(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2019-536772
(P2019-536772A)
(43)公表日　令和1年12月19日(2019.12.19)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 207/10	(2006.01)	C07D	207/10		4B064
C07K 5/00	(2006.01)	C07K	5/00	ZNA	4C063
C07K 9/00	(2006.01)	C07K	9/00		4C069
C12N 15/13	(2006.01)	C12N	15/13		4C072
C12N 15/113	(2010.01)	C12N	15/113	Z	4C076

審査請求 有　予備審査請求 未請求　（全 348 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-524954 (P2019-524954)
(86)(22)出願日　平成28年11月14日 (2016.11.14)
(85)翻訳文提出日　令和1年7月12日 (2019.7.12)
(86)国際出願番号　PCT/CN2016/105799
(87)国際公開番号　WO2018/086139
(87)国際公開日　平成30年5月17日 (2018.5.17)

(71)出願人　515135790
ハンジョウ　ディーエーシー　バイオテック　シーオー．，エルティディ．
ＨＡＮＧＺＨＯＵ　ＤＡＣ　ＢＩＯＴＥＣＨ　ＣＯ．，ＬＴＤ．
中華人民共和国　ゼジアン　プロビンス　３１００１８，ハンヂョウ　シティ，ヘダ，シックスス　ストリート　Ｎｏ．２６０，ゼンタイゾンジ　サイエンス　アンド　テクノロジー　パーク，ビルディング　１２
(74)代理人　110000659
特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所

最終頁に続く

(54)【発明の名称】共役連結体、該連結体を含有する細胞結合分子－薬物共役体、並びに該共役体及び連結体の使用及び製造方法

(57)【要約】
本発明は、プロピオリル、置換アクリル（アクリロイル）、又は二置換プロパノイルの基を有する連結体、及び化合物、特に細胞傷害剤を細胞結合分子に結合させるためのそのような連結体の使用に関する。

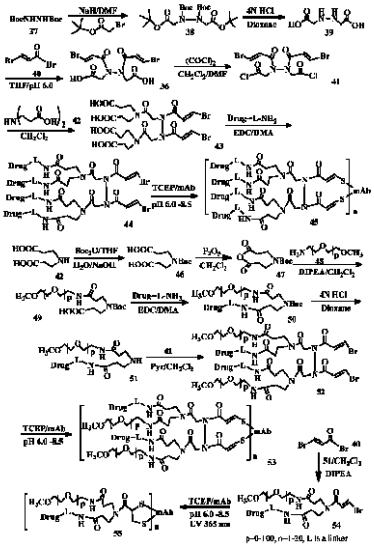
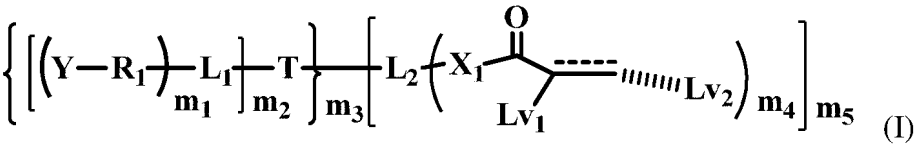
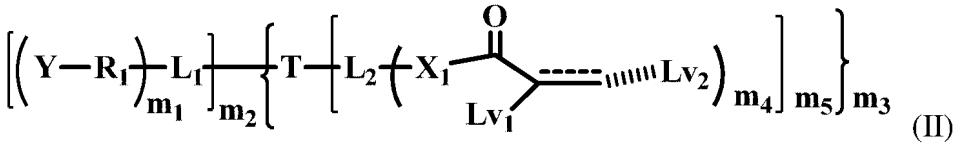


Fig. 3.

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）の連結体化合物：
【化１】



(I)



(II)

式中、
【化２】

“—”及び “⁞⁞⁞⁞⁞”

は単結合を表し、且つ単結合又は二重結合に結合している場合、
【化３】
“⁞⁞⁞⁞⁞⁞”
はエナンチオマー又は立体異性体結合であってもよい；
【化４】



は単結合、二重結合、又は三重結合のいずれかを表し；
【化５】



が単結合を表す場合、Ｌｖ$_1$及びＬｖ$_2$の両方がＨではなく；
【化６】



が二重結合を表す場合、Ｌｖ$_1$及びＬｖ$_2$のいずれかがＨとなることができるが、同時にＨになることはなく；
【化７】



が三重結合を表す場合、Ｌｖ$_1$は存在せず、Ｌｖ$_2$は場合によりＨでもよく；

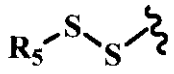
Ｌｖ$_1$及びＬｖ$_2$は、チオールで置換することができる同一又は異なる脱離基を表し、ハロゲン化物（フッ化物、塩化物、臭化物、及びヨウ化物から選択される）、メタンスルホニル（メシル）、トルエンスルホニル（トシル）、トリフルオロメチルスルホニル（トリフレート）、トリフルオロメチルスルホネート、ニトロフェノキシル、Ｎ－スクシンイミジルオキシル（ＮＨＳ）、フェノキシル；ジニトロフェノキシル；ペンタフルオロフェノキシル、テトラフルオロフェノキシル、トリフルオロフェノキシル、ジフルオロフェノキシル、モノフルオロフェノキシル、ペンタクロロフェノキシル、１Ｈ－イミダゾール－

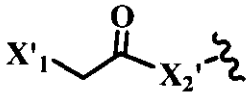
１－イル、クロロフェノキシル、ジクロロフェノキシル、トリクロロフェノキシル、テトラクロロフェノキシル、Ｎ－（ベンゾトリアゾール－イル）オキシル、２－エチル－５－フェニルイソキサゾリウム－３’－スルホニル、フェニルオキサジアゾール－スルホニル（－スルホン－ＯＤＡ）、２－エチル－５－フェニルイソキサゾリウム－イル、フェニルオキサジアゾール－イル（ＯＤＡ）、オキサジアゾール－イル、又はＥＤＣ（Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド）、ＤＣＣ（ジシクロヘキシル－カルボジイミド）、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ）、Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ’－（２－モルホリノエチル）カルボジイミドメソ－ｐ－トルエンスルホナート（ＣＭＣ、又はＣＭＥ－ＣＤＩ）、１，１’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、ＴＢＴＵ（Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＢＴＵ）、（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスファート（ＢＯＰ）、（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート（ＰｙＢＯＰ）、ジエチルシアノホスホネート（ＤＥＰＣ）、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスファート、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム－３－オキシドヘキサフルオロホスファート（ＨＡＴＵ）、１－［（ジメチルアミノ）（モルホリノ）メチレン］－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－１－イウム－３－オキシドヘキサフルオロホスファート（ＨＤＭＡ）、２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリジニウムヘキサフルオロホスファート（ＣＩＰ）、クロロトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート（ＰｙＣｌｏＰ）、フルオロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ビス（テトラメチレン）ホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（ＢＴＦＦＨ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｓ－（１－オキシド－２－ピリジル）チウロニウムヘキサフルオロホスフェート、Ｏ－（２－オキソ－１（２Ｈ）ピリジル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルチウロニウムテトラフルオロボラート（ＴＰＴＵ）、Ｓ－（１－オキシド－２－ピリジル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルチウロニウムテトラフルオロボラート、Ｏ－［（エトキシカルボニル）シアノメチレンアミノ］－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＯＴＵ）、（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ－モルホリノ－カルベニウムヘキサフルオロホスファート（ＣＯＭＵ）、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ビス（テトラメチレン）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＢＰｙＵ）、Ｎ－ベンジル－Ｎ’－シクロヘキシルカルボジイミド（重合体結合と共に、あるいはなし）、ジピロリジノ（Ｎ－スクシンイミジルオキシ）－カルベニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＳＰｙＵ）、クロロジピロリジノカルベニウムヘキサフルオロホスファート（ＰｙＣＩＵ）、２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリニウムテトラフルオロボレート（ＣＩＢ）、（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）ジピペリジノカルベニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＢＰｉｐＵ）、Ｏ－（６－クロロベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＣＴＵ）、ブロモトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスファート（ＢｒｏＰ）、プロピルホスホン酸無水物（ＰＰＡＣＡ、Ｔ３Ｐ（登録商標））、２－モルホリノエチルイソシアニド（ＭＥＩ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＳＴＵ）、２－ブロモ－１－エチル－ピリジニウムテトラフルオロボレート（ＢＥＰ）、Ｏ－［（エトキシカルボニル）シアノメチレンアミノ］－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＯＴＵ）、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド（ＭＭＴＭ，ＤＭＴＭＭ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）ウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＳＴＵ）、Ｏ－（３，４－ジヒドロ－４－オキソ－１，２，３－ベンゾトリアジン－３－イル

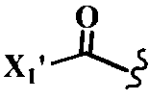
）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＤＢＴＵ）、１，１’－（アゾジカルボニル）ジピペリジン（ＡＤＤ）、ジ－（４－クロロベンジル）アゾジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル　アゾジカルボキシレート（ＤＢＡＤ）、ジイソプロピル　アゾジカルボキシレート（ＤＩＡＤ）、若しくはジエチルアゾジカルボキシレート（ＤＥＡＤ）の縮合試薬により生成される中間体から選択され；

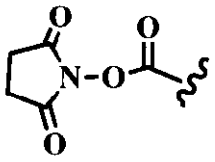
Ｙは、薬物又は細胞傷害剤と反応し、ジスルフィド、エーテル、エステル、チオエーテル、チオエステル、ペプチド、ヒドラゾン、カルバメート、カーボネート、アミン（二級、三級、又は四級）、イミン、シクロヘテロアルカン、ヘテロ芳香族、アルキルオキシム、又はアミド結合を形成することができる官能基であり、Ｙは以下の構造から選択される：

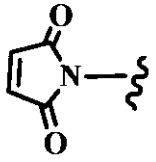
【化８】

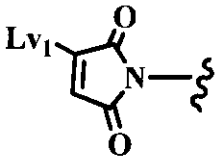

ジスルフィド;

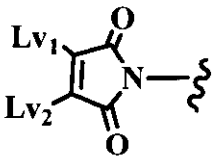

ハロアセチル;

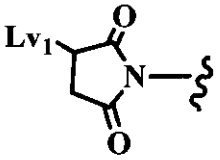

ハロゲン化アシル（酸ハロゲン化物）;

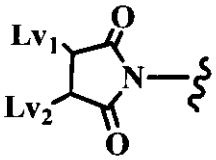

N-ヒドロキシスクシンイミドエステル;


マレイミド;

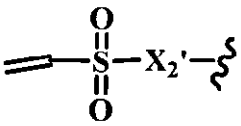

一置換マレイミド;

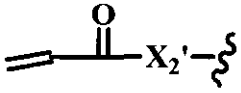

二置換マレイミド;

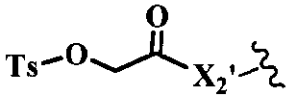

一置換スクシンイミド;

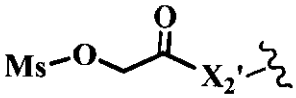

二置換スクシンイミド;

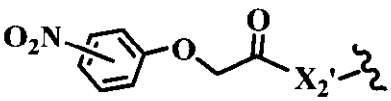
-CHO アルデヒド;

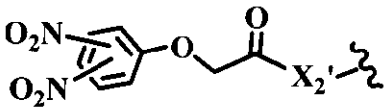

エテンスルホニル;

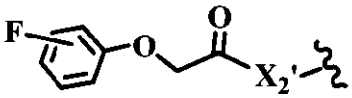

アクリル(アクリロイル);

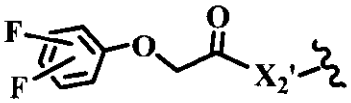

2-(トシルオキシ)アセチル;

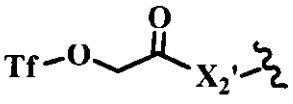

2-(メシルオキシ)アセチル;

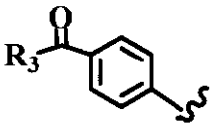

2-(ニトロフェノキシ)アセチル;

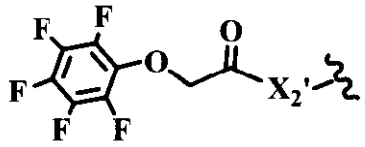

2-(ジニトロフェノキシ)アセチル;

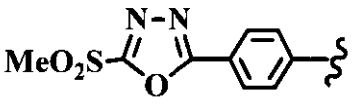

2-(フルオロフェノキシ)-アセチル;

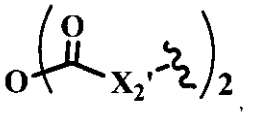

2-(ジフルオロフェノキシ)-アセチル;

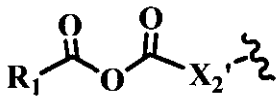

2-(((トリフルオロメチル)-スルホニル)オキシ)アセチル;

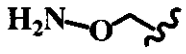

ケトン又はアルデヒド,

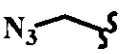

2-(ペンタフルオロフェノキシ)アセチル;

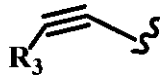

, メチルスルホンフェニルオキサジアゾール(ODA);


,


無水酸,


アルキルオキシアミノ;


アジド,


アルキニル


ヒドラジド

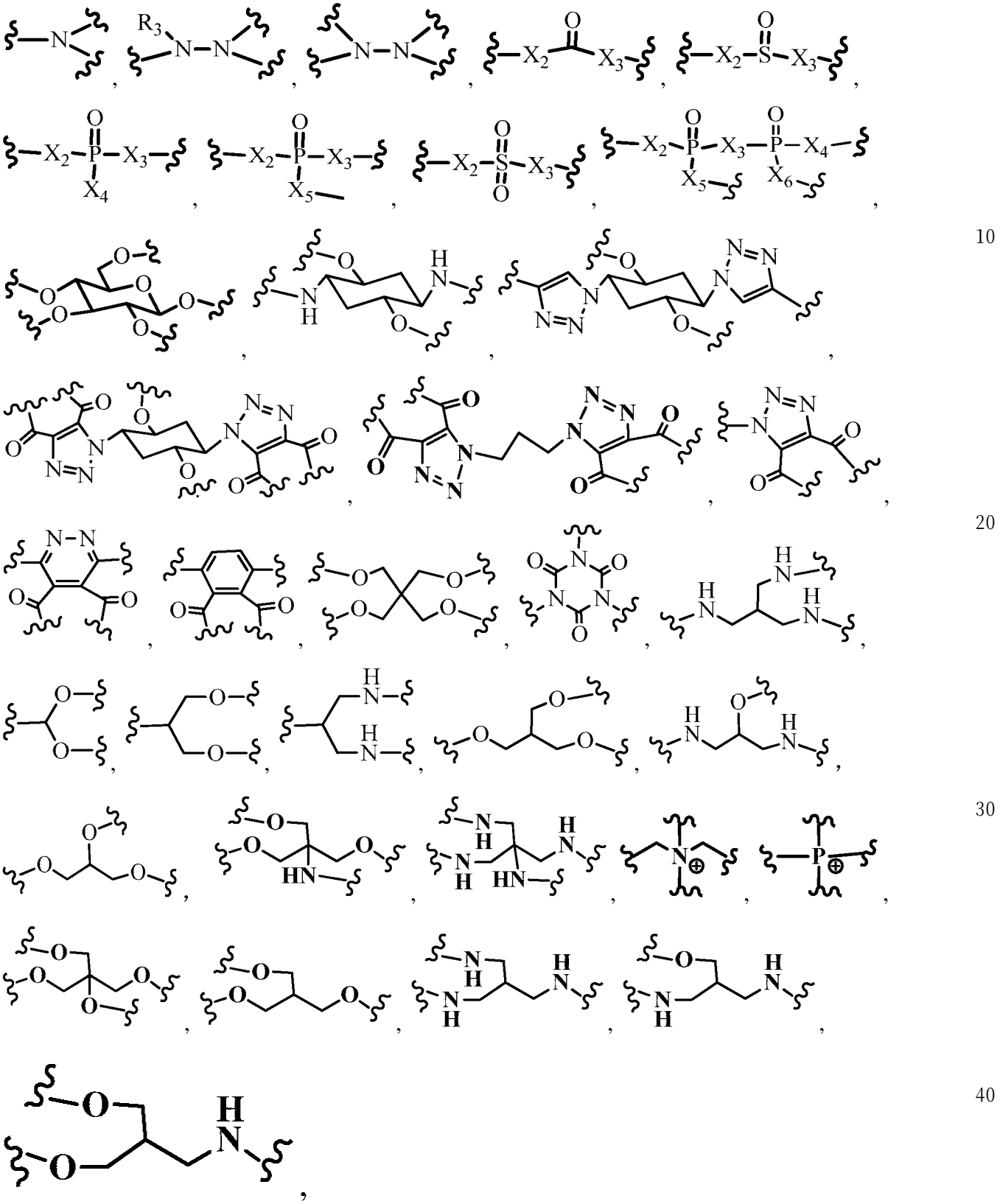
式中、

X_1 ,はF、Cl、Br、I、又はLv_3であり;X_2 ,はO、NH、N(R_1)、又はCH_2であり;R_3及びR_5はそれぞれ独立して、H、R_1、芳香族、ヘテロ芳香族、又は1若しくは複数のH原子が-R_1、-ハロゲン、-OR_1、-SR_1、-NR_1R_2、-NO_2、-S(O)R_1、-S(O)$_2R_1$、又は-$COOR_1$で置換された芳香族基であり;Lv_3は、ニトロフェノール;N-ヒドロキシスクシンイミド(NHS);フェノール;ジニトロフェノール;ペンタフルオロフェノール;テトラフルオロフェノール;ジフルオロフェノール;モノフルオロフェノール;ペンタクロロフェノール;トリフラート;イミダゾール;ジクロロフェノール;テトラクロロフェノール;1-ヒドロキシベンゾトリアゾール;トシレート;メシレート;2-エチル-5-フェニルイソキサゾリウム-3'-スルホネート、無水酢酸、無水ギ酸から選択される自己若しくは他の酸無水物とで形成された酸無水物;又はペプチドカップリング反応のための、若しくはミツノブ反応のための縮合試薬により生成する中間体から選択される脱離基であり;

R_1は存在しないか、又はC_1-C_8アルキル;C_2-C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル;C_3-C_8のアリール、Ar-アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール;又はC_2-C_8(炭素数2~8)のエステル、エーテル、アミド、アミン、イミン、ポリアミン、ヒドラジン、ヒドラゾン、ウレア、セミカルバジド、カルバジド、アルコキシアミン、アルコキシルアミン、ウレタン、アミノ酸、アシルオキシアミン、グリコシド、若しくはヒドロキサム酸;又は1~8個のアミノ酸を含むペプチド、若しくは構造式(OCH_2CH_2)$_p$若しくは($OCH_2CH(CH_3)$)$_p$(p;0~約1000の整数)のポリエチレンオキシ単位、又はこれらの組み合わせであり;

TはCH$_2$、NH、NHNH、N(R_3)、N(R_3)N(R_3 ,)、O、S、C_2-C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル;C_3-C_8のアリール、Ar-アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール;1個~4個のアミノ酸単位を含むペプチド;又は以下の構造のうちの1つであり;

【化９】



式中、

【化１０】



は連結部位であり；

X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、$X_{1'}$、$X_{2'}$、及び$X_{3'}$はそれぞれ独立して、ＮＨ；ＮＨＮＨ；Ｎ（R_3）；Ｎ（R_3）Ｎ（$R_{3'}$）；Ｏ；Ｓ；C_1－C_6アルキル；C_2－C_6のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；又は１～８のアミノ酸であり；式中、R_3及び$R_{3'}$はそれぞれ独立してＨ；C_1－C_8アルキル；C_2－C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；C_1－C_8のエステル、エーテル若しくはアミド；又は構造式$(OCH_2CH_2)_p$若しくは$(OCH_2CH(CH_3))_p$（ｐ；０～約１０００の整数）のポリエチレンオキシ単位、又はこれらの組み合わせであり；

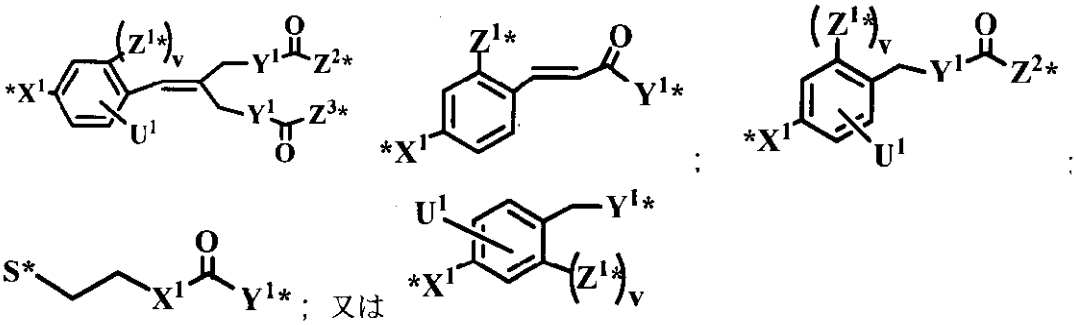
ｍ、m_1、m_2、m_3、m_4、及びm_5はそれぞれ独立して、１から１０、好ましくは１から４までの整数であり；

L_1及びL_2はそれぞれ独立して、同一の又は異なる、Ｏ、ＮＨ、Ｓ、ＮＨＮＨ、Ｎ（R_3）、Ｎ（R_3）Ｎ（$R_{3'}$）、式$(OCH_2CH_2)_pOR_3$、若しくは$(OCH_2CH(CH_3))_pOR_3$、若しくはＮＨ$(CH_2CH_2O)_pR_3$、若しくはＮＨ$(CH_2CH(CH_3)O)_pR_3$、若しくはＮ［$(CH_2CH_2O)_pR_3$］［$(CH_2CH_2O)_{p'}R_{3'}$］、若しくは$(OCH_2CH_2)_pC(=O)X_1R_3$、若しくは$CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_pC(=O)X_1R_3$のポリエチレンオキシ単位（式中、ｐ及びｐ’は独立して、１～約１０００の整数である）、又はそれらの組み合わせ；C_1－C_8アルキル；C_2－C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；式中、X_1、R_3、及び$R_{3'}$は上記で定義の通りであり；

L_1又はL_2は、自壊性又は非自壊性成分、ペプチド単位（１～８の天然又は非天然アミノ酸）、ヒドラゾン結合、ジスルフィド結合、エステル結合、オキシム結合、アミド結合、又はチオエーテル結合を含んでいてもよく、前記自壊性ユニットは、パラアミノベンジルカルバモイル（ＰＡＢ）基、２－アミノイミダゾール－５－メタノール誘導体、複素環ＰＡＢ類縁体、β－グルクロニド、及びｏ－又はｐ－アミノベンジルアセタールの群から選択される芳香族化合物を含み；

前記自壊性ユニットは、以下の構造のうちの１つを有し：

【化１１】

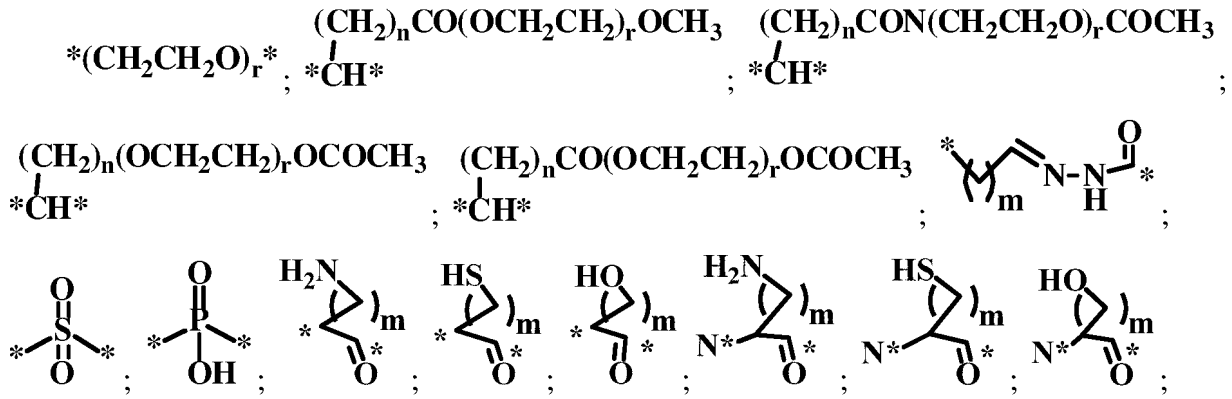


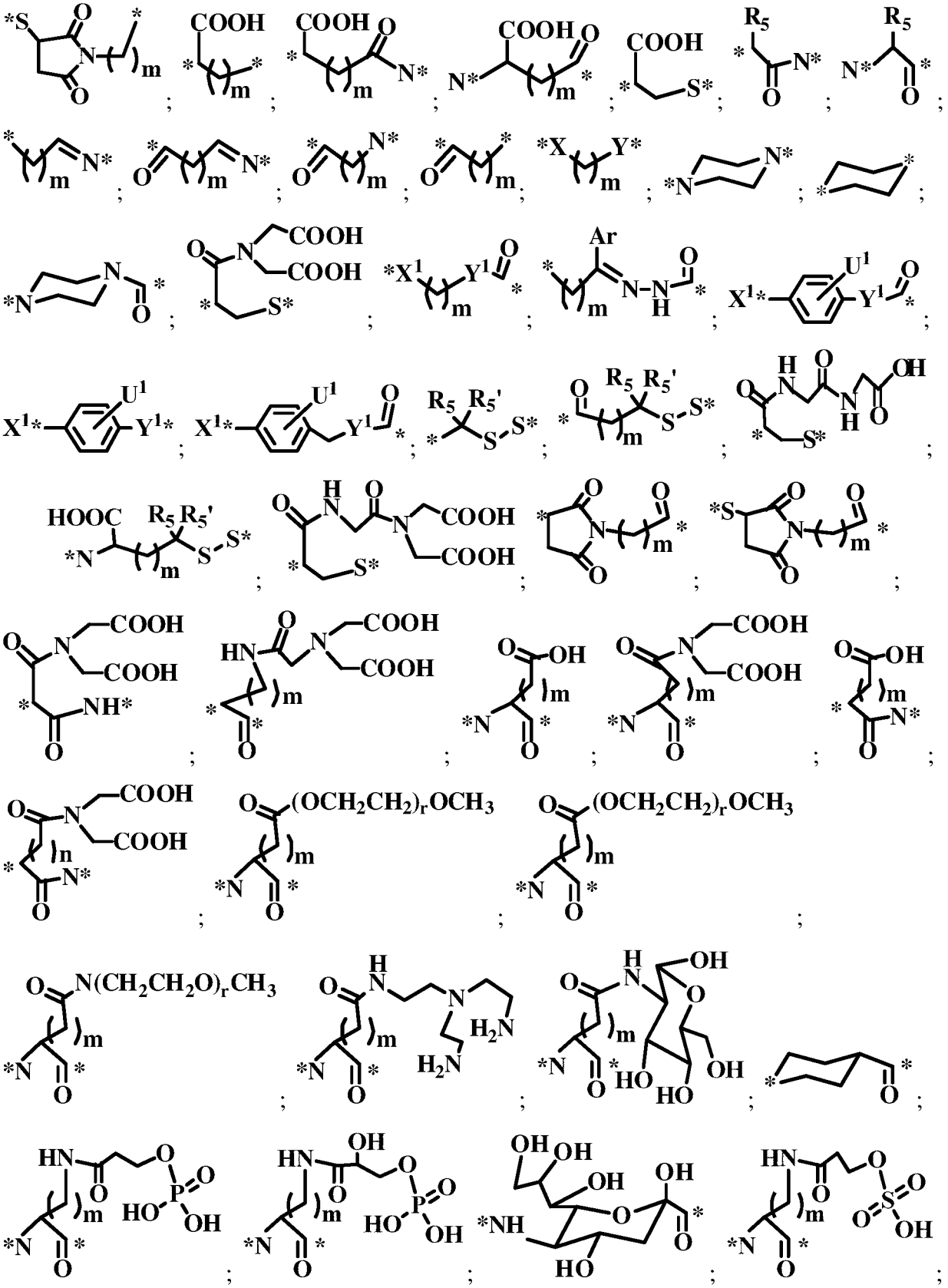
式中、（＊）で標識された原子は、追加スペーサー若しくは放出可能連結体単位、細胞障害剤、及び／又は細胞接着分子（ＣＢＡ）との結合点である；X^1、Y^1、Z^2、及びZ^3は独立してＮＨ、Ｏ又はＳである；Z^1は独立してＨ、NHR_1、OR_1、SR_1、

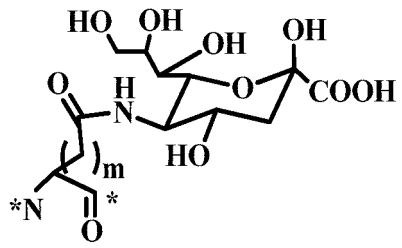
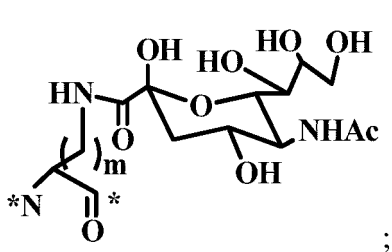
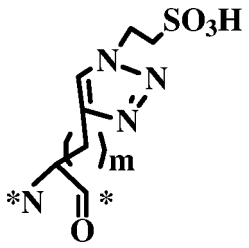
ＣＯＸ$_1$Ｒ$_1$であり、式中、Ｘ$_1$及びＲ$_1$の定義は前記の通りである；ｖは０又は１である；Ｕ^{1}は独立してＨ、ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_n$、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＲ$_5$、ＳＲ$_5$、ＮＲ$_5$Ｒ$_5$’、Ｎ＝ＮＲ$_5$、Ｎ＝Ｒ$_5$、ＮＲ$_5$Ｒ$_5$’、ＮＯ$_2$、ＳＯＲ$_5$Ｒ$_5$’、ＳＯ$_2$Ｒ$_5$、ＳＯ$_3$Ｒ$_5$、ＯＳＯ$_3$Ｒ$_5$、ＰＲ$_5$Ｒ$_5$’、ＰＯＲ$_5$Ｒ$_5$’、ＰＯ$_2$Ｒ$_5$Ｒ$_5$’、ＯＰＯ（ＯＲ$_5$）（ＯＲ$_5$’）、又はＯＣＨ$_2$ＰＯ（ＯＲ$_5$）（ＯＲ$_5$’）であり、式中、Ｒ$_5$及びＲ$_5$’はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル；Ｃ$_2$－Ｃ$_8$のアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、若しくはアミノカイン；Ｃ$_3$－Ｃ$_8$のアリール基、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアラルキル基、アルキルカルボニル、若しくは配糖体基；又は薬用陽イオン塩から選択される；

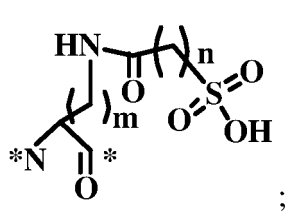
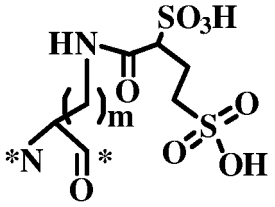
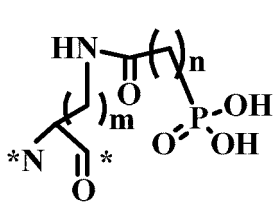
非自壊性連結体成分は、以下の構造のうちの１つから選択される：

【化１２】






;

;

;


;

;

;

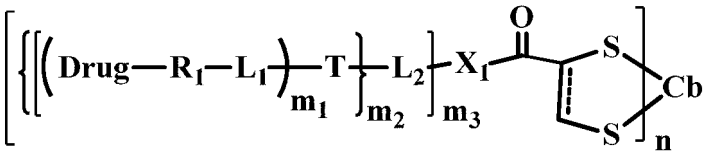
式中、（＊）で標識された原子は、追加スペーサー若しくは放出可能連結体単位、細胞障害剤、及び／又は細胞接着分子（ＣＢＡ）との結合点である；X^1、Y^1、U^1、R_5、及びR_5’の定義は前記の通りである；ｒは０～１００である；ｍ及びｎはそれぞれ独立して０～６である；

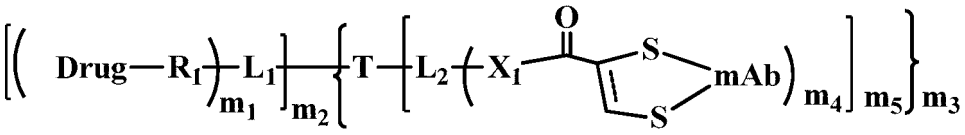
あるいは、L_1、L_2、X_1、X_2、X_3、X_1’、X_2’、及びX_3’はそれぞれ独立して存在しなくてもよい。

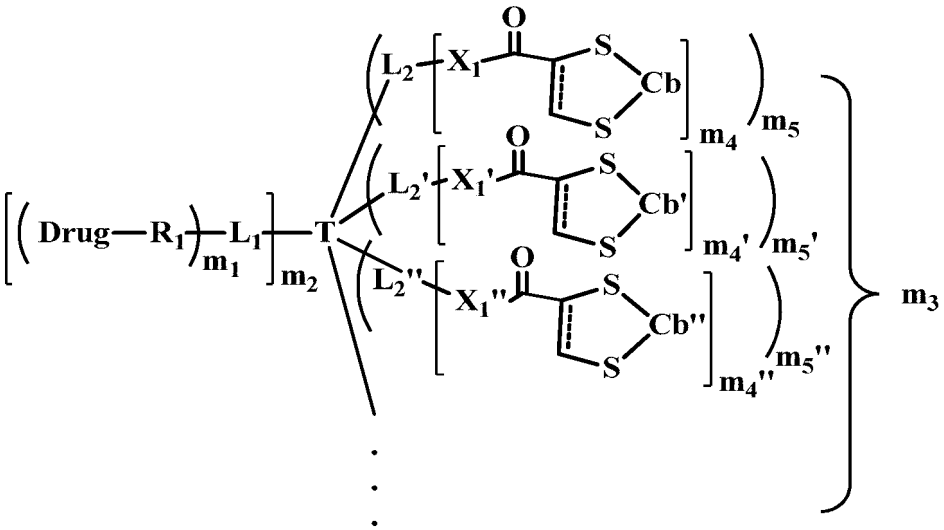
【請求項２】

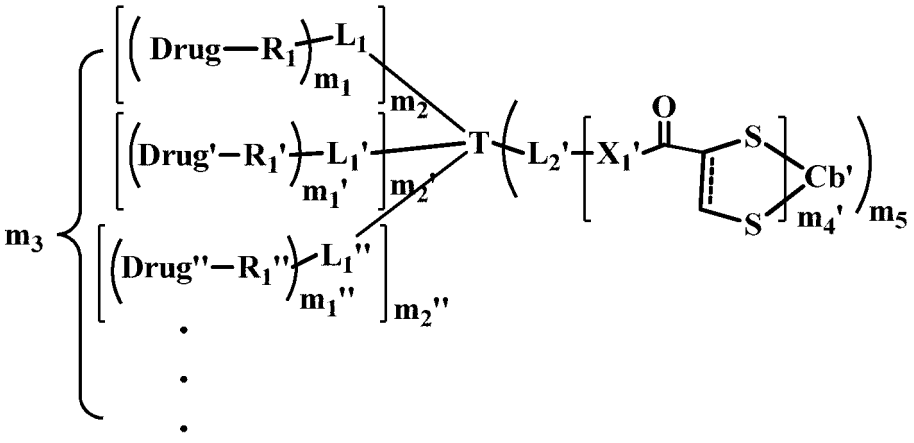
式（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、又は（ＩＸ）の細胞結合剤－薬物共役体化合物：

【化１３】

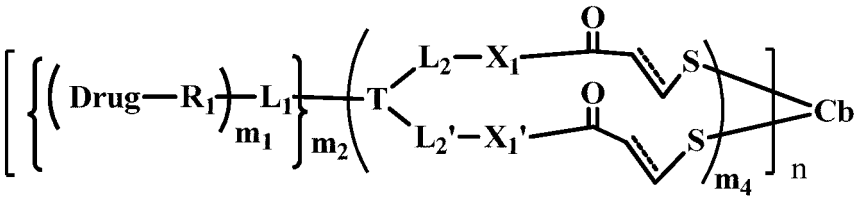

(III)


(IV)

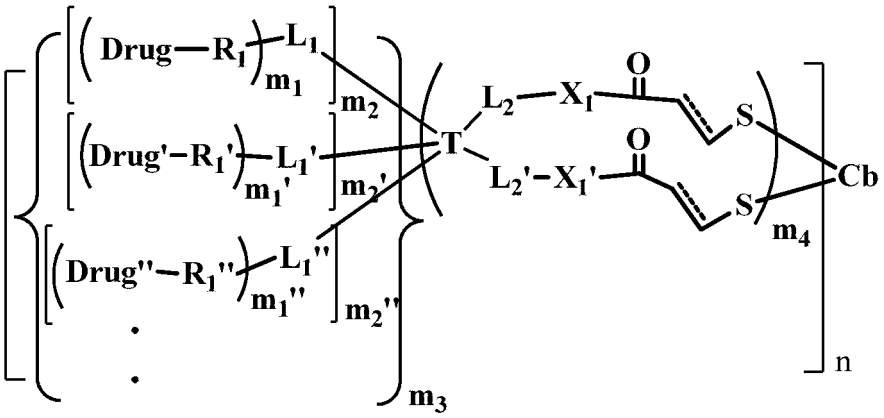

(V).



