(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-507316
(P2025-507316A)
(43)公表日　令和7年3月18日(2025.3.18)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/60*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/60	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*31/55*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/55	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*47/65*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/65	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ	*47/68*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*47/59*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/59	４Ｈ０４５

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全105頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-546370(P2024-546370)
(86)(22)出願日　令和5年2月8日(2023.2.8)
(85)翻訳文提出日　令和6年9月5日(2024.9.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/012571
(87)国際公開番号　WO2023/154302
(87)国際公開日　令和5年8月17日(2023.8.17)
(31)優先権主張番号　63/308,268
(32)優先日　令和4年2月9日(2022.2.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　519211672
ボルト バイオセラピューティクス、インコーポレーテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０６３， レッドウッド シティー， チェサピーク ドライブ ９００
(74)代理人　110002077
園田・小林弁理士法人
(72)発明者　アッカーマン， シェリー エリン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０６３， レッドウッド シティ， チェサピーク ドライブ ９００
(72)発明者　アロンソ， マイケル エヌ．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０６３， レッドウッド シティ， チェサ
最終頁に続く

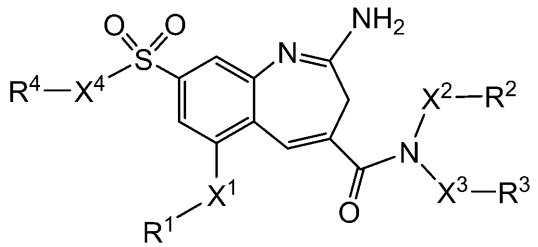
(54)【発明の名称】　高分子支持８－スルホニル－ベンザゼピン化合物及びそれらの使用

(57)【要約】
本発明は、１つ以上の８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン誘導体へのコンジュゲーションによって連結された高分子を含む式Ｉの高分子支持化合物を提供する。本発明は、反応性官能基を含む８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン誘導体中間体組成物も提供する。かかる中間体組成物は、リンカーまたは連結部分を介した本高分子支持化合物の形成に好適な基質である。本発明は、本高分子支持化合物を用いてがんを治療する方法を更に提供する。
【選択図】なし

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
リンカーによって１つ以上の８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン部分に共有結合した高分子支持体を含み、かつ式Ｉ：
Ｍｓ－［Ｌ－Ｄ］$_{p}$　　Ｉ
を有する高分子支持化合物であって、
式中、
Ｍｓが、高分子支持体であり、
ｐが、１～５０の整数であり、
Ｄが、式：
【化１】

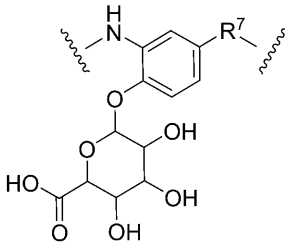


を有する前記８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン部分であり、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}が独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールが独立してかつ任意選択で、
－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＯＲ^{5}、
－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル）、
－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル）－＊、
－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＮＲ^{5}－＊、
－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル）－ＮＲ^{5}－Ｃ（＝ＮＲ^{5}）ＮＲ^{5}－＊、
－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール）、
－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル）－＊、
－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルジイル）－＊、
－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＮＲ^{5}－Ｃ（＝ＮＲ^{5a}）Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリル）、
－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリル）－＊、
－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＮＲ^{5}－＊、
－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル）－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、

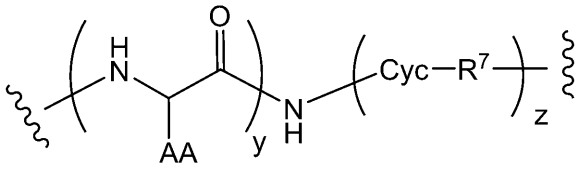
－（Ｃ２－Ｃ９ヘテロシクリル）－ＮＲ５－Ｃ（＝ＮＲ５ａ）ＮＲ５－＊、
－（Ｃ２－Ｃ９ヘテロシクリル）－ＮＲ５－（Ｃ６－Ｃ２０アリールジイル）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）－＊、
－（Ｃ２－Ｃ９ヘテロシクリル）－（Ｃ６－Ｃ２０アリールジイル）－＊、
－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリール）、
－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリール）－＊、
－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリール）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）－＊、
－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリール）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）２、
－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリール）－ＮＲ５－Ｃ（＝ＮＲ５ａ）Ｎ（Ｒ５）－＊、
－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリール）－Ｎ（Ｒ５）Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ２－Ｃ２０ヘテロシクリルジイル）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ５）２、
－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ５）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ５）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ５、
－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ５）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ５）２、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）ＣＯ２Ｒ５、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）Ｃ（＝ＮＲ５ａ）Ｎ（Ｒ５）２、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－ＮＲ５Ｃ（＝ＮＲ５ａ）Ｒ５、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５－（Ｃ１－Ｃ８アルキルジイル）－ＮＲ５（Ｃ２－Ｃ５ヘテロアリール）、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリールジイル）－Ｎ（Ｒ５）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリールジイル）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリールジイル）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）２、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリールジイル）－（Ｃ２－Ｃ２０ヘテロシクリルジイル）－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－ＮＲ５－＊、
－Ｎ（Ｒ５）２、
－Ｎ（Ｒ５）－＊、
－Ｎ（Ｒ５）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ５、
－Ｎ（Ｒ５）Ｃ（＝Ｏ）－＊、
－Ｎ（Ｒ５）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ５）２、
－Ｎ（Ｒ５）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ５）－＊、
－Ｎ（Ｒ５）ＣＯ２Ｒ５、
－ＮＲ５Ｃ（＝ＮＲ５ａ）Ｎ（Ｒ５）２、
－ＮＲ５Ｃ（＝ＮＲ５ａ）Ｎ（Ｒ５）－＊、
－ＮＲ５Ｃ（＝ＮＲ５ａ）Ｒ５、
－Ｎ（Ｒ５）Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）－＊、
－Ｎ（Ｒ５）－（Ｃ２－Ｃ５ヘテロアリール）、
－Ｎ（Ｒ５）－Ｓ（＝Ｏ）２－（Ｃ１－Ｃ１２アルキル）、
－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２アルキル）、
－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）２、
－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）－＊、
－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ５）２、

－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－Ｏ－（Ｒ^{5}）－＊、
－ＯＲ^{5}、
－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルジイル）－＊、
－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＮＲ^{5}－＊、及び
－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＯＨから選択される１つ以上の基で置換されるか、
またはＲ^{2}とＲ^{3}が一緒に５員もしくは６員ヘテロシクリル環を形成し、
Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、及びＸ^{4}が独立して、結合、Ｃ（＝Ｏ）、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）、Ｏ、Ｎ（Ｒ^{5}）、Ｓ、Ｓ（Ｏ）$_{2}$、及びＳ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{5}）からなる群から選択され、
Ｒ^{5}が独立して、Ｈ、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイルからなる群から選択されるか、または２つのＲ^{5}基が一緒に５員もしくは６員ヘテロシクリル環を形成し、
Ｒ^{5a}が、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリールからなる群から選択され、
ここで、アスタリスク＊がＬの結合部位を示し、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}のうちの１つがＬに結合しており、
Ｌが、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｇｌｕｃ－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｏ－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^{6}）－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^{6}）－Ｃ（＝Ｏ）－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｎ$^{+}$（Ｒ^{6}）$_{2}$－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－Ｎ（Ｒ^{6}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－Ｎ（Ｒ^{6}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{5}$モノヘテロシクリルジイル）－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－ＳＳ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＯＣ（＝Ｏ）－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－ＳＳ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｃ（＝Ｏ）－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｇｌｕｃ－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｏ－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^{5}）－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｎ（ＰＥＧ－

ＣＯ$_2$Ｈ）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^5）－、
　－スクシンイミジル－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＰＥＧ－ＣＯ$_2$Ｈ）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^5）－、
　－スクシンイミジル－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^5）－Ｃ（＝Ｏ）－、
　－スクシンイミジル－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）－ＰＥＧ－Ｎ（ＰＥＧ－ＣＯ$_2$Ｈ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－、
　－スクシンイミジル－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＰＥＧ－ＣＯ$_2$Ｈ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－、
　－スクシンイミジル－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－、及び
　－スクシンイミジル－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）－ＰＥＧ－ＳＳ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＯＣ（＝Ｏ）－からなる群から選択される前記リンカーであり、
Ｒ^{6}が独立して、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、
ＰＥＧが、式：－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$－（ＣＨ$_2$）$_m$－を有し、ｍが、１～５の整数であり、ｎが、２～５０の整数であり、
Ｇｌｕｃが、式：
【化２】

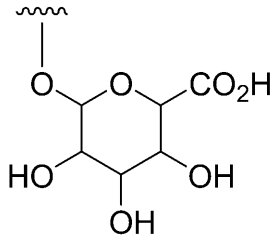


を有し、
ＰＥＰが、式：
【化３】



を有し、
式中、ＡＡが独立して、天然もしくは非天然アミノ酸側鎖から選択されるか、またはＡＡのうちの１つ以上と隣接する窒素原子とが５員環プロリンアミノ酸を形成し、波線が結合点を示し、
Ｃｙｃが、任意選択でＦ、Ｃｌ、ＮＯ$_2$、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、及び構造：

【化４】



を有するグルクロン酸から選択される１つ以上の基で置換される、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリールジイルから選択され、

Ｒ^{7}が、－ＣＨ（Ｒ^{8}）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{8}）－、及び－ＣＨ（Ｒ^{8}）Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ^{8}が、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{9}）$_{2}$から選択され、式中、Ｒ^{9}が独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル、及び－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{n}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－ＯＨからなる群から選択され、式中、ｍが、１～５の整数であり、ｎが、２～５０の整数である）からなる群から選択されるか、または２つのＲ^{9}基が一緒に５員もしくは６員ヘテロシクリル環を形成し、

ｙが、２～１２の整数であり、

ｚが、０または１であり、

アルキル、アルキルジイル、アルケニル、アルケニルジイル、アルキニル、アルキニルジイル、アリール、アリールジイル、カルボシクリル、カルボシクリルジイル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルジイル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールジイルが独立してかつ任意選択で、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ＝ＣＨ$_{2}$、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡ＣＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＮ、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯＣＨ$_{3}$、－ＣＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＯ$_{2}$Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－ＣＯＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{3}$、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮＨＣＨ$_{3}$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＮＨＣＯＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＯＣＨ$_{3}$、－ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＯＮＨ$_{2}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）Ｈ、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＣＨ$_{3}$、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＯ$_{2}$、＝Ｏ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{n}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{n}$Ｈ、－ＯＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＳＣＨ$_{3}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、及び－Ｓ（Ｏ）$_{3}$Ｈから独立して選択される１つ以上の基で置換される、前記高分子支持化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

下付き文字ｐが、１～２５の整数である、請求項１に記載の高分子支持化合物。

【請求項３】

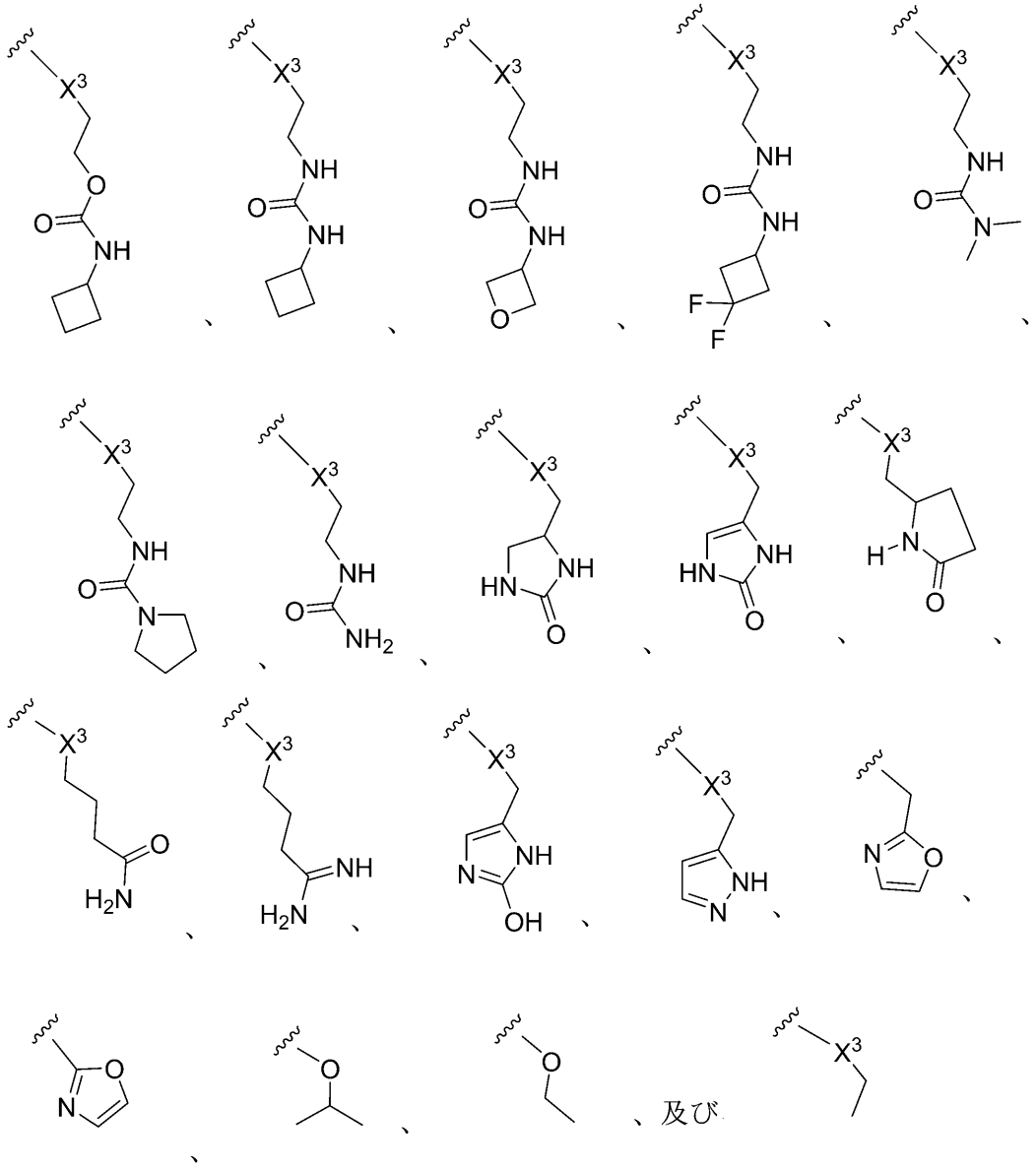
下付き文字ｐが、１～６の整数である、請求項２に記載の高分子支持化合物。

【請求項４】

前記高分子支持体が、ペプチド、ヌクレオチド、炭水化物、脂質、抗体コンストラクト、バイオポリマー、ナノ粒子、及び免疫チェックポイント阻害剤から選択される、請求項

１に記載の高分子支持化合物。
【請求項５】
X^1が結合であり、R^1がＨである、請求項１～４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物。
【請求項６】
X^2が結合であり、R^2がC_1-C_8アルキルである、請求項１～４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物。
【請求項７】
X^2及びX^3が各々、結合であり、R^2及びR^3が独立して、C_1-C_8アルキル、－Ｏ－（C_1-C_{12}アルキル）、－（C_1-C_{12}アルキルジイル）－OR^5、－（C_1-C_8アルキルジイル）－Ｎ（R^5）CO_2R^5、－（C_1-C_{12}アルキル）－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^5）$_2$、－Ｏ－（C_1-C_{12}アルキル）－Ｎ（R^5）CO_2R^5、及び－Ｏ－（C_1-C_{12}アルキル）－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^5）$_2$から選択される、請求項１～４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物。
【請求項８】
R^2がC_1-C_8アルキルであり、R^3が－（C_1-C_8アルキルジイル）－Ｎ（R^5）CO_2R^4である、請求項７に記載の高分子支持化合物。
【請求項９】
R^2が－$CH_2CH_2CH_3$であり、R^3が、－$CH_2CH_2CH_2NHCO_2$（ｔ－Ｂｕ）、－$OCH_2CH_2NHCO_2$（シクロブチル）、及び－$CH_2CH_2CH_2NHCO_2$（シクロブチル）から選択される、請求項７に記載の高分子支持化合物。
【請求項１０】
R^2及びR^3が各々独立して、－$CH_2CH_2CH_3$、－OCH_2CH_3、－OCH_2CF_3、－$CH_2CH_2CF_3$、－OCH_2CH_2OH、及び－$CH_2CH_2CH_2OH$から選択される、請求項７に記載の高分子支持化合物。
【請求項１１】
R^2及びR^3が各々、－$CH_2CH_2CH_3$である、請求項７に記載の高分子支持化合物。
【請求項１２】
R^2が－$CH_2CH_2CH_3$であり、R^3が－OCH_2CH_3である、請求項７に記載の高分子支持化合物。
【請求項１３】
X^3-R^3が、

【化５】



からなる群から選択される、請求項１～４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物。

【請求項１４】

X^4が結合であり、R^4がＨである、請求項１～４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物。

【請求項１５】

R^1がＬに結合している、請求項１～４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物。

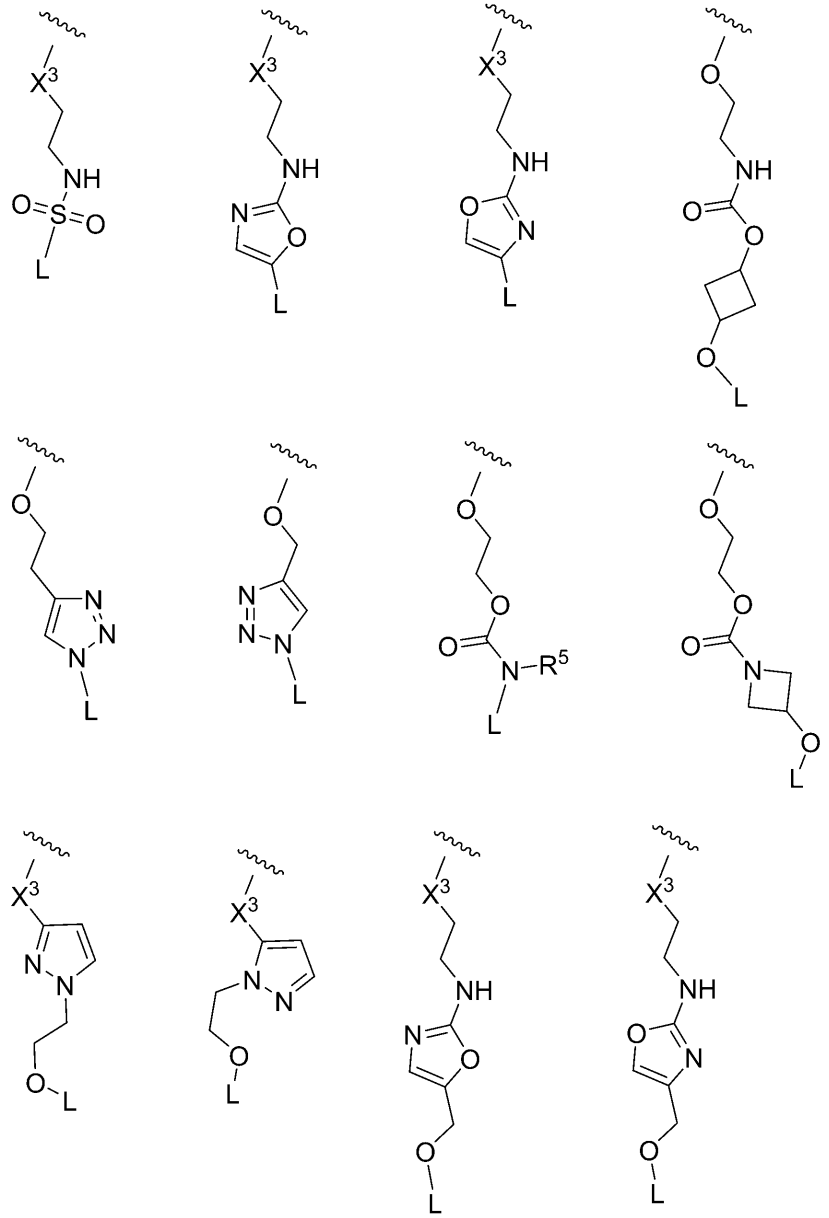
【請求項１６】

R^2またはR^3がＬに結合している、請求項１～４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物。

【請求項１７】

X^3-R^3-Lが、

【化６】



からなる群から選択され、
ここで、波線がＮへの結合点を示す、請求項１６に記載の高分子支持化合物。
【請求項１８】
R^4がC_1－C_{12}アルキルである、請求項１～４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物。
【請求項１９】
R^4が－（C_1－C_{12}アルキルジイル）－Ｎ（R^5）－＊であり、ここで、アスタリスク＊がＬの結合部位を示す、請求項１～４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物。
【請求項２０】
Ｌが－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－または－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－である、請求項１～４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物。
【請求項２１】
Ｌが前記抗体のシステインチオールに結合している、請求項１～４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物。
【請求項２２】

前記ＰＥＧについて、ｍが１または２であり、ｎが２～１０の整数である、請求項１～４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物。

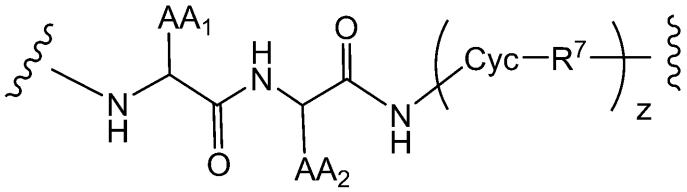
【請求項２３】

ｎが１０である、請求項２２に記載の高分子支持化合物。

【請求項２４】

ＬがＰＥＰを含み、ＰＥＰがジペプチドであり、かつ式：

【化７】



を有する、請求項１～４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物。

【請求項２５】

AA_1及びAA_2が独立して、Ｈ、－CH_3、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2(C_6H_5)$、－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$、－$CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$、－$CHCH(CH_3)CH_3$、－CH_2SO_3H、及び－$CH_2CH_2CH_2NHC(O)NH_2$から選択されるか、またはAA_1とAA_2が５員環プロリンアミノ酸を形成する、請求項２４に記載の高分子支持化合物。

【請求項２６】

AA_1が－$CH(CH_3)_2$であり、AA_2が－$CH_2CH_2CH_2NHC(O)NH_2$である、請求項２４に記載の高分子支持化合物。

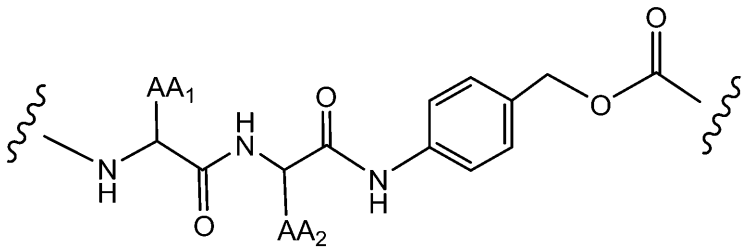
【請求項２７】

AA_1及びAA_2が独立して、ＧｌｃＮＡｃアスパラギン酸、－CH_2SO_3H、及び－CH_2OPO_3Hから選択される、請求項２４に記載の高分子支持化合物。

【請求項２８】

ＰＥＰが、式：

【化８】



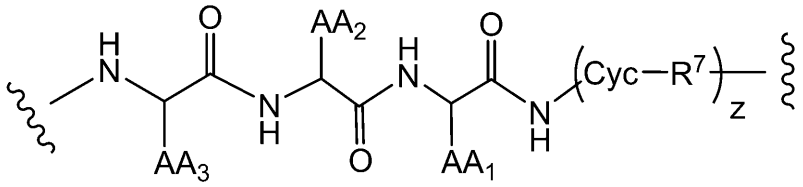
を有し、

式中、AA_1及びAA_2が独立して、天然に存在するアミノ酸の側鎖から選択される、請求項２４に記載の高分子支持化合物。

【請求項２９】

ＬがＰＥＰを含み、ＰＥＰがトリペプチドであり、かつ式：

【化９】

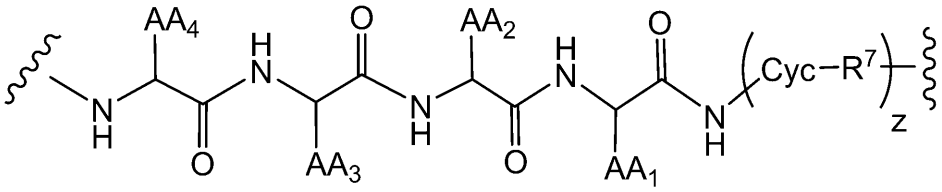


を有する、請求項１～４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物。

【請求項３０】

ＬがＰＥＰを含み、ＰＥＰがテトラペプチドであり、かつ式：

【化１０】



を有する、請求項１～４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物。

【請求項３１】

AA_1が、Ａｂｕ、Ａｌａ、及びＶａｌからなる群から選択され、

AA_2が、Ｎｌｅ（Ｏ－Ｂｚｌ）、Ｏｉｃ、及びＰｒｏからなる群から選択され、

AA_3が、Ａｌａ及び$Met(O)_2$からなる群から選択され、

AA_4が、Ｏｉｃ、Ａｒｇ（NO_2）、Ｂｐａ、及びＮｌｅ（Ｏ－Ｂｚｌ）からなる群から選択される、請求項３０に記載の高分子支持化合物。

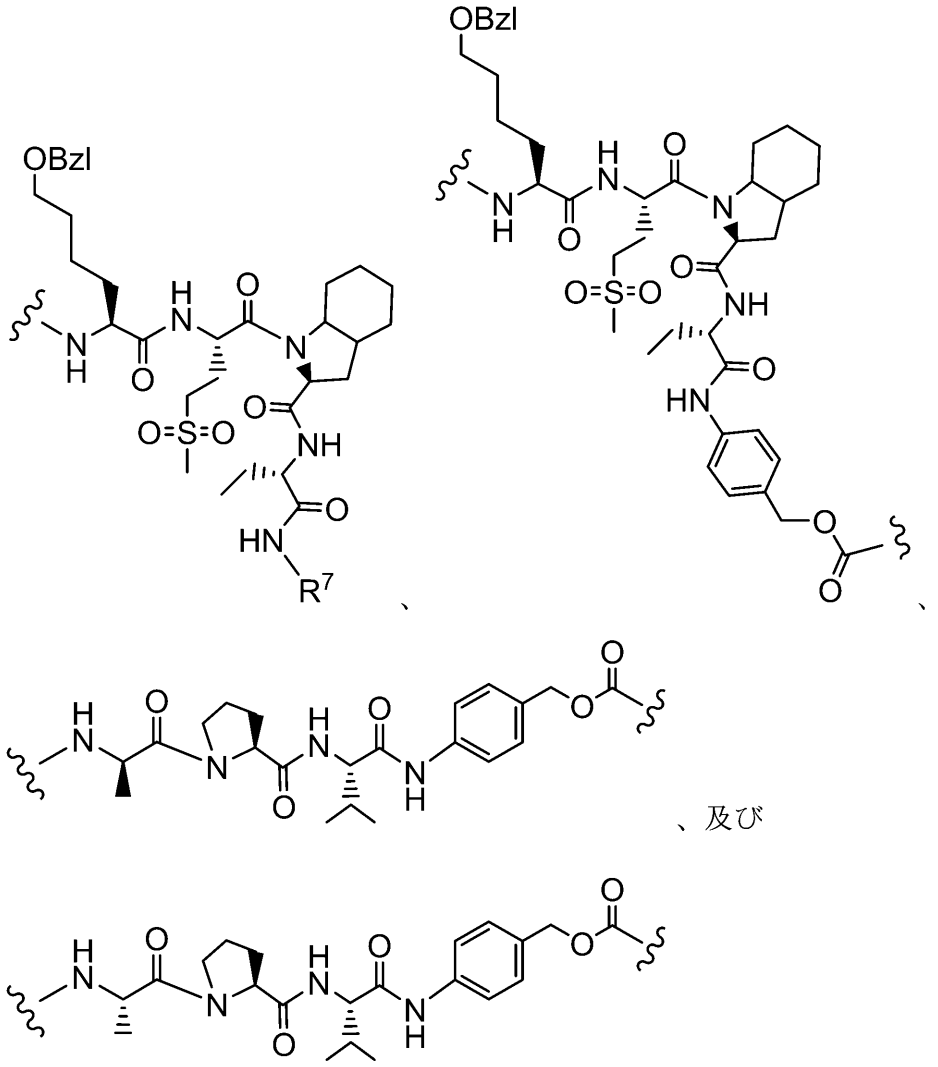
【請求項３２】

ＬがＰＥＰを含み、ＰＥＰが、Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ、Ａｓｎ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ、Ａｌａ－Ａｌａ－Ｖａｌ、Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ａｌａ、Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ、及びＡｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｎｖａからなる群から選択される、請求項１～４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物。

【請求項３３】

ＬがＰＥＰを含み、ＰＥＰが、構造：

【化１１】

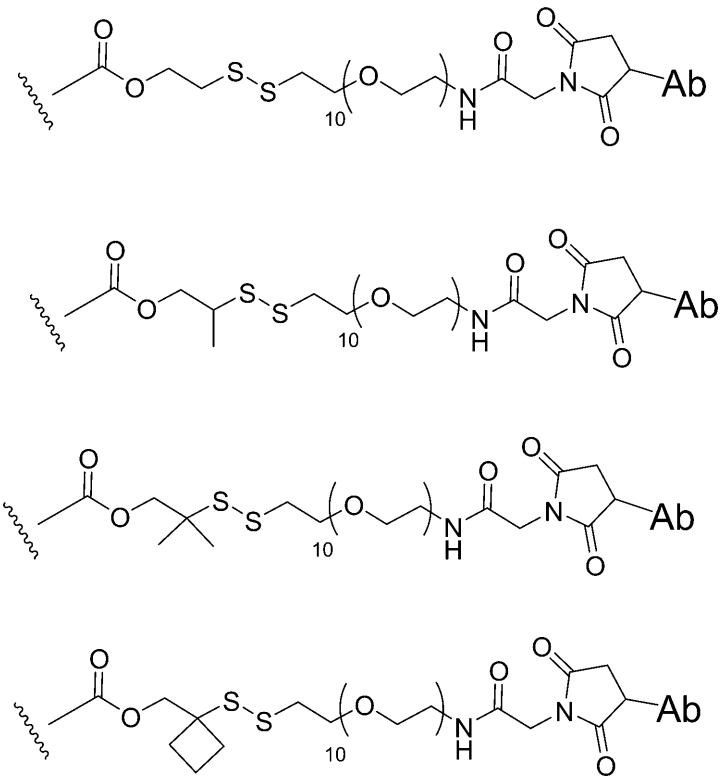


から選択される、請求項１～４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物。

【請求項３４】

Ｌが、構造：

【化１２】



から選択され、

ここで、波線がＲ^{5}への結合を示す、請求項１～４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物。

【請求項３５】

表２から選択される、８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン－リンカー化合物。

【請求項３６】

高分子と、表２から選択される８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン－リンカー化合物とのコンジュゲーションによって調製される、高分子支持化合物。

【請求項３７】

治療有効量の請求項１～３４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物と、１つ以上の薬学的に許容される希釈剤、ビヒクル、担体、または賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【請求項３８】

がんを治療するための方法であって、治療有効量の請求項１～３４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物を、それを必要とする患者に投与することを含み、前記がんが、子宮頸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、食道癌、膀胱癌、尿路癌、尿路上皮癌、肺癌、非小細胞肺癌、メルケル細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、及び乳癌から選択される、前記方法。

【請求項３９】

前記がんが、ＴＬＲ７及び／またはＴＬＲ８アゴニズムによって誘導される炎症誘発性応答に感受性である、請求項３８に記載の方法。

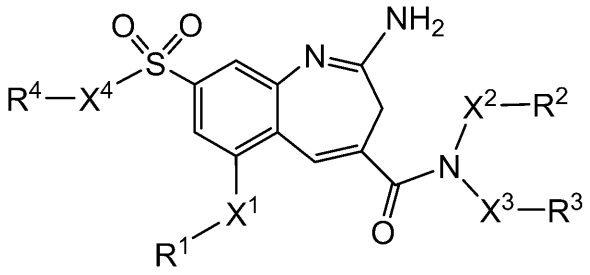
【請求項４０】

前記がんが、トリプルネガティブ乳癌、転移性メルケル細胞癌、及び胃食道接合部腺癌から選択される、請求項３８に記載の方法。

【請求項４１】

前記高分子支持化合物が、前記患者に、静脈内、腫瘍内、または皮下投与される、請求項３８に記載の方法。

【請求項４２】
前記高分子支持化合物が、前記患者に、体重１ｋｇ当たり約０．０１～２０ｍｇの用量で投与される、請求項３８に記載の方法。
【請求項４３】
がんを治療するための請求項１～３４のいずれか１項に記載の高分子支持化合物の使用であって、前記がんが、子宮頸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、食道癌、膀胱癌、尿路癌、尿路上皮癌、肺癌、非小細胞肺癌、メルケル細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、及び乳癌から選択される、前記使用。
【請求項４４】
請求項３５に記載の８－スルホニル－２－アミノ－チエノアゼピン－リンカー化合物が前記高分子とコンジュゲートされている、請求項１に記載の式Ｉの高分子支持化合物を調製する方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本非仮出願は、参照により全体が組み込まれる、２０２２年２月９日に出願された米国仮出願第６３／３０８，２６８号に対する優先権の利益を主張する。
【０００２】
本発明は、概して、１つ以上の８－スルホニル－ベンザゼピン分子にコンジュゲートされた高分子支持体を含む高分子支持化合物に関する。
【背景技術】
【０００３】
アクセスできない腫瘍に到達するために及び／またはがん患者及び他の対象の治療選択肢を拡大するために、樹状細胞アジュバントを送達するための新たな組成物及び方法が必要とされている。本発明は、かかる組成物及び方法を提供する。
【発明の概要】
【０００４】
本発明は、概して、リンカーによって以下の式を有する１つ以上の８－スルホニル－ベンザゼピンＴＬＲアゴニスト部分に共有結合した、高分子支持体を含む高分子支持化合物（ＭＳＣ）を対象とし、
【化１】



式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}のうちの１つは、Ｌに結合している。様々な置換基は、本明細書で定義される。
【０００５】
本発明の別の態様は、１つ以上の８－スルホニル－ベンザゼピン－リンカー化合物と、高分子支持体とのコンジュゲーションによって高分子支持化合物を調製する方法である。
【０００６】
本発明の別の態様は、治療有効量の高分子支持化合物と、１つ以上の薬学的に許容される希釈剤、ビヒクル、担体、または賦形剤と、を含む、薬学的組成物である。

【０００７】
本発明の別の態様は、８－スルホニル－ベンザゼピン－リンカー化合物である。
【０００８】
本発明の別の態様は、治療有効量の高分子支持化合物を投与することを含む、がんを治療するための方法である。
【０００９】
本発明の別の態様は、疾病、特にがんの治療における、高分子支持化合物の使用である。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
これより本発明のある特定の実施形態を詳細に参照するが、それらの例は、添付の構造及び式に例証されている。本発明は、列挙された実施形態と併せて説明されるが、それらは、本発明をそれらの実施形態に限定するようには意図されていないことが理解されるであろう。逆に、本発明は、特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に含まれ得る全ての代替物、修正、及び等価物を網羅するよう意図されている。
【００１１】
当業者であれば、本発明の実施に使用することができる、本明細書に記載されているものと同様または同等の多くの方法及び材料を理解するであろう。本発明は、決して記載の方法及び材料に限定されるものではない。
【００１２】
定義
本明細書で使用される場合、「高分子支持化合物」という語句は、連結部分を介してＴＬＲアゴニストに共有結合している高分子支持体を指す。この語句は、本明細書では「ＭＳＣ」と同義に使用される。
【００１３】
本明細書で使用される場合、「高分子（ｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌｅ）支持体」、「高分子（ｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌａｒ）支持体」、または「高分子」という用語は、修飾することができる構造の表面上に化学部分を有する有機または無機構造を指すために同義に使用され得る。いくつかの実施形態では、高分子支持体は、治療法、診断法、または化学アッセイに使用することができる樹脂、ビーズ、プローブ、タグ、ウェル、プレート、または任意の他の表面である。樹脂、ビーズ、プローブ、タグ、ウェル、プレート、または任意の他の表面は、材料を表面改質することができる限り、任意の好適な材料で作製することができる。いくつかの実施形態では、高分子支持体は、少なくとも約２００Ｄａ（例えば、少なくとも約５００Ｄａ、少なくとも約１，０００Ｄａ、少なくとも約２，０００Ｄａ、少なくとも約５，０００Ｄａ、または少なくとも約１０，０００Ｄａ）の分子量を有する化学構造（例えば、生物学的構造または無機フレームワーク）である。単一体として、高分子支持体は、本明細書に記載のＴＬＲアゴニストと比較して、生物学的に活性であっても生物学的に不活性であってもよい。しかしながら、ＴＬＲアゴニストと組み合わせて使用される場合、ＴＬＲアゴニストの生物学的活性は、例えば、標的効果（すなわち、ＴＬＲ活性）、有益なオフターゲット効果（すなわち、ＴＬＲ活性以外の生物学的活性）、改善された薬物動態特性（例えば、半減期延長）、増強された生物学的送達（例えば、腫瘍浸潤）、または追加の生物学的刺激、分化、アップレギュレーション、及び／またはダウンレギュレーションを提供することによって、望ましくは増強される。ある特定の実施形態では、高分子支持体及びＴＬＲアゴニストの生物学的効果は相乗的である、すなわち、単一体としての高分子支持体及びＴＬＲアゴニストの各々の生物学的活性の合計を上回る。例えば、高分子支持体は、バイオポリマー（例えば、グリコポリマー、セルロース系ポリマーなど）、ナノ粒子（例えば、カーボンナノチューブ、量子ドット、金属ナノ粒子（例えば、銀、金、二酸化チタン、二酸化ケイ素、二酸化ジルコニウム、酸化アルミニウム、もしくは三フッ化イッテルビウム）など）、脂質（例えば、脂質小胞、ミセル、リポソームなど）、炭水化物（例えば、糖、デンプン、セルロース、グリコーゲンなど

）、ペプチド（例えば、ポリペプチド、タンパク質、ペプチド模倣物、グリコペプチドなど）、抗体コンストラクト（例えば、抗体、抗体誘導体（Ｆｃ融合物、Ｆａｂ断片、及びｓｃＦｖを含む）など）、ヌクレオチド（例えば、ＲＮＡ、ＤＮＡ、アンチセンス、ｓｉＲＮＡ、アプタマーなど）、またはそれらの任意の組み合わせとすることができる。いくつかの実施形態では、高分子支持体は、ペプチド、ヌクレオチド、糖、脂質、または抗体である。ある特定の実施形態では、高分子支持体は、免疫チェックポイント阻害剤である。

