(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7227912号
(P7227912)

(45)発行日　令和5年2月24日(2023.2.24)

(24)登録日　令和5年2月14日(2023.2.14)

(51)国際特許分類

Ｃ１２Ｎ　5/10 (2006.01)	Ｃ１２Ｎ	5/10	ＺＮＡ
Ａ６１Ｋ　35/17 (2015.01)	Ａ６１Ｋ	35/17	
Ａ６１Ｋ　45/00 (2006.01)	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｋ　31/551 (2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/551	
Ａ６１Ｋ　31/519 (2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/519	

ＦＩ

請求項の数　19　（全505頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-542407(P2019-542407)
(86)(22)出願日　平成30年2月8日(2018.2.8)
(65)公表番号　特表2020-505932(P2020-505932A)
(43)公表日　令和2年2月27日(2020.2.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/017464
(87)国際公開番号　WO2018/148440
(87)国際公開日　平成30年8月16日(2018.8.16)
審査請求日　令和3年2月5日(2021.2.5)
(31)優先権主張番号　62/457,124
(32)優先日　平成29年2月9日(2017.2.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/456,649
(32)優先日　平成29年2月8日(2017.2.8)
最終頁に続く

(73)特許権者　507183952
ダナ－ファーバー キャンサー インスティテュート，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１５－５４５０，ボストン ブルックライン アヴェニュー ４５０
(74)代理人　100189131
弁理士　佐伯 拓郎
(74)代理人　100182486
弁理士　中村 正展
(74)代理人　100158872
牛山 直子
(74)代理人　100147289
弁理士　佐伯 裕子
(72)発明者　ブラドナー， ジェイムズ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　キメラ抗原受容体の調節

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

免疫エフェクター細胞であって、

ａ．以下を含むキメラ抗原受容体ポリペプチド：

ｉ．細胞外リガンド結合ドメイン；

ｉｉ．膜貫通ドメイン；および

ｉｉｉ．少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインを含む細胞質ドメイン；

：ならびに

ｂ．以下を含む細胞質共刺激ポリペプチド：

ｉ．少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメイン；および

ｉｉ．ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質；

を含み、

前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質は、配列番号１～９、２４～６７、および９５～１１５から選択されるアミノ酸配列を含み、ヘテロ二官能性化合物と結合し、

前記ヘテロ二官能性化合物の前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質との結合が、前記細胞質共刺激ポリペプチドをユビキチンリガーゼに近接させ；および

前記細胞質共刺激ポリペプチドが、ユビキチン化され、次いでプロテアソームにより分解される、免疫エフェクター細胞。

【請求項２】

前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質が、配列番号１～３、および９から選択され

るアミノ酸配列を含む、請求項１に記載の免疫エフェクター細胞。
【請求項３】
キメラ抗原受容体ポリペプチドを含む免疫エフェクター細胞であって、
前記キメラ抗原受容体ポリペプチドが、
ａ．細胞外リガンド結合ドメイン；
ｂ．膜貫通ドメイン；および
ｃ．細胞質ドメイン；
を含み、前記細胞質ドメインが、
ｉ．少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメイン；および
ｉｉ．ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質；
を含み、
前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質が、配列番号１～９、２４～６７、および９５～１１５から選択されるアミノ酸配列を含み、
前記ヘテロ二官能性化合物の前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質との結合が前記キメラ抗原受容体ポリペプチドをユビキチンリガーゼに近接させ；
前記キメラ抗原受容体ポリペプチドが、ユビキチン化され、次いでプロテアソームにより分解される、免疫エフェクター細胞。
【請求項４】
前記免疫エフェクター細胞がＴ細胞である、請求項１～３のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。
【請求項５】
前記免疫エフェクター細胞がナチュラルキラー（ＮＫ）細胞である、請求項１～３のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。
【請求項６】
前記免疫エフェクター細胞が同種異系免疫エフェクター細胞または自己免疫エフェクター細胞である、請求項１～５のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。
【請求項７】
前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質が非内因性タンパク質である、請求項１～６のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。
【請求項８】
前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質が、内因的に発現されるタンパク質の改変型アミノ酸配列由来のタンパク質であり、前記ヘテロ二官能性化合物が前記改変型アミノ酸由来のタンパク質にのみ結合し、前記内因的に発現されるタンパク質には結合しない、請求項１～６のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。
【請求項９】
前記膜貫通ドメインがＣＤ８αヒンジドメインである、請求項１～８のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。
【請求項１０】
前記少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインが、ＣＤ３ζ、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＣＤ２７、ＩＣＯＳ、ＤＡＰ－１０、およびＤＡＰ－１２シグナル伝達ドメインから選択される、請求項１～９のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。
【請求項１１】
前記細胞外リガンド結合ドメインが、腫瘍抗原に結合するか、または腫瘍マーカーに対するリガンドである、請求項１～９のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。
【請求項１２】
前記ユビキチンリガーゼがセレブロンまたはＶＨＬである、請求項１～１０のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。
【請求項１３】
（Ａ）対象でのキメラ抗原受容体ポリペプチドおよび細胞質共刺激ポリペプチドを発現する免疫エフェクター細胞の活性化を下方制御するため；

（Ｂ）対象での免疫エフェクター細胞において発現される細胞質共刺激ポリペプチドを分解するため；
（Ｃ）対象でのキメラ抗原受容体ポリペプチドおよび細胞質共刺激ポリペプチドを発現する活性化免疫エフェクター細胞に関連するサイトカイン放出症候群を軽減するため；または
（Ｄ）対象でのキメラ抗原受容体ポリペプチドおよび細胞質共刺激ポリペプチドを発現する活性化免疫エフェクター細胞に関連する免疫応答を低減させるための、請求項１、２、および４～１２のいずれか一項に記載の免役エフェクター細胞を含む医薬組成物であって、
前記対象は、
ｄＦＫＢＰ－１～ｄＦＫＢＰ－１３、ｄＢＥＴ１～ｄＢＥＴ１８、ｄＢｒｏｍｏ１～ｄＢｒｏｍｏ３４、およびｄＨａｌｏ１～ｄＨａｌｏ２から選択されるヘテロ二官能性化合物も投与される、医薬組成物。
【請求項１４】
（Ａ）対象でのキメラ抗原受容体ポリペプチドを発現する免疫エフェクター細胞の活性化を下方制御するため；
（Ｂ）対象での免疫エフェクター細胞において発現されるキメラ抗原受容体ポリペプチドを分解するため；
（Ｃ）対象でのキメラ抗原受容体ポリペプチドを発現する活性化免疫エフェクター細胞に関連するサイトカイン放出症候群を軽減させるため；または
（Ｄ）対象でのキメラ抗原受容体ポリペプチドを発現する活性化免疫エフェクター細胞に関連する免疫応答を低減させるための、請求項３～１２のいずれか一項に記載の免役エフェクター細胞を含む医薬組成物であって、
前記対象は、
ｄＦＫＢＰ－１～ｄＦＫＢＰ－１３、ｄＢＥＴ１～ｄＢＥＴ１８、ｄＢｒｏｍｏ１～ｄＢｒｏｍｏ３４、およびｄＨａｌｏ１～ｄＨａｌｏ２から選択されるヘテロ二官能性化合物も投与される、医薬組成物。
【請求項１５】
前記ＣＤ８αヒンジが、配列番号１５のアミノ酸配列を含む、請求項９に記載の免疫エフェクター細胞。
【請求項１６】
前記細胞外リガンド結合ドメインが、ヒトＣＤ１９、ＢＣＭＡ、またはＣＤ３８と結合する一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）抗体を含む、請求項１～１０のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。
【請求項１７】
ヒトＣＤ１９と結合する前記細胞外リガンド結合ドメインが、配列番号１０のアミノ酸配列を含むｓｃＦｖを含む、請求項１６に記載の免疫エフェクター細胞。
【請求項１８】
ＢＣＭＡと結合する前記細胞外リガンド結合ドメインが、可変軽鎖（ＶＬ）および可変重鎖（ＶＨ）を含み、前記ＶＬは配列番号６８または７８のアミノ酸配列を含み、前記ＶＨは配列番号７０または７９のアミノ酸配列を含む、請求項１６に記載の免疫エフェクター細胞。
【請求項１９】
ＣＤ３８と結合する前記細胞外リガンド結合ドメインが、可変軽鎖（ＶＬ）および可変重鎖（ＶＨ）を含み、前記ＶＬは配列番号８１または８６のアミノ酸配列を含み、前記ＶＨは配列番号８２または８７のアミノ酸配列を含む、請求項１６に記載の免疫エフェクター細胞。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０１７年２月８日に出願された米国仮特許出願第６２／４５６，６４９号

、および２０１７年２月９日に出願された米国仮特許出願第６２／４５７，１２４号の利益を主張するものである。これらの出願全体は、あらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

参照による組み込み

２０１８年１月２４日に作成された、サイズが３６０キロバイトの「１６０１０－０２４ＷＯ１＿ｓｅｑｕｅｎｃｅｌｉｓｔｉｎｇ＿ｐｒｏｊｅｃｔｆｉｌｅ＿ＳＴ２５．ｔｘｔ」という名前のテキストファイルの内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０００３】

本発明は、調節可能な標的タンパク質分解要素を含めることによって、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を、関連する有害効果、例えば、オフターゲット効果ならびにサイトカイン放出症候群および腫瘍溶解症候群などの炎症反応に応答したＣＡＲまたはＴＣＲの発現、したがってＣＡＲ－Ｔ細胞またはＴＣＲ－Ｔ細胞の活性化を調節可能にする、操作された免疫エフェクター細胞、例えばキメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔ）の安全性プロファイルを改善する分野である。

【背景技術】

【０００４】

遺伝子操作された免疫エフェクター細胞の養子免疫伝達は、Ｔ細胞媒介性腫瘍免疫を迅速に確立することを目的としている。このアプローチでは、患者自身のＴ細胞、または他の免疫エフェクター細胞が、導入遺伝子にコードされたキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を介して腫瘍細胞に結合することを標的とする。Ｔ細胞で発現された場合、ＣＡＲは抗原プロセシングとは無関係の機構でＴ細胞特異性および細胞傷害性を腫瘍細胞に効率的に向け直す。このアプローチを通じて、ＣＡＲ　Ｔ細胞は免疫寛容の問題と抗原の主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）提示の必要性を克服する。ＣＡＲは、細胞内Ｔ細胞シグナル伝達配列に連結した抗体ベースの認識ドメインをコードする配列を含む、合成の操作された受容体である。第一世代のＣＡＲには、細胞内ＣＤ３ζシグナル伝達モジュールに連結された、抗体に由来し、腫瘍標的抗原に対して向かう細胞外一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）が含まれる。第二世代および第三世代のＣＡＲは現在、限定するものではないが、４－１ＢＢおよびＣＤ２８を含む複数の共刺激ドメインを含むように進化してきた。

【０００５】

初期の臨床試験の結果は、リンパ腫（Ｔｉｌｌら、「ＣＤ２０－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ａｄｏｐｔｉｖｅ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｆｏｒ ｌｙｍｐｈｏｍａ ｕｓｉｎｇ ａ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｗｉｔｈ ｂｏｔｈ ＣＤ２８ ａｎｄ ４－１ ＢＢ ｄｏｍａｉｎｓ：ｐｉｌｏｔ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｔｒｉａｌ ｒｅｓｕｌｔｓ．」Ｂｌｏｏｄ１１９（２０１２）：３９４０－３９５０）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）（Ｐｏｒｔｅｒら、「Ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｔ－ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｃｈｒｏｎｉｃ ｌｙｍｐｈｏｉｄ ｌｅｕｋｅｍｉａ．」ＮＥＪＭ３６５（２０１１）：７２５－７３３）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）（Ｇｒｕｐｐら、「Ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｔ－ｃｅｌｌｓ ｆｏｒ ａｃｕｔｅ ｌｙｍｐｈｏｉｄ ｌｅｕｋｅｍｉａ．」ＮＥＪＭ３６８（２０１３）：１５０９－１５１８）、および神経芽細胞腫（Ｌｏｕｉｓら、「Ａｎｔｉｔｕｍｏｒ ａｃｔｉｖｉｔｙ ａｎｄ ｌｏｎｇ－ｔｅｒｍ ｄａｔｅ ｏｆ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ－ｐｏｓｉｔｉｖｅ Ｔ－ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｎｅｕｒｏｂｌａｓｔｏｍａ．」Ｂｌｏｏｄ１１８（２０１１）：６０５０－６０５６）などを含む多くのがんにおけるＣＡＲ－Ｔ療法の治療効果を立証している。

【０００６】

２０１４年１１月、ＦＤＡはＪｕｎｏ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ，Ｉｎｃ．のＪＣＡＲ

０１５をオーファンドラッグとして承認した。Ｋｉｔｅ Ｐｈａｒｍａ，Ｉｎｃ．の難治性侵襲性非ホジキンリンパ腫のためのＫＴＥ－Ｃ１９も最近、ＦＤＡと欧州医薬品庁との両方から指定を受けた。ＡＬＬのためのペンシルベニア大学／ノバルティスのＣＴＬ０１９も画期的な地位を得た。

【０００７】

近年、黒色腫および胃腸腫瘍などの固形腫瘍を標的とするγδ受容体を含むＣＡＲ－Ｔ細胞が提案されている。Ｍｉｒｚａｅｉら、「Ｐｒｏｓｐｅｃｔｓ ｆｏｒ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ（ＣＡＲ）γδ Ｔ ｃｅｌｌｓ：Ａ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｇａｍｅ ｃｈａｎｇｅｒ ｆｏｒ ａｄｏｐｔｉｖｅ Ｔ ｃｅｌｌ ｃａｎｃｅｒ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ」、Ｃａｎｃｅｒ Ｌｅｔｔｅｒｓ３８０（２０１６）：４１３－４２３。

【０００８】

しかし、ＣＡＲ Ｔ細胞療法には重大な副作用がないわけではない。ＣＡＲ－Ｔによるほとんどの有害事象は忍容性がありかつ許容可能であるが、ＣＡＲ Ｔ細胞の投与は、多くの場合、サイトカイン放出症候群および腫瘍溶解症候群を含む重度の全身性炎症反応をもたらした（Ｘｕら、「Ｅｆｆｉｃａｃｙ ａｎｄ ｓａｆｅｔｙ ｏｆ ａｄｏｐｔｉｖｅ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｕｓｉｎｇ ａｎｔｉ－ＣＤ１９ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｔｒａｎｓｄｕｃｅｄ Ｔ－ｃｅｌｌｓ：ａ ｓｙｓｔｅｍｉｃ ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ ｐｈａｓｅ Ｉ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｔｒｉａｌｓ．」Ｌｅｕｋｅｍｉａ Ｌｙｍｐｈｏｍａ５４（２０１３）：２５５－２６０；Ｍｉｎａｇａｗａら、「Ｓｅａｔｂｅｌｔｓ ｉｎ ＣＡＲ ｔｈｅｒａｐｙ：ｈｏｗ ｓａｆｅ ａｒｅ ＣＡＲＳ？」Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ８（２０１５）：２３０－２４９）。例えば、２０１０年に、臨床現場でＣＡＲ Ｔ細胞を投与した後のサイトカイン放出症候群の発症に起因して２人が死亡した（Ｂｒｅｎｔｊｅｎｓら、「Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｃｈｒｏｎｉｃ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ ｗｉｔｈ ｇｅｎｅｔｉｃａｌｌｙ ｔａｒｇｅｔｅｄ ａｕｔｏｌｏｇｏｕｓ Ｔ－ｃｅｌｌｓ：ｃａｓｅ ｒｅｐｏｒｔ ｏｆ ａｎ ｕｎｆｏｒｅｓｅｅｎ ａｄｖｅｒｓｅ ｅｖｅｎｔ ｉｎ ａ ｐｈａｓｅ Ｉ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｔｒｉａｌ．」Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１８（２０１０）：６６６－６６８；Ｍｏｒｇａｎら、「Ｃａｓｅ ｒｅｐｏｒｔ ｏｆ ａ ｓｅｒｉｏｕｓ ａｄｖｅｒｓｅ ｅｖｅｎｔ ｆｏｌｌｏｗｉｎｇ ｔｈｅ ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｏｆ Ｔ－ｃｅｌｌｓ ｔｒａｎｓｄｕｃｅｄ ｗｉｔｈ ａ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｒｅｃｏｇｎｉｚｉｎｇ ＥＲＢＢ２．」Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１８（２０１０）：８４３－８５１）。

【０００９】

サイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）は臨床的に発熱、吐き気、頭痛、頻脈、低血圧、低酸素、ならびに心臓および／または神経学的症状を示す炎症反応である。重度のサイトカイン放出症候群は、サイトカインストームとし描写され、致命的であり得る。ＣＲＳは、単球およびマクロファージ、Ｔ細胞およびＢ細胞などの種々の細胞型の持続的活性化の結果であると考えられ、一般に刺激曝露の１～２時間以内のＴＮＦαおよびＩＦＮγのレベルの増加、続くインターロイキン（ＩＬ）－６およびＩＬ－１０の増加、場合によりＩＬ－２およびＩＬ－８の増加によって特徴付けられる（Ｄｏｅｓｓｅｇｇｅｒら、「Ｃｌｉｎｉｃａｌ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｍｅｔｈｏｄｏｌｏｇｙ ｆｏｒ ｉｎｆｕｓｉｏｎ－ｒｅｌａｔｅｄ ｒｅａｃｔｉｏｎｓ ｗｉｔｈ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ．」Ｎａｔ．Ｃｌｉｎ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｉｍｍｕｎｏ．４（２０１５）：ｅ３９）。

【００１０】

腫瘍溶解症候群（ＴＬＳ）は、化学療法による腫瘍細胞の突然の殺傷、それに続く全身循環への大量のカリウム、リン酸塩、および核酸の放出を伴う細胞内容物の放出によって引き起こされる代謝症候群である。核酸の尿酸への異化は高尿酸血症を引き起こす。尿酸排泄の著しい増加は、腎尿細管内での尿酸の沈殿および腎血管収縮、自己調節障害、腎臓

流量の減少、酸化、および炎症をもたらし、急性腎障害を引き起こす可能性がある。腎尿細管におけるリン酸カルシウム沈着を伴う高リン血症も急性腎障害を引き起こし得る。尿酸およびリン酸塩両方が高濃度であると、リン酸カルシウムの存在下で尿酸がより容易に沈殿し、その結果高カリウム血症、高リン酸血症（ｈｙｐｅｒｐｈｏｓｐｈｏｔｅｍｉａ）、低カルシウム血症、レミア、および急性腎不全をもたらすので、急性腎臓障害のリスクを高める。それは通常、大きくて急速に増殖する治療反応性腫瘍の患者に起こる（Ｗｉｎｔｒｏｂｅ ＭＭ，ら、「Ｃｏｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ ｈｅｍａｔｏｐｏｉｅｔｉｃ ｎｅｏｐｌａｓｍｓ．」Ｗｉｎｔｒｏｂｅ’ｓ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ，１１ｔｈ ｅｄ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｐａ：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ；Ｖｏｌ ＩＩ（２００３）：１９１９－１９４４）。

【００１１】

ＣＡＲ Ｔ細胞療法の劇的な臨床活動は、ＣＲＳまたは関連する有害事象を受けている患者においてＴ細胞応答を急速に逆転または中止するためのさらなる「安全」戦略を実施する必要性を必要とする。単純ヘルペスウイルス－チミジンキナーゼ（ＨＳＶ－ＴＫ）の同時発現を含む代謝アプローチは、ガンシクロビルによる処置時にＣＡＲ Ｔ細胞のアポトーシスを誘導する。このアプローチは、応答の動態の遅れおよびＨＳＶに対する免疫原性反応の可能性によって制限されている。薬物結合ドメインが、カスパーゼ９およびＦＡＳを含むアポトーシス機構の成分とインフレームで発現されるアポトーシス促進戦略が開発されている。この系は、二量体化の小分子インデューサーの投与時にアポトーシスの条件付き活性化を可能にする。その効果は迅速で非免疫原性であり、形質導入細胞のペイロードを９０％減少させる。どちらのアプローチも現在臨床試験で評価中である。「自殺」遺伝子の発現は望ましくない毒性を逆転させる機構を提供するが、どちらのアプローチも不可逆的であると考えられ、患者に対するさらなる治療利益を事実上制限する。

【００１２】

ＣＡＲ Ｔ細胞活性化を制御するための他の戦略には、抗原認識ドメインから二重共刺激ドメインを分離することが含まれ、ＣＡＲ Ｔ細胞の刺激は小分子薬－リミドゥシド（ｒｉｍｉｄｕｃｉｄ）によって制御される。ＧｏＣＡＲ－Ｔとして公知のこれらのＴ細胞は、がん細胞と薬物の両方に曝された場合にのみ完全に活性化される。さらに、阻害または増幅シグナルのいずれかを導き得る、第２の結合ドメインを含む二重特異性ＣＡＲをＣＡＲ Ｔ細胞上に組み入れる戦略は、オフターゲット効果の低減を可能にし、１つの標的タンパク質の存在はＣＡＲ Ｔ細胞の活性化をもたらすが、第二のタンパク質の存在は阻害をもたらす。

【００１３】

「Ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｐｏｓｔ－Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎａｌ Ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ」と題されたＪｕｎｏ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、Ｉｎｃ．の国際公開第２０１６／１１５１７７号は、例えばキメラ抗原受容体を含む転写後調節エレメント（ＰＲＥ）を投与タンパク質に含めて、タンパク質の天然のユビキチン化を促進して、半減期を短縮することによって、分解を促進することを記載している。しかし、用いられた戦略は調整可能ではない。

【００１４】

Ｊｅｎｓｅｎ ａｎｄ Ｒｉｄｄｅｌｌ，Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ ｉｍｐｌｅｍｅｎｔａｔｉｏｎ ｏｆ ａｄｏｐｔｉｖｅ ｔｈｅｒａｐｙ ｗｉｔｈ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ－ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｔ ｃｅｌｌｓ，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．２０１４；２５７（１）：１２７－１４４および「ＳＭＡＲＴ ＣＡＲ Ｄｅｖｉｃｅｓ，ＤＥ ＣＡＲ Ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅｓ，ＳＩＤＥ ＣＡＲＳ ａｎｄ Ｕｓｅｓ Ｔｈｅｒｅｏｆ」と題されたＣｈｉｍｅｒａ Ｂｉｏｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ、Ｉｎｃ．の国際公開第２０１６／１４９２５４号は、リガンド依存性不安定化ドメイン（ＤＤ）およびＤＤタグ付きＣＡＲを可逆的に安定化および不安定化するためのＳｈｉｅｌｄ１リガンドの使用を記載している。しかし、ＪｅｎｓｅｎとＲｉｄｄｅｌｌは、小分子の存在下でのＣＡＲの活性化の不確実性およびそのような戦略に関連する毒性の可能性の問題のため

に、そのようなアプローチの使用は困難であることに注目している。
【００１５】
「Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ ｆｏｒ Ｐｒｏｄｕｃｉｎｇ ａ Ｃｈｉｍｅｒｉｃ Ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ」と題されたＡｘｉｏｍｘ、Ｉｎｃ．の国際公開第２０１６／２００８２２号は、キメラ抗原受容体を細胞内領域、例えばミトコンドリア領域に隔離して、それによってＣＡＲを不活性化するためのミトタグ（ｍｉｔｏｔａｇ）および小分子、例えばラパマイシンまたはラパマイシン類似体の使用を記載している。しかしながら、ラパマイシンの使用は、
【先行技術文献】
【特許文献】
【００１６】
【文献】国際公開第２０１６／１１５１７７号
国際公開第２０１６／１４９２５４号
国際公開第２０１６／２００８２２号
【非特許文献】
【００１７】
【文献】Ｔｉｌｌら、「ＣＤ２０－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ａｄｏｐｔｉｖｅ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｆｏｒ ｌｙｍｐｈｏｍａ ｕｓｉｎｇ ａ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｗｉｔｈ ｂｏｔｈ ＣＤ２８ ａｎｄ ４－１ ＢＢ ｄｏｍａｉｎｓ：ｐｉｌｏｔ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｔｒｉａｌ ｒｅｓｕｌｔｓ．」Ｂｌｏｏｄ １１９（２０１２）：３９４０－３９５０
Ｐｏｒｔｅｒら、「Ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｔ－ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｃｈｒｏｎｉｃ ｌｙｍｐｈｏｉｄ ｌｅｕｋｅｍｉａ．」ＮＥＪＭ ３６５（２０１１）：７２５－７３３
Ｇｒｕｐｐら、「Ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｔ－ｃｅｌｌｓ ｆｏｒ ａｃｕｔｅ ｌｙｍｐｈｏｉｄ ｌｅｕｋｅｍｉａ．」ＮＥＪＭ ３６８（２０１３）：１５０９－１５１８
Ｌｏｕｉｓら、「Ａｎｔｉｔｕｍｏｒ ａｃｔｉｖｉｔｙ ａｎｄ ｌｏｎｇ－ｔｅｒｍ ｄａｔｅ ｏｆ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ－ｐｏｓｉｔｉｖｅ Ｔ－ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｎｅｕｒｏｂｌａｓｔｏｍａ．」Ｂｌｏｏｄ １１８（２０１１）：６０５０－６０５６
Ｍｉｒｚａｅｉら、「Ｐｒｏｓｐｅｃｔｓ ｆｏｒ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ （ＣＡＲ） γδ Ｔ ｃｅｌｌｓ：Ａ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｇａｍｅ ｃｈａｎｇｅｒ ｆｏｒ ａｄｏｐｔｉｖｅ Ｔ ｃｅｌｌ ｃａｎｃｅｒ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ，」Ｃａｎｃｅｒ Ｌｅｔｔｅｒｓ ３８０（２０１６）：４１３－４２３
Ｘｕら、「Ｅｆｆｉｃａｃｙ ａｎｄ ｓａｆｅｔｙ ｏｆ ａｄｏｐｔｉｖｅ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｕｓｉｎｇ ａｎｔｉ－ＣＤ１９ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｔｒａｎｓｄｕｃｅｄ Ｔ－ｃｅｌｌｓ：ａ ｓｙｓｔｅｍｉｃ ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ ｐｈａｓｅ Ｉ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｔｒｉａｌｓ．」Ｌｅｕｋｅｍｉａ Ｌｙｍｐｈｏｍａ ５４（２０１３）：２５５－２６０
Ｍｉｎａｇａｗａら、「Ｓｅａｔｂｅｌｔｓ ｉｎ ＣＡＲ ｔｈｅｒａｐｙ：ｈｏｗ ｓａｆｅ ａｒｅ ＣＡＲＳ？」Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ ８（２０１５）：２３０－２４９
Ｂｒｅｎｔｊｅｎｓら、「Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｃｈｒｏｎｉｃ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ ｗｉｔｈ ｇｅｎｅｔｉｃａｌｌｙ ｔａｒｇｅｔｅｄ ａｕｔｏｌｏｇｏｕｓ Ｔ－ｃｅｌｌｓ：ｃａｓｅ ｒｅｐｏｒｔ ｏｆ ａｎ ｕｎｆｏｒｅｓｅｅｎ ａｄｖｅｒｓｅ ｅｖｅｎｔ ｉｎ ａ ｐｈａｓｅ Ｉ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｔｒｉａｌ．」Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１８ （２０１０）：６６６－６６８
Ｍｏｒｇａｎら、「Ｃａｓｅ ｒｅｐｏｒｔ ｏｆ ａ ｓｅｒｉｏｕｓ ａｄｖｅｒｓｅ ｅｖｅｎｔ ｆｏｌｌｏｗｉｎｇ ｔｈｅ ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｏｆ Ｔ－ｃ

ｅｌｌｓ ｔｒａｎｓｄｕｃｅｄ ｗｉｔｈ ａ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｒｅｃｏｇｎｉｚｉｎｇ ＥＲＢＢ２．」Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１８（２０１０）：８４３－８５１
Ｄｏｅｓｓｅｇｇｅｒら、「Ｃｌｉｎｉｃａｌ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｍｅｔｈｏｄｏｌｏｇｙ ｆｏｒ ｉｎｆｕｓｉｏｎ－ｒｅｌａｔｅｄ ｒｅａｃｔｉｏｎｓ ｗｉｔｈ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ．」Ｎａｔ．Ｃｌｉｎ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｉｍｍｕｎｏ．４（２０１５）：ｅ３９
Ｗｉｎｔｒｏｂｅ ＭＭ，ｅｔ ａｌ．，「Ｃｏｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ ｈｅｍａｔｏｐｏｉｅｔｉｃ ｎｅｏｐｌａｓｍｓ．」Ｗｉｎｔｒｏｂｅ’ｓ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ，１１ｔｈ ｅｄ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｐａ：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ；Ｖｏｌ ＩＩ（２００３）：１９１９－１９４４
Ｊｅｎｓｅｎ ａｎｄ Ｒｉｄｄｅｌｌ，Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ ｉｍｐｌｅｍｅｎｔａｔｉｏｎ ｏｆ ａｄｏｐｔｉｖｅ ｔｈｅｒａｐｙ ｗｉｔｈ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ－ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｔ ｃｅｌｌｓ，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．２０１４；２５７（１）：１２７－１４４

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１８】
本発明の目的は、ＣＡＲ Ｔ細胞の活性を調節し、有害な炎症反応を減少させることができる有効で非毒性の可逆的治療を提供することである。
【課題を解決するための手段】
【００１９】
ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質、タンパク質ドメイン、またはポリペプチド配列（「ヘテロ二官能性化合物ターゲティングドメイン」または「ｄＴＡＧ」）を合成キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）構築物内に組み込むことにより、ＣＡＲ免疫エフェクター細胞刺激、例えばＴ細胞刺激を媒介する組成物、操作細胞、例えば免疫細胞もしくは免疫刺激細胞、および方法が提供され、これらは、ヘテロ二官能性化合物（すなわち、そのユビキチンリガーゼ結合部分を介してユビキチンリガーゼに結合し、下記により詳細に定義されるｄＴＡＧターゲティングリガンドを介してｄＴＡＧを含むＣＡＲにもインビボで結合するヘテロ二官能性化合物）を用いて可逆的標的タンパク質分解を可能にする。例えばＣＡＲ Ｔ細胞の細胞死を迅速に誘導するために使用される自殺遺伝子戦略を組み込んだ様式と比較して、ＣＡＲユビキチン化および免疫エフェクター細胞内での分解を標的とするヘテロ二官能性化合物の使用は、免疫エフェクター細胞自体に危害を与えずに、ＣＡＲの発現および続くエフェクター細胞応答の可逆的制御を可能にする。ｄＴＡＧは、ＣＡＲ発現のレオスタット、したがって免疫エフェクター細胞刺激として使用することができ、ヘテロ二官能性化合物の投与およびヘテロ二官能性化合物のクリアランスの際のＣＡＲの再生によって、ＣＡＲの発現および免疫エフェクター細胞応答の程度を調節する能力をもたらす。さらに、ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質を例えばＣＡＲ構築物内に組み込むことによって、現在のＣＡＲ Ｔ細胞療法に関連する有害な副作用、例えば、ＣＲＳを含む炎症反応およびＴＩＬなどの代謝反応を、ＣＡＲ発現を制御するヘテロ二官能性化合物の投与によって、ＣＡＲ Ｔ細胞がＣＡＲの再発現およびヘテロ二官能性化合物のクリアランスの際に再活性化する能力を保持しながら制御することができる。
【００２０】
ＣＡＲ Ｔ細胞活性化を調節するためのｄＴＡＧおよびヘテロ二官能性化合物の使用を任意の臨床的ＣＡＲ Ｔ細胞戦略との使用に適合させて、さらなる安全機構を提供することができる。例えば、ｄＴＡＧは、ＣＡＲ Ｔ細胞の活性化を調節するために、ＣＡＲ内に、またはＣＡＲ複合体、例えばスプリットもしくは二重ＣＡＲ構築物内に組み込むことができる。ＣＡＲにｄＴＡＧを含めることで、制御可能なＣＡＲ Ｔ細胞応答を確実にするさらなる安全スイッチが利用可能になる。

【００２１】
したがって、一実施形態では、以下の工程を含む方法が提供される：
（ｉ）罹患細胞表面抗原を標的とする少なくとも１つの配列とヘテロ二官能性化合物のｄＴＡＧターゲティングリガンドによって認識され、それに結合することができるアミノ酸配列とを有するキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を含む形質転換免疫エフェクター細胞を、罹患細胞を認識し、それに結合する免疫エフェクター細胞の能力を増大させることによって治療することができる罹患細胞の障害を有する患者に投与する工程、ならびに
（ｉｉ）必要に応じて、ＣＡＲまたはその一部がユビキチン化され、次いでプロテアソームによって分解されるように、ｄＴＡＧ（したがってＣＡＲ）をユビキチンリガーゼに近接させるような様式で、ａ）ｄＴＡＧおよびｂ）ユビキチンリガーゼに結合するヘテロ二官能性化合物を前記患者に投与する工程。
【００２２】
ＣＡＲの細胞質シグナル伝達ドメインの少なくとも一部を分解することによって、ＣＡＲが免疫エフェクター細胞、例えばＣＡＲ　Ｔ細胞を活性化する能力が低下する。本明細書において企図されるように、ＣＡＲの十分な分解は、ＣＡＲのシグナル伝達機能が破壊された場合に生じる。
【００２３】
本明細書において企図される一態様では、養子細胞療法に使用するための操作された細胞によって発現させることができる本発明の合成ＣＡＲは、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとヘテロ二官能性化合物のｄＴＡＧターゲティングリガンドによって標的化および結合され得るｄＴＡＧとを有する細胞質ドメインを含み、ヘテロ二官能性化合物のｄＴＡＧへの結合がユビキチン化およびユビキチン媒介分解を介してＣＡＲの分解をもたらす。いくつかの実施形態では、（１または複数の）細胞内シグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の細胞質配列を含み、いくつかの態様では、天然の状況ではそのような受容体と協調して作用し、抗原受容体結合後、シグナル伝達を開始する共受容体の配列、および／またはそのような分子の任意の誘導体もしくは変異体、および／または同じ機能的能力を有する任意の合成配列も含む。天然のＴＣＲに関しては、完全活性化は一般に、ＴＣＲを介するシグナル伝達だけでなく、共刺激シグナルも必要とする。したがって、いくつかの実施形態では、完全な活性化を促進するために、二次シグナルまたは共刺激シグナルを生成するための成分もＣＡＲに含まれる。ＣＡＲの少なくとも一部の分解をもたらすヘテロ二官能性化合物によって結合され得るｄＴＡＧを、１または複数のシグナル伝達ドメインと組み合わせて有するＣＡＲの一般化された例を図１に示す。図に示すように、ｄＴＡＧはさまざまな立体配座、例えば、限定するものではないが、単一の免疫受容体活性化ドメイン（例えば、ＩＴＡＭ）、活性化ドメインと１つの共刺激ドメイン、または活性化ドメインと１もしくは複数の共刺激ドメインを有するＣＡＲに組み込むことができ、このＣＡＲはヘテロ二官能性ドメインの投与により分解される。
【００２４】
あるいは、一実施形態では、ＣＡＲは、細胞を活性化するのに十分なシグナルを生成させるための成分を含まない。このような多重ポリペプチドＣＡＲ設計において、１または複数のシグナル伝達ドメインを含む細胞質共刺激ポリペプチドは、例えば、細胞外結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインを有する細胞質ドメインを含むＣＡＲと協調して作用して、細胞を活性化する。一実施形態では、細胞質共刺激ポリペプチドおよびＣＡＲは、小分子の存在下で二量体化するヘテロ二量体化ドメインを含む。（例えば、以下により詳細に説明される図３Ｂを参照されたい）。そのような戦略は、小分子の存在下でのみ細胞の活性化を提供する。一実施形態では、ＣＡＲ設計は複数の鎖を含み、ＣＡＲは、内因性または外因性小分子などの追加のインデューサーを腫瘍標的に結合することによって活性化される。本明細書において企図されるように、ｄＴＡＧは、細胞質共刺激ポリペプチド、ＣＡＲ、ＣＡＲ設計を含む多重鎖のいずれか、またはそれらすべてに組み込むことができ、ヘテロ二官能性化合物の投与時にさらな

る調節機構を可能にする。

【００２５】

他の実施形態では、ＣＡＲは共刺激シグナルを生成するための成分を含まない。いくつかの態様において、さらなるＣＡＲが同じ細胞において発現され、二次シグナルまたは共刺激シグナルを生成させるための成分を提供する。いくつかの態様において、細胞は、一次シグナルを誘導するためのシグナル伝達ドメインを含む第１のＣＡＲ、および第２の抗原に結合し、共刺激シグナルを生成するための成分を含む第２のＣＡＲを含む。例えば、第１のＣＡＲは活性化ＣＡＲであり得、第２のＣＡＲは共刺激ＣＡＲであり得る。いくつかの態様では、細胞内に特定のエフェクター機能を誘導するために両方のＣＡＲをライゲーションしなければならず、これは標的とされる細胞型に対する特異性および選択性を提供することができる。したがって、ｄＴＡＧは第１のＣＡＲもしくは第２のＣＡＲ、またはその両方に組み込むことができ、ヘテロ二官能性化合物の投与の際に、細胞の活性化が一方または両方のＣＡＲの分解によって調節される。

【００２６】

一実施形態では、細胞は、一次シグナルを誘導するためのシグナル伝達ドメインおよび他の免疫細胞を刺激するための共刺激リガンドポリペプチドを含む第１のＣＡＲを含む。例えば、Ａｂａｔｅ Ｄａｇａら、「ＣＡＲ ｍｏｄｅｌｓ：ｎｅｘｔ ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ＣＡＲ ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｅｎｈａｎｃｅｄ Ｔ－ｃｅｌｌ ｆｕｎｃｔｉｏｎ」、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｔｈｅｒａｐｙ－Ｏｎｃｏｌｙｔｉｃｓ（２０１６）３：１－７を参照されたく、当該文献は参照により本明細書に組み込まれる。したがって、ｄＴＡＧを第１のＣＡＲもしくは共刺激リガンドポリペプチド、またはその両方に組み込むことができ、ヘテロ二官能性化合物を投与すると、ＣＡＲおよび／または共刺激リガンドポリペプチドが分解され、細胞の活性化が調節される。そのような戦略の例示的な概略図が図３Ａに示されており、ここでｄＴＡＧはＣＡＲに組み込まれている。

【００２７】

または、ｄＴＡＧは、ユニバーサルＣＡＲまたは切替可能ＣＡＲとして設計されたＣＡＲ構築物に組み込まれる。ユニバーサルＣＡＲは、標識またはタグを標的とする細胞外リガンド結合ドメインを有し、ここで前記標識またはタグは、例えば、腫瘍抗原などの標的リガンドに結合することができる抗体に結合している。特異的な腫瘍抗原を一度に１つずつ認識し、抗原ごとに異なるＣＡＲを必要とする細胞外リガンド結合ドメインを有するようにＣＡＲを操作するのではなく、この技術は二官能性分子の一方の不変末端に結合できるＴ細胞受容体を設計する。分子は、他の末端が、どのような目的の腫瘍細胞表面マーカーにも結合することができるように構築される。このようにして、ＣＡＲ Ｔ細胞を一度構築し、種々の腫瘍マーカーに指向させることができる。参照により本明細書に組み込まれるＫｕｄｏら、「Ｔ Ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅｓ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｎｇ ａ ＣＤ１６ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｅｘｅｒｔ Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ Ｋｉｌｌｉｎｇ」、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ；７４（１）Ｊａｎｕａｒｙ１，２０１４；参照により本明細書に組み込まれるＭａら、「Ｖｅｒｓａｔｉｌｅ ｓｔｒａｔｅｇｙ ｆｏｒ ｃｏｎｔｒｏｌｌｉｎｇ ｔｈｅ ｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｙ ａｎｄ ａｃｔｉｖｉｔｙ ｏｆ ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ Ｔ ｃｅｌｌ」、ＰＮＡＳ２０１６Ｊａｎ２６；１１３（４）：Ｅ４５０－８を参照されたい。ユニバーサルＣＡＲの一例を図２に示す。ここで、ＣＡＲは共刺激性および活性化ドメイン、ならびにｄＴＡＧを含む。本明細書において企図されるように、ユニバーサルＣＡＲはさらなる共刺激ドメインを含み得るか、または本明細書中に記載される任意の他の態様もしくは戦略と共に採用することができる。

【００２８】

別の代替法では、ｄＴＡＧは、条件付きまたは「スプリット」ＣＡＲとして設計されたＣＡＲ構築物に組み込まれる。Ｗｕら、「Ｒｅｍｏｔｅ ｃｏｎｔｒｏｌ ｏｆ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｔｈｒｏｕｇｈ ａ ｓｍａｌｌ ｍｏｌｅｃｕｌｅ－ｇａｔｅｄ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ｒｅｃｅｐｔｏｒ」Ｓｃｉｅｎｃｅ．２０１５ Ｏｃｔ１６

；３５０（６２５８）を参照されたく、当該文献は参照により本明細書に組み込まれる。条件付きまたは「スプリット」ＣＡＲを含む細胞は、デフォルトでは、低分子が追加されるまで応答しないか、スイッチが切れている。条件付きまたはスプリットＣＡＲは一般にスプリット受容体であり、ここで抗原結合および細胞内シグナル伝達成分はヘテロ二量体化小分子の存在下でのみ組立てられる。スプリット受容体は、１）細胞外抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖと、それ自身では細胞を活性化することができない１または複数の共刺激ドメインとを有するＣＡＲ、および２）重要な下流シグナル伝達エレメント、例えばＩＴＡＭを含む細胞質ポリペプチドを含む。スプリット受容体の２つの部分は、ヘテロ二量体化小分子の結合時に条件付きで相互作用するヘテロ二量体化ドメインを含む。したがって、ｄＴＡＧをＣＡＲもしくは細胞質ポリペプチド、またはその両方に組み込んで、ヘテロ二官能性化合物の投与時に調節を実現することができる。ｄＴＡＧを含む一般化スプリットＣＡＲの説明図が図３Ｂに提供されている。一般的な二量体化ドメインには、ＦＫ５０６結合タンパク質（ＦＫＢＰ）ドメインおよびＦＫＢＰ－ラパマイシン結合（ＦＲＢ）ドメインのＴ２０８９Ｌ変異型が含まれ、それぞれＣＡＲまたは細胞質ポリペプチドのいずれかに組み込まれ、ラパマイシン類似体ＡＰ２１９６７などのラパログ（ｒａｐａｌｏｇ）と二量体化することができる。代替の二量体化ドメインには、ジベレリンの存在下で二量体化するＧＩＤ１およびＧＡＩを用いたジベレリン酸ベースの二量体化システムが含まれる。代替の実施形態では、ｄＴＡＧはヘテロ二量体化ドメインそれ自体、例えばＦＫＢＰである。したがって、ヘテロ二量体化ドメインの一方に結合することができるヘテロ二官能性化合物は、ポリペプチドの一方または両方の分解を可能にし、細胞活性化活性の調節をもたらす。そのような戦略の例示的な実施形態の説明図が、図３Ｃおよび３Ｄに提供される。

【００２９】

関連する態様では、ＣＡＲは共刺激ドメインを含まないが、ＣＡＲおよび活性化ドメイン、例えばＣＤζドメインなどのＩＴＡＭを、誘導性ＭｙＤ８８／ＣＤ４０（ｉＭＣ）を含むリガンド依存性共刺激スイッチと一緒に使用する。これらのいわゆる「ＧｏＣＡＲｔ」は、ＭｙＤ８８およびＣＤ４０細胞質シグナル伝達分子とインフレームのタンデムＲｉｍ結合ドメイン（ＦＫＢＰ１２ｖ３６）を利用し、これらはリミドゥシド（Ｒｉｍ）で誘導可能である。細胞の活性化には、ＣＡＲ抗原認識およびＲｉｍ依存性のｉＭＣ共刺激が必要である。参照により本明細書に組み込まれる「Ａ Ｃｏｍｐｏｓｉｔｅ ＭｙＤ８８／ＣＤ４０ ｓｗｉｔｃｈ ｓｙｎｅｒｇｉｓｔｉｃａｌｌｙ ａｃｔｉｖａｔｅｓ ｍｏｕｓｅ ａｎｄ ｈｕｍａｎ ｄｅｎｄｒｉｔｉｃ ｃｅｌｌｓ ｆｏｒ ｅｎｈａｎｃｅｄ ａｎｔｉｔｕｍｏｒ ｅｆｆｉｃａｃｙ」、ＪＣＩ ２０１１；１２１（４）：１５２４－１５３４；参照により本明細書に組み込まれるＦｏｓｔｅｒら、「Ｉｎｄｕｃｉｂｌｅ ＭｙＤ８８／ＣＤ４０ Ａｌｌｏｗｓ ＡＰ１９０３－Ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ Ｃｏｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎ ｔｏ Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｓｕｒｖｉｖａｌ ｏｆ Ｃｈｉｍｅｒｉｃ Ａｎｔｉｇｅｎ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ－Ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｔ Ｃｅｌｌｓ」、Ｂｌｏｏｄ ２０１４ １２４：１１２１；参照により本明細書に組み込まれるＦｏｓｔｅｒら、「Ｅｆｆｉｃａｃｙ ａｎｄ ｓａｆｅｔｙ ｏｆ Ｈｅｒ２－ｔａｒｇｅｔｅｄ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ（ＣＡＲ）Ｔ ｃｅｌｌｓ ｕｓｉｎｇ ＭｙＤ８８／ＣＤ４０ ｃｏｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎ ａｎｄ ｉＣａｓｐａｓｅ－９ ｓｕｉｃｉｄｅ ｓｗｉｔｃｈ」、Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ３４，２０１６（ｓｕｐｐｌ；ａｂｓｔｒ３０５０）を参照されたい。したがって、ｄＴＡＧをＣＡＲ、ｉＭＣ共刺激ポリペプチド、またはその両方に組み込み、ヘテロ二官能性化合物を投与した場合にさらに調節を実現することができる。

【００３０】

別の代替法では、ｄＴＡＧは、抗腫瘍サイトカインを同時発現するＴ細胞（ユニバーサルサイトカイン殺傷を目的としたＴ細胞（ＴＲＵＣＫ））における使用のために設計されたＣＡＲ構築物に組み込まれる。サイトカイン発現は、恒常的であるか、またはＴ細胞活性化、例えばＩＬ－１２によって誘導される。炎症誘発性サイトカインの局所的産生は、

内因性免疫細胞を腫瘍部位に動員し、そして抗腫瘍応答を増強する。参照により本明細書に組み込まれるＣｈｍｉｅｌｅｗｓｋｉら、「ＴＲＵＣＫｓ：ｔｈｅ ｆｏｕｒｔｈ ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ ＣＡＲｓ」、Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｏｎ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｔｈｅｒａｐｙ Ｖｏｌ．１５，Ｉｓｓ．８，２０１５を参照されたい。そのような戦略の例示的な実施形態の説明図が図３Ｅに提供されており、ここで細胞はｄＴＡＧを組み込んだＣＡＲと抗腫瘍サイトカインの両方を発現する。

【００３１】

別の代替法では、ｄＴＡＧは、ケモカイン受容体（自己駆動ＣＡＲ）、例えばＣ－Ｃモチーフケモカイン受容体２（ＣＣＲ２）－ＣＣモチーフケモカインリガンド２（ＣＣＬ２）を同時発現するＴ細胞で使用するために設計されたＣＡＲ構築物に組み込まれ、それによって腫瘍ホーミングを増加させる。参照により本明細書に組み込まれるＨｏｎｇら、「Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ ｉｎｄｕｃｅｓ ｉｎｔｒａｔｕｍｏｒａｌ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｃｈｅｍｏｋｉｎｅｓ ｉｎ ｃｕｔａｎｅｏｕｓ ｍｅｌａｎｏｍａ ｆａｖｏｒｉｎｇ Ｔ－ｃｅｌｌ ｉｎｆｉｌｔｒａｔｉｏｎ ａｎｄ ｔｕｍｏｒ ｃｏｎｔｒｏｌ」、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．７１，６９９７－７００９；２０１１を参照されたい。図３Ｆは、ｄＴＡＧを組み込んだＣＡＲと腫瘍リガンドに結合するケモカイン受容体とを同時発現する、本明細書において企図される自己駆動ＣＡＲの概略図である。

【００３２】

別の代替法において、ｄＴＡＧは、免疫抑制に対して耐性があるように操作された細胞において使用するために設計されたＣＡＲ構築物に組み込まれる。これらのいわゆる武装化（Ａｒｍｏｒｅｄ）ＣＡＲは、さまざまな免疫チェックポイント分子、例えば細胞傷害性Ｔリンパ球関連抗原４（ＣＴＬＡ４）またはプログラム細胞死タンパク質１（ＰＤ１）をもはや発現しないように遺伝子改変されるか、または免疫チェックポイントスイッチ受容体、例えば、Ｔ細胞耐性をこの抑制性サイトカインに付与するドミナントネガティブ形質転換成長因子－β（ＴＧＦ－β）受容体ＩＩ型を用いて操作される（Ｆｏｓｔｅｒら、「Ａｎｔｉｔｕｍｏｒ ａｃｔｉｖｉｔｙ ｏｆ ＥＢＶ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｔ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅｓ ｔｒａｎｓｄｕｃｅｄ ｗｉｔｈ ａ ｄｏｍｉｎａｎｔ ｎｅｇａｔｉｖｅ ＴＧＦ－β ｒｅｃｅｐｔｏｒ」、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．３１，５００－５０５（２００８）を参照されたく、当該文献は参照により本明細書に組み込まれる）。代替の実施形態では、ＩＬ－４細胞外ドメインおよびＩＬ－７アルファ－受容体エンドドメイン（ｅｎｄｏｄｏｍａｉｎ）を含む受容体は、ＣＡＲと同時発現される。抑制性サイトカインである腫瘍生成ＩＬ－４は、ＩＬ－７α受容体エンドドメインの刺激を通してこれらのＴ細胞において活性化シグナルを生成する（Ｌｅｅｎら、「Ｒｅｖｅｒｓａｌ ｏｆ ｔｕｍｏｒ ｉｍｍｕｎｅ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｕｓｉｎｇ ａ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ｃｙｔｏｋｉｎｅ ｒｅｃｅｐｔｏｒ」、Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．２２，１２１１－１２２０（２０１４）を参照されたく、当該文献は参照により本明細書に組み込まれる）。本明細書において企図される例示的な武装化ＣＡＲの説明図が図３Ｇに提供されており、ここでｄＴＡＧはＣＡＲに組み込まれている。または、ｄＴＡＧをＩＬ－４αＲ／ＩＬ－７αＲポリペプチドに組み込むことができる。

【００３３】

別の代替法では、ｄＴＡＧは、アポトーシスを誘導する分子スイッチ、例えばガンシクロビルに曝されると細胞をアポトーシスに誘導するＨＳＫ－ＴＫを発現するＴ細胞において使用するために設計されたＣＡＲ構築物に組み込まれる（Ｊｅｎｓｅｎら、「Ａｎｔｉ ｔｒａｎｓｇｅｎｅ ｒｅｊｅｃｔｉｏｎ ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ ｃｏｎｔｒｉｂｕｔｅ ｔｏ ａｔｔｅｎｕａｔｅｄ ｐｅｒｓｉｓｔｅｎｃｅ ｏｆ ａｄｏｐｔｉｖｅｌｙ ｔｒａｎｓｆｅｒｒｅｄ ＣＤ２０／ＣＤ１９－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｒｅｄｉｒｅｃｔｅｄ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｈｕｍａｎｓ」、Ｂｉｏｌ．Ｂｌｏｏｄ Ｍａｒｒｏｗ Ｔｒａｎｓｐ．１，１２４５－１２５６（２０１０）を参照されたく、当該文献は参照により本明細書に組み込まれる）。代替の自殺遺伝子系は、ＣａｓｐａＣＩＤｅ（登録商標）であり、これは、誘導性カスパーゼ９（ｉ

Ｃａｓｐ９）遺伝子と、小分子の、生物活性のない、二量体化化学誘導（ＣＩＤ）薬ＡＰ１９０３とからなる。ｉＣａｓｐ９遺伝子は、ヒトＦＫ５０６結合タンパク質に由来する薬物結合ドメインに融合した、アポトーシス促進分子であるヒトカスパーゼ９タンパク質の細胞内部分を含む。ＡＰ１９０３の静脈内投与は、このキメラタンパク質の薬物結合ドメインの架橋を生じ、それが次にカスパーゼ９を二量体化し、下流の死刑執行人カスパーゼ３分子を活性化して細胞アポトーシスをもたらす（Ｇａｒｇｅｔｔら、「Ｔｈｅ ｉｎｄｕｃｉｂｌｅ ｃａｓｐａｓｅ－９ ｓｕｉｃｉｄｅ ｇｅｎｅ ｓｙｓｔｅｍ ａｓ ａ“ｓａｆｅｔｙ ｓｗｉｔｃｈ」ｔｏ ｌｉｍｉｔ ｏｎ－ｔａｒｇｅｔ，ｏｆｆ－ｔｕｍｏｒ ｔｏｘｉｃｉｔｉｅｓ ｏｆ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｔ－ｃｅｌｌｓ」、Ｆｒｏｎｔ．Ｐｈａｒａｃｏｌ．５，２３５（２０１４）を参照されたく、当該文献は参照により本明細書に組み込まれる）。本明細書において企図される自殺遺伝子戦略を組み込んでいる例示的なＣＡＲ－Ｔの説明図が図３Ｈに提供されており、ここでｄＴＡＧはＣＡＲに組み込まれている。

【００３４】

代替の戦略では、ｄＴＡＧは、モノクローナル抗体に結合することができるリガンド、例えばリツキシマブ（モノクローナルＣＤ２０抗体）に結合するＣＤ３４およびＣＤ２０のエピトープ融合物（ＲＱＲ８）（Ｐｈｉｌｉｐら、「Ａ ｈｉｇｈｌｙ ｃｏｍｐａｃｔ ｅｐｉｔｏｐｅ－ｂａｓｅｄ ｍａｒｋｅｒ／ｓｕｉｃｉｄｅ ｇｅｎｅ ｆｏｒ ｅａｓｉｅｒ ａｎｄ ｓａｆｅｒ Ｔ－ｃｅｌｌ ｔｈｅｒａｐｙ，」Ｂｌｏｏｄ１２４，１２７７－１２８７（２０１４）を参照されたく、当該文献は参照により本明細書に組み込まれる）、またはセツキシマブ（モノクローナルＥＧＦＲ抗体）に結合するＥＧＦＲの切断型（Ｗａｎｇら、「Ａ ｔｒａｎｓｇｅｎｅ－ｅｎｃｏｄｅｄ ｃｅｌｌ ｓｕｒｆａｃｅ ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ ｆｏｒ ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ｉｎ ｖｉｖｏ ｔｒａｃｋｉｎｇ，ａｎｄ ａｂｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ｃｅｌｌｓ」、Ｂｌｏｏｄ １１８，１２５５－１２６３（２０１１）を参照されたく、当該文献は参照により本明細書に組み込まれる）も発現するＴ細胞において使用するためにＣＡＲに組み込まれる 本明細書において企図されるモノクローナル抗体結合モチーフを組み込んでいる例示的なＣＡＲ－Ｔの説明図が図３Ｉに提供されている。

【００３５】

別の代替法では、ｄＴＡＧは、２つの結合ドメインを有するＣＡＲ構築物（タンデムＣＡＲ）に組み込まれ、ここでＣＡＲ Ｔ細胞は、標的細胞が両方の標的、例えばＣＤ１９とＩＬ１３Ｒα２とを同時発現する場合にのみ活性化される（Ｇｒａｄａら、「ＴａｎＣＡＲ：ａ ｎｏｖｅｌ ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｆｏｒ ｃａｎｃｅｒ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ」、Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ２，ｅ１０５（２０１３）を参照されたく、当該文献は参照により本明細書に組み込まれる）。本明細書において企図される例示的なＴａｎＣＡＲの説明図が図３Ｊに提供されており、ここでｄＴＡＧはＴａｎＣＡＲに組み込まれている。

【００３６】

別の代替法では、ｄＴＡＧは、例えば、細胞が、異なるリガンド結合標的を有する２つの別々のＣＡＲを発現する二重標的戦略において、Ｔ細胞において発現される１または複数のＣＡＲ構築物に組み込まれ、一方のＣＡＲは共刺激ドメインのみを含み、他方のＣＡＲはＩＴＡＭのみを含む。二重ＣＡＲの細胞活性化は、腫瘍細胞上の両方の標的の発現を必要とする。Ｌａｎｔｉｓら、「Ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｗｉｔｈ ｄｉｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ｄｏｍａｉｎｓ ｅｘｈｉｂｉｔ ｆｏｃｕｓｅｄ ａｎｔｉｔｕｍｏｒ ａｃｔｉｖｉｔｙ ｗｉｔｈ ｒｅｄｕｃｅｄ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｆｏｒ ｔｏｘｉｃｉｔｙ ｉｎ ｖｉｖｏ」、Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｒｅｓ １，４３－５３（２０１３）を参照されたく、当該文献は参照により本明細書に組み込まれる。そのような戦略では、ｄＴＡＧはどちらか一方のＣＡＲ、または両方のＣＡＲに組み込むことができる。本明細書において企図される例示的な二重ＣＡＲの説明図が、図３Ｋに提供されている。

【００３７】
別の代替法では、ｄＴＡＧは、例えば、Ｔ細胞で発現される１または複数のＣＡＲ構築物に組み込まれ、ここで、１つのＣＡＲは、例えば正常細胞上のリガンドと結合すると活性化される阻害ドメインを含み、第２のＣＡＲは腫瘍標的に指向される。この種の戦略は、腫瘍標的を保有するが正常細胞標的を保有しない標的細胞に遭遇した場合にのみ活性化を提供する。Ｆｅｄｅｒｏｖら、「ＰＤ－１ ａｎｄ ＣＴＬ－４ ｂａｓｅｄ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｙ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ（ｉＣＡＲｓ）ｄｉｖｅｒｔ ｏｆｆ－ｔａｒｇｅｔ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ」、Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ Ｍｅｄ５，２１５ｒａ１７２（２０１３）を参照されたく、当該文献は参照により本明細書に組み込まれる。この戦略によって企図される例示的な阻害性ＣＡＲの説明図が図３Ｌに提供されており、ＣＡＲに組み込まれたｄＴＡＧを提供する。または、ｄＴＡＧはＣＴＬＡ４阻害性ドメインに組み込むことができる。

【００３８】
別の代替法では、ｄＴＡＧは、複数の入力、例えば、内因性（ｅｎｘｏｇｅｎｏｕｓ）小分子、モノクローナル抗体、またはＣＡＲ活性化を調節する内因性刺激に応答することができる、複数の鎖を含む時空間的に制御されたＣＡＲを含む多重鎖ＣＡＲ（ｍｃＣＡＲ）に組み込まれる。これらの戦略は、「一過性ＣＡＲ－Ｔ細胞」を作製するためにヒンジとｓｃＦｖとの間に挿入されたドメイン、例えばＦＲＢ－タンパク質、ＦＫＢＰ１２、またはＦＲＢとＦＫＢＰ１２の融合体を組み込んでもよく、または内因性刺激、例えば酸素レベルの変動により調節される低酸素誘導因子１－α（ＨＩＦ１α）に応答して誘導され得る誘導性シグナルドメインを組み込んでもよい。例えば、Ｊｕｉｌｌｅｒａｔら、「Ａｎ ｏｘｙｇｅｎ ｓｅｎｓｉｔｉｖｅ ｓｅｌｆ－ｄｅｃｉｓｉｏｎ ｍａｋｉｎｇ ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ＣＡＲ Ｔ－ｃｅｌｌ」、Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｒｅｐｏｒｔｓ７：３９８３３（２０１７），ｄｏｉ：１０．１０３８／ｓｒｅｐ３９８３３を参照されたく、当該文献は参照により本明細書に組み込まれる。ｍｃＣＡＲはまた、追加の共刺激ポリペプチドを含み得る。小分子の添加または存在は、立体構造変化を誘導し、それによって小分子がタンパク質を「オフ状態」または不活性状態から「オン状態」に移行させる。この系は、不活性化状態中のｍｃＣＡＲの保存を可能にし、該システムの一時的な制御を可能にする。一過性ＣＡＲ－Ｔは、小分子の投与で簡単に再活性化することができる。Ｊｕｉｌｌｅｒａｔら、「Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ｗｉｔｈ ｉｎｔｅｇｒａｔｅｄ ｃｏｎｔｒｏｌｌａｂｌｅ ｔｒａｎｓｉｅｎｔ ｆｕｎｃｔｉｏｎｓ」、Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｒｅｐｏｒｔｓ，Ｖｏｌ．６，１８９５０を参照されたい。特定の実施形態では、ｄＴＡＧを異なる鎖のいずれか、またはすべての鎖に組み込むことができる。ｍｃＣＡＲ戦略の例示的な実施形態の説明図が図３Ｍに提供されており、ここでｄＴＡＧはβ鎖に組み込まれているが、ＣＡＲ系を構成する他のポリペプチドのいずれにも組み込むことができる。

【００３９】
したがって、ＣＡＲ設計の任意の公知の戦略のいずれかの設計へのｄＴＡＧの組み込みは、本明細書において企図される。本明細書に記載されているものに加えて、現在のｄＴＡＧ戦略を使用することができる当技術分野において公知の例示的なＣＡＲ設計としては、限定するものではないが、例えば、Ｂｒｅｎｔｊｅｎｓ，Ｒ．Ｊ．ら「ＣＤ１９－ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｒａｐｉｄｌｙ ｉｎｄｕｃｅ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｒｅｍｉｓｓｉｏｎｓ ｉｎ ａｄｕｌｔｓ ｗｉｔｈ ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ－ｒｅｆｒａｃｔｏｒｙ ａｃｕｔｅ ｌｙｍｐｈｏｂｌａｓｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ」、Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ Ｍｅｄ ５，１７７ｒａ１３８（２０１３）；Ｇｒｕｐｐ，Ｓ．Ａ．ら、「Ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ－ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｆｏｒ ａｃｕｔｅ ｌｙｍｐｈｏｉｄ ｌｅｕｋｅｍｉａ」、Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ３６８，１５０９－１５１８（２０１３）；Ｋａｌｏｓ，Ｍ．ら、「Ｔ ｃｅｌｌｓ ｗｉｔｈ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ｈａｖｅ ｐｏｔｅｎｔ ａｎｔｉｔｕｍｏｒ ｅｆｆｅｃｔｓ ａｎｄ ｃａｎ ｅｓｔａｂｌｉｓｈ ｍｅｍｏｒｙ

in patients with advanced leukemia」、Sci Transl Med3, 95ra73 (2011) ; Morgan, R. A. ら、「Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2」、Mol Ther18, 843−851 (2010) ; Chakravarti, D&Wong, W. W., 「Synthetic biology in cell−based cancer immunotherapy,」Trends Biotechnol 33, 449−461 (2015) ; Juillerat, A. ら、「Design of chimeric antigen receptors with integrated controllable transient functions」Sci Rep6, 18950 (2016) ; Wu, C. Y., Roybal, K. T., Puchner, E. M., Onuffer, J. &Lim, W. A.、「Remote control of therapeutic T cells through a small molecule−gated chimeric receptor」Science350, aab4077 (2015) ; Ma, J. S. ら、「Versatile strategy for controlling the specificity and activity of engineered T cells」Proc Natl Acad Sci USA 113, E450−458 (2016) ; Rodgers, D. T. ら、「Switch−mediated activation and retargeting of CAR−T cells for B−cell malignancies」、Proc Natl Acad Sci USA113, E459−468 (2016) ; Tamada, K. ら、「Redirecting gene−modified T cells toward various cancer types using tagged antibodies」、Clin Cancer Res18, 6436−6445 (2012) ; Urbanska, K. ら、「A universal strategy for adoptive immunotherapy of cancer through use of a novel T−cell antigen receptor」、Cancer Res72, 1844−1852 (2012) ; Marin, V. ら、「Comparison of different suicide−gene strategies for the safety improvement of genetically manipulated T cells」Hum Gene Ther Methods23, 376−386 (2012) ; Poirot, L. ら、「Multiplex Genome−Edited T−cell Manufacturing Platform for “Off−the−Shelf” Adoptive T−cell Immunotherapies」、Cancer Res75, 3853−3864 (2015) ; Straathof, K. C. ら、「An inducible caspase 9 safety switch for T−cell therapy」Blood105, 4247−4254 (2005) ; Duong, C. P., Westwood, J. A., Berry, L. J., Darcy, P. K. &Kershaw, M. H., 「Enhancing the specificity of T−cell cultures for adoptive immunotherapy of cancer」、Immunotherapy3, 33−48 (2011) ; Wilkie, S. ら、「Dual targeting of ErbB2 and MUC1 in breast cancer using chimeric antigen receptors engineered to provide complementary signaling」、J Clin Immunol32, 1059−1070 (2012) ; Krause, A. ら、「Antigen−dependent CD28 signaling selectively enhances survival and proliferation in

ｇｅｎｅｔｉｃａｌｌｙ ｍｏｄｉｆｉｅｄ ａｃｔｉｖａｔｅｄ ｈｕｍａｎ ｐｒｉｍａｒｙ Ｔ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅｓ」、Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ１８８，６１９－６２６（１９９８）；Ｆｅｄｏｒｏｖ，Ｖ．Ｄ．，Ｔｈｅｍｅｌｉ，Ｍ．＆Ｓａｄｅｌａｉｎ，Ｍ．、「ＰＤ－１－ ａｎｄ ＣＴＬＡ－４－ｂａｓｅｄ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｙ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ（ｉＣＡＲｓ）ｄｉｖｅｒｔ ｏｆｆ－ｔａｒｇｅｔ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ」、Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ Ｍｅｄ ５，２１５ｒａ１７２（２０１３）；Ｇｒａｄａ，Ｚ．ら、「ＴａｎＣＡＲ：Ａ Ｎｏｖｅｌ Ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｃｈｉｍｅｒｉｃ Ａｎｔｉｇｅｎ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ」、Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ ２，ｅ１０５（２０１３）；Ｍｏｒｓｕｔ，Ｌ．ら、「Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ Ｃｕｓｔｏｍｉｚｅｄ Ｃｅｌｌ Ｓｅｎｓｉｎｇ ａｎｄ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｂｅｈａｖｉｏｒｓ Ｕｓｉｎｇ Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｎｏｔｃｈ Ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ」、Ｃｅｌｌ１６４，７８０－７９１（２０１６）に記載のものが挙げられ、当該文献はそれぞれ参照により本明細書に組み込まれる。

【００４０】

ＣＡＲのｄＴＡＧは、ヘテロ二官能性化合物がそのｄＴＡＧターゲティングリガンドを介して結合することができる任意のアミノ酸配列であり、これはＣＡＲのユビキチン化およびその後のプロテアソーム分解をもたらす。好ましくは、ｄＴＡＧはＣＡＲの機能に干渉してはならない。一実施形態では、ｄＴＡＧは非内因性ペプチドであり、ヘテロ二官能性化合物の選択性をもたらし、ヘテロ二官能性化合物の投与によるオフターゲット効果の回避を可能にする。一実施形態では、ｄＴＡＧは、ヘテロ二官能性化合物が改変されたアミノ酸配列にのみ結合し、内因的に発現されたタンパク質には結合しないように改変されている、内因性タンパク質に由来するアミノ酸配列である。

【００４１】

特定の実施形態では、本発明で使用するためのｄＴＡＧとしては、限定するものではないが、ＦＫ５０６結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ１２）、ブロモドメイン含有タンパク質４（ＢＲＤ４）、ＣＲＥＢ結合タンパク質（ＣＲＥＢＢＰ）、または転写活性化因子ＢＲＧ１（ＳＭＡＲＣＡ４）などの内因的に発現するタンパク質に由来するアミノ酸配列が挙げられる。他の実施形態では、本発明で使用するためのｄＴＡＧとしては、例えばホルモン受容体、例えばエストロゲン受容体タンパク質、アンドロゲン受容体タンパク質、レチノイドｘ受容体（ＲＸＲ）タンパク質、または細菌性ＤＨＦＲを含むジヒドロ葉酸レダクターゼ（ＤＨＦＲ）を挙げることができる。他の実施形態では、ｄＴＡＧとしては、例えば、細菌性デハロゲナーゼに由来するアミノ酸配列を挙げることができる。他の実施形態では、ｄＴＡＧとしては、７，８－ジヒドロ－８－オキソグアニントリホスファターゼ、ＡＦＡＤ、アラキドン酸５－リポキシゲナーゼ活性化タンパク質、アポリポタンパク質、ＡＳＨ１Ｌ、ＡＴＡＤ２、バキュロウイルスＩＡＰ反復配列含有タンパク質２、ＢＡＺ１Ａ、ＢＡＺ１Ｂ、ＢＡＺ２Ａ、ＢＡＺ２Ｂ、Ｂｃｌ－２、Ｂｃｌ－ｘＬ、ＢＲＤ１、ＢＲＤ２、ＢＲＤ３、ＢＲＤ４、ＢＲＤ５、ＢＲＤ６、ＢＲＤ７、ＢＲＤ８、ＢＲＤ９、ＢＲＤ１０、ＢＲＤＴ、ＢＲＰＦ１、ＢＲＰＦ３、ＢＲＷＤ３、ＣＤ２０９、ＣＥＣＲ２、ＣＲＥＢＢＰ、Ｅ３リガーゼＸＩＡＰ、ＥＰ３００、ＦＡＬＺ、脂肪細胞由来脂肪酸結合タンパク質４（ＦＡＢＰ４）、ＧＣＮ５Ｌ２、ＧＴＰａｓｅ ｋ－ＲＡＳ、ＨＤＡＣ６、造血器型プロスタグランジンＤシンターゼ、ＫＩＡＡ１２４０、ラクトグルタチオンリアーゼ、ＬＯＣ９３３４９、Ｍｃｌ－１、ＭＬＬ、ＰＡ２ＧＡ、ＰＢ１、ＰＣＡＦ、ペプチジル－プロリルシス－トランスイソメラーゼＮＩＭＡ相互作用１、ＰＨＩＰ、ポリ－ＡＤＰ－リボースポリメラーゼ１４、ポリ－ＡＤＰ－リボースポリメラーゼ１５、ＰＲＫＣＢＰ１、プロサポシン、プロスタグランジンＥシンターゼ、杆体ロドプシン感受性ｃＧＭＰ３’，５’－環状ホスホジエステラーゼサブユニットデルタ、Ｓ１００－Ａ７、ＳＭＡＲＣＡ２、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＰ１００、ＳＰ１１０、ＳＰ１４０、Ｓｒｃ、Ｓｕｍｏコンジュゲート酵素ＵＢＣ９、スーパーオキシドジスムターゼ、ＴＡＦ１、ＴＡＦ１Ｌ、タンキラーゼ１、タンキラーゼ２、ＴＩＦ１ａ、ＴＲＩＭ２８、ＴＲＩＭ３３、ＴＲＩＭ６６、ＷＤ

Ｒ９、ＺＭＹＮＤ１１、またはＭＬＬ４に由来するアミノ酸配列を挙げることができる。なおさらなる実施形態では、ｄＴＡＧとしては、例えば、ＭＤＭ２由来のアミノ酸配列を挙げることができる。

【００４２】

特定の実施形態では、本発明で本発明で使用するためのｄＴＡＧとしては、内因性プロテインキナーゼに由来するアミノ酸配列が挙げられる。一実施形態では、内因性タンパク質キナーゼアミノ酸配列には、キナーゼを不活性にする突然変異が含まれる。一実施形態では、プロテインキナーゼの突然変異は、保存されたキナーゼ触媒性の三つ組のアミノ酸配列内で起こる。一実施形態では、保存されたキナーゼ触媒性の三つ組のアミノ酸配列はＴＶＳである。一実施形態では、保存されたキナーゼ触媒性の三つ組のアミノ酸配列はＨＲＤである。一実施形態では、保存されたキナーゼ触媒性の三つ組のアミノ酸配列はＤＦＧである。一実施形態では、保存されたキナーゼ触媒性の三つ組のアミノ酸配列はＴＲＤである。Ｋｏｒｎｅｖら、「Ｓｕｒｆａｃｅ ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ ｏｆ ａｃｔｉｖｅ ａｎｄ ｉｎａｃｔｉｖｅ ｐｒｏｔｅｉｎ ｋｉｎａｓｅｓ ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｓ ａ ｃｏｎｓｅｒｖｅｄ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｍｅｃｈａｎｉｓｍ」、ＰＮＡＳ２００６；１０３（４７）：１７７８３－１７７８８を参照されたく、当該文献は参照により本明細書に組み込まれる。一実施形態では、触媒性の三つ組のアミノ酸の少なくとも１つがアラニンに置換されている。一実施形態では、触媒性の三つ組のアミノ酸の少なくとも１つがグリシンに置換されている。一実施形態では、ヘテロ二官能性化合物は、変異型プロテインキナーゼ配列に選択的に結合することができる対立遺伝子特異的リガンドを含む。一実施形態では、変異型キナーゼは、参照により本明細書に組み込まれるＲｏｓｋｏｓｋｉら、「Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｓｍａｌｌ ｍｏｌｅｃｕｌｅ ｐｒｏｔｅｉｎ ｋｉｎａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｂａｓｅｄ ｕｐｏｎ ｔｈｅ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ ｏｆ ｔｈｅｉｒ ｄｒｕｇ－ｅｎｚｙｍｅ ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ」、Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ｈｔｔｐ：／／ｄｘ．ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１０１６／ｊ．ｐｈｒｓ．２０１５．１０．０２１、および／または参照により本明細書に組み込まれるＲｏｓｋｏｓｋｉら、「Ａ ｈｉｓｔｏｒｉｃａｌ ｏｖｅｒｖｉｅｗ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎ ｋｉｎａｓｅｓ ａｎｄ ｔｈｅｉｒ ｔａｒｇｅｔｅｄ ｓｍａｌｌ ｍｏｌｅｃｕｌｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ」、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（２０１５），ｈｔｔｐ：／／ｄｘ．ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１０１６／ｊ．ｐｈｒｓ．２０１５．０７．１０に記載されているものである。一実施形態では、ｄＴＡＧは、類似体感受性キナーゼであるキナーゼに由来する。一実施形態では、変異型キナーゼは、Ｚｈａｎｇら、「Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ－ｇｕｉｄｅｄ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｄｅｓｉｇｎ ｅｘｐａｎｄｓ ｔｈｅ ｓｃｏｐｅ ｏｆ ａｎａｌｏｇ－ｓｅｎｓｉｔｉｖｅ ｋｉｎａｓｅ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ」、ＡＣＳ Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ．２０１３：８（９）；１９３１－１９３８に記載されているものであり、当該文献は参照により本明細書に組み込まれる。

【００４３】

代替の実施形態では、本発明で使用するためのｄＴＡＧとしては、限定するものではないが、ＥＧＦＲ、ＢＣＲ－ＡＢＬ、ＡＬＫ、ＪＡＫ２、ＢＲＡＦ、ＬＲＲＫ２、ＰＤＧＦＲα、およびＲＥＴから選択されるタンパク質に由来するアミノ酸配列が含まれる。一実施形態では、タンパク質は１または複数の突然変異を含む。一実施形態では、１または複数の突然変異はタンパク質を不活性化する。

【００４４】

代替の実施形態では、本発明において使用するためのｄＴＡＧとしては、限定するものではないが、Ｓｒｃ、Ｓｒｃ、Ｐｋｄ１、Ｋｉｔ、Ｊａｋ２、Ａｂｌ、Ｍｅｋ１、ＨＩＶインテグラーゼ、およびＨＩＶ逆転写酵素から選択されるタンパク質に由来するアミノ酸配列が挙げられる。

【００４５】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧはＢＲＤ２、ＢＲＤ３、ＢＲＤ４、またはＢＲＤＴに由

来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、改変型または変異型のＢＲＤ２、ＢＲＤ３、ＢＲＤ４、またはＢＲＤＴタンパク質である。特定の実施形態では、ＢＲＤ２の１または複数の突然変異としては、アミノ酸位９７でのトリプトファン（Ｗ）の突然変異、アミノ酸位１０３のバリン（Ｖ）の突然変異、アミノ位１１０のロイシン（Ｌ）の突然変異、アミノ酸位３７０のＷの突然変異、アミノ酸位３７６のＶの突然変異、またはアミノ酸位３８１のＬの突然変異が挙げられる。

【００４６】

特定の実施形態では、ＢＲＤ３の１または複数の突然変異としては、アミノ酸位５７のＷの突然変異、アミノ酸位６３のＶの突然変異、アミノ酸位７０のＬの突然変異、アミノ酸位３３２のＷの突然変異、アミノ酸位３３８のＶの突然変異、またはアミノ酸位３４５のＬの突然変異が挙げられる。特定の実施形態では、ＢＲＤ４の１または複数の突然変異としては、アミノ酸位８１のＷの突然変異、アミノ酸位８７のＶの突然変異、アミノ酸位９４のＬの突然変異、アミノ酸位３７４のＷの突然変異、アミノ酸位３８０のＶの突然変異、またはアミノ酸位３８７のＬの突然変異が挙げられる。特定の実施形態では、ＢＲＤＴの１または複数の突然変異としては、アミノ酸位５０のＷの突然変異、アミノ酸位５６のＶの突然変異、アミノ酸位６３のＬの突然変異、アミノ酸位２９３のＷの突然変異、アミノ酸位２９９のＶの突然変異、またはアミノ酸位３０６のＬの突然変異が挙げられる。

【００４７】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧはサイトゾルシグナル伝達タンパク質ＦＫＢＰ１２に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは改変型または変異型のサイトゾルシグナル伝達タンパク質ＦＫＢＰ１２である。特定の実施形態では、改変型または変異型サイトゾルシグナル伝達タンパク質ＦＫＢＰ１２は、ＦＫＢＰ１２リガンドに対する拡大された結合ポケットを作製する１または複数の突然変異を含む。特定の実施形態では、１または複数の突然変異としては、アミノ酸位３６のフェニルアラニン（Ｆ）のバリン（Ｖ）への突然変異（Ｆ３６Ｖ）（本明細書では互換的にＦＫＢＰ１２＊またはＦＫＢＰ＊と呼ばれる）が挙げられる。

【００４８】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号１～９または２４～５８または５９～６７または９５～１１３のいずれか由来のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号１のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号２のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号３のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号４のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号５のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号６のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号７のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号８のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号９のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号２４のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号２５のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号２６のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号２７のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号２８のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号２９のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号３０のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号３１のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号３２のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号３３のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号３４のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号３５のアミ

ノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号３６のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号３７のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号３８のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号３９のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号４０のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号４１のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号４２のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号４３のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号４４のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号４５のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号４６のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号４７のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号４８のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号４９のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号５０のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号５１のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号５２のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号５３のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号５４のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号５５のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号５６のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号５７のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号５８のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号５９のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号６０のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号６１のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号６２のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号６３のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号６４のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号６５のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号６６のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号６７のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号９５のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号９６のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号９７のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号９８のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号９９のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号１００のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号１０１のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号１０２のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号１０３のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号１０４のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号１０５のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号１０６のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号１０７のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号１０８のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号１０９のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号１１０のアミノ酸配列またはその断片に由

来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号１１１のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号１１２のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号１１３のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号１１４のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号１１５のアミノ酸配列またはその断片に由来する。特定の実施形態では、その断片は、ヘテロ二官能性化合物との結合に必要とされる最小アミノ酸配列を指す。

【００４９】

特定の実施形態では、その断片は、約２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１２０、１５０または１８０アミノ酸を含む配列を指す。

【００５０】

代替の実施形態では、本発明で使用するためのｄＴＡＧはＥＧＦＲに由来するアミノ酸配列である。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、改変型もしくは変異型のＥＧＦＲタンパク質またはその断片である。特定の実施形態では、ＥＧＦＲの１または複数の突然変異は、アミノ酸位８５８のロイシン（Ｌ）のアルギニン（Ｒ）への置換、エキソン１９におけるアミノ酸配列ＬＲＥＡの欠失、エキソン１９におけるアミノ酸ＶＡＩＫＥＬの挿入、アミノ酸位７１９のグリシン（Ｇ）のアラニン（Ａ）、システイン（Ｃ）またはセリン（Ｓ）への置換、アミノ酸位８６１のロイシン（Ｌ）のアラニン（Ａ）、システイン（Ｃ）またはセリン（Ｓ）への置換、アミノ酸位７６５のバリン（Ｖ）のアラニン（Ａ）への置換、アミノ酸位７８３のトレオニン（Ｔ）のアラニン（Ａ）への置換、アミノ酸位７８４のセリン（Ｓ）のプロリン（Ｐ）への置換、アミノ酸位７９０Ｍのトレオニン（Ｔ）のメチオニン（Ｍ）への置換、アミノ酸位８５４のトレオニン（Ｔ）のアラニン（Ａ）への置換、アミノ酸７６１のアスパラギン酸（Ｄ）のチロシン（Ｙ）への置換、アミノ酸位７４７のロイシン（Ｌ）のセリン（Ｓ）への置換、アミノ酸位７９７のシステイン（Ｃ）のセリン（Ｓ）またはグリシン（Ｇ）への置換を含む。一実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号５９に由来するアミノ酸配列またはその断片である。一実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号６０に由来するアミノ酸配列またはその断片である。一実施形態では、配列番号６０は１６３位にロイシンを有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号６１に由来するアミノ酸配列またはその断片である。一実施形態では、配列番号６１は、１６３位にロイシンを有する。一実施形態では、配列番号６１は、９５位にトレオニンを有する。一実施形態では、配列番号６１は、１６３位にロイシンおよび９５位にトレオニンを有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号６２に由来するアミノ酸配列またはその断片である。一実施形態では、配列番号６２は、１６３位にロイシンを有する。一実施形態では、配列番号６２は、９５位にトレオニンを有する。一実施形態では、配列番号６２は、１６３位にロイシンおよび９５位にトレオニンを有する。

【００５１】

代替の実施形態では、本発明で使用するためのｄＴＡＧは、ＢＣＲ－ＡＢＬ由来のアミノ酸配列である。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、改変型もしくは変異型のＢＣＲ－ＡＢＬタンパク質またはその断片である。特定の実施形態では、ＢＣＲ－ＡＢＬの１または複数の突然変異は、アミノ酸位置３１５のチロシン（Ｔ）のイソロイシン（Ｉ）への置換を含む。一実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号６３に由来するアミノ酸配列またはその断片である。一実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号６４に由来するアミノ酸配列またはその断片である。

【００５２】

代替の実施形態では、本発明で使用するためのｄＴＡＧは、ＡＬＫ由来のアミノ酸配列である。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、改変型もしくは変異型のＡＬＫタンパク質またはその断片である。特定の実施形態では、ＡＬＫの１または複数の突然変異は、アミノ酸位１１９６のロイシン（Ｌ）のメチオニンへの置換を含む。一実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号６５に由来するアミノ酸配列またはその断片である。

【００５３】
代替の実施形態では、本発明で使用されるｄＴＡＧは、ＪＡＫ２由来のアミノ酸配列である。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、改変型もしくは変異型のＪＡＫ２タンパク質またはその断片である。特定の実施形態では、ＪＡＫ２の１または複数の突然変異は、アミノ酸位６１７のバリン（Ｖ）のフェニルアラニン（Ｆ）への置換を含む。一実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号６６に由来するアミノ酸配列またはその断片である。
【００５４】
代替の実施形態では、本発明で使用するためのｄＴＡＧは、ＢＲＡＦ由来のアミノ酸配列である。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、改変型もしくは変異型のＢＲＡＦタンパク質またはその断片である。特定の実施形態では、ＢＲＡＦの１または複数の突然変異は、アミノ酸位６００のバリン（Ｖ）のグルタミン酸（Ｅ）への置換を含む。一実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号６７に由来するアミノ酸配列またはその断片である。
【００５５】
代替の実施形態では、本発明で使用するためのｄＴＡＧはＳｒｃ由来のアミノ酸配列である。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、改変型もしくは変異型のＳｒｃタンパク質またはその断片である。特定の実施形態では、Ｓｒｃの１または複数の突然変異または改変は、アミノ酸位置３４１のトレオニン（Ｔ）のグリシン（Ｇ）またはアラニン（Ａ）への置換を含む。一実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号１１４に由来するアミノ酸配列またはその断片である。一実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号１１５に由来するアミノ酸配列またはその断片である。
【００５６】
代替の実施形態では、本発明で使用するためのｄＴＡＧは、ＬＫＫＲ２由来のアミノ酸配列である。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、改変型もしくは変異型のＬＫＫＲ２タンパク質またはその断片である。特定の実施形態では、ＬＫＫＲ２の１または複数の突然変異は、アミノ酸１４４１のアルギニン（Ｒ）のシステイン（Ｃ）への置換、アミノ酸２０１９のグリシン（Ｇ）のセリン（Ｓ）への置換、アミノ酸２０２０のイソロイシン（Ｉ）のトレオニン（Ｔ）への置換を含む。
【００５７】
代替の実施形態では、本発明で使用するためのｄＴＡＧは、ＰＤＧＦＲα由来のアミノ酸配列である。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、改変型もしくは突然変異型のＰＤＧＦＲαタンパク質またはその断片である。特定の実施形態では、ＰＤＧＦＲαの１または複数の突然変異は、アミノ酸６７４のトレオニン（Ｔ）のイソロイシン（Ｉ）への置換を含む。
【００５８】
代替の実施形態では、本発明で使用するためのｄＴＡＧはＲＥＴに由来するアミノ酸配列である。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、改変型もしくは変異型のＲＥＴタンパク質またはその断片である。特定の実施形態では、ＲＥＴの１または複数の突然変異は、アミノ酸６９１のグリシン（Ｇ）のセリン（Ｓ）への置換を含む。特定の実施形態では、ＲＥＴの１または複数の突然変異は、アミノ酸７４９のアルギニン（Ｒ）のトレオニン（Ｔ）への置換を含む。特定の実施形態では、ＲＥＴの１または複数の突然変異は、アミノ酸７６２のグルタミン酸（Ｅ）のグルタミン（Ｑ）への置換を含む。特定の実施形態では、ＲＥＴの１または複数の突然変異は、アミノ酸７９１のチロシン（Ｙ）のフェニルアラニン（Ｆ）への置換を含む。特定の実施形態では、ＲＥＴの１または複数の突然変異は、アミノ酸８０４のバリン（Ｖ）のメチオニン（Ｍ）への置換を含む。特定の実施形態では、ＲＥＴの１または複数の突然変異は、アミノ酸９１８のメチオニン（Ｍ）のトレオニン（Ｔ）への置換を含む。
【００５９】
代替の実施形態では、本発明において使用するためのｄＴＡＧとしては、限定するものではないが、Ｋｉｔ、Ｊａｋ３、Ａｂｌ、Ｍｅｋ１、ＨＩＶ逆転写酵素、およびＨＩＶインテグラーゼから選択されるタンパク質に由来するアミノ酸配列が挙げられる。

【００６０】
一実施形態では、ｄＴＡＧは本明細書に記載の任意のアミノ酸配列またはその断片に由来し、本明細書に記載のｄＴＡＧと結合することができるｄＴＡＧターゲティングリガンドを含む対応するヘテロ二官能性化合物と結合することができる。一実施形態では、ｄＴＡＧは、図５０、図５１、図５２、図５３、もしくは図５４に記載のヘテロ二官能性化合物、または本明細書に記載の任意の他のヘテロ二官能性化合物によって結合され得るアミノ酸配列である。一実施形態では、ｄＴＡＧは、表Ｔに記載のｄＴＡＧターゲティングリガンドを含むヘテロ二官能性化合物によって結合され得るアミノ酸配列である。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号１のアミノ酸配列またはその断片に由来し、ｄＦＫＢＰ－１～ｄＦＫＢＰ－５のいずれかから選択されるヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号２のアミノ酸配列またはその断片に由来し、ｄＦＫＢＰ－６～ｄＦＫＢＰ－１３のいずれかから選択されるヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号３のアミノ酸配列またはその断片に由来し、ｄＢＥＴ１～ｄＢＥＴ１８のいずれかから選択されるヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号３のアミノ酸配列またはその断片に由来し、ｄＢｒｏｍｏ１～ｄＢｒｏｍｏ３４のいずれかから選択されるヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号９のアミノ酸配列またはその断片に由来し、ｄＨａｌｏ１～ｄＨａｌｏ２のいずれかから選択されるヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、ｄＴＡＧはＣＲＥＢＢＰに由来し、ヘテロ二官能性化合物は表Ｔから選択されるＣＲＥＢＢＰ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含む。特定の実施形態では、ｄＴＡＧはＳＭＡＲＣＡ４、ＰＢ１またはＳＭＡＲＣＡ２に由来し、ヘテロ二官能性化合物は表Ｔから選択されるＳＭＡＲＣＡ４／ＰＢ１／ＳＭＡＲＣＡ２　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含む。特定の実施形態では、ｄＴＡＧはＴＲＩＭ２４またはＢＲＰＦ１に由来し、ヘテロ二官能性化合物は表Ｔから選択されるＴＲＩＭ２４／ＢＲＰＦ１　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含む。特定の実施形態では、ｄＴＡＧはグルココルチコイド受容体に由来し、ヘテロ二官能性化合物は表Ｔから選択されるグルココルチコイド　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含む。特定の実施形態では、ｄＴＡＧはエストロゲンまたはアンドロゲン受容体に由来し、ヘテロ二官能性化合物は表Ｔから選択されるエストロゲン／アンドロゲン受容体ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含む。特定の実施形態では、ｄＴＡＧはＤＯＴ１Ｌに由来し、ヘテロ二官能性化合物は表Ｔから選択されるＤＯＴ１Ｌ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含む。特定の実施形態では、ｄＴＡＧはＲａｓに由来し、ヘテロ二官能性化合物は表Ｔから選択されるＲａｓ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含む。特定の実施形態では、ｄＴＡＧはＲａｓＧ１２Ｃに由来し、ヘテロ二官能性化合物は表Ｔから選択されるＲａｓＧ１２Ｃ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含む。特定の実施形態では、ｄＴＡＧはＨＥＲ３に由来し、ヘテロ二官能性化合物は表Ｔから選択されるＨＥＲ３　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含む。特定の実施形態では、ｄＴＡＧはＢｃｌ－２またはＢｃｌ－ＸＬに由来し、ヘテロ二官能性化合物は表Ｔから選択されるＢｃｌ－２／Ｂｃｌ－ＸＬ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含む。特定の実施形態では、ｄＴＡＧはＨＤＡＣに由来し、ヘテロ二官能性化合物は表Ｔから選択されるＨＤＡＣ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含む。特定の実施形態では、ｄＴＡＧはＰＰＡＲに由来し、ヘテロ二官能性化合物は表Ｔから選択されるＰＰＡＲ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含む。特定の実施形態では、ｄＴＡＧはＤＨＦＲに由来し、ヘテロ二官能性化合物は表Ｔから選択されるＤＨＦＲ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含む。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号５９のアミノ酸配列またはその断片に由来し、表Ｔ－Ｐ１から選択されるＥＧＦＲ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含むヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号６０のアミノ酸配列またはその断片に由来し、表Ｔ－Ｐ２から選択されるＥＧＦＲ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含むヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号６１のアミノ酸配列またはその断片に由来し、表Ｔ－Ｐ３から選択されるＥＧＦＲ　ｄＴ

ＡＧターゲティングリガンドを含むヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号６２のアミノ酸配列またはその断片に由来し、表Ｔ－Ｐ３から選択されるＥＧＦＲ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含むヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号６３のアミノ酸配列またはその断片に由来し、表Ｔ－Ｑ１から選択されるＢＣＲ－ＡＢＬ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含むヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号６４のアミノ酸配列またはその断片に由来し、表Ｔ－Ｑ１から選択されるＢＣＲ－ＡＢＬ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含むヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号６５のアミノ酸配列またはその断片に由来し、表Ｔ－Ｒ１から選択されるＡＬＫ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含むヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号６６のアミノ酸配列またはその断片に由来し、表Ｔ－Ｓ１から選択されるＪＡＫ２　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含むヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号６７のアミノ酸配列またはその断片に由来し、表Ｔ－Ｔ１から選択されるＢＲＡＦ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含むヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号１１４のアミノ酸配列またはその断片に由来し、表Ｔ－ＩＩＩ２から選択されるＳｒｃ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含むヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは配列番号１１５のアミノ酸配列またはその断片に由来し、表Ｔ－ＩＩＩ３から選択されるＳｒｃ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドを含むヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。一実施形態では、ｄＴＡＧはＬＲＲＫ２のアミノ酸１３２８～１５１１（ＵｎｉＰｒｏ－Ｑ５Ｓ００７）に由来し、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｔ－Ｕ１のリガンドから選択される。一実施形態では、ｄＴＡＧはＬＲＫＫ２のアミノ酸１３２８～１５１１（ＵｎｉＰｒｏｔ－Ｑ５Ｓ００７）に由来し、ここでアミノ酸１４４１はシステインであり、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｔ－Ｕ１のリガンドから選択される。一実施形態では、ｄＴＡＧはＬＲＲＫ２のアミノ酸１８７９～２１３８（ＵｎｉＰｒｏｔ－Ｑ５Ｓ００７）に由来する。一実施形態では、ｄＴＡＧはＬＲＲＫ２のアミノ酸１８７９～２１３８（ＵｎｉＰｒｏｔ－Ｑ５Ｓ００７）に由来し、ここでアミノ酸２０１９はセリンである。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸１８７９～２１３８（ＵｎｉＰｒｏｔ－Ｑ５Ｓ００７）に由来し、ここでアミノ酸２０２０はトレオニンである。一実施形態では、ｄＴＡＧはＬＲＲＫ２のアミノ酸１８７９～２１３８（ＵｎｉＰｒｏｔ－Ｑ５Ｓ００７）に由来し、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｔ－Ｕ２またはＵ３のリガンドから選択される。一実施形態では、ｄＴＡＧはＬＲＲＫ２のアミノ酸１８７９～２１３８（ＵｎｉＰｒｏｔ－Ｑ５Ｓ００７）に由来し、ここでアミノ酸２０１９はセリンであり、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｔ－Ｕ２のリガンドから選択される。一実施形態では、ｄＴＡＧはＬＲＲＫ２のアミノ酸１８７９～２１３８（ＵｎｉＰｒｏｔ－Ｑ５Ｓ００７）に由来し、ここでアミノ酸２０２０はトレオニンであり、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｔ－Ｕ３のリガンドから選択される。一実施形態では、ｄＴＡＧはＰＤＧＦＲのアミノ酸６００～６９２（ＵｎｉＰｒｏｔ－Ｐ０９６１９）に由来し、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｔ－Ｖ１のリガンドから選択される。一実施形態では、ｄＴＡＧはＰＤＧＦＲのアミノ酸６００～６９２（ＵｎｉＰｒｏｔ－Ｐ０９６１９）に由来し、ここでアミノ酸６７４はイソロイシンであり、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｔ－Ｖ１のリガンドから選択される。一実施形態では、ｄＴＡＧはＲＥＴのアミノ酸７２４～１０１６（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ０７９４９）に由来し、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは、表Ｔ－Ｗ１－Ｗ６のリガンドから選択される。一実施形態では、ｄＴＡＧはＲＥＴのアミノ酸７２４～１０１６（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ０７９４９）に由来し、ここでアミノ酸６９１はセリンであり、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｔ－Ｗ１のリガンドから選択され

る。一実施形態では、ｄＴＡＧはＲＥＴのアミノ酸７２４～１０１６（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ０７９４９）に由来し、ここでアミノ酸７４９はトレオニンであり、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは、表Ｔ－Ｗ２のリガンドから選択される。一実施形態では、ｄＴＡＧはＲＥＴのアミノ酸７２４～１０１６（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ０７９４９）に由来し、アミノ酸７６２はグルタミンであり、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｔ－Ｗ３のリガンドから選択される。一実施形態では、ｄＴＡＧはＲＥＴのアミノ酸７２４～１０１６（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ０７９４９）に由来し、ここでアミノ酸７９１はフェニルアラニンであり、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｔ－Ｗ４のリガンドから選択される。一実施形態では、ｄＴＡＧはＲＥＴのアミノ酸７２４～１０１６（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ０７９４９）に由来し、ここでアミノ酸８０４はメチオニンであり、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｔ－Ｗ５のリガンドから選択される。一実施形態では、ｄＴＡＧはＲＥＴのアミノ酸７２４～１０１６（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ０７９４９）に由来し、ここでアミノ酸９１８はトレオニンであり、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｔ－Ｗ６のリガンドから選択される。一実施形態では、ｄＴＡＧはＪＡＫ２に由来し、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｔ－ＪＪＪ１のリガンドから選択される。一実施形態では、ｄＴＡＧはＡｂｌに由来し、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｔ－ＫＫＫ１のリガンドから選択される。一実施形態では、ｄＴＡＧはＭＥＫ１に由来し、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｔ－ＬＬＬ１のリガンドから選択される。一実施形態では、ｄＴＡＧはＫＩＴに由来し、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｔ－ＭＭＭ１のリガンドから選択される。一実施形態では、ｄＴＡＧはＨＩＶ逆転写酵素に由来し、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｔ－ＮＮＮ１のリガンドから選択される。一実施形態では、ｄＴＡＧはＨＩＶインテグラーゼに由来し、ヘテロ二官能性化合物中のｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｔ－ＯＯＯ１のリガンドから選択される。

【００６１】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、ＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ２、ＥｒｂＢ４、ＶＥＧＦＲ１、ＶＥＧＦＲ２、ＶＥＧＦＲ３、Ｋｉｔ、ＢＣＲ－Ａｂｌ、Ｓｒｃ、Ｌｙｎ、Ｈｃｋ、ＲＥＴ、ｃ－Ｍｅｔ、ＴｒｋＢ、Ｆｌｔ３、Ａｘｌ、Ｔｉｅ２、ＡＬＫ、ＩＧＦ－１Ｒ、ＩｎｓＲ、ＲＯＳ１、ＭＳＴ１Ｒ、Ｂ－Ｒａｆ、Ｌｃｋ、Ｙｅｓ、Ｆｙｎ、ＨＥＲ２－乳がん、ＰＮＥＴ、ＲＣＣ、ＲＡＭＬ、ＳＥＧＡ、ＢＴＫ、ＦＧＦＲ１／２／３／４、ＤＤＲ１、ＰＤＧＦＲα、ＰＤＧＦＲβ、ＣＤＫ４、ＣＤＫ６、Ｆｍｓ、Ｉｔｋ、Ｔ３１５Ｉ、Ｅｐｈ２Ａ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３　ＣＤＫ８、ＣＳＦ－１Ｒ、ＦＫＢＰ１２／ｍＴＯＲ、ＭＥＫ１、ＭＥＫ２、Ｂｒｋ、ＥｐｈＲ、Ａ－Ｒａｆ、Ｂ－Ｒａｆ、Ｃ－Ｒａｆから選択されるタンパク質に由来し、ヘテロ二官能性化合物は、表Ｚから選択されるｄＴＡＧターゲティングリガンドを含む。

【００６２】

本明細書で企図されるように、本発明のＣＡＲは、ｄＴＡＧに加えて、標的タンパク質、典型的には抗原、例えば腫瘍抗原に結合することができる細胞外リガンド結合ドメインを含む。一実施形態では、細胞外リガンド結合ドメインは抗原結合ドメイン、例えば抗体またはその抗原結合断片である。特定の実施形態では、抗原結合断片はＦａｂまたはｓｃＦｖである。一実施形態では、細胞外リガンド結合ドメインは、腫瘍マーカーに対するリガンド、例えば腫瘍の細胞表面に発現するマーカーに結合するリガンド、例えば神経膠腫細胞上のＩＬ１３受容体（ＩＬ１３Ｒ）に結合するＩＬ１３、または乳がん細胞上のｅｒｂ　Ｂ２、Ｂ３、およびＢ４に結合するヘレグリンである。一実施形態では、細胞外リガンド結合ドメインは標識化またはタグ付けタンパク質または分子、例えばビオチンまたはフルオレセインイソチオシアネートを標的とし、これは腫瘍発現タンパク質を標的とする抗体に結合している。例えば、細胞外リガンド結合ドメインは、腫瘍特異的抗体上の標識、例えばビオチンを標的とすることができ、その結果抗体－標識が腫瘍細胞に結合すると

、ＣＡＲ Ｔ細胞の細胞外結合リガンドが標識に結合し、Ｔ細胞を活性化し、腫瘍細胞を殺傷する。これに関して、「ユニバーサルＣＡＲ」は、任意のタグ付け、または標識化抗体に結合することができるように生成することができる。例えば、Ａｂａｔｅ Ｄａｇａら、「ＣＡＲ ｍｏｄｅｌｓ：ｎｅｘｔ ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ＣＡＲ ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｅｎｈａｎｃｅｄ Ｔ－ｃｅｌｌ ｆｕｎｃｔｉｏｎ」、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｔｈｅｒａｐｙ－Ｏｎｃｏｌｙｔｉｃｓ（２０１６）３：１－７を参照されたい。そのような戦略の例示的な説明図が図２に示されている。

【００６３】

一実施形態では、ＣＡＲ中の抗原結合ドメインは、腫瘍抗原、例えば血液悪性腫瘍または固形腫瘍に関連する腫瘍抗原に結合する。ＣＡＲ Ｔ細胞によって標的化され得る腫瘍抗原は公知であり、例えば、限定するものではないが、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＣＤ７０、ＣＤ１２３、ＥｒｂＢ２（ＨＥＲ２／ｎｅｕ）、上皮細胞接着分子（ＥｐＣＡＭ）、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、上皮成長因子受容体変異型ＩＩＩ（ＥＧＦＲｖＩＩＩ）が挙げられる。ジシアロガングリオシドＧＤ２、ジシアロガングリオシドＧＤ３、中皮症、ＲＯＲ１、メソテリン、ＣＤ３３／ＩＬ３Ｒａ、Ｃ－Ｍｅｔ、ＰＳＭＡ、糖脂質、Ｆ７７、ＧＤ－２、ＮＹ－ＥＳＯ－１ ＴＣＲ、黒色腫関連抗原（ＭＡＧＥ）Ａ３ ＴＣＲ、黒色腫関連抗原抗原（ＭＡＧＥ）Ａ１ ＴＣＲ、アルファフェタプロテイン（ａｌｐｈａｆｅｔａｐｏｔｅｉｎ）（ＡＦＰ）、がん胎児性抗原（ＣＥＡ）、ＣＡ－１２５、ＭＵＣ－１、上皮腫瘍抗原（ＥＴＡ）、チロシナーゼ、ＣＡ１５－３、ＣＡ２７－２９、ＣＡ１９－９、カルシトニン、カルレチニンＣＤ３４、ＣＤ９９ＭＩＣ２、ＣＤ７、クロモグラニン、サイトケラチン、デスミン、ＣＤ３１ ＦＬ１、グリア線維酸性タンパク質、総嚢胞性疾患流体タンパク質、ＨＭＢ－４５、ヒト絨毛性ゴナドトロピンインヒビン、ＭＡＲＴ－１、Ｍｙｏ Ｄ１、神経特異的エノラスト（ｎｅｕｒｏｎ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｅｎｏｌａｓｔ）、胎盤性アルカリホスファターゼ、前立腺特異抗原、ＰＳＣＡ．ＰＴＰＲＣ、Ｓ１００タンパク質、シナプトフィジン、チログロブリン、甲状腺転写因子１、腫瘍Ｍ２－ＰＫ、ビメンチン、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）、生存マウスダブルミニッツ２（ｍｏｕｓｅ ｄｏｕｂｌｅ ｍｉｎｕｔｅ２）ホモログ（ＭＤＭ２）、カッパ軽鎖、ＬｅＹ、Ｌ１細胞接着分子、がん胎児性抗原（ｈ５Ｔ４）、ＴＡＧ－７２、ＶＥＧＦ－Ｒ２、およびそれらの組み合わせ、ならびに本明細書に記載の他のものが挙げられる。ＣＡＲの抗原結合ドメインが指向され得る他の抗原としては、限定するものではないが、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２４、ＣＤ２５、ＣＤ３３、ＣＤ３４、ＣＤ１３３、ＣＤ１３８、またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、組織または細胞系列特異的抗原が挙げられる。ＣＡＲの抗原結合ドメインが指向され得るさらなる抗原としては、限定するものではないが、ＣＤ１７４（Ｌｅｗｉｓｙ）、ＮＫＧ２Ｄ－Ｌ、ＢＣＭＡ、Ｉｇκ、ＦＲ－α、Ｌ１－ＣＡＭ（ＣＤ１７１）、ＦＡＰ（細胞表面セリンプロテアーゼ）、ＣＤ３８、ＣＳ１、ＣＤ４４ｖ６（ヒアルロン酸受容体ＣＤ４４の選択的スプライス変異体）、ＣＤ４４ｖ７／８（ヒアルロン酸受容体ＣＤ４４の選択的スプライス変異体７／８）、ＭＵＣ１、ＩＬ－１１Ｒα（ＩＬ－１１受容体のαサブユニット）、ＥｐｈＡ２、およびＣＳＰＧ４（細胞表面プロテオグリカン４）が挙げられる。

【００６４】

一実施形態では、ＣＡＲは、ｄＴＡＧに加えて、細胞外リガンド結合ドメインと少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとにまたがる膜貫通ドメイン、例えば共刺激モチーフおよび／または免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）を含む。ＣＡＲの構築に有用な膜貫通ドメインは当技術分野で公知であり、天然または合成の供給源に由来し得る。例えば、本明細書で企図される膜貫通領域には、限定するものではないが、Ｔ細胞受容体のα、β、またはζ鎖、ＣＤ２８、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ８、ＣＤ４５、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤＳ、ＣＤ９、ＣＤ１６、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ６４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７、ＣＤ１５４、またはＫＩＲ２ＤＳ２に由来する（すなわち、少なくともその膜貫通領域を含む）ものが含まれる。代替的には、いくつ

かの実施形態における膜貫通ドメインは合成であり、例えば、ロイシンおよびバリンなどの主に疎水性残基を含む。いくつかの態様において、フェニルアラニン、トリプトファンおよびバリンの３つ１組が合成膜貫通ドメインの各末端に見出されるであろう。

【００６５】

さらなる実施形態では、ＣＡＲは、ｄＴＡＧに加えて、少なくとも１つの細胞内（または細胞質）シグナル伝達ドメインを含む。ＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫細胞の正常なエフェクター機能または応答のうちの少なくとも１つを活性化する。例えば、細胞外リガンドドメインが標的抗原に結合すると、シグナル伝達ドメインは、例えばサイトカインまたは他の因子の分泌を含む細胞溶解活性またはＴヘルパー活性などのＴ細胞の機能を誘導することによって、ＣＡＲ　Ｔ細胞を活性化するように作用することができる。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、Ｔ細胞活性化および細胞障害性を媒介するＴＣＲＣＤ３＋鎖などのＴＣＲ複合体の細胞内成分、例えば免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）ドメインＣＤ３ゼータ鎖（ＣＤ３ζ）を含む。したがって、本明細書で企図されるいくつかの態様では、抗原結合分子は１または複数の細胞シグナル伝達ドメインに連結している。いくつかの実施形態では、細胞シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３膜貫通ドメイン、ＣＤ３細胞内シグナル伝達ドメイン、および／または他のＣＤ膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、Ｆｃ受容体γ、例えばＦｃεＲＩγ、ＣＤ８、ＣＤ４、ＣＤ２５、またはＣＤ１６などの１または複数の追加の分子の一部をさらに含む。例えば、いくつかの態様において、ＣＡＲはＣＤ３－ゼータ（ＣＤ３－ζ）またはＦｃ受容体γとＣＤ８、ＣＤ４、ＣＤ２５またはＣＤ１６との間のキメラ分子を含む。一実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインはＤａｐ－１２由来シグナル伝達ドメインである。

【００６６】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、ｄＴＡＧに加えて、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＤＡＰ１０、およびＩＣＯＳなどの共刺激受容体のシグナル伝達ドメインおよび／または膜貫通部分を含む。いくつかの態様では、同じＣＡＲは活性化成分と共刺激成分の両方を含み、他の態様では、活性化ドメインは１つのＣＡＲによって提供され、共刺激成分は別のＣＡＲまたは別の抗原を認識するリガンドによって提供される。

【００６７】

特定の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３（例えば、ＣＤ３－ゼータ）細胞内ドメインに連結したＣＤ２８膜貫通ドメインおよびシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータ細胞内ドメインに連結したキメラＣＤ２８およびＣＤ１３７（４－１ＢＢ、ＴＮＦＲＳＦ９）共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、キメラＣＤ２８またはＣＤ１３７（４－１ＢＢ、ＴＮＦＲＳＦ９）共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、キメラＣＤ２８およびＯＸ４０共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインはキメラＣＤ２７共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、キメラＣＤ２７およびＤＡＰ１０共刺激ドメインを含む。

【００６８】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、ｄＴＡＧに加えて、細胞質部分において活性化ドメイン、例えば一次活性化ドメインと組み合わされた２以上の共刺激ドメインを包含する。一例は、ＣＤ３－ゼータ、ＣＤ２８、および４－１ＢＢの細胞内成分を含む受容体である。他の例としては、ＣＤ３－ｚｅｔａ、ＣＤ２８、およびＯＸ４０の細胞内成分を含む受容体が挙げられる。本明細書で企図される他の細胞内成分には、ＣＤ３０、ＤＲ３、ＧＩＴＲ、およびＨＶＥＭ、ＣＤ２２６、ＣＤ２、およびそれらの組み合わせが含まれる。Ｃｈｅｎら、「Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ ｏｆ Ｔ ｃｅｌｌ ｃｏ－ｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎ ａｎｄ ｃｏ－ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ」、Ｎａｔ Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１３；１３（４）：２２７－２４２を参照されたい。

【００６９】

本明細書で企図されるように、本発明のＣＡＲは免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞によって発現され、疾患または障害、例えばがんを治療するために対象に投与される。本発明のＣＡＲを発現させるために使用され得る細胞型の中には、限定するものではないが、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋細胞、および人工多能性幹細胞（ｉＰＳ細胞）などの幹細胞が含まれる。一実施形態では、細胞は自己Ｔ細胞である。一実施形態では、細胞は、細胞外リガンド結合ドメインによって結合され得る抗原を含む腫瘍細胞と交差反応した場合、抗腫瘍活性を示す。別の代替法では、ｄＴＡＧは、腫瘍リガンド、例えばＣ－Ｃモチーフケモカイン受容体３（ＣＣＲ２）－Ｃ－Ｃモチーフケモカインリガンド２（ＣＣＬ２）に結合するケモカイン受容体を同時発現するＴ細胞において使用するために設計されたＣＡＲ構築物に組み込むことができる。

【００７０】

一実施形態では、細胞は、遺伝子改変されている、健康なドナーに由来する同種異系細胞である。一実施形態では、細胞はＣＤ５２ノックアウト細胞である。一実施形態では、細胞はｄＣＫノックアウト細胞である。一実施形態では、細胞はＰＤ－１ノックアウト細胞である。一実施形態では、細胞はＴＣＲノックアウト細胞である。一実施形態では、細胞は、二重ＴＣＲノックアウトおよびＣＤ５２ノックアウト細胞である。一実施形態では、細胞は、二重ＴＣＲノックアウトおよびｄＣＫノックアウト細胞である。一実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、遺伝子改変されている、健康なドナーに由来する同種異系ＣＡＲ－Ｔ細胞である。一実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞はＣＤ５２ノックアウトＣＡＲ－Ｔ細胞である。一実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、ｄＣＫノックアウトＣＡＲ－Ｔ細胞である。一実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞はＰＤ－１ノックアウトＣＡＲ－Ｔ細胞である。一実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞はＴＣＲノックアウトＣＡＲ－Ｔ細胞である。一実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、二重ＴＣＲノックアウトおよびＣＤ５２ノックアウトＣＡＲ－Ｔ細胞である。一実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、二重ＴＣＲノックアウトおよびｄＣＫノックアウトＣＡＲ－Ｔ細胞である。

【００７１】

本発明のＣＡＲのｄＴＡＧに結合し、ユビキチン化を介して分解を誘導することができるヘテロ二官能性化合物分子の使用が、本明細書においてさらに企図される。対象にｄＴＡＧに対するヘテロ二官能性化合物を投与することによって、本発明のＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞を以前に与えられたことのある対象において免疫エフェクター細胞応答を調節することができる。本発明で使用するためのヘテロ二官能性化合物は、分解によってＣＡＲの生物学的機能を無効にすることができる小分子アンタゴニストである。特定の実施形態では、本発明で使用するためのヘテロ二官能性化合物は、セレブロンＥ３ユビキチンリガーゼ複合体の機能をハイジャックする誘導体化フタルイミドとの化学的コンジュゲーションを介して迅速なリガンド依存性標的タンパク質分解を提供する。このアプローチを用いて、本発明のＣＡＲは、高い特異性および効率で急速に分解され得る。

【００７２】

本発明において使用され得るヘテロ二官能性化合物には、以下により詳細に記載されるように、さまざまな長さおよび／または官能価のリンカーを介してｄＴＡＧターゲティングリガンドに共有結合される小分子Ｅ３リガーゼリガンドを含むものが含まれる。ヘテロ二官能性化合物はｄＴＡＧに結合し、ユビキチン化およびその後のプロテアソーム分解のために、例えばセレブロン（ＣＲＢＮ）含有リガーゼへの結合またはフォンヒッペル－リンドウ腫瘍抑制因子（ＶＨＬ）のＣＡＲへの結合介してＥ３リガーゼを動員することができる。

【００７３】

さらに、本出願の二官能性分子によるタンパク質分解の化学戦略をＣＡＲ　Ｔ細胞療法の有効性と組み合わせることによって、ＣＡＲ　Ｔ細胞の活性、したがって副作用を、ＣＡＲのユビキチン化の迅速なオンオフ切り替え、およびプロテアソーム分解によって、正確に一時的な様式で調節することができる。

【００７４】

本発明において有用なヘテロ二官能性化合物の例を以下に詳細に例示する。

【００７５】

一態様では、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとヘテロ二官能性化合物によって結合され得るｄＴＡＧとを有する細胞質ドメインを有するＣＡＲをコードする核酸が提供される。一態様では、少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとヘテロ二官能性化合物によって結合され得るｄＴＡＧとを有する細胞質ドメインを有する共刺激ポリペプチドをコードする核酸が提供される。

【００７６】

特定の実施形態では、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとｄＴＡＧとを有する細胞質ドメインを有するＣＡＲをコードする核酸が提供され、ここで前記ｄＴＡＧは配列番号１のアミノ酸配列またはその断片に由来し、ｄＦＫＢＰ－１～ｄＦＫＢＰ－５のいずれかから選択されるヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとｄＴＡＧとを有する細胞質ドメインを有するＣＡＲをコードする核酸が提供され、ここで前記ｄＴＡＧは配列番号２のアミノ酸配列またはその断片に由来し、ｄＦＫＢＰ－６～ｄＦＫＢＰ－１３のいずれかから選択されるヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとｄＴＡＧとを有する細胞質ドメインを有するＣＡＲをコードする核酸が提供され、ここで前記ｄＴＡＧは配列番号３のアミノ酸配列またはその断片に由来し、ｄＢＥＴ１～ｄＢＥＴ１８のいずれかから選択されるヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとｄＴＡＧとを有する細胞質ドメインを有するＣＡＲをコードする核酸が提供され、ここで前記ｄＴＡＧは配列番号３のアミノ酸配列またはその断片に由来し、ｄＢｒｏｍｏ１～ｄＢｒｏｍｏ３４のいずれかから選択されるヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとｄＴＡＧとを有する細胞質ドメインを有するＣＡＲをコードする核酸が提供され、ここで前記ｄＴＡＧは配列番号９のアミノ酸配列またはその断片に由来し、ｄＨａｌｏ１～ｄＨａｌｏ２のいずれかから選択されるヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。

【００７７】

特定の実施形態では、少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとｄＴＡＧとを有する細胞質ドメインを有する共刺激ポリペプチドをコードする核酸が提供され、ここで前記ｄＴＡＧは配列番号１のアミノ酸配列またはその断片に由来し、ｄＦＫＢＰ－１～ｄＦＫＢＰ－５のいずれかから選択されるヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとｄＴＡＧとを有する細胞質ドメインを有する共刺激ポリペプチドをコードする核酸が提供され、ここで前記ｄＴＡＧは配列番号２のアミノ酸配列またはその断片に由来し、ｄＦＫＢＰ－６～ｄＦＫＢＰ－１３のいずれかから選択されるヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとｄＴＡＧとを有する細胞質ドメインを有する共刺激ポリペプチドをコードする核酸核酸が提供され、ここで前記ｄＴＡＧは配列番号３のアミノ酸配列またはその断片に由来し、ｄＢＥＴ１～ｄＢＥＴ１８のいずれかから選択されるヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとｄＴＡＧとを有する細胞質ドメインを有する共刺激ポリペプチドをコードする核酸核酸が提供され、ここで前記ｄＴＡＧは配列番号３のアミノ酸配列またはその断片に由来し、ｄＢｒｏｍｏ１～ｄＢｒｏｍｏ３４のいずれかから選択されるヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。特定の実施形態では、少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとｄＴＡＧとを有する細胞質ドメインを有する共刺激ポリペプチドをコードする核酸核酸が提供され、ここで前記ｄＴＡＧは配

列番号９のアミノ酸配列またはその断片に由来し、ｄＨａｌｏ１～ｄＨａｌｏ２のいずれかから選択されるヘテロ二官能性化合物によって結合され得る。

【００７８】

一態様では、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとヘテロ二官能性化合物によって結合され得るｄＴＡＧとを有する細胞質ドメインを有するＣＡＲをコードするアミノ酸が提供される。

【００７９】

一態様では、少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとヘテロ二官能性化合物によって結合され得るｄＴＡＧとを有する細胞質ドメインを有する共刺激ポリペプチドをコードするアミノ酸が提供される。

【００８０】

一態様では、ＣＡＲが細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとヘテロ二官能性化合物によって結合され得るｄＴＡＧとを有する細胞質ドメインを有する、ＣＡＲ発現細胞、例えばナチュラルキラー（ＮＫ）細胞またはＴリンパ球が提供される。

【００８１】

一態様では、少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとヘテロ二官能性化合物によって結合され得るｄＴＡＧとを有する共刺激ポリペプチドをさらに発現する、ＣＡＲ発現細胞、例えばナチュラルキラー（ＮＫ）細胞またはＴリンパ球が提供される。

【００８２】

一態様では、ＣＡＲが、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインを有する細胞質ドメインを含む第１のポリペプチド、ならびに少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインとヘテロ二官能性化合物によって結合され得るｄＴＡＧとを有する細胞質ドメインを有する第２の共刺激ポリペプチドを有する、ＣＡＲ発現細胞、例えばナチュラルキラー（ＮＫ）細胞またはＴリンパ球が提供される。

【００８３】

一態様では、細胞が、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインを有する細胞質ドメインを含む第１のＣＡＲ、ならびに細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインを有する細胞質ドメインを含む第２のＣＡＲを有し、前記第１のＣＡＲ、前記第２のＣＡＲのいずれかまたは両方のＣＡＲが、ヘテロ二官能性化合物によって結合され得るｄＴＡＧを有する、ＣＡＲ発現細胞、例えばナチュラルキラー（ＮＫ）細胞またはＴリンパ球が提供される。

【００８４】

特定の態様では、本発明のＣＡＲを発現する細胞の活性を調節する方法であって、前記ＣＡＲ発現細胞を投与された対象にヘテロ二官能性化合物を投与することを含む方法が提供される。

【００８５】

本発明の他の態様は、本発明のＣＡＲをコードするポリヌクレオチド配列、プラスミド、およびベクター、ならびに本発明のＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞またはＮＫ細胞を含む。他の態様は、本明細書に記載のＣＡＲまたはＣＡＲ複合体を発現する細胞の活性を調節するための系であって、前記ＣＡＲまたはＣＡＲ複合体が、ｄＴＡＧおよびｄＴＡＧを分解できるヘテロ二官能性化合物および／または細胞活性化またはシグナル伝達を阻害する第２のポリペプチドを含む系を含む。

【００８６】

さらなる態様は、本発明のＣＡＲを含むＴリンパ球またはＮＫ細胞を個体に導入し、その後対象にＣＡＲを分解できるヘテロ二官能性化合物を投与することによって、患者においてＴリンパ球またはナチュラルキラー（ＮＫ）細胞の活性を調節し、がんに罹患している患者を治療する方法を含む。これらの態様は特に、腎細胞がん、子宮頸がん、骨肉腫、

神経膠芽腫、肺がん、黒色腫、乳がん、前立腺がん、膀胱がん、唾液腺がん、子宮内膜がん、結腸がん、腎細胞がん、卵巣がん、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫、白血病、およびリンパ腫の治療を含む。本発明と共に使用するためのがん標的の例は、特に急性リンパ芽球性白血病、Ｂ細胞慢性リンパ球性白血病およびＢ細胞非ホジキンリンパ腫を含む、Ｂ細胞起源のがんである。

【００８７】

本明細書で企図されるように、ＣＡＲに関して多数の実施形態が記載されているが、本明細書に記載のｄＴＡＧおよびヘテロ二官能性化合物を利用する調節戦略は、操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を発現する免疫エフェクター細胞の調節にも同様に適用可能である。さらに、本明細書で企図されるように、ＣＡＲまたはＴＣＲの発現はＴ細胞に限定されるものではなく、ＣＡＲまたはＴＣＲを発現しながら腫瘍細胞を標的とすることができる任意の免疫エフェクター細胞を含む。

【図面の簡単な説明】

【００８８】

【図１】図１は、一本鎖抗体、ヒンジドメイン（Ｈ）、膜貫通ドメイン（ＴＭ）、Ｔ細胞活性化に関与するシグナル伝達ドメイン、およびＣＡＲの少なくとも一部の分解をもたらすヘテロ二官能性化合物によって結合され得るｄＴＡＧを含む、本発明の一般化された例示的なキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）の概略図である。左から右に、例示的なＣＡＲは、ＣＤ３ζ由来シグナル伝達ドメイン、共刺激ドメインおよびＣＤ３ζ由来ドメイン、ならびに２つの共刺激ドメインおよびＣＤ３ζ由来ドメインを含み、すべてが３’に融合されたｄＴＡＧを有する。

【図２】図２は、ＣＡＲの少なくとも一部の分解をもたらすヘテロ二官能性化合物によって結合され得るｄＴＡＧを有するユニバーサルＣＡＲの一般化された例の概略図であり、細胞外リガンド結合ドメインは標識またはタグを標的とし、前記標識またはタグは、例えば、腫瘍抗原などの標的リガンドに結合することができる抗体に結合されている。

【図３Ａ】図３Ａは、ＣＡＲの少なくとも一部の分解をもたらすヘテロ二官能性化合物によって結合され得るｄＴＡＧを、他の免疫エフェクター細胞を刺激することができる共刺激リガンドを含む共刺激リガンドとトランスシグナリング（ｔｒａｎｓ　ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）で組み合わせて有するＣＡＲの一般化された例の概略図である。

【図３Ｂ】図３Ｂは、ｄＴＡＧを組み込んだ条件付きまたはスプリットＣＡＲの一般化された例の概略図である。ｄＴＡＧは、スプリットＣＡＲのいずれかに配置することができる。条件付きまたはスプリットＣＡＲは一般に分割受容体であり、ここで抗原結合および細胞内シグナル伝達成分はヘテロ二量体化小分子の存在下でのみ組立てられる。

【図３Ｃ】図３Ｃは、ｄＴＡＧを組み込んだ一般化された条件付きまたはスプリットＣＡＲの概略図である。

【図３Ｄ】図３Ｄは、共通の二量体化ドメインがＦＫ５０６結合タンパク質（ＦＫＢＰ）ドメインおよびＦＫＢＰ－ラパマイシン結合（ＦＲＢ）ドメインのＴ２０８９Ｌ変異型を含み、これらが別々の部分に含まれ、ラパマイシン類似体ＡＰ２１９６７などのラパログにより二量体化可能であり、ｄＴＡＧがヘテロ二量体化ドメインそれ自体、例えばＦＫＢＰであり得る条件付きまたはスプリットＣＡＲの概略図である。

【図３Ｅ】図３Ｅは、ｄＴＡＧを組み込んだＴＲＵＣＫ戦略の概略図である。ＴＲＵＣＫＴ細胞は、ｄＴＡＧを組み込んでいるＣＡＲと抗腫瘍サイトカイン、例えばＩＬ－１２とを同時発現し、これは先天性抗腫瘍応答を誘導し、腫瘍微小環境における免疫抑制を軽減する。腫瘍間質を改変することによって、ＴＲＵＣＫは内因性免疫細胞による腫瘍浸潤を増強する能力を有する。

【図３Ｆ】図３Ｆは、ＴＡＧを組み込んだＣＡＲと腫瘍リガンドに結合するケモカイン受容体とを同時発現する自己駆動ＣＡＲの概略図である。

【図３Ｇ】図３Ｇは、ｄＴＡＧを組み込んだＣＡＲと、腫瘍発現サイトカインＩＬ－４と結合するとＴ細胞をさらに活性化するＩＬ－４αＲ／ＩＬ－７αＲ構築物とが同時発現される、例示的な武装化ＣＡＲ戦略の概略図である。

【図３Ｈ】図３Ｈは、ＣＡＲを発現する細胞が自殺遺伝子も発現する、例示的自殺遺伝子戦略の概略図である。
【図３Ｉ】図３Ｉは、モノクローナル抗体に結合することができるリガンド、例えばリツキシマブ（モノクローナルＣＤ２０抗体）に結合するＣＤ３４およびＣＤ２０のエピトープの融合物（ＲＱＲ８）も発現する細胞で使用するためのＣＡＲにｄＴＡＧを組み込むことができる例示的な戦略の概略図である。
【図３Ｊ】図３Ｊは、２つの結合ドメインを有するＣＡＲ構築物（タンデムＣＡＲ）にｄＴＡＧが組み込まれ、標的細胞が両方の標的を同時発現する場合にのみ前記ＣＡＲ細胞が活性化される例示的戦略の概略図である。
【図３Ｋ】図３Ｋは、例えば、細胞が異なるリガンド結合標的を有する２つの別々のＣＡＲを発現し、一方のＣＡＲは共刺激ドメインのみを含み、他方のＣＡＲはＩＴＡＭのみを含む二重標的戦略において、ｄＴＡＧを、細胞内で発現される１または複数のＣＡＲ構築物に組み込むことができる例示的戦略の概略図である。そのような戦略では、ｄＴＡＧはどちらか一方のＣＡＲ、または両方のＣＡＲに組み込むことができる。
【図３Ｌ】図３Ｌは、ｄＴＡＧが細胞内で発現される１または複数のＣＡＲ構築物に組み込まれ、例えば１つのＣＡＲが、例えば正常細胞上のリガンドと結合すると活性化される阻害性ドメインを含み、第２のＣＡＲが腫瘍標的に指向する例示的戦略の概略図である。このタイプの戦略は、多くの場合阻害性ＣＡＲまたはｉＣＡＲと呼ばれる。
【図３Ｍ】図３Ｍは、ＦＲＢタンパク質、ＦＫＢ１２タンパク質、またはＦＲＢとＦＫＢ１２との融合体のいずれかがヒンジとｓｃＦｖドメインとの間に挿入されている多重鎖ＣＡＲ（ｍｃＣＡＲ）にｄＴＡＧが統合されている例示的戦略の概略図である。次いで、この操作されたタンパク質は、例えばラパマイシンまたはタクロリムスなどの小分子を添加することによって処理することができる。小分子が結合すると、これにより、タンパク質を「オフ状態」または不活性状態から「オン状態」に移行させる立体構造変化が誘導される。ｄＴＡＧは、ガンマ鎖またはベータ鎖のいずれかに組み込むことができる。ｍＣＡＲはＴ細胞受容体の生来の構造の複雑さを模倣している。
【図４】図４は、腫瘍抗原ＣＤ１９を標的とするｓｃＦｖ細胞外ドメイン、ＣＤ８ヒンジ膜貫通ドメイン、ＣＤ２８膜貫通およびシグナル伝達ドメイン、ＣＤ３－ゼータ共刺激ドメイン、ならびにヘテロ二官能性化合物によって標的とされ得るｄＴＡＧを有する例示的なキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）の概略図である。各ドメインのアミノ酸配列は実施例１に記載されている。
【図５】図５は、ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧをコードするプラスミドのプラスミドマップである。実施例１に記載されるように、Ｃｄ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧは、プラスミドトランスフェクション、ウイルス形質導入、または転位因子を用いる非ウイルスエレクトロポレーションを介して自己Ｔ細胞集団に導入することができる。
【図６】図６は、本発明に記載の二官能性分子で処理した細胞の免疫ブロットである。実施例３に記載されるように、ＨＡタグ付きＦＫＢＰ１２野生型またはＦＫＢＰ＊（本明細書ではｄＦＫＢＰ１２＊とも呼ばれる）のいずれかを発現する２９３ＦＴ細胞（ＣＲＢＮ－野生型またはＣＲＢＮ－／－）を、表示濃度のｄＦＫＢＰ７で４時間処理した。ＦＫＢＰ野生型ではなくＦＫＢＰ＊のＣＲＢＮ依存性分解により、変異型ＦＫＢＰ＊に対するｄＦＫＢＰ７の選択的活性が確認される。
【図７】図７Ａおよび図７Ｂは、Ｎｌｕｃに融合されたＦＫＢＰ＊を発現する細胞における、パネルのｄＦＫＢＰヘテロ二官能性化合物の活性を測定するグラフである。ＦＫＢＰ＊の分解は、表示濃度のｄＦＫＢＰで４時間処理した野生型（図７Ａ）またはＣＲＢＮ－／－（図７Ｂ）２９３ＦＴ細胞における同じマルチシストロン性転写産物からのＮＡＮＯｌｕｃとホタルルシフェラーゼとの間のシグナル比（ＮｌｕＣ／Ｆｌｕｃ）として測定される。シグナル比の減少は、ＦＫＢＰ＊（Ｎｌｕｃ）の分解を示している。実験のさらなる詳細は実施例４に提供される。
【図８】図８は、本発明に記載のヘテロ二官能性化合物で処理した細胞の免疫ブロットである。ＦＫＢＰ１２野生型またはＦＫＢＰ＊のいずれかを発現する同質遺伝子型２９３Ｆ

Ｔ細胞（ＣＲＢＮ－野生型またはＣＲＢＮ－／－）を１００ｎＭのｄＦＫＢＰ７またはｄＦＫＢＰ１３のいずれかで４時間処理した（実施例５）。ＦＫＢＰ１２野生型または内因性ＦＫＢＰ１２ではなくＦＫＢＰ＊のＣＲＢＮ依存性分解により、変異型ＦＫＢＰ＊に対するｄＦＫＢＰ７およびｄＦＫＢＰ１３の選択性が確認される。

【図９】図９は、本発明に記載のヘテロ二官能性化合物で処理した細胞の免疫ブロットである。ＨＡタグ付きＦＫＢＰ＊を発現する同質遺伝子型２９３ＦＴ細胞（ＣＲＢＮ－野生型またはＣＲＢＮ－／－）を、表示用量のｄＦＫＢＰ１３で４時間処理した（実施例６）。これらのデータにより、ｄＦＫＢＰ１３によるＨＡタグ付きＦＫＢＰ＊の用量依存性およびＣＲＢＮ依存性分解が確認される。

【図１０】図１０は、本発明に記載のヘテロ二官能性化合物で処理した細胞の免疫ブロットである。ＨＡタグ付きＦＫＢＰ＊を発現する２９３ＦＴ細胞（ＣＲＢＮ－野生型）を１００ｎＭのｄＦＫＢＰ１３で表示の時間処理した（実施例７）。細胞を回収し、タンパク質溶解物を免疫ブロットして、ｄＦＫＢＰ１３によって誘導されたＨＡタグ付きＦＫＢＰ＊分解の動態を測定した。

【図１１】図１１は、本発明に記載のヘテロ二官能性化合物で処理した細胞の免疫ブロットである。ＦＫＢＰ＊を発現する２９３ＦＴ細胞（ＣＲＢＮ－野生型）を、１μＭのカルフィルゾミブ（プロテアソーム阻害剤）、０．５μＭのＭＬＮ４９２４（ＮＥＤＤ化阻害剤）、および１０μＭのレナリドマイド（ＣＲＢＮ結合リガンド）で２時間予備処理し、その後ｄＦＫＢＰ１３で４時間処理した（実施例８）。ｄＦＫＢＰ１３によるＨＡタグ付きＦＫＢＰ＊の分解は、プロテアソーム阻害剤のカルフィルゾミブによって救済され、プロテアソーム機能に対する必要性が確立された。ＮＡＥ１阻害剤ＭＬＮ４９２４による予備処理は、前進的Ｅ３リガーゼ活性のためにＮＥＤＤ化を必要とするキュリン型ユビキチンリガーゼについて予想されるように、ＣＲＬ活性への依存を確立しているＨＡタグ付きＦＫＢＰ＊を救済した。過剰のレナリドマイドによる予備処理は、ｄＦＫＢＰ１３依存性ＦＫＢＰ＊分解を消失させ、分解に対するＣＲＢＮ関与の必要性を裏付けた。

【図１２】図１２は、ＣＡＲ－ｄＴＡＧのレオスタット機構を例示する概略図である。実施例９に記載されるように、レオスタット機構はプロテアソームを介したＣＡＲの標的化分解を可能にする。

【図１３】図１３は、本発明に記載のヘテロ二官能性化合物で処理した細胞の免疫ブロットである。実施例１０に記載のように、ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを発現するレンチウイルスを用いてＪｕｒｋａｔＴ細胞に形質導入した。細胞をブラストサイジンで選択して、増殖させた。ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの安定発現が確認された。

【図１４】図１４Ａおよび図１４Ｂは、本発明に記載のヘテロ二官能性化合物で処理した細胞の免疫ブロットである。ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを発現するＪｕｒｋａｔ　Ｔ細胞を、表示用量のｄＦＫＢＰ７またはｄＦＫＢＰ１３で４時間処理した。実施例１１にさらに記載されるこれらのデータにより、Ｊｕｒｋａｔ　Ｔ細胞におけるＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの用量依存性分解が確認される。

【図１５】図１５Ａおよび図１５Ｂは、本発明に記載の二官能性分子で処理した細胞の免疫ブロットである。ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを発現するＪｕｒｋａｔ　Ｔ細胞を、２５０ｎＭのｄＦＫＢＰ７またはｄＦＫＢＰ１３で表示の時間処理した。実施例１２にさらに記載されるこれらのデータにより、Ｊｕｒｋａｔ　Ｔ細胞におけるＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの時間依存性分解が確認される。

【図１６】図１６は、本発明に記載のヘテロ二官能性化合物で処理した細胞の免疫ブロットである。ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを発現するＪｕｒｋａｔ　Ｔ細胞を２５０ｎＭのｄＦＫＢＰ７で４時間処理した。次いで、ｄＦＫＢＰ７を洗い流しによりＪｕｒｋａｔ細胞から除去し、ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの再発現を表示の時点で免疫ブロット分析によりモニターした。実施例１３にさらに記載されるこれらのデータは、ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧタンパク質レベルがｄＦＫＢＰ７の除去後に回復したことを示唆している。

【図１７】図１７Ａおよび図１７Ｂは、本発明に記載のヘテロ二官能性化合物で処理したＴ細胞におけるＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ発現のレオスタット化学制御を例示している

。図１７Ａは、ｄＦＫＢＰ７の添加および除去の際の、Ｔ細胞におけるＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ発現を制御する能力を測定するための実験計画を例示している。ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを発現するＪｕｒｋａｔ細胞を、表示の時点（０および８時間）において２５０ｎＭのｄＦＫＢＰ７で処理した。４および１２時間で、ｄＦＫＢＰ７をＪｕｒｋａｔ細胞から洗い流した。表示の各時点において、Ｊｕｒｋａｔ細胞を回収して、免疫ブロット分析によってＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ発現レベルをモニターした。図１７Ｂは、図１７Ａの実験計画から得られた免疫ブロットである。ヘテロ二官能性化合物ｄＦＫＢＰ７分子は、ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧタンパク質レベルの精密な化学的制御を可能にし、数時間以内の調節を可能にする。実施例１４にさらに記載されているこれらのデータは、本発明に記載されているレオスタット機構を裏付けている。

【図１８】図１８Ａおよび図１８Ｂは、本発明に記載のヘテロ二官能性化合物で処理した細胞の免疫ブロットである。ＨＡタグを有する変異型ＦＫＢＰ＊に融合された、表示のタンパク質を発現するＭＶ４；１１白血病細胞の免疫ブロット。細胞を表示濃度のＦＫＢＰ＊選択的ヘテロ二官能性化合物のｄＦＫＢＰ７またはｄＦＫＢＰ１３で１６時間処理し、ウエスタン免疫ブロット分析により豊富な融合タンパク質を測定した。さらなる実験の詳細は実施例１５に示される。

【図１９】図１９は、Ｎ末端またはＣ末端においてＦＫＢＰ＊に融合されたＫＲＡＳＧ１２Ｖ対立遺伝子を発現するＮＩＨ３Ｔ３細胞の免疫ブロットである。細胞を、５００ｎＭのｄＦＫＢＰ７で表示の時間処理した。細胞を回収し、免疫ブロットを行い、ＦＫＢＰ＊－ＫＲＡＳＧ１２Ｖの分解および下流のＫＲＡＳシグナル伝達代用物（例えば、ｐＭＥＫおよびｐＡＫＴ）を測定した。実施例１６にさらに記載されるデータは、Ｎ末端ＦＫＢＰ＊融合体が活性であり、ｄＦＫＢＰ７の投与により分解されることを示唆している。

【図２０】図２０は、１μＭの表示のｄＦＫＢＰヘテロ二官能性化合物で２４時間処理した、ＫＲＡＳＧ１２ＶのＮ末端に融合されたＦＫＢＰ＊を発現するＮＩＨ３Ｔ３細胞の免疫ブロットである。細胞を回収し、免疫ブロットを行い、ＦＫＢＰ＊－ＫＲＡＳＧ１２Ｖの分解および下流のＫＲＡＳシグナル伝達代用物（例えば、ｐＭＥＫおよびｐＡＫＴ）を測定した。実施例１７にさらに記載されるデータは、ｄＦＫＢＰ９、ｄＦＫＢＰ１２、およびｄＦＫＢＰ１３がＦＫＢＰ＊－ＫＲＡＳＧ１２Ｖの強力な分解および下流のシグナル伝達の阻害を誘導することを示唆している。

【図２１】図２１は、表示濃度のｄＦＫＢＰ１３で２４時間処理した、ＫＲＡＳＧ１２ＶのＮ末端に融合されたＦＫＢＰ＊を発現するＮＩＨ３Ｔ３細胞の免疫ブロットである。細胞を回収し、免疫ブロットを行い、ＦＫＢＰ＊－ＫＲＡＳＧ１２Ｖの分解および下流のＫＲＡＳシグナル伝達代用物（例えば、ｐＭＥＫおよびｐＡＫＴ）を測定した。実施例１８にさらに記載されるデータは、ｄＦＫＢＰ１３がＦＫＢＰ＊－ＫＲＡＳＧ１２Ｖの強力な分解を誘導し、ＩＣ５０＞１００ｎＭで下流のシグナル伝達を強力に阻害することを示唆している。

【図２２】図２２は、１μＭのｄＦＫＢＰ１３で表示の時間処理された、ＫＲＡＳＧ１２ＶのＮ末端に融合されたＦＫＢＰ＊を発現するＮＩＨ３Ｔ３細胞の免疫ブロットである。細胞を回収し、免疫ブロットを行い、ＦＫＢＰ＊－ＫＲＡＳＧ１２Ｖの分解および下流のＫＲＡＳシグナル伝達代用物（例えば、ｐＭＥＫおよびｐＡＫＴ）を測定した。実施例１９に記載されるように、これらのデータは、ｄＦＫＢＰ１３が、処置後１時間という早さでＦＫＢＰ＊－ＫＲＡＳＧ１２Ｖの強力な分解および下流のシグナル伝達の阻害を誘導することを示唆している。

【図２３】図２３Ａ、図２３Ｂ、図２３Ｃ、および図２３Ｄは、ＤＭＳＯまたはｄＦＫＢＰ１３で２４時間処理した、対照ＮＩＨ３Ｔ３細胞またはＫＲＡＳＧ１２ＶのＮ末端に融合されたＦＫＢＰ＊を発現するＮＩＨ３Ｔ３細胞の位相コントラスト画像のパネルである。位相コントラスト画像は、ＦＫＢＰ＊－ＫＲＡＳＧ１２Ｖのｄ ＦＫＢＰ１３依存性分解により誘導された形態学的変化を強調している（実施例２０）。

【図２４】図２４Ａ、図２４Ｂ、図２４Ｃ、および図２４Ｄは、ＦＫＢＰ＊－ＫＲＡＳＧ１２Ｖを発現するＮＩＨ３Ｔ３のＮＩＨ３Ｔ３対照細胞の成長に対するｄＦＫＢＰ１３の

効果を測定した増殖グラフである。細胞を、表示濃度のｄＦＫＢＰで７２時間処理し、細胞数をＡＴＰｌｉｔｅアッセイを用いて測定した。ＡＴＰｌｉｔｅ　１ステップルミネセンスアッセイは、ＡＴＰと添加されたルシフェラーゼおよびＤ－ルシフェリンとの反応によって引き起こされる光の生成に基づいて、細胞増殖および細胞における細胞障害性を測定する（実施例２１）。シグナルの減少は細胞数の減少を示す。

【図２５】図２５は、実施例２２に記載のＧＦＰ陽性ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔ細胞の追跡を例示するヒストグラムプロットである。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現ｃＤＮＡを、ＩＲＥＳによりもたらされるｅＧＦＰを同時に発現するレンチウイルスベクター中で発現させた。Ｊｕｒｋａｔ細胞を４８８ｎｍレーザーによる励起でフローサイトメトリーに供し、ｅＧＦＰ蛍光を定量した。ｅＧＦＰシグナルにおいて観察された正のシフトは、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞を追跡する能力を示している。

【図２６】図２６は、ＣＤ１９陽性腫瘍標的細胞を追跡する能力を示すヒストグラムプロットである。ＣＤ１９陽性Ｄａｕｄｉ細胞を直接コンジュゲートＣＤ１９－ＦＩＴＣ抗体で染色した。染色した細胞を４８８ｎｍのレーザーによる励起でフローサイトメトリーに供し、ＦＩＴＣ蛍光を定量した（実施例２３）。ＣＤ１９－ＦＩＴＣ陽性シグナルは、ＣＤ１９陽性腫瘍細胞を追跡する能力を示す。

【図２７】図２７は、Ｊｕｒｋａｔ細胞におけるＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現を追跡する能力を示すヒストグラムプロットである。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔ細胞をＨＡ－抗体で染色し、続いて二次Ａｌｅｘａ　６４７蛍光抗体で標識した。染色した細胞を６４７ｎｍのレーザーによる励起でフローサイトメトリーに供し、ＨＡ発現をＡｌｅｘａ６４７蛍光シグナルにより定量した（実施例２４）。観察されたシグナルのシフトは、ＪｕｒｋａｔＴ細胞におけるＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現を追跡する能力を示す。

【図２８】図２８は、ＣＤ１９陽性腫瘍細胞を枯渇させるＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔ細胞の能力を評価するための、図１８で使用された実験設定を表す概略図である。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔ細胞を、ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞と表示の比で一定時間インキュベートする（実施例２５）。ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞の枯渇を、ＣＤ１９のレベルを測定することによってモニターすることができる。

【図２９】図２９は、１：１の比で両方の細胞型を混合した後の、ＣＤ１９陽性腫瘍細胞（青）およびＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔ細胞（緑）を追跡する線プロットである。ＣＤ１９陽性腫瘍細胞（Ｄａｕｄｉ：上およびＲａｊｉ：下）およびＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔ細胞の量を、表示の時点においてフローサイトメトリーにより定量した。２時間以内に、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔは、ＣＤ１９陽性腫瘍細胞の５０％を枯渇させ、４時間までに実質的に全ＣＤ１９陽性腫瘍細胞（Ｄａｕｄｉ：上およびＲａｊｉ：下）が枯渇する。逆に、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔ細胞は、ｅＧＦＰ発現によって追跡されるように、細胞集団の混合中に影響を受けなかった。実施例２５に記載されるように、ＣＤ１９陽性腫瘍細胞は集団内で枯渇されているので、ｅＧＦＰ発現ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ　Ｊｕｒｋａｔは、混合細胞集団がシフトするにつれて増加するように見える。

【図３０】図３０は、ｄＦＫＢＰ７を用いたＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現の化学的制御およびそれに続くＣＤ１９陽性腫瘍細胞に対する活性を示すために図２１に使用され、実施例２６に記載された実験設定を示す概略図である。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔ細胞を、２５０ｎＭのｄＦＫＢＰ７で４時間予備処理して、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲを最大限に分解させた。その後、Ｊｕｒｋａｔ細胞を回収し、３回洗浄してｄＦＫＢＰ７を除去した。Ｊｕｒｋａｔ細胞を２つの実験群に分けた。第１アーム（上、青）をＤＭＳＯ対照で処理し、第２アーム（下、緑）を２５０ｎＭのｄＦＫＢＰ７で再処理した。次いで、２つの実験用アームをＣＤ１９陽性腫瘍細胞と１：１の比で混合し、ＣＤ１９陽性腫瘍細胞をフローサイトメトリーによってモニターした。

【図３１】図３１は、図２０の実験設定に記載され、実施例２６に記載されるようにＣＤ１９陽性腫瘍細胞およびＳＭＡＲＴ－ＣＡＲの発現レベルを追跡する線プロットである。２５０ｎＭのｄＦＫＢＰ７で４時間予備処理した後、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａ

ｔを、２５０ｎＭのｄＦＫＢＰ７の存在下（緑色線）または非存在下（青色線）でＣＤ１９陽性腫瘍細胞（Ｄａｕｄｉ：上およびＲａｊｉ：下）と１：１の比で混合した。次いで、ＣＤ１９陽性腫瘍細胞を、表示の時点において直接コンジュゲートＣＤ１９－ＦＩＴＣ抗体を用いてフローサイトメトリーによって追跡した。さらに、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現を、ＨＡ－抗体を用いてフローサイトメトリーを使用してさらに追跡した（灰色線）。ｄＦＫＢＰ７の再処理では、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現は最小であり（灰色、円、破線）、その結果ＣＤ１９陽性腫瘍細胞は影響を受けない（緑色線）。対照的に、混合集団をＤＭＳＯ対照で処理すると、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現は回復し、その結果ＣＤ１９陽性腫瘍細胞は急速に枯渇し（青色線）、６時間以内に総ＣＤ１９陽性腫瘍細胞の死が観察される。

【図３２】図３２は、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞をＣＤ１９陽性腫瘍細胞とさまざまな比で一緒にインキュベートしたときのＣＤ１９陽性腫瘍細胞の量のヒストグラム棒グラフである（Ｄａｕｄｉ：上およびＲａｊｉ：下）。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞とＣＤ１９陽性腫瘍細胞とを表示の比で混合し、６時間インキュベートした。次いで、ＣＤ１９陽性腫瘍細胞を、直接コンジュゲートＣＤ１９－ＦＩＴＣ抗体を用いてフローサイトメトリーを使用して定量した。細胞集団を混合した直後にＣＤ１９陽性腫瘍細胞の開始量を定量し、青色で示した。実施例２７に記載されるように、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞の量が減少するにつれて、ＣＤ１９陽性腫瘍細胞の枯渇量は減少する。１：１の比で最大の枯渇が観察されたが、Ｔ細胞対ＣＤ１９陽性腫瘍細胞の比が１：１００ではＣＤ１９陽性集団の約２０％が喪失している。

【図３３】図３３は、３０時間のクールで２５０ｎＭのｄＦＫＢＰ７への曝露および除去を交互に行っている間のＣＤ１９陽性腫瘍細胞を追跡する線図である。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞とＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞（Ｄａｕｄｉ（上）およびＲａｊｉ（下））とを１：３の比で混合した。表示の時点（時点０時間、４時間、２４時間、および３０時間）において、ＣＤ１９陽性腫瘍細胞を直接コンジュゲートＣＤ１９－ＦＩＴＣ抗体を用いてフローサイトメトリーによって追跡した。ｄＦＫＢＰ７の非存在下（青色線）では、ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞は４時間以内に５０％枯渇し、３０時間までに完全に枯渇する。対照的に、ｄＦＫＢＰ７への交互の曝露（緑色線）では、ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞の枯渇速度は化学的曝露によって制御することができる。ｄＦＫＢＰ７の非存在下（青色の影、０時間から４時間）では、ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞の枯渇が起こる。ｄＦＫＢＰ７の存在下（緑色の影、４時間から２４時間）では、ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞の枯渇は停止する。その後のｄＦＫＢＰ７の除去（青色の影、２４時間～３０時間）は標的腫瘍細胞の急速な枯渇をもたらす。ｄＦＫＢＰ７によるＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞の枯渇のオン－オフ－オン制御は、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ技術のレオスタット機能を示す（実施例２８）。

【図３４】図３４は、図３２に使用され、実施例２９に記載されている実験設定を示す概略図である。Ｋ５６２細胞を使用して、３種の同質遺伝子抗原のセット：それぞれＣＤ１９、ＣＤ２０およびＣＤ１３８を発現する細胞系（赤で示す）に操作した。これらの細胞は、それぞれ個々の抗原を発現するレンチウイルス系の過剰発現ベクターを用いて操作された。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞（緑色で表示）はＣＤ１９発現標的細胞を特異的に標的とするため、ＣＤ２０またはＣＤ１３９を発現するＫ５６２細胞とは結合しない。

【図３５】図３５は、実施例２９に記載されるように、抗原発現Ｋ５６２細胞と１：３の比（Ｔ細胞対Ｋ５６２細胞）で２４時間共インキュベートした後にＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞から産生されたＩＬ－２レベルを定量したヒストグラム棒グラフである。共培養の上清を用いて、ＥＬＩＳＡによりＩＬ－２レベルを定量した。ＩＬ－２検出はＣＤ１９発現Ｋ５６２細胞との共培養においてのみ観察され、これはＴ細胞活性化がＣＤ１９陽性腫瘍標的細胞の存在下でのみ観察されることを示している。

【図３６】図３６は、ＣＤ１９陽性Ｒａｊｉ細胞と１：３の比（Ｔ細胞対Ｒａｊｉ細胞）で４時間共インキュベートした後にＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞から産生されたＩＬ－２レベルを定量したヒストグラム棒グラフである。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲを発現しない親ＪｕｒｋａｔＴ細胞はＩＬ－２産生をもたらさない。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞において、ＩＬ－２産生はｄＦＫＢＰ７の非存在下で検出され、一方ＩＬ－２産生は

２５０ｎＭのｄＦＫＢＰ７の存在下で完全に抑制され、これはＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞活性化の欠如を示す。ｄＦＫＢＰ７は、Ｔ細胞とＲａｊｉ標的細胞との共培養時に投与した（実施例３０）。

【図３７】図３７は、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞を、さまざまな量のｄＦＫＢＰ７の存在下でＣＤ１９陽性Ｄａｕｄｉ細胞とインキュベートしたときのＣＤ１９陽性腫瘍細胞の量のヒストグラム棒グラフである。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔ細胞をＣＤ１９陽性Ｄａｕｄｉ細胞と１：３の比率で２４時間、表示濃度のｄＦＫＢＰ７の存在下で共培養した（実施例３１）。次いで、ＣＤ１９陽性Ｄａｕｄｉを、直接コンジュゲートＣＤ１９－ＦＩＴＣ抗体を用いてフローサイトメトリーを使用して定量した。ｄＦＫＢＰ７の非存在下（ＤＭＳＯ対照）では、Ｄａｕｄｉの最大枯渇が観察される。用量応答様式では、Ｄａｕｄｉ細胞の枯渇はｄＦＫＢＰ７の濃度上昇と共に救済され、これはＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ媒介ＣＤ１９標的細胞枯渇の化学的制御を示す。

【図３８】図３８は、一本鎖抗体、ヒンジドメイン（Ｈ）、膜貫通ドメイン（ＴＭ）、Ｔ細胞活性化に関与するシグナル伝達ドメイン、およびＣＡＲの少なくとも一部の分解をもたらすヘテロ二官能性化合物によって結合され得るｄＴＡＧ（ＢＤ１、上およびＭＴＨ１、下）を含む、例示的なキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）の概略図である。左から右に、例示的なＣＡＲは、ＣＤ３ζ由来シグナル伝達ドメイン、共刺激ドメインおよびＣＤ３ζ由来ドメイン、ならびに２つの共刺激ドメインおよびＣＤ３ζ由来ドメインを含み、すべて３’に融合されたｄＴＡＧを有する（実施例３２）。

【図３９】図３９は、一連のＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞の免疫ブロットである。実施例３２に記載のように、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ（さまざまなｄＴＡＧを有する）を発現するレンチウイルスを用いてＪｕｒｋａｔＴ細胞に形質導入した。それぞれ個々のＳＭＡＲＴ－ＣＡＲについてのＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの安定な発現は、ＨＡ発現によって確認された。

【図４０】図４０は、表示のＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞と共培養したＣＤ１９陽性Ｒａｊｉ細胞を追跡するヒストグラム棒グラフである。実施例３２に記載したように、それぞれ個々のＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞を、ＣＤ１９陽性Ｒａｊｉ細胞と１：３の比（Ｔ細胞対Ｒａｊｉ細胞）で２４時間共培養した。次に、ＣＤ１９陽性腫瘍細胞を直接コンジュゲートＣＤ１９－ＦＩＴＣ抗体を用いてフローサイトメトリーによって追跡した。０時間時点と比較して、最大のＣＤ１９　Ｒａｊｉ細胞枯渇がすべてのＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞で観察され、それぞれ個々のＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ内の複数のｄＴＡＧの使用が検証された。

【図４１】実施例３２に記載されるようにヘテロ二官能性分子ｄＢＥＴで処理した、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ＿ＢＤ１発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞の免疫ブロットである。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ＿ＢＤ１発現Ｔ細胞を、表示の濃度で４時間処理し、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ＿ＢＤ１分解が用量応答で観察され、発現の化学的制御が確認された。

【図４２】図４２Ａ、図４２Ｂ、図４２Ｃ、図４２Ｄ、図４２Ｅ、図４２Ｆ、図４２Ｇ、図４２Ｈおよび図４２Ｉは、本発明で使用するためのデグロン部分の例を提供し、式中、Ｒはリンカーの結合点であり、Ｘは本明細書で定義される通りである。

【図４３】図４３は、本発明で使用するためのデグロン部分のさらなる例を提供し、式中、Ｒはリンカーの結合点であり、Ｘは本明細書で定義される通りである。

【図４４】図４４は、本発明で使用するためのデグロン部分の追加の例を提供し、式中、Ｒはリンカーの結合点であり、Ｘは本明細書中で定義される通りである。

【図４５】図４５は、本発明で使用するためのリンカー部分の例を提供する。

【図４６】図４６は、本発明で使用するのためのリンカー部分のさらなる例を提供する。

【図４７】図４７は、本発明で使用するためのヘテロ脂肪族リンカー部分の例を提供する。

【図４８】図４８は、本発明で使用するための芳香族リンカー部分の例を提供する。

【図４９】図４９Ａ、図４９Ｂ、図４９Ｃ、図４９Ｄ、図４９Ｅ、図４９Ｆ、および図４９Ｇは、本発明で使用するためのｄＴＡＧターゲティングリガンドを提供し、式中、Ｒはリンカーが結合する点である。

【図５０】図５０Ａ、図５０Ｂ、図５０Ｃ、図５０Ｄ、図５０Ｅ、図５０Ｆ、図５０Ｇ、および図５０Ｈは、本発明で使用するための特異的ヘテロ二官能性化合物を提供する。
【図５１】図５１Ａ、図５１Ｂ、図５１Ｃ、図５１Ｄ、図５１Ｅ、図５１Ｆ、図５１Ｇ、図５１Ｈ、図５１Ｉ、図５１Ｊ、図５１Ｋ、図５１Ｌ、図５１Ｍ、図５１Ｎ、図５１Ｏ、および図５１Ｐは、本発明で使用するための特異的ヘテロ二官能性化合物を提供し、式中、上記構造中のＸは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩから選択されるハロゲンである、
【図５２】図５２Ａ、図５２Ｂ、図５２Ｃ、図５２Ｄ、図５２Ｅ、図５２Ｆ、図５２Ｇ、図５２Ｈ、図５２Ｉ、および図５２Ｊは、本発明で使用するための特異的ヘテロ二官能性化合物を提供する。
【図５３】図５３Ａ、図５３Ｂ、図５３Ｃ、図５３Ｄ、図５３Ｅ、図５３Ｆ、図５３Ｇ、図５３Ｈ、図５３Ｉ、図５３Ｊ、図５３Ｋ、図５３Ｌ、図５３Ｍ、図５３Ｎ、図５３Ｏ、図５３Ｐ、図５３Ｑ、図５３Ｒ、図５３Ｓ、図５３Ｔ、図５３Ｕ、図５３Ｖ、図５３Ｗ、図５３Ｘ、図５３Ｙ、図５３Ｚ、図５３ＡＡ、図５３ＢＢ、図５３ＣＣ、図５３ＤＤおよび図５３ＥＥは、本発明で使用するための特異的ヘテロ二官能性化合物を提供し、式中、R^{AR1}およびR^{AR2}は本明細書に記載されている。
【図５４】図５４Ａ、図５４Ｂ、図５４Ｃ、図５４Ｄ、図５４Ｅ、図５４Ｆ、図５４Ｇ、図５４Ｈ、図５４Ｉ、図５４Ｊ、図５４Ｋ、図５４Ｌ、図５４Ｍ、図５４Ｎ、図５４Ｏ、図５４Ｐ、図５４Ｑ、図５４Ｒ、図５４Ｓ、図５４Ｔ、図５４Ｕ、図５４Ｖ、および図５４Ｗは、本発明で使用するための追加のヘテロ二官能性化合物を提供する。
【発明を実施するための形態】
【００８９】
一実施形態では、少なくとも以下の工程を含む方法が提供される：
（ｉ）罹患細胞表面抗原を標的とする少なくとも１つの配列とヘテロ二官能性化合物のｄＴＡＧターゲティングリガンドによって認識され、それに結合することができるアミノ酸配列とを有するＣＡＲを発現し、ＣＡＲ免疫エフェクター細胞を形成するように形質転換されている、罹患細胞を認識し、それに結合できる免疫エフェクター細胞を、罹患細胞の障害を有する患者に投与する工程、ならびに
（ｉｉ）必要に応じて、ＣＡＲがユビキチン化され、次いでプロテアソームによって分解されるように、ｄＴＡＧ（したがって免疫エフェクター細胞）をユビキチンリガーゼに近接させるような様式で、ａ）ｄＴＡＧおよびｂ）ユビキチンリガーゼに結合するヘテロ二官能性化合物を前記患者に投与する工程。
【００９０】
一実施形態では、少なくとも以下の工程を含む方法が提供される：
必要に応じて、
罹患細胞を認識し、それに結合する免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞の能力を増大させることによって治療することができる罹患細胞の障害を有し、
罹患細胞表面抗原を標的とする少なくとも１つの配列とヘテロ二官能性化合物のｄＴＡＧターゲティングリガンドによって認識され、それに結合することができるアミノ酸配列とを有するＣＡＲをコードする遺伝子を挿入することによって、ＣＡＲ　Ｔ細胞を形成するようにエクスビボで形質転換されている同種異系または自己免疫エフェクター細胞、例えばＣＡＲ　Ｔ細胞をすでに投与されている患者に、
ＣＡＲがユビキチン化され、次いでプロテアソームによって分解されるように、ｄＴＡＧ（したがってＣＡＲ）をユビキチンリガーゼに近接させるような様式で、ａ）ｄＴＡＧおよびｂ）ユビキチンリガーゼに結合可能なヘテロ二官能性化合物を投与する工程。
【００９１】
一実施形態では、少なくとも以下の工程を含む方法が提供される：
（ｉ）同種異系ＣＡＲ　Ｔ細胞を患者に投与する工程、および次いで
（ｉｉ）必要に応じて、ＣＡＲがユビキチン化され、次いでプロテアソームによって分解されるように、ｄＴＡＧ（したがってＣＡＲ　Ｔ細胞）をユビキチンリガーゼに近接させるような様式で、ａ）ｄＴＡＧおよびｂ）ユビキチンリガーゼに結合するヘテロ二官能

性化合物を前記患者に投与する工程。
【００９２】
一実施形態では、少なくとも以下の工程を含む方法が提供される：
（ｉ）ＣＡＲと、ＣＡＲと協調して免疫エフェクター細胞を活性化することができる１または複数のシグナル伝達ドメインを含む第２のポリヌクレオチドとを含み、ｄＴＡＧがＣＡＲまたは第２のポリペプチドのいずれかに組み込まれている免疫エフェクターＣＡＲ細胞を患者に投与する工程、および次いで
（ｉｖ）必要に応じて、ＣＡＲまたは第２のポリペプチドがユビキチン化され、次いでプロテアソームによって分解されるように、ｄＴＡＧ（したがってＣＡＲまたは第２のポリペプチド）をユビキチンリガーゼに近接させるような様式で、ａ）ｄＴＡＧおよびｂ）ユビキチンリガーゼに結合するヘテロ二官能性化合物を前記患者に投与する工程。
【００９３】
本発明は、総称してｄＴＡＧと呼ばれるヘテロ二官能性化合物標的タンパク質またはヘテロ二官能性化合物タグを、ヘテロ二官能性化合物を用いて可逆的標的タンパク質分解を可能にする合成キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）構築物内への組み込むことを介して、ＣＡＲ免疫エフェクター細胞、例えばＣＡＲ　Ｔ細胞の刺激を媒介するための組成物および方法を含む。本発明のＣＡＲは、限定するものではないが、血液悪性腫瘍および固形腫瘍を含むがんの治療に有用である。本発明は、ヘテロ二官能性化合物により結合され得る、前記ヘテロ二官能性化合物と接触すると、ユビキチンプロテアソーム経路によって分解されるｄＴＡＧを有するキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように形質導入されたＴ細胞の養子細胞移入の戦略を含む。
【００９４】
ＣＡＲは、所望の抗原（例えば腫瘍抗原）に対する抗体に基づく特異性と、Ｔ細胞受容体活性化細胞内ドメインとを組み合わせて、特異的な抗腫瘍細胞性免疫活性を示すキメラタンパク質を生成する分子である。
【００９５】
本発明は、全般に、ｄＴＡＧを有する所望のＣＡＲを安定に発現するように遺伝子改変されたＴ細胞の使用に関する。これらのＣＡＲを発現するＴ細胞は、本明細書ではＣＡＲＴ細胞またはＣＡＲ改変Ｔ細胞と呼ばれる。好ましくは、細胞は、その表面上に抗体結合ドメインを安定に発現するように遺伝子改変して、ＭＨＣ非依存性である新規な抗原特異性を付与することができる。いくつかの例において、Ｔ細胞は、特異的抗体の抗原認識ドメインとｄＴＡＧを有する細胞内ドメインとを組み合わせたＣＡＲを、単一のキメラタンパク質において安定に発現するように遺伝子改変されている。
【００９６】
一実施形態では、本発明のＣＡＲは、抗原認識ドメインを有する細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞質ドメインを含む。一実施形態では、天然にＣＡＲ内のドメインの１つと会合している膜貫通ドメインが使用される。別の実施形態では、膜貫通ドメインは、そのようなドメインが同一または異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインと結合することを回避して、受容体複合体の他のメンバーとの相互作用を最小限に抑えるように選択、またはアミノ酸置換によって改変することができる。一実施形態では、膜貫通ドメインはＣＤ８αヒンジドメインである。
【００９７】
細胞質ドメインに関して、本発明のＣＡＲは、少なくとも１つのシグナル伝達ドメインおよびヘテロ二官能性化合物標的タンパク質（ｄＴＡＧ）を含むように設計されている。ＣＡＲのヘテロ二官能性化合物標的タンパク質は、ヘテロ二官能性化合物が結合でき、ヘテロ二官能性化合物と接触するとＣＡＲの分解をもたらす任意のアミノ酸配列である。好ましくは、ｄＴＡＧはＣＡＲの機能に干渉してはならない。一実施形態では、ｄＴＡＧは非内因性ペプチドであり、ヘテロ二官能性化合物の選択性をもたらし、ヘテロ二官能性化合物の投与によるオフターゲット効果の回避を可能にする。一実施形態では、ｄＴＡＧは、ヘテロ二官能性化合物が改変されたアミノ酸配列にのみ結合し、内因的に発現されたタ

ンパク質には結合しないように改変されいる、内因性タンパク質に由来するアミノ酸配列である。

【００９８】

シグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞を活性化することができる任意の適切なシグナル伝達ドメイン、例えばＣＤ３ζ、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０（ＣＤ１３４）、ＣＤ２７、ＩＣＯＳ、ＤＡＰ－１０、またはＤＡＰ－１２シグナル伝達ドメインであってよく、単独であっても、または本発明のＣＡＲとの関係において有用な任意の他の所望の（１または複数の）細胞質ドメインと組み合わされてもよい。一実施形態では、ＣＡＲの細胞質ドメインは、第２のシグナル伝達ドメイン、例えばＣＤ３－ゼータ、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０（ＣＤ１３４）、ＣＤ２７、ＩＣＯＳ、ＤＡＰ－１０のシグナル伝達ドメイン、および／またはＤＡＰ－１２シグナル伝達ドメイン、またはそれらの任意の組み合わせをさらに含むように設計することができる。例えば、ＣＡＲの細胞質ドメインは、限定するものではないが、ＣＤ３－ゼータ、４－１ＢＢ、および／またはＣＤ２８シグナル伝達モジュールならびにそれらの組み合わせを含むことができる。

【００９９】

ＣＡＲ　Ｔ細胞の生成は当技術分野において公知である。例えば、Ｗａｎｇら、「Ｃｌｉｎｉｃａｌ ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ ｏｆ ＣＡＲ Ｔ ｃｅｌｌｓ：ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｐｒｏｍｉｓｉｎｇ ｔｈｅｒａｐｙ」、Ｏｎｃｏｌｙｔｉｃｓ（２０１６）３：１－７（本明細書に組み込まれる）を参照されたい。一般に、本発明のＣＡＲ　Ｔ細胞は、例えば、所望のＣＡＲ、例えば抗ＣＤ１９、ＣＤ８αヒンジおよび膜貫通ドメイン、ヒトＣＤ２８およびＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメインならびにＦＫＢＰ＊ｄＴＡＧを含むＣＡＲを含むレンチウイルスベクターを細胞に導入することによって作製することができる。本発明のＣＡＲ　Ｔ細胞は、インビボで複製することができ、持続的な腫瘍制御につなげることができる長期の持続性をもたらし、そしてヘテロ二官能性化合物の投与による活性化の調節を受ける。

【０１００】

一実施形態では、がんを有する、またはがんを有するリスクがある患者の治療のためにＣＡＲを発現する遺伝子改変Ｔ細胞がリンパ球輸注を使用して投与される。自己リンパ球輸注が治療に使用される。自己ＰＢＭＣが治療を必要とする患者から収集され、Ｔ細胞は本明細書に記載の方法および当技術技術分野において公知の方法を使用して活性化および増殖され、次いで患者に注入される。または、同種異系免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞を利用することができる。

【０１０１】

さらに別の実施形態では、ＣＬＬを発症するリスクがある患者の治療が提供される。本発明はまた、患者における化学療法および／または免疫療法が患者において有意な免疫抑制をもたらし、それによって患者がＣＬＬを発症するリスクが増大する、悪性腫瘍または自己免疫疾患の治療を含む。

【０１０２】

本発明は、ｄＴＡＧを含有するＣＡＲを発現するＣＡＲ　Ｔ細胞を使用することを含む。本発明のＣＡＲ　Ｔ細胞は、強力なインビボＣＡＲ　Ｔ細胞増殖を受けることができ、血液および骨髄中で長期間にわたって高レベルで持続する標的抗原特異的メモリー細胞を確立することができる。いくつかの例において、患者に輸注された本発明のＣＡＲ　Ｔ細胞は、ＣＡＲ上のｄＴＡＧに結合することができるヘテロ二官能性化合物を対象に投与することによって調節することができ、その結果、ｄＴＡＧが分解され、ＣＡＲ　Ｔ細胞を破壊することなくＣＡＲ　Ｔ細胞活性化が下方制御される。

【０１０３】

用語

他に定義されない限り、本明細書中で使用されるすべての技術的および科学的用語は、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されている方法および材料と類似または同等の任意のものを、本発明の試験の実施に使用することが

できるが、典型的な材料および方法が本明細書に記載されている。
【０１０４】
本明細書で使用される用語は特定の実施形態を説明することのみを目的としており、限定することを意図するものではないこともまた理解されるべきである。
【０１０５】
本明細書で使用される場合、「キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）」は、抗原に結合することができる細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインを含む融合タンパク質を意味する。「キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）」は、「キメラ受容体」、「Ｔ体」、または「キメラ免疫受容体（ＣＩＲ）」と呼ばれることもある。「細胞外リガンド結合ドメイン」は、別のタンパク質に結合することができる任意のオリゴペプチドまたはポリペプチドを意味する。「細胞内シグナル伝達ドメイン」または「細胞質シグナル伝達ドメイン」とは、細胞内で生物学的プロセスの活性化または阻害を引き起こすシグナルを伝達するドメインとして機能することが知られている任意のオリゴペプチドまたはポリペプチドを意味する。
【０１０６】
本明細書で使用される場合、「腫瘍抗原」とは、その発現が新生物細胞と関連する抗原性を有する生体分子を意味する。本発明において標的とされる腫瘍抗原には、腫瘍特異的抗原（腫瘍細胞にのみ存在し、他の正常細胞には見られない抗原）、および腫瘍関連抗原（他の臓器および組織または異種および同種異系の正常細胞にも存在する抗原、または発生および分化の過程で発現される抗原）が含まれる。
【０１０７】
本明細書中で使用される場合、「単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）」は、抗原に結合する能力を保持している、抗体由来の単鎖ポリペプチドを意味する。ｓｃＦｖの例としては、組換えＤＮＡ技術によって形成され、免疫グロブリン重鎖（Ｈ鎖）および軽鎖（Ｌ鎖）断片のＦｖ領域がスペーサー配列を介して連結されている抗体ポリペプチドが挙げられる。ｓｃＦｖを調製するためのさまざまな方法が知られており、米国特許第４，６９４，７７８号、Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４２（１９８８）：４２３－４４２，Ｎａｔｕｒｅ３３４（１９８９）：５４４５４、およびＳｃｉｅｎｃｅ２４０（１９８８）：１０３８－１０４１に記載の方法が挙げられる。
【０１０８】
本明細書で使用される場合、「ドメイン」は、他の領域とは無関係に特定の構造に折り畳まれるポリペプチド中の１つの領域を意味する。
【０１０９】
本明細書で使用される場合、「活性化」は、検出可能な細胞増殖を誘導するために十分に刺激されている免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞の状態を指す。活性化はまた、誘導されたサイトカイン産生および検出可能なエフェクター機能と関連し得る。用語「活性化Ｔ細胞」は、とりわけ、細胞分裂中のＴ細胞を指す。
【０１１０】
本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、抗原と特異的に結合する免疫グロブリン分子を指す。抗体は、天然の供給源または組換えの供給源に由来する無傷の免疫グロブリンであり得、無傷の免疫グロブリンの免疫反応性部分であり得る。抗体は典型的には免疫グロブリン分子の四量体である。本発明における抗体は、例えば、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、Ｆｖ、ＦａｂおよびＦ（ａｂ）２、ならびに単鎖抗体およびヒト化抗体を含むさまざまな形態で存在し得る（Ｈａｒｌｏｗら、「Ｕｓｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ」、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ（１９９９）；Ｈａｒｌｏｗら、「Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ」、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ（１９８９）；Ｈｏｕｓｔｏｎら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．８５（１９８８）：５８７９－５８８３；およびＢｉｒｄら、Ｓｃｉｅｎｃｅ２４２（１９８８）：４２３－４２６）。

【０１１１】
用語「抗体断片」は、無傷の抗体の一部を指し、無傷の抗体の抗原決定可変領域を指す。抗体断片の例としては、限定するものではないが、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、およびＦｖ断片、線形抗体、ｓｃＦｖ抗体、ならびに抗体断片から形成された多重特異性抗体が挙げられる。
【０１１２】
本明細書で使用される場合、「抗原」または「Ａｇ」という用語は、抗体またはその抗体断片によって標的とされ得る分子として定義される。
【０１１３】
本明細書で使用される場合、「自己由来の」という用語は、材料が、後に再導入される個体と同じ個体に由来する任意の材料であることを意味する。本明細書で使用される場合、用語「同種異系」は、材料が、後に導入される個体対象とは異なる個体に由来する任意の材料であることを意味する。
【０１１４】
本明細書で使用する用語「共刺激リガンド」は、Ｔ細胞上の同族の共刺激分子に特異的に結合し、それによって、例えば、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体とペプチドに負荷されたＭＨＣ分子との結合によって提供される一次シグナルに加えて、限定するものではないが、増殖、活性化、分化などを含むＴ細胞応答を媒介するシグナルを提供する、抗原提示細胞（例えば、ＡＰＣ、樹状細胞、Ｂ細胞など）上の分子を含む。共刺激リガンドとしては、限定するものではないが、ＣＤ７、Ｂ７－１（ＣＤ８０）、Ｂ７－２（ＣＤ８６）、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、４－１ＢＢＬ、ＯＸ４０Ｌ、誘導性共刺激リガンド（ＩＣＯＳ－Ｌ）、細胞間接着分子（ＩＣＡＭ）、ＣＤ３０Ｌ、ＣＤ４０、ＣＤ７０、ＣＤ８３、ＨＬＡ－Ｇ、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、ＨＶＥＭ、リンホトキシンβ受容体、３／ＴＲ６、ＩＬＴ３、ＩＬＴ４、Ｔｏｌｌリガンド受容体に結合するアゴニストまたは抗体、およびＢ７－Ｈ３と特異的に結合するリガンドを挙げることができる。共刺激リガンドは、とりわけ、Ｔ細胞上に存在する共刺激分子と特異的に結合する抗体、例えば、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、およびＣＤ８３と特異的に結合するリガンドも包含する。
【０１１５】
本明細書で使用される「有効量」は、治療上または予防上の利益を提供する量を意味する。
【０１１６】
「コードする」とは、定義された配列のヌクレオチド（すなわち、ｒＲＮＡ、ｔＲＮＡおよびｍＲＮＡ）または定義された配列のアミノ酸およびそれから生じる生物学的特性のいずれかを有する他のポリマーおよび巨大分子を生物学的過程において合成するための鋳型として機能する、遺伝子、ｃＤＮＡまたはｍＲＮＡなどのポリヌクレオチド中の特定配列のヌクレオチドの固有の性質を指す。したがって、ある遺伝子に対応するｍＲＮＡの転写および翻訳が細胞または他の生物系においてあるタンパク質を産生する場合、その遺伝子は前記タンパク質をコードする。ヌクレオチド配列がｍＲＮＡ配列と同一であり、通常は配列表に提供されているコード鎖と、遺伝子またはｃＤＮＡの転写のための鋳型として使用される非コード鎖との両方ともが、その遺伝子またはｃＤＮＡのタンパク質または他の産物をコードすると言うことができる。
【０１１７】
本明細書中で使用される場合、「内因性」とは、生物、細胞、組織または系に由来する、またはそれらの内部で産生される任意の物質を指す。
【０１１８】
本明細書中で使用される場合、「外因性」という用語は、生物、細胞、組織、または系の外部から導入されるか、または外部で産生される任意の物質を指す。
【０１１９】

本明細書で使用される「発現」という用語は、そのプロモーターによって駆動される特定のヌクレオチド配列の転写および／または翻訳として定義される。

【０１２０】

「発現ベクター」とは、発現させるヌクレオチド配列と作動可能に連結された発現制御配列を含む組換えポリヌクレオチドを含むベクターを指す。発現ベクターは発現に十分なシス作用要素を含み、発現のための他の要素は、宿主Ｔ細胞によって、またはインビトロ発現系において供給され得る。発現ベクターには、コスミド、プラスミド（例えば、裸の、またはリポソーム中に含まれている）および組換えポリヌクレオチドを組み込んだウイルス（例えば、レンチウイルス、レトロウイルス、アデノウイルス、およびアデノ随伴ウイルス）などの当技術分野において公知のすべてのものが含まれる。

【０１２１】

「共刺激分子」とは、共刺激リガンドと特異的に結合し、それによって、限定するものではないが、増殖などのＴ細胞による共刺激応答を媒介する、Ｔ細胞上の同族結合パートナーを指す。共刺激分子としては、限定するものではないが、ＭＨＣクラスＩ分子、ＢＴＬＡおよびＴｏｌｌリガンド受容体が挙げられる

【０１２２】

他に明記されない限り、「アミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列」には、互いに縮重したバージョンであるすべてのヌクレオチド配列、および同じアミノ酸配列をコードするすべてのヌクレオチド配列が含まれる。タンパク質またはＲＮＡをコードするヌクレオチド配列という語句は、タンパク質をコードするヌクレオチド配列があるバージョンでは（１または複数の）イントロンを含み得るという範囲でイントロンも含み得る。

【０１２３】

本明細書で使用される「レンチウイルス」は、レトロウイルス科の１つの属を指す。レンチウイルスは、非分裂細胞に感染することができるという点でレトロウイルスの中では独特であり、それらは宿主Ｔ細胞のＤＮＡにかなりの量の遺伝情報を送達することができるので、遺伝子送達ベクターの最も効率的な方法の１つである。ＨＩＶ、ＳＩＶ、およびＦＩＶはすべてレンチウイルスの例である。レンチウイルス由来のベクターは、インビボで有意なレベルの遺伝子移入を達成する手段を提供する。

【０１２４】

本明細書で使用される「調節する」という用語は、治療または化合物の非存在下での対象における応答のレベルと比較して、および／または他の点では同一であるが未治療の対象における応答のレベルと比較して、対象における応答のレベルの検出可能な増加または減少を媒介することを意味する。この用語は、対象、好ましくはヒトにおいて、天然のシグナルまたは応答を混乱させる、および／またはそれに影響を及ぼすことを含み、それによって有益な治療的応答を媒介する。

【０１２５】

本明細書で使用される場合、「共刺激シグナル」は、ＴＣＲ／ＣＤ３連結などの一次シグナルと組み合わせて、Ｔ細胞の増殖、活性化、および／または重要な分子の上方制御もしくは下方制御をもたらすシグナルを指す。

【０１２６】

免疫原性組成物の「非経口」投与には、例えば、皮下（ｓ．ｃ．）、静脈内（ｉ．ｖ．）、筋肉内（ｉ．ｍ．）または胸骨内の注射もしくは輸注技術が含まれる。

【０１２７】

本明細書で使用される「ポリヌクレオチド」という用語は、ヌクレオチドの鎖として定義される。さらに、核酸はヌクレオチドのポリマーである。したがって、本明細書で使用される核酸およびポリヌクレオチドは交換可能である。当業者は、核酸がポリヌクレオチドであり、それが加水分解されて単量体「ヌクレオチド」になり得るという一般的な知識を有する。単量体ヌクレオチドは、ヌクレオシドに加水分解され得る。本明細書で使用される場合、ポリヌクレオチドには、限定するものではないが、組換え手段、すなわち、通常のクローニング技術およびＰＣＲ（商標）などを使用した組換えライブラリーまたは細

胞ゲノムからの核酸配列のクローニングを含む当技術分野で利用可能な任意の手段によって、ならびに合成手段によって得られるすべての核酸配列が含まれる。

【０１２８】

本明細書で使用される場合、用語「ペプチド」、「ポリペプチド」、および「タンパク質」は交換可能に使用され、ペプチド結合によって共有結合されたアミノ酸残基からなる化合物を指す。タンパク質またはペプチドは少なくとも２つのアミノ酸を含まなければならず、タンパク質またはペプチドの配列を構成し得るアミノ酸の最大数に制限はない。ポリペプチドは、ペプチド結合によって互いに結合した２つ以上のアミノ酸を含む任意のペプチドまたはタンパク質を含む。本明細書で使用される場合、この用語は、例えば当技術分野では一般にペプチド、オリゴペプチドおよびオリゴマーとも呼ばれる短鎖と、当技術分野で一般にタンパク質と呼ばれる、多くの種類がある長鎖との両方を指す。「ポリペプチド」は、例えば、生物学的に活性な断片、実質的に相同なポリペプチド、オリゴペプチド、ホモ二量体、ヘテロ二量体、ポリペプチドの変異体、改変ポリペプチド、誘導体、類似体、融合タンパク質などを含む。ポリペプチドは、天然ペプチド、組換えペプチド、合成ペプチド、またはそれらの組み合わせを含む。

【０１２９】

用語「刺激」とは、刺激分子（例えば、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体またはＣＡＲ）とその同族リガンドとの結合、それによる、限定するものではないが、例えばＴＣＲ／ＣＤ３またはＣＤ３ζ複合体によるシグナル伝達などのシグナル伝達事象の媒介によって誘導される一次応答を意味する。刺激は、Ｔ細胞の増殖、活性化、および／または重要な分子の上方制御もしくは下方制御などを媒介することができる。

【０１３０】

本明細書で使用される用語、疾患を「治療する」とは、対象が経験する疾患または障害の少なくとも１つの徴候または症状の頻度または重症度を軽減することを意味する。

【０１３１】

本明細書で使用される「トランスフェクトされた」または「形質転換された」または「形質導入された」という用語は、それによって外因性核酸が例えば宿主Ｔ細胞に移入または導入される過程を指す。「トランスフェクトされた」または「形質転換された」または「形質導入された」細胞は、外因性核酸をトランスフェクト、形質転換または形質導入された細胞である。この細胞は、初代対象Ｔ細胞およびその子孫を含む。

【０１３２】

「ベクター」は、単離された核酸を含み、そして単離された核酸を細胞の内部に送達するために使用することができる合成物である。限定するものではないが、線形ポリヌクレオチド、イオン性または両親媒性化合物と会合したポリヌクレオチド、プラスミド、およびウイルスを含む多数のベクターが当技術分野で公知である。したがって、「ベクター」という用語は、自律複製プラスミドまたはウイルスを含む。この用語はまた、例えばポリリジン化合物、リポソームなどのような、細胞への核酸の移入を容易にする非プラスミドおよび非ウイルス化合物を含むと解釈されるべきである。ウイルスベクターの例としては、限定するものではないが、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、レトロウイルスベクターなどが挙げられる。

【０１３３】

範囲：本開示を通して、本発明のさまざまな態様は範囲形式で提示することができる。範囲形式での記載は単に便宜上のものであり、本発明の範囲に対する限定として解釈されるべきではないことを理解されたい。範囲の記載は、すべての可能な部分範囲およびその範囲内の個々の数値を具体的に開示していると考えられるべきである。例えば、１～６のような範囲の記載は、１～３、１～４、１～５、２～４、２～６、３～６などの部分的範囲、およびその範囲内の個々の数、例えば、１、２、２．７、３、４、５、５．３、および６を具体的に開示していると考えられるべきである。これは範囲の幅に関係なく適用される。

【０１３４】

本明細書で使用される場合、「剤形」は活性薬剤の投与単位を意味する。剤形の例としては、錠剤、カプセル剤、注射剤、懸濁剤、液剤、乳剤、インプラント剤、粒子剤、球剤、クリーム剤、軟膏剤、坐剤、吸入剤形、経皮剤形、バッカル錠、舌下剤、局所剤、ゲル剤、粘膜剤などが挙げられる。「剤形」は、インプラント、例えば視覚インプラント（ｏｐｔｉｃａｌ　ｉｍｐｌａｎｔ）も含み得る。

【０１３５】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」は、少なくとも１種の活性薬剤と、担体などの少なくとも１種の他の物質とを含む組成物である。「組み合わせ医薬」は、単一剤形に組み合わせることができるか、または本明細書に記載の任意の障害を治療するために活性薬剤を一緒に使用するという説明書と共に別々の剤形で一緒に提供することができる、２種以上の活性薬剤の組み合わせである。

【０１３６】

本明細書中で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその無機および有機の非毒性の酸または塩基付加塩を製造することによって改変されている開示化合物の誘導体である。本化合物の塩は、塩基性部分または酸性部分を含む親化合物から、従来の化学的方法により合成することができる。一般に、そのような塩は、遊離酸形態のこれらの化合物を化学量論量の適切な塩基（例えば、Ｎａ、Ｃａ、Ｍｇ、またはＫの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩など）と反応させることによって、または遊離塩基形態のこれらの化合物を化学量論量の適切な酸と反応させることによって調製することができる。そのような反応は、典型的には水中もしくは有機溶媒中、またはその２つの混合物中で行われる。一般に、実施可能であれば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が典型的である。本化合物の塩には、化合物および化合物塩の溶媒和物が含まれる。

【０１３７】

薬学的に許容される塩の例としては、限定するものではないが、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられる。薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成される、親化合物の従来の非毒性塩および第四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、従来の非毒性の酸性塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸由来のもの、ならびに酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、メシル酸、エシル酸（ｅｓｙｌｉｃ　ａｃｉｄ）、ベシル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタン二スルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、ＨＯＯＣ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＯＯＨ（式中、ｎは０～４である）などの有機酸から調製される塩、または同じ対イオンを生成する異なる酸を使用して調製される塩が挙げられる。さらなる好適な塩のリストは、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１７ｔｈ　ｅｄ．，Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，（１９８５）：１４１８に見出すことができる。

【０１３８】

本発明の医薬組成物／組み合わせ医薬に適用される「担体」という用語は、活性化合物と共に提供される希釈剤、賦形剤、またはビヒクルを指す。

【０１３９】

「薬学的に許容される賦形剤」は、一般に安全で非毒性であり、宿主、典型的にはヒトへの投与に生物学的にも他の点でも不適切ではない、医薬組成物／組み合わせ医薬を調製するのに有用な賦形剤を意味する。一実施形態では、獣医学的使用に許容される賦形剤が使用される。

【０１４０】

「患者」または「宿主」または「対象」は、限定するものではないが、任意のＣＡＲ

Ｔ細胞がん治療に関連する有害な免疫反応を含む、本明細書に具体的に記載される障害のうちのいずれかの治療または予防を必要とするヒトまたは非ヒト動物である。典型的には、宿主はヒトである。「患者」または「宿主」または「対象」はまた、例えば、哺乳動物、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚、鳥などを指す。

【０１４１】

本発明の医薬組成物／組み合わせ医薬の「治療有効量」は、宿主に投与した場合に、症状の改善または疾患自体の軽減もしくは減退などの治療利益を提供するのに有効な量を意味する。

【０１４２】

キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）

本発明のＣＡＲは、抗原と結合可能な細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインをＮ末端側からこの順番で含み、前記細胞内ドメインが少なくとも１つのシグナル伝達ドメインとｄＴＡＧとを含むことを特徴とする。または、ＣＡＲは複合体の一部でもあり得、該複合体内で第二のポリペプチドは免疫エフェクター細胞活性化のためにＣＡＲと相互作用することができる。本明細書で企図されるように、ｄＴＡＧはＣＡＲおよび／または第二のポリペプチドに組み込まれ得る。

【０１４３】

（ａ）細胞外ドメイン

本発明のＣＡＲは、細胞外標的特異的リガンド結合ドメイン、例えば抗原結合部分を含む。部分の選択は、標的細胞の表面を規定するリガンドのタイプおよび数に依存する。例えば、細胞外リガンド結合ドメインは、特定の疾患状態に関連する標的細胞上の、細胞表面マーカーとして作用するリガンドを認識するように選択することができる。したがって、本発明のＣＡＲにおいて細胞外リガンド結合ドメインに対するリガンドとして作用し得る細胞表面マーカーの例としては、ウイルス感染症、細菌感染症、および寄生虫感染症、自己免疫疾患、ならびにがん細胞に関連するものが挙げられる。

【０１４４】

一実施形態では、本発明のＣＡＲは、腫瘍細胞上の抗原に特異的に結合する所望の抗原結合部分を操作することによって、目的の腫瘍抗原を標的とするように操作することができる。本発明の文脈において、腫瘍抗原とは、特定のタイプのがんに共通の抗原を指す。本明細書で論じられている抗原は単に例として挙げられている。このリストは排他的であることを意図するものではなく、さらなる例は当業者には容易に明らかであると思われる。

【０１４５】

腫瘍抗原は、免疫応答、特にＴ細胞媒介免疫応答を誘発する腫瘍細胞によって産生されるタンパク質である。本発明の抗原結合部分の選択は、治療されるがんの特定のタイプに依存するものである。腫瘍抗原は当技術分野において周知であり、例えば、神経膠腫関連抗原、がん胎児性抗原（ＣＥＡ）、β－ヒト絨毛性ゴナドトロピン、アルファフェトプロテイン（ＡＦＰ）、レクチン反応性ＡＦＰ、チログロブリン、ＲＡＧＥ－１、ＭＮ－ＣＡＩＸ、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、ＲＵ１、ＲＵ２（ＡＳ）、腸管カルボキシルエステラーゼ、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２、Ｍ－ＣＳＦ、前立腺、前立腺特異的抗原（ＰＳＡ）、ＰＡＰ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＬＡＧＥ－１ａ、ｐ５３、プロステイン（ｐｒｏｓｔｅｉｎ）、ＰＳＭＡ、Ｈｅｒ２／ｎｅｕ、サバイビンおよびテロメラーゼ、前立腺がん腫瘍抗原－１（ＰＣＴＡ－１）、ＭＡＧＥ、ＥＬＦ２Ｍ、好中球エラスターゼ、エフリンＢ２、ＣＤ２２、インスリン成長因子（ＩＧＦ）－Ｉ、ＩＧＦ－ＩＩ、ＩＧＦ－Ｉ受容体、メソテリン、α－葉酸受容体、ＣＡＩＸ、ＥＧＰ－２、ＥＧＰ－４０、ＩＬ１３Ｒ－ａ２、ＫＤＲ、カッパ軽鎖、ＬｅＹ、Ｌ１細胞接着分子、マウスＣＭＶ、ＮＫＧ２Ｄリガンド、ＧＤ２、ＧＤ３、およびＶＥＧＦ－Ｒ２が挙げられる。

【０１４６】

一実施形態では、腫瘍抗原は、悪性腫瘍に関連する１または複数の抗原性がんエピトープを含む。悪性腫瘍は、免疫攻撃の標的抗原として機能することができる多数のタンパク

質を発現する。これらの分子には、限定するものではないが、黒色腫におけるＭＡＲＴ－１、チロシナーゼおよびＧＰ１００、ならびに前立腺がんにおける前立腺酸性ホスファターゼ（ＰＡＰ）および前立腺特異的抗原（ＰＳＡ）などの組織特異的抗原が含まれる。他の標的分子は、がん遺伝子ＨＥＲ－２／Ｎｅｕ／ＥｒｂＢ－２、Ｅｒｂ－Ｂ３、Ｅｒｂ－Ｂ４などの形質転換関連分子の群に属する。標的抗原のさらに別の群は、がん胎児性抗原（ＣＥＡ）などの腫瘍胎児性抗原である。Ｂ細胞リンパ腫において、腫瘍特異的イディオタイプ免疫グロブリンは、個々の腫瘍に特有の真に腫瘍特異的免疫グロブリン抗原を構成する。ＣＤ１９、ＣＤ２０およびＣＤ３７などのＢ細胞分化抗原は、Ｂ細胞リンパ腫における標的抗原の他の候補である。これらの抗原のいくつか（ＣＥＡ、ＨＥＲ－２、ＣＤ１９、ＣＤ２０、イディオタイプ）は、モノクローナル抗体による受動免疫療法の標的として使用されてきたが、成功は限られていた。

【０１４７】

本発明において言及される腫瘍抗原のタイプは、腫瘍特異的抗原（ＴＳＡ）または腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）でもあり得る。ＴＳＡは腫瘍細胞に固有のもので、体内の他の細胞には発生しない。ＴＡＡ関連抗原は、腫瘍細胞に固有のものではなく、代わりに、抗原に対する免疫寛容の状態を誘導することができない条件下で正常細胞上にも発現される。腫瘍上での抗原の発現は、免疫系が抗原に応答可能な条件下で起こり得る。ＴＡＡは、免疫系が未熟で応答できない場合に胎児の発育中に正常細胞上に発現される抗原であり得、または正常細胞上に通常極めて低いレベルで存在するが、腫瘍細胞上では非常に高いレベルで発現される抗原であり得る。

【０１４８】

ＴＳＡまたはＴＡＡ抗原の非限定的な例にとしては、以下が挙げられる：ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ（ＭＡＲＴ－１）、ｇｐ１００（Ｐｍｅｌ １７）、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２などの分化抗原およびＭＡＧＥ－１、ＭＡＧＥ－３、ＢＡＧＥ、ＧＡＧＥ－１、ＧＡＧＥ－２、ｐ１５などの腫瘍特異的多系列抗原；ＣＥＡなどの過剰発現胚性抗原；ｐ５３、Ｒａｓ、ＨＥＲ－２／ｎｅｕなどの過剰発現がん遺伝子および変異型腫瘍抑制遺伝子；ＢＣＲ－ＡＢＬ、Ｅ２Ａ－ＰＲＬ、Ｈ４－ＲＥＴ、ＩＧＨ－ＩＧＫ、ＭＹＬ－ＲＡＲなどの染色体転座から生じる固有の腫瘍抗原；ならびにエプスタインバーウイルス抗原ＥＢＶＡおよびヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）抗原Ｅ６およびＥ７などのウイルス抗原。他の大型の、タンパク質系抗原としては、ＴＳＰ－１８０、ＭＡＧＥ－４、ＭＡＧＥ－５、ＭＡＧＥ－６、ＲＡＧＥ、ＮＹ－ＥＳＯ、ｐ１８５ｅｒｂＢ２、ｐ１８０ｅｒｂＢ－３、Ｃ－ｍｅｔ、ｎｍ－２３Ｈ１、ＰＳＡ、ＴＡＧ－７２、ＣＡ１９－９、ＣＡ７２－４、ＣＡＭ１７．１、ＮｕＭａ、Ｋ－ｒａｓ、β－カテニン、ＣＤＫ４、Ｍｕｍ－１、ｐ１５、ｐ１６、４３－９Ｆ、５Ｔ４、７９１Ｔｇｐ７２、α－フェトプロテイン、β－ＨＣＧ、ＢＣＡ２２５、ＢＴＡＡ、ＣＡ１２５、ＣＡ１５－３／ＣＡ２７．２９／ＢＣＡＡ、ＣＡ１９５、ＣＡ２４２、ＣＡ－５０、ＣＡＭ４３、ＣＤ６８／Ｐ１、ＣＯ－０２９、ＦＧＦ－５、Ｇ２５０、Ｇａ７３３／ＥｐＣＡＭ、ＨＴｇｐ－１７５、Ｍ３４４、ＭＡ－５０、ＭＧ７－Ａｇ、ＭＯＶ１８、ＮＢ／７０Ｋ、ＮＹ－ＣＯ－１、ＲＣＡＳ１、ＳＤＣＣＡＧ１６、ＴＡ－９０／Ｍａｃ－２結合タンパク質／シクロフィリンＣ関連タンパク質、ＴＡＡＬ６、ＴＡＧ７２、ＴＬＰおよびＴＰＳが挙げられる。

【０１４９】

一実施形態では、ＣＡＲの抗原結合部分の部分は、限定するものではないが、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ３０、ＣＤ４４、ＣＤ２２、ＲＯＲ１、メソテリン、ＣＤ３３／ＩＬ３Ｒａ、ｃ－Ｍｅｔ、ＰＳＭＡ、糖脂質Ｆ７７、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＧＤ－２、ＭＹ－ＥＳＯ－１ ＴＣＲ、ＭＡＧＥ Ａ３ ＴＣＲなどを含む抗原を標的とする。

【０１５０】

一実施形態では、ＣＡＲの抗原結合部分の部分は、特定の細胞型に会合した細胞上の特定の細胞表面分子、例えば分化分子のクラスターを標的とする。

【０１５１】

標的されるべき所望の抗原に応じて、本発明のＣＡＲは、所望の抗原標的に特異的な適

切な抗原結合部分を含むように操作することができる。例えば、ＣＤ１９が標的とされるべき所望の抗原である場合、抗体または抗体断片、例えばＣＤ１９に対するｓｃＦｖを、本発明のＣＡＲに組み込むための抗原結合部分として使用することができる。一実施形態では、抗原結合ドメインはｓｃＦｖからなる。一本鎖抗体とは、免疫グロブリン重鎖および軽鎖断片がアミノ酸の操作された範囲を介してＦｖ領域に連結されている、組換えＤＮＡ技術によって形成された抗体を指す。一本鎖抗体を生成するさまざまな方法が公知であり、米国特許第４，６９４，７７８号；Ｂｉｒｄ（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ２４２：４２３－４４２；Ｈｕｓｔｏｎら（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：５８７９－５８８３；Ｗａｒｄら（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ３４１：５４４－５４６；Ｓｋｅｒｒａら（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ２４０：１０３８－１０４１に記載のものが含まれる。

【０１５２】

一実施形態では、細胞外リガンド結合ドメインは標識またはタグ、例えばビオチンまたはフルオレセインイソチオシアネートに結合し、ビオチンまたはフルオレセインイソチオシアネートは腫瘍細胞の表面上の分子に結合することができる抗体に結合されている。

【０１５３】

一実施形態では、細胞外リガンド結合ドメインは、特定の細胞または疾患状態に関連するマーカー、例えばＩＬ１３Ｒに結合する。一実施形態では、細胞外リガンド結合ドメインは特定の細胞に関連する分化分子のクラスターに結合する。

【０１５４】

（ｂ）膜貫通ドメイン

本発明のＣＡＲは、ＣＡＲの細胞外ドメインに融合している膜貫通ドメインを含むように設計することができる。一実施形態では、天然にＣＡＲ内のドメインの１つと会合している膜貫通ドメインが使用される。いくつかの例において、膜貫通ドメインは、そのようなドメインが同一または異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインと結合することを回避して、受容体複合体の他のメンバーとの相互作用を最小限に抑えるように選択またはアミノ酸置換によって改変することができる。

【０１５５】

膜貫通ドメインは、天然または合成の供給源のいずれかに由来し得る。供給源が天然である場合、このドメインは任意の膜結合タンパク質または膜貫通タンパク質に由来し得る。本発明において特に有用な膜貫通領域は、Ｔ細胞受容体のα鎖、β鎖またはζ鎖、ＣＤ２８、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ４５、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ１６、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ６４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７、ＣＤ１５４、またはＧＩＴＲに由来し得る（すなわち、少なくともその膜貫通領域を含む）。または、膜貫通ドメインは合成であってもよく、その場合それはロイシンおよびバリンなどの主に疎水性残基を含む。フェニルアラニン、トリプトファンおよびバリンの３つ１組が合成膜貫通ドメインの各末端に見出されることが好ましいと思われる。任意選択で、好ましくは２～１０アミノ酸長の短鎖オリゴペプチドリンカーまたはポリペプチドリンカーが、ＣＡＲの膜貫通ドメインと細胞質シグナル伝達ドメインとの間の連結を形成していてもよい。グリシン－セリンの２つ１組は、特に適切なリンカーを提供する。

【０１５６】

一実施形態では、本発明のＣＡＲ中の膜貫通ドメインはＣＤ８膜貫通ドメインに由来する。いくつかの例において、本発明のＣＡＲの膜貫通ドメインはＣＤ８αヒンジドメインを含む。

【０１５７】

さらに、本発明のＣＡＲにおいて、シグナルペプチド配列をＮ末端に連結することができる。シグナルペプチド配列は、多くの分泌タンパク質および膜タンパク質のＮ末端に存在し、１５～３０アミノ酸長を有する。細胞内ドメインとして上述したタンパク質分子の多くはシグナルペプチド配列を有するので、このシグナルペプチドは本発明のＣＡＲのシグナルペプチドとして使用することができる。

【０１５８】
（ｃ）細胞内シグナル伝達ドメイン
本発明のＣＡＲの、本明細書中で交換可能に使用される細胞内シグナル伝達ドメインまたは細胞質シグナル伝達ドメインは、ＣＡＲが配置されている免疫細胞の正常なエフェクター機能のうちの少なくとも１つの活性化に関与する。「エフェクター機能」という用語は、細胞の特殊化された機能を指す。Ｔ細胞のエフェクター機能は、例えば、細胞溶解活性またはサイトカインの分泌を含むヘルパー活性であり得る。したがって、「細胞内シグナル伝達ドメイン」という用語は、エフェクター機能シグナルを伝達し、細胞に特殊な機能を果たすように指示するタンパク質の部分を指す。通常、細胞内シグナル伝達ドメイン全体を使用することができるが、多くの場合、鎖全体を使用する必要はない。細胞内シグナル伝達ドメインの切断型部分が使用される限りにおいて、そのような切断型部分は、それがエフェクター機能シグナルを伝達する限り、無傷の鎖の代わりに使用することができる。したがって、細胞内シグナル伝達ドメインという用語は、エフェクター機能シグナルを伝達するのに十分な細胞内シグナル伝達ドメインの任意の切断部分を含むことを意味する。
【０１５９】
本発明のＣＡＲに使用するための細胞内シグナル伝達ドメインの例としては、抗原受容体の結合後にシグナル伝達を開始するように協調して作用するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）および共受容体の細胞質配列ならびにこれらの配列の任意の誘導体または変異体、ならびに同じ機能的能力を有する任意の合成配列が挙げられる。
【０１６０】
ＴＣＲを介して生成されたシグナル単独では、Ｔ細胞の完全な活性化には十分ではないことがあり、二次的または共刺激的シグナルもまた必要とされ得ることが知られている。したがって、Ｔ細胞活性化は、２つの異なるクラスの細胞質シグナル伝達配列：ＴＣＲを介して抗原依存性の一次活性化を開始するもの（一次細胞質シグナル伝達配列）、および抗原非依存性様式で二次的または共刺激的シグナルを提供するように作用するもの（二次細胞質シグナル伝達配列）によって媒介されると言うことができる。
【０１６１】
一次細胞質シグナル伝達配列は、刺激的方法または阻害的方法のいずれかでＴＣＲ複合体の一次活性化を調節する。刺激的様式で作用する一次細胞質シグナル伝達配列は、免疫受容体チロシン活性化モチーフまたはＩＴＡＭとして公知のシグナル伝達モチーフを含むことができる。
【０１６２】
本発明において特に有用である一次細胞質シグナル伝達配列を含むＩＴＡＭの例としては、ＴＣＲゼータ、ＦｃＲガンマ、ＦｃＲベータ、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ５、ＣＤ２２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、およびＣＤ６６ｄに由来するものが挙げられる。一実施形態では、本発明のＣＡＲ中の細胞質シグナル伝達分子は、ＣＤ３ゼータに由来する細胞質シグナル伝達配列を含む。
【０１６３】
ＣＡＲの細胞質ドメインは、単独で、または本発明のＣＡＲとの関係において有用な任意の他の所望の（１または複数の）細胞質ドメインと組み合わせて、ＣＤ３－ゼータシグナル伝達ドメインを含むように設計することができる。例えば、ＣＡＲの細胞質ドメインは、ＣＤ３ゼータ鎖部分および共刺激シグナル伝達領域を含むことができる。共刺激シグナル伝達領域とは、共刺激分子の細胞内ドメインを含む、ＣＡＲの一部を指す。共刺激分子は、抗原に対するリンパ球の効率的な応答に必要とされる抗原受容体またはそれらのリガンド以外の細胞表面分子である。そのような分子の例としては、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、およびＣＤ８３と特異的に結合するリガンドなどが挙げられる。したがって、ＣＡＲの構築に有用な当技術分野において公知のいずれの共刺激要素も本発明の範囲内であ

