，２０Ｒ）－２３，２６－ジクロロ－１４－［［２－［４－［［（２Ｓ）－１，

４－ジオキサン－２－イル］メトキシ］シクロヘキシル］ピリミジン－４－イル］メトキシ］－３－（４－フルオロフェニル）－２４，２５－ジメチル－２０－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－１０，１８，２１－トリオキサ－４－チア－６，８－ジアザペンタシクロ［２０．２．２．１２，５．１１３，１７．０９，２８］オクタコサ－１（２４），２，５（２８），６，８，１３，１５，１７（２７），２２，２５－デカエン－１１－カルボン酸

【１５６０】

【化５４６】



Ｐ１７は、国際公開第２０１９／０３５９１１号における実施例４４に従って調製した。

【１５６１】

[実施例４]

抗ＣＤ７４　ＡＤＣのコンジュゲーションおよび分析的特徴付け

以下に記載される例示的な方法を使用して例示的な抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を合成した。例示的なＡＤＣの調製のために使用された抗体抗ＣＤ７４（ミラツズマブ）は、略語Ａｂ　Ｍ、ＣＤ７４またはＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂにより定義される（表６）。「ＣｙｓｍＡｂ」という用語は、マレイミド基を介してリンカー－ペイロードを抗体にコンジュゲートするために使用される、抗体の重鎖内のシステイン突然変異を指す。本明細書で使用されるすべての全長のコンジュゲートされたＣＤ７４　Ａｂは、遺伝子操作されたシステイン突然変異Ｅ１５２ＣおよびＳ３７５Ｃ（ＥＵシステムにしたがって番号付けられた）を含む。

【１５６２】

【表１２】

表 6. 例示した ADC の合成のために使用された抗体

| 抗体略語 | 抗体 | Fc 変異 | 配列<br>(重鎖/軽鎖) |
|---|---|---|---|
| Ab M または CD74 | ミラツズマブ | 野生型- | 配列番号 12、25 |
| 抗 CD74-CysmAb Fc サイレント または CD74 Fc サイレント | ミラツズマブ | DANAPA Fc サイレンシング | 配列番号 15、25 |

【１５６３】
コンジュゲーション
【１５６４】
方法Ｃ１：抗体を、Ｂｉｏｒａｄサイズの使い捨てカラム内で混合することにより、ＰＢＳ中、１ｍｌの樹脂に対して１０ｍｇのＡｂの比率で、ｒｍｐ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ａ樹脂（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）上に３０分間結合させた。反応性システインを脱ブロック化するために、システイン塩酸塩一水和物を２０ｍＭの最終濃度まで添加した。混合物を室温で３０分間撹拌し、続いて、樹脂を真空マニホールド上にて５０カラム体積のＰＢＳで５回洗浄した。次いで、樹脂を、２５０ｎＭ　$CuCl_2$を含有する等体積のＰＢＳ中に再懸濁させ、１時間３０分インキュベートした。再酸化した抗体を真空マニホールド上にて５０カラム体積のＰＢＳで５回洗浄し、等体積のＰＢＳ中に再懸濁させた。混合物に、１０倍モル過剰の２０ｍＭリンカー－ペイロード溶液および等体積のＤＭＳＯを添加した。反応物を室温で２時間インキュベートした。コンジュゲーションをモニタリングするために、２０μｌの樹脂スラリーを取り出し、遠心分離し、上清を取り出し、次いで４０μｌの抗体溶出緩衝剤（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で溶出した。上清を、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　４０００Ａ　５ｕｍ、４．６×５０ｍｍカラムを使用する逆相クロマトグラフィー（緩衝剤Ａは水、０．１％ＴＦＡ、緩衝剤Ｂはアセトニトリル、０．１％ＴＦＡ、カラムを８０℃で保持、流速１．５ｍｌ／分）により分析した。樹脂を真空マニホールド上にて５０カラム体積のＰＢＳで５回洗浄することにより、過剰のリンカー－ペイロードを除去した後、ＡＤＣを抗体溶出緩衝剤でｐｒｏｔｅｉｎ Ａから溶出し、１／１０体積の１Ｍ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ９．０で中和した。すべての例示されたＡＤＣをＰＢＳ　１×　ｐＨ７．４（Ｓｉｇｍａ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ、Ｐ３８１３、１０ＰＡＫ）中での透析により緩衝液交換し、Ｖｉｖａｓｐｉｎ　２０、５０ＫＤ、ＰＥＳ（Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ　Ｓｔｅｄｉｍ、ＶＳ２０３１）を使用して濃縮し、０．２μｍ滅菌ＰＥＳフィルター、２５ｍｍ（Ｗｈａｔｍａｎｎ、Ｇ８９６－２５０２）に通して滅菌濾過し、４℃で貯蔵した。コンジュゲーションを５ｍｇの抗体の範囲内で実施した。モノマーパーセンテージを決定するために分析用サイズ排除クロマトグラフィーＳｕｐｅｒｄｅｘ　２００　Ｉｎｃｒｅａｓｅ　５／１５０　ＧＬ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、２８９９０９４５）およびＤＡＲ決定のためにＬＣ－ＭＳによって、すべての例示したＡＤＣを特徴付けた（表１６）。
【１５６５】
方法Ｃ２：抗体を、適切なサイズの使い捨てカラム内で混合しながら、ＰＢＳ中、１ｍｌの樹脂に対して１０ｍｇのＡｂの比率で、ＲＭＰ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ａ樹脂（ＧＥ）とともに１５分間インキュベートした。システインＨＣｌを２０ｍＭの最終濃度まで添加し、室温で３０分間撹拌しながらインキュベートして、反応性システインを脱ブロック化した

。樹脂を、真空マニホールド上にて５０カラム体積のＰＢＳで迅速に洗浄した。次いで、樹脂を、２５０ｎＭ　ＣｕＣｌ$_2$を含有する等体積のＰＢＳ中に再懸濁させた。抗体鎖間ジスルフィドの再形成を、時点を取ることによりモニタリングした。各時点で、２５μＬの樹脂スラリーを取り出し、１μＬの２０ｍＭ　ＭＣ－ｖａｌｃｉｔ－ＭＭＡＥを添加し、管を数回振った。樹脂を遠心沈殿し、上清を取り出し、次いで５０μＬの抗体溶出緩衝剤（Ｔｈｅｒｍｏ）で溶出した。樹脂をペレット化し、上清を、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　４０００Ａ　５ｕｍ、４．６×５０ｍｍカラムを使用する逆相クロマトグラフィー（緩衝剤Ａは水、０．１％ＴＦＡ、緩衝剤Ｂはアセトニトリル、０．１％ＴＦＡ、カラムを８０℃で保持、流速１．５ｍｌ／分）により分析した。抗体がその鎖間ジスルフィド結合を再形成したことが決定されたら、樹脂を１０カラム体積のＰＢＳで洗浄し、樹脂を等体積のＰＢＳ中に再懸濁させ、ＤＭＳＯ中８～１２当量のリンカー－ペイロードを添加し、反応物中１０％ＤＭＳＯの最終濃度とし、次いで室温で３時間インキュベートした。次いで、樹脂を５０カラム体積のＰＢＳで洗浄した。ＡＤＣを抗体溶出緩衝剤でｐｒｏｔｅｉｎ　Ａ樹脂から溶出した。次いで、ＡＤＣをＰＢＳまたは他の好適な緩衝剤に緩衝液交換し、凝集物を除去する必要がある場合には、凝集物を除去するための分取サイズ排除クロマトグラフィーを行った（Ｓ２００　Ｉｎｃｒｅａｓｅ；ＧＥ）。以下の分析－パーセントモノマーを決定するための分析ＳＥＣ、ＤＡＲを決定するための質量分析、内毒素負荷を決定するためのＬＡＬ試験を行い、タンパク質濃度は、抗体の消衰係数および分子量を利用するＡ２８０により決定した。

【１５６６】

方法Ｃ３（薬物物質中間体（ＤＳｉ）調製）。

１０ｍｇ／ｍｌの抗体（１．３６μＭ）２００ｍｇを２０ｍｌの沈降ＲＭＰ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ａ樹脂（ＧＥ　Ｌｉｆｅｓｃｉｅｎｃｅｓ、１７５１３８０３）とインキュベートし、１５分間撹拌した。システインＨＣｌ一水和物を２０ｍＭの最終濃度まで加え、室温で３０分間撹拌しながらインキュベートして、反応性システインを脱ブロック化させた。樹脂を真空マニホールドで５０カラム体積のＰＢＳで速やかに洗浄した。次いで、２５０ｎＭ　ＣｕＣｌ$_2$を含む等体積のＰＢＳに樹脂を再懸濁させた。時点を取ることにより抗体鎖間ジスルフィドの再形成をモニタリングした。各時点で、２５μＬの樹脂スラリーを取り出し、１μＬの２０ｍＭ　ＭＣ－ｖａｌｃｉｔ－ＭＭＡＥを加え、管を数回はじいた。樹脂を遠心沈殿し、上清を除去し、次いで、５０μＬの抗体溶出緩衝液（Ｔｈｅｒｍｏ）で溶出した。樹脂をペレット化し、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　４０００Ａ　５ｕｍ、４．６×５０ｍｍカラムを使用する逆相クロマトグラフィー（緩衝液Ａは水、０．１％ＴＦＡ、緩衝液Ｂはアセトニトリル、０．１％ＴＦＡであり、カラムは８０Ｃ、流速１．５ｍｌ／分に保持される；勾配０分－３０％Ｂ、５分－４５％Ｂ、６．５分－１００％Ｂ、８分－１００％Ｂ、１０分－３０％）により上清を分析した。ＣｕＣｌ２の添加から６０分後に、真空マニホールドで５０カラム体積のＰＢＳで洗浄することにより除去し、次いで２０ｍｌのＰＢＳを加えて再懸濁させ、重力により排出した。抗体を１００ｍｌの抗体溶出緩衝液（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、２１００４）で溶出し、次いで、１×ＰＢＳ　ｐＨ７．２に緩衝液交換した。次いで、Ａｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａ－１５、５０ＫＤａ、再生セルロース（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、ＵＦＣ０９０５０２４）を使用する遠心濃縮器を使用して材料を６．６ｍｇ／ｍｌまで濃縮し、５ｍｇアリコートに分割し、液体窒素中で急速冷凍し、使用されるまで－８０Ｃで保管した。

【１５６７】

（ＣＤ７４－Ｌ５－Ｐ１）：

１２０ｍｇの抗体（０．８１６μｍｏｌ、１．０当量）を１２ｍｌの沈降ＲＭＰ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ａ樹脂（ＧＥ　Ｌｉｆｅｓｃｉｅｎｃｅｓ、１７５１３８０３）とインキュベートし、１５分間撹拌した。システインＨＣｌ一水和物を２０ｍＭの最終濃度まで加え、室温で３０分間撹拌しながらインキュベートして、反応性システインを脱ブロック化させた。樹脂を真空マニホールドで５０カラム体積のＰＢＳで速やかに洗浄した。次いで、２５０ｎＭ　ＣｕＣｌ$_2$を含む等体積のＰＢＳに樹脂を再懸濁させた。時点を取ることによ

り抗体鎖間ジスルフィドの再形成をモニタリングした。各時点で、２５μＬの樹脂スラリーを取り出し、１μＬの２０ｍＭ　ＭＣ－ｖａｌｃｉｔ－ＭＭＡＥを加え、管を数回はじいた。樹脂を遠心沈殿し、上清を除去し、次いで、５０μＬの抗体溶出緩衝液（Ｔｈｅｒｍｏ、２４００１）で溶出した。樹脂をペレット化し、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　４０００Ａ　５ｕｍ、４．６×５０ｍｍカラムを使用する逆相クロマトグラフィー（緩衝液Ａは水、０．１％ＴＦＡ、緩衝液Ｂはアセトニトリル、０．１％ＴＦＡであり、カラムは８０Ｃ、流速１．５ｍｌ／分に保持される；勾配０分－３０％Ｂ、５分－４５％Ｂ、６．５分－１００％Ｂ、８分－１００％Ｂ、１０分－３０％）により上清を分析した。ＣｕＣｌ２の添加から６０分後に、真空マニホールドで５０カラム体積のＰＢＳで洗浄することにより除去し、次いで、１２ｍｌのＰＢＳを加えて再懸濁させた。樹脂および抗体のこのスラリーに、Ｌ５－Ｐ１（３６５μｌのＤＭＳＯ中２０ｍＭ溶液、６．５２８μｍｏｌ、８当量）を加えた。次いで、得られた混合物を周囲温度で３時間インキュベートした。次いで、５０カラム体積のＰＢＳで樹脂を洗浄した。ＡＤＣを抗体溶出緩衝液（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、２１００４）で樹脂から溶出した。次いで、ＡＤＣを透析により１×ＰＢＳ（２０×ＰＢＳ、ＴｅｋｎｏｖａＰ０１９１）に緩衝液交換し、ダルベッコのＰＢＳ　ｐＨ７．２（Ｈｙｃｌｏｎｅ　ＳＨ３００２８．０３）中に溶出される分取サイズ排除クロマトグラフィーを行って凝集体を除去し、ＨｉＬｏａｄ　２６／６００　Ｓｕｐｅｒｄｅｘ　２００　ｐｇ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、２８９８９３３６）で実施した。次いで、Ａｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａ－１５、５０ＫＤａ、再生セルロース（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、ＵＦＣ０９０５０２４）を使用する遠心濃縮器を使用して材料を８ｍｇ／ｍｌまで濃縮し、０．２２μｍ滅菌ＰＶＤＦフィルター、２５ｍｍ（Ｍｉｌｌａｐｏｒｅ、ＳＬＧＶ０１３ＳＬ）を通して滅菌濾過し、４℃で保管した。最終収量は７４．１ｍｇ（０．５０４μｍｏｌ）であった 以下の分析を実施した：パーセントモノマーを決定する分析用サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）、ＤＡＲを決定する質量分析（ＭＳ）、エンドトキシン負荷を決定するＬＡＬ試験ならびに吸光係数および抗体の分子量を利用してＡ２８０により決定されるタンパク質濃度。ＨＲＭＳデータ（タンパク質法）は、重鎖の支配的な質量が５４２９４ｄａであることを示し、ＤＡＲ１、ＤＡＲ２およびＤＡＲ３種のピークのＭＳ強度を比較することにより計算された場合、４．４のＤＡＲを与えた。ＳＥＣは、モノマーＡＤＣのピーク吸光度の面積と２１０および２８０ｎｍでの高分子量ピーク吸光度の面積の比較により決定された場合、１％以下の凝集を示した。

【１５６８】

（ＣＤ７４－Ｌ７－Ｐ１）：

２０ｍｇの抗体（０．１３６μｍｏｌ、１．０当量）を２ｍｌの沈降ＲＭＰ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ａ樹脂（ＧＥ　Ｌｉｆｅｓｃｉｅｎｃｅｓ、１７５１３８０３）とインキュベートし、１５分間撹拌した。システインＨＣｌ一水和物を２０ｍＭの最終濃度まで加え、室温で３０分間撹拌しながらインキュベートして、反応性システインを脱ブロック化させた。樹脂を真空マニホールドで５０カラム体積のＰＢＳで速やかに洗浄した。次いで、２５０ｎＭ　$CuCl_2$を含む等体積のＰＢＳに樹脂を再懸濁させた。時点を取ることにより抗体鎖間ジスルフィドの再形成をモニタリングした。各時点で、２５μＬの樹脂スラリーを取り出し、１μＬの２０ｍＭ　ＭＣ－ｖａｌｃｉｔ－ＭＭＡＥを加え、管を数回はじいた。樹脂を遠心沈殿し、上清を除去し、次いで、５０μＬの抗体溶出緩衝液（Ｔｈｅｒｍｏ）で溶出した。樹脂をペレット化し、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　４０００Ａ　５ｕｍ、４．６×５０ｍｍカラムを使用する逆相クロマトグラフィー（緩衝液Ａは水、０．１％ＴＦＡ、緩衝液Ｂはアセトニトリル、０．１％ＴＦＡであり、カラムは８０Ｃ、流速１．５ｍｌ／分に保持される；勾配０分－３０％Ｂ、５分－４５％Ｂ、６．５分－１００％Ｂ、８分－１００％Ｂ、１０分－３０％）により上清を分析した。ＣｕＣｌ２の添加から６０分後に、真空マニホールドで５０カラム体積のＰＢＳで洗浄することにより除去し、次いで、２ｍｌのＰＢＳを加えて再懸濁させた。樹脂および抗体のこのスラリーに、Ｌ７－Ｐ１（５５μｌのＤＭＳＯ中２０ｍＭ溶液、１．０８８μｍｏｌ、８当量）を加えた。次いで、得られた混合物を周囲温度で３時間インキュベートした。次いで、５０カラム体積

のＰＢＳで樹脂を洗浄した。ＡＤＣを抗体溶出緩衝液（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、２１００４）で樹脂から溶出した。次いで、ＡＤＣを透析により１×ＰＢＳ（２０×ＰＢＳ、ＴｅｋｎｏｖａＰ０１９１）に緩衝液交換し、ダルベッコのＰＢＳ ｐＨ７．２（Ｈｙｃｌｏｎｅ ＳＨ３００２８．０３）中に溶出される分取サイズ排除クロマトグラフィーを行って凝集体を除去し、ＨｉＬｏａｄ １６／６００ Ｓｕｐｅｒｄｅｘ ２００ ｐｇ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、２８９８９３３５）で実施した。次いで、Ａｍｉｃｏｎ Ｕｌｔｒａ－１５、５０ＫＤａ、再生セルロース（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、ＵＦＣ０９０５０２４）を使用する遠心濃縮器を使用して材料を４．５ｍｇ／ｍｌまで濃縮し、０．２２μｍ滅菌ＰＶＤＦフィルター、２５ｍｍ（Ｍｉｌｌａｐｏｒｅ、ＳＬＧＶ０１３ＳＬ）を通して滅菌濾過し、４℃で保管した。最終収量は１．６ｍｇ（０．００６８１μｍｏｌ）であった 以下の分析を実施した：パーセントモノマーを決定する分析用サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）、ＤＡＲを決定する質量分析（ＭＳ）、エンドトキシン負荷を決定するＬＡＬ試験ならびに吸光係数および抗体の分子量を利用してＡ２８０により決定されるタンパク質濃度。ＨＲＭＳデータ（タンパク質法）は、重鎖の支配的な質量が５４５６２ｄａであることを示し、ＤＡＲ１、ＤＡＲ２およびＤＡＲ３種のピークのＭＳ強度を比較することにより計算された３．８のＤＡＲを与えた。ＳＥＣは、モノマーＡＤＣのピーク吸光度の面積と２１０および２８０ｎｍでの高分子量ピーク吸光度の面積の比較により決定された場合、１．８％の凝集を示した。

