(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-510927
(P2024-510927A)
(43)公表日　令和6年3月12日(2024.3.12)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/54*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/54	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*47/60*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/60	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ	*47/65*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/65	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｋ	*47/68*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全333頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-553029(P2023-553029)
(86)(22)出願日　令和4年3月2日(2022.3.2)
(85)翻訳文提出日　令和5年10月30日(2023.10.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/018534
(87)国際公開番号　WO2022/187370
(87)国際公開日　令和4年9月9日(2022.9.9)
(31)優先権主張番号　63/156,156
(32)優先日　令和3年3月3日(2021.3.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/186,581
(32)優先日　令和3年5月10日(2021.5.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/214,540
最終頁に続く

(71)出願人　520355792
アール．ピー．シェーラー テクノロジーズ，エルエルシー
アメリカ合衆国 ネバダ州 ８９７０３，カーソン シティ，ノース カリー スト リート １１２
(74)代理人　100114188
弁理士　小野 誠
(74)代理人　100119253
弁理士　金山 賢教
(74)代理人　100124855
弁理士　坪倉 道明
(74)代理人　100129713
弁理士　重森 一輝
(74)代理人　100137213
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗体－薬物コンジュゲートのための分岐リンカー及びその使用方法

(57)【要約】
本開示は、抗体－薬物コンジュゲート構造を提供する。抗体－薬物コンジュゲート構造は、分岐リンカーであって、分岐リンカー毎の２つ以上のペイロードがポリペプチド（例えば、抗体）に結合している、分岐リンカーを含む。加えて、本開示はまた、そのようなコンジュゲートを生成するための化合物及び方法を包含する。加えて、本開示はまた、コンジュゲートを使用する方法を包含する。
【選択図】図２

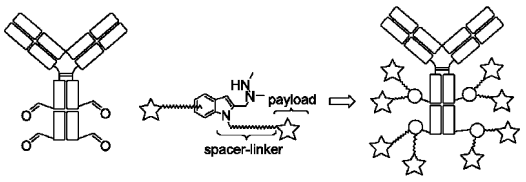
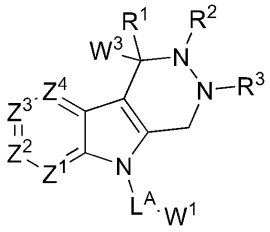


FIG. 2

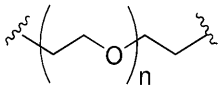
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）のコンジュゲートであって、
【化１】



（Ｉ）

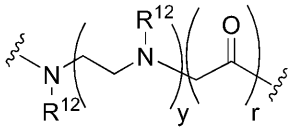
式中、
Z^1、Z^2、Z^3、及びZ^4が、各々独立して、CR^4、Ｎ、及び$C-L^B-W^2$から選択され、少なくとも１つのZ^1、Z^2、Z^3、及びZ^4が、$C-L^B-W^2$であり、
R^1が、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択され、
R^2及びR^3が、各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又はR^2及びR^3が、任意選択的に環状に連結して、５若しくは６員のヘテロシクリルを形成し、
各R^4が、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択され、
L^Aが、第１のリンカーであり、
L^Bが、第２のリンカーであり、
W^1が、第１の薬物であり、
W^2が、第２の薬物であり、
W^3が、ポリペプチドである、コンジュゲート。
【請求項２】
Z^1が、CR^4である、請求項１に記載のコンジュゲート。
【請求項３】
Z^1が、Ｎである、請求項１に記載のコンジュゲート。
【請求項４】
Z^3が、$C-L^B-W^2$である、請求項１に記載のコンジュゲート。
【請求項５】
L^Aが、
$-(T^1-V^1)_a-(T^2-V^2)_b-(T^3-V^3)_c-(T^4-V^4)_d-(T^5-V^5)_e-(T^6-V^6)_f-$
を含み、

式中、
ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、及びｆが、各々独立して、０又は１であり、
Ｔ^{1}、Ｔ^{2}、Ｔ^{3}、Ｔ^{4}、Ｔ^{5}、及びＴ^{6}が、各々独立して、共有結合、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、置換（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリル、（ＥＤＡ）$_{w}$、（ＰＥＧ）$_{n}$、（ＡＡ）$_{p}$、－（ＣＲ^{13}ＯＨ）$_{x}$－、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシ（ＭＡＢＯ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＭＡＢＣ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシ（ＰＡＢＯ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢＣ）、パラ－アミノベンジル（ＰＡＢ）、パラ－アミノ－ベンジルアミノ（ＰＡＢＡ）、パラ－アミノ－フェニル（ＰＡＰ）、パラ－ヒドロキシ－フェニル（ＰＨＰ）、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド、及びエステルから選択され、ＥＤＡが、エチレンジアミン部分であり、ＰＥＧが、ポリエチレングリコールであり、ＡＡが、アミノ酸残基又はアミノ酸類似体であり、各ｗが、１～２０の整数であり、各ｎが、１～３０の整数であり、各ｐが、１～２０の整数であり、各ｘが、１～１２の整数であり、
Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｖ^{4}、Ｖ^{5}、及びＶ^{6}が、各々独立して、共有結合、－ＣＯ－、－ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$－、－ＮＲ^{15}（Ｃ$_{6}$Ｈ$_{4}$）－、－ＣＯＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}ＣＯ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}ＳＯ$_{2}$－、及び－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－からなる群から選択され、各ｑが、１～６の整数であり、
各Ｒ^{13}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから選択され、
各Ｒ^{15}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される、請求項１～４のいずれか一項に記載のコンジュゲート。
【請求項６】
Ｔ^{1}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル及び置換（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルから選択され、
Ｔ^{2}、Ｔ^{3}、Ｔ^{4}、Ｔ^{5}、及びＴ^{6}が、各々独立して、共有結合、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、置換（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリル、（ＥＤＡ）$_{w}$、（ＰＥＧ）$_{n}$、（ＡＡ）$_{p}$、－（ＣＲ^{13}ＯＨ）$_{x}$－、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、ＰＨＰ、アセタール基、ヒドラジン、及びエステルから選択され、
Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｖ^{4}、Ｖ^{5}、及びＶ^{6}が、各々独立して、共有結合、－ＣＯ－、－ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$－、－ＮＲ^{15}（Ｃ$_{6}$Ｈ$_{4}$）－、－ＣＯＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}ＣＯ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}ＳＯ$_{2}$－、及び－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－からなる群から選択され、
式中、
（ＰＥＧ）$_{n}$が、
【化２】



であり、ｎが、１～３０の整数であり、
ＥＤＡが、構造、

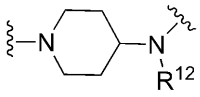
【化３】



を有するエチレンジアミン部分であり、式中、ｙが、１～６の整数であり、ｒが、０又は１であり、

４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）が、

【化４】



であり、

各Ｒ^{12}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分、アリール、及び置換アリールから選択され、任意の２つの隣接するＲ^{12}基が、環状に連結され、ピペラジニル環を形成してもよい、請求項５に記載のコンジュゲート。

【請求項７】

Ｔ^{1}、Ｔ^{2}、Ｔ^{3}、Ｔ^{4}、Ｔ^{5}、及びＴ^{6}が各々、任意選択的にグリコシドで置換されている、請求項５又は６に記載のコンジュゲート。

【請求項８】

ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、及びＰＨＰが各々、任意選択的にグリコシドで置換されている、請求項５又は６に記載のコンジュゲート。

【請求項９】

前記グリコシドが、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、及びＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される、請求項７又は８に記載のコンジュゲート。

【請求項１０】

式中、

Ｔ^{1}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}が、－ＣＯ－であり、

Ｔ^{2}が、ＡＡであり、Ｖ^{2}が、存在せず、

Ｔ^{3}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{3}が、存在せず、

ｄ、ｅ、及びｆが、各々０であるか、又は

式中、

Ｔ^{1}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}が、－ＣＯＮＨ－であり、

Ｔ^{2}が、（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{2}が、－ＣＯ－であり、

Ｔ^{3}が、ＡＡであり、Ｖ^{3}が、存在せず、

Ｔ^{4}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{4}が、存在せず、

ｅ及びｆが、各々０であるか、又は

式中、

Ｔ^{1}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}が、－ＣＯ－であり、

Ｔ^{2}が、アミノ酸類似体であり、Ｖ^{2}が、－ＮＨ－であり、

Ｔ^{3}が、（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{3}が、－ＣＯ－であり、

Ｔ^{4}が、ＡＡであり、Ｖ^{4}が、存在せず、

Ｔ^{5}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{5}が、存在せず、

ｆが、０であるか、又は

式中、

Ｔ^{1}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}が、－ＣＯＮＨ－であり、

T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＡであり、V^4が、－ＣＯ－であり、
T^5が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、４ＡＰであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^3が、－ＣＯ－であり、
T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、
T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、４ＡＰであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^3が、－Ｏ－であり、
T^4が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^4が、－ＣＯ－であり、
T^5が、ＡＡであり、V^5が、存在せず、
T^6が、ＰＡＢＣであり、V^6が、存在しないか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、アミノ酸類似体であり、V^2が、存在せず、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^3が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^3が、－ＣＯ－であり、
T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、
T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、ＡＡであり、V^2が、－ＮＨ－であり、
T^3が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^3が、－ＣＯ－であり、
T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、
T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、

ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＰであり、V^4が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＰＡＢＣであり、V^3が、存在せず、
ｄ、ｅ、及びｆが、各々０である、請求項５～９のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項１１】

L^Bが、
－（T^7－V^7）$_g$－（T^8－V^8）$_h$－（T^9－V^9）$_i$－（T^{10}－V^{10}）$_j$－（T^{11}－V^{11}）$_k$－（T^{12}－V^{12}）$_l$－（T^{13}－V^{13}）$_m$－
を含み、
式中、
ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍが、各々独立して、０又は１であり、
T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及びT^{13}が、各々独立して、共有結合、（C_1－C_{12}）アルキル、置換（C_1－C_{12}）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリル、（ＥＤＡ）$_w$、（ＰＥＧ）$_n$、（ＡＡ）$_p$、－（$CR^{13}OH$）$_x$－、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシ（ＭＡＢＯ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＭＡＢＣ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシ（ＰＡＢＯ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢＣ）、パラ－アミノベンジル（ＰＡＢ）、パラ－アミノ－ベンジルアミノ（ＰＡＢＡ）、パラ－アミノ－フェニル（ＰＡＰ）、パラ－ヒドロキシ－フェニル（ＰＨＰ）、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド、及びエステルから選択され、ＥＤＡが、エチレンジアミン部分であり、ＰＥＧが、ポリエチレングリコールであり、ＡＡが、アミノ酸残基又はアミノ酸類似体であり、各ｗが、１～２０の整数であり、各ｎが、１～３０の整数であり、各ｐが、１～２０の整数であり、各ｘが、１～１２の整数であり、
V^7、V^8、V^9、V^{10}、V^{11}、V^{12}、及びV^{13}が、各々独立して、共有結合、－ＣＯ－、－NR^{15}－、－NR^{15}（CH_2）$_q$－、－NR^{15}（C_6H_4）－、－ＣＯNR^{15}－、－NR^{15}ＣＯ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－SO_2－、－SO_2NR^{15}－、－$NR^{15}SO_2$－、及び－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－からなる群から選択され、各ｑが、１～６の整数であり、
各R^{13}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから選択され、
各R^{15}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される、請求項１～１０の

いずれか一項に記載のコンジュゲート。
【請求項１２】
T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及びT^{13}が各々、任意選択的にグリコシドで置換されている、請求項１１に記載のコンジュゲート。
【請求項１３】
ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、及びＰＨＰが各々、任意選択的にグリコシドで置換されている、請求項１１に記載のコンジュゲート。
【請求項１４】
前記グリコシドが、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、及びＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される、請求項１２又は１３に記載のコンジュゲート。
【請求項１５】
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、ＡＡであり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、ＰＡＢＣであり、V^{10}が、存在せず、
ｋ、ｌ、及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、アミノ酸類似体であり、V^9が、－ＮＨ－であり、
T^{10}が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、
T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、
T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^9が、－ＣＯ－であり、

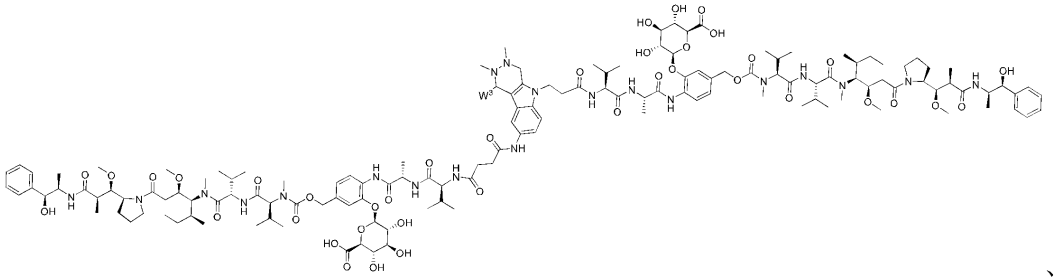
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＡであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯ－であり、
T^{9}が、４ＡＰであり、V^{9}が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、
T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、
T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯ－であり、
T^{9}が、４ＡＰであり、V^{9}が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－Ｏ－であり、
T^{11}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、ＡＡであり、V^{12}が、存在せず、
T^{13}が、ＰＡＢＣであり、V^{13}が、存在しないか、又は
式中、
T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯ－であり、
T^{9}が、アミノ酸類似体であり、V^{9}が、存在せず、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{9}が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^{9}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{10}が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、
T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、
T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯ－であり、
T^{9}が、ＡＡであり、V^{9}が、－ＮＨ－であり、
T^{10}が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、
T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、
T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{9}が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^{9}が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＰであり、V^{11}が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は

式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、ＡＡであり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、ＰＡＢＣであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＰであり、V^{11}が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＰＡＢＣであり、V^{10}が、存在せず、
ｋ、ｌ、及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、存在せず、
T^9が、ヘテロアリールであり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{11}が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、存在せず、
T^9が、ヘテロアリールであり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{11}が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、ＡＡであり、V^{12}が、存在せず、
T^{13}が、ＰＡＢであり、V^{13}が、存在しないか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、存在せず、
T^9が、ヘテロアリールであり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{11}が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、ＡＡであり、V^{12}が、存在せず、
T^{13}が、ＰＡＢＣであり、V^{13}が、存在しない、請求項１１～１４のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

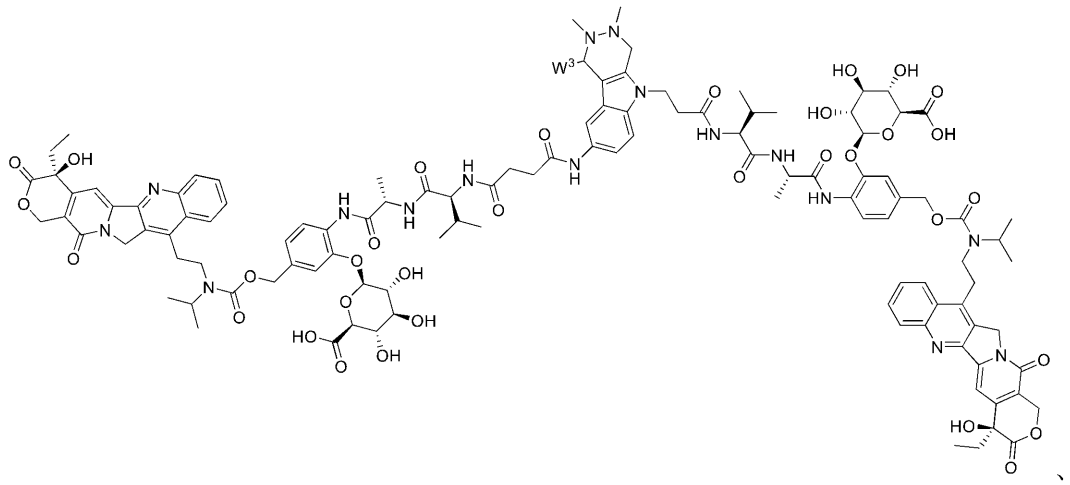
【請求項１６】

前記コンジュゲートが、以下から選択される、請求項１～１５のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

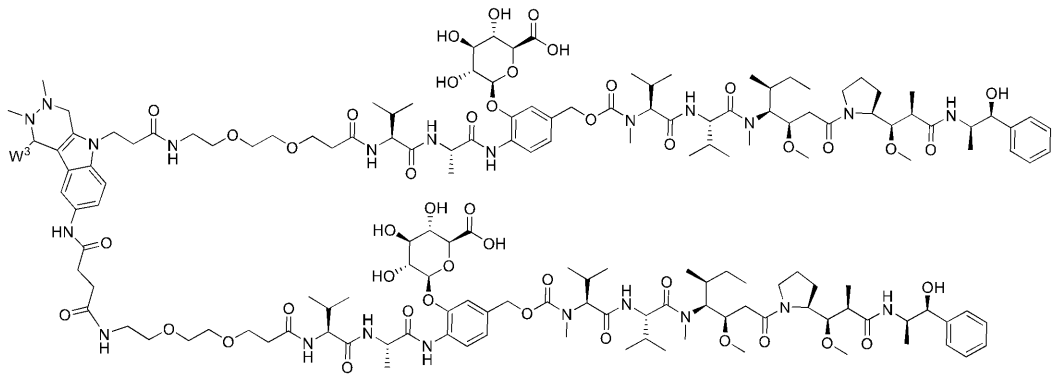
【化５－１】



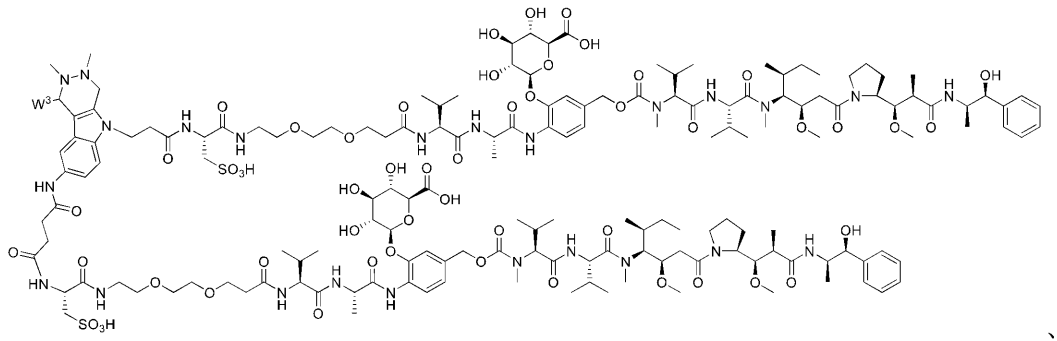
【化５－２】



、

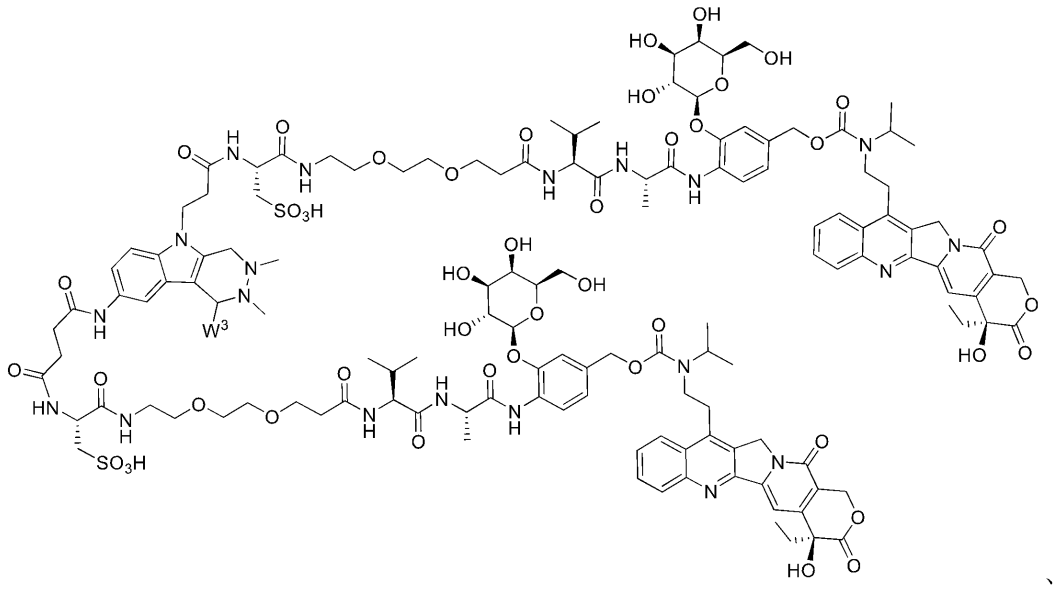


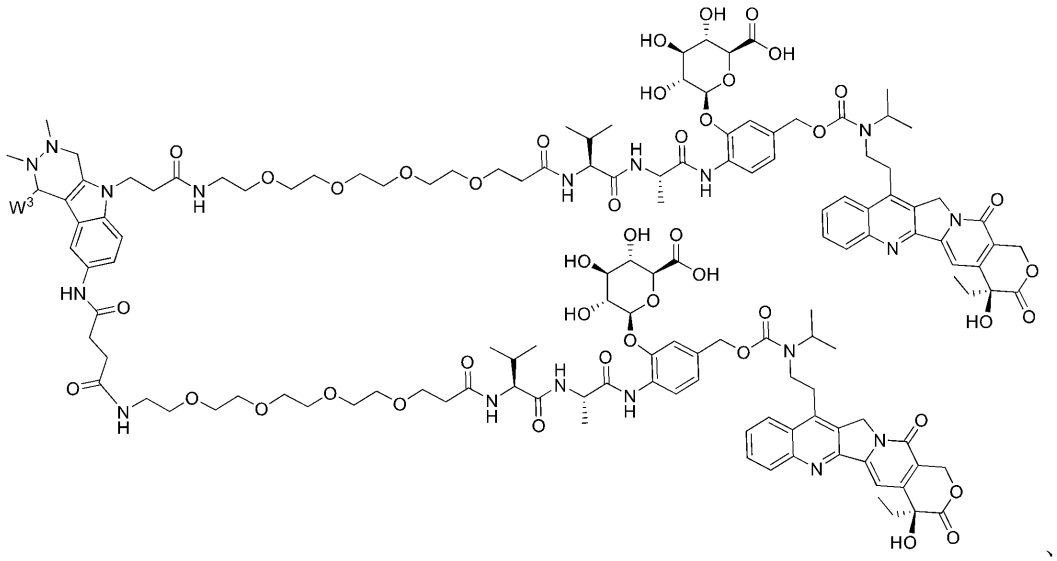
、



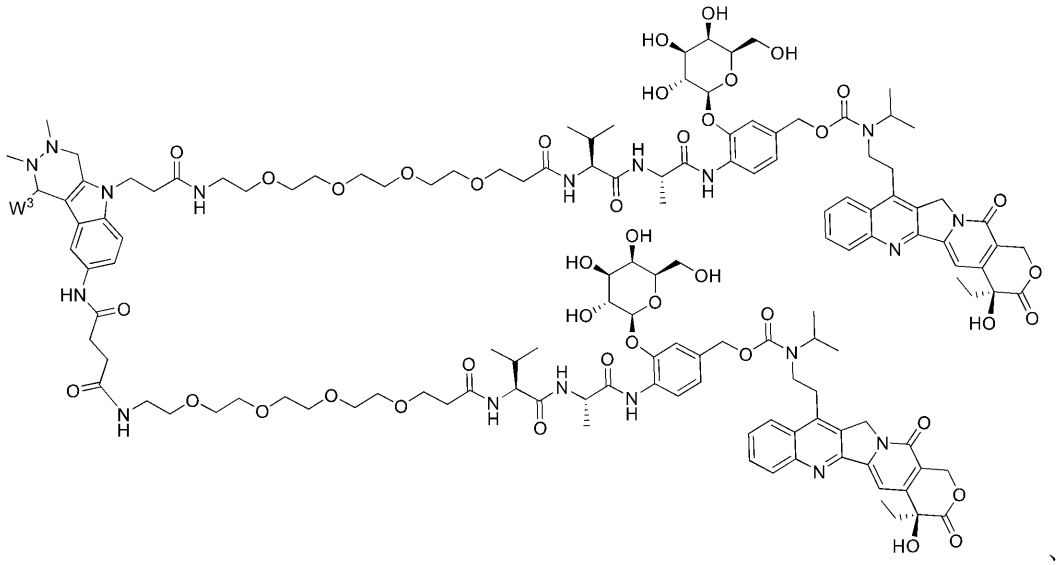
、

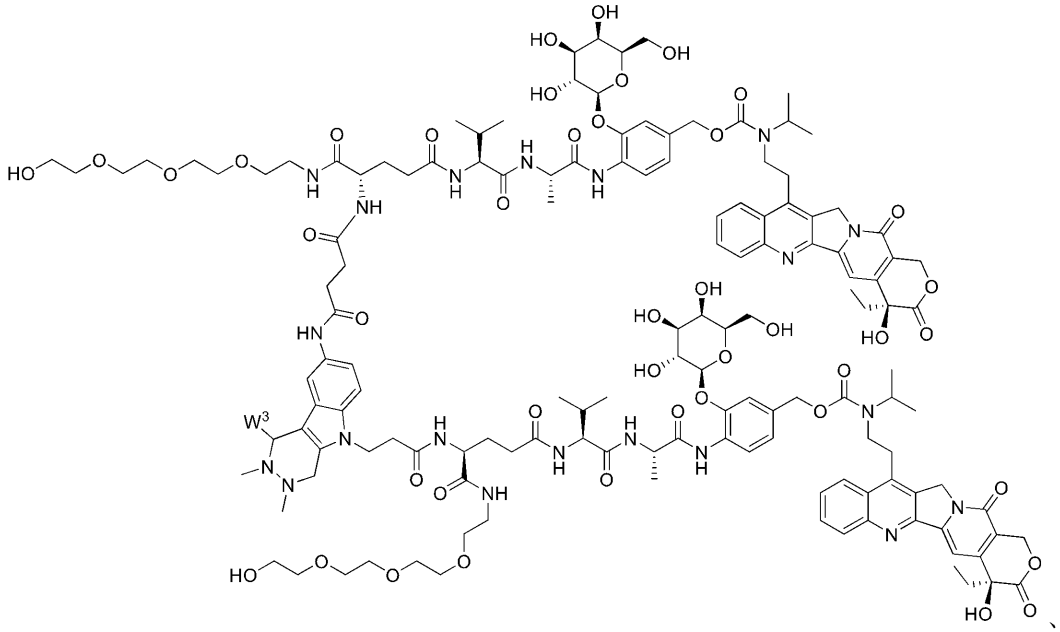
【化５－３】



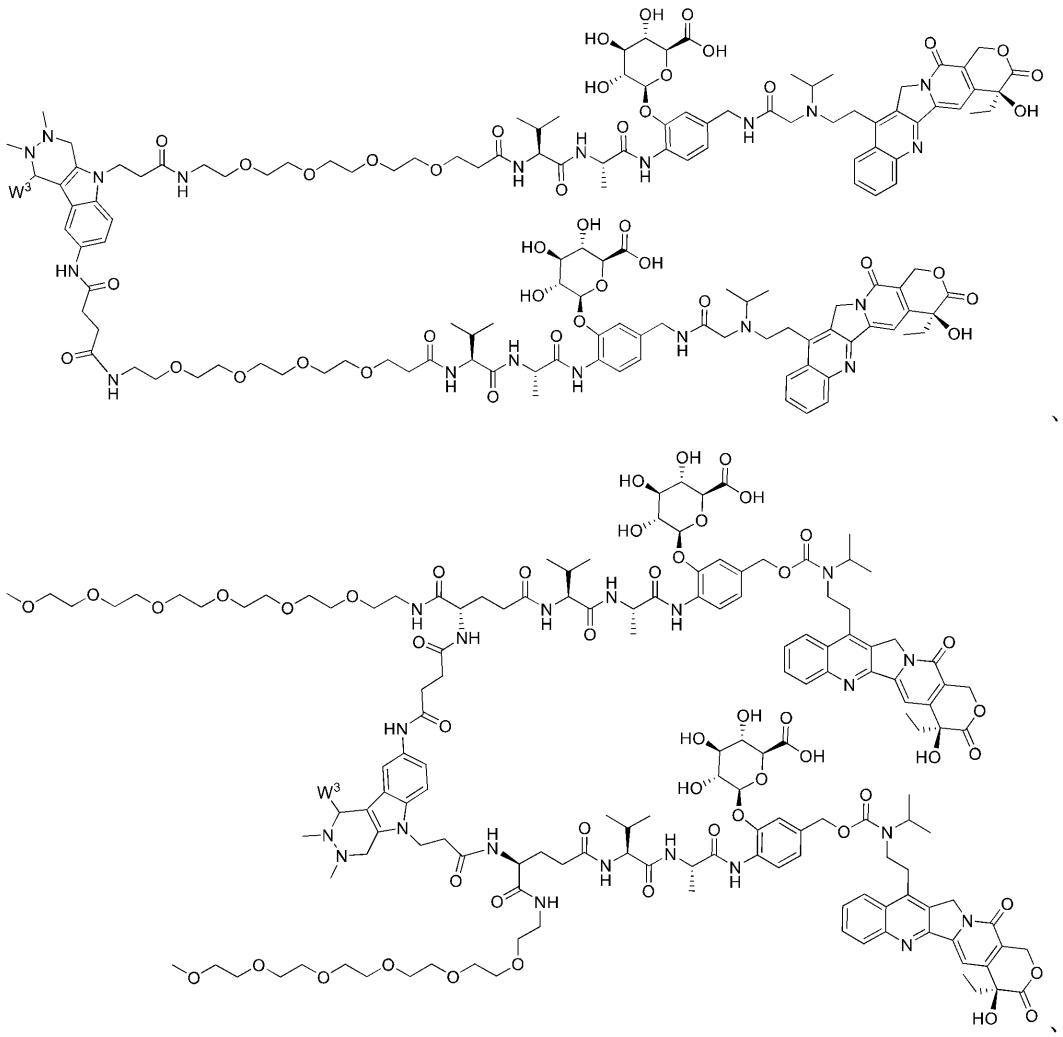


【化５－４】

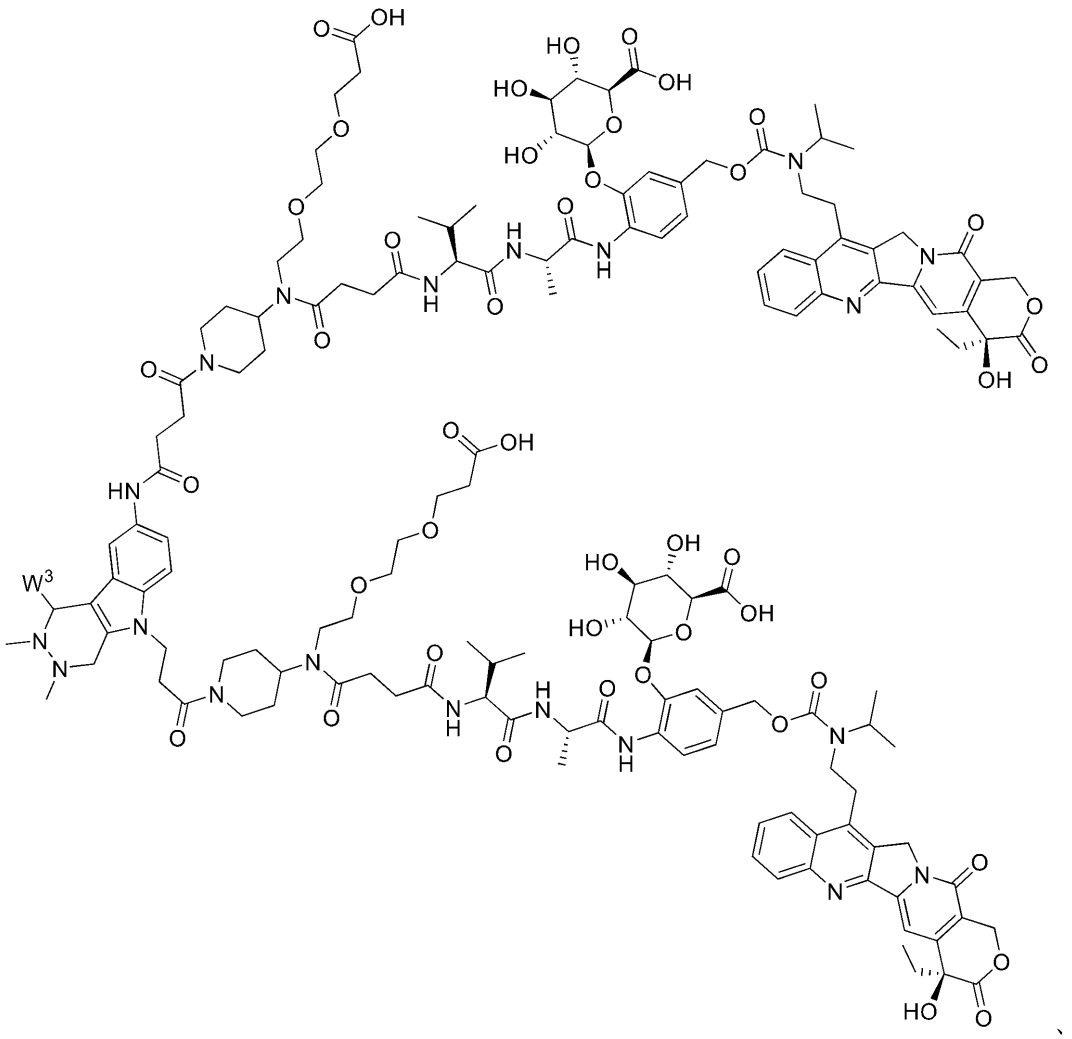




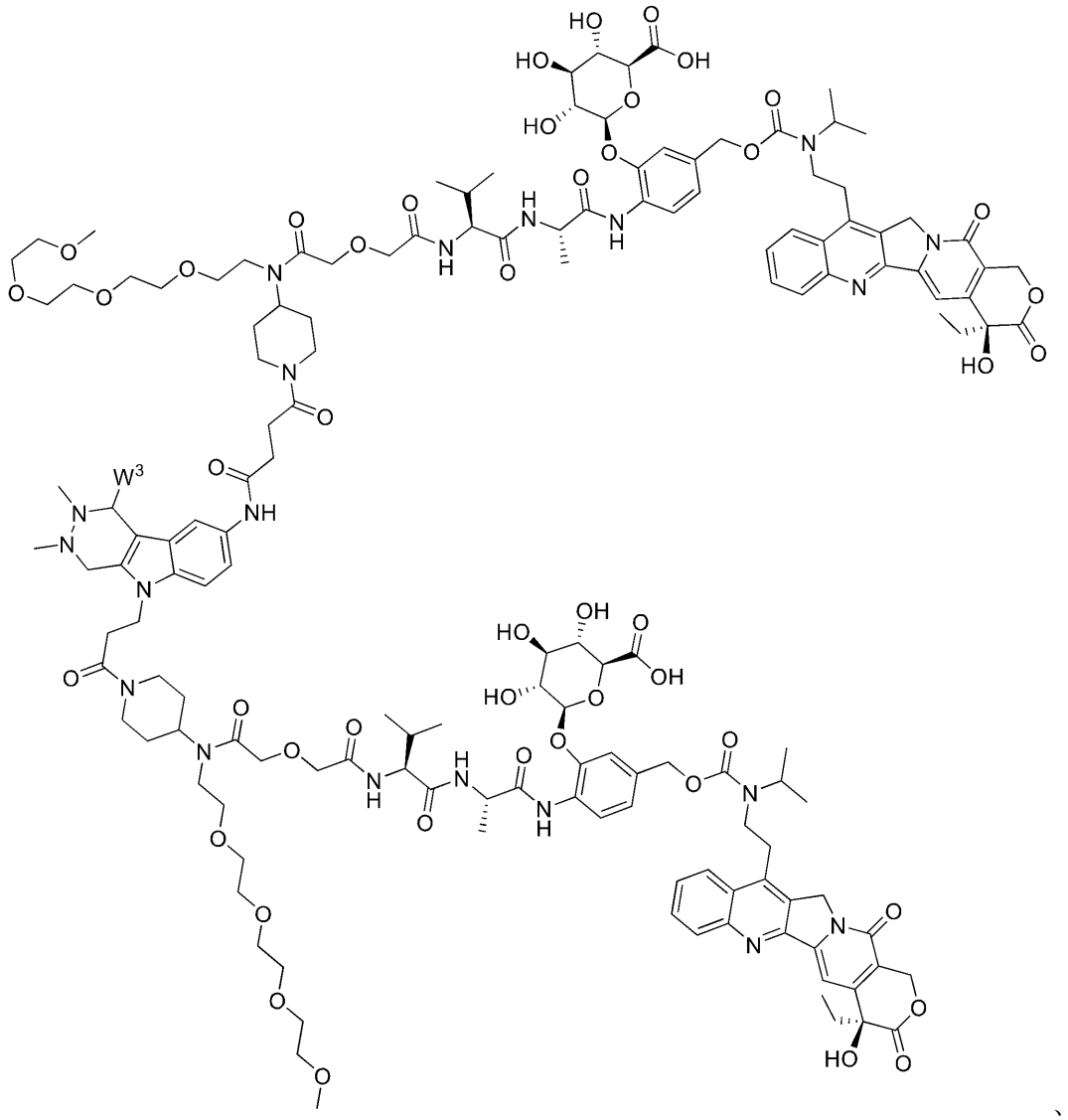
【化５－５】



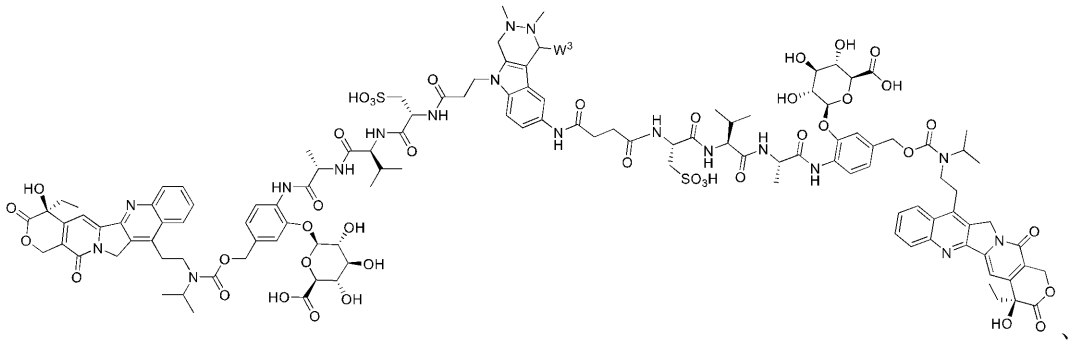
【化５－６】


OH
O
HO
HO
O
O
O

【化５－７】

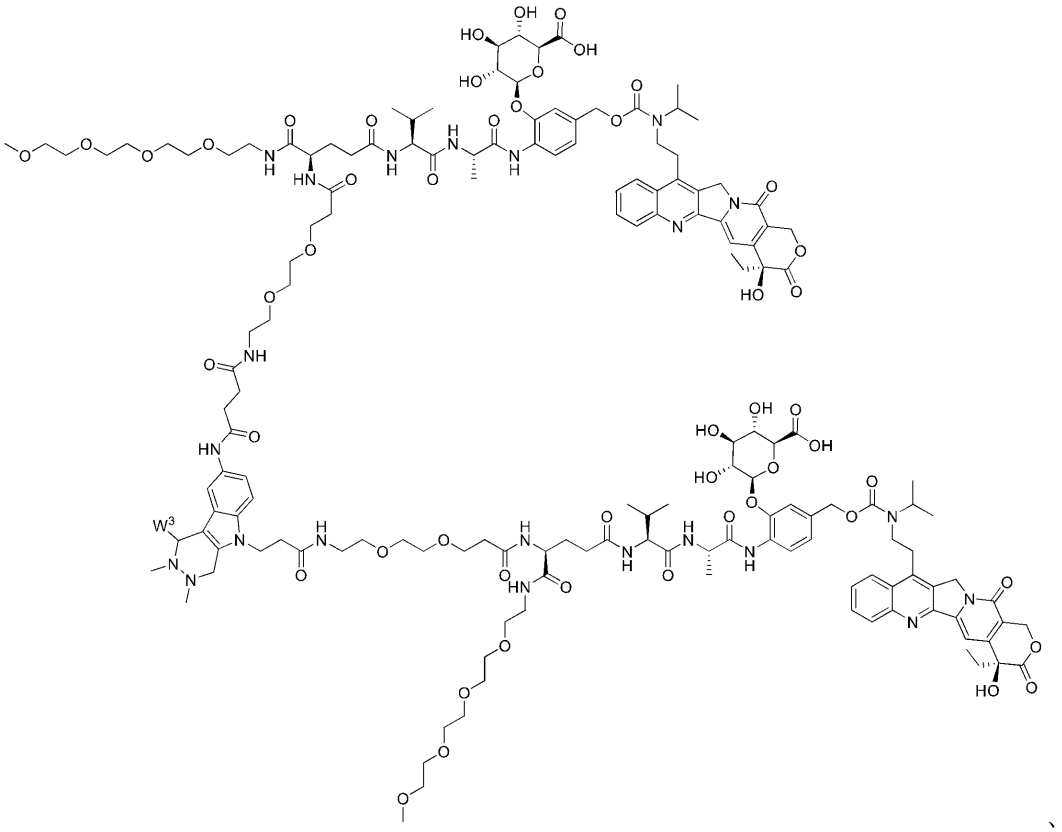


、

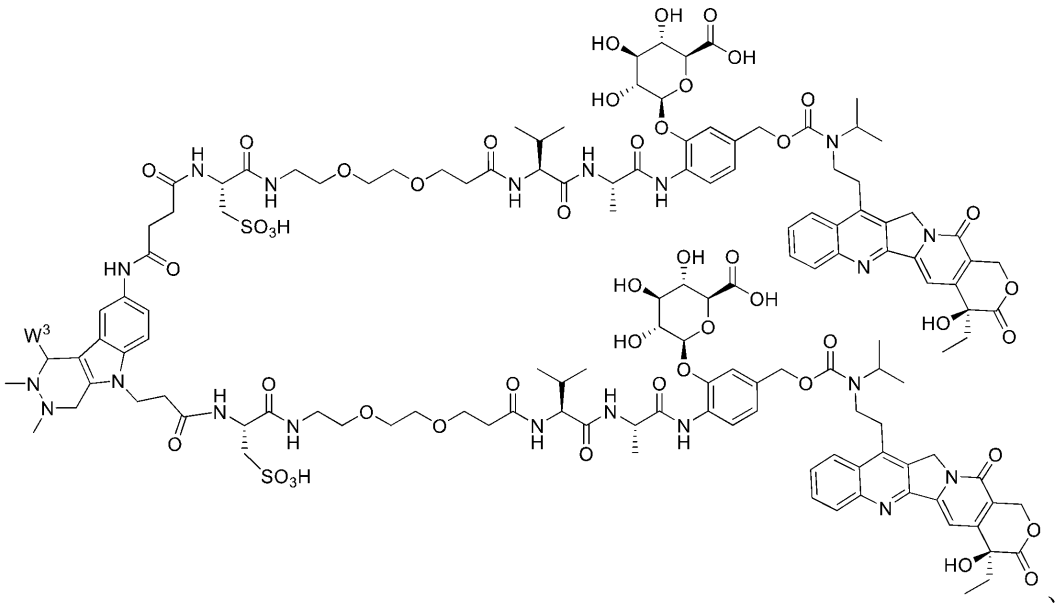


、

【化５－８】

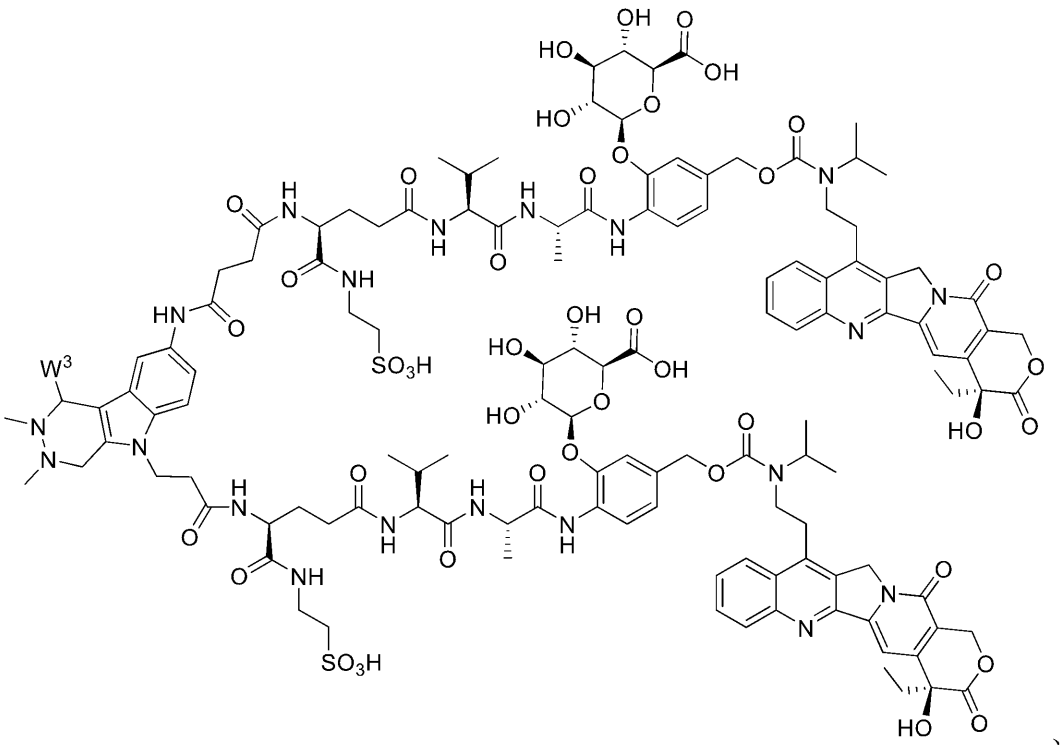


、

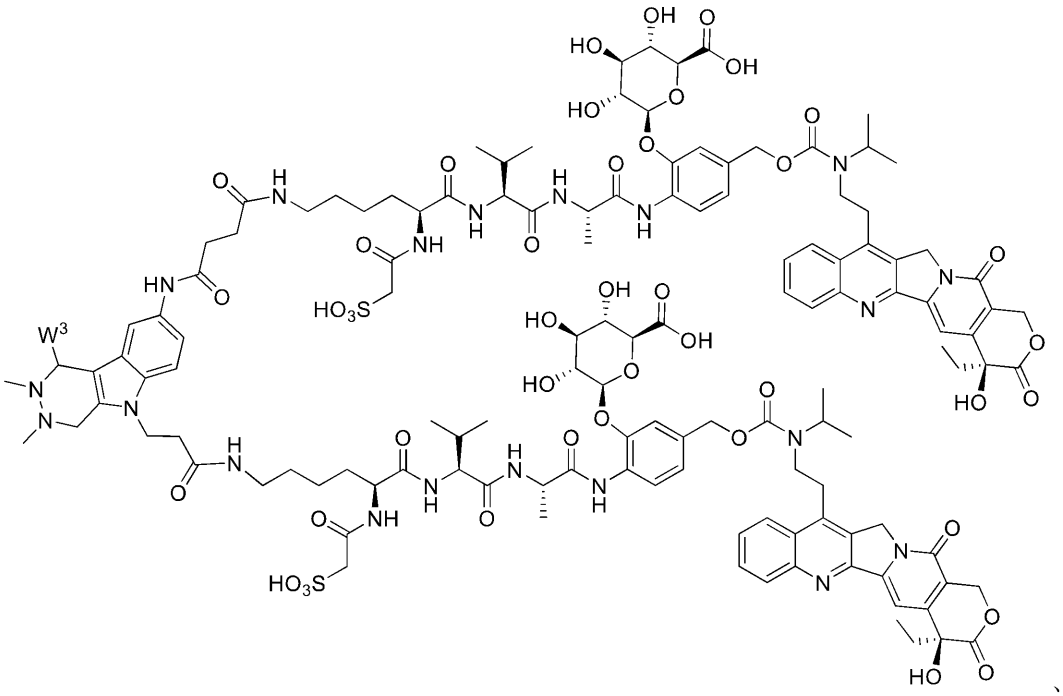


、

【化５－９】

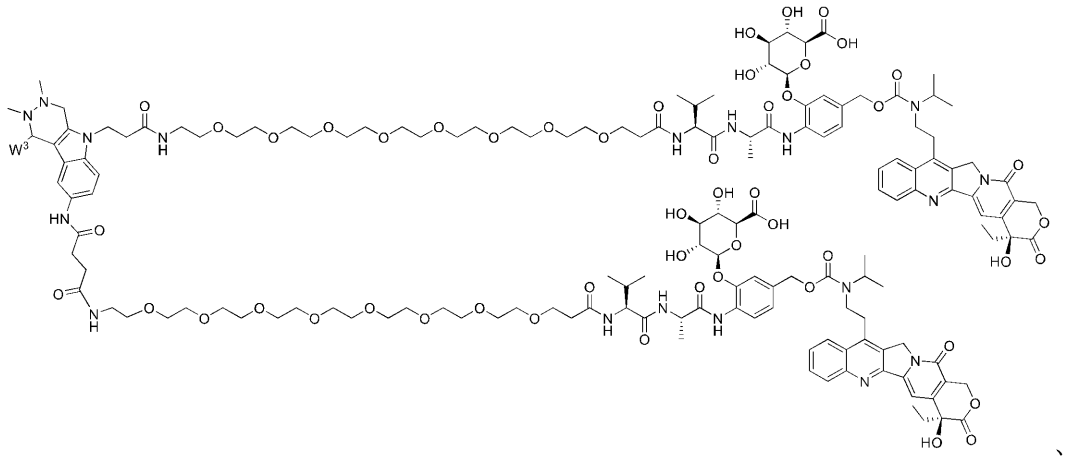


、

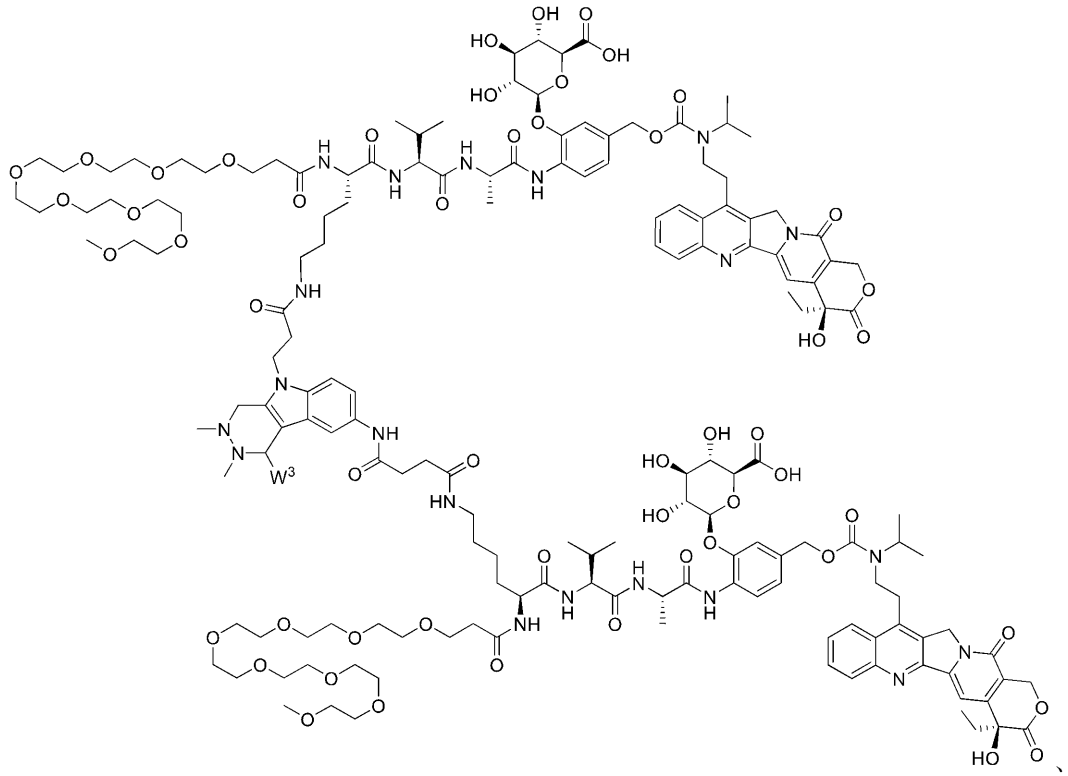


、

【化５－１０】

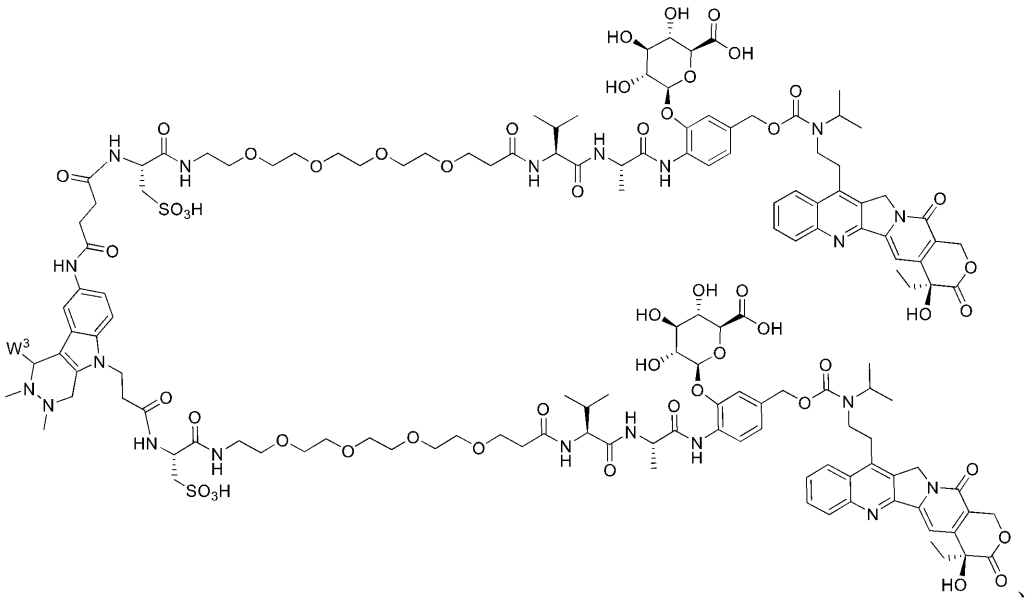


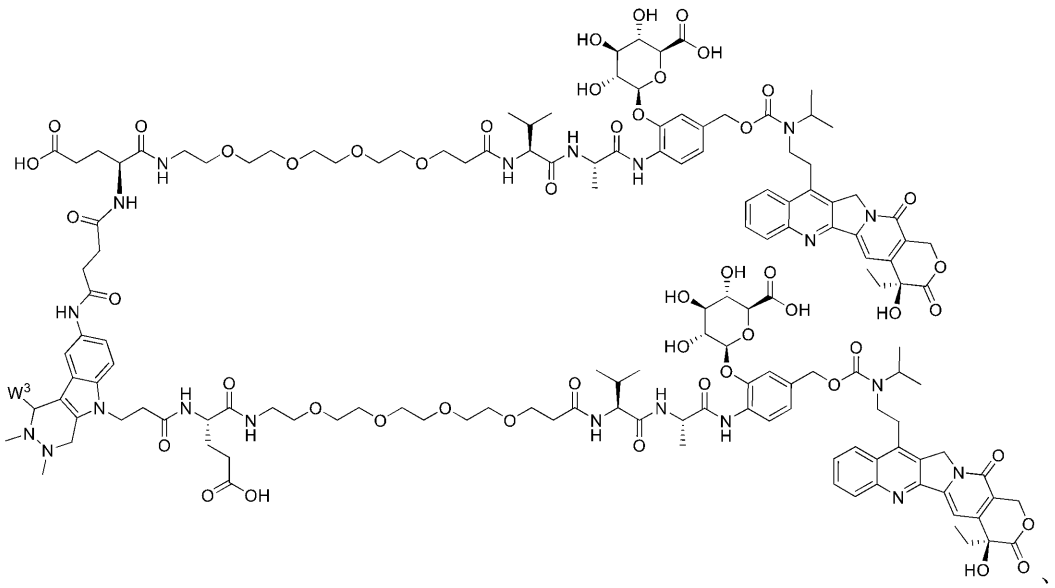
、



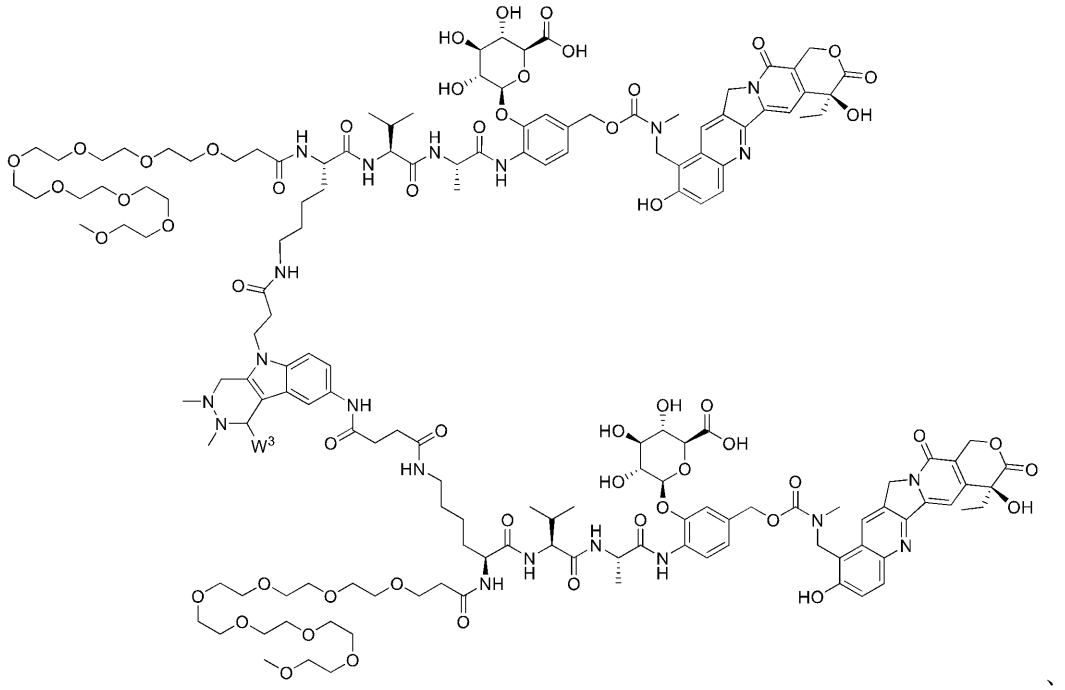
、

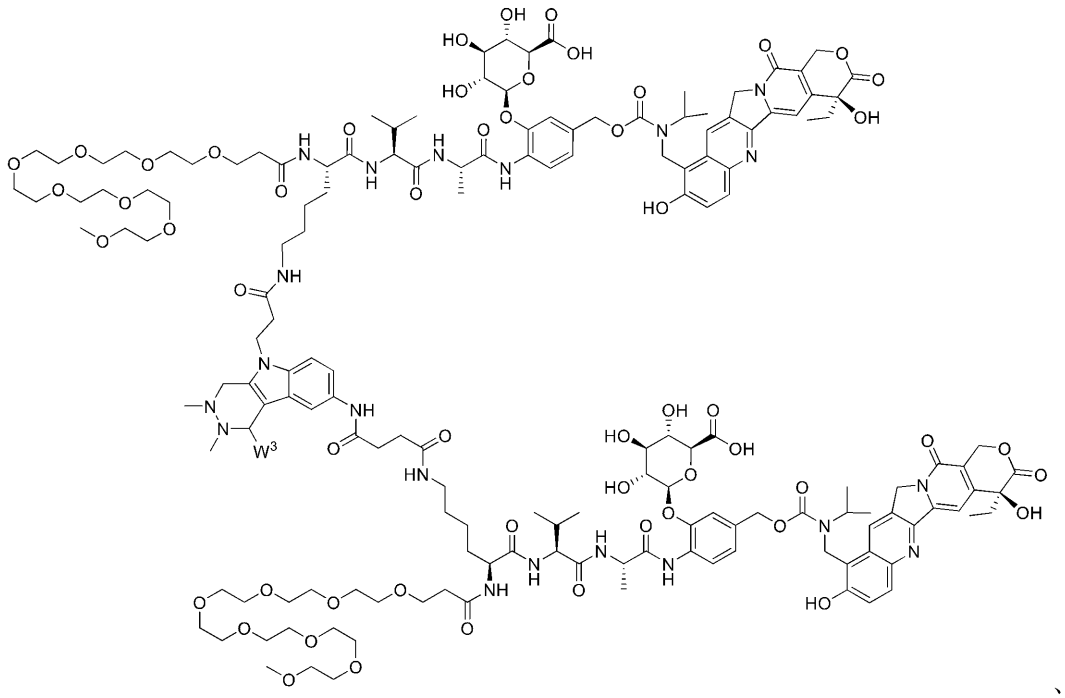
【化５－１１】



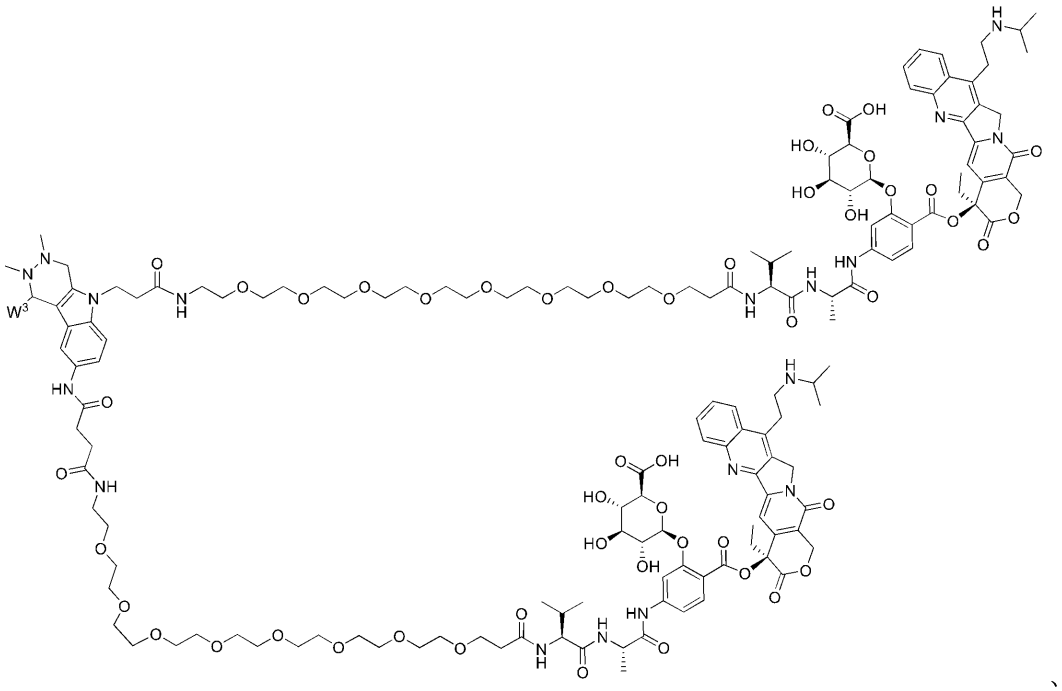


【化５－１２】

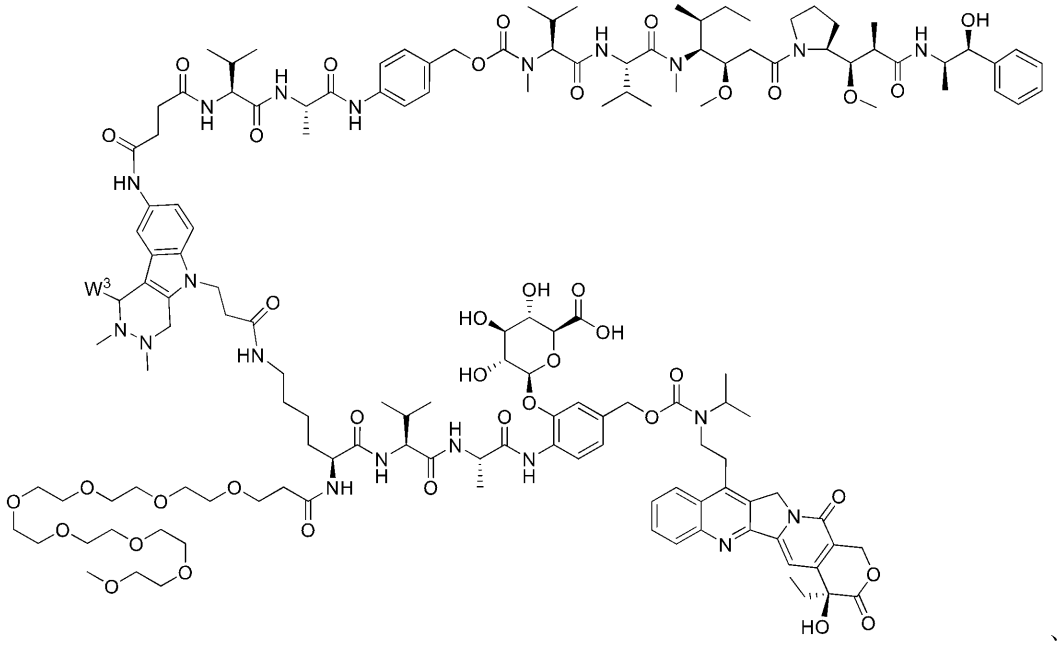




【化５－１３】

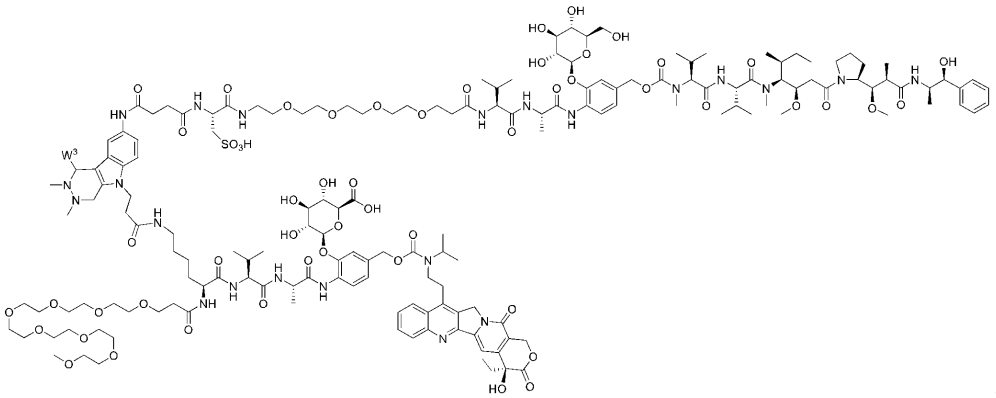


、

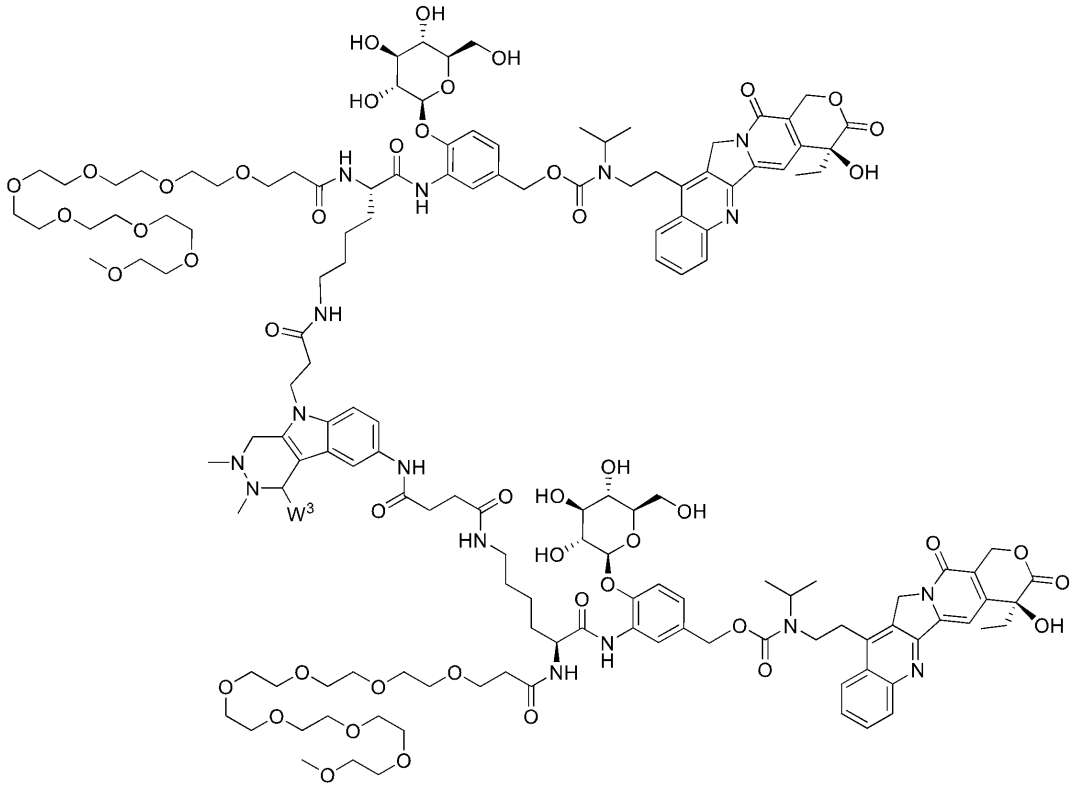


、

【化５－１４】



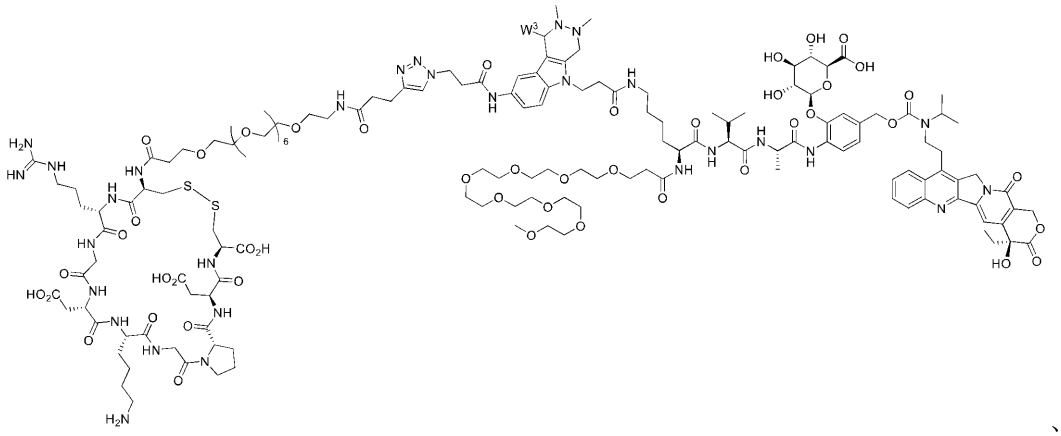
、及び



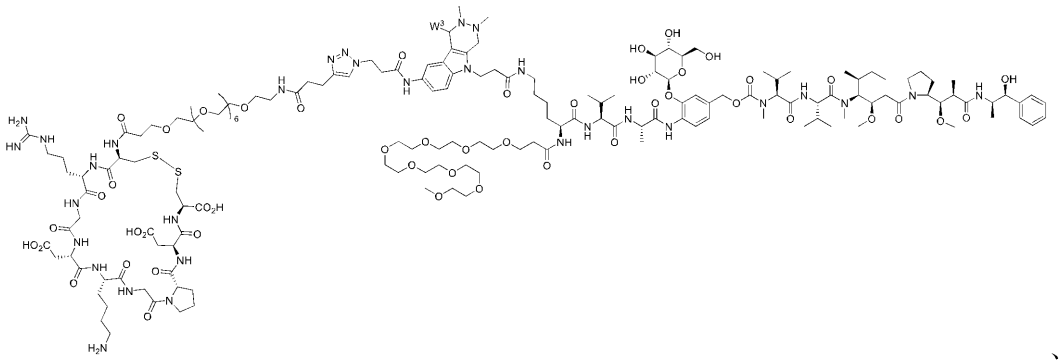
【請求項１７】

前記コンジュゲートが、以下から選択される、請求項１～１５のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

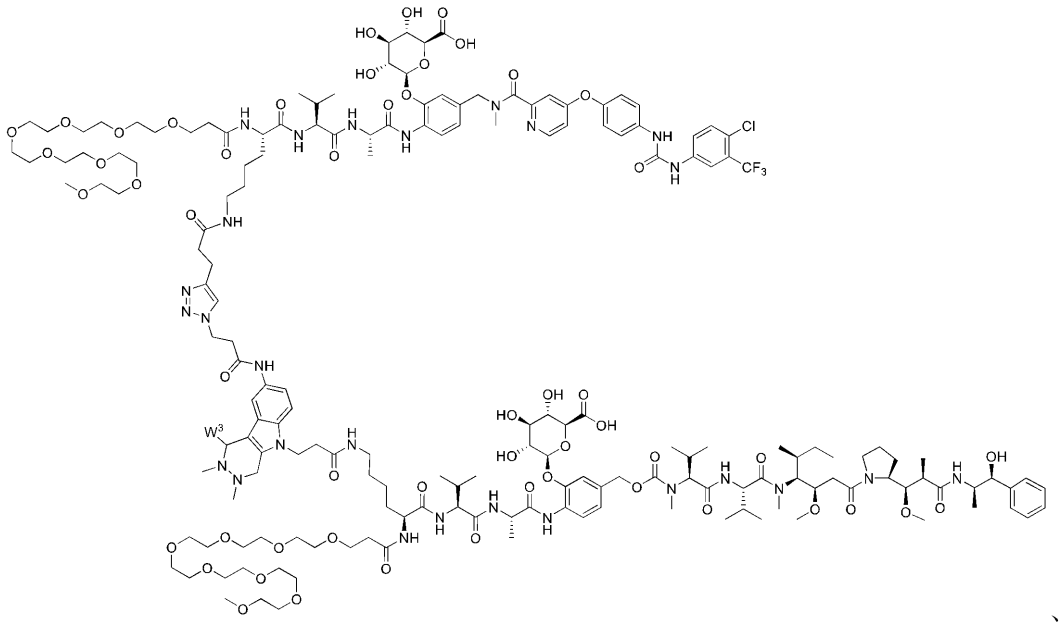
【化６－１】



、

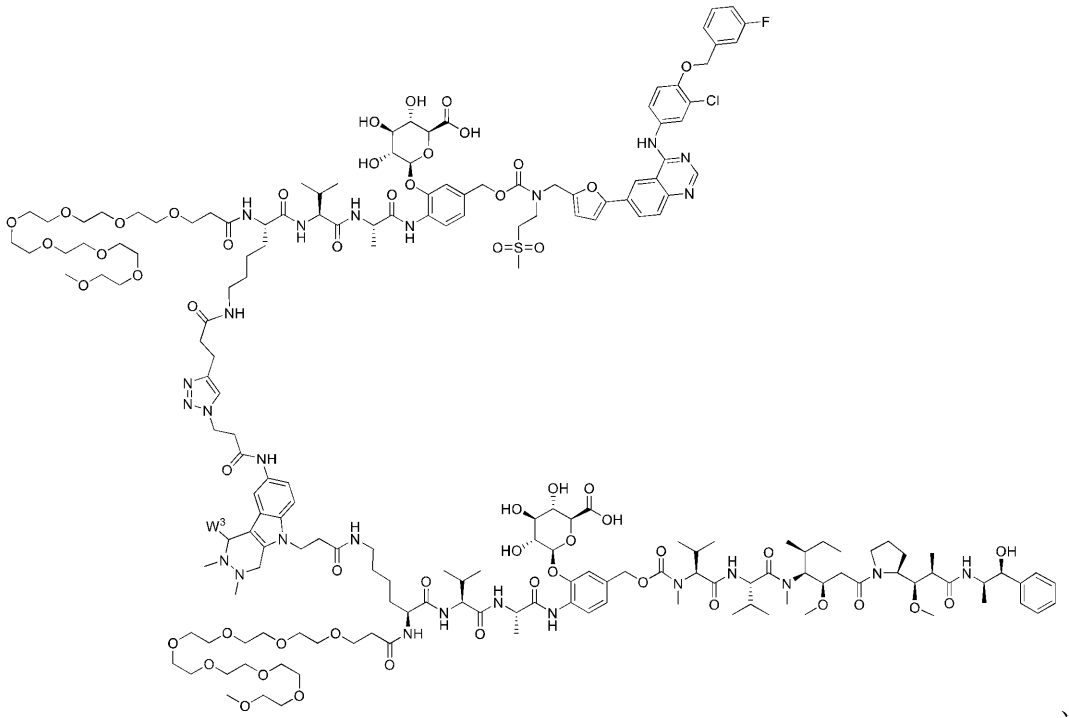


、

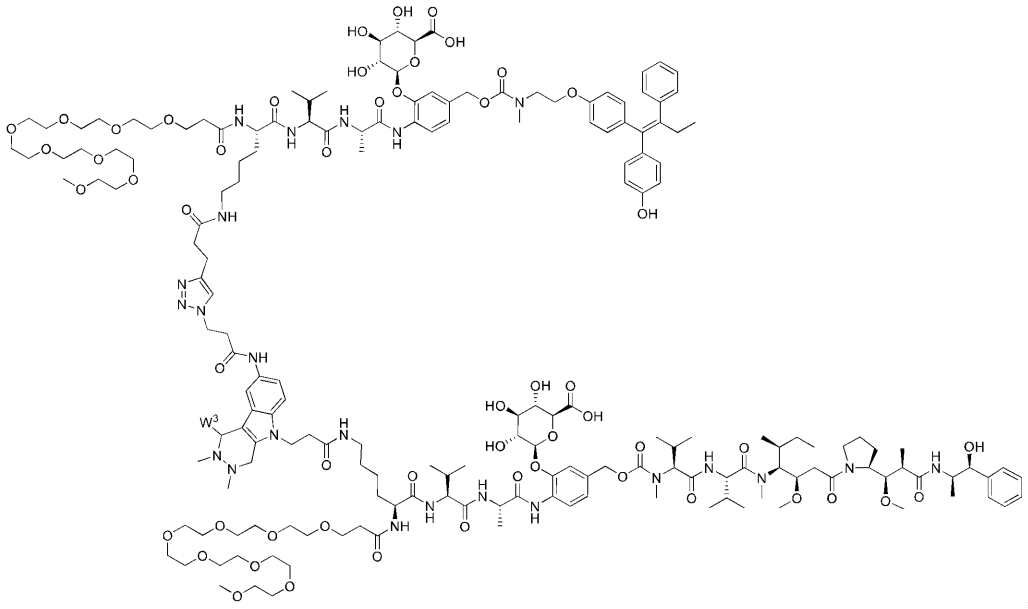


、

【化６－２】

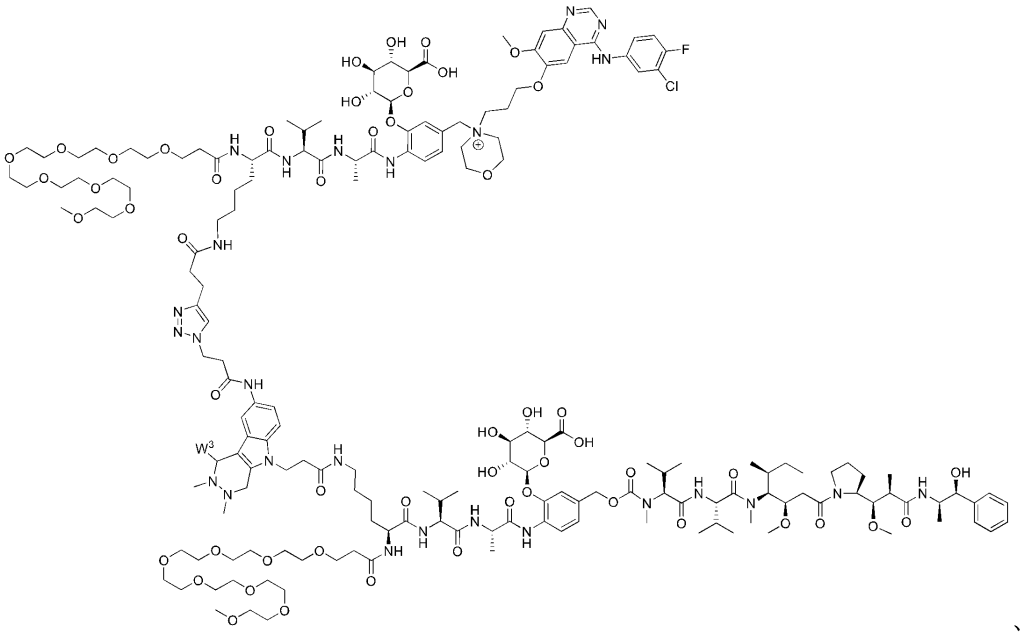


、

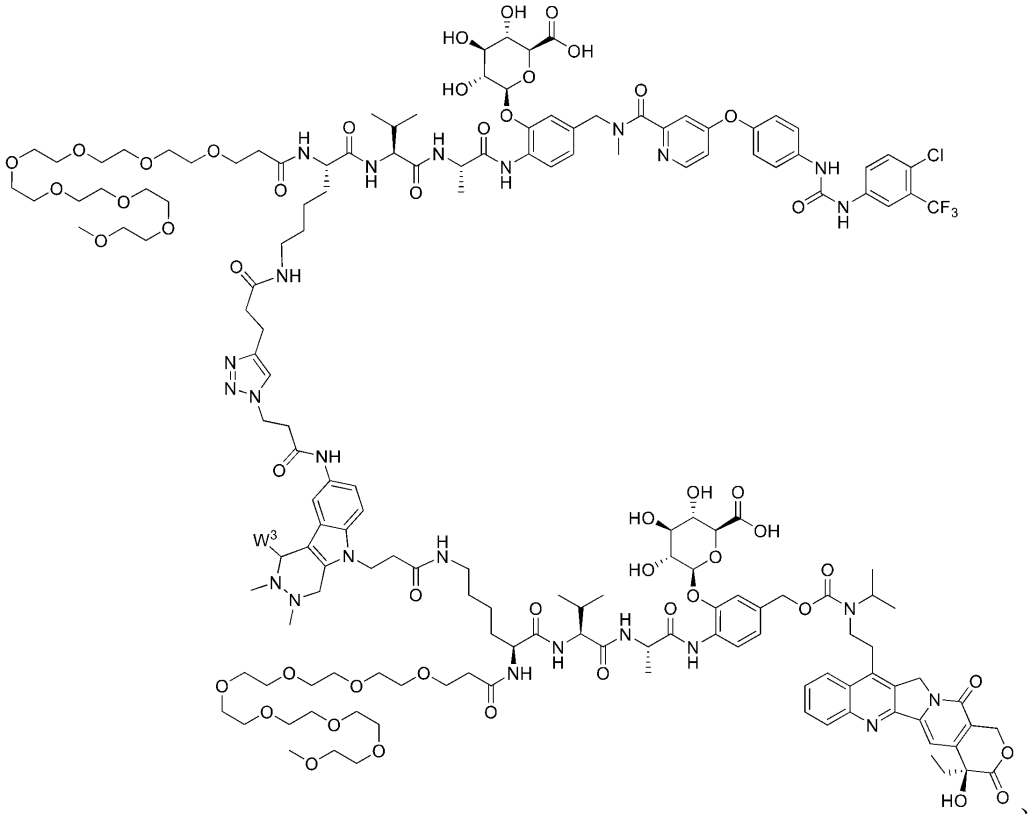


、

【化６－３】

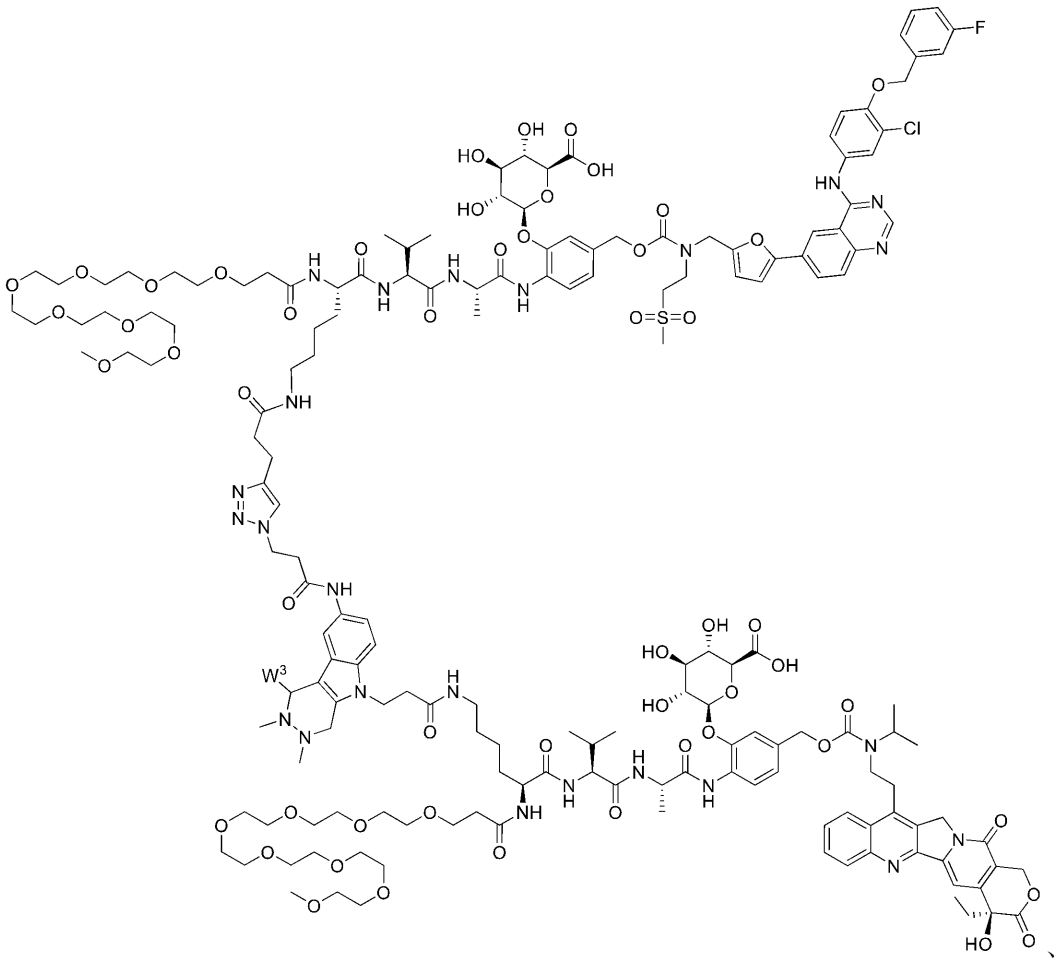


、

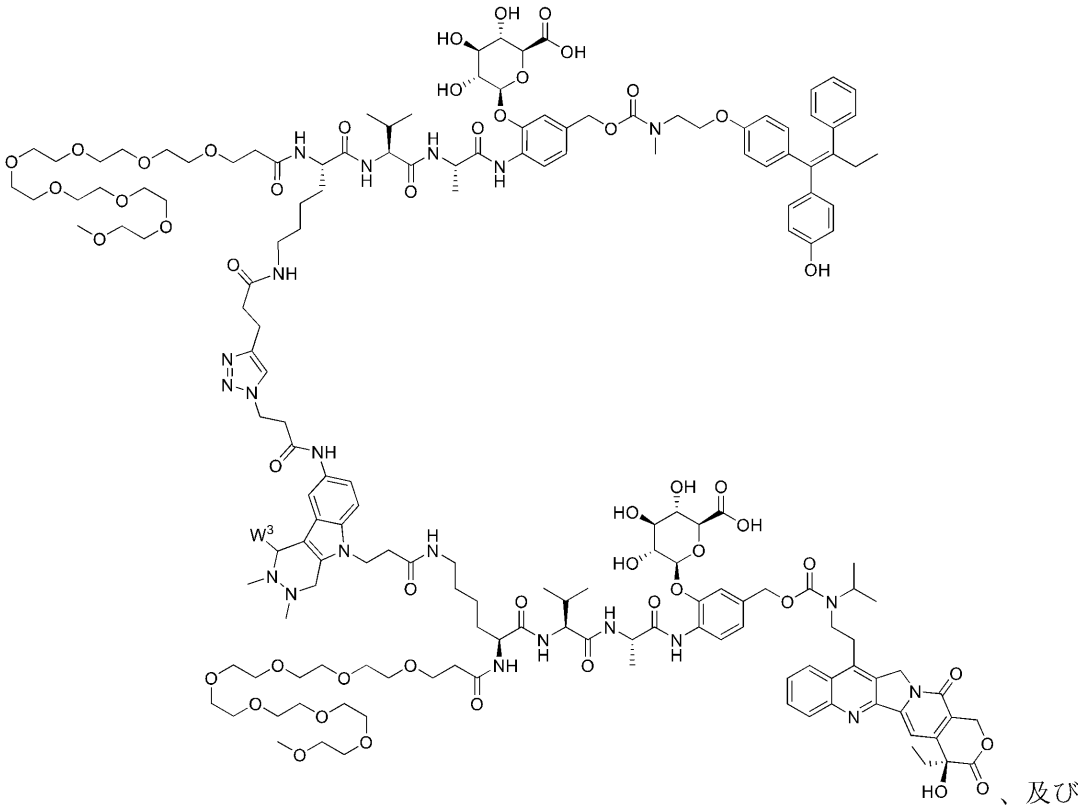


、

【化６－４】

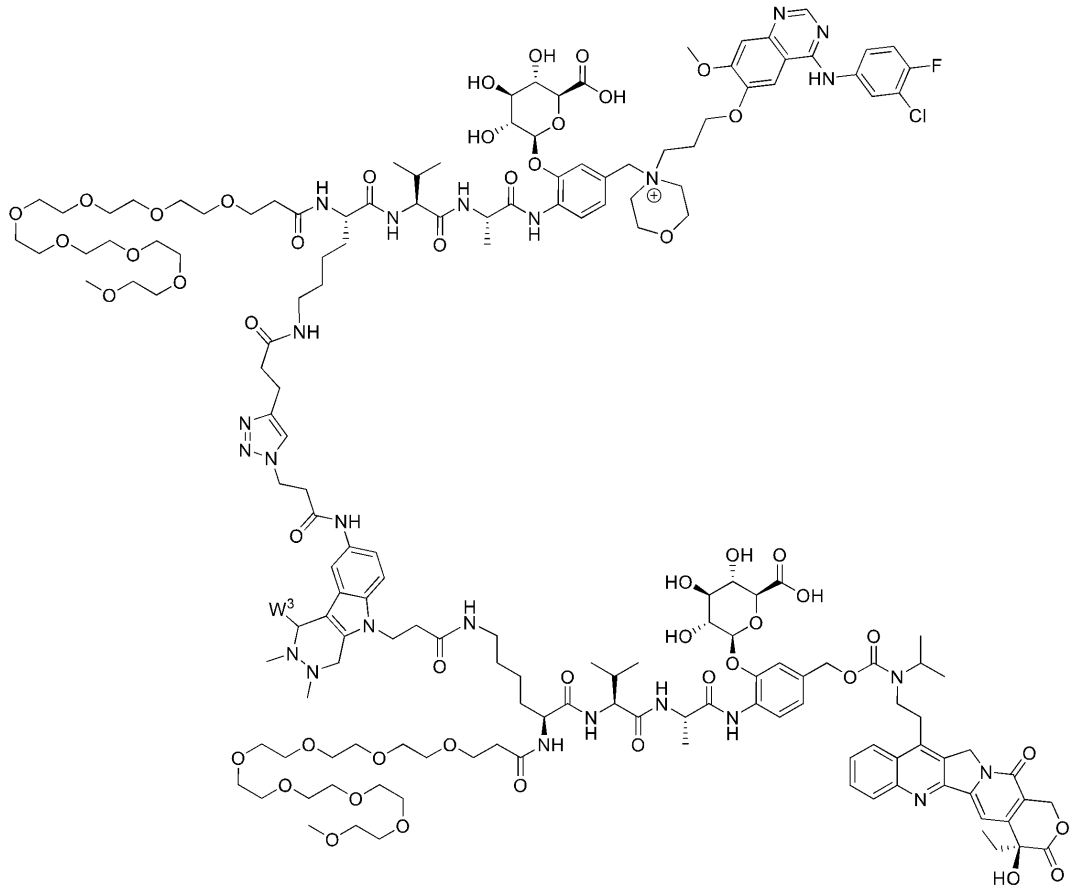


【化６－５】

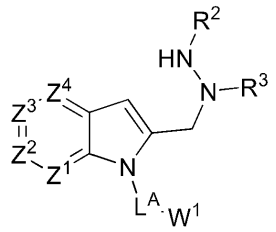


、及び

【化６－６】



【請求項１８】
式（ＩＩ）の化合物であって、
【化７】



（ＩＩ）

式中、
Z^1、Z^2、Z^3、及びZ^4が、各々独立して、CR^4、Ｎ、及び$C-L^B-W^2$から選択され、少なくとも１つのZ^1、Z^2、Z^3、及びZ^4が、$C-L^B-W^2$であり、
R^2及びR^3が、各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又はR^2及びR^3が、任意選択的に環状に連結して、５若しくは６員のヘテロシクリルを形成し、
各R^4が、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、ア

ミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択され、

L^Aが、第１のリンカーであり、

L^Bが、第２のリンカーであり、

W^1が、第１の薬物であり、

W^2が、第２の薬物である、化合物。

【請求項１９】

Z^1が、CR^4である、請求項１８に記載の化合物。

【請求項２０】

Z^1が、Ｎである、請求項１８に記載の化合物。

【請求項２１】

Z^3が、$C-L^B-W^2$である、請求項１８に記載の化合物。

【請求項２２】

L^Aが、

$-(T^1-V^1)_a-(T^2-V^2)_b-(T^3-V^3)_c-(T^4-V^4)_d-(T^5-V^5)_e-(T^6-V^6)_f-$

を含み、

式中、

ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、及びｆが、各々独立して、０又は１であり、

T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、及びT^6が、各々独立して、共有結合、（C_1-C_{12}）アルキル、置換（C_1-C_{12}）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリル、（ＥＤＡ）$_w$、（ＰＥＧ）$_n$、（ＡＡ）$_p$、－（$CR^{13}OH$）$_x$－、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシ（ＭＡＢＯ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＭＡＢＣ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシ（ＰＡＢＯ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢＣ）、パラ－アミノベンジル（ＰＡＢ）、パラ－アミノ－ベンジルアミノ（ＰＡＢＡ）、パラ－アミノ－フェニル（ＰＡＰ）、パラ－ヒドロキシ－フェニル（ＰＨＰ）、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド、及びエステルから選択され、ＥＤＡが、エチレンジアミン部分であり、ＰＥＧが、ポリエチレングリコールであり、ＡＡが、アミノ酸残基又はアミノ酸類似体であり、各ｗが、１～２０の整数であり、各ｎが、１～３０の整数であり、各ｐが、１～２０の整数であり、各ｘが、１～１２の整数であり、

V^1、V^2、V^3、V^4、V^5、及びV^6が、各々独立して、共有結合、－ＣＯ－、$-NR^{15}-$、$-NR^{15}(CH_2)_q-$、$-NR^{15}(C_6H_4)-$、$-CONR^{15}-$、$-NR^{15}CO-$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、$-SO_2-$、$-SO_2NR^{15}-$、$-NR^{15}SO_2-$、及び－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－からなる群から選択され、各ｑが、１～６の整数であり、

各R^{13}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから選択され、

各R^{15}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される、請求項１８～２１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２３】

T^1が、（C_1-C_{12}）アルキル及び置換（C_1-C_{12}）アルキルから選択され、

T^2、T^3、T^4、T^5、及びT^6が、各々独立して、共有結合、（C_1-C_{12}）アルキル、置換（C_1-C_{12}）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換

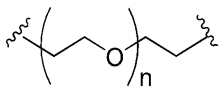
ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリル、（ＥＤＡ）$_{w}$、（ＰＥＧ）$_{n}$、（ＡＡ）$_{p}$、－（ＣＲ^{13}ＯＨ）$_{x}$－、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、ＰＨＰ、アセタール基、ヒドラジン、及びエステルから選択され、

Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｖ^{4}、Ｖ^{5}、及びＶ^{6}が、各々独立して、共有結合、－ＣＯ－、－ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$－、－ＮＲ^{15}（Ｃ$_{6}$Ｈ$_{4}$）－、－ＣＯＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}ＣＯ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}ＳＯ$_{2}$－、及び－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－からなる群から選択され、

式中、

（ＰＥＧ）$_{n}$が、

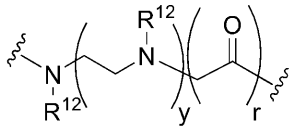
【化８】



であり、ｎが、１～３０の整数であり、

ＥＤＡが、構造、

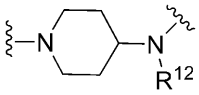
【化９】



を有するエチレンジアミン部分であり、式中、ｙが、１～６の整数であり、ｒが、０又は１であり、

４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）が、

【化１０】



であり、

各Ｒ^{12}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分、アリール、及び置換アリールから選択され、任意の２つの隣接するＲ^{12}基が、環状に連結され、ピペラジニル環を形成してもよい、請求項２２に記載の化合物。

【請求項２４】

Ｔ^{1}、Ｔ^{2}、Ｔ^{3}、Ｔ^{4}、Ｔ^{5}、及びＴ^{6}が各々、任意選択的にグリコシドで置換されている、請求項２２又は２３に記載の化合物。

【請求項２５】

ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、及びＰＨＰが各々、任意選択的にグリコシドで置換されている、請求項２２又は２３に記載の化合物。

【請求項２６】

前記グリコシドが、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、及びＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される、請求項２４又は２５に記載の化合物。

【請求項２７】

Ｔ^{1}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}が、－ＣＯ－であり、

Ｔ^{2}が、ＡＡであり、Ｖ^{2}が、存在せず、

Ｔ^{3}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{3}が、存在せず、

ｄ、ｅ、及びｆが、各々０であるか、又は

式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、アミノ酸類似体であり、V^2が、－ＮＨ－であり、
T^3が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^3が、－ＣＯ－であり、
T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、
T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＡであり、V^4が、－ＣＯ－であり、
T^5が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、４ＡＰであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^3が、－ＣＯ－であり、
T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、
T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、４ＡＰであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^3が、－Ｏ－であり、
T^4が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^4が、－ＣＯ－であり、
T^5が、ＡＡであり、V^5が、存在せず、
T^6が、ＰＡＢＣであり、V^6が、存在しないか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、アミノ酸類似体であり、V^2が、存在せず、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、

T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^3が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^3が、－ＣＯ－であり、
T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、
T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、ＡＡであり、V^2が、－ＮＨ－であり、
T^3が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^3が、－ＣＯ－であり、
T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、
T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＰであり、V^4が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＰＡＢＣであり、V^3が、存在せず、
ｄ、ｅ、及びｆが、各々０である、請求項２２～２６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２８】
L^Bが、
－（T^7－V^7）$_g$－（T^8－V^8）$_h$－（T^9－V^9）$_i$－（T^{10}－V^{10}）$_j$－（T^{11}－V^{11}）$_k$－（T^{12}－V^{12}）$_l$－（T^{13}－V^{13}）$_m$－
を含み、
式中、
ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、及びｌが、各々独立して、０又は１であり、
T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及びT^{13}が、各々独立して、共有結合、（C_1－C_{12}）アルキル、置換（C_1－C_{12}）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリル、（ＥＤＡ）$_w$、（ＰＥＧ）$_n$、（ＡＡ）$_p$、－（$CR^{13}OH$）$_x$－、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシ（ＭＡＢＯ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＭＡＢＣ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシ（ＰＡＢＯ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢＣ）、パラ－アミノベンジル（ＰＡＢ）、パラ－アミノ－ベンジルアミノ（ＰＡＢＡ）、パラ－アミノ－フェニル（ＰＡＰ）、パラ－ヒドロキシ－フェニル（ＰＨＰ）、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド、及びエステルから選択され、ＥＤＡが、エチレンジアミン部分

であり、ＰＥＧが、ポリエチレングリコールであり、ＡＡが、アミノ酸残基又はアミノ酸類似体であり、各ｗが、１～２０の整数であり、各ｎが、１～３０の整数であり、各ｐが、１～２０の整数であり、各ｘが、１～１２の整数であり、

V^{7}、V^{8}、V^{9}、V^{10}、V^{11}、V^{12}、及びV^{13}が、各々独立して、共有結合、－ＣＯ－、$-NR^{15}-$、$-NR^{15}(CH_2)_q-$、$-NR^{15}(C_6H_4)-$、$-CONR^{15}-$、$-NR^{15}CO-$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、$-SO_2-$、$-SO_2NR^{15}-$、$-NR^{15}SO_2-$、及び－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－からなる群から選択され、各ｑが、１～６の整数であり、

各R^{13}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから選択され、

各R^{15}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される、請求項１８～２７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２９】

T^{7}、T^{8}、T^{9}、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及びT^{13}が各々、任意選択的にグリコシドで置換されている、請求項２８に記載の化合物。

【請求項３０】

ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、及びＰＨＰが各々、任意選択的にグリコシドで置換されている、請求項２８に記載の化合物。

【請求項３１】

前記グリコシドが、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、及びＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される、請求項２９又は３０に記載の化合物。

【請求項３２】

T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、

T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯ－であり、

T^{9}が、ＡＡであり、V^{9}が、存在せず、

T^{10}が、ＰＡＢＣであり、V^{10}が、存在せず、

ｋ、ｌ、及びｍが、各々０であるか、又は

式中、

T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、

T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯＮＨ－であり、

T^{9}が、$(PEG)_n$であり、V^{9}が、－ＣＯ－であり、

T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、

T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、

ｌ及びｍが、各々０であるか、又は

式中、

T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、

T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯ－であり、

T^{9}が、アミノ酸類似体であり、V^{9}が、－ＮＨ－であり、

T^{10}が、$(PEG)_n$であり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、

T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、

T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、

ｍが、０であるか、又は

式中、

T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、

T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯＮＨ－であり、

T^{9}が、$(PEG)_n$であり、V^{9}が、－ＣＯ－であり、

T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{9}が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{9}が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{9}が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^{9}が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＡであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯ－であり、
T^{9}が、４ＡＰであり、V^{9}が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、
T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、
T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯ－であり、
T^{9}が、４ＡＰであり、V^{9}が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－Ｏ－であり、
T^{11}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、ＡＡであり、V^{12}が、存在せず、
T^{13}が、ＰＡＢＣであり、V^{13}が、存在しないか、又は
式中、
T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯ－であり、
T^{9}が、アミノ酸類似体であり、V^{9}が、存在せず、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{9}が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^{9}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{10}が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、
T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、
T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、

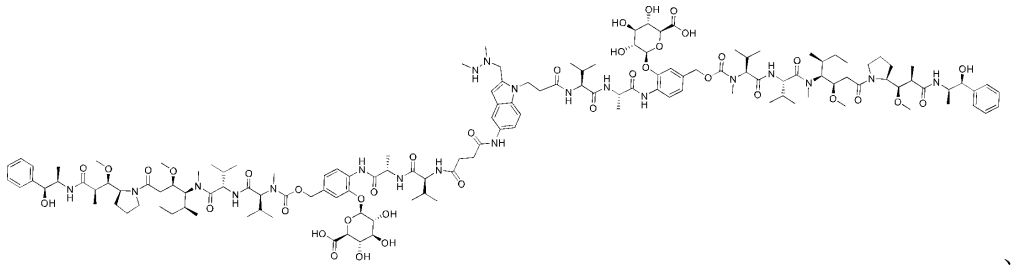
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、ＡＡであり、V^9が、－ＮＨ－であり、
T^{10}が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、
T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、
T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＰであり、V^{11}が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、ＡＡであり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、ＰＡＢＣであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＰであり、V^{11}が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＰＡＢＣであり、V^{10}が、存在せず、
ｋ、ｌ、及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、存在せず、
T^9が、ヘテロアリールであり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{11}が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、存在せず、
T^9が、ヘテロアリールであり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{11}が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、ＡＡであり、V^{12}が、存在せず、
T^{13}が、ＰＡＢであり、V^{13}が、存在しないか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、存在せず、
T^9が、ヘテロアリールであり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{11}が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、ＡＡであり、V^{12}が、存在せず、
T^{13}が、ＰＡＢＣであり、V^{13}が、存在しない、請求項２８～３１のいずれか一項