る。
【０１６４】
本発明のＣＡＲの細胞質シグナル伝達部分内の細胞質シグナル伝達配列は、ランダムな順序または明記された順序で互いに連結されていてもよい。任意選択で、好ましくは２～１０アミノ酸長の短鎖オリゴペプチドまたはポリペプチドリンカーが連結を形成していてもよい。グリシン－セリンの２つ１組は、特に適切なリンカーを提供する。
【０１６５】
一実施形態では、細胞質ドメインはＣＤ３－ゼータのシグナル伝達ドメインおよびＣＤ２８のシグナル伝達ドメインを含むように設計されている。別の実施形態では、細胞質ドメインはＣＤ３－ゼータのシグナル伝達ドメインおよび４－１ＢＢのシグナル伝達ドメインを含むように設計されている。さらに別の実施形態では、細胞質ドメインはＣＤ３－ゼータのシグナル伝達ドメインならびにＣＤ２８および４－１ＢＢのシグナル伝達ドメインを含むように設計されている。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、キメラＣＤ２８およびＯＸ４０共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインはキメラＣＤ２７共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、キメラＣＤ２７およびＤＡＰ１０共刺激ドメインを含む。
【０１６６】
（ｄ）ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質（ｄＴＡＧ）
本明細書で企図されるように、本発明のＣＡＲは、細胞質内に位置するヘテロ二官能性化合物標的タンパク質（ｄＴＡＧ）を有する。ＣＡＲのｄＴＡＧは、ヘテロ二官能性化合物が結合でき、ヘテロ二官能性化合物と接触するとＣＡＲのユビキチン化および分解をもたらす任意のアミノ酸配列である。好ましくは、ｄＴＡＧはＣＡＲの機能に干渉してはならない。一実施形態では、ｄＴＡＧは非内因性ペプチドであり、ヘテロ二官能性化合物の選択性をもたらし、ヘテロ二官能性化合物が内因性タンパク質を標的とする場合に起こり得るオフターゲット効果を最小限に抑える。一実施形態では、ｄＴＡＧは、ヘテロ二官能性化合物が改変されたアミノ酸配列にのみ結合し、内因的に発現されたタンパク質には結合しないように改変されいる、内因性タンパク質に由来するアミノ酸配列である。一実施形態では、ｄＴＡＧは内因的に発現されるタンパク質である。ヘテロ二官能性化合物で使用するためのリガンドによって結合され得る任意のアミノ酸配列ドメインは、本明細書により企図されるｄＴＡＧとして使用することができる。
【０１６７】
特定の実施形態では、本発明で使用するためのｄＴＡＧとしては、限定するものではないが、ＦＫ５０６結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ１２）、ブロモドメイン含有タンパク質４（ＢＲＤ４）、ＣＲＥＢ結合タンパク質（ＣＲＥＢＢＰ）、または転写活性化因子ＢＲＧ１（ＳＭＡＲＣＡ４）などの内因的に発現するタンパク質に由来するアミノ酸配列、またはそれらの変異体が挙げられる。本明細書で企図されるように、「変異体」は、変異体が元の配列と同じ機能を実質的に保持し、この場合はヘテロ二官能性化合物に対するリガンドを提供しているという条件で、１個または数個から複数個のアミノ酸の置換、欠失または付加を含む任意の変異体を意味する。他の実施形態では、本発明で使用するためのｄＴＡＧとしては、例えばホルモン受容体、例えばエストロゲン受容体タンパク質、アンドロゲン受容体タンパク質、レチノイドｘ受容体（ＲＸＲ）タンパク質、および細菌性ＤＨＦＲを含むジヒドロ葉酸レダクターゼ（ＤＨＦＲ）、細菌性デヒドロゲナーゼならびに変異体を挙げることができる。
【０１６８】
ｄＴＡＧのいくつかの実施形態は、限定するものではないが、Ｈｓｐ９０阻害剤、キナーゼ阻害剤、ＭＤＭ２阻害剤、ヒトＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、サイトゾルシグナル伝達タンパク質ＦＫＢＰ１２を標的とする化合物、ＨＤＡＣ阻害剤、ヒトリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、血管形成阻害剤、免疫抑制化合物、およびアリール炭化水素受容体（ＡＨＲ）を標的とする化合物に由来するものであり得る。

【０１６９】
特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、キナーゼ、ＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質、サイトゾルシグナル伝達タンパク質（例えば、ＦＫＢＰ１２）、核タンパク質、ヒストンデアセチラーゼ、リジンメチルトランスフェラーゼ、血管新生を調節するタンパク質、免疫応答を調節するタンパク質、アリール炭化水素受容体（ＡＨＲ）、エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体、グルココルチコイド受容体、または転写因子（例えば、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＭＡＲＣＡ２、ＴＲＩＭ２４）に由来する。
【０１７０】
特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、キナーゼ、例えば、限定するものではないが、チロシンキナーゼ（例えば、ＡＡＴＫ、ＡＢＬ、ＡＢＬ２、ＡＬＫ、ＡＸＬ、ＢＬＫ、ＢＭＸ、ＢＴＫ、ＣＳＦ１Ｒ、ＣＳＫ、ＤＤＲ１、ＤＤＲ２、ＥＧＦＲ、ＥＰＨＡ１、ＥＰＨＡ２、ＥＰＨＡ３、ＥＰＨＡ４、ＥＰＨＡ５、ＥＰＨＡ６、ＥＰＨＡ７、ＥＰＨＡ８、ＥＰＨＡ１０、ＥＰＨＢ１、ＥＰＨＢ２、ＥＰＨＢ３、ＥＰＨＢ４、ＥＰＨＢ６、ＥＲＢＢ２、ＥＲＢＢ３、ＥＲＢＢ４、ＦＥＲ、ＦＥＳ、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＧＦＲ４、ＦＧＲ、ＦＬＴ１、ＦＬＴ３、ＦＬＴ４、ＦＲＫ、ＦＹＮ、ＧＳＧ２、ＨＣＫ、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＬＫ、ＩＮＳＲ、ＩＮＳＲＲ、ＩＲＡＫ４、ＩＴＫ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＫＤＲ、ＫＩＴ、ＫＳＲ１、ＬＣＫ、ＬＭＴＫ２、ＬＭＴＫ３、ＬＴＫ、ＬＹＮ、ＭＡＴＫ、ＭＥＲＴＫ、ＭＥＴ、ＭＬＴＫ、ＭＳＴ１Ｒ、ＭＵＳＫ、ＮＰＲ１、ＮＴＲＫ１、ＮＴＲＫ２、ＮＴＲＫ３、ＰＤＧＦＲＡ、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＬＫ４、ＰＴＫ２、ＰＴＫ２Ｂ、ＰＴＫ６、ＰＴＫ７、ＲＥＴ、ＲＯＲ１、ＲＯＲ２、ＲＯＳ１、ＲＹＫ、ＳＧＫ４９３、ＳＲＣ、ＳＲＭＳ、ＳＴＹＫ１、ＳＹＫ、ＴＥＣ、ＴＥＫ、ＴＥＸ１４、ＴＩＥ１、ＴＮＫ１、ＴＮＫ２、ＴＮＮＩ３Ｋ、ＴＸＫ、ＴＹＫ２、ＴＹＲＯ３、ＹＥＳ１、またはＺＡＰ７０）、セリン／トレオニンキナーゼ（例えば、カゼインキナーゼ２、プロテインキナーゼＡ、プロテインキナーゼＢ、プロテインキナーゼＣ、Ｒａｆキナーゼ、ＣａＭキナーゼ、ＡＫＴ１、ＡＫＴ２、ＡＫＴ３、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、オーロラキナーゼＡ、オーロラキナーゼＢ、オーロラキナーゼＣ、ＣＨＫ１、ＣＨＫ２、ＣＬＫ１、ＣＬＫ２、ＣＬＫ３、ＤＡＰＫ１、ＤＡＰＫ２、ＤＡＰＫ３、ＤＭＰＫ、ＥＲＫ１、ＥＲＫ２、ＥＲＫ５、ＧＣＫ、ＧＳＫ３、ＨＩＰＫ、ＫＨＳ１、ＬＫＢ１、ＬＯＫ、ＭＡＰＫＡＰＫ２、ＭＡＰＫＡＰＫ、ＭＮＫ１、ＭＳＳＫ１、ＭＳＴ１、ＭＳＴ２、ＭＳＴ４、ＮＤＲ、ＮＥＫ２、ＮＥＫ３、ＮＥＫ６、ＮＥＫ７、ＮＥＫ９、ＮＥＫ１１、ＰＡＫ１、ＰＡＫ２、ＰＡＫ３、ＰＡＫ４、ＰＡＫ５、ＰＡＫ６、ＰＩＭ１、ＰＩＭ２、ＰＬＫ１、ＲＩＰ２、ＲＩＰ５、ＲＳＫ１、ＲＳＫ２、ＳＧＫ２、ＳＧＫ３、ＳＩＫ１、ＳＴＫ３３、ＴＡＯ１、ＴＡＯ２、ＴＧＦ－ベータ、ＴＬＫ２、ＴＳＳＫ１、ＴＳＳＫ２、ＵＬＫ１、またはＵＬＫ２）、サイクリン依存性キナーゼ（例えば、Ｃｄｋ１～Ｃｄｋ１１）、およびロイシンリッチリピートキナーゼ（例えば、ＬＲＲＫ２）に由来する。
【０１７１】
特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質、例えば、限定するものではないが、ＡＳＨ１Ｌ、ＡＴＡＤ２、ＢＡＺ１Ａ、ＢＡＺ１Ｂ、ＢＡＺ２Ａ、ＢＡＺ２Ｂ、ＢＲＤ１、ＢＲＤ２、ＢＲＤ３、ＢＲＤ４、ＢＲＤ５、ＢＲＤ６、ＢＲＤ７、ＢＲＤ８、ＢＲＤ９、ＢＲＤ１０、ＢＲＤＴ、ＢＲＰＦ１、ＢＲＰＦ３、ＢＲＷＤ３、ＣＥＣＲ２、ＣＲＥＢＢＰ、ＥＰ３００、ＦＡＬＺ、ＧＣＮ５Ｌ２、ＫＩＡＡ１２４０、ＬＯＣ９３３４９、ＭＬＬ、ＰＢ１、ＰＣＡＦ、ＰＨＩＰ、ＰＲＫＣＢＰ１、ＳＭＡＲＣＡ２、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＰ１００、ＳＰ１１０、ＳＰ１４０、ＴＡＦ１、ＴＡＦ１Ｌ、ＴＩＦ１ａ、ＴＲＩＭ２８、ＴＲＩＭ３３、ＴＲＩＭ６６、ＷＤＲ９、ＺＭＹＮＤ１１、およびＭＬＬ４に由来する。特定の実施形態では、ＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質はＢＲＤ４である。
【０１７２】
特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、限定するものではないが、７，８－ジヒドロ－８－オキソグアニントリホスファターゼ、ＡＦＡＤ、アラキドン酸５－リポキシゲナーゼ活性

化タンパク質、アポリポタンパク質、バキュロウイルスＩＡＰ反復配列含有タンパク質２、Ｂｃｌ－２、Ｂｃｌ－ｘＬ、Ｅ３リガーゼＸＩＡＰ、脂肪細胞由来脂肪酸結合タンパク質４（ＦＡＢＰ４）、ＧＴＰａｓｅ　ｋ－ＲＡＳ、ＨＤＡＣ６、造血器型プロスタグランジンＤシンターゼ、ラクトグルタチオンリアーゼ、Ｍｃｌ－１、ＰＡ２ＧＡ、ペプチジル－プロリルシス－トランスイソメラーゼＮＩＭＡ－相互作用１、ポリ－ＡＤＰ－リボースポリメラーゼ１４、ポリ－ＡＤＰ－リボースポリメラーゼ１５、プロサポシン、プロスタグランジンＥシンターゼ、杆体ロドプシン感受性ｃＧＭＰ３’，５’－環状ホスホジエステラーゼサブユニットデルタ、Ｓ１００－Ａ７、Ｓｒｃ、Ｓｕｍｏコンジュゲート酵素ＵＢＣ９、スーパーオキシドジスムターゼ、タンキラーゼ１、またはタンキラーゼ２に由来する。

【０１７３】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、限定するものではないが、ＢＲＤ２、ＢＲＤ３、ＢＲＤ４、アンテナペディアホメオドメインタンパク質、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＣＣＡＡＴ強化結合タンパク質、ヒストン、ポリコーム群タンパク質、高移動度タンパク質、テロメア結合タンパク質、ＦＡＮＣＡ、ＦＡＮＣＤ２、ＦＡＮＣＥ、ＦＡＮＣＦ、肝細胞核因子、Ｍａｄ２、ＮＦ－カッパＢ、核内受容体コアクチベーター、ＣＲＥＢ結合タンパク質、ｐ５５、ｐ１０７、ｐ１３０、Ｒｂタンパク質、ｐ５３、ｃ－ｆｏｓ、ｃ－ｊｕｎ、ｃ－ｍｄｍ２、ｃ－ｍｙｃ、およびｃ－ｒｅｌを含む核タンパク質に由来する。

【０１７４】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＲＤ２（（Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｒｅｓｏｕｒｃｅ　Ｋｎｏｗｌｅｄｇｅ　Ｂａｓｅ（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ）－Ｐ２５４４０（ＢＲＤ２＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）、ＢＲＤ３（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｑ１５０５９（ＢＲＤ３＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）、ＢＲＤ４（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｏ６０８８５（ＢＲＤ４＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）またはＢＲＤＴ（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ　－　Ｑ５８Ｆ２１（ＢＲＤＴ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列を有する（Ｂａｕｄら、「Ａ　ｂｕｍｐ－ａｎｄ－ｈｏｌｅ　ａｐｐｒｏａｃｈ　ｔｏ　ｅｎｇｉｎｅｅｒ　ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　ｓｅｌｅｃｔｉｖｉｔｙ　ｏｆ　ＢＥＴ　ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎｓ　ｃｈｅｍｉｃａｌ　ｐｒｏｂｅｓ」、Ｓｃｉｅｎｃｅ３４６（６２０９）（２０１４）：６３８－６４１；およびＢａｕｄら、「Ｎｅｗ　Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ　Ｒｏｕｔｅｓ　ｔｏ　Ｔｒｉａｚｏｌｏ－ｂｅｎｚｏｄｉａｚｅｐｉｎｅ　Ａｎａｌｏｇｕｅｓ：Ｅｘｐａｎｄｉｎｇ　ｔｈｅ　Ｓｃｏｐｅ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｂｕｍｐ－ａｎｄ－Ｈｏｌｅ　Ａｐｐｒｏａｃｈ　ｆｏｒ　Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ　Ｂｒｏｍｏ　ａｎｄ　Ｅｘｔｒａ－Ｔｅｒｍｉｎａｌ（ＢＥＴ）Ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ　Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ」ＪＭＣ５９（２０１６）：１４９２－１５００を参照されたく、双方とも参照により本明細書に組み込まれる）。特定の実施形態では、ＢＲＤ２の１または複数の突然変異としては、アミノ酸位９７でのトリプトファン（Ｗ）の突然変異、アミノ酸位１０３のバリン（Ｖ）の突然変異、アミノ位１１０のロイシン（Ｌ）の突然変異、アミノ酸位３７０のＷの突然変異、アミノ酸位３７６のＶの突然変異、またはアミノ酸位３８１のＬの突然変異が挙げられる。特定の実施形態では、ＢＲＤ３の１または複数の突然変異としては、アミノ酸位５７のＷの突然変異、アミノ酸位６３のＶの突然変異、アミノ酸位７０のＬの突然変異、アミノ酸位３３２のＷの突然変異、アミノ酸位３３８のＶの突然変異、またはアミノ酸位３４５のＬの突然変異が挙げられる。特定の実施形態では、ＢＲＤ４の１または複数の突然変異としては、アミノ酸位８１のＷの突然変異、アミノ酸位８７のＶの突然変異、アミノ酸位９４のＬの突然変異、アミノ酸位３７４のＷの突然変異、アミノ酸位３８０のＶの突然変異、またはアミノ酸位３８７のＬの突然変異が挙げられる。特定の実施形態では、ＢＲＤＴの１または複数の突然変異としては、アミノ酸位５０のＷの突然変異、アミノ酸位５６のＶの突然変異、アミノ酸位６３のＬの突然変異、アミノ酸位２９３のＷの突然変異、アミノ酸位２９９のＶの突然変異、またはアミノ酸位３０６のＬの突然変異が挙げられる。

【０１７５】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、キナーゼ阻害剤、ＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質阻害剤、サイトゾルシグナル伝達タンパク質ＦＫＢＰ１２リガンド、ＨＤＡＣ阻害剤、リジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、免疫抑制化合物、およびアリール炭化水素受容体（ＡＨＲ）阻害剤に由来する。

【０１７６】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧはサイトゾルシグナル伝達タンパク質ＦＫＢＰ１２に由来する。特定の実施形態では、ｄＴＡＧは改変型または変異型のサイトゾルシグナル伝達タンパク質ＦＫＢＰ１２である。特定の実施形態では、改変型または変異型サイトゾルシグナル伝達タンパク質ＦＫＢＰ１２は、ＦＫＢＰ１２リガンドに対する拡大された結合ポケットを作製する１または複数の突然変異を含む。特定の実施形態では、１または複数の突然変異は、アミノ酸位３６のフェニルアラニン（Ｆ）のバリン（Ｖ）への突然変異（Ｆ３６Ｖ）を含む（メチオニン開始コドンなしでカウントされる）（ＦＫＢＰ１２＊またはＦＫＢＰ＊と呼ばれる）を含む（Ｃｌａｃｋｓｏｎら、「Ｒｅｄｅｓｉｇｎｉｎｇ ａｎ ＦＫＢＰ－ｌｉｇａｎｄ ｉｎｔｅｒｆａｃｅ ｔｏ ｇｅｎｅｒａｔｅ ｃｈｅｍｉｃａｌ ｄｉｍｅｒｉｚｅｒｓ ｗｉｔｈ ｎｏｖｅｌ ｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｙ」、ＰＮＡＳ ９５（１９９８）：１０４３７－１０４４２を参照されたく、当該文献は参照により本明細書に組み込まれる）。

【０１７７】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、ＦＫＢＰ１２タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ６２９４２（ＦＫＢ１Ａ＿ＨＵＭＡＮ）、参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号１）に由来する：

【０１７８】

ＧＶＱＶＥＴＩＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧＭＬＥＤＧＫＫＦＤＳＳＲＤＲＮＫＰＦＫＦＭＬＧＫＱＥＶＩＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶＧＱＲＡＫＬＴＩＳＰＤＹＡＹＧＡＴＧＨＰＧＩＩＰＰＨＡＴＬＶＦＤＶＥＬＬＫＬＥ。

【０１７９】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、アミノ酸位３６（メチオニンなしでカウントされる）のフェニルアラニン（Ｆ）のバリン（Ｖ）への突然変異（Ｆ３６Ｖ）を含む、アミノ酸配列：（配列番号２）ＧＶＱＶＥＴＩＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧＭＬＥＤＧＫＫＦＤＳＳＲＤＲＮＫＰＦＫＦＭＬＧＫＱＥＶＩＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶＧＱＲＡＫＬＴＩＳＰＤＹＡＹＧＡＴＧＨＰＧＩＩＰＰＨＡＴＬＶＦＤＶＥＬＬＫＬＥを有する、ＦＫＢＰ１２由来のアミノ酸配列（ＦＫＢＰ１２＊またはＦＫＢＰ＊と呼ばれ、本明細書では互換的に使用される）である。

【０１８０】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＲＤ４タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｏ６０８８５（ＢＲＤ４＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号３）に由来する：

【０１８１】

ＭＳＡＥＳＧＰＧＴＲＬＲＮＬＰＶＭＧＤＧＬＥＴＳＱＭＳＴＴＱＡＱＡＱＰＱＰＡＮＡＡＳＴＮＰＰＰＰＥＴＳＮＰＮＫＰＫＲＱＴＮＱＬＱＹＬＬＲＶＶＬＫＴＬＷＫＨＱＦＡＷＰＦＱＱＰＶＤＡＶＫＬＮＬＰＤＹＹＫＩＩＫＴＰＭＤＭＧＴＩＫＫＲＬＥＮＮＹＹＷＮＡＱＥＣＩＱＤＦＮＴＭＦＴＮＣＹＩＹＮＫＰＧＤＤＩＶＬＭＡＥＡＬＥＫＬＦＬＱＫＩＮＥＬＰＴＥＥＴＥＩＭＩＶＱＡＫＧＲＧＲＧＲＫＥＴＧＴＡＫＰＧＶＳＴＶＰＮＴＴＱＡＳＴＰＰＱＴＱＴＰＱＰＮＰＰＰＶＱＡＴＰＨＰＦＰＡＶＴＰＤＬＩＶＱＴＰＶＭＴＶＶＰＰＱＰＬＱＴＰＰＰＶＰＰＱＰＱＰＰＰＡＰＡＰＱＰＶＱＳＨＰＰＩＩＡＡＴＰＱＰＶＫＴＫＫＧＶＫＲＫＡＤＴＴＴＰＴＴＩＤＰＩＨＥＰＰＳＬＰＰＥＰＫＴＴＫＬＧＱＲＲＥＳＳＲＰＶＫＰＰＫＫＤＶＰＤＳＱＱＨＰＡＰＥＫＳＳＫＶＳＥＱＬＫＣＣＳＧＩＬＫＥＭＦＡＫＫＨＡＡＹＡＷＰＦＹＫＰＶＤＶＥＡＬＧＬＨＤＹＣＤＩＩＫＨＰＭＤ

ＭＳＴＩＫＳＫＬＥＡＲＥＹＲＤＡＱＥＦＧＡＤＶＲＬＭＦＳＮＣＹＫＹＮＰＰＤＨＥＶ
ＶＡＭＡＲＫＬＱＤＶＦＥＭＲＦＡＫＭＰＤＥＰＥＥＰＶＶＡＶＳＳＰＡＶＰＰＰＴＫＶ
ＶＡＰＰＳＳＳＤＳＳＳＤＳＳＳＤＳＤＳＳＴＤＤＳＥＥＥＲＡＱＲＬＡＥＬＱＥＱＬＫ
ＡＶＨＥＱＬＡＡＬＳＱＰＱＱＮＫＰＫＫＫＥＫＤＫＫＥＫＫＫＥＫＨＫＲＫＥＥＶＥＥ
ＮＫＫＳＫＡＫＥＰＰＰＫＫＴＫＫＮＮＳＳＮＳＮＶＳＫＫＥＰＡＰＭＫＳＫＰＰＰＴＹ
ＥＳＥＥＥＤＫＣＫＰＭＳＹＥＥＫＲＱＬＳＬＤＩＮＫＬＰＧＥＫＬＧＲＶＶＨＩＩＱＳ
ＲＥＰＳＬＫＮＳＮＰＤＥＩＥＩＤＦＥＴＬＫＰＳＴＬＲＥＬＥＲＹＶＴＳＣＬＲＫＫＲ
ＫＰＱＡＥＫＶＤＶＩＡＧＳＳＫＭＫＧＦＳＳＳＥＳＥＳＳＳＥＳＳＳＳＤＳＥＤＳＥＴ
ＥＭＡＰＫＳＫＫＫＧＨＰＧＲＥＱＫＫＨＨＨＨＨＨＱＱＭＱＱＡＰＡＰＶＰＱＱＰＰＰ
ＰＰＱＱＰＰＰＰＰＰＰＱＱＱＱＱＰＰＰＰＰＰＰＰＳＭＰＱＱＡＡＰＡＭＫＳＳＰＰＰ
ＦＩＡＴＱＶＰＶＬＥＰＱＬＰＧＳＶＦＤＰＩＧＨＦＴＱＰＩＬＨＬＰＱＰＥＬＰＰＨＬ
ＰＱＰＰＥＨＳＴＰＰＨＬＮＱＨＡＶＶＳＰＰＡＬＨＮＡＬＰＱＱＰＳＲＰＳＮＲＡＡＡ
ＬＰＰＫＰＡＲＰＰＡＶＳＰＡＬＴＱＴＰＬＬＰＱＰＰＭＡＱＰＰＱＶＬＬＥＤＥＥＰＰ
ＡＰＰＬＴＳＭＱＭＱＬＹＬＱＱＬＱＫＶＱＰＰＴＰＬＬＰＳＶＫＶＱＳＱＰＰＰＰＬＰ
ＰＰＰＨＰＳＶＱＱＱＬＱＱＱＰＰＰＰＰＰＰＱＰＱＰＰＰＱＱＱＨＱＰＰＰＲＰＶＨＬ
ＱＰＭＱＦＳＴＨＩＱＱＰＰＰＰＱＧＱＱＰＰＨＰＰＰＧＱＱＰＰＰＰＱＰＡＫＰＱＱＶ
ＩＱＨＨＨＳＰＲＨＨＫＳＤＰＹＳＴＧＨＬＲＥＡＰＳＰＬＭＩＨＳＰＱＭＳＱＦＱＳＬ
ＴＨＱＳＰＰＱＱＮＶＱＰＫＫＱＥＬＲＡＡＳＶＶＱＰＱＰＬＶＶＶＫＥＥＫＩＨＳＰＩ
ＩＲＳＥＰＦＳＰＳＬＲＰＥＰＰＫＨＰＥＳＩＫＡＰＶＨＬＰＱＲＰＥＭＫＰＶＤＶＧＲ
ＰＶＩＲＰＰＥＱＮＡＰＰＰＧＡＰＤＫＤＫＱＫＱＥＰＫＴＰＶＡＰＫＫＤＬＫＩＫＮＭ
ＧＳＷＡＳＬＶＱＫＨＰＴＴＰＳＳＴＡＫＳＳＳＤＳＦＥＱＦＲＲＡＡＲＥＫＥＥＲＥＫ
ＡＬＫＡＱＡＥＨＡＥＫＥＫＥＲＬＲＱＥＲＭＲＳＲＥＤＥＤＡＬＥＱＡＲＲＡＨＥＥＡ
ＲＲＲＱＥＱＱＱＱＱＲＱＥＱＱＱＱＱＱＱＱＡＡＡＶＡＡＡＡＴＰＱＡＱＳＳＱＰＱＳ
ＭＬＤＱＱＲＥＬＡＲＫＲＥＱＥＲＲＲＲＥＡＭＡＡＴＩＤＭＮＦＱＳＤＬＬＳＩＦＥＥ
ＮＬＦ。

一実施形態では、ｄＴＡＧは、以下の配列：（配列番号９５）を有するＢＲＤ４タンパク質に由来するアミノ酸配列を有する

【０１８２】

ＮＰＰＰＰＥＴＳＮＰＮＫＰＫＲＱＴＮＱＬＱＹＬＬＲＶＶＬＫＴＬＷＫＨＱＦＡＷＰ
ＦＱＱＰＶＤＡＶＫＬＮＬＰＤＹＹＫＩＩＫＴＰＭＤＭＧＴＩＫＫＲＬＥＮＮＹＹＷＮＡ
ＱＥＣＩＱＤＦＮＴＭＦＴＮＣＹＩＹＮＫＰＧＤＤＩＶＬＭＡＥＡＬＥＫＬＦＬＱＫＩＮ
ＥＬＰＴＥＥ。

【０１８３】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号３のアミノ酸７５～１４７に由来する。

【０１８４】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＡＳＨ１Ｌタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９ＮＲ４８（ＡＳＨ１Ｌ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ９ＮＲ４８のアミノ酸２４６３～２５３３：（配列番号９６）に由来する：

【０１８５】

ＳＲＱＡＬＡＡＰＬＬＮＬＰＰＫＫＫＮＡＤＹＹＥＫＩＳＤＰＬＤＬＩＴＩＥＫＱＩＬ
ＴＧＹＹＫＴＶＥＡＦＤＡＤＭＬＫＶＦＲＮＡＥＫＹＹＧＲＫＳＰＶＧ。

【０１８６】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＡＴＡＤ２タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ６ＰＬ１８（ＡＴＡＤ２＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはＱ６ＰＬ１８のアミノ酸１００１～１０７１（配列番号９７）に由来する：

【０１８７】

ＡＩＤＫＲＦＲＶＦＴＫＰＶＤＰＤＥＶＰＤＹＶＴＶＩＫＱＰＭＤＬＳＳＶＩＳＫＩＤ
ＬＨＫＹＬＴＶＫＤＹＬＲＤＩＤＬＩＣＳＮＡＬＥＹＮＰＤＲＤＰＧ。

【０１８８】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＡＺ１Ａタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９ＮＲＬ２（ＢＡＺ１Ａ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ９ＮＲＬ２のアミノ酸１４４６～１５１６：（配列番号９８）に由来する：
【０１８９】
ＶＲＨＤＤＳＷＰＦＬＫＬＶＳＫＩＱＶＰＤＹＹＤＩＩＫＫＰＩＡＬＮＩＩＲＥＫＶＮＫＣＥＹＫＬＡＳＥＦＩＤＤＩＥＬＭＦＳＮＣＦＥＹＮＰＲＮＴＳＥＡ。
【０１９０】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＡＺ１Ｂタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９ＵＩＧ０（ＢＡＺ１Ｂ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ９ＵＩＧ０のアミノ酸１３５６～１４２６（配列番号９９）に由来する：
【０１９１】
ＶＫＹＲＦＳＷＰＦＲＥＰＶＴＲＤＥＡＥＤＹＹＤＶＩＴＨＰＭＤＦＱＴＶＱＮＫＣＳＣＧＳＹＲＳＶＱＥＦＬＴＤＭＫＱＶＦＴＮＡＥＶＹＮＣＲＧＳＨＶＬ。
【０１９２】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＡＺ２Ａタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９ＵＩＦ９（ＢＡＺ２Ａ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ９ＵＩＦ９のアミノ酸１８１０～１８８０：（配列番号１００）に由来する：
【０１９３】
ＥＳＨＤＡＡＷＰＦＬＥＰＶＮＰＲＬＶＳＧＹＲＲＩＩＫＮＰＭＤＦＳＴＭＲＥＲＬＬＲＧＧＹＴＳＳＥＥＦＡＡＤＡＬＬＶＦＤＮＣＱＴＦＮＥＤＤＳＥＶＧ。
【０１９４】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＡＺ２Ｂタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９ＵＩＦ８（ＢＡＺ２Ｂ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ９ＵＩＦ８のアミノ酸２０７７～２１４７：（配列番号１０１）に由来する：
【０１９５】
ＥＴＨＥＤＡＷＰＦＬＬＰＶＮＬＫＬＶＰＧＹＫＫＶＩＫＫＰＭＤＦＳＴＩＲＥＫＬＳＳＧＱＹＰＮＬＥＴＦＡＬＤＶＲＬＶＦＤＮＣＥＴＦＮＥＤＤＳＤＩＧ。
【０１９６】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＲＤ１タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｏ９５６９６（ＢＲＤ１＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｏ９５６９６のアミノ酸５７９～６４９：（配列番号１０２）に由来する：
【０１９７】
ＱＤＫＤＰＡＲＩＦＡＱＰＶＳＬＫＥＶＰＤＹＬＤＨＩＫＨＰＭＤＦＡＴＭＲＫＲＬＥＡＱＧＹＫＮＬＨＥＦＥＥＤＦＤＬＩＩＤＮＣＭＫＹＮＡＲＤＴＶＦＹ。
【０１９８】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＲＤ２タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ２５４４０（ＢＲＤ２＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号２７）に由来する：
【０１９９】
ＭＬＱＮＶＴＰＨＮＫＬＰＧＥＧＮＡＧＬＬＧＬＧＰＥＡＡＡＰＧＫＲＩＲＫＰＳＬＬＹＥＧＦＥＳＰＴＭＡＳＶＰＡＬＱＬＴＰＡＮＰＰＰＰＥＶＳＮＰＫＫＰＧＲＶＴＮＱＬＱＹＬＨＫＶＶＭＫＡＬＷＫＨＱＦＡＷＰＦＲＱＰＶＤＡＶＫＬＧＬＰＤＹＨＫＩＩＫＱＰＭＤＭＧＴＩＫＲＲＬＥＮＮＹＹＷＡＡＳＥＣＭＱＤＦＮＴＭＦＴＮＣＹＩＹＮＫＰＴ

ＤＤＩＶＬＭＡＱＴＬＥＫＩＦＬＱＫＶＡＳＭＰＱＥＥＱＥＬＶＶＴＩＰＫＮＳＨＫＫＧ
ＡＫＬＡＡＬＱＧＳＶＴＳＡＨＱＶＰＡＶＳＳＶＳＨＴＡＬＹＴＰＰＰＥＩＰＴＴＶＬＮ
ＩＰＨＰＳＶＩＳＳＰＬＬＫＳＬＨＳＡＧＰＰＬＬＡＶＴＡＡＰＰＡＱＰＬＡＫＫＫＧＶ
ＫＲＫＡＤＴＴＴＰＴＰＴＡＩＬＡＰＧＳＰＡＳＰＰＧＳＬＥＰＫＡＡＲＬＰＰＭＲＲＥ
ＳＧＲＰＩＫＰＰＲＫＤＬＰＤＳＱＱＱＨＱＳＳＫＫＧＫＬＳＥＱＬＫＨＣＮＧＩＬＫＥ
ＬＬＳＫＫＨＡＡＹＡＷＰＦＹＫＰＶＤＡＳＡＬＧＬＨＤＹＨＤＩＩＫＨＰＭＤＬＳＴＶ
ＫＲＫＭＥＮＲＤＹＲＤＡＱＥＦＡＡＤＶＲＬＭＦＳＮＣＹＫＹＮＰＰＤＨＤＶＶＡＭＡ
ＲＫＬＱＤＶＦＥＦＲＹＡＫＭＰＤＥＰＬＥＰＧＰＬＰＶＳＴＡＭＰＰＧＬＡＫＳＳＳＥ
ＳＳＳＥＥＳＳＳＥＳＳＳＥＥＥＥＥＥＤＥＥＤＥＥＥＥＥＳＥＳＳＤＳＥＥＥＲＡＨＲ
ＬＡＥＬＱＥＱＬＲＡＶＨＥＱＬＡＡＬＳＱＧＰＩＳＫＰＫＲＫＲＥＫＫＥＫＫＫＫＲＫ
ＡＥＫＨＲＧＲＡＧＡＤＥＤＤＫＧＰＲＡＰＲＰＰＱＰＫＫＳＫＫＡＳＧＳＧＧＧＳＡＡ
ＬＧＰＳＧＦＧＰＳＧＧＳＧＴＫＬＰＫＫＡＴＫＴＡＰＰＡＬＰＴＧＹＤＳＥＥＥＥＥＳ
ＲＰＭＳＹＤＥＫＲＱＬＳＬＤＩＮＫＬＰＧＥＫＬＧＲＶＶＨＩＩＱＡＲＥＰＳＬＲＤＳ
ＮＰＥＥＩＥＩＤＦＥＴＬＫＰＳＴＬＲＥＬＥＲＹＶＬＳＣＬＲＫＫＰＲＫＰＹＴＩＫＫ
ＰＶＧＫＴＫＥＥＬＡＬＥＫＫＲＥＬＥＫＲＬＱＤＶＳＧＱＬＮＳＴＫＫＰＰＫＫＡＮＥ
ＫＴＥＳＳＳＡＱＱＶＡＶＳＲＬＳＡＳＳＳＳＳＤＳＳＳＳＳＳＳＳＳＳＳＤＴＳＤＳＤ
ＳＧ。

【０２００】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号２７のアミノ酸９１～１６３または３６４～４３６に由来する。

【０２０１】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＲＤ３タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ１５０５９（ＢＲＤ３＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号２８）に由来する：

【０２０２】

ＭＳＴＡＴＴＶＡＰＡＧＩＰＡＴＰＧＰＶＮＰＰＰＰＥＶＳＮＰＳＫＰＧＲＫＴＮＱＬ
ＱＹＭＱＮＶＶＶＫＴＬＷＫＨＱＦＡＷＰＦＹＱＰＶＤＡＩＫＬＮＬＰＤＹＨＫＩＩＫＮ
ＰＭＤＭＧＴＩＫＫＲＬＥＮＮＹＹＷＳＡＳＥＣＭＱＤＦＮＴＭＦＴＮＣＹＩＹＮＫＰＴ
ＤＤＩＶＬＭＡＱＡＬＥＫＩＦＬＱＫＶＡＱＭＰＱＥＥＶＥＬＬＰＰＡＰＫＧＫＧＲＫＰ
ＡＡＧＡＱＳＡＧＴＱＱＶＡＡＶＳＳＶＳＰＡＴＰＦＱＳＶＰＰＴＶＳＱＴＰＶＩＡＡＴ
ＰＶＰＴＩＴＡＮＶＴＳＶＰＶＰＰＡＡＡＰＰＰＰＡＴＰＩＶＰＶＶＰＰＴＰＰＶＶＫＫ
ＫＧＶＫＲＫＡＤＴＴＴＰＴＴＳＡＩＴＡＳＲＳＥＳＰＰＰＬＳＤＰＫＱＡＫＶＶＡＲＲ
ＥＳＧＧＲＰＩＫＰＰＫＫＤＬＥＤＧＥＶＰＱＨＡＧＫＫＧＫＬＳＥＨＬＲＹＣＤＳＩＬ
ＲＥＭＬＳＫＫＨＡＡＹＡＷＰＦＹＫＰＶＤＡＥＡＬＥＬＨＤＹＨＤＩＩＫＨＰＭＤＬＳ
ＴＶＫＲＫＭＤＧＲＥＹＰＤＡＱＧＦＡＡＤＶＲＬＭＦＳＮＣＹＫＹＮＰＰＤＨＥＶＶＡ
ＭＡＲＫＬＱＤＶＦＥＭＲＦＡＫＭＰＤＥＰＶＥＡＰＡＬＰＡＰＡＡＰＭＶＳＫＧＡＥＳ
ＳＲＳＳＥＥＳＳＳＤＳＧＳＳＤＳＥＥＥＲＡＴＲＬＡＥＬＱＥＱＬＫＡＶＨＥＱＬＡＡ
ＬＳＱＡＰＶＮＫＰＫＫＫＫＥＫＫＥＫＥＫＫＫＫＤＫＥＫＥＫＥＫＨＫＶＫＡＥＥＥＫ
ＫＡＫＶＡＰＰＡＫＱＡＱＱＫＫＡＰＡＫＫＡＮＳＴＴＴＡＧＲＱＬＫＫＧＧＫＱＡＳＡ
ＳＹＤＳＥＥＥＥＥＧＬＰＭＳＹＤＥＫＲＱＬＳＬＤＩＮＲＬＰＧＥＫＬＧＲＶＶＨＩＩ
ＱＳＲＥＰＳＬＲＤＳＮＰＤＥＩＥＩＤＦＥＴＬＫＰＴＴＬＲＥＬＥＲＹＶＫＳＣＬＱＫ
ＫＱＲＫＰＦＳＡＳＧＫＫＱＡＡＫＳＫＥＥＬＡＱＥＫＫＫＥＬＥＫＲＬＱＤＶＳＧＱＬ
ＳＳＳＫＫＰＡＲＫＥＫＰＧＳＡＰＳＧＧＰＳＲＬＳＳＳＳＳＳＥＳＧＳＳＳＳＳＧＳＳ
ＳＤＳＳＤＳＥ。

【０２０３】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号２８のアミノ酸５１～１２３または３２６～３９８に由来する。

【０２０４】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＲＤ７タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９ＮＰＩ

１（ＢＲＤ７＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ９ＮＰ１１のアミノ酸１４８～２１８（配列番号１０３）：ＱＲＫＤＰＳＡＦＦＳＦＰＶＴＤＦＩＡＰＧＹＳＭＩＩＫＨＰＭＤＦＳＴＭＫＥＫＩＫＮＮＤＹＱＳＩＥＥＬＫＤＮＦＫＬＭＣＴＮＡＭＩＹＮＫＰＥＴＩＹＹに由来する。

【０２０５】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＲＤ８タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９Ｈ０Ｅ９（ＢＲＤ８＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ９Ｈ０Ｅ９のアミノ酸７２４～７９４または１１２０～１１９０：に由来する（配列番号１０４）

【０２０６】

ＡＮＨＲＹＡＮＶＦＬＱＰＶＴＤＤＩＡＰＧＹＨＳＩＶＱＲＰＭＤＬＳＴＩＫＫＮＩＥＮＧＬＩＲＳＴＡＥＦＱＲＤＩＭＬＭＦＱＮＡＶＭＹＮＳＳＤＨＤＶＹ；（配列番号１０５）

【０２０７】

ＡＳＨＲＦＳＳＰＦＬＫＰＶＳＥＲＱＡＰＧＹＫＤＶＶＫＲＰＭＤＬＴＳＬＫＲＮＬＳＫＧＲＩＲＴＭＡＱＦＬＲＤＬＭＬＭＦＱＮＡＶＭＹＮＤＳＤＨＨＶＹ。

【０２０８】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＲＤ９タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９Ｈ８Ｍ２（ＢＲＤ９＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ９Ｈ８Ｍ２のアミノ酸１５３～２２３（配列番号１０６）に由来する：

【０２０９】

ＱＲＫＤＰＨＧＦＦＡＦＰＶＴＤＡＩＡＰＧＹＳＭＩＩＫＨＰＭＤＦＧＴＭＫＤＫＩＶＡＮＥＹＫＳＶＴＥＦＫＡＤＦＫＬＭＣＤＮＡＭＴＹＮＲＰＤＴＶＹＹ

【０２１０】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＲＤＴタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ５８Ｆ２１（ＢＲＤＴ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号２９）に由来する：

【０２１１】

ＭＳＬＰＳＲＱＴＡＩＩＶＮＰＰＰＰＥＹＩＮＴＫＫＮＧＲＬＴＮＱＬＱＹＬＱＫＶＶＬＫＤＬＷＫＨＳＦＳＷＰＦＱＲＰＶＤＡＶＫＬＱＬＰＤＹＹＴＩＩＫＮＰＭＤＬＮＴＩＫＫＲＬＥＮＫＹＹＡＫＡＳＥＣＩＥＤＦＮＴＭＦＳＮＣＹＬＹＮＫＰＧＤＤＩＶＬＭＡＱＡＬＥＫＬＦＭＱＫＬＳＱＭＰＱＥＥＱＶＶＧＶＫＥＲＩＫＫＧＴＱＱＮＩＡＶＳＳＡＫＥＫＳＳＰＳＡＴＥＫＶＦＫＱＱＥＩＰＳＶＦＰＫＴＳＩＳＰＬＮＶＶＱＧＡＳＶＮＳＳＳＱＴＡＡＱＶＴＫＧＶＫＲＫＡＤＴＴＴＰＡＴＳＡＶＫＡＳＳＥＦＳＰＴＦＴＥＫＳＶＡＬＰＰＩＫＥＮＭＰＫＮＶＬＰＤＳＱＱＱＹＮＶＶＫＴＶＫＶＴＥＱＬＲＨＣＳＥＩＬＫＥＭＬＡＫＫＨＦＳＹＡＷＰＦＹＮＰＶＤＶＮＡＬＧＬＨＮＹＹＤＶＶＫＮＰＭＤＬＧＴＩＫＥＫＭＤＮＱＥＹＫＤＡＹＫＦＡＡＤＶＲＬＭＦＭＮＣＹＫＹＮＰＰＤＨＥＶＶＴＭＡＲＭＬＱＤＶＦＥＴＨＦＳＫＩＰＩＥＰＶＥＳＭＰＬＣＹＩＫＴＤＩＴＥＴＴＧＲＥＮＴＮＥＡＳＳＥＧＮＳＳＤＤＳＥＤＥＲＶＫＲＬＡＫＬＱＥＱＬＫＡＶＨＱＱＬＱＶＬＳＱＶＰＦＲＫＬＮＫＫＫＥＫＳＫＫＥＫＫＫＥＫＶＮＮＳＮＥＮＰＲＫＭＣＥＱＭＲＬＫＥＫＳＫＲＮＱＰＫＫＲＫＱＱＦＩＧＬＫＳＥＤＥＤＮＡＫＰＭＮＹＤＥＫＲＱＬＳＬＮＩＮＫＬＰＧＤＫＬＧＲＶＶＨＩＩＱＳＲＥＰＳＬＳＮＳＮＰＤＥＩＥＩＤＦＥＴＬＫＡＳＴＬＲＥＬＥＫＹＶＳＡＣＬＲＫＲＰＬＫＰＰＡＫＫＩＭＭＳＫＥＥＬＨＳＱＫＫＱＥＬＥＫＲＬＬＤＶＮＮＱＬＮＳＲＫＲＱＴＫＳＤＫＴＱＰＳＫＡＶＥＮＶＳＲＬＳＥＳＳＳＳＳＳＳＳＥＳＥＳＳＳＳＤＬＳＳＳＤＳＳＤＳＥＳＥＭＦＰＫＦＴＥＶＫＰＮＤＳＰＳＫＥＮＶＫＫＭＫＮＥＣＩＰＰＥＧＲＴＧＶＴＱＩＧＹＣＶＱＤＴＴＳＡＮＴＴ

ＬＶＨＱＴＴＰＳＨＶＭＰＰＮＨＨＱＬＡＦＮＹＱＥＬＥＨＬＱＴＶＫＮＩＳＰＬＱＩＬ
ＰＰＳＧＤＳＥＱＬＳＮＧＩＴＶＭＨＰＳＧＤＳＤＴＴＭＬＥＳＥＣＱＡＰＶＱＫＤＩＫ
ＩＫＮＡＤＳＷＫＳＬＧＫＰＶＫＰＳＧＶＭＫＳＳＤＥＬＦＮＱＦＲＫＡＡＩＥＫＥＶＫ
ＡＲＴＱＥＬＩＲＫＨＬＥＱＮＴＫＥＬＫＡＳＱＥＮＱＲＤＬＧＮＧＬＴＶＥＳＦＳＮＫ
ＩＱＮＫＣＳＧＥＥＱＫＥＨＱＱＳＳＥＡＱＤＫＳＫＬＷＬＬＫＤＲＤＬＡＲＱＫＥＱＥ
ＲＲＲＲＥＡＭＶＧＴＩＤＭＴＬＱＳＤＩＭＴＭＦＥＮＮＦＤ。

【０２１２】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号２９のアミノ酸４４～１１６または２８７～３５９に由来する

（配列番号１０７）

【０２１３】

ＷＫＨＳＦＳＷＰＦＱＲＰＶＤＡＶＫＬＱＬＰＤＹＹＴＩＩＫＮＰＭＤＬＮＴＩＫＫＲ
ＬＥＮＫＹＹＡＫＡＳＥＣＩＥＤＦＮＴＭＦＳＮＣＹＬＹＮＫＰＧＤＤＩＶ；

（配列番号１０８）

【０２１４】

ＫＨＦＳＹＡＷＰＦＹＮＰＶＤＶＮＡＬＧＬＨＮＹＹＤＶＶＫＮＰＭＤＬＧＴＩＫＥＫ
ＭＤＮＱＥＹＫＤＡＹＫＦＡＡＤＶＲＬＭＦＭＮＣＹＫＹＮＰＰＤＨＥＶ。

【０２１５】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＲＰＦ１タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ５５２０１（ＢＲＰＦ１＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｐ５５２０１のアミノ酸６４５～７１５（配列番号１０９）に由来する：

【０２１６】

ＱＥＫＤＴＧＮＩＦＳＥＰＶＰＬＳＥＶＰＤＹＬＤＨＩＫＫＰＭＤＦＦＴＭＫＱＮＬＥ
ＡＹＲＹＬＮＦＤＤＦＥＥＤＦＮＬＩＶＳＮＣＬＫＹＮＡＫＤＴＩＦＹ

【０２１７】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＲＰＦ３タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９ＵＬＤ４（ＢＲＰＦ３＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ９ＵＬＤ４のアミノ酸６０６～６７６（配列番号１１０）に由来する：

【０２１８】

ＱＥＫＤＰＡＨＩＦＡＥＰＶＮＬＳＥＶＰＤＹＬＥＦＩＳＫＰＭＤＦＳＴＭＲＲＫＬＥ
ＳＨＬＹＲＴＬＥＥＦＥＥＤＦＮＬＩＶＴＮＣＭＫＹＮＡＫＤＴＩＦＨ

【０２１９】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＲＷＤ３タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ６ＲＩ４５（ＢＲＷＤ３＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ６ＲＩ４５のアミノ酸１１５８～１２２８または１３１７～１４１２に由来する：

（配列番号１１１）

【０２２０】

ＬＳＬＤＦＡＳＰＦＡＶＰＶＤＬＳＡＹＰＬＹＣＴＶＶＡＹＰＴＤＬＮＴＩＲＲＲＬＥ
ＮＲＦＹＲＲＩＳＡＬＭＷＥＶＲＹＩＥＨＮＡＲＴＦＮＥＰＤＳＰＩＶ；

（配列番号１１２）

【０２２１】

ＹＥＲＥＤＳＥＰＦＲＱＰＡＤＬＬＳＹＰＧＨＱＥＱＥＧＥＳＳＥＳＶＶＰＥＲＱＱＤ
ＳＳＬＳＥＤＹＱＤＶＩＤＴＰＶＤＦＳＴＶＫＥＴＬＥＡＧＮＹＧＳＰＬＥＦＹＫＤＶＲ
ＱＩＦＮＮＳＫＡＹＴＳＮＫＫＳＲＩ。

【０２２２】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＣＥＣＲ２タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９ＢＸＦ３（ＣＥＣＲ２＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ

酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ９ＢＸＦ３のアミノ酸４５１～５２１：（配列番号１１３）に由来する：

【０２２３】

ＫＡＨＫＤＳＷＰＦＬＥＰＶＤＥＳＹＡＰＮＹＹＱＩＩＫＡＰＭＤＩＳＳＭＥＫＫＬＮＧＧＬＹＣＴＫＥＥＦＶＮＤＭＫＴＭＦＲＮＣＲＫＹＮＧＥＳＳＥＹＴ

【０２２４】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＣＲＥＢＢＰタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９２７９３（ＣＢＰ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはＱ９２７９３のアミノ酸１１０３～１１７５に由来する。

【０２２５】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＥＰ３００タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ０９４７２（ＥＰ３００＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ０９４７２のアミノ酸１０６７～１１３９に由来する。

【０２２６】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＦＡＬＺタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ１２８３０（ＢＰＴＦ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはＱ１２８３０のアミノ酸２９４４～３０１４に由来する。

【０２２７】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＧＣＮ５Ｌ２タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９２８３０（ＫＡＴ２Ａ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ９２８３０のアミノ酸７４５～８１５に由来する。

【０２２８】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＫＩＡＡ１２４０タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９ＵＬＩ０（ＡＴＤ２Ｂ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ９ＵＬＩ０のアミノ酸９７５～１０４５に由来する。

【０２２９】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＬＯＣ９３３４９タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ１３３４２（ＳＰ１４０＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはＱ１３３４２のアミノ酸７９６～８２９に由来する。

【０２３０】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＭＬＬタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ０３１６４（ＫＭＴ２Ａ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはＱ０３１６４のアミノ酸１７０３～１７４８に由来する。

【０２３１】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＰＢ１タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ８６Ｕ８６（ＰＢ１＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ８６Ｕ８６のアミノ酸６３～１３４、２００～２７０、４００～４７０、５３８～６０８、６７６～７４６、または７９２～８６２に由来する。

【０２３２】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＰＣＡＦタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９２８３１（ＫＡＴ２Ｂ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ９２８３１のアミノ

酸７４０～８１０に由来する。
【０２３３】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＰＨＩＰタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ８ＷＷＱ０（ＰＨＩＰ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ８ＷＷＱ０のアミノ酸１１７６～１２４６または１３３３～１４０３に由来する。
【０２３４】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＰＲＫＣＢＰ１タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９ＵＬＵ４（ＰＫＣＢ１＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ９ＵＬＵ４のアミノ酸１６５～２３５に由来する。
【０２３５】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＳＭＡＲＣＡ２タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ５１５３１（ＳＭＣＡ２＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｐ５１５３１のアミノ酸１４１９～１４８９に由来する。
【０２３６】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＳＭＡＲＣＡ４タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ５１５３２（ＳＭＣＡ４＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｐ５１５３２のアミノ酸１４７７～１５４７に由来する。
【０２３７】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＳＰ１００タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ２３４９７（ＳＰ１００＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｐ２３４９７のアミノ酸７６１～８７６に由来する。
【０２３８】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＳＰ１１０タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９ＨＢ５８（ＳＰ１１０＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはＱ９ＨＢ５８のアミノ酸５８１～６７６に由来する。
【０２３９】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＳＰ１４０タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ１３３４２（ＳＰ１４０＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはＱ１３３４２のアミノ酸７９６～８２９に由来する。
【０２４０】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＴＡＦ１タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ２１６７５（ＴＡＦ１＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｐ２１６７５のアミノ酸１３９７～１４６７または１５２０～１５９０に由来する。
【０２４１】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＴＡＦ１Ｌタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ８ＩＺＸ４（ＴＡＦ１Ｌ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ８ＩＺＸ４のアミノ酸１４１６～１４８６または１５３９～１６０９に由来する。
【０２４２】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＴＩＦ１Ａタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｏ１５１６４（ＴＩＦ１Ａ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｏ１５１６４のアミ

ノ酸９３２～９８７に由来する。
【０２４３】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＴＲＩＭ２８タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ１３２６３（ＴＩＦ１Ｂ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはＱ１３２６３のアミノ酸６９７～８０１に由来する。
【０２４４】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＴＲＩＭ３３タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９ＵＰＮ９（ＴＲＩ３３＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ９ＵＰＮ９のアミノ酸９７４～１０４６に由来する。
【０２４５】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＴＲＩＭ６６タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｏ１５０１６（ＴＲＩ６６＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｏ１５０１６のアミノ酸１０５６～１１２８に由来する。
【０２４６】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＷＤＲ９タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９ＮＳＩ６（ＢＲＷＤ１＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ９ＮＳＩ６のアミノ酸１１７７～１２４７または１３３０～１４００に由来する。
【０２４７】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＺＭＹＮＤ１１タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ１５３２６（ＺＭＹ１１＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはＱ１５３２６のアミノ酸１６８～２３８に由来する。
【０２４８】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＭＬＬ４タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９ＵＭＮ６（ＫＭＴ２Ｂ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｑ９ＵＭＮ６のアミノ酸１３９５～１５０９に由来する。
【０２４９】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、エストロゲン受容体、ヒト（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ０３３７２－１、参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号４）に由来する：
【０２５０】
ＭＴＭＴＬＨＴＫＡＳＧＭＡＬＬＨＱＩＱＧＮＥＬＥＰＬＮＲＰＱＬＫＩＰＬＥＲＰＬ
ＧＥＶＹＬＤＳＳＫＰＡＶＹＮＹＰＥＧＡＡＹＥＦＮＡＡＡＡＡＮＡＱＶＹＧＱＴＧＬＰ
ＹＧＰＧＳＥＡＡＡＦＧＳＮＧＬＧＧＦＰＰＬＮＳＶＳＰＳＰＬＭＬＬＨＰＰＰＱＬＳＰ
ＦＬＱＰＨＧＱＱＶＰＹＹＬＥＮＥＰＳＧＹＴＶＲＥＡＧＰＰＡＦＹＲＰＮＳＤＮＲＲＱ
ＧＧＲＥＲＬＡＳＴＮＤＫＧＳＭＡＭＥＳＡＫＥＴＲＹＣＡＶＣＮＤＹＡＳＧＹＨＹＧＶ
ＷＳＣＥＧＣＫＡＦＦＫＲＳＩＱＧＨＮＤＹＭＣＰＡＴＮＱＣＴＩＤＫＮＲＲＫＳＣＱＡ
ＣＲＬＲＫＣＹＥＶＧＭＭＫＧＧＩＲＫＤＲＲＧＧＲＭＬＫＨＫＲＱＲＤＤＧＥＧＲＧＥ
ＶＧＳＡＧＤＭＲＡＡＮＬＷＰＳＰＬＭＩＫＲＳＫＫＮＳＬＡＬＳＬＴＡＤＱＭＶＳＡＬ
ＬＤＡＥＰＰＩＬＹＳＥＹＤＰＴＲＰＦＳＥＡＳＭＭＧＬＬＴＮＬＡＤＲＥＬＶＨＭＩＮ
ＷＡＫＲＶＰＧＦＶＤＬＴＬＨＤＱＶＨＬＬＥＣＡＷＬＥＩＬＭＩＧＬＶＷＲＳＭＥＨＰ
ＧＫＬＬＦＡＰＮＬＬＬＤＲＮＱＧＫＣＶＥＧＭＶＥＩＦＤＭＬＬＡＴＳＳＲＦＲＭＭＮ
ＬＱＧＥＥＦＶＣＬＫＳＩＩＬＬＮＳＧＶＹＴＦＬＳＳＴＬＫＳＬＥＥＫＤＨＩＨＲＶＬ
ＤＫＩＴＤＴＬＩＨＬＭＡＫＡＧＬＴＬＱＱＱＨＱＲＬＡＱＬＬＬＩＬＳＨＩＲＨＭＳＮ

ＫＧＭＥＨＬＹＳＭＫＣＫＮＶＶＰＬＹＤＬＬＬＥＭＬＤＡＨＲＬＨＡＰＴＳＲＧＧＡＳＶＥＥＴＤＱＳＨＬＡＴＡＧＳＴＳＳＨＳＬＱＫＹＹＩＴＧＥＡＥＧ　ＦＰＡＴＶ。

【０２５１】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、エストロゲン受容体リガンド結合ドメインに由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号５）に由来する：

【０２５２】

ＳＬＡＬＳＬＴＡＤＱＭＶＳＡＬＬＤＡＥＰＰＩＬＹＳＥＹＤＰＴＲＰＦＳＥＡＳＭＭＧＬＬＴＮＬＡＤＲＥＬＶＨＭＩＮＷＡＫＲＶＰＧＦＶＤＬＴＬＨＤＱＶＨＬＬＥＣＡＷＬＥＩＬＭＩＧＬＶＷＲＳＭＥＨＰＧＫＬＬＦＡＰＮＬＬＬＤＲＮＱＧＫＣＶＥＧＭＶＥＩＦＤＭＬＬＡＴＳＳＲＦＲＭＭＮＬＱＧＥＥＦＶＣＬＫＳＩＩＬＬＮＳＧＶＹＴＦＬＳＳＴＬＫＳＬＥＥＫＤＨＩＨＲＶＬＤＫＩＴＤＴＬＩＨＬＭＡＫＡＧＬＴＬＱＱＱＨＱＲＬＡＱＬＬＬＩＬＳＨＩＲＨＭＳＮＫＧＭＥＨＬＹＳＭＫＣＫＮＶＶＰＬＹＤＬＬＬＥＭＬＤＡＨＲＬ。

【０２５３】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、アンドロゲン受容体、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ１０２７５（ＡＮＤＲ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号６）に由来する：

【０２５４】

ＭＥＶＱＬＧＬＧＲＶＹＰＲＰＰＳＫＴＹＲＧＡＦＱＮＬＦＱＳＶＲＥＶＩＱＮＰＧＰＲＨＰＥＡＡＳＡＡＰＰＧＡＳＬＬＬＬＱＱＱＱＱＱＱＱＱＱＱＱＱＱＱＱＱＱＱＱＱＱＥＴＳＰＲＱＱＱＱＱＧＥＤＧＳＰＱＡＨＲＲＧＰＴＧＹＬＶＬＤＥＥＱＱＰＳＱＰＱＳＡＬＥＣＨＰＥＲＧＣＶＰＥＰＧＡＡＶＡＡＳＫＧＬＰＱＱＬＰＡＰＰＤＥＤＤＳＡＡＰＳＴＬＳＬＬＧＰＴＦＰＧＬＳＳＣＳＡＤＬＫＤＩＬＳＥＡＳＴＭＱＬＬＱＱＱＱＱＥＡＶＳＥＧＳＳＳＧＲＡＲＥＡＳＧＡＰＴＳＳＫＤＮＹＬＧＧＴＳＴＩＳＤＮＡＫＥＬＣＫＡＶＳＶＳＭＧＬＧＶＥＡＬＥＨＬＳＰＧＥＱＬＲＧＤＣＭＹＡＰＬＬＧＶＰＰＡＶＲＰＴＰＣＡＰＬＡＥＣＫＧＳＬＬＤＤＳＡＧＫＳＴＥＤＴＡＥＹＳＰＦＫＧＧＹＴＫＧＬＥＧＥＳＬＧＣＳＧＳＡＡＡＧＳＳＧＴＬＥＬＰＳＴＬＳＬＹＫＳＧＡＬＤＥＡＡＡＹＱＳＲＤＹＹＮＦＰＬＡＬＡＧＰＰＰＰＰＰＰＰＨＰＨＡＲＩＫＬＥＮＰＬＤＹＧＳＡＷＡＡＡＡＡＱＣＲＹＧＤＬＡＳＬＨＧＡＧＡＡＧＰＧＳＧＳＰＳＡＡＡＳＳＳＷＨＴＬＦＴＡＥＥＧＱＬＹＧＰＣＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＥＡＧＡＶＡＰＹＧＹＴＲＰＰＱＧＬＡＧＱＥＳＤＦＴＡＰＤＶＷＹＰＧＧＭＶＳＲＶＰＹＰＳＰＴＣＶＫＳＥＭＧＰＷＭＤＳＹＳＧＰＹＧＤＭＲＬＥＴＡＲＤＨＶＬＰＩＤＹＹＦＰＰＱＫＴＣＬＩＣＧＤＥＡＳＧＣＨＹＧＡＬＴＣＧＳＣＫＶＦＦＫＲＡＡＥＧＫＱＫＹＬＣＡＳＲＮＤＣＴＩＤＫＦＲＲＫＮＣＰＳＣＲＬＲＫＣＹＥＡＧＭＴＬＧＡＲＫＬＫＫＬＧＮＬＫＬＱＥＥＧＥＡＳＳＴＴＳＰＴＥＥＴＴＱＫＬＴＶＳＨＩＥＧＹＥＣＱＰＩＦＬＮＶＬＥＡＩＥＰＧＶＶＣＡＧＨＤＮＮＱＰＤＳＦＡＡＬＬＳＳＬＮＥＬＧＥＲＱＬＶＨＶＶＫＷＡＫＡＬＰＧＦＲＮＬＨＶＤＤＱＭＡＶＩＱＹＳＷＭＧＬＭＶＦＡＭＧＷＲＳＦＴＮＶＮＳＲＭＬＹＦＡＰＤＬＶＦＮＥＹＲＭＨＫＳＲＭＹＳＱＣＶＲＭＲＨＬＳＱＥＦＧＷＬＱＩＴＰＱＥＦＬＣＭＫＡＬＬＬＦＳＩＩＰＶＤＧＬＫＮＱＫＦＦＤＥＬＲＭＮＹＩＫＥＬＤＲＩＩＡＣＫＲＫＮＰＴＳＣＳＲＲＦＹＱＬＴＫＬＬＤＳＶＱＰＩＡＲＥＬＨＱＦＴＦＤＬＬＩＫＳＨＭＶＳＶＤＦＰＥＭＭＡＥＩＩＳＶＱＶＰＫＩＬＳＧＫＶＫＰＩＹＦＨＴＱ。

【０２５５】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、アンドロゲン受容体リガンド結合ドメインに由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号２４）に由来する：

【０２５６】

ＤＮＮＱＰＤＳＦＡＡＬＬＳＳＬＮＥＬＧＥＲＱＬＶＨＶＶＫＷＡＫＡＬＰＧＦＲＮＬ

ＨＶＤＤＱＭＡＶＩＱＹＳＷＭＧＬＭＶＦＡＭＧＷＲＳＦＴＮＶＮＳＲＭＬＹＦＡＰＤＬ
ＶＦＮＥＹＲＭＨＫＳＲＭＹＳＱＣＶＲＭＲＨＬＳＱＥＦＧＷＬＱＩＴＰＱＥＦＬＣＭＫ
ＡＬＬＬＦＳＩＩＰＶＤＧＬＫＮＱＫＦＦＤＥＬＲＭＮＹＩＫＥＬＤＲＩＩＡＣＫＲＫＮ
ＰＴＳＣＳＲＲＦＹＱＬＴＫＬＬＤＳＶＱＰＩＡＲＥＬＨＱＦＴＦＤＬＬＩＫＳＨＭＶＳ
ＶＤＦＰＥＭＭＡＥＩＩＳＶＱＶＰＫＩＬＳＧＫＶＫＰＩＹＦＨＴ。

【０２５７】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、レチノイン受容体（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ１９７９３）（ＲＸＲＡ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号７）に由来する：

【０２５８】

ＭＤＴＫＨＦＬＰＬＤＦＳＴＱＶＮＳＳＬＴＳＰＴＧＲＧＳＭＡＡＰＳＬＨＰＳＬＧＰ
ＧＩＧＳＰＧＱＬＨＳＰＩＳＴＬＳＳＰＩＮＧＭＧＰＰＦＳＶＩＳＳＰＭＧＰＨＳＭＳＶ
ＰＴＴＰＴＬＧＦＳＴＧＳＰＱＬＳＳＰＭＮＰＶＳＳＳＥＤＩＫＰＰＬＧＬＮＧＶＬＫＶ
ＰＡＨＰＳＧＮＭＡＳＦＴＫＨＩＣＡＩＣＧＤＲＳＳＧＫＨＹＧＶＹＳＣＥＧＣＫＧＦＦ
ＫＲＴＶＲＫＤＬＴＹＴＣＲＤＮＫＤＣＬＩＤＫＲＱＲＮＲＣＱＹＣＲＹＱＫＣＬＡＭＧ
ＭＫＲＥＡＶＱＥＥＲＱＲＧＫＤＲＮＥＮＥＶＥＳＴＳＳＡＮＥＤＭＰＶＥＲＩＬＥＡＥ
ＬＡＶＥＰＫＴＥＴＹＶＥＡＮＭＧＬＮＰＳＳＰＮＤＰＶＴＮＩＣＱＡＡＤＫＱＬＦＴＬ
ＶＥＷＡＫＲＩＰＨＦＳＥＬＰＬＤＤＱＶＩＬＬＲＡＧＷＮＥＬＬＩＡＳＦＳＨＲＳＩＡ
ＶＫＤＧＩＬＬＡＴＧＬＨＶＨＲＮＳＡＨＳＡＧＶＧＡＩＦＤＲＶＬＴＥＬＶＳＫＭＲＤ
ＭＱＭＤＫＴＥＬＧＣＬＲＡＩＶＬＦＮＰＤＳＫＧＬＳＮＰＡＥＶＥＡＬＲＥＫＶＹＡＳ
ＬＥＡＹＣＫＨＫＹＰＥＱＰＧＲＦＡＫＬＬＬＲＬＰＡＬＲＳＩＧＬＫＣＬＥＨＬＦＦＦ
ＫＬＩＧＤＴＰＩＤＴＦＬＭＥＭＬＥＡＰＨＱＭＴ。

【０２５９】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、レチノイン受容体リガンド結合ドメインに由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号２５）に由来する：

【０２６０】

ＳＡＮＥＤＭＰＶＥＲＩＬＥＡＥＬＡＶＥＰＫＴＥＴＹＶＥＡＮＭＧＬＮＰＳＳＰＮＤ
ＰＶＴＮＩＣＱＡＡＤＫＱＬＦＴＬＶＥＷＡＫＲＩＰＨＦＳＥＬＰＬＤＤＱＶＩＬＬＲＡ
ＧＷＮＥＬＬＩＡＳＦＳＨＲＳＩＡＶＫＤＧＩＬＬＡＴＧＬＨＶＨＲＮＳＡＨＳＡＧＶＧ
ＡＩＦＤＲＶＬＴＥＬＶＳＫＭＲＤＭＱＭＤＫＴＥＬＧＣＬＲＡＩＶＬＦＮＰＤＳＫＧＬ
ＳＮＰＡＥＶＥＡＬＲＥＫＶＹＡＳＬＥＡＹＣＫＨＫＹＰＥＱＰＧＲＦＡＫＬＬＬＲＬＰ
ＡＬＲＳＩＧＬＫＣＬＥＨＬＦＦＦＫＬＩＧＤＴＰＩＤＴＦＬＭＥＭＬＥＡＰＨＱＭＴ。

【０２６１】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＤＨＦＲ、Ｅ．ｃｏｌｉ、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｑ７９ＤＱ２（Ｑ７９ＤＱ２＿ＥＣＯＬＸ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号８）に由来する：

【０２６２】

ＭＮＳＥＳＶＲＩＹＬＶＡＡＭＧＡＮＲＶＩＧＮＧＰＮＩＰＷＫＩＰＧＥＱＫＩＦＲＲ
ＬＴＥＧＫＶＶＶＭＧＲＫＴＦＥＳＩＧＫＰＬＰＮＲＨＴＬＶＩＳＲＱＡＮＹＲＡＴＧＣ
ＶＶＶＳＴＬＳＨＡＩＡＬＡＳＥＬＧＮＥＬＹＶＡＧＧＡＥＩＹＴＬＡＬＰＨＡＨＧＶＦ
ＬＳＥＶＨＱＴＦＥＧＤＡＦＦＰＭＬＮＥＴＥＦＥＬＶＳＴＥＴＩＱＡＶＩＰＹＴＨＳＶ
ＹＡＲＲＮＧ。

【０２６３】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、細菌性デハロゲナーゼに由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号９）に由来する：

【０２６４】

ＭＡＥＩＧＴＧＦＰＦＤＰＨＹＶＥＶＬＧＥＲＭＨＹＶＤＶＧＰＲＤＧＴＰＶＬＦＬＨ
ＧＮＰＴＳＳＹＶＷＲＮＩＩＰＨＶＡＰＴＨＲＣＩＡＰＤＬＩＧＭＧＫＳＤＫＰＤＬＧＹ
ＦＦＤＤＨＶＲＦＭＤＡＦＩＥＡＬＧＬＥＥＶＶＬＶＩＨＤＷＧＳＡＬＧＦＨＷＡＫＲＮ
ＰＥＲＶＫＧＩＡＦＭＥＦＩＲＰＩＰＴＷＤＥＷＰＥＦＡＲＥＴＦＱＡＦＲＴＴＤＶＧＲ
ＫＬＩＩＤＱＮＶＦＩＥＧＴＬＰＭＧＶＶＲＰＬＴＥＶＥＭＤＨＹＲＥＰＦＬＮＰＶＤＲ
ＥＰＬＷＲＦＰＮＥＬＰＩＡＧＥＰＡＮＩＶＡＬＶＥＥＹＭＤＷＬＨＱＳＰＶＰＫＬＬＦ
ＷＧＴＰＧＶＬＩＰＰＡＥＡＡＲＬＡＫＳＬＰＮＣＫＡＶＤＩＧＰＧＬＮＬＬＱＥＤＮＰ
ＤＬＩＧＳＥＩＡＲＷＬＳＴＬＥＩＳＧ。

【０２６５】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＭＤＭ２のＮ末端に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号２６）に由来する：

【０２６６】

ＭＣＮＴＮＭＳＶＰＴＤＧＡＶＴＴＳＱＩＰＡＳＥＱＥＴＬＶＲＰＫＰＬＬＬＫＬＬＫ
ＳＶＧＡＱＫＤＴＹＴＭＫＥＶＬＦＹＬＧＱＹＩＭＴＫＲＬＹＤＥＫＱＱＨＩＶＹＣＳＮ
ＤＬＬＧＤＬＦＧＶＰＳＦＳＶＫＥＨＲＫＩＹＴＭＩＹＲＮＬＶＶＶ。

【０２６７】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、アポトーシス調節因子Ｂｃｌ－ｘＬタンパク質、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ０７８１７（Ｂ２ＣＬ１＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号３０）に由来する：

【０２６８】

ＭＳＱＳＮＲＥＬＶＶＤＦＬＳＹＫＬＳＱＫＧＹＳＷＳＱＦＳＤＶＥＥＮＲＴＥＡＰＥ
ＧＴＥＳＥＭＥＴＰＳＡＩＮＧＮＰＳＷＨＬＡＤＳＰＡＶＮＧＡＴＧＨＳＳＳＬＤＡＲＥ
ＶＩＰＭＡＡＶＫＱＡＬＲＥＡＧＤＥＦＥＬＲＹＲＲＡＦＳＤＬＴＳＱＬＨＩＴＰＧＴＡ
ＹＱＳＦＥＱＶＶＮＥＬＦＲＤＧＶＮＷＧＲＩＶＡＦＦＳＦＧＧＡＬＣＶＥＳＶＤＫＥＭ
ＱＶＬＶＳＲＩＡＡＷＭＡＴＹＬＮＤＨＬＥＰＷＩＱＥＮＧＧＷＤＴＦＶＥＬＹＧＮＮＡ
ＡＡＥＳＲＫＧＱＥＲＦＮＲＷＦＬＴＧＭＴＶＡＧＶＶＬＬＧＳＬＦＳＲＫ。

【０２６９】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＣＤ２０９抗原、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｑ９ＮＮＸ６（ＣＤ２０９＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号３１）に由来する：

【０２７０】

ＭＳＤＳＫＥＰＲＬＱＱＬＧＬＬＥＥＥＱＬＲＧＬＧＦＲＱＴＲＧＹＫＳＬＡＧＣＬＧ
ＨＧＰＬＶＬＱＬＬＳＦＴＬＬＡＧＬＬＶＱＶＳＫＶＰＳＳＩＳＱＥＱＳＲＱＤＡＩＹＱ
ＮＬＴＱＬＫＡＡＶＧＥＬＳＥＫＳＫＬＱＥＩＹＱＥＬＴＱＬＫＡＡＶＧＥＬＰＥＫＳＫ
ＬＱＥＩＹＱＥＬＴＲＬＫＡＡＶＧＥＬＰＥＫＳＫＬＱＥＩＹＱＥＬＴＷＬＫＡＡＶＧＥ
ＬＰＥＫＳＫＭＱＥＩＹＱＥＬＴＲＬＫＡＡＶＧＥＬＰＥＫＳＫＱＱＥＩＹＱＥＬＴＲＬ
ＫＡＡＶＧＥＬＰＥＫＳＫＱＱＥＩＹＱＥＬＴＲＬＫＡＡＶＧＥＬＰＥＫＳＫＱＱＥＩＹ
ＱＥＬＴＱＬＫＡＡＶＥＲＬＣＨＰＣＰＷＥＷＴＦＦＱＧＮＣＹＦＭＳＮＳＱＲＮＷＨＤ
ＳＩＴＡＣＫＥＶＧＡＱＬＶＶＩＫＳＡＥＥＱＮＦＬＱＬＱＳＳＲＳＮＲＦＴＷＭＧＬＳ
ＤＬＮＱＥＧＴＷＱＷＶＤＧＳＰＬＬＰＳＦＫＱＹＷＮＲＧＥＰＮＮＶＧＥＥＤＣＡＥＦ
ＳＧＮＧＷＮＤＤＫＣＮＬＡＫＦＷＩＣＫＫＳＡＡＳＣＳＲＤＥＥＱＦＬＳＰＡＰＡＴＰ
ＮＰＰＰＡ。

【０２７１】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｅ３リガーゼＸＩＡＰ、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ９８１７０（ＸＩＡＰ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号３２）に由来する：

【０２７２】
ＭＴＦＮＳＦＥＧＳＫＴＣＶＰＡＤＩＮＫＥＥＥＦＶＥＥＦＮＲＬＫＴＦＡＮＦＰＳＧ
ＳＰＶＳＡＳＴＬＡＲＡＧＦＬＹＴＧＥＧＤＴＶＲＣＦＳＣＨＡＡＶＤＲＷＱＹＧＤＳＡ
ＶＧＲＨＲＫＶＳＰＮＣＲＦＩＮＧＦＹＬＥＮＳＡＴＱＳＴＮＳＧＩＱＮＧＱＹＫＶＥＮ
ＹＬＧＳＲＤＨＦＡＬＤＲＰＳＥＴＨＡＤＹＬＬＲＴＧＱＶＶＤＩＳＤＴＩＹＰＲＮＰＡ
ＭＹＳＥＥＡＲＬＫＳＦＱＮＷＰＤＹＡＨＬＴＰＲＥＬＡＳＡＧＬＹＹＴＧＩＧＤＱＶＱ
ＣＦＣＣＧＧＫＬＫＮＷＥＰＣＤＲＡＷＳＥＨＲＲＨＦＰＮＣＦＦＶＬＧＲＮＬＮＩＲＳ
ＥＳＤＡＶＳＳＤＲＮＦＰＮＳＴＮＬＰＲＮＰＳＭＡＤＹＥＡＲＩＦＴＦＧＴＷＩＹＳＶ
ＮＫＥＱＬＡＲＡＧＦＹＡＬＧＥＧＤＫＶＫＣＦＨＣＧＧＧＬＴＤＷＫＰＳＥＤＰＷＥＱ
ＨＡＫＷＹＰＧＣＫＹＬＬＥＱＫＧＱＥＹＩＮＮＩＨＬＴＨＳＬＥＥＣＬＶＲＴＴＥＫＴ
ＰＳＬＴＲＲＩＤＤＴＩＦＱＮＰＭＶＱＥＡＩＲＭＧＦＳＦＫＤＩＫＫＩＭＥＥＫＩＱＩ
ＳＧＳＮＹＫＳＬＥＶＬＶＡＤＬＶＮＡＱＫＤＳＭＱＤＥＳＳＱＴＳＬＱＫＥＩＳＴＥＥ
ＱＬＲＲＬＱＥＥＫＬＣＫＩＣＭＤＲＮＩＡＩＶＦＶＰＣＧＨＬＶＴＣＫＱＣＡＥＡＶＤ
ＫＣＰＭＣＹＴＶＩＴＦＫＱＫＩＦＭＳ。

【０２７３】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、バキュロウイルスＩＡＰ反復配列含有タンパク質２、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｑ１３４９０（ＢＩＲＣ２＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号３３）に由来する：

【０２７４】
ＭＨＫＴＡＳＱＲＬＦＰＧＰＳＹＱＮＩＫＳＩＭＥＤＳＴＩＬＳＤＷＴＮＳＮＫＱＫＭ
ＫＹＤＦＳＣＥＬＹＲＭＳＴＹＳＴＦＰＡＧＶＰＶＳＥＲＳＬＡＲＡＧＦＹＹＴＧＶＮＤ
ＫＶＫＣＦＣＣＧＬＭＬＤＮＷＫＬＧＤＳＰＩＱＫＨＫＱＬＹＰＳＣＳＦＩＱＮＬＶＳＡ
ＳＬＧＳＴＳＫＮＴＳＰＭＲＮＳＦＡＨＳＬＳＰＴＬＥＨＳＳＬＦＳＧＳＹＳＳＬＳＰＮ
ＰＬＮＳＲＡＶＥＤＩＳＳＳＲＴＮＰＹＳＹＡＭＳＴＥＥＡＲＦＬＴＹＨＭＷＰＬＴＦＬ
ＳＰＳＥＬＡＲＡＧＦＹＹＩＧＰＧＤＲＶＡＣＦＡＣＧＧＫＬＳＮＷＥＰＫＤＤＡＭＳＥ
ＨＲＲＨＦＰＮＣＰＦＬＥＮＳＬＥＴＬＲＦＳＩＳＮＬＳＭＱＴＨＡＡＲＭＲＴＦＭＹＷ
ＰＳＳＶＰＶＱＰＥＱＬＡＳＡＧＦＹＹＶＧＲＮＤＤＶＫＣＦＣＣＤＧＧＬＲＣＷＥＳＧ
ＤＤＰＷＶＥＨＡＫＷＦＰＲＣＥＦＬＩＲＭＫＧＱＥＦＶＤＥＩＱＧＲＹＰＨＬＬＥＱＬ
ＬＳＴＳＤＴＴＧＥＥＮＡＤＰＰＩＩＨＦＧＰＧＥＳＳＳＥＤＡＶＭＭＮＴＰＶＶＫＳＡ
ＬＥＭＧＦＮＲＤＬＶＫＱＴＶＱＳＫＩＬＴＴＧＥＮＹＫＴＶＮＤＩＶＳＡＬＬＮＡＥＤ
ＥＫＲＥＥＥＫＥＫＱＡＥＥＭＡＳＤＤＬＳＬＩＲＫＮＲＭＡＬＦＱＱＬＴＣＶＬＰＩＬ
ＤＮＬＬＫＡＮＶＩＮＫＱＥＨＤＩＩＫＱＫＴＱＩＰＬＱＡＲＥＬＩＤＴＩＬＶＫＧＮＡ
ＡＡＮＩＦＫＮＣＬＫＥＩＤＳＴＬＹＫＮＬＦＶＤＫＮＭＫＹＩＰＴＥＤＶＳＧＬＳＬＥ
ＥＱＬＲＲＬＱＥＥＲＴＣＫＶＣＭＤＫＥＶＳＶＶＦＩＰＣＧＨＬＶＶＣＱＥＣＡＰＳＬ
ＲＫＣＰＩＣＲＧＩＩＫＧＴＶＲＴＦＬＳ。

【０２７５】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、造血器型プロスタグランジンＤシンターゼ、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｏ６０７６０（ＨＰＧＤＳ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号３４）に由来する：

【０２７６】
ＭＰＮＹＫＬＴＹＦＮＭＲＧＲＡＥＩＩＲＹＩＦＡＹＬＤＩＱＹＥＤＨＲＩＥＱＡＤＷ
ＰＥＩＫＳＴＬＰＦＧＫＩＰＩＬＥＶＤＧＬＴＬＨＱＳＬＡＩＡＲＹＬＴＫＮＴＤＬＡＧ
ＮＴＥＭＥＱＣＨＶＤＡＩＶＤＴＬＤＤＦＭＳＣＦＰＷＡＥＫＫＱＤＶＫＥＱＭＦＮＥＬ
ＬＴＹＮＡＰＨＬＭＱＤＬＤＴＹＬＧＧＲＥＷＬＩＧＮＳＶＴＷＡＤＦＹＷＥＩＣＳＴＴ
ＬＬＶＦＫＰＤＬＬＤＮＨＰＲＬＶＴＬＲＫＫＶＱＡＩＰＡＶＡＮＷＩＫＲＲＰＱＴＫＬ。

【０２７７】
一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＧＴＰａｓｅ　ｋ－ＲＡＳ、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ０１１１６（ＲＡＳＫ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するア

ミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号３５）に由来する：

【０２７８】

ＭＴＥＹＫＬＶＶＶＧＡＧＧＶＧＫＳＡＬＴＩＱＬＩＱＮＨＦＶＤＥＹＤＰＴＩＥＤＳＹＲＫＱＶＶＩＤＧＥＴＣＬＬＤＩＬＤＴＡＧＱＥＥＹＳＡＭＲＤＱＹＭＲＴＧＥＧＦＬＣＶＦＡＩＮＮＴＫＳＦＥＤＩＨＨＹＲＥＱＩＫＲＶＫＤＳＥＤＶＰＭＶＬＶＧＮＫＣＤＬＰＳＲＴＶＤＴＫＱＡＱＤＬＡＲＳＹＧＩＰＦＩＥＴＳＡＫＴＲＱＲＶＥＤＡＦＹＴＬＶＲＥＩＲＱＹＲＬＫＫＩＳＫＥＥＫＴＰＧＣＶＫＩＫＫＣＩＩＭ。

【０２７９】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｐｏｌｙ－ＡＤＰ－リボースポリメラーゼ１５、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｑ４６０Ｎ３（ＰＡＲ１５＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号３６）に由来する：

【０２８０】

ＭＡＡＰＧＰＬＰＡＡＡＬＳＰＧＡＰＴＰＲＥＬＭＨＧＶＡＧＶＴＳＲＡＧＲＤＲＥＡＧＳＶＬＰＡＧＮＲＧＡＲＫＡＳＲＲＳＳＳＲＳＭＳＲＤＮＫＦＳＫＫＤＣＬＳＩＲＮＶＶＡＳＩＱＴＫＥＧＬＮＬＫＬＩＳＧＤＶＬＹＩＷＡＤＶＩＶＮＳＶＰＭＮＬＱＬＧＧＧＰＬＳＲＡＦＬＱＫＡＧＰＭＬＱＫＥＬＤＤＲＲＲＥＴＥＥＫＶＧＮＩＦＭＴＳＧＣＮＬＤＣＫＡＶＬＨＡＶＡＰＹＷＮＮＧＡＥＴＳＷＱＩＭＡＮＩＩＫＫＣＬＴＴＶＥＶＬＳＦＳＳＩＴＦＰＭＩＧＴＧＳＬＱＦＰＫＡＶＦＡＫＬＩＬＳＥＶＦＥＹＳＳＳＴＲＰＩＴＳＰＬＱＥＶＨＦＬＶＹＴＮＤＤＥＧＣＱＡＦＬＤＥＦＴＮＷＳＲＩＮＰＮＫＡＲＩＰＭＡＧＤＴＱＧＶＶＧＴＶＳＫＰＣＦＴＡＹＥＭＫＩＧＡＩＴＦＱＶＡＴＧＤＩＡＴＥＱＶＤＶＩＶＮＳＴＡＲＴＦＮＲＫＳＧＶＳＲＡＩＬＥＧＡＧＱＡＶＥＳＥＣＡＶＬＡＡＱＰＨＲＤＦＩＩＴＰＧＧＣＬＫＣＫＩＩＩＨＶＰＧＧＫＤＶＲＫＴＶＴＳＶＬＥＥＣＥＱＲＫＹＴＳＶＳＬＰＡＩＧＴＧＮＡＧＫＮＰＩＴＶＡＤＮＩＩＤＡＩＶＤＦＳＳＱＨＳＴＰＳＬＫＴＶＫＶＶＩＦＱＰＥＬＬＮＩＦＹＤＳＭＫＫＲＤＬＳＡＳＬＮＦＱＳＴＦＳＭＴＴＣＮＬＰＥＨＷＴＤＭＮＨＱＬＦＣＭＶＱＬＥＰＧＱＳＥＹＮＴＩＫＤＫＦＴＲＴＣＳＳＹＡＩＥＫＩＥＲＩＱＮＡＦＬＷＱＳＹＱＶＫＫＲＱＭＤＩＫＮＤＨＫＮＮＥＲＬＬＦＨＧＴＤＡＤＳＶＰＹＶＮＱＨＧＦＮＲＳＣＡＧＫＮＡＶＳＹＧＫＧＴＹＦＡＶＤＡＳＹＳＡＫＤＴＹＳＫＰＤＳＮＧＲＫＨＭＹＶＶＲＶＬＴＧＶＦＴＫＧＲＡＧＬＶＴＰＰＰＫＮＰＨＮＰＴＤＬＦＤＳＶＴＮＮＴＲＳＰＫＬＦＶＶＦＦＤＮＱＡＹＰＥＹＬＩＴＦＴＡ。

【０２８１】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｐｏｌｙ－ＡＤＰ－リボースポリメラーゼ１４、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｑ４６０Ｎ５（ＰＡＲ１４＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号３７）に由来する：

【０２８２】

ＭＡＶＰＧＳＦＰＬＬＶＥＧＳＷＧＰＤＰＰＫＮＬＮＴＫＬＱＭＹＦＱＳＰＫＲＳＧＧＧＥＣＥＶＲＱＤＰＲＳＰＳＲＦＬＶＦＦＹＰＥＤＶＲＱＫＶＬＥＲＫＮＨＥＬＶＷＱＧＫＧＴＦＫＬＴＶＱＬＰＡＴＰＤＥＩＤＨＶＦＥＥＥＬＬＴＫＥＳＫＴＫＥＤＶＫＥＰＤＶＳＥＥＬＤＴＫＬＰＬＤＧＧＬＤＫＭＥＤＩＰＥＥＣＥＮＩＳＳＬＶＡＦＥＮＬＫＡＮＶＴＤＩＭＬＩＬＬＶＥＮＩＳＧＬＳＮＤＤＦＱＶＥＩＩＲＤＦＤＶＡＶＶＴＦＱＫＨＩＤＴＩＲＦＶＤＤＣＴＫＨＨＳＩＫＱＬＱＬＳＰＲＬＬＥＶＴＮＴＩＲＶＥＮＬＰＰＧＡＤＤＹＳＬＫＬＦＦＥＮＰＹＮＧＧＧＲＶＡＮＶＥＹＦＰＥＥＳＳＡＬＩＥＦＦＤＲＫＶＬＤＴＩＭＡＴＫＬＤＦＮＫＭＰＬＳＶＦＰＹＹＡＳＬＧＴＡＬＹＧＫＥＫＰＬＩＫＬＰＡＰＦＥＥＳＬＤＬＰＬＷＫＦＬＱＫＫＮＨＬＩＥＥＩＮＤＥＭＲＲＣＨＣＥＬＴＷＳＱＬＳＧＫＶＴＩＲＰＡＡＴＬＶＮＥＧＲＰＲＩＫＴＷＱＡＤＴＳＴＴＬＳＳＩＲＳＫＹＫＶＮＰＩＫＶＤＰＴＭＷＤＴＩＫＮＤＶＫＤＤＲＩＬＩＥＦＤＴＬＫＥＭＶＩＬＡＧＫＳＥＤＶＱＳＩＥＶＱＶＲＥＬＩＥＳＴＴＱＫＩＫＲＥＥＱＳＬＫＥＫＭＩＩＳＰＧＲＹＦＬＬＣＨＳＳＬＬＤＨＬＬＴＥＣＰＥＩＥＩＣＹＤＲＶＴＱＨＬＣＬＫＧＰＳＡＤＶＹＫ

ＡＫＣＥＩＱＥＫＶＹＴＭＡＱＫＮＩＱＶＳＰＥＩＦＱＦＬＱＱＶＮＷＫＥＦＳＫＣＬＦ
ＩＡＱＫＩＬＡＬＹＥＬＥＧＴＴＶＬＬＴＳＣＳＳＥＡＬＬＥＡＥＫＱＭＬＳＡＬＮＹＫ
ＲＩＥＶＥＮＫＥＶＬＨＧＫＫＷＫＧＬＴＨＮＬＬＫＫＱＮＳＳＰＮＴＶＩＩＮＥＬＴＳ
ＥＴＴＡＥＶＩＩＴＧＣＶＫＥＶＮＥＴＹＫＬＬＦＮＦＶＥＱＮＭＫＩＥＲＬＶＥＶＫＰ
ＳＬＶＩＤＹＬＫＴＥＫＫＬＦＷＰＫＩＫＫＶＮＶＱＶＳＦＮＰＥＮＫＱＫＧＩＬＬＴＧ
ＳＫＴＥＶＬＫＡＶＤＩＶＫＱＶＷＤＳＶＣＶＫＳＶＨＴＤＫＰＧＡＫＱＦＦＱＤＫＡＲ
ＦＹＱＳＥＩＫＲＬＦＧＣＹＩＥＬＱＥＮＥＶＭＫＥＧＧＳＰＡＧＱＫＣＦＳＲＴＶＬＡ
ＰＧＶＶＬＩＶＱＱＧＤＬＡＲＬＰＶＤＶＶＶＮＡＳＮＥＤＬＫＨＹＧＧＬＡＡＡＬＳＫ
ＡＡＧＰＥＬＱＡＤＣＤＱＩＶＫＲＥＧＲＬＬＰＧＮＡＴＩＳＫＡＧＫＬＰＹＨＨＶＩＨ
ＡＶＧＰＲＷＳＧＹＥＡＰＲＣＶＹＬＬＲＲＡＶＱＬＳＬＣＬＡＥＫＹＫＹＲＳＩＡＩＰ
ＡＩＳＳＧＶＦＧＦＰＬＧＲＣＶＥＴＩＶＳＡＩＫＥＮＦＱＦＫＫＤＧＨＣＬＫＥＩＹＬ
ＶＤＶＳＥＫＴＶＥＡＦＡＥＡＶＫＴＶＦＫＡＴＬＰＤＴＡＡＰＰＧＬＰＰＡＡＡＧＰＧ
ＫＴＳＷＥＫＧＳＬＶＳＰＧＧＬＱＭＬＬＶＫＥＧＶＱＮＡＫＴＤＶＶＶＮＳＶＰＬＤＬ
ＶＬＳＲＧＰＬＳＫＳＬＬＥＫＡＧＰＥＬＱＥＥＬＤＴＶＧＱＧＶＡＶＳＭＧＴＶＬＫＴ
ＳＳＷＮＬＤＣＲＹＶＬＨＶＶＡＰＥＷＲＮＧＳＴＳＳＬＫＩＭＥＤＩＩＲＥＣＭＥＩＴ
ＥＳＬＳＬＫＳＩＡＦＰＡＩＧＴＧＮＬＧＦＰＫＮＩＦＡＥＬＩＩＳＥＶＦＫＦＳＳＫＮ
ＱＬＫＴＬＱＥＶＨＦＬＬＨＰＳＤＨＥＮＩＱＡＦＳＤＥＦＡＲＲＡＮＧＮＬＶＳＤＫＩ
ＰＫＡＫＤＴＱＧＦＹＧＴＶＳＳＰＤＳＧＶＹＥＭＫＩＧＳＩＩＦＱＶＡＳＧＤＩＴＫＥ
ＥＡＤＶＩＶＮＳＴＳＮＳＦＮＬＫＡＧＶＳＫＡＩＬＥＣＡＧＱＮＶＥＲＥＣＳＱＱＡＱ
ＱＲＫＮＤＹＩＩＴＧＧＧＦＬＲＣＫＮＩＩＨＶＩＧＧＮＤＶＫＳＳＶＳＳＶＬＱＥＣＥ
ＫＫＮＹＳＳＩＣＬＰＡＩＧＴＧＮＡＫＱＨＰＤＫＶＡＥＡＩＩＤＡＩＥＤＦＶＱＫＧＳ
ＡＱＳＶＫＫＶＫＶＶＩＦＬＰＱＶＬＤＶＦＹＡＮＭＫＫＲＥＧＴＱＬＳＳＱＱＳＶＭＳ
ＫＬＡＳＦＬＧＦＳＫＱＳＰＱＫＫＮＨＬＶＬＥＫＫＴＥＳＡＴＦＲＶＣＧＥＮＶＴＣＶ
ＥＹＡＩＳＷＬＱＤＬＩＥＫＥＱＣＰＹＴＳＥＤＥＣＩＫＤＦＤＥＫＥＹＱＥＬＮＥＬＱ
ＫＫＬＮＩＮＩＳＬＤＨＫＲＰＬＩＫＶＬＧＩＳＲＤＶＭＱＡＲＤＥＩＥＡＭＩＫＲＶＲ
ＬＡＫＥＱＥＳＲＡＤＣＩＳＥＦＩＥＷＱＹＮＤＮＮＴＳＨＣＦＮＫＭＴＮＬＫＬＥＤＡ
ＲＲＥＫＫＫＴＶＤＶＫＩＮＨＲＨＹＴＶＮＬＮＴＹＴＡＴＤＴＫＧＨＳＬＳＶＱＲＬＴ
ＫＳＫＶＤＩＰＡＨＷＳＤＭＫＱＱＮＦＣＶＶＥＬＬＰＳＤＰＥＹＮＴＶＡＳＫＦＮＱＴ
ＣＳＨＦＲＩＥＫＩＥＲＩＱＮＰＤＬＷＮＳＹＱＡＫＫＫＴＭＤＡＫＮＧＱＴＭＮＥＫＱ
ＬＦＨＧＴＤＡＧＳＶＰＨＶＮＲＮＧＦＮＲＳＹＡＧＫＮＡＶＡＹＧＫＧＴＹＦＡＶＮＡ
ＮＹＳＡＮＤＴＹＳＲＰＤＡＮＧＲＫＨＶＹＹＶＲＶＬＴＧＩＹＴＨＧＮＨＳＬＩＶＰＰ
ＳＫＮＰＱＮＰＴＤＬＹＤＴＶＴＤＮＶＨＨＰＳＬＦＶＡＦＹＤＹＱＡＹＰＥＹＬＩＴＦ
ＲＫ。

【０２８３】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、スーパーオキシドジスムターゼ、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ００４４１（ＳＯＤＣ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号３８）に由来する：

【０２８４】

ＭＡＴＫＡＶＣＶＬＫＧＤＧＰＶＱＧＩＩＮＦＥＱＫＥＳＮＧＰＶＫＶＷＧＳＩＫＧＬ
ＴＥＧＬＨＧＦＨＶＨＥＦＧＤＮＴＡＧＣＴＳＡＧＰＨＦＮＰＬＳＲＫＨＧＧＰＫＤＥＥ
ＲＨＶＧＤＬＧＮＶＴＡＤＫＤＧＶＡＤＶＳＩＥＤＳＶＩＳＬＳＧＤＨＣＩＩＧＲＴＬＶ
ＶＨＥＫＡＤＤＬＧＫＧＧＮＥＥＳＴＫＴＧＮＡＧＳＲＬＡＣＧＶＩＧＩＡＱ。

【０２８５】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、参照により本明細書に組み込まれる、杆体ロドプシン感受性ｃＧＭＰ３’，５’－環状ホスホジエステラーゼサブユニットデルタ、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｏ４３９２４（ＰＤＥ６Ｄ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号３９）に由来する：

【０２８６】

ＭＳＡＫＤＥＲＡＲＥＩＬＲＧＦＫＬＮＷＭＮＬＲＤＡＥＴＧＫＩＬＷＱＧＴＥＤＬＳ
ＶＰＧＶＥＨＥＡＲＶＰＫＫＩＬＫＣＫＡＶＳＲＥＬＮＦＳＳＴＥＱＭＥＫＦＲＬＥＱＫ
ＶＹＦＫＧＱＣＬＥＥＷＦＦＥＦＧＦＶＩＰＮＳＴＮＴＷＱＳＬＩＥＡＡＰＥＳＱＭＭＰ
ＡＳＶＬＴＧＮＶＩＩＥＴＫＦＦＤＤＤＬＬＶＳＴＳＲＶＲＬＦＹＶ。

【０２８７】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、誘導骨髄性白血病細胞分化タンパク質Ｍｃｌ－１、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｑ０７８２０（ＭＣＬ１＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号４０）に由来する：

【０２８８】

ＭＦＧＬＫＲＮＡＶＩＧＬＮＬＹＣＧＧＡＧＬＧＡＧＳＧＧＡＴＲＰＧＧＲＬＬＡＴＥ
ＫＥＡＳＡＲＲＥＩＧＧＧＥＡＧＡＶＩＧＧＳＡＧＡＳＰＰＳＴＬＴＰＤＳＲＲＶＡＲＰ
ＰＰＩＧＡＥＶＰＤＶＴＡＴＰＡＲＬＬＦＦＡＰＴＲＲＡＡＰＬＥＥＭＥＡＰＡＡＤＡＩ
ＭＳＰＥＥＥＬＤＧＹＥＰＥＰＬＧＫＲＰＡＶＬＰＬＬＥＬＶＧＥＳＧＮＮＴＳＴＤＧＳ
ＬＰＳＴＰＰＰＡＥＥＥＥＤＥＬＹＲＱＳＬＥＩＩＳＲＹＬＲＥＱＡＴＧＡＫＤＴＫＰＭ
ＧＲＳＧＡＴＳＲＫＡＬＥＴＬＲＲＶＧＤＧＶＱＲＮＨＥＴＡＦＱＧＭＬＲＫＬＤＩＫＮ
ＥＤＤＶＫＳＬＳＲＶＭＩＨＶＦＳＤＧＶＴＮＷＧＲＩＶＴＬＩＳＦＧＡＦＶＡＫＨＬＫ
ＴＩＮＱＥＳＣＩＥＰＬＡＥＳＩＴＤＶＬＶＲＴＫＲＤＷＬＶＫＱＲＧＷＤＧＦＶＥＦＦ
ＨＶＥＤＬＥＧＧＩＲＮＶＬＬＡＦＡＧＶＡＧＶＧＡＧＬＡＹＬＩＲ。

【０２８９】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、アポトーシス調節因子Ｂｃｌ－２、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｑ０７８２０（ＢＣＬ２＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号４１）に由来する：

【０２９０】

ＭＡＨＡＧＲＴＧＹＤＮＲＥＩＶＭＫＹＩＨＹＫＬＳＱＲＧＹＥＷＤＡＧＤＶＧＡＡＰ
ＰＧＡＡＰＡＰＧＩＦＳＳＱＰＧＨＴＰＨＰＡＡＳＲＤＰＶＡＲＴＳＰＬＱＴＰＡＡＰＧ
ＡＡＡＧＰＡＬＳＰＶＰＰＶＶＨＬＴＬＲＱＡＧＤＤＦＳＲＲＹＲＲＤＦＡＥＭＳＳＱＬ
ＨＬＴＰＦＴＡＲＧＲＦＡＴＶＶＥＥＬＦＲＤＧＶＮＷＧＲＩＶＡＦＦＥＦＧＧＶＭＣＶ
ＥＳＶＮＲＥＭＳＰＬＶＤＮＩＡＬＷＭＴＥＹＬＮＲＨＬＨＴＷＩＱＤＮＧＧＷＤＡＦＶ
ＥＬＹＧＰＳＭＲＰＬＦＤＦＳＷＬＳＬＫＴＬＬＳＬＡＬＶＧＡＣＩＴＬＧＡＹＬＧＨＫ。

【０２９１】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ペプチジル－プロリルシス－トランスイソメラーゼＮＩＭＡ相互作用１、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｑ１３５２６（ＰＩＮ１＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号４２）に由来する：

【０２９２】

ＭＡＤＥＥＫＬＰＰＧＷＥＫＲＭＳＲＳＳＧＲＶＹＹＦＮＨＩＴＮＡＳＱＷＥＲＰＳＧ
ＮＳＳＳＧＧＫＮＧＱＧＥＰＡＲＶＲＣＳＨＬＬＶＫＨＳＱＳＲＲＰＳＳＷＲＱＥＫＩＴ
ＲＴＫＥＥＡＬＥＬＩＮＧＹＩＱＫＩＫＳＧＥＥＤＦＥＳＬＡＳＱＦＳＤＣＳＳＡＫＡＲ
ＧＤＬＧＡＦＳＲＧＱＭＱＫＰＦＥＤＡＳＦＡＬＲＴＧＥＭＳＧＰＶＦＴＤＳＧＩＨＩＩ
ＬＲＴＥ。

【０２９３】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、タンキラーゼ１、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｏ９５２７１（ＴＮＫＳ１＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号４３）に由来する：

【０２９４】

ＭＡＡＳＲＲＳＱＨＨＨＨＨＨＱＱＱＬＱＰＡＰＧＡＳＡＰＰＰＰＰＰＰＰＬＳＰＧＬ
ＡＰＧＴＴＰＡＳＰＴＡＳＧＬＡＰＦＡＳＰＲＨＧＬＡＬＰＥＧＤＧＳＲＤＰＰＤＲＰＲ

SPDPVDGTSCCSTTSTICTVAAAPVVPAVSTSSAAGVAPN
PAGSGSNNSPSSSSSPTSSSSSSPSSPGSSLAESPEAAGV
SSTAPLGPGAAGPGTGVPAVSGALRELLEACRNGDVSRVK
RLVDAANVNAKDMAGRKSSPLHFAAGFGRKDVVEHLLQMG
ANVHARDDGGLIPLHNACSFGHAEVVSLLLCQGADPNARD
NWNYTPLHEAAIKGKIDVCIVLLQHGADPNIRNTDGKSAL
DLADPSAKAVLTGEYKKDELLEAARSGNEEKLMALLTPLN
VNCHASDGRKSTPLHLAAGYNRVRIVQLLLQHGADVHAKD
KGGLVPLHNACSYGHYEVTELLLKHGACVNAMDLWQFTPL
HEAASKNRVEVCSLLLSHGADPTLVNCHGKSAVDMAPTPE
LRERLTYEFKGHSLLQAAREADLAKVKKTLALEIINFKQP
QSHETALHCAVASLHPKRKQVTELLLRKGANVNEKNKDFM
TPLHVAAERAHNDVMEVLHKHGAKMNALDTLGQTALHRAA
LAGHLQTCRLLLSYGSDPSIISLQGFTAAQMGNEAVQQIL
SESTPIRTSDVDYRLLEASKAGDLETVKQLCSSQNVNCRD
LEGRHSTPLHFAAGYNRVSVVEYLLHHGADVHAKDKGGLV
PLHNACSYGHYEVAELLVRHGASVNVADLWKFTPLHEAAA
KGKYEICKLLLKHGADPTKKNRDGNTPLDLVKEGDTDIQD
LLRGDAALLDAAKKGCLARVQKLCTPENINCRDTQGRNST
PLHLAAGYNNLEVAEYLLEHGADVNAQDKGGLIPLHNAAS
YGHVDIAALLIKYNTCVNATDKWAFTPLHEAAQKGRTQLC
ALLLAHGADPTMKNQEGQTPLDLATADDIRALLIDAMPPE
ALPTCFKPQATVVSASLISPASTPSCLSAASSIDNLTGPL
AELAVGGASNAGDGAAGTERKEGEVAGLDMNISQFLKSLG
LEHLRDIFETEQITLDVLADMGHEELKEIGINAYGHRHKL
IKGVERLLGGQQGTNPYLTFHCVNQGTILLDLAPEDKEYQ
SVEEEMQSTIREHRDGGNAGGIFNRYNVIRIQKVVNKKLR
ERFCHRQKEVSEENHNHHNERMLFHGSPFINAIIHKGFDE
RHAYIGGMFGAGIYFAENSSKSNQYVYGIGGGTGCPTHKD
RSCYICHRQMLFCRVTLGKSFLQFSTMKMAHAPPGHHSVI
GRPSVNGLAYAEYVIYRGEQAYPEYLITYQIMKPEAPSQT
ATAAEQKT。

【０２９５】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、タンキラーゼ２、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｏ９Ｈ２Ｋ２（ＴＮＫＳ２＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号４４）に由来する：

【０２９６】

MSGRRCAGGGAACASAAAEAVEPAARELFEACRNGDVER
VKRLVTPEKVNSRDTAGRKSTPLHFAAGFGRKDVVEYLLQ
NGANVQARDDGGLIPLHNACSFGHAEVVNLLLRHGADPNA
RDNWNYTPLHEAAIKGKIDVCIVLLQHGAEPTIRNTDGRT
ALDLADPSAKAVLTGEYKKDELLESARSGNEEKMMALLTP
LNVNCHASDGRKSTPLHLAAGYNRVKIVQLLLQHGADVHA
KDKGDLVPLHNACSYGHYEVTELLVKHGACVNAMDLWQFT
PLHEAASKNRVEVCSLLLSYGADPTLLNCHNKSAIDLAPT
PQLKERLAYEFKGHSLLQAAREADVTRIKKHLSLEMVNFK
HPQTHETALHCAAASPYPKRKQICELLLRKGANINEKTKE
FLTPLHVASEKAHNDVVEVVVKHEAKVNALDNLGQTSLHR
AAYCGHLQTCRLLLSYGCDPNIISLQGFTALQMGNENVQQ

ＬＬＱＥＧＩＳＬＧＮＳＥＡＤＲＱＬＬＥＡＡＫＡＧＤＶＥＴＶＫＫＬＣＴＶＱＳＶＮＣ
ＲＤＩＥＧＲＱＳＴＰＬＨＦＡＡＧＹＮＲＶＳＶＶＥＹＬＬＱＨＧＡＤＶＨＡＫＤＫＧＧ
ＬＶＰＬＨＮＡＣＳＹＧＨＹＥＶＡＥＬＬＶＫＨＧＡＶＶＮＶＡＤＬＷＫＦＴＰＬＨＥＡ
ＡＡＫＧＫＹＥＩＣＫＬＬＬＱＨＧＡＤＰＴＫＫＮＲＤＧＮＴＰＬＤＬＶＫＤＧＤＴＤＩ
ＱＤＬＬＲＧＤＡＡＬＬＤＡＡＫＫＧＣＬＡＲＶＫＫＬＳＳＰＤＮＶＮＣＲＤＴＱＧＲＨ
ＳＴＰＬＨＬＡＡＧＹＮＮＬＥＶＡＥＹＬＬＱＨＧＡＤＶＮＡＱＤＫＧＧＬＩＰＬＨＮＡ
ＡＳＹＧＨＶＤＶＡＡＬＬＩＫＹＮＡＣＶＮＡＴＤＫＷＡＦＴＰＬＨＥＡＡＱＫＧＲＴＱ
ＬＣＡＬＬＬＡＨＧＡＤＰＴＬＫＮＱＥＧＱＴＰＬＤＬＶＳＡＤＤＶＳＡＬＬＴＡＡＭＰ
ＰＳＡＬＰＳＣＹＫＰＱＶＬＮＧＶＲＳＰＧＡＴＡＤＡＬＳＳＧＰＳＳＰＳＳＬＳＡＡＳ
ＳＬＤＮＬＳＧＳＦＳＥＬＳＳＶＶＳＳＳＧＴＥＧＡＳＳＬＥＫＫＥＶＰＧＶＤＦＳＩＴ
ＱＦＶＲＮＬＧＬＥＨＬＭＤＩＦＥＲＥＱＩＴＬＤＶＬＶＥＭＧＨＫＥＬＫＥＩＧＩＮＡ
ＹＧＨＲＨＫＬＩＫＧＶＥＲＬＩＳＧＱＱＧＬＮＰＹＬＴＬＮＴＳＧＳＧＴＩＬＩＤＬＳ
ＰＤＤＫＥＦＱＳＶＥＥＥＭＱＳＴＶＲＥＨＲＤＧＧＨＡＧＧＩＦＮＲＹＮＩＬＫＩＱＫ
ＶＣＮＫＫＬＷＥＲＹＴＨＲＲＫＥＶＳＥＥＮＨＮＨＡＮＥＲＭＬＦＨＧＳＰＦＶＮＡＩ
ＩＨＫＧＦＤＥＲＨＡＹＩＧＧＭＦＧＡＧＩＹＦＡＥＮＳＳＫＳＮＱＹＶＹＧＩＧＧＧＴ
ＧＣＰＶＨＫＤＲＳＣＹＩＣＨＲＱＬＬＦＣＲＶＴＬＧＫＳＦＬＱＦＳＡＭＫＭＡＨＳＰ
ＰＧＨＨＳＶＴＧＲＰＳＶＮＧＬＡＬＡＥＹＶＩＹＲＧＥＱＡＹＰＥＹＬＩＴＹＱＩＭＲ
ＰＥＧＭＶＤＧ。

【０２９７】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、７，８－ジヒドロ－８－オキソグアニントリホスファターゼ、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ３６６３９（８ＯＤＰ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号４５）に由来する：

【０２９８】

ＭＹＷＳＮＱＩＴＲＲＬＧＥＲＶＱＧＦＭＳＧＩＳＰＱＱＭＧＥＰＥＧＳＷＳＧＫＮＰ
ＧＴＭＧＡＳＲＬＹＴＬＶＬＶＬＱＰＱＲＶＬＬＧＭＫＫＲＧＦＧＡＧＲＷＮＧＦＧＧＫ
ＶＱＥＧＥＴＩＥＤＧＡＲＲＥＬＱＥＥＳＧＬＴＶＤＡＬＨＫＶＧＱＩＶＦＥＦＶＧＥＰ
ＥＬＭＤＶＨＶＦＣＴＤＳＩＱＧＴＰＶＥＳＤＥＭＲＰＣＷＦＱＬＤＱＩＰＦＫＤＭＷＰ
ＤＤＳＹＷＦＰＬＬＬＱＫＫＫＦＨＧＹＦＫＦＱＧＱＤＴＩＬＤＹＴＬＲＥＶＤＴＶ。

【０２９９】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、プロトオンコジーンチロシンプロテインキナーゼＳｒｃ、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ１２９３１（ＳＲＣ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号４６）に由来する：

【０３００】

ＭＧＳＮＫＳＫＰＫＤＡＳＱＲＲＲＳＬＥＰＡＥＮＶＨＧＡＧＧＧＡＦＰＡＳＱＴＰＳ
ＫＰＡＳＡＤＧＨＲＧＰＳＡＡＦＡＰＡＡＡＥＰＫＬＦＧＧＦＮＳＳＤＴＶＴＳＰＱＲＡ
ＧＰＬＡＧＧＶＴＴＦＶＡＬＹＤＹＥＳＲＴＥＴＤＬＳＦＫＫＧＥＲＬＱＩＶＮＮＴＥＧ
ＤＷＷＬＡＨＳＬＳＴＧＱＴＧＹＩＰＳＮＹＶＡＰＳＤＳＩＱＡＥＥＷＹＦＧＫＩＴＲＲ
ＥＳＥＲＬＬＬＮＡＥＮＰＲＧＴＦＬＶＲＥＳＥＴＴＫＧＡＹＣＬＳＶＳＤＦＤＮＡＫＧ
ＬＮＶＫＨＹＫＩＲＫＬＤＳＧＧＦＹＩＴＳＲＴＱＦＮＳＬＱＱＬＶＡＹＹＳＫＨＡＤＧ
ＬＣＨＲＬＴＴＶＣＰＴＳＫＰＱＴＱＧＬＡＫＤＡＷＥＩＰＲＥＳＬＲＬＥＶＫＬＧＱＧ
ＣＦＧＥＶＷＭＧＴＷＮＧＴＴＲＶＡＩＫＴＬＫＰＧＴＭＳＰＥＡＦＬＱＥＡＱＶＭＫＫ
ＬＲＨＥＫＬＶＱＬＹＡＶＶＳＥＥＰＩＹＩＶＴＥＹＭＳＫＧＳＬＬＤＦＬＫＧＥＴＧＫ
ＹＬＲＬＰＱＬＶＤＭＡＡＱＩＡＳＧＭＡＹＶＥＲＭＮＹＶＨＲＤＬＲＡＡＮＩＬＶＧＥ
ＮＬＶＣＫＶＡＤＦＧＬＡＲＬＩＥＤＮＥＹＴＡＲＱＧＡＫＦＰＩＫＷＴＡＰＥＡＡＬＹ
ＧＲＦＴＩＫＳＤＶＷＳＦＧＩＬＬＴＥＬＴＴＫＧＲＶＰＹＰＧＭＶＮＲＥＶＬＤＱＶＥ
ＲＧＹＲＭＰＣＰＰＥＣＰＥＳＬＨＤＬＭＣＱＣＷＲＫＥＰＥＥＲＰＴＦＥＹＬＱＡＦＬ
ＥＤＹＦＴＳＴＥＰＱＹＱＰＧＥＮＬ。

【０３０１】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、アミノ酸位３４１のトレオニン（Ｔ）のグリシン（Ｇ）またはアラニン（Ａ）への置換を含む。一実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号１１４に由来するアミノ酸配列またはその断片である。

【０３０２】

ＬＲＬＥＶＫＬＧＱＧＣＦＧＥＶＷＭＧＴＷＮＧＴＴＲＶＡＩＫＴＬＫＰＧＴＭＳＰＥＡＦＬＱＥＡＱＶＭＫＫＬＲＨＥＫＬＶＱＬＹＡＶＶＳＥＥＰＩＹＩＶＴＥＹＧＳＫＧＳＬＬＤＦＬＫＧＥＴＧＫＹＬＲＬＰＱＬＶＤＭＡＡＱＩＡＳＧＭＡＹＶＥＲＭＮＹＶＨＲＤＬＲＡＡＮＩＬＶＧＥＮＬＶＣＫＶＡＤＦＧＬＡＲＬＩＥＤＮＥＹＴＡＲＱＧＡＫＦＰＩＫＷＴＡＰＥＡＡＬＹＧＲＦＴＩＫＳＤＶＷＳＦＧＩＬＬＴＥＬＴＴＫＧＲＶＰＹＰＧＭＶＮＲＥＶＬＤＱＶＥＲＧＹＲＭＰＣＰＰＥＣＰＥＳＬＨＤＬＭＣＱＣＷＲＫＥＰＥＥＲＰＴＦＥＹＬＱＡＦＬＥＤＹＦ。

【０３０３】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、配列番号１１５に由来するアミノ酸配列またはその断片である。

【０３０４】

ＬＲＬＥＶＫＬＧＱＧＣＦＧＥＶＷＭＧＴＷＮＧＴＴＲＶＡＩＫＴＬＫＰＧＴＭＳＰＥＡＦＬＱＥＡＱＶＭＫＫＬＲＨＥＫＬＶＱＬＹＡＶＶＳＥＥＰＩＹＩＶＴＥＹＡＳＫＧＳＬＬＤＦＬＫＧＥＴＧＫＹＬＲＬＰＱＬＶＤＭＡＡＱＩＡＳＧＭＡＹＶＥＲＭＮＹＶＨＲＤＬＲＡＡＮＩＬＶＧＥＮＬＶＣＫＶＡＤＦＧＬＡＲＬＩＥＤＮＥＹＴＡＲＱＧＡＫＦＰＩＫＷＴＡＰＥＡＡＬＹＧＲＦＴＩＫＳＤＶＷＳＦＧＩＬＬＴＥＬＴＴＫＧＲＶＰＹＰＧＭＶＮＲＥＶＬＤＱＶＥＲＧＹＲＭＰＣＰＰＥＣＰＥＳＬＨＤＬＭＣＱＣＷＲＫＥＰＥＥＲＰＴＦＥＹＬＱＡＦＬＥＤＹＦ。

【０３０５】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、プロスタグランジンＥシンターゼ、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｏ１４６８４（ＰＴＧＥＳ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号４７）に由来する：

【０３０６】

ＭＰＡＨＳＬＶＭＳＳＰＡＬＰＡＦＬＬＣＳＴＬＬＶＩＫＭＹＶＶＡＩＩＴＧＱＶＲＬＲＫＫＡＦＡＮＰＥＤＡＬＲＨＧＧＰＱＹＣＲＳＤＰＤＶＥＲＣＬＲＡＨＲＮＤＭＥＴＩＹＰＦＬＦＬＧＦＶＹＳＦＬＧＰＮＰＦＶＡＷＭＨＦＬＶＦＬＶＧＲＶＡＨＴＶＡＹＬＧＫＬＲＡＰＩＲＳＶＴＹＴＬＡＱＬＰＣＡＳＭＡＬＱＩＬＷＥＡＡＲＨＬ。

【０３０７】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、アラキドン酸５－リポキシゲナーゼ活性化タンパク質、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ２０２９２（ＡＬ５ＡＰ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号４８）に由来する：

【０３０８】

ＭＤＱＥＴＶＧＮＶＶＬＬＡＩＶＴＬＩＳＶＶＱＮＧＦＦＡＨＫＶＥＨＥＳＲＴＱＮＧＲＳＦＱＲＴＧＴＬＡＦＥＲＶＹＴＡＮＱＮＣＶＤＡＹＰＴＦＬＡＶＬＷＳＡＧＬＬＣＳＱＶＰＡＡＦＡＧＬＭＹＬＦＶＲＱＫＹＦＶＧＹＬＧＥＲＴＱＳＴＰＧＹＩＦＧＫＲＩＩＬＦＬＦＬＭＳＶＡＧＩＦＮＹＹＬＩＦＦＦＧＳＤＦＥＮＹＩＫＴＩＳＴＴＩＳＰＬＬＬＩＰ。

【０３０９】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、脂肪細胞由来の脂肪酸結合タンパク質、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ１５０９０（ＦＡＢＰ４＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号４９）に由来する：

【０３１０】

ＭＣＤＡＦＶＧＴＷＫＬＶＳＳＥＮＦＤＤＹＭＫＥＶＧＶＧＦＡＴＲＫＶＡＧＭＡＫＰ

ＮＭＩＩＳＶＮＧＤＶＩＴＩＫＳＥＳＴＦＫＮＴＥＩＳＦＩＬＧＱＥＦＤＥＶＴＡＤＤＲ
ＫＶＫＳＴＩＴＬＤＧＧＶＬＶＨＶＱＫＷＤＧＫＳＴＴＩＫＲＫＲＥＤＤＫＬＶＶＥＣＶ
ＭＫＧＶＴＳＴＲＶＹＥＲＡ。

【０３１１】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＰＨ相互作用タンパク質、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ８Ｗ
ＷＱ０（ＰＨＩＰ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミ
ノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配
列番号５０）に由来する：

【０３１２】

ＭＳＣＥＲＫＧＬＳＥＬＲＳＥＬＹＦＬＩＡＲＦＬＥＤＧＰＣＱＱＡＡＱＶＬＩＲＥＶ
ＡＥＫＥＬＬＰＲＲＴＤＷＴＧＫＥＨＰＲＴＹＱＮＬＶＫＹＹＲＨＬＡＰＤＨＬＬＱＩＣ
ＨＲＬＧＰＬＬＥＱＥＩＰＱＳＶＰＧＶＱＴＬＬＧＡＧＲＱＳＬＬＲＴＮＫＳＣＫＨＶＶ
ＷＫＧＳＡＬＡＡＬＨＣＧＲＰＰＥＳＰＶＮＹＧＳＰＰＳＩＡＤＴＬＦＳＲＫＬＮＧＫＹ
ＲＬＥＲＬＶＰＴＡＶＹＱＨＭＫＭＨＫＲＩＬＧＨＬＳＳＶＹＣＶＴＦＤＲＴＧＲＲＩＦ
ＴＧＳＤＤＣＬＶＫＩＷＡＴＤＤＧＲＬＬＡＴＬＲＧＨＡＡＥＩＳＤＭＡＶＮＹＥＮＴＭ
ＩＡＡＧＳＣＤＫＭＩＲＶＷＣＬＲＴＣＡＰＬＡＶＬＱＧＨＳＡＳＩＴＳＬＱＦＳＰＬＣ
ＳＧＳＫＲＹＬＳＳＴＧＡＤＧＴＩＣＦＷＬＷＤＡＧＴＬＫＩＮＰＲＰＡＫＦＴＥＲＰＲ
ＰＧＶＱＭＩＣＳＳＦＳＡＧＧＭＦＬＡＴＧＳＴＤＨＩＩＲＶＹＦＦＧＳＧＱＰＥＫＩＳ
ＥＬＥＦＨＴＤＫＶＤＳＩＱＦＳＮＴＳＮＲＦＶＳＧＳＲＤＧＴＡＲＩＷＱＦＫＲＲＥＷ
ＫＳＩＬＬＤＭＡＴＲＰＡＧＱＮＬＱＧＩＥＤＫＩＴＫＭＫＶＴＭＶＡＷＤＲＨＤＮＴＶ
ＩＴＡＶＮＮＭＴＬＫＶＷＮＳＹＴＧＱＬＩＨＶＬＭＧＨＥＤＥＶＦＶＬＥＰＨＰＦＤＰ
ＲＶＬＦＳＡＧＨＤＧＮＶＩＶＷＤＬＡＲＧＶＫＩＲＳＹＦＮＭＩＥＧＱＧＨＧＡＶＦＤ
ＣＫＣＳＰＤＧＱＨＦＡＣＴＤＳＨＧＨＬＬＩＦＧＦＧＳＳＳＫＹＤＫＩＡＤＱＭＦＦＨ
ＳＤＹＲＰＬＩＲＤＡＮＮＦＶＬＤＥＱＴＱＱＡＰＨＬＭＰＰＰＦＬＶＤＶＤＧＮＰＨＰ
ＳＲＹＱＲＬＶＰＧＲＥＮＣＲＥＥＱＬＩＰＱＭＧＶＴＳＳＧＬＮＱＶＬＳＱＱＡＮＱＥ
ＩＳＰＬＤＳＭＩＱＲＬＱＱＥＱＤＬＲＲＳＧＥＡＶＩＳＮＴＳＲＬＳＲＧＳＩＳＳＴＳ
ＥＶＨＳＰＰＮＶＧＬＲＲＳＧＱＩＥＧＶＲＱＭＨＳＮＡＰＲＳＥＩＡＴＥＲＤＬＶＡＷ
ＳＲＲＶＶＶＰＥＬＳＡＧＶＡＳＲＱＥＥＷＲＴＡＫＧＥＥＥＩＫＴＹＲＳＥＥＫＲＫＨ
ＬＴＶＰＫＥＮＫＩＰＴＶＳＫＮＨＡＨＥＨＦＬＤＬＧＥＳＫＫＱＱＴＮＱＨＮＹＲＴＲ
ＳＡＬＥＥＴＰＲＰＳＥＥＩＥＮＧＳＳＳＳＤＥＧＥＶＶＡＶＳＧＧＴＳＥＥＥＥＲＡＷ
ＨＳＤＧＳＳＳＤＹＳＳＤＹＳＤＷＴＡＤＡＧＩＮＬＱＰＰＫＫＶＰＫＮＫＴＫＫＡＥＳ
ＳＳＤＥＥＥＥＳＥＫＱＫＱＫＱＩＫＫＥＫＫＫＶＮＥＥＫＤＧＰＩＳＰＫＫＫＫＰＫＥ
ＲＫＱＫＲＬＡＶＧＥＬＴＥＮＧＬＴＬＥＥＷＬＰＳＴＷＩＴＤＴＩＰＲＲＣＰＦＶＰＱ
ＭＧＤＥＶＹＹＦＲＱＧＨＥＡＹＶＥＭＡＲＫＮＫＩＹＳＩＮＰＫＫＱＰＷＨＫＭＥＬＲ
ＥＱＥＬＭＫＩＶＧＩＫＹＥＶＧＬＰＴＬＣＣＬＫＬＡＦＬＤＰＤＴＧＫＬＴＧＧＳＦＴ
ＭＫＹＨＤＭＰＤＶＩＤＦＬＶＬＲＱＱＦＤＤＡＫＹＲＲＷＮＩＧＤＲＦＲＳＶＩＤＤＡ
ＷＷＦＧＴＩＥＳＱＥＰＬＱＬＥＹＰＤＳＬＦＱＣＹＮＶＣＷＤＮＧＤＴＥＫＭＳＰＷＤ
ＭＥＬＩＰＮＮＡＶＦＰＥＥＬＧＴＳＶＰＬＴＤＧＥＣＲＳＬＩＹＫＰＬＤＧＥＷＧＴＮ
ＰＲＤＥＥＣＥＲＩＶＡＧＩＮＱＬＭＴＬＤＩＡＳＡＦＶＡＰＶＤＬＱＡＹＰＭＹＣＴＶ
ＶＡＹＰＴＤＬＳＴＩＫＱＲＬＥＮＲＦＹＲＲＶＳＳＬＭＷＥＶＲＹＩＥＨＮＴＲＴＦＮ
ＥＰＧＳＰＩＶＫＳＡＫＦＶＴＤＬＬＬＨＦＩＫＤＱＴＣＹＮＩＩＰＬＹＮＳＭＫＫＫＶ
ＬＳＤＳＥＤＥＥＫＤＡＤＶＰＧＴＳＴＲＫＲＫＤＨＱＰＲＲＲＬＲＮＲＡＱＳＹＤＩＱ
ＡＷＫＫＱＣＥＥＬＬＮＬＩＦＱＣＥＤＳＥＰＦＲＱＰＶＤＬＬＥＹＰＤＹＲＤＩＩＤＴ
ＰＭＤＦＡＴＶＲＥＴＬＥＡＧＮＹＥＳＰＭＥＬＣＫＤＶＲＬＩＦＳＮＳＫＡＹＴＰＳＫ
ＲＳＲＩＹＳＭＳＬＲＬＳＡＦＦＥＥＨＩＳＳＶＬＳＤＹＫＳＡＬＲＦＨＫＲＮＴＩＴＫ
ＲＲＫＫＲＮＲＳＳＳＶＳＳＳＡＡＳＳＰＥＲＫＫＲＩＬＫＰＱＬＫＳＥＳＳＴＳＡＦＳ
ＴＰＴＲＳＩＰＰＲＨＮＡＡＱＩＮＧＫＴＥＳＳＳＶＶＲＴＲＳＮＲＶＶＶＤＰＶＶＴＥ
ＱＰＳＴＳＳＡＡＫＴＦＩＴＫＡＮＡＳＡＩＰＧＫＴＩＬＥＮＳＶＫＨＳＫＡＬＮＴＬＳ
ＳＰＧＱＳＳＦＳＨＧＴＲＮＮＳＡＫＥＮＭＥＫＥＫＰＶＫＲＫＭＫＳＳＶＬＰＫＡＳＴ
ＬＳＫＳＳＡＶＩＥＱＧＤＣＫＮＮＡＬＶＰＧＴＩＱＶＮＧＨＧＧＱＰＳＫＬＶＫＲＧＰ

ＧＲＫＰＫＶＥＶＮＴＮＳＧＥＩＩＨＫＫＲＧＲＫＰＫＫＬＱＹＡＫＰＥＤＬＥＱＮＮＶ
ＨＰＩＲＤＥＶＬＰＳＳＴＣＮＦＬＳＥＴＮＮＶＫＥＤＬＬＱＫＫＮＲＧＧＲＫＰＫＲＫ
ＭＫＴＱＫＬＤＡＤＬＬＶＰＡＳＶＫＶＬＲＲＳＮＲＫＫＩＤＤＰＩＤＥＥＥＥＦＥＥＬ
ＫＧＳＥＰＨＭＲＴＲＮＱＧＲＲＴＡＦＹＮＥＤＤＳＥＥＥＱＲＱＬＬＦＥＤＴＳＬＴＦ
ＧＴＳＳＲＧＲＶＲＫＬＴＥＫＡＫＡＮＬＩＧＷ。

【０３１３】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＳＵＭＯコンジュゲート酵素ＵＢＣ９、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ６３２７９（ＵＢＣ９＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号５１）に由来する：

【０３１４】

ＭＳＧＩＡＬＳＲＬＡＱＥＲＫＡＷＲＫＤＨＰＦＧＦＶＡＶＰＴＫＮＰＤＧＴＭＮＬＭ
ＮＷＥＣＡＩＰＧＫＫＧＴＰＷＥＧＧＬＦＫＬＲＭＬＦＫＤＤＹＰＳＳＰＰＫＣＫＦＥＰ
ＰＬＦＨＰＮＶＹＰＳＧＴＶＣＬＳＩＬＥＥＤＫＤＷＲＰＡＩＴＩＫＱＩＬＬＧＩＱＥＬ
ＬＮＥＰＮＩＱＤＰＡＱＡＥＡＹＴＩＹＣＱＮＲＶＥＹＥＫＲＶＲＡＱＡＫＫＦＡＰＳ。

【０３１５】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、タンパク質Ｓ１００－Ａ７、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ３１１５１（Ｓ１０Ａ７＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号５２）に由来する：

【０３１６】

ＭＳＮＴＱＡＥＲＳＩＩＧＭＩＤＭＦＨＫＹＴＲＲＤＤＫＩＥＫＰＳＬＬＴＭＭＫＥＮ
ＦＰＮＦＬＳＡＣＤＫＫＧＴＮＹＬＡＤＶＦＥＫＫＤＫＮＥＤＫＫＩＤＦＳＥＦＬＳＬＬ
ＧＤＩＡＴＤＹＨＫＱＳＨＧＡＡＰＣＳＧＧＳＱ。

【０３１７】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ホスホリパーゼＡ２、膜結合型、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ１４５５５（ＰＡ２ＧＡ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号５３）に由来する：

【０３１８】

ＭＫＴＬＬＬＬＡＶＩＭＩＦＧＬＬＱＡＨＧＮＬＶＮＦＨＲＭＩＫＬＴＴＧＫＥＡＡＬ
ＳＹＧＦＹＧＣＨＣＧＶＧＧＲＧＳＰＫＤＡＴＤＲＣＣＶＴＨＤＣＣＹＫＲＬＥＫＲＧＣ
ＧＴＫＦＬＳＹＫＦＳＮＳＧＳＲＩＴＣＡＫＱＤＳＣＲＳＱＬＣＥＣＤＫＡＡＡＴＣＦＡ
ＲＮＫＴＴＹＮＫＫＹＱＹＹＳＮＫＨＣＲＧＳＴＰＲＣ。

【０３１９】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ヒストンデアセチラーゼ６、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ９ＵＢＮ７（ＨＤＡＣ６＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号５４）に由来する：

【０３２０】

ＭＴＳＴＧＱＤＳＴＴＴＲＱＲＲＳＲＱＮＰＱＳＰＰＱＤＳＳＶＴＳＫＲＮＩＫＫＧＡ
ＶＰＲＳＩＰＮＬＡＥＶＫＫＫＧＫＭＫＫＬＧＱＡＭＥＥＤＬＩＶＧＬＱＧＭＤＬＮＬＥ
ＡＥＡＬＡＧＴＧＬＶＬＤＥＱＬＮＥＦＨＣＬＷＤＤＳＦＰＥＧＰＥＲＬＨＡＩＫＥＱＬ
ＩＱＥＧＬＬＤＲＣＶＳＦＱＡＲＦＡＥＫＥＥＬＭＬＶＨＳＬＥＹＩＤＬＭＥＴＴＱＹＭ
ＮＥＧＥＬＲＶＬＡＤＴＹＤＳＶＹＬＨＰＮＳＹＳＣＡＣＬＡＳＧＳＶＬＲＬＶＤＡＶＬ
ＧＡＥＩＲＮＧＭＡＩＩＲＰＰＧＨＨＡＱＨＳＬＭＤＧＹＣＭＦＮＨＶＡＶＡＡＲＹＡＱ
ＱＫＨＲＩＲＲＶＬＩＶＤＷＤＶＨＨＧＱＧＴＱＦＴＦＤＱＤＰＳＶＬＹＦＳＩＨＲＹＥ
ＱＧＲＦＷＰＨＬＫＡＳＮＷＳＴＴＧＦＧＱＧＱＧＹＴＩＮＶＰＷＮＱＶＧＭＲＤＡＤＹ
ＩＡＡＦＬＨＶＬＬＰＶＡＬＥＦＱＰＱＬＶＬＶＡＡＧＦＤＡＬＱＧＤＰＫＧＥＭＡＡＴ
ＰＡＧＦＡＱＬＴＨＬＬＭＧＬＡＧＧＫＬＩＬＳＬＥＧＧＹＮＬＲＡＬＡＥＧＶＳＡＳＬ

ＨＴＬＬＧＤＰＣＰＭＬＥＳＰＧＡＰＣＲＳＡＱＡＳＶＳＣＡＬＥＡＬＥＰＦＷＥＶＬＶ
ＲＳＴＥＴＶＥＲＤＮＭＥＥＤＮＶＥＥＳＥＥＥＧＰＷＥＰＰＶＬＰＩＬＴＷＰＶＬＱＳ
ＲＴＧＬＶＹＤＱＮＭＭＮＨＣＮＬＷＤＳＨＨＰＥＶＰＱＲＩＬＲＩＭＣＲＬＥＥＬＧＬ
ＡＧＲＣＬＴＬＴＰＲＰＡＴＥＡＥＬＬＴＣＨＳＡＥＹＶＧＨＬＲＡＴＥＫＭＫＴＲＥＬ
ＨＲＥＳＳＮＦＤＳＩＹＩＣＰＳＴＦＡＣＡＱＬＡＴＧＡＡＣＲＬＶＥＡＶＬＳＧＥＶＬ
ＮＧＡＡＶＶＲＰＰＧＨＨＡＥＱＤＡＡＣＧＦＣＦＦＮＳＶＡＶＡＡＲＨＡＱＴＩＳＧＨ
ＡＬＲＩＬＩＶＤＷＤＶＨＨＧＮＧＴＱＨＭＦＥＤＤＰＳＶＬＹＶＳＬＨＲＹＤＨＧＴＦ
ＦＰＭＧＤＥＧＡＳＳＱＩＧＲＡＡＧＴＧＦＴＶＮＶＡＷＮＧＰＲＭＧＤＡＤＹＬＡＡＷ
ＨＲＬＶＬＰＩＡＹＥＦＮＰＥＬＶＬＶＳＡＧＦＤＡＡＲＧＤＰＬＧＧＣＱＶＳＰＥＧＹ
ＡＨＬＴＨＬＬＭＧＬＡＳＧＲＩＩＬＩＬＥＧＧＹＮＬＴＳＩＳＥＳＭＡＡＣＴＲＳＬＬ
ＧＤＰＰＰＬＬＴＬＰＲＰＰＬＳＧＡＬＡＳＩＴＥＴＩＱＶＨＲＲＹＷＲＳＬＲＶＭＫＶ
ＥＤＲＥＧＰＳＳＳＫＬＶＴＫＫＡＰＱＰＡＫＰＲＬＡＥＲＭＴＴＲＥＫＫＶＬＥＡＧＭ
ＧＫＶＴＳＡＳＦＧＥＥＳＴＰＧＱＴＮＳＥＴＡＶＶＡＬＴＱＤＱＰＳＥＡＡＴＧＧＡＴ
ＬＡＱＴＩＳＥＡＡＩＧＧＡＭＬＧＱＴＴＳＥＥＡＶＧＧＡＴＰＤＱＴＴＳＥＥＴＶＧＧ
ＡＩＬＤＱＴＴＳＥＤＡＶＧＧＡＴＬＧＱＴＴＳＥＥＡＶＧＧＡＴＬＡＱＴＴＳＥＡＡＭ
ＥＧＡＴＬＤＱＴＴＳＥＥＡＰＧＧＴＥＬＩＱＴＰＬＡＳＳＴＤＨＱＴＰＰＴＳＰＶＱＧ
ＴＴＰＱＩＳＰＳＴＬＩＧＳＬＲＴＬＥＬＧＳＥＳＱＧＡＳＥＳＱＡＰＧＥＥＮＬＬＧＥ
ＡＡＧＧＱＤＭＡＤＳＭＬＭＱＧＳＲＧＬＴＤＱＡＩＦＹＡＶＴＰＬＰＷＣＰＨＬＶＡＶ
ＣＰＩＰＡＡＧＬＤＶＴＱＰＣＧＤＣＧＴＩＱＥＮＷＶＣＬＳＣＹＱＶＹＣＧＲＹＩＮＧ
ＨＭＬＱＨＨＧＮＳＧＨＰＬＶＬＳＹＩＤＬＳＡＷＣＹＹＣＱＡＹＶＨＨＱＡＬＬＤＶＫ
ＮＩＡＨＱＮＫＦＧＥＤＭＰＨＰＨ。

【０３２１】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、プロサポシン、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ０７６０２（ＳＡＰ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号５５）に由来する：

【０３２２】

ＭＹＡＬＦＬＬＡＳＬＬＧＡＡＬＡＧＰＶＬＧＬＫＥＣＴＲＧＳＡＶＷＣＱＮＶＫＴＡ
ＳＤＣＧＡＶＫＨＣＬＱＴＶＷＮＫＰＴＶＫＳＬＰＣＤＩＣＫＤＶＶＴＡＡＧＤＭＬＫＤ
ＮＡＴＥＥＥＩＬＶＹＬＥＫＴＣＤＷＬＰＫＰＮＭＳＡＳＣＫＥＩＶＤＳＹＬＰＶＩＬＤ
ＩＩＫＧＥＭＳＲＰＧＥＶＣＳＡＬＮＬＣＥＳＬＱＫＨＬＡＥＬＮＨＱＫＱＬＥＳＮＫＩ
ＰＥＬＤＭＴＥＶＶＡＰＦＭＡＮＩＰＬＬＬＹＰＱＤＧＰＲＳＫＰＱＰＫＤＮＧＤＶＣＱ
ＤＣＩＱＭＶＴＤＩＱＴＡＶＲＴＮＳＴＦＶＱＡＬＶＥＨＶＫＥＥＣＤＲＬＧＰＧＭＡＤ
ＩＣＫＮＹＩＳＱＹＳＥＩＡＩＱＭＭＭＨＭＱＰＫＥＩＣＡＬＶＧＦＣＤＥＶＫＥＭＰＭ
ＱＴＬＶＰＡＫＶＡＳＫＮＶＩＰＡＬＥＬＶＥＰＩＫＫＨＥＶＰＡＫＳＤＶＹＣＥＶＣＥ
ＦＬＶＫＥＶＴＫＬＩＤＮＮＫＴＥＫＥＩＬＤＡＦＤＫＭＣＳＫＬＰＫＳＬＳＥＥＣＱＥ
ＶＶＤＴＹＧＳＳＩＬＳＩＬＬＥＥＶＳＰＥＬＶＣＳＭＬＨＬＣＳＧＴＲＬＰＡＬＴＶＨ
ＶＴＱＰＫＤＧＧＦＣＥＶＣＫＫＬＶＧＹＬＤＲＮＬＥＫＮＳＴＫＱＥＩＬＡＡＬＥＫＧ
ＣＳＦＬＰＤＰＹＱＫＱＣＤＱＦＶＡＥＹＥＰＶＬＩＥＩＬＶＥＶＭＤＰＳＦＶＣＬＫＩ
ＧＡＣＰＳＡＨＫＰＬＬＧＴＥＫＣＩＷＧＰＳＹＷＣＱＮＴＥＴＡＡＱＣＮＡＶＥＨＣＫ
ＲＨＶＷＮ。

【０３２３】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、アポリポタンパク質ａ、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ０８５１９（ＡＰＯＡ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号５６）に由来する：

【０３２４】

ＭＥＨＫＥＶＶＬＬＬＬＬＦＬＫＳＡＡＰＥＱＳＨＶＶＱＤＣＹＨＧＤＧＱＳＹＲＧＴ
ＹＳＴＴＶＴＧＲＴＣＱＡＷＳＳＭＴＰＨＱＨＮＲＴＴＥＮＹＰＮＡＧＬＩＭＮＹＣＲＮ
ＰＤＡＶＡＡＰＹＣＹＴＲＤＰＧＶＲＷＥＹＣＮＬＴＱＣＳＤＡＥＧＴＡＶＡＰＰＴＶＴ

PVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVT
GRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAA
PYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLE
APSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQA
WSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTR
DPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQA
PTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTP
HSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRW
EYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRP
GVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRT
PEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLT
QCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECY
HGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPN
AGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAE
GTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQS
YRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMN
YCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAP
PTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYS
TTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPD
AVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPV
PSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGR
TCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPY
CYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAP
SEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWS
SMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDP
GVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPT
EQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHS
HSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEY
CNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGV
QECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPE
YYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQC
SDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHG
NGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAG
LIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGT
AVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYR
GTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYC
RNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPT
VTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTT
VTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAV
AAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPS
LEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTC
QAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCY
TRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSE
QAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSM
TPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGV
RWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQ
RPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHS
RTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCN
LTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQE
CYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYY

PNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSD
AEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNG
QSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLI
MNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAV
APPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGT
YSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRN
PDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVT
PVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVT
GRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAA
PYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLE
APSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQA
WSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTR
DPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQA
PTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTP
HSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRW
EYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRP
GVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRT
PEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLT
QCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECY
HGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPN
AGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAE
GTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQS
YRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMN
YCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAP
PTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYS
TTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPD
AVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPV
PSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGR
TCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPY
CYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAP
SEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWS
SMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDPVAAPYCYTRDP
SVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTITPIPSLEAPSEQAPT
EQRPGVQECYHGNGQSYQGTYFITVTGRTCQAWSSMTPHS
HSRTPAYYPNAGLIKNYCRNPDPVAAPWCYTTDPSVRWEY
CNLTRCSDAEWTAFVPPNVILAPSLEAFFEQALTEETPGV
QDCYYHYGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHQHSRTPE
NYPNAGLTRNYCRNPDAEIRPWCYTMDPSVRWEYCNLTQC
LVTESSVLATLTVVPDPSTEASSEEAPTEQSPGVQDCYHG
DGQSYRGSFSTTVTGRTCQSWSSMTPHWHQRTTEYYPNGG
LTRNYCRNPDAEISPWCYTMDPNVRWEYCNLTQCPVTESS
VLATSTAVSEQAPTEQSPTVQDCYHGDGQSYRGSFSTTVT
GRTCQSWSSMTPHWHQRTTEYYPNGGLTRNYCRNPDAEIR
PWCYTMDPSVRWEYCNLTQCPVMESTLLTTPTVVPVPSTE
LPSEEAPTENSTGVQDCYRGDGQSYRGTLSTTITGRTCQS
WSSMTPHWHRRIPLYYPNAGLTRNYCRNPDAEIRPWCYTM
DPSVRWEYCNLTRCPVTESSVLTTPTVAPVPSTEAPSEQA
PPEKSPVVQDCYHGDGRSYRGISSTTVTGRTCQSWSSMIP
HWHQRTPENYPNAGLTENYCRNPDSGKQPWCYTTDPCVRW
EYCNLTQCSETESGVLETPTVVPVPSMEAHSEAAPTEQTP

ＶＶＲＱＣＹＨＧＮＧＱＳＹＲＧＴＦＳＴＴＶＴＧＲＴＣＱＳＷＳＳＭＴＰＨＲＨＱＲＴ
ＰＥＮＹＰＮＤＧＬＴＭＮＹＣＲＮＰＤＡＤＴＧＰＷＣＦＴＭＤＰＳＩＲＷＥＹＣＮＬＴ
ＲＣＳＤＴＥＧＴＶＶＡＰＰＴＶＩＱＶＰＳＬＧＰＰＳＥＱＤＣＭＦＧＮＧＫＧＹＲＧＫ
ＫＡＴＴＶＴＧＴＰＣＱＥＷＡＡＱＥＰＨＲＨＳＴＦＩＰＧＴＮＫＷＡＧＬＥＫＮＹＣＲ
ＮＰＤＧＤＩＮＧＰＷＣＹＴＭＮＰＲＫＬＦＤＹＣＤＩＰＬＣＡＳＳＳＦＤＣＧＫＰＱＶ
ＥＰＫＫＣＰＧＳＩＶＧＧＣＶＡＨＰＨＳＷＰＷＱＶＳＬＲＴＲＦＧＫＨＦＣＧＧＴＬＩ
ＳＰＥＷＶＬＴＡＡＨＣＬＫＫＳＳＲＰＳＳＹＫＶＩＬＧＡＨＱＥＶＮＬＥＳＨＶＱＥＩ
ＥＶＳＲＬＦＬＥＰＴＱＡＤＩＡＬＬＫＬＳＲＰＡＶＩＴＤＫＶＭＰＡＣＬＰＳＰＤＹＭ
ＶＴＡＲＴＥＣＹＩＴＧＷＧＥＴＱＧＴＦＧＴＧＬＬＫＥＡＱＬＬＶＩＥＮＥＶＣＮＨＹ
ＫＹＩＣＡＥＨＬＡＲＧＴＤＳＣＱＧＤＳＧＧＰＬＶＣＦＥＫＤＫＹＩＬＱＧＶＴＳＷＧ
ＬＧＣＡＲＰＮＫＰＧＶＹＡＲＶＳＲＦＶＴＷＩＥＧＭＭＲＮＮ。

【０３２５】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ラクトグルタチオンリアーゼ、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ０４７６０（ＬＧＵＬ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号５７）に由来する：

【０３２６】

ＭＡＥＰＱＰＰＳＧＧＬＴＤＥＡＡＬＳＣＣＳＤＡＤＰＳＴＫＤＦＬＬＱＱＴＭＬＲＶ
ＫＤＰＫＫＳＬＤＦＹＴＲＶＬＧＭＴＬＩＱＫＣＤＦＰＩＭＫＦＳＬＹＦＬＡＹＥＤＫＮ
ＤＩＰＫＥＫＤＥＫＩＡＷＡＬＳＲＫＡＴＬＥＬＴＨＮＷＧＴＥＤＤＥＴＱＳＹＨＮＧＮ
ＳＤＰＲＧＦＧＨＩＧＩＡＶＰＤＶＹＳＡＣＫＲＦＥＥＬＧＶＫＦＶＫＫＰＤＤＧＫＭＫ
ＧＬＡＦＩＱＤＰＤＧＹＷＩＥＩＬＮＰＮＫＭＡＴＬＭ。

【０３２７】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、タンパク質アファジン、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ５５１９６（ＡＦＡＤ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはアミノ酸配列：（配列番号５８）に由来する：

【０３２８】

ＭＳＡＧＧＲＤＥＥＲＲＫＬＡＤＩＩＨＨＷＮＡＮＲＬＤＬＦＥＩＳＱＰＴＥＤＬＥＦ
ＨＧＶＭＲＦＹＦＱＤＫＡＡＧＮＦＡＴＫＣＩＲＶＳＳＴＡＴＴＱＤＶＩＥＴＬＡＥＫＦ
ＲＰＤＭＲＭＬＳＳＰＫＹＳＬＹＥＶＨＶＳＧＥＲＲＬＤＩＤＥＫＰＬＶＶＱＬＮＷＮＫ
ＤＤＲＥＧＲＦＶＬＫＮＥＮＤＡＩＰＰＫＫＡＱＳＮＧＰＥＫＱＥＫＥＧＶＩＱＮＦＫＲ
ＴＬＳＫＫＥＫＫＥＫＫＫＲＥＫＥＡＬＲＱＡＳＤＫＤＤＲＰＦＱＧＥＤＶＥＮＳＲＬＡ
ＡＥＶＹＫＤＭＰＥＴＳＦＴＲＴＩＳＮＰＥＶＶＭＫＲＲＲＱＱＫＬＥＫＲＭＱＥＦＲＳ
ＳＤＧＲＰＤＳＧＧＴＬＲＩＹＡＤＳＬＫＰＮＩＰＹＫＴＩＬＬＳＴＴＤＰＡＤＦＡＶＡ
ＥＡＬＥＫＹＧＬＥＫＥＮＰＫＤＹＣＩＡＲＶＭＬＰＰＧＡＱＨＳＤＥＫＧＡＫＥＩＩＬ
ＤＤＤＥＣＰＬＱＩＦＲＥＷＰＳＤＫＧＩＬＶＦＱＬＫＲＲＰＰＤＨＩＰＫＫＴＫＫＨＬ
ＥＧＫＴＰＫＧＫＥＲＡＤＧＳＧＹＧＳＴＬＰＰＥＫＬＰＹＬＶＥＬＳＰＧＲＲＮＨＦＡ
ＹＹＮＹＨＴＹＥＤＧＳＤＳＲＤＫＰＫＬＹＲＬＱＬＳＶＴＥＶＧＴＥＫＬＤＤＮＳＩＱ
ＬＦＧＰＧＩＱＰＨＨＣＤＬＴＮＭＤＧＶＶＴＶＴＰＲＳＭＤＡＥＴＹＶＥＧＱＲＩＳＥ
ＴＴＭＬＱＳＧＭＫＶＱＦＧＡＳＨＶＦＫＦＶＤＰＳＱＤＨＡＬＡＫＲＳＶＤＧＧＬＭＶ
ＫＧＰＲＨＫＰＧＩＶＱＥＴＴＦＤＬＧＧＤＩＨＳＧＴＡＬＰＴＳＫＳＴＴＲＬＤＳＤＲ
ＶＳＳＡＳＳＴＡＥＲＧＭＶＫＰＭＩＲＶＥＱＱＰＤＹＲＲＱＥＳＲＴＱＤＡＳＧＰＥＬ
ＩＬＰＡＳＩＥＦＲＥＳＳＥＤＳＦＬＳＡＩＩＮＹＴＮＳＳＴＶＨＦＫＬＳＰＴＹＶＬＹ
ＭＡＣＲＹＶＬＳＮＱＹＲＰＤＩＳＰＴＥＲＴＨＫＶＩＡＶＶＮＫＭＶＳＭＭＥＧＶＩＱ
ＫＱＫＮＩＡＧＡＬＡＦＷＭＡＮＡＳＥＬＬＮＦＩＫＱＤＲＤＬＳＲＩＴＬＤＡＱＤＶＬ
ＡＨＬＶＱＭＡＦＫＹＬＶＨＣＬＱＳＥＬＮＮＹＭＰＡＦＬＤＤＰＥＥＮＳＬＱＲＰＫＩ
ＤＤＶＬＨＴＬＴＧＡＭＳＬＬＲＲＣＲＶＮＡＡＬＴＩＱＬＦＳＱＬＦＨＦＩＮＭＷＬＦ
ＮＲＬＶＴＤＰＤＳＧＬＣＳＨＹＷＧＡＩＩＲＱＱＬＧＨＩＥＡＷＡＥＫＱＧＬＥＬＡＡ
ＤＣＨＬＳＲＩＶＱＡＴＴＬＬＴＭＤＫＹＡＰＤＤＩＰＮＩＮＳＴＣＦＫＬＮＳＬＱＬＱ

ＡＬＬＱＮＹＨＣＡＰＤＥＰＦＩＰＴＤＬＩＥＮＶＶＴＶＡＥＮＴＡＤＥＬＡＲＳＤＧＲ
ＥＶＱＬＥＥＤＰＤＬＱＬＰＦＬＬＰＥＤＧＹＳＣＤＶＶＲＮＩＰＮＧＬＱＥＦＬＤＰＬ
ＣＱＲＧＦＣＲＬＩＰＨＴＲＳＰＧＴＷＴＩＹＦＥＧＡＤＹＥＳＨＬＬＲＥＮＴＥＬＡＱ
ＰＬＲＫＥＰＥＩＩＴＶＴＬＫＫＱＮＧＭＧＬＳＩＶＡＡＫＧＡＧＱＤＫＬＧＩＹＶＫＳ
ＶＶＫＧＧＡＡＤＶＤＧＲＬＡＡＧＤＱＬＬＳＶＤＧＲＳＬＶＧＬＳＱＥＲＡＡＥＬＭＴ
ＲＴＳＳＶＶＴＬＥＶＡＫＱＧＡＩＹＨＧＬＡＴＬＬＮＱＰＳＰＭＭＱＲＩＳＤＲＲＧＳ
ＧＫＰＲＰＫＳＥＧＦＥＬＹＮＮＳＴＱＮＧＳＰＥＳＰＱＬＰＷＡＥＹＳＥＰＫＫＬＰＧ
ＤＤＲＬＭＫＮＲＡＤＨＲＳＳＰＮＶＡＮＱＰＰＳＰＧＧＫＳＡＹＡＳＧＴＴＡＫＩＴＳ
ＶＳＴＧＮＬＣＴＥＥＱＴＰＰＰＲＰＥＡＹＰＩＰＴＱＴＹＴＲＥＹＦＴＦＰＡＳＫＳＱ
ＤＲＭＡＰＰＱＮＱＷＰＮＹＥＥＫＰＨＭＨＴＤＳＮＨＳＳＩＡＩＱＲＶＴＲＳＱＥＥＬ
ＲＥＤＫＡＹＱＬＥＲＨＲＩＥＡＡＭＤＲＫＳＤＳＤＭＷＩＮＱＳＳＳＬＤＳＳＴＳＳＱ
ＥＨＬＮＨＳＳＫＳＶＴＰＡＳＴＬＴＫＳＧＰＧＲＷＫＴＰＡＡＩＰＡＴＰＶＡＶＳＱＰ
ＩＲＴＤＬＰＰＰＰＰＰＰＰＶＨＹＡＧＤＦＤＧＭＳＭＤＬＰＬＰＰＰＰＳＡＮＱＩＧＬ
ＰＳＡＱＶＡＡＡＥＲＲＫＲＥＥＨＱＲＷＹＥＫＥＫＡＲＬＥＥＥＲＥＲＫＲＲＥＱＥＲ
ＫＬＧＱＭＲＴＱＳＬＮＰＡＰＦＳＰＬＴＡＱＱＭＫＰＥＫＰＳＴＬＱＲＰＱＥＴＶＩＲ
ＥＬＱＰＱＱＱＰＲＴＩＥＲＲＤＬＱＹＩＴＶＳＫＥＥＬＳＳＧＤＳＬＳＰＤＰＷＫＲＤ
ＡＫＥＫＬＥＫＱＱＱＭＨＩＶＤＭＬＳＫＥＩＱＥＬＱＳＫＰＤＲＳＡＥＥＳＤＲＬＲＫ
ＬＭＬＥＷＱＦＱＫＲＬＱＥＳＫＱＫＤＥＤＤＥＥＥＥＤＤＤＶＤＴＭＬＩＭＱＲＬＥＡ
ＥＲＲＡＲＬＱＤＥＥＲＲＲＱＱＱＬＥＥＭＲＫＲＥＡＥＤＲＡＲＱＥＥＥＲＲＲＱＥＥ
ＥＲＴＫＲＤＡＥＥＫＲＲＱＥＥＧＹＹＳＲＬＥＡＥＲＲＲＱＨＤＥＡＡＲＲＬＬＥＰＥ
ＡＰＧＬＣＲＰＰＬＰＲＤＹＥＰＰＳＰＳＰＡＰＧＡＰＰＰＰＰＱＲＮＡＳＹＬＫＴＱＶ
ＬＳＰＤＳＬＦＴＡＫＦＶＡＹＮＥＥＥＥＥＥＤＣＳＬＡＧＰＮＳＹＰＧＳＴＧＡＡＶＧ
ＡＨＤＡＣＲＤＡＫＥＫＲＳＫＳＱＤＡＤＳＰＧＳＳＧＡＰＥＮＬＴＦＫＥＲＱＲＬＦＳ
ＱＧＱＤＶＳＮＫＶＫＡＳＲＫＬＴＥＬＥＮＥＬＮＴＫ。

【０３２９】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ　Ｐ００５３３（ＥＧＦＲ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、アミノ酸配列：（配列番号５９）：（Ｌ８５８Ｒ）に由来する、それを含む、またはそれである：

【０３３０】

ＧＥＡＰＮＱＡＬＬＲＩＬＫＥＴＥＦＫＫＩＫＶＬＧＳＧＡＦＧＴＶＹＫＧＬＷＩＰＥ
ＧＥＫＶＫＩＰＶＡＩＫＥＬＲＥＡＴＳＰＫＡＮＫＥＩＬＤＥＡＹＶＭＡＳＶＤＮＰＨＶ
ＣＲＬＬＧＩＣＬＴＳＴＶＱＬＩＴＱＬＭＰＦＧＣＬＬＤＹＶＲＥＨＫＤＮＩＧＳＱＹＬ
ＬＮＷＣＶＱＩＡＫＧＭＮＹＬＥＤＲＲＬＶＨＲＤＬＡＡＲＮＶＬＶＫＴＰＱＨＶＫＩＴ
ＤＦＧＲＡＫＬＬＧＡＥＥＫＥＹＨＡＥＧＧＫＶＰＩＫＷＭＡＬＥＳＩＬＨＲＩＹＴＨＱ
ＳＤＶＷＳＹＧＶＴＶＷＥＬＭＴＦＧＳＫＰＹＤＧＩＰＡＳＥＩＳＳＩＬＥＫＧＥＲＬＰ
ＱＰＰＩＣＴＩＤＶＹＭＩＭＶＫＣＷＭＩＤＡＤＳＲＰＫＦＲＥＬＩＩＥＦＳＫＭＡＲＤ
ＰＱＲＹＬＶＩＱＧＤＥＲＭＨＬＰＳＰＴＤＳＮＦＹＲＡＬＭＤＥＥＤＭＤＤＶＶＤＡＤ
ＥＹＬＩＰＱＱＧ。

【０３３１】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、アミノ酸配列：（配列番号６０）：（Ｔ７９０Ｍ）に由来する、それを含む、またはそれである：

【０３３２】

ＧＥＡＰＮＱＡＬＬＲＩＬＫＥＴＥＦＫＫＩＫＶＬＧＳＧＡＦＧＴＶＹＫＧＬＷＩＰＥ
ＧＥＫＶＫＩＰＶＡＩＫＥＬＲＥＡＴＳＰＫＡＮＫＥＩＬＤＥＡＹＶＭＡＳＶＤＮＰＨＶ
ＣＲＬＬＧＩＣＬＴＳＴＶＱＬＩＭＱＬＭＰＦＧＣＬＬＤＹＶＲＥＨＫＤＮＩＧＳＱＹＬ
ＬＮＷＣＶＱＩＡＫＧＭＮＹＬＥＤＲＲＬＶＨＲＤＬＡＡＲＮＶＬＶＫＴＰＱＨＶＫＩＴ
ＤＦＧＲＡＫＬＬＧＡＥＥＫＥＹＨＡＥＧＧＫＶＰＩＫＷＭＡＬＥＳＩＬＨＲＩＹＴＨＱ
ＳＤＶＷＳＹＧＶＴＶＷＥＬＭＴＦＧＳＫＰＹＤＧＩＰＡＳＥＩＳＳＩＬＥＫＧＥＲＬＰ
ＱＰＰＩＣＴＩＤＶＹＭＩＭＶＫＣＷＭＩＤＡＤＳＲＰＫＦＲＥＬＩＩＥＦＳＫＭＡＲＤ

ＰＱＲＹＬＶＩＱＧＤＥＲＭＨＬＰＳＰＴＤＳＮＦＹＲＡＬＭＤＥＥＤＭＤＤＶＶＤＡＤＥＹＬＩＰＱＱＧ。一実施形態では、配列番号６０は１６３位にロイシンを有する。

【０３３３】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、アミノ酸配列：（配列番号６１）：（Ｃ７９７Ｓ）に由来する、それを含む、またはそれである：

【０３３４】

ＧＥＡＰＮＱＡＬＬＲＩＬＫＥＴＥＦＫＫＩＫＶＬＧＳＧＡＦＧＴＶＹＫＧＬＷＩＰＥＧＥＫＶＫＩＰＶＡＩＫＥＬＲＥＡＴＳＰＫＡＮＫＥＩＬＤＥＡＹＶＭＡＳＶＤＮＰＨＶＣＲＬＬＧＩＣＬＴＳＴＶＱＬＩＭＱＬＭＰＦＧＳＬＬＤＹＶＲＥＨＫＤＮＩＧＳＱＹＬＬＮＷＣＶＱＩＡＫＧＭＮＹＬＥＤＲＲＬＶＨＲＤＬＡＡＲＮＶＬＶＫＴＰＱＨＶＫＩＴＤＦＧＲＡＫＬＬＧＡＥＥＫＥＹＨＡＥＧＧＫＶＰＩＫＷＭＡＬＥＳＩＬＨＲＩＹＴＨＱＳＤＶＷＳＹＧＶＴＶＷＥＬＭＴＦＧＳＫＰＹＤＧＩＰＡＳＥＩＳＳＩＬＥＫＧＥＲＬＰＱＰＰＩＣＴＩＤＶＹＭＩＭＶＫＣＷＭＩＤＡＤＳＲＰＫＦＲＥＬＩＩＥＦＳＫＭＡＲＤＰＱＲＹＬＶＩＱＧＤＥＲＭＨＬＰＳＰＴＤＳＮＦＹＲＡＬＭＤＥＥＤＭＤＤＶＶＤＡＤＥＹＬＩＰＱＱＧ。一実施形態では、配列番号６１は１６３位にロイシンを有する。一実施形態では、配列番号６１は９５位にトレオニンを有する。一実施形態では、配列番号６１は、１６３位にロイシンおよび９５位にトレオニンを有する。

【０３３５】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、アミノ酸配列：（配列番号６２）：（Ｃ７９０Ｇ）に由来する、それを含む、またはそれである：

【０３３６】

ＧＥＡＰＮＱＡＬＬＲＩＬＫＥＴＥＦＫＫＩＫＶＬＧＳＧＡＦＧＴＶＹＫＧＬＷＩＰＥＧＥＫＶＫＩＰＶＡＩＫＥＬＲＥＡＴＳＰＫＡＮＫＥＩＬＤＥＡＹＶＭＡＳＶＤＮＰＨＶＣＲＬＬＧＩＣＬＴＳＴＶＱＬＩＭＱＬＭＰＦＧＣＧＬＤＹＶＲＥＨＫＤＮＩＧＳＱＹＬＬＮＷＣＶＱＩＡＫＧＭＮＹＬＥＤＲＲＬＶＨＲＤＬＡＡＲＮＶＬＶＫＴＰＱＨＶＫＩＴＤＦＧＲＡＫＬＬＧＡＥＥＫＥＹＨＡＥＧＧＫＶＰＩＫＷＭＡＬＥＳＩＬＨＲＩＹＴＨＱＳＤＶＷＳＹＧＶＴＶＷＥＬＭＴＦＧＳＫＰＹＤＧＩＰＡＳＥＩＳＳＩＬＥＫＧＥＲＬＰＱＰＰＩＣＴＩＤＶＹＭＩＭＶＫＣＷＭＩＤＡＤＳＲＰＫＦＲＥＬＩＩＥＦＳＫＭＡＲＤＰＱＲＹＬＶＩＱＧＤＥＲＭＨＬＰＳＰＴＤＳＮＦＹＲＡＬＭＤＥＥＤＭＤＤＶＶＤＡＤＥＹＬＩＰＱＱＧ。一実施形態では、配列番号６２は１６３位にロイシンを有する。一実施形態では、配列番号６２は、９５位にトレオニンを有する。一実施形態では、配列番号６２は、１６３位にロイシンおよび９５位にトレオニンを有する。

【０３３７】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、上皮成長因子受容体（ＢＣＲ－ＡＢＬ）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、アミノ酸配列：（配列番号６３）：（Ｔ３１５Ｉ）に由来する、それを含む、またはそれである：

【０３３８】

ＳＰＮＹＤＫＷＥＭＥＲＴＤＩＴＭＫＨＫＬＧＧＧＱＹＧＥＶＹＥＧＶＷＫＫＹＳＬＴＶＡＶＫＴＬＫＥＤＴＭＥＶＥＥＦＬＫＥＡＡＶＭＫＥＩＫＨＰＮＬＶＱＬＬＧＶＣＴＲＥＰＰＦＹＩＩＩＥＦＭＴＹＧＮＬＬＤＹＬＲＥＣＮＲＱＥＶＮＡＶＶＬＬＹＭＡＴＱＩＳＳＡＭＥＹＬＥＫＫＮＦＩＨＲＤＬＡＡＲＮＣＬＶＧＥＮＨＬＶＫＶＡＤＦＧＬＳＲＬＭＴＧＤＴＹＴＡＨＡＧＡＫＦＰＩＫＷＴＡＰＥＳＬＡＹＮＫＦＳＩＫＳＤＶＷＡＦＧＶＬＬＷＥＩＡＴＹＧＭＳＰＹＰＧＩＤＬＳＱＶＹＥＬＬＥＫＤＹＲＭＥＲＰＥＧＣＰＥＫＶＹＥＬＭＲＡＣＷＱＷＮＰＳＤＲＰＳＦＡＥＩＨＱＡＦＥＴＭＦＱＥＳ。一実施形態では、配列番号６３は８７位にトレオニンを有する。

【０３３９】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＣＲ－ＡＢＬ（ＢＣＲ－ＡＢＬ）に由来するアミノ酸配列またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、アミノ酸配列：（配列番号６４）：に由来する、それを含む、またはそれである：

【０３４０】

ＳＰＮＹＤＫＷＥＭＥＲＴＤＩＴＭＫＨＫＬＧＧＧＱＹＧＥＶＹＥＧＶＷＫＫＹＳＬＴＶＡＶＫＴＬＫＥＤＴＭＥＶＥＥＦＬＫＥＡＡＶＭＫＥＩＫＨＰＮＬＶＱＬＬＧＶＣＴＲＥＰＰＦＹＩＩＴＥＦＭＴＹＧＮＬＬＤＹＬＲＥＣＮＲＱＥＶＮＡＶＶＬＬＹＭＡＴＱＩＳＳＡＭＥＹＬＥＫＫＮＦＩＨＲＤＬＡＡＲＮＣＬＶＧＥＮＨＬＶＫＶＡＤＦＧＬＳＲＬＭＴＧＤＴＹＴＡＨＡＧＡＫＦＰＩＫＷＴＡＰＥＳＬＡＹＮＫＦＳＩＫＳＤＶＷＡＦＧＶＬＬＷＥＩＡＴＹＧＭＳＰＹＰＧＩＤＬＳＱＶＹＥＬＬＥＫＤＹＲＭＥＲＰＥＧＣＰＥＫＶＹＥＬＭＲＡＣＷＱＷＮＰＳＤＲＰＳＦＡＥＩＨＱＡＦＥＴＭＦＱＥＳ。

【０３４１】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＡＬＫ（ＡＬＫ、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ　Ｑ９ＵＭ７３（ＡＬＫ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、アミノ酸配列：（配列番号６５）（Ｌ１１９６Ｍ）：に由来する、それを含む、またはそれである：

【０３４２】

ＥＬＱＳＰＥＹＫＬＳＫＬＲＴＳＴＩＭＴＤＹＮＰＮＹＣＦＡＧＫＴＳＳＩＳＤＬＫＥＶＰＲＫＮＩＴＬＩＲＧＬＧＨＧＡＦＧＥＶＹＥＧＱＶＳＧＭＰＮＤＰＳＰＬＱＶＡＶＫＴＬＰＥＶＣＳＥＱＤＥＬＤＦＬＭＥＡＬＩＩＳＫＦＮＨＱＮＩＶＲＣＩＧＶＳＬＱＳＬＰＲＦＩＭＬＥＬＭＡＧＧＤＬＫＳＦＬＲＥＴＲＰＲＰＳＱＰＳＳＬＡＭＬＤＬＬＨＶＡＲＤＩＡＣＧＣＱＹＬＥＥＮＨＦＩＨＲＤＩＡＡＲＮＣＬＬＴＣＰＧＰＧＲＶＡＫＩＧＤＦＧＭＡＲＤＩＹＲＡＧＹＹＲＫＧＧＣＡＭＬＰＶＫＷＭＰＰＥＡＦＭＥＧＩＦＴＳＫＴＤＴＷＳＦＧＶＬＬＷＥＩＦＳＬＧＹＭＰＹＰＳＫＳＮＱＥＶＬＥＦＶＴＳＧＧＲＭＤＰＰＫＮＣＰＧＰＶＹＲＩＭＴＱＣＷＱＨＱＰＥＤＲＰＮＦＡＩＩＬＥＲＩＥＹＣＴＱＤＰＤＶＩＮＴＡＬＰＩＥＹＧＰＬＶＥＥＥＥＫ。一実施形態では、配列番号６５は１３６位にロイシンを有する。

【０３４３】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＪＡＫ２（ＪＡＫ２、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ　Ｏ６０６７４（ＪＡＫ２＿ＨＵＭＡＮ））（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、アミノ酸、配列：（配列番号６６）（Ｖ６１７Ｆ）に由来する、それを含む、またはそれである：

【０３４４】

ＶＦＨＫＩＲＮＥＤＬＩＦＮＥＳＬＧＱＧＴＦＴＫＩＦＫＧＶＲＲＥＶＧＤＹＧＱＬＨＥＴＥＶＬＬＫＶＬＤＫＡＨＲＮＹＳＥＳＦＦＥＡＡＳＭＭＳＫＬＳＨＫＨＬＶＬＮＹＧＶＣＦＣＧＤＥＮＩＬＶＱＥＦＶＫＦＧＳＬＤＴＹＬＫＫＮＫＮＣＩＮＩＬＷＫＬＥＶＡＫＱＬＡＷＡＭＨＦＬＥＥＮＴＬＩＨＧＮＶＣＡＫＮＩＬＬＩＲＥＥＤＲＫＴＧＮＰＰＦＩＫＬＳＤＰＧＩＳＩＴＶＬＰＫＤＩＬＱＥＲＩＰＷＶＰＰＥＣＩＥＮＰＫＮＬＮＬＡＴＤＫＷＳＦＧＴＴＬＷＥＩＣＳＧＧＤＫＰＬＳＡＬＤＳＱＲＫＬＱＦＹＥＤＲＨＱＬＰＡＰＫＡＡＥＬＡＮＬＩＮＮＣＭＤＹＥＰＤＨＲＰＳＦＲＡＩＩＲＤＬＮＳＬＦＴＰＤ。一実施形態では、配列番号６６は８２位にバリンを有する。

【０３４５】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＢＲＡＦ（ＢＲＡＦ、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ　Ｐ１５０５６（ＢＲＡＦ＿ＨＵＭＡＮ））（参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、アミノ酸配列：（配列番号６７）（Ｖ６００Ｅ）に由来する、それを含む、またはそれである：

【０３４６】

ＤＷＥＩＰＤＧＱＩＴＶＧＱＲＩＧＳＧＳＦＧＴＶＹＫＧＫＷＨＧＤＶＡＶＫＭＬＮＶＴＡＰＴＰＱＱＬＱＡＦＫＮＥＶＧＶＬＲＫＴＲＨＶＮＩＬＬＦＭＧＹＳＴＡＰＱＬＡＩＶＴＱＷＣＥＧＳＳＬＹＨＨＬＨＡＳＥＴＫＦＥＭＫＫＬＩＤＩＡＲＱＴＡＲＧＭＤＹＬＨＡＫＳＩＩＨＲＤＬＫＳＮＮＩＦＬＨＥＤＮＴＶＫＩＧＤＦＧＬＡＴＥＫＳＲＷＳＧＳＨＱＦＥＱＬＳＧＳＩＬＷＭＡＰＥＶＩＲＭＱＤＳＮＰＹＳＦＱＳＤＶＹＡＦＧＩＶＬＹＥＬＭＴＧＱＬＰＹＳＮＩＮＮＲＤＱＩＩＥＭＶＧＲＧＳＬＳＰＤＬＳＫＶＲＳＮＣＰＫＲＭＫＲＬＭＡＥＣＬＫＫＫＲＤＥＲＰＳＦＰＲＩＬＡＥＩＥＥＬＡＲＥ。一実施形態で

は、配列番号６７は、１５２位にバリンを有する。一実施形態では、配列番号６７は１５３位にチロシンを有する。一実施形態では、配列番号６７は、１５２位にバリンを有する。一実施形態では、配列番号６７は、１５３位にリジンを有する。一実施形態では、配列番号６７は、１５２位にバリンおよび１５３位にリジンを有する。

【０３４７】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＬＲＲＫ２タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ５Ｓ００７（ＬＲＲＫ２＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＬＲＲＫ２のアミノ酸１３２８～１５１１に由来する。一実施形態では、ｄＴＡＧはＬＲＲＫ２のアミノ酸１３２８～１５１１に由来し、ここでアミノ酸１４４１はシステインである。

【０３４８】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＰＤＧＦＲαタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ０９６１９（ＰＤＧＦＲ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる））に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧは、Ｐ０９６１９のアミノ酸６００～６９２に由来する。一実施形態では、ｄＴＡＧはＰ０９６１９のアミノ酸６００～６９２に由来し、ここでアミノ酸６７４はイソロイシンである。

【０３４９】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＲＥＴタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ０７９４９（ＲＥＴ＿ＨＵＭＡＮ）（参照により本明細書に組み込まれる））に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。一実施形態では、ｄＴＡＧはＰ０７９４９のアミノ酸７２４～１０１６に由来する。一実施形態では、ｄＴＡＧはＰ０７９４９のアミノ酸７２４～１０１６に由来し、ここでアミノ酸６９１はセリンである。一実施形態では、ｄＴＡＧはＰ０７９４９のアミノ酸７２４～１０１６に由来し、ここでアミノ酸７４９はトレオニンである。一実施形態では、ｄＴＡＧはＰ０７９４９のアミノ酸７２４～１０１６に由来し、ここでアミノ酸７６２はグルタミンである。一実施形態では、ｄＴＡＧはＰ０７９４９のアミノ酸７２４～１０１６に由来し、ここでアミノ酸７９１はフェニルアラニンである。一実施形態では、ｄＴＡＧはＰ０７９４９のアミノ酸７２４～１０１６に由来し、ここでアミノ酸８０４はメチオニンである。一実施形態では、ｄＴＡＧはＰ０７９４９のアミノ酸７２４～１０１６に由来し、ここでアミノ酸９１８はトレオニンである。

【０３５０】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＪＡＫ３タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ５２３３（ＪＡＫ３＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。

【０３５１】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＡＢＬタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ００５１９（ＡＢＬ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。

【０３５２】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＭＥＫ１タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ０２７５０（ＭＰ２Ｋ１＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。

【０３５３】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＫＩＴタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ１０７２１（ＫＩＴ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。

【０３５４】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＫＩＴタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ１０７２１（ＫＩＴ＿ＨＵＭＡＮ）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。

【０３５５】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＨＩＶ逆転写酵素タンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｐ０４５８５（ＰＯＬ＿ＨＶ１Ｈ２）参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。

【０３５６】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、ＨＩＶインテグラーゼタンパク質（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ＿Ｑ７６３５３（Ｑ７６３５３＿９ＨＩＶ１））参照により本明細書に組み込まれる）に由来するアミノ酸配列、またはその変異体を有する。

【０３５７】

上記のアミノ酸配列またはその断片に結合することができるヘテロ二官能性化合物は、表Ｔに記載のｄＴＡＧターゲティングリガンドを使用して生成することができる。一実施形態では、ＣＡＲは、上記のアミノ酸配列またはその断片に由来し、表Ｔに記載のｄＴＡＧターゲティングリガンドを含むヘテロ二官能性化合物を対象に投与することによって分解されるｄＴＡＧを含む。一実施形態では、ＣＡＲは、上記のアミノ酸配列またはその断片に由来し、ＣＡＲ中に記載のｄＴＡＧに結合可能なその対応するヘテロ二官能性化合物、例えば、図５０、図５１、図５２、図５３、もしくは図５４に記載のヘテロ二官能性化合物、または本明細書に記載の任意の他のヘテロ二官能性化合物を対象に投与することによって分解されるｄＴＡＧを含む。

【０３５８】

ＣＡＲをコードする核酸

本発明は、ＣＡＲまたは本明細書に記載のｄＴＡＧを含む共刺激ポリペプチドをコードする核酸を提供する。ＣＡＲまたは共刺激ポリペプチドをコードする核酸は、明記されたＣＡＲのアミノ酸配列から通常の方法により容易に調製することができる。アミノ酸配列をコードする塩基配列は、例えば、前述のアミノ酸配列または公的に参照可能な参照配列、例えば、各ドメインのアミノ酸配列に関するＮＣＢＩ　ＲｅｆＳｅｑ　ＩＤ、ＧｅｎＢａｎｋのアクセッション番号から容易に得ることができ、本発明の核酸は、標準的な分子生物学的および／または化学的手順を用いて調製することができる。一般的に使用されるＣＡＲドメインのＲｅｆＳｅｑ　ＩＤは当技術分野において公知であり、例えば、米国特許第９，１７５，３０８号（当該特許は参照により本明細書に組み込まれる）は、ＣＡＲ膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインとして特に使用されるいくつかの特定のアミノ酸配列を開示している。一例としては、塩基配列に基づいて核酸を合成することができ、本発明の核酸は、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）を用いてｃＤＮＡライブラリーから得られるＤＮＡ断片を組み合わせることによって調製することができる。

【０３５９】

本発明の核酸は、適切なプロモーターの制御下で発現されるように他の核酸に連結することができる。プロモーターとしては、遺伝子の発現を構成的に促進するプロモーター、薬物など（例えばテトラサイクリン、ドキソルビシン）の作用により遺伝子の発現を誘導するプロモーターが挙げられる。本発明の核酸はまた、核酸の効率的な転写を達成するために、プロモーターまたは転写開始部位と協働する他の調節エレメント、例えば、エンハンサー配列またはターミネーター配列を含む核酸と連結させることもできる。本発明の核酸に加えて、核酸の発現を確認するためのマーカーとなり得る遺伝子（例えば、薬剤耐性遺伝子、レポーター酵素をコードする遺伝子、または蛍光タンパク質をコードする遺伝子）が組み込まれていてもよい。

【０３６０】

適切なプロモーターの一例は前初期サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）プロモーター配列である。このプロモーター配列は、作動可能に連結された任意のポリヌクレオチド配列の高レベルの発現を駆動することができる強力な構成的プロモーター配列である。適切なプロモーターの別の例は、伸長成長因子－１α（ＥＦ－１α）である。しかしながら、限定するものではないが、シミアンウイルス４０（ＳＶ４０）初期プロモーター、マウス乳がんウイルス（ＭＭＴＶ）、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）長末端反復配列（ＬＴＲ）プロモーター、ＭｏＭｕＬＶプロモーター、トリ白血病ウイルスプロモーター、エプスタイ

ン－バーウイルス前初期プロモーター、ラウス肉腫ウイルスプロモーター、ならびにヒト遺伝子プロモーター、例えば、これらに限定されないが、アクチンプロモーター、ミオシンプロモーター、ヘモグロビンプロモーター、およびクレアチンキナーゼプロモーターを含む他の構成的プロモーター配列もまた使用することができる。さらに、本発明は構成的プロモーターの使用に限定されるべきではない。誘導性プロモーターもまた本発明の一部として企図される。誘導性プロモーターの使用は、そのような発現が望まれるときに作動可能に連結されているポリヌクレオチド配列の発現をオンにすることができる、または発現が望まれないときに発現をオフにすることができる分子スイッチを提供する。誘導性プロモーターの例としては、限定するものではないが、メタロチオネインプロモーター、グルココルチコイドプロモーター、プロゲステロンプロモーター、およびテトラサイクリンプロモーターが挙げられる。

【０３６１】

本発明は、活性成分としての本発明の核酸を、薬学的に許容される賦形剤と共に含む組成物を企図する。適切な薬学的に許容される賦形剤は当業者に周知である。薬学的に許容される賦形剤の例としては、リン酸緩衝食塩水（例えば、０．０１Ｍリン酸塩、０．１３８Ｍ　ＮａＣｌ、０．００２７Ｍ　ＫＣｌ、ｐＨ７．４）、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、または硫酸塩などの鉱酸塩を含有する水溶液、食塩水、グリコールまたはエタノールの溶液、および酢酸、プロピオン酸塩、マロン酸塩または安息香酸塩などの有機酸の塩が挙げられる。湿潤剤または乳化剤などの補助剤、およびｐＨ緩衝剤もまた使用することができる。薬学的に許容される賦形剤としては、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｍａｃｋ　Ｐｕｂ．Ｃｏ．，Ｎ．Ｊ．（１９９１））（参照により本明細書に組み込まれる）に記載の賦形剤を適切に使用することができる。本発明の組成物は、非経口投与、例えば注射または輸注に適した公知の形態に製剤化することができる。さらに、本発明の組成物は、懸濁剤、防腐剤、安定化剤および／または分散剤などの製剤添加物、ならびに薬物の保存中の有効期間を延ばすための保存剤を含んでもよい。組成物は、使用前に適切な滅菌液体で再構成するための乾燥形態であってもよい。微粒子媒介投与については、顕微鏡サイズの金粒子などの粒子をＤＮＡで被覆することができる。

【０３６２】

本発明の核酸がエクスビボで細胞に導入される場合、本発明の核酸は、前述の賦形剤に加えて、核酸の細胞内への移行を促進する物質、例えばリポソームまたはカチオン性脂質などの核酸導入用試薬と組み合わされてもよい。または、本発明の核酸を担持するベクターもまた、後述するように有用である。特に、適切なベクターによって運ばれる本発明の核酸を含む、生体への投与に適した形態の組成物は、インビボの遺伝子療法に適切である。

【０３６３】

本発明の核酸を活性成分として含む組成物は、核酸によってコードされるＣＡＲが結合する抗原に応じて、例えば、がん〔血液がん（白血病）、固形腫瘍など〕、炎症性疾患／自己免疫疾患（喘息、湿疹）、肝炎、またはその原因が、インフルエンザおよびＨＩＶなどのウイルス、細菌または真菌である感染性疾患、例えば、結核、ＭＲＳＡ、ＶＲＥ、または深在性真菌症などの疾患の治療のために投与することができる。活性成分として本発明の核酸を含む組成物は、限定するものではないが、皮内、筋肉内、皮下、腹腔内、鼻腔内、動脈内、静脈内、腫瘍内、または求心性リンパ管内を含む任意の所望の経路によって、非経口投与によって、例えば注射または輸注によって投与することができるが、投与経路は特に限定されるものではない。

【０３６４】

ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞

本発明のＣＡＲまたは共刺激ポリペプチドを発現する免疫エフェクター細胞は、上記のＣＡＲまたは共刺激ポリペプチドをコードする核酸を細胞に導入することによって操作することができる。一実施形態では、この工程はエクスビボで行われる。例えば、本発明の核酸を担持するウイルスベクターまたは非ウイルスベクターで細胞をエクスビボで形質転

換して、本発明のＣＡＲまたは共刺激ポリペプチドを発現する細胞を作製することができる。

【０３６５】

本発明のＣＡＲまたは共刺激ポリペプチドをコードする核酸はベクターに挿入することができ、このベクターを細胞に導入することができる。例えば、レトロウイルスベクター（オンコレトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、およびシュードタイプベクターを含む）、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクター、シミアンウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクターまたはセンダイウイルスベクター、エプスタイン－バーウイルス（ＥＢＶ）ベクター、およびＨＳＶベクターなどのウイルスベクターを使用することができる。好ましくは、感染細胞内で自己複製しないように複製能力を欠くウイルスベクターを使用することが好ましい。

【０３６６】

さらに、非ウイルスベクターも、国際公開第９６／１００３８号、国際公開第９７／１８１８５号、国際公開第９７／２５３２９号、国際公開第９７／３０１７０号および国際公開第９７／３１９３４号（これらは参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているように、リポソームおよびカチオン性脂質などの縮合剤と組み合わせて本発明において使用することができる。本発明の核酸はまた、リン酸カルシウム形質導入、ＤＥＡＥ－デキストラン、エレクトロポレーション、またはパーティクルボンバードメントによって細胞に導入することもできる。

【０３６７】

例えば、レトロウイルスベクターを用いる場合、本発明の方法は、そのベクターが有するＬＴＲ配列およびパッケージングシグナル配列に基づいて適切なパッケージング細胞を選択する工程、およびそのパッケージング細胞を用いてレトロウイルス粒子を調製する工程によって実施することができる。パッケージング細胞の例には、ＰＧ１３（ＡＴＣＣＣＲＬ－１０６８６）、ＰＡ３１７（ＡＴＣＣＣＲＬ－９０７８）、ＧＰ＋Ｅ－８６およびＧＰ＋ｅｎｖＡｍ－１２（米国特許第５，２７８，０５６号）、およびＰｓｉ－Ｃｒｉｐ（ＰＮＡＳ　８５（１９８８）：６４６０～６４６４）。が含まれる。高いトランスフェクション効率を有する２９３細胞または２９３Ｔ細胞を用いてレトロウイルス粒子を調製することもできる。レトロウイルスおよびレトロウイルスベクターのパッケージングに使用することができるパッケージング細胞に基づいて作製される多くの種類のレトロウイルスベクターが、多くの会社から広く市販されている。

【０３６８】

細胞内に核酸を導入する工程において、導入効率を向上させるための機能性物質を用いることもできる（例えば、国際公開第９５／２６２００号および国際公開第００／０１８３６号（当該出願は参照により本明細書に組み込まれる）。導入効率を向上させる物質としては、ウイルスベクターに結合する能力を有する物質、例えば、フィブロネクチンおよびフィブロネクチン断片が挙げられる。好ましくは、ヘパリン結合部位を有するフィブロネクチン断片、例えば、ＲｅｔｒｏＮｅｔｃｉｎ（登録商標、ＣＨ－２９６、ＴＡＫＡＲＡ　ＢＩＣ　ＩＮＣ．製）として市販されている断片を使用することができる。また、レトロウイルスの細胞内への感染効率を向上させる効果を有する合成ポリカチオンであるポリブレン、線維芽細胞増殖因子、Ｖ型コラーゲン、ポリリジン、またはＤＥＡＥ－デキストランなども使用することができる。

【０３６９】

本発明の一態様では、機能性物質は、適当な固相、例えば細胞培養に用いられる容器（プレート、シャーレ、フラスコまたはバッグ）または担体（マイクロビーズなど）に固定化された状態で使用することができる。

【０３７０】

ＣＡＲポリペプチドまたはその一部の発現を評価するために、細胞に導入される発現ベクターはまた、ウイルスベクターを介してトランスフェクトまたは感染させようとした細胞集団からの発現細胞の同定および選択を容易にするための選択マーカー遺伝子もしくは

レポーター遺伝子またはその両方を含み得る。他の態様では、選択マーカーは別のＤＮＡ片上に担持され、そして同時トランスフェクション手順に使用することができる。選択マーカーおよびレポーター遺伝子の両方は、宿主（ｈｏｓＴ）細胞における発現を可能にするために、適切な調節配列に隣接させることができる。有用な選択マーカーには、例えば、ｎｅｏなどの抗生物質耐性遺伝子が含まれる。

【０３７１】

レポーター遺伝子は、潜在的にトランスフェクトされた細胞を同定するため、および調節配列の機能性を評価するために使用される。一般に、レポーター遺伝子は、レシピエント生物または組織に存在しないか、または発現されず、その発現がいくつかの容易に検出可能な特性、例えば酵素活性によって明示されるポリペプチドをコードする遺伝子である。レポーター遺伝子の発現は、ＤＮＡがレシピエント細胞に導入された後の適切な時点でアッセイされる。適切なレポーター遺伝子としては、ルシフェラーゼ、β－ガラクトシダーゼ、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ、分泌型アルカリホスファターゼ、または緑色蛍光タンパク質遺伝子をコードする遺伝子を挙げることができる（例えば、Ｕｉ－Ｔｅｉ ｅｔ ａｌ．，２０００ ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ ４７９：７９－８２）。適切な発現系は周知であり、公知の技術を使用して調製することができる、または商業的に入手することができる。一般に、レポーター遺伝子の最高レベルの発現を示す最小５’隣接領域を有する構築物がプロモーターとして同定される。そのようなプロモーター領域は、レポーター遺伝子に連結させることができ、プロモーター駆動転写を調節する能力について薬剤を評価するために使用することができる。

【０３７２】

本発明のＣＡＲを発現する細胞は、上記のＣＡＲをコードする核酸が導入され、発現される細胞である。本発明の細胞は、ＣＡＲを介して特異的抗原に結合し、次いで細胞内にシグナルが伝達され、その結果、細胞が活性化される。ＣＡＲを発現する細胞の活性化は、宿主細胞の種類やＣＡＲの細胞内ドメインに応じて異なり、例えば、指標としてサイトカインの放出、細胞増殖速度の向上、細胞表面分子の変化などにより確認することができる。例えば、活性化細胞からの細胞傷害性サイトカイン（腫瘍壊死因子、リンホトキシンなど）の放出は、抗原を発現する標的細胞の破壊を引き起こす。さらに、サイトカインの放出または細胞表面分子の変化は、他の免疫細胞、例えばＢ細胞、樹状細胞、ＮＫ細胞、およびマクロファージを刺激する。細胞内の組換えＤＮＡ配列の存在を確認するために、さまざまなアッセイを実施することができる。そのようなアッセイとしては、サザンブロッティングおよびノーザンブロッティング、ＲＴ－ＰＣＲおよびＰＣＲなどの当業者に周知の「分子生物学的」アッセイ；例えば、免疫学的手段（ＥＬＩＳＡおよびウエスタンブロット）によって、または本発明の範囲内にある薬剤を同定するための本明細書に記載のアッセイによって特定のペプチドの存在または非存在を検出する、「生化学的」アッセイが挙げられる。

【０３７３】

限定するものではないが、細胞傷害性リンパ球、Ｔ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、Ｔヘルパー細胞、Ｔｈｌ７ Ｔ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、ナチュラルキラーＴ（ＮＫＴ）細胞含むリンパ球、肥満細胞、樹状細胞、キラー樹状細胞、または哺乳動物、例えばヒト細胞由来のＢ細胞、またはサル、マウス、ラット、ブタ、ウマまたはイヌなどの非ヒト哺乳動物由来の細胞をなどの免疫エフェクター細胞を使用することができる。例えば、体液、組織または血液（末梢血、臍帯血など）または骨髄などの臓器から収集、単離、精製または誘導された細胞を使用することができる。末梢血単核球（ＰＢＭＣ）、免疫細胞（樹状細胞、Ｂ細胞、造血幹細胞、マクロファージ、単球、ＮＫ細胞、または造血細胞（好中球、好塩基球））、臍帯血単核球、線維芽細胞、前駆脂肪細胞、肝細胞、皮膚角化細胞、間葉系幹細胞、脂肪幹細胞、さまざまながん細胞株、または神経幹細胞などを使用することができる。本発明においては、特に、Ｔ細胞、Ｔ細胞の前駆細胞（造血幹細胞、リンパ球前駆細胞など）、またはそれらを含む細胞集団の使用が好ましい。Ｔ細胞の例には、ＣＤ８陽性Ｔ細胞、ＣＤ４陽性Ｔ細胞、調節性Ｔ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、および腫瘍

浸潤リンパ球が含まれる。Ｔ細胞およびＴ細胞の前駆細胞を含む細胞集団はＰＢＭＣを含む。上記細胞は、生体から採取したもの、生体から採取した細胞を拡大培養によって得られたもの、または細胞株として確立したものであってもよい。生成したＣＡＲ発現細胞または生成したＣＡＲ発現細胞から分化した細胞を生体に移植する場合、生体自体またはその同種の生体から採取した細胞に核酸を導入することが好ましい。

【０３７４】

一実施形態では、ＣＡＲ発現細胞は、自家療法のために対象から単離されたＴ細胞である。典型的には、本発明のＴ細胞の増殖および遺伝子改変の前に、Ｔ細胞の供給源が対象から得られる。Ｔ細胞は、末梢血単核球、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位由来の組織、腹水、胸水、脾臓組織、および腫瘍を含む多数の供給源から得ることができる。本発明の特定の実施形態では、当技術分野で利用可能ないくつもの数のＴ細胞系を使用することができる。本発明の特定の実施形態では、Ｔ細胞は、Ｆｉｃｏｌｌ（商標）分離などの当業者に公知のいくつもの数の技術を使用して、対象から採取された一単位の血液から得ることができる。好ましい一実施形態では、個体の循環血液由来の細胞は、アフェレーシスによって得られる。アフェレーシス生成物は、典型的には、Ｔ細胞、単球、顆粒球、Ｂ細胞を含むリンパ球、他の有核白血球、赤血球、および血小板を含む。一実施形態では、アフェレーシスによって収集された細胞を洗浄して血漿画分を除去し、その後の処理工程のために細胞を適切な緩衝液または培地に入れることができる。本発明の一実施形態では、細胞をリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で洗浄する。別の実施形態では、洗浄液はカルシウムを欠き、マグネシウムを欠いていてもよく、または全部ではないとしても多くの二価カチオンを欠いていてもよい。カルシウムの不在下での最初の活性化工程は活性化の拡大をもたらし得る。当業者には容易に理解されるように、洗浄工程は、当業者に公知の方法、例えば、半自動の「フロースルー」遠心分離機（例えば、Ｃｏｂｅ ２９９１細胞プロセッサ、Ｂａｘｔｅｒ ＣｙｔｏＭａｔｅ、またはＨａｅｍｏｎｅｔｉｃｓ Ｃｅｌｌ Ｓａｖｅｒ ５）を製造元の指示に従って使用することによって達成することができる。洗浄後、細胞は、さまざまな生体適合性緩衝液、例えば、Ｃａ２＋非含有、Ｍｇ２＋非含有ＰＢＳ、ＰｌａｓｍａＬｙｔｅ Ａ、または緩衝液含有もしくは非含有の他の食塩水に再懸濁することができる。または、アフェレーシスサンプルの望ましくない成分を除去し、細胞を培養培地に直接再懸濁してもよい。

【０３７５】

別の実施形態では、Ｔ細胞は、赤血球を溶解し、例えば、ＰＥＲＣＯＬＬ（商標）勾配による遠心分離または向流遠心溶出法により単球を枯渇させることによって末梢血リンパ球から単離される。ＣＤ３＋、ＣＤ２８＋、ＣＤ４＋、ＣＤ８＋、ＣＤ４５ＲＡ＋、およびＣＤ４５ＲＯ＋Ｔ細胞などのＴ細胞の特定の亜集団は、ポジティブまたはネガティブ選択技術によってさらに単離することができる。例えば、一実施形態では、Ｔ細胞は、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８（すなわち、３×２８）コンジュゲートビーズ、例えばＤＹＮＡＢＥＡＤＳ（登録商標）Ｍ－４５０ ＣＤ３／ＣＤ２８ Ｔと共に所望のＴ細胞のポジティブ選択に十分な期間インキュベーションすることによって単離される。一実施形態では、この期間は約３０分である。さらなる実施形態では、この期間は３０分～３６時間以上の範囲であり、その間のすべての整数値である。さらなる実施形態では、この期間は少なくとも１、２、３、４、５、または６時間である。さらに別の好ましい実施形態では、この期間は１０～２４時間である。好ましい一実施形態では、インキュベーション期間は２４時間である。白血病患者からＴ細胞を単離するためには、２４時間などのより長いインキュベーション時間の使用により、細胞収量が増加する可能性がある。他の細胞型と比較してＴ細胞がほとんどないあらゆる状況において、例えば、腫瘍組織または免疫無防備状態の個体からの腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）の単離などにおいて、より長いインキュベーション時間を用いてＴ細胞を単離することができる。さらに、より長いインキュベーション時間の使用はＣＤ８＋Ｔ細胞の捕捉効率を高めることができる。したがって、Ｔ細胞をＣＤ３／ＣＤ２８ビーズに結合させる時間を単純に短縮または延長することによって、および／または（本明細書でさらに記載されるように）ビーズ対Ｔ細胞の比率を増加または減少させ

ることによって、Ｔ細胞の亜集団は培養開始時またはプロセス中の他の時点で、正または負に優先的に選択され得る。さらに、ビーズまたは他の表面上の抗ＣＤ３および／または抗ＣＤ２８抗体の比率を増加または減少させることによって、Ｔ細胞の亜集団は培養開始時またはプロセス中の他の時点で、正または負に優先的に選択され得る。当業者は、本発明に関係して複数ラウンドの選択も使用できることを認識すると思われる。特定の実施形態では、選択手順を実行し、活性化および増殖過程における「非選択」細胞を使用することが望ましい場合があり得る。「非選択」細胞もまた、さらなる選択ラウンドに供することができる。

【０３７６】

ネガティブ選択によるＴ細胞集団の濃縮は、ネガティブ選択される細胞に固有の表面マーカーに対する抗体の組み合わせを用いて達成することができる。１つの方法は、ネガティブ選択される細胞上に存在する細胞表面マーカーに対するモノクローナル抗体のカクテルを使用する、細胞選別および／またはネガティブ磁気免疫接着またはフローサイトメトリーによる選択である。例えば、ネガティブ選択によってＣＤ４＋細胞を濃縮するために、モノクローナル抗体カクテルは、典型的にはＣＤ１４、ＣＤ２０、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１６、ＨＬＡ－ＤＲ、およびＣＤ８に対する抗体を含む。特定の実施形態では、ＣＤ４＋、ＣＤ２５＋、ＣＤ６２Ｌｈｉ、ＧＩＴＲ＋、およびＦｏｘＰ３＋を典型的に発現する調節性Ｔ細胞を濃縮するか、またはそれをポジティブに選択することが望ましい場合がある。あるいは、特定の実施形態では、調節性Ｔ細胞は、抗Ｃ２５結合ビーズまたは他の類似の選択方法によって枯渇される。

【０３７７】

ポジティブまたはネガティブ選択によって所望の細胞集団を単離するために、細胞および表面（例えば、ビーズなどの粒子）の濃度を変えることができる。特定の実施形態では、細胞とビーズとの最大の接触を確実にするために、ビーズと細胞とが混合される体積を有意に減少させる（すなわち、細胞の濃度を増加させる）ことが望ましい場合がある。例えば、一実施形態では、２０億細胞／ｍｌの濃度が使用される。一実施形態では、１０億細胞／ｍｌの濃度が使用される。さらなる実施形態では、１億細胞／ｍｌ超が使用される。さらなる実施形態では、１０００万、１５００万、２０００万、２５００万、３０００万、３５００万、４０００万、４５００万、または５０００万細胞／ｍｌの細胞濃度が使用される。さらに別の実施形態では、７５００万、８０００万、８５００万、９０００万、９５００万、または１億細胞／ｍｌの細胞濃度が使用される。さらなる実施形態では、１億２５００万または１億５０００万細胞／ｍｌの濃度を使用することができる。高濃度を使用すると、細胞収量、細胞活性化、および細胞増殖が増加する可能性がある。さらに、高細胞濃度の使用は、ＣＤ２８陰性Ｔ細胞などの目的の標的抗原を弱く発現し得る細胞のより効率的な捕捉、または多くの腫瘍細胞が存在するサンプル（すなわち、白血病の血液、腫瘍組織など）からのより効率的な捕捉を可能にする。そのような細胞集団は治療的価値を有し得、得ることが望ましいであろう。例えば、高濃度の細胞を使用することは、通常より弱いＣＤ２８発現を有するＣＤ８＋Ｔ細胞のより効率的な選択を可能にする。

【０３７８】

関連する実施形態では、低濃度の細胞を使用することが望ましいと思われる。Ｔ細胞と表面（例えばビーズなどの粒子）との混合物を著しく希釈することによって、粒子と細胞との間の相互作用が最小限に抑えられる。これは、粒子に結合するための大量の所望の抗原を発現する細胞を選択する。例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞は高レベルのＣＤ２８を発現し、希釈濃度でＣＤ８＋Ｔ細胞よりも効率的に捕捉される。一実施形態では、使用される細胞の濃度は5×10^{6}／ｍｌである。他の実施形態では、使用される濃度は、約1×10^{5}／ｍｌから1×10^{6}／ｍｌ、およびその間の任意の整数値であり得る。

【０３７９】

他の実施形態では、細胞をローテータ上でさまざまな時間、さまざまな速度で２～１０℃または室温においてインキュベートすることができる。

【０３８０】

刺激用のＴ細胞は洗浄工程の後に凍結することもできる。理論に縛られることを望むものではないが、凍結およびその後の解凍工程は、細胞集団中の顆粒球およびある程度までは単球を除去することによって、より均一な生成物を提供する。血漿および血小板を除去する洗浄工程の後、細胞を凍結溶液に懸濁することができる。多くの凍結溶液およびパラメータが当技術分野で公知であり、これに関して有用であるが、１つの方法は、２０％ＤＭＳＯおよび８％ヒト血清アルブミンを含有するＰＢＳ、または１０％デキストラン、４０および５％デキストロース、２０％ヒト血清アルブミンおよび７．５％ＤＭＳＯを含有する培養培地、または３１．２５％Ｐｌａｓｍａｌｙｔｅ－Ａ、３１．２５％デキストロース５％、０．４５％ＮａＣｌ、１０％デキストラン４０および５％デキストロース、２０％ヒト血清アルブミン、および７．５％ＤＭＳＯを含有する培養培地、または例えばＨｅｓｐａｎおよびＰｌａｓｍａＬｙｔｅ　Ａを含有する他の適切な細胞凍結培地を使用することを含み、次いで細胞を、毎分１°の速度で－８０℃に凍結し、液体窒素貯蔵タンクの気相で貯蔵する。制御された凍結の他の方法、ならびに－２０℃または液体窒素中での制御されていない即時凍結を使用することができる。