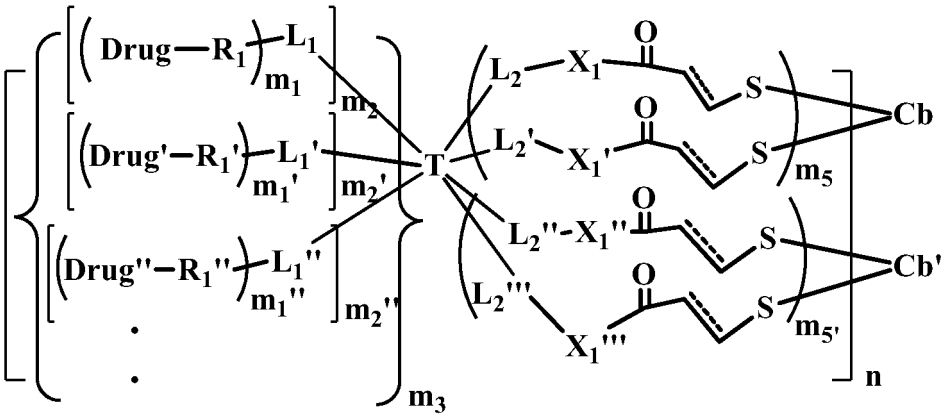
(VI)



(VII)



(VIII)



(IX)

式中、

ｎは１～２０であり；

Ｔは前記の式（Ｉ）と同じ定義であり；

Ｃｂ、Ｃｂ’、Ｃｂ’’Ｃｂ’’’は同一の又は異なり、且つ細胞結合剤／分子又は免疫療法用タンパク質、好ましくは抗体又は抗体断片を表し；

Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、及びＤｒｕｇ’’は同一の又は異なる、細胞傷害剤、又は治療

薬、又は免疫治療用タンパク質、抗体若しくは抗体断片、又はｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ｐｉＲＮＡ、若しくはＤＮＡ、又は細胞結合剤の結合若しくは安定化を促進するための機能性分子、又は細胞表面受容体結合リガンドを表し、C_1－C_8のアルカン；C_2－C_8のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、芳香環、エーテル、ポリオキシアルキレン、エステル、アミン、イミン、ポリアミン、ヒドラジン、ヒドラゾン、アミド、尿素、セミカルバジド、カルバジド、アルコキシアミン、ウレタン、アミノ酸、ペプチド、アシルオキシアミン、ヒドロキサム酸、ジスルフィド、チオエーテル、チオエステル、カルバメート、カーボネート、複素環、ヘテロアルキル、ヘテロ芳香環、若しくはアルコキシム、又はその組み合わせをそれぞれ含むR_1、R_1'、及びR_1''によって、特許の連結体を介して前記細胞結合剤に結合しており；

【化１４】
“－－－－”

は単結合又は二重結合を表し；

m_1、m_1'、m_1''、m_2、m_2'、m_2''、m_3、m_4、m_5、m_4'、m_5'、m_4''、m_5''、m_4'''、m_5'''、及びm_5''''、はそれぞれ独立して１～１０の整数である；

X_1、X_1'、X_1''、X_1'''、及びX_2'''はそれぞれ独立して、ＮＨ；ＮＨＮＨ；Ｎ（R_3）；Ｎ（R_3）Ｎ（R_3'）；Ｏ；Ｓ；C_1－C_6アルキル；C_2－C_6のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；１～８のアミノ酸であり；式中、R_3及びR_3'はそれぞれ独立してＨ；C_1－C_8アルキル；C_2－C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；C_1－C_8のエステル、エーテル若しくはアミド；又は構造式（$OCH_2CH_2)_p$若しくは（$OCH_2CH(CH_3))_p$（ｐ；０～約１０００の整数）のポリエチレンオキシ単位、又はこれらの組み合わせであり、更に、X_1、X_1'、X_1''、X_1'''、及びX_2'''はそれぞれ独立して不存在でもよい；

R_1、R_2、R_1'、及びR_1''は同一の又は異なり、且つC_1－C_8アルキル；C_2－C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；C_2－C_8のエステル、エーテル若しくはアミド；又は構造式（$OCH_2CH_2)_p$若しくは（$OCH_2CH(CH_3))_p$（ｐ；０～約１０００の整数）のポリエチレンオキシ単位、又はこれらの組み合わせである；

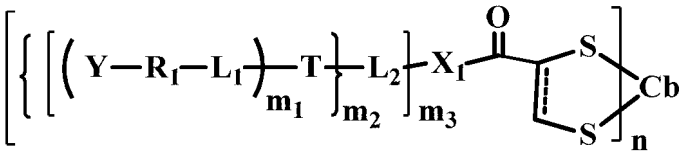
L_1、L_1'、L_1''、L_1'''、L_2、L_2'、L_2''、及びL_2'''、は同一の又は異なり、且つ請求項１のL_1及びL_2と同じ定義であり、L_1、L_1'、L_1''、L_1'''、L_2、L_2'、L_2''、及びL_2'''、は、６－マレイミドカプロイル（ＭＣ）、マレイミドプロパノイル（ＭＰ）、バリン－シトルリン（ｖａｌ－ｃｉｔ又はｖｃ）、アラニン－フェニルアラニン（ａｌａ－ｐｈｅ又はａｆ）、ｐ－アミノベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢ）、４－チオ－ペンタン酸エステル（ＳＰＰ）、４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボン酸エステル（ＭＣＣ）、（４－アセチル）アミノ安息香酸（ＳＩＡＢ）、４－チオ－酪酸エステル（ＳＰＤＢ）、４－チオ－２－ヒドロキシスルホニル－酪酸エステル（２－ｓｕｌｆｏ－ＳＰＤＢ）、１以上の繰

り返し単位としてのエチレンオキシ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－（ＥＯ又はＰＥＯ）から選択される１以上の連結体成分で構成されていてもよい。

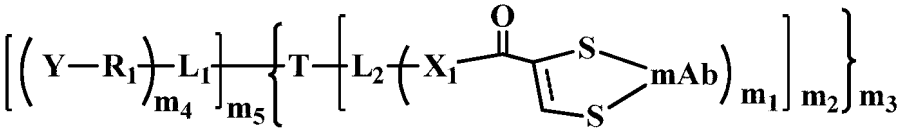
【請求項３】

式（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＶ）、又は（ＸＶＩ）の化合物：

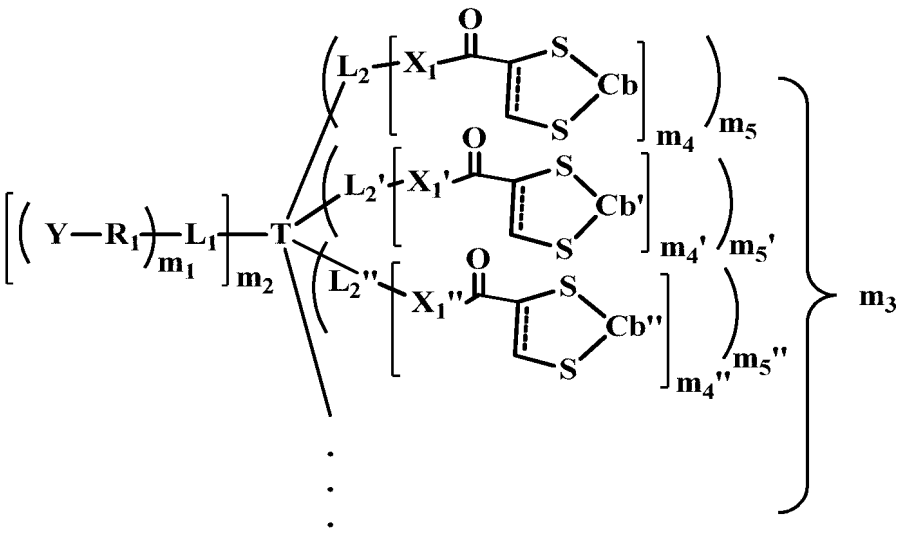
【化１５】



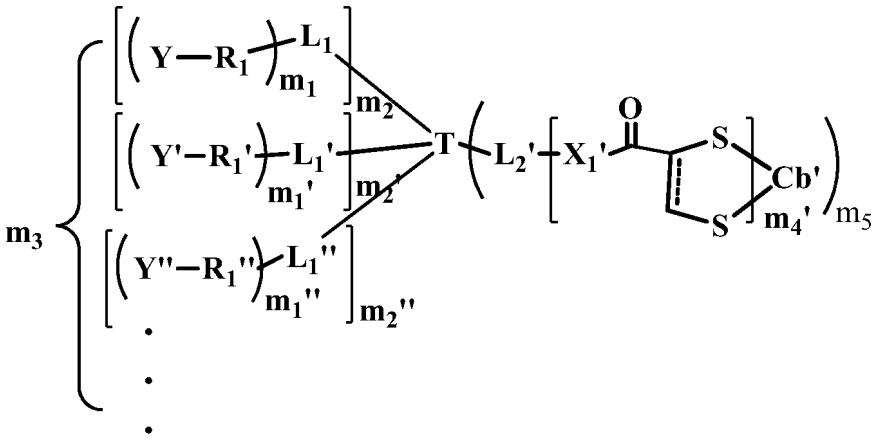
(X)



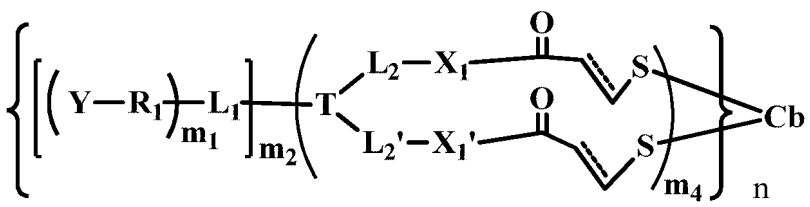
(XI)



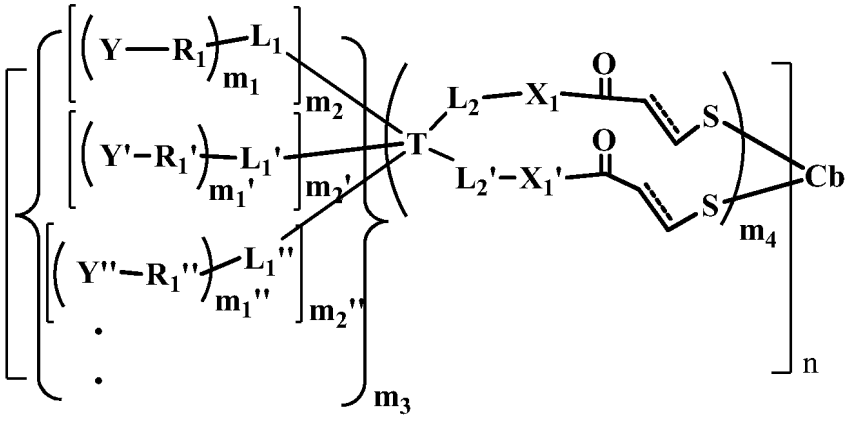
(XII).



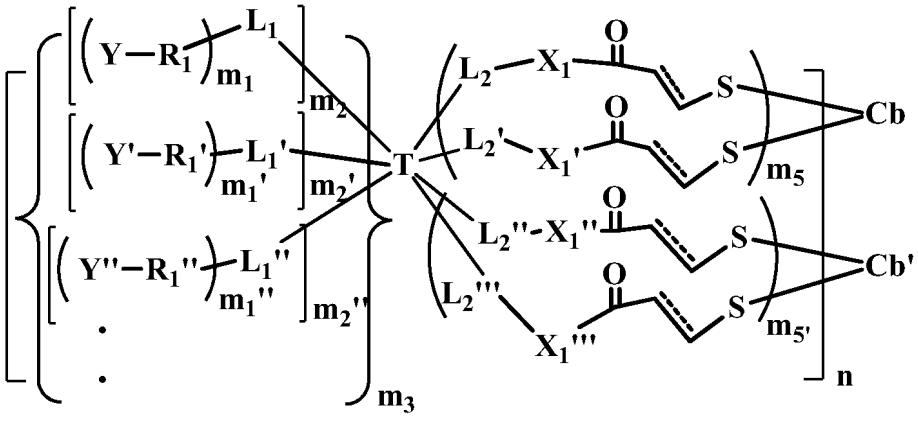
(XIII)



(XIV)



(XV)



(XVI)

式中、

R_1、R_1'、R_1''、R_2、X_1、X_1'、X_1''、L_1、L_1'、L_1''、L_2、L_2'、L_2''、

【化１６】

“”,

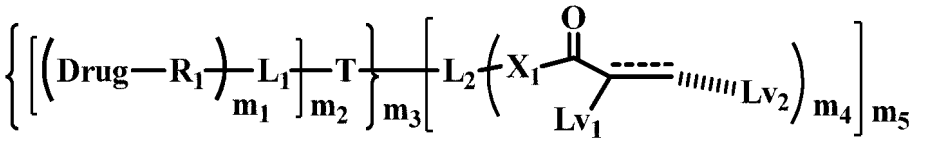
Ｃｂ、m_1、m_1'、m_1''、m_2、m_2'、m_2''、m_3、m_4、m_5、m_4'、m_5'、m_4''、及びm_5''は、請求項２と同じ定義であり；

Ｙ、Ｙ’、及びＹ’’は請求項１のＹと同じ定義であり、且つＹ、Ｙ’、及びＹ’’はそれぞれ独立して、ジスルフィド置換基、マレイミド、ハロアセチル、アルコキシアミン、アジド、ケトン、アルデヒド、ヒドラジン、アルキン、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル、又はフェノールで形成されたカルボキシルエステル；ジニトロフェノール；ペンタフルオロフェノール；テトラフルオロフェノール；ジフルオロフェノール；モノフルオロフェノール；ペンタクロロフェノール；トリフレート；イミダゾール；ジクロロフェノール；テトラクロロフェノール；１－ヒドロキシベンゾトリアゾール；トシレート；メシレート；２－エチル－５－フェニルイソオキサゾリウム－３’－スルホネートでもよく；Ｙ、Ｙ’、及びＹ’’はそれぞれ独立して、ジスルフィド、チオエーテル、ヒドラゾン、アミド、アルコキシム、カルバメート、エステル、エーテル結合、又は複素芳香環を介して細胞傷害剤と独立して反応することができる。

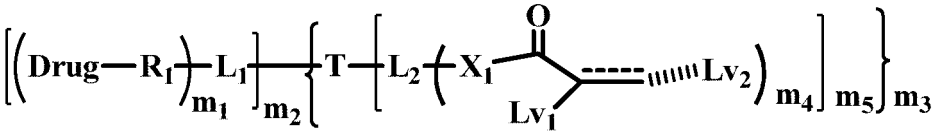
【請求項４】

式（ＸＶＩＩ）又は（ＸＶＩＩＩ）の化合物：

【化１７】



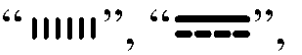
(XVII)



(XVIII)

式中、

【化１８】



L_1、L_2、R_1、T、m_1、m_2、m_3、m_4、m_5、X_1、Lv_1、及びLv_2は、請求項１と同じ定義であり；且つ

$Drug_1$は、請求項２と同じ定義である。

【請求項５】

請求項２の式（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、又は（ＶＩ）の共役体化合物は、１９０～３９０ｎｍの範囲の波長のＵＶ光の補助の下、請求項４の式（ＸＶＩＩ）又は（ＸＶＩＩＩ）の化合物と前記細胞結合分子中の１対のチオールとの縮合により調製される。

【請求項６】

請求項３の式（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）の共役体化合物は、１９０～３９０ｎｍの範囲の波長のＵＶ光の補助の下、請求項１の式（Ｉ）又は（ＩＩ）の化合物と前記細胞結合分子中の１対のチオールとの縮合により調製される。

【請求項７】

前記連結体に連結されている前記細胞結合剤／分子の１対のチオールが、ジチオスレイトール（ＤＴＴ）、ジチオエリスリトール（ＤＴＥ）、ジチオールブチルアミン（ＤＴＢＡ）、Ｌ－グルタチオン（ＧＳＨ）、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（ＴＣＥＰ）、２－メルカプトエチルアミン（β－ＭＥＡ）、又は／及びβメルカプトエタノール（β－ＭＥ、２－ＭＥ）から選択される還元剤によって還元された前記細胞結合剤／分子の鎖内ジスルフィド原子である、請求項２又は３に記載の化合物。

【請求項８】

前記Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、又はＤｒｕｇ’’がそれぞれ独立して以下から選択される、請求項２又は４に記載の共役体化合物。

（１）以下からなる群から選択される化学療法剤：

ａ）以下の群から選択されるアルキル化剤：ナイトロジェンマスタード：クロラムブシル、クロルナファジン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキサイド、マンノムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ミトラクトール、ピポブロマン、ノベンビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、チオテパ、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ＣＣ－１０６５（アドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシンの合成類縁体を含む。）；デュオカルマイシン（合成類縁体、ＫＷ－２１８９及びＣＢＩ－ＴＭＩを含む。）；ベンゾジアゼピン二量体（ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）又はトマイマイシン、インドリノベンゾジアゼピン類、イミダゾベンゾチアヂアゼピン類、又はオキサゾリジノベンゾジアゼピン類の二量体から選択される。）；ニトロソ尿素化合物：（カルムスチン、ロムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン）；アルキルスルホネート：（ブスルファン、トレオスルファン、イムプロスルファン及びピポスルファン）；トリアゼン（ダカルバジン）；白金含有化合物：（カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン）；アジリジン類、ベンゾドパ、カルボクオン、メツレドパ及びウレドパ；エチレン

イミン類、並びにアルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミン、及びトリメチロロメラミンを含むメチラメラミン類；

ｂ）以下の群から選択される植物アルカロイド：ビンカアルカロイド類：（ビンクリスチン，ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ナベルビン）；タキソイド類：（パクリタキセル、ドセタキセル）及びこれらの類縁体、メイタンシノイド類（ＤＭ１、ＤＭ２、ＤＭ３、ＤＭ４、ＤＭ５、ＤＭ６、ＤＭ７、メイタンシン、アンサマイトシン）及びこれらの類縁体、クリプトフィシン類（クリプトフィシン１及びクリプトフィシン８から選択される。）；エポチロン類、エリュテロビン類、ディスコデルモライド、ブリオスタチン類、ドロスタチン類、オーリスタチン類、チューブリシン類、セファロスタチン類；パンクラチスタチン；サルコジクチイン；スポンジスタチン；

ｃ）以下の群から選択されるＤＮＡトポイソメラーゼ阻害剤：［エピポドフィリン類：（９－アミノカンプトテシン、カンプトテシン、クリスナトール、ダウノマイシン、エトポシド、リン酸エトポシド、イリノテカン、ミトキサントロン、ノバントロン、レチノイン酸（レチノール類）、テニポシド、トポテカン、９－ニトロカンプトテシン（ＲＦＳ２０００）；マイトマイシン類：（マイトマイシンＣ））］；

ｄ）以下の群から選択される代謝拮抗剤：｛［抗葉酸：ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤：（メトトレキサート、トリメトレキサート、デノプテリン、プテロプテリン、アミノプテリン（４－アミノプテロイン酸）、又は葉酸類似体）；ＩＭＰデヒドロゲナーゼ阻害剤（ミコフェノール酸、チアゾフリン、リバビリン、ＥＩＣＡＲ）；リボヌクレオチド還元酵素阻害薬（ヒドロキシウレア、デフェロキサミン）］；［ピリミジン類縁体：ウラシル類縁体（アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カペシタビン（ゼローダ）、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、５－フルオロウラシル、フロクスウリジン、ラルチトレキセド（トミュデックス））；シトシン類縁体：（シタラビン、シトシンアラビノシド、フルダラビン）；プリン類縁体：（アザチオプリン、フルダラビン、メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン）］；葉酸補充剤、フロリン酸｝；

ｅ）以下の群から選択されるホルモン療法剤：｛受容体拮抗薬：［抗エストロゲン：（メゲストロール、ラロキシフェン、タモキシフェン）；ＬＨＲＨアゴニスト：（ゴセレリン、酢酸リュープロリド）；抗アンドロゲン：（ビカルタミド、フルタミド、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、ゴセレリン、リュープロリド、メピチオスタン、ニルタミド、テストラクトン、トリロスタン、及び他のアンドロゲン阻害剤）］；レチノイド類／三角筋：［ビタミンＤ３類似体：（ＣＢ１０９３、ＥＢ１０８９、ＫＨ１０６０、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール）；光線力学的療法剤：（ベルテポルフィン、フタロシアニン、光増感剤Ｐｃ４、デメトキシ－ヒポクレリンＡ）；サイトカイン類：（インターフェロンα、インターフェロンγ、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、ＴＮＦドメイン含有ヒトタンパク質）］｝；

ｆ）以下の群から選択されるキナーゼ阻害剤：ＢＩＢＷ２９９２（抗ＥＧＦＲ／Ｅｒｂ２）、イマチニブ、ゲフィチニブ、ペガプタニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、スニチニブ、エルロチニブ、ニロチニブ、ラパチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、バンデタニブ、Ｅ７０８０（抗ＶＥＧＦＲ２）、ムブリチニブ、ポナチニブ（ＡＰ２４５３４）、バフェチニブ（ＩＮＮＯ－４０６）、ボスチニブ（ＳＫＩ－６０６）、カボザンチニブ、ビスモデギブ、イニパリブ、ルキソリチニブ、ＣＹＴ３８７、アキシチニブ、チボザニブ、ソラフェニブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、ラニビズマブ、パニツムマブ、イスピネシブ；

ｇ）オラパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、ＣＥＰ９７２２（Ｃｅｐｈａｌｏｎ）、Ｅ７０１６（Ｅｉｓａｉ）、ＢＧＢ－２９０（ＢｅｉＧｅｎｅ）、又は３－アミノベンズアミドからなる群から選択されるポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤；

ｈ）以下の群から選択される抗生物質：エンジイン系抗生物質（カリケアマイシン類、

カリケアマイシンγ１、δ１、α１及びβ１；ダイネミシンＡ及びデオキシダイネミシンを含むダイネミシン；エスペラミシン、ケダルシジン、Ｃ－１０２７、マズロペプチン、並びにネオカルジノスタチンクロモフォア及び関連する色素タンパク質エンジイン抗生物質クロモフォアからなる群から選択される）、アクラシノマイシン類、アクチノマイシン、アンスラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン類、カクチノマイシン（ｃａｃｔｉｎｏｍｙｃｉｎ）、カラビシン（ｃａｒａｂｉｃｉｎ）、カルミノマイシン、カルジノフィリン；クロモマイシン類、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン、モルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン及びデオキシドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン類、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン類、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；

ｉ）ポリケチド（アセトゲニン類）、ブラタシン及びブラタシノン；ゲムシタビン、エポキソミシン類（カルフィルゾミブを含む。）、ボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドマイド、トセドスタット、ザイブレスタット、ＰＬＸ４０３２、ＳＴＡ－９０９０、スチムバックス（Ｓｔｉｍｕｖａｘ）、アロベクチン－７、ザイゲバ、プロベンジ、エルボイ、イソプレニル化阻害剤（ロバスタチンから選択される）、ドーパミン作動性神経毒（１－メチル－４－フェニルピリジンイオンから選択される）、細胞周期阻害剤（スタウロスポリン）から選択される、アクチノマイシン類（アクチノマイシンＤ、ダクチノマイシンからなる群から選択される）、ブレオマイシン類（ブレオマイシンＡ２、ブレオマイシンＢ２、ペプロマイシンからなる群から選択される）、アントラサイクリン類（ダウノルビシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、イダルビシン、エピルビシン、ピラルビシン、ゾルビシンからなる群から選択される）、ミトキサントロン、ＭＤＲ阻害剤又はベラパミル、Ca^{2+}ＡＴＰ阻害剤又はタプシガルギン、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤（ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタット（ＭＧＣＤ０１０３）、ベリノスタット、ＰＣＩ－２４７８１、エンチノスタット、ＳＢ９３９、レスミノスタット、ギビノスタット、ＡＲ－４２、ＣＵＤＣ－１０１、スルフォラファン、トリコスタチンＡからなる群から選択される）；タプシガルギン、セレコキシブ、グリタゾン類、エピガロカテキンガレート、ジスルフィラム、サリノスポラミドＡ、抗副腎薬（アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンからなる群から選択される）；アセグラトン；アルドホスファミドクリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；アラビノシド、ベストラブシル；ビサントレン；エダトレキサート；デフォファミン、デメコルシン、ジアジコン、エルフォルニチン（ＤＦＭＯ）、エルフォミシン；酢酸エリプチニウム、エトクルシド；硝酸ガリウム；ガシトシン；ヒドロキシ尿素；イバンドロネート、レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサトロン；モピダモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テニュアゾン酸；トリアジコン；２，２’，２’’－トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン類（Ｔ２トキシン、ベルカリンＡ、ロリジンＡ、及びアングイジンからなる群から選択される）；ウレタン、ｓｉＲＮＡ、アンチセンス医薬；

（２）抗自己免疫疾患薬：

シクロスポリン、シクロスポリンＡ、アミノカプロン酸、アザチオプリン、ブロモクリプチン、クロラムブシル、クロロキン、シクロホスファミド、コルチコステロイド（アムシノニド、ベタメタゾン、ブデソニド、ヒドロコルチゾン、フルニソリド、フルチカゾンプロピオン酸エステル、フルオコルトダナゾール、デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾンからなる群から選択される。）、ＤＨＡＥ、エタネルセプト、ヒドロキシクロロキン、インフリキシマブ、メロキシカム、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾン、シロリムス、タクロリムス；

（３）抗感染症薬：
ａ）アミノグリコシド類：アミカシン、アストロマイシン、ゲンタマイシン類（ネチマイシン、シソマイシン、イセパマイシン）、ハイグロマイシンＢ、カナマイシン類（アミカシン、アルベカシン、ベカナマイシン、ジベカシン、トブラマイシン）、ネオマイシン類（フラマイセチン、パロモマイシン、リボスタマイシン）、ネチルマイシン，スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、ベルダマイシン；
ｂ）アンフェニコール類：アジダムフェニコール、クロラムフェニコール、フロルフェニコール、チアンフェニコール；
ｃ）アンサマイシン類：ゲルダナマイシン、ハービマイシン；
ｄ）カルバペネム類：ビアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム／シラスタチン、メロペネム、パニペネム；
ｅ）セフェム類：カルバセフェム（ロラカルベフ）、セファセトリル、セファクロル、セフラジン、セファドロキシル、セファロニウム、セファロリジン、セファロチン又はセファロスポリン、セファレキシン、セファログリシン、セファマンドール、セファピリン、セファトリジン、セファザフル、セファゼドン、セファゾリン、セフブペラゾン、セフカペン、セフダロキシム、セフェピム、セフミノックス、セフォキシチン、セフプロジル、セファロスポリン、セフテゾル、セフロキシム、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフェタメト、セフメノキシム、セフォジジム、セフォニシド、セフォペラゾン、セホラニド、セフォタキシム、セフォチアム、セフォゾプラン、セファレキシン、セフピミゾール、セフピラミド、セフピロム、セフポドキシム、セフプロジル、セフキノム、セフスロジン、セフタジジム、セフテラム、セフチブテン、セフチオレン、セフチゾキシム、セフトビプロール、セフトリアキソン、セフロキシム、セフゾナム、セファマイシン（セフォキシチン、セフォテタン、セフメタゾール）、オキサセフェム（フロモキセフ、ラタモキセフ）；
ｆ）糖ペプチド類：ブレオマイシン、バンコマイシン（オリタバンシン、テラバンシン）、テイコプラニン（ダルババンシン）、ラモプラニン；
ｇ）グリシルサイクリン類：チゲサイクリン；
ｈ）β－ラクタマーゼ阻害剤：ペナム（スルバクタム、タゾバクタム）、クラバム（クラブラン酸）；
ｉ）リンコサミド類：クリンダマイシン、リンコマイシン；
ｊ）リポペプチド類：ダプトマイシン、Ａ５４１４５、カルシウム依存性抗生物質（ＣＤＡ）；
ｋ）マクロライド類：アジスロマイシン、セスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、フルリスロマイシン、ジョサマイシン、ケトライド（テリスロマイシン、セスロマイシン）、ミデカマイシン、ミオカマイシン、オレアンドマイシン、リファマイシン類（リファンピシンン、リファンピン、リファブチン、リファペンチン）、ロキタマイシン、ロキシスロマイシン、スペクチノマイシン、スピラマイシン、タクロリムス（ＦＫ５０６）、トロレアンドマイシン、テリスロマイシンン；
ｌ）モノバクタム類：アズトレオナム、チゲモナム；
ｍ）オキサゾリジノン類：リネゾリド；
ｎ）ペニシリン類：アモキシシリン、アンピシリン類（ピバンピシリン、ヘタシリン、バカンピシリン、メタンピシリン、タランピシリン）、アジドシリン、アズロシリン、ベンジルペニシリン、ベンザチンベンジルペニシリン、ベンザチンフェノキシメチルペニシリン、クロメトシリン、プロカインベンジルペニシリン、カルベニシリン（カリンダシリン）、クロキサシリン、ジクロキサシリン、エピシリン、フルクロキサシリン、メシリナム（ピブメシリナム）、メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペナメシリン、ペニシリン、フェネチシリン、フェノキシメチルペニシリン、ピペラシリン、プロピシリン、スルベニシリン、テモシリン、チカルシリン；
ｏ）ポリペプチド類：バシトラシン、コリスチン、ポリミキシンＢ；
ｐ）キノロン類：アラトロフロキサシン、バロフロキサシン、シプロフロキサシン、ク

リナフロキサシン、ダノフロキサシン、ジフロキサシン、エノキサシン、エンロフロキサシン、フロキシン、ガレノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、グレパフロキサシン、カノトロバフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、マルボフロキサシン、モキシフロキサシン、ナジフロキサシン、ノルフロキサシン、オルビフロキサシン、オフロキサシン、ペフロキサシン、トロバフロキサシン、グレパフロキサシン、シタフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン、トスフロキサシン、トロバフロキサシン；

ｑ）ストレプトグラミン類：プリスチナマイシン、キヌプリスチン／ダルホプリスチン；

ｒ）スルホンアミド類：マフェニド、プロントジル、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルアミド、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリム、トリメトプリム - スルファメトキサゾール（コトリモキサゾール）；

ｓ）ステロイド系抗菌薬：フシジン酸から選択される；

ｔ）テトラサイクリン類：ドキシサイクリン、クロルテトラサイクリン、クロモサイクリン、デメクロサイクリン、リメサイクリン、メクロサイクリン、メタサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、ペニメピサイクリン、ロリテトラサイクリン、テトラサイクリン、グリシルサイクリン類（チゲサイクリンから選択される）；

ｕ）他のタイプの抗生物質：アンノナシン、アルスフェナミン、バクトプレノール阻害剤（バシトラシン）、ＤＡＤＡＬ／ＡＲ阻害剤（サイクロセリン）、ジクチオスタチン、ディスコデルモライド、エレウテロビン、エポチロン、エタンブトール、エトポシド、フファロペネム、フシジン酸、フラゾリドン、イソニアジド、ラウリマリド、メトロニダゾール、ムピロシン、マイコラクトン、ＮＡＭ合成阻害剤（ホスホマイシン）、ニトロフラントイン、パクリタキセル、プラテンシマイシン、ピラジナミド、キヌプリスチン／ダルホプリスチン、リファンピン（リファンピン）、タゾバクタムチニダゾール、ウバリシン；

（４）抗ウイルス薬：

ａ）侵入／融合阻害剤：アプラビロック、マラビロク、ビクリビロック、ｇｐ４１（エンフビルチド）、ＰＲＯ１４０、ＣＤ４（イバリズマブ）；

ｂ）インテグラーゼ阻害剤：ラルテグラビル、エルビテグラビル、グロボイドナンＡ；

ｃ）成熟阻害剤：ベビリマット、ヴィヴィコン；

ｄ）ノイラミニダーゼ阻害剤：オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル；

ｅ）ヌクレオシド及びヌクレオチド：アバカビル、アシクロビル、アデフォビル、アムドキソビル、アプリシタビン、ブリブジン、シドフォビル、クレブジン、デキセルブシタビン、ジダノシン（ＤＤＩ）、エルブシタビン、エムトリシタビン（ＦＴＣ）、エンテカビル、ファムシクロビル、フルオロウラシル（５－ＦＵ）、３’－フルオロ置換２’，３’－デオキシヌクレオシド類似体（３’－フルオロ－２’，３’－ジデオキシチミジン（ＦＬＴ）及び３’－フルオロ－２’，３’－ジデオキシグアノシン（ＦＬＧ）からなる群から選択される。）、ホミビルセン、ガンシクロビル、イドクスウリジン、ラミブジン（３ＴＣ）、Ｌ－ヌクレオシド（β－Ｌ－チミジン及びβ－Ｌ－２’－デオキシシチジンからなる群から選択される。）、ペンシクロビル、ラシビル、リバビリン、スタンピジン、スタブジンセット（ｄ４Ｔ）、タリバビリン（ビラミジン）、テルビブジン、テノホビル、トリフルリジン、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ザルシタビン（ｄｄＣ）、ジドブジン（ＡＺＴ）；

ｆ）非ヌクレオシド：アマンタジン、アテビリジン、カプラビリン、ジアリルピリミジン（エトラビリン、リルピビリン）、デラビルジン、ドコサノール、エミビリン、エファビレンツ、ホスカルネット（ホスホリルギ酸）、イミキモド、インターフェロンα、ロビリド、ロデノシン、メチサゾン、ネビラピン、ＮＯＶ－２０５、ペグインターフェロンα、ポドフィロトキシン、リファンピシン、リマンタジン、レシキモド（Ｒ－８４８）、トロマンタジン；