に記載の化合物。

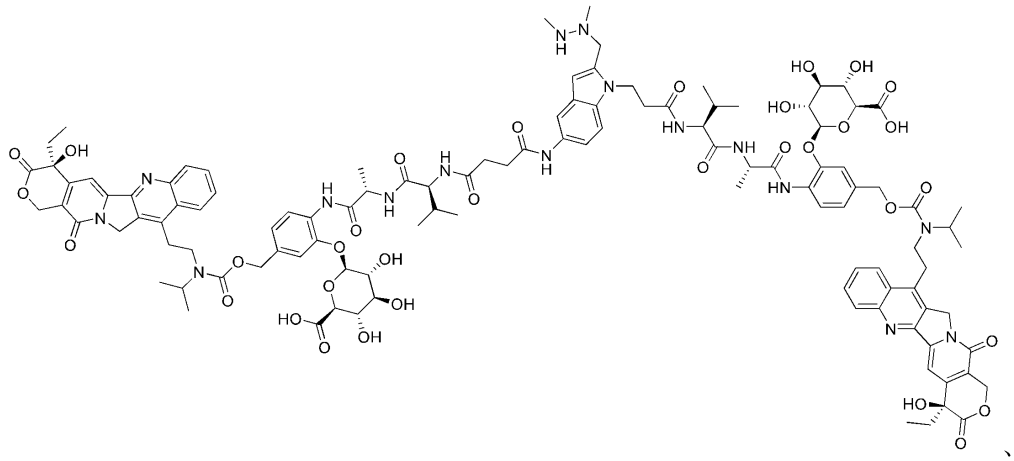
【請求項３３】

前記化合物が、以下から選択される、請求項１８～３２のいずれか一項に記載の化合物。

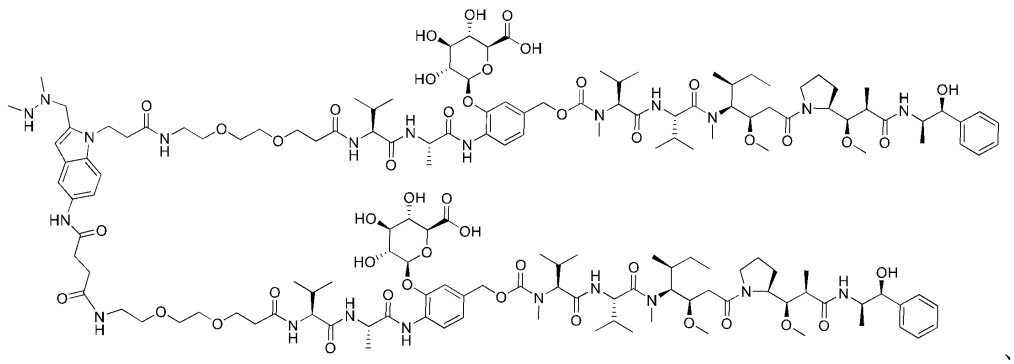
【化１１－１】



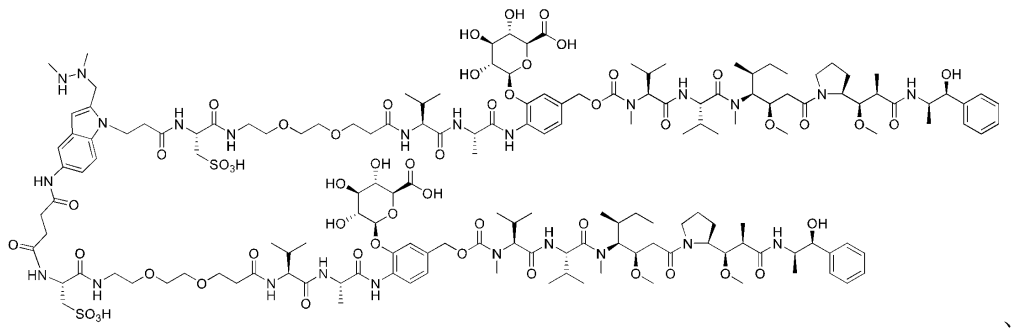
、



、

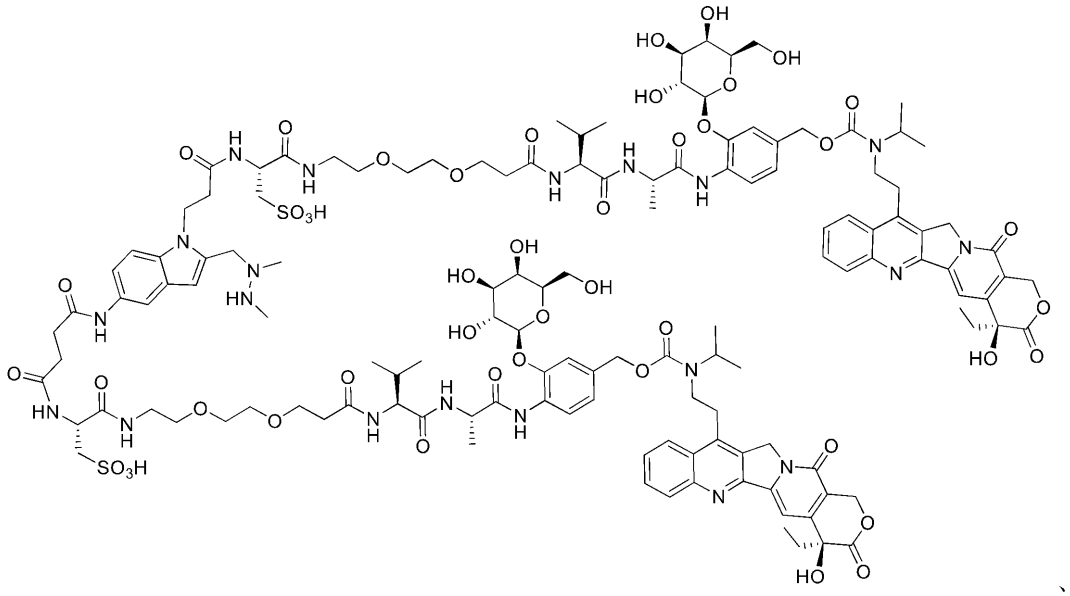


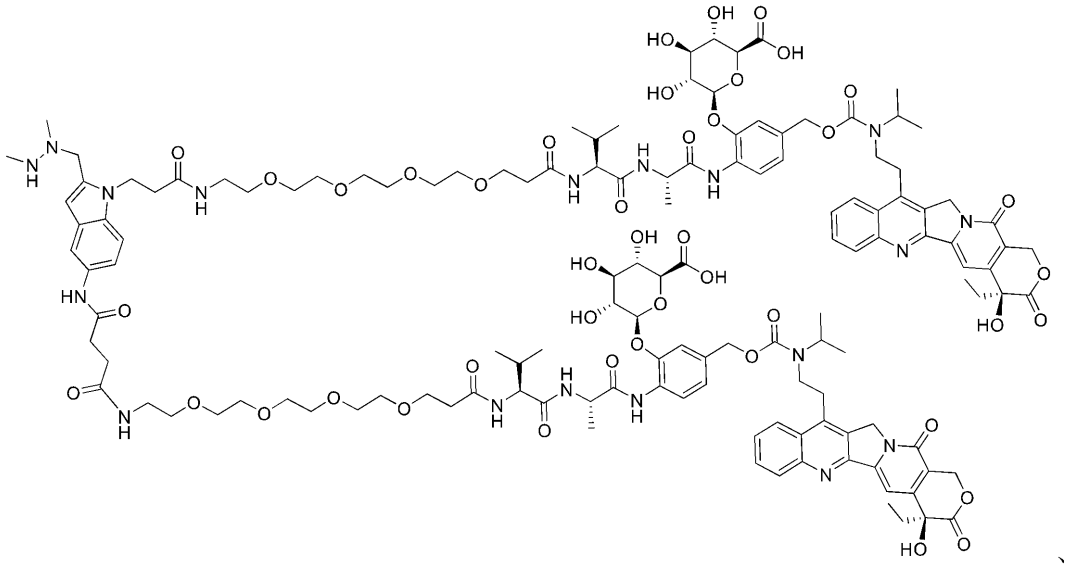
、



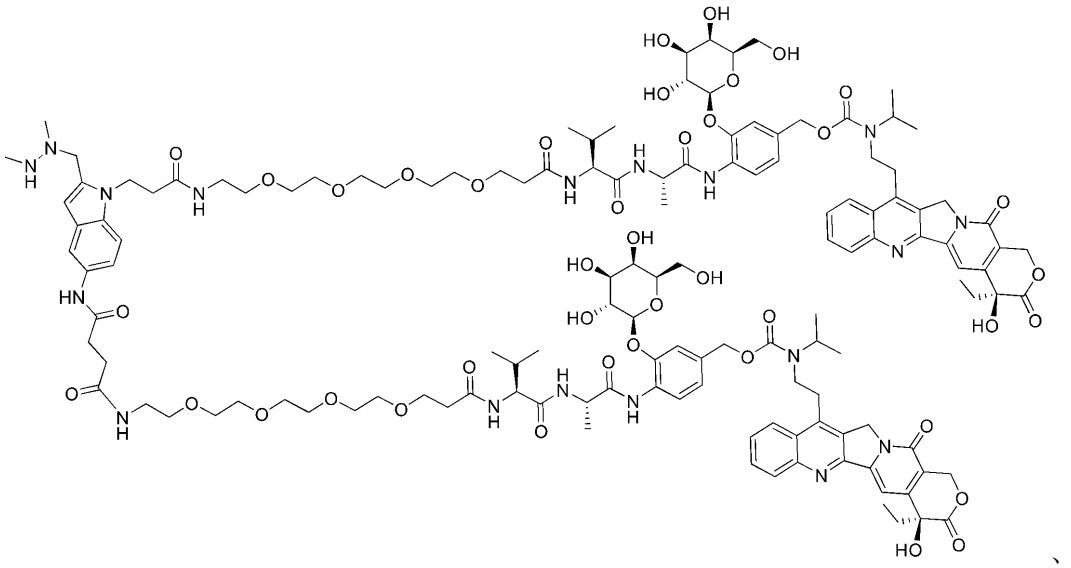
、

【化１１－２】

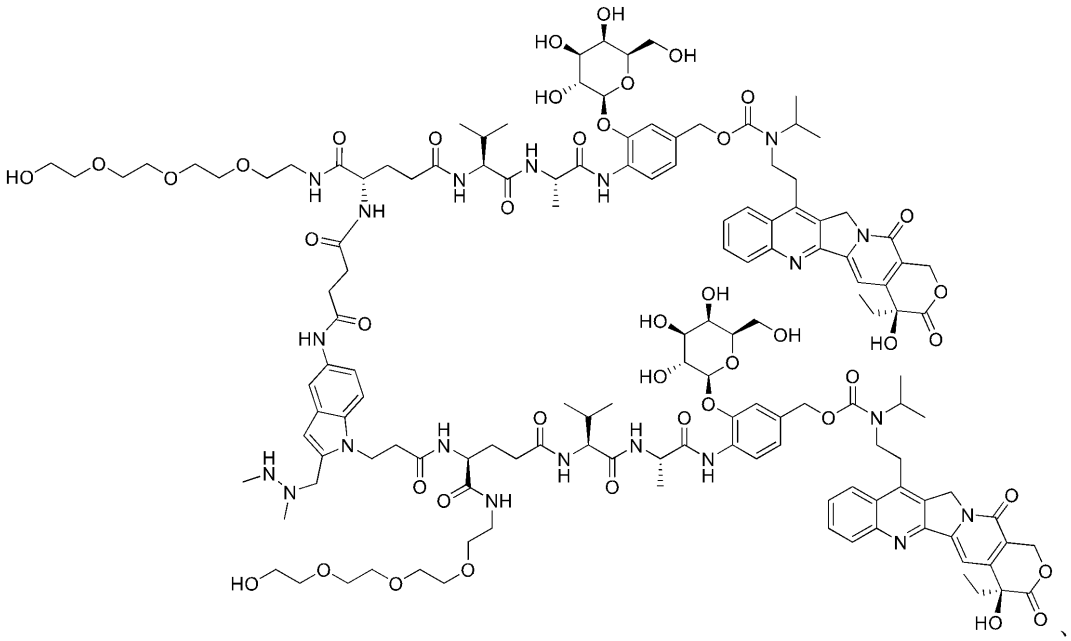




【化１１－３】

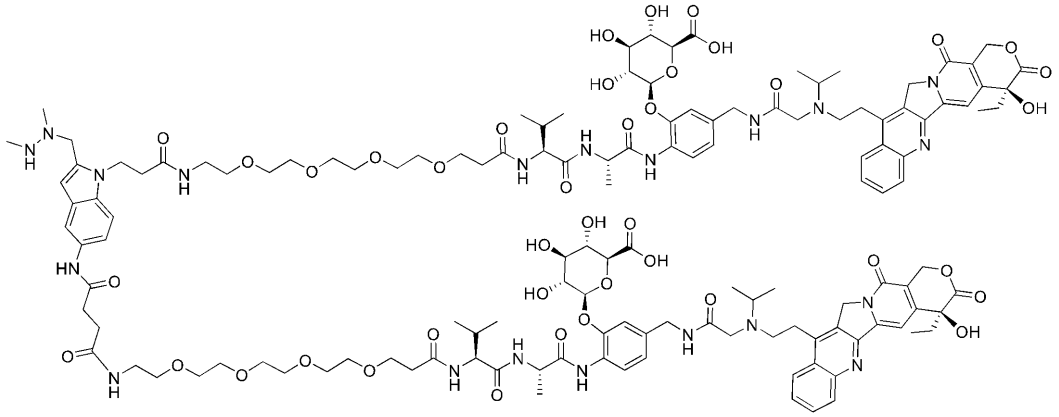


、

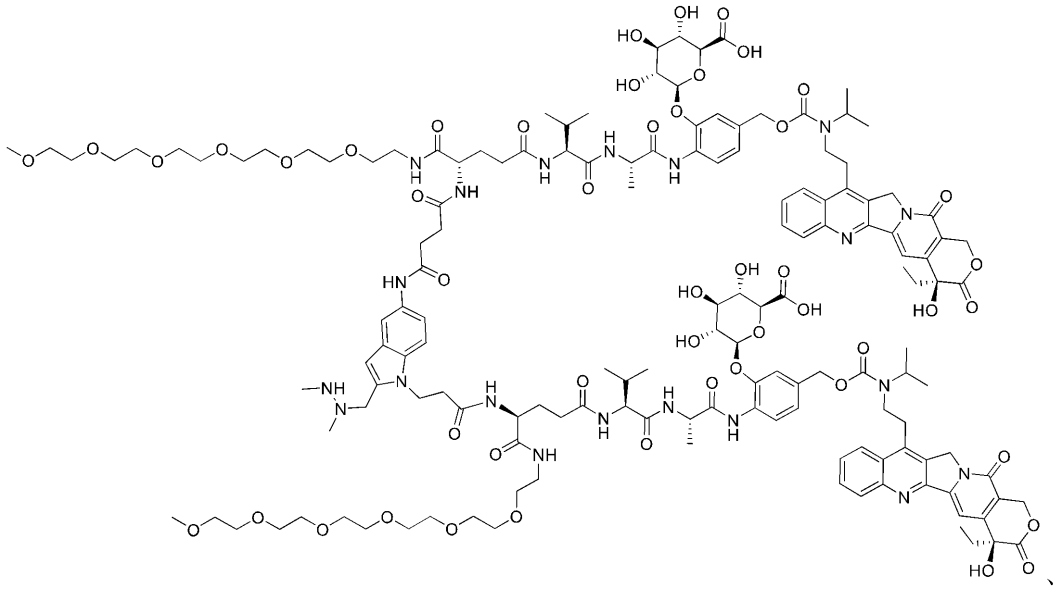


、

【化１１－４】

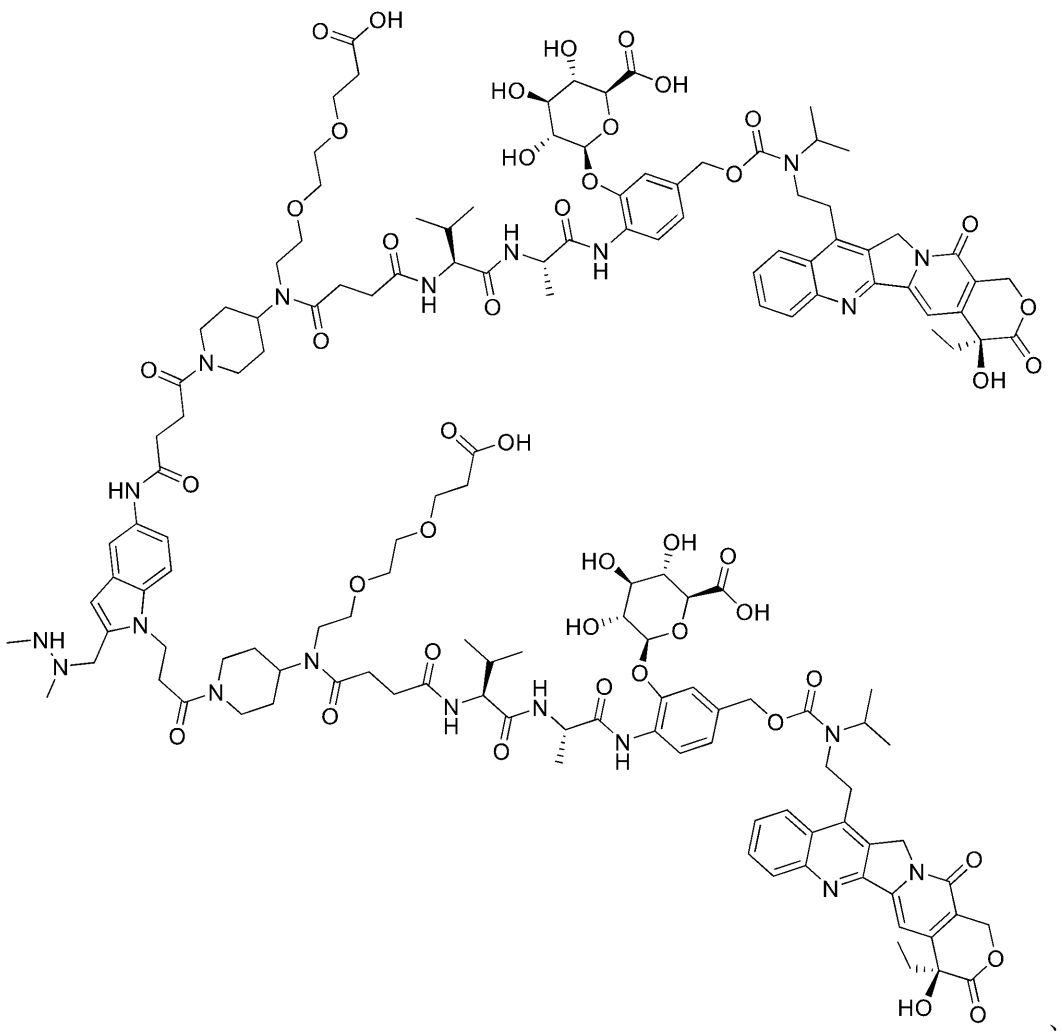


、

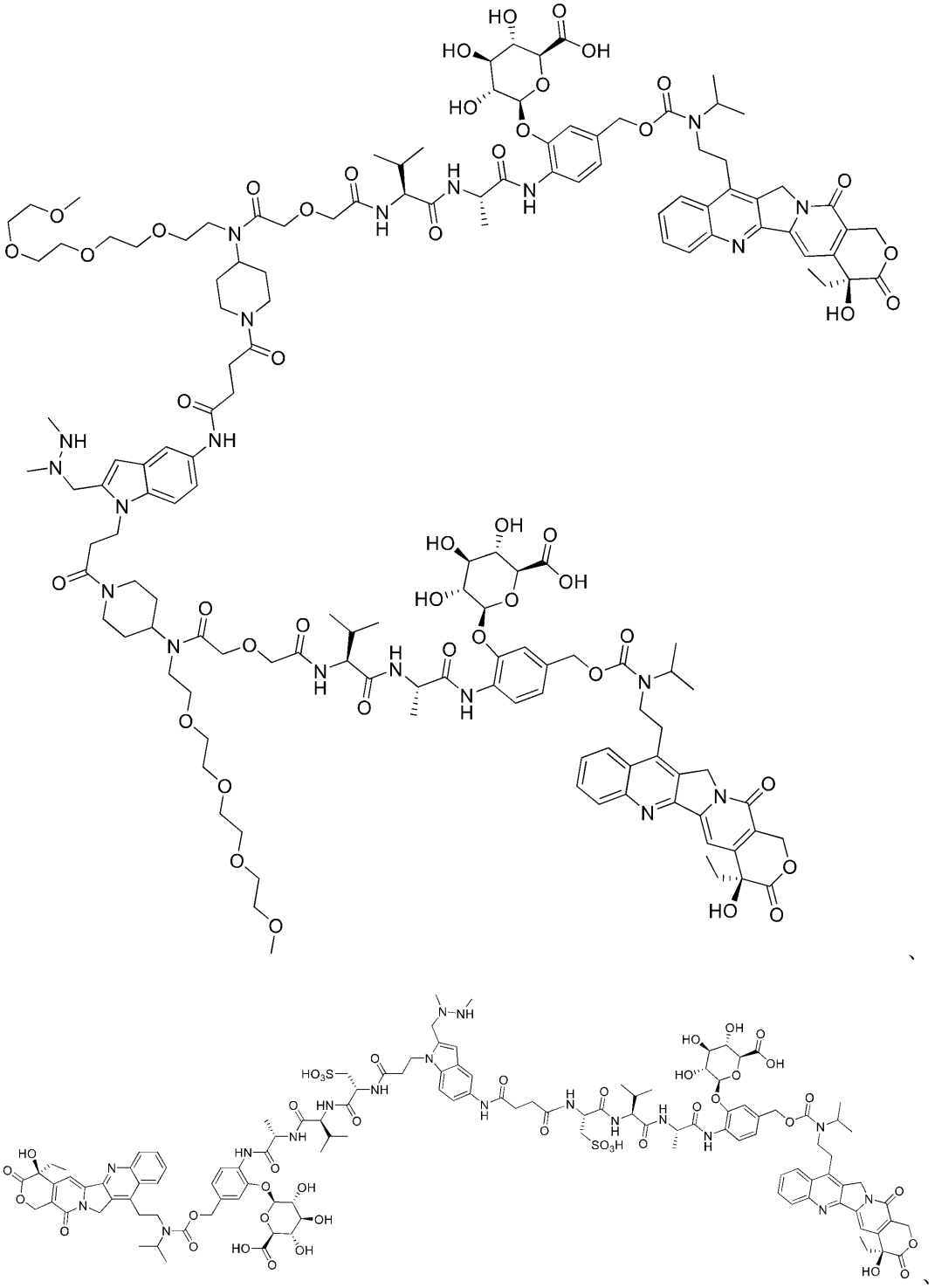


、

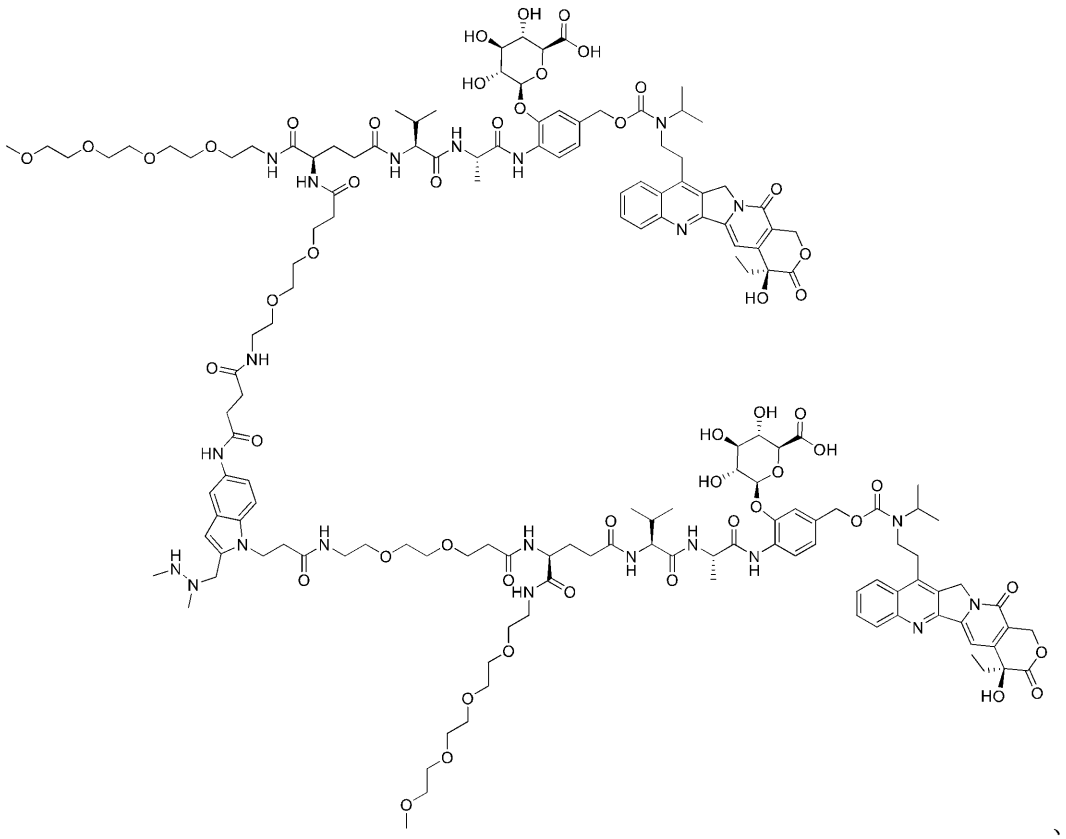
【化１１－５】

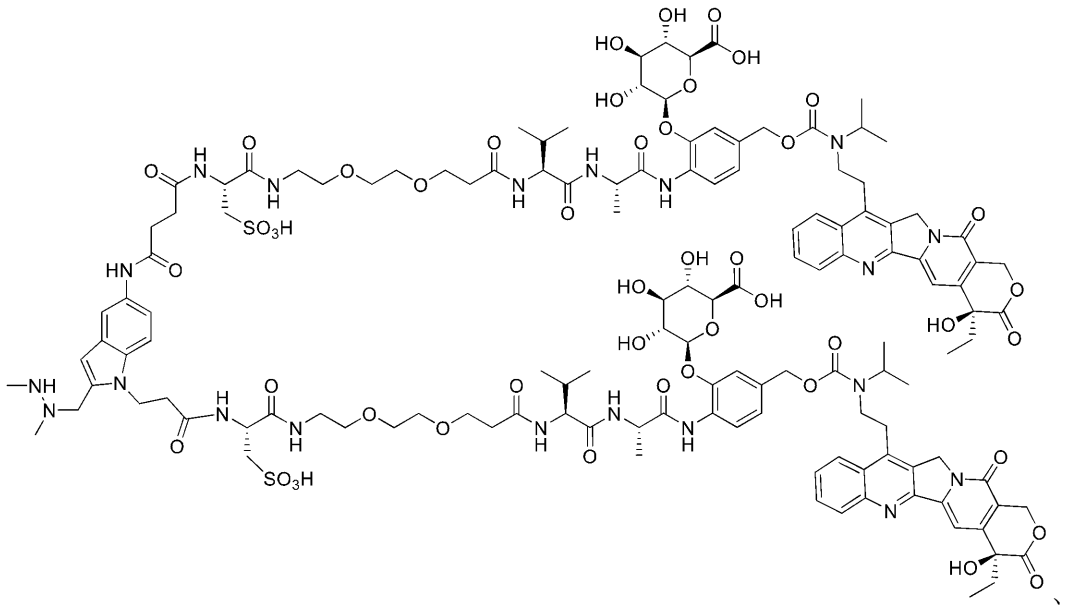


【化１１－６】

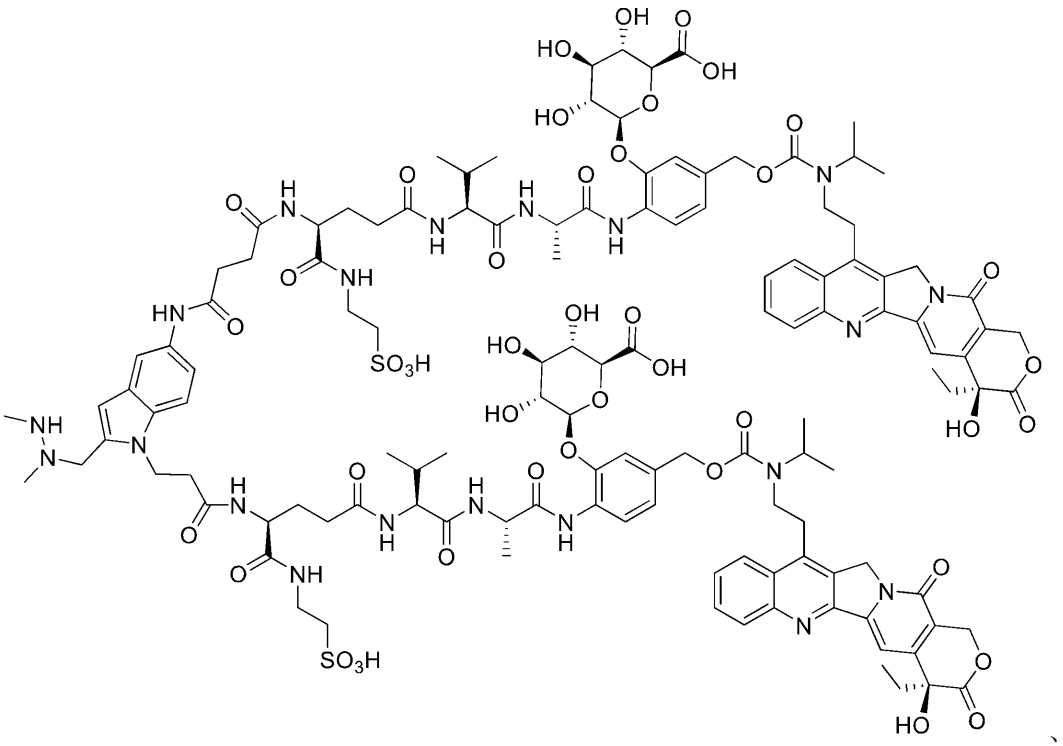


【化１１－７】

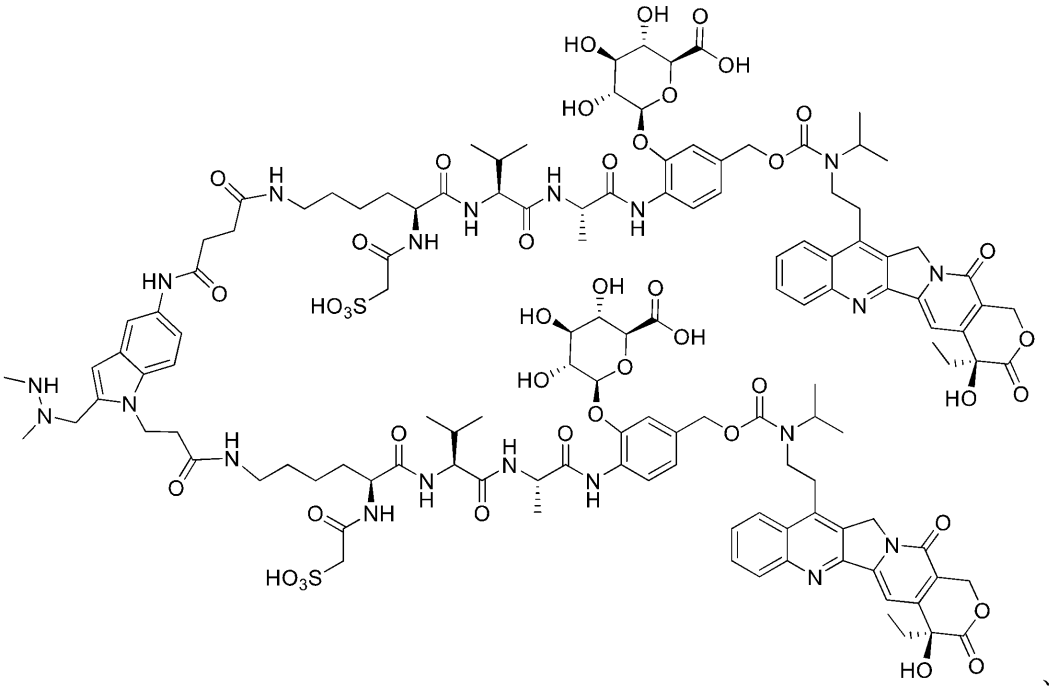




【化１１－８】

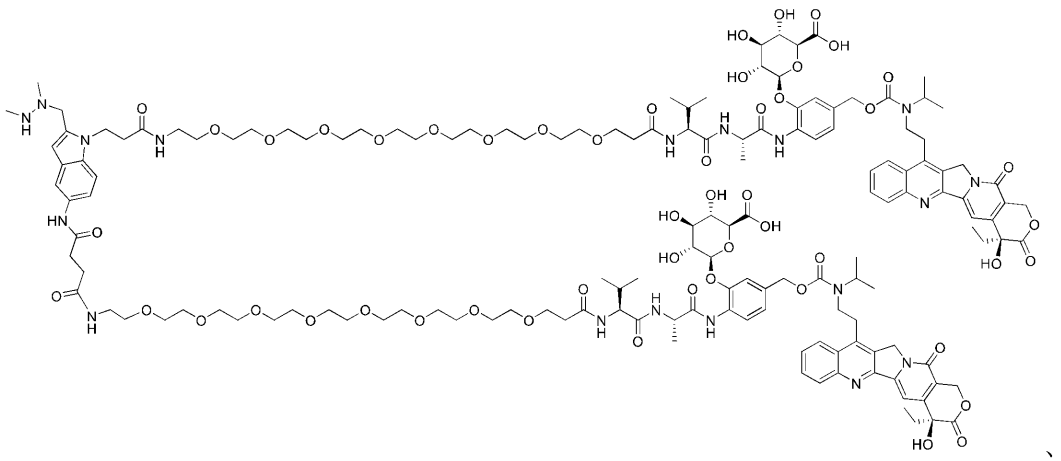


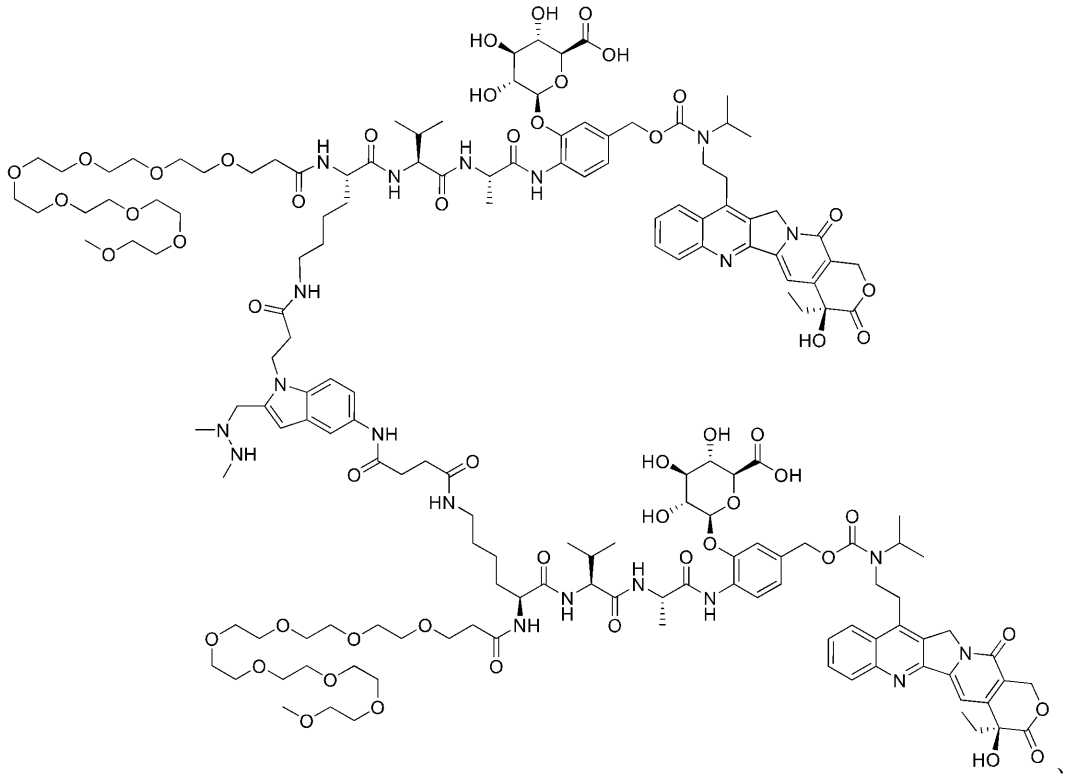
、



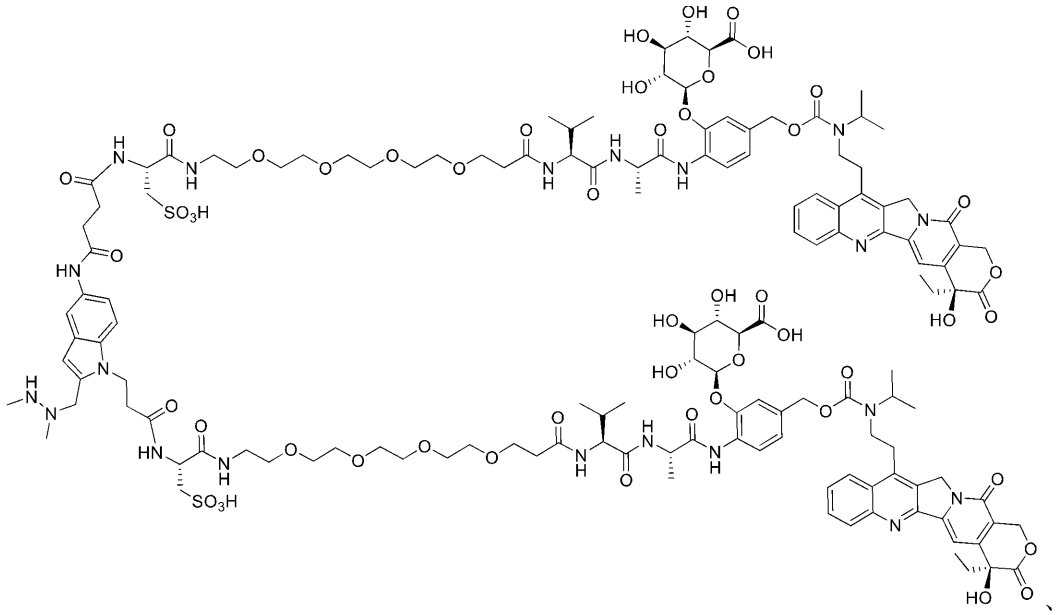
、

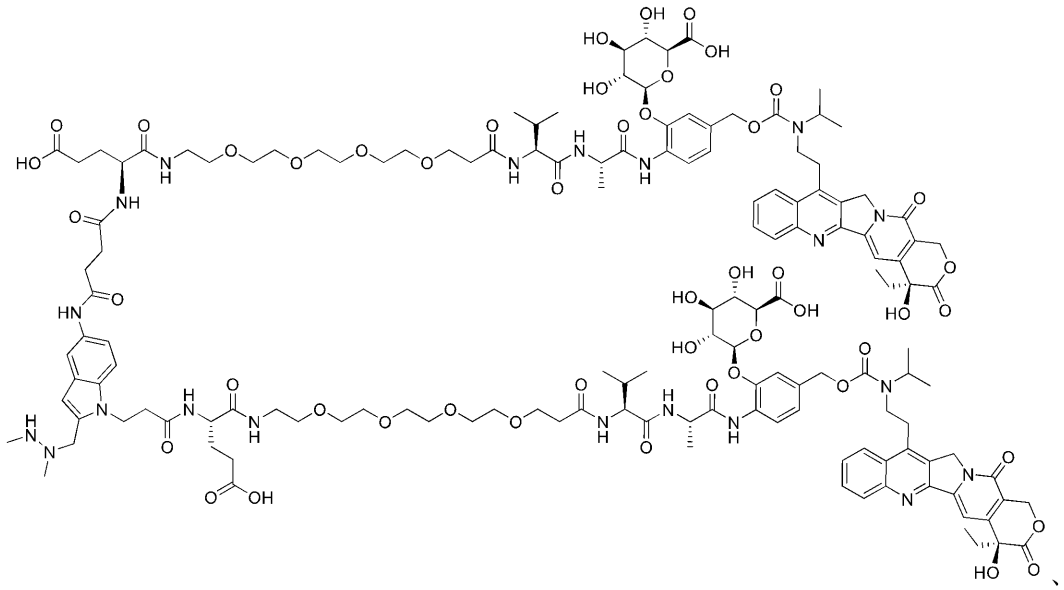
【化１１－９】



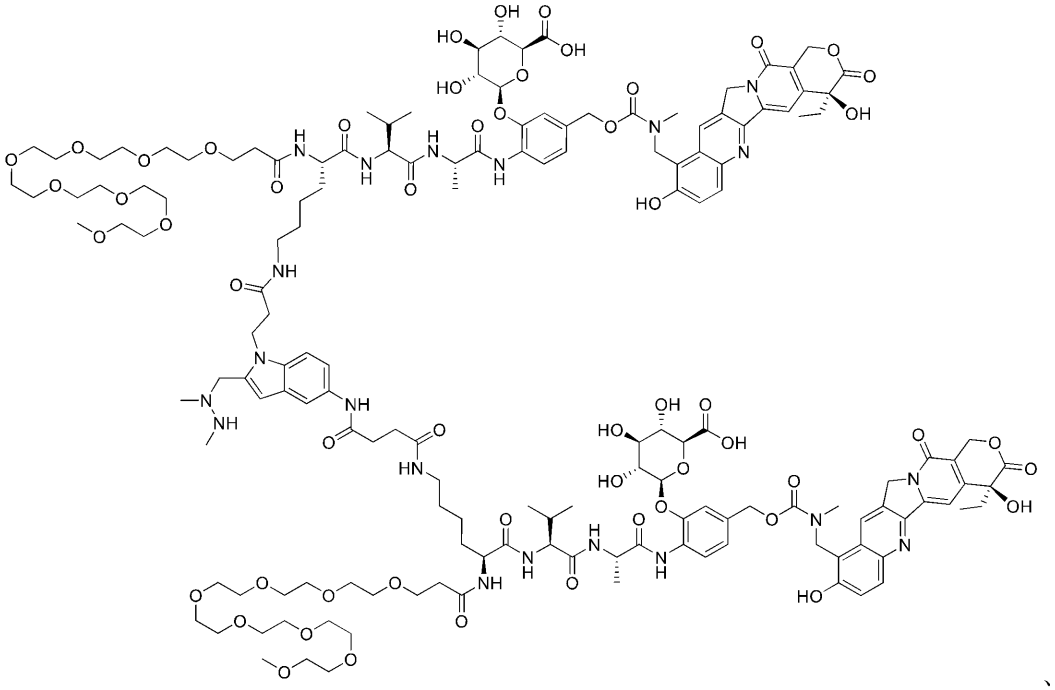


【化１１－１０】

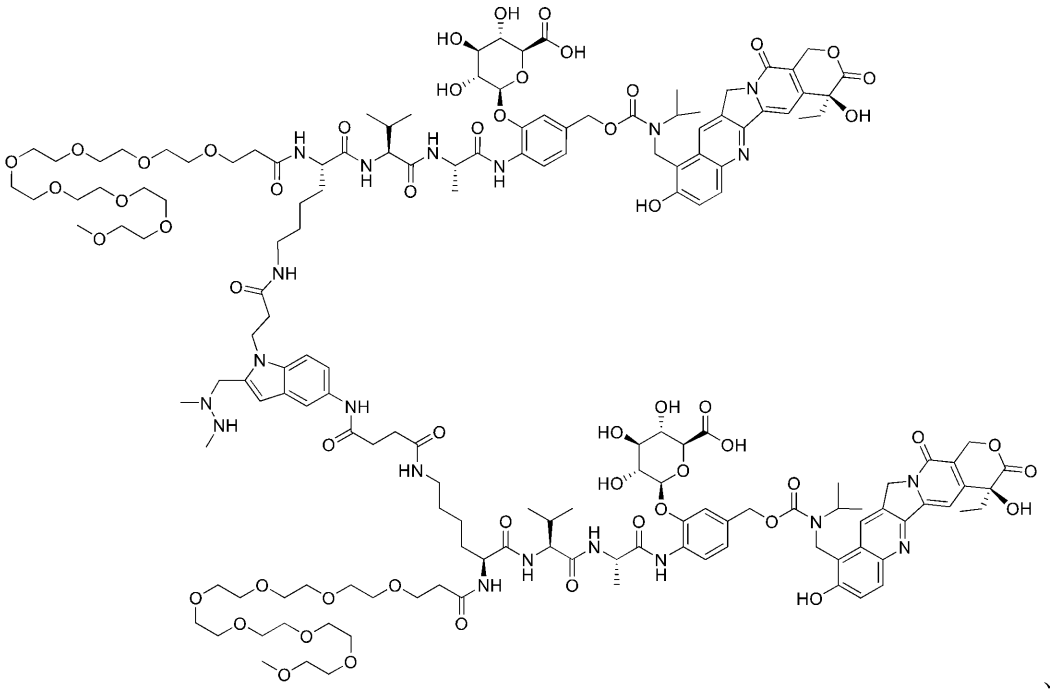




【化１１－１１】

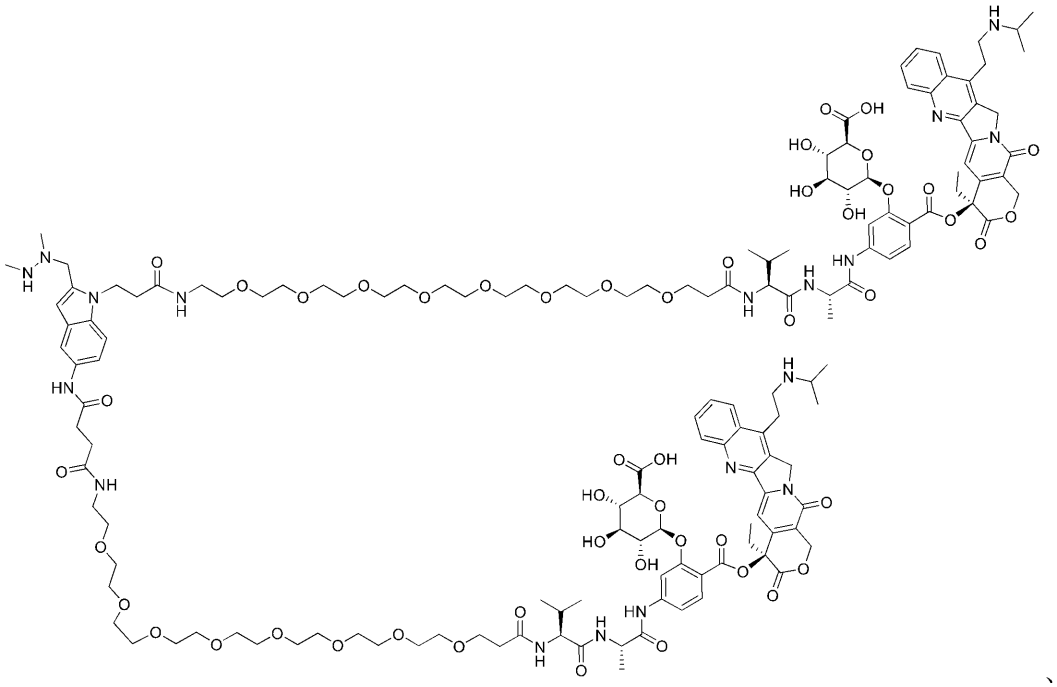


、

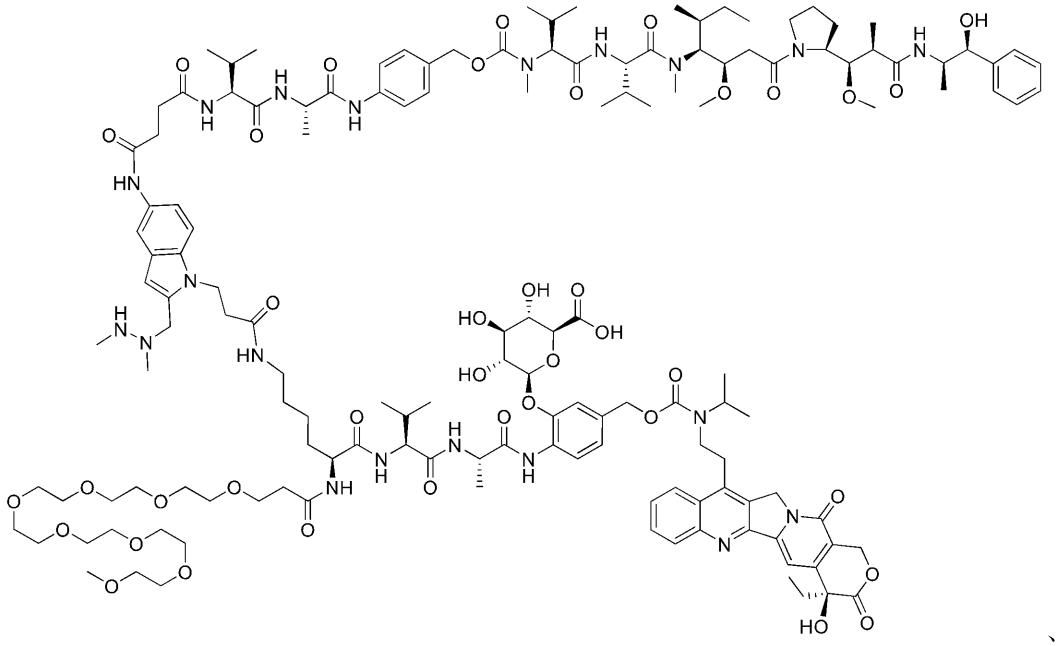


、

【化１１－１２】

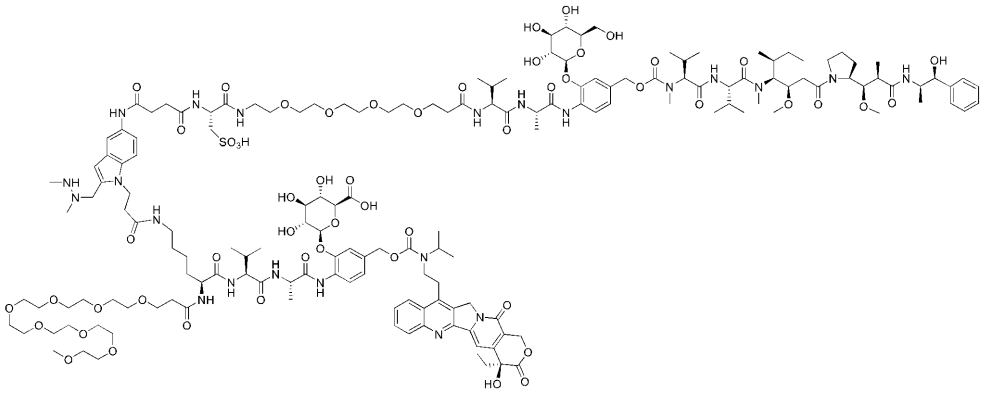


、

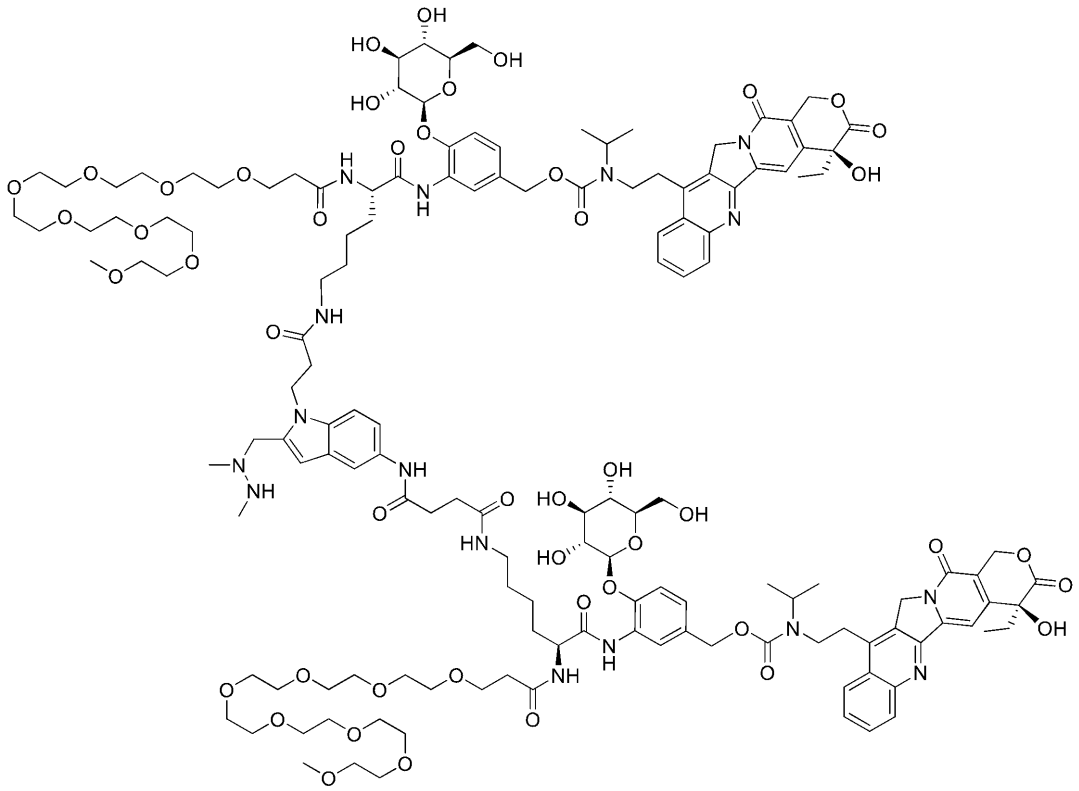


、

【化１１－１３】



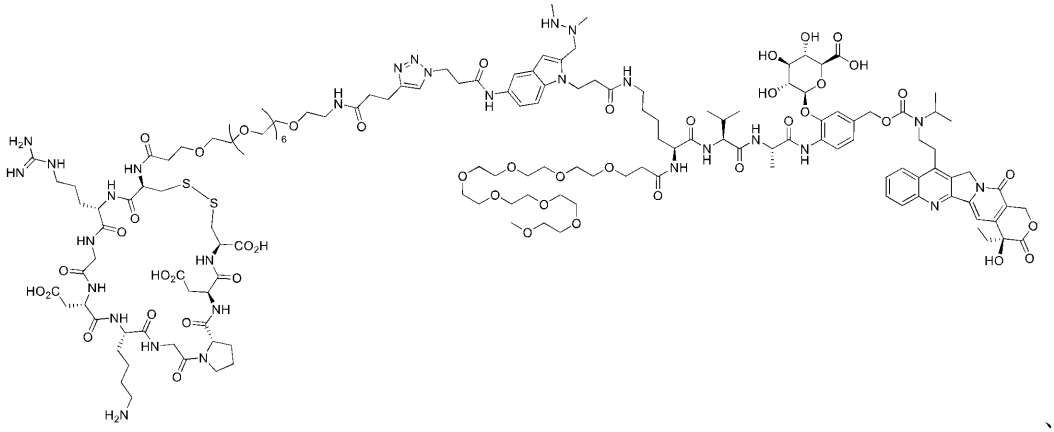
、及び



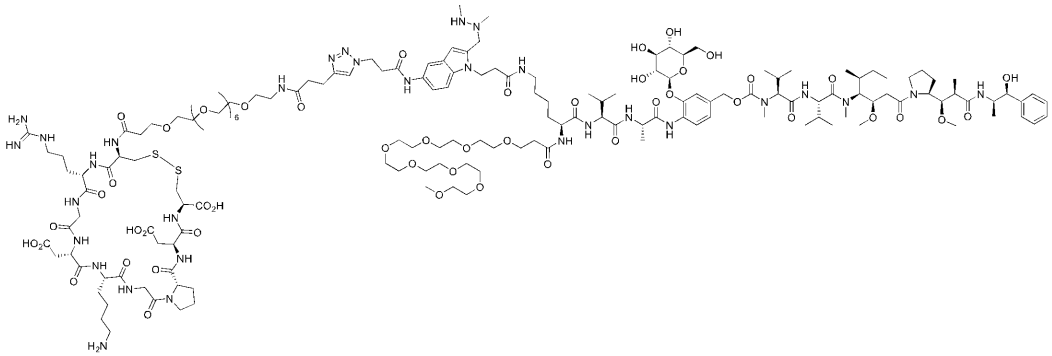
【請求項３４】

前記化合物が、以下から選択される、請求項１８～３２のいずれか一項に記載の化合物。

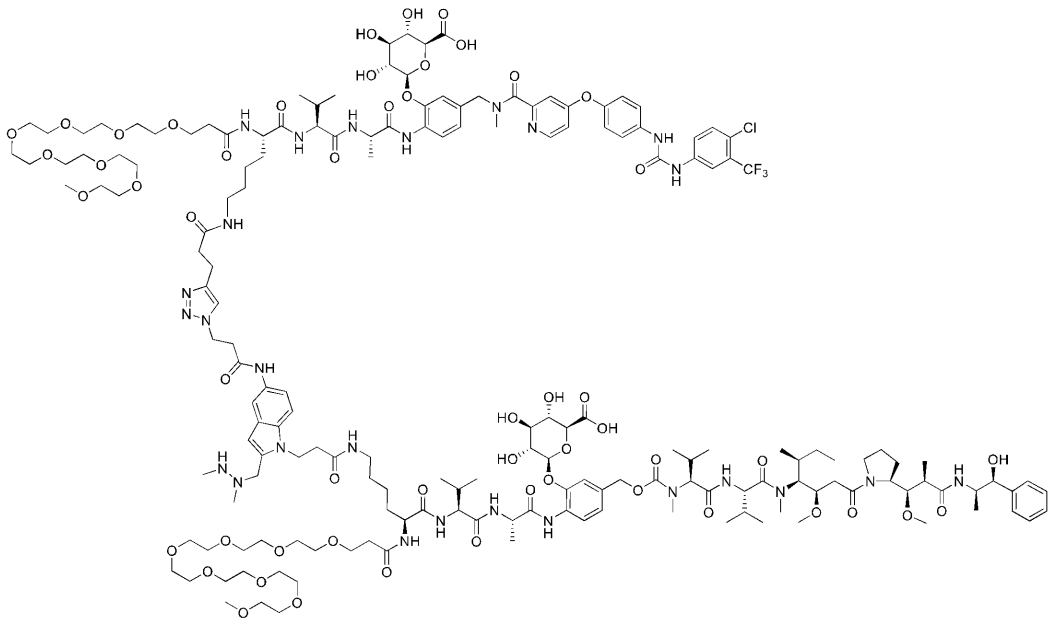
【化１２－１】



、

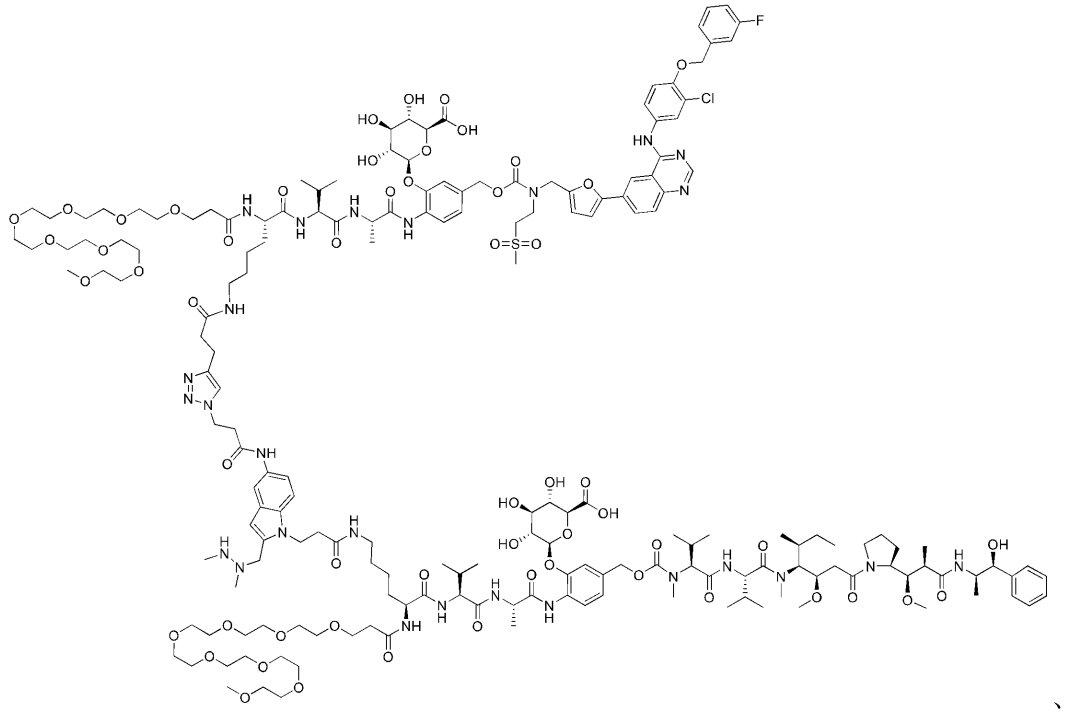


、

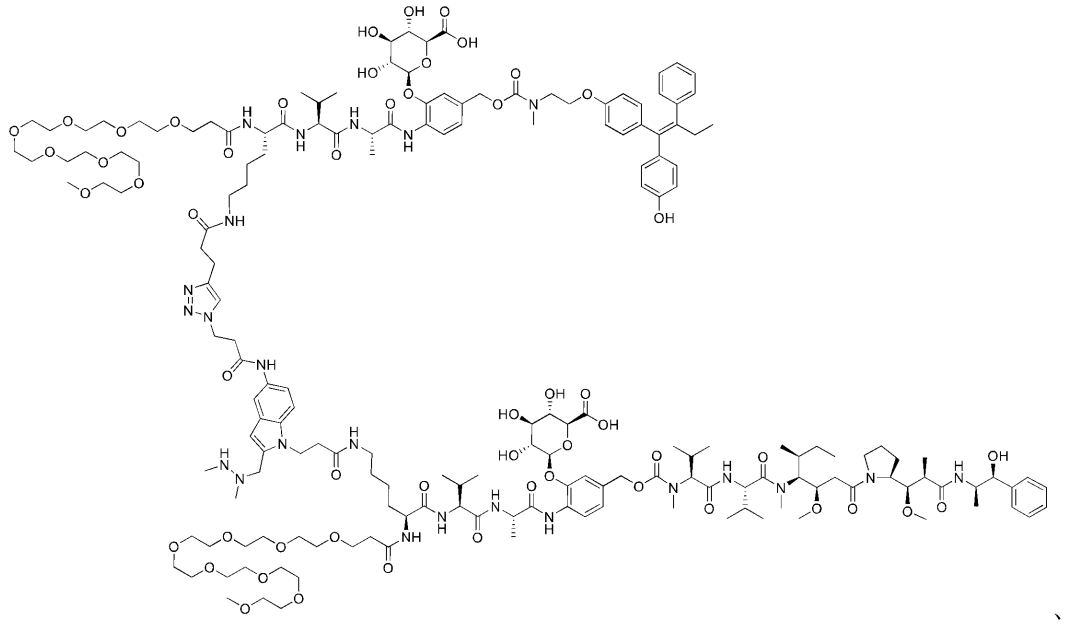


、

【化１２－２】

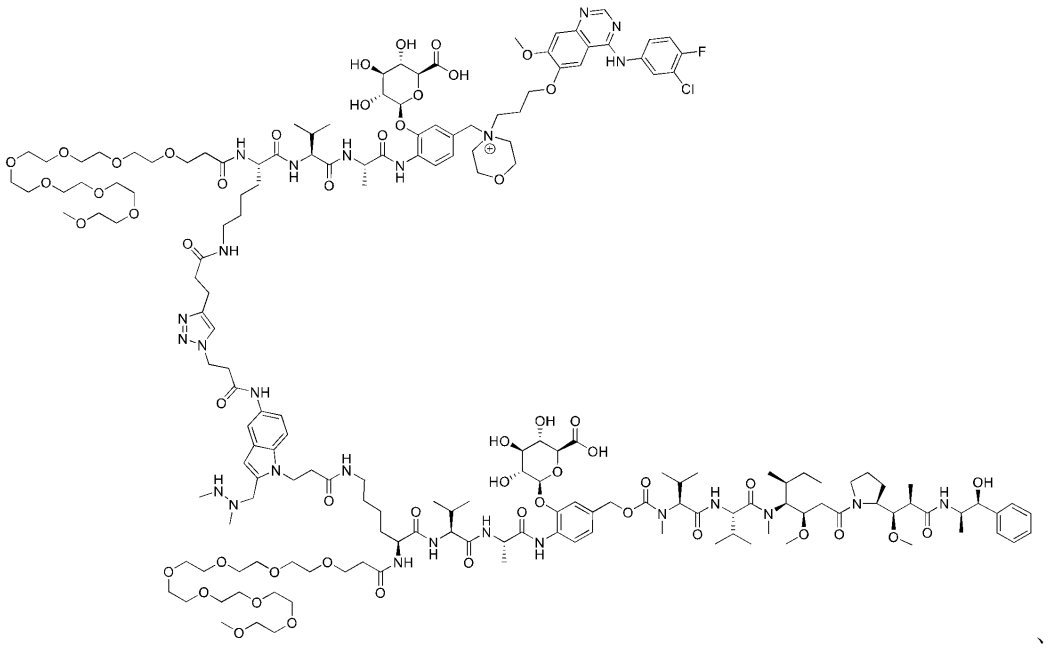


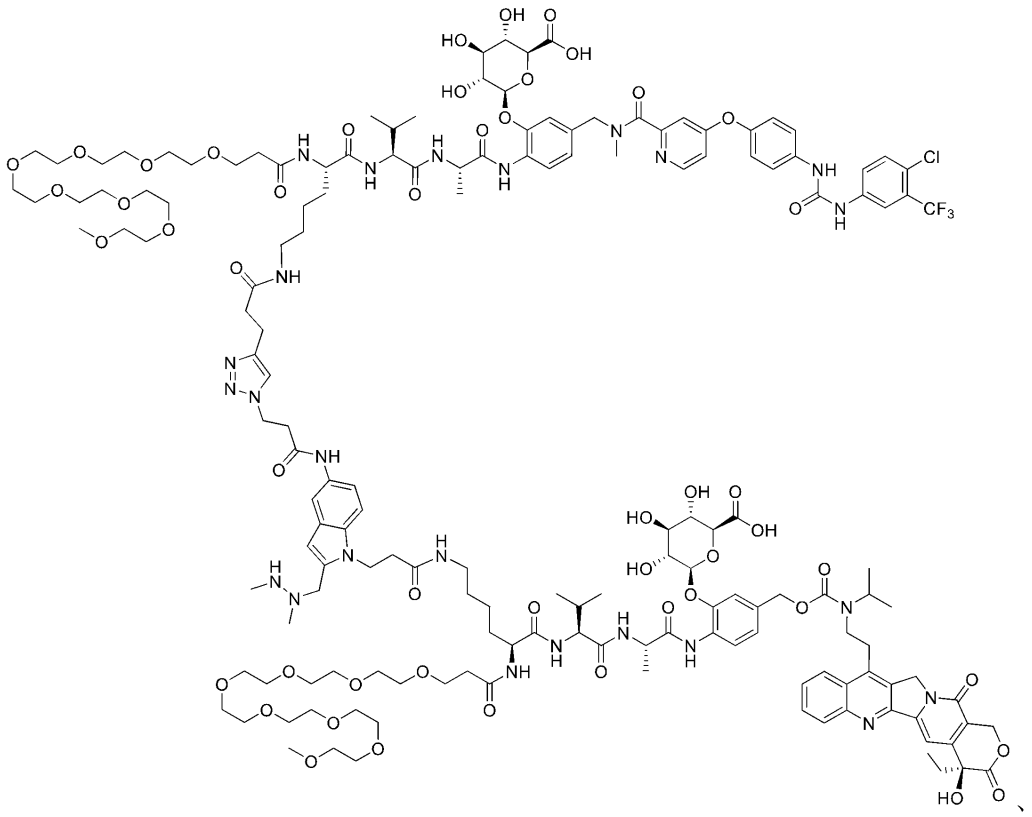
、



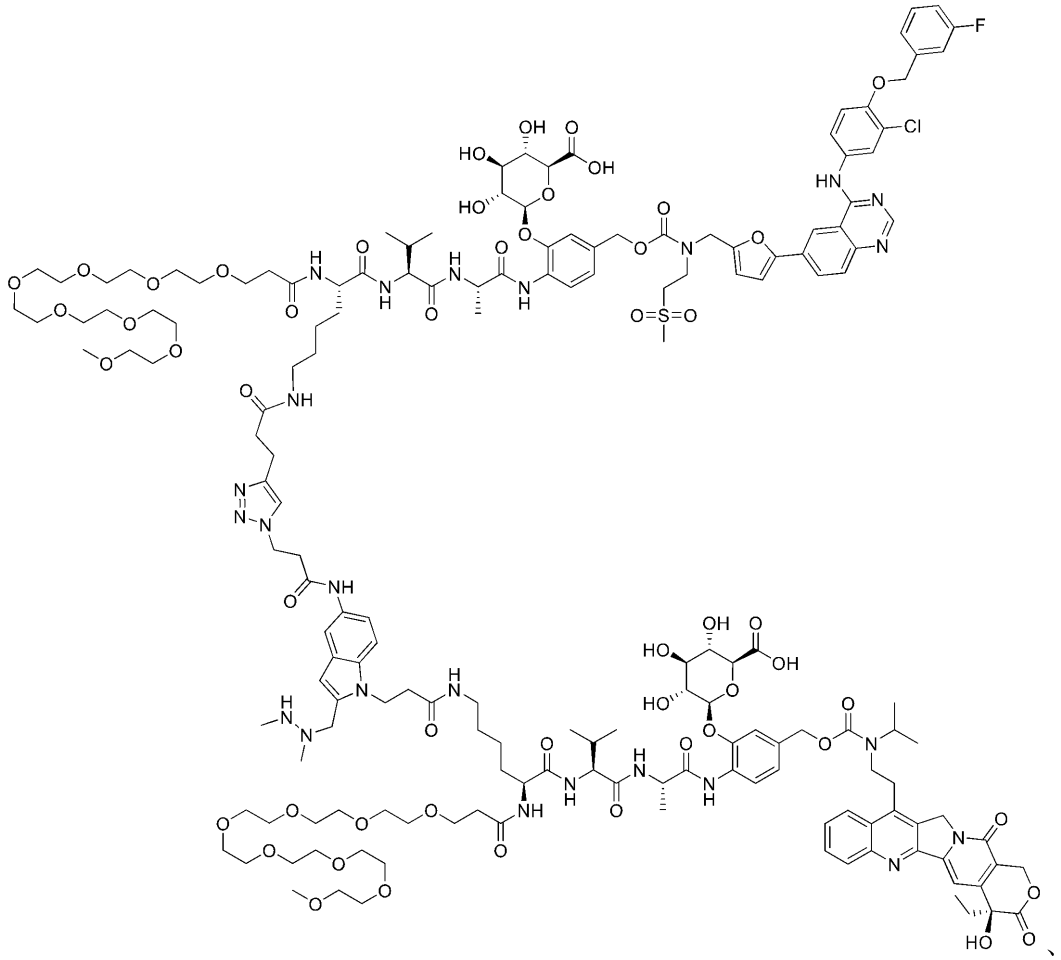
、

【化１２－３】

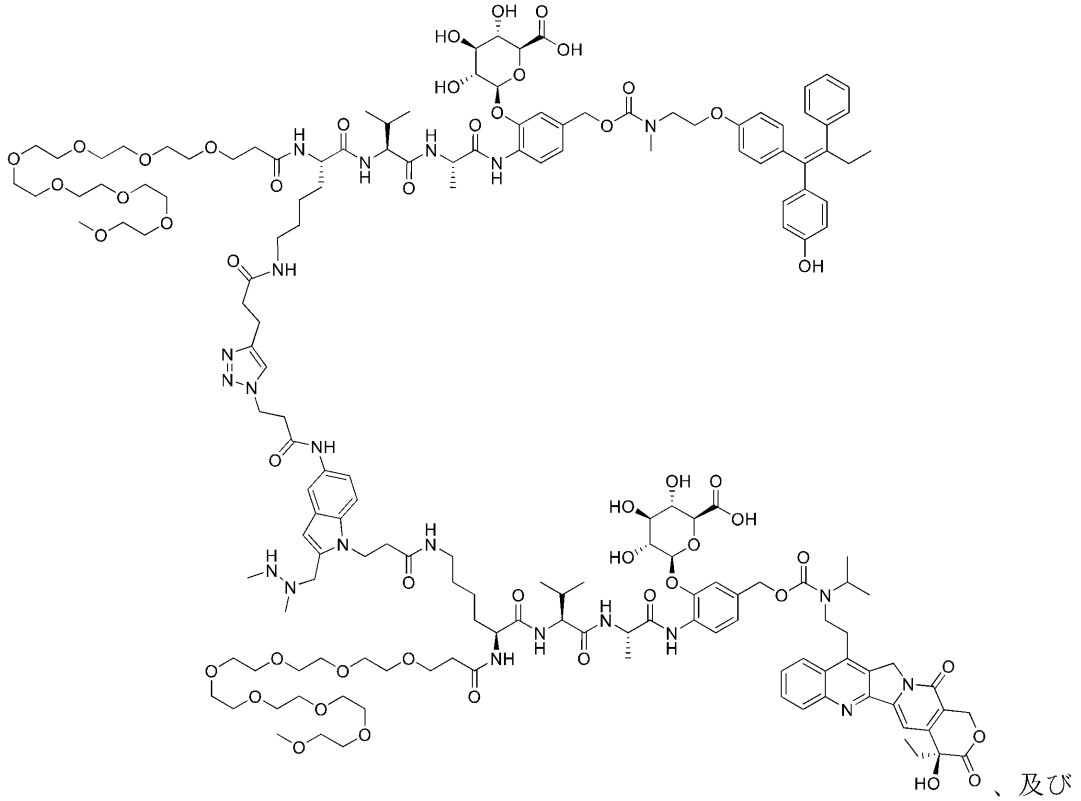




【化１２－４】

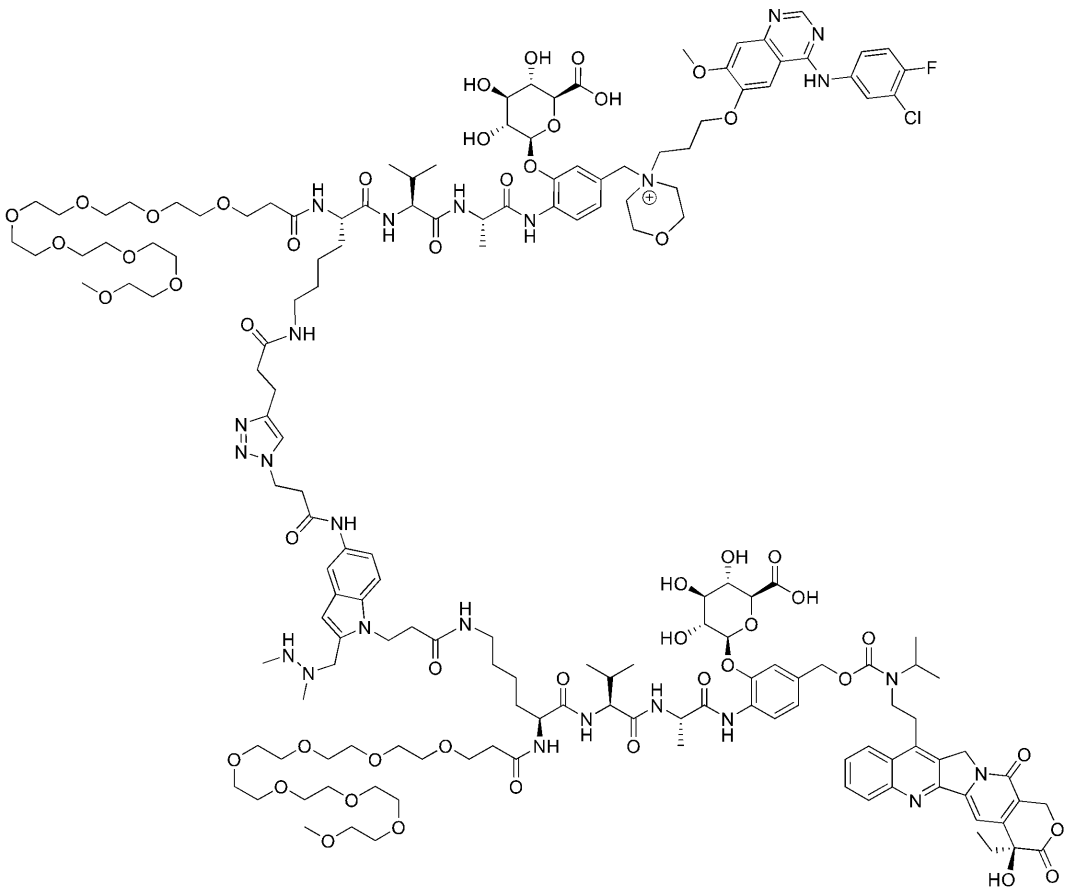


【化１２－５】



、及び

【化１２－６】



【請求項３５】
薬学的組成物であって、
請求項１～１７のいずれか一項に記載のコンジュゲートと、
薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。
【請求項３６】
方法であって、
対象に有効量の請求項１～１７のいずれか一項に記載のコンジュゲートを投与することを含む、方法。
【請求項３７】
がんを治療する方法であって、
対象に、治療有効量の請求項１～１７のいずれか一項に記載のコンジュゲートを投与することを含み、前記投与することが、前記対象における前記がんを治療するのに有効である、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２１年８月２６日に出願された米国仮特許出願第６３／２３７，４５０号、２０２１年３月３日に出願された米国仮特許出願第６３／１５６，１５６号、２０２１年５月１０日に出願された米国仮特許出願第６３／１８６，５８１号、及び２０２１年６月２４日に出願された米国仮特許出願第６３／２１４，５４０号に対する優先権の利益を主張し、それらの開示は、参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
導入
抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）は、新しいクラスの標的送達療法として過去２０

年間にわたって登場してきた。典型的なＡＤＣは、利用可能なバイオコンジュゲーション法を使用して、化学リンカーを介して非常に強力な医薬品（ペイロード）に結合された抗体ベースの標的化エレメントを含む。結合されたペイロードに対する標的化エレメント（例えば、抗体）のモル比は変化し得、薬物対抗体比（ＤＡＲ）と称される。一般的に使用されるバイオコンジュゲーション法は、タンパク質（すなわち、リジン及びシステイン）の内因性アミノ酸残基を利用するか、又はタンパク質に意図的に導入された生体直交性官能基の選択的係合に依存するかのいずれかである。後者のアプローチの例として、ヒドラジノ－イソ－ピクテット－スペングラー（ＨＩＰＳ）コンジュゲーション法（図１）は、コンジュゲーションハンドルとして機能する様々な手段を介して（例えば、ホルミル生成酵素（ＦＧＥ）の作用によって）、抗体などのタンパク質に導入することができるアルデヒド官能基（「アルデヒドタグ」）を利用する。アルデヒド基は、ＨＩＰＳインドール部分ときれいに反応して、単一の化学的ステップにおいて最適なペイロードをタンパク質に永久に結合させる安定した炭素－炭素結合を形成する。

【発明の概要】

【０００３】

伝統的に、ＨＩＰＳコンジュゲーション法は、アルデヒドタグ１個につきＨＩＰＳ部分のペイロード１つを持つコンジュゲートを生成するために使用されており、これは、最大４のＤＡＲ値を有する抗体コンジュゲートを生成する。本開示は、ＨＩＰＳ部分１つにつき同じ又は異なるペイロードの２つ（又はそれ以上）の分子を持ち、したがって、単一のコンジュゲーション工程でタンパク質中のアルデヒド基１つにつき２つ（又はそれ以上）の小分子ペイロードをコンジュゲートすることができる分岐ＨＩＰＳリンカーの使用を提供する（図２）。したがって、そのような分岐リンカーの使用は、制御されたペイロード配置を伴うより高いＤＡＲ部位特異的コンジュゲート（例えば、最大８のＤＡＲ）の生成を可能にし、これは、治療用ＡＤＣの文脈において、標的組織に送達されるより多くの量の医薬品をもたらすであろう。

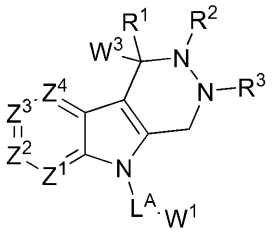
【０００４】

本開示は、抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）構造を提供し、これは、分岐ＨＩＰＳリンカーを含む。本開示はまた、そのようなコンジュゲートを生成するための化合物及び方法、並びにコンジュゲートを使用する方法を包含する。

【０００５】

本開示の態様は、式（Ｉ）のコンジュゲートであって、

【化１】



（Ｉ）

式中、

Z^1、Z^2、Z^3、及びZ^4が、各々独立して、CR^4、Ｎ、及び$C-L^B-W^2$から選択され、少なくとも１つのZ^1、Z^2、Z^3、及びZ^4が、$C-L^B-W^2$であり、

R^1が、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択され、

R^2及びR^3が、各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、ア

ミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又はR^2及びR^3が、任意選択的に環状に連結して、５若しくは６員のヘテロシクリルを形成し、

各R^4が、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択され、

L^Aが、第１のリンカーであり、

L^Bが、第２のリンカーであり、

W^1が、第１の薬物であり、

W^2が、第２の薬物であり、

W^3が、ポリペプチドである、コンジュゲートを含む。

【０００６】

いくつかの実施形態では、Z^1は、CR^4である。

【０００７】

いくつかの実施形態では、Z^1は、Ｎである。

【０００８】

いくつかの実施形態では、Z^3は、$C-L^B-W^2$である。

【０００９】

いくつかの実施形態では、L^Aは、

$-(T^1-V^1)_a-(T^2-V^2)_b-(T^3-V^3)_c-(T^4-V^4)_d-(T^5-V^5)_e-(T^6-V^6)_f-$

を含み、

式中、

ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、及びｆが、各々独立して、０又は１であり、

T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、及びT^6が、各々独立して、共有結合、（C_1-C_{12}）アルキル、置換（C_1-C_{12}）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリル、$(EDA)_w$、$(PEG)_n$、$(AA)_p$、$-(CR^{13}OH)_x-$、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシ（ＭＡＢＯ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＭＡＢＣ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシ（ＰＡＢＯ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢＣ）、パラ－アミノベンジル（ＰＡＢ）、パラ－アミノ－ベンジルアミノ（ＰＡＢＡ）、パラ－アミノ－フェニル（ＰＡＰ）、パラ－ヒドロキシ－フェニル（ＰＨＰ）、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド、及びエステルから選択され、ＥＤＡが、エチレンジアミン部分であり、ＰＥＧが、ポリエチレングリコールであり、ＡＡが、アミノ酸残基又はアミノ酸類似体であり、各ｗが、１～２０の整数であり、各ｎが、１～３０の整数であり、各ｐが、１～２０の整数であり、各ｘが、１～１２の整数であり、

V^1、V^2、V^3、V^4、V^5、及びV^6が、各々独立して、共有結合、－ＣＯ－、$-NR^{15}-$、$-NR^{15}(CH_2)_q-$、$-NR^{15}(C_6H_4)-$、$-CONR^{15}-$、$-NR^{15}CO-$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、$-SO_2-$、$-SO_2NR^{15}-$、$-NR^{15}SO_2-$、及び－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－からなる群から選択され、各ｑが、１～６の整数であり、

各R^{13}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから選択され、

各R^{15}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。

【００１０】

L^Aのいくつかの実施形態では、

T^1が、（C_1－C_{12}）アルキル及び置換（C_1－C_{12}）アルキルから選択され、

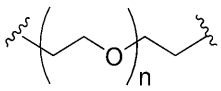
T^2、T^3、T^4、T^5、及びT^6が、各々独立して、共有結合、（C_1－C_{12}）アルキル、置換（C_1－C_{12}）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリル、$(EDA)_w$、$(PEG)_n$、$(AA)_p$、－$(CR^{13}OH)_x$－、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、ＰＨＰ、アセタール基、ヒドラジン、及びエステルから選択され、

V^1、V^2、V^3、V^4、V^5、及びV^6が、各々独立して、共有結合、－ＣＯ－、－NR^{15}－、－$NR^{15}(CH_2)_q$－、－$NR^{15}(C_6H_4)$－、－$CONR^{15}$－、－$NR^{15}CO$－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－SO_2－、－SO_2NR^{15}－、－$NR^{15}SO_2$－、及び－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－からなる群から選択され、

式中、

$(PEG)_n$が、

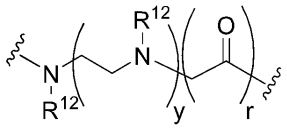
【化２】



であり、ｎが、１～３０の整数であり、

ＥＤＡが、構造、

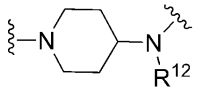
【化３】



を有するエチレンジアミン部分であり、式中、ｙが、１～６の整数であり、ｒが、０又は１であり、

４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）が、

【化４】



であり、

各R^{12}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分、アリール、及び置換アリールから選択され、任意の２つの隣接するR^{12}基が、環状に連結され、ピペラジニル環を形成してもよい。

【００１１】

いくつかの実施形態では、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、及びT^6は各々、任意選択的にグリコシドで置換されている。

【００１２】

いくつかの実施形態では、ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、及びＰＨＰは各々、任意選択的にグリコシドで置換されている。

【００１３】

いくつかの実施形態では、グリコシドは、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、及びＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される。

【００１４】

いくつかの実施形態では、L^Aは、リンカーであり、式中、

T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、

T^2が、ＡＡであり、V^2が、存在せず、

T^3が、ＰＡＢＣであり、V^3が、存在せず、

ｄ、ｅ、及びｆが、各々０であるか、又は

式中、

T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、

T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、

T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、

T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、

ｅ及びｆが、各々０であるか、又は

式中、

T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、

T^2が、アミノ酸類似体であり、V^2が、－ＮＨ－であり、

T^3が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^3が、－ＣＯ－であり、

T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、

T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、

ｆが、０であるか、又は

式中、

T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、

T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、

T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、

T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、

ｅ及びｆが、各々０であるか、又は

式中、

T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、

T^2が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^2が、－ＣＯ－であり、

T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、

T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、

ｅ及びｆが、各々０であるか、又は

式中、

T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、

T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、

T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、

T^4が、ＰＡＢＡであり、V^4が、－ＣＯ－であり、

T^5が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^5が、存在せず、

ｆが、０であるか、又は

式中、

T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、

T^2が、４ＡＰであり、V^2が、－ＣＯ－であり、

T^3が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^3が、－ＣＯ－であり、

T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、

T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、

ｆが、０であるか、又は

式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、４ＡＰであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^3が、－Ｏ－であり、
T^4が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^4が、－ＣＯ－であり、
T^5が、ＡＡであり、V^5が、存在せず、
T^6が、ＰＡＢＣであり、V^6が、存在しないか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、アミノ酸類似体であり、V^2が、存在せず、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^3が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^3が、－ＣＯ－であり、
T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、
T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、ＡＡであり、V^2が、－ＮＨ－であり、
T^3が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^3が、－ＣＯ－であり、
T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、
T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＰであり、V^4が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＰＡＢＣであり、V^3が、存在せず、
ｄ、ｅ、及びｆが、各々０である。

【００１５】

いくつかの実施形態では、L^Bは、

$$-(T^7-V^7)_g-(T^8-V^8)_h-(T^9-V^9)_i-(T^{10}-V^{10})_j-(T^{11}-V^{11})_k-(T^{12}-V^{12})_l-(T^{13}-V^{13})_m-$$

を含み、
式中、

ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、１、及びｍが、各々独立して、０又は１であり、
T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及びT^{13}が、各々独立して、共有結合、（C_1－C_{12}）アルキル、置換（C_1－C_{12}）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリル、（ＥＤＡ）$_w$、（ＰＥＧ）$_n$、（ＡＡ）$_p$、－（$CR^{13}OH$）$_x$－、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシ（ＭＡＢＯ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＭＡＢＣ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシ（ＰＡＢＯ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢＣ）、パラ－アミノベンジル（ＰＡＢ）、パラ－アミノ－ベンジルアミノ（ＰＡＢＡ）、パラ－アミノ－フェニル（ＰＡＰ）、パラ－ヒドロキシ－フェニル（ＰＨＰ）、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド、及びエステルから選択され、ＥＤＡが、エチレンジアミン部分であり、ＰＥＧが、ポリエチレングリコールであり、ＡＡが、アミノ酸残基又はアミノ酸類似体であり、各ｗが、１～２０の整数であり、各ｎが、１～３０の整数であり、各ｐが、１～２０の整数であり、各ｘが、１～１２の整数であり、
V^7、V^8、V^9、V^{10}、V^{11}、V^{12}、及びV^{13}が、各々独立して、共有結合、－ＣＯ－、$-NR^{15}-$、$-NR^{15}(CH_2)_q-$、$-NR^{15}(C_6H_4)-$、$-CONR^{15}-$、$-NR^{15}CO-$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、$-SO_2-$、$-SO_2NR^{15}-$、$-NR^{15}SO_2-$、及び－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－からなる群から選択され、各ｑが、１～６の整数であり、
各R^{13}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから選択され、
各R^{15}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。

【００１６】

いくつかの実施形態では、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及びT^{13}は各々、任意選択的にグリコシドで置換されている。

【００１７】

いくつかの実施形態では、ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、及びＰＨＰは各々、任意選択的にグリコシドで置換されている。

【００１８】

いくつかの実施形態では、グリコシドは、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、及びＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される。

【００１９】

いくつかの実施形態では、L^Bは、リンカーであり、式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、ＡＡであり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、ＰＡＢＣであり、V^{10}が、存在せず、
ｋ、ｌ、及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、

T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、アミノ酸類似体であり、V^9が、－ＮＨ－であり、
T^{10}が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、
T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、
T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＡであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、４ＡＰであり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、
T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、
T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、４ＡＰであり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－Ｏ－であり、
T^{11}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、ＡＡであり、V^{12}が、存在せず、
T^{13}が、ＰＡＢＣであり、V^{13}が、存在しないか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、アミノ酸類似体であり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、

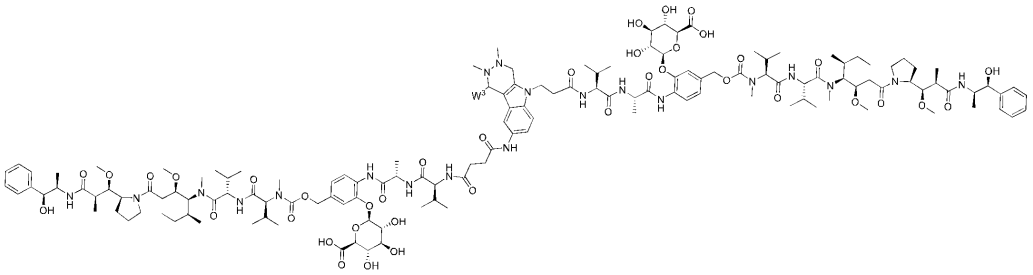
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
Ｔ^{7}が、存在せず、Ｖ^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
Ｔ^{8}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}が、－ＣＯＮＨ－であり、
Ｔ^{9}が、（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{9}が、－ＣＯＮＨ－であり、
Ｔ^{10}が、置換（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{10}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{11}が、ＡＡであり、Ｖ^{11}が、存在せず、
Ｔ^{12}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
Ｔ^{7}が、存在せず、Ｖ^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
Ｔ^{8}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{9}が、ＡＡであり、Ｖ^{9}が、－ＮＨ－であり、
Ｔ^{10}が、（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{10}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{11}が、ＡＡであり、Ｖ^{11}が、存在せず、
Ｔ^{12}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
Ｔ^{7}が、存在せず、Ｖ^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
Ｔ^{8}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}が、－ＣＯＮＨ－であり、
Ｔ^{9}が、（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{9}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{10}が、ＡＡであり、Ｖ^{10}が、存在せず、
Ｔ^{11}が、ＰＡＰであり、Ｖ^{11}が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
Ｔ^{7}が、存在せず、Ｖ^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
Ｔ^{8}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{9}が、ＡＡであり、Ｖ^{9}が、存在せず、
Ｔ^{10}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{10}が、存在せず、
Ｔ^{11}が、ＰＡＰであり、Ｖ^{11}が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
Ｔ^{7}が、存在せず、Ｖ^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
Ｔ^{8}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}が、－ＣＯＮＨ－であり、
Ｔ^{9}が、置換（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{9}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{10}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{10}が、存在せず、
ｋ、ｌ、及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
Ｔ^{7}が、存在せず、Ｖ^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
Ｔ^{8}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}が、存在せず、
Ｔ^{9}が、ヘテロアリールであり、Ｖ^{9}が、存在せず、
Ｔ^{10}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{10}が、－ＣＯＮＨ－であり、
Ｔ^{11}が、（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{11}が、－ＣＯ－であり、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
Ｔ^{7}が、存在せず、Ｖ^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
Ｔ^{8}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}が、存在せず、
Ｔ^{9}が、ヘテロアリールであり、Ｖ^{9}が、存在せず、
Ｔ^{10}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{10}が、－ＣＯＮＨ－であり、
Ｔ^{11}が、置換（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{11}が、－ＣＯ－であり、

Ｔ１２が、ＡＡであり、Ｖ１２が、存在せず、
Ｔ１３が、ＰＡＢであり、Ｖ１３が、存在しないか、又は
式中、
Ｔ７が、存在せず、Ｖ７が、－ＮＨＣＯ－であり、
Ｔ８が、（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルであり、Ｖ８が、存在せず、
Ｔ９が、ヘテロアリールであり、Ｖ９が、存在せず、
Ｔ１０が、（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルであり、Ｖ１０が、－ＣＯＮＨ－であり、
Ｔ１１が、置換（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルであり、Ｖ１１が、－ＣＯ－であり、
Ｔ１２が、ＡＡであり、Ｖ１２が、存在せず、
Ｔ１３が、ＰＡＢＣであり、Ｖ１３が、存在しない。

【００２０】

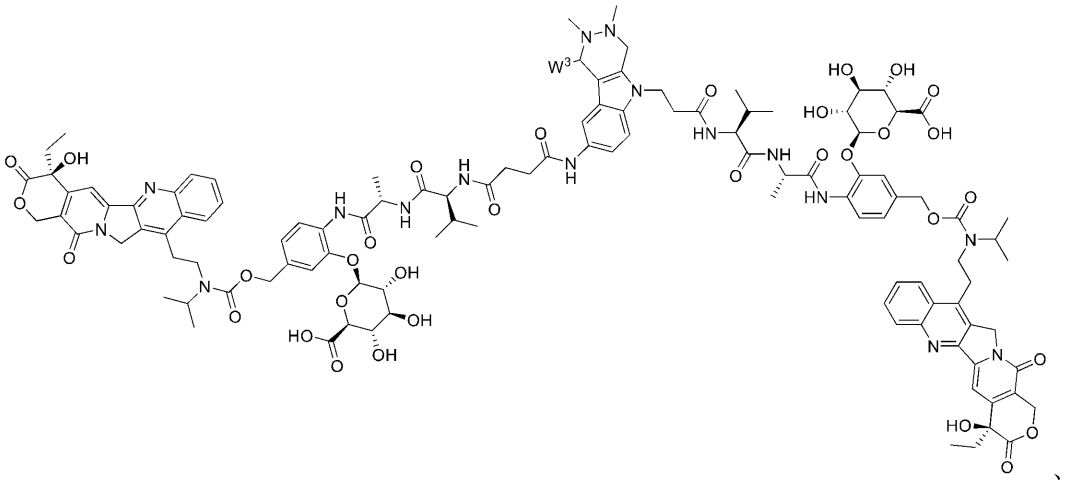
いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、以下から選択される。

【化５－１】

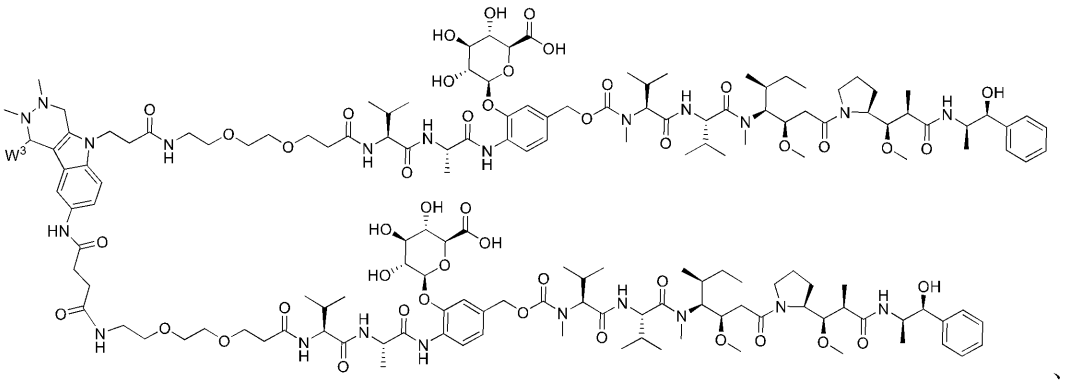


、

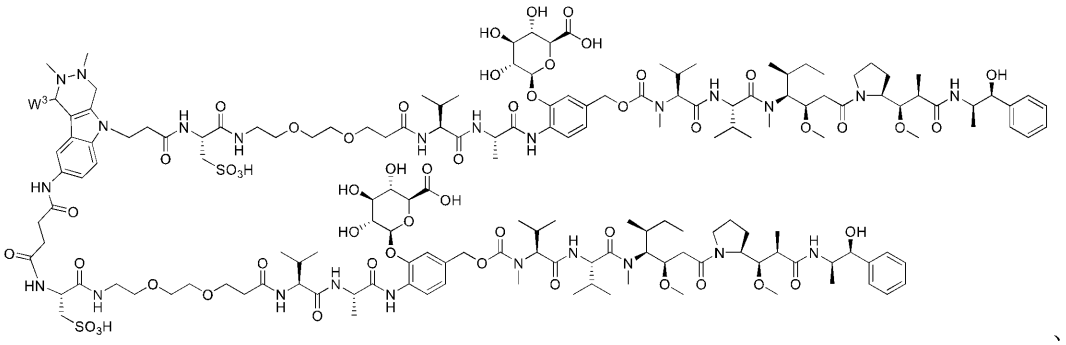
【化５－２】



、

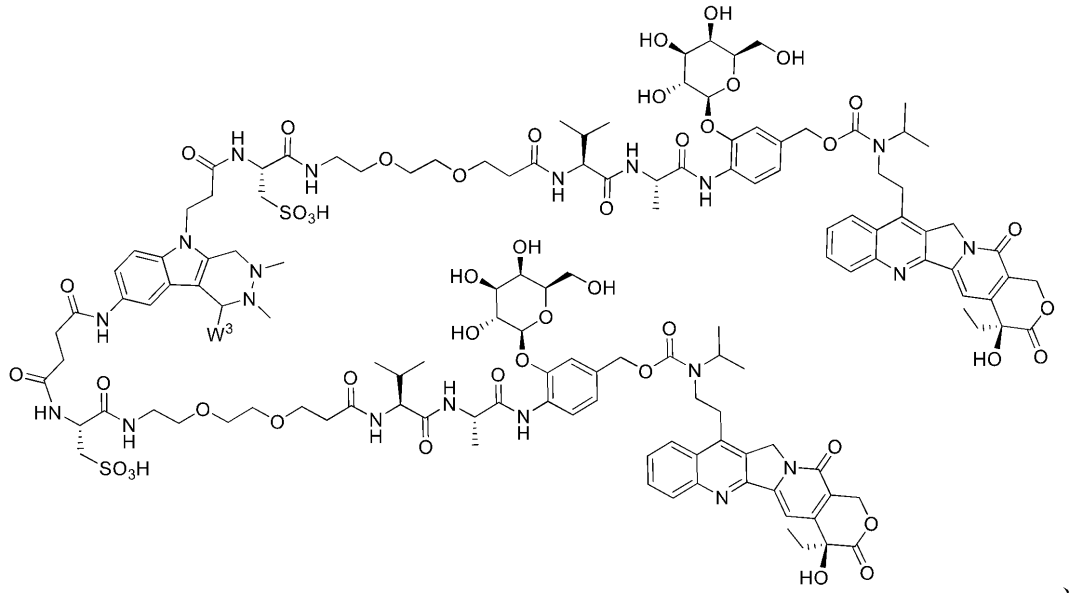


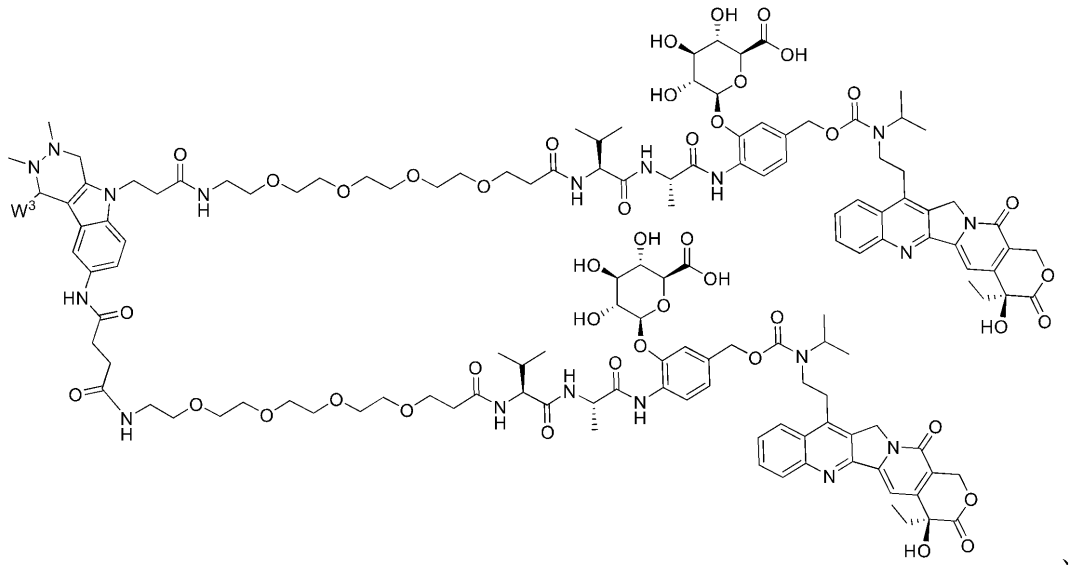
、



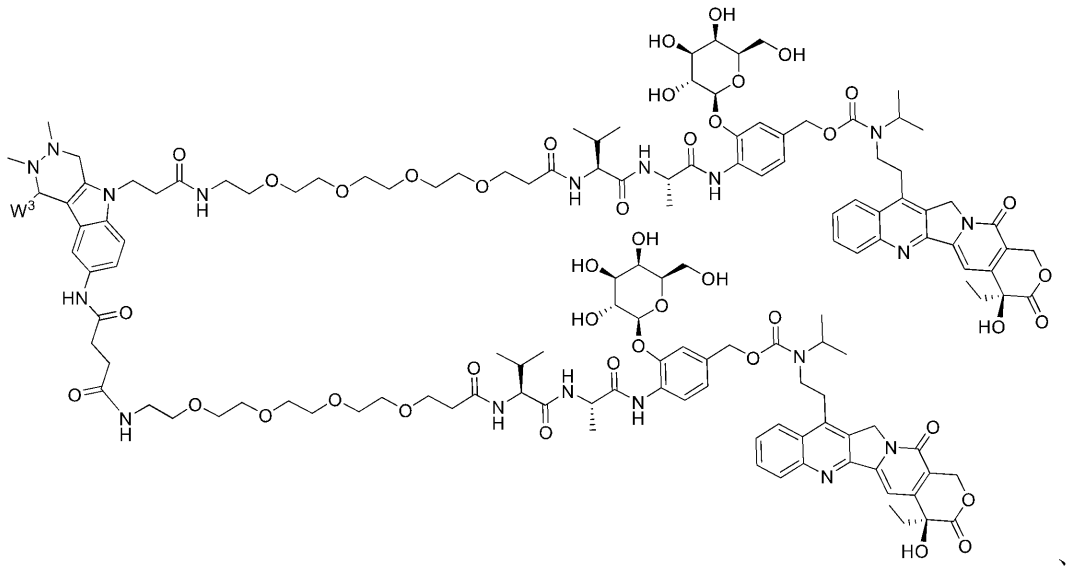
、

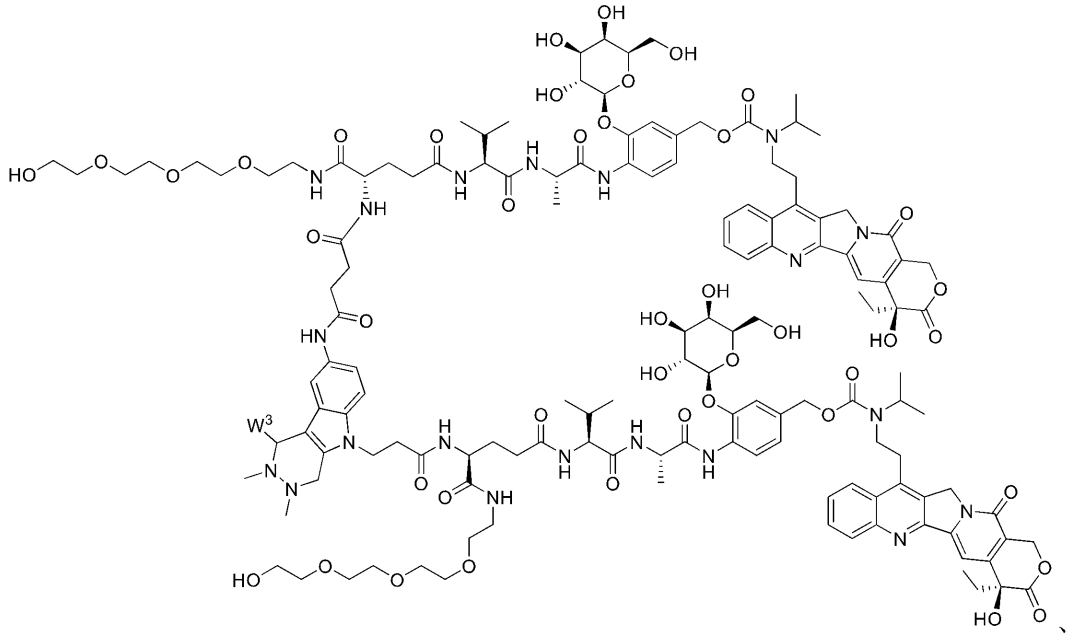
【化５－３】



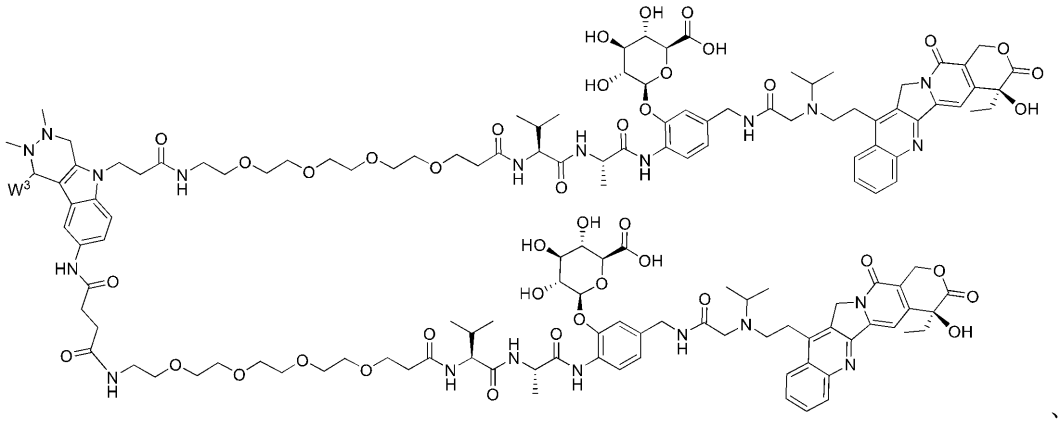


【化５－４】

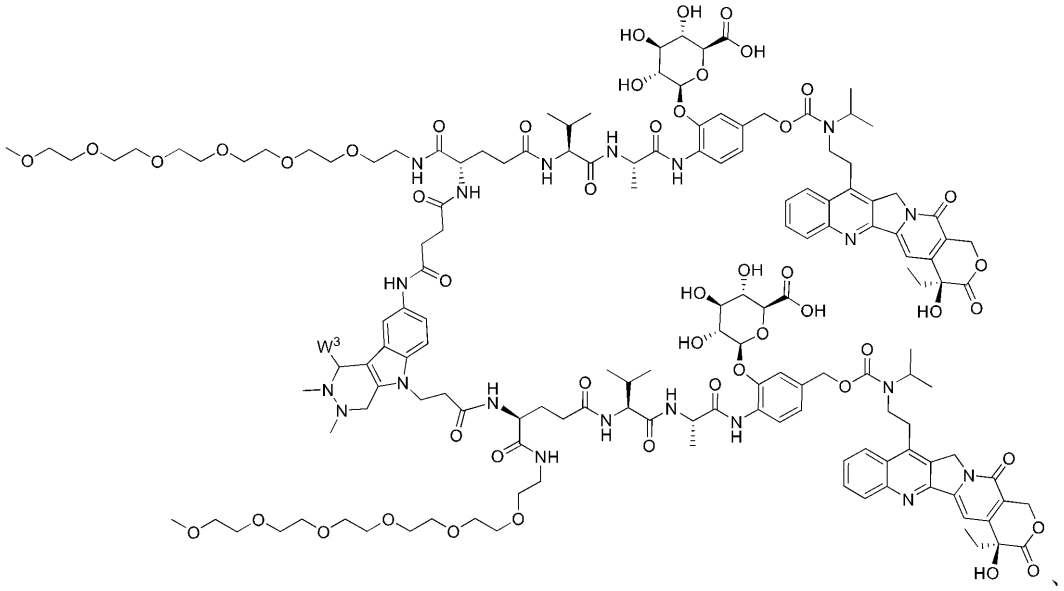




【化５－５】

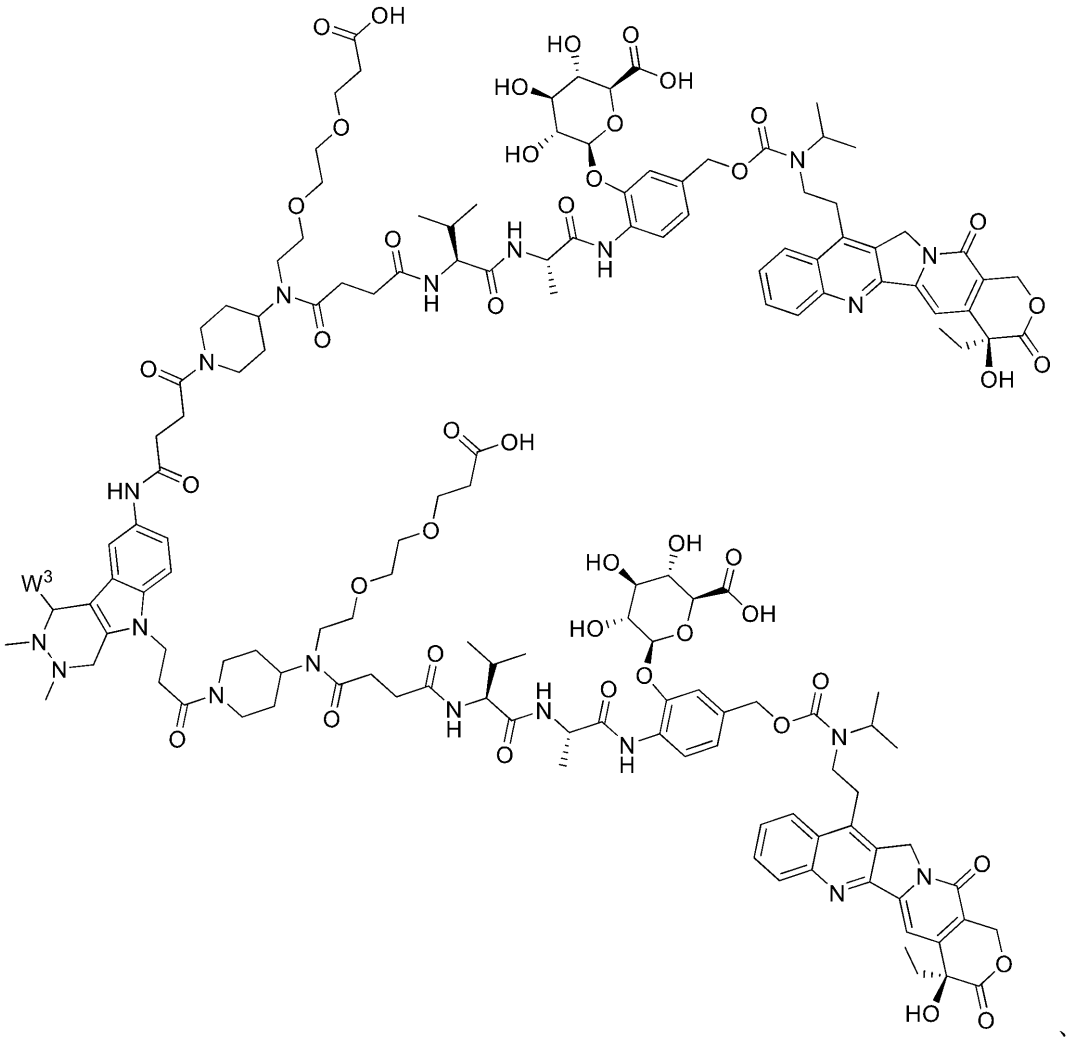


、

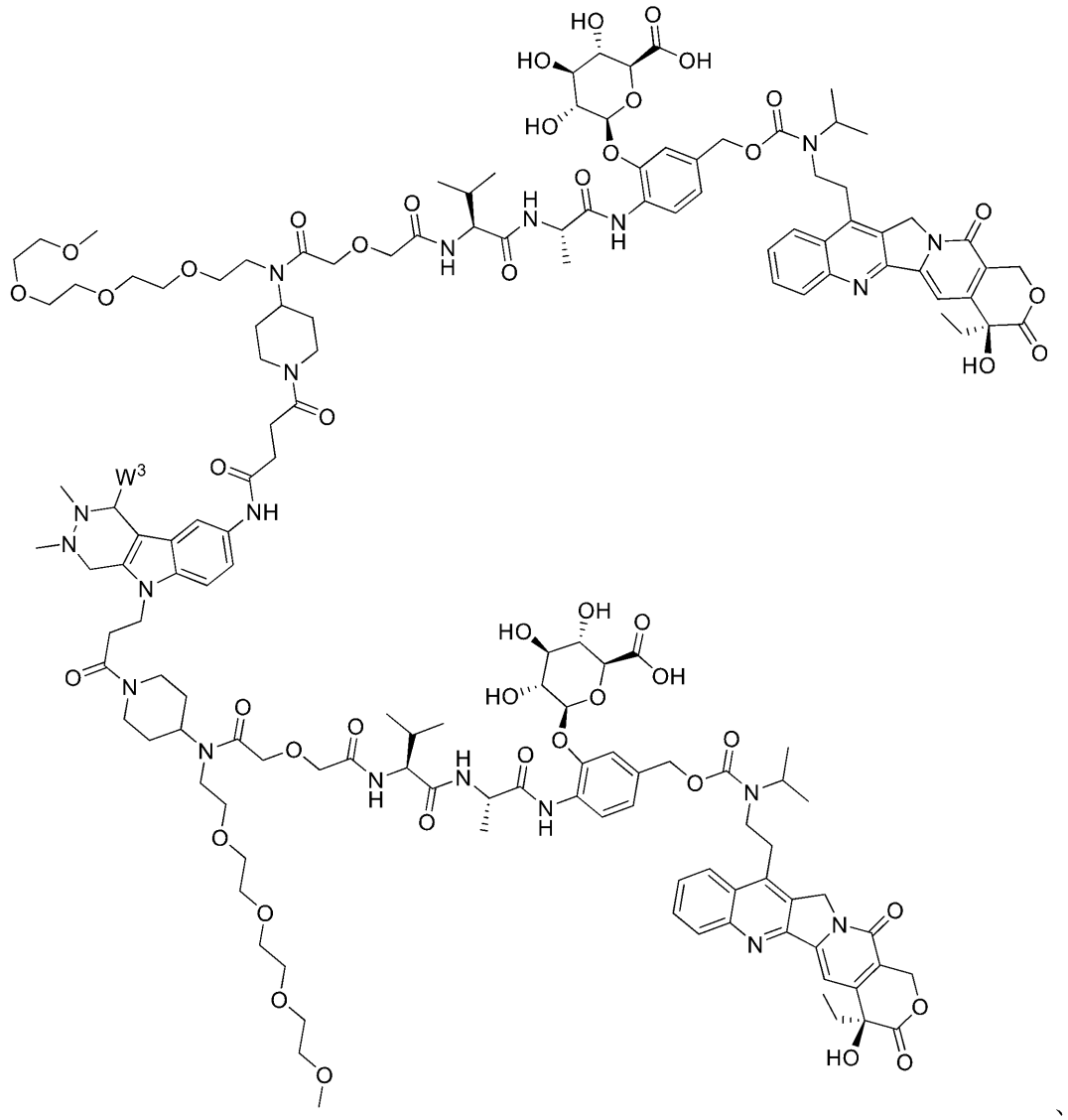


、

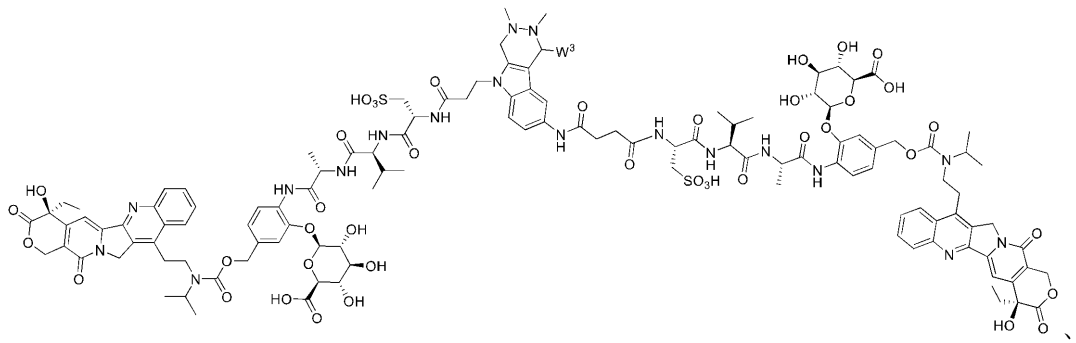
【化５－６】


OH
HO
O
HO
HO
OH
O
O
O

【化５－７】

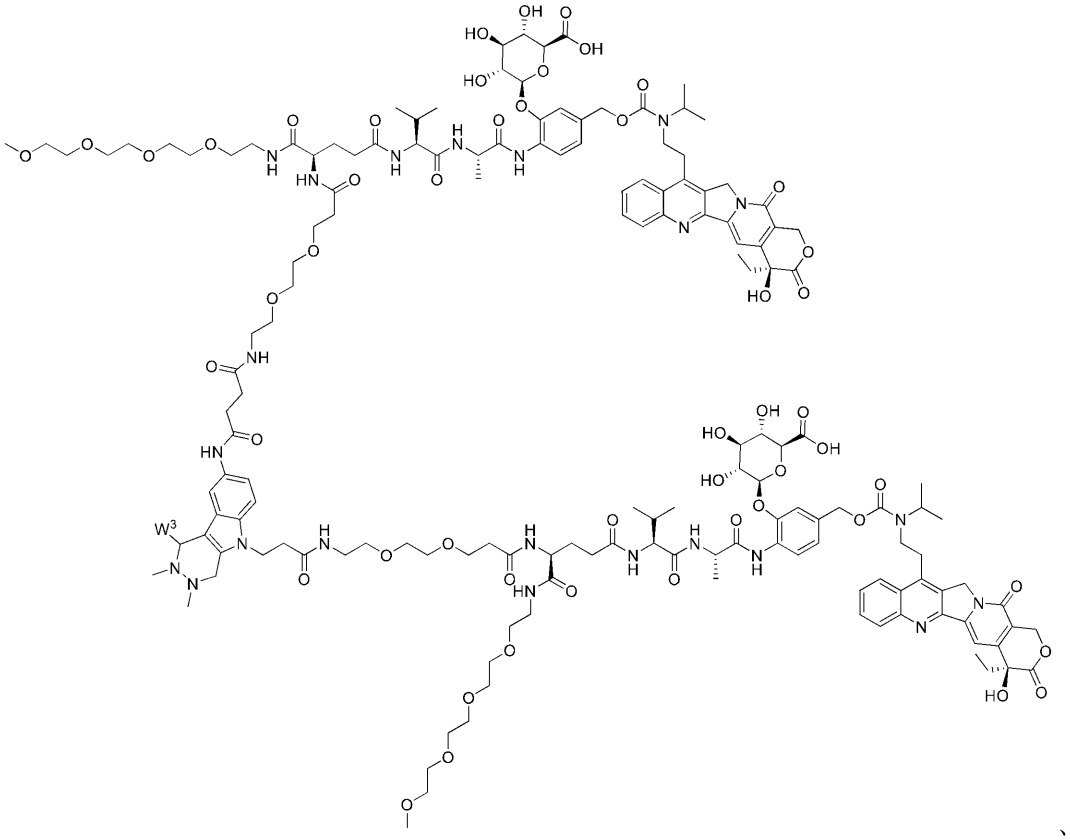


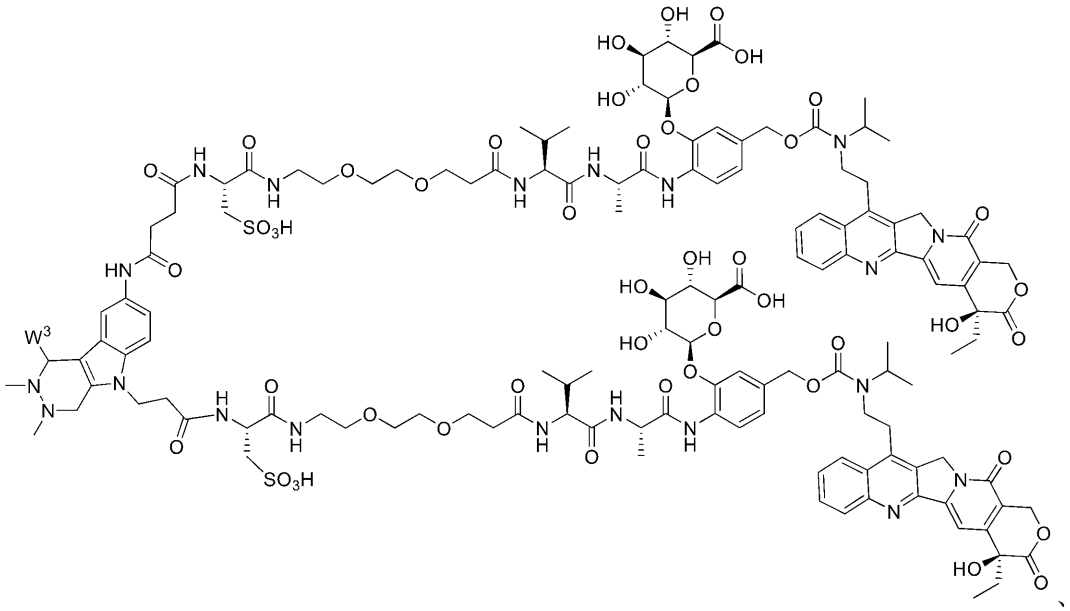
、



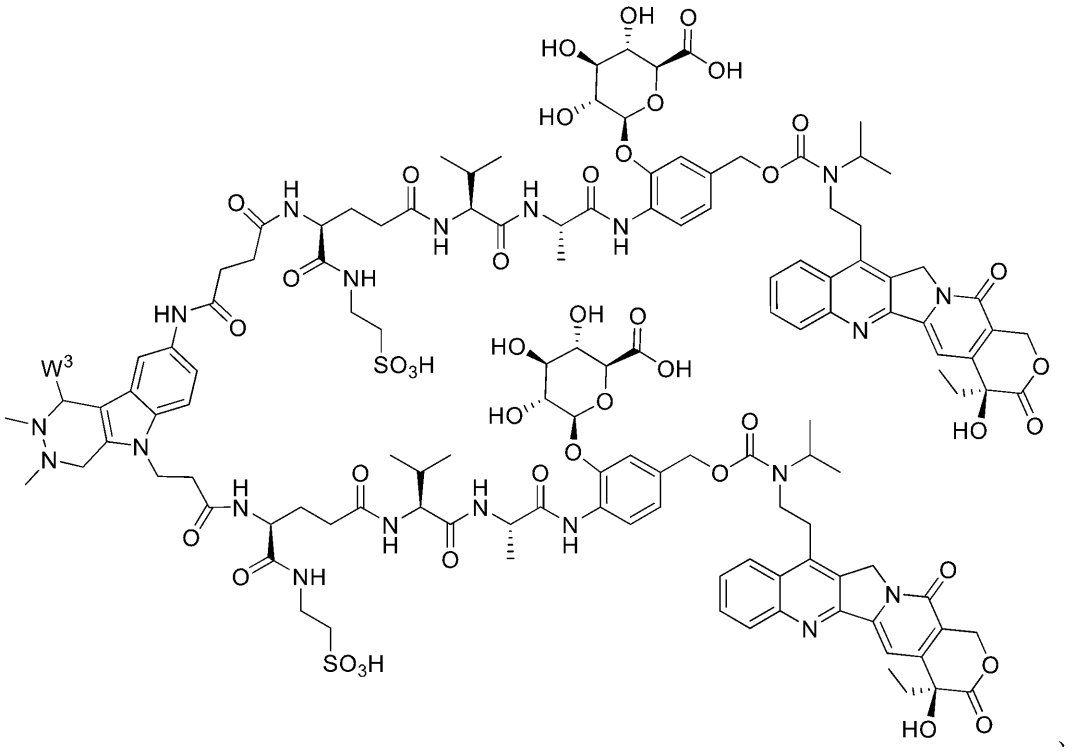
、

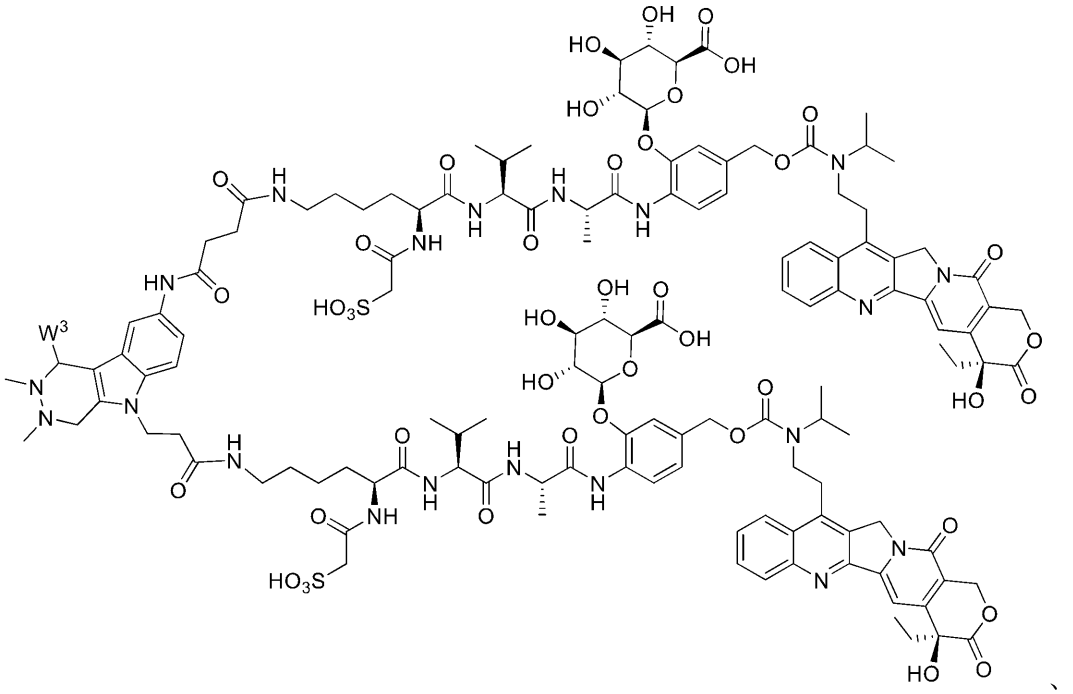
【化５－８】



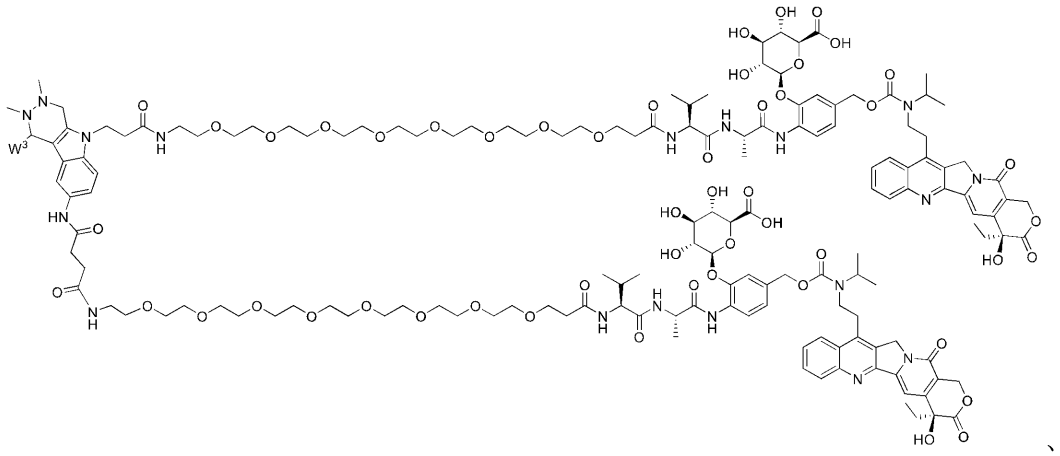


【化５－９】

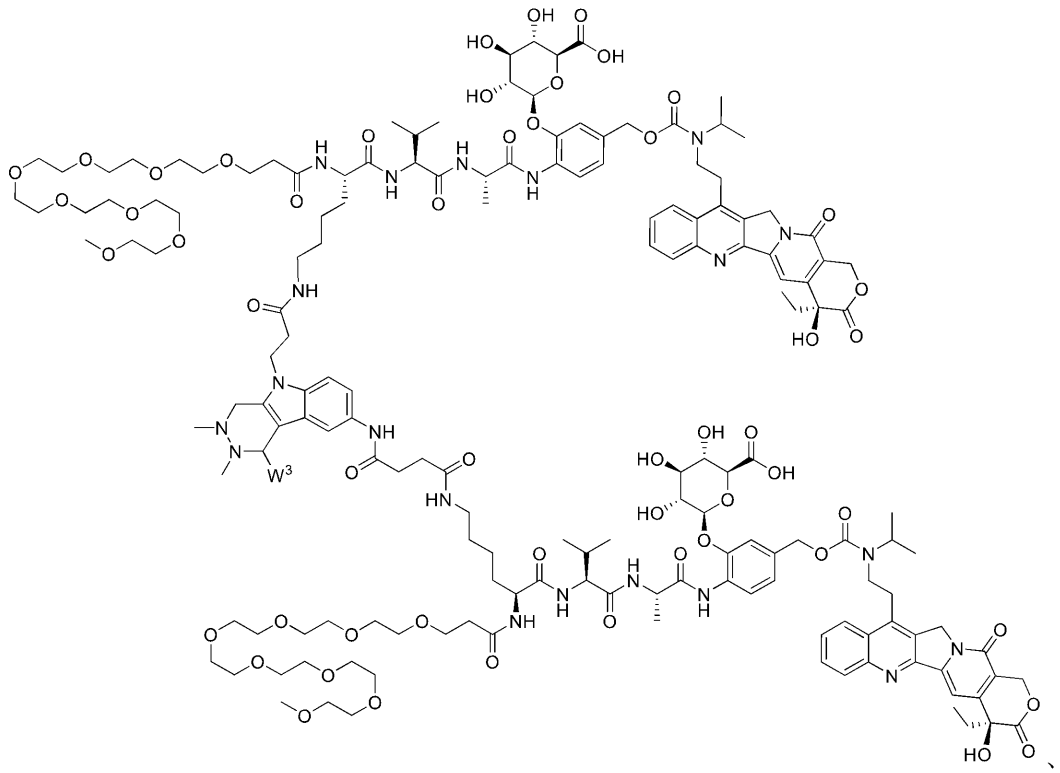




【化５－１０】

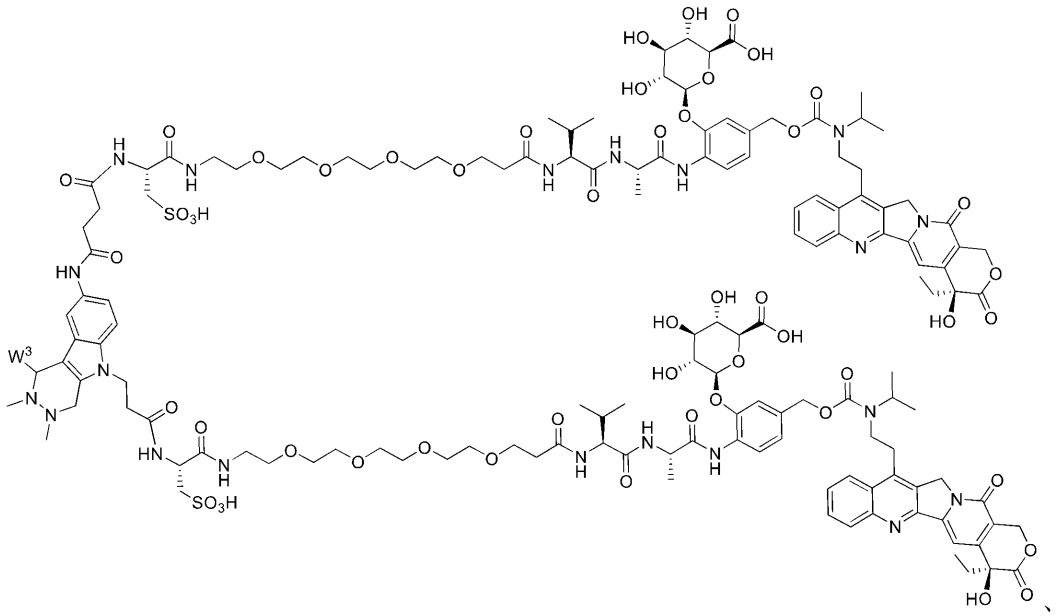


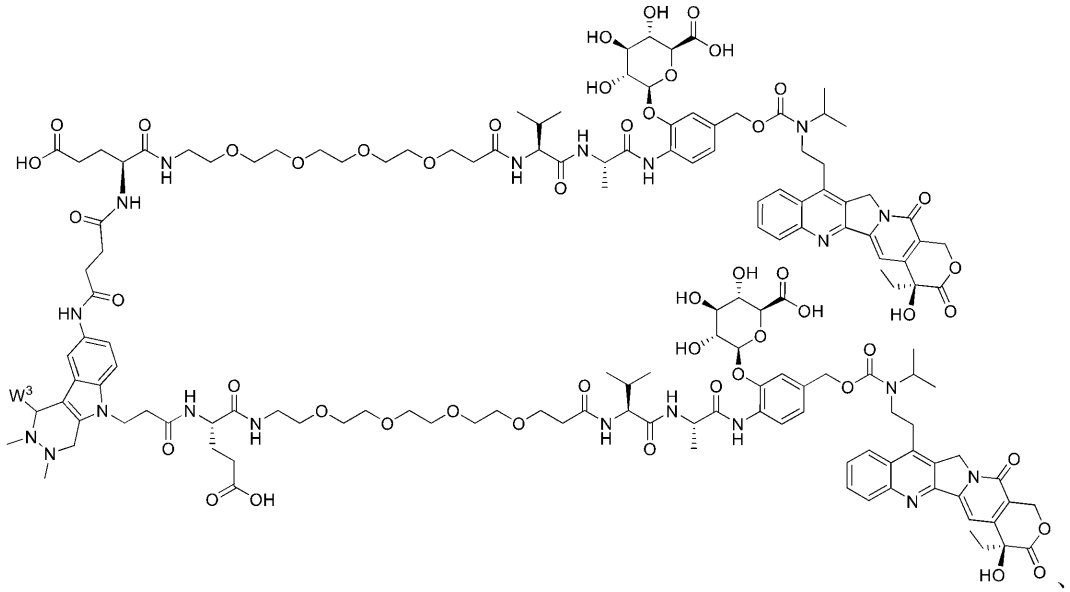
、



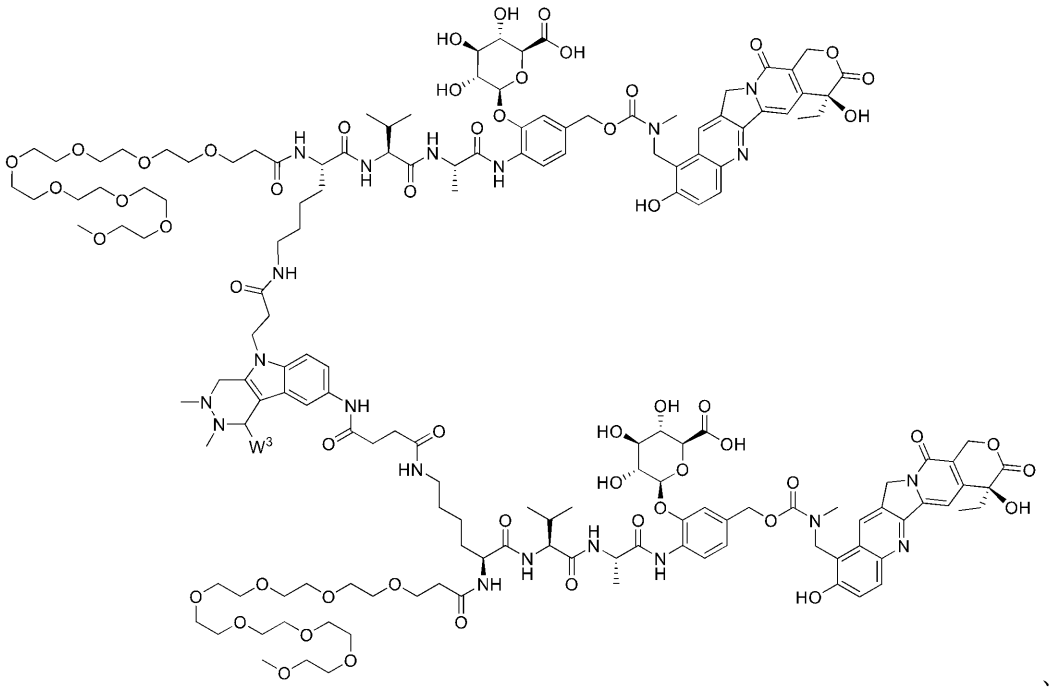
、

【化５－１１】

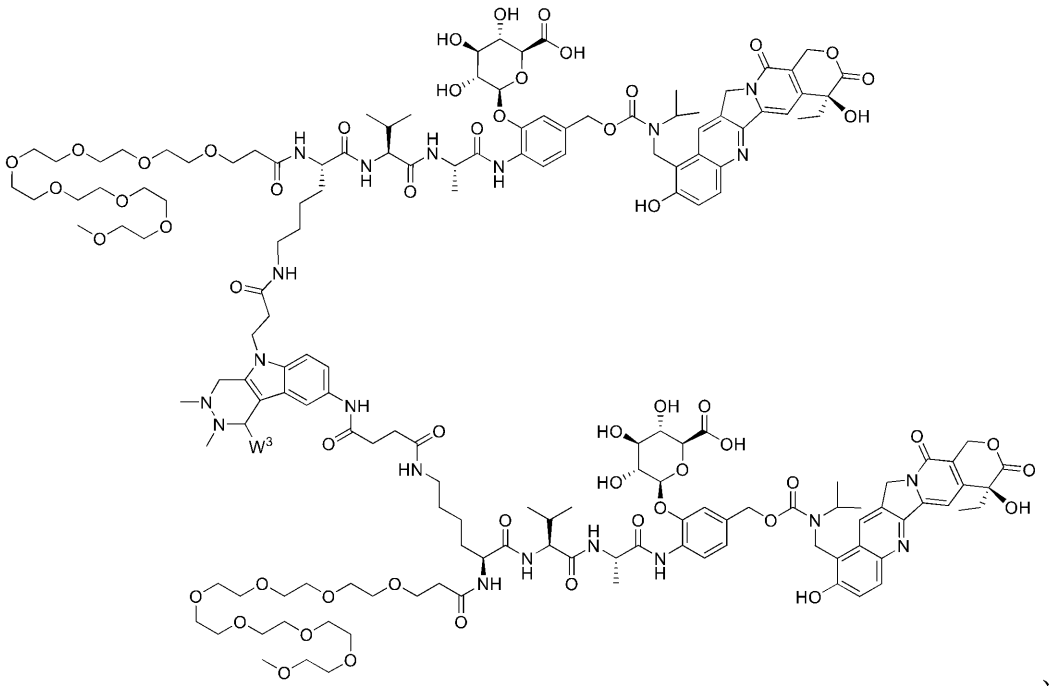




【化５－１２】

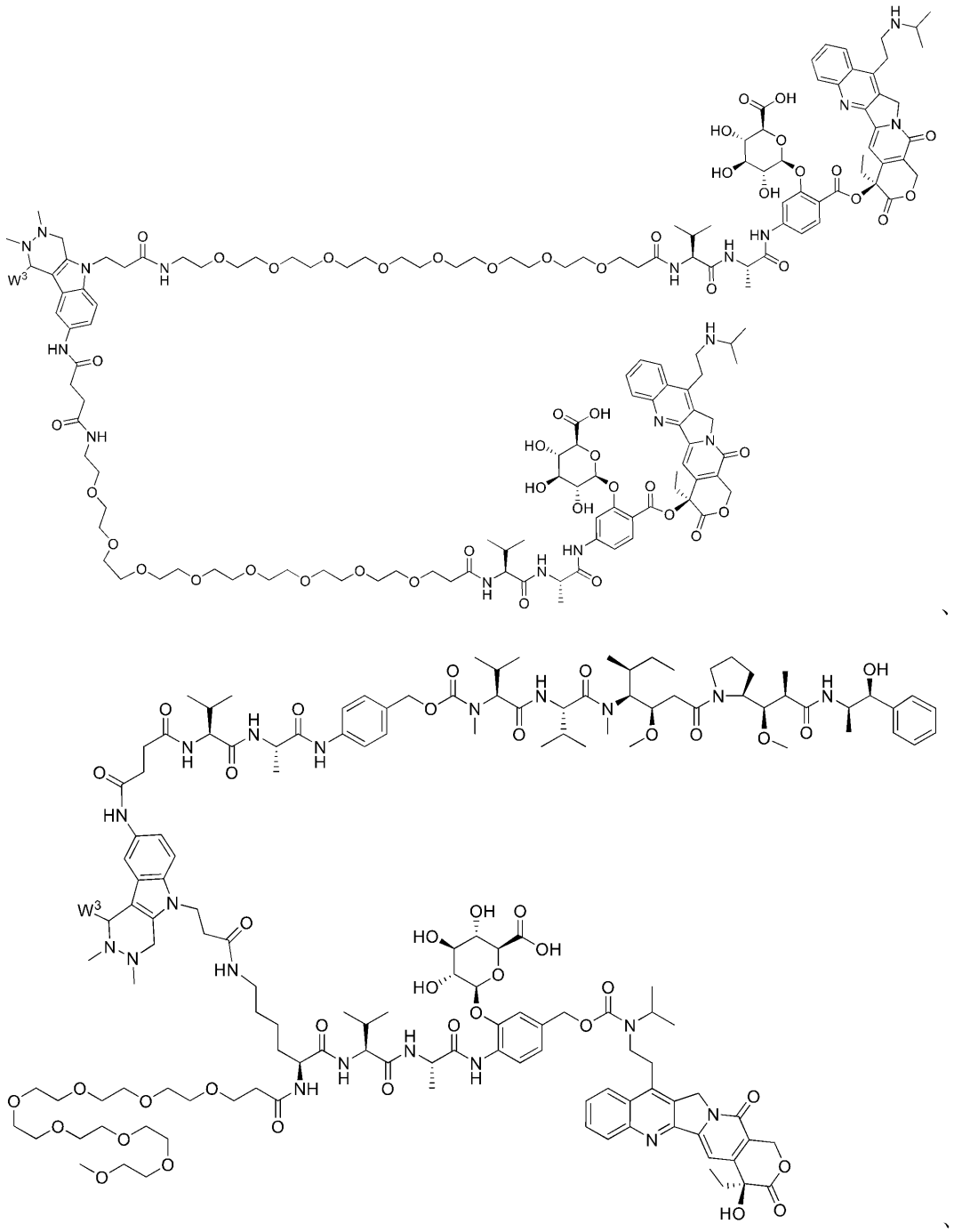


、

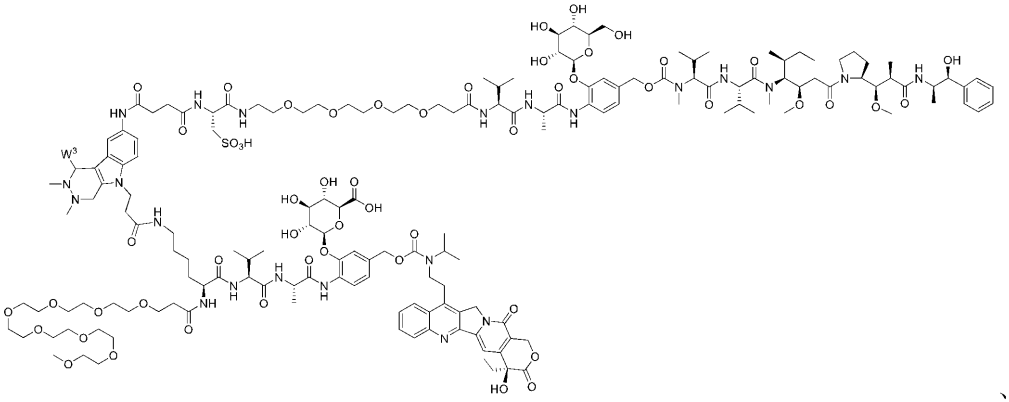


、

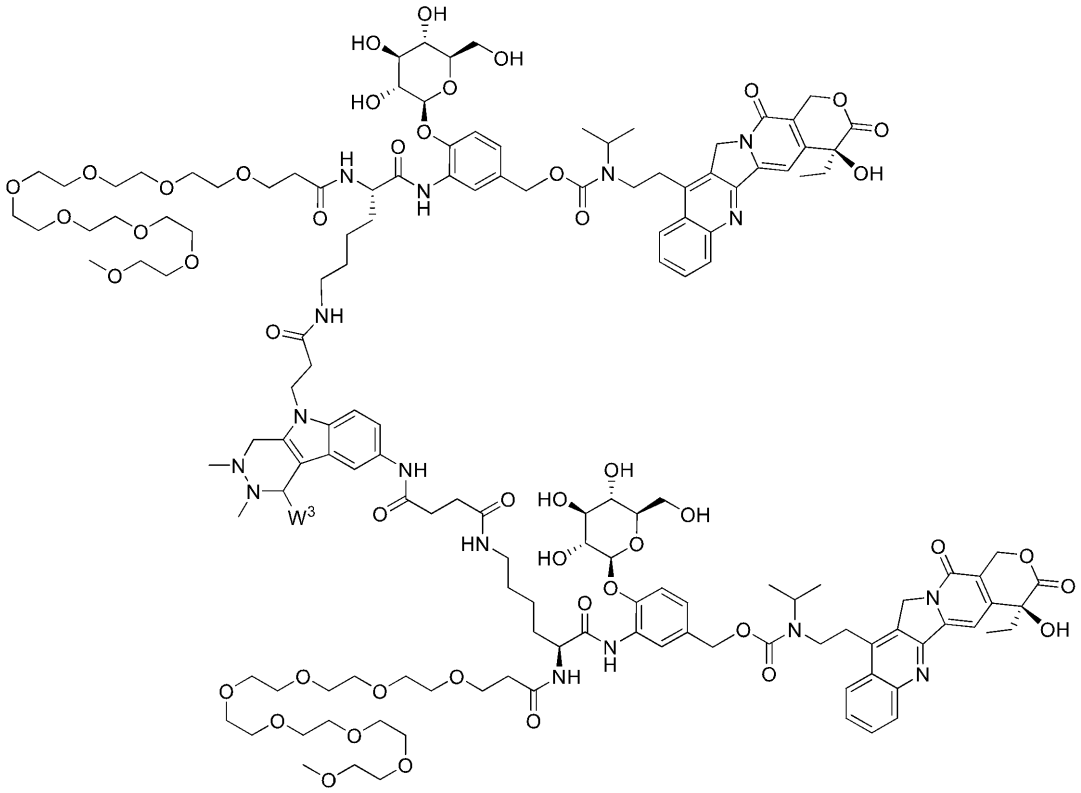
【化５－１３】



【化５－１４】



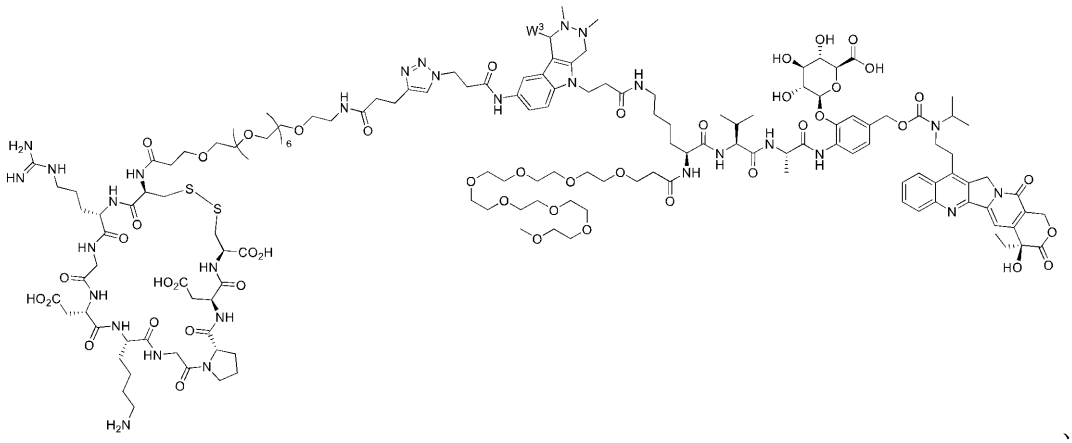
、及び



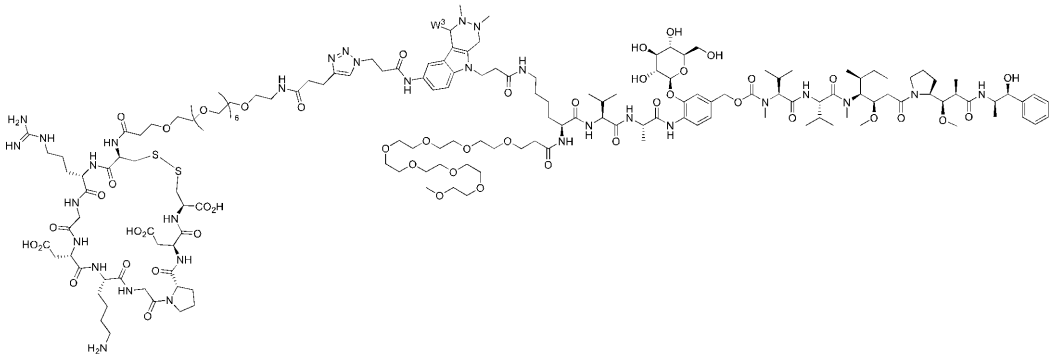
【００２１】

いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、以下から選択される。

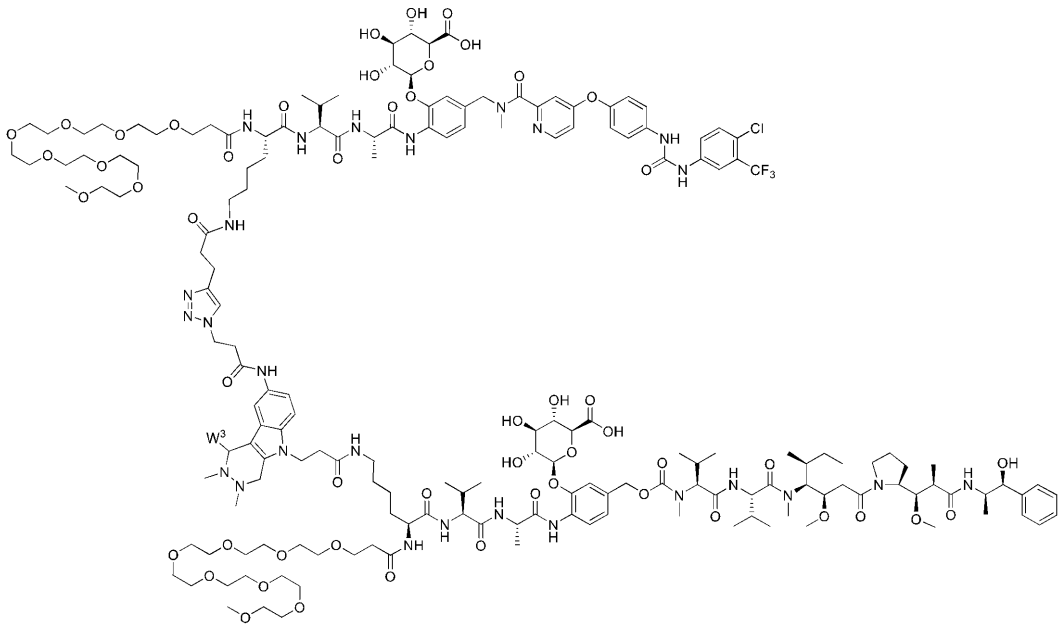
【化６－１】



、

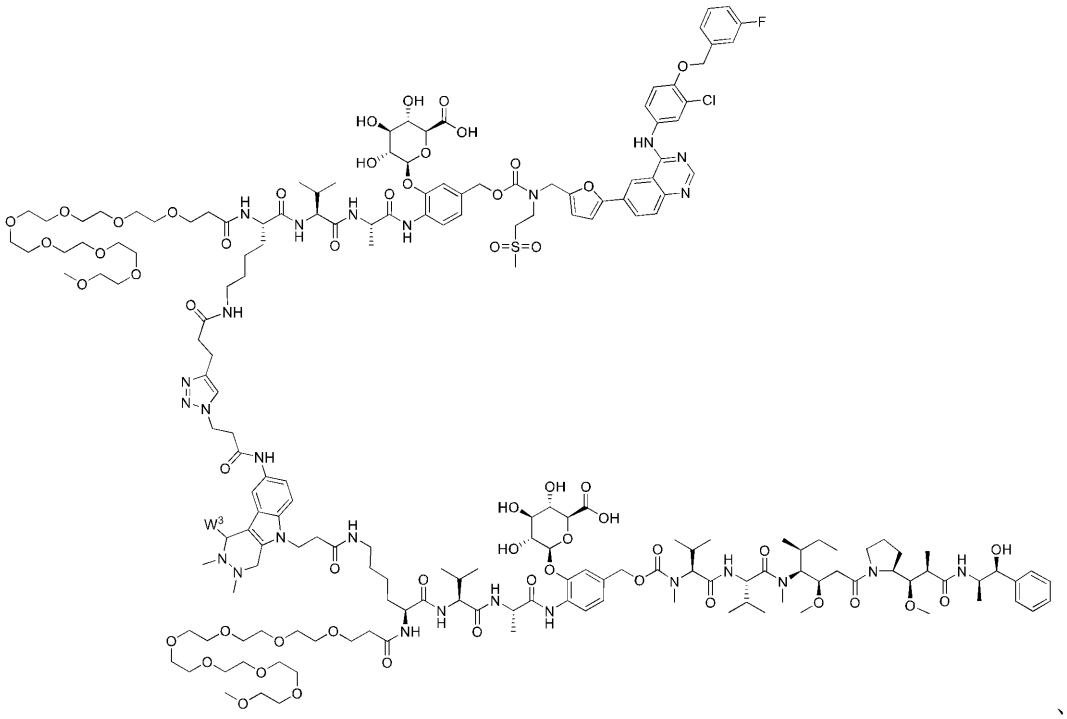


、

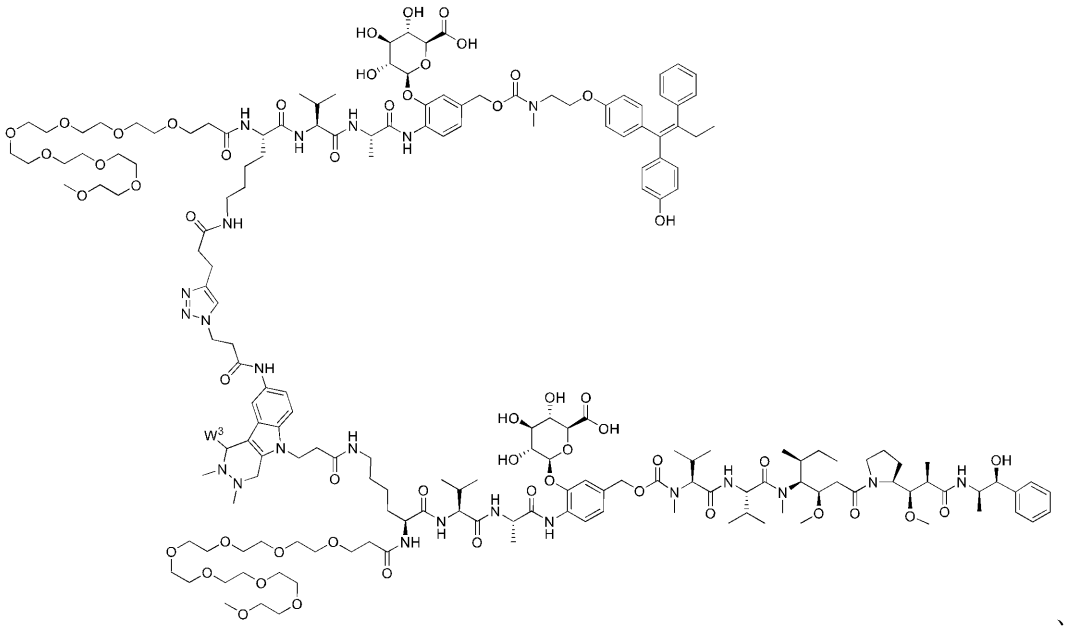


、

【化６－２】

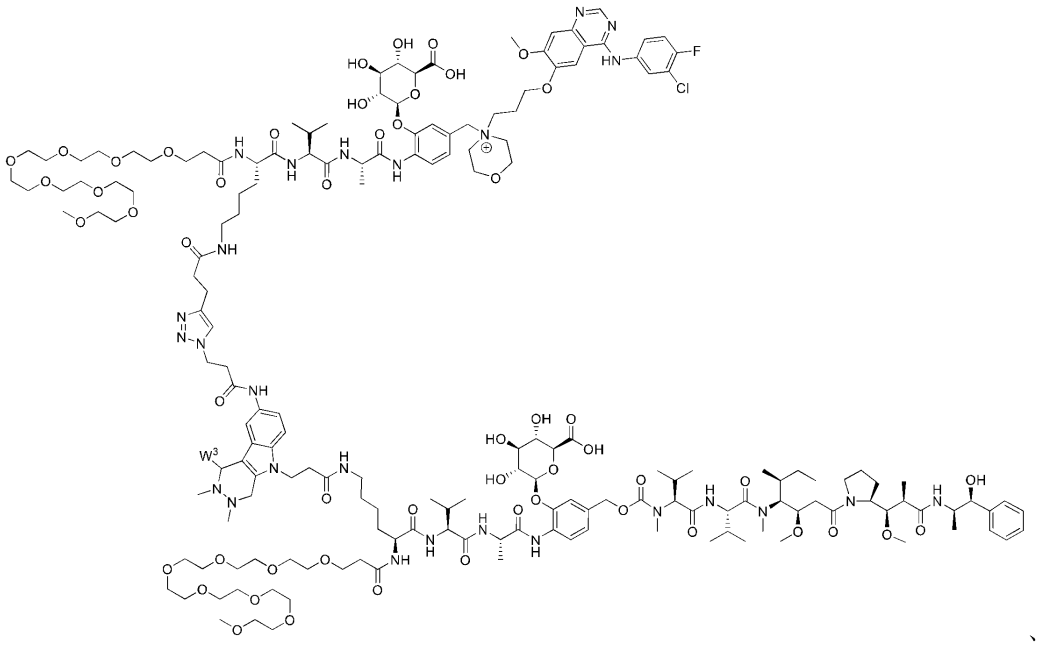


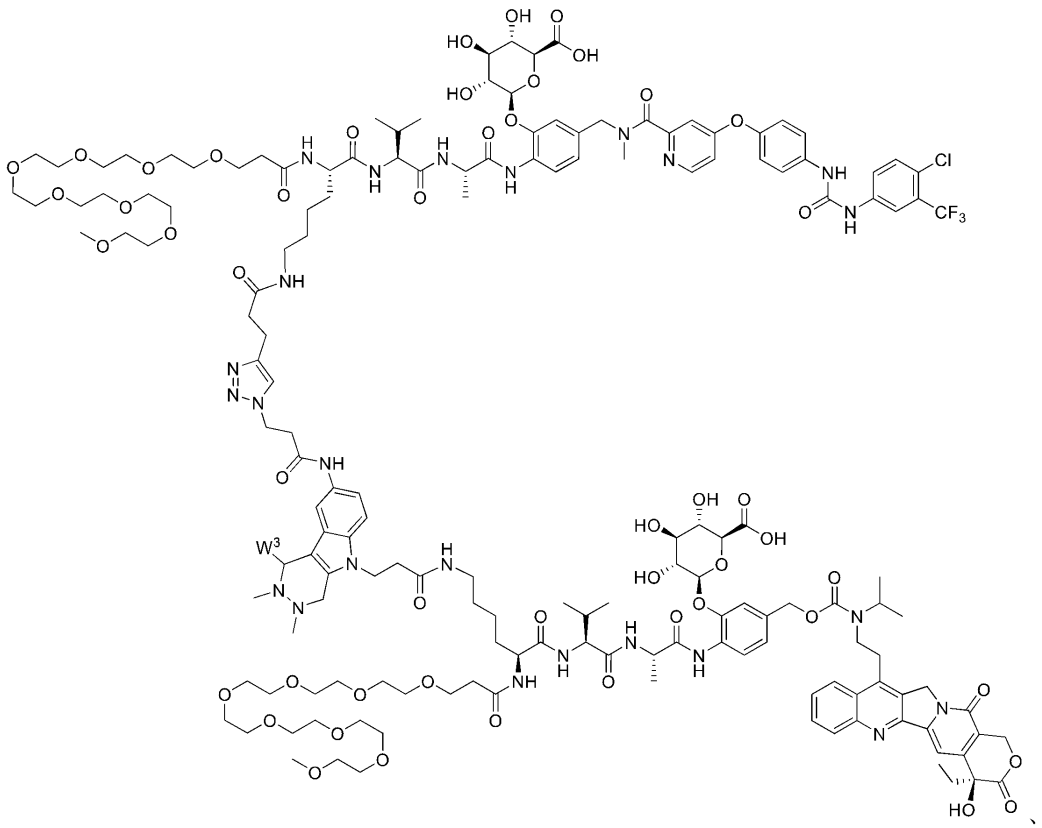
、



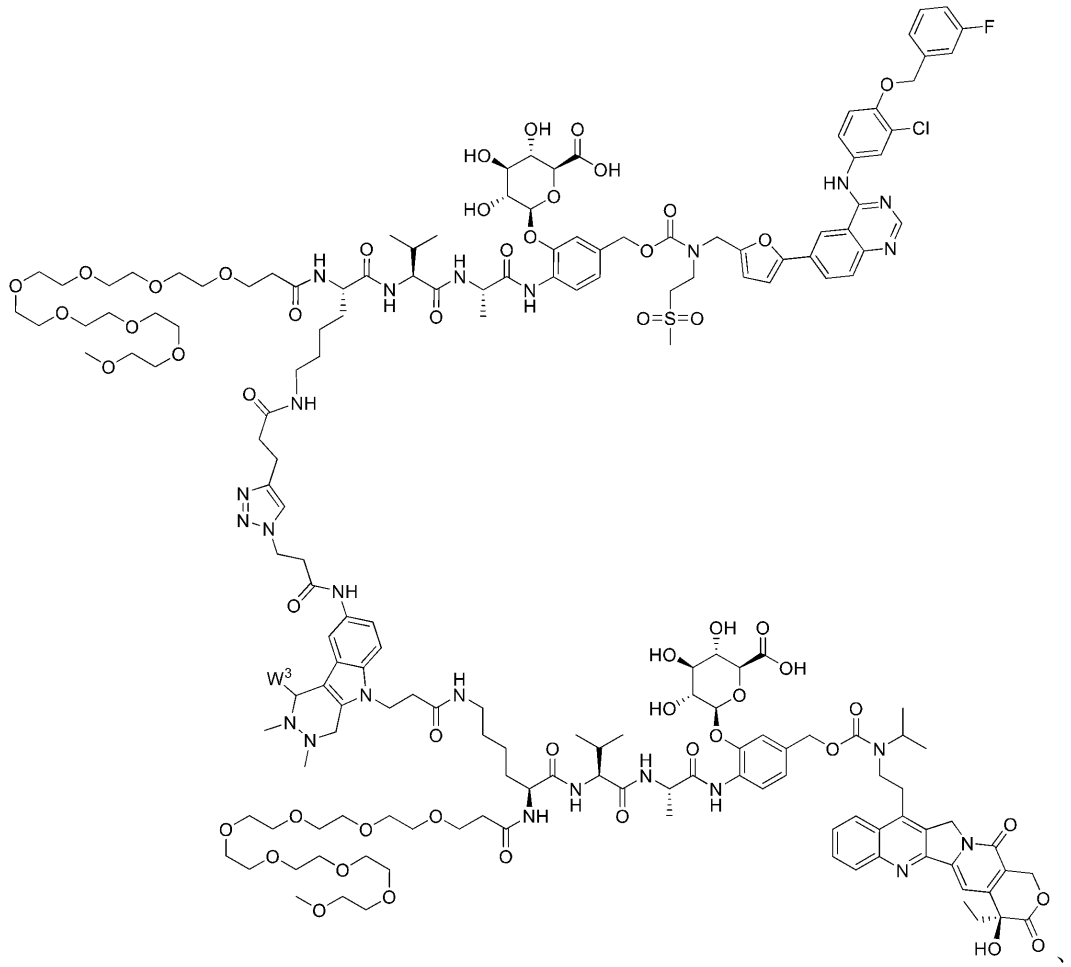
、

【化６－３】



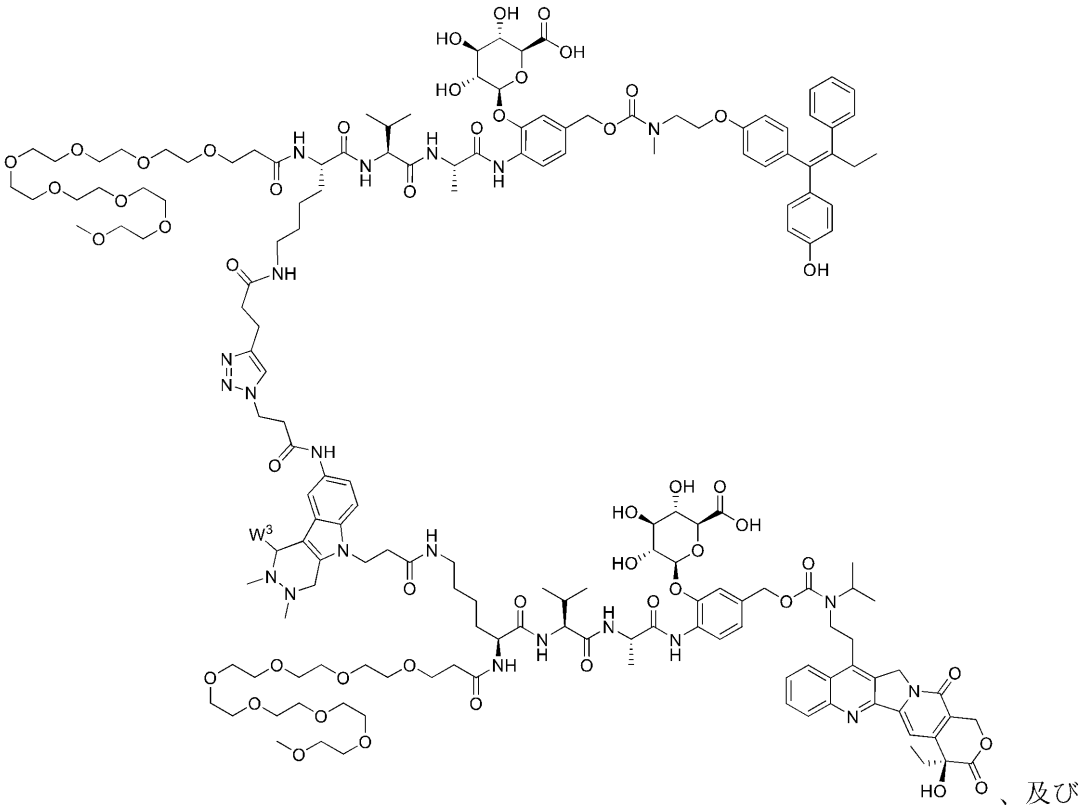


【化６－４】



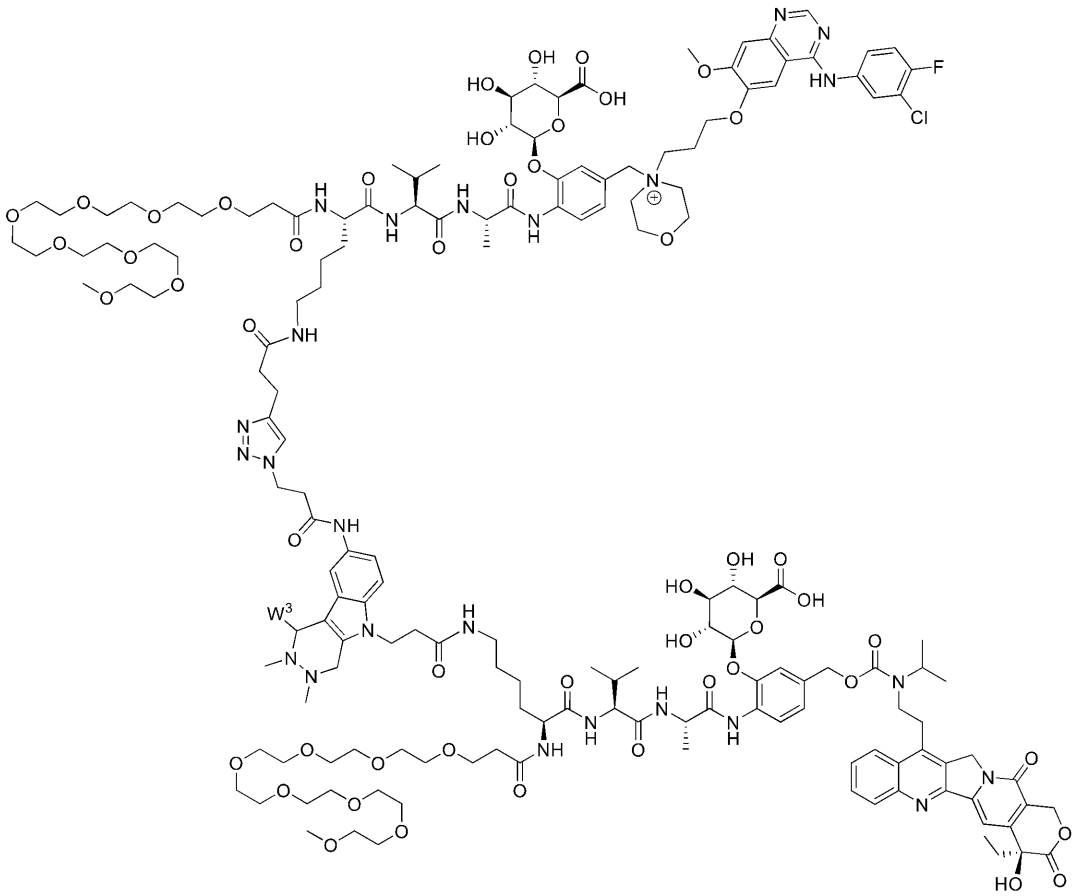
、

【化６－５】



、及び

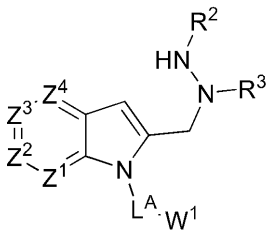
【化６－６】



【００２２】

本開示の態様は、式（ＩＩ）の化合物であって、

【化７】



（ＩＩ）

式中、

Z^1、Z^2、Z^3、及びZ^4が、各々独立して、CR^4、Ｎ、及び$C-L^B-W^2$から選択され、少なくとも１つのZ^1、Z^2、Z^3、及びZ^4が、$C-L^B-W^2$であり、

R^2及びR^3が、各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又はR^2及びR^3が、任意選択的に環状に連結して、５若しくは６員のヘテロシクリルを形成し、

各R^4が、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、ア

ミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択され、

L^Aが、第１のリンカーであり、

L^Bが、第２のリンカーであり、

W^1が、第１の薬物であり、

W^2が、第２の薬物である、化合物を含む。

【００２３】

いくつかの実施形態では、Z^1は、CR^4である。

【００２４】

いくつかの実施形態では、Z^1は、Ｎである。

【００２５】

いくつかの実施形態では、Z^3は、$C-L^B-W^2$である。

【００２６】

いくつかの実施形態では、L^Aは、

$-(T^1-V^1)_a-(T^2-V^2)_b-(T^3-V^3)_c-(T^4-V^4)_d-(T^5-V^5)_e-(T^6-V^6)_f-$

を含み、

式中、

ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、及びｆが、各々独立して、０又は１であり、

T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、及びT^6が、各々独立して、共有結合、（C_1-C_{12}）アルキル、置換（C_1-C_{12}）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリル、（ＥＤＡ）$_w$、（ＰＥＧ）$_n$、（ＡＡ）$_p$、－（$CR^{13}OH$）$_x$－、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシ（ＭＡＢＯ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＭＡＢＣ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシ（ＰＡＢＯ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢＣ）、パラ－アミノベンジル（ＰＡＢ）、パラ－アミノ－ベンジルアミノ（ＰＡＢＡ）、パラ－アミノ－フェニル（ＰＡＰ）、パラ－ヒドロキシ－フェニル（ＰＨＰ）、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド、及びエステルから選択され、ＥＤＡが、エチレンジアミン部分であり、ＰＥＧが、ポリエチレングリコールであり、ＡＡが、アミノ酸残基又はアミノ酸類似体であり、各ｗが、１～２０の整数であり、各ｎが、１～３０の整数であり、各ｐが、１～２０の整数であり、各ｘが、１～１２の整数であり、

V^1、V^2、V^3、V^4、V^5、及びV^6が、各々独立して、共有結合、－ＣＯ－、$-NR^{15}-$、$-NR^{15}(CH_2)_q-$、$-NR^{15}(C_6H_4)-$、$-CONR^{15}-$、$-NR^{15}CO-$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、$-SO_2-$、$-SO_2NR^{15}-$、$-NR^{15}SO_2-$、及び－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－からなる群から選択され、各ｑが、１～６の整数であり、

各R^{13}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから選択され、

各R^{15}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。

【００２７】

L^Aのいくつかの実施形態では、

T^1が、（C_1-C_{12}）アルキル及び置換（C_1-C_{12}）アルキルから選択され、

T^2、T^3、T^4、T^5、及びT^6が、各々独立して、共有結合、（C_1-C_{12}）アルキル、置換（C_1-C_{12}）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換

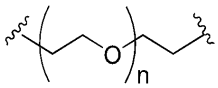
ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリル、（ＥＤＡ）$_{w}$、（ＰＥＧ）$_{n}$、（ＡＡ）$_{p}$、－（ＣＲ^{13}ＯＨ）$_{x}$－、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、ＰＨＰ、アセタール基、ヒドラジン、及びエステルから選択され、

Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｖ^{4}、Ｖ^{5}、及びＶ^{6}が、各々独立して、共有結合、－ＣＯ－、－ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$－、－ＮＲ^{15}（Ｃ$_{6}$Ｈ$_{4}$）－、－ＣＯＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}ＣＯ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}ＳＯ$_{2}$－、及び－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－からなる群から選択され、

式中、

（ＰＥＧ）$_{n}$が、

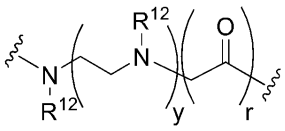
【化８】



であり、ｎが、１～３０の整数であり、

ＥＤＡが、構造、

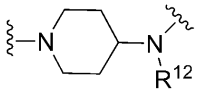
【化９】



を有するエチレンジアミン部分であり、式中、ｙが、１～６の整数であり、ｒが、０又は１であり、

４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）が、

【化１０】



であり、

各Ｒ^{12}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分、アリール、及び置換アリールから選択され、任意の２つの隣接するＲ^{12}基が、環状に連結され、ピペラジニル環を形成してもよい。

【００２８】

いくつかの実施形態では、Ｔ^{1}、Ｔ^{2}、Ｔ^{3}、Ｔ^{4}、Ｔ^{5}、及びＴ^{6}は各々、任意選択的にグリコシドで置換されている。

【００２９】

いくつかの実施形態では、ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、及びＰＨＰは各々、任意選択的にグリコシドで置換されている。

【００３０】

いくつかの実施形態では、グリコシドは、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、及びＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される。

【００３１】

いくつかの実施形態では、Ｌ^{A}は、リンカーであり、式中、

Ｔ^{1}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}が、－ＣＯ－であり、

Ｔ^{2}が、ＡＡであり、Ｖ^{2}が、存在せず、

T^3が、ＰＡＢＣであり、V^3が、存在せず、
ｄ、ｅ、及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、アミノ酸類似体であり、V^2が、－ＮＨ－であり、
T^3が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^3が、－ＣＯ－であり、
T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、
T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＡであり、V^4が、－ＣＯ－であり、
T^5が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、４ＡＰであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^3が、－ＣＯ－であり、
T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、
T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、４ＡＰであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^3が、－Ｏ－であり、
T^4が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^4が、－ＣＯ－であり、
T^5が、ＡＡであり、V^5が、存在せず、
T^6が、ＰＡＢＣであり、V^6が、存在しないか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、

T^2が、アミノ酸類似体であり、V^2が、存在せず、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、$(PEG)_n$であり、V^2が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^3が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^3が、－ＣＯ－であり、
T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、
T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、ＡＡであり、V^2が、－ＮＨ－であり、
T^3が、$(PEG)_n$であり、V^3が、－ＣＯ－であり、
T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、
T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、$(PEG)_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＰであり、V^4が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＰＡＢＣであり、V^3が、存在せず、
ｄ、ｅ、及びｆが、各々０である。

【００３２】

いくつかの実施形態では、L^Bは、

$$-(T^7-V^7)_g-(T^8-V^8)_h-(T^9-V^9)_i-(T^{10}-V^{10})_j-(T^{11}-V^{11})_k-(T^{12}-V^{12})_l-(T^{13}-V^{13})_m-$$

を含み、
式中、
ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、及びｌが、各々独立して、０又は１であり、
T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及びT^{13}が、各々独立して、共有結合、（C_1－C_{12}）アルキル、置換（C_1－C_{12}）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリル、$(EDA)_w$、$(PEG)_n$、$(AA)_p$、$-(CR^{13}OH)_x-$、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシ（ＭＡＢＯ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＭＡＢＣ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシ（ＰＡＢＯ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢＣ）、パラ－アミノベンジル（ＰＡＢ）、パラ－アミノ－ベンジルアミノ（ＰＡＢＡ）、パラ－ア

ミノ－フェニル（ＰＡＰ）、パラ－ヒドロキシ－フェニル（ＰＨＰ）、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド、及びエステルから選択され、ＥＤＡが、エチレンジアミン部分であり、ＰＥＧが、ポリエチレングリコールであり、ＡＡが、アミノ酸残基又はアミノ酸類似体であり、各ｗが、１～２０の整数であり、各ｎが、１～３０の整数であり、各ｐが、１～２０の整数であり、各ｘが、１～１２の整数であり、

V^7、V^8、V^9、V^{10}、V^{11}、V^{12}、及びV^{13}が、各々独立して、共有結合、－ＣＯ－、－NR^{15}－、－$NR^{15}(CH_2)_q$－、－$NR^{15}(C_6H_4)$－、－$CONR^{15}$－、－$NR^{15}CO$－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－SO_2－、－SO_2NR^{15}－、－$NR^{15}SO_2$－、及び－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－からなる群から選択され、各ｑが、１～６の整数であり、

各R^{13}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから選択され、

各R^{15}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。

【００３３】

いくつかの実施形態では、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及びT^{13}は各々、任意選択的にグリコシドで置換されている。

【００３４】

いくつかの実施形態では、ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、及びＰＨＰは各々、任意選択的にグリコシドで置換されている。

【００３５】

いくつかの実施形態では、グリコシドは、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、及びＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される。

【００３６】

いくつかの実施形態では、L^Bは、リンカーであり、式中、

T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、

T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、

T^9が、ＡＡであり、V^9が、存在せず、

T^{10}が、ＰＡＢＣであり、V^{10}が、存在せず、

ｋ、ｌ、及びｍが、各々０であるか、又は

式中、

T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、

T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、

T^9が、$(PEG)_n$であり、V^9が、－ＣＯ－であり、

T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、

T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、

ｌ及びｍが、各々０であるか、又は

式中、

T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、

T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、

T^9が、アミノ酸類似体であり、V^9が、－ＮＨ－であり、

T^{10}が、$(PEG)_n$であり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、

T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、

T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、

ｍが、０であるか、又は

式中、

T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、

T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、

T^9が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＡであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、４ＡＰであり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、
T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、
T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、４ＡＰであり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－Ｏ－であり、
T^{11}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、ＡＡであり、V^{12}が、存在せず、
T^{13}が、ＰＡＢＣであり、V^{13}が、存在しないか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、アミノ酸類似体であり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^9が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{10}が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、
T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、
T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は

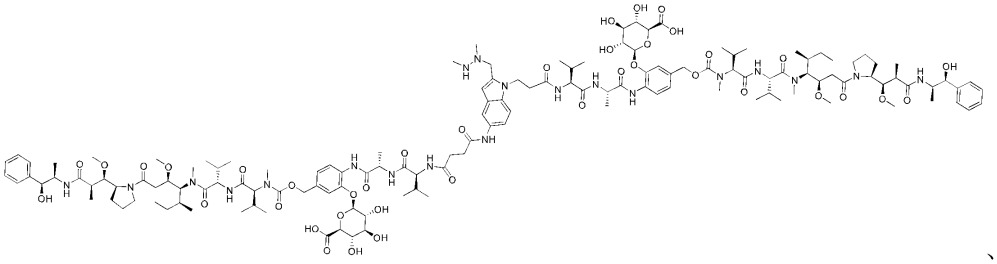
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、ＡＡであり、V^9が、－ＮＨ－であり、
T^{10}が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、
T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、
T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＰであり、V^{11}が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、ＡＡであり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、ＰＡＢＣであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＰであり、V^{11}が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＰＡＢＣであり、V^{10}が、存在せず、
ｋ、ｌ、及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、存在せず、
T^9が、ヘテロアリールであり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{11}が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、存在せず、
T^9が、ヘテロアリールであり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{11}が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、ＡＡであり、V^{12}が、存在せず、
T^{13}が、ＰＡＢであり、V^{13}が、存在しないか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、存在せず、
T^9が、ヘテロアリールであり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{11}が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、ＡＡであり、V^{12}が、存在せず、

Ｔ^{13}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{13}が、存在しない。

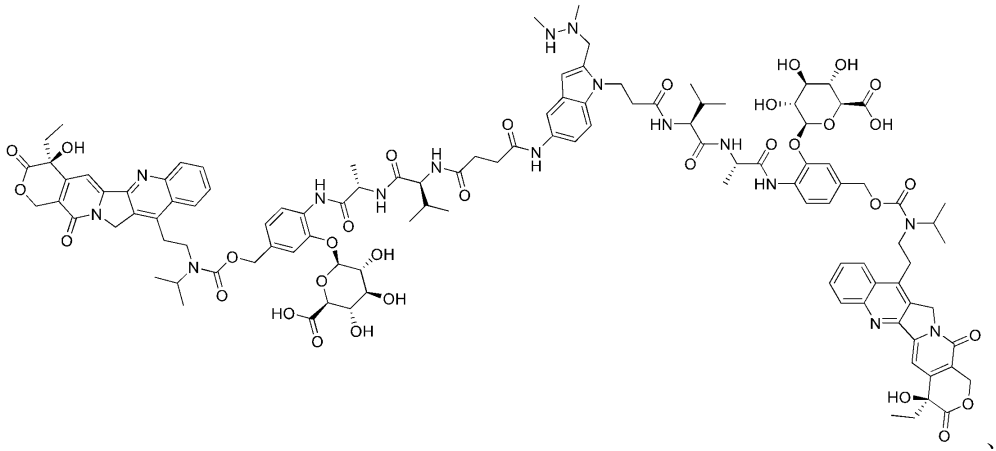
【００３７】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下から選択される。