【０３８１】

特定の実施形態では、本明細書に記載のように凍結保存細胞を解凍および洗浄し、室温において１時間静置し、その後本発明の方法を使用して活性化する。

【０３８２】

また、本明細書中に記載されるような増殖細胞が必要とされ得る前の期間の、対象からの血液サンプルまたはアフェレーシス産物の収集が、本発明の文脈において企図される。したがって、増殖させるべき細胞の供給源は必要な任意の時点で収集することができ、本明細書に記載の疾患または状態などのＴ細胞療法から利益を得る任意の数の疾患または状態のためのＴ細胞療法において後に使用するために、Ｔ細胞などの所望の細胞を単離し、凍結することができる。一実施形態では、血液サンプルまたはアフェレーシスは、一般的に健康な対象から採取される。特定の実施形態では、血液サンプルまたはアフェレーシスは、疾患を発症するリスクがあるがまだ疾患を発症していない一般的に健康な対象から採取され、目的の細胞は後の使用のために単離され、凍結される。特定の実施形態では、Ｔ細胞を増殖させ、凍結し、後で使用することができる。特定の実施形態では、本明細書に記載の特定の疾患の診断の直後であるが任意の治療の前に、患者からサンプルを採取する。さらなる実施形態では、細胞は、限定するものではないが、ナタリズマブ、エファリズマブ、抗ウイルス剤などの薬剤による治療、化学療法、放射線療法、シクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸、およびＦＫ５０６などの免疫抑制薬、抗体、またはＣＡＭＰＡＴＨ、抗ＣＤ３抗体、シトキサン、フルダラビン、シクロスポリン、ＦＫ５０６、ラパマイシン、ミコフェノール酸、ステロイド、ＦＲ９０１２２８などの他の免疫除去薬ならびに放射線療法を含むいくつもの数の関連する治療様式の前に、対象由来の血液サンプルまたはアフェレーシスから単離される。これらの薬物は、カルシウム依存性ホスファターゼカルシニューリン（シクロスポリンおよびＦＫ５０６）を阻害するか、または成長因子誘導シグナル伝達に重要であるｐ７０Ｓ６キナーゼ（ラパマイシン）を阻害する（Ｌｉｕら、Ｃｅｌｌ　６６（１９９１）：８０７－８１５；Ｈｅｎｄｅｒｓｏｎら、Ｉｍｍｕｎ７３（１９９１）：３１６－３２１；Ｂｉｅｒｅｒら、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｍｍｕｎ　５（１９９３）：７６３－７７３）。さらなる実施形態では、細胞を患者のために単離し、骨髄移植または幹細胞移植、フルダラビンなどの化学療法剤、細胞外照射療法（ＸＲＴ）、シクロホスファミドまたはＯＫＴ３もしくはＣＡＭＰＡＴＨなどの抗体のいずれかを使用するＴ細胞除去療法と（例えば、その前、同時にまたはその後に）併せて、後で使用するために凍結される。別の実施形態では、細胞は、ＣＤ２０と反応する薬剤、例えばリツキサンなどのＢ細胞除去療法の前に単離され、その後の治療のための後の使用のために凍結することができる。

【０３８３】

本発明のさらなる実施形態では、Ｔ細胞は治療直後に患者から得られる。これに関して、ある種のがん治療、特に免疫系を損傷する薬物による治療の後、治療後まもなく、患者

が通常治療から回復しているであろう期間中に得られるＴ細胞の質は、エクスビボで増殖する能力が最適であるか、または改善されていることがある。同様に、本明細書に記載の方法を用いたエクスビボ操作の後、これらの細胞は、生着の増強およびインビボ増殖にとって好ましい状態にあり得る。したがって、この回復段階の間に、Ｔ細胞、樹状細胞、または造血系統の他の細胞を含む血球を収集することが本発明の文脈において企図される。さらに、特定の実施形態では、動態化（例えば、ＧＭ－ＣＳＦを用いた動態化）および移植前処置レジメンを使用して、特に治療後の規定された時間枠の間に、特定の細胞型の再増殖、再循環、再生、および／または増殖が好ましい状態を対象において作り出すことができる。例示的な細胞型としては、Ｔ細胞、Ｂ細胞、樹状細胞、および免疫系の他の細胞が挙げられる。

【０３８４】

望ましいＣＡＲを発現するためのＴ細胞の遺伝子改変の前または後のいずれであろうと、Ｔ細胞は、一般に、例えば、米国特許第６，３５２，６９４号；第６，５３４，０５５号；第６，９０５，６８０号；第６，６９２，９６４号；第５，８５８，３５８号；第６，８８７，４６６号；第６，９０５，６８１号；第７，１４４，５７５号；第７，０６７，３１８号；第７，１７２，８６９号；第７，２３２，５６６号；第７，１７５，８４３号；第５，８８３，２２３号；第６，９０５，８７４号；第６，７９７，５１４号；第６，８６７，０４１号および米国特許出願公開第２００６０１２１００５号に記載されるような方法を用いて活性化および増殖させることができる。

【０３８５】

概して、本発明のＴ細胞は、ＣＤ３／ＴＣＲ複合体関連シグナルを刺激する薬剤およびＴ細胞の表面上の共刺激分子を刺激するリガンドを付着させた表面と接触させることによって増殖させる。特に、Ｔ細胞集団は、抗ＣＤ３抗体もしくはその抗原結合断片、または表面に固定化された抗ＣＤ２抗体との接触によって、またはプロテインキナーゼＣアクチベーター（例えば、ブリオスタチン）とカルシウムイオノフォアとを併せた接触などによって、本明細書に記載のように刺激することができる。Ｔ細胞の表面上のアクセサリー分子の共刺激のために、アクセサリー分子に結合するリガンドが使用される。例えば、Ｔ細胞の増殖を刺激するのに適した条件下で、Ｔ細胞の集団を抗ＣＤ３抗体および抗ＣＤ２８抗体と接触させることができる。ＣＤ４＋Ｔ細胞またはＣＤ８＋Ｔ細胞のいずれかの増殖を刺激するために、抗ＣＤ３抗体および抗ＣＤ２８抗体と接触させることができる。抗ＣＤ２８抗体の例としては、９．３、Ｂ－Ｔ３、ＸＲ－ＣＤ２８（Ｄｉａｃｌｏｎｅ、Ｂｅｓａｎｃｏｎ、Ｆｒａｎｃｅ）が挙げられ、当技術分野において一般に知られている他の方法と同様に使用することができる（Ｂｅｒｇｅら、Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ Ｐｒｏｃ．３０（８）（１９９８）：３９７５－３９７７；Ｈａａｎｅｎら、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１９０（９）（１９９９）：１３１９－１３２８，１９９９；およびＧａｒｌａｎｄら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈ．２２７（１－２）（１９９９）：５３－６３）。

【０３８６】

特定の実施形態では、Ｔ細胞に対する一次刺激シグナルおよび共刺激シグナルは、異なるプロトコルによって提供されてもよい。例えば、各シグナルを提供する薬剤は、溶液中にあっても、または表面に結合していてもよい。表面に結合させた場合、薬剤は同じ表面（すなわち「シス」形態）に結合していても、または別々の表面（すなわち「トランス」形態）に結合していてもよい。または、一方の薬剤を表面に結合させ、他方の薬剤が溶液中にあってもよい。一実施形態では、共刺激シグナルを提供する薬剤は細胞表面に結合しており、一次活性化シグナルを提供する薬剤は溶液中にあるか、または表面に結合している。特定の実施形態では、両方の薬剤が溶液中にあり得る。別の実施形態では、薬剤は可溶性形態であってもよく、次いでＦｃ受容体を発現する細胞または抗体または薬剤に結合する他の結合剤などの表面に架橋されてもよい。これに関しては、例えば、本発明においてＴ細胞の活性化および増殖への使用が企図される人工抗原提示細胞（ａＡＰＣ）についての米国特許出願公開第２００４０１０１５１９号および第２００６００３４８１０号を参照されたい。

【０３８７】
一実施形態では、２つの薬剤は、同じビーズ上、すなわち「シス」、または別々のビーズに、すなわち「トランス」のいずれかでビーズ上に固定化される。例として、一次活性化シグナルを提供する薬剤は抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合断片であり、そして共刺激シグナルを提供する薬剤は抗ＣＤ２８抗体またはその抗原結合断片である。両方の薬剤は同じモル量で同じビーズに同時固定される。一実施形態では、ＣＤ４＋Ｔ細胞増殖およびＴ細胞増成長のためにビーズに結合される各抗体は１：１の比で使用される。本発明の特定の態様では、ビーズに結合される抗ＣＤ３：ＣＤ２８抗体の比は、１：１の比を使用して観察される増殖と比較してＴ細胞増殖の増加が観察されるように使用される。特定の一実施形態では、１：１の比を使用して観察される増殖と比較して、約１から約３倍の増加が観察される。一実施形態では、ビーズに結合されるＣＤ３：ＣＤ２８抗体の比は１００：１～１：１００およびその間にあるすべての整数値の範囲である。本発明の一態様では、抗ＣＤ３抗体よりも多くの抗ＣＤ２８抗体が粒子に結合している、すなわち、ＣＤ３：ＣＤ２８の比は１未満である。本発明の特定の実施形態では、ビーズに結合される抗ＣＤ２８抗体対抗ＣＤ３抗体の比は２：１より大きい。特定の一実施形態では、ビーズに結合される抗体のＣＤ３：ＣＤ２８比は１：１００が使用される。別の実施形態では、ビーズに結合される抗体のＣＤ３：ＣＤ２８比は１：７５が使用される。さらなる実施形態では、ビーズに結合される抗体のＣＤ３：ＣＤ２８比は１：５０が使用される。別の実施形態では、ビーズに結合される抗体のＣＤ３：ＣＤ２８比は１：３０が使用される。好ましい一実施形態では、ビーズに結合される抗体のＣＤ３：ＣＤ２８比は１：１０が使用される。他の実施形態では、ビーズに結合される抗体のＣＤ３：ＣＤ２８比は１：３が使用される。さらに別の実施形態では、ビーズに結合される抗体のＣＤ３：ＣＤ２８比は３：１が使用される。

【０３８８】
１：５００～５００：１、およびその間の任意の整数値の粒子対細胞比を用いて、Ｔ細胞または他の標的細胞を刺激することができる。当業者には容易に理解できるように、粒子対細胞比は、標的細胞に対する粒子径に依存し得る。例えば、小さいサイズのビーズは少数の細胞にしか結合できないが、より大きいビーズは多数の細胞に結合することができる。特定の実施形態では、粒子対細胞比は、１：１００～１００：１およびその間の任意の整数値の範囲であり、さらなる実施形態では、その比は、１：９～９：１およびその間の任意の整数値を含み、Ｔ細胞を刺激するために使用することができる。Ｔ細胞刺激をもたらす抗ＣＤ３および抗ＣＤ２８結合粒子とＴ細胞との比は上記のように変動し得るが、特定の好ましい値には１：１００、１：５０、１：４０、１：３０、１：２０、１：１０、１：９、１：８、１：７、１：６、１：５、１：４、１：３、１：２、１：１、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、１０：１、および１５：１が含まれ、１つの好ましい比は、粒子：Ｔ細胞が少なくとも１：１である。一実施形態では、１：１以下の粒子対細胞比が使用される。特定の一実施形態では、好ましい粒子：細胞比は１：５である。さらなる実施形態では、粒子対細胞比は、刺激の日にちに応じて変動し得る。例えば、一実施形態では、粒子対細胞の比は初日には１：１～１０：１であり、その後１０日まで、（添加日の細胞数に基づき）１：１～１：１０の最終比で毎日または隔日に追加の粒子が細胞に添加される。特定の一実施形態では、粒子対細胞の比は刺激初日に１：１であり、刺激の３日目および５日目に１：５に調整される。別の実施形態では、粒子は、刺激の初日は最終比１：１に基づいて、３日目および５日目は最終比１：５に、毎日または隔日に添加される。別の実施形態では、粒子対細胞の比は刺激初日に２：１であり、刺激の３日目および５日目に１：１０に調整される。別の実施形態では、粒子は、刺激の初日は最終比１：１に基づいて、３日目および５日目は最終比１：１０に、毎日または隔日に添加される。当業者には、さまざまな他の比率が本発明への使用に適切であり得ることが理解されよう。特に、比率は粒子径ならびに細胞のサイズおよびタイプに応じて変わると思われる。

【０３８９】

本発明のさらなる実施形態では、Ｔ細胞などの細胞を薬剤被覆ビーズと組み合わせ、このビーズと細胞とをその後分離して、次いで細胞を培養する。代替の実施形態では、培養前に、薬剤被覆ビーズと細胞は分離されずに一緒に培養される。さらなる実施形態では、ビーズおよび細胞は、磁力などの力を加えることによって最初に濃縮され、細胞表面マーカーの連結が増加され、それによって細胞刺激が誘導される。

【０３９０】

例として、細胞表面タンパク質は、抗ＣＤ３および抗ＣＤ２８が結合している常磁性ビーズ（３×２８ビーズ）をＴ細胞と接触させることによって連結することができる。一実施形態では、細胞（例えば１０４～１０９個のＴ細胞）およびビーズ（例えば１：１の比のＤＹＮＡＢＥＡＤＳ（登録商標）Ｍ－４５０ＣＤ３／ＣＤ２８Ｔ常磁性ビーズ）を緩衝液、好ましくはＰＢＳ（カルシウムやマグネシウムなどの二価カチオンを含まない）中で組み合わせる。この場合もまた、当業者は、任意の細胞濃度が使用できることを容易に理解することができよう。例えば、標的細胞はサンプル中で非常に稀で、サンプルにわずか０．０１％含まれていても、またはサンプル全体（すなわち１００％）が目的の標的細胞を含んでいてもよい。いずれの細胞数も本発明の範囲内である。特定の実施形態では、細胞と粒子との最大の接触を確実にするために、粒子と細胞とが混合される体積を著しく減少させる（すなわち、細胞の濃度を増加させる）ことが望ましい場合がある。例えば、一実施形態では、約２０億細胞／ｍｌの濃度が使用される。別の実施形態では、１億細胞／ｍｌ超が用いられる。さらなる実施形態では、１０００万、１５００万、２０００万、２５００万、３０００万、３５００万、４０００万、４５００万、または５０００万細胞／ｍｌの細胞濃度が使用される。さらに別の実施形態では、７５００万、８０００万、８５００万、９０００万、９５００万、または１億細胞／ｍｌの細胞濃度が使用される。さらなる実施形態では、１億２５００万または１億５０００万細胞／ｍｌの濃度を使用することができる。高濃度を使用すると、細胞収量、細胞活性化、および細胞増殖が増加する可能性がある。さらに、高細胞濃度の使用は、ＣＤ２８陰性Ｔ細胞などの目的の標的抗原を弱く発現し得る細胞のより効率的な捕捉を可能にする。そのような細胞集団は治療的価値を有する可能性があり、特定の実施形態では得ることが望ましいであろう。例えば、高濃度の細胞を使用することは、通常より弱いＣＤ２８発現を有するＣＤ８＋Ｔ細胞のより効率的な選択を可能にする。

【０３９１】

本発明の一実施形態では、混合物を数時間（約３時間）から約１４日間またはその間の任意の毎時整数値で培養することができる。別の実施形態では、混合物を２１日間培養することができる。本発明の一実施形態では、ビーズとＴ細胞とは約８日間一緒に培養される。別の実施形態では、ビーズとＴ細胞とは、２～３日間一緒に培養される。Ｔ細胞の培養時間が６０日以上であり得るように、数サイクルの刺激もまた望ましいと思われる。Ｔ細胞培養に適切な条件には、血清（例えば、ウシ胎児血清またはヒト血清）、インターロイキン－２（ＩＬ－２）、インスリン、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＴＧＦβ、およびＴＮＦ－αまたは当業者に公知の細胞増殖用の他の添加剤を含む、増殖および生存に必要な因子を含み得る適切な培地（例えば、Ｍｉｎｉｍａｌ Ｅｓｓｅｎｔｉａｌ ＭｅｄｉａまたはＲＰＭＩ Ｍｅｄｉａ１６４０またはＸ－ｖｉｖｏ １５、（Ｌｏｎｚａ））が含まれる。細胞増殖のための他の添加剤としては、限定するものではないが、界面活性剤、プラスマネート、ならびにＮ－アセチル－システインおよび２－メルカプトエタノールなどの還元剤が挙げられる。培地としては、ＲＰＭＩ １６４０、ＡＩＭ－Ｖ、ＤＭＥＭ、ＭＥＭ、α－ＭＥＭ、Ｆ－１２、Ｘ－Ｖｉｖｏ １５、およびＸ－Ｖｉｖｏ ２０、Ｏｐｔｉｍｉｚｅｒ、アミノ酸、ピルビン酸ナトリウム、およびビタミンを添加したもの、血清非含有もしくは適切な量の血清（または血漿）を添加したもののいずれか、または規定されたホルモンのセット、および／またはＴ細胞の成長および増殖に十分な量のサイトカインを添加したものを挙げることができる。抗生物質、例えばペニシリンおよびストレプトマイシンは実験的培養物にのみ含まれ、対象に注入されるべき細胞の培養物には含まれない。Ｔ細胞は、成長を支持す

るのに必要な条件下、例えば適切な温度（例えば３７℃）および大気（例えば空気＋５％ＣＯ２）下に維持される。

【０３９２】

さまざまな刺激時間に曝露されているＴ細胞は異なる特性を示すことがある。例えば、典型的な血液またはアフェレーシスされた末梢血単核細胞産物は、細胞傷害性またはサプレッサーＴ細胞集団（ＴＣ、ＣＤ８＋）よりも大きいヘルパーＴ細胞集団（ＴＨ、ＣＤ４＋）を有する。ＣＤ３およびＣＤ２８受容体を刺激することによるＴ細胞のエクスビボ増殖は、約８～９日目より前には主にＴＨ細胞からなるＴ細胞集団を産生するが、約８～９日目の後はＴ細胞集団は次第により大きくなるＴＣ細胞を含む。治療の目的に応じて、主にＴＨ細胞を含むＴ細胞集団を対象に注入することが有利なことがある。同様に、ＴＣ細胞の抗原特異的サブセットが単離されている場合、このサブセットをより高度に増殖させることが有益となり得る。

【０３９３】

さらに、ＣＤ４およびＣＤ８マーカーに加えて、他の表現型マーカーは、細胞増殖過程の進行の間に有意に、しかし大部分が再現可能に変化する。したがって、そのような再現性により、活性化Ｔ細胞産物を特定の目的に適合させる能力が可能となる。

【０３９４】

疾患治療のためのＣＡＲ発現細胞の使用

ＣＡＲを発現する細胞、および特定の実施形態では共刺激ポリペプチドは、疾患の治療薬として使用することができる。治療薬は、活性成分としてＣＡＲを発現する細胞であり得、適切な賦形剤をさらに含み得る。賦形剤の例としては、前述の薬学的に許容される賦形剤が挙げられ、組成物は、活性成分としての本発明の核酸、さまざまな細胞培養培地、等張食塩水を含む。ＣＡＲを発現する細胞が投与される疾患は、その疾患が前記細胞に対して感受性を示す限り、限定されない。疾患の例としては、がん（血液がん（白血病）、固形腫瘍など）、炎症性疾患／自己免疫疾患（喘息、湿疹）、肝炎ならびにその原因がインフルエンザおよびＨＩＶなどのウイルス、細菌または真菌である感染性疾患、例えば結核、ＭＲＳＡ、ＶＲＥ、および深在性真菌症が挙げられる。上記疾患の治療のために減少または除去されることが望まれる細胞が保有する抗原、すなわち腫瘍抗原、ウイルス抗原、細菌抗原などに結合する本発明のＣＡＲを発現する細胞が、これらの疾患の治療のために投与される。本発明の細胞は、骨髄移植または放射線照射の後の感染症の予防、再発白血病の寛解を目的としたドナーリンパ球輸血などにも利用することができる。活性成分としてＣＡＲを発現する細胞を含む治療薬は、皮内、筋肉内、皮下、腹腔内、鼻腔内、動脈内、静脈内、腫瘍内、または求心性リンパ管内に、非経口投与によって、例えば注射または輸注によって投与することができるが、投与経路は限定されるものではない。

【０３９５】

特定の実施形態では、ＣＡＲ発現細胞はがんを有する対象由来の自己Ｔ細胞である。治療され得るがんには、血管新生化されていない、またはまだ実質的に血管新生化されていない腫瘍、ならびに血管新生化腫瘍が含まれる。がんは、非固形腫瘍（例えば、血液腫瘍、例えば白血病およびリンパ腫）を含んでも、または固形腫瘍を含んでもよい。本発明のＣＡＲで治療されるがんのタイプには、限定するものではないが、がん腫、芽細胞腫および肉腫、ならびに特定の白血病またはリンパ性悪性腫瘍、良性および悪性腫瘍、ならびに悪性腫瘍、例えば、肉腫、がん腫および黒色腫が含まれる。成人の腫瘍／がんおよび小児の腫瘍／がんも含まれる。

【０３９６】

血液がんは血液または骨髄のがんである。血液（または血行性）がんの例には、急性白血病（急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病、急性骨髄性白血病および骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性および赤白血病など）、慢性白血病（慢性骨髄球性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、および慢性リンパ球性白血病など）、真性赤血球増加症、リンパ腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（低悪性度および高悪性度型）、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、重鎖病、骨髄異形成症候群、

有毛細胞白血病および脊髄形成異常症を含む白血病が含まれる。

【０３９７】

他の血液がんとしては、Ｔ細胞性またはＮＫ細胞性リンパ腫、例えば、限定するものではないが、末梢性Ｔ細胞リンパ腫；未分化大細胞型リンパ腫、例えば未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）陽性、ＡＬＫ陰性未分化大細胞型リンパ腫、または原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫；血管免疫芽球性リンパ腫；皮膚Ｔ細胞リンパ腫、例えば、菌状息肉腫、セザリー症候群、原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫、原発性皮膚ＣＤ３０＋Ｔ細胞リンパ増殖性障害；原発性皮膚進行性表皮向性ＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞リンパ腫；原発性皮膚ガンマデルタＴ細胞リンパ腫；原発性皮膚小／中型ＣＤ４＋Ｔ細胞リンパ腫およびリンパ腫様丘疹症；成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬＬ）；芽細胞性ＮＫ細胞リンパ腫；腸症型Ｔ細胞リンパ腫；脾臓ガンマ－デルタＴ細胞リンパ腫；リンパ芽球性リンパ腫；鼻ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫；治療関連Ｔ細胞リンパ腫；例えば、実質臓器移植または骨髄移植後に現れるリンパ腫；Ｔ細胞性前リンパ球性白血病；Ｔ細胞大顆粒リンパ球性白血病；ＮＫ細胞の慢性リンパ増殖性障害；進行性ＮＫ細胞白血病；小児期の全身性ＥＢＶ＋Ｔ細胞リンパ増殖性疾患（慢性活動性ＥＢＶ感染症に関連）；種痘様水疱症様リンパ腫；成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫；腸症関連Ｔ細胞リンパ腫；肝脾Ｔ細胞リンパ腫；または皮下脂肪織炎様Ｔ細胞リンパ腫が挙げられる。

【０３９８】

一実施形態では、ＣＡＲ発現細胞は、リンパ腫またはリンパ球性もしくは骨髄性増殖性の障害または異常を有する宿主、例えばヒトを治療するのに有効な量で使用することができる。例えば、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞は、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫に罹患している宿主に投与することができる。例えば、宿主は、非ホジキンリンパ腫、例えば、限定するものではないが、ＡＩＤＳ関連リンパ腫；未分化大細胞型リンパ腫；血管免疫芽球性リンパ腫；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（小非切れ込み核細胞性リンパ腫）；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；びまん性大細胞型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；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；Ｔ細胞白血病；形質転換リンパ腫；治療関連Ｔ細胞リンパ腫；またはワルデンシュトレームマクログロブリン血症に罹患していてよい。

【０３９９】

または、本明細書に開示されるＣＡＲ発現細胞は、ホジキンリンパ腫、例えば、限定するものではないが、結節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；リンパ球優位型ホジキンリンパ腫；または結節性リンパ球優位型ＨＬを有する宿主、例えばヒトを治療するために有効な量で使用することができる。

【０４００】

または、本明細書に開示のＣＡＲ発現細胞は、特異的Ｂ細胞リンパ腫または増殖性障害、例えば、限定するものではないが、多発性骨髄腫；びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；濾胞性リンパ腫；粘膜関連リンパ組織リンパ腫（ＭＡＬＴ）；小細胞リンパ球性リンパ腫；縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；結節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＮＭＺＬ）；脾臓辺縁帯リンパ腫（ＳＭＺＬ）；血管内大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；原発性滲出性リンパ腫；またはリンパ腫様肉芽腫症；Ｂ細胞性前リンパ球性白血病；有毛細胞白血病；分類不能な脾リンパ腫／白血病；びまん性赤脾髄小細胞型Ｂ細胞リンパ腫；有毛細胞白血病変異型；リンパ形質細胞性リンパ腫；重鎖病、例えば、アルファ重鎖病、ガンマ重鎖病、ミュー重鎖病；形質細胞性骨髄腫；骨の孤立性形質細胞腫；骨外性形質細胞腫；原発性皮膚濾胞中心リンパ腫；Ｔ細胞／組織豊富型大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；慢性炎症を伴うＤＬＢＣＬ；高齢者のエプスタイン－バー－ウイルス（ＥＢＶ）＋ＤＬＢＣＬ；原発性縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；原発性皮膚ＤＬＢＣＬ、脚型；ＡＬＫ＋大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；形質芽球性リンパ腫；ＨＨＶ８関連多中心性に発生する大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；キャッスル

マン病；びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫との間の中間的特徴を有する、分類不可能なＢ細胞リンパ腫；またはびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との間の中間的特徴を有する、分類不可能なＢ細胞リンパ腫を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効な量で使用することができる。

【０４０１】

一実施形態では、本明細書に開示のＣＡＲ発現細胞はために有効な量で使用することができる。例えば、宿主は、リンパ球性または骨髄起源の急性または慢性白血病、例えば、限定するものではないが、：急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）；急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）；慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）；慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）；若年性骨髄単球性白血病（ＪＭＭＬ）；有毛細胞白血病（ＨＣＬ）；急性前骨髄球性白血病（ＡＭＬのサブタイプ）；大顆粒リンパ球性白血病；または成人Ｔ細胞慢性白血病に罹患していてよい。一実施形態では、患者は急性骨髄性白血病、例えば未分化型ＡＭＬ（Ｍ０）；骨髄芽球性白血病（Ｍ１；最小限の細胞成熟あり／なし）；骨髄芽球性白血病（Ｍ２；細胞成熟を伴う）；前骨髄球性白血病（Ｍ３またはＭ３変異型［Ｍ３Ｖ］）；骨髄単球性白血病（Ｍ４または好酸球増加を伴うＭ４変異型［Ｍ４Ｅ］）；単球性白血病（Ｍ５）；赤白血病（Ｍ６）；または巨核芽球性白血病（Ｍ７）に罹患している。

【０４０２】

一実施形態では、本明細書に開示されるＣＡＲ発現細胞は、宿主、例えば固形腫瘍を有するヒトを治療するために有効な量で使用することができる。例としては、限定するものではないが、限定するものではないが、エストロゲン受容体陽性、ＨＥＲ２陰性進行性乳がん、ｌａｔｅ－ｌｉｎｅ転移性乳がん、脂肪肉腫、非小細胞肺がん、肝臓がん、卵巣がん、神経膠芽腫、難治性固形腫瘍、網膜芽細胞腫陽性乳がん、ならびに網膜芽細胞腫陽性子宮内膜がん、膣がんおよび卵巣がんならびに肺がんおよび気管支がん、結腸腺がん、直腸腺がん、中枢神経系胚細胞腫瘍、奇形腫、エストロゲン受容体陰性乳がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、家族性精巣胚細胞腫瘍、ＨＥＲ２陰性乳がん、ＨＥＲ２陽性乳がん、男性乳がん、卵巣未熟奇形腫、卵巣成熟奇形腫、卵巣単胚葉性および高度限定型奇形腫、プロゲステロン受容体陰性乳がん、プロゲステロン受容体陽性乳がん、再発乳がん、再発結腸がん、再発性腺外胚細胞腫瘍、再発性腺外非セミノーマ胚細胞腫、再発性腺外セミノーマ、再発悪性精巣胚細胞腫瘍、再発黒色腫、再発卵巣胚細胞腫瘍、再発直腸がん、ステージＩＩＩ性腺外非セミノーマ胚細胞腫、ステージＩＩＩ性腺外セミノーマ、ステージＩＩＩ悪性精巣胚細胞腫瘍、ステージＩＩＩ卵巣胚細胞腫瘍、ステージＩＶ乳がん、ステージＩＶの結腸がん、ステージＩＶ性腺外非セミノーマ胚細胞腫瘍、ステージＩＶ性腺外セミノーマ、ステージＩＶ黒色腫、ステージＩＶ卵巣胚細胞腫瘍、ＩＶ期直腸がん、精巣未熟奇形腫、精巣成熟奇形腫、エストロゲン受容体陽性、ＨＥＲ２陰性進行性乳がん、後期転移性乳がん、脂肪肉腫、非小細胞肺がん、肝臓がん、卵巣がん、神経膠芽腫、難治性固形腫瘍、網膜芽細胞腫陽性乳がん、ならびに網膜芽細胞腫陽性子宮内膜がん、膣がんおよび卵巣がんならびに肺がんおよび気管支がん、転移性結腸直腸がん、転移性黒色腫、またはシスプラチン難治性の切除不能な胚細胞腫瘍、限定するものではないが、以下を含むがん腫、肉腫：肺がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚または眼内黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門部がん、胃がん、結腸がん、乳がん、子宮がん、卵管がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、膣がん、外陰がん、食道がん、小腸がん、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟部肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、膀胱がん、腎臓がんまたは尿管がん、腎細胞がん、腎盂がん、中枢神経系（ＣＮＳ）の新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、線維肉腫、粘膜肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、悪性線維性組織球腫、血管肉腫（ｈｅｍａｎｇｉｏｓａｒｃｏｍａ）、血管肉腫（ａｎｇｉｏｓａｒｃｏｍａ）、リンパ管腫が挙げられる。中皮腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮がん；類表皮がん、悪性皮膚付属器腫瘍、腺がん、肝細胞腫、肝細胞がん、腎細胞がん、副腎腫、胆管がん、移行上皮がん、絨毛がん、セミノーマ、胚細胞がん、未分化神経膠腫；多形性神経膠芽腫、神経芽細胞腫、髄芽腫、悪性髄膜腫、悪性神経鞘腫、神経線維肉腫、副甲状腺がん、甲状腺髄様がん、気

管支カルチノイド、褐色細胞腫、膵島細胞がん、悪性カルチノイド、悪性傍神経節腫、黒色腫、メルケル細胞新生物、葉状嚢胞肉腫（ｃｙｓｔｏｓａｒｃｏｍａ　ｐｈｙｌｌｏｉｄｅ）、唾液腺がん、胸腺がん、膀胱がん、およびウィルムス腫瘍、限定するものではないが、以下を含む血液障害または悪性血液疾患、骨髄障害、リンパ障害、白血病、リンパ腫、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）、肥満細胞障害および骨髄腫（例、多発性骨髄腫）。

【０４０３】

別の実施形態では、本明細書に開示のＣＡＲ発現細胞は、宿主、例えば自己免疫障害を有するヒトを治療するために有効な量で使用することができる。例としては、限定するものではないが、急性播種性脳脊髄炎（ＡＤＥＭ）；アジソン病；無ガンマグロブリン血症；円形脱毛症；筋萎縮性側索硬化症（ルー・ゲーリック病、運動ニューロン病とも称される）；強直性脊椎炎；抗リン脂質症候群；抗合成酵素症候群；アトピー性アレルギー；アトピー性皮膚炎；自己免疫性再生不良性貧血；自己免疫性関節炎；自己免疫性心筋症；自己免疫性腸症；自己免疫性顆粒球減少症；自己免疫性溶血性貧血；自己免疫性肝炎；自己免疫性副甲状腺機能低下症；自己免疫性内耳疾患；自己免疫性リンパ増殖性症候群；自己免疫性心筋炎；自己免疫性膵炎；自己免疫性末梢神経障害；自己免疫性卵巣不全；自己免疫性多腺内分泌症候群；自己免疫性プロゲステロン皮膚炎；自己免疫性血小板減少性紫斑病；自己免疫性甲状腺障害；自己免疫性蕁麻疹；自己免疫性ブドウ膜炎；自己免疫性血管炎；バロー病／バロー同心円硬化症；ベーチェット病；ベルジェ病；ビッカースタッフ脳炎；ブラウ症候群；水疱性類天疱瘡；がん；キャッスルマン病；セリアック病；シャーガス病；慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー；慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー；慢性閉塞性肺疾患；慢性再発多発性骨髄炎；チャーグ－ストラウス症候群；瘢痕性類天疱瘡；コーガン症候群；慣例凝集素症；補完成分２欠損症；接触性皮膚炎；頭蓋動脈炎；クレスト症候群；クローン病；クッシング症候群；皮膚白血球破砕性血管炎；デゴス病；ダーカム病；疱疹状皮膚炎；皮膚筋炎；１型糖尿病；びまん性皮膚全身性硬化症；円板状エリテマトーデス；ドレスラー症候群；薬物誘発性ループス；湿疹；子宮内膜症；腱付着部炎関連関節炎；好酸球性筋膜炎；好酸球性胃腸炎；好酸球性肺炎；後天性表皮水疱症；結節性紅斑；胎児赤芽球症；本態性混合型クリオグロブリン血症；エヴァンス症候群；外因性および内因性反応性気道疾患（喘息）；進行性骨化性線維異形成症；線維化性肺胞炎（または特発性肺線維症）；胃炎；胃腸類天疱瘡；糸球体腎炎；グッドパスチャー症候群；グレーブス病；ギランバレー症候群（ＧＢＳ）；橋本脳症；橋本甲状腺炎；溶血性貧血；ヘノッホ－シェーンライン紫斑病；妊娠ヘルペス（妊娠性天疱瘡）；化膿性汗腺炎；ヒューズ－ストービン症候群；低ガンマグロブリン血症；特発性炎症性脱髄性疾患；特発性肺線維症；特発性血小板減少性紫斑病；ＩｇＡ腎症；免疫性糸球体腎炎；免疫性腎炎；免疫性肺炎；封入体筋炎；炎症性腸疾患；間質性膀胱炎；若年性特発性関節炎、別名若年性関節リウマチ；川崎病；ランバート－イートン筋無力症候群；白血球破砕性血管炎；扁平苔癬；硬化性苔癬；線状ＩｇＡ病（ＬＡＤ）；ルポイド肝炎、別名自己免疫性肝炎；エリテマトーデス；マジード症候群；顕微鏡的多発性血管炎；ミラーフィッシャー症候群；混合結合組織病；モルフィア；ムッハ－ハーベルマン病、別名急性痘瘡状苔癬状粃糠疹；多発性硬化症；重症筋無力症；筋炎；メニエール病；ナルコレプシー；視神経脊髄炎（デヴィック病とも称される）；神経筋硬直症；眼部瘢痕性類天疱瘡；オプソクローヌス－ミオクローヌス症候群；オード甲状腺炎；回帰性リウマチ；ＰＡＮＤＡＳ（ストレプトコッカス関連小児自己免疫性神経精神疾患）；腫瘍随伴小脳変性；発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）；パリー－ロンベルグ症候群；毛様体扁平部炎；パーソネージ－ターナー症候群；尋常性天疱瘡；静脈周囲性脳脊髄炎；悪性貧血；ＰＯＥＭＳ症候群；結節性多発動脈炎；リウマチ性多発性筋痛；多発性筋炎；原発性胆汁性肝硬変；原発性硬化性胆管炎；進行性炎症性ニューロパチー；乾癬；乾癬性関節炎；純赤血球無形成症；壊疽性膿皮症；ラスムッセン脳炎；レイノー現象；ライター症候群；再発性多発性軟骨炎；レストレスレッグ症候群；後腹膜線維症；リウマチ熱；慢性関節リウマチ；サルコイドーシス；統合失調症；シュミット症候群；シュニッツラー症候群；強膜炎；強皮症；硬化性胆管炎；血清疾患；シ

ェーグレン症候群；脊椎関節症；スティッフパーソン症候群；スティル病；亜急性細菌性心内膜炎（ＳＢＥ）；スサック症候群；スウィート症候群；シデナム舞踏病；交感性眼炎；全身性エリテマトーデス；高安動脈炎；側頭動脈炎（「巨細胞性動脈炎」としても知られる）；血小板減少症；トロサ－ハント症候群；横断性脊髄炎；潰瘍性大腸炎；未分化結合組織疾患；未分化脊椎関節症；蕁麻疹様血管炎；血管炎；白斑；エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、ＨＩＶ、ＨＴＬＶ　１、水痘帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）およびヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）などのウイルス性疾患；またはウェゲナー肉芽腫症が挙げられる。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、および鼻炎に由来するものを含むアレルギー状態である。

【０４０４】

固形腫瘍は、通常嚢胞または液体領域を含まない異常な組織塊である。固形腫瘍は良性または悪性であり得る。さまざまなタイプの固形腫瘍が、それらを形成する細胞型（肉腫、がん腫、リンパ腫など）にちなんで名付けられる。肉腫およびがん腫などの固形腫瘍の例には、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、および他の肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸がん、リンパ系腫瘍、膵臓がん、乳がん、肺がん、卵巣がん、前立腺がん、肝細胞がん、扁平上皮がん、基底細胞がん、腺がん、汗腺がん、甲状腺髄様がん、甲状腺乳頭がん、褐色細胞腫皮脂腺がん、乳頭がん、乳頭状腺がん、髄様がん、気管支原性肺がん、腎細胞がん、肝細胞腫、胆管がん、絨毛がん、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、精巣腫瘍、セミノーマ、膀胱がん、黒色腫およびＣＮＳ腫瘍（神経膠腫（脳幹神経膠腫および混合神経膠腫など）、神経膠芽腫（多形神経膠芽腫としても知られている）、星状細胞腫、ＣＮＳリンパ腫、胚細胞腫、髄芽腫、神経鞘腫、頭蓋咽頭腫（ｃｒａｎｉｏｐｈａｒｙｏｇｉｏｍａ）、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫（ｍｅｎａｎｇｉｏｍａ）、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫および脳転移が含まれる。

【０４０５】

一実施形態では、本発明のＣＡＲの抗原結合部分の部分は特定のがんを治療するように設計されている。例えば、ＣＤ１９を標的とするように設計されたＣＡＲは、限定するものではないが、プレＢ　ＡＬＬ（小児適応症）、成人ＡＬＬ、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、同種骨髄移植後のサルベージを含む、がんおよび障害を治療するために使用することができる。

【０４０６】

別の実施形態では、ＣＡＲは、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を治療するために、ＣＤ２２を標的とするように設計することができる。

【０４０７】

一実施形態では、がんおよび障害としては、限定するものではないが、プレＢ　ＡＬＬ（小児適応症）、成人ＡＬＬ、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、同種骨髄移植後のサルベージなどが挙げられ、これらはＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、およびＲＯＲ１を標的とするＣＡＲの組み合わせを使用して治療することができる。

【０４０８】

一実施形態では、ＣＡＲは、中皮腫、膵臓がん、卵巣がんなどを治療するために、メソセリンを標的とするように設計することができる。

【０４０９】

一実施形態では、ＣＡＲは、急性骨髄性白血病などを治療するために、ＣＤ３３／ＩＬ３Ｒａを標的とするように設計することができる。

【０４１０】

一実施形態では、ＣＡＲは、リンパ腫、例えばホジキンリンパ腫などを治療するために、ＣＤ３０を標的とするように設計することができる。

【０４１１】

一実施形態では、ＣＡＲは、トリプルネガティブ乳がん、非小細胞肺がんなどを治療するために、ｃ－Ｍｅｔを標的とするように設計することができる。

【０４１２】
一実施形態では、ＣＡＲは、前立腺がんなどを治療するために、ＰＳＭＡを標的とするように設計することができる。
【０４１３】
一実施形態では、ＣＡＲは、前立腺がんなどを治療するために、糖脂質Ｆ７７を標的とするように設計することができる。
【０４１４】
一実施形態では、ＣＡＲは、神経膠芽腫（ｇｌｉｏｂａｓｔｏｍａ）などを治療するためにＥＧＦＲｖＩＩＩを標的とするように設計することができる。
【０４１５】
一実施形態では、ＣＡＲは、神経芽細胞腫、黒色腫などを治療するために、ＧＤ－２を標的とするように設計することができる。
【０４１６】
一実施形態では、ＣＡＲは、骨髄腫、肉腫、黒色腫などを治療するために、ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲを標的とするように設計することができる。
【０４１７】
一実施形態では、ＣＡＲは、骨髄腫、肉腫、黒色腫などを治療するために、ＭＡＧＥＡ３　ＴＣＲを標的とするように設計することができる。
【０４１８】
一実施形態では、ＣＡＲは、結腸直腸がんなどを治療するために、ＣＥＡを標的とするように設計することができる。
【０４１９】
一実施形態では、ＣＡＲは、乳がんなどを治療するために、ｅｒｂ－Ｂ２、ｅｒｂ－Ｂ３、および／またはｅｒｂ－Ｂ４を標的とするように設計することができる。
【０４２０】
一実施形態では、ＣＡＲは、神経膠腫、神経膠芽腫、または髄芽腫などを治療するために、ＩＬ－１３Ｒ－ａ２を標的とするように設計することができる。
【０４２１】
一実施形態では、ＣＡＲは、多発性骨髄腫を治療するために、ＢＭＣＡを標的とするように設計することができる。
【０４２２】
一実施形態では、ＣＡＲは、多発性骨髄腫を治療するために、ＭＴＨ１を標的とするように設計することができる。
【０４２３】
しかしながら、本発明は、本明細書に開示の抗原標的および疾患のみに限定されると解釈されるべきではない。むしろ、本発明は、ｄＴＡＧを有するＣＡＲが疾患を治療するために使用され得る場合、疾患と関連する任意の抗原標的またはリガンド標的を含むと解釈されるべきである。
【０４２４】
本発明のＣＡＲ発現細胞はまた、哺乳動物におけるエクスビボ免疫化および／またはインビボ治療のための一種のワクチンとして機能し得る。好ましくは、哺乳動物はヒトである。
【０４２５】
エクスビボ免疫化に関して、細胞を哺乳動物に投与する前に、インビトロで以下の少なくとも１つが行われる：ｉ）細胞の増殖、ｉｉ）ＣＡＲをコードする核酸の細胞への導入、および／またはｉｉｉ）細胞の凍結保存。
【０４２６】
本発明のＣＡＲ発現細胞は、単独で、または希釈剤および／またはＩＬ－２もしくは他のサイトカインもしくは細胞集団などの他の成分と組み合わせて医薬組成物として投与することができる。簡潔には、本発明の医薬組成物は、本明細書に記載の標的Ｔ細胞集団を

、１つまたは複数の薬学的または生理学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と組み合わせて含むことができる。そのような組成物は、中性緩衝食塩水、リン酸緩衝食塩水などの緩衝液；グルコース、マンノース、スクロースまたはデキストラン、マンニトールなどの炭水化物；タンパク質；グリシンなどのポリペプチドまたはアミノ酸；酸化防止剤；ＥＤＴＡまたはグルタチオンなどのキレート剤；アジュバント（例えば、水酸化アルミニウム）ならびに防腐剤を含むことができる。本発明の組成物は、静脈内投与用に製剤化されることが好ましい。

【０４２７】

本発明のＣＡＲ発現細胞の医薬組成物は、治療（または予防）されるべき疾患に適した様式で投与することができる。投与の量および頻度は、患者の状態、ならびに患者の疾患の種類および重症度などの要因によって決定されるものであるが、適切な投薬量は臨床試験によって決定することができる。

【０４２８】

「免疫学的有効量」、「抗腫瘍有効量」、「腫瘍抑制有効量」、または「治療量」が示される場合、投与されるべき本発明の組成物の正確な量は、患者（対象）の年齢、体重、腫瘍の大きさ、感染または転移の程度、および状態の個々の違いを考慮して、医師が決定することができる。一般に、本明細書に記載のＴ細胞を含む医薬組成物は、これらの範囲内のすべての整数値を含めて、10^4～10^9細胞／ｋｇ体重、好ましくは10^5～10^6細胞／ｋｇ体重の投薬量で投与することができる。Ｔ細胞組成物はこれらの投薬量で複数回投与することもできる。細胞は、免疫療法において一般に知られている輸注技術を使用することによって投与することができる（例えば、Ｒｏｓｅｎｂｅｒｇら、Ｎｅｗ Ｅｎｇ．Ｊ．ｏｆ Ｍｅｄ．３１９（１９８８）：１６７６を参照されたい）。特定の患者に対する最適な投薬量および治療計画は、疾患の徴候について患者をモニターし、それに応じて治療を調整することによって、医学の当業者が容易に決定することができる。

【０４２９】

ＣＡＲ発現細胞の投与は、エアロゾル吸入、注射、摂取、注入、埋め込みまたは移植によることを含む任意の都合のよい様式で実施することができる。本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞は、皮下、皮内、腫瘍内、結節内、骨髄内、筋肉内、静脈内（ｉ．ｖ．）注射、または腹腔内に患者に投与することができる。一実施形態では、本発明のＣＡＲ発現細胞は、皮内注射または皮下注射によって患者に投与される。別の実施形態では、本発明のＣＡＲ発現細胞は、好ましくは静脈内注射によって投与される。ＣＡＲ発現細胞は、腫瘍、リンパ節、または感染部位に直接注射することができる。

【０４３０】

患者に投与される上記治療の投薬量は、治療される状態の正確な性質および治療のレシピエントによって変わるものである。ヒトへの投与のための投薬量の増減は、当技術分野で認められている慣例に従って実施することができる。

【０４３１】

ヘテロ二官能性化合物

上記のように、本発明のＣＡＲは、ターゲティングヘテロ二官能性化合物に対するリガンドを提供する、細胞内ヘテロ二官能性化合物結合部分またはドメインを含む。ＣＡＲ構築物中にｄＴＡＧを含めることにより、ＣＡＲ発現細胞によって発現されるＣＡＲは、ユビキチンプロテアソーム経路を利用してＣＡＲを分解するヘテロ二官能性化合物に曝されると容易かつ急速に分解され得る。このようにして、ＣＡＲ内の特異的ｄＴＡＧを標的とするヘテロ二官能性化合物の投与は、ＣＡＲ発現細胞内のＣＡＲまたはその一部の分解が活性化シグナル伝達の発生を妨げるので、ＣＡＲ発現細胞の活性化の調節を可能にする。この戦略を利用して、ＣＡＲ発現細胞の活性化を調節する、例えば有害な炎症反応を減少させるためにＣＡＲ発現細胞の活性化を低下させることができる。さらに、ヘテロ二官能性化合物戦略を利用することによって、ＣＡＲ発現細胞は節約される。

【０４３２】

ユビキチンプロテアソーム経路（ＵＰＰ）を利用してタンパク質を選択的に標的化およ

び分解する戦略は、タンパク質機能の翻訳後制御に使用されてきた。ヘテロ二官能性化合物は、標的タンパク質結合リガンドおよびＥ３ユビキチンリガーゼリガンドで構成される。ヘテロ二官能性化合物は、それらのＥ３ユビキチンリガーゼへの動員およびその後のユビキチン化を介して、選択されたタンパク質のプロテアソーム媒介分解を誘導することができる。これらの薬物様分子は、タンパク質レベルに対する可逆的、用量反応性、調整可能、一時的制御の可能性を提供する。そのような化合物の初期の記載は、Ｄｅｓｈａｌｅｓらによって２０００年９月に出願され、２００６年５月に付与された、「Ｐｒｏｔｅｏｌｙｓｉｓ Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ Ｃｈｉｍｅｒｉｃ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ」という標題の米国特許第７，０４１，２９８号に提供された。「ＰＲＯＴＡＣＳ：タンパク質をユビキチン化および分解のためにＳｋｐ１－カリンＦボックス複合体に標的化するキメラ分子」と題された、Ｓａｋａｍｏｔｏらによる刊行物（ＰＮＡＳ ９８（１５）（２００１）：８５５４－８５５９）は、Ｆボックスタンパク質β－ＴＲＣＰに結合することができるペプチドに連結されたＭＡＰ－ＡＰ－２の小分子結合剤からなるヘテロ二官能性化合物を記載しており、その開示もまた米国特許第７，０４１，２９８号に提供されている。「Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ ＰＲＯＴＡＣＳ ｔｏ Ｔａｒｇｅｔ Ｃａｎｃｅｒ－ｐｒｏｍｏｔｉｎｇ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｆｏｒ Ｕｂｉｑｕｉｔｉｎａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ」と題されたＳａｋａｍｏｔｏらによる刊行物（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ａｎｄ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ ２（２００３）：１３５０－１３５８）は、ＭＡＰ－ＡＰ－２を分解する代わりにエストロゲンおよびアンドロゲン受容体を分解する、類似のヘテロ二官能性化合物（ＰＲＯＴＡＣ２）を記載している。「Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｃｏｎｔｒｏｌ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｌｅｖｅｌｓ：Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｉｎ ｖｉｖｏ Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ」と題された、Ｓｃｈｎｅｅｋｌｏｔｈらによる刊行物（ＪＡＣＳ １２６（２００４）：３７４８－３７５４）は、ＦＫ５０６結合タンパク質（ＦＫＢＰ１２）を標的とし、ＰＲＯＴＡＣ２およびＰＲＯＴＡＣ３の両方が緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）イメージングでそれらのそれぞれの標的にヒットすることを示す類似のヘテロ二官能性化合物（ＰＲＯＴＡＣ３）を記載している。「Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈｅｓ ｔｏ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｉｎｇ Ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ」と題された、Ｓｃｈｎｅｅｋｌｏｔｈらによる刊行物（ＣｈｅｍＢｉｏＣｈｅｍ ６（２００５）４０－４６）は、その技術を用いて、当時の現場の状況を記載していた。「Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ Ｉｎｄｕｃｅｄ ｂｙ ａ Ｓｍａｌｌ Ｍｏｌｅｃｕｌｅ：Ｅｎ Ｒｏｕｔｅ ｔｏ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ」と題された、Ｓｃｈｎｅｅｋｌｏｔｈらによる刊行物（ＢＭＣＬ １８（２２）（２００８）：５９０４－５９０８）は、アンドロゲン受容体とユビキチンＥ３リガーゼとに同時に結合することによってアンドロゲン受容体をインビボで分解する、ＰＥＧによって連結された２つの小分子からなるヘテロ二官能性化合物を記載している。「Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ Ｕｓｅｆｕｌ ｆｏｒ Ｐｒｏｍｏｔｉｎｇ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｕｓｉｎｇ Ｓａｍｅ」と題された、Ｃｒｅｗｓらの国際公開第２０１３／１７０１４７号は、リンカーに共有結合したタンパク質分解部分を含む、ＣｌｏｇＰが１．５以上の化合物を記載している。Ｂｕｃｋｌｅｙらによる前述の刊行物（Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．５３（２０１４）：２３１２－２３３０）の概説は、「Ｓｍａｌｌ－Ｍｏｌｅｃｕｌｅ Ｃｏｎｔｒｏｌ ｏｆ Ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｌｅｖｅｌｓ ｔｈｒｏｕｇｈ Ｍｏｄｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ Ｕｂｉｑｕｉｔｉｎ Ｐｒｏｔｅａｓｏｍｅ Ｓｙｓｔｅｍ」と題されている。Ａｒｖｉｎａｓ Ｉｎｃ．に譲渡された「Ｉｍｉｄｅ Ｂａｓｅｄ Ｍｏｄｕｌａｔｏｒｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｏｌｙｓｉｓ ａｎｄ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｕｓｅ」と題された、国際公開第２０１５／１６０８４５号は、Ｅ３リガーゼタンパク質としてセレブロンを利用するためのサリドマイドによるデグロン技術の使用を記載している。「Ｈｉｊａｃｋｉｎｇ ｔｈｅ Ｅ３ Ｕｂｉｑｕｉｔｉｎ Ｌｉｇａｓｅ Ｃｅｒｅｂｌｏｎ ｔｏ ｅｆｆｉｃｉｅｎｔｌｙ Ｔａｒｇｅｔ

ＢＤＲ４」と題された、Ｊ．Ｌｕらによる刊行物（ＣｈｅｍｉｓｔｒｙおよびＢｉｏｌ．２２（６）（２０１５）：７５５－７６３）も同様に、ＢＤＲ４の分解に有用なサリドマイド系化合物を記載している。この技術を記載している他の刊行物としては、Ｂｏｎｄｅｓｏｎら（Ｎａｔｕｒｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ １１（２０１５）：６１１－６１７）、Ｇｕｓｔａｆｓｏｎら（Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．５４（２０１５）：９６５９－９６６２）、Ｂｕｃｋｌｅｙら（ＡＣＳ Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏ．１０（２０１５）：１８３１－１８３７）、Ａｒｖｉｎａｓ Ｉｎｃ．に譲渡された「Ｉｍｉｄｅ Ｂａｓｅｄ Ｍｏｄｕｌａｔｏｒｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｏｌｙｓｉｓ ａｎｄ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｕｓｅ」と題された米国特許出願第２０１６／００５８８７２号、Ａｒｖｉｎａｓ Ｉｎｃ．に譲渡された「Ｅｓｔｒｏｇｅｎ－ｒｅｌａｔｅｄ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ａｌｐｈａ Ｂａｓｅｄ ＰＲＯＴＡＣ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ａｎｄ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｕｓｅ」と題された米国特許出願２０１６／００４５６０７号、イェール大学、ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅおよびケンブリッジエンタープライズリミテッド・ケンブリッジ大学に譲渡された「Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｅｎｈａｎｃｅｄ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ ｏｆ Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ＆ Ｏｔｈｅｒ Ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅｓ ｂｙ ａｎ Ｅ３ Ｕｂｉｑｕｉｔｉｎ Ｌｉｇａｓｅ」と題された米国特許出願第２０１４／０３５６３２２号、Ｌａｉら（Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．５５（２０１６）：８０７－８１０）、Ｔｏｕｒｅら（Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．５５（２０１６）：１９６６－１９７３）、およびＤａｎａ Ｆａｒｂｅｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅに譲渡された、「Ｍｅｔｈｏｄｓ ｔｏ Ｉｎｄｕｃｅ Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ Ｔｈｒｏｕｇｈ Ｂｉｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ」と題された米国特許出願第２０１６／０１７６９１６号が挙げられる。

【０４３３】

標的タンパク質分解技術の他の記載としては、「Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｋｎｏｃｋｄｏｗｎ Ｕｓｉｎｇ Ｍｅｔｈｙｌ Ｂｅｓｔａｔｉｎ－Ｌｉｇａｎｄ Ｈｙｂｒｉｄ Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ：Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ Ｉｎｄｕｃｅｒｓ ｏｆ Ｕｂｉｑｕｉｔｉｎａｔｉｏｎ－Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ ｏｆ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｒｅｔｉｎｏｉｃ Ａｃｉｄ－Ｂｉｎｄｉｎｇ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ」と題された、レチノイン酸結合タンパク質の分解にＥ３ユビキチンリガーゼを利用するペプチドに連結された小分子を記載している、Ｉｔｏｈら（ＪＡＣＳ１３２（１６）（２０１０）：５８２０－５８２６）、ならびに、「Ｐｈｔｈａｌｉｍｉｄｅ Ｃｏｎｊｕｇａｔｉｏｎ ａｓ ａ Ｓｔｒａｔｅｇｙ ｆｏｒ ｉｎ ｖｉｖｏ Ｔａｒｇｅｔ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ」と題された、サリドマイドに基づく標的タンパク質分解技術を記載しているＷｉｎｔｅｒら、（Ｓｃｉｅｎｃｅ ３４８（２０１５）：１３７６－１３８１）が挙げられる。

【０４３４】

本発明のＣＡＲまたは共刺激ポリペプチドの分解に有用なヘテロ二官能性化合物は、分解を誘導するためにＣＡＲまたは共刺激ポリペプチド内のｄＴＡＧに結合することができる任意のヘテロ二官能性化合物であってよい。ヘテロ二官能性化合物は、当技術分野において一般的に知られており、例えば、米国特許第７，０４１，２９８号；Ｓａｋａｍｏｔｏら（ＰＮＡＳ，２００１，９８（１５）：８５５４－８５５９）；Ｓａｋａｍｏｔｏら（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ａｎｄ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ ２（２００３）１３５０－１３５８）；Ｓｃｈｎｅｅｋｌｏｔｈら（ＪＡＣＳ１２６（２００４）：３７４８－３７５４）；Ｓｃｈｎｅｅｋｌｏｔｈら（ＣｈｅｍＢｉｏＣｈｅｍ ６（２００５）：４０－４６）；Ｓｃｈｎｅｅｋｌｏｔｈら（ＢＭＣＬ１８（２２）（２００８）：５９０４－５９０８）；国際公開第２０１３／１７０１４７号；Ｂｕｃｋｌｅｙら（Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．５３（２０１４）：２３１２－２３３０）；国際公開第２０１５／１６０８４５号；Ｌｕら（Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｂｉｏｌ．２２（６

）（２０１５）：７５５－７６３）；Ｂｏｎｄｅｓｏｎら（Ｎａｔｕｒｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ １１（２０１５）：６１１－６１７）；Ｇｕｓｔａｆｓｏｎら（Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．５４（２０１５）：９６５９－９６６２）；Ｂｕｃｋｌｅｙら（ＡＣＳ Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏ．１０（２０１５）：１８３１－１８３７）；Ａｒｖｉｎａｓ Ｉｎｃ．に譲渡された「Ｉｍｉｄｅ Ｂａｓｅｄ Ｍｏｄｕｌａｔｏｒｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｏｌｙｓｉｓ ａｎｄ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｕｓｅ」と題された米国特許出願第２０１６／００５８８７２号、Ａｒｖｉｎａｓ Ｉｎｃ．に譲渡された「Ｅｓｔｒｏｇｅｎ－ｒｅｌａｔｅｄ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ａｌｐｈａ Ｂａｓｅｄ ＰＲＯＴＡＣ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ａｎｄ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｕｓｅ」と題された米国特許出願２０１６／００４５６０７号、イェール大学、ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅおよびケンブリッジエンタープライズリミテッド・ケンブリッジ大学に譲渡された「Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｅｎｈａｎｃｅｄ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ ｏｆ Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ＆ Ｏｔｈｅｒ Ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅｓ ｂｙ ａｎ Ｅ３ Ｕｂｉｑｕｉｔｉｎ Ｌｉｇａｓｅ」と題された米国特許出願第２０１４／０３５６３２２号、Ｄａｎａ－Ｆａｒｂｅｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ，Ｉｎｃ．に譲渡された、「Ｍｅｔｈｏｄｓ ｔｏ Ｉｎｄｕｃｅ Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ Ｔｈｒｏｕｇｈ Ｂｉｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ」と題された米国特許出願第２０１６／０１７６９１６号、Ｌａｉら（Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．５５（２０１６）：８０７－８１０）；Ｔｏｕｒｅら（Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．５５（２０１６）：１９６６－１９７３）；Ｉｔｏｈら（ＪＡＣＳ１３２（１６）（２０１０）：５８２０－５８２６）；ならびにＷｉｎｔｅｒら（Ｓｃｉｅｎｃｅ３４８（２０１５）：１３７６－１３８１）を参照されたく、これらはそれぞれ参照により本明細書に組み込まれる。

【０４３５】

本発明の特定の態様では、本明細書に記載のヘテロ二官能性化合物は、本発明のＣＡＲ発現細胞の活性化を調節するために利用することができる。特に、本出願における使用に適したヘテロ二官能性化合物には、セレブロンなどのユビキチンリガーゼに結合することができるリガンド、例えば、サリドマイド様リガンドなど小分子リガンド（すなわち、２，０００、１，０００、５００、または２００ダルトン未満の分子量を有する）、ならびに標的に結合することができるか、またはタグ付けを可能にする標的によって結合され得る部分が含まれる。

【０４３６】

一般に、本出願における使用に適したヘテロ二官能性化合物は、一般構造：

デグロン－リンカー－ｄＴＡＧターゲティングリガンド

（式中、リンカーはデグロンおよびｄＴＡＧターゲティングリガンドに共有結合しており、前記デグロンはＥ３ユビキチンリガーゼ（例えばセレブロン）などのユビキチンリガーゼに結合することができる化合物であり、ならびに前記ｄＴＡＧターゲティングリガンドはＣＡＲ上のｄＴＡＧに結合することができる）

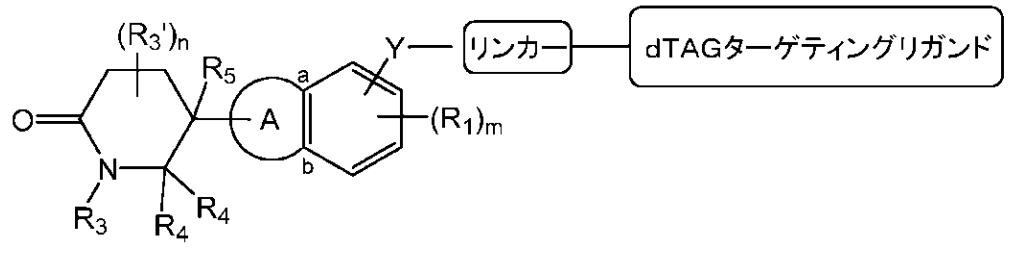
を有する。

【０４３７】

特定の実施形態では、本出願は、式Ｉまたは式ＩＩの化合物を利用する：

【０４３８】

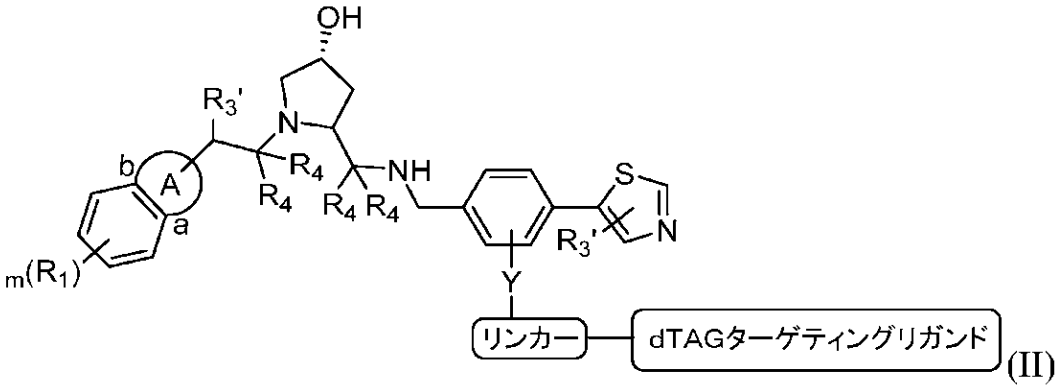
【化１】



(I)

【０４３９】

【化２】



(II)

（式中、
リンカーは、ｄＴＡＧターゲティングリガンドおよびＹに共有結合する基であり、ならびに
前記ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、ｄＴＡＧ標的に結合できる、またはタグ付けを可能にするｄＴＡＧ標的によって結合され得る）。

【０４４０】

特定の実施形態では、本出願は、式（Ｉ）の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩を提供する：

（式中、
リンカー（Ｌ）は、ｄＴＡＧターゲティングリガンドおよびＹに共有結合する基であり、ならびに
前記ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、ｄＴＡＧ標的タンパク質に結合できるか、または結合し、
式中、Ｘ１、Ｘ２、Ｙ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ２’、Ｒ３、Ｒ３’、Ｒ４、Ｒ５、ｍおよびｎはそれぞれ本明細書で定義の通りである）。

【０４４１】

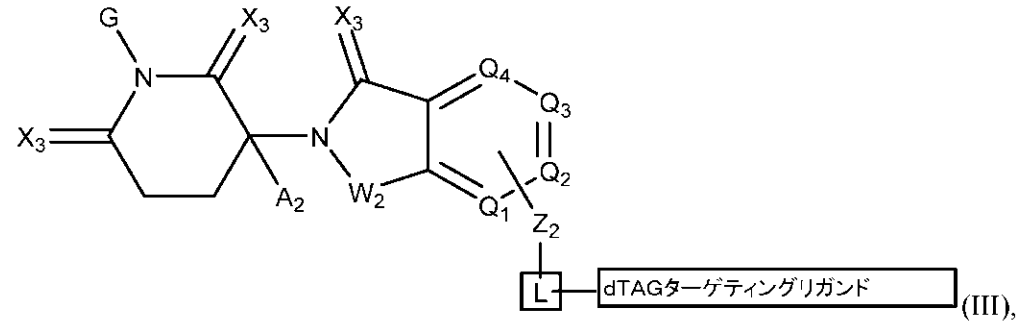
特定の実施形態では、本出願は、式（ＩＩ）の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩を提供する：

（式中、
リンカーは、ｄＴＡＧターゲティングリガンドおよびＹに共有結合する基であり、ならびに
前記ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、標的タンパク質に結合できるか、または結合し、
式中、Ｘ１、Ｘ２、Ｙ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ２’、Ｒ３、Ｒ３’、Ｒ４、Ｒ５、ｍおよびｎはそれぞれ本明細書で定義の通りである）。

【０４４２】

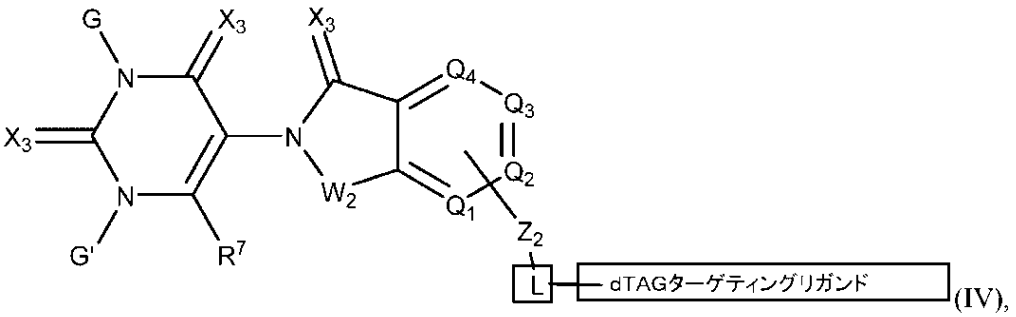
特定の実施形態では、本発明は、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、および式ＩＸの化合物を使用する：

【０４４３】
【化３】



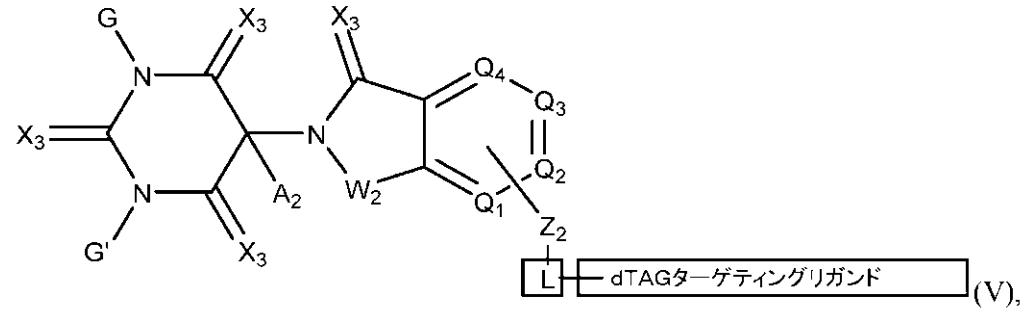
(III),

【０４４４】
【化４】



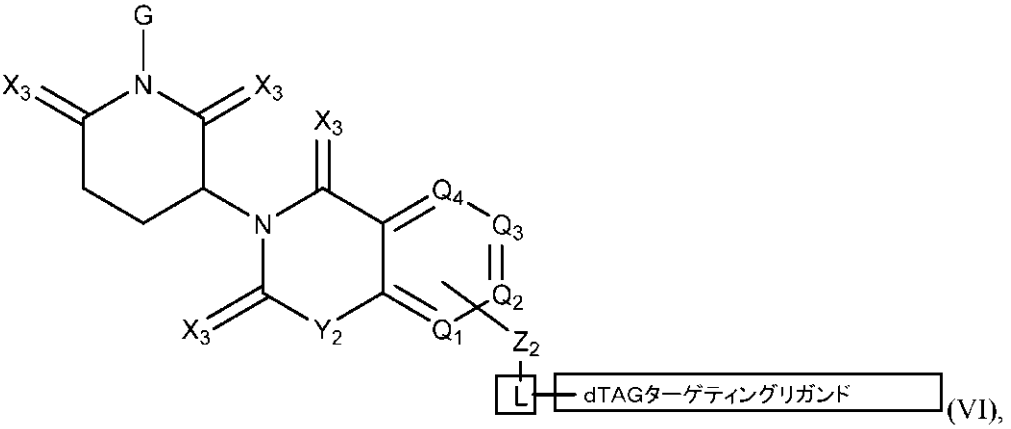
(IV),

【０４４５】
【化５】



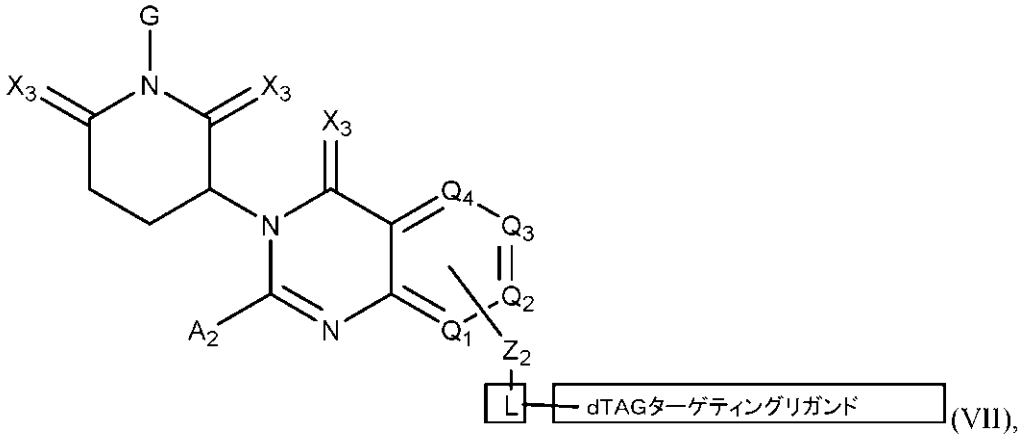
(V),

【０４４６】
【化６】



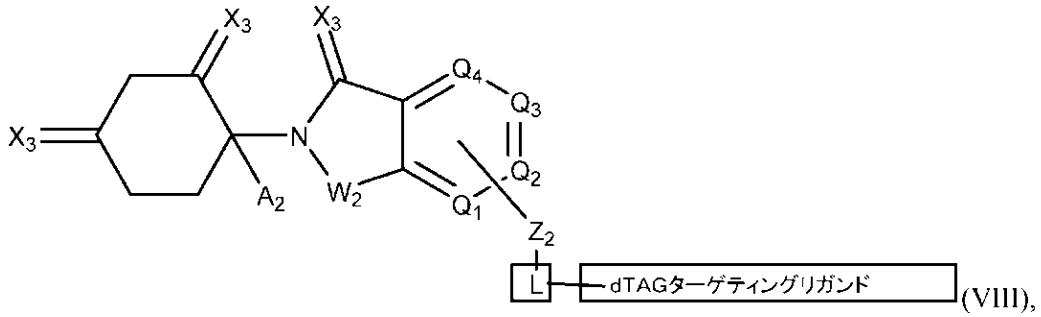
(VI),

【０４４７】
【化７】



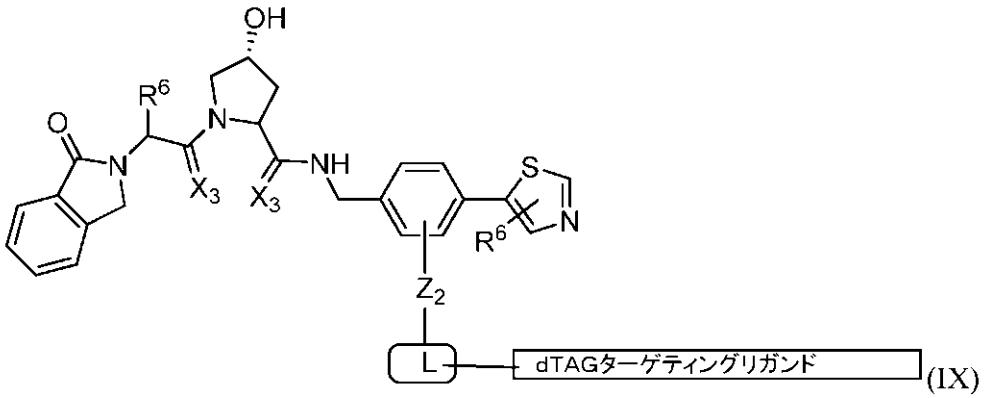
(VII),

【０４４８】
【化８】



(VIII),

【０４４９】
【化９】



(IX)

（式中、
リンカー（Ｌ）は、ｄＴＡＧターゲティングリガンドおよびＺ$_2$に共有結合する基であり、
前記ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、標的ｄＴＡＧに結合することができるか、または標的ｄＴＡＧによって結合されることができ、
Ｚ$_2$は、結合、アルキル、－Ｏ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）、－ＮＨ、または－ＮＲ^{6}であり、
Ｒ^{6}は、Ｈ、アルキル、－Ｃ（Ｏ）アルキル、または－Ｃ（Ｏ）Ｈであり、
Ｘ$_3$は独立して、Ｏ、Ｓ、およびＣＨ$_2$から選択され、

W_2は独立して、CH_2、CHR、C＝O、SO_2、NH、およびN－アルキルの群から選択され、
Y_2は独立して、NH、N－アルキル、N－アリール、N－ヘタリール、N－シクロアルキル、N－ヘテロシクリル、O、およびSの群から選択され、
GおよびG’は独立して、H、アルキル、OH、R’で置換されていてもよいC_{2-4}－ヘテロシクリル、およびR’で置換されていてもよいベンジルの群から選択され、
Q_1、Q_2、Q_3、およびQ_4は独立して、CH、N、CR’、およびN－オキシドから選択される。
A_2は、アルキル、シクロアルキル、ClおよびFの群から独立して選択され、
R^7は、－CONR’R”、－OR’、－NR’R”、－SR’、$-SO_2R'$、$-SO-SO_2NR'R$”、－CR’R”－、－CR’NR’R”－、－アリール、－ヘタリール、－アルキル、－シクロアルキル、－ヘテロシクリル、－P（O）（OR’）R”、－P（O）R’R”、－OP（O）（OR’）R”、－OP（O）R’R”、－Cl、－F、－Br、－I、$-CF_3$、－CN、－$NR'SO_2NR'R$”、－NR’CONR’R”、－CONR’COR”、－NR’C（＝N－CN）NR’R”、－C（＝N－CN）NR’R”、－NR’C（＝N－CN）R”、－NR’C（＝C－NO_2）NR’R”、$-SO_2NR'COR$”、$-NO_2$、$-CO_2R'$、－C（C＝N－OR’）R”、－CR’＝CR’R”、－CCR’、－S（C＝O）（C＝N－R’）R^5”、－SFおよび$-OCF_3$から選択され、
R’およびR’’は独立して、結合、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルから選択される）。

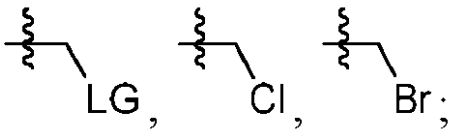
【０４５０】

本発明で使用するためのｄＴＡＧターゲティングリガンドの非限定的な例には、以下が含まれる：

デハロゲナーゼターゲティングリガンド、例えば、

【０４５１】

【化１０】

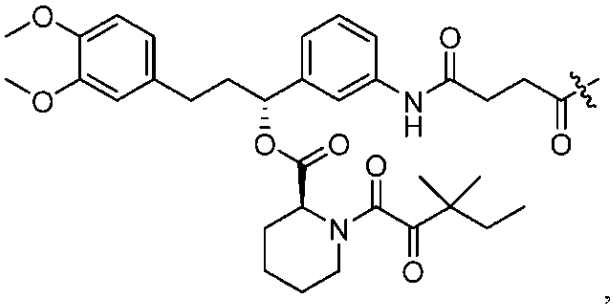


【０４５２】

ＦＫＢＰ１２ターゲティングリガンド、例えば、

【０４５３】

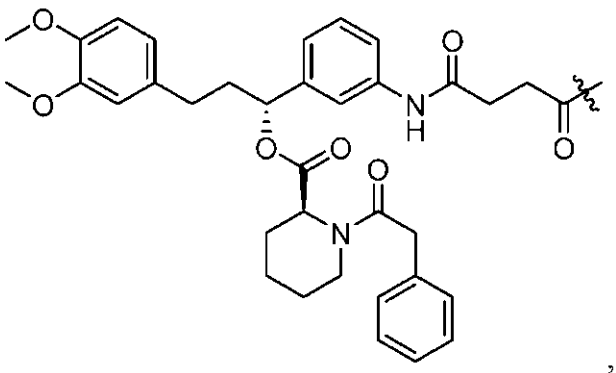
【化１１】



,

【０４５４】

【化１２】

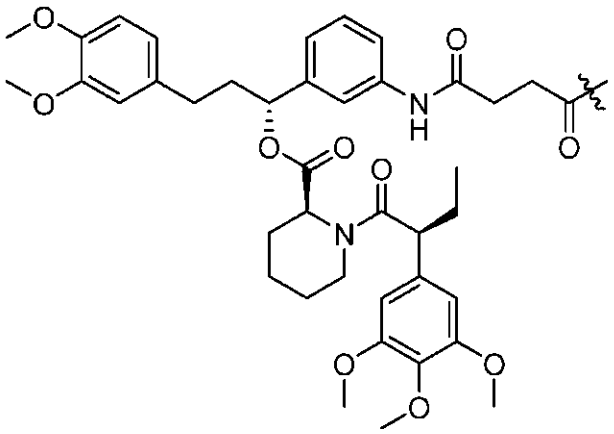


,

および

【０４５５】

【化１３】



.

いくつかの実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、変異型内因性標的または非内因性標的を標的とする。

【０４５６】

デグロン

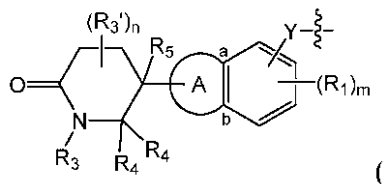
デグロンは、プロテアソーム分解のために、リンカーおよびｄＴＡＧターゲティングリガンドを介してｄＴＡＧをユビキチンリガーゼに連結する化合物部分である。特定の実施形態では、デグロンはユビキチンリガーゼに結合する化合物である。さらなる実施形態では、デグロンはＥ３ユビキチンリガーゼに結合する化合物である。さらなる実施形態では、デグロンはセレブロンに結合する化合物である。さらなる実施形態では、デグロンはサリドマイドまたはその誘導体もしくは類似体である。

【０４５７】

特定の実施形態では、デグロンは、式Ｄ、式Ｄ０、または式Ｄ’の部分：

【０４５８】

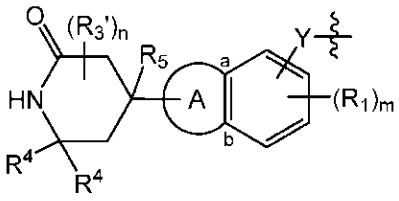
【化１４】



(D)

【０４５９】

【化１５】

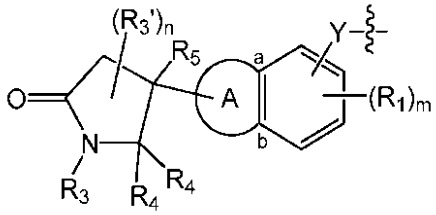


(D0)

または

【０４６０】

【化１６】



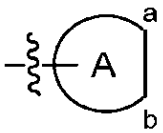
(D')

またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは立体異性体である：

（式中、

【０４６１】

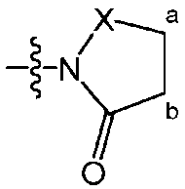
【化１７】



は

【０４６２】

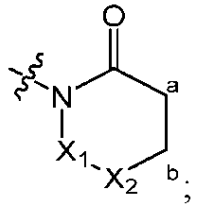
【化１８】



または

【０４６３】

【化１９】

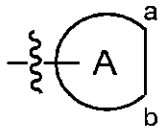


であり、

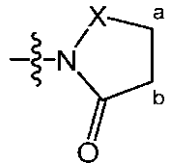
Ｙは、結合、（ＣＨ２）１－６、（ＣＨ２）０－６－Ｏ、（ＣＨ２）０－６－Ｃ（Ｏ）ＮＲ

２’、（ＣＨ２）０－６－ＮＲ２’Ｃ（Ｏ）、（ＣＨ２）０－６－ＮＨ、または（ＣＨ２）０－６－ＮＲ２であり、
Ｘは、Ｃ（Ｏ）またはＣ（Ｒ３）２であり、
Ｘ１－Ｘ２は、Ｃ（Ｒ３）＝ＮまたはＣ（Ｒ３）２－Ｃ（Ｒ３）２であり、
各Ｒ１は独立して、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、
Ｒ２は、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ（Ｏ）－Ｃ３－Ｃ６シクロアルキルであり、
Ｒ２’は、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、
各Ｒ３は独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ３アルキルである。
各Ｒ３’は独立してＣ１－Ｃ３アルキルであり、
各Ｒ４は独立してＨまたはＣ１－Ｃ３アルキルであり、または２つのＲ４が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、Ｃ（Ｏ）、Ｃ３－Ｃ６炭素環、またはＮおよびＯから選択される１もしくは２個のヘテロ原子を含む４、５もしくは６員複素環を形成し、
Ｒ５は、Ｈ、重水素、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｆ、またはＣｌであり、
ｍは、０、１、２または３であり、ならびに
ｎは、０、１または２であり、
本化合物は
【０４６４】
【化２０】

を介して別の部分（例えば、化合物、またはリンカー）に共有結合している）。
【０４６５】
特定の実施形態では、デグロンは、式Ｄ、
（式中、
【０４６６】
【化２１】

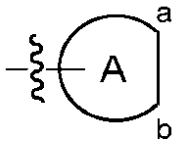


は
【０４６７】
【化２２】



【０４６８】
である）
の部分である。
【０４６９】
特定の実施形態では、デグロンは、式Ｄ、
（式中、
【０４７０】

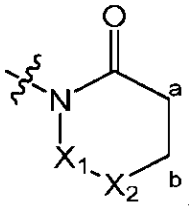
【化２３】



は

【０４７１】

【化２４】



である）

の部分である。

【０４７２】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、ＸはＣ（Ｏ）である）の部分である。

【０４７３】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、ＸはＣ（Ｒ$_3$）$_2$であり、ならびに各Ｒ$_3$はＨである）の部分である。特定の実施形態では、ＸはＣ（Ｒ$_3$）$_2$であり；Ｒ$_3$の一方はＨであり、他方はメチル、エチル、およびプロピルから選択されるＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、Ｃ（Ｒ$_3$）$_2$であり；各Ｒ$_3$は独立して、メチル、エチル、およびプロピルから選択される。

【０４７４】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、Ｘ$_1$－Ｘ$_2$は、Ｃ（Ｒ$_3$）＝Ｎである）の部分である。特定の実施形態では、Ｘ$_1$－Ｘ$_2$は、ＣＨ＝Ｎである。特定の実施形態では、Ｘ$_1$－Ｘ$_2$は、Ｃ（Ｒ$_3$）＝Ｎであり、Ｒ$_3$は、メチル、エチル、およびプロピルから選択されるＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである。特定の実施形態では、Ｘ$_1$－Ｘ$_2$は、Ｃ（ＣＨ$_3$）＝Ｎである。

【０４７５】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、Ｘ$_1$－Ｘ$_2$はＣ（Ｒ$_3$）$_2$－Ｃ（Ｒ$_3$）$_2$であり、各Ｒ$_3$は、Ｈである）の部分である。特定の実施形態では、Ｘ$_1$－Ｘ$_2$はＣ（Ｒ$_3$）$_2$－Ｃ（Ｒ$_3$）$_2$であり、Ｒ$_3$の１つはＨであり、他の３つのＲ$_3$は独立して、メチル、エチル、およびプロピルから選択されるＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである。特定の実施形態では、Ｘ$_1$－Ｘ$_2$は、Ｃ（Ｒ$_3$）$_2$－Ｃ（Ｒ$_3$）$_2$であり、Ｒ$_3$のうちの２つはＨであり、他の２つのＲ$_3$は独立して、メチル、エチル、およびプロピルから選択されるＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである。特定の実施形態では、Ｘ$_1$－Ｘ$_2$は、Ｃ（Ｒ$_3$）$_2$－Ｃ（Ｒ$_3$）$_2$であり、Ｒ$_3$のうち３つはＨであり、残りのＲ$_3$はメチル、エチル、およびプロピルから選択されるＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである。

【０４７６】

特定の実施形態では、デグロンは、Ｙが結合である式Ｄの部分である。

【０４７７】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、Ｙが（ＣＨ$_2$）$_1$、（ＣＨ$_2$）$_2$、（ＣＨ$_2$）$_3$、（ＣＨ$_2$）$_4$、（ＣＨ$_2$）$_5$、または（ＣＨ$_2$）$_6$である）の部分である。特定の実施形態では、Ｙは、（ＣＨ$_2$）$_1$、（ＣＨ$_2$）$_2$または（ＣＨ$_2$）$_3$である。特定の実施形態では、Ｙは、（ＣＨ$_2$）$_1$または（ＣＨ$_2$）$_2$である。

【０４７８】

特定の実施形態では、デグロンは、式D（式中、Yは、O、CH_2-O、$(CH_2)_2-O$、$(CH_2)_3-O$、$(CH_2)_4-O$、$(CH_2)_5-O$または$(CH_2)_6-O$である。）の部分である。特定の実施形態では、Yは、O、CH_2-O、$(CH_2)_2-O$または$(CH_2)_3-O$である。特定の実施形態では、YはOまたはCH_2-Oである。特定の実施形態では、YはOである。

【０４７９】

特定の実施形態では、デグロンは式D（式中、Yは、$C(O)NR_2'$、$CH_2-C(O)NR_2'$、$(CH_2)_2-C(O)NR_2'$、$(CH_2)_3-C(O)NR_2'$、$(CH_2)_4-C(O)NR_2'$、$(CH_2)_5-C(O)NR_2'$、または$(CH_2)_6-C(O)NR_2'$である）の部分である。特定の実施形態では、Yは、$C(O)NR_2'$、$CH_2-C(O)NR_2'$、$(CH_2)_2-C(O)NR_2'$、または$(CH_2)_3-C(O)NR_2'$である。特定の実施形態では、Yは、$C(O)NR_2'$または$CH_2-C(O)NR_2'$である。特定の実施形態では、Yは、$C(O)NR_2'$である。

【０４８０】

特定の実施形態では、デグロンは、式D（式中、Yは、$NR_2'C(O)$、$CH_2-NR_2'C(O)$、$(CH_2)_2-NR_2'C(O)$、$(CH_2)_3-NR_2'C(O)$、$(CH_2)_4-NR_2'C(O)$、$(CH_2)_5-NR_2'C(O)$、または$(CH_2)_6-NR_2'C(O)$である）の部分である。特定の実施形態では、Yは、$NR_2'C(O)$、$CH_2-NR_2'C(O)$、$(CH_2)_2-NR_2'C(O)$、または$(CH_2)_3-NR_2'C(O)$である。特定の実施形態では、Yは、$NR_2'C(O)$または$CH_2-NR_2'C(O)$である。特定の実施形態では、Yは$NR_2'C(O)$である。

【０４８１】

特定の実施形態では、デグロンは式D（式中、R_2'はHである）の部分である。特定の実施形態では、デグロンは式D（式中、R_2'はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、ｉ－ペンチル、およびヘキシルから選択される）の部分である。特定の実施形態では、R_2'は、メチル、エチル、およびプロピルから選択されるC_1-C_3アルキルである。

【０４８２】

特定の実施形態では、デグロンは式D（式中、Yは、NH、CH_2-NH、$(CH_2)_2-NH$、$(CH_2)_3-NH$、$(CH_2)_4-NH$、$(CH_2)_5-NH$または$(CH_2)_6-NH$である）の部分である。特定の実施形態では、Yは、NH、CH_2-NH、$(CH_2)_2-NH$、または$(CH_2)_3-NH$である。特定の実施形態では、Yは、NHまたはCH_2-NHである。特定の実施形態では、YはNHである。

【０４８３】

特定の実施形態では、デグロンは式D（式中、Yは、NR_2、CH_2-NR_2、$(CH_2)_2-NR_2$、$(CH_2)_3-NR_2$、$(CH_2)_4-NR_2$、$(CH_2)_5-NR_2$、または$(CH_2)_6-NR_2$である）の部分である。特定の実施形態では、Yは、NR_2、CH_2-NR_2、$(CH_2)_2-NR_2$、または$(CH_2)_3-NR_2$である。特定の実施形態では、Yは、NR_2またはCH_2-NR_2である。特定の実施形態では、YはNR_2である。

【０４８４】

特定の実施形態では、デグロンは式D（式中、R_2はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、ｉ－ペンチル、およびヘキシルから選択される）の部分である。特定の実施形態では、R_2は、メチル、エチル、およびプロピルから選択されるC_1-C_3アルキルである。

【０４８５】

特定の実施形態では、デグロンは式D（式中、R_2は、C（O）－メチル、C（O）－エチル、C（O）－プロピル、C（O）－ブチル、C（O）－ｉ－ブチル、C（O）－ｔ－ブチル、C（O）－ペンチル、C（O）－ｉ－ペンチル、およびC（O）－ヘキシルから選択される）の部分である。特定の実施形態では、R_2は、C（O）－メチル、C（O

）－エチル、およびＣ（Ｏ）－プロピルから選択されるＣ（Ｏ）－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである。

【０４８６】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、Ｒ$_2$は、Ｃ（Ｏ）－シクロプロピル、Ｃ（Ｏ）－シクロブチル、Ｃ（Ｏ）－シクロペンチル、およびＣ（Ｏ）－シクロヘキシルから選択される）の部分である。特定の実施形態では、Ｒ$_2$は、Ｃ（Ｏ）－シクロプロピルである。

【０４８７】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、Ｒ$_3$はＨである）の部分である。

【０４８８】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、Ｒ$_3$は、メチル、エチル、およびプロピルから選択されるＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである）の部分である。特定の実施形態では、Ｒ$_3$はメチルである。

【０４８９】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、ｎは０である）の部分である。

【０４９０】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、ｎは１である）の部分である。

【０４９１】

特定の実施形態では、デグロンは、式Ｄ（式中、ｎは２である）の部分である。

【０４９２】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、各Ｒ$_3$’は独立して、メチル、エチル、およびプロピルから選択されるＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである）の部分である。

【０４９３】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、ｍは０である）の部分である。

【０４９４】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、ｍは１である）の部分である。

【０４９５】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、ｍは２である）の部分である。

【０４９６】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、ｍは３である）の部分である。

【０４９７】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、各Ｒ$_1$は独立して、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒおよびＩ）、ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、ｉ－ペンチル、およびヘキシル）ならびにＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ｉ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、およびペントキシ）から選択される）の部分である。さらなる実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、各Ｒ$_1$は独立して、Ｆ、Ｃｌ、ＯＨ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、メトキシおよびエトキシから選択される）の部分である。

【０４９８】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、各Ｒ$_4$はＨである）の部分である。

【０４９９】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、Ｒ$_4$の一方がＨであり、他方のＲ$_4$がメチル、エチル、およびプロピルから選択されるＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである）の部分である。

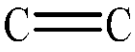
【０５００】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、各Ｒ$_4$は独立して、メチル、エチル、およびプロピルから選択されるＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである）の部分である。

【０５０１】

特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（２つのＲ$_4$は、それらが結合している炭素原子と一緒になってＣ（Ｏ）を形成する）の部分である。

【０５０２】
特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（２つのＲ$_4$は、それらが結合している炭素原子と一緒になってシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル）を形成する）の部分である。
【０５０３】
特定の実施形態では、デグロンは、式Ｄ（式中、２つのＲ$_4$は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、オキセタン、アゼチジン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンから選択される４、５、または６員複素環を形成する）の部分である。特定の実施形態では、２つのＲ$_4$は、それらが結合している炭素原子と一緒になってオキセタンを形成する。
【０５０４】
特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、Ｒ$_5$はＨ、重水素またはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである）の部分である。さらなる実施形態では、Ｒ$_5$は（Ｓ）または（Ｒ）配置にある。さらなる実施形態では、Ｒ$_5$は（Ｓ）配置にある。特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、化合物は（Ｓ）－Ｒ$_5$と（Ｒ）－Ｒ$_5$とのラセミ混合物を含む）の部分である。
【０５０５】
特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、Ｒ$_5$はＨである）の部分である。
【０５０６】
特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、Ｒ$_5$は重水素である）の部分である。
【０５０７】
特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、Ｒ$_5$は、メチル、エチル、およびプロピルから選択されるＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである）の部分である。特定の実施形態では、Ｒ$_5$はメチルである。
【０５０８】
特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、Ｒ$_5$はＦまたはＣｌである）の部分である。さらなる実施形態では、Ｒ$_5$は（Ｓ）または（Ｒ）配置にある。さらなる実施形態では、Ｒ$_5$は（Ｒ）配置にある。特定の実施形態では、デグロンは式Ｄ（式中、化合物は（Ｓ）－Ｒ$_5$と（Ｒ）－Ｒ$_5$とのラセミ混合物を含む）の部分である。特定の実施形態では、Ｒ$_5$はＦである。
【０５０９】
特定の実施形態では、デグロンは、図４２の構造（式中、Ｘは、Ｈ、重水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、またはハロゲンであり；Ｒはリンカーの結合点である）から選択される。
【０５１０】
特定の実施形態では、デグロンは図４３の構造から選択される。
【０５１１】
特定の実施形態では、デグロンは図４４の構造から選択される。
【０５１２】
リンカー
リンカーは、ｄＴＡＧターゲティングリガンドとデグロンとを結び付ける結合または化学基である。特定の実施形態では、リンカーは炭素鎖である。特定の実施形態では、炭素鎖は、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される１、２、３個、またはそれ以上のヘテロ原子を含んでいてもよい。特定の実施形態では、炭素鎖は飽和鎖炭素原子のみを含む。特定の実施形態では、炭素鎖は、２個以上の不飽和鎖炭素原子（例えば、
【０５１３】
【化２５】



または
【０５１４】

【化２６】

）を含んでいてもよい。特定の実施形態では、炭素鎖中の１または複数の鎖炭素原子は、１または複数の置換基（例えば、オキソ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルコキシ、ＯＨ、ハロゲン、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）$_2$、ＣＮ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、およびヘテロアリール）で置換されていてもよい。

【０５１５】

特定の実施形態では、リンカーは少なくとも５個の鎖原子（例えば、Ｃ、Ｏ、Ｎ、およびＳ）を含む。特定の実施形態では、リンカーは、２０個未満の鎖原子（例えば、Ｃ、Ｏ、Ｎ、およびＳ）を含む。特定の実施形態では、リンカーは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８または１９個の鎖原子（例えば、Ｃ、Ｏ、Ｎ、およびＳ）を含む。特定の実施形態では、リンカーは、５、７、９、１１、１３、１５、１７または１９個の鎖原子（例えば、Ｃ、Ｏ、Ｎ、およびＳ）を含む。特定の実施形態では、リンカーは、５、７、９または１１個の鎖原子（例えば、Ｃ、Ｏ、Ｎ、およびＳ）を含む。特定の実施形態では、リンカーは、６、８、１０、１２、１４、１６または１８個の鎖原子（例えば、Ｃ、Ｏ、Ｎ、およびＳ）を含む。特定の実施形態では、リンカーは、６、８、１０または１２個の鎖原子（例えば、Ｃ、Ｏ、Ｎ、およびＳ）を含む。

【０５１６】

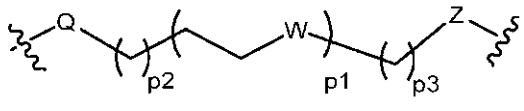
特定の実施形態では、リンカーは、嵩高くない置換基（例えば、オキソ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルコキシ、ＯＨ、ハロゲン、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）$_2$、およびＣＮ））で任意選択で置換されていてもよい炭素鎖である。特定の実施形態では、嵩高くない置換は、デグロンに近接する鎖炭素原子上に位置する（すなわち、炭素原子は、デグロンが結合している炭素原子からリンカー中の少なくとも３、４または５個の鎖原子によって分離されている）。

【０５１７】

特定の実施形態では、リンカーは式Ｌ０のもの：

【０５１８】

【化２７】



(L0),

またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは立体異性体であり、

（式中、

ｐ１は、０～１２から選択される整数であり、

ｐ２は、０～１２から選択される整数であり、

ｐ３は、１～６から選択される整数であり、

各Ｗは独立して、存在しないか、ＣＨ$_2$、Ｏ、Ｓ、ＮＨまたはＮＲ$_5$であり、

Ｚは、存在しないか、ＣＨ$_2$、Ｏ、ＮＨまたはＮＲ$_5$であり、

各Ｒ$_5$は独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルであり、ならびに

Ｑは、存在しないか、または－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ－である）

リンカーは、Ｑの隣にある

【０５１９】

【化２８】

でデグロンと共有結合しており、Ｚの隣にある

【０５２０】

【化２９】

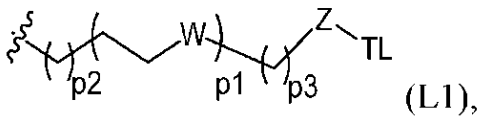
でｄＴＡＧターゲティングリガンドに共有結合し、リンカー中の鎖原子の総数は２０未満である。

【０５２１】

特定の実施形態では、リンカー－ｄＴＡＧターゲティングリガンド（ＴＬ）は、式Ｌ１またはＬ２の構造：

【０５２２】

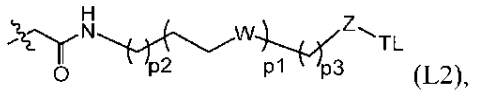
【化３０】



(L1),

【０５２３】

【化３１】



(L2),

を有し、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは立体異性体であり、

（式中、

ｐ１は、０～１２から選択される整数であり、

ｐ２は、０～１２から選択される整数であり、

ｐ３は、１～６から選択される整数であり、

各Ｗは独立して、存在しないか、CH_2、Ｏ、Ｓ、ＮＨまたはNR_5であり、

Ｚは、存在しないか、CH_2、Ｏ、ＮＨまたはNR_5であり、

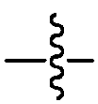
各R_5は独立して、C_1－C_3アルキルであり、ならびに

ＴＬは、ｄＴＡＧターゲティングリガンドである）

リンカーは、

【０５２４】

【化３２】



でデグロンに共有結合している。

【０５２５】

特定の実施形態では、ｐ１は、０～１０から選択される整数である。

【０５２６】

特定の実施形態では、ｐ１は、２～１０から選択される整数である。
【０５２７】
特定の実施形態では、ｐ１は、１、２、３、４、５、および６から選択される。
【０５２８】
特定の実施形態では、ｐ１は、１、３、および５から選択される。
【０５２９】
特定の実施形態では、ｐ１は１、２、および３から選択される。
【０５３０】
特定の実施形態では、ｐ１は３である。
【０５３１】
特定の実施形態では、ｐ２は、０～１０から選択される整数である。
【０５３２】
特定の実施形態では、ｐ２は、０、１、２、３、４、５、および６から選択される。
【０５３３】
特定の実施形態では、ｐ２は、０および１から選択される整数である。
【０５３４】
特定の実施形態では、ｐ３は、１～５から選択される整数である。
【０５３５】
特定の実施形態では、ｐ３は、２、３、４、および５から選択される。
【０５３６】
特定の実施形態では、ｐ３は１、２、および３から選択される。
【０５３７】
特定の実施形態では、ｐ３は２および３から選択される。
【０５３８】
特定の実施形態では、少なくとも１つのＷは、CH_2である。
【０５３９】
特定の実施形態では、少なくとも１つのＷは、Ｏである。
【０５４０】
特定の実施形態では、少なくとも１つのＷはＳである。
【０５４１】
特定の実施形態では、少なくとも１つのＷはＮＨである。
【０５４２】
特定の実施形態では、少なくとも１つのＷは、NR_5であり；R_5は、メチル、エチル、およびプロピルから選択されるC_1-C_3アルキルである。
【０５４３】
特定の実施形態では、ＷはＯである。
【０５４４】
特定の実施形態では、Ｚは存在しない。
【０５４５】
特定の実施形態では、ＺはCH_2である。
【０５４６】
特定の実施形態では、ＺはＯである。
【０５４７】
特定の実施形態では、ＺはＮＨである。
【０５４８】
特定の実施形態では、ＺはNR_5であり、R_5は、メチル、エチル、およびプロピルから選択されるC_1-C_3アルキルである。
【０５４９】
特定の実施形態では、Ｚはリンカーに結合しているｄＴＡＧターゲティングリガンドの一部であり、すなわちＺはｄＴＡＧターゲティングリガンドの官能基とリンカーとの反応

から形成される。

【０５５０】

特定の実施形態では、ＷはＣＨ$_2$であり、ＺはＣＨ$_2$である。

【０５５１】

特定の実施形態では、ＷはＯであり、ＺはＣＨ$_2$である。

【０５５２】

特定の実施形態では、ＷはＣＨ$_2$であり、ＺはＯである。

【０５５３】

特定の実施形態では、ＷはＯであり、ＺはＯである。

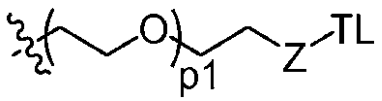
【０５５４】

特定の実施形態では、リンカー－ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、表Ｌから選択される構造を有する：

表Ｌ

【０５５５】

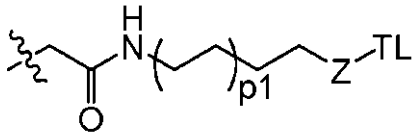
【化３３】



,

【０５５６】

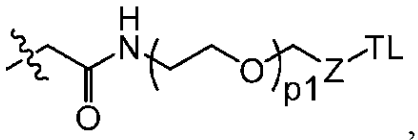
【化３４】



,

【０５５７】

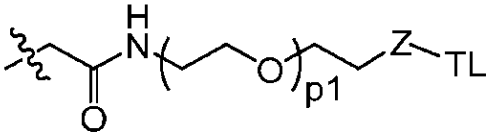
【化３５】



,

【０５５８】

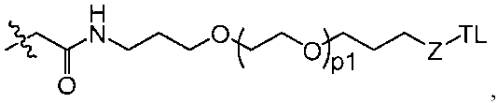
【化３６】



,

【０５５９】

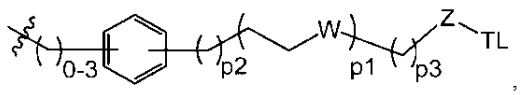
【化３７】



,

【０５６０】

【化３８】

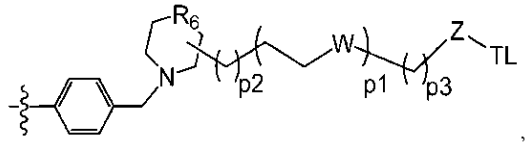


,

または

【０５６１】

【化３９】



,

（式中、Ｚ、ＴＬ、およびｐ１はそれぞれ上記の通りである）。

【０５６２】

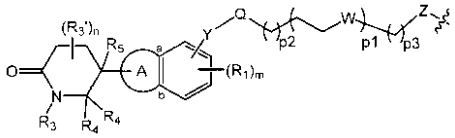
本明細書に記載のデグロン（Ｄｅｇｒｏｎｓ）のいずれか１つは、本明細書に記載のリンカーのいずれか１つに共有結合することができる。

【０５６３】

特定の実施形態では、本出願は、以下の構造を有するデグロン－リンカー（ＤＬ）を含む：

【０５６４】

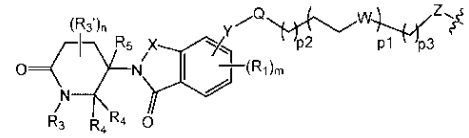
【化４０】



(DL),

【０５６５】

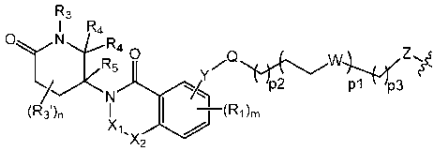
【化４１】



(DLa),

【０５６６】

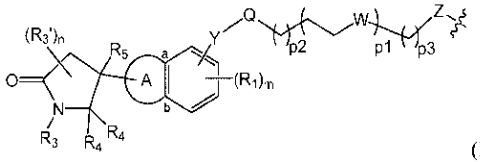
【化４２】



(DLb),

【０５６７】

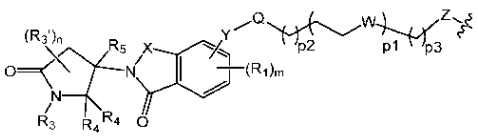
【化４３】



(DL'),

【０５６８】

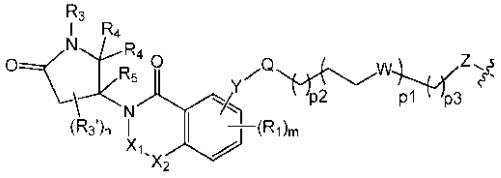
【化４４】



(DLa`),

【０５６９】

【化４５】



(DLb`),

【０５７０】

（式中、各変数は、式Ｄ０および式Ｌ０で上記した通りであり、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、Ｚの隣にある

【０５７１】

【化４６】

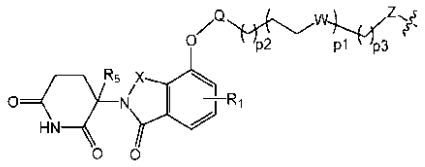
でＤＬと共有結合している）。

【０５７２】

特定の実施形態では、本出願は、以下の構造を有するデグロン－リンカー（ＤＬ）を含む：

【０５７３】

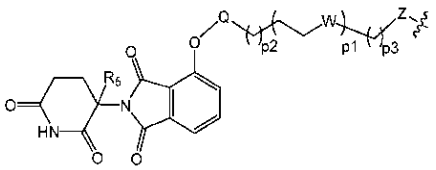
【化４７】



(DLa1),

【０５７４】

【化４８】



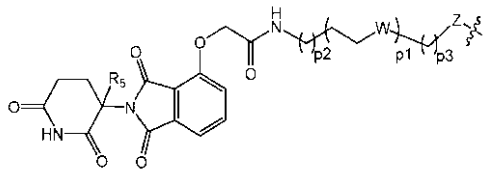
(DLa2),

【０５７５】

または

【０５７６】

【化４９】



(DLa3),

【０５７７】

（式中、各変数は、式Ｄおよび式Ｌ０で上記した通りであり、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、Ｚの隣にある

【０５７８】

【化５０】

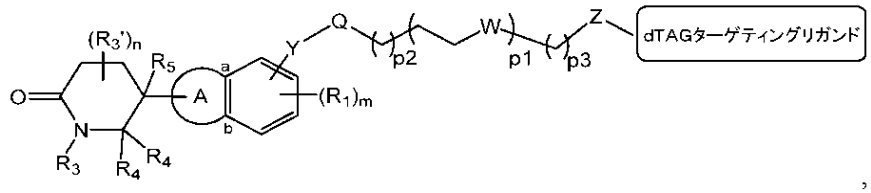
でＤＬと共有結合している）。

【０５７９】

本出願のいくつかの実施形態は、以下の構造を有する二官能性化合物：

【０５８０】

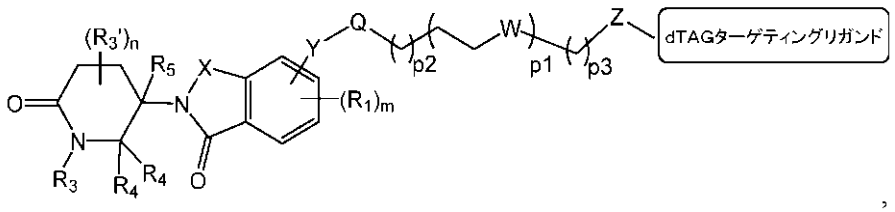
【化５１】



,

【０５８１】

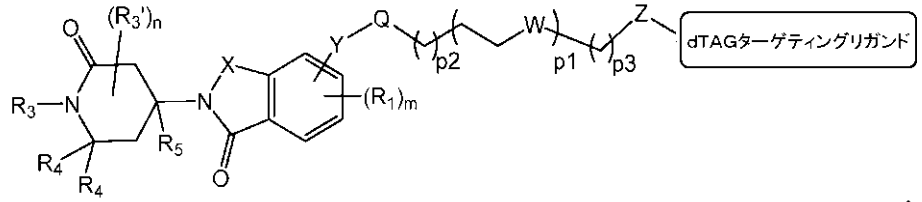
【化５２】



,

【０５８２】

【化５３】

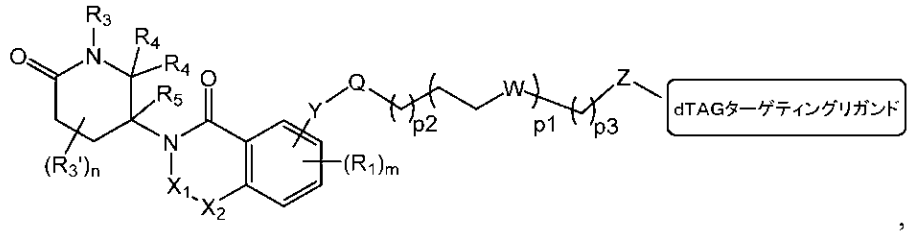


,

または

【０５８３】

【化５４】



,

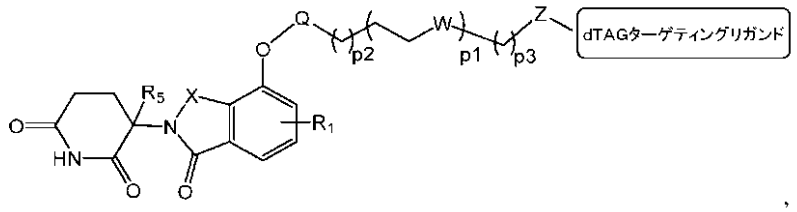
またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは立体異性体に関する（式中、各変数は、式Ｄおよび式Ｌ０において上記した通りであり、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、本明細書中に以下に記載される）。

【０５８４】

本出願のさらなる実施形態は、以下の構造を有する二官能性化合物：

【０５８５】

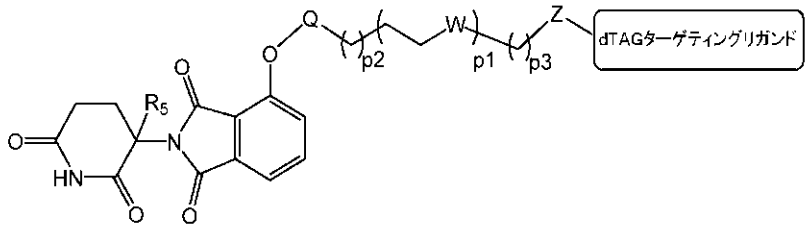
【化５５】



,

【０５８６】

【化５６】

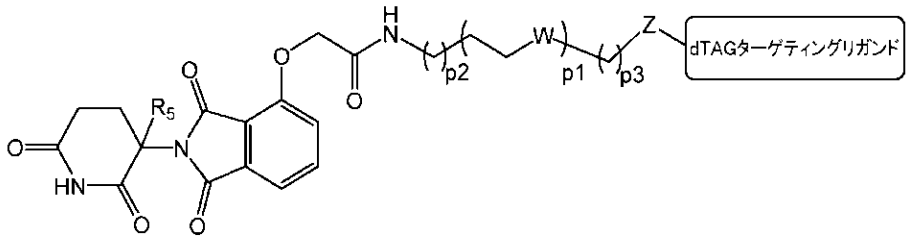


,

または

【０５８７】

【化５７】



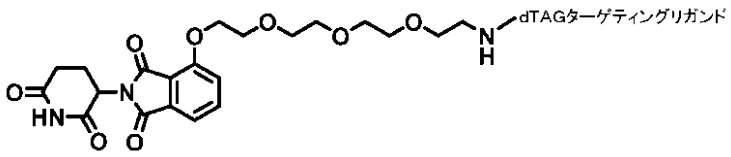
またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは立体異性体に関する（式中、各変数は、式Ｄおよび式Ｌ０において上記された通りであり、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、本明細書中に以下に記載される）。

【０５８８】

本出願の特定の実施形態は、以下の構造のうちの１つを有する二官能性化合物に関する：

【０５８９】

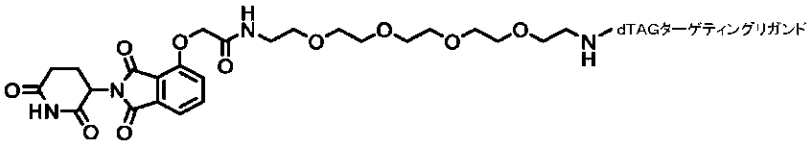
【化５８】



(DL1-TL),

【０５９０】

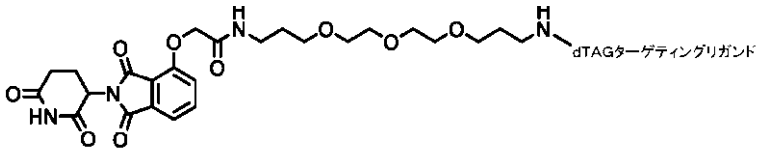
【化５９】



(DL2-TL),

【０５９１】

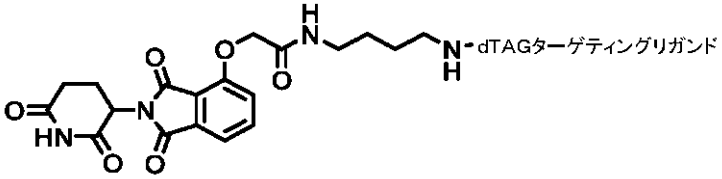
【化６０】



(DL3-TL),

【０５９２】

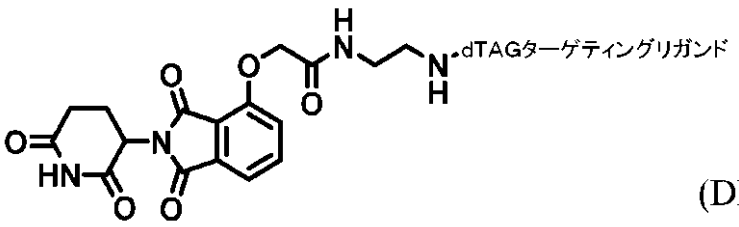
【化６１】



(DL4-TL),

【０５９３】

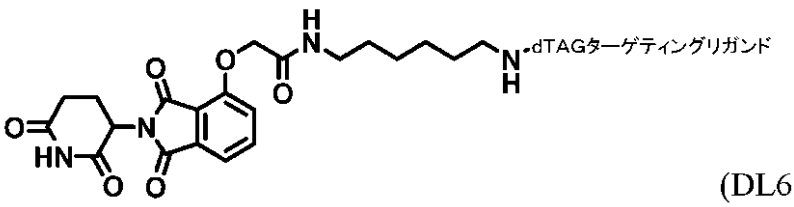
【化６２】



(DL5-TL),

【０５９４】

【化６３】



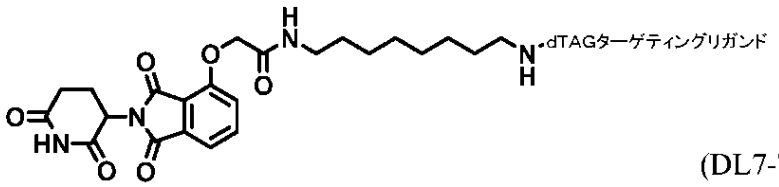
(DL6-TL),

【０５９５】

または

【０５９６】

【化６４】



(DL7-TL).

【０５９７】

特定の実施形態では、リンカーは、約１～約１２個のエチレングリコール単位、１～約１０個のエチレングリコール単位、約２～約６個のエチレングリコール単位、約２～５個のエチレングリコール単位、約２から４の間のエチレングリコール単位のサイズの範囲のポリエチレングリコール基であり得る。

【０５９８】

特定の実施形態では、リンカーは、リンカーの結合位置に関して、ｄＴＡＧターゲティングリガンドのＳＡＲ（構造活性相関）およびＸ線結晶学に基づいて設計および最適化される。

【０５９９】

特定の実施形態では、最適なリンカーの長さおよび組成は標的によって異なり、その標的に結合した元のｄＴＡＧターゲティングリガンドのＸ線構造に基づいて推定することができる。リンカーの長さおよび組成を改変して、代謝安定性ならびに薬物動態（ＰＫ）および薬力学（ＰＤ）パラメータを調節することができる。

【０６００】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドが複数の標的に結合する場合、リガンドが異なる結合ポケット、例えば他のものより深いまたは浅い結合ポケットにおいてその標的のいくつかに結合するリンカーの長さを変えることによって選択性が達成され得る。

【０６００】

さらなる実施形態では、本発明で使用するためのヘテロ二官能性化合物は化学リンカー（Ｌ）を含む。特定の実施形態では、リンカー基Ｌは、Ａの１または複数の共有結合した構造単位（例えば、－A_1．．．A_q－）を含む基である（式中、A_1は、デグロン、ｄＴＡＧターゲティングリガンド、またはそれらの組み合わせのうちの少なくとも１つに結合した基である）。特定の実施形態では、A_1は、デグロン、ｄＴＡＧターゲティングリガンド、またはそれらの組み合わせを別のデグロン、ターゲティングリガンド、またはそれらの組み合わせに直接連結する。他の実施形態では、A_1は、デグロン、ｄＴＡＧターゲティングリガンド、またはそれらの組み合わせを、A_qを介して別のデグロン、ｄＴＡＧターゲティングリガンド、またはそれらの組み合わせに間接的に連結する。

【０６０１】

特定の実施形態では、A_1～A_qはそれぞれ独立して、結合、$CR^{L1}R^{L2}$、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、NR^{L3}、SO_2NR^{L3}、$SONR^{L3}$、$CONR^{L3}$、$NR^{L3}CONR^{L4}$、$NR^{L3}SO_2NR^{L4}$、ＣＯ、$CR^{L1}=CR^{L2}$、Ｃ≡Ｃ、$SiR^{L1}R^{L2}$、Ｐ（Ｏ）R^{L1}、Ｐ（Ｏ）OR^{L1}、$NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$、$NR^{L3}C(=NCN)$、$NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$、０～６個のR^{L1}および／またはR^{L2}基で置換されていてもよいC_{3-11}シクロアルキル、０～６個のR^{L1}および／またはR^{L2}基で置換されていてもよいC_{3-11}ヘテロシクリル、０～６個のR^{L1}および／またはR^{L2}基で置換されていてもよいアリール、０～６個のR^{L1}および／またはR^{L2}基で置換されていてもよいヘテロアリールであり、R^{L1}またはR^{L2}はそれぞれ独立して、他のＡ基と連結して０～４個のR^{L5}基でさらに置換されていてもよいシクロアルキルおよび／またはヘテロシクリル部分を形成することができる；（式中、

R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4}およびR^{L5}は、それぞれ独立して、H、ハロ、C_{1-8}アルキル、OC_{1-8}アルキル、SC_{1-8}アルキル、NHC_{1-8}アルキル、N（C_{1-8}アルキル）$_2$、C_{3-11}シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_{3-11}ヘテロシクリル、OC_{1-8}シクロアルキル、SC_{1-8}シクロアルキル、NHC_{1-8}シクロアルキル、N（C_{1-8}シクロアルキル）$_2$、N（C_{1-8}シクロアルキル）（C_{1-8}アルキル）、OH、NH_2、SH、SO_2C_{1-8}アルキル、P（O）（OC_{1-8}アルキル）（C_{1-8}アルキル）、P（O）（OC_{1-8}アルキル）$_2$、CC－C_{1-8}アルキル、CCH、CH＝CH（C_{1-8}アルキル）、C（C_{1-8}アルキル）＝CH（C_{1-8}アルキル）、C（C_{1-8}アルキル）＝C（C_{1-8}アルキル）$_2$、Si（OH）$_3$、Si（C_{1-8}アルキル）$_3$、Si（OH）（C_{1-8}アルキル）$_2$、COC_{1-8}アルキル、CO_2H、ハロゲン、CN、CF_3、CHF_2、CH_2F、NO_2、SF_5、SO_2NHC_{1-8}アルキル、SO_2N（C_{1-8}アルキル）$_2$、$SONHC_{1-8}$アルキル、SON（C_{1-8}アルキル）$_2$、$CONHC_{1-8}$アルキル、CON（C_{1-8}アルキル）$_2$、N（C_{1-8}アルキル）CONH（C_{1-8}アルキル）、N（C_{1-8}アルキル）CON（C_{1-8}アルキル）$_2$、$NHCONH$（C_{1-8}アルキル）、$NHCON$（C_{1-8}アルキル）$_2$、$NHCONH_2$、N（C_{1-8}アルキル）SO_2NH（C_{1-8}アルキル）、N（C_{1-8}アルキル）SO_2N（C_{1-8}アルキル）$_2$、$NHSO_2NH$（C_{1-8}アルキル）、$NHSO_2N$（C_{1-8}アルキル）$_2$、$NHSO_2NH_2$である）。

【０６０２】

特定の実施形態では、ｑは、０以上の整数である。特定の実施形態では、ｑは１以上の整数である。

【０６０３】

特定の実施形態では、例えば、ｑが２より大きい場合、A_qはデグロンに接続されている基であり、A_1およびA_qはＡの構造単位（Ａのそのような構造単位の数：ｑ－２）を介して接続されている。

【０６０４】

特定の実施形態では、例えば、ｑが２である場合、A_qは、A_1およびデグロン部分に結合している基である。

【０６０５】

特定の実施形態では、例えば、ｑが１である場合、リンカー基Ｌの構造は、－A_1－であり、A_1は、デグロン部分およびｄＴＡＧターゲティングリガンド部分に結合している基である。

【０６０６】

さらなる実施形態では、ｑは、１～１００、１～９０、１～８０、１～７０、１～６０、１～５０、１～４０、１～３０、１～２０、または１～１０の整数である。

【０６０７】

特定の実施形態では、リンカー（Ｌ）は図４５の構造から選択される。

【０６０８】

他の実施形態では、リンカー（Ｌ）は図４６の構造から選択される

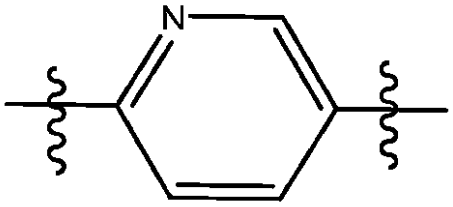
（式中、

【０６０９】

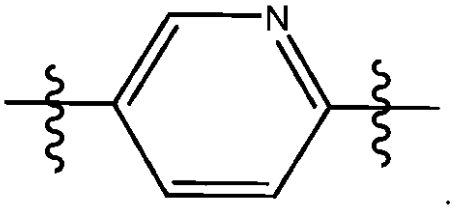
【化６５】

は、

【０６１０】
【化６６】



または
【０６１１】
【化６７】



を表す）。
【０６１２】
さらなる実施形態では、リンカー基は、１～約１００個のエチレングリコール単位、約１～約５０個のエチレングリコール単位、１～約２５個のエチレングリコール単位、約１～１０個のエチレングリコール単位、１～約８個のエチレングリコール単位および１～６個のエチレングリコール単位、２～４個のエチレングリコール単位を有する、置換されていてもよい（ポリ）エチレングリコールであり、または置換されていてもよいＯ、Ｎ、Ｓ、ＰまたはＳｉ原子が散在する置換されていてもよいアルキル基である。特定の実施形態では、リンカーは、アリール、フェニル、ベンジル、アルキル、アルキレンまたは複素環基で置換されている。特定の実施形態では、リンカーは非対称または対称であり得る。
【０６１３】
本明細書に記載の化合物の任意の実施形態では、リンカー基は本明細書に記載の任意の適切な部分であり得る。一実施形態では、リンカーは、約１～約１２個のエチレングリコール単位、１～約１０個のエチレングリコール単位、約２～約６個のエチレングリコール単位、約２～５個のエチレングリコール単位、約２から４の間のエチレングリコール単位のサイズの範囲の、置換または非置換のポリエチレングリコール基であり得る。
【０６１４】
デグロン基およびｄＴＡＧターゲティングリガンド基は、リンカーの化学的性質に対して適切かつ安定である任意の基を介してリンカー基に共有結合することができるが、リンカーはデグロン基およびｄＴＡＧ　ターゲティングリガンド基に、好ましくはアミド、エステル、チオエステル、ケト基、カルバメート（ウレタン）、炭素またはエーテルを介して独立して共有結合し、これらの基はそれぞれデグロン基およびｄＴＡＧターゲティングリガンドのどこにでも挿入されて、ユビキチンリガーゼ上のデグロン基とｄＴＡＧ上のｄＴＡＧターゲティングリガンド基との最大結合を提供し得る。（デグロン基がユビキチンリガーゼを標的とする特定の態様において、分解のための標的タンパク質はユビキチンリガーゼ自体であり得ることに留意されたい）。リンカーは、デグロンおよび／またはｄＴＡＧターゲティングリガンド基上の置換されていてもよいアルキル、アルキレン、アルケンまたはアルキン基、アリール基またはヘテロシクリル基に結合していてもよい。
【０６１５】
特定の実施形態では、「Ｌ」は、４～２４の直鎖原子を有する直鎖であり得、図４７の構造のように、直鎖中の炭素原子は酸素、窒素、アミド、フッ素化炭素などで置換されて

いていてもよい。

【０６１６】

ある実施形態では、「Ｌ」は非線形鎖であり得、脂肪族または芳香族または複素環式芳香族部分であってもよく、「Ｌ」のいくつかの例としては、限定するものではないが、図４８の構造が挙げられる（式中、ＸおよびＹは独立して、結合、$CR^{L1}R^{L2}$、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、NR^{L3}、SO_2NR^{L3}、$SONR^{L3}$、$CONR^{L3}$、$NR^{L3}CONR^{L4}$、$NR^{L3}SO_2NR^{L4}$、ＣＯ、$CR^{L1}=CR^{L2}$、Ｃ≡Ｃ、$SiR^{L1}R^{L2}$、Ｐ（Ｏ）R^{L1}、Ｐ（Ｏ）OR^{L1}、$NR^{L3}C$（＝ＮＣＮ）NR^{L4}、$NR^{L3}C$（＝ＮＣＮ）、$NR^{L3}C$（＝CNO_2）NR^{L4}、０～６個のR^{L1}および／またはR^{L2}基で置換されていてもよいC_{3-11}シクロアルキル、０～６個のR^{L1}および／またはR^{L2}基で置換されていてもよいC_{3-11}ヘテロシクリル、０～６個のR^{L1}および／またはR^{L2}基で置換されていてもよいアリール、０～６個のR^{L1}および／またはR^{L2}基で置換されていてもよいヘテロアリールであり、R^{L1}またはR^{L2}はそれぞれ独立して、他のＡ基と連結して０～４個のR^{L5}基でさらに置換されていてもよいシクロアルキルおよび／またはヘテロシクリル部分を形成することができる）。

【０６１７】

ｄＴＡＧターゲティングリガンド

ｄＴＡＧターゲティングリガンド（ＴＬ）は、ｄＴＡＧに結合することができ、またはユビキチンでタグ付け可能なｄＴＡＧ標的によって結合され得る。

本明細書で企図されるように、本発明のＣＡＲは、細胞質内に位置するヘテロ二官能性化合物標的タンパク質（ｄＴＡＧ）を含む。ＣＡＲのヘテロ二官能性化合物標的タンパク質は、ヘテロ二官能性化合物が結合でき、ヘテロ二官能性化合物と接触するとＣＡＲの分解をもたらす任意のアミノ酸配列である。好ましくは、ｄＴＡＧはＣＡＲの機能に干渉してはならない。一実施形態では、ｄＴＡＧは非内因性ペプチドであり、ヘテロ二官能性化合物の選択性をもたらし、ヘテロ二官能性化合物の投与によるオフターゲット効果の回避を可能にする。一実施形態では、ｄＴＡＧは、ヘテロ二官能性化合物が改変されたアミノ酸配列にのみ結合し、内因的に発現されたタンパク質には結合しないように改変されいる、内因性タンパク質に由来するアミノ酸配列である。一実施形態では、ｄＴＡＧは内因的に発現されるタンパク質である。ヘテロ二官能性化合物で使用するためのリガンドによって結合され得る任意のアミノ酸配列ドメインは、本明細書により企図されるｄＴＡＧとして使用することができる。

【０６１８】

特定の実施形態では、本発明で使用するためのｄＴＡＧは、限定するものではないが、内因的に発現されるタンパク質、例えば、ＦＫ５０６結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ１２）、ブロモドメイン含有タンパク質４（ＢＲＤ４）、ＣＲＥＢ結合タンパク質（ＣＲＥＢＢＰ）、および転写活性化因子ＢＲＧ１（ＳＭＡＲＣＡ４）、またはそれらの変異体などに由来するアミノ酸配列を含む。本明細書で企図されるように、「変異体」は、変異体が元の配列と同じ機能、この場合、ヘテロ二官能性化合物に結合するリガンドの提供、を実質的に保持するという条件で、１つまたは少数から複数のアミノ酸の置換、欠失、または付加などの任意の変異体を意味する。他の実施形態では、本発明において使用するためのｄＴＡＧは、例えばエストロゲン受容体タンパク質、アンドロゲン受容体タンパク質、レチノイドｘ受容体（ＲＸＲ）タンパク質などのホルモン受容体、および細菌性ＤＨＦＲ含むジヒドロ葉酸レダクターゼ（ＤＨＦＲ）、細菌性デヒドロゲナーゼ、ならびに変異体を含む。

【０６１９】

一実施形態では、ｄＴＡＧは、本明細書で同定されたタンパク質のいずれかの一部である。例えば、ｄＴＡＧは、ＢＲＤ４のＢＤ１ドメインまたはＢＲＤ４のＢＤ２ドメインであり得る。一実施形態では、親ｄＴＡＧを標的とするために本明細書中で同定されたターゲティングリガンドが、部分を標的とするために代わりに使用される。一実施形態では、表ＴのＢＲＤ４ターゲティングリガンドは、ＢＤ１　ｄＴＡＧを標的とするために使用す

ることができる。別の実施形態では、表ＴのＢＲＤ４ターゲティングリガンドは、ＢＤ２ｄＴＡＧを標的とするために使用することができる。

【０６２０】

本出願のいくつかの実施形態は、限定するものではないが、Ｈｓｐ９０阻害剤、キナーゼ阻害剤、ＭＤＭ２阻害剤、ヒトＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、サイトゾルシグナル伝達タンパク質ＦＫＢＰ１２を標的とする化合物、ＨＤＡＣ阻害剤、ヒトリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、血管形成阻害剤、免疫抑制化合物、およびアリール炭化水素受容体（ＡＨＲ）を標的とする化合物に由来するものを含むｄＴＡＧを標的とするＴＬを含む。

【０６２１】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、キナーゼ、ＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質、サイトゾルシグナル伝達タンパク質（例えば、ＦＫＢＰ１２）、核タンパク質、ヒストンデアセチラーゼ、リジンメチルトランスフェラーゼ、血管新生を調節するタンパク質、免疫応答を調節するタンパク質、アリール炭化水素受容体（ＡＨＲ）、エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体、グルココルチコイド受容体、または転写因子（例えば、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＭＡＲＣＡ２、ＴＲＩＭ２４）に由来するｄＴＡＧに結合可能、または結合する化合物である。

【０６２２】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、限定するものではないが、チロシンキナーゼ（例えば、ＡＡＴＫ、ＡＢＬ、ＡＢＬ２、ＡＬＫ、ＡＸＬ、ＢＬＫ、ＢＭＸ、ＢＴＫ、ＣＳＦ１Ｒ、ＣＳＫ、ＤＤＲ１、ＤＤＲ２、ＥＧＦＲ、ＥＰＨＡ１、ＥＰＨＡ２、ＥＰＨＡ３、ＥＰＨＡ４、ＥＰＨＡ５、ＥＰＨＡ６、ＥＰＨＡ７、ＥＰＨＡ８、ＥＰＨＡ１０、ＥＰＨＢ１、ＥＰＨＢ２、ＥＰＨＢ３、ＥＰＨＢ４、ＥＰＨＢ６、ＥＲＢＢ２、ＥＲＢＢ３、ＥＲＢＢ４、ＦＥＲ、ＦＥＳ、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＧＦＲ４、ＦＧＲ、ＦＬＴ１、ＦＬＴ３、ＦＬＴ４、ＦＲＫ、ＦＹＮ、ＧＳＧ２、ＨＣＫ、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＬＫ、ＩＮＳＲ、ＩＮＳＲＲ、ＩＲＡＫ４、ＩＴＫ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＫＤＲ、ＫＩＴ、ＫＳＲ１、ＬＣＫ、ＬＭＴＫ２、ＬＭＴＫ３、ＬＴＫ、ＬＹＮ、ＭＡＴＫ、ＭＥＲＴＫ、ＭＥＴ、ＭＬＴＫ、ＭＳＴ１Ｒ、ＭＵＳＫ、ＮＰＲ１、ＮＴＲＫ１、ＮＴＲＫ２、ＮＴＲＫ３、ＰＤＧＦＲＡ、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＬＫ４、ＰＴＫ２、ＰＴＫ２Ｂ、ＰＴＫ６、ＰＴＫ７、ＲＥＴ、ＲＯＲ１、ＲＯＲ２、ＲＯＳ１、ＲＹＫ、ＳＧＫ４９３、ＳＲＣ、ＳＲＭＳ、ＳＴＹＫ１、ＳＹＫ、ＴＥＣ、ＴＥＫ、ＴＥＸ１４、ＴＩＥ１、ＴＮＫ１、ＴＮＫ２、ＴＮＮＩ３Ｋ、ＴＸＫ、ＴＹＫ２、ＴＹＲＯ３、ＹＥＳ１、またはＺＡＰ７０）、セリン／トレオニンキナーゼ（例えば、カゼインキナーゼ２、プロテインキナーゼＡ、プロテインキナーゼＢ、プロテインキナーゼＣ、Ｒａｆキナーゼ、ＣａＭキナーゼ、ＡＫＴ１、ＡＫＴ２、ＡＫＴ３、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、オーロラＡ、オーロラＢ、オーロラＣ、ＣＨＫ１、ＣＨＫ２、ＣＬＫ１、ＣＬＫ２、ＣＬＫ３、ＤＡＰＫ１、ＤＡＰＫ２、ＤＡＰＫ３、ＤＭＰＫ、ＥＲＫ１、ＥＲＫ２、ＥＲＫ５、ＧＣＫ、ＧＳＫ３、ＨＩＰＫ、ＫＨＳ１、ＬＫＢ１、ＬＯＫ、ＭＡＰＫＡＰＫ２、ＭＡＰＫＡＰＫ、ＭＮＫ１、ＭＳＳＫ１、ＭＳＴ１、ＭＳＴ２、ＭＳＴ４、ＮＤＲ、ＮＥＫ２、ＮＥＫ３、ＮＥＫ６、ＮＥＫ７、ＮＥＫ９、ＮＥＫ１１、ＰＡＫ１、ＰＡＫ２、ＰＡＫ３、ＰＡＫ４、ＰＡＫ５、ＰＡＫ６、ＰＩＭ１、ＰＩＭ２、ＰＬＫ１、ＲＩＰ２、ＲＩＰ５、ＲＳＫ１、ＲＳＫ２、ＳＧＫ２、ＳＧＫ３、ＳＩＫ１、ＳＴＫ３３、ＴＡＯ１、ＴＡＯ２、ＴＧＦ－ベータ、ＴＬＫ２、ＴＳＳＫ１、ＴＳＳＫ２、ＵＬＫ１、またはＵＬＫ２）、サイクリン依存性キナーゼ（例えば、Ｃｄｋ１～Ｃｄｋ１１）、およびロイシンリッチリピートキナーゼ（例えば、ＬＲＲＫ２）を含む、ｄＴＡＧターゲティングリガンドが結合可能、または結合するキナーゼに由来する。

【０６２３】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、限定するものではないが、ＡＳＨ１Ｌ、ＡＴＡＤ２、ＢＡＺ１Ａ、ＢＡＺ１Ｂ、ＢＡＺ２Ａ、ＢＡＺ２Ｂ、ＢＲＤ１、ＢＲＤ２、ＢＲＤ３、ＢＲＤ４、ＢＲＤ５、ＢＲＤ６、ＢＲＤ７、ＢＲＤ８、ＢＲＤ９、ＢＲＤ１０、ＢＲＤＴ

、ＢＲＰＦ１、ＢＲＰＦ３、ＢＲＷＤ３、ＣＥＣＲ２、ＣＲＥＢＢＰ、ＥＰ３００、ＦＡＬＺ、ＧＣＮ５Ｌ２、ＫＩＡＡ１２４０、ＬＯＣ９３３４９、ＭＬＬ、ＰＢ１、ＰＣＡＦ、ＰＨＩＰ、ＰＲＫＣＢＰ１、ＳＭＡＲＣＡ２、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＰ１００、ＳＰ１１０、ＳＰ１４０、ＴＡＦ１、ＴＡＦ１Ｌ、ＴＩＦ１ａ、ＴＲＩＭ２８、ＴＲＩＭ３３、ＴＲＩＭ６６、ＷＤＲ９、ＺＭＹＮＤ１１、およびＭＬＬ４を含む、ｄＴＡＧターゲティングリガンドが結合可能、または結合するＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質に由来する。特定の実施形態では、ＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質はＢＲＤ４である。

【０６２４】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧは、限定するものではないが、ＢＲＤ２、ＢＲＤ３、ＢＲＤ４、アンテナペディアホメオドメインタンパク質、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＣＣＡＡＴ強化結合タンパク質、ヒストン、ポリコーム群タンパク質、高移動度タンパク質、テロメア結合タンパク質、ＦＡＮＣＡ、ＦＡＮＣＤ２、ＦＡＮＣＥ、ＦＡＮＣＦ、肝細胞核因子、Ｍａｄ２、ＮＦ－カッパＢ、核内受容体コアクチベーター、ＣＲＥＢ結合タンパク質、ｐ５５、ｐ１０７、ｐ１３０、Ｒｂタンパク質、ｐ５３、ｃ－ｆｏｓ、ｃ－ｊｕｎ、ｃ－ｍｄｍ２、ｃ－ｍｙｃ、およびｃ－ｒｅｌを含む、ｄＴＡＧターゲティングリガンドが結合可能、または結合する核タンパク質に由来する。

【０６２５】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、キナーゼ阻害剤、ＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質阻害剤、サイトゾルシグナル伝達タンパク質ＦＫＢＰ１２リガンド、ＨＤＡＣ阻害剤、リジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、免疫抑制化合物、およびアリール炭化水素受容体（ＡＨＲ）阻害剤から選択される。

【０６２６】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、ＳＥＲＭ（選択的エストロゲン受容体調節因子）またはＳＥＲＤ（選択的エストロゲン受容体分解因子）である。ＳＥＲＭおよびＳＥＲＤの非限定的な例は、Ａｓｔｒａ　Ｚｅｎｅｃａに譲渡された国際公開第２０１４／１９１７２６号、Ｏｌｅｍａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓに譲渡された国際公開第２０１３／０９０９２１号、国際公開第２０１４／２０３１２９号、国際公開第２０１４／２０３１３２号および米国特許出願第２０１３／０１７８４４５号、ならびにＳｅｒａｇｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓに譲渡された米国特許第９，０７８，８７１号、第８，８５３，４２３号および第８，７０３，８１０号、同様の米国特許出願第２０１５／０００５２８６号、国際公開第２０１４／２０５１３６号、および国際公開第２０１４／２０５１３８号に提供される。

【０６２７】

さらなるｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、例えば、内因性タンパク質に結合する（標的ｄＴＡＧに結合する）任意の部分が挙げられる。例示的ｄＴＡＧターゲティングリガンドには、小分子ｄＴＡＧターゲティングリガンド：Ｈｓｐ９０阻害剤、キナーゼ阻害剤、ＨＤＭ２およびＭＤＭ２阻害剤、ヒトＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、ＨＤＡＣ阻害剤、ヒトリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、血管形成阻害剤、核ホルモン受容体化合物、免疫抑制化合物、およびアリール炭化水素受容体（ＡＨＲ）を標的とする化合物などが含まれる。ｄＴＡＧ結合部分を標的とするそのような小分子には、これらの組成物の薬学的に許容される塩、エナンチオマー、溶媒和物および多形、ならびに目的のｄＴＡＧを標的とし得る他の小分子も含まれる。

【０６２８】

いくつかの実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、限定するものではないが、「Ｉｎｓｉｇｈｔｓ　Ｉｎｔｏ　ｔｈｅ　Ａｌｌｏｓｔｅｒｉｃ　Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ　ｏｆ　ｔｈｅ　ＳＵＭＯ　Ｅ２　Ｅｎｚｙｍｅ　Ｕｂｃ９．」ｂｙ　Ｈｅｗｉｔｔ，Ｗ．Ｍ．，ら．（２０１６）Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．５５：５７０３－５７０７に記載のものを含む、Ｕｂｃ９　ＳＵＭＯ　Ｅ２リガーゼ５Ｆ６Ｄターゲティングリガンドである。

【０６２９】

別の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、限定するものではないが、「Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｏｆ ｈｕｍａｎ ｔａｎｋｙｒａｓｅ １ ｉｎ ｃｏｍｐｌｅｘ ｗｉｔｈ ｓｍａｌｌ－ｍｏｌｅｃｕｌｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ＰＪ３４ ａｎｄ ＸＡＶ９３９.」Ｋｉｒｂｙ，Ｃ．Ａ．，Ｃｈｅｕｎｇ，Ａ．，Ｆａｚａｌ，Ａ．，Ｓｈｕｌｔｚ，Ｍ．Ｄ．，Ｓｔａｍｓ，Ｔ，（２０１２）Ａｃｔａ Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ．，Ｓｅｃｔ．Ｆ ６８：１１５－１１８；および「Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ－Ｅｆｆｉｃｉｅｎｃｙ Ｒｅｌａｔｉｏｎｓｈｉｐ ｏｆ［１，２，４］Ｔｒｉａｚｏｌ－３－ｙｌａｍｉｎｅｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｎｉｃｏｔｉｎａｍｉｄｅ Ｉｓｏｓｔｅｒｅｓ ｔｈａｔ Ｉｎｈｉｂｉｔ Ｔａｎｋｙｒａｓｅｓ.」Ｓｈｕｌｔｚ，Ｍ．Ｄ．ら（２０１３）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５６：７０４９－７０５９に記載のものを含むＴａｎｋ１ターゲティングリガンドである。

【０６３０】

別の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、限定するものではないがが、「Ｒｅｑｕｉｒｅｍｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｂｉｎｄｉｎｇ ｏｆ Ｌｏｗ Ａｆｆｉｎｉｔｙ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ Ｆｒａｇｍｅｎｔｓ ｔｏ ｔｈｅ ＳＨ２ Ｄｏｍａｉｎ ｏｆ ｐｐ６０Ｓｒｃ Ａｒｅ Ｉｄｅｎｔｉｃａｌ ｔｏ Ｔｈｏｓｅ ｆｏｒ Ｈｉｇｈ Ａｆｆｉｎｉｔｙ Ｂｉｎｄｉｎｇ ｏｆ Ｆｕｌｌ Ｌｅｎｇｔｈ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ」Ｇｕｄｒｕｎ Ｌａｎｇｅ，ら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２００３，４６，５１８４－５１９５に記載のものを含む、ｐｐ６０ Ｓｒｃターゲティングリガンドの ＳＨ２ドメインである

【０６３１】

別の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、限定するものではないが、「Ｔｈｅ Ｌｙｓｏｓｏｍａｌ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓａｐｏｓｉｎ Ｂ Ｂｉｎｄｓ Ｃｈｌｏｒｏｑｕｉｎｅ.」Ｈｕｔａ，Ｂ．Ｐ．，ら、（２０１６）Ｃｈｅｍｍｅｄｃｈｅｍ１１：２７７に記載のものと含むＳｅｃ７ドメインターゲティングリガンドである。

【０６３２】

別の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、限定するものではないが、「Ｔｈｅ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｏｆ ｃｙｔｏｍｅｇａｌｏｖｉｒｕｓ ｉｍｍｕｎｅ ｍｏｄｕｌａｔｏｒ ＵＬ１４１ ｈｉｇｈｌｉｇｈｔｓ ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｉｇ－ｆｏｌｄ ｖｅｒｓａｔｉｌｉｔｙ ｆｏｒ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｂｉｎｄｉｎｇ」Ｉ．Ｎｅｍｃｏｖｉｃｏｖａ ａｎｄ Ｄ．Ｍ．Ｚａｊｏｎｃ Ａｃｔａ Ｃｒｙｓｔ．（２０１４）．Ｄ７０，８５１－８６２に記載のものを含む、サポシン－Ｂターゲティングリガンドである。

【０６３３】

別の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、限定するものではないが「２ＷＯＳ ＳＴＲＵＣＴＵＲＥ ＯＦ ＨＵＭＡＮ Ｓ１００Ａ７ ＩＮ ＣＯＭＰＬＥＸ ＷＩＴＨ ２，６ ＡＮＳ」ＤＯＩ：１０．２２１０／ｐｄｂ２ｗｏｓ／ｐｄｂ；および「Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ Ｂｉｎｄｉｎｇ Ｓｉｔｅｓ ｏｎ Ｓ１００Ａ７，ａ Ｐａｒｔｉｃｉｐａｎｔ ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ ａｎｄ Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ Ｐａｔｈｗａｙｓ.」Ｌｅｏｎ，Ｒ．，Ｍｕｒｒａｙ，ら、（２００９）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ４８：１０５９１－１０６００に記載のものを含む、タンパク質Ｓ１００－Ａ７ ２ＯＷＳターゲティングリガンドである。

【０６３４】

別の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、限定するものではないが、「Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ－ｂａｓｅｄ ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ ｔｈｅ ｆｉｒｓｔ ｐｏｔｅｎｔ ａｎｄ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｏｆ ｈｕｍａｎ ｎｏｎ－ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ ｓｅｃｒｅｔｏｒｙ ｐｈｏｓｐｈｏｌｉｐａｓｅ Ａ２」Ｓｃｈｅｖｉｔｚ，Ｒ．Ｗ．，ら、Ｎａｔ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．１９９５，２，４５８－４６５に記載のものを含む、ホスホリパーゼＡ２ターゲティングリガンドである。

【０６３５】

別の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、限定するものではないが、非限定的に、「Ａ Ｐｏｉｓｅｄ Ｆｒａｇｍｅｎｔ Ｌｉｂｒａｒｙ Ｅｎａｂｌｅｓ Ｒａｐｉｄ Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｅｘｐａｎｓｉｏｎ Ｙｉｅｌｄｉｎｇ ｔｈｅ Ｆｉｒｓｔ Ｒｅｐｏｒｔｅｄ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｏｆ ＰＨＩＰ（２），ａｎ Ａｔｙｐｉｃａｌ Ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ」Ｋｒｏｊｅｒ，Ｔ．；らＣｈｅｍ．Ｓｃｉ．２０１６，７，２３２２－２３３０記載のものを含む、ＰＨＩＰターゲティングリガンドである。

【０６３６】

別の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、限定するものではないが、「Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｏｆ Ｌｏｗ－Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ－Ｗｅｉｇｈｔ Ｌｉｇａｎｄｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ＡＦ６ ＰＤＺ Ｄｏｍａｉｎ」Ｍａｎｇｅｓｈ Ｊｏｓｈｉ，らＡｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２００６，４５，３７９０－３７９５に記載のものを含む、ＰＤＺターゲティングリガンドである。

【０６３７】

別の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、限定するものではないが、「Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｂａｓｉｓ ｆｏｒ Ｌａｃｋ ｏｆ ＡＤＰ－ｒｉｂｏｓｙｌｔｒａｎｓｆｅｒａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ ｉｎ Ｐｏｌｙ（ＡＤＰ－ｒｉｂｏｓｅ）Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ－１３／Ｚｉｎｃ Ｆｉｎｇｅｒ Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｐｒｏｔｅｉｎ．」Ｋａｒｌｂｅｒｇ，Ｔ．，ら、（２０１５）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２９０：７３３６－７３４４に記載のものを含む、ＰＡＲＰ１５ターゲティングリガンドである。

【０６３８】

別の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、限定するものではないが、「Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｏｆ Ｌｉｇａｎｄｓ ｆｏｒ ＡＤＰ－Ｒｉｂｏｓｙｌｔｒａｎｓｆｅｒａｓｅｓ ｖｉａ Ｄｏｃｋｉｎｇ－Ｂａｓｅｄ Ｖｉｒｔｕａｌ Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ．」Ａｎｄｅｒｓｓｏｎ，Ｃ．Ｄ．，ら、（２０１２）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５５：７７０６－７７１８．；「Ｆａｍｉｌｙ－ｗｉｄｅ ｃｈｅｍｉｃａｌ ｐｒｏｆｉｌｉｎｇ ａｎｄ ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ＰＡＲＰ ａｎｄ ｔａｎｋｙｒａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ．」Ｗａｈｌｂｅｒｇ，Ｅ．，ら（２０１２）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．３０：２８３－２８８．；「Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｏｆ Ｌｉｇａｎｄｓ ｆｏｒ ＡＤＰ－Ｒｉｂｏｓｙｌｔｒａｎｓｆｅｒａｓｅｓ ｖｉａ Ｄｏｃｋｉｎｇ－Ｂａｓｅｄ Ｖｉｒｔｕａｌ Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ．」Ａｎｄｅｒｓｓｏｎ，Ｃ．Ｄ．，ら（２０１２）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５５：７７０６－７７１８に記載のものを含む、ＰＡＲＰ１４ターゲティングリガンドである。

【０６３９】

別の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、限定するものではないが、「ＭＴＨ１ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｅｒａｄｉｃａｔｅｓ ｃａｎｃｅｒ ｂｙ ｐｒｅｖｅｎｔｉｎｇ ｓａｎｉｔａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｄＮＴＰ ｐｏｏｌ」Ｈｅｌｇｅ Ｇａｄ，ら．Ｎａｔｕｒｅ，２０１４，５０８，２１５－２２１に記載のものを含む、ＭＴＨ１ターゲティングリガンドである。

【０６４０】

他の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、限定するものではないが、「Ｃｒｙｓｔａｌ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ ｏｆ ｍＰＧＥＳ－１ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ Ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ Ｆｏｒｍ ａ Ｂａｓｉｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｒａｔｉｏｎａｌ Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｏｔｅｎｔ Ａｎａｌｇｅｓｉｃ ａｎｄ Ａｎｔｉ－Ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ．」Ｌｕｚ，Ｊ．Ｇ．，ら、（２０１５）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５８：４７２７－４７３７に記載のものを含む、ｍＰＧＥＳ－１ターゲティングリガンドである。

【０６４１】

他の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、限定するものではないが、「Ｃｒｙｓｔａｌ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｏｆ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ－ｂｏｕｎｄ ｈｕｍａｎ ５－ｌｉｐｏｘｙｇｅｎａｓｅ－ａｃｔｉｖａｔｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎ．」Ｆｅｒｇ

ｕｓｏｎ，Ａ．Ｄ．，ＭｃＫｅｅｖｅｒ，Ｂ．Ｍ．，Ｘｕ，Ｓ．，Ｗｉｓｎｉｅｗｓｋｉ，Ｄ．，Ｍｉｌｌｅｒ，Ｄ．Ｋ．，Ｙａｍｉｎ，Ｔ．Ｔ．，Ｓｐｅｎｃｅｒ，Ｒ．Ｈ．，Ｃｈｕ，Ｌ．，Ｕｊｊａｉｎｗａｌｌａ，Ｆ．，Ｃｕｎｎｉｎｇｈａｍ，Ｂ．Ｒ．，Ｅｖａｎｓ，Ｊ．Ｆ．，Ｂｅｃｋｅｒ，Ｊ．Ｗ．（２００７）Ｓｃｉｅｎｃｅ３１７：５１０－５１２に記載のものを含む、ＦＬＡＰ－５リポキシゲナーゼ活性化タンパク質ターゲティングリガンドである。

【０６４２】

別の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、限定するものではないが、「Ａ Ｒｅａｌ－Ｗｏｒｌｄ Ｐｅｒｓｐｅｃｔｉｖｅ ｏｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｓｉｇｎ．」Ｋｕｈｎ，Ｂ．；ら．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１６，５９，４０８７－４１０２に記載のものを含む、ＦＡ結合タンパク質ターゲティングリガンドである。

【０６４３】

別の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、限定するものではないが、「ＡＢＴ－１９９，ａ ｐｏｔｅｎｔ ａｎｄ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ＢＣＬ－２ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ，ａｃｈｉｅｖｅｓ ａｎｔｉｔｕｍｏｒ ａｃｔｉｖｉｔｙ ｗｈｉｌｅ ｓｐａｒｉｎｇ ｐｌａｔｅｌｅｔｓ．」Ｓｏｕｅｒｓ，Ａ．Ｊ．，ら（２０１３）ＮＡＴ．ＭＥＤ．（Ｎ．Ｙ．）１９：２０２－２０８に記載のものを含む、ＢＣＬ２ターゲティングリガンドである。

【０６４４】

別の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドはＥＧＦＲターゲティングリガンドである。一実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、エルロチニブ（タルセバ）、ゲフィチニブ（イレッサ）、アファチニブ（ギロトリフ）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、オシメルチニブ（タリソ）、オルムチニブ（オリタ）、ナコチニブ（ＡＳＰ８２７３）、ナザルチニブ（ＥＧＦ８１６）、ＰＦ－０６７４７７７５（ファイザー）、イコチニブ（ＢＰＩ－２００９）、ネラチニブ（ＨＫＩ－２７２；ＰＢ２７２）；アビチニブ（ＡＣ００１０）、ＥＡＩ０４５、タロキソチニブ（ＴＨ－４０００；ＰＲ－６１０）、ＰＦ－０６４５９９８８（ファイザー）、テセバチニブ（ＸＬ６４７；ＥＸＥＬ－７６４７；ＫＤ－０１９）、トランスチニブ、ＷＺ－３１４６、ＷＺ８０４０、ＣＮＸ－２００６、およびダコミチニブ（ＰＦ－００２９９８０４；ファイザー）から選択される。リンカーは、ＥＧＦＲへのリガンドの結合を妨害しない任意の位置でこれらのターゲティングリガンド上に配置することができる。リンカー結合位置の非限定的な例を以下の表Ｔに提供する。一実施形態では、ＥＧＦＲターゲティングリガンドはＥＧＦＲのＬ８５８Ｒ変異体と結合する。別の実施形態では、ＥＧＦＲターゲティングリガンドはＥＧＦＲのＴ７９０Ｍ変異体と結合する。別の実施形態ではＥＧＦＲターゲティングリガンドはＥＧＦＲのＣ７９７ＧまたはＣ７９７Ｓ変異体と結合する。一実施形態では、ＥＧＦＲターゲティングリガンドは、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ネラチニブ、およびダコミチニブから選択され、ＥＧＦＲのＬ８５８Ｒ変異体に結合する。別の実施形態では、ＥＧＦＲターゲティングリガンドは、オシメルチニブ、ロシレチニブ、オルムチニブ、ナコチニブ、ナザルチニブ、ＰＦ－０６７４７７７５、イコチニブ、ネラチニブ、アビチニブ、タロキソチニブ、ＰＦ－０６４５９９８、テセバチニブ、トランスチニブ、ＷＺ－３１４６、ＷＺ８０４０、およびＣＮＸ－２００６から選択され、ＥＧＦＲのＴ７９０Ｍ変異体と結合する。別の実施形態では、ＥＧＦＲターゲティングリガンドはＥＡＩ０４５であり、ＥＧＦＲのＣ７９７ＧまたはＣ７９７Ｓ変異体と結合する。

【０６４５】

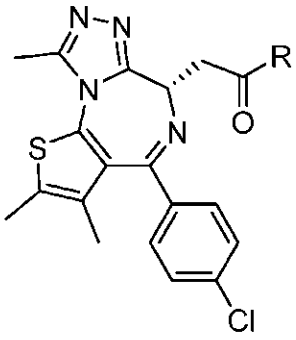
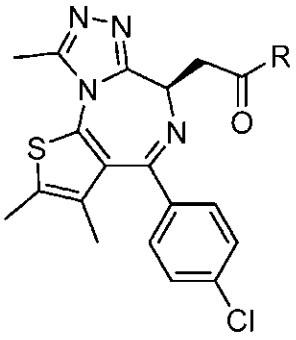
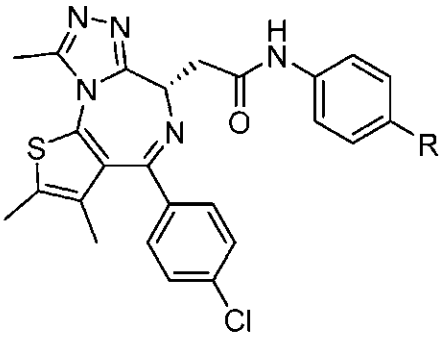
ｄＴＡＧターゲティングリガンド群に結合し、ユビキチンリガーゼに作用するかまたはユビキチンリガーゼによって分解され得る任意のタンパク質は、本発明による標的タンパク質である。一般に、ｄＴＡＧとして使用するための内因性標的タンパク質としては、例えば、構造タンパク質、受容体、酵素、細胞表面タンパク質、触媒活性、アロマターゼ活性、運動活性、ヘリカーゼ活性、代謝過程（同化作用および異化作用）、抗酸化作用、タンパク質分解、生合成、キナーゼ活性を有するタンパク質、オキシドレダクターゼ活性、

トランスフェラーゼ活性、ヒドロラーゼ活性、リアーゼ活性、イソメラーゼ活性、リガーゼ活性、酵素調節活性、シグナルトランスデューサー活性、構造分子活性、結合活性（タンパク質、脂質、炭水化物）、受容体活性、細胞運動性、膜融合、細胞コミュニケーション、生物学的過程の調節、発生、細胞分化、刺激応答、行動タンパク質、細胞接着タンパク質、細胞死関連タンパク質、輸送関連タンパク質（タンパク質輸送体活性、核輸送、イオン輸送体活性、チャネル輸送体活性、担体活性、パーミアーゼ活性、分泌活性、電子輸送体活性、病原性、シャペロン調節活性、核酸結合活性、転写調節活性、細胞外組織・生合成活性、翻訳調節活性）に関与するタンパク質を含む、細胞の統合機能に関連するタンパク質を挙げることができる。

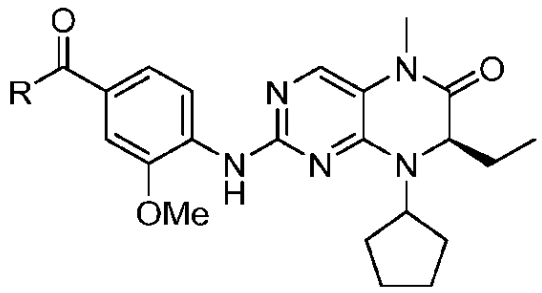
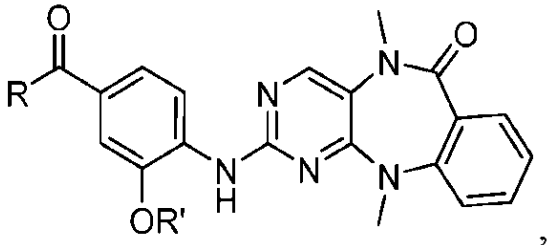
【０６４６】

より具体的には、ヒト治療用の多数の薬物標的は、タンパク質標的またはｄＴＡＧターゲティングリガンドを結合させて、本発明による化合物に組み込むことができるｄＴＡＧ標的を表す。これらには、例えば、Ｂ７．１およびＢ７、ＴＩＮＦＲ１ｍ、ＴＮＦＲ２、ＮＡＤＰＨオキシダーゼ、ＢｃｌＩＢａｘおよびアポトーシス経路における他のパートナー、Ｃ５ａ受容体、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ、ＰＤＥＶホスホジエステラーゼタイプ、ＰＤＥ　ＩＶホスホジエステラーゼタイプ４、ＰＤＥ　Ｉ、ＰＤＥ　ＩＩ、ＰＤＥ　ＩＩＩ、スクアレンシクラーゼ阻害剤、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、一酸化窒素（ＮＯ）シンターゼ、シクロオキシゲナーゼ１、シクロオキシゲナーゼ２、５ＨＴ受容体、ドーパミン受容体、Ｇタンパク質、すなわち、Ｇｑ、ヒスタミン受容体、５－リポキシゲナーゼ、トリプターゼセリンプロテアーゼ、チミジル酸シンターゼ、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、ＧＡＰＤＨトリパノソーマＩ（ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａｌ）、グリコーゲンホスホリラーゼ、炭酸脱水酵素、ケモカイン受容体、ＪＡＷ　ＳＴＡＴ、ＲＸＲなど、ＨＩＶ　１プロテアーゼ、ＨＩＶ　１インテグラーゼ、インフルエンザ、ノイラミミダーゼ、Ｂ型肝炎逆転写酵素、ナトリウムチャネル、多剤耐性（ＭＤＲ）、プロテインＰ糖タンパク質（およびＭＲＰ）、チロシンキナーゼ、ＣＤ２３、ＣＤ１２４、チロシンキナーゼｐ５６　ｌｃｋ、ＣＤ４、ＣＤ５、ＩＬ－２受容体、ＩＬ－１受容体、ＴＮＦ－アルファＲ、ＩＣＡＭ１、Ｃａｔ＋チャネル、ＶＣＡＭ、ＶＬＡ－４インテグリン、セレクチン、ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ、ニューロキニン（ｎｅｗｏｋｉｎｉｎ）および受容体、イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ、ＲａｓｌＲａｆｌＭＥＷＥＲＫ経路、インターロイキン－１変換酵素、カスパーゼ、ＨＣＶ、ＮＳ３プロテアーゼ、ＨＣＶ　ＮＳ３　ＲＮＡヘリカーゼ、グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ、ライノウイルス３Ｃプロテアーゼ、単純ヘルペスウイルス－１（ＨＳＶ－Ｉ）、プロテアーゼ、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）プロテアーゼ、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ、サイクリン依存性キナーゼ、血管内皮成長因子、オキシトシン受容体、ミクロソームトランスファータンパク質阻害剤、胆汁酸輸送阻害剤、５αレダクターゼ阻害剤、アンジオテンシン１１、グリシン受容体、ノルアドレナリン再取り込み受容体、エンドセリン受容体、ニューロペプチドＹ受容体、エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体、アデノシン受容体、アデノシンキナーゼおよびＡＭＰデアミナーゼ、プリン作動性受容体（Ｐ２Ｙ１、Ｐ２Ｙ２、Ｐ２Ｙ４、Ｐ２Ｙ６、Ｐ２Ｘ１－７）、ファルネシルトランスフェラーゼ、ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ、ＮＧＦの受容体であるＴｒｋＡ、βアミロイド、チロシンキナーゼＦｌｋ－ＩＩＫＤＲ、ビトロネクチン受容体、インテグリン受容体、Ｈｅｒ－２１　ｎｅｕ、テロメラーゼ阻害、サイトゾルホスホリパーゼＡ２およびＥＧＦ受容体チロシンキナーゼを含む、多数の多遺伝子性疾患において機能を回復させるために使用され得るタンパク質が含まれる。ｄＴＡＧとして有用なさらなるタンパク質標的としては、例えば、エクジソン２０－モノオキシゲナーゼ、ＧＡＢＡゲートクロライドチャネルのイオンチャネル、アセチルコリンエステラーゼ、電位感受性ナトリウムチャネルタンパク質、カルシウム放出チャネル、およびクロライドチャネルが挙げられる。ｄＴＡＧとして使用するためのなおさらなる標的タンパク質としては、アセチル－ＣｏＡカルボキシラーゼ、アデニルコハク酸シンテターゼ、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ、およびエノールピルビルシキミ酸ホスフェートシンターゼが挙げられる。

【０６４７】
一実施形態では、ｄＴＡＧおよびｄＴＡＧターゲティングリガンド対は、リガンドのライブラリーをスクリーニングすることによって選択される。そのようなスクリーニングは、Ｄｕｏｎｇ－Ｌｙらによる「Ｋｉｎａｓｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ Ｐｒｏｆｉｌｉｎｇ Ｒｅｖｅａｌｓ Ｕｎｅｘｐｅｃｔｅｄ Ｏｐｐｏｒｔｕｎｉｔｉｅｓ ｔｏ Ｉｎｈｉｂｉｔ Ｄｉｓｅａｓｅ－Ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ Ｍｕｔａｎｔ Ｋｉｎａｓｅｓ」Ｃｅｌｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ１４，７７２－７８１ Ｆｅｂｒｕａｒｙ ２，２０１６に例示されている。
【０６４８】
ハロアルカンデハロゲナーゼ酵素は、ｄＴＡＧとして使用することができる本発明による特異的化合物の別の標的である。クロロアルカンペプチド結合部分（Ｃ１－Ｃ１２、多くの場合約Ｃ２－Ｃ１０アルキルハロ基）を含む本発明による化合物は、２０１１年１２月６日に出願され、２０１２年６月１４日に国際公開第２０１２／０７８５５９号として公開されたＰＣＴ／米国特許出願２０１２／０６３４０１号に記載の、融合タンパク質または関連する診断タンパク質に使用されるハロアルカンデハロゲナーゼ酵素を阻害および／または分解するために使用することができ、当該出願の内容は参照により本明細書に組み込まれる。
【０６４９】
ｄＴＡＧターゲティングリガンドの非限定的な例は、以下の表Ｔに示されており、ｄＴＡＧとして有用なタンパク質またはアミノ酸配列を標的とすることができるｄＴＡＧターゲティングリガンドを表している。
表Ｔ：
【０６５０】
Ａ．ＢＲＤ ｄＴＡＧターゲティングリガンド：
本明細書で使用されるＢＲＤ ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定されるものではないが、以下が挙げられる：
【０６５１】
【化６８】

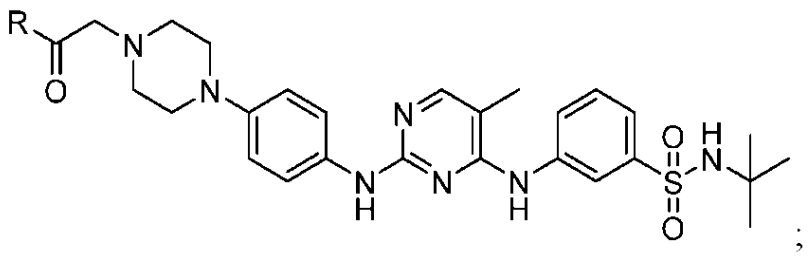

，

，

，

【０６５２】
【化６９】


，

，

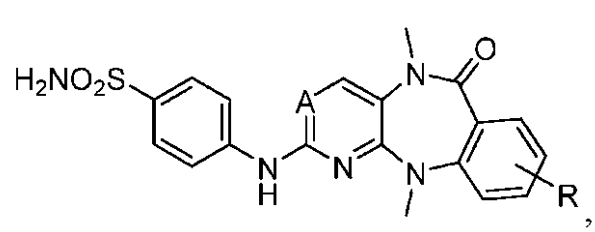
および

【０６５３】
【化７０】

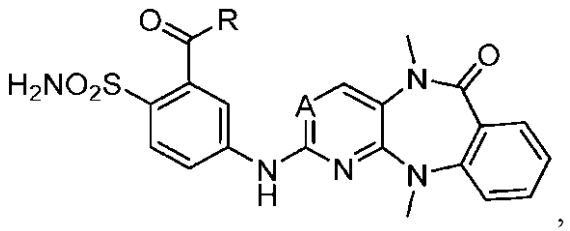


;

【０６５４】
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点であり、ならびに
Ｒ’は、メチルまたはエチルである）。
【０６５５】
Ｂ．ＣＲＥＢＢＰ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：
本明細書で使用されるＣＲＥＢＢＰ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定されないが、以下が挙げられる：
【０６５６】
【化７１】

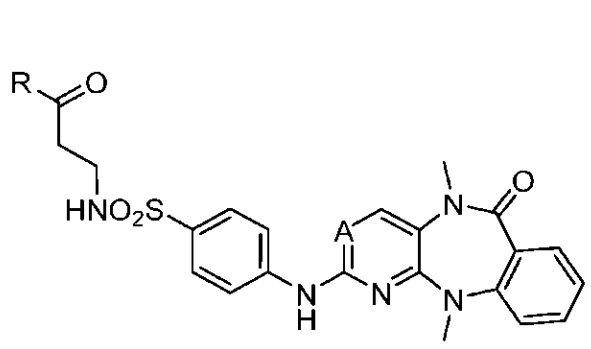


,

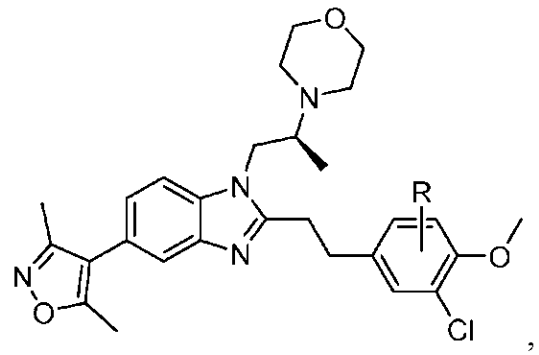


,

【０６５７】
【化７２】



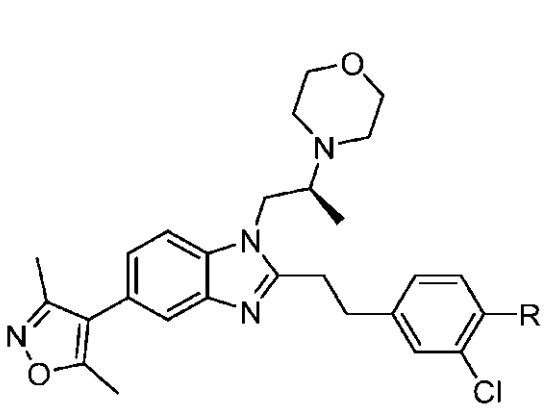
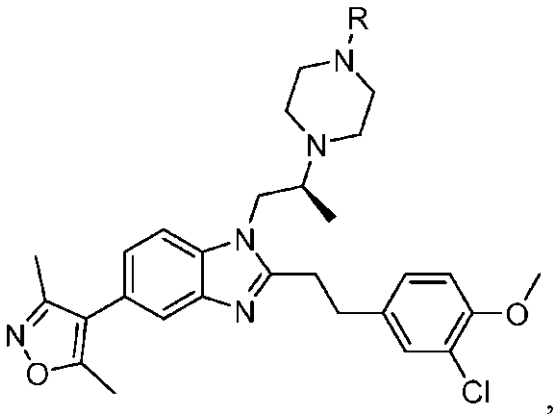
,



,

【０６５８】

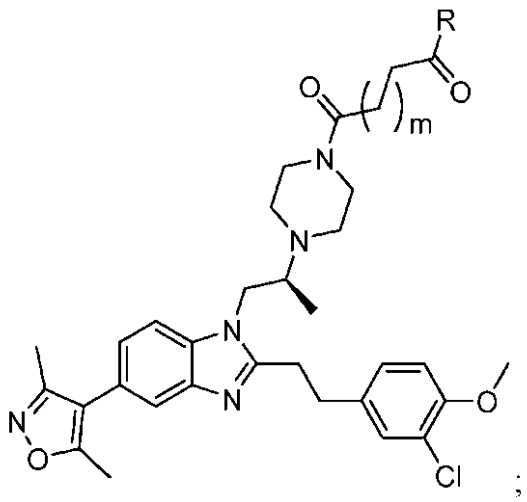
【化７３】


,

,

および

【０６５９】

【化７４】


;

【０６６０】

（式中、

Ｒは、リンカーが結合している点であり、

Ａは、ＮまたはＣＨであり、ならびに

ｍは、０、１、２、３、４、５、６、７、または８である）。

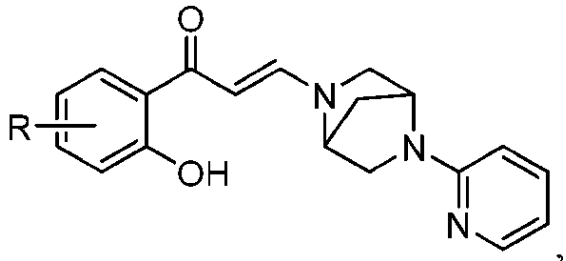
【０６６１】

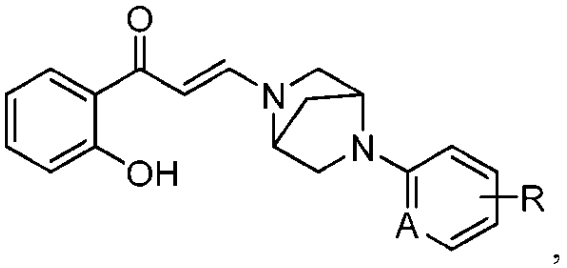
Ｃ．ＳＭＡＲＣＡ４、ＰＢ１、および／またはＳＭＡＲＣＡ２　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＳＭＡＲＣＡ４、ＰＢ１、および／またはＳＭＡＲＣＡ２　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

【０６６２】

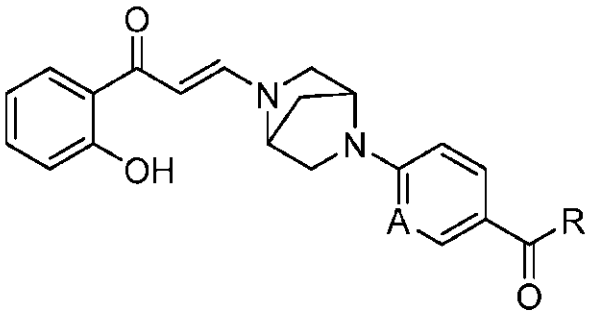
【化７５】


,


,

【０６６３】

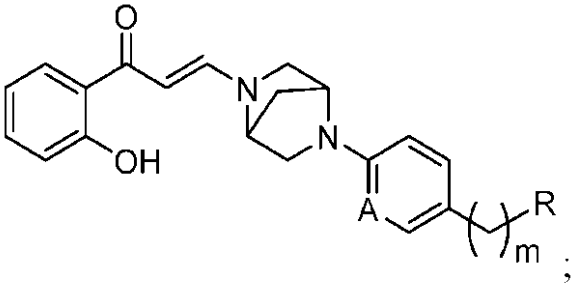
【化７６】


,

および

【０６６４】

【化７７】


;

（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点であり、
Ａは、ＮまたはＣＨであり、ならびに
ｍは、０、１、２、３、４、５、６、７、または８である）。

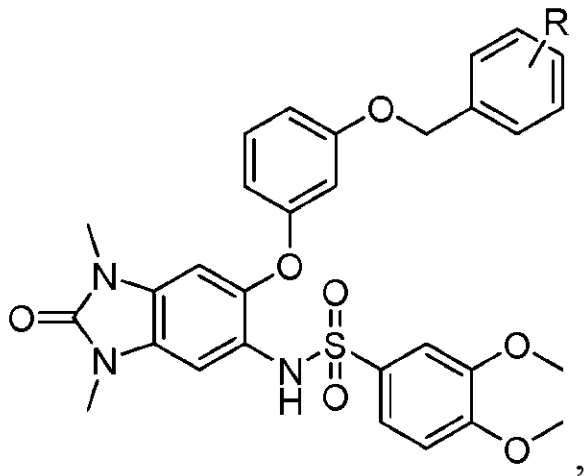
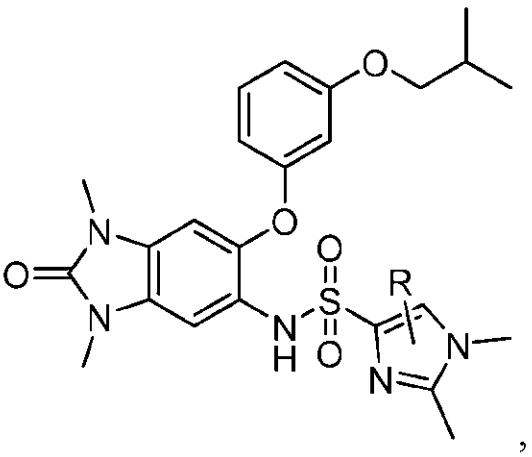
【０６６５】

Ｄ．ＴＲＩＭ２４および／またはＢＲＰＦ１　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

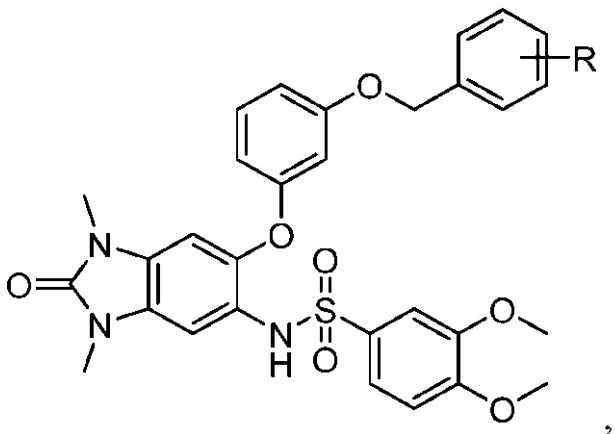
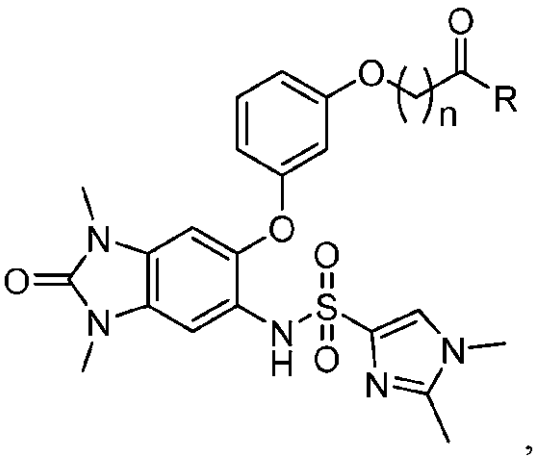
本明細書で使用されるＴＲＩＭ２４および／またはＢＲＰＦ１　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

【０６６６】

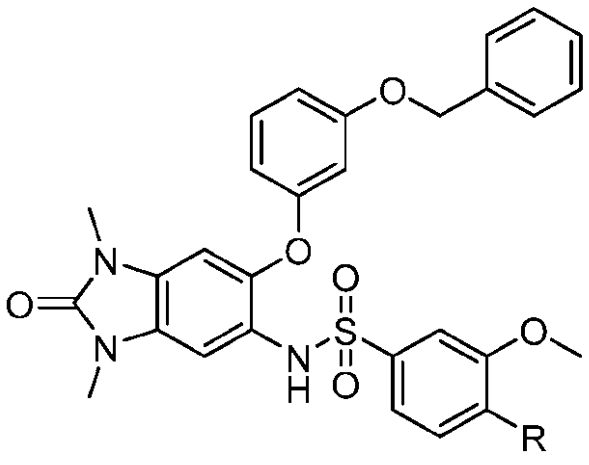
【化７８】


,

,

【０６６７】
【化７９】

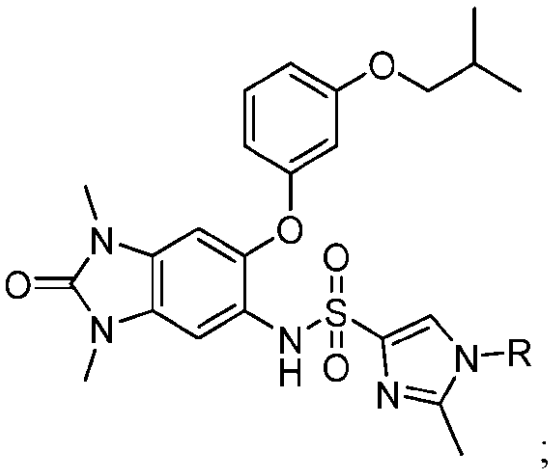

,

,

【０６６８】
【化８０】


,

および
【０６６９】

【化８１】



;

（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点であり、ならびに
ｍは、０、１、２、３、４、５、６、７、または８である）。

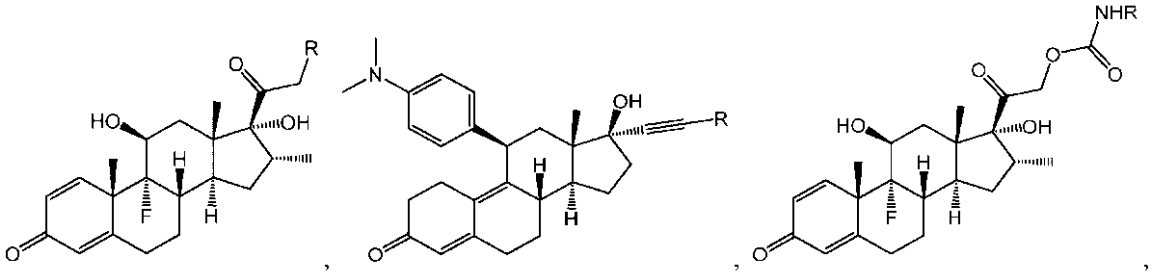
【０６７０】

Ｅ．グルココルチコイド受容体ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるグルココルチコイドｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

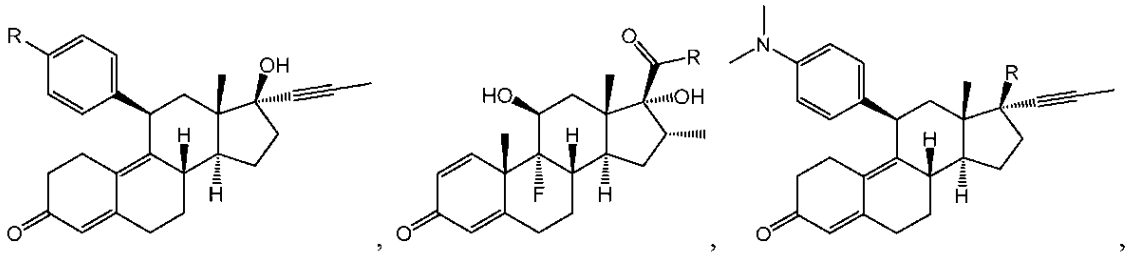
【０６７１】

【化８２】



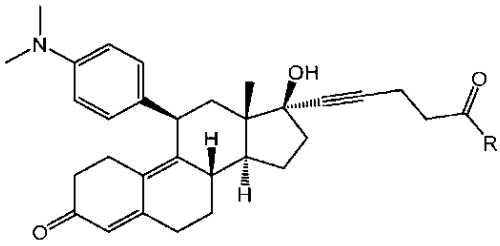
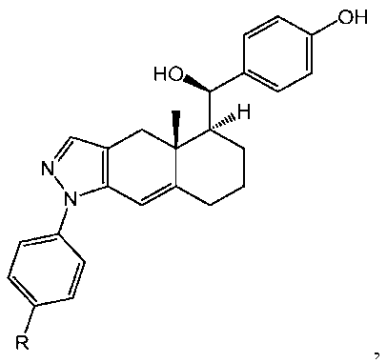
【０６７２】

【化８３】



【０６７３】

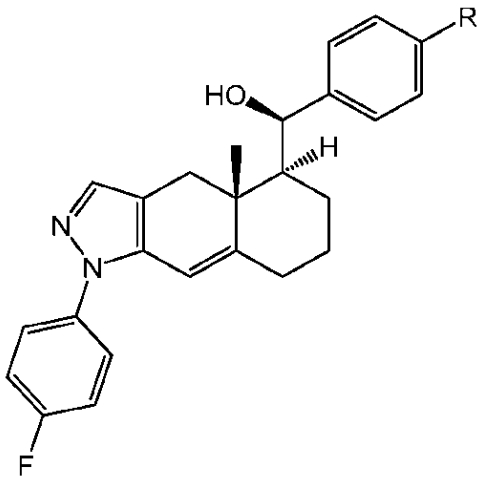
【化８４】

および

【０６７４】

【化８５】



；

（式中、

Ｒは、リンカーが結合している点である）。

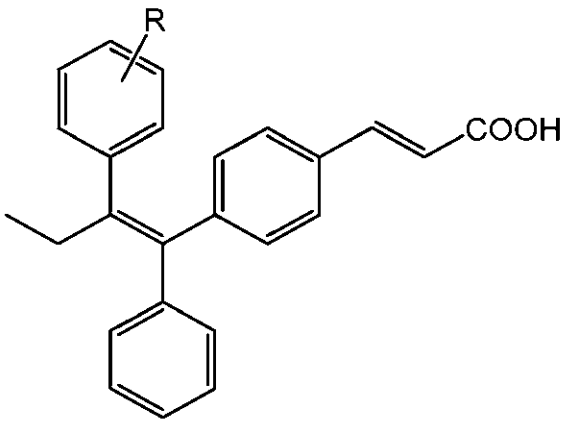
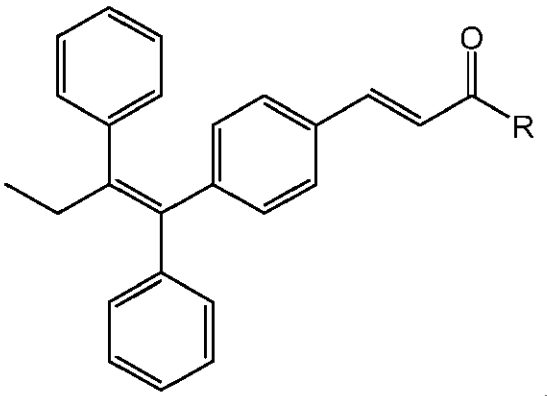
【０６７５】

Ｆ．エストロゲンおよび／またはアンドロゲン受容体ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

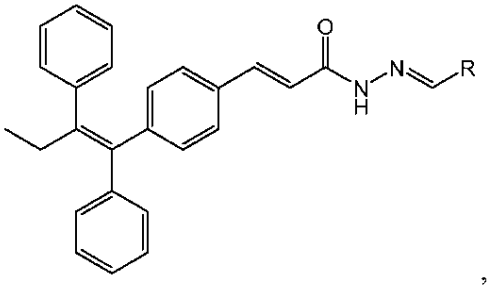
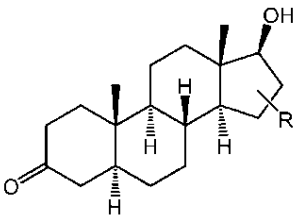
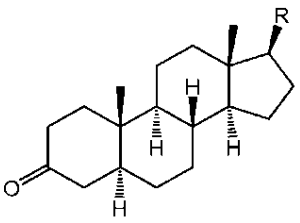
本明細書で使用されるエストロゲンおよび／またはアンドロゲンｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

【０６７６】

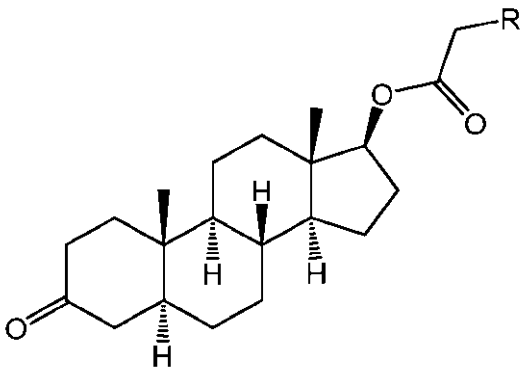
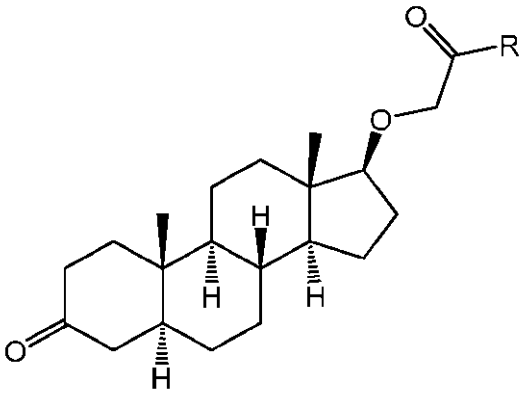
【化８６】

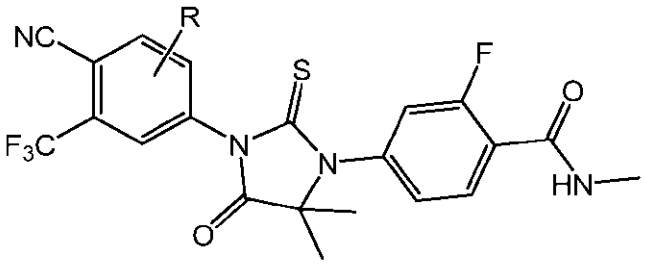
【０６７７】
【化８７】


、

、

、

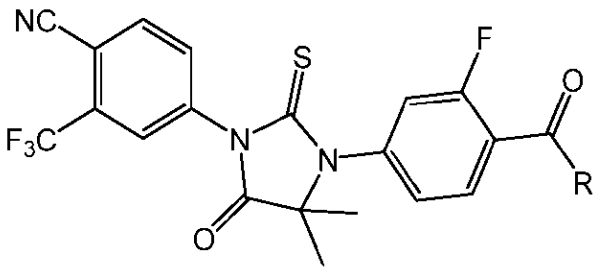
【０６７８】
【化８８】


、

、

【０６７９】
【化８９】


、

および
【０６８０】
【化９０】


；

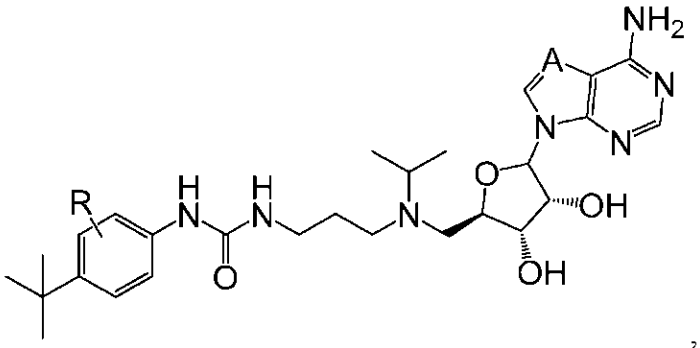
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。
【０６８１】

Ｇ．ＤＯＴ１Ｌ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＤＯＴ１Ｌ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

【０６８２】

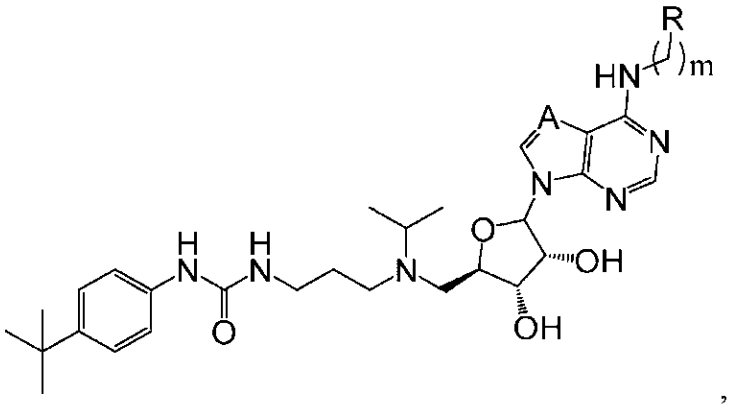
【化９１】



，

【０６８３】

【化９２】

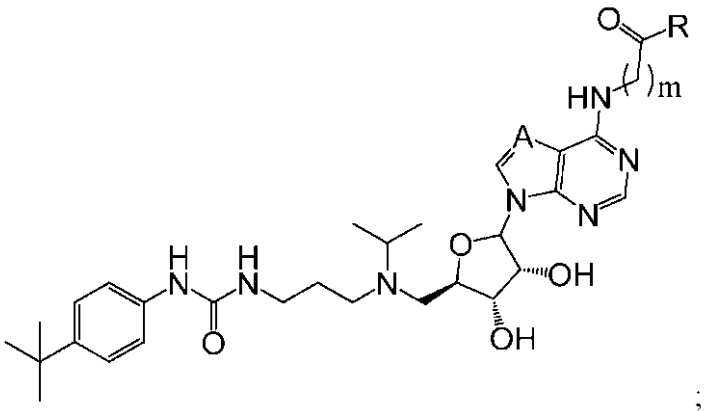


，

および

【０６８４】

【化９３】



；

（式中、

Ｒは、リンカーが結合している点であり、

Ａは、ＮまたはＣＨであり、ならびに

ｍは、０、１、２、３、４、５、６、７、または８である）。

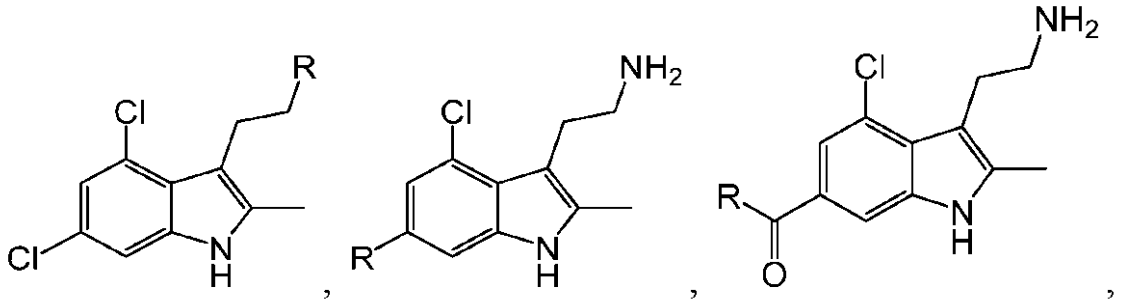
【０６８５】

Ｈ．Ｒａｓ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＲａｓ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

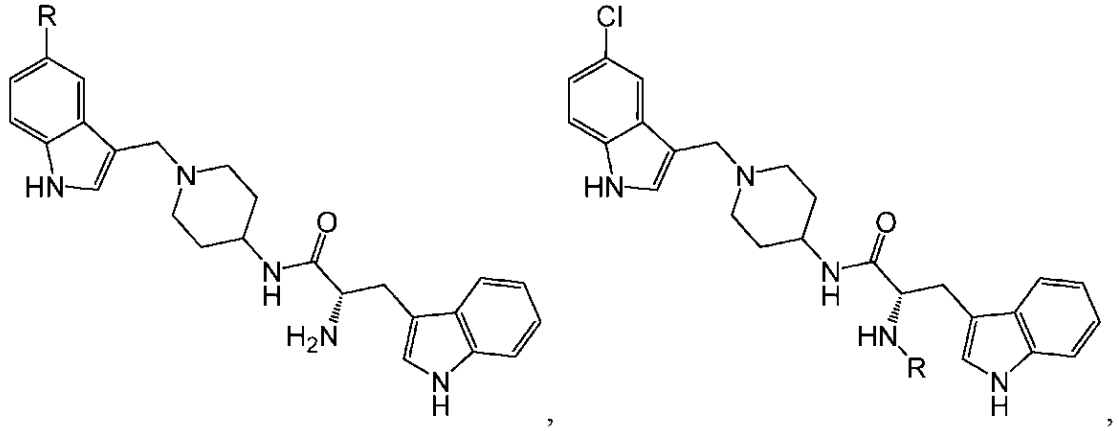
【０６８６】

【化９４】



【０６８７】

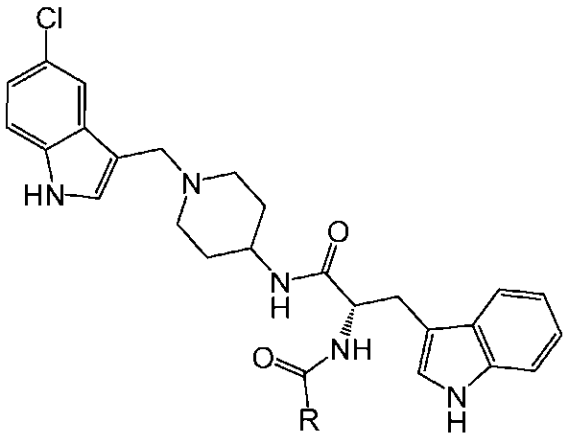
【化９５】



および

【０６８８】

【化９６】



；

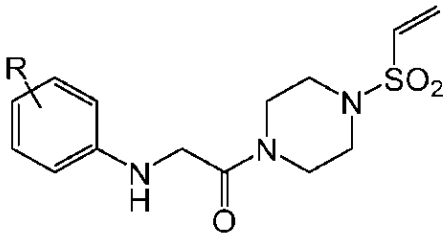
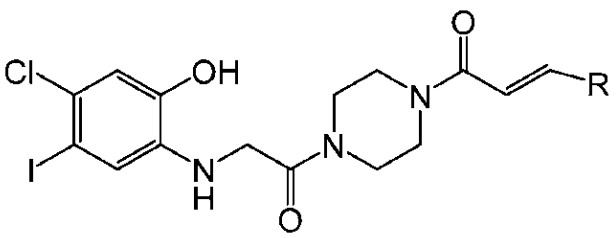
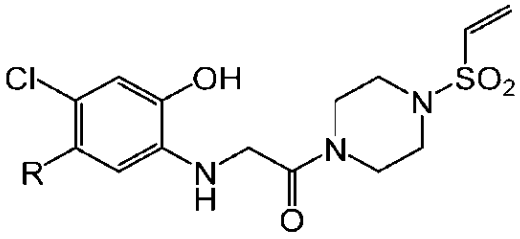
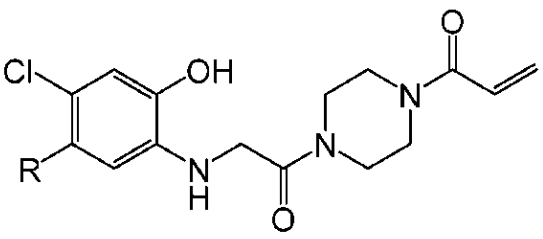
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【０６８９】

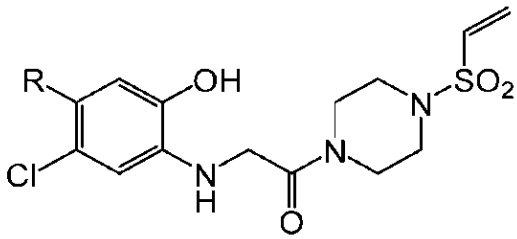
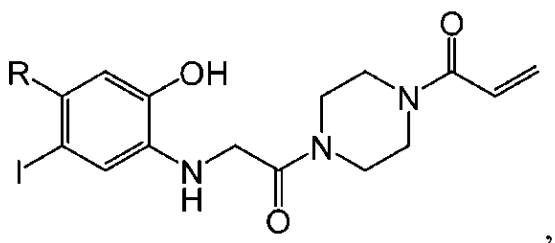
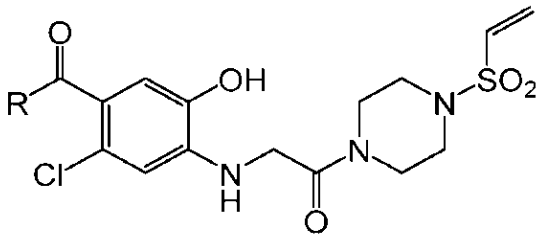
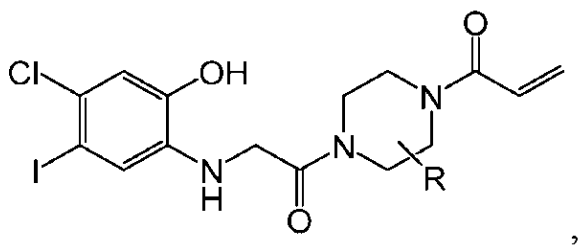
Ｉ．ＲａｓＧ１２Ｃ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＲａｓＧ１２ＣｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

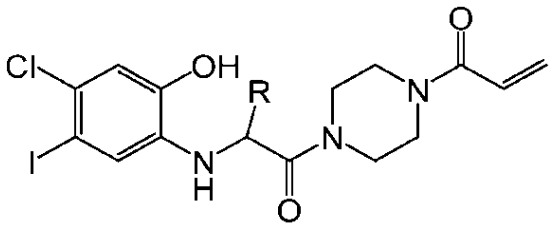
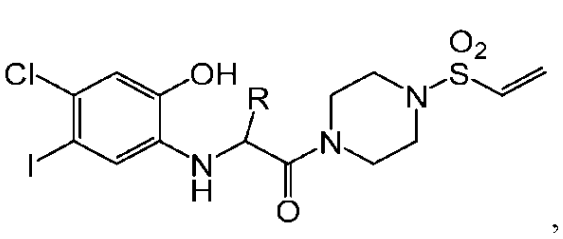
【０６９０】
【化９７】


,

,

,

,

【０６９１】
【化９８】

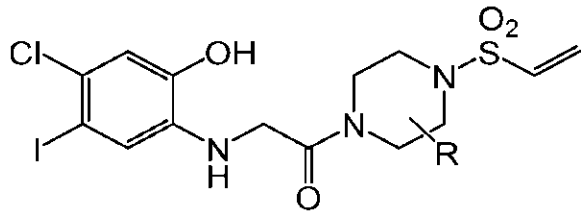

,

,

,

,

【０６９２】
【化９９】


,

,

【０６９３】

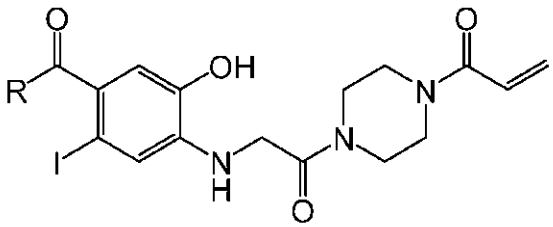
【化１００】



および

【０６９４】

【化１０１】


;

（式中、

Ｒは、リンカーが結合している点である）。

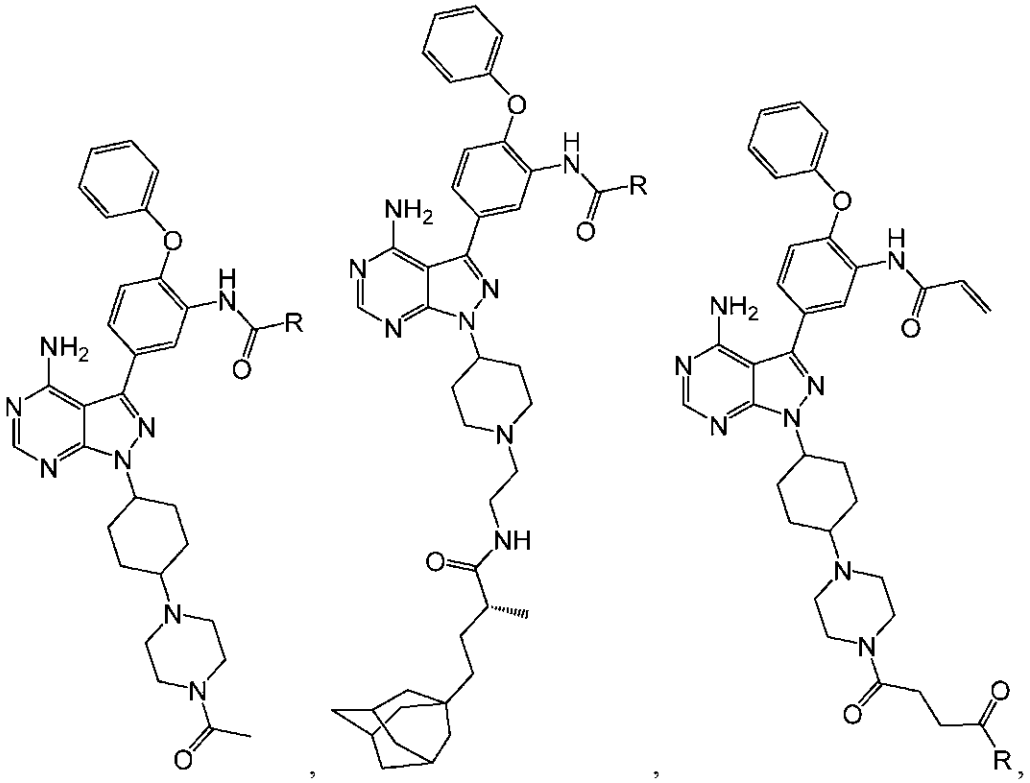
【０６９５】

Ｊ．Ｈｅｒ３　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＨｅｒ３　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定されないが、以下が挙げられる：