ｇ）プロテアーゼ阻害剤：アンプレナビル、アタザナビル、ボセプレビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、プレコナリル、リ

トナビル、サキナビル、テラプレビル（ＶＸ－９５０）、チプラナビル；
ｈ）その他の抗ウイルス薬：アブザイム、アルビドール、カラノリドＡ、セラゲニン、シアノビリン－Ｎ、ジアリルピリミジン、没食子酸エピガロカテキン（ＥＧＣＧ）、ホスカルネット、グリフィスシン、タリバビリン（ビラミジン）、ヒドロキシウレア、ＫＰ－１４６１、ミルテフォシン、プレコナリル、ポートマントー阻害剤、リバビリン、セリシクリブ；
（５）^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{14}Ｃ、^{18}Ｆ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{64}Ｃｕ、^{68}Ｇａ、^{86}Ｙ、^{99}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{133}Ｘｅ、^{177}Ｌｕ、^{211}Ａｔ、又は^{213}Ｂｉから選択することができる放射性同位元素（放射性核種）；
（６）ＵＶ光、蛍光光、ＩＲ光、近ＩＲ光、視覚光のようなある種の光を吸収する能力を有する発色団分子；黄色素胞、赤色素胞、虹色素胞、白色素胞、黒色素胞、青色素胞、及び蛍光体のクラス又はサブクラスであって、前記蛍光体は、光で光を再放射する蛍光性化学物質、視覚的光感受性分子、発光分子、ルミネッセンス分子、ルシフェリン化合物のクラスまたはサブクラス、可視光伝達分子、発光分子、ルミネセンス分子、ルシフェリン化合物；例えば、以下の非タンパク質有機蛍光体：キサンテン誘導体（フルオレセイン、ローダミン、オレゴングリーン、エオシン、及びテキサスレッド）；シアニン誘導体（シアニン、インドカルボシアニン、オキサカルボシアニン、チアカルボシアニン、及びメロシアニン）；スクアレン誘導体及び環置換スクアライン（Ｓｅｔａ、ＳｅＴａｕ、及びＳｑｕａｒｅ色素を含む）；ナフタレン誘導体（ダンシル及びプロダン誘導体）；クマリン誘導体；オキサジアゾール誘導体（ピリジルオキサゾール、ニトロベンゾキサジアゾール、及びベンゾオキサジアゾール）；アントラセン誘導体（ＤＲＡＱ５、ＤＲＡＱ７、及びＣｙＴＲＡＫ　Ｏｒａｎｇｅを含むアントラキノン類）；ピレン誘導体（カスケードブルー）；オキサジン誘導体（ナイルレッド、ナイルブルー、クレシルバイオレット、オキサジン１７０）。アクリジン誘導体（プロフラビン、アクリジンオレンジ、アクリジンイエロー等）。アリールメチン誘導体（オーラミン、クリスタルバイオレット、マラカイトグリーン）。テトラピロール誘導体（ポルフィン、フタロシアニン、ビリルビン）；以下の蛍光体化合物の任意の類縁体及び誘導体：ＣＦ色素（Biotium）、ＤＲＡＱ及びＣｙＴＲＡＫプローブ（Bio-Status）、ＢＯＤＩＰＹ（Invitrogen）、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（Invitrogen）、ＤｙＬｉｇｈｔ　Ｆｌｕｏｒ（Thermo Scientific、Pierce）、Ａｔｔｏ及びＴｒａｎｃｙ（Sigma Aldrich）、ＦｌｕｏＰｒｏｂｅｓ（Interchim）、Ａｂｂｅｒｉｏｒ色素（Abberior）、ＤＹ及びＭｅｇａＳｔｏｋｅｓ色素（Dyomics）、ＳｕｌｆｏＣｙ色素（Cyandye）、ＨｉＬｙｔｅ　Ｆｌｕｏｒ（AnaSpec）、Ｓｅｔａ、ＳｅＴａｕ及びＳｑｕａｒｅ色素（SETA BioMedicals）、Ｑｕａｓａｒ及びＣａｌ　Ｆｌｏｕｒ色素（Biosearch Technologies）、ＳｕｒｅＬｉｇｈｔ色素（ＡＰＣ、ＲＰＥＰｅｒＣＰ、フィコビリソーム）（Columbia Biosciences）、ＡＰＣ、ＡＰＣＸＬ、ＲＰＥ、ＢＰＥ（Phyco-Biotech）、アロフィコシアニン（ＡＰＣ）、アミノクマリン、ＡＰＣ－Ｃｙ７共役体、ＢＯＤＩＰＹ－ＦＬ、カスケードブルー、Ｃｙ２、Ｃｙ３、Ｃｙ３．５、Ｃｙ３Ｂ、Ｃｙ５、Ｃｙ５．５、Ｃｙ７、フルオレセイン、ＦｌｕｏｒＸ、ヒドロキシクマリン、リサミンローダミンＢ、ルシファーイエロー、メトキシクマリン、ＮＢＤ、Ｐａｃｉｆｉｃ　Ｂｌｕｅ、Ｐａｃｉｆｉｃ　Ｏｒａｎｇｅ、ＰＥ－Ｃｙ５共役体、ＰＥ－Ｃｙ７共役体、ＰｅｒＣＰ、Ｒ－フィコエリトリン（ＰＥ）、Ｒｅｄ６１３、Ｓｅｔａ－５５５－アジド、Ｓｅｔａ－５５５－ＤＢＣＯ、Ｓｅｔａ－５５５－ＮＨＳ、Ｓｅｔａ－５８０－ＮＨＳ、Ｓｅｔａ－６８０－ＮＨＳ、Ｓｅｔａ－７８０－ＮＨＳ、Ｓｅｔａ－ＡＰＣ－７８０、Ｓｅｔａ－ＰｅｒＣＰ－６８０、Ｓｅｔａ－Ｒ－ＰＥ－６７０、ＳｅＴａｕ３８０－ＮＨＳ、ＳｅＴａｕ４０５－マレイミド、ＳｅＴａｕ４０５－ＮＨＳ、ＳｅＴａｕ４２５－ＮＨＳ、ＳｅＴａｕ６４７－ＮＨＳ、テキサスレッド、ＴＲＩＴＣ、ＴｒｕＲｅｄ、Ｘ－ローダミン、７－ＡＡＤ（７－アミノアクチノマイシンＤ、ＣＧ選択性）、アクリジンオレンジ、クロモマイシンＡ３、ＣｙＴＲＡＫオレンジ（Biostatus、赤色励起暗）、ＤＡＰＩ、ＤＲＡＱ５、ＤＲＡＱ７、エチジウムブロマイド、ヘキスト３３２５８、ヘキスト３

３３４２、ＬＤＳ７５１、ミスラマイシン、ヨウ化プロピジウム（ＰＩ）、ＳＹＴＯＸブルー、ＳＹＴＯＸグリーン、ＳＹＴＯＸオレンジ、チアゾールオレンジ、ＴＯ－ＰＲＯ：シアニン単量体、ＴＯＴＯ－１、ＴＯ－ＰＲＯ－１、ＴＯＴＯ－３、ＴＯ－ＰＲＯ－３、ＹＯｓｅｔａ－１、ＹＯＹＯ－１。細胞研究のために本発明の連結体に連結させることができる蛍光色素は、以下の化合物又はその誘導体から選択される：ＤＣＦＨ（２’７’ジクロロジヒドロ－フルオレセイン、酸化型）、ＤＨＲ（ジヒドロローダミン１２３、酸化型、光が酸化を触媒する）、Ｆｌｕｏ－３（ＡＭエステル、ｐＨ＞６）、Ｆｌｕｏ－４（ＡＭエステル、ｐＨ７．２）、Ｉｎｄｏ－１（ＡＭエステル、低／高カルシウム（Ca^{2+}））、ＳＮＡＲＦ（ｐＨ６／９）、アロフィコシアニン（ＡＰＣ）、ＡｍＣｙａｎ１（四量体、Clontech）、ＡｓＲｅｄ２（四量体、Clontech）、Ａｚａｍｉグリーン（単量体、MBL）、アズライト、Ｂ－フィコエリトリン（ＢＰＥ）、セルリアン、ＣｙＰｅｔ、ＤｓＲｅｄ単量体（Clontech）、ＤｓＲｅｄ２（「ＲＦＰ」、Clontech）、ＥＢＦＰ、ＥＢＦＰ２、ＥＣＦＰ、ＥＧＦＰ（弱二量体、Clontech）、エメラルド（弱二量体、Invitrogen）、ＥＹＦＰ（弱二量体、Clontech）、ＧＦＰ（Ｓ６５Ａ変異体）、ＧＦＰ（Ｓ６５Ｃ変異体）、ＧＦＰ（Ｓ６５Ｌ変異体）、ＧＦＰ（Ｓ６５Ｔ変異体）、ＧＦＰ（Ｙ６６Ｆ変異体）、ＧＦＰ（Ｙ６６Ｈ変異体）、ＧＦＰ（Ｙ６６Ｗ変異体）、GFP_{uv}、ＨｃＲｅｄ１、Ｊ－Ｒｅｄ、カチューシャ、Ｋｕｓａｂｉｒａ　Ｏｒａｎｇｅ（単量体、MBL）、ｍＣＦＰ、ｍＣｈｅｒｒｙ、ｍＣｉｔｒｉｎｅ、Ｍｉｄｒｉｉｓｈｉ　Ｃｙａｎ（二量体、MBL）、ｍＫａｔｅ（ＴａｇＦＰ６３５、単量体、Evrogen）、ｍＫｅｉｍａ－Ｒｅｄ（単量体、MBL）、ｍＫＯ、ｍＯｒａｎｇｅ、ｍＰｌｕｍ、ｍＲａｓｐｂｅｒｒｙ、ｍＲＦＰ１（単量体、Ｔｓｉｅｎ　Ｌａｂ）、ｍＳｔｒａｗｂｅｒｒｙ、ｍＴＦＰ１、ｍＴｕｒｑｕｏｉｓｅ２、Ｐ３（フィコビリソーム複合体）、Ｐｅｒｉｄｉｎｉｎ　Ｃｈｌｏｒｏｐｈｙｌｌ（ＰｅｒＣＰ）、Ｒ－フィコエリトリン（ＲＰＥ）、Ｔ－Ｓａｐｐｈｉｒｅ、ＴａｇＣＦＰ（二量体、Evrogen）、ＴａｇＧＦＰ（二量体、Evrogen）、ＴａｇＲＦＰ（二量体、Evrogen）、ＴａｇＹＦＰ（二量体、Evrogen）、ｔｄＴｏｍａｔｏ（タンデム二量体）、トパーズ、ＴｕｒｂｏＦＰ６０２（二量体、Evrogen）、ＴｕｒｂｏＦＰ６３５（二量体、Evrogen）、ＴｕｒｂｏＧＦＰ（二量体、Evrogen）、ＴｕｒｂｏＲＦＰ（二量体、Evrogen）、ＴｕｒｂｏＹＦＰ６３５（二量体、Evrogen）、ビーナス、天然型ＧＦＰ、ＹＰｅｔ、Ｚｓグリーン１（四量体、Clontech）、Ｚｓイエロー１（四量体、Clontech）。

（７）以下から選択することができる細胞結合リガンド又は受容体アゴニスト：葉酸誘導体；グルタミン酸尿素誘導体；ソマトスタチンおよびその類縁体（オクトレオチド（サンドスタチン）及びランレオチド（ソマトリン）からなる群から選択される）；芳香族スルホンアミド；下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド（ＰＡＣＡＰ）（ＰＡＣ１）；血管作動性腸管ペプチド（ＶＩＰ／ＰＡＣＡＰ）（ＶＰＡＣ１、ＶＰＡＣ２）；メラニン細胞刺激ホルモン（α－ＭＳＨ）；コレシストキニン（ＣＣＫ）／ガストリン受容体アゴニスト；ボンベシン（Pyr-Gln-Arg-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH_2からなる群から選択される）／ガストリン放出ペプチド（ＧＲＰ）；ニューロテンシン受容体リガンド（ＮＴＲ１、ＮＴＲ２、ＮＴＲ３）；サブスタンスＰ（ＮＫ１受容体）リガンド；ニューロペプチドＹ（Ｙ１－Ｙ６）；ＲＧＤ（Arg-Gly-Asp）、ＮＧＲ（Asn-Gly-Arg）、二量体及び多量体環状ＲＧＤペプチド（ｃＲＧＤｆＶｃから選択される）、ＴＡＡＳＧＶＲＳＭＨ及びＬＴＬＲＷＶＧＬＭＳ（コンドロイチン硫酸プロテオグリカンＮＧ２受容体リガンド）及びＦ３ペプチドを含むホーミングペプチド；細胞透過性ペプチド（ＣＰＰｓ）；黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）アゴニスト及びアンタゴニスト、並びに性腺刺激ホルモン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）アゴニストからなる群から選択される、テストステロン産生と同様に、卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）及び黄体形成ホルモン（ＬＨ）を標的とすることによって作用する、ブセレリン（Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(OtBu)-Leu-Arg-Pro-NHEt）、ゴナドレリン（Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2）、ゴセレリン（Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(OtBu)-Leu-Arg-Pro-AzGly-NH2）、ヒストレリン（Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-His(N-ベンジル)-Leu-Arg-Pro-NHEt）、ロイプロリド（

Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHEt）、ナフレリン（Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-2Nal-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2）、トリプトレリン（Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2）、ナファレリン、デスロレリン、アバレリックス(Ac-D-2Nal-D-4-chloroPhe-D-3-(3-ピリジル)Ala-Ser-(N-Me)Tyr-D-Asn-Leu-イソプロピル-Pro-DAla-NH_2)、セトロレリックス（Ac-D-2Nal-D-4-chloroPhe-D-3-(3-ピリジル)Ala-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH_2)、デガレリックス（Ac-D-2Nal-D-4-chloroPhe-D-3-(3-ピリジル)Ala-Ser-4-amioPhe(L-ヒドロオロチル)-D-4-amioPhe(カルバモイル)-Leu-イソプロピルLys-Pro-D-Ala-NH_2)、及びガニレリックス（Ac-D-2Nal-D-4-chloroPhe-D-3-(3-ピリジル)Ala-Ser-Tyr-D-(N9, N10-ジエチル)-ホモArg-Leu-(N9, N10-ジエチル)-ホモArg-Pro-D-Ala-NH_2）からなる群から選択されるペプチドホルモン；Ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）リガンド、Ｃ型レクチン、及びＮｏｄ様受容体（ＮＬＲｓ）リガンドからなる群から選択されるパターン認識受容体（ＰＲＲｓ）；カルシトニン受容体アゴニスト；インテグリン受容体及びそれらの受容体サブタイプ（$\alpha_V\beta_1$、$\alpha_V\beta_3$、$\alpha_V\beta_5$、$\alpha_V\beta_6$、$\alpha_6\beta_4$、$\alpha_7\beta_1$、$\alpha_L\beta_2$、$\alpha_{IIb}\beta_3$からなる群から選択される。）アゴニスト（ＧＲＧＤＳＰＫ、シクロ（ＲＧＤｆＶ）（Ｌ１）及びその誘導体［シクロ（－Ｎ（Ｍｅ）Ｒ－ＧＤｆＶ）、シクロ（Ｒ－Ｓａｒ－ＤｆＶ），シクロ（ＲＧ－Ｎ（Ｍｅ）Ｄ－ｆＶ）、シクロ（ＲＧＤ－Ｎ（Ｍｅ）ｆ－Ｖ）、シクロ（ＲＧＤｆ－Ｎ（Ｍｅ）Ｖ－）（繊毛虫）］；ナノボディ（ＶＨＨ（ラクダＩｇ）の誘導体）；ドメイン抗体（ｄＡｂ、ＶＨ又はＶＬドメインの誘導体）、二重特異的Ｔ細胞誘導（Ｂｉｔｅ、二重特異性抗体）；二重親和性リターゲティング（ＤＡＲＴ、二重特異性抗体）；四価のタンデム抗体（ＴａｎｄＡｂ、二量化二重特異性抗体）；アビマー（ａｖｉｍｅｒ）；ＥＧＦ受容体及びＶＥＧＦ受容体アゴニスト；

（８）薬学的に許容される、上記の任意の薬物の塩、酸、又は誘導体。

【請求項９】

前記Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、又はＤｒｕｇ’’は発色団分子であり、細胞結合分子の相互作用及び／又は機能、あるいは標的細胞との共役体の相互作用の検出、監視、又は研究のために使用される、請求項２に記載の共役体化合物。

【請求項１０】

前記Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、又はＤｒｕｇ’’の１個、２個、又は全てがそれぞれ独立して、約４４Ｄａから約３００ｋＤａの分子量を有するポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧｓ）、ポリ（プロピレングリコール）、エチレンオキシド若しくはプロピレンオキシドの共重合体、又はこれらの類縁体であり、これらの重合体は、哺乳動物に投与した場合の細胞結合分子の半減期の延長のために使用される、請求項２に記載の共役体化合物。

【請求項１１】

前記Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、又はＤｒｕｇ’’の１個、２個、又は全てがそれぞれ独立して、細胞結合リガンド若しくは細胞受容体アゴニスト、又は細胞受容体結合分子であり、前記共役体を悪性細胞に送達するための、あるいは所望の免疫応答を調節若しくは共刺激するか、又はシグナル伝達経路を変更するための標的コンダクター／ディレクターとして働くことができる、請求項２に記載の共役体化合物。

【請求項１２】

前記Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、又はＤｒｕｇ’’が、チューブリシン類、カリケアマイシン類、オーリスタチン類、メイタンシノイド類、ＣＣ－１０６５類縁体、ダウノルビシン及びドキソルビシン化合物、タキサノイド類（タキサン類）、クリプトフィシン類、エポチロン類、ベンゾジアゼピン二量体（ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、トマイマイシン、アントラマイシン、インドリノベンゾジアゼピン類、イミダゾベンゾチアジアゼピン、又はオキサゾリジノベンゾジアゼピン類の二量体からなる群から選択される。）、カリケアマイシン類及びエンジイン類抗生物質、アクチノマイシン、アマニチン類、アザセリン類、ブレオマイシン類、エピルビシン、タモキシフェン、イダルビシン、ドラスタチン類／オーリスタチン類（例えば、モノメチルオーリスタチンＥ、ＭＭＡＥ、ＭＭＡＦ、オーリスタチンＰＹＥ、オーリスタチンＴＰ、オーリスタチン２－ＡＱ、６－ＡＱ、ＥＢ（ＡＥＢ）、及びＥＦＰ（ＡＥＦＰ）からなる群から選択される。）、デュオカルマイシン

類、ゲルダナマイシン類（ｇｅｌｄａｎａｍｙｃｉｎｓ）、メトトレキサート、チオテパ、ビンデシン類（ｖｉｎｄｅｓｉｎｅｓ）、ビンクリスチン類、ヘミアステリン類、ナズマミド類（ｎａｚｕｍａｍｉｄｅｓ）、ミクロギニン類（ｍｉｃｒｏｇｉｎｉｎｓ）、ラジオスミン類（ｒａｄｉｏｓｕｍｉｎｓ）、アルテロバクチン類（ａｌｔｅｒｏｂａｃｔｉｎｓ）、ミクロスクレロデルミシン類（ｍｉｃｒｏｓｃｌｅｒｏｄｅｒｍｉｎｓ）、テオネラミド類（ｔｈｅｏｎｅｌｌａｍｉｄｅｓ）、エスペラミシン類（ｅｓｐｅｒａｍｉｃｉｎｓ）、ｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、ｐｉＲＮＡ、核酸分解酵素、並びに／又は上記分子のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、又は／及びそれらの類縁体及び誘導体から選択される、請求項２及び４に記載の共役体化合物。

【請求項１３】

前記細胞結合剤／分子は、抗体、タンパク質、ビタミン（例えば、葉酸類）、ペプチド、ポリマーミセル、リポソーム、リポタンパク系薬物担体、ナノ粒子薬物担体、デンドリマー、及び細胞結合リガンドで被覆された分子、又はそれらの組み合わせから選択される、請求項２及び３に記載の共役体化合物。

【請求項１４】

前記細胞結合分子／剤、Ｃｂ、Ｃｂ’、又はＣｂ’’は独立して、抗体、抗体様タンパク質、全長抗体（ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、二量体、多量体、多重特異性抗体（二重特異性抗体又は三重特異性抗体から選択される））；単鎖抗体、標的細胞と結合する抗体断片、モノクローナル抗体、単鎖モノクローナル抗体、標的細胞と結合するモノクローナル抗体断片、キメラ抗体、標的細胞と結合するキメラ抗体断片、ドメイン抗体、標的細胞と結合するドメイン抗体断片、表面再構成型抗体、単鎖表面再構成型抗体、標的細胞と結合する表面再構成型抗体断片、プロボディ（ｐｒｏｂｏｄｙ）、ヒト化抗体、表面再構成型ヒト化抗体、単鎖ヒト化抗体、標的細胞と結合するヒト化抗体断片、抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体、ＣＤＲ、二量体、三量体、四量体、ミニ抗体、プロボディ（ｐｒｏｂｏｄｙ）、小分子免疫タンパク質（ＳＩＰ）、リンホカイン、ホルモン、ビタミン、成長因子、コロニー刺激因子、栄養輸送分子、大分子量タンパク質、及び抗体又は大分子量タンパク質で改変されたナノ粒子又はポリマーからなる群から選択される、請求項２、３、又は１１に記載の共役体化合物。

【請求項１５】

前記細胞結合剤／分子、Ｃｂ、Ｃｂ’、又はＣｂ’’が、腫瘍細胞、ウイルス感染細胞、微生物感染細胞、寄生虫感染細胞、自己免疫疾患細胞、活性化腫瘍細胞、骨髄細胞、活性化Ｔ細胞、影響されているＢ細胞、若しくはメラニン細胞、又は以下の抗原若しくは受容体のうちの１以上を発現する細胞を標的とすることができる分子又は剤である、請求項２、３、又は１３に記載の共役体化合物：ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ６、ＣＤ７、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ１０、ＣＤ１１ａ、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１１ｃ、ＣＤ１２ｗ、ＣＤ１４、ＣＤ１５、ＣＤ１６、ＣＤｗ１７、ＣＤ１８、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２１、ＣＤ２２、ＣＤ２３、ＣＤ２４、ＣＤ２５、ＣＤ２６、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ２９、ＣＤ３０、ＣＤ３１、ＣＤ３２、ＣＤ３３、ＣＤ３４、ＣＤ３５、ＣＤ３６、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０、ＣＤ４１、ＣＤ４２、ＣＤ４３、ＣＤ４４、ＣＤ４５、ＣＤ４６、ＣＤ４７、ＣＤ４８、ＣＤ４９ｂ、ＣＤ４９ｃ、ＣＤ５１、ＣＤ５２、ＣＤ５３、ＣＤ５４、ＣＤ５５、ＣＤ５６、ＣＤ５８、ＣＤ５９、ＣＤ６１、ＣＤ６２Ｅ、ＣＤ６２Ｌ、ＣＤ６２Ｐ、ＣＤ６３、ＣＤ６６、ＣＤ６８、ＣＤ６９、ＣＤ７０、ＣＤ７２、ＣＤ７４、ＣＤ７９、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ８０、ＣＤ８１、ＣＤ８２、ＣＤ８３、ＣＤ８６、ＣＤ８７、ＣＤ８８、ＣＤ８９、ＣＤ９０、ＣＤ９１、ＣＤ９５、ＣＤ９６、ＣＤ９８、ＣＤ１００、ＣＤ１０３、ＣＤ１０５、ＣＤ１０６、ＣＤ１０９、ＣＤ１１７、ＣＤ１２０、ＣＤ１２３、ＣＤ１２５、ＣＤ１２６、ＣＤ１２７、ＣＤ１３３、ＣＤ１３４、ＣＤ１３５、ＣＤ１３７、ＣＤ１３８、ＣＤ１４１、ＣＤ１４２、ＣＤ１４３、ＣＤ１４４、ＣＤ１４７、ＣＤ１５１、ＣＤ１４７、ＣＤ１５２、ＣＤ１５４、ＣＤ１５６、ＣＤ１５８、ＣＤ１６３、ＣＤ１６６、ＣＤ１６８、ＣＤ１７４、ＣＤ１８０、ＣＤ１８４、ＣＤｗ１８６、ＣＤ１９４、ＣＤ１９５、ＣＤ２００、ＣＤ２００ａ、ＣＤ２００ｂ

、ＣＤ２０９、ＣＤ２２１、ＣＤ２２７、ＣＤ２３５ａ、ＣＤ２４０、ＣＤ２６２、ＣＤ２７１、ＣＤ２７４、ＣＤ２７６（Ｂ７－Ｈ３）、ＣＤ３０３、ＣＤ３０４、ＣＤ３０９、ＣＤ３２６、４－１ＢＢ、５ＡＣ、５Ｔ４（栄養芽細胞糖タンパク質、ＴＰＢＧ、５Ｔ４、Ｗｎｔ活性化阻害因子１又はＷＡＩＦ１）、腺癌抗原、ＡＧＳ－５、ＡＧＳ－２２Ｍ６、アクチビン受容体様キナーゼ１、ＡＦＰ、ＡＫＡＰ－４、ＡＬＫ、αインテグリン、αｖβ６、アミノペプチダーゼＮ、アミロイドβ、アンドロゲン受容体、アンジオポイエチン２、アンジオポイエチン３、アネキシンＡ１、炭疽菌トキシン防御抗原、抗トランスフェリン受容体、ＡＯＣ３（ＶＡＰ－１）、Ｂ７－Ｈ３、炭疽菌、ＢＡＦＦ（Ｂ－細胞活性化因子）、ＢＣＭＡ、Ｂ－リンパ腫細胞、ｂｃｒ－ａｂｌ、ボンベシン、ＢＯＲＩＳ、Ｃ５、Ｃ２４２抗原、ＣＡ１２５（炭水化物抗原１２５、ＭＵＣ１６）、ＣＡ－ＩＸ（又はＣＡＩＸ、炭酸脱水酵素９）、ＣＡＬＬＡ、ＣａｎＡｇ、イヌＩＬ３１、炭酸脱水酵素ＩＸ、心筋ミオシン、ＣＣＬ１１（Ｃ－Ｃモチーフケモカイン１１）、ＣＣＲ４（ＣＣケモカイン受容体４型、ＣＤ１９４）、ＣＣＲ５、ＣＤ３Ｅ（イプシロン）、ＣＥＡ（癌胎児性抗原）、ＣＥＡＣＡＭ３、ＣＥＡＣＡＭ５（癌胎児性抗原）、ＣＦＤ（因子Ｄ）、Ｃｈ４Ｄ５、コレシストキニン２（ＣＣＫ２Ｒ）、ＣＬＤＮ１８（クラウディン－１８）、クランピング因子Ａ、ｃＭｅｔ、ＣＲＩＰＴＯ、ＦＣＳＦ１Ｒ（コロニー刺激因子１受容体、ＣＤ１１５）、ＣＳＦ２（コロニー刺激因子２、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ））、ＣＳＰ４、ＣＴＬＡ４（細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４）、ＣＴＡＡ１６．８８腫瘍抗原、ＣＸＣＲ４（ＣＤ１８４）、ＣＸＣケモカイン受容体４型、ｃＡＤＰリボースヒドロラーゼ、Ｃｙｃｌｉｎ Ｂ１、ＣＹＰ１Ｂ１、サイトメガロウイルス、サイトメガロウイルス糖タンパク質Ｂ、ダビガトラン、ＤＬＬ３（デルタ様リガンド３）、ＤＬＬ４（デルタ様リガンド４）、ＤＰＰ４（ジペプチジルペプチダーゼ４）、ＤＲ５（デスレセプター５）、大腸菌志賀毒素１型、大腸菌志賀毒素２型、ＥＤ－Ｂ、ＥＧＦＬ７（タンパク質７含有ＥＧＦ様ドメイン）、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲＩＩ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、エンドグリン（ＣＤ１０５）、エンドセリンＢ受容体、エンドトキシン、ＥｐＣＡＭ（上皮細胞接着分子）、ＥｐｈＡ２、エピシアリン、ＥＲＢＢ２（上皮成長因子受容体２）、ＥＲＢＢ３、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２ＥＴＳ融合遺伝子）、大腸菌、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、ＦＡＰ（線維芽細胞活性化タンパク質α）、ＦＣＧＲ１、α－フェトプロテイン、フィブリンＩＩ、β鎖、フィブロネクチン外部ドメインＢ、ＦＯＬＲ（葉酸受容体）、葉酸受容体α、葉酸ヒドロラーゼ、ＲＳウイルスのＦｏｓ関連抗原１Ｆタンパク質、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体、フコシルＧＭ１、ＧＤ２ガングリオシド、Ｇ－２８（細胞表面糖脂質抗原）、ＧＤ３イディオタイプ、ＧｌｏｂｏＨ、グリピカン３、Ｎ－グリコリルノイラミン酸、ＧＭ３、ＧＭＣＳＦ受容体α鎖、成長分化因子８、ＧＰ１００、ＧＰＮＭＢ（膜貫通タンパク質ＮＭＢ）、ＧＵＣＹ２Ｃ（グアニル酸シクラーゼ２Ｃ、グアニル酸シクラーゼＣ（ＧＣ－Ｃ）、腸グアニル酸シクラーゼ、グアニル酸シクラーゼ－Ｃ受容体、熱安定性エンテロトキシン受容体（ｈＳＴＡＲ））、熱ショックタンパク質、血球凝集素、Ｂ型肝炎表面抗原、Ｂ型肝炎ウイルス、ＨＥＲ１（ヒト上皮成長因子受容体１）、ＨＥＲ２、ＨＥＲ２／ｎｅｕ、ＨＥＲ３（ＥＲＢＢ－３）、ＩｇＧ４、ＨＧＦ／ＳＦ（幹細胞増殖因子／細胞分散因子）、ＨＨＧＦＲ、ＨＩＶ－１、ヒストン複合体、ＨＬＡ－ＤＲ（ヒト白血球抗原）、ＨＬＡ－ＤＲ１０、ＨＬＡ－ＤＲＢ、ＨＭＷＭＡＡ、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ＨＮＧＦ、ヒト細胞散乱因子受容体キナーゼ、ＨＰＶ Ｅ６／Ｅ７、Ｈｓｐ９０、ｈＴＥＲＴ、ＩＣＡＭ－１（細胞間接着分子１）、イディオタイプ、ＩＧＦ１Ｒ（ＩＧＦ－１、インスリン様増殖因子１受容体）、ＩＧＨＥ、ＩＦＮ－γ、インフルエンザ赤血球凝集素、ＩｇＥ、ＩｇＥ Ｆｃ領域、ＩＧＨＥ、ＩＬ－１、ＩＬ－２受容体（インターロイキン２受容体）、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－６Ｒ（インターロイキン６受容体）、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、Ｌ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１７、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－２０、ＩＬ－２２、ＩＬ－２３、ＩＬ－３１ＲＡ、ＩＬＧＦ２（インスリン様増殖因子２）、インテグリン（α4、$\alpha_{IIIb}\beta_3$、αｖβ３、$\alpha_4\beta_7$、α５β１、α６β４、α７β７、αＩＩβ３、α５β５、αｖβ５）、インターフェロンγ誘導タンパク質、ＩＴＡＧＡ２、ＩＴＧＢ２、ＫＩＲ２Ｄ、Ｋａｐｐａ Ｉｇ、ＬＣＫ、Ｌｅ

、レグマイン、ルイス－Ｙ抗原、ＬＦＡ－１（リンパ球機能関連抗原１、ＣＤ１１ａ）、ＬＨＲＨ、ＬＩＮＧＯ－１、リポタイコ酸、ＬＩＶ１Ａ、ＬＭＰ２、ＬＴＡ、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、ＭＡＧＥ－１、ＭＡＧＥ－２、ＭＡＧＥ－３、ＭＡＧＥＡ１、ＭＡＧＥＡ３、ＭＡＧＥＡ４、ＭＡＲＴ１、ＭＣＰ－１、ＭＩＦ（マクロファージ遊走阻止因子又はグリコシル化阻害因子（ＧＩＦ））、ＭＳ４Ａ１（膜貫通４ドメインサブファミリーＡメンバー１）、ＭＳＬＮ（メソテリン）、ＭＵＣ１（ムチン１、細胞表面関連（ＭＵＣ１）又はＰｏｌｙｍｏｒｐｈｉｃ ｅｐｉｔｈｅｌｉａｌ ｍｕｃｉｎ（ＰＥＭ））、ＭＵＣ１－ＫＬＨ、ＭＵＣ１６（ＣＡ１２５）、ＭＣＰ１（単球走化性タンパク質１）、ＭｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１、ＭＬ－ＩＡＰ、ＭＰＧ、ＭＳ４Ａ１（膜貫通型４ドメインサブファミリーＡ）、ＭＹＣＮ、ミエリン関連糖タンパク質、ミオスタチン、ＮＡ１７、ＮＡＲＰ－１、ＮＣＡ－９０（顆粒球抗原）、Ｎｅｃｔｉｎ－４（ＡＳＧ－２２ＭＥ）、ＮＧＦ、神経アポトーシス制御プロテイナーゼ１、ＮＯＧＯ－Ａ、Ｎｏｔｃｈ受容体、ヌクレオリン、Ｎｅｕ癌遺伝子産物、ＮＹ－ＢＲ－１、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＯＸ－４０、ＯｘＬＤＬ（酸化低密度リポタンパク質）、ＯＹ－ＴＥＳ１、Ｐ２１、ｐ５３非変異体、Ｐ９７、Ｐａｇｅ４、ＰＡＰ、、抗（Ｎ－グリコリルノイラミン酸）のパラトープ、ＰＡＸ３、ＰＡＸ５、ＰＣＳＫ９、ＰＤＣＤ１（ＰＤ－１、プログラムされた細胞死タンパク質１、ＣＤ２７９）、ＰＤＧＦ－Ｒα、（血小板由来成長因子受容体α）、ＰＤＧＦＲ－β、ＰＤＬ－１、ＰＬＡＣ１、ＰＬＡＰ様精巣アルカリホスファターゼ、血小板由来成長因子受容体β、リン酸ナトリウム共輸送体、ＰＭＥＬ１７、ポリシアル酸、プロテイナーゼ３（ＰＲ１）、前立腺癌、ＰＳ（ホスファチジルセリン）、前立腺癌細胞、緑膿菌、ＰＳＭＡ、ＰＳＡ、ＰＳＣＡ、狂犬病ウイルス糖タンパク質、ＲＨＤ（Ｒｈポリペプチド１（ＲｈＰＩ）、ＣＤ２４０）、アカゲザル因子（Ｒｈｅｓｕｓ ｆａｃｔｏｒ）、ＲＡＮＫＬ、ＰｈｏＣ，Ｒａｓ変異体、ＲＧ５５、ＲＯＢＯ４、ＲＳウイルス、ＲＯＮ、ＲＯＲ１、肉腫転移ブレイクポイント、ＳＡＲＴ３、スクレロスチン、ＳＬＡＭＦ７（ＳＬＡＭファミリーメンバー７）、セレクチンＰ、ＳＤＣ１（シンデカン１）、ｓＬｅ（ａ）、ソマトメジンＣ、ＳＩＰ（スフィンゴシン－１－ホスフェート）、ソマトスタチン、精子タンパク質１７、ＳＳＸ２、ＳＴＥＡＰ１（前立腺１の６回膜貫通上皮抗原）、ＳＴＥＡＰ２、ＳＴｎ、ＴＡＧ－２２（腫瘍関連糖タンパク質７２）、サバイビン、Ｔ細胞受容体、Ｔ細胞膜貫通タンパク質、ＴＥＭ１（腫瘍上皮マーカー１）、ＴＥＮＢ２、テナスシンＣ（ＴＮ－Ｃ）、ＴＧＦ－α、ＴＧＦ－β（トランスフォーミング増殖因子β）、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２（トランスフォーミング増殖因子β２）、Ｔｉｅ（ＣＤ２０２ｂ）、Ｔｉｅ２、ＴＩＭ－１（ＣＤＸ－０１４）、ＴＮ、ＴＮＦ、ＴＮＦ－α、ＴＮＦＲＳＦ８、ＴＮＦＲＳＦ１０Ｂ（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１０Ｂ）、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１３Ｂ）、ＴＰＢＧ（栄養膜糖タンパク質）、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１（腫瘍壊死アポトーシス誘導リガンド受容体１）、ＴＲＡＩＬＲ２（細胞死受容体５（ＤＲ５））、腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー２、ＭＵＣ１の腫瘍特異的グリコシル化、ＴＷＥＡＫ受容体、ＴＹＲＰ１（糖タンパク質７５）、ＴＲＰ－２、チロシナーゼ、ＶＣＡＭ－１（ＣＤ１０６）、ＶＥＧＦ、ＶＥＧＦ－Ａ、ＶＥＧＦ－２（ＣＤ３０９）、ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ２、又はビメンチン、ＷＴ１、ＸＡＧＥ１、又は任意のインスリン成長因子受容体を発現する細胞、又は任意の上皮増殖因子受容体。