【１５６９】

分析方法

液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ／ＭＳ）Ｉ

一般的な方法論：例示的なＡＤＣの薬物対抗体比（ＤＡＲ）は、以下の方法（すなわち、ＬＣ－Ｉ、ＬＣＩＩおよびＬＣ－ＩＩＩ）のうちのいずれか１つによる液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ／ＭＳ）により決定した。すべてのＬＣ方法について、移動相Ａは、精製されたＭＳグレードの水（Ｂｉｏｓｏｌｖｅ，Ｄｉｅｕｚｅ，Ｆｒａｎｃｅ、００２３２１４１Ｂ１ＢＳ）であり、移動相Ｂは、ＭＳグレードのアセトニトリル（Ｂｉｏｓｏｌｖｅ，Ｄｉｅｕｚｅ，Ｆｒａｎｃｅ、０００１２０４１０１ＢＳ）であり、移動相Ｄは、１％のギ酸（ＦＡ）が補充された精製されたＭＳグレードの水（Ｈｏｎｅｙｗｅｌｌ／Ｆｌｕｋａ，Ｂｕｃｈａｒｅｓｔ，Ｒｏｍａｎｉａ、５６３０２）であった。移動相Ｄは、０．１％ＦＡ移動相組成を維持するために１０％に固定し、カラム温度は８０℃に設定した。一般的なＭＳ方法は、平均ＤＡＲを決定するためにネイティブＭＳを使用した１つのＡＤＣを除いて、すべての合成されたＡＤＣに対して最適化した（以下のＭＳ－Ｉおよび表１６を参照されたい）。

【１５７０】

一般的な方法論（１）：

例示的なＡＤＣの薬物対抗体比（ＤＡＲ）を、以下の方法にしたがって液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ／ＭＳ）により決定した。すべてのＬＣ法について、移動相Ａは精製ＭＳグレード水（Ｈｏｎｅｙｗｅｌｌ、ＬＣ０１５－１）であり、移動相Ｂは、１％のギ酸（ＦＡ）（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、８５１７８）を補充したＭＳグレード８０％イソプロパノール（Ｈｏｎｅｙｗｅｌｌ ＬＣ３２３－１）：２０％アセトニトリル（Ｈｏｎｅｙｗｅｌｌ、ＬＣ０１５－１）、ＬＣ３２３－１）であった。カラム温度を８０℃に設定した。一般的なＭＳ法を、合成されたすべてのＡＤＣのために最適化した。分析のために使用されたカラムはＡｇｉｌｅｎｔ ＰＬＲＰ－Ｓ ４０００ Ａ；２．１×１５０ｍｍ、８ｕｍ（Ａｇｉｌｅｎｔ、ＰＬ１９１２－３８０３）であった。使用された流速は０．３ｍｌ／分であった。使用された勾配は、Ａｃｑｕｉｔｔｙ ＢｉｏＨ－Ｃｌａｓｓ Ｑｕａｒｅｒｎａｒｙ ＵＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ）で０→０．７５分 ９５％Ａ、０．７６→１．９分 ７５％Ａ、１．９１→１１．０分 ５０％Ａ、１１．０１→１１．５０ １０％Ａ、１１．５１→１３．５０分 ９５％Ａ、１３．５１→１８分 ９５％Ａであった。ＭＳシステムはＸｅｖｏ Ｇ２－ＸＳ ＱＴｏＦ ＥＳＩ質量分析計（Ｗａｔｅｒｓ）であり、１．５→１１分に取得されたデータおよび質量を１５０００～８００

００ダルトンの間で分析した。結合された薬物の数を各面積に掛けることにより重み付けされた所与の非コンジュゲート種およびコンジュゲート種（ｍＡｂまたは関連断片）の積分ＭＳ（全イオン電流）またはＵＶ（２８０ｎｍ）ピーク面積を合計することにより、デコンボリューションしたスペクトルまたはＵＶクロマトグラムからＤＡＲを決定した。合計され、重み付けされた面積を総面積の合計で割り、その結果により、全ＡＤＣの最終平均ＤＡＲ値を得た。

【１５７１】

ＬＣ－Ｉ：ＡＤＣをＭａｓｓＰＲＥＰ Ｍｉｃｒｏ脱塩カラム（２．１×５．０ｍｍ、Ｗａｔｅｒｓ，Ｓａｉｎｔ－Ｑｕｅｎｔｉｎ－ｅｎ－Ｙｖｅｌｉｎｅｓ，Ｆｒａｎｃｅ、１８６００４０３２）上に装填した。無傷の質量分析のために、脱塩ステップを０．５ｍｌ／分の流速で５％移動相Ｂにて０．５分間行った。溶出ステップを、０．２ｍｌ／分の流速で、５％Ｂで０．５１分～９０％Ｂで２．０分の勾配を用いて行った。２回の洗浄ステップを、０．５ｍｌ／分の流速で５％Ｂ～９０％Ｂにて２．１分～２．７分および２．８分～３．４分に設定した。最後に、コンディショニングステップを、３．５分に５％Ｂ（０．５ｍｌ／分）で０．５分間使用した。

【１５７２】

還元状態におけるＡＤＣ分析のために、脱塩ステップを０．２ｍｌ／分の流速で５％Ｂにて０．５分間行った。次いで、溶出ステップを、０．２ｍｌ／分の流速で、１０％Ｂで０．５１分～８０％Ｂで７．６１分の勾配を用いて開始した。２回の洗浄ステップを、５％Ｂ～９０％Ｂ（０．５ｍｌ／分）で８．１分～８．６分および８．７分～９．２分に設定した。最後に、コンディショニングステップを、９．３分に０．５ｍｌ／分の流速で５％Ｂにて０．５分間行った。

【１５７３】

ＬＣ－ＩＩ：ＡＤＣをＭａｂＰａｃ ＲＰカラム（２．１×１００ｍｍ、４μｍ、Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ、０８８６４７）上に装填した。無傷の状態および還元状態の両方における分析のために、脱塩ステップを０．４ｍＬ／分の流速で２０％のＢにて１．４分間行った。次いで、溶出ステップを、０．３ｍｌ／分の流速で、２０％Ｂで１．５分～７０％Ｂで１１．５分の勾配を用いて行った。洗浄ステップを、０．５ｍｌ／分の流速で、９０％Ｂにて１１．７５分～１３．７５分に設定した。最後に、コンディショニングステップを、１４．０分に０．４ｍｌ／分の流速で２０％Ｂにて１．０分間使用した。

【１５７４】

ＬＣ－ＩＩＩ：ＡＤＣをＢｉｏｒｅｓｏｌｖｅ ＲＰ ｍＡｂポリフェニル、４５０Ａ、２．７μｍ、２．１×１５０ｍｍ（Ｗａｔｅｒｓ，Ｓａｉｎｔ－Ｑｕｅｎｔｉｎ－ｅｎ－Ｙｖｅｌｉｎｅｓ，Ｆｒａｎｃｅ、１８６００８９４６）上に装填した。無傷の状態および還元状態の両方における分析のために、脱塩ステップを０．４ｍｌ／分の流速で２０％のＢにて１．４分間行った。溶出ステップを、０．３ｍｌ／分の流速で、２０％Ｂで１．５分～７０％Ｂで１１．５分の勾配を用いて行った。洗浄ステップを、０．５ｍｌ／分の流速で９０％Ｂにて１１．７５分～１３．７５分に設定した。最後に、コンディショニングステップを、１４．０分に０．４ｍｌ／分の流速で２０％Ｂにて１．０分間使用した。

【１５７５】

ＬＣ－ＩＶ：

ＡＤＣをＢｉｏｒｅｓｏｌｖｅ ＲＰ ｍＡｂ Ｐｏｌｙｐｈｅｎｙｌ、４５０Ａ、２．７μｍ、２．１×１５０ｍｍ（Ｗａｔｅｒｓ、Ｓａｉｎｔ－Ｑｕｅｎｔｉｎ－ｅｎ－Ｙｖｅｌｉｎｅｓ、フランス、１８６００８９４６）に負荷した。無傷状態および低減状態の両方における分析のために、脱塩ステップを、０．６ｍＬ／分の流速で２０％のＢで１．５分間実施した。溶出ステップを、０．６ｍＬ／分の流速で２０％Ｂで１．５分→５０％Ｂで１６．５分の勾配で実施した。洗浄ステップを、０．６ｍＬ／分の流速で９０％Ｂで１６．８分→１８．８分に設定した。最後に、コンディショニングステップを、１９．１分で０．６ｍＬ／分の流速で２０％Ｂで１．９分間使用した（総運転時間＝２１分）。

【１５７６】
ＭＳ－Ｉ：ＡＤＣをＭＳ適合性の緩衝剤と緩衝液交換し、陽イオンモードで動作する自動化チップベースのナノＥＳＩ源（Ｔｒｉｖｅｒｓａ Ｎａｎｏｍａｔｅ、Ａｄｖｉｏｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｔｈａｃａ，ＮＹ，ＵＳＡ）を備え付けたハイブリッドＱ－ＴＯＦ ＭＳ機器（Ｓｙｎａｐｔ Ｇ２－Ｓ ＨＤＭＳ、Ｗａｔｅｒｓ，Ｍａｎｃｈｅｓｔｅｒ，ＵＫ）に直接注入した。機器のＭＳパラメーターは、気相におけるネイティブ３Ｄ構造を保存し、効率的なイオン脱溶媒和および透過を確実にするために調製された。
【１５７７】
ＬＣ－ＭＳ分析を、Ｘｅｖｏ Ｇ２ ＸＳ Ｑ－ＴＯＦ ＥＳＩ質量分析計（Ｗａｔｅｒｓ，Ｍａｎｃｈｅｓｔｅｒ，ＵＫ）と組み合わせたＷａｔｅｒｓ ＵＰＬＣ Ｈ－Ｃｌａｓｓ Ｂｉｏクロマトグラフィーシステムを使用して行った。ＡＤＣは、無傷の状態（前処置なし）で、または５ｍＭ（最終濃度）のジチオトレイトールＤＴＴ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ、２０２９１）による還元に続いて分析した。その後、処置したＡＤＣを、前述のＬＣ－ＩＶ（表１６）を使用して分析した。分析物のエレクトロスプレーイオン化飛行時間型質量スペクトルを、ＭａｓｓＬｙｎｘ（商標）取得ソフトウェア（Ｗａｔｅｒｓ，Ｍａｎｃｈｅｓｔｅｒ，ＵＫ）を使用して取得した。次いで、抽出した強度対ｍ／ｚスペクトルを、使用した処置に応じて各無傷抗体種または各還元抗体断片の質量を決定するために、ＭａｓｓＬｙｎｘ（商標）ソフトウェアの最大エントロピー（ＭａｘＥｎｔ）法を使用して逆重畳積分した。最後に、ＤＡＲは、コンジュゲートしていないおよびコンジュゲートした所定の種（ｍＡｂまたは関連断片）の積分したＭＳ（全イオン電流）またはＵＶ（２８０ｎｍ）ピーク面積を合計することにより、逆重畳積分したスペクトルまたはＵＶクロマトグラムから決定した。ＵＶクロマトグラムによるＤＡＲ決定のために、各種の相対面積パーセンテージに、結合された薬物の数を掛けた。各種の合計され、重み付けされた面積を総相対面積パーセンテージの合計で割り、その結果により、全ＡＤＣの最終平均ＤＡＲ値の推定値を得た。デコンボリューションしたスペクトルによるＤＡＲ決定のために、デコンボリューションしたスペクトルからの強度ピーク値により、同定された各種のパーセンテージを計算した。得られたパーセンテージに、結合された薬物の数を掛けた。合計された結果により、全ＡＤＣの最終平均ＤＡＲ値の推定値を得た。
【１５７８】
液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ／ＭＳ）ＩＩ
ＬＣ／ＭＳデータを、以下のパラメーター（表７）で機器を使用して取得した：
【１５７９】
【表１３】

表 7. パラメータ

| | |
|---|---|
| ポンプ | Waters AcQuity UPLC Binary Solvent Manager |
| Sample Manager | Waters AcQuity UPLC Sample Manager |
| カラム槽 | Waters AcQuity UPLC Column Manager |
| 検出器 | Waters AcQuity UPLC PDA |
| ELSD | 島津製作所 ELSD-LTII |
| 質量分析 | Waters SQD |
| カラム | AcQuity UPLC BEH C18 1.7μm 2.1x50mm |
| 溶離液 A1 | 水中の 0.1%ギ酸 |
| 溶離液 B1 | アセトニトリル中の 0.1%ギ酸 |
| 溶離液 A2 | 水中の 5mM 水酸化アンモニウム |
| 溶離液 B2 | アセトニトリル中の 5mM 水酸化アンモニウム |

【１５８０】
ＬＣ／ＭＳデータを生成するために使用した方法は、以下の通りであった（表８～１０）：

【１５８１】
【表１４】

**表 8. 2 分酸性法**

| 2 分酸性法 | | | |
|---|---|---|---|
| 溶離液 A1 | 水中の 0.1%ギ酸 | | |
| 溶離液 B1 | アセトニトリル中の 0.1%ギ酸 | | |
| 流量 | 1.0 mL/min | | |
| 停止時間 | 3.00 min | | |
| pH | 2.6 | | |
| 勾配 | 時間 | %A(溶離液 A1) | %B(溶離液 B1) |
| | 0.00 | 95 | 5 |
| | 0.20 | 95 | 5 |
| | 2.00 | 5 | 95 |
| | 2.50 | 5 | 95 |
| | 2.60 | 95 | 5 |
| | 3.00 | 95 | 5 |
| カラム | AcQuity UPLC BEH C18 1.7μm 2.1x50mm | | |
| カラム温度 | 50°C | | |
| TAC | 210～400nm | | |
| 質量範囲 | 120～1500Da | | |
| スキャン時間 | 0.3 sec | | |

【１５８２】

【表１５】

**表 9. 2 分塩基性法**

| 2 分塩基性法 | | | |
|---|---|---|---|
| 溶離液 A2 | 水中の 5mM 水酸化アンモニウム | | |
| 溶離液 B2 | アセトニトリル中の 5mM 水酸化アンモニウム | | |
| 流量 | 1.0 mL/min | | |
| 停止時間 | 3.00 min | | |
| pH | 10.2 | | |
| 勾配 | 時間 | %A(溶離液 A2) | %B(溶離液 B2) |
| | 0.00 | 95 | 5 |
| | 0.20 | 95 | 5 |
| | 2.00 | 5 | 95 |
| | 2.50 | 5 | 95 |
| | 2.60 | 95 | 5 |
| | 3.00 | 95 | 5 |
| カラム | AcQuity UPLC BEH C18 1.7μm 2.1x50mm | | |
| カラム温度 | 50°C | | |
| TAC | 210～400nm | | |
| 質量範囲 | 120～1500Da | | |
| スキャン時間 | 0.3 sec | | |

【１５８３】

【表１６】

**表 10. 5 分酸性法**

| 5 分酸性法 | | | |
|---|---|---|---|
| 流量 | 1.0 mL/min | | |
| 停止時間 | 5.20 min | | |
| pH | 2.6 | | |
| 勾配 | 時間 | %A(溶離液 A1) | %B(溶離液 B1) |
| | 0.00 | 98 | 2 |
| | 4.40 | 2 | 98 |
| | 5.15 | 2 | 98 |
| | 5.19 | 98 | 2 |
| カラム | AcQuity UPLC BEH C18 1.7μm 2.1x50mm | | |
| カラム温度 | 50°C | | |
| TAC | 210～400nm | | |
| 質量範囲 | 120～1500Da | | |
| スキャン時間 | 0.3 sec | | |

【１５８４】

高分解能質量分析（ＨＲＭＳ）

ＨＲＭＳデータを、以下のパラメーター（表１１）で機器を使用して取得した：

【１５８５】

【表１７】

**表 11. パラメータ**

| | |
|---|---|
| ポンプ | Waters AcQuity UPLC Binary Solvent Manager |
| Sample Manager | Waters AcQuity UPLC Sample Manager |
| カラム槽 | Waters AcQuity UPLC Column Manager |
| 検出器 | Waters AcQuity UPLC PDA |
| ELSD | n/a |
| 質量分析 | Waters Xevo G2 Qtof |
| カラム | AcQuity UPLC PrST C4 300Å 1.7μm 2.1x100mm<br>AcQuity UPLC CSH C18 1.7 um 2.1x50mm<br>ProSwift RP-3U 4.6x50mm SS |
| 溶離液 A1 | 水中の 0.1%ギ酸 |
| 溶離液 B1 | アセトニトリル中の 0.1%ギ酸 |
| 溶離液 A2 | 水中の 0.05%トリフルオロ酢酸 |
| 溶離液 B2 | アセトニトリル中の 0.05%トリフルオロ酢酸 |