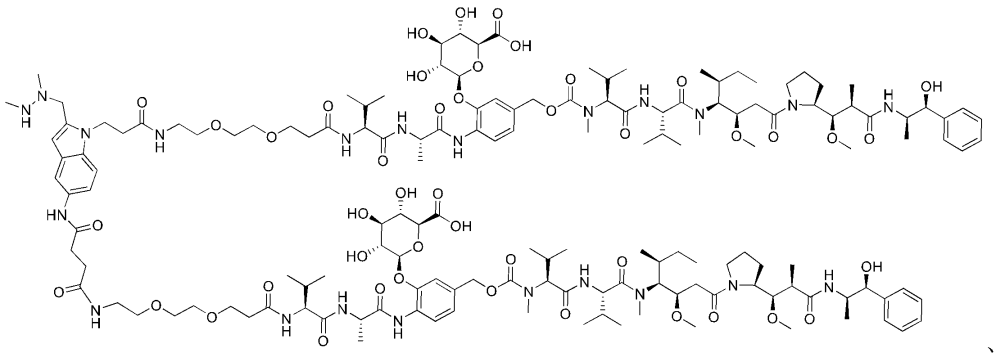
【化１１－１】



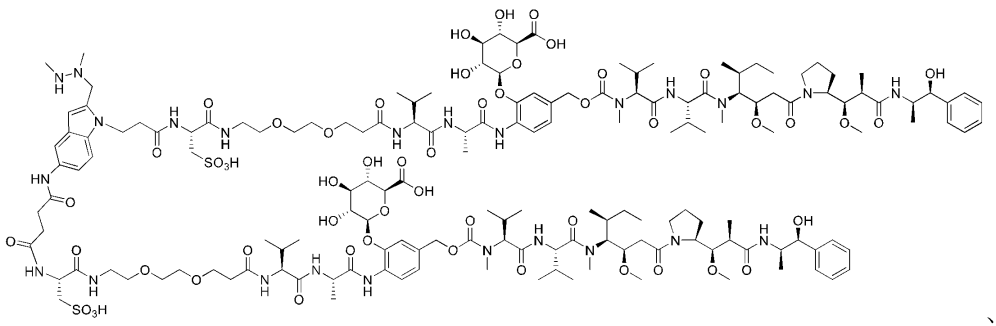
、



、

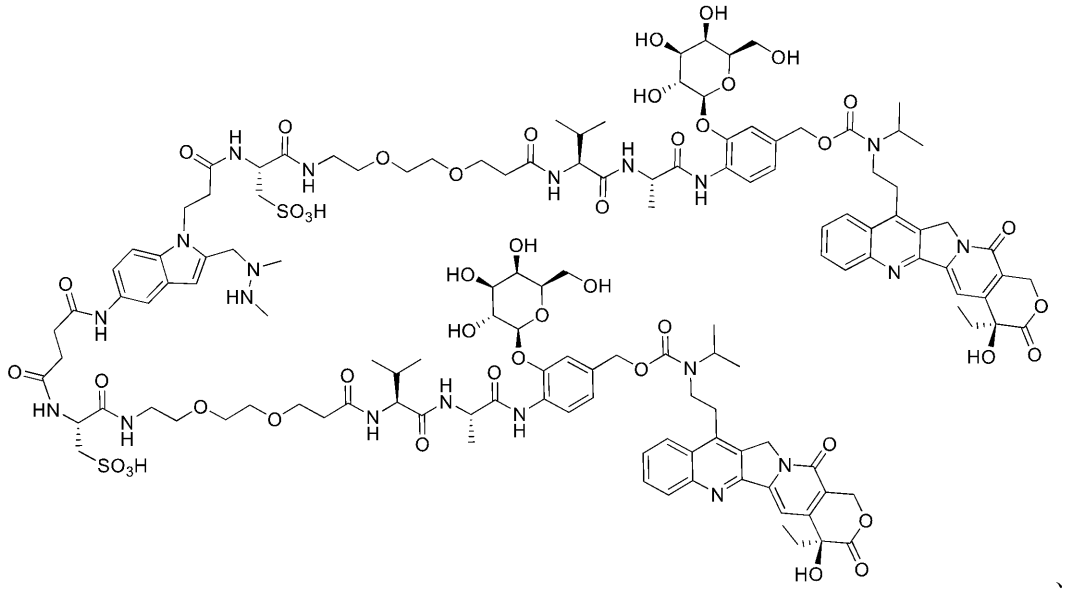


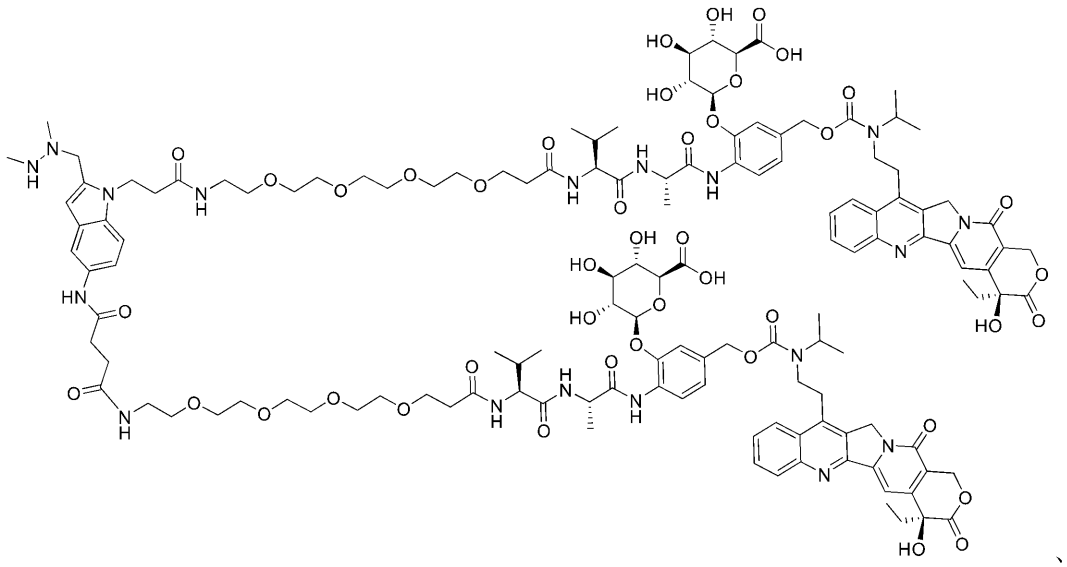
、



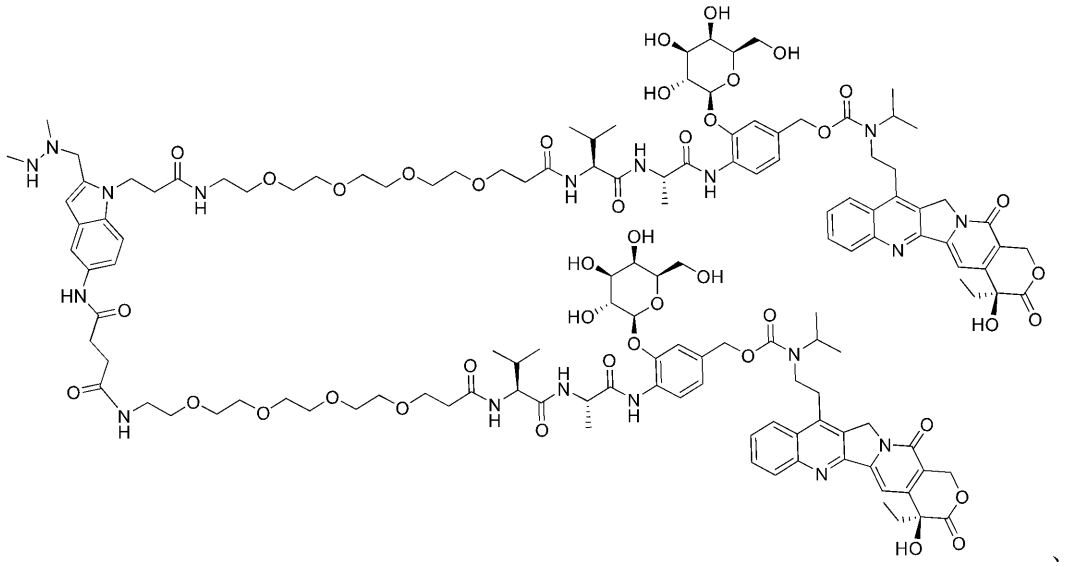
、

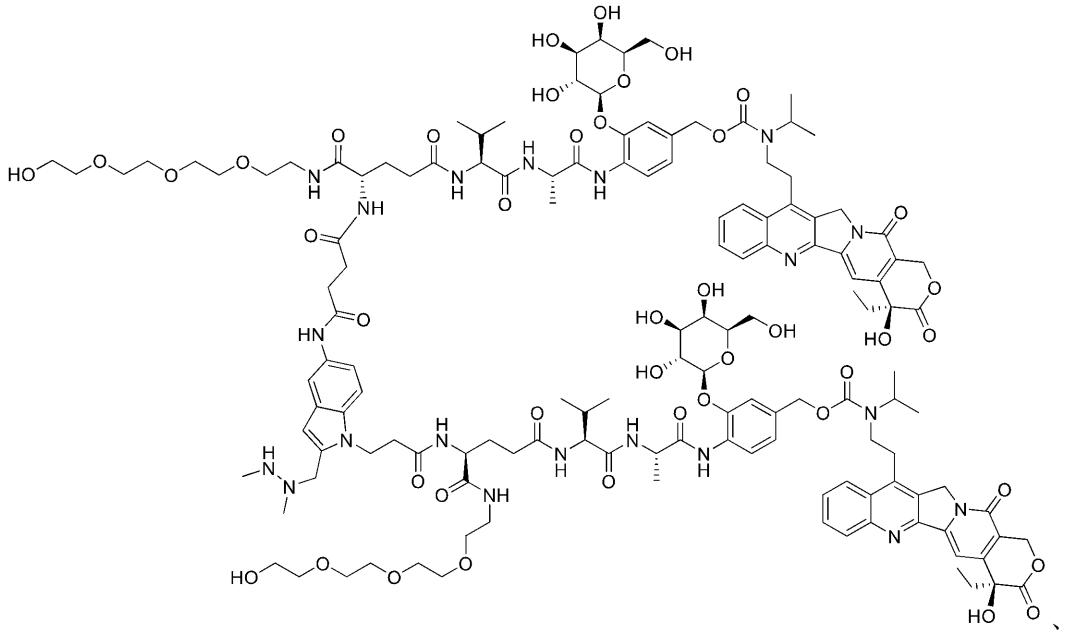
【化１１－２】



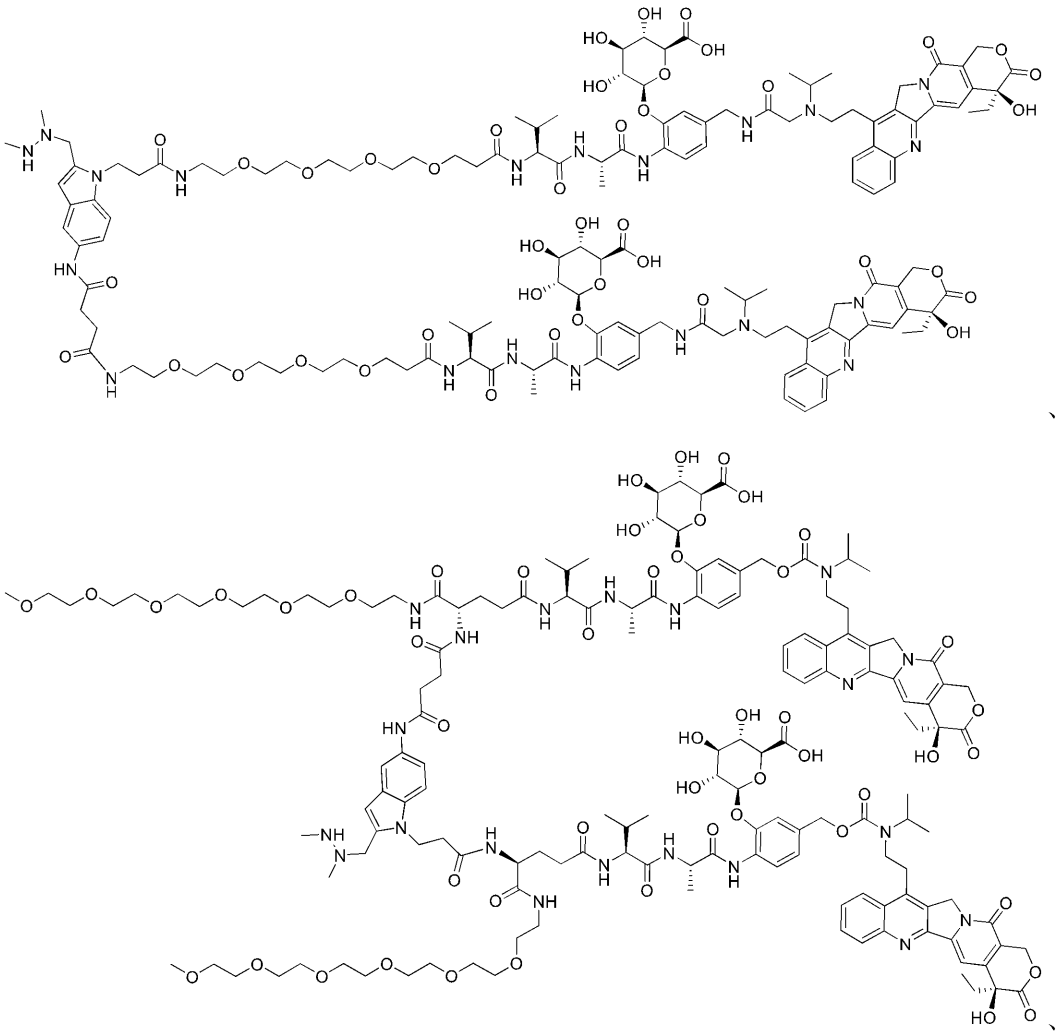


【化１１－３】





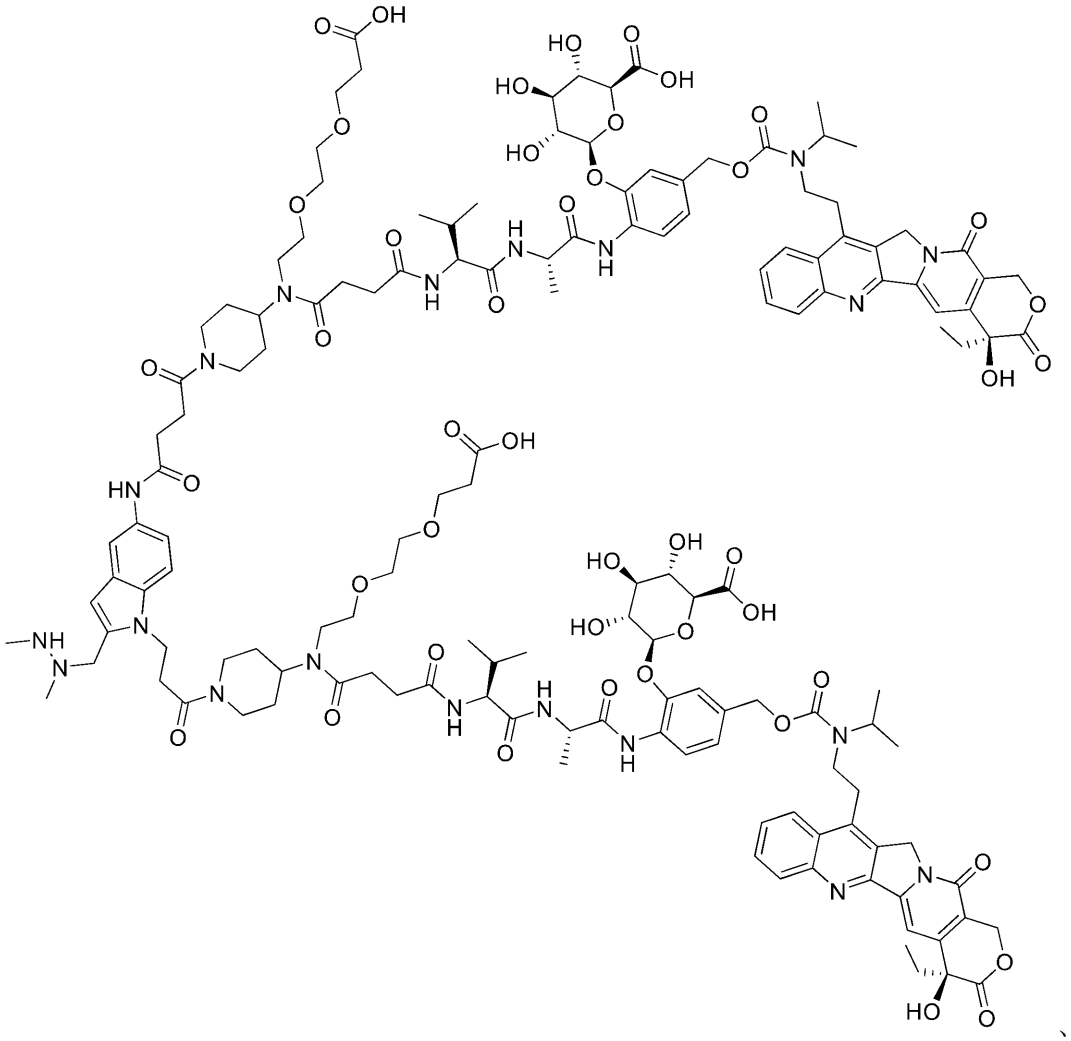
【化１１－４】



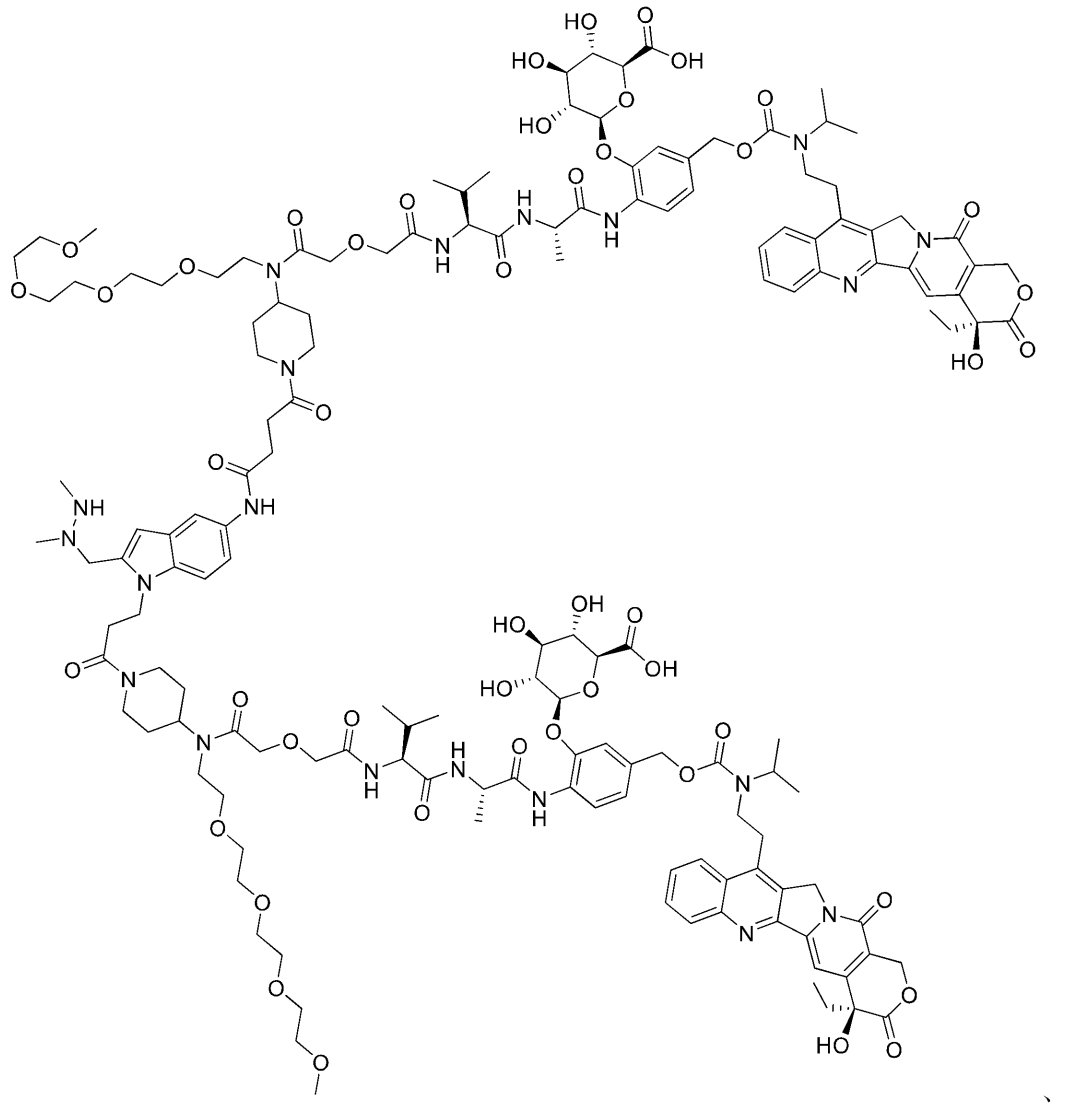
、

、

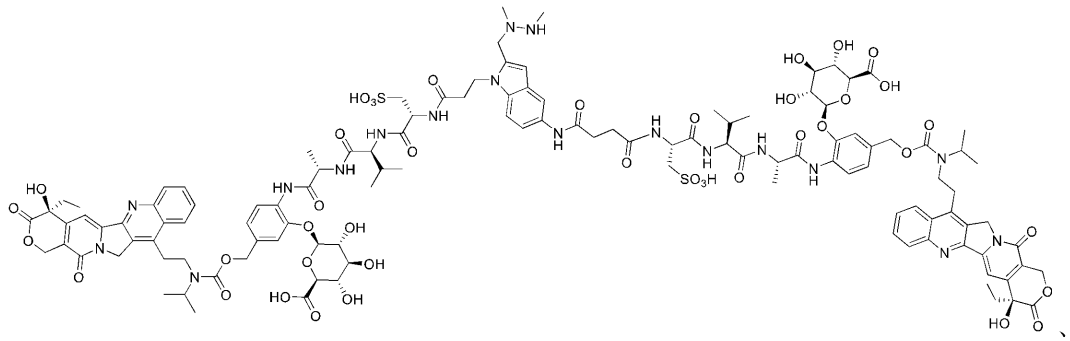
【化１１－５】



【化１１－６】

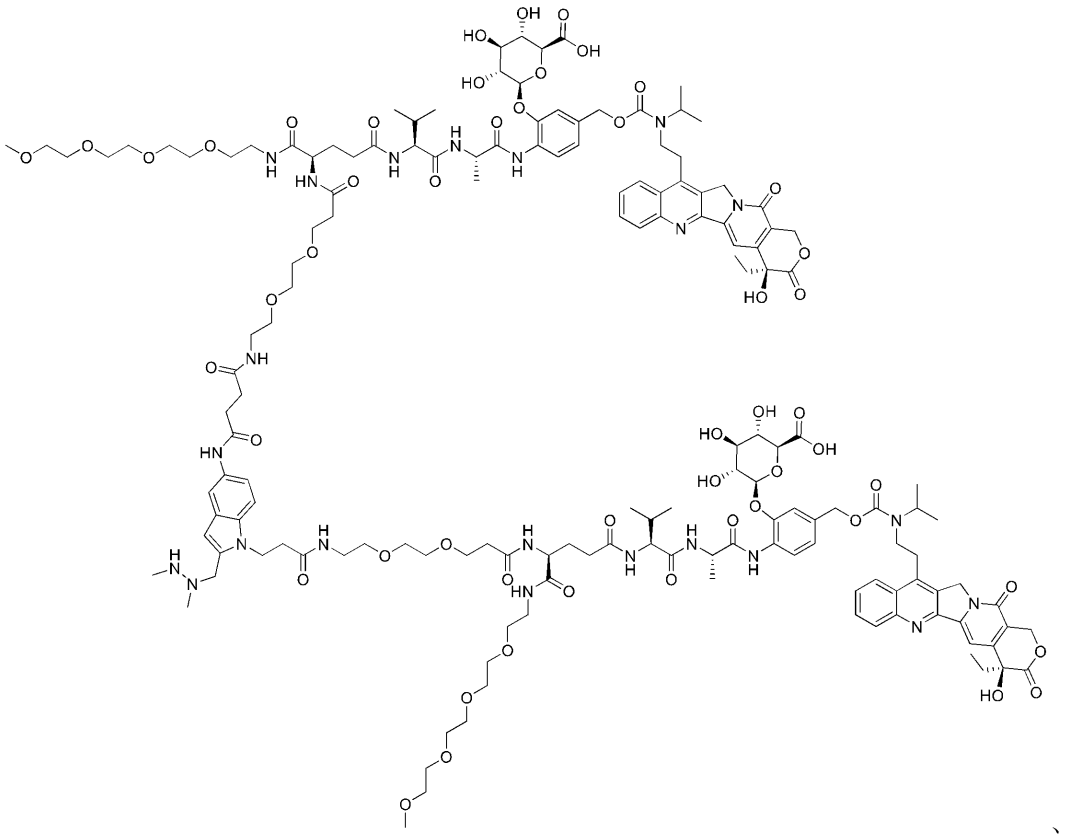


、

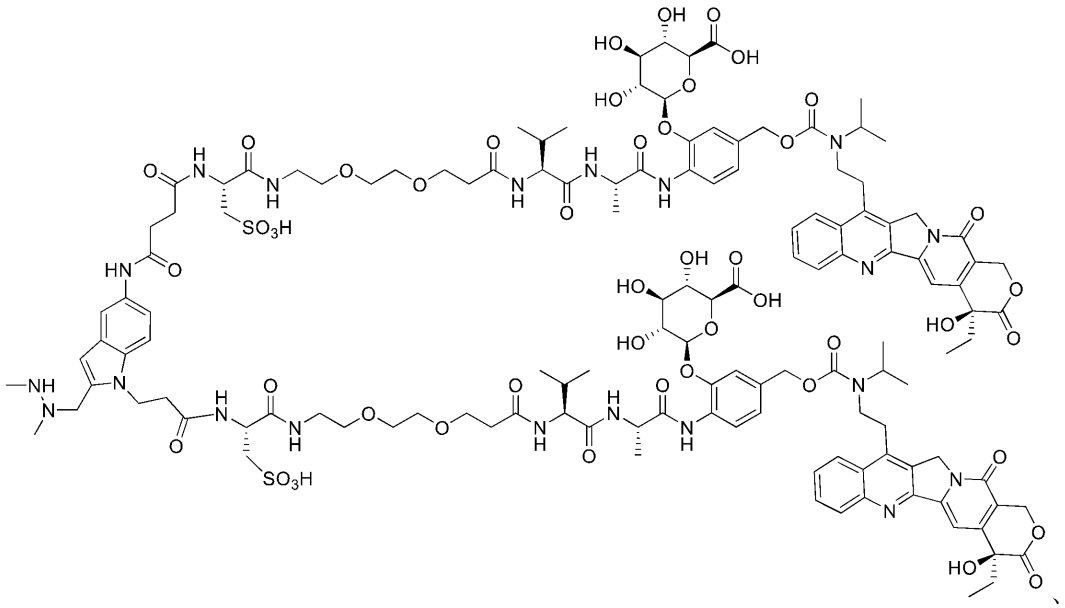


、

【化１１－７】

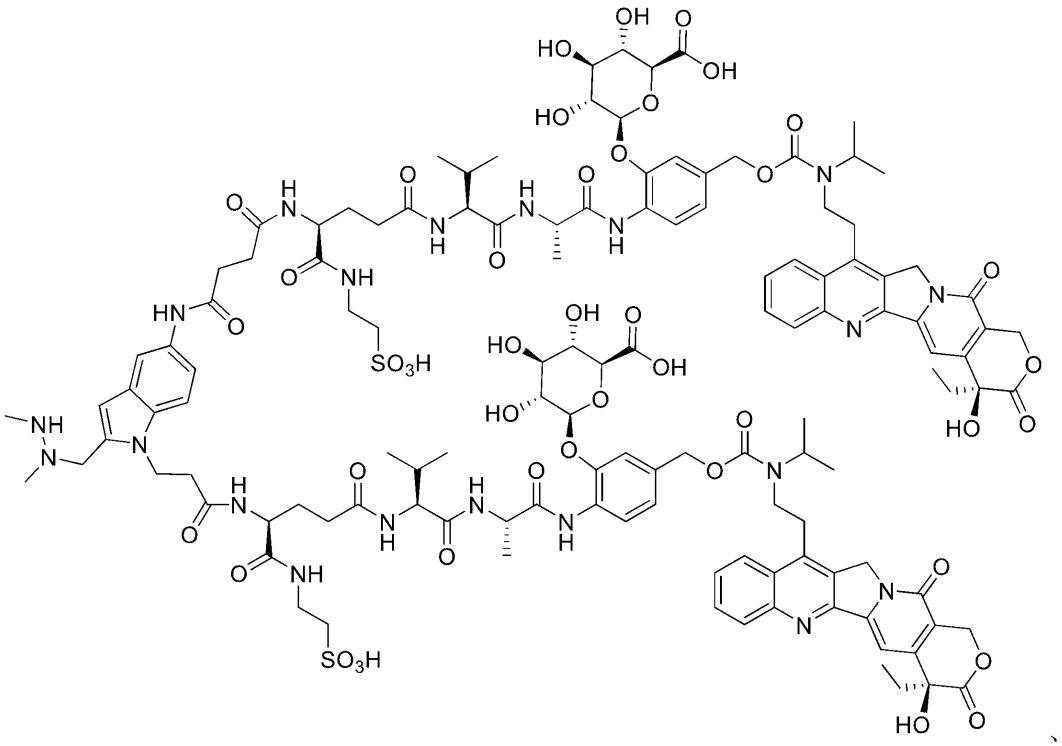


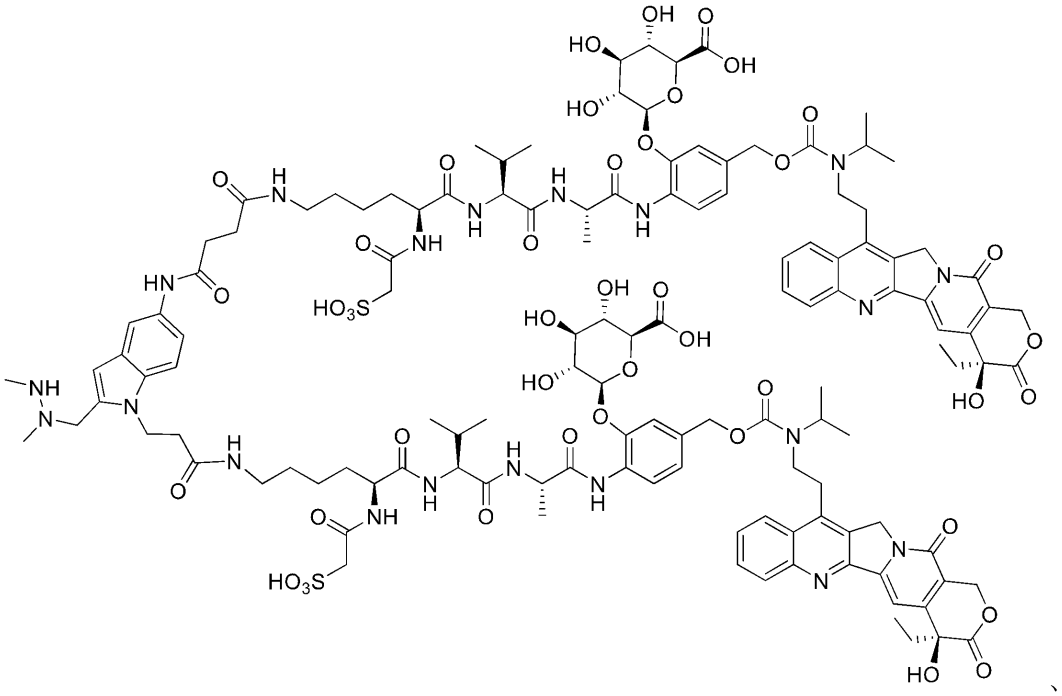
、



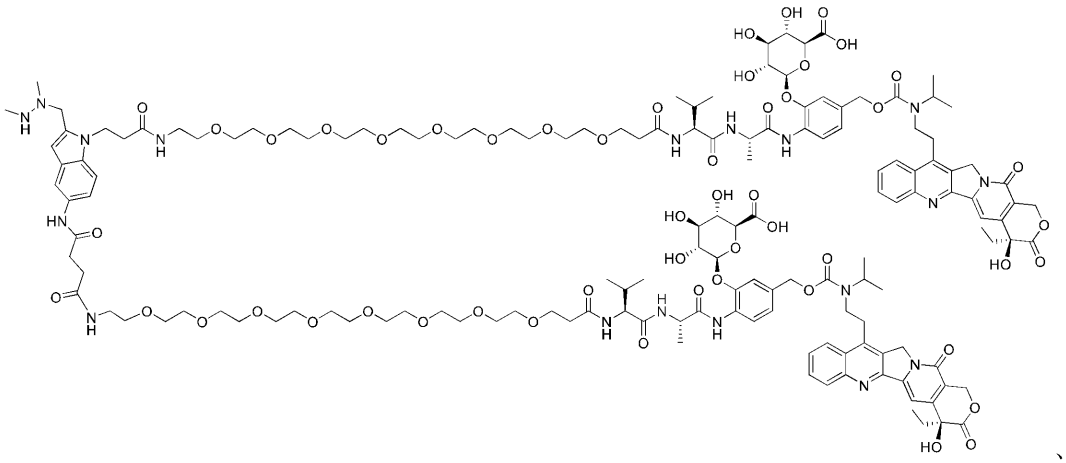
、

【化１１－８】

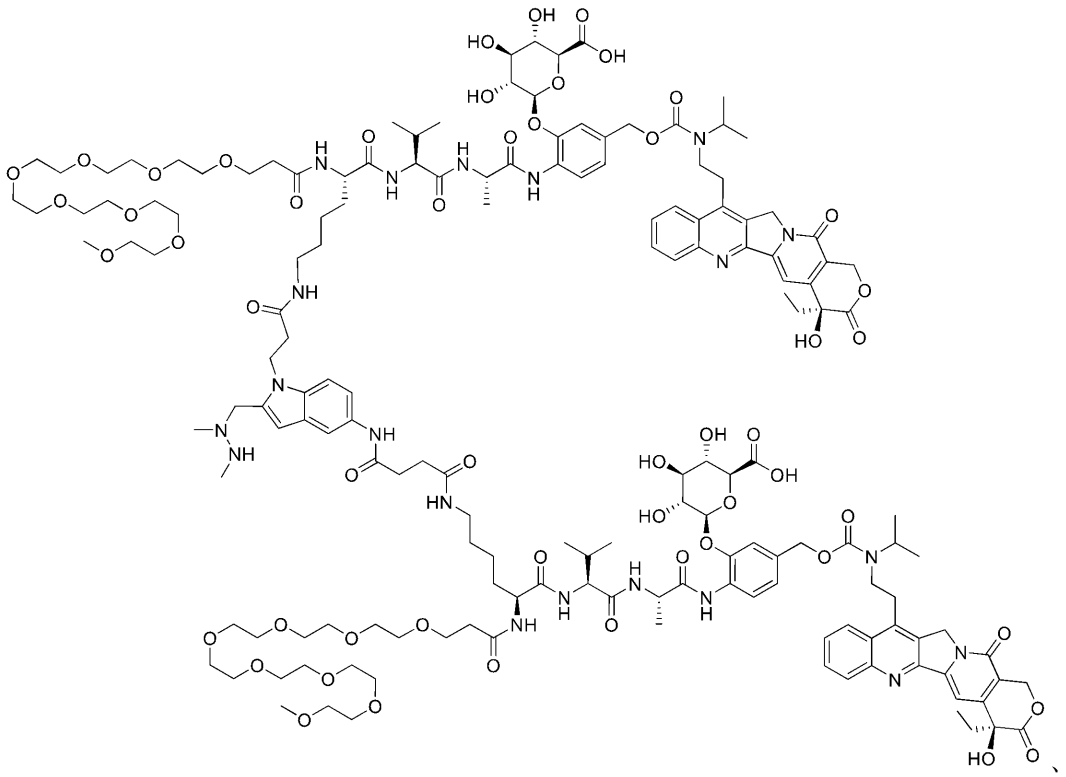




【化１１－９】

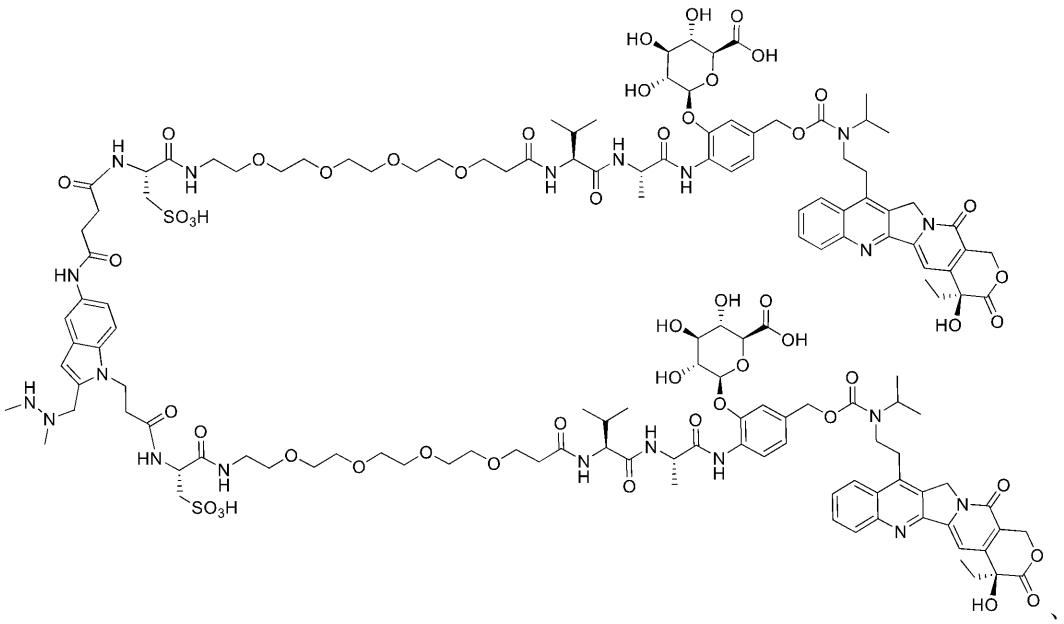


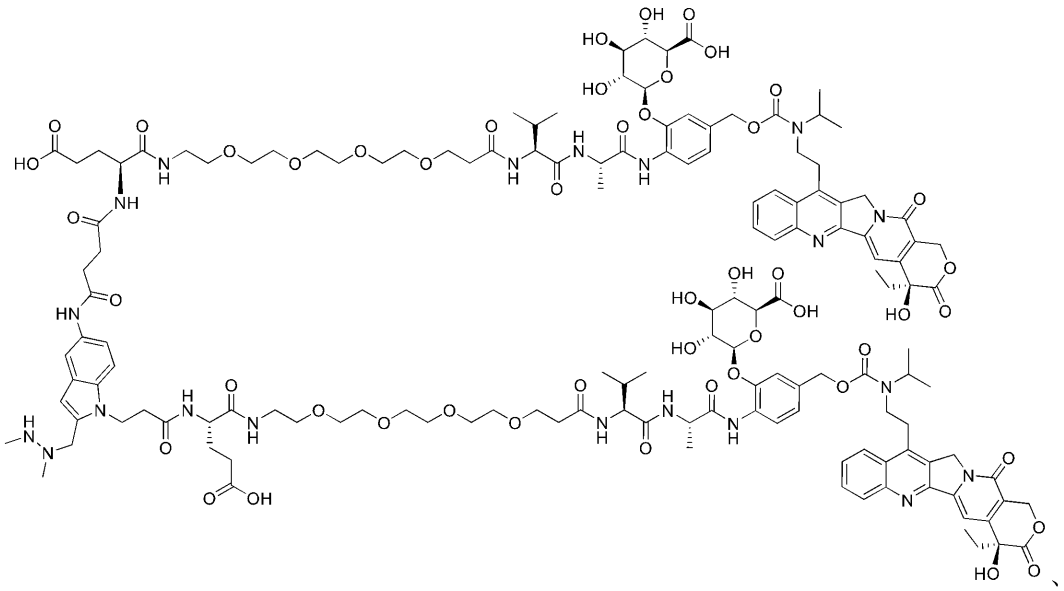
、



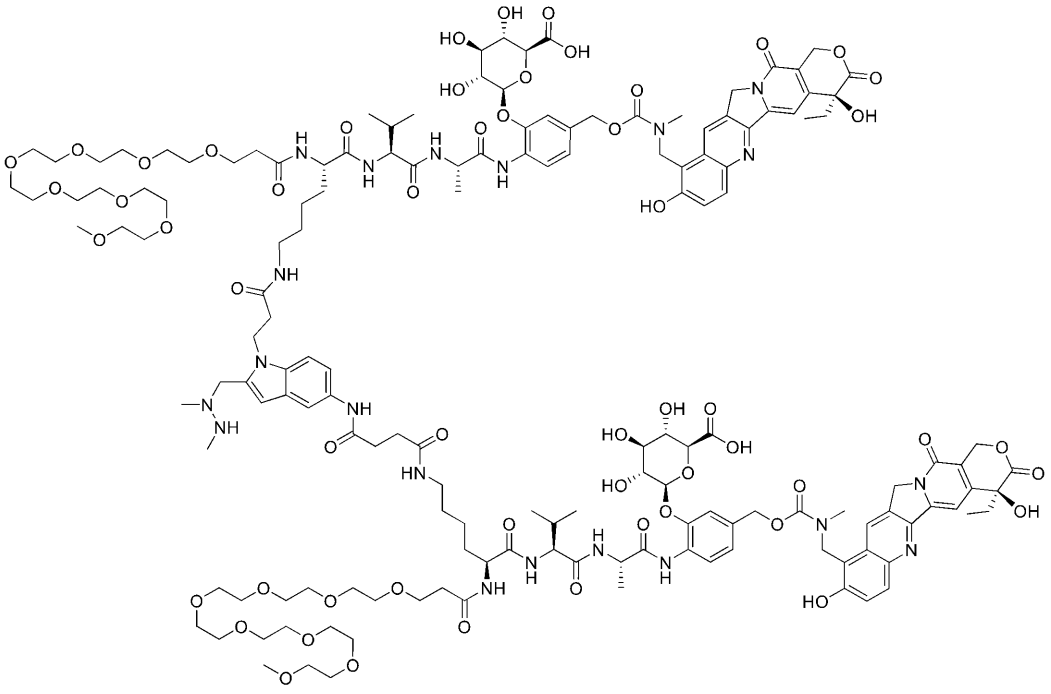
、

【化１１－１０】

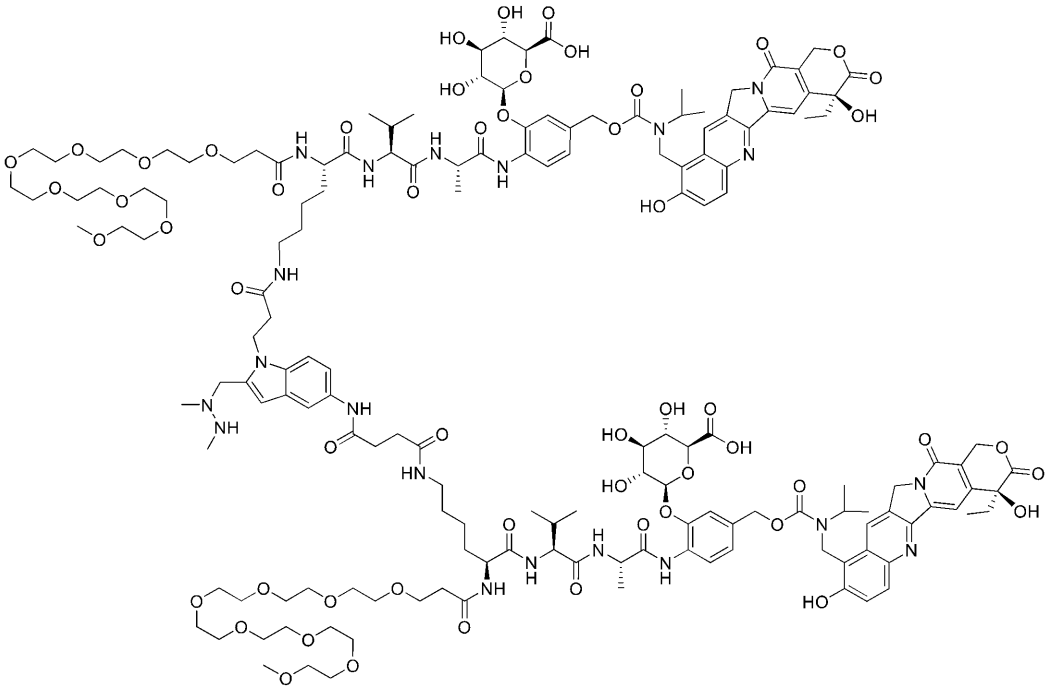




【化１１－１１】

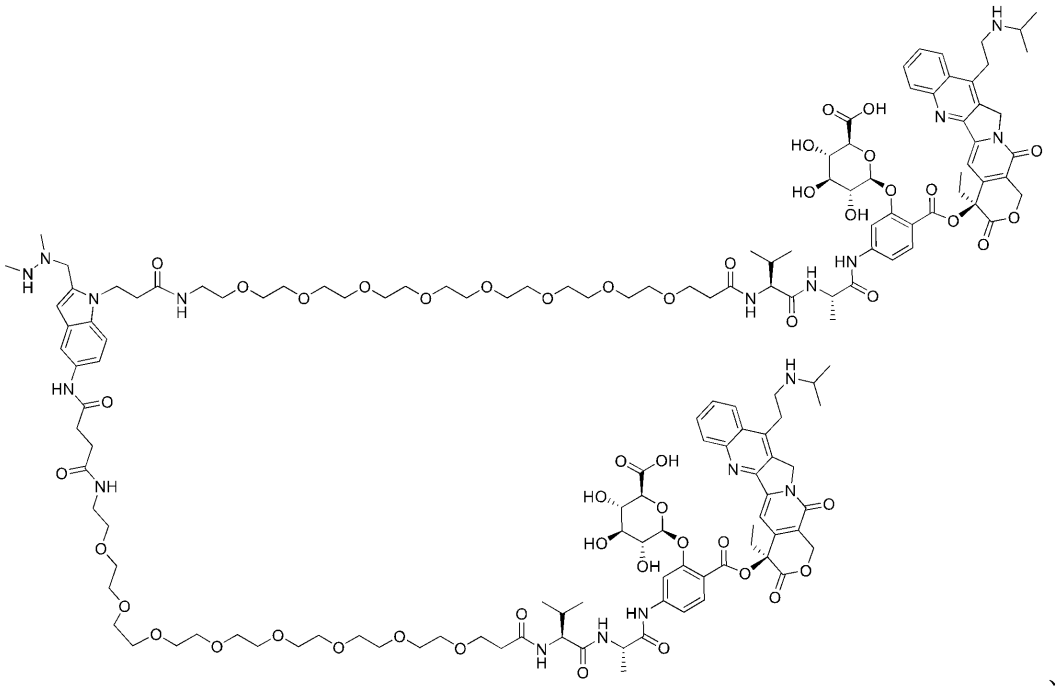


、

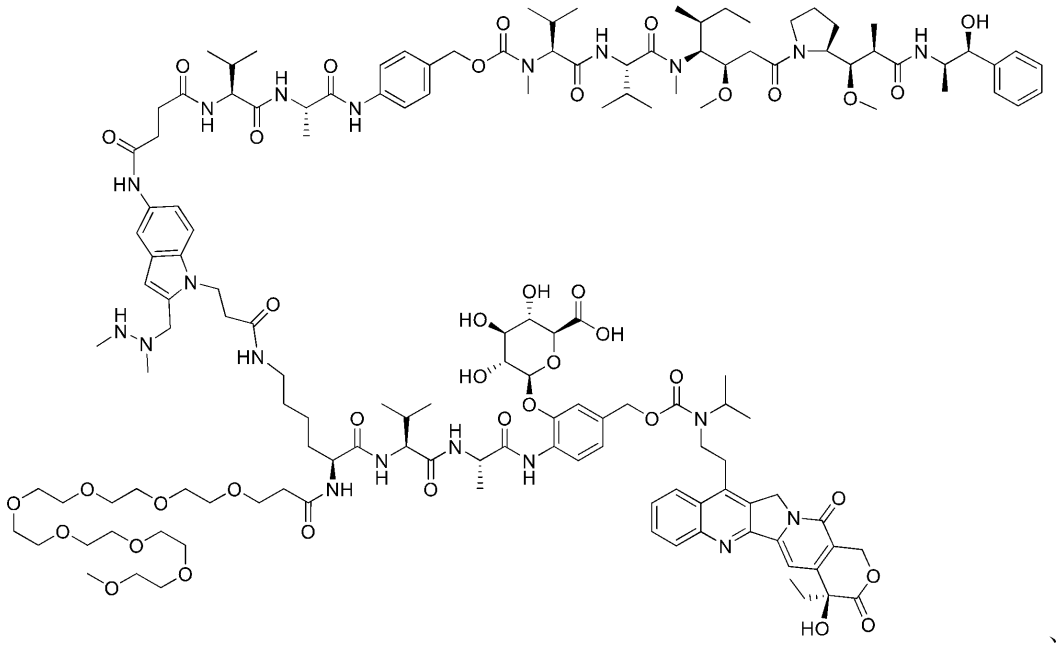


、

【化１１－１２】

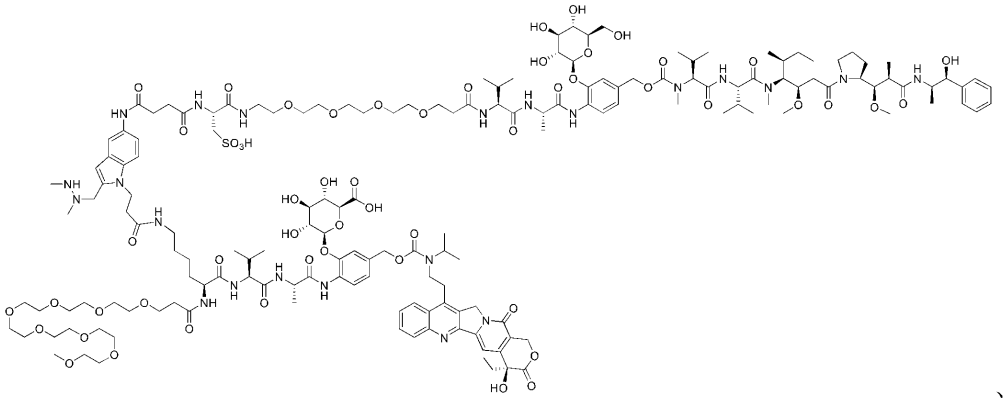


、

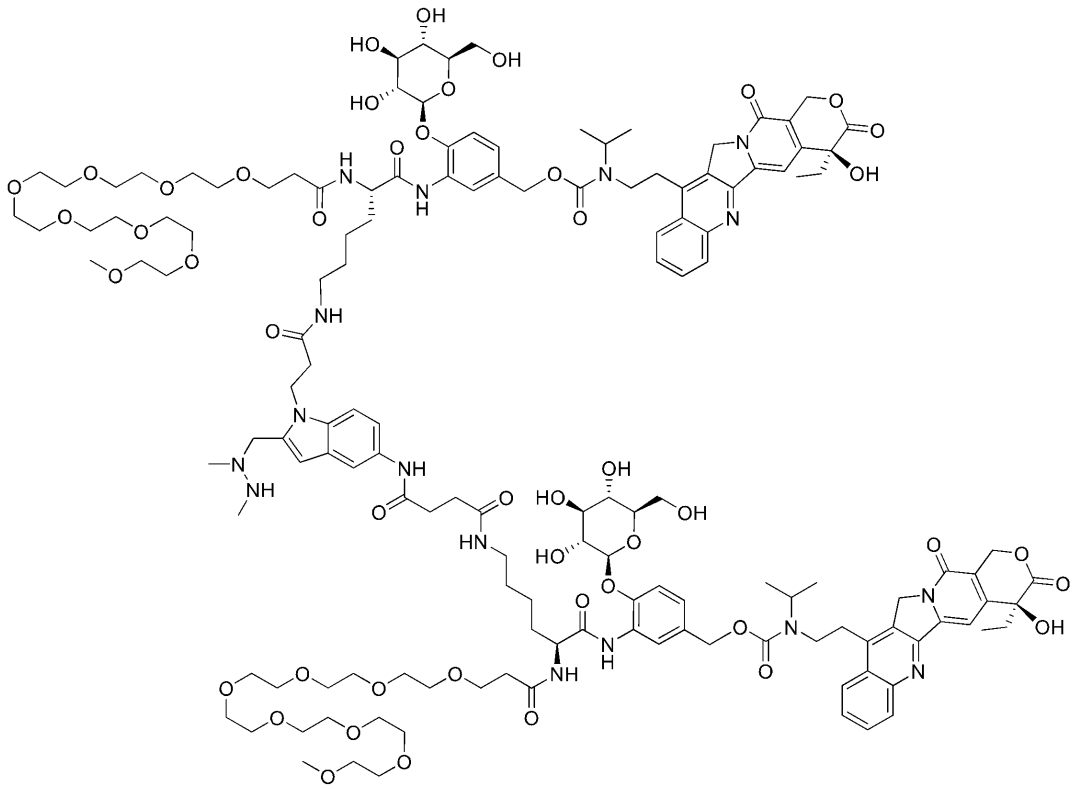


、

【化１１－１３】



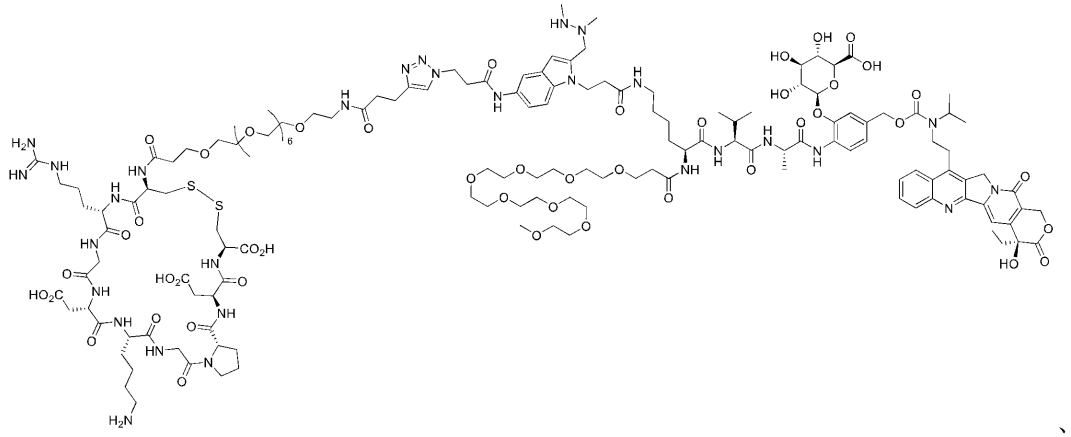
、及び



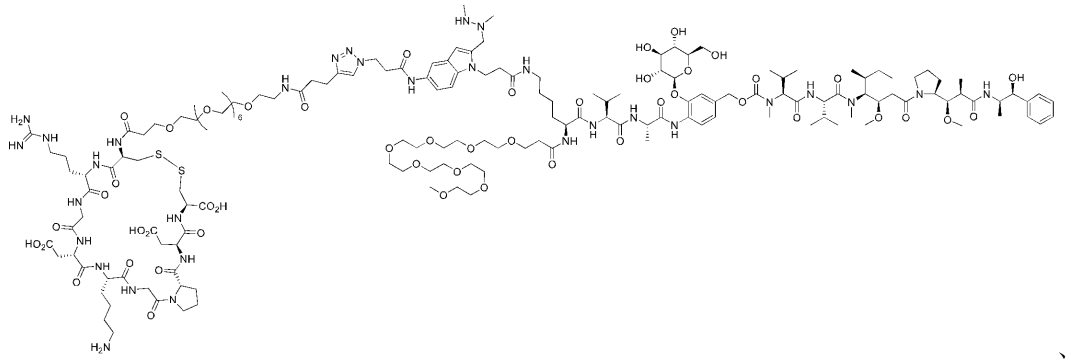
【００３８】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下から選択される。

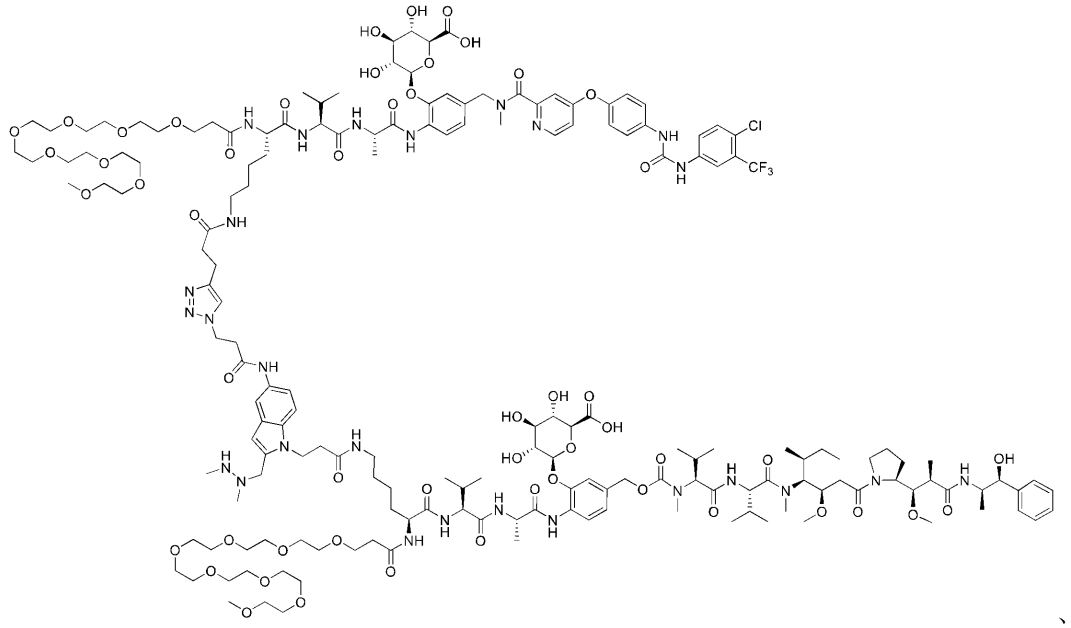
【化１２－１】



、

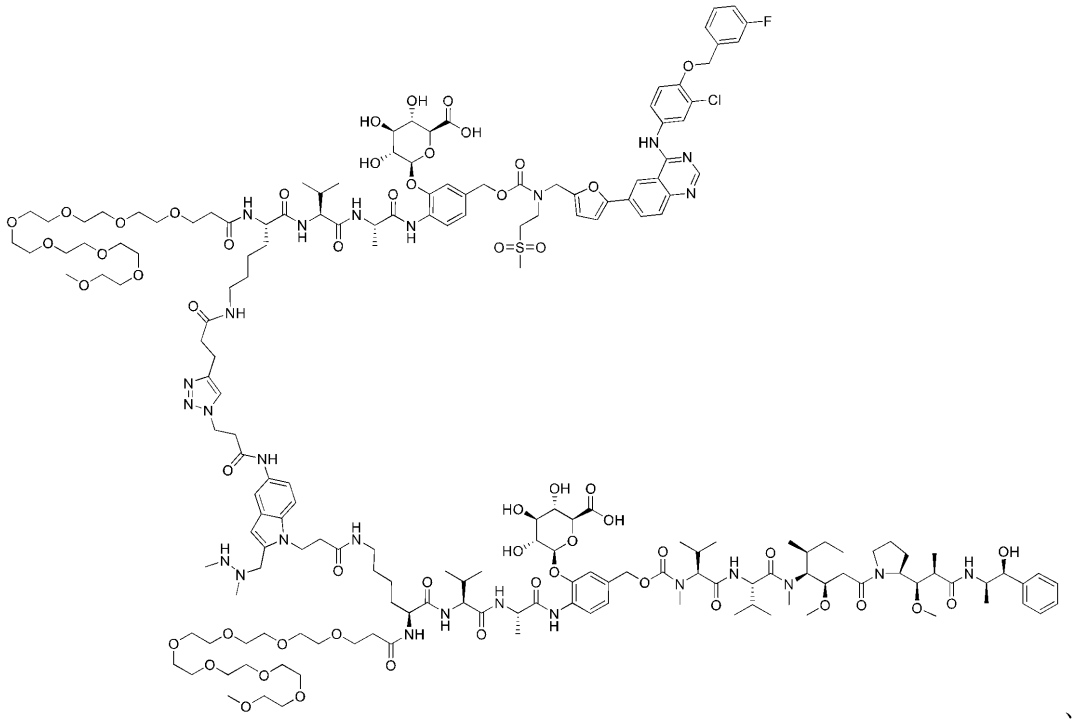


、

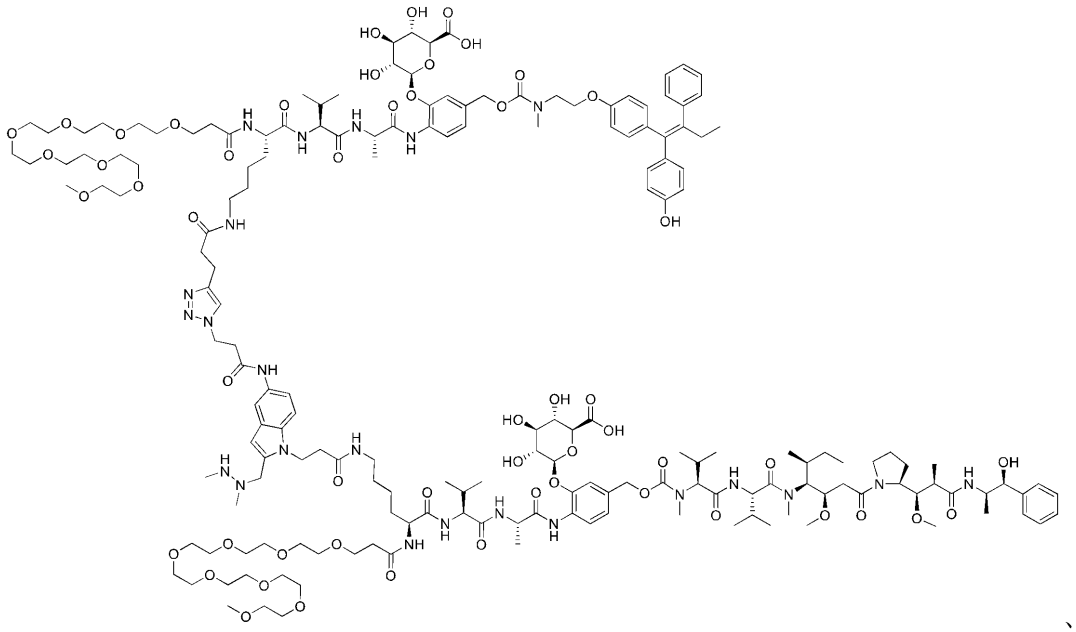


、

【化１２－２】

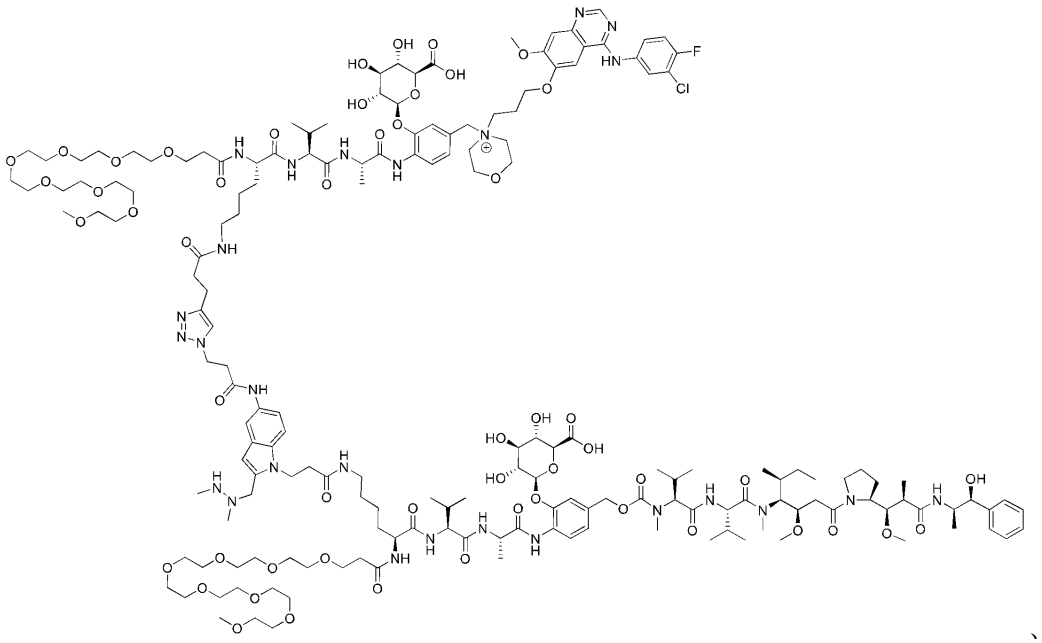


、

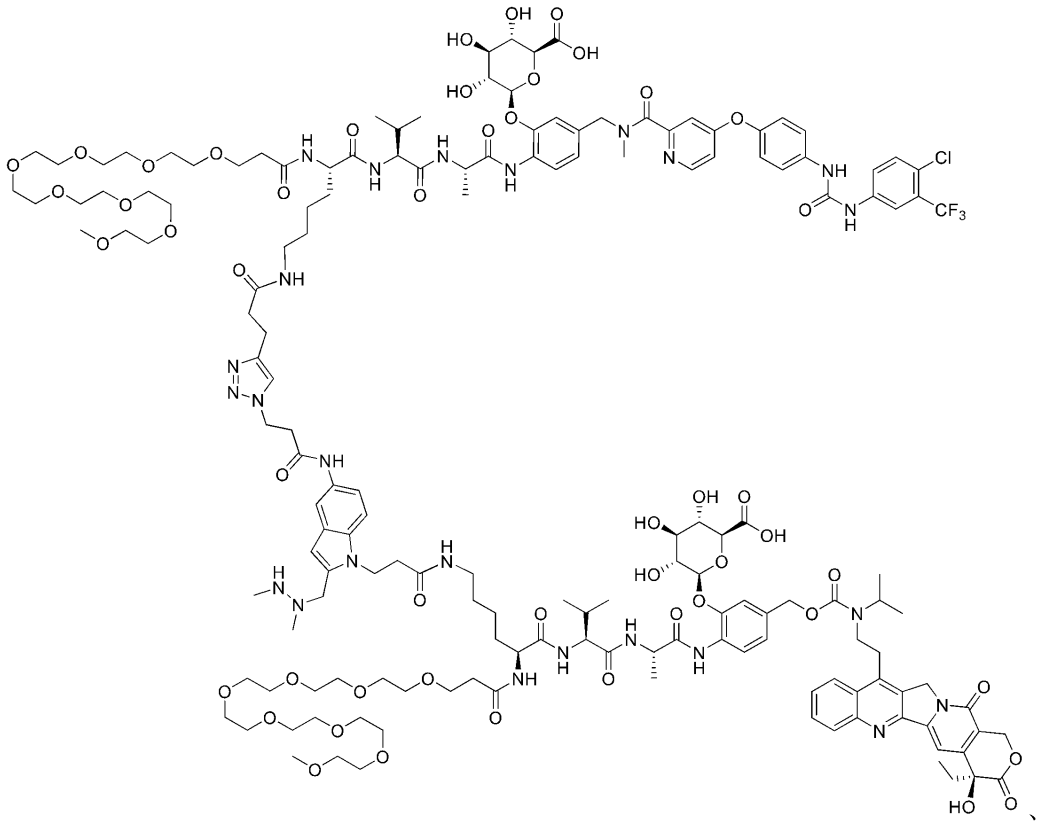


、

【化１２－３】

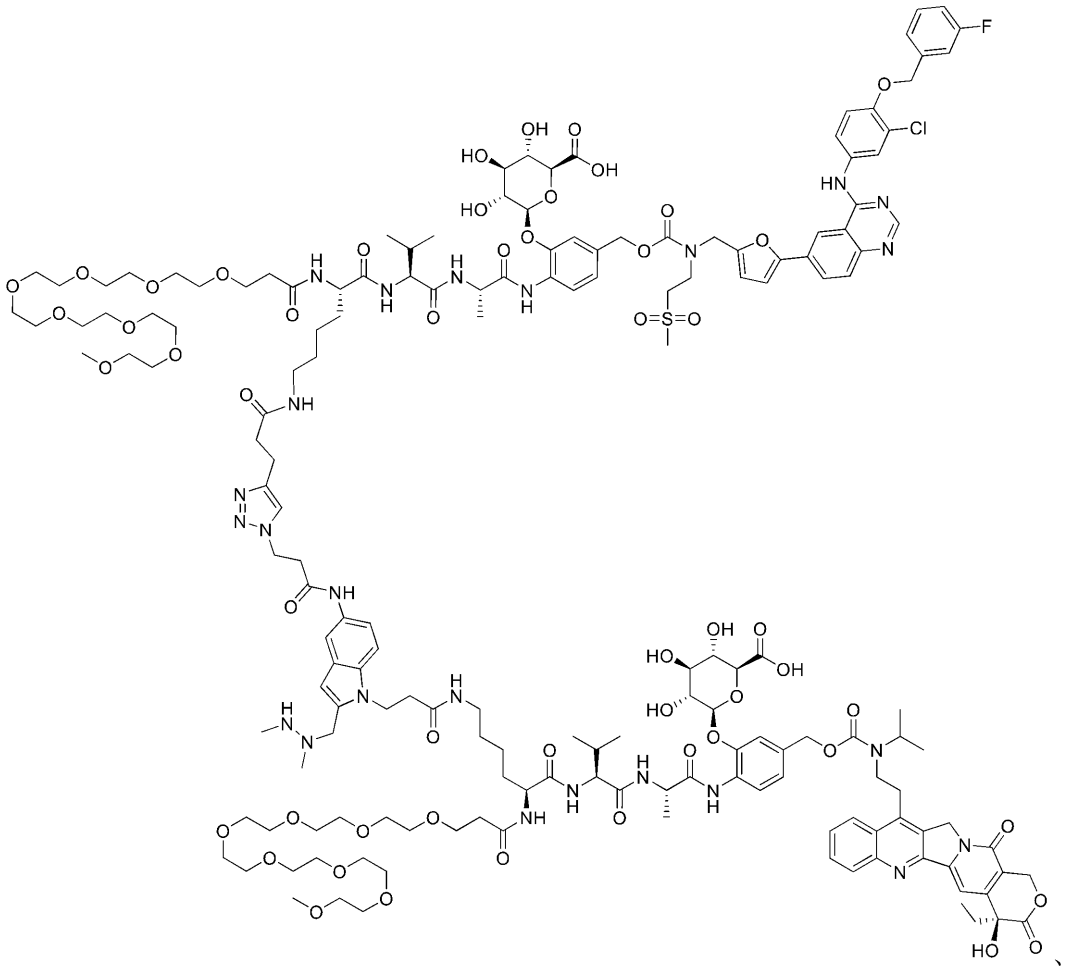


、



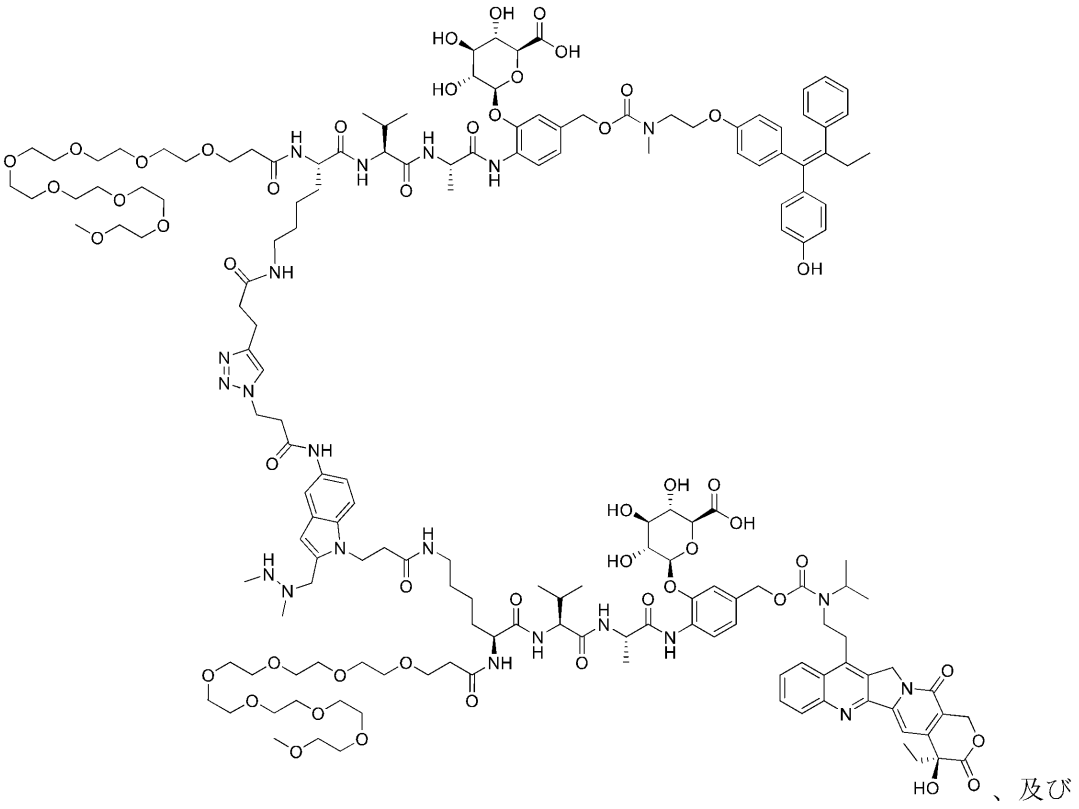
、

【化１２－４】



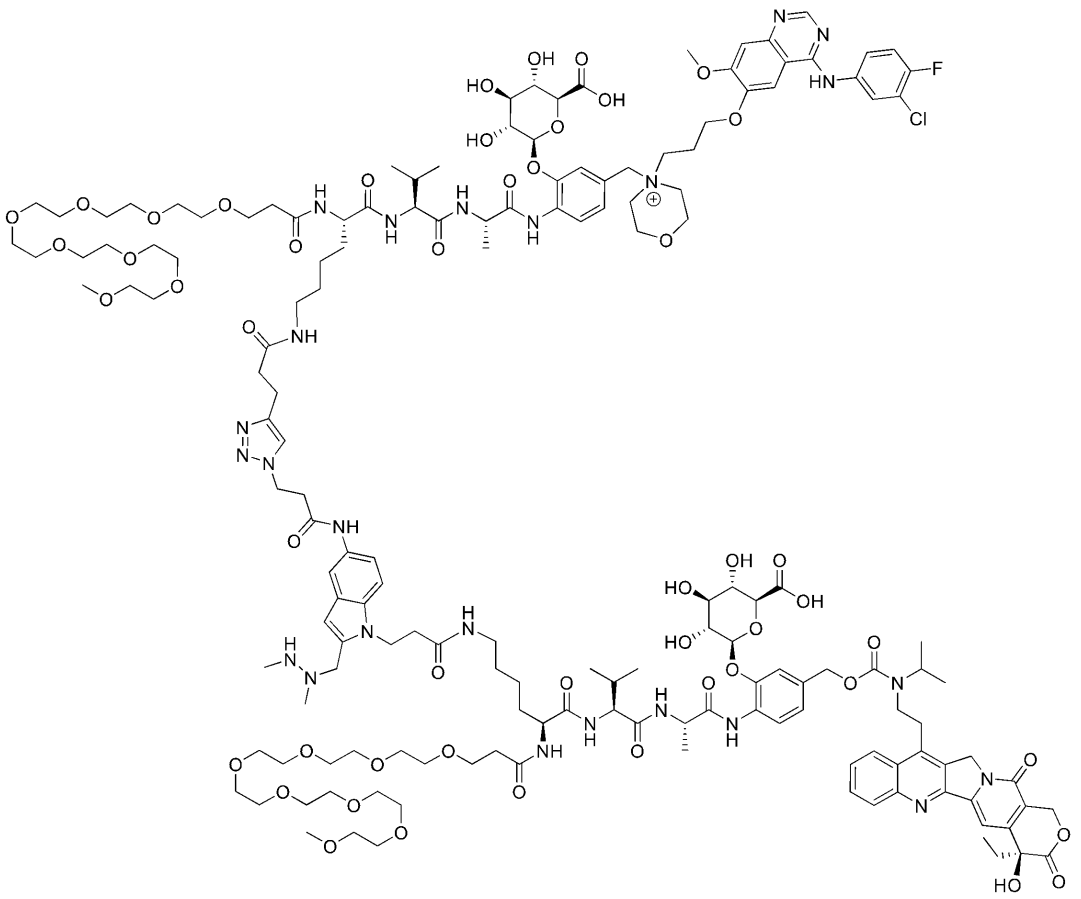
、

【化１２－５】



、及び

【化１２－６】



【００３９】
本開示の態様は、本明細書に記載されるコンジュゲートと、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物を含む。
【００４０】
本開示の態様は、コンジュゲートを対象に投与する方法を含み、本方法は、本明細書に記載されるコンジュゲートを対象に投与することを含む。
【００４１】
本開示の態様は、がんを治療する方法であって、本方法が、対象に、治療有効量の本明細書に記載のコンジュゲートを投与することを含み、投与することが、対象においてがんを治療するのに有効である、方法を含む。
【図面の簡単な説明】
【００４２】
【図１】ＡＤＣの合成のためのＨＩＰＳライゲーションの概略図を示す。アルデヒド部分を持つ抗体を、ヒドラジノ－イソ－ピクテット－スペングラー（ＨＩＰＳ）リンカー及びペイロードと反応させ、安定なアザカルボリン結合を有する部位特異的にコンジュゲートされたＡＤＣを生成する。
【図２】ＡＤＣの合成のための分岐ＨＩＰＳライゲーションの概略図を示す。本開示の実施形態による、４つのアルデヒド部分を持つ抗体を、分岐ＨＩＰＳリンカーと反応させて、最大８の薬物対抗体（ＤＡＲ）値を有するＡＤＣを生成する。
【図３】本開示の実施形態による、疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ）によって決定される場合、構築物１５のＣＴタグ化ポラツズマブコンジュゲートが３．５７のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図４】本開示の実施形態による、分析サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）によって決定される場合、構築物１５のＣＴタグ化ポラツズマブコンジュゲートが９７．５％の単量体であったことを示すグラフを示す。

【図５】本開示の実施形態による、ポリマー逆相（ＰＬＲＰ）によって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－３／ＣＴタグ化ポラツズマブコンジュゲートが、７．１９のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図６】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－３／ＣＴタグ化ポラツズマブコンジュゲートが、９７．７％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図７】本開示の実施形態による、ＰＬＲＰによって決定される場合、構築物１５のＬＣ－９／ＣＴ二重タグ化ポラツズマブコンジュゲートが７．０６のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図８】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１５のＬＣ－９／ＣＴ二重タグ化ポラツズマブコンジュゲートが、９９．１％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図９】本開示の実施形態による、ＰＬＲＰによって決定される場合、構築物１５のＬＣ－９／ＣＨ２－３二重タグ化ポラツズマブコンジュゲートが、７．３６のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１０】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１５のＬＣ－９／ＣＨ２－３二重タグ化ポラツズマブコンジュゲートが、８７．３％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１１】本開示の実施形態による、ＰＬＲＰによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－５／ＣＴ二重タグ化ポラツズマブコンジュゲートが、５．７８のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１２】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－５／ＣＴ二重タグ化ポラツズマブコンジュゲートが、９９．７％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１３】本開示の実施形態による、ＰＬＲＰによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－６／ＣＴ二重タグ化ポラツズマブコンジュゲートが、６．８６のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１４】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－６／ＣＴ二重タグ化ポラツズマブコンジュゲートが、９９．７％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１５】本開示の実施形態による、ＰＬＲＰによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－５／ＣＨ２－３二重タグ化ポラツズマブコンジュゲートが、７．０６のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１６】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－５／ＣＨ２－３二重タグ化ポラツズマブコンジュゲートが、９２．８％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１７】本開示の実施形態による、ＰＬＲＰによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－６／ＣＨ２－３二重タグ化ポラツズマブコンジュゲートが、７．１４のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１８】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－６／ＣＨ２－３二重タグ化ポラツズマブコンジュゲートが、９８．５％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１９】本開示の実施形態による、ＰＬＲＰによって決定される場合、構築物２２のＣＨ１－３／ＣＴ二重タグ化ポラツズマブコンジュゲートが、３．８７のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図２０】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物２２のＣＨ１－３／ＣＴ二重タグ化ポラツズマブコンジュゲートが、９３．６％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図２１】本開示の実施形態による、ＨＩＣによって決定される場合、構築物２２のＣＴタグ化ポラツズマブコンジュゲートが、１．９１のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフ

を示す。
【図２２】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物２２のＣＴタグ化ポラツズマブコンジュゲートが、９５．０％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図２３】本開示の実施形態による、ＰＬＲＰによって決定される場合、構築物２５のＣＨ１－３／ＣＴ二重タグ化ポラツズマブコンジュゲートが、４．６６のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図２４】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物２５のＣＨ１－３／ＣＴタグ化ポラツズマブコンジュゲートが、９６．９％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図２５】本開示の実施形態による、ＨＩＣによって決定される場合、構築物２５のＣＴタグ化ポラツズマブコンジュゲートが、２．２７のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図２６】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物２５のＣＴタグ化ポラツズマブコンジュゲートが、９６．７％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図２７】本開示の実施形態による、ＨＩＣによって決定される場合、構築物１８のＣＴタグ化ポラツズマブコンジュゲートが、３．５８のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図２８】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１８のＣＴタグ化ポラツズマブコンジュゲートが、９６．７％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図２９】本開示の実施形態による、ＰＬＲＰによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、７．０のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図３０】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、９８．１％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図３１】本開示の実施形態による、ＰＬＲＰによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－３／ＣＴタグ化ダクリズマブコンジュゲートが、７．０７のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図３２】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－３／ＣＴタグ化ダクリズマブコンジュゲートが、９８．６％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図３３】本開示の実施形態による、ＰＬＲＰによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＧＰＣ－３コンジュゲートが、６．８６のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図３４】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＧＰＣ－３コンジュゲートが、９８．２％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図３５】本開示の実施形態による、ＰＬＲＰによって決定される場合、構築物１５のＣＨ２－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、４．６０のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図３６】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１５のＣＨ２－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、９６．７％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図３７】本開示の実施形態による、ＰＬＲＰによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－３／ＣＴタグ化アレムツズマブコンジュゲートが、７．０７のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図３８】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１５の

ＣＨ１－３／ＣＴタグ化アレムツズマブコンジュゲートが、９８．０％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図３９】本開示の実施形態による、ＰＬＲＰによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－３／ＣＴタグ化ダクリズマブコンジュゲートが、７．２４のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図４０】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－３／ＣＴタグ化ダクリズマブコンジュゲートが、９８．９％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図４１】本開示の実施形態による、ＰＬＲＰによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＣＤ７０コンジュゲートが、６．９７のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図４２】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＣＤ７０コンジュゲートが、９９．４％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図４３】本開示の実施形態による、ＨＩＣによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ネクチン－４コンジュゲートが、７．５６のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図４４】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１５のＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ネクチン－４コンジュゲートが、９９．５％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図４５】本開示の実施形態による、ＰＬＲＰによって決定される場合、構築物１８のＣＨ１－３／ＣＴタグ化ポラツズマブコンジュゲートが、６．５７のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図４６】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１８のＣＨ１－３／ＣＴタグ化ポラツズマブコンジュゲートが、９８．１％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図４７】本開示の実施形態による、ＰＬＲＰによって決定される場合、構築物１８のＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ネクチン－４コンジュゲートが、６．１のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図４８】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１８のＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ネクチン－４コンジュゲートが、９６．６％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図４９】本開示の実施形態による、ＰＬＲＰによって決定される場合、構築物１８のＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、６．１６のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図５０】本開示の実施形態による、分析ＳＥＣによって決定される場合、構築物１８のＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、９３．５％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図５１】ＮＣＩ－Ｎ８７胃がん細胞の遊離トポイソメラーゼ阻害剤のインビトロ細胞傷害性アッセイのグラフを示す。
【図５２】Ｓｋ－Ｂｒ－３乳がん細胞の遊離トポイソメラーゼ阻害剤のインビトロ細胞傷害性アッセイのグラフを示す。
【図５３】Ｇｒａｎｔａ　ＮＨＬ細胞の遊離トポイソメラーゼ阻害剤のインビトロ細胞傷害性アッセイのグラフを示す。
【図５４】ＭＤＡ－ＭＢ－４６８乳がん細胞の遊離トポイソメラーゼ阻害剤のインビトロ細胞傷害性アッセイのグラフを示す。
【図５５】ＭＤＡ－ＰＣａ－２ｂ前立腺がん細胞の遊離トポイソメラーゼ阻害剤のインビトロ細胞傷害性アッセイのグラフを示す。
【図５６】本開示の実施形態による、化合物３２を使用して作製したＴＲＯＰ－２を標的とするＡＤＣのＭＤＡ－ＭＢ－４６８乳がん細胞におけるインビトロ細胞傷害性アッセイ

のグラフを示す。
【図５７】本開示の実施形態による、化合物３２を使用して作製したＨＥＲ２を標的とするＡＤＣのＮＣＩ－Ｎ８７胃がん細胞におけるインビトロ細胞傷害性アッセイのグラフを示す。
【図５８】本開示の実施形態による、化合物３２を使用して作製したＣＤ２５を標的とするＡＤＣのＳＵ－ＤＨＬ－１　ＡＬＣＬ細胞におけるインビトロ細胞傷害性アッセイのグラフを示す。
【図５９】本開示の実施形態による、化合物３２を使用して作製したＴＲＯＰ－２を標的とするＡＤＣのＢｘＰＣ－３膵臓がん細胞におけるインビトロ細胞傷害性アッセイのグラフを示す。
【図６０】本開示の実施形態による、化合物３６を使用して作製したＨＥＲ２を標的とするＡＤＣのＮＣＩ－Ｎ８７胃がん細胞におけるインビトロ細胞傷害性アッセイのグラフを示す。
【図６１】本開示の実施形態による、化合物３６を使用して作製したＨＥＲ２を標的とするＡＤＣのＳｋ－Ｂｒ－３乳がん細胞におけるインビトロ細胞傷害性アッセイのグラフを示す。
【図６２】薬物動態（ＰＫ）試料分析のための全抗体及びＡＤＣ濃度を決定するために使用されるＥＬＩＳＡアッセイの概略図を示す。
【図６３】トラスツズマブ抗体を０．９ｍｇ／ｋｇ投与した後の投与後日数に対する濃度（μｇ／ｍＬ）のグラフを示す。
【図６４】ポラツズマブ抗体を０．９ｍｇ／ｋｇ投与した後の投与後日数に対する濃度（μｇ／ｍＬ）のグラフを示す。
【図６５】本開示の実施形態による、プロテアーゼ切断可能なリンカーを有する従来のＨＥＲ２トポイソメラーゼ阻害剤がコンジュゲートされたＡＤＣを０．９ｍｇ／ｋｇ投与した後の投与後日数に対する濃度（μｇ／ｍＬ）のグラフを示す。
【図６６】本開示の実施形態による、構築物３２にコンジュゲートしたＣＨ１－３／ＣＴタグ化トラスツズマブを０．９ｍｇ／ｋｇ投与した後の投与後日数に対する濃度（μｇ／ｍＬ）のグラフを示す。
【図６７】本開示の実施形態による、構築物３６にコンジュゲートしたＣＨ１－３／ＣＴタグ化トラスツズマブを０．９ｍｇ／ｋｇ投与した後の投与後日数に対する濃度（μｇ／ｍＬ）のグラフを示す。
【図６８】本開示の実施形態による、構築物１５にコンジュゲートしたＣＴタグ化ポラツズマブを０．９ｍｇ／ｋｇ投与した後の投与後日数に対する濃度（μｇ／ｍＬ）のグラフを示す。
【図６９】本開示の実施形態による、構築物１５にコンジュゲートしたＣＨ２－３タグ化ポラツズマブを０．９ｍｇ／ｋｇ投与した後の投与後日数に対する濃度（μｇ／ｍＬ）のグラフを示す。
【図７０】本開示の実施形態による、構築物１５にコンジュゲートしたＣＨ１－２タグ化ポラツズマブを０．９ｍｇ／ｋｇ投与した後の投与後日数に対する濃度（μｇ／ｍＬ）のグラフを示す。
【図７１】本開示の実施形態による、トポイソメラーゼ阻害剤ペイロードを持つＴＲＯＰ－２を標的とするＡＤＣのＮＣＩ－Ｈ２９２異種移植片に対してインビボ有効性を示す、日数に対する平均腫瘍体積（mm^3）のグラフを示す。ｎ＝８匹のマウス／群。投薬は、矢印によって示される。
【図７２】本開示の実施形態による、ＭＭＡＥペイロード及び代替作用機構（ＭＯＡ）を有する第２のペイロードを持つ二重ペイロード構築物の構造を示す。
【図７３】本開示の実施形態による、ベロテカンペイロード及び代替ＭＯＡを有する第２のペイロードを持つ二重ペイロード構築物の構造を示す。
【図７４】本開示の実施形態による、トポイソメラーゼ阻害剤ペイロードを持つＴＲＯＰ－２を標的とするＡＤＣのＮＣＩ－Ｈ２９２異種移植片に対してインビボ有効性を示す、

日数に対する平均腫瘍体積（ｍｍ^3）のグラフを示す。ｎ＝７匹のマウス／群。１回の静脈内投与を０日目に行った。
【図７５】本開示の実施形態による、トポイソメラーゼ阻害剤ペイロードを持つネクチン－４を標的とするＡＤＣのＮＣＩ－Ｈ１７８１異種移植片に対してインビボ有効性を示すグラフを示す。ｎ＝５匹のマウス／群。５ｍｇ／ｋｇの用量を、０日目及び７日目に静脈内に送達した。
【図７６】本開示の実施形態による、ＮＣＩ－Ｎ８７細胞に対する遊離ペイロードと比較した、（３６）又は（１７５）を持つＨＥＲ２を標的とするＡＤＣ、又はアイソタイプ対照ＡＤＣのインビトロ効力のグラフを示す。
【図７７】本開示の実施形態による、ＳＫ－ＢＲ－３細胞に対する遊離ペイロードと比較した、（３６）又は（１７５）を持つＨＥＲ２を標的とするＡＤＣ、又はアイソタイプ対照ＡＤＣのインビトロ効力のグラフを示す。
【図７８】本開示の実施形態による、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞に対する（１６）と比較した、（３６）又は（８０）を持つＴＲＯＰ－２を標的とするＡＤＣ、又はアイソタイプ対照ＡＤＣのインビトロ効力のグラフを示す。
【図７９】本開示の実施形態による、ＢｘＰＣ－３細胞に対する（１６）と比較した、（３６）又は（８０）を持つＴＲＯＰ－２を標的とするＡＤＣ、又はアイソタイプ対照ＡＤＣのインビトロ効力のグラフを示す。
【図８０】本開示の実施形態による、ＮＣＩ－Ｎ８７細胞に対する（１６）と比較した、（９９）、（１０３）、又は（１１０）を持つＨＥＲ２を標的とするＡＤＣ、又はアイソタイプ対照ＡＤＣのインビトロ効力のグラフを示す。
【図８１】本開示の実施形態による、ＳＫ－ＢＲ－３細胞に対する（１６）と比較した、（３６）、（８６）、又は（９２）を持つＨＥＲ２を標的とするＡＤＣ、又はアイソタイプ対照ＡＤＣのインビトロ効力のグラフを示す。
【図８２】本開示の実施形態による、ＮＣＩ－Ｎ８７細胞に対する（１６）と比較した、（３６）、（８６）、又は（９２）を持つＨＥＲ２を標的とするＡＤＣ、又はアイソタイプ対照ＡＤＣのインビトロ効力のグラフを示す。
【図８３】本開示の実施形態による、ＳＫ－ＢＲ－３細胞に対する（１）又は（２）と比較した、（６５）を持つＴＲＯＰ－２を標的とするＡＤＣ、又はアイソタイプ対照ＡＤＣ、Ｔｒｏｄｅｌｖｙ、又はＣＬ２Ａ－ＳＮ３８アイソタイプ対照コンジュゲートのインビトロ効力のグラフを示す。
【図８４】本開示の実施形態による、ＮＣＩ－Ｎ８７細胞に対する（２）と比較した、（６５）を持つＨＥＲ２を標的とするＡＤＣ、アイソタイプ対照ＡＤＣ、Ｅｎｈｅｒｔｕ、又はＭＣ－ＧＧＦＧ－Ｄｘｄアイソタイプ対照コンジュゲートのインビトロ効力のグラフを示す。
【図８５】本開示の実施形態による、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞に対する（１６）と比較した、（３６）又は（１１３）を持つＴＲＯＰ－２を標的とするＡＤＣ、又はアイソタイプ対照ＡＤＣのインビトロ効力のグラフを示す。
【図８６】本開示の実施形態による、ＮＣＩ－Ｎ８７細胞に対する（１６）と比較した、（３６）、（１３６）、又は（１４２）を持つＨＥＲ２を標的とするＡＤＣ、又はアイソタイプ対照ＡＤＣのインビトロ効力のグラフを示す。
【図８７】本開示の実施形態による、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞に対する（１６）と比較した、（３６）、（１２７）、又は（１３１）を持つＴＲＯＰ－２を標的とするＡＤＣ、又はアイソタイプ対照ＡＤＣのインビトロ効力のグラフを示す。
【図８８】本開示の実施形態による、ＮＣＩ－Ｎ８７細胞に対する（１６）と比較した、（３６）、（１２７）、又は（１３１）を持つＨＥＲ２を標的とするＡＤＣ、又はアイソタイプ対照ＡＤＣのインビトロ効力のグラフを示す。
【図８９】本開示の実施形態による、ＮＣＩ－Ｎ８７細胞に対する（１６）と比較した、（１５１）、（１４７）、又は（１３１）を持つＴＲＯＰ－２を標的とするＡＤＣ、又はアイソタイプ対照ＡＤＣのインビトロ効力のグラフを示す。

【図９０】本開示の実施形態による、ＳＫ－ＢＲ－３細胞に対する（１６）と比較した、（１５１）、（１４７）、又は（１３１）を持つＨＥＲ２を標的とするＡＤＣ、又はアイソタイプ対照ＡＤＣのインビトロ効力のグラフを示す。
【図９１】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物１２７　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、７．１５のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図９２】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物１３１　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、６．８０のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図９３】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１２７　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、９４．４％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図９４】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１３１　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、９３．６％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図９５】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物８０　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、５．８６のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図９６】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物８０　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、９７．４％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図９７】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物８０　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化サシツズマブコンジュゲートが、６．１９のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図９８】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物８０　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化サシツズマブコンジュゲートが、９７．１％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図９９】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物８６　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、５．４６のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１００】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物８６　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、９８．０％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１０１】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物９２　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、１．５８のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１０２】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物９２　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、９６．１％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１０３】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物９９　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、３．０７のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１０４】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物９９　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、９７．９％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１０５】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物１０３　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、６．５６のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１０６】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１０３　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、９７．３％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１０７】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物１１０　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、５．６６のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１０８】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１１０　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、９８．５％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１０９】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物１１３　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化サシツズマブコンジュゲートが、６．４１のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１１０】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１１３　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化サシツズマブコンジュゲートが、９７．４％の単量体であったことを示すグラフを示す

。
【図１１１】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物１２３　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、５．５６のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１１２】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１２３　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、９５．５％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１１３】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物１２３　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化サシツズマブコンジュゲートが、６．２７のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１１４】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１２３　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化サシツズマブコンジュゲートが、９８．０％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１１５】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物１５１　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、５．６７のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１１６】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１５１　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、９７．８％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１１７】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物１４７　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、６．４７のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１１８】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１４７　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、９６．４％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１１９】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物７３　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、５．４１のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１２０】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物６７　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、４．０２のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１２１】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物１３６　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、７．２６のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１２２】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１３６　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、９８．９％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１２３】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物１４２　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、６．９のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１２４】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物１７５　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、５．０８のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１２５】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１７５　ＣＨ１－３／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、９３．０％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１２６】ＨＩＣによって決定される場合、化合物１８１　ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、３．４５のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１２７】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１８１　ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、９７．６％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１２８】ＨＩＣによって決定される場合、化合物１８１　ＣＴタグ化抗ＭＵＣ１コンジュゲートが、３．５９のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１２９】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１８１　ＣＴタグ化抗ＭＵＣ１コンジュゲートが、９９．０％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１３０】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物１８１　ＣＨ１／ＣＴタグ化抗ＭＵＣ１コンジュゲートが、２．１３のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１３１】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１８１　ＣＨ１／ＣＴタグ化抗ＭＵＣ１コンジュゲートが、９６．９％の単量体であったことを示すグラフを示す。

【図１３２】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物１８１　ＣＨ１／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、３．２８のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１３３】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１８１　ＣＨ１／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、９２．２％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１３４】ＨＩＣによって決定される場合、化合物１９４　ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、３．０４のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１３５】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１９４　ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、９７．２％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１３６】ＨＩＣによって決定される場合、化合物１９４　ＣＴタグ化抗ＭＵＣ１コンジュゲートが、３．０１のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１３７】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１９４　ＣＴタグ化抗ＭＵＣ１コンジュゲートが、９９．３％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１３８】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物１９４　ＣＨ１／ＣＴタグ化抗ＭＵＣ１コンジュゲートが、５．０７のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１３９】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１９４　ＣＨ１／ＣＴタグ化抗ＭＵＣ１コンジュゲートが、９７．０％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１４０】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物１９４　ＣＨ１／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、６．７７のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１４１】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物１９４　ＣＨ１／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、９６．６％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１４２】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物２００　ＣＨ１／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、６．４９のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１４３】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物２００　ＣＨ１／ＣＴタグ化トラスツズマブコンジュゲートが、９４．２％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１４４】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物２００　ＣＨ１／ＣＴタグ化サシツズマブコンジュゲートが、６．１９のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１４５】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物２００　ＣＨ１／ＣＴタグ化サシツズマブコンジュゲートが、９６．８％の単量体であったことを示すグラフを示す。
【図１４６】ＰＬＲＰによって決定される場合、化合物２００　ＣＨ１／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、６．５のＤＡＲをもたらしたことを示すグラフを示す。
【図１４７】分析ＳＥＣによって決定される場合、化合物２００　ＣＨ１／ＣＴタグ化抗ＦＩＴＣコンジュゲートが、９４．４％の単量体であったことを示すグラフを示す。

【００４３】

定義

以下の用語は、別途指示されない限り、以下の意味を有する。定義されていないあらゆる用語は、その技術分野で認識されている意味を有する。

【００４４】

「アルキル」は、１～１０個の炭素原子、例えば１～６個の炭素原子、又は１～５個、又は１～４個、又は１～３個の炭素原子を有する一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語は、例として、メチル（CH_3-）、エチル（CH_3CH_2-）、ｎ－プロピル（$CH_3CH_2CH_2-$）、イソプロピル（$(CH_3)_2CH-$）、ｎ－ブチル（$CH_3CH_2CH_2CH_2-$）、イソブチル（$(CH_3)_2CHCH_2-$）、ｓｅｃ－ブチル（$(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$）、ｔ－ブチル（$(CH_3)_3C-$）、ｎ－ペンチル（$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$）、及びネオペンチル（$(CH_3)_3CCH_2-$）などの直鎖及び分岐鎖のヒドロカルビル基を含む。

【００４５】

「置換アルキル」という用語は、本明細書に定義されるアルキル基を指し、アルキル鎖（C_1炭素原子を除く）中の１個以上の炭素原子が、任意選択的に、－Ｏ－、－Ｎ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）$_n$－（式中、ｎは０～２である）、－ＮＲ－（式中、Ｒは、水素又はアルキルである）などのヘテロ原子と置き換わっており、アルコキシ、置換アルコキシ、シ

クロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－アリール、－SO_2－ヘテロアリール、及び－NR^aR^bからなる群から選択される１～５個の置換基を有し、Ｒ’及びＲ”が、同じであってもよく、又は異なっていてもよく、水素、任意選択的に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ環式環から選択される。

【００４６】

「アルキレン」は、二価の脂肪族ヒドロカルビル基、好ましくは、直鎖又は分岐鎖のいずれかである１～６個、より好ましくは１～３個の炭素原子を有し、任意選択的に、－Ｏ－、－NR^{10}－、－$NR^{10}C(O)$－、－$C(O)NR^{10}$－などから選択される１つ以上の基で中断されている、二価の脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、メチレン（－CH_2－）、エチレン（－CH_2CH_2－）、ｎ－プロピレン（－$CH_2CH_2CH_2$－）、イソプロピレン（－$CH_2CH(CH_3)$－）、（－$C(CH_3)_2CH_2CH_2$－）、（－$C(CH_3)_2CH_2C(O)$－）、（－$C(CH_3)_2CH_2C(O)NH$－）、（－$CH(CH_3)CH_2$－）などが含まれる。

【００４７】

「置換アルキレン」は、以下の「置換」の定義において炭素について記載されているように、置換基で置き換えられた１～３個の水素を有するアルキレン基を指す。

【００４８】

「アルカン」という用語は、本明細書で定義されるアルキル基及びアルキレン基を指す。

【００４９】

「アルキルアミノアルキル」、「アルキルアミノアルケニル」、及び「アルキルアミノアルキニル」という用語は、Ｒ’ＮＨＲ”－基を指し、Ｒ’は本明細書で定義されるアルキル基であり、Ｒ”は本明細書で定義されるアルキレン、アルケニレン又はアルキニレン基である。

【００５０】

「アルカリール」又は「アラルキル」という用語は、－アルキレン－アリール及び－置換アルキレン－アリール基を指し、アルキレン、置換アルキレン及びアリールが本明細書で定義される。

【００５１】

「アルコキシ」は、－Ｏ－アルキル基を指し、アルキルは本明細書で定義されるとおりである。アルコキシには、例として、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｎ－ペントキシなどが含まれる。「アルコキシ」という用語はまた、アルケニル－Ｏ－、シクロアルキル－Ｏ－、シクロアルケニル－Ｏ－、及びアルキニル－Ｏ－基を指し、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアルキニルが本明細書で定義されるとおりである。

【００５２】

「置換アルコキシ」という用語は、置換アルキル－Ｏ－、置換アルケニル－Ｏ－、置換シクロアルキル－Ｏ－、置換シクロアルケニル－Ｏ－、及び置換アルキニル－Ｏ－の基を指し、置換アルキル、置換アルケニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、及び置換アルキニルが、本明細書で定義されるとおりである。

【００５３】

「アルコキシアミノ」という用語は、－ＮＨ－アルコキシ基を指し、アルコキシは、本

明細書で定義される。

【００５４】

「ハロアルコキシ」という用語は、アルキル－Ｏ－基を指し、アルキル基上の１個以上の水素原子がハロ基で置換されており、例として、トリフルオロメトキシなどの基を含む。

【００５５】

「ハロアルキル」という用語は、上述の置換アルキル基を指し、アルキル基上の１個以上の水素原子がハロ基で置換されている。そのような基の例には、限定されないが、フルオロアルキル基、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチルなどが含まれる。

【００５６】

「アルキルアルコキシ」という用語は、－アルキレン－Ｏ－アルキル、アルキレン－Ｏ－置換アルキル、置換アルキレン－Ｏ－アルキル、及び置換アルキレン－Ｏ－置換アルキルの基を指し、アルキル、置換アルキル、アルキレン、及び置換アルキレンが、本明細書で定義されるとおりである。

【００５７】

「アルキルチオアルコキシ」という用語は、－アルキレン－Ｓ－アルキル、アルキレン－Ｓ－置換アルキル、置換アルキレン－Ｓ－アルキル、及び置換アルキレン－Ｓ－置換アルキルの基を指し、アルキル、置換アルキル、アルキレン、及び置換アルキレンが、本明細書で定義されるとおりである。

【００５８】

「アルケニル」は、２～６個の炭素原子、好ましくは２～４個の炭素原子を有し、少なくとも１個、好ましくは１～２個の二重結合不飽和部位を有する直鎖又は分岐鎖ヒドロカルビル基を指す。この用語は、例として、ビビニル、アリル、及びブタ－３－エン－１－イルを含む。この用語には、シス及びトランス異性体、又はこれらの異性体の混合物が含まれる。

【００５９】

「置換アルケニル」という用語は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリール、及び－SO_2－ヘテロアリールから選択される、１～５個の置換基、又は１～３個の置換基を有する、本明細書に定義されるアルケニル基を指す。

【００６０】

「アルキニル」は、２～６個の炭素原子、好ましくは２～３個の炭素原子を有し、少なくとも１個、好ましくは１～２個の三重結合不飽和部位を有する直鎖又は分岐鎖一価ヒドロカルビル基を指す。そのようなアルキニル基の例としては、アセチレニル（－Ｃ≡ＣＨ）、及びプロパルギル（－CH_2Ｃ≡ＣＨ）が挙げられる。

【００６１】

「置換アルキニル」という用語は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキ

シ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－$ＳＯ_2$－アルキル、－$ＳＯ_2$－置換アルキル、－$ＳＯ_2$－アリール、及び－$ＳＯ_2$－ヘテロアリールから選択される、１～５個の置換基、又は１～３個の置換基を有する、本明細書に定義されるアルキニル基を指す。

【００６２】

「アルキニルオキシ」は、－Ｏ－アルキニルの基を指し、アルキニルは本明細書で定義されるとおりである。アルキニルオキシには、例として、エチニルオキシ、プロピニルオキシなどが含まれる。

【００６３】

「アシル」は、Ｈ－Ｃ（Ｏ）－、アルキル－Ｃ（Ｏ）－、置換アルキル－Ｃ（Ｏ）－、アルケニル－Ｃ（Ｏ）－、置換アルケニル－Ｃ（Ｏ）－、アルキニル－Ｃ（Ｏ）－、置換アルキニル－Ｃ（Ｏ）－、シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－、置換シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－、シクロアルケニル－Ｃ（Ｏ）－、置換シクロアルケニル－Ｃ（Ｏ）－、アリール－Ｃ（Ｏ）－、置換アリール－Ｃ（Ｏ）－、ヘテロアリール－Ｃ（Ｏ）－、置換ヘテロアリール－Ｃ（Ｏ）－、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－、及び置換ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－の基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式環、及び置換ヘテロ環式環が、本明細書で定義されるとおりである。例えば、アシルは、「アセチル」基$ＣＨ_3Ｃ$（Ｏ）－を含む。

【００６４】

「アシルアミノ」は、－$ＮＲ^{２０}Ｃ$（Ｏ）アルキル、－$ＮＲ^{２０}Ｃ$（Ｏ）置換アルキル、$ＮＲ^{２０}Ｃ$（Ｏ）シクロアルキル、－$ＮＲ^{２０}Ｃ$（Ｏ）置換シクロアルキル、－$ＮＲ^{２０}Ｃ$（Ｏ）シクロアルケニル、－$ＮＲ^{２０}Ｃ$（Ｏ）置換シクロアルケニル、－$ＮＲ^{２０}Ｃ$（Ｏ）アルケニル、－$ＮＲ^{２０}Ｃ$（Ｏ）置換アルケニル、－$ＮＲ^{２０}Ｃ$（Ｏ）アルキニル、－$ＮＲ^{２０}Ｃ$（Ｏ）置換アルキニル、－$ＮＲ^{２０}Ｃ$（Ｏ）アリール、－$ＮＲ^{２０}Ｃ$（Ｏ）置換アリール、－$ＮＲ^{２０}Ｃ$（Ｏ）ヘテロアリール、－$ＮＲ^{２０}Ｃ$（Ｏ）置換ヘテロアリール、－$ＮＲ^{２０}Ｃ$（Ｏ）ヘテロ環式環、及び－$ＮＲ^{２０}Ｃ$（Ｏ）置換ヘテロ環式環の基を指し、$Ｒ^{２０}$が、水素又はアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式環、及び置換ヘテロ環式環が、本明細書で定義されるとおりである。

【００６５】

「アミノカルボニル」又は「アミノアシル」という用語は、－Ｃ（Ｏ）$ＮＲ^{２１}Ｒ^{２２}$基を指し、$Ｒ^{２１}$及び$Ｒ^{２２}$が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式環、及び置換ヘテロ環式環からなる群から選択され、$Ｒ^{２１}$及び$Ｒ^{２２}$が、任意選択的に、それらに結合した窒素とともに結合し、ヘテロ環式環又は置換ヘテロ環式環基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式環、及び置換ヘテロ環式環が、本明細書で定義されるとおりである。

【００６６】

「アミノカルボニルアミノ」は、－$ＮＲ^{２１}Ｃ$（Ｏ）$ＮＲ^{２２}Ｒ^{２３}$基を指し、$Ｒ^{２１}$、$Ｒ^{２２}$、及び$Ｒ^{２３}$が、独立して、水素、アルキル、アリール、又はシクロアルキルから選択されるか、又は２つのＲ基が結合して、ヘテロシクリル基を形成する。

【００６７】
「アルコキシカルボニルアミノ」という用語は、－ＮＲＣ（Ｏ）ＯＲの基を指し、各Ｒが、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルが、本明細書で定義されるとおりである。
【００６８】
「アシルオキシ」という用語は、アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、置換アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、置換シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、アリール－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、ヘテロアリール－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、及びヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－の基を指し、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルが、本明細書で定義されるとおりである。
【００６９】
「アミノスルホニル」は、－$SO_2NR^{21}R^{22}$基を指し、R^{21}及びR^{22}は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式環、置換ヘテロ環式環からなる群から選択され、R^{21}及びR^{22}は、任意選択により、それらに結合した窒素と結合し、ヘテロ環式環又は置換ヘテロ環式環基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式環、及び置換ヘテロ環式環は、本明細書で定義されるとおりである。
【００７０】
「スルホニルアミノ」は、－$NR^{21}SO_2R^{22}$基を指し、R^{21}及びR^{22}は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式環、及び置換ヘテロ環式環からなる群から選択され、R^{21}及びR^{22}は、任意選択により、それらに結合した窒素と結合し、ヘテロ環式環又は置換ヘテロ環式環基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式環、及び置換ヘテロ環式環は、本明細書で定義されるとおりである。
【００７１】
「アリール」又は「Ａｒ」は、単環を有する６～１８個の炭素原子の一価の芳香族炭素環基（フェニル基中に存在するものなど）、又は複数の縮合環を有する環系（そのような芳香族環系の例としては、ナフチル、アントリル、及びインダニルが挙げられる）を指し、縮合環が、芳香族であってもよく、又は芳香族でなくてもよいが、但し、結合点が、芳香族環の原子を介するものである。この用語には、例として、フェニル及びナフチルが含まれる。アリール置換基の定義によって別段の制約を受けない限り、そのようなアリール基は、任意選択的に、アシルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルカリール、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミノ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリール、－SO_2－ヘテロアリール、及びトリハロメチルから選択

される、１～５個の置換基、又は１～３個の置換基で置換され得る。
【００７２】
「アリールオキシ」は、－Ｏ－アリール基を指し、アリールは、本明細書でまた定義される任意選択的に置換されたアリール基を含む、例として、フェノキシ、ナフトキシなどを含む、本明細書に定義されるとおりである。
【００７３】
「アミノ」は、－ＮＨ$_2$基を指す。
【００７４】
「置換アミノ」という用語は、－ＮＲＲ基を指し、各Ｒが、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルからなる群から選択され、但し、少なくとも１つのＲが水素ではない。
【００７５】
「アジド」という用語は、－Ｎ$_3$基を指す。
【００７６】
「カルボキシル」、「カルボキシ」又は「カルボキシレート」は、－ＣＯ$_2$Ｈ又はその塩を指す。
【００７７】
「カルボキシルエステル」若しくは「カルボキシエステル」、又は「カルボキシアルキル」若しくは「カルボキシルアルキル」という用語は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルケニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルケニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルキニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－シクロアルケニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換シクロアルケニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ヘテロ環式環、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換ヘテロ環式環の基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式環、及び置換ヘテロ環式環が、本明細書で定義されるとおりである。
【００７８】
「（カルボキシルエステル）オキシ」又は「カーボネート」は、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルキル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルケニル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルケニル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキニル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルキニル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アリール、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アリール、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－シクロアルケニル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換シクロアルケニル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ヘテロアリール、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換ヘテロアリール、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ヘテロ環式環、及び－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換ヘテロ環式環の基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式環、及び置換ヘテロ環式環が、本明細書で定義されるとおりである。
【００７９】
「シアノ」又は「ニトリル」は、－ＣＮ基を指す。
【００８０】
「シクロアルキル」は、縮合環系、架橋環系、及びスピロ環系を含む、単一又は複数の環式環を有する３～１０個の炭素原子の環状アルキル基を指す。好適なシクロアルキル基の例は、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シク

ロオクチルなどを含む。そのようなシクロアルキル基は、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどの単環構造、又はアダマンタニルなどの複環構造を含む。

【００８１】

「置換シクロアルキル」という用語は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリール、及び－SO_2－ヘテロアリールから選択される、１～５個の置換基、又は１～３個の置換基を有する、シクロアルキル基を指す。

【００８２】

「シクロアルケニル」は、単一又は複数の環を有し、少なくとも１つの二重結合を有し、好ましくは１～２個の二重結合を有する、３～１０個の炭素原子の非芳香族環状アルキル基を指す。

【００８３】

「置換シクロアルケニル」という用語は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリール、及び－SO_2－ヘテロアリールから選択される、１～５個の置換基、又は１～３個の置換基を有する、シクロアルケニル基を指す。

【００８４】

「シクロアルキニル」は、単一又は複数の環を有し、少なくとも１つの三重結合を有する、５～１０個の炭素原子の非芳香族シクロアルキル基を指す。

【００８５】

「シクロアルコキシ」は、－Ｏ－シクロアルキルを指す。

【００８６】

「シクロアルケニルオキシ」は、－Ｏ－シクロアルケニルを指す。

【００８７】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを指す。

【００８８】

「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」は、－ＯＨ基を指す。

【００８９】

「ヘテロアリール」は、１～１５個の炭素原子、例えば、１～１０個の炭素原子と、環内の酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される１～１０個のヘテロ原子との芳香族基を指す。そのようなヘテロアリール基は、環系中に単環（ピリジニル、イミダゾリル、又はフリルなど）又は複数の縮合環（例えば、インドリジニル、キノリニル、ベンゾフラン、ベンズイミダゾリル、又はベンゾチエニルなどの基の中にあるような）を有することができ、環系内の少なくとも１つの環は芳香族である。価数要件を満たすために、そのよ

うなヘテロアリール環中の任意のヘテロ原子は、Ｈ又は置換基、例えば、本明細書に記載されるアルキル基又は他の置換基に結合されていてもよく、又は結合されていなくてもよい。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基の窒素環原子及び／又は硫黄環原子は、任意選択的に酸化されて、Ｎ－オキシド（Ｎ→Ｏ）、スルフィニル、又はスルホニル部分を提供する。この用語は、例として、ピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフェニル、及びフラニルを含む。ヘテロアリール置換基の定義によって別段の制約を受けない限り、そのようなヘテロアリール基は、任意選択的に、アシルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルカリール、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミノ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリール、－SO_2－ヘテロアリール、及びトリハロメチルから選択される、１～５個の置換基、又は１～３個の置換基で置換され得る。

【００９０】

「ヘテロアラルキル」という用語は、アルキレン及びヘテロアリールが本明細書で定義される、－アルキレン－ヘテロアリール基を指す。この用語には、例として、ピリジルメチル、ピリジルエチル、インドリルメチルなどが含まれる。

【００９１】

「ヘテロアリールオキシ」は、－Ｏ－ヘテロアリールを指す。

【００９２】

「ヘテロ環」、「ヘテロ環式環」、「ヘテロシクロアルキル」、及び「ヘテロシクリル」は、単環又は複数の縮合環を有し、縮合環系、架橋環系及びスピロ環系を含み、１～１０個のヘテロ原子を含む、３～２０個の環原子を有する、飽和又は不飽和基を指す。これらの環原子は、窒素、硫黄、又は酸素から選択され、縮合環系において、環のうちの１つ以上が、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであってもよく、但し、結合点が、非芳香族環を介するものである。ある特定の実施形態では、ヘテロ環式環基の窒素原子及び／又は硫黄原子は、任意選択的に酸化され、Ｎ－オキシド、－Ｓ（Ｏ）－、又は－SO_2－部分を提供する。価数要件を満たすために、そのようなヘテロ環式環中の任意のヘテロ原子は、１個以上のＨ又は１個以上の置換基、例えば、本明細書に記載されるアルキル基又は他の置換基に結合されていてもよく、又は結合されていなくてもよい。

【００９３】

ヘテロ環及びヘテロアリールの例としては、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ［ｂ］チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル（チアモルホリニルとも称される）、１，１－ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００９４】

ヘテロ環式置換基の定義によって別段の制約がない限り、そのようなヘテロ環式環基は

、任意選択的に、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリール、－SO_2－ヘテロアリール、及び縮合ヘテロ環から選択される、１～５個、又は１～３個の置換基で置換され得る。

【００９５】

「ヘテロシクリルオキシ」は、－Ｏ－ヘテロシクリル基を指す。

【００９６】

「ヘテロシクリルチオ」という用語は、ヘテロ環式環－Ｓ－基を指す。

【００９７】

「ヘテロシクレン」という用語は、本明細書で定義されるように、ヘテロ環から形成されるジラジカル基を指す。

【００９８】

「ヒドロキシアミノ」という用語は、－ＮＨＯＨ基を指す。

【００９９】

「ニトロ」は、－NO_2基を指す。

【０１００】

「オキソ」は、原子（＝Ｏ）を指す。

【０１０１】

「スルホニル」は、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アルケニル、－SO_2－置換アルケニル、－SO_2－シクロアルキル、－SO_2－置換シクロアルキル、－SO_2－シクロアルケニル、－SO_2－置換シクロアルケニル、－SO_2－アリール、－SO_2－置換アリール、－SO_2－ヘテロアリール、－SO_2－置換ヘテロアリール、－SO_2－ヘテロ環、及び－SO_2－置換ヘテロ環の基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環、及び置換ヘテロ環は、本明細書で定義されるとおりである。スルホニルには、例として、メチル－SO_2－、フェニル－SO_2－、及び４－メチルフェニル－SO_2－が含まれる。

【０１０２】

「スルホニルオキシ」は、－ＯSO_2－アルキル、－ＯSO_2－置換アルキル、－ＯSO_2－アルケニル、－ＯSO_2－置換アルケニル、－ＯSO_2－シクロアルキル、－ＯSO_2－置換シクロアルキル、－ＯSO_2－シクロアルケニル、－ＯSO_2－置換シクロアルケニル、－ＯSO_2－アリール、－ＯSO_2－置換アリール、－ＯSO_2－ヘテロアリール、－ＯSO_2－置換ヘテロアリール、－ＯSO_2－ヘテロ環、及び－ＯSO_2－置換ヘテロ環の基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環、及び置換ヘテロ環は、本明細書で定義されるとおりである。

【０１０３】

「硫酸塩」又は「硫酸塩エステル」は、－Ｏ－SO_2－ＯＨ、－Ｏ－SO_2－Ｏ－アルキル、－Ｏ－SO_2－Ｏ－置換アルキル、－Ｏ－SO_2－Ｏ－アルケニル、－Ｏ－SO_2－Ｏ－置換アルケニル、－Ｏ－SO_2－Ｏ－シクロアルキル、－Ｏ－SO_2－Ｏ－置換シクロアルキル、－Ｏ－SO_2－Ｏ－シクロアルケニル、－Ｏ－SO_2－Ｏ－置換シクロア

ルケニル、－Ｏ－ＳＯ$_2$－Ｏ－アリール、－Ｏ－ＳＯ$_2$－Ｏ－置換アリール、－Ｏ－ＳＯ$_2$－Ｏ－ヘテロアリール、－Ｏ－ＳＯ$_2$－Ｏ－置換ヘテロアリール、－Ｏ－ＳＯ$_2$－Ｏ－ヘテロ環、及び－Ｏ－ＳＯ$_2$－Ｏ－置換ヘテロ環の基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環、及び置換ヘテロ環は、本明細書で定義されるとおりである。

【０１０４】

「アミノカルボニルオキシ」という用語は、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲＲ基を指し、各Ｒが、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロ環式環であり、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロ環式環が、本明細書で定義されるとおりである。

【０１０５】

「チオール」は、－ＳＨ基を指す。

【０１０６】

「チオキソ」又は「チオケト」という用語は、原子（＝Ｓ）を指す。

【０１０７】

「アルキルチオ」又は「チオアルコキシ」という用語は、－Ｓ－アルキル基を指し、アルキルが本明細書で定義されるとおりである。ある特定の実施形態では、硫黄は、－Ｓ（Ｏ）－へと酸化され得る。スルホキシドは、１つ以上の立体異性体として存在し得る。

【０１０８】

「置換チオアルコキシ」という用語は、－Ｓ－置換アルキル基を指す。

【０１０９】

「チオアリールオキシ」という用語は、アリール－Ｓ－基を指し、アリール基は、本明細書でまた定義される任意選択的に置換されたアリール基を含む、本明細書に定義されるとおりである。

【０１１０】

「チオヘテロアリールオキシ」という用語は、ヘテロアリール－Ｓ－基を指し、ヘテロアリール基は、本明細書でまた定義される任意選択的に置換されたアリール基を含む、本明細書に定義されるとおりである。

【０１１１】

「チオヘテロシクロオキシ」という用語は、ヘテロシクリル－Ｓ－基を指し、ヘテロシクリル基は、本明細書でまた定義される任意選択的に置換されたヘテロシクリル基を含む、本明細書に定義されるとおりである。

【０１１２】

本明細書の開示に加えて、「置換された」という用語はまた、指定された基（ｇｒｏｕｐ）又は基（ｒａｄｉｃａｌ）を修飾するために使用される場合、指定された基（ｇｒｏｕｐ）又は基（ｒａｄｉｃａｌ）の１つ以上の水素原子が、互いに独立して、以下に定義されるのと同じ又は異なる置換基で置き換えられることを意味することができる。

【０１１３】

本明細書の個々の用語に関して開示される基に加えて、特定の基又はラジカル中の飽和炭素原子上の１個以上の水素を置換するための置換基（単一の炭素上の任意の２個の水素を、＝Ｏ、＝ＮＲ^{70}、＝Ｎ－ＯＲ^{70}、＝Ｎ$_2$、又は＝Ｓで置き換えることができる）は、別段の指定がない限り、－Ｒ^{60}、ハロ、＝Ｏ、－ＯＲ^{70}、－ＳＲ^{70}、－ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、トリハロメチル、－ＣＮ、－ＯＣＮ、－ＳＣＮ、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、＝Ｎ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＳＯ$_2$Ｏ$^-$Ｍ$^+$、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{70}、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＯＳＯ$_2$Ｏ$^-$Ｍ$^+$、－ＯＳＯ$_2$ＯＲ^{70}、－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^-$）$_2$（Ｍ$^+$）$_2$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{70}）Ｏ$^-$Ｍ$^+$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{70}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{70}、－Ｃ（Ｓ）Ｒ^{70}、－Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｒ^{70}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ$^-$Ｍ$^+$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{70}、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－Ｃ（ＮＲ^{70}）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{70}、－ＯＣ

（Ｓ）Ｒ^{70}、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＯＣ（Ｏ）ＯＲ^{70}、－ＯＣ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｓ）Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}ＣＯ$_2$$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＮＲ^{70}ＣＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－ＮＲ^{70}Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｒ^{70}、及び－ＮＲ^{70}Ｃ（ＮＲ^{70}）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}であり、Ｒ^{60}が、任意選択的に置換されたアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各Ｒ^{70}が、独立して、水素若しくはＲ^{60}であり、各Ｒ^{80}が、独立してＲ^{70}であるか、又はあるいは、２つのＲ^{80}が、それらが結合する窒素原子と一緒になって、５員、６員、若しくは７員のヘテロシクロアルキルを形成し、これらは、任意選択的に、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される同じ若しくは異なる１～４個の追加のヘテロ原子を含み得、そのうち、Ｎが、－Ｈ若しくはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキル置換を有していてもよく、各Ｍ$^{+}$が、正味の単一正電荷を有する対イオンである。各Ｍ$^{+}$は、独立して、例えば、アルカリイオン、例えば、Ｋ$^{+}$、Ｎａ$^{+}$、Ｌｉ$^{+}$；アンモニウムイオン、例えば、$^{+}$Ｎ（Ｒ^{60}）$_4$；又はアルカリ土類イオン、例えば、［Ｃａ$^{2+}$］$_{0.5}$、［Ｍｇ$^{2+}$］$_{0.5}$、又は［Ｂａ$^{2+}$］$_{0.5}$（「下付きの０．５は、そのような二価アルカリ土類イオンの対イオンのうちの１つが、本発明の化合物のイオン化形態であり得、他方が塩化物などの典型的な対イオンであり得るか、又は本明細書に開示される２つのイオン化化合物が、そのような二価アルカリ土類イオンの対イオンとして機能し得るか、又は本発明の二重イオン化化合物が、そのような二価アルカリ土類イオンの対イオンとして機能し得ることを意味する）であり得る。具体例として、－ＮＲ^{80}Ｒ^{80}は、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－アルキル、Ｎ－ピロリジニル、Ｎ－ピペラジニル、４Ｎ－メチル－ピペラジン－１－イル、及びＮ－モルホリニルを含むことを意味する。

【０１１４】

本明細書の開示に加えて、「置換」アルケン、アルキン、アリール、及びヘテロアリール基中の不飽和炭素原子上の水素の置換基は、別途指定されない限り、－Ｒ^{60}、ハロ、－Ｏ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＯＲ^{70}、－ＳＲ^{70}、－Ｓ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、トリハロメチル、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－ＯＣＮ、－ＳＣＮ、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＳＯ$_3$$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＳＯ$_3$Ｒ^{70}、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＯＳＯ$_3$$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＯＳＯ$_3$Ｒ^{70}、－ＰＯ$_3$$^{-2}$（Ｍ$^{+}$）$_2$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{70}）Ｏ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{70}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{70}、－Ｃ（Ｓ）Ｒ^{70}、－Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｒ^{70}、－ＣＯ$_2$$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{70}、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－Ｃ（ＮＲ^{70}）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{70}、－ＯＣ（Ｓ）Ｒ^{70}、－ＯＣＯ$_2$$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＯＣ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｓ）Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}ＣＯ$_2$$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＮＲ^{70}ＣＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－ＮＲ^{70}Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｒ^{70}、及び－ＮＲ^{70}Ｃ（ＮＲ^{70}）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}であり、Ｒ^{60}、Ｒ^{70}、Ｒ^{80}、及びＭ$^{+}$は、以前に定義されたとおりであるが、但し、置換アルケン又はアルキンの場合、置換基は、－Ｏ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＯＲ^{70}、－ＳＲ^{70}、又は－Ｓ$^{-}$Ｍ$^{+}$ではないことを条件とする。

【０１１５】

本明細書の個々の用語に関して開示される基に加えて、「置換」ヘテロアルキル及びシクロヘテロアルキル基中の窒素原子上の水素の置換基は、別途指定されない限り、－Ｒ^{60}、－Ｏ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＯＲ^{70}、－ＳＲ^{70}、－Ｓ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、トリハロメチル、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{70}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＲ^{70}、－ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{70}、－ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｏ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＯＳ（Ｏ）$_2$ＯＲ^{70}、－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^{-}$）$_2$（Ｍ$^{+}$）$_2$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{70}）Ｏ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{70}）（ＯＲ^{70}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{70}、－Ｃ（Ｓ）Ｒ^{70}、－Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｒ^{70}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{70}、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－Ｃ（ＮＲ^{70}）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{70}、－ＯＣ（Ｓ）Ｒ^{70}、－ＯＣ（Ｏ）ＯＲ^{70}、－ＯＣ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｓ）Ｒ^{70}、－ＮＲ

^{70}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－ＮＲ^{70}Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｒ^{70}、及び－ＮＲ^{70}Ｃ（ＮＲ^{70}）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}であり、Ｒ^{60}、Ｒ^{70}、Ｒ^{80}、及びＭ$^{+}$は、以前に定義されたとおりである。

【０１１６】

本明細書の開示に加えて、特定の実施形態では、置換される基は、１、２、３、若しくは４個の置換基、１、２、若しくは３個の置換基、１若しくは２個の置換基、又は１個の置換基を有する。

【０１１７】

上で定義されている全ての置換基において、それ自体に更なる置換基を有する置換基（例えば、置換アリール基を置換基として有し、それ自体が置換アリール基で置換されており、更に置換アリール基によって置換されている置換アリール基など）を定義することによって到達するポリマーは、本明細書に含まれることを意図していないことが理解される。そのような場合において、そのような置換の最大数は、３である。例えば、本明細書で具体的に企図される置換アリール基の連続的な置換は、置換アリール－（置換アリール）－置換アリールに限定される。

【０１１８】

別段の指示がない限り、本明細書で明示的に定義されない置換基の命名法は、官能基の末端部分に続いて隣接官能基を結合点に向かって命名することによって到達される。例えば、置換基「アリールアルキルオキシカルボニル」は、（アリール）－（アルキル）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－基を指す。

【０１１９】

１つ以上の置換基を含有する本明細書に開示される基のいずれに関しても、そのような基は、立体的に実施不可能であり、及び／又は合成的に実現不可能である任意の置換又は置換パターンを当然含有しないことを理解されたい。加えて、対象化合物には、これらの化合物の置換から生じる全ての立体化学異性体が含まれる。

【０１２０】

「薬学的に許容される塩」という用語は、患者、例えば、哺乳動物への投与に対して許容される塩（所与の投薬計画に対して許容される哺乳動物安全性を有する対イオンを有する塩）を意味する。そのような塩は、薬学的に許容される無機又は有機塩基、及び薬学的に許容される無機又は有機酸に由来し得る。「薬学的に許容される塩」は、化合物の薬学的に許容される塩を指し、塩は、当該技術分野で周知の様々な有機及び無機対イオンに由来し、単なる例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどを含み、分子が塩基性官能基を含有する場合、塩酸塩、臭化水素塩、ギ酸塩、酒石酸塩、ベシル酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などの有機又は無機酸の塩が挙げられる。

【０１２１】

「その塩」という用語は、酸のプロトンが、金属カチオン又は有機カチオンなどのカチオンによって置き換えられたときに形成される化合物を意味する。該当する場合、塩は、薬学的に許容される塩であるが、このことは、患者への投与を意図していない中間化合物の塩には必要ではない。例として、本発明の化合物の塩は、無機又は有機酸の共役塩基を塩のアニオン性構成要素として、化合物が無機又は有機酸によってプロトン化されてカチオンを形成するものを含む。

【０１２２】

「溶媒和物」は、溶媒分子と溶質の分子又はイオンとの組み合わせによって形成される複合体を指す。溶媒は、有機化合物、無機化合物、又は両方の混合物であり得る。溶媒のいくつかの例としては、メタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、及び水が挙げられるが、これらに限定されない。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は、水和物である。

【０１２３】

「立体異性体（ｓｔｅｒｅｏｉｓｏｍｅｒ）」及び「立体異性体（ｓｔｅｒｅｏｉｓｏ

ｍｅｒｓ）」は、同じ原子連結性を有するが、空間における異なる原子配置を有する化合物を指す。立体異性体には、シス－トランス異性体、Ｅ及びＺ異性体、鏡像異性体、並びにジアステレオマーが含まれる。

【０１２４】

「互変異性体」とは、原子の電子結合においてのみ、及び／又は陽子の位置において異なる分子の代替形態、例えば、エノールケト及びイミン－エナミン互変異性体、又はピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾール、及びテトラゾールなどの－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－ＮＨ－環原子配置を含有するヘテロアリール基の互変異性体を指す。当業者は、他の互変異性環原子配置が可能であることを認識するであろう。

【０１２５】

「又はその塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体」という用語は、塩、溶媒和物、及び立体異性体の全ての置換（ｐｅｒｍｕｔａｔｉｏｎ）、例えば、対象化合物の立体異性体の薬学的に許容される塩の溶媒和物を含むことを意図していることを理解されたい。

【０１２６】

「薬学的有効量」及び「治療有効量」は、特定の障害又は疾患、又はその症状の１つ以上を治療し、かつ／又は疾患又は障害の発生を予防するのに十分な化合物の量を指す。腫瘍原性増殖性障害に関して、薬学的有効量又は治療有効量は、特に、腫瘍を縮小させるか、又は腫瘍の成長速度を低下させるのに十分な量を含む。

【０１２７】

「患者」は、ヒト及び非ヒト対象、特に、哺乳動物対象を指す。

【０１２８】

本明細書で使用される「治療すること」又は「治療」という用語は、哺乳動物（特にヒト）などの患者の疾患又は医学的状態を治療すること、又は治療を意味し、（ａ）対象の予防的治療など、疾患又は医学的状態の発生を防止すること、（ｂ）患者の疾患又は医学的状態をなくすか、逆行させるなど、疾患又は医学的状態を改善すること、（ｃ）例えば、患者の疾患又は医学的状態の発症を遅延させるか、又は停止させることなどにより、疾患又は医学的状態を抑制すること、あるいは（ｄ）患者の疾患又は医学的状態の症状を緩和することを含む。

【０１２９】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、本明細書で交換可能に使用され、任意の長さのアミノ酸のポリマー形態を指す。特に別段の指示がない限り、「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」は、遺伝的にコードされているアミノ酸及びコードされていないアミノ酸、化学的又は生化学的に修飾されているか、若しくは誘導体化されているアミノ酸、並びに修飾されたペプチド骨格を有するポリペプチドを含んでもよい。用語は、これらに限定されないが、異種アミノ酸配列を有する融合タンパク質、異種及び相同リーダー配列を有する融合、少なくとも１つのＮ末端メチオニン残基を含有するタンパク質（例えば、組換え細菌宿主細胞中で産生を容易にする）を含む融合タンパク質、免疫学的にタグ化されたタンパク質などを含む。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、抗体である。

【０１３０】

「天然アミノ酸配列」又は「親アミノ酸配列」は、本明細書で互換的に使用され、少なくとも１つの修飾アミノ酸残基を含むような修飾前のポリペプチドのアミノ酸配列を指す。

【０１３１】

「アミノ酸類似体」、「非天然アミノ酸」などの用語は、交換可能に使用されてもよく、天然に存在するタンパク質（例えば、Ａｌａ又はＡ、Ｃｙｓ又はＣ、Ａｓｐ又はＤ、Ｇｌｕ又はＥ、Ｐｈｅ又はＦ、Ｇｌｙ又はＧ、Ｈｉｓ又はＨ、Ｉｌｅ又はＩ、Ｌｙｓ又はＫ、Ｌｅｕ又はＬ、Ｍｅｔ又はＭ、Ａｓｎ又はＮ、Ｐｒｏ又はＰ、Ｇｌｎ又はＱ、Ａｒｇ又はＲ、Ｓｅｒ又はＳ、Ｔｈｒ又はＴ、Ｖａｌ又はＶ、Ｔｒｐ又はＷ、Ｔｙｒ又はＹ）中に一般的に見出される１つ以上のアミノ酸と構造及び／又は全体的な形状が類似しているア

ミノ酸様化合物を含む。アミノ酸類似体はまた、修飾側鎖又は骨格を有する天然アミノ酸も含む。アミノ酸類似体はまた、天然に存在するＤ形態と同じ立体化学を有するアミノ酸類似体、並びにアミノ酸類似体のＬ形態を含む。場合によっては、アミノ酸類似体は、１つ以上の天然アミノ酸の骨格構造及び／又は側鎖構造を共有し、その差は、分子中の１つ以上の修飾基である。そのような修飾としては、限定されないが、ある原子（例えばＮ）の関連する原子（例えばＳ）による置換、ある基（例えば、メチル、若しくはヒドロキシルなど）又はある原子（例えば、Ｃｌ、若しくはＢｒなど）の付加、ある基の欠失、共有結合の置換（例えば、単結合を二重結合などへ）、あるいはそれらの組み合わせが挙げられ得る。例えば、アミノ酸類似体は、α－ヒドロキシ酸、及びα－アミノ酸などを含み得る。アミノ酸類似体の例としては、スルホアラニンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３２】

「アミノ酸側鎖」又は「アミノ酸の側鎖」などの用語は、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、及びアミノ酸類似体を含む、アミノ酸残基のα炭素に結合した置換基を指すために使用され得る。アミノ酸側鎖はまた、本明細書に記載の修飾アミノ酸及び／又はコンジュゲートの文脈で記載されるアミノ酸側鎖を含み得る。

【０１３３】

「炭水化物」などの用語は、単糖類、二糖類、オリゴ糖類、及び多糖類のモノマー単位及び／又はポリマーを指すために使用され得る。糖という用語は、単糖類、二糖類などのより小さな炭水化物を指すために使用され得る。「炭水化物誘導体」という用語は、目的の炭水化物の１つ以上の官能基が置換され（任意の好都合な置換基によって置き換えられ）、修飾され（任意の好都合な化学物質を使用して別の基に変換され）るか、又は存在しない（例えば、除去されるか、又はＨによって置き換えられる）化合物を含む。様々な炭水化物及び炭水化物誘導体が入手可能であり、主題の化合物及びコンジュゲートでの使用に適合され得る。

【０１３４】

「グリコシド」又は「グリコシル」という用語は、グリコシド結合を介して部分に結合した糖分子又は基を指す。例えば、グリコシドが結合する部分は、本明細書に記載される切断可能なリンカーであり得る。グリコシド結合は、様々なタイプの結合、例えば、限定されないが、Ｏ－グリコシド結合（Ｏ－グリコシド）、Ｎ－グリコシド結合（グリコシルアミン）、Ｓ－グリコシド結合（チオグリコシド）、又はＣ－グリコシド結合（Ｃ－グリコシド又はＣ－グリコシル）を介して、グリコシドを他の部分に連結し得る。ある場合には、グリコシドは、それらが結合している部分から、例えば、化学的に媒介される加水分解又は酵素的に媒介される加水分解によって切断され得る。

【０１３５】

「抗体」という用語は、最も広い意味で使用され、モノクローナル抗体（全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、及び多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、ヒト化抗体、一本鎖抗体、キメラ抗体、抗体断片（例えば、Ｆａｂ断片）などを含む。抗体は、標的抗原に結合することができる。（Ｊａｎｅｗａｙ，Ｃ．，Ｔｒａｖｅｒｓ，Ｐ．，Ｗａｌｐｏｒｔ，Ｍ．，Ｓｈｌｏｍｃｈｉｋ（２００１）Ｉｍｍｕｎｏ Ｂｉｏｌｏｇｙ，５ｔｈ Ｅｄ．，Ｇａｒｌａｎｄ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ）。標的抗原は、抗体の１つ以上の可変領域によって形成される相補性決定領域（ＣＤＲ）によって認識される、エピトープとも呼ばれる１つ以上の結合部位を有し得る。

【０１３６】

「自然抗体」という用語は、抗体の重鎖及び軽鎖が作製され、多細胞生物の免疫系によって対になっている抗体を指す。脾臓、リンパ節、骨髄、及び血清は、自然抗体を産生する組織の一例である。例えば、抗原で免疫付与された第１の動物から単離された抗体を産生する細胞によって産生される抗体は、自然抗体である。

【０１３７】

「ヒト化抗体」又は「ヒト化免疫グロブリン」という用語は、ヒト抗体から対応して配

置されるアミノ酸で置換されている１つ以上のアミノ酸（例えば、フレームワーク領域、定常領域、又はＣＤＲの中）を含有する非ヒト（例えば、マウス又はウサギ）抗体を指す。一般的に、ヒト化抗体は、同じ抗体の非ヒト化バージョンと比較した場合に、ヒト宿主中で減少した免疫応答を生成する。抗体は、例えば、ＣＤＲグラフティング（ＥＰ２３９，４００、ＰＣＴ公開第ＷＯ９１／０９９６７号、米国特許第５，２２５，５３９号、同第５，５３０，１０１号、及び同第５，５８５，０８９号）、ベニヤリング若しくはリサーフェイシング（ＥＰ５９２，１０６、ＥＰ５１９，５９６、Ｐａｄｌａｎ，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ２８（４／５）：４８９－４９８（１９９１）、Ｓｔｕｄｎｉｃｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ７（６）：８０５－８１４（１９９４）、Ｒｏｇｕｓｋａ．ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ ９１：９６９－９７３（１９９４））、並びにチェーンシャッフリング（米国特許第５，５６５，３３２号）を含む、当該技術分野で既知の様々な技術を使用して、ヒト化され得る。ある特定の実施形態では、フレームワーク置換は、ＣＤＲ及びフレームワーク残基の相互作用のモデリングによって特定され、抗原結合及び配列比較に重要なフレームワーク残基を特定し、特定の位置にある異常なフレームワーク残基を特定する（例えば、米国特許第５，５８５，０８９号、Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３（１９８８）を参照されたい）。本発明での使用が企図される抗体をヒト化するための追加の方法は、米国特許第５，７５０，０７８号、同第５，５０２，１６７号、同第５，７０５，１５４号、同第５，７７０，４０３号、同第５，６９８，４１７号、同第５，６９３，４９３号、同第５，５５８，８６４号、同第４，９３５，４９６号、及び同第４，８１６，５６７号、並びにＰＣＴ公開ＷＯ９８／４５３３１及びＷＯ９８／４５３３２に記載されている。特定の実施形態では、主題のウサギ抗体は、ＵＳ２００４／００８６９７９及びＵＳ２００５／００３３０３１に記載される方法に従ってヒト化され得る。したがって、上述の抗体は、当該技術分野で周知である方法を使用してヒト化され得る。

【０１３８】

「キメラ抗体」という用語は、抗体の軽鎖及び重鎖遺伝子が、典型的には遺伝子操作することによって、異なる種に属している抗体可変領域及び定常領域遺伝子から構築されている、抗体を指す。例えば、マウスモノクローナル抗体からの遺伝子の可変セグメントは、ガンマ１及びガンマ３などのヒト定常セグメントに結合し得る。療法用キメラ抗体の一例は、マウス抗体由来の可変ドメイン又は抗原結合ドメインと、ヒト抗体由来の定常ドメイン又はエフェクタードメインとから構成されているハイブリッドタンパク質であるが、他の哺乳動物種由来のドメインも使用され得る。

【０１３９】

免疫グロブリンポリペプチドの免疫グロブリン軽鎖又は重鎖可変領域は、「相補性決定領域」又は「ＣＤＲ」とも呼ばれる、３つの超可変領域によって中断されているフレームワーク領域（ＦＲ）から構成されている。フレームワーク領域及びＣＤＲの程度は、定義されている（“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，”Ｅ．Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，１９９１を参照されたい）。構成要素である軽鎖及び重鎖の組み合わされたフレームワーク領域である、抗体のフレームワーク領域は、ＣＤＲを位置決定し、アラインメントするのに役立つ。ＣＤＲは、主に、抗原のエピトープへの結合に寄与する。

【０１４０】

「親Ｉｇポリペプチド」は、本明細書に記載のアルデヒドタグ化定常領域を欠くアミノ酸配列を含むポリペプチドである。親ポリペプチドは、天然配列定常領域を含んでいてもよく、又は既存のアミノ酸配列修飾（付加、欠失、及び／又は置換など）を有する定常領域を含んでもよい。

【０１４１】

本明細書で使用される場合、「単離された」という用語は、化合物が天然で存在するものとは異なる環境にある目的の化合物を記載することを意味する。「単離された」は、目

的の化合物が実質的に濃縮されており、かつ／又は目的の化合物が部分的若しくは実質的に精製されている、試料内にある化合物を含むことを意味する。

【０１４２】

本明細書で使用される場合、「実質的に精製された」という用語は、その天然の環境から除去され、天然に関連する他の構成要素を少なくとも６０％含まない、少なくとも７５％含まない、少なくとも８０％含まない、少なくとも８５％含まない、少なくとも９０％含まない、少なくとも９５％含まない、少なくとも９８％含まない、又は９８％超を含まない、化合物を指す。

【０１４３】

「生理学的条件」という用語は、生存細胞と適合性のあるそれらの条件、例えば、生存細胞と適合性のある温度、ｐＨ、塩分などの主に水性条件を包含することを意味する。

【０１４４】

「反応性パートナー」とは、別の反応性パートナーと特異的に反応し、反応生成物を生成する分子又は分子部分を意味する。例示的な反応性パートナーは、スルファターゼモチーフのシステイン又はセリン、及びホルミルグリシン生成酵素（ＦＧＥ）を含み、これらが反応して、モチーフ中のシステイン又はセリンの代わりに、ホルミルグリシン（ｆＧｌｙ）を含有する変換されたアルデヒドタグの反応生成物を形成する。他の例示的な反応性パートナーは、変換されたアルデヒドタグのｆＧｌｙ残基のアルデヒド（例えば、反応性アルデヒド基）、並びにアルデヒド反応性基及び目的の部分を含む「アルデヒド反応性の反応性パートナー」を含み、これらが反応して、ｆＧｌｙ残基を介してポリペプチドにコンジュゲートした目的の部分を有するポリペプチドの反応生成物を形成する。

【０１４５】

「Ｎ末端」は、遊離アミン基を有するポリペプチドの末端アミノ酸残基を指し、非Ｎ末端アミノ酸残基中のアミン基が、通常、ポリペプチドの共有結合性骨格の一部を形成する。

【０１４６】

「Ｃ末端」は、遊離カルボキシル基を有するポリペプチドの末端アミノ酸残基を指し、非Ｃ末端アミノ酸残基中のカルボキシル基が、通常、ポリペプチドの共有結合性骨格の一部を形成する。

【０１４７】

ポリペプチド又はポリペプチドのアミノ酸配列に関して使用される場合の「内部部位」は、Ｎ末端又はＣ末端ではないポリペプチドの領域を意味する。

【０１４８】

本発明が更に記載される前に、本発明は、記載される特定の実施形態に限定されず、当然のことながら、変化する可能性があることを理解されたい。また、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるため、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明するためのものにすぎず、限定することを意図するものではないことも理解されたい。

【０１４９】

値の範囲が提供される場合、文脈が別途明確に指示しない限り、その範囲の上限と下限との間の下限の単位の１０分の１までの各介在値、及び記載された範囲内の任意の他の記載された値又は介在値は、本発明内に包含されることが理解される。これらのより小さい範囲の上限及び下限は、独立して、そのより小さな範囲に含まれていてもよく、その記載された範囲内で任意の具体的に除外される境界を仮定して、本発明にも包含される。記載された範囲が限定の一方又は両方を含む場合、それらの含まれる限定のいずれか又は両方を除外する範囲も、同様に本発明に含まれる。

【０１５０】

また、明確にするために別個の実施形態の文脈で記載される本発明のある特定の特徴は、組み合わせられて単一の実施形態でも提供され得ることを理解されたい。逆に、簡潔にするために、単一の実施形態の文脈で記載された本発明の様々な特徴は、別個に、又は任

意の好適なサブコンビネーションでも提供され得る。本発明に関する実施形態の全ての組み合わせは、本発明によって具体的に包含され、まさに、そのような組み合わせが、例えば、安定した化合物（すなわち、作製され、単離され、特性決定され、生物学的活性について試験され得る化合物）である化合物である主題を包含する程度まで、ありとあらゆる組み合わせが、個々に、かつ明示的に開示されたかのように、本明細書に開示される。加えて、様々な実施形態及びそれらの要素（例えば、そのような変数を記載している実施形態に列挙される化学基の要素）の全てのサブコンビネーションはまた、本発明によって具体的に包含され、そのようなサブコンビネーションの各々及び全てが本明細書に個別かつ明示的に開示されているかのように、本明細書に開示される。

【０１５１】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般的に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様又は同等の任意の方法及び材料はまた、本発明の実施又は試験においても使用することができるが、好ましい方法及び材料をここで記載する。本明細書で言及される全ての刊行物は、引用された刊行物に関連する方法及び／又は材料を開示及び説明するために、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１５２】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈が明確に別段の指示をしない限り、複数の指示対象を含むことに留意されたい。特許請求の範囲は、あらゆる任意選択的な要素を排除するように記載され得ることに更に留意されたい。したがって、この記述は、特許請求の範囲の要素の記載に関連する「単に」、「のみ」などの排他的な用語の使用、又は「否定的」な限定の使用の先行詞としての役割を果たすことが意図される。

【０１５３】

また、明確にするために別個の実施形態の文脈で記載される本発明のある特定の特徴は、組み合わせられて単一の実施形態でも提供され得ることを理解されたい。逆に、簡潔にするために、単一の実施形態の文脈で記載された本発明の様々な特徴は、別個に、又は任意の好適なサブコンビネーションでも提供され得る。

【０１５４】

本明細書で考察される刊行物は、本出願の出願日より前のそれらの開示についてのみ提供される。本明細書におけるいかなるものも、本発明が先行発明によってそのような刊行物に先行する権利がないことを認めるものと解釈されるべきではない。更に、提供される刊行物の日付は、独立して確認する必要があり得る実際の刊行日とは異なる場合がある。

【発明を実施するための形態】

【０１５５】

本開示は、抗体－薬物コンジュゲート構造を提供し、これは、分岐ＨＩＰＳリンカーを含む。本開示はまた、そのようなコンジュゲートを生成するための化合物及び方法、並びにそれらを使用する方法を包含する。

【０１５６】

抗体－薬物コンジュゲート

本開示は、コンジュゲート、例えば、抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を提供する。「コンジュゲート」とは、２つ以上の他の部分（例えば、薬物又は活性薬剤）に共有結合されるポリペプチド（例えば、抗体）を意味する。例えば、本開示による抗体－薬物コンジュゲートは、抗体に共有結合した２つ以上の薬物又は活性薬剤を含む。ある特定の実施形態では、ポリペプチド（例えば、抗体）及び２つ以上の薬物又は活性薬剤は、１つ以上の官能基及び共有結合を介して互いに結合している。例えば、１つ以上の官能基及び共有結合は、本明細書に記載の分岐リンカーを含み得る。

【０１５７】

ある特定の実施形態では、コンジュゲートは、２つ以上の他の部分にコンジュゲートしたポリペプチド（例えば、抗体）を含む、ポリペプチドコンジュゲートである。ある特定

の実施形態では、ポリペプチドにコンジュゲートした２つ以上の部分は、各々独立して、限定されないが、薬物、活性薬剤、検出可能な標識、水溶性ポリマー、又は膜若しくは表面へのポリペプチドの固定化のための部分などの様々な目的の部分のいずれかであり得る。ある特定の実施形態では、コンジュゲートは、ポリペプチドが抗体であり、したがって、抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を提供する、薬物コンジュゲートである。例えば、コンジュゲートは、ポリペプチドが２つ以上の薬物又は活性薬剤にコンジュゲートしている、薬物コンジュゲートであり得る。様々なタイプの薬物又は活性薬剤が、コンジュゲートに使用されてもよく、以下により詳細に記載される。