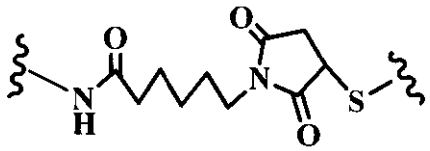
【請求項１６】

請求項１３に記載の腫瘍細胞は、リンパ腫細胞、骨髄腫細胞、腎細胞、乳癌細胞、前立腺癌細胞、卵巣癌細胞、大腸癌細胞、胃癌細胞、扁平上皮癌細胞、小細胞肺癌細胞、非小細胞肺癌細胞、精巣癌細胞、又は無秩序に成長及び分裂し、癌を引き起こすペースを促進する任意の細胞から選択される。

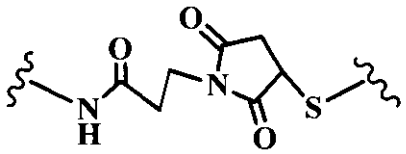
【請求項１７】

前記連結体成分、L_1、$L_{1'}$、$L_{1''}$、$L_{1'''}$、L_2、$L_{2'}$、$L_{2''}$、及び$L_{1'''}$は独立して、以下の構造の成分の１種以上若しくは繰り返し又はそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項１、２、３、又は４に記載の共役体化合物：

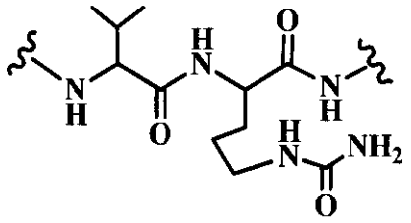
【化１９】



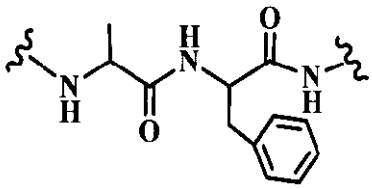
6-マレイミドカプロイル (MC)



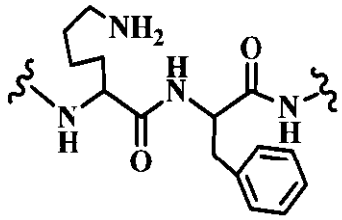
マレイミドプロパノイル (MP)



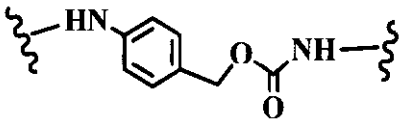
バリン - シトルリン (val-cit)



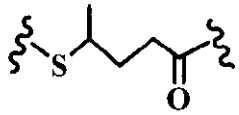
アラニン - フェニルアラニン(ala-phe)



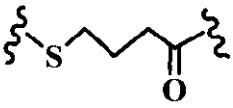
リジン - フェニルアラニン (lys-phe)



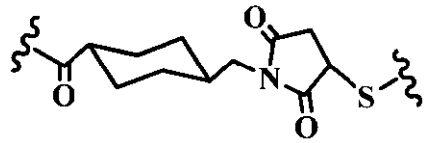
p -アミノベンジルオキシカルボニル (PAB)



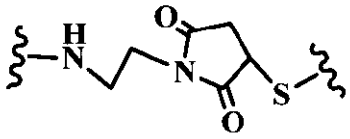
4-チオ五酸 (SPP),



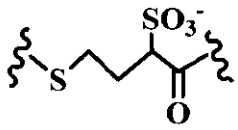
4-チオ酪酸 (SPDB),



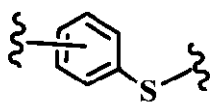
4-(N-マレイミドメチル)シクロ-ヘキサン-1-カルボン酸 (MCC),



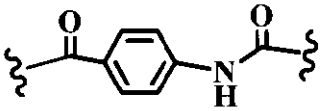
マレイミドエチル (ME),



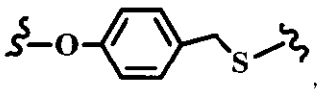
4-チオ - 2 - ヒドロキシスルホン酸酪酸 (2-Sulfo-SPDB),

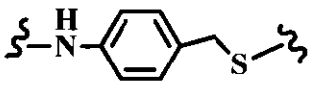


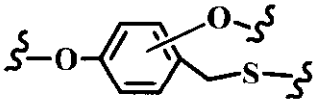
アリールチオール (PySS),

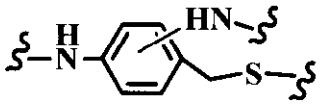


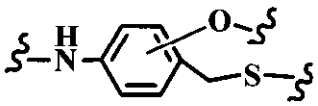
(4-アセチル)アミノ安息香酸 (SIAB),

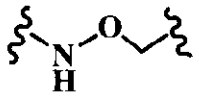

オキシベンジルチオ,

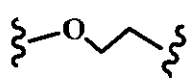

アミノベンチチオ,

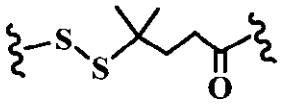

ジオキシベンジルチオ,

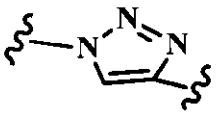

ジアミノベンジルチオ,

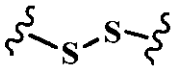

アミノオキシベンジルチオ,

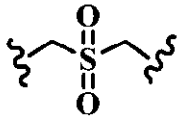

アルコキシアミノ(AOA),

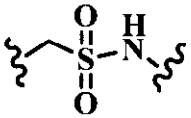

エチレンオキシド (EO),

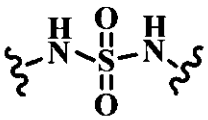

4-メチル I-4-ディチオ-ペンタン酸(MPDP),

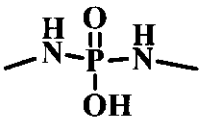

トリアゾール,

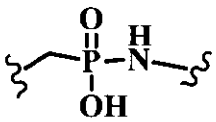

ジチオ,

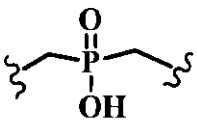

アルキルスルホニル,

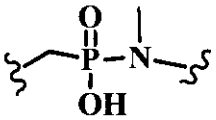

アルキルスルホンアミド,

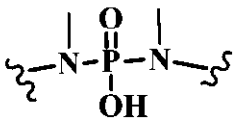

スルホンビスアミド,

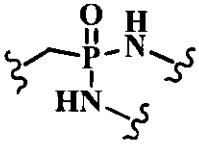

ホスホジアミド,

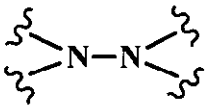

アルキルホスホンアミド,

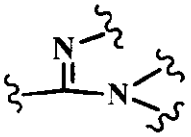

ホスフィン酸,

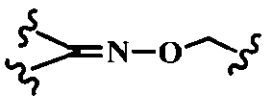

N-ジメチルホスホルアミド酸,

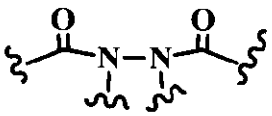

N,N'-ジメチルホスホン-アミド酸,

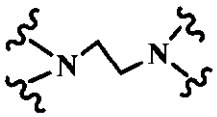

N,N'-ジメチルホスホンジアミド,

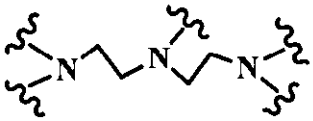

ヒドラジン,


アセトイミダミド;


オキシム,


アセチルアセトヒドラジド,


アミノエチルアミン,


アミノエチルーアミノエチルーアミン,

式中、

【化２０】

“  ”

は、連結（又は接続）部位である。

【請求項１８】

前記連結体成分L_1、$L_{1'}$、$L_{1''}$、$L_{1'''}$、L_2、$L_{2'}$、$L_{2''}$、及び$L_{2'''}$が、以下の構造の成分からなる群から選択される１以上の、又は繰り返し、又はその組み合わせである、請求項１、２、３、又は４に記載の連結体化合物：－$(CR_5R_6)_m(Aa)_r(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_t$、－$(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(Aa)_r(OCH_2CH_2)_t$、－$(Aa)_r(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_t$、－$(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_r(Aa)_t$、－$(CR_5R_6)_m(CR_7=R_8)(CR_9R_{10})_n(Aa)_t(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m(NR_{11}CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m(Aa)_t(NR_{11}CO)(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m(OCO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m(OCNR_7)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m(CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m(NR_{11}CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m(OCO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m(OCNR_7)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m(CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m$－フェニル－$(CO)(Aa)_t(CR_7R_8)_n$、－$(CR_5R_6)_m$－フリル－$(CO)(Aa)_t(CR_7R_8)_n$、－$(CR_5R_6)_m$－オキサゾリル－$(CO)(Aa)_t(CR_7R_8)_n$、－$(CR_5R_6)_m$－チアゾリル－$(CO)(Aa)_t(CR_7R_8)_n$、－$(CR_5R_6)_t$－チエニル－$(CO)(CR_7R_8)_n$、－$(CR_5R_6)_t$－イミダゾリル－$(CO)(CR_7R_8)_n$、－$(CR_5R_6)_t$－モルホリノ－$(CO)(Aa)_t(CR_7R_8)_n$、－$(CR_5R_6)_t$－ピペラジノ－$(CO)(Aa)_t(CR_7R_8)_n$、－$(CR_5R_6)_t$－N－メチルピペラジン－$(CO)(Aa)_t(CR_7R_8)_n$、－$(CR_5R)_m$－$(Aa)_t$フェニル－、－$(CR_5R_6)_m$－$(Aa)_t$フリル－、－$(CR_5R_6)_m$－オキサゾリル$(Aa)_t$－、－$(CR_5R_6)_m$－チアゾリル$(Aa)_t$－、－$(CR_5R_6)_m$－チエニル$(Aa)_t$－、－$(CR_5R_6)_m$－イミダゾリル$(Aa)_t$－、－$(CR_5R_6)_m$－モルホリノ－$(Aa)_t$、－$(CR_5R_6)_m$－ピペラジノ－$(Aa)_t$、－$(CR_5R_6)_m$－N－メチルピペラジノ－$(Aa)_t$、－K$(CR_5R_6)_m(Aa)_r(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_t$、－K$(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(Aa)_r(OCH_2CH_2)_t$、－K$(Aa)_r(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_t$、－K$(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_r(Aa)_t$、－K$(CR_5R_6)_m(CR_7=R_8)(CR_9R_{10})_n(Aa)_t(OCH_2CH_2)_r$、－K$(CR_5R_6)_m(NR_{11}CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－K$(CR_5R_6)_m(Aa)_t(NR_{11}CO)(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－K$(CR_5R_6)_m(OCO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－K$(CR_5R_6)_m(OCNR_7)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－K$(CR_5R_6)_m(CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－K$(CR_5R_6)_m$－フェニル－$(CO)(Aa)_t(CR_7R_8)_n$、－K$(CR_5R_6)_m$－フリル－$(CO)(Aa)_t(CR_7R_8)_n$、－K$(CR_5R_6)_m$－オキサゾリル－$(CO)(Aa)_t(CR_7R_8)_n$、－K$(CR_5R_6)_m$－チアゾリル－$(CO)(Aa)_t(CR_7R_8)_n$、－K$(CR_5R_6)_t$－チエニル－$(CO)(CR_7R_8)_n$、－K$(CR_5R_6)_t$－イミダゾリル－$(CO)(CR_7R_8)_n$、－K$(CR_5R_6)_t$－モルホリノ－$(CO)($

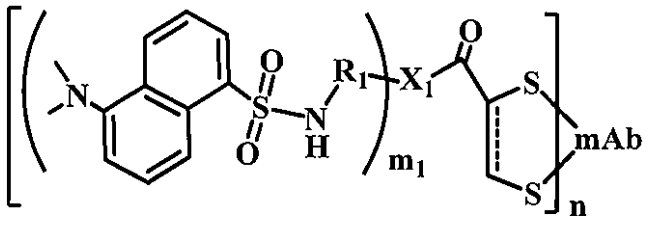
Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_t$－ピペラジノ－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_t$－Ｎ－メチルピペラジン－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ）$_m$－（Ａａ）$_t$フェニル－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－（Ａａ）$_t$フリル－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－オキサゾリル（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－チアゾリル（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－チエニル（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－イミダゾリル（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－モルホリノ－（Ａａ）$_t$、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－ピペラジノ－（Ａａ）$_t$、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－Ｎ－メチルピペラジノ－（Ａａ）$_t$。

（式中、ｍ、Ａａ、ｍ、ｎ、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、及びＲ$_5$の定義は式（Ｉ）におけるのと同じである；ｔ及びｒは０～１００の整数である；Ｒ$_6$、Ｒ$_7$、及びＲ$_8$はそれぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル基、アリール基、アルケニル基、アルキニル基、エーテル、エステル、アミン又はアミド（これらは１以上のハロゲン、ＣＮ、ＮＲ$_1$Ｒ$_2$、ＣＦ$_3$、ＯＲ$_1$、アリール基、複素環、Ｓ（Ｏ）Ｒ$_1$、ＳＯ$_2$Ｒ$_1$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＲ$_1$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_1$、－ＣＯＮＲ$_1$、－ＰＯ$_2$Ｒ$_1$Ｒ$_2$、－ＰＯ$_3$Ｈ、又はＰ（Ｏ）Ｒ$_1$Ｒ$_2$Ｒ$_3$で任意に置換されていてもよい。）から選択され；ＫがＮＲ$_1$、－ＳＳ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（=Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ＝ＮＨ－Ｏ－、－Ｃ＝Ｎ－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＮＨ－、Ｏ、Ｓ、Ｓｅ、Ｂ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$ヘテロ環又はヘテロ芳香環、又は１～２０個のアミノ酸を含むペプチドである。）

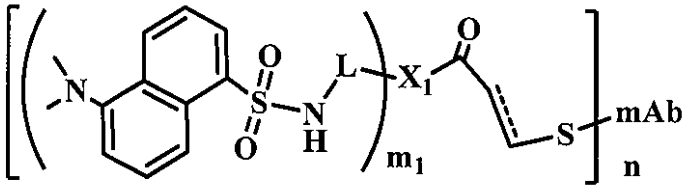
【請求項１９】

Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、又はＤｒｕｇ’’が発色団分子であり、前記式（ＩＩ）の共役体化合物が、以下のＡｃ０１、Ａｃ０２、Ａｃ０３、Ａｃ０４、Ａｃ０５、Ａｃ０６、Ａｃ０７、Ａｃ０８、及びＡｃ０９の構造からなる群から選択される、請求項２に記載の共役体化合物：

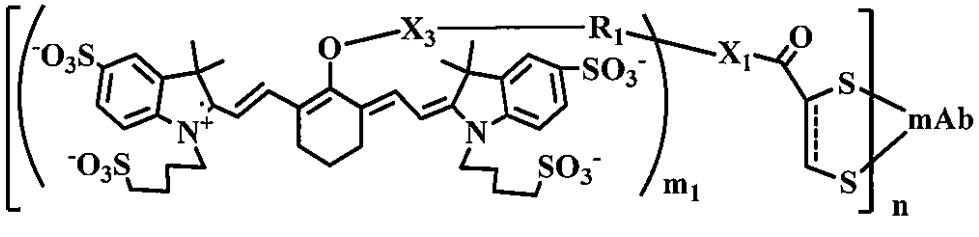
【化２１】



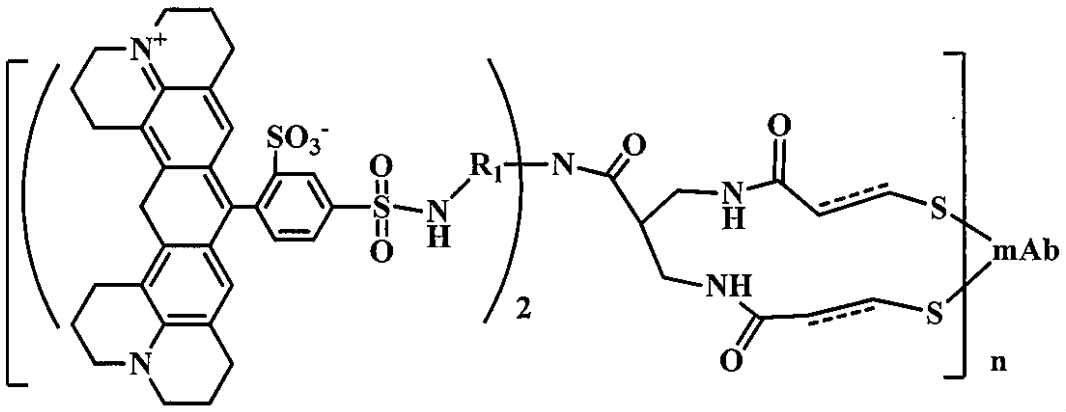
Ac01



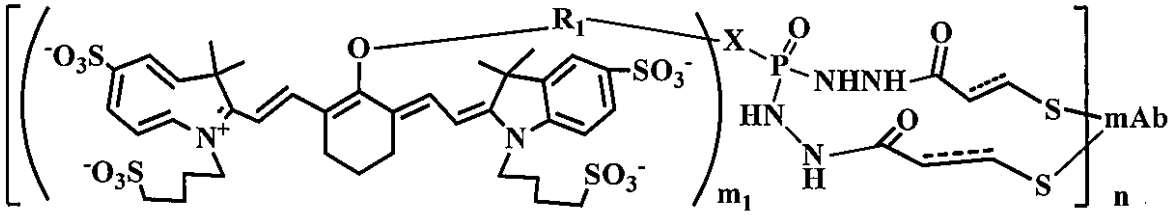
Ac02



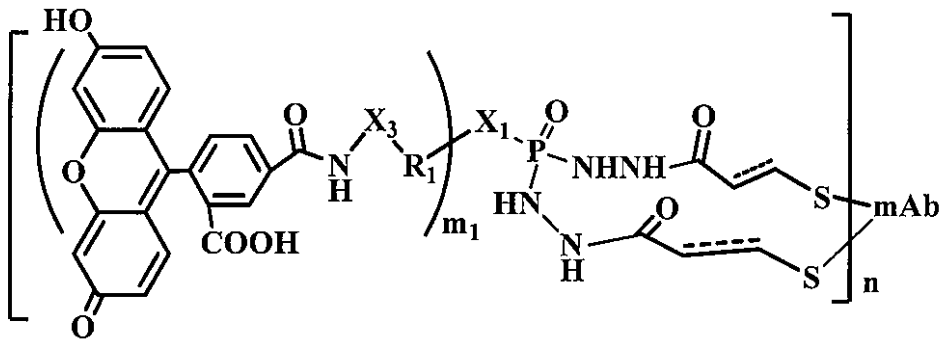
Ac03



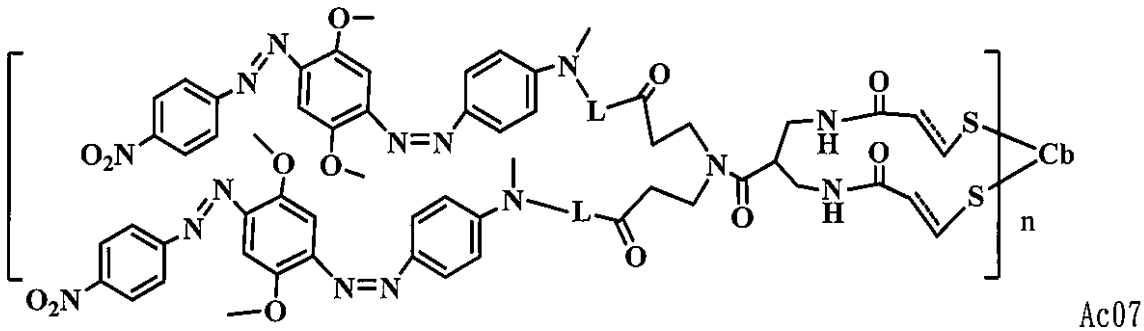
Ac04



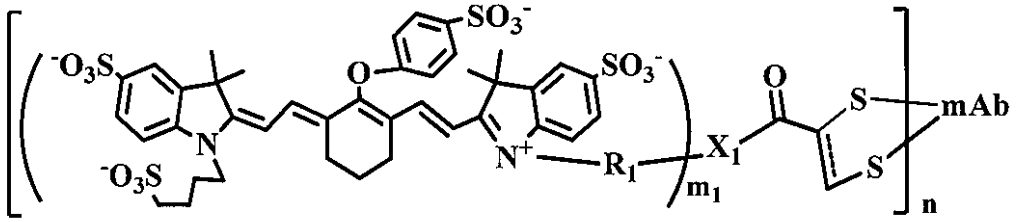
Ac5 (FNIR-774 共役体)



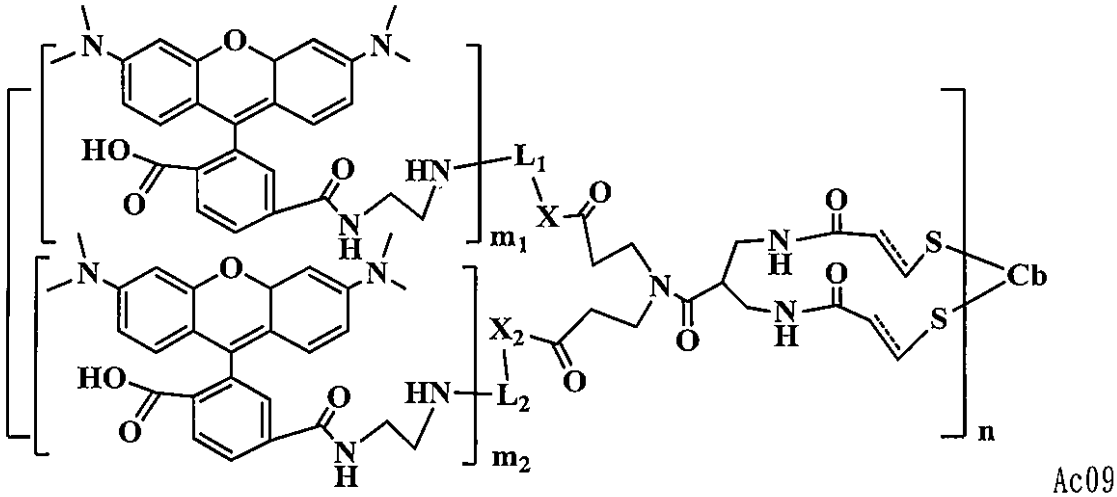
Ac06



Ac07



Ac08 (IR800CW共役体)



Ac09

式中：

ｍＡｂは抗体、モノクローナル抗体、又は細胞結合分子であり；

【化２２】

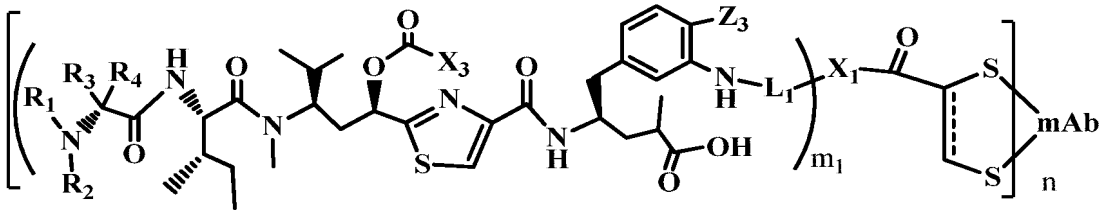
“▬▬”,

ｎ、ｍ$_1$、ｍ$_2$、Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｘ$_3$、Ｌ、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、及びＲ$_3$、は、請求項１と同じ定義である。

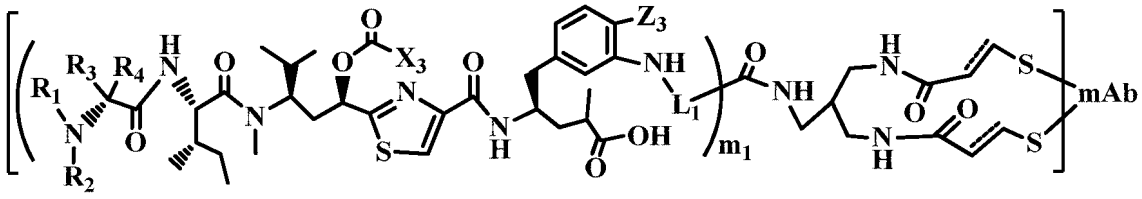
【請求項２０】

Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、又はＤｒｕｇ’’がチューブリシン（Ｔｕｂｕｌｙｓｉｎ）類縁体であり、前記式（ＩＩ）の共役体化合物が、以下のＴ０１、Ｔ０２、Ｔ０３、Ｔ０４、Ｔ０５、Ｔ０６、Ｔ０７、Ｔ０８、Ｔ０９、Ｔ１０、Ｔ１１、Ｔ１２、Ｔ１３、Ｔ１４、Ｔ１５、Ｔ１６、Ｔ１７、及びＴ１８の構造から選択される、請求項２に記載の共役体化合物：

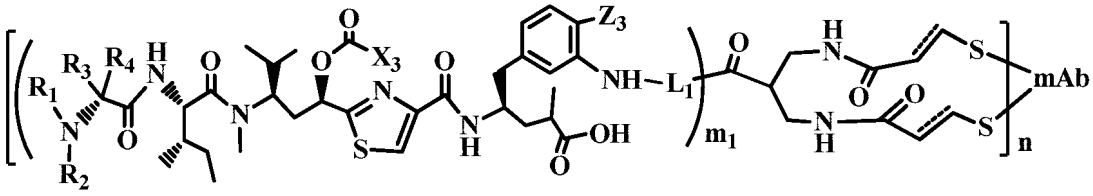
【化２３】



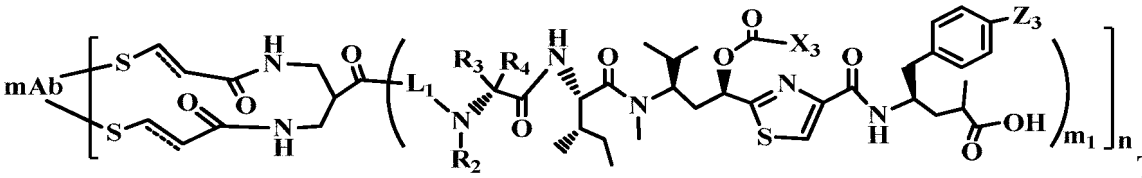
T01



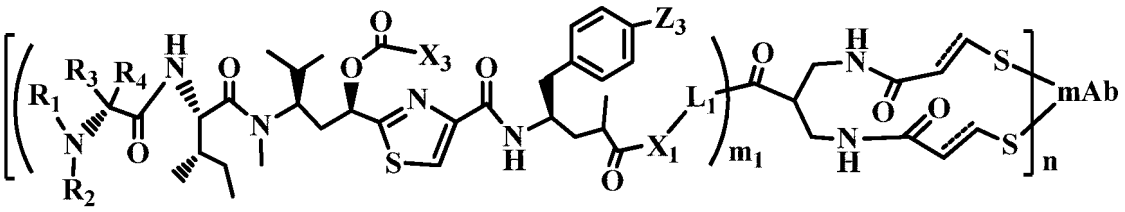
T02



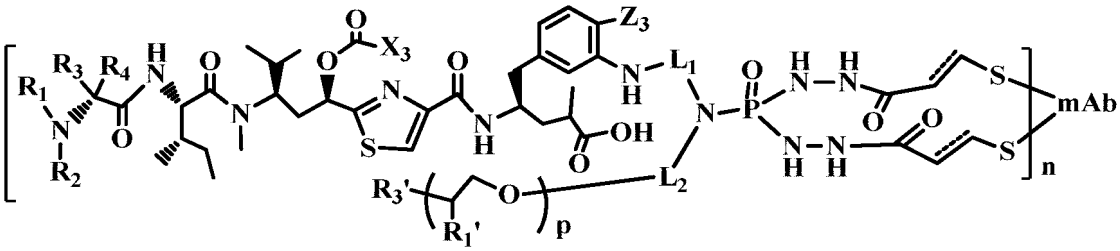
T03



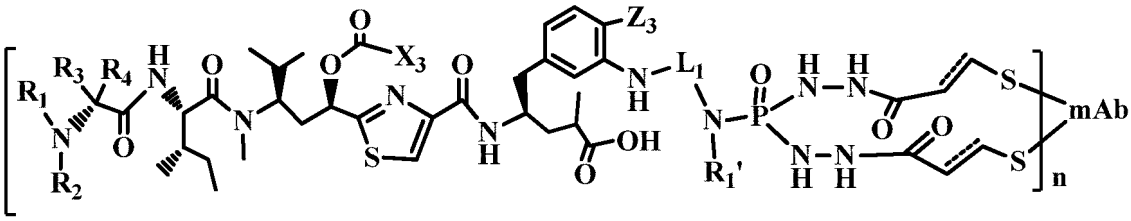
T04



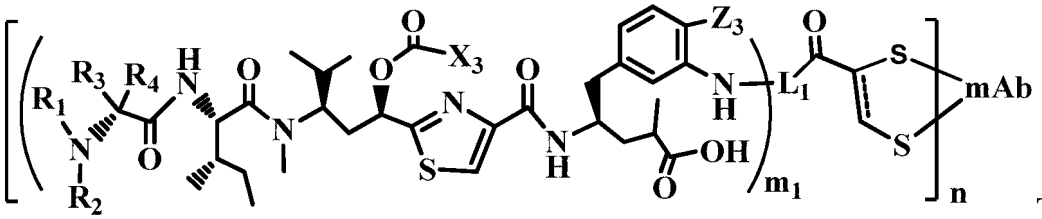
T05



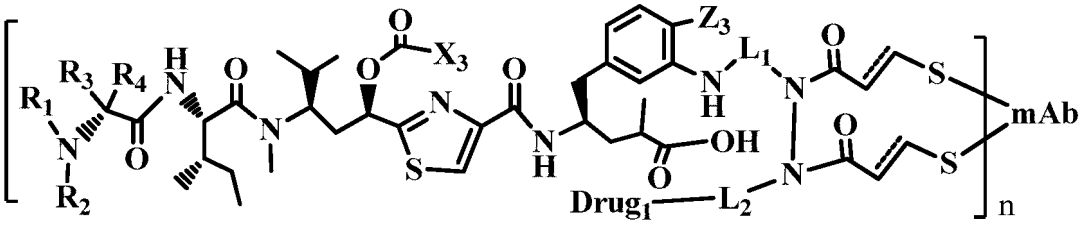
T06



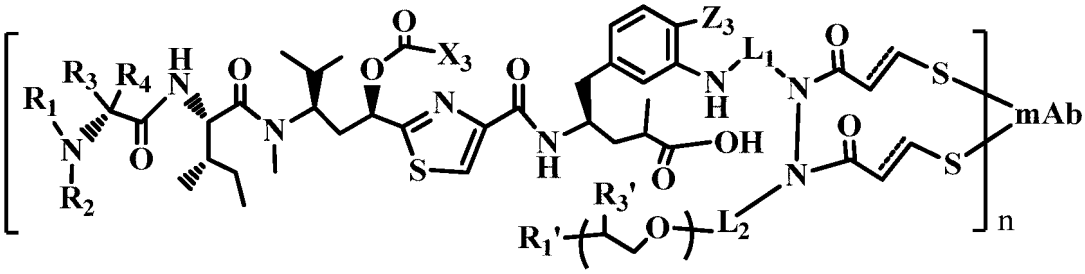
T07



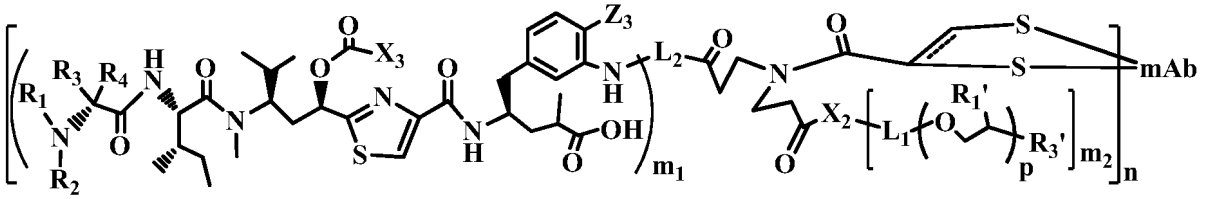
T08



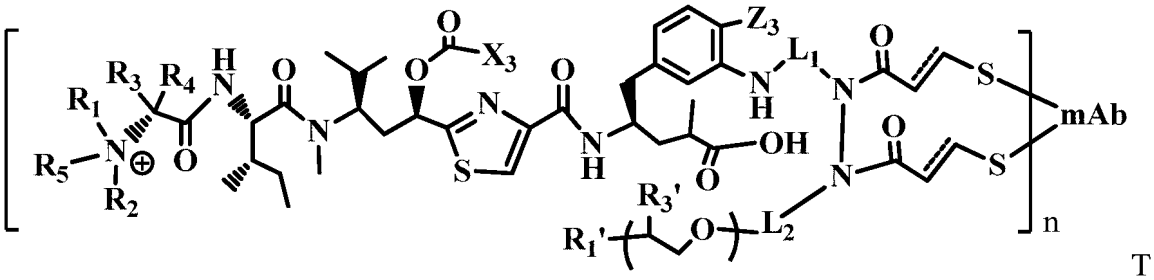
T09



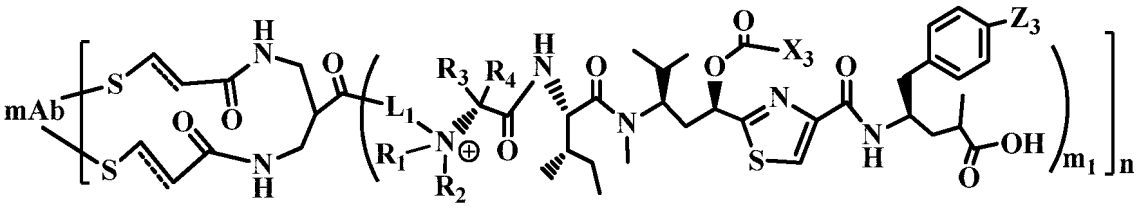
T10



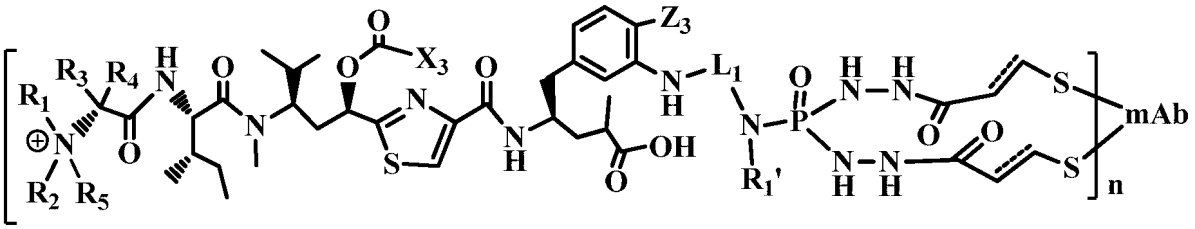
T11



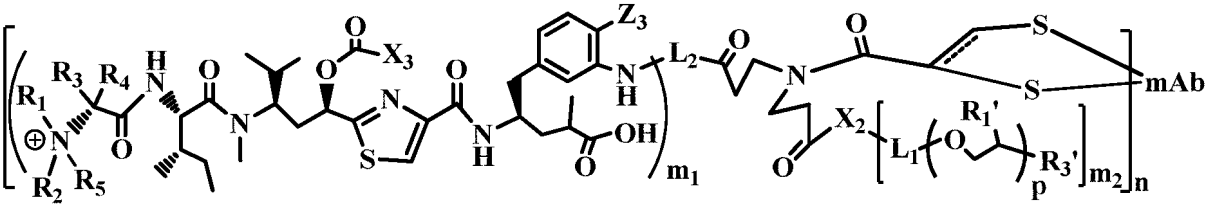
T12,



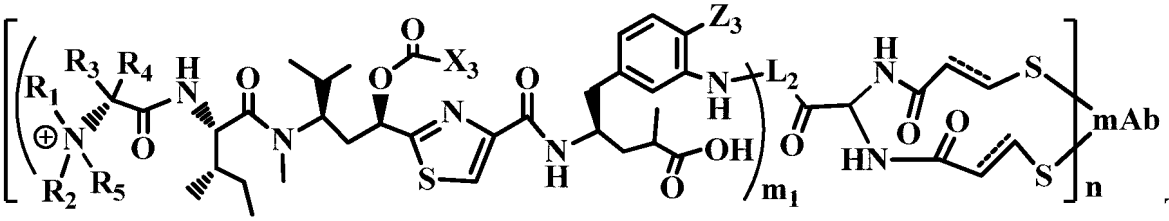
T13,



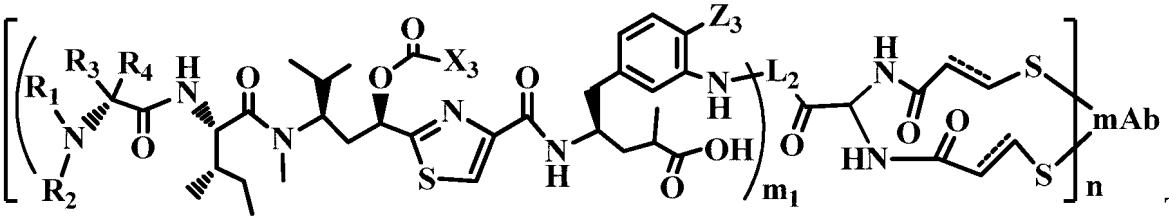
T14,



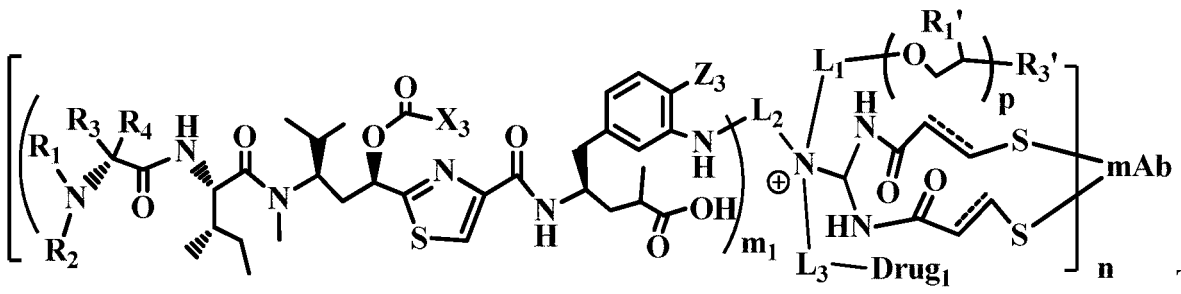
T15



T16



T17



T18,

式中、

【化２４】

“═══”,

ｎ、ｍ$_1$、ｍ$_2$、Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、及びＲ$_5$は、請求項１と同じ定義であり；

ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子であり；

Ｚ$_3$は、Ｈ、ＯＰ（Ｏ）（ＯＭ$_1$）（ＯＭ$_2$）、ＯＯＣＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＭ$_1$）（ＯＭ$_2$）、ＯＳＯ$_3$Ｍ$_1$、Ｒ$_1$、又はＯ－配糖体（グルコシド，ガラクトシド、マンノシド、グルクロノシド／グルクロニド、アロシド、フルクトシドを含む）、ＮＨ－配糖体、Ｓ－配糖体若しくはＣＨ$_2$－配糖体であり；

更に、２個のＲ：Ｒ$_1$Ｒ$_2$、Ｒ$_2$Ｒ$_3$、Ｒ$_1$Ｒ$_3$、又はＲ$_3$Ｒ$_4$はアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、又はアルキルシクロアルキル基の３～８員環を形成することができ；

Ｘ$_3$はＨ、ＣＨ$_3$、又はＸ$_1$’Ｒ$_1$’であり、式中、Ｘ$_1$’はＮＨ、Ｎ（ＣＨ$_3$）、ＮＨＮＨ、Ｏ、又はＳであり、Ｒ$_1$’は、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_8$の直鎖若しくは分岐アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、アシルオキシアミンであり；

Ｒ$_1$’及びＲ$_3$’はそれぞれ独立して、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$の直鎖若しくは分岐アルキルであり；

ｐは０～２０００であり；

Ｍ$_1$及びＭ$_2$はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、ＮＨ$_4$、ＮＲ$_1$Ｒ$_2$Ｒ$_3$であり；

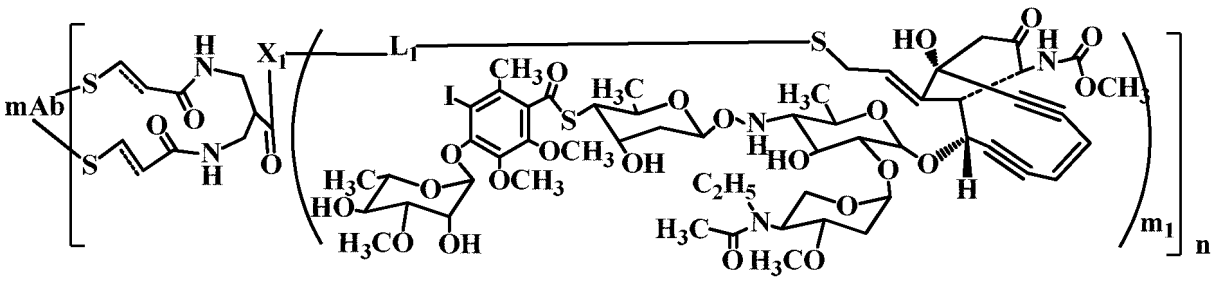
Ｄｒｕｇ$_1$は、請求項８から選択される異なるチューブリシン類縁体又は細胞障害剤であり；

更に、Ｒ$_1$’は請求項８で定義されている細胞傷害剤又は薬物とすることができる。

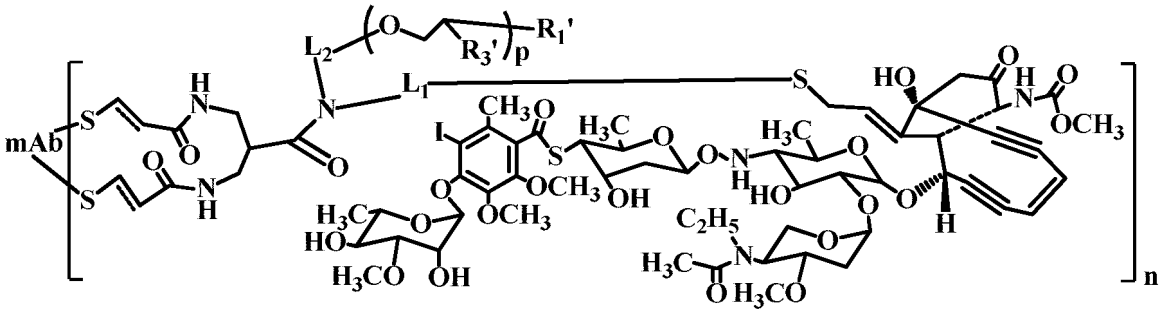
【請求項２１】

Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、又はＤｒｕｇ’’がカリケアマイシン（Ｃａｌｉｃｈｅａｍｉｃｉｎ）類縁体であり、前記式（ＩＩ）の共役体化合物が以下のＣ０１及びＣ０２の構造から選択される、請求項２に記載の共役体化合物：

【化２５】



C01.



C02

式中：

ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子であり；

【化２６】

“═══”，

ｎ、ｍ$_1$、Ｘ$_1$、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、及びＲ$_1$は、請求項１と同じ定義であり；

Ｒ$_1$’及びＲ$_3$’はそれぞれ独立して、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$の直鎖若しくは分岐アルキルであり；

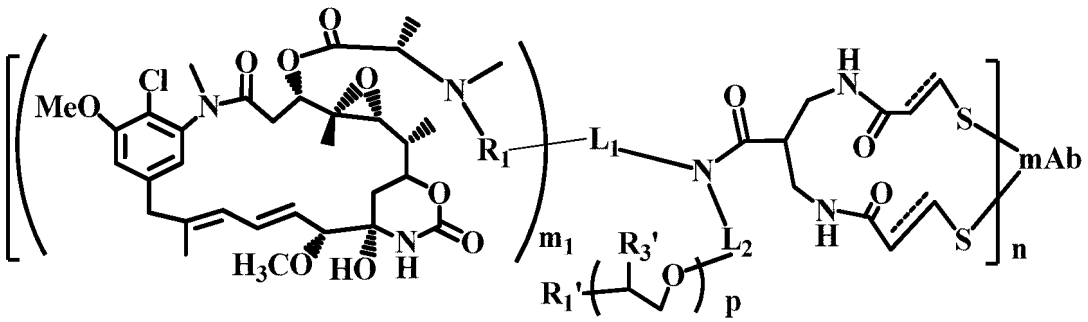
ｐは０～２０００であり；

更に、Ｒ$_1$’は請求項８で定義されている細胞傷害剤又は薬物とすることができる。

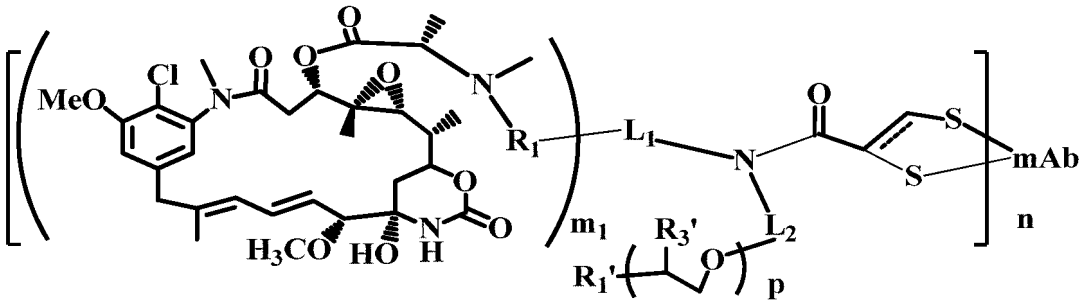
【請求項２２】

Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、又はＤｒｕｇ’’がメイタンシノイド（Ｍａｙｔａｎｓｉｎｏｉｄ）類縁体であり、前記式（ＩＩ）の共役体化合物が以下のＭ０１の構造から選択される、請求項２に記載の共役体化合物：

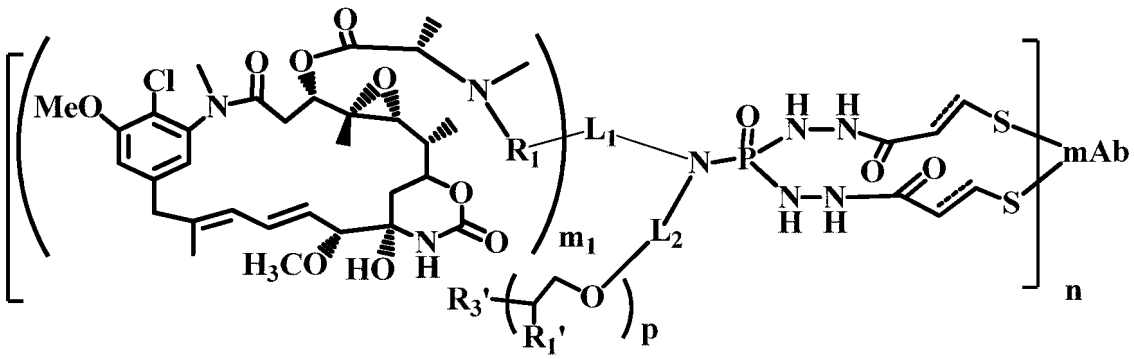
【化２７】



My01,



My02



My03

式中：

ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子であり；

【化２８】



ｎ、ｍ$_1$、Ｘ$_1$、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、及びＲ$_1$は、請求項１と同じ定義であり；

Ｒ$_1$’及びＲ$_3$’はそれぞれ独立して、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$の直鎖若しくは分岐アルキルであり；

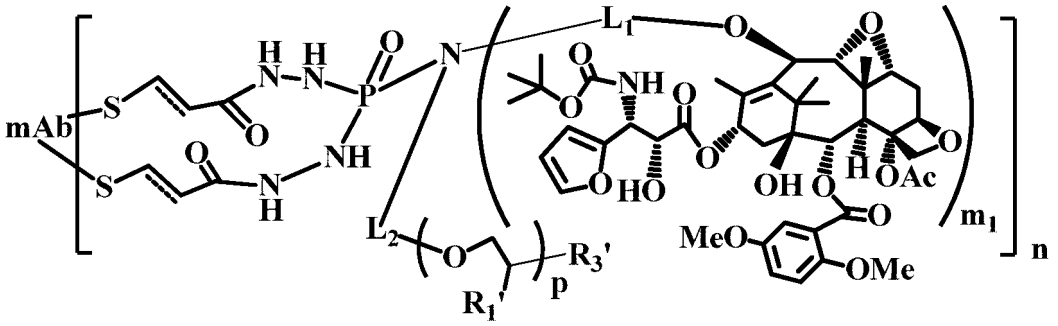
ｐは０～２０００であり；

更に、Ｒ$_1$’は請求項８で定義されている細胞傷害剤又は薬物とすることができる。

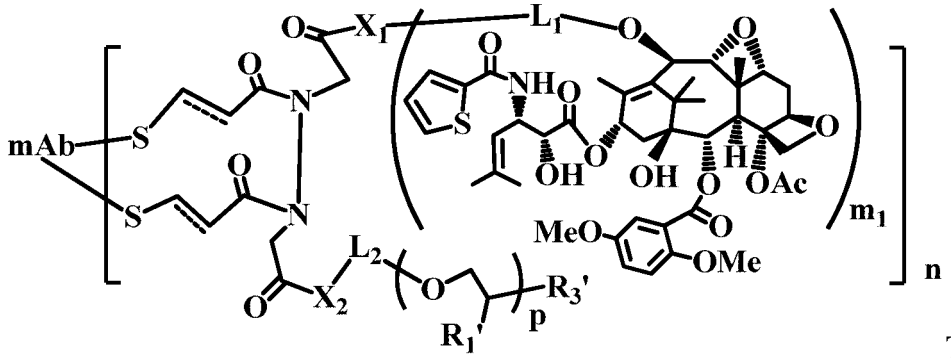
【請求項２３】

Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、又はＤｒｕｇ’’がタキサン（Ｔａｘａｎｅ）類縁体であり、前記式（ＩＩ）の共役体化合物が好ましくは、以下のＴｘ０１、Ｔｘ０２、及びＴｘ０３の構造から選択される、請求項２に記載の共役体化合物：

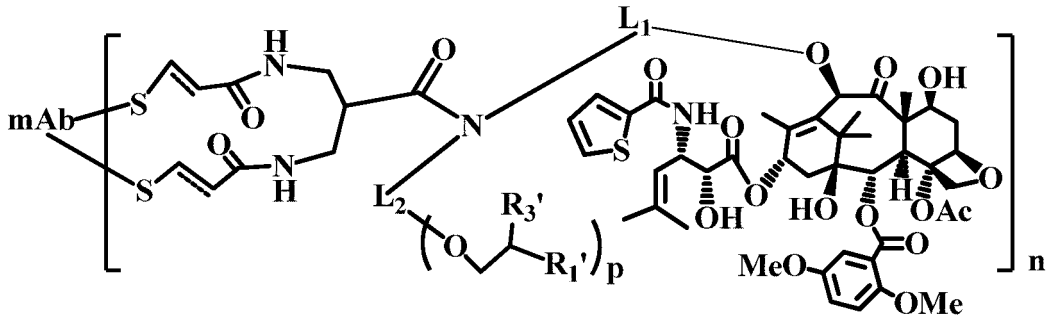
【化２９】



Tx01



Tx02



Tx03

式中：

ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子であり；

【化３０】

“▬▬”，

ｎ、ｍ$_1$、Ｘ$_1$、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、及びＲ$_1$は、請求項１と同じ定義であり；

Ｒ$_1$’及びＲ$_3$’はそれぞれ独立して、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$の直鎖若しくは分岐アルキルであり；

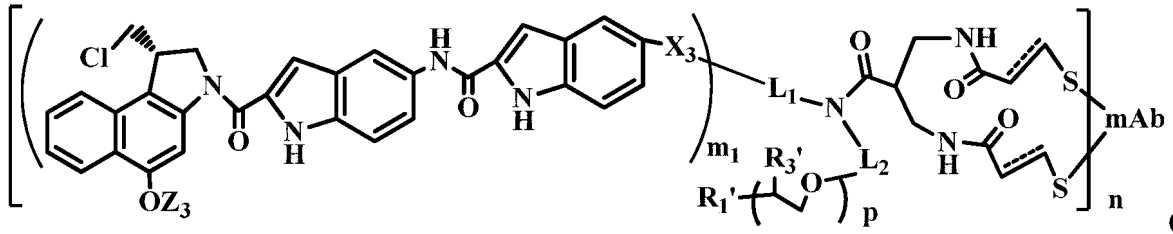
ｐは０～２０００であり；

更に、Ｒ$_1$’は請求項８で定義されている細胞傷害剤又は薬物とすることができる。

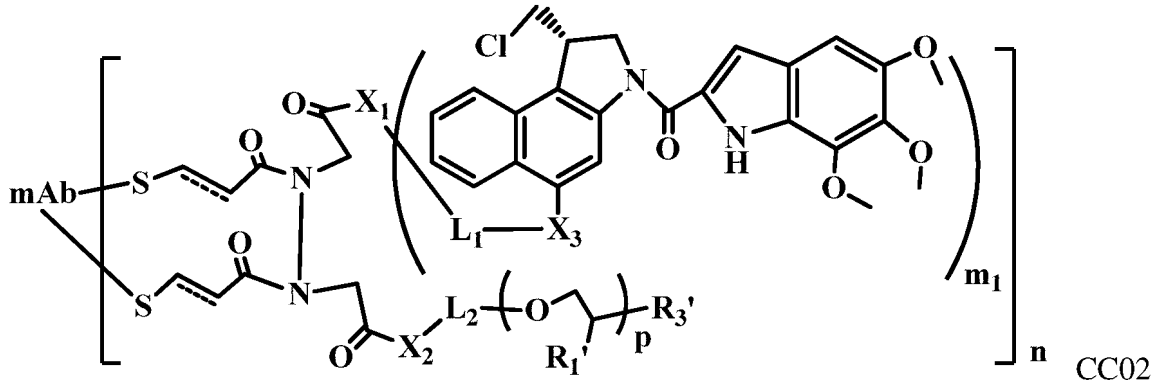
【請求項２４】

Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、又はＤｒｕｇ’’がＣＣ－１０６５類縁体及び／又はデュオカルマイシン（ｄｕｏｃａｒｍｙｃｉｎ）類縁体であり、前記共役体化合物が、以下のＣＣ０１、ＣＣ０２、及びＣＣ０３の構造から選択される、請求項２に記載の共役体化合物：

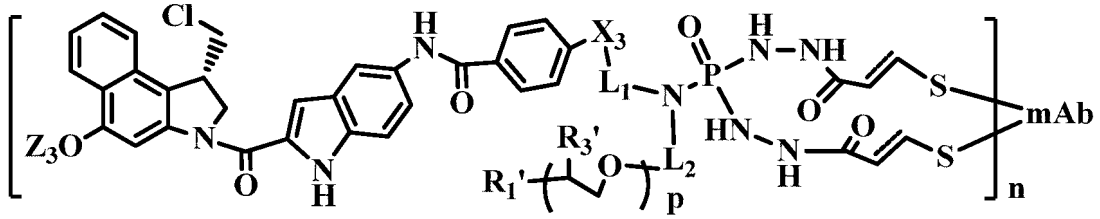
【化３１】



CC01



CC02



CC03

式中：

ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子であり；

Z_4及び$Z_{4'}$はそれぞれ独立して、Ｈ、ＰＯ（Ｏ）（ＯＭ$_1$）（ＯＭ$_2$）、SO_3M_1、$CH_2PO(OM_1)(OM_2)$、$CH_3N(CH_2CH_2)_2NC(O)-$、$O(CH_2CH_2)_2NC(O)-$、R_1、又は配糖体であり；

X_3はＯ、ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ、若しくはR_1であるか、又は存在しない；

【化３２】



ｎ、m_1、X_1、L_1、L_2、及びR_1は、請求項１と同じ定義であり；

$R_{1'}$及び$R_{3'}$はそれぞれ独立して、Ｈ又はC_1－C_6の直鎖若しくは分岐アルキルであり；

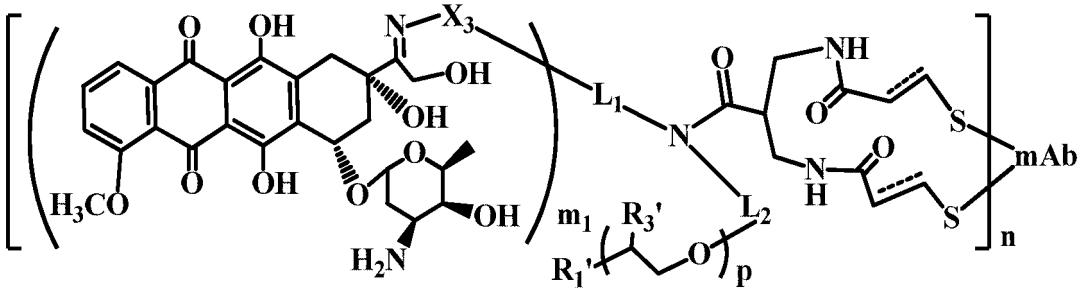
ｐは０～２０００であり；

更に、$R_{1'}$は請求項８で定義されている細胞傷害剤又は薬物とすることができる。

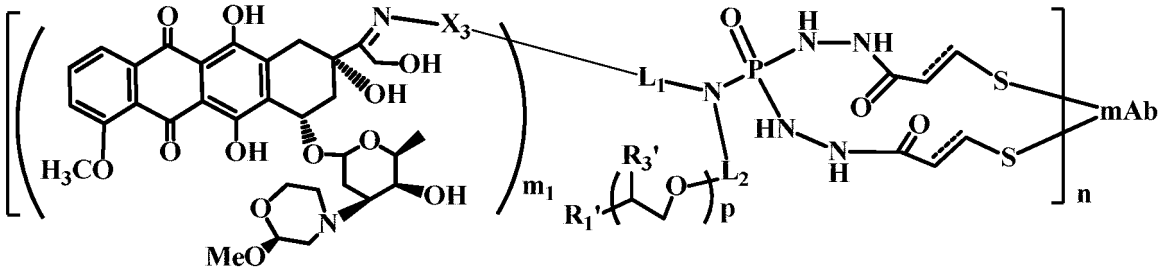
【請求項２５】

Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、又はＤｒｕｇ’’がダウノルビシン又はドキソルビシン類縁体であり、前記共役体化合物が、以下のＤａ０１、Ｄａ０２、Ｄａ０３、及びＤａ０４の構造である、請求項２に記載の共役体化合物：

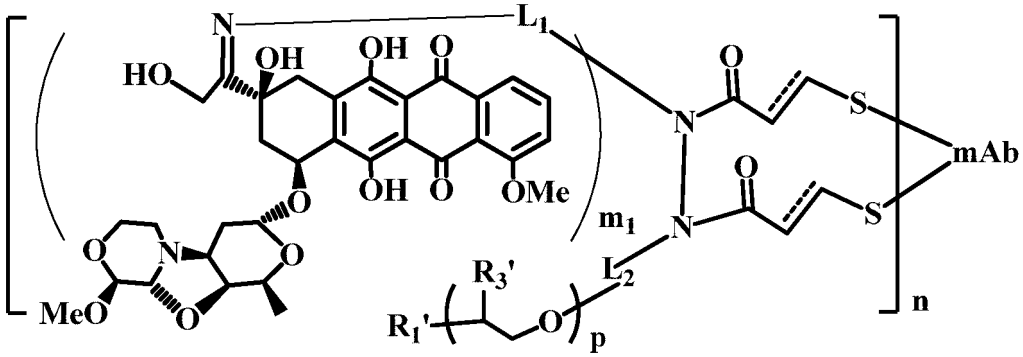
【化３３】



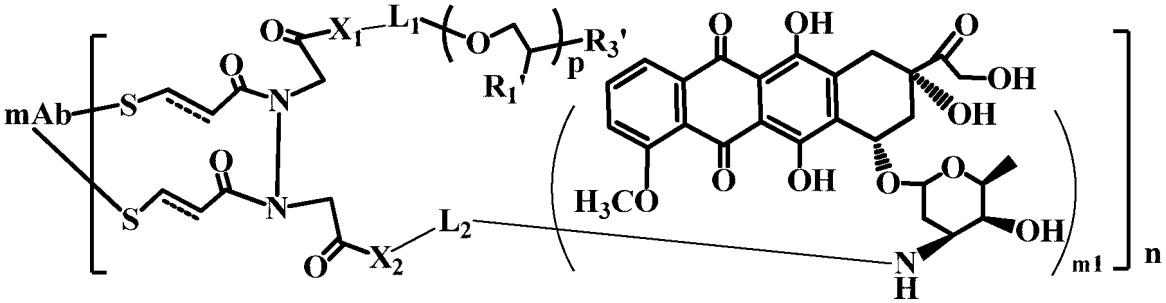
Da01



Da02



Da03



Da04

式中：

ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子であり；

X_3はＯ、ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、Ｃ（Ｏ）、R_1、若しくはＯＣ（Ｏ）であるか、又は存在しない；

【化３４】

“═══”，

ｎ、m_1、X_1、L_1、L_2、及びR_1は、請求項１と同じ定義であり；

R_1'及びR_3'はそれぞれ独立して、Ｈ又はC_1－C_6の直鎖若しくは分岐アルキルであり；

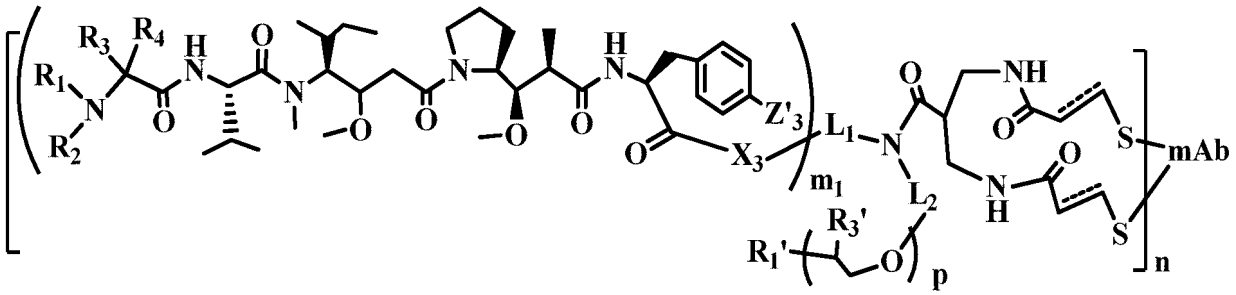
ｐは０～２０００であり；

更に、R_1'は請求項８で定義されている細胞傷害剤又は薬物とすることができる。

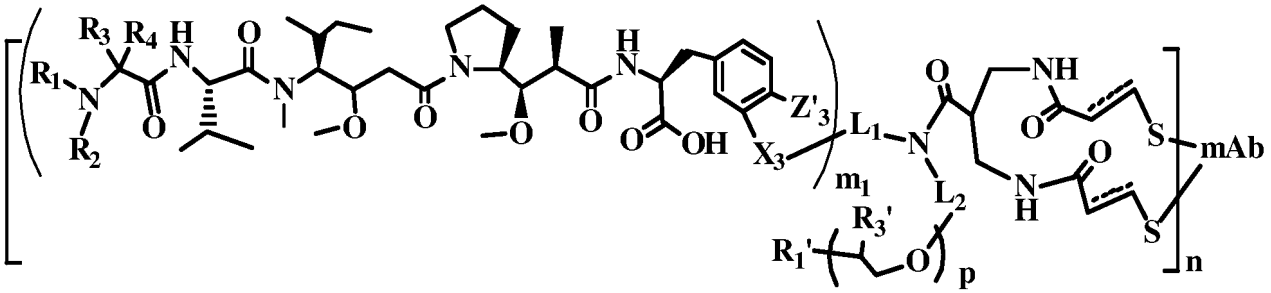
【請求項２６】

Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、又はＤｒｕｇ’’がオーリスタチン及びドラスタチン（ｄｏｌａｓｔａｔｉｎ）類縁体であり、前記共役体化合物が、以下のＡｕ０１、Ａｕ０２、Ａｕ０３、Ａｕ０４、Ａｕ０５、Ａｕ０６、Ａｕ０７、Ａｕ０８、Ａｕ０９、Ａｕ１０、Ａｕ１１、Ａｕ１２、及びＡｕ１３の構造から選択される、請求項２に記載の共役体化合物：

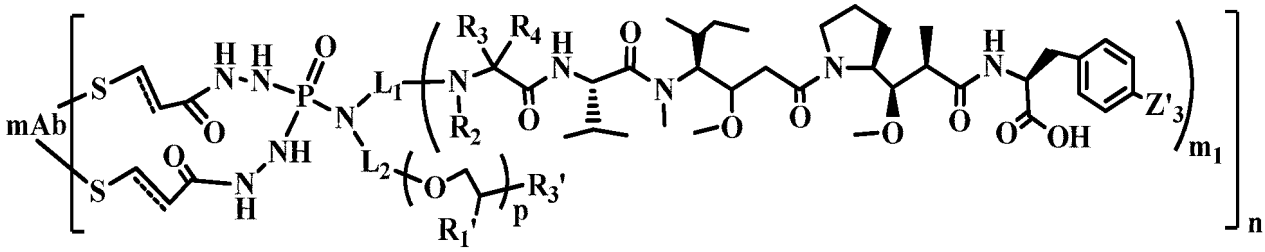
【化３５】



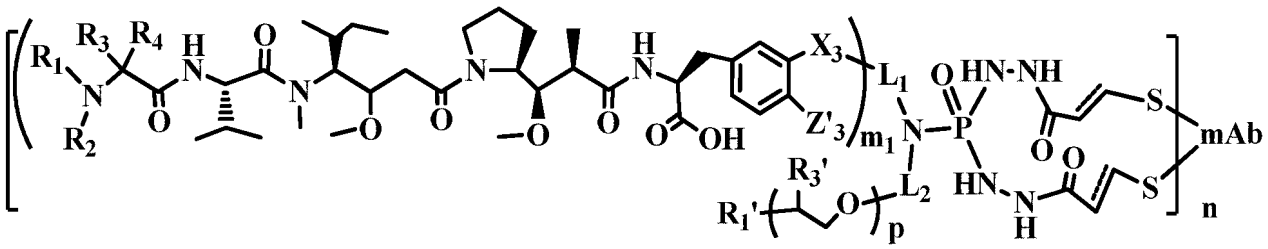
Au01



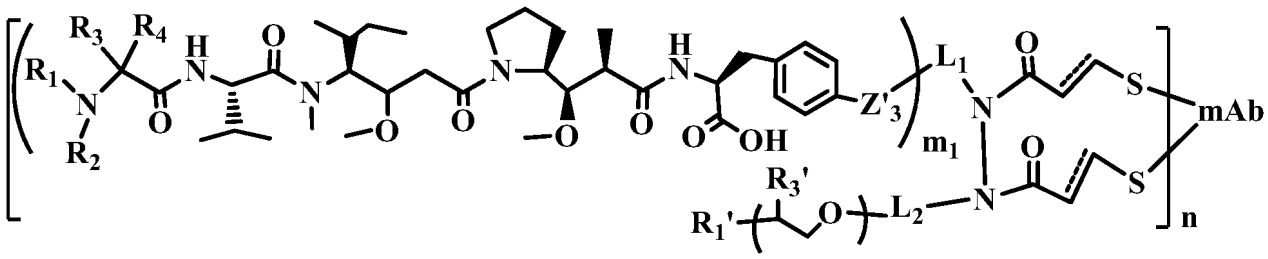
Au02



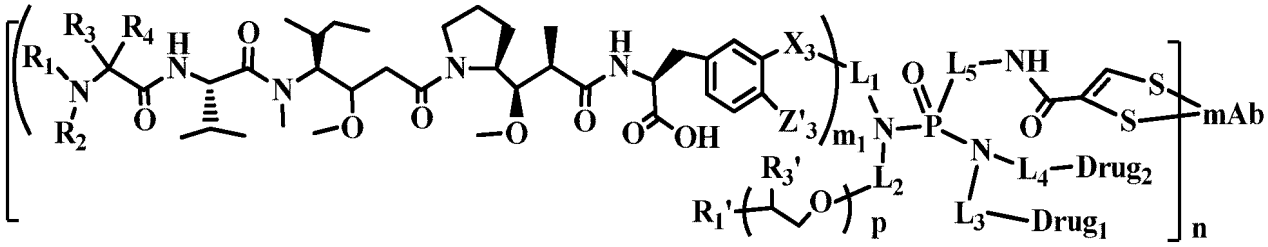
Au03



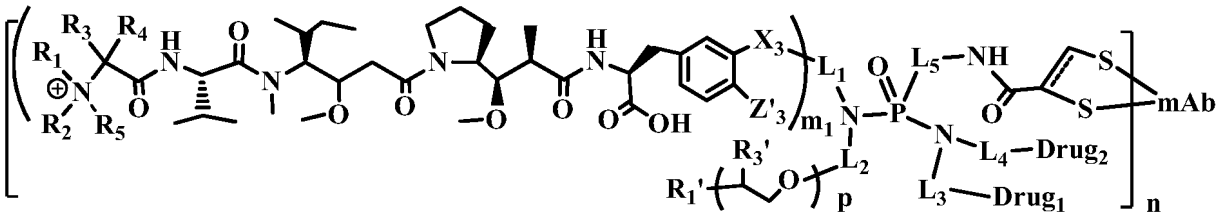
Au04



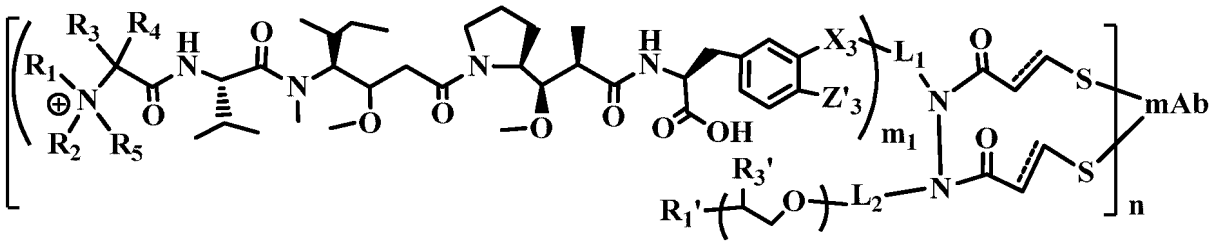
Au05



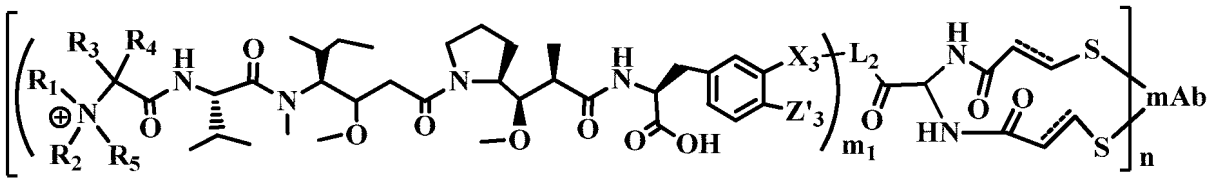
Au06



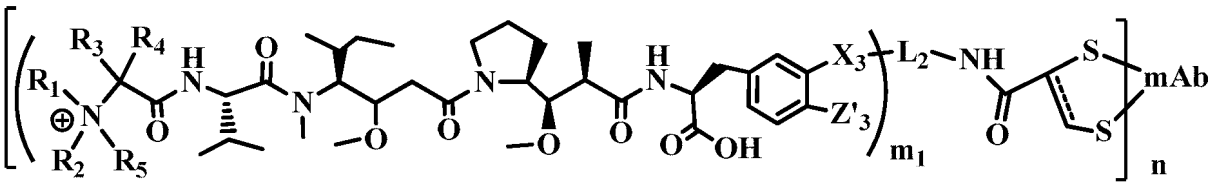
Au07



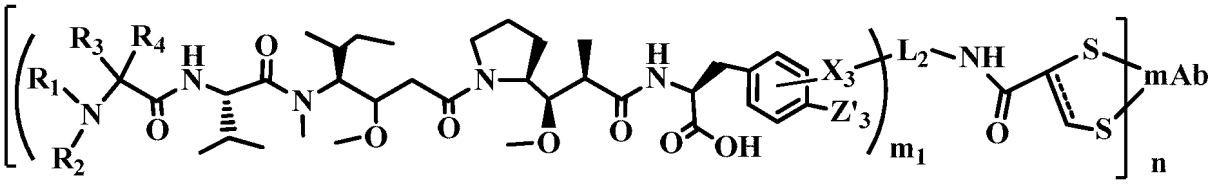
Au08



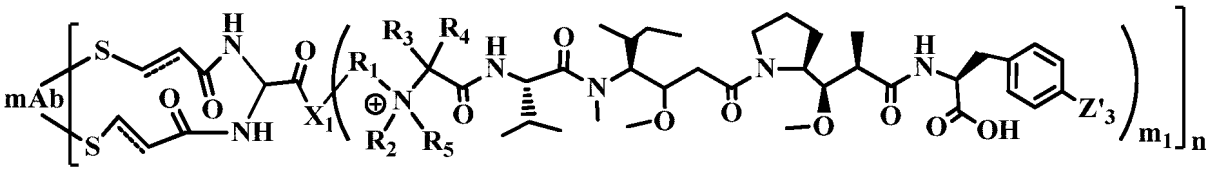
Au09



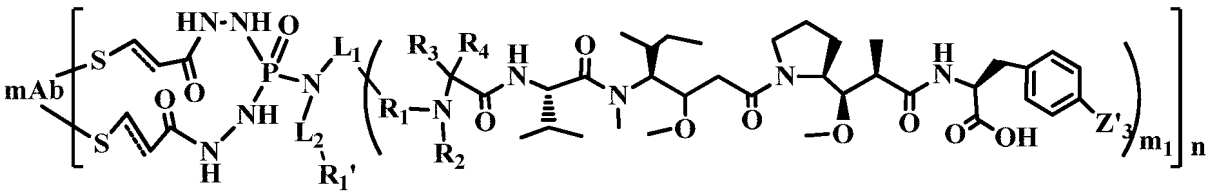
Au10



Au 11



Au12



Au13

式中、

【化３６】

“═══”,

ｎ、ｍ$_1$、ｍ$_2$、Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、及びＲ$_5$は、請求項１又は２と同じ定義であり；

ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子であり；

Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、及びＬ$_5$はそれぞれ独立して、請求項１のＬ$_1$と同じ定義であり；

Ｚ$_3$’は、Ｈ、ＯＰＯ（Ｏ）（ＯＭ$_1$）（ＯＭ$_2$）、ＯＯＣＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＭ$_1$）（ＯＭ$_2$）、ＯＳＯ$_3$Ｍ$_1$、Ｒ$_1$、又はＯ－配糖体（グルコシド，ガラクトシド、マンノシド、グルクロノシド／グルクロニド、アロシド、フルクトシドを含む）、ＮＨ－配糖体、Ｓ－配糖体若しくはＣＨ$_2$－配糖体であり；

更に、２個のＲ：Ｒ$_1$Ｒ$_2$、Ｒ$_2$Ｒ$_3$、Ｒ$_1$Ｒ$_3$、又はＲ$_3$Ｒ$_4$はアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、又はアルキルシクロアルキルの３～８員環を形成することができ；

Ｘ$_3$はＨ、ＣＨ$_3$、又はＸ$_1$’Ｒ$_1$’であり、式中、Ｘ$_1$’はＮＨ、Ｎ（ＣＨ$_3$）、ＮＨＮＨ、Ｏ、又はＳであり、Ｒ$_1$’は、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_8$の直鎖若しくは分岐アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、アシルオキシアミンであり；

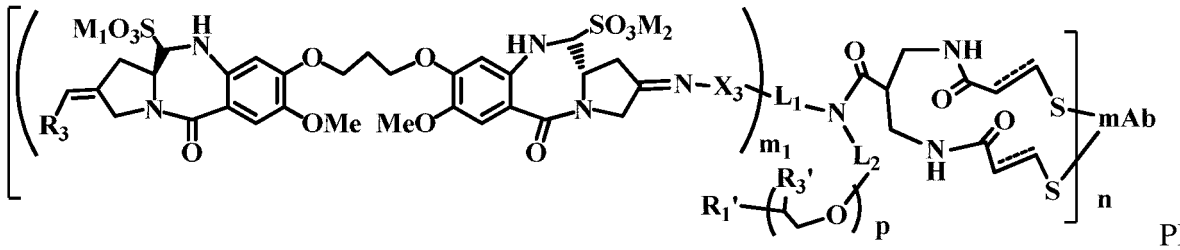
Ｒ$_3$’は、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$の直鎖若しくは分岐アルキルであり；

ｐは０～２０００であり；

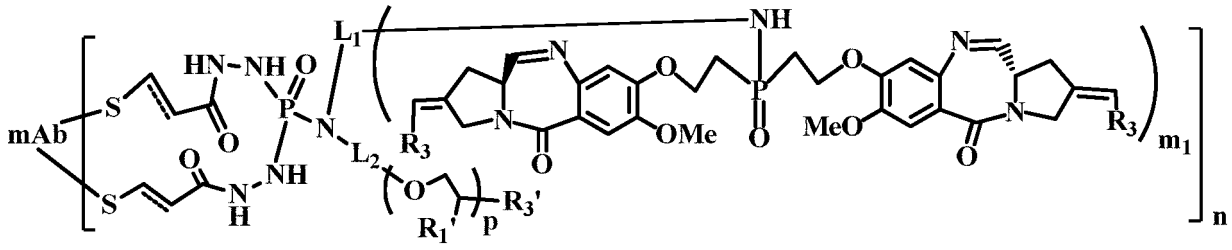
Ｍ$_1$及びＭ$_2$はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、ＮＨ$_4$、ＮＲ$_1$Ｒ$_2$Ｒ

$_3$であり；
更に、R_1’、$Drug_1$、及び$Drug_2$は、請求項８で定義されている細胞傷害剤でもよい。
【請求項２７】
Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、又はＤｒｕｇ’’がベンゾジアゼピン類縁体の二量体であり、前記共役体化合物が、以下のＰＢ０１、ＰＢ０２、ＰＢ０３、ＰＢ０４、ＰＢ０５、ＰＢ０６、ＰＢ０７、ＰＢ０８、ＰＢ０９、ＰＢ１０、及びＰＢ１１の構造から選択される、請求項２に記載の共役体化合物：

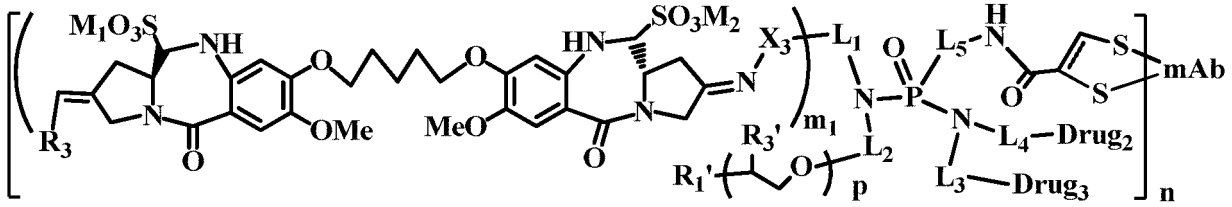
【化３７】



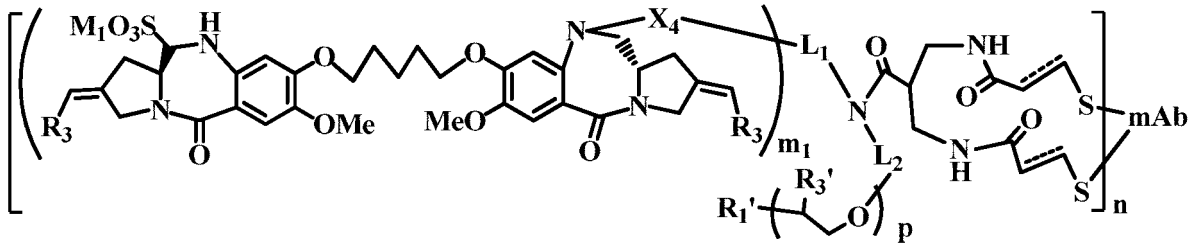
PB01



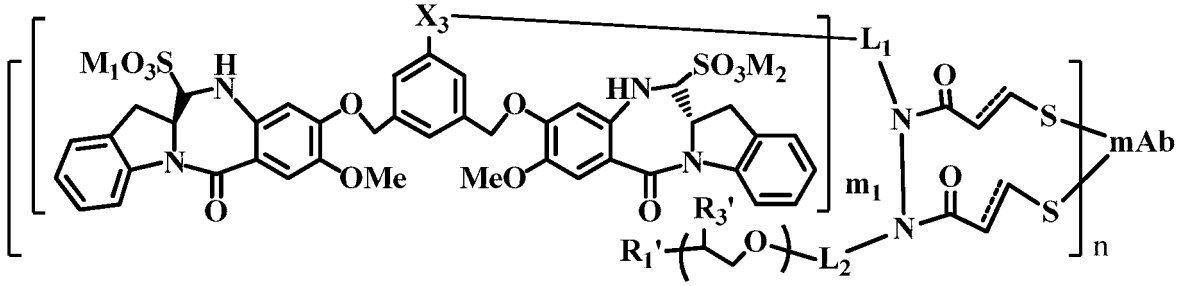
PB02



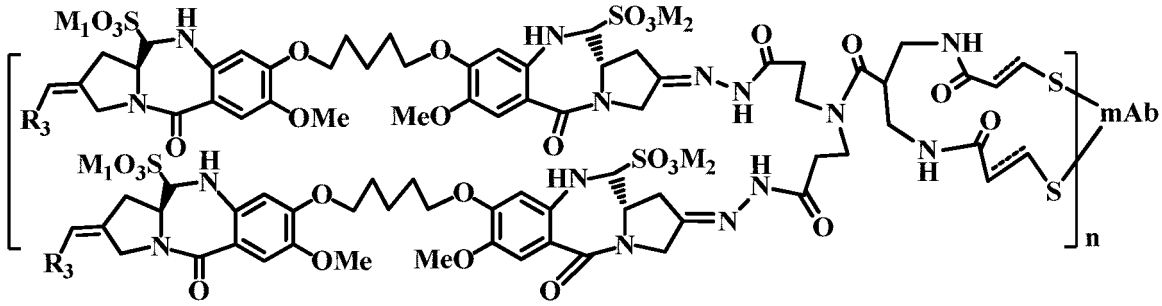
PB03



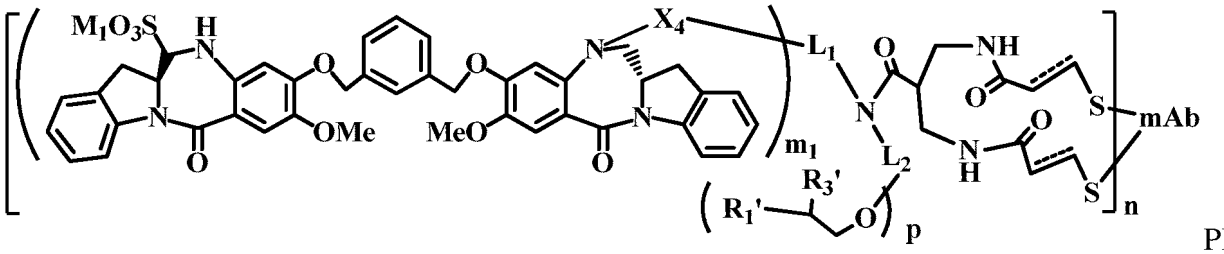
PB04



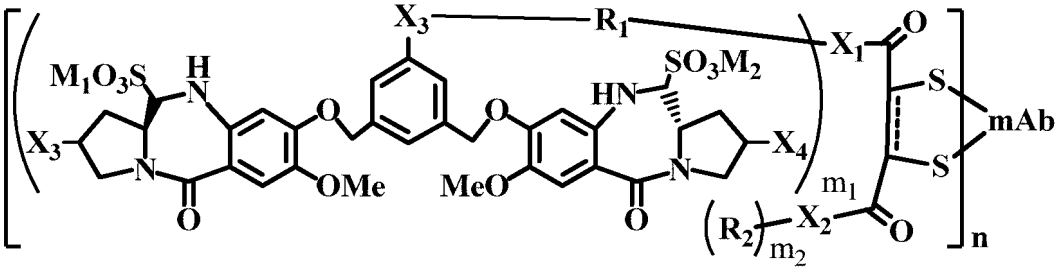
PB05



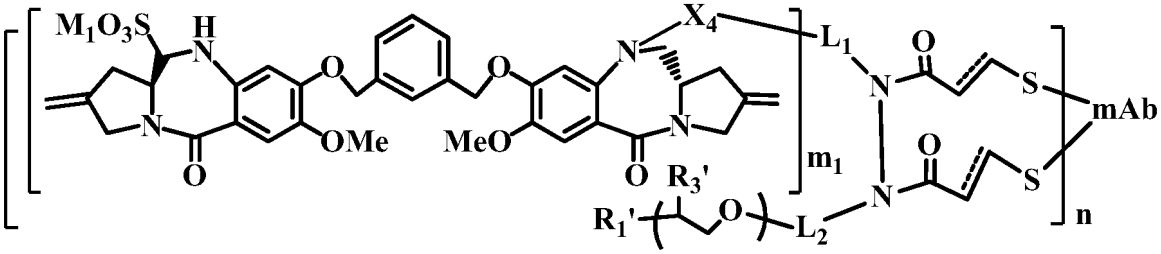
PB06



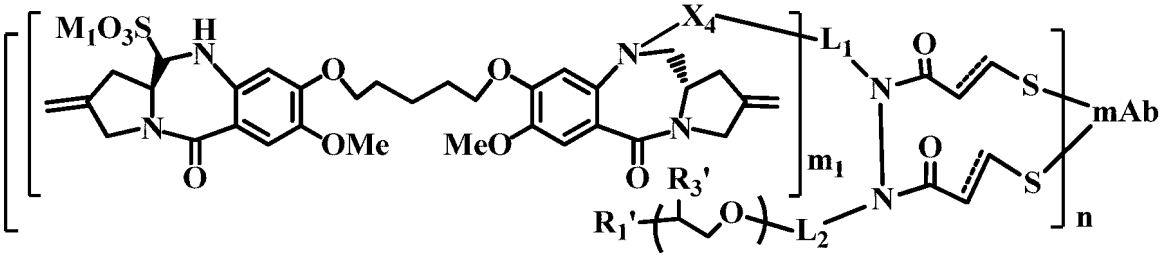
PB07



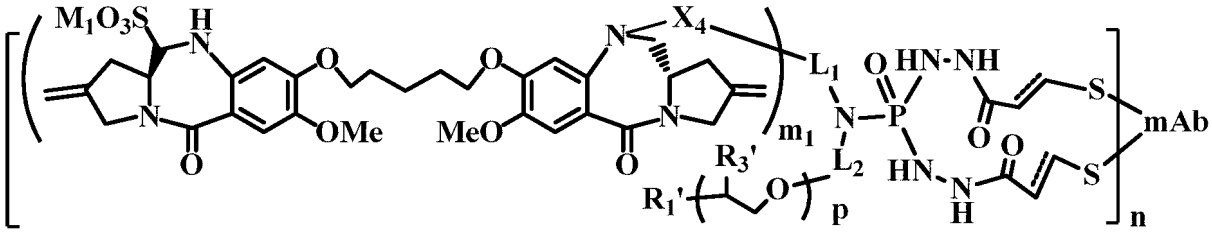
PB08



PB09



PB10



PB11

式中、

【化３８】

“  ”,

ｎ、ｍ$_1$、ｍ$_2$、Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、及びＲ$_4$は、請求項１又は２と同じ定義であり；

ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子であり；

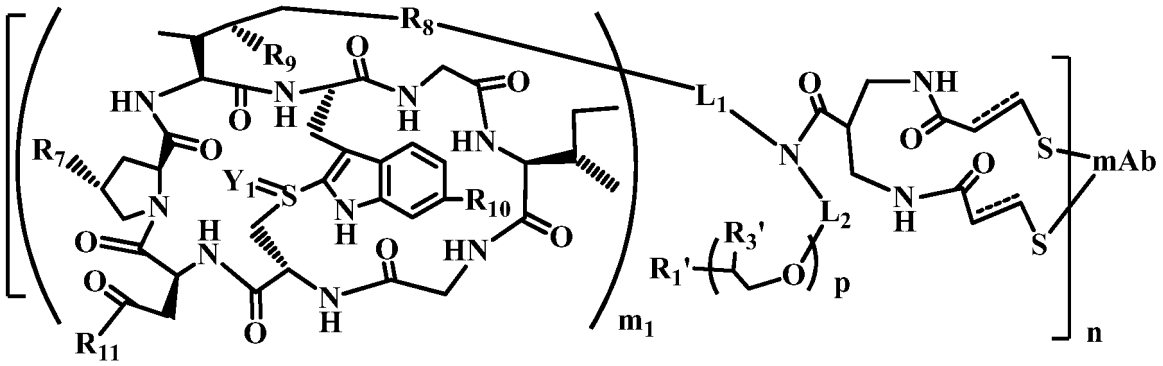
Ｘ$_3$はＣＨ$_2$、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、Ｃ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）（ＮＲ$_3$）、Ｒ$_1$、ＮＨＲ$_1$、ＮＲ$_1$、若しくはＣ（Ｏ）Ｒ$_1$であるか、又は存在しない；

Ｘ$_4$はＣＨ$_2$、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_1$）、Ｒ$_1$、ＮＨＲ$_1$、ＮＲ$_1$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_1$、又はＣ（Ｏ）Ｏであり；

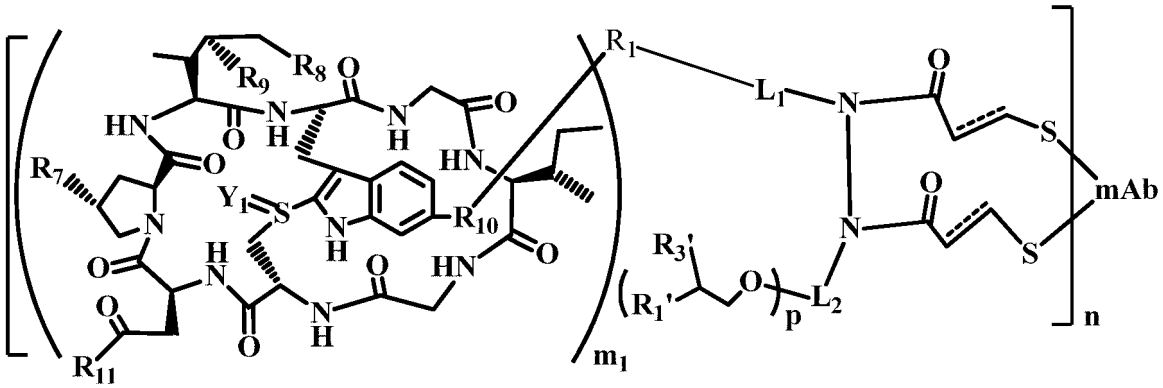
Ｍ$_1$及びＭ$_2$はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、ＮＨ$_4$、ＮＲ$_1$Ｒ$_2$Ｒ

$_3$であり；
R_1’及びR_3’はそれぞれ独立して、H又はC_1－C_6の直鎖若しくは分岐アルキルであり；
pは０～２０００であり；
更に、R_1’は、請求項８で定義されている細胞傷害剤でもよい。
【請求項２８】
Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、又はＤｒｕｇ’’がアマニチン類縁体であり、前記共役体化合物が、以下のＡｍ０１、Ａｍ０２、Ａｍ０３、及びＡｍ０４の構造から選択される、請求項２に記載の共役体化合物：

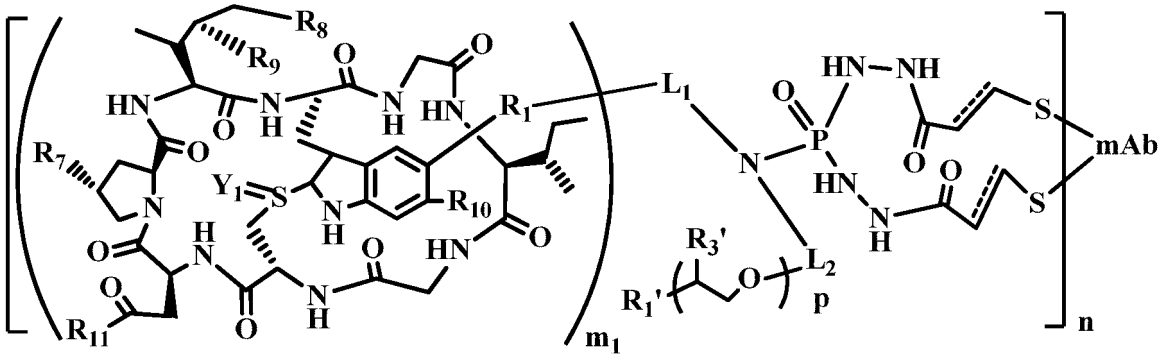
【化３９】



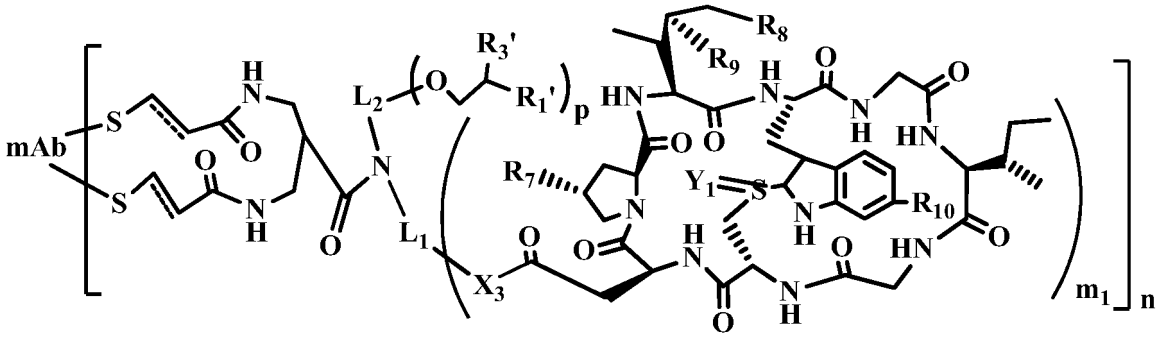
Am01



Am02



Am03



Am04

式中、

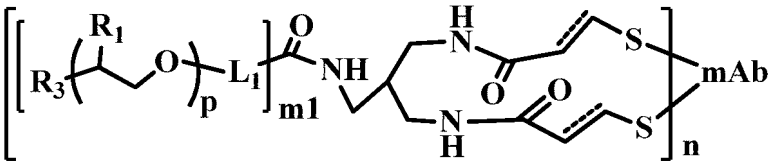
【化４０】

“”、

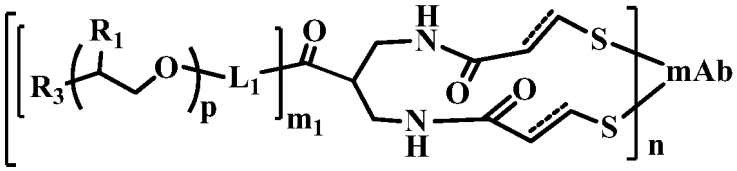
ｎ、ｍ$_1$、ｍ$_2$、Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、及びＲ$_4$は、請求項１又は２と同じ定義であり；

ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子であり；
X_3はＣＨ$_2$、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、Ｃ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）（ＮR_3）、R_1、ＮＨR_1、ＮR_1、若しくはＣ（Ｏ）R_1であるか、又は存在しない；
X_4はＣＨ$_2$、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_1）、R_1、ＮＨR_1、ＮR_1、Ｃ（Ｏ）R_1、又はＣ（Ｏ）Ｏであり；
M_1及びM_2はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、ＮＨ$_4$、Ｎ$R_1R_2R_3$であり；
R_7、R_8、R_9、R_{10}、及びR_{11}はそれぞれ独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯR_1、ＮＨ$_2$、ＮＨR_1、若しくはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであるか、又は存在しない；
Y_1はＯ、Ｏ$_2$、Ｓ、若しくはＮＨであるか、又は存在しない；
R_1'及びR_3'はそれぞれ独立して、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$の直鎖若しくは分岐アルキルであり；
ｐは０～２０００であり；
更に、R_1'は、請求項８で定義されている細胞傷害剤でもよい。
【請求項２９】
Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、又はＤｒｕｇ’’がポリアルキレングリコール類縁体であり、前記共役体化合物が、以下のＰｇ０１、Ｐｇ０２、Ｐｇ０３、Ｐｇ０４、Ｐｇ０５、Ｐｇ０６、及びＰｇ０７の構造から選択される、請求項２に記載の共役体化合物：

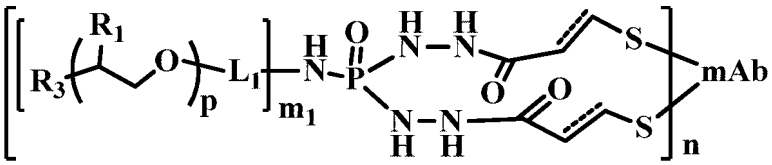
【化４１】



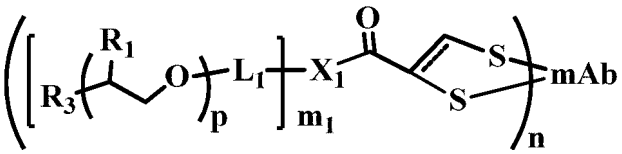
Pg01



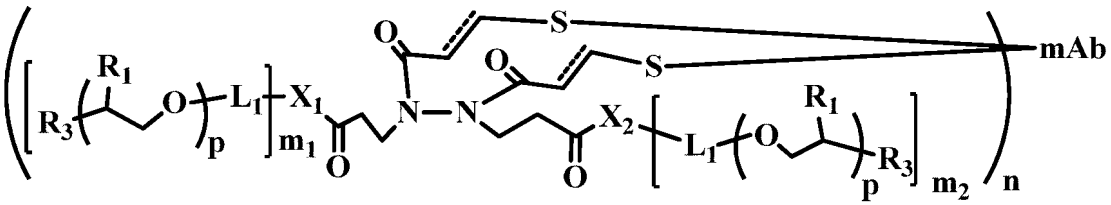
Pg02



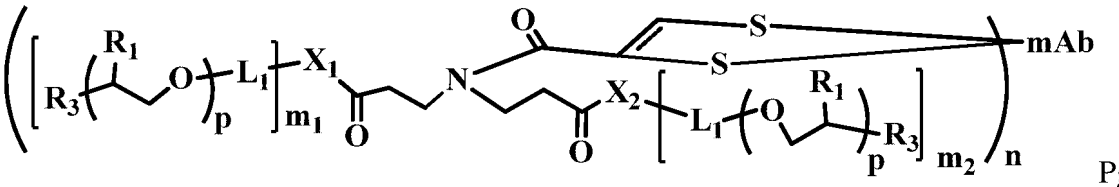
Pg03



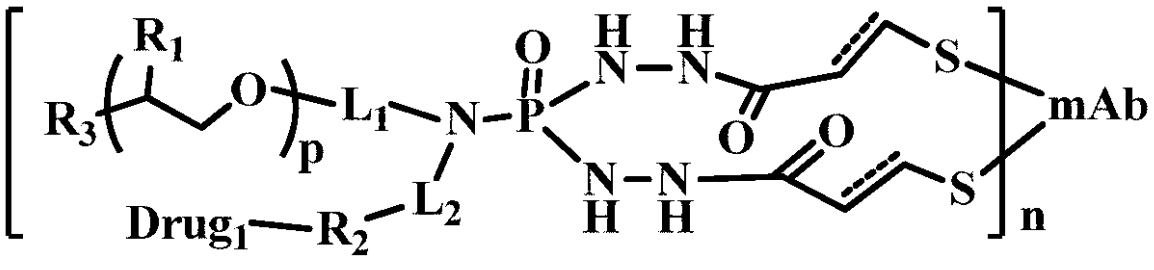
Pg04



Pg05



Pg06



Pg07

式中、

【化４２】

“”,

ｎ、ｍ$_1$、ｍ$_2$、Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、及びＲ$_3$は、請求項１又は２と同じ定義であり；

ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子であり；

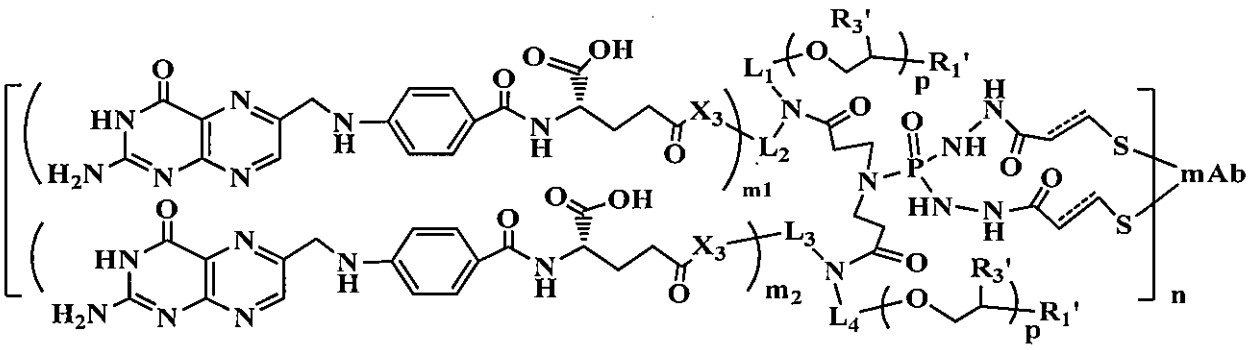
ｐは０～２０００であり；

Ｄｒｕｇ$_1$は、請求項８で定義されている細胞傷害剤である。

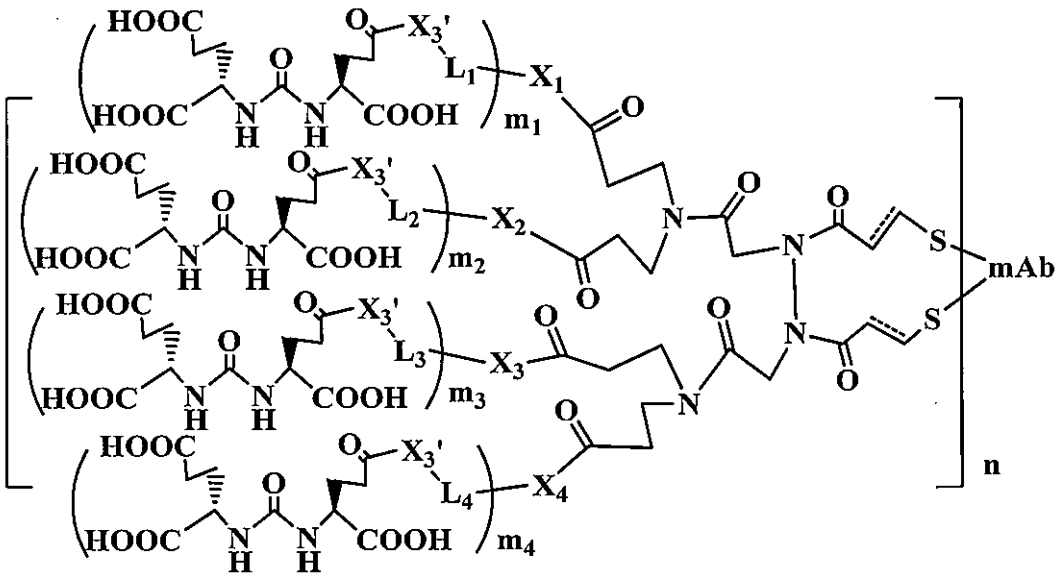
【請求項３０】

Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、又はＤｒｕｇ’’が細胞結合リガンド又は細胞受容体アゴニスト及びその類縁体であり、前記共役体化合物が、以下の構造で示されるＬＢ０１（葉酸共役体）、ＬＢ０２（ＰＭＳＡリガンド共役体）、ＬＢ０３（ＰＭＳＡリガンド共役体）、ＬＢ０４（ソマトスタチン共役体）、ＬＢ０５（オクトレオチド、ソマトスタチン類縁体共役体）、ＬＢ０６（ランレオチド、ソマトスタチン類縁体共役体）、ＬＢ０７（バプレオチド（Ｓａｎｖａｒ）、ソマトスタチン類縁体共役体）、ＬＢ０８（ＣＡＩＸリガンド共役体）、ＬＢ０９（ＣＡＩＸリガンド共役体）、ＬＢ１０（ガストリン放出ペプチド受容体（ＧＲＰｒ）、ＭＢＡ共役体）、ＬＢ１１（黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨ－ＲＨ）リガンド及びＧｎＲＨ共役体）、ＬＢ１２（黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨ－ＲＨ）及びＧｎＲＨリガンド共役体）、ＬＢ１３（ＧｎＲＨアンタゴニスト、アバレリックス共役体）、ＬＢ１４（コバラミン、ＶＢ１２類縁体共役体）、ＬＢ１５（コバラミン、ＶＢ１２類縁体共役体）、ＬＢ１６（$\alpha_v\beta_3$インテグリン受容体、環状ＲＧＤペンタペプチド共役体）、ＬＢ１７（ＶＥＧＦ受容体のためのヘテロ二価ペプチドリガンド共役体）、ＬＢ１８（ニューロメジンＢ共役体）、ＬＢ１９（Ｇタンパク質共役受容体のためのボンベシン共役体）、及びＬＢ２０（Ｔｏｌｌ様受容体のためのTLR_2共役体）、ＬＢ２１（アンドロゲン受容体のための）、ＬＢ２２（α_Vインテグリン受容体のためのシレンジタイド／シクロ（－ＲＧＤｆＶ）－）共役体）、ＬＢ２３（フルドロコルチゾン共役体）、ＬＢ２４（デキサメタゾン共役体）、ＬＢ２５（プロピオン酸フルチカゾン共役体）、ＬＢ２６（ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、ＬＢ２７（トリアムシノロンアセトニド共役体）、ＬＢ２８（プレドニゾン共役体）、ＬＢ２９（プレドニゾロン共役体）、ＬＢ３０（メチルプレドニゾロン共役体）、ＬＢ３１（ベタメタゾン共役体）、ＬＢ３２（イリノテカン類縁体）、ＬＢ３３（クリゾチニブ類縁体）、ＬＢ３４（ボルテゾミブ類縁体）、ＬＢ３５（カルフィルゾミブ類縁体）、ＬＢ３６（カルフィルゾミブ類縁体）、ＬＢ３７（ロイプロリド類縁体）、ＬＢ３８（トリプトレリン類縁体）、ＬＢ３９（リラグルチド類縁体）、ＬＢ４０（セマグルチド類縁体）、及びＬＢ４１（リキシセナチド類縁体）から選択される、請求項２に記載の共役体化合物：