【１５８６】

リンカー／ペイロードおよび合成中間体についてのＨＲＭＳデータを生成するために使用した方法は、以下の通りであった（表７および８）：

【１５８７】
【表１８】

**表 12. 5 分酸性法**

5 分酸性法:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 流量 | 1.0 mL/min | | |
| 停止時間 | 5.2 min | | |
| pH | 2.6 | | |
| 勾配 | 時間 | %A(溶離液 A2) | %B(溶離液 B2) |
| | 0.00 | 98 | 2 |
| | 4.40 | 2 | 98 |
| | 5.15 | 2 | 98 |
| | 5.19 | 98 | 2 |
| カラム | AcQuity UPLC BEH C18 1.7μm 2.1x50mm | | |
| カラム温度 | 50°C | | |
| TAC | 210～400nm | | |
| 質量範囲 | 300～4000Da | | |
| 処理範囲 | n/a | | |
| スキャン時間 | 0.5 sec | | |

【１５８８】

【表１９】

**表 13. 2 分酸性法**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 2 分酸性法: | 1.0 mL/min | | |
| 流量 | | | |
| 停止時間 | 2.20 min | | |
| pH | 2.6 | | |
| 勾配 | 時間 | %A(溶離液 A2) | %B(溶離液 B2) |
| | 0.00 | 98 | 2 |
| | 0.06 | 98 | 2 |
| | 1.76 | 2 | 98 |
| | 2.00 | 2 | 98 |
| | 2.16 | 98 | 2 |
| カラム | AcQuity UPLC CSH C18 1.7 μm 2.1x50mm | | |
| カラム温度 | 50°C | | |
| UV | 210～400nm | | |
| 質量範囲 | 100～2050Da | | |
| スキャン時間 | 0.2 sec | | |

【１５８９】

ＡＤＣについてのＨＲＭＳデータを生成するために使用した方法は、以下の通りであった（表１４）：

【１５９０】

【表２０】

**表 14. タンパク質法**

タンパク質法:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 流量 | 1.0 mL/min | | |
| 停止時間 | 3.30 min | | |
| pH | 2.6 | | |
| 勾配 | 時間 | %A(溶離液) | %B(溶離液) |
| | 0.00 | 98 | 2 |
| | 0.70 | 98 | 2 |
| | 2.00 | 2 | 98 |
| | 2.10 | 2 | 98 |
| | 2.30 | 98 | 2 |
| | 3.30 | 98 | 2 |
| カラム | ProSwift RP-3U 4.6x50mm SS | | |
| カラム温度 | 50°C | | |
| TAC | 210～400nm | | |
| 質量範囲 | 600～3900Da | | |
| 処理範囲 | 14000～170000Da | | |
| スキャン時間 | 1.5 sec | | |

【１５９１】

サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）Ｉ

サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）を、精製後のＡＤＣの質および凝集パーセンテージ（％）を決定するために行った。分析は、定組成条件　１００％ＰＢＳ　ｐＨ７．４（Ｓｉｇｍａ、Ｐ３８１３、１０ＰＡＫ）、流速０．４５ｍｌ／分　１２分間で、分析カラムＳｕｐｅｒｄｅｘ　２００　Ｉｎｃｒｅａｓｅ　５／１５０　ＧＬ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、２８９９０９４５）上で行った。ＡＤＣ試料の％凝集画分を、２８０ｎｍにおけるピーク面積吸光度に基づいて定量した。計算は、２８０ｎｍにおける高分子量溶離液を高分子量の同じ波長におけるピーク面積吸光度の合計で除算したものと、モノマー溶離液との間の比を、１００％で乗算したものに基づいていた。

サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）（１）を実施して、精製後のＡＤＣの質および凝集パーセンテージ（％）を決定した。分析を、１５０ｍＭ　ＮａＣｌおよび１ｍＭ　ＥＤＴＡを補充した定組成状態ＰＢＳ　ｐＨ７．２（（Ｈｙｃｌｏｎｅ　ＳＨ３００２８．０３））、流速０．４５ｍｌ／分において分析カラムＳｕｐｅｒｄｅｘ　２００　Ｉｎｃｒｅａｓｅ　５／１５０　ＧＬ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、２８９９０９４５）で８分間実施した。ＡＤＣ試料の％凝集割合を、２８０ｎｍでのピーク面積吸光度に基づいて定量化した。計算は、２８０ｎｍでの高分子量溶離液を高分子量の同じ波長でのピーク面積吸光度の合計で割ったものとモノマー溶離液との間の比に１００％を掛けたものに基づいた。データを、Ｗｙａｔｔ　ｍｉｎｉＤＡＷＮ光散乱検出器およびＴｒｅｏｓ屈折率検出器（Ｗｙａｔｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｓａｎｔａ　Ｂａｒｂａｒａ、ＣＡ）が装備されたＡｇｉｌｅｎｔ　Ｂｉｏ－Ｉｎｅｒｔ　１２６０　ＨＰＬＣで取得した。

【１５９２】

サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）ＩＩ

ＳＥＣデータを、以下のパラメーター（表１５）および１２分の実行時間長で機器を使用して取得した：

【１５９３】

【表２１】

表 15. パラメータ

| | |
|---|---|
| ポンプ | Waters bioAcQuity UPLC Quaternary Solvent Manager |
| Sample Manager | Waters bioAcQuity UPLC Sample Manager FTN |
| カラム槽 | Waters AcQuity UPLC 30cm Column Heater |
| 検出器 | Waters AcQuity UPLC PDA |
| ELSD | n/a |
| 質量分析 | n/a |
| カラム | Superdex 200 Increase 5/150 GL |
| 溶離液 A1 | 1×PBS（リン酸緩衝生理食塩水）+0.1M NaCl+5%イソプロパノール |
| 溶離液 B1 | n/a |

【１５９４】

結果

例示的なＡＤＣの特徴付けを表１６、１６ａ、および１６ｂに要約する（カップリングおよびＬＣ／ＭＳ方法、凝集状態、およびＤＡＲ）。平均ＤＡＲ値を、上記のＬＣ／ＭＳ方法（ＬＣ／ＭＳ　Ｉ）を使用して決定し、パーセンテージ凝集を、上記のＳＥＣ方法（ＳＥＣ　Ｉ）を使用して決定した。

【１５９５】

【表２２】

表 16. ADC 分析的特徴付けおよびコンジュゲーション方法論

| ADS | コンジュゲーション法 | LC-MS 法 | DAR | %凝集(SEC I による) |
|---|---|---|---|---|
| Ab M – L9-P16 | C1 | LC-IV | 2.8 | 0.2 |
| Ab M – L9-P17 | C1 | LC-IV | 3.2 | 0.2 |
| Ab M – L9-P15 | C1 | LC-IV | 2.7 | 0.2 |
| Ab M – L9-C1 | C1 | LC-IV | 2.7 | 3.8 |

【１５９６】

【表２３】

表 16a. ADC 分析的特徴付けおよびコンジュゲーション方法論

| ADC | コンジュゲーション法 | LC-MS 法 I | DAR (LC-MS I による) | %凝集 (SEC I による) |
|---|---|---|---|---|
| CD74__Fc サイレンシングされた-L5-P1 | C2 | 1 | 4.4 | 0.9 |
| CD74__Fc サイレンシングされた-L7-P1 | C2 | 1 | 3.8 | 1.8 |

【１５９７】

[実施例５]

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ評価Ｉ

蛍光偏光（ＦＰ）によるＭｃｌ－１の阻害

各化合物の相対的結合能を、蛍光偏光（ＦＰ）を介して決定した。方法は、Ｍｃｌ－１タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔ参照配列：Ｑ０７８２０；配列番号４８）に結合するフルオ

レセイン標識リガンド（フルオレセイン－βＡｌａ－Ａｈｘ－Ａ－ＲＥＩＧＡＱＬＲＲＭＡＤＤＬＮＡＱＹ－ＯＨ（配列番号７２）；ＭＷ　２，７６５）を利用し、リーダーを使用して蛍光偏光度（ｍＰ）単位において測定された高い異方性をもたらした。リガンドと同じ部位に競争的に結合する化合物の添加により、ｍＰ単位での低下が示す通り、系において未結合リガンドの割合が高くなる。

【１５９８】

[実施例５]

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ評価Ｉ

蛍光偏光（ＦＰ）によるＭｃｌ－１の阻害

各化合物の相対的結合能を、蛍光偏光（ＦＰ）を介して決定した。方法は、Ｍｃｌ－１タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔ参照配列：Ｑ０７８２０；配列番号４８）に結合するフルオレセイン標識リガンド（フルオレセイン－βＡｌａ－Ａｈｘ－Ａ－ＲＥＩＧＡＱＬＲＲＭＡＤＤＬＮＡＱＹ－ＯＨ；ＭＷ　２，７６５）を利用し、リーダーを使用して蛍光偏光度（ｍＰ）単位において測定された高い異方性をもたらした。リガンドと同じ部位に競争的に結合する化合物の添加により、ｍＰ単位での低下が示す通り、系において未結合リガンドの割合が高くなる。

【１５９９】

各化合物の１１点連続希釈をＤＭＳＯで調製し、２μｌを平底の結合性の低い３８４ウェルプレートに移した（最終ＤＭＳＯ濃度５％）。次いで、フルオレセイン標識リガンド（最終濃度１ｎＭ）およびＭｃｌ－１タンパク質（最終濃度５ｎＭ）を含有する、３８μｌの緩衝剤（１０ｍＭ　４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸［ＨＥＰＥＳ］、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、０．０５％のＴｗｅｅｎ２０、ｐＨ７．４）を加えた。

【１６００】

アッセイプレートを室温で約２時間インキュベートした後、Ｂｉｏｍｅｋ　Ｓｙｎｅｒｇｙ２リーダー（励起５２８ｎｍ、発光６４０ｎｍ、カットオフ５１０ｎｍ）でＦＰを測定し、ｍＰ単位を計算した。増加する用量の試験化合物の結合を、「５％ＤＭＳＯのみ」と「１００％阻害」との対照間で確立されたウィンドウと比較したｍＰでの減少パーセンテージとして表した。１１点用量応答曲線を、４パラメーターロジスティックモデル（シグモイド用量応答モデル）を使用してＸＬ－Ｆｉｔソフトウェアでプロットし、ｍＰで５０％減少させる阻害濃度（$IC_{50}$）を決定した。結果を以下の表１７に提示する。結果は、試験した化合物がＭｃｌ－１タンパク質とフルオレセイン標識ペプチドとの間の相互作用を阻害することを示唆する。

【１６０１】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ細胞毒性

細胞毒性試験を、ＮＣＩ－Ｈ９２９多発性骨髄腫の細胞系で実施した。細胞をマイクロプレートに分注し、試験化合物に４８時間曝露した。次いで、比色アッセイ、Ｍｉｃｒｏｃｕｌｔｕｒｅ　Ｔｅｔｒａｚｏｌｉｕｍ　Ａｓｓａｙ（Carmichael et al. (1987) Cancer Res. 47:936-42）により、細胞生存率を定量化した。

【１６０２】

結果を$IC_{50}$（細胞生存率を５０％阻害する化合物の濃度）で表し、そして、以下の表１７に提示する。結果は、試験した化合物が、ＮＣＩ－Ｈ９２９細胞において細胞毒性であることを示す。

【１６０３】

【表２５】

表 17. NCI-H929 細胞における Mcl-1 阻害および細胞毒性の $IC_{50}$

| ペイロード | $IC_{50}$ (M) Mcl-1 FP | $IC_{50}$ (M) MTT H929 | ペイロード | $IC_{50}$ (M) Mcl-1 FP | $IC_{50}$ (M) MTT H929 |
|---|---|---|---|---|---|
| **C1** | 2.8E-09 | 3.0E-09 | **C8** | 3.0E-09 | 5.74E-07 |
| **C2** | 2.6E-09 | 8.51E-06 | **C9** | 2.5E-09 | 2.27E-06 |
| **C3** | 9.48E-10 | 4.2E-08 | **C10** | 3.4E-09 | 1.35E-08 |
| **C4** | 2.6E-09 | 3.21E-06 | **C11** | 5.3E-09 | 7.0E-09 |
| **C5** | 4.05E-09 | 4.08E-09 | **C12** | 5.9E-09 | 4.2E-08 |
| **C6** | 1.18E-09 | 3.0E-09 | **C13** | 2.2E-09 | 3.76E-09 |
| **C7** | 2.6E-09 | 1.88E-09 | **C14** | 8.4E-10 | 2.61E-09 |

【１６０４】

[実施例６]

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ評価ＩＩ－ＤＬＢＣＬ細胞系におけるＣＤ７４－Ｌ７－Ｐ１およびＰ１ペイロードのｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性（ＣＴＧ　７２時間）

ＤＬＢＣＬ細胞系（Ｋａｒｐａｓ４２２、ＳＵＤＨＬ４、ＮＵＤＨＬ１、ＳＵＤＨＬ６、ＳＵＤＨＬ１０、ＤＯＨＨＬ２およびＳＵＤＨＬ５）を、１０％熱不活性化ウシ胎児血清、ペニシリン（１００ＩＵ／ｍｌ）、ストレプトマイシン（１００μｇ／ｍｌ）およびＬ－グルタミン（２ｍＭ）を補充したＲＰＭＩで培養した。細胞を、５％$ＣＯ_2$を含む加湿雰囲気中、３７℃で培養した。細胞を９６マイクロウェルプレートに播種し、ＡＤＣまたは対応するペイロードに７２時間曝露した（連続希釈；それぞれ９個の濃度、３回）。細胞生存率に対するＡＤＣまたはペイロードの効果を、３７℃／５％$ＣＯ_2$でのインキュベーションの３日後に、７５μＬ試薬／ウェルでＣｅｌｌＴｉｔｅｒＧｌｏを使用する細胞のＡＴＰレベルの定量化により評価した。すべての状態を３回試験した。ルミネセンスを多目的プレートリーダーで定量化した。$ＩＣ_{５０}$を、標準的な４パラメーター曲線フィッティングを使用して計算した。$ＩＣ_{５０}$は、ＣＴＧシグナルが対照に対して測定されたものの５０％まで低下する化合物濃度として定義される。各実験を少なくとも２回実施し、結果は再現性を有した。表１８ならびに図１Ａおよび１Ｂに示す通り、ペイロードＰ１およびＡＤＣ　ＣＤ７４－Ｌ７－Ｐ１は、ＣＴＧアッセイにおいてＤＬＢＣＬ細胞の生存率の用量依存的低下を誘導した。

【１６０５】

【表２６】

表 18:様々な細胞株における ADC およびペイロードの細胞毒性の $IC_{50}$

| IC50 M(CTG 72 時間) | Karpas422 | SUDHL4 | NUDHL1 | SUDHL6 | SUDHL10 | DOHHL2 | SUDHL5 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IgG-L7-P1 | 試験せず | 試験せず | 試験せず | 試験せず | >3.0e-007 | >3.0e-007 | >3.0e-007 |
| CD74-L7-P1 | 1.054e-009 | 4.793e-010 | 1.033e-008 | 1.453e-009 | 9.417e-011 | 1.195e-009 | 3.139e-011 |
| P1 | 1.921e-009 | 9.373e-010 | 1.849e-008 | 3.087e-009 | 2.164e-010 | 1.824e-009 | 2.164e-010 |

【１６０６】
[実施例７]
ｉｎ　ｖｉｔｒｏ評価ＩＩＩ－Ｍｏｎｏｍａｃ１　ＡＭＬ細胞系におけるＣＤ７４－Ｍｃｌ－１　ＡＤＣおよびペイロードのｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性（ＣＴＧ　７２時間）
　Ｍｏｎｏｍａｃ１細胞を、１０％熱不活性化ウシ胎児血清、ペニシリン（１００ＩＵ／ｍｌ）、ストレプトマイシン（１００μｇ／ｍｌ）およびＬ－グルタミン（２ｍＭ）を補充したＲＰＭＩで培養した。細胞系を、５％$CO_2$を含む加湿雰囲気中、３７℃で培養した。細胞を９６マイクロウェルプレートに播種し、ペイロードまたはＡＤＣに７２時間曝露した（連続希釈；それぞれ９個の濃度、３回）。細胞生存率に対するペイロードまたはＡＤＣの効果を、３７℃／５％$CO_2$でのインキュベーションの３日後に、７５μＬ試薬／ウェルでＣｅｌｌＴｉｔｅｒＧｌｏを使用する細胞のＡＴＰレベルの定量化により評価した。すべての状態を３回試験した。ルミネセンスを多目的プレートリーダーで定量化した。$IC_{50}$を、標準的な４パラメーター曲線フィッティングを使用して計算した。$IC_{50}$は、ＣＴＧシグナルが対照に対して測定されたものの５０％まで低下する化合物濃度として定義される。各実験を少なくとも２回実施し、結果は再現性を有した。表１９および図２に示す通り、ペイロードおよび抗ＣＤ７４－Ｍｃｌ－１　ＡＤＣは、ＣＴＧアッセイにおいてＭｏｎｏｍａｃ１細胞の生存率の用量依存的低下を誘導した。
【１６０７】
【表２７】

表 19. Monomac-1 細胞における ADC およびペイロードの細胞毒性の $IC_{50}$

| ADC またはペイロード | IC50 M(CTG 72 時間) Monomac1 |
|---|---|
| CD74-L7-P1 | 9.217e-011 |
| P1 | 1.294e-009 |
| CD74-L9-P1 | 4.815e-010 |
| P1 | 1.322e-009 |
| CD74-L9-P17 | 2.367e-011 |
| P17 | 6.201e-010 |
| CD74-L9-P16 | 2.064e-011 |
| P16 | 2.812e-010 |
| CD74-L9-P15 | 3.996e-011 |
| P15 | 3.86e-010 |