【０１５８】

目的の部分（例えば、薬物又は活性薬剤）は、ポリペプチドの任意の所望の部位でポリペプチド（例えば、抗体）にコンジュゲートされ得る。したがって、本開示は、例えば、ポリペプチドのＣ末端又はその付近の部位、ポリペプチドのＮ末端又はその付近の位置、及びポリペプチドのＣ末端とＮ末端との間の位置（例えば、ポリペプチドの内部部位）など、ポリペプチド上の２つ以上の部位でコンジュゲートされた部分を有するポリペプチドを提供する。上のコンジュゲーション部位の組み合わせも可能である。

【０１５９】

ある特定の実施形態では、本開示のコンジュゲートは、アミノ酸残基のα炭素でポリペプチドのアミノ酸残基にコンジュゲートした２つ（又はそれ以上）の薬物又は活性薬剤を含む。別の言い方をすれば、コンジュゲートは、ポリペプチド中のアミノ酸残基の側鎖が修飾され、２つ（又はそれ以上）の薬物又は活性薬剤に結合する（例えば、本明細書に記載の分岐リンカーを介して２つの薬物又は活性薬剤に結合する）ポリペプチドを含む。例えば、コンジュゲートは、ポリペプチド中のアミノ酸残基のα炭素が修飾され、２つの薬物又は活性薬剤に結合する（例えば、本明細書に記載の分岐リンカーを介して２つの薬物又は活性薬剤に結合する）ポリペプチドを含む。

【０１６０】

本開示の実施形態は、ポリペプチドが、２つ以上の部分、例えば、３部分、４部分、５部分、６部分、７部分、８部分、９部分、１０部分、１１部分、１２部分、１３部分、１４部分、１５部分、１６部分、１７部分、１８部分、１９部分、又は２０部分又はそれ以上の部分にコンジュゲートされる、コンジュゲートを含む。部分は、ポリペプチド中の複数の部位でポリペプチドにコンジュゲートされ得る。いくつかの実施形態では、２つの部分は、ポリペプチドの単一アミノ酸残基にコンジュゲートされ得る。例えば、２つの部分は、ポリペプチドの同じアミノ酸残基にコンジュゲートされ得る。他の実施形態では、２つの部分は、ポリペプチドの第１のアミノ酸残基にコンジュゲートされ、２つの他の部分は、ポリペプチドの第２のアミノ酸残基にコンジュゲートされる。例えば、ポリペプチドは、第１のアミノ酸残基で第１及び第２の部分にコンジュゲートされ得、第２のアミノ酸残基で第３及び第４の部分にコンジュゲートされ得る。ある場合には、ポリペプチド中の２つ以上のアミノ酸残基が、各々一対の部分（すなわち、２つの部分）にコンジュゲートされ、各一対の部分が、本明細書に記載の分岐リンカーを介してポリペプチドにコンジュゲートされる。ある場合には、ポリペプチド中の１個のアミノ酸残基が、本明細書に記載の分岐リンカーを介して一対の部分にコンジュゲートされる。他の例では、ポリペプチド中の２つ以上のアミノ酸残基、例えば、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又は１０以上のアミノ酸残基が各々、本明細書に記載の分岐リンカーを介して一対の部分にコンジュゲートされる。

【０１６１】

目的の部分にコンジュゲートされるポリペプチドの１つ以上のアミノ酸残基は、天然に存在するアミノ酸、非天然アミノ酸、又はそれらの組み合わせであり得る。例えば、コンジュゲートは、ポリペプチドの天然に存在するアミノ酸残基にコンジュゲートされた目的の部分（例えば、薬物又は活性薬剤）を含み得る。他の場合では、コンジュゲートは、ポリペプチドの非天然アミノ酸残基にコンジュゲートされた目的の部分を含み得る。目的の部分は、上に記載されるように、単一の天然又は非天然アミノ酸残基でポリペプチドにコ

ンジュゲートされ得る。ポリペプチド中の１つ以上の天然又は非天然アミノ酸残基は、本明細書に記載されるように、目的の部分にコンジュゲートされ得る。例えば、ポリペプチド中の２つ（又はそれ以上）のアミノ酸残基（例えば、天然又は非天然のアミノ酸残基）は、各々、分岐リンカーを介して２つの部分にコンジュゲートされてもよく、その結果、ポリペプチド中の複数の部位が、目的の部分にコンジュゲートされる。

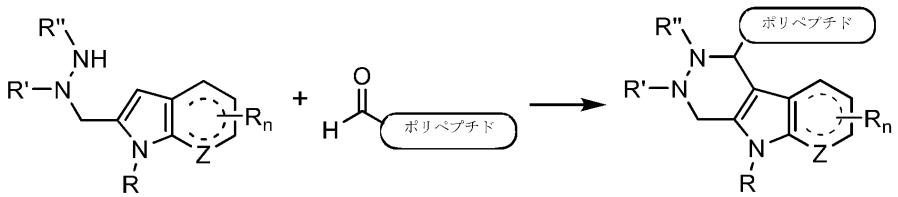
【０１６２】

本明細書に記載されるように、ポリペプチドは、目的の２つ以上の部分にコンジュゲートされ得る。ある特定の実施形態では、目的の部分は、ペイロード、例えば、薬物、活性薬剤、又は検出可能な標識などの化学エンティティである。例えば、薬物（又は活性薬剤）は、ポリペプチドにコンジュゲートされ得る、又は他の実施形態では、検出可能な標識は、ポリペプチドにコンジュゲートされ得る。他の実施形態では、異なるペイロードの組み合わせは、ポイペプチドにコンジュゲートされ得る。したがって、例えば、本開示の実施形態としては、ポリペプチド及び２つ以上の薬物のコンジュゲート、ポリペプチド及び２つ以上の活性薬剤のコンジュゲート、ポリペプチド及び２つ以上の検出可能な標識のコンジュゲート、並びにそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１６３】

ある特定の実施形態では、ポリペプチド（例えば、抗体）及び目的の部分（例えば、薬物又は活性薬剤）は、コンジュゲート化部分を介してコンジュゲートされる。例えば、ポリペプチド及び目的の部分は、各々、コンジュゲート化部分に結合（例えば、共有結合）してもよく、したがって、コンジュゲート化部分を介して、ポリペプチド及び目的の部分を一緒に間接的に結合する。ある場合には、コンジュゲート化部分は、ヒドラジニル－インドリル若しくはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニル化合物、又はヒドラジニル－インドリル若しくはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニル化合物の誘導体を含む。例えば、ヒドラジニル－インドリル又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分を介して、ポリペプチドに目的の部分をカップリングするための一般的なスキームは、以下の一般的な反応スキームに示される。ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分は、本明細書でそれぞれ、ヒドラジノ－イソ－ピクテット－スペングラー（ＨＩＰＳ）コンジュゲート化部分及びアザ－ヒドラジノ－イソ－ピクテット－スペングラー（アザＨＩＰＳ）コンジュゲート化部分とも称される。

【化１３】



【０１６４】

上の反応スキームにおいて、各Ｒは、独立して、ポリペプチドにコンジュゲートされる（例えば、本明細書に記載のリンカーを介してポリペプチドにコンジュゲートされる）目的の部分（例えば、薬物又は活性薬剤）を含み、式中、ｎは、１～４の整数である。上の反応スキームに示されるように、コンジュゲート化部分（例えば、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分）は、２つ以上の薬物又は活性薬剤Ｒに結合している。２－ホルミルグリシン残基（ｆＧｌｙ）を含むポリペプチドは、コンジュゲート化部分と反応し、ポリペプチドコンジュゲートを生成し、したがって、コンジュゲート化部分を介して、ポリペプチドに２つ以上の薬物又は活性薬剤を結合する。

【０１６５】

本明細書に記載されるように、この部分は、様々な部分、例えば、限定されないが、化

学エンティティ、例えば、検出可能な標識、又は薬物若しくは活性薬剤のうちのいずれかであり得る。Ｒ’及びＲ”は、各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルなどであるがこれらに限定されない、任意の所望の置換基であり得る。Ｚは、ＣＲ^{21}、ＮＲ^{22}、Ｎ、Ｏ、又はＳであってもよく、式中、Ｒ^{21}及びＲ^{22}は、各々独立して、上のＲ’及びＲ”について記載される置換基のうちのいずれかから選択される。

【０１６６】

本明細書に記載されるコンジュゲート及び化合物に示されるように、他のヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分もまた可能である。例えば、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分は、２つ以上のリンカーに結合（例えば、共有結合）し得る。したがって、本開示の実施形態は、各々対応するリンカーを介して２つ以上の薬物又は活性薬剤に接続されたヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分を含む。したがって、本開示のコンジュゲートは、２つ以上のリンカーを含んでいてもよく、各リンカーは、対応する薬物又は活性薬剤をヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分に接続する。したがって、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分及び２つ以上のリンカーは、全体として「分岐リンカー」とみなすことができ、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分は、多くの「分岐」のうちの２つに接続し、各分岐は、薬物又は活性薬剤に接続するリンカーを含む。

【０１６７】

異なるペイロードの同じものの組み合わせは、分岐リンカーを介してポイペプチドにコンジュゲートされ得る。ある特定の実施形態では、分岐リンカーに結合した２つのペイロード（例えば、薬物、活性薬剤、又は検出可能な標識）は、同じペイロード（例えば、薬物、活性薬剤、又は検出可能な標識）である。例えば、分岐リンカーの第１の分岐は、ペイロード（例えば、薬物、活性薬剤、又は検出可能なラベル）に結合し得、分岐リンカーの第２の分岐は、第１の分岐と同じペイロード（例えば、薬物、活性薬剤、又は検出可能なラベル）に結合し得る。

【０１６８】

他の実施形態では、分岐リンカーに結合した２つのペイロード（例えば、薬物、活性薬剤、又は検出可能な標識）は、異なるペイロード（例えば、薬物、活性薬剤、又は検出可能な標識）である。例えば、分岐リンカーの第１の分岐は、第１のペイロード（例えば、第１の薬物、活性薬剤、又は検出可能なラベル）に結合し得、分岐リンカーの第２の分岐は、第１の分岐に結合した第１のペイロード（例えば、第１の薬物、活性薬剤、又は検出可能なラベル）とは異なる第２のペイロード（例えば、第２の薬物、活性薬剤、又は検出可能なラベル）に結合し得る。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、２つの異なる薬物又は活性薬剤が分岐リンカーに結合している場合、薬物又は活性薬剤は、相乗的治療効果を有する薬物及び活性薬剤から選択され得る。「相乗効果」、「相乗効果」、又は「相乗効果」とは、別個に摂取される薬物又は活性薬剤の効果の合計よりも大きい治療効果を意味する。例えば、場合によっては、分岐リンカーに結合した２つの異なる薬物又は活性薬剤の使用は、両方のペイロードが作用する低い治療有効濃度を提供し、それによってＡＤＣの全体的な有効性を増加させ得る。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、２つの異なる薬物又は活性薬剤が分岐リンカーに結合している場合、薬物又は活性薬剤は、薬物又は活性薬剤を別々に使用する場合と比較して、強化された治療上の利益を提供する薬物及び活性薬剤から選択され得る。例えば、薬物又は活性薬剤は、ＡＤＣの薬物送達に増加した効果を提供し得る（例えば、ｉＲＧＤペプチドなどのいくつかのペイロードは、組織への溢出を増加させ、腫瘍浸潤を増強し得る）。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、２つの異なる薬物又は活性薬剤が分岐リンカーに結合している場合、薬物又は活性薬剤は、異なる作用機序を使用する薬物及び活性薬剤から選択され得る。ある場合には、これは、複数の経路を標的とすることによって、腫瘍薬物耐性の減少をもたらし得る。ペイロードの組み合わせの例としては、細胞傷害性薬物、免疫細胞集団を活性化又は阻害するための免疫調節分子、サイトカイン、ホルモン、放射性同位体を充填したキレート剤などが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、２つの異なるペイロードが分岐リンカーに結合している場合、ペイロードは、薬物又は活性薬剤及び検出可能な標識の組み合わせから選択され得る。例えば、第１のペイロードは、インビボでＡＤＣの位置を検出するために造影剤又はトレーサーとして使用される検出可能な標識であり得るが、第２のペイロードは、治療活性を提供する薬物又は活性薬剤であり得る。

【０１７３】

ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分を薬物又は活性薬剤にカップリングし得るリンカーの様々な実施形態を、本明細書で詳細に記載する。例えば、場合によっては、リンカーは、切断可能なリンカー、例えば、本明細書に記載の切断可能なリンカーである。

【０１７４】

ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、目的の２つ以上の部分にコンジュゲートされてもよく、ポリペプチドの１つ以上のアミノ酸は、目的の部分にコンジュゲートする前に修飾される。ポリペプチドの１つ以上のアミノ酸の修飾は、目的の部分にコンジュゲートするのに好適な１つ以上の反応性基を含有するポリペプチドを生成し得る。ある場合には、ポリペプチドは、１つ以上の修飾アミノ酸残基を含み、目的の部分（例えば、２つ以上の部分が、上述のヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分などのコンジュゲート化部分に結合している場合）にコンジュゲートするのに好適な１つ以上の反応性基を提供し得る。例えば、ポリペプチドのアミノ酸は、反応性アルデヒド基（例えば、反応性アルデヒド）を含むように修飾され得る。反応性アルデヒドは、「アルデヒドタグ」又は「ａｌｄ－タグ」に含まれてもよく、これらは、本明細書で使用される場合、ホルミルグリシン生成酵素（ＦＧＥ）の作用によって、２－ホルミルグリシン残基（本明細書では「ｆＧｌｙ」と称される）を含有するように変換された、スルファターゼモチーフ由来のアミノ酸配列（例えば、Ｌ（Ｃ／Ｓ）ＴＰＳＲ）を指す。ＦＧＥによって生成されるｆＧｌｙ残基は、「ホルミルグリシン」としても称され得る。言い換えれば、「アルデヒドタグ」という用語は、「変換された」スルファターゼモチーフ（すなわち、システイン又はセリン残基がＦＧＥの作用によってｆＧｌｙに変換されたスルファターゼモチーフ、例えば、Ｌ（ｆＧｌｙ）ＴＰＳＲ）を含むアミノ酸配列を指すために本明細書で使用される。変換されたスルファターゼモチーフは、「変換されていない」スルファターゼモチーフ（すなわち、システイン又はセリン残基がＦＧＥによってｆＧｌｙに変換されていないが、変換されることは可能であるスルファターゼモチーフ、例えば、配列Ｌ（Ｃ／Ｓ）ＴＰＳＲを有する変換されていないスルファターゼモチーフ）を含むアミノ酸配列から生成され得る。スルファターゼモチーフ上のホルミルグリシン生成酵素（ＦＧＥ）の作用の文脈において使用される際の「変換」は、スルファターゼモチーフにおいてホルミルグリシン（ｆＧｌｙ）残基（例えば、ＣｙｓからｆＧｌｙへ、又はＳｅｒからｆＧｌｙへ）へのシステイン又はセリン残基の生化学的修飾を指す。部位特異的タンパク質修飾におけるアルデヒドタグ及びその使用の更なる

態様は、米国特許第７，９８５，７８３号及び米国特許第８，７２９，２３２号に記載されており、これらの各々の開示は、参照によって本明細書に組み込まれる。

【０１７５】

ある場合には、コンジュゲートを生成するために、ｆＧｌｙ残基を含有するポリペプチドは、ｆＧｌｙと化合物（例えば、上述のように、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分を含有する化合物）との反応によって、目的の部分にコンジュゲートされ得る。例えば、ｆＧｌｙ含有ポリペプチドを、ポリペプチドへの２つ以上の薬物のコンジュゲートを提供するのに好適な条件下で、反応性パートナーと接触させてもよい。場合によっては、反応性パートナーは、上述のヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分を含み得る。例えば、２つ以上の薬物又は活性薬剤は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分に結合され得る。ある場合には、薬物又は活性薬剤は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分に結合し、例えば、ヒドラジニル－インドリル又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルに共有結合し、各薬物又は活性薬剤は、対応するリンカーを介して、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分に結合する。

【０１７６】

ある特定の実施形態では、本開示のコンジュゲートは、目的の２つ以上の部分（例えば、薬物又は活性薬剤）に結合されている少なくとも１つのアミノ酸残基を有するポリペプチド（例えば、抗体）を含む。コンジュゲートを作製するために、ポリペプチドのアミノ酸残基が修飾され、次いで、上述のヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分に結合した２つ以上の薬物又は活性薬剤にカップリングされ得る。ある特定の実施形態では、ポリペプチド（例えば、抗体）のアミノ酸残基は、上述のように、ｆＧｌｙ残基に修飾されるシステイン又はセリン残基である。ある特定の実施形態では、修飾アミノ酸残基（例えば、ｆＧｌｙ残基）は、上述のヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分を含有する２つ以上の薬物又は活性薬剤にコンジュゲートし、２つ以上の薬物又は活性薬剤がヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分を介してポリペプチドにコンジュゲートされる本開示のコンジュゲートを提供する。本明細書で使用される場合、ｆＧｌｙ’という用語は、目的の部分（例えば、薬物又は活性薬剤）にカップリングされるポリペプチド（例えば、抗体）のアミノ酸残基を指す。

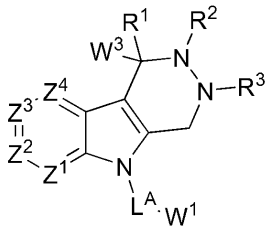
【０１７７】

ある特定の実施形態では、コンジュゲートは、本明細書に記載の分岐リンカーに結合した少なくとも１つのアミノ酸残基を有するポリペプチド（例えば、抗体）を含み、これが次いで２つ以上の薬物又は活性薬剤に結合している。例えば、コンジュゲートは、上に記載されるように目的の部分（例えば、薬物又は活性薬剤）にコンジュゲートされる少なくとも１つのアミノ酸残基（ｆＧｌｙ’）を有するポリペプチド（例えば、抗体）を含み得る。

【０１７８】

本開示の態様は、式（Ｉ）のコンジュゲートであって、

【化１４】



（Ｉ）

式中、

Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、及びＺ^{4}が、各々独立して、ＣＲ^{4}、Ｎ、及びＣ－Ｌ^{Ｂ}－Ｗ^{2}から選択され、少なくとも１つのＺ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、及びＺ^{4}が、Ｃ－Ｌ^{Ｂ}－Ｗ^{2}であり、

Ｒ^{1}が、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択され、

Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又はＲ^{2}及びＲ^{3}が、任意選択的に環状に連結して、５若しくは６員のヘテロシクリルを形成し、

各Ｒ^{4}が、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択され、

Ｌ^{Ａ}が、第１のリンカーであり、

Ｌ^{Ｂ}が、第２のリンカーであり、

Ｗ^{1}が、第１の薬物であり、

Ｗ^{2}が、第２の薬物であり、

Ｗ^{3}が、ポリペプチドである、コンジュゲートを含む。

【０１７９】

式（Ｉ）のコンジュゲートに関連する置換基は、以下により詳細に記載される。

【０１８０】

ある特定の実施形態では、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、及びＺ^{4}が、各々独立して、ＣＲ^{4}、Ｎ、及びＣ－Ｌ^{Ｂ}－Ｗ^{2}から選択され、少なくとも１つのＺ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、及びＺ^{4}が、Ｃ－Ｌ^{Ｂ}－Ｗ^{2}である。ある特定の実施形態では、Ｚ^{1}は、ＣＲ^{4}である。ある特定の実施形態では、Ｚ^{1}は、Ｎである。ある特定の実施形態では、Ｚ^{1}は、Ｃ－Ｌ^{Ｂ}－Ｗ^{2}である。ある特定の実施形態では、Ｚ^{2}は、ＣＲ^{4}である。ある特定の実施形態では、Ｚ^{2}は、Ｎである。ある特定の実施形態では、Ｚ^{2}は、Ｃ－Ｌ^{Ｂ}－Ｗ^{2}である。ある特定の実施形態では、Ｚ^{3}は、ＣＲ^{4}である。ある特定の実施形態では、Ｚ^{3}は、Ｎである。ある特定の実施形態では、Ｚ^{3}は、Ｃ－Ｌ^{Ｂ}－Ｗ^{2}である。ある特定の実施形態では、Ｚ^{4}は、ＣＲ^{4}である。ある特定の実施形態では、Ｚ^{4}は、Ｎである。ある特定の実施形態では、Ｚ^{4}は、Ｃ－Ｌ^{Ｂ}－Ｗ^{2}である。

【０１８１】

様々なZ^{1}、Z^{2}、Z^{3}、及びZ^{4}の組み合わせが可能である。例えば、場合によっては、Z^{1}は、C－L^{B}－W^{2}であり、Z^{2}は、CR^{4}であり、Z^{3}は、CR^{4}であり、Z^{4}は、CR^{4}である。場合によっては、Z^{1}は、CR^{4}であり、Z^{2}は、C－L^{B}－W^{2}であり、Z^{3}は、CR^{4}であり、Z^{4}は、CR^{4}である。場合によっては、Z^{1}は、CR^{4}であり、Z^{2}は、CR^{4}であり、Z^{3}は、C－L^{B}－W^{2}であり、Z^{4}は、CR^{4}である。場合によっては、Z^{1}は、CR^{4}であり、Z^{2}は、CR^{4}であり、Z^{3}は、CR^{4}であり、Z^{4}は、C－L^{B}－W^{2}である。

【０１８２】

ある特定の実施形態では、R^{1}は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリルから選択される。ある特定の実施形態では、R^{1}は、水素である。ある特定の実施形態では、R^{1}は、アルキル若しくは置換アルキル、例えば、C$_{1-6}$アルキル若しくはC$_{1-6}$置換アルキル、又はC$_{1-4}$アルキル若しくはC$_{1-4}$置換アルキル、又はC$_{1-3}$アルキル若しくはC$_{1-3}$置換アルキルである。ある特定の実施形態では、R^{1}は、アルケニル若しくは置換アルケニル、例えば、C$_{2-6}$アルケニル若しくはC$_{2-6}$置換アルケニル、又はC$_{2-4}$アルケニル若しくはC$_{2-4}$置換アルケニル、又はC$_{2-3}$アルケニル若しくはC$_{2-3}$置換アルケニルである。ある特定の実施形態では、R^{1}は、アルキニル若しくは置換アルキニル、例えば、C$_{2-6}$アルケニル若しくはC$_{2-6}$置換アルケニル、又はC$_{2-4}$アルケニル若しくはC$_{2-4}$置換アルケニル、又はC$_{2-3}$アルケニル若しくはC$_{2-3}$置換アルケニルである。ある特定の実施形態では、R^{1}は、アリール若しくは置換アリール、例えば、C$_{5-8}$アリール若しくはC$_{5-8}$置換アリール、例えば、C$_{5}$アリール若しくはC$_{5}$置換アリール、又はC$_{6}$アリール若しくはC$_{6}$置換アリールである。ある特定の実施形態では、R^{1}は、ヘテロアリール若しくは置換ヘテロアリール、例えば、C$_{5-8}$ヘテロアリール若しくはC$_{5-8}$置換ヘテロアリール、例えば、C$_{5}$ヘテロアリール若しくはC$_{5}$置換ヘテロアリール、又はC$_{6}$ヘテロアリール若しくはC$_{6}$置換ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、R^{1}は、シクロアルキル若しくは置換シクロアルキル、例えば、C$_{3-8}$シクロアルキル若しくはC$_{3-8}$置換シクロアルキル、例えば、C$_{3-6}$シクロアルキル若しくはC$_{3-6}$置換シクロアルキル、又はC$_{3-5}$シクロアルキル若しくはC$_{3-5}$置換シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R^{1}は、ヘテロシクリル若しくは置換ヘテロシクリル、例えば、C$_{3-8}$ヘテロシクリル若しくはC$_{3-8}$置換ヘテロシクリル、例えば、C$_{3-6}$ヘテロシクリル若しくはC$_{3-6}$置換ヘテロシクリル、又はC$_{3-5}$ヘテロシクリル若しくはC$_{3-5}$置換ヘテロシクリルである。

【０１８３】

ある特定の実施形態では、R^{2}及びR^{3}は、各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又はR^{2}及びR^{3}が、任意選択的に、環状に連結されて、５若しくは６員のヘテロシクリルを形成する。

【０１８４】

ある特定の実施形態では、R^{2}は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択

される。ある特定の実施形態では、R^2は、水素である。ある特定の実施形態では、R^2は、アルキル若しくは置換アルキル、例えば、C_{1-6}アルキル若しくはC_{1-6}置換アルキル、又はC_{1-4}アルキル若しくはC_{1-4}置換アルキル、又はC_{1-3}アルキル若しくはC_{1-3}置換アルキルである。ある特定の実施形態では、R^2は、メチルである。ある特定の実施形態では、R^2は、アルケニル若しくは置換アルケニル、例えば、C_{2-6}アルケニル若しくはC_{2-6}置換アルケニル、又はC_{2-4}アルケニル若しくはC_{2-4}置換アルケニル、又はC_{2-3}アルケニル若しくはC_{2-3}置換アルケニルである。ある特定の実施形態では、R^2は、アルキニル又は置換アルキニルである。ある特定の実施形態では、R^2は、アルコキシ又は置換アルコキシである。ある特定の実施形態では、R^2は、アミノ又は置換アミノである。ある特定の実施形態では、R^2は、カルボキシル又はカルボキシルエステルである。ある特定の実施形態では、R^2は、アシル又はアシルオキシである。ある特定の実施形態では、R^2は、アシルアミノ又はアミノアシルである。ある特定の実施形態では、R^2は、アルキルアミド又は置換アルキルアミドである。ある特定の実施形態では、R^2は、スルホニルである。ある特定の実施形態では、R^2は、チオアルコキシ又は置換チオアルコキシである。ある特定の実施形態では、R^2は、アリール若しくは置換アリール、例えば、C_{5-8}アリール若しくはC_{5-8}置換アリール、例えば、C_5アリール若しくはC_5置換アリール、又はC_6アリール若しくはC_6置換アリールである。ある特定の実施形態では、R^2は、ヘテロアリール若しくは置換ヘテロアリール、例えば、C_{5-8}ヘテロアリール若しくはC_{5-8}置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリール若しくはC_5置換ヘテロアリール、又はC_6ヘテロアリール若しくはC_6置換ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、R^2は、シクロアルキル若しくは置換シクロアルキル、例えば、C_{3-8}シクロアルキル若しくはC_{3-8}置換シクロアルキル、例えば、C_{3-6}シクロアルキル若しくはC_{3-6}置換シクロアルキル、又はC_{3-5}シクロアルキル若しくはC_{3-5}置換シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R^2は、ヘテロシクリル若しくは置換ヘテロシクリル、例えば、C_{3-6}ヘテロシクリル若しくはC_{3-6}置換ヘテロシクリル、又はC_{3-5}ヘテロシクリル若しくはC_{3-5}置換ヘテロシクリルである。

【０１８５】

ある特定の実施形態では、R^3は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。ある特定の実施形態では、R^3は、水素である。ある特定の実施形態では、R^3は、アルキル若しくは置換アルキル、例えば、C_{1-6}アルキル若しくはC_{1-6}置換アルキル、又はC_{1-4}アルキル若しくはC_{1-4}置換アルキル、又はC_{1-3}アルキル若しくはC_{1-3}置換アルキルである。ある特定の実施形態では、R^3は、メチルである。ある特定の実施形態では、R^3は、アルケニル若しくは置換アルケニル、例えば、C_{2-6}アルケニル若しくはC_{2-6}置換アルケニル、又はC_{2-4}アルケニル若しくはC_{2-4}置換アルケニル、又はC_{2-3}アルケニル若しくはC_{2-3}置換アルケニルである。ある特定の実施形態では、R^3は、アルキニル又は置換アルキニルである。ある特定の実施形態では、R^3は、アルコキシ又は置換アルコキシである。ある特定の実施形態では、R^3は、アミノ又は置換アミノである。ある特定の実施形態では、R^3は、カルボキシル又はカルボキシルエステルである。ある特定の実施形態では、R^3は、アシル又はアシルオキシである。ある特定の実施形態では、R^3は、アシルアミノ又はアミノアシルである。ある特定の実施形態では、R^3は、アルキルアミド又は置換アルキルアミドである。ある特定の実施形態では、R^3は、スルホニルである。ある特定の実施形態では、R^3は、チオアルコキシ又は置換チオアルコキシである。ある特定の実施形態では、R^3は、アリール若しくは置換アリール、例えば、C_{5-8}アリール若しくはC_{5-8}置換アリール、例えば

、C_5アリール若しくはC_5置換アリール、又はC_6アリール若しくはC_6置換アリールである。ある特定の実施形態では、R^3は、ヘテロアリール若しくは置換ヘテロアリール、例えば、C_{5-8}ヘテロアリール若しくはC_{5-8}置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリール若しくはC_5置換ヘテロアリール、又はC_6ヘテロアリール若しくはC_6置換ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、R^3は、シクロアルキル若しくは置換シクロアルキル、例えば、C_{3-8}シクロアルキル若しくはC_{3-8}置換シクロアルキル、例えば、C_{3-6}シクロアルキル若しくはC_{3-6}置換シクロアルキル、又はC_{3-5}シクロアルキル若しくはC_{3-5}置換シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R^3は、ヘテロシクリル若しくは置換ヘテロシクリル、例えば、C_{3-8}ヘテロシクリル若しくはC_{3-8}置換ヘテロシクリル、例えば、C_{3-6}ヘテロシクリル若しくはC_{3-6}置換ヘテロシクリル、又はC_{3-5}ヘテロシクリル若しくはC_{3-5}置換ヘテロシクリルである。

【０１８６】

ある特定の実施形態では、R^2及びR^3の両方が、メチルである。

【０１８７】

ある特定の実施形態では、R^2及びR^3は、任意選択的に環状に連結されて、５員又は６員のヘテロシクリルを形成する。ある特定の実施形態では、R^2及びR^3は、環状に連結されて、５員又は６員のヘテロシクリルを形成する。ある特定の実施形態では、R^2及びR^3は、環状に連結されて、５員のヘテロシクリルを形成する。ある特定の実施形態では、R^2及びR^3は、環状に連結されて、６員のヘテロシクリルを形成する。

【０１８８】

ある特定の実施形態では、各R^4は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。

【０１８９】

各R^4についての様々な可能性は、以下により詳細に記載される。ある特定の実施形態では、R^4は、水素である。ある特定の実施形態では、各R^4は、水素である。ある特定の実施形態では、R^4は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩなどのハロゲンである。ある特定の実施形態では、R^4は、Ｆである。ある特定の実施形態では、R^4は、Ｃｌである。ある特定の実施形態では、R^4は、Ｂｒである。ある特定の実施形態では、R^4は、Ｉである。ある特定の実施形態では、R^4は、アルキル若しくは置換アルキル、例えば、C_{1-6}アルキル若しくはC_{1-6}置換アルキル、又はC_{1-4}アルキル若しくはC_{1-4}置換アルキル、又はC_{1-3}アルキル若しくはC_{1-3}置換アルキルである。ある特定の実施形態では、R^4は、メチルである。ある特定の実施形態では、R^4は、アルケニル若しくは置換アルケニル、例えば、C_{2-6}アルケニル若しくはC_{2-6}置換アルケニル、又はC_{2-4}アルケニル若しくはC_{2-4}置換アルケニル、又はC_{2-3}アルケニル若しくはC_{2-3}置換アルケニルである。ある特定の実施形態では、R^4は、アルキニル又は置換アルキニルである。ある特定の実施形態では、R^4は、アルコキシ又は置換アルコキシである。ある特定の実施形態では、R^4は、アミノ又は置換アミノである。ある特定の実施形態では、R^4は、カルボキシル又はカルボキシルエステルである。ある特定の実施形態では、R^4は、アシル又はアシルオキシである。ある特定の実施形態では、R^4は、アシルアミノ又はアミノアシルである。ある特定の実施形態では、R^4は、アルキルアミド又は置換アルキルアミドである。ある特定の実施形態では、R^4は、スルホニルである。ある特定の実施形態では、R^4は、チオアルコキシ又は置換チオアルコキシである。ある特定の実施形態では、R^4は、アリール若しくは置換アリール、例えば、C_{5-8}アリール若しくはC_{5-8}置換アリール、例えば、C_5アリール若しくはC_5置換アリール、又はC_6アリー

ル若しくはC_6置換アリール（例えば、フェニル若しくは置換フェニル）である。ある特定の実施形態では、R^4は、ヘテロアリール若しくは置換ヘテロアリール、例えば、C_{5-8}ヘテロアリール若しくはC_{5-8}置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリール若しくはC_5置換ヘテロアリール、又はC_6ヘテロアリール若しくはC_6置換ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、R^4は、シクロアルキル若しくは置換シクロアルキル、例えば、C_{3-8}シクロアルキル若しくはC_{3-8}置換シクロアルキル、例えば、C_{3-6}シクロアルキル若しくはC_{3-6}置換シクロアルキル、又はC_{3-5}シクロアルキル若しくはC_{3-5}置換シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R^4は、ヘテロシクリル若しくは置換ヘテロシクリル、例えば、C_{3-8}ヘテロシクリル若しくはC_{3-8}置換ヘテロシクリル、例えば、C_{3-6}ヘテロシクリル若しくはC_{3-6}置換ヘテロシクリル、又はC_{3-5}ヘテロシクリル若しくはC_{3-5}置換ヘテロシクリルである。

【０１９０】

ある特定の実施形態では、L^Aは、第１のリンカーである。本開示のコンジュゲートで使用され得るリンカーの例は、以下により詳細に記載される。

【０１９１】

ある特定の実施形態では、L^Bは、第２のリンカーである。本開示のコンジュゲートで使用され得るリンカーの例は、以下により詳細に記載される。

【０１９２】

ある特定の実施形態では、W^1は、第１の薬物（又は第１の活性薬剤）である。本開示のコンジュゲートに使用され得る薬物及び活性薬剤の例は、以下により詳細に記載される。

【０１９３】

ある特定の実施形態では、W^2は、第２の薬物（又は第２の活性薬剤）である。本開示のコンジュゲートに使用され得る薬物及び活性薬剤の例は、以下により詳細に記載される。

【０１９４】

ある特定の実施形態では、W^3は、ポリペプチド（例えば、抗体）である。ある特定の実施形態では、W^3は、本明細書に記載される１つ以上のｆＧｌｙ’残基を含む。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、本明細書に記載されるｆＧｌｙ’残基を介して、コンジュゲートの残りの部分に接続する。本開示のコンジュゲートで使用され得るポリペプチド及び抗体の例は、以下により詳細に記載される。

【０１９５】

ある特定の実施形態では、式（Ｉ）のコンジュゲートは、第１のリンカー、L^Aを含む。第１のリンカー、L^Aは、コンジュゲート化部分を介して、目的の第１の部分（例えば、第１の薬物又は活性薬剤）をポリペプチド（例えば、抗体）に結合するために利用され得る。第１のリンカー、L^Aは、（例えば、本明細書に記載されるように）コンジュゲート化部分に結合（例えば、共有結合）し得る。例えば、第１のリンカー、L^Aは、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分を第１の薬物に結合し得る。ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分を使用して、第１のリンカー、L^A（したがって第１の薬物）をポリペプチド、例えば、抗体にコンジュゲートし得る。

【０１９６】

例えば、上の式（Ｉ）に示されるように、L^Aは、コンジュゲート化部分を介してW^3に結合し、したがって、W^3は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分を介してリンカーL^Aに間接的に結合する。上述のように、W^3は、ポリペプチド（例えば、抗体）であり、したがって、L^Aは、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分を介してポリペプチド（例えば、抗体）に結合し、例えば、リンカーL^Aは、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－

ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分を介してポリペプチド（例えば、抗体）に間接的に結合する。

【０１９７】

任意の好都合なリンカーが、本主題のコンジュゲート及び化合物中の第１のリンカーL^Aのために利用され得る。ある特定の実施形態では、第１のリンカーL^Aは、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される基を含み得る。ある特定の実施形態では、第１のリンカーL^Aは、アルキル又は置換アルキル基を含み得る。ある特定の実施形態では、第１のリンカーL^Aは、アルケニル又は置換アルケニル基を含み得る。ある特定の実施形態では、第１のリンカーL^Aは、アルキニル又は置換アルキニル基を含み得る。ある特定の実施形態では、第１のリンカーL^Aは、アルコキシ又は置換アルコキシ基を含み得る。ある特定の実施形態では、第１のリンカーL^Aは、アミノ又は置換アミノ基を含み得る。ある特定の実施形態では、第１のリンカーL^Aは、カルボキシル又はカルボキシルエステル基を含み得る。ある特定の実施形態では、第１のリンカーL^Aは、アシルアミノ基を含み得る。ある特定の実施形態では、第１のリンカーL^Aは、アルキルアミド又は置換アルキルアミド基を含み得る。ある特定の実施形態では、第１のリンカーL^Aは、アリール又は置換アリール基を含み得る。ある特定の実施形態では、第１のリンカーL^Aは、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール基を含み得る。ある特定の実施形態では、第１のリンカーL^Aは、シクロアルキル又は置換シクロアルキル基を含み得る。ある特定の実施形態では、第１のリンカーL^Aは、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル基を含み得る。

【０１９８】

ある特定の実施形態では、第１のリンカーL^Aは、ポリマーを含み得る。例えば、ポリマーは、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモポリマー、ポリプロピレングリコールホモポリマー、エチレングリコールとプロピレングリコールとのコポリマー（例えば、ホモポリマー及びコポリマーが非置換であるか、又はアルキル基で一端で置換されている）、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、それらの組み合わせなどを含む、ポリアルキレングリコール及びその誘導体を含んでもよい。ある特定の実施形態では、ポリマーは、ポリアルキレングリコールである。ある特定の実施形態では、ポリマーは、ポリエチレングリコールである。他のリンカーも、以下により詳細に記載されるコンジュゲート及び化合物に示されるように、可能である。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、L^Aは、以下の式により記載された第１のリンカーであり、

$$-(L^1)_a-(L^2)_b-(L^3)_c-(L^4)_d-(L^5)_e-(L^6)_f-,$$

式中、L^1、L^2、L^3、L^4、L^5、及びL^6は、各々独立して、リンカーサブユニットであり、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、及びｆは、各々独立して、０又は１である。

【０２００】

ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ及びｆの合計は、０～６である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ及びｆの合計は、０である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ及びｆの合計は、１である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ及びｆの合計は、２である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ及びｆの合計は、３である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ及びｆの合計は、４である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ及びｆの合計は、５である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ及びｆの合計は、６である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、及びｆは、各々１である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、及びｅは、各々１であり、ｆは、０である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、及びｄは、各々１であり、ｅ及びｆは、各々０である。ある特定の実施形

態では、ａ、ｂ、及びｃは、各々１であり、ｄ、ｅ、及びｆは、各々０である。ある特定の実施形態では、ａ及びｂは、各々１であり、ｃ、ｄ、ｅ、及びｆは、各々０である。ある特定の実施形態では、ａは、１であり、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、及びｆは、各々０である。

【０２０１】

ある特定の実施形態では、リンカーサブユニットL^1は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分（例えば、上の式（Ｉ）に示されるとおり）に結合する。ある特定の実施形態では、リンカーサブユニットL^2は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤W^1に結合する。ある特定の実施形態では、リンカーサブユニットL^3は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤W^1に結合する。ある特定の実施形態では、リンカーサブユニットL^4は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤W^1に結合する。ある特定の実施形態では、リンカーサブユニットL^5は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤W^1に結合する。ある特定の実施形態では、リンカーサブユニットL^6は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤W^1に結合する。

【０２０２】

任意の好適なリンカーサブユニットが、第１のリンカーL^Aに利用され得る。目的のリンカーサブユニットとしては、ポリエチレングリコール、ポリエチレン及びポリアクリレート、アミノ酸残基、炭水化物系ポリマー又はその炭水化物残基及びその誘導体、ポリヌクレオチド、アルキル基、アリール基、ヘテロ環基などのポリマーの単位、それらの組み合わせ、並びにそれらの置換態様が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、L^1、L^2、L^3、L^4、L^5、及びL^6（存在する場合）の各々は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、及びジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）から独立して選択される１つ以上の基を含む。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、L^1（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^1は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^1は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^1は、アミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^1は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^1は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^1は、ジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、L^2（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^2は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^2は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^2は、アミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^2は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^2は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^2は、ジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、L^3（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^3は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^3は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^3は、アミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^3は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^3は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^3は、ジアミン（例えば、アルキ

レンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、L^4（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^4は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^4は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^4は、アミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^4は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^4は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^4は、ジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、L^5（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^5は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^5は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^5は、アミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^5は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^5は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^5は、ジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、L^6（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^6は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^6は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^6は、アミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^6は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^6は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^6は、ジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、L^Aは、$-(L^1)_a-(L^2)_b-(L^3)_c-(L^4)_d-(L^5)_e-(L^6)_f-$を含む第１のリンカーであり、式中、

$-(L^1)_a-$は、$-(T^1-V^1)_a-$であり、

$-(L^2)_b-$は、$-(T^2-V^2)_b-$であり、

$-(L^3)_c-$は、$-(T^3-V^3)_c-$であり、

$-(L^4)_d-$は、$-(T^4-V^4)_d-$であり、

$-(L^5)_e-$は、$-(T^5-V^5)_e-$であり、

$-(L^6)_f-$は、$-(T^6-V^6)_f-$であり、

T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、及びT^6が、存在する場合、テザー基であり、

V^1、V^2、V^3、V^4、V^5、及びV^6が、存在する場合、共有結合又は連結官能基であり、

ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、及びｆが、各々独立して、０又は１である。

【０２１０】

ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ及びｆの合計は、０～６である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ及びｆの合計は、０である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ及びｆの合計は、１である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ及びｆの合計は、２である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ及びｆの合計は、３である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ及びｆの合計は、４である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ及びｆの合計は、５である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ及びｆの合計は、６である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、及びｆは、各々１である。ある特定の実施形態では

、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、及びｅは、各々１であり、ｆは、０である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、及びｄは、各々１であり、ｅ及びｆは、各々０である。ある特定の実施形態では、ａ、ｂ、及びｃは、各々１であり、ｄ、ｅ、及びｆは、各々０である。ある特定の実施形態では、ａ及びｂは、各々１であり、ｃ、ｄ、ｅ、及びｆは、各々０である。ある特定の実施形態では、ａは、１であり、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、及びｆは、各々０である。

【０２１１】

上述のように、ある特定の実施形態では、L^1は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分（例えば、上の式（Ｉ）に示されるとおり）に結合する。したがって、ある特定の実施形態では、T^1は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分（例えば、上の式（Ｉ）に示されるとおり）に結合する。ある特定の実施形態では、V^1は、第１の薬物又は活性薬剤に結合する。ある特定の実施形態では、L^2は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤に結合する。したがって、ある特定の実施形態では、T^2は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤に結合するか、又はV^2は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤に結合する。ある特定の実施形態では、L^3は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤に結合する。したがって、ある特定の実施形態では、T^3は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤に結合するか、又はV^3は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤に結合する。ある特定の実施形態では、L^4は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤に結合する。したがって、ある特定の実施形態では、T^4は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤に結合するか、又はV^4は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤に結合する。ある特定の実施形態では、L^5は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤に結合する。したがって、ある特定の実施形態では、T^5は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤に結合するか、又はV^5は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤に結合する。ある特定の実施形態では、L^6は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤に結合する。したがって、ある特定の実施形態では、T^6は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤に結合するか、又はV^6は、存在する場合、第１の薬物又は活性薬剤に結合する。

【０２１２】

ある特定の実施形態では、式（Ｉ）のコンジュゲートは、第２のリンカー、L^Bを含む。第２のリンカー、L^Bは、コンジュゲート化部分を介して、目的の第２の部分（例えば、第２の薬物又は活性薬剤）をポリペプチド（例えば、抗体）に結合するために利用され得る。第２のリンカー、L^Bは、（例えば、本明細書に記載されるように）コンジュゲート化部分に結合（例えば、共有結合）し得る。例えば、第２のリンカー、L^Bは、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分を第２の薬物に結合し得る。ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分を使用して、第２のリンカー、L^B（したがって第２の薬物）をポリペプチド、例えば、抗体にコンジュゲートし得る。

【０２１３】

例えば、上の式（Ｉ）に示されるように、L^Bは、コンジュゲート化部分を介してW^3に結合し、したがって、W^3は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分を介して第２のリンカーL^Bに間接的に結合する。上述のように、W^3は、ポリペプチド（例えば、抗体）であり、したがって、L^Bは、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分を介してポリペプチド（例えば、抗体）に結合し、例えば、リンカーL^Bは、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分を介してポリペプチド（例えば、抗体）に間接的に結合する。

【０２１４】

任意の好都合なリンカーが、本主題のコンジュゲート及び化合物中の第２のリンカーＬ

^{B}のために利用され得る。ある特定の実施形態では、第２のリンカーL^{B}は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される基を含み得る。ある特定の実施形態では、第２のリンカーL^{B}は、アルキル又は置換アルキル基を含み得る。ある特定の実施形態では、第２のリンカーL^{B}は、アルケニル又は置換アルケニル基を含み得る。ある特定の実施形態では、第２のリンカーL^{B}は、アルキニル又は置換アルキニル基を含み得る。ある特定の実施形態では、第２のリンカーL^{B}は、アルコキシ又は置換アルコキシ基を含み得る。ある特定の実施形態では、第２のリンカーL^{B}は、アミノ又は置換アミノ基を含み得る。ある特定の実施形態では、第２のリンカーL^{B}は、カルボキシル又はカルボキシルエステル基を含み得る。ある特定の実施形態では、第２のリンカーL^{B}は、アシルアミノ基を含み得る。ある特定の実施形態では、第２のリンカーL^{B}は、アルキルアミド又は置換アルキルアミド基を含み得る。ある特定の実施形態では、第２のリンカーL^{B}は、アリール又は置換アリール基を含み得る。ある特定の実施形態では、第２のリンカーL^{B}は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール基を含み得る。ある特定の実施形態では、第２のリンカーL^{B}は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル基を含み得る。ある特定の実施形態では、第２のリンカーL^{B}は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル基を含み得る。

【０２１５】

ある特定の実施形態では、第２のリンカーL^{B}は、ポリマーを含み得る。例えば、ポリマーは、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモポリマー、ポリプロピレングリコールホモポリマー、エチレングリコールとプロピレングリコールとのコポリマー（例えば、ホモポリマー及びコポリマーが非置換であるか、又はアルキル基で一端で置換されている）、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、それらの組み合わせなどを含む、ポリアルキレングリコール及びその誘導体を含んでもよい。ある特定の実施形態では、ポリマーは、ポリアルキレングリコールである。ある特定の実施形態では、ポリマーは、ポリエチレングリコールである。他のリンカーも、以下により詳細に記載されるコンジュゲート及び化合物に示されるように、可能である。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、L^{B}は、以下の式によって記載される第２のリンカーであり、

$-(L^{7})_{g}-(L^{8})_{h}-(L^{9})_{i}-(L^{10})_{j}-(L^{11})_{k}-(L^{12})_{l}-(L^{13})_{m}-$、

式中、L^{7}、L^{8}、L^{9}、L^{10}、L^{11}、L^{12}、及びL^{13}が、各々独立して、リンカーサブユニットであり、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍが、各々独立して、０又は１である。

【０２１７】

ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍの合計は、０～７である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍの合計は、０である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍの合計は、１である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍの合計は、２である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍの合計は、３である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍの合計は、４である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍの合計は、５である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍの合計は、６である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍの合計は、７である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍは、各々１である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、及びｌは、各々１であり、ｍは、０である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、及びｋは、各

々１であり、ｌ及びｍは、各々０である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、及びｊは、各々１であり、ｋ、ｌ、及びｍは、各々０である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、及びｉは、各々１であり、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍは、各々０である。ある特定の実施形態では、ｇ及びｈは、各々１であり、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍは、各々０である。ある特定の実施形態では、ｇは、１であり、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍは、各々０である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍは、各々０である。

【０２１８】

ある特定の実施形態では、リンカーサブユニットL^7は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分（例えば、上の式（Ｉ）に示されるとおり）に結合する。ある特定の実施形態では、リンカーサブユニットL^8は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤W^2に結合する。ある特定の実施形態では、リンカーサブユニットL^9は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤W^2に結合する。ある特定の実施形態では、リンカーサブユニットL^{10}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤W^2に結合する。ある特定の実施形態では、リンカーサブユニットL^{11}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤W^2に結合する。ある特定の実施形態では、リンカーサブユニットL^{12}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤W^2に結合する。ある特定の実施形態では、リンカーサブユニットL^{13}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤W^2に結合する。

【０２１９】

任意の好都合なリンカーサブユニットが、第２のリンカーL^Bに利用され得る。目的のリンカーサブユニットとしては、ポリエチレングリコール、ポリエチレン及びポリアクリレート、アミノ酸残基、炭水化物系ポリマー又はその炭水化物残基及びその誘導体、ポリヌクレオチド、アルキル基、アリール基、ヘテロ環式環基などのポリマーの単位、それらの組み合わせ、並びにそれらの置換バージョンが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、L^7、L^8、L^9、L^{10}、L^{11}、L^{12}、及びL^{13}（存在する場合）の各々は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、及びジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）から独立して選択される１つ以上の基を含む。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、L^7（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^7は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^7は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^7は、アミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^7は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^7は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^7は、ジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、L^8（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^8は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^8は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^8は、アミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^8は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^8は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^8は、ジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、L^9（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^9は、ポリエチレングリコ

ールを含む。いくつかの実施形態では、L^9は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^9は、アミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^9は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^9は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^9は、ジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、L^{10}（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^{10}は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^{10}は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^{10}は、アミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^{10}は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^{10}は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^{10}は、ジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、L^{11}（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^{11}は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^{11}は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^{11}は、アミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^{11}は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^{11}は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^{11}は、ジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、L^{12}（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^{12}は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^{12}は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^{12}は、アミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^{12}は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^{12}は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^{12}は、ジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、L^{13}（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^{13}は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^{13}は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^{13}は、アミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^{13}は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^{13}は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^{13}は、ジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、L^Bは、$-(L^7)_g-(L^8)_h-(L^9)_i-(L^{10})_j-(L^{11})_k-(L^{12})_l-(L^{13})_m-$を含む第２のリンカーであり、式中、

$-(L^7)_g-$は、$-(T^7-V^7)_g-$であり、

$-(L^8)_h-$は、$-(T^8-V^8)_h-$であり、

$-(L^9)_i-$は、$-(T^9-V^9)_i-$であり、

$-(L^{10})_j-$は、$-(T^{10}-V^{10})_j-$であり、

$-(L^{11})_k-$は、$-(T^{11}-V^{11})_k-$であり、

$-(L^{12})_l-$は、$-(T^{12}-V^{12})_l-$であり、

－（Ｌ^{13}）$_m$－は、－（Ｔ^{13}－Ｖ^{13}）$_m$－であり、
Ｔ^{7}、Ｔ^{8}、Ｔ^{9}、Ｔ^{10}、Ｔ^{11}、Ｔ^{12}、及びＴ^{13}が、存在する場合、テザー基であり、
Ｖ^{7}、Ｖ^{8}、Ｖ^{9}、Ｖ^{10}、Ｖ^{11}、Ｖ^{12}、及びＶ^{13}が、存在する場合、共有結合又は連結官能基であり、
ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍが、各々独立して、０又は１である。

【０２２８】

ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍの合計は、０～７である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍの合計は、０である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍの合計は、１である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍの合計は、２である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍの合計は、３である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍの合計は、４である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍの合計は、５である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍの合計は、６である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍの合計は、７である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍは、各々１である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、及びｌは、各々１であり、ｍは、０である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、及びｋは、各々１であり、ｌ及びｍは、各々０である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、及びｊは、各々１であり、ｋ、ｌ、及びｍは、各々０である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、及びｉは、各々１であり、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍは、各々０である。ある特定の実施形態では、ｇ及びｈは、各々１であり、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍは、各々０である。ある特定の実施形態では、ｇは、１であり、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍは、各々０である。ある特定の実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍは、各々０である。

【０２２９】

上述のように、ある特定の実施形態では、Ｌ^{7}は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分（例えば、上の式（Ｉ）に示されるとおり）に結合する。したがって、ある特定の実施形態では、Ｔ^{7}は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分（例えば、上の式（Ｉ）に示されるとおり）に結合する。ある特定の実施形態では、Ｖ^{7}は、第２の薬物又は活性薬剤に結合する。ある特定の実施形態では、Ｌ^{8}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤に結合する。したがって、ある特定の実施形態では、Ｔ^{8}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤に結合するか、又はＶ^{8}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤に結合する。ある特定の実施形態では、Ｌ^{9}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤に結合する。したがって、ある特定の実施形態では、Ｔ^{9}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤に結合するか、又はＶ^{9}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤に結合する。ある特定の実施形態では、Ｌ^{10}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤に結合する。したがって、ある特定の実施形態では、Ｔ^{10}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤に結合するか、又はＶ１０^{4}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤に結合する。ある特定の実施形態では、Ｌ^{11}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤に結合する。したがって、ある特定の実施形態では、Ｔ^{11}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤に結合するか、又はＶ^{11}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤に結合する。ある特定の実施形態では、Ｌ^{12}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤に結合する。したがって、ある特定の実施形態では、Ｔ^{12}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤に結合するか、又はＶ^{12}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤に結合する。ある特定の実施形態では、Ｌ^{13}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤に結合する。したがって、ある特定の実施形態では、Ｔ^{13}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤に結合するか、又はＶ^{13}は、存在する場合、第２の薬物又は活性薬剤に結合する。

【０２３０】

テザー基、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及びT^{13}に関して、任意の好都合なテザー基が、本主題のリンカーで利用され得る。いくつかの実施形態では、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及びT^{13}は、各々、共有結合、（C_1-C_{12}）アルキル、置換（C_1-C_{12}）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリル、（ＥＤＡ）$_w$、（ＰＥＧ）$_n$、（ＡＡ）$_p$、－（$CR^{13}OH$）$_x$－、４－アミノピペリジン（４ＡＰ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシ（ＭＡＢＯ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＭＡＢＣ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシ（ＰＡＢＯ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢＣ）、パラ－アミノベンジル（ＰＡＢ）、パラ－アミノ－ベンジルアミノ（ＰＡＢＡ）、パラ－アミノ－フェニル（ＰＡＰ）、パラ－ヒドロキシ－フェニル（ＰＨＰ）、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド、及びエステルから独立して選択される１つ以上の基を含み、各ｗが、１～２０の整数であり、各ｎが、１～３０の整数であり、各ｐが、１～２０の整数であり、各ｘが、１～１２の整数である。

【０２３１】

ある特定の実施形態では、テザー基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及び／又はT^{13}）は、（C_1-C_{12}）アルキル又は置換（C_1-C_{12}）アルキルを含む。ある特定の実施形態では、（C_1-C_{12}）アルキルは、１～１２個の炭素原子、例えば、１～１０個の炭素原子、又は１～８個の炭素原子、又は１～６個の炭素原子、又は１～５個の炭素原子、又は１～４個の炭素原子、又は１～３個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキル基である。場合によっては、（C_1-C_{12}）アルキルは、アルキル又は置換アルキル、例えば、C_1-C_{12}アルキル、又はC_1-C_{10}アルキル、又はC_1-C_6アルキル、又はC_1-C_3アルキルであり得る。場合によっては、（C_1-C_{12}）アルキルは、C_2－アルキルである。例えば、（C_1-C_{12}）アルキルは、アルキレン又は置換アルキレン、例えば、C_1-C_{12}アルキレン、又はC_1-C_{10}アルキレン、又はC_1-C_6アルキレン、又はC_1-C_3アルキレンであり得る。場合によっては、（C_1-C_{12}）アルキルは、C_1－アルキレン（例えば、CH_2）である。場合によっては、（C_1-C_{12}）アルキルは、C_2－アルキレン（例えば、CH_2CH_2）である。場合によっては、（C_1-C_{12}）アルキルは、C_3－アルキレン（例えば、$CH_2CH_2CH_2$）である。

【０２３２】

ある特定の実施形態では、置換（C_1-C_{12}）アルキルは、１～１２個の炭素原子、例えば、１～１０個の炭素原子、又は１～８個の炭素原子、又は１～６個の炭素原子、又は１～５個の炭素原子、又は１～４個の炭素原子、又は１～３個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の置換アルキル基である。場合によっては、置換（C_1-C_{12}）アルキルは、置換アルキル、例えば、置換C_1-C_{12}アルキル、又は置換C_1-C_{10}アルキル、又は置換C_1-C_6アルキル、又は置換C_1-C_3アルキルであり得る。場合によっては、置換（C_1-C_{12}）アルキルは、置換C_2－アルキルである。例えば、置換（C_1-C_{12}）アルキルは、置換アルキレン、例えば、置換C_1-C_{12}アルキレン、又は置換C_1-C_{10}アルキレン、又は置換C_1-C_6アルキレン、又は置換C_1-C_3アルキレンであり得る。場合によっては、置換（C_1-C_{12}）アルキルは、置換C_1－アルキレン（例えば、－SO_3Hで置換されたC_1－アルキレン）である。場合によっては、置換（C_1-C_{12}）アルキルは、置換C_2－アルキレンである。場合によっては、置換（C_1-C_{12}）アルキルは、置換C_3－アルキレンである。例えば、置換（C_1-C_{12}）アルキルは、本明細書に記載の（ＰＥＧ）$_k$基（例えば、－ＣＯＮＨ（ＰＥＧ）$_3$若しくは－ＣＯＮＨ（ＰＥＧ）$_5$などの－ＣＯＮＨ（ＰＥＧ）$_k$；又は－ＮＨＣＯ（ＰＥＧ）$_7$などの－ＮＨＣＯ（ＰＥＧ）$_k$）で置換されたC_1-C_{12}アルキレンを含み得るか、又は$CONHCH_2CH_2SO_3H$基で置換されたC_1-C_{12}アルキレン（例えば、C_3－アルキレン）を含み得るか、又は－$NHCOCH_2SO_3H$基で置換されたC_1-C_{12}

アルキレン（例えば、C_5－アルキレン）を含み得る。

【０２３３】

ある特定の実施形態では、テザー基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及び／又はT^{13}）は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、又は置換ヘテロシクリルを含む。場合によっては、テザー基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及び／又はT^{13}）は、アリール又は置換アリールを含む。例えば、アリールは、フェニルであり得る。ある場合には、置換アリールは、置換フェニルである。置換フェニルは、（C_1－C_{12}）アルキル、置換（C_1－C_{12}）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される１つ以上の置換基で置換され得る。場合によっては、置換アリールは、置換フェニルであり、置換基は、本明細書に記載の切断可能な部分（例えば、酵素的に切断可能な部分、例えば、グリコシド又はグリコシド誘導体）を含む。

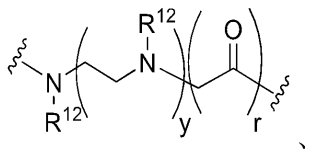
【０２３４】

場合によっては、テザー基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及び／又はT^{13}）は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、そのようなトリアゾリル（例えば、１，２，３－トリアゾリル）を含む。場合によっては、テザー基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及び／又はT^{13}）は、シクロアルキル又は置換シクロアルキルを含む。場合によっては、テザー基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及び／又はT^{13}）は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリルを含む。場合によっては、置換ヘテロアリール、置換シクロアルキル、又は置換ヘテロシクリル上の置換基は、本明細書に記載の切断可能な部分（例えば、酵素的に切断可能な部分、例えば、グリコシド又はグリコシド誘導体）を含む。

【０２３５】

ある特定の実施形態では、テザー基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及び／又はT^{13}）は、エチレンジアミン（ＥＤＡ）部分、例えば、ＥＤＡ含有テザー基を含む。ある特定の実施形態では、$(EDA)_w$は、１つ以上のＥＤＡ部分を含み、例えば、ｗが、１～５０、例えば、１～４０、１～３０、１～２０、１～１２、又は１～６、例えば、１、２、３、４、５、又は６の整数である）。連結したエチレンジアミン（ＥＤＡ）部分は、任意選択的に、任意の好都合な置換基、例えば、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アリール、又は置換アリールで、１つ以上の好都合な位置で置換され得る。ある特定の実施形態では、ＥＤＡ部分は、以下の構造によって記載され、

【化１５】



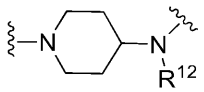
式中、ｙが、１～６、又は０若しくは１の整数であり、各R^{12}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。ある特定の実施形態では、ｙは、１、２、３、４、５、又は６である。ある特定の実施形態では、ｙは、１であり、ｒは、０で

ある。ある特定の実施形態では、ｙは、１であり、ｒは、１である。ある特定の実施形態では、ｙは、２であり、ｒは、０である。ある特定の実施形態では、ｙは、２であり、ｒは、１である。ある特定の実施形態では、各R^{12}は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから選択される。ある特定の実施形態では、ＥＤＡの任意の２つの隣接するR^{12}基は、環状に連結して、例えば、ピペラジニル環を形成してもよい。ある特定の実施形態では、ｙは、１であり、２つの隣接するR^{12}基は、アルキル基であり、環状に連結して、ピペラジニル環を形成する。ある特定の実施形態では、ｙは、１であり、隣接するR^{12}基は、水素、アルキル（例えば、メチル）、及び置換アルキル（例えば、低級アルキル－ＯＨ、例えば、エチル－ＯＨ、又はプロピル－ＯＨ）から選択される。

【０２３６】

ある特定の実施形態では、テザー基（例えば、T^{1}、T^{2}、T^{3}、T^{4}、T^{5}、T^{6}、T^{7}、T^{8}、T^{9}、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及び／又はT^{13}）は、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）部分（本明細書では、ピペリジン－４－アミノ、Ｐ４Ａとも称される）を含む。４ＡＰ部分は、任意選択により任意の好都合な置換基、例えば、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分、アシル、置換アシル、アリール、又は置換アリールで、１つ以上の好都合な位置で置換され得る。ある特定の実施形態では、４ＡＰ部分は、以下の構造によって記載され、

【化１６】

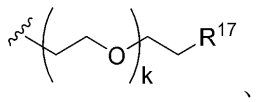


式中、R^{12}は、水素、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分（例えば、ポリエチレングリコール又は修飾ポリエチレングリコール）、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。ある特定の実施形態では、R^{12}は、ポリエチレングリコール部分である。ある特定の実施形態では、R^{12}は、カルボキシ修飾ポリエチレングリコールである。

【０２３７】

ある特定の実施形態では、R^{12}は、以下の式によって記載されるポリエチレングリコール部分$(PEG)_k$を含み、以下の構造によって表され得、

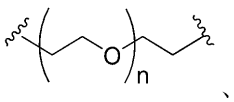
【化１７】



、

式中、ｋが、１～２０、例えば、１～１８、又は１～１６、又は１～１４、又は１～１２、又は１～１０、又は１～８、又は１～６、又は１～４、又は１若しくは２、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０の整数である。場合によっては、ｋは、２である。ある特定の実施形態では、R^{17}は、ＯＨ、ＣＯＯＨ、ＯＲ、又はＣＯＯＲから選択され、式中、Ｒが、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。ある特定の実施形態では、R^{17}は、ＣＯＯＨである。ある特定の実施形態では、R^{17}は、ＯＨである。ある特定の実施形態では、R^{17}は、OCH_3である。

【０２３８】
ある特定の実施形態では、テザー基（例えば、Ｔ^{1}、Ｔ^{2}、Ｔ^{3}、Ｔ^{4}、Ｔ^{5}、Ｔ^{6}、Ｔ^{7}、Ｔ^{8}、Ｔ^{9}、Ｔ^{10}、Ｔ^{11}、Ｔ^{12}、及び／又はＴ^{13}）は、（ＰＥＧ）$_{n}$を含み、式中、（ＰＥＧ）$_{n}$が、ポリエチレングリコール又は修飾ポリエチレングリコール連結単位である。ある特定の実施形態では、（ＰＥＧ）$_{n}$は、以下の構造によって記載され、
【化１８】



、

式中、ｎが、１～５０、例えば、１～４０、１～３０、１～２０、１～１２、又は１～６、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０の整数である。場合によっては、ｎは、２である。場合によっては、ｎは、３である。場合によっては、ｎは、６である。場合によっては、ｎは、１２である。
【０２３９】
ある特定の実施形態では、テザー基（例えば、Ｔ^{1}、Ｔ^{2}、Ｔ^{3}、Ｔ^{4}、Ｔ^{5}、Ｔ^{6}、Ｔ^{7}、Ｔ^{8}、Ｔ^{9}、Ｔ^{10}、Ｔ^{11}、Ｔ^{12}、及び／又はＴ^{13}）は、（ＡＡ）$_{p}$を含み、式中、ＡＡが、アミノ酸残基である。任意の好都合なアミノ酸が、利用され得る。目的のアミノ酸としては、Ｌ－アミノ酸及びＤ－アミノ酸、天然に存在するアミノ酸、例えば、２０個の主なアルファ－アミノ酸及びベーター－アラニンのうちのいずれか、天然に存在しないアミノ酸（例えば、アミノ酸類似体）、例えば、天然に存在しないアルファ－アミノ酸、又は天然に存在しないベーター－アミノ酸などが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、ｐは、１～５０、例えば、１～４０、１～３０、１～２０、１～１２、又は１～６、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０の整数である。ある特定の実施形態では、ｐは、１である。ある特定の実施形態では、ｐは、２である。
【０２４０】
ある特定の実施形態では、テザー基（例えば、Ｔ^{1}、Ｔ^{2}、Ｔ^{3}、Ｔ^{4}、Ｔ^{5}、Ｔ^{6}、Ｔ^{7}、Ｔ^{8}、Ｔ^{9}、Ｔ^{10}、Ｔ^{11}、Ｔ^{12}、及び／又はＴ^{13}）は、アミノ酸類似体を含む。アミノ酸類似体は、天然に存在するタンパク質（例えば、Ａｌａ又はＡ、Ｃｙｓ又はＣ、Ａｓｐ又はＤ、Ｇｌｕ又はＥ、Ｐｈｅ又はＦ、Ｇｌｙ又はＧ、Ｈｉｓ又はＨ、Ｉｌｅ又はＩ、Ｌｙｓ又はＫ、Ｌｅｕ又はＬ、Ｍｅｔ又はＭ、Ａｓｎ又はＮ、Ｐｒｏ又はＰ、Ｇｌｎ又はＱ、Ａｒｇ又はＲ、Ｓｅｒ又はＳ、Ｔｈｒ又はＴ、Ｖａｌ又はＶ、Ｔｒｐ又はＷ、Ｔｙｒ又はＹ）中に一般的に見出される１つ以上のアミノ酸と構造及び／又は全体的な形状が類似している化合物を含む。アミノ酸類似体はまた、修飾側鎖又は骨格を有する天然アミノ酸も含む。アミノ酸類似体はまた、天然に存在するＤ形態と同じ立体化学を有するアミノ酸類似体、並びにアミノ酸類似体のＬ形態を含む。場合によっては、アミノ酸類似体は、１つ以上の天然アミノ酸の骨格構造及び／又は側鎖構造を共有し、その差は、分子中の１つ以上の修飾基である。そのような修飾としては、限定されないが、ある原子（例えばＮ）の関連する原子（例えばＳ）による置換、ある基（例えば、メチル、若しくはヒドロキシルなど）又はある原子（例えば、Ｃｌ、若しくはＢｒなど）の付加、ある基の欠失、共有結合の置換（例えば、単結合を二重結合などへ）、あるいはそれらの組み合わせが挙げられ得る。例えば、アミノ酸類似体は、α－ヒドロキシ酸、及びα－アミノ酸などを含み得る。アミノ酸類似体の例としては、スルホアラニンなどが挙げられるが、これらに限定されない。
【０２４１】
ある特定の実施形態では、テザー基（例えば、Ｔ^{1}、Ｔ^{2}、Ｔ^{3}、Ｔ^{4}、Ｔ^{5}、Ｔ^{6}、Ｔ^{7}、Ｔ^{8}、Ｔ^{9}、Ｔ^{10}、Ｔ^{11}、Ｔ^{12}、及び／又はＴ^{13}）は、式－（ＣＲ^{13}ＯＨ）$_{x}$－によって記載される部分を含み、式中、ｘが０であるか、又はｘが、１～５０、例

えば、１～４０、１～３０、１～２０、１～１２、又は１～６、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１又は１２の整数である。ある特定の実施形態では、ｘは、１である。ある特定の実施形態では、ｘは、２である。ある特定の実施形態では、R^{13}は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。ある特定の実施形態では、R^{13}は、水素である。ある特定の実施形態では、R^{13}は、アルキル若しくは置換アルキル、例えば、C_{1-6}アルキル若しくはC_{1-6}置換アルキル、又はC_{1-4}アルキル若しくはC_{1-4}置換アルキル、又はC_{1-3}アルキル若しくはC_{1-3}置換アルキルである。ある特定の実施形態では、R^{13}は、アルケニル若しくは置換アルケニル、例えば、C_{2-6}アルケニル若しくはC_{2-6}置換アルケニル、又はC_{2-4}アルケニル若しくはC_{2-4}置換アルケニル、又はC_{2-3}アルケニル若しくはC_{2-3}置換アルケニルである。ある特定の実施形態では、R^{13}は、アルキニル又は置換アルキニルである。ある特定の実施形態では、R^{13}は、アルコキシ又は置換アルコキシである。ある特定の実施形態では、R^{13}は、アミノ又は置換アミノである。ある特定の実施形態では、R^{13}は、カルボキシル又はカルボキシルエステルである。ある特定の実施形態では、R^{13}は、アシル又はアシルオキシである。ある特定の実施形態では、R^{13}は、アシルアミノ又はアミノアシルである。ある特定の実施形態では、R^{13}は、アルキルアミド又は置換アルキルアミドである。ある特定の実施形態では、R^{13}は、スルホニルである。ある特定の実施形態では、R^{13}は、チオアルコキシ又は置換チオアルコキシである。ある特定の実施形態では、R^{13}は、アリール若しくは置換アリール、例えば、C_{5-8}アリール若しくはC_{5-8}置換アリール、例えば、C_5アリール若しくはC_5置換アリール、又はC_6アリール若しくはC_6置換アリールである。ある特定の実施形態では、R^{13}は、ヘテロアリール若しくは置換ヘテロアリール、例えば、C_{5-8}ヘテロアリール若しくはC_{5-8}置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリール若しくはC_5置換ヘテロアリール、又はC_6ヘテロアリール若しくはC_6置換ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、R^{13}は、シクロアルキル若しくは置換シクロアルキル、例えば、C_{3-8}シクロアルキル若しくはC_{3-8}置換シクロアルキル、例えば、C_{3-6}シクロアルキル若しくはC_{3-6}置換シクロアルキル、又はC_{3-5}シクロアルキル若しくはC_{3-5}置換シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R^{13}は、ヘテロシクリル若しくは置換ヘテロシクリル、例えば、C_{3-8}ヘテロシクリル若しくはC_{3-8}置換ヘテロシクリル、例えば、C_{3-6}ヘテロシクリル若しくはC_{3-6}置換ヘテロシクリル、又はC_{3-5}ヘテロシクリル若しくはC_{3-5}置換ヘテロシクリルである。

【０２４２】

ある特定の実施形態では、R^{13}は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから選択される。これらの実施形態では、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールは、R^{13}について上に記載されているとおりである。

【０２４３】

ある特定の実施形態では、テザー基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及び／又はT^{13}）は、アセタール基、ジスルフィド、ヒドラジン、又はエステルを含む。いくつかの実施形態では、テザー基は、アセタール基を含む。いくつかの実施形態では、テザー基は、ヒドラジンを含む。いくつかの実施形態では、テザー基は、ジスルフィドを含む。いくつかの実施形態では、テザー基は、エステルを含む。

【０２４４】

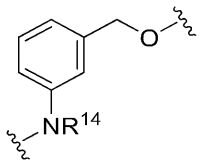
ある特定の実施形態では、テザー基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及び／又はT^{13}）は、メタ－アミノ－ベン

ジルオキシ（ＭＡＢＯ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＭＡＢＣ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシ（ＰＡＢＯ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢＣ）、パラ－アミノベンジル（ＰＡＢ）、パラ－アミノ－ベンジルアミノ（ＰＡＢＡ）、パラ－アミノ－フェニル（ＰＡＰ）、又はパラ－ヒドロキシ－フェニル（ＰＨＰ）を含む。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造によって記載されるＭＡＢＯ基を含む。

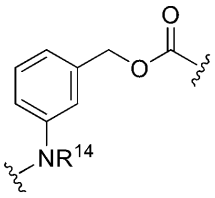
【化１９】



【０２４６】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造によって記載されるＭＡＢＣ基を含む。

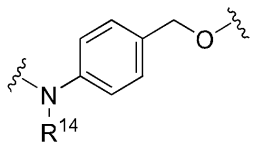
【化２０】



【０２４７】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造によって記載されるＰＡＢＯ基を含む。

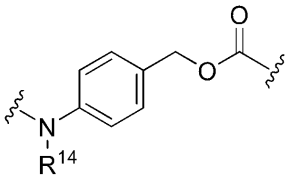
【化２１】



【０２４８】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造によって記載されるＰＡＢＣ基を含む。

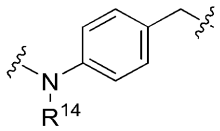
【化２２】



【０２４９】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造によって記載されるＰＡＢ基を含む。

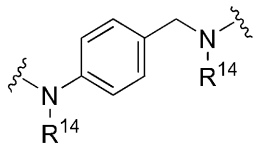
【化２３】



【０２５０】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造によって記載されるＰＡＢＡ基を含む。

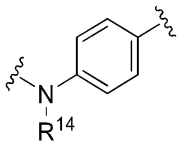
【化２４】



【０２５１】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造によって記載されるＰＡＰ基を含む。

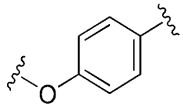
【化２５】



【０２５２】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造によって記載されるＰＨＰ基を含む。

【化２６】



【０２５３】

ある特定の実施形態では、各R^{14}は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。

【０２５４】

ある特定の実施形態では、R^{14}は、水素である。ある特定の実施形態では、各R^{14}は、水素である。ある特定の実施形態では、R^{14}は、アルキル若しくは置換アルキル、例えば、C_{1-6}アルキル若しくはC_{1-6}置換アルキル、又はC_{1-4}アルキル若しくはC_{1-4}置換アルキル、又はC_{1-3}アルキル若しくはC_{1-3}置換アルキルである。ある特定の実施形態では、R^{14}は、アルケニル若しくは置換アルケニル、例えば、C_{2-6}アルケニル若しくはC_{2-6}置換アルケニル、又はC_{2-4}アルケニル若しくはC_{2-4}置換アルケニル、又はC_{2-3}アルケニル若しくはC_{2-3}置換アルケニルである。ある特定の実施形態では、R^{14}は、アルキニル又は置換アルキニルである。ある特定の実施形態では、R^{14}は、アルコキシ又は置換アルコキシである。ある特定の実施形態では、R

^{14}は、アミノ又は置換アミノである。ある特定の実施形態では、R^{14}は、カルボキシル又はカルボキシルエステルである。ある特定の実施形態では、R^{14}は、アシル又はアシルオキシである。ある特定の実施形態では、R^{14}は、アシルアミノ又はアミノアシルである。ある特定の実施形態では、R^{14}は、アルキルアミド又は置換アルキルアミドである。ある特定の実施形態では、R^{14}は、スルホニルである。ある特定の実施形態では、R^{14}は、チオアルコキシ又は置換チオアルコキシである。ある特定の実施形態では、R^{14}は、アリール若しくは置換アリール、例えば、C_{5-8}アリール若しくはC_{5-8}置換アリール、例えば、C_5アリール若しくはC_5置換アリール、又はC_6アリール若しくはC_6置換アリールである。ある特定の実施形態では、R^{14}は、ヘテロアリール若しくは置換ヘテロアリール、例えば、C_{5-8}ヘテロアリール若しくはC_{5-8}置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリール若しくはC_5置換ヘテロアリール、又はC_6ヘテロアリール若しくはC_6置換ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、R^{14}は、シクロアルキル若しくは置換シクロアルキル、例えば、C_{3-8}シクロアルキル若しくはC_{3-8}置換シクロアルキル、例えば、C_{3-6}シクロアルキル若しくはC_{3-6}置換シクロアルキル、又はC_{3-5}シクロアルキル若しくはC_{3-5}置換シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R^{14}は、ヘテロシクリル若しくは置換ヘテロシクリル、例えば、C_{3-8}ヘテロシクリル若しくはC_{3-8}置換ヘテロシクリル、例えば、C_{3-6}ヘテロシクリル若しくはC_{3-6}置換ヘテロシクリル、又はC_{3-5}ヘテロシクリル若しくはC_{3-5}置換ヘテロシクリルである。

【０２５５】

上に示されるＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、及びＰＨＰテザー構造のいくつかの実施形態では、フェニル環は、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される１つ以上の追加の基で置換され得る。

【０２５６】

ある特定の実施形態では、テザー基T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及び／又はT^{13}のうちの１つ以上は各々、任意選択的にグリコシド又はグリコシド誘導体で置換されている。例えば、場合によっては、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、及びT^6は各々、任意選択的にグリコシドで置換されている。場合によっては、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及びT^{13}は各々、任意選択的にグリコシドで置換されている。ある特定の実施形態では、グリコシド又はグリコシド誘導体は、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、及びＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される。

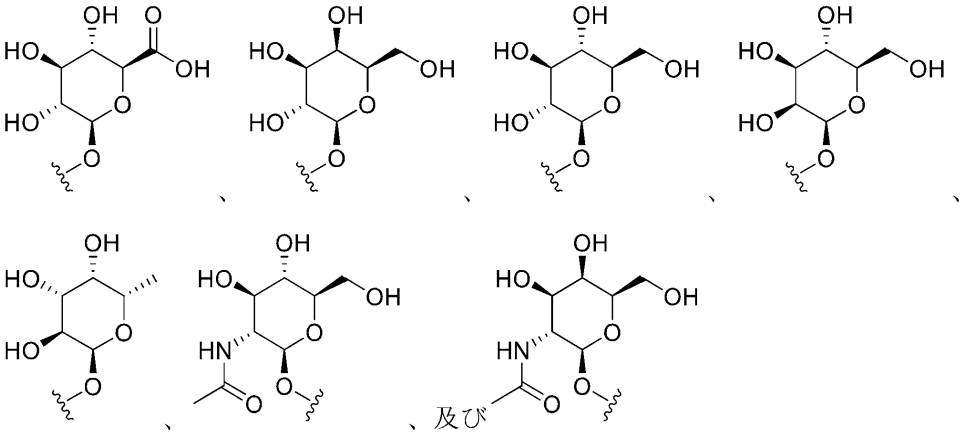
【０２５７】

ある特定の実施形態では、上に示されるＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、及びＰＨＰテザー構造は、グリコシド及びグリコシド誘導体から選択される１つ以上の追加の基で置換され得る。例えば、上に示されるＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、及びＰＨＰテザー構造のいくつかの実施形態では、フェニル環は、グリコシド及びグリコシド誘導体から選択される１つ以上の追加の基で置換され得る。ある特定の実施形態では、グリコシド又はグリコシド誘導体は、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、及びＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される。

【０２５８】

例えば、いくつかの実施形態では、グリコシド又はグリコシド誘導体は、以下の構造：

【化２７】



から選択され得る。

【０２５９】

連結官能基、V^1、V^2、V^3、V^4、V^5、V^6、V^7、V^8、V^9、V^{10}、V^{11}、V^{12}、及びV^{13}に関して、任意の好都合な連結官能基が、本主題のリンカーで利用され得る。目的の連結官能基としては、アミノ、カルボニル、アミド、オキシカルボニル、カルボキシ、スルホニル、スルホキシド、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、チオ、オキシ、ホスホ、ホスホロアミデート、チオホスホライデートなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、V^1、V^2、V^3、V^4、V^5、V^6、V^7、V^8、V^9、V^{10}、V^{11}、V^{12}、及びV^{13}は、各々独立して、共有結合、－CO－、－NR^{15}－、－$NR^{15}(CH_2)_q$－、－$NR^{15}(C_6H_4)$－、－$CONR^{15}$－、－$NR^{15}CO$－、－$C(O)O$－、－$OC(O)$－、－O－、－S－、－$S(O)$－、－SO_2－、－SO_2NR^{15}－、－$NR^{15}SO_2$－、及び－$P(O)OH$－から選択され、式中、ｑは、１～６の整数である。ある特定の実施形態では、ｑは、１～６（例えば、１、２、３、４、５、又は６）の整数である。ある特定の実施形態では、ｑは、１である。ある特定の実施形態では、ｑは、２である。ある特定の実施形態では、ｑは、３である。ある特定の実施形態では、ｑは、４である。ある特定の実施形態では、ｑは、５である。ある特定の実施形態では、ｑは、６である。

【０２６０】

いくつかの実施形態では、各R^{15}は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。

【０２６１】

ある特定の実施形態では、R^{15}は、水素である。ある特定の実施形態では、各R^{15}は、水素である。ある特定の実施形態では、R^{15}は、アルキル若しくは置換アルキル、例えば、C_{1-6}アルキル若しくはC_{1-6}置換アルキル、又はC_{1-4}アルキル若しくはC_{1-4}置換アルキル、又はC_{1-3}アルキル若しくはC_{1-3}置換アルキルである。ある特定の実施形態では、R^{15}は、アルケニル若しくは置換アルケニル、例えば、C_{2-6}アルケニル若しくはC_{2-6}置換アルケニル、又はC_{2-4}アルケニル若しくはC_{2-4}置換アルケニル、又はC_{2-3}アルケニル若しくはC_{2-3}置換アルケニルである。ある特定の実施形態では、R^{15}は、アルキニル又は置換アルキニルである。ある特定の実施形態では、R^{15}は、アルコキシ又は置換アルコキシである。ある特定の実施形態では、R^{15}は、アミノ又は置換アミノである。ある特定の実施形態では、R^{15}は、カルボキシ

ル又はカルボキシルエステルである。ある特定の実施形態では、R^{15}は、アシル又はアシルオキシである。ある特定の実施形態では、R^{15}は、アシルアミノ又はアミノアシルである。ある特定の実施形態では、R^{15}は、アルキルアミド又は置換アルキルアミドである。ある特定の実施形態では、R^{15}は、スルホニルである。ある特定の実施形態では、R^{15}は、チオアルコキシ又は置換チオアルコキシである。ある特定の実施形態では、R^{15}は、アリール若しくは置換アリール、例えば、C_{5-8}アリール若しくはC_{5-8}置換アリール、例えば、C_5アリール若しくはC_5置換アリール、又はC_6アリール若しくはC_6置換アリールである。ある特定の実施形態では、R^{15}は、ヘテロアリール若しくは置換ヘテロアリール、例えば、C_{5-8}ヘテロアリール若しくはC_{5-8}置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリール若しくはC_5置換ヘテロアリール、又はC_6ヘテロアリール若しくはC_6置換ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、R^{15}は、シクロアルキル若しくは置換シクロアルキル、例えば、C_{3-8}シクロアルキル若しくはC_{3-8}置換シクロアルキル、例えば、C_{3-6}シクロアルキル若しくはC_{3-6}置換シクロアルキル、又はC_{3-5}シクロアルキル若しくはC_{3-5}置換シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R^{15}は、ヘテロシクリル若しくは置換ヘテロシクリル、例えば、C_{3-8}ヘテロシクリル若しくはC_{3-8}置換ヘテロシクリル、例えば、C_{3-6}ヘテロシクリル若しくはC_{3-6}置換ヘテロシクリル、又はC_{3-5}ヘテロシクリル若しくはC_{3-5}置換ヘテロシクリルである。

【０２６２】

ある特定の実施形態では、各R^{15}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。これらの実施形態では、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルは、R^{15}について上に記載されているとおりである。

【０２６３】

上述のように、いくつかの実施形態では、L^Aは、$-(T^1-V^1)_a-(T^2-V^2)_b-(T^3-V^3)_c-(T^4-V^4)_d-(T^5-V^5)_e-(T^6-V^6)_f-$を含む第１のリンカーであり、式中、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、及びｆは、各々独立して、０又は１である。

【０２６４】

いくつかの実施形態では、第１のリンカーL^Aにおいて、

T^1が、（C_1-C_{12}）アルキル及び置換（C_1-C_{12}）アルキルから選択され、

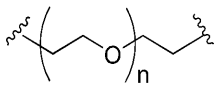
T^2、T^3、T^4、T^5、及びT^6が、各々独立して、（C_1-C_{12}）アルキル、置換（C_1-C_{12}）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリル、$(EDA)_w$、$(PEG)_n$、$(AA)_p$、$-(CR^{13}OH)_x-$、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、ＰＨＰ、アセタール基、ジスルフィド、ヒドラジン、及びエステルから選択され、

V^1、V^2、V^3、V^4、V^5、及びV^6が、各々独立して、共有結合、$-CO-$、$-NR^{15}-$、$-NR^{15}(CH_2)_q-$、$-NR^{15}(C_6H_4)-$、$-CONR^{15}-$、$-NR^{15}CO-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、$-O-$、$-S-$、$-S(O)-$、$-SO_2-$、$-SO_2NR^{15}-$、$-NR^{15}SO_2-$、及び$-P(O)OH-$から選択され、ｑが、１～６の整数であり、

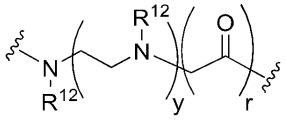
式中、

$(PEG)_n$が、

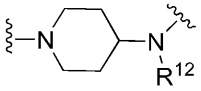
【化２８】



であり、ｎが、１～３０の整数であり、
　ＥＤＡが、以下の構造：
【化２９】



を有するエチレンジアミン部分であり、式中、ｙが、１～６の整数であり、ｒが、０又は１であり、
　４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）が、
【化３０】



であり、
　ＡＡが、アミノ酸残基であり、ｐが、１～２０の整数であり、
　各Ｒ^{12}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分、アリール、及び置換アリールから選択され、任意の２つの隣接するＲ^{12}基が、環状に連結され、ピペラジニル環を形成してもよく、
　各Ｒ^{13}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから選択され、
　各Ｒ^{15}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。
【０２６５】
　ある特定の実施形態では、Ｔ^{1}、Ｔ^{2}、Ｔ^{3}、Ｔ^{4}、Ｔ^{5}、及びＴ^{6}、並びにＶ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｖ^{4}、Ｖ^{5}、及びＶ^{6}は、以下のものから選択され、
式中、
　Ｔ^{1}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}が、－ＣＯ－であり、
　Ｔ^{2}が、ＡＡであり、Ｖ^{2}が、存在せず、
　Ｔ^{3}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{3}が、存在せず、
　ｄ、ｅ、及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
　Ｔ^{1}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}が、－ＣＯＮＨ－であり、
　Ｔ^{2}が、（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{2}が、－ＣＯ－であり、
　Ｔ^{3}が、ＡＡであり、Ｖ^{3}が、存在せず、
　Ｔ^{4}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{4}が、存在せず、
　ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
　Ｔ^{1}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}が、－ＣＯ－であり、
　Ｔ^{2}が、アミノ酸類似体であり、Ｖ^{2}が、－ＮＨ－であり、
　Ｔ^{3}が、（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{3}が、－ＣＯ－であり、
　Ｔ^{4}が、ＡＡであり、Ｖ^{4}が、存在せず、

T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＡであり、V^4が、－ＣＯ－であり、
T^5が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、４ＡＰであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^3が、－ＣＯ－であり、
T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、
T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、４ＡＰであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^3が、－Ｏ－であり、
T^4が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^4が、－ＣＯ－であり、
T^5が、ＡＡであり、V^5が、存在せず、
T^6が、ＰＡＢＣであり、V^6が、存在しないか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、アミノ酸類似体であり、V^2が、存在せず、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^3が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^3が、－ＣＯ－であり、
T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、
T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、

T^2が、ＡＡであり、V^2が、－ＮＨ－であり、
T^3が、$(PEG)_n$であり、V^3が、－ＣＯ－であり、
T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、
T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、(C_1-C_{12})アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、$(PEG)_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＰであり、V^4が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、(C_1-C_{12})アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、置換(C_1-C_{12})アルキルであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、(C_1-C_{12})アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、置換(C_1-C_{12})アルキルであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＰＡＢＣであり、V^3が、存在せず、
ｄ、ｅ、及びｆが、各々０である。

【０２６６】

ある特定の実施形態では、第１のリンカーL^Aについての上のリンカー構造の左側は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分に結合し、第１のリンカーL^Aについての上のリンカー構造の右側は、第１の薬物又は活性薬剤に結合している。

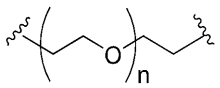
【０２６７】

上述のように、いくつかの実施形態では、L^Bは、$-(T^7-V^7)_g-(T^8-V^8)_h-(T^9-V^9)_i-(T^{10}-V^{10})_j-(T^{11}-V^{11})_k-(T^{12}-V^{12})_l-(T^{13}-V^{13})_m-$を含む第２のリンカーであり、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、及びｍは、各々独立して、０又は１である。

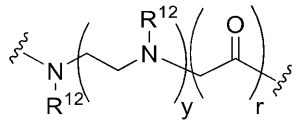
【０２６８】

いくつかの実施形態では、第２のリンカーL^Bにおいて、
T^7が、(C_1-C_{12})アルキル及び置換(C_1-C_{12})アルキルから選択され、
T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及びT^{13}が、各々独立して、(C_1-C_{12})アルキル、置換(C_1-C_{12})アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリル、$(EDA)_w$、$(PEG)_n$、$(AA)_p$、$-(CR^{13}OH)_x-$、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、ＰＨＰ、アセタール基、ジスルフィド、ヒドラジン、及びエステルから選択され、
V^7、V^8、V^9、V^{10}、V^{11}、V^{12}、及びV^{13}が、各々独立して、共有結合、－ＣＯ－、$-NR^{15}-$、$-NR^{15}(CH_2)_q-$、$-NR^{15}(C_6H_4)-$、$-CONR^{15}-$、$-NR^{15}CO-$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、$-SO_2-$、$-SO_2NR^{15}-$、$-NR^{15}SO_2-$、及び－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－から選択され、ｑが、１～６の整数であり、
式中、
$(PEG)_n$が、

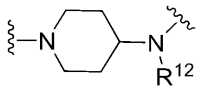
【化３１】



であり、ｎが、１～３０の整数であり、
ＥＤＡが、以下の構造：
【化３２】



を有するエチレンジアミン部分であり、式中、ｙが、１～６の整数であり、ｒが、０又は１であり、
４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）が、
【化３３】



であり、
ＡＡが、アミノ酸残基であり、ｐが、１～２０の整数であり、
各R^{12}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分、アリール、及び置換アリールから選択され、任意の２つの隣接するR^{12}基が、環状に連結され、ピペラジニル環を形成してもよく、
各R^{13}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから選択され、
各R^{15}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。

【０２６９】
任意の好都合なテザー基は、T^{7}、T^{8}、T^{9}、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及びT^{13}で利用され得る。例えば、T^{1}、T^{2}、T^{3}、T^{4}、T^{5}、及びT^{6}に関連して上に記載されるテザー基のうちのいずれかが、テザー基T^{7}、T^{8}、T^{9}、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及びT^{13}のために使用され得る。

【０２７０】
任意の好都合な連結官能基が、V^{7}、V^{8}、V^{9}、V^{10}、V^{11}、V^{12}、及びV^{13}で利用され得る。例えば、V^{1}、V^{2}、V^{3}、V^{4}、V^{5}、及びV^{6}に関連して上に記載される連結官能基のうちのいずれかが、連結官能基V^{7}、V^{8}、V^{9}、V^{10}、V^{11}、V^{12}、及びV^{13}のために使用され得る。

【０２７１】
ある特定の実施形態では、各R^{13}は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから選択される。これらの実施形態では、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールは、R^{13}について上に記載されているとおりである。

【０２７２】
ある特定の実施形態では、各R^{15}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシル

エステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。これらの実施形態では、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルは、R^{15}について上に記載されているとおりである。これらの実施形態では、様々な可能な置換基は、R^{15}について上に記載されているとおりである。

【０２７３】

第２のリンカーL^Bのある特定の実施形態では、テザー基T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及びT^{13}のうちの１つ以上は各々、任意選択的にグリコシド又はグリコシド誘導体で置換されている。ある特定の実施形態では、グリコシド又はグリコシド誘導体は、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、及びＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される。

【０２７４】

第２のリンカーL^Bの特定の実施形態では、上に示されるＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、及びＰＨＰテザー構造は、グリコシド及びグリコシド誘導体から選択される１つ以上の追加の基で置換され得る。例えば、上に示されるＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、及びＰＨＰテザー構造のいくつかの実施形態では、フェニル環は、グリコシド及びグリコシド誘導体から選択される１つ以上の追加の基で置換され得る。ある特定の実施形態では、グリコシド又はグリコシド誘導体は、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、及びＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される。

【０２７５】

ある特定の実施形態では、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、及びT^{13}、並びにV^7、V^8、V^9、V^{10}、V^{11}、V^{12}、及びV^{13}は、以下のものから選択され、

式中、

T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、

T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、

T^9が、ＡＡであり、V^9が、存在せず、

T^{10}が、ＰＡＢＣであり、V^{10}が、存在せず、

ｋ、ｌ、及びｍが、各々０であるか、又は

式中、

T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、

T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、

T^9が、$(PEG)_n$であり、V^9が、－ＣＯ－であり、

T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、

T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、

ｌ及びｍが、各々０であるか、又は

式中、

T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、

T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、

T^9が、アミノ酸類似体であり、V^9が、－ＮＨ－であり、

T^{10}が、$(PEG)_n$であり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、

T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、

T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、

ｍが、０であるか、又は

式中、

T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、

T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＡであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、４ＡＰであり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、
T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、
T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、４ＡＰであり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－Ｏ－であり、
T^{11}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、ＡＡであり、V^{12}が、存在せず、
T^{13}が、ＰＡＢＣであり、V^{13}が、存在しないか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、アミノ酸類似体であり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^9が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{10}が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、
T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、
T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、

ｍが、０であるか、又は
式中、
Ｔ^{7}が、存在せず、Ｖ^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
Ｔ^{8}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{9}が、ＡＡであり、Ｖ^{9}が、－ＮＨ－であり、
Ｔ^{10}が、（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{10}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{11}が、ＡＡであり、Ｖ^{11}が、存在せず、
Ｔ^{12}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
Ｔ^{7}が、存在せず、Ｖ^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
Ｔ^{8}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}が、－ＣＯＮＨ－であり、
Ｔ^{9}が、（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{9}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{10}が、ＡＡであり、Ｖ^{10}が、存在せず、
Ｔ^{11}が、ＰＡＰであり、Ｖ^{11}が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
Ｔ^{7}が、存在せず、Ｖ^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
Ｔ^{8}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{9}が、ＡＡであり、Ｖ^{9}が、存在せず、
Ｔ^{10}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{10}が、存在せず、
Ｔ^{11}が、ＰＡＰであり、Ｖ^{11}が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
Ｔ^{7}が、存在せず、Ｖ^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
Ｔ^{8}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}が、－ＣＯＮＨ－であり、
Ｔ^{9}が、置換（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{9}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{10}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{10}が、存在せず、
ｋ、ｌ、及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
Ｔ^{7}が、存在せず、Ｖ^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
Ｔ^{8}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}が、存在せず、
Ｔ^{9}が、ヘテロアリールであり、Ｖ^{9}が、存在せず、
Ｔ^{10}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{10}が、－ＣＯＮＨ－であり、
Ｔ^{11}が、（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{11}が、－ＣＯ－であり、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
Ｔ^{7}が、存在せず、Ｖ^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
Ｔ^{8}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}が、存在せず、
Ｔ^{9}が、ヘテロアリールであり、Ｖ^{9}が、存在せず、
Ｔ^{10}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{10}が、－ＣＯＮＨ－であり、
Ｔ^{11}が、置換（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{11}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{12}が、ＡＡであり、Ｖ^{12}が、存在せず、
Ｔ^{13}が、ＰＡＢであり、Ｖ^{13}が、存在しないか、又は
式中、
Ｔ^{7}が、存在せず、Ｖ^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
Ｔ^{8}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}が、存在せず、
Ｔ^{9}が、ヘテロアリールであり、Ｖ^{9}が、存在せず、
Ｔ^{10}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{10}が、－ＣＯＮＨ－であり、
Ｔ^{11}が、置換（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{11}が、－ＣＯ－であり、

T^{12}が、ＡＡであり、V^{12}が、存在せず、
T^{13}が、ＰＡＢＣであり、V^{13}が、存在しない。

【０２７６】

ある特定の実施形態では、第２のリンカーL^Bについての上のリンカー構造の左側は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分に結合し、第２のリンカーL^Bについての上のリンカー構造の右側は、第２の薬物又は活性薬剤に結合している。

【０２７７】

ある特定の実施形態では、コンジュゲートは、上述のように、抗体及び薬物がリンカーによって一緒に連結されている、抗体－薬物コンジュゲートである。場合によっては、リンカーｍ（例えば、L^A及び／又はL^B）は、切断可能なリンカーである。切断可能なリンカーは、１つ以上の切断可能な部分を含むリンカーであり、切断可能な部分は、特定の条件下で解離することができ、したがって、切断可能なリンカーを２つ以上の分離可能な部分に分離することができる１つ以上の結合を含む。例えば、切断可能な部分は、１つ以上の共有結合を含んでもよく、１つ以上の共有結合は、特定の条件下で解離又は分離して、切断可能なリンカーを２つ以上の部分に分離することができる。したがって、抗体－薬物コンジュゲート中に含まれるそのようなリンカーは、切断可能なリンカーであり得、その結果、適切な条件下で、切断可能なリンカーが切断され、その薬物についての所望の作用標的部位で、その薬物をその抗体から分離するか、又は放出する。

【０２７８】

場合によっては、切断可能なリンカーは、２つの切断可能な部分、例えば、第１の切断可能な部分及び第２の切断可能な部分を含む。切断可能な部分は、その薬物についての所望の作用標的部位で抗体から薬物を分離するか、又は放出するように、両方の切断可能な部分の切断が必要となるように構成され得る。例えば、切断可能なリンカーの切断は、最初に２つの切断可能な部分のうちの１つを切断し、次いで２つの切断可能な部分の他方を切断することによって達成することができる。ある特定の実施形態では、切断可能なリンカーは、第１の切断可能な部分と、第１の切断可能な部分の切断を妨害する第２の切断可能な部分と、を含む。「切断を妨害する」とは、切断されていない第２の切断可能な部分の存在が、第１の切断可能な部分の切断の可能性を減少させるか、又は切断を実質的に阻害し、したがって、切断可能なリンカーの切断の量を実質的に減少させるか、又は切断を防止することを意味する。例えば、切断されていない第２の切断可能な部分の存在は、第１の切断可能な部分の切断を妨害することができる。第２の切断可能な部分の存在による第１の切断可能な部分の切断の妨害は、ひいては、抗体からの薬物の放出の量を実質的に減少させるか、又は放出を防止する。例えば、抗体－薬物コンジュゲートが、その薬物についての所望の作用標的部位にあるか、又はその付近にあるようになるまで、抗体からの薬物の早期放出を実質的に減少又は防止することができる。

【０２７９】

ある場合には、第２の切断可能な部分が、第１の切断可能な部分の切断を妨害するため、切断可能なリンカーの切断は、最初に第２の切断可能な部分を切断し、次いで第１の切断可能な部分を切断することによって達成することができる。第２の切断可能な部分の切断は、第１の切断可能な部分の切断に対する妨害を減少させるか、又はなくすことができ、したがって、第１の切断可能な部分の切断を可能にする。第１の切断可能な部分の切断により、切断可能なリンカーが上述のように２つ以上の部分に解離又は分離して、抗体－薬物コンジュゲートから薬物を放出することができる。場合によっては、第１の切断可能な部分の切断は、切断されていない第２の切断可能な部分の存在下では実質的に起こらない。実質的にとは、切断されていない第２の切断可能な部分の存在下で、第１の切断可能な部分の約１０％以下の切断が起こること、例えば、切断されていない第２の切断可能な部分の存在下で、第１の切断可能な部分の約９％以下、又は約８％以下、又は約７％以下、又は約６％以下、又は約５％以下、又は約４％以下、又は約３％以下、又は約２％以下、又は約１％以下、又は約０．５％以下、又は約０．１％以下の切断が起こることを意味

する。

【０２８０】

別の言い方をすれば、第２の切断可能な部分は、第１の切断可能な部分を切断されないように保護することができる。例えば、切断されていない第２の切断可能な部分の存在は、第１の切断可能な部分を切断されないように保護することができ、したがって、抗体－薬物コンジュゲートが、その薬物についての所望の作用標的部位にあるか、又はその付近にあるようになるまで、抗体からの薬物の早期放出を実質的に減少又は防止することができる。したがって、第２の切断可能な部分の切断により、第１の切断可能な部分を露出させ（例えば、第１の切断可能な部分を脱保護し）、したがって、第１の切断可能な部分の切断を可能にし、切断可能なリンカーの切断が起こり、次いで、上述の薬物についての所望の作用標的部位で抗体から薬物を分離又は放出する。場合によっては、第２の切断可能な部分の切断により、第１の切断可能な部分を、その後の切断に対して露出させるが、第２の切断可能な部分は、切断可能なリンカーの中にはなく、それ自体は切断可能なリンカーの切断をもたらさない（すなわち、切断可能なリンカーを切断するために、第１の切断可能な部分の切断が依然として必要である）。

【０２８１】

切断可能なリンカーに含まれる切断可能な部分は、各々、酵素的に切断可能な部分であり得る。例えば、第１の切断可能な部分は、第１の酵素的に切断可能な部分であってもよく、第２の切断可能な部分は、第２の酵素的に切断可能な部分であってもよい。酵素的に切断可能な部分は、酵素の酵素作用によって上述のように２つ以上の部分に分離することができる切断可能な部分である。酵素的に切断可能な部分は、酵素の酵素作用によって切断することができる任意の切断可能な部分、例えば、限定されないが、エステル、ペプチド、グリコシドなどであり得る。場合によっては、酵素的に切断可能な部分を切断する酵素は、抗体－薬物コンジュゲートから放出される薬物の所望の作用標的部位などの所望の作用標的部位に存在する。ある場合には、酵素的に切断可能な部分を切断する酵素は、全血液、血漿、又は血清などの他の領域に有意な量では存在しない。したがって、酵素的に切断可能な部分の切断は、実質的な切断が所望の作用部位で起こるように制御することができ、一方で、他の領域で、又は抗体－薬物コンジュゲートが所望の作用部位に到達する前に、切断は有意に起こらない。

【０２８２】

例えば、本明細書に記載されるように、本開示の抗体－薬物コンジュゲートは、がんの治療のために、例えば、がん細胞が存在する所望の作用部位へのがん療法薬の送達のために使用することができる。ある場合には、酵素、例えば、エステル結合を切断するエステラーゼは、がん細胞において過剰発現される、がんについてのバイオマーカーであり得る。がんにおける特定の酵素の過剰発現、したがって局在化を、本開示の抗体－薬物コンジュゲートの切断可能なリンカーに含まれる酵素的に切断可能な部分の文脈で使用して、所望の作用部位（すなわち、がん（及び過剰発現した酵素）の部位）で薬物を特異的に放出させることができる。したがって、いくつかの実施形態では、酵素的に切断可能な部分は、がん細胞において過剰発現される酵素によって切断され得る切断可能な部分（例えば、エステル又はグリコシド）である。例えば、酵素は、エステラーゼであり得る。したがって、場合によっては、酵素的に切断可能な部分は、エステラーゼ酵素によって切断され得る切断可能な部分（例えば、エステル）である。場合によっては、酵素は、グリコシダーゼであり得る。したがって、場合によっては、酵素的に切断可能な部分は、グリコシダーゼ酵素によって切断され得る切断可能な部分（例えば、グリコシド又はグリコシド誘導体）である。

【０２８３】

ある特定の実施形態では、酵素的に切断可能な部分は、エステル結合である。例えば、上述の第１の切断可能な部分（すなわち、第２の切断可能な部分によって早期切断から保護される切断部分）は、エステルを含み得る。切断されていない第２の切断可能な部分の存在は、第１の切断可能な部分（エステル）を、エステラーゼ酵素によって切断されない

ように保護することができ、したがって、抗体－薬物コンジュゲートが、その薬物についての所望の作用標的部位にあるか、又はその付近にあるようになるまで、抗体からの薬物の早期放出を実質的に減少又は防止することができる。場合によっては、第１の切断可能な部分に隣接するリンカーの部分は、置換基に連結しているか、又は置換基を含み、置換基は、第２の切断可能な部分を含む。場合によっては、第２の切断可能な部分は、グリコシド又はグリコシド誘導体を含む。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、酵素的に切断可能な部分は、糖部分、例えば、グリコシド（若しくはグリコシル）又はグリコシド誘導体である。ある場合には、グリコシド又はグリコシド誘導体は、グリコシド又はグリコシド誘導体を含まない切断可能なリンカーと比較して、切断可能なリンカーの親水性の増加を促進することができる。グリコシド又はグリコシド誘導体は、切断可能なリンカーにおける使用に好適であり、かつ酵素の酵素作用によって切断することができる、任意のグリコシド又はグリコシド誘導体であり得る。例えば、第２の切断可能な部分（すなわち、第１の切断可能な部分を早期切断から保護する切断可能な部分）は、グリコシド又はグリコシド誘導体であり得る。例えば、いくつかの実施形態では、第１の切断可能な部分は、エステルを含み、第２の切断可能な部分は、グリコシド又はグリコシド誘導体を含む。ある特定の実施形態では、第２の切断可能な部分は、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、及びＯ－ＧａｌＮＡｃから選択されるグリコシド又はグリコシド誘導体である。場合によっては、第２の切断可能な部分は、グルクロニドである。場合によっては、第２の切断可能な部分は、ガラクトシドである。場合によっては、第２の切断可能な部分は、グルコシドである。場合によっては、第２の切断可能な部分は、マンノシドである。場合によっては、第２の切断可能な部分は、フコシドである。場合によっては、第２の切断可能な部分は、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃである。場合によっては、第２の切断可能な部分は、Ｏ－ＧａｌＮＡｃである。

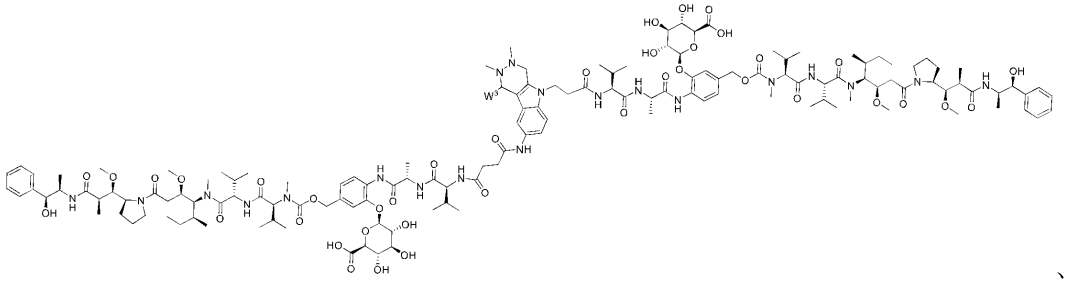
【０２８５】

グリコシド又はグリコシド誘導体は、グリコシド結合を介して切断可能なリンカーに結合（共有結合）することができる。グリコシド結合は、様々なタイプの結合、例えば、限定されないが、Ｏ－グリコシド結合（Ｏ－グリコシド）、Ｎ－グリコシド結合（グリコシルアミン）、Ｓ－グリコシド結合（チオグリコシド）、又はＣ－グリコシド結合（Ｃ－グリコシド又はＣ－グリコシル）を介して、グリコシド又はグリコシド誘導体を切断可能なリンカーに連結し得る。場合によっては、グリコシド結合は、Ｏ－グリコシド結合（Ｏ－グリコシド）である。ある場合には、グリコシド又はグリコシド誘導体は、酵素によって結合する切断可能なリンカーから（例えば、グリコシド結合の酵素によって媒介される加水分解を介して）切断され得る。グリコシド又はグリコシド誘導体を、グリコシド又はグリコシド誘導体を切断可能なリンカーに結合するグリコシド結合の切断（加水分解）を実行することが可能な任意の好都合な酵素によって、切断可能なリンカーから除去又は切断することができる。グリコシド又はグリコシド誘導体を切断可能なリンカーに結合するグリコシド結合の切断（加水分解）を媒介するために使用され得る酵素の一例は、グリコシダーゼ、例えば、グルクロニダーゼ、ガラクトシダーゼ、グルコシダーゼ、マンノシダーゼ、フコシダーゼなどである。他の好適な酵素も、グリコシド又はグリコシド誘導体を切断可能なリンカーに結合するグリコシド結合の切断（加水分解）を媒介するために使用され得る。ある場合には、グリコシド又はグリコシド誘導体を切断可能なリンカーに結合するグリコシド結合の切断（加水分解）を媒介するために使用される酵素は、抗体－薬物コンジュゲートの薬物についての所望の作用部位に、又はその付近に見出される。例えば、酵素は、抗体－薬物コンジュゲートの薬物についての所望の作用部位に、又はその付近の細胞において見出される、リソソーム酵素、例えば、リソソームグリコシダーゼであり得る。ある場合には、酵素は、第１の切断可能な部分の切断を媒介する酵素が見出される標的部位、又はその付近で見出される酵素である。

【０２８６】

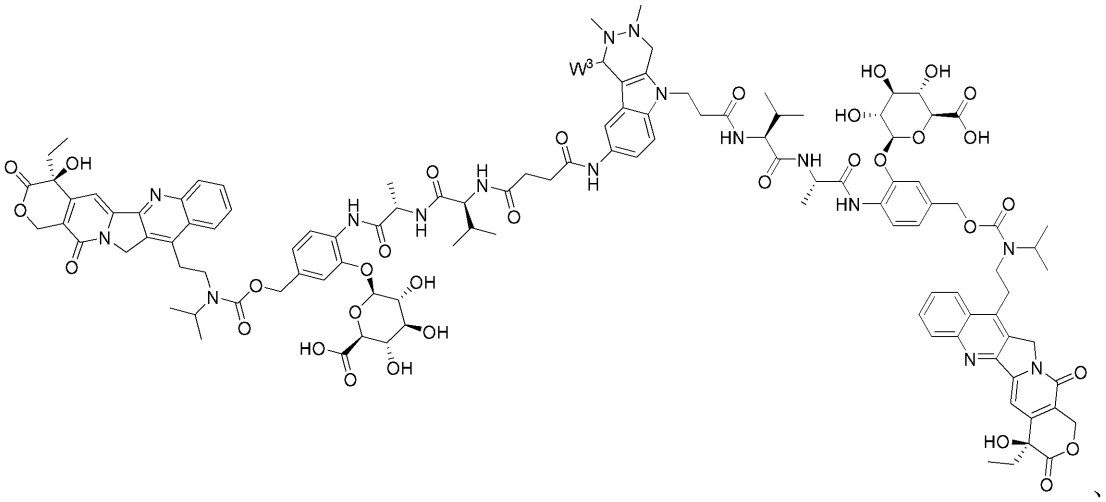
本開示によるコンジュゲートの例としては、以下の構造が挙げられるが、これらに限定されない。