【００１４】

本明細書で使用される場合、「バイオポリマー」という用語は、生きている生物によって産生された任意のポリマーを指す。例えば、バイオポリマーは、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、オリゴヌクレオチド、核酸（例えば、ＲＮＡ及びＤＮＡ）抗体、多糖、炭水化物、糖、ペプチドホルモン、糖タンパク質、グリコーゲンなどを含むことができる。あるいは、脂肪酸、グルコース、アミノ酸、コハク酸塩、リボヌクレオチド、リボヌクレオシド、デオキシリボヌクレオチド、及びデオキシリボヌクレオシドなどのバイオポリマーのサブユニットを使用することができる。例証的な例としては、抗体またはその断片、細胞外マトリックスタンパク質、例えば、ラミニン、フィブロネクチン、成長因子、ペプチドホルモン、及び他のポリペプチドが挙げられる。いくつかの実施形態では、バイオポリマーは、スベリン、メラニン、リグニン、もしくはセルロースを含むか、またはバイオポリマーはグリコシドである。

【００１５】

本明細書で使用される場合、「ナノ粒子」という用語は、約１ｎｍ～約１００ｎｍの直径を有する支持構造を指す。例示的な構造タイプとしては、ナノ粉末、ナノ粒子、ナノクラスター、ナノロッド、ナノチューブ、ナノ結晶、ナノスフェア、ナノチェーン、ナノリーフ、ナノボックス、及び量子ドットが挙げられる。ナノ粒子は、無機材料（例えば、銀、金、ヒドロキシアパタイト、粘土、二酸化チタン、二酸化ケイ素、二酸化ジルコニウム、カーボン（グラファイト）、ダイアモンド、酸化アルミニウム、三フッ化イッテルビウムなど）または有機材料（例えば、ミセル、デンドリマー、小胞、リポソームなど）を含むことができる。あるいは、ナノ粒子は、有機材料と無機材料の混合物を有することができる。

【００１６】

本明細書で使用される場合、「脂質」という用語は、疎水性または両親媒性の生体分子を指す。例示的な脂質としては、脂肪酸、ワックス、ステロール、脂溶性ビタミン、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、リン脂質、スフィンゴ脂質、糖脂質、ポリケチド、ステロール脂質、グリセロリン脂質、プレノール脂質などが挙げられる。脂質は、任意の好適な高分子構造、例えば、小胞、ミセル、リポソームなどで存在することができる。

【００１７】

本明細書で使用される場合、「炭水化物」という用語は、単糖、二糖、オリゴ糖、または多糖を含む任意の化学物質を指す。例えば、化学物質は、糖（例えば、フルクトース、グルコース、スクロース、ラクトース、ガラクトースなど）、デンプン、グリコーゲン、またはセルロースを含むことができる。

【００１８】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、本明細書ではアミノ酸残基のポリマーを指すために同義に使用される。これらの用語は、１つ以上のアミノ酸残基が対応する天然に存在するアミノ酸の人工化学模倣物であるアミノ酸ポリマー、ならびに天然に存在するアミノ酸ポリマー及び天然に存在しないアミノ酸ポリマーにも適用される。ペプチドは、任意の好適な翻訳後修飾（例えば、リン酸化、ヒドロキシル化、スルホン化、パルミトイル化、グリコシル化、ジスルフィド形成、ガラクトシル化、フコシル化など）を有することができる。

【００１９】

本明細書で使用される場合、「代替タンパク質足場」という語句は、非免疫グロブリン由来タンパク質またはペプチドを指す。かかるタンパク質及びペプチドは、概して、操作に従順であり、所与の抗原に対して単一特異性、二重特異性、または多重特異性を付与するように設計することができる。代替タンパク質足場の操作は、いくつかのアプローチを使用して行うことができる。既知の特異性を有する配列が足場の可変ループにグラフトされるループグラフトアプローチを使用することができる。配列の無作為化及び変異誘発を使用して、変異体のライブラリを開発することができ、これを様々なディスプレイプラットフォーム（例えば、ファージディスプレイ）を使用してスクリーニングして、新規の結合剤を特定することができる。部位特異的変異誘発も、同様のアプローチの一部として使用することができる。代替タンパク質足場は、最小限の二次構造を有する小さなペプチドから、フルサイズの抗体と同様のサイズの大きなタンパク質まで、様々なサイズで存在する。足場の例としては、シスチンノットミニタンパク質（別名、ノッチン）、環状シスチンノットミニタンパク質（別名、シクロチド）、アビマー、アフィボディ、第１０ヒトフィブロネクチンＩＩＩ型ドメイン、ＤＡＲＰｉｎ（設計されたアンキリンリピート）、及びアンチカリン（別名、リポカリン）が挙げられるが、これらに限定されない。既知の特異性を有する天然に存在するリガンドも、所与の標的に対して新規の特異性を付与するように操作することができる。操作され得る天然に存在するリガンドの例としては、ＥＧＦリガンド及びＶＥＧＦリガンドが挙げられる。操作されたタンパク質は、所望の結合戦略及び特異性に応じて、単量体タンパク質または多量体として産生することができる。タンパク質操作戦略を使用して、代替タンパク質足場をＦｃドメインに融合させることができる。

【００２０】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオチド」という用語は、デオキシリボ核酸（「ＤＮＡ」）、リボ核酸（「ＲＮＡ」）、デオキシリボ核酸誘導体、またはリボ核酸誘導体を含む任意の化学物質を指す。例示的なヌクレオチドベースの構造としては、ＲＮＡ、ＤＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ｓｉＲＮＡ、アプタマーなどが挙げられる。本明細書で使用される場合、「デオキシリボ核酸誘導体」及び「リボ核酸誘導体」という用語は、それぞれ、例えば、リン酸骨格を除去すること、ヒドロキシル基をメチル化すること、またはヒドロキシル基をチオール基で置き換えることによって修飾されたＤＮＡ及びＲＮＡを指す。

【００２１】

「免疫複合体」または「免疫刺激抗体複合体」という用語は、リンカーを介してアジュバント部分に共有結合した抗体コンストラクトを指す。「アジュバント」という用語は、アジュバントに曝露された対象において免疫応答を誘発することができる物質を指す。

【００２２】

「アジュバント部分」とは、例えば、本明細書に記載されているように、リンカーを介して高分子支持体に共有結合したアジュバントを指す。アジュバント部分は、高分子支持体に結合している間、または対象への高分子コンジュゲート化合物の投与後の高分子支持体からの切断（例えば、酵素的切断）後に免疫応答を誘発することができる。

【００２３】

「アジュバント」とは、アジュバントに曝露された対象において免疫応答を誘発することができる物質を指す。

【００２４】

「Ｔｏｌｌ様受容体」及び「ＴＬＲ」という用語は、病原体関連分子パターンを認識し、自然免疫における重要なシグナル伝達要素として機能する、高度に保存された哺乳動物タンパク質のファミリーの任意のメンバーを指す。ＴＬＲポリペプチドは、ロイシンリッチリピートを有する細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及びＴＬＲシグナル伝達に関与する細胞内ドメインを含む、特徴的な構造を共有している。

【００２５】

「Ｔｏｌｌ様受容体７」及び「ＴＬＲ７」という用語は、一般公開されているＴＬＲ７

配列（例えば、ヒトＴＬＲ７ポリペプチドのＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＡＺ９９０２６またはマウスＴＬＲ７ポリペプチドのＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＡＫ６２６７６）と少なくとも約７０％、約８０％、約９０％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、またはそれ以上の配列同一性を共有している核酸またはポリペプチドを指す。

【００２６】

「Ｔｏｌｌ様受容体８」及び「ＴＬＲ８」という用語は、一般公開されているＴＬＲ７配列（例えば、ヒトＴＬＲ８ポリペプチドのＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＡＺ９５４４１またはマウスＴＬＲ８ポリペプチドのＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＡＫ６２６７７）と少なくとも約７０％、約８０％、約９０％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、またはそれ以上の配列同一性を共有している核酸またはポリペプチドを指す。

【００２７】

「ＴＬＲアゴニスト」は、ＴＬＲ（例えば、ＴＬＲ７及び／またはＴＬＲ８）に直接的または間接的に結合して、ＴＬＲシグナル伝達を誘導する化合物である。ＴＬＲシグナル伝達の検出可能な差異は、アゴニストがＴＬＲを刺激または活性化するのを示している可能性がある。シグナル伝達の差異は、例えば、標的遺伝子の発現、シグナル伝達成分のリン酸化、核因子－κＢ（ＮＦ－κＢ）などの下流要素の細胞内局在化、ある特定の成分（ＩＬ－１受容体関連キナーゼ（ＩＲＡＫ）など）と他のタンパク質もしくは細胞内構造との関連、またはキナーゼ（マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＡＰＫ）など）などの成分の生化学的活性の変化として現れることができる。

【００２８】

「抗体」とは、免疫グロブリン遺伝子またはその断片由来の抗原結合領域（相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む）を含むポリペプチドを指す。「抗体」という用語は具体的には、所望の生物活性を示す、モノクローナル抗体（完全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、及び抗体断片を包含する。例示的な免疫グロブリン（抗体）構造単位は、四量体を含む。各四量体は、２つの同一のポリペプチド鎖対で構成され、各対は、ジスルフィド結合によって接続される、１つの「軽鎖」（約２５ｋＤａ）及び１つの「重鎖」（約５０～７０ｋＤａ）を有する。各鎖は、免疫グロブリンドメインと呼ばれる構造ドメインから構成される。これらのドメインは、サイズ及び機能、例えば、軽鎖及び重鎖上の可変ドメインまたは領域（それぞれ、V_L及びV_H）、ならびに軽鎖及び重鎖上の定常ドメインまたは領域（それぞれ、C_L及びC_H）によって異なるカテゴリーに分類される。各鎖のＮ－末端は、抗原認識を主に担う、パラトープと呼ばれる、約１００～１１０個以上のアミノ酸の可変領域、すなわち、抗原結合ドメインを画定する。軽鎖は、カッパまたはラムダのいずれかに分類される。重鎖は、ガンマ、ミュー、アルファ、デルタ、またはイプシロンに分類され、次いで、これらは、それぞれ、免疫グロブリンクラス、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、及びＩｇＥを定義する。ＩｇＧ抗体は、４つのペプチド鎖で構成される約１５０ｋＤａの大きな分子である。ＩｇＧ抗体は、約５０ｋＤａの２つの同一のクラスγ重鎖と約２５ｋＤａの２つの同一の軽鎖を含み、したがって四量体の四次構造を含む。２つの重鎖は、ジスルフィド結合によって互いに連結されており、各々軽鎖に連結されている。結果として得られた四量体は２つの同じの半分部分を持ち、これらが一緒になってＹ字型の形状を形成する。枝分かれした両端には、同じの抗原結合ドメインが含まれている。ヒトには４つのＩｇＧサブクラス（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４）があり、血清中の存在量の順に名前がつけられている（つまり、ＩｇＧ１が最も豊富である）。通常、抗体の抗原結合ドメインは、がん細胞への結合の特異性及び親和性において最も重要である。

【００２９】

「二重特異性」抗体（ｂｓＡｂ）は、２つの異なるエピトープをがんに結合する抗体である（Ｓｕｕｒｓ Ｆ．Ｖ．ｅｔ ａｌ（２０１９）Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ＆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ２０１：１０３－１１９）。二重特異性抗体は、免疫細胞に係

合して腫瘍細胞を破壊し、ペイロードを腫瘍に送達することができ、及び／または腫瘍シグナル伝達経路を遮断することができる。特定の抗原を標的にする抗体は、特定の抗原を標的にする少なくとも１つの抗原結合領域を有する二重特異性または多重特異性抗体を含む。いくつかの実施形態では、標的モノクローナル抗体は、腫瘍細胞を標的とする少なくとも１つの抗原結合領域を有する二重特異性抗体である。かかる抗原としては、メソテリン、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、ＨＥＲ２、ＴＲＯＰ２、ＣＥＡ、ＥＧＦＲ、５Ｔ４、ネクチン４、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ７０、Ｂ７Ｈ３、Ｂ７Ｈ４（別名、０８Ｅ）、タンパク質チロシンキナーゼ７（ＰＴＫ７）、グリピカン３、ＲＧ１、フコシルＧＭｌ、ＣＴＬＡ－４、及びＣＤ４４（ＷＯ２０１７／１９６５９８）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３０】

いくつかの実施形態では、抗体コンストラクトは、抗原結合抗体「断片」であり、これは、抗体の少なくとも抗原結合領域を、単独で、または抗体コンストラクトを一緒に構成する他の成分とともに含む。例えば、（ｉ）V_L、V_H、C_L、及びCH_1ドメインからなる一価断片であるＦａｂ断片、（ｉｉ）ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結された２つのＦａｂ断片からなる二価断片であるＦ（ａｂ’）$_2$断片、（ｉｉｉ）抗体の単一アームのV_L及びV_HドメインからなるＦｖ断片、（ｉｖ）軽度の還元条件を使用してＦ（ａｂ’）$_2$断片のジスルフィド架橋を破壊することから生じるＦａｂ’断片、（ｖ）ジスルフィド安定化Ｆｖ断片（ｄｓＦｖ）、及び（ｖｉ）２つのドメインが、単一のポリペプチド鎖として合成されることを可能にする合成リンカーによって結合される、Ｆｖ断片の２つのドメイン（すなわち、V_L及びV_H）からなる一価分子である単一鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）を含む、多くの異なる種類の抗体「断片」は、当該技術分野で既知である。いくつかの実施形態では、抗体コンストラクトは、（ｉ）抗原結合ドメイン及び（ｉｉ）Ｆｃドメインを含む抗体または融合タンパク質を指す。

【００３１】

抗体または抗体断片は、より大きなコンストラクト、例えば、抗体断片の更なる領域への複合体または融合コンストラクトの一部であり得る。例えば、いくつかの実施形態では、抗体断片は、本明細書に記載されているようにＦｃ領域に融合することができる。他の実施形態では、抗体断片（例えば、ＦａｂまたはｓｃＦｖ）は、例えば、膜貫通ドメインへの融合（任意選択で介在するリンカーまたは「ストーク」（例えば、ヒンジ領域）により）及び任意選択の細胞間シグナル伝達ドメインへの融合によって、キメラ抗原受容体またはキメラＴ細胞受容体の一部であり得る。例えば、抗体断片は、ｔ細胞受容体のγ鎖及び／またはδ鎖に融合されて、ＰＤ－Ｌ１に結合するＴ細胞受容体様コンストラクトを提供し得る。更に別の実施形態では、抗体断片は、ＣＤ１またはＣＤ３に結合するドメイン及びリンカーを含む二重特異性Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ）の一部である。

【００３２】

いくつかの実施形態では、抗体コンストラクトは、Ｆｃドメインを含む。ある特定の実施形態では、抗体コンストラクトは、抗体である。ある特定の実施形態では、抗体コンストラクトは、融合タンパク質である。抗原結合ドメインは、単鎖可変領域断片（ｓｃＦｖ）であり得る。単鎖可変領域断片（ｓｃＦｖ）は、合成ペプチドを介して抗体軽鎖のＶドメインに連結された抗体重鎖の可変（Ｖ）ドメインを含む切断型Ｆａｂ断片であり、通常の組換えＤＮＡ技術技法を使用して生成することができる。同様に、ジスルフィド安定化可変領域断片（ｄｓＦｖ）は、組換えＤＮＡ技術によって調製できる。抗体コンストラクトまたは抗原結合ドメインは、抗ＣＥＡ抗体の抗原結合ドメインの１つ以上の可変領域（例えば、２つの可変領域）を含んでもよく、各可変領域は、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。

【００３３】

「システイン変異抗体」とは、１つ以上のアミノ酸残基がシステイン残基で置換されている抗体または抗体コンストラクトである。システイン変異抗体は、抗体操作方法によって親抗体から調製され得る（Ｊｕｎｕｔｕｌａ，ｅｔ　ａｌ．，（２００８ｂ）Ｎａｔｕ

ｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．，２６（８）：９２５－９３２、Ｄｏｒｎａｎ ｅｔ ａｌ．（２００９）Ｂｌｏｏｄ １１４（１３）：２７２１－２７２９、ＵＳ７５２１５４１、ＵＳ７７２３４８５、ＵＳ２０１２／０１２１６１５、ＷＯ２００９／０５２２４９）。システイン残基は、操作されたシステイン部位での反応性システインチオール基を介した抗体へのＴＬＲアゴニストなどのアジュバントの部位特異的コンジュゲーションを提供するが、免疫グロブリンの折り畳み及び組み立てを妨害しないか、または抗原結合及びエフェクター機能を変化させない。システイン変異抗体は、免疫複合体の均一な化学量論（例えば、単一の操作された変異システイン部位を有する抗体における抗体１つ当たり最大２つのＴＬＲアゴニスト部分）により、ＴＬＲアゴニスト－リンカー化合物にコンジュゲートすることができる。ＴＬＲアゴニスト－リンカー化合物は、システイン変異抗体の遊離システインチオール基と特異的に反応する反応性求電子基を有する。

【００３４】

「エピトープ」とは、抗原結合ドメインが結合する抗原の任意の抗原決定基またはエピトープ決定基（すなわち、抗原結合ドメインのパラトープで）を意味する。抗原決定基は通常、アミノ酸または糖側鎖などの分子の化学的に活性な表面基からなり、通常、特定の三次元構造特性及び特定の電荷特性を有する。

【００３５】

「Ｆｃ受容体」または「ＦｃＲ」という用語は、抗体のＦｃ領域に結合する受容体を指す。Ｆｃ受容体の３つの主要なクラス：（１）ＩｇＧに結合するＦｃγＲ、（２）ＩｇＡに結合するＦｃαＲ、及び（３）ＩｇＥに結合するＦｃεＲが存在する。ＦｃγＲファミリーには、ＦｃγＩ（ＣＤ６４）、ＦｃγＲＩＩＡ（ＣＤ３２Ａ）、ＦｃγＲＩＩＢ（ＣＤ３２Ｂ）、ＦｃγＲＩＩＩＡ（ＣＤ１６Ａ）、及びＦｃγＲＩＩＩＢ（ＣＤ１６Ｂ）などのいくつかのメンバーが含まれる。Ｆｃγ受容体はＩｇＧに対する親和性が異なり、ＩｇＧサブクラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４）に対する親和性も異なる。

【００３６】

本明細書で言及される核酸またはアミノ酸配列の「同一性」は、対象の核酸またはアミノ酸配列を参照する核酸またはアミノ酸配列と比較することによって決定され得る。同一性パーセントは、最適に整列された対象の配列と最長の配列の長さ（すなわち、対象の配列または参照配列のいずれかの長さ、いずれか長い方）で割った参照配列との間で同じ（すなわち、同一）であるヌクレオチドまたはアミノ酸残基の数である。配列のアラインメント及び同一性パーセントの計算は、利用可能なソフトウェアプログラムを使用して実行することができる。かかるプログラムの例としては、ＣＬＵＳＴＡＬ－Ｗ、Ｔ－Ｃｏｆｆｅｅ、ＡＬＩＧＮ（核酸及びアミノ酸配列のアラインメントのための）、ＢＬＡＳＴプログラム（例えば、ＢＬＡＳＴ ２．１、ＢＬ２ＳＥＱ、ＢＬＡＳＴｐ、ＢＬＡＳＴｎなど）、及びＦＡＳＴＡプログラム（例えば、ＦＡＳＴＡ３ｘ、ＦＡＳＴＭ、及びＳＳＥＡＲＣＨ）（配列アラインメント及び配列類似性検索のための）が挙げられる。配列アラインメントアルゴリズムは、例えば、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌ．，２１５（３）：４０３－４１０（１９９０）、Ｂｅｉｇｅｒｔ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１０６（１０）：３７７０－３７７５（２００９）、Ｄｕｒｂｉｎ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ：Ｐｒｏｂａｌｉｓｔｉｃ Ｍｏｄｅｌｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ａｎｄ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＵＫ（２００９）、Ｓｏｄｉｎｇ，Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ，２１（７）：９５１－９６０（２００５）、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，２５（１７）：３３８９－３４０２（１９９７）、及びＧｕｓｆｉｅｌｄ，Ａｌｇｏｒｉｔｈｍｓ ｏｎ Ｓｔｒｉｎｇｓ，Ｔｒｅｅｓ ａｎｄ Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ ＵＫ（１９９７））にも開示されている。配列の同一性パーセント（％）は、例えば、１００×［（同一位置）／ｍｉｎ（ＴＧ

$_A$、ＴＧ$_B$）］として計算することもでき、式中、ＴＧ$_A$及びＴＧ$_B$は、ＴＧ$_A$及びＴＧ$_B$を最小化するアラインメントにおけるペプチド配列Ａ及びＢの残基数と内部ギャップ位置の合計である。例えば、Ｒｕｓｓｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．，２４４：３３２－３５０（１９９４）を参照されたい。

【００３７】

「抗体コンストラクト」または「結合剤」は、一緒に抗原結合部位を形成するＩｇ重鎖及び軽鎖可変領域ポリペプチドを含む。重鎖可変領域及び軽鎖可変領域は各々、フレームワーク領域によって連結された３つの相補性決定領域（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３）を含むポリペプチドである。抗体コンストラクトは、Ｉｇ重鎖及び軽鎖を含む、当該技術分野で既知の様々な種類の結合剤のいずれかであり得る。例えば、結合剤は、抗体、抗原結合抗体「断片」、またはＴ細胞受容体であり得る。

【００３８】

「バイオシミラー」とは、例えば、アテゾリズマブ（ＴＥＣＥＮＴＲＩＱ（商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．）、デュルバルマブ（ＩＭＦＩＮＺＩ（商標）、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、及びアベルマブ（ＢＡＶＥＮＣＩＯ（商標）、ＥＭＤ Ｓｅｒｏｎｏ，Ｐｆｉｚｅｒ）などの以前に承認されたＰＤ－Ｌ１標的化抗体コンストラクト；トラスツズマブ（ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．）及びペルツズマブ（ＰＥＲＪＥＴＡ（商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．）などの以前に承認されたＨＥＲ２標的化抗体コンストラクト；またはラベツズマブ（ＣＥＡ－ＣＩＤＥ（商標）、ＭＮ－１４、ｈＭＮ１４、Ｉｍｍｕｎｏｍｅｄｉｃｓ）ＣＡＳ登録番号２１９６４９－０７－７）などのＣＥＡ標的化抗体と同様の活性特性を有する承認された抗体コンストラクトを指す。

【００３９】

「バイオベター」とは、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、トラスツズマブ、ペルツズマブ、及びラベツズマブなどの以前に承認された抗体コンストラクトを改善したものである、承認された抗体コンストラクトを指す。バイオベターは、以前に承認された抗体コンストラクトに対して１つ以上の修飾（例えば、変更されたグリカンプロファイル、または固有のエピトープ）を有することができる。

【００４０】

「アミノ酸」とは、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質に組み込むことができる任意のモノマー単位を指す。アミノ酸には、天然に存在するα－アミノ酸とその立体異性体、及び非天然（天然に存在しない）アミノ酸とその立体異性体が含まれる。所与のアミノ酸の「立体異性体」とは、同じ分子式及び分子内結合を有するが、結合及び原子の異なる三次元配列（例えば、Ｌ－アミノ酸及び対応するＤ－アミノ酸）を有する異性体を指す。アミノ酸は、グリコシル化（例えば、Ｎ結合型グリカン、Ｏ結合型グリカン、ホスホグリカン、Ｃ結合型グリカン、またはグリピケーション）、または脱グリコシル化することができる。アミノ酸は、本明細書では、広く知られている３文字の記号、またはＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎによって推奨されている１文字の記号のいずれかによって表され得る。

【００４１】

天然に存在するアミノ酸は、遺伝子コードによってコードされるもの、ならびに後で修飾されるアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、γ－カルボキシグルタミン酸、及びＯ－ホスホセリンである。天然に存在するα－アミノ酸としては、アラニン（Ａｌａ）、システイン（Ｃｙｓ）、アスパラギン酸（Ａｓｐ）、グルタミン酸（Ｇｌｕ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ）、グリシン（Ｇｌｙ）、ヒスチジン（Ｈｉｓ）、イソロイシン（Ｉｌｅ）、アルギニン（Ａｒｇ）、リシン（Ｌｙｓ）、ロイシン（Ｌｅｕ）、メチオニン（Ｍｅｔ）、アスパラギン（Ａｓｎ）、プロリン（Ｐｒｏ）、グルタミン（Ｇｌｎ）、セリン（Ｓｅｒ）、トレオニン（Ｔｈｒ）、バリン（Ｖａｌ）、トリプトファン（Ｔｒｐ）、チロシン（Ｔｙｒ）、及び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。天然に存在するα－アミノ酸の立体異性体としては、Ｄ－アラニン（Ｄ－Ａｌａ）、Ｄ－シス

テイン（Ｄ－Ｃｙｓ）、Ｄ－アスパラギン酸（Ｄ－Ａｓｐ）、Ｄ－グルタミン酸（Ｄ－Ｇｌｕ）、Ｄ－フェニルアラニン（Ｄ－Ｐｈｅ）、Ｄ－ヒスチジン（Ｄ－Ｈｉｓ）、Ｄ－イソロイシン（Ｄ－Ｉｌｅ）、Ｄ－アルギニン（Ｄ－Ａｒｇ）、Ｄ－リシン（Ｄ－Ｌｙｓ）、Ｄ－ロイシン（Ｄ－Ｌｅｕ）、Ｄ－メチオニン（Ｄ－Ｍｅｔ）、Ｄ－アスパラギン（Ｄ－Ａｓｎ）、Ｄ－プロリン（Ｄ－プロ）、Ｄ－グルタミン（Ｄ－Ｇｌｎ）、Ｄ－セリン（Ｄ－Ｓｅｒ）、Ｄ－トレオニン（Ｄ－Ｔｈｒ）、Ｄ－バリン（Ｄ－Ｖａｌ）、Ｄ－トリプトファン（Ｄ－Ｔｒｐ）、Ｄ－チロシン（Ｄ－Ｔｙｒ）、及び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。

【００４２】

天然に存在するアミノ酸には、シトルリン（Ｃｉｔ）などの翻訳後修飾によってタンパク質に形成されたものが含まれる。

【００４３】

非天然（天然に存在しない）アミノ酸としては、天然に存在するアミノ酸と同様の様式で機能するＬまたはＤ構成のいずれかのアミノ酸類似体、アミノ酸模倣物、合成アミノ酸、Ｎ置換グリシン、及びＮ－メチルアミノ酸が挙げられるが、これらに限定されない。「アミノ酸類似体」とは、天然に存在するアミノ酸と同じ基本化学構造（すなわち、水素と結合している炭素、カルボキシル基、アミノ基）を有するが、側鎖基またはペプチド主鎖が修飾されている非天然アミノ酸、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、及びメチオニンメチルスルホニウムであり得る。「アミノ酸模倣体」とは、アミノ酸の一般的な化学構造とは異なる構造を有するが、天然アミノ酸と同様に機能する化学化合物を指す。

【００４４】

「リンカー」とは、化合物または材料中の２つ以上の部分を共有結合する官能基を指す。例えば、連結部分は、高分子支持化合物中の抗体コンストラクトにアジュバント部分を共有結合させる役割を果たすことができる。

【００４５】

「連結部分」とは、化合物または材料中の２つ以上の部分を共有結合する官能基を指す。例えば、連結部分は、高分子支持化合物中の高分子にアジュバント部分を共有結合させる役割を果たすことができる。連結部分をタンパク質及び他の材料に接続するための有用な結合には、アミド、アミン、エステル、カルバミン酸、尿素、チオエーテル、チオカルバミン酸、チオカーボネート、及びチオ尿素が含まれるが、これらに限定されない。

【００４６】

「二価」とは、２つの官能基を連結するための２つの結合点を含む、化学部位を指す。多価連結部分は、更なる官能基を連結するための追加の結合点を有することができる。二価ラジカルは、接尾辞「ジイル」で示され得る。例えば、二価連結部分には、二価ポリ（エチレングリコール）、二価シクロアルキル、二価ヘテロシクロアルキル、二価アリール、及び二価ヘテロアリール基などの二価ポリマー部位が含まれる。「二価シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基」とは、分子または材料中の２つの部分を共有結合的に連結するための２つの結合点を有するシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基を指す。シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基は、置換であっても非置換であってもよい。シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノ、及びアルコキシから選択される１つ以上の基で置換することができる。

【００４７】

波線（「

【化２】



」）は、特定の化学部位の結合点を表す。特定の化学部位に２本の波線（「
【化３】



」）が存在する場合、化学部位は双方で、つまり左から右または右から左に読み取って使用できることが理解される。いくつかの実施形態では、存在する２つの波線（「
【化４】



」）を有する特定の部位は、左から右に読まれるように使用されるとみなされる。

【００４８】

「アルキル」とは、指示された炭素原子の数を有する、直鎖状（線状）または分枝状の飽和脂肪族ラジカルを指す。アルキルには、例えば１～１２個の任意の数の炭素を含むことができる。アルキル基の例としては、メチル（Ｍｅ、－ＣＨ$_3$）、エチル（Ｅｔ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、１－プロピル（ｎ－Ｐｒ、ｎ－プロピル、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、２－プロピル（ｉ－Ｐｒ、ｉ－プロピル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、１－ブチル（ｎ－Ｂｕ、ｎ－ブチル、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、２－メチル－１－プロピル（ｉ－Ｂｕ、ｉ－ブチル、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、２－ブチル（ｓ－Ｂｕ、ｓ－ブチル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、２－メチル－２－プロピル（ｔ－Ｂｕ、ｔ－ブチル、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$）、１－ペンチル（ｎ－ペンチル、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、２－ペンチル（－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、３－ペンチル（－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$）、２－メチル－２－ブチル（－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、３－メチル－２－ブチル（－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、３－メチル－１－ブチル（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、２－メチル－１－ブチル（－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、１－ヘキシル（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、２－ヘキシル（－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、３－ヘキシル（－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$））、２－メチル－２－ペンチル（－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、３－メチル－２－ペンチル（－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、４－メチル－２－ペンチル（－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、３－メチル－３－ペンチル（－Ｃ（ＣＨ$_3$）（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$）、２－メチル－３－ペンチル（－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、２，３－ジメチル－２－ブチル（－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、３，３－ジメチル－２－ブチル（－ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、１－ヘプチル、１－オクチルなどが挙げられる。アルキル基は、置換であっても非置換であってもよい。「置換アルキル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ（＝Ｏ）、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノ、及びアルコキシから選択される１つ以上の基で置換することができる。

【００４９】

「アルキルジイル」という用語は、二価アルキルラジカルを指す。アルキルジイル基の例としては、メチレン（－ＣＨ$_2$－）、エチレン（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）、プロピレン（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）などが挙げられるが、これらに限定されない。アルキルジイル基は、「アルキレン」基と呼ばれる場合もある。

【００５０】
「アルケニル」とは、指示された炭素原子の数及び少なくとも１つの炭素－炭素二重結合であるｓｐ２を有する、直線状（線状）または分枝状の不飽和脂肪族ラジカルを指す。アルケニルは、２～約１２個以上の炭素原子を含むことができる。アルケニル基は、「シス」及び「トランス」配向、代替的に「Ｅ」及び「Ｚ」配向を有するラジカルである。例としては、エチレニルまたはビニル（－ＣＨ＝ＣＨ$_2$）、アリル（－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$）、ブテニル、ペンテニル、及びそれらの異性体が挙げられるが、これらに限定されない。アルケニル基は、置換であっても非置換であってもよい。「置換アルケニル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ（＝Ｏ）、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノ、及びアルコキシから選択される１つ以上の基で置換することができる。

【００５１】
「アルケニレン」または「アルケニルジイル」という用語は、直鎖状または分枝状の二価炭化水素ラジカルを指す。例としては、エチレニレンまたはビニレン（－ＣＨ＝ＣＨ－）、アリル（－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ－）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５２】
「アルキニル」とは、指示された炭素原子の数及び少なくとも１つの炭素－炭素三重結合であるｓｐを有する、直鎖状（線状）または分枝状の不飽和脂肪族ラジカルを指す。アルキニルは、２～約１２個以上の炭素原子を含むことができる。例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニルには、エチニル（－Ｃ≡ＣＨ）、プロピニル（プロパルギル、－ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ）、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、及びそれらの異性体が含まれるが、これらに限定されない。アルキニル基は、置換であっても非置換であってもよい。「置換アルキニル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ（＝Ｏ）、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノ、及びアルコキシから選択される１つ以上の基で置換することができる。

【００５３】
「アルキニレン」または「アルキニルジイル」という用語は、二価アルキニルラジカルを指す。

【００５４】
「カルボサイクル」、「カルボシクリル」、「炭素環」、及び「シクロアルキル」という用語は、３～１２個の環原子または指示された原子数を含む、飽和もしくは部分不飽和の単環式、縮合二環式、または架橋多環式環集合体を指す。飽和単環式炭素環には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロオクチルが含まれる。飽和二環式及び多環式炭素環には、例えば、ノルボルナン、［２．２．２］ビシクロオクタン、デカヒドロナフタレン、及びアダマンタンが含まれる。炭素環式基は部分不飽和であり、環に１つ以上の二重結合または三重結合を有する場合もある。部分不飽和である代表的な炭素環式基には、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン（１，３－及び１，４－異性体）、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロオクテン、シクロオクタジエン（１，３－、１，４－、及び１，５－異性体）、ノルボルネン、及びノルボルナジエンが含まれるが、これらに限定されない。

【００５５】
「シクロアルキルジイル」という用語は、二価シクロアルキルラジカルを指す。

【００５６】
「アリール」とは、親芳香環系の１個の炭素原子から１個の水素原子を除去することによって誘導される、６～２０個の炭素原子（Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$）の一価芳香族炭化水素ラジカルを指す。アリール基は、単環式とすることができるか、縮合して二環式もしくは三環式基を形成することができるか、または結合によって連結されてビアリール基を形成することができる。代表的なアリール基には、フェニル、ナフチル、ビフェニルが含まれる。他のアリール基には、メチレン連結基を有するベンジルが含まれる。フェニル、ナフタレン、またはビフェニルなどのいくつかのアリール基は、６～１２個の環員を有する。フェニルまたはナフチルなどの他のアリール基は、６～１０個の環員を有する。

【００５７】

「アリーレン」または「アリールジイル」とは、親芳香環系の２個の炭素原子から２個の水素原子を除去することによって誘導される、６～２０個の炭素原子（C_6-C_{20}）の二価芳香族炭化水素ラジカルを意味する。いくつかのアリールジイル基は、例示的構造で「Ａｒ」と表される。アリールジイルは、飽和環、部分不飽和環、または芳香族炭素環と縮合した芳香環を含む、二環式ラジカルを含む。典型的なアリールジイル基としては、ベンゼン（フェニレン）、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニレン、インデニレン、インダニレン、１，２－ジヒドロナフタレン、１，２，３，４－テトラヒドロナフチルなどに由来するラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。アリールジイル基は「アリーレン」とも呼ばれ、任意選択で、本明細書に記載の１つ以上の置換基で置換される。

【００５８】

「複素環」、「ヘテロシクリル」、及び「複素環式環」という用語は、本明細書において同義に使用され、３～約２０個の環原子の飽和または部分不飽和（すなわち、１つ以上の二重及び／または三重結合を環の中に有する）炭素環式ラジカルを指し、ここで、少なくとも１つの環原子が、窒素、酸素、リン、及び硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子がＣであり、１つ以上の環原子が、任意選択で、以下に記載の１つ以上の置換基で独立して置換される。複素環は、３～７員環（２～６個の炭素原子ならびにＮ、Ｏ、Ｐ、及びＳから選択される１～４個のヘテロ原子）の単環または７～１０員環（４～９個の炭素原子ならびにＮ、Ｏ、Ｐ、及びＳから選択される１～６個のヘテロ原子）の二環、例えば、ビシクロ［４，５］、［５，５］、［５，６］、もしくは［６，６］系であってよい。複素環は、Ｐａｑｕｅｔｔｅ，Ｌｅｏ Ａ.“Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｍｏｄｅｒｎ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”（Ｗ．Ａ．Ｂｅｎｊａｍｉｎ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９６８）の特に第１章、第３章、第４章、第６章、第７章、及び第９章、“Ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ａ ｓｅｒｉｅｓ ｏｆ Ｍｏｎｏｇｒａｐｈｓ”（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９５０～現在）の特に第１３巻、第１４巻、第１６巻、第１９巻、及び第２８巻、ならびにＪ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．（１９６０）８２：５５６６に記載されている。「ヘテロシクリル」は、複素環ラジカルが、飽和環、部分不飽和環、または芳香族炭素環式環もしくは複素環式環と縮合したラジカルも含む。複素環式環としては、例えば、モルホリン－４－イル、ピペリジン－１－イル、ピペラジニル、ピペラジン－４－イル－２－オン、ピペラジン－４－イル－３－オン、ピロリジン－１－イル、チオモルホリン－４－イル、Ｓ－ジオキソチオモルホリン－４－イル、アゾカン－１－イル、アゼチジン－１－イル、オクタヒドロピリド［１，２－ａ］ピラジン－２－イル、［１，４］ジアゼパン－１－イル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、２－ピロリニル、３－ピロリニル、インドリニル、２Ｈ－ピラニル、４Ｈ－ピラニル、ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリニルイミダゾリニル、イミダゾリニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタニル、アザビシクロ［２．２．２］ヘキサニル、３Ｈ－インドリルキノリジニル、及びＮ－ピリジルウレアが挙げられるが、これらに限定されない。スピロヘテロシクリル部位も、本定義の範囲内に含まれる。スピロヘテロシクリル部位の例としては、アザスピロ［２．５］オクタニル及びアザスピロ［２．４］ヘプタニルが挙げられる。２つの環原子がオキソ（＝Ｏ）部位で置換された複素環式基の例は、ピリミジノニル及び１，１－ジオキソ－チオモルホリニルである。本明細書の複素環基は、任意選択で、本明細書に記載の１つ以上の置換基で独立して置換される。

【００５９】

「ヘテロシクリルジイル」という用語は、３～約２０個の環原子の二価飽和または部分不飽和（すなわち、１つ以上の二重及び／または三重結合を環の中に有する）炭素環式ラジカルを指し、ここで、少なくとも１つの環原子が、窒素、酸素、リン、及び硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子がＣであり、１つ以上の環原子が、任意選択で、記載の１つ以上の置換基で独立して置換される。５員及び６員のヘテロシクリルジイルとしては、モルホリニルジイル、ピペリジニルジイル、ピペラジニルジイル、ピロリジニルジイル、ジオキサニルジイル、チオモルホリニルジイル、及びＳ－ジオキソチオモルホリニルジイルが挙げられる。

【００６０】

「ヘテロアリール」という用語は、５、６、または７員環の一価芳香族ラジカルを指し、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１つ以上のヘテロ原子を含む５～２０個の原子の縮合環系（そのうちの少なくとも１つは芳香族である）を含む。ヘテロアリール基の例は、ピリジニル（例えば２－ヒドロキシピリジニルを含む）、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル（例えば４－ヒドロキシピリミジニルを含む）、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、及びフロピリジニルである。ヘテロアリール基は、任意選択で、本明細書に記載の１つ以上の置換基で独立して置換される。