【１６０８】
[実施例８]
ｉｎ　ｖｉｔｒｏ評価ＩＶ－様々ながん細胞系におけるＣＤ７４　ＡＤＣのｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性
細胞系
　ＣＤ７４　ＭＣＬ－１抗体薬物コンジュゲートＣＤ７４－Ｌ７－Ｐ１、アイソタイプＩｇＧ－Ｌ７－Ｐ１　ＡＤＣ、およびＭＣＬ－１遊離ペイロードＰ１を、６種の内因性がん細胞系に対して試験した。ＫＭＳ－２１ＢＭ（ＲＰＭＩ－１６４０＋１０％ＦＢＳで培養

されたＪＣＲＢ番号ＪＣＲＢ１１８５）、ＫＭＳ－２０（ＲＰＭＩ－１６４０＋１０％ＦＢＳで培養されたＪＣＲＢ番号ＪＣＲＢ１１９６）、ＭＯＮＯ－ＭＡＣ－１（ＲＰＭＩ－１６４０＋１０％ＦＢＳ＋１×非必須アミノ酸＋１ｍＭピルビン酸ナトリウムで培養されたＤＳＭＺ番号ＡＣＣ－２５２）、ＮＯＭＯ－１（ＲＰＭＩ－１６４０＋１０％ＦＢＳで培養されたＤＳＭＺ番号ＡＣＣ－５４２）、Ｋａｓｕｍｉ－６（２ｎｇ／ｍｌヒト組換え顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）を補充したＲＰＭＩ－１６４０＋２０％ＦＢＳ＋１．５ｇ／Ｌ重炭酸ナトリウム＋４．５ｇ／Ｌグルコース＋１０ｍＭＨＥＰＥＳ、＋１ｍＭピルビン酸ナトリウムで培養されたＡＴＣＣ番号ＣＲＬ－２７７５およびＥＯＬ－１（ＲＰＭＩ－１６４０＋１０％ＦＢＳで培養されたＤＳＭＺ番号ＡＣＣ－３８６）

【１６０９】

細胞増殖および生存の阻害

ＣＤ７４　ＭＣＬ－１抗体薬物コンジュゲート（ＣＤ７４－Ｌ７－Ｐ１）、アイソタイプＩｇＧ１－Ｌ７－Ｐ１　ＡＤＣ、およびＭＣＬ－１遊離ペイロードＰ１の細胞増殖および生存を阻害する能力を、Ｐｒｏｍｅｇａ　ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）増殖アッセイを使用して評価した。

【１６１０】

細胞系を、組織培養インキュベーターにおいて５％の$CO_2$、３７℃でそれらの成長に最適な培地で培養した。増殖アッセイのために播種する前に、細胞を、アッセイの少なくとも２日前に分けて、最適な成長密度を確実にした。播種の日に、懸濁細胞を回収した。細胞生存率および細胞密度を、細胞計数器（Ｖｉ－Ｃｅｌｌ　ＸＲ生死細胞アナライザー、Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ）を使用して決定した。８５％超の生存率の細胞を、白色の透明底の３８４ウェルＴＣ処置プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ、カタログ番号３７６５）に播種した。細胞を、４５μＬの標準的な成長培地において１ウェル当たり１，０００個の細胞の密度で播種した。プレートを、組織培養インキュベーターにおいて５％の$CO_2$、３７℃で終夜インキュベートした。次の日、遊離ＭＣＬ－１ペイロード（Ｐ１）、標的化ＭＣＬ－１　ＡＤＣ、および非標的化アイソタイプＡＤＣを、標準的な成長培地において１０倍で調製した。次いで、調製した薬物処置を細胞に加え、１ウェル当たり０．０００５～５００ｎＭの最終濃度および５０μＬの最終体積とした。各薬物濃度を４回試験した。プレートを、組織培養インキュベーターにおいて５％の$CO_2$、３７℃で５日間インキュベートした後、細胞生存率を、２５μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（登録商標）（Ｐｒｏｍｅｇａ、カタログ番号Ｇ７５７３）、細胞を溶解しアデノシン三リン酸（ＡＴＰ）の総含有量を測定する試薬の添加によって評価した。プレートを、室温で１０分間インキュベートして発光シグナルを安定化した後、ルミネセンスリーダー（ＥｎＶｉｓｉｏｎマルチラベルプレートリーダー、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を使用して読み取った。薬物処置の効果を評価するために、未処置細胞（１００％の生存率）を含有するウェル由来の発光計数を使用して、処置した試料を正規化した。様々な勾配モデルを適用して、ＧｒａｐｈＰａｄ　ＰＲＩＳＭバージョン７．０２のソフトウェアにおいて、データに対して非線形回帰曲線を適合した。$IC_{50}$値およびＡｍａｘ値を、得られた曲線から推定した。

【１６１１】

結果

目的のＣＤ７４標的を発現する代表的ながん細胞系の用量応答曲線は、図３に示す（四角＝ＣＤ７４－Ｌ７－Ｐ１、丸＝ＩｇＧ－Ｌ７－Ｐ１、三角＝遊離ＭＣＬ１ペイロードＰ１）。細胞成長または生存を５０％阻害するのに必要な処置の濃度（$IC_{50}$）を、表２０に概説する試験した細胞系の代表的なＩＣ５０値で計算した。

【１６１２】

【表２８】

表 20:CD74 MCL1 ADC

| | CD74-L7-P1 | | IgG-L7-P1 | | P1 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | IC50 (nM) | Amax | IC50 (nM) | Amax | IC50 (nM) | Amax |
| KMS-21BM | 0.948 | 98.75 | >200 | -- | 0.941 | 85.27 |
| KMS-20 | 0.814 | 101.3 | >200 | -- | 4.946 | 94.34 |
| MONO-MAC-1 | ** | ** | >200 | -- | 1.151 | 82.41 |
| Kasumi-6 | 2.947 | 127.8 | >200 | -- | 9.266 | 88.12 |
| NOMO-1 | 1.433 | 95.88 | >200 | -- | 5.015 | 110.9 |
| EOL-1 | 0.118 | 124.0 | >200 | -- | 1.095 | 67.97 |

**試験したが曲線が収束しなかった

【１６１３】

[実施例９]

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ評価Ｖ－単剤での、およびＢｃｌ－２阻害剤と組み合わせたＣＤ７４　ＡＤＣのｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性

細胞系

ＣＤ７４　ＭＣＬ－１抗体薬物コンジュゲートを、３種の内因性がん細胞系に対して試験した。ＭＯＮＯ－ＭＡＣ－１（ＲＰＭＩ－１６４０＋１０％ＦＢＳ＋１×非必須アミノ酸＋１ｍＭピルビン酸ナトリウムで培養されたＤＳＭＺ番号ＡＣＣ－２５２）、ＮＯＭＯ－１（ＲＰＭＩ－１６４０＋１０％ＦＢＳで培養されたＤＳＭＺ番号ＡＣＣ－５４２）およびＥＯＬ－１（ＲＰＭＩ－１６４０＋１０％ＦＢＳで培養されたＤＳＭＺ番号ＡＣＣ－３８６）

【１６１４】

細胞増殖および生存の阻害

ＢＣＬ－２阻害剤と組み合わせたＣＤ７４　ＭＣＬ－１抗体薬物コンジュゲートの細胞増殖および生存を阻害する能力を、Ｐｒｏｍｅｇａ　ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）増殖アッセイを使用して評価した。細胞系を、組織培養インキュベーターにおいて５％の$CO_2$、３７℃でそれらの成長に最適な培地で培養した。増殖アッセイのために播種する前に、細胞を、アッセイの少なくとも２日前に分けて、最適な成長密度を確実にした。播種の日に、懸濁細胞を回収した。細胞生存率および細胞密度を、細胞計数器（Ｖｉ－Ｃｅｌｌ　ＸＲ生死細胞アナライザー、Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ）を使用して決定した。８５％超の生存率の細胞を、白色の透明底の３８４ウェルＴＣ処置プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ、カタログ番号３７６５）に播種した。細胞を、４５μＬの標準的な成長培地において１ウェル当たり１，０００個の細胞の密度で播種した。プレートを、組織培養インキュベーターにおいて５％の$CO_2$、３７℃で終夜インキュベートした。次の日、遊離ＭＣＬ－１ペイロード（Ｐ１）、標的化ＭＣＬ－１　ＡＤＣ、および非標的化アイソタイプＡＤＣを、標準的な成長培地において１０倍で調製した。次いで、調製した薬物処置を細胞に加え、１ウェル当たり０．０００５～３００ｎＭの最終濃度および５０μＬの最終体積とした。３種の状態を各化合物に対して評価した。化合物を、単剤で、およびベネトクラクスと組み合わせて、および化合物Ａ１と組み合わせて評価した。ベネトクラクスおよび化合物Ａ１を、５ｎＭまたは５０ｎＭのいずれかの最終濃度で投与した。プレートを、組織培養インキュベーターにおいて５％の$CO_2$、３７℃で５日間インキュベートした後、細胞生存率を、２５μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（登録商標）（Ｐｒｏｍｅｇａ、カタログ番号Ｇ７５７３）、細胞を溶解しアデノシン三リン酸（ＡＴＰ）の総含有量を測定する試薬の添加によって評価した。プレートを、室温で１０分間インキュベートして発光シグナルを安定化した後、ルミネセンスリーダー（ＥｎＶｉｓｉｏｎマルチラベルプレートリーダー、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を使用して読み取った。薬物処置の効果を評価するために、未処置細胞（１００％の生存率）を含有するウェル由来の発光計数を

使用して、処置した試料を正規化した。様々な勾配モデルを適用して、ＧｒａｐｈＰａｄＰＲＩＳＭバージョン７．０２のソフトウェアにおいて、データに対して非線形回帰曲線を適合した。ＩＣ５０値およびＡｍａｘ値を、得られた曲線から推定した。

【１６１５】

結果

目的のＣＤ４８標的を発現する代表的ながん細胞系の用量応答曲線は、図４および図５に示す。細胞成長または生存を５０％阻害するのに必要な処置の濃度（ＩＣ５０）を、表２１に概説する試験した細胞系の代表的なＩＣ５０値で計算した。

【１６１６】

【表２９】

表 21:ベネトクラクスおよび化合物 A1 と組み合わせた CD74-MCL-1 ADC

| | NOMO-1 | | MONO-MAC-1 | | EOL-1 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | IC50 (nM) | Amax(スパン) | IC50 (nM) | Amax(スパン) | IC50 (nM) | Amax(スパン) |
| CD74-L5-P1 | 3.70 | 74.45 | 7.95 | 84.9 | 1.419 | 91.25 |
| CD74-L5-P1+5nM ベネトクラクス | 1.03 | 89.68 | 1.31 | 115.5 | 0.164 | 113.4 |
| CD74-L5-P1+50nM ベネトクラクス | 0.278 | 92.24 | 0.409 | 88.73 | n/a | n/a |
| CD74-L5-P1+5nM 化合物 A1 | 0.457 | 91.5 | 0.636 | 113.5 | 0.1364 | 99.58 |
| CD74-L5-P1+50nM 化合物 A1 | 0.138 | 100.6 | 0.156 | 115.4 | n/a | n/a |
| | | | | | | |
| P1 | 1.45 | 94.01 | 0.800 | 94.52 | 1.069 | 94.92 |
| P1+5nM ベネトクラクス | 1.59 | 70.4 | 0.183 | 110.2 | 0.365 | 87.42 |
| P1+50nM ベネトクラクス | 0.567 | 69.95 | 0.122 | 84.64 | n/a | n/a |
| P1+5nM 化合物 A1 | 0.640 | 60.65 | 0.100 | 121.5 | 0.2294 | 89.37 |
| P1+50nM 化合物 A1 | 0.222 | 97.61 | 0.052 | 102.9 | n/a | n/a |
| | | | | | | |
| IgG1-L5-P1 | >50 | -- | 107.9 | 73.83 | >50 | -- |
| IgG1-L5-P1+5nM ベネトクラクス | >50 | -- | >50 | 107.1 | >50 | -- |
| IgG1-L5-P1+50nM ベネトクラクス | >50 | -- | 47.57 | 108.7 | n/a | n/a |
| IgG1-L5-P1+5nM 化合物 A1 | 137.6 | 123.2 | 57.93 | 122.4 | 92.33 | 122.1 |
| IgG1-L5-P1+50nM 化合物 A1 | >50 | -- | 30.8 | 114.8 | n/a | n/a |

【１６１７】

[実施例１０]

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ評価ＶＩ－ＣＤ７４　ＭＣＬ－１　ＡＤＣのｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性

細胞系

ＣＤ７４　ＭＣＬ－１抗体薬物コンジュゲートを、３種の内因性がん細胞系に対して試験した。ＭＯＮＯ－ＭＡＣ－１（ＲＰＭＩ－１６４０＋１０％ＦＢＳ＋１×非必須アミノ酸＋１ｍＭピルビン酸ナトリウムで培養されたＤＳＭＺ番号ＡＣＣ－２５２）、ＮＯＭＯ－１（ＲＰＭＩ－１６４０＋１０％ＦＢＳで培養されたＤＳＭＺ番号ＡＣＣ－５４２）およびＥＯＬ－１（ＲＰＭＩ－１６４０＋１０％ＦＢＳで培養されたＤＳＭＺ番号ＡＣＣ－

３８６）。
【１６１８】
細胞増殖および生存の阻害
ＣＤ７４ ＭＣＬ－１抗体薬物コンジュゲートの細胞増殖および生存を阻害する能力を、Ｐｒｏｍｅｇａ ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）増殖アッセイを使用して評価した。細胞系を、組織培養インキュベーターにおいて５％$CO_2$、３７℃でその成長に最適な培地で培養した。増殖アッセイのために播種する前に、細胞を、アッセイの少なくとも２日前に分けて、最適な成長密度を確保した。播種の日に、懸濁細胞を回収した。細胞生存率および細胞密度を、細胞計数器（Ｖｉ－Ｃｅｌｌ ＸＲ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｎａｌｙｚｅｒ、Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ）を使用して決定した。８５％超の生存率の細胞を、白色の透明底の３８４ウェルＴＣ処置プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇカタログ番号３７６５）に播種した。細胞を、４５μＬの標準的な成長培地において１，０００個／ウェルの細胞の密度で播種した。プレートを、組織培養インキュベーターにおいて５％$CO_2$、３７℃で終夜インキュベートした。次の日、標的化ＭＣＬ－１ ＡＤＣを、標準的な成長培地において１０倍で調製した。次いで、調製した薬物処置を細胞に加え、０．０１～２００ｎＭの最終濃度および５０μＬ／ウェルの最終体積とした。各薬物濃度を４回試験した。プレートを、組織培養インキュベーターにおいて５％$CO_2$、３７℃で５日間インキュベートした後、細胞生存率を、２５μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ Ｇｌｏ（登録商標）（Ｐｒｏｍｅｇａ、カタログ番号Ｇ７５７３）（細胞を溶解しアデノシン三リン酸（ＡＴＰ）の総含有量を測定する試薬）の添加によって評価した。プレートを、室温で１０分間インキュベートして発光シグナルを安定化した後、ルミネセンスリーダー（ＥｎＶｉｓｉｏｎ Ｍｕｌｔｉｌａｂｅｌ Ｐｌａｔｅ Ｒｅａｄｅｒ、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を使用して読み取った。薬物処置の効果を評価するために、未処置細胞（生存率１００％）を含むウェル由来の発光計数を使用して、処置した試料を正規化した。ＧｒａｐｈＰａｄ ＰＲＩＳＭバージョン７．０２ソフトウェアにおいて、可変勾配モデルを適用して、非線形回帰曲線をデータにあてはめた。ＩＣ５０値およびＡｍａｘ値を、得られた曲線から推定し、表２２に示した。
【１６１９】

【表３０】

表 22:$IC_{50}$値

| ADC 中のリンカー-ペイロード | 遊離ペイロード | MONO-MAC-1 IC50 (nM) | MONO-MAC-1 Amax | NOMO-1 IC50 (nM) | NOMO-1 Amax | EOL-1 IC50 (nM) | EOL-1 Amax |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| L5-P1 | P1 | 7.95 | 84.9 | 2.221 | 55.58 | 1.018 | 75.06 |
| L30-P1 | P1 | 5.451 | 86.78 | 1.617 | 78.95 | 0.2508 | 197.6 |
| L31-P1 | P1 | 3.959 | 110.3 | 1.195 | 73.4 | 0.466 | 83.98 |
| L32-P1 | P1 | 6.721 | 97.57 | 1.504 | 62.58 | 0.1604 | 125 |
| L33-P1 | P1 | 6.716 | 89.18 | 2.584 | 58.95 | 0.6202 | 66.96 |
| L34-P1 | P1 | 6.275 | 104.4 | 2.961 | 66.95 | 0.736 | 70.92 |
| L35-P1 | P1 | ** | ** | 6.904 | 62.73 | 0.8938 | 75.56 |
| L36-P1 | P1 | 0.519 | 66.3 | 4.578 | 63.34 | 0.6856 | 100.8 |
| L37-P1 | P1 | ** | ** | 5.141 | 83.05 | 0.0425 | 243 |
| L60-P1 | P1 | ** | ** | 2.625 | 76.94 | 0.5348 | 79.04 |
| L61-P1 | P1 | ** | ** | 0.5457 | 45.63 | 0.03283 | 63.76 |
| L62-P1 | P1 | ** | ** | 3.411 | 65.18 | 0.7708 | 83.03 |
| L63-P1 | P1 | ** | ** | 0.7138 | 61.25 | ** | ** |
| L67-P1 | P1 | ** | ** | 2.493 | 79.39 | 0.2614 | 119.3 |
| L68-P1 | P1 | ** | ** | 6.912 | 91.25 | 0.788 | 127.3 |
| L69-P1 | P1 | ** | ** | 14.75 | 95.03 | 0.7043 | 159.6 |
| L71-P1 | P1 | ** | ** | 9.825 | 53.62 | 0.3409 | 93.09 |
| L72-P1 | P1 | ** | ** | ** | 57.68 | 0.3857 | 109.8 |
| L77-P1 | P1 | 0.9865 | 108.2 | 3.185 | 48.53 | 0.3832 | 102.6 |
| L78-P1 | P1 | ** | ** | 3.735 | 53.4 | 0.4304 | 87.22 |
| L79-P1 | P1 | ** | ** | 3.136 | 56.07 | 0.4916 | 91.3 |
| L86-P1 | P1 | ** | ** | 7.475 | 74.52 | 0.7212 | 105.5 |