【化３４－１】

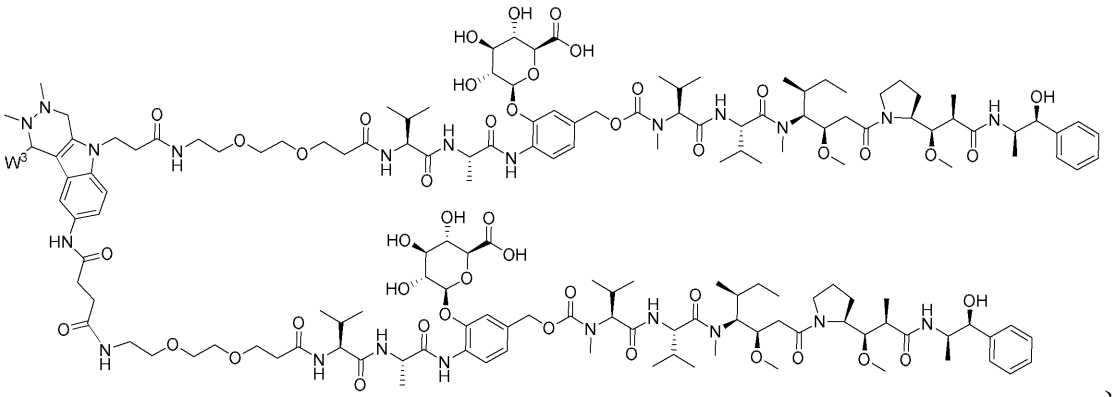


、

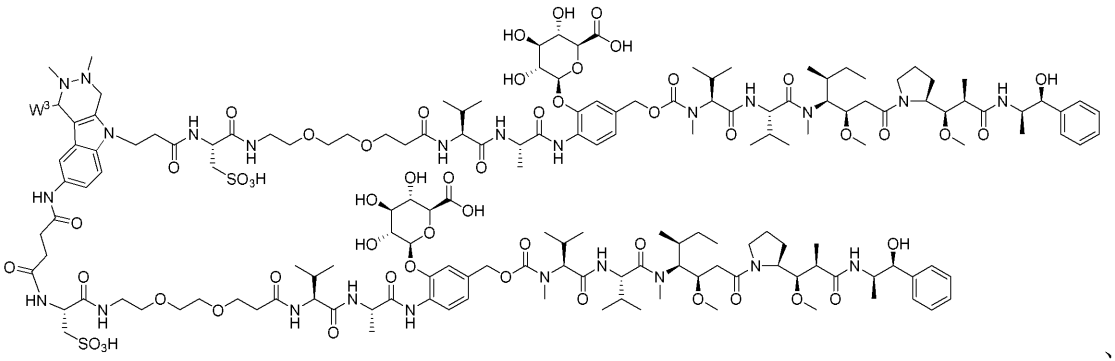
【化３４－２】



、

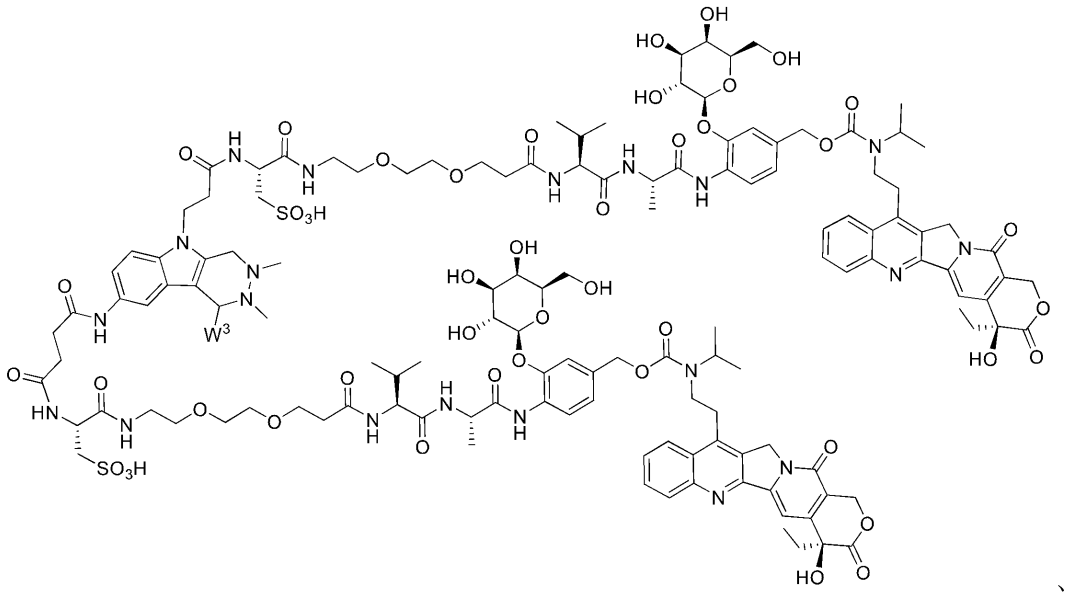


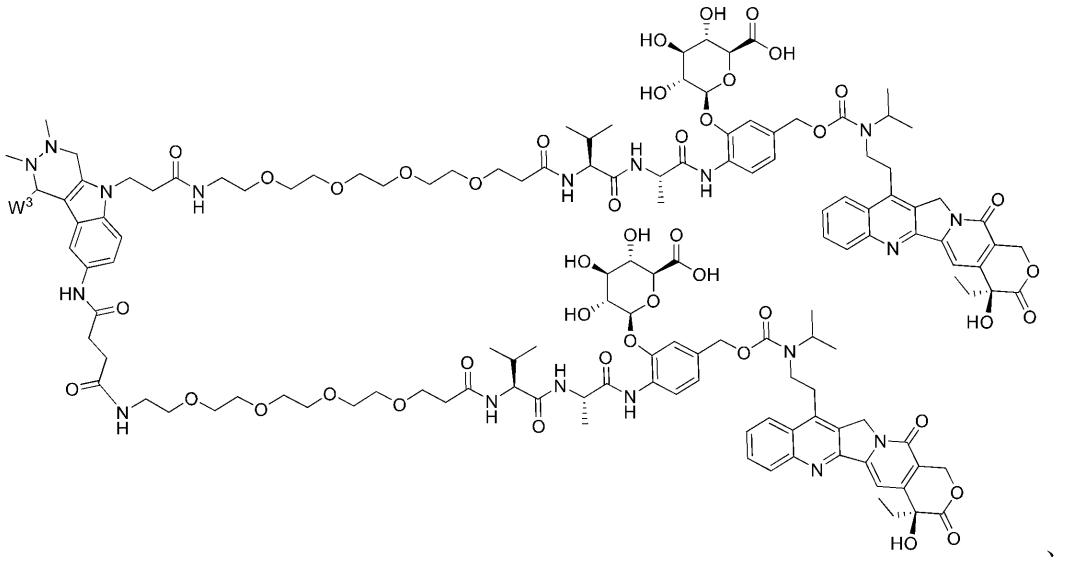
、



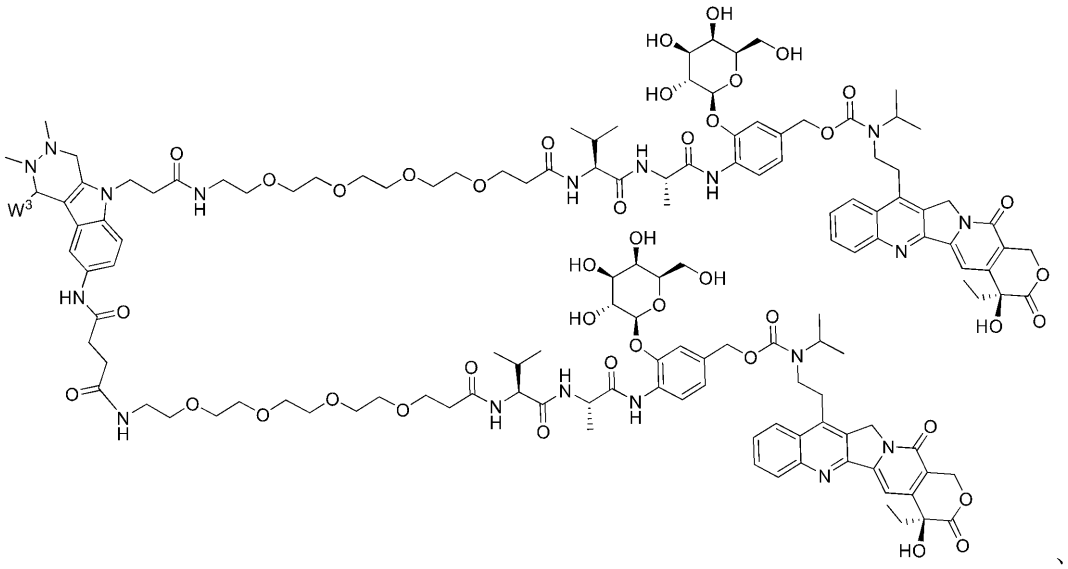
、

【化３４－３】

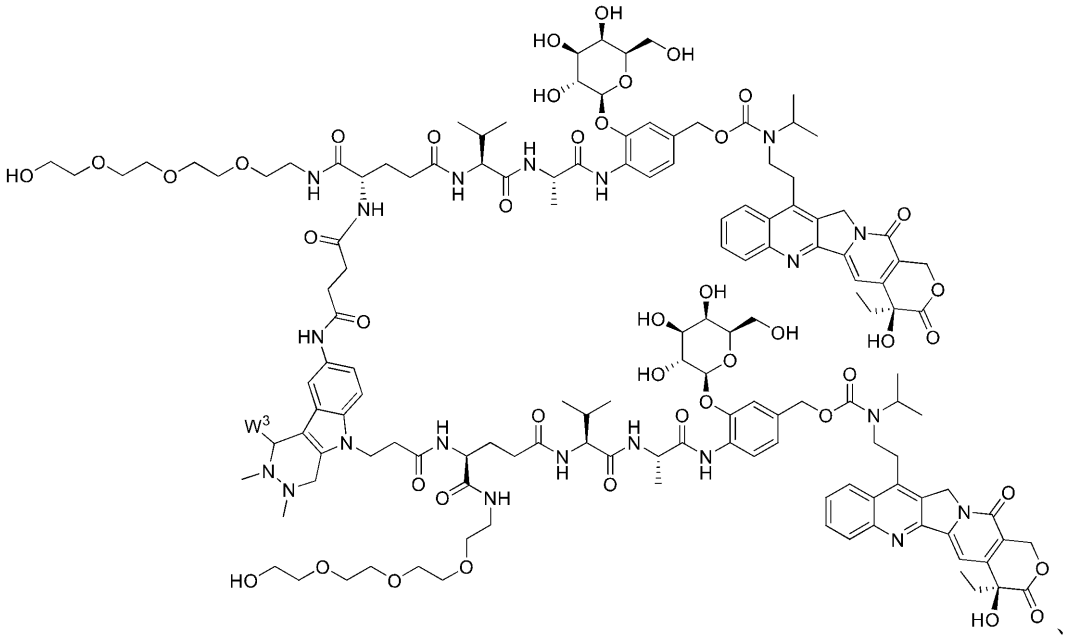




【化３４－４】

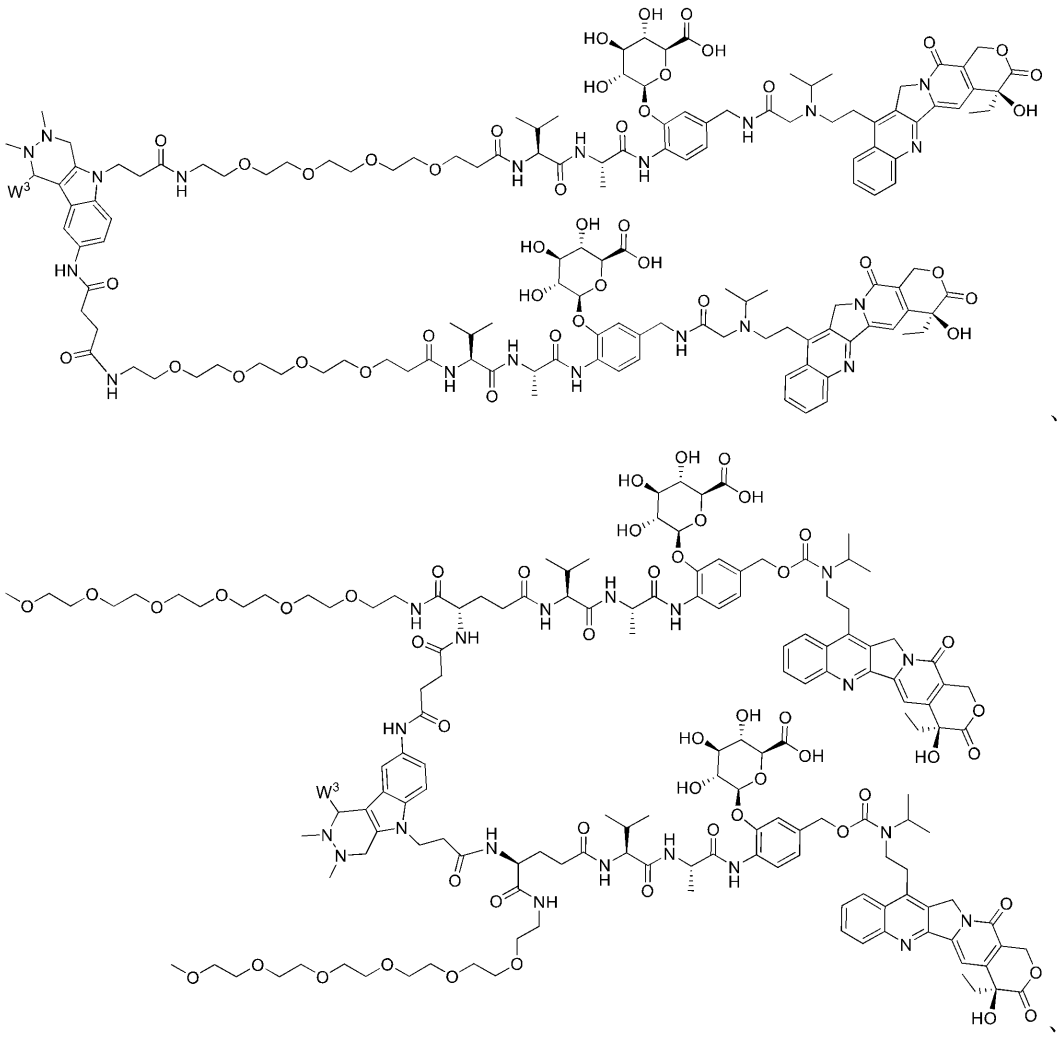


、

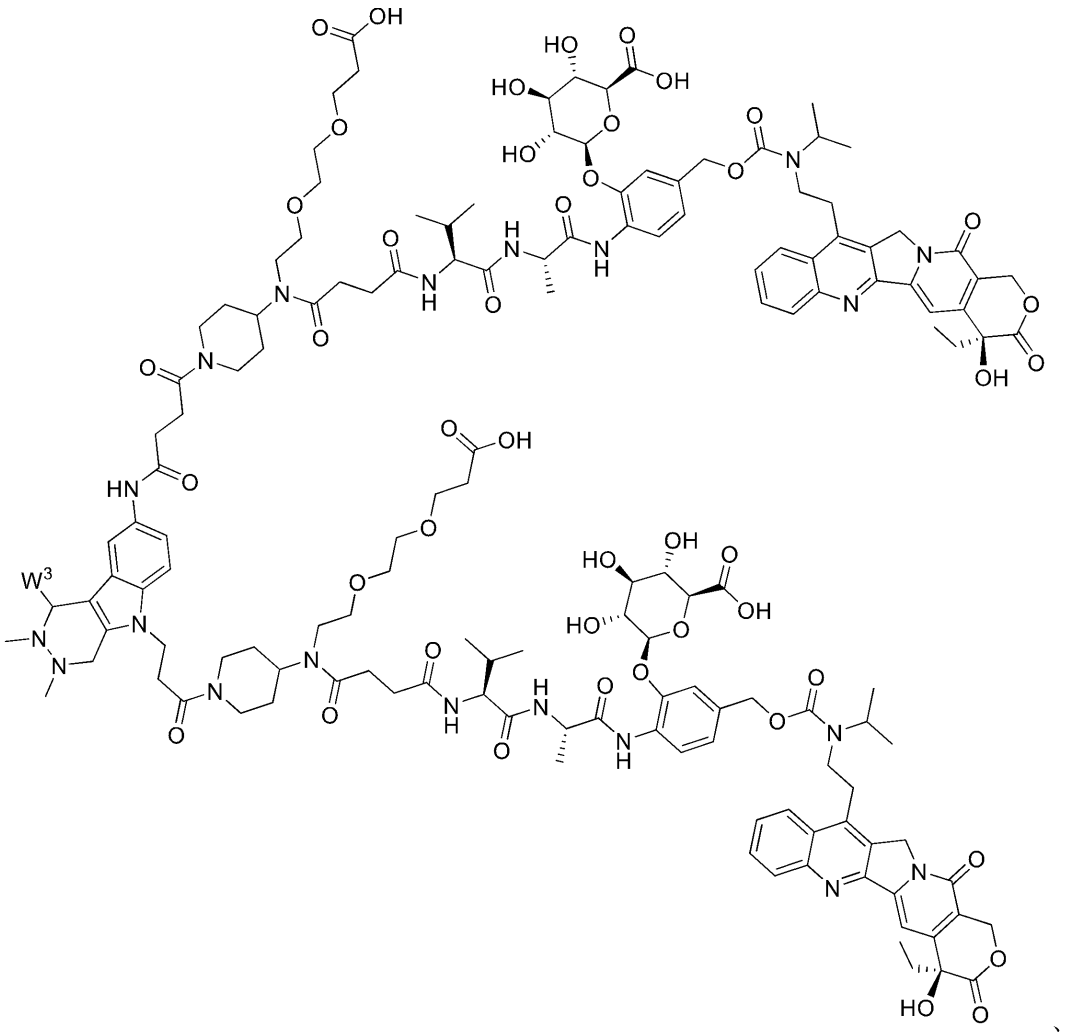


、

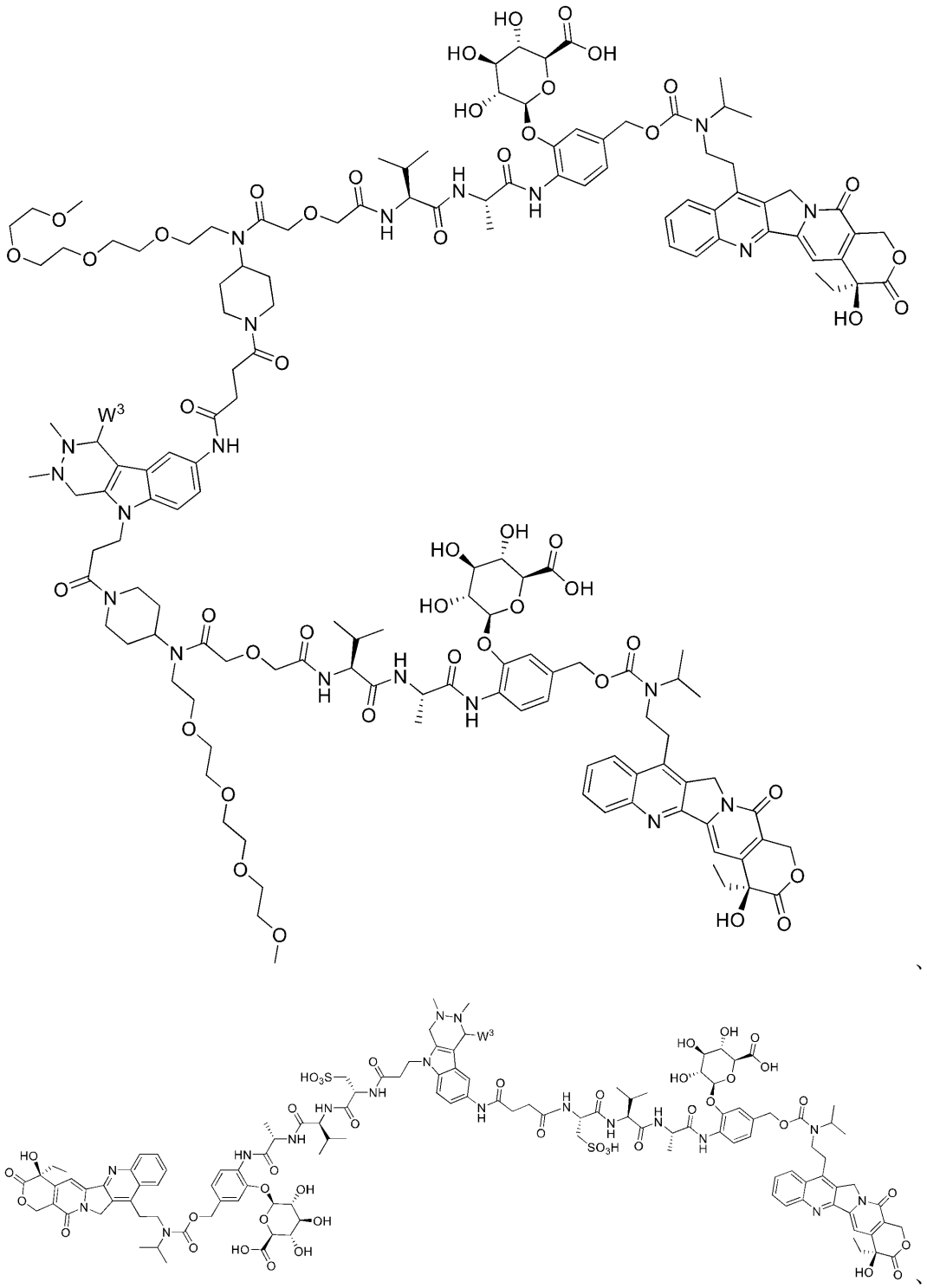
【化３４－５】



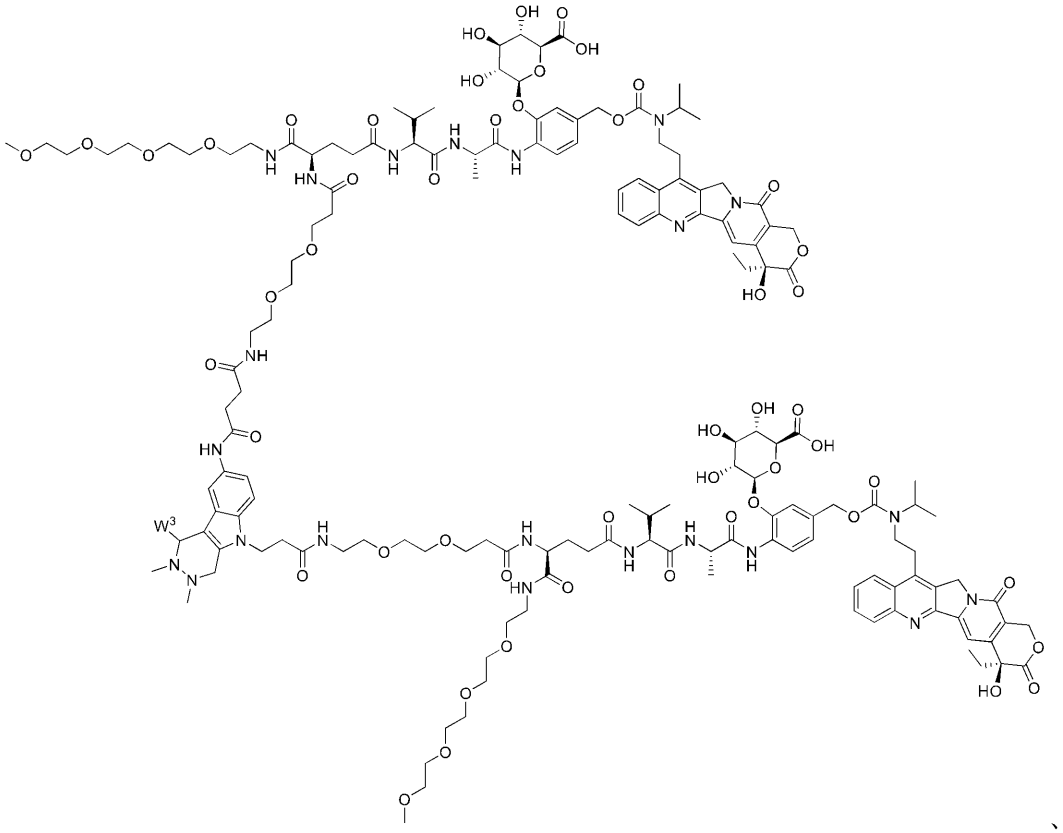
【化３４－６】


OH
HO
O
HO
HO
OH
O
O
O

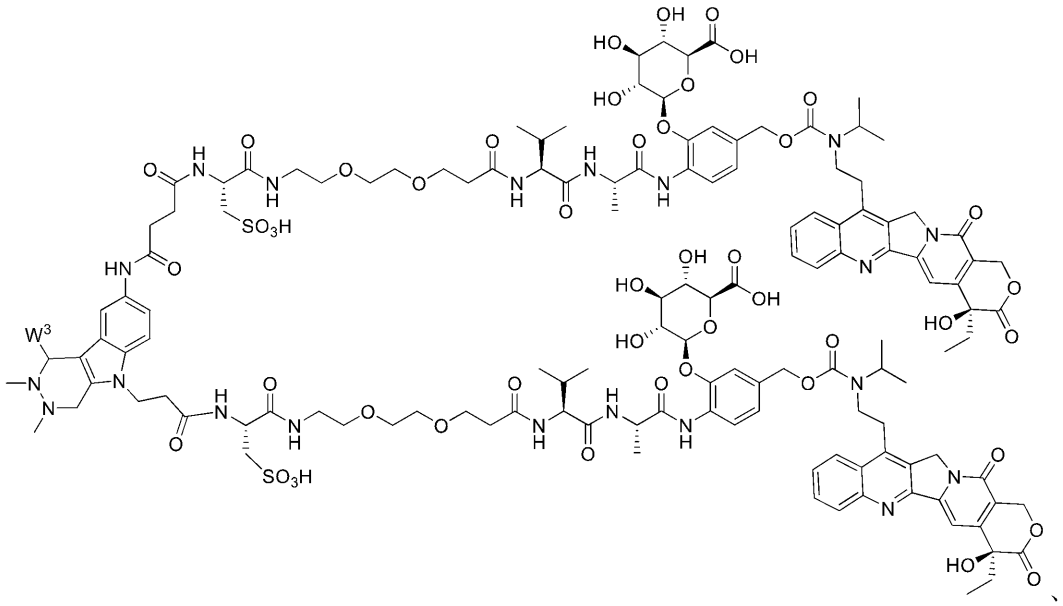
【化３４－７】



【化３４－８】

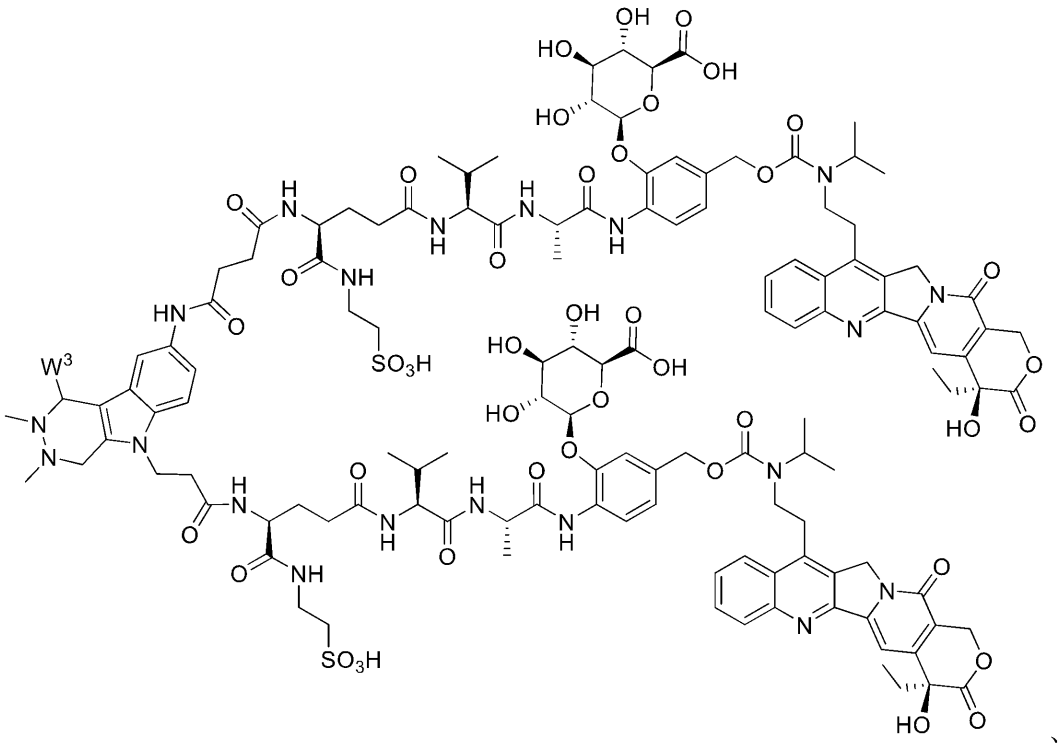


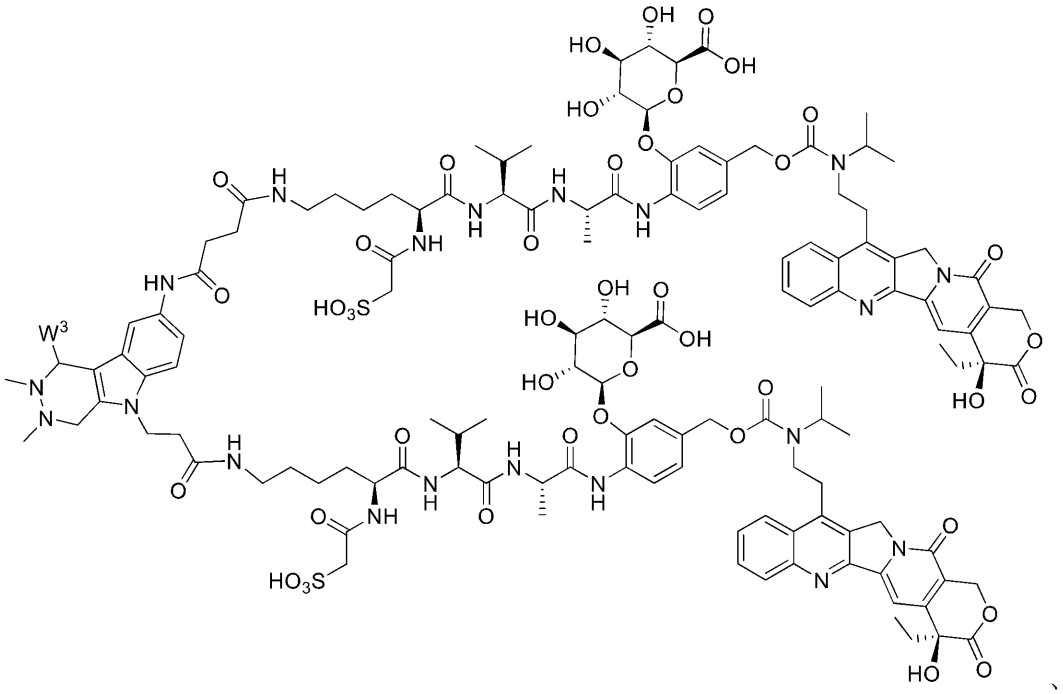
、



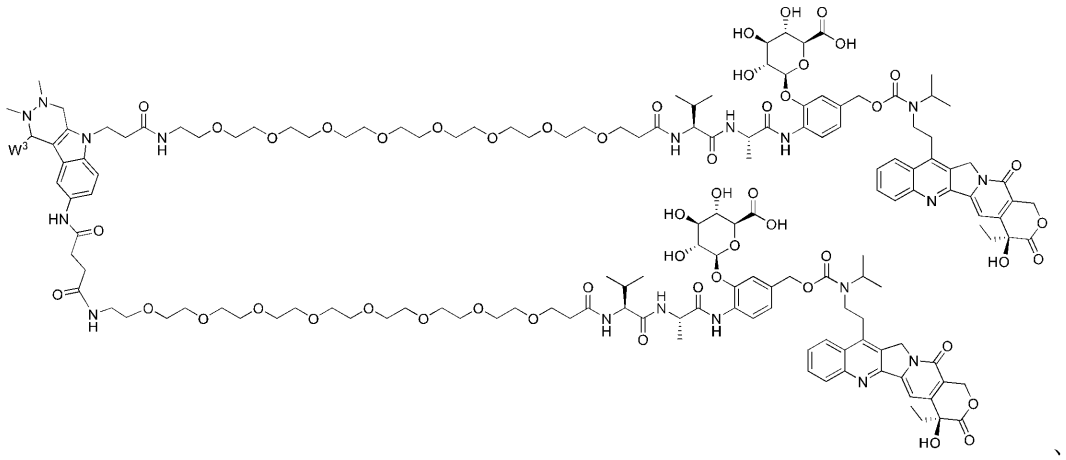
、

【化３４－９】

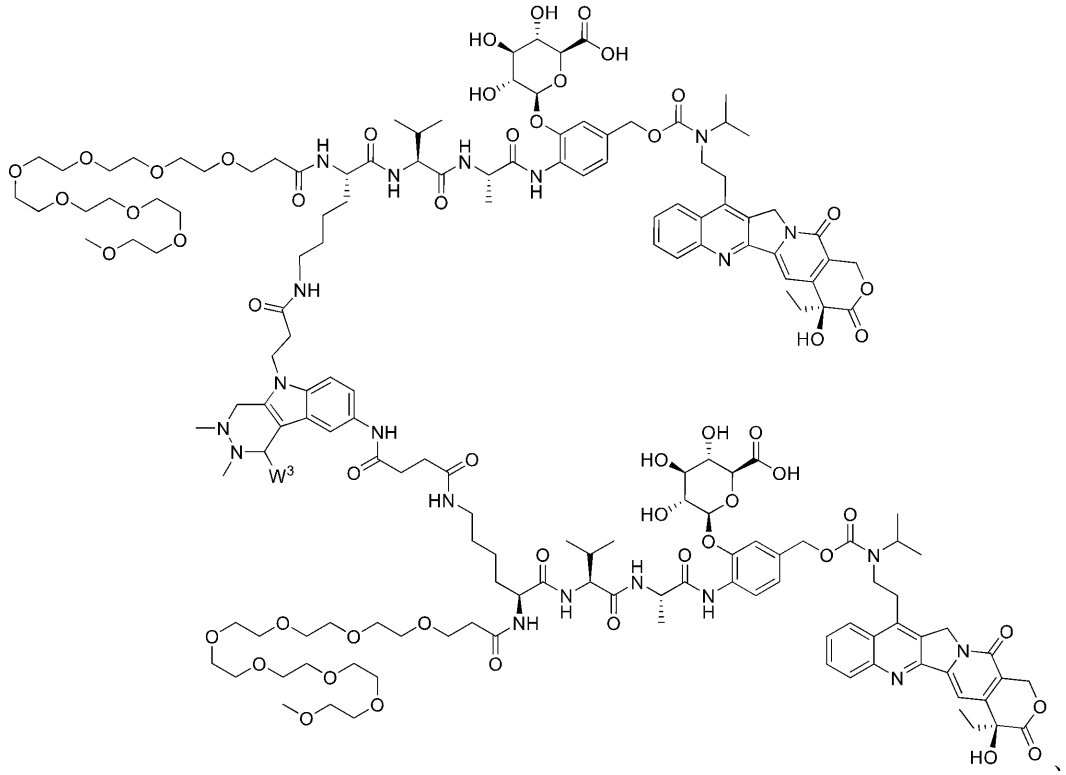




【化３４－１０】

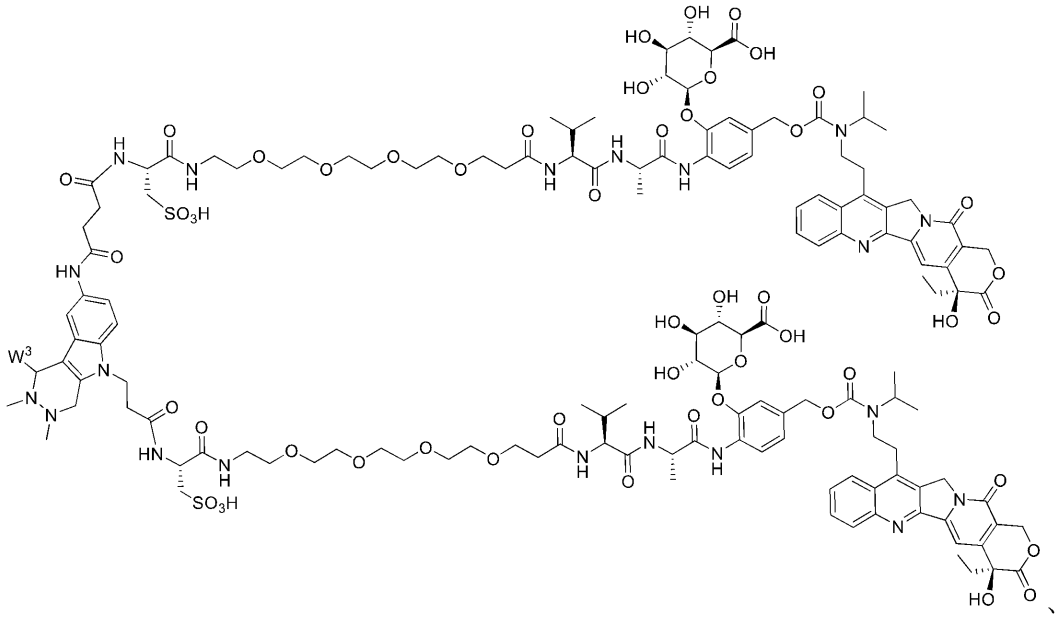


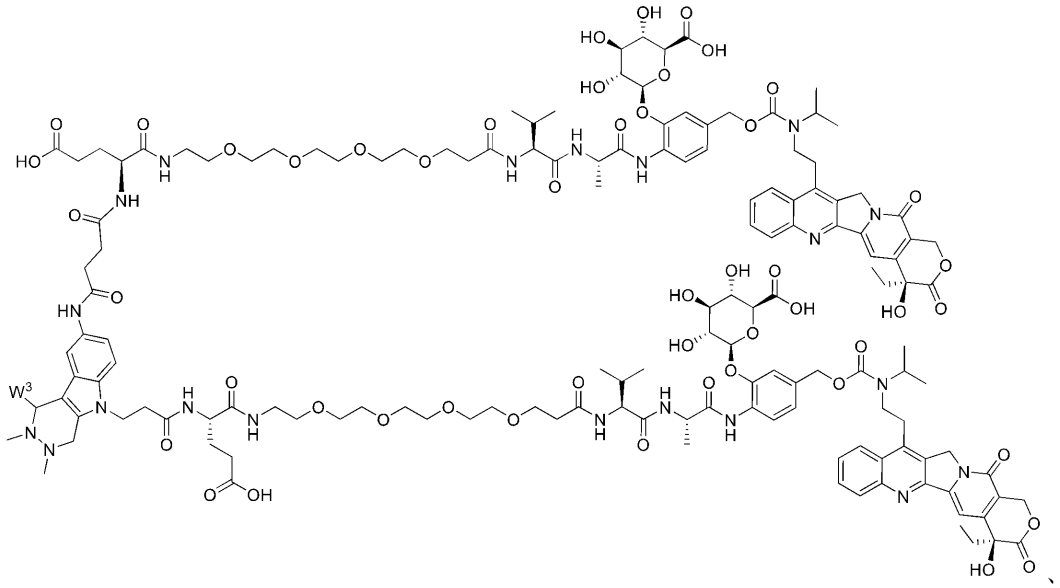
、



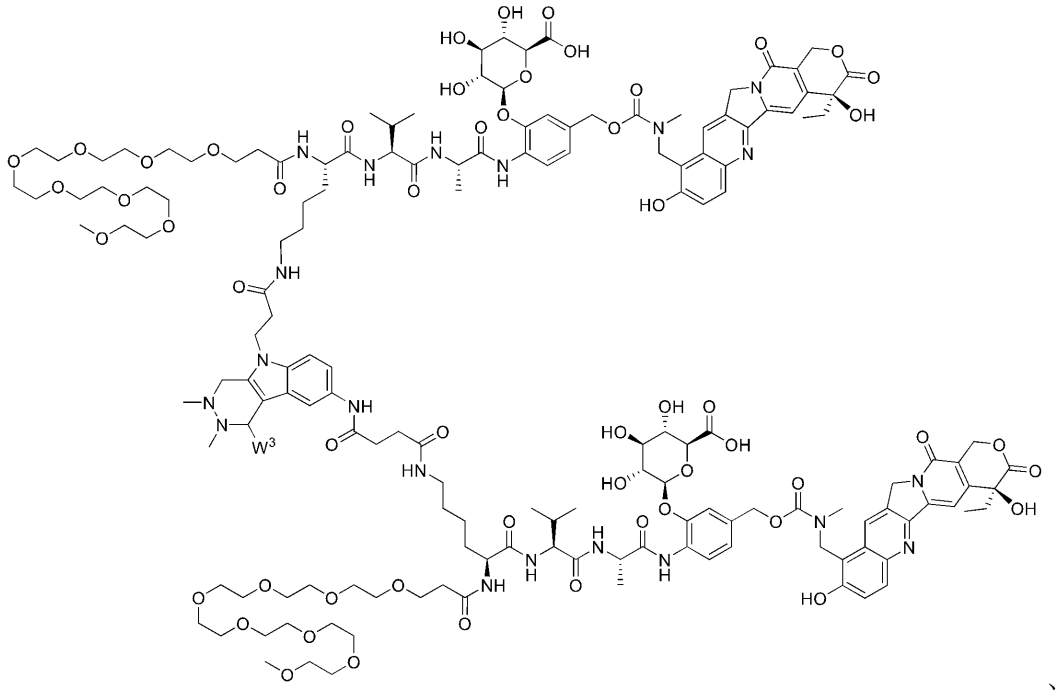
、

【化３４－１１】

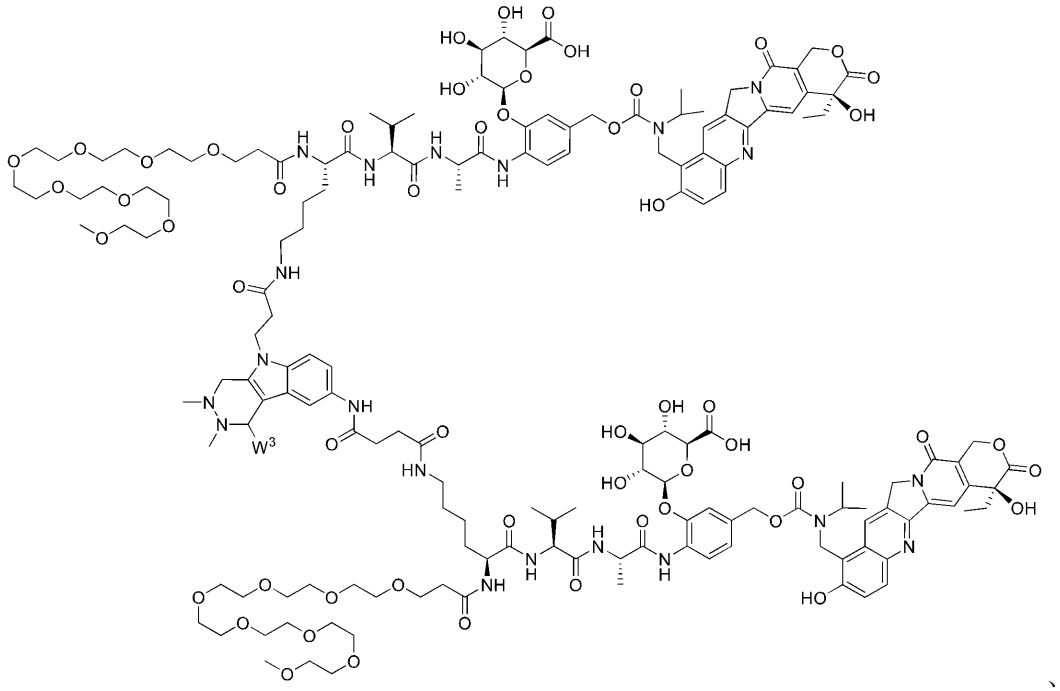




【化３４－１２】

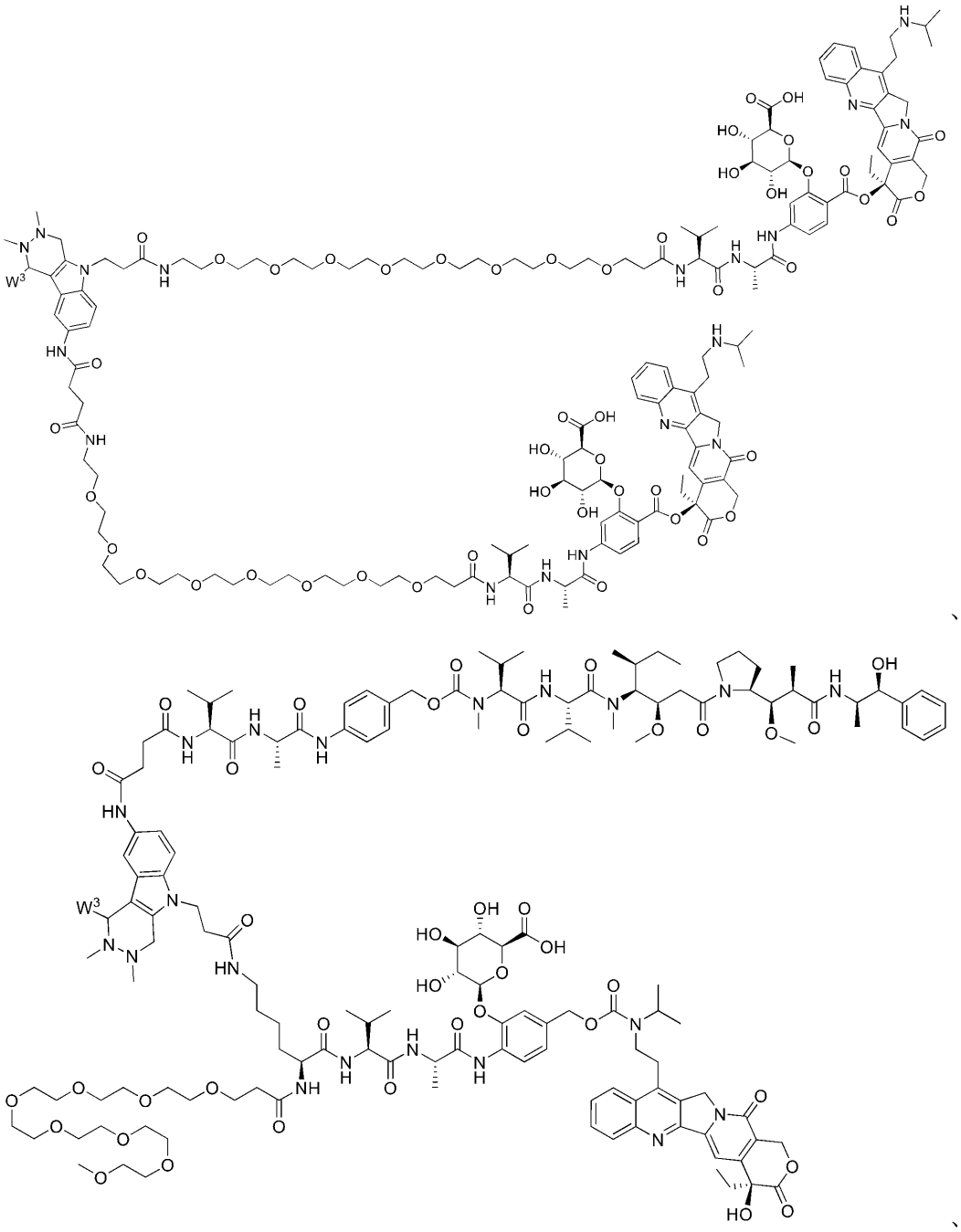


、

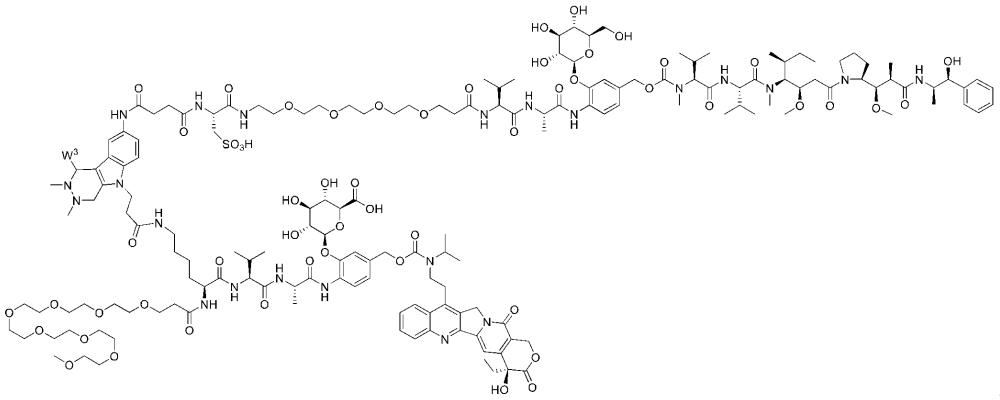


、

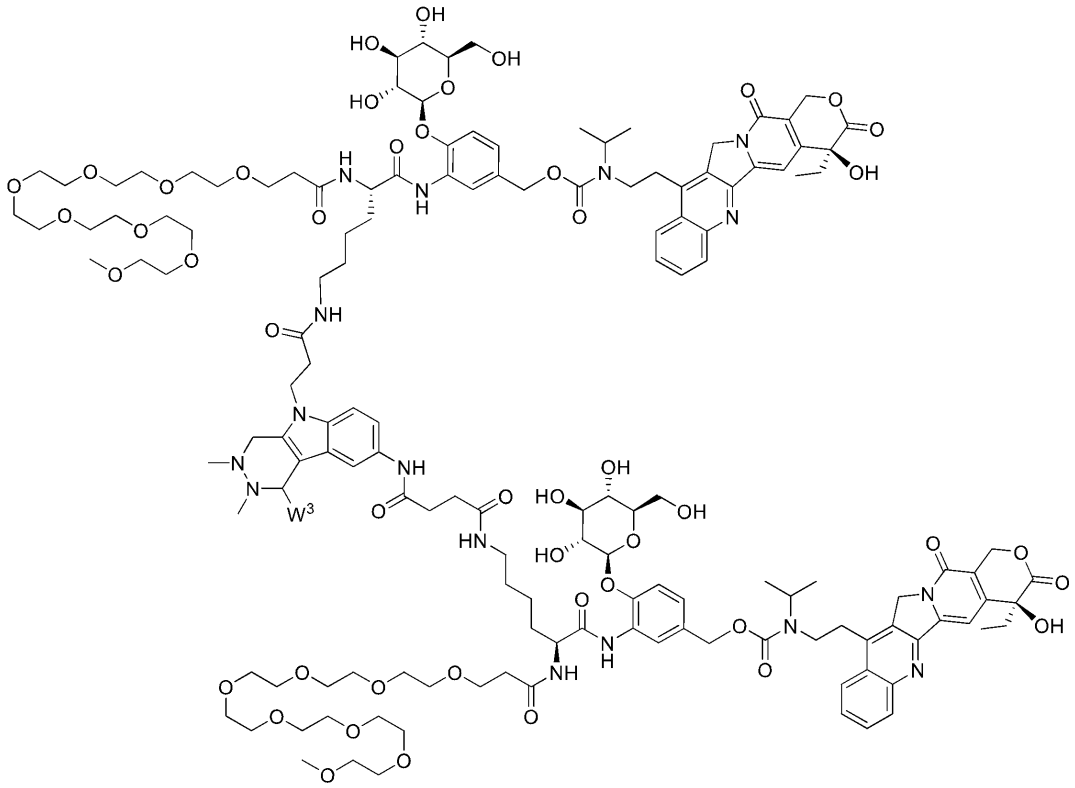
【化３４－１３】



【化３４－１４】



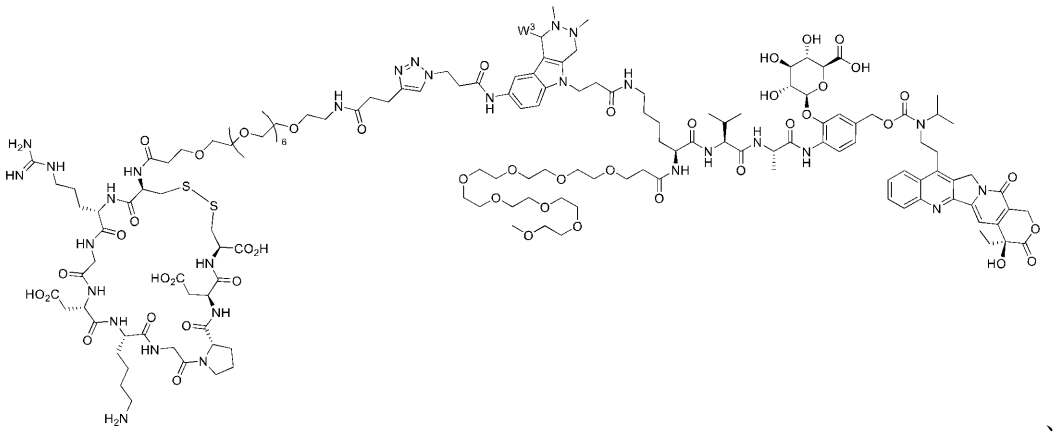
、及び



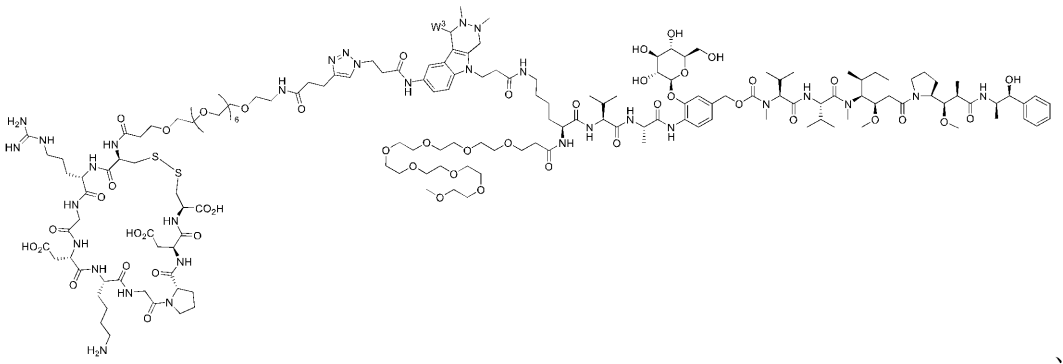
【０２８７】

本開示によるコンジュゲートの例としては、以下の構造が挙げられるが、これらに限定されない。

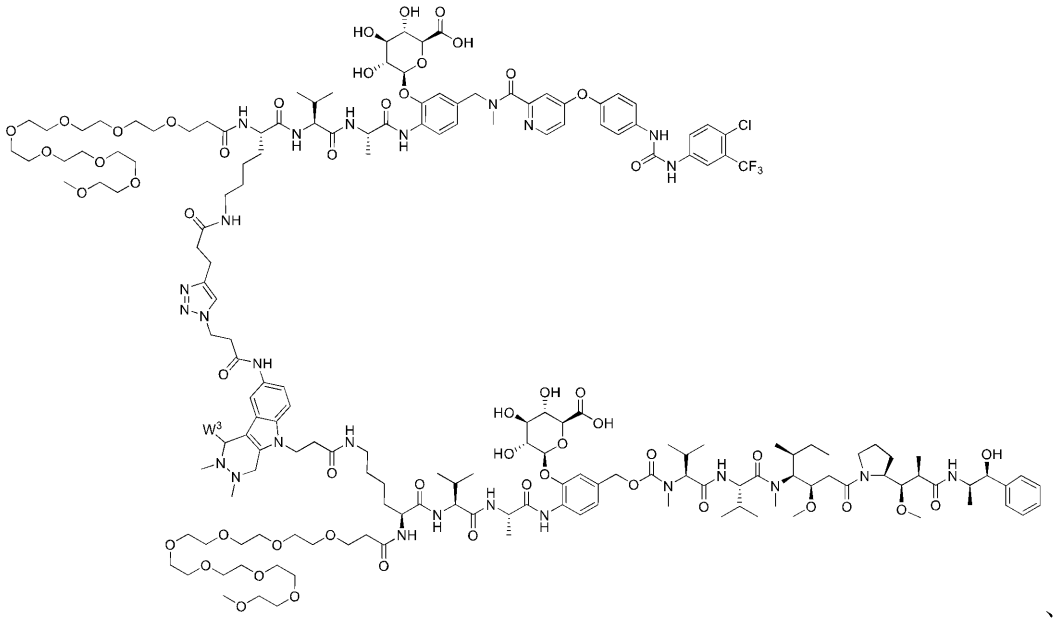
【化３５－１】



、

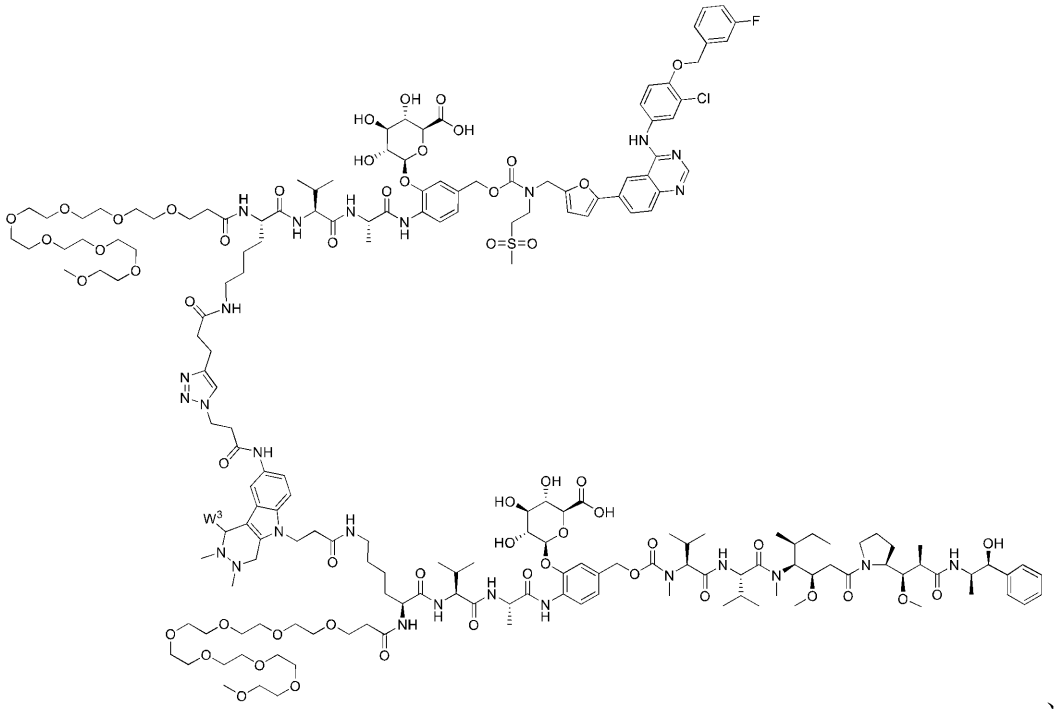


、

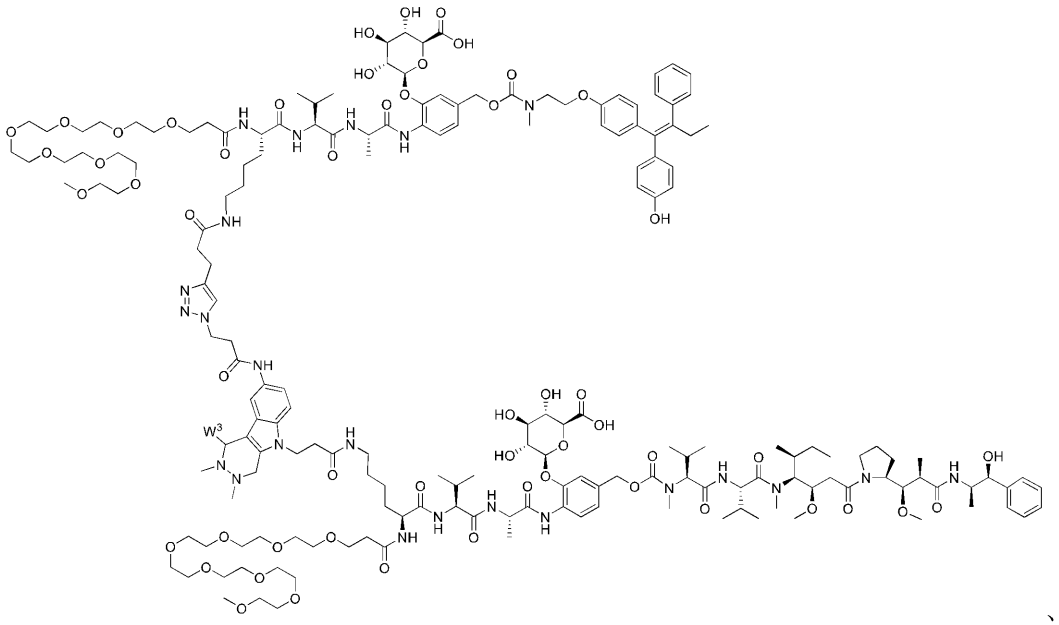


、

【化３５－２】

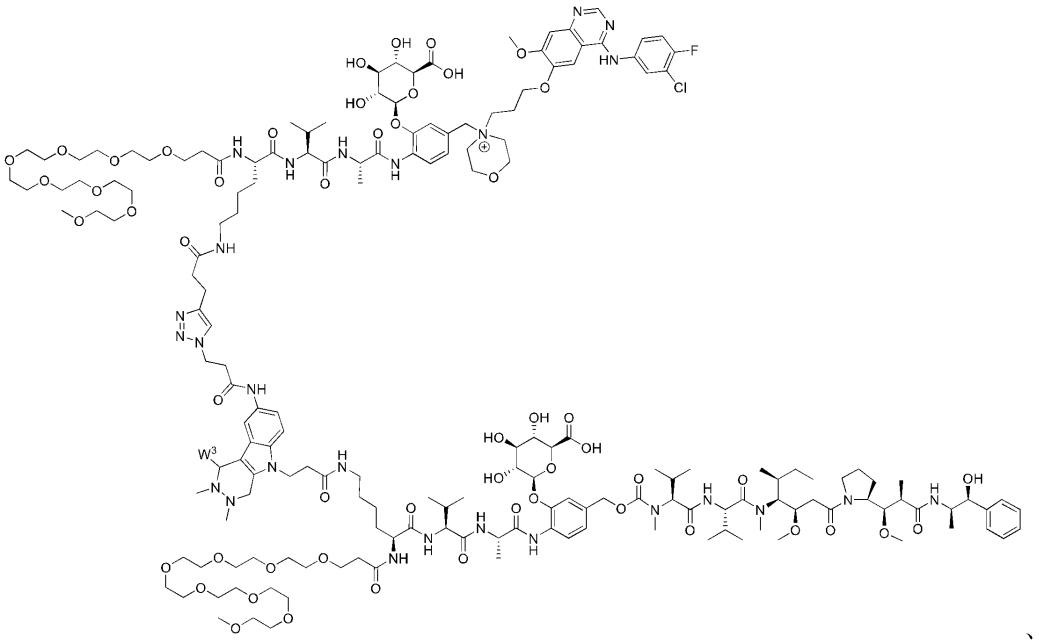


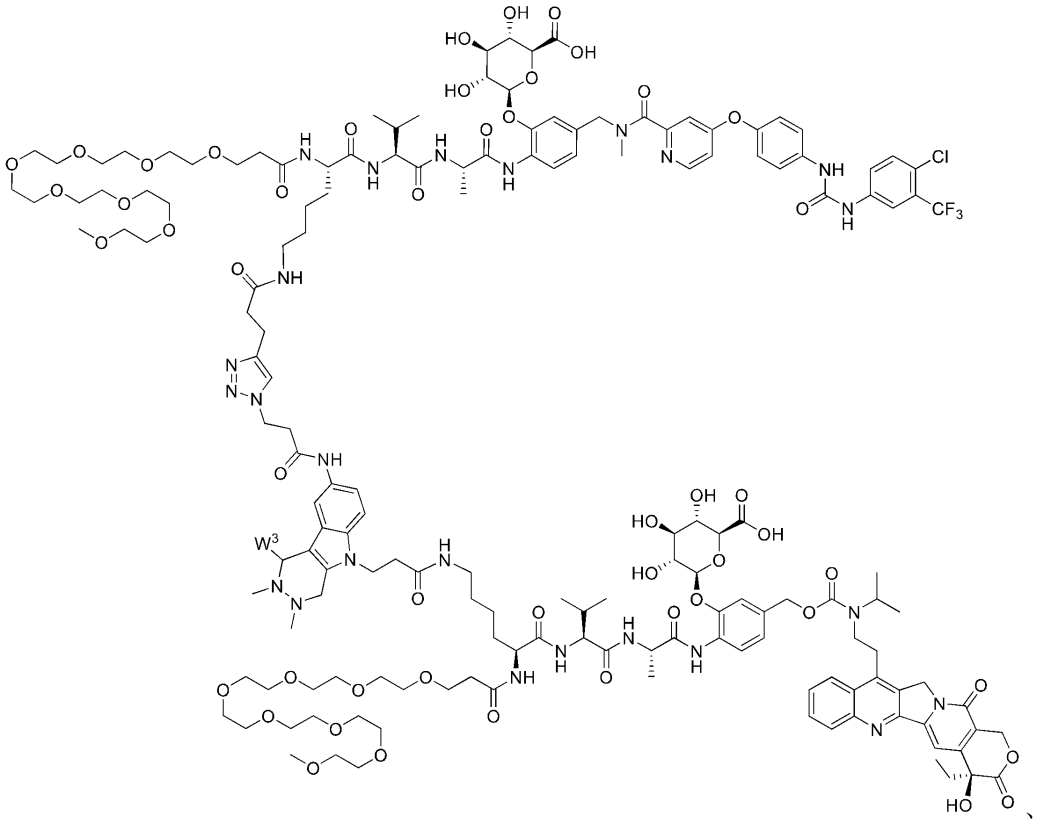
、



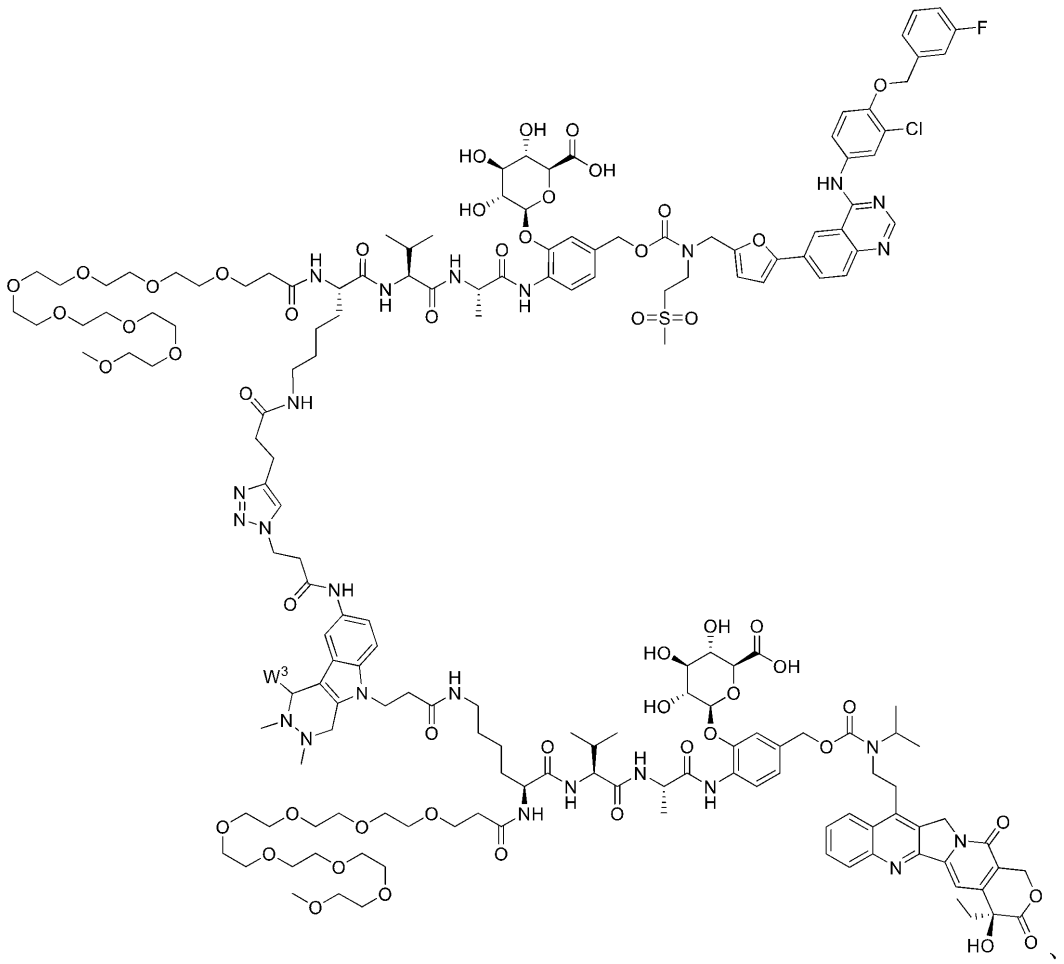
、

【化３５－３】

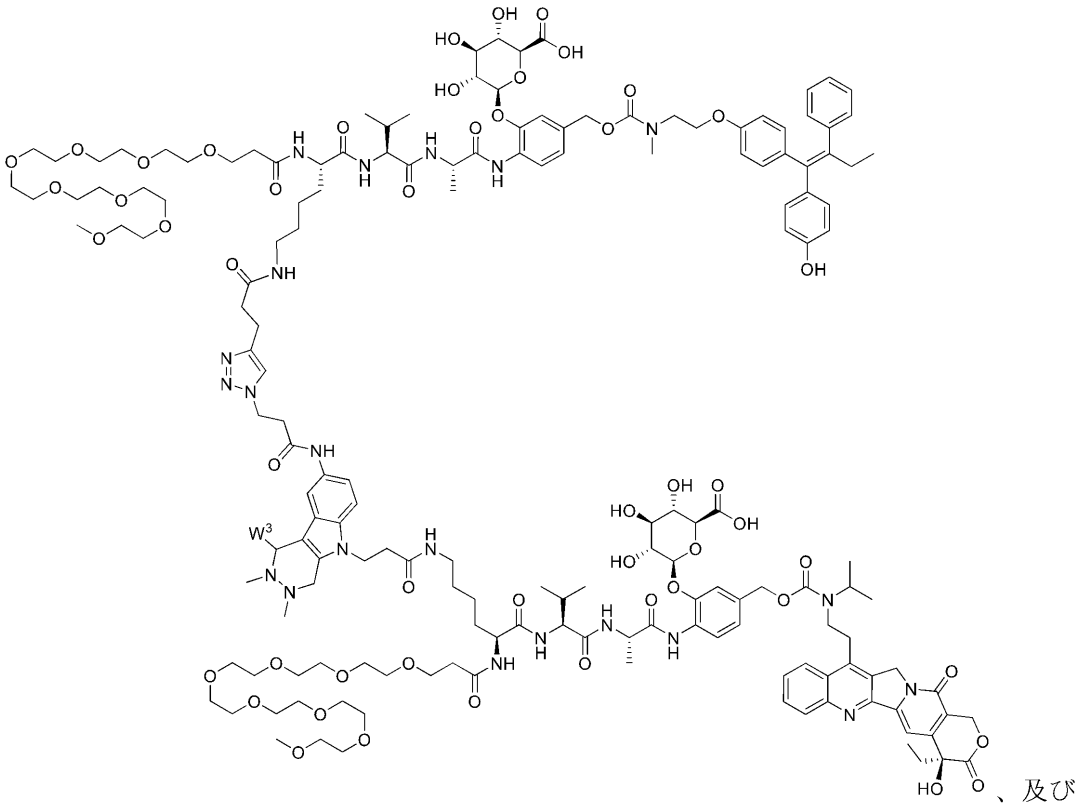




【化３５－４】

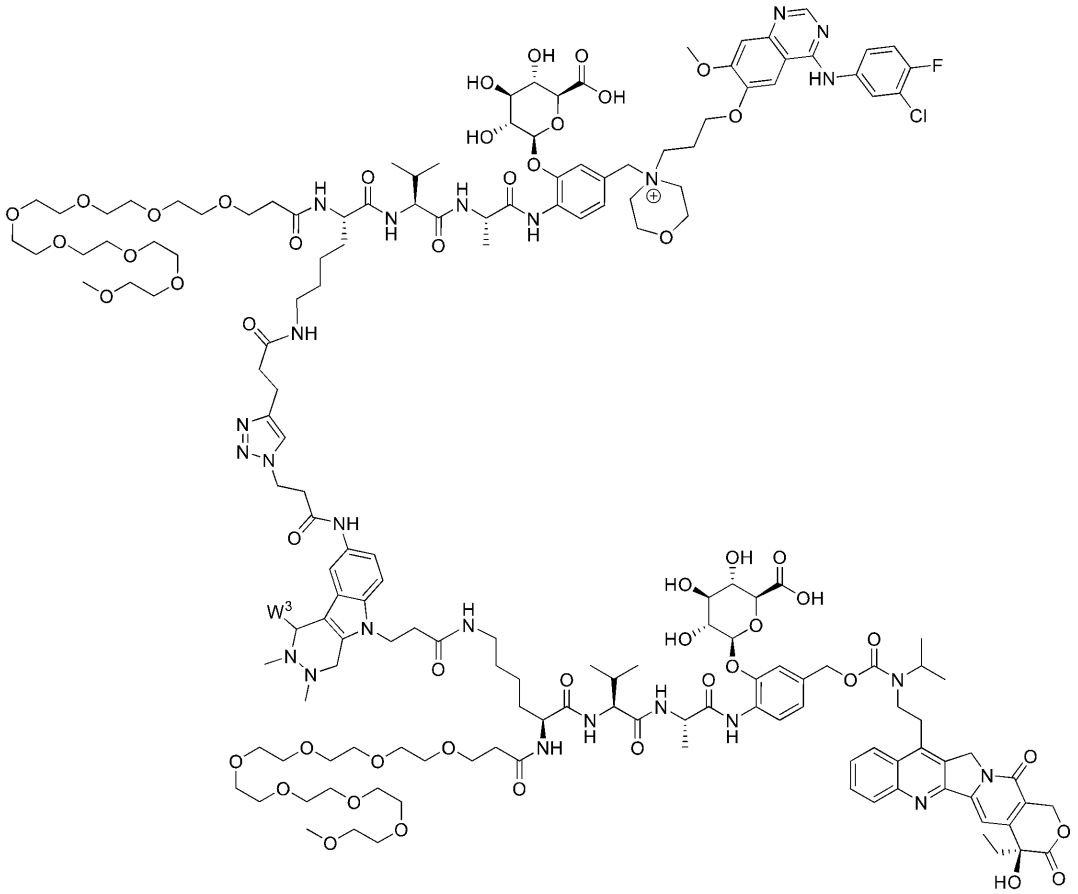


【化３５－５】



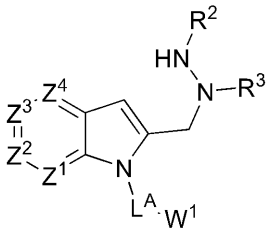
、及び

【化３５－６】



【０２８８】
上の構造において示される化学エンティティ、リンカー及びコンジュゲート化部分のうちのいずれも、本主題の化合物及びコンジュゲートにおける使用に適合され得る。
【０２８９】
ヒドラジニル－インドリル又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニル化合物、及びコンジュゲートを生成するための方法に関する追加の開示は、米国特許第９，３１０，３７４号及び米国特許第９，４９３，４１３号に見出され、これらの各々の開示は、参照により本明細書に組み込まれる。
【０２９０】
コンジュゲートを生成するのに有用な化合物
本開示は、本明細書に記載のコンジュゲートを生成するために有用な化合物を提供する。ある特定の実施形態では、化合物は、２つ以上の薬物又は活性薬剤に結合することができ、また、薬物又は活性薬剤のポリペプチド（例えば、抗体）へのコンジュゲートに有用なヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分を含み得る。例えば、化合物中のコンジュゲート化部分は、ポリペプチド（例えば、抗体）にコンジュゲートされてもよく、したがって、薬物又は活性薬剤とポリペプチド（抗体）とを一緒に間接的に結合させる。
【０２９１】
ある特定の実施形態では、化合物は、式（ＩＩ）の化合物であって、

【化３６】



（ＩＩ）

式中、
　Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、及びＺ^{4}が、各々独立して、ＣＲ^{4}、Ｎ、及びＣ－Ｌ^{Ｂ}－Ｗ^{2}から選択され、少なくとも１つのＺ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、及びＺ^{4}が、Ｃ－Ｌ^{Ｂ}－Ｗ^{2}であり、
　Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又はＲ^{2}及びＲ^{3}が、任意選択的に環状に連結して、５若しくは６員のヘテロシクリルを形成し、
　各Ｒ^{4}が、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択され、
　Ｌ^{Ａ}が、第１のリンカーであり、
　Ｌ^{Ｂ}が、第２のリンカーであり、
　Ｗ^{1}が、第１の薬物であり、
　Ｗ^{2}が、第２の薬物である、化合物である。

【０２９２】

　式（ＩＩ）の化合物に関して、置換基Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、Ｚ^{4}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｌ^{Ａ}、Ｌ^{Ｂ}、Ｗ^{1}、及びＷ^{2}は、式（Ｉ）のコンジュゲートに関して上に記載したとおりである。同様に、式（ＩＩ）の第１のリンカーＬ^{Ａ}及び第２のリンカーＬ^{Ｂ}に関して、Ｔ^{1}、Ｔ^{2}、Ｔ^{3}、Ｔ^{4}、Ｔ^{5}、Ｔ^{6}、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｖ^{4}、Ｖ^{5}、及びＶ^{6}、並びにＴ^{7}、Ｔ^{8}、Ｔ^{9}、Ｔ^{10}、Ｔ^{11}、Ｔ^{12}、Ｔ^{13}、Ｖ^{7}、Ｖ^{8}、Ｖ^{9}、Ｖ^{10}、Ｖ^{11}、Ｖ^{12}、及びＶ^{13}置換基は、式（Ｉ）のコンジュゲートに関して上に記載したとおりである。

【０２９３】

　例えば、場合によっては、Ｔ^{1}、Ｔ^{2}、Ｔ^{3}、Ｔ^{4}、Ｔ^{5}、及びＴ^{6}並びにＶ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｖ^{4}、Ｖ^{5}、及びＶ^{6}は、以下のものから選択され、
式中、
　Ｔ^{1}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}が、－ＣＯ－であり、
　Ｔ^{2}が、ＡＡであり、Ｖ^{2}が、存在せず、
　Ｔ^{3}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{3}が、存在せず、
　ｄ、ｅ、及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
　Ｔ^{1}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}が、－ＣＯＮＨ－であり、
　Ｔ^{2}が、（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{2}が、－ＣＯ－であり、
　Ｔ^{3}が、ＡＡであり、Ｖ^{3}が、存在せず、

T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、アミノ酸類似体であり、V^2が、－ＮＨ－であり、
T^3が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^3が、－ＣＯ－であり、
T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、
T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^2が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＡであり、V^4が、－ＣＯ－であり、
T^5が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、４ＡＰであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^3が、－ＣＯ－であり、
T^4が、ＡＡであり、V^4が、存在せず、
T^5が、ＰＡＢＣであり、V^5が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、４ＡＰであり、V^2が、－ＣＯ－であり、
T^3が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^3が、－Ｏ－であり、
T^4が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^4が、－ＣＯ－であり、
T^5が、ＡＡであり、V^5が、存在せず、
T^6が、ＰＡＢＣであり、V^6が、存在しないか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯ－であり、
T^2が、アミノ酸類似体であり、V^2が、存在せず、
T^3が、ＡＡであり、V^3が、存在せず、
T^4が、ＰＡＢＣであり、V^4が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
T^1が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^1が、－ＣＯＮＨ－であり、

Ｔ^{2}が、（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{2}が、－ＣＯＮＨ－であり、
Ｔ^{3}が、置換（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{3}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{4}が、ＡＡであり、Ｖ^{4}が、存在せず、
Ｔ^{5}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{5}が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
Ｔ^{1}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{2}が、ＡＡであり、Ｖ^{2}が、－ＮＨ－であり、
Ｔ^{3}が、（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{3}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{4}が、ＡＡであり、Ｖ^{4}が、存在せず、
Ｔ^{5}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{5}が、存在せず、
ｆが、０であるか、又は
式中、
Ｔ^{1}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}が、－ＣＯＮＨ－であり、
Ｔ^{2}が、（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{2}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{3}が、ＡＡであり、Ｖ^{3}が、存在せず、
Ｔ^{4}が、ＰＡＰであり、Ｖ^{4}が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
Ｔ^{1}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}が、－ＣＯＮＨ－であり、
Ｔ^{2}が、置換（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{2}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{3}が、ＡＡであり、Ｖ^{3}が、存在せず、
Ｔ^{4}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{4}が、存在せず、
ｅ及びｆが、各々０であるか、又は
式中、
Ｔ^{1}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}が、－ＣＯＮＨ－であり、
Ｔ^{2}が、置換（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{2}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{3}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{3}が、存在せず、
ｄ、ｅ、及びｆが、各々０である。

【０２９４】

例えば、場合によっては、Ｔ^{7}、Ｔ^{8}、Ｔ^{9}、Ｔ^{10}、Ｔ^{11}、Ｔ^{12}、及びＴ^{13}、並びにＶ^{7}、Ｖ^{8}、Ｖ^{9}、Ｖ^{10}、Ｖ^{11}、Ｖ^{12}、及びＶ^{13}は、以下のものから選択され、
式中、
Ｔ^{7}が、存在せず、Ｖ^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
Ｔ^{8}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{9}が、ＡＡであり、Ｖ^{9}が、存在せず、
Ｔ^{10}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{10}が、存在せず、
ｋ、ｌ、及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
Ｔ^{7}が、存在せず、Ｖ^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
Ｔ^{8}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}が、－ＣＯＮＨ－であり、
Ｔ^{9}が、（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{9}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{10}が、ＡＡであり、Ｖ^{10}が、存在せず、
Ｔ^{11}が、ＰＡＢＣであり、Ｖ^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
Ｔ^{7}が、存在せず、Ｖ^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
Ｔ^{8}が、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}が、－ＣＯ－であり、
Ｔ^{9}が、アミノ酸類似体であり、Ｖ^{9}が、－ＮＨ－であり、

T^{10}が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、
T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、
T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{9}が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^{9}が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{9}が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{9}が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{9}が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^{9}が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＡであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯ－であり、
T^{9}が、４ＡＰであり、V^{9}が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、
T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、
T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯ－であり、
T^{9}が、４ＡＰであり、V^{9}が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－Ｏ－であり、
T^{11}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、ＡＡであり、V^{12}が、存在せず、
T^{13}が、ＰＡＢＣであり、V^{13}が、存在しないか、又は
式中、
T^{7}が、存在せず、V^{7}が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^{8}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{8}が、－ＣＯ－であり、
T^{9}が、アミノ酸類似体であり、V^{9}が、存在せず、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＢＣであり、V^{11}が、存在せず、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、

T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^9が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{10}が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、
T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、
T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、ＡＡであり、V^9が、－ＮＨ－であり、
T^{10}が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^{10}が、－ＣＯ－であり、
T^{11}が、ＡＡであり、V^{11}が、存在せず、
T^{12}が、ＰＡＢＣであり、V^{12}が、存在せず、
ｍが、０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＡＡであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＰであり、V^{11}が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯ－であり、
T^9が、ＡＡであり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、ＰＡＢＣであり、V^{10}が、存在せず、
T^{11}が、ＰＡＰであり、V^{11}が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^9が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^9が、－ＣＯ－であり、
T^{10}が、ＰＡＢＣであり、V^{10}が、存在せず、
ｋ、ｌ、及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、存在せず、
T^9が、ヘテロアリールであり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{11}が、（ＰＥＧ）$_n$であり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
ｌ及びｍが、各々０であるか、又は
式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、存在せず、
T^9が、ヘテロアリールであり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{11}が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、ＡＡであり、V^{12}が、存在せず、
T^{13}が、ＰＡＢであり、V^{13}が、存在しないか、又は

式中、
T^7が、存在せず、V^7が、－ＮＨＣＯ－であり、
T^8が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^8が、存在せず、
T^9が、ヘテロアリールであり、V^9が、存在せず、
T^{10}が、（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{10}が、－ＣＯＮＨ－であり、
T^{11}が、置換（C_1－C_{12}）アルキルであり、V^{11}が、－ＣＯ－であり、
T^{12}が、ＡＡであり、V^{12}が、存在せず、
T^{13}が、ＰＡＢＣであり、V^{13}が、存在しない。

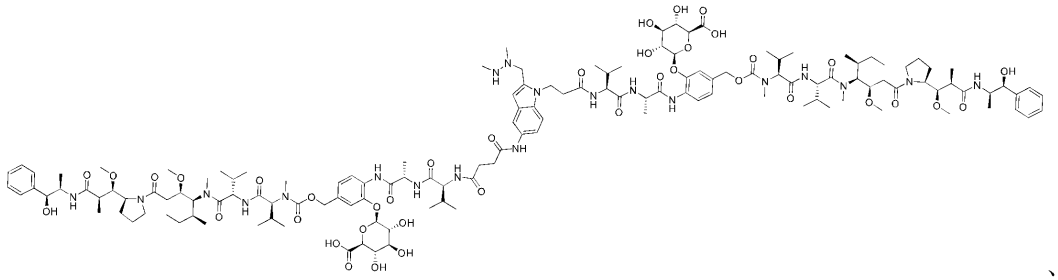
【０２９５】

式（ＩＩ）の化合物を、本明細書に記載のコンジュゲート化反応で使用することができ、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分に結合する２つ以上の薬物又は活性薬剤は、ポリペプチド（例えば、抗体）にコンジュゲートされ、抗体－薬物コンジュゲートを形成する。

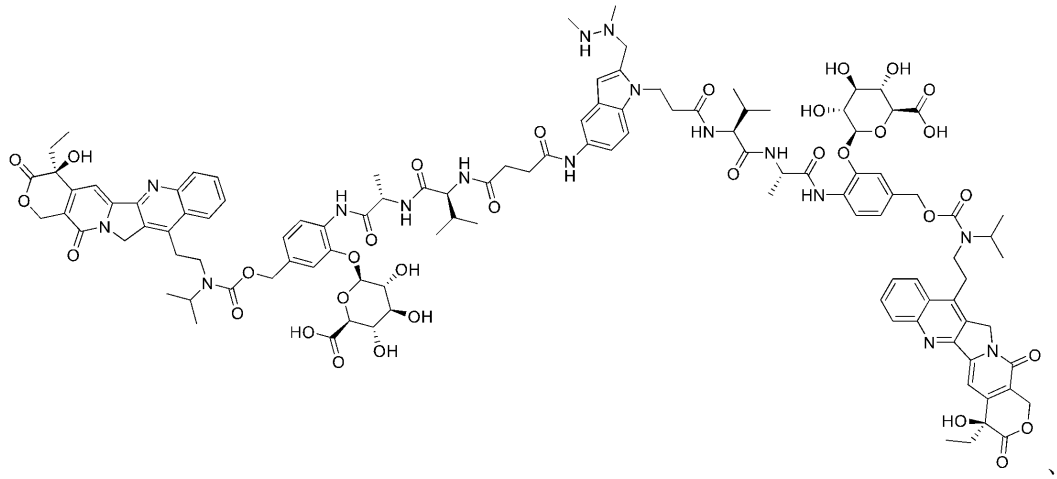
【０２９６】

本開示による化合物の例としては、以下の構造が挙げられるが、これらに限定されない。

【化３７－１】

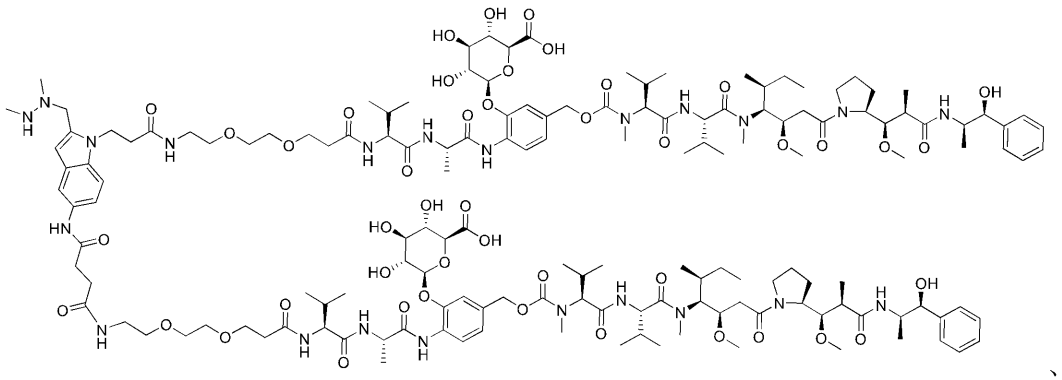


、

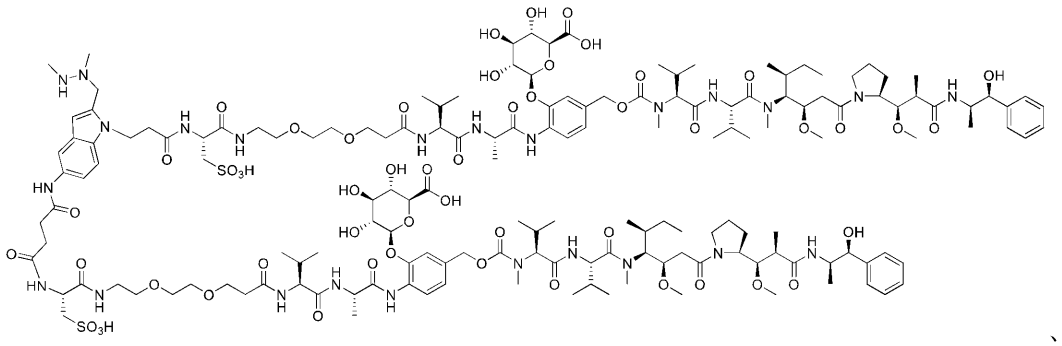


、

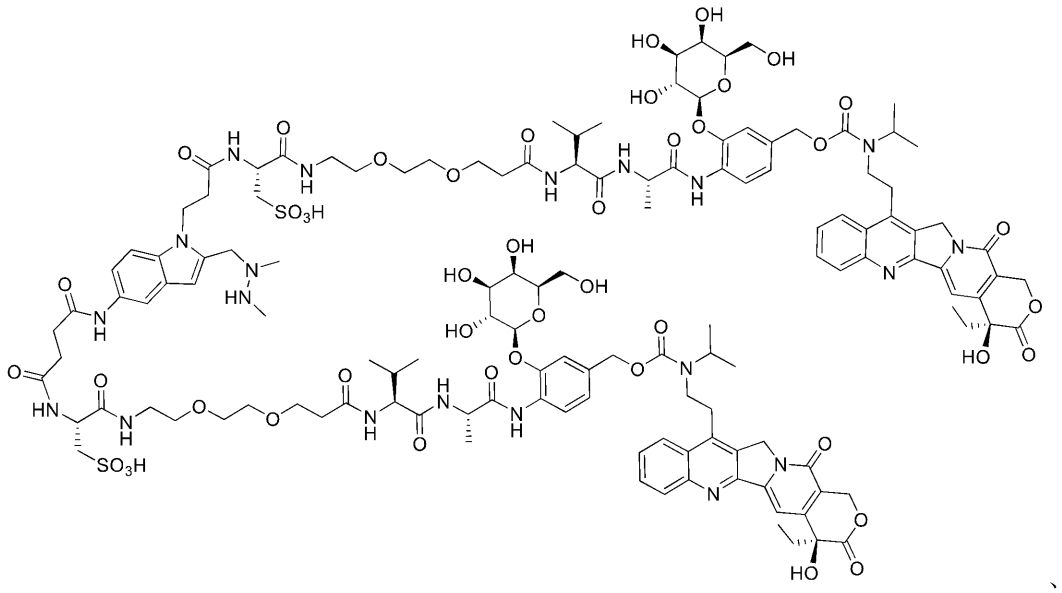
【化３７－２】



、

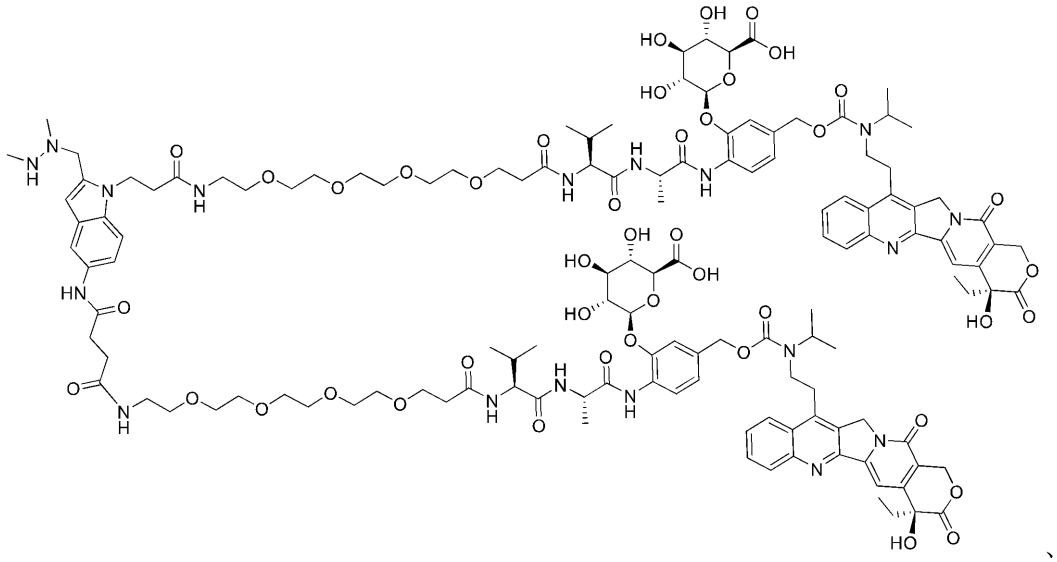


、

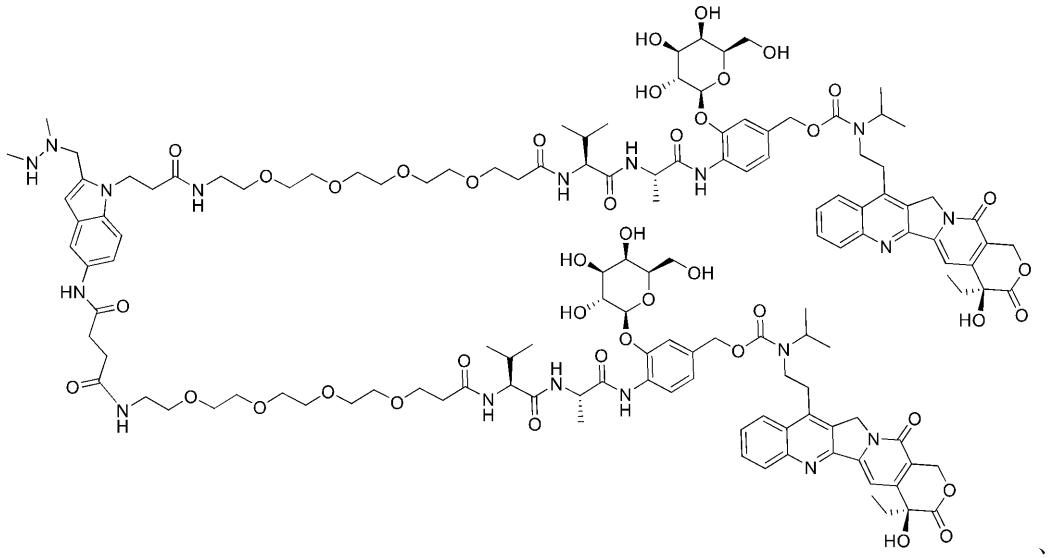


、

【化３７－３】

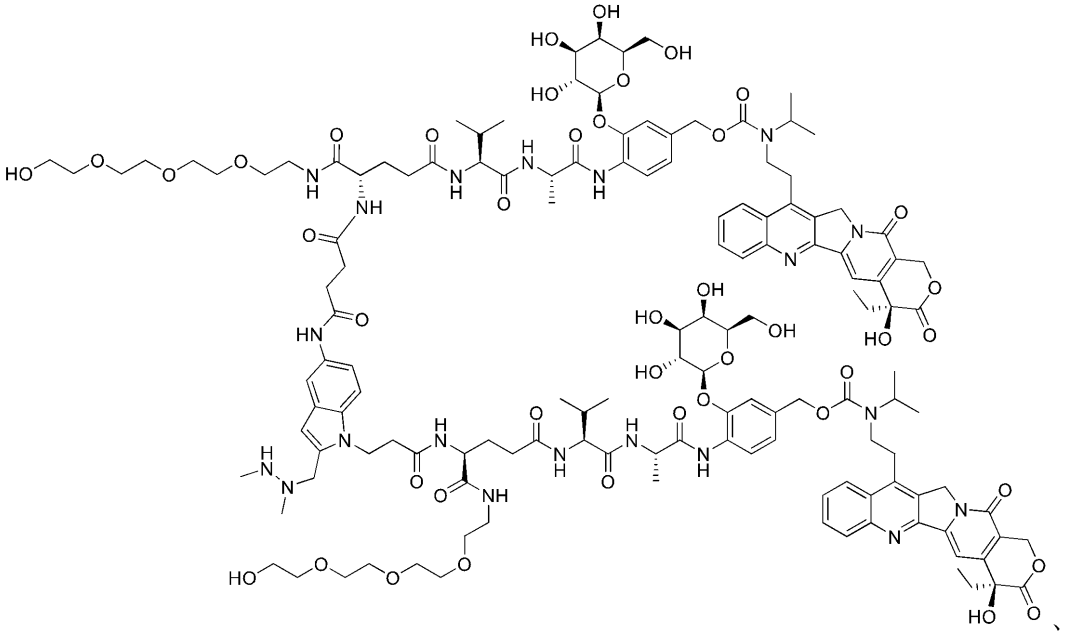


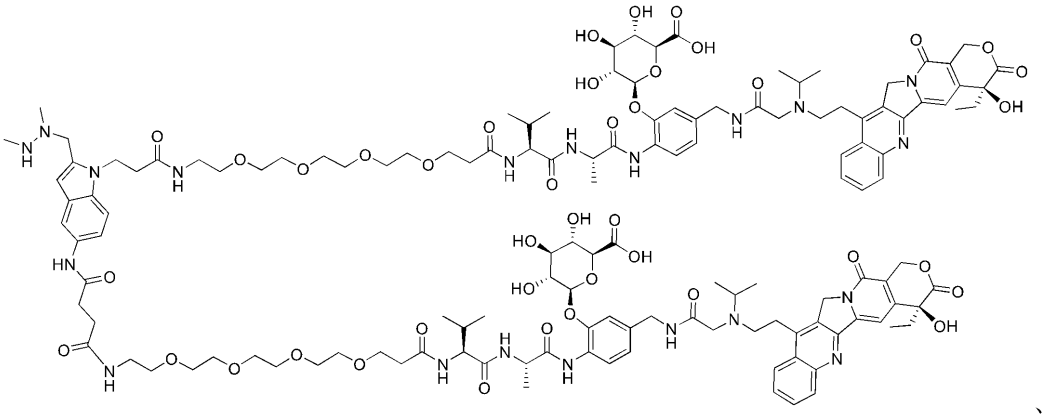
、



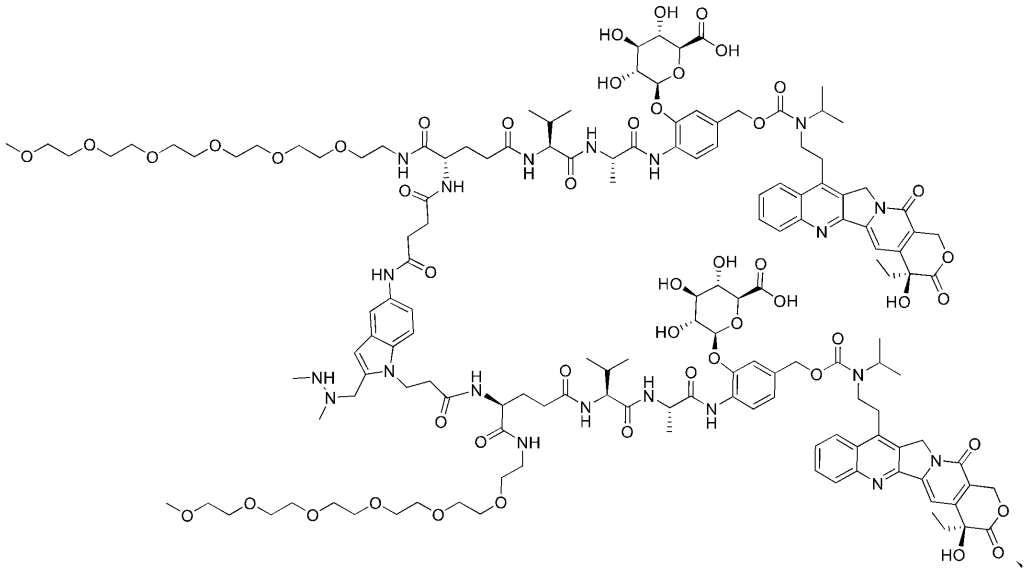
、

【化３７－４】

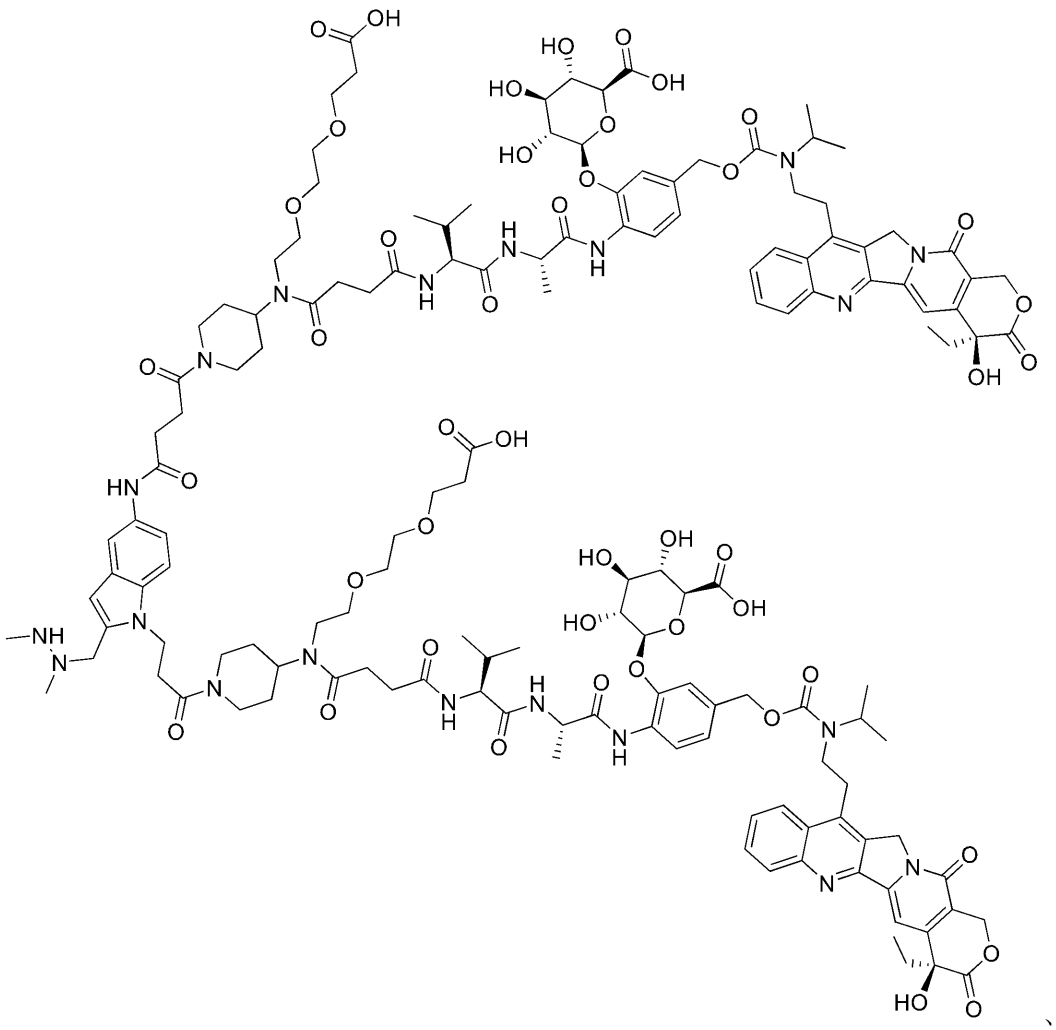




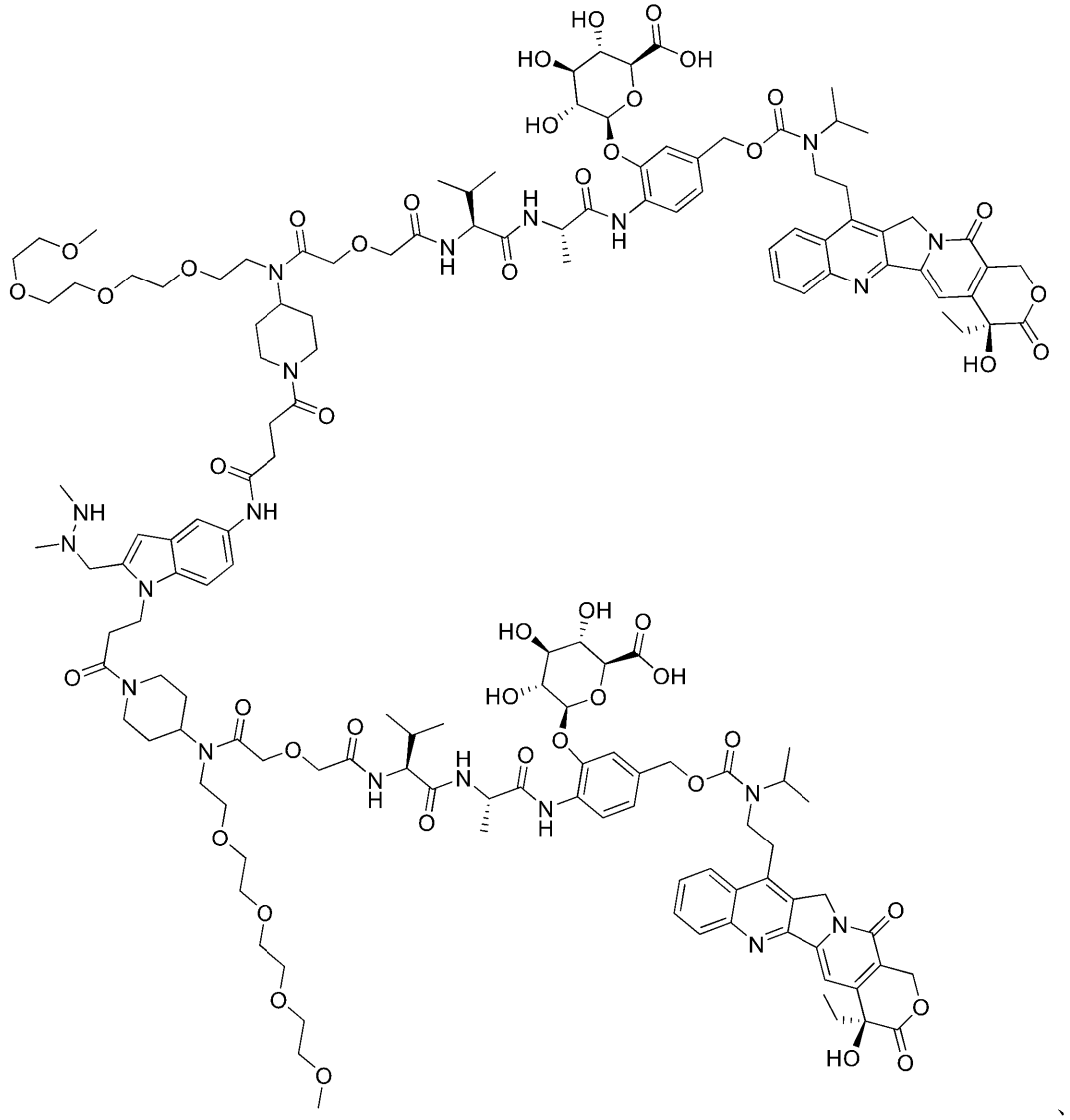
【化３７－５】

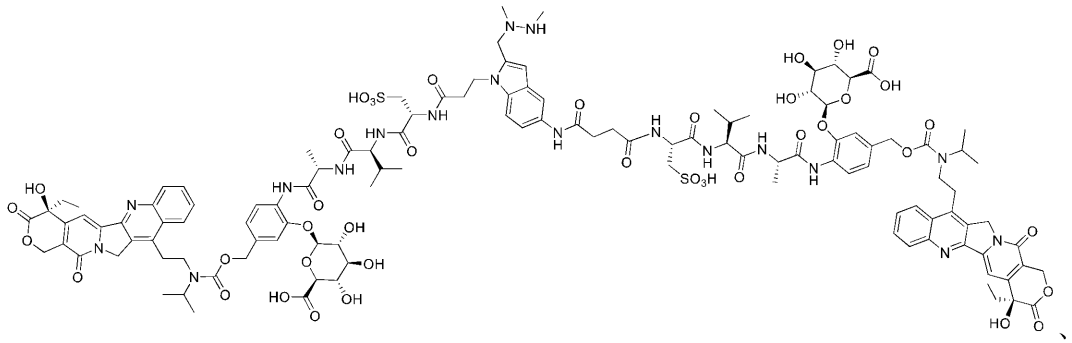


【化３７－６】

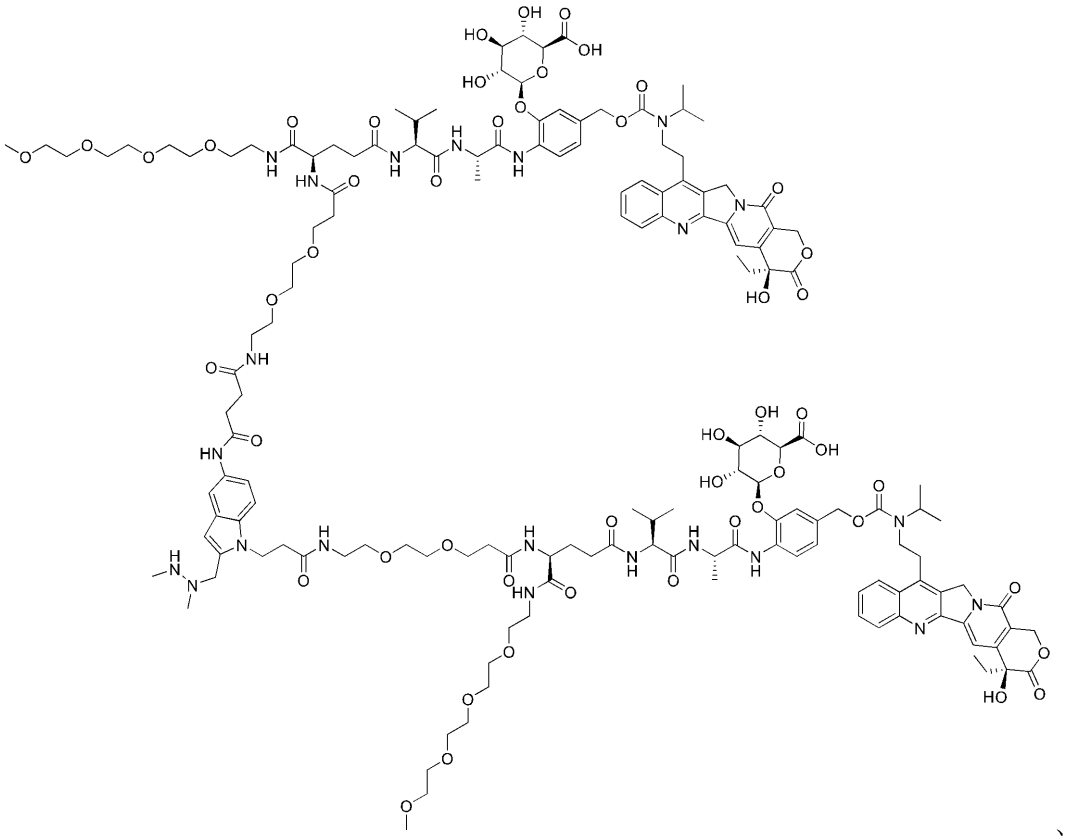


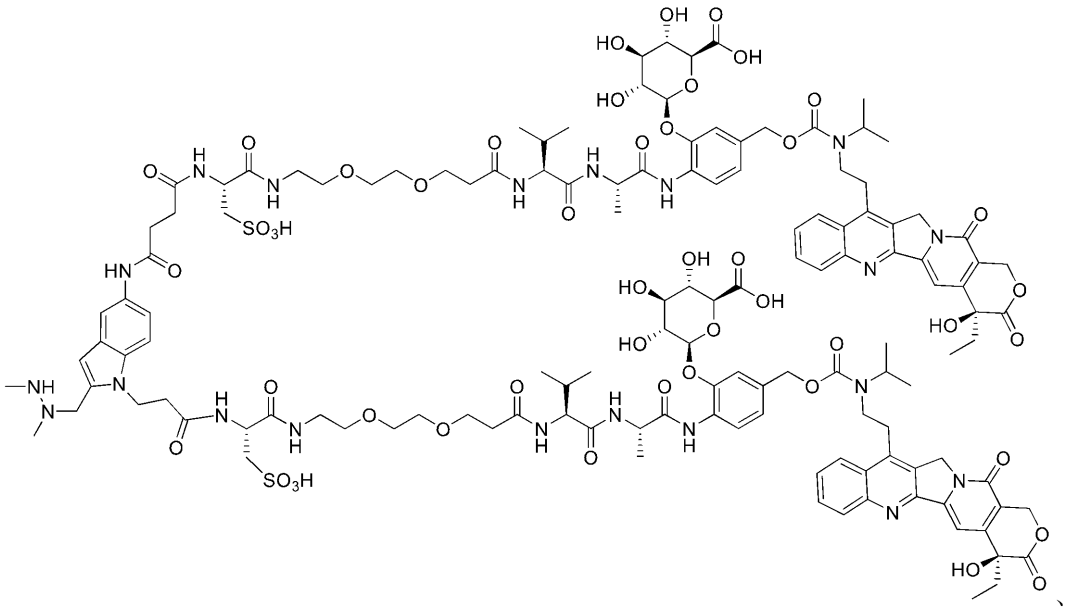
【化３７－７】



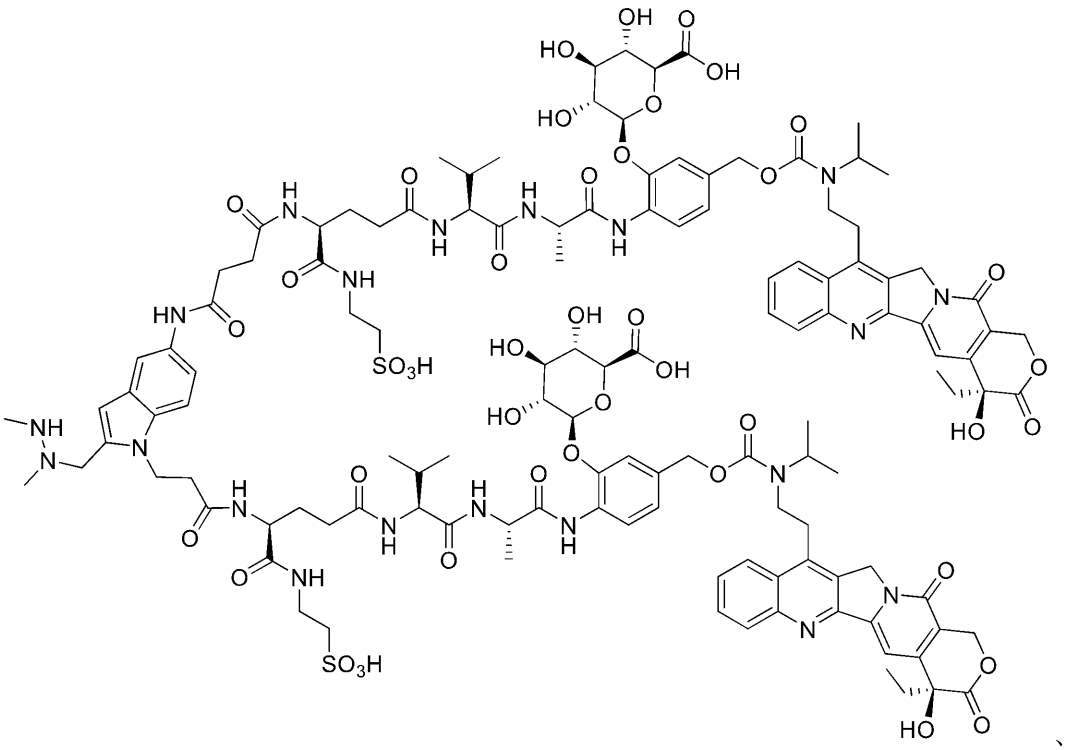


【化３７－８】

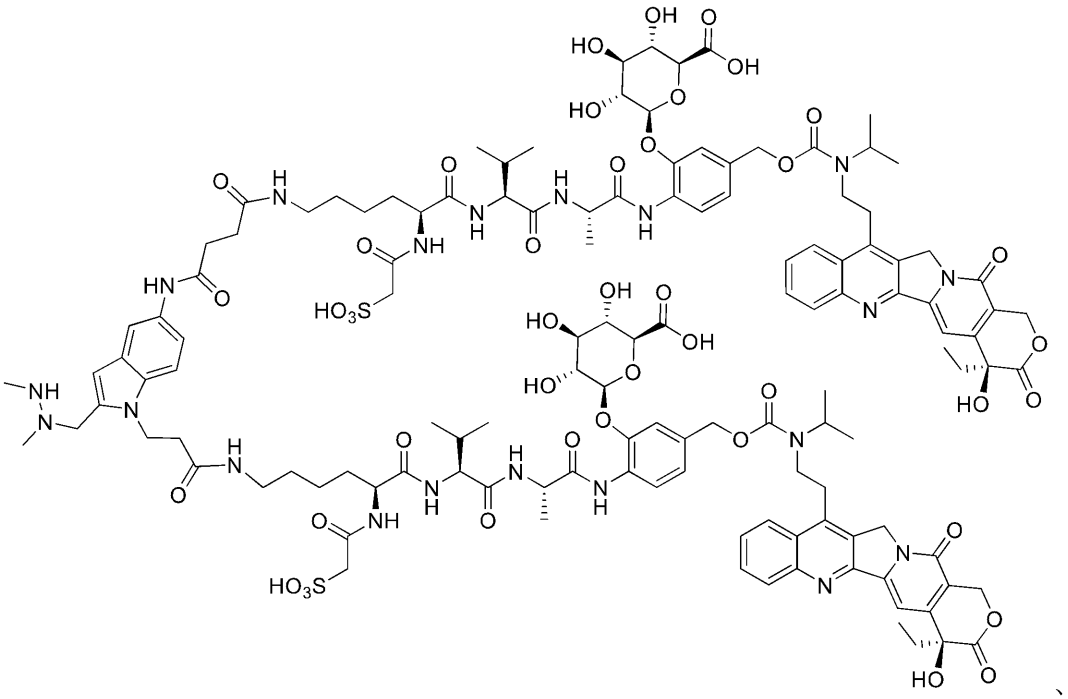




【化３７－９】

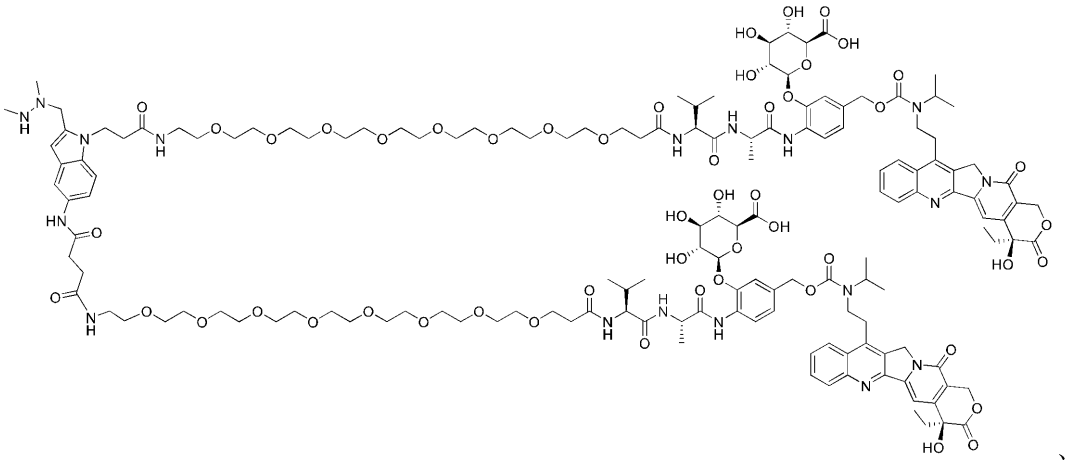


、

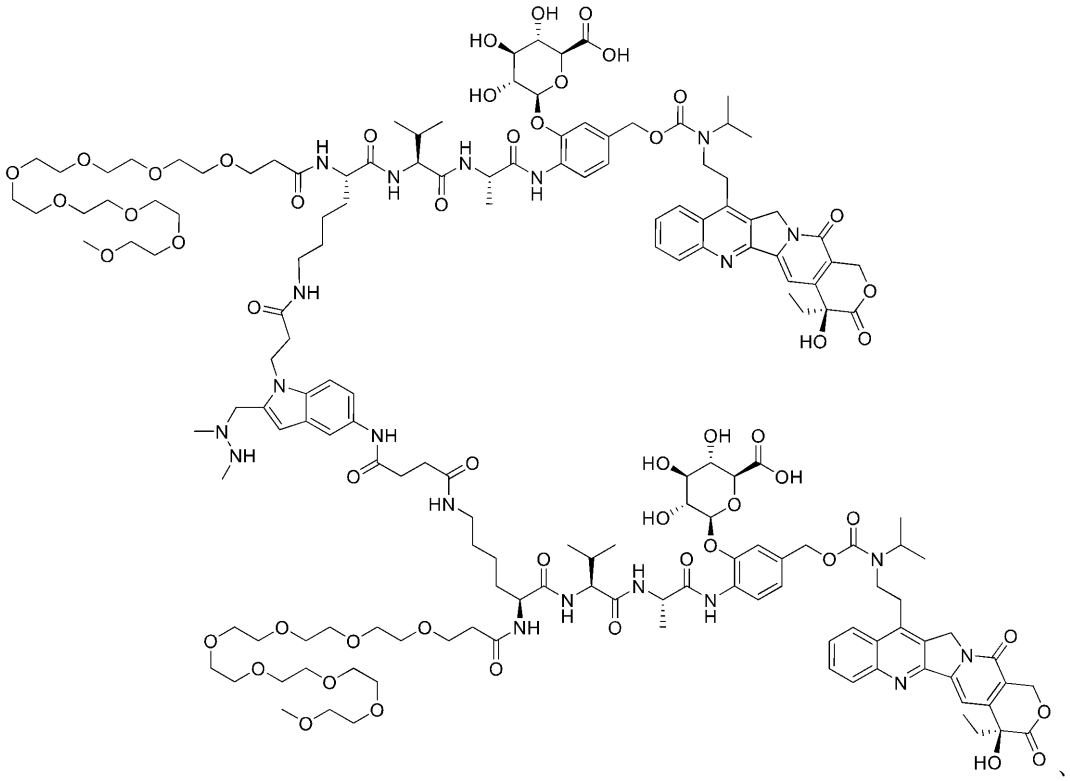


、

【化３７－１０】

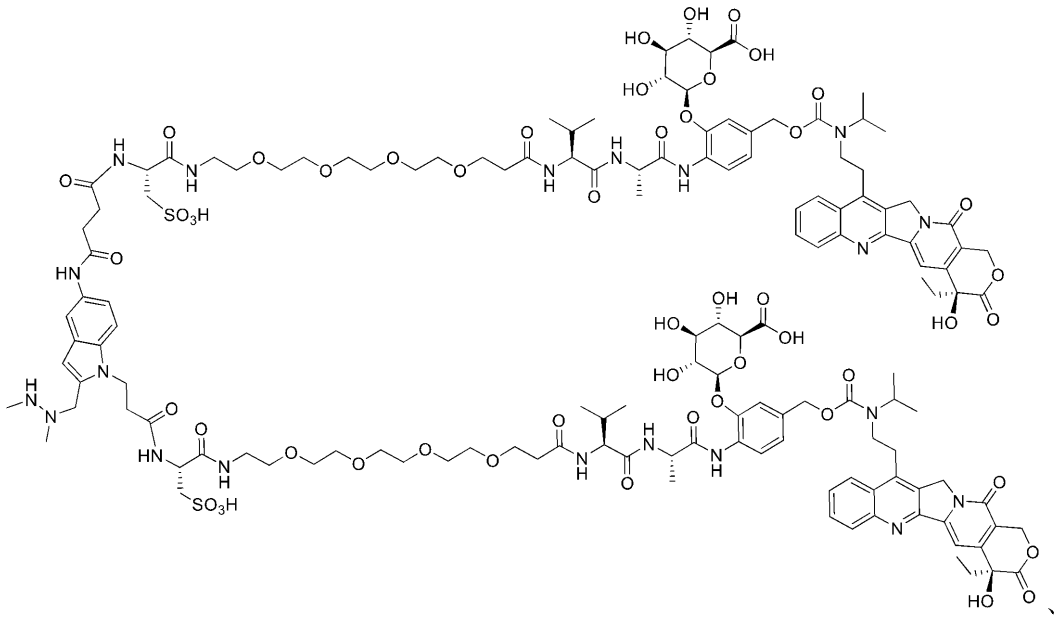


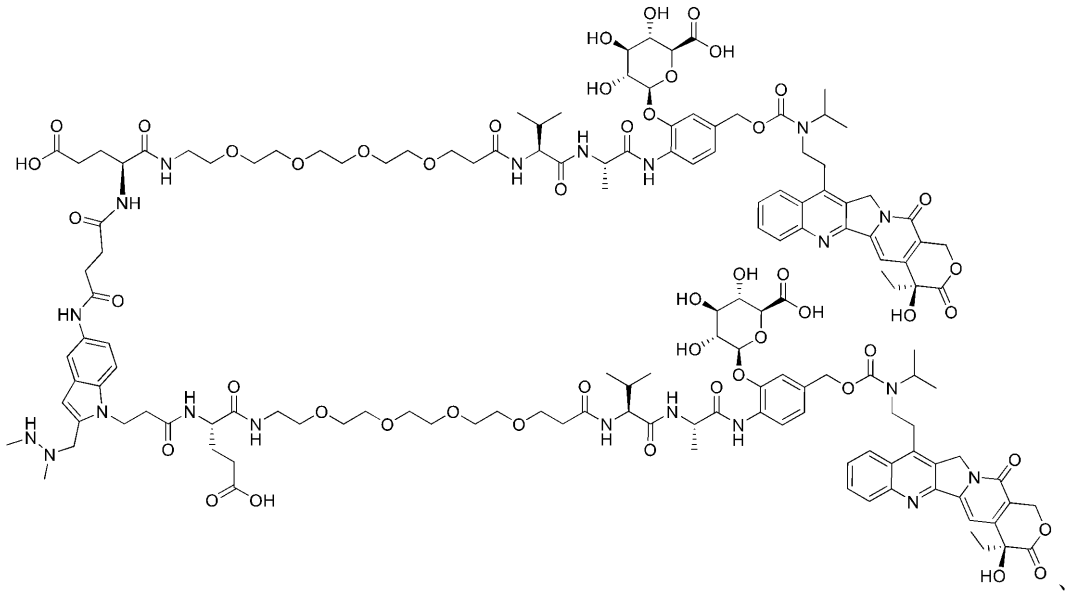
、



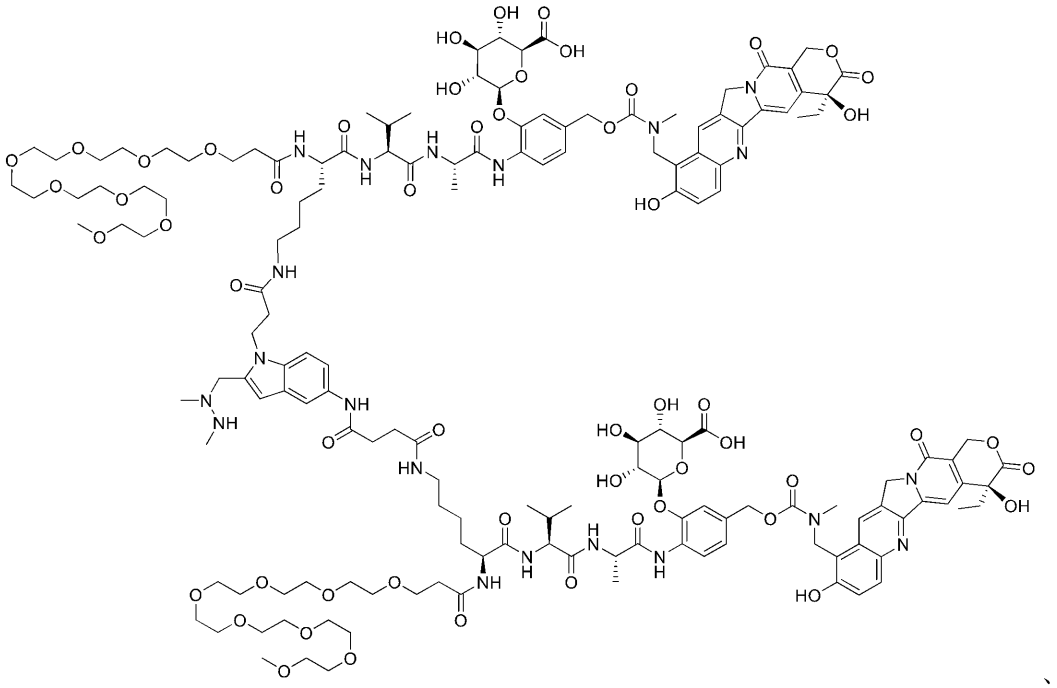
、

【化３７－１１】

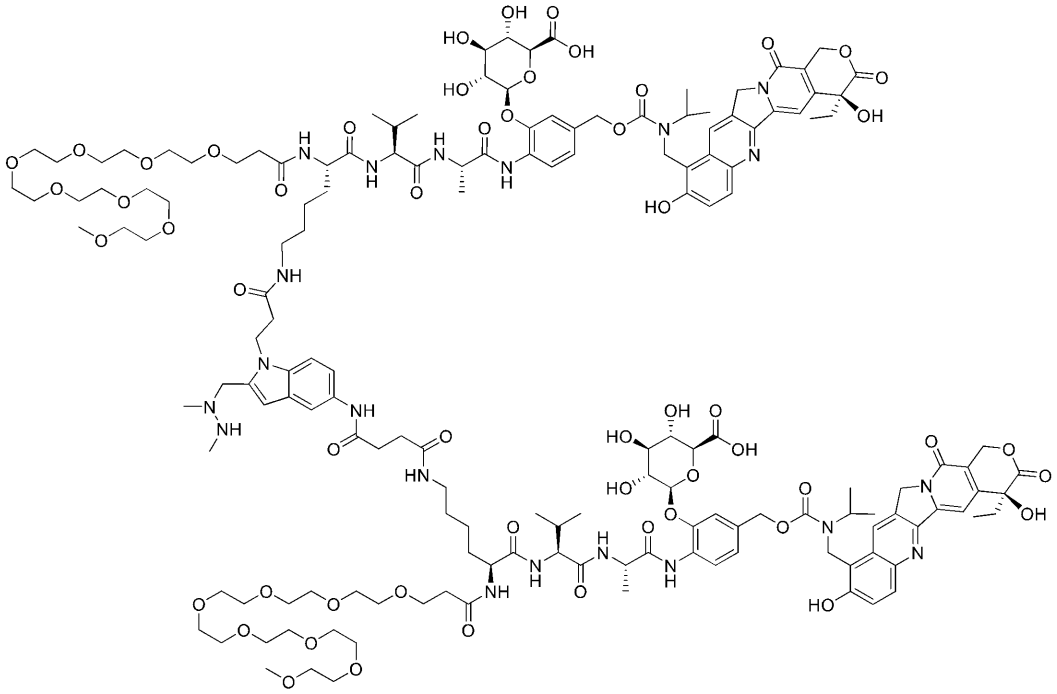




【化３７－１２】

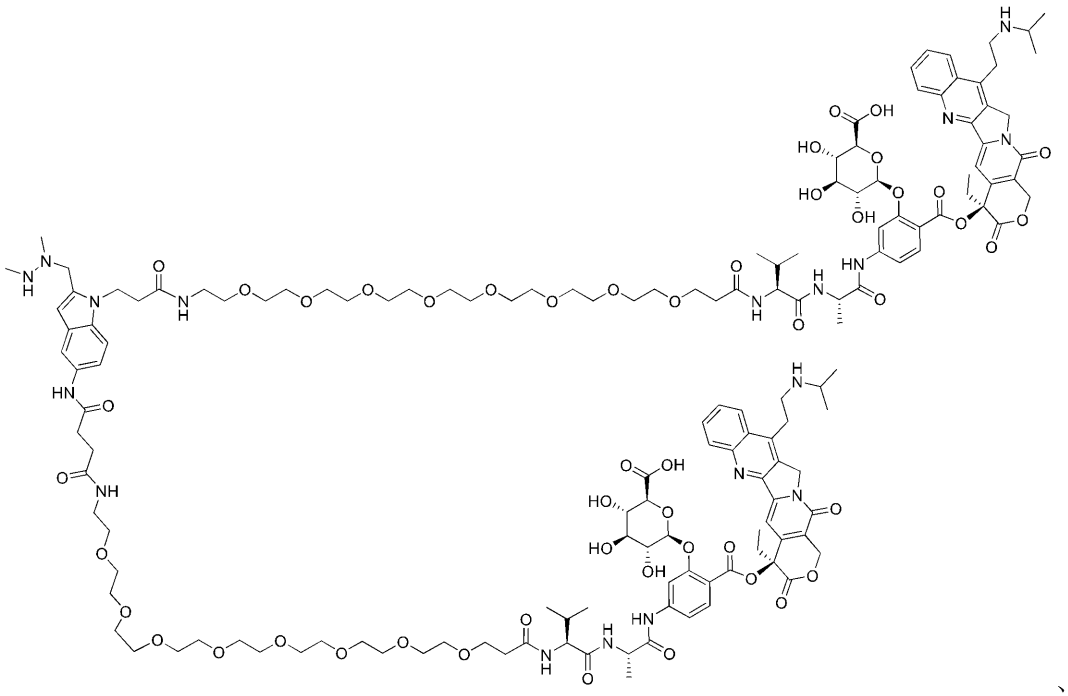


、

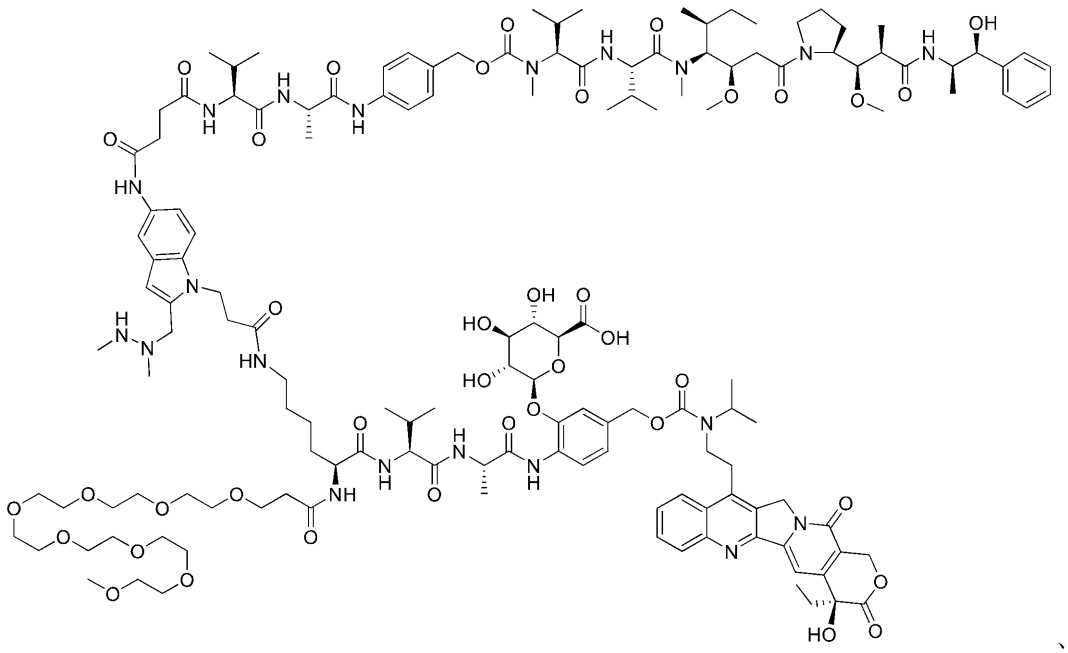


、

【化３７－１３】

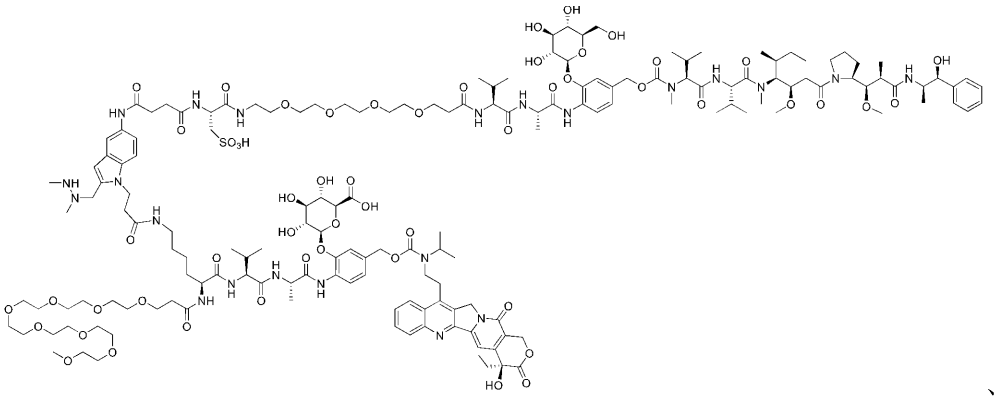


、

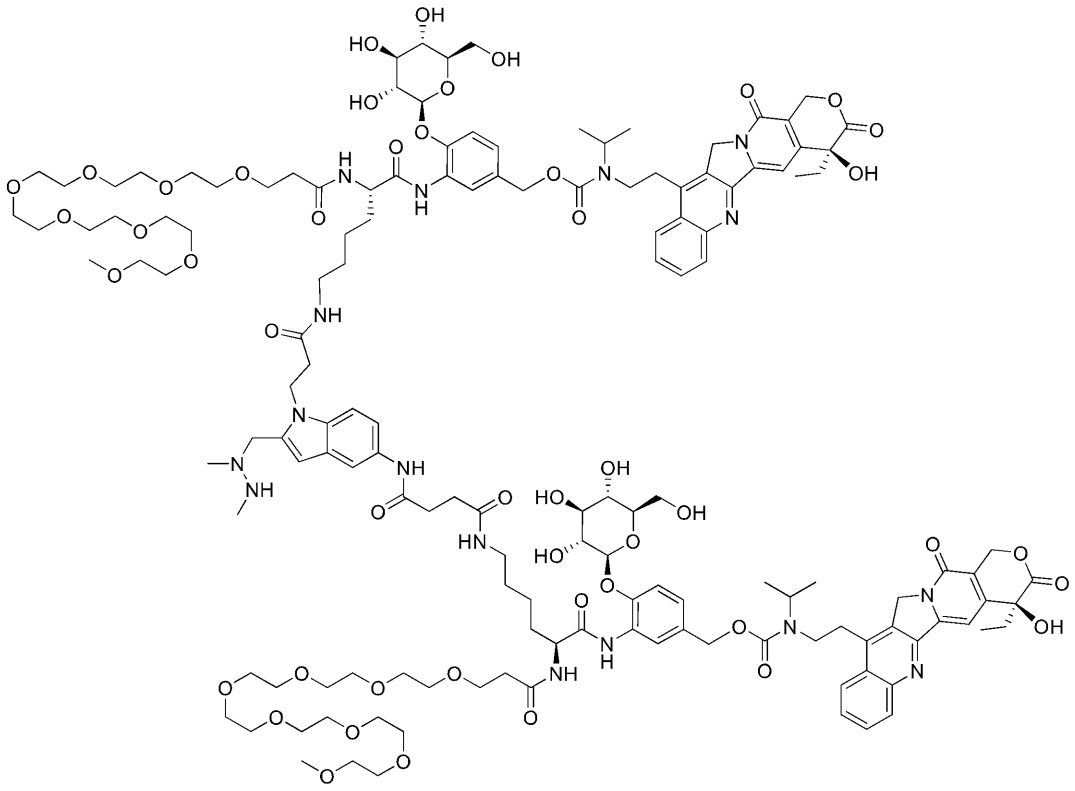


、

【化３７－１４】



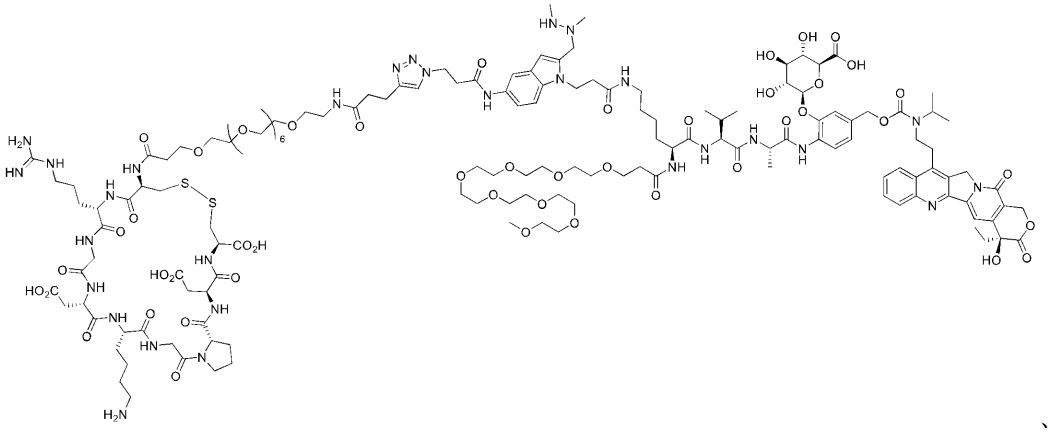
、及び



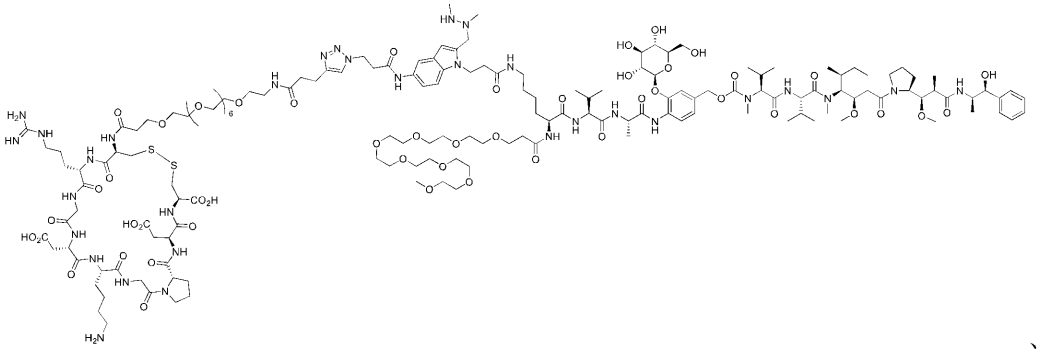
【０２９７】

本開示による化合物の例としては、以下の構造が挙げられるが、これらに限定されない。

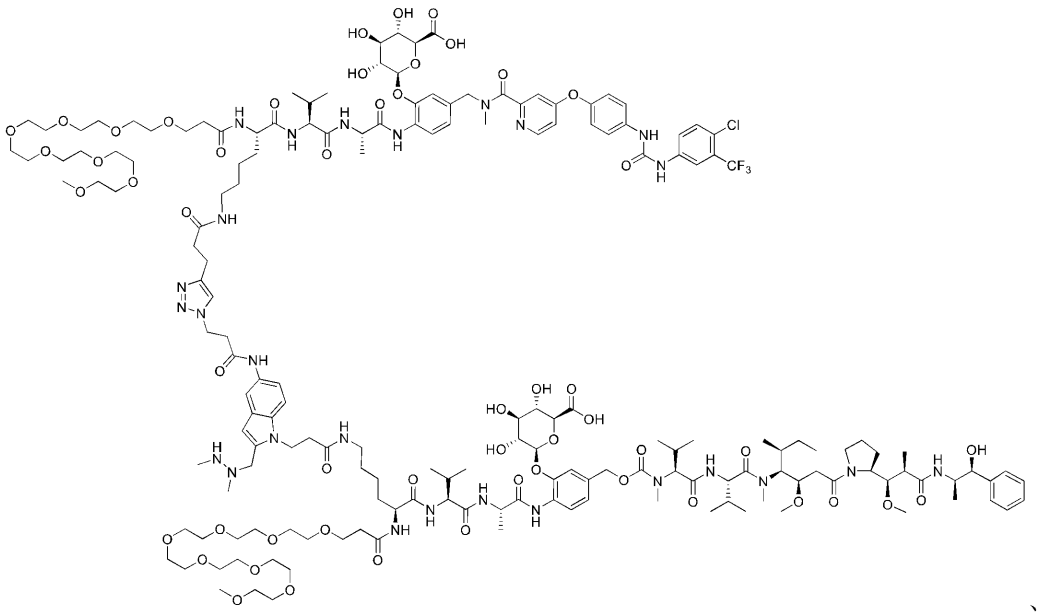
【化３８－１】



、

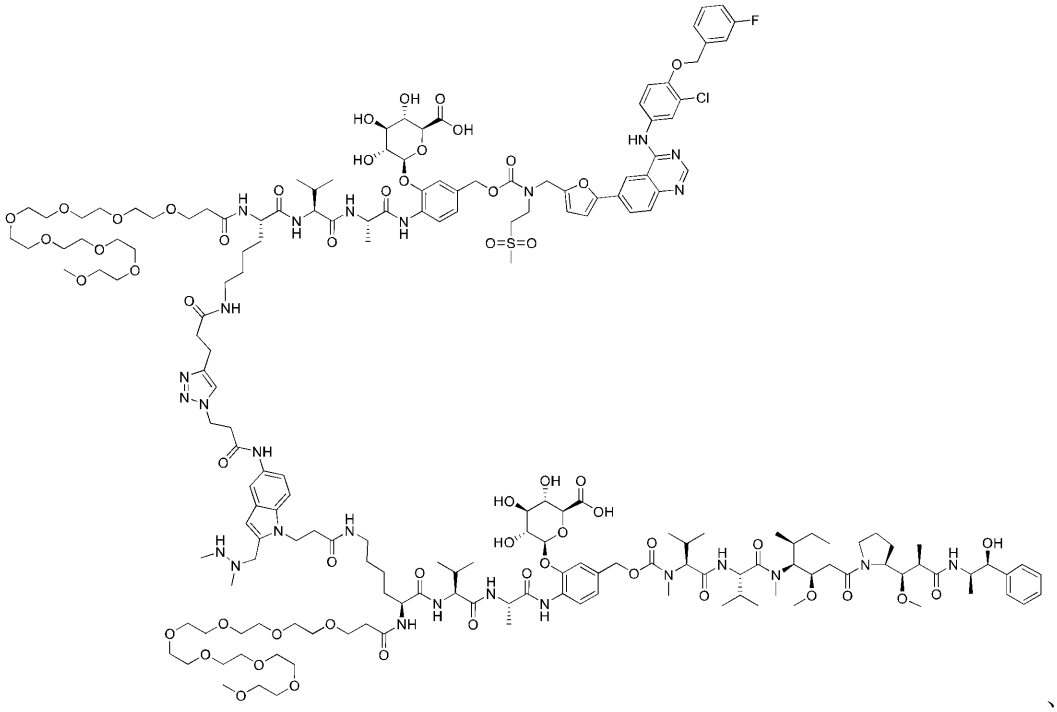


、

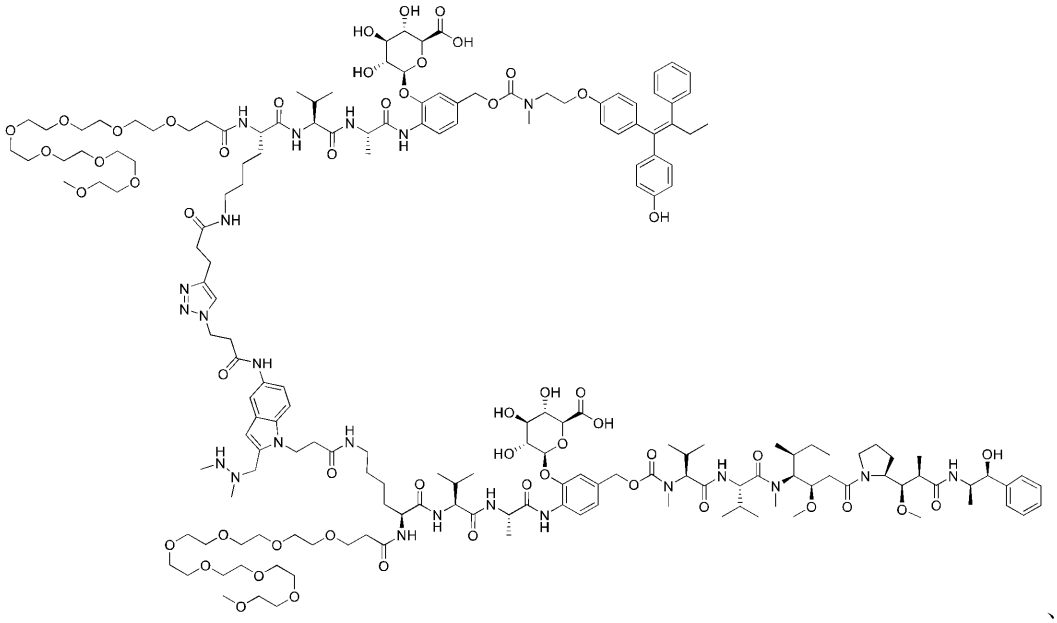


、

【化３８－２】

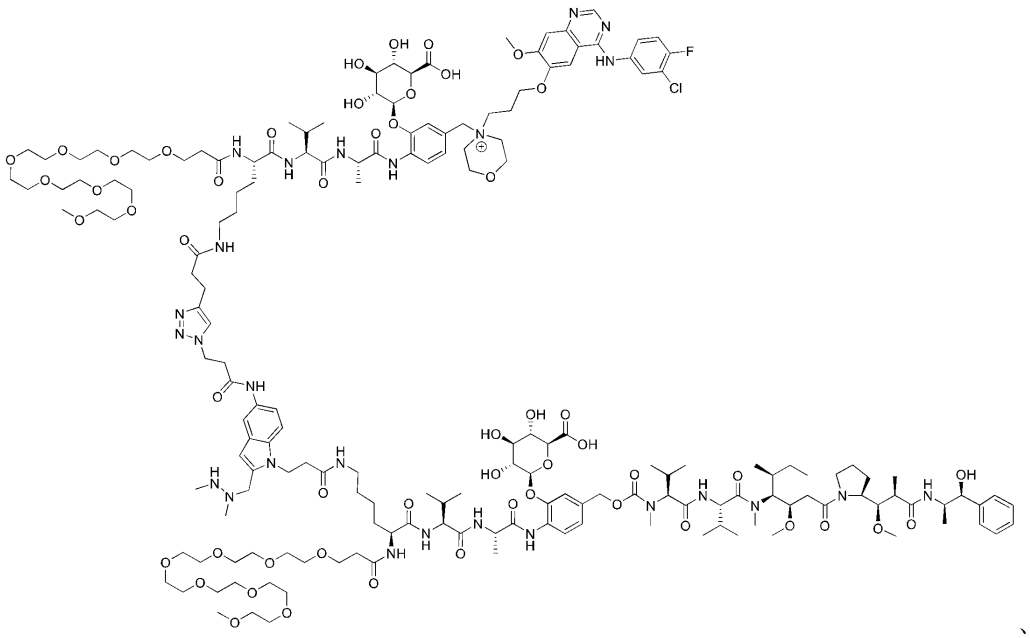


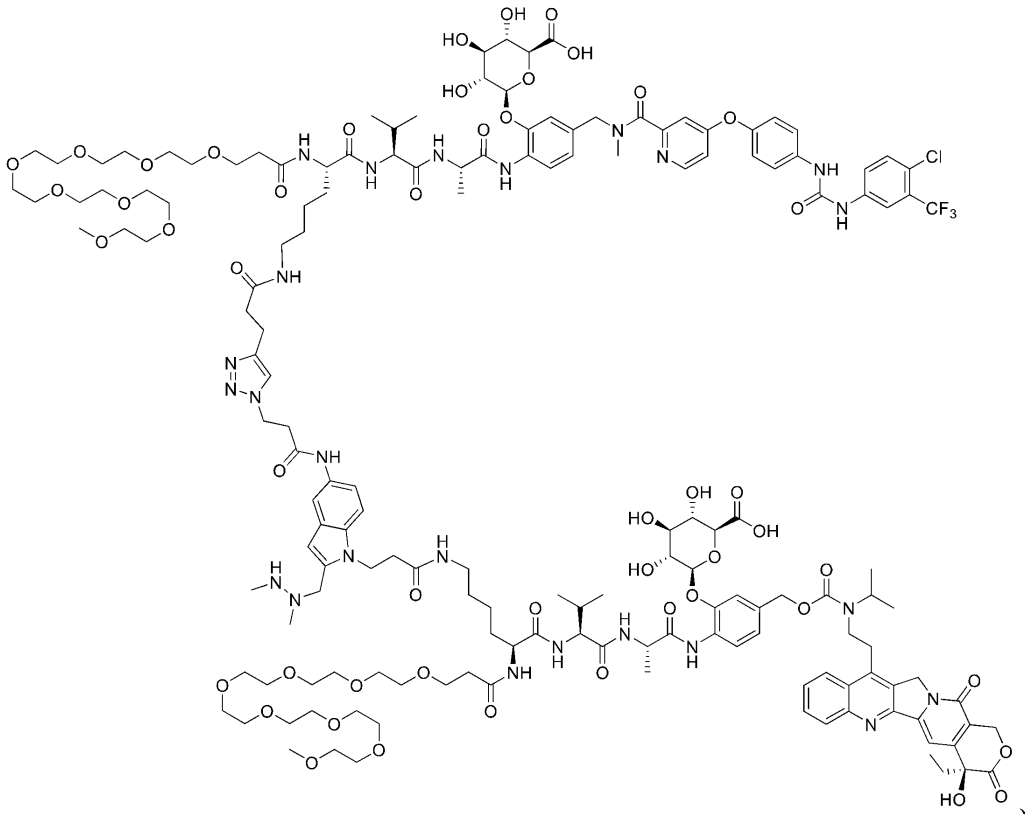
、



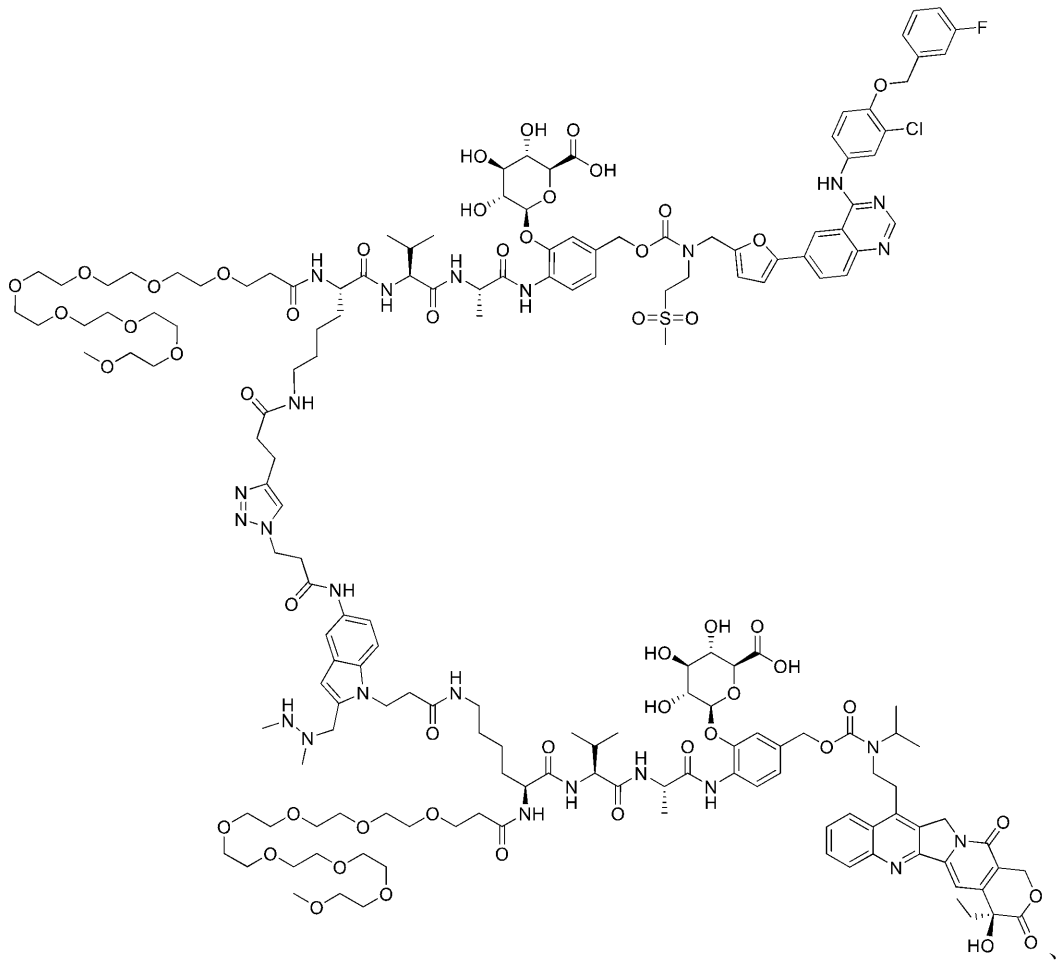
、

【化３８－３】

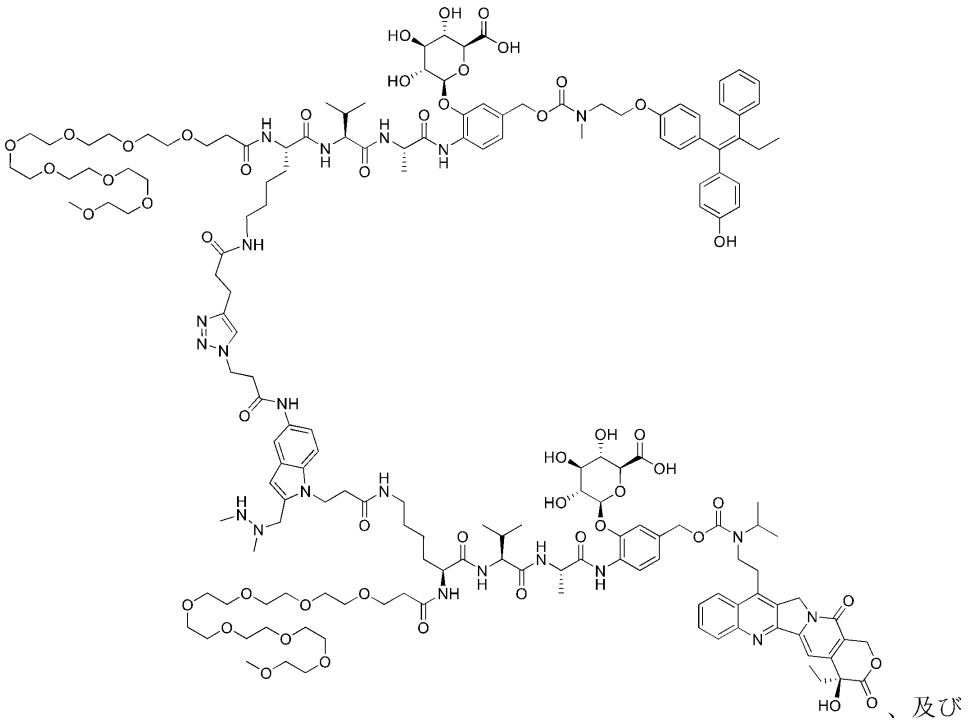




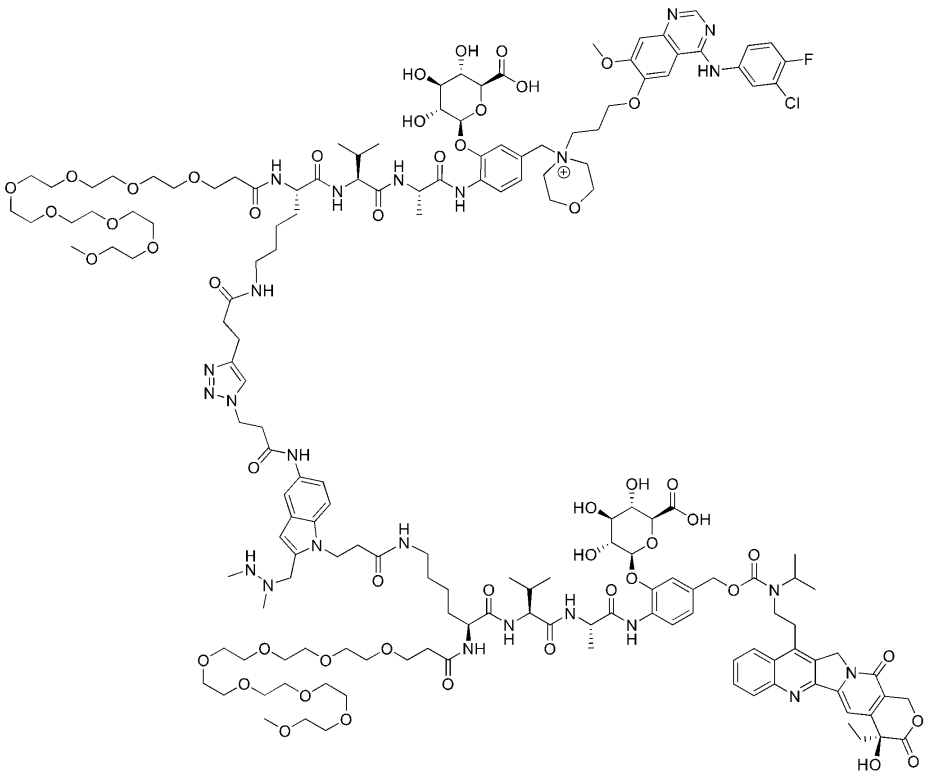
【化３８－４】



【化３８－５】



、及び



【０２９８】

上の構造において示される化学エンティティ、リンカー及びコンジュゲート化部分のうちのいずれも、本主題の化合物及びコンジュゲートにおける使用に適合され得る。

【０２９９】

ポリペプチド及び抗体

上に示されるように、主題のコンジュゲートは、置換基W^3として、ポリペプチド（例えば、抗体）を含み得る。ポリペプチド（抗体）のアミノ酸配列は、２－ホルミルグリシン（ｆＧｌｙ）残基を含むように修飾され得る。本明細書で使用される場合、アミノ酸は、それらの標準名、それらの標準的な３文字の略称、及び／又はそれらの標準的な１文字

の略称、例えば、アラニン又はＡｌａ又はＡ、システイン又はＣｙｓ又はＣ、アスパラギン酸又はＡｓｐ又はＤ、グルタミン酸又はＧｌｕ又はＥ、フェニルアラニン又はＰｈｅ又はＦ、グリシン又はＧｌｙ又はＧ、ヒスチジン又はＨｉｓ又はＨ、イソロイシン又はＩｌｅ又はＩ、リジン又はＬｙｓ又はＫ、ロイシン又はＬｅｕ又はＬ、メチオニン又はＭｅｔ又はＭ、アスパラギン又はＡｓｎ又はＮ、プロリン又はＰｒｏ又はＰ、グルタミン又はＧｌｎ又はＱ、アルギニン又はＡｒｇ又はＲ、セリン又はＳｅｒ又はＳ、トレオニン又はＴｈｒ又はＴ、バリン又はＶａｌ又はＶ、トリプトファン又はＴｒｐ又はＷ、及びチロシン又はＴｙｒ又はＹと称され得る。

【０３００】

ある特定の実施形態では、ポリペプチド又は抗体のアミノ酸配列は、インビボで（例えば、細胞においてアルデヒドタグ含有タンパク質の翻訳時に）、又はインビトロで（例えば、無細胞系においてアルデヒドタグ含有タンパク質とＦＧＥとを接触させることによって）のいずれかで、ホルミルグリシン生成酵素（ＦＧＥ）の作用によって、２－ホルミルグリシン（ｆＧｌｙ）残基へと変換する（酸化する）ことが可能なセリン又はシステイン残基を含有するスルファターゼモチーフを含むように修飾される。そのようなスルファターゼモチーフは、本明細書では、ＦＧＥ修飾部位とも称され得る。

【０３０１】

スルファターゼモチーフ

アルデヒドタグの最小スルファターゼモチーフは、通常、５個又は６個のアミノ酸残基の長さであり、通常、６個以下のアミノ酸残基の長さである。Ｉｇポリペプチドにおいて提供されるスルファターゼモチーフは、少なくとも５又は６個のアミノ酸残基であり、例えば、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、又は６個未満のアミノ酸残基長のスルファターゼモチーフを画定するように、５～１６個、６～１６、５～１５、６～１５、５～１４、６～１４、５～１３、６～１３、５～１２、６～１２、５～１１、６～１１、５～１０、６～１０、５～９、６～９、５～８、又は６～８個のアミノ酸残基長であり得る。

【０３０２】

ある特定の実施形態では、目的のポリペプチドは、１つ以上のアミノ酸残基、例えば、２個以上、若しくは３個以上、若しくは４個以上、若しくは５個以上、若しくは６個以上、若しくは７個以上、若しくは８個以上、若しくは９個以上、若しくは１０個以上、若しくは１１個以上、若しくは１２個以上、若しくは１３個以上、若しくは１４個以上、若しくは１５個以上、若しくは１６個以上、若しくは１７個以上、若しくは１８個以上、若しくは１９個以上、若しくは２０個以上のアミノ酸残基が、ポリペプチド中のスルファターゼモチーフの配列を提供するために、天然アミノ酸配列に対して挿入、欠失、置換（置き換え）されているものを含む。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、ポリペプチドの天然アミノ酸配列に対して、アミノ酸配列の２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、又は２個未満のアミノ酸残基の修飾（挿入、付加、欠失、及び／又は置換／置き換え）を含む。ポリペプチド（例えば、抗体）に対する天然のアミノ酸配列が、所望のスルファターゼモチーフの１つ以上の残基を含有する場合、残基の修飾の総数は、例えば、所望のスルファターゼモチーフの配列を提供するような天然のアミノ酸残基に隣接するアミノ酸残基の部位特異的修飾（挿入、付加、欠失、置換／置き換え）によって、減少させることができる。ある特定の実施形態では、標的抗体の天然のアミノ酸配列の修飾の程度は、（例えば、Ｎ末端又はＣ末端に対して）挿入され、欠失され、置換され（置き換えられ）、又は付加されるアミノ酸残基の数を最小限に抑えるように、最小限に抑えられる。標的抗体のアミノ酸配列の修飾の程度を最小限に抑えることによって、そのような修飾が抗体の機能及び／又は構造に及ぼし得る影響を最小限に抑え得る。

【０３０３】

特定の目的のアルデヒドタグは、少なくとも１つの最小スルファターゼモチーフ（「コンセンサススルファターゼモチーフ」とも称される）を含むものであるが、より長いアル

デヒドタグが、本開示によって企図及び包含され、本開示の組成物及び方法において使用され得ることが容易に理解されることに留意されたい。したがって、アルデヒドタグは、５個又は６個の残基の最小スルファターゼモチーフを含み得るか、又はより長くなり得、追加のアミノ酸残基によってモチーフのＮ末端側及び／又はＣ末端側に隣接され得る最小スルファターゼモチーフを含み得る。例えば、５又は６個のアミノ酸残基のアルデヒドタグ、並びに５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個以上より多いアミノ酸残基のより長いアミノ酸配列が企図される。

【０３０４】

アルデヒドタグは、Ｉｇ重鎖のＣ末端又はその付近に存在することができ、例えば、アルデヒドタグは、天然の野生型Ｉｇ重鎖のＣ末端の１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個のアミノ酸内に存在し得る。アルデヒドタグは、Ｉｇ重鎖のＣＨ１ドメイン内に存在し得る。アルデヒドタグは、Ｉｇ重鎖のＣＨ２ドメイン内に存在し得る。アルデヒドタグは、Ｉｇ重鎖のＣＨ３ドメイン内に存在し得る。アルデヒドタグは、Ｉｇ軽鎖定常領域、例えば、カッパ軽鎖定常領域又はラムダ軽鎖定常領域中に存在し得る。

【０３０５】

ある特定の実施形態では、使用されるスルファターゼモチーフは、以下の式によって記載されてもよく、

$X^1Z^{10}X^2Z^{20}X^3Z^{30}$　　（Ｉ’）

式中、

Z^{10}が、システイン又はセリンであり（（Ｃ／Ｓ）によって表すこともでき）、

Z^{20}が、プロリン又はアラニン残基のいずれかであり（（Ｐ／Ａ）によって表すこともでき）、

Z^{30}が、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン（Ｒ）であり、リジン（Ｋ）又はヒスチジン（Ｈ）、例えば、リジンであってもよく）、又は脂肪族アミノ酸（アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）、ロイシン（Ｌ）、バリン（Ｖ）、イソロイシン（Ｉ）、又はプロリン（Ｐ）、例えば、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、又はＩであり、

X^1が、存在するか、又は存在せず、存在する場合、任意のアミノ酸、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、又は極性非帯電アミノ酸（すなわち、芳香族アミノ酸又は帯電アミノ酸以外のもの）、例えば、Ｌ、Ｍ、Ｖ、Ｓ、又はＴ、例えば、Ｌ、Ｍ、Ｓ、又はＶであってもよく、但し、スルファターゼモチーフが、標的ポリペプチドのＮ末端にある場合、X^1が存在し、

X^2及びX^3が、独立して、任意のアミノ酸であってもよいが、通常は、脂肪族アミノ酸、極性非帯電アミノ酸、又は硫黄含有アミノ酸（すなわち、芳香族アミノ酸又は帯電アミノ酸以外のもの）、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、又はＣ、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、又はＧであってもよい。

【０３０６】

抗体の重鎖及び／又は軽鎖のアミノ酸配列は、式$X^1Z^{10}X^2Z^{20}X^3Z^{30}$の少なくとも５個のアミノ酸の配列を提供するように修飾されてもよく、式中、

Z^{10}が、システイン又はセリンであり、

Z^{20}が、プロリン又はアラニン残基であり、

Z^{30}が、脂肪族アミノ酸又は塩基性アミノ酸であり、

X^1が存在するか、又は存在せず、存在する場合、任意のアミノ酸であり、但し、異種スルファターゼモチーフがポリペプチドのＮ末端にある場合、X^1が存在し、

X^2及びX^3が、各々独立して、任意のアミノ酸である。

【０３０７】

スルファターゼモチーフは、一般的に、選択されたＦＧＥ、例えば、アルデヒドタグ化ポリペプチドが発現される宿主細胞中に存在するＦＧＥ、又は無細胞インビトロ法においてアルデヒドタグ化ポリペプチドと接触されるＦＧＥによって変換することができるように選択される。

【０３０８】

例えば、ＦＧＥが、真核生物ＦＧＥ（例えば、ヒトＦＧＥを含む哺乳動物ＦＧＥ）である場合、スルファターゼモチーフは以下の式：

$X^1CX^2PX^3Z^{30}$　　（Ｉ”）

式中、

X^1が、存在してもよく、又は存在しなくてもよく、存在する場合、任意のアミノ酸、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、又は極性非帯電アミノ酸（すなわち、芳香族アミノ酸又は帯電アミノ酸以外のもの）、例えば、Ｌ、Ｍ、Ｓ、又はＶであってもよく、但し、スルファターゼモチーフが、標的ポリペプチドのＮ末端にある場合、X^1が存在し、

X^2及びX^3が、独立して、任意のアミノ酸であってもよいが、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、又は極性非帯電アミノ酸（すなわち、芳香族アミノ酸又は帯電アミノ酸以外のもの）、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、又はＣ、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、又はＧであってもよく、

Z^{30}が、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン（Ｒ）であり、リジン（Ｋ）又はヒスチジン（Ｈ）、例えば、リジンであってもよく）、又は脂肪族アミノ酸（アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）、ロイシン（Ｌ）、バリン（Ｖ）、イソロイシン（Ｉ）、又はプロリン（Ｐ）、例えば、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、又はＩである。

【０３０９】

スルファターゼモチーフの具体例としては、ＬＣＴＰＳＲ（配列番号／／）、ＭＣＴＰＳＲ（配列番号／／）、ＶＣＴＰＳＲ（配列番号／／）、ＬＣＳＰＳＲ（配列番号／／）、ＬＣＡＰＳＲ（配列番号／／）、ＬＣＶＰＳＲ（配列番号／／）、ＬＣＧＰＳＲ（配列番号／／）、ＩＣＴＰＡＲ（配列番号／／）、ＬＣＴＰＳＫ（配列番号／／）、ＭＣＴＰＳＫ（配列番号／／）、ＶＣＴＰＳＫ（配列番号／／）、ＬＣＳＰＳＫ（配列番号／／）、ＬＣＡＰＳＫ（配列番号／／）、ＬＣＶＰＳＫ（配列番号／／）、ＬＣＧＰＳＫ（配列番号／／）、ＬＣＴＰＳＡ（配列番号／／）、ＩＣＴＰＡＡ（配列番号／／）、ＭＣＴＰＳＡ（配列番号／／）、ＶＣＴＰＳＡ（配列番号／／）、ＬＣＳＰＳＡ（配列番号／／）、ＬＣＡＰＳＡ（配列番号／／）、ＬＣＶＰＳＡ（配列番号／／）、及びＬＣＧＰＳＡ（配列番号／／）が挙げられる。

【０３１０】

ｆＧｌｙ含有配列

抗体の重鎖及び／又は軽鎖にＦＧＥが作用すると、スルファターゼモチーフ中のセリン又はシステインが、ｆＧｌｙに修飾される。したがって、ｆＧｌｙ含有スルファターゼモチーフは、以下の式

X^1（ｆＧｌｙ）$X^2Z^{20}X^3Z^{30}$　　（Ｉ’’’）

式中、

ｆＧｌｙが、ホルミルグリシン残基であり、

Z^{20}が、プロリン又はアラニン残基のいずれかであり（（Ｐ／Ａ）によって表すこともでき）、

Z^{30}が、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン（Ｒ）であり、リジン（Ｋ）又はヒスチジン（Ｈ）、通常は、リジンであってもよく）、又は脂肪族アミノ酸（アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）、ロイシン（Ｌ）、バリン（Ｖ）、イソロイシン（Ｉ）、又はプロリン（Ｐ）、例えば、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、又はＩであり、

X^1が、存在してもよく、又は存在しなくてもよく、存在する場合、任意のアミノ酸、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、又は極性非帯電アミノ酸（すなわち、芳香族アミノ酸又は帯電アミノ酸以外のもの）、例えば、Ｌ、Ｍ、Ｖ、Ｓ、又はＴ、例えば、Ｌ、Ｍ、又はＶであってもよく、但し、スルファターゼモチーフが、標的ポリペプチドのＮ末端にある場合、X^1が存在し、

X^2及びX^3が、独立して、任意のアミノ酸であってもよいが、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、又は極性非帯電アミノ酸（すなわち、芳香族アミノ酸又は帯電アミノ酸以外のもの）、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、又はＣ、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、

又はＧであってもよい。

【０３１１】

上述のように、コンジュゲートを生成するために、ｆＧｌｙ残基を含有するポリペプチドは、ｆＧｌｙと薬物又は活性薬剤に連結したリンカーの反応性部分（例えば、上述のように、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲート化部分又はヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲート化部分）との反応によって、薬物又は活性薬剤にコンジュゲートされ、ｆＧｌｙ’含有スルファターゼモチーフを生成し得る。本明細書で使用される場合、ｆＧｌｙ’という用語は、本明細書に記載のリンカー（例えば、分岐リンカー）を介して薬物又は活性薬剤にカップリングするスルファターゼモチーフのアミノ酸残基を指す。したがって、ｆＧｌｙ’含有スルファターゼモチーフは、以下の式のものであり得、

X^1（ｆＧｌｙ’）$X^2Z^{20}X^3Z^{30}$　　（ＩＩ）

式中、

ｆＧｌｙ’が、本明細書に記載のリンカー（例えば、分岐リンカー）を介して薬物又は活性薬剤にカップリングするアミノ酸残基であり、

Z^{20}が、プロリン又はアラニン残基のいずれかであり（（Ｐ／Ａ）によって表すこともでき）、

Z^{30}が、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン（Ｒ）であり、リジン（Ｋ）又はヒスチジン（Ｈ）、通常は、リジンであってもよく）、又は脂肪族アミノ酸（アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）、ロイシン（Ｌ）、バリン（Ｖ）、イソロイシン（Ｉ）、又はプロリン（Ｐ）、例えば、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、又はＩであり、

X^1が、存在してもよく、又は存在しなくてもよく、存在する場合、任意のアミノ酸、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、又は極性非帯電アミノ酸（すなわち、芳香族アミノ酸又は帯電アミノ酸以外のもの）、例えば、Ｌ、Ｍ、Ｖ、Ｓ、又はＴ、例えば、Ｌ、Ｍ、又はＶであってもよく、但し、スルファターゼモチーフが、標的ポリペプチドのＮ末端にある場合、X^1が存在し、

X^2及びX^3が、独立して、任意のアミノ酸であってもよいが、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、又は極性非帯電アミノ酸（すなわち、芳香族アミノ酸又は帯電アミノ酸以外のもの）、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、又はＣ、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、又はＧであってもよい。

【０３１２】

修飾部位

上に示されるように、抗体のアミノ酸配列は、インビボ（例えば、細胞中のアルデヒドタグ含有タンパク質の翻訳のときに）又はインビトロ（例えば、無細胞系において、アルデヒドタグ含有タンパク質をＦＧＥと接触させることによって）のいずれかで、ＦＧＥの作用によってｆＧｌｙ残基に変換（酸化）されることができるセリン又はシステイン残基を含有するスルファターゼモチーフを含むように修飾される。本開示のコンジュゲートを生成するために使用された抗体は、少なくともＩｇ定常領域、例えば、Ｉｇ重鎖定常領域（例えば、少なくともＣＨ１ドメイン；少なくともＣＨ１及びＣＨ２ドメイン；ＣＨ１、ＣＨ２、及びＣＨ３ドメイン；若しくはＣＨ１、ＣＨ２、ＣＨ３、及びＣＨ４ドメイン）、又はＩｇ軽鎖定常領域を含む。そのようなＩｇポリペプチドは、本明細書で「標的Ｉｇポリペプチド」又は「標的抗体」と称される。

【０３１３】

スルファターゼモチーフが導入される抗体中の部位は、任意の好都合な部位であり得る。上に示されるように、場合によっては、標的ポリペプチドの天然のアミノ酸配列の修飾の程度は、（例えば、Ｎ末端又はＣ末端に対して）挿入され、欠失され、置換され（置き換えられ）、及び／又は付加されるアミノ酸残基の数を最小限に抑えるように、最小限に抑えられる。標的抗体のアミノ酸配列の修飾の程度を最小限に抑えることによって、そのような修飾が抗体の機能及び／又は構造に及ぼし得る影響を最小限に抑え得る。

【０３１４】

抗体重鎖定常領域は、任意の重鎖アイソタイプ、天然に存在しないＩｇ重鎖定常領域（

コンセンサスＩｇ重鎖定常領域を含む）のＩｇ定常領域を含み得る。Ｉｇ定常領域アミノ酸配列は、アルデヒドタグを含むように修飾されてもよく、アルデヒドタグは、Ｉｇ定常領域の溶媒接近可能なループ領域の中、又はそれに隣接して存在する。Ｉｇ定常領域アミノ酸配列は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、又は１６個のアミノ酸、又は１６個より多いアミノ酸の挿入及び／又は置換によって修飾され、上述のようなスルファターゼモチーフのアミノ酸配列を提供することができる。

【０３１５】

ある場合には、アルデヒドタグ化抗体は、アルデヒドタグ化Ｉｇ重鎖定常領域（例えば、少なくともＣＨ１ドメイン；少なくともＣＨ１及びＣＨ２ドメイン；ＣＨ１、ＣＨ２、及びＣＨ３ドメイン；又はＣＨ１、ＣＨ２、ＣＨ３、及びＣＨ４ドメイン）を含む。アルデヒドタグ化Ｉｇ重鎖定常領域は、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、若しくはＩｇＧ４アイソタイプ重鎖、又はその任意のアロタイプバリアント、例えば、ヒト重鎖定常領域配列若しくはマウス重鎖定常領域配列、ハイブリッド重鎖定常領域、合成重鎖定常領域、又はＦＧＥによって修飾され、ｆＧｌｙ修飾Ｉｇポリペプチドを生成し得る少なくとも１つのスルファターゼモチーフを含むように修飾されたコンセンサス重鎖定常領域配列などの重鎖定常領域配列を含み得る。Ｉｇ重鎖のアロタイプバリアントは、当該技術分野で既知である。例えば、Ｊｅｆｆｅｒｉｓ ａｎｄ Ｌｅｆｒａｎｃ（２００９）ＭＡｂｓ １：４を参照されたい。

【０３１６】

ある場合には、アルデヒドタグ化抗体は、アルデヒドタグ化Ｉｇ軽鎖定常領域を含む。アルデヒドタグ化Ｉｇ軽鎖定常領域は、カッパ軽鎖、ラムダ軽鎖の軽鎖定常領域配列、例えば、ヒトカッパ又はラムダ軽鎖定常領域、ハイブリッド軽鎖定常領域、合成軽鎖定常領域、又はコンセンサス軽鎖定常領域配列などを含み、ｆＧｌｙ修飾抗体を生成するようにＦＧＥによって修飾され得る少なくとも１つのスルファターゼモチーフを含むように修飾される。例示的な定常領域は、ヒトガンマ１及びガンマ３領域を含む。スルファターゼモチーフを除き、定常領域は、野生型アミノ酸配列を有していてもよく、又は野生型アミノ酸配列に対して少なくとも７０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも９０％、又は少なくとも９５％同一）であるアミノ酸配列を有し得る。