【００６１】

「ヘテロアリールジイル」という用語は、５、６、または７員環の二価芳香族ラジカルを指し、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１つ以上のヘテロ原子を含む５～２０個の原子の縮合環系（そのうちの少なくとも１つは芳香族である）を含む。５員及び６員のヘテロアリールジイルの例としては、ピリジルジイル、イミダゾリルジイル、ピリミジニルジイル、ピラゾリルジイル、トリアゾリルジイル、ピラジニルジイル、テトラゾリルジイル、フリルジイル、チエニルジイル、イソオキサゾリルジイル、チアゾリルジイル、オキサジアゾリルジイル、オキサゾリルジイル、イソチアゾリルジイル、及びピロリルジイルが含まれる。

【００６２】

複素環またはヘテロアリール基は、可能な場合、炭素（炭素連結）または窒素（窒素連結）結合であってもよい。例として、限定されないが、炭素結合した複素環またはヘテロアリールは、ピリジンの２、３、４、５、もしくは６位、ピリダジンの３、４、５、もしくは６位、ピリミジンの２、４、５、もしくは６位、ピラジンの２、３、５、もしくは６位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェン、ピロール、もしくはテトラヒドロピロールの２、３、４、もしくは５位、オキサゾール、イミダゾール、もしくはチアゾールの２、４、もしくは５位、イソキサゾール、ピラゾール、もしくはイソチアゾールの３、４、もしくは５位、アジリジンの２もしくは３位、アゼチジンの２、３、もしくは４位、キノリンの２、３、４、５、６、７、もしくは８位、またはイソキノリンの１、３、４、５、６、７、もしくは８位で結合される。

【００６３】

例として、限定されないが、窒素結合した複素環またはヘテロアリールは、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、２－ピロリン、３－ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、２－イミダゾリン、３－イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、２－ピラゾリン、３－ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、１Ｈ－インダゾールの１位、イソインドールまたはイソインドリンの２位、モルホリンの４位、及びカルバゾールまたはβ－カルボリンの９位で結合される。

【００６４】
単独または別の置換基の一部としての「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を指す。
【００６５】
「カルボニル」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、Ｃ（＝Ｏ）またはＣ（＝Ｏ）、すなわち、酸素に二重結合し、かつカルボニルを有する部分内の他の２つの基に結合した炭素原子を指す。
【００６６】
本明細書で使用される場合、「四級アンモニウム塩」という語句は、アルキル置換基（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはブチルなどのＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）で四級化された三級アミンを指す。
【００６７】
「治療する」、「治療」、及び「治療すること」という用語は、傷害、病態、状態（例えば、がん）、もしくは症状（例えば、認知障害）の治療または寛解における任意の成功の兆候を指し、緩解、寛解、症状の軽減、もしくは症状、傷害、病態、もしくは状態を患者にとってより耐えられるものにする、症状の進行速度の減少、症状もしくは状態の頻度、もしくは期間の減少、または状況によっては症状の発症の防止などの任意の客観的または主観的パラメータが含まれる。症状の治療または寛解は、身体検査の結果を含む、任意の客観的または主観的パラメータに基づくことができる。
【００６８】
「がん」、「新生物」、及び「腫瘍」という用語は、細胞増殖の制御を著しく失うことを特徴とする異常な増殖表現型を示すような、自律的で制御されない増殖を示す細胞を指すために本明細書で使用される。本発明の文脈において検出、分析、及び／または治療の対象となる細胞には、がん細胞（例えば、がんを有する個体からのがん細胞）、悪性がん細胞、前転移性がん細胞、転移性がん細胞、及び非転移性がん細胞が含まれる。実質的に全ての組織のがんは、知られている。「がん負荷」という語句は、対象におけるがん細胞の量またはがん体積を指す。したがって、がん負荷量を減少させることは、対象中のがん細胞数またはがん細胞体積を減少させることを指す。本明細書で使用される「がん細胞」という用語は、がん細胞（例えば、個体を治療することができる任意のがんから、例えば、がんを有する個体から単離された）である、またはがん細胞に由来する任意の細胞（例えば、がん細胞のクローン）を指す。例えば、がん細胞は、確立されたがん細胞株からのものであってもよく、がんを有する個体から単離された初代細胞であってもよく、がんを有する個体から単離された初代細胞からの子孫細胞であってもよい、などである。いくつかの実施形態では、この用語はまた、がん細胞の細胞内部分、細胞膜部分、または細胞溶解物などのがん細胞の一部を指すことができる。細胞腫、肉腫、膠芽腫、メラノーマ、リンパ腫、及び骨髄腫などの固形腫瘍、ならびに白血病などの循環癌を含む、多くの種類のがんは、当業者に知られている。
【００６９】
本明細書で使用される場合、「がん」という用語は、固形腫瘍がん（例えば、皮膚、肺、前立腺、乳房、胃、膀胱、結腸、卵巣、膵臓、腎臓、肝臓、神経膠芽腫、髄芽腫、平滑筋肉腫、頭頸部扁平上皮癌、黒色腫、及び神経内分泌）、及び液状がん（例えば、血液癌）；癌腫；軟部組織腫瘍；肉腫；奇形腫；黒色腫；白血病；リンパ腫；ならびに脳癌（微小残存病変を含み、原発腫瘍と転移腫瘍の両方を含む）を含むが、これらに限定されない任意の形態のがんを含む。
【００７０】
がんの「病態」には、患者の健康状態を損なう全ての現象が含まれる。これには、異常なまたは制御不能な細胞増殖、転移、隣接細胞の正常な機能への干渉、異常なレベルでのサイトカインまたは他の分泌産物の放出、炎症性または免疫学的応答の抑制または悪化、新生物、前悪性腫瘍、悪性腫瘍、ならびにリンパ節などの周囲または遠隔の組織または器官の浸潤が含まれるが、これらに限定されない。

【００７１】
本明細書で使用される場合、「がん再発」及び「腫瘍再発」という語句、ならびにそれらの文法的変形は、がんの診断後の腫瘍またはがん細胞の更なる増殖を指す。特に、がん組織で更なるがん細胞増殖が起こると再発が起こり得る。同様に「腫瘍の広がり」は、腫瘍の細胞が局所または遠隔組織や臓器に散在するときに発生し、したがって、腫瘍の広がりには腫瘍の転移が含まれる。「腫瘍浸潤」は、腫瘍の増殖が局所的に広がり、正常な臓器機能を圧迫、破壊または阻止することによって関係する組織の機能を損なうときに発生する。
【００７２】
本明細書で使用される場合、「転移」という用語は、がん腫瘍のある器官に直接接続していない、器官または身体部分でがん腫瘍が増殖することを指す。転移は、がん腫瘍のある器官に直接接続していない器官または身体部分での検出不可能な量のがん細胞の存在である、微小転移を含むと理解されるであろう。転移は、がん細胞が元の腫瘍部位から離れること、ならびにがん細胞が身体の他の部位に移動及び／または浸潤することなどのプロセスのいくつかの段階として定義することもできる。
【００７３】
「有効量」及び「治療有効量」という語句は、それが投与される治療効果を生み出す高分子支持化合物などの物質の用量または量を指す。正確な用量は、治療の目的に依存し、既知の技術を使用して当業者によって確認可能である（例えば、Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ（ｖｏｌｓ．１－３，１９９２）、Ｌｌｏｙｄ，Ｔｈｅ Ａｒｔ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｉｎｇ（１９９９）、Ｐｉｃｋａｒ，Ｄｏｓａｇｅ Ｃａｌｃｕｌａｔｉｏｎｓ（１９９９）、Ｇｏｏｄｍａｎ ＆ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，１１^{ｔｈ} Ｅｄｉｔｉｏｎ（ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，２００６）、及びＲｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２２^{ｎｄ} Ｅｄｉｔｉｏｎ，（Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ，２０１２）を参照されたい）。がんの場合、治療有効量の高分子支持化合物は、がん細胞の数を低下、腫瘍サイズを低下、末梢器官へのがん細胞浸潤を阻害（すなわち、ある程度の減速及び好ましくは停止）、腫瘍転移を阻害（すなわち、ある程度の減速及び好ましくは停止）、腫瘍増殖をある程度阻害、及び／またはがんに関連する症状のうちの１つ以上をある程度軽減し得る。高分子支持化合物が、存在するがん細胞の増殖を阻害し得る、及び／またはそれらを死滅させ得る限り、それは、細胞増殖抑制性及び／または細胞毒性であり得る。がん療法に関して、有効性は、例えば、疾患進行までの時間（ＴＴＰ）の評価及び／または奏効率（ＲＲ）の決定によって測定することができる。
【００７４】
「レシピエント」、「個体」、「対象」、「宿主」、及び「患者」という用語は同義に使用され、診断、治療、または療法が所望される任意の哺乳類対象（例えば、ヒト）を指す。治療目的のための「哺乳動物」とは、ヒト、飼育動物及び畜産動物、動物園、競技用、愛玩動物、例えば、イヌ、ウマ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ラクダなどを含む哺乳動物に分類される任意の動物を指す。ある特定の実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。
【００７５】
本発明の文脈における「相乗的アジュバント」または「相乗的組み合わせ」という語句は、受容体アゴニスト、サイトカイン、及びアジュバントポリペプチドなどの２つの免疫調節因子の組み合わせを含み、これらは組み合わせて、単独で投与される場合と比較して免疫に対する相乗効果を誘発する。特に、本明細書に開示される高分子支持化合物体は、特許請求されたアジュバント及び高分子支持体の相乗的組み合わせを含み得る。投与時のこれらの相乗的組み合わせは、例えば、高分子支持体が他の部分の非存在下で投与される

場合と比較して、免疫に対してより大きな効果を誘発する。更に、高分子支持体またはアジュバントのいずれかが単独で投与された場合と比較して、減少した量の高分子支持化合物（ＭＳＣ）を投与してもよい（ＭＳＣの一部として投与される高分子支持体の総数またはアジュバントの総数によって測定される）。

【００７６】

本明細書で使用される場合、「投与する」という用語は、非経口、静脈内、腹腔内、筋肉内、腫瘍内、病巣内、鼻腔内もしくは皮下投与、経口投与、座薬としての投与、局所接触、クモ膜下投与、または徐放出装置、例えば小型浸透ポンプを対象に埋め込むことを指す。

【００７７】

数値を修正するために本明細書で使用される「約」及び「およそ」という用語は、その数値の周囲にある近い範囲を示す。したがって、「Ｘ」が値である場合、「約Ｘ」または「およそＸ」は、０．９Ｘ～１．１Ｘ、例えば、０．９５Ｘ～１．０５Ｘまたは０．９９Ｘ～１．０１Ｘの値を示す。「約Ｘ」または「およそＸ」への言及は特に、少なくとも値Ｘ、０．９５Ｘ、０．９６Ｘ、０．９７Ｘ、０．９８Ｘ、０．９９Ｘ、１．０１Ｘ、１．０２Ｘ、１．０３Ｘ、１．０４Ｘ、及び１．０５Ｘを示す。したがって、「約Ｘ」及び「およそＸ」は、例えば「０．９８Ｘ」の特許請求の範囲の制限を教示し、書面による記述サポートを提供するよう意図されている。

【００７８】

８－スルホニル－２－アミノベンザゼピンアジュバント化合物

本発明の高分子支持化合物（ＭＳＣ）は、８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン（８ＳＯ２Ｂｚ）アジュバント部分を含む。本明細書に記載のアジュバント部分は、免疫応答を誘発する化合物（すなわち、免疫賦活剤）である。概して、本明細書に記載のアジュバント部分は、ＴＬＲアゴニストである。ＴＬＲは、脊椎動物の自然免疫応答の開始に関与するＩ型膜貫通タンパク質である。ＴＬＲは、細菌、ウイルス及び真菌からの様々な病原体関連分子パターンを認識し、侵入する病原体に対する防御の第一線として機能する。ＴＬＲは、細胞発現とそれらが開始するシグナル伝達経路の違いにより、重複しているが異なる生物学的応答を誘発する。（例えば、天然刺激または合成ＴＬＲアゴニストによって）係合されると、ＴＬＲは、アダプタータンパク質骨髄分化一次応答遺伝子８８（ＭｙＤ８８）を介した核因子－κＢ（ＮＦ－κＢ）の活性化及びＩＬ－１受容体関連キナーゼ（ＩＲＡＫ）の動員につながるシグナル伝達カスケードを開始する。その後、ＩＲＡＫのリン酸化は、ＮＦ－κＢ阻害剤Ｉ－κＢのリン酸化をもたらすＴＮＦ－受容体関連因子６（ＴＲＡＦ６）の動員をもたらす。その結果、ＮＦ－κＢは、細胞核に入り、サイトカインなどのＮＦ－κＢ結合部位を含有するプロモーターを持つ遺伝子の転写を開始する。ＴＬＲシグナル伝達の追加の調節モードには、ＴＩＲドメイン含有アダプター誘導型インターフェロン－β（ＴＲＩＦ）依存的なＴＮＦ受容体関連因子６（ＴＲＡＦ６）の誘導、ならびにＴＲＩＦ及びＴＲＡＦ３を介したＭｙＤ８８非依存経路の活性化が含まれ、インターフェロン応答因子３（ＩＲＦ３）のリン酸化をもたらす。同様に、ＭｙＤ８８依存性経路は、ＩＲＦ５及びＩＲＦ７を含むいくつかのＩＲＦファミリーメンバーも活性化するが、ＴＲＩＦ依存性経路は、ＮＦ－κＢ経路も活性化する。

【００７９】

通常、本明細書に記載のアジュバント部分は、ＴＬＲ７及び／またはＴＬＲ８アゴニストである。ＴＬＲ７及びＴＬＲ８は、いずれも単球及び樹状細胞で発現する。ヒトでは、ＴＬＲ７は形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）及びＢ細胞でも発現する。ＴＬＲ８は、主に、骨髄起源の細胞、すなわち、単球、顆粒球、及び骨髄樹状細胞で発現する。ＴＬＲ７及びＴＬＲ８は、ウイルスの侵入に応答する手段として、細胞内の「外来」一本鎖ＲＮＡの存在を検出することができる。ＴＬＲ８アゴニストによるＴＬＲ８発現細胞の治療は、高レベルのＩＬ－１２、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１、ＴＮＦ－α、ＩＬ－６、及び他の炎症性サイトカインの産生をもたらすことができる。同様に、ＴＬＲ７アゴニストによるｐＤＣなどのＴＬＲ７発現細胞の刺激は、高レベルのＩＦＮ－α及び他の炎症性サイトカインの産生

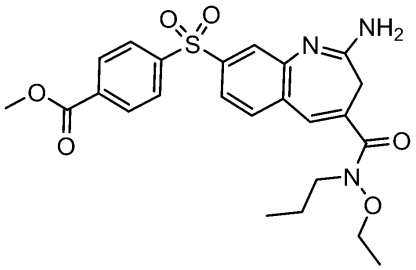
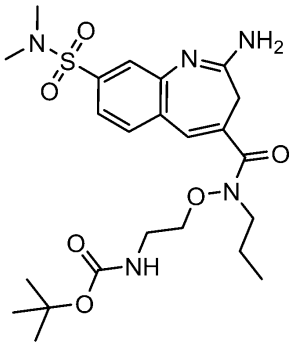
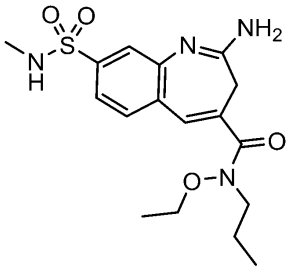
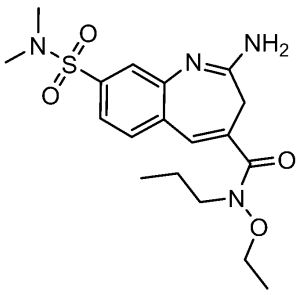
をもたらすことができる。ＴＬＲ７／ＴＬＲ８関与とその結果としてのサイトカイン産生は、樹状細胞及び他の抗原提示細胞を活性化し、腫瘍破壊につながる多様な自然免疫応答メカニズム及び後天的な免疫応答メカニズムを促進する。

【００８０】

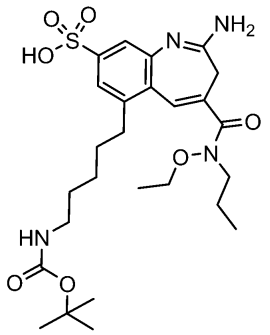
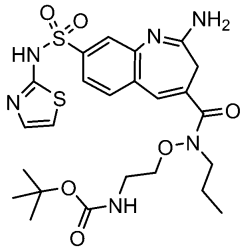
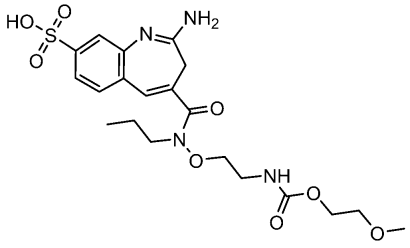
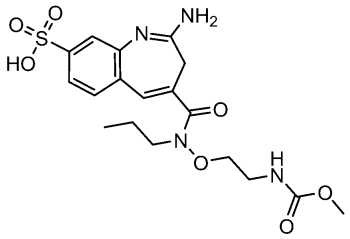
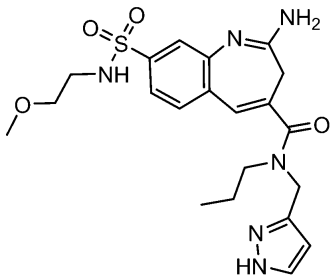
本発明の例示的な８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン化合物（８ＳＯ２Ｂｚ）を合成し、精製し、質量分析によって特徴付け、予想された質量を有することが示された。追加の実験手順は、実施例に見られる。ヒトＴＬＲ７またはヒトＴＬＲ８を発現するＨＥＫ２９３　ＮＦＫＢレポーター細胞に対する活性を、実施例２０２に従って測定した。ある特定の８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン化合物は、がん及び他の障害を治療するための有用な治療活性を予測し得るＴＬＲ８アゴニスト選択性の驚くべき予想外の特性を実証する。

【表１－１】

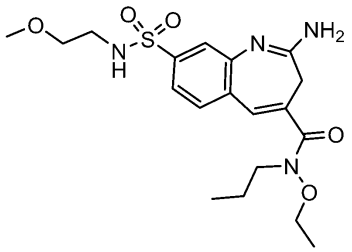
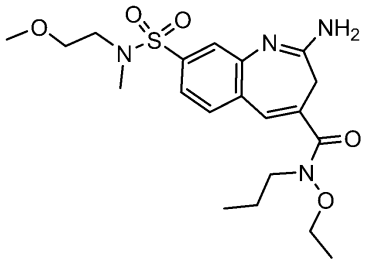
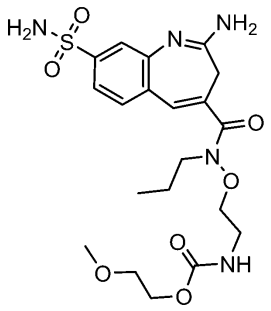
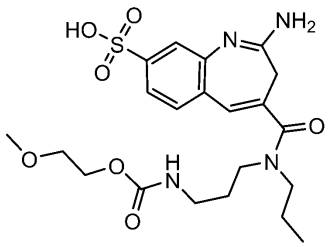
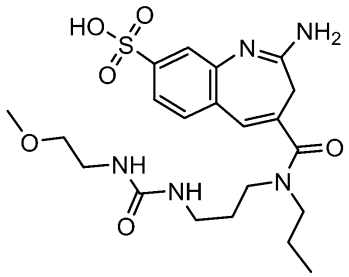
表１：8-スルホニル-2-アミノベンザゼピン化合物(8SO2Bz)

8SO2Bz 番号	構造	MW	HEK293 hTLR7 EC50(nM)	HEK293 hTLR8 EC50(nM)
8SO2Bz-1		485.6	>9000	1056
8SO2Bz-2		509.6	395	<2.3
8SO2Bz-3		380.5	>5000	202
8SO2Bz-4		394.5		

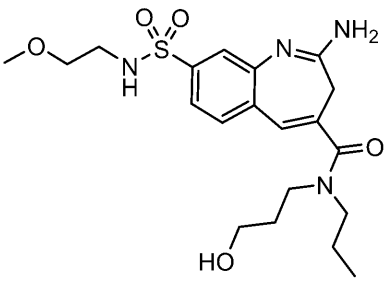
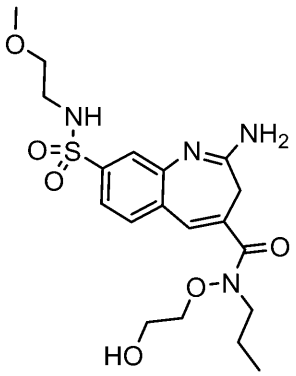
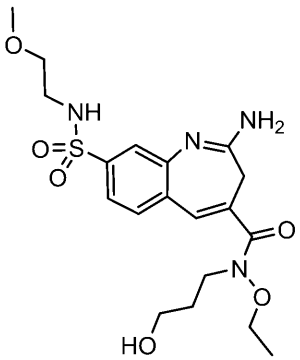
【表１－２】

8SO2Bz-5		552.7		
8SO2Bz-6		564.7		
8SO2Bz-7		484.5		
8SO2Bz-8		440.5		
8SO2Bz-9		460.6		

【表１－３】

8SO2Bz-10		424.5		
8SO2Bz-11		438.5		
8SO2Bz-12		483.5		
8SO2Bz-13		482.6		
8SO2Bz-14		481.6		

【表１－４】

8SO2Bz-15		438.5		
8SO2Bz-16		440.5		
8SO2Bz-17		440.5		

【００８１】

８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン－リンカー化合物

本発明のＭＳＣは、抗ＣＥＡ抗体と、８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン－リンカー化合物である８ＳＯ２Ｂｚ－Ｌとのコンジュゲーションによって調製される。８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン－リンカー化合物は、リンカーユニットに共有結合した８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン（８ＳＯ２Ｂｚ）部分を含む。リンカーユニットは、ＭＳＣの安定性、透過性、溶解性、及び他の薬物動態、安全性、及び有効性の特性に影響を与える官能基ならびにサブユニットを含む。リンカーユニットは、ポリエチレンオキシ（ＰＥＧ）基を含む。リンカーユニットは、抗体の反応性官能基と反応する、すなわち、コンジュゲートする反応性官能基を含む。例えば、抗体のリシン側鎖アミノなどの求核基は、８ＳＯ２Ｂｚ－Ｌ化合物の反応性求電子官能基と反応して、ＭＳＣを形成する。また、例えば、抗体のシステインチオールは、８ＳＯ２Ｂｚリンカー化合物（８ＳＯ２Ｂｚ－Ｌ）のマレイミドまたはブロモアセトアミド基と反応して、ＭＳＣを形成する。

【００８２】

８ＳＯ２Ｂｚ－Ｌリンカー化合物に好適な反応性求電子官能基（式ＩＩ中のＱ）としては、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミジル（ＮＨＳ）エステル及びＮ－ヒドロキシスルホスクシンイミジル（スルホ－ＮＨＳ）エステル（アミン反応性）、カルボジイミド（アミン及

びカルボキシル反応性）、ヒドロキシメチルホスフィン（アミン反応性）、マレイミド（チオール反応性）、Ｎ－ヨードアセトアミドなどのハロゲン化アセトアミド（チオール反応性）、アリールアジド（一級アミン反応性）、フッ素化アリールアジド（炭素水素（Ｃ－Ｈ）挿入による反応性）、ペンタフルオロフェニル（ＰＦＰ）エステル（アミン反応性）、テラフルオロフェニル（ＴＦＰ）エステル（アミン反応性）、イミドエステル（アミン反応性）、イソシアネート（ヒドロキシル反応性）、ビニルスルホン（チオール、アミン、及びヒフォロキシル反応性）、ピリジルジスルフィド（チオール反応性）、及びベンゾフェノン誘導体（Ｃ－Ｈ結合挿入を介する反応性）が挙げられるが、これらに限定されない。更なる試薬には、Ｈｅｒｍａｎｓｏｎ，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，２００８に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

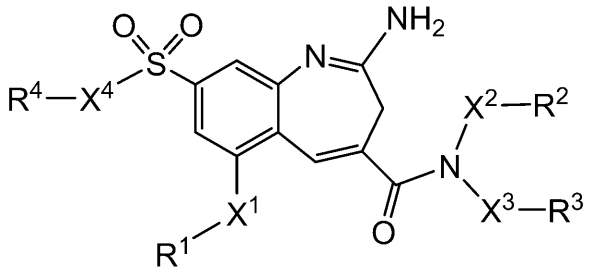
【００８３】

本発明は、ＭＳＣの設計、調製及び使用に対する、制限ならびに課題に対する解決策を提供する。いくつかのリンカーは、血流中で不安定であり得、それによって、標的細胞内での内在化の前に、許容できない量のアジュバント／薬物を放出する（Ｋｈｏｔ，Ａ．ｅｔ ａｌ（２０１５）Ｂｉｏａｎａｌｙｓｉｓ ７（１３）：１６３３－１６４８）。他のリンカーは、血流中では安定性を提供し得るが、細胞内放出の有効性に悪影響が及ぼされ得る。所望の細胞内放出を提供するリンカーは通常、血流中での安定性に乏しい。換言すると、血流安定性及び細胞内放出は通常、反比例関係にある。加えて、標準的な結合プロセスで、抗体上に負荷されたアジュバント／薬物部分の量（すなわち、薬物負荷）、結合反応で形成される凝集体の量、及び得ることができる最終精製結合の収率は、相関する。例えば、凝集体の形成は一般に、抗体に結合されるアジュバント／薬物部分及びその誘導体の当量数に正相関する。高い薬物負荷のもとでは、形成された凝集体は治療用途については除去されなければならない。結果として、薬物負荷が介在する凝集体形成は、ＭＳＣの収率を低下させ、プロセスの規模拡大を困難にし得る。

【００８４】

例示的な実施形態は、式ＩＩの８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン－リンカー化合物を含み、

【化５】



式中、

R^1、R^2、R^3、及びR^4が独立して、Ｈ、C_1－C_{12}アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_{12}カルボシクリル、C_6－C_{20}アリール、C_2－C_9ヘテロシクリル、及びC_1－C_{20}ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールが独立してかつ任意選択で、

－（C_1－C_{12}アルキルジイル）－Ｎ（R^5）－＊、
－（C_1－C_{12}アルキルジイル）－Ｎ（R^5）$_2$、
－（C_1－C_{12}アルキルジイル）－ＯＲ^5、
－（C_3－C_{12}カルボシクリル）、
－（C_3－C_{12}カルボシクリル）－＊、

－（Ｃ３－Ｃ１２カルボシクリル）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－ＮＲ５－＊、
－（Ｃ３－Ｃ１２カルボシクリル）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）２、
－（Ｃ３－Ｃ１２カルボシクリル）－ＮＲ５－Ｃ（＝ＮＲ５）ＮＲ５－＊、
－（Ｃ６－Ｃ２０アリール）、
－（Ｃ６－Ｃ２０アリールジイル）－＊、
－（Ｃ６－Ｃ２０アリールジイル）－Ｎ（Ｒ５）－＊、
－（Ｃ６－Ｃ２０アリールジイル）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）－＊、
－（Ｃ６－Ｃ２０アリールジイル）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－（Ｃ２－Ｃ２０ヘテロシクリルジイル）－＊、
－（Ｃ６－Ｃ２０アリールジイル）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）２、
－（Ｃ６－Ｃ２０アリールジイル）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－ＮＲ５－Ｃ（＝ＮＲ５ａ）Ｎ（Ｒ５）－＊、
－（Ｃ２－Ｃ２０ヘテロシクリル）、
－（Ｃ２－Ｃ２０ヘテロシクリル）－＊、
－（Ｃ２－Ｃ９ヘテロシクリル）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－ＮＲ５－＊、
－（Ｃ２－Ｃ９ヘテロシクリル）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）２、
－（Ｃ２－Ｃ９ヘテロシクリル）－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）－＊、
－（Ｃ２－Ｃ９ヘテロシクリル）－ＮＲ５－Ｃ（＝ＮＲ５ａ）ＮＲ５－＊、
－（Ｃ２－Ｃ９ヘテロシクリル）－ＮＲ５－（Ｃ６－Ｃ２０アリールジイル）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）－＊、
－（Ｃ２－Ｃ９ヘテロシクリル）－（Ｃ６－Ｃ２０アリールジイル）－＊、
－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリール）、
－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリールジイル）－＊、
－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリール）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）－＊、
－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリール）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）２、
－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリール）－ＮＲ５－Ｃ（＝ＮＲ５ａ）Ｎ（Ｒ５）－＊、
－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリール）－Ｎ（Ｒ５）Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ２－Ｃ２０ヘテロシクリルジイル）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ５）２、
－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ５）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ５）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ５、
－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ５）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ５）２、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）ＣＯ２Ｒ５、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）Ｃ（＝ＮＲ５ａ）Ｎ（Ｒ５）２、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－ＮＲ５Ｃ（＝ＮＲ５ａ）Ｒ５、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５－（Ｃ１－Ｃ８アルキルジイル）－ＮＲ５（Ｃ２－Ｃ５ヘテロアリール）、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリールジイル）－Ｎ（Ｒ５）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリールジイル）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５－（Ｃ１－Ｃ２０ヘテロアリールジイル）－（Ｃ１－Ｃ１２アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ５）２、

－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{5}－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリールジイル）－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルジイル）－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{5}－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＮＲ^{5}－＊、
－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－Ｎ（Ｒ^{5}）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{5}、
－Ｎ（Ｒ^{5}）Ｃ（＝Ｏ）－＊、
－Ｎ（Ｒ^{5}）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－Ｎ（Ｒ^{5}）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－Ｎ（Ｒ^{5}）ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}、
－ＮＲ^{5}Ｃ（＝ＮＲ^{5a}）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－ＮＲ^{5}Ｃ（＝ＮＲ^{5a}）Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－ＮＲ^{5}Ｃ（＝ＮＲ^{5a}）Ｒ^{5}、
－Ｎ（Ｒ^{5}）Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－Ｎ（Ｒ^{5}）－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{5}$ヘテロアリール）、
－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル）、
－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル）、
－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－Ｏ－（Ｒ^{5}）－＊、
－ＯＲ^{5}、
－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルジイル）－＊、
－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＮＲ^{5}－＊、及び
－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＯＨから選択される１つ以上の基で置換されるか、
またはＲ^{2}とＲ^{3}が一緒に５員もしくは６員ヘテロシクリル環を形成し、
Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、及びＸ^{4}が独立して、結合、Ｃ（＝Ｏ）、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）、Ｏ、Ｎ（Ｒ^{5}）、Ｓ、Ｓ（Ｏ）$_{2}$、及びＳ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{5}）からなる群から選択され、
Ｒ^{5}が独立して、Ｈ、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイルからなる群から選択されるか、または２つのＲ^{5}基が一緒に５員もしくは６員ヘテロシクリル環を形成し、
Ｒ^{5a}が、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリールからなる群から選択され、
ここで、アスタリスク＊がＬの結合部位を示し、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}のうちの１つがＬに結合しており、
Ｌが、
Ｑ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－、
Ｑ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｇｌｕｃ－、
Ｑ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｏ－、
Ｑ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、
Ｑ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－、
Ｑ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－、
Ｑ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^{6}）－、
Ｑ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^{6}）－Ｃ（＝Ｏ）－、

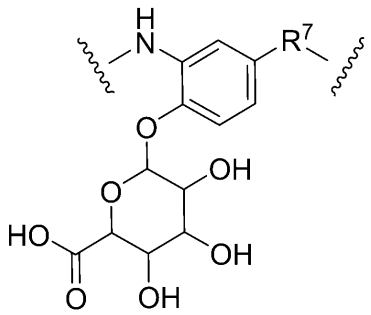
Ｑ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－、
Ｑ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｎ$^{+}$（Ｒ^{6}）$_{2}$－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－、
Ｑ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－Ｎ（Ｒ^{6}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－、
Ｑ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－Ｎ（Ｒ^{6}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{5}$モノヘテロシクリルジイル）－、
Ｑ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－ＳＳ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＯＣ（＝Ｏ）－、
Ｑ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－ＳＳ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｃ（＝Ｏ）－、
Ｑ－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－、
Ｑ－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｇｌｕｃ－、
Ｑ－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｏ－、
Ｑ－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、
Ｑ－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－、
Ｑ－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^{5}）－、
Ｑ－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｎ（ＰＥＧ－ＣＯ$_{2}$Ｈ）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^{5}）－、
Ｑ－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＰＥＧ－ＣＯ$_{2}$Ｈ）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^{5}）－、
Ｑ－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－、
Ｑ－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｎ（ＰＥＧ－ＣＯ$_{2}$Ｈ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－、
Ｑ－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＰＥＧ－ＣＯ$_{2}$Ｈ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－、
Ｑ－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－、及び
Ｑ－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－ＳＳ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＯＣ（＝Ｏ）－からなる群から選択される当該リンカーであり、

Ｒ^{6}が独立して、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

ＰＥＧが、式：－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{n}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－を有し、ｍが、１～５の整数であり、ｎが、２～５０の整数であり、

Ｇｌｕｃが、式：

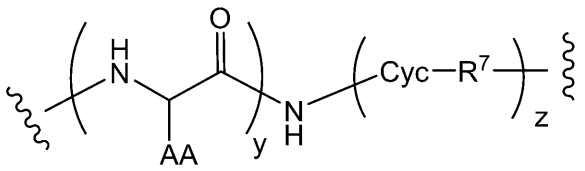
【化６】



を有し、

ＰＥＰが、式：

【化７】

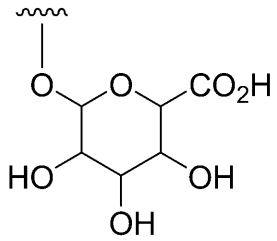


を有し、

式中、ＡＡが独立して、天然もしくは非天然アミノ酸側鎖から選択されるか、またはＡＡのうちの１つ以上と隣接する窒素原子とが５員環プロリンアミノ酸を形成し、波線が結合点を示し、

Ｃｙｃが、任意選択でＦ、Ｃｌ、NO_2、－ＯＨ、$-OCH_3$、及び構造：

【化８】



を有するグルクロン酸から選択される１つ以上の基で置換される、C_6－C_{20}アリールジイル及びC_1－C_{20}ヘテロアリールジイルから選択され、

R^7が、－ＣＨ（R^8）Ｏ－、$-CH_2-$、$-CH_2N(R^8)-$、及び－ＣＨ（R^8）Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（式中、R^8が、Ｈ、C_1－C_6アルキル、Ｃ（＝Ｏ）－C_1－C_6アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^9）$_2$から選択され、式中、R^9が独立して、Ｈ、C_1－C_{12}アルキル、及び$-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-OH$からなる群から選択され、式中、ｍが、１～５の整数であり、ｎが、２～５０の整数である）からなる群から選択されるか、または２つのR^9基が一緒に５員もしくは６員ヘテロシクリル環を形成し、

ｙが、２～１２の整数であり、

ｚが、０または１であり、

Ｑが、Ｆ、Ｃｌ、NO_2、及びSO_3^-から独立して選択される１つ以上の基で置換される、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミジル、Ｎ－ヒドロキシスルホスクシンイミジル、マレイミド、及びフェノキシからなる群から選択され、

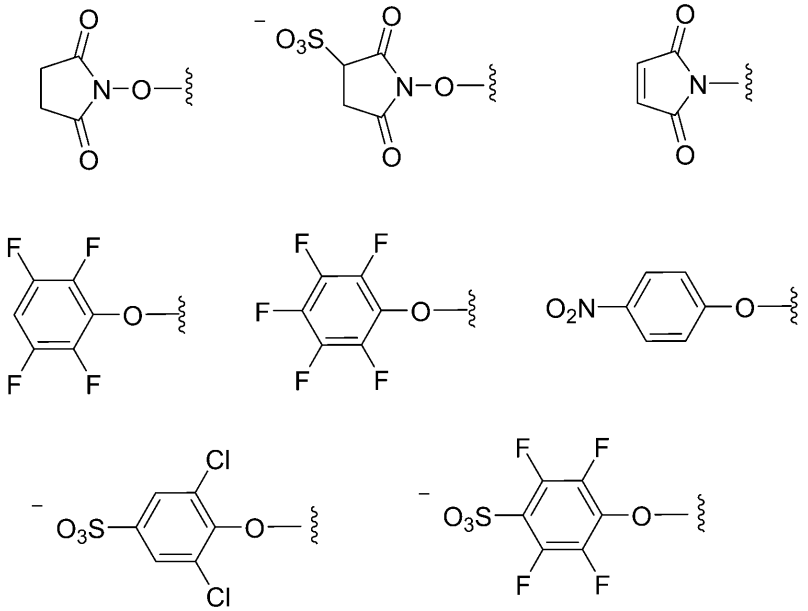
アルキル、アルキルジイル、アルケニル、アルケニルジイル、アルキニル、アルキニルジイル、アリール、アリールジイル、カルボシクリル、カルボシクリルジイル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルジイル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールジイルが独立してかつ任意選択で、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH=CH_2$、$-C\equiv CH$、$-C\equiv CCH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-C(CH_3)_2OH$、$-CH(OH)CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2SO_2CH_3$、$-CH_2OP(O)(OH)_2$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CHF_2$、$-CH(CH_3)CN$、$-C(CH_3)_2CN$、$-CH_2CN$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHSO_2CH_3$、$-CH_2NHCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-CO_2H$、$-COCH_3$、$-CO_2CH_3$、$-CO_2C(CH_3)_3$、$-COCH(OH)CH_3$、$-CONH_2$、$-CONHCH_3$、$-CON(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_2CONH_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、－ＮＨＣＯ

CH_3、－N（CH_3）$COCH_3$、－$NHS(O)_2CH_3$、－N（CH_3）C（CH_3）$_2CONH_2$、－N（CH_3）$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、－NHC（＝NH）H、－NHC（＝NH）CH_3、－NHC（＝NH）NH_2、－NHC（＝O）NH_2、－NO_2、＝O、－OH、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－$OCH_2CH_2OCH_3$、－OCH_2CH_2OH、－$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、－$O(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_mCO_2H$、－$O(CH_2CH_2O)_nH$、－$OCH_2F$、－$OCHF_2$、－$OCF_3$、－OP（O）（OH）$_2$、－$S(O)_2N(CH_3)_2$、－$SCH_3$、－$S(O)_2CH_3$、及び－$S(O)_3H$から独立して選択される１つ以上の基で置換される。

【００８５】

式ＩＩの８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン－リンカー化合物の例示的な実施形態は、Ｑが、