【０６９６】

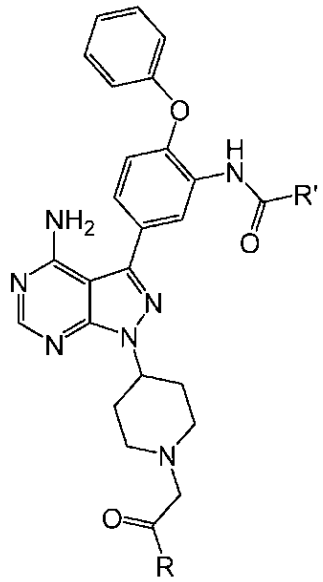
【化１０２】


,
,
,

および

【０６９７】

【化１０３】



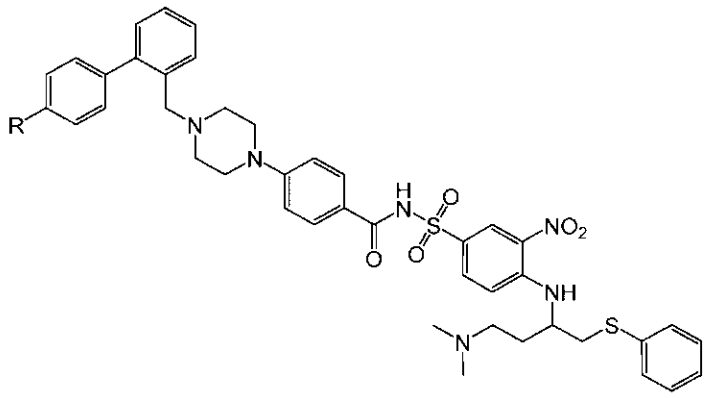
;

（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点であり、ならびに
Ｒ’は、
【０６９８】
【化１０４】

または
【０６９９】
【化１０５】

である）。
【０７００】
Ｋ．Ｂｃｌ－２またはＢｃｌ－ＸＬ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：
本明細書で使用されるＢｃｌ－２またはＢｃｌ－ＸＬ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：
【０７０１】

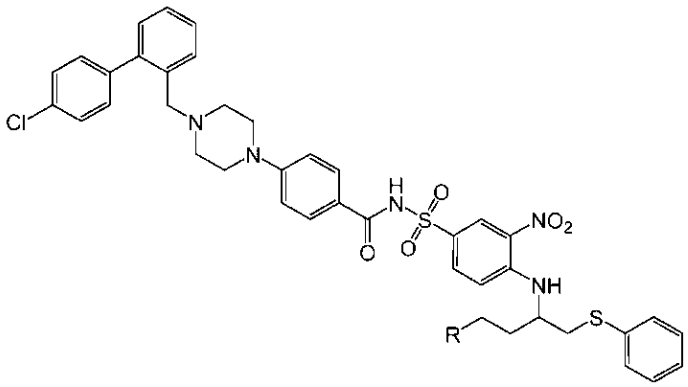
【化１０６】



および

【０７０２】

【化１０７】



（式中、

Ｒは、リンカーが結合している点である）。

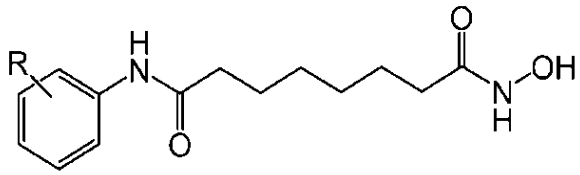
【０７０３】

Ｌ．ＨＤＡＣ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＨＤＡＣｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

【０７０４】

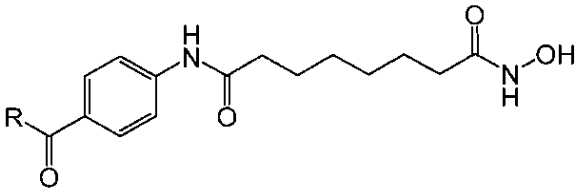
【化１０８】



および

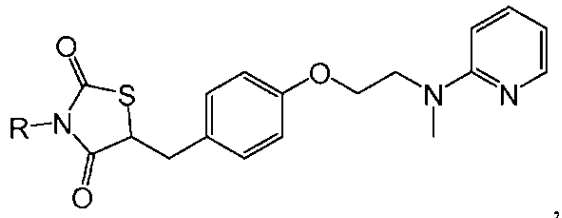
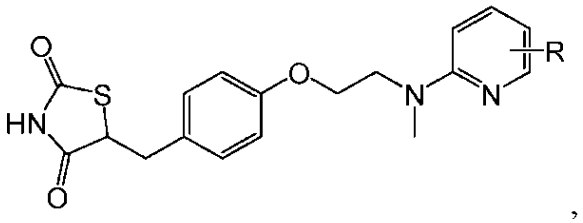
【０７０５】

【化１０９】

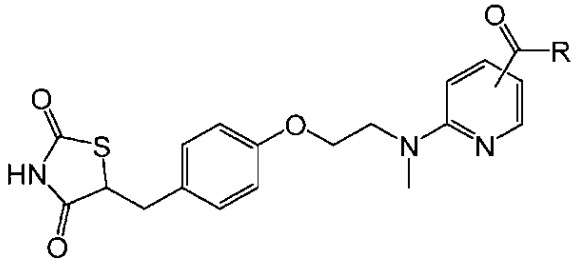


;

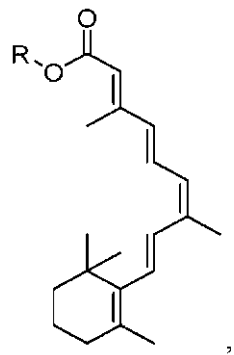
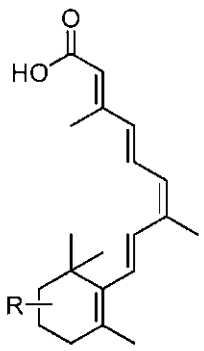
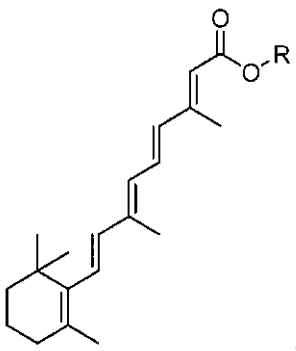
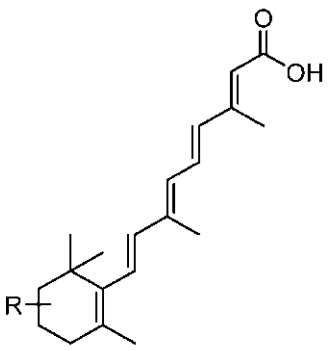
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。
【０７０６】
Ｍ．ＰＰＡＲ－ガンマｄＴＡＧターゲティングリガンド：
本明細書で使用されるＰＰＡＲ－ガンマｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：
【０７０７】
【化１１０】


,

,

および
【０７０８】
【化１１１】

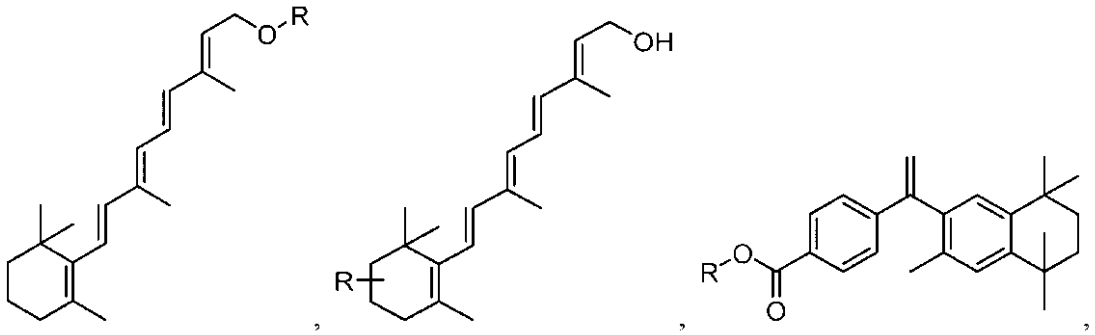

;

（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。
【０７０９】
Ｎ．ＲＸＲ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：
本明細書で使用されるＲＸＲｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：
【０７１０】
【化１１２】


,

,

,

,

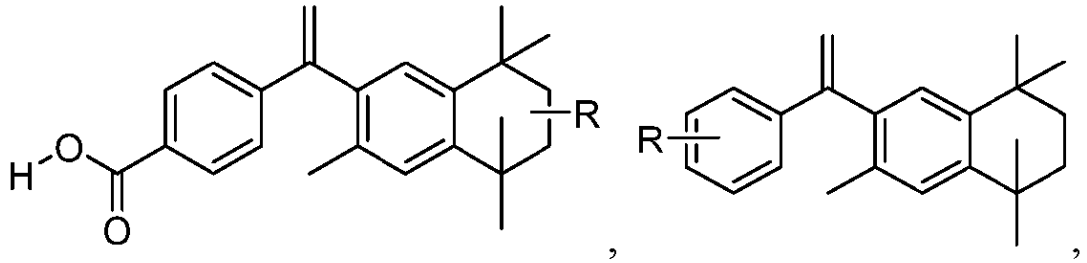
【０７１１】

【化１１３】



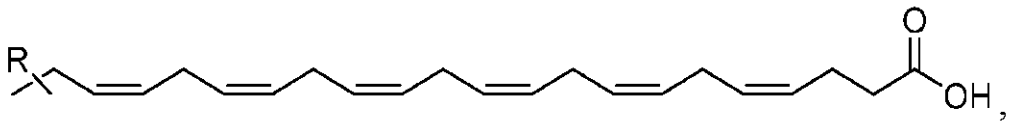
【０７１２】

【化１１４】



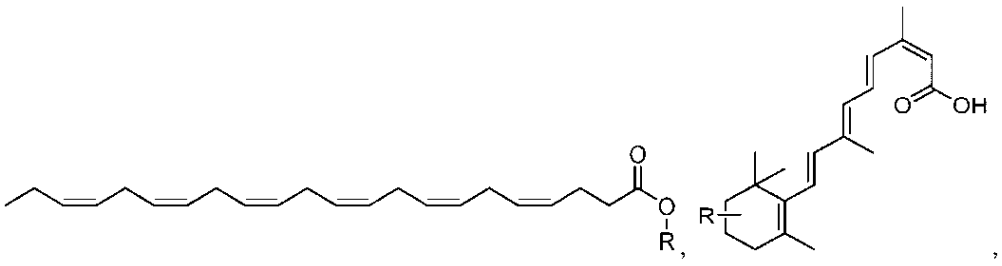
【０７１３】

【化１１５】



【０７１４】

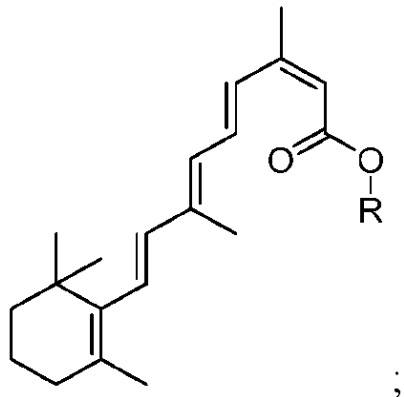
【化１１６】



および

【０７１５】

【化１１７】



;

（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

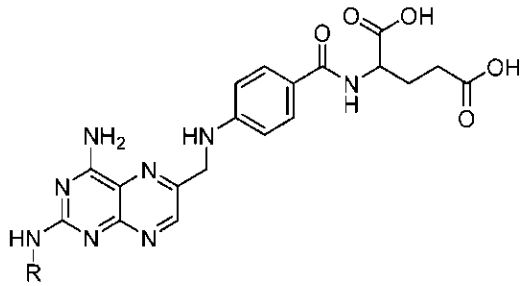
【０７１６】

Ｏ．ＤＨＦＲ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

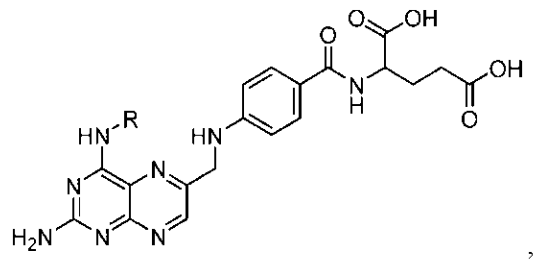
本明細書で使用されるＤＨＦＲ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

【０７１７】

【化１１８】



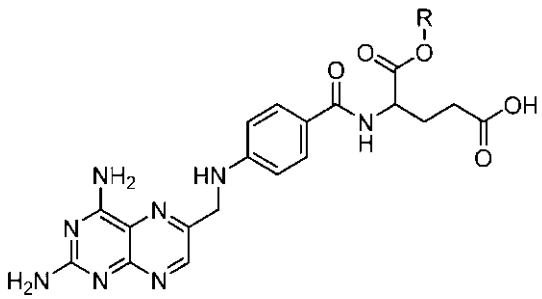
,



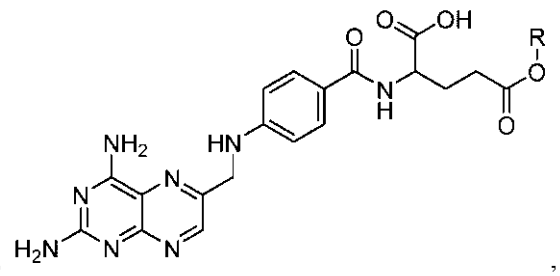
,

【０７１８】

【化１１９】



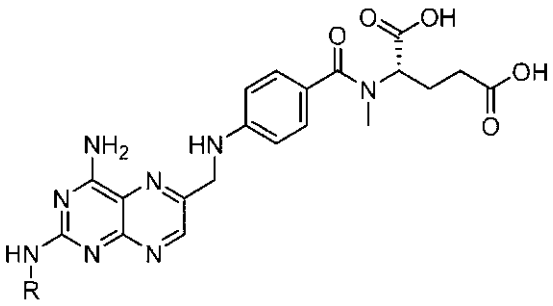
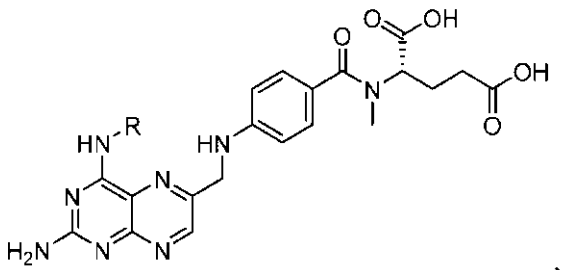
,



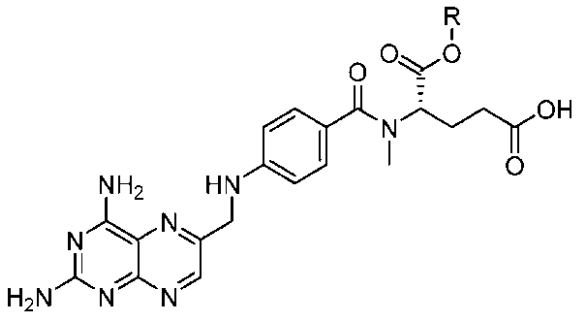
,

【０７１９】

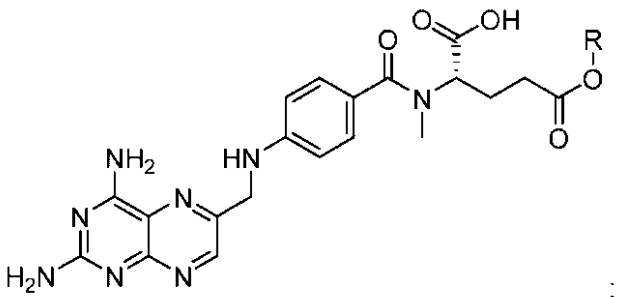
【化１２０】


,

,

【０７２０】
【化１２１】

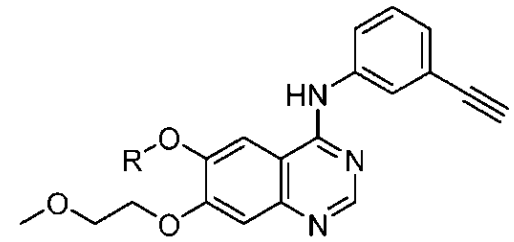

,

および
【０７２１】
【化１２２】


;

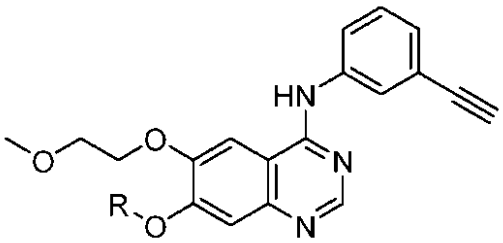
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。
【０７２２】
Ｐ．ＥＧＦＲ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：
本明細書で使用されるＥＧＦＲ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：
１．エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ネラチニブ、およびダコミチニブを含む、Ｌ８５８Ｒ変異型ＥＧＦＲを標的とするターゲティングリガンド。
【０７２３】

【化１２３】



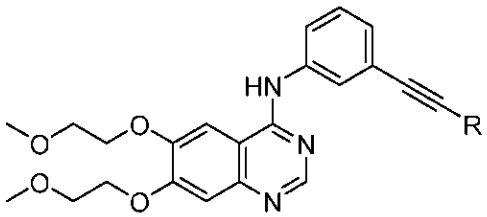
【０７２４】

【化１２４】



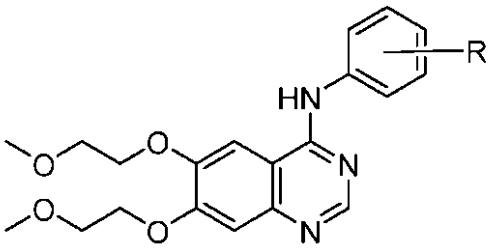
【０７２５】

【化１２５】



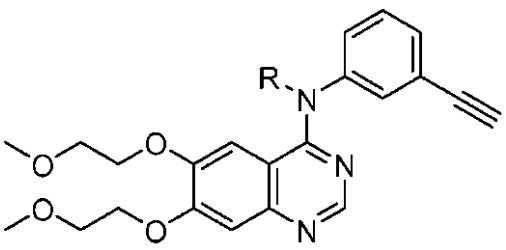
【０７２６】

【化１２６】



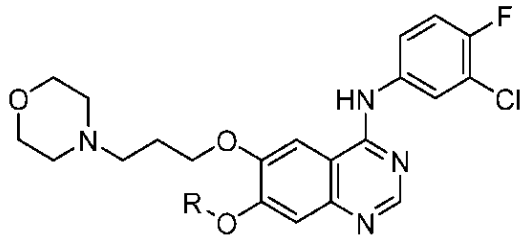
【０７２７】

【化１２７】



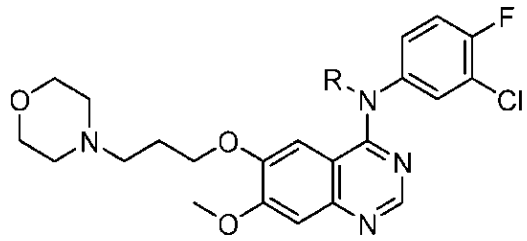
【０７２８】

【化１２８】



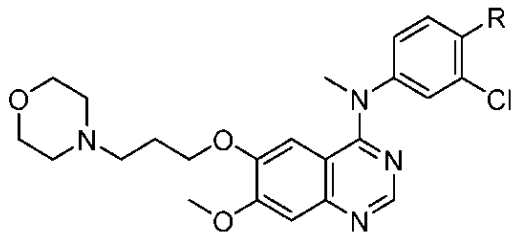
【０７２９】

【化１２９】



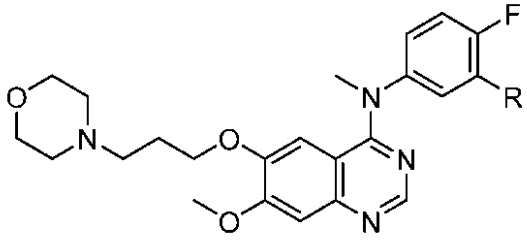
【０７３０】

【化１３０】



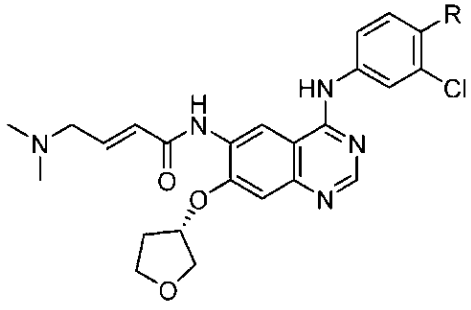
【０７３１】

【化１３１】

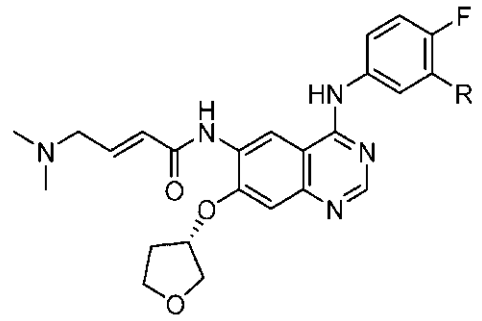


【０７３２】

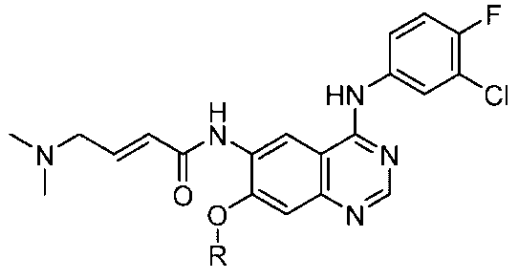
【化１３２】



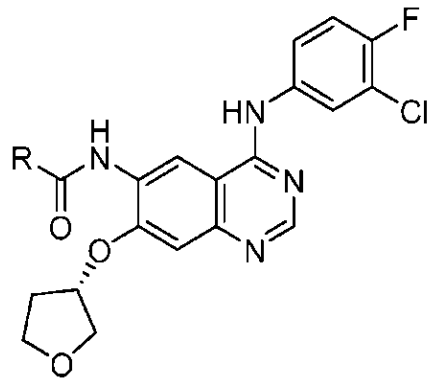
【０７３３】
【化１３３】



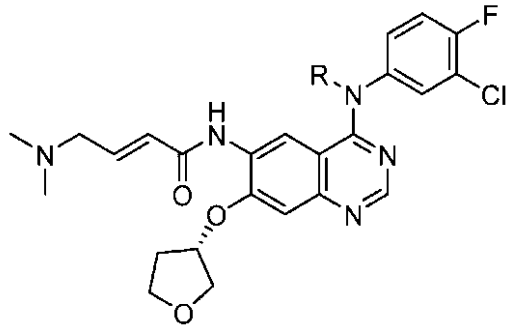
【０７３４】
【化１３４】



【０７３５】
【化１３５】

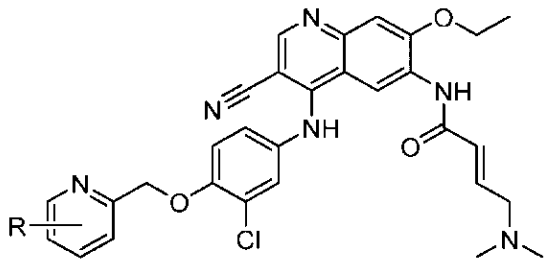


【０７３６】
【化１３６】



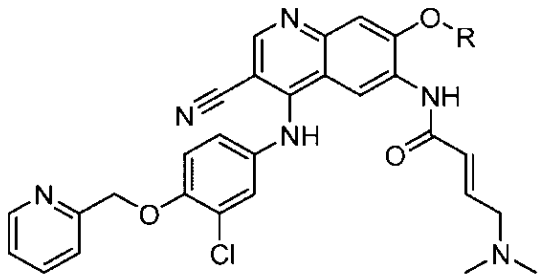
【０７３７】

【化１３７】



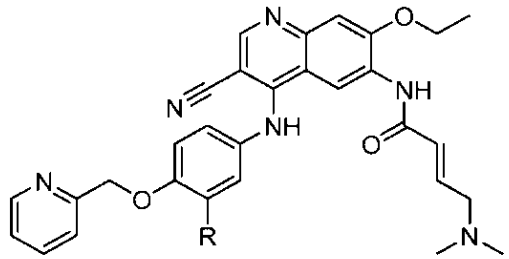
【０７３８】

【化１３８】



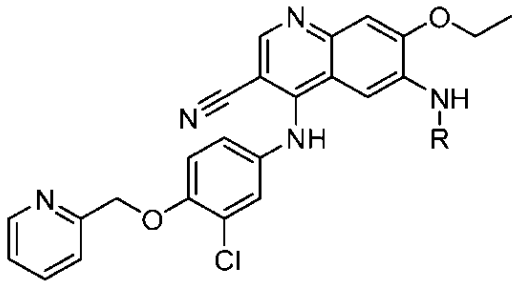
【０７３９】

【化１３９】



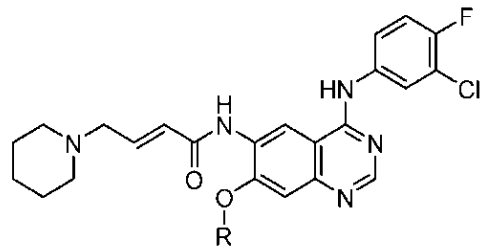
【０７４０】

【化１４０】

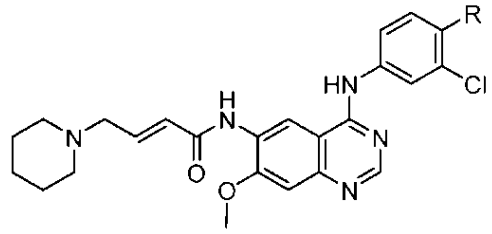


【０７４１】

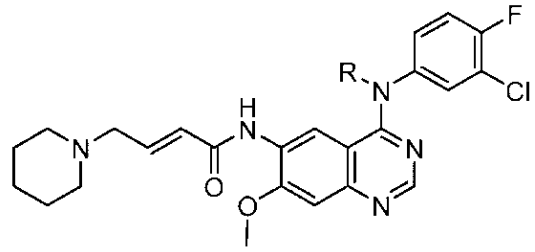
【化１４１】



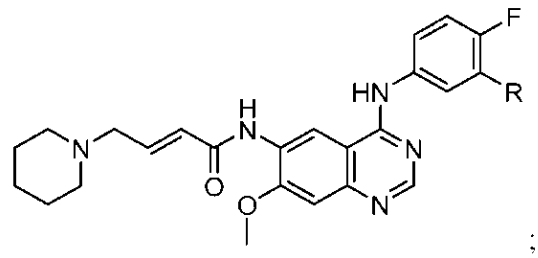
【０７４２】
【化１４２】



【０７４３】
【化１４３】

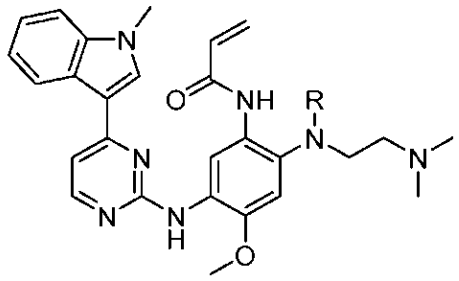


【０７４４】
【化１４４】


;

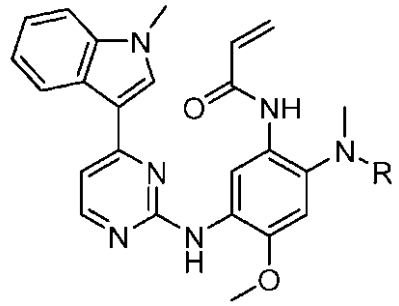
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。
【０７４５】
２．オシメルチニブ、ロシレチニブ、オルムチニブ、ナコチニブ、ナザルチニブ、ＰＦ－０６７４７７７５、イコチニブ、ネラチニブ、アビチニブ、タロキソチニブ、ＰＦ－０６４５９９８、テセバチニブ、トランスチニブ、ＷＺ－３１４６、ＷＺ８０４０、およびＣＮＸ－２００６を含む、Ｔ７９０Ｍ変異型ＥＧＦＲを標的とするターゲティングリガンド：
【０７４６】

【化１４５】



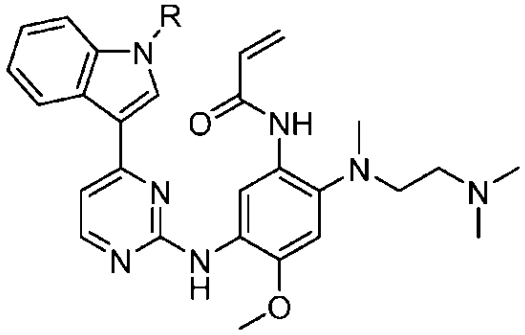
【０７４７】

【化１４６】



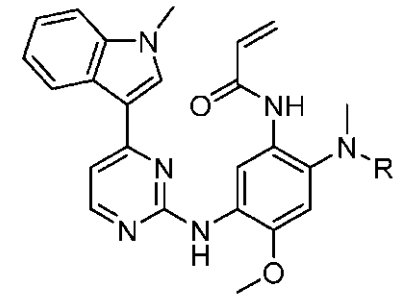
【０７４８】

【化１４７】



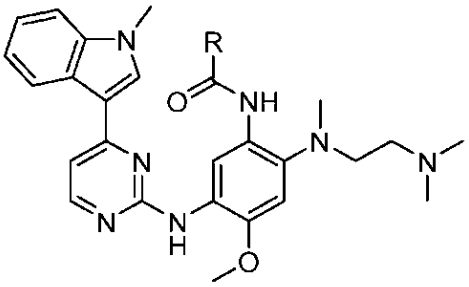
【０７４９】

【化１４８】



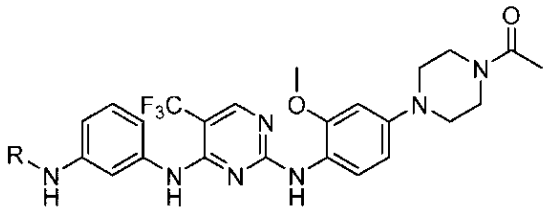
【０７５０】

【化１４９】



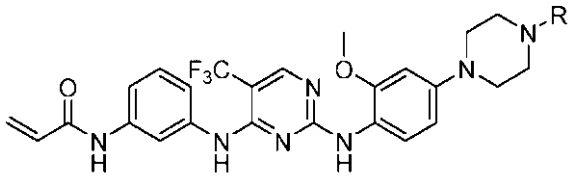
【０７５１】

【化１５０】



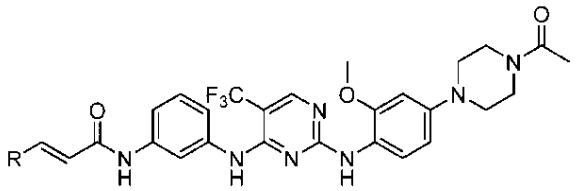
【０７５２】

【化１５１】



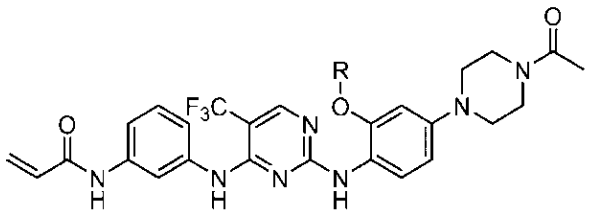
【０７５３】

【化１５２】



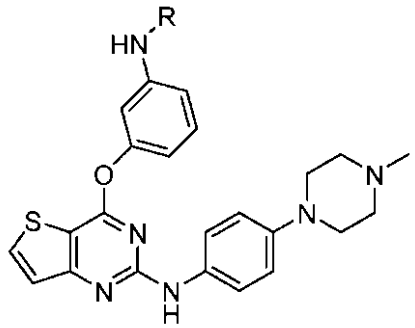
【０７５４】

【化１５３】



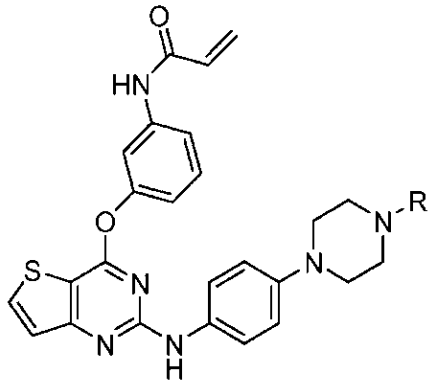
【０７５５】

【化１５４】



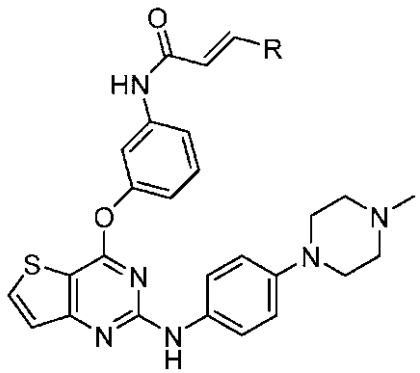
【０７５６】

【化１５５】



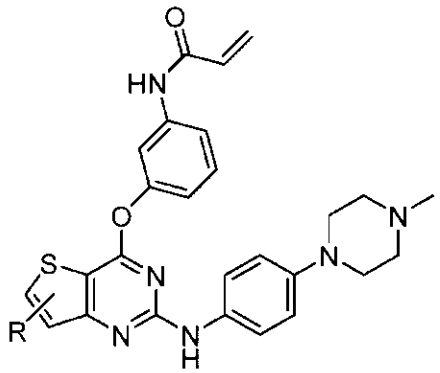
【０７５７】

【化１５６】



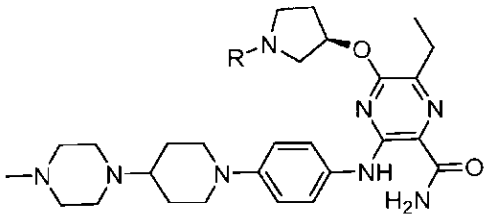
【０７５８】

【化１５７】



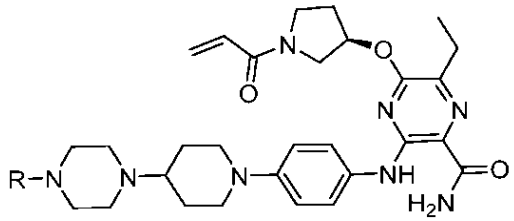
【０７５９】

【化１５８】



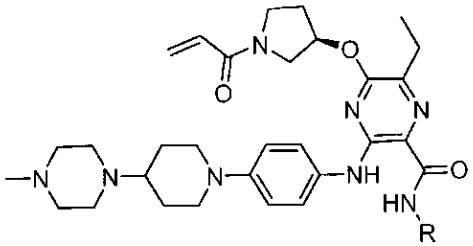
【０７６０】

【化１５９】



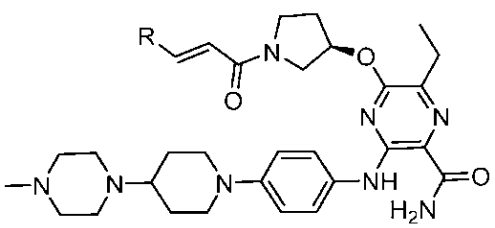
【０７６１】

【化１６０】



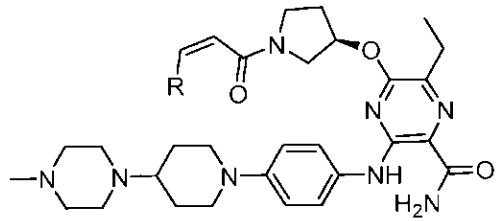
【０７６２】

【化１６１】



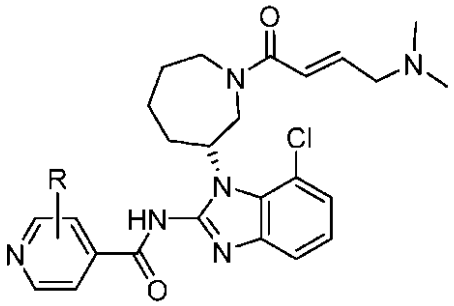
【０７６３】

【化１６２】



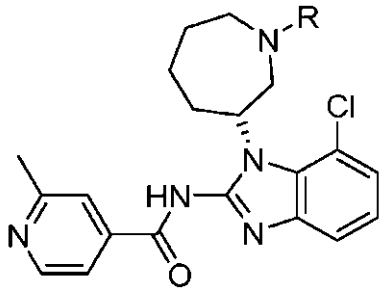
【０７６４】

【化１６３】



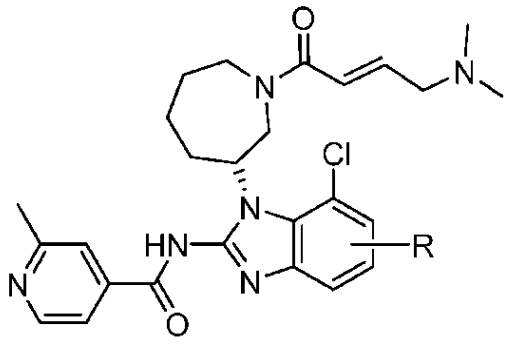
【０７６５】

【化１６４】



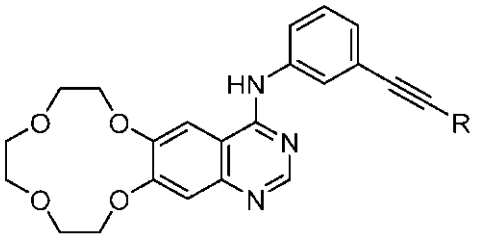
【０７６６】

【化１６５】



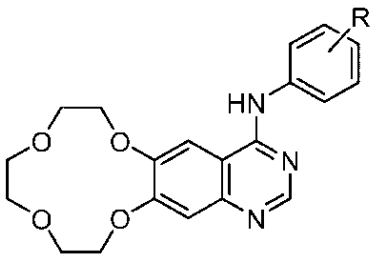
【０７６７】

【化１６６】



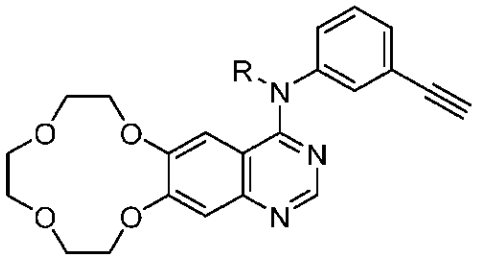
【０７６８】

【化１６７】



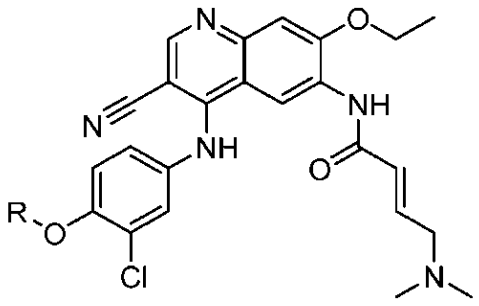
【０７６９】

【化１６８】



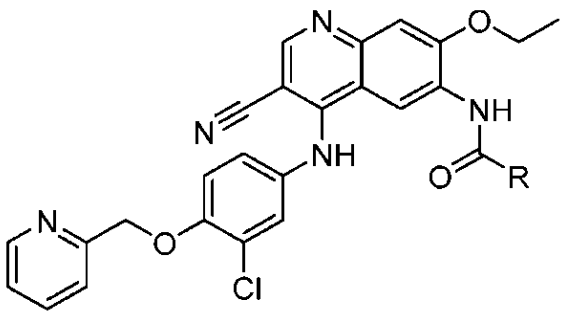
【０７７０】

【化１６９】



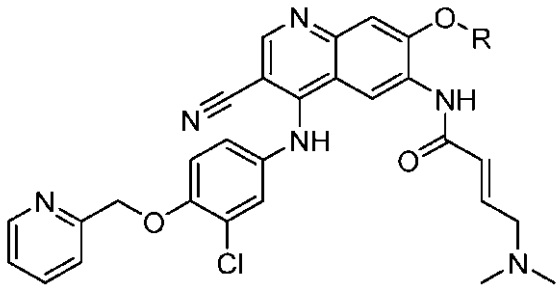
【０７７１】

【0770】



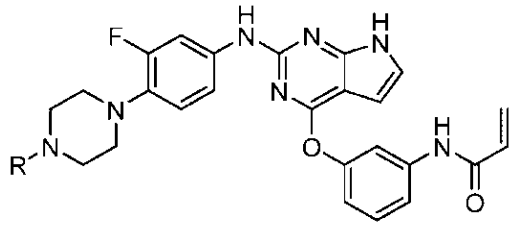
【0772】

【化171】



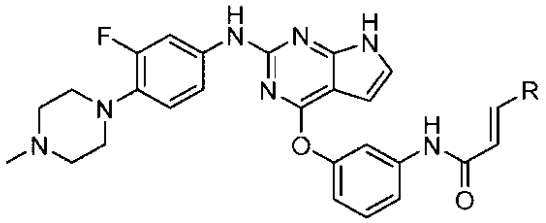
【0773】

【化172】



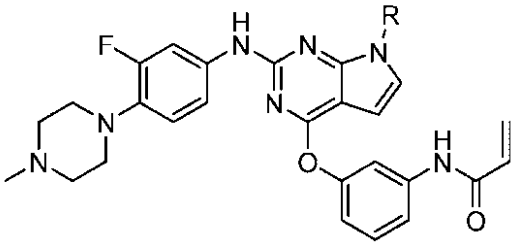
【0774】

【化173】



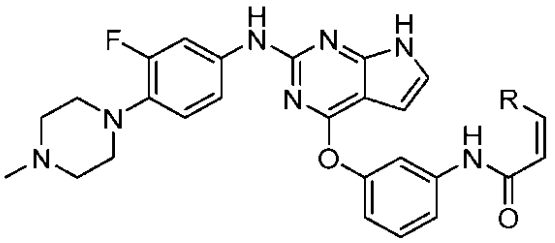
【0775】

【化１７４】



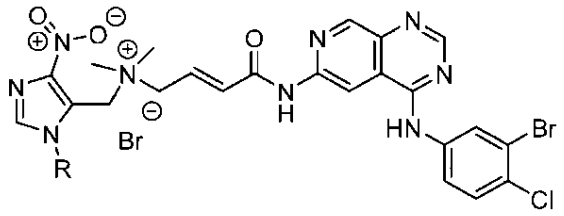
【０７７６】

【化１７５】



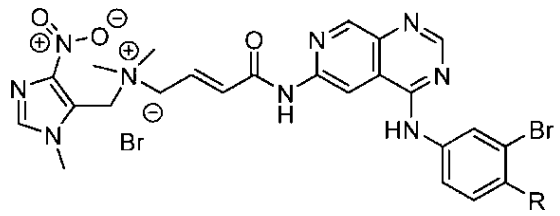
【０７７７】

【化１７６】



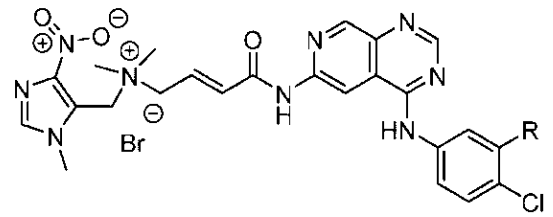
【０７７８】

【化１７７】



【０７７９】

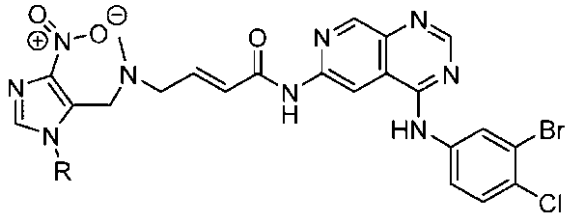
【化１７８】



【０７８０】

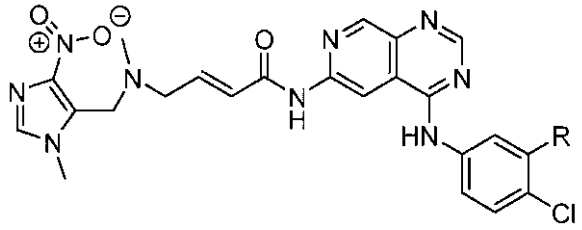
【0779】

【化179】



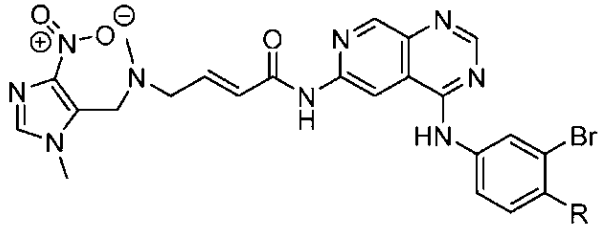
【0781】

【化180】



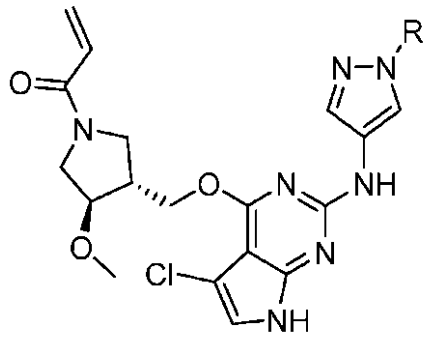
【0782】

【化181】



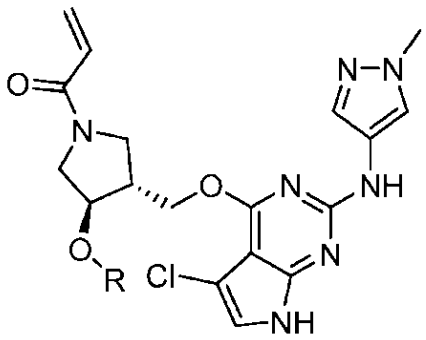
【0783】

【化182】



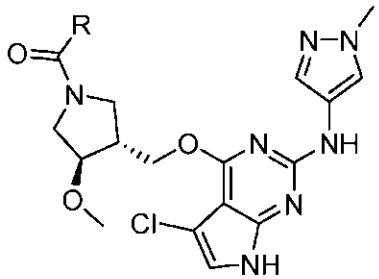
【0784】

【化１８３】



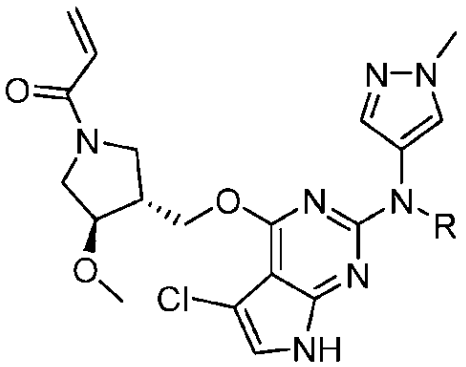
【０７８５】

【化１８４】



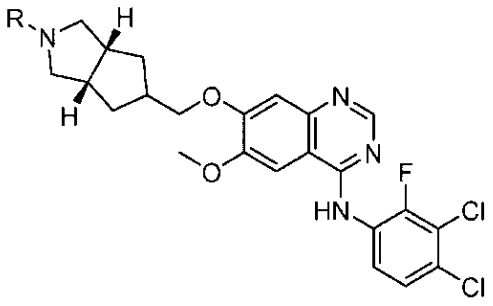
【０７８６】

【化１８５】



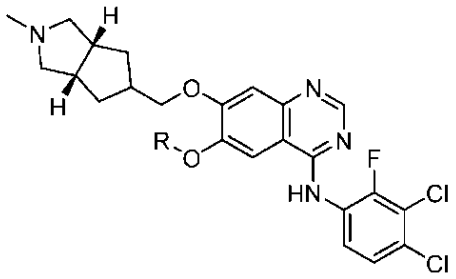
【０７８７】

【化１８６】



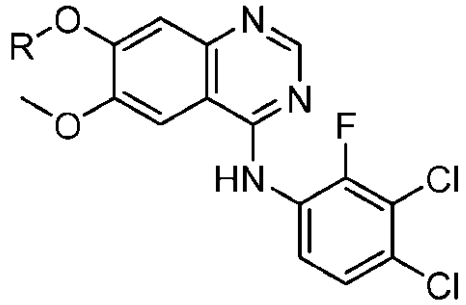
【０７８８】

【化１８７】



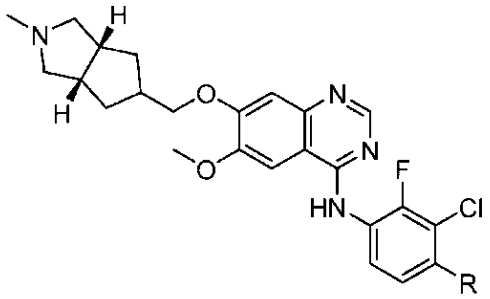
【０７８９】

【化１８８】



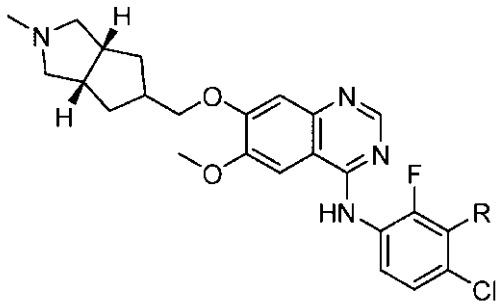
【０７９０】

【化１８９】



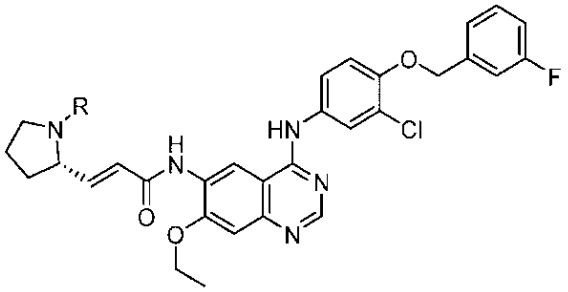
【０７９１】

【化１９０】



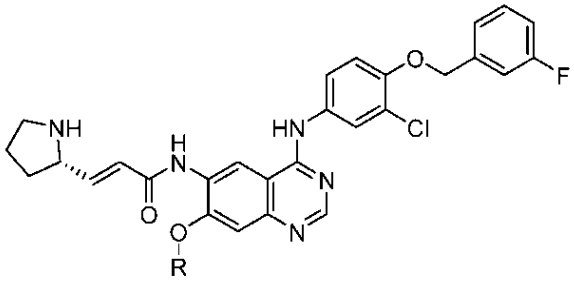
【０７９２】

【化１９１】



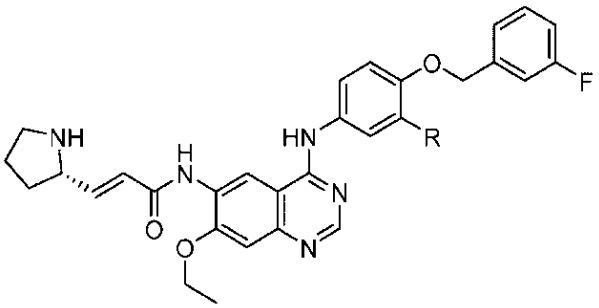
【０７９３】

【化１９２】



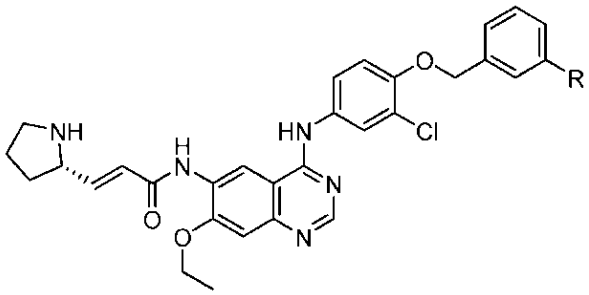
【０７９４】

【化１９３】



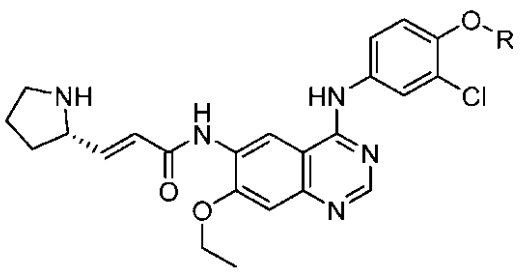
【０７９５】

【化１９４】



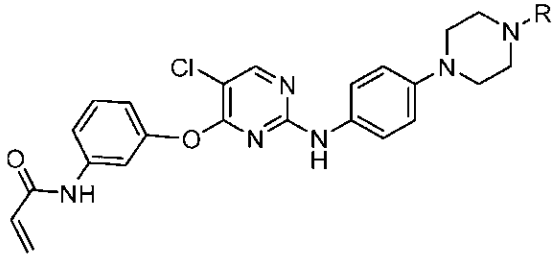
【０７９６】

【化１９５】



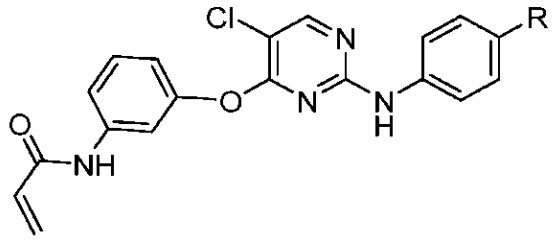
【０７９７】

【化１９６】



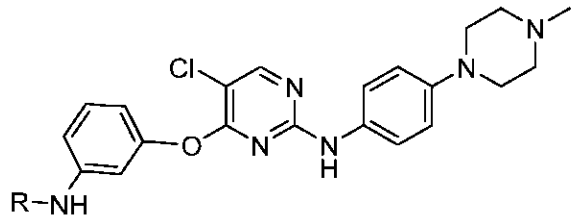
【０７９８】

【化１９７】



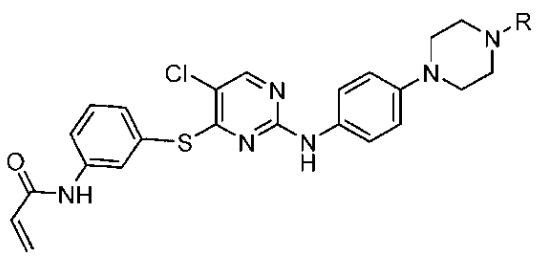
【０７９９】

【化１９８】

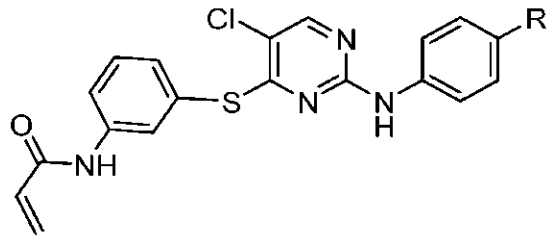


【０８００】

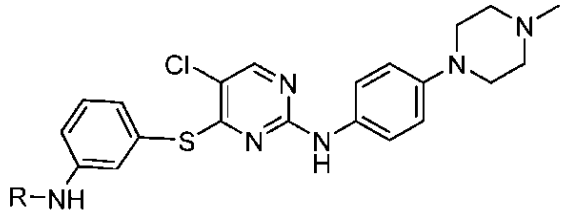
【化１９９】



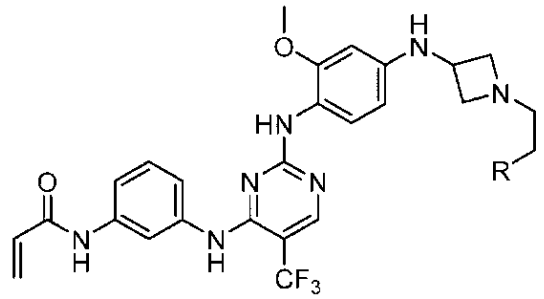
【０８０１】
【化２００】



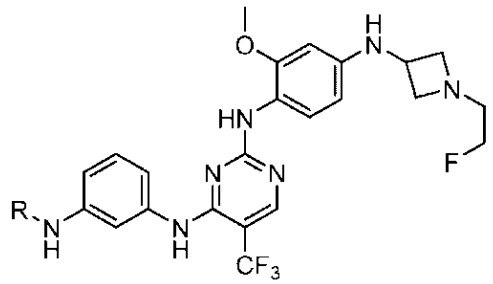
【０８０２】
【化２０１】



【０８０３】
【化２０２】

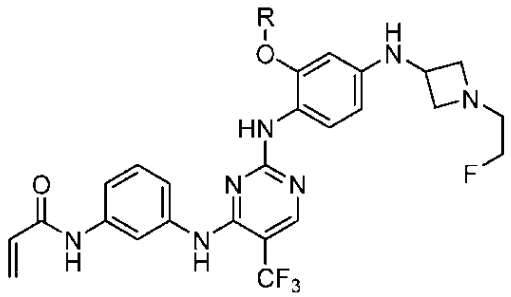


【０８０４】
【化２０３】



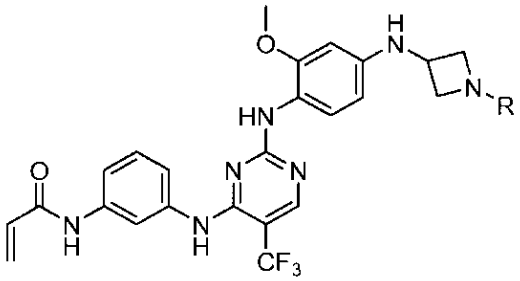
【０８０５】

【化２０４】



【０８０６】

【化２０５】


;

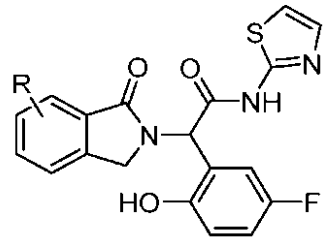
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【０８０７】

３．ＥＡＩ０４５を含む、Ｃ７９７Ｓ変異型ＥＧＦＲを標的とするターゲティングリガンド：

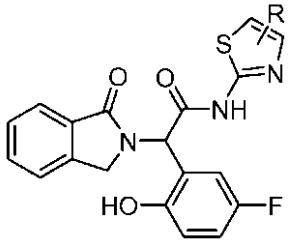
【０８０８】

【化２０６】



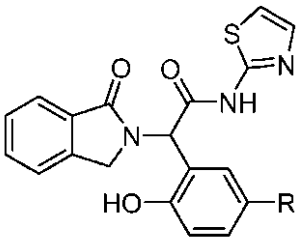
【０８０９】

【化２０７】



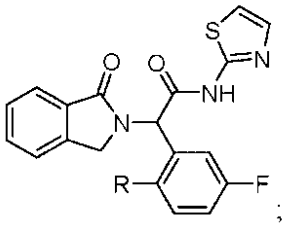
【０８１０】

【化２０８】



【０８１１】

【化２０９】


;

（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【０８１２】

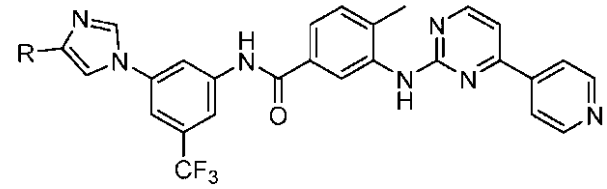
Ｑ．ＢＣＲ－ＡＢＬ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＢＣＲ－ＡＢＬ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．ニロチニブおよびダサチニブを含む、Ｔ３１５Ｉ変異型ＢＣＲ－ＡＢＬ（ＰＤＢ＃３ＣＳ９）を標的とするターゲティングリガンド：

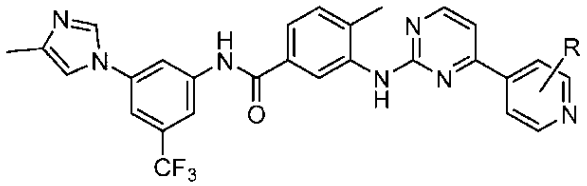
【０８１３】

【化２１０】



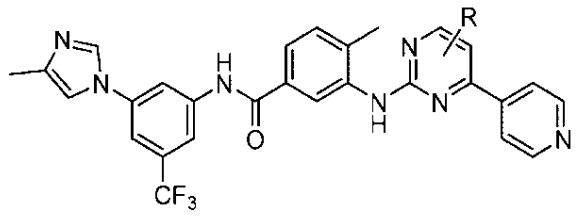
【０８１４】

【化２１１】



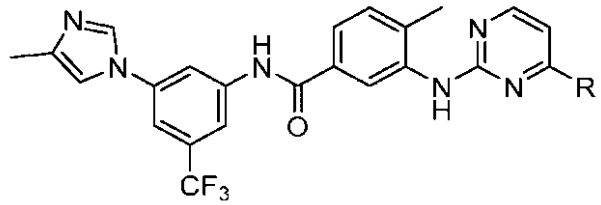
【０８１５】

【化２１２】



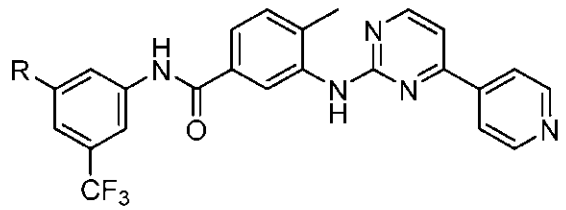
【０８１６】

【化２１３】



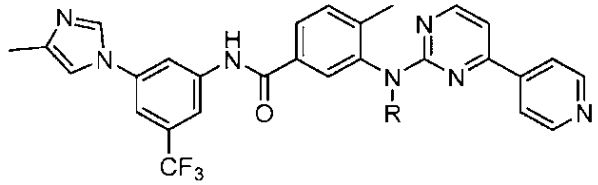
【０８１７】

【化２１４】



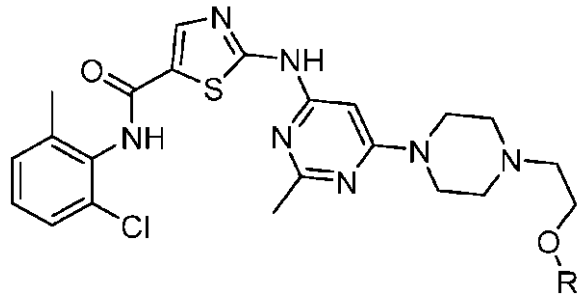
【０８１８】

【化２１５】



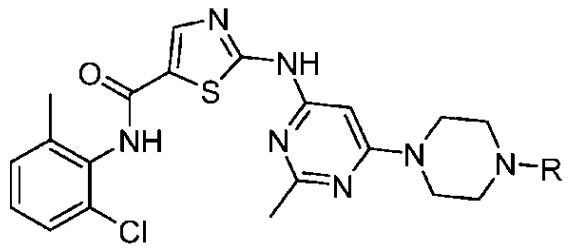
【０８１９】

【化２１６】



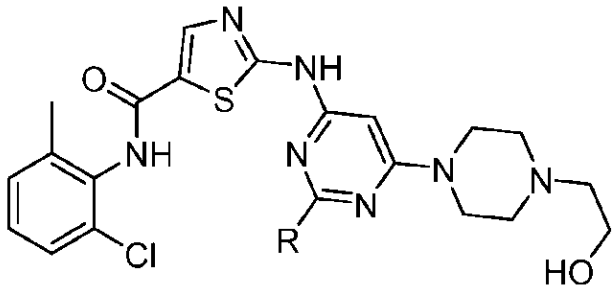
【０８２０】

【化２１７】



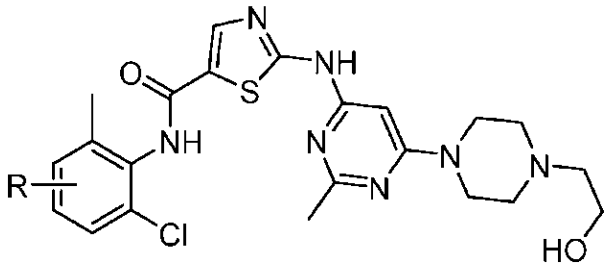
【０８２１】

【化２１８】



【０８２２】

【化２１９】



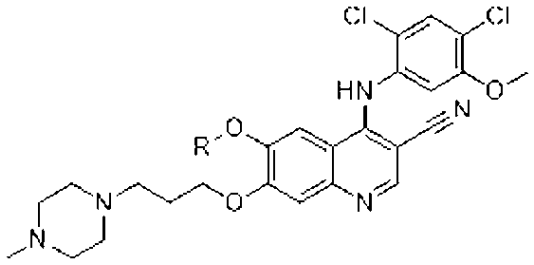
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【０８２３】

２．ニロチニブ、ダサチニブ、ポナチニブ、およびボスチニブを含む、ＢＣＲ－ＡＢＬを標的とするターゲティングリガンド：

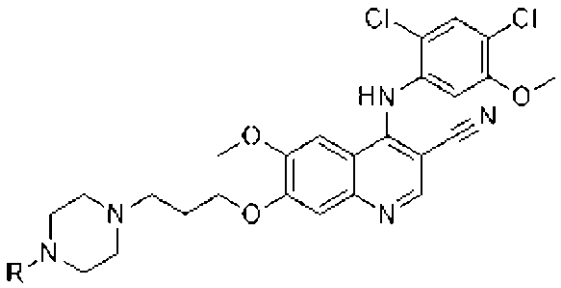
【０８２４】

【化２２０】



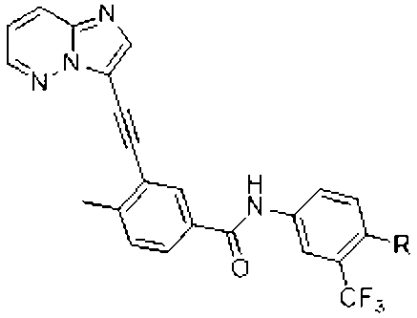
【０８２５】

【化２２１】



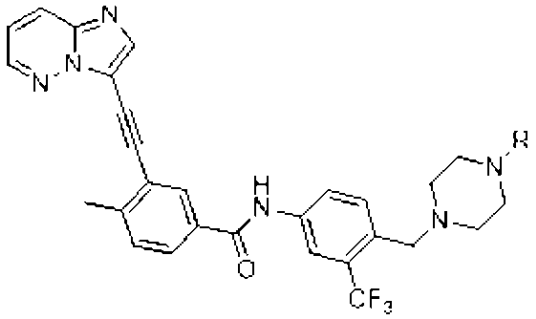
【０８２６】

【化２２２】



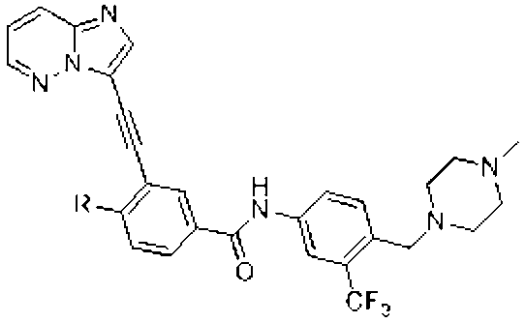
【０８２７】

【化２２３】



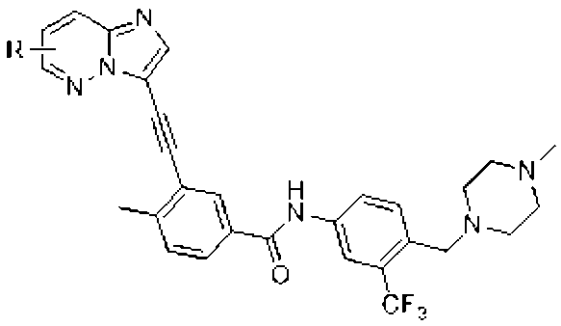
【０８２８】

【化２２４】



【０８２９】

【化２２５】



（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【０８３０】

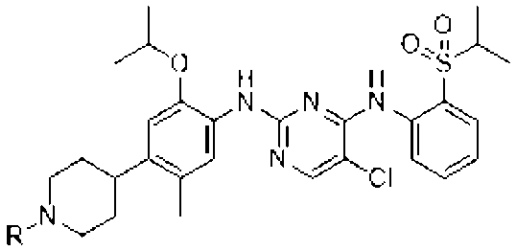
Ｒ．ＡＬＫ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＡＬＫ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．セリチニブを含む、Ｌ１１９６Ｍ変異型ＡＬＫ（ＰＤＢ＃４ＭＫＣ）を標的とするターゲティングリガンド：

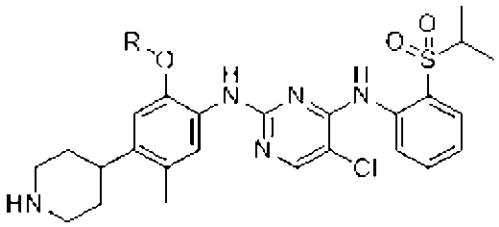
【０８３１】

【化２２６】



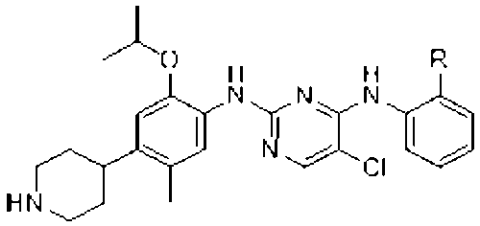
【０８３２】

【化２２７】



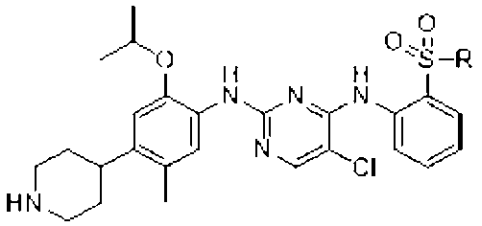
【０８３３】

【化２２８】



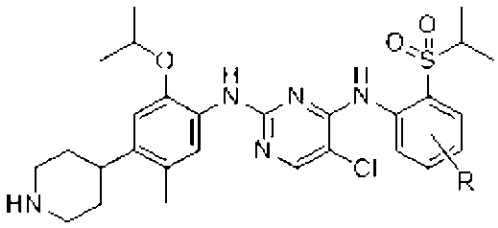
【０８３４】

【化２２９】



【０８３５】

【化２３０】



（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【０８３６】

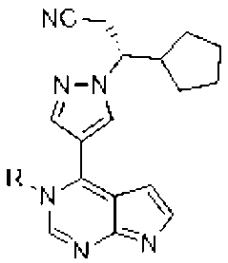
Ｓ．ＪＡＫ２　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＪＡＫ２　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．ルキソリチニブを含む、Ｖ６１７Ｆ変異型ＪＡＫ２を標的とするターゲティングリガンド：

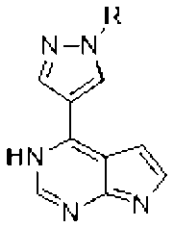
【０８３７】

【化２３１】



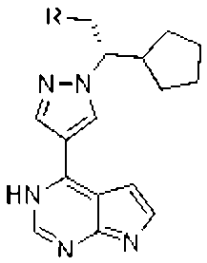
【０８３８】

【化２３２】



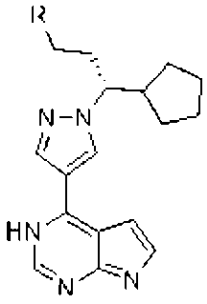
【０８３９】

【化２３３】



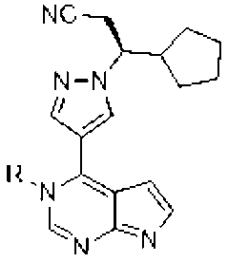
【０８４０】

【化２３４】



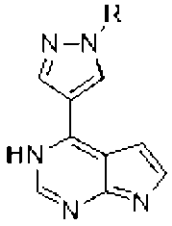
【０８４１】

【化２３５】



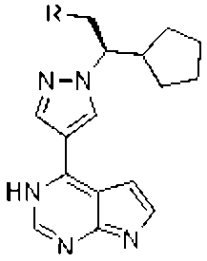
【０８４２】

【化２３６】



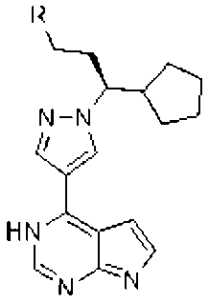
【０８４３】

【化２３７】



【０８４４】

【化２３８】



（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【０８４５】

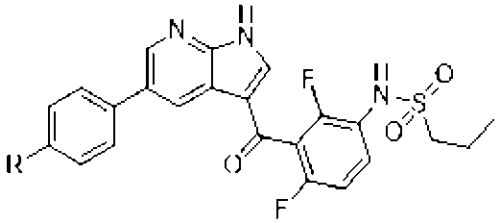
Ｔ．ＢＲＡＦ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＢＲＡＦ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．ベムラフェニブを含む、Ｖ６００Ｅ変異型ＢＲＡＦ（ＰＢＤ＃３ＯＧ７）を標的とするターゲティングリガンド：

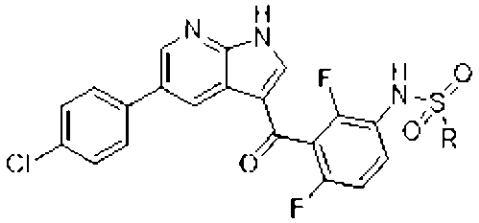
【０８４６】

【化２３９】



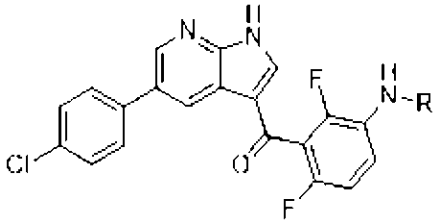
【０８４７】

【化２４０】



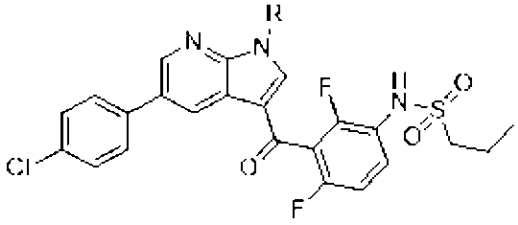
【０８４８】

【化２４１】



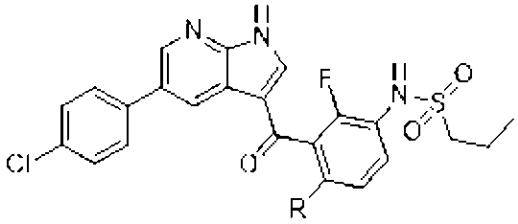
【０８４９】

【化２４２】



【０８５０】

【化２４３】



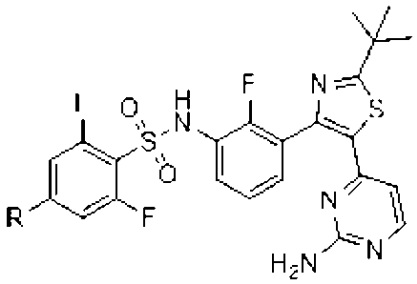
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【０８５１】

２．ダブラフェニブを含む、ＢＲＡＦを標的とするターゲティングリガンド：

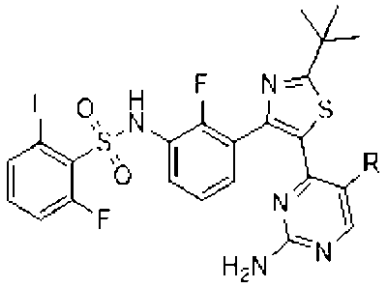
【０８５２】

【化２４４】



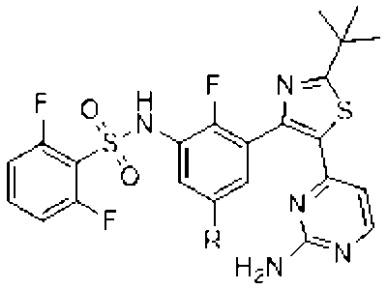
【０８５３】

【化２４５】

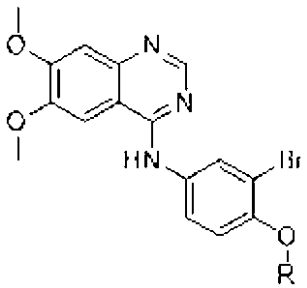


【０８５４】

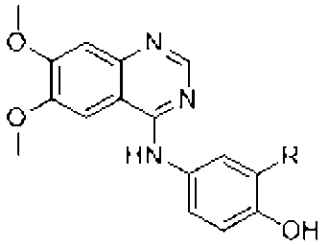
【化２４６】



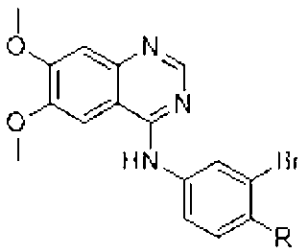
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。
【０８５５】
Ｕ．ＬＲＲＫ２　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：
本明細書で使用されるＬＲＲＫ２　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：
１．以下を含む、Ｒ１４４１Ｃ変異型ＬＲＲＫ２を標的とするターゲティングリガンド：
【０８５６】
【化２４７】



【０８５７】
【化２４８】

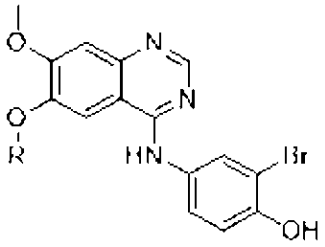


【０８５８】
【化２４９】



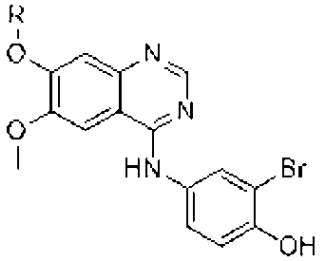
【０８５９】

【化２５０】



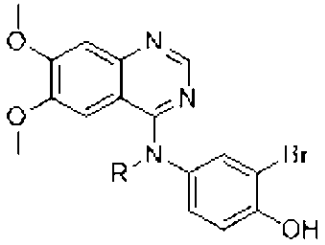
【０８６０】

【化２５１】



【０８６１】

【化２５２】



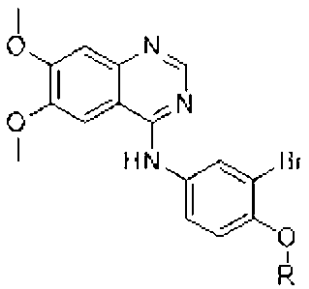
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【０８６２】

２．以下を含む、Ｇ２０１９Ｓ変異型ＬＲＲＫ２を標的とするターゲティングリガンド：

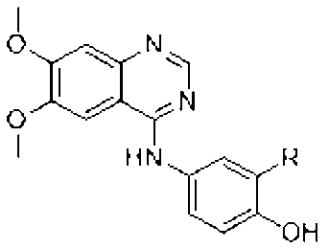
【０８６３】

【化２５３】



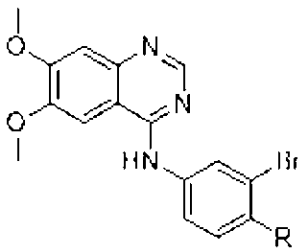
【０８６４】

【化２５４】



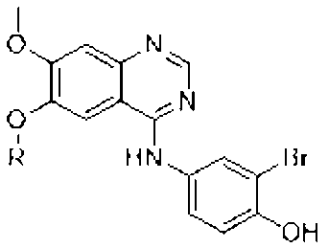
【０８６５】

【化２５５】



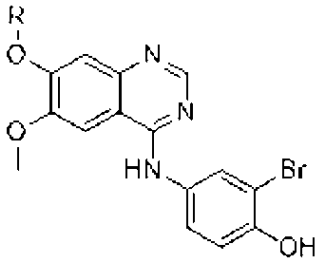
【０８６６】

【化２５６】



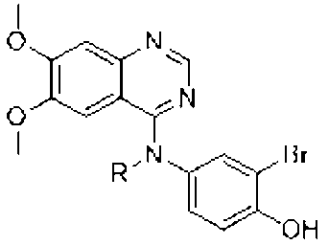
【０８６７】

【化２５７】



【０８６８】

【化２５８】



（式中、

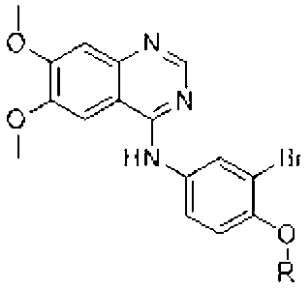
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【０８６９】

３．以下を含む、Ｉ２０２０Ｔ変異体ＬＲＲＫ２を標的とするターゲティングリガンド：

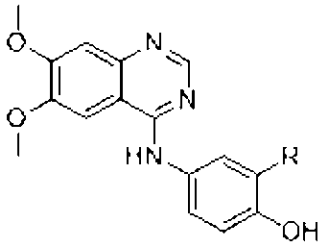
【０８７０】

【化２５９】



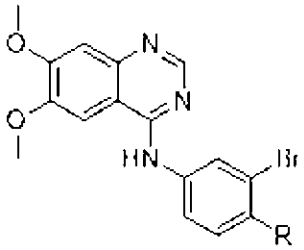
【０８７１】

【化２６０】



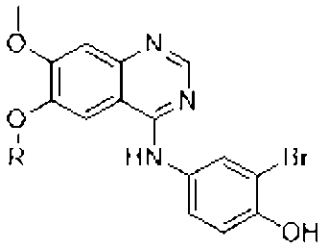
【０８７２】

【化２６１】



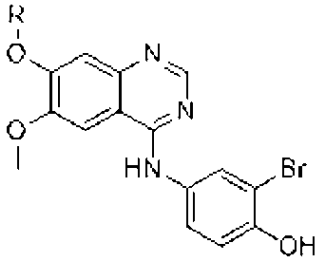
【０８７３】

【化２６２】



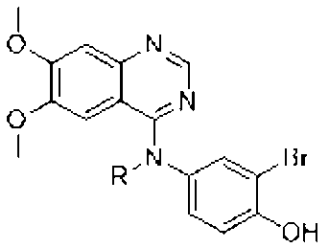
【０８７４】

【化２６３】



【０８７５】

【化２６４】



（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【０８７６】

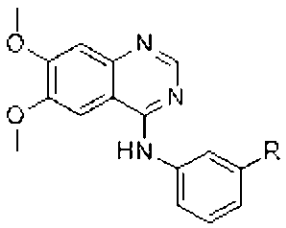
Ｖ．ＰＤＧＦＲα　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＰＤＧＦＲα　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．ＡＧ－１４７８、ＣＨＥＭＢＬ９４４３１、ドビチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、Ｊａｎｅｘ１、パゾパニブ、ＰＤ１５３０３５、ソラフェニブ、スニチニブ、ＷＨＩ－Ｐ１８０を含む、Ｔ６７４Ｉ変異型ＰＤＧＦＲαを標的とするターゲティングリガンド：

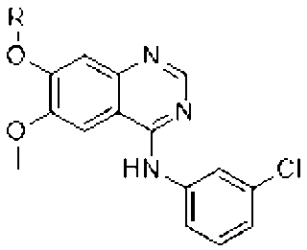
【０８７７】

【化２６５】



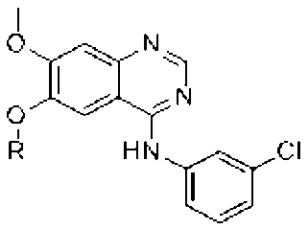
【０８７８】

【化２６６】



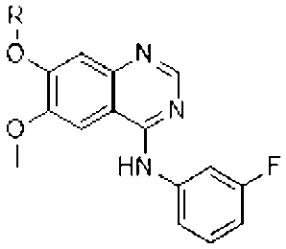
【０８７９】

【化２６７】



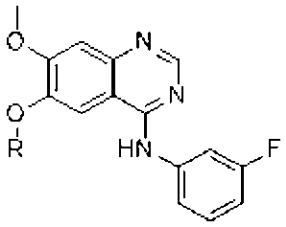
【０８８０】

【化２６８】



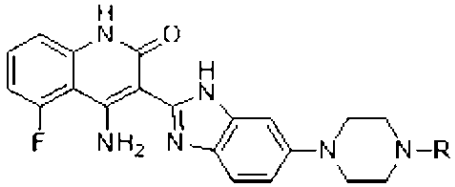
【０８８１】

【化２６９】



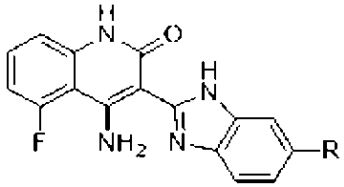
【０８８２】

【化２７０】



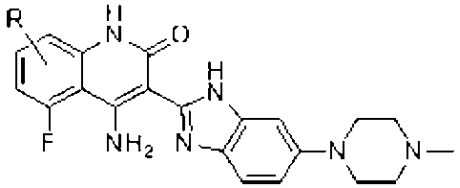
【０８８３】

【化２７１】

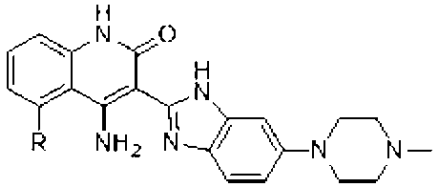


【０８８４】

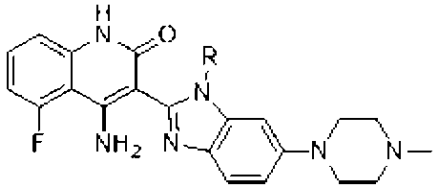
【化２７２】



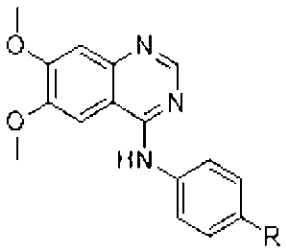
【０８８５】
【化２７３】



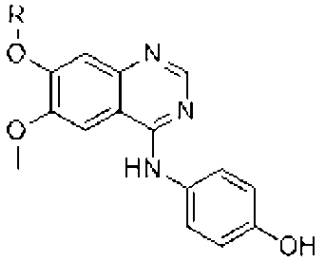
【０８８６】
【化２７４】



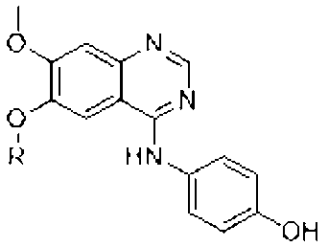
【０８８７】
【化２７５】



【０８８８】
【化２７６】

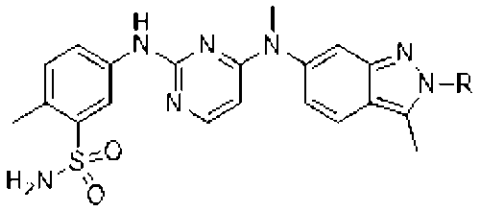


【０８８９】
【化２７７】



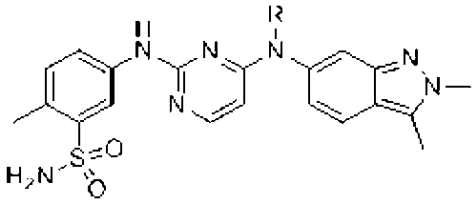
【０８９０】

【化２７８】



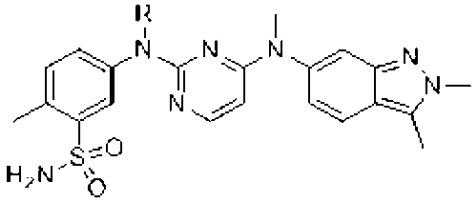
【０８９１】

【化２７９】



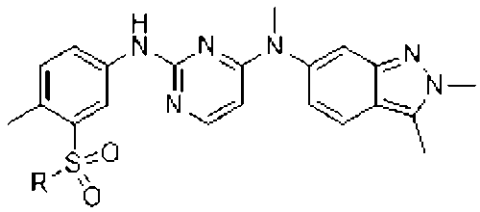
【０８９２】

【化２８０】



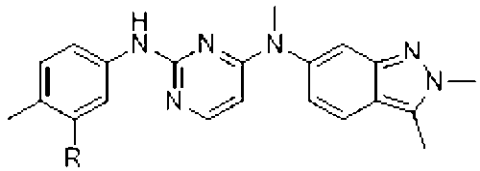
【０８９３】

【化２８１】



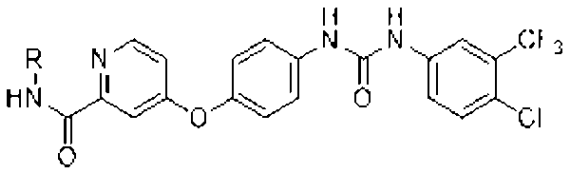
【０８９４】

【化２８２】



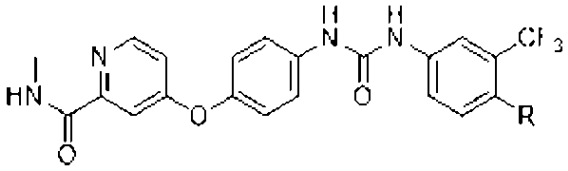
【０８９５】

【化２８３】



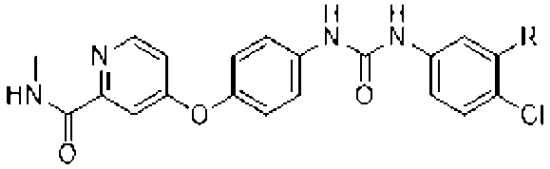
【０８９６】

【化２８４】



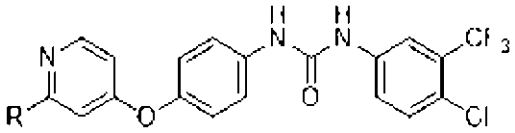
【０８９７】

【化２８５】



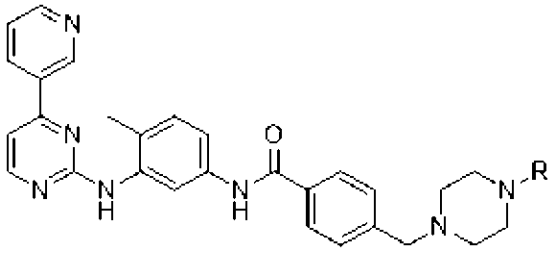
【０８９８】

【化２８６】



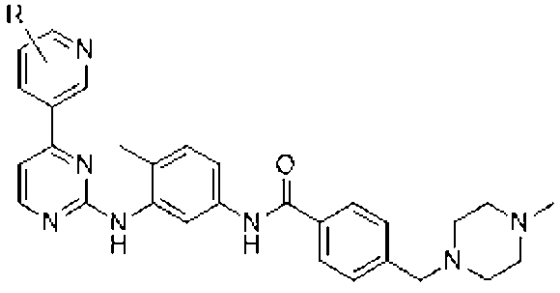
【０８９９】

【化２８７】



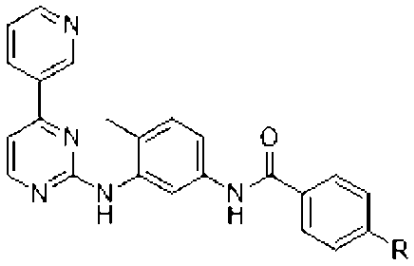
【０９００】

【化２８８】



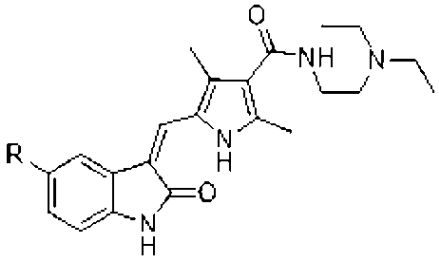
【０９０１】

【化２８９】



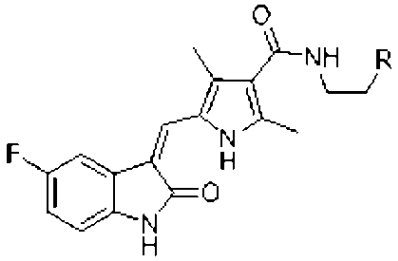
【０９０２】

【化２９０】



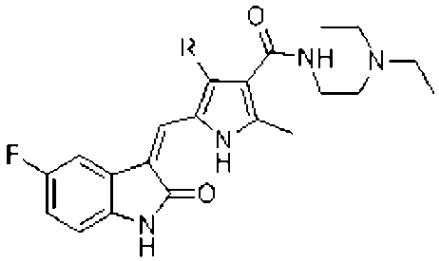
【０９０３】

【化２９１】



【０９０４】

【化２９２】



（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【０９０５】

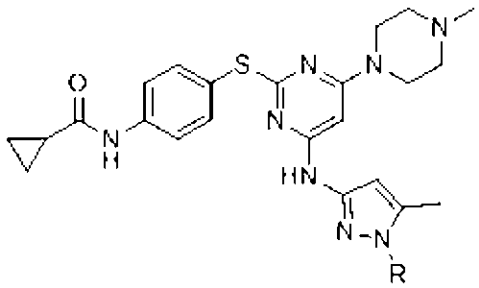
Ｗ．ＲＥＴ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＲＥＴ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．トザセルチブを含む、Ｇ６９１Ｓ変異型ＲＥＴを標的とするターゲティングリガンド

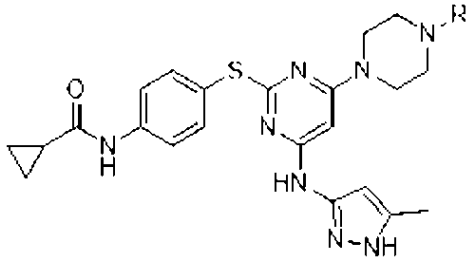
【０９０６】

【化２９３】



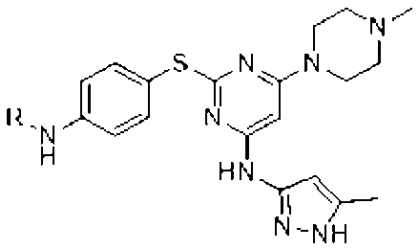
【０９０７】

【化２９４】



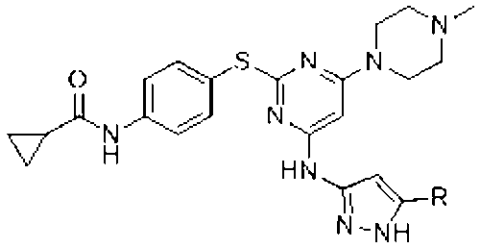
【０９０８】

【化２９５】



【０９０９】

【化２９６】



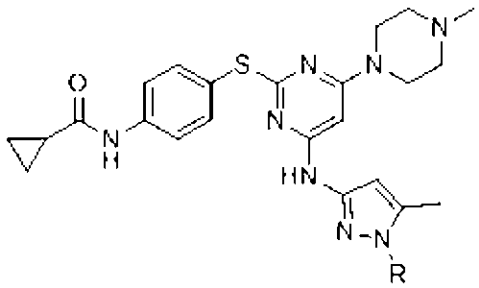
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【０９１０】

２．トザセルチブを含む、Ｒ７４９Ｔ変異型ＲＥＴを標的とするターゲティングリガンド

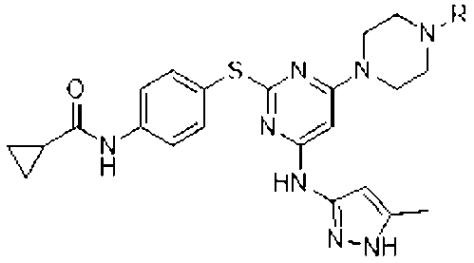
【０９１１】

【化２９７】



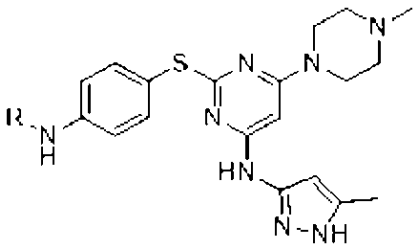
【０９１２】

【化２９８】



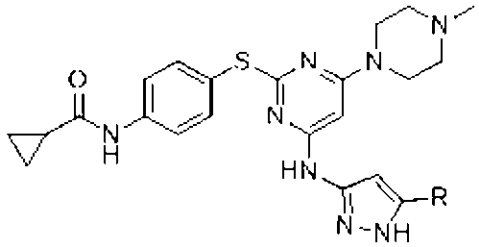
【０９１３】

【化２９９】



【０９１４】

【化３００】



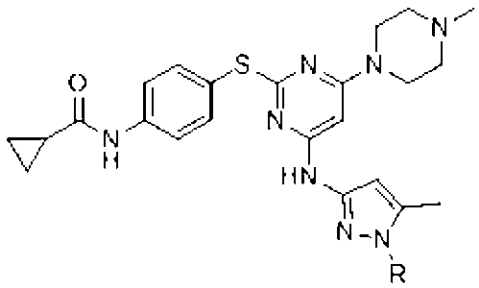
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【０９１５】

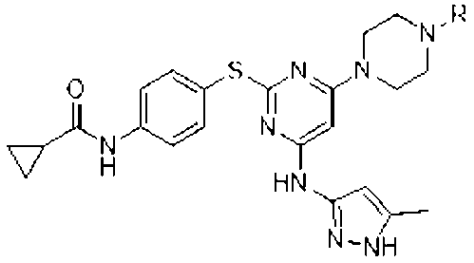
３．トザセルチブを含む、Ｅ７６２Ｑ変異型ＲＥＴを標的とするターゲティングリガンド

【０９１６】

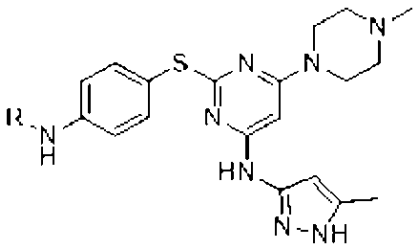
【化３０１】



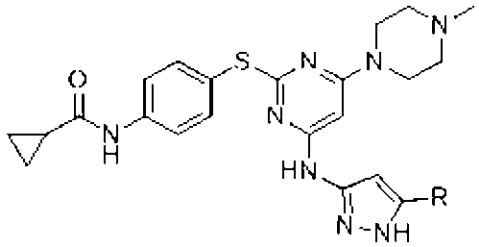
【０９１７】
【化３０２】



【０９１８】
【化３０３】

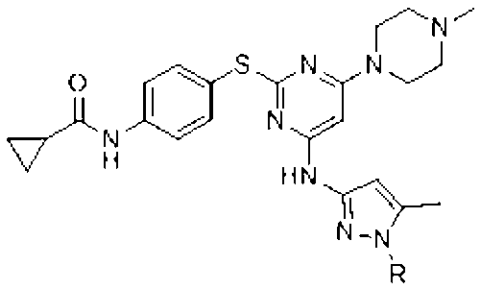


【０９１９】
【化３０４】



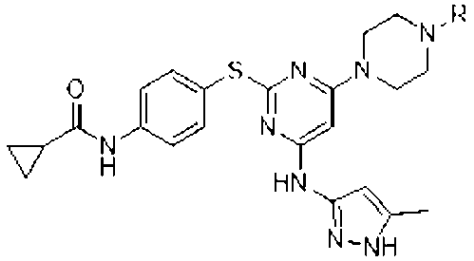
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。
【０９２０】
４．トザセルチブを含む、Ｙ７９１Ｆ変異型ＲＥＴを標的とするターゲティングリガンド
【０９２１】

【化３０５】



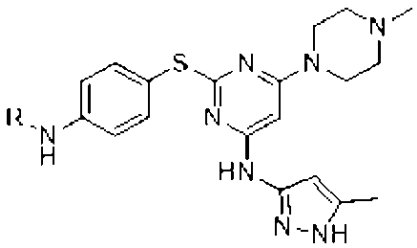
【０９２２】

【化３０６】



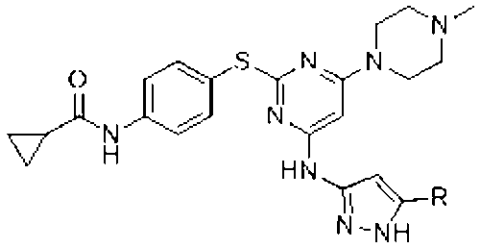
【０９２３】

【化３０７】



【０９２４】

【化３０８】



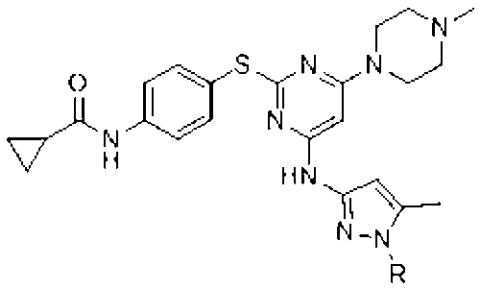
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【０９２５】

５．トザセルチブを含むＶ８０４Ｍ変異型ＲＥＴを標的とするターゲティングリガンド

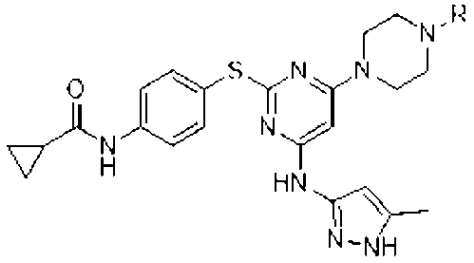
【０９２６】

【化３０９】



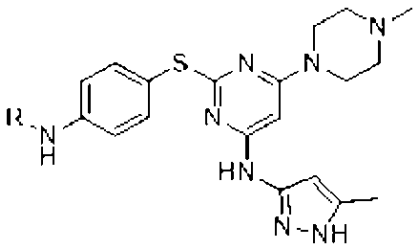
【０９２７】

【化３１０】



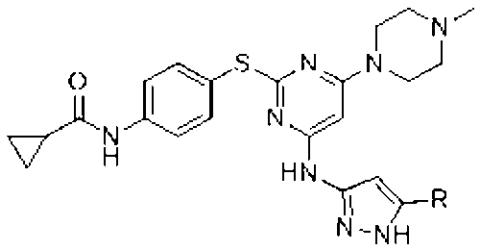
【０９２８】

【化３１１】



【０９２９】

【化３１２】



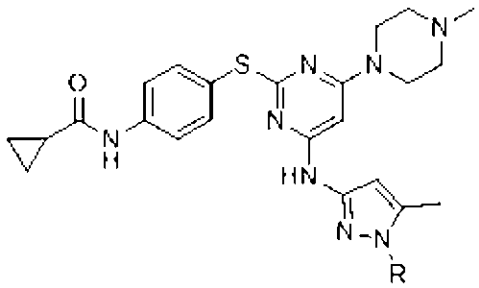
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【０９３０】

６．トザセルチブを含む、Ｍ９１８Ｔ変異体ＲＥＴを標的とするターゲティングリガンド

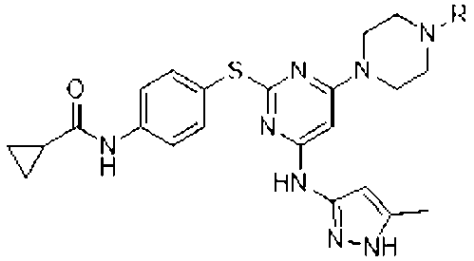
【０９３１】

【化３１３】



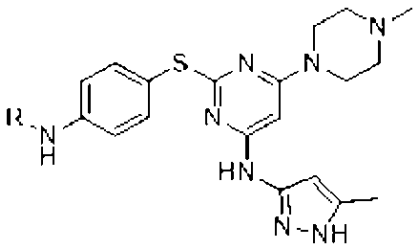
【０９３２】

【化３１４】



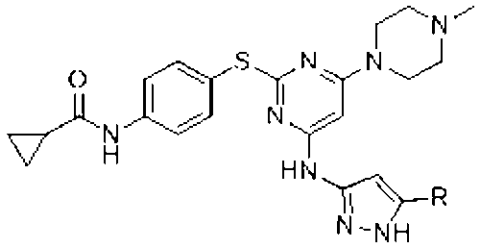
【０９３３】

【化３１５】



【０９３４】

【化３１６】



（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【０９３５】

Ｘ．熱ショックタンパク質９０（ＨＳＰ９０）ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

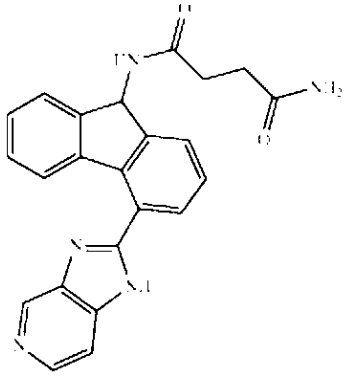
本明細書で使用される熱ショックタンパク質９０（ＨＳＰ９０）ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．ＹＫＢ（Ｎ－［４－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－Ｃ］ピリジン－２－イル）－９Ｈ－フルオレン－９－イル］－スクシンアミド）を含む、Ｖａｌｌｅｅら、「Ｔｒｉｃｙｃｌｉｃ Ｓｅｒｉｅｓ ｏｆ Ｈｅａｔ Ｓｈｏｃｋ Ｐｒｏｔｅｉｎ ９０（ＨＳＰ９０）Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ Ｐａｒｔ Ⅰ：Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｏｆ Ｔｒｉｃｙｃｌｉｃ

Ｉｍｉｄａｚｏ［４，５－Ｃ］Ｐｙｒｉｄｉｎｅｓ ａｓ Ｐｏｔｅｎｔ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｏｆ ｔｈｅ ＨＳＰ９０ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｈａｐｅｒｏｎｅ（２０１１）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５４：７２０６において同定されたＨＳＰ９０阻害剤：

【０９３６】

【化３１７】

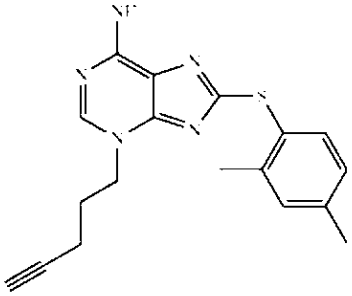


（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えば末端アミド基を介して結合される誘導体化）；

２．ＨＳＰ９０阻害剤ｐ５４（改変）（８－［（２，４－ジメチルフェニル）スルファニル］－３］ペンター４－イン－１－イル－３Ｈ－プリン－６－アミン）：

【０９３７】

【化３１８】

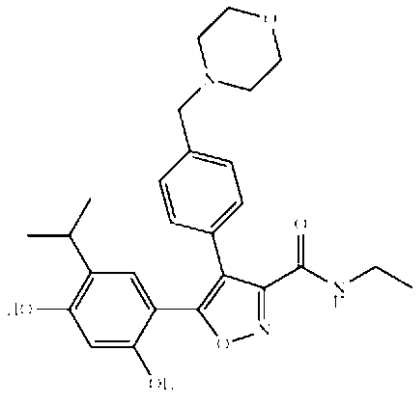


（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えば末端アセチレン基を介して結合される、誘導体化）；

３．以下の構造を有する化合物２ＧＪ（５－［２，４－ジヒドロキシ－５－（１－メチルエチル）フェニル］－ｎ－エチル－４－［４－（モルホリン－４－イルメチル）フェニル］イソオキサゾール－３－カルボキサミド）を含む、Ｂｒｏｕｇｈ，ら「４，５－Ｄｉａｒｙｌｉｓｏｘａｚｏｌｅ ＨＳＰ９０ Ｃｈａｐｅｒｏｎｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ：Ｐｏｔｅｎｔｉａｌ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ」、Ｊ．ＭＥＤ．ＣＨＥＭ．ｖｏｌ：５１，ｐａｇｅ：１９６（２００８）において同定されたＨＳＰ９０阻害剤：

【０９３８】

【化３１９】

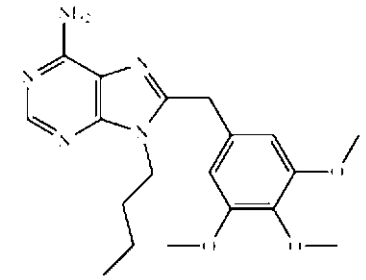


（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばアミド基を介して（アミンまたはアミン上のアルキル基で）結合される誘導体化）；

４．以下の構造を有するＨＳＰ９０阻害剤ＰＵ３を含む、Ｗｒｉｇｈｔ，ら、Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ－Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｒｅｌａｔｉｏｎｓｈｉｐｓ ｉｎ Ｐｕｒｉｎｅ－Ｂａｓｅｄ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ Ｂｉｎｄｉｎｇ ｔｏ ＨＳＰ９０ Ｉｓｏｆｏｒｍｓ，Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ．２００４Ｊｕｎｅ；１１（６）：７７５－８５において同定されたＨＳＰ９０阻害剤（改変）：

【０９３９】

【化３２０】



（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）が、例えばブチル基を介して結合される誘導体化）；ならびに

５．ＨＳＰ９０阻害剤ゲルダナマイシン（（４Ｅ、６Ｚ、８Ｓ、９Ｓ、１０Ｅ、１２Ｓ、１３Ｒ、１４Ｓ、１６Ｒ）－１３－ヒドロキシ－８，１４，１９－トリメトキシ－４，１０，１２，１６－テトラメチル－３，２０，２２－トリオキソ－２－アザビシクロ［１６．３．１］（誘導体化）またはその誘導体のいずれか（例えば、１７－アルキルアミノ－１７－デスメトキシゲルダナマイシン（「１７－ＡＡＧ」）または１７－（２－ジメチルアミノエチル）アミノ－１７）－デスメトキシゲルダナマイシン（「１７－ＤＭＡＧ」））（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばアミド基を介して結合される誘導体化）。

【０９４０】

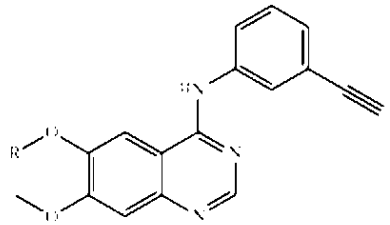
Ｙ．キナーゼおよびホスファターゼｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるキナーゼおよびホスファターゼｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．エルロチニブ誘導体チロシンキナーゼ阻害剤：

【０９４１】

【化３２１】

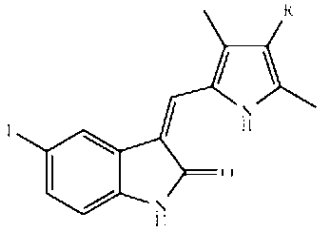


（Ｒは、例えばエーテル基を介して結合されているリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基である）。

２．キナーゼ阻害剤スニチニブ（誘導体化）：

【０９４２】

【化３２２】

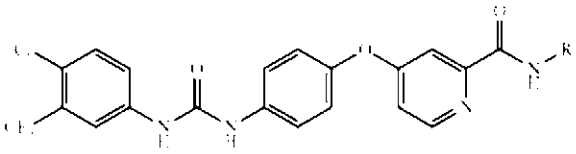


（Ｒが、例えばピロール部分に結合したリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基である誘導体化）；

３．キナーゼ阻害剤ソラフェニブ（誘導体化）：

【０９４３】

【化３２３】

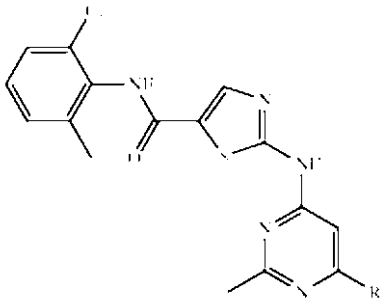


（Ｒが、例えばアミド部分に結合されているリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基である誘導体化）；

４．キナーゼ阻害剤デサチニブ（ｄｅｓａｔｉｎｉｂ）（誘導体化）：

【０９４４】

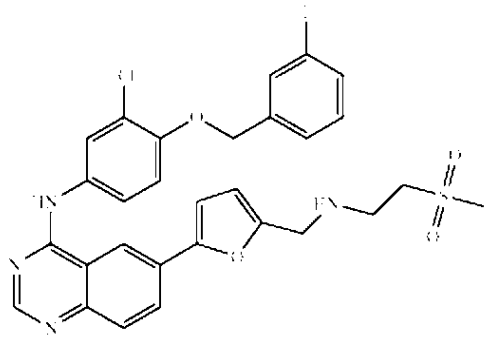
【化３２４】



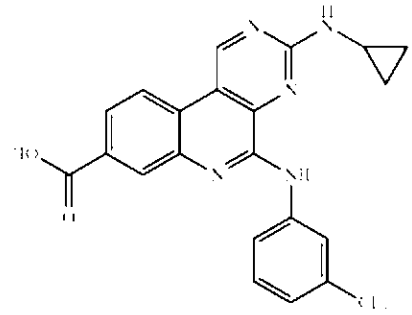
（Ｒが、例えばピリミジンに結合されているリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）である誘導体化）；

５．キナーゼ阻害剤ラパチニブ（誘導体化）：

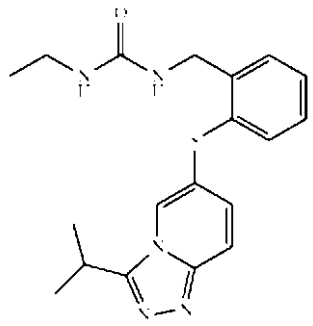
【０９４５】
【化３２５】



（例えば、リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、スルホニルメチル基の末端メチルを介して結合される誘導体化）；
６．キナーゼ阻害剤Ｕ０９－ＣＸ－５２７９（誘導体化）：
【０９４６】
【化３２６】

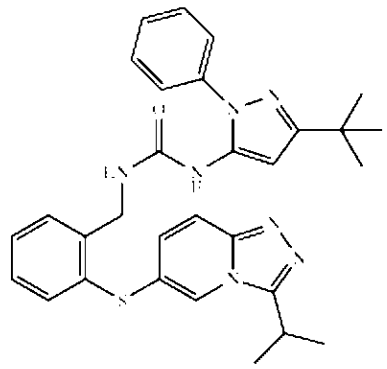


（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばアミン（アニリン）、カルボン酸またはシクロプロピル基に対するアミンα、またはシクロプロピル基を介して結合される誘導体化）；
７．以下の構造を有するキナーゼ阻害剤Ｙ１ＷおよびＹ１Ｘ（誘導体化）を含む、Ｍｉｌｌａｎ，ら、Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ Ｉｎｈａｌｅｄ Ｐ３８ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｏｂｓｔｒｕｃｔｉｖｅ Ｐｕｌｍｏｎａｒｙ Ｄｉｓｅａｓｅ，Ｊ．ＭＥＤ．ＣＨＥＭ．ｖｏｌ：５４，ｐａｇｅ：７７９７（２０１１）において同定されているキナーゼ阻害剤：
【０９４７】
【化３２７】

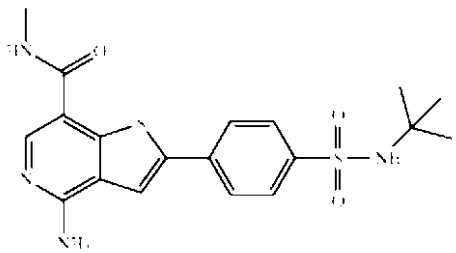


ＹＩＸ（１－エチル－３－（２－｛［３－（１－メチルエチル）［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル］スルファニル｝ベンジル）尿素（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばｉ－プロピル基を介して結合される誘導体化）；

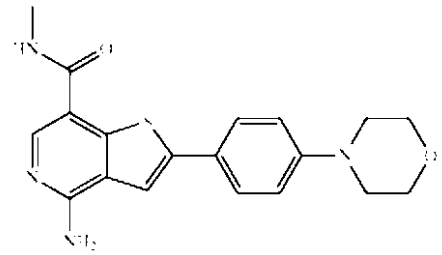
【０９４８】
【化３２８】



ＹＩＷ
１－（３－ｔｅｒｔ－ブチル－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－３－（２－｛［３－（１－メチルエチル）［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル］スルファニル｝ベンジル）尿素
（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えば、好ましくはｉ－プロピル基またはｔ－ブチル基のいずれかを介して結合される誘導体化）；
８．以下の構造を有する化合物６ＴＰおよび０ＴＰ（誘導体化）を含む、Ｓｃｈｅｎｋｅｌ，ら、Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｏｆ Ｐｏｔｅｎｔ ａｎｄ Ｈｉｇｈｌｙ Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ Ｔｈｉｅｎｏｐｙｒｉｄｉｎｅ Ｊａｎｕｓ Ｋｉｎａｓｅ ２ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０１１，５４（２４），ｐｐ８４４０－８４５０において同定されているキナーゼ阻害剤：
【０９４９】
【化３２９】

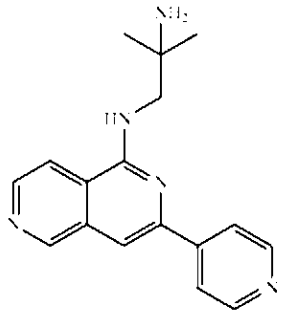


６ＴＰ
４－アミノ－２－［４－（ｔｅｒｔ－ブチルスルファモイル）フェニル］－Ｎ－メチルチエノ［３，２－ｃ］ピリジン－７－カルボキサミドチエノピリジン１９
（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばアミド部分に結合した末端メチル基を介して結合される誘導体化）；
【０９５０】
【化３３０】

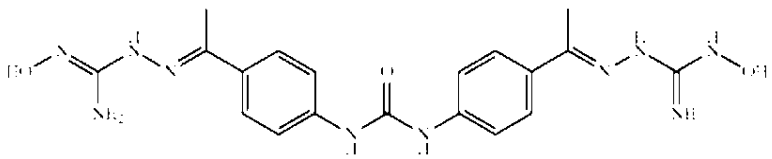


０ＴＰ

４－アミノ－Ｎ－メチル－２－［４－（モルホリン－４－イル）フェニル］チエノ［３，２－ｃ］ピリジン－７－カルボキサミドチエノピリジン８
（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばアミド部分に結合される末端メチル基を介して結合して、誘導体化）；
９．以下の構造を有するキナーゼ阻害剤０７Ｕを含む、Ｖａｎ　Ｅｉｓ，ら、「２，６－Ｎａｐｈｔｈｙｒｉｄｉｎｅｓ　ａｓ　ｐｏｔｅｎｔ　ａｎｄ　ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｎｏｖｅｌ　ｐｒｏｔｅｉｎ　ｋｉｎａｓｅ　Ｃ　ｉｓｏｚｙｍｅｓ」、Ｂｉｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２０１１　Ｄｅｃ．１５；２１（２４）：７３６７－７２においてどう礼されているキナーゼ阻害剤：
【０９５１】
【化３３１】

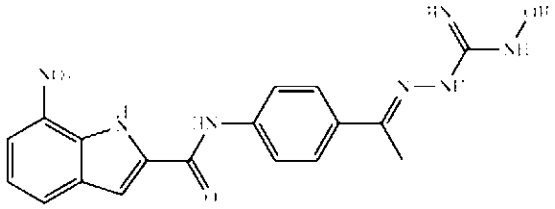


０７Ｕ
２－メチル－Ｎ～１～［３－（ピリジン－４－イル）－２，６－ナフチリジン－１－イル］プロパン－１，２－ジアミン
（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えば第二級アミンまたは末端アミノ基を介して結合される誘導体化）；
１０．以下の構造を有するキナーゼ阻害剤ＹＣＦを含む、Ｌｏｕｎｔｏｓ，ら、「Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ　Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　Ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ　ｗｉｔｈ　Ｃｈｅｃｋｐｏｉｎｔ　Ｋｉｎａｓｅ　２（Ｃｈｋ２），ａ　Ｄｒｕｇ　Ｔａｒｇｅｔ　ｆｏｒ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ」、Ｊ．ＳＴＲＵＣＴ．ＢＩＯＬ．ｖｏｌ：１７６，ｐａｇ：２９２（２０１１）において同定されているキナーゼ阻害剤：
【０９５２】
【化３３２】



（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えば末端ヒドロキシル基のいずれかを介して結合される誘導体化）；
１１．以下の構造を有するキナーゼ阻害剤ＸＫ９およびＮＸＰ（誘導体化）を含む、Ｌｏｕｎｔｏｓ，ら、「Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ　Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　Ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ　ｗｉｔｈ　Ｃｈｅｃｋｐｏｉｎｔ　Ｋｉｎａｓｅ　２（Ｃｈｋ２），ａ　Ｄｒｕｇ　Ｔａｒｇｅｔ　ｆｏｒ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ」、Ｊ．ＳＴＲＵＣＴ．ＢＩＯＬ．ｖｏｌ：１７６，ｐａｇ：２９２（２０１１）において同定されたキナーゼ阻害剤：
【０９５３】

【化３３３】

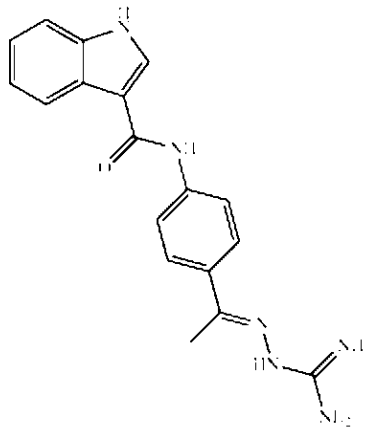


ＸＫ９

Ｎ－｛４－［（１Ｅ）－Ｎ－（Ｎ－ヒドロキシカルバムイミドイル）エタンヒドラゾノイル］フェニル｝－７－ニトロ－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド

【０９５４】

【化３３４】



ＮＸＰ

Ｎ－｛４－［（１Ｅ）－Ｎ－カルバミミドイルエタンヒドラゾノイル］フェニル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド

（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えば末端ヒドロキシル基（ＸＫ９）またはヒドラゾン基（ＮＸＰ）を介して結合される誘導体化）；

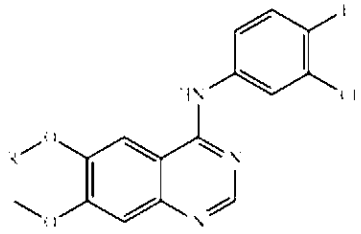
１２．キナーゼ阻害剤アファチニブ（誘導体化）（Ｎ－［４－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）アミノ］－７－［［（３Ｓ）－テトラヒドロ－３－フラニル］オキシ］－６－キナゾリニル）－４（ジメチルアミノ）－２－ブテンアミド）（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えば脂肪族アミン基を介して結合される誘導体化）；

１３．キナーゼ阻害剤ホスタマチニブ（誘導体化）（［６－（｛５－フルオロ－２－［（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２，２－ジメチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］－１，４－オキサジン－４－イル］メチルジナトリウムホスフェート６水和物）（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばメトキシ基を介して結合される誘導体化）；

１４．キナーゼ阻害剤ゲフィチニブ（誘導体化）（Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－７－メトキシ－６－（３－モルホリン－４－イルプロポキシ）キナゾリン－４－アミン）：

【０９５５】

【化３３５】



（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばメトキシまたはエーテル基を介して結合される誘導体化）。

１５．キナーゼ阻害剤レンバチニブ（誘導体化）（４－［３－クロロ－４－（シクロプロピルカルバモイルアミノ）フェノキシ］－７－メトキシ－キノリン－６－カルボキサミド）（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばシクロプロピル基を介して結合される誘導体化）；

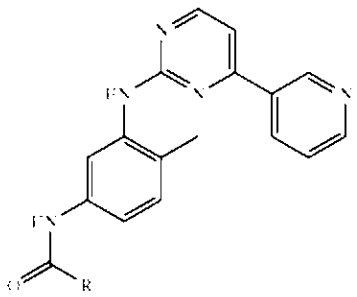
１６．キナーゼ阻害剤バンデタニブ（誘導体化）（Ｎ－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－６－メトキシ－７－［（１－メチルピペリジン－４－イル）メトキシ］キナゾリン－４－アミン）（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばメトキシまたはヒドロキシル基を介して結合される誘導体化）；

１７．キナーゼ阻害剤ベムラフェニブ（誘導体化）（プロパン－１－スルホン酸｛３－［５－（４－クロロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－カルボニル］－２，４－ジフルオロ）－フェニル｝アミド）（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばスルホニルプロピル基を介して結合される誘導体化）；

１８．キナーゼ阻害剤グリベック（誘導体化）：

【０９５６】

【化３３６】

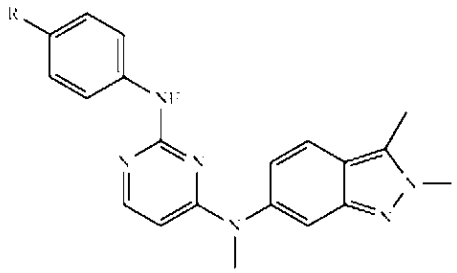


（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基としてのＲが、例えばアミド基を介して、またはアニリンアミン基を介して結合される誘導体化）；

１９．キナーゼ阻害剤パゾパニブ（誘導体化）（ＶＥＧＦＲ３阻害剤）：

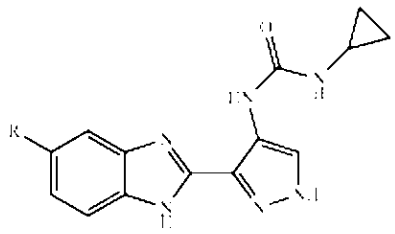
【０９５７】

【化３３７】

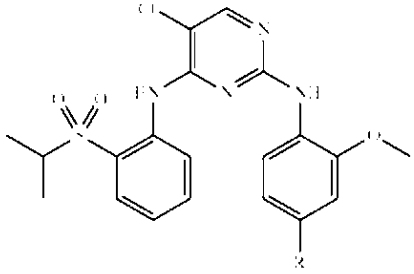


（Ｒが、例えばフェニル部分に結合されているか、またはアニリンアミン基を介して結

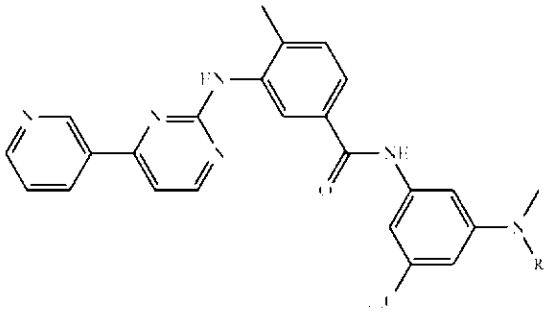
合されているリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基である誘導体化）；
２０．キナーゼ阻害剤ＡＴ－９２８３（誘導体化）オーロラキナーゼ阻害剤
【０９５８】
【化３３８】



（式中、Ｒは、例えばフェニル部分に結合されているリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基である）；
２１．キナーゼ阻害剤ＴＡＥ６８４（誘導体化）ＡＬＫ阻害剤
【０９５９】
【化３３９】

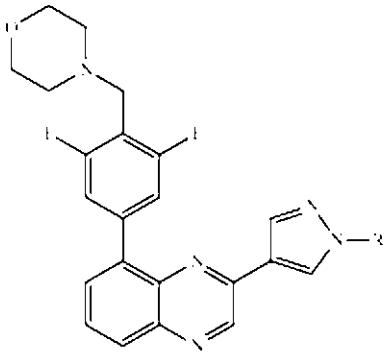


（式中、Ｒは、例えばフェニル部分に結合されているリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基である）；
２２．キナーゼ阻害剤ニロタニブ（誘導体化）Ａｂｌ阻害剤：
【０９６０】
【化３４０】



（Ｒが、例えばフェニル部分に結合されているか、またはアニリンアミン基を介して結合されているリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基である誘導体化）；
２３．キナーゼ阻害剤ＮＶＰ－ＢＳＫ８０５（誘導体化）ＪＡＫ２阻害剤
【０９６１】

【化３４１】

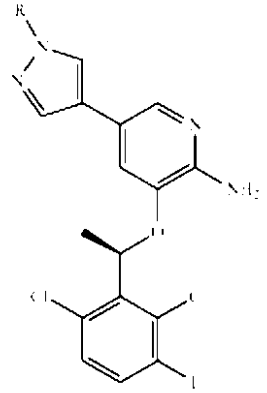


（Ｒが、例えばフェニル部分またはジアゾール基に結合されているリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基である誘導体化）；

２４．キナーゼ阻害剤クリゾチニブ誘導体化Ａｌｋ阻害剤

【０９６２】

【化３４２】

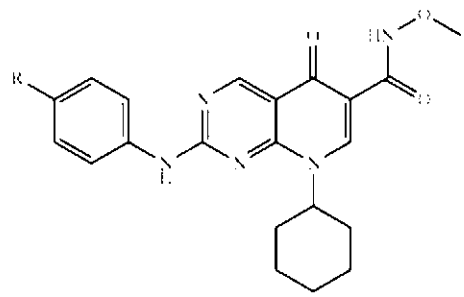


（Ｒが、例えばフェニル部分またはジアゾール基に結合されているリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基である誘導体化）；

２５．キナーゼ阻害剤ＪＮＪ　ＦＭＳ（誘導体化）阻害剤

【０９６３】

【化３４３】

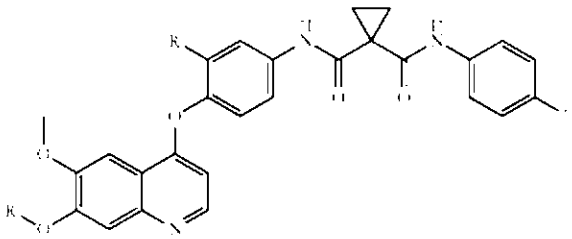


（Ｒが、例えばフェニル部分に結合されているリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基である誘導体化）；

２６．キナーゼ阻害剤フォレチニブ（誘導体化）Ｍｅｔ阻害剤

【０９６４】

【化３４４】

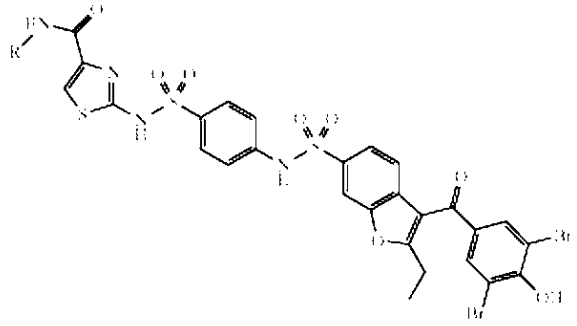


（Ｒが、例えばフェニル部分またはキノリン部分のヒドロキシ基もしくはエーテル基に結合されているリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基である誘導体化）；

２７．アロステリックタンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤ＰＴＰ１Ｂ（誘導体化）：

【０９６５】

【化３４５】

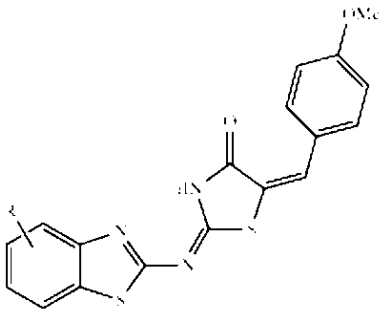


（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えば、表示のようにＲにおいて結合される誘導体化）；

２８．チロシンホスファターゼのＳＨＰ－２ドメインの阻害剤（誘導体化）：

【０９６６】

【化３４６】

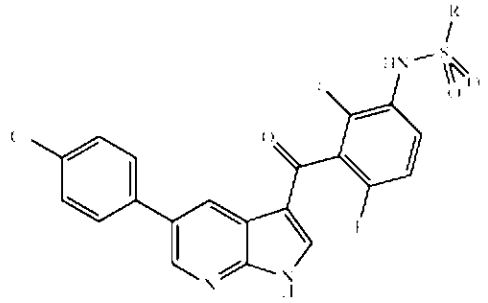


（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばＲにおいて結合される誘導体化）；

２９．ＢＲＡＦ（ＢＲＡＦＶ６００Ｅ）／ＭＥＫの阻害剤（誘導体化）：

【０９６７】

【化３４７】

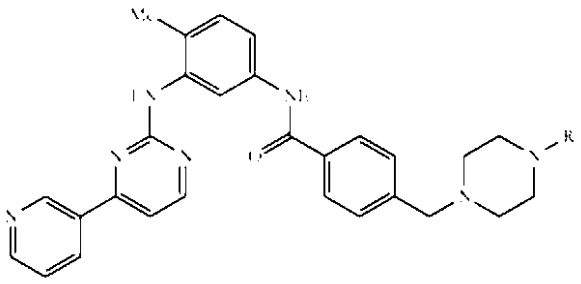


（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばＲにおいて結合される誘導体化）；

３０．チロシンキナーゼＡＢＬの阻害剤（誘導体化）

【０９６８】

【化３４８】

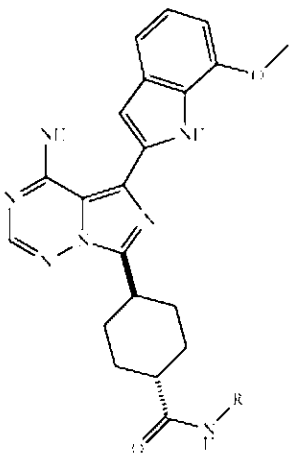


（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばＲにおいて結合される誘導体化）；

３１．キナーゼ阻害剤ＯＳＩ－０２７（誘導体化）ｍＴＯＲＣ１／２阻害剤

【０９６９】

【化３４９】

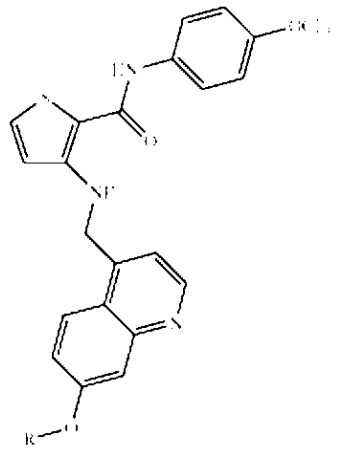


（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばＲにおいて結合される誘導体化）；

３２．キナーゼ阻害剤ＯＳＩ－９３０（誘導体化）ｃ－Ｋｉｔ／ＫＤＲ阻害剤

【０９７０】

【化３５０】

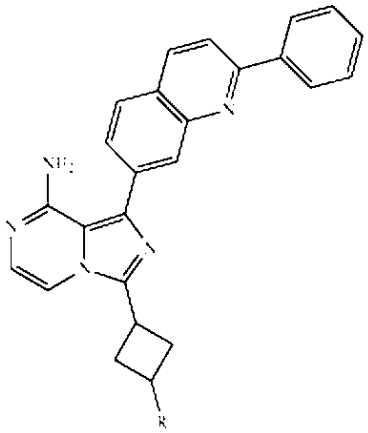


（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばＲにおいて結合される誘導体化）；ならびに

３３．キナーゼ阻害剤ＯＳＩ－９０６（誘導体化）ＩＧＦ１Ｒ／ＩＲ阻害剤

【０９７１】

【化３５１】



（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばＲにおいて結合される誘導体化）。

【０９７２】

ここで、セクションＩ～ＸＶＩＩに記載される実施形態のいずれにおいても、「Ｒ」は、ピペラジン部分上のリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の結合部位を表す。

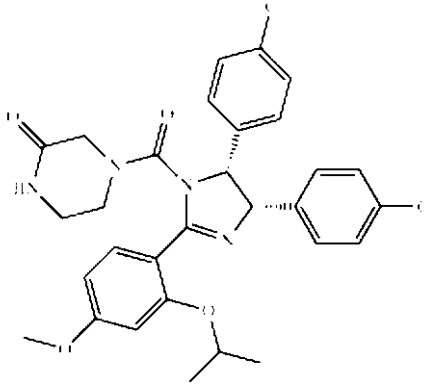
【０９７３】

Ｚ．ＨＤＭ２および／またはＭＤＭ２　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

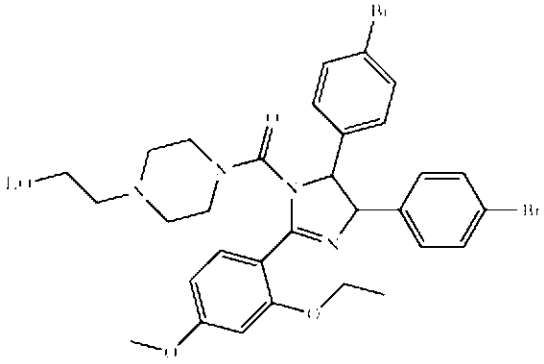
本明細書で使用されるＨＤＭ２および／またはＭＤＭ２　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定されるものではないが、以下が挙げられる：

１．以下に記載の化合物ｎｕｔｌｉｎ－３、ｎｕｔｌｉｎ－２、およびｎｕｔｌｉｎ－１（誘導体化）、ならびにそのすべての誘導体および類似体を含む（または追加する）、Ｖａｓｓｉｌｅｖ，ら、Ｉｎ ｖｉｖｏ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｐ５３ ｐａｔｈｗａｙ ｂｙ ｓｍａｌｌ－ｍｏｌｅｃｕｌｅ ａｎｔａｇｏｎｉｓｔｓ ｏｆ ＭＤＭ２，ＳＣＩＥＮＣＥ ｖｏｌ：３０３，ｐａｇ：８４４－８４８（２００４）、およびＳｃｈｎｅｅｋｌｏｔｈ，ら、Ｔａｒｇｅｔｅｄ ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒ ｐｒｏｔｅｉｎ ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ ｉｎｄｕｃｅｄ ｂｙ ａ ｓｍａｌｌ ｍｏｌｅｃｕｌｅ：Ｅｎ ｒｏｕｔｅ ｔｏ ｃｈｅｍｉｃａｌ ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１８（２００８）５９０４－５９０８において同定されたＨＤＭ２／ＭＤＭ２阻害剤：

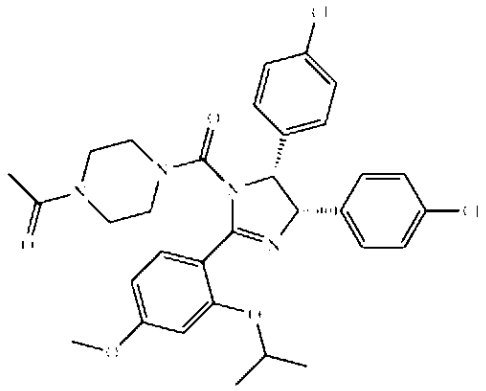
【０９７４】
【化３５２】



（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばメトキシ基に結合されるか、またはヒドロキシル基として結合される誘導体化）；
【０９７５】
【化３５３】

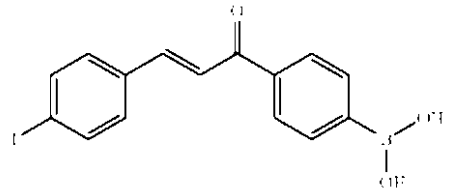


（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばメトキシ基またはヒドロキシル基に結合される誘導体化）；
【０９７６】
【化３５４】



（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばメトキシ基を介して、またはヒドロキシル基として結合される誘導体化）；ならびに
２．トランス－４－ヨード－４’－ボラニル－カルコン
【０９７７】

【化３５５】



（リンカー基Ｌまたはリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばヒドロキシ基を介して結合される誘導体化）。

【０９７８】

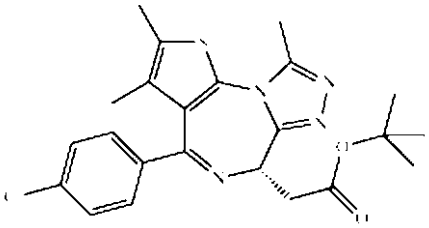
ＡＡ．ヒトＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

特定の実施形態では、「ｄＴＡＧターゲティングリガンド」は、ブロモドメイン繰り返し配列および特異的末端配列を有する（ＢＥＴ）タンパク質ＢＲＤ２、ＢＲＤ３およびＢＲＤ４に結合するリガンドであり得る。ヒトＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物としては、限定するものではないが、以下に記載の標的と関連する化合物が挙げられる（式中、「Ｒ」または「リンカー」は、リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の結合部位を表す）：

１．ＪＱ１，Ｆｉｌｉｐｐａｋｏｐｏｕｌｏｓら．Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＢＥＴ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎｓ．Ｎａｔｕｒｅ（２０１０）：

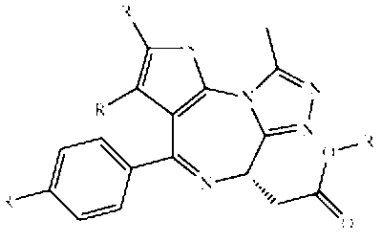
【０９７９】

【化３５６】



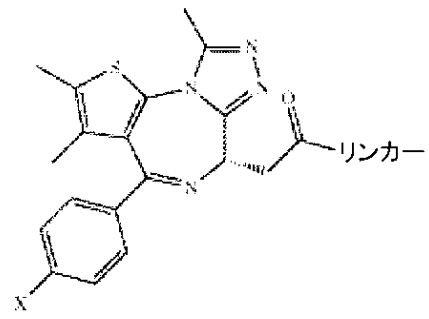
【０９８０】

【化３５７】

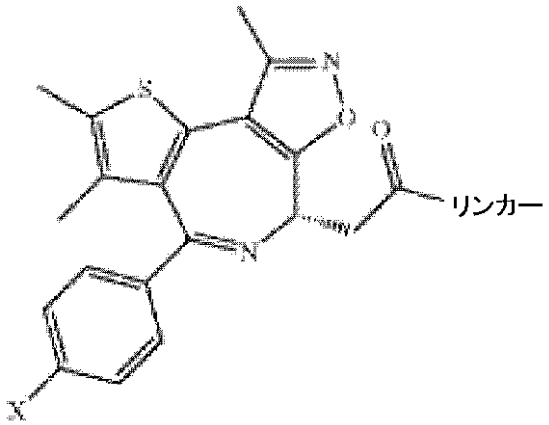


【０９８１】

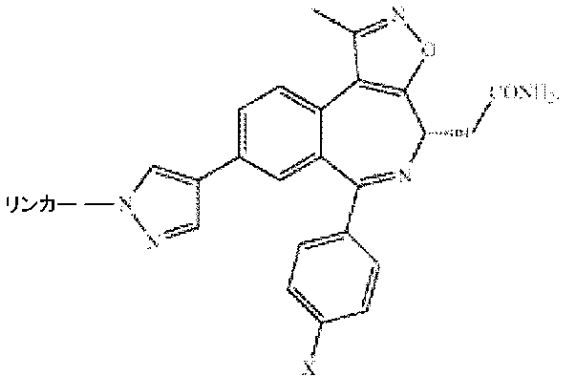
【化３５８】



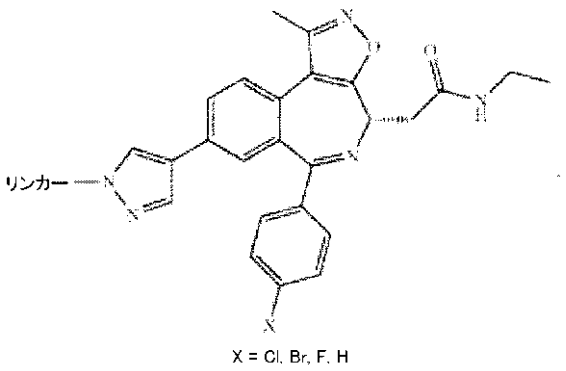
【０９８２】
【化３５９】



【０９８３】
【化３６０】

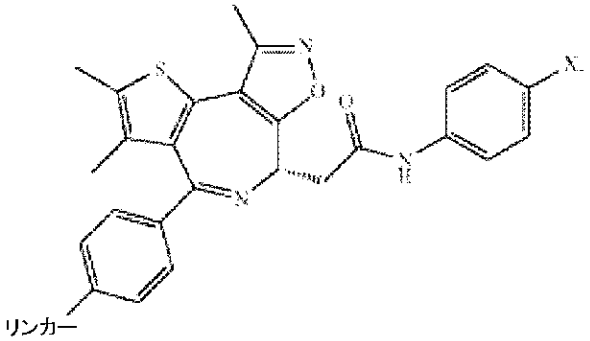


【０９８４】
【化３６１】

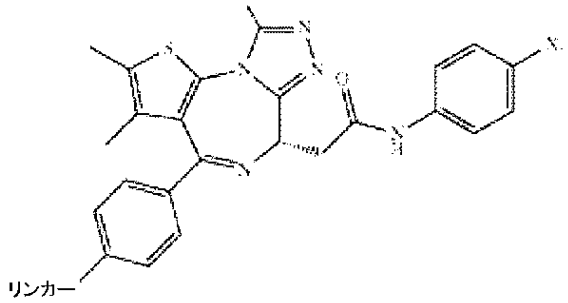


【０９８５】

【化３６２】



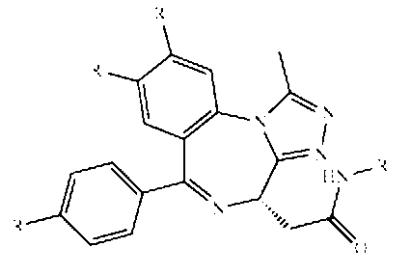
【０９８６】
【化３６３】



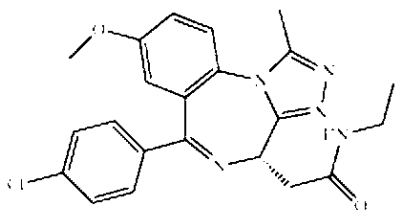
，

２．Ｉ－ＢＥＴ、Ｎｉｃｏｄｅｍｅら．Ｓｕｐｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ｂｙ ａ Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｈｉｓｔｏｎｅ Ｍｉｍｉｃ．Ｎａｔｕｒｅ（２０１０）。Ｃｈｕｎｇら．Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ａｎｄ Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ Ｓｍａｌｌ Ｍｏｌｅｃｕｌｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｏｆ ｔｈｅ ＢＥＴ Ｆａｍｉｌｙ Ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎｓ．Ｊ．Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ．（２０１１）：

【０９８７】
【化３６４】



【０９８８】
【化３６５】

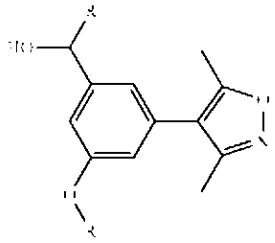


３．Ｈｅｗｉｎｇｓら．３，５－Ｄｉｍｅｔｈｙｌｉｓｏｘａｚｏｌｅｓ Ａｃｔ ａｓ

Ａｃｅｔｙｌ－ｌｙｓｉｎｅ Ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ Ｌｉｇａｎｄｓ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２０１１）５４ ６７６１－６７７０に記載の化合物。

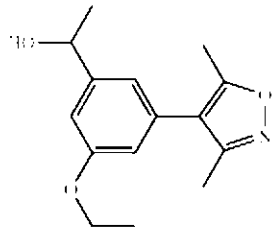
【０９８９】

【化３６６】



【０９９０】

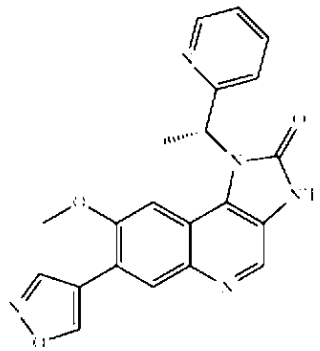
【化３６６】



４．Ｉ－ＢＥＴ１５１、Ｄａｗｓｏｎら．Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＢＥＴ Ｒｅｃｒｕｉｔｍｅｎｔ ｔｏ Ｃｈｒｏｍａｔｉｎ ａｓ ａｎ Ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｆｏｒ ＭＬＬ－ｆｕｓｉｏｎ Ｌｅｕｋｅｍｉａ．Ｎａｔｕｒｅ（２０１１）：

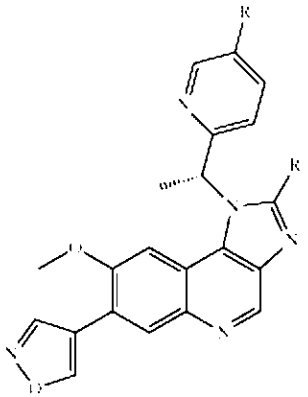
【０９９１】

【化３６７】



【０９９２】

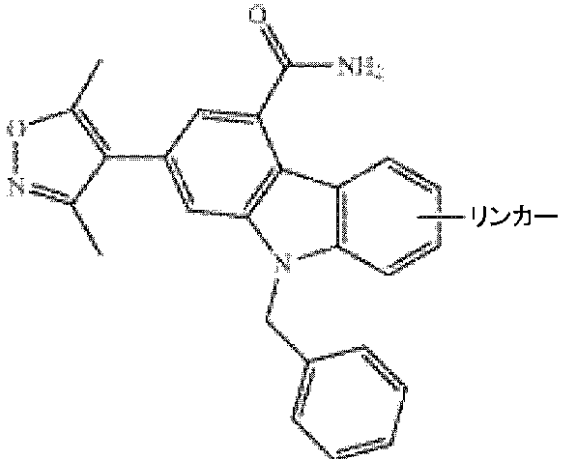
【化３６８】



５．カルバゾール系（米国特許出願第２０１５／０２５６７００号）

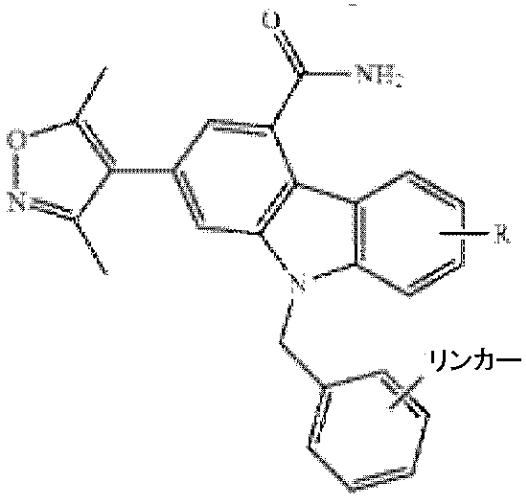
【０９９３】

【化３６９】



【０９９４】

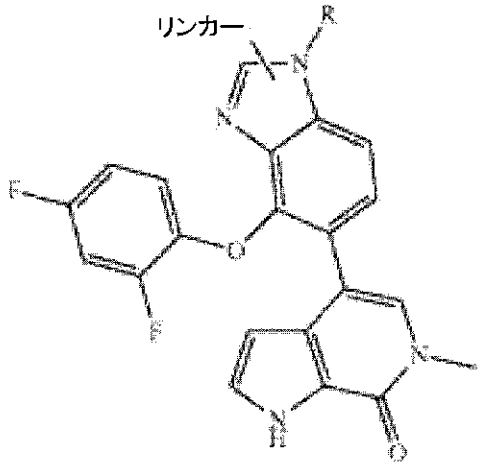
【化３７０】



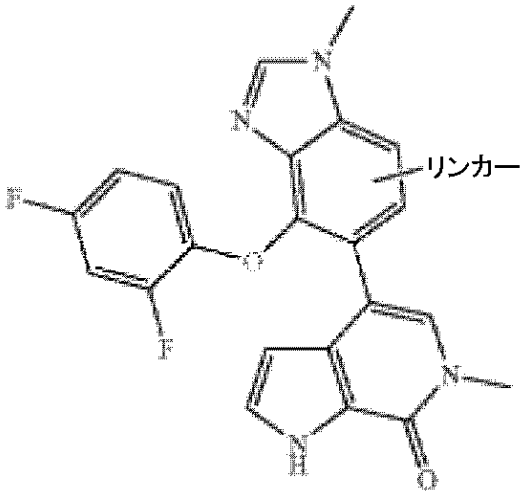
６．ピロロピリドン系（米国特許出願第２０１５／０１４８３４２号）

【０９９５】

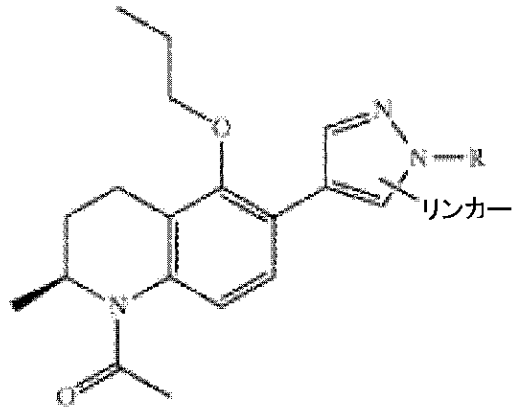
【化３７１】



【０９９６】
【化３７２】

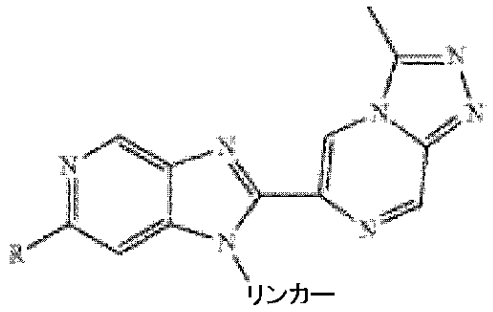


７．テトラヒドロキノリン系（国際公開第２０１５／０７４０６４号）
【０９９７】
【化３７３】

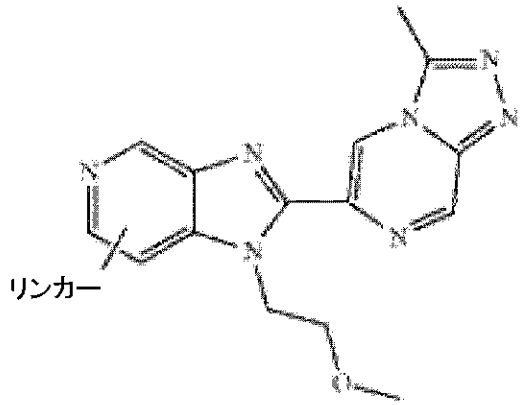


８．トリアゾロピラジン系（国際公開第２０１５／０６７７７０号）
【０９９８】

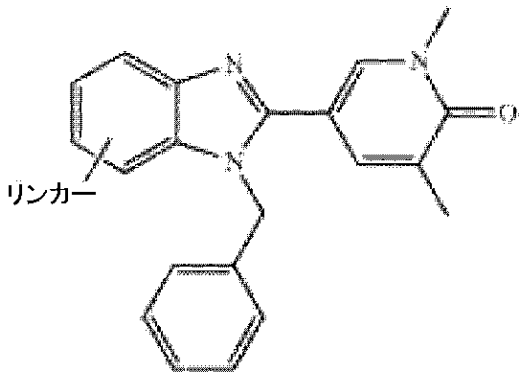
【化３７４】



【０９９９】
【化３７５】

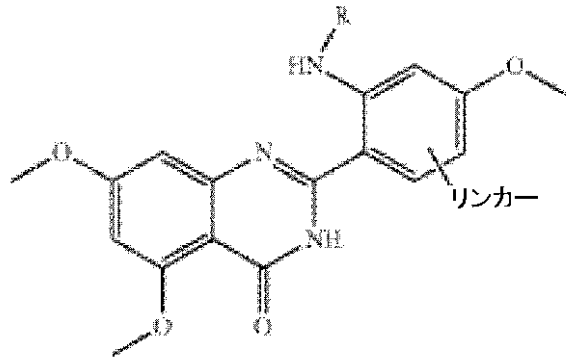


９．ピリドン系（国際公開第２０１５／０２２３３２号）
【１０００】
【化３７６】



１０．キナゾリノン系（国際公開第２０１５／０１５３１８号）
【１００１】

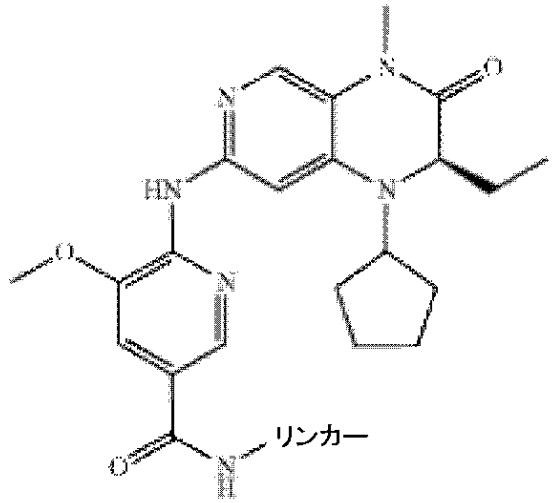
【化３７７】



１１．ジヒドロピリドピラジノン型（国際公開第２０１５／０１１０８４号）

【１００２】

【化３７８】



（各場合において、ＲまたはＬまたはリンカーは、例えばリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の結合部位を表す）。

【１００３】

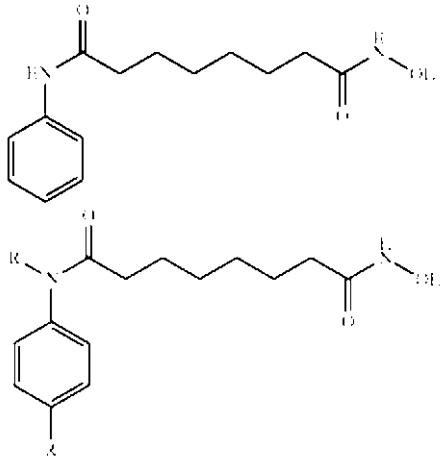
ＢＢ．ＨＤＡＣ ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＨＤＡＣ ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．Ｆｉｎｎｉｎ，Ｍ．Ｓ．らＳｔｒｕｃｔｕｒｅｓ ｏｆ Ｈｉｓｔｏｎｅ Ｄｅａｃｅｔｙｌａｓｅ Ｈｏｍｏｌｏｇｕｅ Ｂｏｕｎｄ ｔｏ ｔｈｅ ＴＳＡ ａｎｄ ＳＡＨＡ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ．Ｎａｔｕｒｅ ４０，１８８－１９３（１９９９）。

【１００４】

【化３７９】



（「Ｒ」が、例えばリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の結合部位を表す誘導体化）；ならびに

２．ＰＣＴ国際公開第０２２２５７７号（「ＤＥＡＣＥＴＹＬＡＳＥ　ＩＮＨＩＢＩＴＯＲＳ」）の式（Ｉ）によって定義される化合物（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えばヒドロキシル基を介して結合されている誘導体化）；

【１００５】

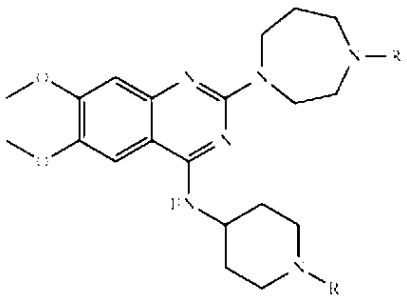
ＣＣ．ヒトリジンメチルトランスフェラーゼｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるヒトリジンメチルトランスフェラーゼｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．Ｃｈａｎｇら、Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｂａｓｉｓ ｆｏｒ Ｇ９ａ－Ｌｉｋｅ ｐｒｏｔｅｉｎ Ｌｙｓｉｎｅ Ｍｅｔｈｙｌｔｒａｎｓｆｅｒａｓｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｂｙ ＢＩＸ－１２９４．Ｎａｔ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．（２００９）１６（３）３１２。

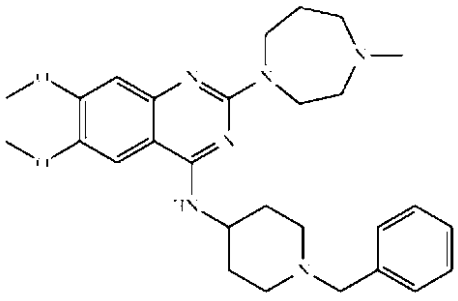
【１００６】

【化３８０】



【１００７】

【化３８１】

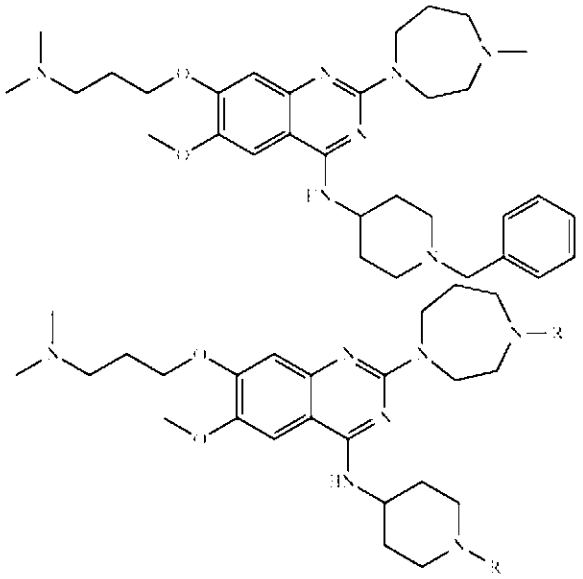


（「Ｒ」が、例えばリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の結合部位を表す誘導体化）。

２．Ｌｉｕ，Ｆ．ら、Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｏｆ ａ ２，４－Ｄｉａｍｉｎｏ－７－ａｍｉｎｏａｌｋｏｘｙｑｕｉｎａｚｏｌｉｎｅ ａｓ ａ Ｐｏｔｅｎｔ ａｎｄ Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｏｆ Ｈｉｓｔｏｎｅ Ｍｅｔｈｙｌｔｒａｎｓｆｅｒａｓｅ Ｇ９ａ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２００９）５２（２４）７９５０。

【１００８】

【化３８２】



（「Ｒ」が、例えばリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の潜在的な結合部位を表す誘導体化）。

３．アザシチジン（誘導体化）（４－アミノ－１－（３－Ｄ－リボフラノシル－１，３，５－トリアジン－２（１Ｈ）－オン）（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えば、ヒドロキシ基またはアミノ基を介して結合される誘導体化）。

４．デシタビン（誘導体化）（４－アミノ－１－（２－デオキシ－ｂ－Ｄ－エリトロ－ペントフラノシル）－１，３，５－トリアジン－２（１Ｈ）－オン）（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えば、ヒドロキシ基を介して、またはアミノ基において結合される誘導体化）。

【１００９】

ＤＤ．機能別にまとめられたｄＴＡＧターゲティングリガンド

血管新生阻害剤：

血管新生阻害剤としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．Ｓａｋａｍｏｔｏ，ら、Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ Ｐｒｏｔａｃｓ ｔｏ ｔａｒｇｅｔ ｃａｎｃｅｒ－ｐｒｏｍｏｔｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｆｏｒ ｕｂｉｑｕｉｔｉｎａｔｉｏｎ ａｎｄ ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ，Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ ２００３ Ｄｅｃｅｍｂｅｒ；２（１２）：１３５０－８に記載の（１または複数の）構造を有し、リンカーに結合する、ＧＡ－１（誘導体化）ならびにその誘導体および類似体；

２．Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ－Ｇｏｎｚａｌｅｚ，ら、Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｓｔｅｒｏｉｄ ｈｏｒｍｏｎｅ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ｆｏｒ ｕｂｉｑｕｉｔｉｎａｔｉｏｎ ａｎｄ ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ ｉｎ ｂｒｅａｓｔ ａｎｄ ｐｒｏｓｔａｔｅ ｃａｎｃｅｒ，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ（２００８）２７，７２０１－７２１１に一般的に記載のリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基に結合し得る、エストラジオール（誘導体化）。

３．Ｓａｋａｍｏｔｏ，ら、Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ Ｐｒｏｔａｃｓ ｔｏ ｔ

ａｒｇｅｔ ｃａｎｃｅｒ－ｐｒｏｍｏｔｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｆｏｒ ｕｂｉｑｕｉｔｉｎａｔｉｏｎ ａｎｄ ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ，Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ２００３Ｄｅｃｅｍｂｅｒ；２（１２）：１３５０－８に一般的に記載の（１または複数の）構造を有し、リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基に結合する、限定するものではないが、ＤＨＴならびにその誘導体および類似体を含むエストラジオール、テストステロン（誘導体化）および関連誘導体；ならびに

４．Ｓａｋａｍｏｔｏ，ら、Ｐｒｏｔａｃｓ：ｃｈｉｍｅｒｉｃ ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ ｔｈａｔ ｔａｒｇｅｔ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｔｏ ｔｈｅ Ｓｋｐ１－Ｃｕｌｌｉｎ－Ｆ ｂｏｘ ｃｏｍｐｌｅｘ ｆｏｒ ｕｂｉｑｕｉｔｉｎａｔｉｏｎ ａｎｄ ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．２００１Ｊｕｌ．１７；９８（１５）：８５５４－９および米国特許第７，２０８，１５７号に一般的に記載の（１または複数の）構造を有し、リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基に結合する、オバリシン、フマギリン（誘導体化）、ならびにその誘導体および類似体。

【１０１０】

免疫抑制化合物：

免疫抑制化合物としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．Ｓｃｈｎｅｅｋｌｏｔｈ，ら、Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｃｏｎｔｒｏｌ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｌｅｖｅｌｓ：Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｉｎ Ｖｉｖｏ Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ，Ｊ．ＡＭ．ＣＨＥＭ．ＳＯＣ．２００４，１２６，３７４８－３７５４一般的に記載の（１または複数の）構造を有し、リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基に結合する、ＡＰ２１９９８（誘導体化）；

２．グルココルチコイド（例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、およびメチルプレドニゾロン）（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－ＤＥＧＲＯＮ）基が、例えばヒドロキシル基のいずれかに結合誘導体化）およびベクロメタゾンジプロピオネート（リンカー基または－（Ｌ－ＤＥＧＲＯＮ）基が、例えばプロピオネートに結合される誘導体化）；

３．メトトレキセート（リンカー基または－（Ｌ－デグロン）基が、例えば、末端ヒドロキシルのいずれかに結合され得る誘導体化）；

４．シクロスポリン（リンカー基または－（Ｌ－デグロン）基が、例えば、ブチル基のいずれかにおいて結合され得る誘導体化）；

５．タクロリムス（ＦＫ－５０６）およびラパマイシン（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えば、メトキシ基の１つにおいて結合され得る誘導体化）；ならびに

６．アクチノマイシン（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基が、例えば、イソプロピル基の１つにおいて結合され得る誘導体化）。

【１０１１】

ＥＥ．アリール炭化水素受容体（ＡＨＲ）ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＡＨＲ ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下挙げられる：

１．アピゲニン（Ｌｅｅ，ら、Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ Ａｒｙｌ Ｈｙｄｒｏｃａｒｂｏｎ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｂｙ ｔｈｅ ＰＲＯＴＡＣ Ａｐｐｒｏａｃｈ：Ａ Ｕｓｅｆｕｌ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｔｏｏｌ，Ｃｈｅｍ Ｂｉｏ Ｃｈｅｍ Ｖｏｌｕｍｅ ８，Ｉｓｓｕｅ１７，ｐａｇｅｓ２０５８－２０６２，Ｎｏｖ．２３，２００７に一般的に示されているリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－ＤＥＧＲＯＮ）基に結合するように誘導体化）；ならびに

２．（Ｂｏｉｔａｎｏ，ら、Ａｒｙｌ Ｈｙｄｒｏｃａｒｂｏｎ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ａｎｔａｇｏｎｉｓｔｓ Ｐｒｏｍｏｔｅ ｔｈｅ Ｅｘｐａｎｓｉｏｎ ｏｆ Ｈｕｍａｎ Ｈｅｍａｔｏｐｏｉｅｔｉｃ Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌｓ，Ｓｃｉｅｎｃｅ １０ Ｓｅｐ．２０１０：Ｖｏｌ．３２９ｎｏ．５９９７ｐｐ．１３４５－１３４８に記載ＳＲ１およびＬＧＣ００６（リンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）が結合されるように誘導体化）。

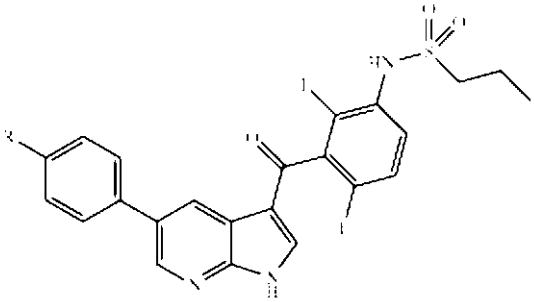
【１０１２】

ＦＦ．ＲＡＦ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＲＡＦ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

【１０１３】

【化３８３】



ＰＬＸ４０３２

（例えば、「Ｒ」がリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の結合部位を表す誘導体化）。

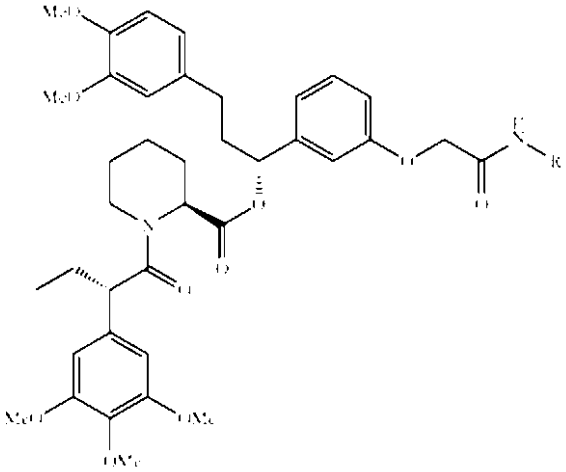
【１０１４】

ＧＧ．ＦＫＢＰ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＦＫＢＰ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

【１０１５】

【化３８４】



（例えば、「Ｒ」がリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の結合部位を表す誘導体化）。

【１０１６】

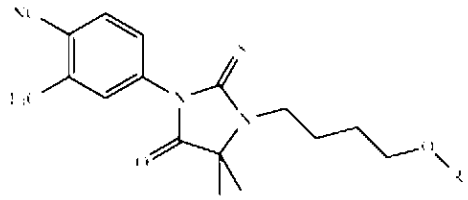
ＨＨ．アンドロゲン受容体（ＡＲ）ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＡＲ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．アンドロゲン受容体のＲＵ５９０６３リガンド（誘導体化）

【１０１７】

【化３８５】

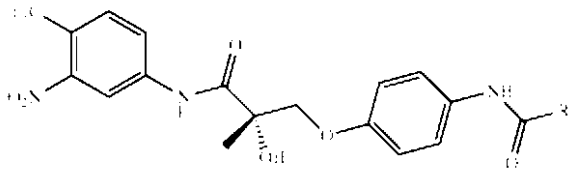


（例えば、「Ｒ」がリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の結合部位を表す誘導体化）。

２．アンドロゲン受容体のＳＡＲＭリガンド（誘導体化）

【１０１８】

【化３８６】

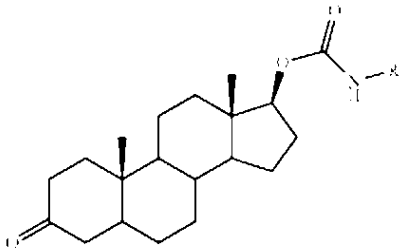


（例えば、「Ｒ」がリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の結合部位を表す誘導体化）。

３．ＤＨＴのアンドロゲン受容体リガンド（誘導体化）

【１０１９】

【化３８７】

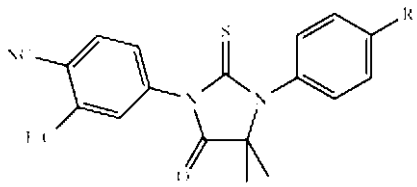


（例えば、「Ｒ」がリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の結合部位を表す誘導体化）。

４．ＭＤＶ３１００リガンド（誘導体化）

【１０２０】

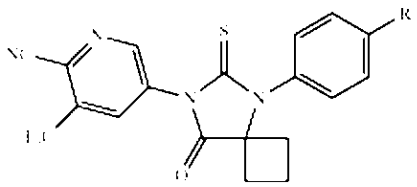
【化３８８】



５．ＡＲＮ－５０９リガンド（誘導体化）

【１０２１】

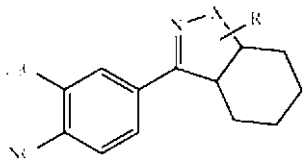
【化３８９】



６．ヘキサヒドロベンゾイソオキサゾール

【１０２２】

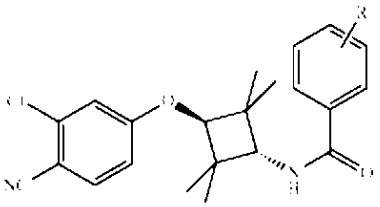
【化３９０】



７．テトラメチルシクロブタン

【１０２３】

【化３９１】



【１０２４】

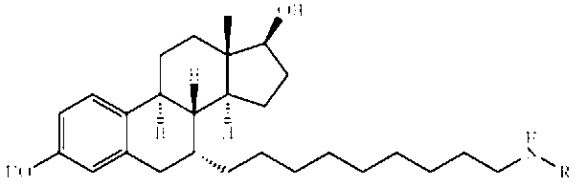
ＩＩ．エストロゲン受容体（ＥＲ）ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＥＲ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．エストロゲン受容体リガンド

【１０２５】

【化３９２】



（「Ｒ」がリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の結合部位を表す誘導体化）。

【１０２６】

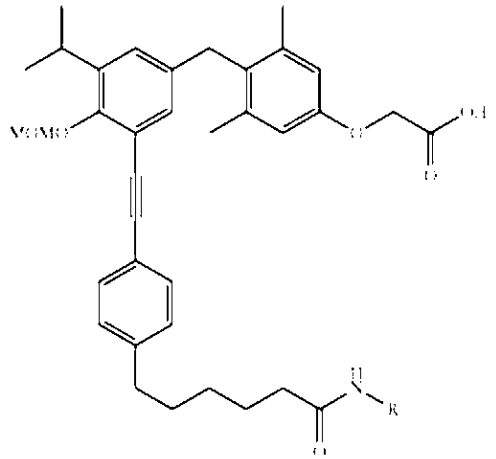
ＪＪ．甲状腺ホルモン受容体（ＴＲ）ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＴＲ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．甲状腺ホルモン受容体リガンド（誘導体化）

【１０２７】

【化３９３】



（「Ｒ」がリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の結合部位を示し、ＭＯＭＯがメトキシメトキシ基を示す誘導体化）。

【１０２８】

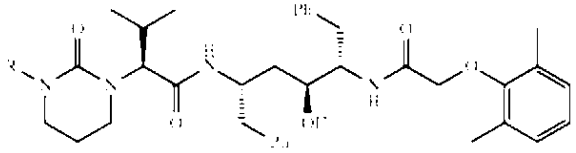
ＫＫ．ＨＩＶプロテアーゼｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＨＩＶプロテアーゼｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤（誘導体化）

【１０２９】

【化３９４】

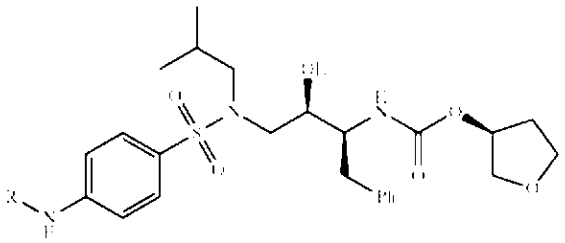


（「Ｒ」がリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の結合部位を表す誘導体化）。Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１０，５３，５２１－５３８を参照されたい。

２．ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤

【１０３０】

【化３９５】



（「Ｒ」がリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の潜在的結合部位を表す誘導体化）。Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１０，５３，５２１－５３８を参照されたい。

【１０３１】

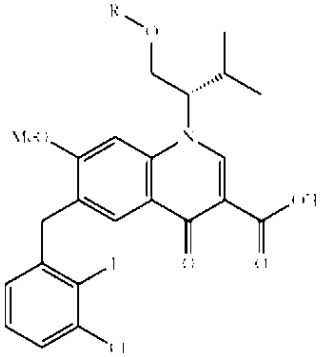
ＬＬ．ＨＩＶインテグラーゼｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＨＩＶインテグラーゼｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．ＨＩＶインテグラーゼ阻害剤（誘導体化）

【１０３２】

【化３９６】

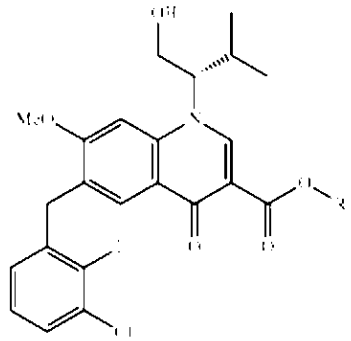


（「Ｒ」がリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の結合部位を表す誘導体化）。Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１０，５３，６４６６を参照されたい。

２．ＨＩＶインテグラーゼ阻害剤（誘導体化）

【１０３３】

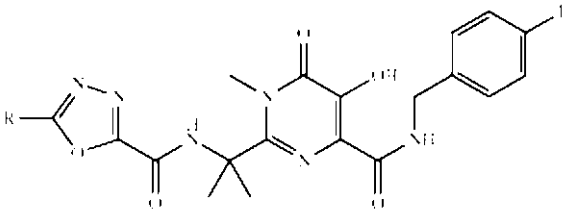
【化３９７】



３．ＨＩＶインテグラーゼ阻害剤（誘導体化）

【１０３４】

【化３９８】



（「Ｒ」がリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の結合部位を表す誘導体化）。Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１０，５３，６４６６を参照されたい。

【１０３５】

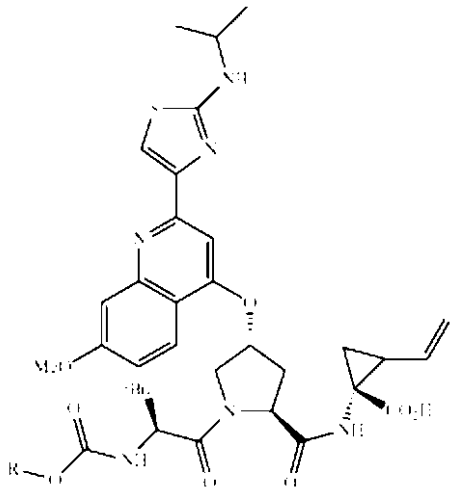
ＭＭ．ＨＣＶプロテアーゼｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書中で使用される場合、ＨＣＶプロテアーゼｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．ＨＣＶプロテアーゼ阻害剤（誘導体化）

【１０３６】

【化３９９】



（「Ｒ」がリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の結合部位を表す誘導体化）。

【１０３７】

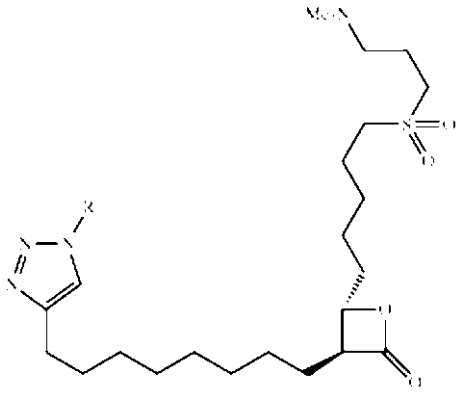
ＮＮ．アシル－タンパク質チオエステラーゼ－１および－２（ＡＰＴ１およびＡＰＴ２）ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるアシル－タンパク質チオエステラーゼ－１および－２（ＡＰＴ１およびＡＰＴ２）ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．ＡＰＴ１およびＡＰＴ２の阻害剤（誘導体化）

【１０３８】

【化４００】



（「Ｒ」がリンカー基Ｌまたは－（Ｌ－デグロン）基の結合部位を表す誘導体化）。Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２０１１、５０、９８３８－９８４２を参照されたい、ここで、Ｌは、本明細書中に別途記載されるリンカー基であり、前記デグロン基は、リンカーがデグロン基を本明細書で別途記載されるｄＴＡＧターゲティングリガンドに結合するように、本明細書中に別途記載されるものである。

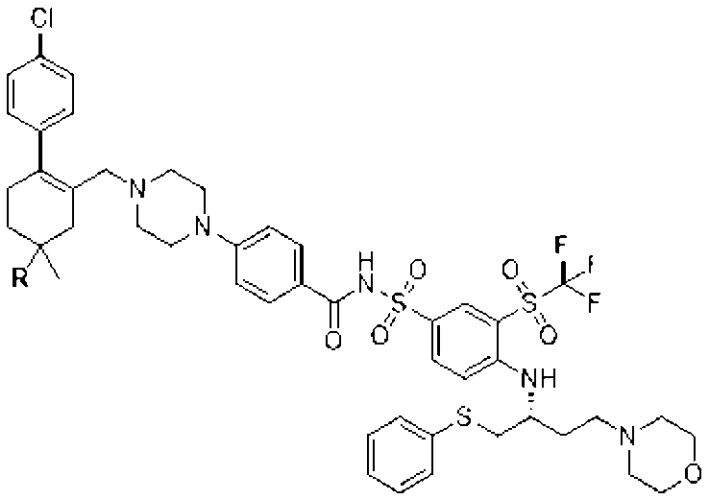
【１０３９】

ＯＯ．ＢＣＬ２　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＢＣＬ２　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

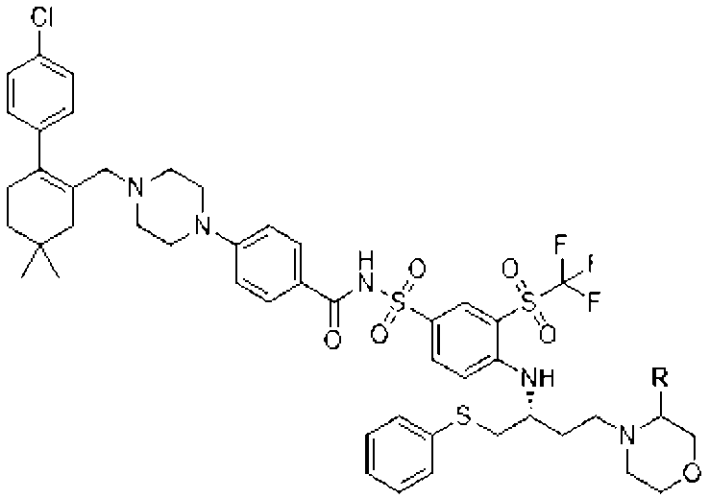
【１０４０】

【化４０１】



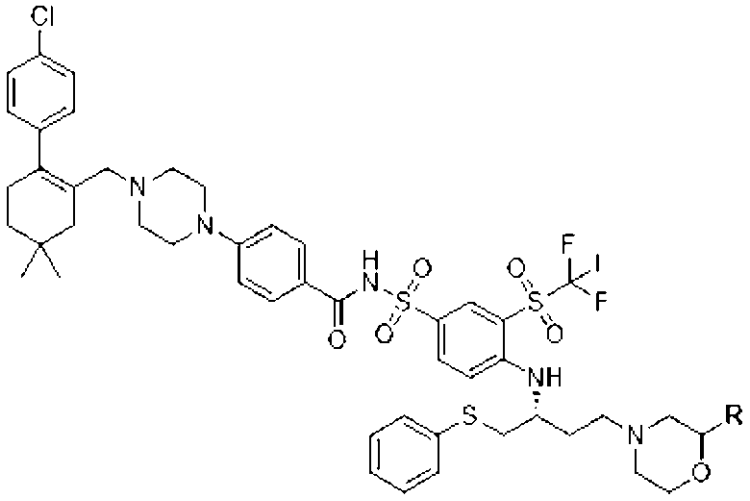
【１０４１】

【化４０２】



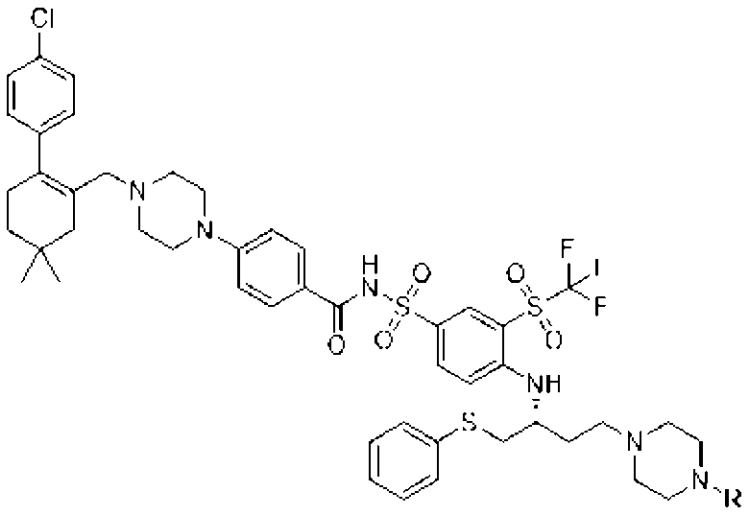
【１０４２】

【化４０３】



【１０４３】

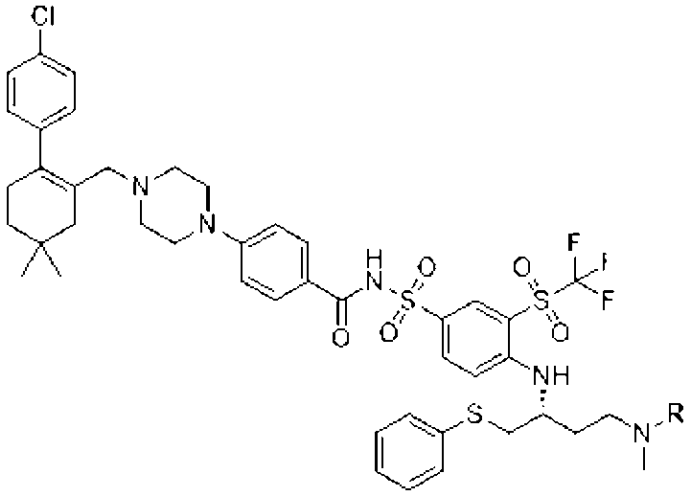
【化４０４】



および

【１０４４】

【化４０５】



（式中、

Ｒは、リンカーが結合している点である）。

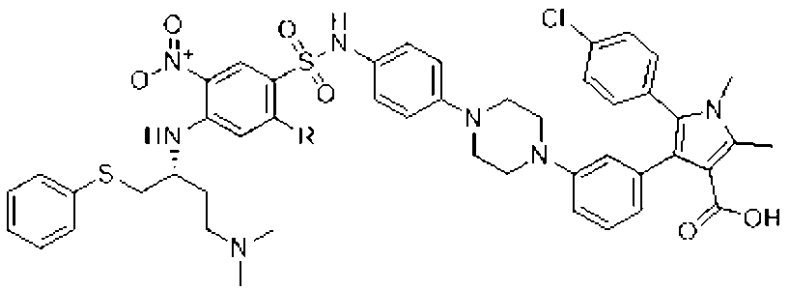
【１０４５】

ＰＰ．ＢＣＬ－ＸＬ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＢＣＬ－ＸＬ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

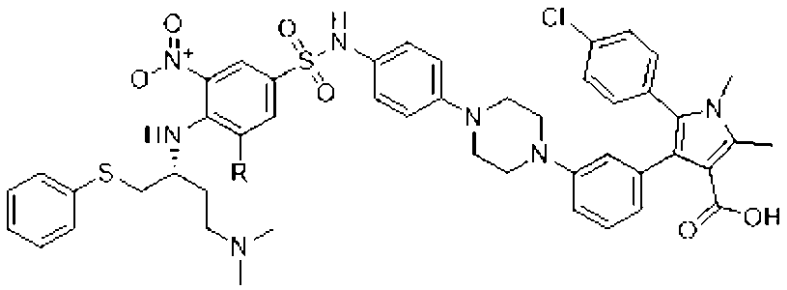
【１０４６】

【化４０６】



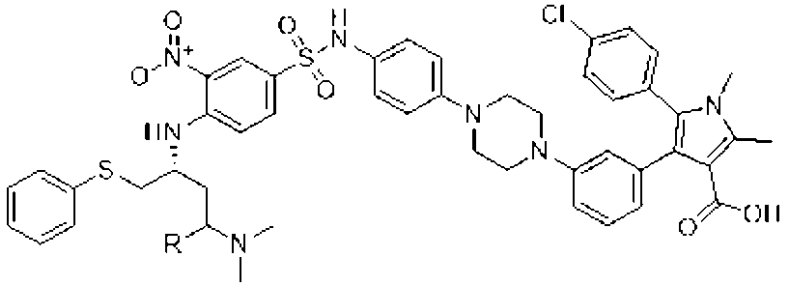
【１０４７】

【化４０７】



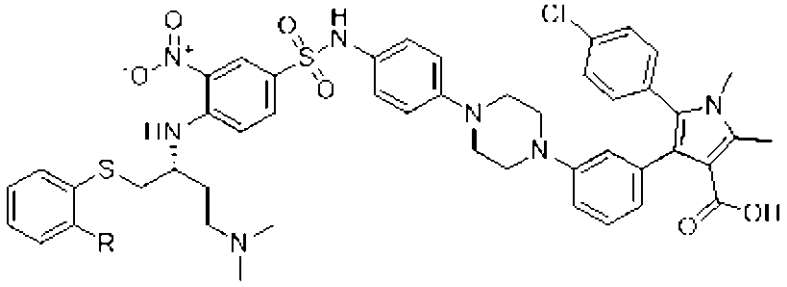
【１０４８】

【化４０８】



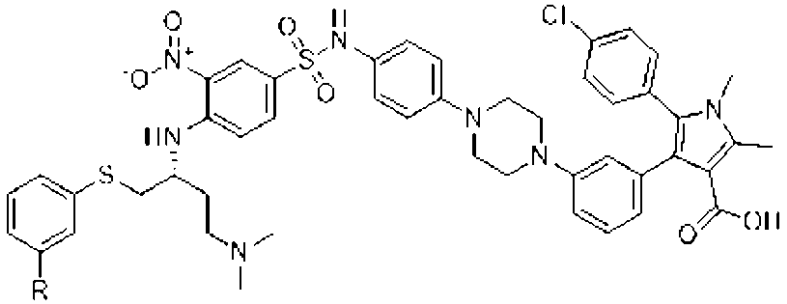
【１０４９】

【化４０９】



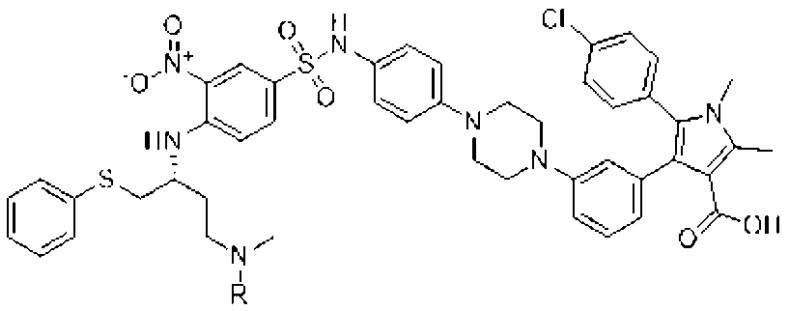
【１０５０】

【化４１０】



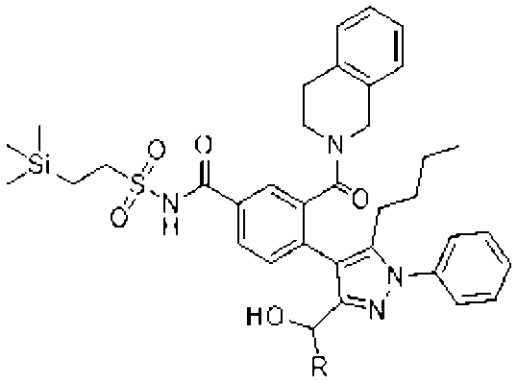
【１０５１】

【化４１１】



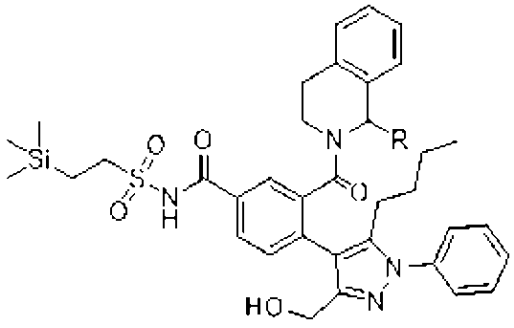
【１０５２】

【化４１２】



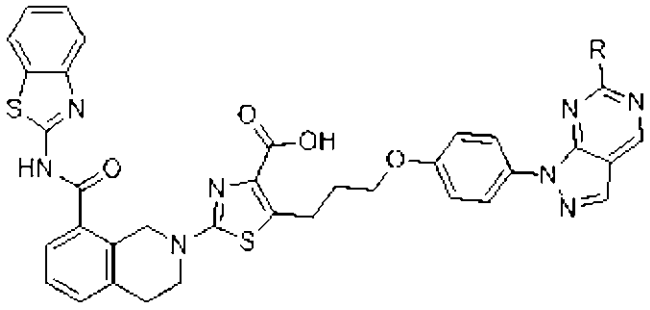
【１０５３】

【化４１３】



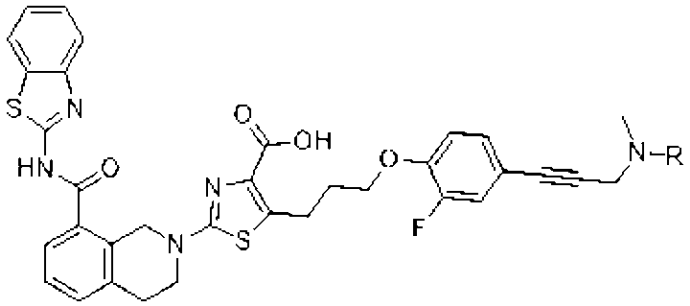
【１０５４】

【化４１４】



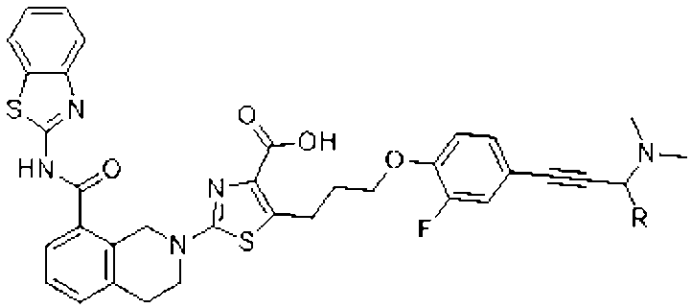
【１０５５】

【化４１５】



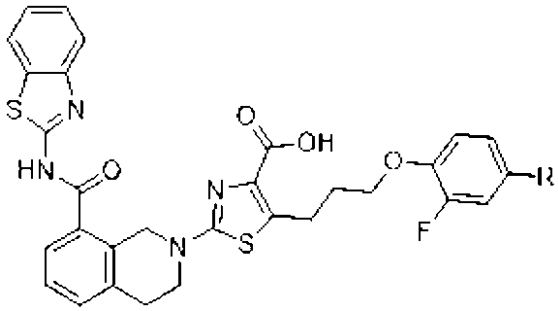
【１０５６】

【化４１６】



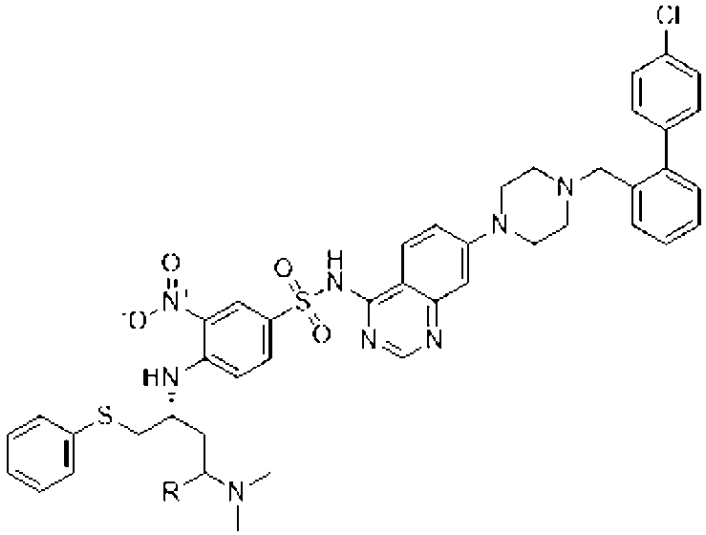
【１０５７】

【化４１７】



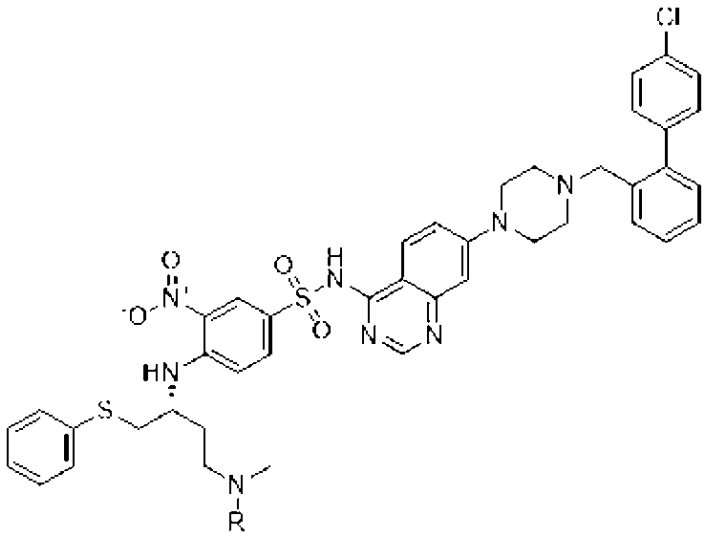
【１０５８】

【化４１８】



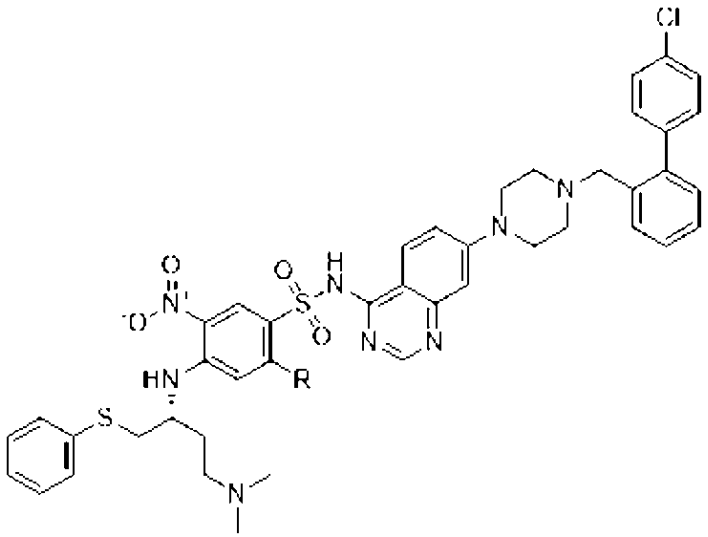
【１０５９】

【化４１９】



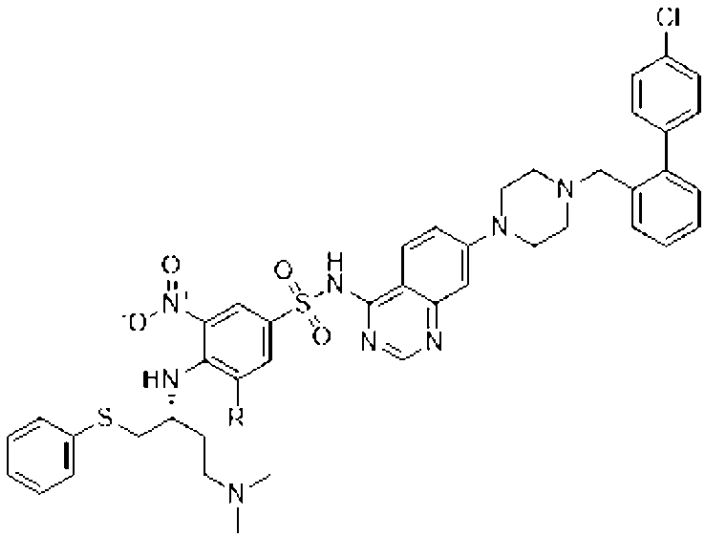
【１０６０】

【化４２０】

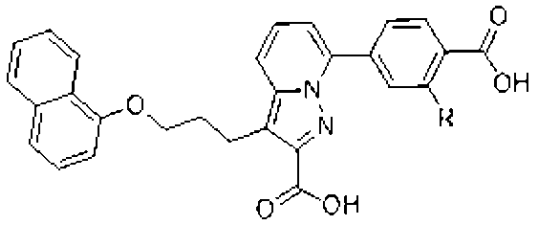


【１０６１】

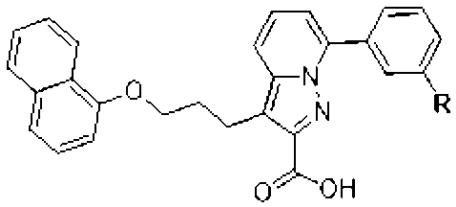
【化４２１】



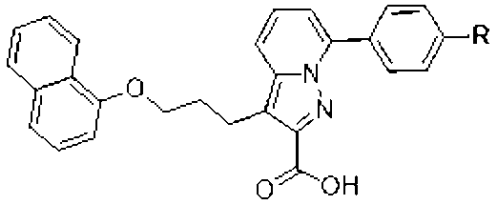
【１０６２】
【化４２２】



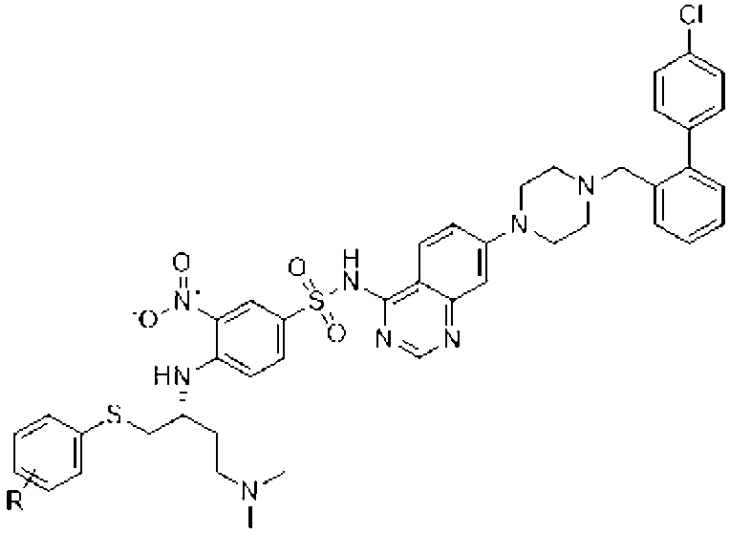
【１０６３】
【化４２３】



【１０６４】
【化４２４】

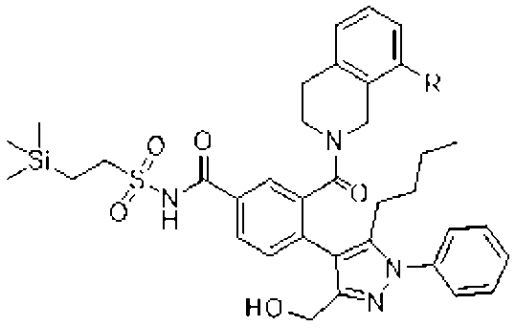


【１０６５】
【化４２５】

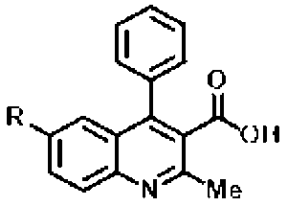


および
【１０６６】

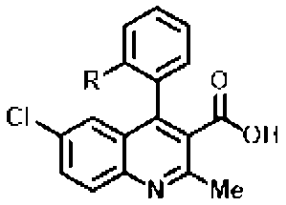
【化４２６】



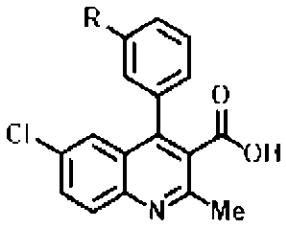
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。
【１０６７】
ＱＱ．ＦＡ結合タンパク質ｄＴＡＧターゲティングリガンド：
本明細書で使用されるＦＡ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：
【１０６８】
【化４２７】