**試験したが曲線が収束しなかった

【１６２０】

[実施例１１]

ｉｎ　ｖｉｖｏ評価Ｉ－静脈内（ＩＶ）投与後のＮｏｍｏ１急性骨髄性白血病モデルにおけるＣＤ７４　ＡＤＣのｉｎ　ｖｉｖｏ活性

リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中で製剤化されたＣＤ７４標的化ＡＤＣのｉｎ　ｖｉｖｏでの治療効果を、静脈内（ＩＶ）投与後のＮｏｍｏ１急性骨髄性白血病モデルにおいて決定する。以下の化合物を試験した：抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント＿Ｌ５－Ｐ１、抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　ＦｃサイレントおよびＩｇＧ１－リンカー－ペイロードＦｃサイレント。

【１６２１】

材料および方法

ＤＳＭＺから入手したＮｏｍｏ１細胞を、１０％ＦＢＳを補充したＲＰＭＩで培養した。５×１０$^{6}$個の細胞を含む０．１ｍｌを、Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒにより供給された雌ＳＣＩＤマウスの右側腹へ皮下接種した。腫瘍が適切な体積に達したら、マウスを、Ｅａｓｙ　ｓｔａｔソフトウェアを使用して１群あたり６匹の動物に無作為化した。ＩｇＧ１－リンカー－ペイロードＦｃサイレント、抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレントおよび抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント＿Ｌ５－Ｐ１（３０ｍｇ／ｋｇ）を、ＰＢＳで１回ＩＶ注射した。ベネトクラクス（Ｓｅｒｖｉｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ－ＩｄＲＳで合成）をＰＥＧ／ＥｔＯＨ／Ｐｈｏｓａｌ（ポリエチレングリコール／エタノール／ｐｈｏｓａｌ、３０／１０／６０）中で製剤化し、平日に毎日経口（ＰＯ）投与した（５０ｍｐｋ、４ＯＮ／３ＯＦＦ／４ＯＮ）。マウスの体重を１週間に３回モニタリングし、腫瘍サイズを電子ノギスを使用して測定した。腫瘍体積を式：（最小直径）$^{2}$（最大直径）／２を使用して最小および最大の腫瘍直径を測定することにより推定した。全群の動物の少なくとも半数が研究に依然として存在する最終日（ｄ９）、腫瘍増殖阻害率を式：

【１６２２】
【数１】

$$\left(1-\frac{\text{中央値(処置群における Dx での DTV)}}{\text{中央値(対照群における Dx での DTV)}}\right)\times 100$$

を使用して計算した。ここで、計算されたＤｘでのＤＴＶ（デルタ腫瘍体積）は、ＤｘでのＴＶ－無作為化でのＴＶである。マウスを、腫瘍体積が２０００ｍｍ$^3$を超えた最初の測定、または動物の健康悪化の最初の兆候で　殺した。すべての実験を、ＩｄＲＳ　Ｅｔｈｉｃａｌ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅの承認後、２０１８年における現行のフランスの規制にしたがって実行した。ＳＣＩＤマウスを施設のガイドラインにしたがって飼育した。
【１６２３】
結果
　Ｎｏｍｏ１異種移植片での抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント＿Ｌ５－Ｐ１の有効性を図３に示す。処置を腫瘍細胞接種の１０日後に開始した（中央サイズ：１９１．６ｍｍ$^3$）。ＩｇＧ１－リンカー－ペイロードＦｃサイレント（非標的化ＡＤＣ　ＦＳ）、抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント（裸の抗体ＦＳ）および抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント＿Ｌ５－Ｐ１（ＣＤ７４標的化ＡＤＣ　ＦＳ）を、３０ｍｇ／ｋｇで１回ＩＶ投与した。非標的化ＡＤＣ　ＦＳおよびＣＤ７４標的化ＡＤＣ　ＦＳもベネトクラクスに組み合わせ、これを、５０ｍｇ／ｋｇでＰＯ　４ＯＮ／３ＯＦＦ／４ＯＮで投与した。９日目に、腫瘍増殖阻害率（％ＴＧＩ）は、図６および表２３に示す通り、３０ｍｇ／ｋｇで裸の抗体ＦＳ、ＣＤ７４標的化ＡＤＣ　ＦＳまたは対応する非標的化ＡＤＣ　ＦＳにより誘導されなかったか、またはごくわずかであった（それぞれＴＧＩ＝３２．７％、－５．６％および－１２．２）。しかし、ベネトクラクスと組み合わせて、ＣＤ７４標的化ＡＤＣ　ＦＳにより誘導された抗腫瘍活性は、対応する非標的化ＡＤＣ　ＦＳよりもはるかに高かった（それぞれＴＧＩ＝９８．６％対５．５％、ｐ＜０．００１）。注目すべきことに、ベネトクラクス単独では、腫瘍増殖に対してほとんど効果がなかった（ＴＧＩ＝２６．２％）。処置による臨床的に関連する体重減少または他の臨床兆候は観察されなかった（図７）。
【１６２４】
【表３１】

**表 23:Nomo1 腫瘍増殖阻害率**

| 処置 | 用量/スケジュール | %TGI (d9) |
|---|---|---|
| IgG1-リンカー-ペイロードFcサイレント | 30MK QD, IV | -12.2 |
| 抗CD74__CysmAb Fcサイレント | 30MK QD, IV | 32.7 |
| 抗CD74__CysmAb Fcサイレント__L5-P1 | 30MK QD, IV | -5.6 |
| ベネトクラクス | 50MK 4ON/3OFF/4ON, PO | 26.2 |
| IgG1-リンカー-ペイロードFcサイレント+ベネトクラクス | 30MK QD, IV+ 50MK 4ON/3OFF/4ON, PO | 5.5 |
| 抗CD74__CysmAb Fcサイレント__L5-P1+ベネトクラクス | 30MK QD, IV+ 50MK 4ON/3OFF/4ON, PO | 98.6*** |

***対照群と比較してp<=0.001。

【１６２５】
[実施例１２]
ｉｎ　ｖｉｖｏ評価ＩＩ－静脈内（ＩＶ）投与後のＫａｒｐａｓ４２２びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫モデルにおけるＣＤ７４　ＡＤＣのｉｎ　ｖｉｖｏ活性
リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中で製剤化されたＣＤ７４標的化ＡＤＣのｉｎ　ｖｉｖｏでの治療効果を、静脈内（ＩＶ）投与後のＫａｒｐａｓ４２２びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫モデルにおいて決定した。以下の化合物を試験した：ＣＤ７４標的化ＡＤＣは、抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント＿Ｌ５－Ｐ１、ＩｇＧ１－リンカー－ペイロードＦｃサイレントおよび抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレントである。
【１６２６】
材料および方法
ＡＴＣＣから入手したＫａｒｐａｓ４２２細胞を、２０％ＦＢＳを補充したＲＰＭＩで培養した。細胞を１００％マトリゲル（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）に再懸濁させ、$11\times10^{6}$個の細胞を含む０．１ｍｌを、Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒにより供給された雌ＮＳＧマウスの右側腹へ皮下接種した。腫瘍が適切な体積に達したら、マウスを、Ｅａｓｙ　ｓｔａｔソフトウェアを使用して１群あたり６匹の動物に無作為化した。ＩｇＧ１－リンカー－ペイロードＦｃサイレント、抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレントおよび抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント＿Ｌ５－Ｐ１（３０ｍｇ／ｋｇ）を、ＰＢＳで１回ＩＶ注射した。ベネトクラクス（Ｓｅｒｖｉｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ－ＩｄＲＳで合成）をＰＥＧ／ＥｔＯＨ／Ｐｈｏｓａｌ（ポリエチレングリコール／エタノール／ｐｈｏｓａｌ、３０／１０／６０）中で製剤化し、平日に毎日経口（ＰＯ）投与した（５０ｍｐｋ、４ＯＮ／３ＯＦＦ／４ＯＮ）。マウスの体重を１週間に３回モニタリングし、腫瘍サイズを電子ノギスを使用して測定した。腫瘍体積を式：（最小直径）$^{2}$（最大直径）／２を使用して最小および最大の腫瘍直径を測定することにより推定した。対照動物の少なくとも半数が研究に依然として存在する最終日（ｄ２３）、腫瘍増殖阻害率を式：
【１６２７】
【数２】

$$\left(1-\frac{\text{中央値(処置群における Dx での DTV)}}{\text{中央値(対照群における Dx での DTV)}}\right)\times100$$

を使用して計算した。ここで、計算されたＤｘでのＤＴＶ（デルタ腫瘍体積）は、ＤｘでのＴＶ－無作為化でのＴＶである。寛解を以下の通り評価した：少なくとも３回の測定に対して腫瘍サイズが$25\text{mm}^{3}$以下であった場合はＣＲ（完全寛解）、少なくとも３回の測定に対して腫瘍サイズが$25\text{mm}^{3}$～$168.3\text{mm}^{3}$（開始サイズの半分）の間に含まれる場合はＰＲ（部分寛解）。マウスを、腫瘍体積が$2000\text{mm}^{3}$を超えた最初の測定、または動物の健康悪化の最初の兆候で　殺した。すべての実験を、ＩｄＲＳ　Ｅｔｈｉｃａｌ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅの承認後、２０１８年における現行のフランスの規制にしたがって実行した。ＳＣＩＤマウスを施設のガイドラインにしたがって飼育した。
【１６２８】
結果
Ｋａｒｐａｓ４２２異種移植片での抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント＿Ｌ５－Ｐ１の有効性を図８に示す。処置を腫瘍細胞接種の１７日後に開始した（中央サイズ：３３６．６ｍｍ３）。ＩｇＧ１－リンカー－ペイロードＦｃサイレント（非標的化ＡＤＣ　ＦＳ）、抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント（裸の抗体ＦＳ）および抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント＿Ｌ５－Ｐ１（ＣＤ７４標的化ＡＤＣ　ＦＳ）を、３０ｍｇ／ｋｇで１回ＩＶ投与した。非標的化ＡＤＣ　ＦＳおよびＣＤ７４標的化ＡＤＣ　ＦＳもベネトクラクスに組み合わせ、これを、５０ｍｇ／ｋｇでＰＯ　４ＯＮ／３ＯＦＦ／４Ｏ

Ｎで投与した。２３日目に、腫瘍増殖阻害率（％ＴＧＩ）は、図８および表２４に示す通り、３０ｍｇ／ｋｇで裸の抗体ＦＳ、ＣＤ７４標的化ＡＤＣ　ＦＳまたは対応する非標的化ＡＤＣ　ＦＳにより誘導されなかった（それぞれＴＧＩ＝－１％、－６１．８％および－７６．２％）。しかし、ベネトクラクスと組み合わせて、ＣＤ７４標的化ＡＤＣ　ＦＳにより誘導された抗腫瘍活性は、対応する非標的化ＡＤＣ　ＦＳよりもはるかに高く（それぞれＴＧＩ＝１５４．９％対－９％、ｐ＜０．００１）、完全退縮（ＣＲ）は、この処置群においてのみ達成された（表２４）。注目すべきことに、ベネトクラクス単独では、腫瘍増殖に対してほとんど効果がなかった（ＴＧＩ＝３１．１％）。ベネトクラクスを投与された群における中等度の体重減少（依然として臨床的に関連しない）を除いて、処置による臨床兆候は観察されなかった（図９）。

【１６２９】

【表３２】

表 24::Karpas422 腫瘍増殖阻害率

| 処置 | 用量/スケジュール | %TGI (d23) | %CR | %PR |
|---|---|---|---|---|
| IgG1-リンカー-ペイロードFcサイレント | 30MK QD, IV | -76.2 | 0 | 0 |
| 抗CD74__CysmAb Fcサイレント | 30MK QD, IV | -1 | 0 | 0 |
| 抗CD74__CysmAb Fcサイレント__L5-P1 | 30MK QD, IV | -61.8 | 0 | 0 |
| ベネトクラクス | 50MK 4ON/3OFF/4ON, PO | 31.1 | 0 | 0 |
| IgG1-リンカー-ペイロードFcサイレント+ベネトクラクス | 30MK QD, IV+ 50MK 4ON/3OFF/4ON, PO | -9 | 0 | 0 |
| 抗CD74__CysmAb Fcサイレント__L5-P1+ベネトクラクス | 30MK QD, IV+ 50MK 4ON/3OFF/4ON, PO | 154.9*** | 33 | 67 |

***対照群と比較して p<=0.001

【１６３０】

[実施例１３]

ｉｎ　ｖｉｖｏ評価ＩＩＩ－静脈内（ＩＶ）投与後のＭｏｎｏｍａｃ１急性骨髄性白血病モデルにおけるＣＤ７４　ＡＤＣのｉｎ　ｖｉｖｏ活性

リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中で製剤化されたＣＤ７４標的化ＡＤＣのｉｎ　ｖｉｖｏでの治療効果を、静脈内（ＩＶ）投与後のＭｏｎｏｍａｃ１急性骨髄性白血病モデルにおいて決定した。以下の化合物を試験した：ＣＤ７４標的化ＡＤＣは、抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　ＦｃサイレントＬ５－Ｐ１、ＩｇＧ１－リンカー－ペイロードＦｃサイレントおよび抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　ＦｃサイレントＬ５－Ｐ１、ＩｇＧ１－リンカー－ペイロードＦｃサイレントおよび抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレントである。

【１６３１】

材料および方法

ＤＳＭＺから入手したＭｏｎｏｍａｃ１細胞を、１０％ＦＢＳを補充したＲＰＭＩで培養した。５×１０$^{6}$個の細胞を含有する０．１ｍｌを、雌のＳＣＩＤマウス（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ）の右側腹へ皮下接種した。腫瘍が適切な体積に達した場合、マウスをＥａｓｙ　ｓｔａｔソフトウェアを使用して、１群当たり６匹の動物に無作為化した。ＩｇＧ１－リンカー－ペイロードＦｃサイレント、抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレントおよび抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　ＦｃサイレントＬ５－Ｐ１（３０ｍｇ／ｋｇ）を、ＰＢＳで１回ＩＶ注射した。ベネトクラクス（Ｓｅｒｖｉｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ－ＩｄＲＳで合成）をＰＥＧ／ＥｔＯＨ／Ｐｈｏｓａｌ（ポリエチレングリコール／エタノール／ｐｈｏｓａｌ、３０／１０／６０）中で製剤化し、平日に毎日経口（ＰＯ）投与した（５０ｍｐｋ、２ＯＮ／２ＯＦＦ／５ＯＮ／２ＯＦＦ／４ＯＮ）。

マウスの体重を１週間に３回モニタリングし、腫瘍サイズを電子ノギスを使用して測定した。腫瘍体積を式：（最小直径）$^2$（最大直径）／２を使用して最小および最大の腫瘍直径を測定することにより推定した。対照動物の少なくとも半数が試験に依然として存在する最終日（ｄ１６）、腫瘍成長阻害を式：

【１６３２】

【数３】

$$\left(1-\frac{\text{中央値(処置群における Dx での DTV)}}{\text{中央値(対照群における Dx での DTV)}}\right)\times 100$$

を使用して計算し、ＤｘでのＤＴＶ（デルタ腫瘍体積）を、ＤｘでのＴＶ－無作為化でのＴＶで計算した。

寛解を以下の通り評価した：少なくとも３回の測定に対して腫瘍サイズが２５ｍｍ$^3$以下であった場合はＣＲ（完全寛解）、少なくとも３回の測定に対して腫瘍サイズが２５ｍｍ$^3$～６０．１ｍｍ$^3$（開始サイズの半分）の間に含まれる場合はＰＲ（部分寛解）。マウスを、腫瘍体積が２０００ｍｍ$^3$を超えた最初の測定、または動物の健康悪化の最初の兆候で　殺した。すべての実験を、ＩｄＲＳ　Ｅｔｈｉｃａｌ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅの承認後、２０１８年における現行のフランスの規制にしたがって実行した。ＳＣＩＤマウスを施設のガイドラインにしたがって飼育した。

【１６３３】

結果

　Ｍｏｎｏｍａｃ１異種移植片での抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント＿Ｌ５－Ｐ１の有効性を図１０に示す。処置を腫瘍細胞接種の７日後に開始した（中央サイズ：１２０．２ｍｍ$^3$）。ＩｇＧ１－リンカー－ペイロードＦｃサイレント（非標的化ＡＤＣ　ＦＳ）、抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント（裸の抗体ＦＳ）および抗ＣＤ７４＿ＣｙｓｍＡｂ　Ｆｃサイレント＿Ｌ５－Ｐ１（ＣＤ７４標的化ＡＤＣ　ＦＳ）を、３０ｍｇ／ｋｇで１回ＩＶ投与した。非標的化ＡＤＣ　ＦＳおよびＣＤ７４標的化ＡＤＣ　ＦＳもベネトクラクスに組み合わせ、これを、５０ｍｇ／ｋｇでＰＯ　２ＯＮ／２ＯＦＦ／５ＯＮ／２ＯＦＦ／４ＯＮで投与した。１６日目に、３０ｍｇ／ｋｇでＣＤ７４標的化ＡＤＣ　ＦＳにより誘導された腫瘍増殖阻害率（％ＴＧＩ）は、図１０および表２５に示す通り、裸の抗体ＦＳ（それぞれＴＧＩ＝３３．８％対－２３％、ｐ＜０．０５）および対応する非標的化ＡＤＣ　ＦＳ（ＴＧＩ＝－１４．６％）よりも高かった。ベネトクラクスに組み合わせられると、非標的化ＡＤＣ　ＦＳは、いくらかの抗腫瘍活性（ＴＧＩ＝３４．４％、ｐ＜０．０５）を示したが、完全かつ持続性的な腫瘍退縮は、ＣＤ７４標的化ＡＤＣ　ＦＳとの組合せでのみ観察された（ＴＧＩ＝１０８．５％、ｐ＜０．００１）。処置による臨床的に関連する体重減少または他の臨床兆候は観察されなかった（図１１）。