【化９】



から選択されることを含む。

【００８６】

式ＩＩの８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン－リンカー化合物の例示的な実施形態は、Ｑが１つ以上のＦで置換されたフェノキシであることを含む。

【００８７】

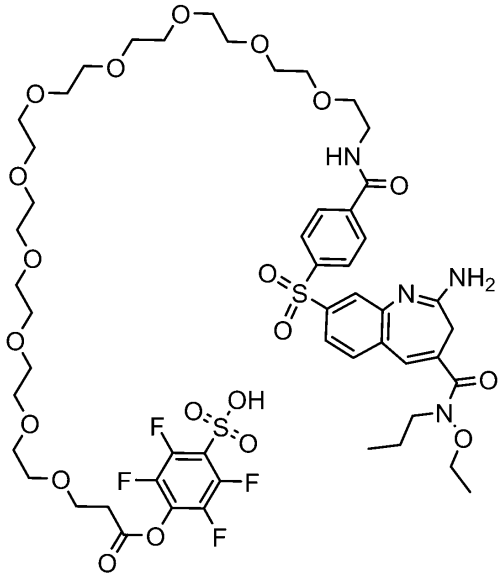
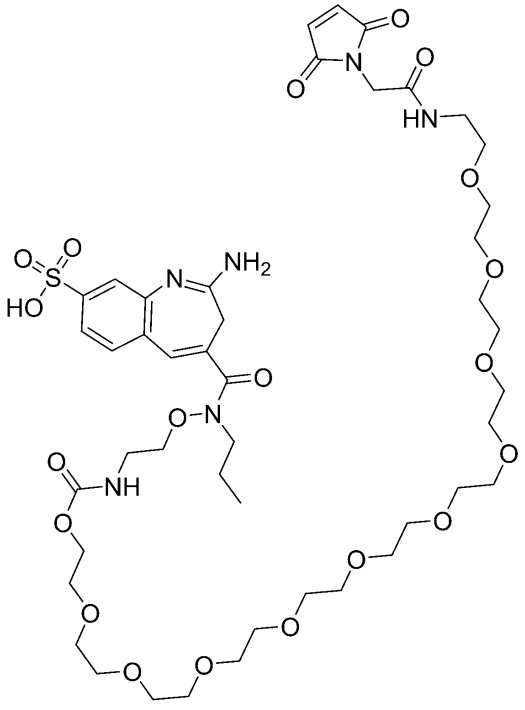
式ＩＩの８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン－リンカー化合物の例示的な実施形態は、Ｑが２，３，５，６－テトラフルオロフェノキシであることを含む。

【００８８】

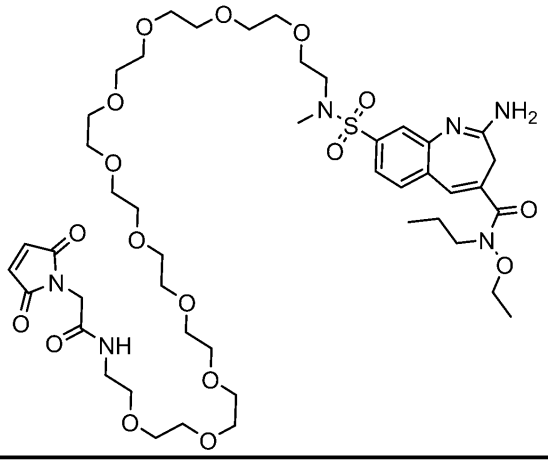
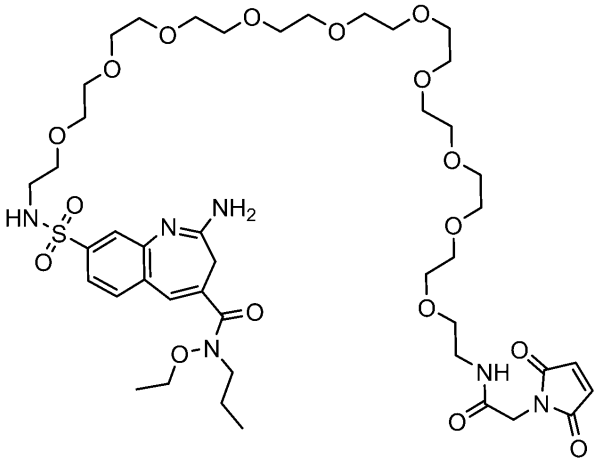
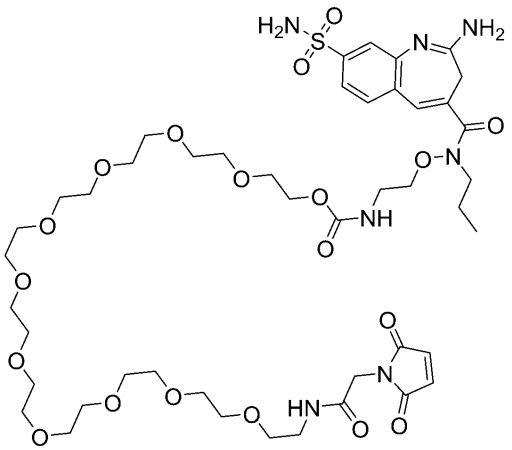
８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン－リンカー（８ＳＯ２ＢｚＬ）化合物の例示的な実施形態は、表２から選択される。各化合物を合成し、精製し、質量分析によって特徴付け、指示された質量を有することが示された。追加の実験手順は、実施例に見られる。表２の８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン－リンカー化合物は、がん及び他の障害を治療するための有用な治療活性を予測し得るＴＬＲ８アゴニスト選択性の驚くべき予想外の特性を実証する。表２の式ＩＩの化合物である８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン－リンカー中間体を、実施例２０１の方法によって高分子支持体とコンジュゲートして使用して、式ＩのＭＳＣを形成することができる。

【表２－１】

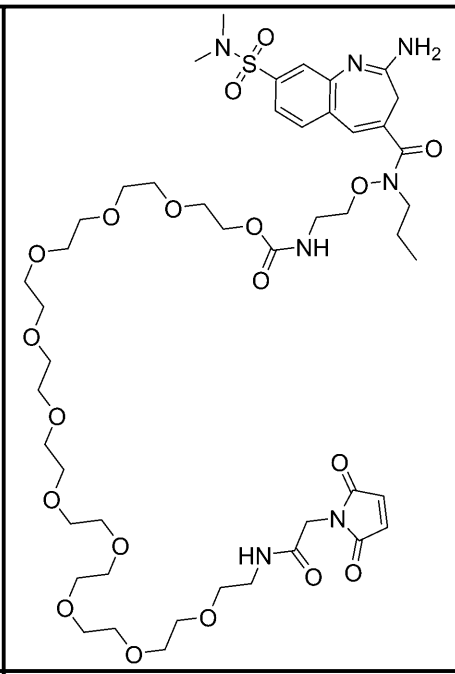
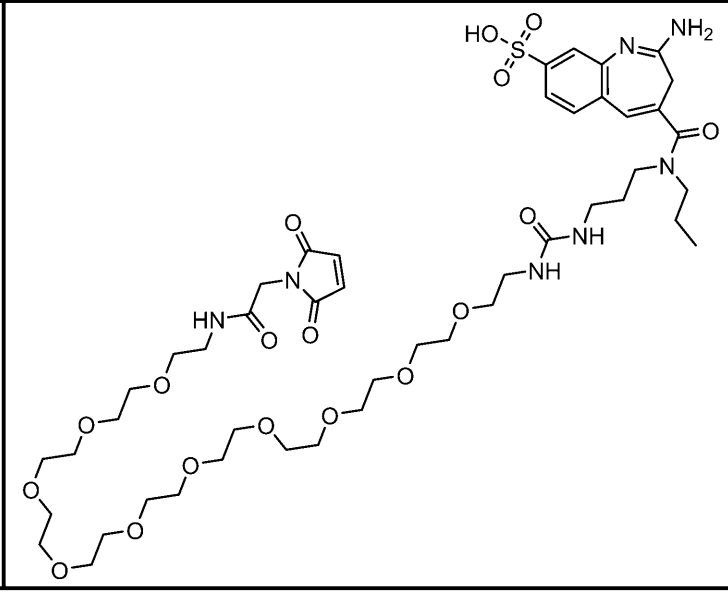
表２：8-スルホニル-ベンザゼピン-リンカー(8SO2BzL)化合物

8SO2BzL 番号	構造	MW
8SO2BzL-1		1211.3
8SO2BzL-2		1047.1

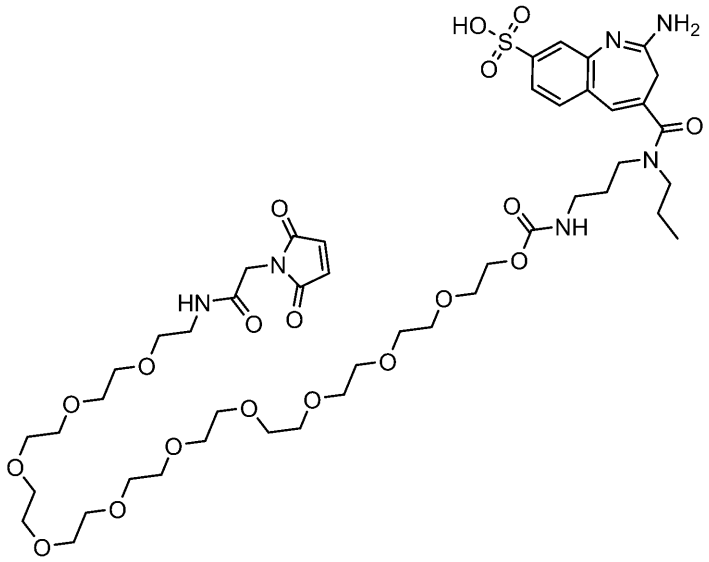
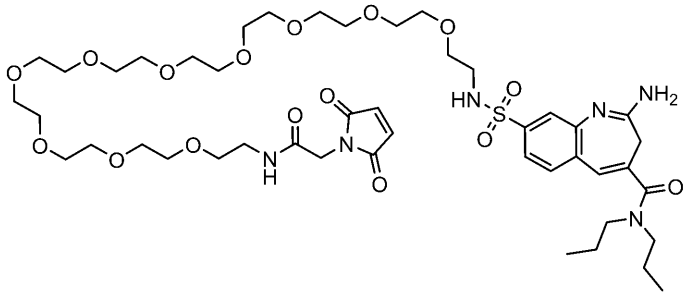
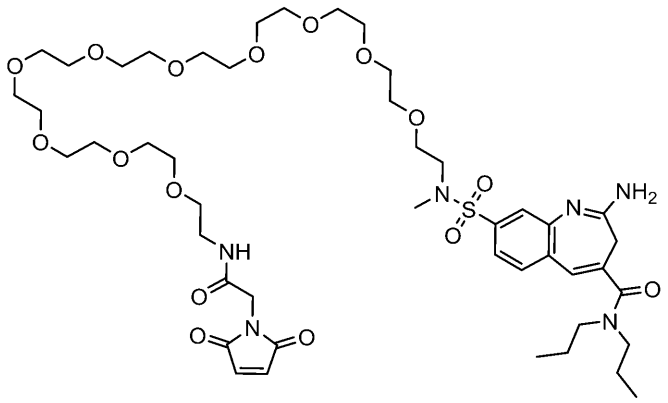
【表２－２】

8SO2BzL-3		1001.2
8SO2BzL-4		987.1
8SO2BzL-5		1046.2

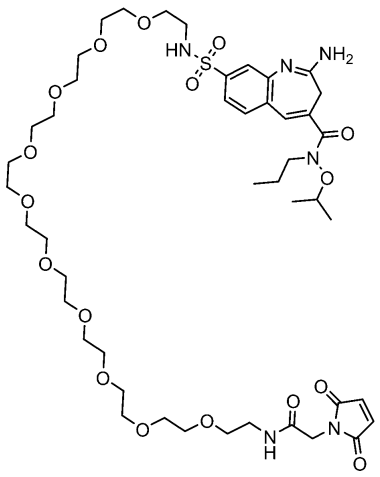
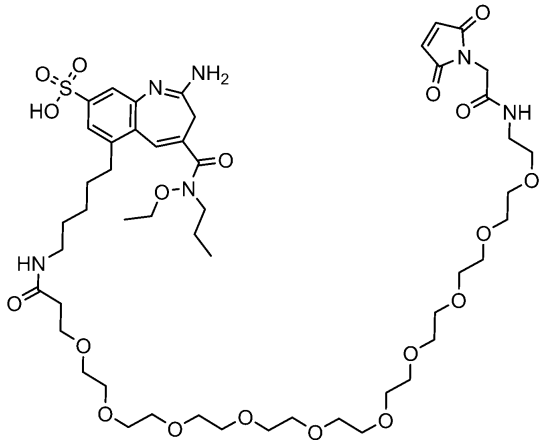
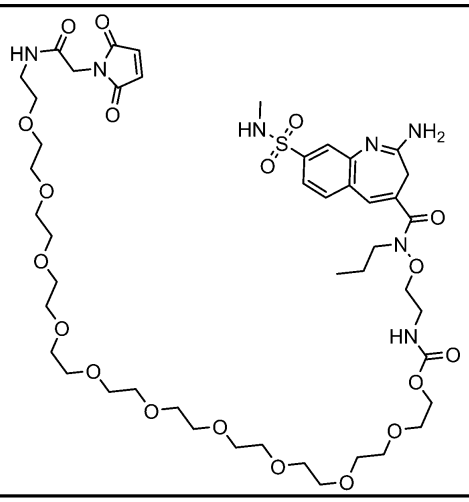
【表２－３】

8SO2BzL-6		1074.2
8SO2BzL-7		1044.2

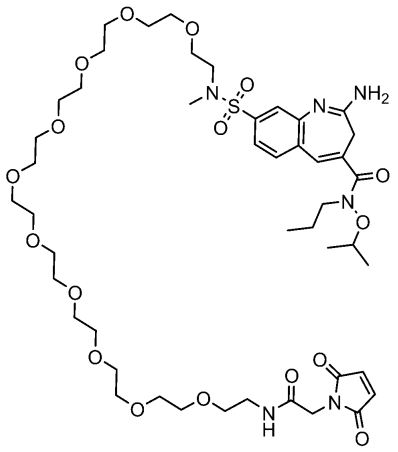
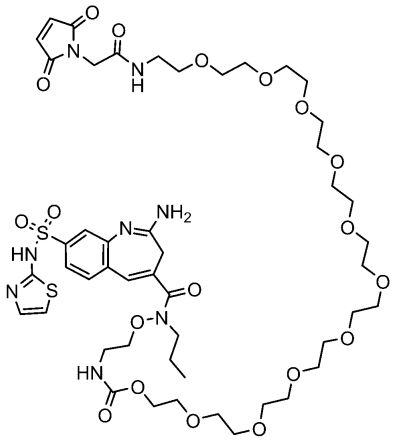
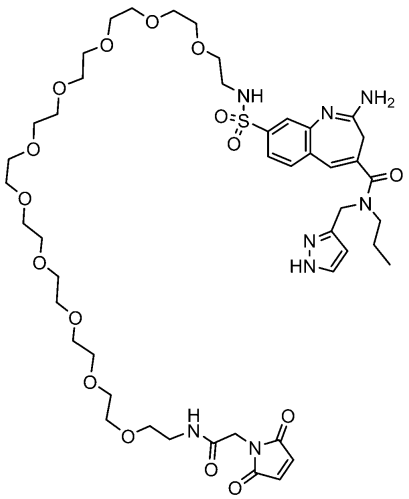
【表２－４】

8SO2BzL-8		1045.2
8SO2BzL-9		985.2
8SO2BzL-10		999.2

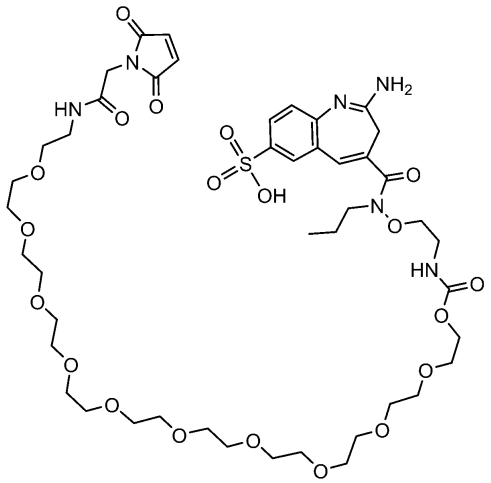
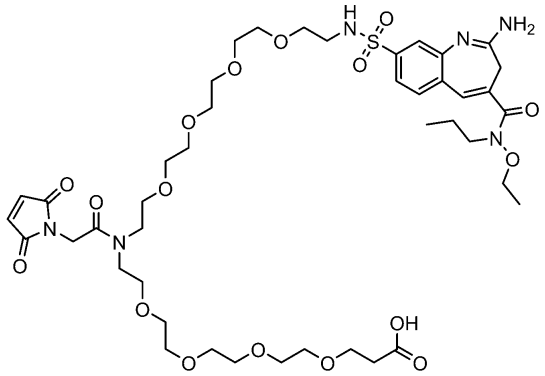
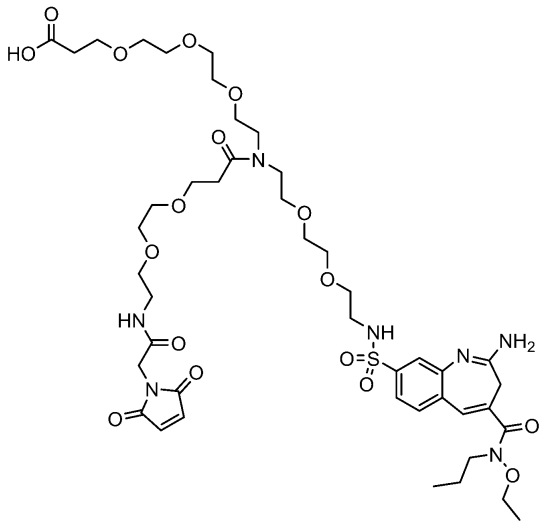
【表２－５】

8SO2BzL-11		1001.2
8SO2BzL-12		1101.3
8SO2BzL-13		1060.2

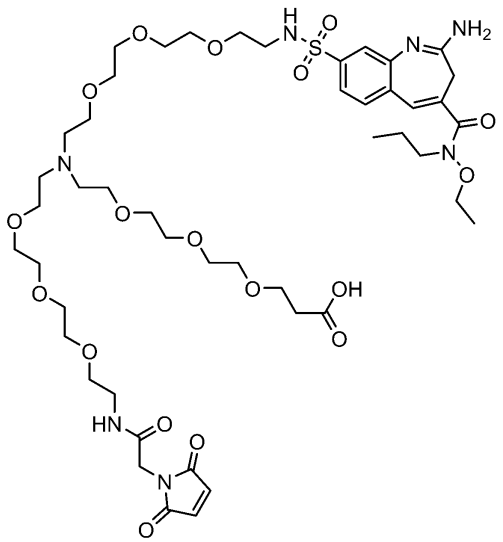
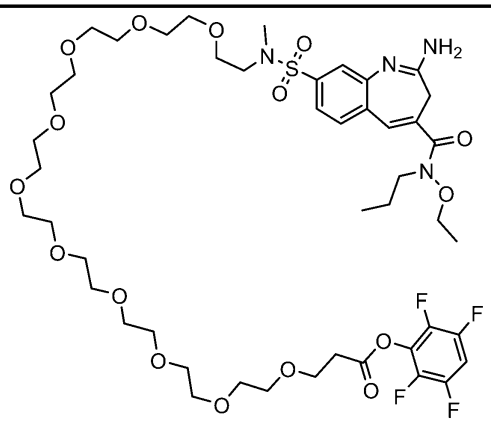
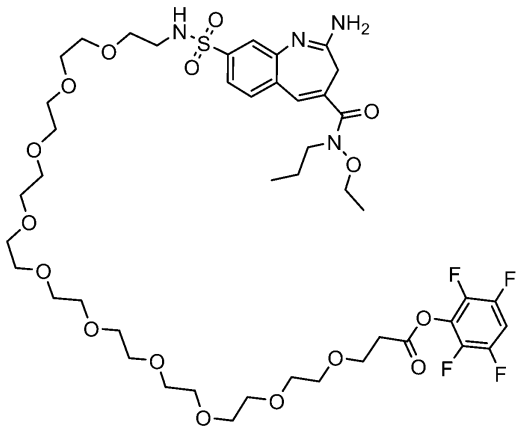
【表２－６】

8SO2BzL-14		1015.2
8SO2BzL-15		1129.3
8SO2BzL-16		1023.2

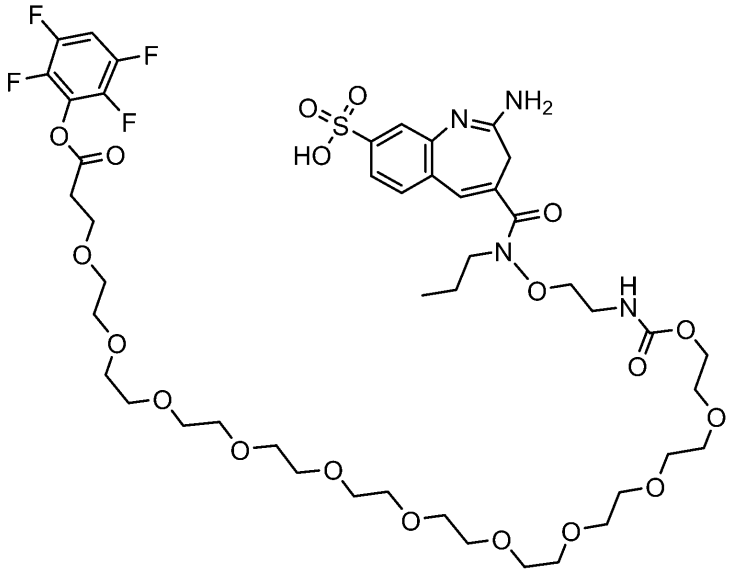
【表２－７】

8SO2BzL-17		1047.1
8SO2BzL-18		971.1
8SO2BzL-19		998.1

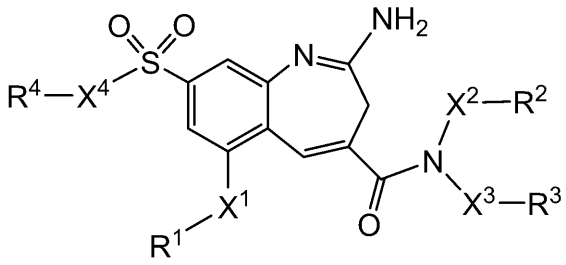
【表２－８】

8SO2BzL-20		1058.2
8SO2BzL-21		1041.1
8SO2BzL-22		1027.1

【表２－９】

8SO2BzL-23		1087.1

【００８９】
高分子支持化合物
免疫刺激抗体複合体、すなわち、免疫複合体は、ＴＬＲ７／８アゴニストを腫瘍内に向かわせて、腫瘍浸潤性骨髄系細胞を活性化し、広範な先天性及び適応性の抗腫瘍免疫応答を開始する（Ａｃｋｅｒｍａｎ，ｅｔ　ａｌ．，（２０２１）Ｎａｔｕｒｅ　Ｃａｎｃｅｒ　２：１８－３３）。
【００９０】
高分子支持化合物の例示的な実施形態は、リンカーによって１つ以上の８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン部分に共有結合した高分子支持体を含み、かつ式Ｉ：
Ｍｓ－［Ｌ－Ｄ］$_{p}$　　Ｉ
を有するか、またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、
Ｍｓが、高分子支持体であり、
ｐが、１～５０の整数であり、
Ｄが、式：
【化１０】



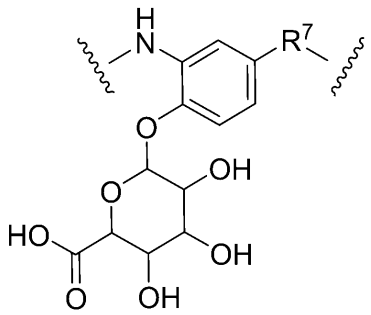
を有する当該８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン部分であり、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}が独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールが独立してかつ任意選択で、

－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＯＲ^{5}、
－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル）、
－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル）－＊、
－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＮＲ^{5}－＊、
－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル）－ＮＲ^{5}－Ｃ（＝ＮＲ^{5}）ＮＲ^{5}－＊、
－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール）、
－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル）－＊、
－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルジイル）－＊、
－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＮＲ^{5}－Ｃ（＝ＮＲ^{5a}）Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリル）、
－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリル）－＊、
－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＮＲ^{5}－＊、
－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル）－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル）－ＮＲ^{5}－Ｃ（＝ＮＲ^{5a}）ＮＲ^{5}－＊、
－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル）－ＮＲ^{5}－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル）－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル）－＊、
－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリール）、
－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリール）－＊、
－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリール）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリール）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリール）－ＮＲ^{5}－Ｃ（＝ＮＲ^{5a}）Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリール）－Ｎ（Ｒ^{5}）Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルジイル）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{5}、
－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{5}－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{5}－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）Ｃ（＝ＮＲ^{5a}）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{5}－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＮＲ^{5}Ｃ（＝ＮＲ^{5a}）Ｒ^{5}、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{5}－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルジイル）－ＮＲ^{5}（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{5}$ヘテロアリ

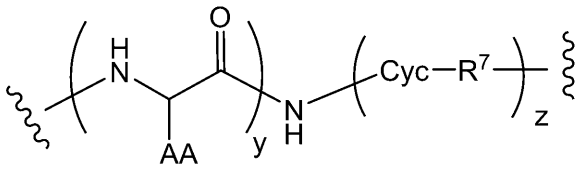
ール）、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{5}－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリールジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{5}－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリールジイル）－＊、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{5}－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリールジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{5}－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリールジイル）－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルジイル）－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{5}－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＮＲ^{5}－＊、
－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－Ｎ（Ｒ^{5}）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{5}、
－Ｎ（Ｒ^{5}）Ｃ（＝Ｏ）－＊、
－Ｎ（Ｒ^{5}）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－Ｎ（Ｒ^{5}）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－Ｎ（Ｒ^{5}）ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}、
－ＮＲ^{5}Ｃ（＝ＮＲ^{5a}）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－ＮＲ^{5}Ｃ（＝ＮＲ^{5a}）Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－ＮＲ^{5}Ｃ（＝ＮＲ^{5a}）Ｒ^{5}、
－Ｎ（Ｒ^{5}）Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－Ｎ（Ｒ^{5}）－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{5}$ヘテロアリール）、
－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル）、
－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル）、
－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）－＊、
－Ｏ－（Ｒ^{5}）－＊、
－ＯＲ^{5}、
－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルジイル）－＊、
－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、
－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＮＲ^{5}－＊、及び
－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルジイル）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＯＨから選択される１つ以上の基で置換されるか、
またはＲ^{2}とＲ^{3}が一緒に５員もしくは６員ヘテロシクリル環を形成し、
Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、及びＸ^{4}が独立して、結合、Ｃ（＝Ｏ）、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）、Ｏ、Ｎ（Ｒ^{5}）、Ｓ、Ｓ（Ｏ）$_{2}$、及びＳ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{5}）からなる群から選択され、
Ｒ^{5}が独立して、Ｈ、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイルからなる群から選択されるか、または２つのＲ^{5}基が一緒に５員もしくは６員ヘテロシクリル環を形成し、
Ｒ^{5a}が、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリールからなる群から選択され、
ここで、アスタリスク＊がＬの結合部位を示し、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}のうちの１つがＬに結合しており、
Ｌが、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｇｌｕｃ－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｏ－、

－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^{6}）－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^{6}）－Ｃ（＝Ｏ）－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｎ$^{+}$（Ｒ^{6}）$_{2}$－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－Ｎ（Ｒ^{6}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－Ｎ（Ｒ^{6}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{5}$モノヘテロシクリルジイル）－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－ＳＳ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＯＣ（＝Ｏ）－、
－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－ＳＳ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｃ（＝Ｏ）－、
－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－、
－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－Ｎ（Ｒ^{6}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－、
－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－Ｎ（Ｒ^{6}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）、
－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－Ｎ（Ｒ^{6}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{5}$モノヘテロシクリルジイル）－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｇｌｕｃ－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｏ－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^{5}）－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｎ（ＰＥＧ－ＣＯ$_{2}$Ｈ）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^{5}）－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＰＥＧ－ＣＯ$_{2}$Ｈ）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^{5}）－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｎ（ＰＥＧ－ＣＯ$_{2}$Ｈ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＰＥＧ－ＣＯ$_{2}$Ｈ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）－ＰＥＧ－ＳＳ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＯＣ（＝Ｏ）－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－Ｎ（Ｒ^{6}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－、
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－Ｎ（Ｒ^{6}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（＝Ｏ）－、及び
－スクシンイミジル－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＰ－Ｎ（Ｒ^{6}）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ

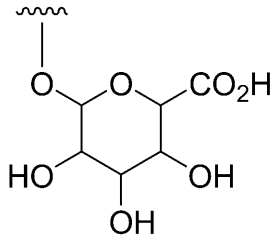
１２アルキルジイル）Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{5}$モノヘテロシクリルジイル）－からなる群から選択される当該リンカーであり、
Ｒ^{6}が独立して、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
ＰＥＧが、式：－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{n}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－を有し、ｍが、１～５の整数であり、ｎが、２～５０の整数であり、
Ｇｌｕｃが、式：
【化１１】



を有し、
ＰＥＰが、式：
【化１２】



を有し、
式中、ＡＡが独立して、天然もしくは非天然アミノ酸側鎖から選択されるか、またはＡＡのうちの１つ以上と隣接する窒素原子とが５員環プロリンアミノ酸を形成し、波線が結合点を示し、
Ｃｙｃが、任意選択でＦ、Ｃｌ、ＮＯ$_{2}$、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、及び構造：
【化１３】



を有するグルクロン酸から選択される１つ以上の基で置換される、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールジイル及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリールジイルから選択され、
Ｒ^{7}が、－ＣＨ（Ｒ^{8}）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{8}）－、及び－ＣＨ（Ｒ^{8}）Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ^{8}が、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{9}）$_{2}$から選択され、式中、Ｒ^{9}が独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル、及び－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{n}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－ＯＨからなる群から選択され、式中、ｍが、１～５の整数であり、ｎが、２～５０の整数である）からなる群か

ら選択されるか、または２つのＲ^{9}基が一緒に５員もしくは６員ヘテロシクリル環を形成し、
ｙが、２～１２の整数であり、
ｚが、０または１であり、
アルキル、アルキルジイル、アルケニル、アルケニルジイル、アルキニル、アルキニルジイル、アリール、アリールジイル、カルボシクリル、カルボシクリルジイル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルジイル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールジイルが独立してかつ任意選択で、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ＝ＣＨ$_{2}$、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡ＣＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＮ、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯＣＨ$_{3}$、－ＣＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＯ$_{2}$Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－ＣＯＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{3}$、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮＨＣＨ$_{3}$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＮＨＣＯＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＯＣＨ$_{3}$、－ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＯＮＨ$_{2}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）Ｈ、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＣＨ$_{3}$、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＯ$_{2}$、＝Ｏ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{n}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{n}$Ｈ、－ＯＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＳＣＨ$_{3}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、及び－Ｓ（Ｏ）$_{3}$Ｈから独立して選択される１つ以上の基で置換される。

【００９１】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、Ｘ^{1}が結合であり、Ｒ^{1}がＨであることを含む。

【００９２】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、Ｘ^{2}が結合であり、Ｒ^{2}がＣ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルであることを含む。

【００９３】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、Ｘ^{2}及びＸ^{3}が各々、結合であり、Ｒ^{2}及びＲ^{3}が独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル）、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－ＯＲ^{5}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル）－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル）－Ｎ（Ｒ^{5}）ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}、及び－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル）－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$から選択されることを含む。

【００９４】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、下付き文字ｐが１～２５の整数であることを含む。

【００９５】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、下付き文字ｐが１～６の整数であることを含む。

【００９６】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、高分子支持体が、ペプチド、ヌクレオチド、炭水化物、脂質、抗体コンストラクト、バイオポリマー、ナノ粒子、及び免疫チェックポイント阻害剤から選択されることを含む。

【００９７】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、Ｒ^{2}がＣ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルであり、Ｒ

^{3}が－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）ＣＯ$_{2}$Ｒ^{4}であることを含む。

【００９８】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、Ｒ^{2}が－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{3}が、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯ$_{2}$（ｔ－Ｂｕ）、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯ$_{2}$（シクロブチル）、及び－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯ$_{2}$（シクロブチル）から選択されることを含む。

【００９９】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、Ｒ^{2}及びＲ^{3}が各々独立して、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、及び－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨから選択されることを含む。

【０１００】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、Ｒ^{2}及びＲ^{3}が各々、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であることを含む。

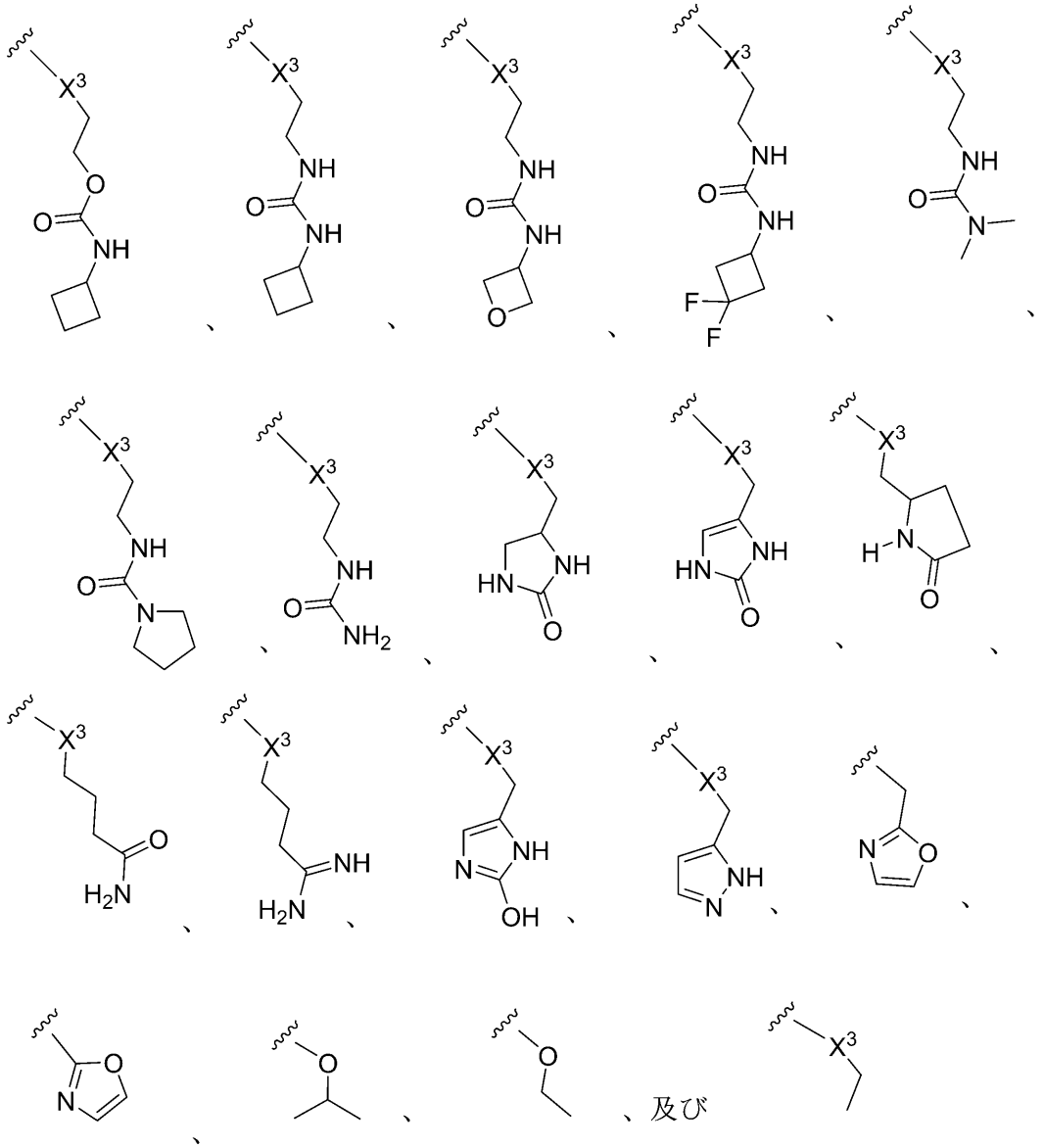
【０１０１】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、Ｒ^{2}が－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{3}が－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であることを含む。

【０１０２】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、Ｘ^{3}－Ｒ^{3}が、

【化１４】



からなる群から選択されることを含む。

【０１０３】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、Ｘ^{4}が結合であり、Ｒ^{4}がＨであることを含む。

【０１０４】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、Ｒ^{1}がＬに結合していることを含む。

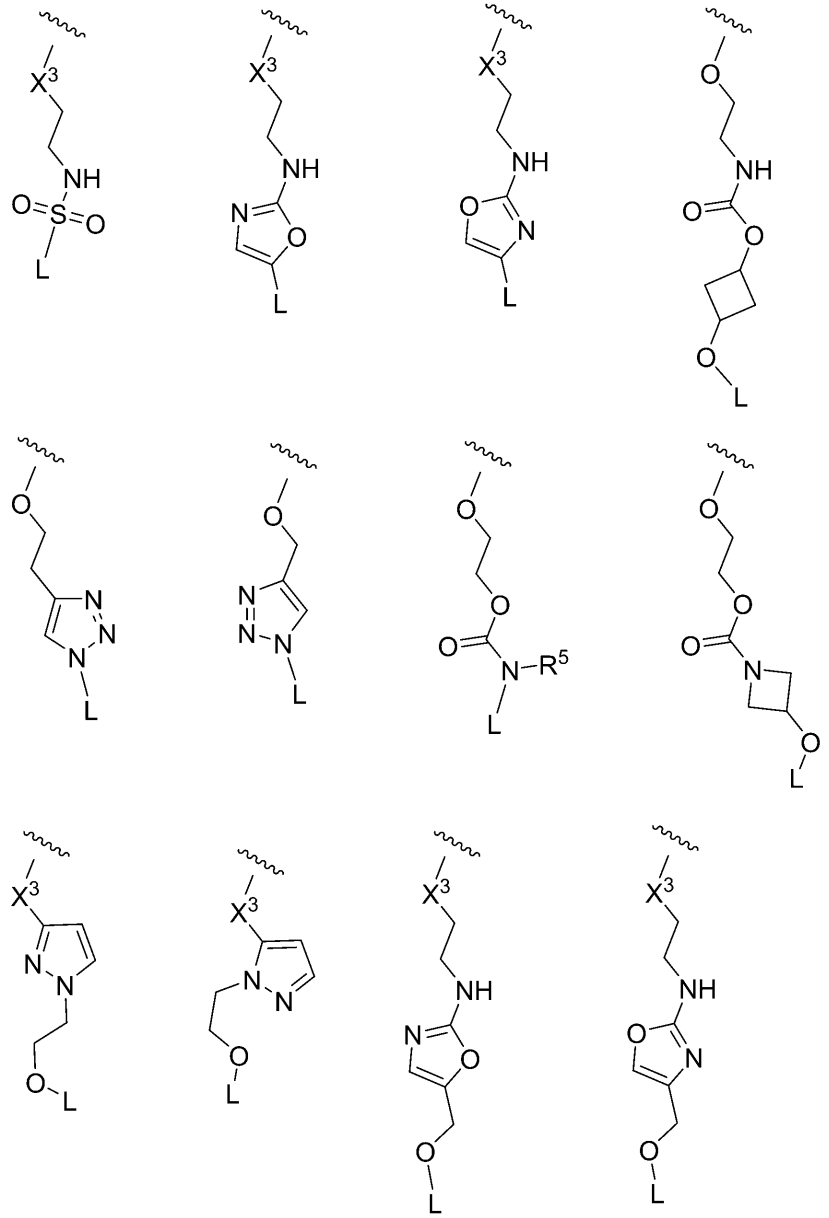
【０１０５】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、Ｒ^{2}またはＲ^{3}がＬに結合していることを含む。