【１０６９】
【化４２８】

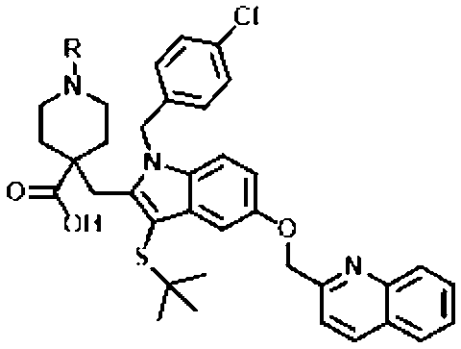


および
【１０７０】
【化４２９】

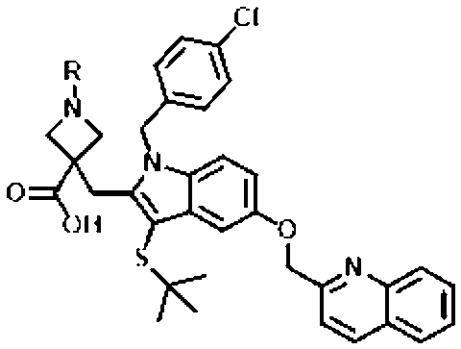


（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。
【１０７１】
ＲＲ．ＦＬＡＰ－５－リポキシゲナーゼ活性化タンパク質ｄＴＡＧターゲティングリガンド：
本明細書で使用されるＦＬＡＰ－５－リポキシゲナーゼ活性化タンパク質ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

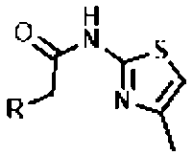
【１０７２】
【化４３０】



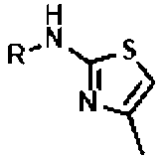
および
【１０７３】
【化４３１】



（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。
【１０７４】
ＳＳ．ＨＤＡＣ６　ＺｎフィンガードメインｄＴＡＧターゲティングリガンド：
本明細書で使用されるＨＤＡＣ６　ＺｎフィンガードメインｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、が挙げられる。
【１０７５】
【化４３２】



および
【１０７６】
【化４３３】

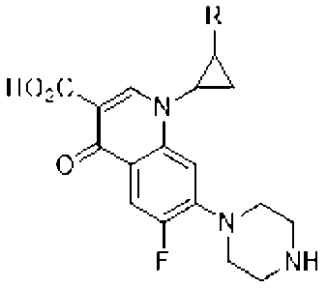


（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。
【１０７７】
ＴＴ．クリングルドメインＶ　４ＢＶＶ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるクリングルドメインＶ　４ＢＶＶ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

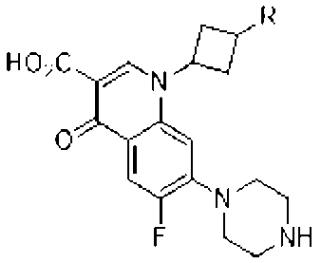
【１０７８】

【化４３４】



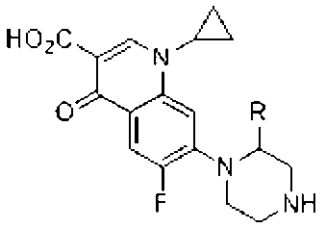
【１０７９】

【化４３５】



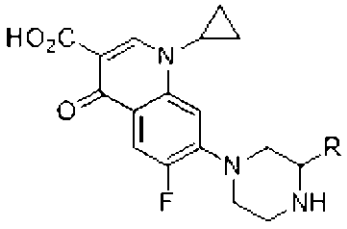
【１０８０】

【化４３６】



【１０８１】

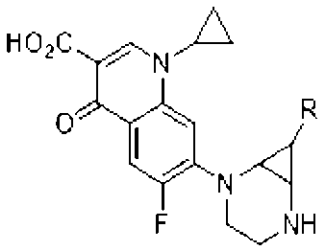
【化４３７】



および

【１０８２】

【化４３８】



（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

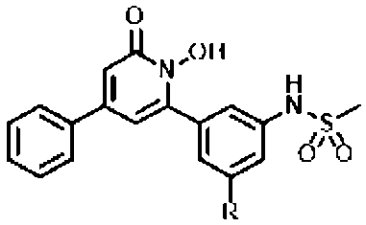
【１０８３】

ＵＵ．ラクトイルグルタチオンリアーゼｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるラクトイルグルタチオンリアーゼｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

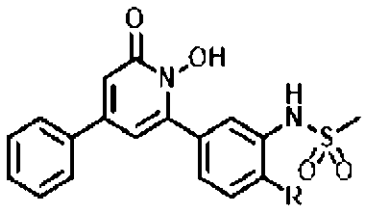
【１０８４】

【化４３９】



【１０８５】

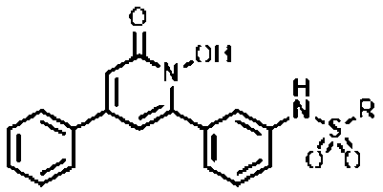
【化４４０】



および

【１０８６】

【化４４１】



（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

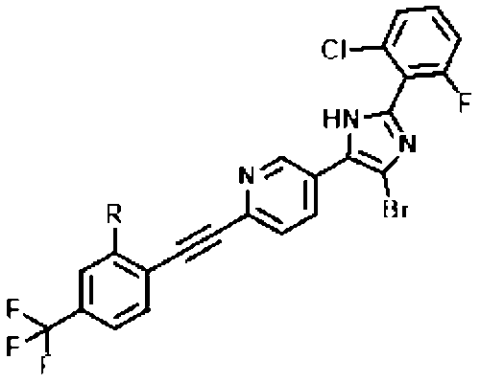
【１０８７】

ＶＶ．ｍＰＧＥＳ－１　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるｍＰＧＥＳ－１　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

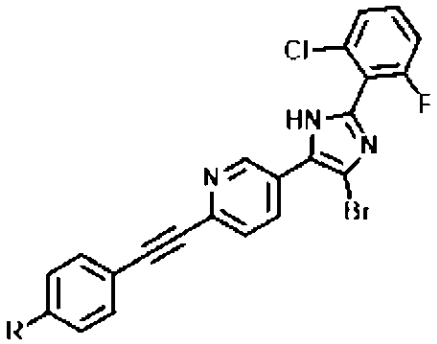
【１０８８】

【化４４２】



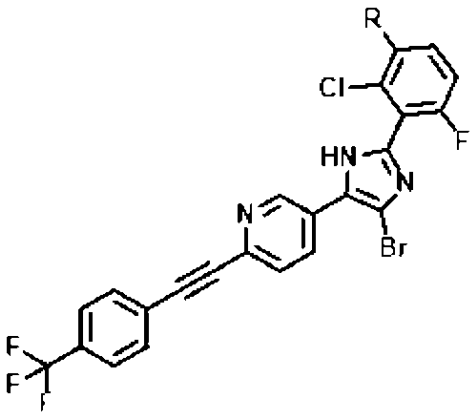
【１０８９】

【化４４３】



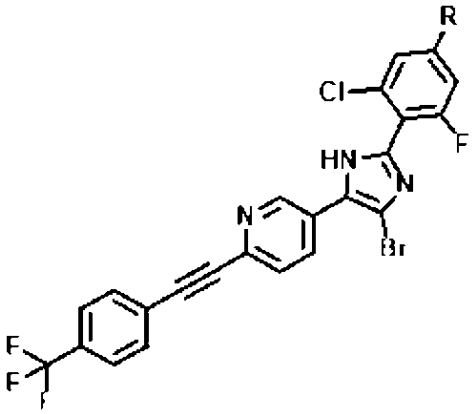
【１０９０】

【化４４４】



【１０９１】

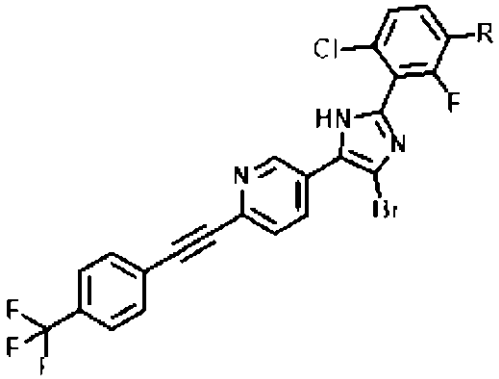
【化４４５】



および

【１０９２】

【化４４６】



（式中、

Ｒは、リンカーが結合している点である）。

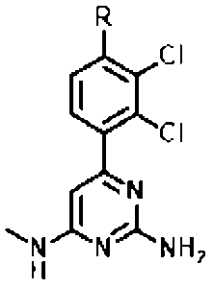
【１０９３】

ＷＷ．ＭＴＨ１　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＭＴＨ１　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

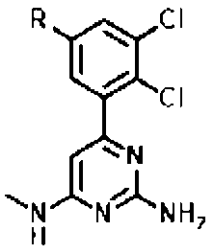
【１０９４】

【化４４７】



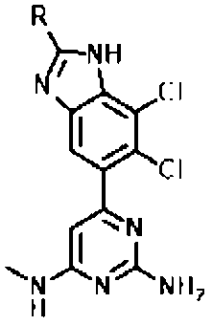
【１０９５】

【化４４８】



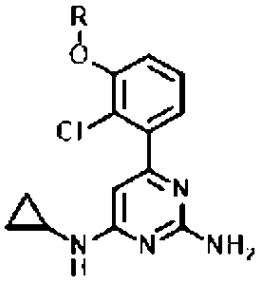
【１０９６】

【化４４９】



【１０９７】

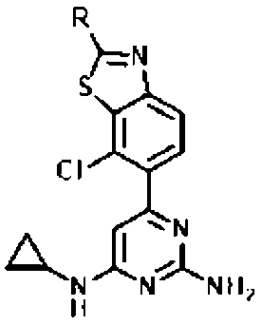
【化４５０】



および

【１０９８】

【化４５１】



（式中、

Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【１０９９】

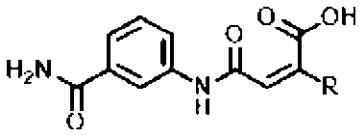
ＸＸ．ＰＡＲＰ１４　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＰＡＲＰ１４　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定

するものではないが、以下が挙げられる：

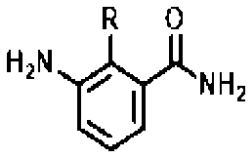
【１１００】

【化４５２】



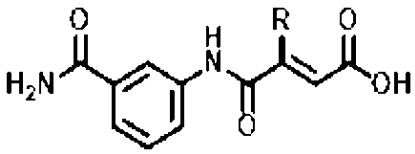
【１１０１】

【化４５３】



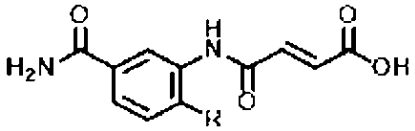
【１１０２】

【化４５４】



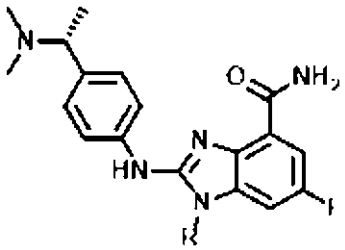
【１１０３】

【化４５５】



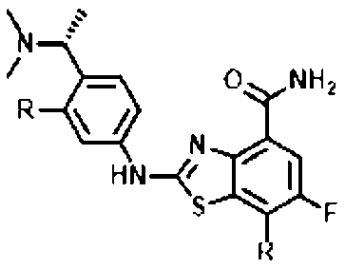
【１１０４】

【化４５６】



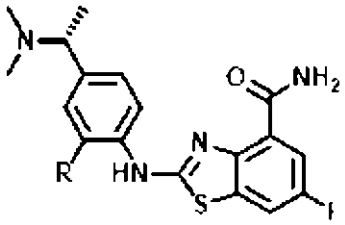
【１１０５】

【化４５７】

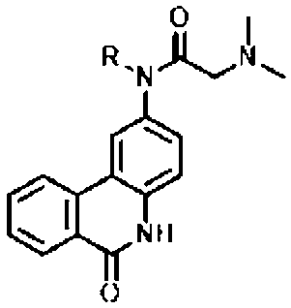


および

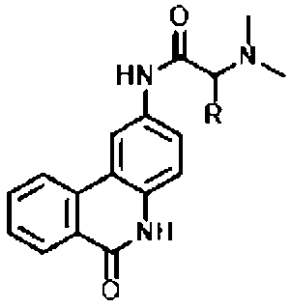
【１１０６】
【化４５８】



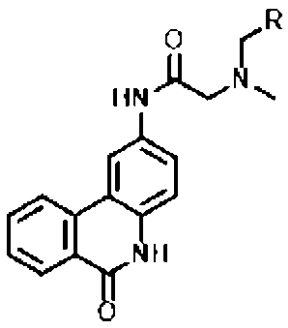
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。
【１１０７】
ＹＹ．ＰＡＲＰ１５　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：
本明細書で使用されるＰＡＲＰ１５　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：
【１１０８】
【化４５９】



【１１０９】
【化４６０】

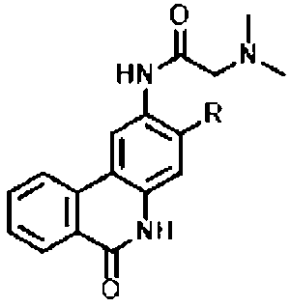


【１１１０】
【化４６１】

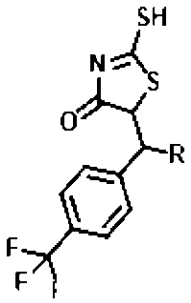


および

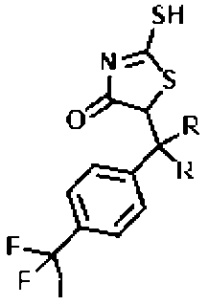
【１１１１】
【化４６２】



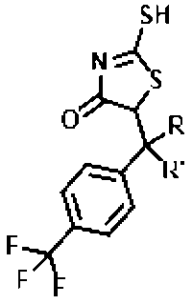
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。
【１１１２】
ＺＺ．ＰＤＺドメインｄＴＡＧターゲティングリガンド：
本明細書で使用されるＰＤＺドメインｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：
【１１１３】
【化４６３】



【１１１４】
【化４６４】



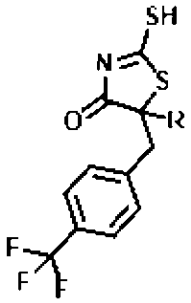
【１１１５】
【化４６５】



および

【１１１６】

【化４６６】



（式中、

ＲとＲ’はリンカーが結合している点である）。

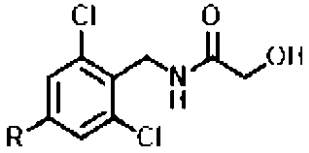
【１１１７】

ＡＡＡ．ＰＨＩＰ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＰＨＩＰ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

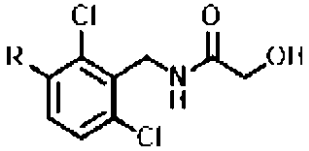
【１１１８】

【化４６７】



【１１１９】

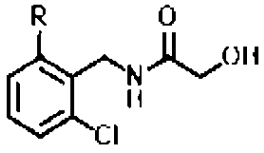
【化４６８】



および

【１１２０】

【化４６９】



（式中、

Ｒは、リンカーが結合している点である）。

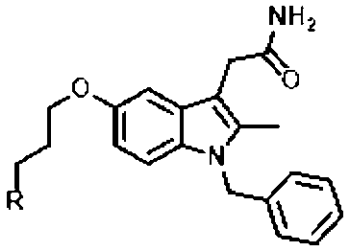
【１１２１】

ＢＢＢ．ホスホリパーゼＡ２ドメインｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるホスホリパーゼＡ２ドメインｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

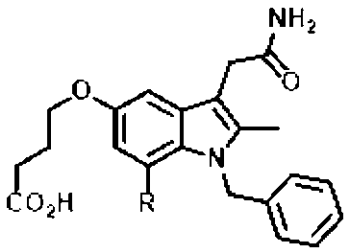
【１１２２】

【化４７０】



【１１２３】

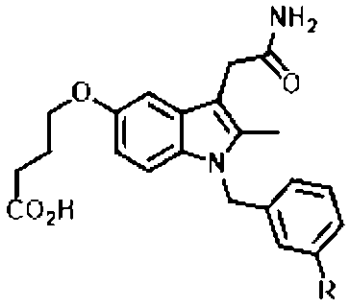
【化４７１】



および

【１１２４】

【化４７２】



（式中、

Ｒは、リンカーが結合している点である）。

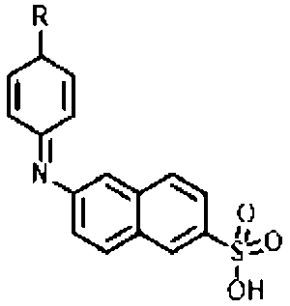
【１１２５】

ＣＣＣ．タンパク質　Ｓ１００－Ａ７　２ＷＯＳ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるタンパク質Ｓ１００－Ａ７　２ＷＯＳ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

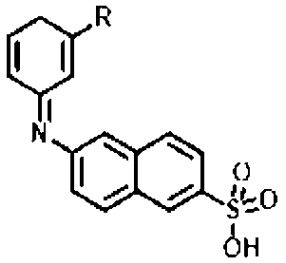
【１１２６】

【化４７３】



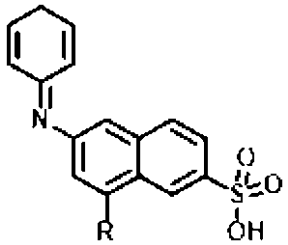
【１１２７】

【化４７４】



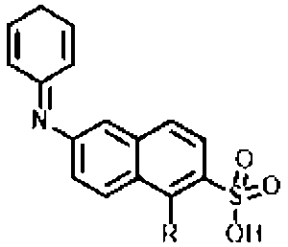
【１１２８】

【化４７５】



【１１２９】

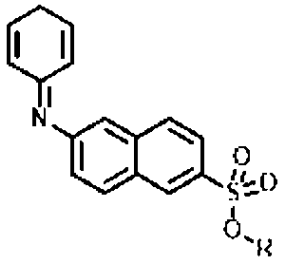
【化４７６】



および

【１１３０】

【化４７７】



（式中、

Ｒは、リンカーが結合している点である）。

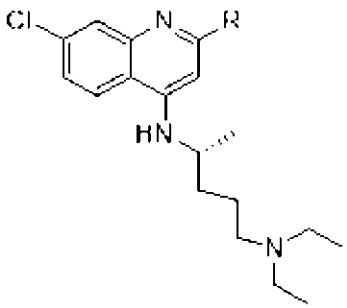
【１１３１】

ＤＤＤ．サポシン－Ｂ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書中で使用されるサポシンＢ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

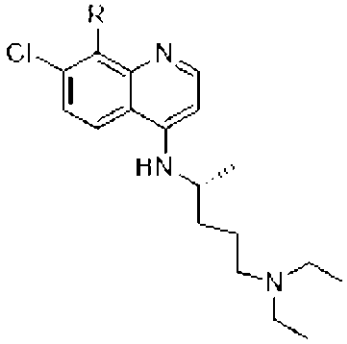
【１１３２】

【化４７８】



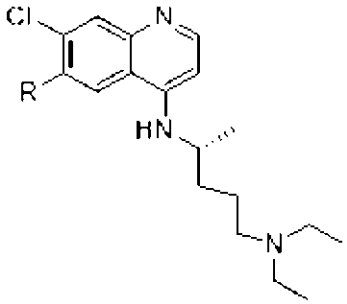
【１１３３】

【化４７９】



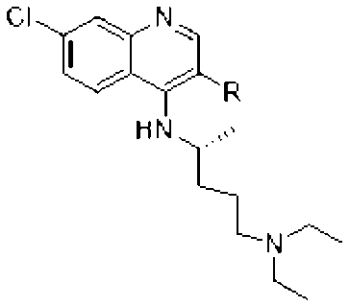
【１１３４】

【化４８０】



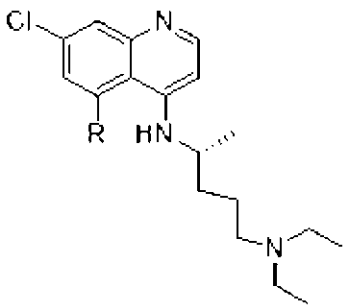
【１１３５】

【化４８１】



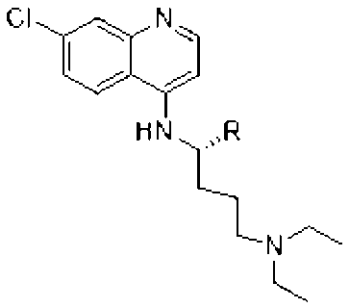
【１１３６】

【化４８２】



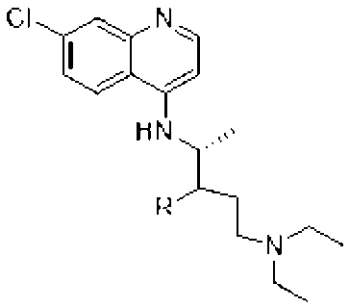
【１１３７】

【化４８３】



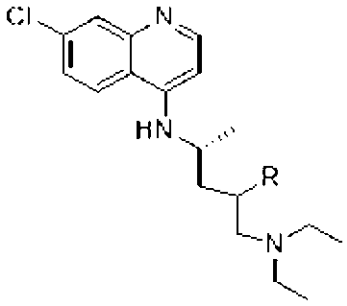
【１１３８】

【化４８４】



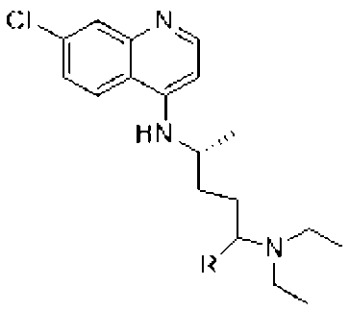
【１１３９】

【化４８５】



【１１４０】

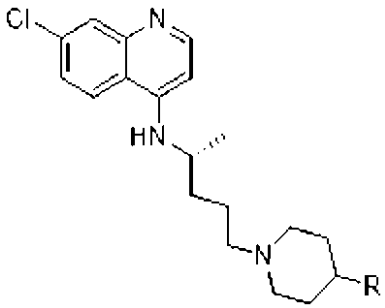
【化４８６】



および

【１１４１】

【化４８７】



（式中、

Ｒは、リンカーが結合している点である）。

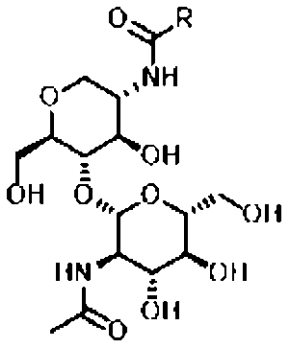
【１１４２】

ＥＥＥ．Ｓｅｃ７　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＳｅｃ７　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

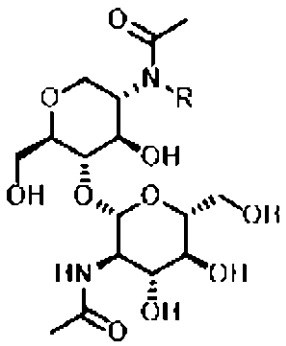
【１１４３】

【化４８８】



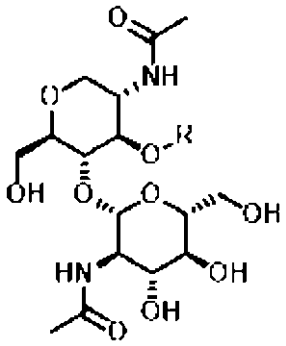
【１１４４】

【化４８９】



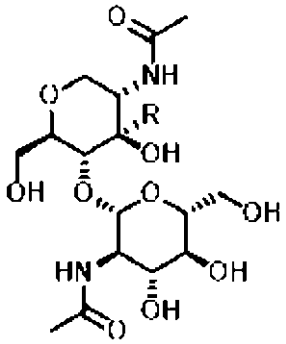
【１１４５】

【化４９０】



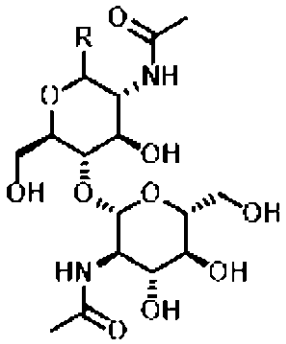
【１１４６】

【化４９１】



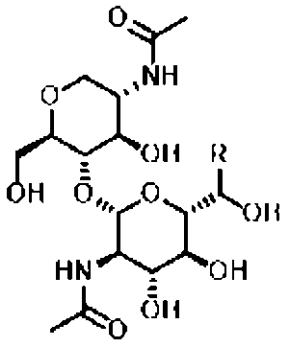
【１１４７】

【化４９２】



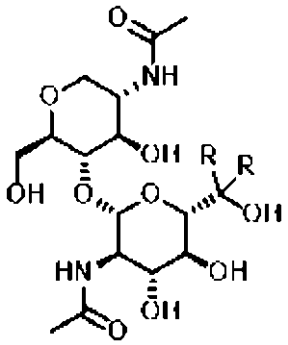
【１１４８】

【化４９３】



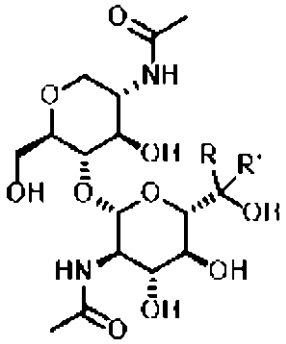
【１１４９】

【化４９４】



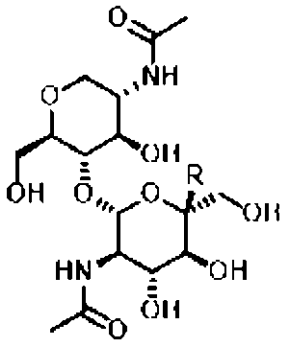
【１１５０】

【化４９５】



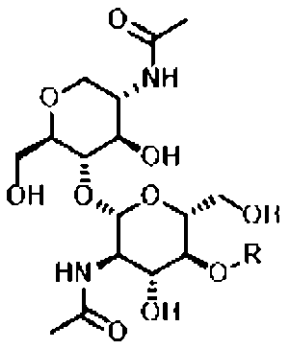
【１１５１】

【化４９６】



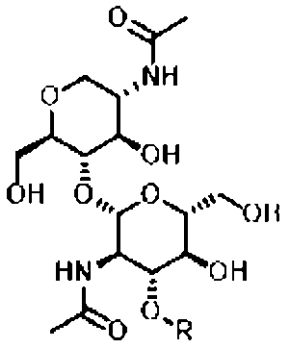
【１１５２】

【化４９７】



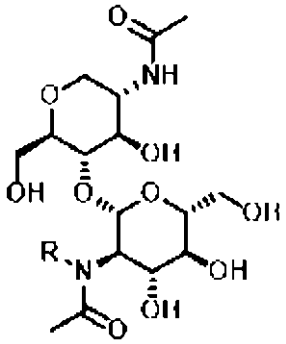
【１１５３】

【化４９８】



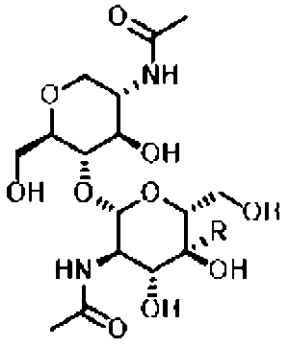
【１１５４】

【化４９９】



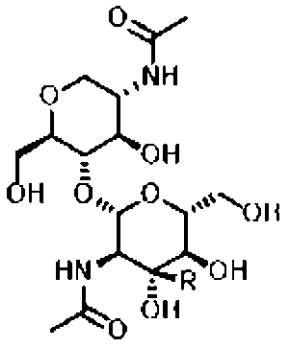
【１１５５】

【化５００】



【１１５６】

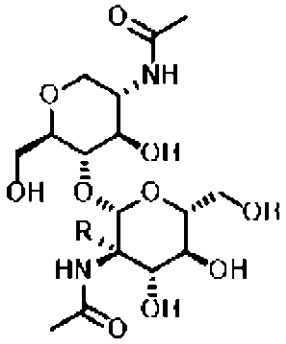
【化５０１】



および

【１１５７】

【化５０２】



（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

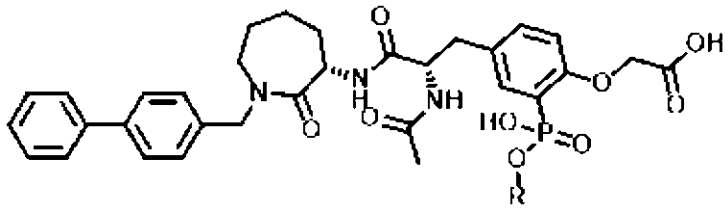
【１１５８】

ＦＦＦ．ｐｐ６０　Ｓｒｃ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドのＳＨ２ドメイン：

本明細書で使用されるｐｐ６０　Ｓｒｃ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドのＳＨ２ドメインとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

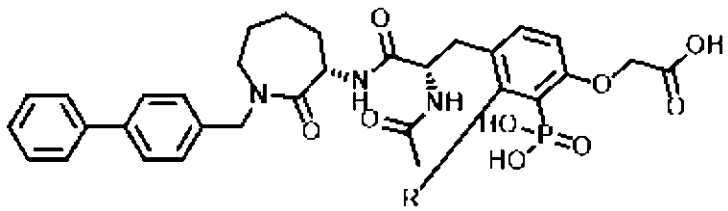
【１１５９】

【化５０３】



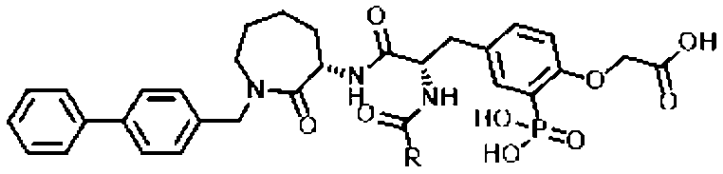
【１１６０】

【化５０４】



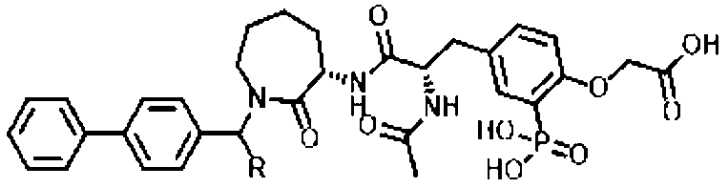
【１１６１】

【化５０５】



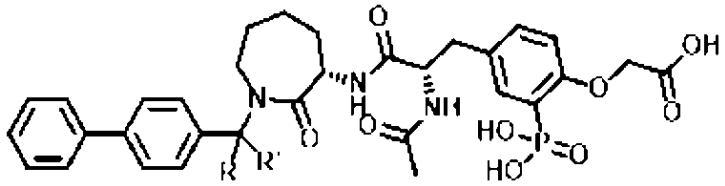
【１１６２】

【化５０６】



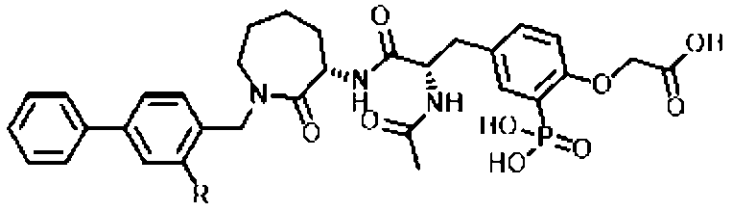
【１１６３】

【化５０７】



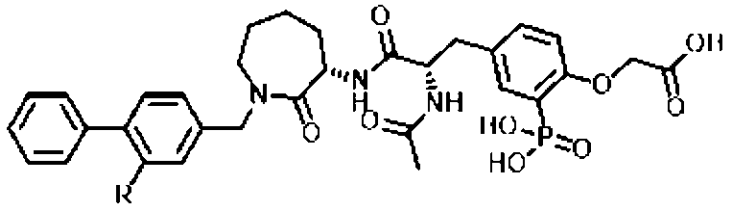
【１１６４】

【化５０８】



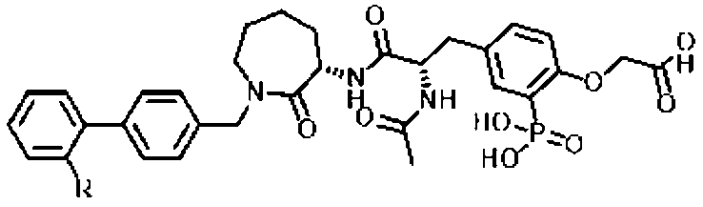
【１１６５】

【化５０９】



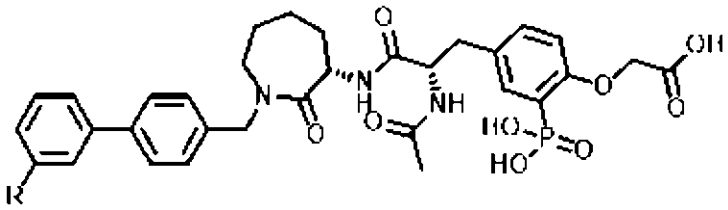
【１１６６】

【化５１０】

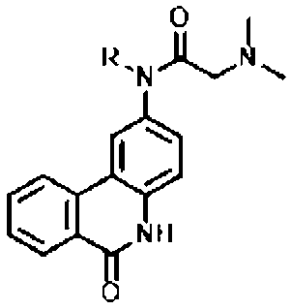


および

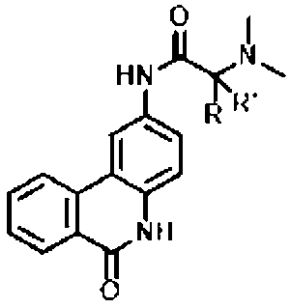
【１１６７】
【化５１１】



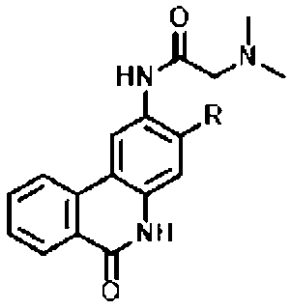
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。
【１１６８】
ＧＧＧ．Ｔａｎｋ１　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：
本明細書で使用されるＴａｎｋ１　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：
【１１６９】
【化５１２】



【１１７０】
【化５１３】

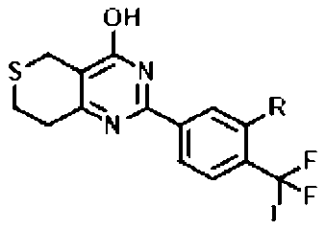


【１１７１】
【化５１４】



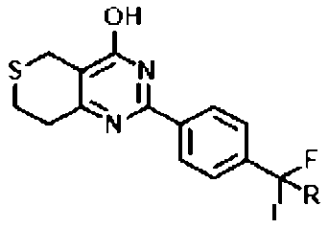
【１１７２】

【化５１５】



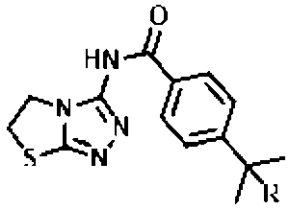
【１１７３】

【化５１６】



【１１７４】

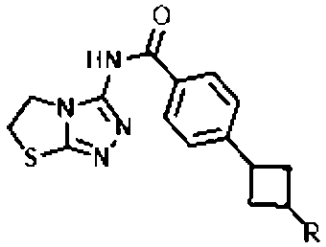
【化５１７】



および

【１１７５】

【化５１８】



（式中、

Ｒは、リンカーが結合している点である）。

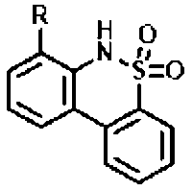
【１１７６】

ＨＨＨ．Ｕｂｃ９　ＳＵＭＯ　Ｅ２リガーゼＳＦ６Ｄ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

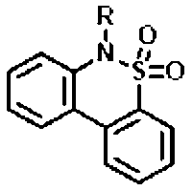
本明細書で使用されるＵｂｃ９　ＳＵＭＯ　Ｅ２リガーゼＳＦ６Ｄ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

【１１７７】

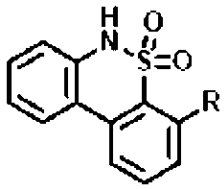
【化５１９】



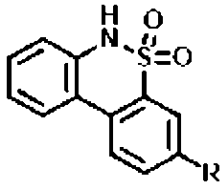
【１１７８】
【化５２０】



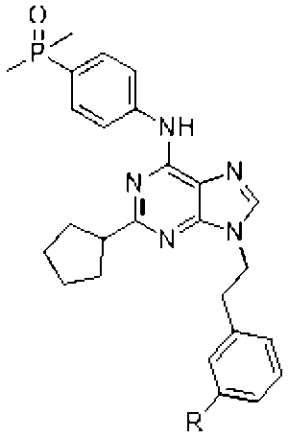
【１１７９】
【化５２１】



および
【１１８０】
【化５２２】

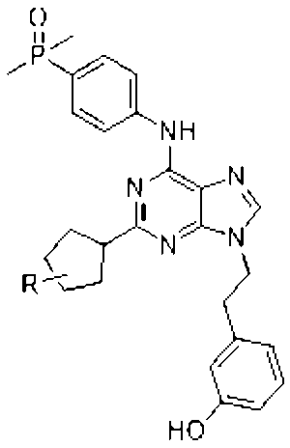


（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。
【１１８１】
ＩＩＩ．Ｓｒｃ（ｃ－Ｓｒｃ）ｄＴＡＧターゲティングリガンド：
本明細書で使用されるＳｒｃ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：
１．ＡＰ２３４６４を含むＳｒｃターゲティングリガンド：
【１１８２】
【化５２３】



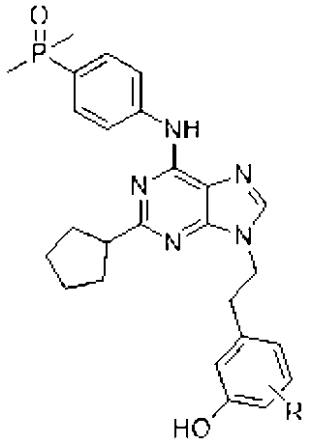
【１１８３】

【化５２４】



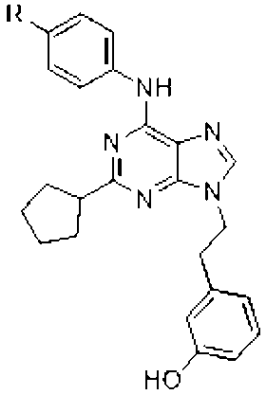
【１１８４】

【化５２５】



【１１８５】

【化５２６】



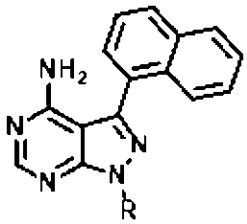
（式中、

Ｒは、リンカーが結合している点である）。

２．以下を含む、Ｓｒｃ－ＡＳ１および／またはＳｒｃ　ＡＳ２ターゲティングリガンド：

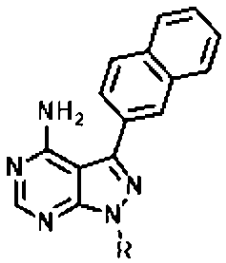
【１１８６】

【化５２７】



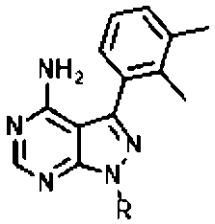
【１１８７】

【化５２８】



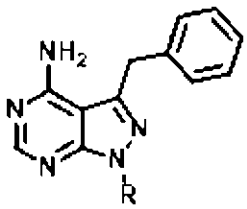
【１１８８】

【化５２９】



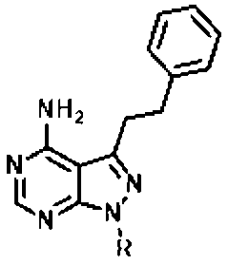
【１１８９】

【化５３０】



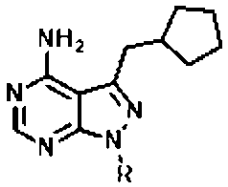
【１１９０】

【化５３１】



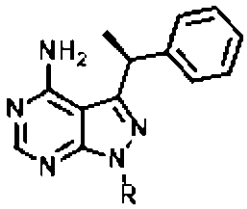
【１１９１】

【化５３２】



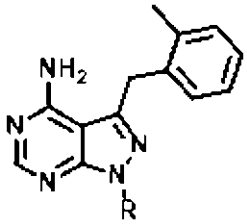
【１１９２】

【化５３３】



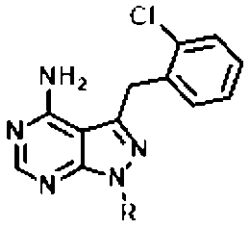
【１１９３】

【化５３４】



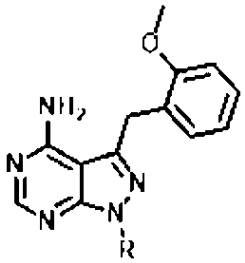
【１１９４】

【化５３５】



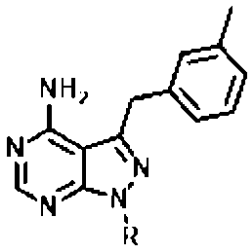
【１１９５】

【化５３６】



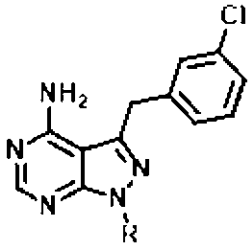
【１１９６】

【化５３７】



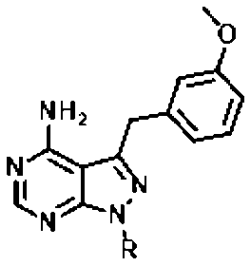
【１１９７】

【化５３８】



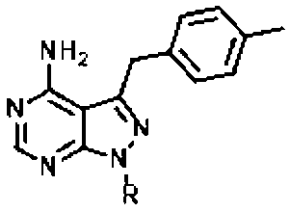
【１１９８】

【化５３９】



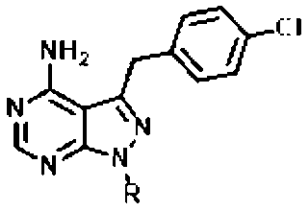
【１１９９】

【化５４０】



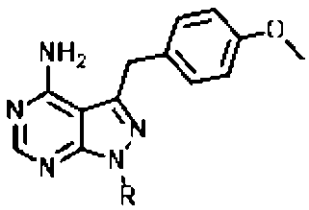
【１２００】

【化５４１】



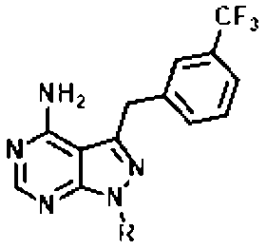
【１２０１】

【化５４２】



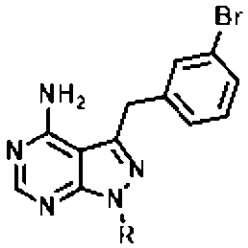
【１２０２】

【化５４３】



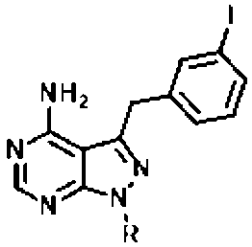
【１２０３】

【化５４４】



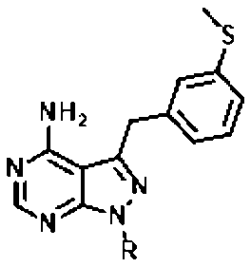
【１２０４】

【化５４５】



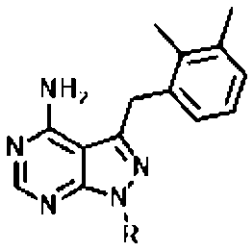
【１２０５】

【化５４６】



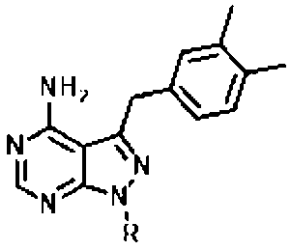
【１２０６】

【化５４７】



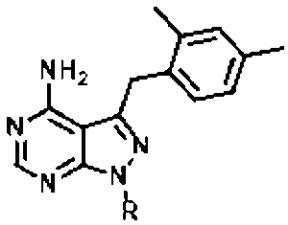
【１２０７】

【化５４８】



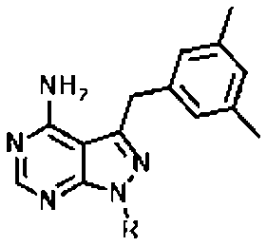
【１２０８】

【化５４９】



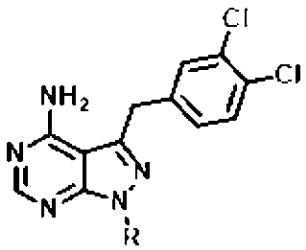
【１２０９】

【化５５０】



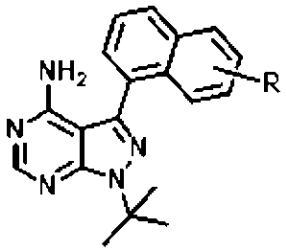
【１２１０】

【化５５１】



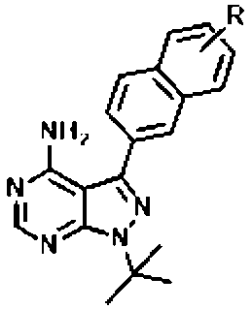
【１２１１】

【化５５２】



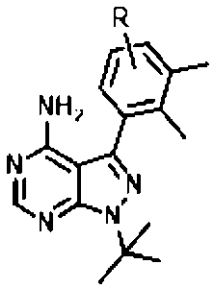
【１２１２】

【化５５３】



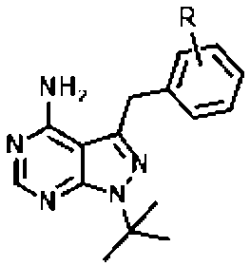
【１２１３】

【化５５４】



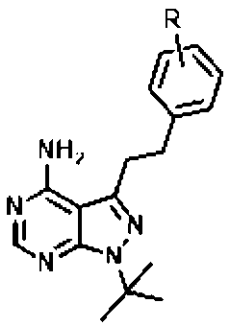
【１２１４】

【化５５５】



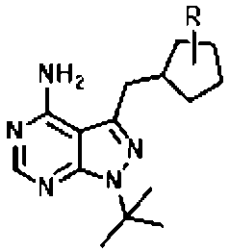
【１２１５】

【化５５６】



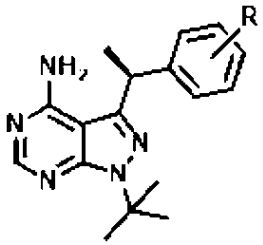
【１２１６】

【化５５７】



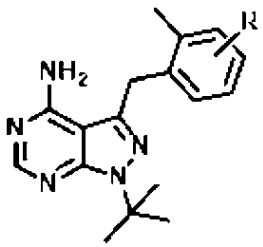
【１２１７】

【化５５８】



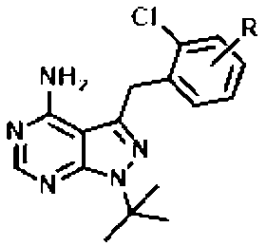
【１２１８】

【化５５９】

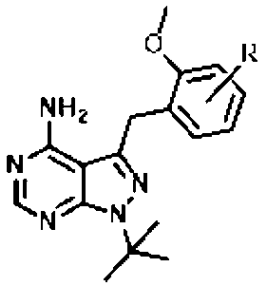


【１２１９】

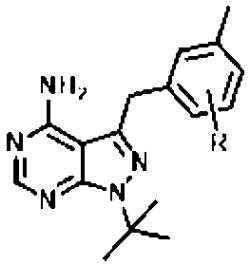
【化５６０】



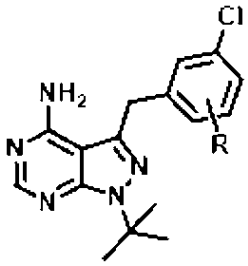
【１２２０】
【化５６１】



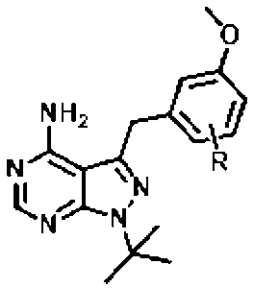
【１２２１】
【化５６２】



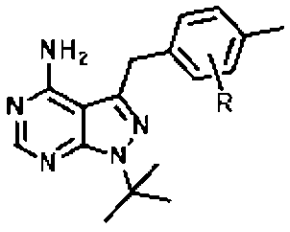
【１２２２】
【化５６３】



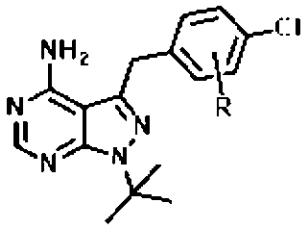
【１２２３】
【化５６４】



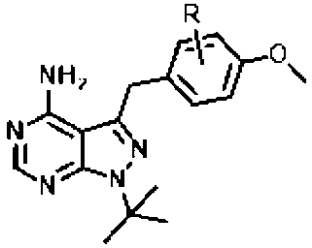
【１２２４】
【化５６５】



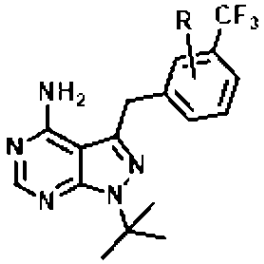
【１２２５】
【化５６６】



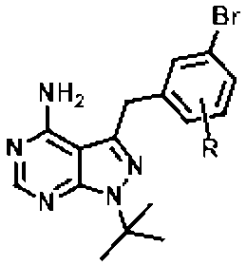
【１２２６】
【化５６７】



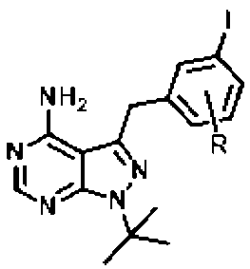
【１２２７】
【化５６８】



【１２２８】
【化５６９】

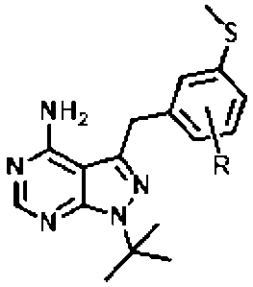


【１２２９】
【化５７０】



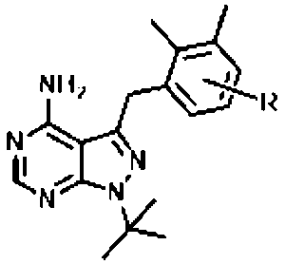
【１２３０】

【化５７１】



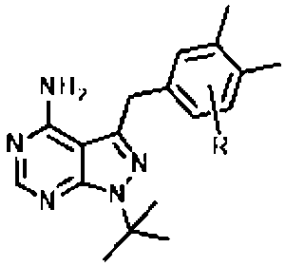
【１２３１】

【化５７２】



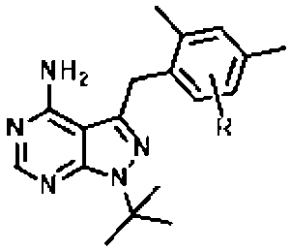
【１２３２】

【化５７３】



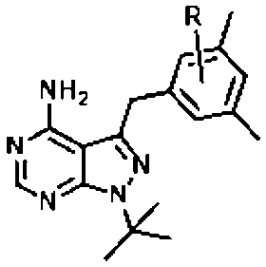
【１２３３】

【化５７４】

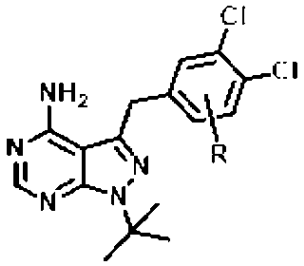


【１２３４】

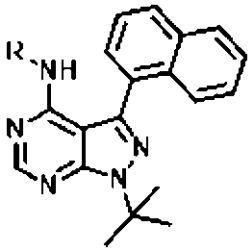
【化５７５】



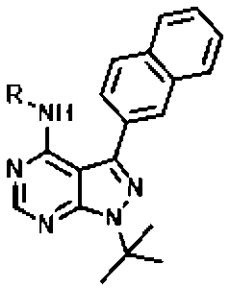
【１２３５】
【化５７６】



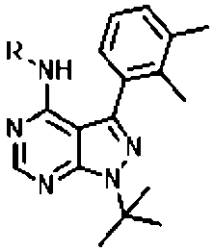
【１２３６】
【化５７７】



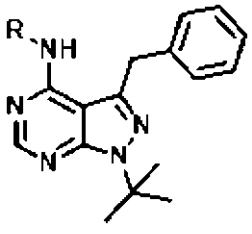
【１２３７】
【化５７８】



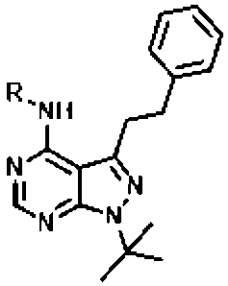
【１２３８】
【化５７９】



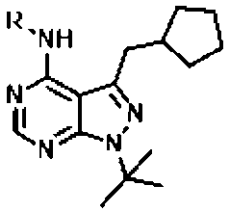
【１２３９】
【化５８０】



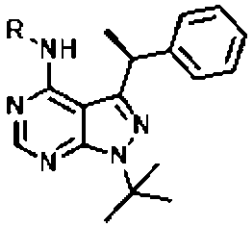
【１２４０】
【化５８１】



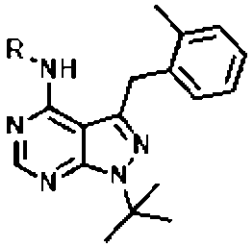
【１２４１】
【化５８２】



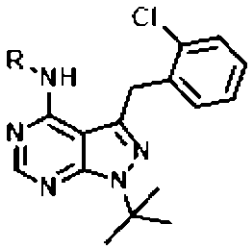
【１２４２】
【化５８３】



【１２４３】
【化５８４】

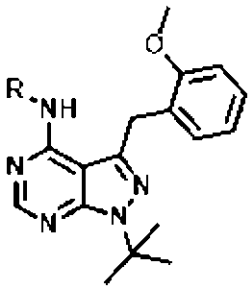


【１２４４】
【化５８５】



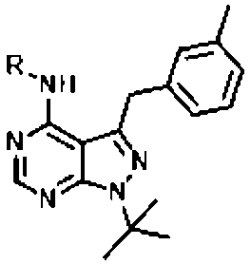
【１２４５】

【化５８６】



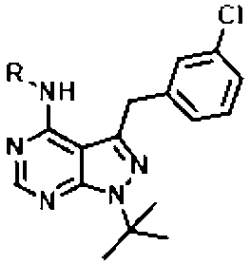
【１２４６】

【化５８７】



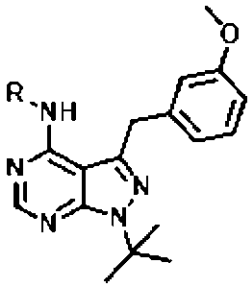
【１２４７】

【化５８８】



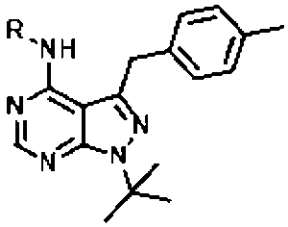
【１２４８】

【化５８９】

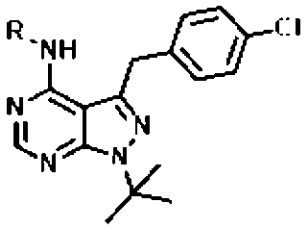


【１２４９】

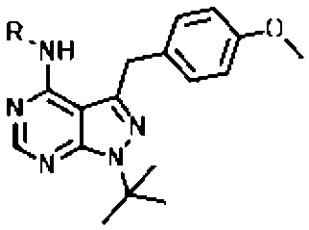
【化５９０】



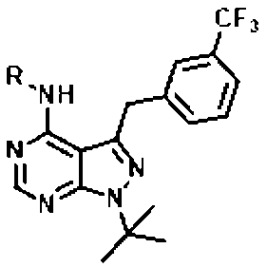
【１２５０】
【化５９１】



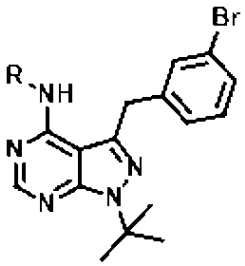
【１２５１】
【化５９２】



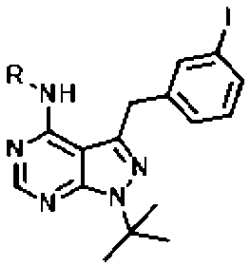
【１２５２】
【化５９３】



【１２５３】
【化５９４】

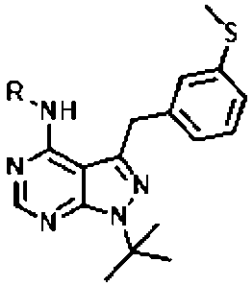


【１２５４】
【化５９５】



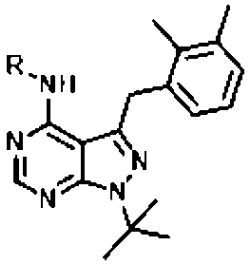
【１２５５】

【化５９６】



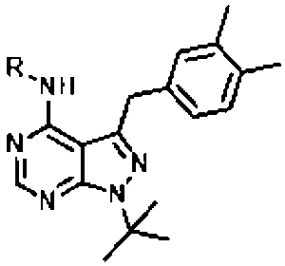
【１２５６】

【化５９７】



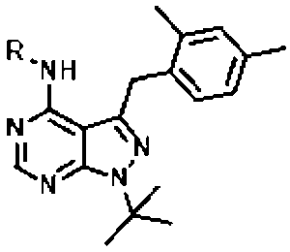
【１２５７】

【化５９８】



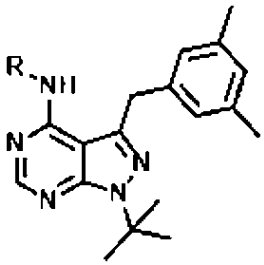
【１２５８】

【化５９９】

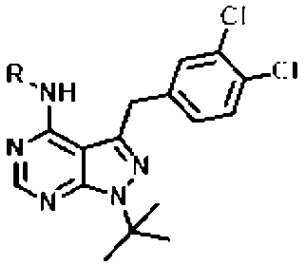


【１２５９】

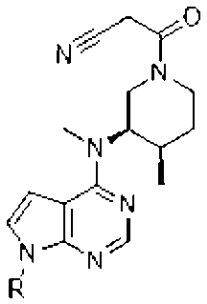
【化６００】



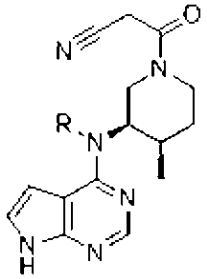
【１２６０】
【化６０１】



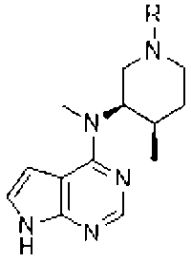
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。
【１２６１】
ＪＪＪ．ＪＡＫ３　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：
本明細書で使用されるＪＡＫ３　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：
１．トファシチニブを含む、ＪＡＫ３を標的とするターゲティングリガンド：
【１２６２】
【化６０２】



【１２６３】
【化６０３】

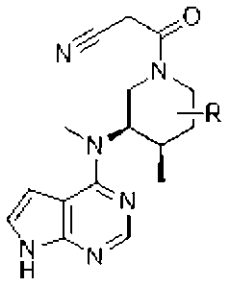


【１２６４】
【化６０４】



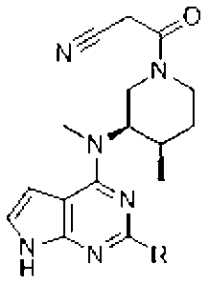
【１２６５】

【化６０５】



【１２６６】

【化６０６】



（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【１２６７】

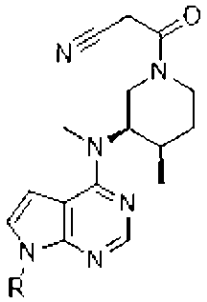
ＫＫＫ．Ａｂｌ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＡｂｌ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．トファシチニブおよびポナチニブを含む、Ａｂｌを標的とするターゲティングリガンド：

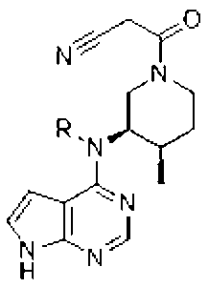
【１２６８】

【化６０７】

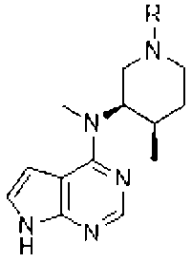


【１２６９】

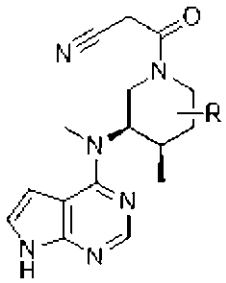
【化６０８】



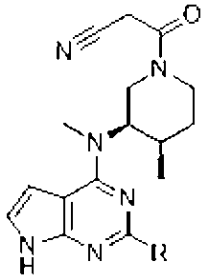
【１２７０】
【化６０９】



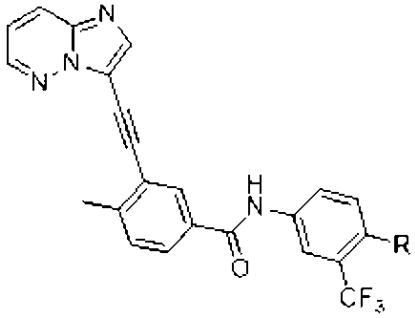
【１２７１】
【化６１０】



【１２７２】
【化６１１】

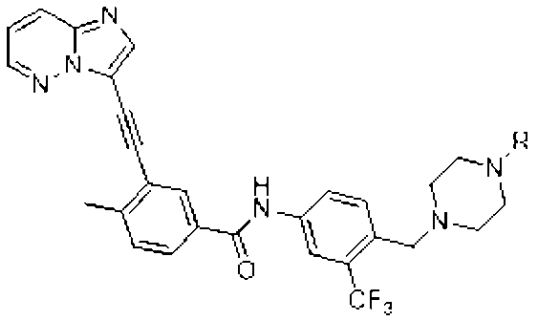


【１２７３】
【化６１２】



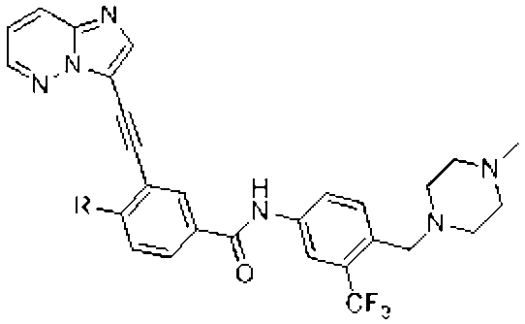
【１２７４】

【化６１３】



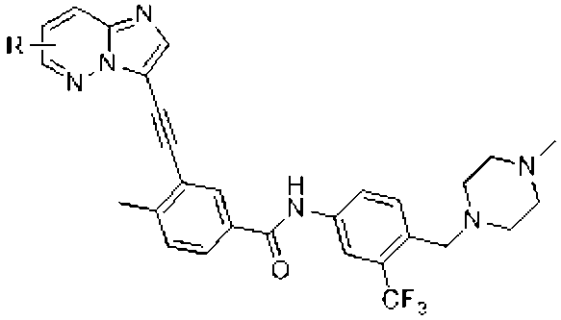
【１２７５】

【化６１４】



【１２７６】

【化６１５】



（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【１２７７】

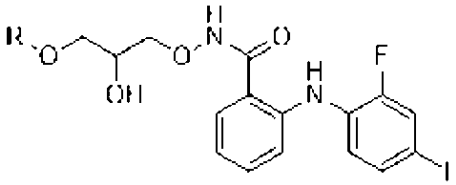
ＬＬＬ．ＭＥＫ１　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＭＥＫ１　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

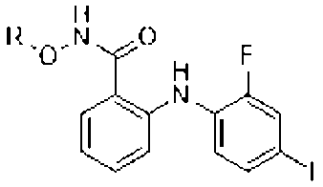
１．ＰＤ３１８０８８、トラメチニブ、Ｇ－５７３を含む、ＭＥＫ１を標的とするターゲティングリガンド：

【１２７８】

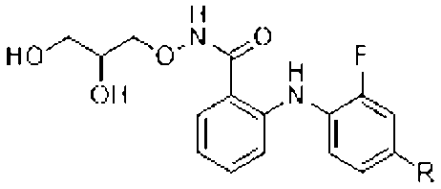
【化６１６】



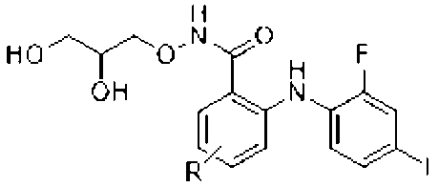
【１２７９】
【化６１７】



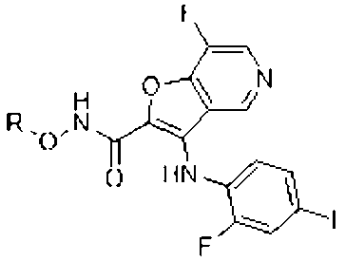
【１２８０】
【化６１８】



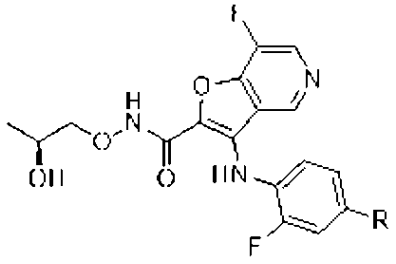
【１２８１】
【化６１９】



【１２８２】
【化６２０】

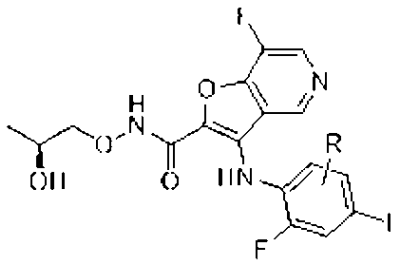


【１２８３】
【化６２１】



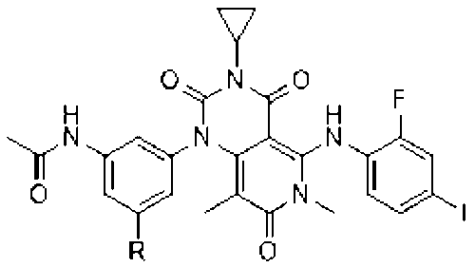
【１２８４】

【化６２２】



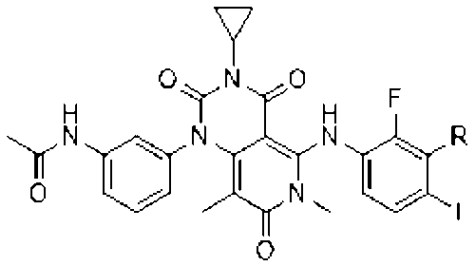
【１２８５】

【化６２３】



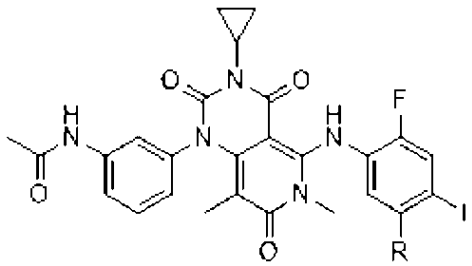
【１２８６】

【化６２４】



【１２８７】

【化６２５】



（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【１２８８】

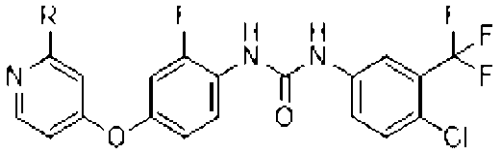
ＭＭＭ．ＫＩＴ　ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＫＩＴ　ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．レゴラフェニブを含む、ＫＩＴを標的とするターゲティングリガンド：

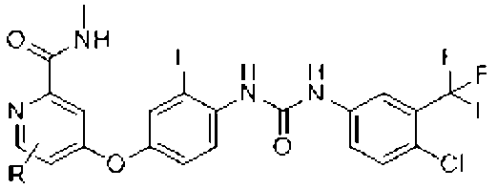
【１２８９】

【化６２６】



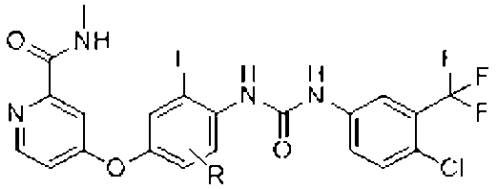
【１２９０】

【化６２７】



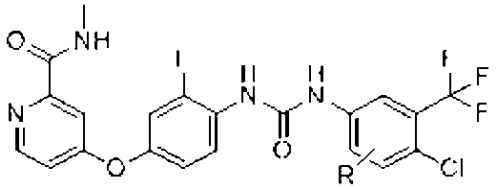
【１２９１】

【化６２８】



【１２９２】

【化６２９】



（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【１２９３】

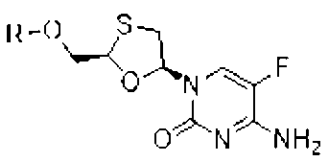
ＮＮＮ．ＨＩＶ逆転写酵素ｄＴＡＧターゲティングリガンド：

本明細書で使用されるＨＩＶ逆転写酵素ｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

１．エファビレンツ、テノホビル、エムトリシタビン、リトナビル、ラルテグラビル、およびアタザナビルを含む、ＨＩＶ逆転写酵素を標的とするターゲティングリガンド：

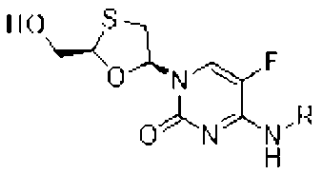
【１２９４】

【化６３０】



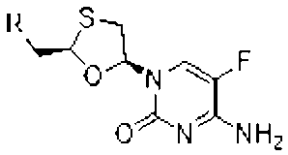
【１２９５】

【化６３１】



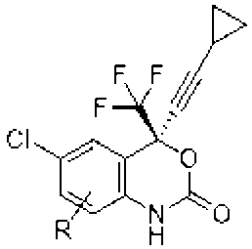
【１２９６】

【化６３２】



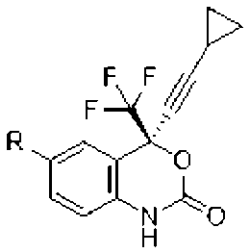
【１２９７】

【化６３３】



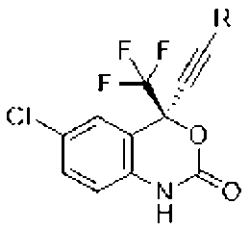
【１２９８】

【化６３４】



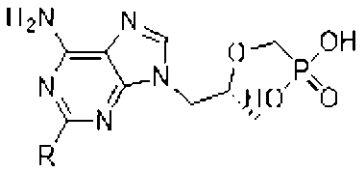
【１２９９】

【化６３５】

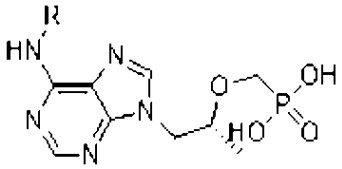


【１３００】

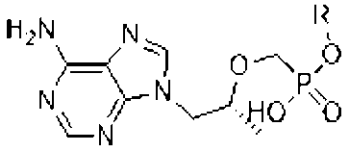
【化６３６】



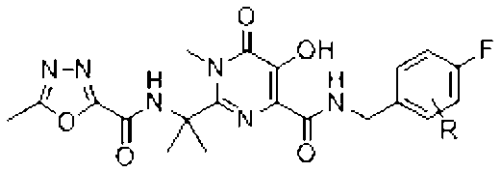
【１３０１】
【化６３７】



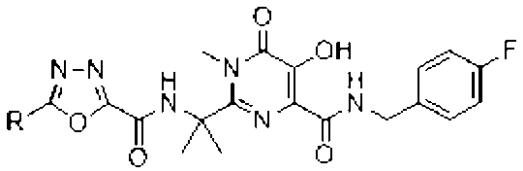
【１３０２】
【化６３８】



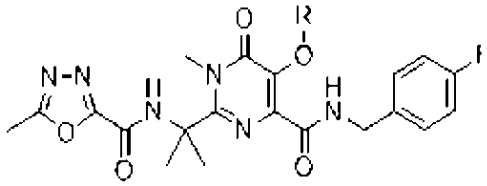
（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。
【１３０３】
ＯＯＯ．ＨＩＶプロテアーゼｄＴＡＧターゲティングリガンド：
本明細書で使用されるＨＩＶプロテアーゼｄＴＡＧターゲティングリガンドとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：
１．リトナビル、ラルテグラビル、アタザナビルを含む、ＨＩＶプロテアーゼを標的とするターゲティングリガンド：
【１３０４】
【化６３９】



【１３０５】
【化６４０】

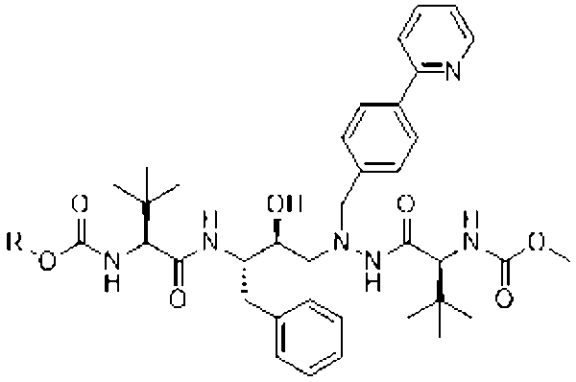


【１３０６】
【化６４１】

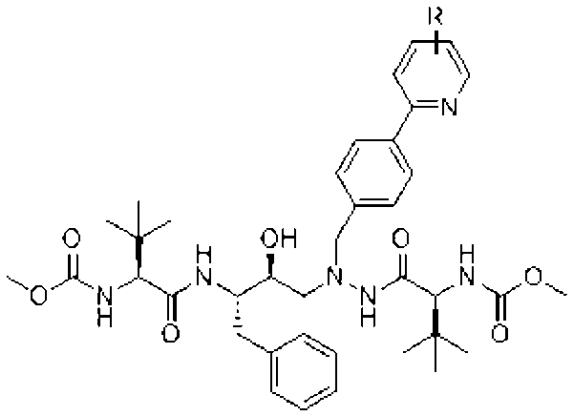


【１３０７】

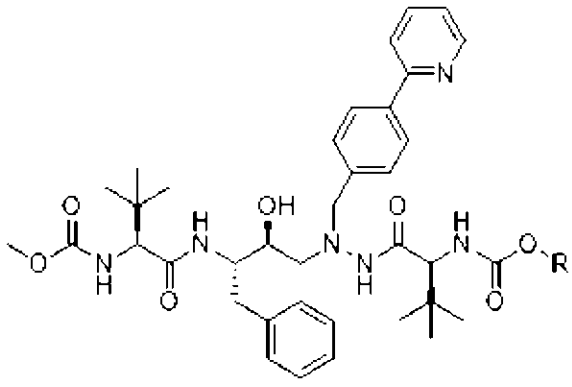
【化６４２】



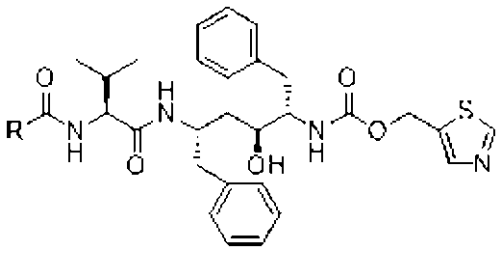
【１３０８】
【化６４３】



【１３０９】
【化６４４】

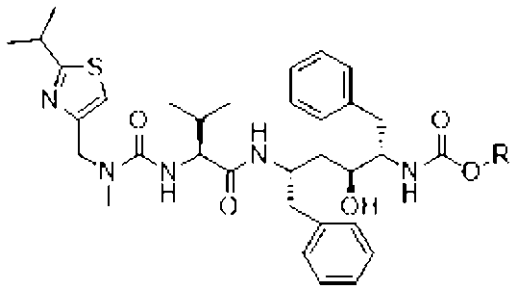


【１３１０】
【化６４５】



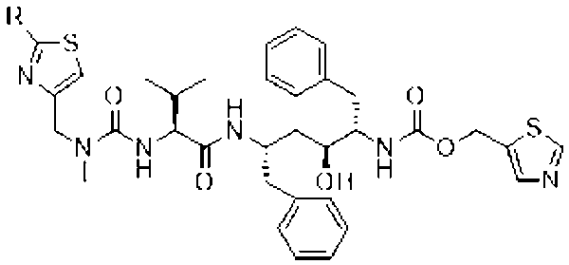
【１３１１】

【化６４６】



【１３１２】

【化６４７】



（式中、
Ｒは、リンカーが結合している点である）。

【１３１３】

一実施形態では、表Ｔの上記のｄＴＡＧターゲティングリガンドのいずれかを使用して、本明細書に記載の任意のｄＴＡＧを標的とする。

【１３１４】

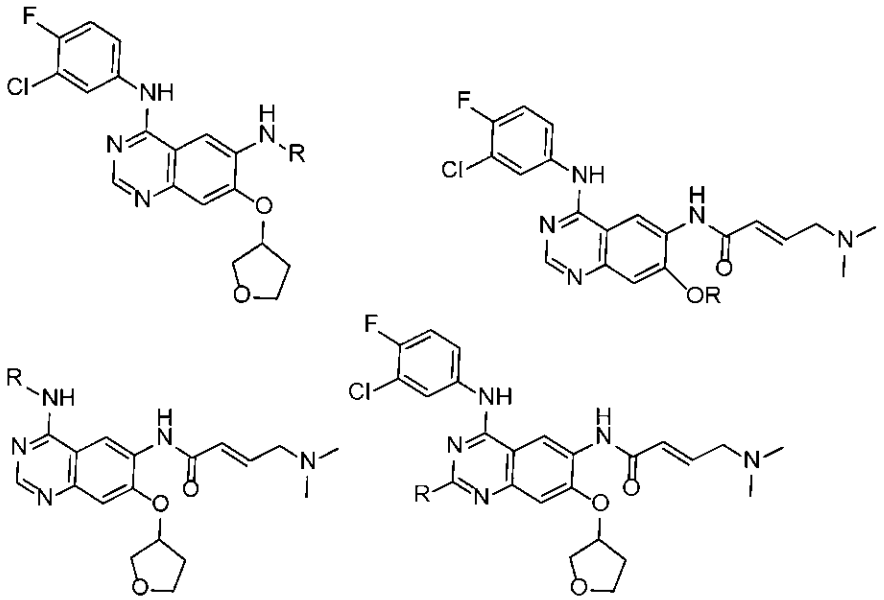
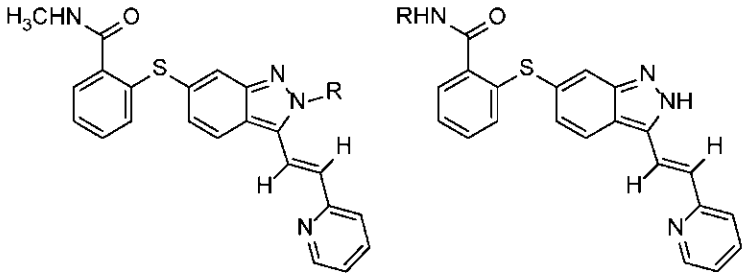
多くのｄＴａｇターゲティングリガンドは、２つ以上のｄＴＡＧに結合することができ、例えば、アファチニブは、ＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ２、およびＥｒｂＢ４タンパク質に結合する。このことは、表Ｚに例示した多くのタンパク質の二重攻撃を可能にする。一実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは表Ｚの「ｄＴＡＧターゲティングリガンド」列から選択され、ｄＴＡＧは対応する「ｄＴＡＧ」行から選択される。

【１３１５】

表Ｚ．ｄＴＡＧターゲティングリガンドおよび対応するｄＴＡＧ

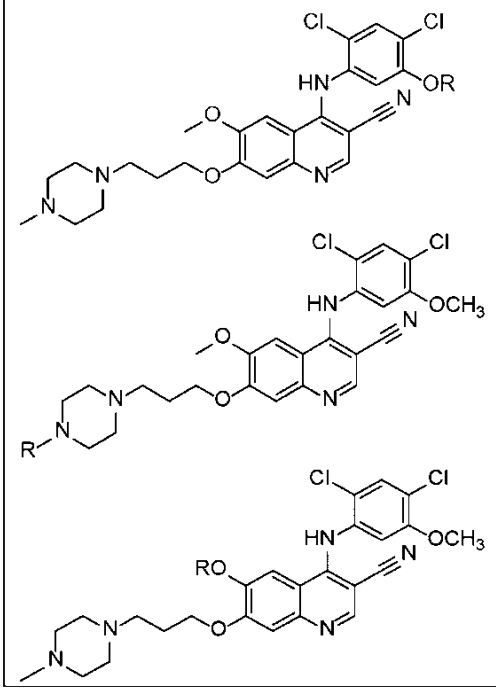
【１３１６】

【表１Ｚ－１】

ｄＴＡＧターゲティングリガンド	dTAG
アファチニブ 	EGFR、ErbB2/4
アキシチニブ 	VEGFR1/2/3 、PDGFRβ、Kit

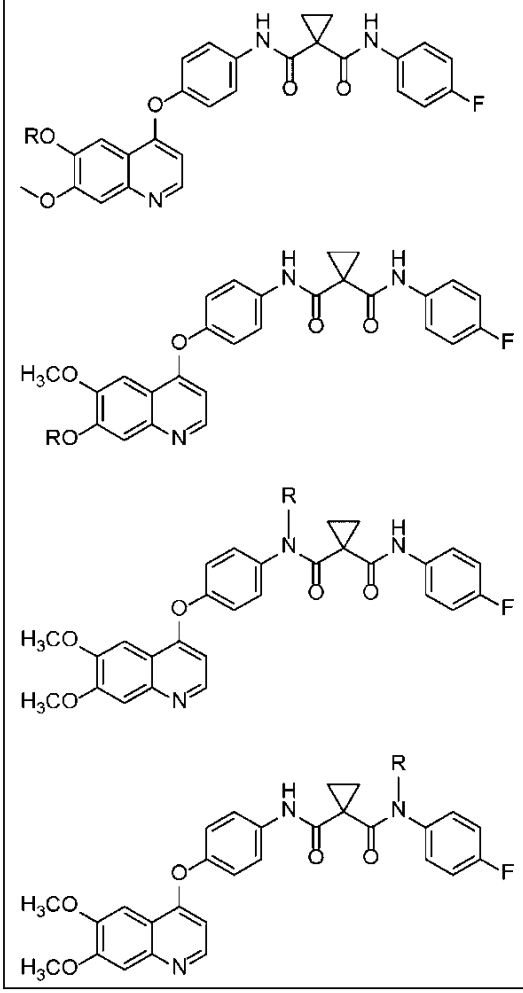
【１３１７】

【表１Ｚ－２】

ボスチニブ 	BCR-Abl、Src、Lyn、Hck

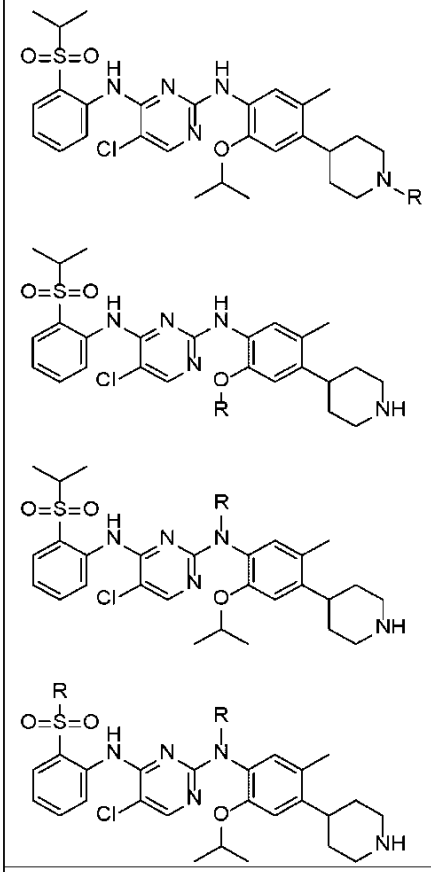
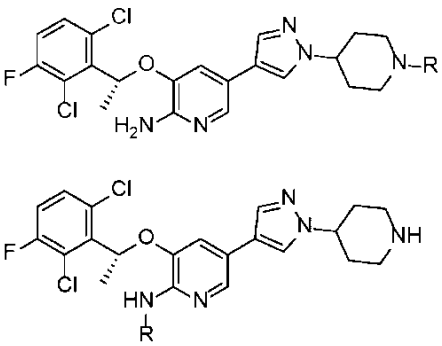
【１３１８】

【表１Ｚ－３】

カボザンチニブ 	RET、c-Met、VEGFR1/2/3、Kit、TrkB、Flt3、Axl、Tie2

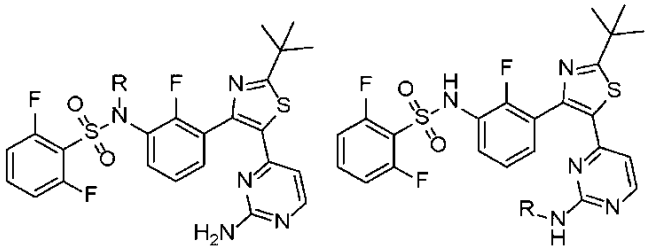
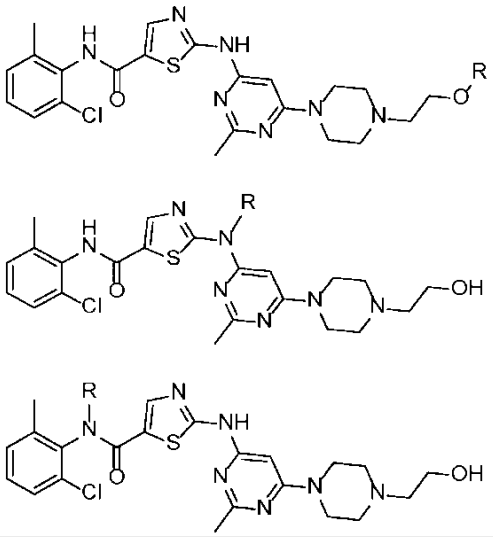
【１３１９】

【表１Ｚ－４】

セリチニブ 	ALK、IGF-1R、InsR、ROS1
クリゾチニブ 	ALK、c-Met（HGFR）、ROS1、MST1R

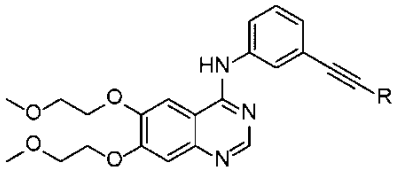
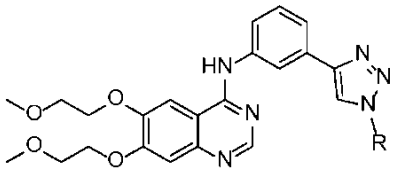
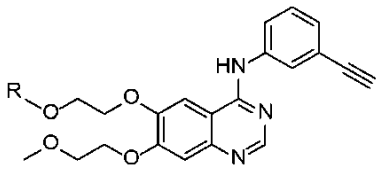
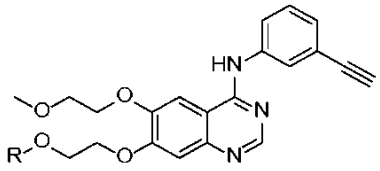
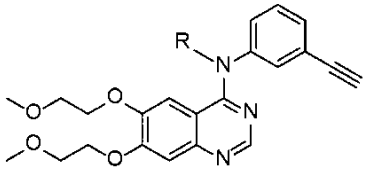
【１３２０】

【表１Ｚ－５】

ダブラフェニブ 	B-Raf
ダサチニブ 	BCR-Abl、Src、Lck、Lyn、Yes、Fyn、Kit、EphA2、PDGFRβ

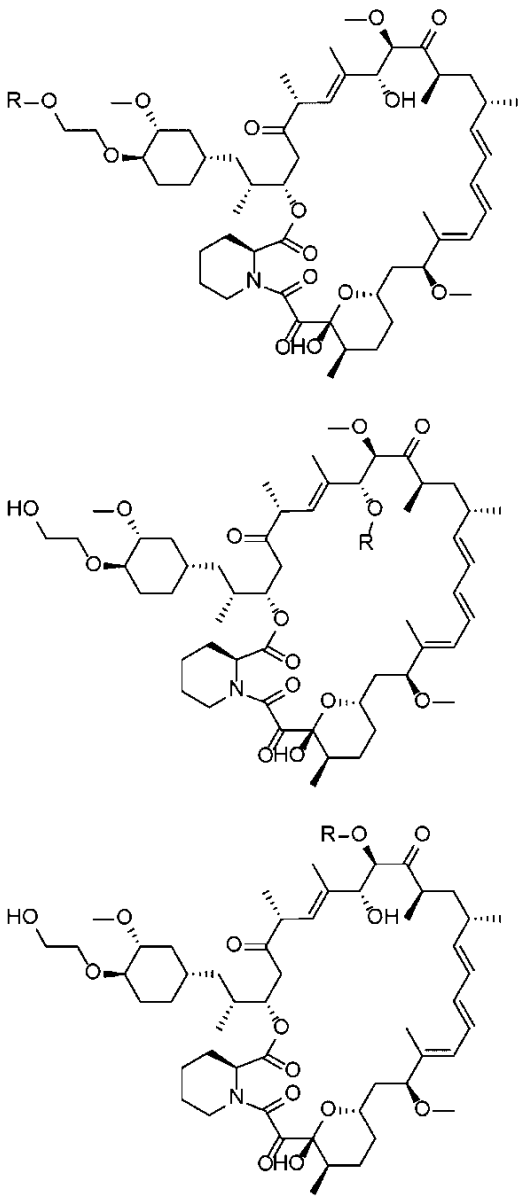
【１３２１】

【表１Ｚ－６】

エルロチニブ	EGFR
	
	
	
	
	

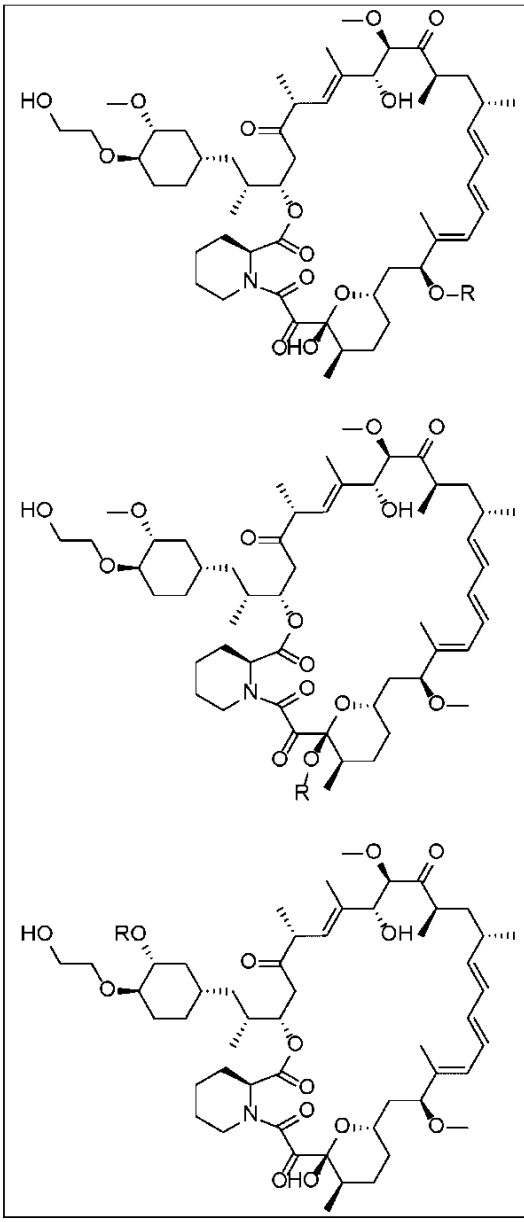
【１３２２】

【表１Ｚ－７】

エベロリムス 	HER2－乳がん、PNET、RCC、RAML、SEGA

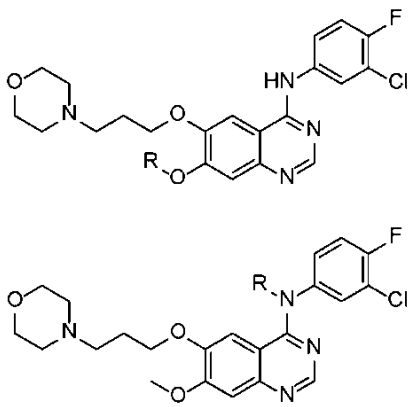
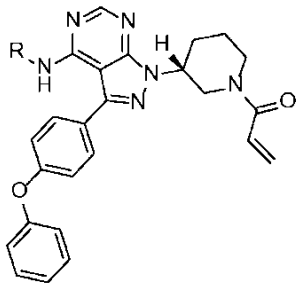
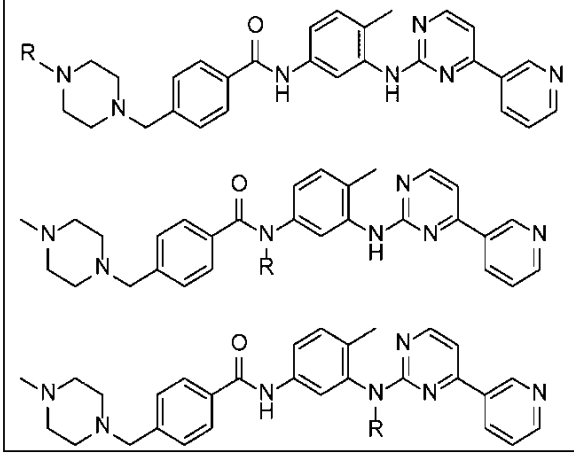
【１３２３】

【表１Ｚ－８】

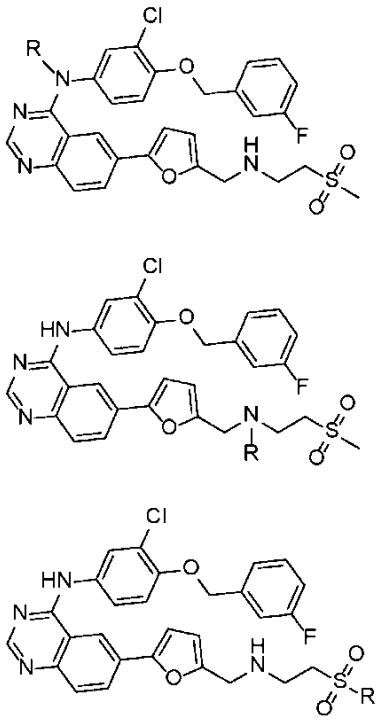
【１３２４】

【表１Ｚ－９】

ゲフィチニブ 	EGFR、PDGFR
イブルチニブ 	BTK
イマチニブ 	BCR-Abl、Kit、PDGFR

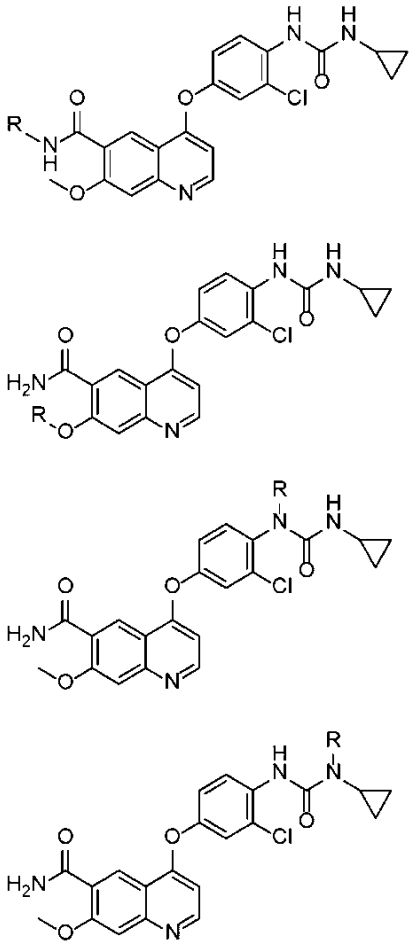
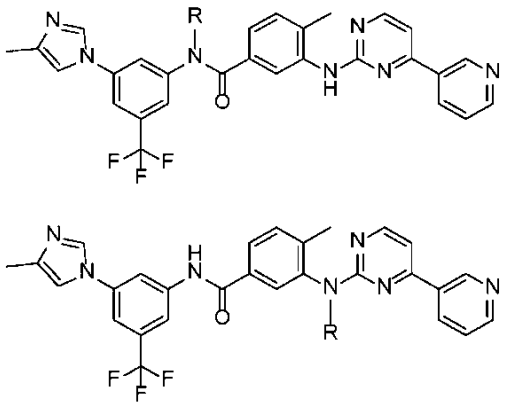
【１３２５】

【表１Ｚ－１０】

ラパチニブ 	EGFR、ErbB2

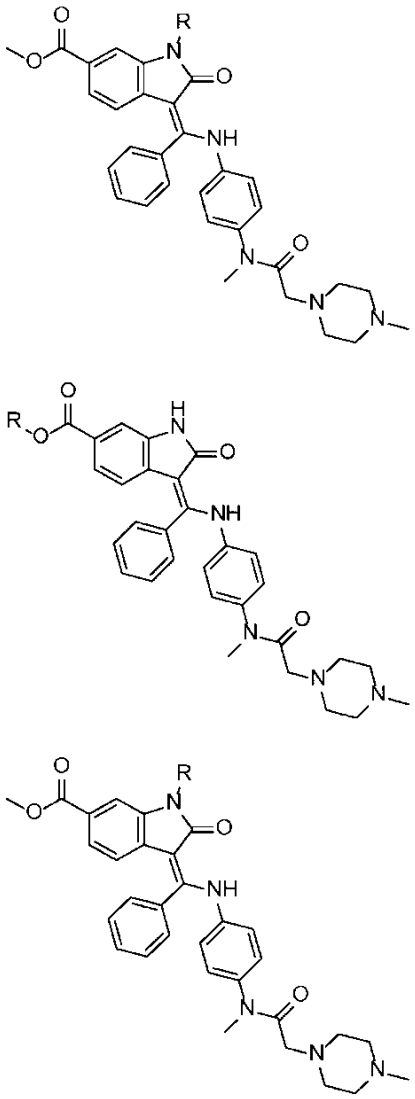
【１３２６】

【表１Ｚ－１１】

レンバチニブ 	VEGFR1/2/3、FGFR1/2/3/4、PDGFRα、Kit、RET
ニロチニブ 	BCR-Abl、PDGFR、DDR1

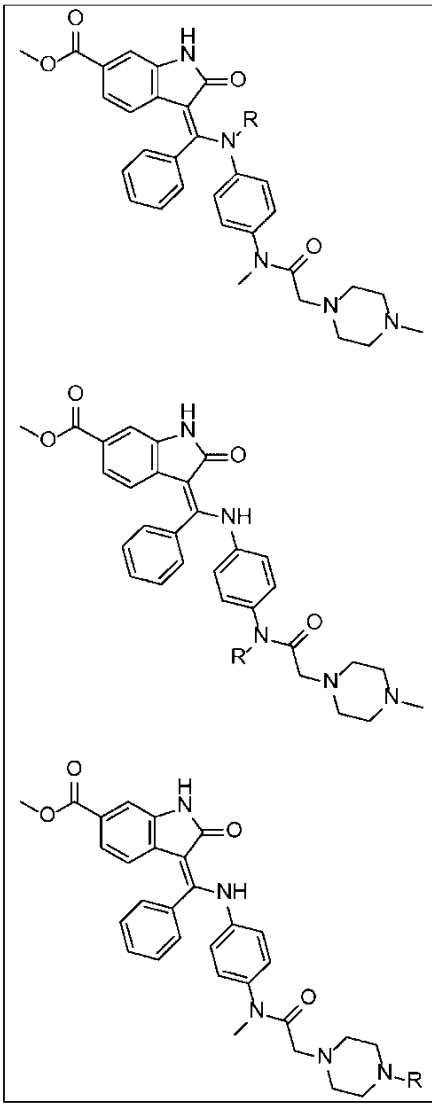
【１３２７】

【表１Ｚ－１２】

ニンテダニブ 	FGFR1/2/3、Flt3、Lck、PDGFRα/β、VEGFR1/2/3

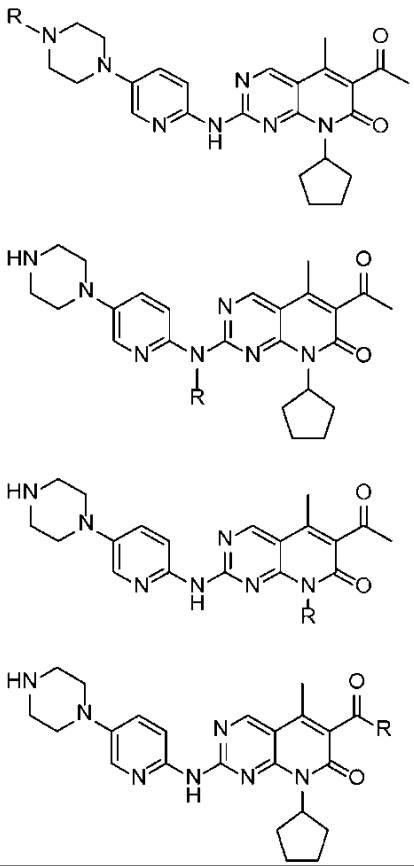
【１３２８】

【表１Ｚ－１３】

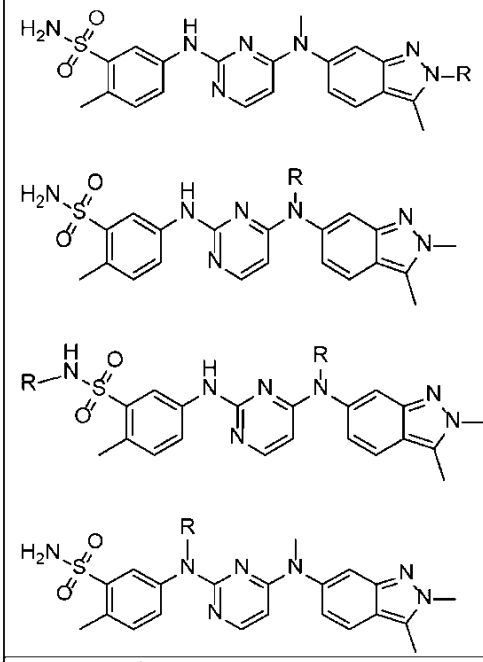
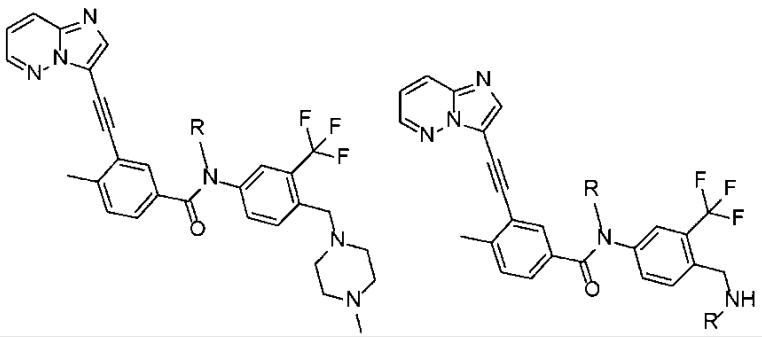
【１３２９】

【表１Ｚ－１４】

パルボシクリブ 	CDK4/6

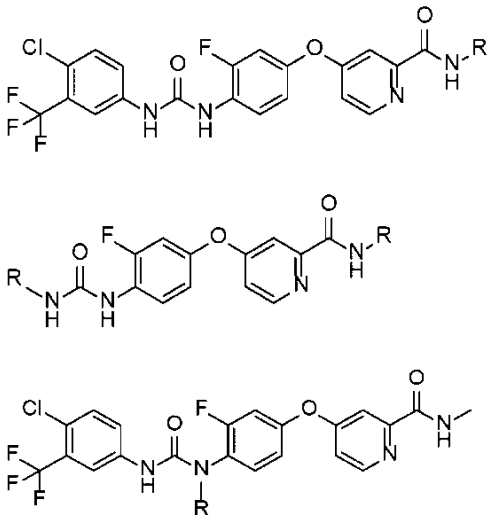
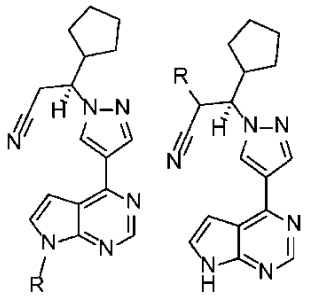
【１３３０】

【表１Ｚ－１５】

パゾパニブ 	VEGFR1/2/3、PDGFRα/β、FGFR1/3、Kit、Lck、Fms、Itk
ボナチニブ 	BCR-Abl、BCR-Abl T315I、VEGFR、PDGFR、FGFR、EphR、Src ファミリーキナーゼ、Kit、RET、Tie2、Flt3

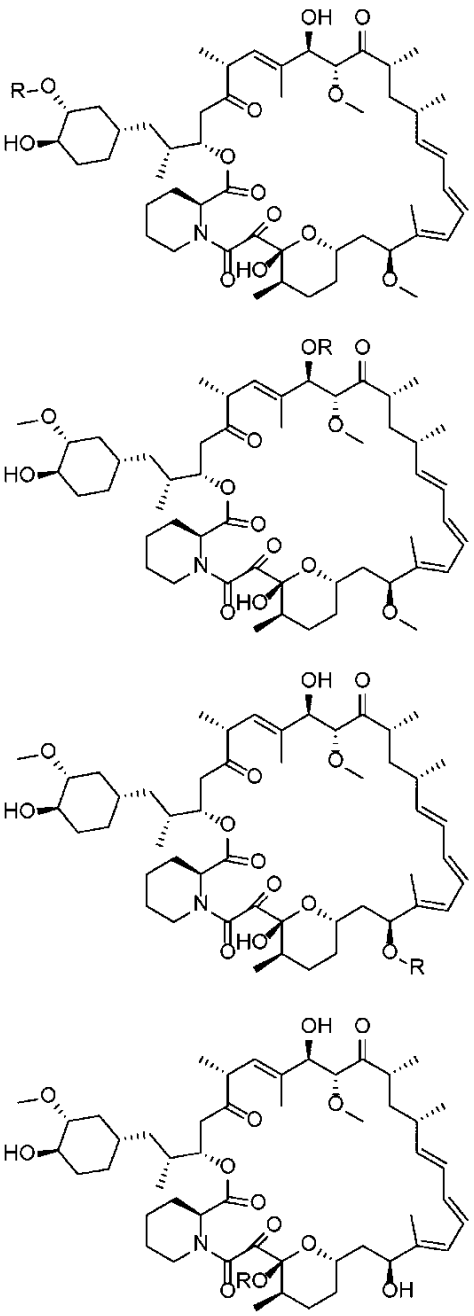
【１３３１】

【表１Ｚ－１６】

レゴラフェニブ 	VEGFR1/2/3、BCR-Abl、B-Raf、B-Raf(V600E)、Kit、PDGFRα/β、RET、FGFR1/2、Tie2、およびEph2A
ルキソリチニブ 	JAK1/2

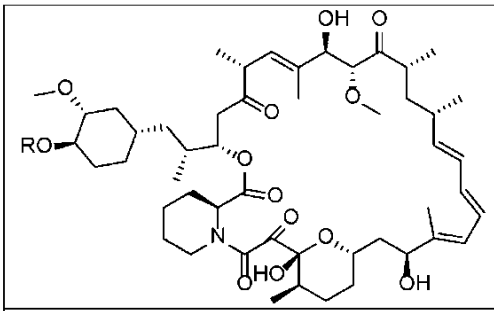
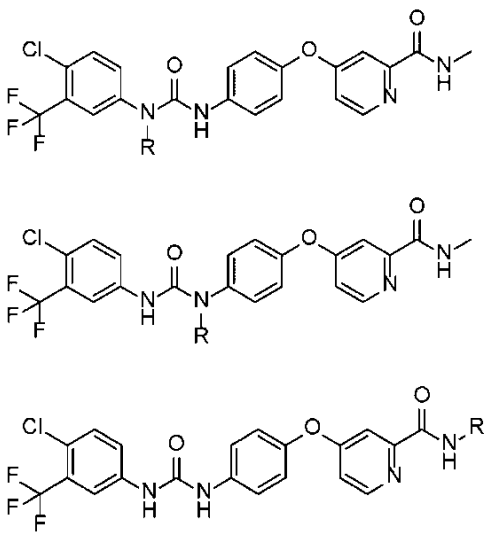
【１３３２】

【表１Ｚ－１７】

シロリムス 	FKBP12/mTOR

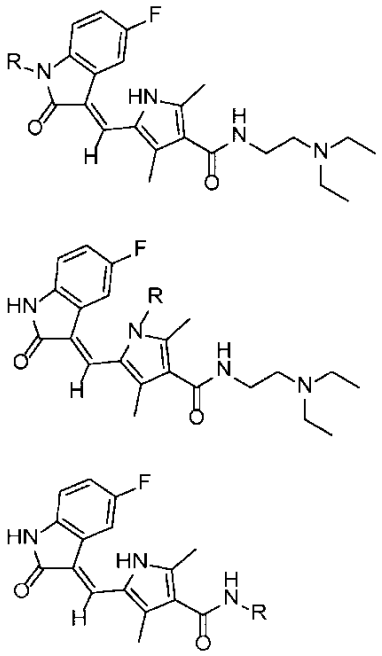
【１３３３】

【表１Ｚ－１８】

	
ソラフェニブ 	B-Raf、CDK8、Kit、Flt3、RET、VEGFR1/2/3、PDGFR

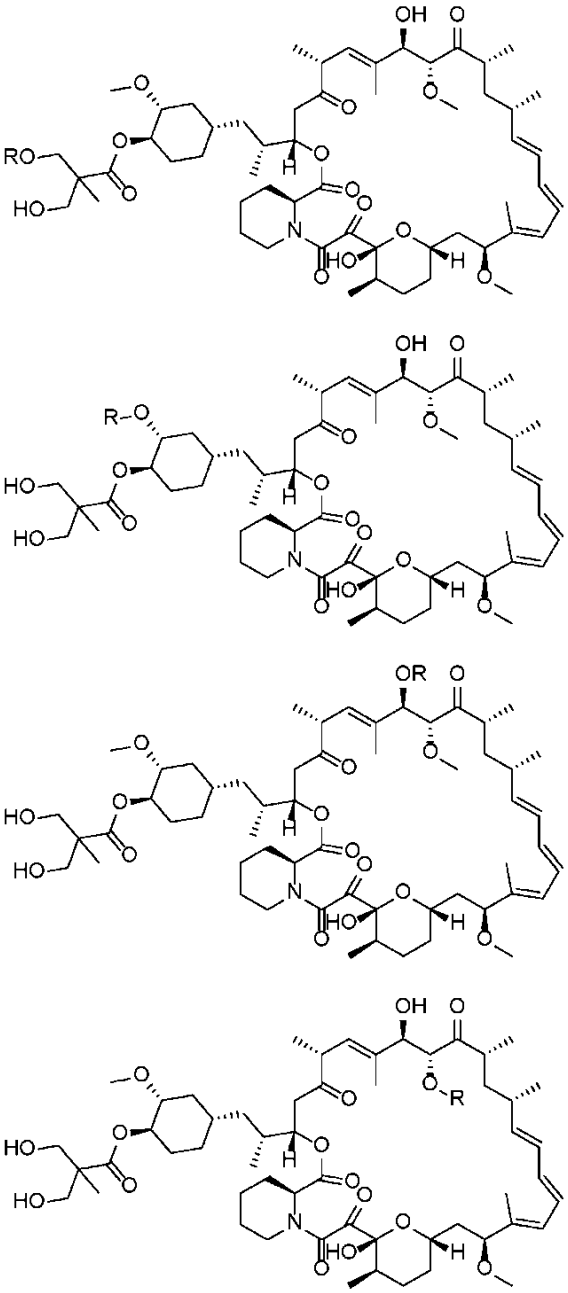
【１３３４】

【表１Ｚ－１９】

スニチニブ 	PDGFRα/β、 VEGFR1/2/3、 Kit、Flt3、 CSF-1R、RET

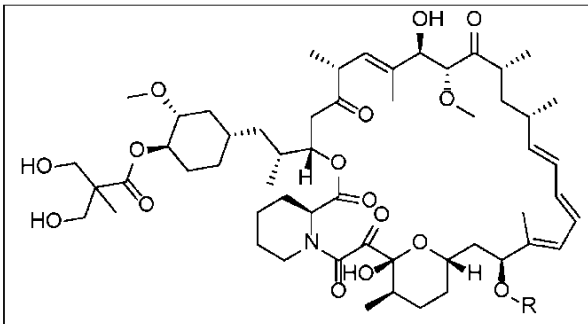
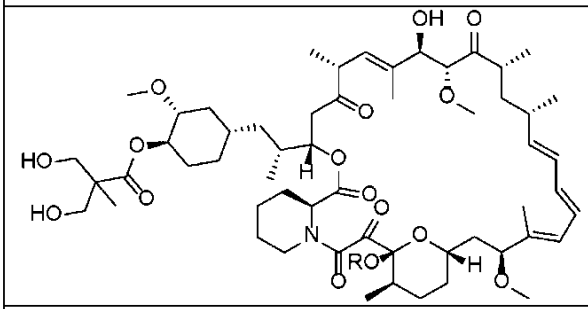
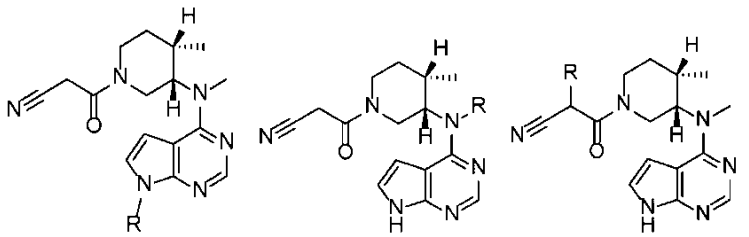
【１３３５】

【表１Ｚ－２０】

テムシロリムス 	FKBP12/mTOR

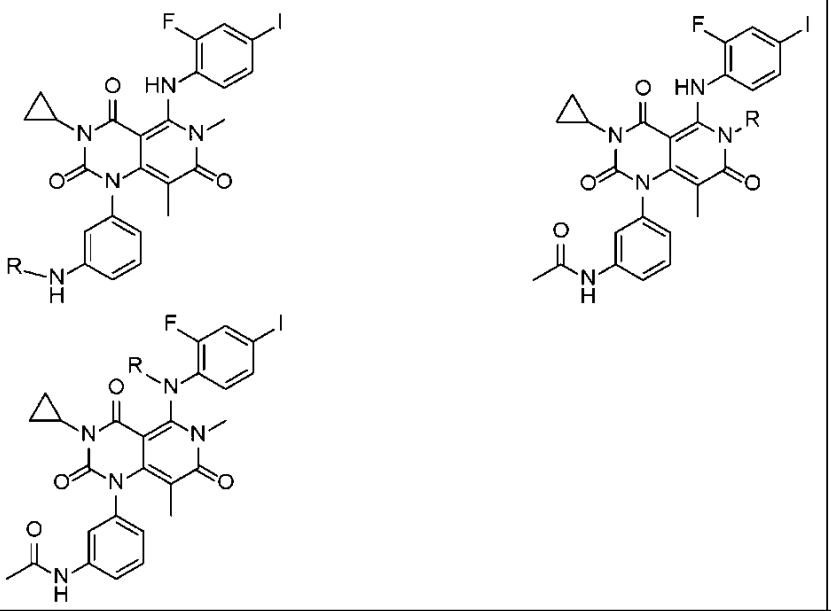
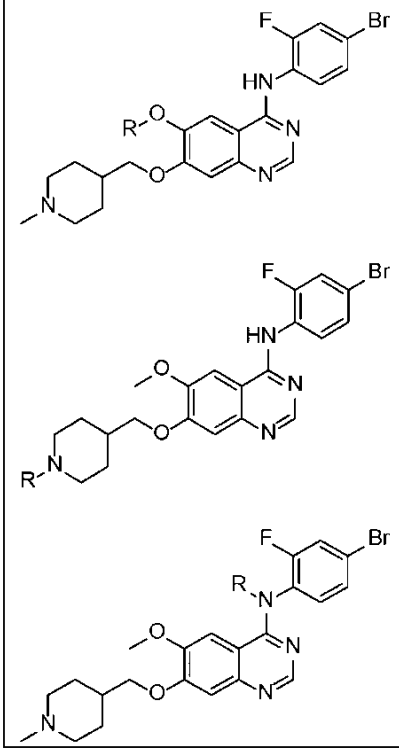
【１３３６】

【表１Ｚ－２１】

	
	
トファシチニブ 	JAK3

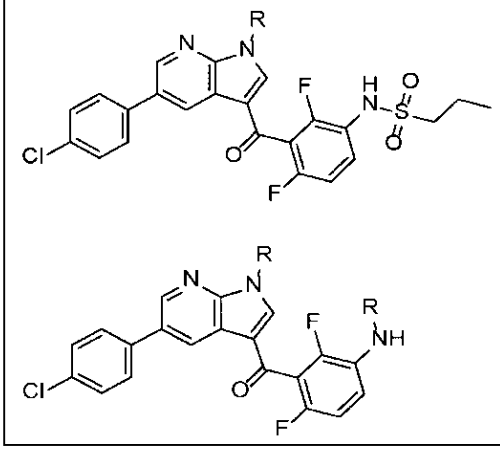
【１３３７】

【表１Ｚ－２２】

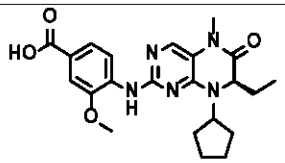
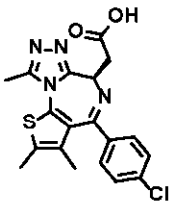
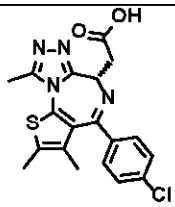
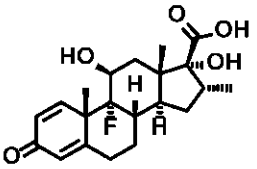
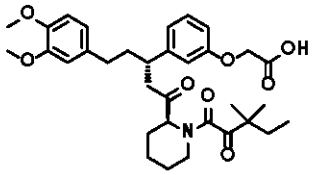
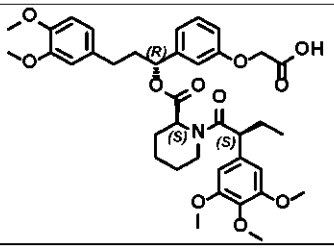
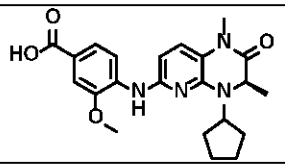
トラメチニブ 	MEK1/2
バンデタニブ 	EGFR、VEGFR、RET、Tie2、Brk、EphR

【１３３８】

【表１Ｚ－２３】

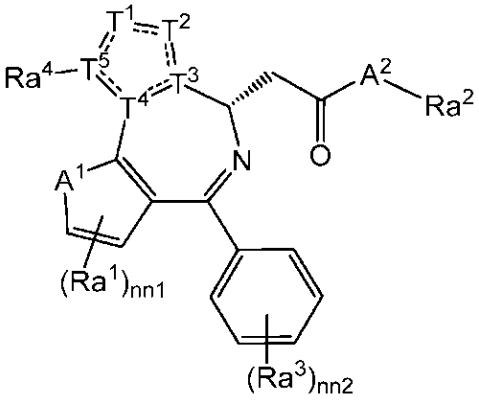
ベムラフェニブ 	A/B/C-Raf および B-Raf (V600E)

【１３３９】
特定の実施形態では、本出願は、表１に示されるｄＴＡＧターゲティングリガンドを含む化合物を含む。
【１３４０】
表１．ｄＴＡＧターゲティングリガンド１～６。
【１３４１】
【表１－１】

化合物	構造	化合物	構造
TL1	 Ang. Chem. Int' l. Ed. 50, 9378 (2011)	TL3	
TL2		TL4	
TL5	 JACS 115, 9925 (1993)	TL6	
TL7			

【１３４２】
特定の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは式ＴＬ－Ｉの化合物：
【１３４３】

【化６４８】



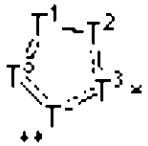
(TL-1),

またはその薬学的に許容される塩である

（式中、

【１３４４】

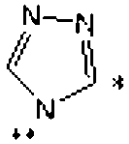
【化６４９】



は、

【１３４５】

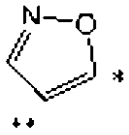
【化６５０】



または

【１３４６】

【化６５１】



であり、

A^1は、ＳまたはＣ＝Ｃであり、

A^2は、ＮＲａ^{5}またはＯであり、

ｎｎ１は、０、１、または２であり、

各Ｒａ^{1}は、独立して、C_1－C_3アルキル、$(CH_2)_{0-3}$－ＣＮ、$(CH_2)_{0-3}$－ハロゲン、$(CH_2)_{0-3}$－ＯＨ、$(CH_2)_{0-3}$－C_1－C_3アルコキシ、Ｃ（Ｏ）ＮＲａ^{5}Ｌ、ＯＬ、ＮＲａ^{5}Ｌ、またはＬであり、

Ｒａ^{2}は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、$(CH_2)_{0-3}$－ヘテロシクリル、$(CH_2)_{0-3}$－フェニル、またはＬであり（ここでヘテロシクリルは、１個の飽和５－もしくは６－員環およびＮ、Ｏ、およびＳから選択される１～２個のヘテロ原子を含み、C_1－C_3ア

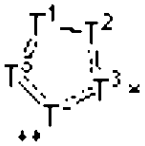
ルキル、Ｌ、またはＣ（Ｏ）Ｌで置換されていてもよく、フェニルは$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$アルキル、ＣＮ、ハロゲン、ＯＨ、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$アルコキシ、またはＬで置換されていてもよい）、
ｎｎ２は、０、１、２、または３であり、
各$Ｒａ^{3}$は独立して、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$アルキル、$（ＣＨ_{2}）_{0-3}$－ＣＮ、$（ＣＨ_{2}）_{0-3}$－ハロゲン、Ｌ、またはＣ（Ｏ）ＮＲａ^{5}Ｌであり、
$Ｒａ^{4}$は、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$アルキルであり、
$Ｒａ^{5}$は、Ｈまたは$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$アルキルであり、ならびに
Ｌは、リンカーであり、
ただし、式ＴＬ－Ｉの化合物は１個のＬのみで置換されている）。

【１３４７】

特定の実施形態では、

【１３４８】

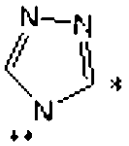
【化６５２】



は、

【１３４９】

【化６５３】



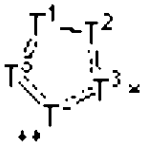
である。

【１３５０】

特定の実施形態では、

【１３５１】

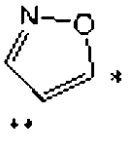
【化６５４】



は、

【１３５２】

【化６５５】



である。

【１３５３】

特定の実施形態では、$Ａ^{1}$はＳである。

【１３５４】
特定の実施形態では、A^1は、Ｃ＝Ｃである。
【１３５５】
特定の実施形態では、A^2はＮRa^5である。さらなる実施形態では、Ra^5はＨである。他の態様において、Ra^5はC_1－C_3アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。さらなる実施形態では、Ra^5はメチルである。
【１３５６】
特定の実施形態では、A^2はＯである。
【１３５７】
特定の実施形態では、ｎｎ１は０である。
【１３５８】
特定の実施形態では、ｎｎ１は１である。
【１３５９】
特定の実施形態では、ｎｎ１は２である。
【１３６０】
特定の実施形態では、少なくとも１個のRa^1は、C_1－C_3アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。さらなる実施形態では、少なくとも１個のRa^1はメチルである。さらなる実施形態では、２つのRa^1はメチルである。
【１３６１】
特定の実施形態では、少なくとも１個のRa^1は、ＣＮ、（CH_2）－ＣＮ、（CH_2）$_2$－ＣＮ、または（CH_2）$_3$－ＣＮである。さらなる実施形態では、少なくとも１個のRa^1は（CH_2）－ＣＮである。
【１３６２】
特定の実施形態では、少なくとも１個のRa^1は、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒ）、（CH_2）－ハロゲン、（CH_2）$_2$－ハロゲン、または（CH_2）$_3$－ハロゲンである。さらなる実施形態では、少なくとも１個のRa^1は、Ｃｌ、（CH_2）－Ｃｌ、（CH_2）$_2$－Ｃｌ、または（CH_2）$_3$－Ｃｌである。
【１３６３】
特定の実施形態では、少なくとも１個のRa^1は、ＯＨ、（CH_2）－ＯＨ、（CH_2）$_2$－ＯＨ、または（CH_2）$_3$－ＯＨである。
【１３６４】
特定の実施形態では、少なくとも１個のRa^1は、C_1－C_3アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、またはプロポキシ）、（CH_2）－C_1－C_3アルコキシ、（CH_2）$_2$－C_1－C_3アルコキシ、または（CH_2）$_3$－C_1－C_3アルコキシである。特定の実施形態では、少なくとも１個のRa^1は、メトキシである。
【１３６５】
特定の実施形態では、１個のRa^1は、Ｃ（Ｏ）ＮRa^5Ｌである。さらなる実施形態では、Ra^5はＨである。他の態様において、Ra^5はC_1－C_3アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。
【１３６６】
特定の実施形態では、１個のRa^1は、ＯＬである。
【１３６７】
特定の実施形態では、１個のRa^1は、ＮRa^5Ｌである。さらなる実施形態では、Ra^5はＨである。他の態様において、Ra^5はC_1－C_3アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。他の実施形態では、Ra^5はメチルである。
【１３６８】
特定の実施形態では、１個のRa^1はＬである。
【１３６９】
特定の実施形態では、Ra^2はＨである。
【１３７０】

特定の実施形態では、Ra^2は直鎖C_1－C_6または分枝C_3－C_6アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ｉ－プロピル、ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、またはヘキシル）である。さらなる実施形態では、Ra^2はメチル、エチル、またはｔ－ブチルである。

【１３７１】

特定の実施形態では、Ra^2は、ヘテロシクリル、（CH_2）－ヘテロシクリル、（CH_2）$_2$－ヘテロシクリル、または（CH_2）$_3$－ヘテロシクリルである。さらなる実施形態では、Ra^2は（CH_2）$_3$－ヘテロシクリルである。さらなる実施形態では、ヘテロシクリルは、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、モルホリニル、およびチオモルホリニルから選択される。さらなる実施形態では、ヘテロシクリルはピペラジニルである。

【１３７２】

特定の実施形態では、ヘテロシクリルは、C_1－C_3アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）で置換されている。

【１３７３】

特定の実施形態では、ヘテロシクリルはＣ（Ｏ）Ｌで置換されている。

【１３７４】

特定の実施形態では、ヘテロシクリルはＬで置換されている。

【１３７５】

特定の実施形態では、Ra^2は、フェニル、（CH_2）－フェニル、（CH_2）$_2$－フェニル、または（CH_2）$_3$－フェニルである。さらなる実施形態では、Ra^2はフェニルである。

【１３７６】

特定の実施形態では、フェニルは、C_1－C_3アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）で置換されている。特定の実施形態では、フェニルはＣＮで置換されている。特定の実施形態では、フェニルはハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒ）で置換されている。特定の実施形態では、フェニルはＯＨで置換されている。特定の実施形態では、フェニルは、C_1－C_3アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、またはプロポキシ）で置換されている。

【１３７７】

特定の実施形態では、フェニルはＬで置換されている。

【１３７８】

特定の実施形態では、Ra^2はＬである。

【１３７９】

特定の実施形態では、ｎｎ２は０である。

【１３８０】

特定の実施形態では、ｎｎ２は１である。

【１３８１】

特定の実施形態では、ｎｎ２は２である。

【１３８２】

特定の実施形態では、ｎｎ２は３である。

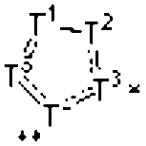
【１３８３】

特定の実施形態では、少なくとも１個のRa^3は、C_1－C_3アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。さらなる実施形態では、少なくとも１個のRa^3はメチルである。

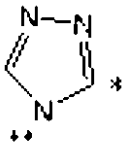
【１３８４】

特定の実施形態では、少なくとも１個のRa^3は、ＣＮ、（CH_2）－ＣＮ、（CH_2）$_2$－ＣＮ、または（CH_2）$_3$－ＣＮである。さらなる実施形態では、少なくとも１個のRa^3はＣＮである。

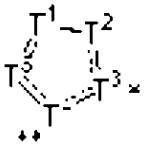
【１３８５】
特定の実施形態では、少なくとも１個のＲａ^{3}は、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒ）、（ＣＨ$_{2}$）－ハロゲン、（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－ハロゲン、または（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－ハロゲンである。さらなる実施形態では、少なくとも１個のＲａ^{3}は、Ｃｌ、（ＣＨ$_{2}$）－Ｃｌ、（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－Ｃｌ、または（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－Ｃｌである。さらなる実施形態では、少なくとも１個のＲａ^{3}はＣｌである。
【１３８６】
特定の実施形態では、１個のＲａ^{3}はＬである。
【１３８７】
特定の実施形態では、１個のＲａ^{3}は、Ｃ（Ｏ）ＮＲａ^{5}Ｌである。さらなる実施形態では、Ｒａ^{5}はＨである。他の態様において、Ｒａ^{5}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。
【１３８８】
特定の実施形態では、Ｒａ^{4}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。さらなる実施形態では、Ｒａ^{4}はメチルである。
【１３８９】
特定の実施形態では、Ｒａ^{5}はＨである。
【１３９０】
特定の実施形態では、Ｒａ^{5}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。さらなる実施形態では、Ｒａ^{5}はメチルである。
【１３９１】
特定の実施形態では、
【１３９２】
【化６５６】



は、
【１３９３】
【化６５７】



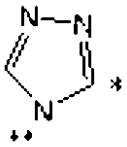
であり、ならびにＡ^{1}はＳである。
【１３９４】
特定の実施形態では、
【１３９５】
【化６５８】



は、

【１３９６】

【化６５９】



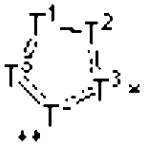
であり、A^1は、Ｃ＝Ｃである。

【１３９７】

特定の実施形態では、

【１３９８】

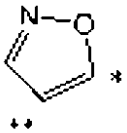
【化６６０】



は、

【１３９９】

【化６６１】



であり、A^1は、Ｃ＝Ｃである。

【１４００】

特定の実施形態では、A^2はＮＨであり、Ra^2は（CH_2）$_{0-3}$－ヘテロシクリルである。さらなる実施形態では、Ra^2は（CH_2）$_3$－ヘテロシクリルである。さらなる実施形態では、ヘテロシクリルはピペラジニルである。さらなる実施形態では、ヘテロシクリルはC_1－C_3アルキル、Ｌ、またはＣ（Ｏ）Ｌで置換されている。

【１４０１】

特定の実施形態では、A^2はＮＨであり、Ra^2は（CH_2）$_{0-3}$－フェニルである。さらなる実施形態では、Ra^2はフェニルである。さらなる実施形態では、フェニルはＯＨまたはＬで置換されている。

【１４０２】

特定の実施形態では、A^2はＮＨであり、Ra^2はＬである。

【１４０３】

特定の実施形態では、A^2はＮＨであり、Ra^2はＨまたはC_1－C_6アルキルである。さらなる実施形態では、Ra^2はC_1－C_4アルキルである。

【１４０４】

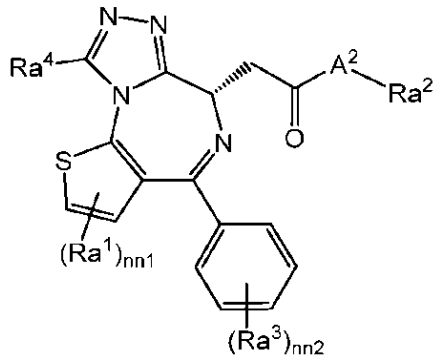
特定の実施形態では、A^2はＯであり、Ra^2はＨまたはC_1－C_6アルキルである。さらなる実施形態では、Ra^2はC_1－C_4アルキルである。

【１４０５】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、式ＴＬ－Ｉ１の化合物：

【１４０６】

【化６６２】



(TL-I1),

またはその薬学的に許容される塩である（式中、A^2、Ra^1、Ra^2、Ra^3、Ra^4、Ra^5、ｎｎ１、およびｎｎ２は、それぞれ式ＴＬ－Ｉで上に定義した通りである）。

【１４０７】

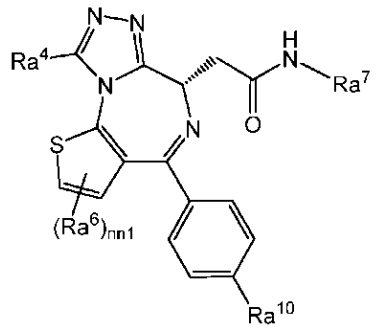
A^2、Ra^1、Ra^2、Ra^3、Ra^4、Ra^5、ｎｎ１、およびｎｎ２はそれぞれ、式ＴＬ－Ｉにおいて上に記載された部分から選択することができる。A^2、Ra^1、Ra^2、Ra^3、Ra^4、Ra^5、ｎｎ１、およびｎｎ２のうちの１つについて定義された部分はそれぞれ、式ＴＬ－Ｉにおいて上に記載のA^2、Ra^1、Ra^2、Ra^3、Ra^4、Ra^5、ｎｎ１およびｎｎ２のうちの他のものについて定義された部分のいずれとも組み合わせることができる。

【１４０８】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、式ＴＬ－Ｉ１ａ～ＴＬ－Ｉ１ｄの化合物：

【１４０９】

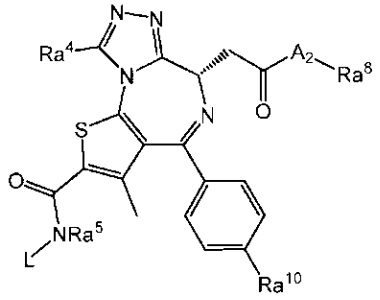
【化６６３】



(TL-I1a),

【１４１０】

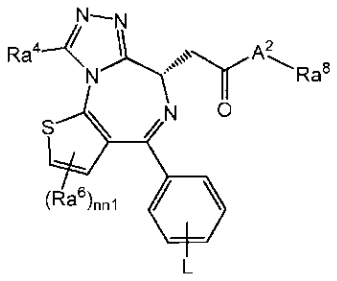
【化６６４】



(TL-I1b),

【１４１１】

【化６６５】

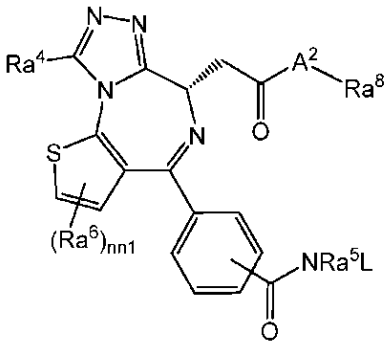


(TL-I1c),

または

【１４１２】

【化６６６】



(TL-I1d),

またはその薬学的に許容される塩である（式中、

各Ｒａ^{6}は独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$－ＣＮ、（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$－ハロゲン、（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$－ＯＨ、または（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルコキシであり、

Ｒａ^{7}は、（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$－ヘテロシクリル、（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$－フェニル、またはＬであり（ここでヘテロシクリルは、１個の飽和５－もしくは６－員環およびＮ、Ｏ、およびＳから選択される１～２個のヘテロ原子を含み、Ｌ、またはＣ（Ｏ）Ｌで置換されており、フェニルはＬで置換されている）、

Ｒａ^{8}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$－ヘテロシクリル、または（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$－フェニルであり（ここでヘテロシクリルは、１個の飽和５－もしくは６－員環およびＮ、Ｏ、およびＳから選択される１～２個のヘテロ原子を含み、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルで置換されていてもよく、フェニルはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、ＣＮ、ハロゲン、ＯＨ、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルコキシで置換されていてもよい）

Ｒａ^{10}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$－ＣＮ、または（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$－ハロゲンであり、ならびに

Ａ^{2}、Ｒａ^{4}、Ｒａ^{5}、ｎｎ１、およびＬはそれぞれ、式ＴＬ－Ｉにおいて上で定義された通りである）。

【１４１３】

特定の実施形態では、ｎｎ１は０である。

【１４１４】

特定の実施形態では、ｎｎ１は１である。

【１４１５】

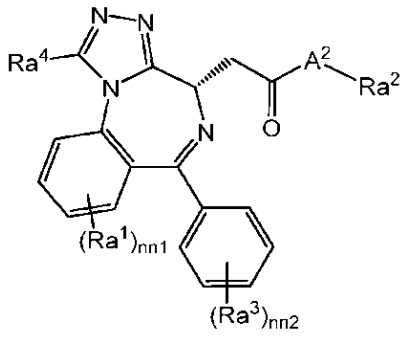
特定の実施形態では、ｎｎ１は２である。

【１４１６】

特定の実施形態では、少なくとも１個のＲａ^{6}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。さらなる実施形態では、少なくとも１個のＲａ^{6}はメチルである。さらなる実施形態では、２個のＲａ^{6}はメチルである。

【１４１７】
特定の実施形態では、少なくとも１個のＲａ^{6}は、ＣＮ、（ＣＨ$_{2}$）－ＣＮ、（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－ＣＮ、または（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－ＣＮである。さらなる実施形態では、少なくとも１個のＲａ^{6}は（ＣＨ$_{2}$）－ＣＮである。
【１４１８】
特定の実施形態では、少なくとも１個のＲａ^{6}は、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒ）、（ＣＨ$_{2}$）－ハロゲン、（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－ハロゲン、または（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－ハロゲンである。さらなる実施形態では、少なくとも１個のＲａ^{6}は、Ｃｌ、（ＣＨ$_{2}$）－Ｃｌ、（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－Ｃｌ、または（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－Ｃｌである。
【１４１９】
特定の実施形態では、少なくとも１個のＲａ^{6}は、ＯＨ、（ＣＨ$_{2}$）－ＯＨ、（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－ＯＨ、または（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－ＯＨである。
【１４２０】
特定の実施形態では、少なくとも１個のＲａ^{6}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、またはプロポキシ）、（ＣＨ$_{2}$）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルコキシ、（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルコキシ、または（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルコキシである。特定の実施形態では、少なくとも１個のＲａ^{6}はメトキシである。
【１４２１】
特定の実施形態では、Ｒａ^{7}は、ヘテロシクリル、（ＣＨ$_{2}$）－ヘテロシクリル、（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－ヘテロシクリル、または（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－ヘテロシクリルである。さらなる実施形態では、Ｒａ^{7}は（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－ヘテロシクリルである。さらなる実施形態では、ヘテロシクリルは、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、モルホリニル、およびチオモルホリニルから選択される。さらなる実施形態では、ヘテロシクリルはピペラジニルである。
【１４２２】
特定の実施形態では、ヘテロシクリルはＣ（Ｏ）Ｌで置換されている。
【１４２３】
特定の実施形態では、ヘテロシクリルはＬで置換されている。
【１４２４】
特定の実施形態では、Ｒａ^{7}は、フェニル、（ＣＨ$_{2}$）－フェニル、（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－フェニル、または（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－フェニルである。さらなる実施形態では、Ｒａ^{7}はフェニルである。
【１４２５】
特定の実施形態では、Ｒａ^{7}はＬである。
【１４２６】
特定の実施形態では、Ｒａ^{8}はＨである。
【１４２７】
特定の実施形態では、Ｒａ^{8}は直鎖Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$または分枝Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ｉ－プロピル、ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、またはヘキシル）である。さらなる実施形態では、Ｒａ^{8}はメチル、エチル、またはｔ－ブチルである。
【１４２８】
特定の実施形態では、Ｒａ^{8}は、ヘテロシクリル、（ＣＨ$_{2}$）－ヘテロシクリル、（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－ヘテロシクリル、または（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－ヘテロシクリルである。さらなる実施形態では、Ｒａ^{8}は（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－ヘテロシクリルである。さらなる実施形態では、ヘテロシクリルは、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、モルホリニル、およびチオモルホリニルから選択される。さらなる実施形態では、ヘテロシクリルはピペラジニルである。

【１４２９】
特定の実施形態では、ヘテロシクリルは、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）で置換されている。
【１４３０】
特定の実施形態では、Ｒａ^{8}は、フェニル、（ＣＨ$_2$）－フェニル、（ＣＨ$_2$）$_2$－フェニル、または（ＣＨ$_2$）$_3$－フェニルである。さらなる実施形態では、Ｒａ^{8}はフェニルである。
【１４３１】
特定の実施形態では、フェニルは、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）で置換されている。特定の実施形態では、フェニルはＣＮで置換されている。特定の実施形態では、フェニルはハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒ）で置換されている。特定の実施形態では、フェニルはＯＨで置換されている。特定の実施形態では、フェニルは、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、またはプロポキシ）で置換されている。
【１４３２】
特定の実施形態では、Ｒａ^{10}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。
【１４３３】
特定の実施形態では、Ｒａ^{10}は、ＣＮ、（ＣＨ$_2$）－ＣＮ、（ＣＨ$_2$）$_2$－ＣＮ、または（ＣＨ$_2$）$_3$－ＣＮである。
【１４３４】
特定の実施形態では、Ｒａ^{10}は、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒ）、（ＣＨ$_2$）－ハロゲン、（ＣＨ$_2$）$_2$－ハロゲン、または（ＣＨ$_2$）$_3$－ハロゲンである。さらなる実施形態では、Ｒａ^{10}はＣｌ、（ＣＨ$_2$）－Ｃｌ、（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｃｌ、または（ＣＨ$_2$）$_3$－Ｃｌである。さらなる実施形態では、Ｒａ^{10}はＣｌである。
【１４３５】
Ａ^2、Ｒａ^4、Ｒａ^5、およびｎｎ１はそれぞれ、式ＴＬ－Ｉにおいて上に記載された部分から選択することができる。Ａ^2、Ｒａ^4、Ｒａ^5、Ｒａ^6、Ｒａ^7、Ｒａ^8、Ｒａ^{10}、およびｎｎ１のうちの１つについて定義された部分はそれぞれ、式ＴＬ－Ｉにおいて上に記載のＡ^2、Ｒａ^4、Ｒａ^5、Ｒａ^6、Ｒａ^7、Ｒａ^8、Ｒａ^{10}、およびｎｎ１のうちの他のものについて定義された部分のいずれとも組み合わせることができる。
【１４３６】
特定の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、式ＴＬ－Ｉ２の化合物：
【１４３７】
【化６６７】



(TL-I2),

またはその薬学的に許容される塩である（式中、Ａ^2、Ｒａ^1、Ｒａ^2、Ｒａ^3、Ｒａ^4、Ｒａ^5、ｎｎ１、およびｎｎ２はそれぞれ式ＴＬ－Ｉで上に定義した通りである）。
【１４３８】
Ａ^2、Ｒａ^1、Ｒａ^2、Ｒａ^3、Ｒａ^4、Ｒａ^5、ｎｎ１、およびｎｎ２はそれぞれ、式ＴＬ－Ｉにおいて上に記載された部分から選択することができる。Ａ^2、Ｒａ^1、Ｒａ^2、

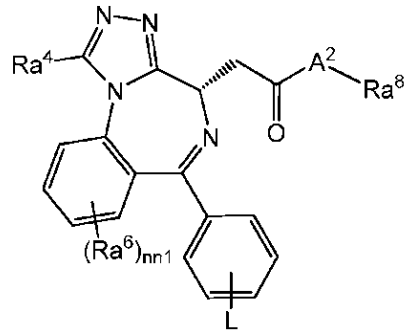
Ｒａ^{3}、Ｒａ^{4}、Ｒａ^{5}、ｎｎ１、およびｎｎ２のうちの１つについて定義された部分はそれぞれ、式ＴＬ－Ｉにおいて上に記載のＡ^{2}、Ｒａ^{1}、Ｒａ^{2}、Ｒａ^{3}、Ｒａ^{4}、Ｒａ^{5}、ｎｎ１およびｎｎ２のうちの他のものについて定義された部分のいずれとも組み合わせることができる。

【１４３９】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、式ＴＬ－Ｉ２ａ～ＴＬ－Ｉ２ｃの化合物：

【１４４０】

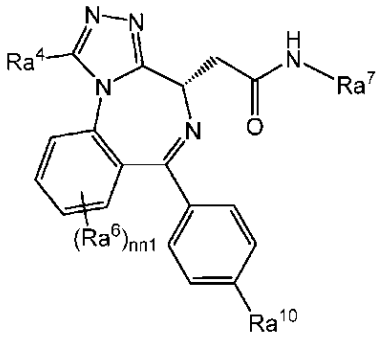
【化６６８】



(TL-I2a),

【１４４１】

【化６６９】

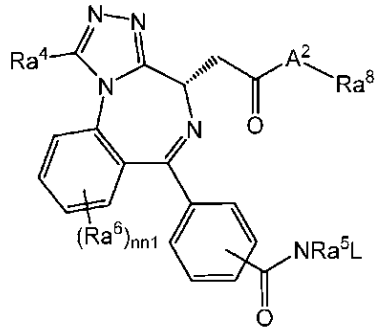


(TL-I2b),

または

【１４４２】

【化６７０】



(TL-I2c),

またはその薬学的に許容される塩である（式中、Ａ^{2}、Ｒａ^{4}、Ｒａ^{5}、ｎｎ１、およびＬはそれぞれ、式ＴＬ－Ｉで上に定義した通りであり、Ｒａ^{6}、Ｒａ^{7}、Ｒａ^{8}、およびＲａ^{10}はそれぞれ、式ＴＬ－Ｉ１ａ～ＴＬ－Ｉ１ｄで上に定義した通りである）。

【１４４３】

Ａ^{2}、Ｒａ^{4}、Ｒａ^{5}、およびｎｎ１はそれぞれ、式ＴＬ－Ｉで上に記載の部分から選択

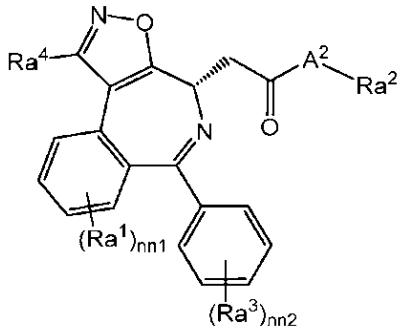
することができ、Ｒａ^{6}、Ｒａ^{7}、Ｒａ^{8}、およびＲａ^{10}はそれぞれ、式ＴＬ－Ｉ１ａ～ＴＬ－Ｉ１ｄで上に記載の部分から選択することができる。Ａ^{2}、Ｒａ^{4}、Ｒａ^{5}、Ｒａ^{6}、Ｒａ^{7}、Ｒａ^{8}、Ｒａ^{10}、およびｎｎ１のうちの１つについて定義された部分はそれぞれ、式ＴＬ－ＩおよびＴＬ－Ｉ１ａ～ＴＬ－Ｉ１ｄで上に記載のＡ^{2}、Ｒａ^{4}、Ｒａ^{5}、Ｒａ^{6}、Ｒａ^{7}、Ｒａ^{8}、Ｒａ^{10}、およびｎｎ１のうちの他のものについて定義された部分のいずれとも組み合わせることができる。

【１４４４】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは式ＴＬ－Ｉ３の化合物：

【１４４５】

【化６７１】



(TL-I3),

またはその薬学的に許容される塩である。

【１４４６】

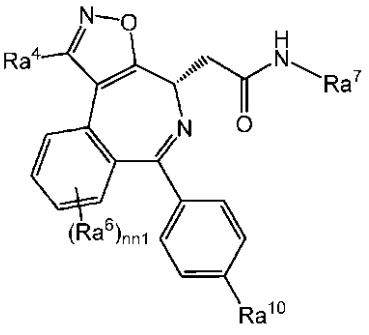
Ａ^{2}、Ｒａ^{1}、Ｒａ^{2}、Ｒａ^{3}、Ｒａ^{4}、Ｒａ^{5}、ｎｎ１、およびｎｎ２は、それぞれ式ＴＬ－Ｉで上に定義した通りである。Ａ^{2}、Ｒａ^{1}、Ｒａ^{2}、Ｒａ^{3}、Ｒａ^{4}、Ｒａ^{5}、ｎｎ１、およびｎｎ２はそれぞれ、式ＴＬ－Ｉにおいて上に記載された部分から選択することができる。Ａ^{2}、Ｒａ^{1}、Ｒａ^{2}、Ｒａ^{3}、Ｒａ^{4}、Ｒａ^{5}、ｎｎ１、およびｎｎ２のうちの１つについて定義された部分はそれぞれ、式ＴＬ－Ｉにおいて上に記載のＡ^{2}、Ｒａ^{1}、Ｒａ^{2}、Ｒａ^{3}、Ｒａ^{4}、Ｒａ^{5}、ｎｎ１およびｎｎ２のうちの他のものについて定義された部分のいずれとも組み合わせることができる。

【１４４７】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは、式ＴＬ－Ｉ３ａ～ＴＬ－Ｉ３ｃの化合物：

【１４４８】

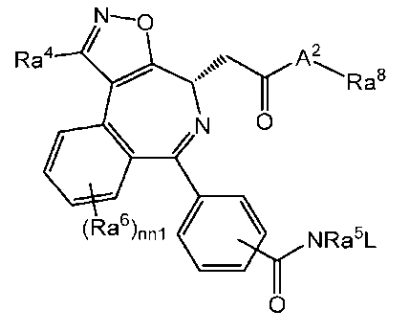
【化６７２】



(TL-I3a),

【１４４９】

【化６７３】

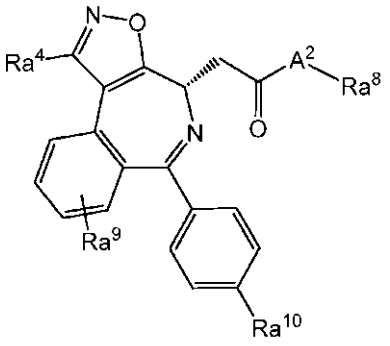


(TL-I3b),

または

【１４５０】

【化６７４】



(TL-I3c),

またはその薬学的に許容される塩である（式中、

Ra^9は、Ｃ（Ｏ）ＮＲａ^{5}Ｌ、ＯＬ、ＮＲａ^{5}Ｌ、またはＬであり、

A^2、Ra^4、Ra^5、ｎｎ１、およびＬはそれぞれ、式ＴＬ－Ｉで上に定義された通りであり、ならびに

Ra^6、Ra^7、Ra^8、およびRa^{10}はそれぞれ、式ＴＬ－Ｉ１ａ～ＴＬ－Ｉ１ｄで上に定義された通りである）。

【１４５１】

特定の実施形態では、Ra^9は、Ｃ（Ｏ）ＮＲａ^{5}Ｌである。さらなる実施形態では、Ra^5はＨである。他の態様において、Ra^5はC_1－C_3アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。

【１４５２】

特定の実施形態では、Ra^9はＯＬである。

【１４５３】

特定の実施形態では、Ra^9は、ＮＲａ^{5}Ｌである。さらなる実施形態では、Ra^5はＨである。他の態様において、Ra^5はC_1－C_3アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。他の実施形態では、Ra_5はメチルである。

【１４５４】

特定の実施形態では、Ra^9はＬである。

【１４５５】

A^2、Ra^4、Ra^5、およびｎｎ１はそれぞれ、式ＴＬ－Ｉで上に記載の部分から選択することができ、Ra^6、Ra^7、Ra^8、およびRa^{10}はそれぞれ、式ＴＬ－Ｉ１ａ～ＴＬ－Ｉ１ｄで上に記載の部分から選択することができる。A^2、Ra^4、Ra^5、Ra^6、Ra^7、Ra^8、Ra^9、Ra^{10}、およびｎｎ１のうちの１つについて定義された部分はそれぞれ、式ＴＬ－ＩおよびＴＬ－Ｉ１ａ～ＴＬ－Ｉ１ｄで上に記載のA^2、Ra^4、Ra^5、Ra^6、Ra^7、Ra^8、Ra^9、Ra^{10}、およびｎｎ１のうちの他のものにつ

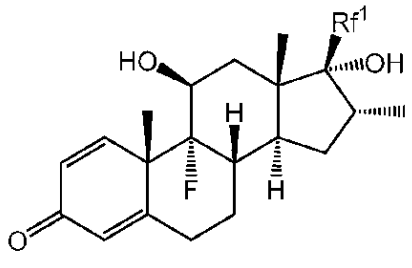
いて定義された部分のいずれとも組み合わせることができる。

【１４５６】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは式ＴＬ－ＶＩの化合物：

【１４５７】

【化６７５】



(TL-VI),

またはその薬学的に許容される塩である（式中、

Ｒｆ^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＮＲｆ^{2}Ｌ、ＯＬ、ＮＲｆ^{2}Ｌ、またはＬであり、

Ｒｆ^{2}は独立して、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり、ならびに

Ｌは、リンカーである）。

【１４５８】

特定の実施形態では、Ｒｆ^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＮＲｆ^{2}Ｌである。さらなる実施形態では、Ｒｆ^{2}はＨである。他の実施形態では、Ｒｆ^{2}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。

【１４５９】

特定の実施形態では、Ｒｆ^{1}はＯＬである。

【１４６０】

特定の実施形態では、Ｒｆ^{1}はＮＲｅ^{4}Ｌである。さらなる実施形態では、Ｒｆ^{2}はＨである。他の実施形態では、Ｒｆ^{2}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。他の実施形態では、Ｒｆ^{2}はメチルである。

【１４６１】

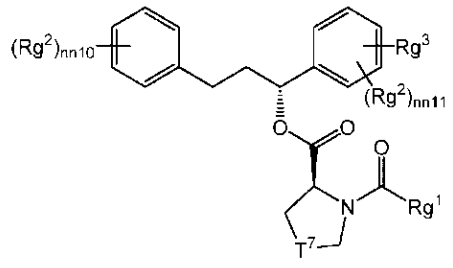
特定の実施形態では、Ｒｆ^{1}はＬである。

【１４６２】

特定の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは式ＴＬ－ＶＩＩの化合物である。

【１４６３】

【化６７６】



(TL-VII),

またはその薬学的に許容される塩である（式中、

Ｔ^{7}は、ＣＨ$_{2}$またはＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$であり、

Ｒｇ^{1}は、Ｃ（Ｏ）Ｒｇ^{5}または（ＣＨ$_{2}$）$_{1-3}$Ｒｇ^{6}であり、

ｎｎ１０は、０、１、２、または３であり、

ｎｎ１１は、０、１、２、または３であり、

各Ｒｇ^{2}は独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルコキシ、ＣＮ、またはハロゲンであり、

Ｒｇ^{3}は、Ｃ（Ｏ）ＮＲｇ^{4}Ｌ、ＯＬ、ＮＲｇ^{4}Ｌ、Ｌ、Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{1-3}$－Ｃ（Ｏ

）ＮＲｇ^{4}Ｌ、またはＮＨＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1-3}$－Ｃ（Ｏ）ＮＲｇ^{4}Ｌであり、
Ｒｇ^{4}、はＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり、
Ｒｇ^{5}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒｇ^{6}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルコキシ、ＣＮ、またはハロゲンで置換されていてもよいフェニルであり、ならびに
Ｌは、リンカーである）。

【１４６４】

特定の実施形態では、Ｔ^{7}はＣＨ$_{2}$である。

【１４６５】

特定の実施形態では、Ｔ^{7}はＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$である。

【１４６６】

特定の実施形態では、Ｒｇ^{1}は、Ｃ（Ｏ）Ｒｇ^{5}である。

【１４６７】

特定の実施形態では、Ｒｇ^{1}は、（ＣＨ$_{2}$）－Ｒｇ^{6}、（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－Ｒｇ^{6}、または（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－Ｒｇ^{6}である。

【１４６８】

特定の実施形態では、Ｒｇ^{5}は、直鎖Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$または分枝Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ｉ－プロピル、ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、またはヘキシル）である。

【１４６９】

特定の実施形態では、Ｒｇ^{6}は、非置換フェニルである。

【１４７０】

特定の実施形態では、Ｒｇ^{6}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、またはプロポキシ）、ＣＮ、およびハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒ）から独立して選択される１、２、３またはそれ以上の置換基で置換されたフェニルである。

【１４７１】

特定の実施形態では、ｎｎ１０は０である。

【１４７２】

特定の実施形態では、ｎｎ１０は１である。

【１４７３】

特定の実施形態では、ｎｎ１０は２である。

【１４７４】

特定の実施形態では、ｎｎ１０は３である。

【１４７５】

特定の実施形態では、ｎｎ１１は０である。

【１４７６】

特定の実施形態では、ｎｎ１１は１である。

【１４７７】

特定の実施形態では、ｎｎ１１は２である。

【１４７８】

特定の実施形態では、ｎｎ１１は３である。

【１４７９】

特定の実施形態では、少なくとも１個のＲｇ^{2}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。さらなる実施形態では、少なくとも１個のＲｇ^{2}はメチルである。

【１４８０】

特定の実施形態では、少なくとも１個のＲｇ^{2}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、またはプロポキシ）である。さらなる実施形態では、少なくとも１個のＲｇ^{2}はメトキシである。

【１４８１】
特定の実施形態では、少なくとも１個のＲｇ^{2}はＣＮである。
【１４８２】
特定の実施形態では、少なくとも１個のＲｇ^{2}は、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒ）である。
【１４８３】
特定の実施形態では、Ｒｇ^{3}は、Ｃ（Ｏ）ＮＲｇ^{4}Ｌである。さらなる実施形態では、Ｒｇ^{4}はＨである。他の実施形態では、Ｒｇ^{4}は$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。
【１４８４】
特定の実施形態では、Ｒｇ^{3}はＯＬである。
【１４８５】
特定の実施形態では、Ｒｇ^{3}はＮＲｇ^{4}Ｌである。さらなる実施形態では、Ｒｇ^{4}はＨである。他の実施形態では、Ｒｇ^{4}は$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。他の実施形態では、Ｒｇ^{4}はメチルである。
【１４８６】
特定の実施形態では、Ｒｇ^{3}はＬである。
【１４８７】
特定の実施形態では、Ｒｇ^{3}は、Ｏ－（$ＣＨ_{2}$）－Ｃ（Ｏ）ＮＲｇ^{4}Ｌ、Ｏ－（$ＣＨ_{2}$）$_{2}$－Ｃ（Ｏ）ＮＲｇ^{4}Ｌ、またはＯ－（$ＣＨ_{2}$）$_{3}$－Ｃ（Ｏ）ＮＲｇ^{4}Ｌである。さらなる実施形態では、Ｒｇ^{3}はＯ－（$ＣＨ_{2}$）－Ｃ（Ｏ）ＮＲｇ^{4}Ｌである。さらなる実施形態では、Ｒｇ^{4}はＨである。他の実施形態では、Ｒｇ^{4}は$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。
【１４８８】
特定の実施形態では、Ｒｇ^{3}は、ＮＨＣ（Ｏ）－（$ＣＨ_{2}$）－Ｃ（Ｏ）ＮＲｇ^{4}Ｌ、ＮＨＣ（Ｏ）－（$ＣＨ_{2}$）$_{2}$－Ｃ（Ｏ）ＮＲｇ^{4}Ｌ、またはＮＨＣ（Ｏ）－（$ＣＨ_{2}$）$_{3}$－Ｃ（Ｏ）ＮＲｇ^{4}Ｌである。さらなる実施形態では、Ｒｇ^{3}は、ＮＨＣ（Ｏ）－（$ＣＨ_{2}$）－Ｃ（Ｏ）ＮＲｇ^{4}Ｌ、ＮＨＣ（Ｏ）－（$ＣＨ_{2}$）$_{2}$－Ｃ（Ｏ）ＮＲｇ^{4}Ｌである。さらなる実施形態では、Ｒｇ^{3}はＮＨＣ（Ｏ）－（$ＣＨ_{2}$）$_{2}$－Ｃ（Ｏ）ＮＲｇ^{4}Ｌである。さらなる実施形態では、Ｒｇ^{4}はＨである。他の実施形態では、Ｒｇ^{4}は$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。
【１４８９】
特定の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドは図４９の構造から選択される（式中、Ｒは、リンカーが結合している点である）。
【１４９０】
特定の実施形態では、ｄＴＡＧターゲティングリガンドまたは標的は、存在（公知のｄＴＡＧ結合部分）およびリンカーを収容することができる機能的位置を有する強力で選択的なリガンドを開発する能力に基づいて選択される。いくつかの実施形態は選択性がより低いｄＴＡＧターゲティングリガンドに関し、これは、化合物選択性または標的ＩＤの尺度としてプロテオミクスと組み合わせた分解から利益を得ることができる。
【１４９１】
本出願のいくつかの実施形態は、ＣＡＲの分解または３０％～１００％の喪失に関する。特定の実施形態は、ＣＡＲの５０～１００％の喪失に関する。他の実施形態は、ＣＡＲの７５～９５％の喪失に関する。
【１４９２】
本発明で使用するためのヘテロ二官能性化合物の非限定的な例としては、以下が挙げられる：
図５０は、本発明で使用するための特異的化合物を提供する。
【１４９３】
図５１は、本発明で使用するための特異的化合物を提供し、上記構造中のＸは、Ｆ、Ｃ

ｌ、ＢｒおよびＩから選択されるハロゲンである。

【１４９４】

図５２は、本発明使用するための特異的化合物を提供する。

【１４９５】

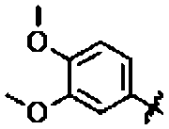
図５３は、本発明で使用するための特異的化合物を提供する

（式中、

R^{AR1}は

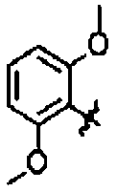
【１４９６】

【化６７７】



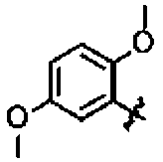
【１４９７】

【化６７８】



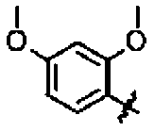
【１４９８】

【化６７９】



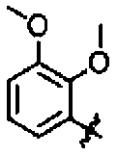
【１４９９】

【化６８０】



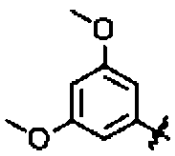
【１５００】

【化６８１】



【１５０１】

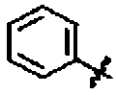
【化６８２】



および

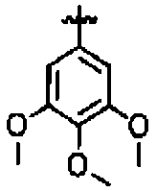
【１５０２】

【化６８３】

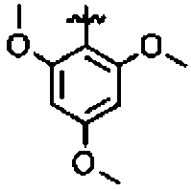


から選択され、ならびに
R^{AR2}は

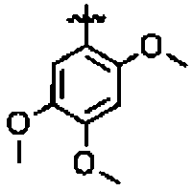
【１５０３】
【化６８４】



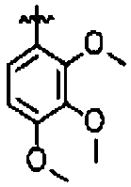
【１５０４】
【化６８５】



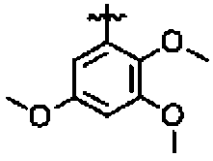
【１５０５】
【化６８６】



【１５０６】
【化６８７】

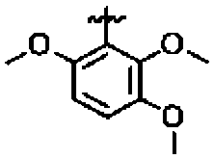


【１５０７】
【化６８８】



【１５０８】

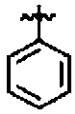
【化６８９】



および

【１５０９】

【化６９０】



から選択される）。

【１５１０】

本発明で使用するためのさらなる化合物は、図５４の構造を含む。

【１５１１】

前述のヘテロ二官能性化合物のいくつかは、１または複数の不斉中心を含み、したがってさまざまな異性体形態、例えば立体異性体および／またはジアステレオマーで存在することがある。したがって、化合物およびその医薬組成物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、または幾何異性体の形態であり得るか、または立体異性体の混合物の形態であり得る。特定の実施形態では、本出願の化合物はエナンチオピュアな化合物である。他の特定の実施形態では、立体異性体またはジアステレオマーの混合物が提供される。

【１５１２】

さらに、本明細書に記載の特定のヘテロ二官能性化合物は、他に示されない限り、ＺまたはＥ異性体のいずれかとして存在し得る１または複数の二重結合を有してもよい。本出願はさらに、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体としての化合物、またはさまざまな異性体の混合物、例えば立体異性体のラセミ混合物としての化合物を包含する。上述の化合物自体に加えて、本出願はまた、これらのヘテロ二官能性化合物の薬学的に許容される誘導体、および本出願の１または複数の化合物と１または複数の薬学的に許容される賦形剤または添加剤とを含む組成物を包含する。

【１５１３】

本出願のヘテロ二官能性化合物は、異なる条件下で化合物を結晶化することによって調製することができ、本出願の一部を形成する化合物の１つまたは多形体の組み合わせとして存在することができる。例えば、再結晶化のために、異なる溶媒、または異なる溶媒混合物を使用して、異なる温度で結晶化を行うことによって、または結晶化中の非常に速い冷却から非常に遅い冷却までの範囲のさまざまな冷却モードを使用することによって、異なる多形体を同定および／または調製することができる。多形体はまた、化合物を加熱または融解した後、徐冷または急冷することによっても得ることができる。多形体の存在は、固体プローブＮＭＲ分光法、ＩＲ分光法、示差走査熱量測定、粉末Ｘ線回折図および／または他の技術によって決定することができる。したがって、本出願は、ヘテロ二官能性化合物、それらの誘導体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの薬学的に許容される塩、それらの薬学的に許容される溶媒和物およびそれらを含有する薬学的に許容される組成物を包含する。

【１５１４】

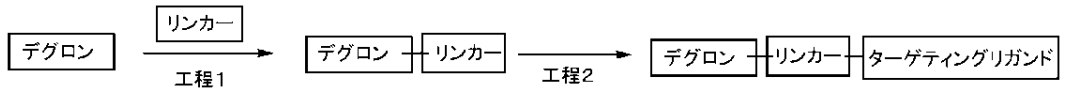
ヘテロ二官能性化合物の一般合成

本明細書に記載のヘテロ二官能性化合物は、当業者に公知の方法によって調製することができる。非限定的な一例では、開示のヘテロ二官能性化合物は、以下のスキームによって製造することができる。

【１５１５】

【化６９１】

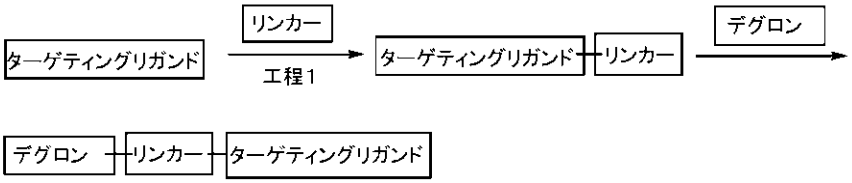
スキーム１



【１５１６】

【化６９２】

スキーム２



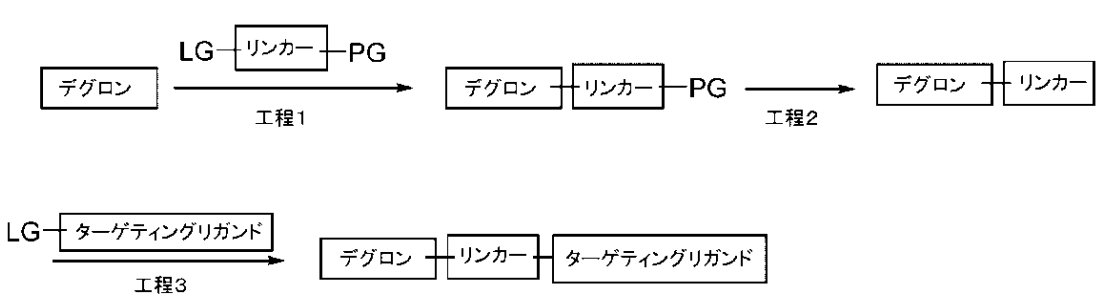
【１５１７】

スキーム１に示されるように、本発明で使用するためのヘテロ二官能性化合物は、デグロンとリンカーを化学的に組み合わせ、続いてその後にｄＴＡＧターゲティングリガンドを添加することによって調製することができる。同様に、スキーム２において、本発明で使用するためのヘテロ二官能性化合物は、最初にｄＴＡＧターゲティングリガンドおよびリンカーを化学的に組み合わせ（ｃｏｍｂｉｎｇ）、続いてその後にデグロンを添加することによって調製される。上記および下記のスキームに示されるように、本発明で使用するためのヘテロ二官能性化合物は、種々の方法および化学反応で当業者によって容易に合成することができる。

【１５１８】

【化６９３】

スキーム３



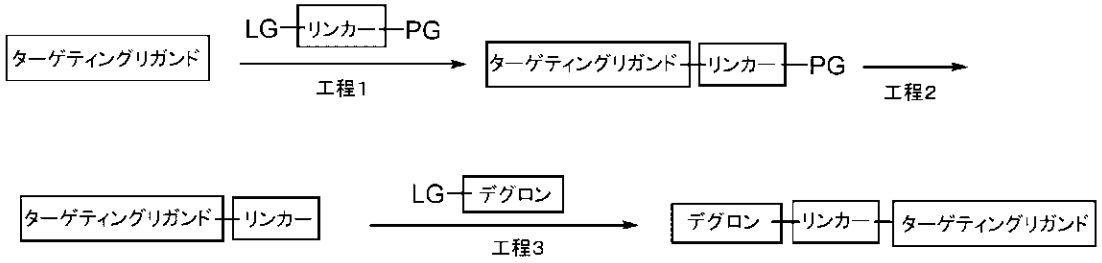
【１５１９】

スキーム３：工程１において、求核性デグロンはリンカー上の脱離基を置換して、デグロンリンカー断片を作製する。工程２において、保護基は、リンカー上の求核部位を遊離させるために、当技術分野で公知の方法によって除去される。工程３において、求核性デグロンリンカー断片は、ｄＴＡＧターゲティングリガンド上の脱離基を置換して、本発明で使用するための化合物を形成する。代替の実施形態では、工程１および／または工程２は、求核攻撃の代わりにカップリング反応によって達成される。

【１５２０】

【化６９４】

スキーム 4



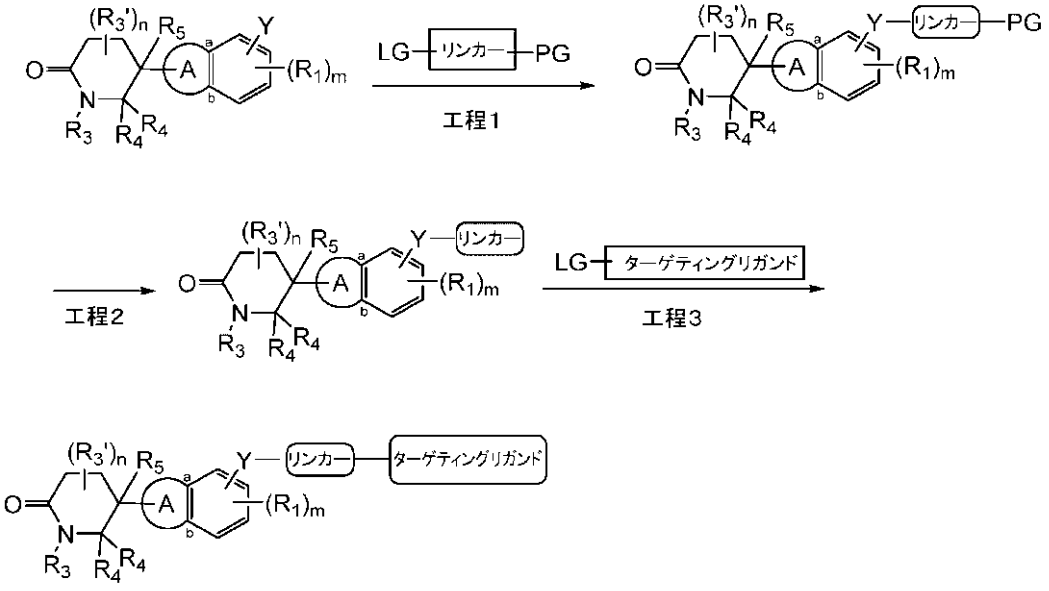
【１５２１】

スキーム４：工程１において、求核性ｄＴＡＧターゲティングリガンドはリンカー上の脱離基を置換して、ｄＴＡＧターゲティングリガンド・リンカー断片を作製する。工程２において、保護基は、リンカー上の求核部位を遊離させるために、当技術分野で公知の方法によって除去される。工程３において、求核性ｄＴＡＧターゲティングリガンド・リンカー断片は、デグロン上の脱離基を置換して、本発明で使用のための化合物を形成する。代替の実施形態では、工程１および／または工程２は、求核攻撃の代わりにカップリング反応によって達成される。

【１５２２】

【化６９５】

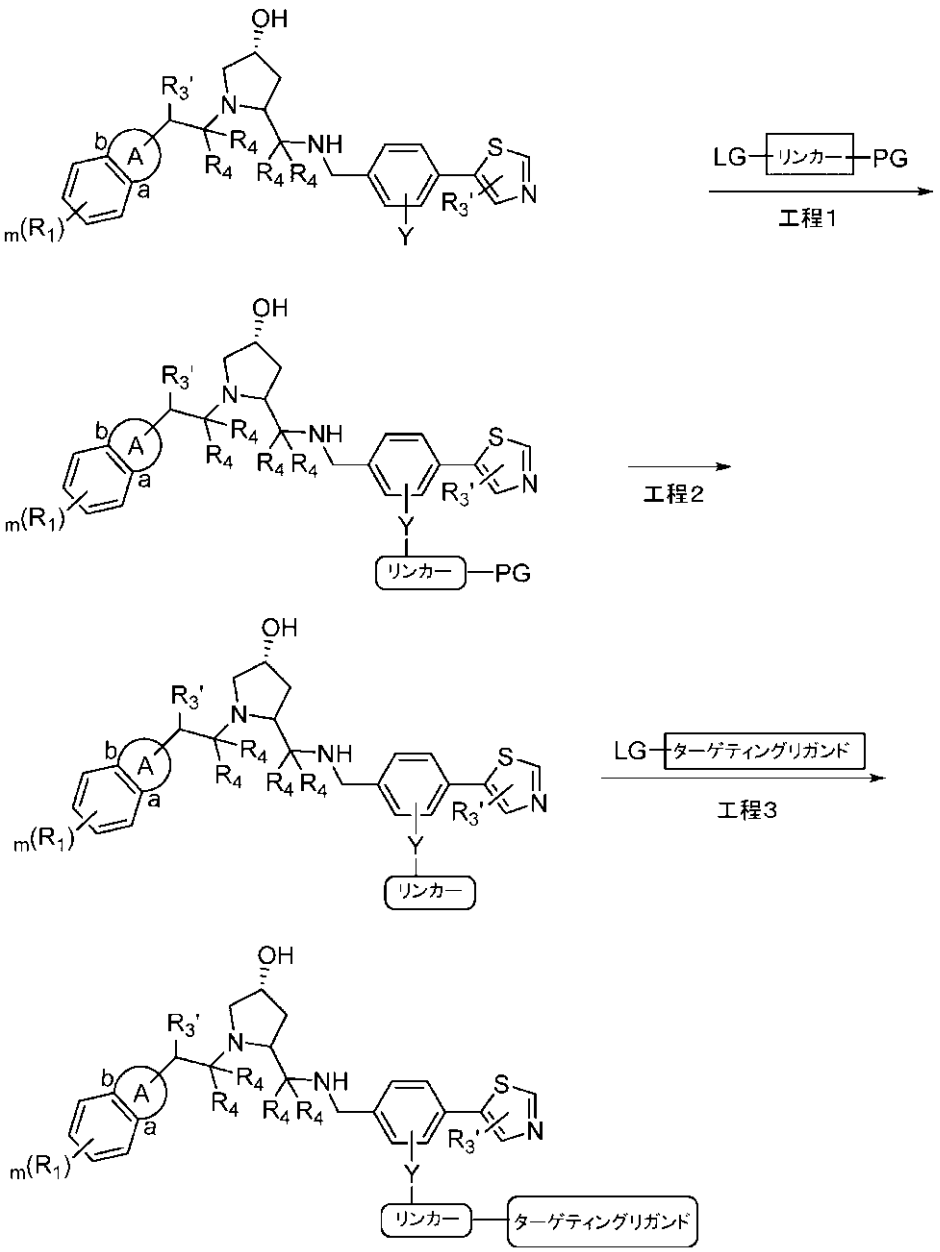
スキーム 5



【１５２３】

【化６９６】

スキーム６



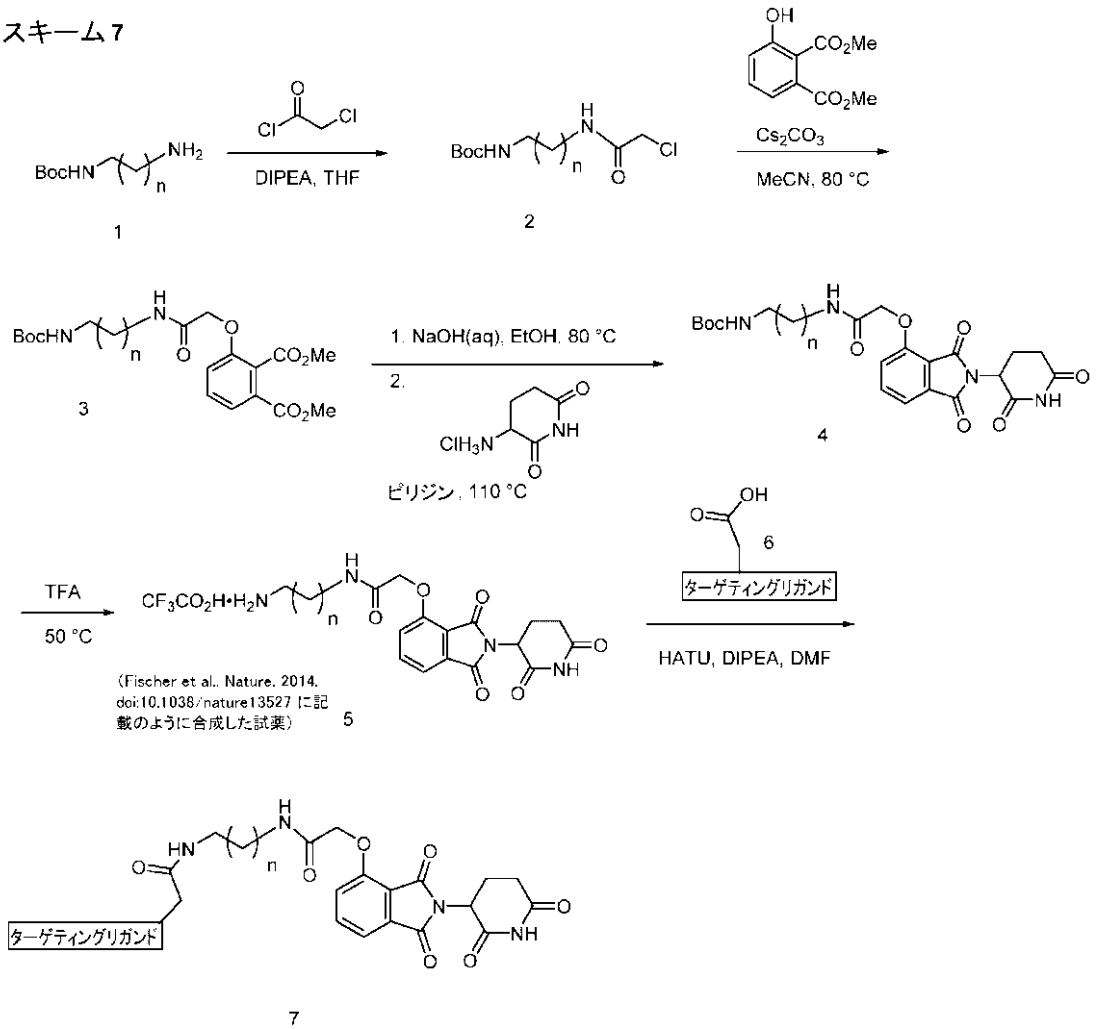
【１５２４】

スキーム５およびスキーム６：工程１において、求核性デグロンはリンカー上の脱離基を置換して、デグロンリンカー断片を作製する。工程２において、保護基は、リンカー上の求核部位を遊離させるために、当技術分野において公知の方法によって除去される。工程３において、求核性デグロンリンカー断片は、ｄＴＡＧターゲティングリガンド上の脱離基を置換して、式Ｉまたは式ＩＩの化合物を形成する。別の実施形態では、工程１および／または工程２は、求核攻撃の代わりにカップリング反応によって達成される。

【１５２５】

【化６９７】

スキーム７



ａ）ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）カルバメートまたはその類似体（例えば、ｎ＝１～２０）（１）またはその類似体（例えば、ｎ＝１～２０）をクロロアセチルクロリドと適切な条件下で反応させて、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－クロロアセトアミド）エチル）カルバメートまたはその類似体（例えば、ｎ＝１～２０）（２）を生成する；

ｂ）ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－クロロアセトアミド）エチル）カルバメートまたはその類似体（２）をジメチル３－ヒドロキシフタレートと適切な条件下で反応させて、３－（２－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）－２－オキソエトキシ）フタレートまたはその類似体（３）を得る；

ｃ）ジメチル３－（２－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）－２－オキソエトキシ）フタレートまたはその類似体（３）を強塩基と反応させ、その後、３－アミノピペリジン－２，６ジオン塩酸塩と反応させて、ｔｅｒｔブチル－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミド）エチル）カルバメートまたはその類似体（４）を生成する；

ｄ）化合物（４）を脱保護して、ジアミノエチル－アセチル－Ｏ－サリドマイドトリフルオロアセテートまたはその類似体（５）を得る；

ｅ）化合物（５）をｄＴＡＧターゲティングリガンドの酸誘導体（化合物（６））と適切な条件下で反応させて、二官能性化合物（７）を得る。

【１５２６】

特定の実施形態では、上記の方法は液相で行われる。他の特定の実施形態では、上記の

方法は固相で行われる。特定の実施形態では、合成方法は、ハイスループット技術またはコンビナトリアルケミストリーにおいて一般的に使用される技術に適している。

【１５２７】

ヘテロ二官能性化合物の代表的合成

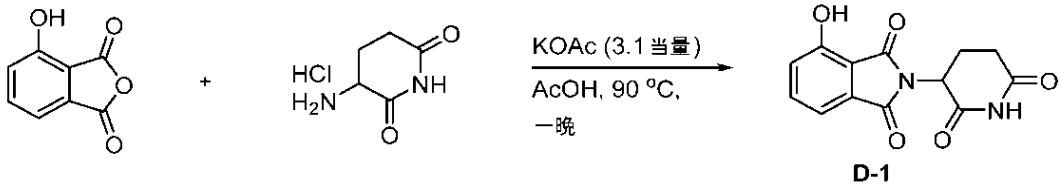
特に明記しない限り、出発材料は市販されているか、または当技術分野に合理的に精通している人なら誰でも実験室合成を介して容易に入手可能である。以下に一般的に記載されるのは、一般的記載される化合物にならびに本明細書のサブクラスおよび種の合成のための手順および一般的な手引きである。

【１５２８】

合成例１’：ＩＭｉＤ誘導体およびデグロンの合成

【１５２９】

【化６９８】



D-1

【１５３０】

一般手順Ｉ：ＩＭｉＤの濃縮

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－１）

２０ｍＬガラスバイアル中に、３－ヒドロキシフタル酸無水物（５００ｍｇ、３．０５ｍｍｏｌ、１当量）、酢酸カリウム（９２７ｍｇ、９．４４ｍｍｏｌ、３．１当量）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（５５２ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ、１．１当量）の酢酸（１０．２ｍＬ、０．３Ｍ）中混合物を、９０℃に一晩加熱した。黒色の反応混合物を室温に冷却し、水で２０ｍＬに希釈し、続いて氷上で３０分間冷却した。得られたスラリーを５０ｍＬのファルコンチューブに移し、これを３５００ｒｐｍで５分間遠心分離した。上清を廃棄し、黒色の固体をメタノールと共に２５０ｍＬのＲＢＦに移し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ（９：１））により精製して、標記化合物を白色の固体として得た（６１９ｍｇ、７４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．０７（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，６．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．９４－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９７（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{13}H_{11}N_2O_5$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値２７５．０７、実測値２７５．２６。

【１５３１】

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ニトロイソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－１０）

３－ニトロフタル酸無水物（３００ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ、１当量）、酢酸カリウム（４７３ｍｇ、４．８２ｍｍｏｌ、３．１当量）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（２８１ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｉに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ（９：１））による精製の後、標題化合物を淡黄色の固体として得た（２８０ｍｇ、５９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．１７（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．１４－８．１０（ｍ，１Ｈ），５．２０（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．０４（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{13}H_{10}N_3O_6$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３０４．０６、実測

値３０４．１９。
【１５３２】
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－ニトロイソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－２）
４－ニトロフタル酸無水物（３００ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（４７３ｍｇ、４．８２ｍｍｏｌ）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（２８１ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｉに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ（３０：１））による精製の後、標題化合物を白色固体として得た（４０９ｍｇ、８７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．１８（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１３．９，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），２．６９－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．０５（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{13}H_{10}N_3O_6$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３０４．０６、実測値３０４．１９。
【１５３３】
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－６）
無水フタル酸（１５５ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（３１８ｍｇ、３．２４ｍｍｏｌ）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（１８９ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｉに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ（１５：１））による精製の後、標題化合物を白色固体として得た（２３５ｍｇ、８７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．１３（ｓ，１Ｈ），８．００－７．７６（ｍ，４Ｈ），５．１６（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．８，１３．７，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．６５－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．１２－１．９９（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{13}H_{11}N_2O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値２５９．０７、実測値２５９．２３。
【１５３４】
２－（２，５－ジオキソピロリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－７）
無水フタル酸（９０ｍｇ、０．６０８ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１８５ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）および３－アミノピロリジン－２，５－ジオン塩酸塩（１０１ｍｇ、０．６６８ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｉに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ（１４：１））による精製の後、標題化合物を白色固体としてを得た（９５ｍｇ、６４％）。ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{12}H_9N_2O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値２４５．０６、実測値２４５．２６。
【１５３５】
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－カルボン酸（Ｄ－１３）
１，２，４－ベンゼントリカルボン酸無水物（２００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（３１７ｍｇ、３．２３ｍｍｏｌ）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（１８８ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｉに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ（９：１））による精製の後、標題化合物を白色固体として得た（１７８ｍｇ、５７％）。ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{14}H_{11}N_2O_6$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３０３．０６、実測値３０３．２４。
【１５３６】
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－１４）
３－フルオロフタル酸無水物（２００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（３６６ｍｇ、３．７３ｍｍｏｌ）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（２１

８ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｉに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ（５０：１））による精製の後、標題化合物を白色固体として得た（２８８ｍｇ、８６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．１５（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄｄｄ，Ｊ＝８．３，７．３，４．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．７１（ｍ，２Ｈ），５．１７（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．１，１３．９，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．６５－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．０４（ｍ，１Ｈ）、ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{13}H_{10}FN_2O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値２７７．０６、実測値２７７．２５。

【１５３７】

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－メチルイソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－１９）

３－メチルフタル酸無水物（１５０ｍｇ、０．９２５ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２８１ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（１６７ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｉに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ（１５：１））による精製の後、標題化合物を白色固体として得た（１６８ｍｇ、６７％）。ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{14}H_{13}N_2O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値２７３．０９、実測値２７３．２４。

【１５３８】

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－２４）

４－フルオロフタル酸無水（２００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（３６６ｍｇ、３．７３ｍｍｏｌ）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（２１８ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｉに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ（１５：１））による精製の後、標題化合物を白色固体として得た（２５４ｍｇ、７６％）。ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{13}H_{10}FN_2O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値２７７．０６、実測値２７７．２４。

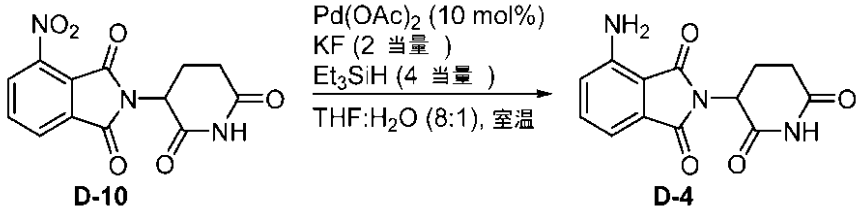
【１５３９】

２－（２，６－ジオキソピペリジン－４－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－４３）

無水フタル酸（６０ｍｇ、０．３１１ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（９５ｍｇ、０．９６３ｍｍｏｌ）および４－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（５６ｍｇ、０．３４２ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｉに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ（９：１））による精製の後、標題化合物を白色の固体としてを得た（４０ｍｇ、４３％）。ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{13}H_{11}N_2O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値２５９．０７、実測値２５９．１８。

【１５４０】

【化６９９】



【１５４１】

一般手順ＩＩ：芳香族ニトロ基の還元

４－アミノ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－４）

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ニトロイソインドリン－１，３

－ジオン（１７３ｍｇ、０．８５４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１２．８ｍｇ、０．０８５４ｍｍｏｌ、１０ｍｏｌ％）およびフッ化カリウム（６６ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、２当量）のＴＨＦ：水（８：１）（５．７ｍＬ、０．１Ｍ）中溶液を室温において撹拌した。トリエチルシラン（３６５μＬ、３．４１ｍｍｏｌ、４当量）をゆっくり加え、得られた黒色の溶液を室温において１時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、これを酢酸エチルで過剰に洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：ＭｅＯＨ（７：１））によって精製して、標題化合物を黄色粉末として得た（７２ｍｇ、４６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．０８（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．５９－６．４４（ｍ，１Ｈ），５．０４（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{13}$Ｈ$_{11}$Ｎ$_3$Ｏ$_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値２７４．０８、実測値２７４．２３。

【１５４２】

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－ニトロイソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－８）

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－ニトロイソインドリン－１，３－ジオン（１００ｍｇ、０．３３０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（７．４ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）、フッ化カリウム（３８ｍｇ、０．６６０ｍｍｏｌ）およびトリエチルシラン（２１１μＬ、１．３２ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＩＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：ＭｅＯＨ（９：１）による精製の後、標題化合物を黄色の固体として得た（３３ｍｇ、３７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．０５（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｓ，２Ｈ），５．０１（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．９，１３．９，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），２．６８－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{13}$Ｈ$_{12}$Ｎ$_3$Ｏ$_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値２７４．０８、実測値２７４．５９。

【１５４３】

４－アミノ－２－（１－ベンジル－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－１２）

２－（１－ベンジル－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ニトロイソインドリン－１，３－ジオン（４８ｍｇ、０．１２２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（２．７ｍｇ、０．０１２２ｍｍｏｌ）、フッ化カリウム（１４ｍｇ、０．２４４ｍｍｏｌ）およびトリエチルシラン（７８μＬ、０．４８８ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＩＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ）による精製の後、標題化合物を黄色の固体として得た（７ｍｇ、１６％）。ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{18}$Ｎ$_3$Ｏ$_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３６４．１３、実測値３６４．３４。

【１５４４】

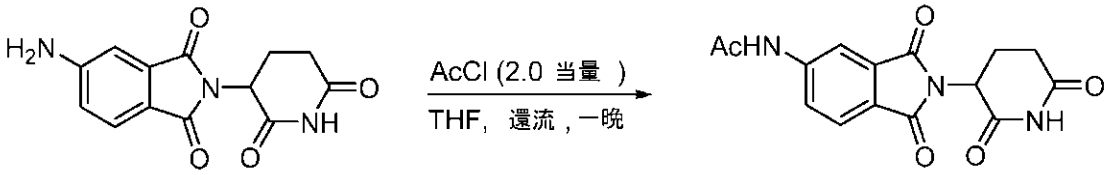
３－（５－アミノ－２－メチル－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｄ－１７）

３－（２－メチル－５－ニトロ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２１ｍｇ、０．０６６４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１．５ｍｇ、０．００６６ｍｍｏｌ）、フッ化カリウム（７．７ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）およびトリエチルシラン（４２μＬ、０．２６６ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＩＩに従い、分取ＨＰＬＣによる精製の後、標題化合物を白色の固体として得た（７ｍｇ、３７％）。ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{14}$Ｈ$_{15}$Ｎ$_4$Ｏ$_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値２８７．１１、実測値２８７．３０。

【１５４５】

３－（７－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオ

ン（Ｄ－４１）
　３－（７－ニトロ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１１ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（０．９ｍｇ、０．００３８ｍｍｏｌ）、フッ化カリウム（４．４ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）およびトリエチルシラン（２４μＬ、０．１５２ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＩＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中０～１０％ＭｅＯＨ）による精製の後、標題化合物を黄色の固体として得た（２ｍｇ、２１％）。ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{13}H_{14}N_3O_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値２６０．１０、実測値２６０．５２。
【１５４６】
【化７００】



D-5

【１５４７】
　一般手順ＩＩＩ：アニリンのアシル化
　Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アセトアミド（Ｄ－５）
　４ｍＬガラスバイアル中で、５－アミノ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３０ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ、１当量）および塩化アセチル（２６μＬ、０．２２０ｍｍｏｌ、２当量））のＴＨＦ（１．８ｍＬ、０．１Ｍ）中混合物を一晩加熱還流した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキをEt_2Oで洗浄して標題化合物を白色固体として得（２７ｍｇ、４７％）、さらなる精製を行わずに使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．１１（ｓ，１Ｈ），１０．６３（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９１－７．８３（ｍ，２Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．０，１３．８，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．６３－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．００（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{15}H_{14}N_3O_5$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３１６．０９、実測値３１６．２３。
【１５４８】
　Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アセトアミド（Ｄ－３）
　４－アミノ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５０ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）および塩化アセチル（２６μＬ、０．３６６ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＩＩＩに従い、標題化合物を白色固体として得た（１０ｍｇ、１７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．１４（ｓ，１Ｈ），９．７３（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．１，１３．９，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．６６－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．００（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{15}H_{14}N_3O_5$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３１６．０９、実測値３１６．２７。
【１５４９】
　２－クロロ－Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アセトアミド（Ｄ－３２）
　５－アミノ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１０ｍｇ、０．０３６６ｍｍｏｌ）およびクロロアセチルクロリド（６μＬ、

０．０７３２ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＩＩＩに従い、標題化合物を白色の固体として得た（７．１ｍｇ、５５％）。ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{15}H_{13}ClN_3O_5$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３５０．０５、実測値３５０．２３。

【１５５０】

２－クロロ－Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アセトアミド（Ｄ－３４）

３－（４－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２０ｍｇ、０．０７７１ｍｍｏｌ）およびクロロアセチルクロリド（１２μＬ、０．１５４ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＩＩＩに従い、標記化合物を白色の固体として得た（１４．９ｍｇ、５６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．０２（ｓ，１Ｈ），１０．２０（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．４７（ｍ，２Ｈ），５．１６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．３３（ｓ，２Ｈ），３．００－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．９７（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{15}H_{15}ClN_3O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３３６．０７、実測値３３６．３１。

【１５５１】

Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アクリルアミド（Ｄ－３５）

３－（４－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２０ｍｇ、０．０７７１ｍｍｏｌ）およびアクリロイルクロリド（１３μＬ、０．１５４ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＩＩＩに従い、標題化合物を白色の固体として得た（１８ｍｇ、７６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １５．７７（ｓ，１Ｈ），１４．８１（ｓ，１Ｈ），１２．６５（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），１２．３７－１２．１８（ｍ，２Ｈ），１１．２８（ｄｄ，Ｊ＝１７．０，１０．２ Ｈｚ，１Ｈ），１１．０６（ｄｄ，Ｊ＝１７．０，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），１０．５７（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），９．９１（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１ Ｈｚ，１Ｈ），９．２４－９．０５（ｍ，２Ｈ），７．６７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１３．７，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，３．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．８３－６．７２（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{16}H_{16}N_3O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３１４．１１、実測値３１４．２４。

【１５５２】

Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アクリルアミド（Ｄ－３６）

５－アミノ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１０ｍｇ、０．０３６６ｍｍｏｌ）およびアクリロイルクロリド（６μＬ、０．０７３２ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＩＩＩに従い、標題化合物を白色の固体として得た（８．８ｍｇ、７３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．１２（ｓ，１Ｈ），１０．８３（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄｄ，Ｊ＝１７．０，１０．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｄｄ，Ｊ＝１７．０，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．８８（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），２．９５－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{16}H_{14}N_3O_5$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３２８．０９、実測値３２８．２３。

【１５５３】

Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アセトアミド（Ｄ－３７）

３－（４－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２０ｍｇ、０．０７７１ｍｍｏｌ）および塩化アセチル（１１μＬ、０．１５４ｍｍ

ｏｌ）を用いて一般手順ＩＩＩに従い、標題化合物を白色の固体として得た（１７ｍｇ、７１％）。ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{15}H_{16}N_3O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３０２．１１、実測値３０１．９９。

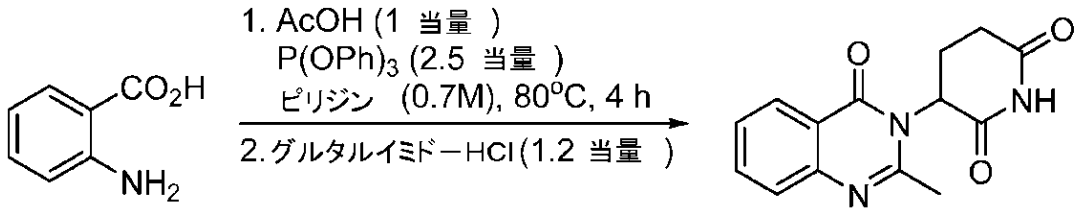
【１５５４】

Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（Ｄ－３８）

３－（４－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２０ｍｇ、０．０７７１ｍｍｏｌ）およびシクロプロパンカルボニルクロリド（１４μＬ、０．１５４ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＩＩＩに従い、標題化合物を白色の固体として得た（１９ｍｇ、７５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．０１（ｓ，１Ｈ），１０．０６（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．３８（ｍ，２Ｈ），５．１４（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．５２－４．３０（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１３．６，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．６４－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８３（ｍ，１Ｈ），０．９０－０．７５（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{17}H_{18}N_3O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３２８．１３、実測値３２８．００。

【１５５５】

【化７０１】



D-9

【１５５６】

一般手順ＩＶ：キナゾリノンの濃縮

３－（２－メチル－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｄ－９）

２０ｍＬガラスバイアルにおいて、アントラニル酸（１００ｍｇ、０．７２９ｍｍｏｌ、１当量）、酢酸（４２μＬ、０．７２９ｍｍｏｌ、１当量）およびＰ（ＯＰｈ）$_3$（４７９μＬ、１．８２ｍｍｏｌ、２．５当量）を、ピリジン（１．０μＬ、０．７Ｍ）中で９０℃に加熱した。４時間後、反応混合物を室温に冷却し、３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（１４４ｍｇ、０．８７５ｍｍｏｌ、１．２当量）を加えた。反応混合物を９０℃に１．５時間再加熱し、その後それを室温において一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）および水（１５ｍＬ）に入れた。有機層をブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、そして真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中０～５％のＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物を白色の固体として得た（７９ｍｇ、４０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．０３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄｄ，Ｊ＝８．５，７．１，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄｄｄ，Ｊ＝８．１，７．１，１．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，５．７ Ｈｚ，１Ｈ），２．９２－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．２６－２．０６（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{14}H_{14}N_3O_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値２７２．１０、実測値２７２．３３。

【１５５７】

３－（２－メチル－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピロリジン－２，５－ジオン（Ｄ－１１）

アントラニル酸（２００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、酢酸（８４μＬ、１．４６ｍｍｏｌ）、Ｐ（ＯＰｈ）$_3$（９５９μＬ、３．６５ｍｍｏｌ）および３－アミノピロリジン－２，５－ジオン塩酸塩（２６３ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＩＶに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ（１５：１））による精製の後、標題化合物を白色の固体として得た（２５ｍｇ、７％）。ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{13}H_{12}N_3O_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値２５８．０９、実測値２５８．２２。

【１５５８】

３－（５－フルオロ－２－メチル－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｄ－６６）

６－フルオロアントラニル酸（１００ｍｇ、０．６４５ｍｍｏｌ）、酢酸（３７μＬ、０．６４４ｍｍｏｌ）、Ｐ（ＯＰｈ）$_3$（４２４μＬ、１．６１ｍｍｏｌ）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（１２７ｍｇ、０．７７４ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＩＶに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中０～１０％ＭｅＯＨ）による精製の後に、標題化合物を白色の固体として得た（７０ｍｇ、３８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．０３（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．１，８．２，１．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，５．７ Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），２．６１－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{14}H_{13}FN_3O_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値２９０．０９、実測値２９０．２７。

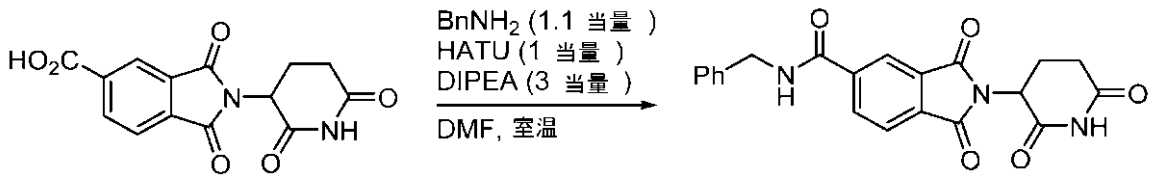
【１５５９】

３－（２－メチル－５－ニトロ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｄ－６７）

６－ニトロアントラニル酸（１００ｍｇ、０．５４９ｍｍｏｌ）、酢酸（３１μＬ、０．５４９ｍｍｏｌ）、Ｐ（ＯＰｈ）$_3$（３６１μＬ、１．３７ｍｍｏｌ）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（１０８ｍｇ、０．６５９ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＩＶに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中０～１０％ＭｅＯＨ）による精製の後、標題化合物を白色の固体として得た（２９ｍｇ、１７％）。ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{14}H_{13}N_4O_5$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３１７．０９、実測値３１７．５８。

【１５６０】

【化７０２】



D-15

【１５６１】

一般手順Ｖ：アミドカップリング

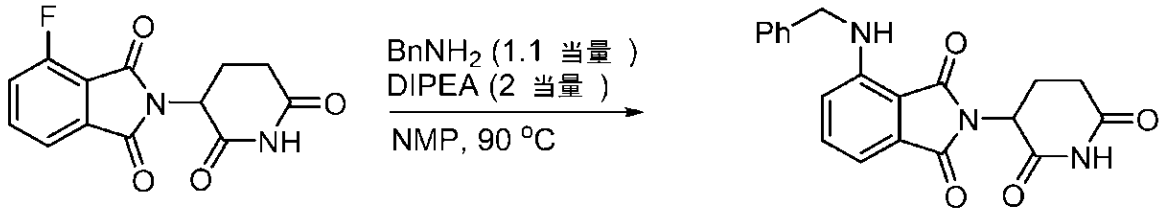
Ｎ－ベンジル－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－カルボキサミド（Ｄ－１５）