【０３１７】

いくつかの実施形態において、スルファターゼモチーフは、Ｉｇポリペプチド重鎖のＣ末端以外の位置、又はそれに加えた位置にある。上に示されるように、単離されたアルデヒドタグ化抗体は、上述のスルファターゼモチーフを含むように修飾された重鎖定常領域アミノ酸配列を含んでいてもよく、スルファターゼモチーフは、抗体重鎖定常領域の表面接近可能なループ領域の中にあるか、又はそれに隣接している。

【０３１８】

スルファターゼモチーフは、Ｉｇ重鎖のそのような修飾部位のこれらのアミノ酸配列のうちの１つ以上内、又はそれに隣接して提供され得る。例えば、Ｉｇ重鎖ポリペプチドアミノ酸配列は、これらのアミノ酸配列のうちの１つ以上で修飾され（例えば、修飾が、１つ以上のアミノ酸残基の挿入、欠失、及び／又は置換を含む場合）、これらの修飾部位に隣接してＮ末端に、及び／又は隣接してＣ末端にスルファターゼモチーフを提供することができる。代替的に、又はこれに加えて、Ｉｇ重鎖ポリペプチドアミノ酸配列は、これらのアミノ酸配列のうちの１つ以上で修飾され（例えば、修飾が、１つ以上のアミノ酸残基の挿入、欠失、及び／又は置換を含む場合）、Ｉｇ重鎖修飾部位の任意の２つの残基間にスルファターゼモチーフを提供することができる。いくつかの実施形態では、Ｉｇ重鎖ポリペプチドアミノ酸配列は、２つのモチーフを含むように修飾されてもよく、これらが互いに隣接していてもよく、又は１個、２個、３個、４個以上（例えば、約１～約２５個、約２５～約５０個、又は約５０～約１００個以上のアミノ酸によって分離されてもよい。代替的に又はこれに加えて、天然アミノ酸配列が、スルファターゼモチーフ配列の１つ以上のアミノ酸残基を提供する場合、Ｉｇ重鎖ポリペプチドアミノ酸配列の修飾部位の選択

されたアミノ酸残基は、修飾部位にスルファターゼモチーフを提供するように、修飾され得る（例えば、修飾が１つ以上のアミノ酸残基の挿入、欠失、及び／又は置換を含む場合）。

【０３１９】

本開示の抗体－薬物コンジュゲートで使用される抗体は、限定されないが、例えば、がん細胞上に存在する抗原、自己免疫細胞上に存在する抗原、病原性微生物上に存在する抗原、ウイルス感染細胞（例えば、ヒト免疫不全ウイルス感染細胞）上に存在する抗原、疾患細胞上に存在する抗原などを含み、様々な抗原結合特異性のうちのいずれかを有し得る。例えば、抗体コンジュゲートは、抗原に結合してもよく、抗原は、細胞の表面上に存在する。本開示の抗体コンジュゲートは、好適な結合親和性で、例えば、５×１０$^{-6}$Ｍ～１０$^{-7}$Ｍ、１０$^{-7}$Ｍ～５×１０$^{-7}$Ｍ、５×１０$^{-7}$Ｍ～１０$^{-8}$Ｍ、１０$^{-8}$Ｍ～５×１０$^{-8}$Ｍ、５×１０$^{-8}$Ｍ～１０$^{-9}$Ｍ、又は１０$^{-9}$Ｍより大きな結合親和性で、抗原に結合し得る。

【０３２０】

非限定的な例として、主題の抗体コンジュゲートは、がん細胞上に存在する抗原（例えば、腫瘍特異的抗原、がん細胞上で過剰発現される抗原など）に結合してもよく、コンジュゲートされた部分は、薬物、例えば、細胞傷害性化合物（例えば、細胞傷害性小分子、細胞傷害性合成ペプチドなど）であり得る。例えば、主題の抗体コンジュゲートは、がん細胞上の抗原に特異的であってもよく、コンジュゲートされた部分は、薬物、例えば、細胞傷害性化合物（例えば、細胞傷害性小分子、細胞傷害性合成ペプチドなど）である。

【０３２１】

更なる非限定的な例として、主題の抗体コンジュゲートは、ウイルスに感染した細胞上に存在する抗原（例えば、抗原がウイルスによってコードされる場合、抗原が、ウイルスによって感染する細胞型上に発現される場合など）に結合してもよく、コンジュゲート化部分は、薬物、例えば、ウイルス融合阻害剤であり得る。例えば、主題の抗体コンジュゲートは、ウイルスに感染した細胞上に存在する抗原に結合してもよく、コンジュゲート化部分は、薬物、例えば、ウイルス融合阻害剤であり得る。

【０３２２】

ポリペプチドへのコンジュゲート化のための薬物

上に示されるように、本開示のコンジュゲート又は化合物は、置換基Ｗ^{1}及びＷ^{2}として、薬物又は活性薬剤を含み得る。いくつかの薬物のうちのいずれも、抗体にコンジュゲートする反応性パートナーとして、使用に好適であるか、又は使用に好適になるように修飾され得る。薬物の例としては、小分子薬物及びペプチド薬物が挙げられる。

【０３２３】

本明細書で使用される場合の「小分子薬物」は、化合物、例えば、有機化合物を指し、それは、目的の薬学的活性を示し、それが一般的に、約８００Ｄａ以下、又は２０００Ｄａ以下の分子量であるが、最大５ｋＤａの分子を包含し得、１０ｋＤａと同じ程度の大きさであり得る。小さな無機分子は、炭素原子を含有しない分子を指し、小さな有機分子は、少なくとも１個の炭素原子を含有する化合物を指す。

【０３２４】

例えば、薬物又は活性薬剤は、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、トポイソメラーゼＩ阻害剤）、例えば、カンプトテシン、又はその類似体若しくは誘導体、又は薬学的に活性なカンプトテシン部分及び／若しくはその一部分であり得る。ポリペプチドにコンジュゲートされたトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、カンプトテシン、又はその類似体若しくは誘導体）は、限定されないが、例えば、本明細書に記載されるようなカンプトテシン並びにその類似体及び誘導体など、様々なトポイソメラーゼ阻害剤のうちのいずれかであり得る。本明細書に記載のコンジュゲート及び化合物で使用されることが見出される薬物の例としては、トポイソメラーゼ阻害剤、例えば、ＳＮ－３８、ベロテカン、エキサテカン、９－アミノカンプトテシン（９－ＡＣ）、トポテカン、デス－Ｍｅ－トポテカン、それらの誘導体などのカンプトテシン又はカンプトテシン誘導体が挙げられるが、これらに限定

されない。本開示における使用を見出すトポイソメラーゼ阻害剤の追加の例は、ＰＣＴ／ＵＳ２０２２／０１２３２５に記載されており、その開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０３２５】

他の実施形態では、薬物又は活性薬剤は、マイタンシンであり得る。「マイタンシン」、「マイタンシン部分」、「マイタンシン活性薬剤部分」、及び「マイタンシノイド」は、マイタンシン、並びにその類似体及び誘導体、並びに薬学的に活性なマイタンシン部分及び／又はその部分を指す。ポリペプチドにコンジュゲートされたマイタンシンは、限定されないが、本明細書に記載されるようなマイタンシン並びにその類似体及び誘導体（例えば、デアシルマイタンシン）など、様々なマイタンシノイド部分のうちのいずれかであり得る。

【０３２６】

他の例において、薬物又は活性剤は、アウリスタチン、又はその類似体若しくは誘導体、又は薬学的に活性なアウリスタチン部分及び／又はその部分であり得る。ポリペプチドにコンジュゲートされたアウリスタチンは、限定されないが、本明細書に記載されるようなアウリスタチン並びにその類似体及び誘導体など、様々なアウリスタチン部分のうちのいずれかであり得る。本明細書に記載のコンジュゲート及び化合物で使用されることが見出される薬物の例としては、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、それらの誘導体などのアウリスタチン又はアウリスタチン誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３２７】

他の場合では、薬物又は活性剤は、デュオカルマイシン、又はその類似体若しくは誘導体、又は薬学的に活性なデュオカルマイシン部分及び／又はその部分であり得る。ポリペプチドにコンジュゲートされたデュオカルマイシンは、限定されないが、本明細書に記載されるようなデュオカルマイシン並びにその類似体及び誘導体など、様々なデュオカルマイシン部分のうちのいずれかであり得る。本明細書に記載のコンジュゲート及び化合物で使用されることが見出される薬物の例としては、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、及びＣＣ－１０６５、それらの誘導体などのデュオカルマイシン又はデュオカルマイシン誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、デュオカルマイシンは、アドゼレシン、ビゼレシン、又はカルゼレジンなどであるが、これらに限定されないデュオカルマイシン類似体である。

【０３２８】

ある特定の実施形態では、薬物は、サイトトキシン、キナーゼ阻害剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、免疫刺激剤、トール様受容体（ＴＬＲ）アゴニスト、オリゴヌクレオチド、アプタマー、サイトカイン、ステロイド、及びペプチドから選択される。

【０３２９】

例えば、サイトトキシンは、細胞死（例えば、壊死若しくはアポトーシス）又は細胞生存率の低下をもたらす任意の化合物を含むことができる。

【０３３０】

キナーゼ阻害剤としては、アダボセルチブ、アファチニブ、アキシチニブ、ボスチニブ、セツキシマブ、コビメチニブ、クリゾチニブ、カボザンチニブ、ダコミチニブ、ダサチニブ、エントレクチニブ、エルダフィチニブ、エルロチニブ、フォスタマチニブ、ゲフィチニブ、イブルチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、ムブリチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、ペガプタニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、ツカチニブ、バンデタニブ、ベムラフェニブなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３３１】

例えば、選択的エストロゲン受容体モジュレーターとしては、エンドキシフェン、タモ

キシフェン、アフィモキシフェン、トレミフェンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３３２】

免疫刺激剤としては、ワクチン（例えば、細菌又はウイルスワクチン）、コロニー刺激因子、インターフェロン、インターロイキンなどが挙げられるが、これらに限定されない。ＴＬＲアゴニストとしては、イミキモド、レシキモドなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３３３】

オリゴヌクレオチド薬物（ｄｕｇｓ）としては、フォミビルセン、ペガプタニブ、ミポメルセン、エテプリルセン、デフィブロチド、ヌシネルセン、ゴロジルセン、ビルトラルセン、ボラネソルセン、イノテルセン、トフェルセン、トミネルセンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３３４】

アプタマー薬物としては、ペガプタニブ、ＡＳ１４１１、ＲＥＧ１、ＡＲＣ１７７９、ＮＵ１７２、ＡＲＣ１９０５、Ｅ１００３０、ＮＯＸ－Ａ１２、ＮＯＸ－Ｅ３６などが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３３５】

サイトカインとしては、アルブインターフェロンアルファ２Ｂ、アルデスロイキン、ＡＬＴ－８０１、アナキンラ、アンセスチム、アボテルミン、バルグラスチム、ベンペガルデスロイキン、ビネトラキン、シントレデキンベスドトクス、ＣＴＣＥ－０２１４、ダルベポエチンアルファ、デニロイキンジフチトクス、デュラネルミン、エドデキンアルファ、エムフィラミン、エポエチンデルタ、エリスロポエチン、ヒトインターロイキン２、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ－２ｃ、インターフェロンアルファ－ｎ１、インターフェロンアルファ－ｎ３、インターフェロンアルファコン－１、インターフェロンベータ－１ａ、インターフェロンベータ－１ｂ、インターフェロンガンマ－１ｂ、インターフェロンカッパ、インターロイキン－１アルファ、インターロイキン１０、インターロイキン７、レノグラスチム、レリジスチム、リペグフィルグラスチム、ロルカフスプアルファ、Ｍａｘｙ－Ｇ３４、メトキシポリエチレングリコールエポエチンベータ、モルグラモスチム、ムプレスチム、ナグレスチペン、オプレルベキン、ペグフィルグラスチム、ペギロデカキン、ペグインターフェロンアルファ－２ａ、ペグインターフェロンアルファ－２ｂ、ペグインターフェロンベータ－１ａ、ペグインターフェロンラムダ－１ａ、組換えＣＤ４０リガンド、レグラモスチム、ロミプロスチム、サルグラモスチム、トロンボポエチン、ツコツズマブセルモロイキン、ウイルスマクロファージ炎症性タンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３３６】

ステロイド薬物としては、プレドニゾロン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、デフラザコートなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３３７】

本明細書で使用される場合の「ペプチド薬物」は、ポリマー化合物を含有するアミノ酸を指し、天然型及び非天然型ペプチド、オリゴペプチド、環式ペプチド、及びタンパク質、並びにペプチド模倣物を包含することを意味する。ペプチド薬物は、化学合成によって得られることができるか、又は遺伝子的にコードされた供給源（例えば、組換え源）から生成され得る。ペプチド薬物は、分子量を範囲し得、２００Ｄａ～１０ｋＤａ以上の分子量であり得る。好適なペプチドとしては、限定されないが、細胞傷害性ペプチド、血管新生ペプチド、抗血管新生ペプチド、Ｂ細胞を活性化するペプチド、Ｔ細胞を活性化するペプチド、抗ウイルスペプチド、ウイルス融合を阻害するペプチド、１つ以上のリンパ球集団の生成を増加させるペプチド、抗微生物ペプチド、成長因子、成長ホルモン放出因子、血管作動性ペプチド、抗炎症ペプチド、グルコース代謝を調節するペプチド、抗血栓性ペプチド、抗侵害受容性ペプチド、血管拡張剤ペプチド、血小板凝集阻害剤、鎮痛剤などが

挙げられる。

【０３３８】

本明細書に記載のコンジュゲート及び化合物で使用されることが見出される薬物の追加の例としては、チューブリシンＭ、カリケアマイシン、ＳＴＡＴ３阻害剤、アルファ－アマニチン、オーロラキナーゼ阻害剤、ベロテカン、及びアントラサイクリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３３９】

薬物の他の例としては、がん化学療法剤などの小分子薬物が挙げられる。例えば、ポリペプチドが、腫瘍細胞に対する特異性を有する抗体（又はその断片）である場合、抗体は、本明細書に記載されるように、修飾アミノ酸を含むように生成されてもよく、その後、がん化学療法剤にコンジュゲートされ得る。がん化学療法剤は、がん細胞の増殖を低減する非ペプチド性（すなわち、非タンパク質性）化合物を含み、細胞傷害性剤及び細胞増殖抑制剤を包含する。化学療法剤の非限定的な例としては、アルキル化剤、ニトロソウレア、代謝拮抗物質、抗腫瘍抗生物質、植物（ビンカ）アルカロイド、又はステロイドホルモンが挙げられる。ペプチド性化合物も又は使用され得る。

【０３４０】

好適ながん化学療法剤は、ドラスタチン並びにその活性類似体及び誘導体と、アウリスタチン並びにその活性類似体及び誘導体（例えば、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）など）と、を含む。例えば、ＷＯ９６／３３２１２、ＷＯ９６／１４８５６、及びＵＳ６，３２３，３１５を参照されたい。例えば、ドラスタチン１０又はオーリスタチンＰＥは、本開示の抗体－薬物コンジュゲートに含まれ得る。好適ながん化学療法剤はまた、マイタンシノイド並びにその活性類似体及び誘導体（例えば、ＥＰ１３９１２１３、及びＬｉｕ ｅｔ ａｌ（１９９６）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９３：８６１８－８６２３を参照されたい）と、デュオカルマイシン並びにその活性類似体及び誘導体（例えば、合成類似体、ＫＷ－２１８９、及びＣＢ １－ＴＭ１を含む）と、ベンゾジアゼピン並びにその活性類似体及び誘導体（例えば、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）と、を含む。

【０３４１】

細胞増殖を減少させるために作用する薬剤は、当該技術分野で既知であり、幅広く使用される。そのような薬剤としては、メクロレタミン、シクロホスファミド（シトキサン（商標））、メルファラン（Ｌ－サルコリシン）、カルムスチン（ＢＣＮＵ）、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、セムスチン（メチル－ＣＣＮＵ）、ストレプトゾシン、クロロゾトシン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、ダカルバジン、及びテモゾロミドを含むが、これらに限定されない、ナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホネート、及びトリアゼンなどのアルキル化剤が挙げられる。

【０３４２】

代謝拮抗剤としては、シタラビン（ＣＹＴＯＳＡＲ－Ｕ）、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル（５－ＦＵ）、フロクスウリジン（ＦｕｄＲ）、６－チオグアニン、６－メルカプトプリン（６－ＭＰ）、ペントスタチン、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、メトトレキサート、１０－プロパルギル－５，８－ジデアザフォレート（ＰＤＤＦ、ＣＢ３７１７）、５，８－ジデアザテトラヒドロ葉酸（ＤＤＡＴＨＦ）、ロイコボリン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、及びゲムシタビンを含む、葉酸類似体、ピリミジン類似体、プリン類似体、及びアデノシンデアミナーゼ阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３４３】

好適な天然生成物及びそれらの誘導体（例えば、ビンカアルカロイド、抗腫瘍抗生物質、酵素、リンホカイン、及びエピポドフィロトキシン）としては、Ａｒａ－Ｃ、パクリタ

キセル（タキソール（登録商標））、ドセタキセル（タキソテール（登録商標））、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン－Ｃ、Ｌ－アスパラギナーゼ、アザチオプリン；ブレキナル；アルカロイド、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシンなど；ポドフィロトキシン、例えば、エトポシド、テニポシドなど；抗生物質、例えば、アントラサイクリン、ダウノルビシン塩酸塩（ダウノマイシン、ルビドマイシン、セルビジン）、イダルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、及びモルホリノ誘導体など；フェノキシゾンビスシクロペプチド、例えば、クチノマイシン；塩基糖ペプチド、例えば、ブレオマイシン；アントラキノン配糖体、例えば、プリカマイシン（ミトラマイシン）；アントラセンジオン、例えば、ミトキサントロン；アジリノピロロインドールジオン、例えば、マイトマイシン；大環状免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、ＦＫ－５０６（タクロリムス、プログラフ）、ラパマイシンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３４４】

他の抗増殖性細胞傷害性剤は、ナベルビン、ＣＰＴ－１１、アナストロゾール、レトロゾール、カペシタビン、ラロキサフェン、シクロホスファミド、イホスファミド、及びドロロキシフェンである。

【０３４５】

抗増殖性活性を有する微小管作用剤はまた、使用するのに好適であり、これらに限定されないが、アロコルヒチン（ＮＳＣ　４０６０４２）、ハリコンドリンＢ（ＮＳＣ　６０９３９５）、コルヒチン（ＮＳＣ　７５７）、コルヒチン誘導体（例えば、ＮＳＣ　３３４１０）、ドラスタチン１０（ＮＳＣ　３７６１２８）、メイタンシン（ＮＳＣ　１５３８５８）、リゾキシン（ＮＳＣ　３３２５９８）、パクリタキセル（タキソール（登録商標））、タキソール（登録商標）誘導体、ドセタキセル（タキソテール（登録商標））、チオコルヒチン（ＮＳＣ　３６１７９２）、トリチルシステイン、ビンブラスチンサルフェート、ビンクリスチンサルフェート、これらに限定されないが、エポチロンＡ、エポチロンＢ、ジスコデルモリドを含む天然及び合成エポチロン；エストラムスチン、ノコダゾールなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３４６】

使用するのに好適であるホルモン調節剤及びステロイド（合成類似体を含む）としては、副腎皮質ステロイド、例えば、プレドニゾン、デキサメタゾンなど；エストロゲン及びプレゲスチン、例えば、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプロゲステロンアセテート、メゲストロールアセテート、エストラジオール、クロミフェン、タモキシフェンなど；及び副腎皮質抑制剤、例えば、アミノグルテチミド；１７α－エチニルエストラジオール；ジエチルスチルベストロール、テストステロン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、メチルプレドニゾロン、メチル－テストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、メドロキシプロゲステロンアセテート、ロイプロリド、フルタミド（ドロゲニル（Ｄｒｏｇｅｎｉｌ））、トレミフェン（フェアストン（Ｆａｒｅｓｔｏｎ））、及びゾラデックス（登録商標）が挙げられるが、これらに限定されない。エストロゲンは増殖及び分化を刺激し、それ故に、エストロゲン受容体に結合する化合物がこの活性を抑止するために使用される。コルチコステロイドは、Ｔ細胞増殖を阻害し得る。

【０３４７】

他の好適な化学療法剤としては、金属錯体、例えばシスプラチン（シス－ＤＤＰ）、カルボプラチンなど；尿素、例えば、ヒドロキシ尿素；及びヒドラジン、例えば、Ｎ－メチルヒドラジン；エピポフィロトキシン；トポイソメラーゼ阻害剤；プロカルバジン；ミトキサントロン；ロイコボリン；テガフールなどが挙げられる。目的の他の抗増殖性剤としては、免疫抑制剤、例えば、ミコフェノール酸、サリドマイド、デスオキシスペルグアリン、アザスポリン、レフルノミド、ミゾリビン、アザスピラン（ＳＫＦ１０５６８５）；イレッサ（登録商標）（ＺＤ１８３９、４－（３－クロロ－４－フルオロフェニルアミノ

）－７－メトキシ－６－（３－（４－モルホリニル）プロポキシ）キナゾリン）などが挙げられる。

【０３４８】

タキサンは、使用するのに好適である。「タキサン」は、パクリタキセル、並びに任意の活性タキサン誘導体又はプロドラッグを含む。「パクリタキセル」（例えば、ドセタキセル、タキソール（商標）、タキソテール（商標）、パクリタキセルの１０－デスアセチル類似体、及びパクリタキセルの３’Ｎ－デスベンゾイル－３’Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル類似体などの類似体、製剤、及び誘導体を含むことを本明細書で理解されるべきである）は、当業者に既知の技術を利用して容易に調製され得るか（ＷＯ９４／０７８８２、ＷＯ９４／０７８８１、ＷＯ９４／０７８８０、ＷＯ９４／０７８７６、ＷＯ９３／２３５５５、ＷＯ９３／１００７６、米国特許第５，２９４，６３７号、同第５，２８３，２５３号、同第５，２７９，９４９号、同第５，２７４，１３７号、同第５，２０２，４４８号、同第５，２００，５３４号、同第５，２２９，５２９号、及びＥＰ５９０，２６７もまた参照されたい）、又は例えば、Ｓｉｇｍａ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏ．，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，Ｍｏを含む様々な市販の供給源から得ることができる（Ｔａｘｕｓ　ｂｒｅｖｉｆｏｌｉａからのＴ７４０２、又はＴａｘｕｓ　ｙａｎｎａｎｅｎｓｉｓからのＴ－１９１２）。

【０３４９】

パクリタキセルは、一般の化学的に利用可能な形態のパクリタキセルのみではなく、類似体及び誘導体（例えば、上記に記載されるようなタキソテール（商標）ドセタキセル）並びにパクリタキセルコンジュゲート（例えば、パクリタキセル－ＰＥＧ、パクリタキセル－デキストラン、又はパクリタキセル－キシロース）も指すことを理解されるべきである。

【０３５０】

親水性誘導体、及び疎水性誘導体の両方を含む、様々な既知の誘導体もまた、用語「タキサン」の内に含まれる。タキサン誘導体としては、国際特許出願第９９／１８１１３号に記載されているガラクトース及びマンノース誘導体；ＷＯ９９／１４２０９に記載されているピペラジノ及び他の誘導体；ＷＯ９９／０９０２１、ＷＯ９８／２２４５１、及び米国特許第５，８６９，６８０号に記載されているタキサン誘導体；ＷＯ９８／２８２８に記載されている６－チオ誘導体；米国特許第５，８２１，２６３号に記載されているスルフェンアミド誘導体；及び米国特許第５，４１５，８６９号に記載されているタキソール誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。それは、ＷＯ９８／５８９２７、ＷＯ９８／１３０５９、及び米国特許第５，８２４，７０１号に記載されているものを含むが、これらに限定されないパクリタキセルのプロドラッグを更に含む。

【０３５１】

使用するのに好適な生物学的反応修飾剤としては、（１）チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）活性の阻害剤；（２）セリン／トレオニンキナーゼ活性の阻害剤；（３）腫瘍抗原に特異的に結合する抗体などの腫瘍関連抗原拮抗剤；（４）アポトーシス受容体作動剤；（５）インターロイキン－２；（６）ＩＦＮ－α；（７）ＩＦＮ－γ；（８）コロニー刺激因子；及び（９）血管新生の阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３５２】

薬物の例としては、がん化学療法剤などの小分子薬物が挙げられる。例えば、ポリペプチドが、腫瘍細胞に対する特異性を有する抗体（又はその断片）である場合、抗体は、本明細書に記載されるように、修飾アミノ酸を含むように生成されてもよく、その後、微小管作用剤などのがん化学療法剤にコンジュゲートされ得る。ある特定の実施形態では、薬物は、マイタンシノイドなどの抗増殖活性を有する微小管作用剤である。

【０３５３】

本開示の実施形態は、抗体が、２個以上の薬物部分、例えば、３個の薬物部分、４個の薬物部分、５個の薬物部分、６個の薬物部分、７個の薬物部分、８個の薬物部分、９個の薬物部分、１０個の薬物部分、１１個の薬物部分、１２個の薬物部分、１３個の薬物部分

、１４個の薬物部分、１５個の薬物部分、１６個の薬物部分、１７個の薬物部分、１８個の薬物部分、１９個の薬物部分、又は２０個の薬物部分にコンジュゲートされる、コンジュゲートを含む。薬物部分は、本明細書に記載されるように、抗体中の１つ以上の部位で抗体にコンジュゲートされ得る。ある特定の実施形態では、コンジュゲートは、０．１～２０、又は０．５～２０、又は１～２０、例えば、１～１９、又は１～１８、又は１～１７、又は１～１６、又は１～１５、又は１～１４、又は１～１３、又は１～１２、又は１～１１、又は１～１０、又は１～９、又は１～８、又は１～７、又は１～６、又は１～５、又は１～４、又は１～３、又は１～２の範囲の平均薬物対抗体比（ＤＡＲ）（モル比）を有する。ある特定の実施形態では、コンジュゲートは、１～１０、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０などの平均ＤＡＲを有する。ある特定の実施形態では、コンジュゲートは、１～１０の平均ＤＡＲを有する。ある特定の実施形態では、コンジュゲートは、１～５（例えば、４）の平均ＤＡＲを有する。ある特定の実施形態では、コンジュゲートは、５～１０（例えば、８）の平均ＤＡＲを有する。平均とは、算術平均を意味する。

【０３５４】

ある特定の実施形態では、分岐リンカーに結合する２つの薬物又は活性薬剤は、同一の薬物又は活性薬剤である。例えば、分岐リンカーの第１の分岐は、薬物又は活性薬剤に結合し得、分岐リンカーの第２の分岐は、第１の分岐と同じ薬物又は同じ活性薬剤に結合し得る。他の実施形態では、分岐リンカーに結合する２つの薬物又は活性薬剤は、異なる薬物又は活性薬剤である。例えば、分岐リンカーの第１の分岐は、第１の薬物又は第１の活性薬剤に結合し得、分岐リンカーの第２の分岐は、第１の薬物又は第１の分岐に結合した第１の活性薬剤とは異なる第２の薬物又は第２の活性薬剤に結合し得る。

【０３５５】

いくつかの実施形態では、２つの異なる薬物又は活性薬剤が分岐リンカーに結合している場合、薬物又は活性薬剤は、相乗的治療効果を有する薬物及び活性薬剤から選択され得る。例えば、場合によっては、分岐リンカーに結合した２つの異なる薬物又は活性薬剤の使用は、両方のペイロードが作用する低い治療有効濃度を提供し、それによってＡＤＣの全体的な有効性を増加させ得る。

【０３５６】

いくつかの実施形態では、２つの異なる薬物又は活性薬剤が分岐リンカーに結合している場合、薬物又は活性薬剤は、薬物又は活性薬剤を別々に使用する場合と比較して、強化された治療上の利益を提供する薬物及び活性薬剤から選択され得る。例えば、薬物又は活性薬剤は、ＡＤＣの薬物送達に増加した効果を提供し得る（例えば、ｉＲＧＤペプチドなどのいくつかのペイロードは、組織への溢出を増加させ、腫瘍浸潤を増強し得る）。

【０３５７】

いくつかの実施形態では、２つの異なる薬物又は活性薬剤が分岐リンカーに結合している場合、薬物又は活性薬剤は、異なる作用機序を使用する薬物及び活性薬剤から選択され得る。ある場合には、これは、複数の経路を標的とすることによって、腫瘍薬物耐性の減少をもたらし得る。ペイロードの組み合わせの例としては、限定されないが、細胞傷害性薬物、免疫細胞集団を活性化又は阻害するための免疫調節分子、サイトカイン、ホルモン、放射性同位体を充填したキレート剤などが挙げられる。

【０３５８】

いくつかの実施形態では、２つの異なる薬物又は活性薬剤は、分岐リンカーに結合している場合、２つの異なる薬物又は活性薬剤は、本明細書に記載のトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、ベロテカン）及び本明細書に記載のオーリスタチン（例えば、ＭＭＡＥ）である。いくつかの実施形態では、２つの異なる薬物又は活性薬剤は、分岐リンカーに結合している場合、２つの異なる薬物又は活性薬剤は、本明細書に記載のトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、ベロテカン）及び本明細書に記載のｉＲＧＤペプチドである。いくつかの実施形態では、２つの異なる薬物又は活性薬剤は、分岐リンカーに結合している場合、２つの異なる薬物又は活性薬剤は、本明細書に記載のオーリスタチン（例えば、ＭＭＡＥ）及

び本明細書に記載のｉＲＧＤペプチドである。いくつかの実施形態では、２つの異なる薬物又は活性薬剤は、分岐リンカーに結合している場合、２つの異なる薬物又は活性薬剤は、本明細書に記載のオーリスタチン（例えば、ＭＭＡＥ）及び本明細書に記載のキナーゼ阻害剤（例えば、ソラフェニブ、ラパチニブ、ゲフィチニブなど）である。いくつかの実施形態では、２つの異なる薬物又は活性薬剤は、分岐リンカーに結合している場合、２つの異なる薬物又は活性薬剤は、本明細書に記載のトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、ベロテカン）及び本明細書に記載のキナーゼ阻害剤（例えば、ソラフェニブ、ラパチニブ、ゲフィチニブなど）である。いくつかの実施形態では、２つの異なる薬物又は活性薬剤が分岐リンカーに結合している場合、２つの異なる薬物又は活性薬剤は、本明細書に記載のオーリスタチン（例えば、ＭＭＡＥ）及び本明細書に記載の選択的エストロゲン受容体モジュレーター（例えば、エンドキシフェン）である。いくつかの実施形態では、２つの異なる薬物又は活性薬剤が分岐リンカーに結合している場合、２つの異なる薬物又は活性薬剤は、本明細書に記載のトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、ベロテカン）及び本明細書に記載の選択的エストロゲン受容体モジュレーター（例えば、エンドキシフェン）である。

【０３５９】

ポリペプチドにコンジュゲートされる薬物は、ポリペプチドとの反応のための反応性パートナーを組み込むように修飾され得る。薬物が、ペプチド薬物である場合、反応性部分（例えば、アミノオキシ又はヒドラジドは、Ｎ末端領域、Ｎ終末、Ｃ末端領域、Ｃ終末で、又はペプチドに対して内部の位置で位置付けられ得る。例えば、方法の一例は、アミノオキシ基を有するペプチド薬物を合成することを伴う。この例では、ペプチドは、Ｂｏｃ保護された前駆体から合成される。ペプチドのアミノ基は、カルボン酸基及びオキシ－Ｎ－Ｂｏｃ基を含む化合物と反応し得る。一例として、ペプチドのアミノ基は、３－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イルオキシ）プロパン酸と反応する。カルボン酸基及びオキシ－Ｎ－保護基を含む化合物上の他の変化は、アルキレンリンカー及びアルキレンリンカー上の置換基中に異なる数の炭素を含み得る。ペプチドのアミノ基とカルボン酸基及びオキシ－Ｎ－保護基を含む化合物との間の反応は、標準ペプチド連結化学を通して生じる。使用され得るペプチドカップリング試薬の例としては、ＤＣＣ（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、ＤＩＣ（ジイソプロピルカルボジイミド）、ジ－ｐ－トルオイルカルボジイミド、ＢＤＰ（１－ベンゾトリアゾールジエチルホスフェート－１－シクロヘキシル－３－（２－モルフォリニルエチル）カルボジイミド）、ＥＤＣ（１－（３－ジメチルアミノプロピル－３－エチル－カルボジイミド塩酸塩）、フッ化シアヌル、塩化シアヌル、ＴＦＦＨ（テトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート）、ＤＰＰＡ（ジフェニルホスホルアジデート）、ＢＯＰ（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）、ＨＢＴＵ（Ｏ－ベンゾトリアゾール－１－イル－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）、ＴＢＴＵ（Ｏ－ベンゾトリアゾール－１－イル－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート）、ＴＳＴＵ（Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート）、ＨＡＴＵ（Ｎ－［（ジメチルアミノ）－１－Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５，６］－ピリジン－１－イルメチレン］－－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド）、ＢＯＰ－Ｃｌ（ビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスフィン酸クロリド）、ＰｙＢＯＰ（（１－Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）－トリス（ピロリジノ）ホスホニウムテトラフルオロホスフェート）、ＢｒＯＰ（ブロモトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）、ＤＥＰＢＴ（３－（ジエトキシホスホリルオキシ）－１，２，３－ベンゾトリアジン－４（３Ｈ）－オン）ＰｙＢｒＯＰ（ブロモトリス（ピロリジノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）が挙げられるが、これらに限定されない。非限定的な例として、ＨＯＢｔ及びＤＩＣは、ペプチドカップリング試薬として使用され得る。

【０３６０】

アミノオキシ官能性を露出させるための脱保護は、Ｎ－保護基を含むペプチド上で行わ

れる。Ｎ－オキシスクシンイミド基の脱保護は、例えば、環状アミド基についての標準的な脱保護条件に従って起こる。脱保護条件は、Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，３ｒｄ Ｅｄ．，１９９９，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ ａｎｄ Ｈａｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌに見出され得る。ある特定の脱保護条件は、ヒドラジン試薬、アミノ試薬、又は水素化ホウ素ナトリウムを含む。Ｂｏｃ保護基の脱保護は、ＴＦＡを用いて行うことができる。脱保護のための他の試薬としては、ヒドラジン、メチルヒドラジン、フェニルヒドラジン、水素化ホウ素ナトリウム、及びメチルアミンが挙げられるが、これらに限定されない。生成物及び中間体は、ＨＰＬＣ精製などの従来の手段によって精製され得る。

【０３６１】

当業者は、ｐＨ及び立体障害（すなわち、目的の反応性パートナーと反応するためのアミノ酸残基の接触可能性）などの要因が重要であることを理解し、最適なコンジュゲート条件を提供するための修飾反応条件は、当業者内で良好であり、当該技術分野で慣例である。コンジュゲートが、生細胞内又は生細胞上に存在するポリペプチドで行われる場合、条件は、生理学的に適合性となるように選択される。例えば、ｐＨは、反応を生じさせることを可能にするのに十分な時間の間、一次的に低下され得るが、細胞によって耐容される期間内（例えば、約３０分～１時間）ではない。細胞表面上でポリペプチドの修飾を行うための生理学的条件は、細胞表面アジドを保有する細胞の修飾中のケトン－アジド反応において使用されるものに類似し得る（例えば、ＵＳ６，５７０，０４０を参照されたい）。

【０３６２】

本明細書に開示される化合物又はコンジュゲートとともに反応性パートナーとして役立つα－求核性基を含有するか、又は含有するように修飾されている小分子化合物はまた、本開示のポリペプチド－薬物コンジュゲート中の薬物としての使用が企図される。一般的な方法は、目的の化合物を合成するのに有用な化学的合成スキーム及び条件で当該技術分野で既知である（例えば、Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，２００１、又はＶｏｇｅｌ，Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ Ｑｕａｌｉｔａｔｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｌｏｎｇｍａｎ，１９７８を参照されたい）。

【０３６３】

製剤化

本開示のコンジュゲートは、様々な異なる方式で製剤化され得る。一般的に、コンジュゲートが、勾配－薬物コンジュゲートである場合、コンジュゲートは、薬物、抗体、治療される状態、及び使用される投与経路に適合する様式で製剤化される。

【０３６４】

いくつかの実施形態では、本開示のコンジュゲートのうちのいずれかと、薬学的に許容される賦形剤と、を含む薬学的組成物が提供される。

【０３６５】

コンジュゲート（例えば、抗体－薬物コンジュゲート）は、任意の好適な形態で、例えば、薬学的に許容される塩の形態で提供されてもよく、投与の任意の好適な経路、例えば、経口、局所、又は非経口投与のために製剤化され得る。コンジュゲートが、注射可能な液体（それらが静脈内又は直接的に組織に投与されるそれらの実施形態におけるものなど）として提供される場合、コンジュゲートは、すぐに使用できる剤形として、又は再構成可能な貯蔵安定性粉末若しくは薬学的に許容される担体及び賦形剤からなる液体として提供され得る。

【０３６６】

コンジュゲートを製剤化するための方法は、容易に利用可能なものから適応され得る。例えば、コンジュゲートは、治療有効量のコンジュゲートと、薬学的に許容される担体（例えば、生理食塩水）と、を含む薬学的組成物で提供され得る。薬学的組成物は、任意選択的に、他の添加剤（例えば、緩衝剤、安定剤、防腐剤など）を含み得る。いくつかの実施形態において、製剤は、哺乳動物への投与に好適であり、例えば、ヒトへの投与に好適なものである。

【０３６７】

治療方法

本開示の抗体－薬物コンジュゲートは、親薬物（すなわち、抗体へのコンジュゲートの前の薬物）の投与による治療を受けることが可能な対象の状態又は疾患の治療に有用である。

【０３６８】

いくつかの実施形態では、有効量（例えば、治療有効量）の本開示のコンジュゲートのいずれかを対象に投与することを含む方法が提供される。

【０３６９】

ある特定の態様では、対象において標的部位に薬物を送達する方法であって、本方法が、本開示のコンジュゲートのいずれかを含む薬学的組成物を対象に投与することを含み、投与することが、対象において標的部位にコンジュゲートから治療有効量の薬物を放出するのに有効である、方法が提供される。例えば、上述のように、本開示の抗体－薬物コンジュゲートは、第１の酵素的に切断可能な部分及び第２の酵素的に切断可能な部分を含む、酵素的に切断可能なリンカーなどの切断可能なリンカーである。場合によっては、切断可能なリンカーは、適切な条件下で切断され、その薬物についての所望の作用標的部位で抗体から薬物を分離又は放出し得る。例えば、第１の切断可能なリンカーが切断されないように保護する第２の切断可能なリンカーは、第１の切断可能な部分の切断を可能にするために切断されてもよく、これにより、切断可能なリンカーを２つ以上の部分に切断し、したがって、所望の作用部位で抗体－薬物コンジュゲートから薬物が放出される。

【０３７０】

ある特定の実施形態では、第１の切断可能な部分は、酵素的に切断可能な部分であり得る。場合によっては、第１の切断可能な部分の切断を促進する酵素は、治療される対象に投与される（すなわち、治療される対象に対して外因性の）酵素である。例えば、第１の酵素は、本明細書に記載の抗体－薬物コンジュゲートの投与の前、投与と同時、又は投与の後に投与され得る。

【０３７１】

ある特定の実施形態では、第２の切断可能な部分は、酵素的に切断可能な部分であり得る。場合によっては、第２の切断可能な部分の切断を促進する酵素は、治療される対象に投与される（すなわち、治療される対象に対して外因性の）酵素である。例えば、第２の酵素は、本明細書に記載の抗体－薬物コンジュゲートの投与の前、投与と同時、又は投与の後に投与され得る。ある特定の実施形態では、第１の酵素及び第２の酵素は、異なる酵素である。

【０３７２】

他の例において、第１の切断可能な部分の切断を促進する第１の酵素は、治療される対象中に存在する（すなわち、治療される対象に対して内因性の）酵素である。例えば、第１の酵素は、抗体－薬物コンジュゲートの薬物についての所望の作用部位に存在し得る。抗体－薬物コンジュゲートの抗体は、所望の作用部位に特異的に標的化されてもよく（例えば、所望の作用部位に存在する抗原に特異的に結合してもよく）、所望の作用部位はまた、第１の酵素の存在を含む。場合によっては、第１の酵素は、治療される対象の身体の他の領域と比較して、所望の作用部位で過剰な存在量で存在する。例えば、第１の酵素は、治療される対象の身体の他の領域と比較して、所望の作用部位で過剰発現され得る。場合によっては、第１の酵素は、特定の領域又は場所における第１の酵素の局在化に起因して、所望の作用部位で過剰な存在量で存在する。例えば、第１の酵素は、リソソームなど

の所望の作用部位内の特定の構造と関連し得る。ある場合には、第１の酵素は、対象の身体の他の領域と比較して、リソソーム中に過剰な存在量で存在する。いくつかの実施形態では、第１の酵素を含むリソソームは、抗体－薬物コンジュゲートの薬物についての所望の作用部位、例えば、薬物で治療されるがん又は腫瘍の部位に見出される。ある特定の実施形態では、第１の酵素は、エステラーゼである。

【０３７３】

ある特定の実施形態では、第２の切断可能な部分の切断を促進する第２の酵素は、治療される対象中に存在する（すなわち、治療される対象に対して内因性の）酵素である。例えば、第２の酵素は、抗体－薬物コンジュゲートの薬物についての所望の作用部位に存在し得る。抗体－薬物コンジュゲートの抗体は、所望の作用部位に特異的に標的化されてもよく（例えば、所望の作用部位に存在する抗原に特異的に結合してもよく）、所望の作用部位はまた、第２の酵素の存在を含む。場合によっては、第２の酵素は、治療される対象の身体の他の領域と比較して、所望の作用部位で過剰な存在量で存在する。例えば、第２の酵素は、治療される対象の身体の他の領域と比較して、所望の作用部位で過剰発現され得る。場合によっては、第２の酵素は、特定の領域又は場所における第２の酵素の局在化に起因して、所望の作用部位で過剰な存在量で存在する。例えば、第２の酵素は、リソソームなどの所望の作用部位内の特定の構造と関連し得る。ある場合には、第２の酵素は、対象の身体の他の領域と比較して、リソソーム中に過剰な存在量で存在する。いくつかの実施形態では、第２の酵素を含むリソソームは、抗体－薬物コンジュゲートの薬物についての所望の作用部位、例えば、薬物で治療されるがん又は腫瘍の部位に見出される。ある特定の実施形態では、第２の酵素は、グルクロニダーゼ、ガラクトシダーゼ、グルコシダーゼ、マンノシダーゼ、フコシダーゼなどである。

【０３７４】

任意の好適な酵素を、本明細書に記載の抗体－薬物コンジュゲートの第１の切断可能な部分及び第２の切断可能な部分の切断に使用することができる。他の酵素、例えば、限定されないが、他の脊椎動物（例えば、霊長類、マウス、ラット、ネコ、ブタ、ウズラ、ヤギ、イヌなど）由来の酵素も、本明細書に記載の抗体－薬物コンジュゲートの第１の切断可能な部分及び第２の切断可能な部分の切断に使用するのに好適である場合がある。

【０３７５】

ある特定の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートは、標準的な条件下で実質的に安定である。実質的に安定とは、抗体－薬物コンジュゲートの切断可能なリンカーが、上述の第１の酵素及び第２の酵素の存在しない状態で、有意な量の切断を受けないことを意味する。例えば、上述のように、第２の切断可能な部分は、第１の切断可能な部分が切断されないように保護することができ、したがって、抗体－薬物コンジュゲートの切断可能なリンカーは、上述の第２の酵素が存在しない状態で、有意な量の切断を受けない。例えば、抗体－薬物コンジュゲートの切断可能なリンカーは、抗体－薬物コンジュゲートの２５％以下、例えば、２０％以下、又は１５％以下、又は１０％以下、又は５％以下、又は４％以下、又は３％以下、又は２％以下、又は１％以下が、第１の酵素及び／又は第２の酵素が存在しない状態で切断するような、実質的に安定なものであり得る。ある場合には、抗体－薬物コンジュゲートは、抗体－薬物コンジュゲートの切断可能なリンカーが、第１の酵素及び／又は第２の酵素が存在しない状態で有意な量の切断を受けないように実質的に安定であるが、第１の酵素及び第２の酵素が存在する場合には切断され得る。例えば、抗体－薬物コンジュゲートは、対象への投与後に実質的に安定であり得る。ある場合には、抗体－薬物コンジュゲートは、対象への投与後に実質的に安定であり、次いで、抗体－薬物コンジュゲートが、所望の作用部位で第２の酵素存在下にあるとき、第２の切断可能な部分は、切断可能なリンカーから切断され、したがって、第１の切断可能な部分が、第１の酵素によるその後の切断に対して露出し、次いで、その所望の作用部位で薬物を放出することができる。ある特定の実施形態では、対象への投与後、抗体－薬物コンジュゲートは、第１の酵素及び／又は第２の酵素が存在しない状態で、例えば、１時間以上、又は２時間以上、又は３時間以上、又は４時間以上、又は５時間以上、又は６時間以上、又は

７時間以上、又は８時間以上、又は９時間以上、又は１０時間以上、又は１５時間以上、又は２０時間以上、又は２４時間（１日）以上、又は２日以上、又は３日以上、又は４日以上、又は５日以上、又は６日以上、又は７日（１週間）以上の長期間にわたって安定である。ある特定の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートは、第１の酵素及び／又は第２の酵素が存在しない状態で、あるｐＨ範囲で、例えば、２～１０、又は３～９、又は４～８、又は５～８、又は６～８、又は７～８の範囲のｐＨでなど、長期間安定である。

【０３７６】

上述のように、本開示の抗体－薬物コンジュゲートは、親薬物の投与による治療に適している対象において状態又は疾患の治療における用途を見出す。「治療」は、宿主を悩ませる状態と関連する症状の少なくとも改善が達成されることを意味し、改善が、パラメータの大きさ、例えば、治療されている状態と関連する症状の少なくとも低減を指すために、広義で使用される。したがって、治療は、病的状態、又はそれと関連する少なくとも症状が、宿主がその状態、又はその状態を特徴付ける少なくとも症状をもはや患わないように完全に阻害され、例えば、発生を予防、又は停止、例えば、終了する状況も含む。したがって、治療は、（ｉ）予防、すなわち、有害な状態への疾患進行を予防するなど、臨床症状を発症させないようにすることを含め、臨床症状の発症のリスクを減らすこと、（ｉｉ）阻害、すなわち、活動性の疾患を緩和又は完全に阻害することなど、臨床症状の発症又は更なる発症を阻止すること、及び／又は（ｉｉｉ）軽減、すなわち、臨床症状を逆行させることを含む。

【０３７７】

治療される対象は、療法の必要がある対象であってもよく、治療される対象は、親薬物を使用する治療に適した対象である。したがって、様々な対象は、本明細書に開示される抗体－薬物コンジュゲートを使用する治療に適している場合がある。一般的に、そのような対象は、「哺乳動物」であり、ヒトは、目的のものである。他の対象は、家庭用ペット（例えば、イヌ及びネコ）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ヤギ、ウマなど）、げっ歯類（例えば、マウス、モルモット、及びラット、例えば、疾患の動物モデルなど）、並びに非ヒト霊長類（例えば、チンパンジー及びサル）を含み得る。

【０３７８】

投与される抗体－薬物コンジュゲートの量は、親薬物の用量及び／又は投薬レジメンの指導に基づいて最初に決定され得る。一般的に、投与される抗体－薬物コンジュゲートは、結合薬物の標的送達及び／又は高められた血清半減期を提供し得、このようにして、投薬レジメンの低減された用量又は低減された投与のうちの少なくとも１つを提供する。したがって、抗体－薬物コンジュゲートは、本開示の抗体－薬物コンジュゲートにコンジュゲートされる前に、親薬物に対して投薬レジメンの低減された用量及び／又は低減された投与を提供することができる。

【０３７９】

更に、上記のように、抗体－薬物コンジュゲートは、薬物送達の制御された化学量論を提供し得るため、抗体－薬物コンジュゲートの投与量は、抗体－薬物コンジュゲート主成分当たりに提供される薬物分子の数に基づいて計算され得る。

【０３８０】

いくつかの実施形態において、抗体－薬物コンジュゲートの複数回用量が投与され得る。抗体－薬物コンジュゲートの投与の頻度は、例えば、症状の重症度、対象の状態などの様々な要因のいずれかに依存して変化し得る。例えば、いくつかの実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートは、１カ月に１回、１カ月に２回、１カ月に３回、隔週、週に１回（ｑｗｋ）、週に２回、週に３回、週に４回、週に５回、週に６回、１日おき、毎日（ｑｄ／ｏｄ）、１日に２回（ｂｄｓ／ｂｉｄ）、又は１日に３回（ｔｄｓ／ｔｉｄ）などで投与される。

【０３８１】

がんを治療する方法

本開示は、がんを有する個体に本開示のコンジュゲートを送達することを含む方法を提

供する。本方法は、乳がん、卵巣がん、結腸がん、肺がん、胃がん、及び膵臓がんを含むが、これらに限定されない多種多様ながんを治療するために有用である。がんの文脈において、「治療する」という用語は、固形腫瘍の成長を減少させること、がん細胞の複製を阻害すること、全体的な腫瘍負荷を減少させること、及びがんと関連する１つ以上の症状を軽減することのうちの１つ以上（例えば、各）を含む。

【０３８２】

主題の方法を使用して治療することが可能ながん腫としては、結腸がん、結腸直腸がん、胃がん、肺がん（肺の小細胞がん及び非小細胞がんを含む）、膵臓がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、腺がん、嚢胞腺がん、髄様がん、腎細胞がん、非浸潤性乳管がん又は胆管がん、絨毛がん、セミノーマ、胎児がん、子宮頸がん、子宮がん、精巣がん、及び上皮がんなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３８３】

ある特定の態様では、対象においてがんを治療する方法であって、そのような方法が、対象に、治療有効量の本開示のコンジュゲートを投与することを含み、投与することが、対象においてがんを治療するのに有効である、方法が提供される。いくつかの実施形態では、がんを治療する方法は、対象に、治療有効量の本開示のコンジュゲートのうちのいずれかを含む薬学的組成物を投与することを含み、投与することが、対象においてがんを治療するのに有効である、方法が提供される。

【実施例】

【０３８４】

以下の実施例は、当業者に、本発明の作製及び使用方法の完全な開示及び記載を提供するために提示されるものであり、発明者らが自分たちの発明とみなす範囲を限定することを意図するものではなく、以下の実験が実施される全て又は唯一の実験であることを表すことを意図するものでもない。使用される数字（例えば、量、温度など）に対する正確性を確保する努力がなされているが、ある程度の実験誤差及び偏差が考慮されるべきである。別段の指示がない限り、部は、重量部であり、分子量は、重量平均分子量であり、温度は、摂氏であり、圧力は、大気圧又は大気圧に近い圧力である。「平均」とは、算術平均を意味する。標準的な略語が使用されてもよく、例えば、ｂｐ，塩基対、ｋｂ，キロベース、ｐｌ，ピコリットル、ｓ又はｓｅｃ，秒、ｍｉｎ，分、ｈ又はｈｒ，時間、ａａ，アミノ酸、ｋｂ，キロベース、ｂｐ，塩基対、ｎｔ，ヌクレオチド、ｉ．ｍ．，筋肉内（筋肉内に）、ｉ．ｐ．，腹腔内（腹腔内に）、ｓ．ｃ．，皮下（皮下に）などである。

【０３８５】

一般的な合成手順

一般的に知られている化学的合成スキーム及び開示されている化合物を合成するのに有用な条件を提供する多くの一般的な参考文献が利用可能である（例えば、Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，２００１、又はＶｏｇｅｌ，Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ Ｑｕａｌｉｔａｔｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｌｏｎｇｍａｎ，１９７８を参照されたい）。

【０３８６】

本明細書に記載される化合物は、ＨＰＬＣ、分取薄層クロマトグラフィー、フラッシュカラムクロマトグラフィー及びイオン交換クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーを含む、当該技術分野で既知の任意の精製プロトコルによって精製され得る。通常相及び逆相並びにイオン性樹脂を含む任意の好適な固定相を使用することができる。ある特定の実施形態では、開示された化合物は、シリカゲルクロマトグラフィー及び／又はアルミナクロマトグラフィーを介して精製される。例えば、Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｍｏｄｅｒｎ Ｌｉｑｕｉｄ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，

ｅｄ．Ｌ．Ｒ．Ｓｎｙｄｅｒ ａｎｄ Ｊ．Ｊ．Ｋｉｒｋｌａｎｄ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９７９、及びＴｈｉｎ Ｌａｙｅｒ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ，ｅｄ Ｅ．Ｓｔａｈｌ，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９６９を参照されたい。

【０３８７】

対象化合物の調製のためのプロセスのいずれかの間に、該当分子のあらゆる感受性基又は反応性基を保護することが必要であり、かつ／又は望ましい場合がある。これは、Ｊ．Ｆ．Ｗ．ＭｃＯｍｉｅ，「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」，Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ ａｎｄ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９７３，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」，Ｔｈｉｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９９９，「Ｔｈｅ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ」；Ｖｏｌｕｍｅ ３（編集者：Ｅ．Ｇｒｏｓｓ及びＪ．Ｍｅｉｅｎｈｏｆｅｒ），Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ ａｎｄ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９８１，「Ｍｅｔｈｏｄｅｎ ｄｅｒ ｏｒｇａｎｉｓｃｈｅｎ Ｃｈｅｍｉｅ」，Ｈｏｕｂｅｎ－Ｗｅｙｌ，４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｖｏｌ．１５／ｌ，Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ，Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ １９７４，Ｈ．－Ｄ．Ｊａｋｕｂｋｅ ａｎｄ Ｈ．Ｊｅｓｃｈｅｉｔ，「Ａｍｉｎｏｓａｕｒｅｎ，Ｐｅｐｔｉｄｅ，Ｐｒｏｔｅｉｎｅ」，Ｖｅｒｌａｇ Ｃｈｅｍｉｅ，Ｗｅｉｎｈｅｉｍ，Ｄｅｅｒｆｉｅｌｄ Ｂｅａｃｈ，ａｎｄ Ｂａｓｅｌ １９８２，及び／又はＪｏｃｈｅｎ Ｌｅｈｍａｎｎ，「Ｃｈｅｍｉｅ ｄｅｒ Ｋｏｈｌｅｎｈｙｄｒａｔｅ：Ｍｏｎｏｓａｃｃｈａｒｉｄｅ ａｎｄ Ｄｅｒｉｖａｔｅ」，Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ，Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ １９７４などの定評のある著作物に記載されているように、従来の保護基によって達成され得る。保護基は、当該技術分野で既知の方法を使用して、好都合なその後の段階で除去されてもよい。

【０３８８】

主題の化合物は、市販されている出発物質及び／又は従来の合成方法によって調製された出発物質を使用して、様々な異なる合成経路を介して合成することができる。本明細書に開示される化合物を合成するために使用され得る合成経路の様々な例が、以下のスキームに記載される。

【０３８９】

実施例１

分岐リンカーの合成

材料及び方法

一般情報

合成試薬は、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、Ａｃｒｏｓ、ＡＫ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、又は他の商業的供給源から購入し、精製することなく使用した。無水溶媒は、商業的供給源から密封されたボトルの状態で得た。化合物５、１２、２９、及び７４は、Ｓｈａｎｇｈａｉ Ｍｅｄｉｃｉｌｏｎから商業的に入手し、精製することなく使用した。サイトトキシンベロテカン１６及びＭＭＡＥ１３は、商業的供給源から得て、そのまま使用した。全ての場合に、溶媒を、Ｂｕｃｈｉ Ｖ－７００真空ポンプを取り付けたＢｕｃｈｉ Ｒｏｔｏｖａｐｏｒ Ｒ－１１４を用い、減圧下で除去した。Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａクロマトグラフィーシステムを用いて、カラムクロマトグラフィーを行った。Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｋｉｎｅｔｅｘ５μｍ ＥＶＯ Ｃ１８ １５０×２１．２ｍｍカラムを取り付けたＷａｔｅｒｓ分取ＨＰＬＣユニットを使用して、分取ＨＰＬＣ精製を行った。Ａｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ ＨＰＬＣシステム、Ｇ１３１４可変波長検出器、及びＡｇｉｌｅｎｔ Ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ １２０ ＳＢ Ｃ１８、４．６ｍｍ×５０ｍｍカラムを取り付けたＡｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ６１２０四重極ＬＣ／ＭＳで、室温で、０．１％ギ酸を含有する水及びアセトニトリルの１０～１００％勾配を使用して、低解像度質量スペクトル（ＬＲＭＳ）を取得した。ＨＰＬＣを２５

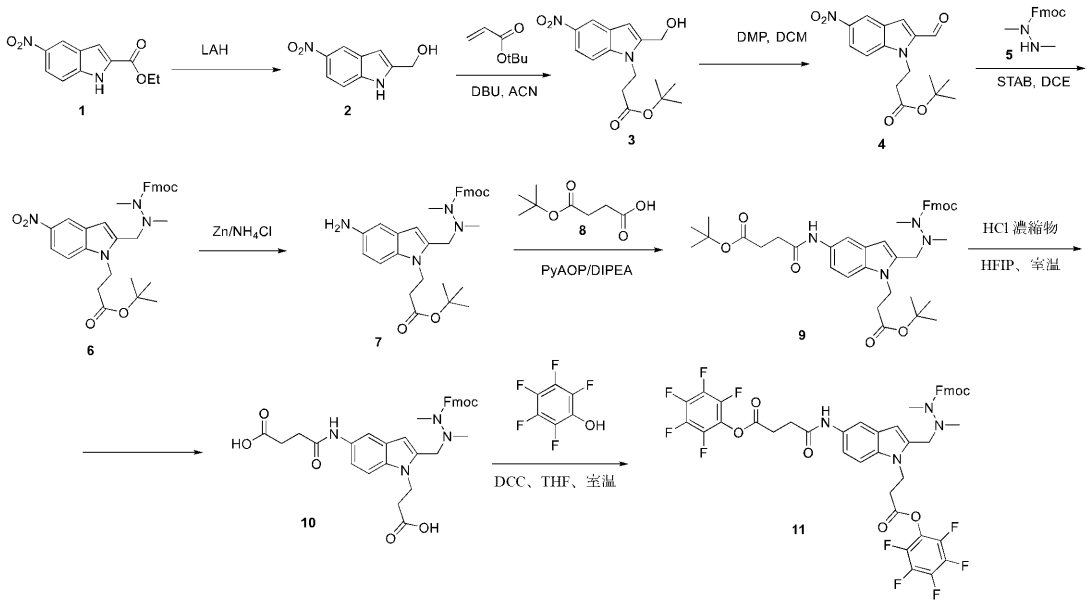
４ｎｍ又は２０５ｎｍでモニタリングした。

【０３９０】

分岐鎖ＨＩＰＳ構築物の合成

スキーム１．ビス－ＰＦＰエステルＨＩＰＳリンカー１１の合成

【化３９】



（５－ニトロ－１Ｈ－インドール－２－イル）メタノール（２）の調製

オーブンで乾燥させた丸底フラスコに、エチル５－ニトロ－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート（１、２３４ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）及び５ｍＬの無水ＴＨＦを添加した。溶液を０℃まで冷却し、５分間にわたって水素化アルミニウムリチウム（５７ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を少量ずつ用いて激しく撹拌しながら処理した。反応混合物を、３０分間撹拌し、５ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル（２×２５ｍＬ）で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除去した後、残渣をシリカゲル（１０～５０％ｖ／ｖ　ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）上で精製して、黄色固体として１１５ｍｇ（０．６ｍｍｏｌ、収率６０％）の生成物２を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１９２．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_9H_8N_2O_3$についての計算値ｍ／ｚ　１９３．１。

【０３９１】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（ヒドロキシメチル）－５－ニトロ－１Ｈ－インドール－１－イル）プロパン酸（３）の調製

オーブン乾燥した丸底フラスコ内で、５－ニトロ－１Ｈ－インドール－２－イル）メタノール（２、１１５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、５ｍＬのアセトニトリル、０．４４ｍＬ（３ｍｍｏｌ）のｔｅｒｔ－ブチルアクリレート、及び９０μＬのＤＢＵ（０．６ｍｍｏｌ）を組み合わせた。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌し、次いで、２５ｍＬの酢酸エチルで希釈し、１０％クエン酸水溶液（１５ｍＬ）及びブラインで順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカゲル（０～３０％ｖ／ｖ　ＥｔＯＡｃ－ヘキサン）上で精製して、黄色固体として１６４ｍｇ（０．５１ｍｍｏｌ、収率８５％）の生成物３を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　３２０．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{16}H_{20}N_2O_5$についての計算値ｍ／ｚ　３２１．１。

【０３９２】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ホルミル－５－ニトロ－１Ｈ－インドール－１－イル）プロパノエート（４）の調製

３５ｍＬの無水ＤＣＭ中の化合物３（２．０４ｇ、６．３７ｍｍｏｌ）の撹拌した溶液に、ＤＭＰ（３．０ｇ、７．０ｍｍｏｌ）を５分間にわたって室温で少量ずつ添加した。

得られた混合物を３０分間撹拌し、飽和重炭酸ナトリウム溶液（２０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。水層を酢酸エチル（２×１５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除去した後、残渣をシリカゲル（０～２５％ｖ／ｖのＥｔＯＡｃ－ヘキサン）で精製して、黄色固体として１．７４ｇ（５．４３ｍｍｏｌ、収率８５％）のアルデヒド４を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　３４０．９［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$、$C_{16}H_{18}N_2O_5$についての計算値ｍ／ｚ　３４１．１。

【０３９３】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル２－（（１－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）－５－ニトロ－１Ｈ－インドール－２－イル）メチル）－１，２－ジメチルヒドラジン－１－カルボキシレート（６）の調製

オーブン乾燥した丸底フラスコ内で、２５ｍＬの無水ＤＣＥ中のアルデヒド４（１．７４ｇ、５．４３ｍｍｏｌ）及びヒドラジン５（１．５４ｇ、５．４３ｍｍｏｌ）を周囲温度で合わせた。混合物を１０分間撹拌し、ＳＴＡＢ（２．３ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）で処理した。撹拌を３時間続け、次いで反応混合物を２０ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除去した後、残渣をシリカゲル（０～２５％ｖ／ｖのＥｔＯＡｃ－ヘキサン）上で精製して、黄色がかった固体発泡体として１．７１ｇ（２．９３ｍｍｏｌ、収率５４％）の生成物６を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５８４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{33}H_{36}N_4O_6$についての計算値ｍ／ｚ　５８５．３。

【０３９４】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル２－（（５－アミノ－１－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）－１Ｈ－インドール－２－イル）メチル）－１，２－ジメチルヒドラジン－１－カルボキシレート（７）の調製

１ｍＬのＴＨＦ中のニトロ化合物６（１１６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の溶液を、１ｍＬの水中の塩化アンモニウム（８５ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）の溶液、及び０．５ｍＬのメタノールと周囲温度で合わせた。得られた混合物を、亜鉛粉末（１０４ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を用いて少量ずつ数回に分けて処理した。反応混合物を２時間激しく撹拌し、固体を濾過し、残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液（２５ｍＬ）と酢酸エチル（２５ｍＬ）とに分配し、水層を酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。真空下での溶媒の除去により、１１０ｍｇ（０．２ｍｍｏｌ、定量的収率）の粗生成物７を得て、これを精製することなく合成に更に使用した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５５５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{33}H_{38}N_4O_4$についての計算値ｍ／ｚ　５５５．３。

【０３９５】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル２－（（１－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）－５－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－４－オキソブタンアミド）－１Ｈ－インドール－２－イル）メチル）－１，２－ジメチルヒドラジン－１－カルボキシレート（９）の調製

２ｍＬのＤＭＦ中の粗化合物７（１１０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及び４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－４－オキソブタン酸８（４０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（０．１２ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＰｙＡＯＰ（１１０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。３０分後、反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）に注ぐことによってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧中で除去して、暗色油として粗生成物９（１２０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、収率８５％）を得て、それを精製することなく更に使用した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７３３．４［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$、$C_{41}H_{50}N_4O_7$についての計算値ｍ／ｚ　７３３．４。

【０３９６】

４－（（２－（（２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－１

，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１－（２－カルボキシエチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸（１０）の調製

粗ｔｅｒｔ－ブチルエステル９（３００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を、４．２ｍＬのヘキサフルオロイソプロパノールに溶解し、０．４２ｍＬの濃縮ＨＣｌを用いて室温で処理した。反応混合物を２時間撹拌し、溶媒を真空下で除去し、残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～１００％ｖ／ｖのＣＨ$_3$ＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ）によって精製した。生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、オフホワイト色固体として二塩基酸１０（１４３ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、収率５７％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６２１．３［Ｍ＋Ｎａ］$^+$、Ｃ$_{33}$Ｈ$_{34}$Ｎ$_4$Ｏ$_7$についての計算値ｍ／ｚ　６２１．２。

【０３９７】

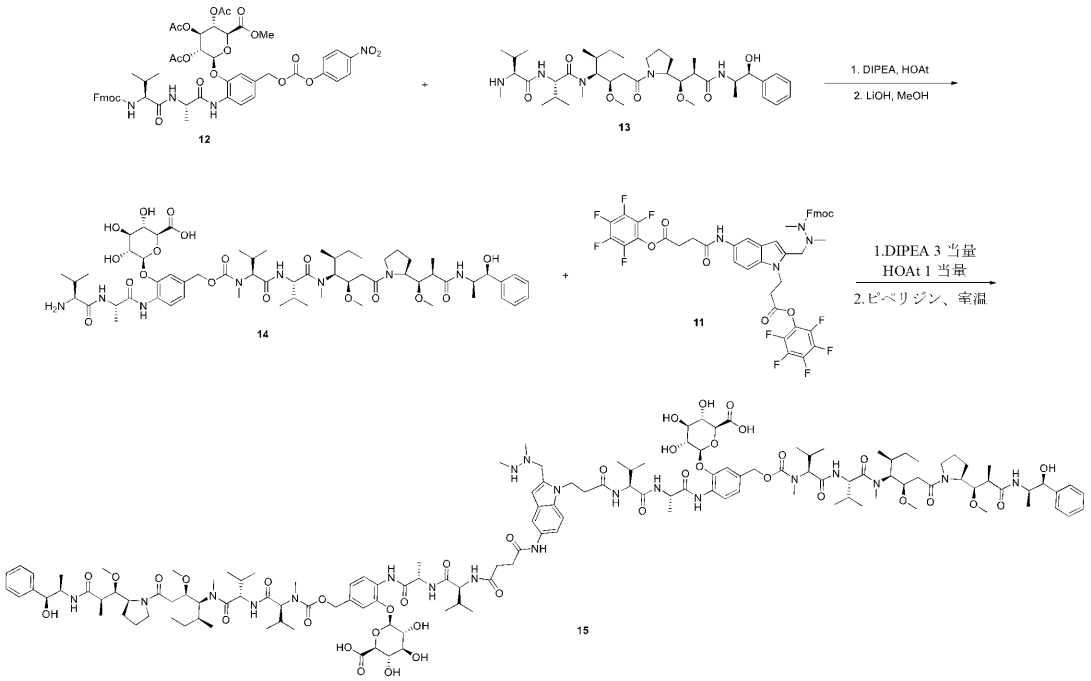
（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル１，２－ジメチル－２－（（１－（３－オキソ－３－（ペルフルオロフェノキシ）プロピル）－５－（４－オキソ－４－（ペルフルオロフェノキシ）ブタンアミド）－１Ｈ－インドール－２－イル）メチル）ヒドラジン－１－カルボキシレート（１１）の調製

２ｍＬの無水ＴＨＦ中の二塩基酸１０（２５ｍｇ、４２μｍｏｌ）及びペンタフルオロフェノール（２３ｍｇ、１２５μｍｏｌ）の混合物に、ＤＣＣ（１７ｍｇ、８４μｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を一晩撹拌し、固体を濾過し、溶媒を減圧下で除去し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む５～９５％ｖ／ｖのＣＨ$_3$ＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ）によって精製した。純粋な画分を凍結乾燥させて、ピンク色固体としてビス－ＰＦＰエステル１１（１９ｍｇ、２０μｍｏｌ、収率４８％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　９３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｃ$_{45}$Ｈ$_{32}$Ｆ$_{10}$Ｎ$_4$Ｏ$_7$についての計算値ｍ／ｚ　９３１．２。

【０３９８】

スキーム２．ＭＭＡＥ構築物１５の合成

【化４０】



（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソ

エチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１４）の調製

オーブンで乾燥させた２０ｍＬのシンチレーションバイアルに、モノメチルオーリスタチンＥ（ＭＭＡＥ、１３、３６ｍｇ、５０μｍｏｌ）及び２ｍＬの無水ＤＭＦを添加し、続いて２６μＬのＤＩＰＥＡ（１５０μｍｏｌ）及び７ｍｇのＨＯＡｔ（５０μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、固体としてＰＮＰカーボネート１２（５１ｍｇ、５０μｍｍｏｌ）を用いて室温で一度に処理し、２時間撹拌し、真空下で濃縮して、ＤＭＦを除去した。残渣を３ｍＬのメタノールに溶解させ、０℃で１ＭのＬｉＯＨ水溶液１ｍＬでゆっくりと処理した。反応混合物を１５分間撹拌し、次いで、室温まで加温し、ＬＣＭＳ分析によって加水分解が完了したと判断されるまで、撹拌を３時間続けた。反応混合物を、１ＭのＨＣｌ　１ｍＬを添加することによってクエンチし、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～５０％ｖ／ｖのＣＨ$_3$ＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ）によって精製した。凍結乾燥させた純粋な画分から、白色粉末として３５ｍｇの化合物１４（２８μｍｏｌ、収率５７％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１２２９．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｃ$_{61}$Ｈ$_{96}$Ｎ$_8$Ｏ$_{18}$についての計算値ｍ／ｚ　１２２９．７。

【０３９９】

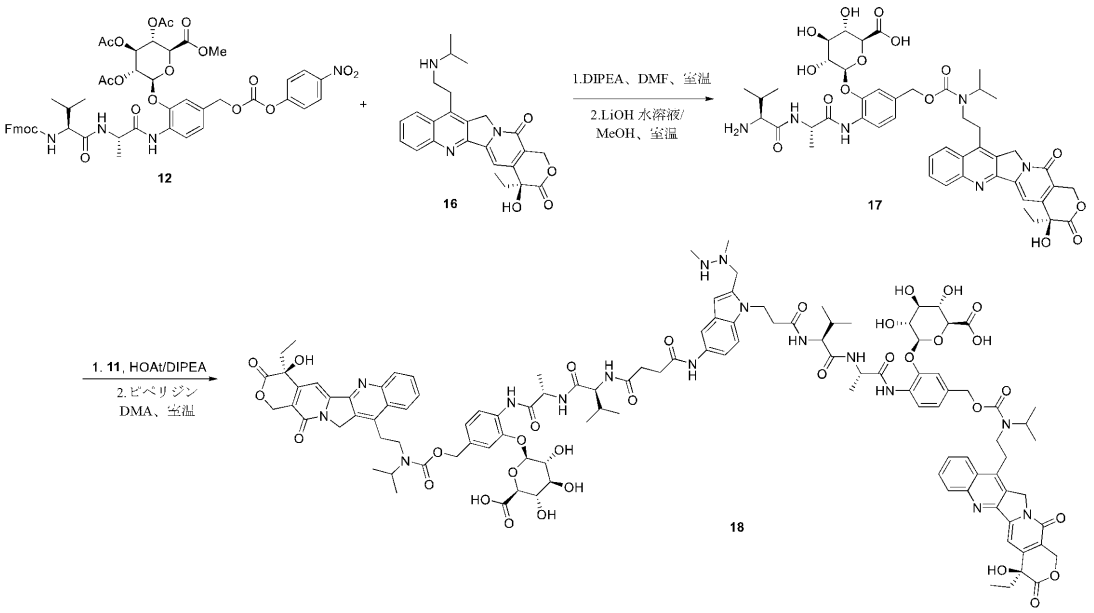
（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（４－（（１－（３－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（４－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）－２－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－６－カルボキシ－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１５）の調製

オーブンで乾燥させた２０ｍＬのシンチレーションバイアルに、アミン１４（３４ｍｇ、２８μｍｏｌ）及び２ｍＬの無水ＤＭＡを添加し、続いて１５μＬのＤＩＰＥＡ（８４μｍｏｌ）及び４ｍｇのＨＯＡｔ（２８μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、ＬＣＭＳ分析によって判断されるように出発物質が完全に消費されるまで、固体としてビス－ＰＦＰエステル１１（１３ｍｇ、１４μｍｍｏｌ）を用いて室温で部分的に処理し、３時間撹拌させた。反応混合物を５６μＬ（０．５６ｍｍｏｌ）のピペリジンを用いて室温で直接処理し、２０分間放置し、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７５％ｖ／ｖのＣＨ$_3$ＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ）によって精製した。凍結乾燥させた純粋な画分から、白色粉末として２１ｍｇの化合物１５（７．５μｍｏｌ、収率５４％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１４００．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{++}$、Ｃ$_{140}$Ｈ$_{212}$Ｎ$_{20}$Ｏ$_{39}$についての計算値ｍ／ｚ　１３９９．８。

【０４００】

スキーム３．ベロテカン構築物１８の合成

【化４１】



（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１７）の調製

２ｍＬのＤＭＦ中のベロテカン１６（ＨＣｌ塩、２０ｍｇ、４３μｍｏｌ）の溶液に、１５ｕＬのＤＩＰＥＡ（８６μｍｏｌ）及び６ｍｇのＨＯＡｔ（４３μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をＰＮＰカーボネート１２（４３ｍｇ、４３μｍｏｌ）と室温で合わせ、１時間撹拌し、次いでＤＭＦを真空下で除去した。残渣を３ｍＬのＭｅＯＨに溶解し、１ＭのＬｉＯＨ水溶液１ｍＬを用いて周囲温度で処理した。１０分後、１ＭのＨＣｌ水溶液１ｍＬを混合物に加え、続いて、０．５ＭのｐＨ４．７酢酸緩衝液１ｍＬを添加した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含むCH_3CN／H_2Oの０～５０％ｖ／ｖの勾配）によって直接精製した。溶媒を真空下で除去して、ガラス状黄色固体として１７ｍｇ（１８μｍｏｌ、収率４３％）の化合物１７を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　９４５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$C_{47}H_{56}N_6O_{15}$についての計算値ｍ／ｚ　９４５．４。

【０４０１】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（４－（（１－（３－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（２－（（（２Ｓ，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）－４－（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１８）

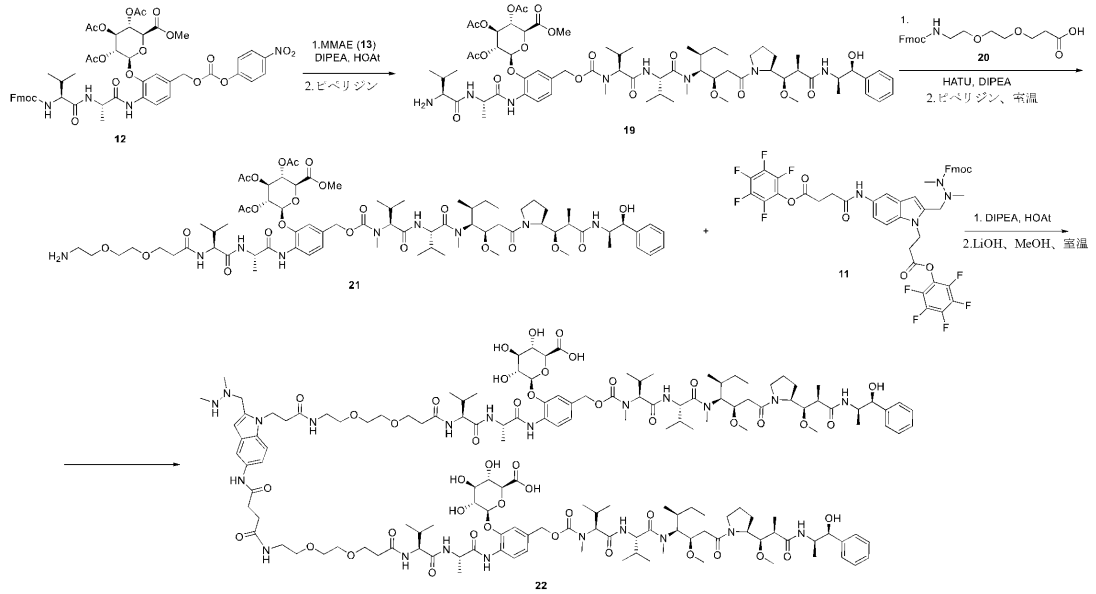
の調製

化合物１７（２５ｍｇ、２６μｍｏｌ）を、２ｍＬのＤＭＡ中のビス－ＰＦＰエステル１１（１１ｍｇ、１２μｍｏｌ）、４ｍｇのＨＯＡｔ（１２μｍｏｌ）、及び１４μＬのＤＩＰＥＡ（７８μｍｏｌ）と合わせた。１時間後、ピペリジン２４μＬ、０．２４ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。３０分後、反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含むCH_3CN／H_2Oの０～５０％ｖ／ｖの勾配）によって直接精製した。純粋な画分の凍結乾燥により、黄色がかった粉末として１５ｍｇの化合物１８（７μｍｏｌ、収率５８％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１１１６．１［Ｍ＋２Ｈ］$^{++}$、$C_{112}H_{132}N_{16}O_{33}$についての計算値ｍ／ｚ　１１１６．０。

【０４０２】

スキーム４．ＭＭＡＥ構築物２２の合成

【化４２】



（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－２－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）フェノキシ）－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（１９）の調製

２０ｍＬのシンチレーションバイアル中、ＭＭＡＥ１３（ＴＦＡ塩、２５０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、２ｍＬの無水ＤＭＦ中の１４０μＬのＤＩＰＥＡ（０．８ｍｍｏｌ）、及びＨＯＡｔ（４０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）と混合した。得られた混合物を、ＰＮＰカーボネート１２（３５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を用いて室温で処理し、一晩撹拌し、次いで１００μＬのピペリジン（１ｍｍｏｌ）を用いて０℃で直接処理した。１時間後、反応混合物を逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含むCH_3CN／H_2Oの０～６０％ｖ／ｖの勾配）によって精製して、白色粉末として２６０ｍｇ（０．１９ｍｍｏｌ、収率６３％）の化合物１９を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１３６９．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{68}H_{104}N_8O_{21}$についての計算値ｍ／ｚ　１３６９．７。

【０４０３】

（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－２－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－１５－アミノ－５－イソプロピル－２－メチル－４，７－ジオキソ－１０，１３－ジオキサ－３，６－ジアザ

ペンタデカンアミド）－５－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）フェノキシ）－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（２１）の調製

１ｍＬのＤＭＦ中のアミン１９（３０ｍｇ、２２μｍｏｌ）、カルボン酸２０（１０ｍｇ、２５μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（９μＬ、５２μｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（１０ｍｇ、２５μｍｏｌ）を室温で添加した。１時間後、反応混合物を、ピペリジン（４０μＬ、０．４ｍｍｏｌ）を用いて直接処理し、２０分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含むCH_3CN／H_2Oの１０～７０％ｖ／ｖの勾配）によって精製した。所望の生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、白色粉末として１０ｍｇ（７μｍｏｌ、収率３２％）の化合物２１を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１５２９．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$C_{75}H_{117}N_9O_{24}$についての計算値ｍ／ｚ　１５２８．８。

【０４０４】

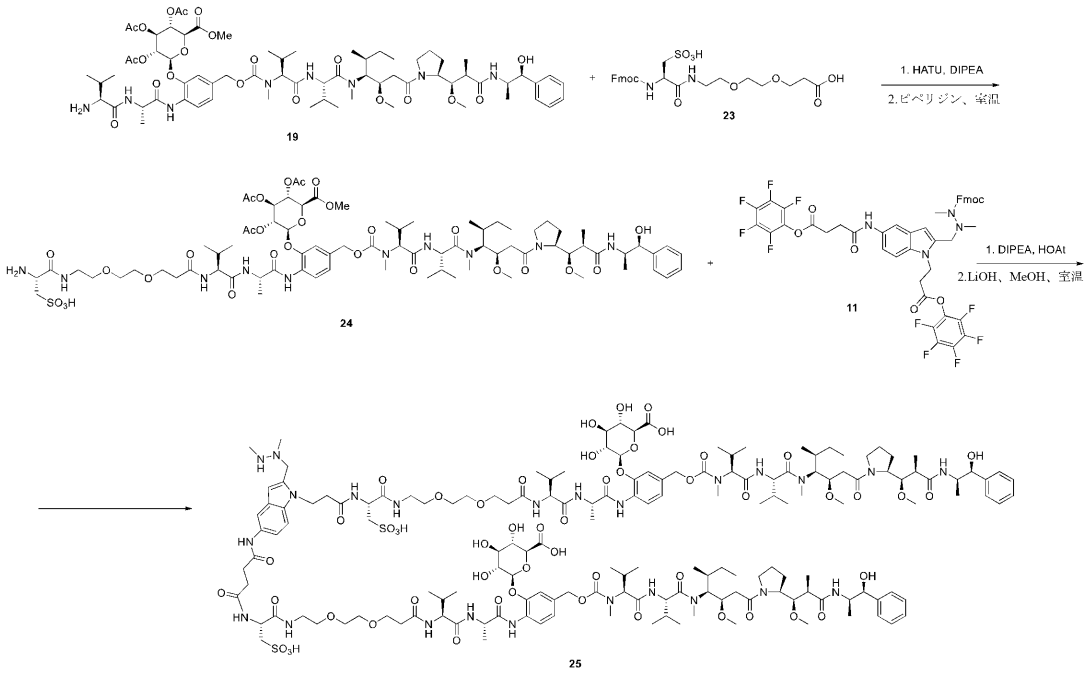
（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－１９－（５－（（２Ｓ，５Ｓ）－１－（（４－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）－２－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－６－カルボキシ－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，１７－テトラオキソ－１０，１３－ジオキサ－３，６，１６－トリアザイコサン－２０－アミド）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）－５－イソプロピル－２－メチル－４，７，１７－トリオキソ－１０，１３－ジオキサ－３，６，１６－トリアザノナデカナミド）－５－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（２２）の調製

１ｍＬのＤＭＦ中の化合物２１（３．６ｍｇ、２．４μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２μＬ、１２μｍｏｌ）、及びＨＯＡｔ（０．３ｍｇ、２．４μｍｏｌ）の混合物に、ビス－ＰＦＰエステル１１（１．１ｍｇ、１．２μｍｏｌ）を室温で添加した。１時間後、ＤＭＦを真空下で除去し、残渣を０．５ｍＬのメタノールに溶解させ、０℃で０．７５ｍＬの１ＭのＬｉＯＨ水溶液でゆっくりと処理した。反応混合物を１時間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含むCH_3CN／H_2Oの１０～６５％ｖ／ｖの勾配）によって精製して、凍結乾燥後に、白色粉末として１．０ｍｇ（０．３μｍｏｌ、収率２５％）の化合物２２を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１５５９．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{++}$、$C_{154}H_{238}N_{22}O_{45}$についての計算値ｍ／ｚ　１５５８．９。

【０４０５】

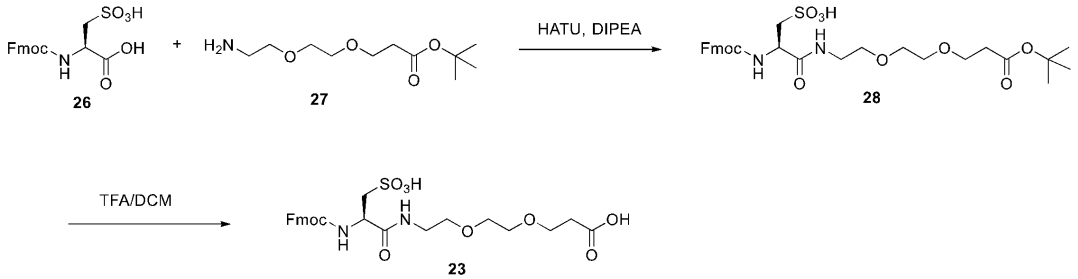
スキーム５．ＭＭＡＥ構築物２５の合成

【化４３】



（Ｒ）－１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－３，６－ジオキソ－５－（スルホメチル）－２，１０，１３－トリオキサ－４，７－ジアザヘキサデカン－１６－オイック酸（２３）の合成

【化４４】



３ｍＬの無水ＤＭＦ中のＦｍｏｃ－Ｌ－システイン酸２６（２００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、アミノ－ＰＥＧ２－ＣＯＯｔＢｕ２７（１２０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（０．２７ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）の撹拌した混合物に、ＨＡＴＵ（１９７ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を室温で一度に添加した。得られた混合物を２時間撹拌し、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含むCH_3CN／H_2Oの０～１００％ｖ／ｖの勾配）によって精製して、２８０ｍｇ（０．４６ｍｍｏｌ、収率９１％）のｔｅｒｔ－ブチルエステル２８を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６２９．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$、$C_{29}H_{38}N_2O_{10}S$についての計算値ｍ／ｚ　６２９．２。

【０４０６】

化合物２８（２８０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を１ｍＬのＤＣＭに溶解し、０．３ｍＬのＴＦＡを用いて室温で処理した。３０分後、溶媒を真空下で除去して、無色固体としてカルボン酸２３（２３０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ、収率９０％）を得て、それを精製することなく更に使用した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５５１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$C_{25}H_{30}N_2O_{10}S$についての計算値ｍ／ｚ　５５１．２。

【０４０７】

（２Ｓ，５Ｓ，１８Ｒ）－１８－アミノ－１－（（４－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ

）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）－２－（（（２Ｓ，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）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，１７－テトラオキソ－１０，１３－ジオキサ－３，６，１６－トリアザノナデカン－１９－スルホン酸（２４）の調製

１ｍＬのＤＭＦ中のアミン１９（２２ｍｇ、１６μｍｏｌ）、カルボン酸２３（１１ｍｇ、１９μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（７μＬ、４０μｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（７ｍｇ、１９μｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を１時間撹拌し、次いで、ピペリジン（４０μＬ、０．４ｍｍｏｌ）を用いて直接処理した。３０分後、反応混合物を、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含むCH_3CN／H_2Oの１０～７０％ｖ／ｖの勾配）によって精製して、無色固体として１８ｍｇの化合物２４（１１μｍｏｌ、収率６８％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１６８０．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{78}H_{122}N_{10}O_{28}S$についての計算値ｍ／ｚ　１６７９．８。

【０４０８】

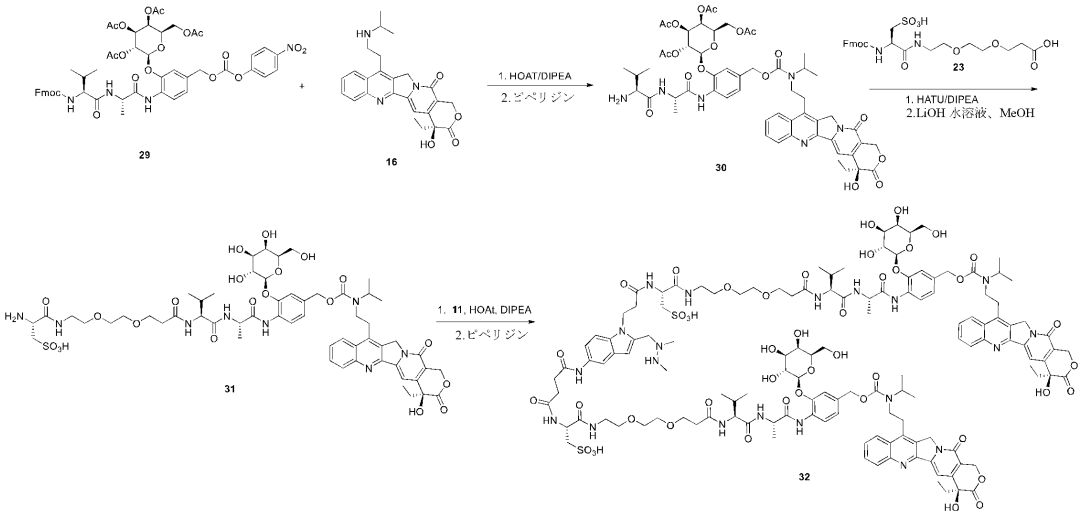
ＭＭＡＥ構築物２５の調製

１ｍＬのＤＭＦ中の化合物２４（４ｍｇ、２．４μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．６μＬ、１０μｍｏｌ）、及びＨＯＡｔ（０．３ｍｇ、２．４μｍｏｌ）の混合物に、ビス－ＰＦＰエステル１１（１．１ｍｇ、１．２μｍｏｌ）を、５分間にわたって４回に分けて添加した。得られた混合物を１時間撹拌し、真空下で濃縮した。残渣を、０．５ｍＬのメタノールに溶解し、０℃まで冷却し、０．７５ｍＬの１ＭのＬｉＯＨ水溶液を用いて処理した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８、１０ｍＭのギ酸アンモニウムを含むCH_3CN／H_2Oの１０～７０％ｖ／ｖの勾配）によって精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥させ、白色粉末として１．０ｍｇの化合物２５（０．３μｍｏｌ、収率２５％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１７１０．５［Ｍ＋２Ｈ］$^{++}$、$C_{160}H_{248}N_{24}O_{53}S_2$についての計算値ｍ／ｚ　１７０９．８。

【０４０９】

スキーム６．ベロテカン構築物３２の合成

【化４５】



（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－２－（アセトキシメチル）－６－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ

）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（３０）の調製
　オーブンで乾燥させた２０ｍＬのシンチレーションバイアルに、ベロテカンＨＣｌ（１６、４８ｍｇ、１０２μｍｏｌ）及び１．６ｍＬの無水ＤＭＦを添加し、続いて４７μＬのＤＩＰＥＡ（２６９μｍｏｌ）及び１３ｍｇのＨＯＡｔ（９６μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、固体としてＰＮＰカーボネート２９（１０４ｍｇ、１０１μｍｍｏｌ）を用いて室温で一度に処理し、一晩撹拌した。出発物質が消費された後、２００μＬのピペリジン（２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０分間撹拌し、ＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物を、逆相Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～１００％ｖ／ｖのＣＨ$_3$ＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ）によって精製した。凍結乾燥させた純粋な画分から、黄色粉末として１００ｍｇの化合物３０（９１μｍｏｌ、収率９０％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１０９９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｃ$_{55}$Ｈ$_{67}$Ｎ$_6$Ｏ$_{18}$についての計算値ｍ／ｚ　１０９９．５。

【０４１０】

（２Ｓ，５Ｓ，１８Ｒ）－１８－アミノ－１－（（４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）－２－（（（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）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，１７－テトラオキソ－１０，１３－ジオキサ－３，６，１６－トリアザノナデカン－１９－スルホン酸（３１）の調製
　オーブンで乾燥させた２０ｍＬのシンチレーションバイアルに、アミン（３０、５０ｍｇ、４６μｍｏｌ）システイン酸リンカー（２３、２７ｍｇ、４９μｍｏｌ）及び０．５ｍＬの無水ＤＭＦを添加し、続いて２４μＬのＤＩＰＥＡ（１３８μｍｏｌ）及び１８ｍｇのＨＡＴＵ（４６μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で撹拌し、ＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。出発物質が消費された後、溶液を真空下で濃縮して、ＤＭＦを除去した。残渣を１ｍＬのメタノールに溶解させ、０℃で１ＭのＬｉＯＨ水溶液１．５ｍＬでゆっくりと処理した。反応混合物を１５分間撹拌し、次いで、室温まで加温し、ＬＣＭＳ分析によって加水分解が完了したと判断されるまで、撹拌を１時間続けた。反応混合物を、１ＭのＨＣｌ　１ｍＬ、続いて０．５ＭのｐＨ４．７酢酸緩衝液１ｍＬを添加することによってクエンチし、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７５％ｖ／ｖのＣＨ$_3$ＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ）によって精製した。凍結乾燥させた純粋な画分から、黄色粉末として３９ｍｇの化合物３１（３１μｍｏｌ、収率６８％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１２４１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｃ$_{57}$Ｈ$_{77}$Ｎ$_8$Ｏ$_{21}$Ｓについての計算値ｍ／ｚ　１２４１．５。

【０４１１】

（２Ｓ，５Ｓ，１８Ｒ）－１８－（４－（（２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１－（（２Ｓ，５Ｓ，１８Ｒ）－１－（（４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）－２－（（（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）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，１７，２０－ペンタオキソ－１８－（スルホメチル）－１０，１３－ジオキサ－３，６，１６，１９－テトラアザドコサン－２２－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）－１－（（４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）－２－（（（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

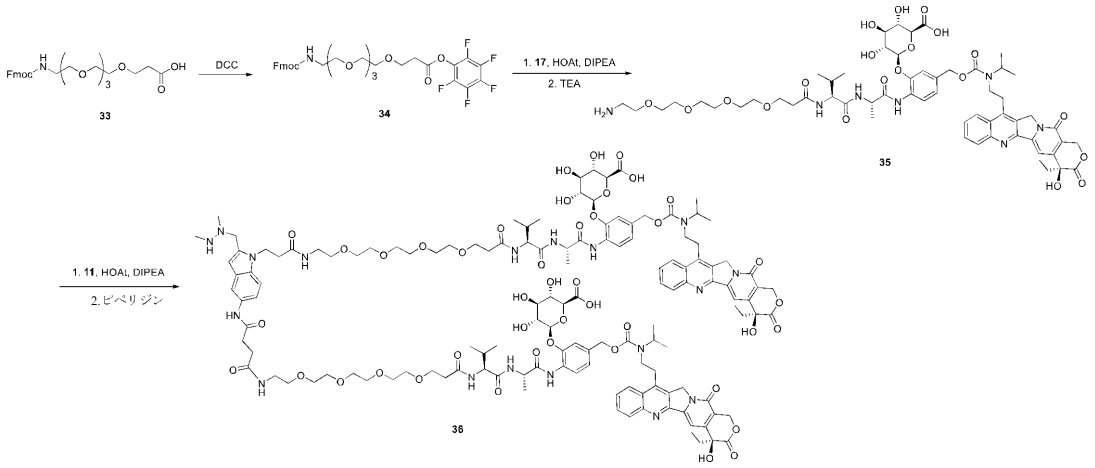
－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，１７－テトラオキソ－１０，１３－ジオキサ－３，６，１６－トリアザノナデカン－１９－スルホン酸（３２）の調製

化合物３１（３９ｍｇ、３１μｍｏｌ）を、１ｍＬのＤＭＦ中のビス－ＰＦＰエステル１１（１４．７ｍｇ、１５．５μｍｏｌ）、５ｍｇのＨＯＡｔ（３１μｍｏｌ）、及び１７μＬのＤＩＰＥＡ（９３μｍｏｌ）と合わせた。１時間後、ピペリジン６１μＬ（０．６２ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。３０分後、反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含むCH_3CN／H_2Oの０～７５％ｖ／ｖの勾配）によって直接精製した。純粋な画分の凍結乾燥により、黄色がかった粉末として２９ｍｇの化合物３２（１０．３μｍｏｌ、収率６６％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１４１２．１［Ｍ＋２Ｈ］$^{++}$、$C_{132}H_{174}N_{20}O_{45}S_2$についての計算値ｍ／ｚ　１４１２．１。

【０４１２】

スキーム７．ベロテカン構築物３６の合成

【化４６】



ペルフルオロフェニル１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－３－オキソ－２，７，１０，１３，１６－ペンタオキサ－４－アザノナデカン－１９－オエート（３４）の調製

オーブンで乾燥させたシンチレーションバイアルに、１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－３－オキソ－２，７，１０，１３，１６－ペンタオキサ－４－アザノナデカン－１９－オイック酸（３３、４８７ｍｇ、１ｍｍｏｌ）及びペンタフルオロフェノール（３６８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を５ｍＬの無水ＴＨＦ中で合わせた。得られた混合物を、室温で、ＤＣＣ（２４７ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を用いて一度に処理し、反応混合物を一晩撹拌した。沈殿した固体を濾過し、溶媒を真空下で除去し、残渣を逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含むCH_3CN／H_2Oの１０～１００％ｖ／ｖの勾配）によって精製して、無色油として６７０ｍｇのＰＦＰエステル３４（５７０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ、収率８７％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６５４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{32}H_{32}F_5NO_8$についての計算値ｍ／ｚ　６５４．２。

【０４１３】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（１７Ｓ，２０Ｓ）－１－アミノ－１７－イソプロピル－２０－メチル－１５，１８－ジオキソ－３，６，９，１２－テトラオキサ－１６，１９－ジアザヘンイコサン－２１－アミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（３５）の調製

化合物１７（２６２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を、４ｍＬのＤＭＦに溶解した。この溶液に、０．５ｍＬのＤＭＦ溶液としてＤＩＰＥＡ（１０５μＬ、０．６６ｍｍｏｌ）及び

ＰＦＰエステル３４（１８１ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＨＯＡｔ（３８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間放置し、次いで４ｍＬのトリエチルアミンで直接処理した。ＬＣＭＳ分析によって判断される場合にＦｍｏｃ－脱保護が完了するまで、反応混合物を５時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含むCH_3CN／H_2Oの０～５０％ｖ／ｖの勾配）によって精製して、黄色粉末として１８５ｍｇ（０．１６ｍｍｏｌ、収率７３％）の化合物３５を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１１９２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$C_{58}H_{77}N_7O_2$についての計算値ｍ／ｚ　１１９２．５。

【０４１４】

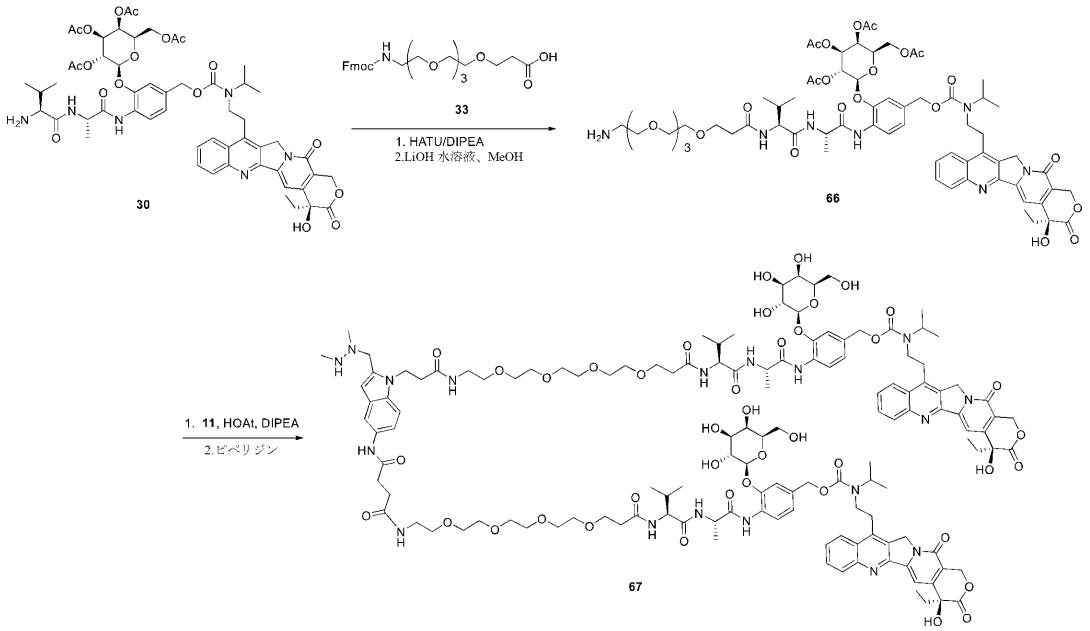
（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－２５－（５－（（２Ｓ，５Ｓ）－１－（（２－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－６－カルボキシ－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－４－（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，２３－テトラオキソ－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２－トリアザヘキサコサン－２６－アミド）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）－５－イソプロピル－２－メチル－４，７，２３－トリオキソ－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２－トリアザペンタコサンアミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（３６）の調製

化合物３５（２３ｍｇ、１９μｍｏｌ）を、２ｍＬの無水ＤＭＡに溶解した。この溶液に、固体としてＤＩＰＥＡ（１０μＬ、５７μｍｏｌ）及びＰＦＰエステル１１（８ｍｇ、８．６μｍｏｌ）を、室温で一度に添加し、続いて、ＨＯＡｔ（２．６ｍｇ、１９μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間放置し、次いで１７μＬのピペリジン（１７２μｍｏｌ）で直接処理した。２０分後、反応混合物を逆相クロマトグラフィーＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含むCH_3CN／H_2Oの０～５０％ｖ／ｖの勾配）によって精製した。純粋な画分を凍結乾燥させて、黄色粉末として５．８ｍｇ（２．１μｍｏｌ、収率２４％）の化合物３６を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１３６３．１［Ｍ＋２Ｈ］$^{++}$、$C_{134}H_{174}N_{18}O_{43}$についての計算値ｍ／ｚ　１３６２．６。

【０４１５】

スキーム８．ベロテカン構築物６７の合成

【化４７】



４－（（１７Ｓ，２０Ｓ）－１－アミノ－１７－イソプロピル－２０－メチル－１５，１８－ジオキソ－３，６，９，１２－テトラオキサ－１６，１９－ジアザヘンイコサン－２１－アミド）－３－（（（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）ベンジル（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバメート（６６）の調製

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の化合物３０（３０ｍｇ、２７μｍｏｌ）及び３３（１７ｍｇ、３５μｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（１２ｍｇ、３２μｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（１４μＬ、８２μｍｏｌ）を室温で添加し、得られた溶液を１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解させた。次いで、この溶液に、１ＭのＬｉＯＨ水溶液（１ｍＬ）を０℃で添加し、反応混合物を室温までゆっくりと加温した。ＬＣＭＳ分析により加水分解が完了したと判定した後、反応混合物をｐＨ４．７酢酸緩衝液（１ｍＬ）でクエンチした。固体を濾別し、濾液を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～７５％アセトニトリル－水）によって精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、黄色固体として生成物６６（１９ｍｇ、１６μｍｏｌ、収率５９％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１１７８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{58}H_{79}N_7O_{19}$についての計算値ｍ／ｚ：１１７８．５。

【０４１６】

４－（（２Ｓ，５Ｓ）－２５－（２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－５－（（２Ｓ，５Ｓ）－１－（（４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）－２－（（（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）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，２３－テトラオキソ－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２－トリアザヘキサコサン－２６－アミド）－１Ｈ－インドール－１－イル）－５－イソプロピル－２－メチル－４，７，２３－トリオキソ－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２－トリアザペンタコサンアミド）－３－（（（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

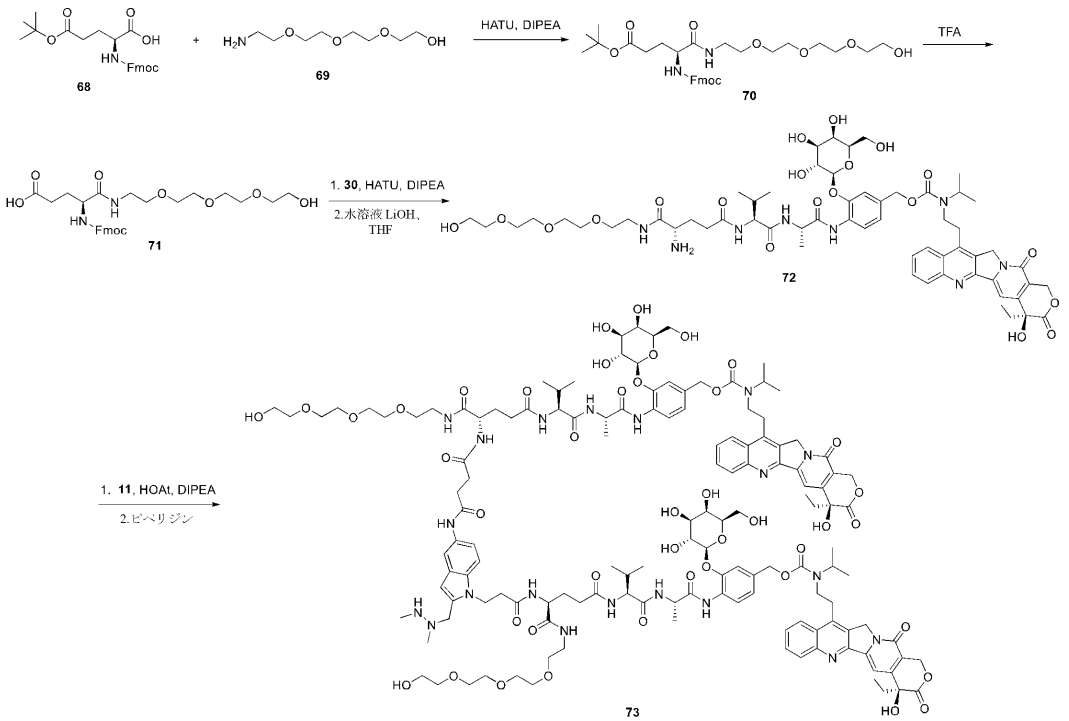
ル）オキシ）ベンジル（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバメート（６７）の調製

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の化合物６６（１９ｍｇ、１６μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（９μＬ、４８μｍｏｌ、及びＨＯＡｔ（３ｍｇ、２１μｍｏｌ）を添加し、続いてビス－ＰＦＰエステル１１（７．４ｍｇ、８μｍｏｌ）を室温で添加した。ＬＣＭＳ分析によってカップリングが完了したと判断されるまで、得られた混合物を１時間撹拌した。次いで、ピペリジン（３２μＬ、０．３２ｍｍｏｌ）を室温で反応混合物に直接添加し、撹拌を１５分間続けた。次いで、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％アセトニトリル－水）によって精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、黄色固体として生成物６７（１３ｍｇ、４．８μｍｏｌ、収率６０％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１３４９．０［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、$C_{134}H_{178}N_{18}O_{41}$についての計算値ｍ／ｚ：１３４９．１。

【０４１７】

スキーム９．ベロテカン構築物７３の合成

【化４８】



ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－１４－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－１－ヒドロキシ－１３－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１２－アザヘプタデカン－１７－オエート（７０）の調製

Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ（６８、４２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びアミノ－ＰＥＧ４－ＯＨ（６９、１９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の混合物に、ＨＡＴＵ（３８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５２μＬ、０．３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を１時間撹拌し、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％アセトニトリル－水）によって直接精製した。純粋な画分を凍結乾燥させ、白色固体として化合物７０（５０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ、収率８３％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{32}H_{44}N_{2}O_{9}$についての計算値ｍ／ｚ：６０１．３。

【０４１８】

（Ｓ）－１４－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）

－１－ヒドロキシ－１３－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１２－アザヘプタデカン－１７－酸（７１）の調製

化合物７０（５０ｍｇ、８３μｍｏｌ）をＴＦＡ（２ｍＬ）に溶解し、室温で１分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～７５％アセトニトリル－水）によって精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、白色固体として化合物７１（３５ｍｇ、８３μｍｏｌ、収率７７％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{28}H_{36}N_{2}O_{9}$についての計算値ｍ／ｚ：５４５．２。

【０４１９】

４－（（１４Ｓ，１９Ｓ，２２Ｓ）－１４－アミノ－１－ヒドロキシ－１９－イソプロピル－２２－メチル－１３，１７，２０－トリオキソ－３，６，９－トリオキサ－１２，１８，２１－トリアザトリコサン－２３－アミド）－３－（（（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）ベンジル（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバメート（７２）の調製

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のアミン３０（３０ｍｇ、２７μｍｏｌ）及びカルボン酸７１（１５ｍｇ、２８μｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（１０ｍｇ、２７μｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（１４μＬ、８２μｍｏｌ）を室温で添加した。ＬＣＭＳ分析によってカップリングが完了したとわかるまで、反応混合物を１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解し、１ＭのＬｉＯＨ水溶液（１ｍＬ）を用いて０℃で処理した。反応混合物を室温までゆっくりと加温し、更に１時間撹拌し、ｐＨ４．７酢酸緩衝液（１ｍＬ）でクエンチした。固体を濾過し、透明濾液を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～７５％アセトニトリル－水）によって精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥させて、黄色固体として３０ｍｇ（２４μｍｏｌ、収率８９％）の化合物７２を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１２３５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{60}H_{82}N_{8}O_{2}$についての計算値ｍ／ｚ：１２３５．６。

【０４２０】

４－（（１４Ｓ，１９Ｓ，２２Ｓ）－１４－（４－（（２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１－（（Ｓ）－１４－（３－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）－２－（（（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）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）－１－ヒドロキシ－１３，１６－ジオキソ－３，６，９－トリオキサ－１２，１５－ジアザオクタデカン－１８－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）－１－ヒドロキシ－１９－イソプロピル－２２－メチル－１３，１７，２０－トリオキソ－３，６，９－トリオキサ－１２，１８，２１－トリアザトリコサン－２３－アミド）－３－（（（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）ベンジル（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバメート（７３）の調製

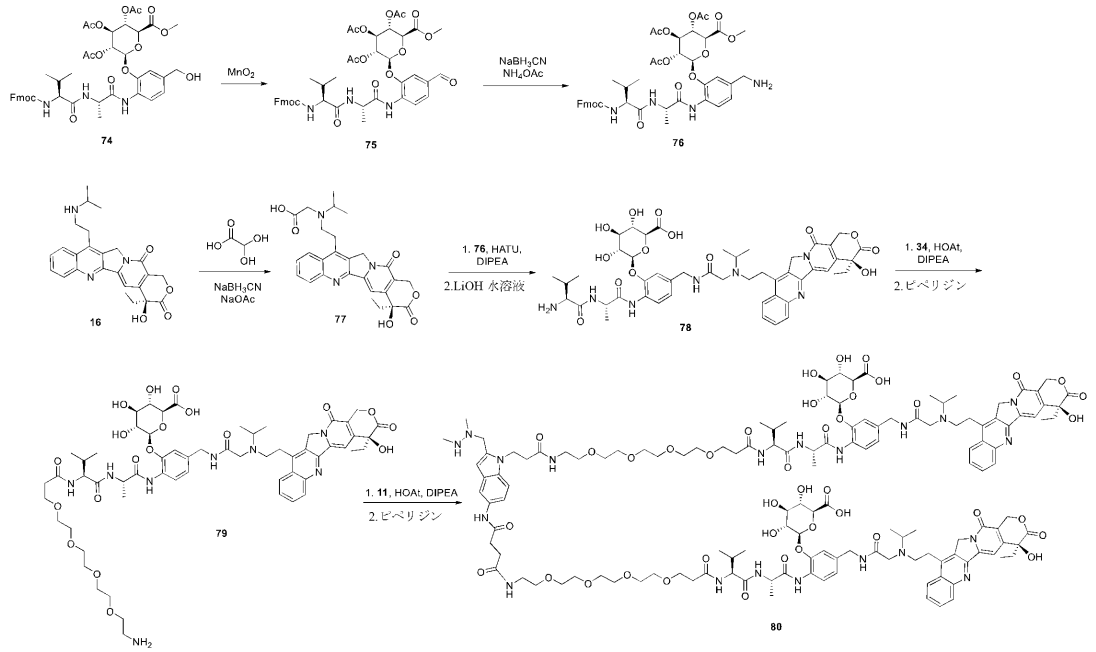
ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の化合物７２（３０ｍｇ、２４μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１３μＬ、７３μｍｏｌ）及びＨＯＡｔ（４．２ｍｇ、３２μｍｏｌ）を添加し、続いてビス－ＰＦＰエステル１１（１１ｍｇ、１２μｍｏｌ）を室温で一度に添加した。反

応混合物を、ＬＣＭＳ分析によって反応が完了したと判断されるまで１時間放置し、室温でピペリジン（４９μＬ、０．４９ｍｍｏｌ）を用いて処理した。反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％アセトニトリル－水）によって直接精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、黄色固体として２４ｍｇの化合物７３（８．５μｍｏｌ、収率７０％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１４０６．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、$C_{138}H_{184}N_{20}O_{43}$についての計算値ｍ／ｚ：１４０６．２。

【０４２１】

スキーム１０．ベロテカン構築物８０の合成

【化４９】



（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－２－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－ホルミルフェノキシ）－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（７５）の調製

撹拌棒を備えた丸底フラスコに、アルコール７４（０．０７５ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）及び無水ＤＣＭ（１５ｍＬ）を添加し、続いて、MnO_2を周囲温度で一度に添加した（０．４００ｇ、４．６ｍｍｏｌ、１３０℃のオーブンで一晩加熱することによって活性化した）。ＴＬＣ分析によって判断される場合に出発物質が完全に消費されるまで、反応混合物を９０分間撹拌した。反応混合物を、セライトパッドを通して濾過し、ＤＣＭで溶出させた。合わせた濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ－ヘキサンの０～５０％勾配）によって精製して、白色固体としてアルデヒド７５（０．０５７ｇ、０．０６８ｍｍｏｌ、収率７７％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　８４６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{43}H_{47}N_3O_{15}$についての計算値ｍ／ｚ：８４６．３。

【０４２２】

（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－２－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（アミノメチル）フェノキシ）－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（７６）の調製

撹拌棒を備えたオーブンで乾燥させたバイアルに、アルデヒド７５（０．１００ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）及び無水ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を添加し、続いてオーブンで乾燥させた４Ａモレキュラーシーブ（約１ｇ）を添加した。得られた混合物を室温で１０分間撹拌した。次いで、無水酢酸アンモニウム（０．９１１ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）を混合物に添

加し、撹拌を１時間続けた後、室温で一度にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．０３８ｇ、０．５９１ｍｍｏｌ）を添加した。更に１時間撹拌した後、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨの勾配）によって精製して、０．０４３ｇのアミン生成物７６（０．０５１ｍｍｏｌ、収率４３％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　８４７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{43}H_{50}N_4O_{14}$についての計算値ｍ／ｚ：８４７．３。

【０４２３】

（Ｓ）－Ｎ－（２－（４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）－Ｎ－イソプロピルグリシン（７７）の調製

ベロテカン－ＨＣｌ（１６、０．０２５ｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（０．２５ｍＬ）に溶解し、ＭｅＯＨ（３．０ｍＬ）で希釈した。得られた溶液を、グリオキシル酸（０．０１１ｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）及び酢酸ナトリウム（０．０３３ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）と合わせ、室温で１時間撹拌した。次いで、反応混合物をシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．０２５ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）で処理し、室温で一晩撹拌し、１ｍＬの０．０５％ＴＦＡ水溶液でクエンチした。溶媒を真空中で除去して、粗油を残し、それを逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、５～５５％アセトニトリル水／０．０５％ＴＦＡ）によって精製した。所望の生成物を含有する画分を収集し、凍結乾燥させて、淡黄色固体として０．０２７ｇの化合物７７（０．０５５ｍｍｏｌ、収率９６％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{27}H_{29}N_3O_6$についての計算値：４９２．２。

【０４２４】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（２－（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）アミノ）アセトアミド）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（７８）の調製

撹拌棒を備えたオーブンで乾燥させたシンチレーションバイアルに、カルボン酸７７（０．０１８ｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）及び無水ＤＭＦ（２ｍＬ）を添加し、続いてＨＡＴＵ（０．０１３ｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３０μＬ）を室温で添加した。混合物を４５分間撹拌し、次いで混合物アミン７６（０．０２６ｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３０μＬ）を２ｍＬのＤＭＦ中で合わせた。反応混合物を１時間撹拌し、１％ＴＦＡ水溶液（１５ｍＬ）を添加することによってクエンチし、分離漏斗に移し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。高減圧下での溶媒の除去により、粗黄色油状固体（０．０４８ｇ）が得られ、これを５ｍＬのＴＨＦに溶解した。この溶液を氷浴中で０℃まで冷却し、冷却されたＬｉＯＨ水溶液（１Ｍ、２．０ｍＬ）でゆっくりと処理した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、徐々に室温まで加熱し、ｐＨ４になるまでＨＣｌ水溶液（１．０Ｍ）を添加することによってクエンチした。混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０～５０％アセトニトリル－水／０．０５％ＴＦＡ）によって精製して、オフホワイト色固体として０．０２０ｇの化合物７８（０．０２１ｍｍｏｌ、収率７０％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　９５９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{48}H_{59}N_7O_{14}$についての計算値ｍ／ｚ：９５８．４

【０４２５】

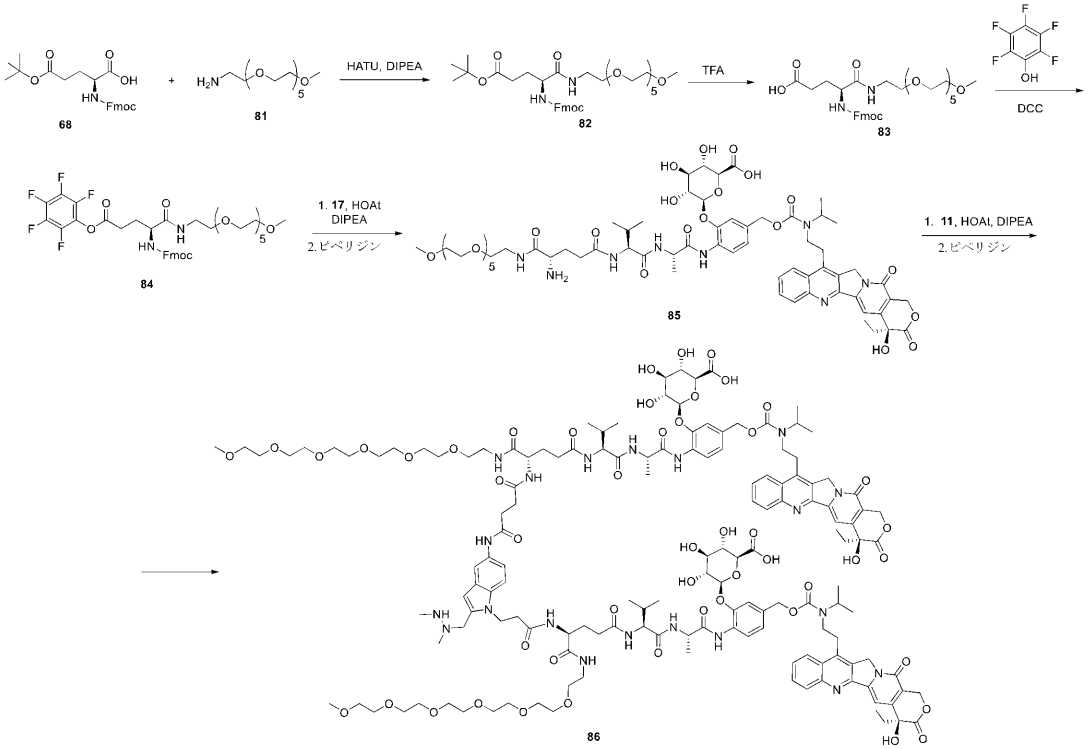
（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（１７Ｓ，２０Ｓ）－１－アミノ－１７－イソプロピル－２０－メチル－１５，１８－ジオキソ－３，６，９，１２－テトラオキサ－１６，１９－ジアザヘンイコサン－２１－アミド）－５－（（２－（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）アミノ）アセトアミド）メチル）フェノキシ）－３，４

，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（７９）
　無水ＤＭＦ（２ｍＬ）中のアミン７８（０．０２０ｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＰＦＰエステル３４（０．０２０ｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｔ（０．００４ｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１１μＬ）を室温で添加した。反応混合物を４５分間撹拌し、次いで、ピペリジン（５０μＬ）で処理し、更に２０分間撹拌した。混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０～５０％アセトニトリル水／０．０５％ＴＦＡ）によって精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥させ、淡黄色固体としてアミン生成物７９（０．０１５ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、収率５７％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１２０５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{59}H_{80}N_{8}O_{19}$についての計算値ｍ／ｚ：１２０５．６。

【０４２６】
（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－２５－（５－（（２Ｓ，５Ｓ）－１－（（２－（（（２Ｓ，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）－４－（（２－（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）アミノ）アセトアミド）メチル）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，２３－テトラオキソ－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２－トリアザヘキサコサン－２６－アミド）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）－５－イソプロピル－２－メチル－４，７，２３－トリオキソ－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２－トリアザペンタコサンアミド）－５－（（２－（（２－（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）アミノ）アセトアミド）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（８０）
　無水ＤＭＦ（２ｍＬ）中のアミン７９（１５ｍｇ、１２μｍｏｌ）の溶液に、ビス－ＰＦＰエステル１１（５．５ｍｇ、６μｍｏｌ）を添加し、続いてＨＯＡｔ（３．４ｍｇ、２．５μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２２μＬ）を室温で添加した。得られた混合物を３０分間撹拌し、次いで５０μＬのピペリジンを添加し、撹拌を２０分間続けた。反応混合物を、０．０５％ＴＦＡ（１ｍＬ）で希釈し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０～５０％アセトニトリル水／０．０５％ＴＦＡ）によって精製した。純粋な画分を収集し、すぐに凍結乾燥させ、黄色固体として５．２ｍｇの化合物８０（１．９μｍｏｌ、収率３２％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１３７６．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、$C_{136}H_{180}N_{20}O_{41}$についての計算値ｍ／ｚ：１３７６．１。

【０４２７】
スキーム１１．ベロテカン構築物８６の合成

【化５０】



ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２１－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキサ－２０－アザペンタコサン－２５－オエート（８２）の調製

撹拌棒を備えた丸底フラスコに、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ　６８（０．２５９ｇ、０．６０９ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１５ｍＬ）、続いてＨＡＴＵ（０．２１５ｇ、０．５５８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４４０μＬ、２．５４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を３０分間撹拌し、ｍＰＥＧ６－アミン８１（０．１５０ｇ、０．５０７ｍｍｏｌ）と合わせた。１時間後、反応混合物を分離漏斗に移し、水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去して、無色油として０．５０ｇの粗生成物８２を得て、それを精製することなく更に使用した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７０３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{37}H_{54}N_2O_{11}$についての計算値ｍ／ｚ：７０３．４。

【０４２８】

（Ｓ）－２２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２１－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキサ－２０－アザペンタコサン－２５－酸（８３）の調製

粗化合物８２（０．５０ｇ）を無水ＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（２ｍＬ）を用いて室温で処理した。反応混合物を２時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去し、残渣を高真空下で一晩乾燥させて、無色油として０．５０ｇの粗カルボン酸８３を得て、それを精製することなく更に使用した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６４７．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{33}H_{46}N_2O_{11}$についての計算値ｍ／ｚ：６４７．３。

【０４２９】

ペルフルオロフェニル（Ｓ）－２２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２１－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキサ－２０－アザペンタコサン－２５－オエート（８４）の調製

無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の粗カルボン酸８３（０．５０ｇ）の撹拌した溶液に、ペンタフルオロフェノール（１．４２ｇ、７．７３ｍｍｏｌ）、続いてＤＣＣ（０．３２ｇ、１．５５ｍｍｏｌ）を室温で一度に添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、濾過し、

真空下で濃縮した。次いで、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の０～１０％ＭｅＯＨの勾配）によって精製して、無色固体としてＰＦＰ－エステル８４（０．４３ｇ、０．５３ｍｍｏｌ、３ステップで収率８７％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　８１３．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{39}H_{45}F_5N_2O_{11}$についての計算値ｍ／ｚ：８１３．３。

【０４３０】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２２Ｓ，２７Ｓ，３０Ｓ）－２２－アミノ－２７－イソプロピル－３０－メチル－２１，２５，２８－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキサ－２０，２６，２９－トリアザヘントリアコンタン－３１－アミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（８５）の調製

無水ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物１７（３０ｍｇ、３１μｍｏｌ）の溶液に、ＰＦＰエステル８４（３１ｍｇ、３８μｍｏｌ）を添加し、続いてＨＯＡｔ（１．５ｍｇ、４７μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１０μＬ）を室温で添加した。反応混合物を４５分間撹拌し、次いで、ピペリジン（５０μＬ）で直接処理した。３０分後、反応混合物を、０．０５％のＴＦＡ水溶液（１ｍＬ）でクエンチし、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０～５０％のアセトニトリル水／０．０５％のＴＦＡ）によって精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、淡黄色固体として３８ｍｇのアミン８５（２８μｍｏｌ、収率９０％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１３５１．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{65}H_{90}N_8O_{23}$についての計算値ｍ／ｚ：１３５１．６。

【０４３１】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２２Ｓ，２７Ｓ，３０Ｓ）－２２－（３－（５－（（Ｓ）－２２－（３－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（２－（（（２Ｓ，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）－４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）－２１，２４－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキサ－２０，２３－ジアザヘプタコサン－２７－アミド）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）プロパンアミド）－２７－イソプロピル－３０－メチル－２１，２５，２８－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキサ－２０，２６，２９－トリアザヘントリアコンタン－３１－アミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（８６）

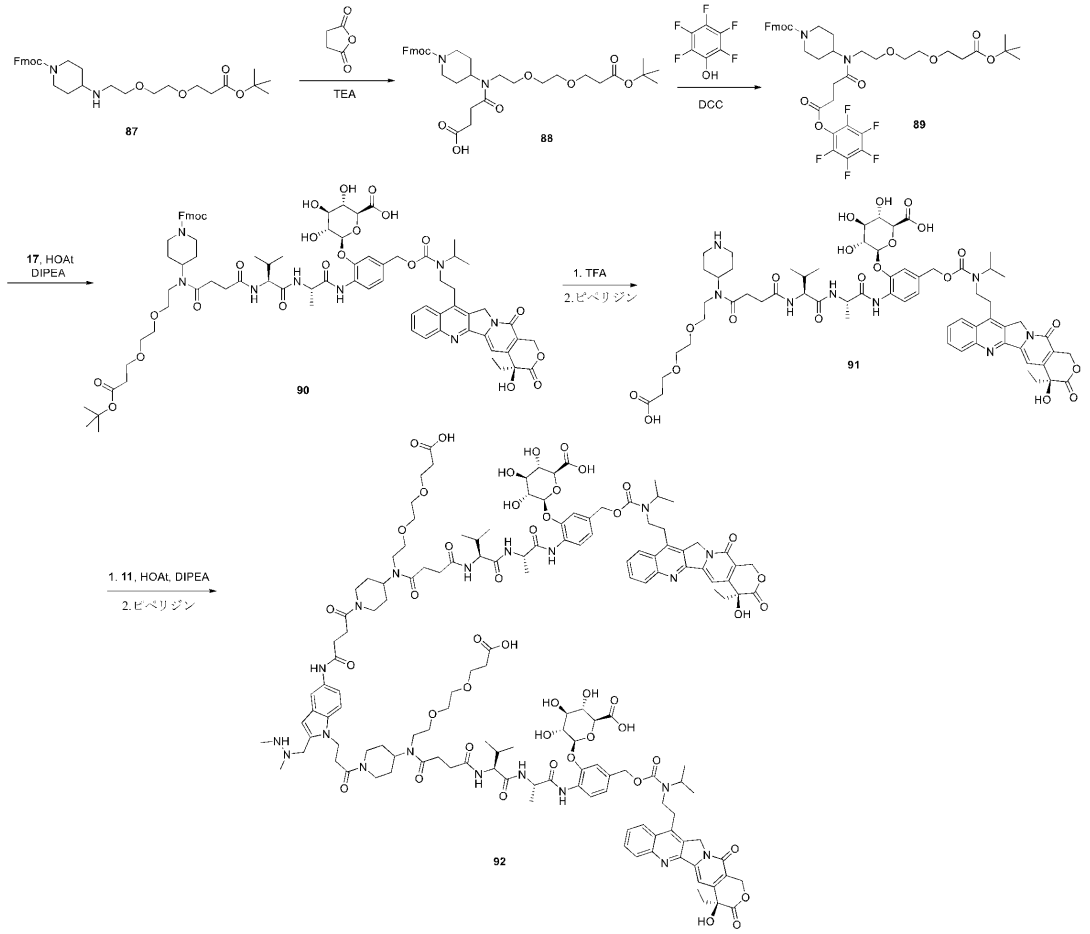
３ｍＬの無水ＤＭＦ中のアミン８５（２０ｍｇ、１５μｍｏｌ）の撹拌した溶液に、ビス－ＰＦＰエステル１１（６．８ｍｇ、７．３μｍｏｌ）を添加し、続いてＨＯＡｔ（２．５ｍｇ、１８μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１３μＬ）を室温で添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、次いで、ピペリジン（５０μＬ）で直接処理した。２０分後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０～５０％アセトニトリル水／０．０５％ＴＦＡ）によって精製した。生成物を含有する純粋な画分を合わせ、凍結乾燥させて、淡黄色固体として１５ｍｇの化合物８６（５μｍｏｌ、収率６９％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１５２２．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、$C_{148}H_{200}N_{20}O_{49}$についての計算

値ｍ／ｚ：１５２２．２。

【０４３２】

スキーム１２．ベロテカン構築物９２の合成

【化５１】



１３－（１－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）ピペリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－４，１４－ジオキソ－３，７，１０－トリオキサ－１３－アザヘプタデカン－１７－酸（８８）の調製

ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の化合物８７（１００ｍｇ、１８６μｍｏｌ）の撹拌した溶液に、無水コハク酸（９３ｍｇ、９２８μｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１２９μＬ、９２８μｍｏｌ）を周囲温度で添加した。反応混合物を１０分間撹拌し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、０～５０％アセトニトリル水／０．０５％ＴＦＡ）によって直接精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、無色油として化合物８８（９０ｍｇ、１４１μｍｏｌ、収率７６％）を得た。

【０４３３】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル４－（Ｎ－（２－（２－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）エトキシ）エチル）－４－オキソ－４－（ペルフルオロフェノキシ）ブタンアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（８９）の調製

２ｍＬの無水ＴＨＦ中のカルボン酸８８（９０ｍｇ、１４１μｍｏｌ）及びペンタフルオロフェノール（９１ｍｇ、４９３μｍｏｌ）の混合物に、ＤＣＣ（１０１ｍｇ、４９３μｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を一晩撹拌し、固体を濾別し、溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ－ヘキサン、０～５０％の勾配）によって精製して、オフホワイト色固体として４２ｍｇのＰＦＰ－エステル８９（５２μｍｏｌ、収率３７％）を得た。

【０４３４】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－１１－（１－（（（

９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）ピペリジン－４－イル）－５－イソプロピル－２，２２，２２－トリメチル－４，７，１０，２０－テトラオキソ－１４，１７，２１－トリオキサ－３，６，１１－トリアザトリコサンアミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（９０）の調製

ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の化合物１７（２５ｍｇ、２６μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１４μＬ、７３μｍｏｌ）及びＨＯＡｔ（５ｍｇ、３５μｍｏｌ）を添加し、続いてＰＦＰ－エステル８９（２１ｍｇ、２６μｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、次いで逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～１００％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－$Ｈ_2Ｏ$）によって直接精製した。凍結乾燥させた純粋な画分から、黄色粉末として３８ｍｇの化合物９０（２４μｍｏｌ、収率９２％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１５６５．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$Ｃ_{82}Ｈ_{100}Ｎ_8Ｏ_{23}$についての計算値ｍ／ｚ：１５６５．７。

【０４３５】

（２Ｓ，５Ｓ）－１－（（２－（（（２Ｓ，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）－４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，１０－テトラオキソ－１１－（ピペリジン－４－イル）－１４，１７－ジオキサ－３，６，１１－トリアザイコサン－２０－酸（９１）の調製

ＴＦＡ（２ｍＬ）中の化合物９０（３８ｍｇ、２４μｍｏｌ）の溶液を１分間撹拌し、次いで２ｍＬの水－アセトニトリル混合物（１：１のｖ／ｖ）で希釈し、凍結乾燥させて、白色固体を得た。固体をＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、ピペリジン（４９μＬ、０．４９ｍｍｏｌ）を用いて室温で処理した。２０分後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－$Ｈ_2Ｏ$）によって精製した。凍結乾燥させた純粋な画分から、黄色粉末として１０ｍｇの化合物９１（７μｍｏｌ、収率３４％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１２８７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$Ｃ_{63}Ｈ_{82}Ｎ_8Ｏ_{21}$についての計算値ｍ／ｚ　１２８７．６。

【０４３６】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（１５Ｓ，１８Ｓ）－１－カルボキシ－９－（１－（３－（５－（４－（４－（４－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（２－（（（２Ｓ，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）－４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（２－（２－（２－カルボキシエトキシ）エトキシ）エチル）－４－オキソブタンアミド）ピペリジン－１－イル）－４－オキソブタンアミド）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－１５－イソプロピル－１８－メチル－１０，１３，１６－トリオキソ－３，６－ジオキサ－９，１４，１７－トリアザノナデカン－１９－アミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）

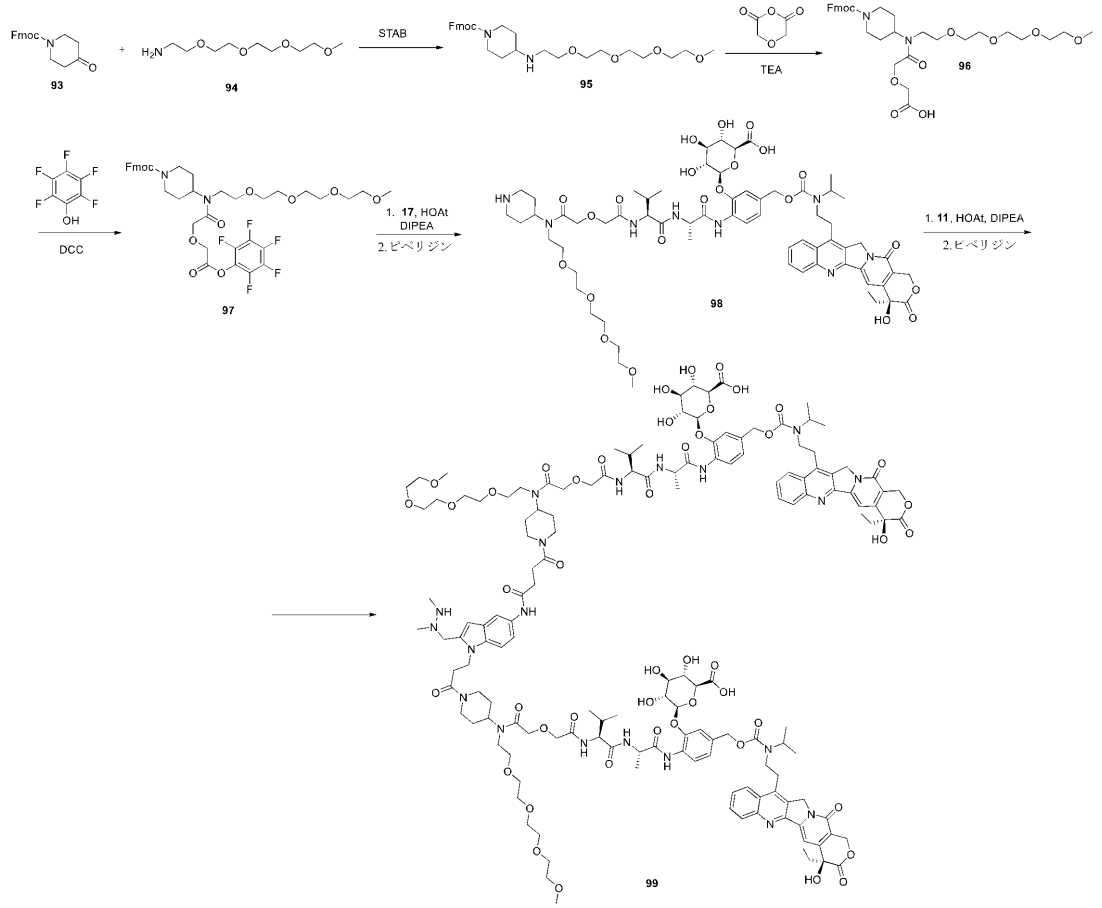
－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（９２）の調製

無水ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のアミン９１（１０ｍｇ、８μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２μＬ、１２μｍｏｌ）及びＨＯＡｔ（０．７ｍｇ、５μｍｏｌ）を添加し、続いて、化合物１１（３．５ｍｇ、４μｍｏｌ）を室温で一度に添加した。反応混合物を１時間撹拌し、次いで、ピペリジン（８μＬ、１６０μｍｏｌ）を用いて室温で直接処理した。２０分後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－$Ｈ_2Ｏ$）によって精製した。凍結乾燥させた純粋な画分から、黄色粉末として２．８ｍｇの化合物９２（１μｍｏｌ、収率２６％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１４５８．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、$Ｃ_{144}Ｈ_{184}Ｎ_{20}Ｏ_{45}$についての計算値ｍ／ｚ　１４５８．１。

【０４３７】

スキーム１３．ベロテカン構築物９９の合成

【化５２】



（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル４－（（２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（９５）の調製

ＤＣＥ（１０ｍＬ）中のＮ－Ｆｍｏｃ－ピペリドン（９３、６４２ｍｇ、２ｍｍｏｌ）及びｍＰＥＧ４－アミン（９４、４１４ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３０分間撹拌し、次いで、ＳＴＡＢ（８４０ｍｇ、４ｍｍｏｌ）を少量ずつ用いて処理した。得られた混合物を２時間撹拌し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去して、無色油として粗生成物９５（９００ｍｇ）を得て、それを精製することなく更に使用した。

【０４３８】

１４－（１－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）ピペリジン－

４－イル）－１５－オキソ－２，５，８，１１，１７－ペンタオキサ－１４－アザノナデカン－１９－酸（９６）の調製

無水ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の粗化合物９５（９００ｍｇ）の溶液に、１，４－ジオキサン－２，６－ジオン（１．０ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．８５ｍＬ、０．９３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、次いで逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって直接精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、無色油として化合物９６（２６０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、２ステップで収率２３％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$C_{33}H_{44}N_2O_{10}$についての計算値ｍ／ｚ　６２９．３。

【０４３９】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル４－（２－（２－オキソ－２－（ペルフルオロフェノキシ）エトキシ）－Ｎ－（２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル）アセトアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（９７）の調製

酸９６（２６０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びペンタフルオロフェノール（２６４ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の２ｍＬの無水ＴＨＦ中の混合物に、ＤＣＣ（２５３ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を一晩撹拌し、固体を濾過し、溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ－ヘキサン０～５０％ｖ／ｖの勾配）によって精製して、無色油として１６３ｍｇのＰＦＰ－エステル９７（０．２０ｍｍｏｌ、収率５０％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７９５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$C_{39}H_{43}F_5N_2O_{10}$についての計算値ｍ／ｚ　７９５．３。

【０４４０】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）－２－（（２１Ｓ，２４Ｓ）－２１－イソプロピル－２４－メチル－１５，１９，２２－トリオキソ－１４－（ピペリジン－４－イル）－２，５，８，１１，１７－ペンタオキサ－１４，２０，２３－トリアザペンタコサン－２５－アミド）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（９８）の調製

無水ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の化合物１７（２５ｍｇ、２６μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１４μＬ、７３μｍｏｌ）及びＨＯＡｔ（４．６ｍｇ、３４μｍｏｌ）を添加し、続いてＰＦＰ－エステル９７（２１ｍｇ、２６μｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、次いでピペリジン（５２ｕＬ、０．５２ｍｍｏｌ）を添加し、撹拌を２０分間続けた。反応混合物を逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～１００％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって直接精製した。凍結乾燥させた純粋な画分から、黄色粉末として２２ｍｇの化合物９８（１６μｍｏｌ、収率６２％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１３３３．６［Ｍ＋Ｈ］＋、$C_{65}H_{88}N_8O_{22}$についての計算値ｍ／ｚ　１３３３．６。

【０４４１】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２１Ｓ，２４Ｓ）－１４－（１－（４－（（１－（３－（４－（２－（２－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（２－（（（２Ｓ，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）－４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエトキシ）－Ｎ－（２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－２－（（１，２－ジメチ

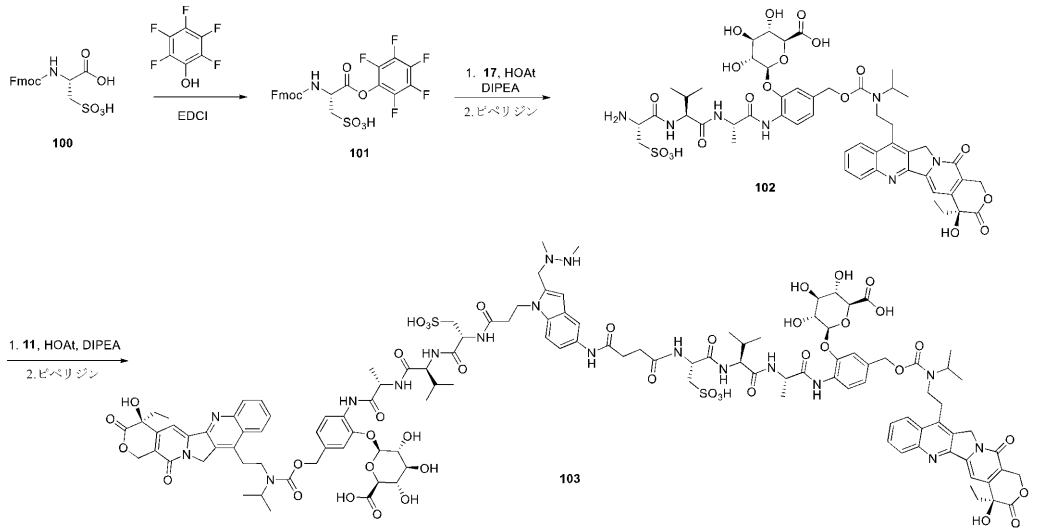
ルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）アミノ）－４－オキソブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２１－イソプロピル－２４－メチル－１５，１９，２２－トリオキソ－２，５，８，１１，１７－ペンタオキサ－１４，２０，２３－トリアザペンタコサン－２５－アミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（９９）の調製

無水ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の化合物９８（２２ｍｇ、１６μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（４．３μＬ、２４μｍｏｌ）及びＨＯＡｔ（１．４ｍｇ、１１μｍｏｌ）を添加し、続いて、化合物１１（７ｍｇ、８μｍｏｌ）を室温で添加した。３０分後、ピペリジン（１６μＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を室温で一度に添加した。反応混合物を１５分間撹拌し、次いで、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって直接精製した。凍結乾燥させた純粋な画分から、黄色粉末として１５ｍｇの９９（５μｍｏｌ、収率６３％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１５０４．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、$C_{148}H_{196}N_{20}O_{47}$についての計算値ｍ／ｚ　１５０４．２。

【０４４２】

スキーム１４．ベロテカン構築物１０３の合成

【化５３】



（Ｒ）－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－（ペルフルオロフェノキシ）プロパン－１－スルホン酸（１０１）の調製

Ｆｍｏｃ－Ｌ－システイン酸１００（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びペンタフルオロフェノール（９４ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の２ｍＬの無水ＤＭＦ中の撹拌した混合物に、ＥＤＣＩ－ＨＣｌ（９８ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を室温で一度に加えた。得られた混合物を一晩撹拌し、次いで逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～１００％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって直接精製した。純粋な画分を、溶液が濁り始めるまで減圧下で濃縮し、凍結乾燥して、１２２ｍｇのＰＦＰ－エステル１０１（０．２２ｍｍｏｌ、収率８５％）をオフホワイト色固体として得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ－）：ｍ／ｚ　５５６．２［Ｍ－Ｈ］$^{-}$、$C_{24}H_{16}F_5NO_7S$についての計算値ｍ／ｚ　５５６．１。

【０４４３】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－２－アミノ－３－スルホプロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド

）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１０２）の調製

２ｍＬの無水ＤＭＦ中の化合物１７（３０ｍｇ、３２μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１１μＬ、６４μｍｏｌ）の混合物に、ＰＦＰ－エステル１０１（１８ｍｇ、３２μｍｏｌ）を室温で添加し、続いてＨＯＡｔ（４．５ｍｇ、３２μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間放置し、次にピペリジン（６３μＬ、０．６３ｍｍｏｌ）で処理した。２０分後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～５０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－$Ｈ_2Ｏ$）によって精製した。生成物を含有する純粋な画分を合わせ、凍結乾燥させて、黄色固体として１２ｍｇの化合物１０２（１１μｍｏｌ、収率３４％）を得た。

【０４４４】

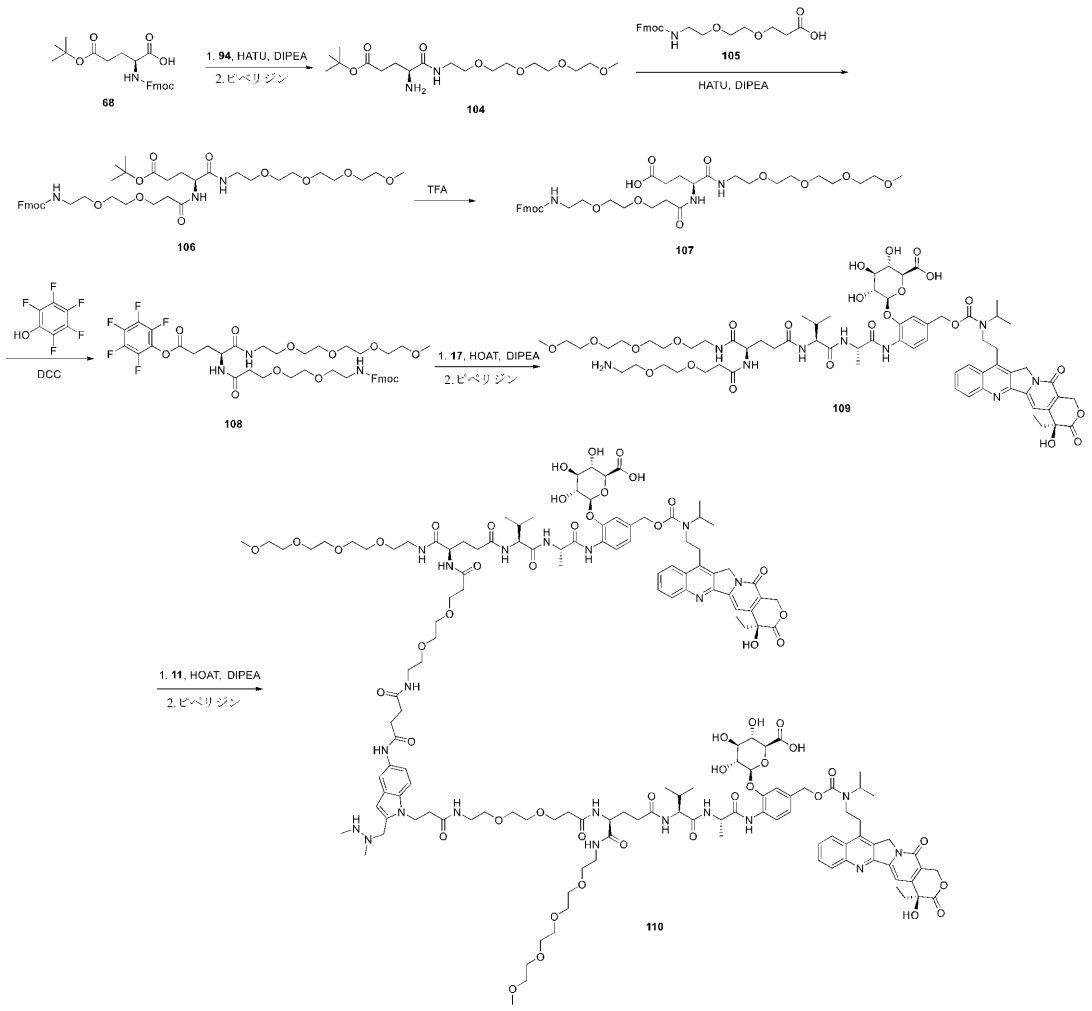
（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－２－（４－（（１－（３－（（（Ｒ）－１－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（２－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－６－カルボキシ－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－スルホプロパン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）－３－スルホプロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１０３）の調製