【０１０６】

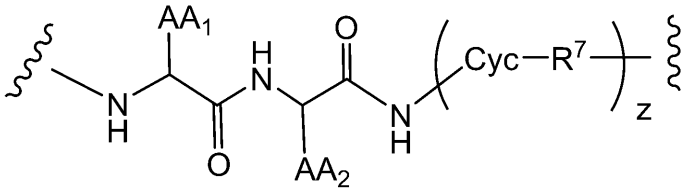
式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、Ｘ^{3}－Ｒ^{3}－Ｌが、

【化１５】

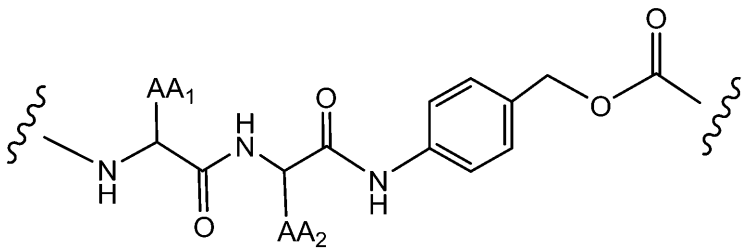


からなる群から選択されることを含み、
ここで、波線がＮへの結合点を示す。
【０１０７】
式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、Ｒ^{4}がＣ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルであることを含む。
【０１０８】
式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、Ｒ^{4}が－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルジイル）－Ｎ（Ｒ^{5}）－＊であることを含み、ここで、アスタリスク＊がＬの結合部位を示す。
【０１０９】
式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、Ｌが－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－または－Ｃ（＝Ｏ）－ＰＥＧ－Ｃ（＝Ｏ）－であることを含む。
【０１１０】
式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、Ｌが抗体のシステインチオールに結合していることを含む。

【０１１１】
式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、ＰＥＧについて、ｍが１もしくは２であり、ｎが２～１０の整数であるか、またはｎが１０であることを含む。
【０１１２】
式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、ＬがＰＥＰを含み、ＰＥＰがジペプチドであり、かつ式：
【化１６】

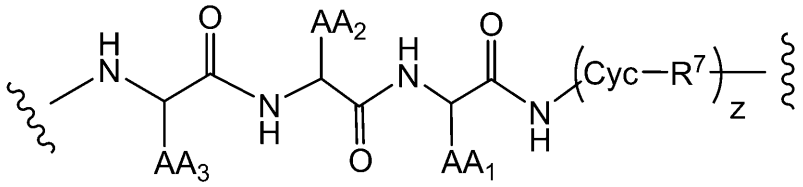


を有することを含む。
【０１１３】
式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、AA_1及びAA_2が独立して、Ｈ、－CH_3、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2(C_6H_5)$、－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$、－$CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$、－$CHCH(CH_3)CH_3$、－CH_2SO_3H、及び－$CH_2CH_2CH_2NHC(O)NH_2$から選択されるか、またはAA_1とAA_2が５員環プロリンアミノ酸を形成することを含む。
【０１１４】
式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、AA_1が－$CH(CH_3)_2$であり、AA_2が－$CH_2CH_2CH_2NHC(O)NH_2$であることを含む。
【０１１５】
式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、AA_1及びAA_2が独立して、ＧｌｃＮＡｃアスパラギン酸、－CH_2SO_3H、及び－CH_2OPO_3Hから選択されることを含む。
【０１１６】
式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、ＰＥＰが式：
【化１７】



を有することを含み、
式中、AA_1及びAA_2が独立して、天然に存在するアミノ酸の側鎖から選択される。
【０１１７】
式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、ＬがＰＥＰを含み、ＰＥＰがトリペプチドであり、かつ式：

【化１８】

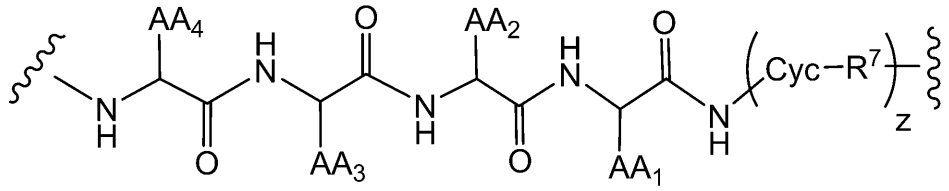


を有することを含む。

【０１１８】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、ＬがＰＥＰを含み、ＰＥＰがテトラペプチドであり、かつ式：

【化１９】



を有することを含む。

【０１１９】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、

AA_1が、Ａｂｕ、Ａｌａ、及びＶａｌからなる群から選択され、

AA_2が、Ｎｌｅ（Ｏ－Ｂｚｌ）、Ｏｉｃ、及びＰｒｏからなる群から選択され、

AA_3が、Ａｌａ及び$Met(O)_2$からなる群から選択され、

AA_4が、Ｏｉｃ、$Arg(NO_2)$、Ｂｐａ、及びＮｌｅ（Ｏ－Ｂｚｌ）からなる群から選択されることを含む。

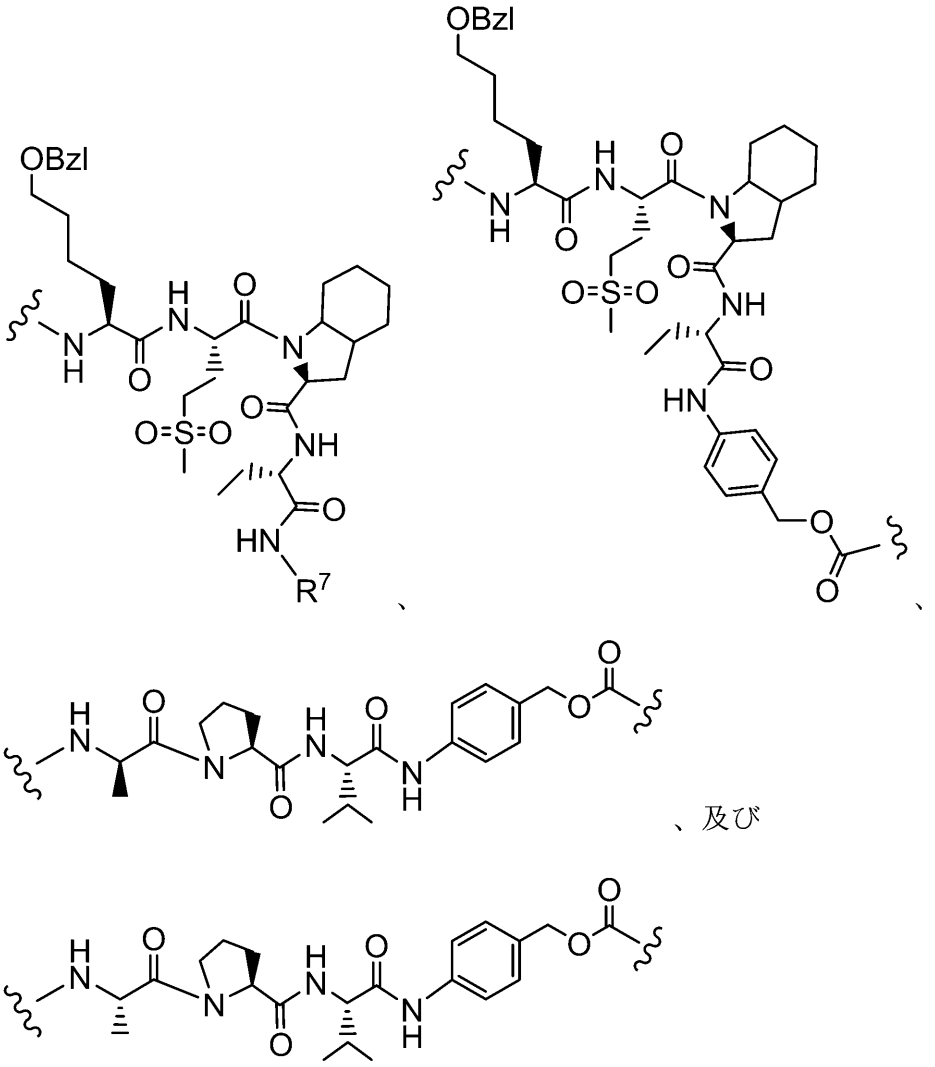
【０１２０】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、ＬがＰＥＰを含み、ＰＥＰが、Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ、Ａｓｎ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ、Ａｌａ－Ａｌａ－Ｖａｌ、Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ａｌａ、Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ、及びＡｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｎｖａからなる群から選択されることを含む。

【０１２１】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、ＬがＰＥＰを含み、ＰＥＰが、構造：

【化２０】

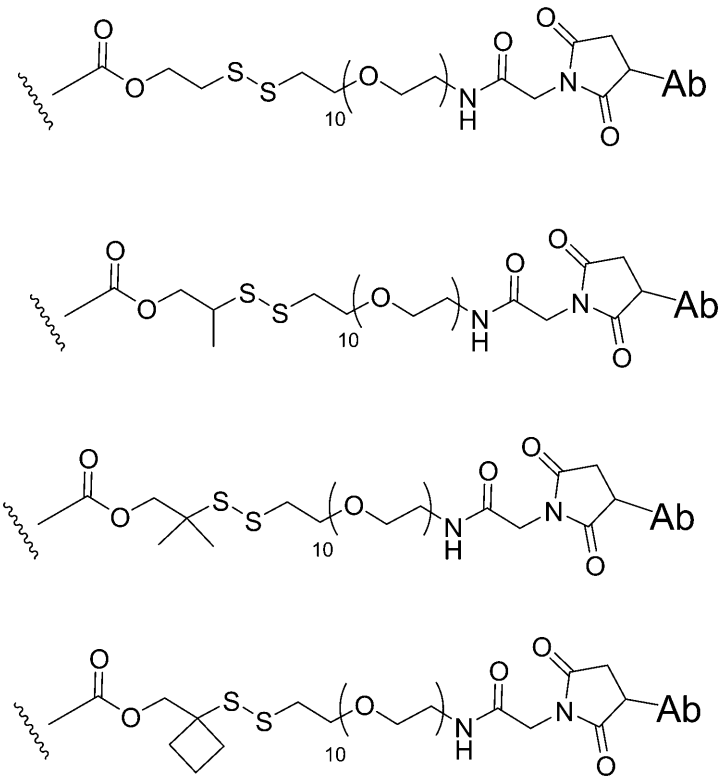


から選択されることを含む。

【０１２２】

式Ｉの高分子支持化合物の例示的な実施形態は、Ｌが、構造：

【化２１】



から選択されることを含み、

ここで、波線がR^5への結合を示す。

【０１２３】

本発明は、式Ｉの実施形態の全ての合理的な組み合わせ、及び特徴の並べ替えを含む。

【０１２４】

ある特定の実施形態では、本発明の高分子支持化合物は、生物学的活性を有するものを含む。本発明の高分子支持化合物（ＭＳＣ）は、有効用量の８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン（８ＳＯ２Ｂｚ）薬物を哺乳動物に選択的に送達し、それにより、非コンジュゲート８ＳＯ２Ｂｚと比較して、治療指数（「治療濃度域」）を増加させながら、より高い選択性（すなわち、より低い有効用量）が達成され得る。

【０１２５】

表３の各々のＭＳＣを、実施例２０１の方法に従って調製し、ＨＰＬＣにより精製し、質量分析によって特徴付けた。例示的なＭＳＣ１～４は、ベズロトキスマブのコンジュゲートである。ベズロトキスマブ（ＺＩＮＰＬＡＶＡ（登録商標）、Ｍｅｒｃｋ　＆　Ｃｏ．）は、１４５ｋＤａのＭＷの抗毒素Ｂモノクローナル抗体であり、クロストリジウムディフィシル感染の治療に有効であることが示されている（Ｌｏｗｙ　Ｉ，ｅｔ　ａｌ（２０１０）Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３６２（３）：１９７－２０５、Ｏｒｔｈ　Ｐ，ｅｔ　ａｌ（２０１４）Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　２８９（２６）：１８００８－１８０２１、ＵＳ８２５７７０９、ＵＳ９１８１６３２）。ＵＳ８２５７７０９及びＵＳ９１８１６３２の抗体配列は、参照により本明細書に組み込まれる。例示的なＭＳＣ５～９は、６６ｋＤａのＢＳＡモノマーのコンジュゲートである。ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）は、約６６ｋＤａのＭＷの球状タンパク質であり、その安定性及び生物学的反応への干渉の欠如のため、多数の生化学的用途で使用されている。ＢＳＡ構造は、約５８３個のアミノ酸残基からなる単一ポリペプチド鎖であり、炭水化物を含まない。

【表３】

表３：8-スルホニル-2-アミノベンザゼピン高分子支持化合物(MSC)

MSC 番号	8SO2BzL 表 2	高分子	DAR
MSC-1	8SO2BzL-3	ベズロトキスマブ	3.9
MSC-2	8SO2BzL-4	ベズロトキスマブ	3.9
MSC-3	8SO2BzL-5	ベズロトキスマブ	3.7
MSC-4	8SO2BzL-2	ベズロトキスマブ	3.7
MSC-5	8SO2BzL-4	BSA モノマー	2.2
MSC-6	8SO2BzL-2	BSA モノマー	2.1
MSC-7	8SO2BzL-5	BSA モノマー	2.2
MSC-8	8SO2BzL-10	BSA モノマー	2.0
MSC-9	8SO2BzL-16	BSA モノマー	2.1

【０１２６】

高分子支持化合物の組成物

本発明は、本明細書に記載の複数の高分子支持化合物と、任意選択で、そのための担体、例えば、薬学的または薬理学的に許容される担体とを含む、組成物、例えば、薬学的または薬理学的に許容される組成物または製剤を提供する。本高分子支持化合物は、組成物中で同じまたは異なる場合があり、すなわち、組成物は、高分子上の同じ位置に連結された同じ数のアジュバントを有する高分子支持化合物、及び／または抗体コンストラクト上の異なる位置に連結された同じ数の８ＳＯ２Ｂｚアジュバントを有する高分子支持化合物、抗体コンストラクト上の同じ位置に連結された異なる数のアジュバントを有するか、または抗体コンストラクト上の異なる位置に連結された異なる数のアジュバントを有する高分子支持化合物を含むことができる。

【０１２７】

例示的な実施形態では、ＭＳＣ組成物は、ＭＳＣの混合物を含み、ＭＳＣの混合物中の高分子支持体当たりの平均薬物（８ＳＯ２Ｂｚ）負荷は、約２～約５である。

【０１２８】

本発明のＭＳＣの組成物は、約０．４～約１０の平均アジュバント対高分子支持体比を有することができる。当業者であれば、高分子支持体にコンジュゲートされる８－スルホニル－２－アミノベンザゼピンアジュバントの数が、本発明の複数のＭＳＣを含む不均一組成物中で異なり得、それ故に、アジュバント対高分子支持体比が、薬物対高分子支持体比と呼ばれ得る平均として測定することができることを認識するであろう。アジュバント対高分子支持体比は、質量分析、ＥＬＩＳＡアッセイ、及びＨＰＬＣなどの従来の手段を含む、多くが当該技術分野で既知である、任意の好適な手段によって評価することができる。ｐの観点から組成物中のＭＳＣの定量的分布も決定することができる。いくつかの事例では、ｐがある特定の値である均一ＭＳＣの、他の薬物負荷を有するＭＳＣからの分離、精製、及び特徴付けは、逆相ＨＰＬＣまたは電気泳動などの手段によって達成され得る。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、組成物は、１つ以上の薬学的にまたは薬理学的に許容される賦形剤を更に含む。例えば、本発明のＭＳＣは、ＩＶ投与または体腔もしくは臓器の内腔への投与などの非経口投与用に調製することができる。あるいは、ＭＳＣを腫瘍内注射することができる。注射用の組成物は、一般的に、薬学的に許容される担体に溶解したＭＳ

Ｃの溶液を含むであろう。用いられ得る許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、及び塩化ナトリウムなどの１つ以上の塩の等張液、例えば、リンゲル溶液がある。加えて、滅菌された固定油を、溶媒または懸濁媒質として従来どおり使用することができる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激性固定油を使用できる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製において同様に使用され得る。これらの組成物は、望ましくは滅菌されており、一般に望ましくない物質を含まない。これらの組成物は、従来の周知の滅菌技法によって滅菌され得る。組成物は、生理学的条件に近似させるために必要とされる、ｐＨ調整剤及び緩衝剤、等張化剤などの薬学的に許容される補助物質、例えば酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、乳酸ナトリウムなどを含有してもよい。

【０１３０】

組成物は、任意の好適な濃度のＭＳＣを含むことができる。組成物中のＭＳＣの濃度は大きく変動する可能性があり、選択された特定の投与様式及び患者のニーズに従って、主に流体量、粘度、体重などに基づいて選択される。ある特定の実施形態では、注射用の溶液製剤中のＭＳＣの濃度は、約０．１％（ｗ／ｗ）～約１０％（ｗ／ｗ）の範囲である。

【０１３１】

高分子支持８－スルホニル－ベンザゼピン化合物によるがんの治療法

本発明は、がんを治療するための方法を提供する。本方法は、治療有効量の本明細書に記載のＭＳＣ（例えば、本明細書に記載の組成物）を、それを必要とする対象、例えば、がんを有し、かつがんの治療を必要とする対象に投与することを含む。

【０１３２】

本発明のＭＳＣは、例えば、腫瘍抗原の過剰発現を特徴とする様々な過剰増殖性疾患または障害を治療するために使用され得ることが企図される。例示的な過剰増殖性障害としては、良性または悪性の固形腫瘍、ならびに血液疾患（白血病及びリンパ系腫瘍など）が挙げられる。

【０１３３】

別の態様では、医薬として使用するためのＭＳＣが提供される。ある特定の実施形態では、本発明は、有効量のＭＳＣを個体に投与することを含む、個体を治療する方法で使用するためのＭＳＣを提供する。かかる一実施形態では、本方法は、例えば、本明細書に記載されている、有効量の少なくとも１つの追加の治療剤を個体に投与することを更に含む。

【０１３４】

更なる態様では、本発明は、医薬の製造または調製におけるＭＳＣの使用を提供する。一実施形態では、医薬は、がんの治療のためのものであり、本方法は、がんを有する個体に有効量の薬物を投与することを含む。かかる一実施形態では、本方法は、例えば、本明細書に記載されている、有効量の少なくとも１つの追加の治療剤を個体に投与することを更に含む。

【０１３５】

癌腫とは、上皮組織から生じる悪性腫瘍である。上皮細胞は、体の外側表面を覆い、内部空洞を覆い、かつ腺組織の内層を形成する。癌腫の例としては、腺癌（腺（分泌）細胞、例えば、乳、膵臓、肺、前立腺、胃、胃食道接合部、及び結腸で始まるがん）；副腎皮質癌；肝細胞癌；腎細胞癌；卵巣癌；上皮内癌；腺管癌；乳癌；基底細胞癌；扁平上皮癌；移行細胞癌；結腸癌；鼻咽頭癌；多房嚢腫性腎細胞癌；燕麦細胞癌；大細胞肺癌；小細胞肺癌；非小細胞肺癌などが挙げられるが、これらに限定されない。癌腫は、前立腺、膵臓、結腸、脳（通常、続発性転移として）、肺、乳房、皮膚に見られることがある。いくつかの実施形態では、非小細胞肺癌を治療するための方法は、腫瘍関連抗原に結合することができる抗体コンストラクトを含むＭＳＣを投与することを含む。

【０１３６】

軟部組織腫瘍は、結合組織に由来するまれな腫瘍の非常に多様な群である。軟部組織腫瘍の例としては、肺胞軟部肉腫、血管腫様線維性組織球腫、軟骨筋酸化線維腫、骨格性軟

骨肉腫、骨格外粘液状軟骨肉腫、明細胞肉腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、隆起皮膚線維肉腫、子宮内膜間質腫瘍、ユーイング肉腫、線維腫症（デスモイド）、乳児線維肉腫、消化管間質腫瘍、骨巨細胞腫瘍、腱滑膜巨細胞腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、子宮平滑筋腫、平滑筋肉腫、脂肪芽腫、典型的な脂肪腫、紡錘細胞または多形性脂肪腫、非定型脂肪腫、軟骨脂肪腫、高分化型脂肪肉腫、粘液様／円形細胞脂肪肉腫、多形性脂肪肉腫、粘液様悪性線維性組織球腫、高悪性度の悪性線維性組織球腫、粘液線維肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、中皮腫、神経芽細胞腫、骨軟骨腫、骨肉腫、原始神経外胚葉腫瘍、肺胞横紋筋肉腫、胎児性横紋筋肉腫、良性または悪性の神経鞘腫、滑膜肉腫、Ｅｖａｎ’ｓ腫瘍、結節性筋膜炎、デスモイド型線維腫症、孤立性線維性腫瘍、隆起皮膚線維肉腫（ＤＦＳＰ）、血管肉腫、類上皮血管内皮腫、腱滑膜巨細胞腫（ＴＧＣＴ）、色素性絨毛結節性滑膜炎（ＰＶＮＳ）、線維性異形成、粘液線維肉腫、線維肉腫、滑膜肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、神経線維腫、軟部組織の多形性腺腫、ならびに線維芽細胞、筋線維芽細胞、組織球、血管細胞／内皮細胞、及び神経鞘細胞に由来する新生物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３７】

肉腫は、間葉起源の細胞で、例えば骨で、または軟骨、脂肪、筋肉、血管、線維組織、もしくは他の結合組織もしくは支持組織を含む体の軟部組織で生じる、まれなタイプのがんである。異なる種類の肉腫は、がんが形成する場所に基づく。例えば、骨肉腫は骨に生じ、脂肪肉腫は脂肪に生じ、横紋筋肉腫は筋肉に生じる。肉腫の例としては、アスキン腫瘍、肉腫ボトリオイデス、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性血管内皮腫、悪性シュワン腫、骨肉腫、及び軟部肉腫（例えば、歯槽軟部肉腫、血管肉腫、嚢肉腫フィヨルド性線維性肉腫プロトベランス（ＤＦＳＰ）、デスモイド腫瘍、脱形成性小丸細胞腫瘍、上皮肉腫、骨外性軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、線維性肉腫、消化性胃腸間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、血管癌、血管肉腫（より一般的には「血管肉腫」と呼ばれる）、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、神経線維肉腫、滑膜肉腫、及び未分化多形成肉腫）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３８】

奇形腫は、例えば、毛髪、筋肉、及び骨を含むいくつかの異なる種類の組織（例えば、３つの胚葉：内胚葉、中胚葉、及び外胚葉のうちのいずれか及び／または全てに由来する組織を含むことができる）を含有してもよい生殖細胞腫瘍の一種である。奇形腫は、女性においては卵巣に、男性においては精巣に、及び小児においては尾骨に、最もよく発生する。

【０１３９】

黒色腫は、メラノサイト（色素メラニンを作る細胞）で発生するがんの形態である。黒色腫は、ほくろ（皮膚黒色腫）で始まる場合があるが、眼または腸などの他の色素組織で始まる場合もある。

【０１４０】

メルケル細胞癌はまれな種類の皮膚癌であり、通常、顔面、頭部または頸部に肉色または青みがかった赤色の結節として現れる。メルケル細胞癌は、皮膚神経内分泌癌とも呼ばれる。

【０１４１】

白血病は、骨髄などの血液形成組織から発生し、多数の異常血球の生成及び血流への侵入を引き起こすがん細胞である。例えば、白血病は、通常であれば血流中で成熟する骨髄由来の細胞で発生する可能性がある。白血病は、病気の発生と進行の速さ（例えば、急性と慢性）、及び影響を受ける白血球の種類（例えば、骨髄性とリンパ性）にちなんで名付けられる。骨髄性白血病は、骨髄性白血病または骨髄芽球性白血病とも呼ばれる。リンパ性白血病は、リンパ芽球性白血病またはリンパ球性白血病とも呼ばれる。リンパ性白血病細胞はリンパ節に集まり、腫れることがある。白血病の例としては、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、及び慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）を含むが、これらに限定されない。

【０１４２】
リンパ腫は、免疫系の細胞に発症するがんである。例えば、リンパ腫は、通常であればリンパ系で成熟する骨髄由来細胞に発生する可能性がある。リンパ腫には２つの基本的なカテゴリーがある。リンパ腫の１つのカテゴリーはホジキンリンパ腫（ＨＬ）であり、リードステルンベルク細胞と呼ばれる種類の細胞の存在によって特徴付けられる。現在、ＨＬには６つの認識されている種類がある。ホジキンリンパ腫の例としては、結節性硬化型古典的ホジキンリンパ腫（ＣＨＬ）、混合細胞型ＣＨＬ、リンパ球減少型ＣＨＬ、リンパ球豊富型ＣＨＬ、及び結節性リンパ球優位型ＨＬが挙げられる。
【０１４３】
リンパ腫の他のカテゴリーは非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）であり、これには免疫系細胞のがんの大規模で多様な群が含まれる。非ホジキンリンパ腫は、緩徐な（成長の遅い）経過をたどるがんと、攻撃的な（成長の速い）経過をたどるがんに更に分けることができる。現在、ＮＨＬには６１の認識されている種類がある。非ホジキンリンパ腫の例としては、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、血液免疫芽細胞性リンパ腫、芽細胞性ＮＫ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、バーキット様リンパ腫（小型非開裂細胞性リンパ腫）、慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、びまん性大Ｂ細胞リンパ腫、腸症型Ｔ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、肝脾ガンマ・デルタＴ細胞リンパ腫、Ｔ細胞白血病、リンパ芽球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、鼻腔Ｔ細胞リンパ腫、小児リンパ腫、末梢Ｔ細胞リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、形質転換リンパ腫、治療関連Ｔ細胞リンパ腫、及びワルデンストレームマクログロブリン血症が挙げられるが、これらに限定されない。
【０１４４】
脳腫瘍には、脳組織のあらゆるがんが含まれる。脳腫瘍の例としては、神経膠腫（例えば、神経膠芽腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫など）、髄膜腫、下垂体腺腫、及び前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉性腫瘍（髄芽細胞腫）が挙げられるが、これらに限定されない。
【０１４５】
本発明のＭＳＣは、治療において、単独で、または他の薬剤と組み合わせてのいずれかで使用することができる。例えば、本発明のＭＳＣは、化学療法剤などの少なくとも１つの追加の治療剤とともに同時投与され得る。かかる併用療法は、組み合わせの投与（２つ以上の治療剤が同じまたは別個の製剤中に含まれる）、及び別個の投与を包含し、別個の投与の場合、ＭＳＣの投与は、追加の治療剤及び／またはアジュバントの投与の前、それと同時、及び／またはその後に生じ得る。ＭＳＣは、放射線療法と組み合わせて使用することもできる。
【０１４６】
本発明のＭＳＣ（及び任意の追加の治療剤）は、経口、非経口、肺内、及び鼻腔内、ならびに局所治療のために所望される場合、病変内投与を含む任意の好適な手段によって投与され得る。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下投与が含まれる。投薬は、投与が短時間であるか慢性であるかに部分的に応じて、任意の好適な経路、例えば、静脈内または皮下注射などの注射によって行うことができる。単回投与または種々の時点にわたる複数回投与、ボーラス投与、及びパルス点滴を含むが、これらに限定されない種々の投薬スケジュールが本明細書で企図される。
【０１４７】
ＭＳＣは、ラベツズマブ、そのバイオシミラー、及びそのバイオベターに利用される投薬レジメンなどの任意の好適な投薬レジメンを使用して、それを必要とする対象に任意の治療有効量で投与される。例えば、本方法は、約１００ｎｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇの用量を対象に提供するためにＭＳＣを投与することを含むことができる。ＭＳＣ用量は、約５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約１０μｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、または約１００μｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇの範囲であり得る。ＭＳＣ用量は、約１００、２００、３００、４００、または５００μｇ／ｋｇであり得る。ＭＳＣ用量は、約１、２、３、４、

５、６、７、８、９、または１０ｍｇ／ｋｇであり得る。ＭＳＣ用量は、特定の複合体、ならびに治療されるがんの種類及び重症度に応じて、これらの範囲外になる可能性もある。投与の頻度は、週に単回投与から複数回投与まで、またはより頻繁に及び得る。いくつかの実施形態では、ＭＳＣは、月に約１回から週に約５回まで投与される。いくつかの実施形態では、ＭＳＣは、週に１回投与される。

【０１４８】

別の態様では、本発明は、がんを予防するための方法を提供する。本方法は、治療有効量のＭＳＣを（例えば、上記の組成物として）対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、対象は、予防されるべきある特定のがんに感受性である。

【０１４９】

本発明のいくつかの実施形態は、上記のがんを治療するための方法を提供し、ここで、がんは乳癌である。乳癌は乳房の様々な領域から生じる可能性があり、様々な種類の乳癌が特徴付けられている。例えば、本発明のＭＳＣは、非浸潤性乳管癌、浸潤性乳管癌（例えば、管状癌、髄質癌、粘液性癌、乳頭状癌、または篩状癌）、上皮内小葉癌、浸潤性小葉癌、炎症性乳癌、ならびにトリプルネガティブ（エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、及び過剰なＨＥＲ２タンパク質の検査陰性）乳癌などの他の形態の乳癌の治療に使用され得る。いくつかの実施形態では、乳癌を治療するための方法は、腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）またはＴＡＡを過剰発現する腫瘍に結合することができる細胞結合剤を含むＭＳＣを投与することを含む。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、がんは、ＴＬＲ７及び／またはＴＬＲ８によって誘発される炎症誘発性応答に感受性である。

【０１５１】

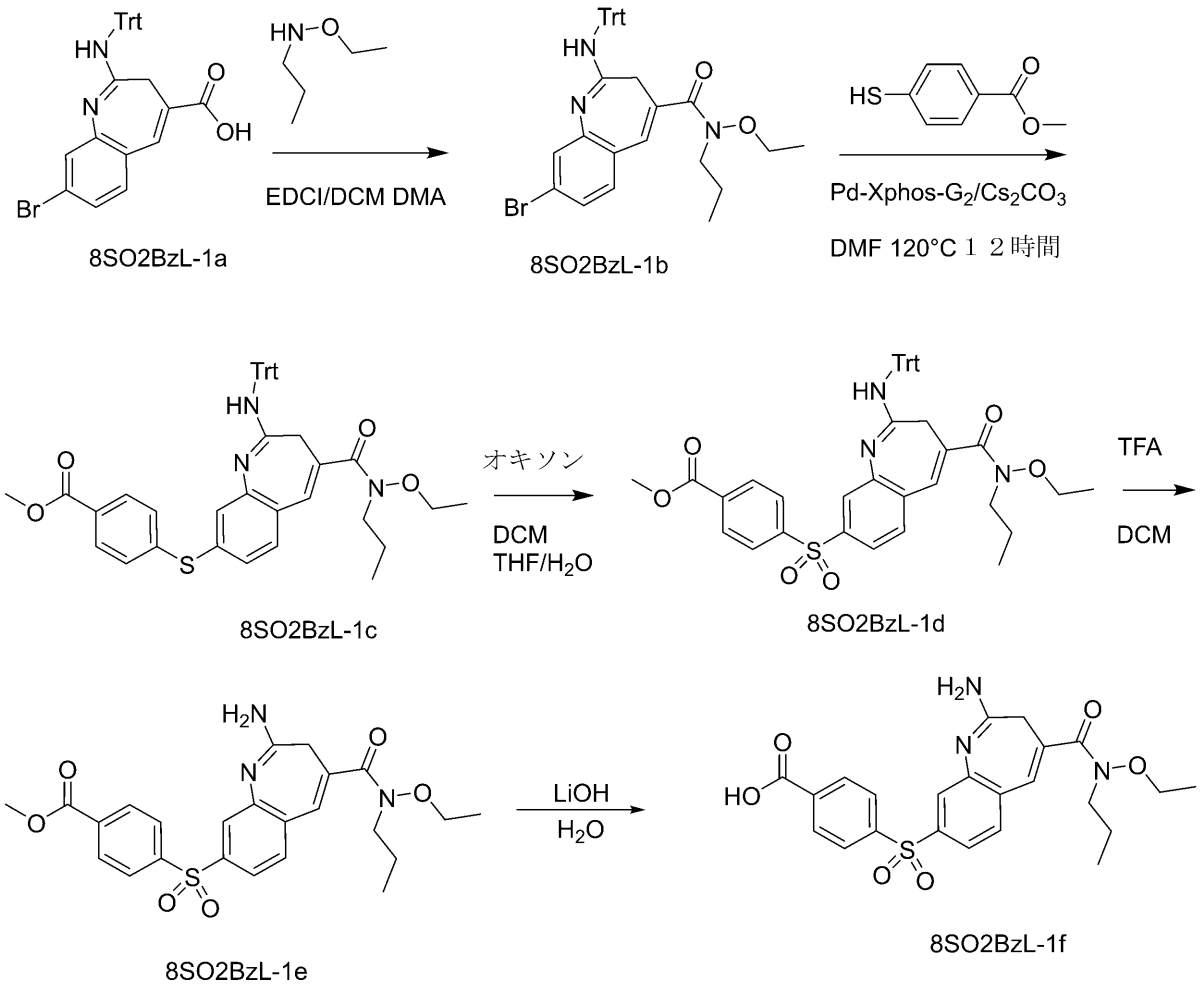
いくつかの実施形態では、治療有効量のＭＳＣは、子宮頸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、食道癌、膀胱癌、尿路癌、尿路上皮癌、肺癌、非小細胞肺癌、メルケル細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、または乳癌の治療を必要とする患者に投与される。メルケル細胞癌は、転移性メルケル細胞癌であり得る。乳癌は、トリプルネガティブ乳癌であり得る。食道癌は、胃食道接合部腺癌であり得る。

【実施例】

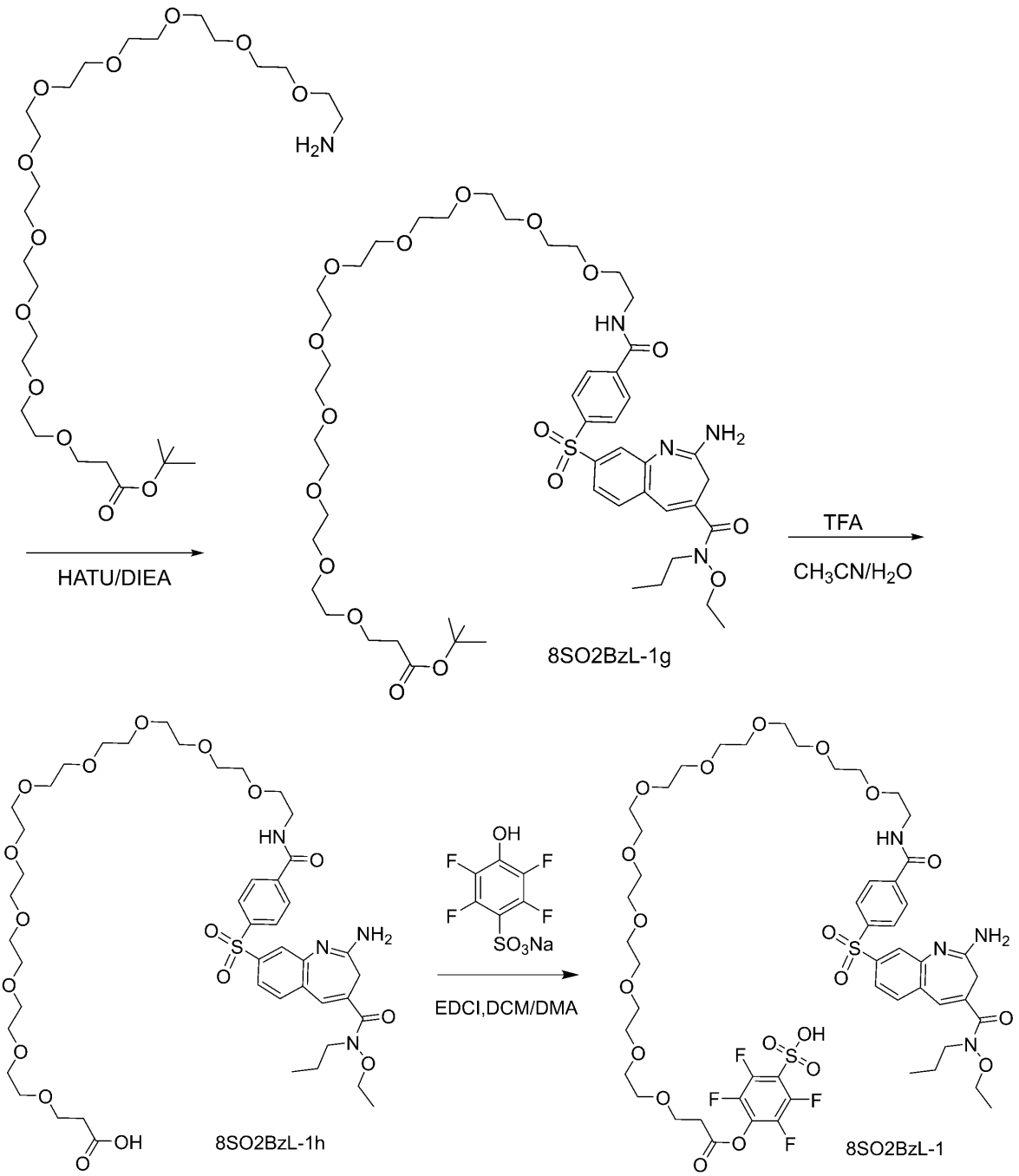
【０１５２】

実施例Ｌ－１　４－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［［４－［［２－アミノ－４－［エトキシ（プロピル）カルバモイル］－３Ｈ－１－ベンザゼピン－８－イル］スルホニル］ベンゾイル］アミノ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパノイルオキシ］－２，３，５，６－テトラフルオロ－ベンゼンスルホン酸、８ＳＯ２ＢｚＬ－１の合成