４ｍＬガラスバイアルにおいて、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－カルボン酸（１０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（１３ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ、１当量）、ＤＩＰＥＡ（１７μＬ、０．０９９ｍｍｏｌ、３当量）およびベンジルアミン（４μＬ、０．０３６ｍｍｏｌ、１．

１当量）を、ＤＭＦ（３３１μＬ、０．１Ｍ）中で室温において一晩撹拌した。反応混合物をＭｅＯＨで４ｍＬに希釈し、濾過し、次いで分取ＨＰＬＣにより精製して、標題化合物を白色の固体として得た（６ｍｇ、４６％）。ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{21}H_{18}N_3O_5$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３９２．１２、実測値３９２．３３。

【１５６２】

【化７０３】



D-16

【１５６３】

一般手順ＶＩ：芳香族求核置換反応

４－（ベンジルアミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－１６）

４ｍＬガラスバイアルにおいて、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１０ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ、１当量）、ベンジルアミン（４．４μＬ、０．０４０ｍｍｏｌ、１．１当量）およびＤＩＰＥＡ（１３μＬ、０．０７２ｍｍｏｌ、２当量）を、ＮＭＰ（３６２μＬ、０．１Ｍ）中で一晩９０℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）に入れた。有機層を$NaHCO_3$（水溶液）（１５ｍＬ）、水（１５ｍＬ）およびブライン（３×１５ｍＬ）で洗浄し、続いてNa_2SO_4で脱水し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、標題化合物を黄色のフィルムとして得た（５ｍｇ、３８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．１０（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．２５（ｍ，５Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｔ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．９３（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，５．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．９３－２．６６（ｍ，３Ｈ），２．２１－２．０７（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{20}H_{18}N_3O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３６４．１３、実測値３６４．３１。

【１５６４】

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（イソプロピルアミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－１８）

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（３０ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）、イソプロピルアミン（１０μＬ、０．１１９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２１μＬ、０．１１９ｍｍｏｌ））を用いて一般手順ＶＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製の後、標題化合物を黄色のフィルムとして得た（１１ｍｇ、３２％）。ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{16}H_{18}N_3O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３１６．１３、実測値３１６．６５。

【１５６５】

４－（ジエチルアミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－２１）

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（３０ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）、ジエチルアミン（１１μＬ、０．１３０

ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３２μＬ、０．１８１ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＶＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製の後、標題化合物を黄色のフィルムとして得た（２８ｍｇ、９７％）。ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{17}H_{20}N_3O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３３０．１４、実測値３３０．６２。

【１５６６】

５－（ベンジルアミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－２５）

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（３０ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）、ベンジルアミン（１３μＬ、０．１１９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３８μＬ、０．２１７ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＶＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製の後、標題化合物を黄色のフィルムとして得た（６ｍｇ、１５％）。ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{20}H_{18}N_3O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３６４．１３、実測値３６４．３４。

【１５６７】

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（イソプロピルアミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－２６）

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（３０ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）、イソプロピルアミン（１１μＬ、０．１３０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３８μＬ、０．２１７ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＶＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製の後、標題化合物を黄色のフィルムとして得た（６ｍｇ、１７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．００（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．８６－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．１５（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{16}H_{18}N_3O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３１６．１３、実測値３１６．３０。

【１５６８】

５－（ジエチルアミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－２７）

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（３０ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）、ジエチルアミン（１４μＬ、０．１３０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３８μＬ、０．２１７ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＶＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）による精製の後、標題化合物を黄色のフィルムとして得た（６ｍｇ、３１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．０８（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．９０－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．４０（ｑ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，４Ｈ），２．８９－２．６１（ｍ，３Ｈ），２．１１－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{17}H_{20}N_3O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３３０．１４、実測値３３０．６９。

【１５６９】

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－２８）

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（５０ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）、フルフリルアミン（１８μＬ、０．１９９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６３μＬ、０．３６２ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＶＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中０～５％

ＭｅＯＨ）による精製の後、標題化合物を黄色のフィルムとして得た（８ｍｇ、１３％）。ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{18}H_{16}N_3O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３５４．１１、実測値３５４．２５。

【１５７０】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル）カルバメート（Ｄ－２９）

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（５０ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）、１－Ｂｏｃ－エチレンジアミン（３２ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６３μＬ、０．３６２ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＶＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中０～１０％ＭｅＯＨ）による精製の後、標題化合物を黄色のフィルムとして得た（３１ｍｇ、４１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．０８（ｂｓ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｔ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．９６－４．８７（ｍ，１Ｈ），４．８３（ｂｓ，１Ｈ），３．５０－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．６６（ｍ，３Ｈ），２．１６－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{20}H_{25}N_4O_6$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値４１７．１８、実測値４１７．５８。

【１５７１】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アミノ）エチル）カルバメート（Ｄ－３０）

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（５０ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）、１－Ｂｏｃ－エチレンジアミン（３２ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６３μＬ、０．３６２ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＶＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中０～１０％ＭｅＯＨ）による精製の後、標題化合物を黄色のフィルムとして得た（２２ｍｇ、２９％）。ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{20}H_{25}N_4O_6$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値４１７．１８、実測値４１７．３２。

【１５７２】

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－３１）

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１９．５ｍｇ、０．０７０６ｍｍｏｌ）、フルフリルアミン（７μＬ、０．０７８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２５μＬ、０．１４１ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＶＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中０～２．５％ＭｅＯＨ）による精製の後、標題化合物を黄色のフィルムとして得た（１９ｍｇ、７６％）。ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{18}H_{16}N_3O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３５４．１１、実測値３５４．２７。

【１５７３】

３－（５－（ベンジルアミノ）－２－メチル－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｄ－３９）

反応混合物を９０℃の代わりに１７０℃に加熱したことを除いて、３－（５－フルオロ－２－メチル－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３０ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）、ベンジルアミン（１３μＬ、０．１１４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３６μＬ、０．２０７ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＶＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中０～１０％ＭｅＯＨ）による精製の後、標題化合物を白色の固体として得た（１５ｍｇ、３８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．７３（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．１９（ｍ，５Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈ

ｚ，１Ｈ），４．６７（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，５．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝５．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．０３－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．０７（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{21}H_{21}N_4O_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３７７．１６、実測値３７７．０２。

【１５７４】

３－（５－（イソプロピルアミノ）－２－メチル－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｄ－４０）

反応混合物を９０℃の代わりに１７０℃に加熱したことを除いて、３－（５－フルオロ－２－メチル－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３０ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）、イソプロピルアミン（１０μＬ、０．１１４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３６μＬ、０．２０７ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＶＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中０～１０％ＭｅＯＨ）による精製の後、標題化合物を白色の固体として得た（５ｍｇ、１５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．３１（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３７（ｍ，１Ｈ），６．７０（ｄｄ，Ｊ＝７．９，０．９　Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，５．９　Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．８０（ｍ，３Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝２．７　Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝２．７　Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{17}H_{21}N_4O_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３２９．１６、実測値３２９．９７。

【１５７５】

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－６８）

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（３０ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）、アミノエタノール（７μＬ、０．１１９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３８μＬ、０．２１７ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＶＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中０～５％ＭｅＯＨ）による精製の後、標題化合物を黄色のフィルムとして得た（６ｍｇ、１８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．２６（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｔ，Ｊ＝５．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．９７－４．８５（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．４７（ｑ，Ｊ＝５．５　Ｈｚ，２Ｈ），３．０３－２．６８（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．０４（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{15}H_{16}N_3O_5$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３１８．１１、実測値３１８．２２。

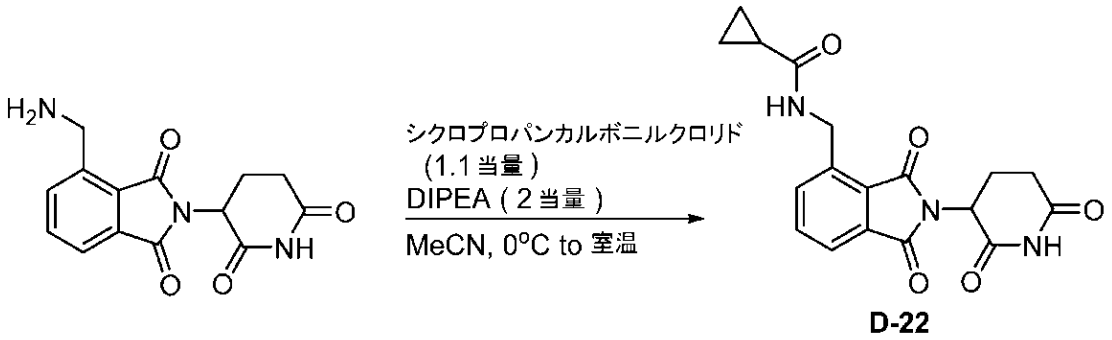
【１５７６】

４－（シクロプロピルアミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ４７）

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（２０ｍｇ、０．０７２４ｍｍｏｌ）、シクロプロピルアミン（６μＬ、０．０８０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２５μＬ、０．１４１ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＶＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中０～５％ＭｅＯＨ）による精製の後、標題化合物を黄色のフィルムとして得た（１６ｍｇ、７０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．０５（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝７．１，０．７　Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｂｓ，１Ｈ），４．９５－４．８５（ｍ，１Ｈ），２．９８－２．６６（ｍ，３Ｈ），２．６２－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０６（ｍ，１Ｈ），０．９２－０．７８（ｍ，２Ｈ），０．６７－０．５６（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{16}H_{16}N_3O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３１４．１１、実測値３１４．５４。

【１５７７】
４－（（２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－４８）
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（２０ｍｇ、０．０７２４ｍｍｏｌ）、トリプタミン（１３ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２５μＬ、０．１４４ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＶＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中０～１０％ＭｅＯＨ）による精製の後、標題化合物を黄色のフィルムとして得た（１０ｍｇ、３３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．１４（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．６５－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．６，７．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｔ，Ｊ＝８．２，０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄｄ，Ｊ＝８．２，７．０，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．０４（ｍ，３Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．３４（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．８９（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．５９（ｔｄ，Ｊ＝６．８，５．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．１９－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．６４（ｍ，３Ｈ），２．１４－２．０４（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{23}H_{21}N_4O_4$ [Ｍ＋Ｈ]$^+$の計算値４１７．１６、実測値４１７．２６。
【１５７８】
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（４－ヒドロキシフェネチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－４９）
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（２０ｍｇ、０．０７２４ｍｍｏｌ）、チラミン（１１ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２５μＬ、０．１４４ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＶＩに従い、シリカゲル（CH_2Cl_2中０～５％ＭｅＯＨ）上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製の後、標題化合物を黄色のフィルムとして得た（１５ｍｇ、５４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．２０（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．０８（ｍ，２Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．８５－６．７２（ｍ，２Ｈ），４．９５－４．９０（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．０９（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{21}H_{20}N_3O_5$ [Ｍ＋Ｈ]$^+$の計算値３９４．１４、実測値３９４．２５。
【１５７９】
４－（（２－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－５０）
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（２０ｍｇ、０．０７２４ｍｍｏｌ）、ヒスタミン（１５ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２５μＬ、０．１４４ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＶＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中０～１０％ＭｅＯＨ）による精製の後、標題化合物を黄色のフィルムとして得た（５ｍｇ、１９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．１９（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－６．８３（ｍ，２Ｈ），６．３９（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．９７－４．７９（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｑ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，２Ｈ），２．９２－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．０４（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{18}H_{18}N_5O_4$ [Ｍ＋Ｈ]$^+$の計算値３６８．１４、実測値３６８．４７。
【１５８０】

【化７０４】



D-22

【１５８１】

一般手順ＶＩＩ：第一級アミンのアシル化

Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）シクロプロパンカルボキサミド（Ｄ－２２）

４ｍＬガラスバイアルにおいて、４－（アミノメチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２５ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＩＰＥＡ（３０μＬ、０．１７４ｍｍｏｌ、２当量）を、ＭｅＣＮ（２５０μＬ、０．３５Ｍ）中で０℃に冷却した。シクロプロパンカルボニルクロリド（８．７μＬ、０．０９６ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、反応混合物を室温において一晩撹拌した。生成物を濾過により単離して、標題化合物を白色固体として得て（４．８ｍｇ、１５％）、さらなる精製を行わずに使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{18}H_{18}N_3O_5$ $[M+H]^+$の計算値３５６．１２、実測値３５６．３２。

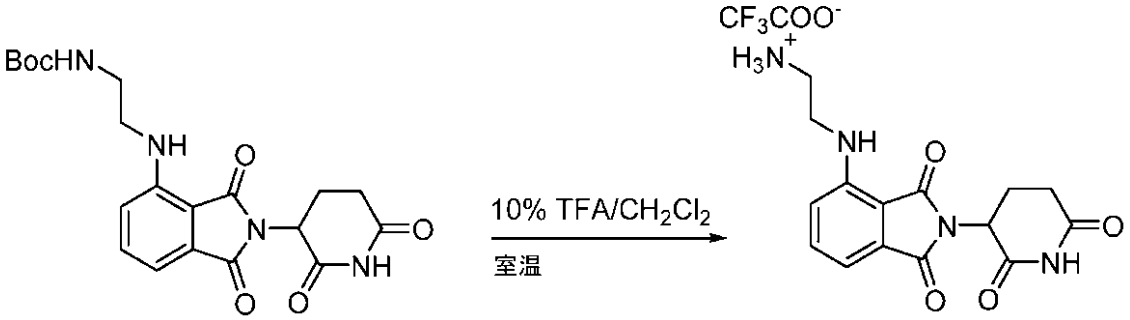
【１５８２】

Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）アセトアミド（Ｄ－２３）

４－（アミノメチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２５ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３０μＬ、０．１７４ｍｍｏｌ）および塩化アセチル（７μＬ、０．０９６ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＶＩＩに従い、標題化合物を白色の固体として得た（４．５ｍｇ、１６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．１３（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．７６（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｄｔ，Ｊ＝７．３，１．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．８，１３．８，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．６４－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{16}H_{16}N_3O_5$ $[M+H]^+$の計算値３３０．１１、実測値３３０．０５。

【１５８３】

【化７０５】



D-33

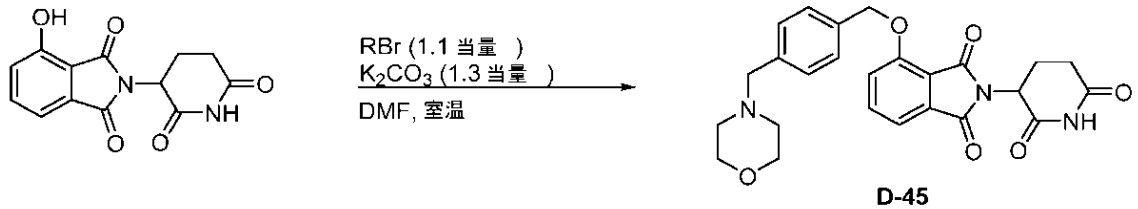
【１５８４】

２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エタン－１－アミニウム－２，２，２－トリフルオロアセテート（Ｄ－３３）

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル）カルバメート（２０５ｍｇ、０．４９２ｍｍｏｌ、１当量）のジクロロメタン（２．２５ｍＬ）中撹拌溶液にトリフルオロ酢酸（０．２５０ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温において４時間撹拌し、その後揮発物を真空中で除去した。標題化合物を黄色の固体として得て（２２６ｍｇ、＞９５％）、さらなる精製を行わずに使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ７．６４（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．０５（ｍ，２Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５０－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．２２（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．１０（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{15}H_{17}N_4O_4$ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値３１７．１２、実測値３１７．５３。

【１５８５】

【化７０６】



D-45

【１５８６】

一般手順ＶＩＩＩ：フェノールのアルキル化

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（４－（モルホリノメチル）ベンジル）オキシ）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－４５）

４ｍＬガラスバイアルにおいて、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオン（３０ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ、１当量）およびK_2CO_3（１５ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ、１当量）を、ＤＭＦ（３６５μＬ、０．３Ｍ）中で室温において撹拌した。ＤＭＦ（２００μＬ）中の４－（４－（ブロモメチル）ベンジル）モルホリン（３０ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ、１当量）を加え、反応混合物を室温において４日間撹拌した。反応混合物を水（１５ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）に入れて、有機層をブライン（３×１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（

ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中０～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物を白色の固体として得た（２０ｍｇ、４０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．１０（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，２Ｈ），５．３５（ｓ，２Ｈ），５．０９（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．５１（ｍ，４Ｈ），３．４６（ｓ，２Ｈ），２．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．０，１４．１，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．６３－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．３１（ｍ，４Ｈ），２．０７－１．９９（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{25}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_3$Ｏ$_6$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値４６４．１８、実測値４６４．００。

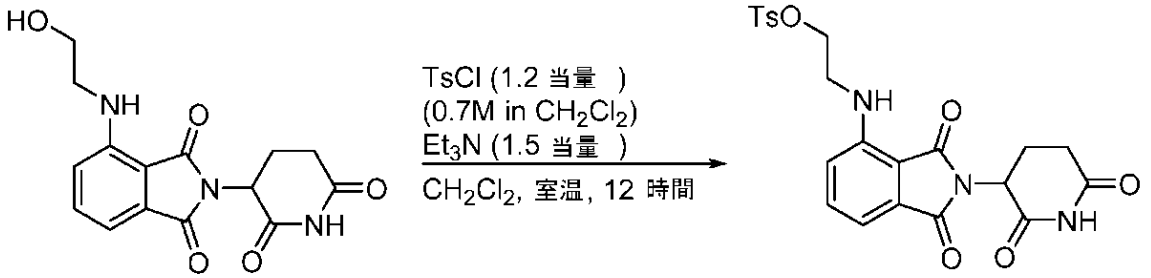
【１５８７】

４－（ベンジルオキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－４６）

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオン（３０ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１５ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）および臭化ベンジル（８μＬ、０１０９ｍｍｏｌ）を用いて一般手順ＶＩＩＩに従い、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中０～１０％ＭｅＯＨ）による精製の後、標題化合物を白色の固体として得た（８ｍｇ、２０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．１０（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，１Ｈ），５．３８（ｓ，２Ｈ），５．０９（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．９，１３．８，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），２．６４－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．０７－１．９９（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{17}$Ｎ$_2$Ｏ$_5$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３６５．１１、実測値３６５．２１。

【１５８８】

【化７０７】



D-44

【１５８９】

２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル４－メチルベンゼン－スルホネート（Ｄ－４４）

４ｍＬガラスバイアルにおいて、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（７ｍｇ、０．０２２１ｍｍｏｌ、１当量）およびＥｔ$_3$Ｎ（３μＬ、０．０３３ｍｍｏｌ、１．５当量）を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２００μＬ）中で室温において撹拌した。ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１００μＬ）中の塩化トシル（６ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ、１．２当量）を加え、反応混合物を室温において一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中０～１０％ＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物を白色の固体として得た（４ｍｇ、４０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．１３（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝８．６，７．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，２Ｈ），

７．０４－６．９３（ｍ，２Ｈ），６．５８（ｔ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，５．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｔ，Ｊ＝５．１　Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．５２（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．１２－２．０２（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{22}H_{22}N_3O_7S$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値４７２．１２、実測値４７２．３９。

【１５９０】

（Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（３－メチル－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－５２）

ヒドロキシイソベンゾフラン－１，３－ジオン（１４７．０８ｍｇ、０．８９６ｍｍｏｌ、１当量）を（Ｒ）－３－アミノ－３－メチルピペリジン－２，６－ジオン塩酸（１２７．３２ｍｇ、０．８９６ｍｍｏｌ、１当量）に加えた。次にピリジン（３．５８４ｍｌ、０．２５Ｍ）を混合物に加え、それを１１０℃において１７時間撹拌した。混合物をメタノールで希釈し、減圧下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、２４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　２５分勾配）で精製して、白色の油状物を得た（１１０．９ｍｇ、収率４２．６３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．１４（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　２８９（Ｍ＋Ｈ）。

【１５９１】

（Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－（３－メチル－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－５３）

４－ヒドロキシイソベンゾフラン－１，３－ジオン（１４８．９９ｍｇ、０．９０７ｍｍｏｌ、１当量）を（Ｓ）－３－アミノ－３－メチルピペリジン－２，６－ジオン塩酸（１２８．９７ｍｇ、０．９０７ｍｍｏｌ、１当量）に加えた。次にピリジン（３．６２８ｍｌ、０．２５Ｍ）を混合物に加え、それを１１０℃において１７時間撹拌した。混合物をメタノールで希釈し、減圧下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、２４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　２５分勾配）で精製して、白色の油状物を得た（１５０ｍｇ、収率５７．４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．１６（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，４．３　Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　２８９（Ｍ＋Ｈ）。

【１５９２】

（Ｓ）－２－（（２－（３－メチル－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）酢酸（Ｄ－５５）

ＴＦＡ（０．６３ｍｌ、０．１Ｍ）をｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（（２－（３－メチル－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセテート（２５．４ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ、１当量）に加え、混合物を５０℃において１時間撹拌した。次に混合物をメタノールで希釈し、減圧下で濃縮して白色の粉末（２０．５ｍｇ、収率９３．９％）を得て、さらなる精製を行わずに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　７．８１－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，２Ｈ），７．４３－７．３７（ｍ，３Ｈ），５．０９（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ），４．６３（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．２　Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．５５（ｍ，３０Ｈ），３．５１－３．４１（ｍ，５Ｈ），２．９０－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．１４（ｄｄｔ，Ｊ＝１０．５，５．５，３．２　Ｈｚ，１Ｈ），１．６９（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　３４７（Ｍ＋Ｈ）。

【１５９３】

（Ｒ）－２－（（２－（３－メチル－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）酢酸（Ｄ－５４）

ＴＦＡ（１．７８ｍｌ、０．１Ｍ）をｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（（２－（３－メチル－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセテート（７１．３ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ、１当量）に加え、混合物を５０℃において１時間撹拌した。次に混合物をメタノールで希釈し、減圧下で濃縮して白色の粉末（４７．２ｍｇ、収率７６．６３％）を得て、さらなる精製を行わずに使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．７２（ｄｄｄ，Ｊ＝８．５，７．３，５．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝５．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．８１－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．００（ｓ，２Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ ３４７（Ｍ＋Ｈ）。

【１５９４】

４，７－ジクロロ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｄ－５１）

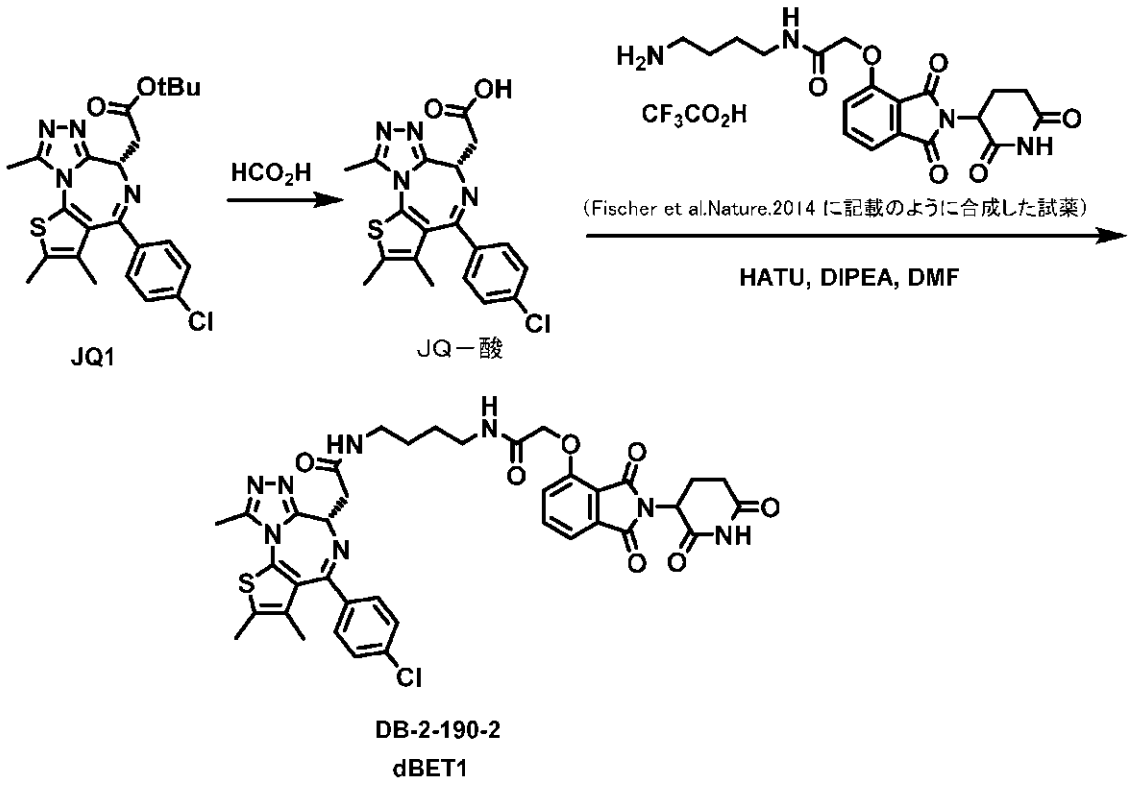
４，７－ジクロロイソベンゾフラン－１，３－ジオン（４３４．６ｍｇ、２．００２ｍｍｏｌ、１当量）を３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸（３６２．６ｍｇ、２．２０３ｍｍｏｌ、１．１当量）に加えた。次いで酢酸カリウム（６０９．０７ｍｇ、６．２０６ｍｍｏｌ、３．１当量）および酢酸（６．６７ｍｌ、０．３Ｍ）を混合物に加え、それを９０℃において１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、脱イオン水で希釈し、５分間遠心分離した。沈殿物をメタノールで希釈し、減圧下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ ２５分勾配）で精製して、白色の粉末を得た（１６０．４ｍｇ、収率２４．５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．１５（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，２Ｈ），５．１７（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１３．９，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．６８－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．５，５．４，２．７ Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ ３２８（Ｍ＋Ｈ）。

【１５９５】

合成例１：ｄＢＥＴ１の合成

【１５９６】

【化７０８】



【１５９７】

（１）ＪＱ－酸の合成

ＪＱ１（１．０ｇ、２．１９ｍｍｏｌ、１当量）を室温においてギ酸（１１ｍＬ、０．２Ｍ）に溶解し、７５時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して黄色の固体（０．９９ｇ、定量的収率）を得て、さらなる精製を行わずに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．５０－７．３６（ｍ，４Ｈ），４．５９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，２Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），１．７１（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　４０１．３３（Ｍ＋Ｈ）。

【１５９８】

Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートを、すでに公開されている手順（Ｆｉｓｃｈｅｒら、Ｎａｔｕｒｅ　５１２（２０１４）：４９）に従って合成した。

【１５９９】

（２）ｄＢＥＴ１の合成

ＪＱ－酸（１１．３ｍｇ、０．０２８１ｍｍｏｌ、１当量）およびＮ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテート（１４．５ｍｇ、０．０２８１ｍｍｏｌ、１当量）を、室温においてＤＭＦ（０．２８ｍＬ、０．１Ｍ）に溶解した。次いで、ＤＩＰＥＡ（１４．７マイクロリットル、０．０８４３ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（１０．７ｍｇ、０．０２８１ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を１９時間撹拌した。次いで混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、ｄＢＥＴ１を黄色の固体として得た（１５．９０ｍｇ、０．０２０２ｍｍｏｌ、７２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．３，７．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３７（ｍ，５Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，５．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），４．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．７，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．３２（ｍ，３Ｈ），３．

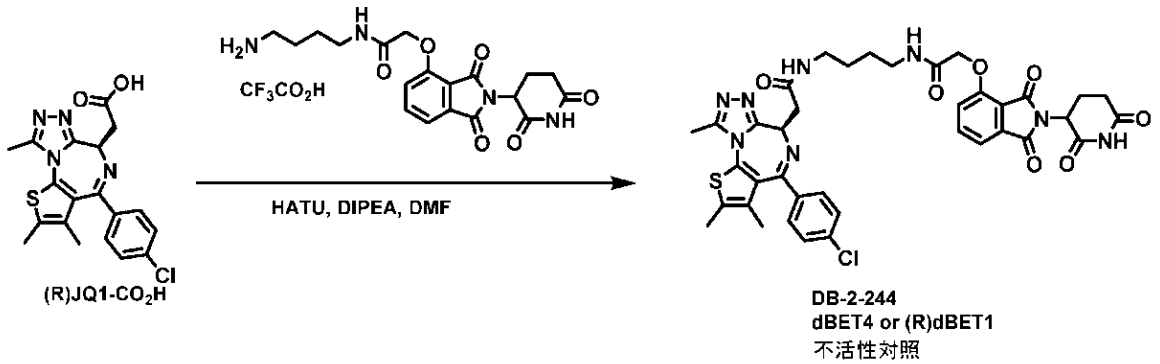
２９－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．６２（ｍ，７Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．５８（ｍ，７Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ｃｄ$_3$ｏｄ）δ １７４．４１，１７２．３３，１７１．２７，１７１．２５，１６９．８７，１６８．２２，１６７．７６，１６６．７３，１６６．７０，１５６．２６，１３８．４０，１３８．２３，１３７．４４，１３４．８３，１３３．９２，１３３．４０，１３２．３０，１３２．２８，１３１．９７，１３１．５０，１２９．８７，１２１．８５，１１９．３１，１１８．００，６９．５３，５４．９０，５０．５４，４０．０９，３９．８３，３８．４０，３２．１２，２７．７４，２７．６５，２３．６１，１４．４２，１２．９７，１１．５７。ＬＣＭＳ ７８５．４４（Ｍ＋Ｈ）。

【１６００】

合成例２：ｄＢＥＴ４の合成

【１６０１】

【化７０９】



【１６０２】

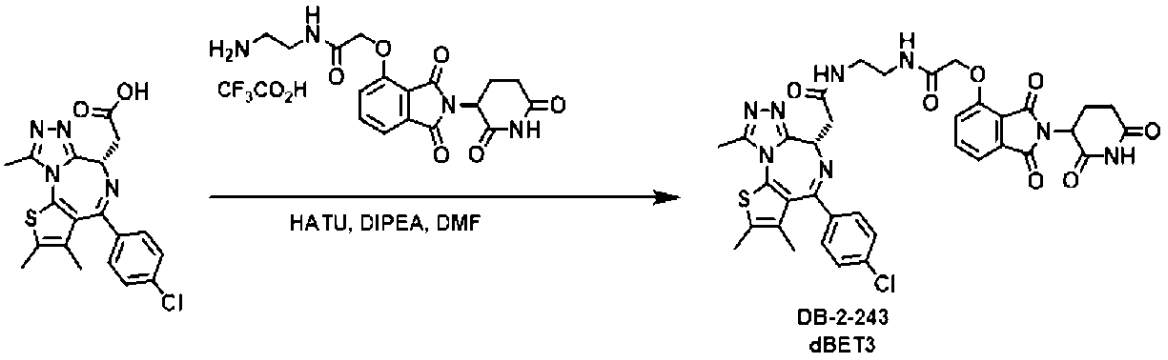
Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．４３８ｍＬ、０．００４３８ｍｍｏｌ、１．２当量）中０．１Ｍ溶液を、（Ｒ）－ＪＱ－酸（ＪＱ－酸と同様の方法で（Ｒ）－ＪＱ１から調製）（１４．６３ｍｇ、０．０３６５ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（１９．１マイクロリットル、０．１０９５ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（１５．３ｍｇ、０．００４０２ｍｍｏｌ、１．１当量）を加え、混合物を２４時間撹拌し、次にＭｅＯＨで希釈し、減圧下で濃縮した。粗物質を分取ＨＰＬＣにより精製して、黄色の固体を得た（２０．６４ｍｇ、０．０２６３ｍｍｏｌ、７２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３９（ｍ，５Ｈ），５．１１－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），４．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．４７－３．３１（ｍ，５Ｈ），２．８３－２．６５（ｍ，７Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．６８（ｓ，３Ｈ），１．６７－１．６０（ｍ，４Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ｃｄ$_3$ｏｄ）δ １７４．４３，１７２．４０，１７１．２９，１６９．９２，１６８．２４，１６７．８２，１６６．７１，１５６．３１，１５３．１４，１３８．３８，１３８．２４，１３７．５４，１３４．８８，１３３．８６，１３３．４４，１３２．２９，１３２．００，１３１．４９，１２９．８８，１２２．４６，１２１．９０，１１９．３８，１１８．０２，６９．５９，５４．９６，５０．５５，４０．０９，３９．８４，３８．４５，３２．１４，２７．７５，２７．６５，２３．６２，１４．４１，１２．９６，１１．５６。ＭＳ ７８５．４８（Ｍ＋Ｈ）。

【１６０３】

合成例３：ｄＢＥＴ３の合成

【１６０４】

【化７１０】



DB-2-243
dBET3

【１６０５】

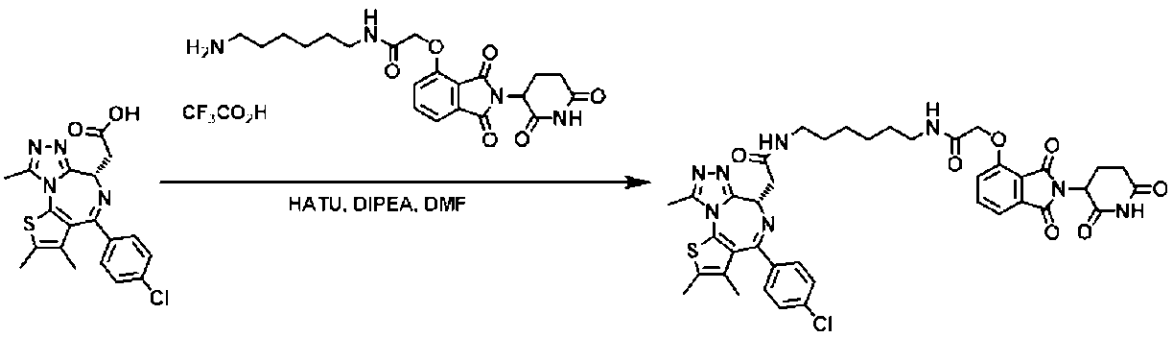
Ｎ－（２－アミノエチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．４７５ｍＬ、０．０４７５ｍｍｏｌ、１．２当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（１５．８６ｍｇ、０．０３９６ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。次いで、ＤＩＰＥＡ（２０．７マイクロリットル、０．１１８８ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（１６．５ｍｇ、０．０４３５ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、混合物を２４時間撹拌し、次いで分取ＨＰＬＣによって精製して黄色の固体（２２．１４ｍｇ、０．０２９２ｍｍｏｌ、７４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．８２－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．３２（ｍ，６Ｈ），５．０４（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，２Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．５８－３．３５（ｍ，６Ｈ），２．７８－２．５８（ｍ，６Ｈ），２．４８－２．４１（ｍ，３Ｈ），２．１１－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝１１．８ Ｈｚ，３Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ｃｄ$_{3}$ｏｄ）δ １７４．３８，１７１．２６，１７１．１９，１７０．２６，１６８．８６，１６８．２１，１６７．７６，１６６．７２，１５６．２７，１５３．１４，１３８．４４，１３８．３６，１３８．１９，１３４．８７，１３３．７１，１３２．３１，１３１．５７，１３１．５１，１２９．９０，１２９．８６，１２１．８１，１１９．３６，１１７．９５，６９．４８，５４．８３，５０．５２，４０．０９，３９．７６，３８．３０，３２．０９，２３．６３，１４．４０，１１．６１。ＬＣＭＳ ７５７．４１（Ｍ＋Ｈ）。

【１６０６】

合成例４：ｄＢＥＴ５の合成

【１６０７】

【化７１１】



DB-2-264
dBET5

【１６０８】

Ｎ－（６－アミノヘキシル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル

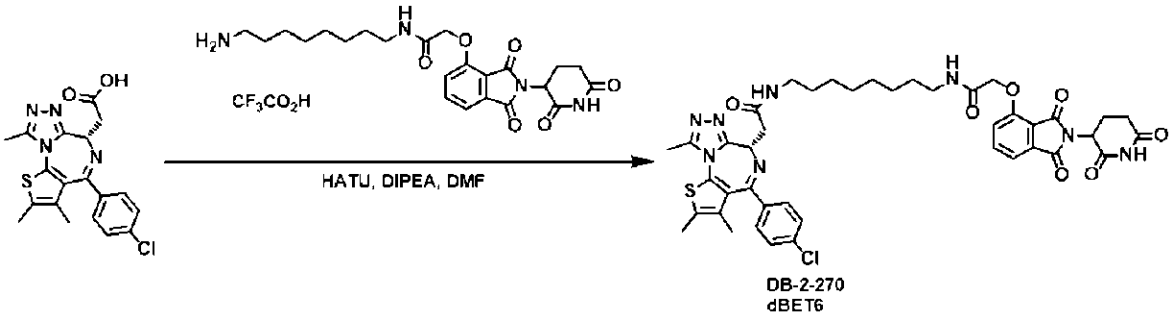
）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．２４７ｍＬ、０．０２４７ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（９．９ｍｇ、０．０２４７ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。次いで、ＤＩＰＥＡ（１２．９マイクロリットル、０．０７４１ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（９．４ｍｇ、０．０２４７ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。混合物を２１時間撹拌し、次にＭｅＯＨで希釈し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質を分取ＨＰＬＣにより精製して、黄色の固体を得た（１３．５６ｍｇ、０．０１６７ｍｍｏｌ、６７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．８２－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝７．３，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３７（ｍ，５Ｈ），５．１０（ｄｔ，Ｊ＝１２．４，５．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ），４．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．７，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２５（ｄｔ，Ｊ＝１２．３，６．０ Ｈｚ，３Ｈ），２．８７－２．６７（ｍ，７Ｈ），２．４８－２．４２（ｍ，３Ｈ），２．１４－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，３Ｈ），１．５８（ｓ，４Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，４Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ｃｄ$_{3}$ｏｄ）δ １７４．５１，１７１．３１，１７１．２６，１６９．８２，１６８．２７，１６８．２６，１６７．７５，１５６．２６，１５０．４６，１３８．２０，１３４．９２，１３３．９２，１３３．４７，１３２．３４，１３２．０１，１３１．５２，１２９．８８，１２１．６９，１１９．３４，１１７．９５，１１１．４２，６９．３９，５４．９７，５０．５６，４０．３９，４０．００，３８．４０，３２．１５，３０．４６，３０．１６，２７．５８，２７．４８，２３．６４，１４．４１，１２．９６，１１．５５。ＬＣＭＳ ８１３．３８。

【１６０９】

合成例５：ｄＢＥＴ６の合成

【１６１０】

【化７１２】



【１６１１】

Ｎ－（８－アミノオクチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．１９１ｍＬ、０．０１９１ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（７．６６ｍｇ、０．０１９１ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（１０マイクロリットル、０．０５７４ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．３ｍｇ、０．０１９１ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を２２時間撹拌し、ＭｅＯＨで希釈し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質を分取ＨＰＬＣにより精製してクリーム色の固体を得た。（８．５３ｍｇ、０．０１０１ｍｍｏｌ、５３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３６（ｍ，５Ｈ），５．１０（ｄｔ，Ｊ＝１２．３，５．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），４．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，８．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．１８（ｍ，４Ｈ），２．９０－２．６４（ｍ，７Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｄｔｔ，Ｊ＝１０．８，５．２，２．６ Ｈｚ，１Ｈ），１．７１（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，４Ｈ），１．

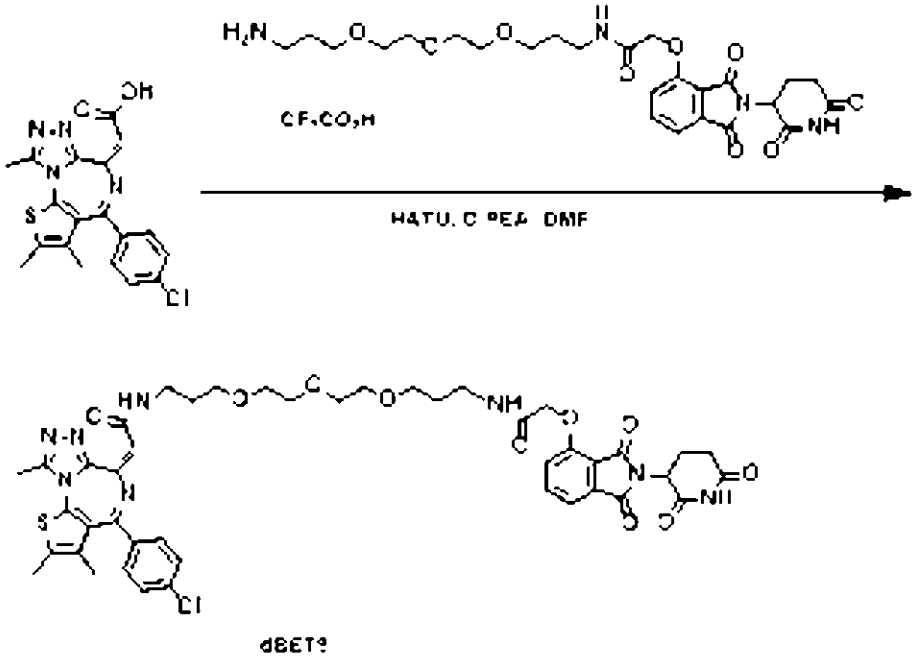
３３（ｄ，Ｊ＝１７．１　Ｈｚ，８Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００　ＭＨｚ，ｃｄ$_3$ｏｄ）δ　１７４．５０，１７２．３８，１７１．３０，１６９．８１，１６８．２８，１６７．７４，１６６．６４，１５６．２５，１３８．３８，１３８．２０，１３７．５５，１３４．９２，１３３．８８，１３３．４２，１３２．２７，１３２．０２，１３１．５０，１２９．８５，１２１．６６，１１９．３０，１１７．９５，６９．３７，５５．０１，５０．５８，４０．５１，４０．１２，３８．４４，３２．１８，３０．４６，３０．３３，３０．２７，３０．２１，２７．９１，２７．８１，２３．６３，１４．４２，１２．９６，１１．５５。ＬＣＭＳ　８４１．６４（Ｍ＋Ｈ）。

【１６１２】

合成例６：ｄＢＥＴ９の合成

【１６１３】

【化７１３】



【１６１４】

Ｎ－（３－（２－（２－（３－アミノプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．３２１ｍＬ、０．０３２１ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（１２．８７ｍｇ、０．０３２１ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（１６．８マイクロリットル、０．０９６３ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（１２．２ｍｇ、０．０３２１ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を２４時間撹拌し、ＭｅＯＨで希釈し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質を分取ＨＰＬＣにより精製して黄色の油状物を得た。（１６．１１ｍｇ、０．０１７６ｍｍｏｌ、５５％）。

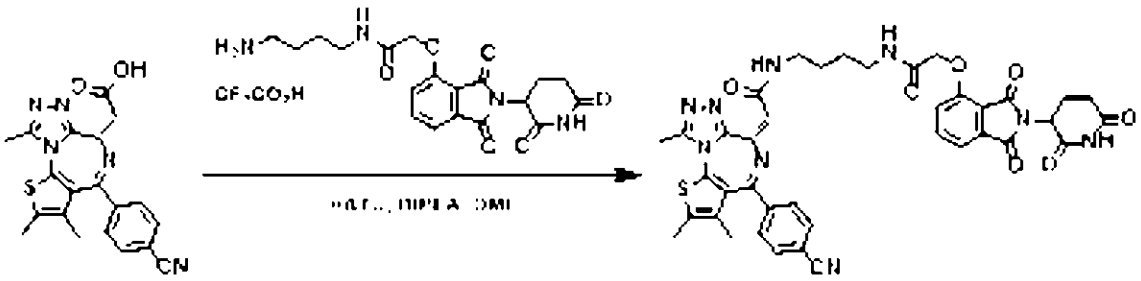
【１６１５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ　７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３６（ｍ，５Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．７８－４．６７（ｍ，３Ｈ），３．６４－３．５２（ｍ，１１Ｈ），３．４８－３．３２（ｍ，６Ｈ），２．９４－２．６４（ｍ，７Ｈ），２．５２－２．４３（ｍ，３Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．８１（ｐ，Ｊ＝６．３　Ｈｚ，４Ｈ），１．７３－１．６７（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　９１８．４５（Ｍ＋Ｈ）。

【１６１６】

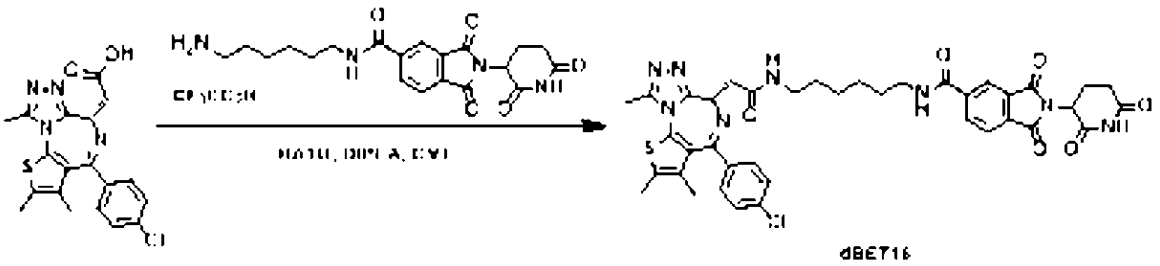
合成例７：ｄＢＥＴ１７の合成

【１６１７】
【化７１４】



【１６１８】
Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．２８１ｍＬ、０．０２８１ｍｍｏｌ　１当量）中０．１Ｍ溶液を、（Ｓ）－２－（４－（４－シアノフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ）［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル）酢酸（１１ｍｇ、０．０２８１ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（１４．７マイクロリットル、０．０８４３ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（１０．７ｍｇ、０．０２８１ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を２４時間撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過して、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム　０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）による精製によって、白色の固体を得た（１４．１２ｍｇ、０．０１８２ｍｍｏｌ、６５％）。
【１６１９】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．８２－７．７２（ｍ，３Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０　Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．４０（ｍ，１Ｈ），５．１１－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ），４．６６（ｄｄ，Ｊ＝９．０，５．１　Ｈｚ，１Ｈ），３．４８－３．３２（ｍ，４Ｈ），３．３０－３．２３（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．６１（ｍ，７Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｄｔ，Ｊ＝１０．７，５．２　Ｈｚ，１Ｈ），１．７０－１．５９（ｍ，７Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００　ＭＨｚ，ｃｄ$_{3}$ｏｄ）δ　１７４．４２，１７２．６５，１７１．２７，１６９．９２，１６８．２５，１６７．８０，１６５．８８，１５６．３１，１４３．５５，１３８．２４，１３４．８８，１３３．９２，１３３．５０，１３３．３９，１３１．７２，１３１．４６，１３０．５５，１２１．９３，１１９．３９，１１９．２１，１１８．０２，１１５．１７，６９．５９，５５．５０，５０．５５，４０．１０，３９．８３，３８．８６，３２．１１，２７．７８，２７．６７，２３．６２，１４．４１，１２．９１，１１．６４。ＬＣＭＳ　７７６．３９（Ｍ＋Ｈ）。
【１６２０】
合成例８：ｄＢＥＴ１５の合成
【１６２１】

【化７１５】



【１６２２】

Ｎ－（６－アミノヘキシル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－カルボキサミドトリフルオロアセテート（１３．２９ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ、１当量）およびＪＱ－酸（１０．３ｍｇ、０．０２５８ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＦ（０．２６ｍＬ）に溶解した。ＤＩＰＥＡ（１３．５マイクロリットル、０．０７７５ｍｍｏｌ、３当量）、続いてＨＡＴＵ（９．８ｍｇ、０．０２５８ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を室温において撹拌した。２４時間後、この物質をＤＣＭで希釈し、カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）、続いて分取ＨＰＬＣによって精製して、薄黄色の固体を得た（１１．４４ｍｇ、０．０１４６ｍｍｏｌ、５７％）。

【１６２３】

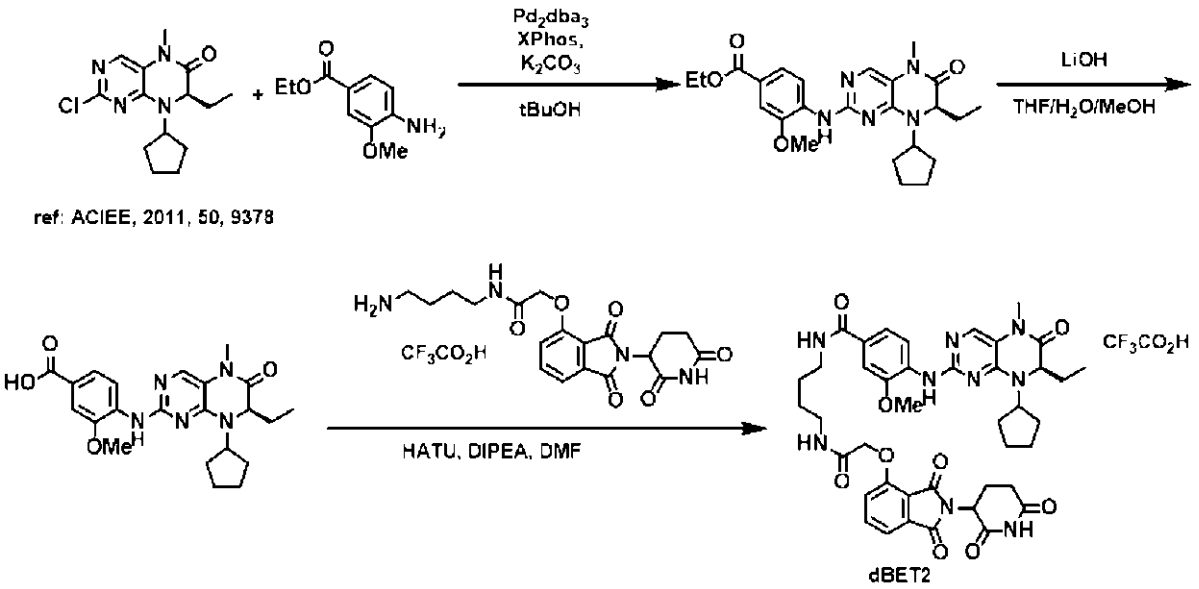
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　８．２９－８．２３（ｍ，２Ｈ），７．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．１，４．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３４（ｍ，４Ｈ），５．１７－５．１１（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．６９（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．３２（ｍ，６Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，６．７　Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．６７（ｍ，６Ｈ），２．４９－２．３８（ｍ，３Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝２２．４　Ｈｚ，６Ｈ），１．４７（ｓ，４Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００　ＭＨｚ，ｃｄ$_{3}$ｏｄ）δ　１７４．４８，１７１．１７，１６８．０５，１６８．０３，１６７．９９，１６７．７０，１６６．６３，１４１．８１，１３８．４０，１３７．４７，１３５．０９，１３４．７７，１３４．７４，１３３．９６，１３３．９４，１３３．３８，１３２．２４，１３２．０５，１３１．４４，１２９．８５，１２４．５７，１２３．１２，１２３．０９，５４．９８，５０．７８，４０．８８，４０．０８，３８．３７，３２．１３，３０．４０，３０．２３，２７．３４，２７．２６，２３．５８，１４．４０，１２．９６，１１．５４。ＬＣＭＳ　７８３．４３（Ｍ＋Ｈ）。

【１６２４】

合成例９：ｄＢＥＴ２の合成

【１６２５】

【化７１６】

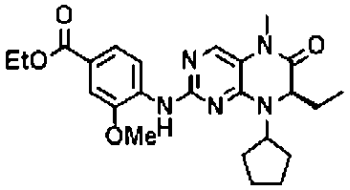


【１６２６】

（１）（Ｒ）－エチル４－（（８－シクロペンチル－７－エチル－５－メチル－６－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロプテリジン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾエートの合成

【１６２７】

【化７１７】



【１６２８】

（Ｒ）－２－クロロ－８－シクロペンチル－７－エチル－５－メチル－７，８－ジヒドロプテリジン－６（５Ｈ）－オン（４４．２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、エチル４－アミノ－３－メトキシベンゾエート（３５．１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、１．２当量）、Pd_2dba_3（６．９ｍｇ、０．００７５ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）、ＸＰｈｏｓ（１０．７ｍｇ、０．０２２５ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）および炭酸カリウム（８２．９ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ、４当量）をｔＢｕＯＨ（１．５ｍＬ、０．１Ｍ）に溶解し、１００℃に加熱した。２１時間後、混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、ＤＣＭで洗浄し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、１８分間の勾配で０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、黄色の油状物を得た（５２．３ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ、７７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．５７（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｔｄ，Ｊ＝６．２，２．９ Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｑ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，２Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝７．９，３．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．６，３．６ Ｈｚ，４Ｈ），１．７８－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ４５４．３２（Ｍ＋Ｈ）。

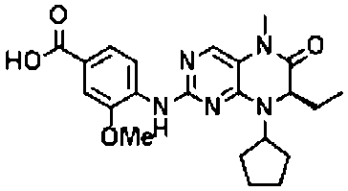
【１６２９】

（２）（Ｒ）－４－（（８－シクロペンチル－７－エチル－５－メチル－６－オキソ－

５，６，７，８－テトラヒドロプテリジン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸の合成

【１６３０】

【化７１８】



【１６３１】

（Ｒ）－エチル４－（（８－シクロペンチル－７－エチル－５－メチル－６－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロプテリジン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾエート（７３．８ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ、１当量）およびＬｉＯＨ（１１．７ｍｇ、０．４８９ｍｍｏｌ、３当量）を、ＭｅＯＨ（０．８２ｍＬ）、ＴＨＦ（１．６３ｍＬ）および水（０．８２ｍＬ）に溶解した。２０時間後、さらに０．８２ｍＬの水を添加し、混合物をさらに２４時間撹拌した後、分取ＨＰＬＣで精製してクリーム色の固体を得た（５３ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ、７６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ７．９７（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５９（ｍ，２Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝７．０，３．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ），２．１３－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．５７（ｍ，４Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，３Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，cd_3od）δ １６８．６７，１６３．７２，１５３．５９，１５０．７４，１５０．６０，１３０．９５，１２７．８８，１２５．９７，１２３．１４，１２１．６８，１１６．７５，１１２．３５，６１．７６，６１．６６，５６．３１，２９．４０，２９．００，２８．６８，２８．２１，２３．５７，２３．４１，８．６９。ＬＣＭＳ ４２６．４５（Ｍ＋Ｈ）。

【１６３２】

（３）ｄＢＥＴ２の合成

Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．１８３ｍＬ、０．０１８３ｍｍｏｌ、１．２当量）中０．１Ｍ溶液を、（Ｒ）－４－（（８－シクロペンチル－７－エチル－５－メチル－６－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロプテリジン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（６．４８ｍｇ、０．０１５２ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（７．９マイクロリットル、０．０４５６ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（６．４ｍｇ、０．０１６８ｍｍｏｌ、１．１当量）を加え、混合物を２３時間撹拌した後、分取ＨＰＬＣで精製して黄色の固体（９．４４ｍｇ、０．０１０２ｍｍｏｌ、６７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ７．８４－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．５３－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．１１－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ），４．４８（ｄｄ，Ｊ＝６．５，３．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．４９－３．３５（ｍ，４Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝１０．５ Ｈｚ，３Ｈ），２．８９－２．６５（ｍ，５Ｈ），２．１７－１．９９（ｍ，４Ｈ），１．８９（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，７．３ Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－１．５４（ｍ，６Ｈ），１．３６（ｄｔ，Ｊ＝７．６，３．９ Ｈｚ，１Ｈ），０．８５（ｔ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，３Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，cd_3od）δ １７６．５２，１７４．４８，１７３．０５，１７１．３４，１６９．９９，１６８．９１，１６８．２５，１６７．８０，１６４．５８，１５６．３４，１５４．４８，１５３．１０，１５０．６３

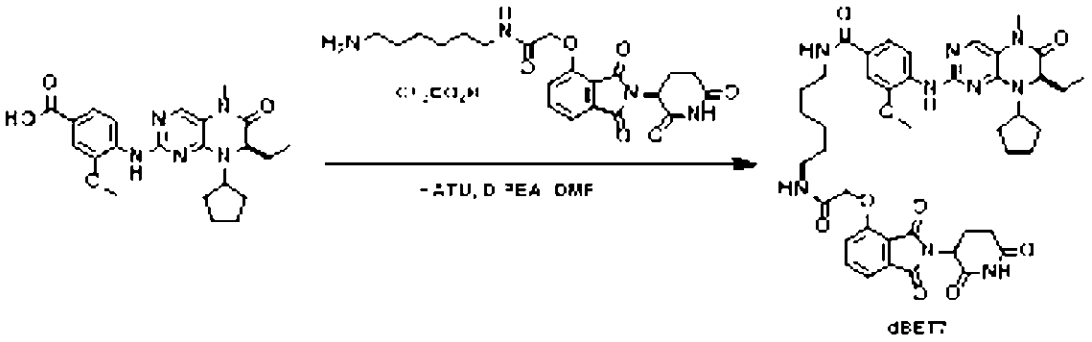
，１３８．２２，１３４．８９，１３３．９６，１２９．５３，１２３．９３，１２１．８７，１２０．７８，１１９．３６，１１７．９９，１１１．５４，６９．５５，６３．２９，６３．１０，５６．６８，５０．５５，４０．７１，３９．８６，３２．１５，２９．４３，２９．２６，２８．７３，２８．６３，２７．８１，２７．７７，２４．２５，２３．６３，８．４７。ＬＣＭＳ　８１０．５８（Ｍ＋Ｈ）。

【１６３３】

合成例１０：ｄＢＥＴ７の合成

【１６３４】

【化７１９】



【１６３５】

Ｎ－（６－アミノヘキシル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．１８６ｍＬ、０．０１８６ｍｍｏｌ　１当量）中０．１Ｍ溶液を、（Ｒ）－４－（（８－シクロペンチル－７－エチル－５－メチル－６－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロプテリジン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（７．９ｍｇ、０．０１８６ｍｍｏｌ、１当量）に室温に置いて加えた。ＤＩＰＥＡ（９．７マイクロリットル、０．０５５７ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．１ｍｇ、０．０１８６ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を１９時間撹拌した後、分取ＨＰＬＣによって精製して、所望のトリフルオロ酢酸塩を黄色の固体として得た（１３．６２ｍｇ、０．０１４３ｍｍｏｌ、７７％）。

【１６３６】

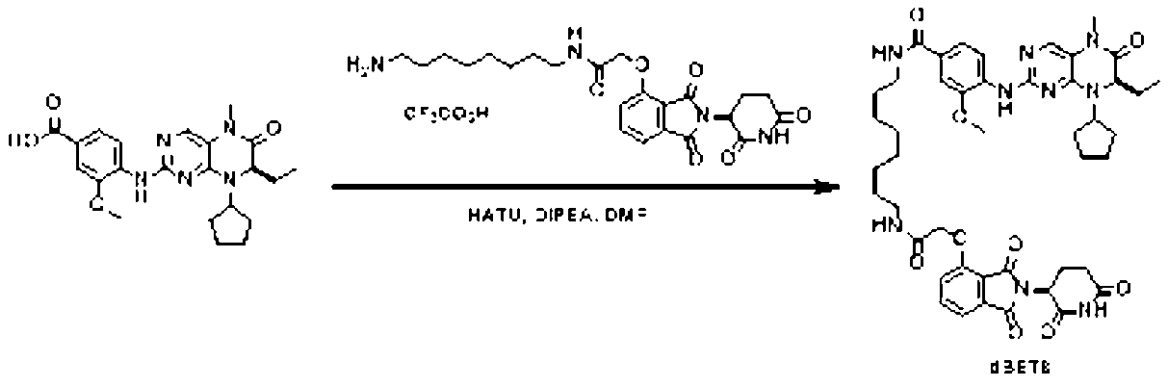
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．８０（ｔ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，２Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），４．４８（ｄｄ，Ｊ＝６．５，３．２　Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，２Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝６．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），２．８９－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．６３（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．００（ｍ，４Ｈ），１．９１（ｄｔ，Ｊ＝１４．４，７．１　Ｈｚ，３Ｈ），１．６１（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，６．６　Ｈｚ，７Ｈ），１．４７－１．４１（ｍ，３Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，３Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００　ＭＨｚ，ｃｄ$_{3}$ｏｄ）δ　１７４．５４，１７１．３７，１６９．８４，１６８．８４，１６８．２７，１６７．７４，１６４．５９，１５６．２６，１５４．４７，１５３．１８，１５０．６９，１３８．１９，１３４．９１，１３４．０５，１２９．４７，１２４．７８，１２４．０１，１２１．６５，１２０．７７，１１９．２９，１１７．９２，１１７．８６，１１１．５５，６９．３４，６３．３１，６３．１３，５６．６７，５０．５３，４０．９７，３９．９６，３２．１６，３０．４２，３０．１９，２９．４２，２９．２６，２８．７２，２８．６２，２７．６５，２７．４６，２４．２６，２３．６５，８．４７。ＬＣＭＳ　８３８．６０（Ｍ＋Ｈ）。

【１６３７】

合成例１１：ｄＢＥＴ８の合成

【１６３８】

【化７２０】



【１６３９】

Ｎ－（８－アミノオクチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．１８６ｍＬ、０．０１８６ｍｍｏｌ　１当量）中０．１Ｍ溶液を、（Ｒ）－４－（（８－シクロペンチル－７－エチル－５－メチル－６－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロプテリジン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（７．９ｍｇ、０．０１８６ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（９．７マイクロリットル、０．０５５７ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．１ｍｇ、０．０１８６ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を１６時間撹拌した後、分取ＨＰＬＣによって精製して、所望のトリフルオロ酢酸塩をオフホワイトの固体として得た（７．１５ｍｇ、０．００７２９６ｍｍｏｌ、３９％）。

【１６４０】

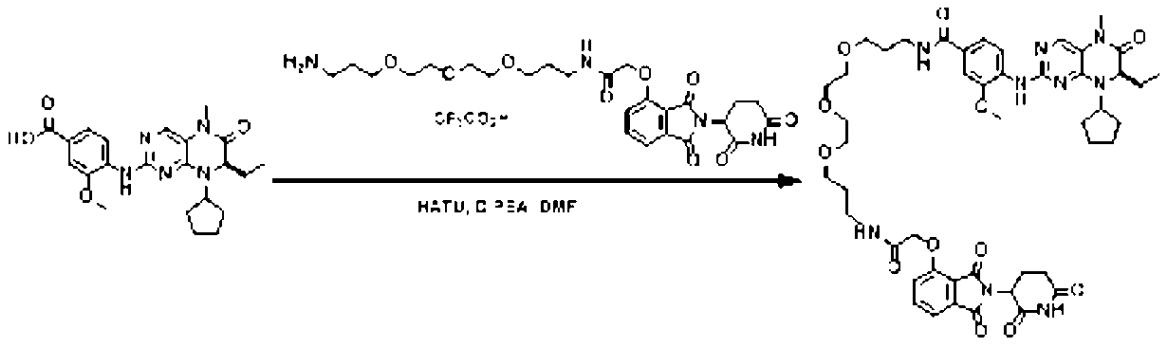
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．８３－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），４．４９（ｄｄ，Ｊ＝６．６，３．３　Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．３９（ｔ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，２Ｈ），３．３４－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ），３．０１－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．８２－２．６５（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．９１（ｄｔ，Ｊ＝１４．２，７．４　Ｈｚ，１Ｈ），１．６８－１．５４（ｍ，７Ｈ），１．３７（ｓ，７Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，３Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ｃｄ$_{3}$ｏｄ）δ　１７４．５２，１７１．３５，１６９．８１，１６８．８５，１６８．２８，１６７．７４，１６４．５８，１５６．２７，１５４．４７，１５３．８９，１５０．６４，１３８．１９，１３４．９３，１３４．１８，１２９．５２，１２９．４１，１２４．９１，１２３．８３，１２１．６７，１２０．７６，１１９．３１，１１７．９５，１１７．８９，１１１．５７，６９．３７，６３．３７，６３．１７，５６．６７，５０．５８，４１．１２，４０．１２，３２．１９，３０．４３，３０．２８，３０．２２，３０．１９，２９．４０，２９．２５，２８．７１，２８．６２，２７．９４，２７．７５，２４．２９，２３．６５，８．４６。ＬＣＭＳ　８６６．５６（Ｍ＋Ｈ）。

【１６４１】

合成例１２：ｄＢＥＴ１０の合成

【１６４２】

【化７２１】



【１６４３】

Ｎ－（３－（２－（２－（３－アミノプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン）－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．１７２ｍＬ、０．０１７２ｍｍｏｌ　１当量）中０．１Ｍ溶液を、（Ｒ）－４－（（８－シクロペンチル－７－エチル－５－メチル－６－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロプテリジン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（７．３ｍｇ、０．０１７２ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（９．０マイクロリットル、０．０５１５ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（６．５ｍｇ、０．０１７２ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を２３時間撹拌した後、分取ＨＰＬＣによって精製して、所望のトリフルオロ酢酸塩をオフホワイトの油状物として得た（１０．７ｍｇ、０．０１０１ｍｍｏｌ、５９％）。

【１６４４】

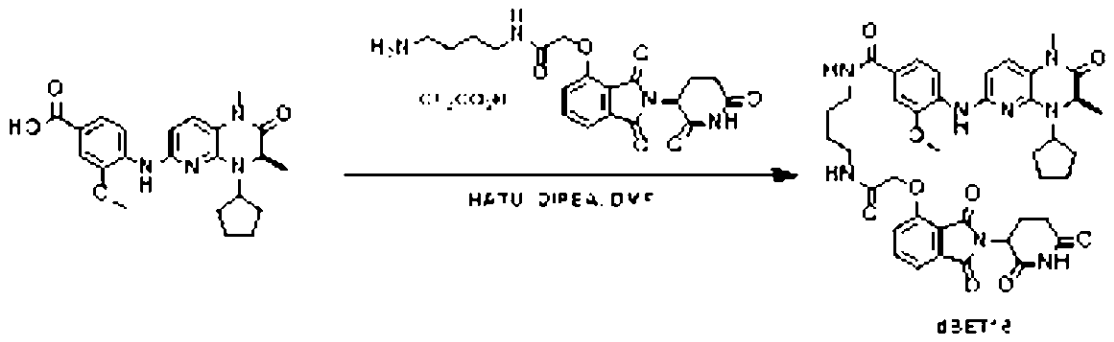
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．７８（ｄ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），４．４４（ｄｄ，Ｊ＝６．７，３．２　Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．５９－３．４２（ｍ，１２Ｈ），３．３５（ｔ，Ｊ＝６．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｓ，３Ｈ），２．９５－２．６４（ｍ，５Ｈ），２．１３－１．９５（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．７１（ｍ，７Ｈ），１．６５－１．４８（ｍ，４Ｈ），０．８１（ｔ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，３Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００　ＭＨｚ，ｃｄ$_{3}$ｏｄ）δ　１７４．５０，１７１．３５，１６９．８３，１６８．７７，１６８．２５，１６７．６８，１６４．５７，１５６．２６，１５４．４７，１５３．０５，１５０．５９，１３８．１９，１３４．９２，１３３．８９，１２９．５３，１２４．５７，１２３．９８，１２１．７２，１２０．７５，１１９．２６，１１７．９５，１１７．８６，１１１．５４，７１．５１，７１．４６，７１．２８，７１．２０，７０．１８，６９．６５，６９．４１，６３．２７，６３．０７，５６．７１，５０．５７，３８．８４，３７．５９，３２．１７，３０．４１，３０．３２，２９．４６，２９．２６，２８．７３，２８．６４，２４．２７，２３．６５，８．４９。ＬＣＭＳ　９４２．６２（Ｍ＋Ｈ）。

【１６４５】

合成例１３：ｄＢＥＴ１６の合成

【１６４６】

【化７２２】



dBET72

【１６４７】

Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．４０２ｍＬ、０．０４０２ｍｍｏｌ　１当量）中０．１Ｍ溶液を、（Ｒ）－４－（（４－シクロペンチル－１，３－ジメチル－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジン－６－（イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１６．５５ｍｇ、０．０４０２ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（２１マイクロリットル、０．１２０６ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（１５．３ｍｇ、０．０４０２ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を２１時間撹拌した後、分取ＨＰＬＣ、続いてカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇのＮＨ２－シリカカラム、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２０分勾配）により精製して、ＨＰＬＣを得て褐色の固体を得た（ｔｏ　ｇｉｖｅ　ＨＰＬＣ　ｔｏ　ｇｉｖｅ　ａ　ｂｒｏｗｎ　ｓｏｌｉｄ）（１０．６３ｍｇ、０．０１３４ｍｍｏｌ、３３％）。

【１６４８】

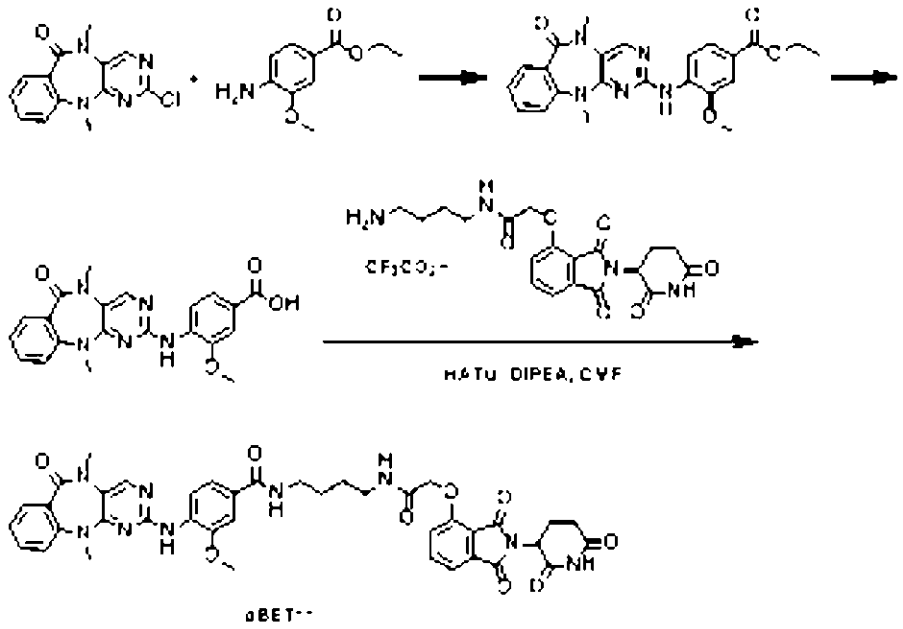
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　８．２２（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，２Ｈ），７．４６－７．３９（ｍ，２Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，１Ｈ），５．９７－５．８７（ｍ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｓ，２Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，４Ｈ），２．９２（ｓ，１Ｈ），２．７８（ｄｄ，Ｊ＝１４．３，５．２　Ｈｚ，１Ｈ），２．６８（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．７，８．２，４．５　Ｈｚ，２Ｈ），２．３６－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９０（ｍ，５Ｈ），１．７６－１．６２（ｍ，６Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝１６．０　Ｈｚ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　７９５．３８（Ｍ＋Ｈ）。

【１６４９】

合成例１４：ｄＢＥＴ１１の合成

【１６５０】

【化７２３】



【１６５１】

（１）エチル４－（（５，１１－ジメチル－６－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピリミド［５，４－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾエートの合成

２－クロロ－５，１１－ジメチル－５Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピリミド［５，４－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（１１Ｈ）－オン（８２．４ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、１当量）、エチル４－アミノ－３－メトキシベンゾエート（７０．３ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、１．２当量）Pd_2dba_3（１３．７ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）、ＸＰｈｏｓ（２１．５ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）および炭酸カリウム（１６６ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、４当量）をｔＢｕＯＨ（３．０ｍＬ）に溶解し、１００℃に加熱した。１７時間後、混合物を室温に冷却しそしてセライトを通して濾過した。混合物をカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇシリカカラム、０～１００％ＥｔＯＡＣ／ヘキサン、１９分勾配）で精製して、オフホワイトの固体を得た（６４．３ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ、４９％）。

【１６５２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，５０％ cd_3od／$cdcl_3$）δ ８．５１（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．７，８．１，１．７ Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．１５－７．１０（ｍ，２Ｈ），４．３４（ｑ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，４Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ），３．４３（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，５０％ cd_3od／$cdcl_3$）δ １６９．２８，１６７．３９，１６４．２９，１５５．６４，１５１．７５，１４９．７３，１４７．４５，１４６．２２，１３３．８８，１３３．１８，１３２．３７，１２６．４４，１２４．２９，１２３．７０，１２３．３６，１２２．２６，１２０．５８，１１８．０５，１１６．８３，１１０．８２，６１．３４，５６．２０，３８．６２，３６．２５，１４．５１。ＬＣＭＳ ４３４．３３（Ｍ＋Ｈ）。

【１６５３】

（２）４－（（５，１１－ジメチル－６－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピリミド［５，４－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸の合成

エチル４－（（５，１１－ジメチル－６－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピリミド［５，４－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキ

シベンゾエート（１０８．９ｍｇ、０．２５１ｍｍｏｌ、１当量）およびＬｉＯＨ（１８ｍｇ）をＴＨＦ（２．５ｍＬ）および水（１．２５ｍＬ）に溶解した。２４時間後、ＭｅＯＨ（０．６３ｍＬ）を加えて溶解度を向上させ、さらに２４時間撹拌した後、ＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣにより精製して、淡黄色の固体を得た（４１．３１ｍｇ）。

【１６５４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．５１（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．８，８．１，１．７ Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．１１（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．４８（ｓ，３Ｈ），３．４５（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ４０６．３２（Ｍ＋Ｈ）。

【１６５５】

（３）ｄＢＥＴ１１の合成

Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．１９０ｍＬ、０．０１９０ｍｍｏｌ １当量）中０．１Ｍ溶液を、４－（（５，１１－ジメチル－６－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピリミド［５，４－ｂ］［１，４］ジアゼピン）２－（イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（７．７１ｍｇ、０．０１９０ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（９．９マイクロリットル、０．０５７１ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．２ｍｇ、０．０１９０ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を２２時間撹拌した後、分取ＨＰＬＣで精製してＨＰＬＣを得て、所望のトリフルオロ酢酸塩をクリーム色の固体として得た（６．７２ｍｇ、０．００７４４ｍｍｏｌ、３９％）。

【１６５６】

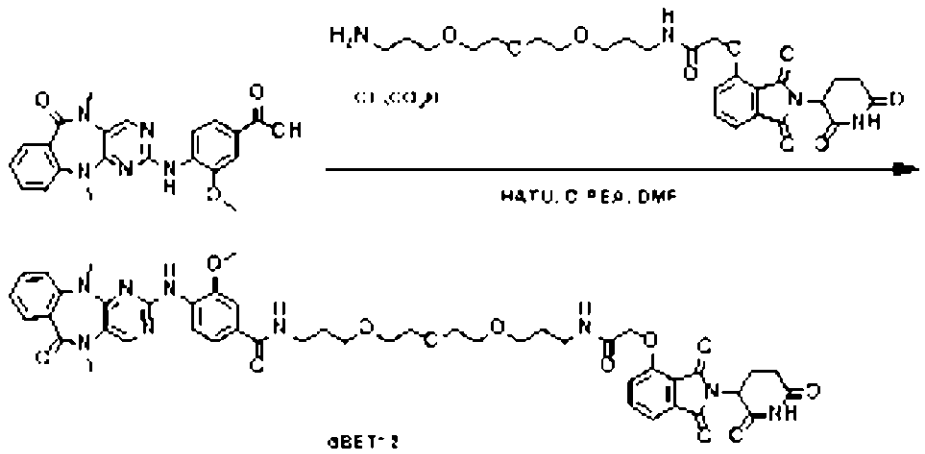
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．４６（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝７．７，５．９ Ｈｚ，２Ｈ），４．９８（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ），３．４６－３．３４（ｍ，７Ｈ），２．８１－２．６７（ｍ，３Ｈ），２．１３－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．６９（ｄｔ，Ｊ＝６．６，３．５ Ｈｚ，４Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ｃｄ$_{3}$ｏｄ）δ １７３．４０，１７０．１０，１６９．６８，１６９．００，１６８．８５，１６７．６０，１６７．１５，１６４．７７，１５６．０１，１５５．４２，１５１．８３，１５０．０３，１４８．２１，１３７．８２，１３４．１２，１３３．４８，１３２．５８，１３２．５２，１２８．１１，１２６．７２，１２４．５４，１２２．３３，１２１．０６，１２０．６３，１１８．７７，１１８．３８，１１７．９４，１１７．６２，１０９．６７，６８．９０，５６．３３，４９．９６，４０．１６，３９．４８，３８．７２，３６．３４，３１．８２，２７．２４，２３．１６。ＬＣＭＳ ７９０．４８（Ｍ＋Ｈ）。

【１６５７】

合成例１５：ｄＢＥＴ１２の合成

【１６５８】

【化７２４】



【１６５９】

Ｎ－（３－（２－（２－（３－アミノプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－（イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．１８６ｍＬ、０．０１８６ｍｍｏｌ　１当量）中０．１Ｍ溶液を、４－（（５，１１－ジメチル－６－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピリミド［５，４－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（７．５３ｍｇ、０．０１８６ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（９．７マイクロリットル、０．０５５７ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．１ｍｇ、０．０１８６ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を２２時間撹拌した後、分取ＨＰＬＣによって精製してＨＰＬＣを得て、所望のトリフルオロ酢酸塩をクリーム色の固体として得た（７．５０ｍｇ、０．００７２４ｍｍｏｌ、３９％）。

【１６６０】

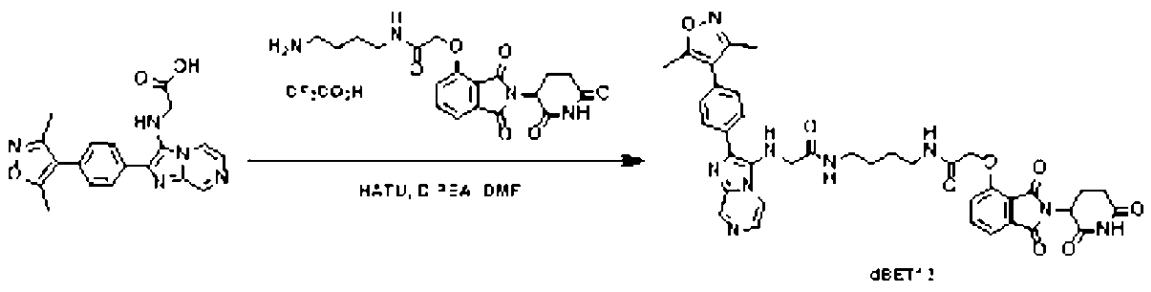
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　８．４６（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝１５．２，７．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，２Ｈ），５．０１（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．６７－３．５８（ｍ，７Ｈ），３．５８－３．４３（ｍ，１０Ｈ），３．３９（ｔ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，２Ｈ），３．３５（ｓ，２Ｈ），２．９７（ｓ，１Ｈ），２．８４－２．７０（ｍ，３Ｈ），２．１６－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．７６（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　９２２．５７（Ｍ＋Ｈ）。

【１６６１】

合成例１６：ｄＢＥＴ１３の合成

【１６６２】

【化７２５】



【１６６３】

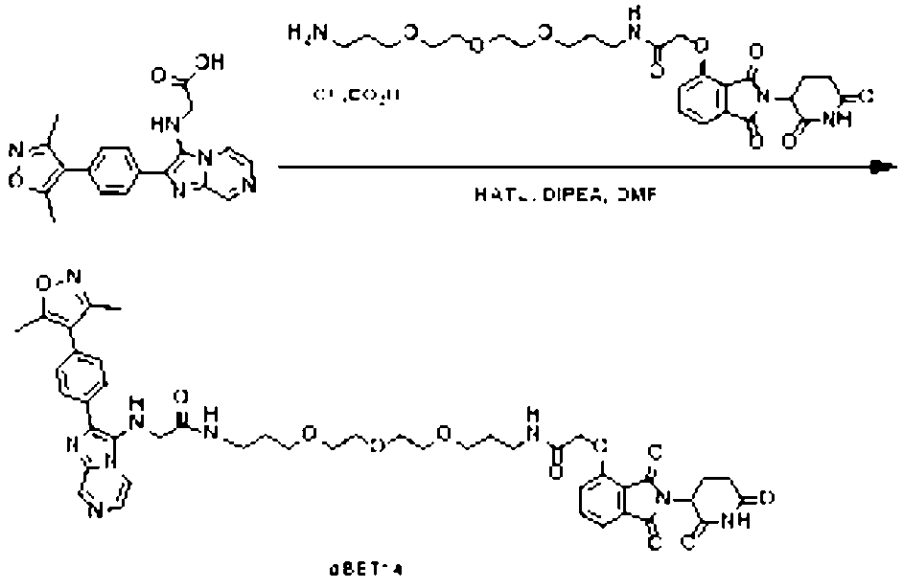
Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．５０１ｍＬ、０．０５０１ｍｍｏｌ　１当量）中０．１Ｍ溶液を、２－（（２－（４－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）フェニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－３－イル）アミノ）酢酸（ＭｃＫｅｏｗｎら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ，２０１４，５７，９０１９記載の通りに合成）（１８．２２ｍｇ、０．０５０１ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（２６．３マイクロリットル、０．１５０ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（１９．０ｍｇ、０．０５０１ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を２１時間撹拌した後、分取ＨＰＬＣで精製してＨＰＬＣを得て、所望のトリフルオロ酢酸塩を暗黄色の油状物として得た（２９．６６ｍｇ、０．０３４４ｍｍｏｌ、６９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　９．０９（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝５．２　Ｈｚ，１Ｈ），８．１４－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．９４－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．８０－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．７　Ｈｚ，１Ｈ），５．１１－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝９．８　Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｓ，２Ｈ），３．２５－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，１Ｈ），２．９６（ｓ，２Ｈ），２．８９－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．４２（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｄｄｑ，Ｊ＝１０．２，５．３，２．７　Ｈｚ，１Ｈ），１．４９－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｄｄ，Ｊ＝６．７，３．６　Ｈｚ，２Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００　ＭＨｚ，ｃｄ$_{3}$ｏｄ）δ　１７４．４５，１７１．９８，１７１．３５，１６９．８８，１６８．１７，１６７．８５，１６７．４０，１５９．８８，１５６．２８，１４１．８２，１３８．２６，１３５．８５，１３４．８２，１３３．０９，１３２．０６，１３０．７５，１２９．６７，１２２．０７，１２１．９４，１１９．３０，１１８．９８，１１８．０６，１１７．２４，６９．５６，５０．５６，４０．０５，３９．７３，３２．１３，２７．５３，２３．６２，１８．７１，１７．２８，１１．６４，１０．８５。ＬＣＭＳ　７４８．４９（Ｍ＋Ｈ）。

【１６６４】

合成例１７：ｄＢＥＴ１４の合成

【１６６５】

【化７２６】



【１６６６】

Ｎ－（３－（２－（２－（３－アミノプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインド

リン）－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．５１０ｍＬ、０．０５１０ｍｍｏｌ　１当量）中０．１Ｍ溶液を、２－（（２－（４－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）フェニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－３－イル）アミノ）酢酸］（ＭｃＫｅｏｗｎら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ，２０１４，５７，９０１９に記載の通りに合成）（１８．５２ｍｇ、０．０５１０ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（２６．６マイクロリットル、０．１５３ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（１９．４ｍｇ、０．０５１０ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を２２時間撹拌した後、分取ＨＰＬＣで精製しＨＰＬＣを得て、所望のトリフルオロ酢酸塩を暗黄色の油状物として得た（３２．６３ｍｇ、０．０３２８ｍｍｏｌ、６４％）。

【１６６７】

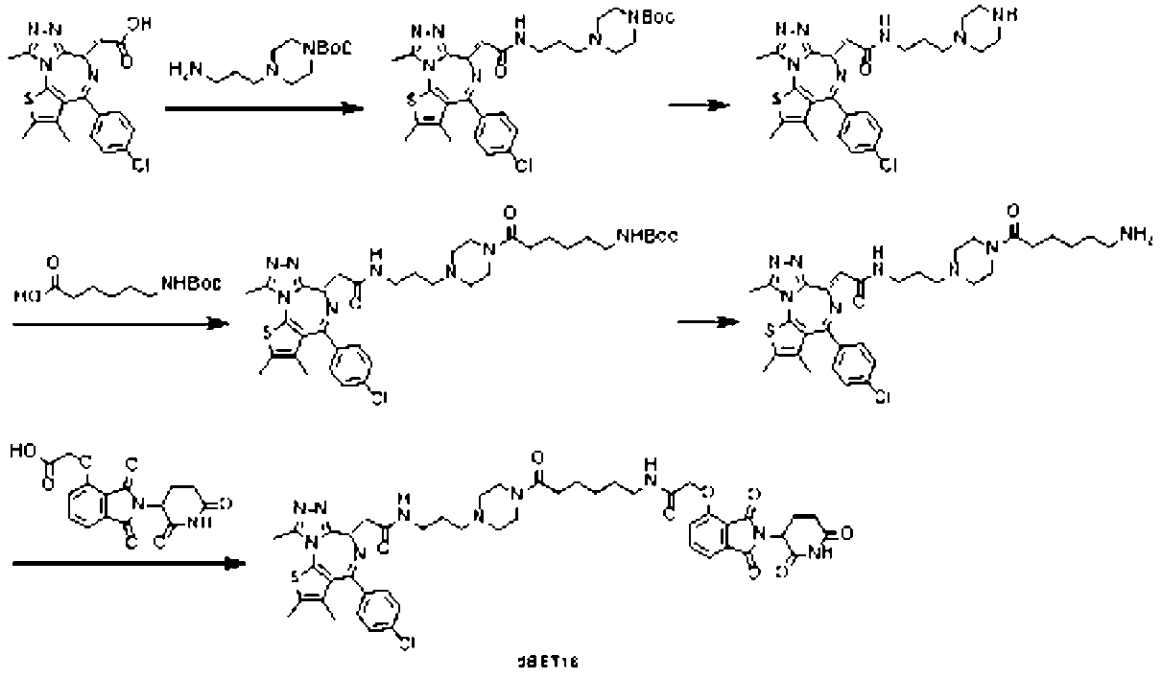
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　９．０９（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝５．４　Ｈｚ，１Ｈ），８．１７－８．０８（ｍ，２Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝５．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｓ，２Ｈ），３．６２－３．４６（ｍ，１０Ｈ），３．３８（ｄｔ，Ｊ＝１６．０，６．４　Ｈｚ，３Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，２Ｈ），２．９７（ｓ，１Ｈ），２．８９－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．１６－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．７９（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，６．５　Ｈｚ，２Ｈ），１．６４（ｔ，Ｊ＝６．３　Ｈｚ，２Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ｃｄ$_{3}$ｏｄ）δ　１７４．４８，１７１．８８，１７１．３４，１６９．８０，１６８．２２，１６７．６９，１６７．４２，１５９．８７，１５６．２４，１４１．８７，１３８．２１，１３５．８９，１３４．８８，１３３．１３，１３２．０４，１３０．７６，１２９．６７，１２２．０８，１２１．６９，１１９．２０，１１７．９４，１１７．２３，７１．４４，７１．２２，７１．１０，６９．９２，６９．６２，６９．３８，５０．５７，４９．６４，３８．１１，３７．５５，３２．１６，３０．３０，３０．２０，２３．６３，１１．６７，１０．８８。ＬＣＭＳ　８８０．４６（Ｍ＋Ｈ）。

【１６６８】

合成例１８：ｄＢＥＴ１８の合成

【１６６９】

【化７２７】



【１６７０】
（１）（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２－（４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ）］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル）アセトアミド）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成。
ＪＱ－酸（１７６．６ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ、１当量）を室温においてＤＭＦ（４．４ｍＬ）に溶解した。ＨＡＴＵ（１７６ｍｇ、０．４６３ｍｍｏｌ、１．０５当量）を加え、続いてＤＩＰＥＡ（０．２３ｍＬ）、１．３２ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。１０分後、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノプロピル）ピペラジン－１－カルボン酸（１１８ｍｇ、０．４８５ｍｍｏｌ、１．１当量）をＤＭＦ（０．４４ｍＬ）中の溶液として添加した。２４時間後、混合物を半飽和重炭酸ナトリウムで希釈し、ＤＣＭで２回およびＥｔＯＡｃで１回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過しそして濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、２４ｇシリカカラム、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２３分勾配）による精製により、黄色の油状物を得た（３２５．５ｍｇ、定量的収率）。
【１６７１】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．６７（ｔ，Ｊ＝５．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．２８（ｍ，４Ｈ），４．５８（ｄｄ，Ｊ＝７．５，５．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．５２－３．２３（ｍ，８Ｈ），２．６３（ｓ，９Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．８０－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ｃｄｃｌ$_{3}$）δ １７１．４１，１６４．３５，１５５．６２，１５４．４５，１５０．２０，１３６．９２，１３６．６４，１３２．１９，１３１．１４，１３０．９８，１３０．４２，１２９．９８，１２８．８０，８０．２４，５６．１１，５４．３２，５２．７０，３８．９６，３７．８５，２８．４２，２５．１７，１４．４３，１３．１６，１１．８２。ＬＣＭＳ ６２６．３６（Ｍ＋Ｈ）。
【１６７２】
（２）（Ｓ）－２－（４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル）－Ｎ－（３－（ピペラジン－１－イル）プロピル）アセトアミドの合成
（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２－（４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ）［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル）アセトアミド）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３２５．５ｍｇ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）に溶解した。ジオキサン中４ＭのＨＣｌ溶液（１ｍＬ）を加え、混合物を１６時間撹拌し、次いで窒素流下で濃縮して黄色の固体（２３１．８ｍｇ）を得、これをさらなる精製を行わずに使用した。
【１６７３】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．６４－７．５３（ｍ，４Ｈ），５．０５（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．６６（ｍ，６Ｈ），３．６２－３．３３（ｍ，９Ｈ），３．３０（ｐ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｄｑ，Ｊ＝１１．８，６．１ Ｈｚ，２Ｈ），１．７２（ｓ，３Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ｃｄ$_{3}$ｏｄ）δ １７１．７８，１６９．３８，１５５．８３，１５４．０３，１５２．１４，１４０．５５，１３６．３３，１３４．５８，１３４．５３，１３３．３３，１３２．７３，１３０．８９，１３０．３８，５６．０７，５３．５４，４１．９６，３７．２２，３６．２３，２５．１１，１４．４８，１３．１４，１１．６８。ＬＣＭＳ ５２６．２９（Ｍ＋Ｈ）。
【１６７４】
（３）（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（６－（４－（３－（２－（４－（４－クロロフェニル））－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル）アセトアミド）プロピル）ピペラジ

ン－１－イル）－６－オキソヘキシル）カルバメートの合成。
（Ｓ）－２－（４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル）－Ｎ－（３－（ピペラジン－１－イル）プロピル）アセトアミド（６２．１ｍｇ）および６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキサン酸（２４．０ｍｇ、０．１０３７ｍｍｏｌ、１当量）を、ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解した。ＤＩＰＥＡ（７２．２マイクロリットル、０．４１４７ｍｍｏｌ、４当量）、続いてＨＡＴＵ（３９．４ｍｇ、０．１０３７ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を２５時間撹拌した。混合物を半飽和重炭酸ナトリウムで希釈し、ＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、１５分勾配）による精製によって、黄色の油状物を得た（７１．７５ｍｇ、０．０９７０ｍｍｏｌ、９４％）。

【１６７５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．６１（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．２８（ｍ，４Ｈ），４．６３（ｓ，１Ｈ），４．６１－４．５６（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．２１（ｍ，１０Ｈ），３．１１－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．６１（ｄ，Ｊ＝２４．３ Ｈｚ，９Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，２Ｈ），１．７３（ｄｑ，Ｊ＝１３．８，７．４ Ｈｚ，２Ｈ），１．６３－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．２４（ｍ，１４Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ｃｄｃｌ$_{3}$）δ １７１．６３，１７１．１１，１６４．３４，１５６．１７，１５５．６６，１５０．２１，１３６．９６，１３６．７２，１３２．２５，１３１．１４，１３１．０１，１３０．４７，１３０．００，１２８．８５，７９．１１，５６．４２，５４．４６，５３．０６，５２．８２，４５．０４，４１．０２，４０．４７，３９．２９，３８．３３，３３．００，２９．９０，２８．５４，２６．６０，２５．２９，２４．８６，１４．４７，１３．２０，１１．８６。ＬＣＭＳ ７３９．３７（Ｍ＋Ｈ）。

【１６７６】

（４）（Ｓ）－Ｎ－（３－（４－（６－アミノヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）プロピル）－２－（４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル）アセトアミドの合成
（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（６－（４－（３－（２－（４－（４－クロロフェニル））－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル）アセトアミド）プロピル）ピペラジン－１－イル）－６－オキソヘキシル）カルバメート（７１．７５ｍｇ、０．０９７０ｍｍｏｌ、１当量）を、ＤＣＭ（２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．２ｍＬ）に溶解した。ジオキサン中４ＭのＨＣｌ溶液（０．４９ｍＬ）を加え、混合物を２時間撹拌し、次いで窒素流下で濃縮し、続いて真空で濃縮して黄色の泡状物を得た（５９．８ｍｇ、０．０８４０ｍｍｏｌ、８７％）。

【１６７７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．６８－７．５３（ｍ，４Ｈ），５．０４（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝１３．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝１３．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．３４（ｍ，７Ｈ），３．２９－３．００（ｍ，５Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，５Ｈ），２．５１（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，５Ｈ），２．０８（ｓ，２Ｈ），１．７７－１．６２（ｍ，７Ｈ），１．４５（ｄｔ，Ｊ＝１５．３，８．６ Ｈｚ，２Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ｃｄ$_{3}$ｏｄ）δ １７３．７７，１７１．８４，１６９．３５，１５５．８５，１５３．９９，１４０．５６，１３６．４０，１３４．５８，１３３．３５，１３２．７０，１３０．３９，５５．８３，５３．５７，５２．９２，５２．７０，４３．５７，４０．５５，３９．６７，３７．３３，３６．２５，３３．１７，２８．２６，２６．９４，２５．３３，２５．２６，１４．４９，１３．１５，１１．６５。ＬＣＭＳ ６３９．３５

（Ｍ＋Ｈ）。

【１６７８】

（５）ｄＢＥＴ１８の合成

（Ｓ）－Ｎ－（３－（４－（６－アミノヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）プロピル）－２－（４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル）アセトアミド二塩酸塩（２０．０ｍｇ、０．０２８１ｍｍｏｌ、１当量）および２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）酢酸（９．３２ｍｇ、０．０２８１ｍｍｏｌ、１当量）を、ＤＭＦ（０．２８１ｍＬ）に溶解した。ＤＩＰＥＡ（１９．６マイクロリットル、０．１１２４ｍｍｏｌ、４当量）加え、続いてＨＡＴＵ（１０．７ｍｇ、０．０２８１ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。２４時間後、混合物をＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣにより精製して所望のトリフルオロ酢酸塩を得た。

【１６７９】

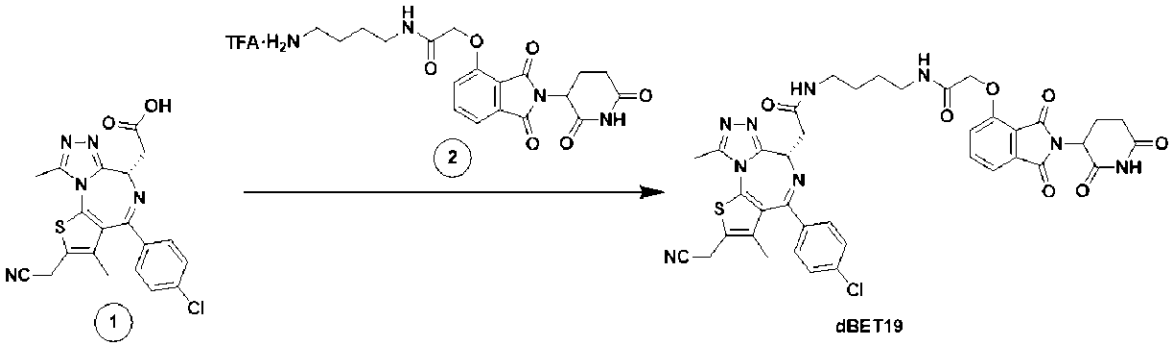
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．８３－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｑ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，５Ｈ），５．１２（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，５．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ），４．６８（ｔ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．５９－３．３２（ｍ，８Ｈ），３．２８－３．１８（ｍ，４Ｈ），２．８７（ｄｄｄ，Ｊ＝１９．０，１４．７，５．３　Ｈｚ，２Ｈ），２．８０－２．６５（ｍ，６Ｈ），２．４４（ｄ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，５Ｈ），２．３３－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｄｄ，Ｊ＝９．８，４．９　Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－１．８９（ｍ，３Ｈ），１．７０（ｓ，３Ｈ），１．６１（ｄｑ，Ｊ＝１４．４，７．３，６．９　Ｈｚ，４Ｈ），１．４５－１．３７（ｍ，２Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００　ＭＨｚ，ｃｄ$_{3}$ｏｄ）δ　１７４．５２，１７３．９７，１７３．６９，１７１．４４，１６９．８８，１６８．２６，１６７．８３，１６６．７２，１５６．３６，１３８．２８，１３７．８４，１３４．８９，１３３．５２，１３２．１２，１３１．８３，１３１．３８，１２９．８９，１２１．８７，１１９．３２，１１８．０１，６９．５２，５５．６４，５５．０３，５２．７９，５０．５８，４３．６９，３９．７７，３８．５７，３６．８９，３３．４７，３２．１６，２９．９３，２７．３４，２５．７６，２５．４５，２３．６３，１４．３９，１２．９４，１１．６６。ＬＣＭＳ　９５３．４３（Ｍ＋Ｈ）。

【１６８０】

合成例１９：ｄＢＥＴ１９の合成

【１６８１】

【化７２８】



【１６８２】

Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（２３５マイクロリットル、０．０２３５ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、（Ｓ）－２－（４－（４－クロロフェニル）－２－（シアノメチル）－３，９－

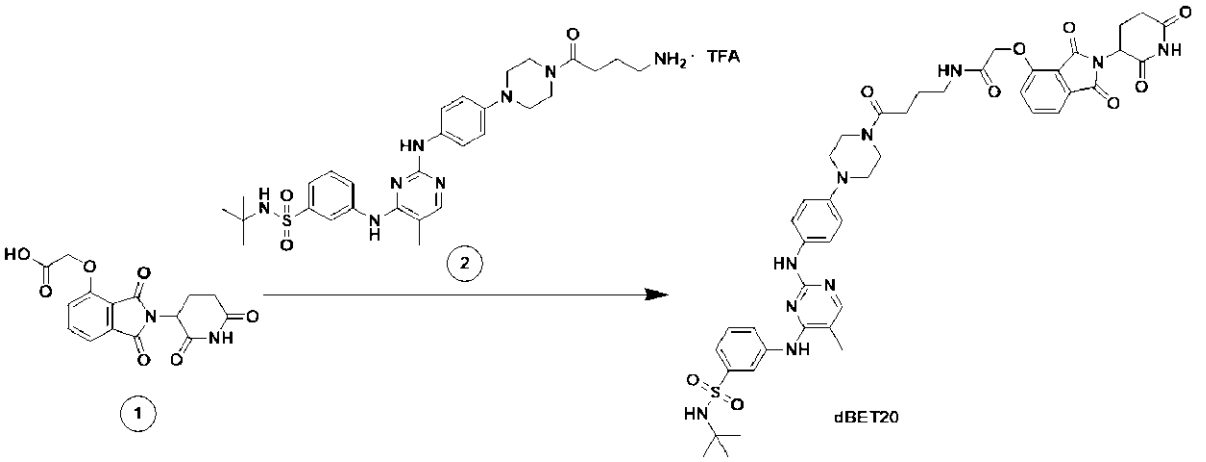
ジメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル）酢酸（１０ｍｇ、０．０２３５ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（１２．３マイクロリットル、０．０７０４ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（８．９ｍｇ、０．０２３５ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を１８．５時間撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物を白色の固体として得た（１２．９６ｍｇ、０．０１６０ｍｍｏｌ、６８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．３７（ｍ，６Ｈ），５．１４－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．７７（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，２Ｈ），４．６４（ｄｄ，Ｊ＝８．０，５．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．４５－３．３２（ｍ，５Ｈ），３．２９－３．２１（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．６６（ｍ，６Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．５７（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ ８１０．３０，Ｍ＋Ｈ）。

【１６８３】

合成例２０：ｄＢＥＴ２０の合成

【１６８４】

【化７２９】



【１６８５】

３－（（２－（（４－（４－（４－アミノブタノイル）ピペラジン－１－イル）フェニル）アミノ）－５－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゼンスルホンアミドトリフルオロアセテート（７．４１ｍｇ、０．０１０７ｍｍｏｌ、１当量）および２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）酢酸（３．６ｍｇ、０．０１０７ｍｍｏｌ、１当量））を、ＤＭＦ（２１４マイクロリットル、０．０５Ｍ）に室温において溶解した。ＤＩＰＥＡ（５．６マイクロリットル、０．０３２１ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（４．１ｍｇ、０．０１０７ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。２２．５時間後、混合物をＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物を茶色の残留物として得た（６．２７ｍｇ、０．００７０１ｍｍｏｌ、６５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．０６（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．７５（ｍ，３Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．２０（ｍ，２Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｓ，２Ｈ），３．７９－３．６６（ｍ，４Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．２４－３．１３（ｍ，４Ｈ），２．８２－２．６８（ｍ，３Ｈ），２．５２（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．２４－２．１９（ｍ，３Ｈ），２．１２（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，５．

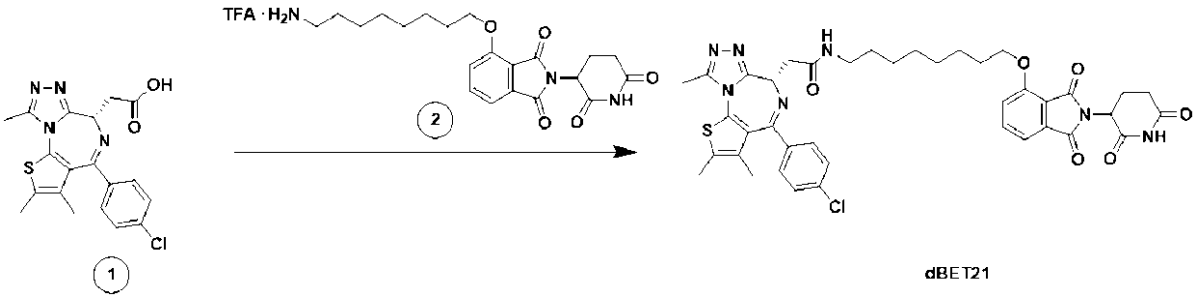
１　Ｈｚ，１Ｈ），１．９２（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，６．４　Ｈｚ，２Ｈ），１．１８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　８９５．６３（Ｍ＋Ｈ）。

【１６８６】

合成例２１：ｄＢＥＴ２１の合成

【１６８７】

【化７３０】



【１６８８】

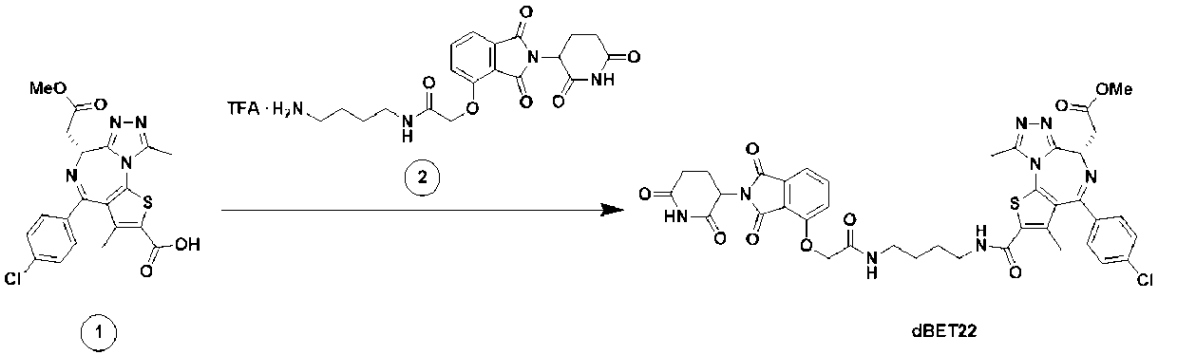
４－（（１０－アミノデシル）オキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオントリフルオロアセテートのＤＭＦ（２３２マイクロリットル、０．０２３２ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（９．３ｍｇ、０．０２３２ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（１２．１マイクロリットル、０．０６９６ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（８．８ｍｇ、０．０２３２ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を１８時間撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣ、続いてカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物をオフホワイトの残留物として得た（１．８４ｍｇ、０．００２３５ｍｍｏｌ、１０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．７７－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．３３（ｍ，６Ｈ），５．０９（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｓ，１Ｈ），４．２１（ｔ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），３．３６（ｓ，２Ｈ），２．８７－２．６７（ｍ，６Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．７０（ｓ，３Ｈ），１．５８（ｓ，４Ｈ），１．２９（ｓ，８Ｈ）。ＬＣＭＳ　７８４．５１（Ｍ＋Ｈ）。

【１６８９】

合成例２２：ｄＢＥＴ２２の合成

【１６９０】

【化７３１】



【１６９１】

Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（２４７マイクロリットル、０．０２４７ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ

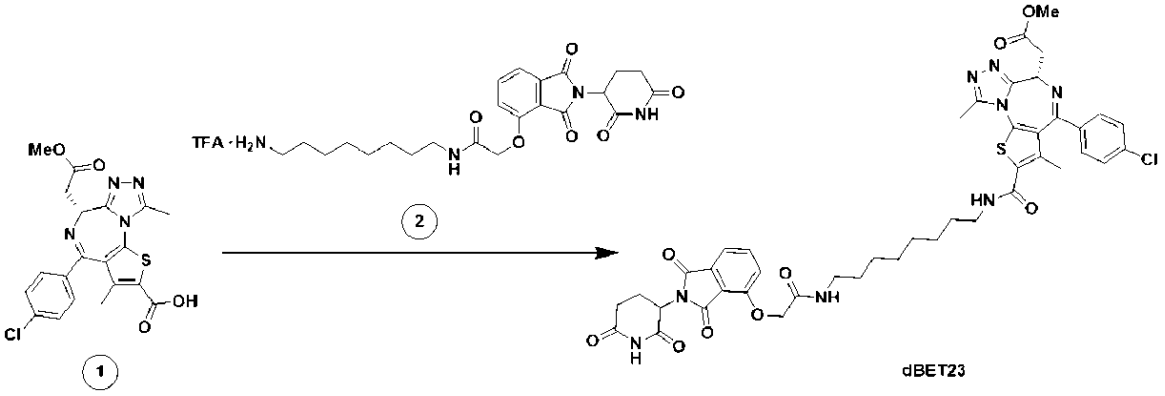
溶液を、（Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，９－ジメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－２－カルボン酸（１０．９８ｍｇ、０．０２４７ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（１２．９マイクロリットル、０．０７４０ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（９．４ｍｇ、０．０２４７ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。続いて混合物を２１時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物を白色の固体として得た（９．７９ｍｇ、０．０１１８ｍｍｏｌ、４８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝７．１，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．３４（ｍ，５Ｈ），５．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．４，３．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ），４．６９（ｔｄ，Ｊ＝７．２，１．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．４８－３．３３（ｍ，４Ｈ），２．９３－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．６４（ｍ，５Ｈ），２．１４－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝０．９ Ｈｚ，３Ｈ），１．６６（ｓ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ ８２９．３９（Ｍ＋Ｈ）。

【１６９２】

合成例２３：ｄＢＥＴ２３の合成

【１６９３】

【化７３２】



【１６９４】

Ｎ－（８－アミノオクチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（２２０マイクロリットル、０．０２２０ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、（Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，９－ジメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－２－カルボン酸（９．８７ｍｇ、０．０２２０ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（１１．５マイクロリットル、０．０６６０ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（８．４ｍｇ、０．０２２０ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。続いて混合物を２１時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物を白色の固体として得た（８．８４ｍｇ、０．００９９８ｍｍｏｌ、４５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３９（ｍ，５Ｈ），５．１２（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），４．６８（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈ

ｚ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．５４（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，２Ｈ），３．３９－３．３２（ｍ，３Ｈ），３．２９（ｓ，１Ｈ），２．９０－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．６８（ｍ，５Ｈ），２．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．９，３．７　Ｈｚ，１Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．６５－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．５　Ｈｚ，８Ｈ）。ＬＣＭＳ　８８５．４７（Ｍ＋Ｈ）。

【１６９５】

合成例２４：ｄＢＥＴ２４の合成

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバメートの合成

２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）酢酸（２００ｍｇ、０．６０２ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＦ（６．０ｍＬ、０．１Ｍ）に溶解した。ＨＡＴＵ（２２８．９ｍｇ、０．６０２ｍｍｏｌ、１当量）、ＤＩＰＥＡ（０．３１５ｍＬ、１．８１ｍｍｏｌ、３当量）およびＮ－Ｂｏｃ－２，２’－（エチレンジオキシ）ジエチルアミン（０．１４３ｍＬ、０．６０２ｍｍｏｌ、１当量）を順次加えた。６時間後、さらなるＨＡＴＵ（１１４ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、０．５当量）を添加して、反応の完結を確実にした。さらに２４時間後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水で洗浄し、ブラインで２回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇシリカカラム、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、１５分勾配）による精製により、所望の生成物を黄色の油状物として得た（０．２５ｇ、０．４４ｍｍｏｌ、７４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．８２－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ），３．６６－３．５８（ｍ，６Ｈ），３．５３－３．４５（ｍ，４Ｈ），３．１９（ｔ，Ｊ＝５．６　Ｈｚ，２Ｈ），２．９５－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　５６３．３４（Ｍ＋Ｈ）。

【１６９６】

工程２：Ｎ－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エチル）－２）－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート（０．２５ｇ、０．４４ｍｍｏｌ、１当量）をＴＦＡ（４．５ｍＬ）に溶解し、５０℃に加熱した。３時間後、混合物を室温に冷却し、ＭｅＯＨで希釈し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによる精製によって、所望の生成物を黄褐色の固体として得た（０．１９７ｇ、０．３４２ｍｍｏｌ、７７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．８１（ｄｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４，１．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｓ，２Ｈ），３．７４－３．６６（ｍ，６Ｈ），３．６４（ｔ，Ｊ＝５．４　Ｈｚ，２Ｈ），３．５２（ｔ，Ｊ＝５．３　Ｈｚ，２Ｈ），３．１４－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．８９（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．５，１３．９，５．２　Ｈｚ，１Ｈ），２．８０－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．０，５．７，２．７　Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ　４６３．３６（Ｍ＋Ｈ）。

【１６９７】

工程２：ｄＢＥＴ２４の合成

Ｎ－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）（オ

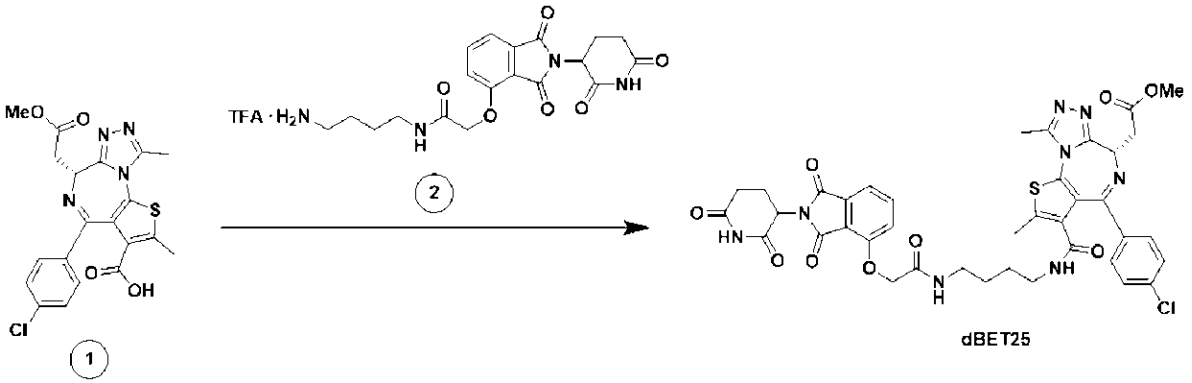
キシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．３２４ｍＬ、０．０３２４ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液）を、ＪＱ－酸（１３．０ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ、１当量）に加えた。次いで、ＤＩＰＥＡ（１６．９マイクロリットル、０．０９７２ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（１２．３ｍｇ、０．０３２４ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を室温において１８時間撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物をオフホワイトの固体として得た（２０．０ｍｇ、０．０２３６ｍｍｏｌ、７３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．７７－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３５（ｍ，５Ｈ），５．０９（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．３，５．４，３．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ），４．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．９，５．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．６２（ｍ，６Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．５４－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．３５（ｍ，４Ｈ），２．８４（ｄｄｄ，Ｊ＝１９．４，９．９，４．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．７７－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，３Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｄｔ，Ｊ＝９．８，５．３ Ｈｚ，１Ｈ），１．６８（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ８４５．３９（Ｍ＋Ｈ）。

【１６９８】

合成例２５：ｄＢＥＴ２５の合成

【１６９９】

【化７３３】



【１７００】

Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（１８３マイクロリットル、０．０１８３ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、（Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，９－ジメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－３－カルボン酸（８．１６ｍｇ、０．０１８３ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（９．６マイクロリットル、０．０５５０ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．０ｍｇ、０．０１８３ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。続いて混合物を２３時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物を黄色の固体として得た（４．３９ｍｇ、０．００５２９ｍｍｏｌ、２９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３１（ｍ，４Ｈ），５．１６－５．１０（ｍ，１Ｈ），４．７７（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，２

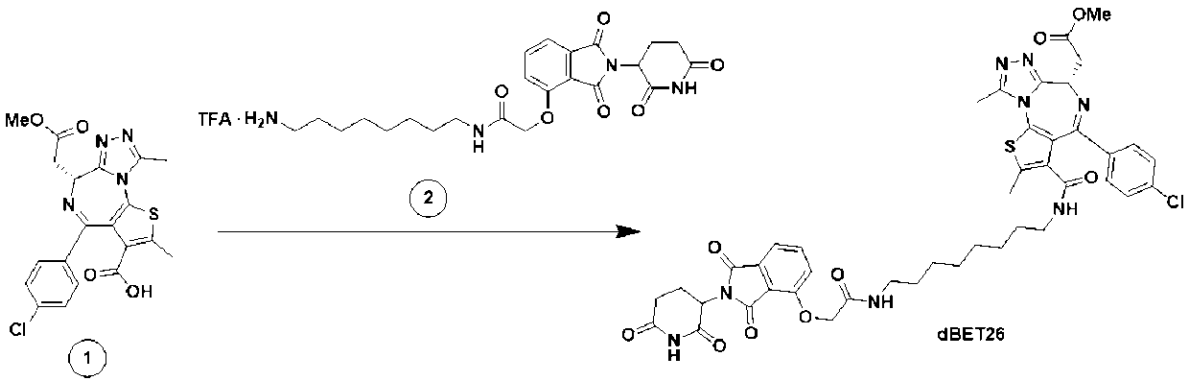
Ｈ），４．５６（ｓ，１Ｈ），３．７４（ｄ，Ｊ＝１．８　Ｈｚ，３Ｈ），３．６６－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，７．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．３７－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，２Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝０．９　Ｈｚ，３Ｈ），２．５９（ｄ，Ｊ＝１．０　Ｈｚ，３Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．２４（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　８２９．３８（Ｍ＋Ｈ）。

【１７０１】

合成例２６：ｄＢＥＴ２６の合成

【１７０２】

【化７３４】



【１７０３】

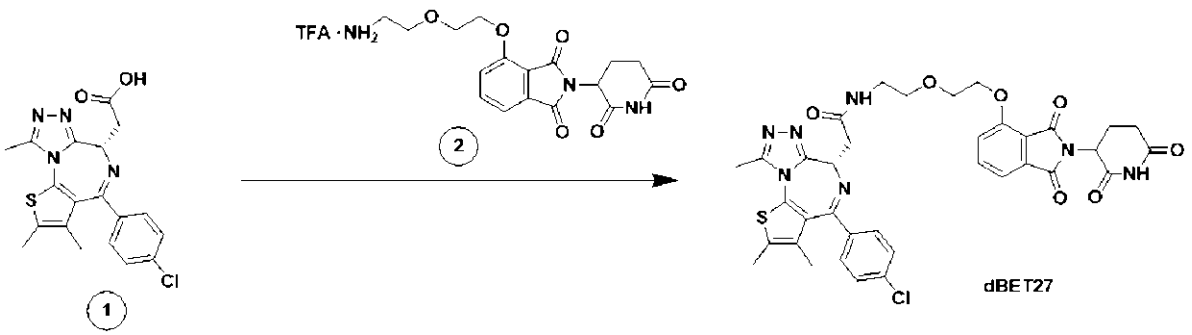
Ｎ－（８－アミノオクチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（１８６マイクロリットル、０．０１８６ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、（Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，９－ジメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－３－カルボン酸（８．２６ｍｇ、０．０１８６ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（９．７マイクロリットル、０．０５５７ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．１ｍｇ、０．０１８６ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。続いて混合物を２３時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製により、所望の生成物をクリーム色の固体として得た（６．３４ｍｇ、０．００７１６ｍｍｏｌ、３８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．８３－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝７．３，２．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．３　Ｈｚ，２Ｈ），５．１６－５．０８（ｍ，１Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ），４．５６（ｓ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．６６（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，８．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｄｄ，Ｊ＝１６．９，６．９　Ｈｚ，１Ｈ），３．３２（ｄ，Ｊ＝２．８　Ｈｚ，４Ｈ），２．８４－２．７４（ｍ，３Ｈ），２．７０（ｄ，Ｊ＝１．１　Ｈｚ，３Ｈ），２．６６－２．５４（ｍ，３Ｈ），２．１４（ｄ，Ｊ＝５．３　Ｈｚ，１Ｈ），１．６２－１．２２（ｍ，１２Ｈ）。ＬＣＭＳ　８８５．４８（Ｍ＋Ｈ）。

【１７０４】

合成例２７：ｄＢＥＴ２７の合成

【１７０５】

【化７３５】



【１７０６】

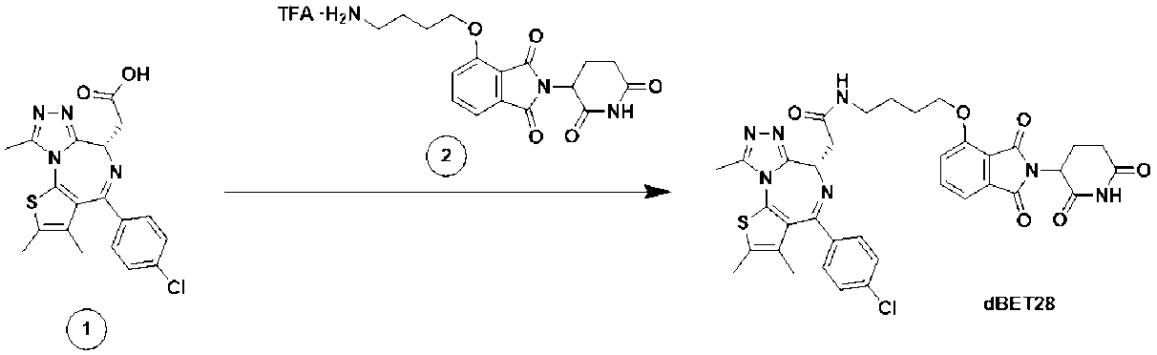
４－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオントリフルオロアセテートのＤＭＦ（２５７マイクロリットル、０．０２５７ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（１０．３ｍｇ、０．０２５７ｍｍｏｌ、１当量）に加えた。次いで、ＤＩＰＥＡ（１３．４マイクロリットル、０．０７７１ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（９．８ｍｇ、０．０２５７ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を室温において１８時間撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物を白色の固体として得た（１４．５３ｍｇ、０．０１９５ｍｍｏｌ、７６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．７５（ｄｄｄ，Ｊ＝８．５，７．３，１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３０（ｍ，６Ｈ），５．００（ｄｄｄ，Ｊ＝２５．４，１２．２，５．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｔｄ，Ｊ＝９．４，５．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｑ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．９６－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｑ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．５３－３．４１（ｍ，３Ｈ），３．３０－３．２４（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．５３（ｍ，６Ｈ），２．４１（ｄ，Ｊ＝３．９ Ｈｚ，３Ｈ），２．０９－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．６７（ｄ，Ｊ＝５．０ Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７０７】

合成例２８：ｄＢＥＴ２８の合成

【１７０８】

【化７３６】



【１７０９】

４－（４－アミノブトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオントリフルオロアセテートのＤＭＦ（２０２マイクロリットル、０．０２０２ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（８．１ｍｇ、０．０２０２ｍｍｏｌ、１当量）に加えた次いで、ＤＩＰＥＡ（１０．６マイクロリットル、０．０６０６ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．７ｍｇ、０．０２０２ｍｍｏｌ、１当量

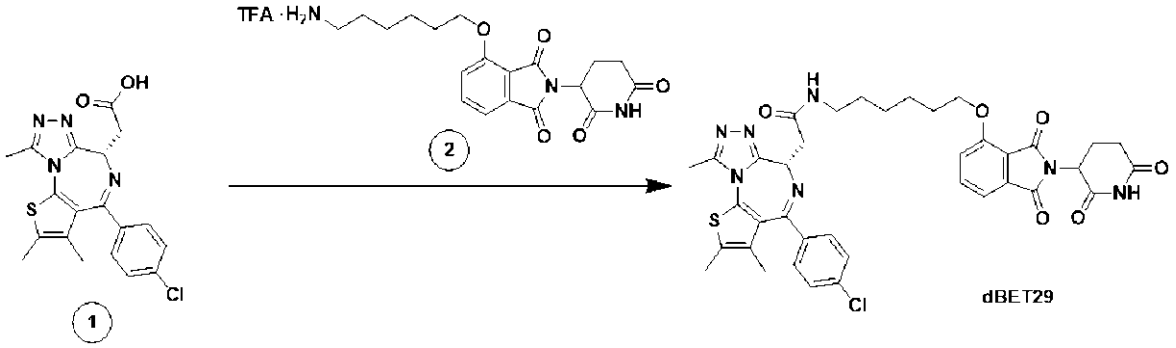
）を加え、混合物を室温において１８．５時間撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分間の勾配）による精製によって、所望の生成物をクリーム色の固体として得た（１０．４６ｍｇ、０．０１４４ｍｍｏｌ、７１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．７６（ｔ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｔｄ，Ｊ＝６．５，２．５　Ｈｚ，４Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），５．０８－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．６４（ｔｄ，Ｊ＝９．１，５．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｔ，Ｊ＝５．３　Ｈｚ，２Ｈ），３．５７－３．３２（ｍ，４Ｈ），２．８４－２．５９（ｍ，６Ｈ），２．４５－２．３７（ｍ，３Ｈ），２．０８－２．０１（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８２（ｄｑ，Ｊ＝１３．８，６．９　Ｈｚ，２Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝１１．７　Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　７２８．３８（Ｍ＋Ｈ）。

【１７１０】

合成例２９：ｄＢＥＴ２９の合成

【１７１１】

【化７３７】



【１７１２】

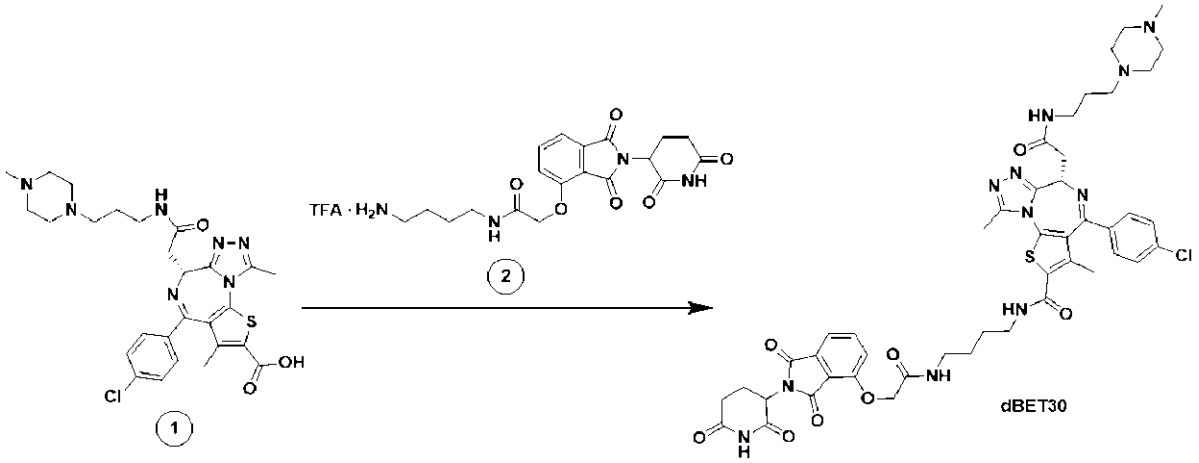
４－（（６－アミノヘキシル）オキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンのＤＭＦ（２０５マイクロリットル、０．０２０５ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（８．２ｍｇ、０．０２０５ｍｍｏｌ、１当量）に加えた。次いで、ＤＩＰＥＡ（１０．７マイクロリットル、０．０６１４ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．８ｍｇ、０．０２０５ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を室温において１９時間撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製により、所望の生成物を白色の固体として得た（８．０４ｍｇ、０．０１０６ｍｍｏｌ、５２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．７５－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．３４（ｍ，６Ｈ），５．０７（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．１，５．４，２．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄｄ，Ｊ＝９．０，５．２　Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｔ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），３．４４－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２１（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．６５（ｍ，６Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｄｔ，Ｊ＝１３．９，６．７　Ｈｚ，２Ｈ），１．６８（ｓ，３Ｈ），１．５９（ｄｑ，Ｊ＝１４．２，７．０　Ｈｚ，４Ｈ），１．５４－１．４５（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　７５６．４０（Ｍ＋Ｈ）。

【１７１３】

合成例３０：ｄＢＥＴ３０の合成

【１７１４】

【化７３８】



【１７１５】

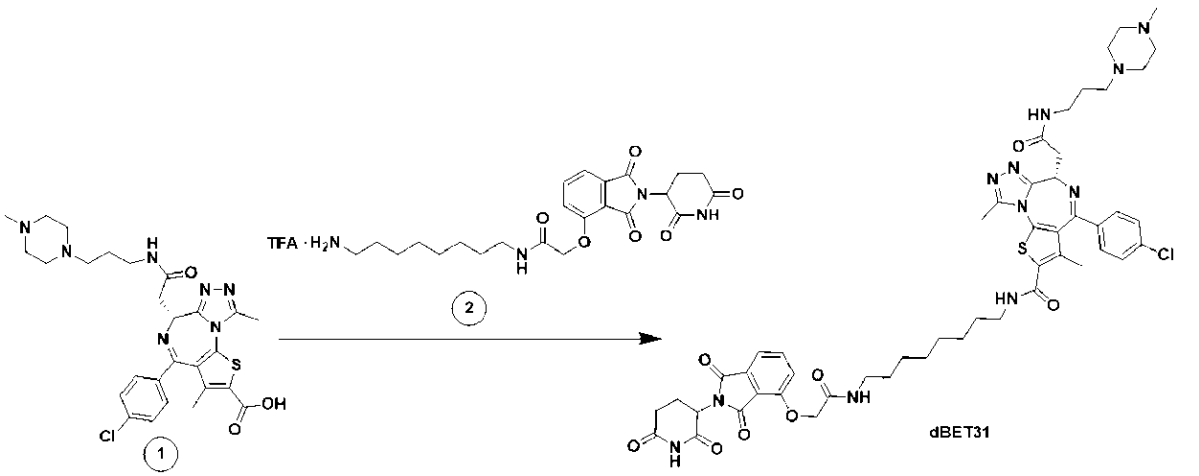
Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（１６３マイクロリットル、０．０１６３ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、（Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－３，９－ジメチル－６－（２－（（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）アミノ）－２－オキソエチル）－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－２－カルボン酸（９．３１ｍｇ、０．０１６３ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（８．５マイクロリットル、０．０４９０ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（６．２ｍｇ、０．０１６３ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。続いて混合物を２３．５時間撹拌し、次いで分取ＨＰＬＣにより精製して所望の生成物を黄色の油状物として得た（１１．４８ｍｇ、０．０１０７ｍｍｏｌ、６６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．８２－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．３５（ｍ，６Ｈ），５．０９（ｔｄ，Ｊ＝１２．７，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－４．７０（ｍ，３Ｈ），３．５６－３．３１（ｍ，１２Ｈ），３．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，６．０ Ｈｚ，３Ｈ），３．０５（ｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．９３－２．８１（ｍ，５Ｈ），２．７８－２．６３（ｍ，５Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．６８（ｓ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ ９５４．５５（Ｍ＋Ｈ）。

【１７１６】

合成例３１：ｄＢＥＴ３１の合成

【１７１７】

【化７３９】



【１７１８】

Ｎ－（８－アミノオクチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（１５３マイクロリットル、０．０１５３ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、（Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－３，９－ジメチル－６－（２－（（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）アミノ）－２－オキソエチル）－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－２－カルボン酸（８．７ｍｇ、０．０１５３ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（７．９マイクロリットル、０．０４５８ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（５．８ｍｇ、０．０１５３ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。続いて混合物を２５時間撹拌し、次いで分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物をナイスブラウン（便様の褐色ではなく、煉瓦様の種類）の油状物として得た（９．５２ｍｇ、０．００８４７ｍｍｏｌ、５５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４０（ｍ，６Ｈ），５．１２（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５３－３．３４（ｍ，８Ｈ），３．２９－３．１１（ｍ，６Ｈ），３．０３－２．６１（ｍ，１３Ｈ），２．１５（ｓ，１Ｈ），２．０１－１．８４（ｍ，５Ｈ），１．５９（ｓ，４Ｈ），１．３７（ｓ，８Ｈ）。ＬＣＭＳ １０１０．６２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７１９】

合成例３２：ｄＢＥＴ３２の合成

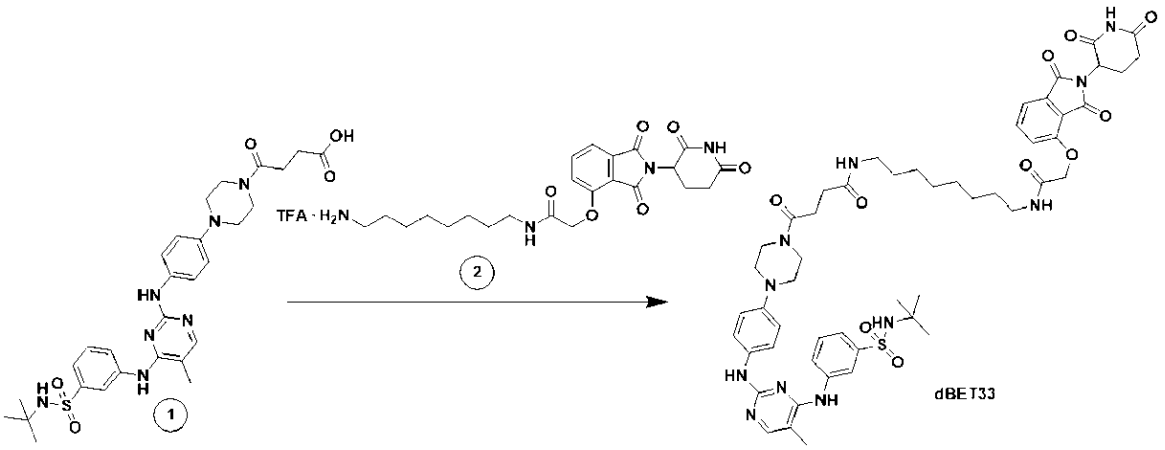
Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（１８０マイクロリットル、０．０１８０ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、４－（４－（４－（（４－（（３－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）フェニル）アミノ）－５－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブタン酸（１０．７ｍｇ、０．０１８０ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（９．４マイクロリットル、０．０５３９ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（６．８ｍｇ、０．０１８０ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を１９時間撹拌した。次いで混合物をメタノールで希釈し、分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を褐色の油状物として得た（４．４０ｍｇ、０．００４４９ｍｍｏｌ、２５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．０８（ｄ，Ｊ＝１３．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．７６（ｍ，３Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｔｄ，Ｊ＝６．７，２．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．０３－６．９７（ｍ，２Ｈ），５．１４（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｄ，Ｊ＝１６．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．７２（ｄｔ，Ｊ＝１０．０，５．２ Ｈｚ，４Ｈ），３．３４－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１２（ｍ，５Ｈ），２．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．０ Ｈｚ，３Ｈ），２．８０－２．６９（ｍ，４Ｈ），２．６４（ｄｄ，Ｊ＝７．６，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），２．５０（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．２２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，０．９ Ｈｚ，３Ｈ），２．１７－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ ９８０．６４（Ｍ＋Ｈ）。

【１７２０】

合成例３３：ｄＢＥＴ３３の合成

【１７２１】

【化７４０】



【１７２２】

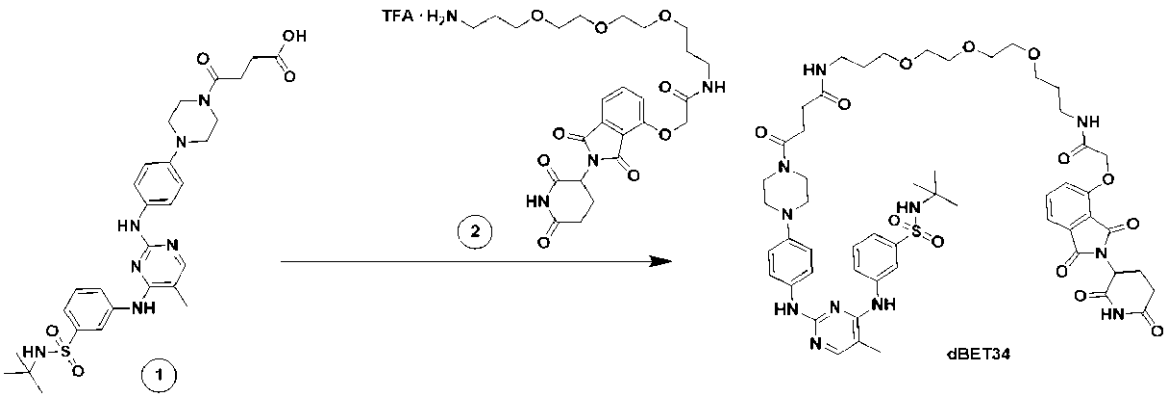
Ｎ－（８－アミノオクチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（１８８マイクロリットル、０．０１８８ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、４－（４－（４－（（４－（（３－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）フェニル）アミノ）－５－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブタン酸（１０．８ｍｇ、０．０１８８ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（９．８マイクロリットル、０．０５６４ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．１ｍｇ、０．０１８８ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を２３時間撹拌した。次いで混合物をメタノールで希釈し、分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を褐色残留物として得た（７．４１ｍｇ、０．００７１５ｍｍｏｌ、３８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．０６（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．５，７．６，３．２ Ｈｚ，３Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝４．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｔｄ，Ｊ＝６．７，２．９ Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），５．１６－５．０９（ｍ，１Ｈ），４．７５（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．７６（ｄｑ，Ｊ＝１６．０，５．３ Ｈｚ，４Ｈ），３．２９－３．１２（ｍ，７Ｈ），３．００－２．６７（ｍ，７Ｈ），２．５１（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．２２（ｄ，Ｊ＝３．１ Ｈｚ，３Ｈ），２．１３（ｄｔｄ，Ｊ＝１０．４，５．７，３．１ Ｈｚ，１Ｈ），１．５９－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝１６．６ Ｈｚ，８Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ １０３６．６９（Ｍ＋Ｈ）。

【１７２３】

合成例３４：ｄＢＥＴ３４の合成

【１７２４】

【化７４１】



【１７２５】

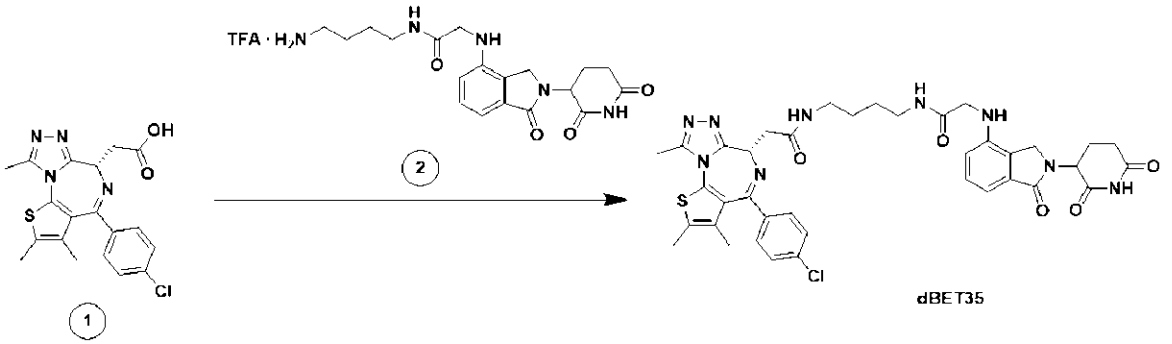
Ｎ－（３－（２－（２－（３－アミノプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（１７３マイクロリットル、０．０１７３ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、４－（４－（４－（（４－（（３－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル））スルファモイル）フェニル）アミノ）－５－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブタン酸（１０．３ｍｇ、０．０１７３ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（９．０マイクロリットル、０．０５１９ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（６．６ｍｇ、０．０１７３ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を２５時間撹拌した。次いで混合物をメタノールで希釈し、分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を褐色残留物として得た（７．９９ｍｇ、０．００７１８ｍｍｏｌ、４２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．０６（ｓ，１Ｈ），７．８３－７．７６（ｍ，３Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），５．１３（ｄｔ，Ｊ＝１２．７，５．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｄ，Ｊ＝１２．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｑ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，４Ｈ），３．６３－３．４９（ｍ，１０Ｈ），３．４１（ｑ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．２７－３．１５（ｍ，５Ｈ），３．０１－２．８１（ｍ，４Ｈ），２．７９－２．６３（ｍ，５Ｈ），２．５０（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．２２（ｄ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ，３Ｈ），２．１７－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ １１１２．７４（Ｍ＋Ｈ）。

【１７２６】

合成例３５：ｄＢＥＴ３５の合成

【１７２７】

【化７４２】



【１７２８】

Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）

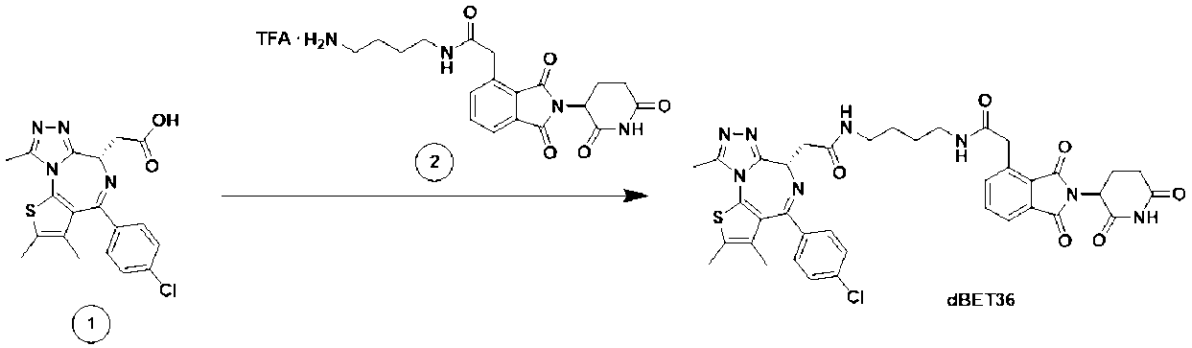
－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（１８５マイクロリットル、０．０１８５ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（７．４ｍｇ、０．０１８５ｍｍｏｌ、１当量）に加えた。次いで、ＤＩＰＥＡ（９．６マイクロリットル、０．０５５４ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．０ｍｇ、０．０１８５ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を室温において１７時間撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物を白色の固体として得た（２．７１ｍｇ、０．００３５１ｍｍｏｌ、１９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．４８－７．３７（ｍ，４Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝７．４，２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｔｄ，Ｊ＝１３．５，５．２　Ｈｚ，１Ｈ），４．６６－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，２Ｈ），４．４３－４．３１（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，２Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝１４．８，７．１　Ｈｚ，４Ｈ），２．９４－２．７２（ｍ，３Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝４．９　Ｈｚ，３Ｈ），２．４９－２．４０（ｍ，４Ｈ），２．２１－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．６８（ｓ，３Ｈ），１．５３（ｓ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　７７０．５１（Ｍ＋Ｈ）。

【１７２９】

合成例３６：ｄＢＥＴ３６の合成

【１７３０】

【化７４３】



【１７３１】

Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（２２２マイクロリットル、０．０２２２ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（８．９ｍｇ、０．０２２２ｍｍｏｌ、１当量）に加えた。次いで、ＤＩＰＥＡ（１１．６マイクロリットル、０．０６６６ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（８．４ｍｇ、０．０２２２ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を室温において１７．５時間撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物を白色の固体として得た（１２．４２ｍｇ、０．０１５６ｍｍｏｌ、７０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．８０－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｑ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，４Ｈ），５．１１（ｄｔ，Ｊ＝１２．３，４．６　Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．００（ｍ，２Ｈ），３．３９（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．９，８．８，２．５　Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．２１（ｍ，５Ｈ），２．８８－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．６５（ｍ，５Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．６９（ｓ，３Ｈ），１

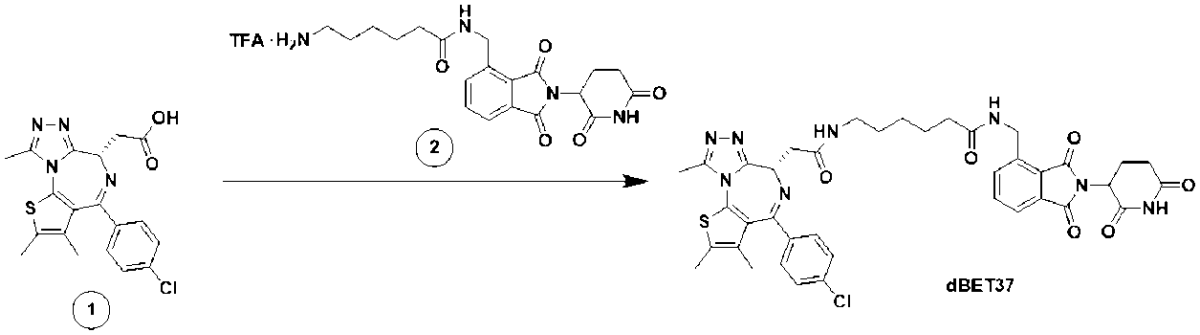
．６３－１．５５（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ　７６９．４９（Ｍ＋Ｈ）。

【１７３２】

合成例３７：ｄＢＥＴ３７の合成

【１７３３】

【化７４４】



【１７３４】

６－アミノ－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）ヘキサンアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（１９５マイクロリットル、０．０１９５ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（７．８ｍｇ、０．０１９５ｍｍｏｌ、１当量）に加えた。次いで、ＤＩＰＥＡ（１０．２マイクロリットル、０．０５８４ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．４ｍｇ、０．０１９５ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を室温において１８時間撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物を白色の固体として得た（１１．８３ｍｇ、０．０１５１ｍｍｏｌ、７７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．７８－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝５．３，３．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｑ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，４Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．８２（ｓ，２Ｈ），４．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．０，８．８，１．６　Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．２１（ｍ，３Ｈ），２．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．４，１４．６，４．８　Ｈｚ，１Ｈ），２．７４（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．８，１０．１，２．８　Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｔ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，２Ｈ），２．１３（ｄｔｄ，Ｊ＝１２．９，４．９，２．３　Ｈｚ，１Ｈ），１．７４－１．６４（ｍ，５Ｈ），１．５９（ｐ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，２Ｈ），１．４６－１．３８（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　７８３．４７（Ｍ＋Ｈ）。

【１７３５】

合成例３８：ｄＢＥＴ３８の合成

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（３－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミド）プロポキシ）プロピル）カルバメートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（３－（３－アミノプロポキシ）プロピル）カルバメート（１３４．５ｍｇ、０．５７９ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＦ（５．７９ｍｌ、０．０５Ｍ）に溶解し、次いで２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン）－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）酢酸（１９２．３８ｍｇ、０．５７９ｍｍｏｌ、１当量）に加えた。ＤＩＰＥＡ（０．２８ｍｌ、１．７４ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（１５３．６１ｍｇ、０．５７９ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を室温において１８時間撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水、次いでブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して黄色の油状

物（１５７．１ｍｇ）を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇシリカカラム、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　２５分勾配）で精製して、黄色の油状物（１２１．３ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ、３８．２７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），３．５３－３．３７（ｍ，６Ｈ），３．１４－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．８，６．６，２．７Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｐ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），１．７３－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　５４７．６（Ｍ＋Ｈ）。

【１７３６】

工程２：Ｎ－（３－（３－アミノプロポキシ）プロピル）－２－（（２－（２，６－ジオキソプペリジン（ｄｉｏｘｏｐｕｐｅｒｉｄｉｎ）－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

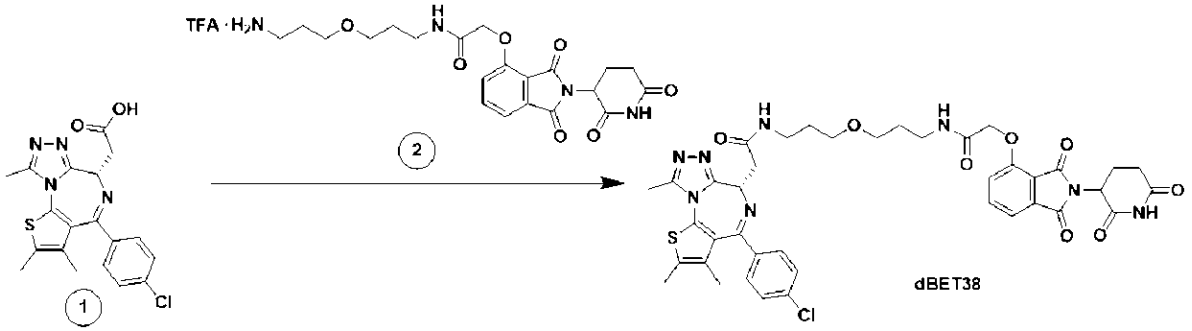
ＴＦＡ（２．２２ｍｌ、０．１Ｍ）を、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（３－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミド）プロポキシ）プロピル）カルバメート（１２１．３ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ、１当量）に加え、混合物を５０℃において２時間撹拌した。次いで混合物をＭｅＯＨに溶解し、減圧下で濃縮して、褐色の油状物（１１４．１ｍｇ）を得て、さらなる精製を行わずに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．８１－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ），３．５７－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．４８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝６．６　Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝６．５　Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．１，１０．１，７．０　Ｈｚ，１Ｈ），２．７９－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｄｔｄ，Ｊ＝１２．８，５．５，２．６　Ｈｚ，１Ｈ），１．９２（ｄｔ，Ｊ＝１１．７，５．９　Ｈｚ，２Ｈ），１．８１（ｐ，Ｊ＝６．３　Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ　４４７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７３７】

工程３：ｄＢＥＴ３８の合成

【１７３８】

【化７４５】



【１７３９】

Ｎ－（３－（３－アミノプロポキシ）プロピル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．２１５ｍＬ、０．０２１５ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（８．６ｍｇ、０．０２１５ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（１１．２マイクロリットル、０．０６４４ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（８．２ｍｇ、０．０２１５ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。１９時間後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。

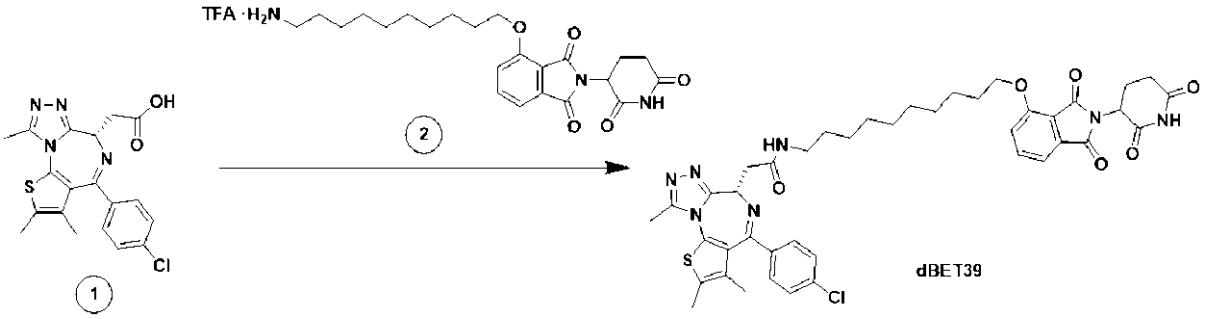
合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物をクリーム色の固体として得た（１０．６ｍｇ、０．０１２７ｍｍｏｌ、５９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．７９－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３６（ｍ，５Ｈ），５．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．５，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｓ，２Ｈ），４．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝８．７，５．４，１．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｑ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，４Ｈ），３．４３（ｔ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．４１－３．３２（ｍ，３Ｈ），３．２９－３．２４（ｍ，１Ｈ），２．８５（ｄｄ，Ｊ＝１８．３，１４．６，４．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．７７－２．６５（ｍ，５Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．８０（ｈ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，４Ｈ），１．６８（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ８２９．３２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７４０】

合成例３９：ｄＢＥＴ３９の合成

【１７４１】

【化７４６】



【１７４２】

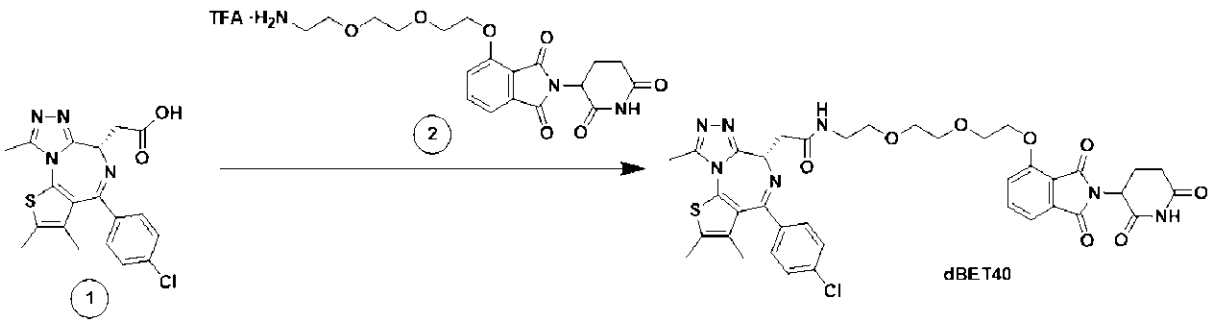
４－（（１０－アミノデシル）オキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオントリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．２１２ｍＬ、０．０２１２ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（８．５ｍｇ、０．０２１２ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（１１．１マイクロリットル、０．０６３６ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（８．１ｍｇ、０．０２１２ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。１９時間後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）および分取ＨＰＬＣによる精製によって、所望の生成物を得た（０．３９ｍｇ、０．０００４８ｍｍｏｌ、２．３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．７７－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．３１（ｍ，６Ｈ），５．１１－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．６２（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），４．２１（ｔ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，２Ｈ），３．４２－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．６８（ｍ，６Ｈ），２．４５（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ），２．１１（ｓ，１Ｈ），１．８３（ｄｄ，Ｊ＝１４．７，６．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．７０（ｓ，３Ｈ），１．６１－１．４９（ｍ，４Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝２３．２ Ｈｚ，１０Ｈ）。ＬＣＭＳ ８１２．６０（Ｍ＋Ｈ）。

【１７４３】

合成例４０：ｄＢＥＴ４０の合成

【１７４４】

【化７４７】



【１７４５】

４－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオントリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．２４２ｍＬ、０．０２４２ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（９．７ｍｇ、０．０２４２ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（１２．６マイクロリットル、０．０７２６ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（９．２ｍｇ、０．０２４２ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。２２時間後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）および分取ＨＰＬＣによる精製によって、所望の生成物を褐色の油状物として得た（４．７４ｍｇ、０．００６０１ｍｍｏｌ、２５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．７７－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．３６（ｍ，５Ｈ），５．０９－５．０３（ｍ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝４．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．３２（ｍ，２Ｈ），３．９７－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．６０（ｍ，５Ｈ），３．５５－３．３８（ｍ，４Ｈ），２．８９－２．５４（ｍ，６Ｈ），２．４５（ｄ，Ｊ＝５．９　Ｈｚ，３Ｈ），２．１１（ｓ，１Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　７８８．４２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７４６】

合成例４１：ｄＢＥＴ４１の合成

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミド）メチル）ベンジル）カルバメートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（４－（アミノメチル）ベンジル）カルバメート（１８３．１４ｍｇ、０．７５５ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＦ（１５．１ｍｌ、０．０５Ｍ）に溶解し、２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）酢酸（２５０．９０ｍｇ、０．７５５ｍｍｏｌ、１当量に加えた。ＤＩＰＥＡ（０．３７４ｍｌ、２．２６５ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（２９６．６７ｍｇ、０．７５５ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を室温において２０時間撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水、次いでブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して淡褐色の油状物を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇシリカカラム、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　２５分勾配）で精製して、淡褐色の油状物（３７３．１ｍｇ、０．６７８ｍｍｏｌ、８９．８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１０（ｓ，２Ｈ），８．４８（ｔ，Ｊ＝５．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．０８（ｍ，４Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝３．９　Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝５．３　Ｈｚ，２Ｈ），２．６５－２．５１（ｍ，３Ｈ），２．０７－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　５５１．５（

Ｍ＋Ｈ）。

【１７４７】

工程２：Ｎ－（４－（アミノメチル）ベンジル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

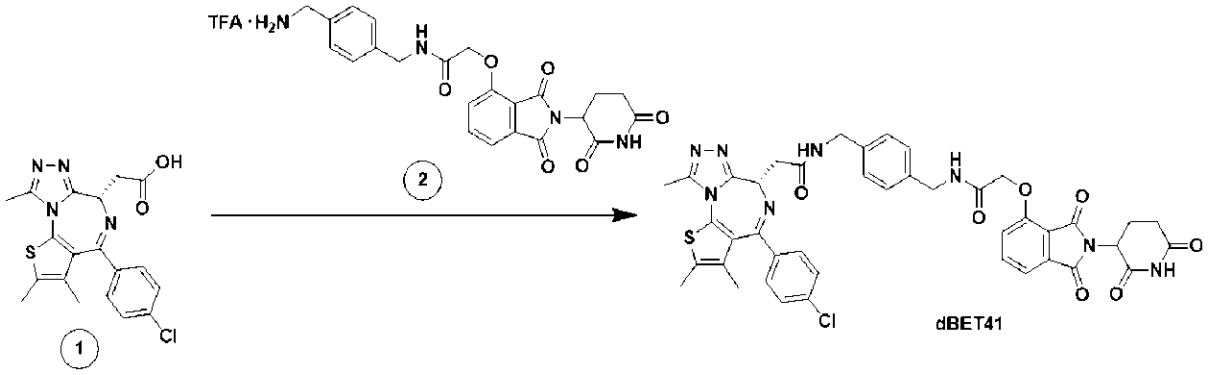
ＴＦＡ（６．７７ｍｌ、０．１Ｍ）を、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミド）メチル）ベンジル）カルバメート（３７３．１ｍｇ、０．６７７ｍｍｏｌ、１当量）に加え、混合物を５０℃において１．５時間撹拌した。次いで混合物をＭｅＯＨに溶解し、減圧下で濃縮して褐色の油状物（２７０．２９ｍｇ）を得て、さらなる精製を行わずに使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．１１（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｔ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｓ，３Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝１４．９，８．３ Ｈｚ，３Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，２Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｓ，２Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｑ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．６６－２．５１（ｍ，３Ｈ），２．０７－１．９９（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ ４５１．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１７４８】

工程３：ｄＢＥＴ４１の合成

【１７４９】

【化７４８】



【１７５０】

Ｎ－（４－（アミノメチル）ベンジル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（０．２３７ｍＬ、０．０２３７ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（９．５ｍｇ、０．０２３７ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。２３時間後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物をクリーム色の固体として得た（１１．８ｍｇ、０．０１４２ｍｍｏｌ、６０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．８０－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝７．３，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝２．２ Ｈｚ，４Ｈ），７．３４－７．２８（ｍ，４Ｈ），５．１０－５．００（ｍ，１Ｈ），４．８２（ｓ，２Ｈ），４．６７－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．４２（ｍ，４Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝１４．９，１２．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．８，９．５，５．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．８３－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．６１（ｍ，５Ｈ），２．４４－２．３９（ｍ，３Ｈ），２．０６（ｄｄｑ，Ｊ＝９．８，４．

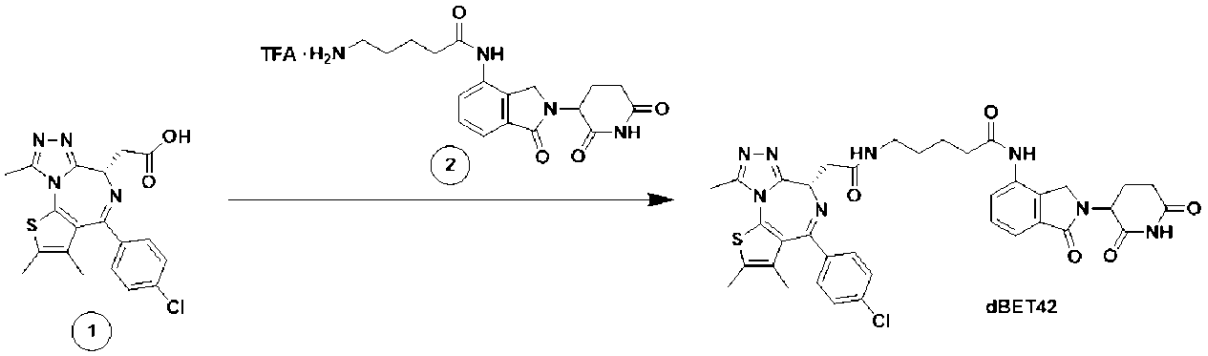
７，２．６　Ｈｚ，１Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝４．２　Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　８３２．９２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７５１】

合成例４２：ｄＢＥＴ４２の合成

【１７５２】

【化７４９】



【１７５３】

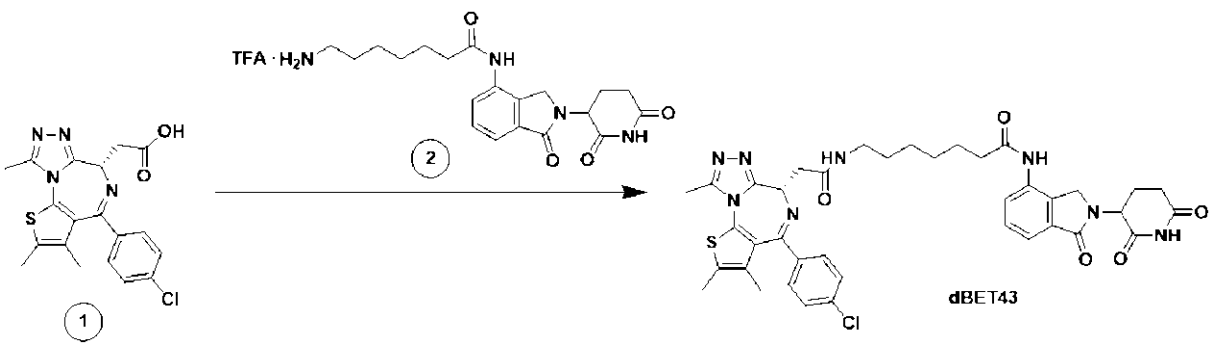
５－アミノ－Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ペンタンアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（２２２マイクロリットル、０．０２２２ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（８．９ｍｇ、０．０２２２ｍｍｏｌ、１当量）に加えた。次いで、ＤＩＰＥＡ（１１．６マイクロリットル、０．０６６６ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（８．４ｍｇ、０．０２２２ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を室温において２４時間撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物を白色の固体として得た（１２．２３ｍｇ、０．０１６５ｍｍｏｌ、７４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．７６－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｔｄ，Ｊ＝７．８，２．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３５（ｍ，４Ｈ），５．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，１１．３，５．２　Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，５．７，３．２　Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），３．４５－３．３２（ｍ，３Ｈ），３．３０－３．２７（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．６３（ｍ，４Ｈ），２．４９（ｔ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，２Ｈ），２．４６－２．３８（ｍ，４Ｈ），２．１１（ｄｄｔｄ，Ｊ＝１２．８，１０．５，５．３，２．３　Ｈｚ，１Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．６６（ｄｄ，Ｊ＝１６．２，７．６　Ｈｚ，５Ｈ）。ＬＣＭＳ　７４１．４６（Ｍ＋Ｈ）。

【１７５４】

合成例４３：ｄＢＥＴ４３の合成

【１７５５】

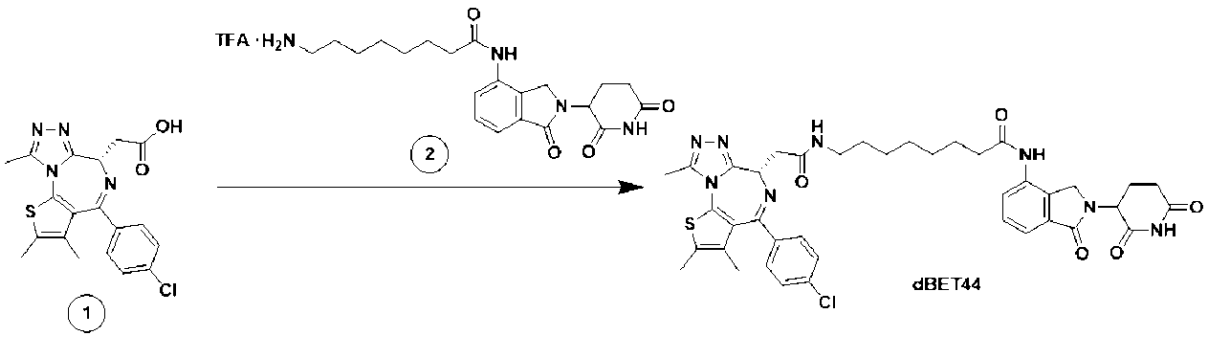
【化７５０】



【１７５６】
７－アミノ－Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ヘプタンアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（２２７マイクロリットル、０．０２２７ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（９．１ｍｇ、０．０２２７ｍｍｏｌ、１当量）に加えた。次いで、ＤＩＰＥＡ（１１．９マイクロリットル、０．０６８１ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（８．６ｍｇ、０．０２２７ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を室温において２５．５時間撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物をオフホワイトの固体として得た（１２．５８ｍｇ、０．０１６４ｍｍｏｌ、７２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．７１（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３８（ｍ，４Ｈ），５．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．２，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝８．６，５．６，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．４５（ｍ，２Ｈ），３．３９（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．９，８．７，１．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．２４（ｍ，３Ｈ），２．９３－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．６５（ｍ，４Ｈ），２．５０－２．４０（ｍ，６Ｈ），２．１６（ｄｄｑ，Ｊ＝９．９，５．２，２．６ Ｈｚ，１Ｈ），１．７８－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，３Ｈ），１．６３－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．４２（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ ７６９．５５（Ｍ＋Ｈ）。

【１７５７】
合成例４４：ｄＢＥＴ４４の合成

【１７５８】
【化７５１】



【１７５９】
８－アミノ－Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）オクタンアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ中０．１Ｍ溶液（２１７マイクロリットル、０．０２１７ｍｍｏｌ、１当量）を、ＪＱ－酸（８．７ｍｇ、０．０２１７ｍｍｏｌ、１当量）に加えた。次いで、ＤＩＰＥＡ（１１．３マイクロリットル、０．０６５１ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（８．３ｍｇ、０．０２１７ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を室温において２０．５時間撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物をクリーム色の固体として得た（１４．２８ｍｇ、０．０１８２ｍｍｏｌ、８４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．７２－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３９（ｍ，４Ｈ），５．１４（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，５．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．４８

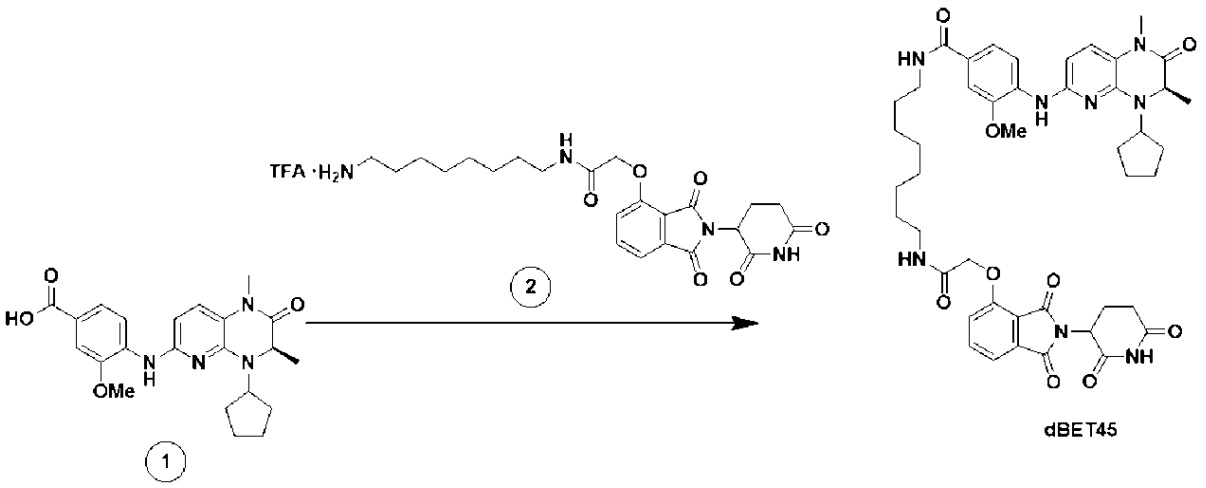
－４．４４（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．９，８．８，０．９　Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｄｔ，Ｊ＝１３．２，６．９　Ｈｚ，３Ｈ），２．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．７，１３．５，５．４　Ｈｚ，１Ｈ），２．７５（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１７．６，７．１，４．５，２．４　Ｈｚ，１Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝２．２　Ｈｚ，３Ｈ），２．４９－２．３９（ｍ，６Ｈ），２．１７（ｄｄｔ，Ｊ＝９．８，５．３，２．３　Ｈｚ，１Ｈ），１．７６－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６７（ｍ，３Ｈ），１．６１－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ　７８３．５３（Ｍ＋Ｈ）。

【１７６０】

合成例４５：ｄＢＥＴ４５の合成

【１７６１】

【化７５２】



【１７６２】

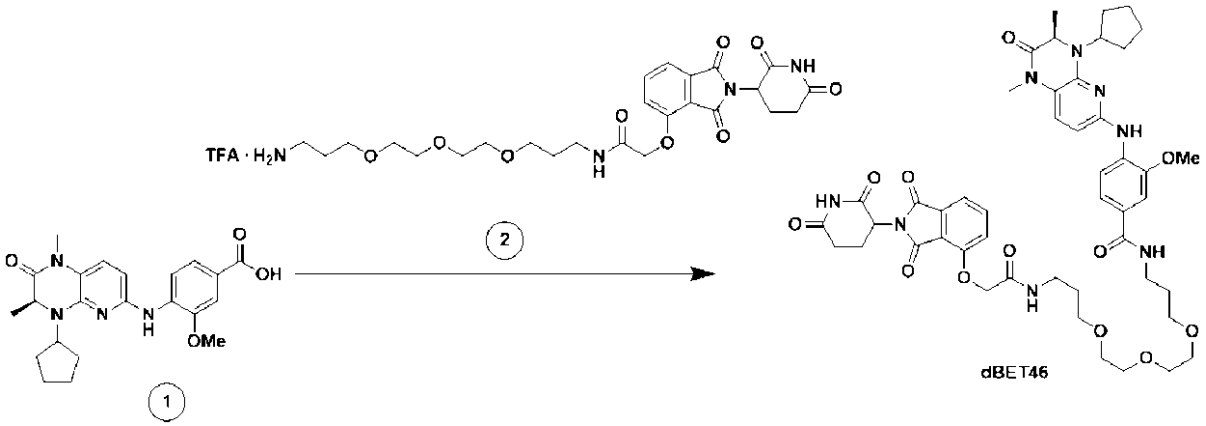
Ｎ－（８－アミノオクチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（２６８マイクロリットル、０．０２６８ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、（Ｒ）－４－（（４－シクロペンチル－１，３－ジメチル－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジン）－６－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１１．０ｍｇ、０．０２６８ｍｍｏｌ、１当量）に室温においてを加えた。次いでＤＩＰＥＡ（１４．０マイクロリットル、０．０８０４ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（１０．２ｍｇ、０．０２６８ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を１８．５時間撹拌した。次いで混合物をメタノールで希釈し、分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を暗褐色の固体として得た（１０．４４ｍｇ、０．０１０８ｍｍｏｌ、４０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　８．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．３５（ｍ，３Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，１Ｈ），６．４５（ｄ，Ｊ＝８．２　Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝５．１　Ｈｚ，２Ｈ），４．５３（ｓ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝４．１　Ｈｚ，３Ｈ），３．４８－３．３３（ｍ，４Ｈ），２．９０－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．８８－１．５２（ｍ，１０Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝４２．９　Ｈｚ，１０Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　８５１．６７（Ｍ＋Ｈ）。

【１７６３】

合成例４６：ｄＢＥＴ４６の合成

【１７６４】

【化７５３】



【１７６５】

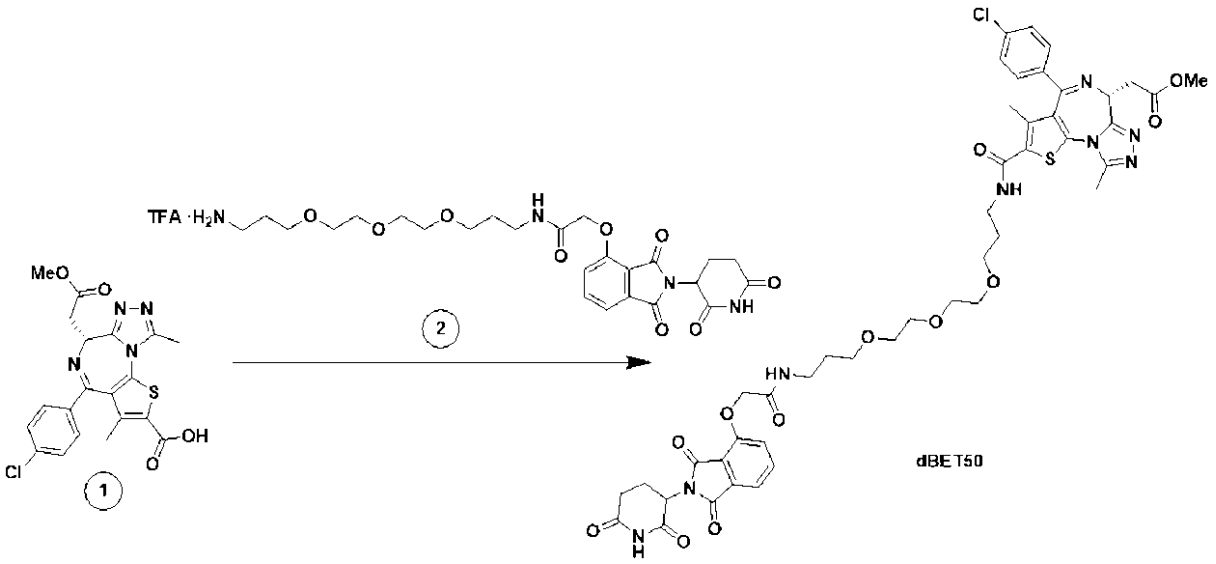
Ｎ－（３－（２－（２－（３－アミノプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（２５６マイクロリットル、０．０２５６ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、（Ｒ）－４－（（４－シクロペンチル－１，３－ジメチル－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１０．５ｍｇ、０．０２５６ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。次いで、ＤＩＰＥＡ（１３．４マイクロリットル、０．０７６７ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（９．７ｍｇ、０．０２５６ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を２０時間撹拌した。次いで混合物をメタノールで希釈し、分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を暗褐色の固体として得た（１３．６９ｍｇ、０．０１３２ｍｍｏｌ、５１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．２８－８．２４（ｍ，１Ｈ），７．７４－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝７．３，３．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．１０（ｍ，１Ｈ），６．３４（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），５．０１－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．６２（ｓ，２Ｈ），４．２５（ｑ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝５．４ Ｈｚ，３Ｈ），３．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝９．０，６．１，１．６ Ｈｚ，８Ｈ），３．５３－３．４６（ｍ，６Ｈ），３．４０－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｔｄ，Ｊ＝１１．１，６．６ Ｈｚ，３Ｈ），２．１６－２．００（ｍ，４Ｈ），１．８４（ｄｄｔ，Ｊ＝３３．５，１３．０，６．４ Ｈｚ，７Ｈ），１．７５－１．６０（ｍ，６Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ９２７．７４（Ｍ＋Ｈ）。

【１７６６】

合成例４７：ｄＢＥＴ５０の合成

【１７６７】

【化７５４】



【１７６８】

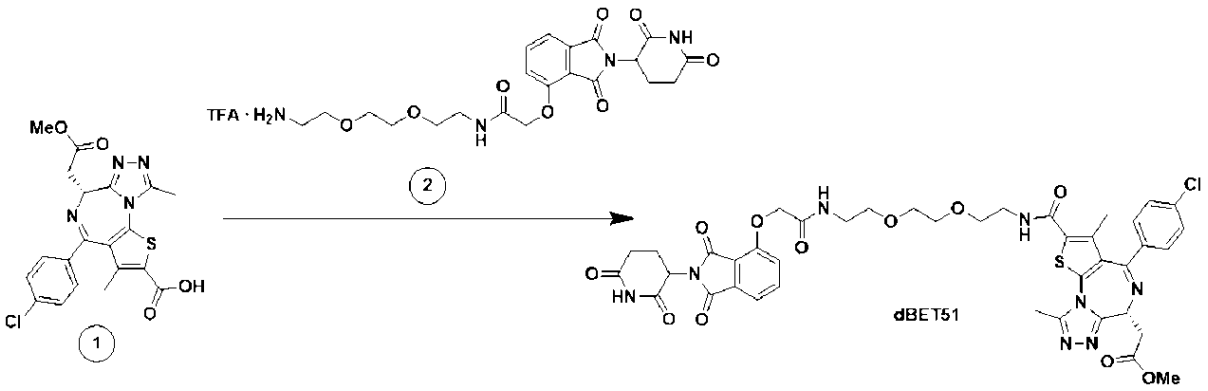
Ｎ－（３－（２－（２－（３－アミノプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－）ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（２００マイクロリットル、０．０２００ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、（Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，９－ジメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－２－カルボン酸（８．９ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（１０．５マイクロリットル、０．０６０ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．６ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。続いて混合物を１７時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物をクリーム色の固体として得た（９．３１ｍｇ、０．００９６８ｍｍｏｌ、４８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．８２－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．１，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４０（ｍ，５Ｈ），５．１０（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．５，２．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．５０（ｍ，１４Ｈ），３．４９－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｑ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．６，１４．０，５．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．７９－２．６７（ｍ，５Ｈ），２．１２（ｄｄｑ，Ｊ＝１０．３，５．４，２．９ Ｈｚ，１Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），１．８６（ｑ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，２Ｈ），１．８０（ｐ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ ９６１．６７（Ｍ＋Ｈ）。

【１７６９】

合成例４８：ｄＢＥＴ５１の合成

【１７７０】

【化７５５】



【１７７１】

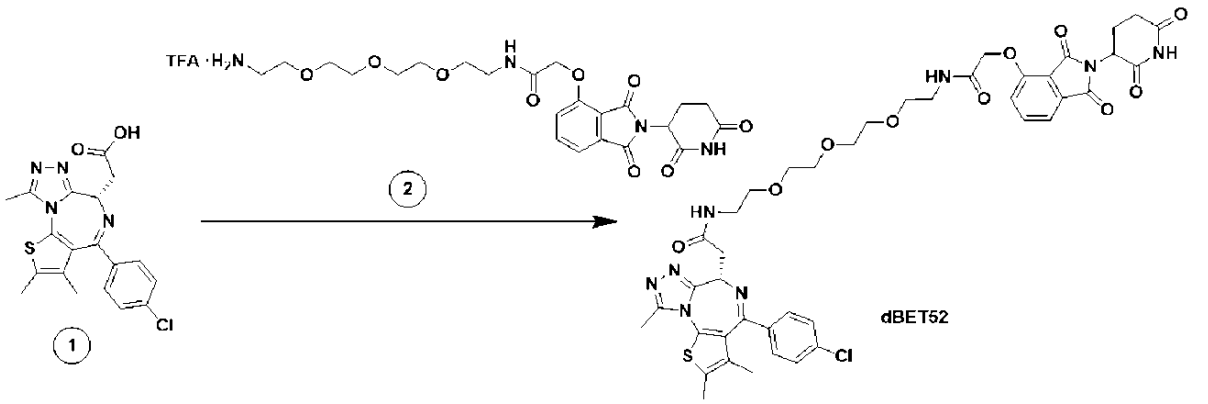
Ｎ－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）（オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（２００マイクロリットル、０．０２００ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、（Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，９－ジメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－２－カルボン酸（８．９ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（１０．５マイクロリットル、０．０６０ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．６ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。続いて混合物を１７時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物をオフホワイトの固体として得た（８．３８ｍｇ、０．００９４２ｍｍｏｌ、４７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．３８（ｍ，５Ｈ），５．０８（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．７，５．５，１．６　Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｄ，Ｊ＝２．７　Ｈｚ，２Ｈ），４．６６（ｔ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｄ，Ｊ＝３．０　Ｈｚ，３Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝４．１　Ｈｚ，６Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝５．３　Ｈｚ，２Ｈ），３．５７－３．４９（ｍ，４Ｈ），３．４９－３．４０（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．６４（ｍ，５Ｈ），２．１５－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．００（ｄ，Ｊ＝０．９　Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　８８９．５８（Ｍ＋Ｈ）。

【１７７２】

合成例４９：ｄＢＥＴ５２の合成

【１７７３】

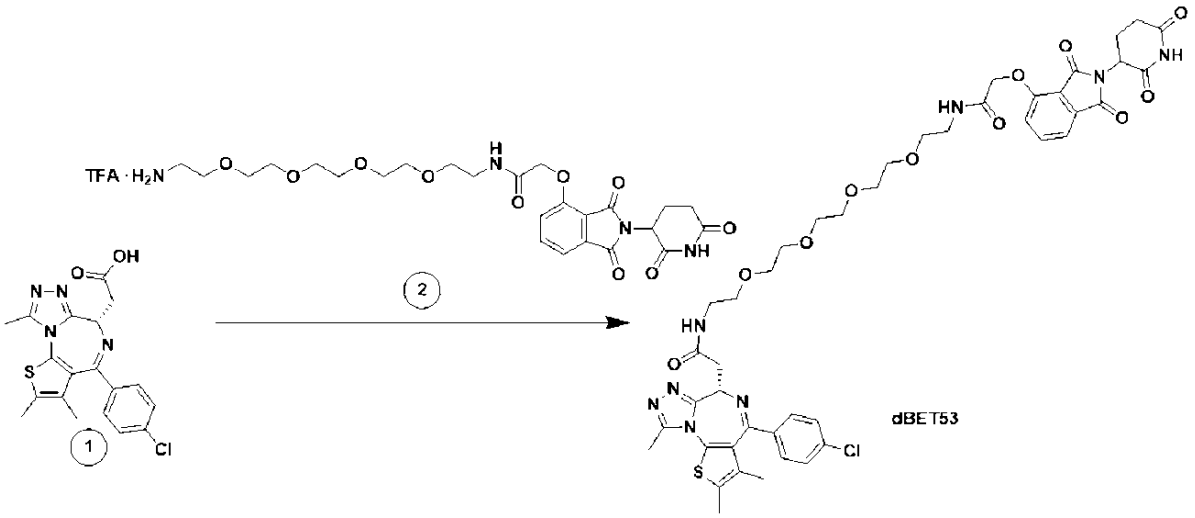
【化７５６】



【１７７４】
Ｎ－（２－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（２００マイクロリットル、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（８．０ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（１０．５マイクロリットル、０．０６０ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．６ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。１７．５時間後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製により、所望の生成物を無色の残留物として得た（９．１２ｍｇ、０．０１０２５ｍｍｏｌ、５１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．７７（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝７．３，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３６（ｍ，５Ｈ），５．０９（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．０，７．６，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ），４．６２（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｄｄｔ，Ｊ＝１７．３，１１．２，６．５ Ｈｚ，１２Ｈ），３．５２－３．４１（ｍ，５Ｈ），３．２８（ｄ，Ｊ＝５．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．６６（ｍ，５Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．１６－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．６９（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ８８９．３８（Ｍ＋Ｈ）。

【１７７５】
合成例５０：ｄＢＥＴ５３の合成

【１７７６】
【化７５７】



【１７７７】
Ｎ－（１４－アミノ－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデシル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）（オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（２００マイクロリットル、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（８．０ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（１０．５マイクロリットル、０．０６０ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．６ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。１７．５時間後、さらなるＨＡＴＵ（７．６ｍｇ）およびＤＩＰＥＡ（１０．５マイクロリットルを添加し）、混合物をさらに５時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、

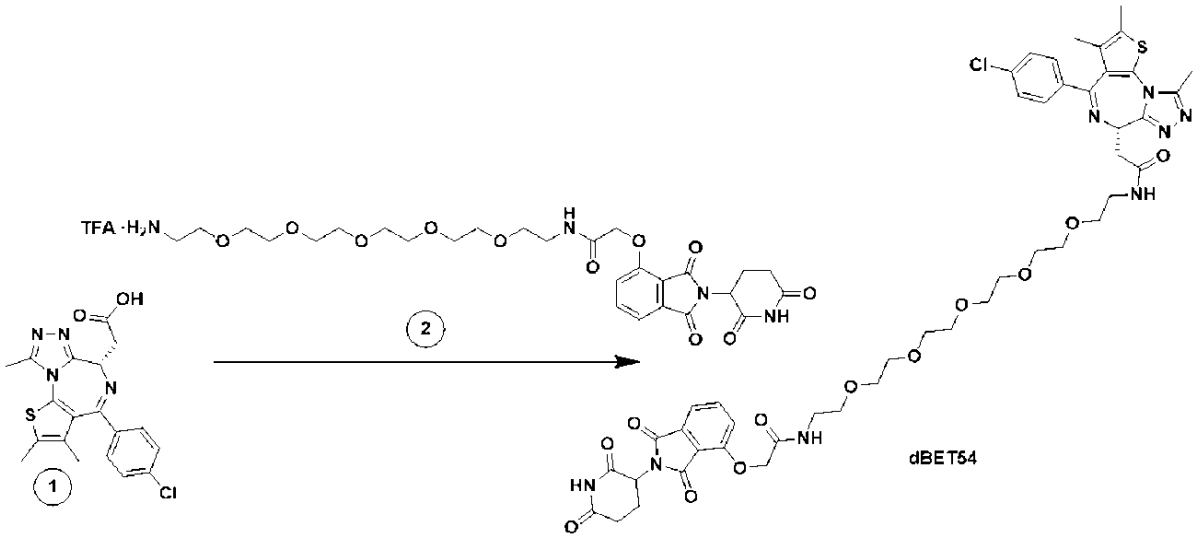
所望の生成物を得た（３．６６ｍｇ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，２Ｈ），７．４３－７．３６（ｍ，３Ｈ），５．０８（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．７，５．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．７８－４．７４（ｍ，２Ｈ），４．６２（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．７０－３．５１（ｍ，１６Ｈ），３．５０－３．４１（ｍ，５Ｈ），３．２７（ｄｄ，Ｊ＝５．１，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｄｄｔ，Ｊ＝１８．２，９．５，４．９ Ｈｚ，１Ｈ），２．７８－２．６６（ｍ，５Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．１６－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．６９（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ９３３．４３（Ｍ＋Ｈ）。

【１７７８】

合成例５１：ｄＢＥＴ５４の合成

【１７７９】

【化７５８】



【１７８０】

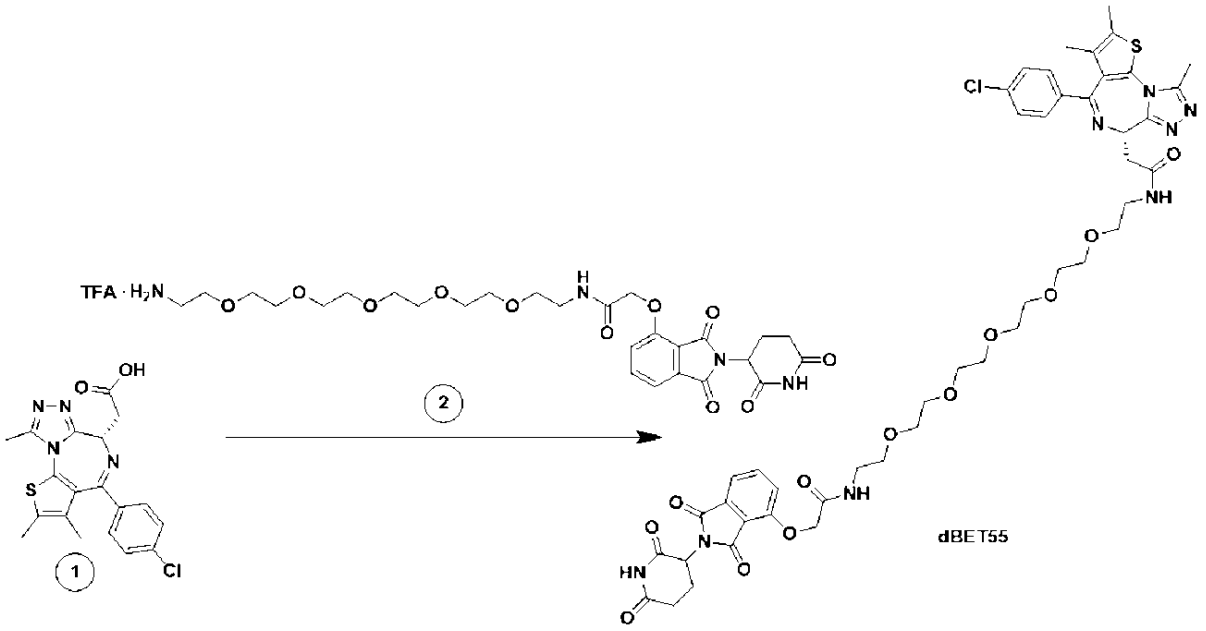
Ｎ－（１７－アミノ－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（２００マイクロリットル、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（８．０ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（１０．５マイクロリットル、０．０６０ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．６ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。１６時間後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物を得た（６．２７ｍｇ、０．００６４１ｍｍｏｌ、３２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．８１－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３８（ｍ，５Ｈ），５．０９（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｓ，２Ｈ），４．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．５５（ｍ，２０Ｈ），３．４６（ｄｄｄ，Ｊ＝２０．１，１０．２，４．７ Ｈｚ，５Ｈ），３．２８（ｄ，Ｊ＝５．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．９１－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．６８（ｍ，５Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．１６－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．６６（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ９７７．５０（Ｍ＋Ｈ）。

【１７８１】

合成例５２：ｄＢＥＴ５５の合成

【１７８２】

【化７５９】



【１７８３】

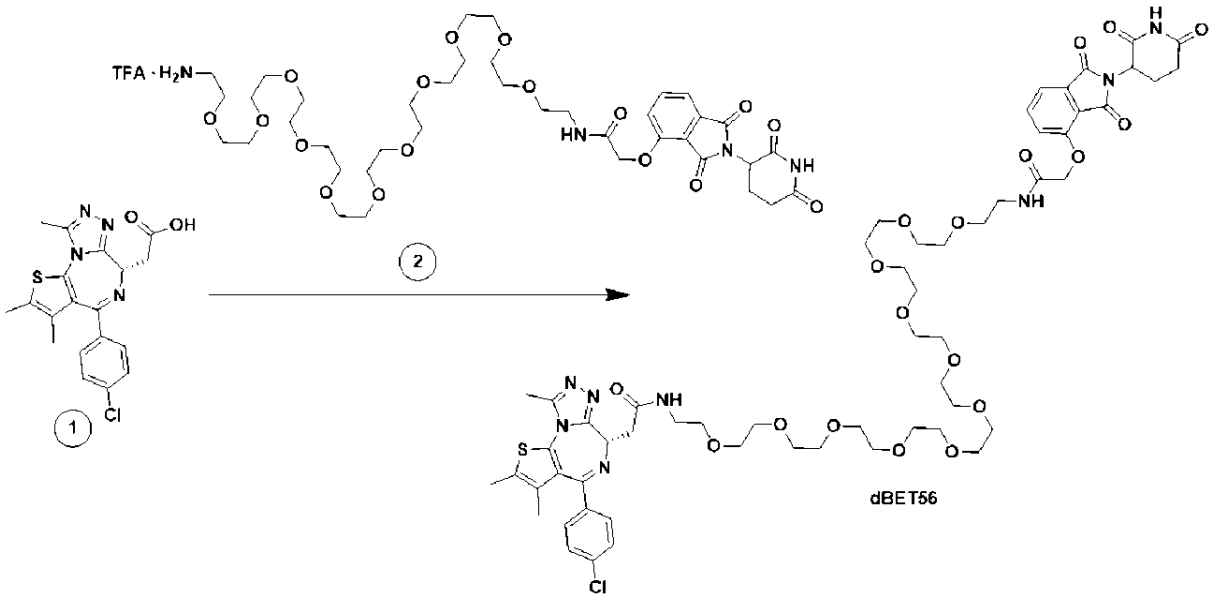
Ｎ－（２９－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７－ノナオキサノナコシル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル））－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（２００マイクロリットル、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（８．０ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（１０．５マイクロリットル、０．０６０ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．６ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。１８時間後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物を得た（１０．５５ｍｇ、０．００９１４ｍｍｏｌ、４６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ７．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，５Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．８０（ｓ，２Ｈ），４．６５（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．５８（ｍ，３６Ｈ），３．５３－３．４４（ｍ，５Ｈ），２．９４－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．７０（ｍ，５Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．６９（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ １１５３．５９（Ｍ＋Ｈ）。

【１７８４】

合成例５３：ｄＢＥＴ５６の合成

【１７８５】

【化７６０】



【１７８６】

Ｎ－（３５－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３－ウンデカオキサペンタトリアコンチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－）３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートのＤＭＦ（２００マイクロリットル、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）中０．１Ｍ溶液を、ＪＱ－酸（８．０ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）に室温において加えた。ＤＩＰＥＡ（１０．５マイクロリットル、０．０６０ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．６ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。２０時間後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）による精製によって、所望の生成物を油状残留物として得た（９．０３ｍｇ、０．００７２７ｍｍｏｌ、３６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４０（ｍ，５Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｓ，２Ｈ），４．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．５６（ｍ，４４Ｈ），３．５２－３．４３（ｍ，５Ｈ），３．３４（ｄｄ，Ｊ＝７．９，３．５ Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．０，１４．０，５．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．７９－２．６８（ｍ，５Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ １２４１．６０（Ｍ＋Ｈ）。

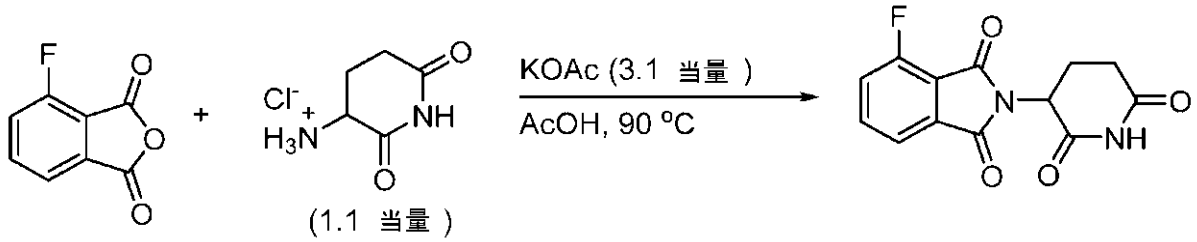
【１７８７】

合成例５４：ｄＢＥＴ５７の合成

工程１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオンの合成

【１７８８】

【化７６１】



【１７８９】

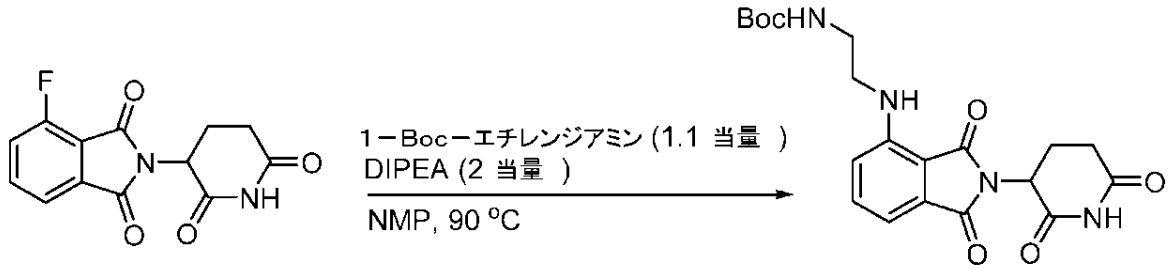
４－フルオロイソベンゾフラン－１，３－ジオン（２００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１当量）のＡｃＯＨ（４．０ｍＬ、０．３Ｍ）中溶液に、２，６－ジオキソピペリジン－３－アミン塩酸塩（２１８ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、１．１当量）および酢酸カリウム（３６６ｍｇ、３．７３ｍｍｏｌ、３．１当量）を加えた。反応混合物を一晩９０℃に加熱し、その後、それを水で２０ｍＬに希釈し、氷上で３０分間冷却した。得られたスラリーを濾過し、黒色の固体をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中２％ＭｅＯＨ、R_f＝０．３）により精製して、標題化合物を白色の固体として得た（２８８ｍｇ、８６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．１５（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄｄｄ，Ｊ＝８．３，７．３，４．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．７１（ｍ，２Ｈ），５．１７（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．１，１３．９，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．６５－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．０４（ｍ，１Ｈ），ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{13}H_{10}FN_2O_4$ $[M+H]^+$の計算値２７７．０６、実測値２７７．２５。

【１７９０】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル）カルバメートの合成

【１７９１】

【化７６２】



【１７９２】

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１７４ｍｇ、０．６３０ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（６．３ｍＬ、０．１Ｍ）中撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（２２０μＬ、１．２６ｍｍｏｌ、２当量）および１－Ｂｏｃ－エチレンジアミン（１１０μＬ、０．６９３ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。反応混合物を９０℃に一晩加熱し、その後、それを室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）および水（３０ｍＬ）に入れた。有機層をブライン（３×２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中０→１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物を黄色の固体として得た（２０５ｍｇ、７９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．０８（ｂｓ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｔ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．９６－４．８７（ｍ，１Ｈ），４．８３（ｂ

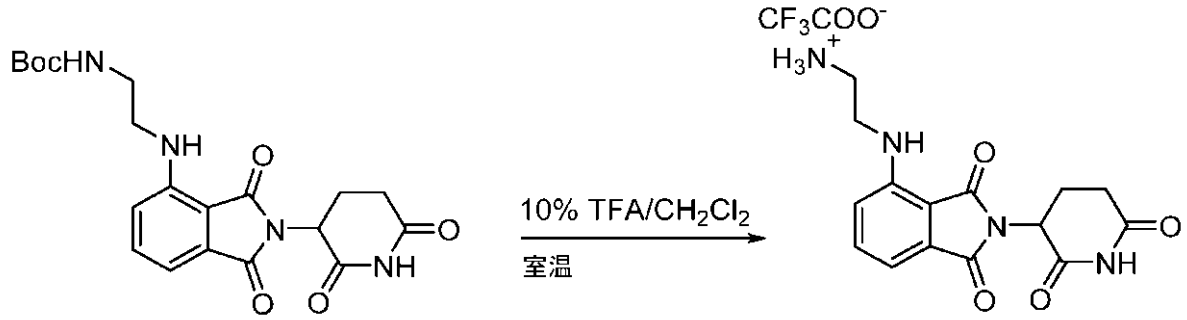
ｓ，１Ｈ），３．５０－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．６６（ｍ，３Ｈ），２．１６－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{20}H_{25}N_4O_6$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値４１７．１８、実測値４１７．５８。

【１７９３】

工程３：２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エタン－１－アミニウム－２，２，２－トリフルオロアセテートの合成

【１７９４】

【化７６３】



【１７９５】

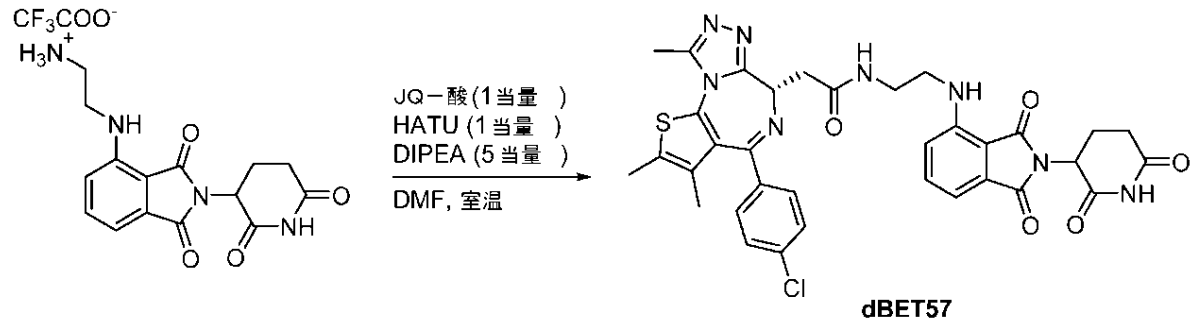
ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル）カルバメート（２０５ｍｇ、０．４９２ｍｍｏｌ、１当量）のジクロロメタン（２．２５ｍＬ）中撹拌溶液にトリフルオロ酢酸（０．２５０ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温において４時間撹拌し、その後揮発物を真空中で除去した。標題化合物を黄色の固体として得て（２２６ｍｇ、＞９５％）、さらなる精製を行わずに使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ７．６４（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．０５（ｍ，２Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５０－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．２２（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．１０（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{15}H_{17}N_4O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値３１７．１２、実測値３１７．５３。

【１７９６】

工程２：ｄＢＥＴ５７の合成

【１７９７】

【化７６４】



【１７９８】

ＪＱ－酸（８．０ｍｇ、０．０２００ｍｍｏｌ、１当量）および２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミ

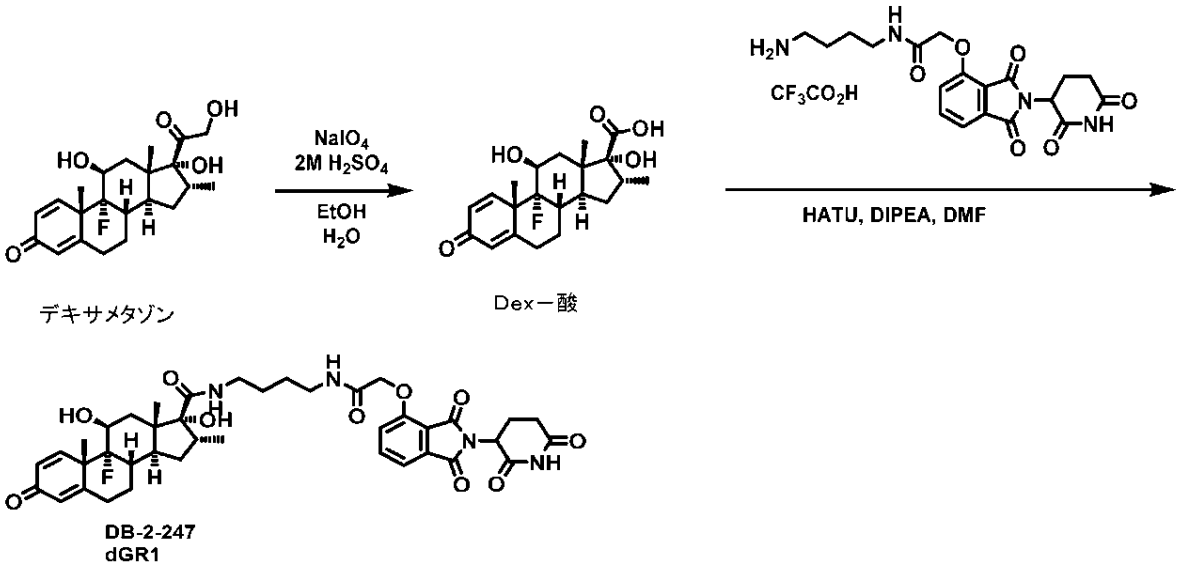
ノ）エタン－１－アミニウム２，２，２－トリフルオロ酢酸（８．６ｍｇ、０．０２００ｍｍｏｌ、１当量）を、室温においてＤＭＦ（０．２００ｍＬ、０．１Ｍ）に溶解した。次いでＤＩＰＥＡ（１７．４μＬ、０．１００ｍｍｏｌ、５当量）およびＨＡＴＵ（７．５９ｍｇ、０．０２００ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を室温において一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）に入れ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）（１５ｍＬ）、水（１５ｍＬ）およびブライン（３×１５ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で脱水し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中０→１０％ＭｅＯＨ、R_f＝０．３（CH_2Cl_2中１０％ＭｅＯＨ））によって精製して、標題化合物を明黄色の固体として得た（１１．２ｍｇ、８０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．４９（ｂｓ，０．６Ｈ），８．３９（ｂｓ，０．４Ｈ），７．５１－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．７ Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝７．１，４．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｔ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．４０（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，０．６Ｈ），４．９１－４．８２（ｍ，０．４Ｈ），４．６５－４．６０（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．３８（ｍ，６Ｈ），２．８７－２．６４（ｍ，３Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），２．４０（ｓ，６Ｈ），２．１２－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．６７（ｓ，３Ｈ），回転異性体；ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{34}H_{32}ClN_8O_5S$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値７００．１９、実測値７００．３４。