２ｍＬの無水ＤＭＦ中の化合物１０２（１２ｍｇ、１１μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４μＬ、２２μｍｏｌ）の混合物に、ビス－ＰＦＰ－エステル１１（４．５ｍｇ、５μｍｏｌ）を室温で添加し、続いてＨＯＡｔ（１．５ｍｇ、１１μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間放置し、次にピペリジン（２２μＬ、０．２２ｍｍｏｌ）で処理した。２０分後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～５０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－$Ｈ_2Ｏ$／１０ｍＭギ酸アンモニウム）によって精製した。生成物を含有する純粋な画分を合わせ、凍結乾燥させて、黄褐色粉末として７ｍｇの化合物１０３（２．８μｍｏｌ、収率５６％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１２６６．５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、$Ｃ_{118}Ｈ_{142}Ｎ_{18}Ｏ_{41}Ｓ_2$についての計算値ｍ／ｚ　１２６６．５。

【０４４５】

スキーム１５．分岐鎖ベロテカン構築物１１０の合成

【化５４】



ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－１６－アミノ－１５－オキソ－２，５，８，１１－テトラオキサ－１４－アザノナデカン－１９－オエート（１０４）の調製

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ－ＯｔＢｕ６８（０．４９ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（０．４２ｇ、１．１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を４５分間撹拌し、次いでｍＰＥＧ４－アミン９４（０．２０ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）と合わせ、室温で３０分間撹拌した。反応を、水（３０ｍＬ）中の０．０５％ＴＦＡを添加することによってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗油を得た。粗物質をアセトニトリル（２０ｍＬ）中に再懸濁させ、室温でピペリジン（１．０ｍＬ、１ｍｍｏｌ）を用いて処理した。４５分後、溶媒を真空中で除去して、粗油を得て、これをヘキサン（１０ｍＬ）で１回洗浄し、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～５０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって精製した。純粋な画分を合わせ、濃縮し、続いて凍結乾燥して、油性固体としてアミン１０４（０．２３ｇ、０．５７ｍｍｏｌ、収率５８％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　３９３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$C_{18}H_{36}N_2O_7$についての計算値ｍ／ｚ　３９３．３。

【０４４６】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－１６－（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－アミド）－１５－オキソ－２，５，８，１１－テトラオキサ－１４－アザノナデカン－１９－オエート（１０６）の調製

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のアミン１０４（０．２３ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、カルボン酸１０５（０．２９ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．２７ｇ、０．６９ｍ

ｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（０．５０ｍＬ、２．９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を２時間撹拌し、次いで、０．０５％ＴＦＡ水溶液（１５ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去して、油として粗化合物１０６（０．５０ｇ）を得て、これを精製せずに更に使用した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７７４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{40}H_{59}N_3O_{12}$についての計算値ｍ／ｚ　７７４．４。

【０４４７】

（Ｓ）－１６－（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－アミド）－１５－オキソ－２，５，８，１１－テトラオキサ－１４－アザノナデカン－１９－酸（１０７）の調製

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の粗エステル１０６（０．２５ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（４．０ｍＬ）を添加し、得られた溶液を室温で６時間撹拌した。溶媒を真空中で除去して、油として０．２３ｇ（０．３２ｍｍｏｌ、定量的収率）の粗化合物１０７を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７１８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{36}H_{51}N_3O_{12}$についての計算値ｍ／ｚ　７１８．４。

【０４４８】

ペルフルオロフェニル（Ｓ）－１６－（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－アミド）－１５－オキソ－２，５，８，１１－テトラオキサ－１４－アザノナデカン－１９－オエート（１０８）の調製

無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の粗酸１０７（０．２３ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＣＣ（０．３３ｇ、１．５７ｍｍｏｌ）及びペンタフルオロフェノール（０．２９ｇ、１．５７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、０．２３ｇのＰＦＰ－エステル１０６の無色油（０．２３ｇ、０．２６ｍｍｏｌ、収率８１％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　８８４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{42}H_{50}F_5N_3O_{12}$についての計算値ｍ／ｚ　８８４．３。

【０４４９】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（１６Ｒ，２１Ｓ，２４Ｓ）－１６－（３－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）－２１－イソプロピル－２４－メチル－１５，１９，２２－トリオキソ－２，５，８，１１－テトラオキサ－１４，２０，２３－トリアザペンタコサン－２５－アミド）－５－（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１０９）の調製

無水ＤＭＦ（２ｍＬ）中のアミン１７（１０ｍｇ、１０μｍｏｌ）の溶液に、ＰＦＰ－エステル１０６（１１．５ｍｇ、１３μｍｏｌ）を添加し、続いてＨＯＡｔ（３ｍｇ、２２μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１０μＬ）を室温で添加した。反応混合物を１時間撹拌し、次いで、ピペリジン（５０μＬ）を混合物に直接添加し、撹拌を３０分間続けた。反応混合物を、２ｍＬの０．０５％ＴＦＡ水溶液を添加することによってクエンチし、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～５０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって精製した。純粋な画分を凍結乾燥させて、淡黄色固体として１３ｍｇの化合物１０９（９μｍｏｌ、収率９０％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１４２２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{68}H_{95}N_9O_{24}$についての計算値ｍ／ｚ　１４２２．７。

【０４５０】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（１６Ｓ，２１Ｓ，２４Ｓ）－１６－（３－（２－（２－（３－（５－（（Ｒ）－１６－（３－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（２－（（（２Ｓ，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）－４－（（（（２－（（

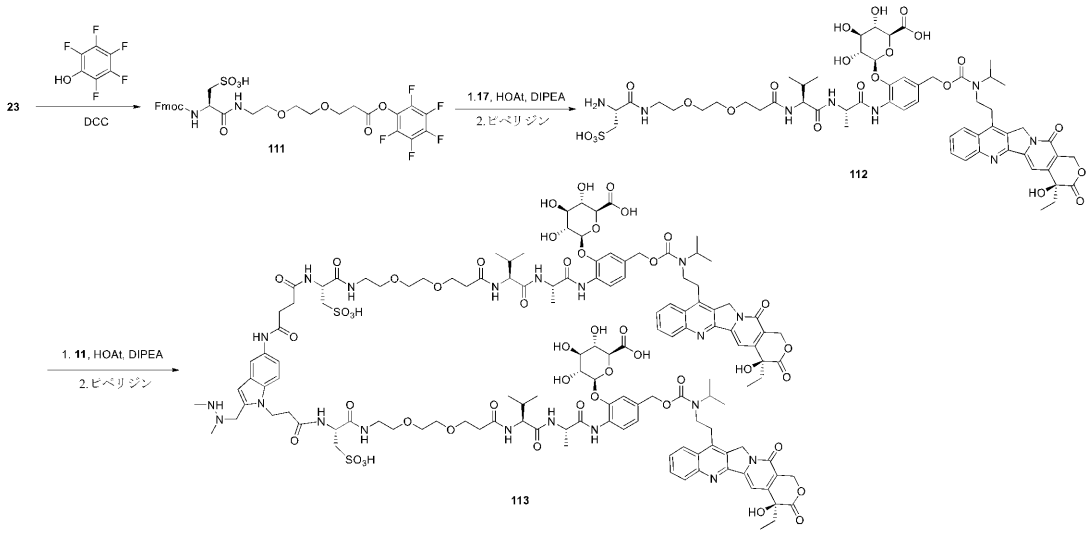
Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）－１５，１８，２８－トリオキソ－２，５，８，１１，２１，２４－ヘキサオキサ－１４，１７，２７－トリアザヘントリアコンタン－３１－アミド）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）プロパンアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）－２１－イソプロピル－２４－メチル－１５，１９，２２－トリオキソ－２，５，８，１１－テトラオキサ－１４，２０，２３－トリアザペンタコサン－２５－アミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１１０）の調製

２．５ｍＬの無水ＤＭＦ中のアミン１１０（１３ｍｇ、９μｍｏｌ）の溶液に、ビス－ＰＦＰ－エステル４０（４．２ｍｇ、４．５μｍｏｌ）を添加し、続いてＨＯＡｔ（２．４ｍｇ、１８μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５μＬ）を添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、次いで、ピペリジン（５０μＬ）を混合物に直接添加し、撹拌を３０分間続けた。反応混合物を、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～５０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって精製した。純粋な画分の凍結乾燥により、淡黄色固体として５ｍｇの化合物１１０（１．６μｍｏｌ、収率３６％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１５９３．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、$C_{154}H_{210}N_{22}O_{51}$についての計算値ｍ／ｚ　１５９３．２。

【０４５１】

スキーム１６．ベロテカン構築物１１３の合成

【化５５】



（Ｒ）－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－（（２－（２－（３－オキソ－３－（ペルフルオロフェノキシ）プロポキシ）エトキシ）エチル）アミノ）プロパン－１－スルホン酸（１１１）の調製

２ｍＬの無水ＴＨＦ中の化合物２３（１３６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びペンタフルオロフェノール（１３６ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＣＣ（１５５ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を一晩撹拌し、固体を濾別し、溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ－ヘキサン、０～５０％ｖ／ｖの勾配）によって精製して、無色油としてＰＦＰ－エステル１１１（２７ｍｇ、３８μｍｏｌ、収率１５％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７１７．２［Ｍ＋Ｈ

]$^{+}$、$C_{31}H_{29}F_5N_2O_{10}S$についての計算値ｍ／ｚ　７１７．２。

【０４５２】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ，１８Ｒ）－１８－アミノ－５－イソプロピル－２－メチル－４，７，１７－トリオキソ－１９－スルホ－１０，１３－ジオキサ－３，６，１６－トリアザノナデカンアミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１１２）の調製

無水ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の化合物１７（２５ｍｇ、２６μｍｏｌ）の撹拌した溶液に、ＤＩＰＥＡ（１４μＬ、７３μｍｏｌ）及びＨＯＡｔ（５ｍｇ、３５μｍｏｌ）を添加し、続いてＰＦＰ－エステル１１１（１９ｍｇ、２７μｍｏｌ）を室温で一度に添加した。反応混合物を１時間撹拌し、次いで逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～１００％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって精製した。凍結乾燥させた純粋な画分から、黄色粉末として９ｍｇの化合物１１２（７μｍｏｌ、収率２６％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１２５５．４［Ｍ＋Ｈ］＋、$C_{57}H_{74}N_8O_{22}S$についての計算値ｍ／ｚ　１２５５．５。

【０４５３】

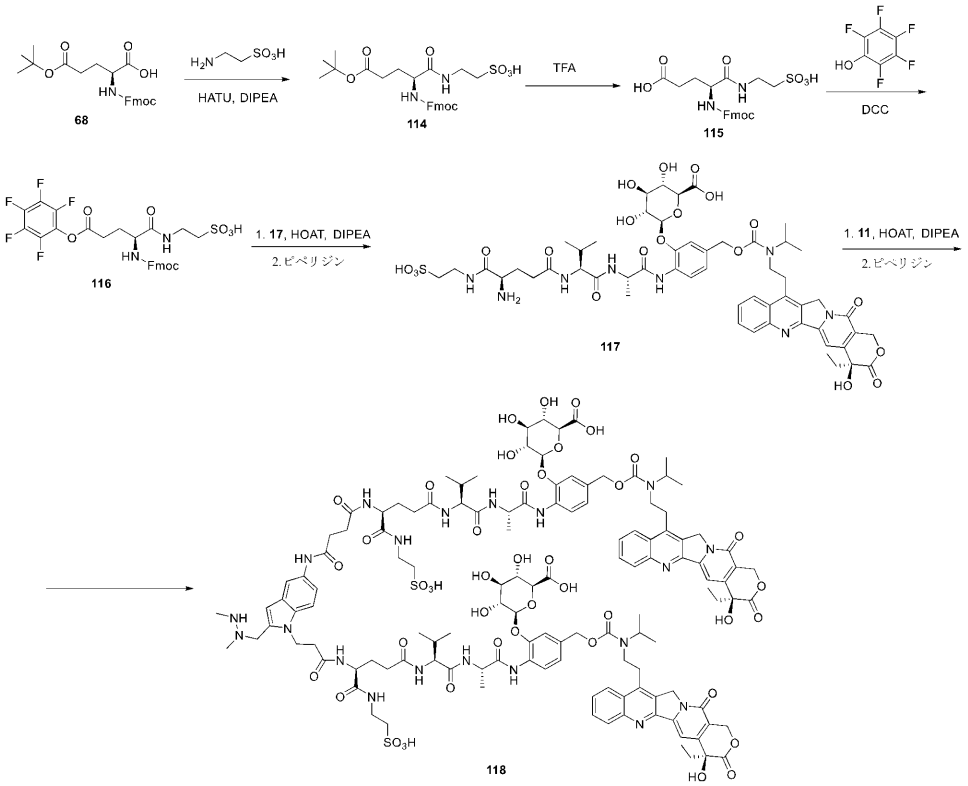
（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ，１８Ｒ）－２３－（（１－（（２Ｓ，５Ｓ，１８Ｒ）－１－（（２－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－６－カルボキシ－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，１７，２０－ペンタオキソ－１８－（スルホメチル）－１０，１３－ジオキサ－３，６，１６，１９－テトラアザドコサン－２２－イル）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－４，７，１７，２０，２３－ペンタオキソ－１８－（スルホメチル）－１０，１３－ジオキサ－３，６，１６，１９－テトラアザトリコサンアミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１１３）の調製

無水ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の化合物１１２（９ｍｇ、７μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２μＬ、１０μｍｏｌ）及びＨＯＡｔ（１．４ｍｇ、１０μｍｏｌ）を添加し、続いてビス－ＰＦＰエステル１１（３．０ｍｇ、３．５μｍｏｌ）を室温で一度に添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、次いで、ピペリジン（７μＬ、７０μｍｏｌ）を用いて処理し、１５分間撹拌したままにして、次いで、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって直接精製した。凍結乾燥させた純粋な画分から、黄色粉末として６ｍｇの化合物１１３（２．０μｍｏｌ、収率５７％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１４２６．１［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、$C_{132}H_{168}N_{20}O_{47}S_2$についての計算値ｍ／ｚ　１４２６．０。

【０４５４】

スキーム１７．ベロテカン構築物１１８の合成

【化５６】



（Ｓ）－２－（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）－５－オキソペンタンアミド）エタン－１－スルホン酸（１１４）の調製

１００ｍＬの丸底フラスコに、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ６８（０．７５０ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）及び無水ＤＭＦ（２０ｍＬ）、続いてＨＡＴＵ（１．０２ｇ、２．６４ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｔ（０．２５０ｇ、２．１２ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（５００μＬ）を室温で添加した。得られた混合物を４５分間撹拌し、次いで、タウリン（０．４４５ｇ、３．５３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を一晩撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、ＤＣＭで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去して、白色固体として粗化合物１１４（１．４ｇ）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ－）：ｍ／ｚ　５３１．２［Ｍ－Ｈ］$^-$、$C_{26}H_{32}N_2O_8S$についての計算値ｍ／ｚ　５３１．２。

【０４５５】

（Ｓ）－４－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－５－オキソ－５－（（２－スルホエチル）アミノ）ペンタン酸（１１５）の調製

粗化合物１１４（１．４ｇ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（５ｍＬ）を室温で添加した。反応混合物を一晩撹拌し、次いで、溶媒を真空中で除去し、残渣を、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～５０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって精製して、白色固体として０．７４ｇの生成物１１５（１．６ｍｍｏｌ、２ステップで収率８８％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ－）：ｍ／ｚ　４７５．１［Ｍ－Ｈ］$^-$、$C_{22}H_{24}N_2O_8S$についての計算値ｍ／ｚ　４７５．１。

【０４５６】

（Ｓ）－２－（２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－５－オキソ－５－（ペルフルオロフェノキシ）ペンタンアミド）エタン－１－スルホン酸（１１６）の調製

無水ＴＨＦ（２５ｍＬ）を含む１００ｍＬの丸底フラスコに、カルボン酸１１５（０．２５ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及びペンタフルオロフェノール（０．４９ｇ、２．６ｍｍｏ

ｌ）を添加し、続いて、ＤＣＣ（０．８３ｇ、３．９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌し、次いで濾過し、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の０～１０％のＭｅＯＨの勾配）によって精製して、０．１８ｇのＰＦＰ－エステル１１６を白色固体（０．２８ｍｍｏｌ、収率５３％）として得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ－）：ｍ／ｚ　６４１．１［Ｍ－Ｈ］$^{-}$、$C_{28}H_{23}F_5N_2O_8S$についての計算値ｍ／ｚ　６４１．１。

【０４５７】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－４－アミノ－５－オキソ－５－（（２－スルホエチル）アミノ）ペンタンアミド）－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１１７）の調製

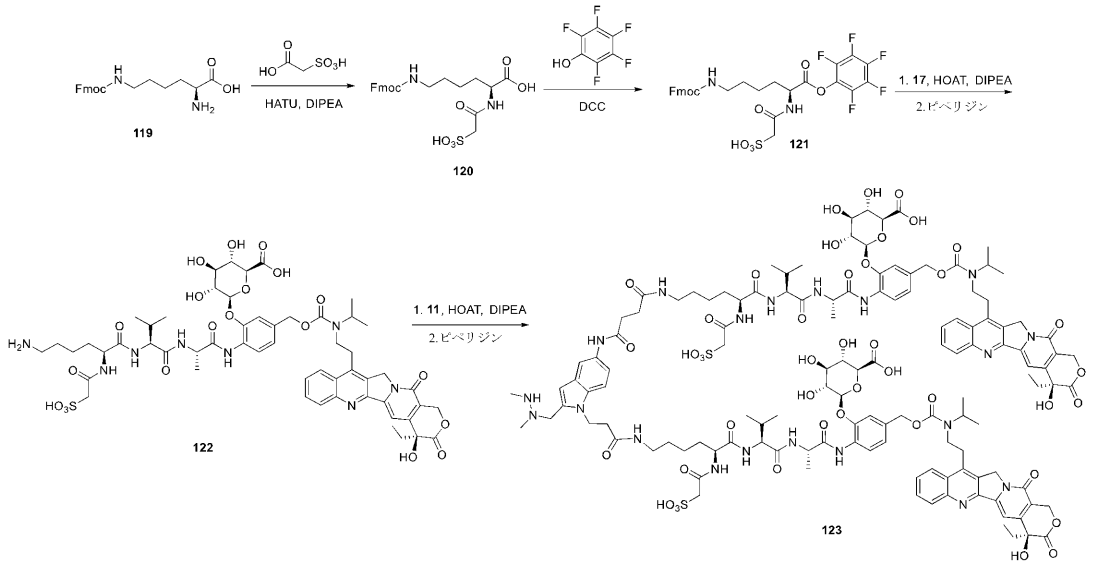
無水ＤＭＦ（３ｍＬ）中のＰＦＰ－エステル１１６（３０ｍｇ、４８μｍｏｌ）の溶液に、アミン１７（２９ｍｇ、３２μｍｏｌ）を添加し、続いてＨＯＡｔ（７．４ｍｇ、５４μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３０μＬ）を室温で添加した。得られた混合物を４５分間撹拌し、次いで、ピペリジン（５０μＬ）を混合物に添加し、撹拌を３０分間続けた。反応混合物を、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～５０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって直接精製した。生成物を含有する画分を濃縮し、凍結乾燥させて、明黄色固体として２８ｍｇ（２４μｍｏｌ、収率７５％）の化合物１１７を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ－）：ｍ／ｚ　１１７９．４［Ｍ－Ｈ］$^{-}$、$C_{54}H_{68}N_8O_{20}S$についての計算値ｍ／ｚ　１１７９．４。

【０４５８】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－４－（４－（（１－（３－（（（Ｓ）－５－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（２－（（（２Ｓ，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）－４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－１，５－ジオキソ－１－（（２－スルホエチル）アミノ）ペンタン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）－５－オキソ－５－（（２－スルホエチル）アミノ）ペンタンアミド）－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１１８）の調製

２ｍＬの無水ＤＭＦ中化合物１１７（２８ｍｇ、２４μｍｏｌ）の溶液に、ビス－ＰＦＰ－エステル１１（１１ｍｇ、１１．６μｍｏｌ）、続いてＨＯＡｔ（３９ｍｇ、２８μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２１μＬ）を添加した。得られた混合物を４５分間撹拌し、次いでピペリジン（５０μＬ）を用いて処理し、更に３０分間撹拌し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～５０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって精製した。所望の生成物を含有する画分を収集し、凍結乾燥させて、淡黄色固体として１５ｍｇの化合物１１８（５．５μｍｏｌ、収率４７％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ－）：ｍ／ｚ　１３５０．０［Ｍ－２Ｈ］$^{2-}$、$C_{126}H_{156}N_{20}O_{43}S_2$についての計算値ｍ／ｚ　１３５０．０。

【０４５９】
スキーム１８．ベロテカン構築物１２３の合成
【化５７】



Ｎ^{6}－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｎ^{2}－（２－スルホアセチル）－Ｌ－リジン（１２０）の調製
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－スルホ酢酸（２８０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（７６０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６９５μＬ、４．０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この混合物を３０分間撹拌した後、アミノ酸１１９（３３０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）を添加し、撹拌を１時間続けた。反応混合物を、Ｃ１８カラム（０．０５％ＴＦＡを含むＨ$_{2}$Ｏ／ＣＨ$_{3}$ＣＮ、９０：１０～０：１００ｖ／ｖ）を使用した逆相ＨＰＬＣによって直接精製した。所望の化合物を含有する画分をプールし、凍結乾燥させて、化合物１２０（２８０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ、収率６３％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｃ$_{23}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{8}$Ｓについての計算値ｍ／ｚ　４９１．１。

【０４６０】
（Ｓ）－２－（（６－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－１－オキソ－１－（ペルフルオロフェノキシ）ヘキサン－２－イル）アミノ）－２－オキソエタン－１－スルホン酸（１２１）の調製
ＤＣＭ（５ｍＬ）中のカルボン酸１２０（２８０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）及びペンタフルオロフェノール（３１５ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）の撹拌した混合物に、ＤＣＣ（３５ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。１時間撹拌した後、反応混合物を濾過し、濃縮し、Ｃ１８カラム（０．０５％ＴＦＡを含むＨ$_{2}$Ｏ／ＣＨ$_{3}$ＣＮ、９０：１０～０：１００ｖ／ｖ）での逆相クロマトグラフィーによって精製して、白色固体として化合物１２１（８０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、収率１６％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｃ$_{29}$Ｈ$_{25}$Ｆ$_{5}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{8}$Ｓについての計算値ｍ／ｚ　６５７．１。

【０４６１】
（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－６－アミノ－２－（２－スルホアセトアミド）ヘキサンアミド）－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１２２）の調製

無水ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のアミン１７（１０ｍｇ、１１μｍｏｌ）及びＰＦＰ－エステル１２１（１５ｍｇ、２３μｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（４．４μＬ、２６μｍｏｌ）を室温で添加した。一晩撹拌した後、ピペリジン（５０μＬ）を反応混合物に添加した。室温で１５分間撹拌した後、反応混合物を、Ｃ１８カラム（０．０５％のＴＦＡを含むH_2O／CH_3CN、９０：１０～４５：５５ｖ／ｖ）を使用した逆相分取ＨＰＬＣによって直接精製した。所望の化合物を含有する画分をプールし、凍結乾燥させて、化合物１２２（７ｍｇ、５．９μｍｏｌ、収率５４％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１１９５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$C_{55}H_{70}N_8O_{20}S$についての計算値ｍ／ｚ　１１９５．４。

【０４６２】

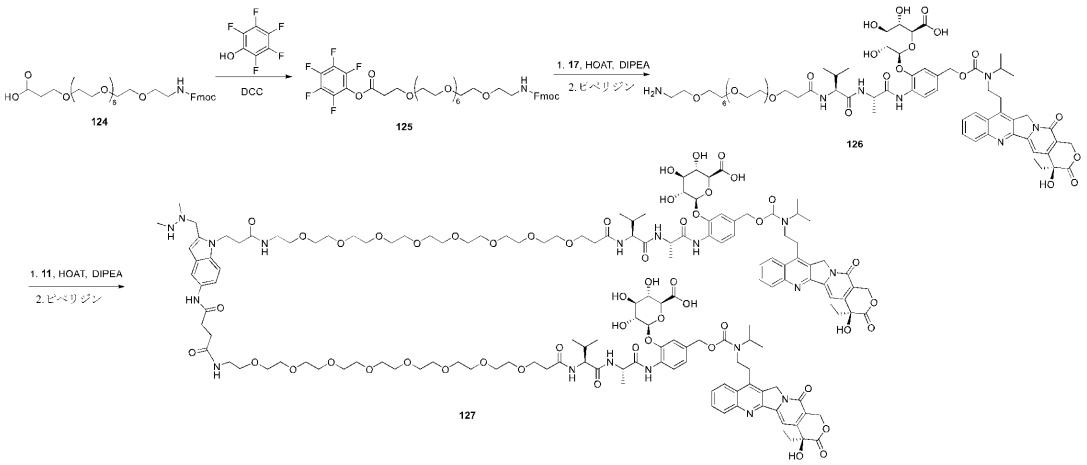
（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－６－（４－（（１－（３－（（（Ｓ）－６－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（２－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－６－カルボキシ－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキソ－５－（２－スルホアセトアミド）ヘキシル）アミノ）－３－オキソプロピル）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）－２－（２－スルホアセトアミド）ヘキサンアミド）－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１２３）の調製

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のアミン１２２（７ｍｇ、６μｍｏｌ）及びビスＰＦＰ－エステル１１（２．６ｍｇ、２．８μｍｏｌ）の撹拌した混合物に、ＤＩＰＥＡ（５μＬ、２６μｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を２時間撹拌し、次いで、ピペリジン（５０μＬ）を混合物に添加した。室温で１５分間撹拌した後、反応混合物を、Ｃ１８カラム（０．０５％のＴＦＡを含むH_2O／CH_3CN、９０：１０～４５：５５ｖ／ｖ）を使用した逆相分取ＨＰＬＣによって直接精製した。所望の化合物を含有する画分をプールし、凍結乾燥させて、化合物１２３（３ｍｇ、１μｍｏｌ、収率３６％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１３６５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{2+}$、$C_{128}H_{160}N_{20}O_{43}S_2$についての計算値ｍ／ｚ　１３６５．５。

【０４６３】

スキーム１９．ベロテカン構築物１２７の合成

【化５８】



ペルフルオロフェニル１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－３－オキソ－２，７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８－ノナオキサ－４－アザヘントリアコンタン－３１－オエート（１２５）の調製

カルボン酸１２４（１００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びペンタフルオロフェノール（１４０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２ｍＬ）中の撹拌した混合物に、ＤＣＣ（３７ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を室温で一度に添加した。得られた混合物を一晩撹拌し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ）によって精製して、透明無色油として１２０ｍｇの化合物１２５（０．１４ｍｍｏｌ、収率９３％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　８３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｃ$_{40}$Ｈ$_{48}$Ｆ$_5$ＮＯ$_{12}$についての計算値ｍ／ｚ　８３０．３。

【０４６４】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－アミノ－２９－イソプロピル－３２－メチル－２７，３０－ジオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１－ジアザトリトリアコンタン－３３－アミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１２６）の調製

２ｍＬの無水ＤＭＦ中のアミン１７（５５ｍｇ、５８μｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＰＥＡ（２０μＬ、０．１２ｍｍｏｌ）及びＨＯＡｔ（８ｍｇ、５８μｍｏｌ）を用いて処理し、次いで、ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＰＦＰ－エステル１２５（４８ｍｇ、５８μｍｏｌ）と室温で合わせた。得られた混合物を３０分間撹拌した後、ピペリジン（１１５μＬ、１１５μｍｏｌ）を混合物に添加した。２０分後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～５０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ）によって精製した。生成物を含有する純粋な画分を合わせ、凍結乾燥させ、黄色がかった固体として４９ｍｇの化合物１２６（３６μｍｏｌ、収率６２％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１３６８．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｃ$_{66}$Ｈ$_{93}$Ｎ$_7$Ｏ$_{24}$についての計算値ｍ／ｚ　１３６８．６。

【０４６５】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－３８－（（１－（（２Ｓ，５Ｓ）－１－（（２－（（（２Ｓ，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）－４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２

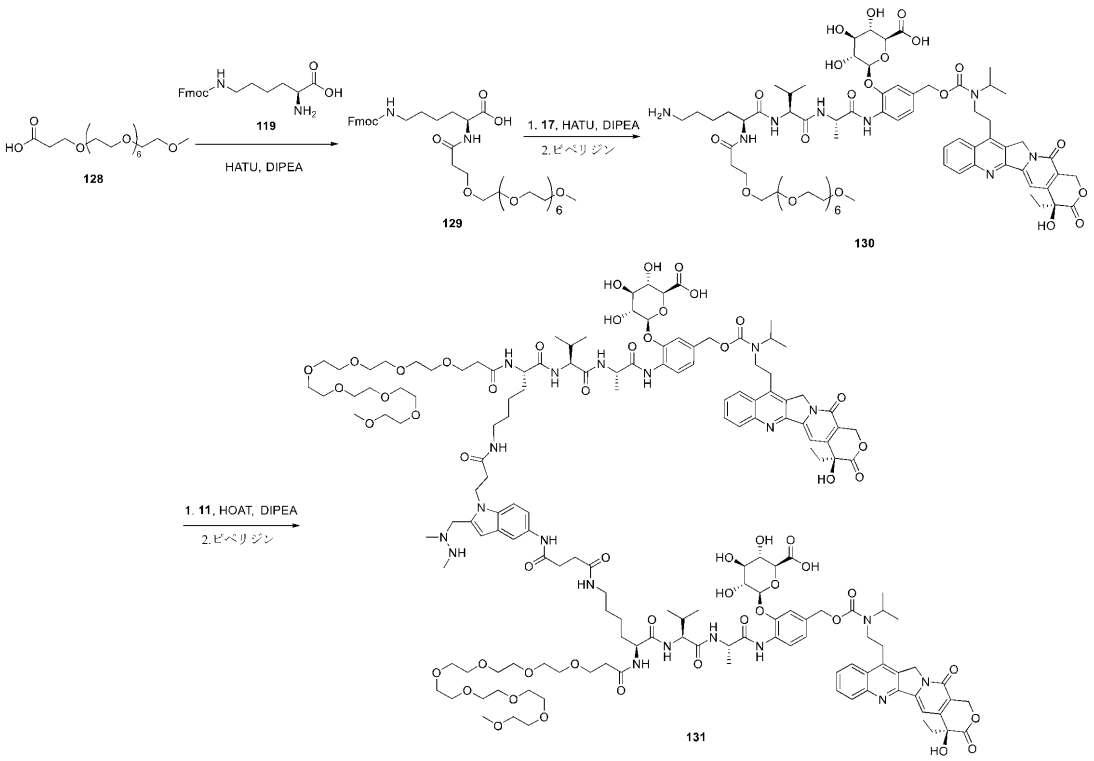
，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，３５－テトラオキソ－１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８，３１－オクタオキサ－３，６，３４－トリアザヘプタトリアコンタン－３７－イル）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－４，７，３５，３８－テトラオキソ－１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８，３１－オクタオキサ－３，６，３４－トリアザオクタトリアコンタンアミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１２７）の調製

２ｍＬのＤＭＡ中の化合物１２６（４９ｍｇ、３６μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１３μＬ、７２μｍｏｌ）の混合物に、ビス－ＰＦＰ－エステル１１（１４．６ｍｇ、１６μｍｏｌ）を室温で一度に添加し、続いてＨＯＡｔ（５ｍｇ、３６μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温で３０分間撹拌し、次いで、ピペリジン（２１μＬ）を添加し、撹拌を２０分間続けた。反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～５０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって直接精製した。凍結乾燥画分は、黄色粉末として３２ｍｇの化合物１２７（１０μｍｏｌ、収率６３％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１５３９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{2+}$、$C_{150}H_{206}N_{18}O_5$についての計算値ｍ／ｚ　１５３８．７。

【０４６６】

スキーム２０．ベロテカン構築物１３１の合成

【化５９】



Ｎ^6－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｎ^2－（３－（２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ）プロパノイル）－Ｌ－リジン（１２９）の調製

２ｍＬの無水ＤＭＦ中のｍＰＥＧ８－酸１２８（１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．１３ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（９３ｍｇ、０．２

４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を１時間撹拌し、次いで、Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－ＯＨ１１９（８９ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、撹拌を１時間続けた。反応混合物を逆相クロマトグラフィーＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－$Ｈ_2Ｏ$）によって直接精製し、１２０ｍｇの化合物１２９（０．１６ｍｍｏｌ、収率６７％）を無色油として得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ ７６３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$Ｃ_{39}Ｈ_{58}Ｎ_2Ｏ_{13}$についての計算値ｍ／ｚ ７６３．４。

【０４６７】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２８Ｓ，３１Ｓ，３４Ｓ）－２８－（４－アミノブチル）－３１－イソプロピル－３４－メチル－２６，２９，３２－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２７，３０，３３－トリアザペンタトリアコンタン－３５－アミド）－５－（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１３０）の調製

３ｍＬの無水ＤＭＦ中のカルボン酸１２９（４５ｍｇ、５９μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２１μＬ、１２０μｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２２ｍｇ、５９μｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を２０分間撹拌し、１ｍＬのＤＭＦ中のアミン１７（５５ｍｇ、５８μｍｏｌ）と合わせた。反応混合物を３０分間撹拌し、次いで、ピペリジン（１１５μＬ、１．２ｍｍｏｌ）を混合物に室温で添加した。２０分後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～５０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－$Ｈ_2Ｏ$）によって直接精製した。純粋な画分の凍結乾燥により、黄色粉末として３４ｍｇの化合物１３０（２３μｍｏｌ、収率４０％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ １４６７．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$Ｃ_{71}Ｈ_{102}Ｎ_8Ｏ_{25}$についての計算値ｍ／ｚ １４６７．７。

【０４６８】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２８Ｓ，３１Ｓ，３４Ｓ）－２８－（４－（３－（５－（（Ｓ）－２８－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（２－（（（２Ｓ，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）－４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバモイル）－２６，３４－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２７，３３－ジアザヘプタトリアコンタン－３７－アミド）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）プロパンアミド）ブチル）－３１－イソプロピル－３４－メチル－２６，２９，３２－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２７，３０，３３－トリアザペンタトリアコンタン－３５－アミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１３１）の調製

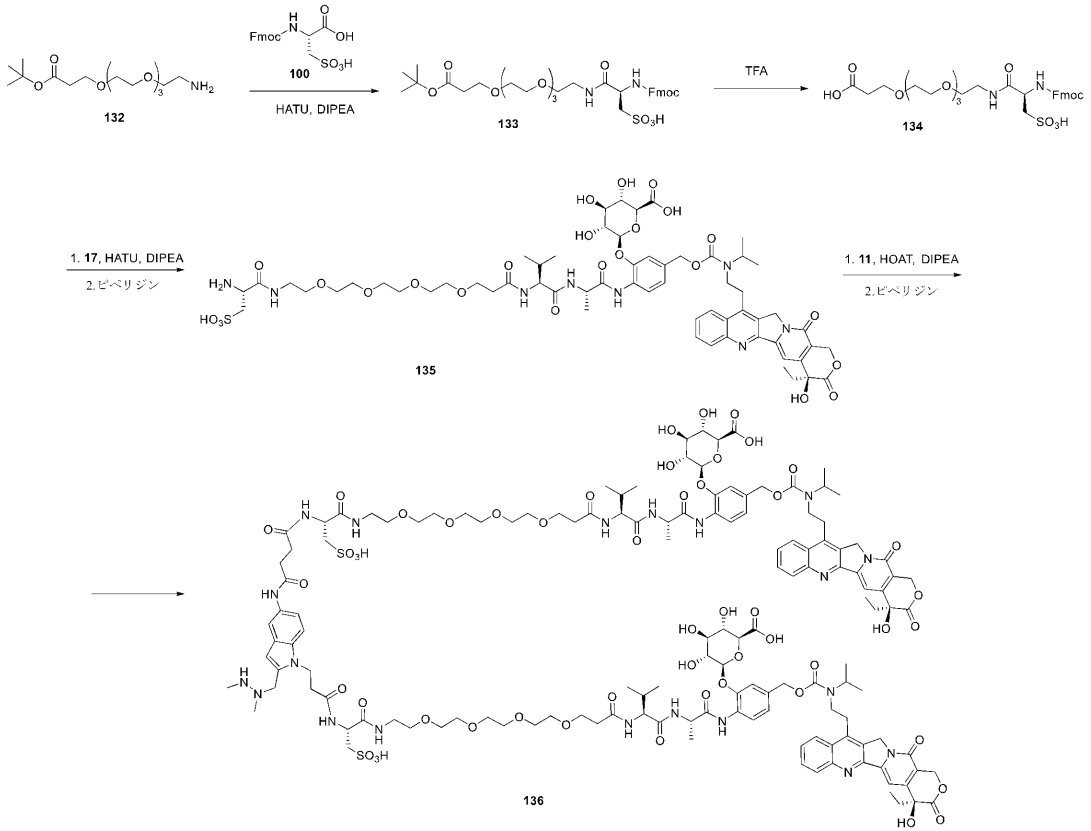
２ｍＬのＤＭＡ中の化合物１３０（３４ｍｇ、２３μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（８μＬ、４６μｍｏｌ）の混合物に、ビス－ＰＦＰ－エステル１１（９．４ｍｇ、１０．５μｍｏｌ）を添加し、続いてＨＯＡｔ（３ｍｇ、２３μｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で３０分間放置し、次いでピペリジン（２１μＬ、０．２１ｍｍｏｌ）を混合物に室温で添加した。２０分後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～５０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－$Ｈ_2Ｏ$）によって直接精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥させ、黄色固体として化合物１３１（２３ｍｇ、７μｍｏｌ、収率６

７％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１６３８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{2+}$、$C_{160}H_{224}N_{20}O_{53}$についての計算値ｍ／ｚ　１６３８．８。

【０４６９】

スキーム２１．分岐鎖ベロテカン構築物１３６の合成

【化６０】



（Ｒ）－２１－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２，２－ジメチル－４，２０－ジオキソ－３，７，１０，１３，１６－ペンタオキサ－１９－アザドコサン－２２－スルホン酸（１３３）の調製

無水ＤＭＦ（２ｍＬ）中のＦｍｏｃ－Ｌ－システイン酸１００（３９１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）及びアミン１３２（３２１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（４００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．５２ｍＬ、３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１時間撹拌し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～５０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって直接精製して、無色油として化合物１３３を（５００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、収率７２％）得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ－）：ｍ／ｚ　６９３．３［Ｍ－Ｈ］$^-$、$C_{33}H_{46}N_2O_{12}S$についての計算値ｍ／ｚ　６９３．３。

【０４７０】

（Ｒ）－１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－３，６－ジオキソ－５－（スルホメチル）－２，１０，１３，１６，１９－ペンタオキサ－４，７－ジアザドコサン－２２－酸（１３４）の調製

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物１３３（１００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を周囲温度で添加した。反応混合物を１０分間撹拌し、次いで、溶媒を真空下で除去し、残渣を逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７５％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって精製して、化合物１３４を無色油（８０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、収率８６％）として得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ－）：ｍ／ｚ　６３７．２［Ｍ－Ｈ］$^-$、$C_{29}H_{38}N_2O_{12}S$についての計算値ｍ／ｚ　６３７．２。

【０４７１】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ，２４Ｒ）－２４－アミノ－５－イソプロピル－２－メチル－４，７，２３－トリオキソ－２５－スルホ－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２－トリアザペンタコサンアミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１３５）の調製

無水ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の化合物１３４（９ｍｇ、１４μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（７．４μＬ、４２μｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（５ｍｇ、１３μｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を３０分間撹拌し、次いで、化合物４６（１４ｍｇ、１５μｍｏｌ）と室温で合わせた。１時間後、ピペリジン（３０μＬ）を反応混合物に添加し、撹拌を２０分間続けた。反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－$Ｈ_{2}Ｏ$）によって精製した。凍結乾燥させた純粋な画分から、黄色粉末として１３ｍｇの化合物１３５（１０μｍｏｌ、収率６８％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１３４３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$Ｃ_{61}Ｈ_{82}Ｎ_{8}Ｏ_{24}Ｓ$についての計算値ｍ／ｚ　１３４３．５。

【０４７２】

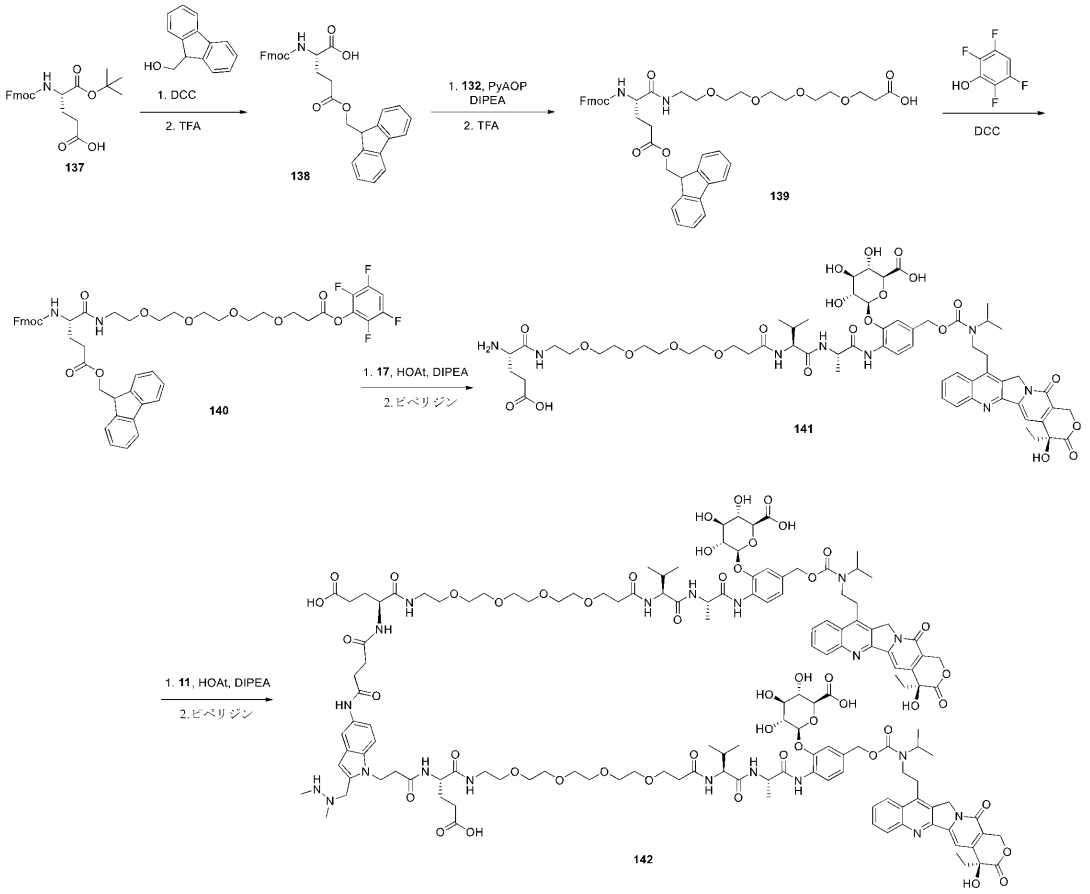
（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ，２４Ｒ）－２８－（５－（（２Ｓ，５Ｓ，２４Ｒ）－１－（（２－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－６－カルボキシ－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，２３，２６－ペンタオキソ－２４－（スルホメチル）－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２，２５－テトラアザノナコサン－２９－アミド）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）－５－イソプロピル－２－メチル－４，７，２３，２６－テトラオキソ－２４－（スルホメチル）－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２，２５－テトラアザオクタコサンアミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１３６）の調製

無水ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の化合物１３５（１３ｍｇ、１０μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（５μＬ、１５μｍｏｌ）及びＨＯＡｔ（２ｍｇ、１５μｍｏｌ）を添加し、続いてビス－ＰＦＰエステル１１（４．３ｍｇ、５μｍｏｌ）を室温で添加した。３０分後、ＬＣＭＳ分析によって反応が完了したと判断し、ピペリジン（１０μＬ、９７μｍｏｌ）を混合物に室温で一度に直接添加した。１５分後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－$Ｈ_{2}Ｏ$）によって精製した。凍結乾燥させた純粋な画分から、黄色粉末として７．４ｍｇの化合物１３６（２．４μｍｏｌ、収率５７％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１５１４．２．１［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、$Ｃ_{140}Ｈ_{184}Ｎ_{20}Ｏ_{51}Ｓ_{2}$についての計算値ｍ／ｚ　１５１４．１。

【０４７３】

スキーム２２．ベロテカン構築物１４２の合成

【化６１】



（Ｓ）－５－（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－５－オキソペンタン酸（１３８）の調製

Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ－ＯｔＢｕ１３７（４２６ｍｇ、１ｍｍｏｌ）及び（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メタノール（２１６ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）の５ｍＬの無水ＴＨＦ中の混合物に、ＤＣＣ（２４７ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を室温で一度に添加した。得られた混合物を一晩撹拌し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ－ＴＦＡ混合物（１：１ｖ／ｖ、６ｍＬ）に溶解し、室温で３０分間放置した。溶媒を真空下で除去し、残渣を４０ｍＬのＥｔＯＡｃに溶解させ、飽和塩化アンモニウム、水、及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー（０～２５％ｖ／ｖのＥｔＯＡｃ－ヘキサン）によって精製して、無色固体として２３０ｍｇのＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯＦｍ）－ＯＨ１３８（０．４２ｍｍｏｌ、収率４２％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{34}H_{29}NO_6$についての計算値ｍ／ｚ　５４８．２。

【０４７４】

（Ｓ）－５－（３－（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）－３－オキソプロピル）－１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－３，６－ジオキソ－２，１０，１３，１６，１９－ペンタオキサ－４，７－ジアザドコサン－２２－酸（１３９）の調製

２ｍＬのＤＭＦ中のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯＦｍ）－ＯＨ１３８（２３０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及びアミノ－ＰＥＧ４－ＯｔＢｕ１３２（１６２ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（０．２２ｍＬ、１．２６ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＰｙＡＯＰ（２４０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、次いで飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去した後、残渣を、ＤＣＭ－ＴＦＡ混合物（１：１ｖ／ｖ、４ｍＬ）中で、室温で再構築し、１５分間撹拌し、次いで、溶媒を真空中で除去し、残渣を、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡ

を含む０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ）によって精製して、透明無色油として３０６ｍｇの化合物１３９（０．３９ｍｍｏｌ、収率９２％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７９５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｃ$_{45}$Ｈ$_{50}$Ｎ$_2$Ｏ$_{11}$についての計算値ｍ／ｚ　７９５．３。

【０４７５】

２１－（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル）１－（２，３，５，６－テトラフルオロフェニル）（Ｓ）－１８－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－１７－オキソ－４，７，１０，１３－テトラオキサ－１６－アザヘンイコサンエジオエート（１４０）の調製

化合物１３９（１４５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び２，３，５，６，－タトラフルオロフェノール（６１ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の２ｍＬのＴＨＦ中の混合物に、ＤＣＣ（４５ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を室温で一度に添加した。得られた混合物を一晩撹拌し、濾過し、真空下で濃縮し、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～８０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ）によって精製して、無色油として８４ｍｇのＴＦＰ－エステル１４０（０．０９ｍｍｏｌ、収率５０％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　９６５．３［Ｍ＋Ｎａ］$^+$、Ｃ$_{51}$Ｈ$_{50}$Ｆ$_4$Ｎ$_2$Ｏ$_{11}$についての計算値ｍ／ｚ　９６５．３。

【０４７６】

（２Ｓ，５Ｓ，２４Ｓ）－２４－アミノ－１－（（２－（（（２Ｓ，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）－４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，２３－テトラオキソ－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２－トリアザヘプタコサン－２７－酸（１４１）の調製

３ｍＬの無水ＤＭＦ中の化合物１７（１９ｍｇ、２０μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（９μＬ、６０μｍｏｌ）及びＨＯＡｔ（２．７ｍｇ、２０μｍｏｌ）を添加し、続いてＴＦＰエステル１４０（１９ｍｇ、２０μｍｏｌ）を室温で一度に添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、ＬＣＭＳ分析によってモニタリングした。反応が完了したと判断した後、ピペリジン（４０μＬ）を混合物に添加し、撹拌を２０分間続けた。次いで、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～５０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ）によって精製した。純粋な画分を凍結乾燥して、黄色粉末として１４．６ｍｇの化合物１４１（１１μｍｏｌ、収率５５％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１３２１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｃ$_{63}$Ｈ$_{84}$Ｎ$_8$Ｏ$_{23}$についての計算値ｍ／ｚ　１３２１．６。

【０４７７】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ，２４Ｓ）－２８－（５－（（２Ｓ，５Ｓ，２４Ｓ）－１－（（２－（（（２Ｓ，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）－４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－２４－（２－カルボキシエチル）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，２３，２６－ペンタオキソ－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２，２５－テトラアザノナコサン－２９－アミド）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）－２４－（２－カルボキシエチル）－５－イソプロピル－２－メチル－４，７，２３，２６－テトラオキソ－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２，２５－テトラアザオクタコサンアミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジ

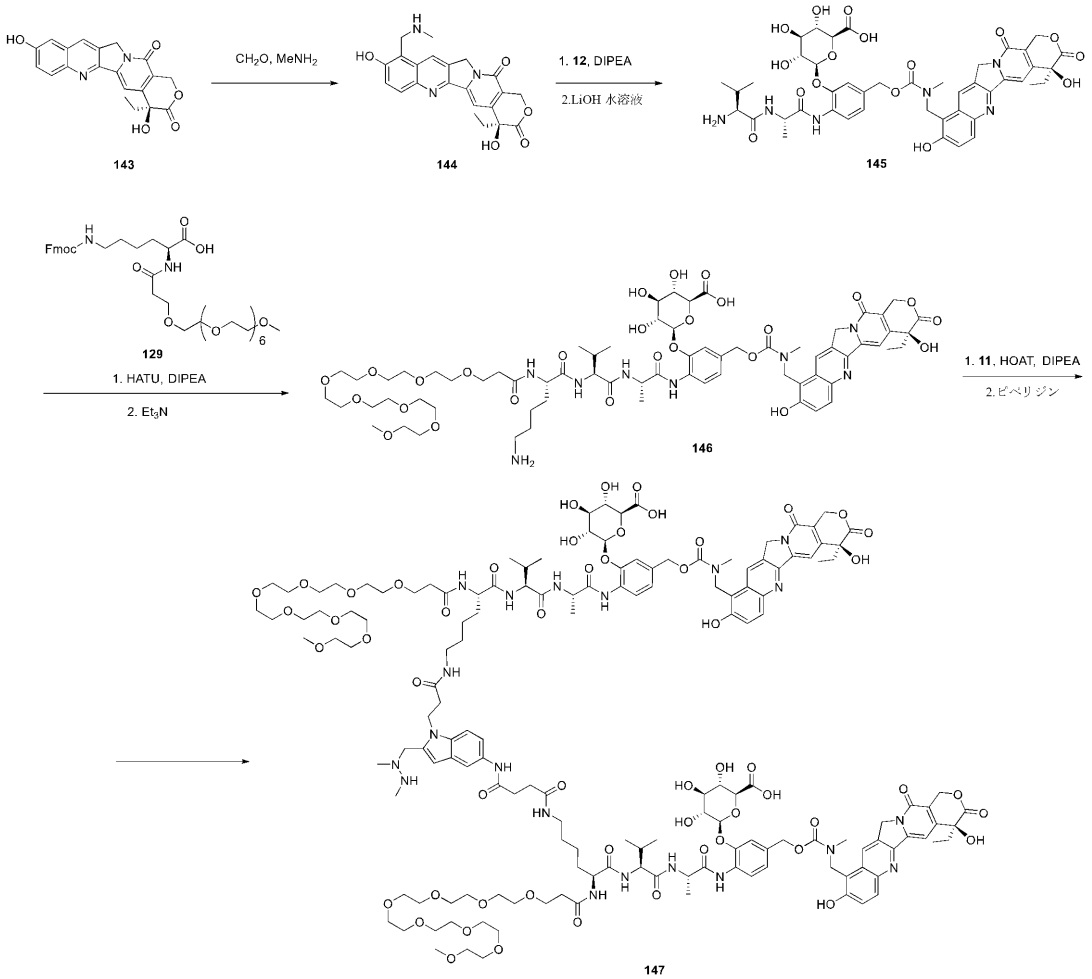
ノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１４２）の調製

２ｍＬのＤＭＡ中の化合物１４１（１４．６ｍｇ、１１μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（６μＬ、３３μｍｏｌ）及びＨＯＡｔ（１．５ｍｇ、１１μｍｏｌ）を添加し、続いてビス－ＰＦＰエステル１１（４．５ｍｇ、５μｍｏｌ）を室温で一度に添加した。得られた混合物を室温で３０分間放置し、ピペリジン（１０μＬ）を混合物に直接添加した。２０分後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～５０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ）によって精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥させて、黄色固体として６ｍｇの化合物１４２（２μｍｏｌ、収率４０％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１４９１．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、Ｃ$_{144}$Ｈ$_{188}$Ｎ$_{20}$Ｏ$_{49}$についての計算値ｍ／ｚ　１４９１．６。

【０４７８】

スキーム２３．デス－Ｍｅ－トポテカン構築物１４７の合成

【化６２】



（Ｓ）－４－エチル－４，９－ジヒドロキシ－１０－（（メチルアミノ）メチル）－１，１２－ジヒドロ－１４Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－３，１４（４Ｈ）－ジオン（１４４）の調製

酢酸（３０ｍＬ）及びＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中の１０－ヒドロキシカムトテシン１４３（５００ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、ホルムアルデヒド（１ｍＬ、Ｈ$_2$Ｏ中３７重量％）及びＭｅＮＨ$_2$（１ｍＬ、４０％ｗ／ｗ水溶液）を添加した。反応混合物を、室温で一晩撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ）によって精製した。純粋

な画分を収集し、凍結乾燥させ、淡黄色固体としてデス－Ｍｅ－トポテカン１４４（１５０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ、収率２７％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４０８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{22}H_{21}N_3O_5$についての計算値ｍ／ｚ　４０８．２。

【０４７９】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（（（（Ｓ）－４－エチル－４，９－ジヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０－イル）メチル）（メチル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１４５）の調製

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中のデス－Ｍｅ－トポテカン１４４（２５ｍｇ、６１μｍｏｌ）の撹拌した溶液に、ＨＯＡｔ（８．５ｍｇ、６２μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３０μＬ、１８４μｍｏｌ）を室温で添加した。次いで、得られた混合物を、ＰＮＰ－カーボネート１２（５８ｍｇ、６２μｍｏｌ）を用いて室温で一度に処理した。ＬＣＭＳ分析によって判断される場合に全ての出発物質が消費されるまで、反応混合物を一晩撹拌した。反応混合物を１０ｍＬの水に注ぎ入れ、得られた沈殿物を収集し、ＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解した。次いで、ＴＨＦ溶液をＬｉＯＨ水溶液（１ｍＬ、１Ｍ）を用いて０℃でゆっくりと処理し、３０分間撹拌した。反応混合物をゆっくりと室温まで加温し、更に１時間撹拌し、１ＭのＨＣｌ水溶液をｐＨ約４まで添加することによってクエンチし、濾過し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、黄色固体として化合物１４５（２５ｍｇ、２７μｍｏｌ、収率４４％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　９１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{44}H_{50}N_6O_{16}$についての計算値ｍ／ｚ　９１９．３。

【０４８０】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２８Ｓ，３１Ｓ，３４Ｓ）－２８－（４－アミノブチル）－３１－イソプロピル－３４－メチル－２６，２９，３２－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２７，３０，３３－トリアザペンタトリアコンタン－３５－アミド）－５－（（（（（Ｓ）－４－エチル－４，９－ジヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０－イル）メチル）（メチル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１４６）の調製

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物１２８（２１ｍｇ、２７．５μｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（１０ｍｇ、３１μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１４μＬ、８２μｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を１時間撹拌し、次いで化合物１４５（２５ｍｇ、２７μｍｏｌ）を混合物に添加し、カップリングがＬＣＭＳ分析によって完了したと判断されるまで、撹拌を１時間続けた。次に、反応混合物をトリエチルアミン（０．４ｍＬ）を用いて処理し、室温で５時間撹拌した。反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ　（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、黄色固体として化合物１４６（２６ｍｇ、１８μｍｏｌ、収率６７％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１４４１．６［Ｍ＋Ｈ］＋、$C_{68}H_{96}N_8O_{26}$についての計算値ｍ／ｚ　１４４１．６。

【０４８１】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２８Ｓ，３１Ｓ，３４Ｓ）－２８－（４－（３－（５－（（Ｓ）－２８－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－（（２－（（（２Ｓ，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）－４－（（（（（Ｓ）－４－エチル－４，９－ジヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０－イル）メチル）（メチル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－

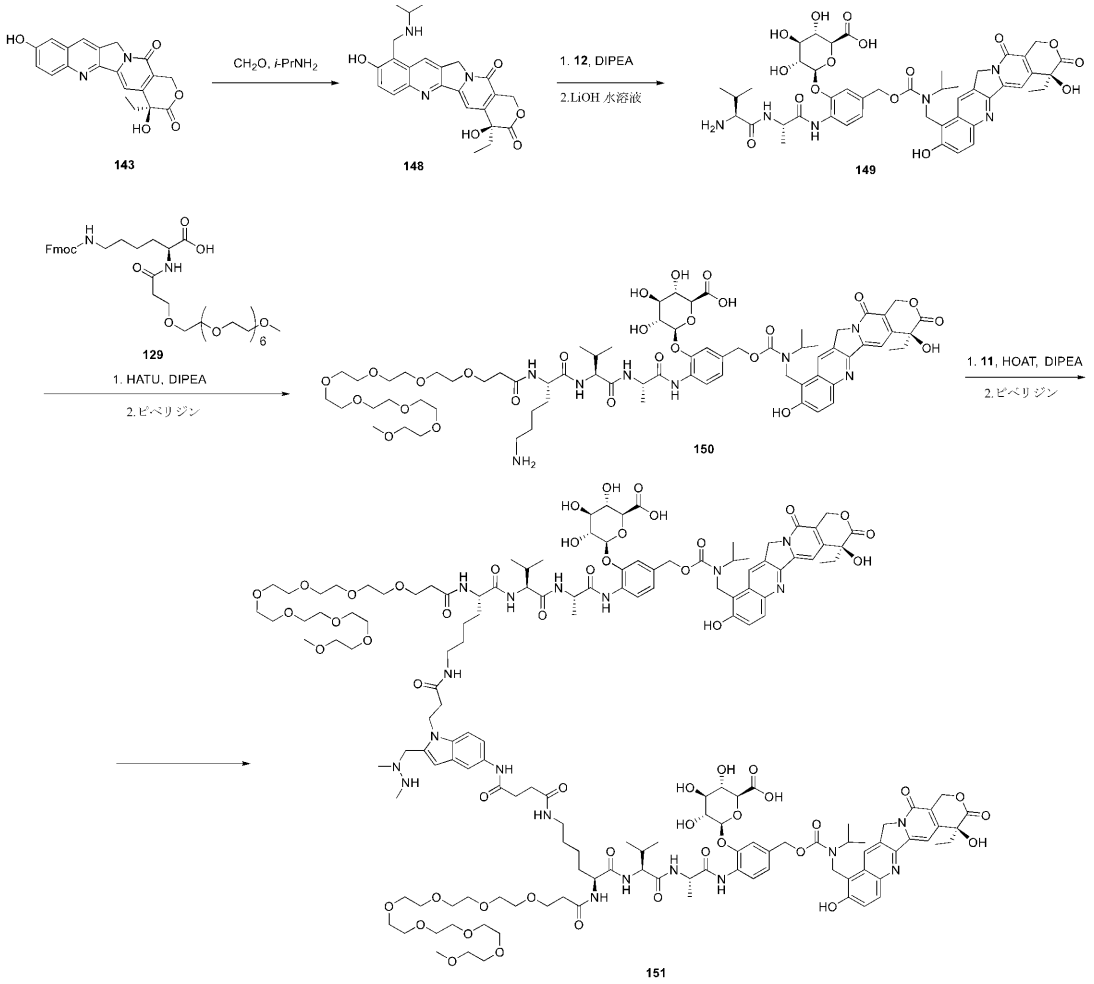
２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバモイル）－２６，３４－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２７，３３－ジアザヘプタトリアコンタン－３７－アミド）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）プロパンアミド）ブチル）－３１－イソプロピル－３４－メチル－２６，２９，３２－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２７，３０，３３－トリアザペンタトリアコンタン－３５－アミド）－５－（（（（（（Ｓ）－４－エチル－４，９－ジヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０－イル）メチル）（メチル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１４７）の調製

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の化合物１４６（２６ｍｇ、１８μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１０μＬ、５５μｍｏｌ）及びＨＯＡｔ（７ｍｇ、２３μｍｏｌ）を添加し、続いてビス－ＰＦＰエステル１１（８．４ｍｇ、９μｍｏｌ）を室温で一度に添加した。ＬＣＭＳ分析によってカップリングが完了したと判断されるまで、反応混合物を３０分間撹拌し、次いでジエチルアミン（３７μＬ、０．３６ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、撹拌を２時間続けた。反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－$Ｈ_{2}Ｏ$）によって精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、黄色固体として化合物１４７（１８ｍｇ、６μｍｏｌ、収率６７％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１６１２．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、$Ｃ_{154}Ｈ_{212}Ｎ_{20}Ｏ_{55}$についての計算値ｍ／ｚ　１６１２．２。

【０４８２】

スキーム２４．分岐鎖構築物１５１の合成

【化６３】



（Ｓ）－４－エチル－４，９－ジヒドロキシ－１０－（（イソプロピルアミノ）メチル）－１，１２－ジヒドロ－１４Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－３，１４（４Ｈ）－ジオン（１４８）の調製

ＨＯＡｃ（３０ｍＬ）及びＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中の１０－ヒドロキシカンプトテシン（５００ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、ホルムアルデヒド（１ｍＬ、$Ｈ_2Ｏ$中３７重量％）及び$ｉ－ＰｒＮＨ_2$（１５０μＬ、１．８３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を一晩撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－$Ｈ_2Ｏ$）によって精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、橙色固体として化合物１４８（２００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ、収率３６％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４３６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$Ｃ_{24}Ｈ_{25}Ｎ_3Ｏ_5$についての計算値ｍ／ｚ　４３６．２。

【０４８３】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（（（（Ｓ）－４－エチル－４，９－ジヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０－イル）メチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１４９）の調製

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物１４８（５０ｍｇ、１１５μｍｏｌ）の溶液に、ＨＯＡｔ（１６ｍｇ、１１５μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６０μＬ、３４４μｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を、ＰＮＰ－カーボネート１２（１１６ｍｇ、１１５μｍｏｌ）を用いて処理し、ＨＰＬＣ分析によって判断される場合に全ての出発物質が消費されるま

で、室温で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、得られた沈殿物を収集し、ＴＨＦ（３ｍＬ）に溶解した。次いで、ＴＨＦ溶液をＬｉＯＨ水溶液（１ｍＬ、１Ｍ）を用いて０℃で処理し、３０分間撹拌し、室温まで加温し、１時間撹拌した。反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥させ、化合物１４９を黄色固体として得た（３１ｍｇ、３３μｍｏｌ、収率２９％）。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　９４７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$C_{46}H_{54}N_6O_{16}$についての計算値ｍ／ｚ　９４７．４。

【０４８４】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２８Ｓ，３１Ｓ，３４Ｓ）－２８－（４－アミノブチル）－３１－イソプロピル－３４－メチル－２６，２９，３２－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２７，３０，３３－トリアザペンタトリアコンタン－３５－アミド）－５－（（（（（（Ｓ）－４－エチル－４，９－ジヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０－イル）メチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１５０）の調製

無水ＤＭＦ（２ｍＬ）中のカルボン酸１２９（３１ｍｇ、４１μｍｏｌ）の撹拌した溶液に、ＨＡＴＵ（１５ｍｇ、３６μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１７μＬ、９４μｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を１時間撹拌し、次いで、化合物１４９（３１ｍｇ、３３μｍｏｌ）を混合物に添加し、撹拌を１時間続けた。次に、反応混合物をピペリジン（６２μＬ、０．６３ｍｍｏｌ）を用いて室温で直接処理し、２０分間撹拌し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O）によって精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、黄色固体として化合物１５０（２６ｍｇ、１８μｍｏｌ、収率５５％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１４６９．７［Ｍ＋Ｈ］＋、$C_{70}H_{100}N_8O_{26}$についての計算値ｍ／ｚ　１４６９．７。

【０４８５】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２８Ｓ，３１Ｓ，３４Ｓ）－２８－（４－（３－（５－（（Ｓ）－２８－（（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－（（２－（（（２Ｓ，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）－４－（（（（（Ｓ）－４－エチル－４，９－ジヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０－イル）メチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバモイル）－２６，３４－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２７，３３－ジアザヘプタトリアコンタン－３７－アミド）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）プロパンアミド）ブチル）－３１－イソプロピル－３４－メチル－２６，２９，３２－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２７，３０，３３－トリアザペンタトリアコンタン－３５－アミド）－５－（（（（（（Ｓ）－４－エチル－４，９－ジヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０－イル）メチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１５１）の調製

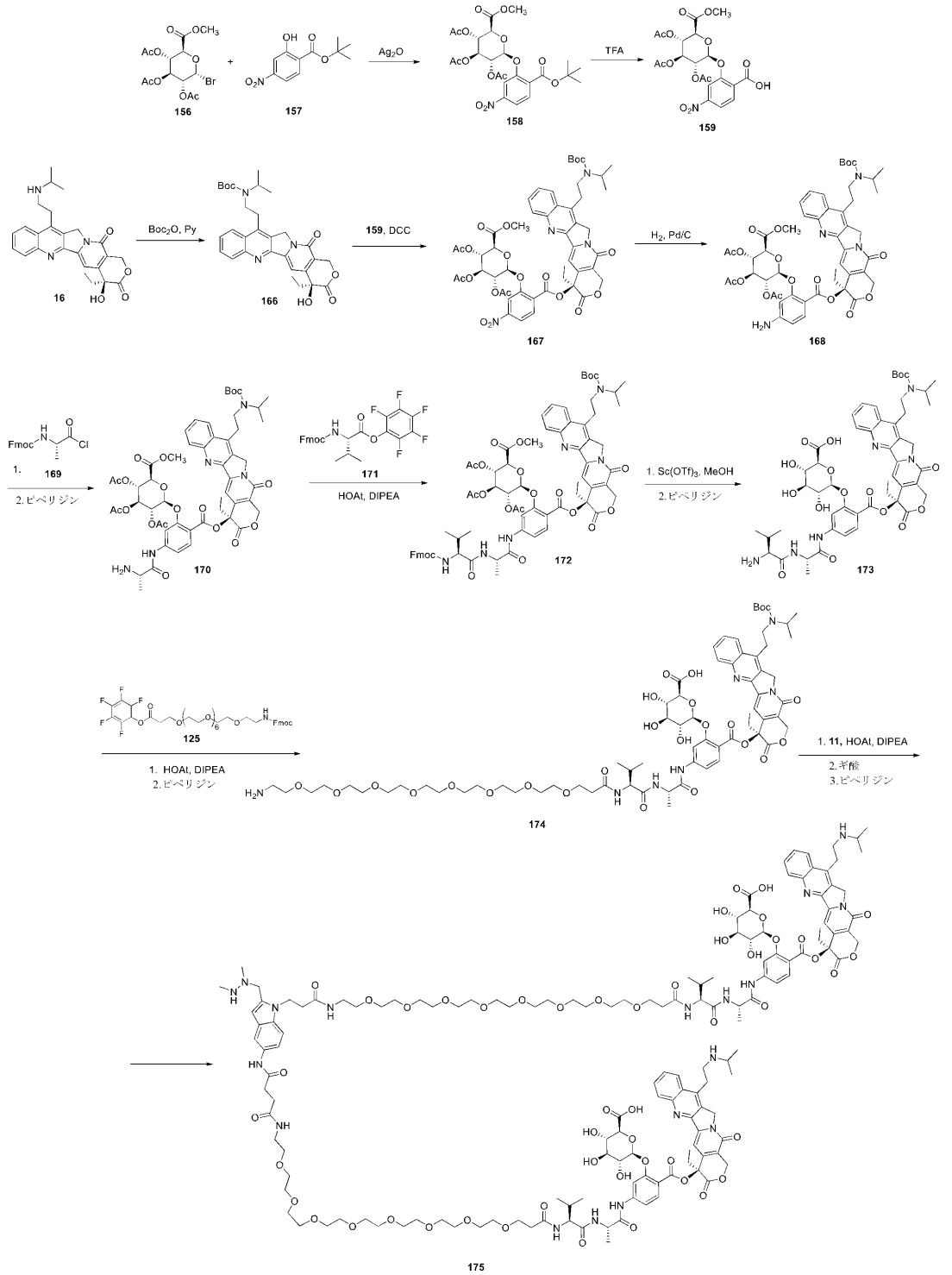
ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の化合物１５０（２７ｍｇ、１８μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１０μＬ、５５μｍｏｌ）及びＨＯＡｔ（８ｍｇ、２４μｍｏｌ）を室温で添加し、続いてビス－ＰＦＰエステル１１（８ｍｇ、９μｍｏｌ）を一度に添加した。得られた混合物を３０分間撹拌し、次いで、ピペリジン（３６μＬ、０．３６ｍｍｏｌ）を混合物に室温で添加した。２０分後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％ＴＦ

Ａを含む０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ）によって精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、黄色固体として化合物１５１（１９ｍｇ、５．８μｍｏｌ、収率６４％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１６４０．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、Ｃ$_{158}$Ｈ$_{220}$Ｎ$_{20}$Ｏ$_{55}$についての計算値ｍ／ｚ：１６４０．３。

【０４８６】

スキーム２５．ベロテカン分岐鎖構築物１７５の合成

【化６４】



（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－ニトロフェノキシ）－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（１５８）の調製

２５ｍＬのアセトニトリル中のｔｅｒｔ－ブチル２－ヒドロキシ－４－ニトロベンゾエ

ート１５７（１．５７ｇ、６．６ｍｍｏｌ）及び臭化物１５６（２．３７ｇ、６．０ｍｍｏｌ）の混合物に、酸化銀（Ｉ）（１．５３ｇ、６．６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を暗所で一晩撹拌し、次いで、シリカゲルのパッドを通して濾過し、酢酸エチルで溶出させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％のＥｔＯＡｃ－ヘキサン）によって精製して、白色固体として２．３ｇの化合物１５８（４．１ｍｍｏｌ、収率６８％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７８．２［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$、$C_{24}H_{29}NO_{14}$についての計算値ｍ／ｚ　５７８．２。

【０４８７】

４－ニトロ－２－（（（２Ｓ，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）安息香酸（１５９）の調製

化合物１５８（１８０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を、４ｍＬのＤＣＭ－ＴＦＡ混合物（１：１ｖ／ｖ）に室温で溶解した。得られた溶液を３０分間放置し、次いで、溶媒を高減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ－ＤＣＭ）によって精製して、桃色泡状固体として１６０ｍｇのカルボン酸１５９（０．３２ｍｍｏｌ、定量的収率）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５２２．１［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$、$C_{24}H_{29}NO_{14}$についての計算値ｍ／ｚ　５２２．１。

【０４８８】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（２－（４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバメート（１６６）の調製

ジクロロメタン（２ｍＬ）中のベロテカン２（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びBoc_2O（１２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（４０μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。６時間撹拌した後、反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＭｅＯＨ、１００：０～９５：５ｖ／ｖ）によって直接精製して、オフホワイト色固体として化合物１６６（４４ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、収率７３％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５３４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{30}H_{35}N_3O_6$についての計算値ｍ／ｚ　５３４．３。

【０４８９】

（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－２－（５－アミノ－２－（（（（Ｓ）－１１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（イソプロピル）アミノ）エチル）－４－エチル－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－４－イル）オキシ）カルボニル）フェノキシ）－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（１６８）の調製

ジクロロメタン（１ｍＬ）及びＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のカルボン酸１５９（２４０ｍｇ、４８０μｍｏｌ）の溶液に、Ｂｏｃ保護されたベロテカン１６６（１００ｍｇ、１９０μｍｏｌ）、続いてＤＣＣ（６ｍｇ、２９μｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（３ｍｇ、２５μｍｏｌ）を０℃で添加した。１時間後、反応混合物を室温まで加温し、一晩撹拌した。混合物をシリカゲルパッド（溶出液として０～６％のＭｅＯＨ－ＤＣＭ）を通過させることによって簡単に精製して、粗化合物１６７を得て、これをＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）に溶解させ、Ｐｄ／Ｃ（１０重量％、２０ｍｇ）及びトリエチルアミン（２０μＬ、２２０μｍｏｌ）と合わせた。次いで、３回の繰り返しサイクルで、反応フラスコを排気し、バルーンからの水素ガスを充填した。反応混合物を、H_2バルーンが取り付けられた状態で、室温で４８時間、激しく撹拌し、次いで、セライトパッドを通して濾過した。濾液を高減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ－ＤＣＭ）によって精製して、黄色固体として化合物１６８（６０ｍｇ、６１μｍｏｌ、収率３３％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　９８５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{50}H_{56}N_4O_{17}$についての計算値ｍ／ｚ　９８５．４。

【０４９０】
（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－２－（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－２－（（（（Ｓ）－１１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（イソプロピル）アミノ）エチル）－４－エチル－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－４－イル）オキシ）カルボニル）フェノキシ）－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（１７２）の調製
ＤＭＦ（１ｍＬ）中のアミン１６８（６０ｍｇ、６１μｍｏｌ）及びＦｍｏｃ－Ａｌａ－Ｃｌ　１６９（２０ｍｇ、６１μｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（２２μＬ、１２０μｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を１時間撹拌し、次いで、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）及びピペリジン（５０μＬ）を混合物に添加した。３０分後、反応物を、ＤＣＭ中０～５％のＭｅＯＨの勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって半精製して、粗化合物１７０を得た。次に、１ｍＬのアセトニトリル中の１７０の溶液を、室温で、Ｆｍｏｃ－Ｖａｌ－ＯＰＦＰ１７１（６２ｍｇ、１２０μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２２μＬ、１２０μｍｏｌ）で処理した。２０分間撹拌した後、反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ－ＤＣＭ　０～５％の勾配）によって精製して、化合物１７２（７０ｍｇ、５１μｍｏｌ、収率８３％）を黄色固体として得た。
ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１３７７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{73}H_{80}N_6O_{21}$についての計算値ｍ／ｚ　１３７７．５。
【０４９１】
（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（５－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－２－（（（（Ｓ）－１１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（イソプロピル）アミノ）エチル）－４－エチル－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－４－イル）オキシ）カルボニル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１７３）の調製
ＭｅＯＨ－H_2O混合物（４：１ｖ／ｖ、１ｍＬ）中の化合物１７２（７０ｍｇ、５１μｍｏｌ）の溶液に、Ｓｃ（ＯＴｆ）$_3$（６４０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を２日間撹拌し、次いで、濃縮し、ＤＭＦ－ピペリジン混合物（１０：１ｖ／ｖ、１．１ｍＬ）中で再構築した。反応混合物を１時間撹拌し、Ｃ１８カラム（０．０５％ＴＦＡを含むH_2O／CH_3CN、９０：１０～２０：８０ｖ／ｖ）での逆相クロマトグラフィーによって精製して、化合物１７３（５ｍｇ、５μｍｏｌ、収率１０％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１０１５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{51}H_{62}N_6O_{16}$についての計算値ｍ／ｚ　１０１５．４。
【０４９２】
（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（５－（（２９Ｓ，３２Ｓ）－１－アミノ－２９－イソプロピル－３２－メチル－２７，３０－ジオキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８，３１－ジアザトリトリアコンタン－３３－アミド）－２－（（（（Ｓ）－１１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（イソプロピル）アミノ）エチル）－４－エチル－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－４－イル）オキシ）カルボニル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１７４）の調製
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のアミン１７４（５ｍｇ、５μｍｏｌ）及びＰＦＰエステル１２５（１２ｍｇ、６μｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（５μＬ、２９μｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を１時間撹拌し、次いで、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）及びピペリジン（５０μＬ）を混合物に添加した。室温で１５分間撹拌した後、反応混合物を、Ｃ１８カ

ラム（０．０５％のＴＦＡを含むＨ$_2$Ｏ／ＣＨ$_3$ＣＮ、９０：１０～３０：７０ｖ／ｖ）を使用した逆相分取ＨＰＬＣによって直接精製した。所望の化合物を含有する画分をプールし、凍結乾燥させて、化合物１７４（２ｍｇ、１．４μｍｏｌ、収率２８％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１４３８．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｃ$_{70}$Ｈ$_{99}$Ｎ$_7$Ｏ$_{25}$についての計算値ｍ／ｚ　１４３８．７。

【０４９３】

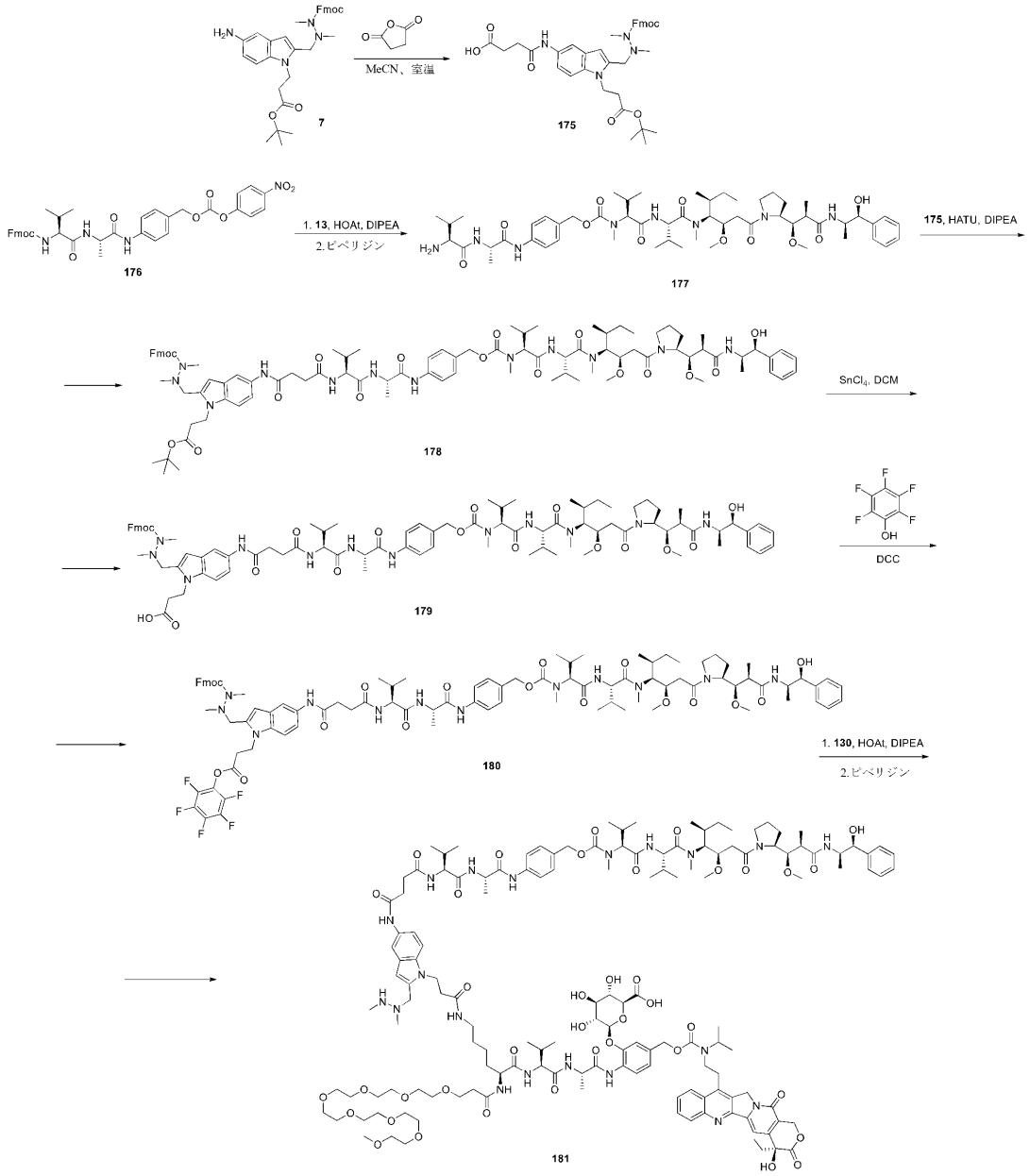
（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（５－（（２Ｓ，５Ｓ）－３８－（（１－（（２Ｓ，５Ｓ）－１－（（３－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－６－カルボキシ－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－４－（（（（Ｓ）－４－エチル－１１－（２－（イソプロピルアミノ）エチル）－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－４－イル）オキシ）カルボニル）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，３５－テトラオキソ－１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８，３１－オクタオキサ－３，６，３４－トリアザヘプタトリアコンタン－３７－イル）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－４，７，３５，３８－テトラオキソ－１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８，３１－オクタオキサ－３，６，３４－トリアザオクタトリアコンタンアミド）－２－（（（（Ｓ）－４－エチル－１１－（２－（イソプロピルアミノ）エチル）－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－４－イル）オキシ）カルボニル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１７５）の調製

ＤＭＦ（１ｍＬ）中のアミン１７４（２ｍｇ、１．４μｍｏｌ）及びビスＰＦＰ－エステル１１（０．８ｍｇ、０．７μｍｏｌ）の撹拌した混合物に、ＤＩＰＥＡ（０．５μＬ、２．８μｍｏｌ）を室温で添加した。２時間後、反応混合物を濃縮し、次いで、ギ酸（１ｍＬ）中、室温で再構築した。３０分後、ギ酸を真空中で除去し、残渣をＤＭＦ（１ｍＬ）及びピペリジン（５０μＬ）中で再構成した。室温で１５分間撹拌した後、反応混合物を、Ｃ１８カラム（０．０５％のＴＦＡを含むＨ$_2$Ｏ／ＣＨ$_3$ＣＮ、９０：１０～３５：６５ｖ／ｖ）を使用した逆相分取ＨＰＬＣによって直接精製した。所望の化合物を含有する画分をプールし、凍結乾燥させて、黄色粉末として化合物１７５（０．７ｍｇ、０．２μｍｏｌ、収率３３％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１５０９．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、Ｃ$_{148}$Ｈ$_{202}$Ｎ$_{18}$Ｏ$_{49}$についての計算値ｍ／ｚ　１５０８．７。

【０４９４】

スキーム２６．二重ペイロード構築物１８１の合成

【化６５】



４－（（２－（（２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）－１Ｈ－インドール－５－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸（１７５）の調製

アセトニトリル（５ｍＬ）中の遊離アミン（４５０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、無水コハク酸（４０５ｍｇ、４．１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を、ＬＣＭＳ分析によって完了と判断されるまで１時間撹拌し、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～１００％CH_3CN-H_2O）によって直接精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、茶色固体として化合物１７５（３９７ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ、収率７５％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６５５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$C_{37}H_{42}N_4O_7$についての計算値ｍ／ｚ　６５５．３。

【０４９５】

４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）ベンジル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン

－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）（メチル）カルバメート（１７７）の調製

無水ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＰＮＰ－カーボネート１７６（１００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びＭＭＡＥ（１０６ｍｇ、１４７μＬ）の混合物に、ＨＯＡｔ（２０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（７７μＬ、０．４４ｍｍｏｌ）を添加した。全ての出発物質が消費されるまで、反応混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、ピペリジン（２９０μＬ、２．９４ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。３０分後、反応混合物を、１ＭのＨＣｌを用いて、わずかに酸性のｐＨにクエンチした。混合物を濾過し、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％CH_3CN-H_2O）によって精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、黄色固体として化合物１７７（１１３ｍｇ、１０９μｍｏｌ、収率７４％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１０３７．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$C_{55}H_{88}N_8O_{11}$についての計算値ｍ／ｚ　１０３７．７。

【０４９６】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル２－（（１－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）－５－（４－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（４－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）－１Ｈ－インドール－２－イル）メチル）－１，２－ジメチルヒドラジン－１－カルボキシレート（１７８）の調製

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物１７５（６３ｍｇ、９６μｍｏｌ）及び１７７（１００ｍｇ、９６μｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（３６ｍｇ、９６μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５０μＬ、２８８μｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を室温で１時間撹拌した。反応混合物を、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～１００％CH_3CN-H_2O）によって精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、黄色固体として化合物１７８（１６０ｍｇ、９４μｍｏｌ、収率９８％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１６９６．７［Ｍ＋Ｎａ］$^+$、$C_{92}H_{128}N_{12}O_{17}$についての計算値ｍ／ｚ：１６９６．９。

【０４９７】

３－（２－（（２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－５－（４－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（４－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタンアミノ）－１Ｈ－インドール－１－イル）プロパン酸（１７９）の調製

無水ＤＣＭ（１ｍＬ）中の化合物１７８（１００ｍｇ、６０μｍｏｌ）の溶液に、$SnCl_4$溶液（０．６ｍＬ、ＤＣＭ中１Ｍ）を周囲温度で添加した。３０分後、反応混合物を、水（１ｍＬ）を用いてクエンチした。生成物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去した後、粗残渣を逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～１００％CH_3CN-H_2O）によって精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、白色固体とし

て化合物１７９（４０ｍｇ、２５μｍｏｌ、収率４２％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１６１７．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{88}H_{120}N_{12}O_{17}$についての計算値ｍ／ｚ　１６１７．９。

【０４９８】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル２－（（５－（４－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（４－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテラデシル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）－１－（３－オキソ－３－（ペルフルオロフェノキシ）プロピル）－１Ｈ－インドール－２－イル）メチル）－１，２－ジメチルヒドラジン－１－カルボキシレート（１８０）の調製

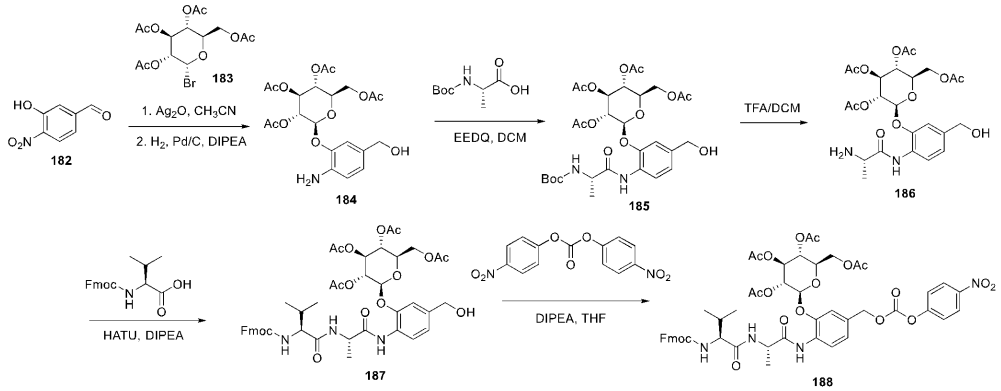
無水ＴＨＦ（２ｍＬ）中の化合物１７９（１２ｍｇ、７．４μｍｏｌ）の溶液に、ＤＣＣ（２００ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）及びペンタフルオロフェノール（２００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を一晩撹拌し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～１００％CH_3CN-H_2O）によって精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥させ、白色固体として化合物１８０（９ｍｇ、収率６８％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１７８３．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{94}H_{119}F_5N_{12}O_{17}$についての計算値ｍ／ｚ　１７８３．９。

【０４９９】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２８Ｓ，３１Ｓ，３４Ｓ）－２８－（４－（３－（５－（４－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（４－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）プロパンアミド）ブチル）－３１－イソプロピル－３４－メチル－２６，２９，３２－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２７，３０，３３－トリアザペンタトリアコンタン－３５－アミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１８１）の調製

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１３０（１０ｍｇ、６．８μｍｏｌ）の撹拌した溶液に、ＨＯＡｔ（１ｍｇ、６．８μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３．５μＬ、２０μｍｏｌ）を添加し、続いてＰＦＰ－エステル１８０（９ｍｇ、５．０μｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を１時間撹拌し、次いで、ピペリジン（１０μＬ、１００μｍｏｌ）を添加し、撹拌を室温で３０分間続けた。反応混合物を、１ＭのＨＣｌを用いて、わずかに酸性になるまでクエンチした。次いで、混合物を逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％CH_3CN-H_2O）によって精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、白色固体として化合物１８１（９ｍｇ、３μｍｏｌ、収率６０％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１４２３．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、$C_{144}H_{210}N_{20}O_{39}$についての計算値ｍ／ｚ　１４２３．３。

【０５００】
スキーム２７．中間体１８８の合成。
【化６６】



（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－２－（アセトキシメチル）－６－（２－アミノ－５－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（１８４）の調製。

無水アセトニトリル（１００ｍＬ）中の化合物１８２（５．０ｇ、２９．９ｍｍｏｌ、１．７当量）及び化合物１８３（７．２３ｇ、１７．６ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、酸化銀（Ｉ）（１５．６ｇ、８７．９ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を窒素下、暗所で２５℃で２４時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％ヘキサン－ＥｔＯＡｃ）によって精製して、中間体アルデヒドにした。

【０５０１】

ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）中の中間体アルデヒド（５．６１ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２．５ｍＬ）の混合物に、炭素上パラジウム（１０重量％、８００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応混合物をH_2雰囲気下で、２５℃で２４時間撹拌した。固体を濾過し、得られた濾液を濃縮して、白色固体として５．２ｇ（１１．１ｍｍｏｌ、収率９８％）の生成物１８４を得て、これを更に精製することなく次のステップに使用した。

【０５０２】

（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－２－（アセトキシメチル）－６－（２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパンアミド）－５－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（１８５）の調製。

無水ＤＣＭ（４０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の化合物１８４（５．２０ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）、Ｂｏｃ－Ｌ－Ａｌａ－ＯＨ（１．７５ｇ、９．２５ｍｍｏｌ）及びＥＥＤＱ（２．３ｇ、９．２５ｍｍｏｌ）の混合物を、暗所で、室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、黄色固体として５．５ｇの粗生成物１８５を得た。粗生成物を、更に精製することなく次のステップで使用した。

【０５０３】

（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－２－（アセトキシメチル）－６－（２－（（Ｓ）－２－アミノプロパンアミド）－５－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（１８６）の調製。

粗化合物１８５（５．５ｇ、８．６ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（２３ｍＬ）に溶解させた。得られた溶液を室温で１０分間撹拌し、真空中で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～７５％アセトニトリル－水）によって精製した。純粋な画分を合わせ、濃縮し、黄色油として４．０ｇの生成物アミン１８６（７．５ｍｍｏｌ、３ステップで収率６６％）を得た。

【０５０４】

（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（１８７）の調製。

無水ＤＭＦ（２０ｍＬ）中のＦｍｏｃ－Ｌ－バリン（３．１ｇ、９．２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３．９ｍＬ、２２．２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（３．５ｇ、９．２ｍｍｏｌ）を室温で一度に添加した。得られた溶液を室温で３０分間撹拌し、次いでアミン１８６（４．０ｇ、７．５ｍｍｏｌ）と合わせた。反応混合物を１６時間撹拌し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ、０～１００％）によって精製し、白色固体として化合物１８７（４．５ｇ、５．２ｍｍｏｌ、収率７０％）を得た。

【０５０５】

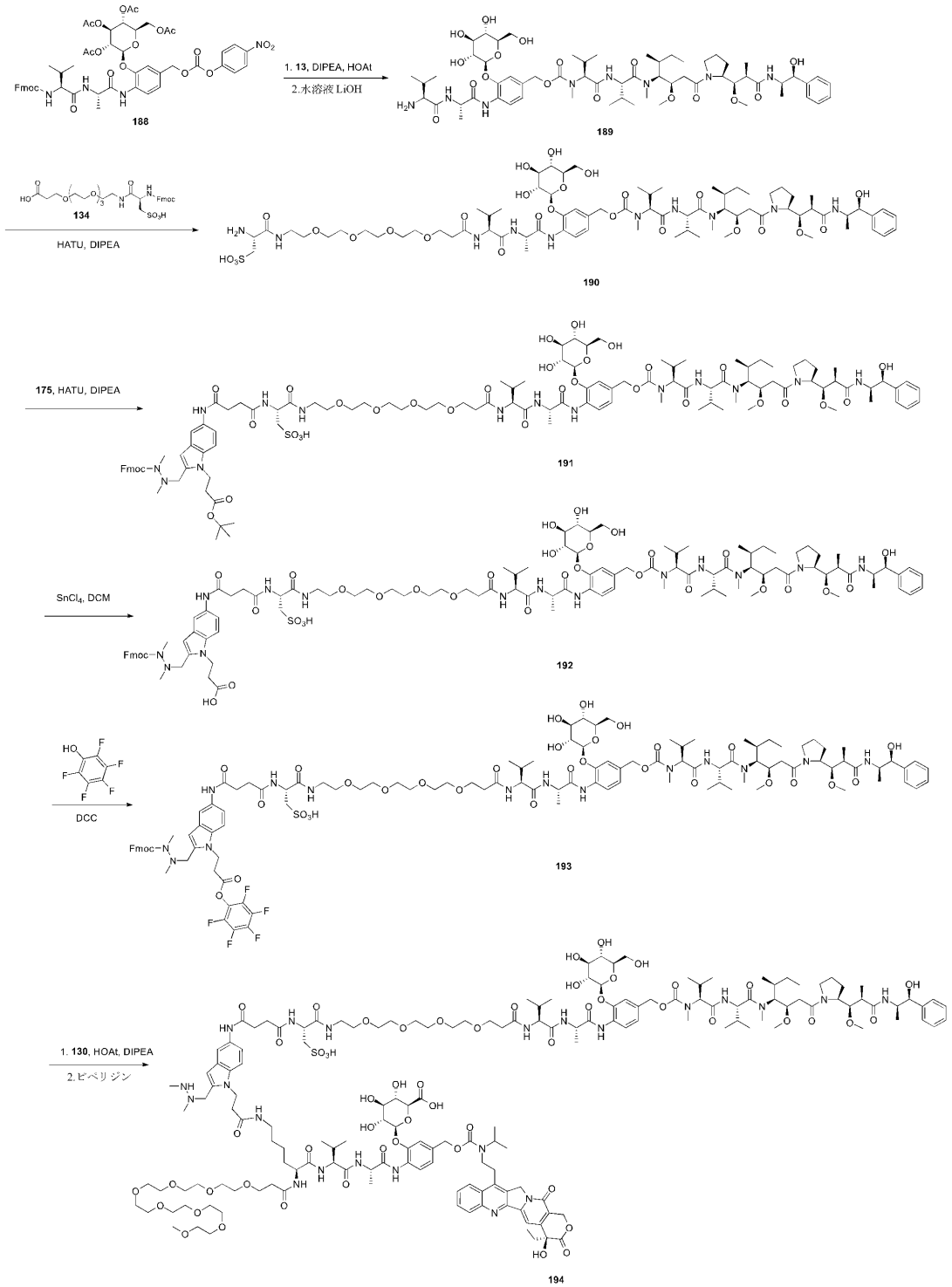
（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）メチル）フェノキシ）－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（１８８）の調製。

無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のアルコール１８７（４．５ｇ、５．２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４．５ｍＬ、２６．１ｍｍｏｌ、５当量）の混合物に、ビス（４－ニトロフェニル）カーボネート（７．９ｇ、２６．１ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。得られた混合物を室温で２４時間撹拌し、下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー（０．０５％ＴＦＡを含むアセトニトリル－水０～７０％）によって精製し、白色固体として４－ニトロフェニルカーボネート生成物１８８（３．９ｇ、収率７３％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１０２７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{51}H_{54}N_{4}O_{19}$についての計算値ｍ／ｚ１０２７．３。

【０５０６】

スキーム２８．二重ペイロード構築物１９４の合成

【化６７】



４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ベンジル　（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシ－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）（メチル）カルバメート（１８９）の調製。

無水ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＭＭＡＥ（１３、５０ｍｇ、７０μｍｏｌ）及びＰＮＰ炭酸

塩１８８（７２ｍｇ、７０μＬ）の混合物に、ＨＯＡｔ（１０ｍｇ、７４μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３６μＬ、２１０μｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を一晩撹拌し、真空下で濃縮した。残渣をＴＨＦ（２ｍＬ）中に再溶解させ、ＬｉＯＨ水溶液（１Ｍ、１ｍＬ）を用いて０℃で処理した。反応混合物を１時間撹拌し、次いで、ＨＰＬＣ分析によって加水分解が完了したと判断されるまで、室温まで加温し、１時間撹拌した。反応混合物を１ＭのＨＣｌでクエンチし、濾過し、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％アセトニトリル－水）によって精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、黄色固体として化合物１８９（７６ｍｇ、収率９０％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１２１５．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{61}H_{98}N_8O_{17}$についての計算値ｍ／ｚ　１２１５．７。

【０５０７】

（２Ｓ，５Ｓ，２４Ｒ）－２４－アミノ－１－（（４－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）－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）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，２３－テトラオキソ－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２－トリアザペンタコサン－２５－スルホン酸（１９０）の調製

ＤＭＦ（１ｍＬ）中のカルボン酸１３４（５０ｍｇ、７８μｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（３０ｍｇ、７８μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４１μＬ、２３４μｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を２０分間撹拌し、次いで、化合物１８９（９５ｍｇ、７８μｍｏｌ）と合わせた。１時間後、ピペリジン（１５６ｕＬ、１．５６ｍｍｏｌ）を反応混合物に直接添加した。３０分後、反応混合物を、１ＭのＨＣｌを用いてわずかに酸性になるまでクエンチし、濾過し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％アセトニトリル－水）によって精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥させ、白色固体として化合物１９０（１００ｍｇ、収率７９％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１６１３．８［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$、$C_{75}H_{124}N_{10}O_{26}S$についての計算値ｍ／ｚ　１６１３．８。

【０５０８】

（２Ｓ，５Ｓ，２４Ｒ）－２４－（４－（（２－（（２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）－１Ｈ－インドール－５－イル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）－１－（（４－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）－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）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，２３－テトラオキソ－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２－トリアザペンタコサン－２５－スルホン酸（１９１）の調製

無水ＤＭＦ（２ｍＬ）中のカルボン酸１７５（２０ｍｇ、３０μｍｏｌ）及び化合物１９０（５０ｍｇ、３１μｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（１２ｍｇ、３１μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１６μＬ、２８８μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％アセトニトリル－水）によって直接精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、白色固体と

して化合物１９１（２０ｍｇ、収率２９％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１１２６．１［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、$C_{112}H_{164}N_{14}O_{32}S$についての計算値ｍ／ｚ　１１２６．１。

【０５０９】

３－（２－（（２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－５－（（２Ｓ，５Ｓ，２４Ｒ）－１－（（４－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）－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）フェニル）アミノ－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，２３，２６－ペンタオキソ－２４－（スルホメチル）－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２，２５－テトラアザノナコサン－２９－アミド）－１Ｈ－インドール－１－イル）プロパン酸（１９２）の調製

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の化合物１９１（２０ｍｇ、９μｍｏｌ）の溶液に、$SnCl_4$溶液（２ｍＬ、ＤＣＭ中１Ｍ）を室温で添加した。３０分後、反応混合物を水（１ｍＬ）を用いてクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％アセトニトリル－水）によって精製した。純粋な画分をプールし、凍結乾燥させ、白色固体として化合物１９２（１０ｍｇ、収率５２％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１０９８．１［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、$C_{108}H_{156}N_{14}O_{32}S$についての計算値ｍ／ｚ　１０９８．０。

【０５１０】

（２Ｓ，５Ｓ，２４Ｒ）－２４－（４－（（２－（（２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１－（３－オキソ－３－（ペルフルオロフェノキシ）プロピル）－１Ｈ－インドール－５－イル）アミノ）－４－オキソブタンアミド）－１－（（４－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）－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）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，２３－テトラオキソ－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２－トリアザペンタコサン－２５－スルホン酸（１９３）の調製

ＴＨＦ（１ｍＬ）中の化合物１９２（１０ｍｇ、４．６μｍｏｌ）の溶液に、ＤＣＣ（９４ｍｇ、４６０μｍｏｌ）及びペンタフルオロフェノール（８５ｍｇ、４６０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を一晩撹拌し、濾過し、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～１００％アセトニトリル－水）によって精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、白色固体としてＰＦＰエステル１９３（８ｍｇ、収率７４％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１１８１．１［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、$C_{114}H_{155}F_5N_{14}O_{32}S$についての計算値ｍ／ｚ　１１８１．０。

【０５１１】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２８Ｓ，３１Ｓ，３４Ｓ）－２８－（４－（３－（５－（（２Ｓ，５Ｓ，２４Ｒ）－１－（（４－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，

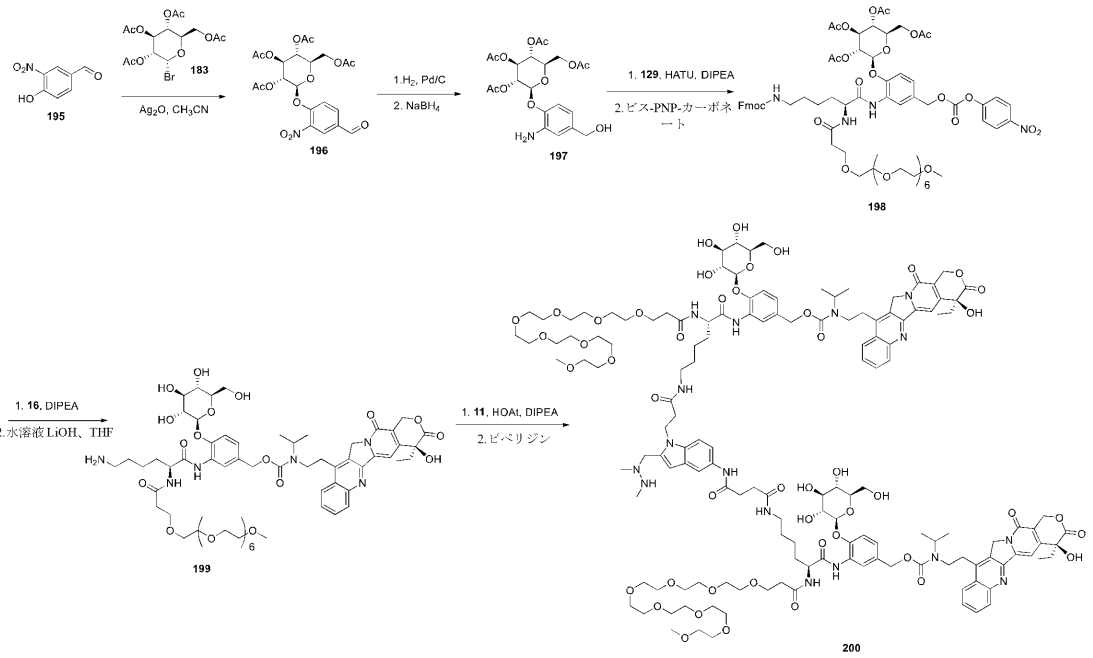
２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）－２－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，２３，２６－ペンタオキソ－２４－（スルホメチル））－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２，２５－テトラアザノナコサン－２９－アミド）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）プロパンアミド）ブチル）－３１－イソプロピル－３４－メチル－２６，２９，３２－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２７，３０，３３－トリアザペンタトリアコンタン－３５－アミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１９４）の調製

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１３０（８ｍｇ、５．５μｍｏｌ）の溶液に、ＨＯＡｔ（１ｍｇ、７．４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２．８μＬ、１７μｍｏｌ）を添加し、続いてＰＦＰ－エステル１９３（１２ｍｇ、５．０μｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を１時間撹拌し、次いで、ピペリジンを添加し、撹拌を３０分間続けた。反応混合物を、わずかに酸性になるまで１ＭのＨＣｌ水溶液を添加することによってクエンチし、次いで、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％アセトニトリル－水）によって精製した。純粋な画分を収集し、凍結乾燥させ、白色固体として化合物１９４（４ｍｇ、収率２４％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ－）：ｍ／ｚ　１７０９．５［Ｍ－２Ｈ］$^{2-}$、$C_{164}H_{246}N_{22}O_{54}S$についての計算値ｍ／ｚ　１７０９．３。

【０５１２】

スキーム２９．ベロテカン構築物２００の合成

【化６８】



（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－２－（アセトキシメチル）－６－（４－ホルミル－２－ニトロフェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテ

ート（１９６）の調製
　４０ｍＬのアセトニトリル中のニトロベンズアルデヒド１９５（０．５９ｇ、３．５ｍｍｏｌ）及び臭化物１８３（２．０ｇ、４．７ｍｍｏｌ）の混合物に、酸化銀（Ｉ）（２．５ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を暗所で２４時間撹拌し、シリカゲルのプラグを通して濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（１０～９０％のＥｔＯＡｃ－ヘキサン）によって精製して、淡い黄色がかった固体として化合物１９６（１．５ｇ、３．０ｍｍｏｌ、収率８６％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５２０．２［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$、$C_{21}H_{23}NO_{13}$についての計算値ｍ／ｚ　５２０．１。
【０５１３】
（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－２－（アセトキシメチル）－６－（２－アミノ－４－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（１９７）の調製
　５ｍＬの酢酸エチル中のニトロ化合物１９６（１．４３ｇ、２．９ｍｍｏｌ）の混合物に、炭素上のパラジウム（１０重量％、８０ｍｇ）及び８０μＬのトリエチルアミンを添加した。反応フラスコから空気を除去し、水素バルーンを接続した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いでセライトパッドを通して濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、４ｍＬの無水クロロホルム及び１ｍＬのイソプロパノール中で再構成した。この溶液に、１２０ｍｇのシリカゲル及び１００ｍｇ（２．６ｍｍｏｌ）の水素化ホウ素ナトリウムを０℃で添加した。反応混合物を室温まで加温し、２時間撹拌し、酢酸（０．３ｍＬ、５ｍｍｏｌ）でクエンチした。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、１．２８ｇの化合物１９７（収率９３％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４７０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{21}H_{27}NO_{11}$についての計算値ｍ／ｚ　４７０．２。
【０５１４】
（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（２－（（Ｓ）－２８－（４－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）ブチル）－２６－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２７－アザノナコサン－２９－アミド）－４－（（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）メチル）フェノキシ）－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（１９８）の調製
　１ｍＬの無水ＤＭＦ中のカルボン酸１２９（８０ｍｇ、１０５μｍｏｌ）及び化合物１９７（４０ｍｇ、８５μｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（４０μＬ）及びＨＡＴＵ（４０ｍｇ、１０５μｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を一晩撹拌し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラム（溶出液として０～１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）を通過した。得られた半精製した中間体を、１ｍＬのＤＣＭに溶解し、ＤＩＰＥＡ（４０μＬ）及びビス－ＰＮＰカーボネート（３２ｍｇ、１０５μｍｏｌ）を用いて室温で処理した。反応混合物を一晩撹拌し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって直接精製して、５０ｍｇの化合物１９８（３６μｍｏｌ、収率４２％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１３７９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{67}H_{86}N_{4}O_{27}$についての計算値ｍ／ｚ　１３７９．６。
【０５１５】
３－（（Ｓ）－２８－（４－アミノブチル）－２６－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２７－アザノナコサン－２９－アミド）－４－（（（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）ベンジル（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバメート（１９９）の調製
　１ｍＬの無水ＤＭＦ中のベロテカン１６（ＨＣｌ塩、１０ｍｇ、２１μｍｏｌ）の溶液

に、ＤＩＰＥＡ（１０μＬ）及びＨＯＡｔ（１ｍｇ）を添加し、続いてＰＮＰカーボネート１９８（２５ｍｇ、１８μｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を２日間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を１ｍＬのＴＨＦに溶解し、０℃に冷却し、１ＭのＬｉＯＨ水溶液（１ｍＬ）を用いて処理した。反応混合物を室温まで加温し、３時間撹拌し、次いで逆相分取ＨＰＬＣ（０．０５％ＴＦＡを含む１０～５５％のCH_3CN-H_2O）によって精製して、黄色固体として５ｍｇの化合物１９９（４μｍｏｌ、収率２２％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１２８３．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$C_{63}H_{90}N_6O_{22}$についての計算値ｍ／ｚ　１２８３．６。

【０５１６】

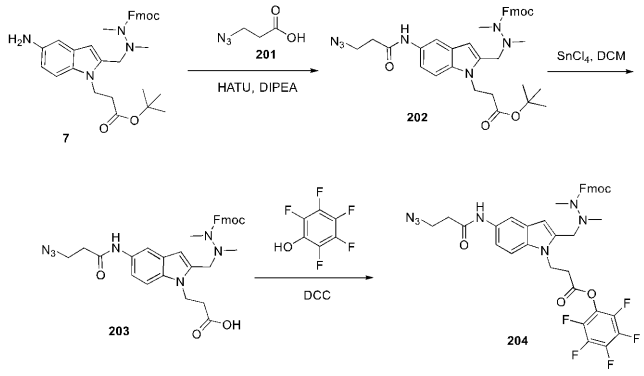
３－（（Ｓ）－２８－（４－（３－（２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－５－（（Ｓ）－２８－（（５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）－２－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）カルバモイル）－２６，３４－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２７，３３－ジアザヘプタトリアコンタン－３７－アミド）－１Ｈ－インドール－１－イル）プロパンアミド）ブチル）－２６－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２７－アザノナコサン－２９－アミド）－４－（（（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）ベンジル（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバメート（２００）の調製

１ｍＬの無水ＤＭＦ中の化合物１９９（８ｍｇ、６μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（６μＬ）及びＨＯＡｔ（１ｍｇ）を添加し、続いてビス－ＰＦＰエステル１１（３ｍｇ、３μｍｏｌ）を室温で３０分間にわたって部分的に添加した。１時間後、ピペリジン（１００μＬ）を反応混合物に直接添加した。２０分後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（０．０５％ＴＦＡを含む１０～６５％のCH_3CN-H_2O）によって精製した。純粋な画分をプールし、凍結乾燥させて、黄色がかった固体として２ｍｇの化合物２００（０．７μｍｏｌ、収率２３％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１４５４．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、$C_{144}H_{200}N_{16}O_{47}$についての計算値ｍ／ｚ　１４５４．２。

【０５１７】

スキーム３０．分岐鎖ＨＩＰＳアジドリンカー２０４の合成

【化６９】



（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル２－（（５－（３－アジドプロパンアミド）－１－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）－１Ｈ－インドール－２－イル）メチル）－１，２－ジメチルヒドラジン－１－カルボキシレート（２０２）の調製

２ｍＬの無水ＤＭＦ中の化合物７（２００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びアジド２０１

（４２ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（１３７ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．１９ｍＬ）を室温で添加した。ＨＰＬＣ分析によって反応が完了したと判断されるまで、得られた混合物を２時間撹拌した。混合物を逆相クロマトグラフィー（０．０５％ＴＦＡを含む０～７０％のCH_3CN-H_2O）によって精製した。溶媒を真空中で除去して、茶色油として化合物２０２（２１０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、収率８９％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$C_{36}H_{41}N_7O_5$についての計算値ｍ／ｚ　６５２．３。

【０５１８】

３－（２－（（２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－５－（３－アジドプロパンアミド）－１Ｈ－インドール－１－イル）プロパン酸（２０３）の調製

１ｍＬの無水ＤＣＭ中の化合物２０２（２１０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化スズ（ＩＶ）の溶液（１ｍＬ、ＤＣＭ中の１Ｍ）を０℃で添加した。反応混合物を室温まで加温し、３０分間撹拌し、次いで水（５ｍＬ）を用いてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去して、茶色油として１８０ｍｇの化合物２０３（０．３０ｍｍｏｌ、収率９４％）を得て、それを精製することなく更に使用した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$C_{32}H_{33}N_7O_5$についての計算値ｍ／ｚ　５９６．３。

【０５１９】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル２－（（５－（３－アジドプロパンアミド）－１－（３－オキソ－３－（ペルフルオロフェノキシ）プロピル）－１Ｈ－インドール－２－イル）メチル）－１，２－ジメチルヒドラジン－１－カルボキシレート（２０４）の調製

４ｍＬの無水ＴＨＦ中のカルボン酸２０３（１８０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びペンタフルオロフェノール（５５５ｍｇ、３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＣＣ（６２２ｍｇ、３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を一晩撹拌し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（０～４０％のＥｔＯＡｃ－ヘキサン）によって精製して、茶色っぽい固体として１５０ｍｇの化合物２０４（０．２０ｍｍｏｌ、収率６７％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７６２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$C_{38}H_{32}F_5N_7O_5$についての計算値ｍ／ｚ　７６２．２。

【０５２０】

実施例２

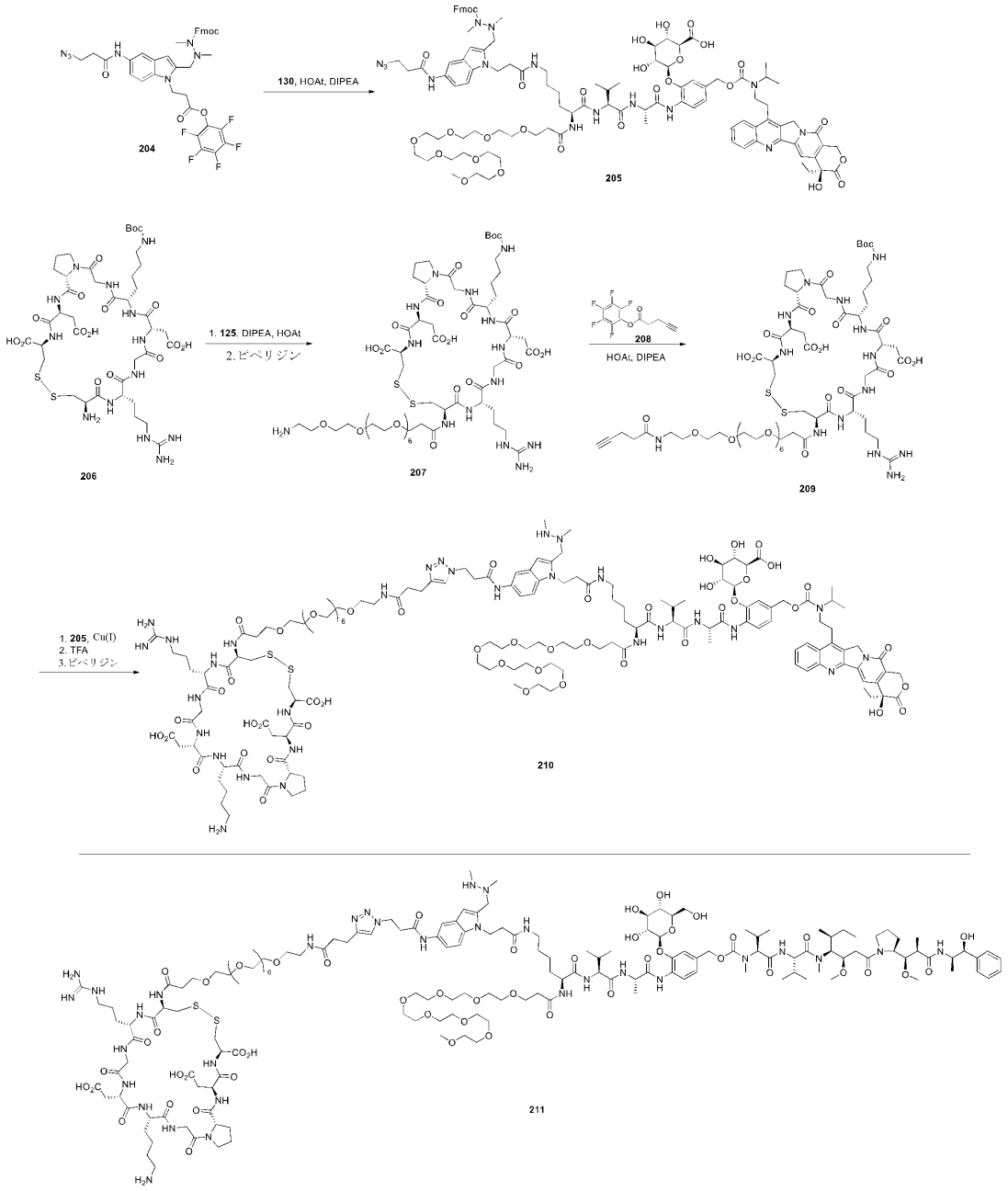
分岐直交ＨＩＰＳリンカー２０４を利用する二重ペイロード構築物の合成

２つの直交反応性基（すなわち、活性化エステル及びアジド）を有することによって、ＨＩＰＳリンカー２０４は、ＡＤＣのための様々な二重ペイロード薬物リンカーを構築するためのモジュラー足場として機能する。このアプローチにより、ＡＤＣは、生物学的に活性な小分子ペイロード（サイトトキシン、キナーゼ阻害剤、免疫刺激剤など）から、ペプチド、オリゴヌクレオチド、断片抗体などのより分子的に複雑なサブユニットまでの様々な化学物質を含むことができる。したがって、例えば、治療的に関連するｉＲＧＤペプチド２０６は、スキーム３１に示されるように、分岐リンカー２０４を使用して、トポイソメラーゼＩ阻害剤（ベロテカン）と効果的に合わせられる。第一に、２０４中の活性化エステルは、ベロテカンリンカー１３０と反応して、中間体２０５を形成する。別に、保護されたｉＲＧＤペプチドのＮ末端は、ＰＥＧスペーサー及びアルキン部分を結合させ、サブユニット２０９を提供するように更に官能化される。最後に、銅触媒アジド－アルキン環付加（ＣｕＡＡＣ）を使用して、２つの大きなサブユニット２０５と２０９との間に安定した永続的な１，２，３－トリアゾール結合を作製する。Ｆｍｏｃ脱保護によるＨＩＰＳ部分の活性化は、構築物２１０を生成し、これは、抗体とコンジュゲートすると、ｉＲＧＤペプチド及び小分子阻害剤（ベロテカン）の両方を含有する二重ペイロードコンジュゲートを生成する。同じアプローチを使用して、ｉＲＧＤ／ＭＭＡＥ構築物２１１を調製する。

スキーム３１．直交分岐ＨＩＰＳリンカー２０４を利用して、ｉＲＧＤペプチド及びベロ

テカン（又はＭＭＡＥ）ペイロードを含有する二重ペイロード構築物への合成経路。

【化７０】



【０５２１】

実施例３

上述の実施例２と同様に、分岐ＨＩＰＳリンカー２０４を使用して、各々が異なる作用機序（ＭＯＡ）を有する２つの異なるペイロードを組み合わせる二重ペイロード構築物を構築する。そのような二重ペイロード構築物を使用して調製されたＡＤＣは、同じ腫瘍微小環境内でのそれらの相互作用の相乗効果のために、同じペイロードを持つＡＤＣと比較して優れた治療活性を提供し得る。そのような二重ペイロード構築物の例を、図７２及び図７３に要約する。

【０５２２】

実施例４

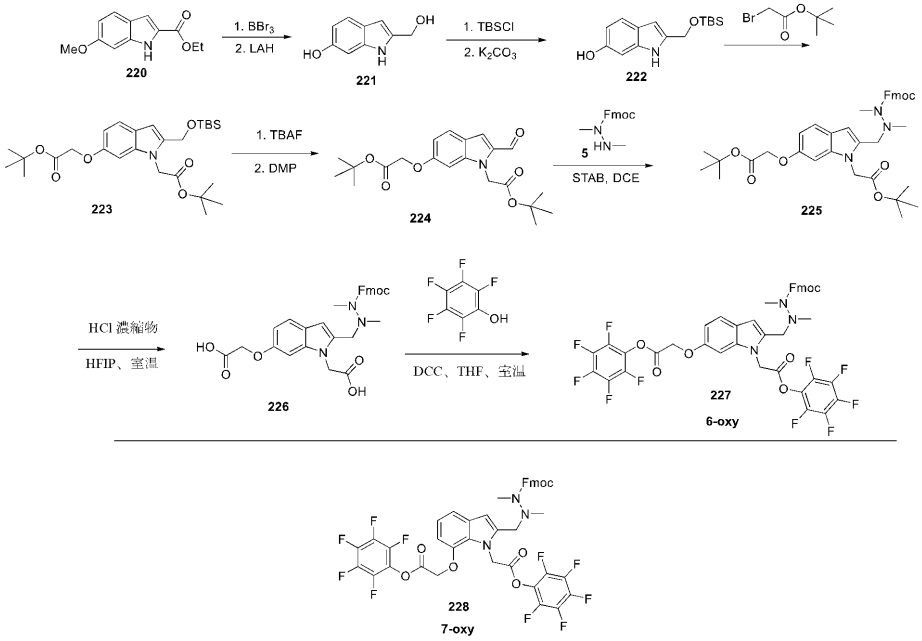
代替的分岐ビスＨＩＰＳリンカーの合成及び使用

スキーム１に示される分岐ＨＩＰＳリンカービス－ＰＦＰエステル１１は、インドール環の位置１及び５で同じペイロードを持つ構築物への迅速なアクセスを提供した。インドール環に対して異なる相対位置でペイロードを持つ代替的ビス－ＨＩＰＳリンカーを使用

することは、薬物－リンカー構築物アーキテクチャを微調整する更なる機会を提供し、コンジュゲーション効率、並びに得られる抗体－薬物コンジュゲートの生物物理学的特性を改善する。そのような代替的分岐リンカーに対する合成アプローチを、スキーム３２に示す。ブロモ酢酸による６－オキシＮＨ－インドール２２２の二重アルキル化は、位置１及び６で２つの修飾可能な化学ハンドルをもたらす。ジメチルヒドラジン部分の設置、保護基の除去、及びビス－ＰＦＰ－エステル化は、分岐リンカー２２７を提供する。類似の合成経路は、７－オキシ－誘導体２２８につながる。

スキーム３２．６－オキシ及び７－オキシ分岐ＨＩＰＳリンカーへの提案された経路

【化７１】



【０５２３】

実施例５

バイオコンジュゲート化、精製、及びＨＰＬＣ分析

方法：１つ又は２つのアルデヒドタグ（単一又は二重タグ化構築物）を有する抗体（１５ｍｇ／ｍＬ）を、それぞれ、１．１又は１．７ｍＭでリンカー－ペイロードにコンジュゲートした。反応は、２０ｍＭのクエン酸ナトリウム、０．８５～２．５％のＤＭＡを含有する５０ｍＭのＮａＣｌ　ｐＨ　５．５（２０／５０緩衝液）中、３７℃で７２時間進行した。ある場合には、Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘ－１００を０．２５％に添加して、リンカー－ペイロード溶解度を改善した。コンジュゲーション後、遊離薬物を、３０ｋＤのＭＷＣＯ０．５ｍＬのＡｍｉｃｏｎスピン濃縮器を使用して除去した。試料をスピン濃縮器に添加し、１５，０００×ｇで７分間遠心分離し、次いで４５０μＬの２０ｍＭのクエン酸ナトリウム、５０ｍＭのＮａＣｌ　ｐＨ５．５で希釈し、再び遠心分離した。このプロセスを１０回繰り返した。最終生成物のＤＡＲを決定するために、ＡＤＣを、ＨＩＣ（Ｔｏｓｏｈ　＃１４９４７）又はＰＬＲＰ－ＲＰ（Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬ１９１２－１８０２　１０００Ａ、８ｕｍ、５０×２．１ｍｍ）カラムを使用する分析クロマトグラフィーによって検査した。ＨＩＣ分析は、移動相Ａ：１．５Ｍの硫酸アンモニウム、２５ｍＭのリン酸ナトリウムｐＨ７．０、及び移動相Ｂ：２５％イソプロパノール、１８．７５ｍＭのリン酸ナトリウムｐＨ７．０を使用した。ＰＬＲＰ分析は、移動相Ａ：水中の０．１％のトリフルオロ酢酸、及び移動相Ｂ：アセトニトリル中の０．１％のトリフルオロ酢酸を使用した。ＰＬＲＰ分析前に、試料を、５０ｍＭのＤＴＴ、４Ｍのグアニジン・ＨＣｌ（最終濃度）の添加によって変性し、３７℃で３０分間加熱した。凝集を測定するために、３００ｍＭのＮａＣｌ、２５ｍＭのリン酸ナトリウムｐＨ６．８の移動相を用いた分析サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ、Ｔｏｓｏｈ＃０８５４１）を使用して試料を分析した。

【０５２４】
アッセイ及び対応するＤＡＲ値の結果を、図３～図５０及び図９１～図１４７に示す。
【０５２５】
１０個の異なる抗体に対する化合物１８、３２、及び３６のコンジュゲートの結果を、以下の表１に示す。表１は、薬物対抗体（ＤＡＲ）比及び％高分子量種（％ＨＭＷ）を示す。
【表１】
表１

抗体標的	DAR*	HMW %**	DAR	HMW %	DAR	HMW %
	化合物 18	化合物 18	化合物 36	化合物 36	化合物 32	化合物 32
標的 1	6.82	1.8	未確定	未確定	未確定	未確定
標的 2	6.16	6.5	6.78	4.1	6.84	2.3
標的 3	4.31	4.3	6.33	6.1	6.88	2.2
標的 4	6.97	0.6	未確定	未確定	未確定	未確定
標的 5	5.45	0.8	6.88	3.3	6.93	3.2
標的 6	7.07	2.0	未確定	未確定	未確定	未確定
標的 7	6.88	1.6	未確定	未確定	未確定	未確定
標的 8	6.1	3.4	6.55	3.5	7.38	1.4
標的 9	6.84	1.5	6.32	2.2	6.99	3.0
標的 10	5.49	2.7	6.33	6.2	7.06	2.0

*DAR、薬物対抗体比

**HMW、高分子量種

【０５２６】
実施例６
インビトロ細胞傷害性アッセイ
細胞株を、１００μＬの成長培地中で５×１０４細胞／ウェルの密度で９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ３６１０）にプレーティングした。翌日に、細胞を、培地中で連続希釈した２０μＬの試験化合物で処理した。５％CO_2、３７℃で５日間インキュベートした後、製造者の推奨に従って、Ｐｒｏｍｅｇａ ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ Ｇｌｏ（登録商標）試薬を使用して生存率を測定した。ＧＩ５０曲線を、ペイロード濃度に対して正規化されたＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍで計算した。細胞傷害性アッセイ（薬物濃度（ｎＭ）に対する生存率）のグラフを図５１～図６１及び図７６～図９０に示す。
【０５２７】
実施例７
ラット薬物動態（ＰＫ）研究
雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラット（群当たり３匹）に、試験物品の単回の０．９ｍｇ／ｋｇボーラスを静脈内投与した。Ｋ２ＥＤＴＡで安定化した血漿を、投与１時間後、８時間後及び２４時間後、並びに２、４、６、８、１０、及び１４日後に収集した。
【０５２８】
ＰＫ試料分析
全抗体及び全ＡＤＣ濃度を、図６２に図示されるように、ＥＬＩＳＡによって定量化した。全抗体について、コンジュゲートを抗ヒトＩｇＧ特異的抗体で捕捉し、ＨＲＰがコンジュゲートされた抗ヒトＦｃ特異的抗体で検出した。全ＡＤＣについて、コンジュゲートを抗ヒトＦａｂ特異的抗体で捕捉し、マウス抗ペイロード一次抗体、続いて、ＨＲＰがコ

ンジュゲートされた抗マウスＩｇＧサブクラス１特異的二次抗体で検出した。結合した二次抗体を、Ｕｌｔｒａ　ＴＭＢ　Ｏｎｅ－Ｓｔｅｐ　ＥＬＩＳＡ基質（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ）を使用して検出した。硫酸で反応をクエンチした後、ＳｏｆｔＭａｘ　Ｐｒｏソフトウェアを備えたＭｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　Ｓｐｅｃｔｒａ　Ｍａｘ　Ｍ５プレートリーダーで、４５０ｎｍで吸光度を得ることによってシグナルを読み取った。データを、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ及びＭｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌソフトウェアを使用して分析した。

【０５２９】

ＰＫ試料分析の結果を、図６３～図７０に示す。図６３は、トラスツズマブ抗体を０．９ｍｇ／ｋｇ投与した後の投与後日数に対する濃度（μｇ／ｍＬ）のグラフを示す。図６４は、ポラツズマブ抗体を０．９ｍｇ／ｋｇ投与した後の投与後日数に対する濃度（μｇ／ｍＬ）のグラフを示す。図６５は、プロテアーゼ切断可能なリンカーを有する従来のＨＥＲ２トポイソメラーゼ阻害剤がコンジュゲートされたＡＤＣを０．９ｍｇ／ｋｇ投与した後の投与後日数に対する濃度（μｇ／ｍＬ）のグラフを示す。図６６は、構築物３２にコンジュゲートしたＣＨ１－３／ＣＴタグ化トラスツズマブを０．９ｍｇ／ｋｇ投与した後の投与後日数に対する濃度（μｇ／ｍＬ）のグラフを示す。図６７は、構築物３６にコンジュゲートしたＣＨ１－３／ＣＴタグ化トラスツズマブを０．９ｍｇ／ｋｇ投与した後の投与後日数に対する濃度（μｇ／ｍＬ）のグラフを示す。図６８は、構築物１５にコンジュゲートしたＣＴタグ化ポラツズマブを０．９ｍｇ／ｋｇ投与した後の投与後日数に対する濃度（μｇ／ｍＬ）のグラフを示す。図６９は、構築物１５にコンジュゲートしたＣＨ２－３タグ化ポラツズマブを０．９ｍｇ／ｋｇ投与した後の投与後日数に対する濃度（μｇ／ｍＬ）のグラフを示す。図７０は、構築物１５にコンジュゲートしたＣＨ１－２タグ化ポラツズマブを０．９ｍｇ／ｋｇ投与した後の投与後日数に対する濃度（μｇ／ｍＬ）のグラフを示す。

【０５３０】

実施例８

異種移植片研究

研究１：ＮＣＩ－Ｈ２９２異種移植片

方法：雌のＳＣＩＤ　Ｂｅｉｇｅマウス（８匹／群）に、ＰＢＳ中５００万個のＮＣＩ－Ｈ２９２細胞を皮下接種した。腫瘍が平均１２１ｍｍ^{3}に達したときに治療を開始した（１日目）。研究１の処置について、動物に、ビヒクル単独、Ｔｒｏｄｅｌｖｙ、ＤＳ－１０６２、又はコンジュゲート３４８５、化合物３６にコンジュゲートした２つのタグ部位を含むＴＲＯＰ－２を標的とするＡＤＣ（６．８５のＤＡＲを有する）を静脈内投与した。ＡＤＣを、０日目、７日目、及び２１日目に１０ｍｇ／ｋｇで投与し（Ｔｒｏｄｅｌｖｙ）、又は０日目及び２１日目に６ｍｇ／ｋｇで投与した（ＤＳ－１０６２及びコンジュゲート３４８５）。動物を、体重及び腫瘍サイズについて週に２回モニタリングした。腫瘍が２０００ｍｍ^{3}に達したとき、又は体重減少が１５％を超えたとき、動物を安楽死させた。

【０５３１】

結果を図７１に示し、この図は、日数に対する平均腫瘍体積（ｍｍ^3）のグラフを示し、トポイソメラーゼ阻害剤ペイロードを持つＴＲＯＰ－２を標的とするＡＤＣのＮＣＩ－Ｈ２９２異種移植片に対してインビボ有効性を示す。ｎ＝８匹のマウス／群。投薬は、矢印によって示される。

【０５３２】

研究２：ＮＣＩ－Ｈ２９２異種移植片

方法：雌のＳＣＩＤ　Ｂｅｉｇｅマウス（７匹／群）に、ＰＢＳ中５００万個のＮＣＩ－Ｈ２９２細胞を皮下接種した。腫瘍が平均１２１ｍｍ^{3}に達したときに治療を開始した（１日目）。研究２の処置について、動物に、ビヒクル単独、ＤＳ－１０６２、又はコンジュゲート３４８５、３７８９、若しくは３７９０、及び化合物３６、１２７、若しくは１３１にコンジュゲートした２つのタグ部位を含むＴＲＯＰ－２を標的とするＡＤＣをそ

れぞれ静脈内投与した。動物を、体重及び腫瘍サイズについて週に２回モニタリングした。腫瘍が２０００ｍｍ^{3}に達したとき、又は体重減少が１５％を超えたとき、動物を安楽死させた。

【０５３３】

結果を図７４に示し、この図は、日数に対する平均腫瘍体積（ｍｍ^3）のグラフを示し、トポイソメラーゼ阻害剤ペイロードを持つＴＲＯＰ－２を標的とするＡＤＣのＮＣＩ－Ｈ２９２異種移植片に対してインビボ有効性を示す。ｎ＝７匹のマウス／群。１回の静脈内投与を０日目に行った。

【０５３４】

研究３：ＮＣＩ－Ｈ１７８１異種移植片

方法：雌のＢＡＬＢ／ｃヌードマウス（５匹／群）に、ＰＢＳ中２０００万個のＮＣＩ－Ｈ１７８１細胞を皮下接種した。腫瘍が平均２２２ｍｍ^{3}に達したときに治療を開始した（１日目）。動物に、ビヒクル単独、６．８のＤＡＲを有するネクチン－４化合物３６コンジュゲート、又は３．７のＤＡＲを有するネクチン－４ｍｃ－ＧＧＦＧ－Ｄｘｄコンジュゲートを静脈内投与した。ＡＤＣを、０日目及び７日目に５ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した。動物を、体重及び腫瘍サイズについて週に２回モニタリングした。腫瘍が２０００ｍｍ^{3}に達したとき、又は体重減少が１５％を超えたとき、動物を安楽死させた。

【０５３５】

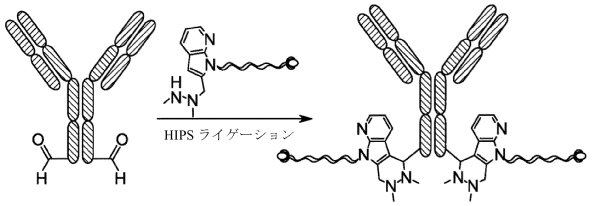
結果を図７５に示し、この図は、トポイソメラーゼ阻害剤ペイロードを持つネクチン－４を標的とするＡＤＣのＮＣＩ－Ｈ１７８１異種移植片に対してインビボ有効性のグラフを示す。ｎ＝５匹のマウス／群。５ｍｇ／ｋｇの用量を、０日目及び７日目に静脈内に送達した。

【０５３６】

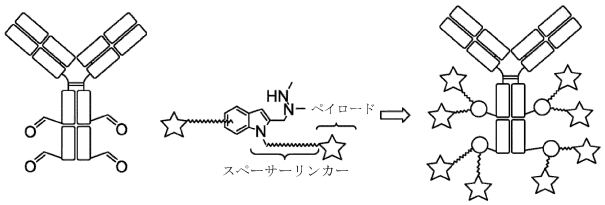
本発明が、その特定の実施形態を参照しつつ記載されているが、様々な変更が行われてもよく、均等物が本発明の真の趣旨及び範囲から逸脱することなく代用され得ることが当業者によって理解されるべきである。加えて、多くの修正は、特定の状況、材料、物質の組成、プロセス、１つ又は複数のプロセスステップを、本発明の対象の趣旨及び範囲に適合するように行われ得る。全てのそのような修正は、本明細書に添付される特許請求の範囲内であることが意図される。

【図面】

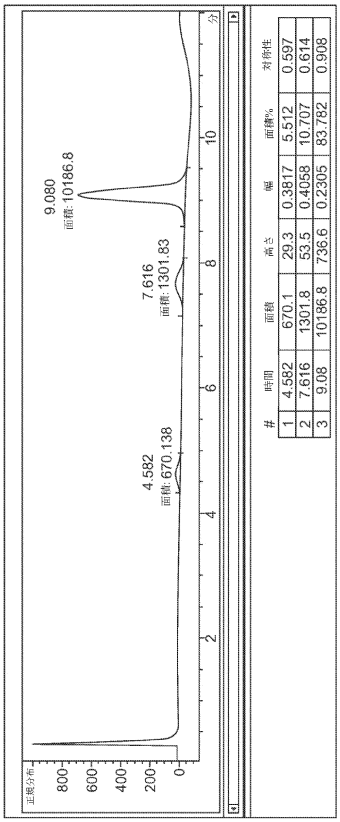
【図１】



【図２】

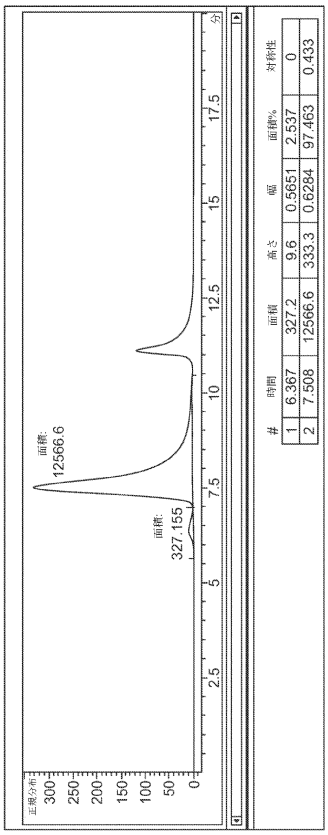


【図３】



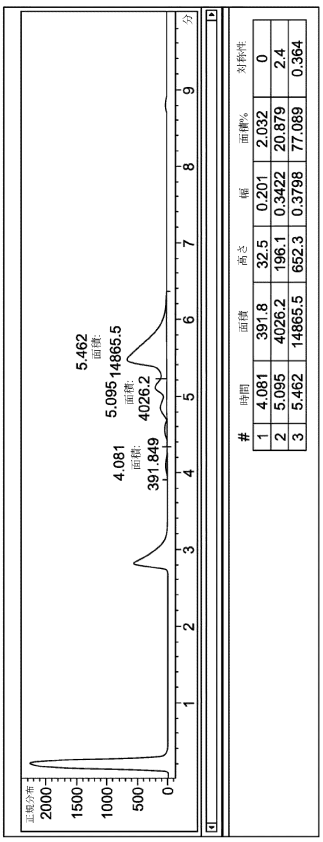
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	4.582	670.1	29.3	0.3817	5.512	0.597
2	7.616	1301.8	53.5	0.4058	10.707	0.614
3	9.08	10186.8	736.6	0.2305	83.782	0.908

【図４】



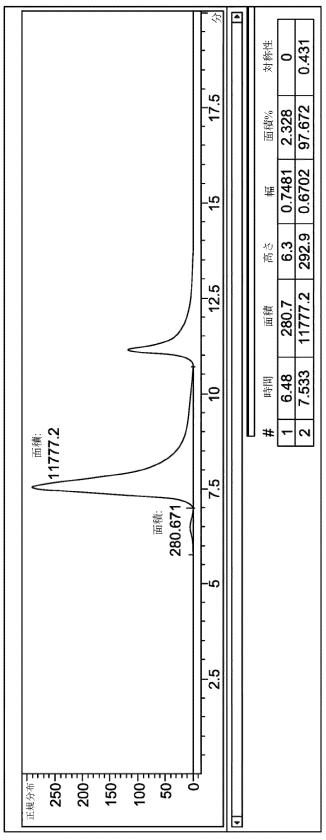
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.367	327.2	9.6	0.5651	2.537	0
2	7.508	12566.6	333.3	0.6284	97.463	0.433

【図５】



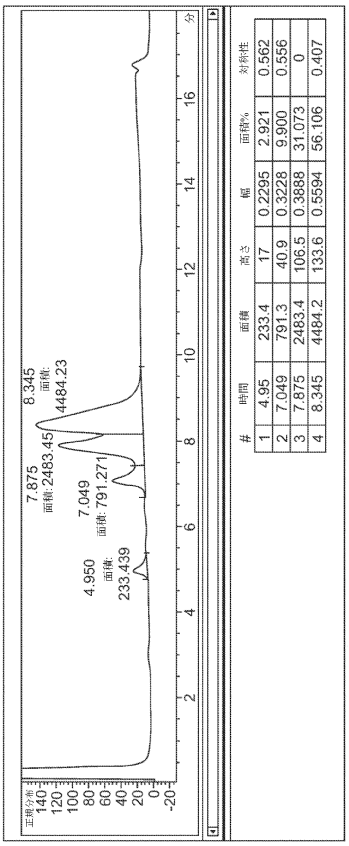
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	4.081	391.8	32.5	0.201	2.032	0
2	5.095	4026.2	196.1	0.3422	20.879	2.4
3	5.462	14865.5	652.3	0.3798	77.089	0.364

【図６】



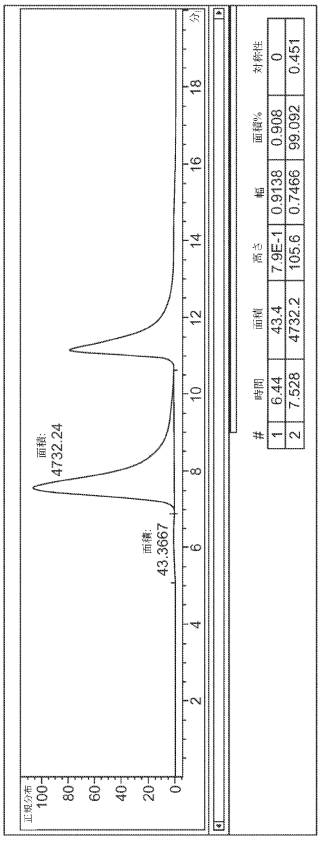
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.48	280.7	6.3	0.7481	2.328	0
2	7.533	11777.2	292.9	0.6702	97.672	0.431

【図７】



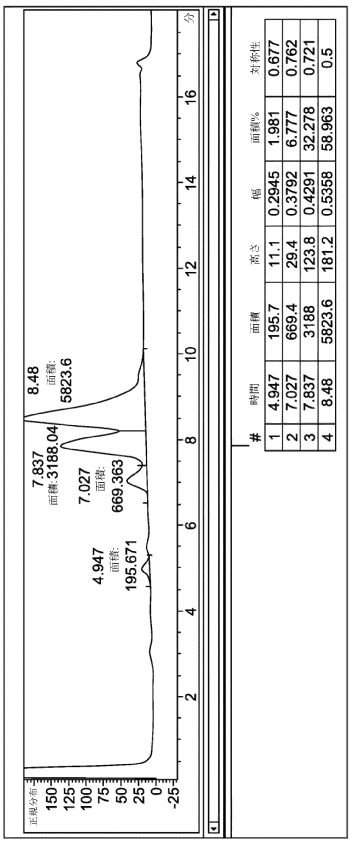
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	4.95	233.4	17	0.2295	2.921	0.562
2	7.049	791.3	40.9	0.3228	9.900	0.556
3	7.875	2483.4	106.5	0.3888	31.073	0
4	8.345	4484.2	133.6	0.5594	56.106	0.407

【図８】



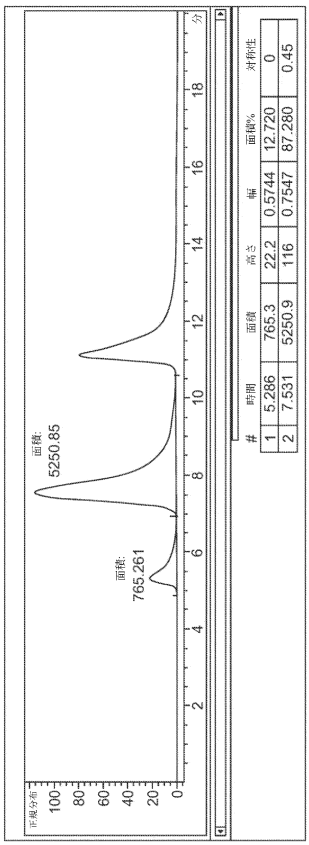
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.44	43.4	7.9E-1	0.9138	0.908	0
2	7.528	4732.2	105.6	0.7466	99.092	0.451

【図９】



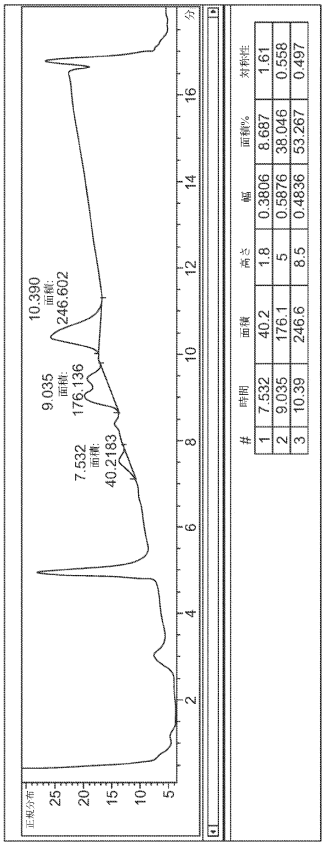
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	4.947	195.7	11.1	0.2945	1.981	0.677
2	7.027	669.4	29.4	0.3792	6.777	0.762
3	7.837	3188	123.8	0.4291	32.278	0.721
4	8.48	5823.6	181.2	0.5358	58.963	0.5

【図１０】



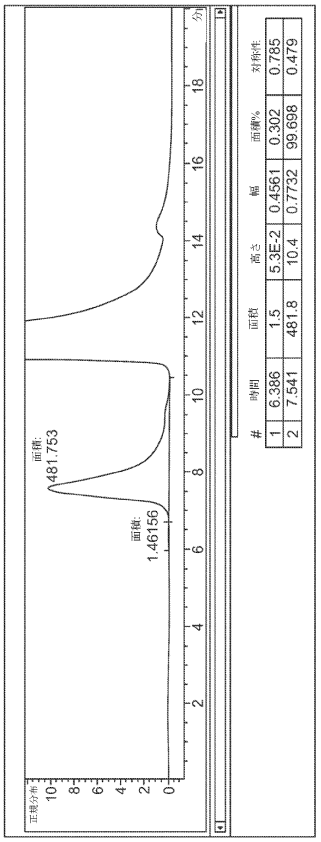
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	5.286	765.3	22.2	0.5744	12.720	0
2	7.531	5250.9	116	0.7547	87.280	0.45

【図１１】



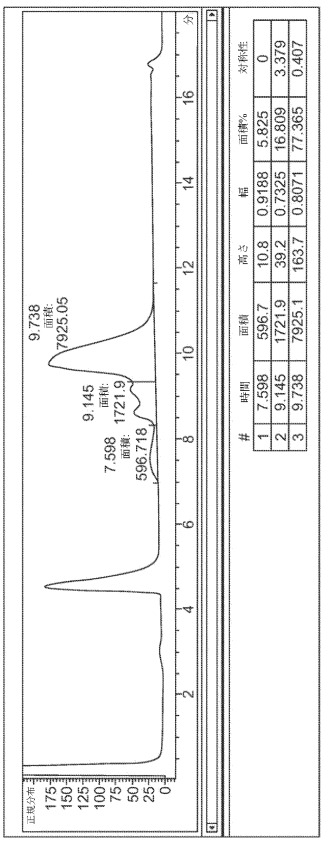
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.532	40.2	1.8	0.3806	8.687	1.61
2	9.035	176.1	5	0.5876	38.046	0.558
3	10.39	246.6	8.5	0.4836	53.267	0.497