【化２２－１】


Trt
HN
N
O
OH
Br
8SO2BzL-1a
HN–O
EDCI/DCM DMA
8SO2BzL-1b
HS
O
O–
Pd-Xphos-G2/Cs2CO3
DMF 120°C １２時間
8SO2BzL-1c
オキソン
DCM
THF/H2O
8SO2BzL-1d
TFA
DCM
8SO2BzL-1e
H2N
LiOH
H2O
HO
8SO2BzL-1f

【化２２－２】



【０１５３】

８－ブロモ－Ｎ－エトキシ－Ｎ－プロピル－２－（トリチルアミノ）－３Ｈ－１－ベンザゼピン－４－カルボキサミド、８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｂの調製

８－ブロモ－２－（トリチルアミノ）－３Ｈ－１－ベンザゼピン－４－カルボン酸、８ＳＯ２ＢｚＬ－１ａ（１ｇ、１．９１ｍｍｏｌ、１当量）及びＮ－エトキシプロパン－１－アミン（３２０ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ、１．２当量、ＨＣｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）及びＤＭＡ（５ｍＬ）混合物に、ＥＤＣＩ（１．１０ｇ、５．７３ｍｍｏｌ、３．０当量）を２５℃で一度に添加し、その後、２５℃で０．５時間撹拌した。混合物を濃縮してＤＣＭを除去した。その後、ｐＨが８～９になるまで残渣を$NaHCO_3$水溶液で希釈した。混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（カラム高：２５０ｍｍ、直径：１００ｍｍ、１００－２００メッシュシリカゲル、石油エーテル／

酢酸エチル＝１／０、３／１）により精製して、白色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｂ（０．７ｇ、１．１５ｍｍｏｌ、６０．２１％収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）δ ７．３８－７．１５（ｍ，１５Ｈ），７．０６－６．９４（ｍ，２Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），６．１６（ｓ，１Ｈ），４．０３－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｓ，２Ｈ），１．８９－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］ ６０８．２（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］ ６０８．２（観測値）．

【０１５４】

メチル４－［［４－［エトキシ（プロピル）カルバモイル］－２－（トリチルアミノ）－３Ｈ－１－ベンザゼピン－８－イル］スルファニル］ベンゾエート、８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｃの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｂ（０．３５ｇ、５７５ｕｍｏｌ、１．０当量）及びメチル４－スルファニルベンゾエート（１１６ｍｇ、６９０ｕｍｏｌ、１．２当量）のＤＭＦ（４ｍＬ）混合物に、ジシクロヘキシル［２’，４’，６’－トリス）プロパン－２－イル）［１，１’－ビフェニル］ホスファン、ＸＰｈｏｓ、ＣＡＳ登録番号５６４４８３－１８－７、Ｈｕａｎｇ，Ｘ．，ｅｔ ａｌ（２００３）Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１２５（２２）：６６５３－６６５５、Ｂｒｕｎｏ，Ｎ．Ｃ．ｅｔ ａｌ，（２０１３）Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ，４（３）：９１６－９２０（８２．３ｍｇ、１７３ｕｍｏｌ、０．３当量）、Cs_2CO_3（３７５ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、２．０当量）、及び［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－クロロ－パラジウム；ジシクロヘキシル－［３－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン、Ｐｄ－Ｘｐｈｏｓ－Ｇ２、ＣＡＳ登録番号１３１０５８４－１４－５（２２６ｍｇ、２８８ｕｍｏｌ、０．５当量）をN_2下で、２５℃で一度に添加し、その後、１２０℃で１２時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（カラム高：２５０ｍｍ、直径：１００ｍｍ、１００－２００メッシュシリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０、３／１）により精製して、８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｃ（０．２５ｇ、３５９．２６ｕｍｏｌ、６２．４７％収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］ ６９６．３（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］ ６９６．２（観測値）．

【０１５５】

メチル４－［［４－［エトキシ（プロピル）カルバモイル］－２－（トリチルアミノ）－３Ｈ－１－ベンザゼピン－８－イル］スルホニル］ベンゾエート、８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｄの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｃ（０．２５ｇ、３５９ｕｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）、ＴＨＦ（２ｍＬ）、及びH_2O（２ｍＬ）混合物に、ペルオキシ一硫酸カリウム、$KHSO_5$、オキソン（６６３ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、３．０当量）を２５℃で一度に添加し、その後、２５℃で１２時間撹拌した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（カラム高：２５０ｍｍ、直径：１００ｍｍ、１００－２００メッシュシリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０、１／１）により精製して、黄色の油として８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｄ（０．２ｇ、２７４．７８ｕｍｏｌ、７６．４８％収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］ ７２８．２７（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］ ７２８．２（観測値）．

【０１５６】

メチル４－［［２－アミノ－４－［エトキシ（プロピル）カルバモイル］－３Ｈ－１－ベンザゼピン－８－イル］スルホニル］ベンゾエート、８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｅの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｄ（０．１ｇ、１３７ｕｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（４ｍＬ）混合物に、ＴＦＡ（３１３ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ、２０３ｕＬ、２０．０当量）を２５℃で一度に添加し、その後、５０℃で１２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して残渣

を得て、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　８０×３０ｍｍ×３ｕｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル、ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％－３５％、８分）により精製して、白色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｅ（０．０４６ｇ、９４．７４ｕｍｏｌ、６８．９６％収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）δ８．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．９３－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｓ，２Ｈ），１．８２－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　４８５．１６（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　４８６．１（観測値）．

【０１５７】

４－［［２－アミノ－４－［エトキシ（プロピル）カルバモイル］－３Ｈ－１－ベンザゼピン－８－イル］スルホニル］安息香酸、８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｆの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－ｅ（０．２４ｇ、４９４ｕｍｏｌ、１．０当量）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）、Ｈ２Ｏ（２ｍＬ）、及びＴＨＦ（２ｍＬ）混合物に、ＬｉＯＨ．Ｈ２Ｏ（６２．２ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、３．０当量）を２５℃で一度に添加し、その後、２５℃で２時間撹拌した。混合物をＨＣｌ（１Ｍ）でクエンチしてｐＨを６～７に調整し、水相をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色の油として８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｆ（０．２３ｇ、粗物）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ，４００ＭＨｚ）δ８．１６－８．０６（ｍ，４Ｈ），７．６１－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），３．８２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｓ，２Ｈ），１．７０－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．０１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　４７２．１（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　４７２．１（観測値）．

【０１５８】

ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［［４－［［２－アミノ－４－［エトキシ（プロピル）カルバモイル］－３Ｈ－１－ベンザゼピン－８－イル］スルホニル］ベンゾイル］アミノ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパノエート、８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｇの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｆ（０．２ｇ、４２４ｕｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（４ｍＬ）混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパノエート（２４８ｍｇ、４２４ｕｍｏｌ、１．０当量）、ＤＩＥＡ（１６４ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、２２２ｕＬ、３．０当量）、及びヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム、ＨＡＴＵ、ＣＡＳ登録番号１４８８９３－１０－１（１７７ｍｇ、４６７ｕｍｏｌ、１．１当量）を２５℃で一度に添加し、その後、２５℃で０．５時間撹拌した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色の油として８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｇ（０．５ｇ、粗物）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　１０３９．５（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　１０３９．５（観測値）．

【０１５９】

３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［［４－［［２－アミノ－４－［エトキシ（プロピル）カルバモイル］－３Ｈ－１－ベンザゼピン－８－イル］スルホニル］ベンゾイル］アミノ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エ

トキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパン酸、８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｈの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｇ（０．５ｇ、４８１ｕｍｏｌ、１．０当量）のCH_3CN（１ｍＬ）及びH_2O（３ｍＬ）混合物に、ＴＦＡ（４３９ｍｇ、３．８５ｍｍｏｌ、２８５ｕＬ、８．０当量）を２５℃で一度に添加し、その後、８０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮して残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ８０×３０ｍｍ×３ｕｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％－３５％、８分）により精製して、黄色の油として８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｈ（０．１５ｇ、１５２．５７ｕｍｏｌ、３１．７１％収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＭｅＯＤ，４００ ＭＨｚ）δ ８．１４－８．０８（ｍ，２Ｈ），８．０６－７．９５（ｍ，４Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．７０（ｍ，４Ｈ），３．６５－３．５０（ｍ，４０Ｈ），３．４０（ｓ，２Ｈ），２．５３（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］ ９８２．４５（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］ ９８３．４（観測値）．

【０１６０】

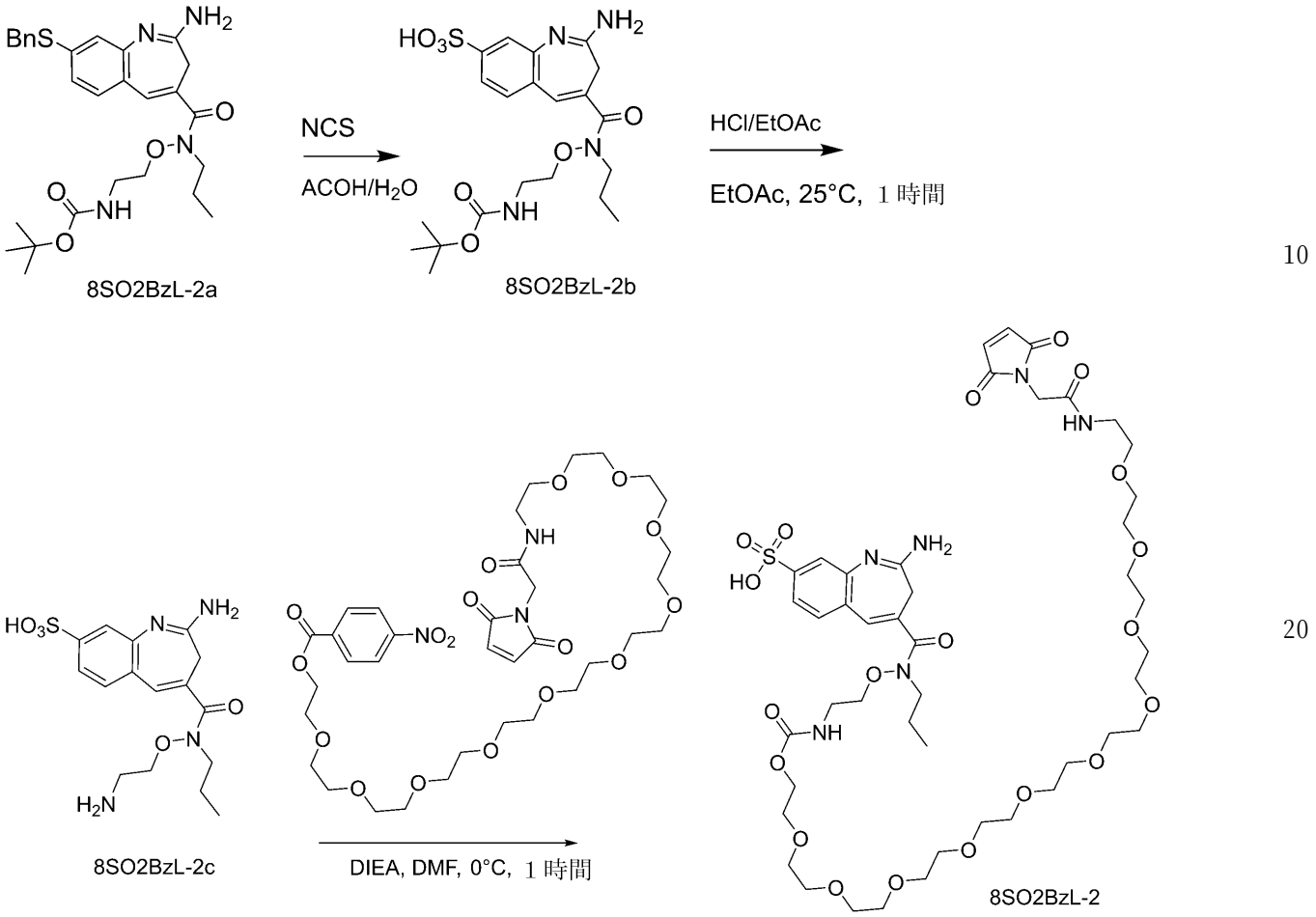
８ＳＯ２ＢｚＬ－１の調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１ｈ（０．１５ｇ、１５２．５７ｕｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（３ｍＬ）及びＤＭＡ（０．５ｍＬ）混合物に、ナトリウム；２，３，５，６－テトラフルオロ－４－ヒドロキシ－ベンゼンスルホネート（１６４ｍｇ、６１０ｕｍｏｌ、４．０当量）及びＥＤＣＩ（１４６ｍｇ、７６３ｕｍｏｌ、５．０当量）を２５℃で一度に添加し、その後、２５℃で０．５時間撹拌した。混合物を濃縮して残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ８０×３０ｍｍ×３ｕｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％－４０％、８分）により精製して、薄黄色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－１（５８．９ｍｇ、４８．６３ｕｍｏｌ、３１．８７％収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＭｅＯＤ，４００ ＭＨｚ）δ ８．１１－８．０６（ｍ，２Ｈ），８．０５－７．９９（ｍ，３Ｈ），７．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．７１（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．６７－３．５３（ｍ，３４Ｈ），３．５３－３．４８（ｍ，６Ｈ），３．４２（ｓ，２Ｈ），２．９７（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．８３－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．１５（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］ １２１１．４（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］ １２１１．３（観測値）．

【０１６１】

実施例Ｌ－２ ２－アミノ－４－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシカルボニルアミノ］エトキシ－プロピル－カルバモイル］－３Ｈ－１－ベンザゼピン－８－スルホン酸、８ＳＯ２ＢｚＬ－２の合成

【化２３】



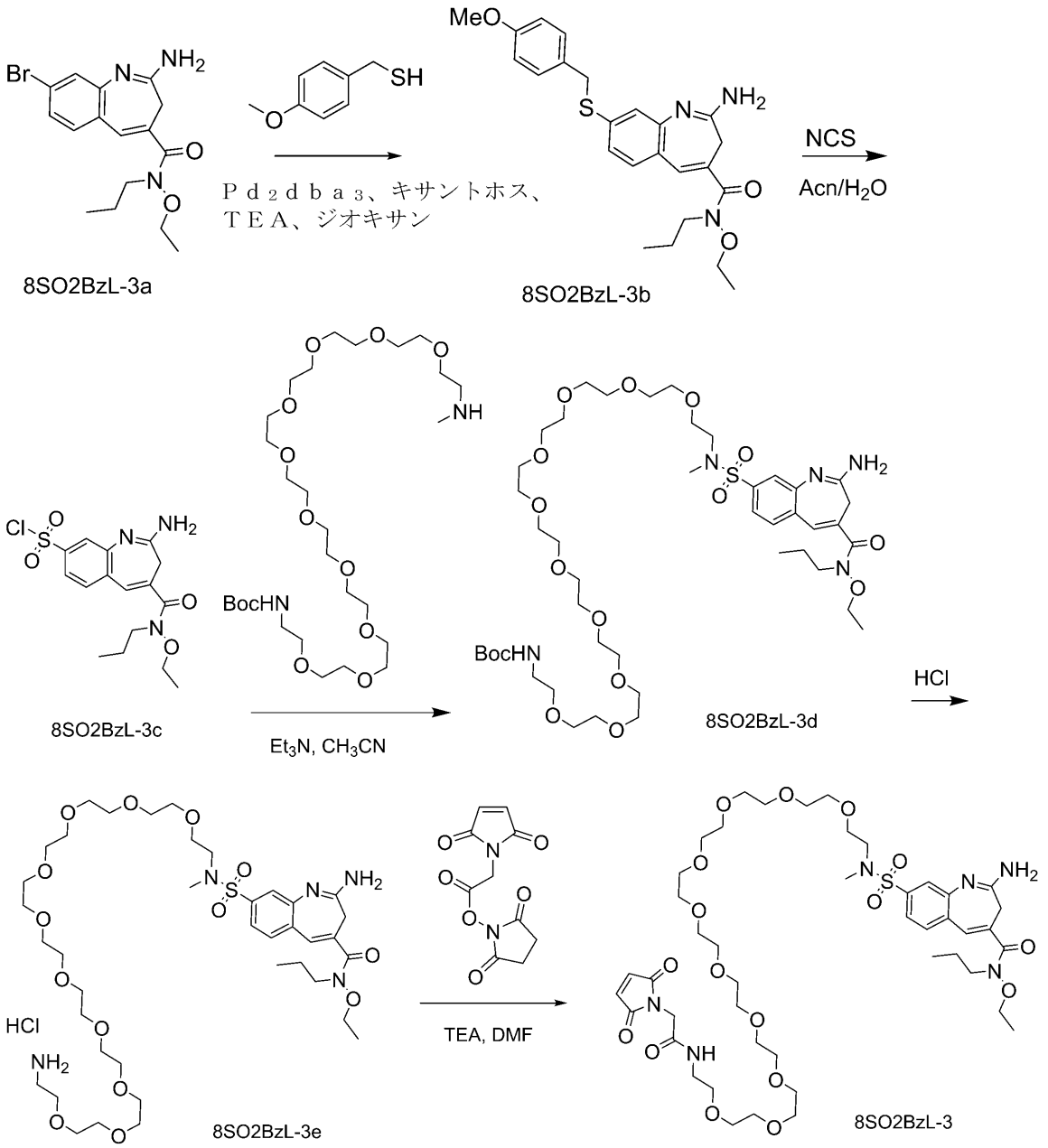
【０１６２】

２－アミノ－４－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ－プロピル－カルバモイル］－３Ｈ－１－ベンザゼピン－８－スルホン酸、８ＳＯ２ＢｚＬ－２ｂの調製

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［（２－アミノ－８－ベンジルスルファニル－３Ｈ－１－ベンザゼピン－４－カルボニル）－プロピル－アミノ］オキシエチル］カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－２ａ（０．１５ｇ、２８６ｕｍｏｌ、１．０当量）のH_2O（０．１５ｍＬ）及びＡｃＯＨ（０．５ｍＬ）混合物に、Ｎ－クロロスクシンイミド、ＮＣＳ（１５３ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、４．０当量）を２５℃で一度に添加し、その後、２５℃で１時間撹拌した。混合物をＮａＨＣＯ３水溶液で希釈してｐＨを７～８に調整した。その後、混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　８０×３０ｍｍ×３ｕｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％－３５％、８分）により精製して、黄色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－２ｂ（１１．５ｍｇ、２３．８３ｕｍｏｌ、８．３４％収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ，４００ＭＨｚ）δ １１．８７（ｓ，１Ｈ），９．７８（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｓ，２Ｈ），７．３４－７．２７（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３１（ｓ，２Ｈ），３．１６－３．０１（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　４８３．２（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　４８３．１（観測値）．

【０１６３】
２－アミノ－４－［２－アミノエトキシ（プロピル）カルバモイル］－３Ｈ－１－ベンザゼピン－８－スルホン酸、８ＳＯ２ＢｚＬ－２ｃの調製
８ＳＯ２ＢｚＬ－２ｂ（１５０ｍｇ、３１０．８５ｕｍｏｌ、１当量）のＥｔＯＡｃ（１０．０ｍＬ）溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、２０．０ｍＬ、２５７当量）を添加し、その後、２５℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮して、白色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－２ｃ（２００ｍｇ、粗物）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　３８３．１（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　３８３．２（観測値）．
【０１６４】
８ＳＯ２ＢｚＬ－２の調製
８ＳＯ２ＢｚＬ－２ｃ（７０．０ｍｇ、１６７．１１ｕｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）のＤＭＦ（１．００ｍＬ）溶液に、ＤＩＥＡ（９０．０ｍｇ、６６８ｕｍｏｌ、１２０ｕＬ、４当量）及び２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エチル（４－ニトロフェニル）カーボネート（７０．０ｍｇ、８３．５ｕｍｏｌ、０．５当量）を添加し、その後、０℃で１時間撹拌した。混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　８０×３０ｍｍ×３ｕｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％－３０％、８分）により精製して、薄黄色の油として８ＳＯ２ＢｚＬ－２（１５ｍｇ、１２．９２ｕｍｏｌ、７．７３％収率、ＴＦＡ）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＭｅＯＤ，４００ＭＨｚ）δ７．８９－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｓ，２Ｈ），４．１７（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｂｒｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８６－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６６－３．５８（ｍ，３８Ｈ），３．５６－３．４９（ｍ，４Ｈ），３．４２－３．３５（ｍ，４Ｈ），１．８１－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　１０４７．４（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　１０４７．７（観測値）．
【０１６５】
実施例Ｌ－３　２－アミノ－８－（Ｎ－（１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３－デカオキサ－３－アザペンタトリアコンタン－３５－イル）－Ｎ－メチルスルファモイル）－Ｎ－エトキシ－Ｎ－プロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド、８ＳＯ２ＢｚＬ－３の合成

【化２４】



【０１６６】

２－アミノ－Ｎ－エトキシ－８－（（４－メトキシベンジル）チオ）－Ｎ－プロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド、８ＳＯ２ＢｚＬ－３ｂの調製

２－アミノ－８－ブロモ－Ｎ－エトキシ－Ｎ－プロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド、８ＳＯ２ＢｚＬ－３ａ（０．９６ｇ、１．９９ｍｍｏｌ）及び４－メトキシ－α－トルエンチオール（０．３７ｇ、２．３９ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）混合物に、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン、キサントホス、ＣＡＳ登録番号１６１２６５－０３－８（０．０６ｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（０．０５ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、その後、トリエチルアミン（０．５６ｍＬ、３．９９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１時間加熱還流し、その後、冷却した。溶媒を蒸発により除去し、粗生成物を、１２カラム体積にわたって１－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭの勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、８ＳＯ２ＢｚＬ－３ｂ（０．７２ｇ、８２％）を得た。

【０１６７】

２－アミノ－４－（エトキシ（プロピル）カルバモイル）－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－８－スルホニルクロリド、８ＳＯ２ＢｚＬ－３ｃの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－３ｂ（０．７２ｇ、１．６４ｍｍｏｌ）のアセトニトリル／水（９：１）（１０ｍＬ）溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（０．６６ｇ、４．９１ｍｍｏｌ）を１０℃で少量ずつに分けて添加した。添加が完了した後、更に２０分間撹拌して８ＳＯ２ＢｚＬ－３ｃ粗生成物溶液を得て、次のステップでそのまま使用した。

【０１６８】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－アミノ－４－（エトキシ（プロピル）カルバモイル）－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－８－イル）スルホニル）－５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２－デカオキサ－２－アザテトラトリアコンタン－３４－イル）カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－３ｄの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－３ｃのアリコート（１．００ｍＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル（５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２－デカオキサ－２－アザテトラトリアコンタン－３４－イル）カルバメート（０．１２ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．０９ｍＬ、０．６４ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３ｍＬ）撹拌混合物に滴加した。１５分後、反応物を濃縮し、１０分にわたる１０－９０％ＡＣＮ／水（＋０．１％ＴＦＡ）の勾配を使用した逆相クロマトグラフィーにより精製して、８ＳＯ２ＢｚＬ－３ｄ（０．０８ｇ、５１％）を得た。

【０１６９】

２－アミノ－８－（Ｎ－（３２－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０－デカオキサドトリアコンチル）－Ｎ－メチルスルファモイル）－Ｎ－エトキシ－Ｎ－プロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド塩化水素、８ＳＯ２ＢｚＬ－３ｅの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－３ｄ（０．０８ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（３ｍＬ）溶液に、ＨＣｌ水溶液（６Ｍ、３ｍＬ）を添加し、混合物を室温で４５分間撹拌した。溶媒を除去し、単離したシロップをＡＣＮ（３ｍＬ）と共沸させて、濁った白色の膜として８ＳＯ２ＢｚＬ－３ｅ　ＨＣｌ塩（０．０６ｇ、８５％）を得た。

【０１７０】

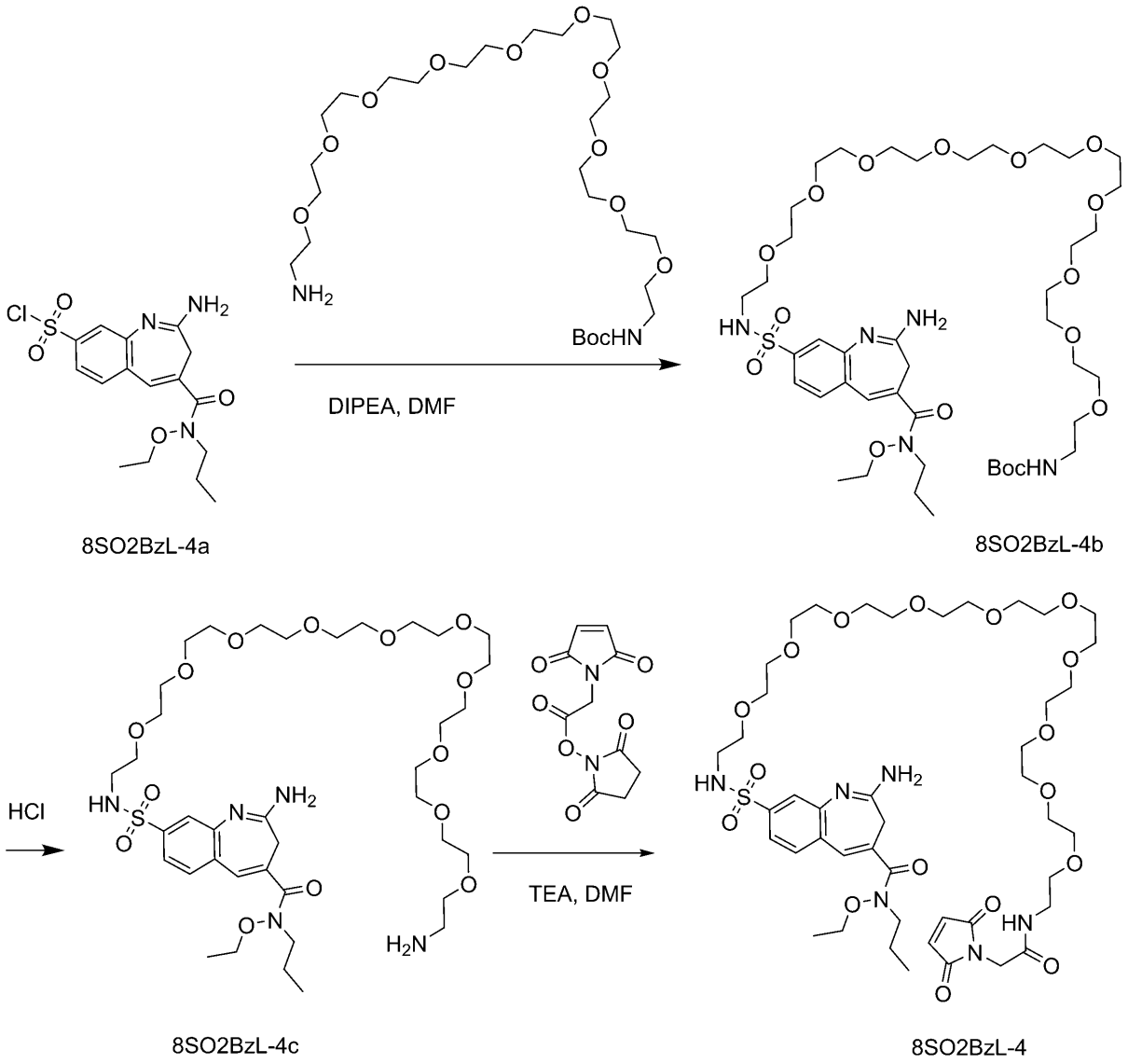
８ＳＯ２ＢｚＬ－３の調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－３ｅ　ＨＣｌ（０．０６ｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．０４ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加した。２，５－ジオキソピロリジン－１－イル２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）アセテート（０．０２ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を少量ずつに分けて添加した。添加が完了した後、酢酸（９ｕＬ）を添加し、溶媒を真空により除去した。逆相ＨＰＬＣにより精製した後、溶媒を蒸発させた後に透明な油として８ＳＯ２ＢｚＬ－３（０．０３ｇ、４８％）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　１００１．４８（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　１０７４．８８（観測値）．

【０１７１】

実施例Ｌ－４　２－アミノ－８－（Ｎ－（１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３－デカオキサ－３－アザペンタトリアコンタン－３５－イル）スルファモイル）－Ｎ－エトキシ－Ｎ－プロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド、８ＳＯ２ＢｚＬ－４の合成

【化２５】



【０１７２】

ｔｅｒｔ－ブチル（３２－（（２－アミノ－４－（エトキシ（プロピル）カルバモイル）－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン）－８－スルホンアミド）－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０－デカオキサドトリアコンチル）カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－４ｂの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（３２－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０－デカオキサドトリアコンチル）カルバメート、Ｂｏｃ－アミノ－ＰＥＧ１０－アミン（０．１０ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ、０．８０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液に、２－アミノ－４－（エトキシ（プロピル）カルバモイル）－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－８－スルホニルクロリド、８ＳＯ２ＢｚＬ－４ａ（０．１６Ｍ、１．００ｍＬ、０．１６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液を添加した。２０分後、反応物を濃縮し、その後、１０分にわたる１０－９０％ＡＣＮ／水の勾配を使用した逆相ＨＰＬＣにより精製して、溶媒を除去した後に８ＳＯ２ＢｚＬ－４ｂ（０．０７ｇ、４７％）を得た。

【０１７３】

２－アミノ－８－（Ｎ－（３２－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０－デカオキサドトリアコンチル）スルファモイル）－Ｎ－エトキシ－Ｎ－プ

ロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド、ＳＯ２ＢｚＬ－４ｃの調製
８ＳＯ２ＢｚＬ－４ｂ（０．０７ｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３ｍＬ）溶液に、ＨＣｌ水溶液（６Ｍ、３ｍＬ）を添加し、混合物を室温で４５分間撹拌した。溶媒を除去し、単離したシロップをＡＣＮ（３ｍＬ）と共沸させて、濁った白色の膜として８ＳＯ２ＢｚＬ－４ｃ　ＨＣｌ塩（０．０６ｇ、８２％）を得た。

【０１７４】

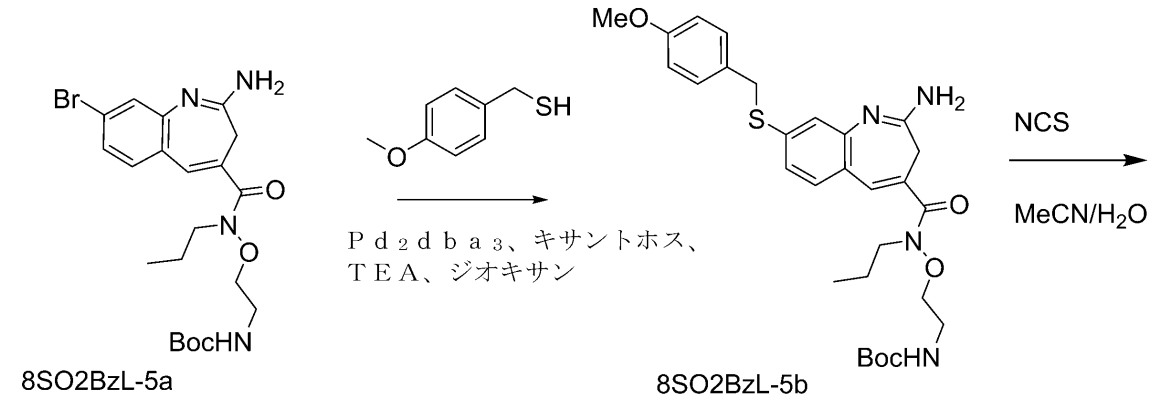
８ＳＯ２ＢｚＬ－４の調製

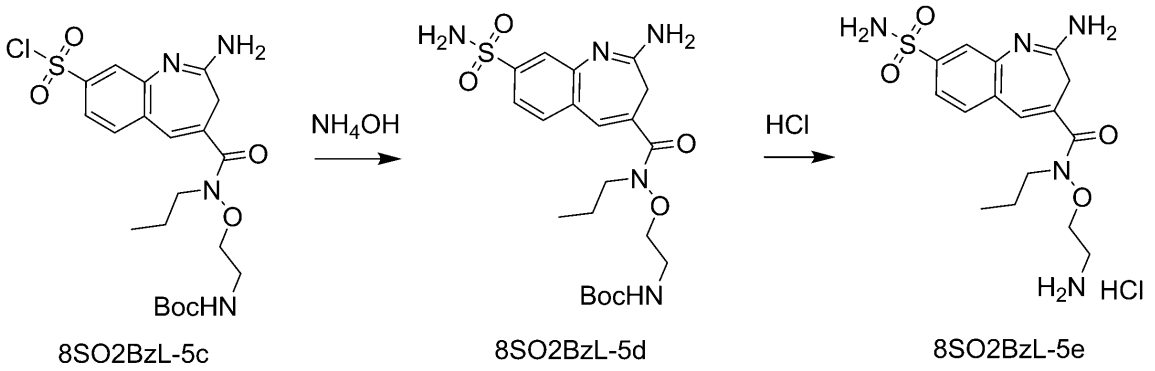
８ＳＯ２ＢｚＬ－４ｃ　ＨＣｌ（０．０６ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．０３ｍＬ、０．２５ｍｍｏｌ）を添加した。２，５－ジオキソピロリジン－１－イル２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）アセテート（０．０２ｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を少量ずつに分けて添加した。添加が完了した後、酢酸（９ｕＬ）を添加し、溶媒を真空により除去した。逆相ＨＰＬＣにより精製した後、溶媒を除去した後に８ＳＯ２ＢｚＬ－４（０．０４ｇ、６９％）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　９８７．４５（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　９８７．８６（観測値）．

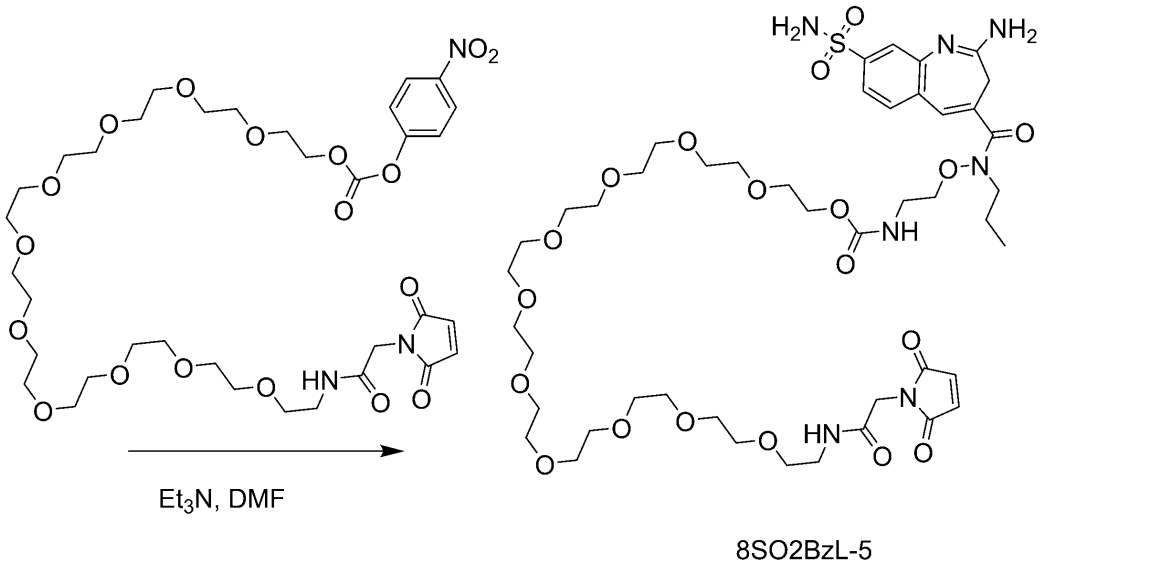
【０１７５】

実施例Ｌ－５　１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３－デカオキサ－３－アザペンタトリアコンタン－３５－イル（２－（（２－アミノ－Ｎ－プロピル－８－スルファモイル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド）オキシ）エチル）カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－５の合成

【化２６】







【０１７６】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－アミノ－８－（（４－メトキシベンジル）チオ）－Ｎ－プロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド）オキシ）エチル）カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－ｂの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－アミノ－８－ブロモ－Ｎ－プロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド）オキシ）エチル）カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－５ａ（０．９６ｇ、１．９９ｍｍｏｌ）、及び４－メトキシ－α－トルエンチオール（０．３７ｇ、２．３９ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）混合物に、キサントホス（０．０６ｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ2（ｄｂａ）3（０．０５ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、

その後、トリエチルアミン（０．５６ｍＬ、３．９９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１時間加熱還流し、その後、冷却した。溶媒を蒸発により除去し、粗生成物を、１２カラム体積にわたって１－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭの勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－５ｂ（０．７８ｇ、７１％）を得た。

【０１７７】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－アミノ－８－（クロロスルホニル）－Ｎ－プロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド）オキシ）エチル）カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－５ｃの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－５ｂ（０．７８ｇ、１．４１ｍｍｏｌ）のアセトニトリル／水（９：１、１０ｍＬ）溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（０．５６ｇ、４．２２ｍｍｏｌ）を０℃で三等分に分けて添加した。添加が完了した後、生成物８ＳＯ２ＢｚＬ－５ｃを更に精製することなくそのまま使用した。

【０１７８】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－アミノ－Ｎ－プロピル－８－スルファモイル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド）オキシ）エチル）カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－５ｄの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－５ｃ（２．００ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル／水（９：１）溶液に、水酸化アンモニウム溶液（０．２０ｍＬ、１．６６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。１０分後、溶媒を除去し、粗生成物を、１０－９０％アセトニトリル／水の勾配を使用した逆相ＨＰＬＣにより精製して、溶媒を蒸発させた後に黄色の膜として８ＳＯ２ＢｚＬ－５ｄ（０．０６ｇ、４１％）を得た。

【０１７９】

８ＳＯ２ＢｚＬ－５ｅの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－５ｅ（０．０６ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２ｍＬ）及び６Ｎ　ＨＣｌ（２．００ｍＬ、１２．００ｍｍｏｌ）溶液を室温で４５分間撹拌した。溶媒を真空により除去して、ＨＣｌ塩として８ＳＯ２ＢｚＬ－５ｅ（０．０５ｇ、１０１％）を得た。