【１７９９】

合成例５５：ｄＧＲ１の合成

【１８００】

【化７６５】

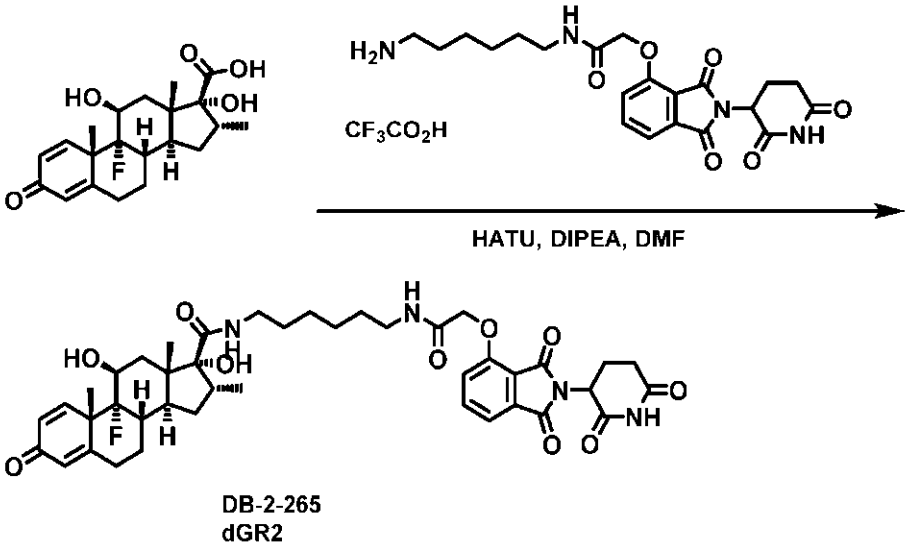


【１８０１】

合成例５６：ｄＧＲ２の合成：

【１８０２】

【化７６６】



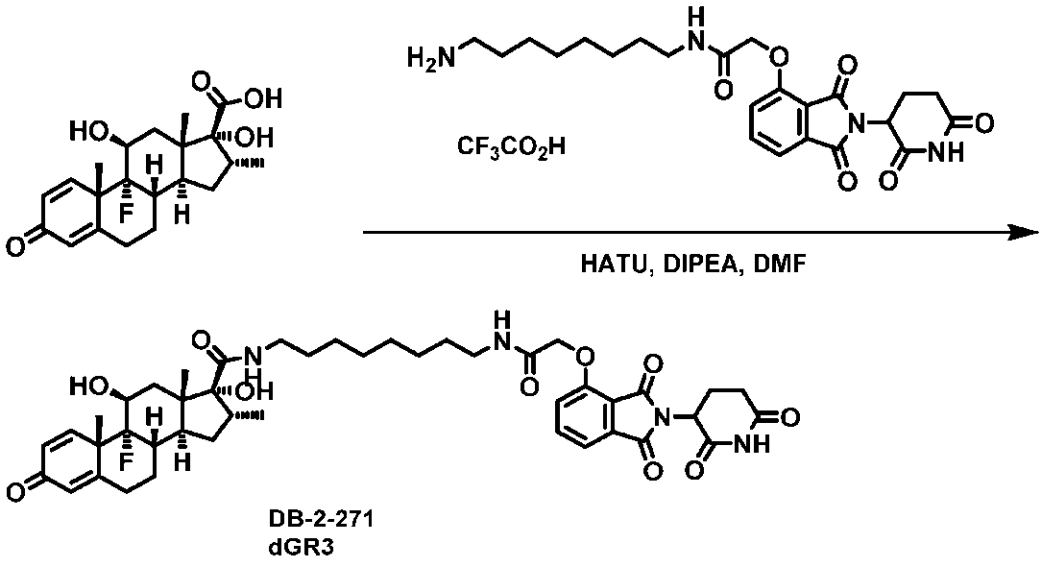
DB-2-265
dGR2

【１８０３】

合成例５７：ｄＧＲ３の合成：

【１８０４】

【化７６７】



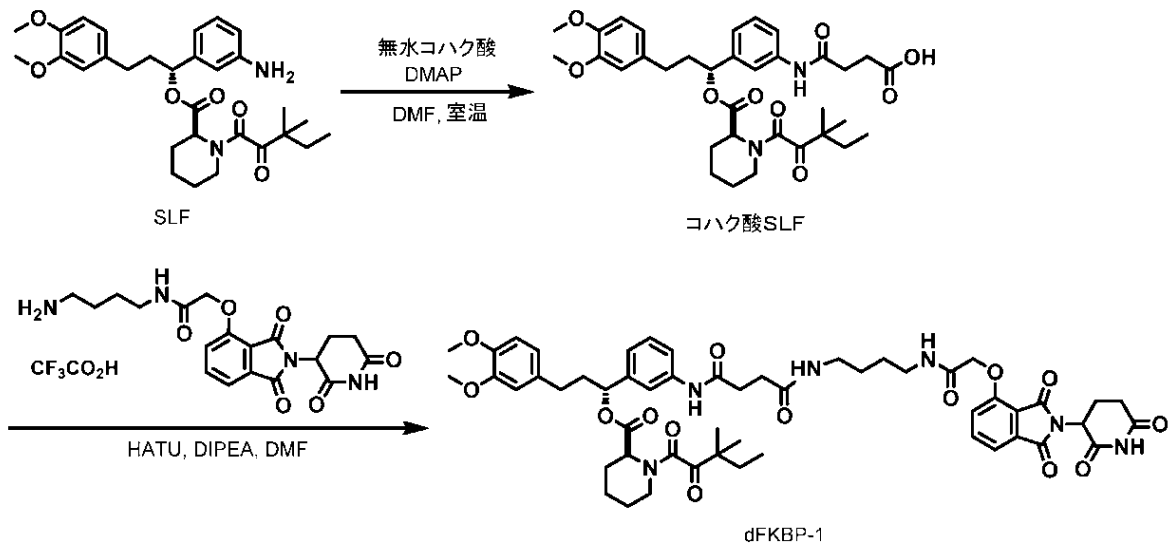
DB-2-271
dGR3

【１８０５】

合成例５８：ｄＦＫＢＰ－１の合成

【１８０６】

【化７６８】



【１８０７】

（１）コハク酸ＳＬＦの合成

ＳＬＦ（２５ｍｇ、ＭｅＯＡｃ中１０ｍｇ／ｍＬ溶液２．５ｍＬ、０．０４７７ｍｍｏｌ、１当量）を、ＤＭＦ（０．４８ｍＬ、０．１Ｍ）および無水コハク酸（７．２ｍｇ、０．０７１５ｍｍｏｌ、１．５当量）と組み合わせ、室温において２４時間撹拌した。低い転化が観察され、混合物をN_2流下に置き、ＭｅＯＡｃを除去した。追加の無水コハク酸７．２ｍｇおよびＤＭＡＰ（５．８ｍｇ、０．０４７７ｍｍｏｌ、１当量）とともに、追加の０．４８ｍＬのＤＭＦを加えた。次いで混合物をさらに２４時間撹拌した後、分取ＨＰＬＣにより精製して、コハク酸ＳＬＦを黄色の油状物として得た（２４．０６ｍｇ、０．０３８５ｍｍｏｌ、８１％）。

【１８０８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ７．６２（ｄ，Ｊ＝１０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｔｄ，Ｊ＝７．９，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．０７－６．９７（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．７４－６．６６（ｍ，２Ｈ），５．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．１，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．２３（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．３９－３．２９（ｍ，４Ｈ），３．２１（ｔｄ，Ｊ＝１３．２，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．６８－２．５０（ｍ，５Ｈ），２．３７－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．６１（ｍ，４Ｈ），１．４９－１．３０（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．０５（ｍ，６Ｈ），０．８２（ｄｔ，Ｊ＝４１．２，７．５ Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ ６２４．７２（Ｍ＋Ｈ）。

【１８０９】

（２）ｄＦＫＢＰ－１の合成

Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテート（９．９ｍｇ、０．０１９２ｍｍｏｌ、１当量）を、コハク酸ＳＬＦ（１１．９８ｍｇ、０．０１９２ｍｍｏｌ、１当量）の０．１９２ｍＬのＤＭＦ（０．１Ｍ）中溶液に加えた。ＤＩＰＥＡ（１０．０マイクロリットル、０．０５７５ｍｍｏｌ、３当量）を加え、続いてＨＡＴＵ（７．３ｍｇ、０．０１９２ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。混合物を１７時間撹拌し、次いでＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣにより精製して、ｄＦＫＢＰ－１を黄色の固形物として得た（７．７ｍｇ、０．００７６３ｍｍｏｌ、４０％）。

【１８１０】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ７．８１（ｓ，１Ｈ），７．７７

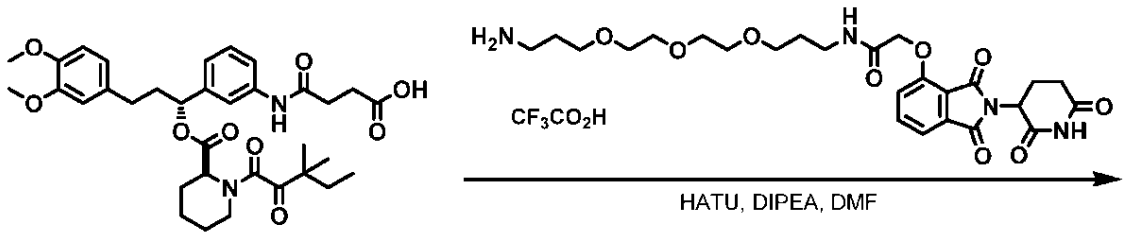
－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝８．０，５．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．０５－６．９９（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），５．７７－５．７２（ｍ，１Ｈ），５．２４（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，５．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．６８－４．５９（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．３２（ｄｔ，Ｊ＝３．３，１．６ Ｈｚ，４Ｈ），３．２６－３．１４（ｍ，３Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１８．９，１０．２ Ｈｚ，３Ｈ），２．６４－２．４８（ｍ，５Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝１４．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．２２（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．１４－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．４９（ｍ，９Ｈ），１．４３－１．３０（ｍ，２Ｈ），１．２０－１．０４（ｍ，６Ｈ），０．９０－０．７６（ｍ，３Ｈ）。１３Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ｃｄ３ｏｄ）δ ２０８．５１，１７３．２７，１７２．６４，１７１．６３，１６９．９３，１６９．５１，１６８．０４，１６７．６９，１６７．０９，１６６．７１，１５４．９２，１４９．０５，１４７．４８，１４０．７６，１３８．８９，１３７．４８，１３３．９１，１３３．６７，１２９．３６，１２２．１９，１２０．６１，１２０．５４，１１９．８２，１１８．４１，１１８．１２，１１７．７９，１１２．１２，１１１．７６，６８．５４，５６．１０，５５．９８，５１．６７，４６．９４，４４．５７，３９．３２，３９．０１，３８．２３，３２．６４，３１．５５，３１．４３，２６．６８，２６．６４，２５．０８，２３．５２，２３．２１，２２．８５，２１．２７，８．７６。ＬＣＭＳ １００９．６６（Ｍ＋Ｈ）。

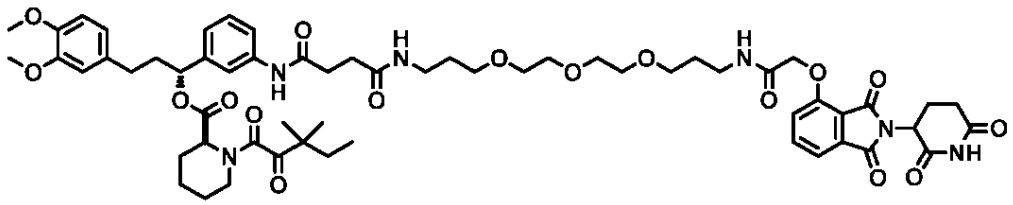
【１８１１】

合成例５９：ｄＦＫＢＰ－２の合成

【１８１２】

【化７６９】





【１８１３】

（１）ｔｅｒｔ－ブチル（１－クロロ－２－オキソ－７，１０，１３－トリオキサ－３－アザヘキサデカン－１６－イル）カルバメートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（３－（２－（２－（３－アミノプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）カルバメート（１．０ｇ、３．１２ｍｍｏｌ、１当量）を、ＴＨＦ（３１ｍＬ、０．１Ｍ）に溶解した。ＤＩＰＥＡ（０．５４３ｍＬ、３．１２ｍｍｏｌ、１当量）を加え、溶液を０℃に冷却した。クロロアセチルクロリド（０．２７３ｍＬ、３．４３ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、混合物をゆっくり室温に温めた。２４時間後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水、その後ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して黄色の油状物（１．４１６ｇ）を得て、さらな

る精製を行わずに先に進んだ。
【１８１４】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．２４（ｓ，１Ｈ），５．００（ｓ，１Ｈ），３．９８－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｄｄｄｔ，Ｊ＝１７．０，１１．２，５．９，２．２ Ｈｚ，１０Ｈ），３．４７－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．３７－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０７（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６７（ｐ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ｃｄｃｌ３）δ １６５．８３，１５５．９７，７８．７５，７０．４９，７０．４７，７０．３８，７０．３０，７０．１４，６９．４８，４２．６１，３８．６２，３８．４４，２９．６２，２８．５９，２８．４０。ＬＣＭＳ ３９７．３７（Ｍ＋Ｈ）。
【１８１５】
（２）ジメチル３－（（２，２－ジメチル－４，２０－ジオキソ－３，９，１２，１５－テトラオキサ－５，１９－ジアザヘニコサン－２１－イル）オキシ）フタレートの合成
ｔｅｒｔ－ブチル（１－クロロ－２－オキソ－７，１０，１３－トリオキサ－３－アザヘキサデカン－１６－イル）カルバメート（１．４１ｇ、３．１２ｍｍｏｌ、１当量）をＭｅＣＮ（３２ｍＬ、０．１Ｍ）に溶解した。ジメチル３－ヒドロキシフタレート（０．７２１ｇ、３．４３ｍｍｏｌ、１．１当量）および炭酸セシウム（２．８０ｇ、８．５８ｍｍｏｌ、２．７５当量）を加えた。フラスコに還流冷却器を取り付け、８０℃に１９時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、クロロホルムで１回そしてＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、２４ｇシリカカラム、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ ２２分勾配）で精製して、黄色の油状物を得た（１．５８９２ｇ、２．７８ｍｍｏｌ、２段階で８９％）。
【１８１６】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．５２（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝５．３ Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．４７（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．９，５．５，２．８ Ｈｚ，８Ｈ），３．３９（ｄｔ，Ｊ＝９．４，６．０ Ｈｚ，４Ｈ），３．２９（ｑ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．７０（ｐ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，２Ｈ），１．６３（ｐ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，２Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ｃｄｃｌ３）δ １６７．６８，１６７．３６，１６５．４５，１５５．９３，１５４．４１，１３０．８７，１２９．６０，１２５．０１，１２３．２０，１１７．０６，７８．６０，７０．４０，７０．１７，７０．０６，６９．３９，６８．６７，６８．２５，５２．７７，５２．５７，３８．３８，３６．５８，２９．５５，２９．２０，２８．３４。ＬＣＭＳ ５７１．４７（Ｍ＋Ｈ）。
【１８１７】
（３）Ｎ－（３－（２－（２－（３－アミノプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートの合成
ジメチル３－（（２，２－ジメチル－４，２０－ジオキソ－３，９，１２，１５－テトラオキサ－５，１９－ジアザヘニコサン－２１－イル）オキシ）フタレート（１．５８９ｇ、２．７８ｍｍｏｌ、１当量）を、ＥｔＯＨ（１４ｍＬ、０．２Ｍ）に溶解した。３ＭのＮａＯＨ水溶液（２．８ｍＬ、８．３４ｍｍｏｌ、３当量）を加え、混合物を８０℃に２２時間加熱した。次いで混合物を室温に冷却し、５０ｍＬのＤＣＭおよび２０ｍＬの０．５Ｍ ＨＣｌで希釈した。層を分離し、有機層を２５ｍＬの水で洗浄した。水層を合わせ、５０ｍＬのクロロホルムで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して１．５３ｇの物質を得て、さらなる精製を行わずに先に進んだ。ＬＣ

ＭＳ　５５３．４４。
【１８１８】
得られた物質（１．５３ｇ）と３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（０．４８０ｇ、２．９２ｍｍｏｌ、１当量）とをピリジン（１１．７ｍＬ、０．２５Ｍ）に溶解し、１１０℃に１７時間加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）－２－オキソ－７，１０，１３－トリオキサ－３－アザヘキサデカン－１６－イル）カルバメートを、黒色のスラッジとして得て（３．１４９１ｇ）、さらなる精製を行わずに先に進んだ。ＬＣＭＳ　６３５．４７。
【１８１９】
粗ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）－２－オキソ－７，１０，１３－トリオキサ－３－アザヘキサデカン－１６－イル）カルバメート（３．１５　ｇ）をＴＦＡ（２０ｍＬ）に溶解し、５０℃に２．５時間加熱した。混合物を室温に冷却し、ＭｅＯＨで希釈し、減圧下で濃縮した。物質を分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－（３－（２－（２－（３－アミノプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートを暗赤色の油状物として得た（１．２４３８ｇ、１．９５９８ｍｍｏｌ、３工程で７１％）。
【１８２０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ　７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．３，７．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），３．６８－３．５１（ｍ，１２Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｔ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．６８（ｍ，３Ｈ），２．１６（ｄｔｄ，Ｊ＝１２．６，５．４，２．５　Ｈｚ，１Ｈ），１．９２（ｐ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．７７（ｍ，２Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００　ＭＨｚ，ｃｄ３ｏｄ）δ　１７３．１７，１６９．９７，１６８．４８，１６６．８７，１６６．３０，１５４．８２，１３６．８９，１３３．４１，１２０．２９，１１７．６７，１１６．５８，６９．９６，６９．６８，６９．６０，６８．８７，６８．１２，６７．９２，４９．１９，３８．６２，３６．１４，３０．８０，２８．９２，２６．６３，２２．２２。ＬＣＭＳ　５３６．４１（Ｍ＋Ｈ）。
【１８２１】
（４）ｄＦＫＢＰ－２の合成
Ｎ－（３－（２－（２－（３－アミノプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテート（１２．５ｍｇ、０．０１９３ｍｍｏｌ、１当量）を、ＳＬＦ－スクシネート（１２．０８ｍｇ、０．０１９３ｍｍｏｌ、１当量）の０．１９３ｍＬのＤＭＦ（０．１Ｍ）中溶液に加えた。ＤＩＰＥＡ（１０．１マイクロリットル、０．０５８０ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．３ｍｇ、０．０１９３ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を１９時間撹拌した。次いで混合物をＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣで精製して、ｄＦＫＢＰ－２を黄色の油状物として得た（９．３４ｍｇ、０．００８１８ｍｍｏｌ、４２％）。
【１８２２】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，５０％　ＭｅＯＤ／クロロホルム－ｄ）δ　７．７６－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．４５（ｍ，３Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ＝８．２　Ｈｚ，２Ｈ），７．０５－６．９８（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），６．７１－６．６３（ｍ，２Ｈ），５．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．１，５．６　Ｈｚ，１Ｈ），５．２３（ｄ，Ｊ＝５．４　Ｈｚ，１Ｈ），５．０３－４．９５（ｍ，１Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．５

２（ｍ，８Ｈ），３．４７（ｔ，Ｊ＝６．１　Ｈｚ，２Ｈ），３．４４－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．２７－３．１４（ｍ，３Ｈ），２．８４－２．７０（ｍ，３Ｈ），２．６４－２．４７（ｍ，６Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝１４．１　Ｈｚ，１Ｈ），２．２４（ｄｄ，Ｊ＝１４．３，９．３　Ｈｚ，２Ｈ），２．１３－２．００（ｍ，２Ｈ），１．８３（ｐ，Ｊ＝６．３　Ｈｚ，２Ｈ），１．６７（ｄｔｄ，Ｊ＝３８．４，１６．８，１４．８，７．０　Ｈｚ，７Ｈ），１．５１－１．２６（ｍ，３Ｈ），１．２２－１．０５（ｍ，６Ｈ），０．８０（ｄｔ，Ｊ＝３９．８，７．５　Ｈｚ，３Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ｃｄｃｌ３）δ　２０８．６４，１７３．３９，１７３．０１，１７１．７６，１７０．１１，１６９．６２，１６８．２４，１６７．９２，１６７．３６，１６６．６９，１５５．０２，１４９．２３，１４７．６６，１４０．９４，１３９．１８，１３７．５７，１３４．０９，１３３．９１，１２９．４９，１２２．３２，１２０．７５，１２０．５２，１１９．９３，１１８．４２，１１７．７５，１１２．３３，１１１．９８，７０．７７，７０．５１，７０．４０，６９．４５，６９．０４，６８．４８，５６．２０，５６．１０，５１．８８，４７．０９，４４．７８，３８．４０，３７．４８，３６．９１，３２．８０，３２．７１，３１．７０，３１．５９，３１．５５，２９．５３，２９．３０，２６．７７，２５．２２，２３．６３，２３．３３，２２．９８，２１．４３。ＬＣＭＳ　１１４１．７１（Ｍ＋Ｈ）。

【１８２３】

合成例６０：ｄＦＫＢＰ－３の合成

Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテート（０．２３３ｍＬ、０．０２３３ｍｍｏｌ、１当量）の０．１Ｍ溶液を、２－（３－（（Ｒ）－３－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－（（（Ｓ）－１－（３，３－ジメチル－２－オキソペンタノイル）ピロリジン）－２－カルボニル）オキシ）プロピル）フェノキシ）酢酸（１３．３ｍｇ、０．０２３３ｍｍｏｌ、１当量）に加えた。ＤＩＰＥＡ（１２．２マイクロリットル、０．０７００ｍｍｏｌ、３当量）を加え、続いてＨＡＴＵ（８．９ｍｇ、０．０２３３ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。混合物を２３時間撹拌し、次いでＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣにより精製して白色の固体を得た（１０．７２ｍｇｍｇ、０．０１１２ｍｍｏｌ、４８％）。

【１８２４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ　７．７９－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．８９－６．８４（ｍ，１Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．９　Ｈｚ，１Ｈ），６．７３－６．６４（ｍ，２Ｈ），５．７３－５．６５（ｍ，１Ｈ），５．０７－４．９９（ｍ，１Ｈ），４．６７（ｓ，２Ｈ），４．５７－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．７，２．５　Ｈｚ，２Ｈ），３．８２（ｄ，Ｊ＝１．９　Ｈｚ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．６６－３．３９（ｍ，３Ｈ），２．８８－２．４８（ｍ，６Ｈ），２．４２－１．８７（ｍ，９Ｈ），１．７３－１．５１（ｍ，６Ｈ），１．１９－０．９２（ｍ，６Ｈ），０．７５（ｄｔ，Ｊ＝５６．７，７．５　Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　９５４．５２（Ｍ＋Ｈ）。

【１８２５】

実施例６１：ｄＦＫＢＰ－４の合成

Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテート（０．１８２ｍＬ、０．０１８２ｍｍｏｌ、１当量）の０．１Ｍ溶液を、２－（３－（（Ｒ）－３－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－（（（Ｓ）－１－（３，３－ジメチル－２－オキソペンタノイル）ピペリジン－２－カルボニル）オキシ）プロピル）フェノキシ）酢酸（１０．６ｍｇ、０．０１８２ｍｍｏｌ、１当量）に加えた。ＤＩＰＥＡ（９．５マイクロリットル、０．０５４５ｍｍｏｌ、３当量）を加え、続いてＨＡＴＵ（

６．９ｍｇ、０．０１８２ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。混合物を２６時間撹拌し、次いでＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣにより精製して白色の固体を得た（９．７４ｍｇ、０．０１００６ｍｍｏｌ、５５％）。

【１８２６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．３，７．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝２．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．００－６．８４（ｍ，３Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．７２－６．６５（ｍ，２Ｈ），５．７５－５．７０（ｍ，１Ｈ），５．２３（ｄ，Ｊ＝４．９　Ｈｚ，１Ｈ），５．０５－４．９６（ｍ，１Ｈ），４．６６（ｓ，２Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．３９－３．３２（ｍ，４Ｈ），３．２０－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．６９（ｍ，３Ｈ），２．６２－２．４９（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．００（ｍ，５Ｈ），１．７８－１．３０（ｍ，１１Ｈ），１．２４－１．０８（ｍ，６Ｈ），０．８１（ｄｔ，Ｊ＝３２．９，７．５　Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　９６８．５５（Ｍ＋Ｈ）。

【１８２７】

合成例６２：ｄＦＫＢＰ－５の合成

Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテート（０．２０５ｍＬ、０．０２０５ｍｍｏｌ、１当量）の０．１Ｍ溶液を、２－（３－（（Ｒ）－３－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－（（（Ｓ）－１－（２－フェニルアセチル）ピペリジン－２－カルボニル）オキシ）プロピル）フェノキシ）酢酸（１１．８ｍｇ、０．０２０５ｍｍｏｌ、１当量）に加えた。ＤＩＰＥＡ（１０．７マイクロリットル、０．０６１５ｍｍｏｌ、３当量）を加え、続いてＨＡＴＵ（７．８ｍｇ、０．０２０５ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。混合物を２９時間撹拌し、次いでＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣにより精製して白色の固体を得た（１０．６２ｍｇ、０．０１１０６ｍｍｏｌ、５４％）。

【１８２８】

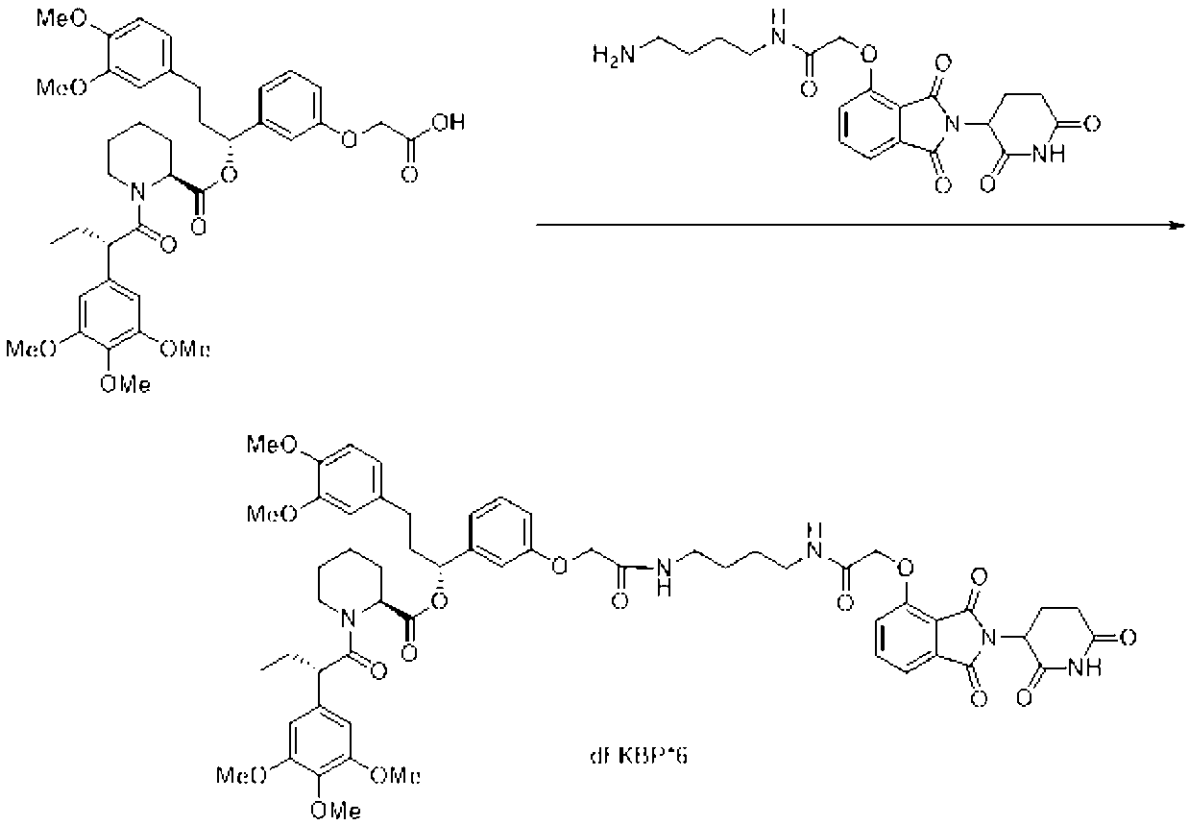
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．７７－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．１１（ｍ，７Ｈ），６．９２－６．７７（ｍ，４Ｈ），６．６８－６．６２（ｍ，２Ｈ），５．７０－５．６４（ｍ，１Ｈ），５．３８（ｄ，Ｊ＝３．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｄ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｓ，２Ｈ），４．４５－４．３９（ｍ，２Ｈ），３．８０（ｄｄ，Ｊ＝６．７，２．４　Ｈｚ，８Ｈ），３．１３－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．６８（ｍ，３Ｈ），２．６３－２．４５（ｍ，３Ｈ），２．３４－１．９３（ｍ，６Ｈ），１．７１－１．５２（ｍ，７Ｈ），１．３４－１．２０（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ　９６０．５４（Ｍ＋Ｈ）。

【１８２９】

合成例６３：ｄＦＫＢＰ－６の合成

【１８３０】

【化７７０】



【１８３１】

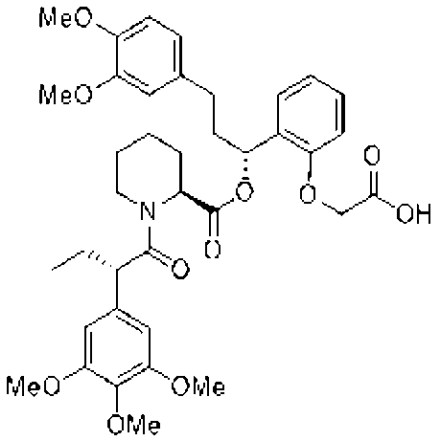
Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテート（１１．９ｍｇ、０．０２３１ｍｍｏｌ、１当量）を、２－（３－（（Ｒ）－３－（３，４－ジメトキシフェニル）－１）－（（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ブタノイル）ピペリジン－２－カルボニル）オキシ）プロピル）フェノキシ）酢酸（１６．０ｍｇ、０．０２３１ｍｍｏｌ、１当量）の０．２３１ｍＬＤＭＦ（０．１Ｍ）中溶液に加える。ＤＩＰＥＡ（１２．１マイクロリットル、０．０６９２ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（８．８ｍｇ、０．０２３１ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を２１時間撹拌する。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮する。粗製物質をカラムクロマトグラフィーにより精製する。

【１８３２】

上記の合成スキームはまた、以下に例示されるように、出発材料の選択によって、本明細書中のｄＦＫＢＰ構造における結合配置がオルトまたはパラの類似体を提供するためにも使用することができる。これらの位置異性体のいずれを使用しても、本発明においてＦＫＢＰを分解することができる。例えば：

【１８３３】

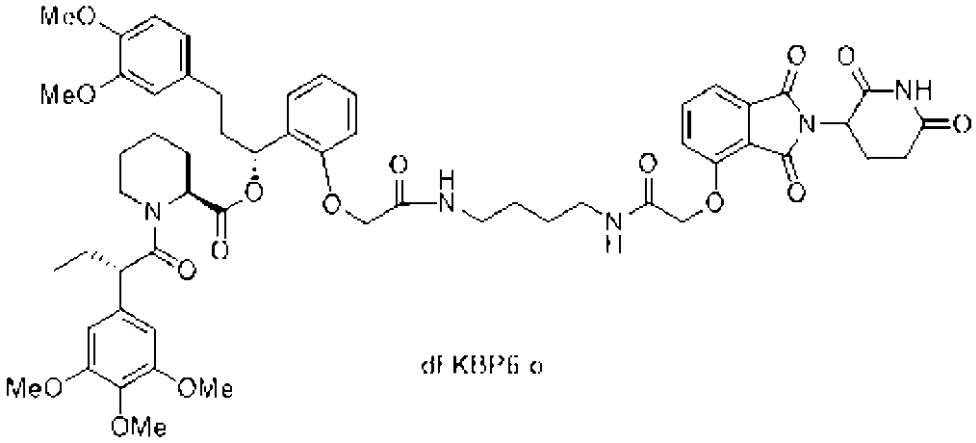
【化７７１】



により、

【１８３４】

【化７７２】



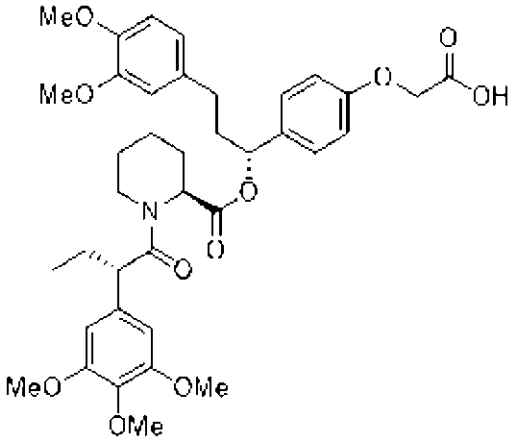
が生成される。

【１８３５】

同様に：

【１８３６】

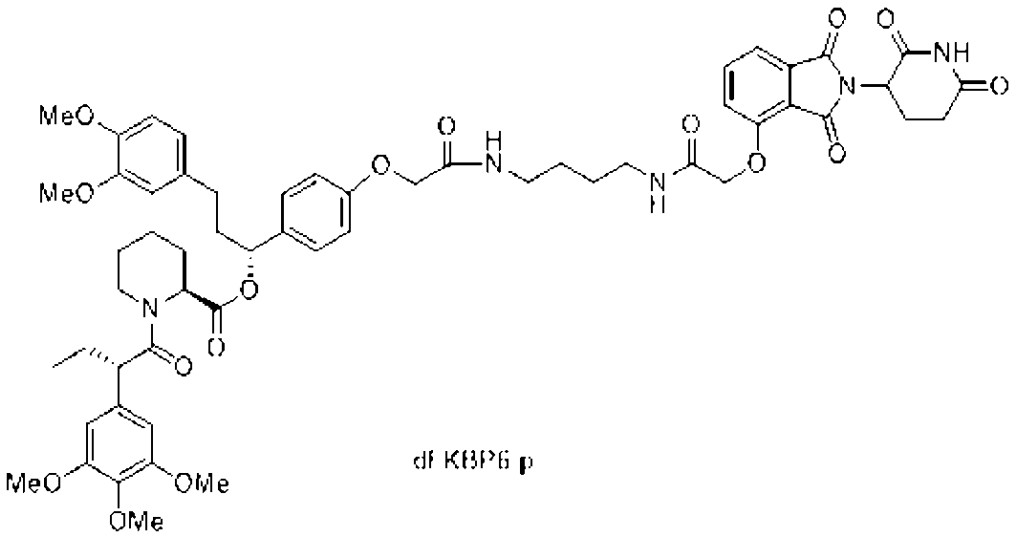
【化７７３】



の使用により、

【１８３７】

【化７７４】



dfKBP6p

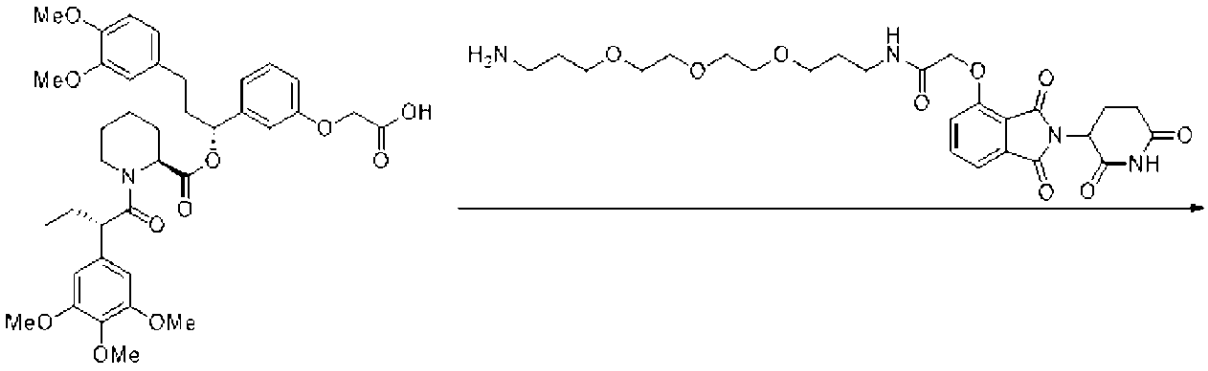
が生成される。

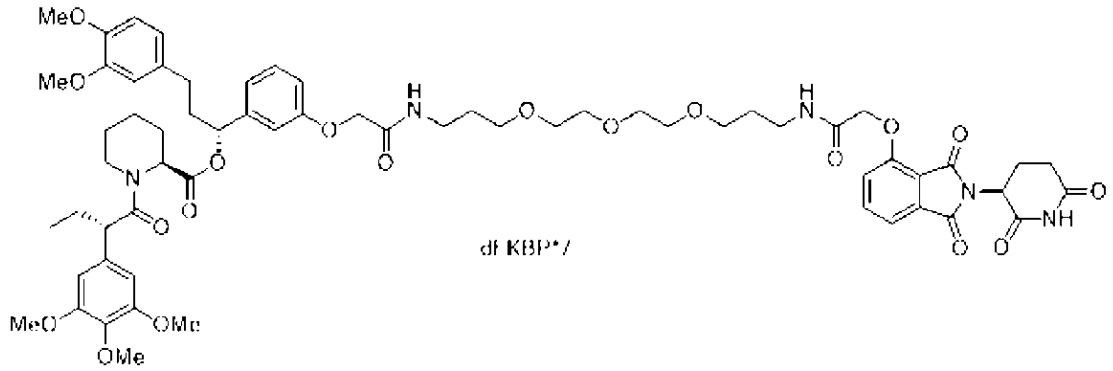
【１８３８】

合成例６４：ｄＦＫＢＰ－７の合成

【１８３９】

【化７７５】





dfKBP7

【１８４０】

Ｎ－（３－（２－（２－（３－アミノプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテート（１２．３ｍｇ、０．０１８９ｍｍｏｌ、１当量）を、２－（３－（（Ｒ）－３－（３，４－ジメトキシフェニル）－１（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ブタノイル）ピペリジン－２－カルボニル）オキシ）プロピル）フェノキシ）酢酸（１３．１ｍｇ

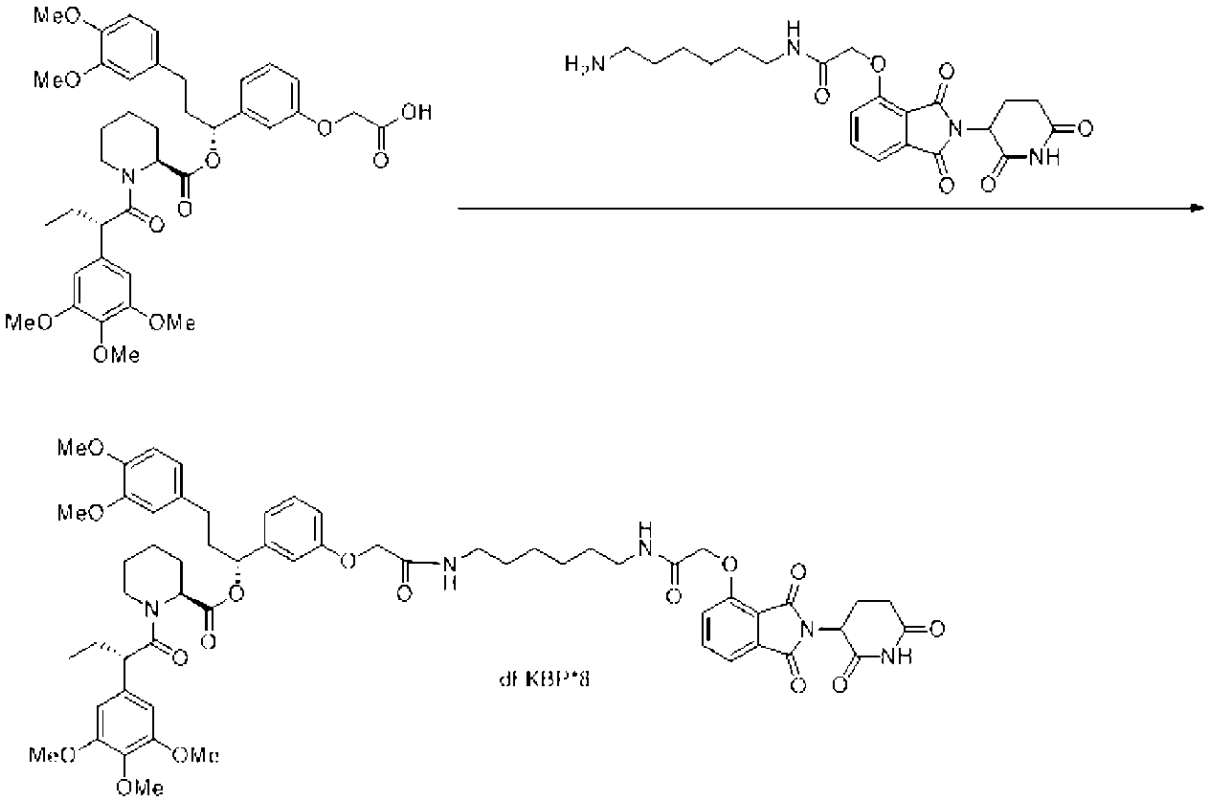
、０．０１８９ｍｍｏｌ、１当量）の０．１８９ｍＬ　ＤＭＦ（０．１Ｍ）中溶液に加える。ＤＩＰＥＡ（９．９マイクロリットル、０．０５６６ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（７．２ｍｇ、０．０１８９ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を１７時間撹拌する。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮する。粗製物質をカラムクロマトグラフィーにより精製する。

【１８４１】

合成例６５：ｄＦＫＢＰ－８の合成

【１８４２】

【化７７６】



【１８４３】

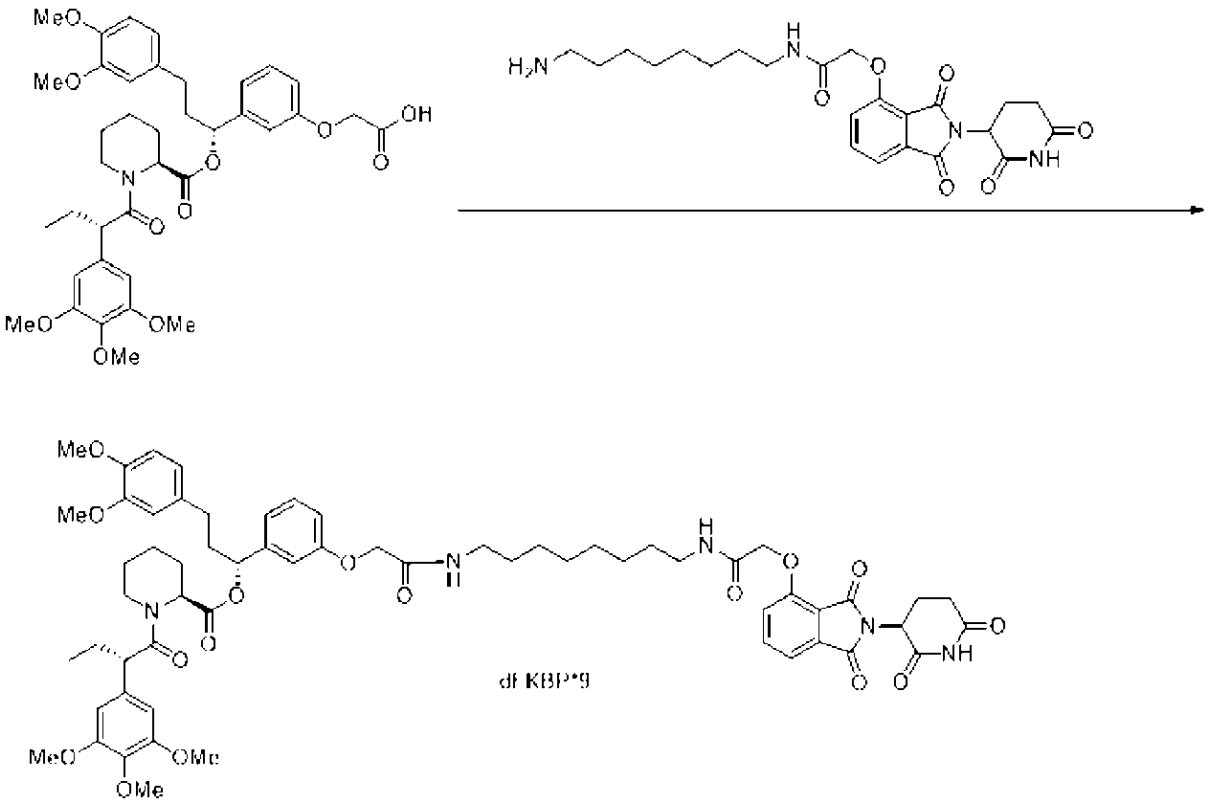
Ｎ－（６－アミノヘキシル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテート（１２．７ｍｇ、０．０２３３ｍｍｏｌ、１．３当量）を、２－（３－（（Ｒ）－３－（３，４－ジメトキシフェニル）－１）－（（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ブタノイル）ピペリジン－２－カルボニル）オキシ）プロピル）フェノキシ）酢酸（１２．４ｍｇ、０．０１７９ｍｍｏｌ、１当量）の０．２３３ｍＬ　ＤＭＦ（０．１Ｍ）中の溶液に加える。ＤＩＰＥＡ（９．３マイクロリットル、０．０５３７ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（６．８ｍｇ、０．０１７９ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を２２時間撹拌する。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮する。粗製物質をカラムクロマトグラフィーにより精製する。

【１８４４】

合成例６６：ｄＦＫＢＰ－９の合成

【１８４５】

【化７７７】



【１８４６】

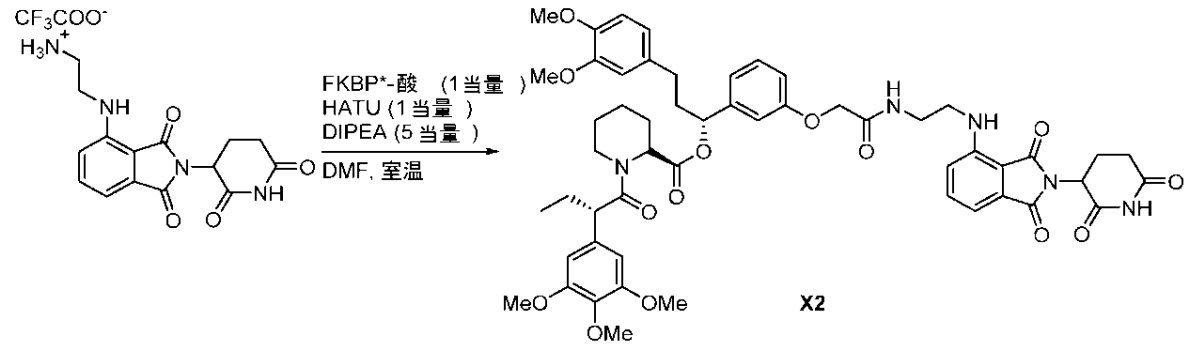
Ｎ－（８－アミノオクチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテート（１０．４ｍｇ、０．０１８１ｍｍｏｌ、１当量）を、２－（３－（（Ｒ）－３－（３，４－ジメトキシフェニル）－１）－（（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ブタノイル）ピペリジン－２－カルボニル）オキシ）プロピル）フェノキシ）酢酸（１２．５ｍｇ、０．０１８１ｍｍｏｌ、１当量）の０．１８１ｍＬ　ＤＭＦ（０．１Ｍ）中溶液に加える。ＤＩＰＥＡ（９．５マイクロリットル、０．０５４３ｍｍｏｌ、３当量）およびＨＡＴＵ（６．９ｍｇ、０．０１８１ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を２２時間撹拌する。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮する。粗製物質をカラムクロマトグラフィーにより精製する。

【１８４７】

合成例６７：ｄＦＫＢＰの合成

【１８４８】

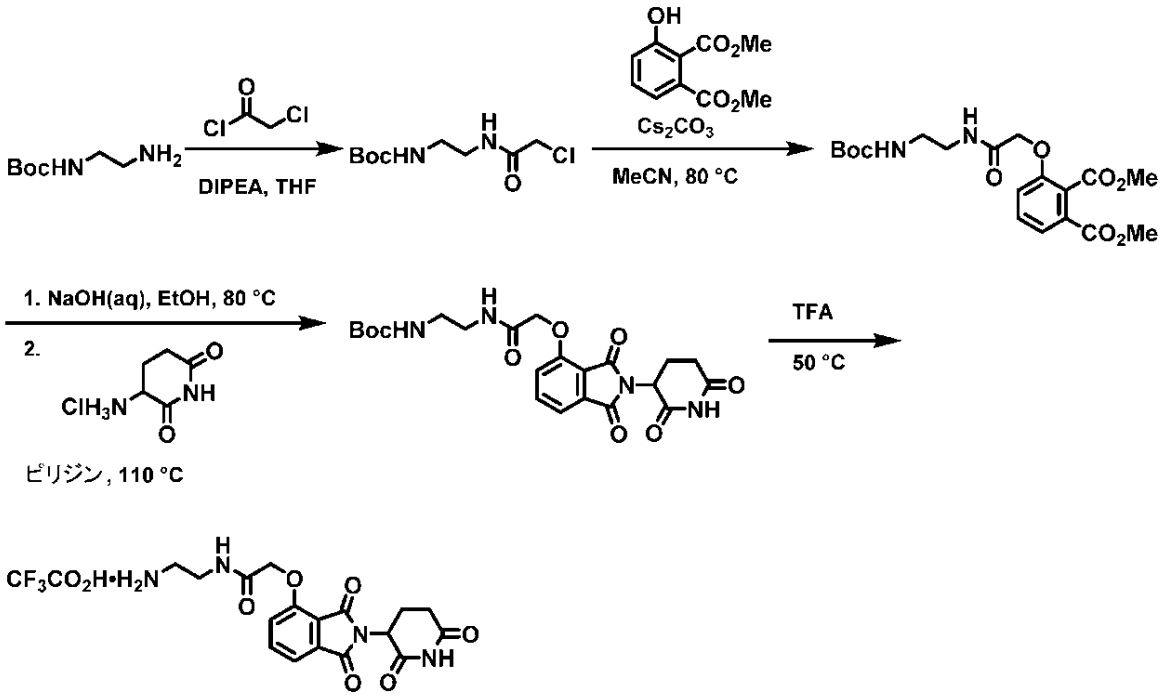
【化７７８】



【１８４９】
Ｘ２
ＦＫＢＰ＊－酸（１４．０ｍｇ、０．０２０２ｍｍｏｌ、１当量）および２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エタン－１－アミニウム２，２，２－トリフルオロアセテート（８．７ｍｇ、０．０２０２ｍｍｏｌ、１当量）を、ＤＭＦ（０．２０２ｍＬ、０．１Ｍ）に室温において溶解する。次いでＤＩＰＥＡ（１７．６μＬ、０．１０１ｍｍｏｌ、５当量）およびＨＡＴＵ（７．６ｍｇ、０．０２００ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を室温において一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）に入れ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）（１５ｍＬ）、水（１５ｍＬ）およびブライン（３×１５ｍＬ）で洗浄する。有機層をNa_2SO_4で脱水し、真空中で濃縮する。粗製物質をカラムクロマトグラフィーにより精製する。

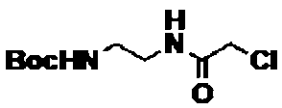
【１８５０】
合成例６８：ジアミノエチル－アセチル－Ｏ－サリドマイドトリフルオロアセテートの合成

【１８５１】
【化７７９】



【１８５２】
（１）ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－クロロアセトアミド）エチル）カルバメートの合成

【１８５３】
【化７８０】



【１８５４】
ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）カルバメート（０．４０ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ、１当量）を、ＴＨＦ（２５ｍＬ、０．１Ｍ）およびＤＩＰＥＡ（０．４４ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ、１当量）に０℃において溶解した。クロロアセチルクロリド（０．２１ｍＬ、２．７５ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、混合物を室温に温めた。２２時間後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を

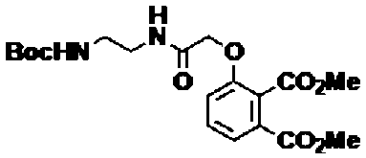
硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、白色の固形物（０．６６ｇ、定量的収率）を得て、さらなる精製を行わずに次の工程に進めた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．１６（ｓ，１Ｈ），４．８３（ｓ，１Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．４２（ｑ，Ｊ＝５．４　Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｑ，Ｊ＝５．６　Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　２３７．３０（Ｍ＋Ｈ）。

【１８５５】

（２）ジメチル３－（２－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）－２－オキソエトキシ）フタレートの合成

【１８５６】

【化７８１】



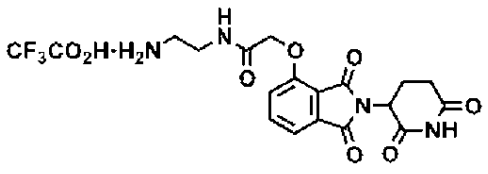
【１８５７】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－クロロアセトアミド）エチル）カルバメート（０．６６ｇ、１当量）を、ＭｅＣＮ（１７ｍＬ、０．１５Ｍ）に溶解した。次いで、ジメチル３－ヒドロキシフタレート（０．５７８ｇ、２．７５ｍｍｏｌ、１．１当量）および炭酸セシウム（２．２４ｇ、６．８８ｍｍｏｌ、２．７５当量）を加えた。フラスコに還流冷却器を取り付け、８０℃に３２時間加熱した。次いで混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水で３回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇシリカカラム、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、１５分勾配）による精製によって、黄色の固体を得た（０．３９４ｇ、０．９６０ｍｍｏｌ、２工程で３８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．６５－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．１　Ｈｚ，２Ｈ），５．１７（ｓ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝６．３　Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，２Ｈ），３．４０（ｐ，Ｊ＝５．８　Ｈｚ，４Ｈ），３．３２－３．１９（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝５．７　Ｈｚ，１３Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００　ＭＨｚ，ｃｄｃｌ$_{3}$）δ　１６８．３７，１６８．２３，１６５．７３，１５６．１３，１５４．７１，１３１．２４，１３０．０９，１２４．８５，１２３．４９，１１７．２４，７９．４２，６８．４８，５３．２２，５２．８３，４０．４３，３９．５４，２８．４４。ＬＣＭＳ　４１１．４５（Ｍ＋Ｈ）。

（３）ジアミノエチル－アセチル－Ｏ－サリドマイドトリフルオロアセテートの合成

【１８５８】

【化７８２】



【１８５９】

ジメチル３－（２－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）－２－オキソエトキシ）フタレート（０．３９ｇ、０．９７０ｍｍｏｌ、１当量）をＥｔＯＨ（９．７ｍＬ、０．１Ｍ）に溶解した。３ＭのＮａＯＨ水溶液（０．９７ｍＬ、２．９１ｍｍｏｌ、３当量）を加え、混合物を８０℃に３時間加熱した。混合物を室温に冷却し、５０ｍＬのＤＣＭ、５ｍＬの１Ｍ　ＨＣｌおよび２０ｍＬの水で希釈した。層を分離し、有機層を２０ｍＬの水で洗浄した。次いで合わせた水層を５０ｍＬのクロロホルムで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮

して黄色の固体（０．２２６ｇ）を得て、さらなる精製を行わずに先に進んだ。ＬＣＭＳ３８３．３６。

【１８６０】

得られた黄色固体（０．２２６ｇ）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（０．１０２ｇ、０．６１９７ｍｍｏｌ、１当量）を、ピリジン（６．２ｍＬ、０．１Ｍ）に溶解し、１１０℃に１６時間加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミド）エチル）カルバメートを、難溶性のタール（０．６６３ｇ）として得て、（難溶性のため）精製せずに先に進んだ。ＬＣＭＳ　４７５．４２（Ｍ＋Ｈ）。

【１８６１】

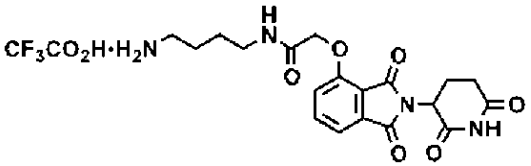
粗製のｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミド）エチル）カルバメートを、ＴＦＡ（１０ｍＬ）に溶解し、５０℃に３．５時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによる精製によって、赤色の油状物を得た（１７６．７ｍｇ、０．３６２ｍｍｏｌ、３工程で３７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　７．８５－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，１Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｓ，２Ｈ），３．６２（ｔｄ，Ｊ＝５．６，１．８　Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｔ，Ｊ＝５．８　Ｈｚ，２Ｈ），２．９７（ｓ，１Ｈ），２．８０－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１０．１，８．０，５．８，２．８　Ｈｚ，１Ｈ）。^{13}ＣＮＭＲ（１００　ＭＨｚ，cd_3od）δ　１７３．０９，１７０．００，１６９．９９，１６６．７８，１６６．６２，１５４．９３，１３６．８８，１３３．４６，１２０．７１，１１７．９３，１１６．７７，６８．２９，４９．１７，３９．３７，３８．６０，３０．７３，２２．１９。ＬＣＭＳ　３７５．３０（遊離塩基に対してＭ＋Ｈ）。

【１８６２】

合成例６９：ジアミノブチル－アセチル－Ｏ－サリドマイドトリフルオロアセテートの合成

【１８６３】

【化７８３】



【１８６４】

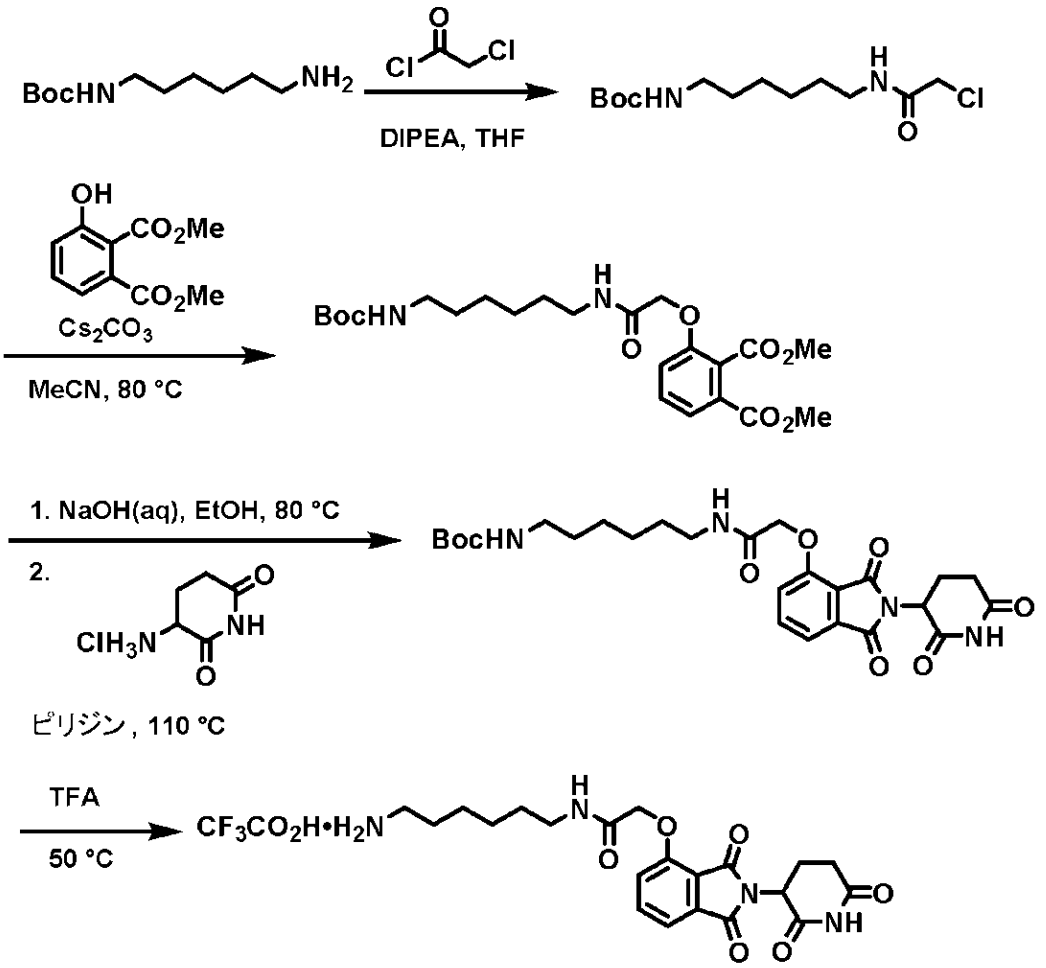
ジアミノブチル－アセチル－Ｏ－サリドマイドトリフルオロアセテートは、Ｆｉｓｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ，２０１４，５１２，４９－５３の手順に従って調製した。

【１８６５】

合成例７０：ジアミノヘキシル－アセチル－Ｏ－サリドマイドトリフルオロアセテートの合成

【１８６６】

【化７８４】

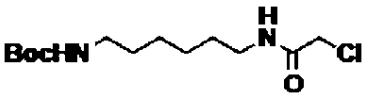


【１８６７】

（１）ｔｅｒｔ－ブチル（６－（２－クロロアセトアミド）ヘキシル）カルバメートの合成

【１８６８】

【化７８５】



【１８６９】

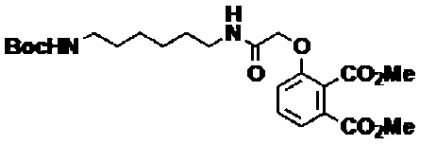
ｔｅｒｔ－ブチル（６－アミノヘキシル）カルバメート（０．２２４ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ、１当量）を、ＴＨＦ（１０ｍＬ、０．１Ｍ）に溶解した。ＤＩＰＥＡ（０．１７ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を０℃に冷却した。クロロアセチルクロリド（８８マイクロリットル、１．１ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、混合物を室温に温め、１８時間撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して白色の固体を得た（０．２６９１ｇ、０．９１９ｍｍｏｌ、９２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ６．６０（ｓ，１Ｈ），４．５１（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｑ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，２Ｈ），１．５７－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．３８－１．３２（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ ２９３．３９（Ｍ＋Ｈ）。

【１８７０】

（２）ジメチル３－（２－（（６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキシル）アミノ）－２－オキソエトキシ）フタレートの合成

【１８７１】

【化７８６】



【１８７２】

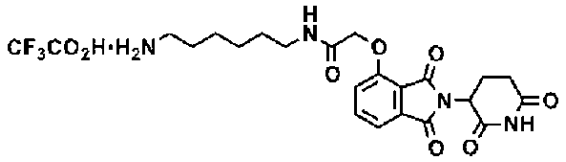
ｔｅｒｔ－ブチル（６－（２－クロロアセトアミド）ヘキシル）カルバメート（０．２６９１ｇ、０．９１９ｍｍｏｌ、１当量）をＭｅＣＮ（９．２ｍＬ、０．１Ｍ）に溶解した。ジメチル３－ヒドロキシフタレート（０．２１２ｇ、１．０１ｍｍｏｌ、１．１当量）および炭酸セシウム（０．８２３ｇ、２．５３ｍｍｏｌ、２．７５当量）を加えた。フラスコに還流冷却器を取り付け、８０℃に１４時間加熱した。混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水で３回洗浄し、そしてＥｔＯＡｃで１回逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇシリカカラム、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　１５分勾配）で精製して、黄色の油状物（０．３０４ｇ、０．６５１ｍｍｏｌ、７１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．６６－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｔｄ，Ｊ＝８．２，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），４．５６（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，３Ｈ），３．８８（ｔ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，３Ｈ），３．２７（ｑ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．１０－３．００（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，１３Ｈ），１．３３－１．２２（ｍ，４Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ｃｄｃｌ$_{3}$）δ １６７．９７，１６７．３７，１６５．５８，１５５．９５，１５４．３７，１３０．９７，１２９．７４，１２４．９４，１２３．２６，１１６．８１，７８．９６，６８．０４，５２．８９，５２．８７，５２．６９，５２．６７，４０．４１，３８．９６，２９．８８，２９．１３，２８．３９，２６．３３，２６．３０。ＬＣＭＳ ４６７．４９。

【１８７３】

（３）ジアミノヘキシル－アセチル－Ｏ－サリドマイドトリフルオロアセテートの合成

【１８７４】

【化７８７】



【１８７５】

ジメチル３－（２－（（６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキシル）アミノ）－２－オキソエトキシ）フタレート（０．３０４ｇ、０．６５１ｍｍｏｌ、１当量）を、ＥｔＯＨ（６．５ｍＬ、０．１Ｍ）に溶解した。３ＭのＮａＯＨ水溶液（０．６５ｍＬ、１．９５３ｍｍｏｌ、３当量）を添加し、混合物を８０℃に１８時間加熱した。混合物を室温に冷却し、５０ｍＬのＤＣＭおよび１０ｍＬの０．５Ｍ　ＨＣｌで希釈した。層を分離し、有機層を２０ｍＬの水で洗浄した。次いで合わせた水層をクロロホルムで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して黄色の泡状物（０．２９０ｇ）を得て、さらなる精製を行わずに先に進んだ。ＬＣＭＳ ４３９．４７。

【１８７６】

得られた黄色の固体（０．２９０ｇ）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩

酸塩（０．１１３ｇ、０．６９ｍｍｏｌ、１当量）をピリジン（６．９ｍＬ、０．１Ｍ）に溶解し、１１０℃に１７時間加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）（アセトアミド）ヘキシル）カルバメートを黒色の固体として得て（０．４２１６ｇ）、（難溶性のため）精製せずに先に進んだ。ＬＣＭＳ　５３１．４１（Ｍ＋Ｈ）。

【１８７７】

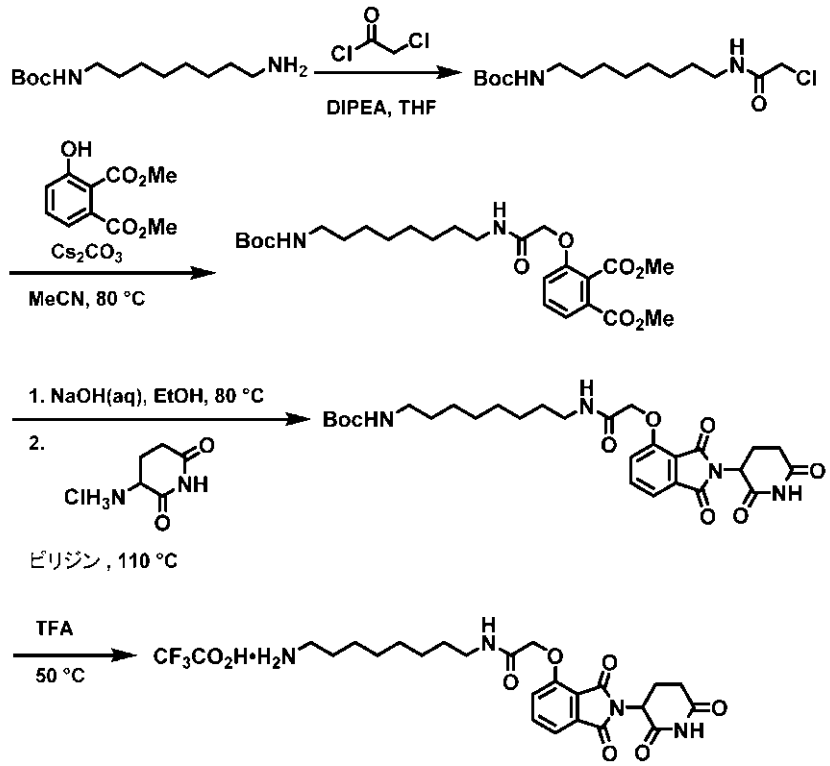
粗製のｔｅｒｔ－ブチル（６－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミド）ヘキシル）カルバメート（０．４２１６ｇ）を、ＴＦＡ（１０ｍＬ）に溶解し、５０℃に２時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによる精製によって、褐色の固体を得た（３７９．２ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），３．３２（ｔ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，２Ｈ），２．９６－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．６５（ｍ，３Ｈ），２．１６（ｄｄｔ，Ｊ＝１０．４，５．４，２．９　Ｈｚ，１Ｈ），１．６３（ｄｐ，Ｊ＝２０．６，７．１　Ｈｚ，４Ｈ），１．５１－１．３４（ｍ，４Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ｃｄ$_{3}$ｏｄ）δ　１７４．５７，１７１．４２，１６９．９０，１６８．２４，１６７．７９，１５６．２３，１３８．２３，１３４．８７，１２１．６９，１１９．２２，１１７．９８，６９．３６，５０．５３，４０．６４，３９．９１，３２．１４，３０．０１，２８．４４，２７．２３，２６．９６，２３．６３。ＬＣＭＳ　４３１．３７（Ｍ＋Ｈ）。

【１８７８】

合成例７１：ジアミノオクチル－アセチル－Ｏ－サリドマイドトリフルオロアセテートの合成

【１８７９】

【化７８８】

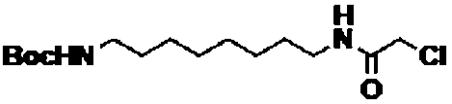


【１８８０】

（１）ｔｅｒｔ－ブチル（８－（２－クロロアセトアミド）オクチル）カルバメートの合成

【１８８１】

【化７８９】



【１８８２】

オクタン－１，８－ジアミン（１．６５ｇ、１１．４５ｍｍｏｌ、５当量）を、クロロホルム（５０ｍＬ）に溶解した。ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（０．５４ｇ、２．２９１ｍｍｏｌ、１当量）クロロホルム（１０ｍＬ）中溶液を、室温においてゆっくり加え、１６時間撹拌した後、減圧下で濃縮した。固体物質をＤＣＭ、ＭｅＯＨ、ＥｔＯＡｃおよび０．５ＮのＮＨ$_3$（ＭｅＯＨ）の混合物に再懸濁し、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇのＮＨ２－シリカカラム、０～１５％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ　１５分勾配）による精製によって、所望の生成物と出発物質との混合物（１．７５ｇ）を得て、さらなる精製を行わずに先に進んだ。

【１８８３】

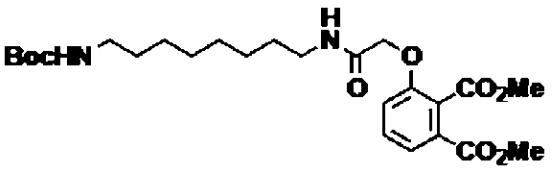
この混合物をＴＨＦ（７２ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（１．２５ｍＬ、７．１６ｍｍｏｌ）に溶解し、０℃に冷却した。クロロアセチルクロリド（０．６３ｍＬ、７．８８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温に温めた。１６時間後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。得られた混合物をカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、シリカ上にドライロード、２４ｇカラム、０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、２１分間勾配）により精製して、白色の固体を得た（０．５６ｇ、１．７４５ｍｍｏｌ、２工程で７６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　６．５５（ｓ，１Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｑ，Ｊ＝６．９　Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｄ，Ｊ＝６．２　Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｓ，１２Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００　ＭＨｚ，ｃｄｃｌ$_3$）δ　１６５．８６，１５６．１４，７７．３６，４２．８６，４０．７３，４０．００，３０．１８，２９．４４，２９．２６，２８．５９，２６．８６，２６．８２。ＬＣＭＳ　３２１．３４（Ｍ＋Ｈ）。

【１８８４】

（２）ジメチル３－（２－（（８－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）オクチル）アミノ）－２－オキソエトキシ）フタレートの合成

【１８８５】

【化７９０】



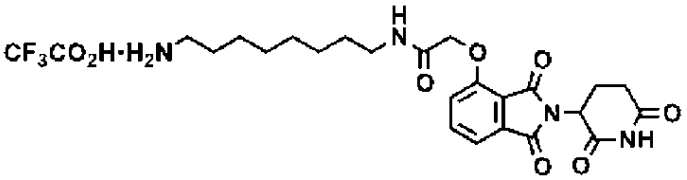
【１８８６】

ｔｅｒｔ－ブチル（８－（２－クロロアセトアミド）オクチル）カルバメート（０．４６８ｇ、１．４６ｍｍｏｌ、１当量）を、ＭｅＣＮ（１５ｍＬ、０．１Ｍ）に溶解した。ジメチル３－ヒドロキシフタレート（０．３３７ｇ、１．６０ｍｍｏｌ、１．１当量）および炭酸セシウム（１．３０８ｇ、４．０２ｍｍｏｌ、２．７５当量）を加えた。フラスコに還流冷却器を取り付け、８０℃に１８時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、クロロホルムで１回そしてＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。

【１８８７】
粗物質をカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、２４ｇシリカカラム、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　２０分勾配）で精製して、黄色の油状物を得た（０．４３４ｇ、０．８７８ｍｍｏｌ、６０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．５７（ｄｄ，Ｊ＝７．９，０．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，０．７　Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝５．３　Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｓ，１Ｈ），４．５２（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．２２（ｑ，Ｊ＝６．９　Ｈｚ，２Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），１．３６（ｓ，１２Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ｃｄｃｌ$_{3}$）δ　１６７．８９，１６７．２９，１６５．５４，１５５．９７，１５４．３８，１３０．９５，１２９．６９，１２４．９６，１２３．２３，１１６．８６，７８．８２，６８．０５，５２．８３，５２．８２，５２．６６，５２．６４，４０．５４，３９．０６，２９．９７，２９．１９，２９．１０，２９．０６，２８．４０，２６．６６，２６．６１。ＬＣＭＳ　４９５．４２（Ｍ＋Ｈ）。

【１８８８】
（３）ジアミノオクチル－アセチル－Ｏ－サリドマイドトリフルオロアセテートの合成

【１８８９】
【化７９１】



【１８９０】
ジメチル３－（２－（（８－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）オクチル）アミノ）－２－オキソエトキシ）フタレート（０．４３４ｇ、０．８７８ｍｍｏｌ、１当量）を、ＥｔＯＨ（８．８ｍＬ、０．１Ｍ）に溶解した。３ＭのＮａＯＨ水溶液（０．８８ｍＬ、２．６３ｍｍｏｌ、３当量）を加え、混合物を８０℃に２４時間加熱した。混合物を室温に冷却し、５０ｍＬのＤＣＭおよび１０ｍＬの０．５Ｍ　ＨＣｌで希釈した。層を分離し、有機層を２０ｍＬの水で洗浄した。次いで合わせた水層をクロロホルムで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して黄色の固体（０．３２９ｇ）を得て、さらなる精製を行わずに先に進んだ。ＬＣＭＳ　４６７．４１。

【１８９１】
得られた黄色の固体（０．３２９ｇ）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（０．１２１ｇ、０．７３４ｍｍｏｌ、１当量）をピリジン（７．３ｍＬ、０．１Ｍ）に溶解し、１１０℃に２０時間加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（８－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミド）オクチル）カルバメートを黒色のタールとして得て（０．２９３ｇ）、（難溶性のため）精製せずに先に進んだ。ＬＣＭＳ　５５９．４５（Ｍ＋Ｈ）。

【１８９２】
粗製のｔｅｒｔ－ブチル（８－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミド）オクチル）カルバメート（０．２９３ｇ）を、ＴＦＡ（１０ｍＬ）に溶解し、５０℃に４時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによる精製によって、褐色の残留物を得た（１１４．６９ｍｇ、３工程で２３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．８４－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝

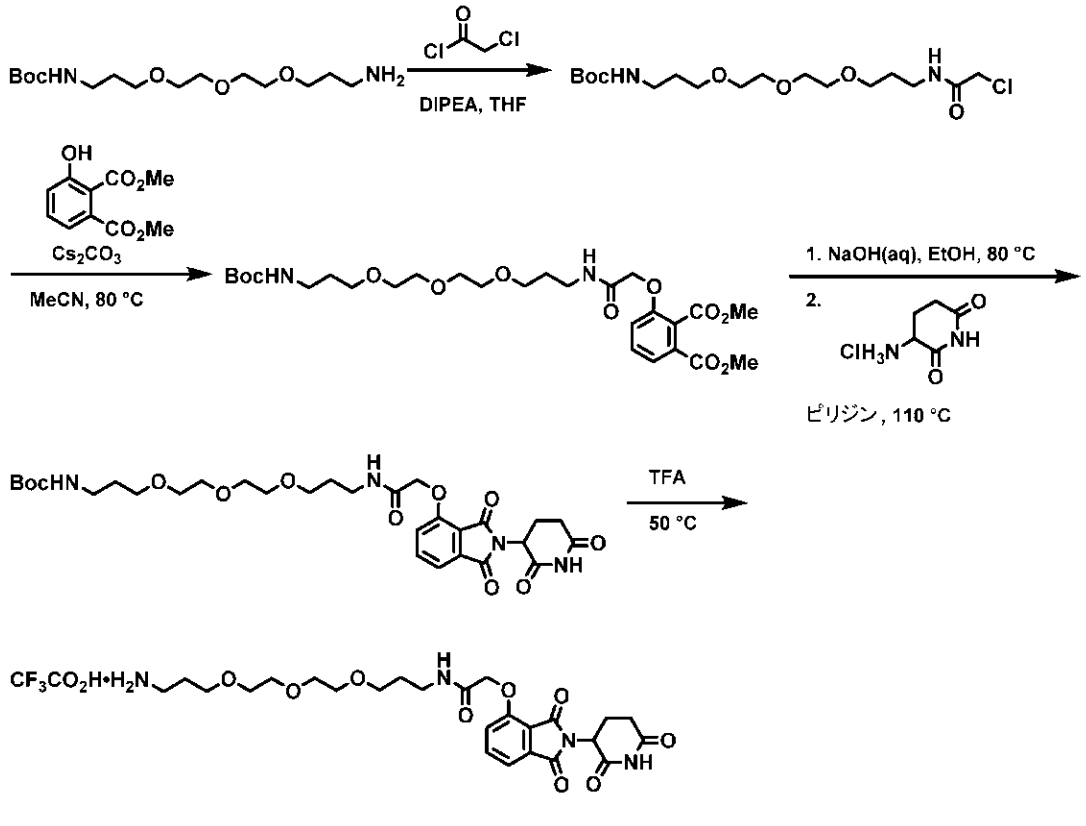
１２．５，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ），３．３２（ｄ，Ｊ＝４．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝３．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．９４－２．８４（ｍ，３Ｈ），２．８０－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５５（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．３４（ｍ，８Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，cd_3od）δ １７４．５７，１７１．３７，１６９．８５，１６８．２６，１６７．７８，１５６．２６，１３８．２２，１３４．９１，１２１．７０，１１９．２８，１１７．９７，６９．３７，５０．５７，４０．７６，４０．０８，３２．１７，３０．１９，３０．０５，３０．０１，２８．５２，２７．６８，２７．３３，２３．６３。ＬＣＭＳ ４５９．４１（Ｍ＋Ｈ）。

【１８９３】

合成例７２：Ｎ－（３－（２－（２－（３－アミノプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートの合成

【１８９４】

【化７９２】

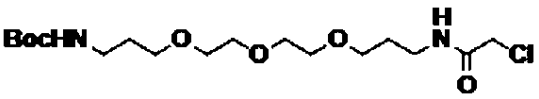


【１８９５】

（１）ｔｅｒｔ－ブチル（１－クロロ－２－オキソ－７，１０，１３－トリオキサ－３－アザヘキサデカン－１６－イル）カルバメートの合成

【１８９６】

【化７９３】



【１８９７】

ｔｅｒｔ－ブチル（３－（２－（２－（３－アミノプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）カルバメート（１．０ｇ、３．１２ｍｍｏｌ、１当量）を、ＴＨＦ（３１ｍＬ、０．１Ｍ）に溶解した。ＤＩＰＥＡ（０．５４３ｍＬ、３．１２ｍｍｏｌ、１当量）を

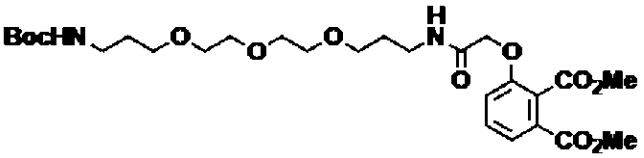
加え、溶液を０℃に冷却した。クロロアセチルクロリド（０．２７３ｍＬ、３．４３ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、混合物をゆっくり室温に温めた。２４時間後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水、その後ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して黄色の油状物（１．４１６ｇ）を得て、さらなる精製を行わずに先に進んだ。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．２４（ｓ，１Ｈ），５．００（ｓ，１Ｈ），３．９８－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｄｄｄｔ，Ｊ＝１７．０，１１．２，５．９，２．２ Ｈｚ，１０Ｈ），３．４７－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．３７－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０７（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６７（ｐ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ｃｄｃｌ$_3$）δ １６５．８３，１５５．９７，７８．７５，７０．４９，７０．４７，７０．３８，７０．３０，７０．１４，６９．４８，４２．６１，３８．６２，３８．４４，２９．６２，２８．５９，２８．４０。ＬＣＭＳ ３９７．３７（Ｍ＋Ｈ）。

【１８９８】

（２）ジメチル３－（（２，２－ジメチル－４，２０－ジオキソ－３，９，１２，１５－テトラオキサ－５，１９－ジアザヘニコサン－２１－イル）オキシ）フタレートの合成

【１８９９】

【化７９４】



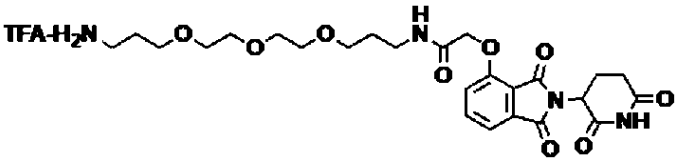
【１９００】

ｔｅｒｔ－ブチル（１－クロロ－２－オキソ－７，１０，１３－トリオキサ－３－アザヘキサデカン－１６－イル）カルバメート（１．４１ｇ、３．１２ｍｍｏｌ、１当量）をＭｅＣＮ（３２ｍＬ、０．１Ｍ）に溶解した。ジメチル３－ヒドロキシフタレート（０．７２１ｇ、３．４３ｍｍｏｌ、１．１当量）および炭酸セシウム（２．８０ｇ、８．５８ｍｍｏｌ、２．７５当量）を加えた。フラスコに還流冷却器を取り付け、８０℃に１９時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、クロロホルムで１回そしてＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、２４ｇシリカカラム、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ ２２分勾配）で精製して、黄色の油状物を得た（１．５８９２ｇ、２．７８ｍｍｏｌ、２段階で８９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．５２（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝５．３ Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．４７（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．９，５．５，２．８ Ｈｚ，８Ｈ），３．３９（ｄｔ，Ｊ＝９．４，６．０ Ｈｚ，４Ｈ），３．２９（ｑ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．７０（ｐ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，２Ｈ），１．６３（ｐ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，２Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ｃｄｃｌ$_3$）δ １６７．６８，１６７．３６，１６５．４５，１５５．９３，１５４．４１，１３０．８７，１２９．６０，１２５．０１，１２３．２０，１１７．０６，７８．６０，７０．４０，７０．１７，７０．０６，６９．３９，６８．６７，６８．２５，５２．７７，５２．５７，３８．３８，３６．５８，２９．５５，２９．２０，２８．３４。ＬＣＭＳ ５７１．４７（Ｍ＋Ｈ）。

【１９０１】

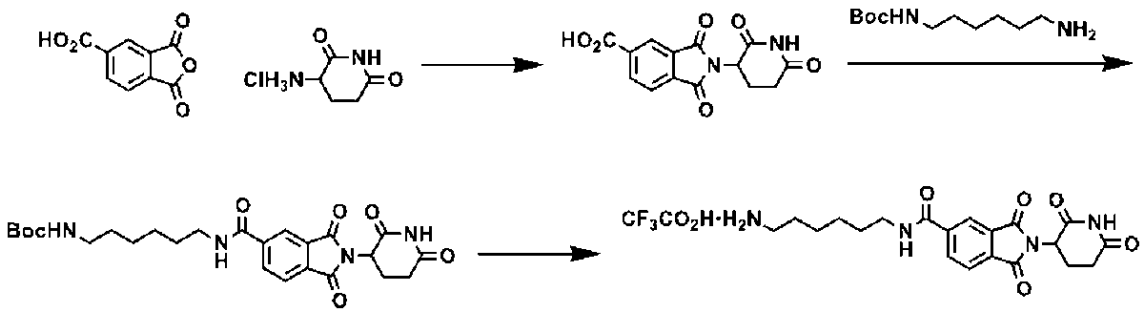
（３）Ｎ－（３－（２－（２－（３－アミノプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートの合成

【１９０２】
【化７９５】



【１９０３】
ジメチル３－（（２，２－ジメチル－４，２０－ジオキソ－３，９，１２，１５－テトラオキサ－５，１９－ジアザヘニコサン－２１－イル）オキシ）フタレート（１．５８９ｇ、２．７８ｍｍｏｌ、１当量）を、ＥｔＯＨ（１４ｍＬ、０．２Ｍ）に溶解した。３ＭのＮａＯＨ水溶液（２．８ｍＬ、８．３４ｍｍｏｌ、３当量）を加え、混合物を８０℃に２２時間加熱した。次いで混合物を室温に冷却し、５０ｍＬのＤＣＭおよび２０ｍＬの０．５Ｍ　ＨＣｌで希釈した。層を分離し、有機層を２５ｍＬの水で洗浄した。水層を合わせ、５０ｍＬのクロロホルムで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して１．５３ｇの物質を得て、さらなる精製を行わずに先に進んだ。ＬＣＭＳ　５５３．４４。
【１９０４】
得られた物質（１．５３ｇ）と３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（０．４８０ｇ、２．９２ｍｍｏｌ、１当量）とをピリジン（１１．７ｍＬ、０．２５Ｍ）に溶解し、１１０℃に１７時間加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）－２－オキソ－７，１０，１３－トリオキサ－３－アザヘキサデカン－１６－イル）カルバメートを、黒色のスラッジとして得て（３．１４９１ｇ）、さらなる精製を行わずに先に進んだ。ＬＣＭＳ　６３５．４７。
【１９０５】
粗ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）－２－オキソ－７，１０，１３－トリオキサ－３－アザヘキサデカン－１６－イル）カルバメート（３．１５　ｇ）をＴＦＡ（２０ｍＬ）に溶解し、５０℃に２．５時間加熱した。混合物を室温に冷却し、ＭｅＯＨで希釈し、減圧下で濃縮した。物質を分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－（３－（２－（２－（３－アミノプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミドトリフルオロアセテートを暗赤色の油状物として得た（１．２４３８ｇ、１．９５９８ｍｍｏｌ、３工程で７１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．３，７．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），３．６８－３．５１（ｍ，１２Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｔ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．６８（ｍ，３Ｈ），２．１６（ｄｔｄ，Ｊ＝１２．６，５．４，２．５　Ｈｚ，１Ｈ），１．９２（ｐ，Ｊ＝６．１　Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．７７（ｍ，２Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００　ＭＨｚ，cd_3od）δ　１７３．１７，１６９．９７，１６８．４８，１６６．８７，１６６．３０，１５４．８２，１３６．８９，１３３．４１，１２０．２９，１１７．６７，１１６．５８，６９．９６，６９．６８，６９．６０，６８．８７，６８．１２，６７．９２，４９．１９，３８．６２，３６．１４，３０．８０，２８．９２，２６．６３，２２．２２。ＬＣＭＳ　５３６．４１（Ｍ＋Ｈ）。
【１９０６】
合成例７３：Ｎ－（６－アミノヘキシル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－カルボキサミドの合成
【１９０７】

【化７９６】

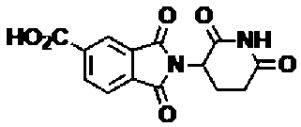


【１９０８】

（１）２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－カルボン酸の合成

【１９０９】

【化７９７】



【１９１０】

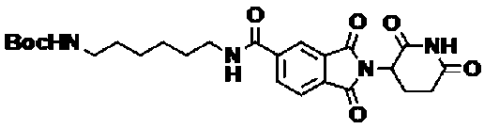
１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－カルボン酸（０．１９２ｇ、１ｍｍｏｌ、１当量）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（０．１６５ｇ、１ｍｍｏｌ、１当量）を、ＤＭＦ（２．５ｍＬ）および酢酸（５ｍＬ）に溶解し、８０℃に２４時間加熱した。次いで混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＨで希釈すると、そこから沈殿物がゆっくりと形成された。沈殿物をＥｔＯＨで２回洗浄して、白色の固体を得た（８４．８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、２８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １３．７４（ｓ，１Ｈ），１１．１２（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝４．７ Ｈｚ，０Ｈ），２．６６－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．１２－１．９９（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ ３０３．１９（Ｍ＋Ｈ）。

【１９１１】

（２）ｔｅｒｔ－ブチル（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－カルボキサミド）ヘキシル）カルバメートの合成

【１９１２】

【化７９８】



【１９１３】

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－カルボン酸（２２．７ｍｇ、０．０７５１ｍｍｏｌ、１当量）およびＨＡＴＵ（３１．４ｍｇ、０．０８２６ｍｍｏｌ、１．１当量）を、ＤＭＦ（０．７５ｍＬ）に溶解した。５分後、ＤＩＰＡ（３９．２マイクロリットル、０．２２５ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。さらに５分後、ｔｅｒｔ－ブチル（６－アミノヘキシル）カルバメート（１９．５ｍｇ、０．０９０１ｍｍｏｌ、１．２当量）を、ＤＭＦ（０．７５ｍＬ）中の溶液として添加した。混合物を２０時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をブラインで３回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）で精製して、黄色の油

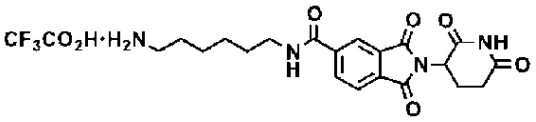
状物を得た（１７．１８ｍｇ、０．０３４３２ｍｍｏｌ、４６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．２９（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，２Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｓ，１Ｈ），３．４７（ｑ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｑ，Ｊ＝８．５，７．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．９７－２．６９（ｍ，３Ｈ），２．１７（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．４，４．８，２．６ Ｈｚ，１Ｈ），１．６５（ｐ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，２Ｈ），１．５３－１．３２（ｍ，１５Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ｃｄｃｌ$_3$）δ １７４．６９，１７０．７７，１６７．８６，１６６．６７，１６５．２７，１５６．４９，１４１．０６，１３３．９５，１３３．７１，１３２．１３，１２４．２１，１２２．２７，７７．３６，４９．７１，３９．７５，３１．５４，３０．２７，２９．２２，２８．５７，２５．７０，２５．３７，２２．７３。ＬＣＭＳ ５０１．２８（Ｍ＋Ｈ）。

【１９１４】

（３）Ｎ－（６－アミノヘキシル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－カルボキサミドの合成

【１９１５】

【化７９９】



【１９１６】

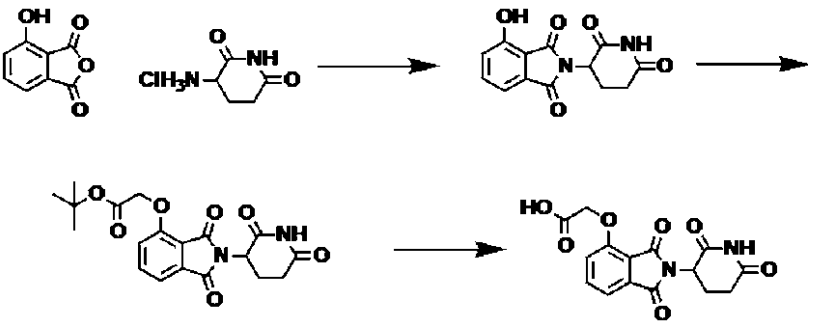
ｔｅｒｔ－ブチル（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－カルボキサミド）ヘキシル）カルバメート（１７．１８ｍｇ、０．３４３ｍｍｏｌ、１当量）を、ＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解し、５０℃に２時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮して黄色の油状物（１３．２９ｍｇ）を得て、さらなる精製を行わずに十分に純粋であると見なした。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．２７（ｄｄ，Ｊ＝９．３，１．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．４８－３．４０（ｍ，２Ｈ），２．９６－２．８４（ｍ，３Ｈ），２．７６（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．７，８．１，３．７ Ｈｚ，２Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．５３－１．４３（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ ４０１．３１（Ｍ＋Ｈ）。

【１９１７】

合成例７４：２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）酢酸の合成

【１９１８】

【化８００】

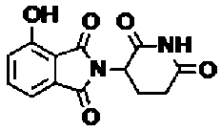


【１９１９】

（１）２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオンの合成

【１９２０】

【化８０１】



【１９２１】

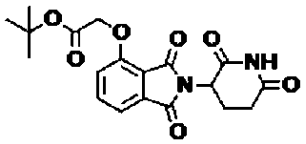
４－ヒドロキシイソベンゾフラン－１，３－ジオン（０．７７３ｇ、４．７１ｍｍｏｌ、１当量）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（０．７７５ｇ、４．７１ｍｍｏｌ、１当量）をピリジン（１９ｍＬ）に溶解し、１１０℃に１６時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇシリカカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、２５分勾配）により精製して、オフホワイトの固体を得た（１．１４ｇ、４．１６ｍｍｏｌ、８８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．１９（ｓ，１Ｈ），１１．０７（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．３，７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．７，１４．２，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．６３－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．１１－１．９５（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ ２７５．１１（Ｍ＋Ｈ）。

【１９２２】

（２）ｔｅｒｔ－ブチル２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセテートの合成

【１９２３】

【化８０２】



【１９２４】

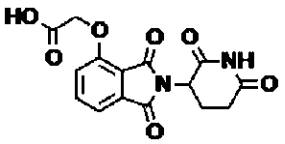
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオン（２１８．８ｍｇ、０．７９８ｍｍｏｌ、１当量）を、ＤＭＦ（８ｍＬ）に溶解した。炭酸カリウム（１６５．９ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１．５当量）を加え、続いてｔｅｒｔ－ブチルブロモアセテート（１１８マイクロリットル、０．７９８ｍｍｏｌ、１当量）を加えて、混合物を室温において３時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で１回、ブラインで２回洗浄した。カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇシリカカラム、０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、１７分勾配）による精製によって、白色の固体（０．２６ｇ、０．６６９ｍｍｏｌ、８４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．７４（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．９８－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），２．８３－２．６９（ｍ，３Ｈ），２．１２－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ｃｄｃｌ$_3$）δ １７１．５８，１６８．３７，１６６．９６，１６６．８７，１６５．４９，１５５．４５，１３６．２７，１３３．８９，１１９．７８，１１７．５５，１１６．８３，８３．０５，６６．５２，４９．２０，３１．３７，２８．０３，２２．５５。ＬＣＭＳ ４１１．２３（Ｍ＋Ｎａ）。

【１９２５】

（３）２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）酢酸の合成

【１９２６】

【化８０３】



【１９２７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセテート（４７．５ｍｇ、０．１２２ｍｍｏｌ、１当量）を、室温においてＴＦＡ（１．３ｍＬ）に溶解した。３時間後、混合物をＤＣＭで希釈し、減圧下で濃縮して白色の固体（４２．２７ｍｇ）を得て、さらなる精製を行わずに十分に純粋であると見なした。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，５．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），２．８７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．８，１４．２，５．０　Ｈｚ，１Ｈ），２．８０－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０９（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ　３３３．１５（Ｍ＋Ｈ）。

【１９２８】

ヘテロ二官能性化合物医薬組成物

本出願の別の態様では、本明細書に記載のヘテロ二官能性化合物（またはそのプロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される他の誘導体）のいずれかを含み、薬学的に許容される担体を含んでいてもよい医薬組成物が提供される。本出願のある種のヘテロ二官能性化合物は、治療のために遊離形態で、または適切な場合にはその薬学的に許容される誘導体として存在し得ることもまた理解されよう。本出願によれば、薬学的に許容される誘導体としては、限定するものではないが、必要としている患者への投与により、直接または間接的に、本明細書に別途記載のヘテロ二官能性化合物、またはその代謝産物もしくは残基を提供することができる、本出願の化合物の薬学的に許容される塩、エステル、そのようなエステルの塩、またはプロドラッグもしくは他の付加物もしくは誘導体が挙げられる。

【１９２９】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される塩」とは、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずにヒトおよび下等動物の組織と接触しての使用に適した、合理的な利益／リスク比に見合った塩を指す。アミン、カルボン酸、および他の種類の化合物の薬学的に許容される塩は、当技術分野において周知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅらは、Ｊ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　６６（１９７７）：１－１９に薬学的に許容される塩を詳細に記載しており、当該文献は参照により本明細書に組み込まれる。塩は、本出願のヘテロ二官能性化合物の最終的な単離および精製中にインサイチュで調製することができ、あるいは以下に一般的に記載されるように遊離塩基または遊離酸官能基を適切な試薬と反応させることによって個々に調製できる。例えば、遊離塩基官能基を適切な酸と反応させることができる。さらに、本出願のヘテロ二官能性化合物が酸性部分を有する場合、その適切な薬学的に許容される塩としては、アルカリ金属塩などの金属塩、例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩、およびアルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩が挙げられる。薬学的に許容される非毒性酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸と、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸などの有機酸とで形成される、またはイオン交換などの当技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ド

デシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。さらなる薬学的に許容される塩には、適切な場合には、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成される非毒性アンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンカチオンが含まれる。

【１９３０】

さらに、本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容されるエステル」とは、インビボで加水分解するエステルを指し、ヒトの体内で容易に分解して親ヘテロ二官能性化合物またはその塩を残すものが挙げられる。適切なエステル基としては、例えば、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカン二酸から誘導されるものが挙げられ、各アルキルまたはアルケニル部分は有利には６個以下の炭素原子を有する。特定のエステルの例には、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステルおよびエチルコハク酸エステルが含まれる。

【１９３１】

さらに、本明細書で使用される場合、「薬学的に許容されるプロドラッグ」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などによるヒトおよび下等動物の問題との関係で使用に適した、合理的な利益／リスク比に見合った、それらの意図する用途、ならびに可能であれば、本出願の化合物の双性イオン形態に有効な本出願のヘテロ二官能性化合物のプロドラッグを指す。「プロドラッグ」という用語は、例えば血中での加水分解によって、インビボで急速に変換されて上記式の親化合物を生じる化合物を指す。Ｔ．Ｈｉｇｕｃｈｉ ａｎｄ Ｖ．Ｓｔｅｌｌａ，Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｖｏｌ．１４ ｏｆ ｔｈｅ Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ、およびＥｄｗａｒｄ Ｂ．Ｒｏｃｈｅ，ｅｄ．，Ｂｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，（１９８７）において完全な考察が提供されており、当該文献は両方とも参照により本明細書に組み込まれる。

【１９３２】

上記のように、本出願の医薬ヘテロ二官能性化合物組成物は、本明細書で使用される場合、所望の特定の剤形に適するありとあらゆる溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散または懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、防腐剤、固体結合剤、滑沢剤などを含む薬学的に許容される担体をさらに含む。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｓｉｘｔｅｅｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，（１９８０））は、医薬組成物の製剤化に使用されるさまざまな担体およびその調製に関する公知の技術を開示している。任意の従来の担体媒体が、望ましくない生物学的効果を生じさせることによって、またはそうでなければ医薬組成物の任意の他の（１または複数の）成分と有害な様式で相互作用することによってなど、本出願の化合物と不適合である場合を除いて、その使用は本出願の範囲内にあることが企図される。薬学的に許容される担体として機能し得る物質のいくつかの例としては、限定するものではないが、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖；コーンスターチ、およびジャガイモデンプンな

どのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；トラガカント粉；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび座薬用ワックスなどの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油；ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油；コーン油および大豆油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール類；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル類；寒天；水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコールおよびリン酸緩衝液、ならびに他の非毒性相溶性滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、防腐剤および酸化防止剤もまた配合者の判断に従って、組成物中に存在してもよい。

【１９３３】

経口投与用の液体剤形には、限定するものではないが、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤が含まれる。活性化合物に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１、３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に綿実油、落花生油、とうもろこし油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含み得る。不活性希釈剤の他に、経口組成物は湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味剤、香味剤および芳香剤のような補助剤も含み得る。

【１９３４】

注射用製剤、例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して公知の技術に従って製剤化することができる。無菌注射用製剤は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液、懸濁液またはエマルジョン、例えば１、３－ブタンジオール中の溶液であってもよい。使用可能な許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液、米国薬局方および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の不揮発性油が、溶媒または懸濁媒体として従来から使用されている。この目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意のブランドの不揮発性油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製に使用される。

【１９３５】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通す濾過によって、または使用前に滅菌水または他の滅菌注射用媒体に溶解または分散することができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

【１９３６】

薬物の効果を長引かせるために、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅くすることが多くの場合望ましい。これは、液体懸濁液、または水難溶性の結晶性もしくは非晶質の材料を使用することによって達成することができる。その場合、薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、したがって結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。または、非経口投与された薬物形態の吸収遅延は、薬物を油性ビヒクルに溶解または懸濁させることによって達成される。注射用デポー形態は、ポリラクチド－ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に薬物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。ポリマーに対する薬物の比率および使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が含まれる。デポー注射製剤はまた、身体組織と適合性のあるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を封入することによっても調製される。

【１９３７】

直腸または膣内投与のための組成物は、好ましくは本出願の化合物と適切な非刺激性賦形剤または担体、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコールまたは周囲温度で固体

であるが体温で液体である、したがって直腸または膣腔内で融解して活性化合物を放出する坐剤用ワックスなどと混合することによって調製できる坐剤である。

【１９３８】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形において、活性化合物は、少なくとも１種の不活性な、薬学的に許容される賦形剤もしくは担体、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、および／またはａ）増量剤（ｆｉｌｌｅｒまたはｅｘｔｅｎｄｅｒ）、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、ｂ）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアラビアゴムなど、ｃ）湿潤剤、例えばグリセロール、ｄ）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、ｅ）溶解遅延剤、例えばパラフィン、ｆ）吸収促進剤、例えば第４級アンモニウム化合物、ｇ）湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート、ｈ）吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土、ならびにｉ）滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびにそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。

【１９３９】

ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、同様の種類の固体組成物を軟質および硬質ゼラチンカプセルの増量剤として使用することもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび製薬技術分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。それらは乳濁剤を任意選択的に含有してもよく、それらが（１または複数の）活性成分のみを、または優先的に腸管の特定の部分で、任意選択的に遅延した様式で放出する組成物であってもよい。

【１９４０】

使用することができる包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、同様の種類の固体組成物を軟質および硬質ゼラチンカプセルの増量剤として使用することもできる。

【１９４１】

活性ヘテロ二官能性化合物はまた、上記のように１または複数種の賦形剤と共にマイクロカプセル化形態でもあり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、および製薬技術分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。そのような固体剤形において、活性ヘテロ二官能性化合物は、スクロース、ラクトースおよびデンプンなどの少なくとも１種の不活性希釈剤と混合されてもよい。そのような剤形はまた、通常の実施におけるように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば錠剤化滑沢剤および他の錠剤化助剤、例えばステアリン酸マグネシウムおよび微結晶セルロースを含んでもよい。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。それらは乳濁剤を任意選択的に含有してもよく、それらが（１または複数の）活性成分のみを、または優先的に腸管の特定の部分で、任意選択的に遅延した様式で放出する組成物であってもよい。使用することができる埋め込み用組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

【１９４２】

本出願は、本発明の化合物の薬学的に許容される局所製剤を包含する。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される局所製剤」という用語は、表皮への製剤の適用による本出願の化合物の皮内投与に対して薬学的に許容される任意の製剤を意味する。本出願の特定の実施形態では、局所製剤は担体系を含む。薬学的に有効な担体としては、限定するものではないが、溶媒（例えば、アルコール、ポリアルコール、水）、クリーム、ローシ

ョン、軟膏、油、貼付剤、リポソーム、粉末、エマルジョン、マイクロエマルジョン、および緩衝溶液（例えば、低張または緩衝食塩水）または医薬品を局所投与するための当技術分野において公知の任意の他の担体が挙げられる。当技術分野において公知の担体のより完全なリストが、当技術分野における標準的な参照テキスト、例えば、Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｅａｓｔｏｎにより発行されているＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１６ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，（１９８０）および１７ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，（１９８５）に提供されており、当該文献の開示はそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。他の特定の実施形態では、本出願の局所製剤は賦形剤を含み得る。当技術分野において公知の任意の薬学的に許容される賦形剤を使用して、本発明の薬学的に許容される局所製剤を調製することができる。本出願の局所製剤に含めることができる賦形剤の例としては、限定するものではないが、防腐剤、酸化防止剤、保湿剤、皮膚軟化剤、緩衝剤、可溶化剤、他の浸透剤、皮膚保護剤、界面活性剤、および噴射剤、および／または本発明の化合物と組み合わせて使用される追加の治療薬が挙げられる。適切な防腐剤としては、限定するものではないが、アルコール、四級アミン、有機酸、パラベン、およびフェノールが挙げられる。適切な酸化防止剤としては、限定するものではないが、アスコルビン酸およびそのエステル、亜硫酸水素ナトリウム、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、トコフェロール、ならびにＥＤＴＡおよびクエン酸などのキレート剤が挙げられる。適切な保湿剤としては、限定するものではないが、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、尿素、およびプロピレングリコールが挙げられる。本出願で使用するのに適した緩衝剤としては、限定するものではないが、クエン酸、塩酸、および乳酸緩衝剤が挙げられる。適切な可溶化剤としては、限定するものではないが、塩化第四級アンモニウム、シクロデキストリン、安息香酸ベンジル、レシチン、およびポリソルベートが挙げられる。本出願の局所製剤に使用することができる適切な皮膚保護剤は、限定するものではないが、ビタミンＥ油、アラントイン、ジメチコン、グリセリン、ワセリン、および酸化亜鉛が挙げられる。

【１９４３】

特定の実施形態では、本出願の薬学的に許容される局所製剤は、少なくとも１種の本出願の化合物および浸透促進剤を含む。局所製剤の選択は、治療すべき状態、本発明の化合物および存在する他の賦形剤の物理化学的特性、製剤中でのそれらの安定性、利用可能な製造装置、および費用の制約を含む、いくつかの要因に依存する。本明細書中で使用される場合、用語「浸透促進剤」とは、薬理学的に活性な化合物を角質層を通して表皮または真皮に、好ましくは全身吸収をほとんどまたは全く伴わずに輸送することができる薬剤を意味する。多種多様な化合物が、皮膚を通る薬物の浸透速度を高めることにおけるそれらの有効性に関して評価されてきた。例えば、Ｍａｉｂａｃｈ Ｈ．Ｉ．ａｎｄ Ｓｍｉｔｈ Ｈ．Ｅ．（ｅｄｓ．），Ｐｅｒｃｕｔａｎｅｏｕｓ Ｐｅｎｅｔｒａｔｉｏｎ Ｅｎｈａｎｃｅｒｓ，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，Ｆｌａ．（１９９５）（この文献はさまざまな皮膚浸透促進剤の使用および試験について概説している）、およびＢｕｙｕｋｔｉｍｋｉｎら、Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｍｅａｎｓ ｏｆ Ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ Ｄｒｕｇ Ｐｅｒｍｅａｔｉｏｎ Ｅｎｈａｎｃｅｍｅｎｔ ｉｎ Ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ ａｎｄ Ｔｏｐｉｃａｌ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｇｏｓｈ Ｔ．Ｋ．，Ｐｆｉｓｔｅｒ Ｗ．Ｒ．，Ｙｕｍ Ｓ．Ｉ．（ｅｄｓ．），Ｉｎｔｅｒｐｈａｒｍ Ｐｒｅｓｓ Ｉｎｃ．，Ｂｕｆｆａｌｏ Ｇｒｏｖｅ，Ｉｌｌ．（１９９７）を参照されたい。特定の例示的な実施形態では、本出願で使用するための浸透剤としては、限定するものではないが、トリグリセリド（例えば、ダイズ油）、アロエ組成物（例えば、アロエベラゲル）、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、オクトリフェニルポリエチレングリコール、オレイン酸、ポリエチレングリコール４００、プロピレングリコール、Ｎ－デシルメチルスルホキシド、脂肪酸エステル（例えば、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸メチル、モノオレイン酸グリセリン、およびプロピレングリコールモノオレエート）、およびＮ－メチルピロリドンが挙げられる。

【１９４４】

特定の実施形態では、組成物は、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤またはパッチ剤の形態であり得る。特定の例示的な実施形態では、本出願による組成物の製剤はクリームであり、これはさらにステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、パルミトーオレイン酸、セチルまたはオレイルアルコールなどの飽和または不飽和脂肪酸をさらに含み、ステアリン酸が特に好ましい。本出願のクリームはまた、非イオン性界面活性剤、例えば、ポリオキシ－４０－ステアレートを含み得る。特定の実施形態では、活性成分は、滅菌条件下で薬学的に許容される担体および必要に応じて任意の必要な防腐剤または緩衝剤と混合される。眼科用製剤、点耳薬、および点眼薬もまた、本出願の範囲内であることが企図される。さらに、本出願は、身体への化合物の制御送達を提供するというさらなる利点を有する経皮パッチの使用を企図する。そのような剤形は、化合物を適切な媒体に溶解または分散させることによって製造される。上記のように、浸透促進剤もまた、皮膚を越えて化合物の流動を増加させるために使用することができる。速度は、速度制御膜を設けることによって、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることによって制御することができる。

【１９４５】

本出願のある種のヘテロ二官能性化合物は、治療のために遊離形態で、または適切な場合にはその薬学的に許容される誘導体として存在し得ることもまた理解されよう。本出願によれば、薬学的に許容される誘導体としては、限定するものではないが、必要としている患者への投与により、直接または間接的に、本明細書に別途記載の化合物、またはその代謝産物もしくは残基を提供することができる、本出願の化合物の薬学的に許容される塩、エステル、そのようなエステルの塩、またはプロドラッグもしくは他の付加物もしくは誘導体が挙げられる。

【１９４６】

ＣＡＲ発現細胞の活性を調節する方法

一般に、本願に記載のＣＡＲ発現細胞の活性を調節するためのヘテロ二官能性化合物の使用方法は、それを必要とする対象に治療有効量の本出願のヘテロ二官能性化合物を、ＣＡＲの分解を誘発するのに十分な量で投与することを含む。

【１９４７】

特定の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物は、ＣＡＲ発現細胞、例えばＣＡＲ　Ｔ細胞の活性化を、例えばＣＡＲの細胞内シグナル伝達経路を分解する、したがって例えばその活性化状態によりＣＡＲ　Ｔ細胞による放出されるサイトカインを低減することによって調節または下方制御するために有用である。特定の実施形態では、本出願の治療方法によれば、ＣＡＲ発現細胞中のＣＡＲのレベルは、本明細書に記載のように、ＣＡＲ発現細胞をヘテロ二官能性化合物と接触させることによって調節される。

【１９４８】

したがって、本出願の別の態様では、ＣＡＲ発現細胞、例えばＣＡＲ　Ｔ細胞の活性を調節する方法であって、治療有効量のヘテロ二官能性化合物をそれを必要とする対象に投与することを含む方法が提供される。特定の実施形態では、、ＣＡＲ発現細胞、例えばＣＡＲ　Ｔ細胞を調節する方法であって、治療有効量のヘテロ二官能性化合物またはヘテロ二官能性化合物を含む医薬組成物を、所望の結果を達成するのに必要な量および時間でそれを必要とする対象に投与することを含む方法が提供される。好ましくは、ヘテロ二官能性化合物は経口的にまたは静脈内に投与される。本出願の特定の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物の「治療有効量」は、有害な炎症反応または免疫応答が調節または低減されるように、ＣＡＲ発現細胞の活性を低減させるのに有効な量である。本出願の方法によれば、ヘテロ二官能性化合物は、ＣＡＲ発現細胞の活性を調節するのに有効な任意の量および任意の投与経路を用いて投与することができる。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、および全身状態、ＣＡＲ発現細胞の活性、特定のＣＡＲ発現細胞などに応じて、対象ごとに異なると思われる。本出願の特定の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物の「治療有効量」は、ＣＡＲ発現細胞中のＣＡＲのレベルを低減させるのに有効な量である。

【１９４９】

本出願のヘテロ二官能性化合物は、好ましくは、投与の容易さおよび投薬量の均一性のために単位剤形で製剤化される。本明細書で使用される「単位剤形」という表現は、治療される患者に適した治療薬の物理的に個別の単位を指す。しかしながら、本願のヘテロ二官能性化合物および組成物の１日の総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で担当医によって決定されることが理解されよう。任意の特定の患者または生物に対する特定の治療上有効な用量レベルは、治療すべき障害および有害なＣＡＲ発現細胞炎症反応の重症度；用いた特定のヘテロ二官能性化合物の活性；用いた特定の組成物；患者の年齢、体重、一般的な健康状態、性別および食事；用いた特定のヘテロ二官能性化合物の投与時間、投与経路および排泄速度；治療期間；用いた特定のヘテロ二官能性化合物と組み合わせて、または同時に使用される薬物；ならびに医学分野で周知の同様の要因を含む、さまざまな要因に依存するものと思われる（例えば、Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ、「Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ」、Ｔｅｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａ．Ｇｉｌｍａｎ，Ｊ．Ｈａｒｄｍａｎ ａｎｄ Ｌ．Ｌｉｍｂｉｒｄ，ｅｄｓ．，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｐｒｅｓｓ，（２００１）：１５５－１７３を参照されたく、当該文献は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【１９５０】

さらに、適切な薬学的に許容される担体を用いて所望の投薬量で製剤化した後、治療すべき感染症の重症度に応じて、本出願の医薬組成物を経口、直腸、非経口、大槽内、膣内、腹腔内、局所的（粉末、軟膏、クリームまたは液滴として）、頬に、口腔または鼻腔内スプレーとして、などでヒトまたは他の動物に投与することができる。特定の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物は、１日当たり約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、または約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ対象体重の投薬量レベルで、１日１回またはそれ以上の回数で、所望の治療効果を得るために投与することができる。０．００１ｍｇ／ｋｇ未満または５０ｍｇ／ｋｇ超（例えば、５０～１００ｍｇ／ｋｇ）の投薬量を対象に投与することもできることは理解されよう。特定の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物は経口的または非経口的に投与される。

【１９５１】

ヘテロ二官能性化合物（例えば、二官能性化合物）は、一度製造されると、化合物が所望の生物学的活性を有するかどうかを決定するために、当業者に公知のさまざまなアッセイを用いて特徴付けることができる。例えば、分子は、限定するものではないが、以下に記載されるアッセイ（例えば、ＭＶ４－１１細胞、ヒト細胞系ＭＭ１Ｓ、またはセレブロンを欠損しているヒト細胞系ＭＭ１Ｓなどの目的の細胞を試験化合物を用いて処理し、次いで表示タンパク質、例えばＢＲＤ２、ＢＲＤ３およびＢＲＤ４に対して免疫ブロッティングを行うか、または試験化合物を用いて目的の特定の細胞を処理し、次いでｑＲＴ－ＰＣＲによりＢＲＤ４転写レベルを測定する）を含む従来のアッセイによって特徴付けて、それらが予測される活性、結合活性および／または結合特異性を有するかどうかを決定することができる。

【１９５２】

当業者は、本明細書で論じられる公知の技術または同等の技術の詳細な説明については一般的な参考書を参照することができる。これらのテキストとしては、Ａｕｓｕｂｅｌら、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．（２００５）；Ｓａｍｂｒｏｏｋら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（３rd ｅｄｉｔｉｏｎ），Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（２０００）；Ｃｏｌｉｇａｎら、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．；Ｅｎｎａら、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．；Ｆｉｎｇｌら、Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ（１９７５），Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐ

ｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ，１８ｔｈｅｄｉｔｉｏｎ（１９９０）が挙げられる。これらのテキストは、当然のことながら、本出願の一態様を作成または使用する際にも参照することができる。

【実施例】

【１９５３】

ヘテロ二官能性化合物により結合され得る、または結合することができ、ヘテロ二官能性化合物に曝されるとユビキチンプロテアソーム経路（ＵＰＰ）によって分解される細胞内ｄＴＡＧを有する例示的なキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）分子の例を提供する。実施例は例示にすぎず、限定することを意図するものではなく、代わりに、ヘテロ二官能性化合物によって結合され、続いて分解され得るｄＴＡＧを組み込んでいるＣＡＲ構造の説明として機能する。

【１９５４】

［実施例１］

ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ

図４は、腫瘍抗原ＣＤ１９を標的とする例示的ＣＡＲの概略図である。例示のように、ＣＡＲはＣＤ１９に対するｓｃＦｖを含む細胞外ターゲティングリガンドドメインを有する。例えば、ＣＤ１９　ｓｃＦｖはアミノ酸配列（配列番号１０）：

ＭＬＬＬＶＴＳＬＬＬＣＥＬＰＨＰＡＦＬＬＩＰＤＩＱＭＴＱＴＴＳＳＬＳＡＳＬＧＤ
ＲＶＴＩＳＣＲＡＳＱＤＩＳＫＹＬＮＷＹＱＱＫＰＤＧＴＶＫＬＬＩＹＨＴＳＲＬＨＳＧ
ＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＳＬＴＩＳＮＬＥＱＥＤＩＡＴＹＦＣＱＱＧＮＴＬＰＹＴ
ＦＧＧＧＴＫＬＥＩＴＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧＥＶＫＬＱＥＳＧＰＧＬＶ
ＡＰＳＱＳＬＳＶＴＣＴＶＳＧＶＳＬＰＤＹＧＶＳＷＩＲＱＰＰＲＫＧＬＥＷＬＧＶＩＷ
ＧＳＥＴＴＹＹＮＳＡＬＫＳＲＬＴＩＩＫＤＮＳＫＳＱＶＦＬＫＭＮＳＬＱＴＤＤＴＡＩ
ＹＹＣＡＫＨＹＹＹＧＧＳＹＡＭＤＹＷＧＱＧＴＳＶＴＶＳＳ

を有し、ここで、ＧＭＣＳＦシグナルペプチドはアミノ酸配列（配列番号１１）：

ＭＬＬＬＶＴＳＬＬＬＣＥＬＰＨＰＡＦＬＬＩＰ

からなる。

【１９５５】

ＣＤ１９に対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号１２）：

ＤＩＱＭＴＱＴＴＳＳＬＳＡＳＬＧＤＲＶＴＩＳＣＲＡＳＱＤＩＳＫＹＬＮＷＹＱＱＫ
ＰＤＧＴＶＫＬＬＩＹＨＴＳＲＬＨＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＳＬＴＩＳＮＬＥ
ＱＥＤＩＡＴＹＦＣＱＱＧＮＴＬＰＹＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＴ

からなる可変軽鎖（ＶＬ）を有する。

【１９５６】

ｓｃＦｖ可変軽鎖（ＶＬ）および可変重鎖（ＶＨ）は、アミノ酸配列（配列番号１３）：

ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ

を有するＷｈｉｔｌｏｗリンカーによって連結される。

【１９５７】

ＣＤ１９に対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号１４）：

ＥＶＫＬＱＥＳＧＰＧＬＶＡＰＳＱＳＬＳＶＴＣＴＶＳＧＶＳＬＰＤＹＧＶＳＷＩＲＱ
ＰＰＲＫＧＬＥＷＬＧＶＩＷＧＳＥＴＴＹＹＮＳＡＬＫＳＲＬＴＩＩＫＤＮＳＫＳＱＶＦ
ＬＫＭＮＳＬＱＴＤＤＴＡＩＹＹＣＡＫＨＹＹＹＧＧＳＹＡＭＤＹＷＧＱＧＴＳＶＴＶＳＳ

からなる可変重鎖（ＶＨ）を有する。

【１９５８】

ＣＤ１９に対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号１５）：

ＡＬＳＮＳＩＹＦＳＨＦＶＰＶＦＬＰＡＫＰＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰ
ＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤ

を有する改変ＣＤ８アルファ鎖ヒンジ領域とインフレームで融合される。

【１９５９】

エフェクタードメインは、１または複数の細胞質シグナル伝達ドメインとインフレーム

でクローニングされた膜貫通ドメインからなる。

【１９６０】

本明細書中に例示されるように、膜貫通ドメイン（ＴＭ）は、ＣＤ２８　ＴＭおよび細胞質ドメインを含む共刺激性ＣＤ２８タンパク質の断片であり得る。この断片は以下のアミノ酸配列（配列番号１６）：

ＫＰＦＷＶＬＶＷＧＧＶＬＡＣＹＳＬＬＶＴＶＡＦＩＩＦＷＶＲＳＫＲＳＲＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲＲＰＧＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲＤＦＡＡＹＲＳ

からなる。

【１９６１】

ＣＤ２８細胞質ドメインは細胞内ＣＤ３－ζドメインとインフレームでクローニングされる。ＣＤ３－ζドメインは以下のアミノ酸配列（配列番号１７）：

ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＱＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ

からなる。

【１９６２】

次いで、機能的ＣＡＲ配列はトリプルグリシンリンカー（ＧＧＧ）によって連結され、以下のアミノ酸配列（配列番号１８）：

ＧＶＱＶＥＴＩＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧＭＬＥＤＧＫＫＶＤＳＳＲＤＲＮＫＰＦＫＦＶＬＧＫＱＥＶＩＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶＧＱＲＡＫＬＴＩＳＰＤＹＡＹＧＡＴＧＨＰＧＩＩＰＰＮＡＴＬＩＦＤＶＥＬＬＫＬＥ

からなるｄＴＡＧとインフレームでクローニングされる。

【１９６３】

ｄＴＡＧアミノ酸配列は、Ｆ３６Ｖ突然変異を有するＦＫＢＰ１２の誘導体である。

【１９６４】

以下に表されるように、例示的なＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの完全なアミノ酸配列は（配列番号１９）：

ＭＬＬＬＶＴＳＬＬＬＣＥＬＰＨＰＡＦＬＬＩＰＤＩＱＭＴＱＴＴＳＳＬＳＡＳＬＧＤＲＶＴＩＳＣＲＡＳＱＤＩＳＫＹＬＮＷＹＱＱＫＰＤＧＴＶＫＬＬＩＹＨＴＳＲＬＨＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＳＬＴＩＳＮＬＥＱＥＤＩＡＴＹＦＣＱＱＧＮＴＬＰＹＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＴＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧＥＶＫＬＱＥＳＧＰＧＬＶＡＰＳＱＳＬＳＶＴＣＴＶＳＧＶＳＬＰＤＹＧＶＳＷＩＲＱＰＰＲＫＧＬＥＷＬＧＶＩＷＧＳＥＴＴＹＹＮＳＡＬＫＳＲＬＴＩＩＫＤＮＳＫＳＱＶＦＬＫＭＮＳＬＱＴＤＤＴＡＩＹＹＣＡＫＨＹＹＹＧＧＳＹＡＭＤＹＷＧＱＧＴＳＶＴＶＳＳＡＬＳＮＳＩＹＦＳＨＦＶＰＶＦＬＰＡＫＰＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＫＰＦＷＶＬＶＷＧＧＶＬＡＣＹＳＬＬＶＴＶＡＦＩＩＦＷＶＲＳＫＲＳＲＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲＲＰＧＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲＤＦＡＡＹＲＳＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＱＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲＧＧＧＧＶＱＶＥＴＩＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧＭＬＥＤＧＫＫＶＤＳＳＲＤＲＮＫＰＦＫＦＶＬＧＫＱＥＶＩＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶＧＱＲＡＫＬＴＩＳＰＤＹＡＹＧＡＴＧＨＰＧＩＩＰＰＮＡＴＬＩＦＤＶＥＬＬＫＬＥ

である。

【１９６５】

上記により詳細に記載したように、記載のＣＡＲアミノ酸配列を発現する合成ＤＮＡ構築物を、障害、例えばがん（この場合、例えばＡＬＬ）を有する対象由来のＴ細胞集団に導入する。自己Ｔ細胞を、アフェレーシスを介して対象の血液から単離し、上記の方法または当技術分野で公知の方法のいずれかを用いてエクスビボで増殖させる。次いで、合成ＣＡＲプラスミドＤＮＡ、例えば図５に示すＣｄ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧをコードするプ

ラスミドを、限定するものではないが、プラスミドトランスフェクション、ウイルス形質導入、または転移因子を用いた非ウイルス性エレクトロポレーションを含む機構を介して自己Ｔ細胞集団に導入する。得られたＣＡＲ　Ｔ細胞をエクスビボで増殖させ、次いで注入によりドナー患者に導入する。

【１９６６】

ＣＡＲ　Ｔ細胞を投与したら、対象をＣＲＳの発症および他の関連する毒性についてモニターする。ＣＲＳまたは他のＣＡＲ　Ｔ細胞関連毒性に罹患している対象に、有効量のヘテロ二官能性化合物、例えば、配列番号１９の例示的ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧのｄＴＡＧを標的とするｄＦＫＢＰ＊を投与する。ＣＡＲ分解およびＴ細胞負荷は、フローサイトメトリーによって確認することができる。

【１９６７】

ＣＲＳおよび／または他の関連する毒性が回復したら、ｄＦＫＢＰ＊の投与を中止し、Ｔ細胞上のＣＡＲ再発現をフローサイトメトリーによってモニターすることができる。

【１９６８】

［実施例２］

ＥｒｂＢ２－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ

別の例として、ＣＡＲは、Ｅｒｂ－Ｂ２に対するｓｃＦｖを含む細胞外ターゲティングリガンドドメインを有する。Ｅｒｂ－Ｂ２　ｓｃＦｖを、Ｃ８α鎖リンカー、ＣＤ２８　ＴＭならびに細胞質ドメインのＣＤ３－ζ細胞質ドメインおよびｄＴＡＧ配列とインフレームでクローニングして、機能的ＥｒｂＢ２－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを形成する。例えば、ＥＲＢ２　ｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号２０）：

ＤＩＬＬＴＱＳＰＶＩＬＳＶＳＰＧＥＲＶＳＦＳＣＲＡＳＱＳＩＧＴＮＩＨＷＹＱＱＲ
ＴＮＧＳＰＲＬＬＩＫＹＡＳＥＳＩＳＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＳＩＮＳＶＥ
ＳＥＤＩＡＤＹＹＣＱＱＮＮＮＷＰＴＴＦＧＡＧＴＫＬＥＬＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ
ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳ
ＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱ
ＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥ

からなる可変軽鎖（ＶＬ）を有し、ここで、ＧＭＣＳＦシグナルペプチドはアミノ酸配列（配列番号１１）：

ＭＬＬＬＶＴＳＬＬＬＣＥＬＰＨＰＡＦＬＬＩＰ

からなる。

【１９６９】

ＥＲＢ２に対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号２１）：

ＤＩＱＭＴＱＴＴＳＳＬＳＡＳＬＧＤＲＶＴＩＳＣＲＡＳＱＤＩＳＫＹＬＮＷＹＱＱＫ
ＰＤＧＴＶＫＬＬＩＹＨＴＳＲＬＨＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＳＬＴＩＳＮＬＥ
ＱＥＤＩＡＴＹＦＣＱＱＧＮＴＬＰＹＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＴ

からなる可変重鎖（ＶＨ）を有する。

【１９７０】

ｓｃＦｖ可変軽鎖（ＶＬ）および可変重鎖（ＶＨ）は、アミノ酸配列（配列番号１３）：

ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ

を有するＷｈｉｔｌｏｗリンカーによって連結される。

【１９７１】

Ｅｒｂ－Ｂ２に対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号２２）：

ＱＶＱＬＫＱＳＧＰＧＬＶＱＰＳＱＳＬＳＩＴＣＴＶＳＧＦＳＬＴＮＹＧＶＨＷＶＲＱ
ＳＰＧＫＧＬＥＷＬＧＶＩＷＳＧＧＮＴＤＹＮＴＰＦＴＳＲＬＳＩＮＫＤＮＳＫＳＱＶＦ
ＦＫＭＮＳＬＱＳＮＤＴＡＩＹＹＣＡＲＡＬＴＹＹＤＹＥＦＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＡ
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳ
ＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴ
ＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳ

からなる可変重鎖（ＶＨ）を有する。

【１９７２】
ＥｒｂＢ２に対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号１５）：
ＡＬＳＮＳＩＹＦＳＨＦＶＰＶＦＬＰＡＫＰＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤ
を有する改変ＣＤ８アルファ鎖ヒンジ領域とインフレームで融合される。
【１９７３】
エフェクタードメインは、１または複数の細胞質シグナル伝達ドメインとインフレームでクローニングされた膜貫通ドメインからなる。
【１９７４】
本明細書中に例示されるように、膜貫通ドメイン（ＴＭ）は、ＣＤ２８　ＴＭおよび細胞質ドメインを含む共刺激性ＣＤ２８タンパク質の断片であり得る。この断片は以下のアミノ酸配列（配列番号１６）：
ＫＰＦＷＶＬＶＷＧＧＶＬＡＣＹＳＬＬＶＴＶＡＦＩＩＦＷＶＲＳＫＲＳＲＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲＲＰＧＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲＤＦＡＡＹＲＳ
からなる。
【１９７５】
ＣＤ２８細胞質ドメインは細胞内ＣＤ３－ζドメインとインフレームでクローニングされる。ＣＤ３－ζドメインは以下のアミノ酸配列（配列番号１７）：
ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＱＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴ　ＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ
からなる。
【１９７６】
次いで、機能的ＣＡＲ配列はトリプルグリシンリンカー（ＧＧＧ）によって連結され、以下のアミノ酸配列（配列番号１８）：
ＧＶＱＶＥＴＩＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧＭＬＥＤＧＫＫＶＤＳＳＲＤＲＮＫＰＦＫＦＶＬＧＫＱＥＶＩＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶＧＱＲＡＫＬＴＩＳＰＤＹＡＹＧＡＴＧＨＰＧＩＩＰＰＮＡＴＬＩＦＤＶＥＬＬＫＬＥ
からなるｄＴＡＧとインフレームでクローニングされる。
【１９７７】
ｄＴＡＧアミノ酸配列は、Ｆ３６Ｖ突然変異を有するＦＫＢＰ１２の誘導体である。
【１９７８】
以下に表されるように、例示的なＥＲＢ２－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの完全なアミノ酸配列は（配列番号２３）：
ＤＩＬＬＴＱＳＰＶＩＬＳＶＳＰＧＥＲＶＳＦＳＣＲＡＳＱＳＩＧＴＮＩＨＷＹＱＱＲＴＮＧＳＰＲＬＬＩＫＹＡＳＥＳＩＳＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＳＩＮＳＶＥＳＥＤＩＡＤＹＹＣＱＱＮＮＮＷＰＴＴＦＧＡＧＴＫＬＥＬＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧＤＩＱＭＴＱＴＴＳＳＬＳＡＳＬＧＤＲＶＴＩＳＣＲＡＳＱＤＩＳＫＹＬＮＷＹＱＱＫＰＤＧＴＶＫＬＬＩＹＨＴＳＲＬＨＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＳＬＴＩＳＮＬＥＱＥＤＩＡＴＹＦＣＱＱＧＮＴＬＰＹＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＴＡＬＳＮＳＩＹＦＳＨＦＶＰＶＦＬＰＡＫＰＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＫＰＦＷＶＬＶＷＧＧＶＬＡＣＹＳＬＬＶＴＶＡＦＩＩＦＷＶＲＳＫＲＳＲＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲＲＰＧＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲＤＦＡＡＹＲＳＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＱＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲＧＧＧＧＶＱＶＥＴＩＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧＭＬＥＤＧＫＫＶＤＳＳＲＤＲＮＫＰＦＫＦＶＬＧＫＱＥＶＩ

ＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶＧＱＲＡＫＬＴＩＳＰＤＹＡＹＧＡＴＧＨＰＧＩＩＰＰＮＡＴＬＩＦＤＶＥＬＬＫＬＥ
である。

【１９７９】
上記により詳細に記載したように、記載のＣＡＲアミノ酸配列を発現する合成ＤＮＡ構築物を、障害、例えばがん（この場合、例えば固形乳がん）を有する対象由来のＴ細胞集団に導入する。自己Ｔ細胞を、アフェレーシスを介して対象の血液から単離し、上記の方法のいずれかを用いてエクスビボで増殖させる。次いで、合成ＣＡＲプラスミドＤＮＡを、限定するものではないが、プラスミドトランスフェクション、ウイルス形質導入、転移因子を用いた非ウイルス性エレクトロポレーションを含む機構を介して自己Ｔ細胞集団に導入する。得られたＣＡＲ　Ｔ細胞をエクスビボで増殖させ、次いで注入によりドナー患者に導入する。

【１９８０】
ＣＡＲ　Ｔ細胞を投与したら、対象をＣＲＳの発症および他の関連する毒性についてモニターする。ＣＲＳまたは他のＣＡＲ　Ｔ細胞関連毒性に罹患している対象に、有効量のヘテロ二官能性化合物、例えば、配列番号２２の例示的ＥＲＢ２－ＣＡＲ－ｄＴＡＧのｄＴＡＧを標的とするｄＦＫＢＰ＊を投与する。ＣＡＲ分解およびＴ細胞負荷は、フローサイトメトリーによって確認することができる。

【１９８１】
ＣＲＳおよび／または他の関連する毒性が回復したら、ｄＦＫＢＰ＊の投与を中止し、Ｔ細胞上のＣＡＲ再発現をフローサイトメトリーによってモニターすることができる。

【１９８２】
ｄＦＫＢＰ１３またはｄＦＫＢＰ７を使用する以下の実施例のいずれにおいても、ｄＦＫＢＰ１３－ｏおよびｄＦＫＢＰ１３－ｐまたはｄＦＫＢＰ７－ｏおよびｄＦＫＢＰ７－ｐのいずれかを使用することができる。

【１９８３】
［実施例３］
図６は、ｄＦＫＢＰ７によるＦＫＢＰ＊融合タンパク質の選択的分解を確認するための例を示す。

【１９８４】
ｄＴＡＧは、内因性の野生型ＦＫＢＰより高いＦＫＢＰ＊特異的リガンドの選択性に基づいている。野生型ＦＫＢＰ１２またはＦＫＢＰ＊を発現する２９３Ｔ細胞では、ｄＦＫＢＰ７はＦＫＢＰ＊発現細胞においてのみ標的分解を誘導する。本発明に記載の二官能性分子で処理した細胞の免疫ブロットを行った。ＨＡタグ付きＦＫＢＰ１２野生型またはＦＫＢＰ＊のいずれかを発現する２９３ＦＴ細胞（ＣＲＢＮ－野生型またはＣＲＢＮ－／－）を、表示濃度のｄＦＫＢＰ７で４時間処理した。ＦＫＢＰ野生型ではなくＦＫＢＰ＊のＣＲＢＮ依存性分解により、変異型ＦＫＢＰ＊に対するｄＦＫＢＰ７の選択的活性が確認される。

【１９８５】
［実施例４］
図７Ａ～Ｂは、段階的分解活性を測定するためのパネルのｄＦＫＢＰヘテロ二官能性化合物のプロファイリングの例を示す。

【１９８６】
強力かつ選択的なｄＦＫＰＢヘテロ二官能性化合物を同定するための試みにおいて、ＦＫＢＰ＊標的化分解のハイスループット測定を、代替レベルのルシフェラーゼによって測定した。ここでは、ＦＫＢＰ＊は、ＦＫＢＰ＊タンパク質レベルの細胞正規化された定量化を可能にする２種類のルシフェラーゼ：ナノルシフェラーゼ（ＮＬｕｃ）およびホタルルシフェラーゼ（ＦＬｕｃ）を有するマルチシストロン転写産物として外因的に発現される。ＦＫＢＰ＊の分解は、表示濃度のｄＦＫＢＰで４時間処理した野生型（図７Ａ）またはＣＲＢＮ－／－（図７Ｂ）２９３ＦＴ細胞におけるシグナル比（ＮｌｕＣ／Ｆｌｕｃ）

として測定される。シグナル比の減少は、ＦＫＢＰ＊（Ｎｌｕｃ）の分解を示し、セレブロン依存的にＦＫＢＰ＊を効果的に分解する分子が観察される（ｄＦＫＢＰ７など）。

【１９８７】

［実施例５］

図８は、ヘテロ二官能性化合物ｄＦＫＢＰ７およびｄＦＫＢＰ１３によるＦＫＢＰ＊融合タンパク質の選択的分解の例を示す。

【１９８８】

野生型ＦＫＢＰ１２またはＦＫＢＰ＊を発現する２９３Ｔ細胞において、ｄＦＫＢＰ７およびｄＦＫＢＰ１３による処理は、ＦＫＢＰ＊発現細胞においてのみ標的化分解を誘導する。同質遺伝子型２９３ＦＴ細胞（ＣＲＢＮ－ＷＴまたはＣＲＢＮ－／－）を、ＦＫＢＰ１２ＷＴまたはＦＫＢＰ＊のいずれかを発現するように操作した。細胞を１００ｎＭのｄＦＫＢＰ７またはｄＦＫＢＰ１３のいずれかで４時間処理した後、溶解物をウエスタン免疫ブロット分析用に調製した。ＦＫＢＰ１２野生型または内因性ＦＫＢＰ１２ではなくＦＫＢＰ＊のＣＲＢＮ依存性分解により、変異型ＦＫＢＰ＊に対するｄＦＫＢＰ７およびｄＦＫＢＰ１３の選択性が確認される。

【１９８９】

［実施例６］

図９は、ヘテロ二官能性化合物ｄＦＫＢＰ１３によるＨＡタグ付きＦＫＢＰ＊の用量依存性分解の例を示す。

【１９９０】

ＦＫＢＰ＊の分解を誘導するためのｄＦＫＢ１３ヘテロ二官能性化合物の最適濃度を定義する試みにおいて、漸増濃度のｄＦＫＢＰ１３での処理に対する分解を測定した。同質遺伝子型２９３ＦＴ細胞（ＣＲＢＮ－ＷＴまたはＣＲＢＮ－／－）を、ＨＡタグ付きＦＫＢＰ＊を発現するように操作した。細胞を表示用量のｄＦＫＢＰ１３で４時間処理した後、溶解物をウエスタン免疫ブロット分析用に調製した。これらのデータにより、ｄＦＫＢＰ１３によるＨＡタグ付きＦＫＢＰ＊の用量依存性およびＣＲＢＮ依存性分解が確認される。

【１９９１】

［実施例７］

図１０は、ＨＡタグ付きＦＫＢＰ＊のｄＦＫＢＰ１３依存性分解の動的制御を示す。

【１９９２】

ＦＫＢＰ＊の標的化分解の動的制御を評価するために、ｄＦＫＢＰ１３を長期間投与した。２９３ＦＴ細胞（ＣＲＢＮ－野生型）をＨＡタグ付きＦＫＢＰ＊を発現するように操作した。細胞を、１００ｎＭ　ｄＦＫＢＰ１３で表示の時間処理した。細胞を回収し、タンパク質溶解物を免疫ブロットして、ｄＦＫＢＰ１３によって誘導されたＨＡタグ付きＦＫＢＰ＊分解の動態を測定した。

【１９９３】

［実施例８］

図１１は、ヘテロ二官能性化合物ｄＦＫＢＰ１３によるＦＫＢＰ＊のＣＲＢＮおよびプロテアソーム依存性分解を確認するための例を示す。

【１９９４】

２９３ＦＴ細胞（ＣＲＢＮ－野生型）を、ＦＫＢＰ＊を発現するように操作した。細胞を、１μＭのカルフィルゾミブ（プロテアソーム阻害剤）、０．５μＭのＭＬＮ４９２４（ＮＥＤＤ化阻害剤）、および１０μＭのレナリドマイド（ＣＲＢＮ結合リガンド）で２時間予備処理し、その後ｄＦＫＢＰ１３で４時間処理した。溶解物を調製し、ウエスタン免疫ブロット分析を実施した。ｄＦＫＢＰ１３によるＨＡタグ付きＦＫＢＰ＊の分解は、プロテアソーム阻害剤のカルフィルゾミブによって救済され、プロテアソーム機能に対する必要性が確立された。ＮＡＥ１阻害剤ＭＬＮ４９２４による予備処理は、前進的Ｅ３リガーゼ活性のためにＮＥＤＤ化を必要とするキュリン型ユビキチンリガーゼについて予想されるように、ＣＲＬ活性への依存を確立しているＨＡタグ付きＦＫＢＰ＊を救済した。

過剰のレナリドマイドによる予備処理は、ｄＦＫＢＰ１３依存性ＦＫＢＰ＊分解を消失させ、分解に対するＣＲＢＮ関与の必要性を裏付けた。

【１９９５】

［実施例９］

図１２は、ＣＡＲ－ｄＴＡＧのレオスタット機構を例示する概略図である。

【１９９６】

ＣＡＲ－ｄＴＡＧ融合タンパク質はＴ細胞の膜上に発現され、機能的ＣＡＲＴ－ｄＴＡＧを形成する。本発明に記載のヘテロ二官能性化合物（ｄＦＫＢＰ）の添加は、プロテアソームを介したＣＡＲの効率的かつ標的化されたＥ３リガーゼ媒介分解をもたらす。ｄＦＫＢＰヘテロ二官能性化合物の除去は、ＣＡＲ発現の再活性化をもたらす。この図は、Ｔ細胞に影響を与えずにＣＡＲレベルを化学的に制御するための、本発明に記載のレオスタット機構の背後にある原理を示している。

【１９９７】

［実施例１０］

図１３は、ヒトＪｕｒｋａｔＴ細胞におけるＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ（配列番号１９）の異所性発現を確認するために行った実験を示す。

【１９９８】

ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを発現するレンチウイルスを用いてＪｕｒｋａｔＴ細胞に形質導入した。細胞をブラストサイジンで選択して、増殖させた。Ｊｕｒｋａｔ細胞におけるＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの安定した発現は、全細胞溶解物の抗ＨＡウエスタン免疫ブロッティングによって確認した。

【１９９９】

［実施例１１］

図１４Ａ～Ｂは、ヘテロ二官能性化合物（ｄＦＫＢＰ７およびｄＦＫＢＰ１３）による、ＪｕｒｋａｔＴ細胞におけるＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの用量依存性分解の例を示す。

【２０００】

ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの分解を誘導するための二官能性分子の最適濃度を定義する試みにおいて、漸増濃度のｄＦＫＢＰ７およびｄＦＫＢＰ１３での処理に対する分解を測定した。ＪｕｒｋａｔＴ細胞を、ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを発現するように操作した。細胞を表示用量のｄＦＫＢＰ７またはｄＦＫＢＰ１３で４時間処理した後、溶解物をウエスタン免疫ブロット分析用に調製した。これらのデータにより、Ｊｕｒｋａｔ　Ｔ細胞におけるＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの用量依存性分解が確認される。

【２００１】

［実施例１２］

図１５Ａ～Ｂは、ＪｕｒｋａｔＴ細胞におけるヘテロ二官能性化合物ｄＦＫＢＰ７およびｄＦＫＢＰ１３によるＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ分解の動的制御を示す。

【２００２】

ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの標的化分解の動的制御を評価するために、一定濃度の二官能性分子ｄＦＫＢＰ７およびｄＦＫＢＰ１３を、長期間にわたって一定濃度で投与した。ＪｕｒｋａｔＴ細胞を、ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを発現するように操作した。細胞を２５０ｎＭのｄＦＫＢＰ７またはｄＦＫＢＰ１３で表示の時間処理した後、溶解物を免疫ブロット分析用に調製した。これらのデータにより、ＪｕｒｋａｔＴ細胞におけるＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの時間依存性分解が確認される。

【２００３】

［実施例１３］

図１６は、ｄＦＫＢＰ７で処理した後のＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ再発現の動態を示す。

【２００４】

ｄＦＫＢＰ７による標的化分解後のＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧタンパク質の再発現の動態を示す免疫ブロット。ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを発現するように操作されたＪｕ

ｒｋａｔＴ細胞を、２５０ｎＭのｄＦＫＢＰ７で４時間処理した。次いで、ｄＦＫＢＰ７を洗い流しによりＪｕｒｋａｔ細胞から除去し、ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの再発現を表示の時点で免疫ブロット分析によりモニターした。データは、ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧタンパク質レベルがｄＦＫＢＰ７の除去後に回復したことを示唆している。

【２００５】

［実施例１４］

図１７Ａ～Ｂは、Ｔ細胞におけるＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ発現のレオスタット化学的制御を示す。

【２００６】

図１７Ａは、ｄＦＫＢＰ７の添加および除去の際の、Ｔ細胞におけるＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ発現を制御する能力を測定するための実験計画を例示している。ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを発現するように操作されたＪｕｒｋａｔ細胞を、表示の時点（０および８時間）において２５０ｎＭのｄＦＫＢＰ７で処理した。４および１２時間で、ｄＦＫＢＰ７をＪｕｒｋａｔ細胞から洗い流した。表示の各時点において、Ｊｕｒｋａｔ細胞を回収して、免疫ブロット分析によってＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ発現レベルをモニターした。

【２００７】

図１７Ｂは、図１７Ａに記載のＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの発現をオンおよびオフに切り替える能力を示す免疫ブロットである。ヘテロ二官能性（Ｈｅｔｅｒｂｉｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ）化合物ｄＦＫＢＰ７分子は、ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧタンパク質レベルの精密な化学的制御を可能にし、数時間以内の調節を可能にする。これらのデータは、本発明に記載されているレオスタット機構を裏付けている。

【２００８】

［実施例１５］

図１８Ａ～Ｂは、ｄＴＡＧに融合した場合の、目的のタンパク質の標的分解を確認している。

【２００９】

いくつかのタンパク質タイプにわたるｄＴＡＧ技術の一般的な有用性を試験するために、ＭＶ４；１１白血病細胞においてｄＴＡＧに融合された表示のタンパク質を発現させた。表示のｄＦＫＢＰ二官能性分子（ｄＦＫＢＰ７およびｄＦＫＢＰ１３）で処理すると、ウエスタンブロットによって測定されるように、標的タンパク質分解が観察された。細胞を表示濃度のＦＫＢＰ＊選択的ヘテロ二官能性化合物で１６時間処理し、ナノモル濃度で分解が観察された。

【２０１０】

［実施例１６］

図１９は、Ｎ末端ｄＴＡＧ－ＫＲＡＳの分解を確認する例を示す。

【２０１１】

Ｎ末端ｄＴＡＧ－ＫＲＡＳにおいて、ｄＦＫＢＰ７処理は強力な分解ならびにｐ－ＡＫＴシグナルの下流の減少をもたらし、過剰発現されたｄＴＡＧ融合タンパク質の生物学的関連性を示唆した。細胞を、５００ｎＭのｄＦＫＢＰ７で表示の時間処理した。細胞を回収し、免疫ブロットを行い、ＦＫＢＰ＊－ＫＲＡＳの分解および下流のＫＲＡＳシグナル伝達の代用物（例えば、ｐＭＥＫおよびｐＡＫＴ）を測定した。ｄＴＡＧ　ＫＲＡＳの過剰発現は、ウエスタンブロットによって測定されたｐ－ＡＫＴシグナルの増加の観察として、関連する下流のシグナル伝達経路の活性化をもたらした。

【２０１２】

［実施例１７］

図２０は、ｄＴＡＧ－ＫＲＡＳの分解を誘導するためのｄＦＫＢＰヘテロ二官能性化合物のプロファイリングを示す。

【２０１３】

最も性能の良いｄＦＫＢＰ分子を同定するための試みにおいて、ｄＴＡＧ－ＫＲＡＳ分

解を一連のｄＦＫＢＰ分子にわたってプロファイリングした。ｄＴＡＧ－ＫＲＡＳＧ１２Ｖを発現するＮＩＨ３Ｔ３細胞のウエスタンブロッティングを、１μＭの表示のｄＦＫＢＰヘテロ二官能性化合物で２４時間処理した。細胞を回収し、免疫ブロットを行い、ＦＫＢＰ＊－ＫＲＡＳの分解および下流のＫＲＡＳシグナル伝達の代用物（例えば、ｐＭＥＫおよびｐＡＫＴ）を測定した。データは、ｄＦＫＢＰ９、ｄＦＫＢＰ１２、およびｄＦＫＢＰ１３がＦＫＢＰ＊－ＫＲＡＳの強力な分解および下流のシグナル伝達の阻害を誘導することを示唆している。

【２０１４】

［実施例１８］

図２１は、ｄＦＫＢＰ１３によるｄＴＡＧ－ＫＲＡＳの標的分解を確認する例を示す。

【２０１５】

ｄＦＫＢＰ１３二官能性分子は、ナノモル濃度でｄＴＡＧ－ＫＲＡＳを強力に分解する。表示濃度のｄＦＫＢＰ１３で２４時間処理した、ＫＲＡＳのＮ末端に融合されたＦＫＢＰ＊を発現するＮＩＨ３Ｔ３細胞のウエスタンブロットである。細胞を回収し、免疫ブロットを行い、ＦＫＢＰ＊－ＫＲＡＳの分解および下流のＫＲＡＳシグナル伝達の代用物（例えば、ｐＭＥＫおよびｐＡＫＴ）を測定した。データは、ｄＦＫＢＰ１３がＦＫＢＰ＊－ＫＲＡＳの強力な分解を誘導し、ＩＣ５０＞１００ｎＭで下流のシグナル伝達を強力に阻害することを示唆している。

【２０１６】

［実施例１９］

図２２は、ｄＦＫＢＰ１３によるｄＴＡＧ－ＫＲＡＳの標的分解の動的制御の例を示す。

【２０１７】

ｄＴＡＧ－ＫＲＡＳの標的分解の動的制御を評価するために、ｄＦＫＢＰ１３を長期間投与した。１μＭのｄＦＫＢＰ１３で表示の時間処理された、ＫＲＡＳのＮ末端に融合されたＦＫＢＰ＊を発現するＮＩＨ３Ｔ３細胞のウエスタンブロットである。細胞を回収し、免疫ブロットを行い、ＦＫＢＰ＊－ＫＲＡＳの分解および下流のＫＲＡＳシグナル伝達の代用物（例えば、ｐＭＥＫおよびｐＡＫＴ）を測定した。データは、ｄＦＫＢＰ１３が、処置後１時間という早い時期にＦＫＢＰ＊－ＫＲＡＳの強力な分解および下流のシグナル伝達の阻害を誘導することを示唆している。

【２０１８】

［実施例２０］

図２３Ａ～Ｄは、ｄＴＡＧ－ＫＲＡＳの分解の際に誘導される表現型の変化を確認するために行われた実験を例示する。

【２０１９】

位相コントラストイメージングにより示されるように、ｄＴＡＧ－ＫＲＡＳの過剰発現時にＮＩＨ３Ｔ３細胞に形態学的変化が観察された。２４時間ｄＦＫＢＰ１３で処理すると、細胞は形態学的に野生型（ＤＭＳＯ対照）状態に逆戻りする。

【２０２０】

［実施例２１］

図２４Ａ～Ｄは、ＮＩＨ３Ｔ３細胞の生存率に対するｄＴＡＧ－ＫＲＡＳ分解の表現型の結果を例示する。

【２０２１】

ＡＴＰｌｉｔｅ　１ステップルミネセンスアッセイは、ＡＴＰと添加されたルシフェラーゼおよびＤ－ルシフェリンとの反応によって引き起こされる光の生成に基づいて、細胞増殖および細胞における細胞障害性を測定する。シグナルの減少は細胞数の減少を示す。ｄＴＡＧ－ＫＲＡＳを発現するＮＩＨ３Ｔ３細胞における増殖に対するｄＦＫＢＰ１３の効果を評価するために、生存率をＡＴＰレベルの代理測定によって評価した。細胞を表示濃度のｄＦＫＢＰで７２時間処理し、細胞生存率をＡＴＰｌｉｔｅアッセイを用いて測定した。

【２０２２】

［実施例２２］
図２５は、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔ　Ｔ細胞をモニターするためのフローサイトメトリーの使用を例示する。ＪｕｒｋａｔＴ細胞は、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲとｅＧＦＰとを同時発現する単一のレンチウイルスベクターで安定に形質導入された。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞は、フローサイトメトリーによって追跡することができる。具体的には、４８８ｎＭのレーザーによる励起は、ｅＧＦＰの検出、したがってＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞を追跡する能力を可能にする。
【２０２３】
［実施例２３］
図２６は、ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞をモニターするためのフローサイトメトリーの使用を例示する。Ｄａｕｄｉ細胞はＣＤ１９抗原を内因的に発現し、フローサイトメトリーにより追跡することができる。具体的には、Ｄｕａｄｉ細胞を直接コンジュゲートＣＤ１９－ＦＩＴＣ抗体で染色する。４８８ｎＭのレーザーを用いた励起は、ＣＤ１９の検出、したがってＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞を追跡する能力を可能にする。
【２０２４】
［実施例２４］
図２７は、Ｊｕｒｋａｔ　Ｔ細胞におけるＳＭＡＲＴ－ＣＡＲタンパク質発現をモニターするためのフローサイトメトリーの使用を例示する。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞を固定し、透過処理し、そしてＳＭＡＲＴ－ＣＡＲタンパク質の検出を可能にするＨＡ抗体で染色する。ＨＡで染色した後、蛍光二次抗体（Ａｌｅｘａ　６４７）をＨＡにコンジュゲートして、５３２ｎＭのレーザーを用いた検出を可能にした。これにより、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲタンパク質発現レベルの定量的測定が可能になる。
【２０２５】
［実施例２５］
図２８は、ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞を枯渇させるための、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔ　Ｔ細胞の機能性を評価するための実験計画を例示する。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔ細胞をＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞と１：１の比で共培養した。表示の時点で、共培養細胞のアリコートをフローサイトメトリー用に採取した。共培養細胞をペレット化し、ＣＤ１９－ＦＩＴＣ抗体で染色し、固定し、ＣＤ１９レベルをフローサイトメトリーにより測定した。
【２０２６】
図２９は、ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞を殺すためのＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞の機能的能力を例示する。表示の時点で、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞と共培養したときに、ＣＤ１９陽性Ｄａｕｄｉ（上）およびＲａｊｉ（下）細胞をフローサイトメトリーにより定量した。２時間以内に、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔは、ＣＤ１９陽性腫瘍細胞の５０％を枯渇させ、４時間までに実質的に全ＣＤ１９陽性腫瘍細胞（Ｄａｕｄｉ：上およびＲａｊｉ：下）が枯渇した。これらのデータは、ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞を枯渇するためのＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞の機能的能力を例示する。
【２０２７】
［実施例２６］
図３０は、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞の機能的ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞殺傷の化学的制御を実証するための実験計画を例示する。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔ細胞を、２５０ｎＭのｄＦＫＢＰ７で４時間予備処理して、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲを最大限に分解させた。その後、Ｊｕｒｋａｔ細胞を回収し、３回洗浄してｄＦＫＢＰ７を除去した。Ｊｕｒｋａｔ細胞を２つの実験群に分けた。第１アーム（上、青）をＤＭＳＯ対照で処理し、第２アーム（下、緑）を２５０ｎＭのｄＦＫＢＰ７で再処理した。次いで、２つの実験用アームをＣＤ１９陽性腫瘍細胞と１：１の比で混合し、ＣＤ１９陽性腫瘍細胞をフローサイトメトリーによってモニターした。さらに、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現を、ＨＡ－抗体を用いてフローサイトメトリーを使用してさらに追跡した（灰色線）。
【２０２８】

図３１は、ヘテロ二官能性分子ｄＦＫＢＰ７を用いたＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ媒介ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞殺傷の機能的制御を例示する。ｄＦＫＢＰ７による再処理では、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現は最小であり（灰色、円、破線）、結果としてＣＤ１９陽性腫瘍細胞は影響を受けなかった（緑色の線）。対照的に、混合集団をＤＭＳＯ対照で処理した場合、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現は回復し、その結果ＣＤ１９陽性腫瘍細胞は急速に枯渇し（青い線）、６時間以内に総ＣＤ１９陽性腫瘍細胞の死滅が観察された。これらのデータは、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ媒介ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞殺傷を決定づけるＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現を調節するヘテロ二官能性分子ｄＦＫＢＰ７の能力を説明している。

【２０２９】

［実施例２７］

図３２は、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞の数とＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞の機能的殺傷との間の線形関係を例示するグラフである。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔ細胞およびＣＤ１９陽性腫瘍細胞（Ｄａｕｄｉ：上、Ｒａｊｉ：下）を表示の比率で混合し、６時間インキュベートした。次いで、ＣＤ１９陽性腫瘍細胞を、直接コンジュゲートＣＤ１９－ＦＩＴＣ抗体を用いてフローサイトメトリーを使用して定量した。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔ　Ｔ細胞の量が減少するにつれて、ＣＤ１９陽性腫瘍細胞の枯渇量は減少した。１：１の比で最大の枯渇が観察されたが、Ｔ細胞対ＣＤ１９陽性腫瘍細胞の比が１：１００ではＣＤ１９陽性集団の約２０％が失われた。これらのデータは、ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞殺傷におけるＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞の用量比例的挙動を裏付けている。

【２０３０】

［実施例２８］

図３３は、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ技術のレオスタット（オン－オフ－オン）機構を示す。ｄＦＫＢＰ７の非存在下（青色線）では、ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞は４時間以内に５０％枯渇し、３０時間までに完全に枯渇した。対照的に、ｄＦＫＢＰ７への交互の曝露（緑色線）では、ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞の枯渇速度は化学的曝露によって制御された。ｄＦＫＢＰ７の非存在下（青色の影、０時間から４時間）では、ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞の枯渇が起った。ｄＦＫＢＰ７の存在下（緑色の影、４時間から２４時間）では、ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞の枯渇は停止した。その後のｄＦＫＢＰ７の除去（青色の影、２４時間～３０時間）は標的腫瘍細胞の急速な枯渇をもたらした。ｄＦＫＢＰ７によるＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞の枯渇のオン－オフ－オン制御は、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ技術のレオスタット機能を示す。Ｄａｕｄｉ　ＣＤ－１９陽性標的腫瘍細胞は上部に示し、Ｒａｊｉ細胞は下部に示してある。

【２０３１】

［実施例２９］

図３４は、ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞に対するＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞の特異性を示す概略図である。Ｋ５６２細胞を、それぞれＣＤ１９、ＣＤ２０、およびＣＤ１３９を発現するように操作した。これらの細胞は、レンチウイルス感染を介してそれぞれの抗原を安定的に発現する。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞（緑色で表示）はＣＤ１９発現標的細胞のみを認識し、結合す。図３５は、ＣＤ１９発現標的腫瘍細胞に対するＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞の活性化における特異性を示す。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞を、抗原発現Ｋ５６２細胞と１：３の比（Ｔ細胞対Ｋ５６２細胞）で２４時間共インキュベートした。共培養の上清を用いて、ＥＬＩＳＡによりＩＬ－２レベルを定量した。ＩＬ－２検出はＣＤ１９発現Ｋ５６２細胞との共培養においてのみ観察され、これはＴ細胞活性化がＣＤ１９陽性腫瘍標的細胞の存在下でのみ観察されることを示している。

【２０３２】

［実施例３０］

図３６は、ヘテロ二官能性分子ｄＦＫＢＰ７を用いたＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞活性化の化学的制御を示す。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞をＣＤ１９陽性Ｒａｊｉ細胞と１：３の比で共インキュベートした。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲを発現しない親Ｊ

ｕｒｋａｔ細胞はＩＬ－２産生をもたらさなかった。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞において、ＩＬ－２産生はｄＦＫＢＰ７の非存在下で検出され、一方ＩＬ－２産生は２５０ｎＭのｄＦＫＢＰ７の存在下で完全に抑制され、これはＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞活性化の欠如を示した。これらのデータは、ｄＦＫＢＰ７によるＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞活性化の化学的制御を示す。さらに、ＩＬ２レベルの抑制は、サイトカイン産生の絶妙な化学的制御を示唆している。

【２０３３】

［実施例３１］

図３７は、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞媒介ＣＤ１９陽性標的腫瘍細胞殺傷の用量比例制御を示す。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔ　Ｔ細胞を、さまざまな量のｄＦＫＢＰ７の存在下でＣＤ１９陽性Ｄａｕｄｉ細胞と共にインキュベートした。ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｊｕｒｋａｔ細胞を、ＣＤ１９陽性Ｄａｕｄｉ細胞と１：３の比で２４時間、表示濃度のｄＦＫＢＰ７の存在下で共培養した。次いで、ＣＤ１９陽性Ｄａｕｄｉを、直接コンジュゲートＣＤ１９－ＦＩＴＣ抗体を用いてフローサイトメトリーを使用して定量した。ｄＦＫＢＰ７の非存在下（ＤＭＳＯ対照）では、Ｄａｕｄｉの最大枯渇が観察された。用量応答様式では、Ｄａｕｄｉ細胞の枯渇はｄＦＫＢＰ７の濃度上昇と共に救済され、これによりＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ媒介ＣＤ１９標的細胞枯渇の化学的制御が示された。

【２０３４】

［実施例３２］

図３８は、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ配列内のｄＴＡＧの交換可能な性質を示す概略図である。ｄＴＡＧは交換され、続いてそれぞれの対を成すヘテロ二官能性化合物によって結合されて、ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲの標的分解をもたらし得る。

【２０３５】

図３９は、ｄＴＡＧ（ＦＫＢＰ１２＊、ＢＤ１、およびＭＴＨ１）が交換されたＣＤ１９標的化ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲの異所性発現を確認するために行われた免疫ブロットである。ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを発現するレンチウイルスを用いてＪｕｒｋａｔＴ細胞に形質導入した。細胞をブラストサイジンで選択して、増殖させた。Ｊｕｒｋａｔ細胞におけるＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの安定した発現は、全細胞溶解物の抗ＨＡウエスタン免疫ブロッティングによって確認した。

【２０３６】

図４０は、いくつかのＣＤ１９標的化ＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞の機能性を例示する。それぞれ個々のＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞を、ＣＤ１９陽性Ｒａｊｉ細胞と１：３の比（Ｔ細胞対Ｒａｊｉ細胞）で２４時間共培養した。次に、ＣＤ１９陽性腫瘍細胞を直接コンジュゲートＣＤ１９－ＦＩＴＣ抗体を用いてフローサイトメトリーによって追跡した。０時間時点と比較して、最大のＣＤ１９　Ｒａｊｉ細胞枯渇がすべてのＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ発現Ｔ細胞で観察され、それぞれ個々のＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ内の複数のｄＴＡＧの使用が検証された。

【２０３７】

図４１は、ヘテロ二官能性分子ｄＢＥＴで処理したＳＭＡＲＴ－ＣＡＲ＿ＢＤ１発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞の免疫ブロットである。

【２０３８】

［実施例３３］

ＢＣＭＡ－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ

別の例として、ＣＡＲは、ＢＣＭＡに対するｓｃＦｖを含む細胞外ターゲティングリガンドドメインを有する。ＢＣＭＡ　ｓｃＦｖは、Ｃ８アルファ鎖リンカー、４－１ＢＢ　ＴＭならびに細胞質ドメインのＣＤ３－ζ細胞質ドメインおよびｄＴＡＧ配列とインフレームでクローニングされて、機能的ＢＣＭＡ－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを形成する。例えば、ＢＣＭＡ　ｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号６８）：

ＤＩＶＬＴＱＳＰＰＳＬＡＭＳＬＧＫＲＡＴＩＳＣＲＡＳＥＳＶＴＩＬＧＳＨＬＩＹＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＴＬＬＩＱＬＡＳＮＶＱＴＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＲＴＤＦＴＬＴＩ

ＤＰＶＥＥＤＤＶＡＶＹＹＣＬＱＳＲＴＩＰＲＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫ
からなる可変軽鎖（ＶＬ）を有し、ここでＣＤ８ａシグナルペプチドはアミノ酸配列（配列番号６９）：
ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＤ
からなる。
【２０３９】
ＢＣＭＡに対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号７０）：
ＱＩＱＬＶＱＳＧＰＥＬＫＫＰＧＥＴＶＫＩＳＣＫＡＳＧＹＴＦＲＨＹＳＭＮＷＶＫＱＡＰＧＫＧＬＫＷＭＧＲＩＮＴＥＳＧＶＰＩＹＡＤＤＦＫＧＲＦＡＦＳＶＥＴＳＡＳＴＡＹＬＶＩＮＮＬＫＤＥＤＴＡＳＹＦＣＳＮＤＹＬＹＳＬＤＦＷＧＱＧＴＡＬＴＶＳＳ
からなる可変重鎖（ＶＨ）を有する。
【２０４０】
ｓｃＦｖ可変軽鎖（ＶＬ）および可変重鎖（ＶＨ）は、アミノ酸配列（配列番号７１）：
ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ
を有するＷｈｉｔｌｏｗリンカーによって連結される。
【２０４１】
ＢＣＭＡに対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号７２）：
ＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣ
を有する改変ＣＤ８アルファ鎖ヒンジ領域とインフレームで融合される。
【２０４２】
エフェクタードメインは、１または複数の細胞質シグナル伝達ドメインとインフレームでクローニングされた膜貫通ドメインからなる。
【２０４３】
本明細書中に例示されるように、膜貫通ドメイン（ＴＭ）は、４－１ＢＢ　ＴＭおよび細胞質ドメインを含む共刺激性４－１ＢＢタンパク質の断片であり得る。断片は以下のアミノ酸配列（配列番号７３）：
ＫＲＧＲＫＫＬＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰＶＱＴＴＱＥＥＤＧＣＳＣＲＦＰＥＥＥＥＧＧＣＥＬ
からなる。
【２０４４】
４－１ＢＢ細胞質ドメインは細胞内ＣＤ３－ζドメインとインフレームでクローニングされる。ＣＤ３－ζドメインは以下のアミノ酸配列（配列番号７４）：
ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ
からなる。
【２０４５】
次いで、機能的ＣＡＲ配列はトリプルグリシンリンカー（ＧＧＧ）によって連結され、以下のアミノ酸配列（配列番号７５）：
ＧＶＱＶＥＴＩＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧＭＬＥＤＧＫＫＶＤＳＳＲＤＲＮＫＰＦＫＦＭＬＧＫＱＥＶＩＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶＧＱＲＡＫＬＴＩＳＰＤＹＡＹＧＡＴＧＨＰＧＩＩＰＰＨＡＴＬＶＦＤＶＥＬＬＫＬＥ
からなるｄＴＡＧとインフレームでクローニングされる。
【２０４６】
ｄＴＡＧアミノ酸配列は、Ｆ３６Ｖ突然変異を有するＦＫＢＰ１２の誘導体である。
【２０４７】
次いで、ｄＴＡＧを二重グリシンリンカー（ＧＧ）によってＨＡタグに連結させる。ＨＡタグは、以下のアミノ酸配列（配列番号７６）：
ＹＰＹＤＶＰＤＹＡ

からなる。

以下に表されるように、例示的なＢＣＭＡ－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの完全なアミノ酸配列は（配列番号７７）：

ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＤＤＩＶＬＴＱＳＰＰＳＬＡＭＳＬＧＫ
ＲＡＴＩＳＣＲＡＳＥＳＶＴＩＬＧＳＨＬＩＹＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＴＬＬＩＱＬＡＳＮ
ＶＱＴＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＲＴＤＦＴＬＴＩＤＰＶＥＥＤＤＶＡＶＹＹＣＬＱＳＲＴ
ＩＰＲＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＱＩＱＬＶＱＳＧＰＥＬ
ＫＫＰＧＥＴＶＫＩＳＣＫＡＳＧＹＴＦＲＨＹＳＭＮＷＶＫＱＡＰＧＫＧＬＫＷＭＧＲＩ
ＮＴＥＳＧＶＰＩＹＡＤＤＦＫＧＲＦＡＦＳＶＥＴＳＡＳＴＡＹＬＶＩＮＮＬＫＤＥＤＴ
ＡＳＹＦＣＳＮＤＹＬＹＳＬＤＦＷＧＱＧＴＡＬＴＶＳＳＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴ
ＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧ
ＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＫＲＧＲＫＫＬＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰＶＱＴＴＱＥＥ
ＤＧＣＳＣＲＦＰＥＥＥＥＧＧＣＥＬＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥ
ＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱ
ＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡ
ＬＨＭＱＡＬＰＰＲＧＧＧＧＶＱＶＥＴＩＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧ
ＭＬＥＤＧＫＫＶＤＳＳＲＤＲＮＫＰＦＫＦＭＬＧＫＱＥＶＩＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶ
ＧＱＲＡＫＬＴＩＳＰＤＹＡＹＧＡＴＧＨＰＧＩＩＰＰＨＡＴＬＶＦＤＶＥＬＬＫＬＥＧ
ＧＹＰＹＤＶＰＤＹＡ

である。

【２０４８】

上記により詳細に記載したように、記載のＣＡＲアミノ酸配列を発現する合成ＤＮＡ構築物を、障害、例えばがん（この場合、例えば固形乳がん）を有する対象由来のＴ細胞集団に導入する。自己Ｔ細胞を、アフェレーシスを介して対象の血液から単離し、上記の方法のいずれかを用いてエクスビボで増殖させる。次いで、合成ＣＡＲプラスミドＤＮＡを、限定するものではないが、プラスミドトランスフェクション、ウイルス形質導入、転移因子を用いた非ウイルス性エレクトロポレーションを含む機構を介して自己Ｔ細胞集団に導入する。得られたＣＡＲ　Ｔ細胞をエクスビボで増殖させ、次いで注入によりドナー患者に導入する。

【２０４９】

ＣＡＲ　Ｔ細胞を投与したら、対象をＣＲＳの発症および他の関連する毒性についてモニターする。ＣＲＳまたは他のＣＡＲ　Ｔ細胞関連毒性に罹患している対象に、有効量のヘテロ二官能性化合物、例えば、配列番号７７の例示的ＢＣＭＡ－ＣＡＲ－ｄＴＡＧのｄＴＡＧを標的とするｄＦＫＢＰ＊を投与する。ＣＡＲ分解およびＴ細胞負荷は、フローサイトメトリーによって確認することができる。

【２０５０】

ＣＲＳおよび／または他の関連する毒性が回復したら、ｄＦＫＢＰ＊の投与を中止し、Ｔ細胞上のＣＡＲ再発現をフローサイトメトリーによってモニターすることができる。

【２０５１】

［実施例３４］

ＢＣＭＡ－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ

ＢＣＭＡ－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ別の例として、ＣＡＲは、ＢＣＭＡに対するｓｃＦｖを含む細胞外ターゲティングリガンドドメインを有する。ＢＣＭＡ　ｓｃＦｖは、Ｃ８アルファ鎖リンカー、４－１ＢＢ　ＴＭならびに細胞質ドメインのＣＤ３－ζ細胞質ドメインおよびｄＴＡＧ配列とインフレームでクローニングされて、機能的ＢＣＭＡ－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを形成する。例えば、ＢＣＭＡ　ｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号７８）：

ＤＩＶＬＴＱＳＰＰＳＬＡＭＳＬＧＫＲＡＴＩＳＣＲＡＳＥＳＶＴＩＬＧＳＨＬＩＹＷ
ＹＱＱＫＰＧＱＰＰＴＬＬＩＱＬＡＳＮＶＱＴＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＲＴＤＦＴＬＴＩ
ＤＰＶＥＥＤＤＶＡＶＹＹＣＬＱＳＲＴＩＰＲＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶ
ＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱ

ＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ、

からなる可変軽鎖（ＶＬ）を有し、ここでＣＤ８ａシグナルペプチドはアミノ酸配列（配列番号６９）：

ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＤ

からなる。

【２０５２】

ＢＣＭＡに対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号７９）：

ＱＩＱＬＶＱＳＧＰＥＬＫＫＰＧＥＴＶＫＩＳＣＫＡＳＧＹＴＦＲＨＹＳＭＮＷＶＫＱＡＰＧＫＧＬＫＷＭＧＲＩＮＴＥＳＧＶＰＩＹＡＤＤＦＫＧＲＦＡＦＳＶＥＴＳＡＳＴＡＹＬＶＩＮＮＬＫＤＥＤＴＡＳＹＦＣＳＮＤＹＬＹＳＬＤＦＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ

からなる可変重鎖（ＶＨ）を有する。

【２０５３】

ｓｃＦｖ可変軽鎖（ＶＬ）および可変重鎖（ＶＨ）は、アミノ酸配列（配列番号７１）：

ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ

を有するＷｈｉｔｌｏｗリンカーによって連結される。

【２０５４】

ＢＣＭＡに対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号７２）：

ＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣ

を有する改変ＣＤ８アルファ鎖ヒンジ領域とインフレームで融合される。

【２０５５】

エフェクタードメインは、１または複数の細胞質シグナル伝達ドメインとインフレームでクローニングされた膜貫通ドメインからなる。

【２０５６】

本明細書中に例示されるように、膜貫通ドメイン（ＴＭ）は、４－１ＢＢ　ＴＭおよび細胞質ドメインを含む共刺激性４－１ＢＢタンパク質の断片であり得る。断片は以下のアミノ酸配列（配列番号７３）：

ＫＲＧＲＫＫＬＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰＶＱＴＴＱＥＥＤＧＣＳＣＲＦＰＥＥＥＥＧＧＣＥＬ

からなる。

【２０５７】

４－１ＢＢ細胞質ドメインは細胞内ＣＤ３－ζドメインとインフレームでクローニングされる。ＣＤ３－ζドメインは以下のアミノ酸配列（配列番号７４）：

ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ

からなる。

【２０５８】

次いで、機能的ＣＡＲ配列はトリプルグリシンリンカー（ＧＧＧ）によって連結され、以下のアミノ酸配列（配列番号７５）：

ＧＶＱＶＥＴＩＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧＭＬＥＤＧＫＫＶＤＳＳ
ＲＤＲＮＫＰＦＫＦＭＬＧＫＱＥＶＩＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶＧＱＲＡＫＬＴＩＳＰＤ
ＹＡＹＧＡＴＧＨＰＧＩＩＰＰＨＡＴＬＶＦＤＶＥＬＬＫＬＥ
からなるｄＴＡＧとインフレームでクローニングされる。

【２０５９】

ｄＴＡＧアミノ酸配列は、Ｆ３６Ｖ突然変異を有するＦＫＢＰ１２の誘導体である。

【２０６０】

次いで、ｄＴＡＧを二重グリシンリンカー（ＧＧ）によってＨＡタグに連結させる。ＨＡタグは、以下のアミノ酸配列（配列番号７６）：
ＹＰＹＤＶＰＤＹＡ
からなる。

以下に表されるように、例示的なＢＣＭＡ－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの完全なアミノ酸配列は、（配列番号８０）：
ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＤＤＩＶＬＴＱＳＰＰＳＬＡＭＳＬＧＫ
ＲＡＴＩＳＣＲＡＳＥＳＶＴＩＬＧＳＨＬＩＹＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＴＬＬＩＱＬＡＳＮ
ＶＱＴＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＲＴＤＦＴＬＴＩＤＰＶＥＥＤＤＶＡＶＹＹＣＬＱＳＲＴ
ＩＰＲＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶ
ＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹ
ＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥ
ＣＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＱＩＱＬＶＱＳＧＰＥＬＫＫＰＧＥＴＶＫＩＳＣＫＡ
ＳＧＹＴＦＲＨＹＳＭＮＷＶＫＱＡＰＧＫＧＬＫＷＭＧＲＩＮＴＥＳＧＶＰＩＹＡＤＤＦ
ＫＧＲＦＡＦＳＶＥＴＳＡＳＴＡＹＬＶＩＮＮＬＫＤＥＤＴＡＳＹＦＣＳＮＤＹＬＹＳＬ
ＤＦＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣ
ＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳ
ＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨ
ＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶ
ＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳ
ＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲ
ＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮ
ＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳ
ＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱ
ＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶ
ＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＫＲＧＲＫＫＬＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰＶＱＴＴＱＥＥＤＧＣＳ
ＣＲＦＰＥＥＥＥＧＧＣＥＬＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧ
ＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭ
ＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱ
ＡＬＰＰＲＧＧＧＧＶＱＶＥＴＩＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧＭＬＥＤ
ＧＫＫＶＤＳＳＲＤＲＮＫＰＦＫＦＭＬＧＫＱＥＶＩＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶＧＱＲＡ
ＫＬＴＩＳＰＤＹＡＹＧＡＴＧＨＰＧＩＩＰＰＨＡＴＬＶＦＤＶＥＬＬＫＬＥＧＧＹＰＹ
ＤＶＰＤＹＡ
である。

【２０６１】

上記により詳細に記載したように、記載のＣＡＲアミノ酸配列を発現する合成ＤＮＡ構築物を、障害、例えばがん（この場合、例えば固形乳がん）を有する対象由来のＴ細胞集団に導入する。自己Ｔ細胞を、アフェレーシスを介して対象の血液から単離し、上記の方法のいずれかを用いてエクスビボで増殖させる。次いで、合成ＣＡＲプラスミドＤＮＡを、限定するものではないが、プラスミドトランスフェクション、ウイルス形質導入、転移因子を用いた非ウイルス性エレクトロポレーションを含む機構を介して自己Ｔ細胞集団に導入する。得られたＣＡＲ　Ｔ細胞をエクスビボで増殖させ、次いで注入によりドナー患者に導入する。

【２０６２】
ＣＡＲ　Ｔ細胞を投与したら、対象をＣＲＳの発症および他の関連する毒性についてモニターする。ＣＲＳまたは他のＣＡＲ　Ｔ細胞関連毒性に罹患している対象に、有効量のヘテロ二官能性化合物、例えば、配列番号８０の例示的ＢＣＭＡ－ＣＡＲ－ｄＴＡＧのｄＴＡＧを標的とするｄＦＫＢＰ＊を投与する。ＣＡＲ分解およびＴ細胞負荷は、フローサイトメトリーによって確認することができる。
【２０６３】
ＣＲＳおよび／または他の関連する毒性が回復したら、ｄＦＫＢＰ＊の投与を中止し、Ｔ細胞上のＣＡＲ再発現をフローサイトメトリーによってモニターすることができる。
【２０６４】
［実施例３５］
ＣＤ３８－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ
別の例として、ＣＡＲは、ＣＤ３８に対するｓｃＦｖを含む細胞外ターゲティングリガンドドメインを有する。ＣＤ３８　ｓｃＦｖを、Ｃ８α鎖リンカー、４－１ＢＢ　ＴＭならびに細胞質ドメインのＣＤ３－ζ細胞質ドメインおよびｄＴＡＧ配列とインフレームでクローニングして、機能的ＣＤ３８－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを形成する。例えば、ＣＤ３８　ｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号８１）：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＲＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＥＫＡＰＫＳＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＮＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ、
からなる可変軽鎖（ＶＬ）を有し、ここでＣＤ８ａシグナルペプチドはアミノ酸配列（配列番号６９）：
ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＤ
からなる。
【２０６５】
ＣＤ３８に対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号８２）：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＦＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＲＩＩＲＦＬＧＩＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＬＩＡＤＫＳＴＮＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＧＥＰＧＥＲＤＰＤＡＶＤＩＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ
からなる可変重鎖（ＶＨ）を有する。
【２０６６】
ｓｃＦｖ可変軽鎖（ＶＬ）および可変重鎖（ＶＨ）は、アミノ酸配列（配列番号７１）：
ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ
を有するＷｈｉｔｌｏｗリンカーによって連結される。
【２０６７】
ＣＤ３８に対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号７２）：
ＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣ
を有する改変ＣＤ８アルファ鎖ヒンジ領域とインフレームで融合される。
【２０６８】
エフェクタードメインは、１または複数の細胞質シグナル伝達ドメインとインフレームでクローニングされた膜貫通ドメインからなる。
【２０６９】
本明細書中に例示されるように、膜貫通ドメイン（ＴＭ）は、４－１ＢＢ　ＴＭおよび細胞質ドメインを含む共刺激性４－１ＢＢタンパク質の断片であり得る。断片は以下のアミノ酸配列（配列番号７３）：
ＫＲＧＲＫＫＬＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰＶＱＴＴＱＥＥＤＧＣＳＣＲＦＰＥＥＥＥＧＧＣＥＬ
からなる。

【２０７０】
４－１ＢＢ細胞質ドメインは細胞内ＣＤ３－ζドメインとインフレームでクローニングされる。ＣＤ３－ζドメインは以下のアミノ酸配列（配列番号７４）：
ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ
からなる。
【２０７１】
次いで、機能的ＣＡＲ配列はトリプルグリシンリンカー（ＧＧＧ）によって連結され、以下のアミノ酸配列（配列番号７５）：
ＧＶＱＶＥＴＩＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧＭＬＥＤＧＫＫＶＤＳＳＲＤＲＮＫＰＦＫＦＭＬＧＫＱＥＶＩＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶＧＱＲＡＫＬＴＩＳＰＤＹＡＹＧＡＴＧＨＰＧＩＩＰＰＨＡＴＬＶＦＤＶＥＬＬＫＬＥ
からなるｄＴＡＧとインフレームでクローニングされる。
【２０７２】
ｄＴＡＧアミノ酸配列は、Ｆ３６Ｖ突然変異を有するＦＫＢＰ１２の誘導体である。
【２０７３】
次いで、ｄＴＡＧを二重グリシンリンカー（ＧＧ）によってＨＡタグに連結させる。ＨＡタグは、以下のアミノ酸配列（配列番号７６）：
ＹＰＹＤＶＰＤＹＡ
からなる。
以下に表されるように、例示的なＣＤ３８－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの完全なアミノ酸配列は（配列番号８３）：
ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＤＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＲＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＥＫＡＰＫＳＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＮＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＦＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＲＩＩＲＦＬＧＩＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＬＩＡＤＫＳＴＮＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＧＥＰＧＥＲＤＰＤＡＶＤＩＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＫＲＧＲＫＫＬＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰＶＱＴＴＱＥＥＤＧＣＳＣＲＦＰＥＥＥＥＧＧＣＥＬＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲＧＧＧＧＶＱＶＥＴＩＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧＭＬＥＤＧＫＫＶＤＳＳＲＤＲＮＫＰＦＫＦＭＬＧＫＱＥＶＩＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶＧＱＲＡＫＬＴＩＳＰＤＹＡＹＧＡＴＧＨＰＧＩＩＰＰＨＡＴＬＶＦＤＶＥＬＬＫＬＥＧＧＹＰＹＤＶＰＤＹＡ
である。
【２０７４】
上記により詳細に記載したように、記載のＣＡＲアミノ酸配列を発現する合成ＤＮＡ構築物を、障害、例えばがん（この場合、例えば固形乳がん）を有する対象由来のＴ細胞集団に導入する。自己Ｔ細胞を、アフェレーシスを介して対象の血液から単離し、上記の方法のいずれかを用いてエクスビボで増殖させる。次いで、合成ＣＡＲプラスミドＤＮＡを、限定するものではないが、プラスミドトランスフェクション、ウイルス形質導入、転移因子を用いた非ウイルス性エレクトロポレーションを含む機構を介して自己Ｔ細胞集団に導入する。得られたＣＡＲ　Ｔ細胞をエクスビボで増殖させ、次いで注入によりドナー患者に導入する。
【２０７５】

ＣＡＲ　Ｔ細胞を投与したら、対象をＣＲＳの発症および他の関連する毒性についてモニターする。ＣＲＳまたは他のＣＡＲ　Ｔ細胞関連毒性に罹患している対象に、有効量のヘテロ二官能性化合物、例えば、配列番号８３の例示的ＣＤ３８－ＣＡＲ－ｄＴＡＧのｄＴＡＧを標的とするｄＦＫＢＰ＊を投与する。ＣＡＲ分解およびＴ細胞負荷は、フローサイトメトリーによって確認することができる。

【２０７６】

ＣＲＳおよび／または他の関連する毒性が回復したら、ｄＦＫＢＰ＊の投与を中止し、Ｔ細胞上のＣＡＲ再発現をフローサイトメトリーによってモニターすることができる。

【２０７７】

［実施例３６］

ＣＤ３８－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ

ＣＤ３８－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの別の例として、ＣＡＲはＣＤ３８に対するｓｃＦｖを含む細胞外ターゲティングリガンドドメインを有する。ＣＤ３８　ｓｃＦｖを、Ｃ８α鎖リンカー、４－１ＢＢ　ＴＭならびに細胞質ドメインのＣＤ３－ζ細胞質ドメインおよびｄＴＡＧ配列とインフレームでクローニングして、機能的ＣＤ３８－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを形成する。例えば、ＣＤ３８　ｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号８１）：

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＲＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＥＫＡＰＫＳＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＮＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ、

からなる可変軽鎖（ＶＬ）を有し、ここでＣＤ８ａシグナルペプチドはアミノ酸配列（配列番号６９）：

ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＤ

からなる。

【２０７８】

ＣＤ３８に対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号８４）：

ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＦＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＲＩＩＲＦＬＧＫＴＮＨＡＱＫＦＱＧＲＶＴＬＴＡＤＫＳＴＮＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＧＥＰＧＤＲＤＰＤＡＶＤＩＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ

からなる可変重鎖（ＶＨ）を有する。

【２０７９】

ｓｃＦｖ可変軽鎖（ＶＬ）および可変重鎖（ＶＨ）は、アミノ酸配列（配列番号７１）：

ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ

を有するＷｈｉｔｌｏｗリンカーによって連結される。

【２０８０】

ＣＤ３８に対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号７２）：

ＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣ

を有する改変ＣＤ８アルファ鎖ヒンジ領域とインフレームで融合される。

【２０８１】

エフェクタードメインは、１または複数の細胞質シグナル伝達ドメインとインフレームでクローニングされた膜貫通ドメインからなる。

【２０８２】

本明細書中に例示されるように、膜貫通ドメイン（ＴＭ）は、４－１ＢＢ　ＴＭおよび細胞質ドメインを含む共刺激性４－１ＢＢタンパク質の断片であり得る。断片は以下のアミノ酸配列（配列番号７３）：

ＫＲＧＲＫＫＬＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰＶＱＴＴＱＥＥＤＧＣＳＣＲＦＰＥＥＥＥＧＧＣＥＬ

からなる。

【２０８３】

４－１ＢＢ細胞質ドメインは細胞内ＣＤ３－ζドメインとインフレームでクローニングされる。ＣＤ３－ζドメインは以下のアミノ酸配列（配列番号７４）：

ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ

からなる。

【２０８４】

次いで、機能的ＣＡＲ配列はトリプルグリシンリンカー（ＧＧＧ）によって連結され、以下のアミノ酸配列（配列番号７５）：

ＧＶＱＶＥＴＩＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧＭＬＥＤＧＫＫＶＤＳＳＲＤＲＮＫＰＦＫＦＭＬＧＫＱＥＶＩＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶＧＱＲＡＫＬＴＩＳＰＤＹＡＹＧＡＴＧＨＰＧＩＩＰＰＨＡＴＬＶＦＤＶＥＬＬＫＬＥ

からなるｄＴＡＧとインフレームでクローニングされる。

【２０８５】

ｄＴＡＧアミノ酸配列は、Ｆ３６Ｖ突然変異を有するＦＫＢＰ１２の誘導体である。

【２０８６】

次いで、ｄＴＡＧを二重グリシンリンカー（ＧＧ）によってＨＡタグに連結させる。ＨＡタグは、以下のアミノ酸配列（配列番号７６）：

ＹＰＹＤＶＰＤＹＡ

からなる。

以下に表されるように、例示的なＣＤ３８－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの完全なアミノ酸配列は（配列番号８５）：

ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＤＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＲＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＥＫＡＰＫＳＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＮＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＦＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＲＩＩＲＦＬＧＫＴＮＨＡＱＫＦＱＧＲＶＴＬＴＡＤＫＳＴＮＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＧＥＰＧＤＲＤＰＤＡＶＤＩＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＫＲＧＲＫＫＬＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰＶＱＴＴＱＥＥＤＧＣＳＣＲＦＰＥＥＥＥＧＧＣＥＬＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲＧＧＧＧＶＱＶＥＴＩＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧＭＬＥＤＧＫＫＶＤＳＳＲＤＲＮＫＰＦＫＦＭＬＧＫＱＥＶＩＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶＧＱＲＡＫＬＴＩＳＰＤＹＡＹＧＡＴＧＨＰＧＩＩＰＰＨＡＴＬＶＦＤＶＥＬＬＫＬＥＧＧＹＰＹＤＶＰＤＹＡ

である。

【２０８７】

上記により詳細に記載したように、記載のＣＡＲアミノ酸配列を発現する合成ＤＮＡ構築物を、障害、例えばがん（この場合、例えば固形乳がん）を有する対象由来のＴ細胞集団に導入する。自己Ｔ細胞を、アフェレーシスを介して対象の血液から単離し、上記の方法のいずれかを用いてエクスビボで増殖させる。次いで、合成ＣＡＲプラスミドＤＮＡを、限定するものではないが、プラスミドトランスフェクション、ウイルス形質導入、転移因子を用いた非ウイルス性エレクトロポレーションを含む機構を介して自己Ｔ細胞集団に導入する。得られたＣＡＲ　Ｔ細胞をエクスビボで増殖させ、次いで注入によりドナー患者に導入する。

【２０８８】

ＣＡＲ　Ｔ細胞を投与したら、対象をＣＲＳの発症および他の関連する毒性についてモ

ニターする。ＣＲＳまたは他のＣＡＲ　Ｔ細胞関連毒性に罹患している対象に、有効量のヘテロ二官能性化合物、例えば、配列番号８５の例示的ＣＤ３８－ＣＡＲ－ｄＴＡＧのｄＴＡＧを標的とするｄＦＫＢＰ＊を投与する。ＣＡＲ分解およびＴ細胞負荷は、フローサイトメトリーによって確認することができる。

【２０８９】

ＣＲＳおよび／または他の関連する毒性が回復したら、ｄＦＫＢＰ＊の投与を中止し、Ｔ細胞上のＣＡＲ再発現をフローサイトメトリーによってモニターすることができる。

【２０９０】

［実施例３７］

ＣＤ３８－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ

ＣＤ３８－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの別の例として、ＣＡＲはＣＤ３８に対するｓｃＦｖを含む細胞外ターゲティングリガンドドメインを有する。ＣＤ３８　ｓｃＦｖを、Ｃ８α鎖リンカー、４－１ＢＢ　ＴＭならびに細胞質ドメインのＣＤ３－ζ細胞質ドメインおよびｄＴＡＧ配列とインフレームでクローニングして、機能的ＣＤ３８－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを形成する。例えば、ＣＤ３８　ｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号８６）：

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＲＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＥＫＡＰＫＳＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＮＮＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ

からなる可変軽鎖（ＶＬ）を有し、ここでＣＤ８ａシグナルペプチドはアミノ酸配列（配列番号６９）：

ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＤ

からなる。

【２０９１】

ＣＤ３８に対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号８７）

ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＰＳＧＧＴＦＲＳＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＲＩＩＶＦＬＧＫＶＮＹＡＱＲＦＱＧＲＶＴＬＴＡＤＫＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＴＧＥＰＧＡＲＤＰＤＡＦＤＩＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ

からなる可変重鎖（ＶＨ）を有する。

【２０９２】

ｓｃＦｖ可変軽鎖（ＶＬ）および可変重鎖（ＶＨ）は、アミノ酸配列（配列番号７１）：

ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ

を有するＷｈｉｔｌｏｗリンカーによって連結される。

【２０９３】

ＣＤ３８に対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号７２）：

ＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣ

を有する改変ＣＤ８アルファ鎖ヒンジ領域とインフレームで融合される。

【２０９４】

エフェクタードメインは、１または複数の細胞質シグナル伝達ドメインとインフレームでクローニングされた膜貫通ドメインからなる。

【２０９５】

本明細書中に例示されるように、膜貫通ドメイン（ＴＭ）は、４－１ＢＢ　ＴＭおよび細胞質ドメインを含む共刺激性４－１ＢＢタンパク質の断片であり得る。断片は以下のアミノ酸配列（配列番号７３）：

ＫＲＧＲＫＫＬＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰＶＱＴＴＱＥＥＤＧＣＳＣＲＦＰＥＥＥＥＧＧＣＥＬ

からなる。

【２０９６】

４－１ＢＢ細胞質ドメインは細胞内ＣＤ３－ζドメインとインフレームでクローニング

される。ＣＤ３－ζドメインは以下のアミノ酸配列（配列番号７４）：
ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲ
ＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥ
ＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ
からなる。
【２０９７】
次いで、機能的ＣＡＲ配列はトリプルグリシンリンカー（ＧＧＧ）によって連結され、以下のアミノ酸配列（配列番号７５）：
ＧＶＱＶＥＴＩＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧＭＬＥＤＧＫＫＶＤＳＳ
ＲＤＲＮＫＰＦＫＦＭＬＧＫＱＥＶＩＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶＧＱＲＡＫＬＴＩＳＰＤ
ＹＡＹＧＡＴＧＨＰＧＩＩＰＰＨＡＴＬＶＦＤＶＥＬＬＫＬＥ
からなるｄＴＡＧとインフレームでクローニングされる。
【２０９８】
ｄＴＡＧアミノ酸配列は、Ｆ３６Ｖ突然変異を有するＦＫＢＰ１２の誘導体である。
【２０９９】
次いで、ｄＴＡＧを二重グリシンリンカー（ＧＧ）によってＨＡタグに連結させる。ＨＡタグは、以下のアミノ酸配列（配列番号７６）：
ＹＰＹＤＶＰＤＹＡ
からなる。
以下に表されるように、例示的なＣＤ３８－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの完全なアミノ酸配列は（配列番号８８）：
ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＤＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤ
ＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＲＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＥＫＡＰＫＳＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧ
ＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＮＮＹＰＬＴ
ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧ
ＳＳＶＫＶＳＣＫＰＳＧＧＴＦＲＳＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＲＩＩＶＦＬ
ＧＫＶＮＹＡＱＲＦＱＧＲＶＴＬＴＡＤＫＳＴＴＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹ
ＣＴＧＥＰＧＡＲＤＰＤＡＦＤＩＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴ
ＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧ
ＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＫＲＧＲＫＫＬＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰＶＱＴＴＱＥＥ
ＤＧＣＳＣＲＦＰＥＥＥＥＧＧＣＥＬＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥ
ＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱ
ＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡ
ＬＨＭＱＡＬＰＰＲＧＧＧＧＶＱＶＥＴＩＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧ
ＭＬＥＤＧＫＫＶＤＳＳＲＤＲＮＫＰＦＫＦＭＬＧＫＱＥＶＩＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶ
ＧＱＲＡＫＬＴＩＳＰＤＹＡＹＧＡＴＧＨＰＧＩＩＰＰＨＡＴＬＶＦＤＶＥＬＬＫＬＥＧ
ＧＹＰＹＤＶＰＤＹＡ
である。
【２１００】
上記により詳細に記載したように、記載のＣＡＲアミノ酸配列を発現する合成ＤＮＡ構築物を、障害、例えばがん（この場合、例えば固形乳がん）を有する対象由来のＴ細胞集団に導入する。自己Ｔ細胞を、アフェレーシスを介して対象の血液から単離し、上記の方法のいずれかを用いてエクスビボで増殖させる。次いで、合成ＣＡＲプラスミドＤＮＡを、限定するものではないが、プラスミドトランスフェクション、ウイルス形質導入、転移因子を用いた非ウイルス性エレクトロポレーションを含む機構を介して自己Ｔ細胞集団に導入する。得られたＣＡＲ　Ｔ細胞をエクスビボで増殖させ、次いで注入によりドナー患者に導入する。
【２１０１】
ＣＡＲ　Ｔ細胞を投与したら、対象をＣＲＳの発症および他の関連する毒性についてモニターする。ＣＲＳまたは他のＣＡＲ　Ｔ細胞関連毒性に罹患している対象に、有効量の

ヘテロ二官能性化合物、例えば、配列番号８８の例示的ＣＤ３８－ＣＡＲ－ｄＴＡＧのｄＴＡＧを標的とするｄＦＫＢＰ＊を投与する。ＣＡＲ分解およびＴ細胞負荷は、フローサイトメトリーによって確認することができる。

【２１０２】

ＣＲＳおよび／または他の関連する毒性が回復したら、ｄＦＫＢＰ＊の投与を中止し、Ｔ細胞上のＣＡＲ再発現をフローサイトメトリーによってモニターすることができる。

【２１０３】

［実施例３８］

ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ

別の例として、ＣＡＲは、ＣＤ１９に対するｓｃＦｖを含む細胞外ターゲティングリガンドドメインを有する。ＣＤ１９　ｓｃＦｖを、Ｃ８α鎖リンカー、４－１ＢＢ　ＴＭならびに細胞質ドメインのＣＤ３－ζ細胞質ドメインおよびｄＴＡＧ配列とインフレームでクローニングして、機能的ＣＤ３８－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを形成する。例えば、ＣＤ１９　ｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号８９）：

ＩＱＭＴＱＴＴＳＳＬＳＡＳＬＧＤＲＶＴＩＳＣＲＡＳＱＤＩＳＫＹＬＮＷＹＱＱＫＰＤＧＴＶＫＬＬＩＹＨＴＳＲＬＨＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＳＬＴＩＳＮＬＥＱＥＤＩＡＴＹＦＣＱＱＧＮＴＬＰＹＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＴ

からなる可変軽鎖（ＶＬ）を有し、ここでＣＤ８ａシグナルペプチドはアミノ酸配列（配列番号６９）：

ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＤ

からなる。

【２１０４】

ＣＤ１９に対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号９０）：

ＥＶＫＬＱＥＳＧＰＧＬＶＡＰＳＱＳＬＳＶＴＣＴＶＳＧＶＳＬＰＤＹＧＶＳＷＩＲＱＰＰＲＫＧＬＥＷＬＧＶＩＷＧＳＥＴＴＹＹＮＳＡＬＫＳＲＬＴＩＩＫＤＮＳＫＳＱＶＦＬＫＭＮＳＬＱＴＤＤＴＡＩＹＹＣＡＫＨＹＹＹＧＧＳＹＡＭＤＹＷＧＱＧＴＳＶＴＶＳＳ

からなる可変重鎖（ＶＨ）を有する。

【２１０５】

ｓｃＦｖ可変軽鎖（ＶＬ）および可変重鎖（ＶＨ）は、アミノ酸配列（配列番号７１）：

ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ

を有するＷｈｉｔｌｏｗリンカーによって連結される。

【２１０６】

ＣＤ１９に対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号７２）：

ＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣ

を有する改変ＣＤ８アルファ鎖ヒンジ領域とインフレームで融合される。

【２１０７】

エフェクタードメインは、１または複数の細胞質シグナル伝達ドメインとインフレームでクローニングされた膜貫通ドメインからなる。

【２１０８】

本明細書中に例示されるように、膜貫通ドメイン（ＴＭ）は、４－１ＢＢ　ＴＭおよび細胞質ドメインを含む共刺激性４－１ＢＢタンパク質の断片であり得る。断片は以下のアミノ酸配列（配列番号７３）：

ＫＲＧＲＫＫＬＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰＶＱＴＴＱＥＥＤＧＣＳＣＲＦＰＥＥＥＥＧＧＣＥＬ

からなる。

【２１０９】

４－１ＢＢ細胞質ドメインは細胞内ＣＤ３－ζドメインとインフレームでクローニングされる。ＣＤ３－ζドメインは以下のアミノ酸配列（配列番号７４）：

ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲ

ＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ
からなる。
【２１１０】
次いで、機能的ＣＡＲ配列はトリプルグリシンリンカー（ＧＧＧ）によって連結され、以下のアミノ酸配列（配列番号９１）：
ＮＰＰＰＰＥＴＳＮＰＮＫＰＫＲＱＴＮＱＬＱＹＬＬＲＶＶＬＫＴＬＷＫＨＱＦＡＷＰＦＱＱＰＶＤＡＶＫＬＮＬＰＤＹＹＫＩＩＫＴＰＭＤＭＧＴＩＫＫＲＬＥＮＮＹＹＷＮＡＱＥＣＩＱＤＦＮＴＭＦＴＮＣＹＩＹＮＫＰＧＤＤＩＶＬＭＡＥＡＬＥＫＬＦＬＱＫＩＮＥＬＰＴＥＥ
からなるｄＴＡＧとインフレームでクローニングされる。
【２１１１】
ｄＴＡＧアミノ酸配列は、ＢＤ１の誘導体、ＢＤ４の一部分であるタンパク質である。
【２１１２】
次いで、ｄＴＡＧを二重グリシンリンカー（ＧＧ）によってＨＡタグに連結させる。ＨＡタグは、以下のアミノ酸配列（配列番号７６）：
ＹＰＹＤＶＰＤＹＡ
からなる。
表されるように、例示的なＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの完全なアミノ酸配列は、（配列番号９２）：
ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＤＩＱＭＴＱＴＴＳＳＬＳＡＳＬＧＤＲＶＴＩＳＣＲＡＳＱＤＩＳＫＹＬＮＷＹＱＱＫＰＤＧＴＶＫＬＬＩＹＨＴＳＲＬＨＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＳＬＴＩＳＮＬＥＱＥＤＩＡＴＹＦＣＱＱＧＮＴＬＰＹＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＴＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＥＶＫＬＱＥＳＧＰＧＬＶＡＰＳＱＳＬＳＶＴＣＴＶＳＧＶＳＬＰＤＹＧＶＳＷＩＲＱＰＰＲＫＧＬＥＷＬＧＶＩＷＧＳＥＴＴＹＹＮＳＡＬＫＳＲＬＴＩＩＫＤＮＳＫＳＱＶＦＬＫＭＮＳＬＱＴＤＤＴＡＩＹＹＣＡＫＨＹＹＹＧＧＳＹＡＭＤＹＷＧＱＧＴＳＶＴＶＳＳＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＫＲＧＲＫＫＬＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰＶＱＴＴＱＥＥＤＧＣＳＣＲＦＰＥＥＥＥＧＧＣＥＬＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲＧＧＧＮＰＰＰＰＥＴＳＮＰＮＫＰＫＲＱＴＮＱＬＱＹＬＬＲＶＶＬＫＴＬＷＫＨＱＦＡＷＰＦＱＱＰＶＤＡＶＫＬＮＬＰＤＹＹＫＩＩＫＴＰＭＤＭＧＴＩＫＫＲＬＥＮＮＹＹＷＮＡＱＥＣＩＱＤＦＮＴＭＦＴＮＣＹＩＹＮＫＰＧＤＤＩＶＬＭＡＥＡＬＥＫＬＦＬＱＫＩＮＥＬＰＴＥＥＧＧＹＰＹＤＶＰＤＹＡ
である。
【２１１３】
上記により詳細に記載したように、記載のＣＡＲアミノ酸配列を発現する合成ＤＮＡ構築物を、障害、例えばがん（この場合、例えば固形乳がん）を有する対象由来のＴ細胞集団に導入する。自己Ｔ細胞を、アフェレーシスを介して対象の血液から単離し、上記の方法のいずれかを用いてエクスビボで増殖させる。次いで、合成ＣＡＲプラスミドＤＮＡを、限定するものではないが、プラスミドトランスフェクション、ウイルス形質導入、転移因子を用いた非ウイルス性エレクトロポレーションを含む機構を介して自己Ｔ細胞集団に導入する。得られたＣＡＲ　Ｔ細胞をエクスビボで増殖させ、次いで注入によりドナー患者に導入する。
【２１１４】
ＣＡＲ　Ｔ細胞を投与したら、対象をＣＲＳの発症および他の関連する毒性についてモニターする。ＣＲＳまたは他のＣＡＲ　Ｔ細胞関連毒性を患っている対象に、有効量のヘテロ二官能性化合物、例えば配列番号９２の例示的ＣＤ１９－ＣＡＲ－ＢＤ１のｄＴＡＧ

を標的とするＢＤ１を投与する。ＣＡＲ分解およびＴ細胞負荷は、フローサイトメトリーによって確認することができる。

【２１１５】

ＣＲＳおよび／または他の関連する毒性が回復したら、ｄＢＤ１の投与を中止し、Ｔ細胞上のＣＡＲ再発現をフローサイトメトリーによってモニターすることができる。

【２１１６】

［実施例３９］

ＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧ

別の例として、ＣＡＲは、ＣＤ１９に対するｓｃＦｖを含む細胞外ターゲティングリガンドドメインを有する。ＣＤ１９　ｓｃＦｖを、Ｃ８α鎖リンカー、４－１ＢＢ　ＴＭならびに細胞質ドメインのＣＤ３－ζ細胞質ドメインおよびｄＴＡＧ配列とインフレームでクローニングして、機能的ＣＤ３８－ＣＡＲ－ｄＴＡＧを形成する。例えば、ＣＤ１９　ｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号８９）：

ＩＱＭＴＱＴＴＳＳＬＳＡＳＬＧＤＲＶＴＩＳＣＲＡＳＱＤＩＳＫＹＬＮＷＹＱＱＫＰＤＧＴＶＫＬＬＩＹＨＴＳＲＬＨＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＳＬＴＩＳＮＬＥＱＥＤＩＡＴＹＦＣＱＱＧＮＴＬＰＹＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＴ

からなる可変軽鎖（ＶＬ）を有し、ここでＣＤ８ａシグナルペプチドはアミノ酸配列（配列番号６９）：

ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＤ

からなる。

【２１１７】

ＣＤ１９に対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号９０）：

ＥＶＫＬＱＥＳＧＰＧＬＶＡＰＳＱＳＬＳＶＴＣＴＶＳＧＶＳＬＰＤＹＧＶＳＷＩＲＱＰＰＲＫＧＬＥＷＬＧＶＩＷＧＳＥＴＴＹＹＮＳＡＬＫＳＲＬＴＩＩＫＤＮＳＫＳＱＶＦＬＫＭＮＳＬＱＴＤＤＴＡＩＹＹＣＡＫＨＹＹＹＧＧＳＹＡＭＤＹＷＧＱＧＴＳＶＴＶＳＳ

からなる可変重鎖（ＶＨ）を有する。

【２１１８】

ｓｃＦｖ可変軽鎖（ＶＬ）および可変重鎖（ＶＨ）は、アミノ酸配列（配列番号７１）：

ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ

を有するＷｈｉｔｌｏｗリンカーによって連結される。

【２１１９】

ＣＤ１９に対するｓｃＦｖは、アミノ酸配列（配列番号７２）：

ＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣ

を有する改変ＣＤ８アルファ鎖ヒンジ領域とインフレームで融合される。

【２１２０】

エフェクタードメインは、１または複数の細胞質シグナル伝達ドメインとインフレームでクローニングされた膜貫通ドメインからなる。

【２１２１】

本明細書中に例示されるように、膜貫通ドメイン（ＴＭ）は、４－１ＢＢ　ＴＭおよび細胞質ドメインを含む共刺激性４－１ＢＢタンパク質の断片であり得る。断片は以下のアミノ酸配列（配列番号７３）：

ＫＲＧＲＫＫＬＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰＶＱＴＴＱＥＥＤＧＣＳＣＲＦＰＥＥＥＥＧＧＣＥＬ

からなる。

【２１２２】

４－１ＢＢ細胞質ドメインは細胞内ＣＤ３－ζドメインとインフレームでクローニングされる。ＣＤ３－ζドメインは以下のアミノ酸配列（配列番号７４）：

ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥ

ＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ
からなる。
【２１２３】
次いで、機能的ＣＡＲ配列はトリプルグリシンリンカー（ＧＧＧ）によって連結され、以下のアミノ酸配列（配列番号９３）：
ＧＡＳＲＬＹＴＬＶＬＶＬＱＰＱＲＶＬＬＧＭＫＫＲＧＦＧＡＧＲＷＮＧＦＧＧＫＶＱ
ＥＧＥＴＩＥＤＧＡＲＲＥＬＱＥＥＳＧＬＴＶＤＡＬＨＫＶＧＱＩＶＦＥＦＶＧＥＰＥＬ
ＭＤＶＨＶＦＣＴＤＳＩＱＧＴＰＶＥＳＤＥＭＲＰＣＷＦＱＬＤＱＩＰＦＫＤＭＷＰＤＤ
ＳＹＷＦＰＬＬＬＱＫＫＫＦＨＧＹＦＫＦＱＧＱＤＴＩＬＤＹＴＬＲＥＶＤＴ
からなるｄＴＡＧを用いてインフレームでクローニングされる。
【２１２４】
ｄＴＡＧアミノ酸配列はＭＴＨ１の誘導体である。
【２１２５】
次いで、ｄＴＡＧを二重グリシンリンカー（ＧＧ）によってＨＡタグに連結させる。ＨＡタグは、以下のアミノ酸配列（配列番号７６）：
ＹＰＹＤＶＰＤＹＡ
からなる。
以下に表されるように、例示的なＣＤ１９－ＣＡＲ－ｄＴＡＧの完全なアミノ酸配列は（配列番号９４）：
ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＤＩＱＭＴＱＴＴＳＳＬＳＡＳＬＧＤＲ
ＶＴＩＳＣＲＡＳＱＤＩＳＫＹＬＮＷＹＱＱＫＰＤＧＴＶＫＬＬＩＹＨＴＳＲＬＨＳＧＶ
ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＳＬＴＩＳＮＬＥＱＥＤＩＡＴＹＦＣＱＱＧＮＴＬＰＹＴＦ
ＧＧＧＴＫＬＥＩＴＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＥＶＫＬＱＥＳＧＰＧＬＶＡＰＳＱ
ＳＬＳＶＴＣＴＶＳＧＶＳＬＰＤＹＧＶＳＷＩＲＱＰＰＲＫＧＬＥＷＬＧＶＩＷＧＳＥＴ
ＴＹＹＮＳＡＬＫＳＲＬＴＩＩＫＤＮＳＫＳＱＶＦＬＫＭＮＳＬＱＴＤＤＴＡＩＹＹＣＡ
ＫＨＹＹＹＧＧＳＹＡＭＤＹＷＧＱＧＴＳＶＴＶＳＳＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡ
ＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣ
ＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＫＲＧＲＫＫＬＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰＶＱＴＴＱＥＥＤＧ
ＣＳＣＲＦＰＥＥＥＥＧＧＣＥＬＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮ
ＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤ
ＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨ
ＭＱＡＬＰＰＲＧＧＧＧＡＳＲＬＹＴＬＶＬＶＬＱＰＱＲＶＬＬＧＭＫＫＲＧＦＧＡＧＲ
ＷＮＧＦＧＧＫＶＱＥＧＥＴＩＥＤＧＡＲＲＥＬＱＥＥＳＧＬＴＶＤＡＬＨＫＶＧＱＩＶ
ＦＥＦＶＧＥＰＥＬＭＤＶＨＶＦＣＴＤＳＩＱＧＴＰＶＥＳＤＥＭＲＰＣＷＦＱＬＤＱＩ
ＰＦＫＤＭＷＰＤＤＳＹＷＦＰＬＬＬＱＫＫＫＦＨＧＹＦＫＦＱＧＱＤＴＩＬＤＹＴＬＲ
ＥＶＤＴＶＧＧＹＰＹＤＶＰＤＹＡ
である。
【２１２６】
上記により詳細に記載したように、記載のＣＡＲアミノ酸配列を発現する合成ＤＮＡ構築物を、障害、例えばがん（この場合、例えば固形乳がん）を有する対象由来のＴ細胞集団に導入する。自己Ｔ細胞を、アフェレーシスを介して対象の血液から単離し、上記の方法のいずれかを用いてエクスビボで増殖させる。次いで、合成ＣＡＲプラスミドＤＮＡを、限定するものではないが、プラスミドトランスフェクション、ウイルス形質導入、転移因子を用いた非ウイルス性エレクトロポレーションを含む機構を介して自己Ｔ細胞集団に導入する。得られたＣＡＲ　Ｔ細胞をエクスビボで増殖させ、次いで注入によりドナー患者に導入する。
【２１２７】
ＣＡＲ　Ｔ細胞を投与したら、対象をＣＲＳの発症および他の関連する毒性についてモニターする。ＣＲＳまたは他のＣＡＲ　Ｔ細胞関連毒性に罹患している対象に、有効量のヘテロ二官能性化合物、例えば、配列番号９４の例示的ＣＤ１９－ＣＡＲ－ＭＴＨ１のｄ

ＴＡＧを標的とするＭＴＨ１を投与する。ＣＡＲ分解およびＴ細胞負荷は、フローサイトメトリーによって確認することができる。

【２１２８】

ＣＲＳおよび／または他の関連する毒性が回復したら、ｄＭＴＨ１の投与を中止し、Ｔ細胞上のＣＡＲ再発現をフローサイトメトリーによってモニターすることができる。

また、本発明は以下の実施形態を含む。

［１］

免疫エフェクター細胞であって、

ａ．以下を含むキメラ抗原受容体ポリペプチド：

ｉ．細胞外リガンド結合ドメイン；

ｉｉ．膜貫通ドメイン；および

ｉｉｉ．少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインを含む細胞質ドメイン；

：ならびに

ｂ．以下を含む細胞質共刺激ポリペプチド

ｉ．少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメイン；および

ｉｉ．ヘテロ二官能性化合物によって結合され得るヘテロ二官能性化合物標的タンパク質；

を含み、

前記ヘテロ二官能性化合物が、ｉ）前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質を介して前記細胞質共刺激ポリペプチドと、ｉｉ）前記細胞質共刺激ポリペプチドをユビキチンリガーゼに近接させる様式で前記ユビキチンリガーゼとに結合でき、

前記細胞質共刺激ポリペプチドが、前記ヘテロ二官能性化合物により結合された場合、ユビキチン化され、次いでプロテアソームにより分解され得る、免疫エフェクター細胞。

［２］

前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質が、配列番号３～８、２４～６７、および９５～１１５から選択されるアミノ酸配列に由来する、［１］に記載の免疫エフェクター細胞。

［３］

Ｔ細胞である、［１］および［２］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。

［４］

ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞である、［１］および［２］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。

［５］

同種異系免疫エフェクター細胞である、［１］～［４］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。

［６］

自己免疫エフェクター細胞である、［１］～［４］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。

［７］

前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質が非内因性タンパク質である、［１］～［６］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。

［８］

前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質が、内因的に発現されるタンパク質の改変型アミノ酸配列由来のタンパク質であり、前記ヘテロ二官能性化合物が前記改変型アミノ酸由来のタンパク質にのみ結合し、前記内因的に発現されるタンパク質には結合しない、［１］～［６］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。

［９］

前記膜貫通ドメインがＣＤ８αヒンジドメインである、［１］～［８］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。

［１０］

前記少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインが、ＣＤ３ζ、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＣＤ２７、ＩＣＯＳ、ＤＡＰ－１０、およびＤＡＰ－１２シグナル伝達ドメインから選択される、［１］～［９］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。

［１１］

前記細胞外リガンド結合ドメインが腫瘍抗原に結合する、［１］～［１０］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。

［１２］

前記細胞外リガンド結合ドメインが腫瘍マーカーに対するリガンドである、［１］～［１０］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。

［１３］

前記ユビキチンリガーゼがセレブロンである、［１］～［１２］のいずれか一項記載の免疫エフェクター細胞。

［１４］

前記ユビキチンリガーゼがＶＨＬである、［１］～［１２］のいずれか一項記載の免疫エフェクター細胞。

［１５］

キメラ抗原受容体ポリペプチドおよび細胞質共刺激ポリペプチドを発現する免疫エフェクター細胞の活性化を下方制御するための治療系であって、

ａ．［１］～［１４］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞；および

ｂ．ｉ）前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質を介して前記免疫エフェクター細胞の細胞質共刺激ポリペプチドと、ｉｉ）前記細胞質共刺激ポリペプチドをユビキチンリガーゼに近接させる様式で前記ユビキチンリガーゼとに結合することができるヘテロ二官能性化合物

を含み、

前記細胞質共刺激ポリペプチドが、前記ヘテロ二官能性化合物により結合された場合、ユビキチン化され、次いでプロテアソームにより分解され得る治療系。

［１６］

免疫エフェクター細胞において発現される細胞質共刺激ポリペプチドを分解するための治療系であって、

ａ．［１］～［１４］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞；および

ｂ．ｉ）前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質を介して前記免疫エフェクター細胞の前記細胞質共刺激ポリペプチドと、ｉｉ）前記細胞質共刺激ポリペプチドをユビキチンリガーゼに近接させる様式で前記ユビキチンリガーゼとに結合することができるヘテロ二官能性化合物

を含み、

前記細胞質共刺激ポリペプチドが、前記ヘテロ二官能性化合物により結合された場合、ユビキチン化され、次いでプロテアソームにより分解され得る治療系。

［１７］

キメラ抗原受容体および細胞質共刺激ポリペプチドを発現する活性化免疫エフェクター細胞に関連するサイトカイン放出症候群を軽減するための治療系であって、

ａ．［１］～［１４］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞；および

ｂ．ｉ）前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質を介して前記免疫エフェクター細胞の前記細胞質共刺激ポリペプチドと、ｉｉ）前記細胞質共刺激ポリペプチドをユビキチンリガーゼに近接させる様式で前記ユビキチンリガーゼとに結合することができるヘテロ二官能性化合物

を含み、

前記細胞質共刺激ポリペプチドが、前記ヘテロ二官能性化合物により結合された場合、ユビキチン化され、次いでプロテアソームにより分解され得る治療系。

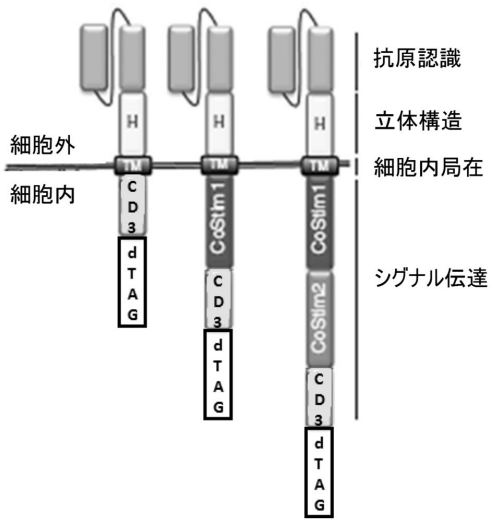
［１８］

キメラ抗原受容体ポリペプチドおよび細胞質共刺激ポリペプチドを発現する活性化免疫

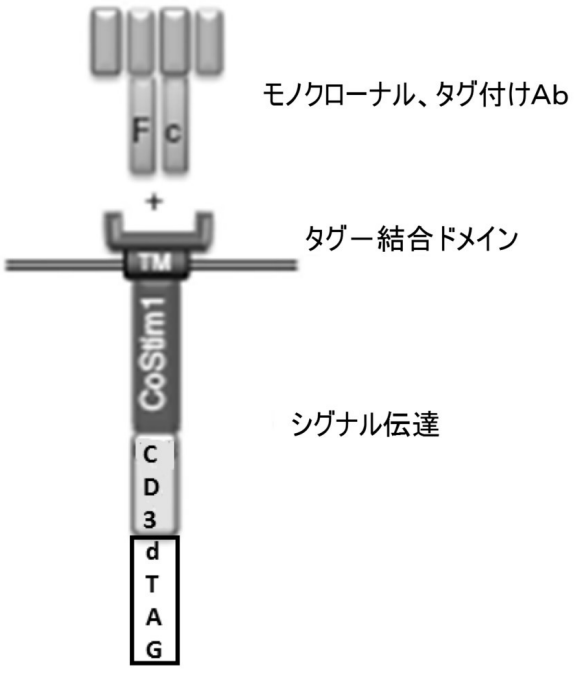
エフェクター細胞に関連する免疫応答を低減させるための治療系であって、
ａ．［１］～［１４］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞；および
ｂ．ｉ）前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質を介して前記免疫エフェクター細胞の前記細胞質共刺激ポリペプチドと、ｉｉ）ユビキチンリガーゼとに結合することができるヘテロ二官能性化合物
を含み、
前記細胞質共刺激ポリペプチドが、前記ヘテロ二官能性化合物により結合された場合、ユビキチン化され、次いでプロテアソームにより分解され得る治療系。
［１９］
キメラ抗原受容体ポリペプチドおよび細胞質共刺激ポリペプチドを発現する活性化免疫エフェクター細胞によって引き起こされる、対象における有害な免疫応答を低減させる方法であって、
有害な免疫応答を経験している対象に有効量のヘテロ二官能性化合物を投与する工程、を含み、
前記対象が［１］～［１４］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞を以前に投与されており、
投与されたヘテロ二官能性化合物が、ｉ）前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質を介して前記免疫エフェクター細胞の前記細胞質共刺激ポリペプチドと、ｉｉ）前記細胞質共刺激ポリペプチドをユビキチンリガーゼに近接させる様式で前記ユビキチンリガーゼとに結合し、
前記細胞質共刺激ポリペプチドが、前記ヘテロ二官能性化合物により結合された場合、ユビキチン化され、次いでプロテアソームにより分解される方法。
［２０］
キメラ抗原受容体を含む免疫エフェクター細胞であって、
前記キメラ抗原受容体ポリペプチドが、
ａ．細胞外リガンド結合ドメイン；
ｂ．膜貫通ドメイン；および
ｃ．細胞質ドメイン；
を含み、前記細胞質ドメインが、
ｉ．少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメイン；および
ｉｉ．ヘテロ二官能性化合物によって結合され得るヘテロ二官能性化合物標的タンパク質；
を含み、
前記ヘテロ二官能性化合物が、配列番号５９～６７および９５～１１５から選択されるアミノ酸配列に由来し、
前記ヘテロ二官能性化合物が、ｉ）前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質を介して前記キメラ抗原受容体ポリペプチドと、ｉｉ）前記キメラ抗原受容体ポリペプチドをユビキチンリガーゼに近接させる様式で前記ユビキチンリガーゼとに結合でき、
前記キメラ抗原受容体ポリペプチドが、前記ヘテロ二官能性化合物により結合された場合、ユビキチン化され、次いでプロテアソームにより分解され得る免疫エフェクター細胞。
［２１］
Ｔ細胞である、［２０］に記載の免疫エフェクター細胞。
［２２］
ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞である、［２０］に記載の免疫エフェクター細胞。
［２３］
同種異系免疫エフェクター細胞である、［２０］～［２２］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。
［２４］
自己免疫エフェクター細胞である、［２０］～［２２］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。

［２５］
膜貫通ドメインがＣＤ８αヒンジドメインである、［２０］～［２４］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。
［２６］
前記少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインが、ＣＤ３ζ、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＣＤ２７、ＩＣＯＳ、ＤＡＰ－１０、およびＤＡＰ－１２シグナル伝達ドメインから選択される、［２０］～［２５］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。
［２７］
前記細胞外リガンド結合ドメインが腫瘍抗原に結合する、［２０］～［２６］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。
［２８］
前記細胞外リガンド結合ドメインが腫瘍マーカーに対するリガンドである、［２０］～［２６］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。
［２９］
前記ユビキチンリガーゼがセレブロンである、［２０］～［２８］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。
［３０］
前記ユビキチンリガーゼがＶＨＬである、［２０］～［２８］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。
［３１］
キメラ抗原受容体ポリペプチドを発現する免疫エフェクター細胞の活性化を下方制御するための治療系であって、
ａ．請求項２０～３０のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞；
ｂ．ｉ）前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質を介して前記免疫エフェクター細胞のキメラ抗原受容体ポリペプチドと、ｉｉ）前記キメラ抗原受容体ポリペプチドをユビキチンリガーゼに近接させる様式で前記ユビキチンリガーゼとに結合することができるヘテロ二官能性化合物
を含み、
前記キメラ抗原受容体ポリペプチドが、前記ヘテロ二官能性化合物により結合された場合、ユビキチン化され、次いでプロテアソームにより分解され得る治療系。
［３２］
免疫エフェクター細胞において発現されるキメラ抗原受容体ポリペプチドを分解するための治療系であって、
ａ．［２０］～［３０］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞；
ｂ．ｉ）前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質を介して前記免疫エフェクター細胞のキメラ抗原受容体ポリペプチドと、ｉｉ）前記キメラ抗原受容体ポリペプチドをユビキチンリガーゼに近接させる様式で前記ユビキチンリガーゼとに結合することができるヘテロ二官能性化合物
を含み、
前記キメラ抗原受容体ポリペプチドが、前記ヘテロ二官能性化合物により結合された場合、ユビキチン化され、次いでプロテアソームにより分解され得る治療系。
［３３］
キメラ抗原受容体ポリペプチドを発現する活性化免疫エフェクター細胞に関連するサイトカイン放出症候群を軽減させるための治療系であって、
ａ．［２０］～［３０］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞；
ｂ．ｉ）前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質を介して前記免疫エフェクター細胞のキメラ抗原受容体ポリペプチドと、ｉｉ）前記キメラ抗原受容体ポリペプチドをユビキチンリガーゼに近接させる様式で前記ユビキチンリガーゼとに結合することができるヘテロ二官能性化合物

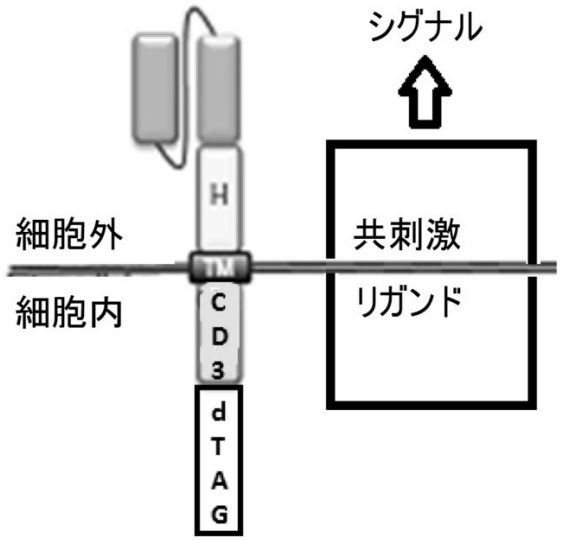
を含み、
前記キメラ抗原受容体ポリペプチドが、前記ヘテロ二官能性化合物により結合された場合、ユビキチン化され、次いでプロテアソームにより分解され得る治療系。
［３４］
キメラ抗原受容体ポリペプチドを発現する活性化免疫エフェクター細胞に関連する免疫応答を低減させるための治療系であって、
ａ．［２０］～［３０］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞；
ｂ．ｉ）前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質を介して前記免疫エフェクター細胞のキメラ抗原受容体ポリペプチドと、ｉｉ）前記キメラ抗原受容体ポリペプチドをユビキチンリガーゼに近接させる様式で前記ユビキチンリガーゼとに結合することができるヘテロ二官能性化合物
を含み、
前記キメラ抗原受容体ポリペプチドが、前記ヘテロ二官能性化合物により結合された場合、ユビキチン化され、次いでプロテアソームにより分解され得る治療系。
［３５］
キメラ抗原受容体ポリペプチドを発現する活性化免疫エフェクター細胞によって引き起こされる、対象における有害な免疫応答を低減させる方法であって、
有害な免疫応答を経験している対象に有効量のヘテロ二官能性化合物を投与する工程、を含み、
前記対象が［２０］～［３０］のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞を以前に投与されており、
投与されたヘテロ二官能性化合物が、ｉ）前記ヘテロ二官能性化合物標的タンパク質を介して前記免疫エフェクター細胞の前記キメラ抗原受容体ポリペプチドと、ｉｉ）前記キメラ抗原受容体ポリペプチドをユビキチンリガーゼに近接させる様式で前記ユビキチンリガーゼとに結合し、
前記キメラ抗原受容体ポリペプチドが、前記ヘテロ二官能性化合物により結合された場合、ユビキチン化され、次いでプロテアソームにより分解される方法。
【図面】
【図１】



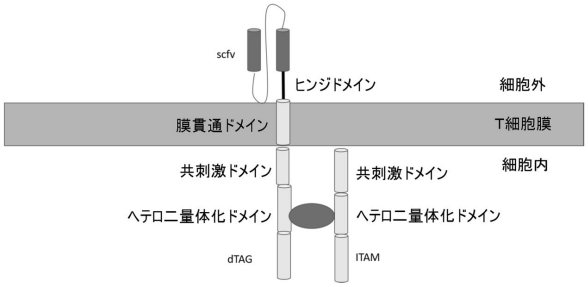
【図２】



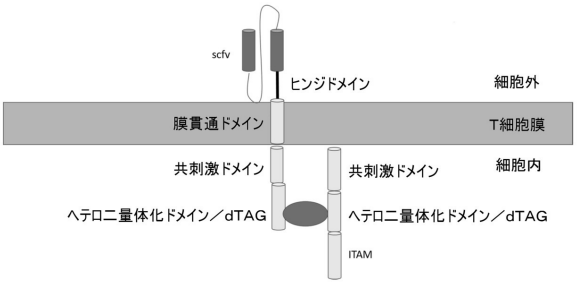
【図３Ａ】



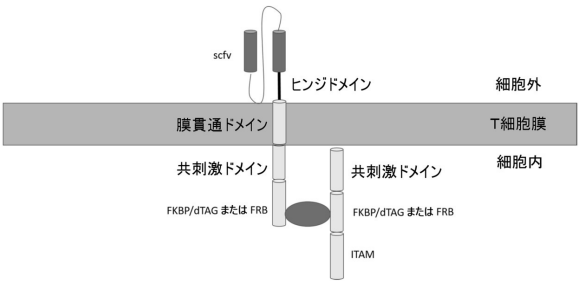
【図３Ｂ】



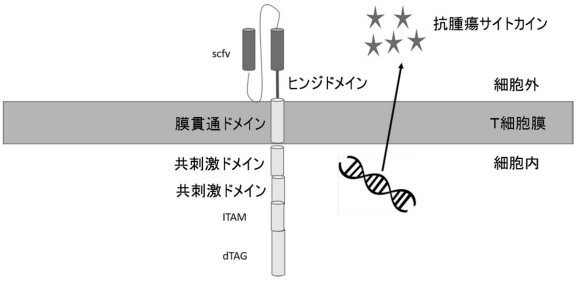
【図３Ｃ】



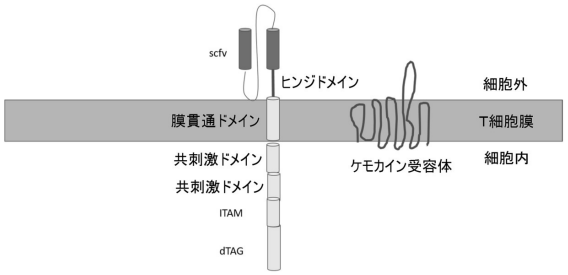
【図３Ｄ】



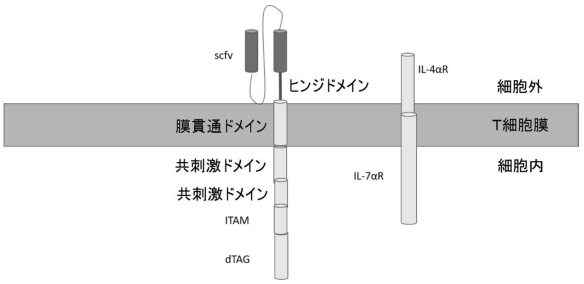
【図３Ｅ】



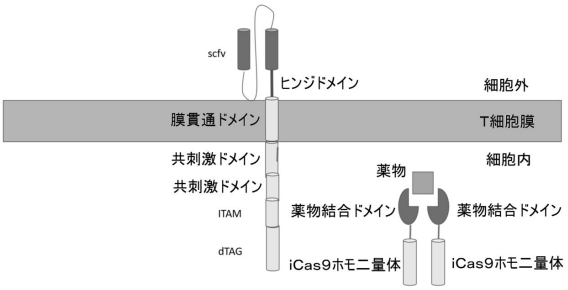
【図３Ｆ】



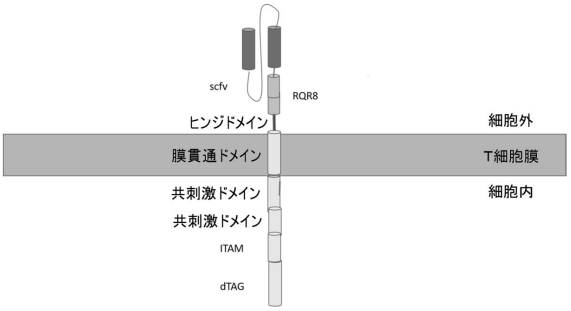
【図３Ｇ】



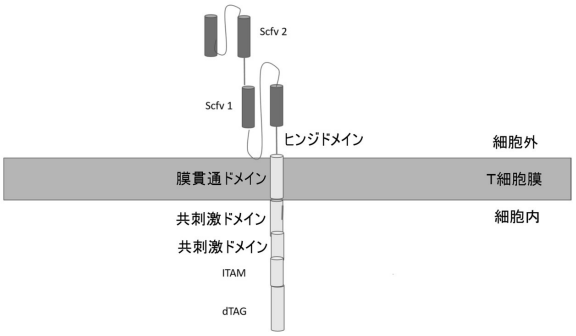
【図３Ｈ】



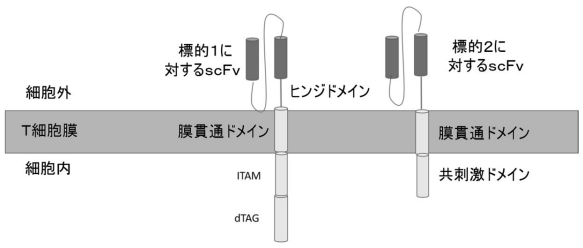
【図３Ｉ】



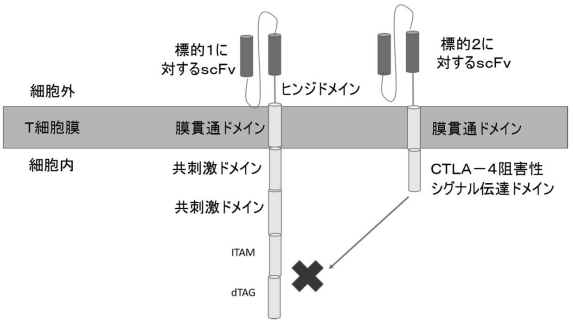
【図３Ｊ】



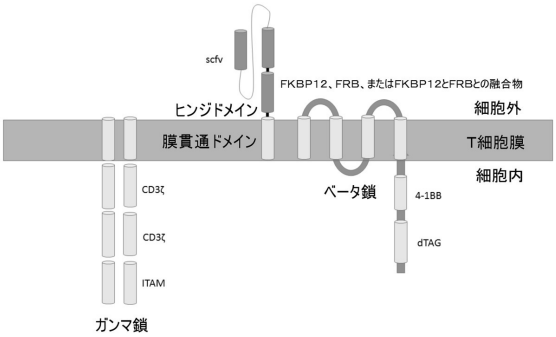
【図３Ｋ】



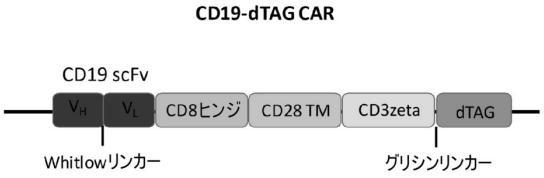
【図３Ｌ】



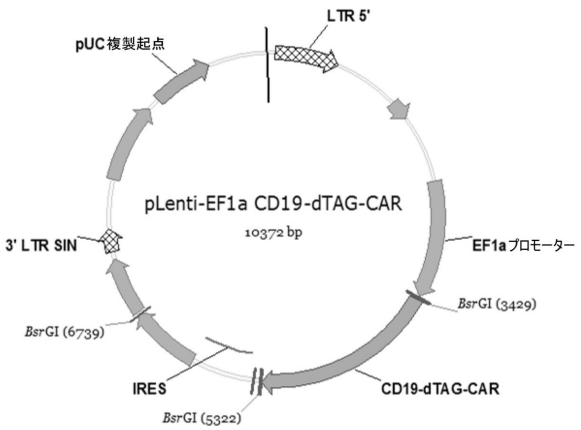
【図３Ｍ】



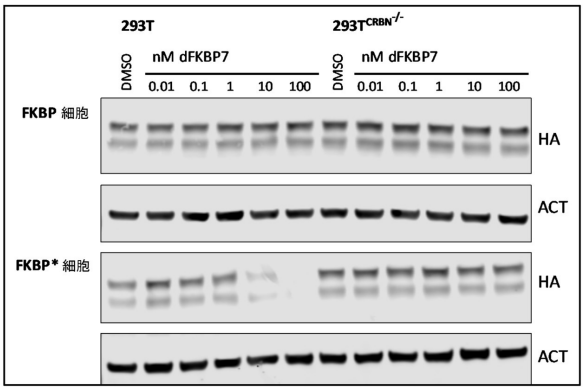
【図４】



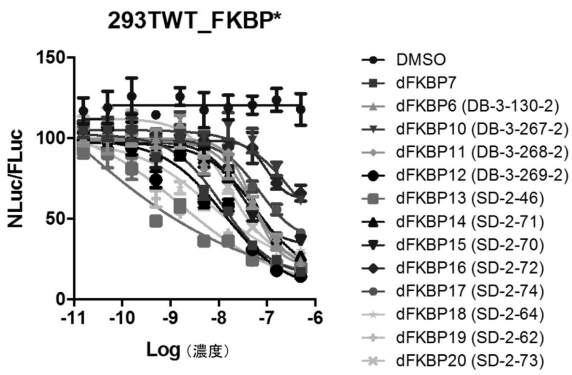
【図５】



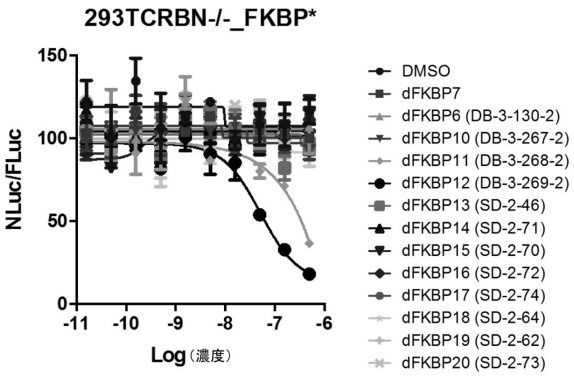
【図６】



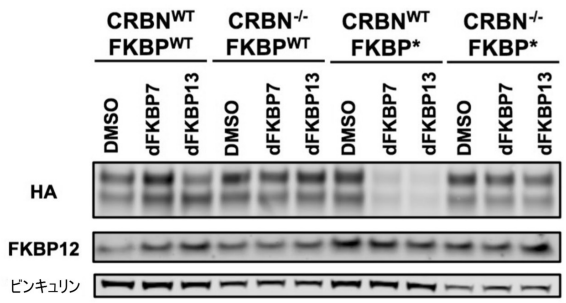
【図７Ａ】



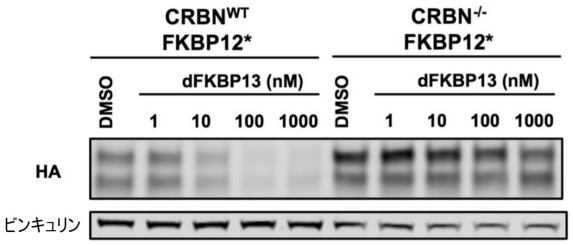
【図７Ｂ】



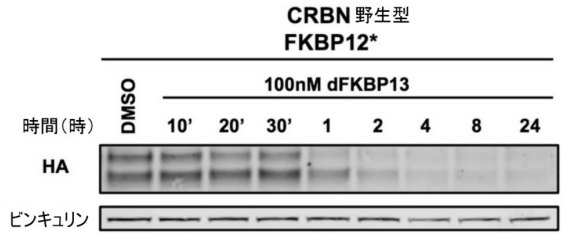
【図８】



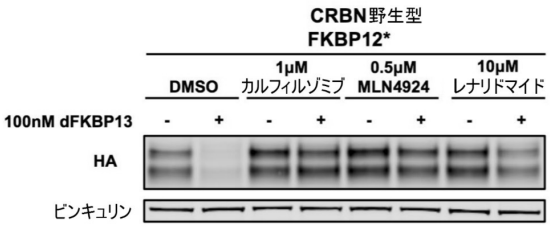
【図９】



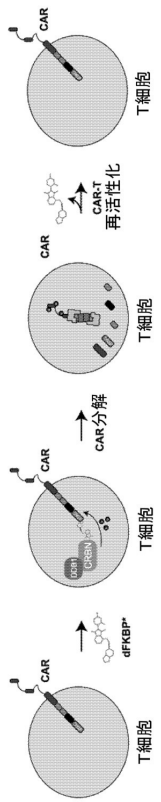
【図１０】



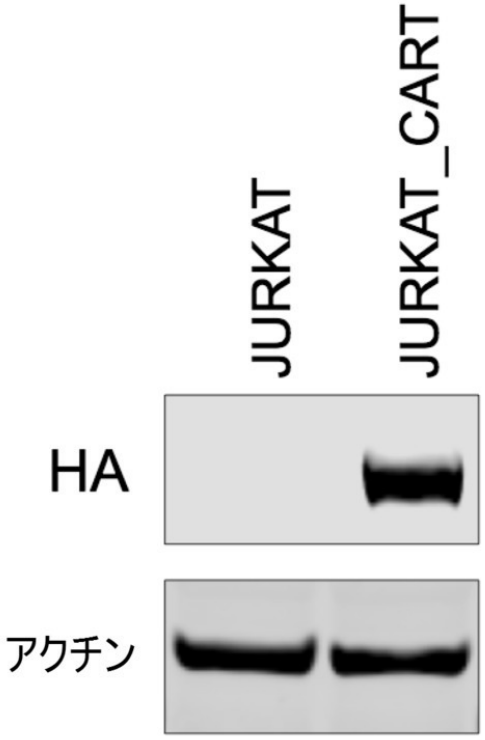
【図１１】



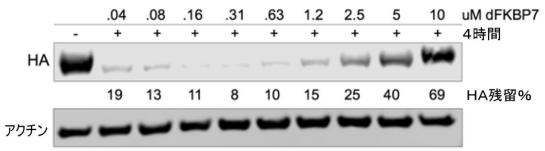
【図１２】



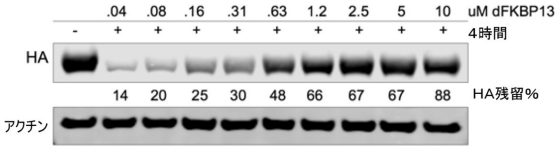
【図１３】



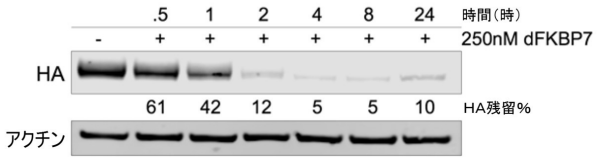
【図１４Ａ】



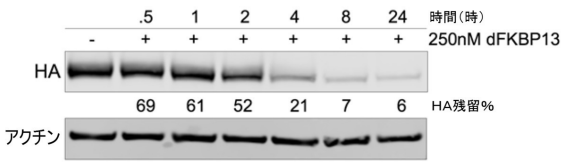
【図１４Ｂ】



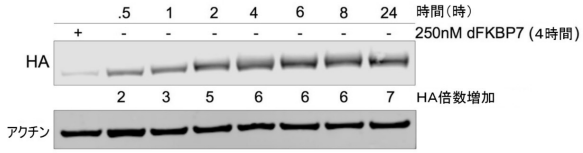
【図１５Ａ】



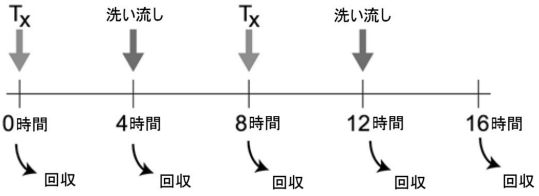
【図１５Ｂ】



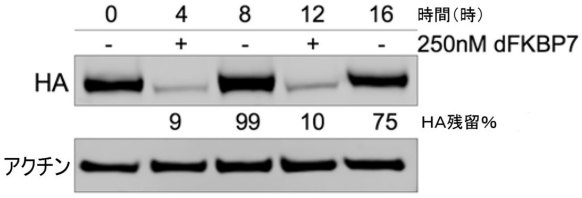
【図１６】



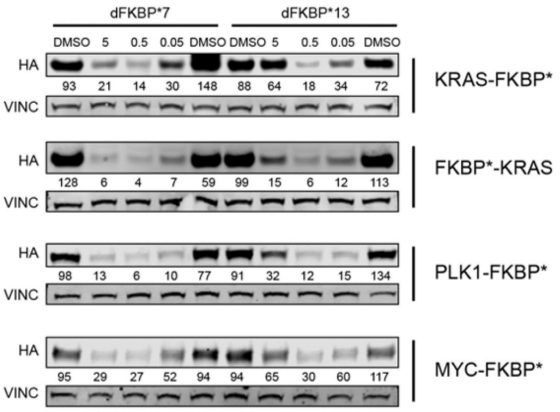
【図１７Ａ】



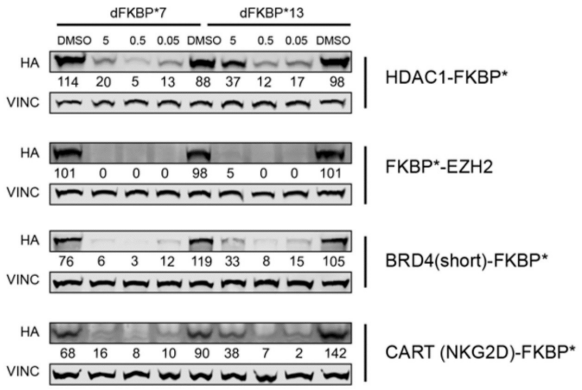
【図１７Ｂ】



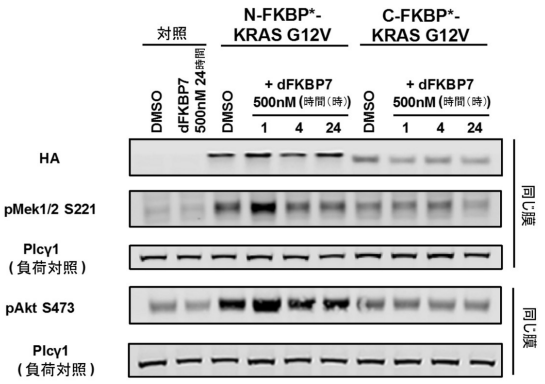
【図１８Ａ】



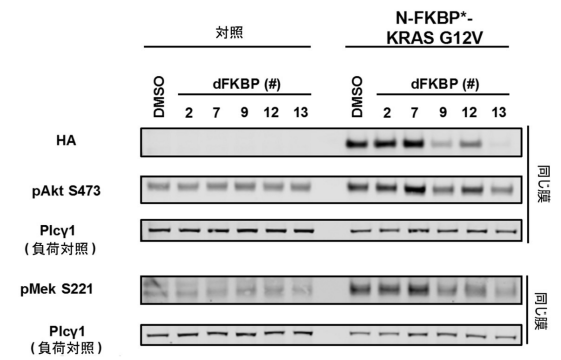
【図１８Ｂ】



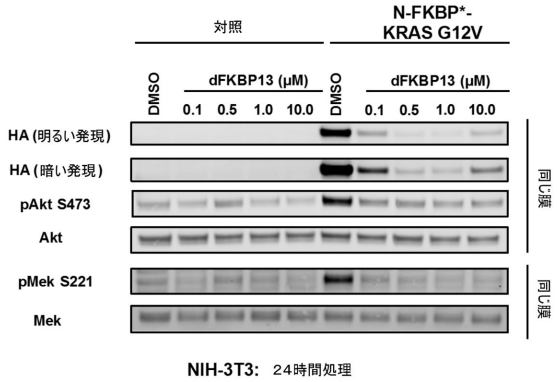
【図１９】



【図２０】

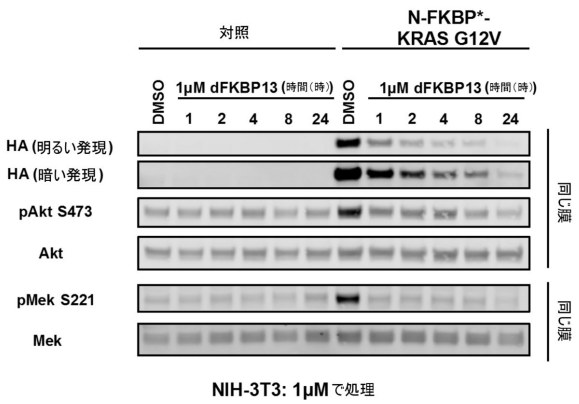


【図２１】

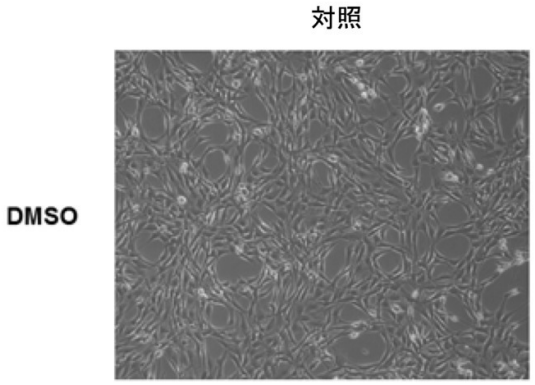


NIH-3T3: 24時間処理

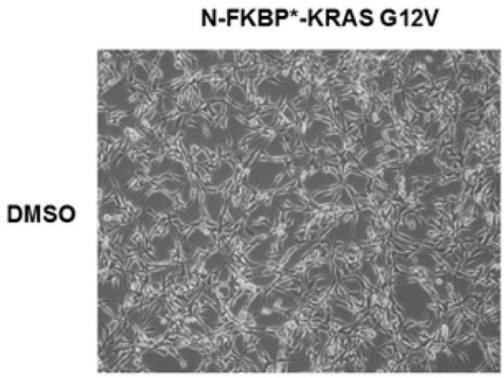
【図２２】



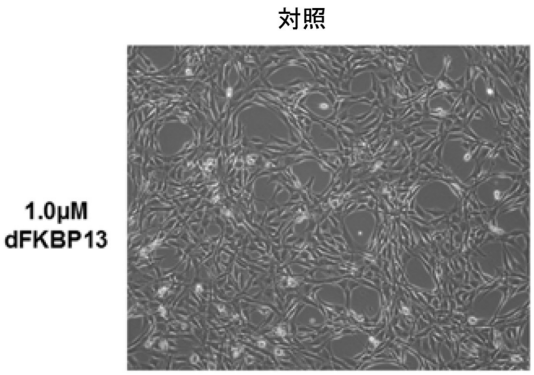
【図２３Ａ】



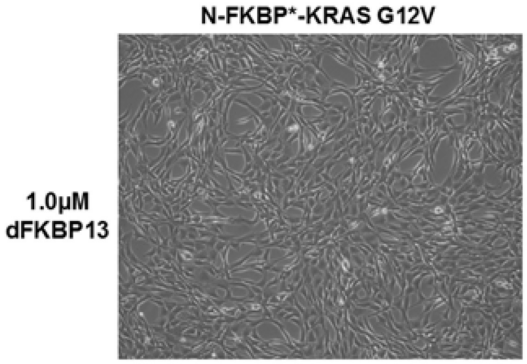
【図２３Ｂ】



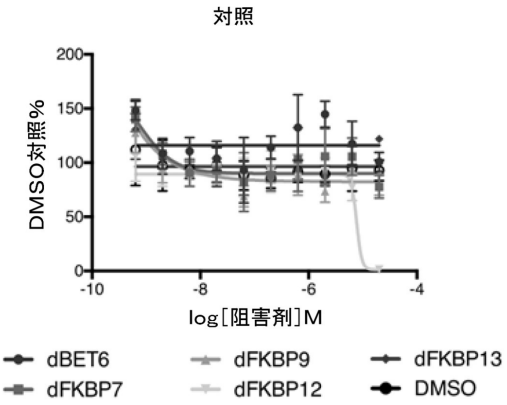
【図２３Ｃ】



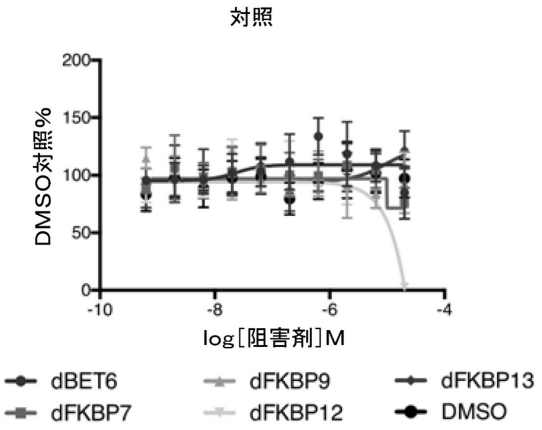
【図２３Ｄ】



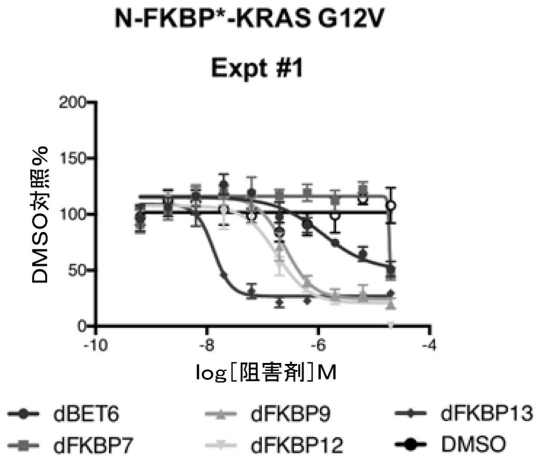
【図２４Ａ】



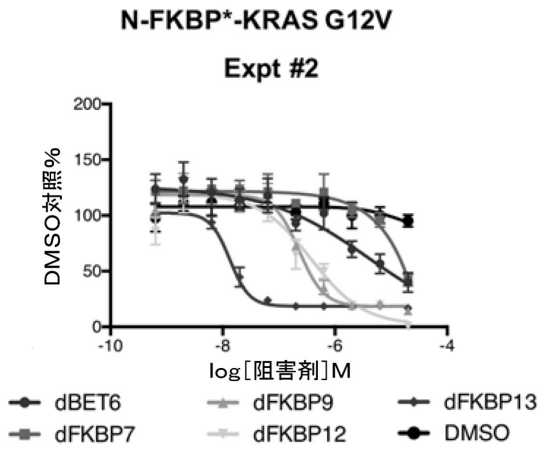
【図２４Ｂ】



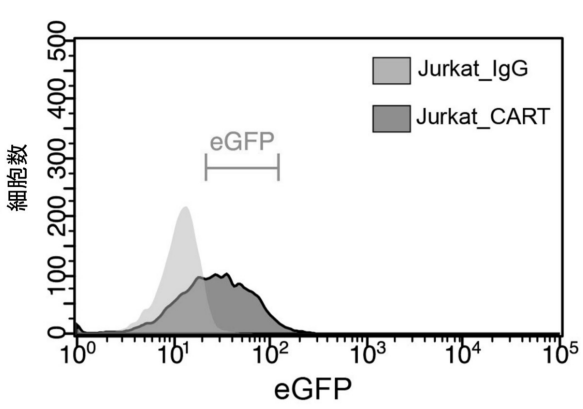
【図２４Ｃ】



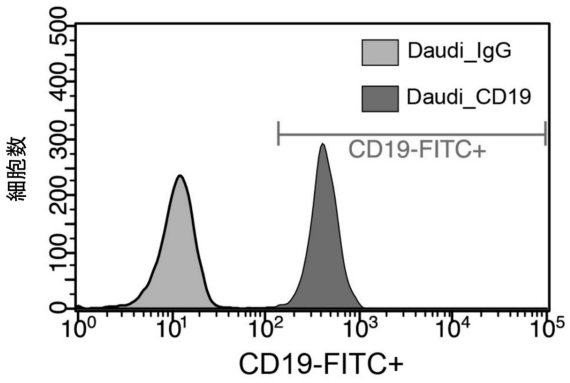
【図２４Ｄ】



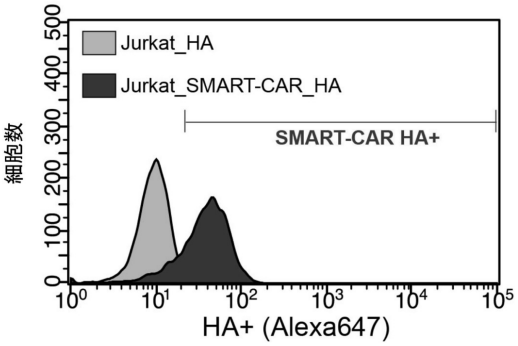
【図２５】



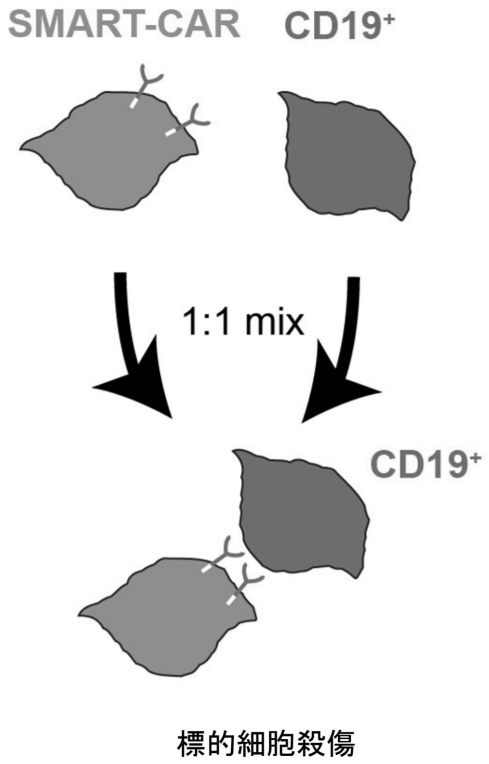
【図２６】



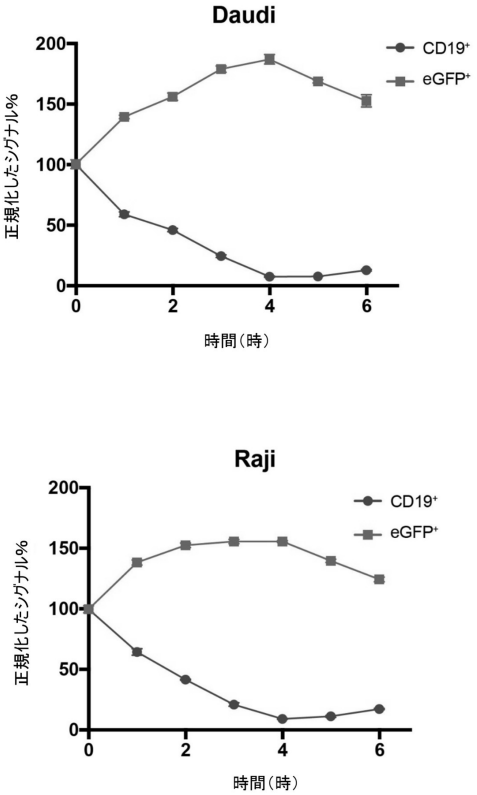
【図２７】



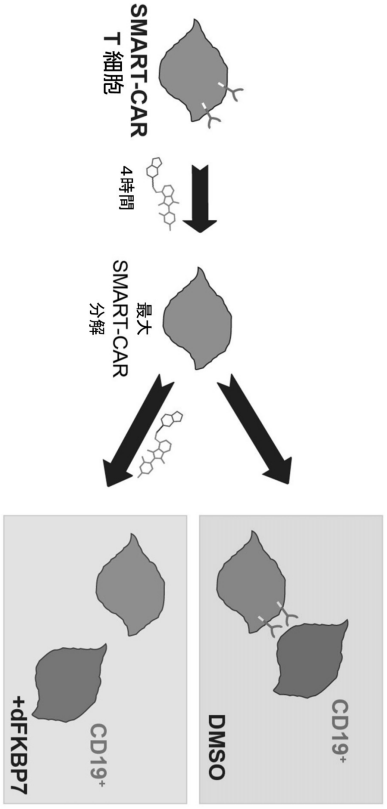
【図２８】



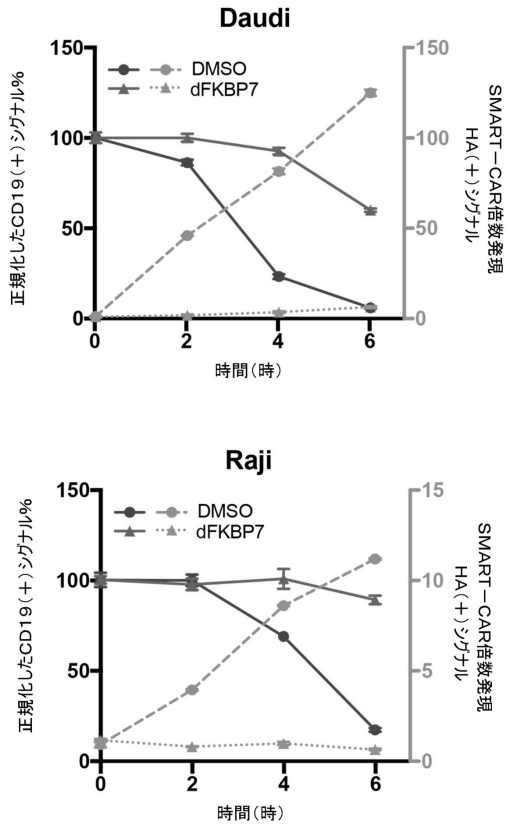
【図２９】



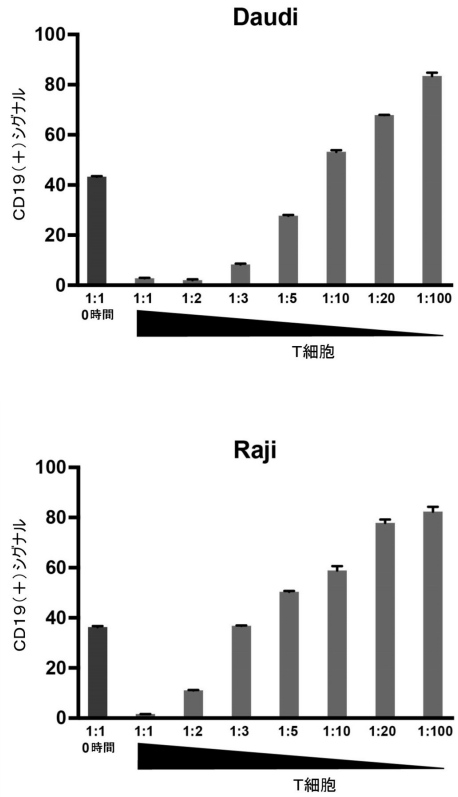
【図３０】



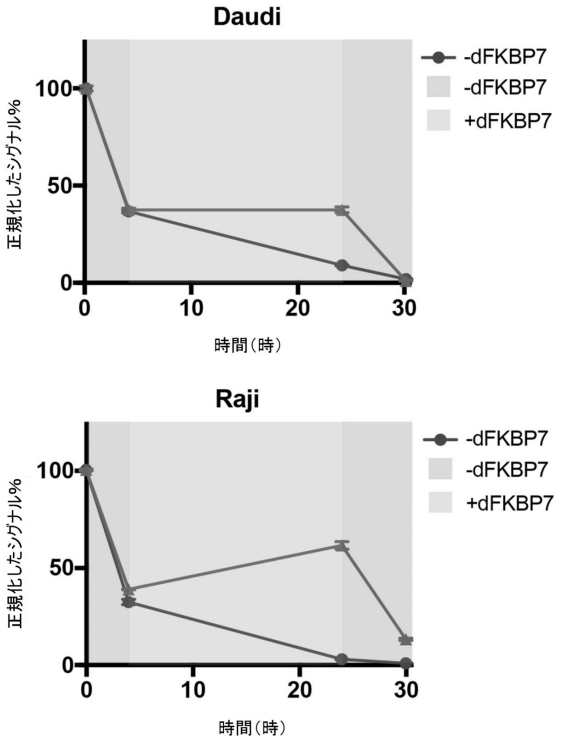
【図３１】



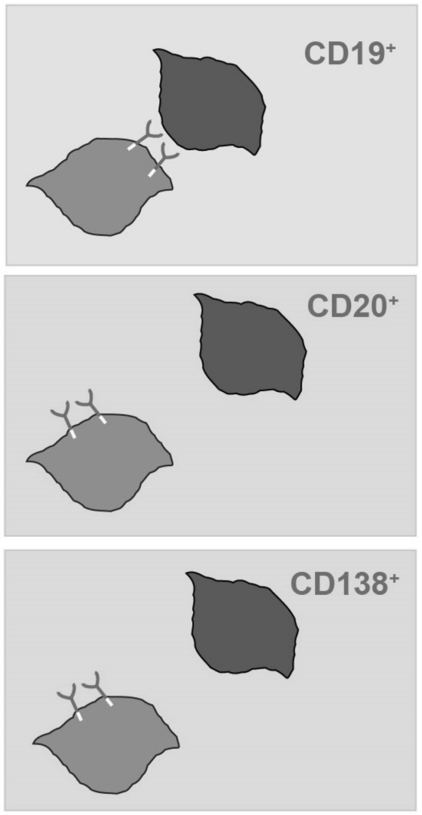
【図３２】



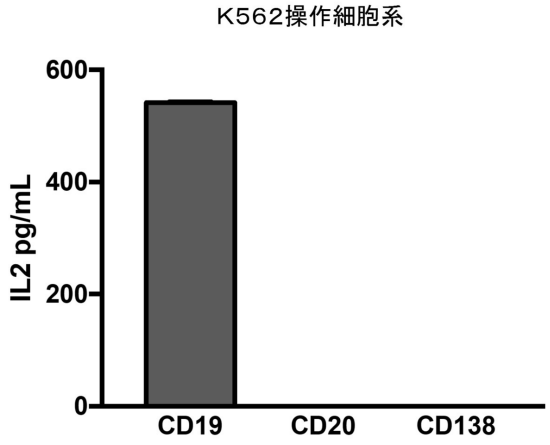
【図３３】



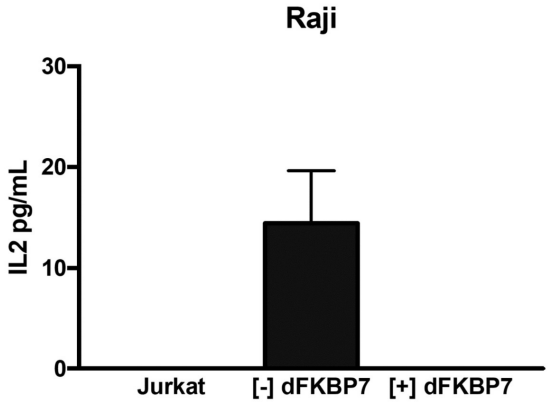
【図３４】



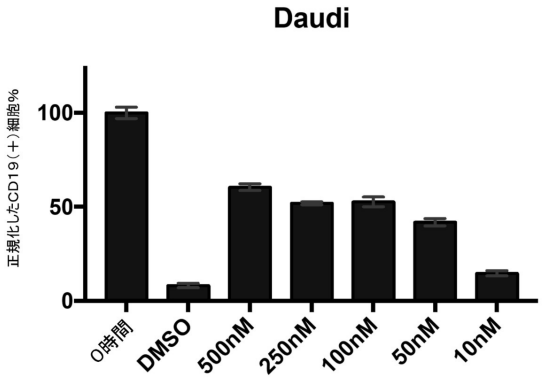
【図３５】



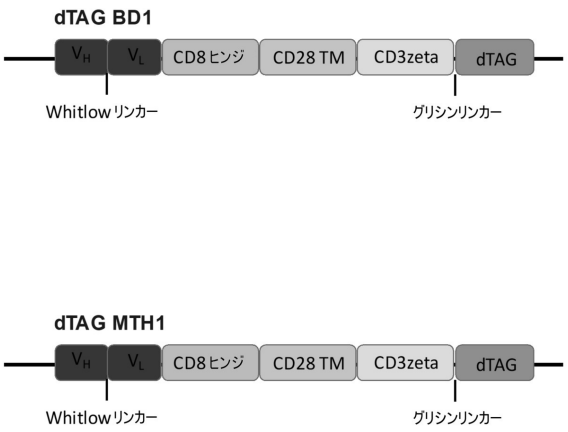
【図３６】



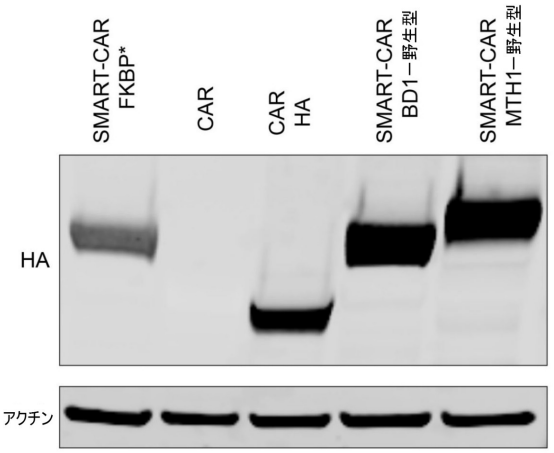
【図３７】



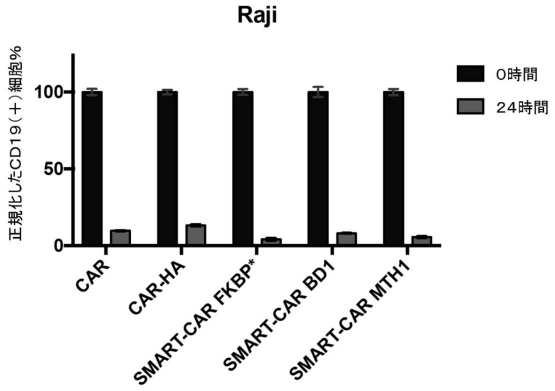
【図３８】



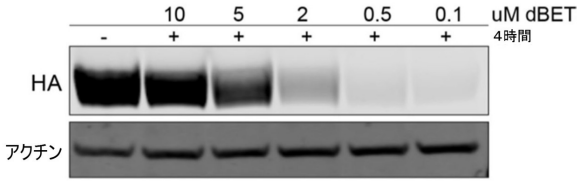
【図３９】



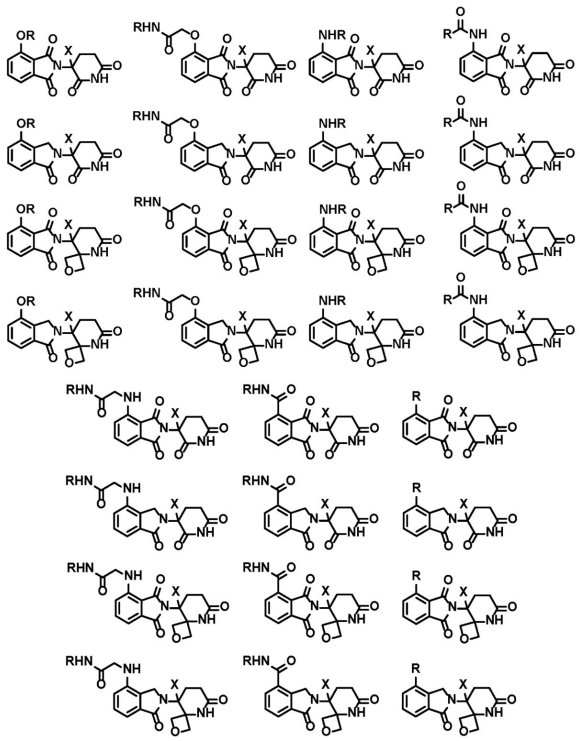
【図４０】



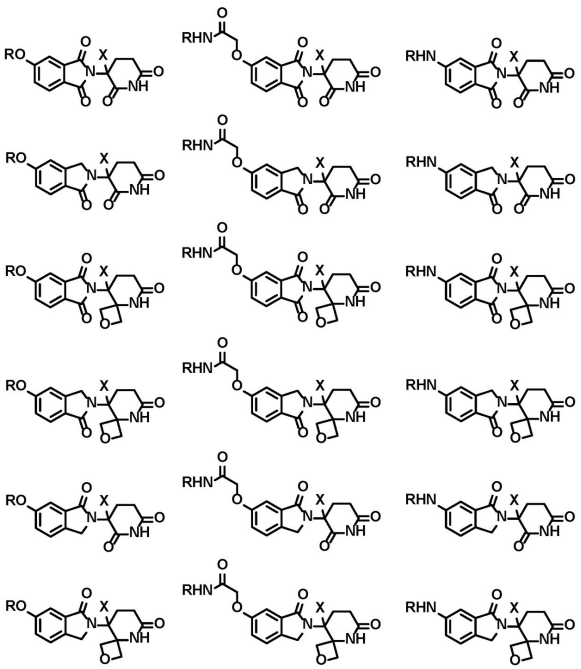
【図４１】



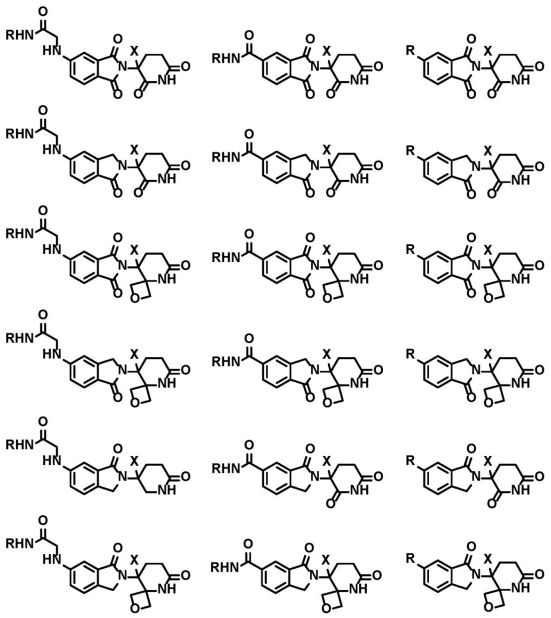
【図４２Ａ】



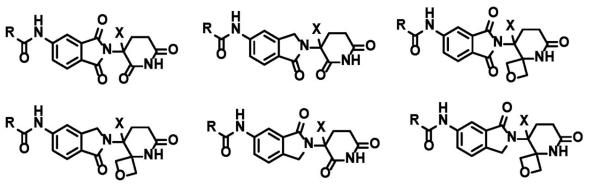
【図４２Ｂ】



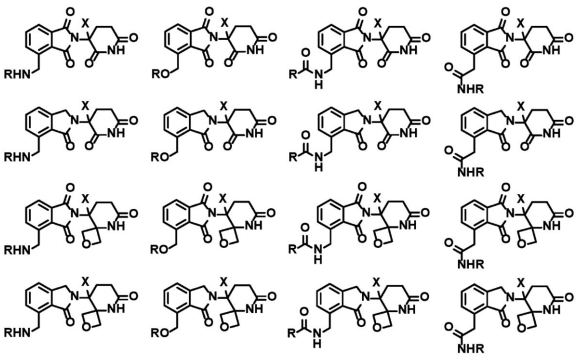
【図４２Ｃ】



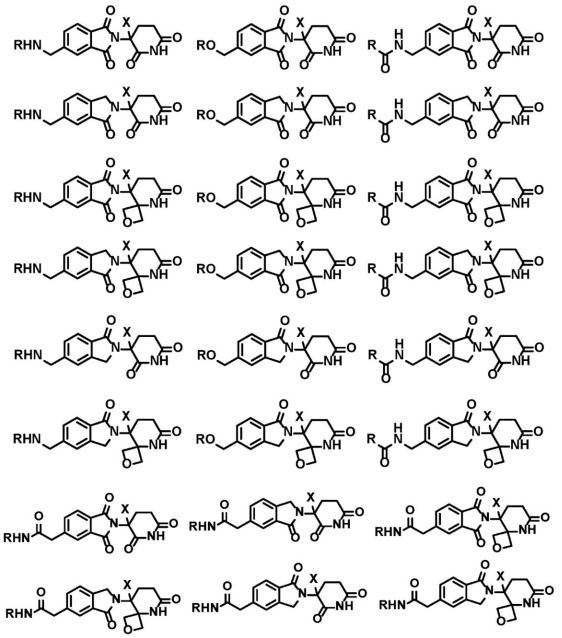
【図４２Ｄ】



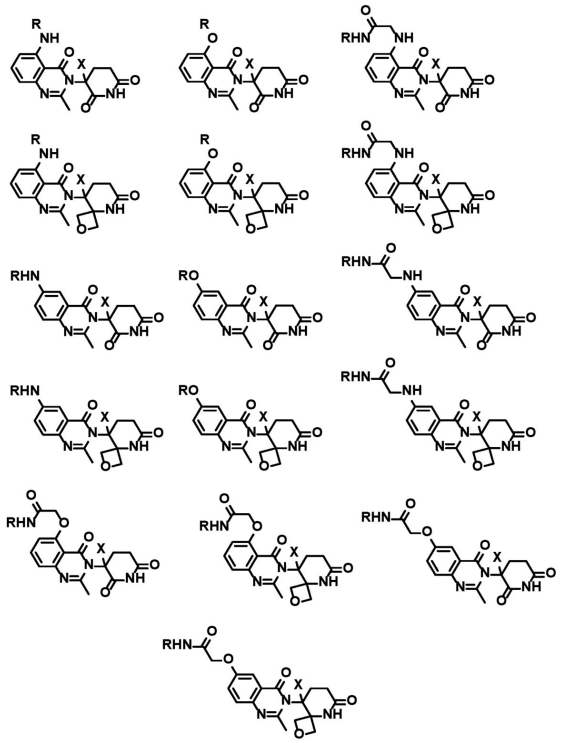
【図４２Ｅ】



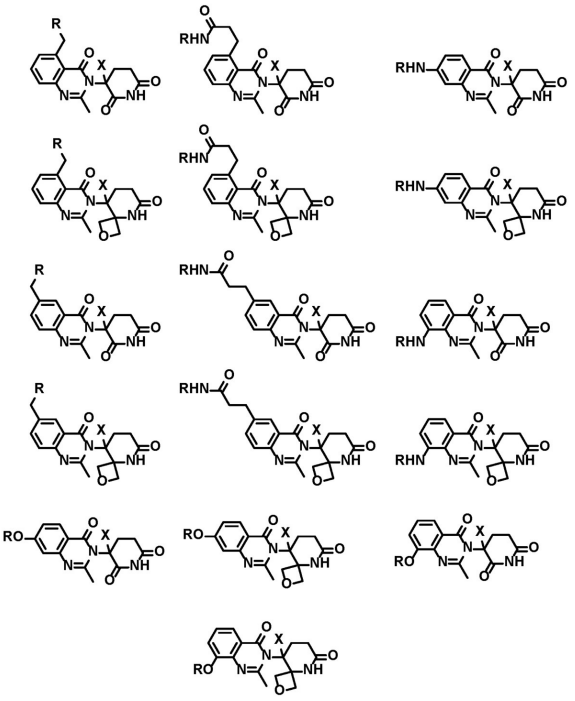
【図４２Ｆ】



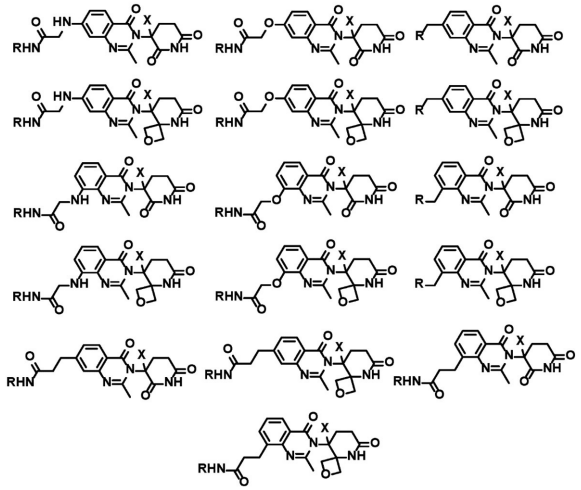
【図４２Ｇ】



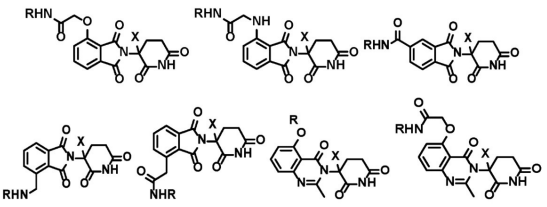
【図４２Ｈ】



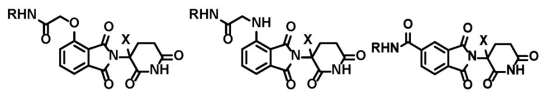
【図４２Ｉ】



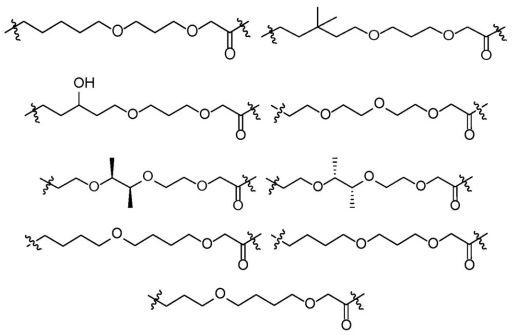
【図４３】



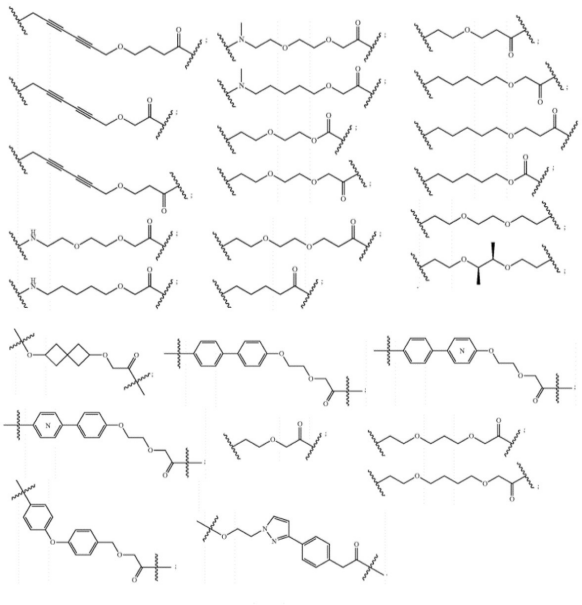
【図４４】



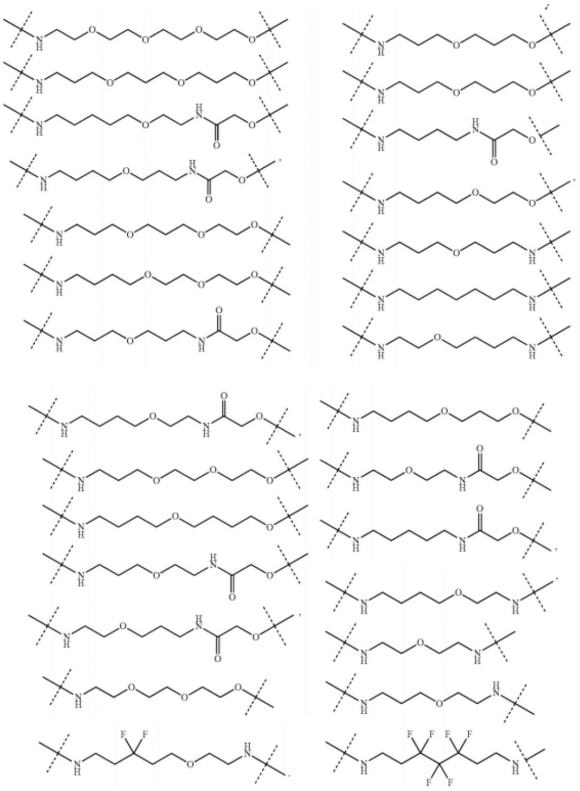
【図４５】



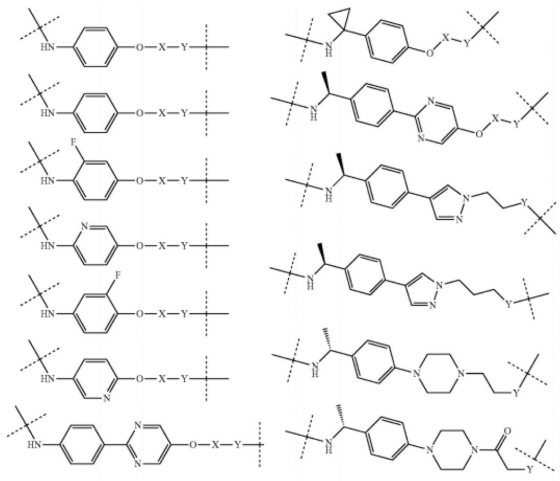
【図４６】



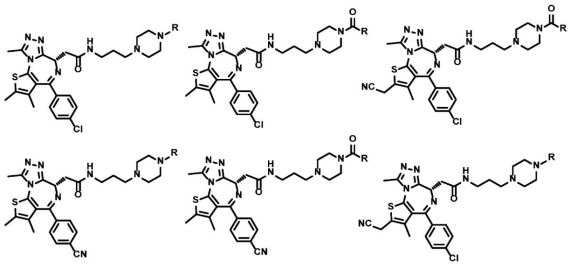
【図４７】



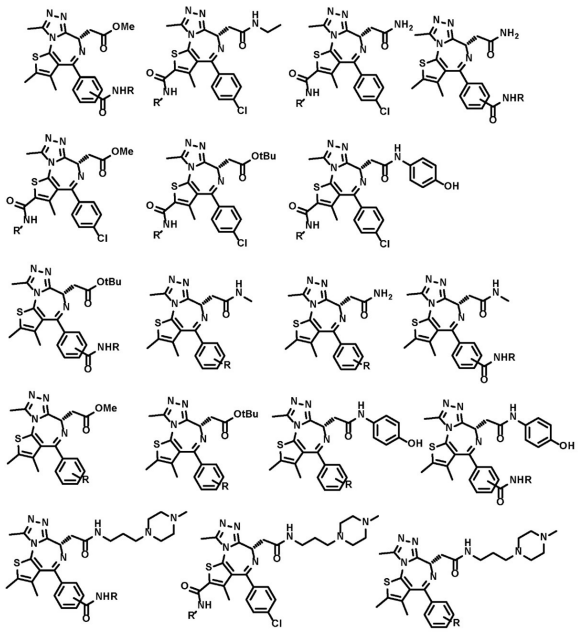
【図４８】



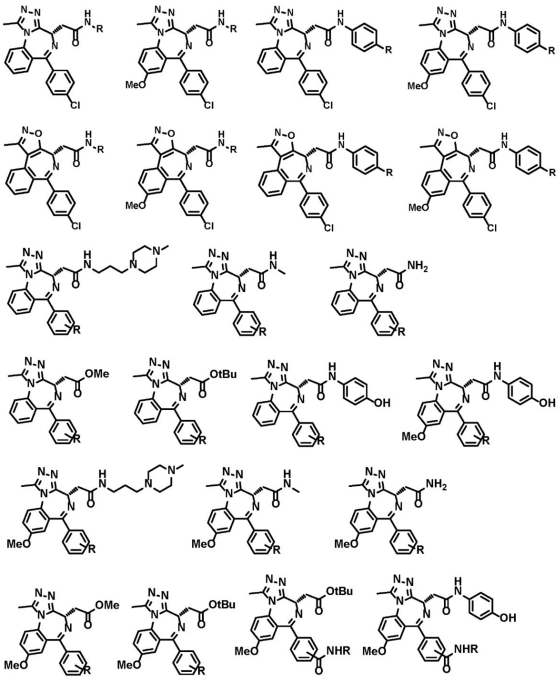
【図４９Ａ】



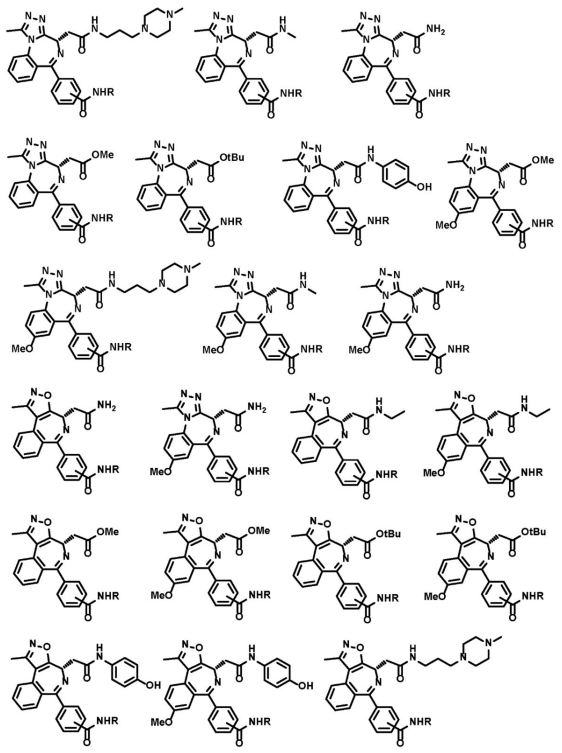
【図４９Ｂ】



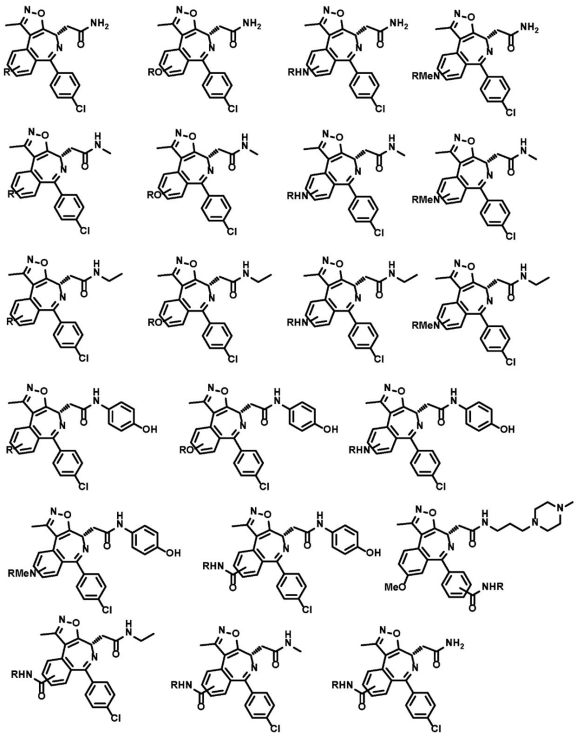
【図４９Ｃ】



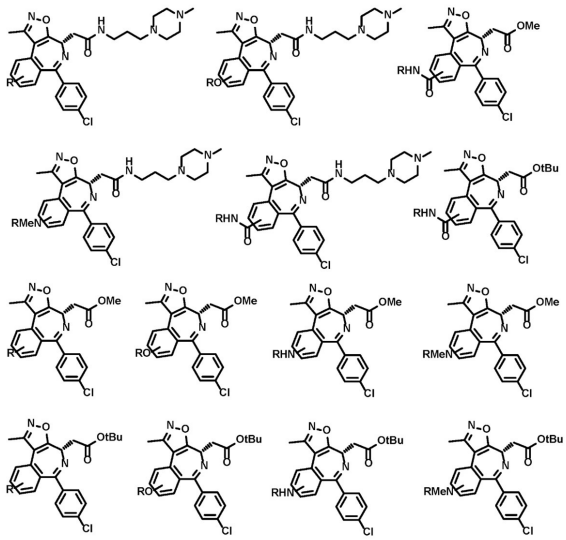
【図４９Ｄ】



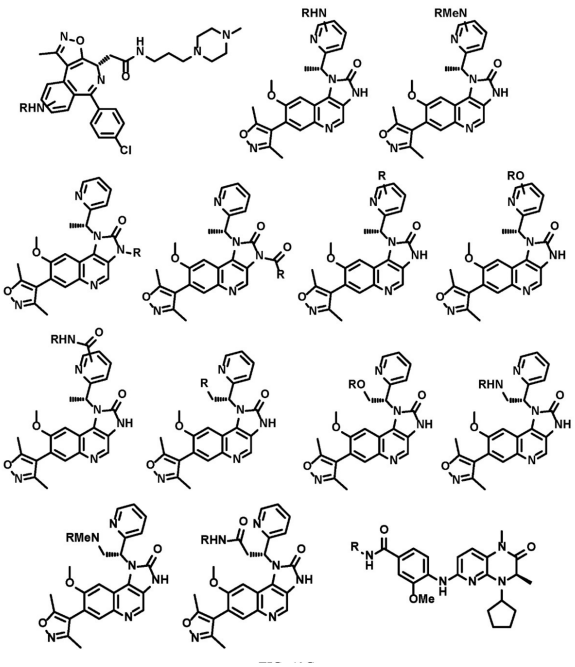
【図４９Ｅ】



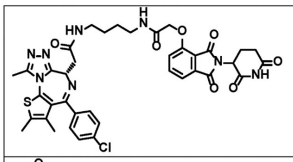
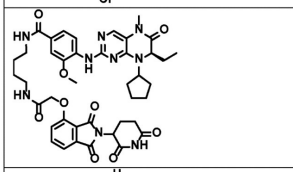
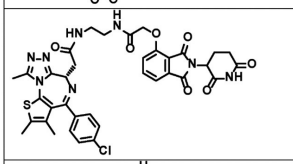
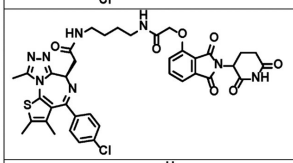
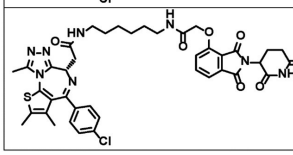
【図４９Ｆ】



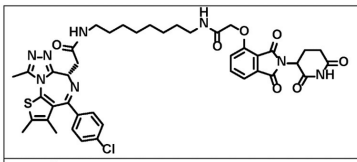
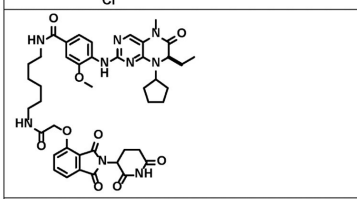
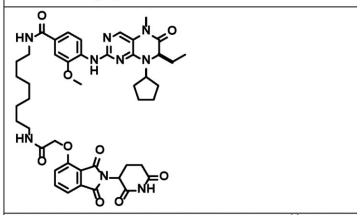
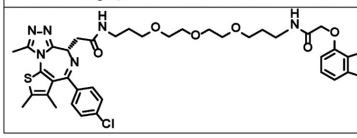
【図４９Ｇ】



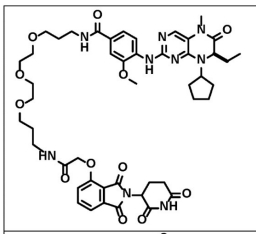
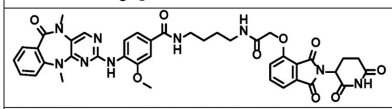
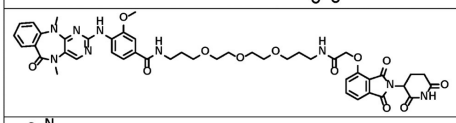
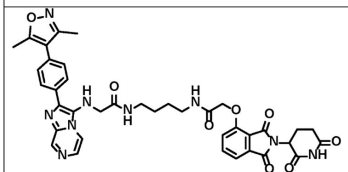
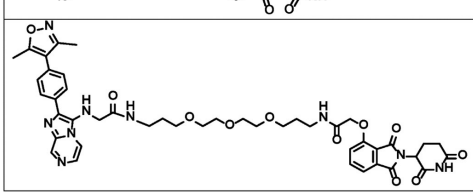
【図５０Ａ】

	dBET1
	dBET2
	dBET3
	dBET4
	dBET5

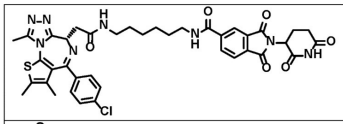
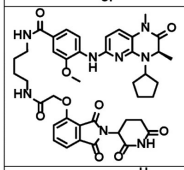
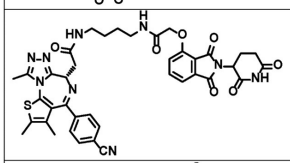
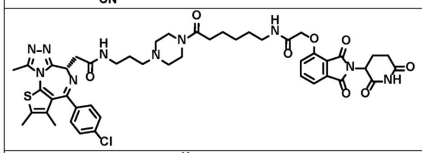
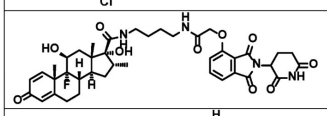
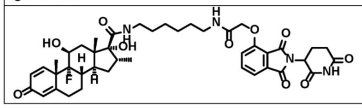
【図５０Ｂ】

	dBET6
	dBET7
	dBET8
	dBET9

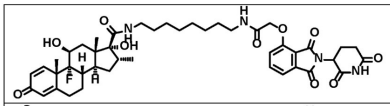
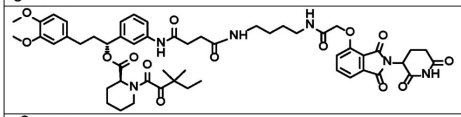
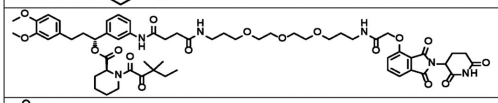
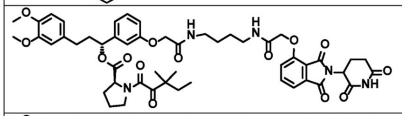
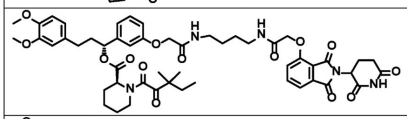
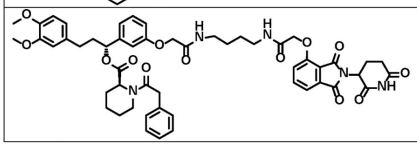
【図５０Ｃ】

	dBET10
	dBET11
	dBET12
	dBET13
	dBET14

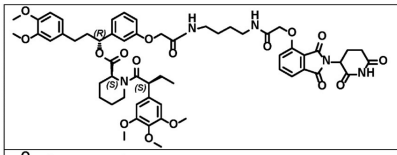
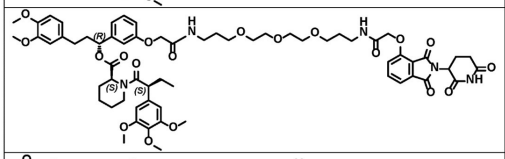
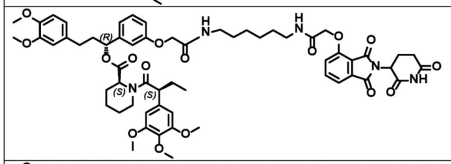
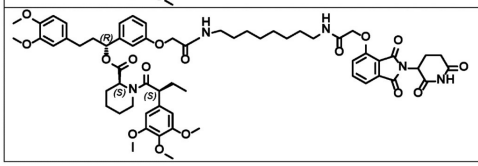
【図５０Ｄ】

	dBET15
	dBET16
	dBET17
	dBET18
	dGR1
	dGR2

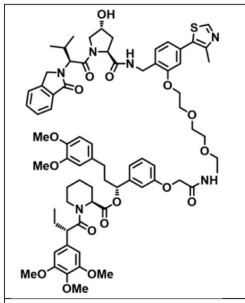
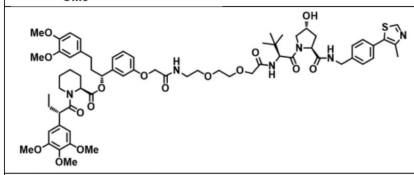
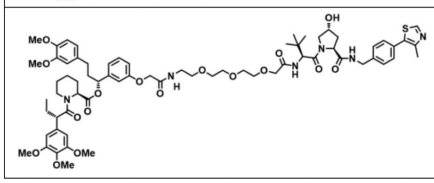
【図５０Ｅ】

	dGR3
	dFKBP-1
	dFKBP-2
	dFKBP-3
	dFKBP-4
	dFKBP-5

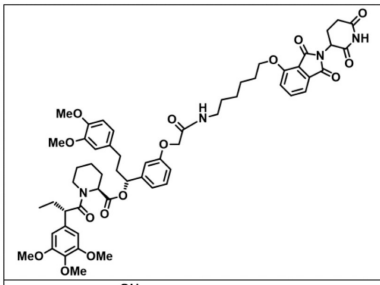
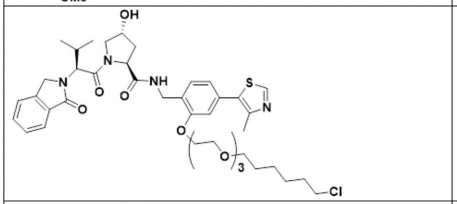
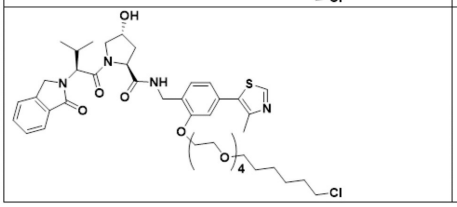
【図５０Ｆ】

	dFKBP-6
	dFKBP-7
	dFKBP-8
	dFKBP-9

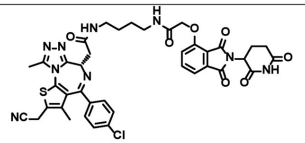
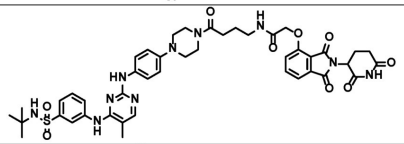
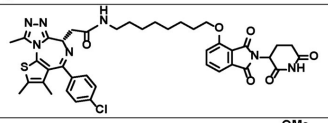
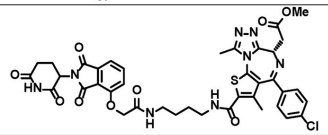
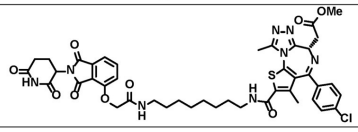
【図５０Ｇ】

	dFKBP-10
	dFKBP-11
	dFKBP-12

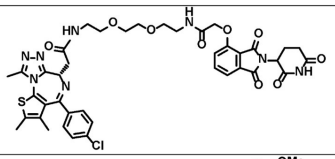
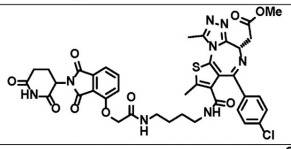
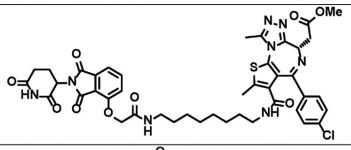
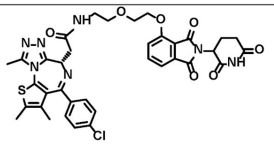
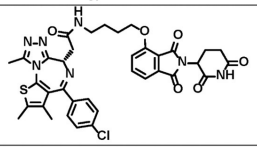
【図５０Ｈ】

	dFKBP-13
	dHalo-1
	dHalo-2

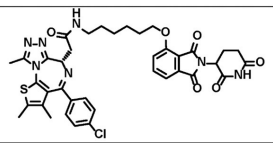
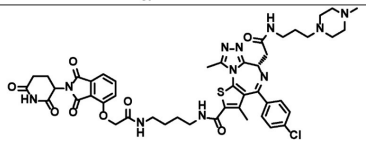
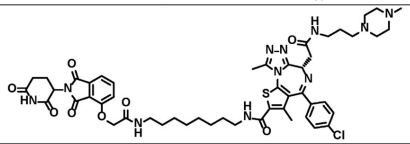
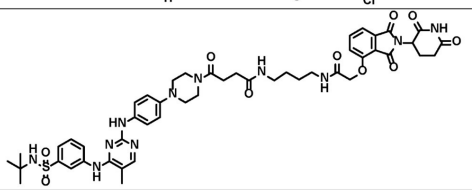
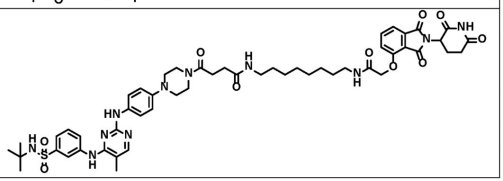
【図５１Ａ】

化合物番号	構造
dBET19	
dBET20	
dBET21	
dBET22	
dBET23	

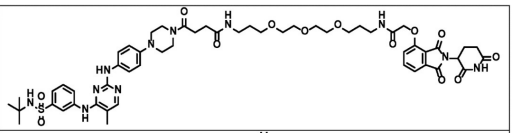
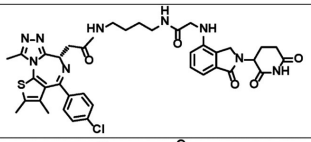
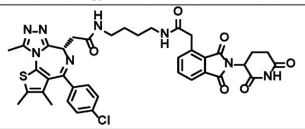
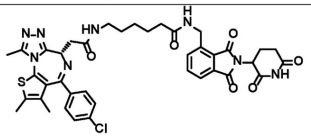
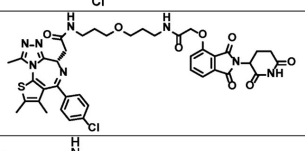
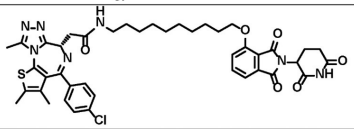
【図５１Ｂ】

dBET24	
dBET25	
dBET26	
dBET27	
dBET28	

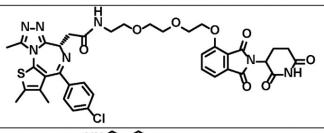
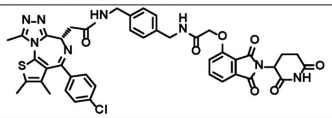
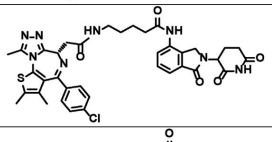
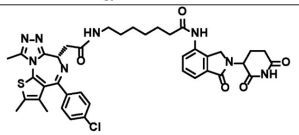
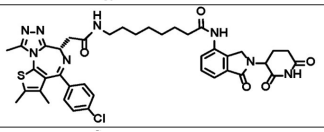
【図５１Ｃ】

dBET29	
dBET30	
dBET31	
dBET32	
dBET33	

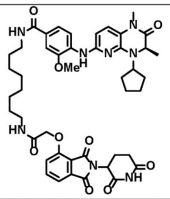
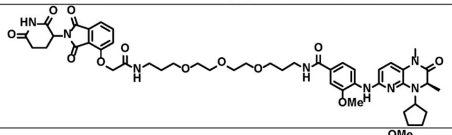
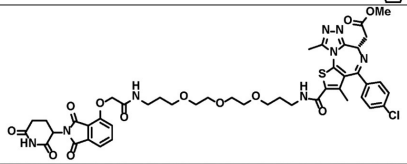
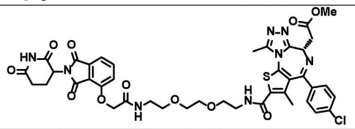
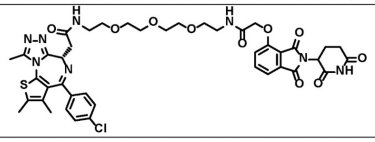
【図５１Ｄ】

dBET34	
dBET35	
dBET36	
dBET37	
dBET38	
dBET39	

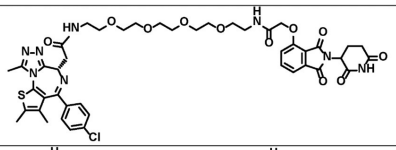
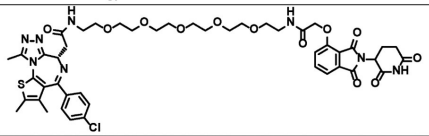
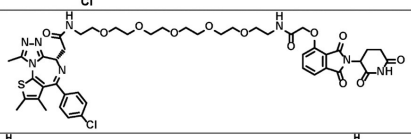
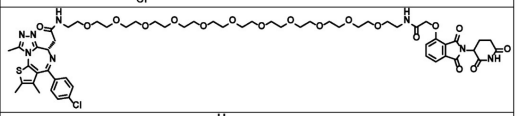
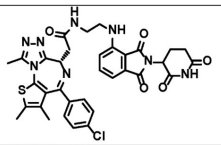
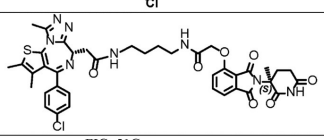
【図５１Ｅ】

dBET40	
dBET41	
dBET42	
dBET43	
dBET44	

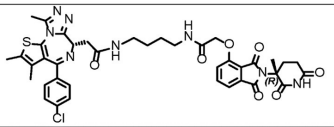
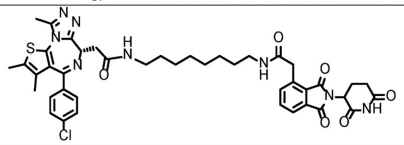
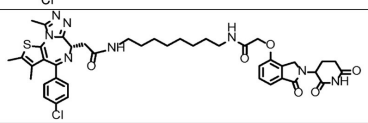
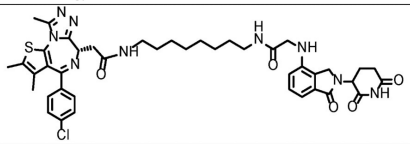
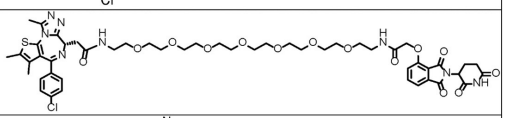
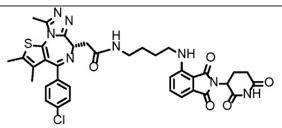
【図５１Ｆ】

dBET45	
dBET46	
dBET50	
dBET51	
dBET52	

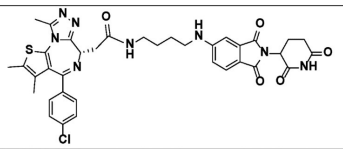
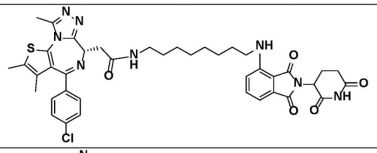
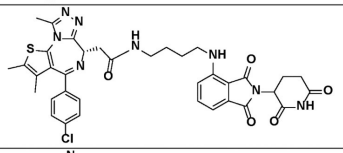
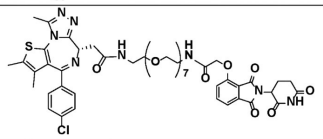
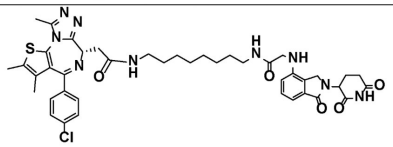
【図５１Ｇ】

dBET53	
dBET54	
dBET55	
dBET56	
dBET57	
dBET58	

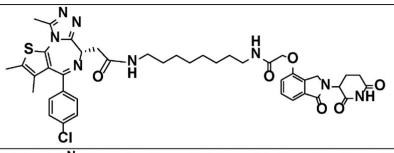
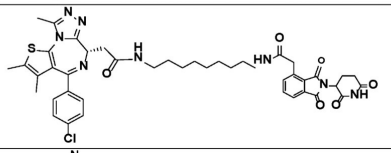
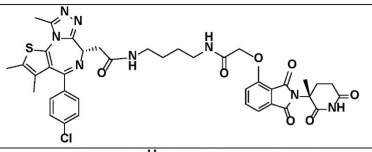
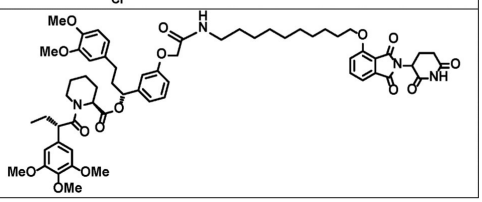
【図５１Ｈ】

dBET59	
dBET60	
dBET61	
dBET62	
dBET63	
dBET64	

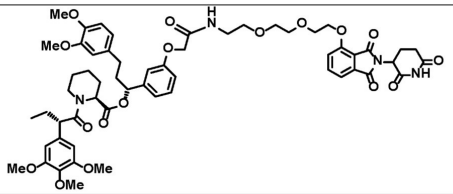
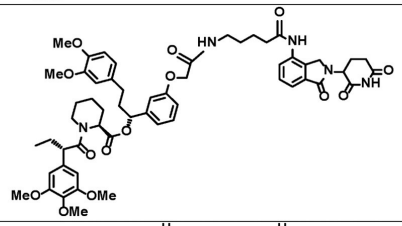
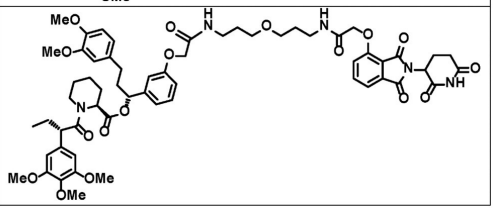
【図５１Ｉ】

dBET100	
dBET101	
dBET102	
dBET103	
dBET104	

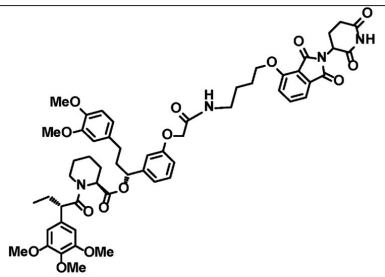
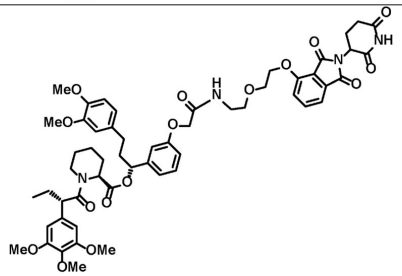
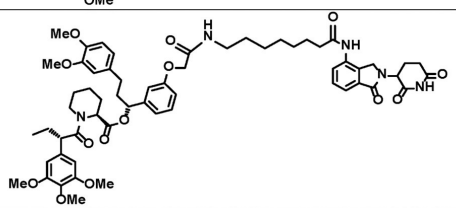
【図５１Ｊ】

dBET105	
dBET106	
dBET107	
dFKBP-14	

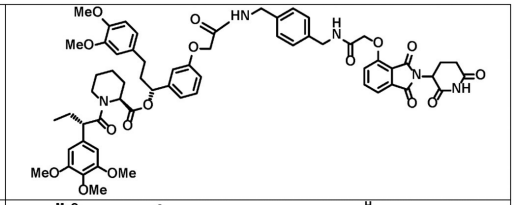
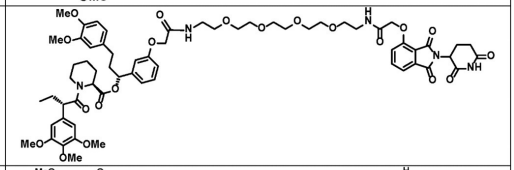
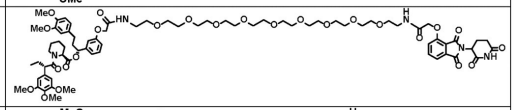
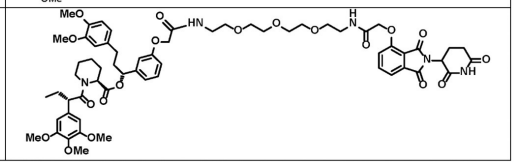
【図５１Ｋ】

dFKBP-15	
dFKBP-16	
dFKBP-17	

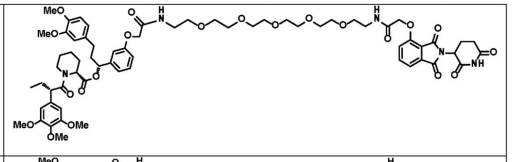
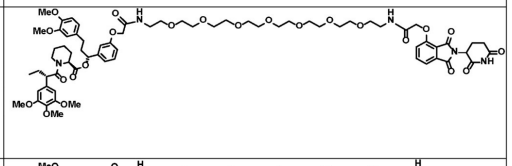
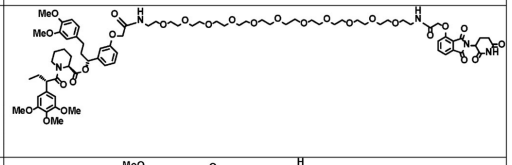
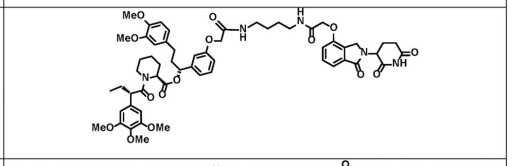
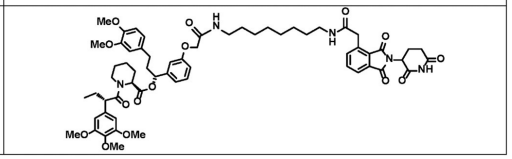
【図５１Ｌ】

dFKBP-18	
dFKBP-19	
dFKBP-20	

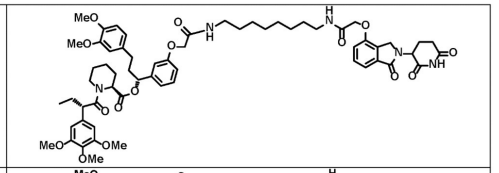
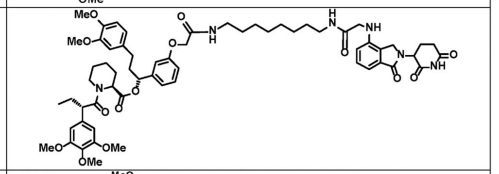
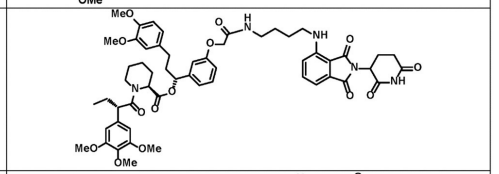
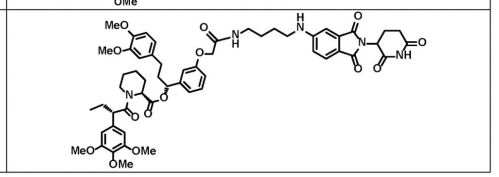
【図５１Ｍ】

dFKBP-21	
dFKBP-24	
dFKBP-25	
dFKBP-26	

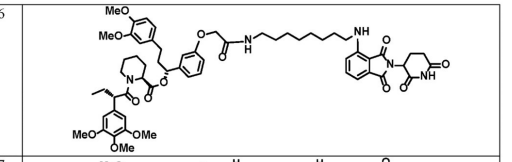
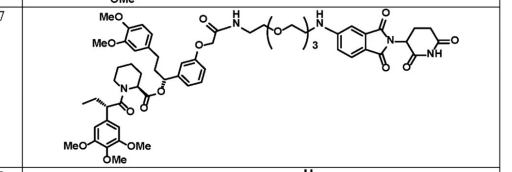
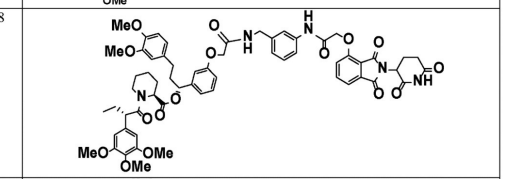
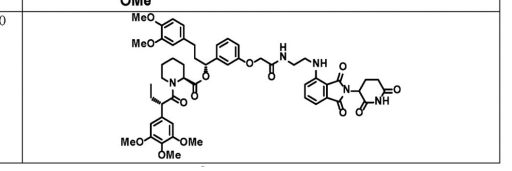
【図５１Ｎ】

dFKBP-27	
dFKBP-28	
dFKBP-29	
dFKBP-30	
dFKBP-31	

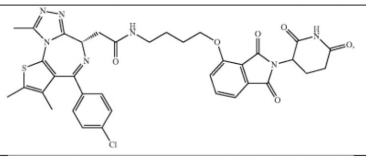
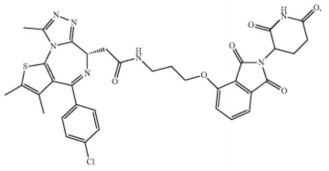
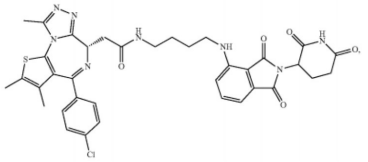
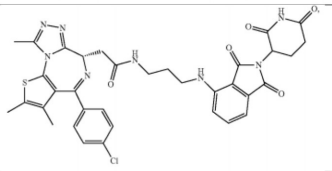
【図５１Ｏ】

dFKBP-32	
dFKBP-33	
dFKBP-34	
dKFBP-35	

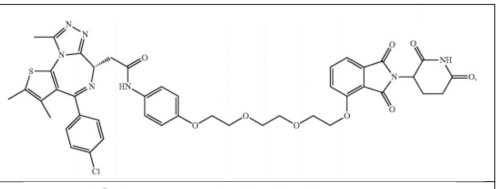
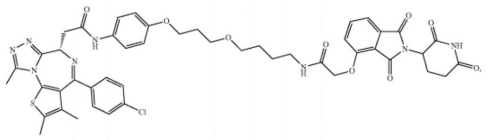
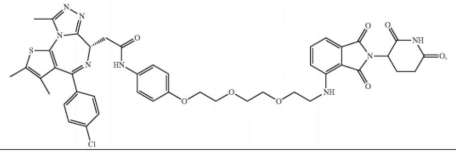
【図５１Ｐ】

dFKBP-36	
dFKBP-37	
dFKBP-38	
dFKBP100	

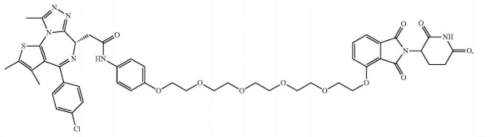
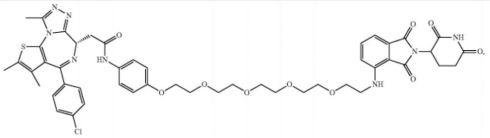
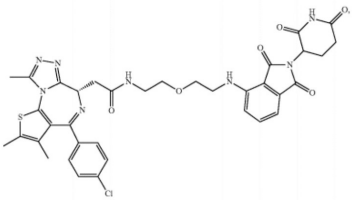
【図５２Ａ】

化合物番号	構造
dBET200	
dBET201	
dBET202	
dBET203	

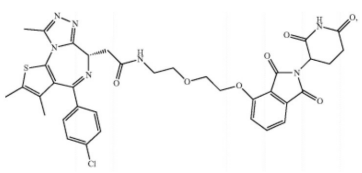
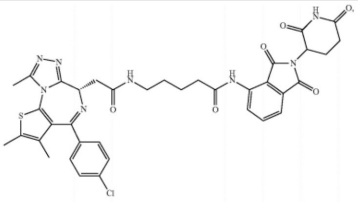
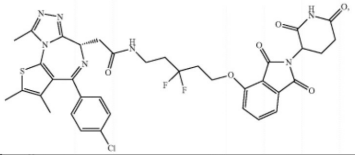
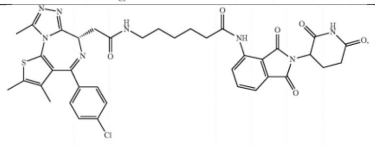
【図５２Ｂ】

dBET204	
dBET205	
dBET206	
dBET207	
dBET208	

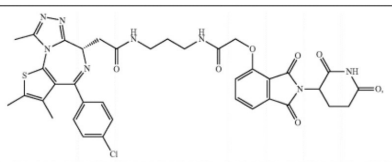
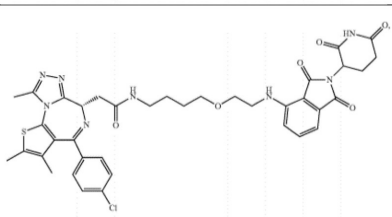
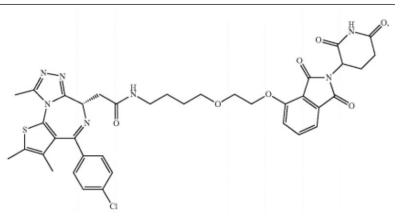
【図５２Ｃ】

dBET209	
dBET210	
dBET211	
dBET212	

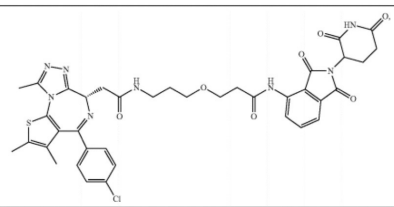
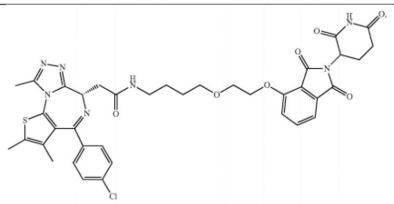
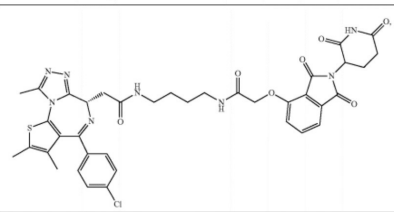
【図５２Ｄ】

dBET213	
dBET214	
dBET215	
dBET216	

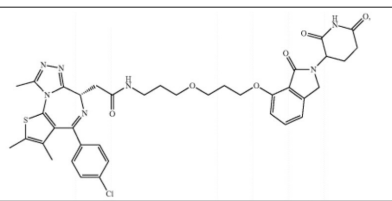
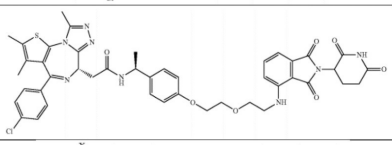
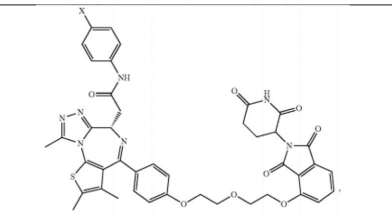
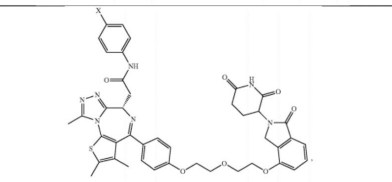
【図５２Ｅ】

dBET217	
dBET218	
dBET219	

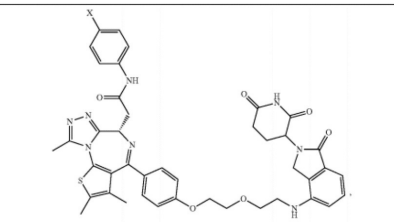
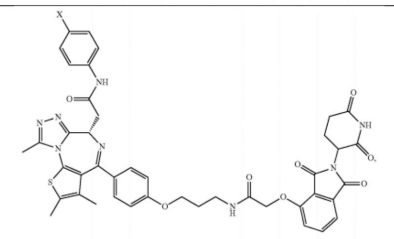
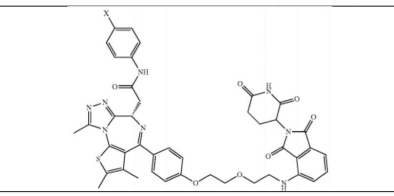
【図５２Ｆ】

dBET220	
dBET221	
dBET222	

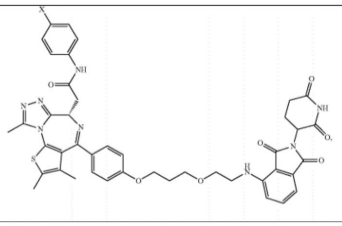
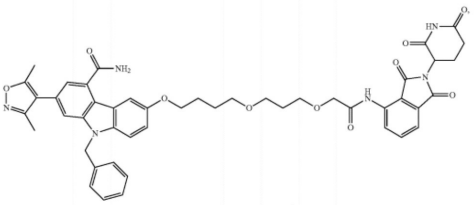
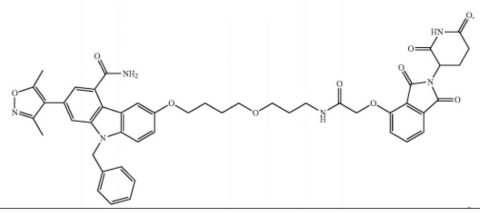
【図５２Ｇ】

dBET223	
dBET224	
dBET225	
dBET226	

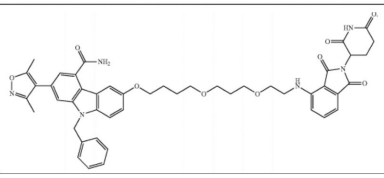
【図５２Ｈ】

dBET227	
dBET228	
dBET229	

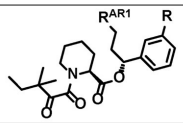
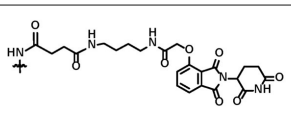
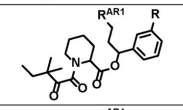
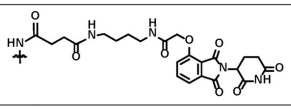
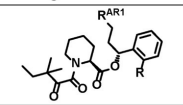
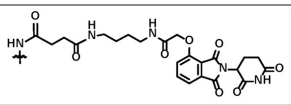
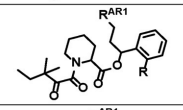
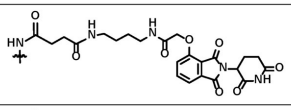
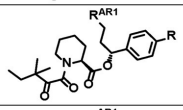
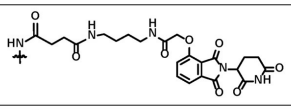
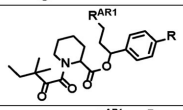
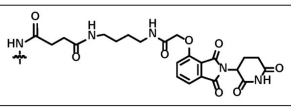
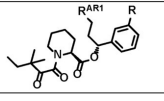
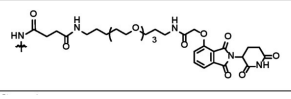
【図５２Ｉ】

dBET230	
dBET231	
dBET232	

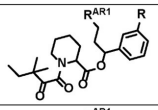
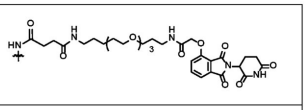
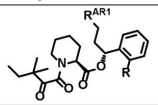
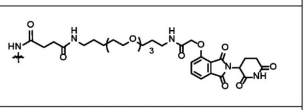
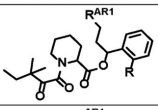
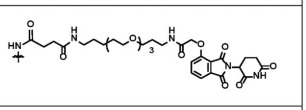
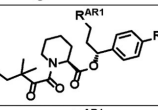
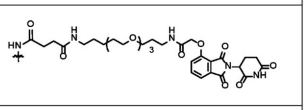
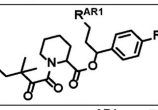
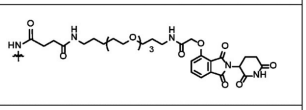
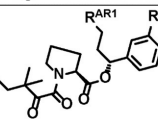
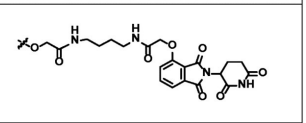
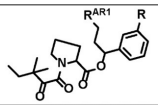
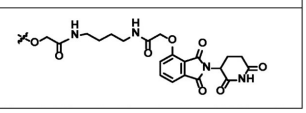
【図５２Ｊ】

dBET233	

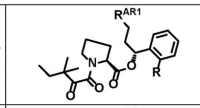
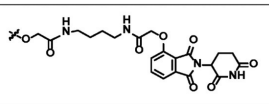
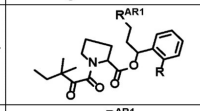
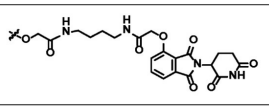
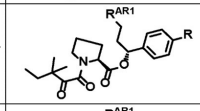
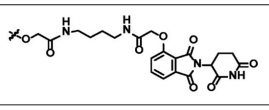
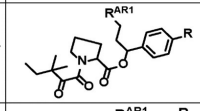
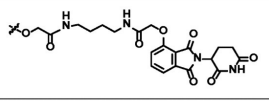
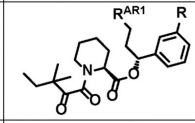
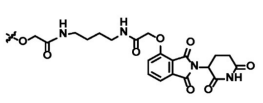
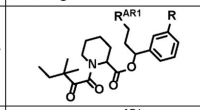
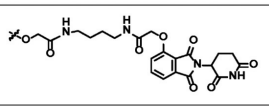
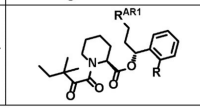
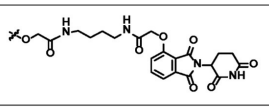
【図５３Ａ】

化合物番号	構造	R
dFKBP-1-I-m		
dFKBP-1-I-m″		
dFKBP-1-I-o		
dFKBP-1-I-o″		
dFKBP-1-I-p		
dFKBP-1-I-p″		
dFKBP-2-I-m		

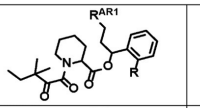
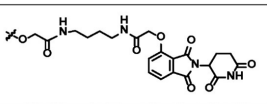
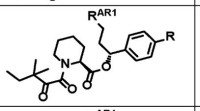
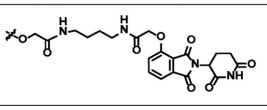
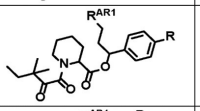
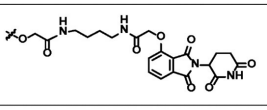
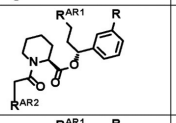
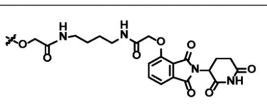
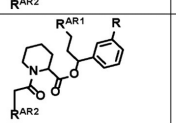
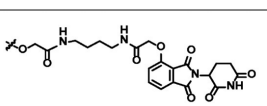
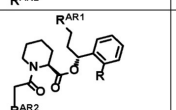
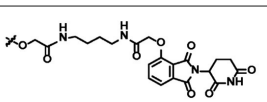
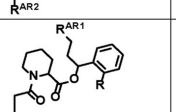
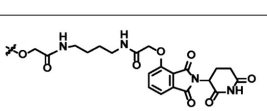
【図５３Ｂ】

dFKBP-2-I-m″		
dFKBP-2-I-o		
dFKBP-2-I-o″		
dFKBP-2-I-p		
dFKBP-2-I-p″		
dFKBP-3-I-m		
dFKBP-3-I-m″		

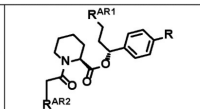
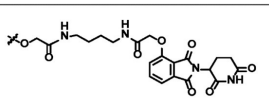
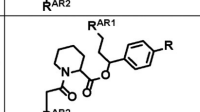
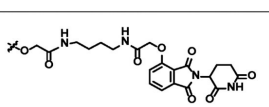
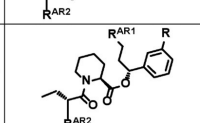
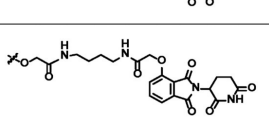
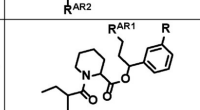
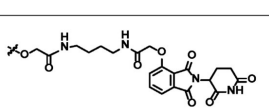
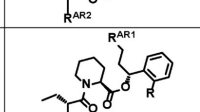
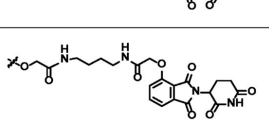
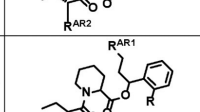
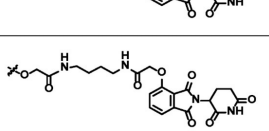
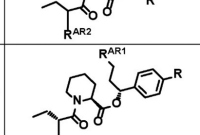
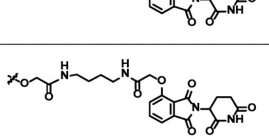
【図５３Ｃ】

dFKBP-3-I-o		
dFKBP-3-I-o″		
dFKBP-3-I-p		
dFKBP-3-I-p″		
dFKBP-4-I-m		
dFKBP-4-I-m″		
dFKBP-4-I-o		

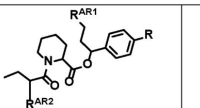
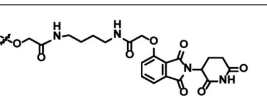
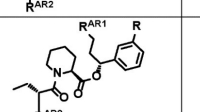
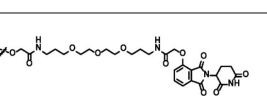
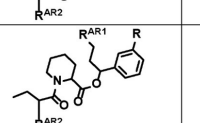
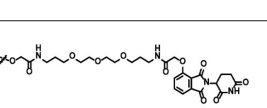
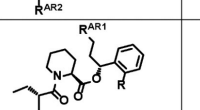
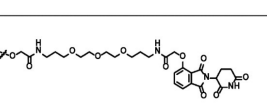
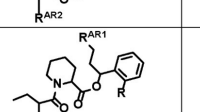
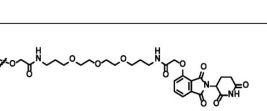
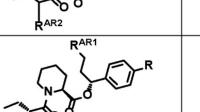
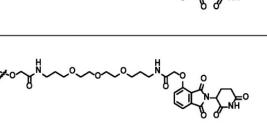
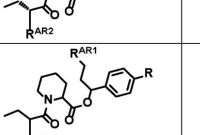
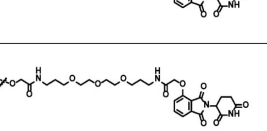
【図５３Ｄ】

dFKBP-4-I-o″		
dFKBP-4-I-p		
dFKBP-4-I-p″		
dFKBP-5-I-m		
dFKBP-5-I-m″		
dFKBP-5-I-o		
dFKBP-5-I-o″		

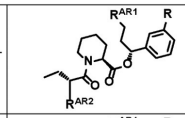
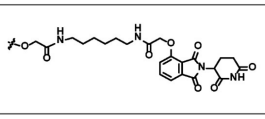
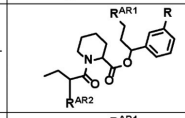
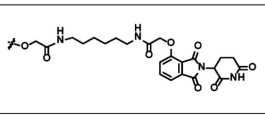
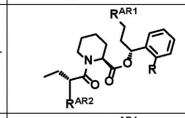
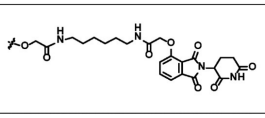
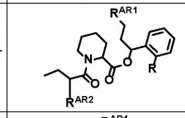
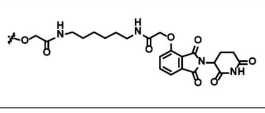
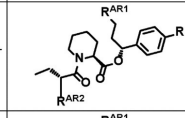
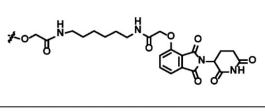
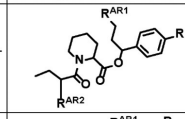
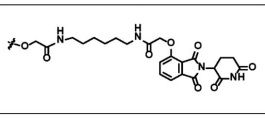
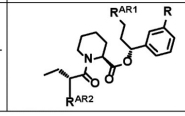
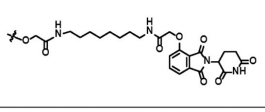
【図５３Ｅ】

dFKBP-5-I-p		
dFKBP-5-I-p″		
dFKBP-6-I-m		
dFKBP-6-I-m″		
dFKBP-6-I-o		
dFKBP-6-I-o″		
dFKBP-6-I-p		

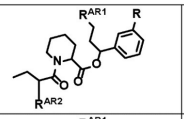
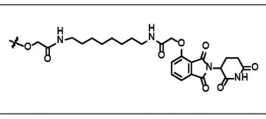
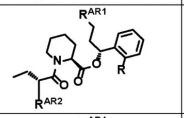
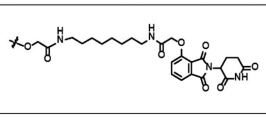
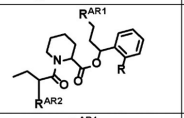
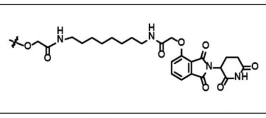
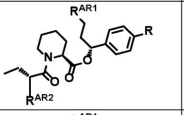
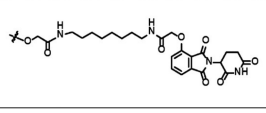
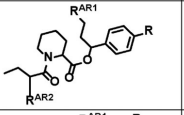
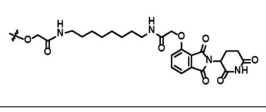
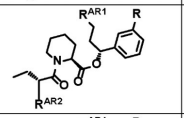
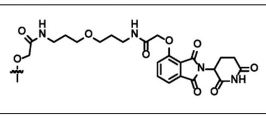
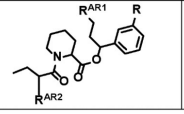
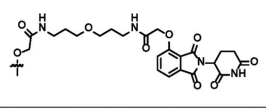
【図５３Ｆ】

dFKBP-6-I-p″		
dFKBP-7-I-m		
dFKBP-7-I-m″		
dFKBP-7-I-o		
dFKBP-7-I-o″		
dFKBP-7-I-p		
dFKBP-7-I-p″		

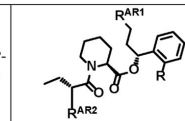
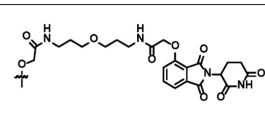
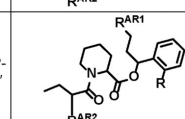
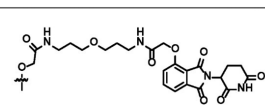
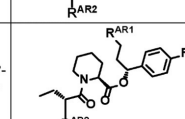
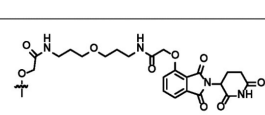
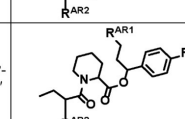
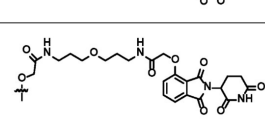
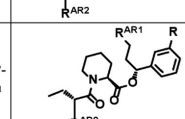
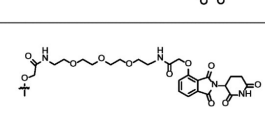
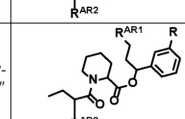
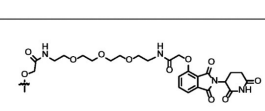
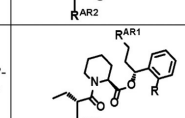
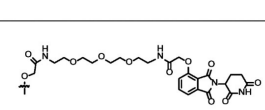
【図５３Ｇ】

dFKBP-8-I-m		
dFKBP-8-I-m″		
dFKBP-8-I-o		
dFKBP-8-I-o″		
dFKBP-8-I-p		
dFKBP-8-I-p″		
dFKBP-9-I-m		

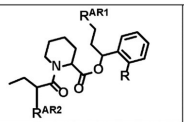
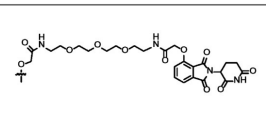
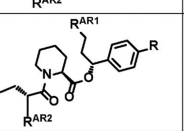
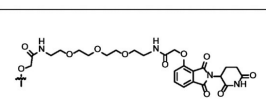
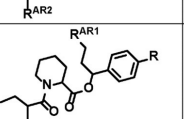
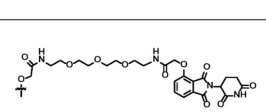
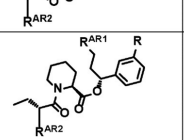
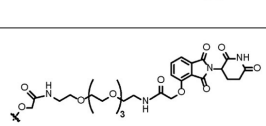
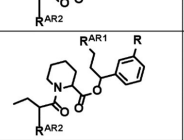
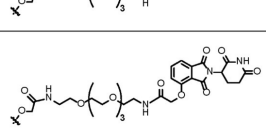
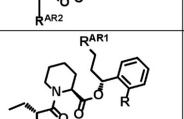
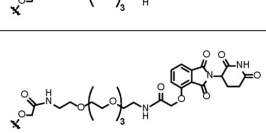
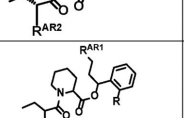
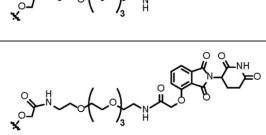
【図５３Ｈ】

dFKBP-9-I-m″		
dFKBP-9-I-o		
dFKBP-9-I-o″		
dFKBP-9-I-p		
dFKBP-9-I-p″		
dFKBP-17-I-m		
dFKBP-17-I-m″		

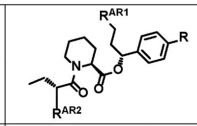
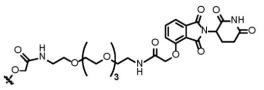
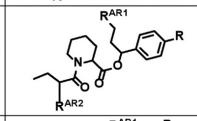
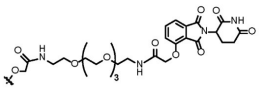
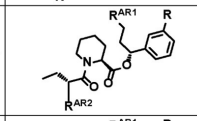
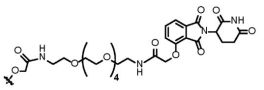
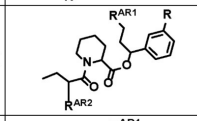
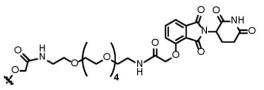
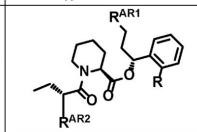
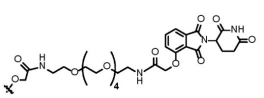
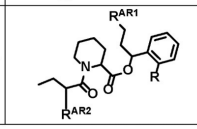
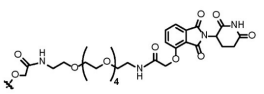
【図５３Ｉ】

dFKBP-17-I-o		
dFKBP-17-I-o″		
dFKBP-17-I-p		
dFKBP-17-I-p″		
dFKBP-26-I-m		
dFKBP-26-I-m″		
dFKBP-26-I-o		

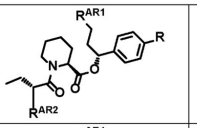
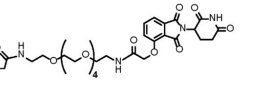
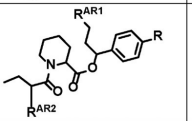
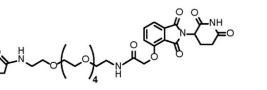
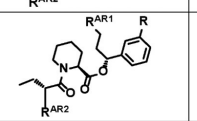
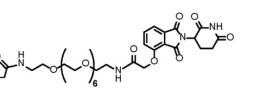
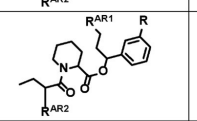
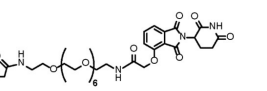
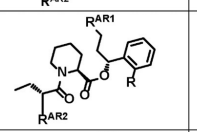
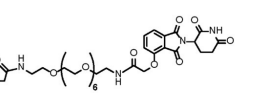
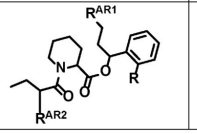
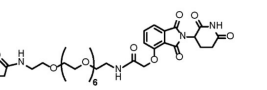
【図５３Ｊ】

dFKBP-26-I-o″		
dFKBP-26-I-p		
dFKBP-26-I-p″		
dFKBP-24-I-m		
dFKBP-24-I-m″		
dFKBP-24-I-o		
dFKBP-24-I-o″		

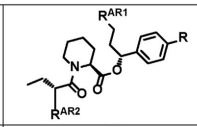
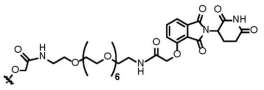
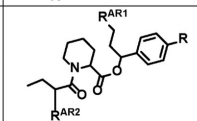
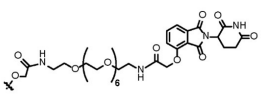
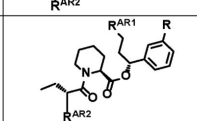
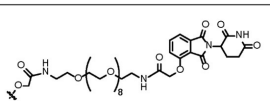
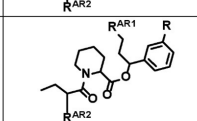
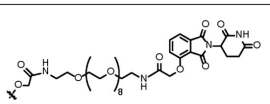
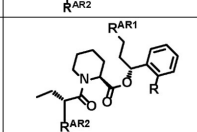
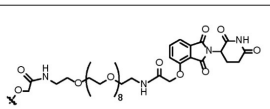
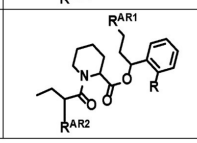
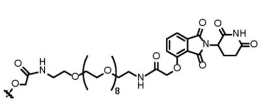
【図５３Ｋ】

dFKBP-24-I-p		
dFKBP-24-I-p″		
dFKBP-27-I-m		
dFKBP-27-I-m″		
dFKBP-27-I-o		
dFKBP-27-I-o″		

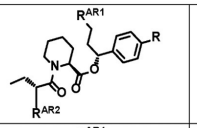
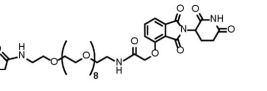
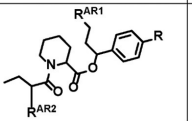
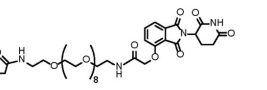
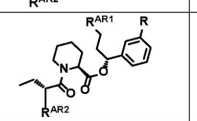
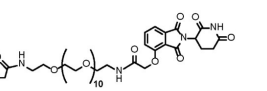
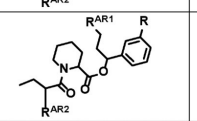
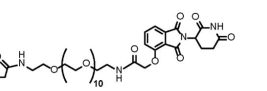
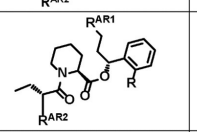
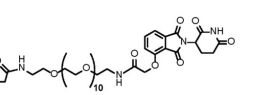
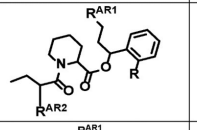
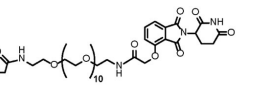
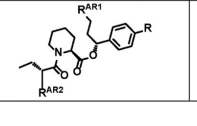
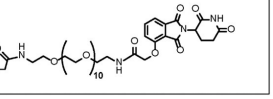
【図５３Ｌ】

dFKBP-27-I-p		
dFKBP-27-I-p″		
dFKBP-28-I-m		
dFKBP-28-I-m″		
dFKBP-28-I-o		
dFKBP-28-I-o″		

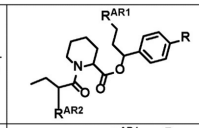
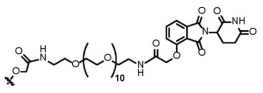
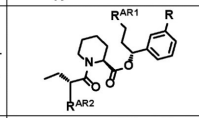
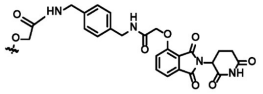
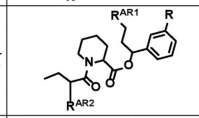
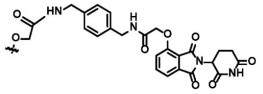
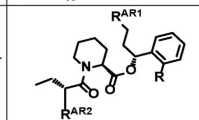
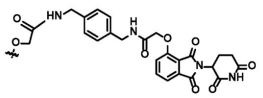
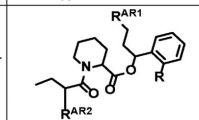
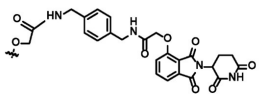
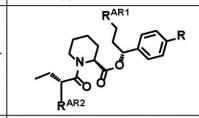
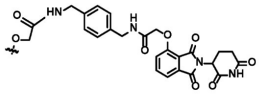
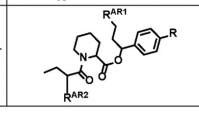
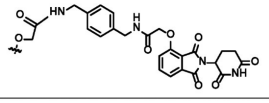
【図５３Ｍ】

dFKBP-28-I-p		
dFKBP-28-I-p″		
dFKBP-25-I-m		
dFKBP-25-I-m″		
dFKBP-25-I-o		
dFKBP-25-I-o″		

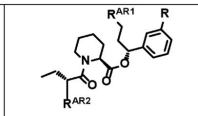
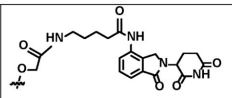
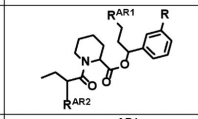
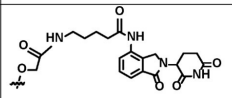
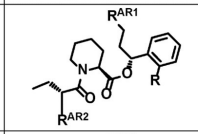
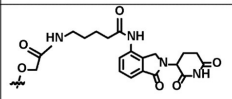
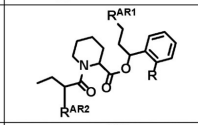
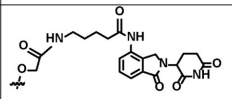
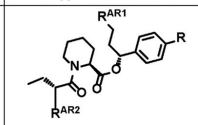
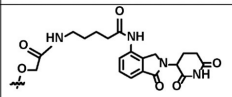
【図５３Ｎ】

dFKBP-25-I-p		
dFKBP-25-I-p″		
dFKBP-29-I-m		
dFKBP-29-I-m″		
dFKBP-29-I-o		
dFKBP-29-I-o″		
dFKBP-29-I-p		

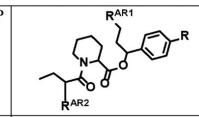
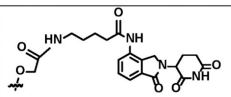
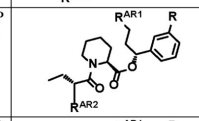
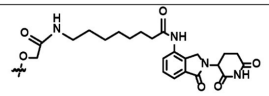
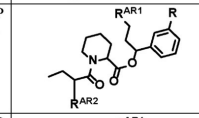
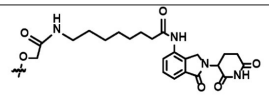
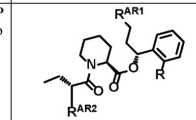
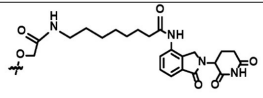
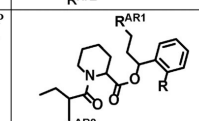
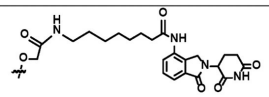
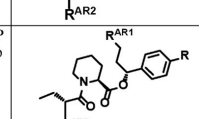
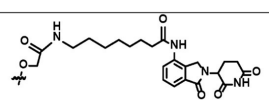
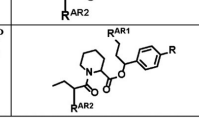
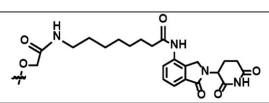
【図５３Ｏ】

dFKBP-29-I-p″		
dFKBP-21-I-m		
dFKBP-21-I-m″		
dFKBP-21-I-o		
dFKBP-21-I-o″		
dFKBP-21-I-p		
dFKBP-21-I-p″		

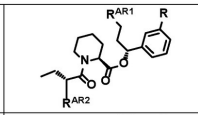
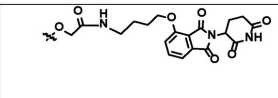
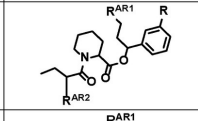
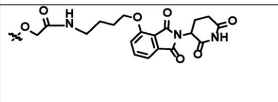
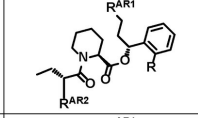
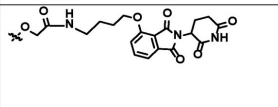
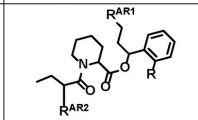
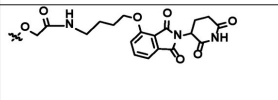
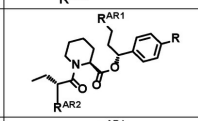
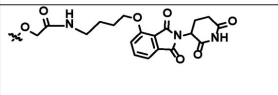
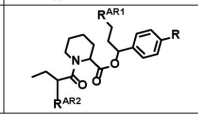
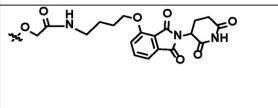
【図５３Ｐ】

dFKBP-16-I-m		
dFKBP-16-I-m″		
dFKBP-16-I-o		
dFKBP-16-I-o″		
dFKBP-16-I-p		

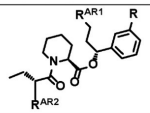
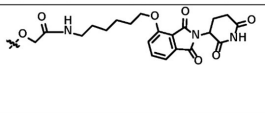
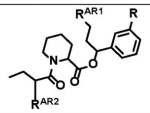
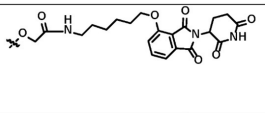
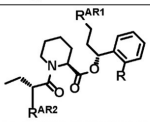
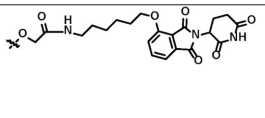
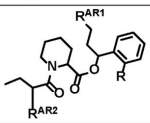
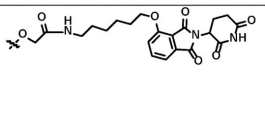
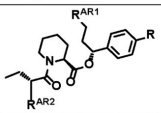
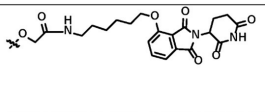
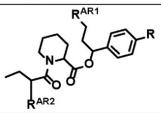
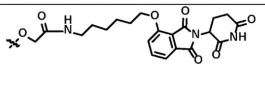
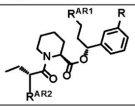
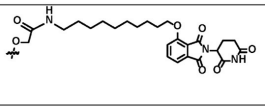
【図５３Ｑ】

dFKBP-16-I-p″		
dFKBP-20-I-m		
dFKBP-20-I-m″		
dFKBP-20-I-o		
dFKBP-20-I-o″		
dFKBP-20-I-p		
dFKBP-20-I-p″		

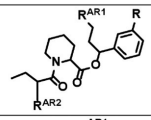
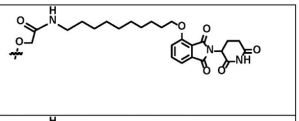
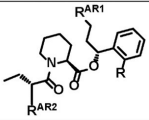
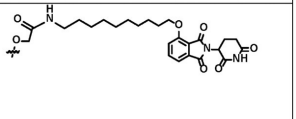
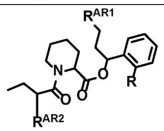
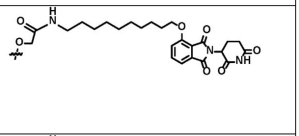
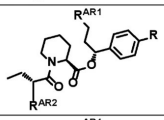
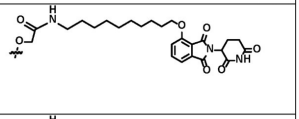
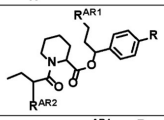
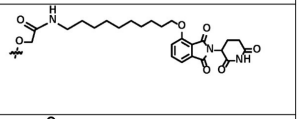
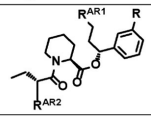
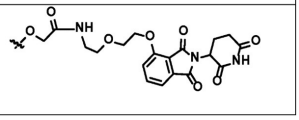
【図５３Ｒ】

dFKBP-18-I-m		
dFKBP-18-I-m″		
dFKBP-18-I-o		
dFKBP-18-I-o″		
dFKBP-18-I-p		
dFKBP-18-I-p″		

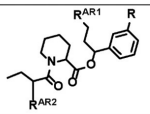
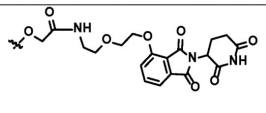
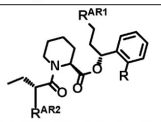
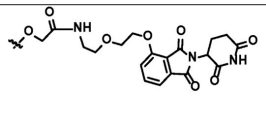
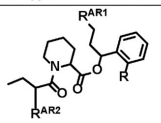
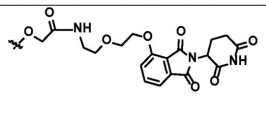
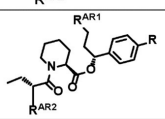
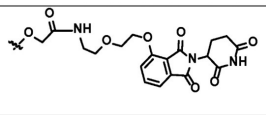
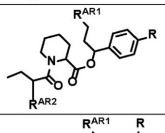
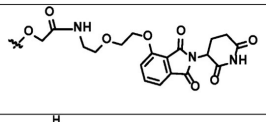
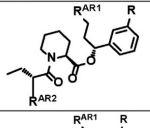
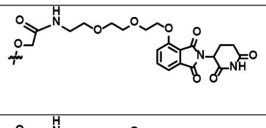
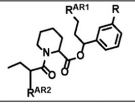
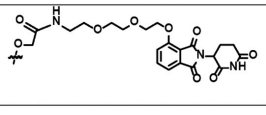
【図５３Ｓ】

dFKBP-13-I-m		
dFKBP-13-I-m″		
dFKBP-13-I-o		
dFKBP-13-I-o″		
dFKBP-13-I-p		
dFKBP-13-I-p″		
dFKBP-14-I-m		

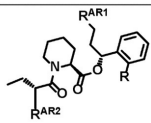
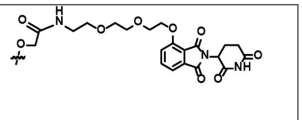
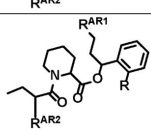
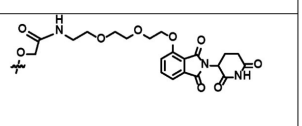
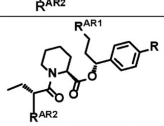
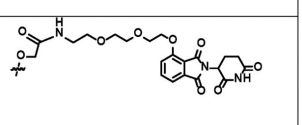
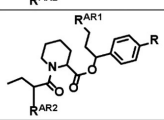
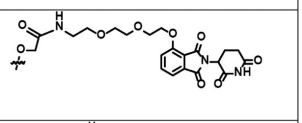
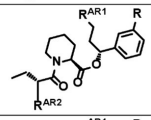
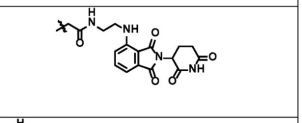
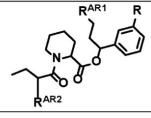
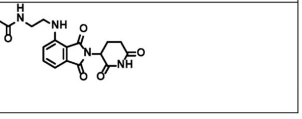
【図５３Ｔ】

dFKBP-14-I-m″		
dFKBP-14-I-o		
dFKBP-14-I-o″		
dFKBP-14-I-p		
dFKBP-14-I-p″		
dFKBP-19-I-m		

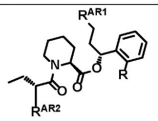
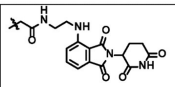
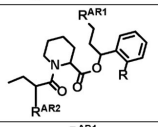
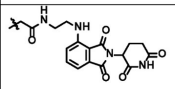
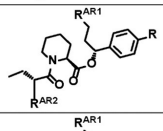
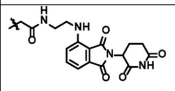
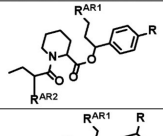
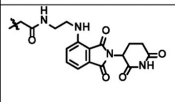
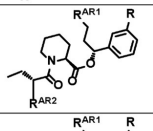
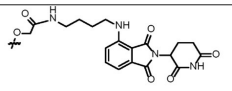
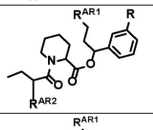
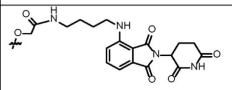
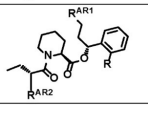
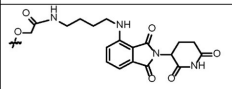
【図５３Ｕ】

dFKBP-19-I-m″		
dFKBP-19-I-o		
dFKBP-19-I-o″		
dFKBP-19-I-p		
dFKBP-19-I-p″		
dFKBP-15-I-m		
dFKBP-15-I-m″		

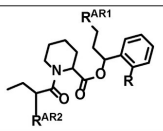
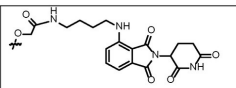
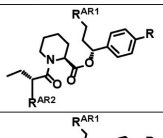
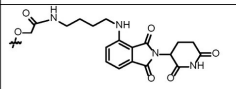
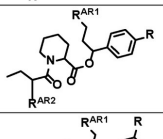
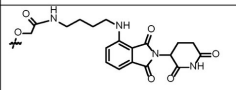
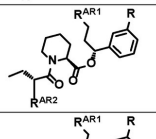
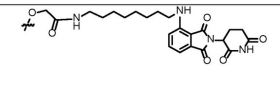
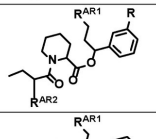
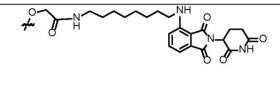
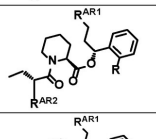
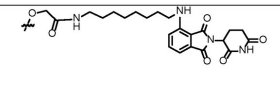
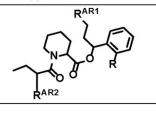
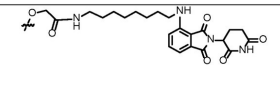
【図５３Ｖ】

dFKBP-15-I-o		
dFKBP-15-I-o″		
dFKBP-15-I-p		
dFKBP-15-I-p″		
dFKBP-A-m		
dFKBP-A-m″		

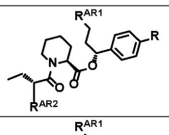
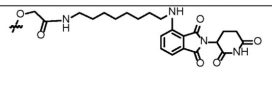
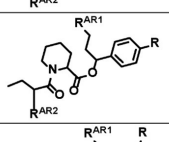
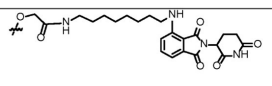
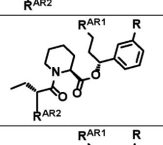
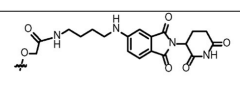
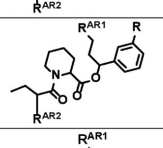
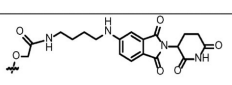
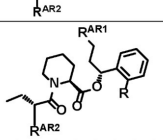
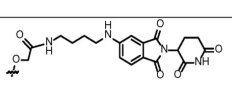
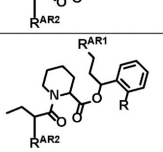
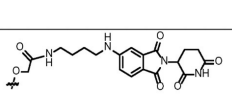
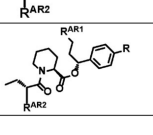
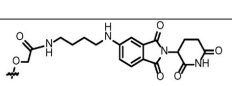
【図５３Ｗ】

dFKBP-A-o		
dFKBP-A-o″		
dFKBP-A-p		
dFKBP-A-p″		
dFKBP-34-I-m		
dFKBP-34-I-m″		
dFKBP-34-I-o		

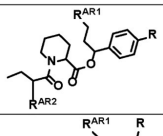
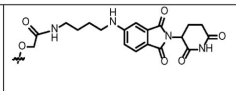
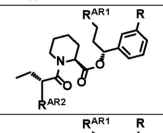
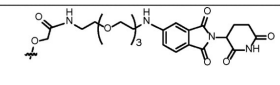
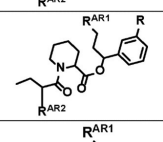
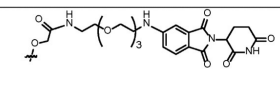
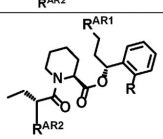
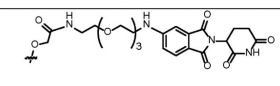
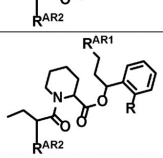
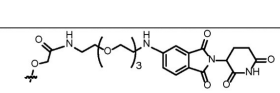
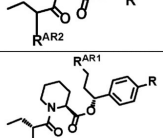
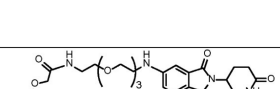
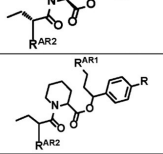
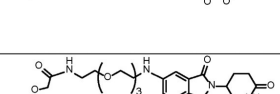
【図５３Ｘ】

dFKBP-34-I-o″		
dFKBP-34-I-p		
dFKBP-34-I-p″		
dFKBP-36-I-m		
dFKBP-36-I-m″		
dFKBP-36-I-o		
dFKBP-36-I-o″		

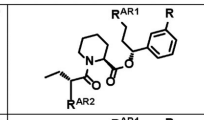
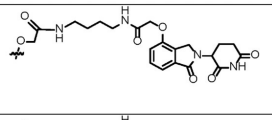
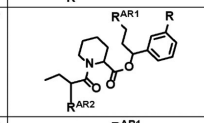
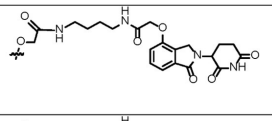
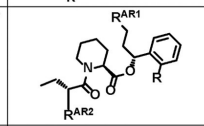
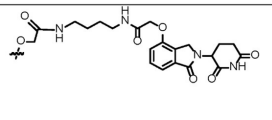
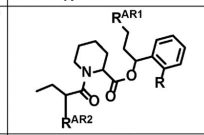
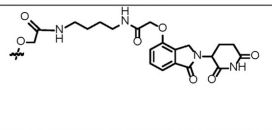
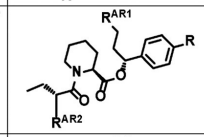
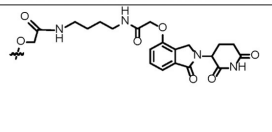
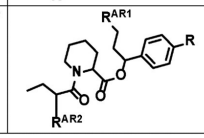
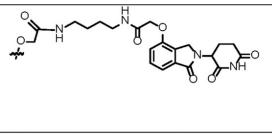
【図５３Ｙ】

dFKBP-36-I-p		
dFKBP-36-I-p″		
dFKBP-35-I-m		
dFKBP-35-I-m″		
dFKBP-35-I-o		
dFKBP-35-I-o″		
dFKBP-35-I-p		

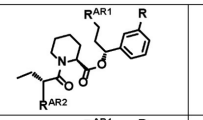
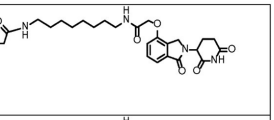
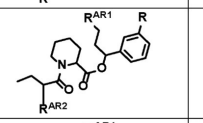
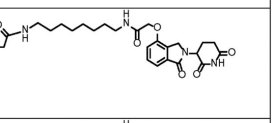
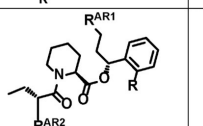
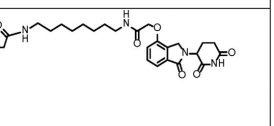
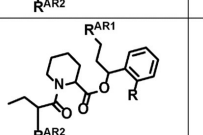
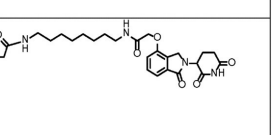
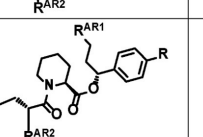
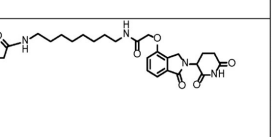
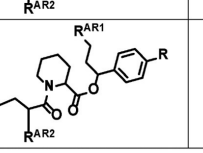
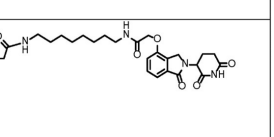
【図５３Ｚ】

dFKBP-35-I-p″		
dFKBP-37-I-m		
dFKBP-37-I-m″		
dFKBP-37-I-o		
dFKBP-37-I-o″		
dFKBP-37-I-p		
dFKBP-37-I-p″		

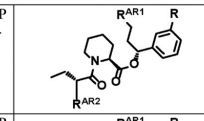
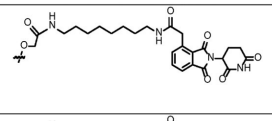
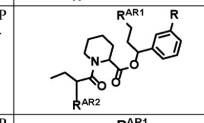
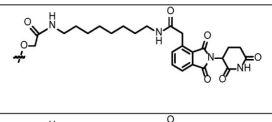
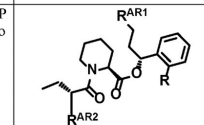
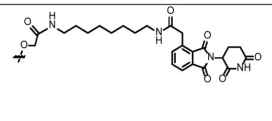
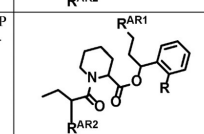
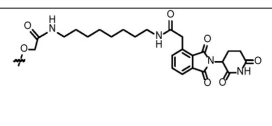
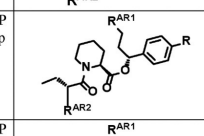
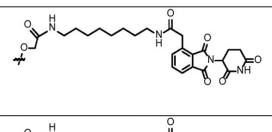
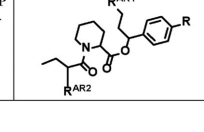
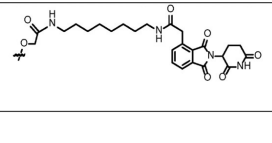
【図５３ＡＡ】

dFKBP-30-I-m		
dFKBP-30-I-m″		
dFKBP-30-I-o		
dFKBP-30-I-o″		
dFKBP-30-I-p		
dFKBP-30-I-p″		

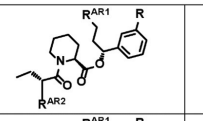
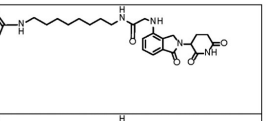
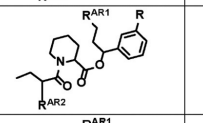
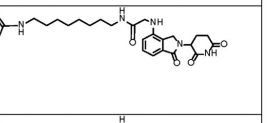
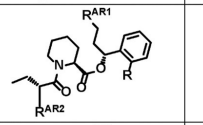
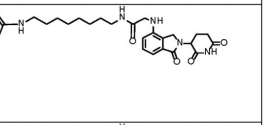
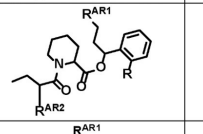
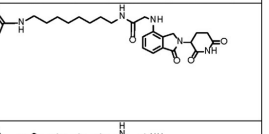
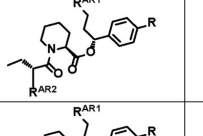
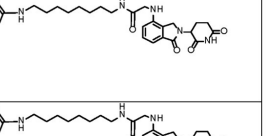
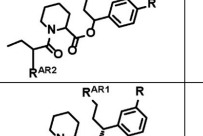
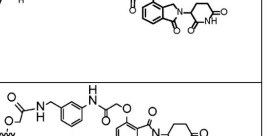
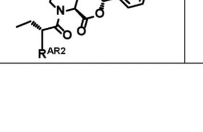
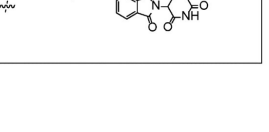
【図５３ＢＢ】

dFKBP-32-I-m		
dFKBP-32-I-m″		
dFKBP-32-I-o		
dFKBP-32-I-o″		
dFKBP-32-I-p		
dFKBP-32-I-p″		

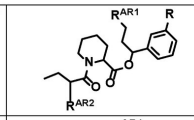
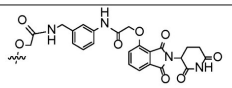
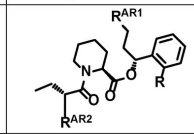
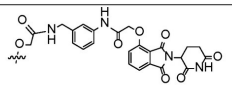
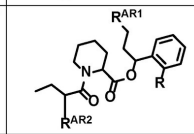
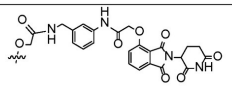
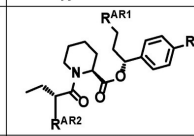
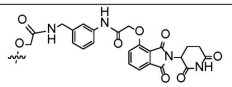
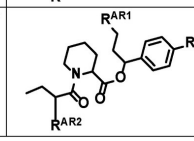
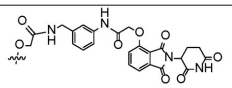
【図５３ＣＣ】

dFKBP-31-I-m		
dFKBP-31-I-m″		
dFKBP-31-I-o		
dFKBP-31-I-o″		
dFKBP-31-I-p		
dFKBP-31-I-p″		

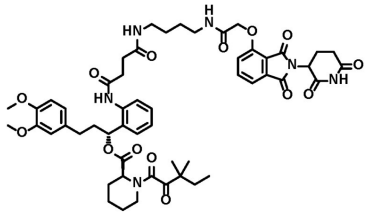
【図５３ＤＤ】

dFKBP-33-I-m		
dFKBP-33-I-m″		
dFKBP-33-I-o		
dFKBP-33-I-o″		
dFKBP-33-I-p		
dFKBP-33-I-p″		
dFKBP-38-I-m		

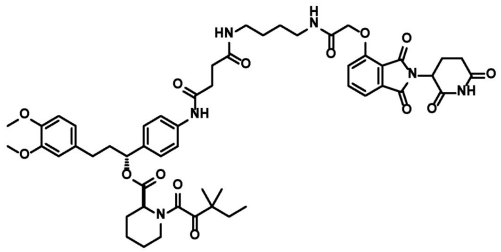
【図５３ＥＥ】

dFKBP-38-I-m″		
dFKBP-38-I-o		
dFKBP-38-I-o″		
dFKBP-38-I-p		
dFKBP-38-I-p″		

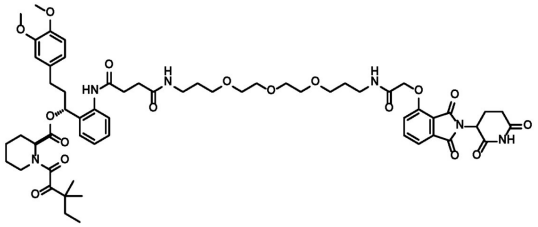
【図５４Ａ】



dFKBP-1-*o*

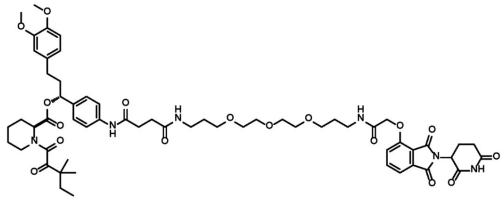


dFKBP-1-*p*

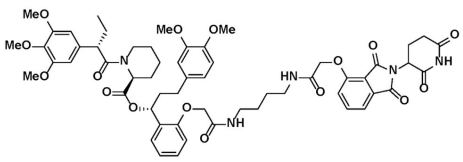


dFKBP-2-*o*

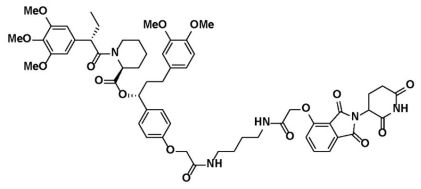
【図５４Ｂ】



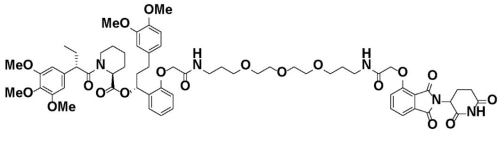
dFKBP-2-*p*



dFKBP*6-*o*

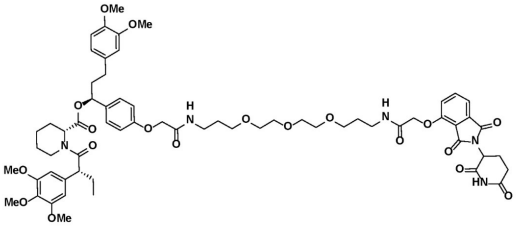


dFKBP*6-*p*

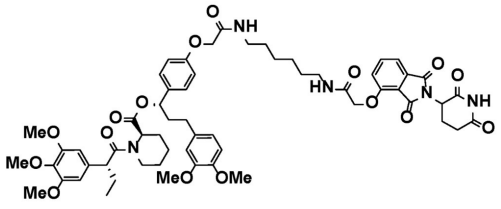


dFKBP*7-*o*

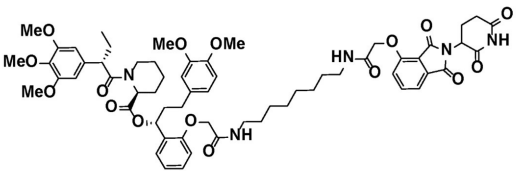
【図５４Ｃ】



dFKBP*7-*p*

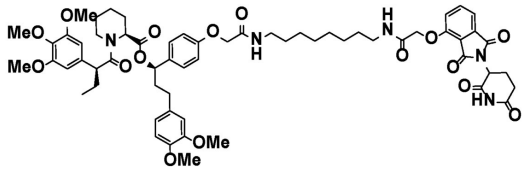


dFKBP*8-*o*

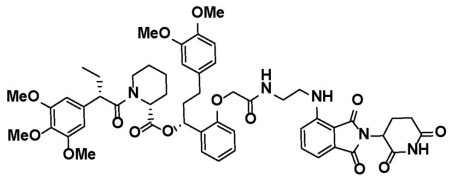


dFKBP*9-*o*

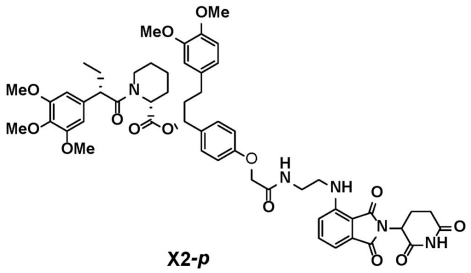
【図５４Ｄ】



dFKBP*9-*p*

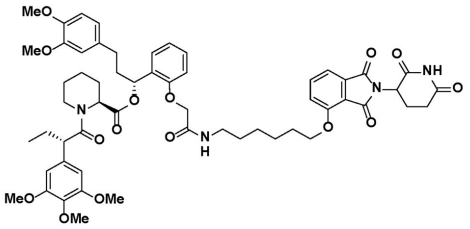


X2-*o*

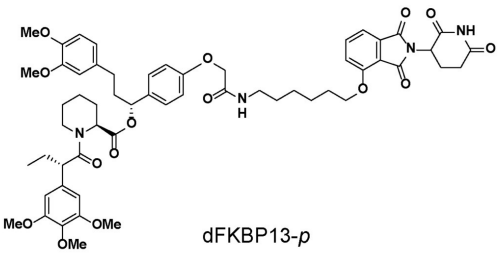


X2-*p*

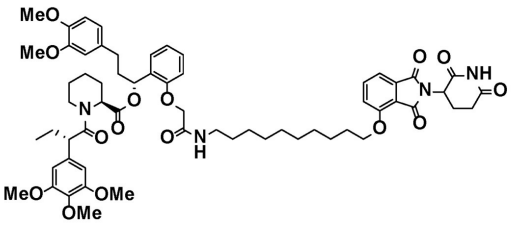
【図５４Ｅ】



dFKBP13-*o*

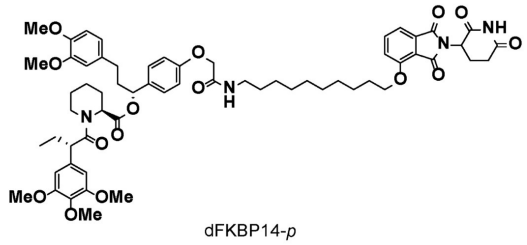


dFKBP13-*p*

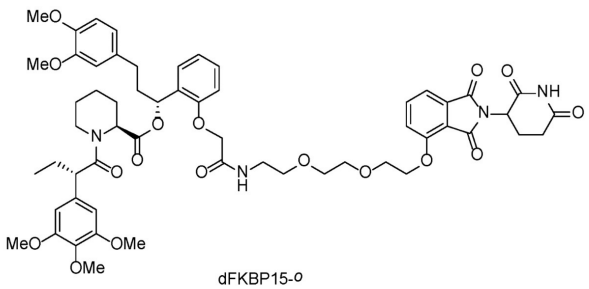


dFKBP14-*o*

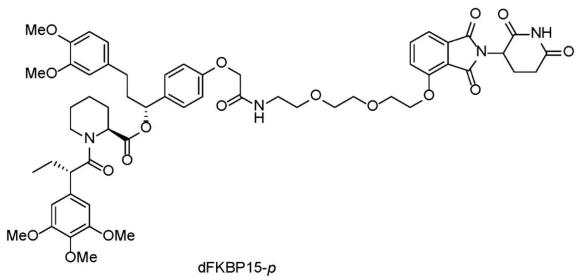
【図５４Ｆ】



dFKBP14-*p*

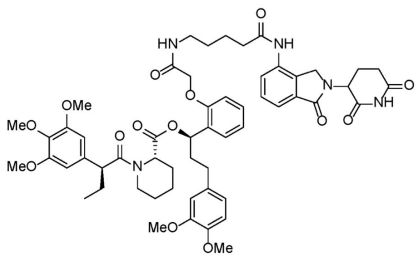


dFKBP15-*o*

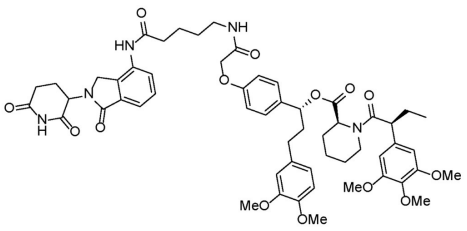


dFKBP15-*p*

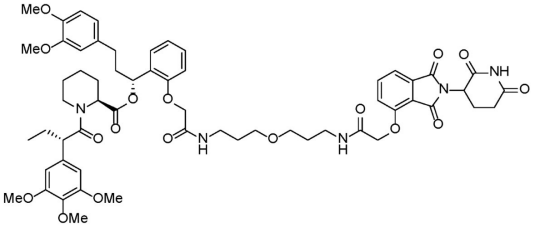
【図５４Ｇ】



dFKBP16-o

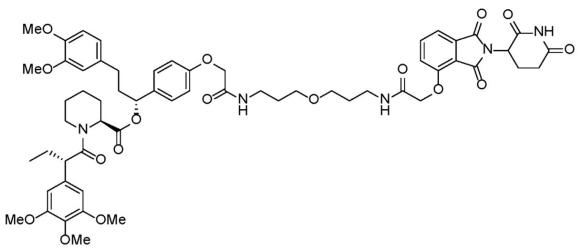


dFKBP16-p

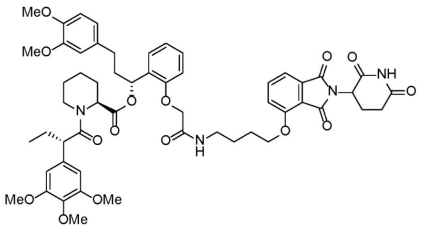


dFKBP17-o

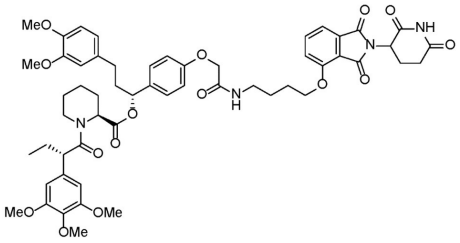
【図５４Ｈ】



dFKBP17-p

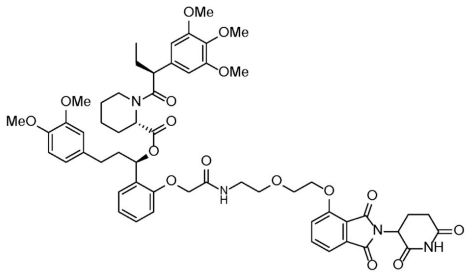


dFKBP18-o

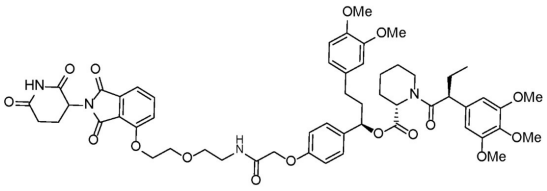


dFKBP18-p

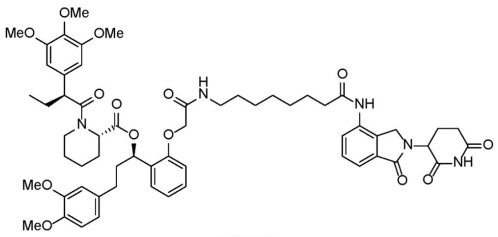
【図５４Ｉ】



dFKBP19-o

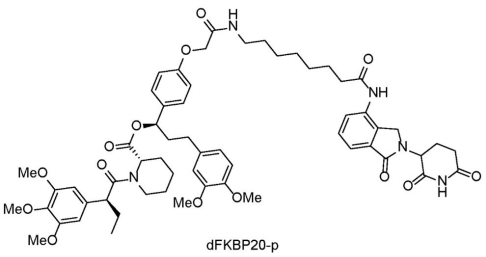


dFKBP19-p

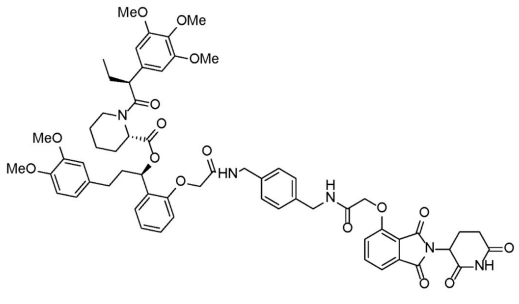


dFKBP20-o

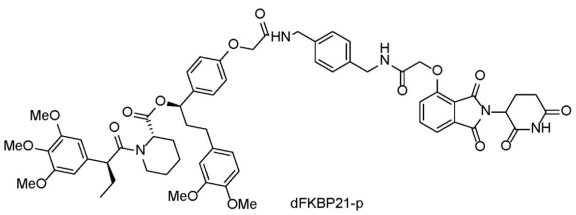
【図５４Ｊ】



dFKBP20-p

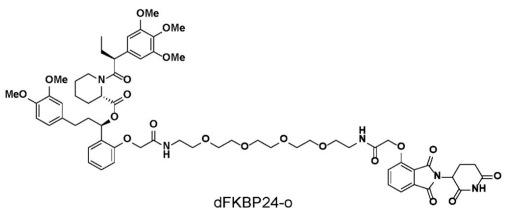


dFKBP21-o

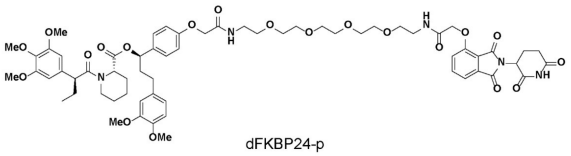


dFKBP21-p

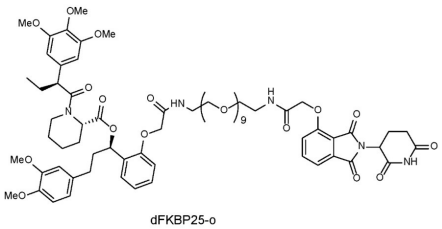
【図５４Ｋ】



dFKBP24-o

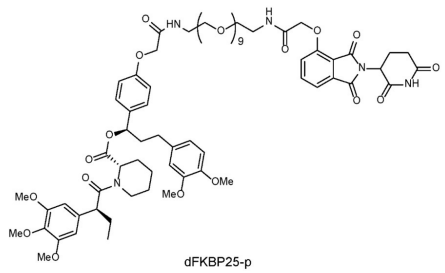


dFKBP24-p

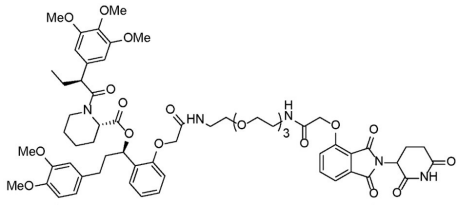


dFKBP25-o

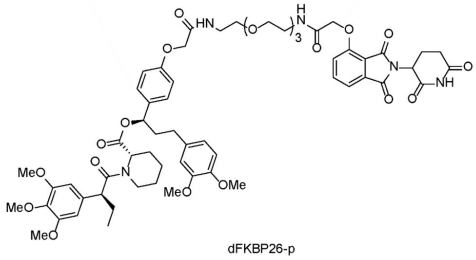
【図５４Ｌ】



dFKBP25-p

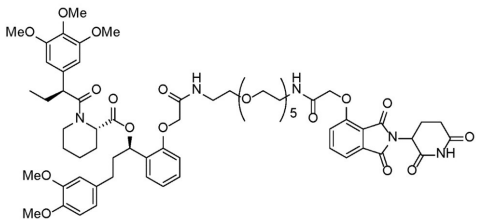


dFKBP26-o

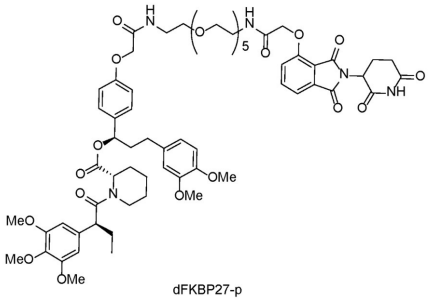


dFKBP26-p

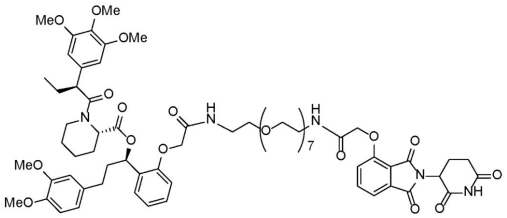
【図５４Ｍ】



dFKBP27-o

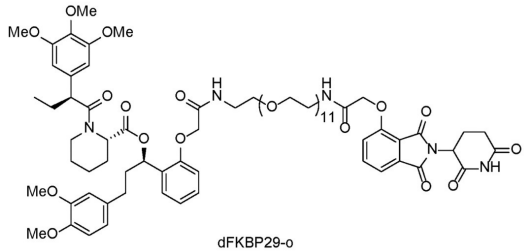


dFKBP27-p

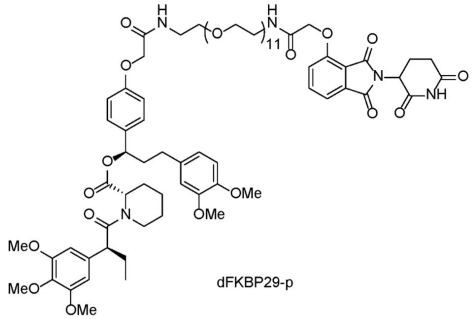


dFKBP28-o

【図５４Ｎ】

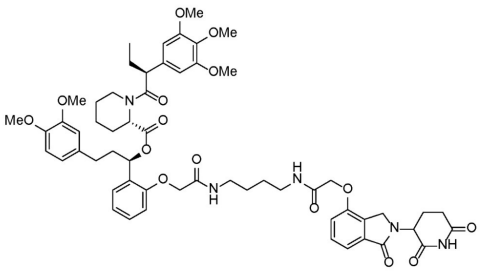


dFKBP29-o

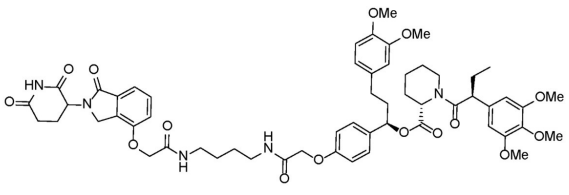


dFKBP29-p

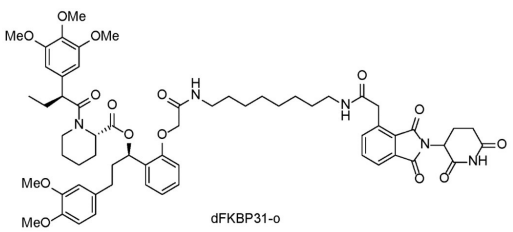
【図５４Ｏ】



dFKBP30-o

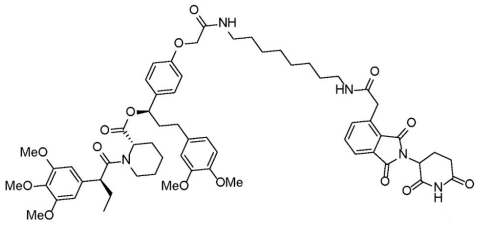


dFKBP30-p

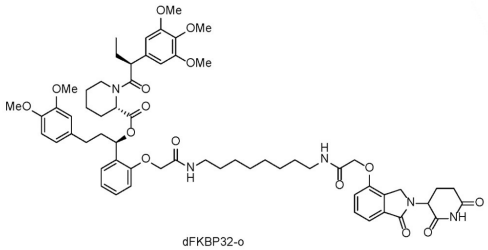


dFKBP31-o

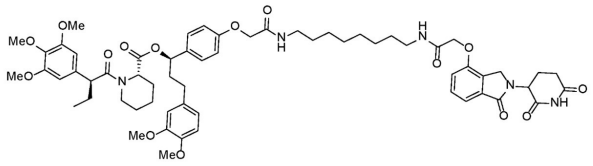
【図５４Ｐ】



dFKBP31-p

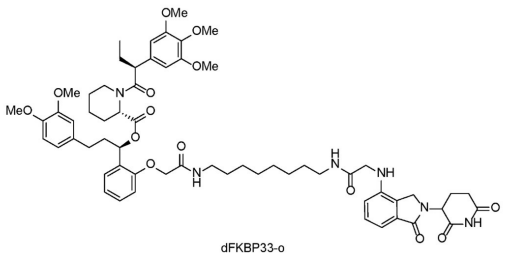


dFKBP32-o

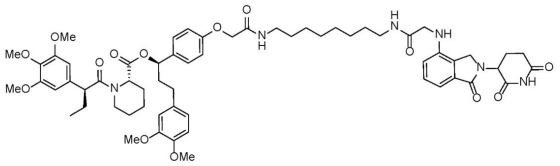


dFKBP32-p

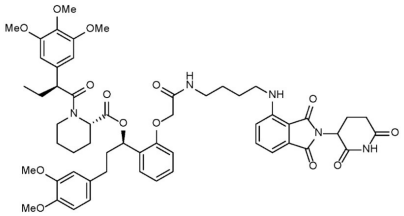
【図５４Ｑ】



dFKBP33-o

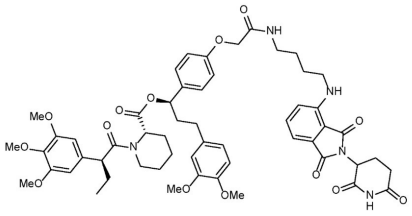


dFKBP33-p

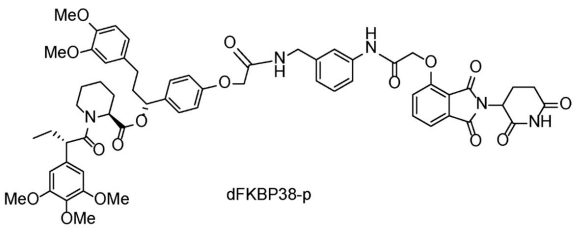


dFKBP34-o

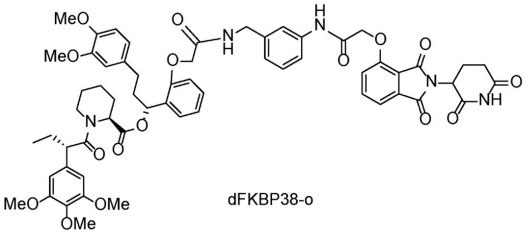
【図５４Ｒ】



dFKBP34-p

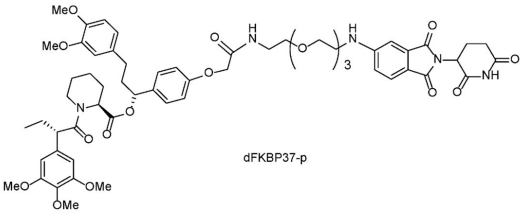


dFKBP38-p

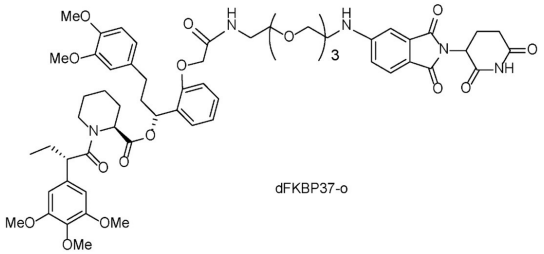


dFKBP38-o

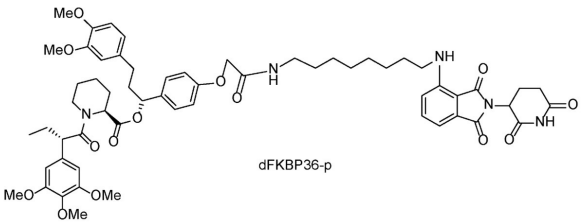
【図５４Ｓ】



dFKBP37-p

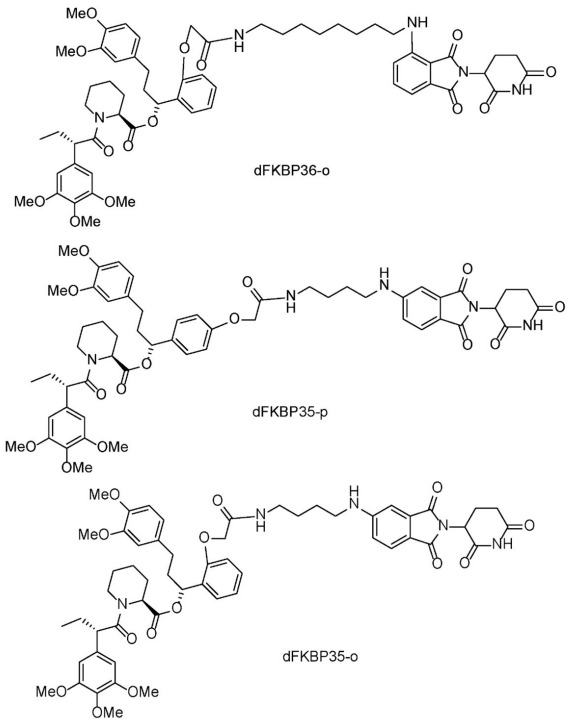


dFKBP37-o

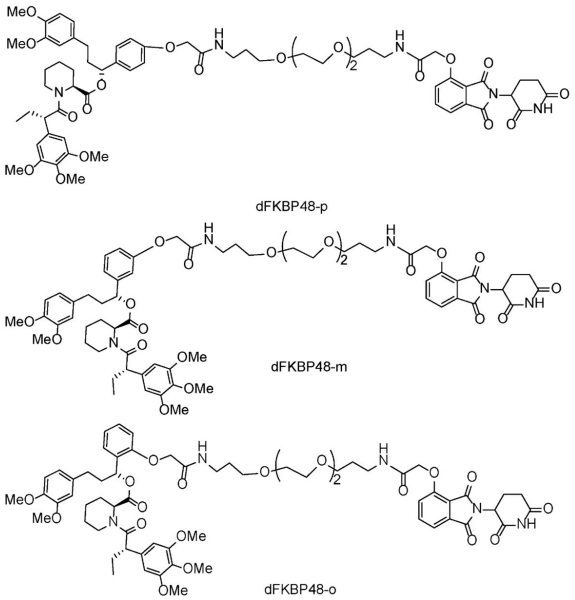


dFKBP36-p

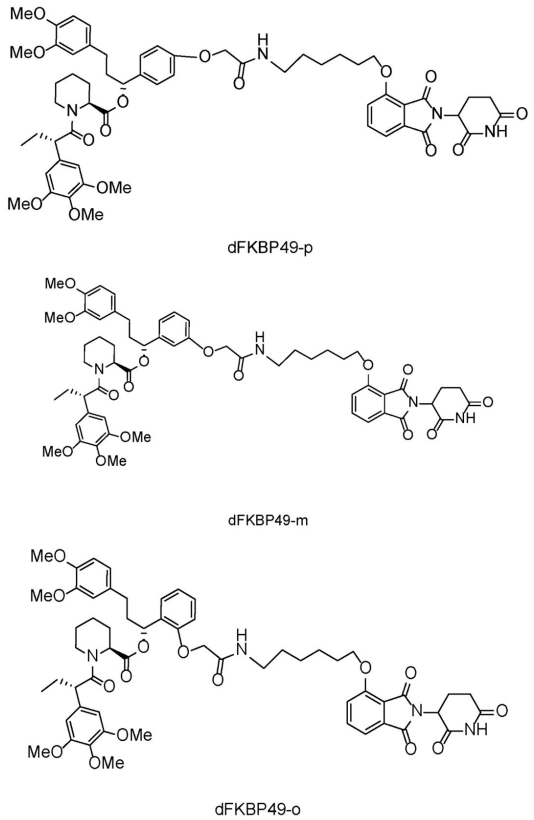
【図５４Ｔ】



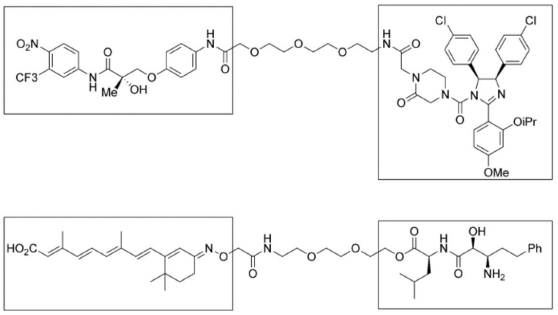
【図５４Ｕ】



【図５４Ｖ】



【図５４Ｗ】



【配列表】

0007227912000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61K 31/4985(2006.01)		A61K	31/4985	
A61K 31/569(2006.01)		A61K	31/569	
A61K 31/444(2006.01)		A61K	31/444	
A61K 31/454(2006.01)		A61K	31/454	
A61K 47/55 (2017.01)		A61K	47/55	
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	35/02	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	121
C07K 14/725 (2006.01)		C07K	14/725	
C12N 9/00 (2006.01)		C12N	9/00	
C12N 15/62 (2006.01)		C12N	15/62	Z
C07K 14/715 (2006.01)		C07K	14/715	
C07K 19/00 (2006.01)		C07K	19/00	
C07K 16/00 (2006.01)		C07K	16/00	
C12N 15/13 (2006.01)		C12N	15/13	
C07D 401/14 (2006.01)		C07D	401/14	
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	487/04	147
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	487/04	151
C07J 3/00 (2006.01)		C07D	487/04	144
C07D 413/14 (2006.01)		C07D	471/04	120
C07D 417/14 (2006.01)		C07J	3/00	
		C07D	413/14	
		C07D	417/14	

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２４９３ ウェストン， バックスキン ドライブ ６
(72)発明者 ロバーツ， ジャスティン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９ ケンブリッジ， ブロードウェイ ３９９Ｂ，アパートメント １
(72)発明者 ナベット， ベナム
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２２１５ ボストン， ブルックライン アヴェニュー ４５０， ダナ－ファーバー キャンサー インスティテュート，インコーポレイテッド内
(72)発明者 ウィンター， ジョージ
オーストリア共和国 ウィーン １１４０， ミッシンドルフストラッセ ３０／１６
(72)発明者 フィリップス， アンドリュー ジェイ．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２ ケンブリッジ， ウェスト ケンドール ストリート ６７５， Ｃ４セラピューティクス，インコーポレイテッド内
(72)発明者 ヘファーナン， ティモシー ピー．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２ ケンブリッジ， ウェスト ケンドール ストリート ６７５， Ｃ４セラピューティクス，インコーポレイテッド内
(72)発明者 バックレー， デニス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３０ ジャマイカ プレイン， シーバンズ アベニュー ４７， アパートメント ６
審査官 松原 寛子

(56)参考文献 国際公開第２０１６／１４９２５４（WO，Ａ１）
Expert opinion on therapeutic patents，2014年，Vol.24，p.185-199

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ１２Ｎ ５／１０
Ａ６１Ｋ ３５／１７
Ａ６１Ｋ ４５／００
Ｃ０７Ｄ ４０１／１４

C07D 495/14
C07D 487/04
A61K 31/551
A61K 31/519
A61K 31/4985
C07D 471/04
C07J 3/00
A61K 31/569
C07D 413/14
C07D 417/14
A61K 31/444
A61K 31/454
A61P 35/00
A61P 35/02
A61P 43/00
A61K 47/55
C07K 16/00
C07K 14/725
C12N 9/00
C12N 15/62
C12N 15/13
C07K 14/715
C07K 19/00
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq
UniProt/GeneSeq