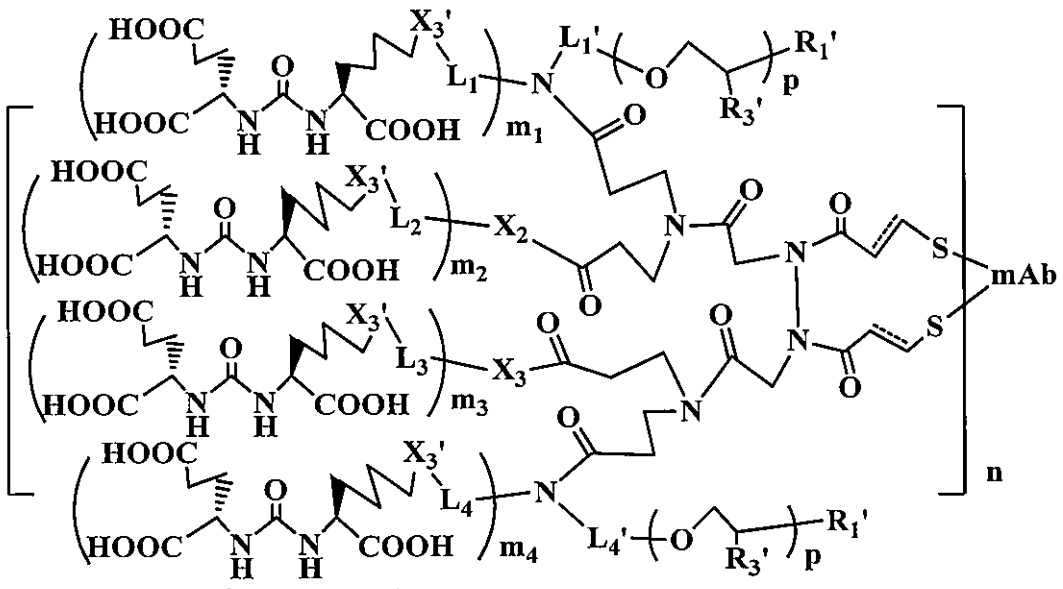
【化４３】



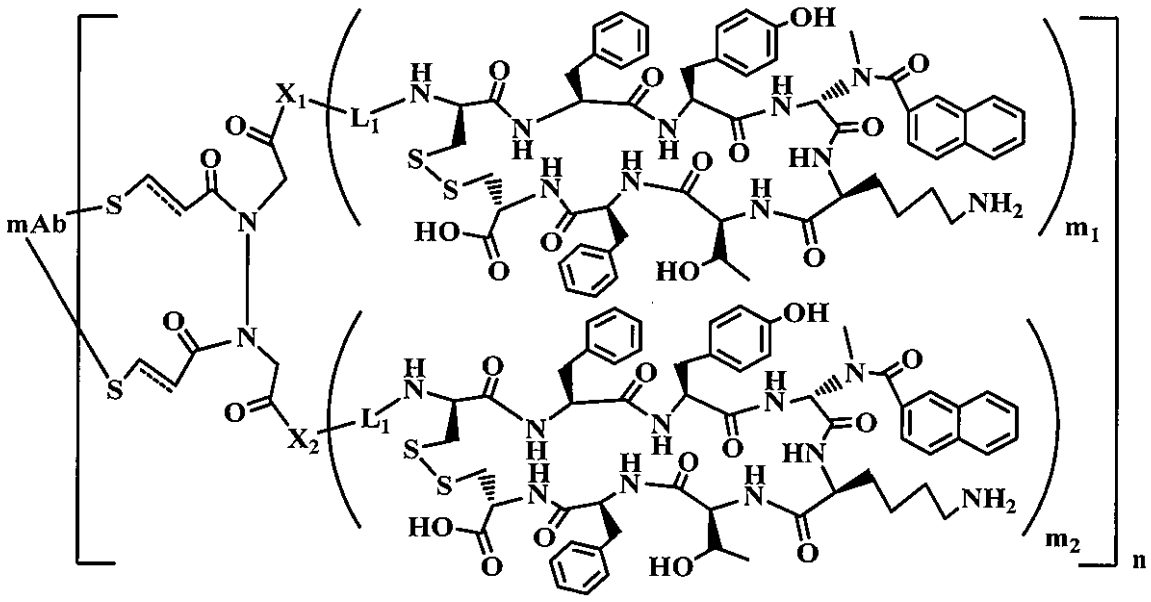
LB01 (葉酸共役体)



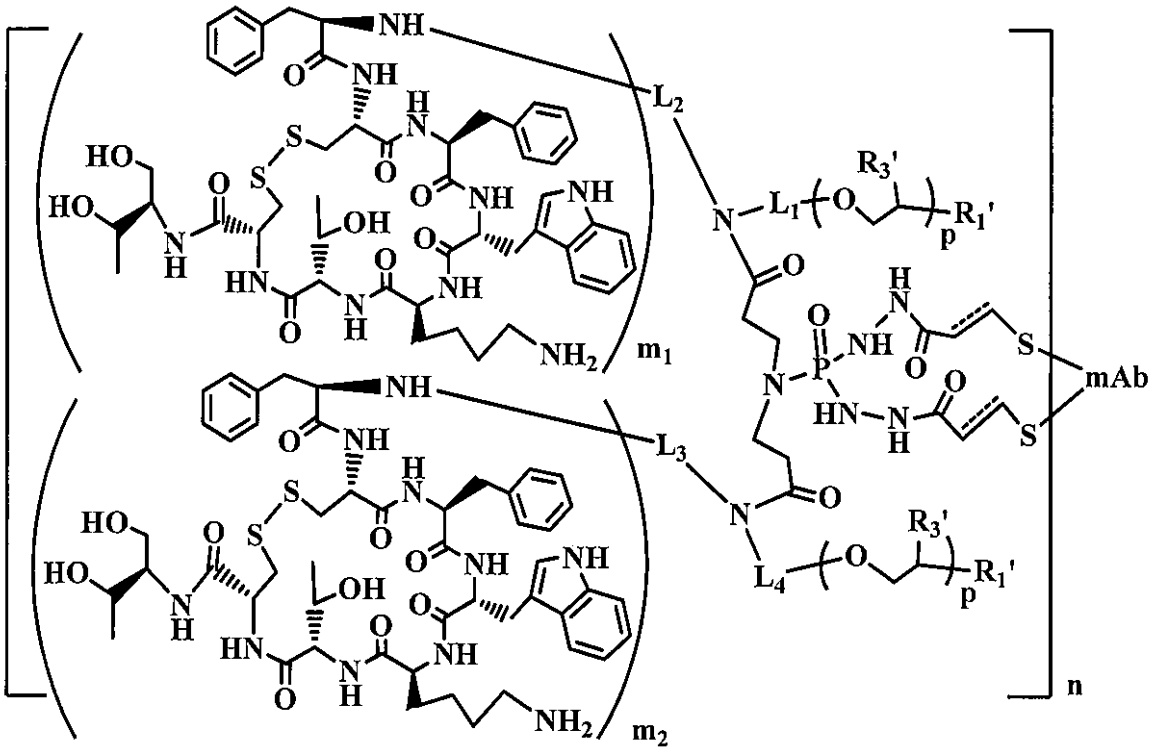
LB02 (PMSA リガンド共役体)



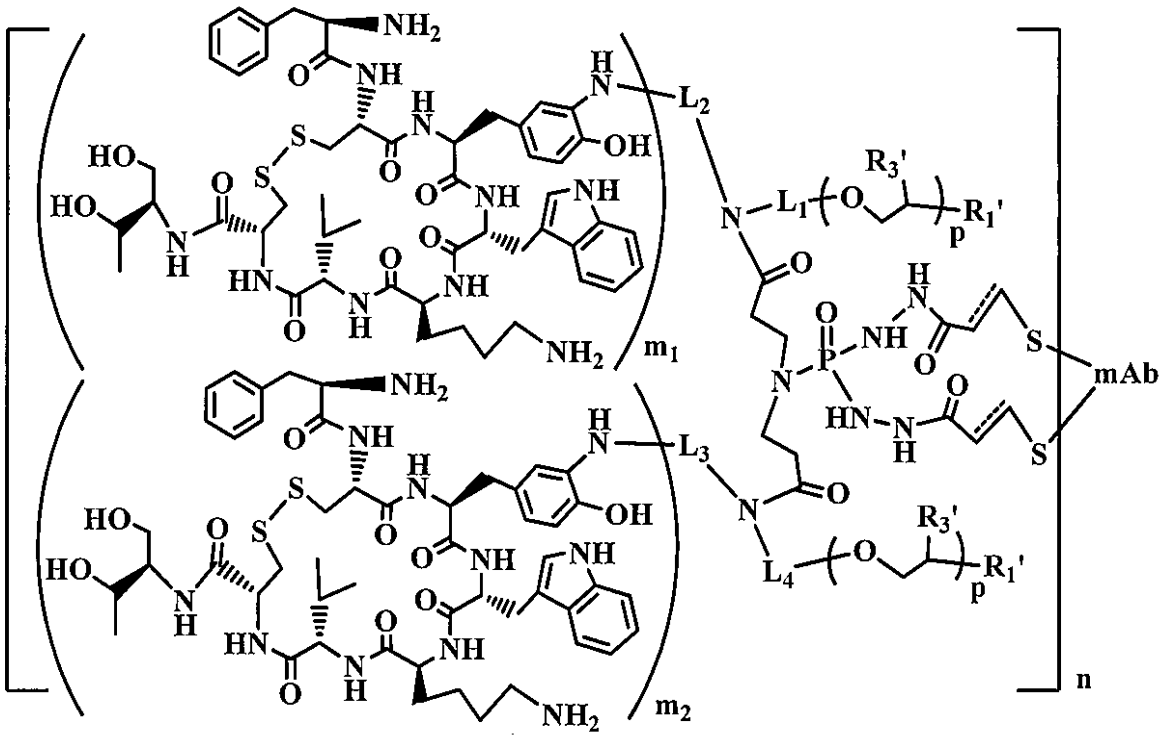
LB03 (PMSA リガンド共役体)



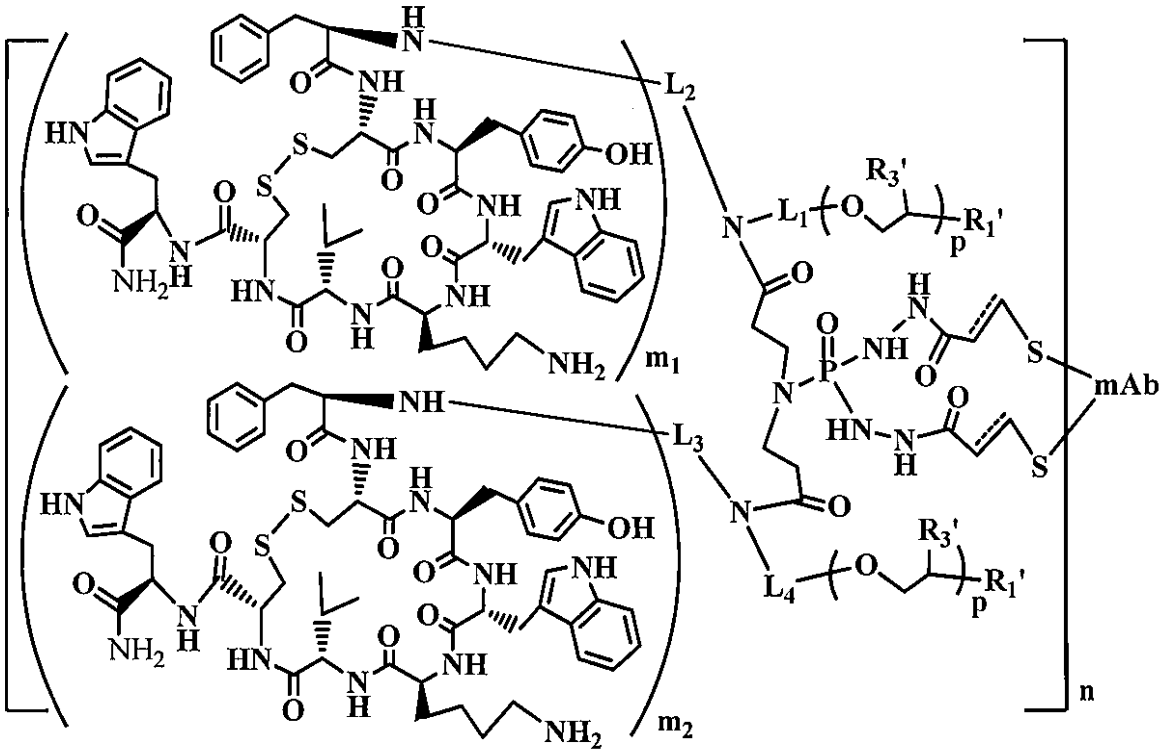
LB04（ソマトスタチン共役体）



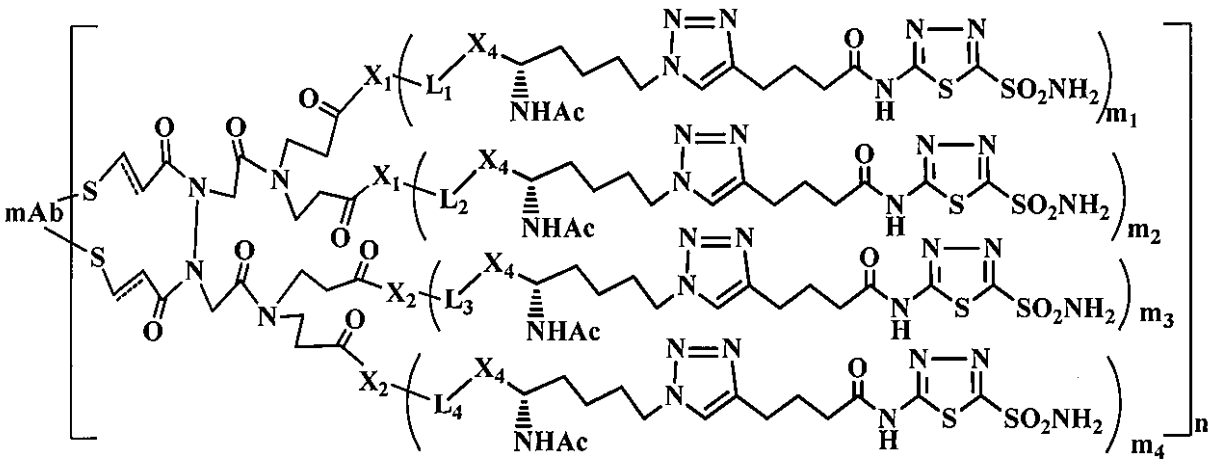
LB05（オクトレオチド、ソマトスタチン類縁体共役体）



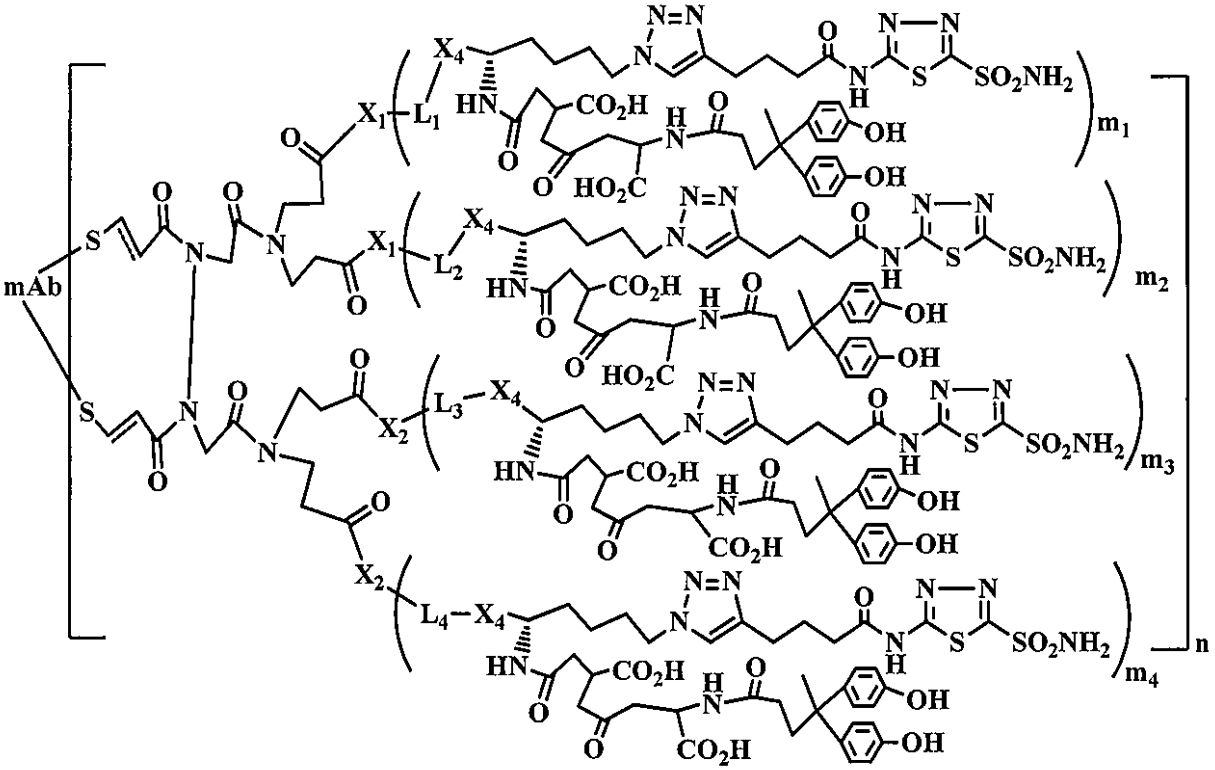
LB06（ランレオチド、ソマトスタチン類縁体共役体）



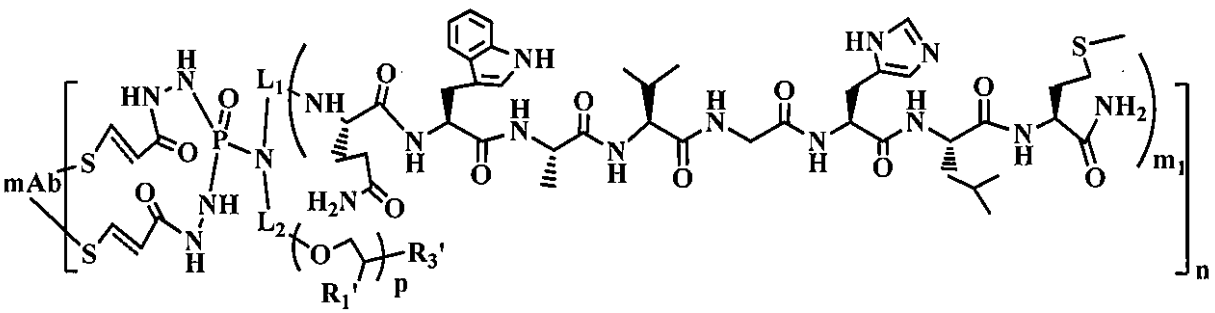
LB07（バプレオチド（Ｓａｎｖａｒ）、ソマトスタチン類縁体共役体）



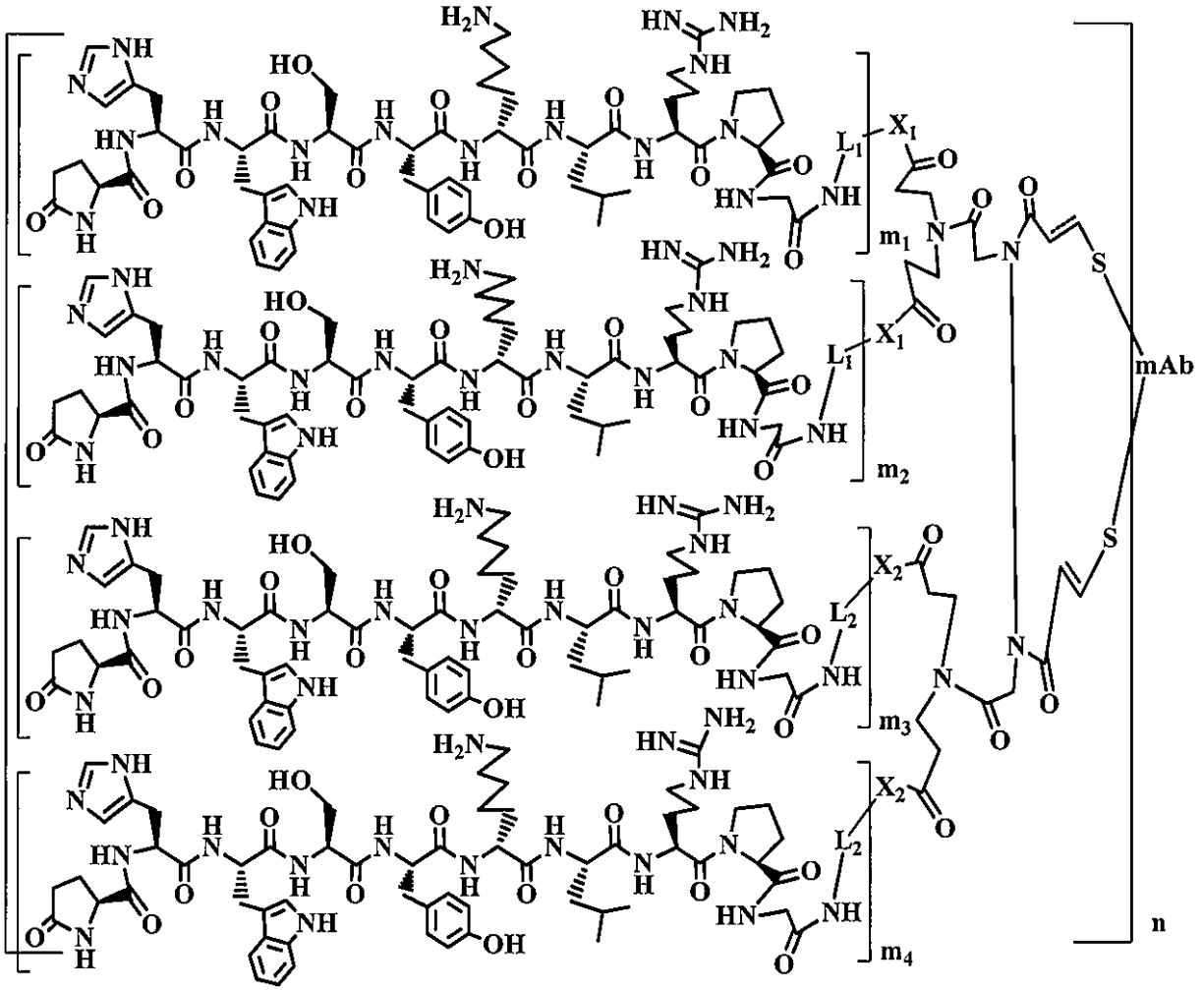
LB08 (CAIXリガンド共役体)



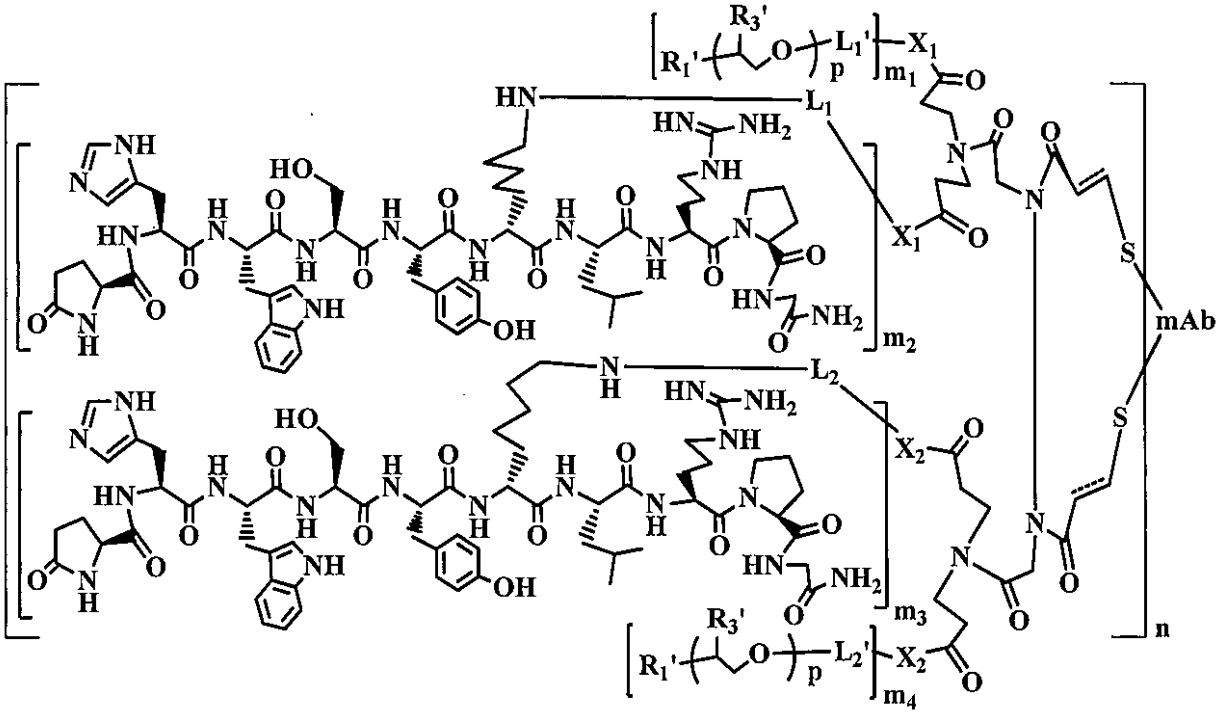
LB09 (CAIXリガンド共役体),



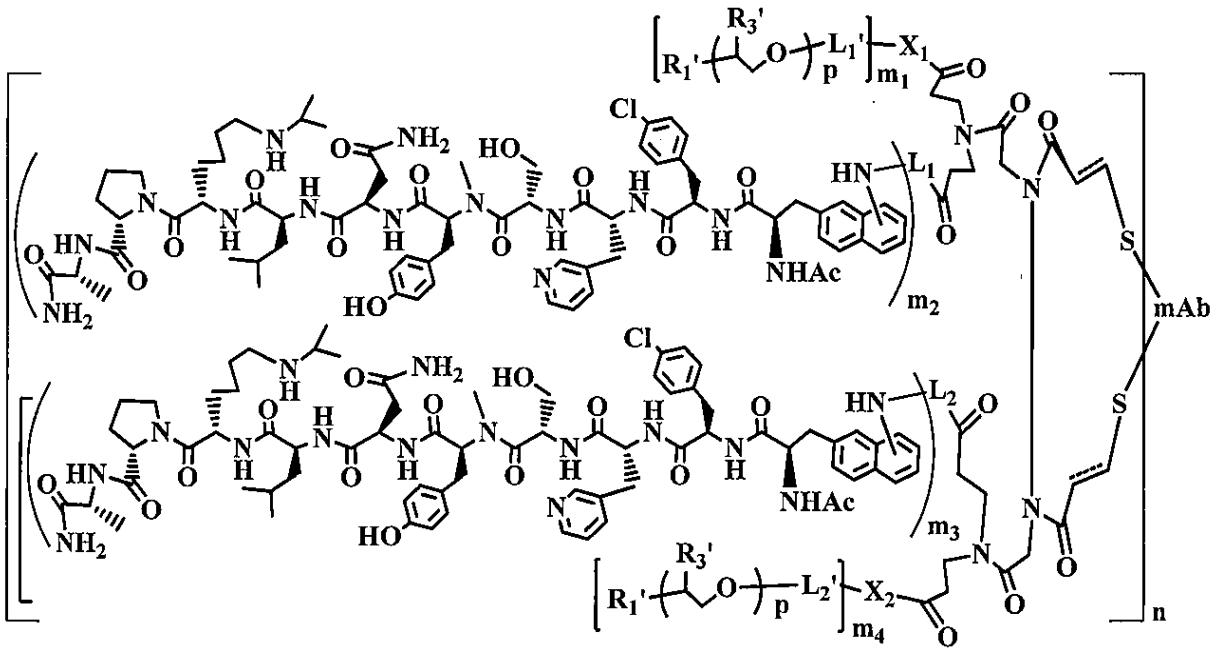
LB10 (ガストリン放出ペプチド受容体（GRPr）、共役体),



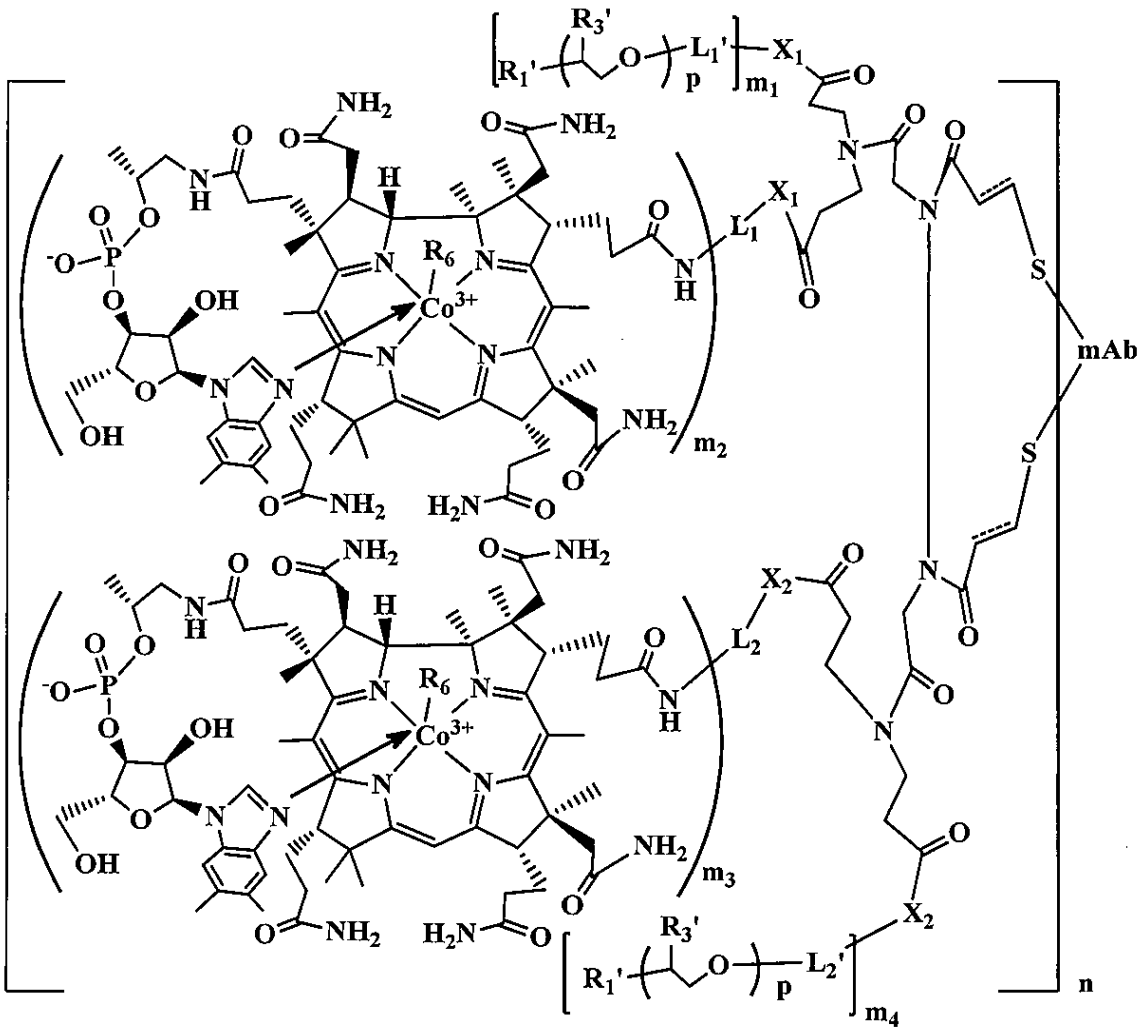
LB11（黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）GnRHリガンド共役体），