【０１８０】

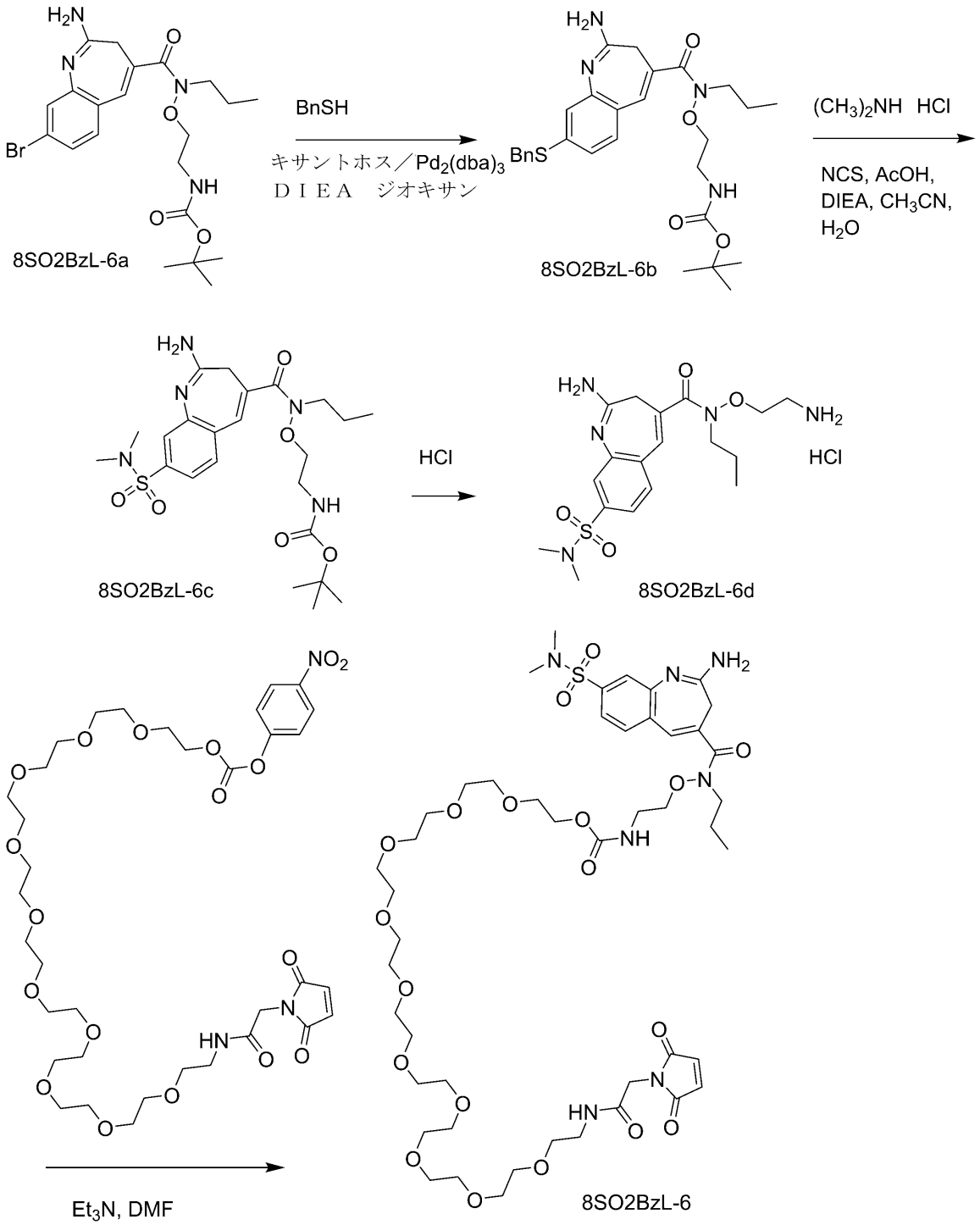
８ＳＯ２ＢｚＬ－５の調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－５ｅ（０．０４ｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．０６ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この混合物に、１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３－デカオキサ－３－アザペンタトリアコンタン－３５－イル（４－ニトロフェニル）カーボネート、ＰＮＰＣ－ＰＥＧ１０－Ｍａｌ（０．０８ｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を添加した。２０分後、酢酸（６ｕＬ）を添加し、反応物を真空下で濃縮し、１０分にわたる１０－９０％ＡＣＮ／水（＋０．１％ＴＦＡ）の勾配を使用した逆相ＨＰＬＣにより精製して、純粋な画分を濃縮した後に８ＳＯ２ＢｚＬ－５（０．０４ｇ、３７％）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　１０４６．４５（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　１０４６．８８（観測値）．

【０１８１】

実施例Ｌ－６　１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３－デカオキサ－３－アザペンタトリアコンタン－３５－イル（２－（（２－アミノ－８－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）－Ｎ－プロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド）オキシ）エチル）カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－６の合成

【化２７】



【０１８２】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［（２－アミノ－８－ベンジルスルファニル－３Ｈ－１－ベンザゼピン－４－カルボニル）－プロピル－アミノ］オキシエチル］カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－６ｂの調製

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［（２－アミノ－８－ブロモ－３Ｈ－１－ベンザゼピン－４－カルボニル）－プロピル－アミノ］オキシエチル］カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－６ａ（０．５ｇ、１．０４ｍｍｏｌ、１．０当量）、及びベンジルチオール、ベンジルメルカプタン、フェニルメタンチオール、ＢｎＳＨ、ＣＡＳ登録番号１００－５３－８（１５５ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ、１４６．０５ｕＬ、１．２当量）のジオキサン（１５ｍＬ

）混合物に、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン、キサントホス、ＣＡＳ登録番号１６１２６５－０３－８（１２０ｍｇ、２０８ｕｍｏｌ、０．２当量）トリス）ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、$Pd_2(dba)_3$、ＣＡＳ登録番号５１３６４－５１－３（１９０ｍｇ、２０８ｕｍｏｌ、０．２当量）、及びジイソプロピルエチルアミン、ＤＩＥＡ（２６８ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ、３６２ｕＬ、２．０当量）をN_2下で、２５℃で一度に添加し、その後、１１０℃で２時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　８０×３０ｍｍ×３ｕｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％－５５％、８分）により更に精製して、黄色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－６ｂ（０．５ｇ、９５２．９７ｕｍｏｌ、９１．７５％収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＭｅＯＤ，４００ＭＨｚ）δ７．４９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．３６－７．２２（ｍ，５Ｈ），４．３０（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｓ，２Ｈ），３．２４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８１－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５２５．２（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５２５．２（観測値）．

【０１８３】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［２－アミノ－８－（ジメチルスルファモイル）－３Ｈ－１－ベンザゼピン－４－カルボニル］－プロピル－アミノ］オキシエチル］カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－６ｃの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－６ｂ（５０．０ｍｇ、９５．３０ｕｍｏｌ、１当量）のCH_3CN（１．００ｍＬ）及びH_2O（０．１０ｍＬ）溶液に、ＡｃＯＨ（６０．０ｍｇ、９５３ｕｍｏｌ、５０．０ｕＬ、１０当量）、Ｎ－クロロスクシンイミド、ＮＣＳ（５０．０ｍｇ、３８１ｕｍｏｌ、４当量）を２５℃で添加し、その後、この温度で１０分間撹拌し、その後、Ｎ－メチルメタンアミン；塩酸塩、ジメチルアミンＨＣｌ（８０．０ｍｇ、９５３ｕｍｏｌ、１０当量）及びＤＩＥＡ（２５０ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ、３３０ｕＬ、２０当量）を添加した。混合物を０℃で更に１時間撹拌した。混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　８０×３０ｍｍ×３ｕｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％－４０％、８分）により精製して、白色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－６ｃ（１２ｍｇ、２３．５５ｕｍｏｌ、２４．７１％収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＭｅＯＤ，４００ＭＨｚ）δ７．９２－７．７２（ｍ，３Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４４（ｓ，２Ｈ），３．２６（ｂｒｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｓ，６Ｈ），１．７７（ｓｘｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），０．９９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５１０．２（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５１０．３（観測値）．

【０１８４】

２－アミノ－Ｎ－（２－アミノエトキシ）－８－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）－Ｎ－プロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド塩化水素、８ＳＯ２ＢｚＬ－６ｄの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－６ｃ（０．０４ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２ｍＬ）及び６Ｎ　ＨＣｌ（１．４１ｍＬ、８．４６ｍｍｏｌ）溶液を室温で４５分間撹拌した。溶媒を真空により除去して、８ＳＯ２ＢｚＬ－６ｄ（０．０４ｇ、１００％）を得た。

【０１８５】

８ＳＯ２ＢｚＬ－６の調製

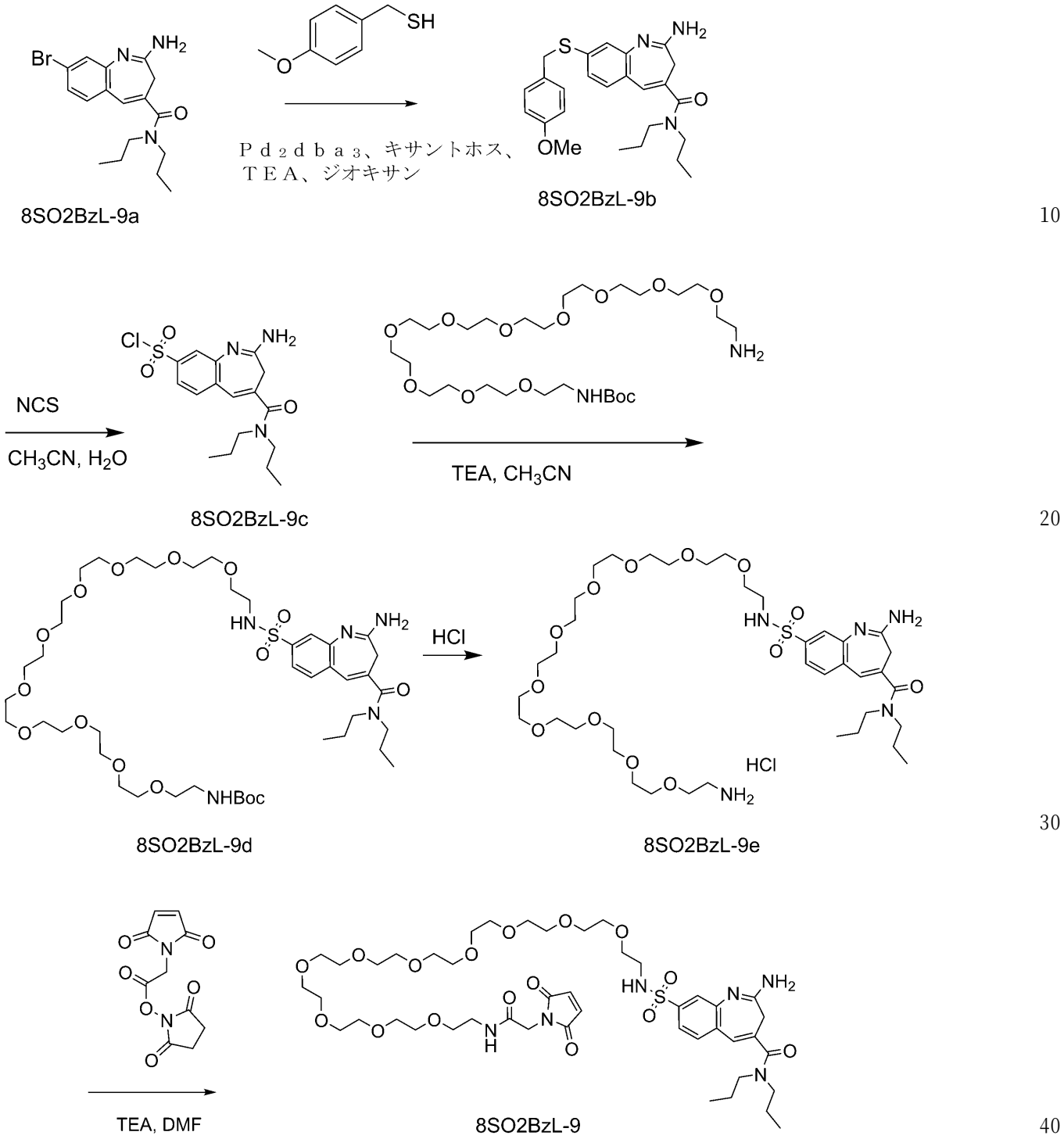
８ＳＯ２ＢｚＬ－６ｄ（０．０４ｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．０４ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この混合物に

、１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３－デカオキサ－３－アザペンタトリアコンタン－３５－イル（４－ニトロフェニル）カーボネート（０．０６ｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を添加した。２０分後、酢酸（６ｕＬ）を添加し、反応物を真空下で濃縮し、１０分にわたる１０－９０％ＡＣＢ／水（＋０．１％ＴＦＡ）の勾配を使用した逆相ＨＰＬＣにより精製して、純粋な画分を濃縮した後に８ＳＯ２ＢｚＬ－６（０．０４ｇ、５１％）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　１０７４．４８（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　１０７４．９０（観測値）．

【０１８６】

実施例Ｌ－９　２－アミノ－８－（Ｎ－（１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３－デカオキサ－３－アザペンタトリアコンタン－３５－イル）スルファモイル）－Ｎ，Ｎ－ジプロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド、８ＳＯ２ＢｚＬ－９の合成

【化２８】



【０１８７】

２－アミノ－８－（（４－メトキシベンジル）チオ）－Ｎ，Ｎ－ジプロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド、８ＳＯ２ＢｚＬ－９ｂの調製

２－アミノ－８－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジプロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド、８ＳＯ２ＢｚＬ－９ａ（０．９６ｇ、１．９９ｍｍｏｌ）及び４－メトキシ－α－トルエンチオール（０．３７ｇ、２．３９ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）混合物に、キサントホス（０．０６ｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（０．０５ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、その後、トリエチルアミン（０．５６ｍＬ、３．９９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１時間加熱還流し、その後、冷却した。溶媒を蒸発により除

去し、粗生成物を、１２カラム体積にわたって１－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭの勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、８ＳＯ２ＢｚＬ－９ｂ（０．６９ｇ、７９％）を得た。

【０１８８】

２－アミノ－４－（ジプロピルカルバモイル）－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－８－スルホニルクロリド、８ＳＯ２ＢｚＬ－９ｃの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－９ｂ（０．６８ｇ、１．５５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル／水（９：１）（１０ｍＬ）溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド、ＮＣＳ（０．６２ｇ、４．６６ｍｍｏｌ）を１０℃で３回に分けて添加した。添加が完了した後、更に２０分間撹拌して、８ＳＯ２ＢｚＬ－９ｃを得た。

【０１８９】

ｔｅｒｔ－ブチル（３２－（（２－アミノ－４－（ジプロピルカルバモイル）－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン）－８－スルホンアミド）－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０－デカオキサドトリアコンチル）カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－９ｄの調製

この前に得た８ＳＯ２ＢｚＬ－９ｃのアリコート（１．００ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル（３２－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０－デカオキサドトリアコンチル）カルバメート（０．１１ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．０８ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３ｍＬ）撹拌混合物に滴加した。１５分後、反応物を濃縮し、１０分にわたる１０－９０％ＡＣＮ／水（＋０．１％ＴＦＡ）の勾配を使用した逆相クロマトグラフィーにより精製して、８ＳＯ２ＢｚＬ－９ｄ（０．０７ｇ、５１％）を得た。

【０１９０】

２－アミノ－８－（Ｎ－（３２－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０－デカオキサドトリアコンチル）スルファモイル）－Ｎ，Ｎ－ジプロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド、８ＳＯ２ＢｚＬ－９ｅの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－９ｄ（０．０７ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３ｍＬ）溶液に、ＨＣｌ水溶液（６Ｍ、３ｍＬ）を添加し、混合物を室温で４５分間撹拌した。溶媒を除去し、単離したシロップをアセトニトリル（３ｍＬ）と共沸させて、濁った白色の膜として、ＨＣｌ塩として８ＳＯ２ＢｚＬ－９ｅ（０．０６ｇ、８６％）を得た。

【０１９１】

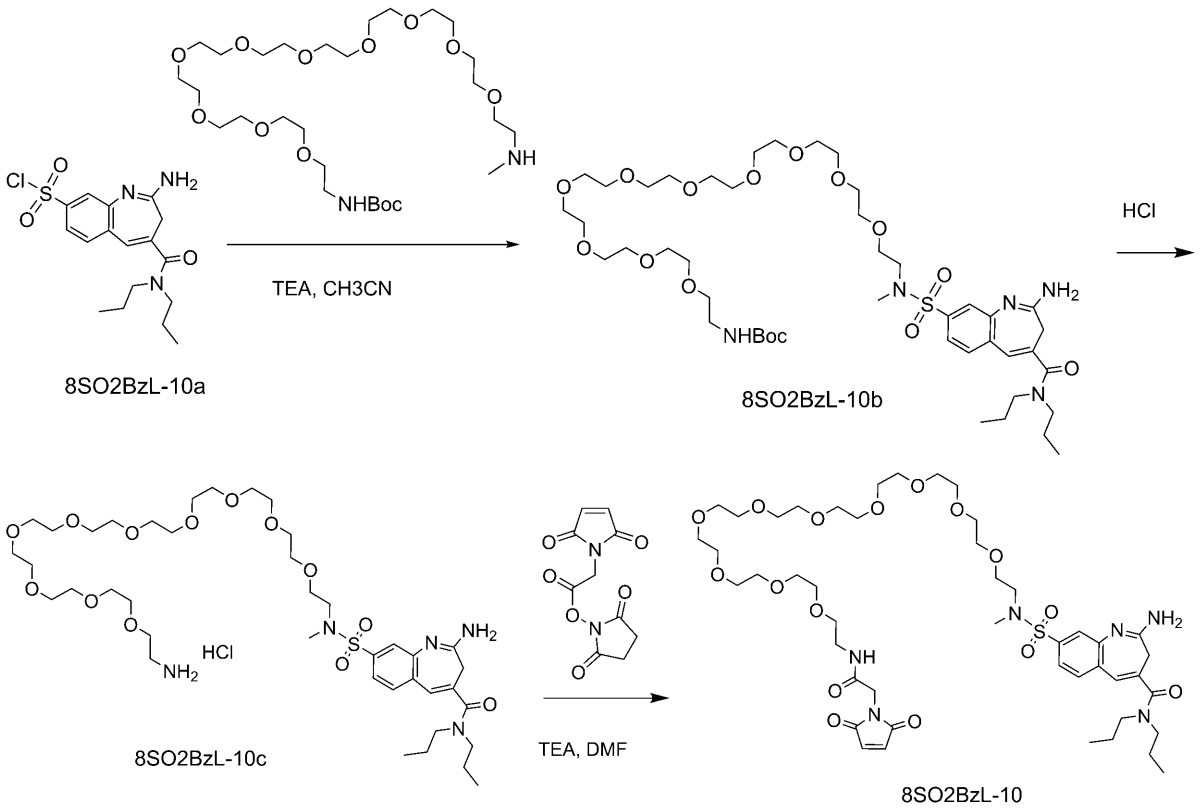
８ＳＯ２ＢｚＬ－９の調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－９ｅ　ＨＣｌ（０．０６ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．０３ｍＬ、０．２５ｍｍｏｌ）を添加した。２，５－ジオキソピロリジン－１－イル２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）アセテート（０．０２ｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を少量ずつに分けて添加した。添加が完了した後、酢酸（９ｕＬ）を添加し、溶媒を真空により除去した。逆相ＨＰＬＣにより精製した後、蒸発させた後に８ＳＯ２ＢｚＬ－９（０．０３ｇ、４３％）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　９８５．４７（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　＝９８５．８８（観測値）．

【０１９２】

実施例Ｌ－１０　２－アミノ－８－（Ｎ－（１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３－デカオキサ－３－アザペンタトリアコンタン－３５－イル）－Ｎ－メチルスルファモイル）－Ｎ，Ｎ－ジプロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド、８ＳＯ２ＢｚＬ－１０の合成

【化２９】



【０１９３】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－アミノ－４－（ジプロピルカルバモイル）－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－８－イル）スルホニル）－５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２－デカオキサ－２－アザテトラトリアコンタン－３４－イル）カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－１０ｂの調製

２－アミノ－４－（ジプロピルカルバモイル）－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－８－スルホニルクロリド、８ＳＯ２ＢｚＬ－１０ａ（１．００ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル溶液を、ｔｅｒｔ－ブチル（５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２－デカオキサ－２－アザテトラトリアコンタン－３４－イル）カルバメート（０．１１ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．０８ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３ｍＬ）撹拌混合物に滴加した。１５分後、反応物を濃縮し、１０分にわたる１０－９０％ＡＣＮ／水（＋０．１％ＴＦＡ）の勾配を使用した逆相クロマトグラフィーにより精製して、８ＳＯ２ＢｚＬ－１０ｂ（０．０５ｇ、３７％）を得た。

【０１９４】

２－アミノ－８－（Ｎ－（３２－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０－デカオキサドトリアコンチル）－Ｎ－メチルスルファモイル）－Ｎ，Ｎ－ジプロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド、８ＳＯ２ＢｚＬ－１０ｃの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１０ｂ（０．０５ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３ｍＬ）溶液に、ＨＣｌ水溶液（６Ｍ、３ｍＬ）を添加し、混合物を室温で４５分間撹拌した。溶媒を除去し、単離したシロップをＡＣＮ（３ｍＬ）と共沸させて、濁った白色の膜として、ＨＣｌ塩として８ＳＯ２ＢｚＬ－１０ｃ（０．０４ｇ、９１％）を得た。

【０１９５】

８ＳＯ２ＢｚＬ－１０の調製

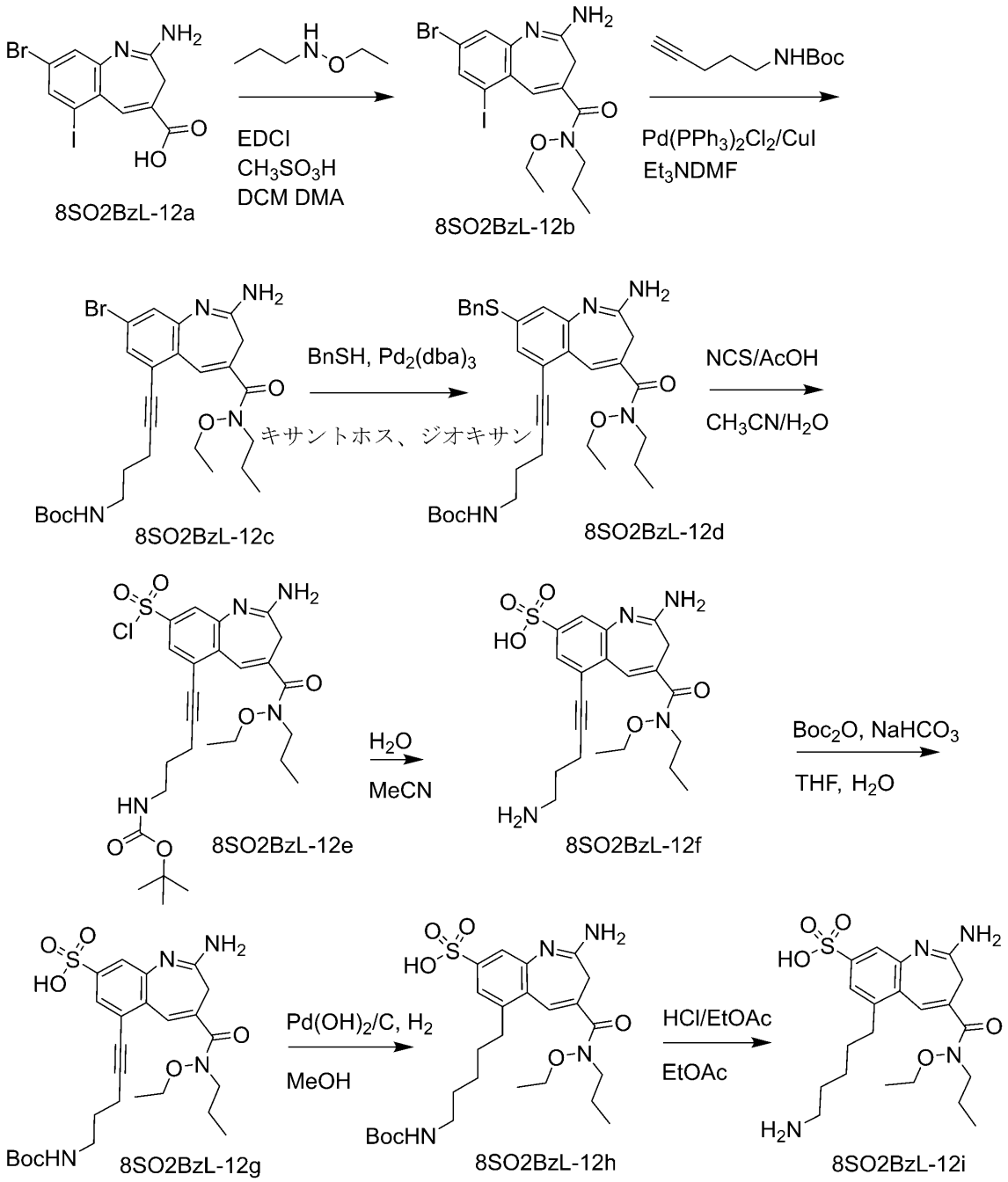
８ＳＯ２ＢｚＬ－１０ｃ　ＨＣｌ（０．０４ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．０３ｍＬ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加した。２，５－

ジオキソピロリジン－１－イル２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）アセテート（０．０２ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を少量ずつに分けて添加した。添加が完了した後、酢酸（９ｕＬ）を添加し、溶媒を真空により除去した。逆相ＨＰＬＣにより精製した後、蒸発させた後に８ＳＯ２ＢｚＬ－１０（０．０２ｇ、４２％）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　９９９．４９（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　９９９．９２（観測値）．

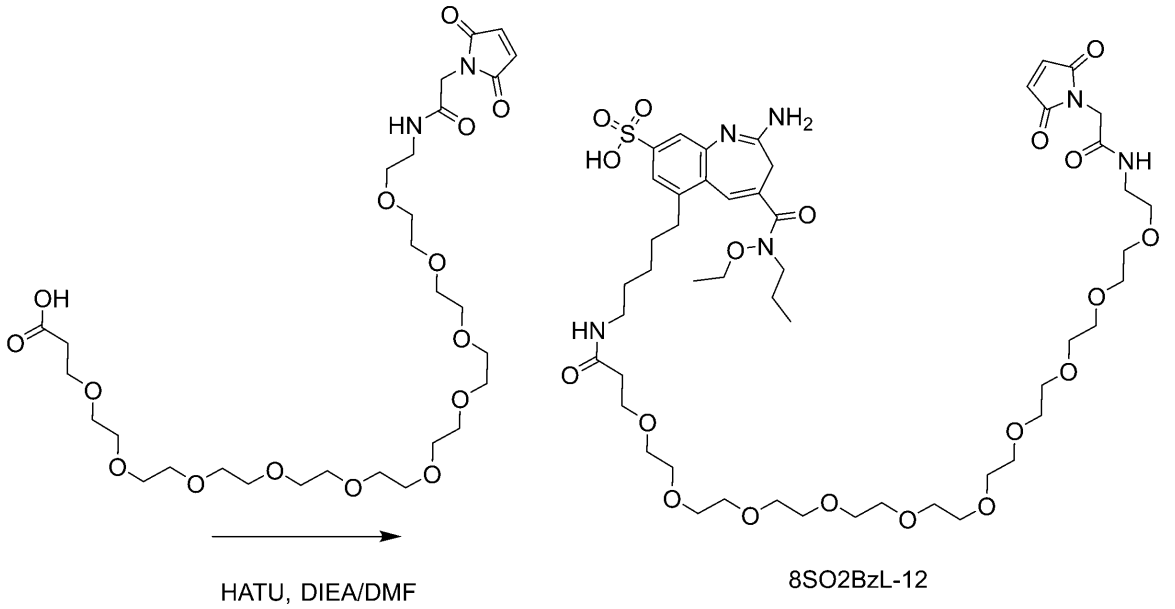
【０１９６】

実施例Ｌ－１２　２－アミノ－６－［５－［３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパノイルアミノ］ペンチル］－４－［エトキシ（プロピル）カルバモイル］－３Ｈ－１－ベンザゼピン－８－スルホン酸、８ＳＯ２ＢｚＬ－１２の合成

【化３０－１】


8SO2BzL-12a
EDCI
CH_3SO_3H
DCM DMA
8SO2BzL-12b
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$/CuI
Et_3NDMF
$BnSH, Pd_2(dba)_3$
キサントホス、ジオキサン
8SO2BzL-12c
8SO2BzL-12d
NCS/AcOH
CH_3CN/H_2O
8SO2BzL-12e
H_2O
MeCN
8SO2BzL-12f
$Boc_2O, NaHCO_3$
THF, H_2O
8SO2BzL-12g
$Pd(OH)_2$/C, H_2
MeOH
8SO2BzL-12h
HCl/EtOAc
EtOAc
8SO2BzL-12i

【化３０－２】



【０１９７】

２－アミノ－８－ブロモ－Ｎ－エトキシ－６－ヨード－Ｎ－プロピル－３Ｈ－１－ベンザゼピン－４－カルボキサミド、８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｂの調製

２－アミノ－８－ブロモ－６－ヨード－３Ｈ－１－ベンザゼピン－４－カルボン酸、８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ａ（２．０ｇ、４．９１ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（２０ｍＬ）及びＤＭＡ（１０ｍＬ）溶液に、メタンスルホン酸、CH_3SO_3H（４７２ｍｇ、４．９１ｍｍｏｌ、３５０ｕＬ、１．０当量）、Ｎ－エトキシプロパン－１－アミン（８２３ｍｇ、５．９０ｍｍｏｌ、１．２当量、ＨＣｌ）、及びＥＤＣＩ（３．７７ｇ、１９．７ｍｍｏｌ、４当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物のｐＨを飽和Na_2CO_3で約９に調整した。水相を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をＥｔＯＡｃで、２５℃で１０分間粉砕して、黄色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｂ（１．２４ｇ、２．５２ｍｍｏｌ、５１．３％収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　４９１．９７（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　４９１．９（観測値）．

【０１９８】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［５－［２－アミノ－８－ブロモ－４－［エトキシ（プロピル）カルバモイル］－３Ｈ－１－ベンザゼピン－６－イル］ペンタ－４－イニル］カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｃの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｂ（８００ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ペンタ－４－イニルカルバメート（３２８ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、１．１当量）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１１４ｍｇ、１６３ｕｍｏｌ、０．１当量）、ヨウ化銅、ＣｕＩ（６１．９ｍｇ、３２５ｕｍｏｌ、０．２当量）のＤＭＦ（１６ｍＬ）及びEt_3N（６ｍＬ）混合物を脱気し、N_2で３回パージし、その後、N_2雰囲気下で、８０℃で２時間撹拌した。混合物を氷水（ｗ／ｗ＝１／１）（２０ｍＬ）中に注ぎ、１０分間撹拌した。水相を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、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（カラム高：２５０ｍｍ、直径：１００ｍｍ、１００－２００メッシュシリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０、２／１）により精製して、黄色の油として８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｃ（６９０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、７７．５％収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＭｅＯＤ，　４００ＭＨｚ）δ ７．５３ （ｓ，１Ｈ

），７．２７（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９０－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５４７．２（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５４７．２（観測値）．

【０１９９】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［５－［２－アミノ－８－ベンジルスルファニル－４－［エトキシ（プロピル）カルバモイル］－３Ｈ－１－ベンザゼピン－６－イル］ペンタ－４－イニル］カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｄの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｃ（３５０ｍｇ、６３９ｕｍｏｌ、１．０当量）、フェニルメタンチオール、ＢｎＳＨ（０．２５ｇ、２．０１ｍｍｏｌ、２３６ｕＬ、３．１５当量）、ＤＩＥＡ（１６５ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、２２３ｕＬ、２．０当量）、キサントホス（７４．０ｍｇ、１２８ｕｍｏｌ、０．２当量）、及び$Pd_2(dba)_3$（１１７ｍｇ、１２８ｕｍｏｌ、０．２当量）のジオキサン（１０ｍＬ）混合物を脱気し、N_2で３回パージし、その後、N_2雰囲気下で、１１０℃で１時間撹拌した。残渣を氷水（ｗ／ｗ＝１／１）（１０ｍＬ）中に注ぎ、５分間撹拌した。水相を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、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（カラム高：２５０ｍｍ、直径：１００ｍｍ、１００－２００メッシュシリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０、０／１）により精製して、黄色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｄ（３００ｍｇ、５０８ｕｍｏｌ、７９．４％収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＭｅＯＤ，４００ＭＨｚ）δ ７．５６（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．１９（ｍ，３Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），３．１９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８１－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５９１．３（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５９１．３（観測値）．

【０２００】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［５－［２－アミノ－８－クロロスルホニル－４－［エトキシ（プロピル）カルバモイル］－３Ｈ－１－ベンザゼピン－６－イル］ペンタ－４－イニル］カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｅの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｄ（３００ｍｇ、５０８ｕｍｏｌ、１．０当量）のＭｅＣＮ（６ｍＬ）及びH_2O（０．６ｍＬ）溶液に、ＡｃＯＨ（３０５ｍｇ、５．０８ｍｍｏｌ、２９０ｕＬ、１０当量）及びＮＣＳ（２７１ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加し、その後、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を氷水（ｗ／ｗ＝１／１）（１０ｍＬ）中に注ぎ、５分間撹拌した。水相を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の油として粗生成物８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｅ（２５０ｍｇ、４４１ｕｍｏｌ、８６．８％収率）を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５６７．２（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５６７．３（観測値）．

【０２０１】

２－アミノ－６－（５－アミノペンタ－１－イニル）－４－［エトキシ（プロピル）カルバモイル］－３Ｈ－１－ベンザゼピン－８－スルホン酸、８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｆの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｅ（２５０ｍｇ、４４１ｕｍｏｌ、１．０当量）のＭｅＣＮ（２．５ｍＬ）及びH_2O（１３ｍＬ）溶液を１００℃で１時間撹拌した。混合物を真空中で

濃縮した。黄色の固体として粗生成物８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｆ（２００ｍｇ、４１２ｕｍｏｌ、９３．５％収率、ＨＣｌ）を更に精製することなく次のステップで使用した。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　４４９．１８（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　４４９．１（観測値）．

【０２０２】

２－アミノ－６－［５－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ペンター１－イニル］－４－［エトキシ（プロピル）カルバモイル］－３Ｈ－１－ベンザゼピン－８－スルホン酸、８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｇの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｆ（２００ｍｇ、４４６ｕｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（５ｍＬ）及びH_2O（５ｍＬ）溶液に、$NaHCO_3$（１１２ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、５２ｕＬ、３．０当量）及びBoc_2O（１４６ｍｇ、６６９ｕｍｏｌ、１５４ｕＬ、１．５当量）を添加し、その後、２５℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で、３０℃で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　８０×３０ｍｍ×３ｕｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％－４０％、８分）により精製して、黄色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｇ（１００ｍｇ、１８２ｕｍｏｌ、４０．９％収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＭｅＯＤ，４００ＭＨｚ）δ ７．８４（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．３８（ｓ，２Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．８１－１．７６（ｍ，４Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５４９．２（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５４９．３（観測値）．

【０２０３】

２－アミノ－６－［５－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ペンチル］－４－［エトキシ（プロピル）カルバモイル］－３Ｈ－１－ベンザゼピン－８－スルホン酸、８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｈの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｇ（１００ｍｇ、１８２ｕｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（６４．０ｍｇ、９１．１ｕｍｏｌ、純度２０％、０．５当量）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）混合物を脱気し、H_2（３６７ｕｇ、１８２ｕｍｏｌ、１当量）で３回パージし、その後、H_2（３０ｐｓｉ）雰囲気下で、２５℃で１時間撹拌した。混合物を濾過した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　８０×３０ｍｍ×３ｕｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％－５５％、８分）により精製して、白色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｈ（７２ｍｇ、１３０ｕｍｏｌ、７１．５％収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＭｅＯＤ，４００ＭＨｚ）δ ７．７０（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｑ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．３６（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．８３－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．３４（ｍ，１３Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．０１（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５５３．２６（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５５３．２（観測値）．

【０２０４】

２－アミノ－６－（５－アミノペンチル）－４－［エトキシ（プロピル）カルバモイル］－３Ｈ－１－ベンザゼピン－８－スルホン酸、８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｉの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｈ（６０ｍｇ、１０８ｕｍｏｌ、１当量）のＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、１ｍＬ、３７当量）を添加し、その後、２０℃で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、白色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｉ（５０ｍｇ、１０２ｕｍｏｌ、９４．２％収率、ＨＣｌ）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］

４５３．２（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　４５３．２（観測値）．

【０２０５】

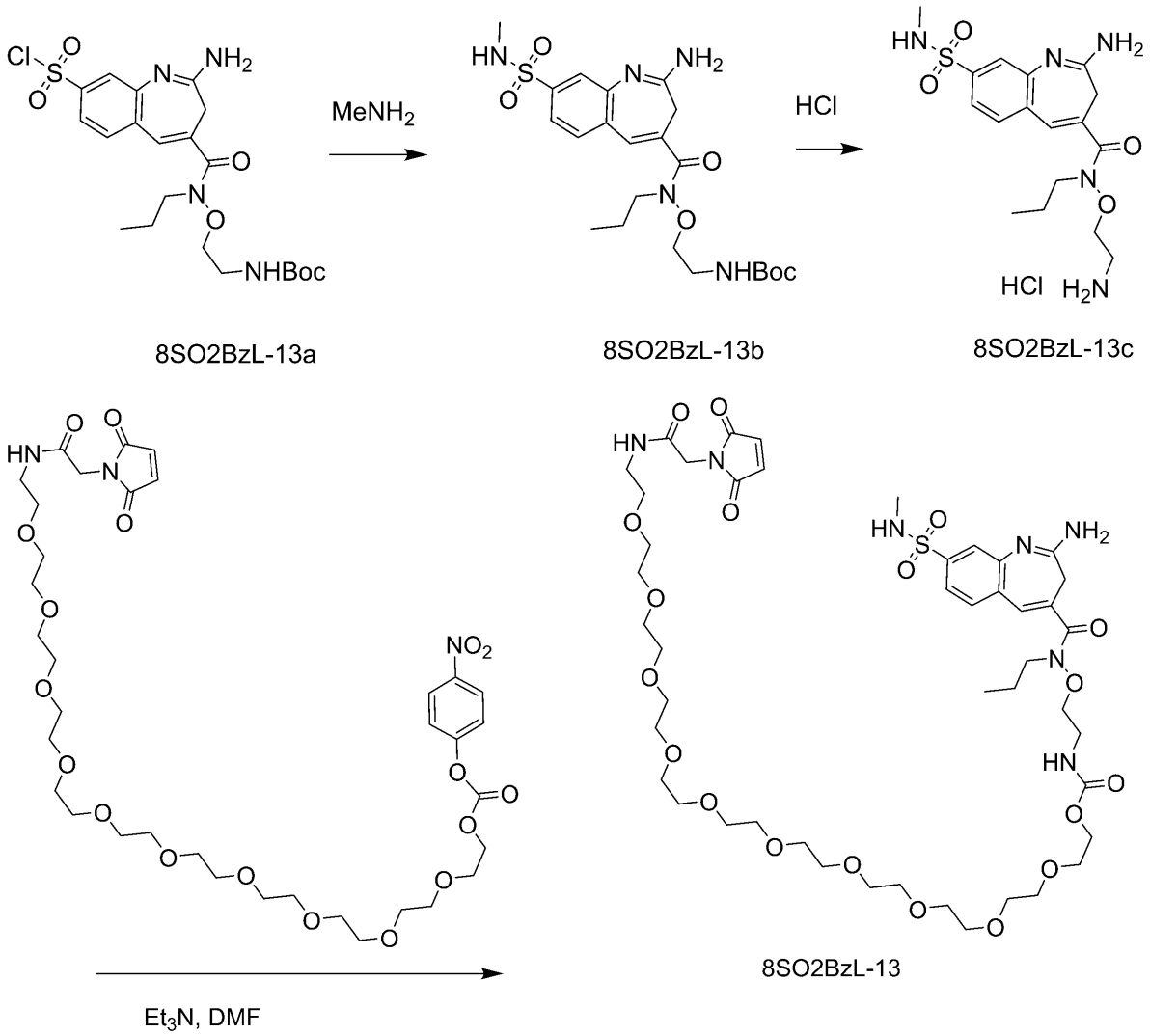
８ＳＯ２ＢｚＬ－１２の調製

３－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパン酸（６８．２ｍｇ、１０２ｕｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に、ＤＩＥＡ（６６．１ｍｇ、５１１ｕｍｏｌ、８９ｕＬ、５．０当量）、８ＳＯ２ＢｚＬ－１２ｉ（５０ｍｇ、１０２ｕｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）、及びＨＡＴＵ（３８．９ｍｇ、１０２ｕｍｏｌ、１．０当量）を添加した。これを２５℃で０．５時間撹拌した。混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　８０×３０ｍｍ×３ｕｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％－３５％、８分）により精製して、黄色の油として８ＳＯ２ＢｚＬ－１２（１４ｍｇ、１２．７ｕｍｏｌ、１２．４３％収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＭｅＯＤ，４００ＭＨｚ）δ ７．７２（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，２Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），４．０１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８０－３．５５（ｍ，４２Ｈ），３．４３－３．３５（ｍ，４Ｈ），３．１９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７４－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　１１０１．５（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　１１０１．９（観測値）．