【１６３４】

【表３３】

表 25:Monomac1 腫瘍増殖阻害率

| 処置 | 用量/スケジュール | %TGI (d16) | %CR | %PR |
|---|---|---|---|---|
| IgG1-リンカー-ペイロードFcサイレント | 30MK QD, IV | -14.6 | 0 | 0 |
| 抗CD74__CysmAb Fcサイレント | 30MK QD, IV | -23 | 0 | 0 |
| 抗CD74__CysmAb Fcサイレント__L5-P1 | 30MK QD, IV | 33.8* | 0 | 0 |
| ベネトクラクス | 50MK 2ON/2OFF/5ON/2OFF/4ON, PO | 4.5 | 0 | 0 |
| IgG1-リンカー-ペイロードFcサイレント+ベネトクラクス | 30MK QD, IV+50MK 2ON/2OFF/5ON/2OFF/4ON, PO | 34.4* | 0 | 0 |
| 抗CD74__CysmAb Fcサイレント__L5-P1+ベネトクラクス | 30MK QD, IV+50MK 2ON/2OFF/5ON/2OFF/4ON, PO | 108.5*** | 100 | 0 |

対照群と比較して*p<=0.05、**p<=0.01、***p<=0.001

【１６３５】

[実施例１４]

マウスにおけるＥＯＬ１ヒト急性骨髄性（好酸球性）白血病異種移植モデルに対するＣＤ７４－Ｌ５－Ｐ１　Ｆｃサイレントのｉｎ　ｖｉｖｏ有効性

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ研究が、ベネトクラクスとのＣＤ７４－Ｌ５－Ｐ１　Ｆｃサイレントの組合せによるＥＯＬ１細胞系における細胞成長の標的依存性かつ強力な阻害を示したので、この組合せ処置の抗腫瘍活性を、このＡＭＬモデルにおいてｉｎ　ｖｉｖｏで評価した。

【１６３６】

方法

ＥＯＬ１ルシフェラーゼトランスフェクト細胞を、１０％ＦＣＳ（ＢｉｏＣｏｎｃｅｐｔ　Ｌｔｄ．Ａｍｉｍｅｄ、番号２－０１Ｆ３０－Ｉ）、２ｍＭ　Ｌ－グルタミン（ＢｉｏＣｏｎｃｅｐｔ　Ｌｔｄ．Ａｍｉｍｅｄ、番号５－１０Ｋ００－Ｈ）および１ｍＭピルビン酸ナトリウム（ＢｉｏＣｏｎｃｅｐｔ　Ｌｔｄ．Ａｍｉｍｅｄ、番号５－６０Ｆ００－Ｈ）、１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（Ｇｉｂｃｏ番号１１５６０４９６）を補充したＲＰＭＩ１６４０（ＢｉｏＣｏｎｃｅｐｔ　Ｌｔｄ．Ａｍｉｍｅｄ）中、空気中５％$CO_2$の雰囲気中３７℃で培養した。ＥＯＬ１異種移植片を確立するために、細胞を回収し、ＨＢＳＳ（Ｇｉｂｃｏ、番号１４１７５）に再懸濁させた後、雌ＳＣＩＤベージュマウス（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ、独国）の側腹に$5\times10^6$個の細胞を含む１００μＬを皮下注射した。細胞接種後、腫瘍増殖を定期的にモニタリングし、約１３０$mm^3$の平均腫瘍体積を有する処置群（ｎ＝６）に動物を無作為化した。対照群および様々な処置群を図１２に示したように投与した。ＣＤ７４－Ｌ５－Ｐ１　Ｆｃサイレント、アイソタイプＩｇＧ１　ＡＤＣ　ＦｃサイレントおよびＣＤ７４　Ｆｃサイレント抗体を、単独で、または５０ｍｇ／ｋｇで毎日（ｑｄ）経口（ｐｏ）投与したベネトクラクスと組み合わせて、図１２に示した用量で処置開始時に１回静脈内（ｉｖ）投与した。用量を個々のマウス体重に合わせて調整した。ｉｖ投与量は１０ｍｌ／ｋｇであり、各ＡＤＣを水中の０．９％（ｗ／ｖ）ＮａＣｌに溶解した。処置後１０日目の腫瘍体積データを、クラスカル・ウォリス順位和検定（Ｉｎｄｉｇｏ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ）を使用して統計的に解析した。適用できる場合、結果は、平均±ＳＥＭとして示されている。有効性の尺度として、％Ｔ／Ｃ値を以下にしたがって１０日目に計算する：

（Δ腫瘍体積$^{treated}$／Δ腫瘍体積$^{control}$）＊１００

腫瘍退縮率を以下にしたがって計算した：
－（Δ腫瘍体積ｔｒｅａｔｅｄ／腫瘍体積ｔｒｅａｔｅｄ　ａｔ　ｓｔａｒｔ）＊１００
式中、Δ腫瘍体積は、評価日の平均腫瘍体積から実験開始時の平均腫瘍体積を引いたものを表す。

【１６３７】

結果：有効性および忍容性

様々な対照群と共に、ベネトクラクスと組み合わせたＣＤ７４－Ｌ５－Ｐ１　Ｆｃサイレントの抗腫瘍効果を図１２および表２６にまとめる。限られた有効性が、ベネトクラクス（５０ｍｇ／ｋｇ　ｐｏ　ｑｄ）単独ならびにＣＤ７４　Ｆｃサイレント抗体およびベネトクラクスの組合せで観察された。わずかな腫瘍増殖遅延（ＴＧＤ）が、アイソタイプＩｇＧ１　ＡＤＣ（３０ｍｇ／ｋｇ）およびベネトクラクス（５０ｍｇ／ｋｇ）の組合せならびにＣＤ７４－Ｌ５－Ｐ１　Ｆｃサイレント単独（３０ｍｇ／ｋｇ）で観察されたが、どちらもビヒクル対照群と統計的に異ならなかった。対照的に、ベネトクラクス５０ｍｇ／ｋｇ　ｐｏ　ｑｄｘ２１と組み合わせて、１０または３０ｍｇ／ｋｇで１回ｉｖ投与されたＣＤ７４－Ｌ５－Ｐ１　Ｆｃサイレントで完全退縮（ＣＲ）が観察された（ビヒクル群ならびにアイソタイプＩｇＧ１　ＡＤＣおよびベネトクラクス群と比較してｐ＜０．０５）。すべての処置が、体重変化に基づいて良好な忍容性を示した（図１３）。

【１６３８】

【表３４】

表 26:ベネトクラクスと組み合わせた CD74-L5-P1 Fc サイレントの抗腫瘍効果

| 試験剤、投与スケジュールおよび経路 | 日 | Δ 腫瘍体積 ($mm^3$) | T/C (%) | 退縮率 (%) |
|---|---|---|---|---|
| ビヒクル p.o.+ビヒクル i.v. | 10 | 1082 | 100 | |
| ビヒクル po+CD74-L5-P1 Fc サイレント 30mg/kg i.v. | 10 | 817 | 76 | |
| ベネトクラクス 50mg/kg p.o.qd+ADC のビヒクル | 10 | 977 | 90 | |
| ベネトクラクス 50mg/kg p.o. qd+CD74-L5-P1 Fc サイレント 30mg/kg i.v. | 10 | -128 | | -100*$ |
| ベネトクラクス 50mg/kg p.o. qd+CD74-L5-P1 Fc サイレント 10mg/kg i.v. | 10 | -127 | | -100*$ |
| ベネトクラクス 50mg/kg p.o. qd+アイソタイプ-IgG1 ADC Fc サイレント 30mg/kg i.v. | 10 | 963 | 88.99 | |
| ベネトクラクス 50mg/kg p.o. qd+CD74 Fc サイレント 30mg/kg i.v. | 10 | 1028 | 95.03 | |

デルタ腫瘍体積および T/C%値が 10 日目について計算され、平均として示されている。*は、10 日目のビヒクル対照と比較した統計的有意差($p<0.05$)を示し、$は、アイソタイプ IgG1 ADC+ベネトクラクスと比較した統計的有意差(<0.05)を示す(クラスカル・ウォリス順位和検定;Indigo Software)。

【１６３９】

[実施例１５]

マウスにおけるＥＯＬ１ヒト急性骨髄性（好酸球性）白血病異種移植モデルに対するＣＤ７４－ＡＤＣ　Ｆｃサイレントおよび異なるリンカーペイロードのｉｎ　ｖｉｖｏ有効性

リンカーペイロードを最適化するために、６種のＣＤ７４－ＡＤＣおよび異なるリンカーペイロード（Ｌ５－Ｐ１、Ｌ３０－Ｐ１、Ｌ３１－Ｐ１、Ｌ３２－Ｐ１、Ｌ３３－Ｐ１およびＬ３４－Ｐ１）の有効性をｉｎ　ｖｉｖｏでＥＯＬ１モデルにおいて評価した。

【１６４０】

方法

ＥＯＬ１ルシフェラーゼトランスフェクト細胞を、１０％ＦＣＳ（ＢｉｏＣｏｎｃｅｐｔ　Ｌｔｄ．Ａｍｉｍｅｄ、番号２－０１Ｆ３０－Ｉ）、２ｍＭ　Ｌ－グルタミン（ＢｉｏＣｏｎｃｅｐｔ　Ｌｔｄ．Ａｍｉｍｅｄ、番号５－１０Ｋ００－Ｈ）および１ｍＭピルビ

ン酸ナトリウム（ＢｉｏＣｏｎｃｅｐｔ　Ｌｔｄ．Ａｍｉｍｅｄ、番号５－６０Ｆ００－Ｈ）、１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（Ｇｉｂｃｏ番号１１５６０４９６）を補充したＲＰＭＩ１６４０（ＢｉｏＣｏｎｃｅｐｔ　Ｌｔｄ．Ａｍｉｍｅｄ）中、空気中５％$CO_2$の雰囲気中３７℃で培養した。ＥＯＬ１異種移植片を確立するために、細胞を回収し、ＨＢＳＳ（Ｇｉｂｃｏ、番号１４１７５）に再懸濁させた後、雌ＳＣＩＤベージュマウス（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ、独国）の側腹に５×１０６個の細胞を含む１００μＬを皮下注射した。細胞接種後、腫瘍増殖を定期的にモニタリングし、約１３０$mm^3$の平均腫瘍体積を有する処置群（ｎ＝６）に動物を無作為化した。対照および様々なＣＤ７４－ＡＤＣ　ｆｃサイレント（Ｌ５－Ｐ１、Ｌ３０－Ｐ１、Ｌ３１－Ｐ１、Ｌ３２－Ｐ１、Ｌ３３－Ｐ１およびＬ３４－Ｐ１）を図１４に示したように投与した。ＡＤＣを、５０ｍｇ／ｋｇで毎日（ｑｄ）経口（ｐｏ）投与したベネトクラクスと組み合わせて、２．５ｍｇ／ｋｇまたは３．３ｍｇ／ｋｇで処置開始時に１回静脈内（ｉｖ）投与した。用量を個々のマウス体重に合わせて調整した。ｉｖ投与量は１０ｍｌ／ｋｇであり、各ＡＤＣを水中の０．９％（ｗ／ｖ）ＮａＣｌに溶解した。処置後１０日目の腫瘍体積データを、一元配置ＡＮＯＶＡの事後のテューキーの多重比較検定（Ｉｎｄｉｇｏ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ）を使用して統計的に解析した。結果は、平均±ＳＥＭとして示されている。有効性の尺度として、％Ｔ／Ｃ値を以下にしたがって１０日目に計算する：

（Δ腫瘍体積$^{treated}$／Δ腫瘍体積$^{control}$）＊１００

腫瘍退縮率を以下にしたがって計算した：

－（Δ腫瘍体積$^{treated}$／腫瘍体積$^{treated\ at\ start}$）＊１００

式中、Δ腫瘍体積は、評価日の平均腫瘍体積から実験開始時の平均腫瘍体積を引いたものを表す。

【１６４１】

結果：有効性および忍容性

ＣＤ７４－Ｌ５－Ｐ１　Ｆｃサイレントを除くすべてのＡＤＣが、ベネトクラクスと組み合わせた低用量の２．５ｍｇ／ｋｇを投与した後、１０日目にビヒクル対照群と比較してＥＯＬ１腫瘍の増殖を有意に（ｐ＜０．０５）低減した（図１４および表２７）。ＣＤ７４－Ｌ３４－Ｐ１　Ｆｃサイレントは、２．５～３．３ｍｇ／ｋｇの間で用量に関連する寛解を示した。すべての処置スケジュールが、体重変化に基づいて良好な忍容性を示した（図１５）。

【１６４２】

【表３５】

表 27:ベネトクラクスと組み合わせた CD74-ADC の抗腫瘍効果

| 試験剤、投与スケジュールおよび経路 | 日 | Δ腫瘍体積 ($mm^3$) | T/C (%) |
|---|---|---|---|
| ビヒクル p.o.+ビヒクル i.v. | 10 | 1082 | 100 |
| ベネトクラクス 50mg/kg p.o. qd+CD74-L5-P1 2.5mg/kg i.v. | 10 | 702 | 70 |
| ベネトクラクス 50mg/kg p.o. qd+CD74-L30-P1 2.5mg/kg i.v. | 10 | 47 | 5*$ |
| ベネトクラクス 50mg/kg p.o. qd+CD74-L31-P1 2.5mg/kg i.v. | 10 | 144 | 14*$ |
| ベネトクラクス 50mg/kg p.o. qd CD74-L32-P1 2.5mg/kg i.v. | 10 | 38 | 4*$ |
| ベネトクラクス 50mg/kg p.o. qd+CD74-L33-P1 2.5mg/kg i.v. | 10 | 228 | 23*$ |
| ベネトクラクス 50mg/kg p.o. qd+CD74-L34-P1 2.5mg/kg i.v. | 10 | 401 | 40* |
| ベネトクラクス 50mg/kg p.o. qd+CD74-L34-P1 3.3mg/kg i.v. | 10 | 170 | 17*$ |

デルタ腫瘍体積および T/C%値が 10 日目について計算され、平均として示されている。

*は、10 日目のビヒクル対照と比較した統計的有意差(p<0.05)を示し、$は、CD74-L5-P1+ベネトクラクスと比較した統計的有意差(<0.05)を示す(一元配置 ANOVA の事後のテューキーの多重比較検定;Indigo Software)。

【１６４３】

[実施例１６]

ヒト化ＬＬ１バリアントの発現

異なるヒト化ＬＬ１重鎖およびヒト化ＬＬ１軽鎖を含む発現ベクターを、ｅｘｐｉｆｅｃｔａｍｉｎｅを使用してＥｘｐｉ２９３細胞（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ、ＣＡ）にコトランスフェクトし、７日間培養した。培養上清を遠心分離により回収し、濾過し、抗体をＰｒｏｔｅｉｎ　Ａアフィニティークロマトグラフィーにより精製した。アフィニティークロマトグラフィー後の抗体純度を分析用サイズ排除クロマトグラフィーにより試験した。

【１６４４】

トランスフェクションの第１ラウンド（表２８）は、ＰＴＭ除去突然変異（実施例１７参照）と共に、異なるヒト化重鎖および軽鎖の評価に焦点を合わせた。

【１６４５】

【表３６】

表 28:ヒト化 LL1 変異体の発現、第 1 ラウンド

| 重鎖 | 軽鎖 | 最終収量(mg) | 純度(%モノマー) |
|---|---|---|---|
| hLL1 | hLL1 | 2.58 | 99.73 |
| hLL1 | hzLL1-Vk1b | 2.57 | 99.75 |
| hLL1 | hzLL1-Vk1a | 2.28 | 99.79 |
| hLL1 | hLL1 (NQ) | 1.34 | 99.78 |
| hLL1 | hLL1 (QG) | 1.05 | 99.78 |
| hLL1 | hLL1 (TG) | 1.89 | 99.7 |
| hLL1 | hLL1 (SG) | 2.06 | 99.67 |
| hLL1 | hLL1 (NV) | 0.53 | 99.53 |
| hzLL1-VH2 | hzLL1-Vk1b | 2.98 | 99.74 |
| hzLL1-VH1b | hzLL1-Vk1b | 2.60 | 99.5 |
| hzLL1-VH1a | hzLL1-Vk1b | 2.60 | 99.62 |
| hzLL1-VH3 | hLL1 | 3.49 | 99.69 |
| hzLL1-VH2 | hLL1 | 2.10 | 99.81 |
| hzLL1-VH3 | hzLL1-Vk1a | 2.71 | 99.66 |
| hzLL1-VH1b | hLL1 | 2.96 | 99.62 |
| hzLL1-VH2 | hzLL1-Vk1a | 2.77 | 99.77 |
| hzLL1-VH1a | hLL1 | 2.80 | 99.67 |
| hzLL1-VH1b | hzLL1-Vk1a | 3.00 | 99.55 |
| hzLL1-VH3 | hzLL1-Vk1b | 3.07 | 99.62 |
| hzLL1-VH1a | hzLL1-Vk1a | 2.64 | 99.61 |

【１６４６】

全体的に発現および純度は、ヒト化バリアントのほとんどと、元のヒト化バージョン（ｈＬＬ１）との間で同等であった。全収量の低下が、他のヒト化バリアントと比較してＰＴＭ除去バリアントのほとんどに見られた。