【図１２】



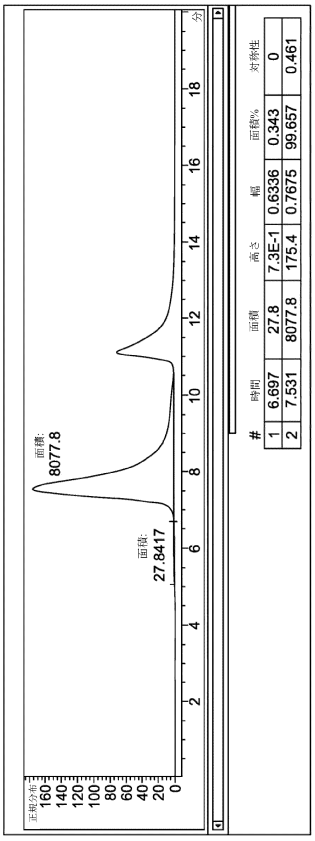
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.386	1.5	5.3E-2	0.4561	0.302	0.785
2	7.541	481.8	10.4	0.7732	99.698	0.479

【図１３】



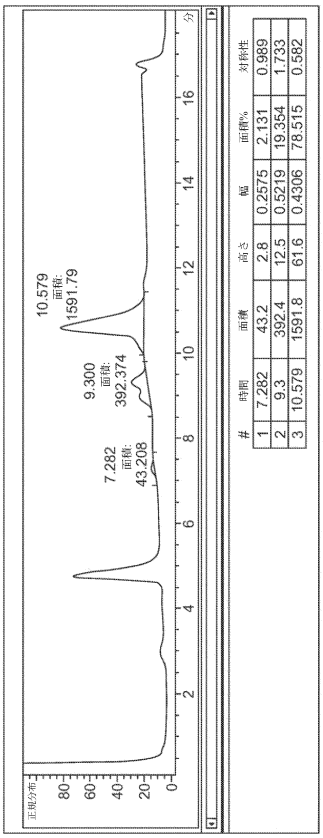
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.598	596.7	10.8	0.9188	5.825	0
2	9.145	1721.9	39.2	0.7325	16.809	3.379
3	9.738	7925.1	163.7	0.8071	77.365	0.407

【図１４】



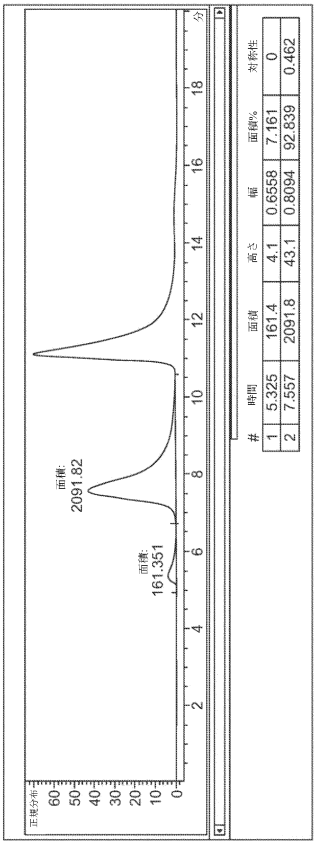
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.697	27.8	7.3E-1	0.6336	0.343	0
2	7.531	8077.8	175.4	0.7675	99.657	0.461

【図１５】



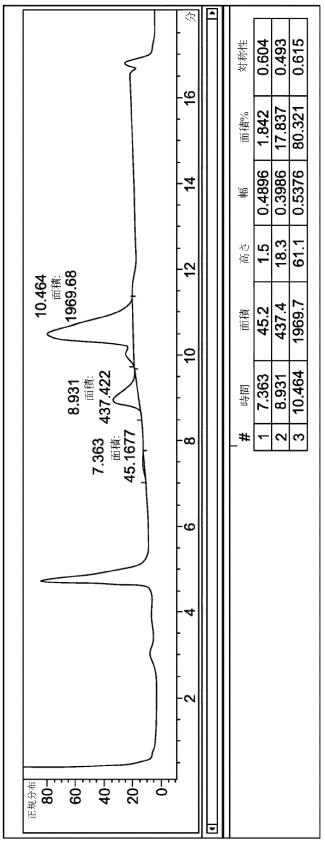
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.282	43.2	2.8	0.2575	2.131	0.989
2	9.3	392.4	12.5	0.5219	19.354	1.733
3	10.579	1591.8	61.6	0.4306	78.515	0.582

【図１６】



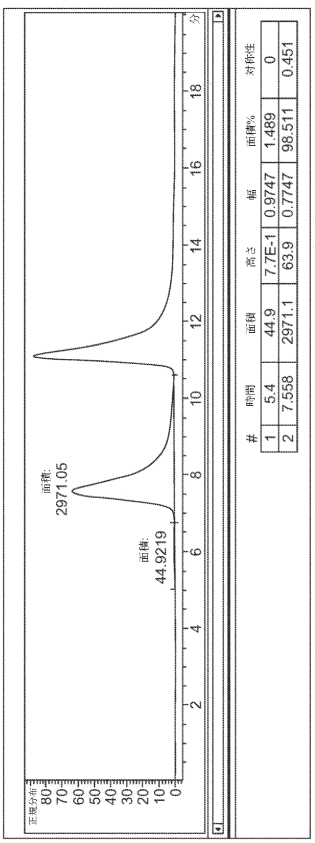
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	5.325	161.4	4.1	0.6558	7.161	0
2	7.557	2091.8	43.1	0.8094	92.839	0.462

【図１７】



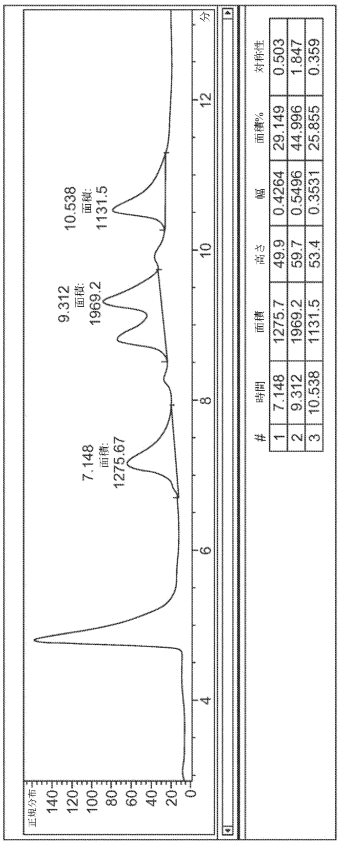
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.363	45.2	1.5	0.4896	1.842	0.604
2	8.931	437.4	18.3	0.3986	17.837	0.493
3	10.464	1969.7	61.1	0.5376	80.321	0.615

【図１８】



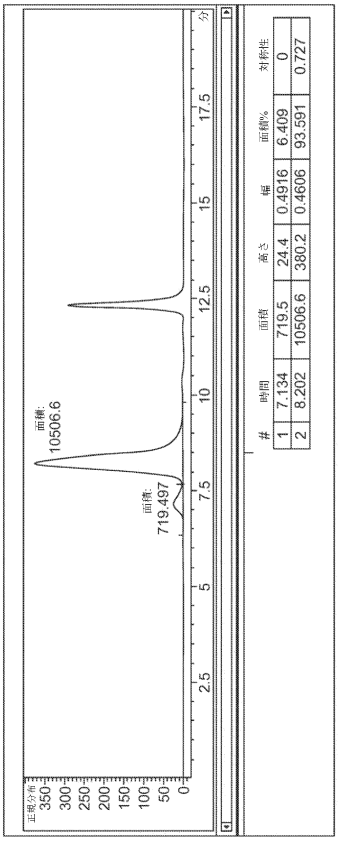
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	5.4	44.9	7.7E-1	0.9747	1.489	0
2	7.558	2971.1	63.9	0.7747	98.511	0.451

【図１９】



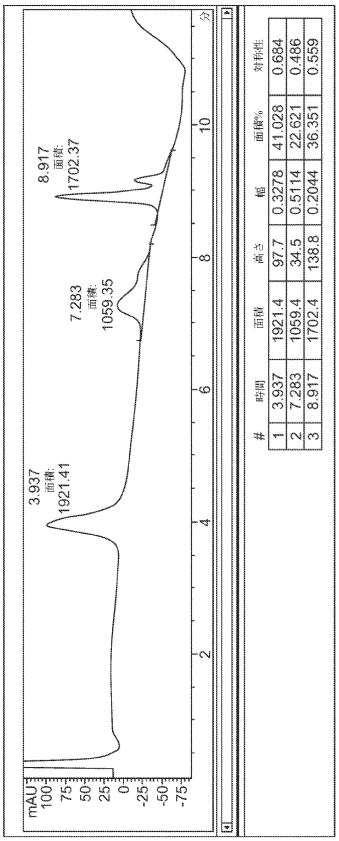
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.148	1275.7	49.9	0.4264	29.149	0.503
2	9.312	1969.2	59.7	0.5496	44.996	1.847
3	10.538	1131.5	53.4	0.3531	25.855	0.359

【図２０】



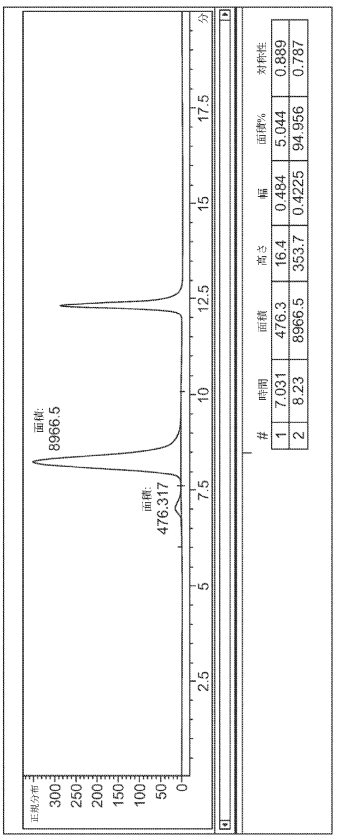
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.134	719.5	24.4	0.4916	6.409	0
2	8.202	10506.6	380.2	0.4606	93.591	0.727

【図２１】



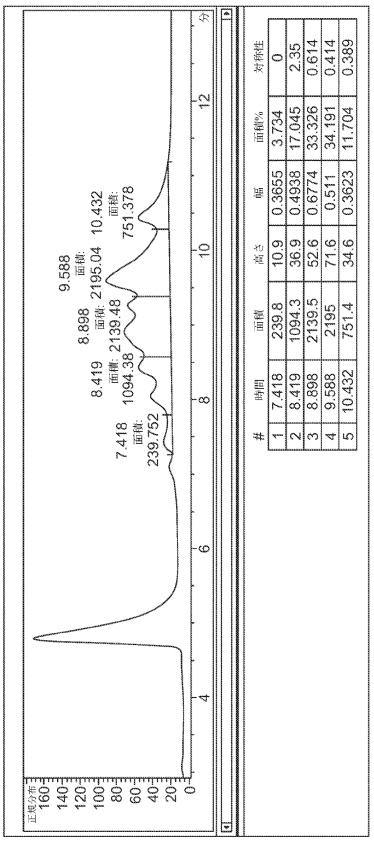
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	3.937	1921.4	97.7	0.3278	41.028	0.684
2	7.283	1059.4	34.5	0.5114	22.621	0.486
3	8.917	1702.4	138.8	0.2044	36.351	0.559

【図２２】



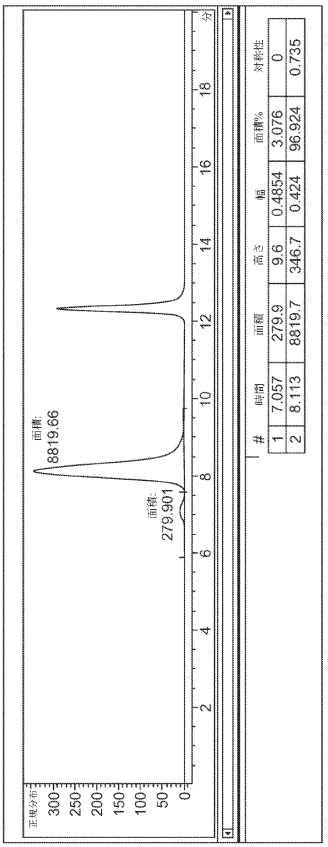
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.031	476.3	16.4	0.484	5.044	0.889
2	8.23	8966.5	353.7	0.4225	94.956	0.787

【図２３】



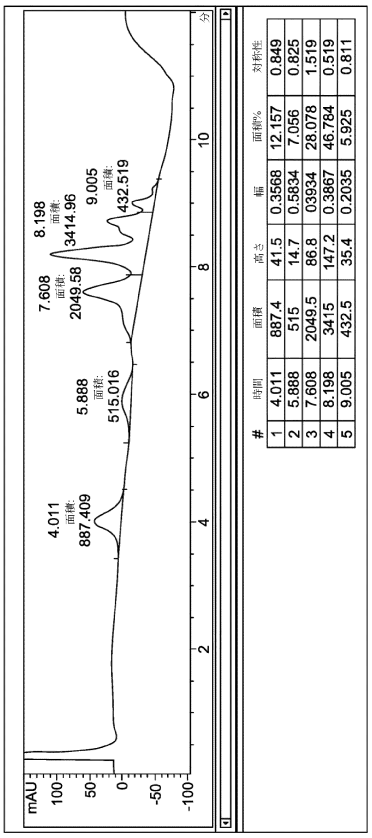
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.418	239.8	10.9	0.3655	3.734	0
2	8.419	1094.3	36.9	0.4938	17.045	2.35
3	8.898	2139.5	52.6	0.6774	33.326	0.614
4	9.588	2195	71.6	0.511	34.191	0.414
5	10.432	751.4	34.6	0.3623	11.704	0.389

【図２４】



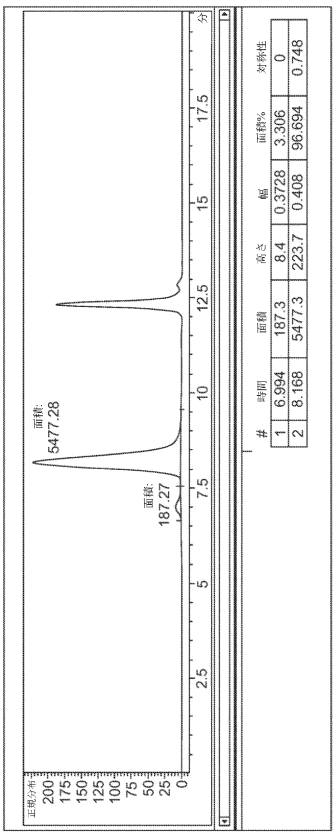
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.057	279.9	9.6	0.4854	3.076	0
2	8.113	8819.7	346.7	0.424	96.924	0.735

【図２５】



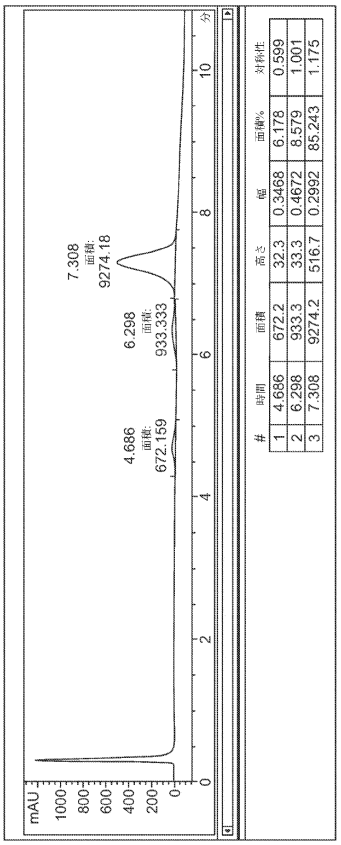
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	4.011	887.4	41.5	0.3568	12.157	0.849
2	5.888	515	14.7	0.5834	7.056	0.825
3	7.608	2049.5	86.8	03934	28.078	1.519
4	8.198	3415	147.2	0.3867	46.784	0.519
5	9.005	432.5	35.4	0.2035	5.925	0.811

【図２６】



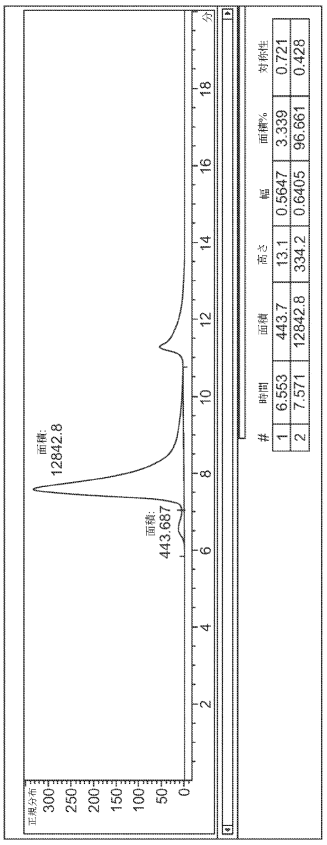
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.994	187.3	8.4	0.3728	3.306	0
2	8.168	5477.3	223.7	0.408	96.694	0.748

【図２７】



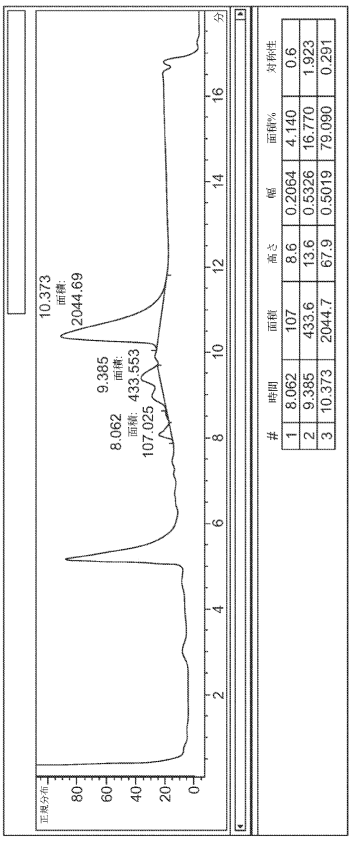
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	4.686	672.2	32.3	0.3468	6.178	0.599
2	6.298	933.3	33.3	0.4672	8.579	1.001
3	7.308	9274.2	516.7	0.2992	85.243	1.175

【図２８】



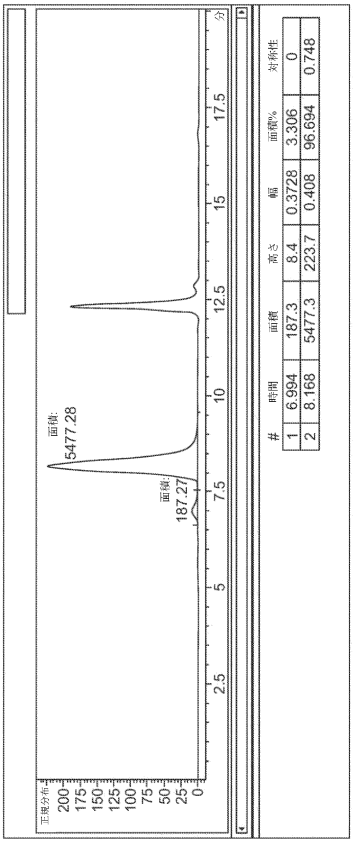
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.553	443.7	13.1	0.5647	3.339	0.721
2	7.571	12842.8	334.2	0.6405	96.661	0.428

【図２９】



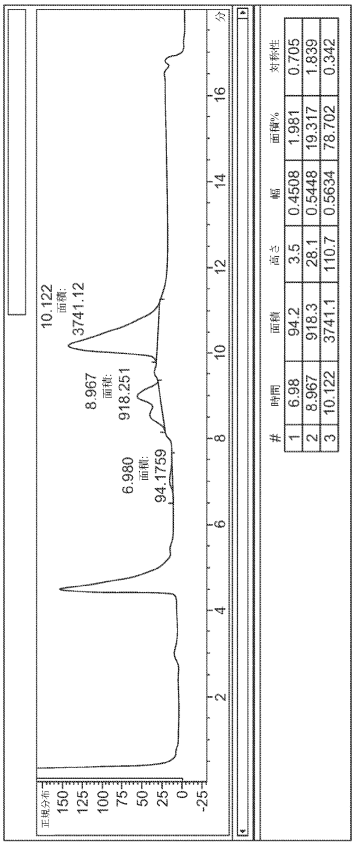
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	8.062	107	8.6	0.2064	4.140	0.6
2	9.385	433.6	13.6	0.5326	16.770	1.923
3	10.373	2044.7	67.9	0.5019	79.090	0.291

【図３０】



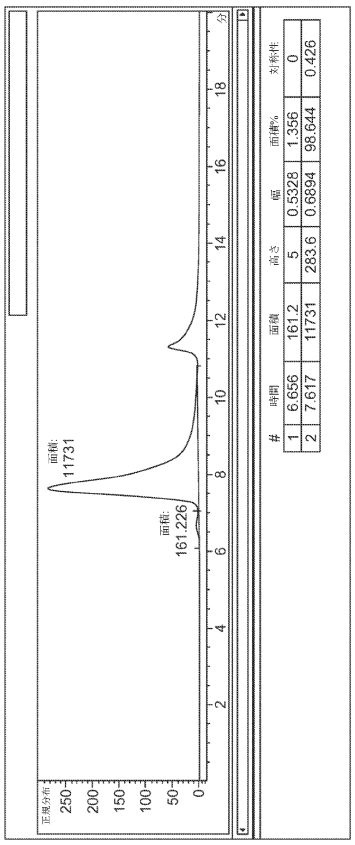
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性	
1	6.994	187.3	8.4	0.3728	3.306	0	
2	8.168	5477.3	223.7	0.408	96.694	0.748	

【図３１】



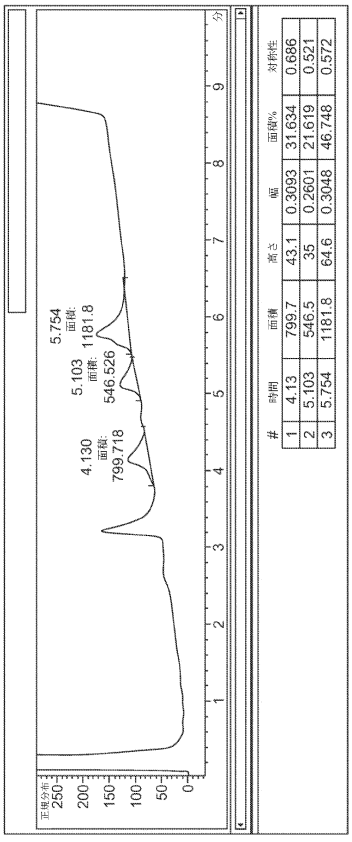
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.98	94.2	3.5	0.4508	1.981	0.705
2	8.967	918.3	28.1	0.5448	19.317	1.839
3	10.122	3741.1	110.7	0.5634	78.702	0.342

【図３２】



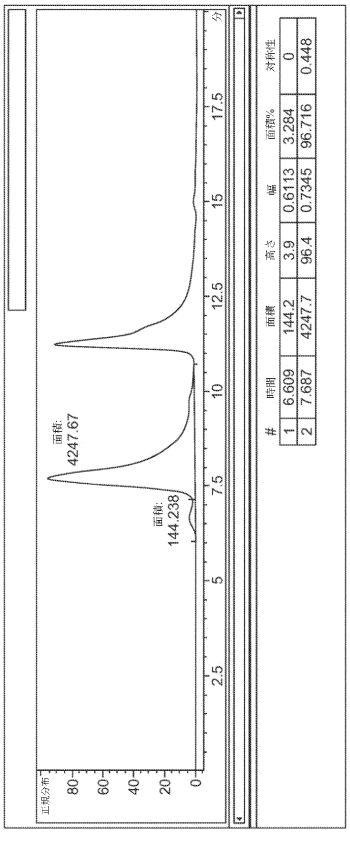
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.656	161.2	5	0.5328	1.356	0
2	7.617	11731	283.6	0.6894	98.644	0.426

【図３３】



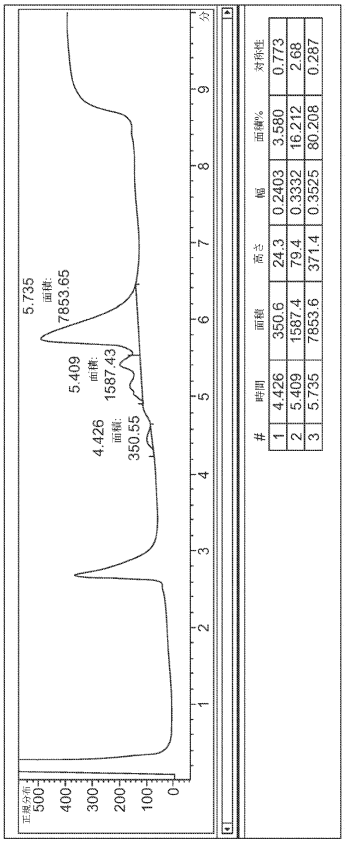
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	4.13	799.7	43.1	0.3093	31.634	0.686
2	5.103	546.5	35	0.2601	21.619	0.521
3	5.754	1181.8	64.6	0.3048	46.748	0.572

【図３４】



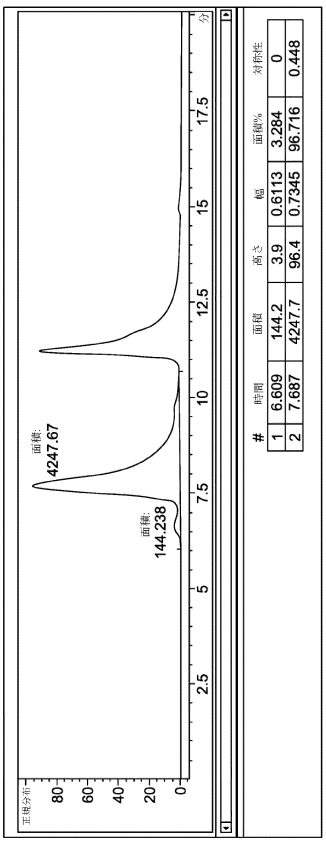
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.609	144.2	3.9	0.6113	3.284	0
2	7.687	4247.7	96.4	0.7345	96.716	0.448

【図３５】



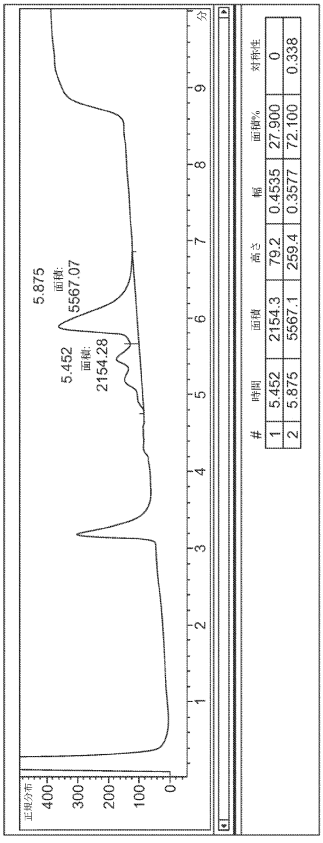
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	4.426	350.6	24.3	0.2403	3.580	0.773
2	5.409	1587.4	79.4	0.3332	16.212	2.68
3	5.735	7853.6	371.4	0.3525	80.208	0.287

【図３６】



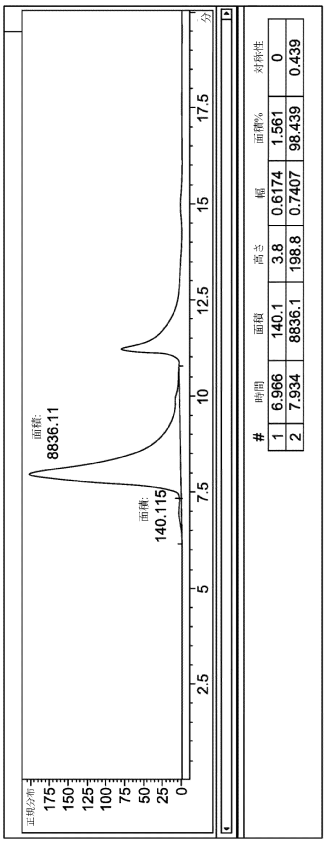
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.609	144.2	3.9	0.6113	3.284	0
2	7.687	4247.7	96.4	0.7345	96.716	0.448

【図３７】



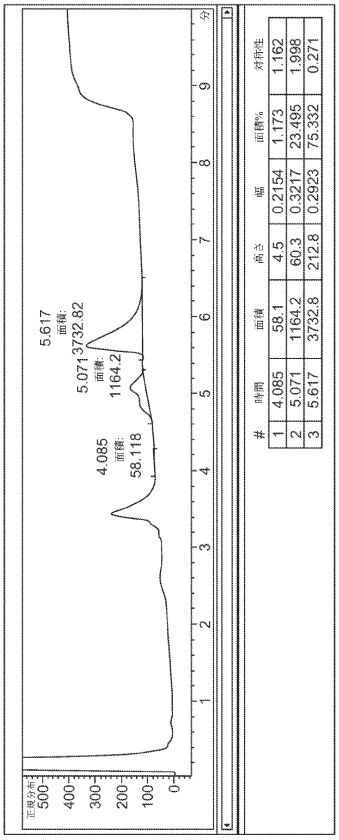
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	5.452	2154.3	79.2	0.4535	27.900	0
2	5.875	5567.1	259.4	0.3577	72.100	0.338

【図３８】



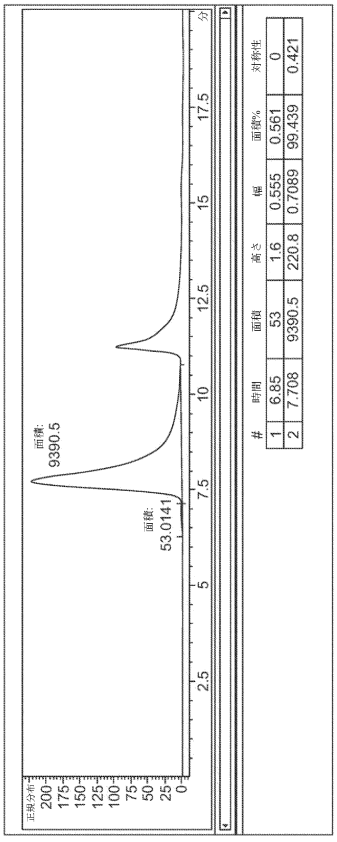
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.966	140.1	3.8	0.6174	1.561	0
2	7.934	8836.1	198.8	0.7407	98.439	0.439

【図３９】



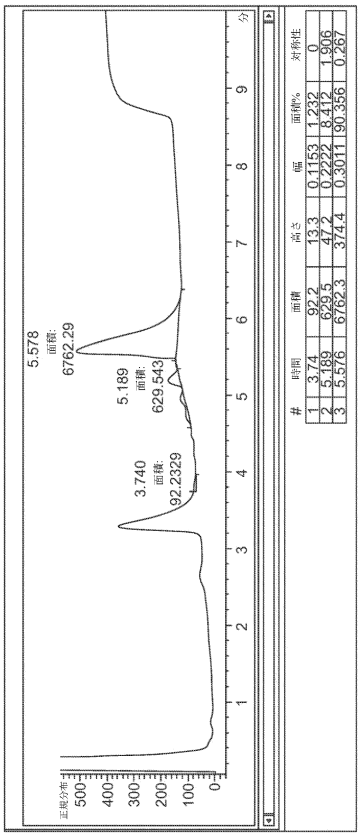
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	4.085	58.1	4.5	0.2154	1.173	1.162
2	5.071	1164.2	60.3	0.3217	23.495	1.998
3	5.617	3732.8	212.8	0.2923	75.332	0.271

【図４０】



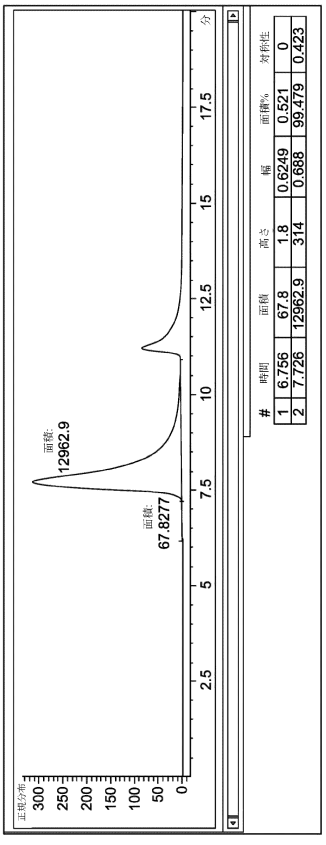
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.85	53	1.6	0.555	0.561	0
2	7.708	9390.5	220.8	0.7089	99.439	0.421

【図４１】



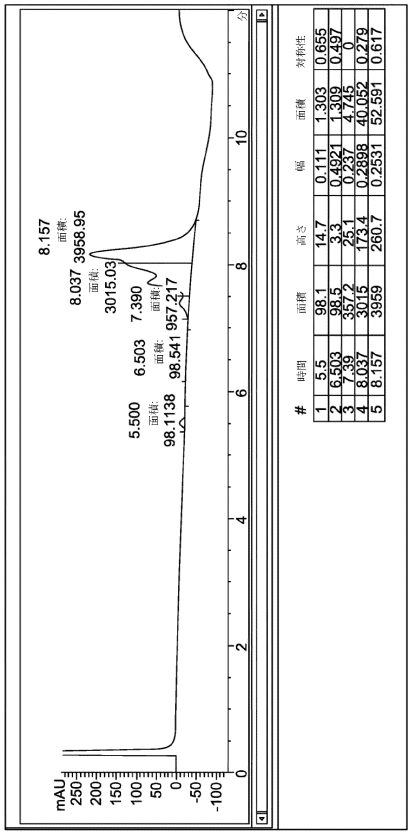
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	3.74	92.2	13.3	0.1153	1.232	0
2	5.189	629.5	47.2	0.2222	8.412	1.906
3	5.576	6762.3	374.4	0.3011	90.356	0.267

【図４２】



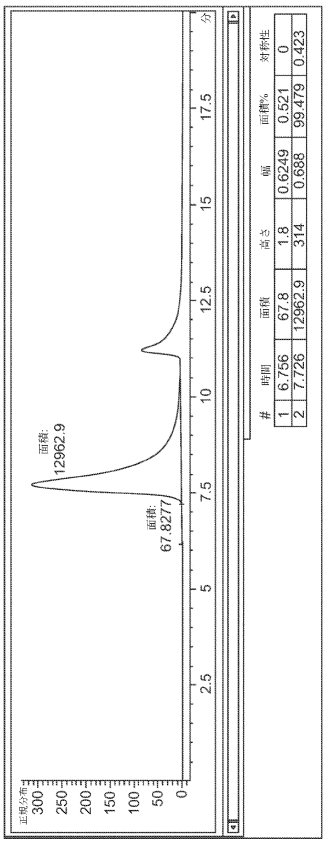
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.756	67.8	1.8	0.6249	0.521	0
2	7.726	12962.9	314	0.688	99.479	0.423

【図４３】



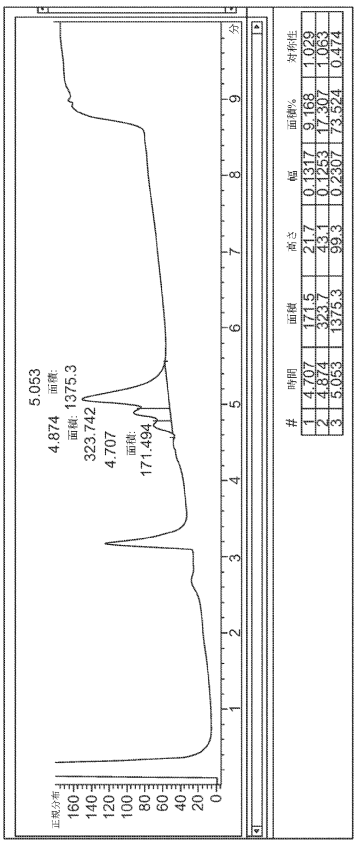
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	5.5	98.1	14.7	0.111	1.303	0.655
2	6.503	98.5	3.3	0.4921	1.309	0.497
3	7.39	357.2	25.1	0.237	4.745	0
4	8.037	3015	173.4	0.2898	40.052	0.279
5	8.157	3959	260.7	0.2531	52.591	0.617

【図４４】



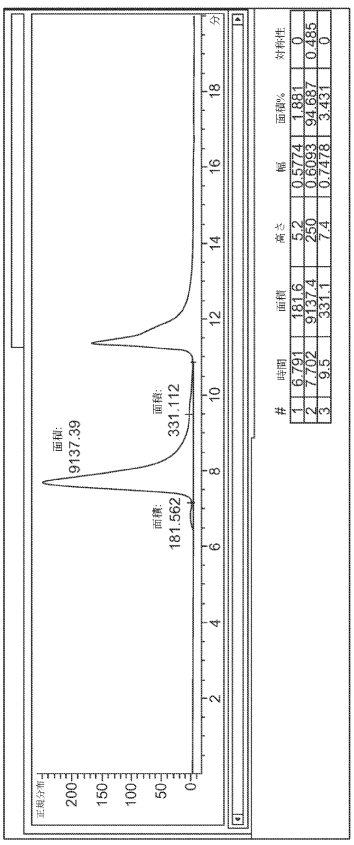
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.756	67.8	1.8	0.6249	0.521	0
2	7.726	12962.9	314	0.688	99.479	0.423

【図４５】



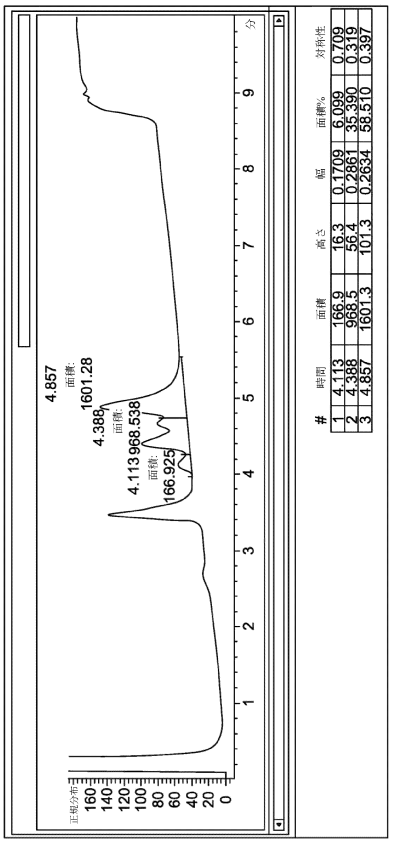
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	4.707	171.5	21.7	0.1317	9.168	1.029
2	4.874	323.7	43.1	0.1253	17.307	1.063
3	5.053	1375.3	99.3	0.2307	73.524	0.474

【図４６】



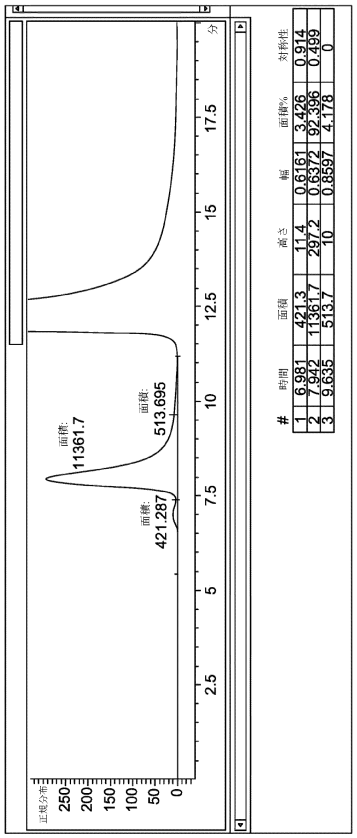
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.791	181.6	5.2	0.5774	1.881	0
2	9.702	9137.4	250	0.6093	94.687	0.485
3	9.5	331.1	7.4	0.7478	3.431	0

【図４７】



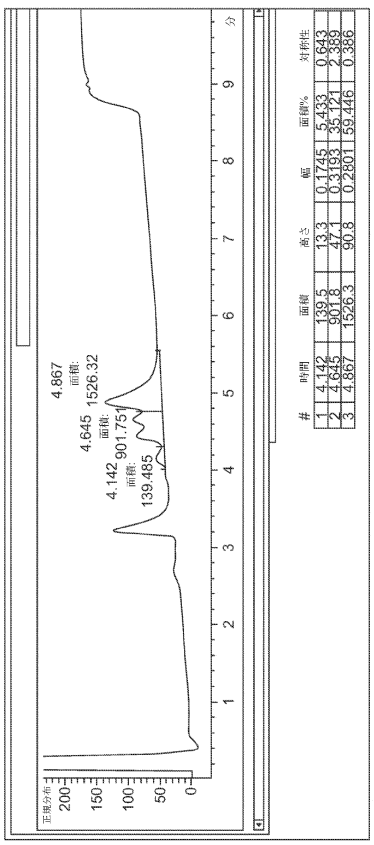
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	4.113	166.9	16.3	0.1709	6.099	0.709
2	4.388	988.5	56.4	0.2861	35.390	0.319
3	4.857	1601.3	101.3	0.2634	58.510	0.397

【図４８】



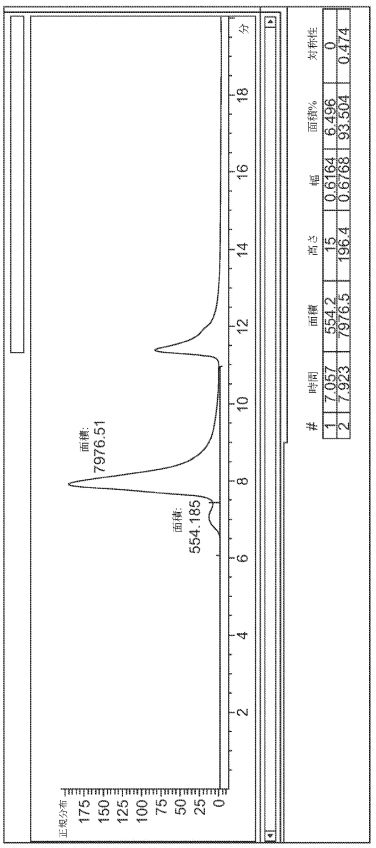
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.981	421.3	11.4	0.6161	3.426	0.914
2	7.942	11361.7	297.2	0.6372	92.396	0.499
3	9.635	513.7	10	0.8597	4.178	0

【図４９】



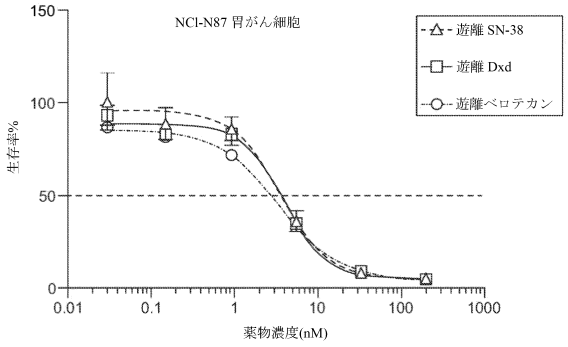
#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	4.142	139.5	13.3	0.1745	5.433	0.643
2	4.645	901.8	47.1	0.3193	35.127	0.383
3	4.867	1526.3	90.8	0.2801	59.446	0.386

【図５０】

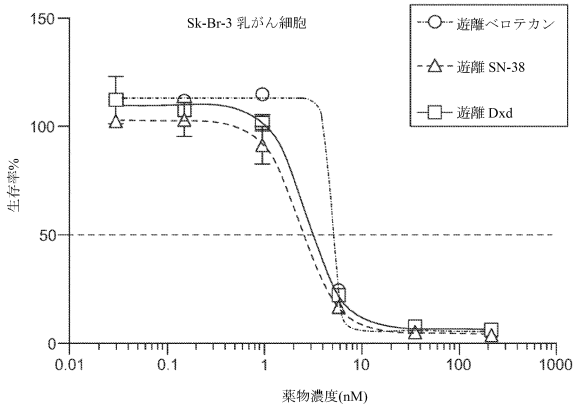


#	時間	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.057	554.2	15	0.6164	6.496	0
2	7.923	7976.5	196.4	0.6768	93.504	0.474

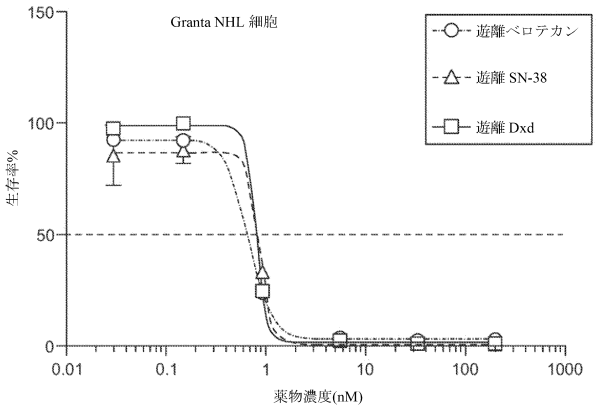
【図５１】



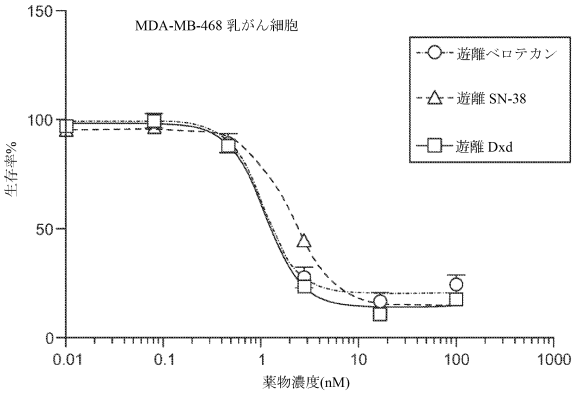
【図５２】



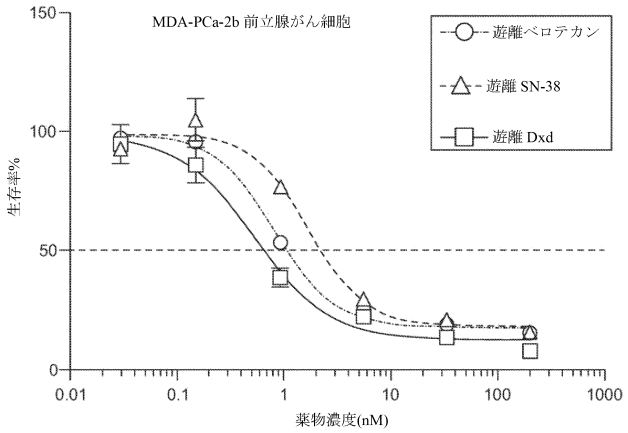
【図５３】



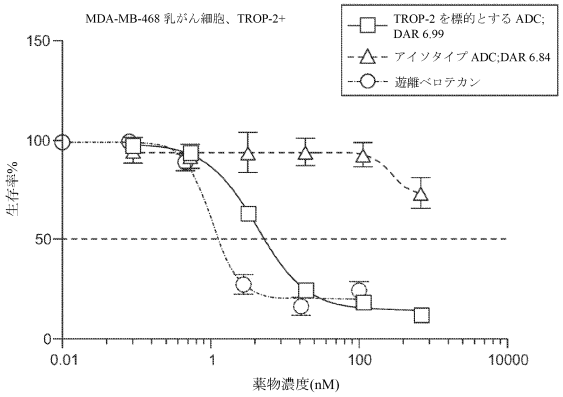
【図５４】



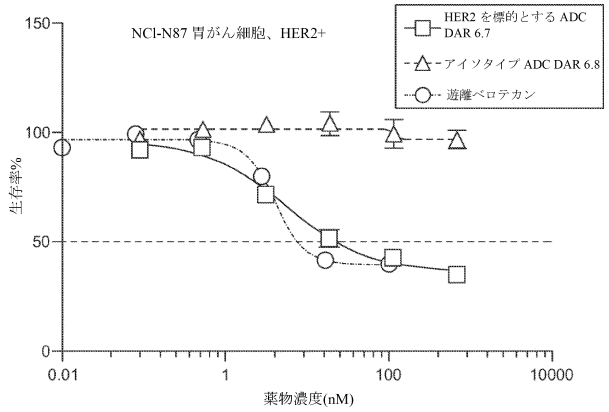
【図５５】



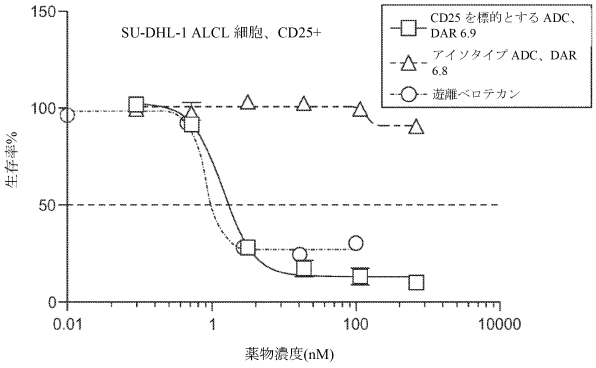
【図５６】



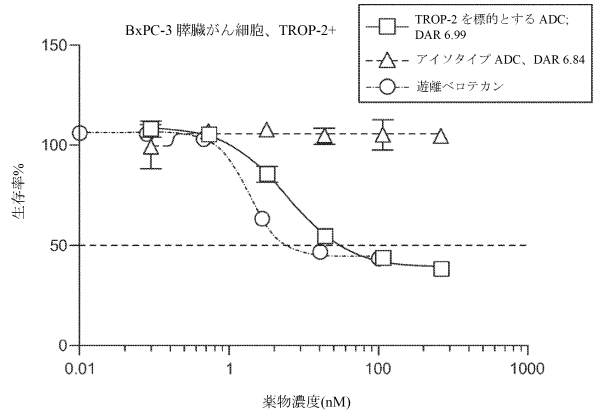
【図５７】



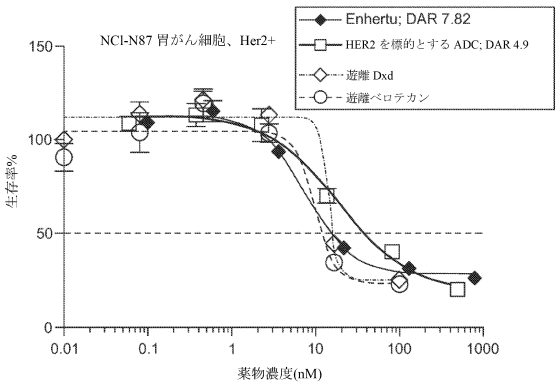
【図５８】



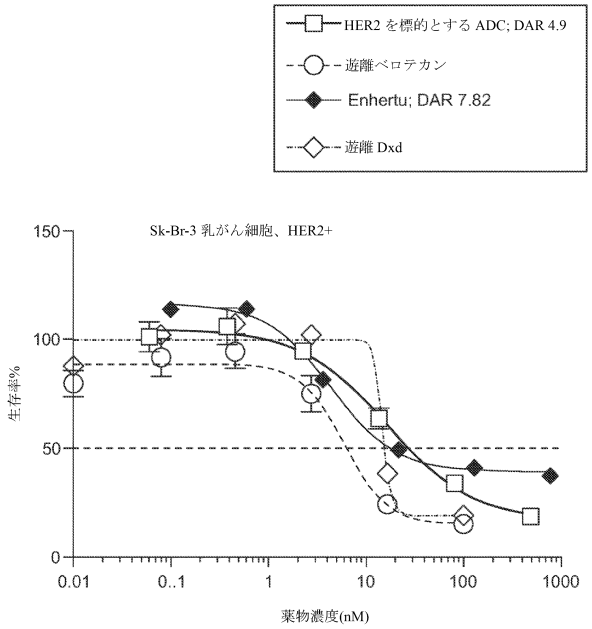
【図５９】



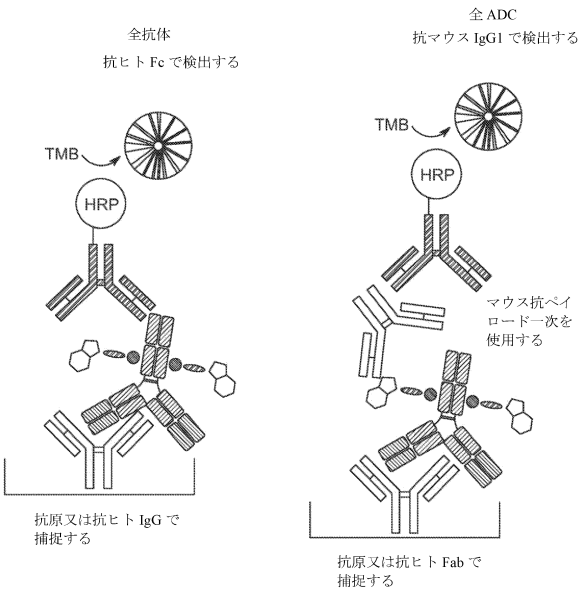
【図６０】



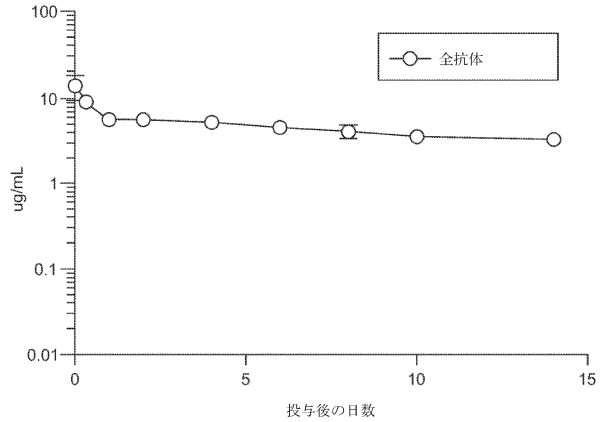
【図６１】



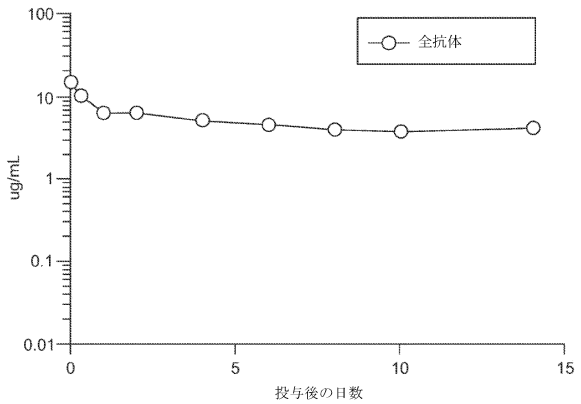
【図６２】



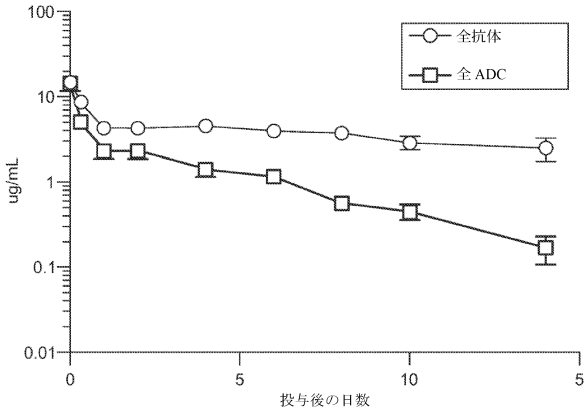
【図６３】



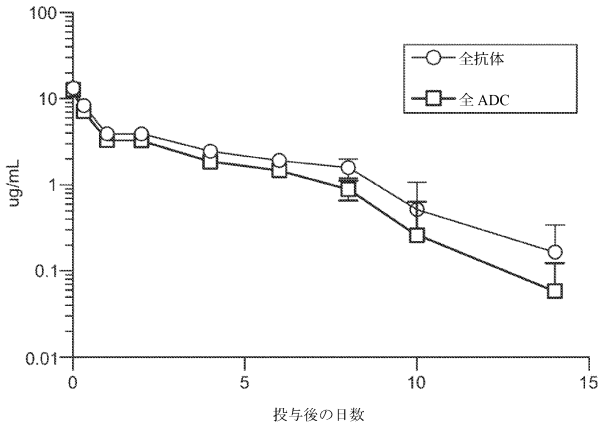
【図６４】



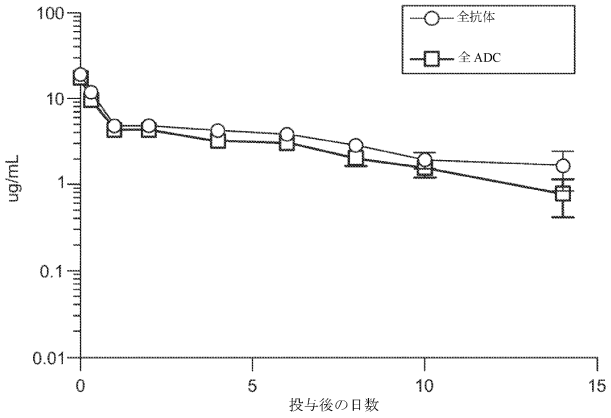
【図６５】



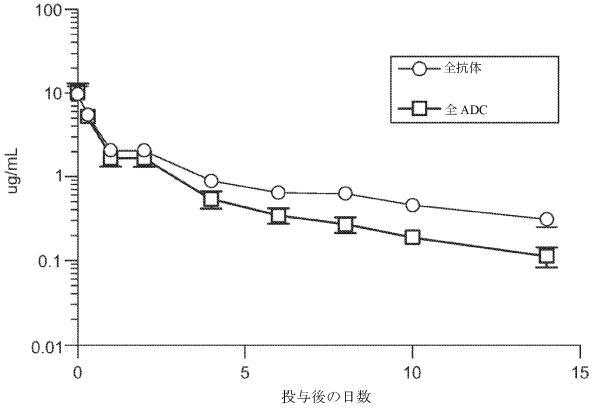
【図６６】



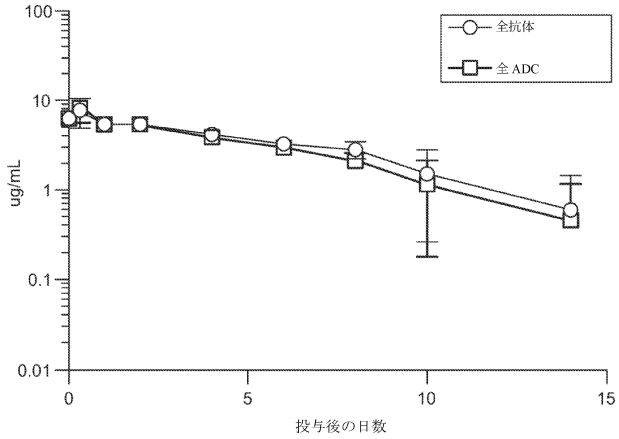
【図６７】



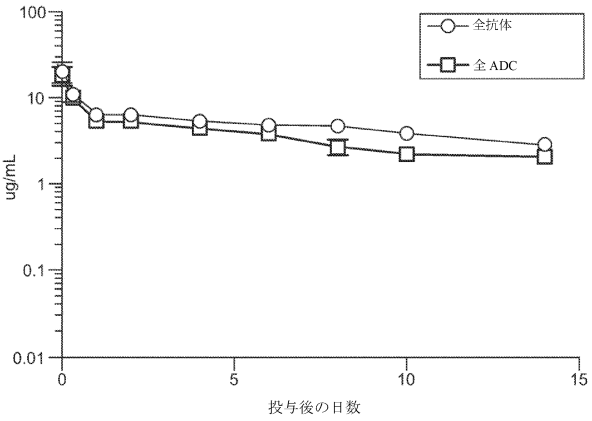
【図６８】



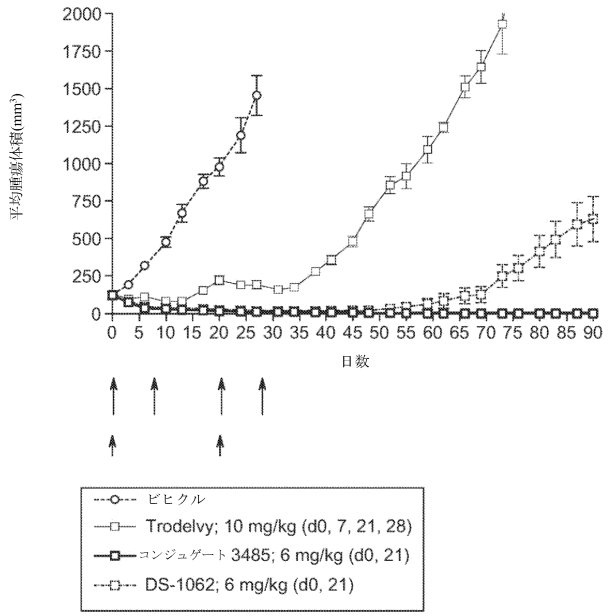
【図６９】



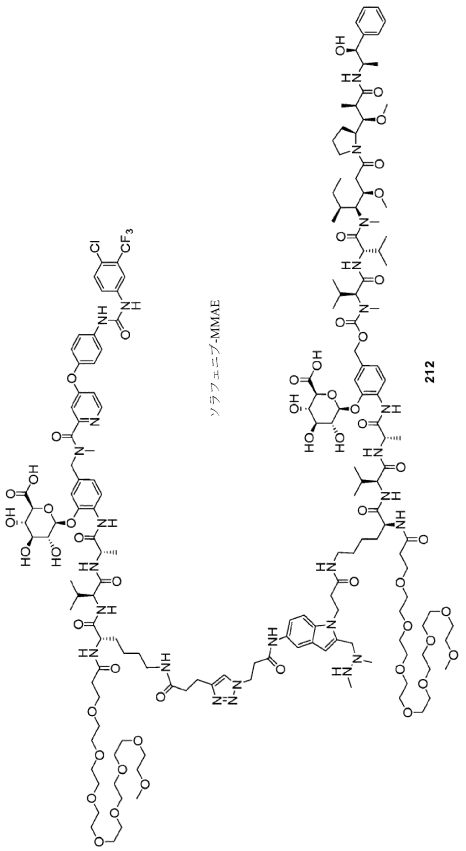
【図７０】



【図７１】

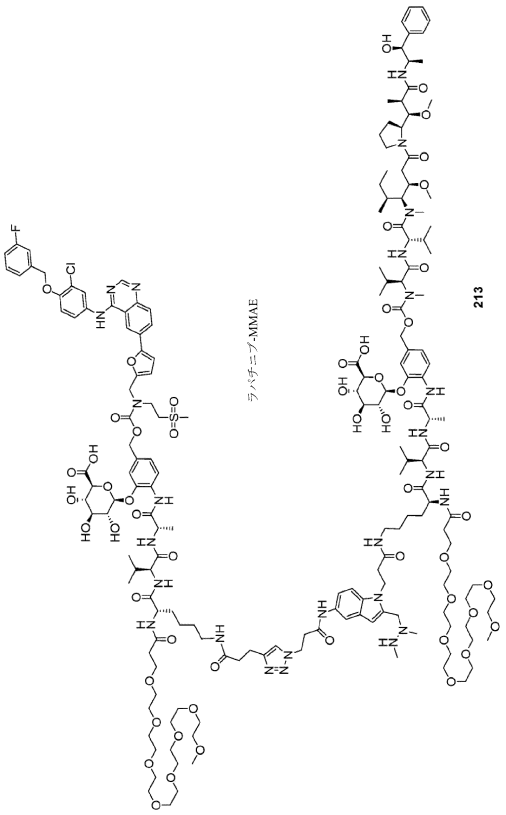


【図７２－１】



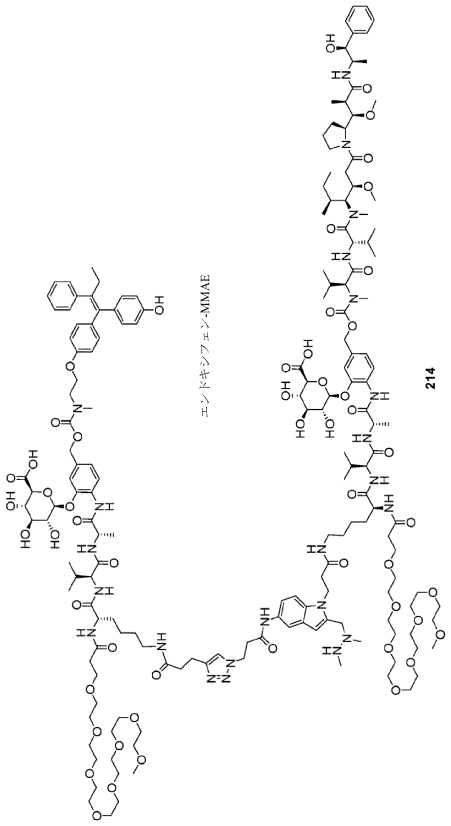
【図７２－２】

（続き）



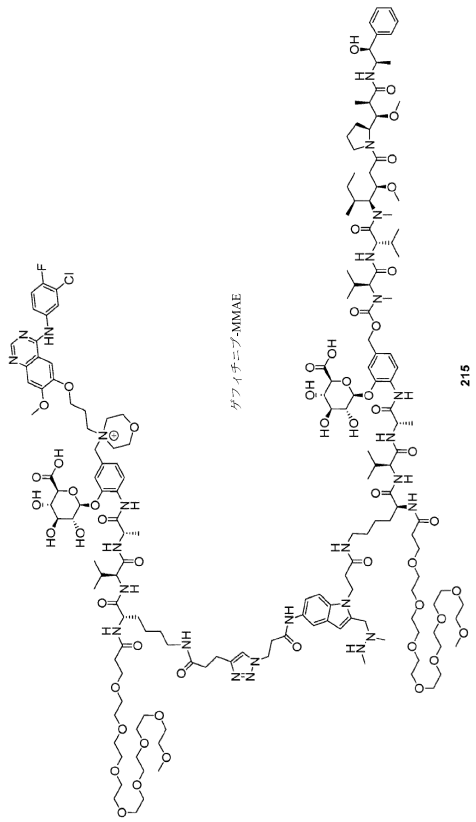
【図７２－３】

（続き）

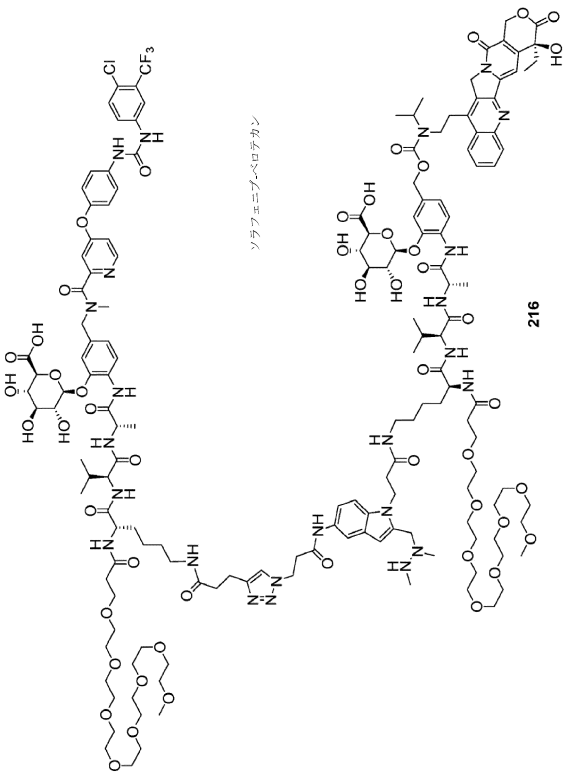


【図７２－４】

（続き）

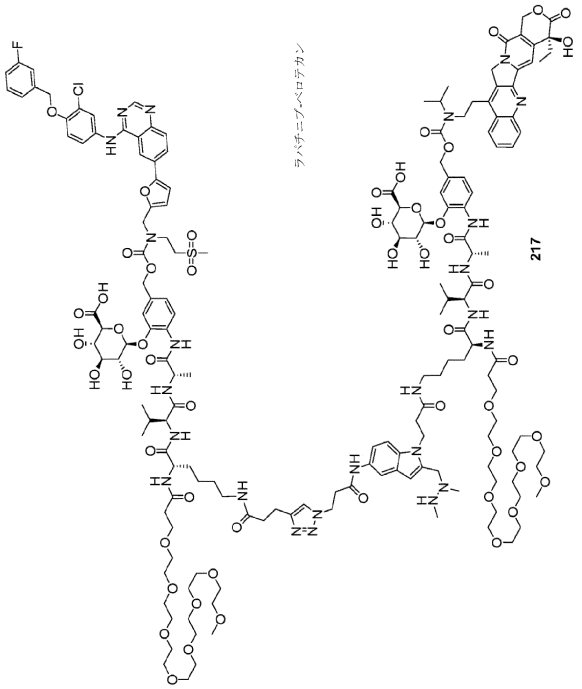


【図７３－１】



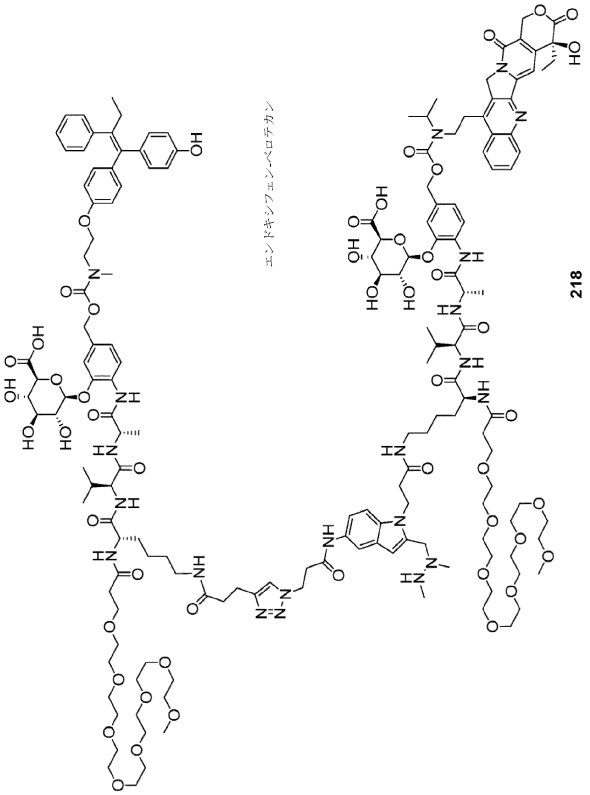
【図７３－２】

（続き）



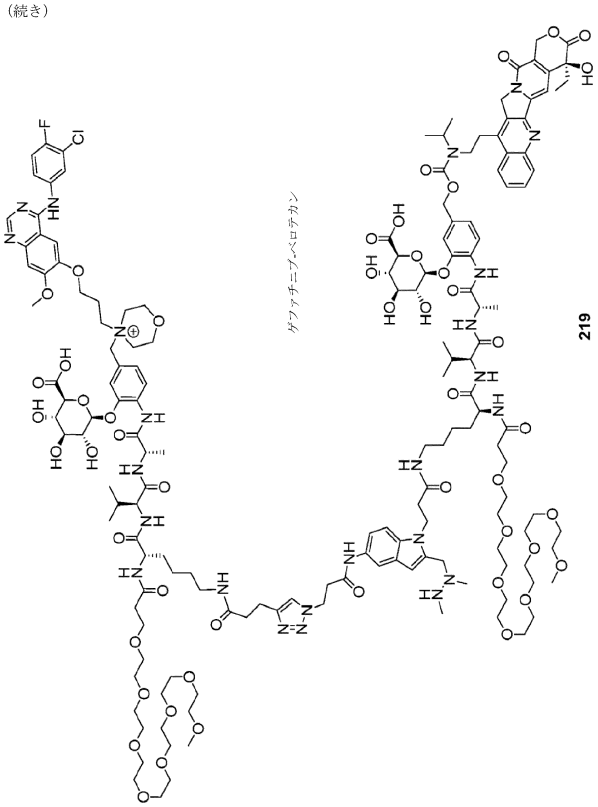
【図７３－３】

（続き）

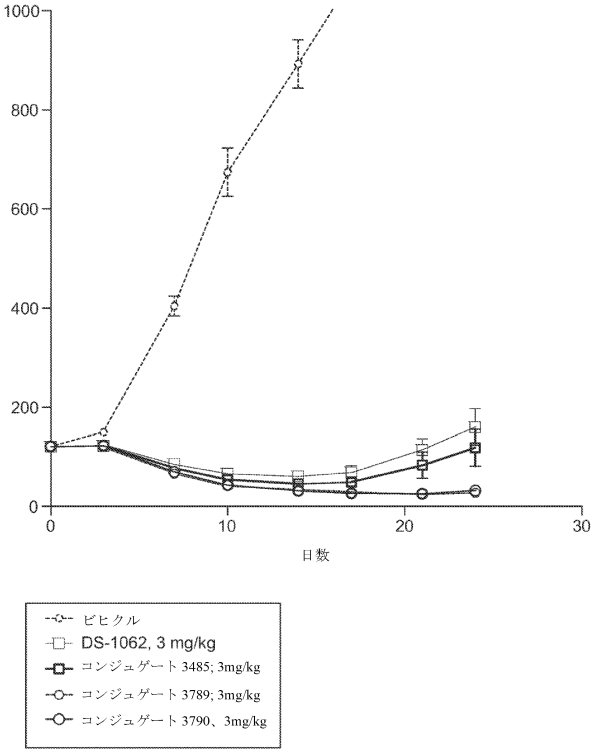


【図７３－４】

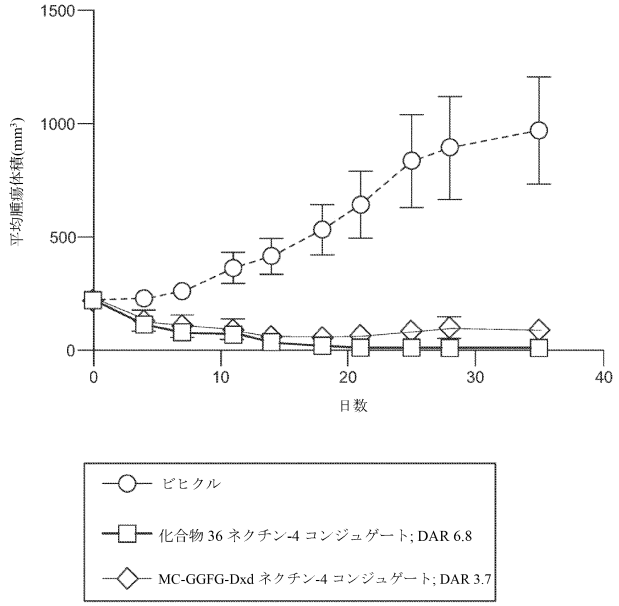
（続き）



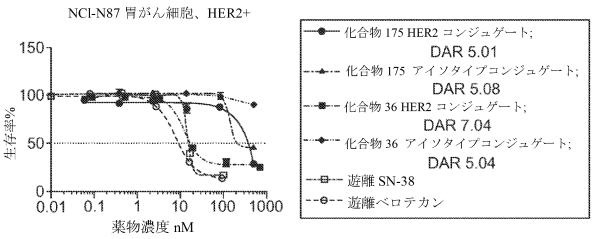
【図７４】



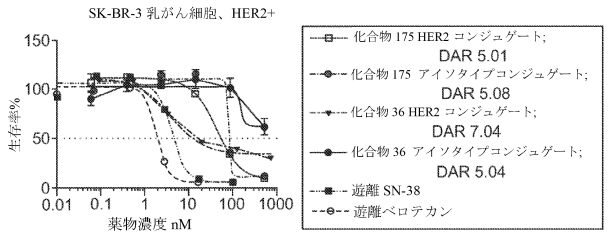
【図７５】



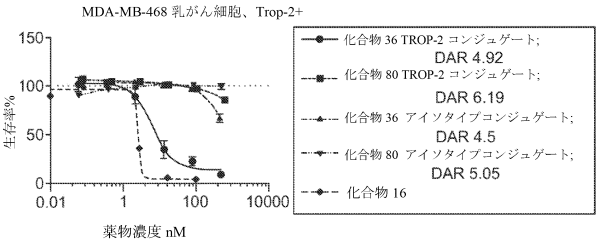
【図７６】



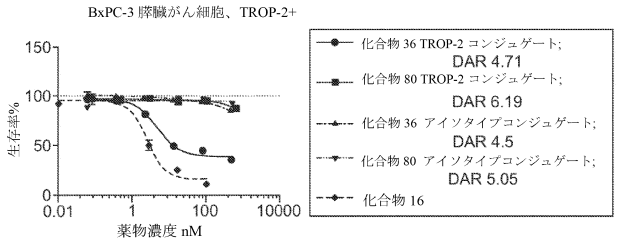
【図７７】



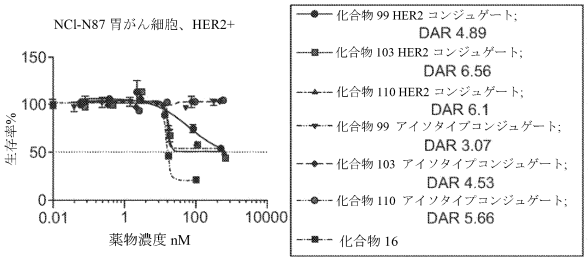
【図７８】



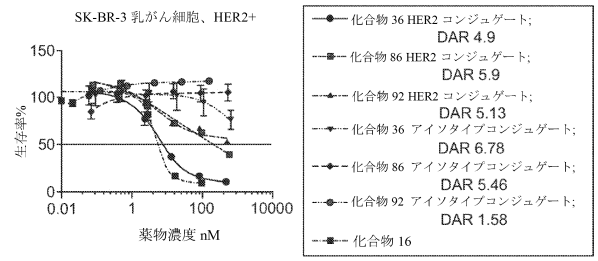
【図７９】



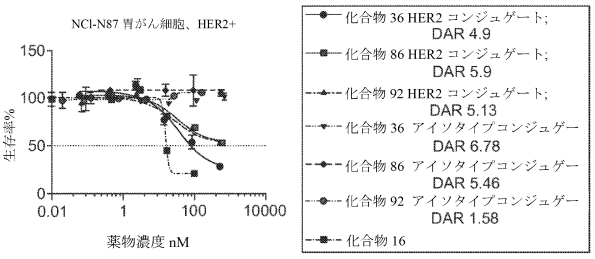
【図８０】



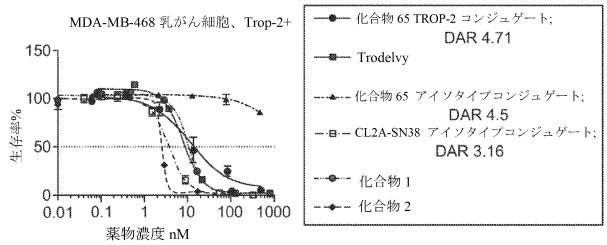
【図８１】



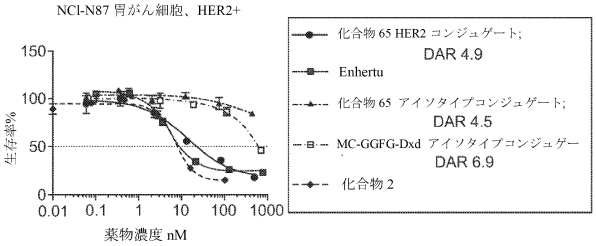
【図８２】



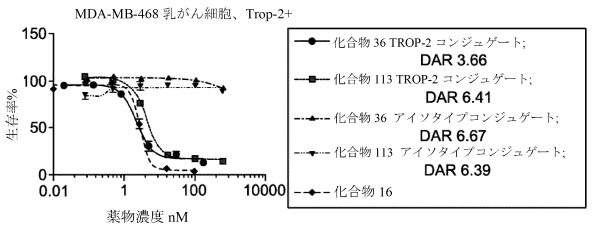
【図８３】



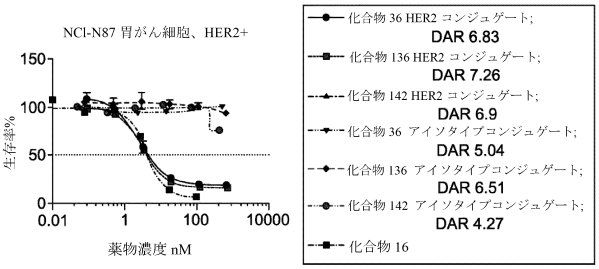
【図８４】



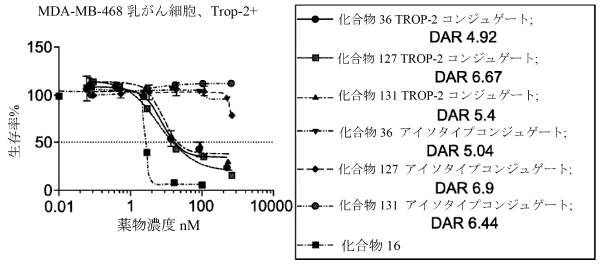
【図８５】



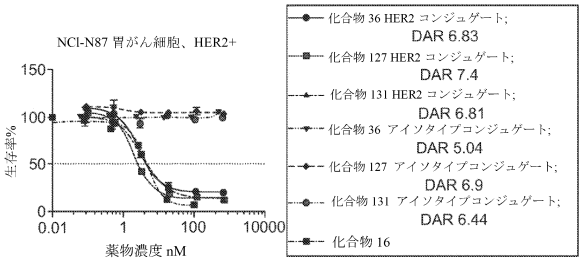
【図８６】



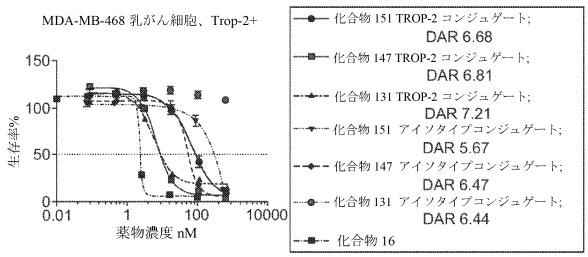
【図８７】



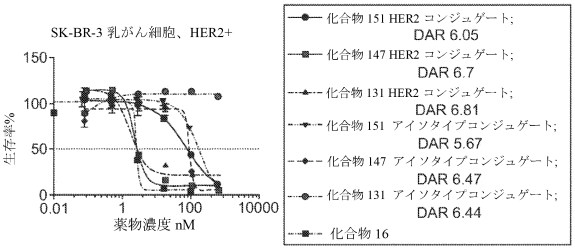
【図８８】



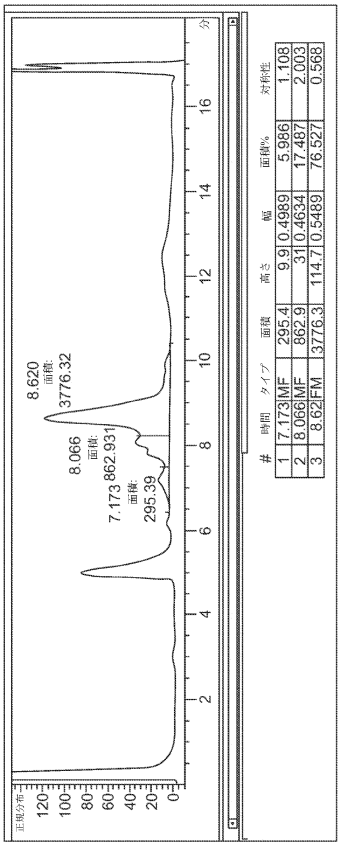
【図８９】



【図９０】

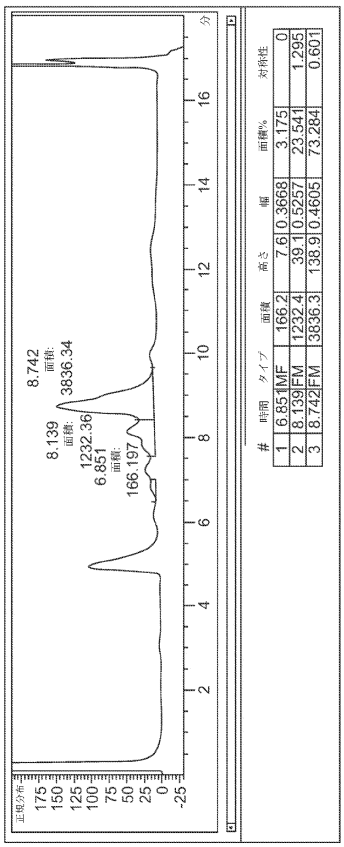


【図９１】



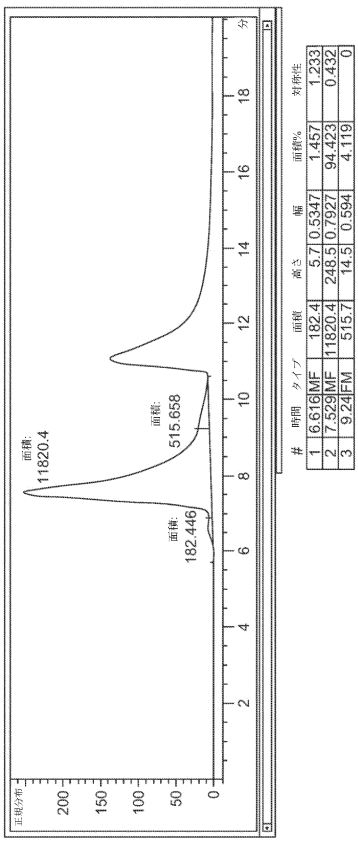
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.173	MF	295.4	9.9	0.4989	5.986	1.108
2	8.066	MF	862.9	31	0.4634	17.487	2.003
3	8.62	FM	3776.3	114.7	0.5489	76.527	0.568

【図９２】



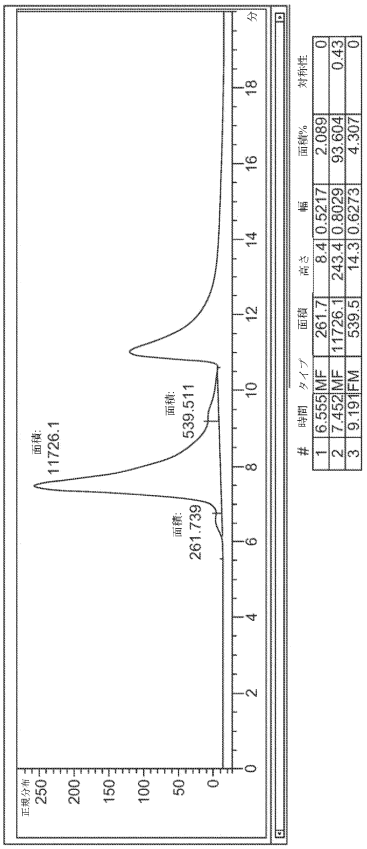
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.851	MF	166.2	7.6	0.3668	3.175	0
2	8.139	FM	1232.4	39.1	0.5257	23.541	1.295
3	8.742	FM	3836.3	138.9	0.4605	73.284	0.601

【図９３】



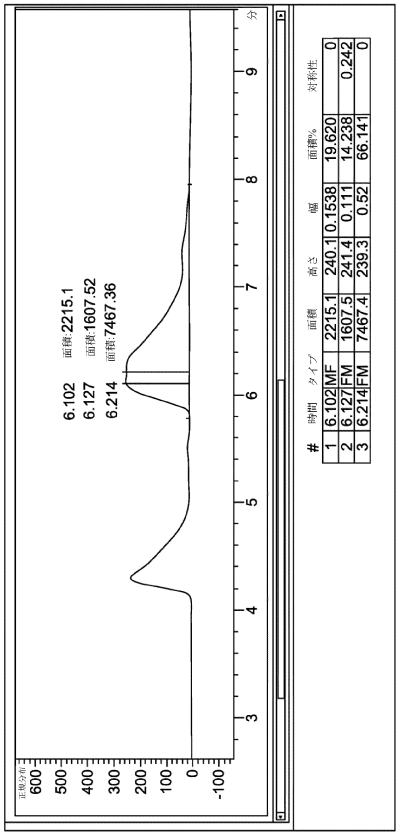
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.616	MF	182.4	5.7	0.5347	1.457	1.233
2	7.529	MF	11820.4	248.5	0.7927	94.423	0.432
3	9.24	FM	515.7	14.5	0.594	4.119	0

【図９４】



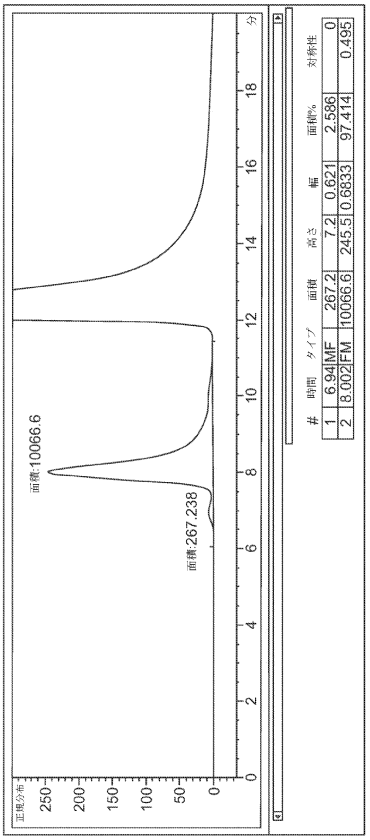
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.555	MF	261.7	8.4	0.5217	2.089	0
2	7.452	MF	11726.1	243.4	0.8029	93.604	0.43
3	9.191	FM	539.5	14.3	0.6273	4.307	0

【図９５】



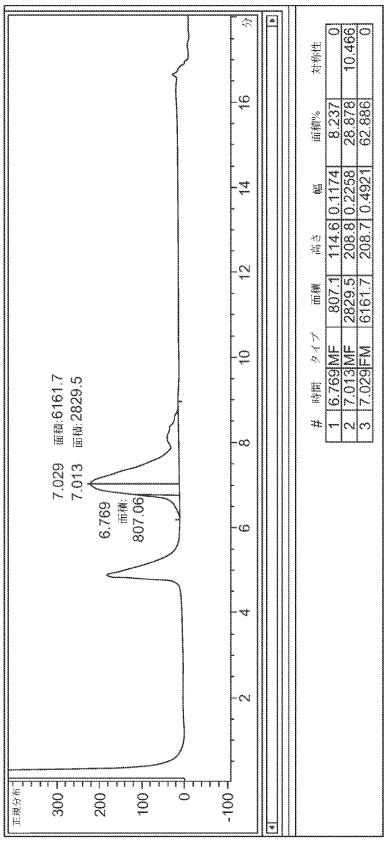
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.102	MF	2215.1	240.1	0.1538	19.620	0
2	6.127	FM	1607.5	241.4	0.111	14.238	0.242
3	6.214	FM	7467.4	239.3	0.52	66.141	0

【図９６】



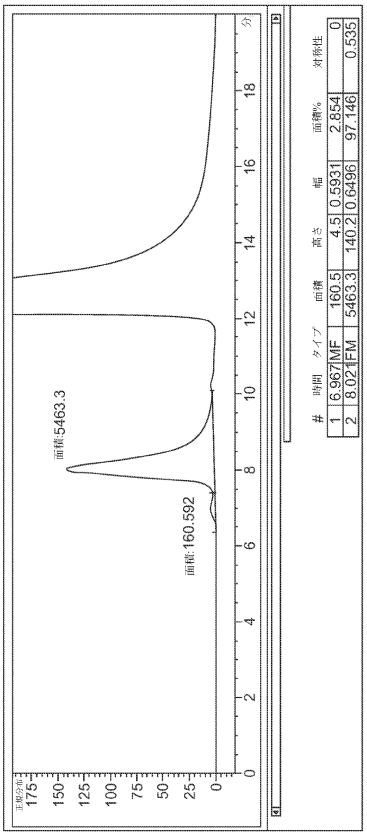
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.941	MF	267.2	7.2	0.621	2.586	0
2	8.002	FM	10066.6	245.5	0.6833	97.414	0.495

【図９７】



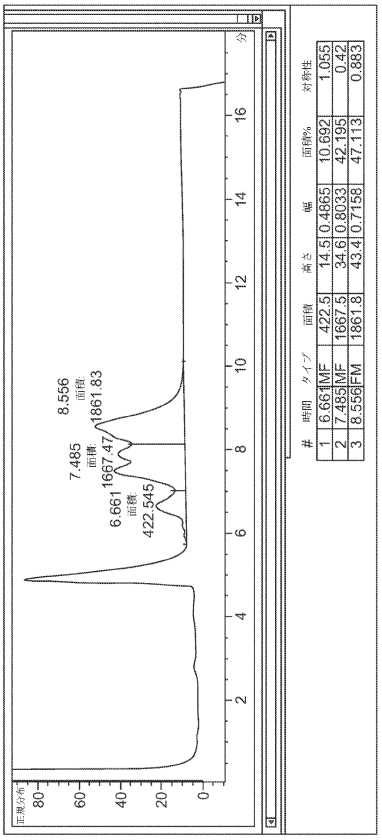
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.769	MF	807.1	114.6	0.1174	8.237	0
2	7.013	MF	2829.5	208.9	0.2258	28.878	10.466
3	7.029	FM	6161.7	208.7	0.4921	62.886	0

【図９８】



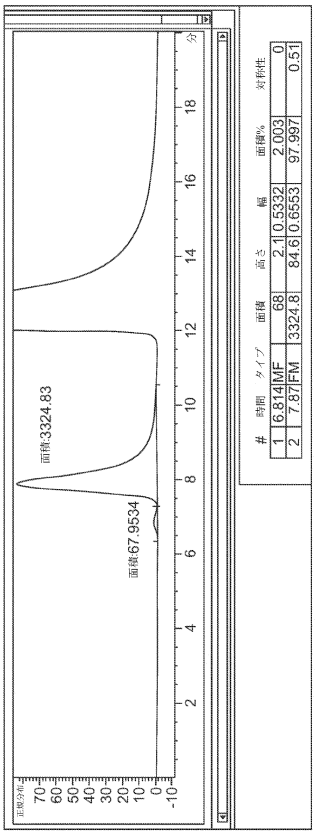
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.967	MF	160.5	4.5	0.5931	2.854	0
2	8.02	FM	5463.3	140.2	0.6496	97.146	0.535

【図９９】



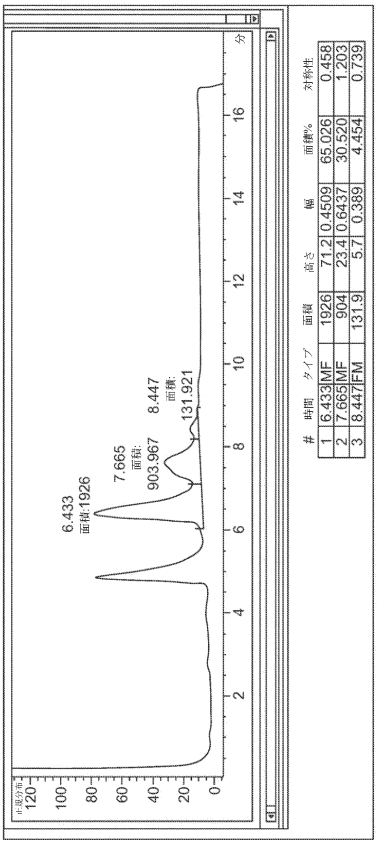
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.661	MF	422.5	14.5	0.4865	10.692	1.055
2	7.485	MF	1667.5	34.6	0.8033	42.195	0.42
3	8.556	FM	1861.8	43.4	0.7158	47.113	0.883

【図１００】



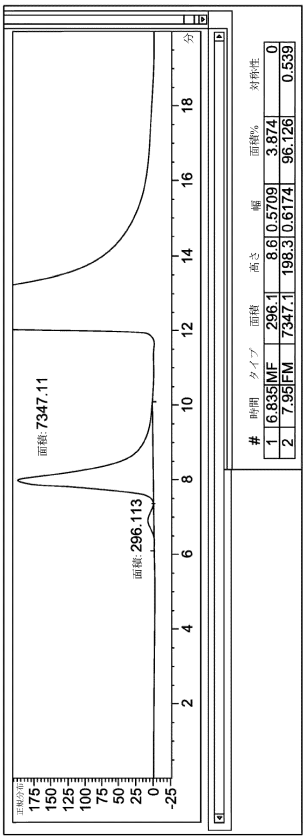
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.814	MF	68	2.1	0.5332	2.003	0
2	7.87	FM	3324.8	84.6	0.6553	97.997	0.51

【図１０１】



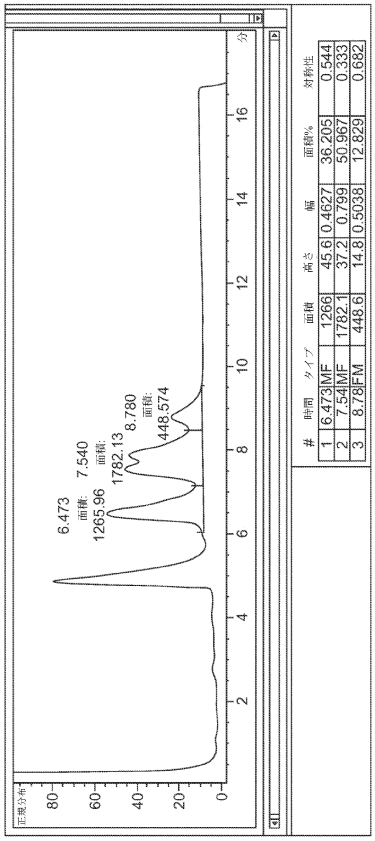
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.433	MF	1926	71.2	0.4509	65.026	0.458
2	7.665	MF	904	23.4	0.6437	30.520	1.203
3	8.447	FM	131.9	5.7	0.389	4.454	0.739

【図１０２】



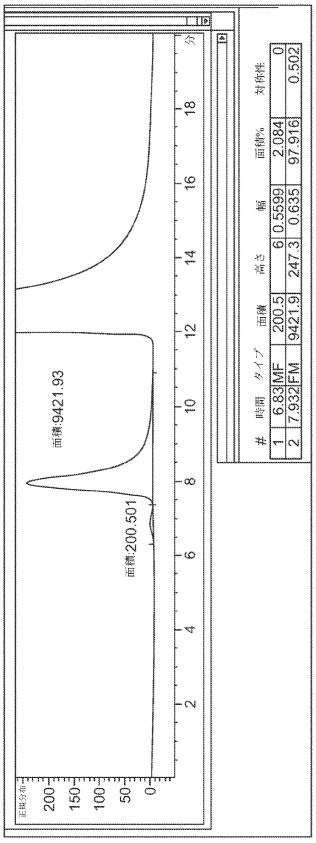
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.835	MF	296.1	8.6	0.5709	3.874	0
2	7.95	FM	7347.1	198.3	0.6174	96.126	0.539

【図１０３】



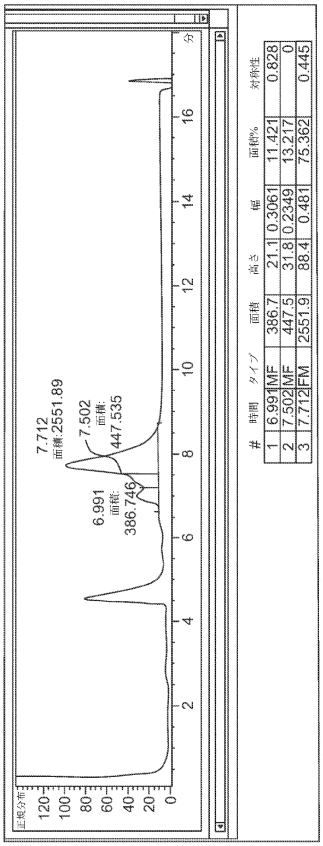
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.473	MF	1266	45.6	0.4627	36.205	0.544
2	7.54	MF	1782.1	37.2	0.799	50.967	0.333
3	8.78	FM	448.6	14.8	0.5038	12.829	0.682

【図１０４】



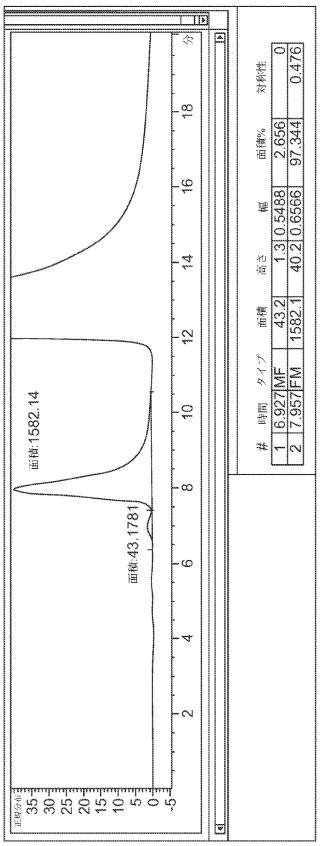
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.83	MF	200.5	6	0.5599	2.084	0
2	7.932	FM	9421.9	247.3	0.635	97.916	0.502

【図１０５】



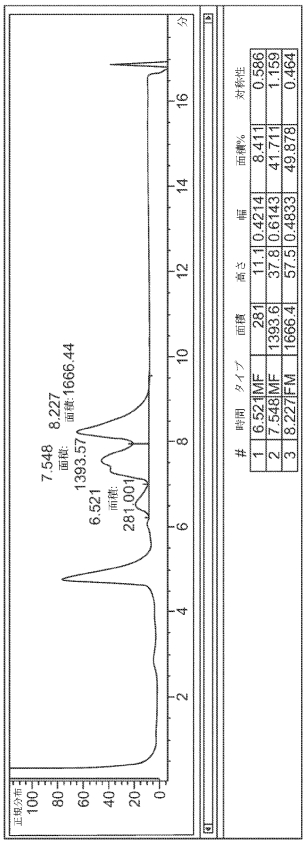
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.991	MF	386.7	21.1	0.3061	11.421	0.828
2	7.502	MF	447.5	31.8	0.2349	13.217	0
3	7.712	FM	2551.9	88.4	0.481	75.362	0.445

【図１０６】



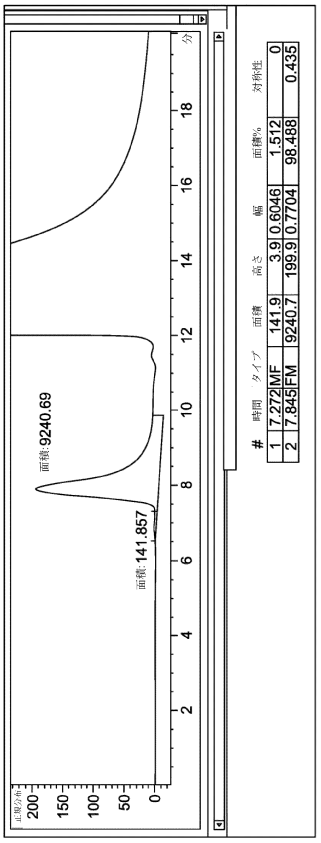
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.927	MF	43.2	1.3	0.5488	2.656	0
2	7.957	FM	1582.1	40.2	0.6566	97.344	0.476

【図１０７】



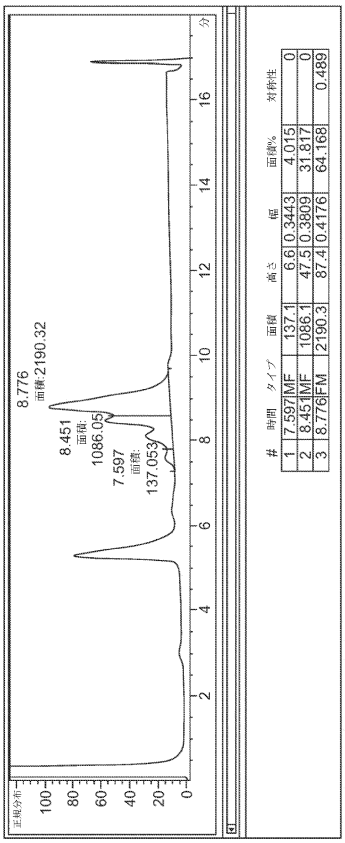
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.521	MF	281	11.1	0.4214	8.411	0.586
2	7.548	MF	1393.6	37.8	0.6143	41.711	1.159
3	8.227	FM	1666.4	57.5	0.4833	49.878	0.464

【図１０８】



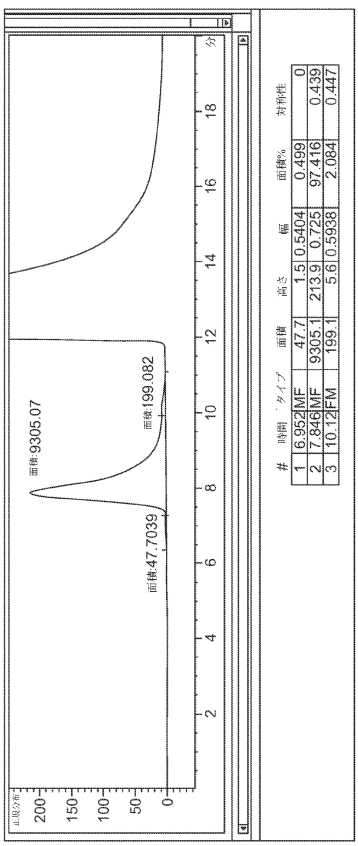
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.272	MF	141.9	3.9	0.6046	1.512	0
2	7.845	FM	9240.7	199.9	0.7704	98.488	0.435

【図１０９】



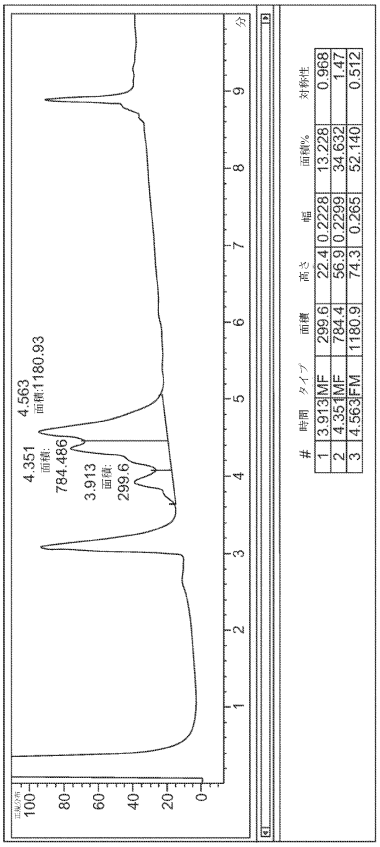
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.597	MF	137.1	6.6	0.3443	4.015	0
2	8.451	MF	1086.1	47.5	0.3809	31.817	0
3	8.776	FM	2190.3	87.4	0.4176	64.168	0.489

【図１１０】



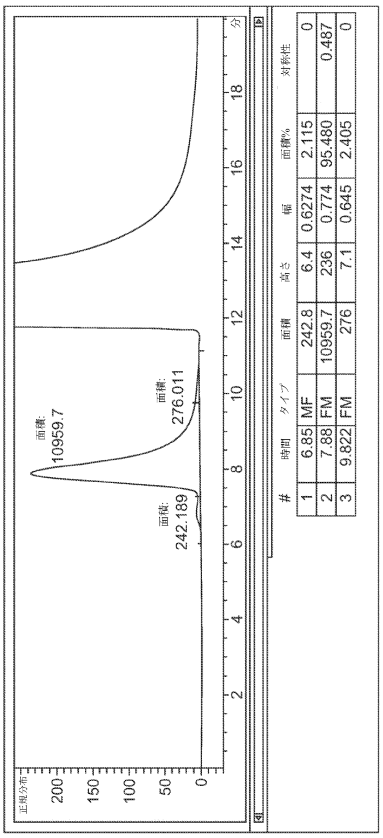
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.952	MF	47.7	1.5	0.5404	0.499	0
2	7.846	MF	9305.1	213.9	0.725	97.416	0.439
3	10.12	FM	199.1	5.6	0.5938	2.084	0.447

【図１１１】



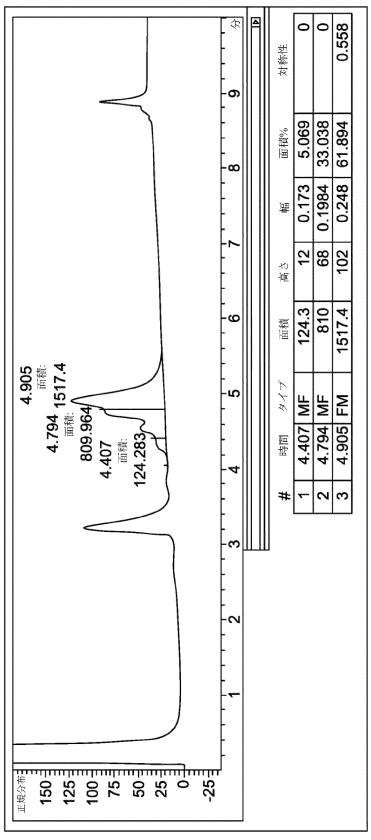
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	3.913	MF	299.6	22.4	0.2228	13.228	0.968
2	4.351	MF	784.4	56.9	0.2299	34.632	1.47
3	4.563	FM	1180.9	74.3	0.265	52.140	0.512

【図１１２】



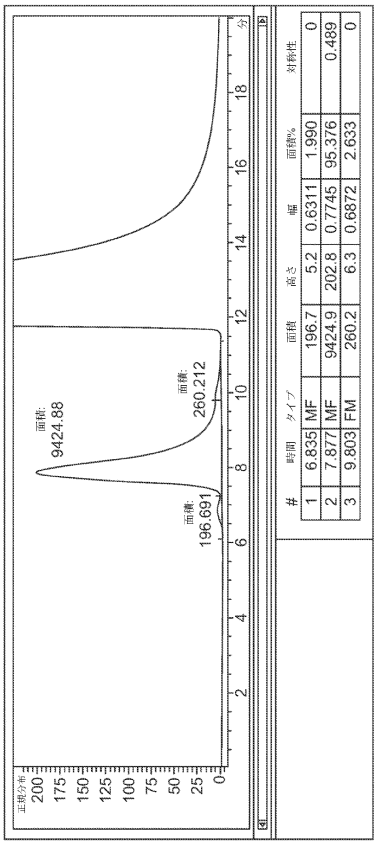
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.85	MF	242.8	6.4	0.6274	2.115	0
2	7.88	FM	10959.7	236	0.774	95.480	0.487
3	9.822	FM	276	7.1	0.645	2.405	0

【図１１３】



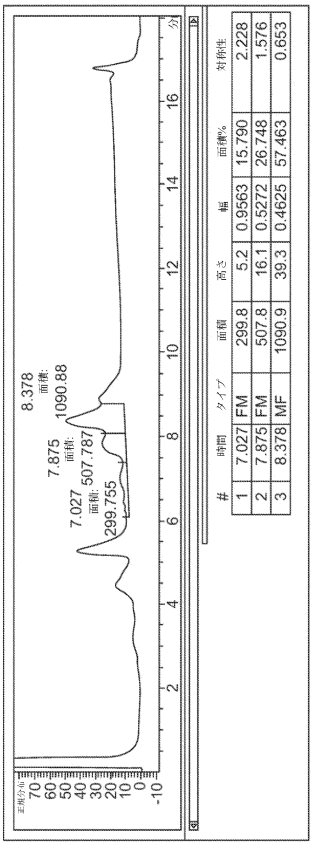
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	4.407	MF	124.3	12	0.173	5.069	0
2	4.794	MF	810	68	0.1984	33.038	0
3	4.905	FM	1517.4	102	0.248	61.894	0.558

【図１１４】



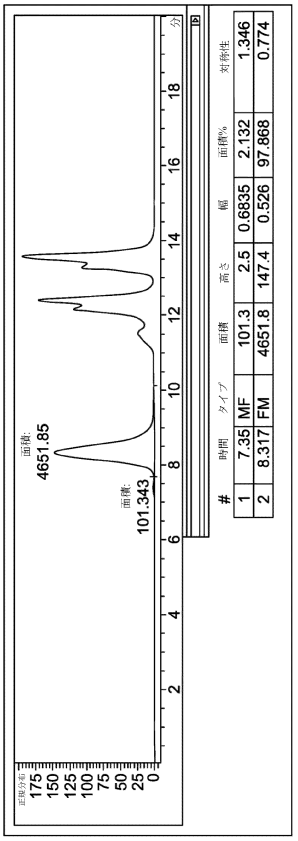
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.835	MF	196.7	5.2	0.6311	1.990	0
2	7.877	MF	9424.9	202.8	0.7745	95.376	0.489
3	9.803	FM	260.2	6.3	0.6872	2.633	0

【図１１５】



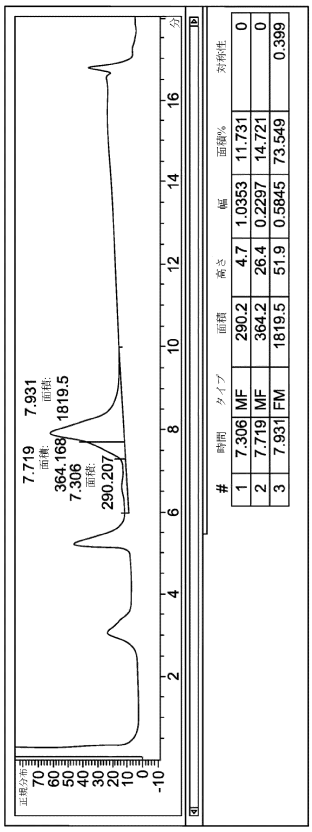
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.027	FM	299.8	5.2	0.9563	15.790	2.228
2	7.875	FM	507.8	16.1	0.5272	26.748	1.576
3	8.378	MF	1090.9	39.3	0.4625	57.463	0.653

【図１１６】



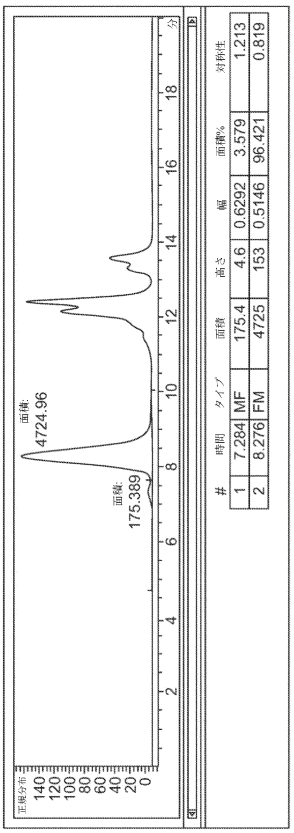
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.35	MF	101.3	2.5	0.6835	2.132	1.346
2	8.317	FM	4651.8	147.4	0.526	97.868	0.774

【図１１７】



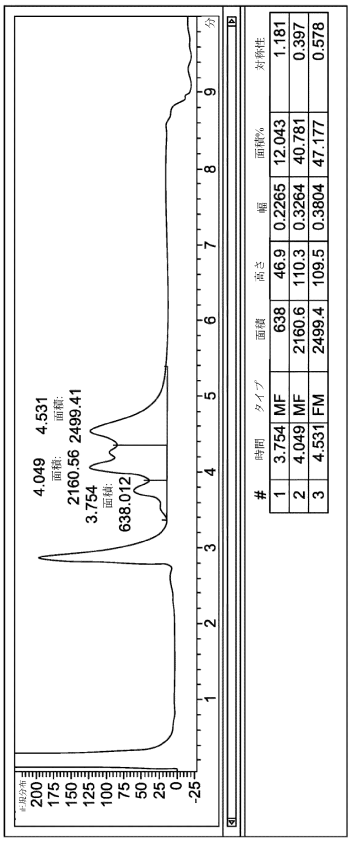
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.306	MF	290.2	4.7	1.0353	11.731	0
2	7.719	MF	364.2	26.4	0.2297	14.721	0
3	7.931	FM	1819.5	51.9	0.5845	73.549	0.399

【図１１８】



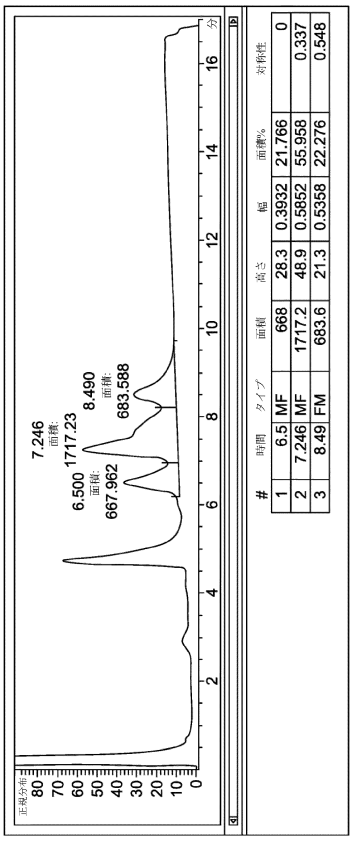
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.284	MF	175.4	4.6	0.6292	3.579	1.213
2	8.276	FM	4725	153	0.5146	96.421	0.819

【図１１９】



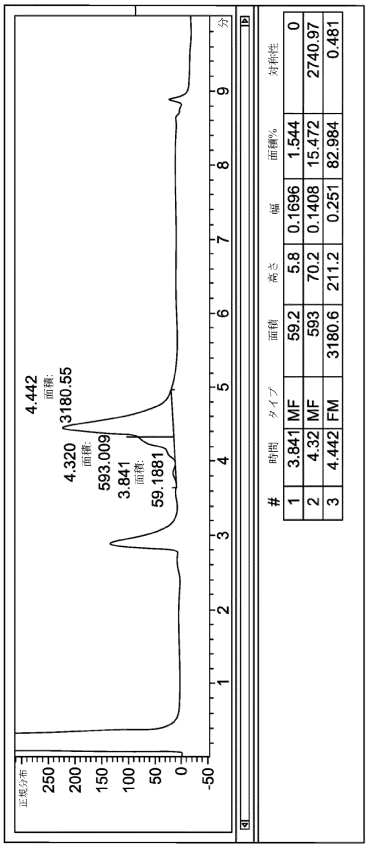
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	3.754	MF	638	46.9	0.2265	12.043	1.181
2	4.049	MF	2160.6	110.3	0.3264	40.781	0.397
3	4.531	FM	2499.4	109.5	0.3804	47.177	0.578

【図１２０】



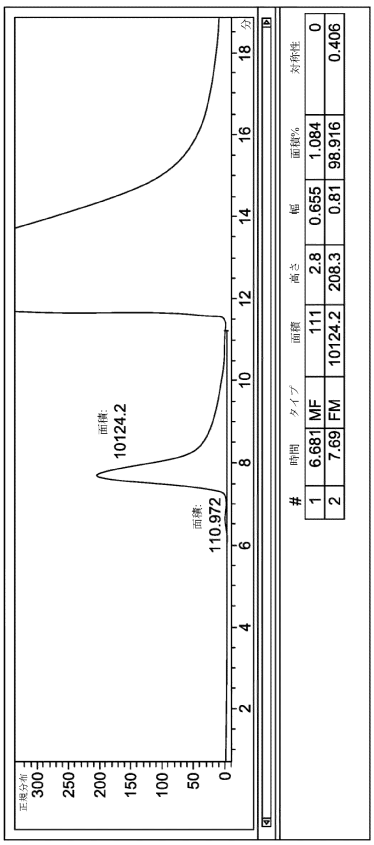
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.5	MF	668	28.3	0.3932	21.766	0
2	7.246	MF	1717.2	48.9	0.5852	55.958	0.337
3	8.49	FM	683.6	21.3	0.5358	22.276	0.548

【図１２１】



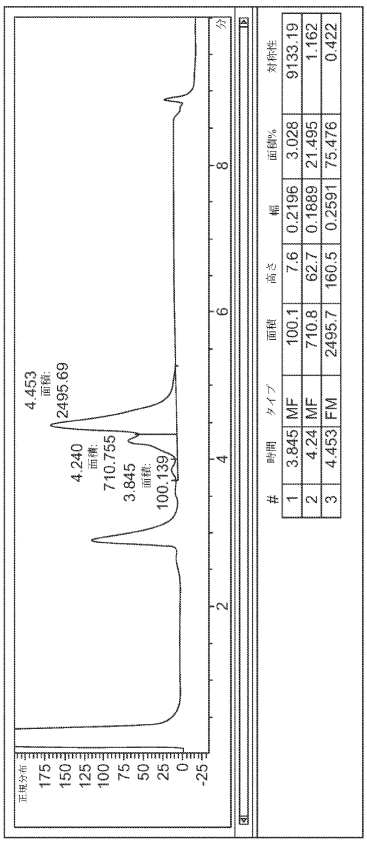
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	3.841	MF	59.2	5.8	0.1696	1.544	0
2	4.32	MF	593	70.2	0.1408	15.472	2740.97
3	4.442	FM	3180.6	211.2	0.251	82.984	0.481

【図１２２】



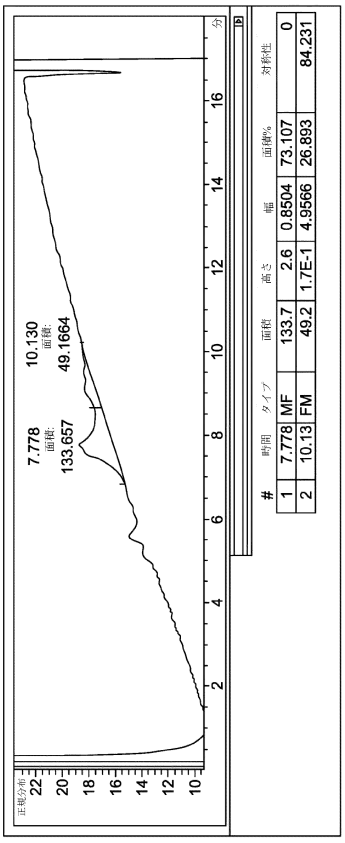
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.681	MF	111	2.8	0.655	1.084	0
2	7.69	FM	10124.2	208.3	0.81	98.916	0.406

【図１２３】



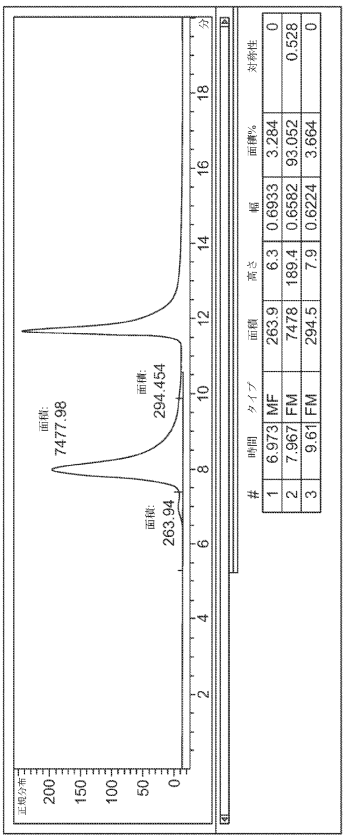
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	3.845	MF	100.1	7.6	0.2196	3.028	9133.19
2	4.24	MF	710.8	62.7	0.1889	21.495	1.162
3	4.453	FM	2495.7	160.5	0.2591	75.476	0.422

【図１２４】



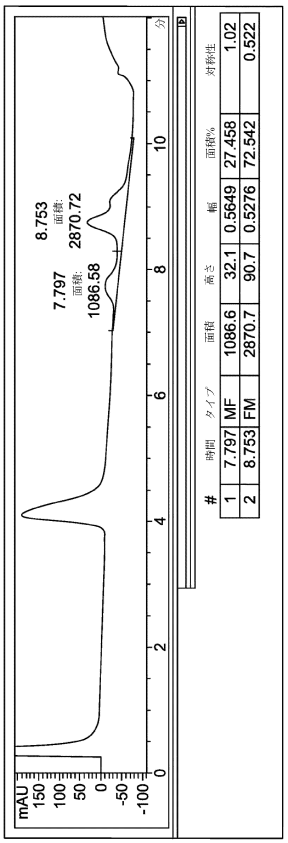
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.778	MF	133.7	2.6	0.8504	73.107	0
2	10.13	FM	49.2	1.7E-1	4.9566	26.893	84.231

【図１２５】



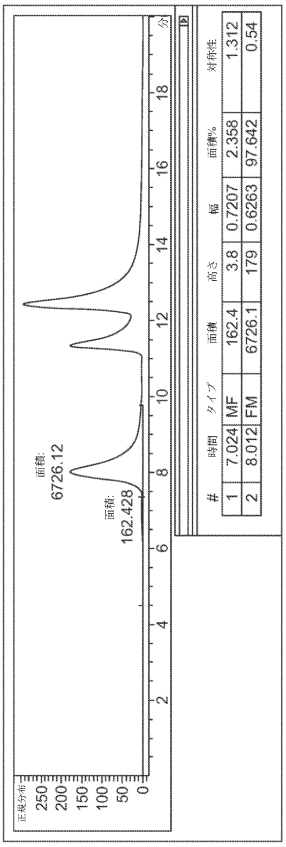
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.973	MF	263.9	6.3	0.6933	3.284	0
2	7.967	FM	7478	189.4	0.6582	93.052	0.528
3	9.61	FM	294.5	7.9	0.6224	3.664	0

【図１２６】



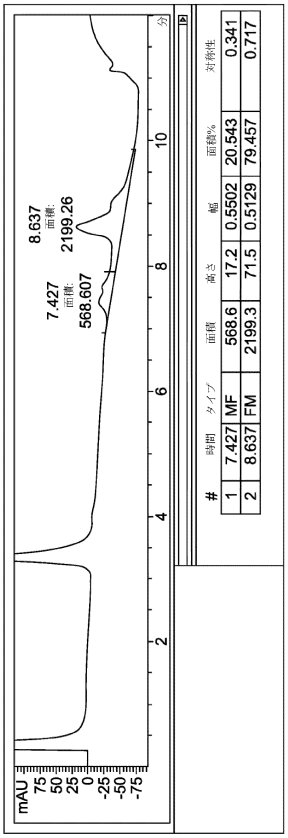
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.797	MF	1086.6	32.1	0.5649	27.458	1.02
2	8.753	FM	2870.7	90.7	0.5276	72.542	0.522

【図１２７】



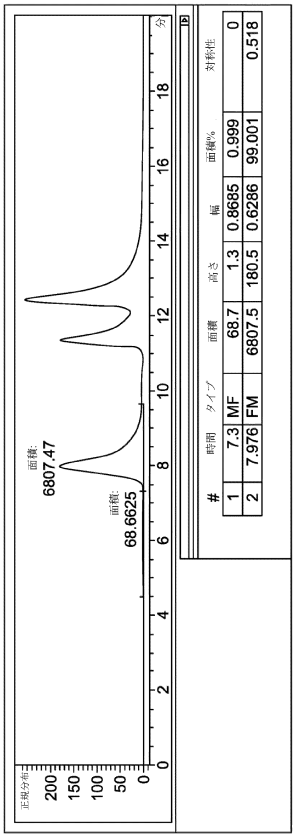
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.024	MF	162.4	3.8	0.7207	2.358	1.312
2	8.012	FM	6726.1	179	0.6263	97.642	0.54

【図１２８】



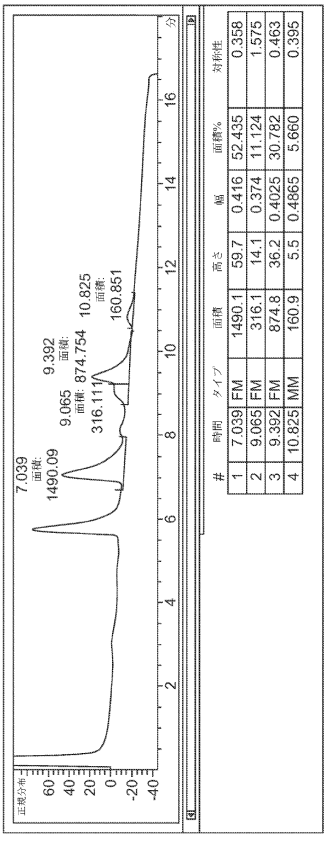
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.427	MF	568.6	17.2	0.5502	20.543	0.341
2	8.637	FM	2199.3	71.5	0.5129	79.457	0.717

【図１２９】



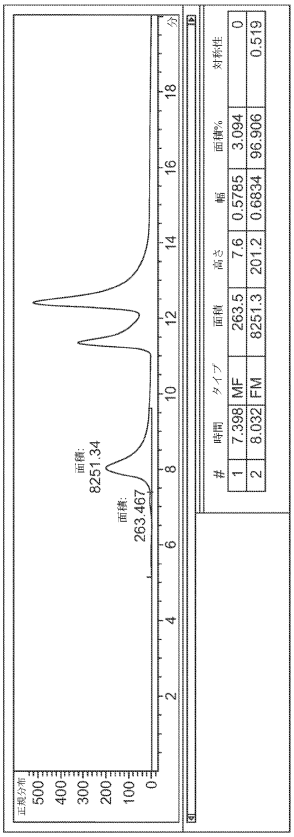
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.3	MF	68.7	1.3	0.8685	0.999	0
2	7.976	FM	6807.5	180.5	0.6286	99.001	0.518

【図１３０】



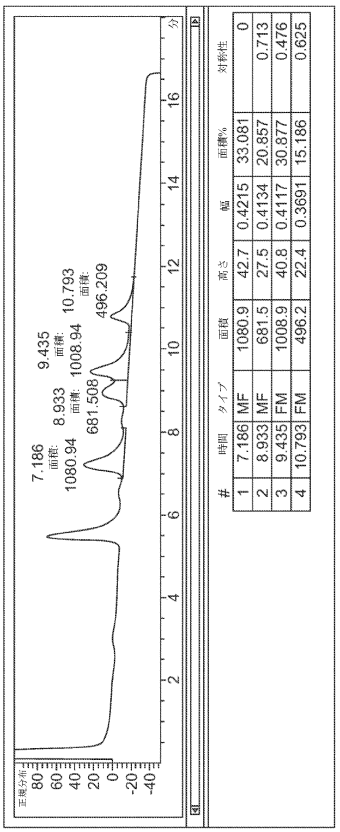
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.039	FM	1490.1	59.7	0.416	52.435	0.358
2	9.065	FM	316.1	14.1	0.374	11.124	1.575
3	9.392	FM	874.8	36.2	0.4025	30.782	0.463
4	10.825	MM	160.9	5.5	0.4865	5.660	0.395

【図１３１】



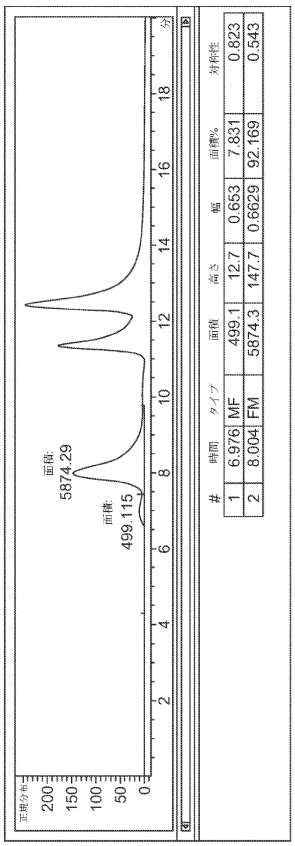
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.398	MF	263.5	7.6	0.5785	3.094	0
2	8.032	FM	8251.3	201.2	0.6834	96.906	0.519

【図１３２】



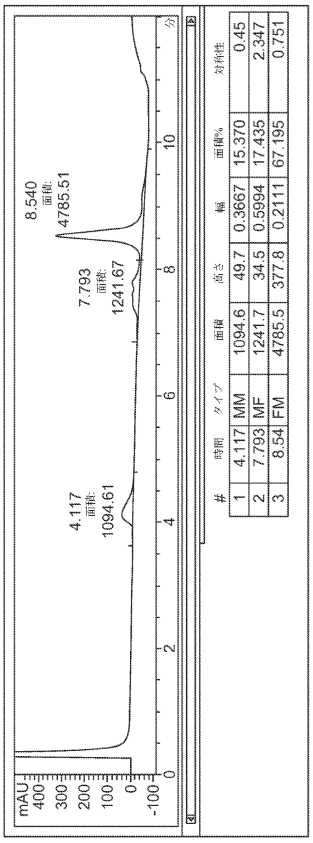
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.186	MF	1080.9	42.7	0.4215	33.081	0
2	8.933	MF	681.5	27.5	0.4134	20.857	0.713
3	9.435	FM	1008.9	40.8	0.4117	30.877	0.476
4	10.793	FM	496.2	22.4	0.3691	15.186	0.625

【図１３３】



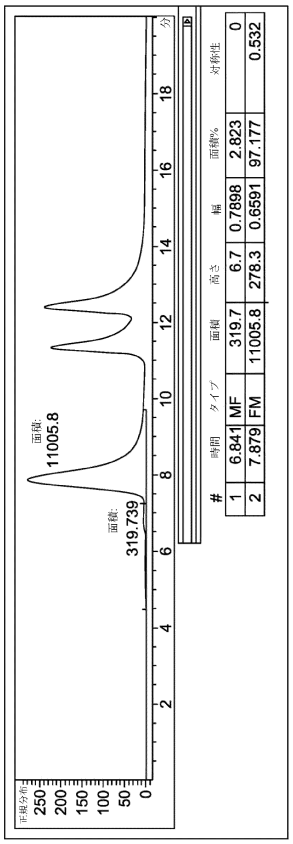
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.976	MF	499.1	12.7	0.653	7.831	0.823
2	8.004	FM	5874.3	147.7	0.6629	92.169	0.543

【図１３４】



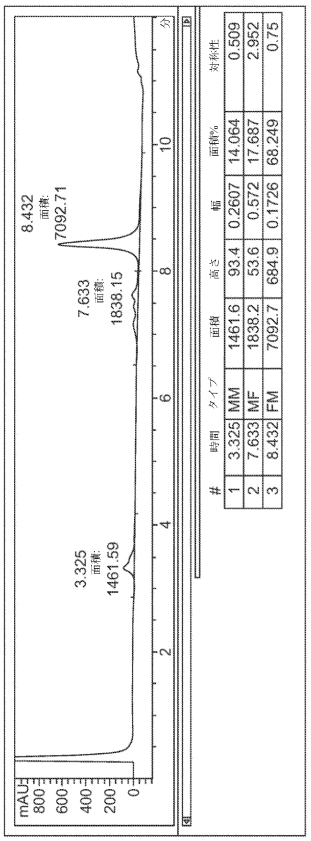
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	4.117	MM	1094.6	49.7	0.3667	15.370	0.45
2	7.793	MF	1241.7	34.5	0.5994	17.435	2.347
3	8.54	FM	4785.5	377.8	0.2111	67.195	0.751

【図１３５】



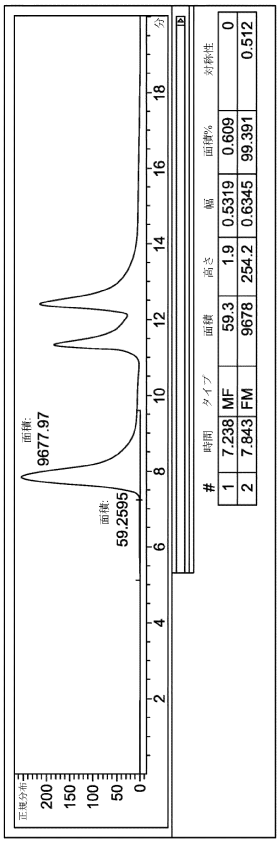
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.841	MF	319.7	6.7	0.7898	2.823	0
2	7.879	FM	11005.8	278.3	0.6591	97.177	0.532

【図１３６】



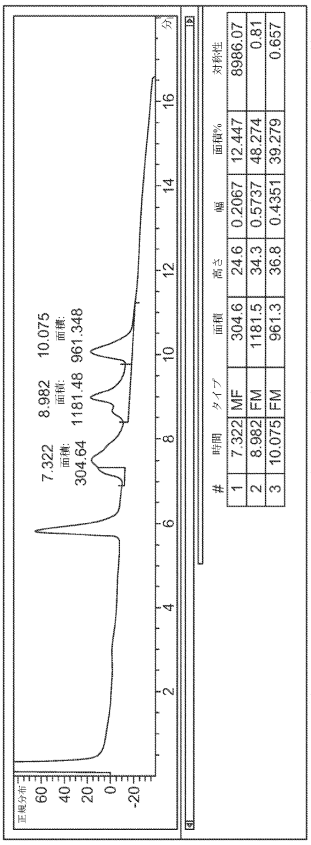
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	3.325	MM	1461.6	93.4	0.2607	14.064	0.509
2	7.633	MF	1838.2	53.6	0.572	17.687	2.952
3	8.432	FM	7092.7	684.9	0.1726	68.249	0.75

【図１３７】



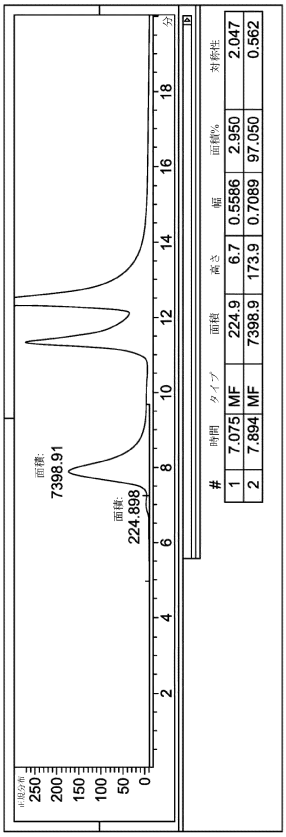
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.238	MF	59.3	1.9	0.5319	0.609	0
2	7.843	FM	9678	254.2	0.6345	99.391	0.512

【図１３８】



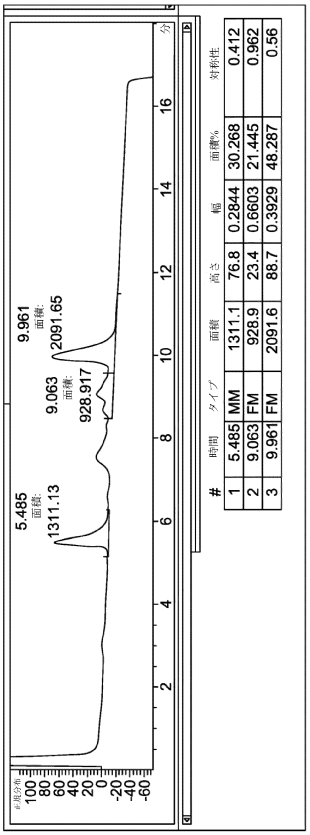
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.322	MF	304.6	24.6	0.2067	12.447	8986.07
2	8.982	FM	1181.5	34.3	0.5737	48.274	0.81
3	10.075	FM	961.3	36.8	0.4351	39.279	0.657

【図１３９】



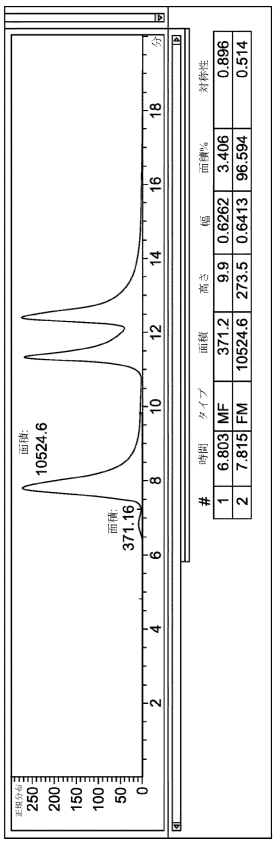
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.075	MF	224.9	6.7	0.5586	2.950	2.047
2	7.894	MF	7398.9	173.9	0.7089	97.050	0.562

【図１４０】



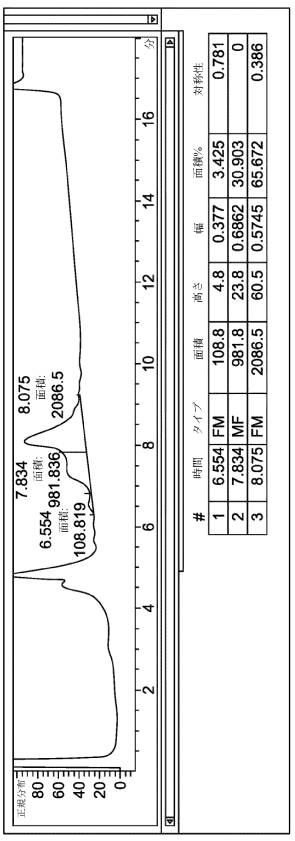
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	5.485	MM	1311.1	76.8	0.2844	30.268	0.412
2	9.063	FM	928.9	23.4	0.6603	21.445	0.962
3	9.961	FM	2091.6	88.7	0.3929	48.287	0.56

【図１４１】



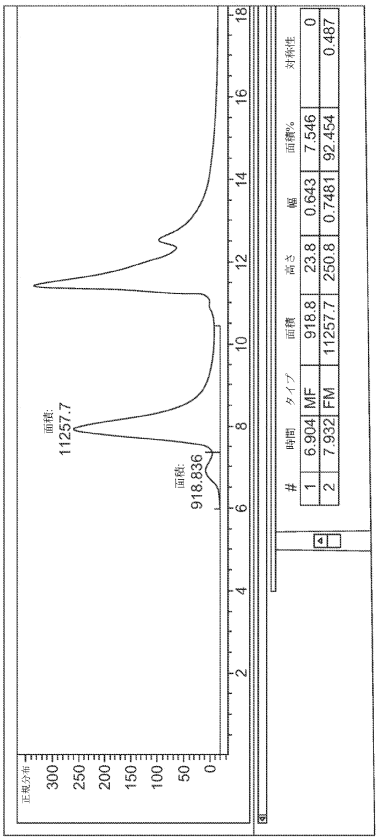
#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.803	MF	371.2	9.9	0.6262	3.406	0.896
2	7.815	FM	10524.6	273.5	0.6413	96.594	0.514

【図１４２】

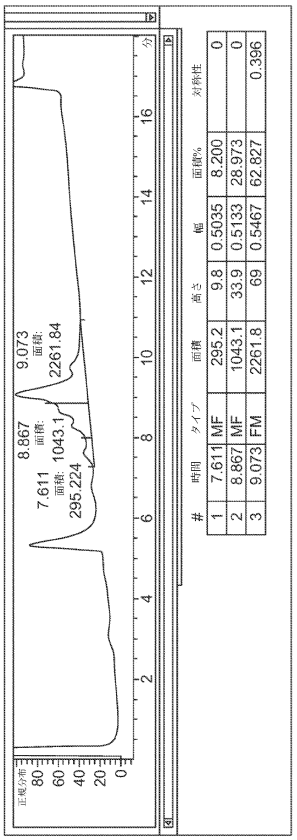


#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.554	FM	108.8	4.8	0.377	3.425	0.781
2	7.834	MF	981.8	23.8	0.6862	30.903	0
3	8.075	FM	2086.5	60.5	0.5745	65.672	0.386

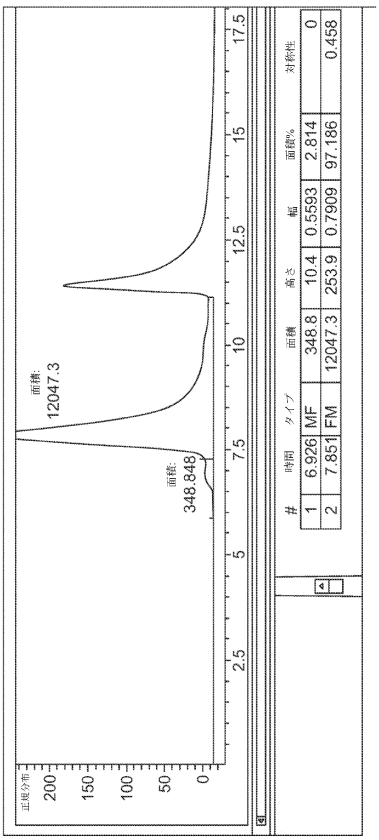
【図１４３】



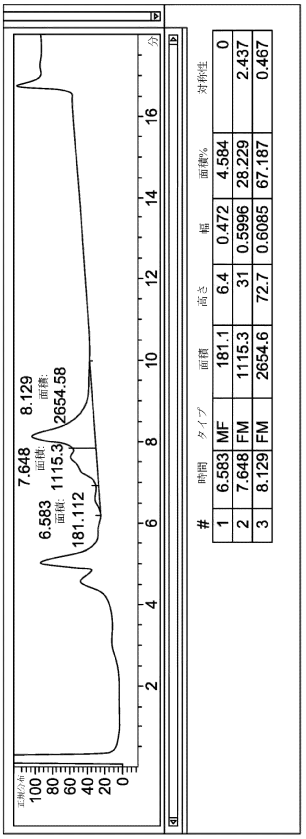
【図１４４】



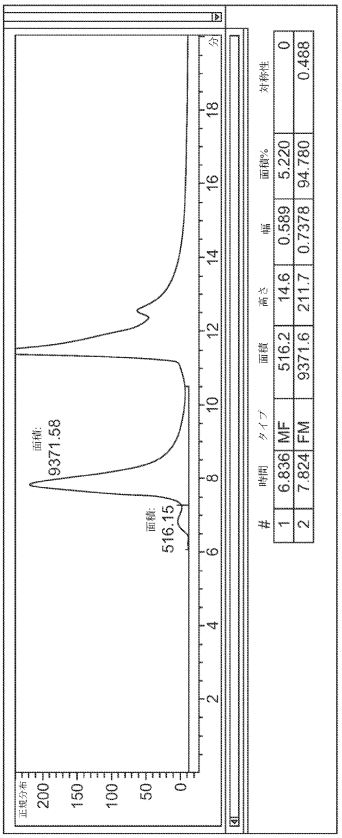
【図１４５】



【図１４６】



【図１４７】



#	時間	タイプ	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	6.836	MF	516.2	14.6	0.589	5.220	0
2	7.824	FM	9371.6	211.7	0.7378	94.780	0.488

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/18534

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 45/00; A61K 47/68; A61P 29/00 (2022.01)
CPC - A61K 38/07; A61K 45/00; A61K 47/545

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2019/0201541 A1 (TRIPHASE ACCELERATOR US) 4 July 2019 (04.07.2019), especially: para [0043] formula.	1-6,18-23
A	AU 2020/210919 A1 (RP SCHERER) 30 July 2020 (30.07.2020), especially: para [00401]; para [00524]; pg 115, formula 13; pg 151, Scheme 11, product.	1-6,18-23
A	WO 2019/113248 A1 (UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 13 June 2019 (13.06.2019), especially: para [00437], formula, RED-244-MMAE.	1-6,18-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 May 2022	16 June 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/18534

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 7-17, 24-37
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI	テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｋ　7/00 (2006.01)	Ｃ０７Ｋ　7/00	

(32)優先日　令和3年6月24日(2021.6.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/237,450
(32)優先日　令和3年8月26日(2021.8.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＲＩＴＯＮ

弁理士　安藤 健司
(74)代理人　100143823
弁理士　市川 英彦
(74)代理人　100183519
弁理士　櫻田 芳恵
(74)代理人　100196483
弁理士　川嵜 洋祐
(74)代理人　100160749
弁理士　飯野 陽一
(74)代理人　100160255
弁理士　市川 祐輔
(74)代理人　100219265
弁理士　鈴木 崇大
(74)代理人　100203208
弁理士　小笠原 洋平
(74)代理人　100146318
弁理士　岩瀬 吉和
(74)代理人　100127812
弁理士　城山 康文
(72)発明者　シュプラコフ，ステパン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４５９８、ウォールナッツ・クリーク、マスターズ・コート・３５５、アパートメント・１
(72)発明者　オグンコヤ，アヨデル・オー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４７０３、バークレー、ルーズベルト・アベニュー・２１１２、アパートメント・エー
(72)発明者　ドレイク，ペネロペ・エム
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４５４６、カストロ・バレー、スワロー・コート・３６６３

Ｆターム（参考）　4C076　AA95 CC27 EE59
4H045　AA10 AA30 BA50 EA20