【０２０６】

実施例Ｌ－１３　１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３－デカオキサ－３－アザペンタトリアコンタン－３５－イル（２－（（２－アミノ－８－（Ｎ－メチルスルファモイル）－Ｎ－プロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド）オキシ）エチル）カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－１３の合成

【化３１】



【０２０７】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－アミノ－８－（Ｎ－メチルスルファモイル）－Ｎ－プロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド）オキシ）エチル）カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－１３ｂの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－アミノ－８－（クロロスルホニル）－Ｎ－プロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド）オキシ）エチル）カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－１３ａ（０．１４Ｍ、２．００ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル／水（９：１）溶液に、メチルアミン溶液（２Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．７０ｍＬ、１．４０ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。１０分後、溶媒を除去し、粗生成物を、１０－９０％アセトニトリル／水の勾配を使用した逆相ＨＰＬＣにより精製して、溶媒を蒸発させた後に黄色の膜として８ＳＯ２ＢｚＬ－１３ｂ（０．０９ｇ、６８％）を得た。

【０２０８】

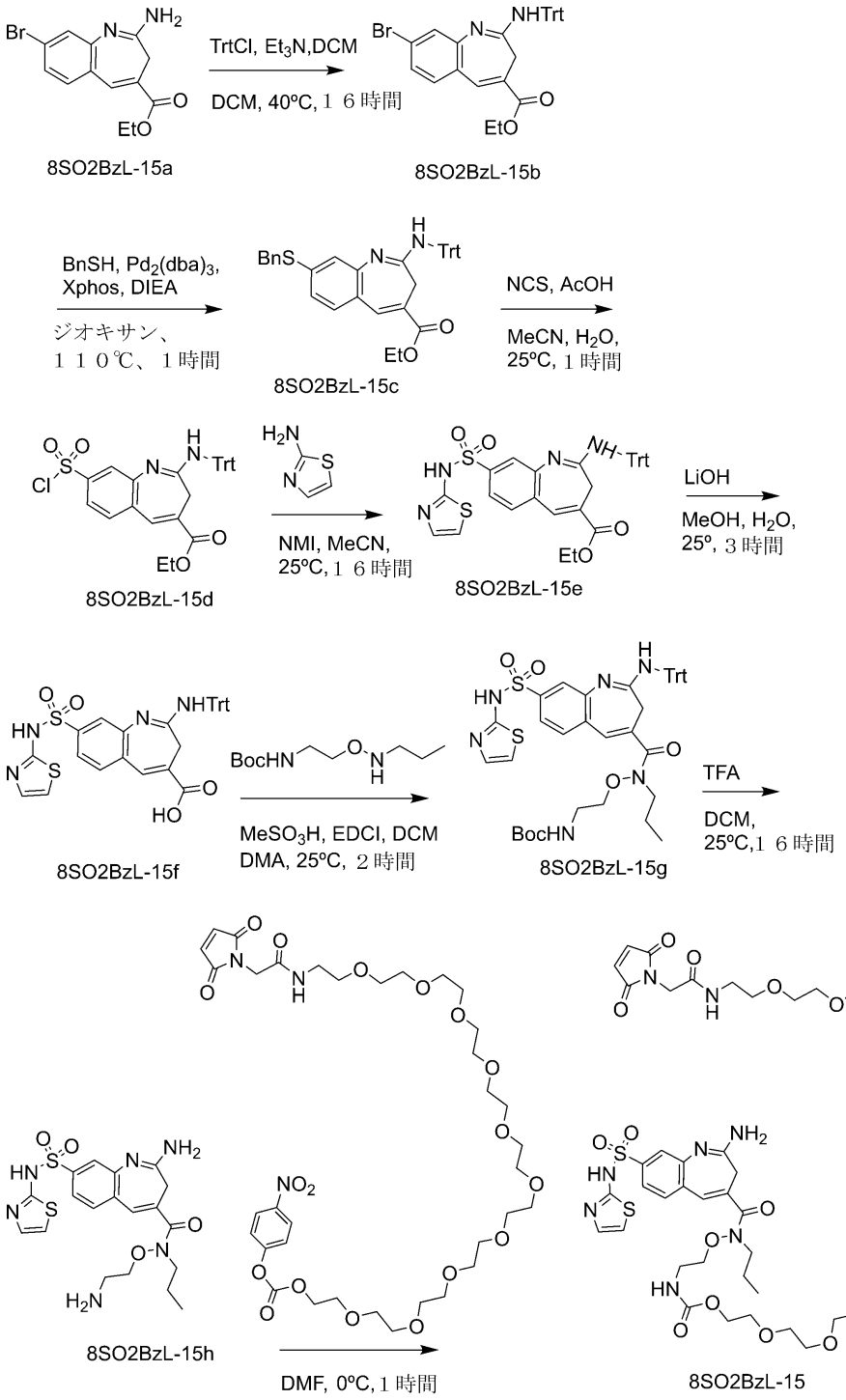
２－アミノ－Ｎ－（２－アミノエトキシ）－８－（Ｎ－メチルスルファモイル）－Ｎ－プロピル－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボキサミド、８ＳＯ２ＢｚＬ－１３ｃの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１３ｂ（０．０９ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２ｍＬ）及び６Ｎ　ＨＣｌ（２．００ｍＬ、１２．００ｍｍｏｌ）溶液を室温で４５分間撹拌した。溶媒を真空により除去して、ＨＣｌ塩として８ＳＯ２ＢｚＬ－１３ｃ（０．０８ｇ、９９％）を得た。

【０２０９】
８ＳＯ２ＢｚＬ－１３の調製
８ＳＯ２ＢｚＬ－１３ｃ　ＨＣｌ（０．０３ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．０４ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この混合物に、１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３－デカオキサ－３－アザペンタトリアコンタン－３５－イル（４－ニトロフェニル）カーボネート、ＰＮＰＣ－ＰＥＧ１０－ｍａｌ（０．０５ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を添加した。２０分後、酢酸（６ｕＬ）を添加し、反応物を真空下で濃縮し、１０分にわたる１０－９０％ＡＣＮ／水（＋０．１％ＴＦＡ）の勾配を使用した逆相ＨＰＬＣにより精製して、純粋な画分を濃縮した後に８ＳＯ２ＢｚＬ－１３（０．０４ｇ、５２％）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　１０６０．４７（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　１０６０．８９（観測値）．

【０２１０】
実施例Ｌ－１５　２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エチルＮ－［２－［［２－アミノ－８－（チアゾール－２－イルスルファモイル）－３Ｈ－１－ベンザゼピン－４－カルボニル］－プロピル－アミノ］オキシエチル］カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－１５の合成

【化３２】



【０２１１】

エチル８－ブロモ－２－（トリチルアミノ）－３Ｈ－１－ベンザゼピン－４－カルボキシレート、８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｂの調製

エチル２－アミノ－８－ブロモ－３Ｈ－１－ベンザゼピン－４－カルボキシレート、８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ａ（５ｇ、１６．１ｍｍｏｌ、１当量）、ＴｒｔＣｌ（６．７６ｇ、２４．２ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＴＥＡ（４．９１ｇ、４８．５ｍｍｏｌ、６．７５ｍＬ、３当量）、及びＤＭＡＰ（３９５ｍｇ、３．２３ｍｍｏｌ、０．２当量）のＤＣＭ（５０ｍＬ）混合物を脱気し、$Ｎ_2$で３回パージし、その後、$Ｎ_2$雰囲気下で、４０℃で１６時間撹拌した。$Ｈ_2Ｏ$（５０ｍＬ）を添加して反応混合物をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（

１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１－０：１）により精製して、黄色の油として８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｂ（７．８ｇ、１４．１ｍｍｏｌ、８７．４％収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５５１．１（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５５１．１（観測値）．

【０２１２】

エチル８－ベンジルスルファニル－２－（トリチルアミノ）－３Ｈ－１－ベンザゼピン－４－カルボキシレート、８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｃの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｂ（３ｇ、５．４４ｍｍｏｌ、１当量）、ＤＩＥＡ（１．４１ｇ、１０．８ｍｍｏｌ、１．９０ｍＬ、２当量、（１Ｅ，４Ｅ）－１，５－ジフェニルペンタ－１，４－ジエン－３－オン；パラジウム、Pd_2（ｄｂａ）$_3$、ＣＡＳ登録番号５１３６４－５１－３（９９６ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、０．２当量）、及び（５－ジフェニルホスファニル－９，９－ジメチル－キサンテン－４－イル）－ジフェニル－ホスファン、Ｘｐｈｏｓ（６２９ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、０．２当量）のジオキサン（３０ｍＬ）混合物を脱気し、N_2で３回パージし、その後、フェニルメタンチオール、ＢｎＳＨ（１．３５ｇ、１０．８ｍｍｏｌ、１．２７ｍＬ、２当量）を添加し、混合物をN_2雰囲気下で、１１０℃で１時間撹拌した。H_2O（５０ｍＬ）を添加して反応混合物をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１－０：１８）により精製して、黄色の油として８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｃ（２．３ｇ、３．８７ｍｍｏｌ、７１．１％収率）を得た。

【０２１３】

エチル８－クロロスルホニル－２－（トリチルアミノ）－３Ｈ－１－ベンザゼピン－４－カルボキシレート、８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｄの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｃ（３ｇ、５．０４ｍｍｏｌ、１当量）、ＮＣＳ（２．６９ｇ、２０．２ｍｍｏｌ、４当量）、ＡｃＯＨ（３．０３ｇ、５０．４ｍｍｏｌ、２．８８ｍＬ、１０当量）のＭｅＣＮ（３０ｍＬ）及びＨ２Ｏ（３ｍＬ）混合物を２５℃で１時間撹拌した。Ｈ２Ｏ（５０ｍＬ）を添加して反応混合物をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル：酢酸エチル＝９９：１－０：１）により精製して、黄色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｄ（２ｇ、３．５０ｍｍｏｌ、６９．４％収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５７１．１（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５７１．２（観測値）．

【０２１４】

エチル８－（チアゾール－２－イルスルファモイル）－２－（トリチルアミノ）－３Ｈ－１－ベンザゼピン－４－カルボキシレート、８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｅの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｄ（１．５ｇ、２．６３ｍｍｏｌ、１当量）及び１－メチルイミダゾール（２５８ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ、２５１ｕＬ、１．２当量）のＭｅＣＮ（３０ｍＬ）混合物を脱気し、N_2で３回パージし、その後、N_2雰囲気下で、２５℃で２時間撹拌した。その後、４，５－ジヒドロチアゾール－２－アミン（１．０７ｇ、１０．５ｍｍｏｌ、４当量）を添加し、結果として得られた混合物をN_2雰囲気下で、２５℃で更に１６時間撹拌した。H_2O（５０ｍＬ）を添加して反応混合物をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１－０：１）により精製して、黄色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｅ（０．５ｇ、７８７ｕｍｏｌ、２９．９％収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＭｅＯＤ，４００ＭＨｚ）δ７．７１（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｍ，２０Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｑ

，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｓ，２Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　６３５．１７（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　６３５．１（観測値）．

【０２１５】

８－（Ｎ－（チアゾール－２－イル）スルファモイル）－２－（トリチルアミノ）－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］アゼピン－４－カルボン酸、８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｆの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｅ（０．５ｇ、７８７．６９ｕｍｏｌ、１当量）、ＬｉＯＨ．Ｈ２Ｏ（２６４ｍｇ、６．３０ｍｍｏｌ、８当量）のＨ２Ｏ（４ｍＬ）及びＴＨＦ（４ｍＬ）混合物を２５℃で３時間撹拌した。２Ｍ　ＨＣｌを添加して反応溶液をクエンチしてｐＨを約６に調整し、その後、濾過して、白色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｆ（０．４５ｇ、６９９．６６ｕｍｏｌ、８８．８２％収率、ＨＣｌ）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　６０７．１（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　６０７．２（観測値）．

【０２１６】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［プロピル－［８－（チアゾール－２－イルスルファモイル）－２－（トリチルアミノ）－３Ｈ－１－ベンザゼピン－４－カルボニル］アミノ］オキシエチル］カルバメート、８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｇの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｆ（０．４２ｇ、６９２ｕｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（プロピルアミノオキシ）エチル］カルバメート（１８１ｍｇ、８３０ｕｍｏｌ、１．２当量）、メタンスルホン酸（１３３ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、９８．５ｕＬ、２当量）、ＥＤＣＩ（６６３ｍｇ、３．４６ｍｍｏｌ、５当量）のＤＭＡ（５ｍＬ）及びＤＣＭ（５ｍＬ）混合物を脱気し、N_2で３回パージし、その後、N_2雰囲気下で、２５℃で２時間撹拌した。ｐＨが約７になるまでNa_2HCO_3（３ｍＬ）を添加して反応混合物をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝９９：１－２０：８０）により精製して、黄色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｇ（０．５ｇ、６１９ｕｍｏｌ、８９．５％収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　８０７．３（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　８０７．３（観測値）．

【０２１７】

２－アミノ－Ｎ－（２－アミノエトキシ）－Ｎ－プロピル－８－（チアゾール－２－イルスルファモイル）－３Ｈ－１－ベンザゼピン－４－カルボキサミド、８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｈの調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｇ（０．５ｇ、６１９ｕｍｏｌ、１当量）、ＴＦＡ（５．６５ｇ、４９．５ｍｍｏｌ、３．６７ｍＬ、８０当量）のＤＣＭ（１０ｍＬ）混合物を２５℃で１６時間撹拌した。H_2O（５ｍＬ）を添加して反応混合物をクエンチし、ＭＴＢＥ（１０ｍＬ）（５ｍＬ×２）で抽出して過剰なＴＦＡを除去した。合わせた水層を減圧下で濃縮して、白色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｈ（０．２５ｇ、４３２ｕｍｏｌ、６９．７％収率、ＴＦＡ）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　４６５．１（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　４６５．１（観測値）．

【０２１８】

８ＳＯ２ＢｚＬ－１５の調製

８ＳＯ２ＢｚＬ－１５ｈ（０．２ｇ、２８８ｕｍｏｌ、１当量、２ＴＦＡ）、２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［２－［［２－（２，５－ジオキソピロール－１－イル）アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エチル（４－ニトロフェニル）カーボネート（２３２ｍｇ、２８８ｕｍｏｌ、１当量）、ＤＩＥＡ（１１１ｍｇ、８６６ｕｍｏｌ、１５０ｕＬ、３当量）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）混合物を脱気し、N_2で３回パージし、その後、混合物をN_2雰囲気下で、０℃で１時間撹拌した。ｐＨが約６になるまで反応溶液をＴＦＡでクエンチした。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　８０×３０ｍｍ×３ｕｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；

Ｂ％：１５％－４０％、８分）により精製して、白色の固体として８ＳＯ２ＢｚＬ－１５（１５．０ｍｇ、１３．２ｕｍｏｌ、４．６％収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＭｅＯＤ－$ｄ_{4}$，４００ＭＨｚ）δ７．９７（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，２Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｍ，４２Ｈ），３．３８（ｍ，６Ｈ），１．８０－１．７２（ｍ，２Ｈ）１．００（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］ １１２９．４（計算値）；ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］ １１２９．５（観測値）．

【０２１９】

実施例２０１ 高分子支持化合物（ＭＳＣ）の調製

リシンコンジュゲートＭＳＣを調製するために、高分子を、Ｇ－２５ ＳＥＰＨＡＤＥＸ（商標）脱塩カラム（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）またはＺｅｂａ（商標）スピン脱塩カラム（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、１００ｍＭホウ酸、５０ｍＭ塩化ナトリウム、１ｍＭエチレンジアミン四酢酸を含むコンジュゲーション緩衝液（ｐＨ８．３）に緩衝液交換する。その後、溶出液を、緩衝液を使用して各々約１～１０ｍｇ／ｍｌの濃度に調整し、その後、滅菌濾過する。高分子を２０～３０℃に予め加温し、５～２０ｍＭの濃度までジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）またはジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）に溶解させた式ＩＩの２～２０（例えば、７～１０）モル当量のテトラフルオロフェニル（ＴＦＰ）またはスルホン酸テトラフルオロフェニル（ｓｕｌｆｏＴＦＰ）エステル、８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン－リンカー（８ＳＯ２Ｂｚ－Ｌ）化合物と急速に混合する。反応を３０℃で約１６時間進行させ、ｐＨ７．２のリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中で平衡化した２つの連続するＧ－２５脱塩カラムまたはＺｅｂａ（商標）スピン脱塩カラムを通過させることによって、ＭＳＣを反応物から分離して、ＭＳＣを得る。アジュバント対ＭＳＣ比を、Ｃ４逆相カラムを使用して、ＸＥＶＯ（商標）Ｇ２－ＸＳ ＴＯＦ質量分析計（Ｗａｔｅｒｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）に接続されたＡＣＱＵＩＴＹ（商標）ＵＰＬＣ Ｈクラス（Ｗａｔｅｒｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｍｉｌｆｏｒｄ，ＭＡ）での液体クロマトグラフィー質量分析によって決定する。

【０２２０】

システインコンジュゲートＭＳＣを調製するために、Ｚｅｂａ（商標）スピン脱塩カラム（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、高分子を、２ｍＭのＥＤＴＡで、ｐＨ ７．２のＰＢＳを含むコンジュゲーション緩衝液に緩衝液交換する。２～４モル過剰のトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（ＴＣＥＰ）またはジチオスレイトール（ＤＴＴ）を３７℃で約３０分～２時間使用して、鎖間ジスルフィドを還元する。過剰なＴＣＥＰまたはＤＴＴを、コンジュゲーション緩衝液で予め平衡化したＺｅｂａ（商標）スピン脱塩カラムを使用して除去した。緩衝液交換高分子の濃度を、コンジュゲーション緩衝液を使用して、およそ５～２０ｍｇ／ｍｌに調整し、滅菌濾過した。マレイミド－８ＳＯ２Ｂｚ－Ｌ化合物を、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）またはジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）のいずれかに、５～２０ｍＭの濃度まで溶解させる。コンジュゲーションのために、高分子を、１０～２０モル当量のマレイミド－８ＳＯ２Ｂｚ－Ｌと混合する。いくつかの事例では、最大２０％（ｖ／ｖ）の追加のＤＭＡまたはＤＭＳＯを添加して、マレイミド－８ＳＯ２Ｂｚ－Ｌのコンジュゲーション緩衝液中の溶解度を改善した。反応を２０℃でおよそ３０分～４時間進行させる。結果として得られたコンジュゲートＭＳＣを、２つの連続するＺｅｂａ（商標）スピン脱塩カラムを使用して、未反応のマレイミド－８ＳＯ２Ｂｚ－Ｌから精製する。カラムをリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、ｐＨ７．２で予め平衡化する。アジュバント対抗体比（ＤＡＲ）を、Ｃ４逆相カラムを使用して、ＸＥＶＯ（商標）Ｇ２－ＸＳ ＴＯＦ質量分析計（Ｗａｔｅｒｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）に接続されたＡＣＱＵＩＴＹ（商標）ＵＰＬＣ Ｈクラス（Ｗａｔｅ

ｒｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｍｉｌｆｏｒｄ，ＭＡ）での液体クロマトグラフィー質量分析によって推定する。

【０２２１】

コンジュゲーションのために、高分子を、高分子の安定性または抗原結合特異性に悪影響を及ぼさない、当該技術分野で既知の水性緩衝液系中に溶解させることができる。リン酸緩衝生理食塩水を使用することができる。８ＳＯ２Ｂｚ－Ｌ化合物を、本明細書の他の箇所に記載されるように、少なくとも１つの極性非プロトン性溶媒を含む溶媒系に溶解させる。いくつかのかかる態様では、８ＳＯ２Ｂｚ－Ｌを、ｐＨ８トリス緩衝液（例えば、５０ｍＭトリス）中に、約５ｍＭ、約１０ｍＭ、約２０ｍＭ、約３０ｍＭ、約４０ｍＭ、または約５０ｍＭ、及びそれらの範囲、例えば、約５ｍＭ～約５０ｍＭまたは約１０ｍＭ～約３０ｍＭの濃度に溶解させる。いくつかの態様では、８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン－リンカー中間体を、ＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）、ＤＭＡ（ジメチルアセトアミド）、アセトニトリル、または別の好適な双極非プロトン性溶媒中に溶解させる。

【０２２２】

あるいは、コンジュゲーション反応において、等価過剰の８ＳＯ２Ｂｚ－Ｌ溶液を希釈し、高分子溶液と合わせてもよい。８ＳＯ２Ｂｚ－Ｌ溶液を、少なくとも１つの極性非プロトン性溶媒及び少なくとも１つの極性プロトン性溶媒で好適に希釈してもよく、それらの例としては、水、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、及び酢酸が挙げられる。８ＳＯ２Ｂｚ－Ｌの高分子に対するモル当量は、約１．５：１、約３：１、約５：１、約１０：１、約１５：１、または約２０：１、及びそれらの範囲、例えば、約１．５：１～約２０：１、約１．５：１～約１５：１、約１．５：１～約１０：１、約３：１～約１５：１、約３：１～約１０：１、約５：１～約１５：１、または約５：１～約１０：１であってもよい。反応は、ＬＣ－ＭＳなどの当該技術分野で既知の方法によって、完了について好適に監視され得る。結合反応は通常、約１時間～約１６時間の範囲内で完了する。反応が完了した後、試薬を反応混合物に添加して、反応を停止させ得る。抗体チオール基が、８－スルホニル－２－アミノベンザゼピン－リンカー中間体のマレイミドなどのチオール反応性基と反応している場合、未反応の抗体チオール基を、キャッピング試薬と反応させてもよい。好適なキャッピング試薬の例は、エチルマレイミドである。

【０２２３】

結合後に、ＭＳＣを、例えば、サイズ排除クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、クロマト分画、限外濾過、遠心限外濾過、接線濾過、及びそれらの組み合わせなどであるが、これらに限定されない当該技術分野で既知の精製方法によって精製し、コンジュゲートされていない反応物質及び／またはコンジュゲート凝集物から分離してもよい。例えば、精製の前に、ＭＳＣを２０ｍＭコハク酸ナトリウム、ｐＨ５などで希釈してもよい。希釈溶液をカチオン交換カラムに塗布し、続いて、例えば、少なくとも１０カラム体積の２０ｍＭコハク酸ナトリウム、ｐＨ５で洗浄する。複合体は、ＰＢＳなどの緩衝液で好適に溶出されてもよい。

【０２２４】

ＬＣＭＳ法：アジュバント対抗体比（ＤＡＲ）を、Ｃ４逆相カラム（ＡＣＱＵＩＴＹ（商標）ＵＰＬＣ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　ＢＥＨ　Ｃ４、３００Å、１．７μｍ、２．１ｍｍ×５０ｍｍ）を使用して、ＸＥＶＯ（商標）Ｇ２－ＸＳ　ＴＯＦ質量分析計（Ｗａｔｅｒｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）に接続されたＡＣＱＵＩＴＹ（商標）ＵＰＬＣ　Ｈクラス（Ｗａｔｅｒｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｍｉｌｆｏｒｄ，ＭＡ）での液体クロマトグラフィー質量分析によって推定する。勾配を、水＋０．１％ギ酸（溶出液Ａ）及びアセトニトリル＋０．１％ギ酸（溶出液Ｂ）を用いて、０．４ｍＬ／分の流量で使用し、１％Ｂで１分から開始し、６分かけて９０％Ｂに変更し、９０％Ｂで０．５分維持し、０．５分かけて１％Ｂに変更し、１％Ｂで０．５分保持した。質量スペクトルをＴＩＣから抽出し、ＭａｘＥＮＴ１アルゴリズムを使用してデコンボリューションして、ＤＡＲ推定のための質量を特定した。

【０２２５】
実施例２０２　ＨＥＫレポーターアッセイ
ヒトＴＬＲ７またはヒトＴＬＲ８を発現するＨＥＫ２９３レポーター細胞をＩｎｖｉｖｏｇｅｎから購入し、ベンダープロトコルに従って細胞増殖と実験を行った。簡潔に述べると、細胞を、１０％ＦＢＳ、ゼオシン、及びブラストサイジンを補充したＤＭＥＭ中５％CO_2で８０～８５％コンフルエンスまで増殖させた。その後、ＨＥＫ検出培地及び免疫刺激分子（ＭＳＣ）を含む基質を用いて、細胞を4×10^4細胞／ウェルで９６ウェル平板に播種した。プレートリーダーを使用して、６２０～６５５ｎｍの波長で活性を測定した。
【０２２６】
実施例２０３　インビトロでの高分子支持化合物（ＭＳＣ）活性の評価
本実施例は、本発明の高分子支持化合物（ＭＳＣ）が、免疫活性化を誘発するのに有効であり、したがって、がんの治療に有用であることを示す。
【０２２７】
ａ）ヒト抗原提示細胞の単離：ヒト骨髄抗原提示細胞（ＡＰＣ）を、ＣＤ１４、ＣＤ１６、ＣＤ４０、ＣＤ８６、ＣＤ１２３、及びＨＬＡ－ＤＲに対するモノクローナル抗体を含むＲＯＳＥＴＴＥＳＥＰ（商標）ヒト単球濃縮カクテル（Ｓｔｅｍ　Ｃｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｖａｎｃｏｕｖｅｒ，Ｃａｎａｄａ）を使用して、密度勾配遠心分離により、健常な献血者（Ｓｔａｎｆｏｒｄ　Ｂｌｏｏｄ　Ｃｅｎｔｅｒ、Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）から得られたヒト末梢血から陰性選択した。その後、未熟ＡＰＣを、ＣＤ１４、ＣＤ１６、ＣＤ４０、ＣＤ８６、ＣＤ１２３、及びＨＬＡ－ＤＲに対するモノクローナル抗体を含むＣＤ１６欠失を有しないＥＡＳＹＳＥＰ（商標）ヒト単球濃縮キット（Ｓｔｅｍ　Ｃｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、陰性選択により、純度９０％超まで精製した。
【０２２８】
ｂ）骨髄ＡＰＣ活性化アッセイ：2×10^5個のＡＰＣを、１０％ＦＢＳ、１００Ｕ／ｍＬペニシリン、１００μｇ／ｍＬ（マイクログラム／ミリリットル）ストレプトマイシン、２ｍＭ　Ｌ－グルタミン、ピルビン酸ナトリウム、非必須アミノ酸、及び指示された場合、本発明の様々な濃度のＭＳＣ（上記の実施例に従って調製されたもの）を補充したイスコフ改変ダルベッコ培地ＩＭＤＭ（Ｌｏｎｚａ）９６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ、Ｃｏｒｎｉｎｇ，ＮＹ）でインキュベートする。無細胞上清を１８時間後にＥＬＩＳＡを介して分析し、炎症誘発性応答の読み取りとしてＴＮＦα分泌を測定する。
【０２２９】
ｃ）ＰＢＭＣ活性化アッセイ：ヒト末梢血単核細胞を、密度勾配遠心分離により健常な献血者（Ｓｔａｎｆｏｒｄ　Ｂｌｏｏｄ　Ｃｅｎｔｅｒ、Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）から得られたヒト末梢血から単離した。ＰＢＭＣを、１０：１のエフェクター対標的細胞比で、ＣＥＡ発現腫瘍細胞（例えば、ＭＫＮ－４５、ＨＰＡＦ－ＩＩ）と共培養した９６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ、Ｃｏｒｎｉｎｇ，ＮＹ）でインキュベートした。細胞を、様々な濃度のＭＳＣ（上記の実施例に従って調製されたもの）で刺激した。無細胞上清を、製造業者のガイドライン（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ（登録商標）、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）に従ってＬｅｇｅｎｄＰｌｅｘ（商標）キットを使用して、サイトカインビーズアレイによって分析した。
【０２３０】
ｄ）ヒト従来の樹状細胞の単離：ヒト従来型樹状細胞（ｃＤＣ）を、密度勾配遠心分離により健常な献血者（Ｓｔａｎｆｏｒｄ　Ｂｌｏｏｄ　Ｃｅｎｔｅｒ、Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）から得られたヒト末梢血から陰性選択した。簡潔に述べると、最初に、ＲＯＳＥＴＴＥＳＥＰ（商標）ヒトＣＤ３枯渇カクテル（Ｓｔｅｍ　Ｃｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｖａｎｃｏｕｖｅｒ，Ｃａｎａｄａ）を使用して、細胞を濃縮して、細胞調製物からＴ細胞を除去する。その後、ＥＡＳＹＳＥＰ（商標）ヒト骨髄系ＤＣ濃縮キット（Ｓｔｅｍ　Ｃｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、ｃＤＣ

を陰性選択により更に濃縮する。

【０２３１】

ｅ）ｃＤＣ活性化アッセイ：８×１０^{4}個のＡＰＣを、ＩＳＡＣ標的抗原を発現する腫瘍細胞とともに１０：１のエフェクター（ｃＤＣ）対標的（腫瘍細胞）比で共培養した。細胞を、１０％ＦＢＳ、及び指示された場合、様々な濃度の本発明の指示されたＭＳＣ（上記の実施例に従って調製されたもの）を補充したＲＰＭＩ－１６４０培地を含む９６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ、Ｃｏｒｎｉｎｇ，ＮＹ）でインキュベートした。約１８時間の一晩のインキュベーション後、無細胞上清を回収し、ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ ＬＥＧＥＮＤＰＬＥＸのサイトカインビーズアレイを使用してサイトカイン分泌（ＴＮＦαを含む）について分析した。

【０２３２】

骨髄細胞型の活性化を、様々な骨髄集団を利用する記載のアッセイに加えて、様々なスクリーニングアッセイを用いて測定することができる。これらは、健常なドナー血液から単離された単球、Ｍ－ＣＳＦ分化マクロファージ、ＧＭ－ＣＳＦ分化マクロファージ、ＧＭ－ＣＳＦ＋ＩＬ－４単球由来樹状細胞、健常なドナー血液から単離された従来型樹状細胞（ｃＤＣ）、及び免疫抑制状態に分極された骨髄細胞（骨髄由来抑制細胞またはＭＤＳＣとも呼ばれる）を含み得る。ＭＤＳＣ分極細胞の例としては、Ｍ２ａ ＭΦ（ＩＬ４／ＩＬ１３）、Ｍ２ｃ ＭΦ（ＩＬ１０／ＴＧＦｂ）、ＧＭ－ＣＳＦ／ＩＬ６ ＭＤＳＣ、及び腫瘍教育単球（ＴＥＭ）などの免疫抑制状態に向けて分化した単球が挙げられる。ＴＥＭ分化は、腫瘍条件培地（例えば、７８６．Ｏ、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１、ＨＣＣ１９５４）を使用して行うことができる。原発性腫瘍関連骨髄細胞は、解離した腫瘍細胞懸濁液中に存在する初代細胞（Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）も含み得る。

【０２３３】

骨髄細胞の記載された集団の活性化の評価を、単培養として、またはＭＳＣが結合し得る目的の抗原を発現する細胞との共培養として行うことができる。１８～４８時間のインキュベーション後、活性化を、フローサイトメトリーを使用した細胞表面共刺激分子のアップレギュレーションによって、または分泌された炎症誘発性サイトカインの測定によって評価してもよい。サイトカイン測定の場合、無細胞上清を採取し、フローサイトメトリーを使用してサイトカインビーズアレイ（例えば、ＢｉｏｌｅｇｅｎｄのＬｅｇｅｎｄＰｌｅｘ）によって分析する。

【０２３４】

本明細書で引用される刊行物、特許出願、及び特許を含む全ての参考文献は、各参考文献が個別にかつ具体的に参照により組み込まれることが示され、その全体が本明細書に記載されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/012571

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K47/60 A61P35/00 A61P37/04 C07D223/16 C07D401/12
C07D401/14 C07D403/12 C07H15/203
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P C07H C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/252254 A1 (BOLT BIOTHERAPEUTICS INC [US]) 17 December 2020 (2020-12-17) claims	1-44
X	WO 2020/252294 A1 (BOLT BIOTHERAPEUTICS INC [US]) 17 December 2020 (2020-12-17) claims	1-44
X	WO 2021/226440 A1 (BOLT BIOTHERAPEUTICS INC [US]) 11 November 2021 (2021-11-11) claims	1-44
X	WO 2017/046112 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 23 March 2017 (2017-03-23) examples claims	1-44

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 May 2023	16/05/2023

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/012571

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/202703 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 30 November 2017 (2017-11-30) examples	1-44
X	WO 2021/067242 A1 (BOLT BIOTHERAPEUTICS INC [US]) 8 April 2021 (2021-04-08) examples claims	1-44
X	WO 2016/096778 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 23 June 2016 (2016-06-23) examples 5-23	35
X	WO 2020/056198 A2 (SILVERBACK THERAPEUTICS INC [US]) 19 March 2020 (2020-03-19) example 1; compounds 1.1-1.11	35

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/012571

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020252254 A1	17-12-2020	CA 3143156 A1	17-12-2020
		EP 3983080 A1	20-04-2022
		JP 2022538773 A	06-09-2022
		US 2022315537 A1	06-10-2022
		WO 2020252254 A1	17-12-2020
WO 2020252294 A1	17-12-2020	AU 2020291014 A1	27-01-2022
		BR 112021025034 A2	26-04-2022
		CA 3142887 A1	17-12-2020
		CN 114585390 A	03-06-2022
		EP 3983082 A1	20-04-2022
		IL 288816 A	01-02-2022
		JP 2022537158 A	24-08-2022
		KR 20220034784 A	18-03-2022
		TW 202112752 A	01-04-2021
		US 2020390899 A1	17-12-2020
		WO 2020252294 A1	17-12-2020
WO 2021226440 A1	11-11-2021	CA 3176626 A1	11-11-2021
		CN 115996756 A	21-04-2023
		EP 4146282 A1	15-03-2023
		WO 2021226440 A1	11-11-2021
WO 2017046112 A1	23-03-2017	CN 108055842 A	18-05-2018
		EP 3350168 A1	25-07-2018
		JP 6893501 B2	23-06-2021
		JP 2018530539 A	18-10-2018
		US 2018194735 A1	12-07-2018
		WO 2017046112 A1	23-03-2017
WO 2017202703 A1	30-11-2017	CN 109311854 A	05-02-2019
		EP 3464274 A1	10-04-2019
		JP 7022702 B2	18-02-2022
		JP 2019520330 A	18-07-2019
		US 2019077764 A1	14-03-2019
		WO 2017202703 A1	30-11-2017
WO 2021067242 A1	08-04-2021	AU 2020359446 A1	21-04-2022
		BR 112022006001 A2	12-07-2022
		CA 3152601 A1	08-04-2021
		CN 114746404 A	12-07-2022
		EP 4038053 A1	10-08-2022
		IL 291760 A	01-06-2022
		JP 2022549510 A	25-11-2022
		KR 20220077131 A	08-06-2022
		US 2022347310 A1	03-11-2022
		WO 2021067242 A1	08-04-2021
WO 2016096778 A1	23-06-2016	CN 107148417 A	08-09-2017
		EP 3233835 A1	25-10-2017
		HK 1243701 A1	20-07-2018
		JP 6644792 B2	12-02-2020
		JP 2017538723 A	28-12-2017
		US 2017275253 A1	28-09-2017
		WO 2016096778 A1	23-06-2016
WO 2020056198 A2	19-03-2020	AU 2019337654 A1	08-04-2021
		CA 3112545 A1	19-03-2020

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/012571

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CN 113166113 A	23-07-2021
		EP 3849971 A2	21-07-2021
		JP 2022500404 A	04-01-2022
		KR 20210081339 A	01-07-2021
		US 2022048895 A1	17-02-2022
		WO 2020056198 A2	19-03-2020

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/64*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/64		
Ａ６１Ｋ	*39/395*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｙ	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｐ	*35/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04		
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ｃ０７Ｋ	*2/00*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	2/00		

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

ピーク ドライブ ９００

(72)発明者 クディルカ， ロマス

アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０６３， レッドウッド シティ， チェサピーク ドライブ ９００

(72)発明者 サフィナ， ブライアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０６３， レッドウッド シティ， チェサピーク ドライブ ９００

(72)発明者 サルマ， ガナパティ

アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０６３， レッドウッド シティ， チェサピーク ドライブ ９００

Ｆターム（参考） 4C076 AA95 BB11 BB13 BB16 CC27 CC41 DD66 EE23 EE41 EE51 EE56 EE59 FF02 FF04 FF13 FF31 FF68
4C084 AA19 MA05 MA66 NA13 ZB072 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272
4C085 AA13 CC21 EE01 EE05 GG01 GG02 GG04
4C086 AA01 AA02 BC32 MA02 MA05 MA66 NA05 NA10 NA13 ZB26 ZB27
4H045 AA10 AA30 BA51 BA57 EA20