【１６４７】

ＮＱ突然変異セットをｈｚＬＬ１－Ｖｋ１ｂ軽鎖およびｈｚＬＬ１－Ｖｋ１ａ軽鎖に組み込み、Ｅｘｐｉ２９３細胞への一過性トランスフェクションを使用してバリアントの第２ラウンドを発現させた（表２９）：

【１６４８】

【表３７】

表 29:ヒト化 LL1 変異体の発現、第 2 ラウンド

| 重鎖 | 軽鎖 | 最終収量(mg) | 純度(%モノマー) |
|---|---|---|---|
| hLL1 | hzLL1-Vk1a (NQ) | 2.8 | 96.0 |
| hLL1 | hzLL1-Vk1b (NQ) | 0.5 | 98.0 |
| hzLL1-VH1a Y95F | hzLL1-Vk1a (NQ) | 2.75 | 98.0 |
| hzLL1-VH1a Y95F | hzLL1-Vk1b (NQ) | 0.8 | 99.0 |
| hzLL1-VH1a V5Q Y95F | hzLL1-Vk1a (NQ) | 1.8 | 98.0 |
| hzLL1-VH1a V5Q Y95F | hzLL1-Vk1b (NQ) | 0.8 | 99.0 |

【１６４９】
全体的にこれらのバリアントの発現は、軽鎖の選択と相関するようであった－ｈｚＬＬ１－Ｖｋ１ａ（ＮＱ）軽鎖を含むバリアントが、ｈｚＬＬ１－Ｖｋ１ｂ（ＮＱ）軽鎖を含むバリアントよりも高いレベルで発現された。
【１６５０】
ヒトＣＤ７４タンパク質に結合するためのＦＡＣＳおよびＳＰＲを使用してヒト化バリアント抗体を試験した。ミラツズマブと同様の結合特性を有するバリアント抗体を選択した。
【１６５１】
[実施例１７]
ヒト化ならびにＬＬ１　ＶＨおよびＶＬ配列からのＰＴＭ除去
マウス抗ＣＤ７４抗体ＬＬ１のための可変ドメインが、キメラ抗体配列（ｃＬＬ１）の文脈において米国特許第７９３１９０３号明細書に記載されている：
ＬＬ１　ＶＨ
【１６５２】
【化５４７】

QVQLQQSGPELKKPGETVKVTCKTSGYTFTNYGVNWIKQTPGEGLQWMGWINPNTGEP

TFDDDFKGRFAFSLESSASTAFLQISNLKNEDMGTYFCSRSRGKNEAWFDYWGQGTLVTVSS

(配列番号 49)

ＬＬ１　ＶＬ
【１６５３】
【化５４８】

DIQLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYTVSNRF

SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGLYFCSQSSHVPPTFGAGTKLEIK (配列番号 50)

【１６５４】
これらは、ヒト化ＶＨおよびＶＬドメインの配列（それぞれｈＬＬ１　ＶＨおよびｈＬＬ１　ＶＬ）として同時に開示された：
ｈＬＬ１　ＶＨ
【１６５５】
【化５４９】

QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFDD

DFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGKNEAWFAYWGQGTLVTVSS (配列番号 10)

ｈＬＬ１　ＶＬ
【１６５６】
【化５５０】

DIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLIYTVSNRFSGVPD

RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSHVPPTFGAGTRLEIK (配列番号 23)

【１６５７】
これらの配列のヒト化は、米国特許第７９３１９０３号明細書の実施例５に記載されている。このヒト化プロセスは、鋳型としてヒト化抗体（ＲＴ－ＴＳ３、ＨＦ－２１／２８）の非生殖系列抗体配列を使用する両方の可変ドメインのヒト化を記載しており、これは、いくつかのマウスのフレームワーク残基を最終抗体配列に導入する。また、一般的なタンパク質翻訳後修飾（脱アミド化）にとって問題となる部位（Ａｓｎ－Ｇｌｙ、またはＮＧ）は、ヒト化軽鎖のＣＤＲ　Ｌ１領域内で無傷のままであった。これらの特性は、保管時に免疫原性を増加させたり、抗体の結合親和性を低下させたりする恐れがあるため、抗体治療にとって望ましくない。
【１６５８】
これらの問題を解決するために、２つの別々の取組みを行った。第１に、鋳型としてヒト生殖系列フレームワークを使用して、ＬＬ１の重鎖および軽鎖の両方を再ヒト化した。第２に、ＬＬ１軽鎖のＣＤＲ　Ｌ１領域内のＡｓｎ－Ｇｌｙ配列にいくつかの突然変異を意図的に導入して、翻訳後修飾部位を破壊した。合理的な発現およびＣＤ７４との結合を伴うヒト化構築物をＰＴＭ除去突然変異と組み合わせて、最終有力候補を作製した。
【１６５９】
ＬＬ１のヒト化
初めに、マウスＬＬ１　ＶＨおよびＶＬ配列をマウス生殖系列フレームワークに対して比較した。ＶＨについては、最も近いＶ遺伝子マッチ（７９／９８残基）は、ＣＤＲ領域とフレームワーク領域の間に散在する生殖系列からの突然変異を含むマウスＩＧＨＶ９－１＊０２（ＩＭＧＴ命名法）であるように見受けられる。ＶＬについては、最も近いＶ遺伝子マッチ（９３／１００残基）は、ＣＤＲ領域とＮ末端の間で分かれている突然変異を含むマウスＩＧＫＶ１－１００＊０１であるように見受けられる。
【１６６０】
ヒト生殖系列とのマウスＬＬ１　ＶＨ領域の配列比較は、３種のヒト生殖系列：ＩＧＨＶ７－４－１＊０２（最も近い一致）、ＩＧＨＶ１－３＊０２およびＩＧＨＶ５－５１＊０２との合理的な一致を明らかにした。先の重鎖ヒト化（ｈＬＬ１　ＶＨ）において保持されたフレームワーク領域内のいくつかのマウス残基も、結合に潜在的に重要であるとしてフラグが立った。これら３種のヒト生殖系列およびマウス残基を使用して、６種のバリアント重鎖を調製した：
１．ＩＧＨＶ７－４－１＊０２に対するヒト化（ｈｚＬＬ１－ＶＨ１ａ）
【１６６１】
【化５５１】

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWVRQAPGQGLEWMGWINPNTGE

PTFDDDFKGRFVFSLDSSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCSRSRGKNEAWFDYWGQGTLVTVSS

(配列番号51)

２．Ｖ３７Ｉ突然変異を保持するＩＧＨＶ７－４－１＊０２に対するヒト化（ｈｚＬＬ１－ＶＨ１ｂ）
【１６６２】
【化５５２】

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIRQAPGQGLEWMGWINPNTGEPTFDD

DFKGRFVFSLDSSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCSRSRGKNEAWFDYWGQGTLVTVSS (配列番号52)

３．Ｙ９５Ｆ突然変異を保持するＩＧＨＶ７－４－１＊０２に対するヒト化（ｈｚＬＬ

１－ＶＨ１ａ　Ｙ９５Ｆ）
【１６６３】
【化５５３】

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWVRQAPGQGLEWMGWINPNTGEPTFDD

DFKGRFVFSLDSSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCSRSRGKNEAWFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 53)

４．Ｖ５Ｑ　Ｙ９５Ｆ突然変異を保持するＩＧＨＶ７－４－１＊０２に対するヒト化（ｈｚＬＬ１－ＶＨ１ａ　Ｖ５Ｑ　Ｙ９５Ｆ）
【１６６４】
【化５５４】

QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWVRQAPGQGLEWMGWINPNTGEPTFDD

DFKGRFVFSLDSSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCSRSRGKNEAWFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 54)

５．ＩＧＨＶ１－３＊０２に対するヒト化（ｈｚＬＬ１－ＶＨ２）
【１６６５】
【化５５５】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWVRQAPGQRLEWMGWINPNTGEPTFDD

DFKGRVTITLDSSASTAYMELSSLRSEDMAVYYCSRSRGKNEAWFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 55)

６．ＩＧＨＶ５－５１＊０１に対するヒト化（ｈｚＬＬ１－ＶＨ３）
【１６６６】
【化５５６】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTNYGVNWVRQMPGKGLEWMGWINPNTGEPTFDD

DFKGQVTISLDSSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCSRSRGKNEAWFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 56)

【１６６７】
軽鎖について、ヒト生殖系列とのマウスＬＬ１軽鎖の配列比較は、２種のヒト生殖系列－ＩＧＫＶ２－４０＊０１およびＩＧＫＶ２－３０＊０２との合理的な一致を明らかにした。これらの配列を使用して、２種のバリアントヒト化軽鎖を調製した：
１．ＩＧＫＶ２－４０＊０１に対するヒト化（ｈｚＬＬ１－Ｖｋ１ａ）
【１６６８】
【化５５７】

DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYTVSNRFSGVPD

RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSHVPPTFGQGTKLEIK (配列番号 27)

２．ＩＧＫＶ２－３０＊０２に対するヒト化（ｈｚＬＬ１－Ｖｋ１ｂ）

【１６６９】
【化５５８】

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLIYTVSNRFSGVP

DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSHVPPTFGQGTKLEIK (配列番号 31)

【１６７０】
ヒト化重鎖および軽鎖を合成し、組換えタンパク質発現のために使用した（実施例１６参照）。

【１６７１】
ＬＬ１軽鎖からのＰＴＭ除去
軽鎖のＣＤＲ　Ｌ１領域から脱アミド化部位（Ａｓｎ－Ｇｌｙ、ＮＧ）を除去するために、以下の５種の代替残基（ＱＧ、ＳＧ、ＴＧ、ＮＱ、ＮＶ）を含む配列をｈＬＬ１　ＶＬ配列内に構築した。これを使用して、以下の５種のバリアント軽鎖を調製した：

ｈＬＬ１　ＶＬ（ＱＧ）
【１６７２】
【化５５９】

DIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRQGNTYLHWFQQRPGQSPRLLIYTVSNRFSGVPD

RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSHVPPTFGAGTRLEIK (配列番号 57)

ｈＬＬ１　ＶＬ（ＳＧ）
【１６７３】
【化５６０】

DIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRSGNTYLHWFQQRPGQSPRLLIYTVSNRFSGVPD

RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSHVPPTFGAGTRLEIK (配列番号 58)

ｈＬＬ１　ＶＬ（ＴＧ）
【１６７４】
【化５６１】

DIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRTGNTYLHWFQQRPGQSPRLLIYTVSNRFSGVPD

RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSHVPPTFGAGTRLEIK (配列番号 59)

ｈＬＬ１　ＶＬ（ＮＱ）
【１６７５】
【化５６２】

DIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNQNTYLHWFQQRPGQSPRLLIYTVSNRFSGVPD

RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSHVPPTFGAGTRLEIK (配列番号 36)

ｈＬＬ１　ＶＬ（ＮＶ）
【１６７６】

【化５６３】

DIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNVNTYLHWFQQRPGQSPRLLIYTVSNRFSGVPD

RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSHVPPTFGAGTRLEIK (配列番号 60)

【１６７７】

ミュータントヒト化軽鎖を合成し、組換えタンパク質発現のために使用した。

【１６７８】

[実施例１８]

Ｂｉａｃｏｒｅ　$K_D$決定

ＷＴ　ＩｇＧおよびヒト化バリアント抗体についてのヒトおよびイヌＣＤ７４との結合を、Ｂｉａｃｏｒｅを使用して親和性決定に関して評価した。以下に記載するようにＢｉａｃｏｒｅ　８Ｋ装置（Ｃｙｔｉｖａ、旧ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用してＳＰＲにより反応速度定数を実施した。抗体の速度論を決定するために、抗ＩｇＧ　Ｆｃ捕捉法を利用した。市販の抗ＩｇＧ　Ｆｃ捕捉キットを使用した（Ｃｙｔｉｖａ、旧ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅｓｃｉｅｎｃｅｓ）。ＧＥから提供されたアミンカップリングプロトコールを使用して、供給されたＩｇＧをチップ表面に固定化した。この固定化抗体がＷＴおよびヒト化バリアントを捕捉し、可溶性ヒトおよびイヌＣＤ７４が分析物として上を流れた。ＣＤ７４濃度は１００ｎＭから始まり、これを１対１のランニングバッファーで７種の濃度に連続希釈した。各濃度の最後に、キットにおいて特定の条件を使用して再生を実施した。

【１６７９】

ダブルレファレンスサブトラクションを完了して最終データを作成した。ローカルに設定したパラメーター屈折率で、生データを１：１結合モデルにあてはめた。抗原の性質のために、以下の表は、ＷＴおよびヒト化ＩｇＧバリアントの明らかな速度論的結果を列挙している。

【１６８０】

【表３８】

**表 30 速度論的結果**

| 試料 | 抗原 | ka (1/Ms) | kd (1/s) | KD (M) | 抗原 | ka (1/Ms) | kd (1/s) | KD (M) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ミラツズマブ | ヒトCD74 | 1.0E+05 | 5.1E-04 | 4.9E-09 | イヌCD74 | 5.6E+04 | 8.8E-04 | 1.6E-08 |
| Hcmil x LCmil_NQ | | 9.6E+04 | 3.3E-04 | 3.4E-09 | | 3.0E+04 | 7.7E-04 | 2.6E-08 |
| Mil_HC x hzVk1b | | 2.3E+05 | 1.7E-04 | 7.2E-10 | | 1.1E+05 | 5.8E-04 | 5.1E-09 |
| Mil_HC x hzVk1a | | 2.1E+05 | 1.8E-04 | 8.5E-10 | | 1.0E+05 | 5.8E-04 | 5.7E-09 |
| VHmil x VK1aNQ | | 2.0E+05 | 1.8E-04 | 9.1E-10 | | 1.0E+05 | 6.2E-04 | 5.9E-09 |
| VHmil x VK1bNQ | | 2.2E+05 | 1.6E-04 | 7.6E-10 | | 1.1E+05 | 5.8E-04 | 5.3E-09 |

【図面】

【図１Ａ】

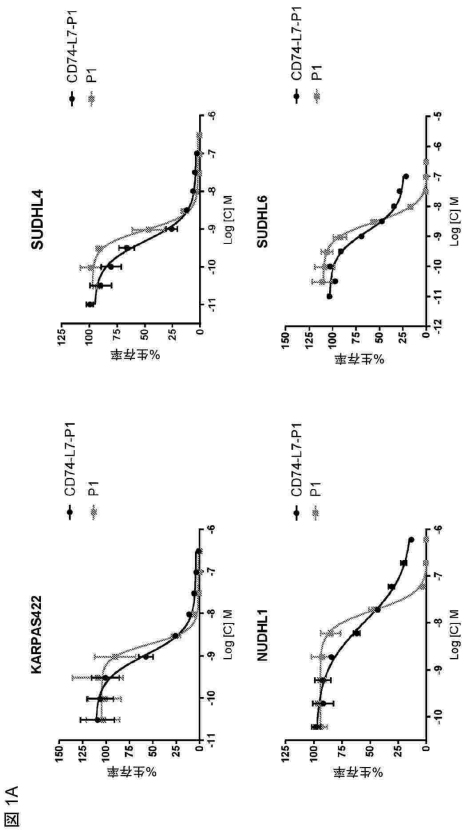



図 1A

【図１Ｂ】

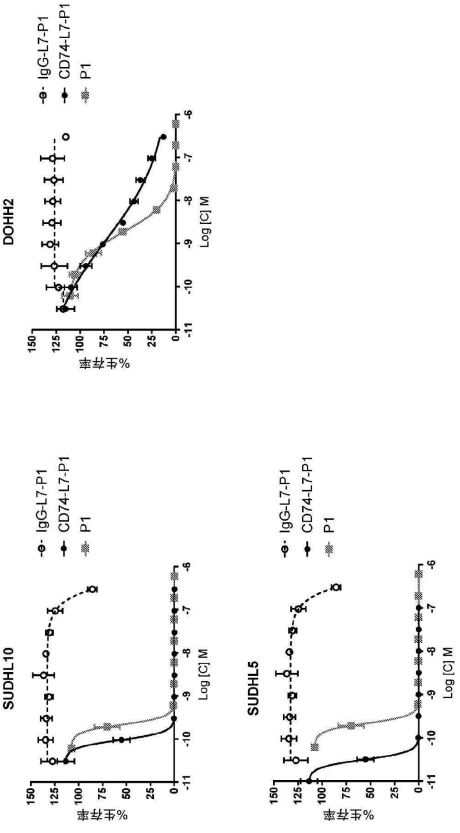



図 1B

【図２】

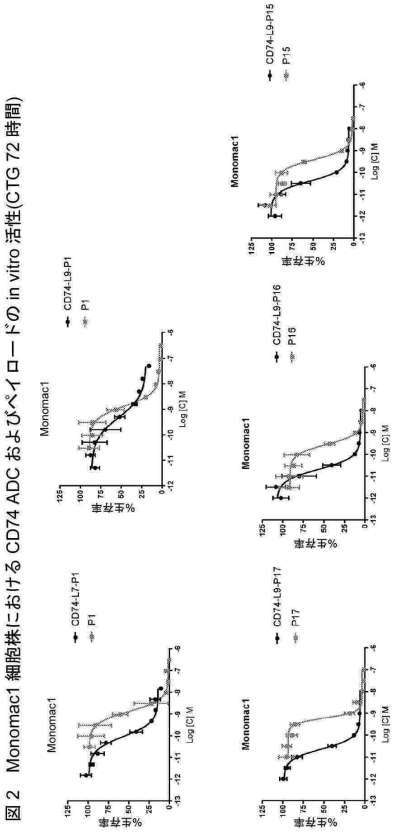



図 2　Monomac1 細胞株における CD74 ADC およびペイロードの in vitro 活性(CTG 72 時間)

【図３】

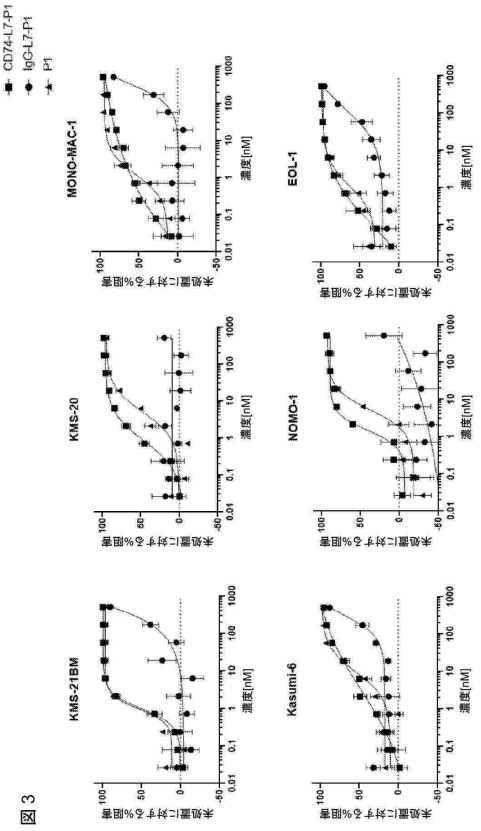



図 3

【図４】

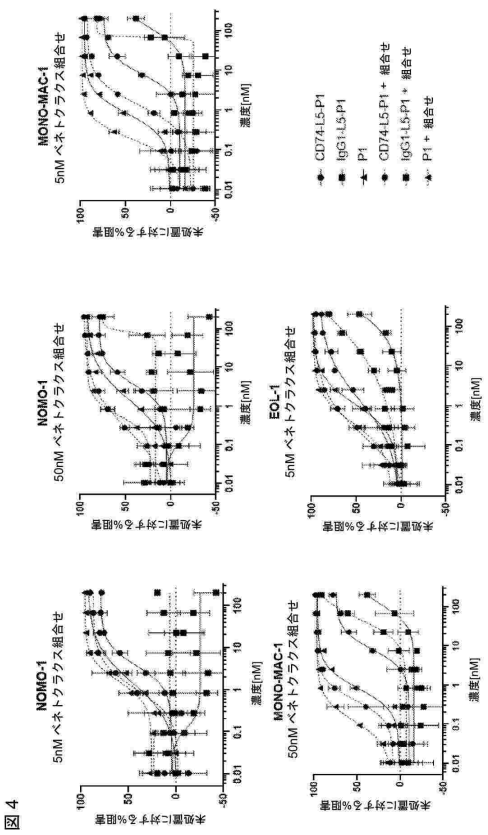



図４

【図５】

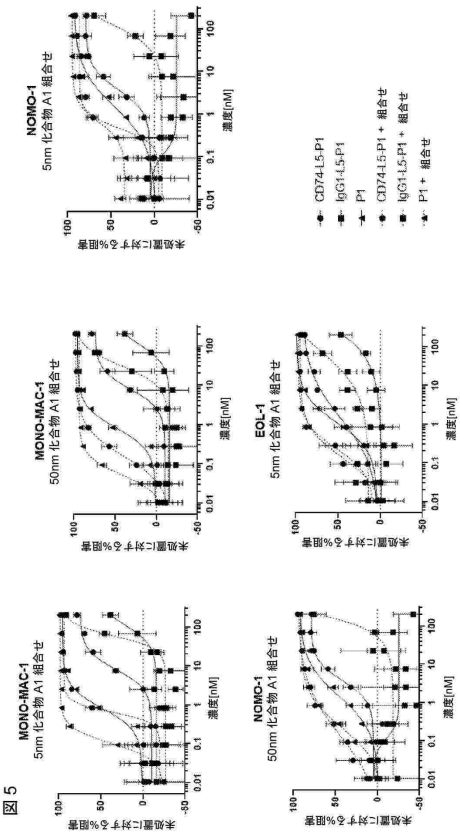



図５

【図６】

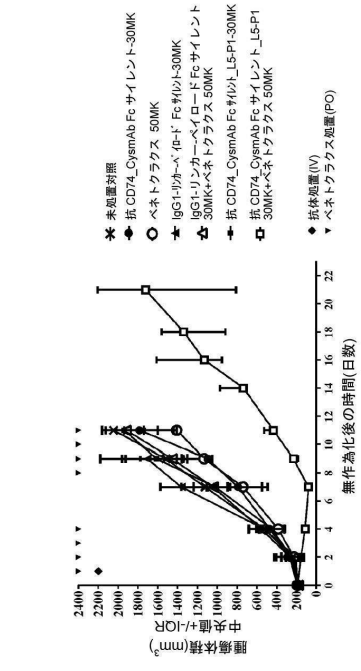



図６

【図７】

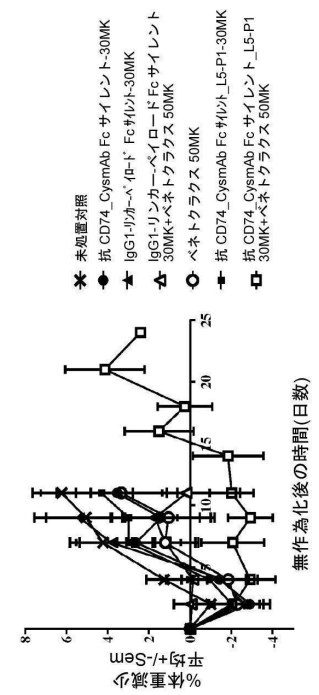



図７

【図８】

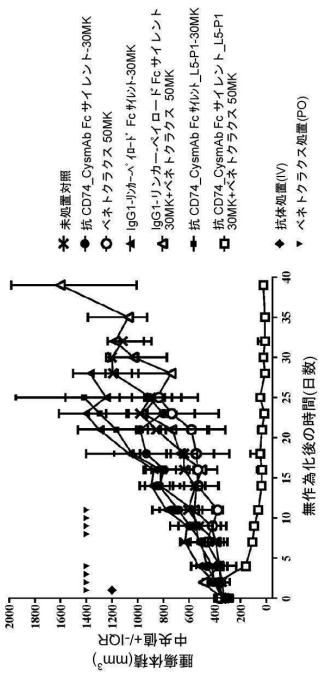



図８

【図９】

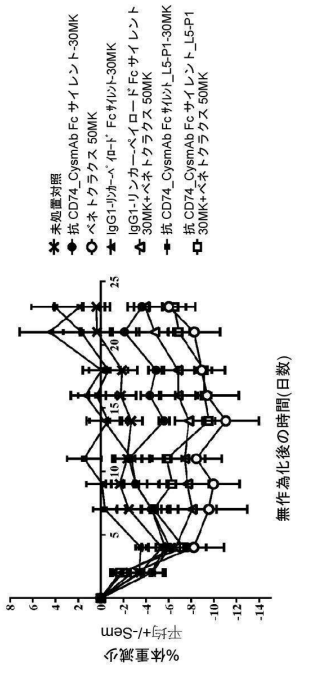



図９

【図１０】

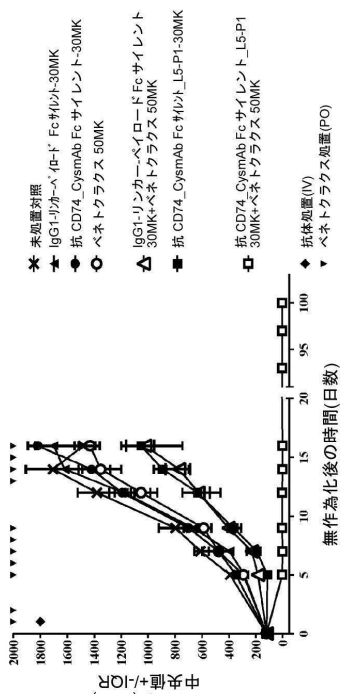



図１０

【図１１】

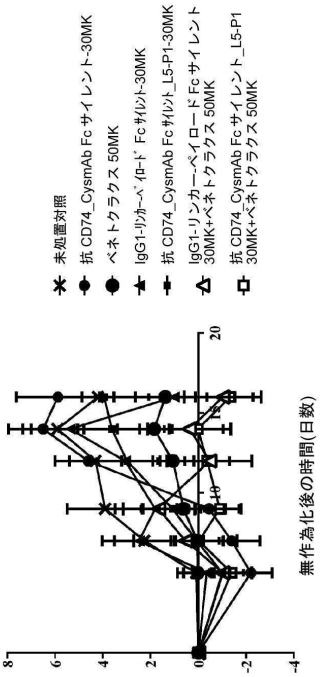



図１１

【図１２】

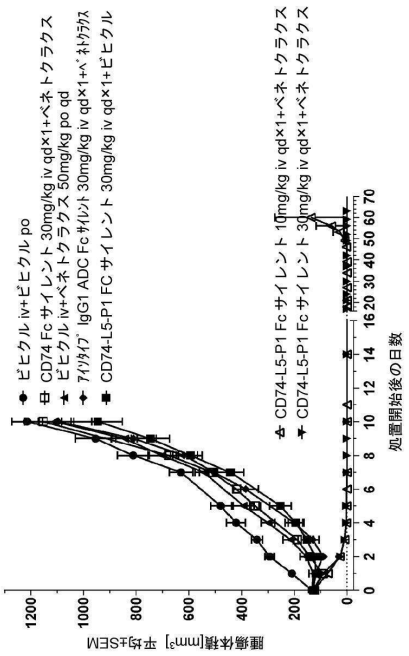



図 12

【図１３】

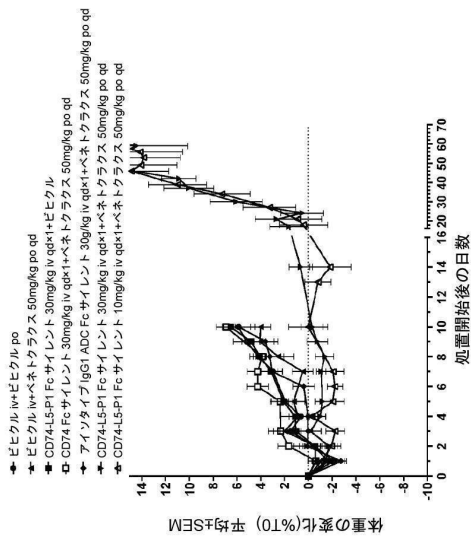



図 13

【図１４】

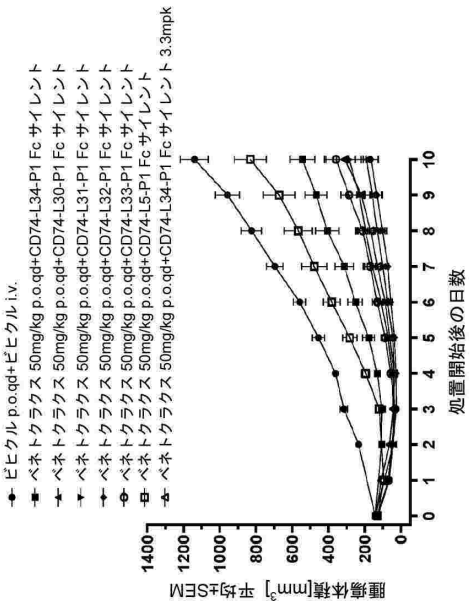



図 14

【図１５】

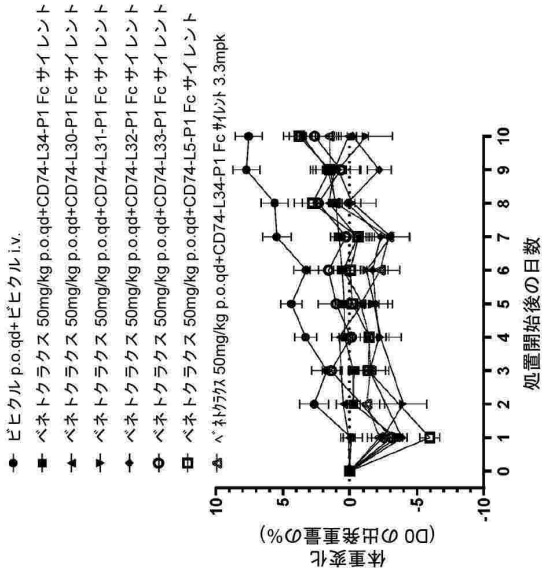



図 15

【図１６】

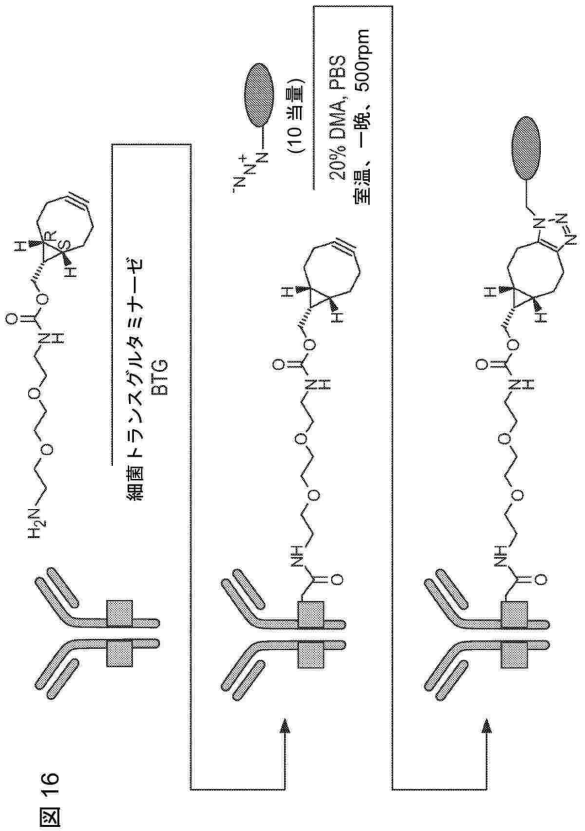



図 16

フロントページの続き

| (51)国際特許分類 | | FI | | |
|---|---|---|---|---|
| *A61P 35/02 (2006.01)* | | A61P | 35/02 | |
| *A61P 43/00 (2006.01)* | | A61P | 43/00 | 111 |
| *A61K 31/662(2006.01)* | | A61K | 31/662 | |
| *G01N 33/574(2006.01)* | | G01N | 33/574 | D |

弁理士　杉山 共永
(72)発明者　バーガー，マシュー ティー．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュー ２５０，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレイテッド内
(72)発明者　チャンリオン，マイア
フランス国 イシー レ ムリノー ９２１３０，アパートメント ディー４４１，ルー デ ラ ガリオテ １４
(72)発明者　コランド，フレデリック
フランス国 ピュイシュ－ザン－フランス ９５３８０，ルー ドゥ マノワ １６
(72)発明者　セケイ，マートン
ハンガリー国 ドゥナケシ ２１２０，アイピーエイチ． ３／８，２２ １１，マダーチ イムレ ユー
(72)発明者　ドゥラクール，レア
ルクセンブルク国 エル－１１１６ ルクセンブルク，ルー アドルフィー ３０
(72)発明者　デソス，パトリース
フランス国 ボワ コロンブ ９２２７０，ルー デ ブルギニオン ４９
(72)発明者　ジュネステ，オリビエ
フランス国 リュエイ－マルメゾン ９２５００，ルー クレベル デュバル １７
(72)発明者　ヘンリン，ジャン－ミッシェル
フランス国 シュレーヌ ９２１５０，ルー デ キャリエール ５０
(72)発明者　コストバ，ヴェセラ
フランス国 サン クラウド ９２２１０，ルー グノー ３７
(72)発明者　コチュヒ，アンドラス
ハンガリー国 トルクバーリント ２０４５，アルモス ヴェゼル ユー．４
(72)発明者　マラグノ，アナ，レティシア
フランス国 クロアジー－シュル－セーヌ ７８２９０，アリー アナスタシ ４
(72)発明者　マクニール，エリック
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュー ２５０，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレイテッド内
(72)発明者　パレルモ，マーク，ジー．
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュー ２５０，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレイテッド内
(72)発明者　ロケッティ，フランセスカ
フランス国 パリス ７５００５，ブールバード サン マーセル ３２
(72)発明者　スターク，ジェローム
フランス国 ルエイル－マルメゾン ９２５００，ルー デ シャイユ ３５
(72)発明者　ユ，ビン
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュー ２５０，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレイテッド内
(72)発明者　ジャン，チャン
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュー

２５０，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレイテッド内
(72)発明者　プロスゼンヤク，アグネス
ハンガリー国 ブタペスト １０３７，ナスザッド ウトカ ２０
(72)発明者　シポス，サボルクス
ハンガリー国 ブタペスト １１６５，ヴェレス ピーター ウト １１１－１１３ ディー／アイ．／３
(72)発明者　チェン，ジュオリャン
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュー ２５０，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ内
(72)発明者　中嶋 勝正
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュー ２５０，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ内
(72)発明者　ダレッシオ，ジョゼフ，アンソニー
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュー ２５０，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ内
(72)発明者　ブランケンシップ，ジョン，ウィリアム
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュー ２５０，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ内
審査官　石井 裕美子

(56)参考文献
特開２０１５－１２９１２０（ＪＰ，Ａ）
特表２０１６－５１２８３２（ＪＰ，Ａ）
特表２０１６－５１８３３２（ＪＰ，Ａ）
特表２０１８－５２７２９６（ＪＰ，Ａ）
特表２０１９－５１１５５９（ＪＰ，Ａ）
Oncotarget，2018年，Vol.9, No.102，pp.37700-37714
Mol Cancer Ther，2013年，Vol.12, No.6，pp.968-978

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　９／００－ ９／７２
Ａ６１Ｋ　４７／００－４７／６９
Ａ６１Ｋ　３１／００－３１／８０
Ｃ０７Ｋ　１６／００－１６／４６
Ａ６１Ｐ　１／００－４３／００
Ｇ０１Ｎ　３３／４８－３３／９８
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）