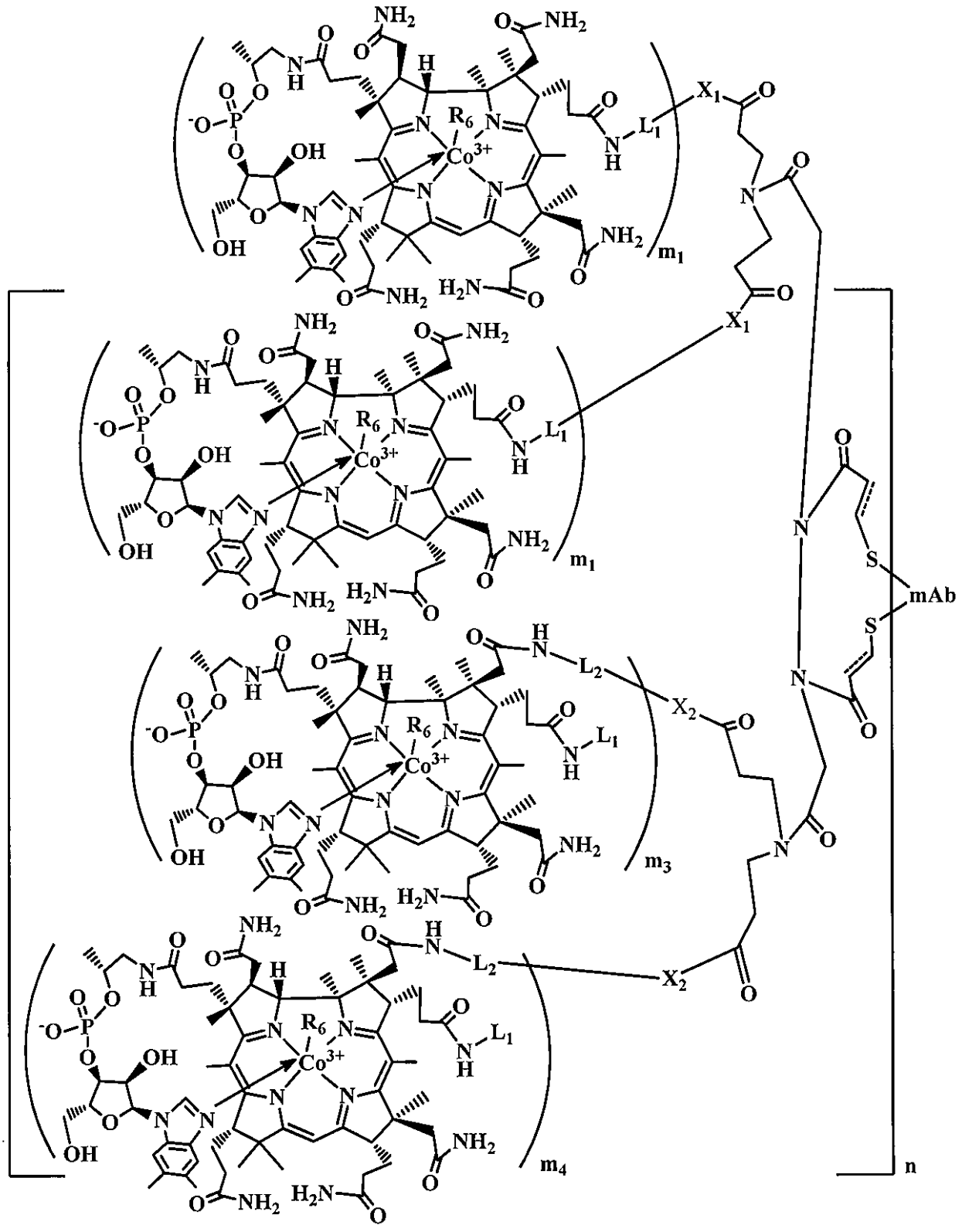
LB12（黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）及びGnRHリガンド共役体），



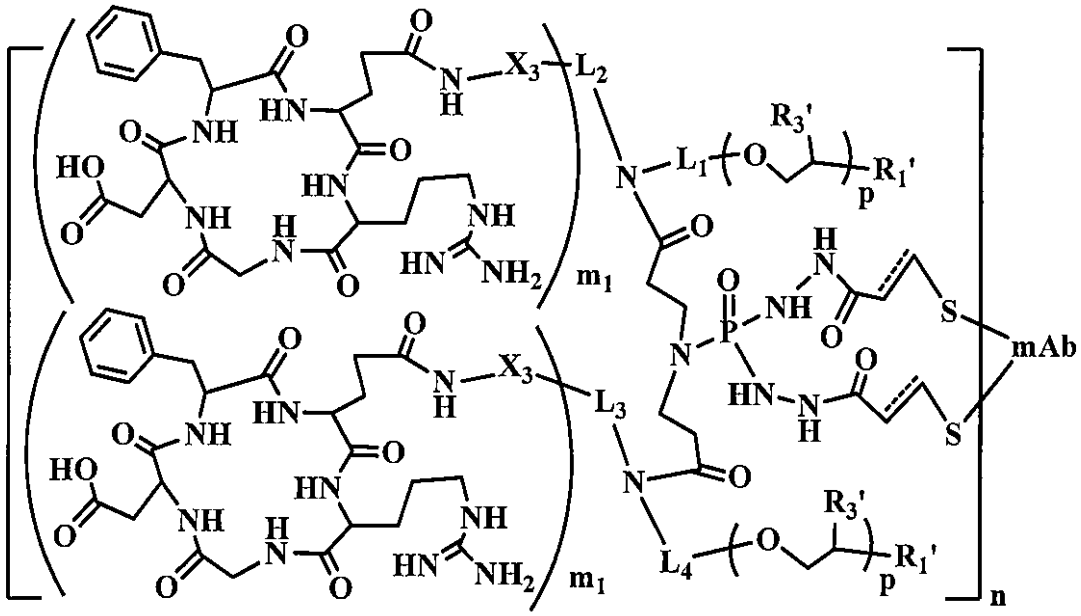
LB13 （ＧｎＲＨアンタゴニスト、アバレリックス共役体）



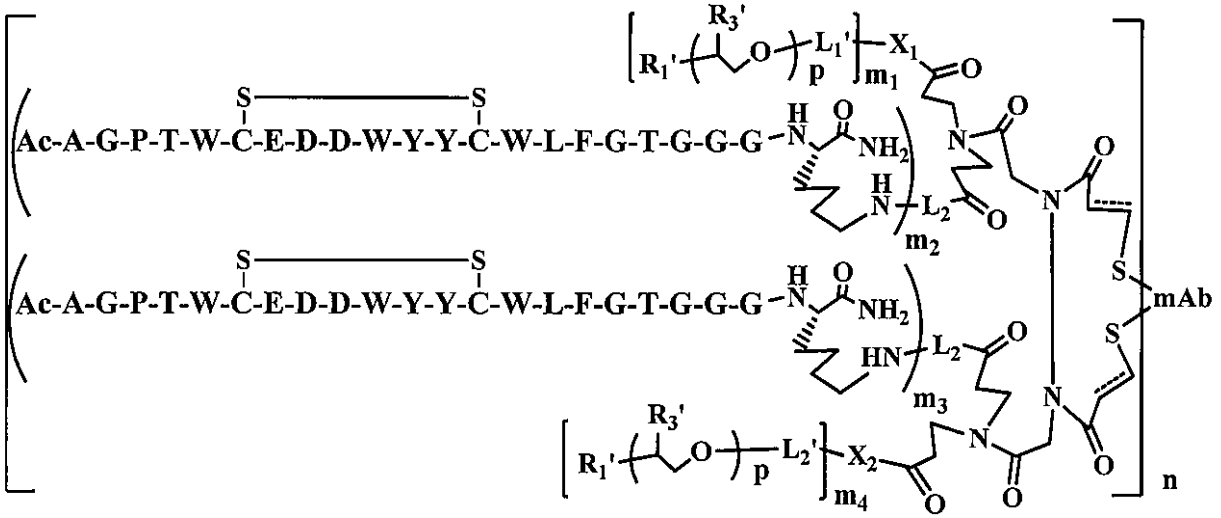
LB14 (コバラミン, VB12 類縁体共役体),



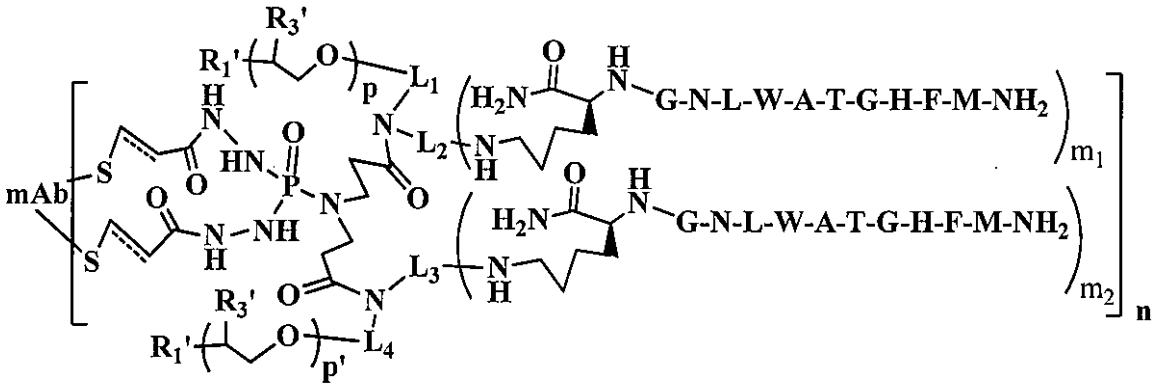
LB15（コバラミン，VB12類縁体共役体），



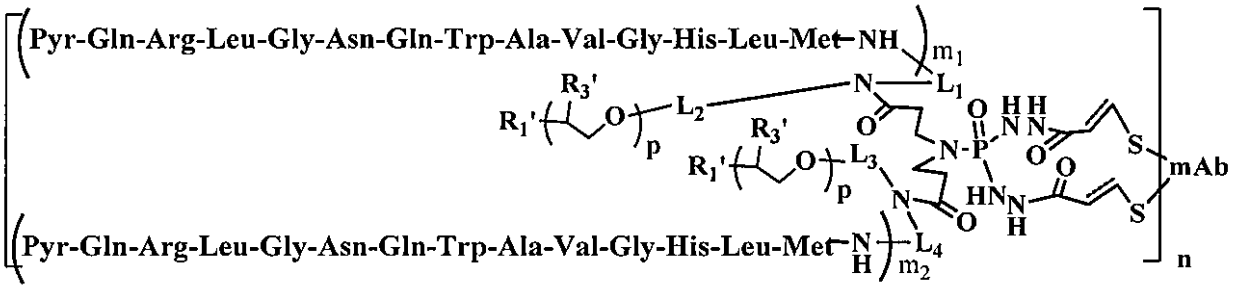
LB16（$\alpha_v\beta_3$インテグリン受容体、環状 RGD ペンタペプチド共役体），



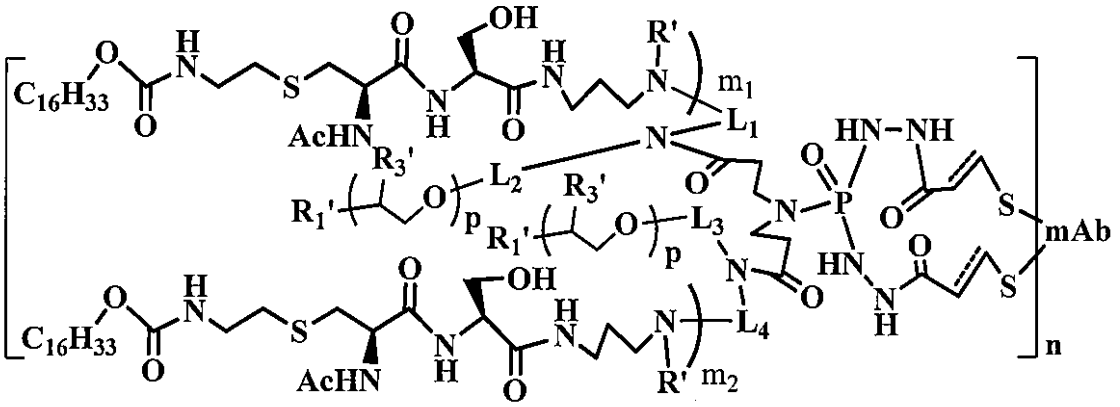
LB17（VEGF 受容体のためのヘテロ二価ペプチドリガンド共役体），



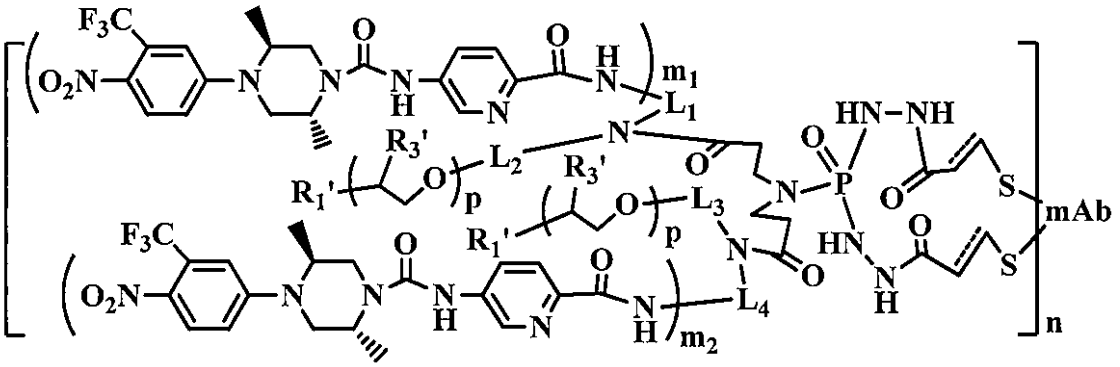
LB18（ニューロメジンＢ共役体），



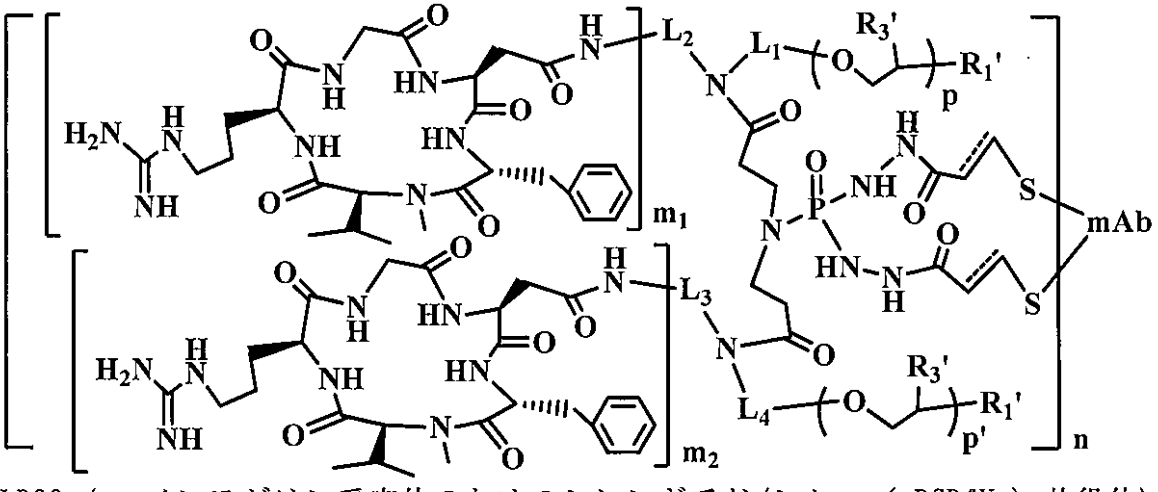
LB19 (Gタンパク質共役型受容体のためのボンベシン共役体),



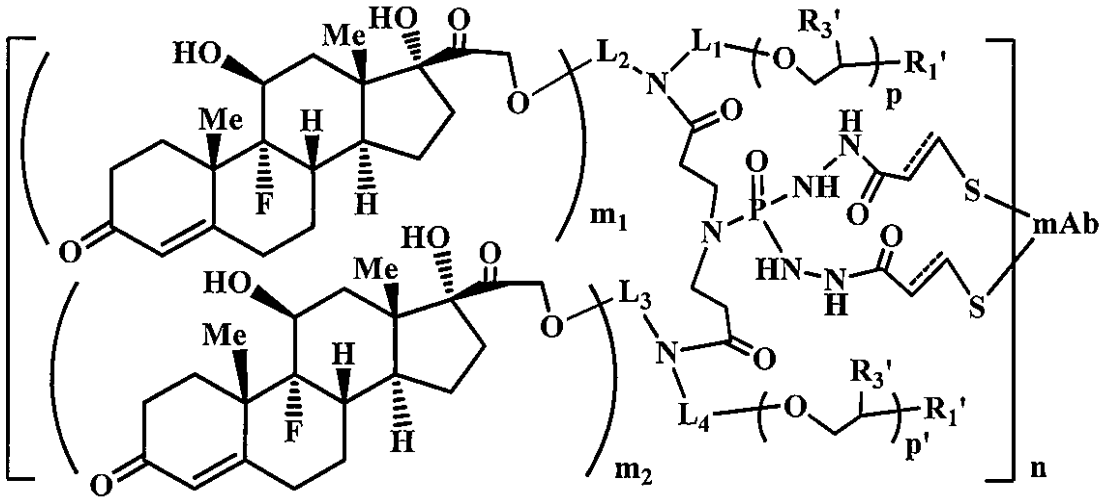
LB20 (TLR2 Toll 様受容体のための共役体),



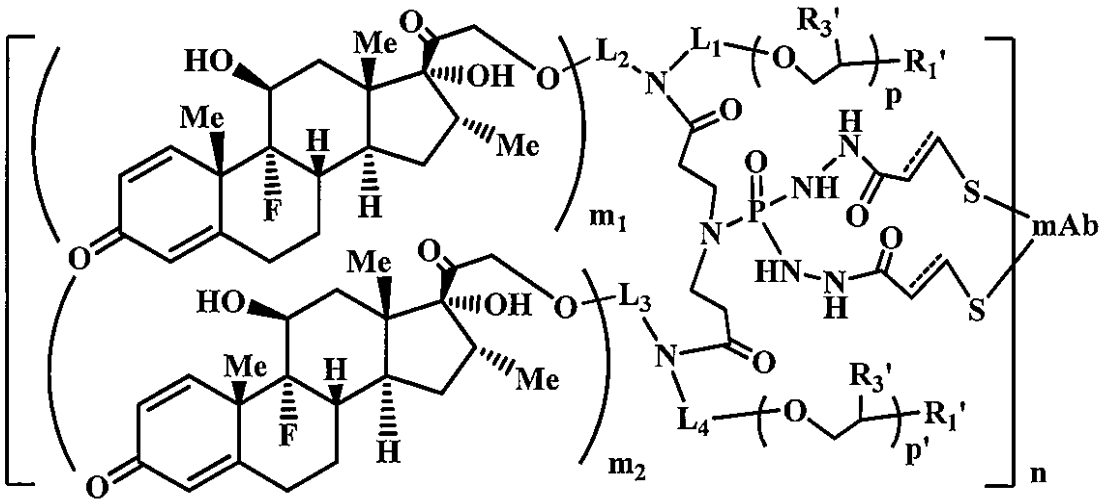
LB21 (アンドロゲン受容体),



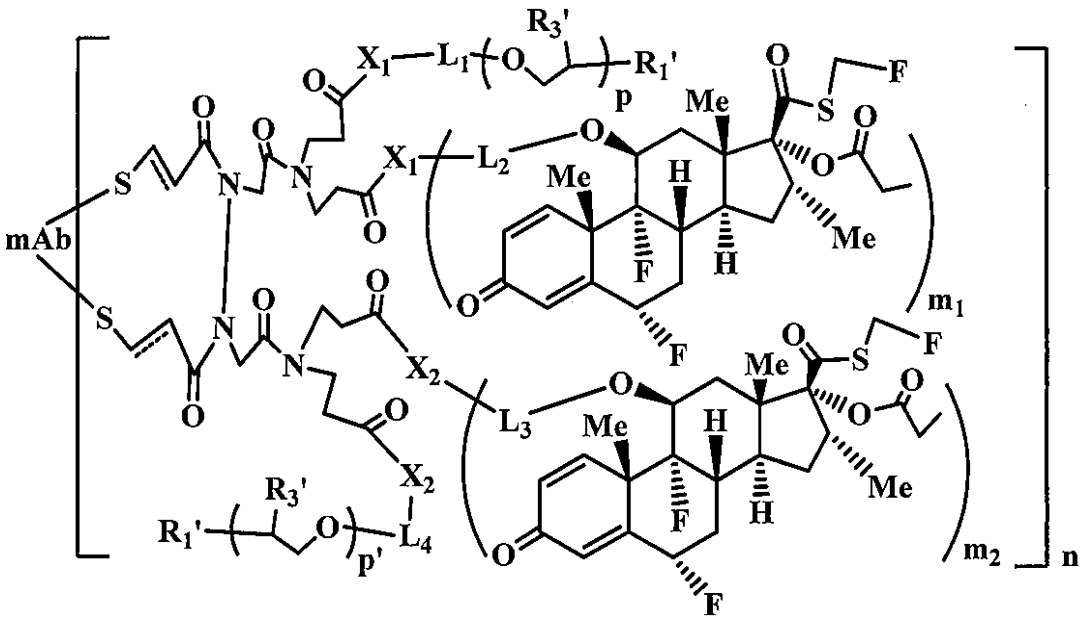
LB22 (α_vインテグリン受容体のためのシレンギチド/シクロ (-RGDfV-) 共役体)



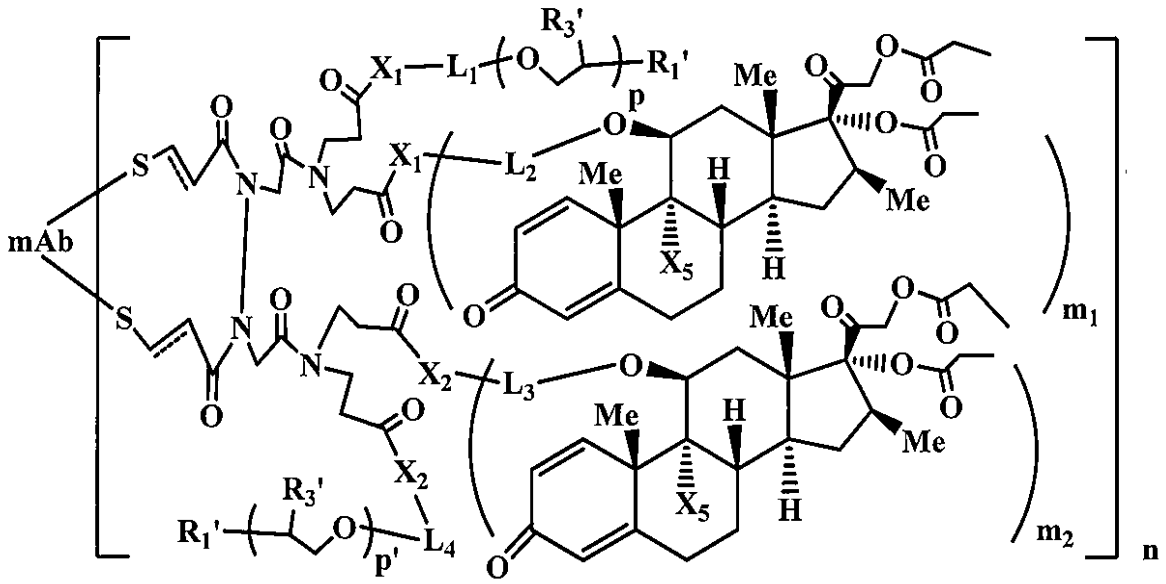
LB23 (フルドロコルチゾン共役体)



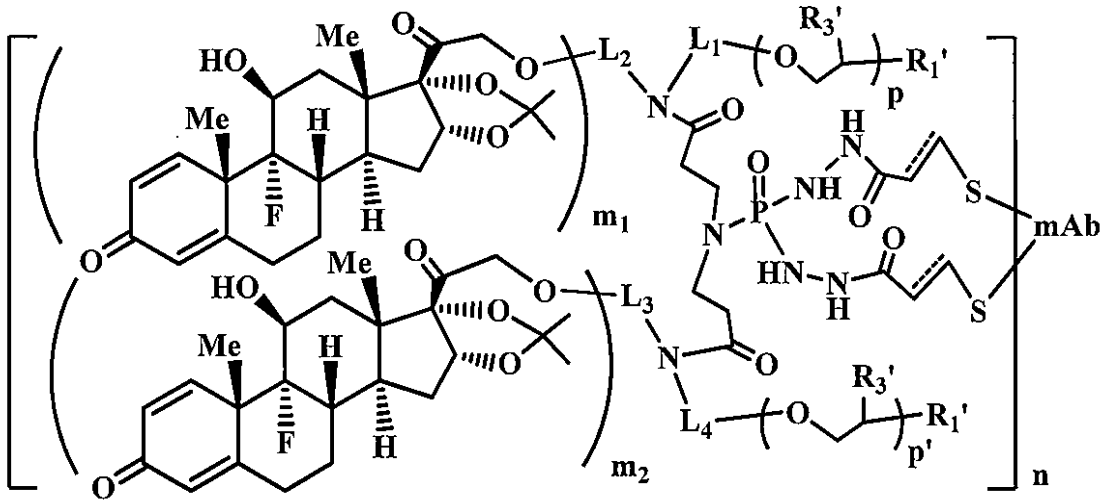
LB24 (デキサメタゾン共役体)



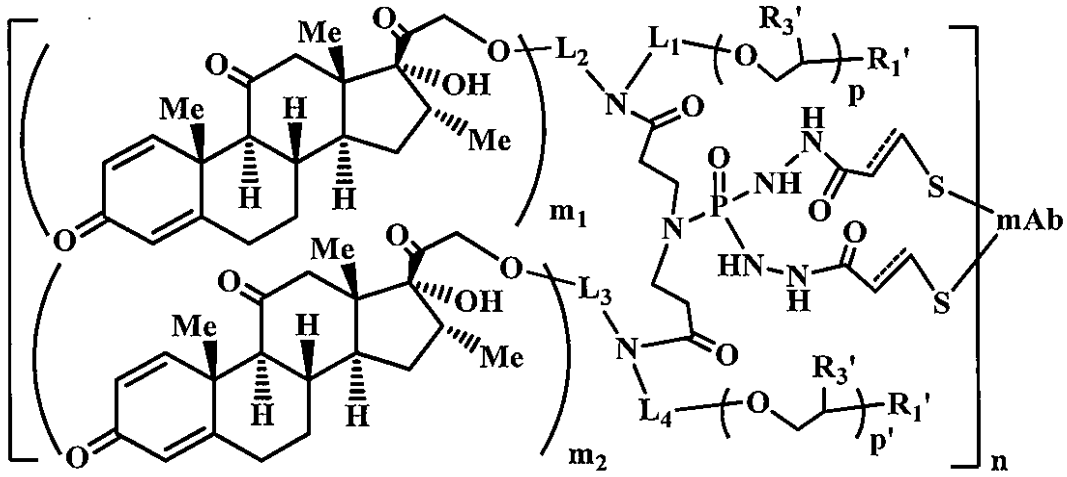
LB25 (プロピオン酸フルチカゾン共役体)



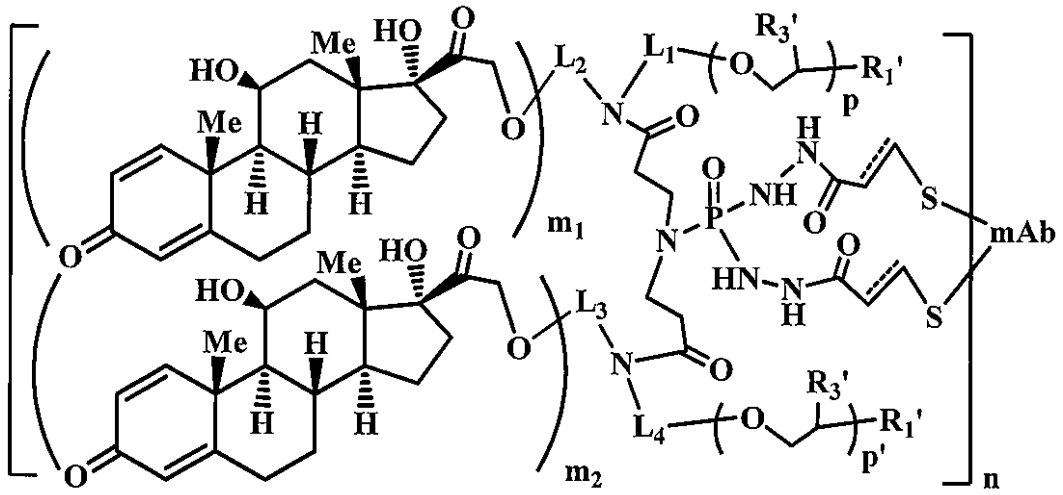
LB26（ジプロピオン酸ベクロメタゾン）



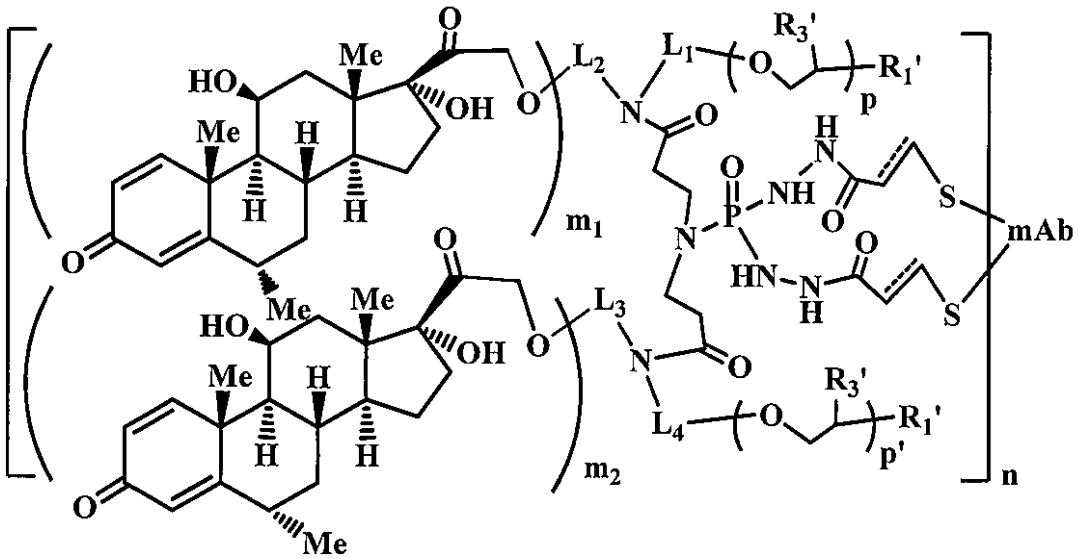
LB27（トリアムシノロンアセトニド共役体）



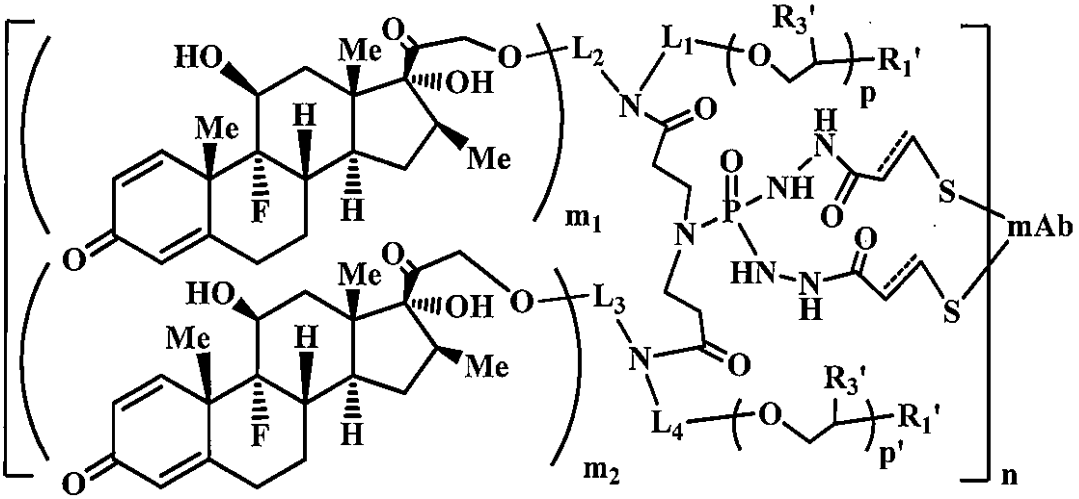
LB28（プレドニゾン共役体）



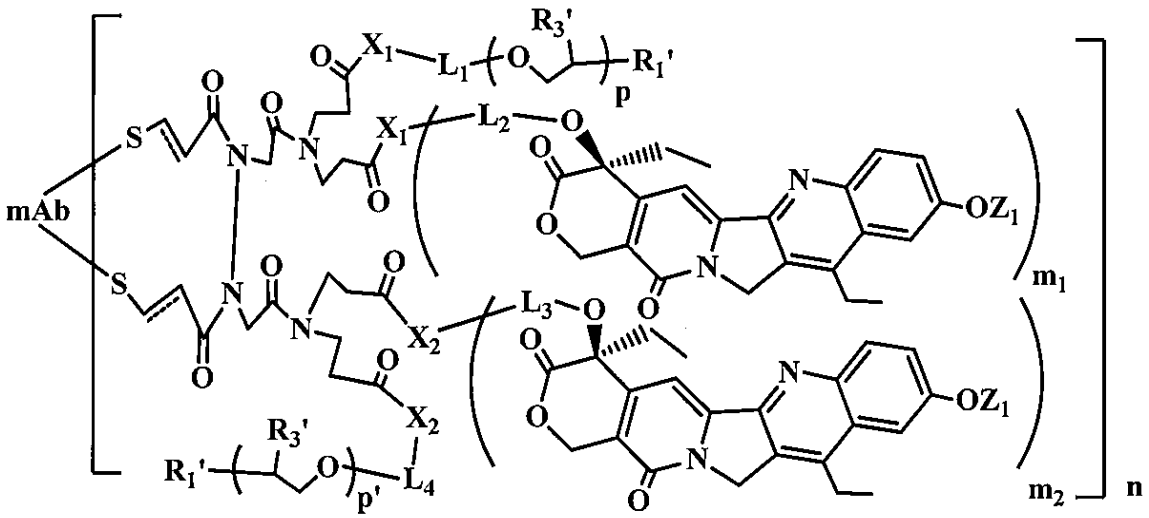
LB29 (プレドニゾロン共役体)



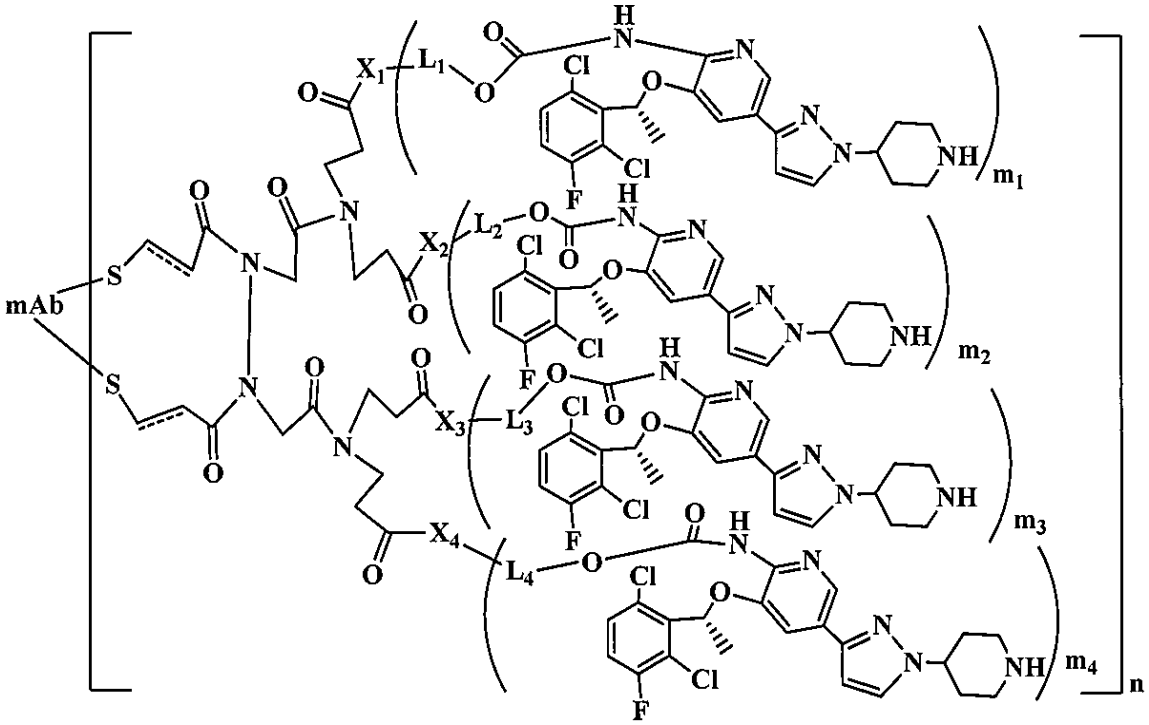
LB30 (メチルプレドニゾロン共役体)



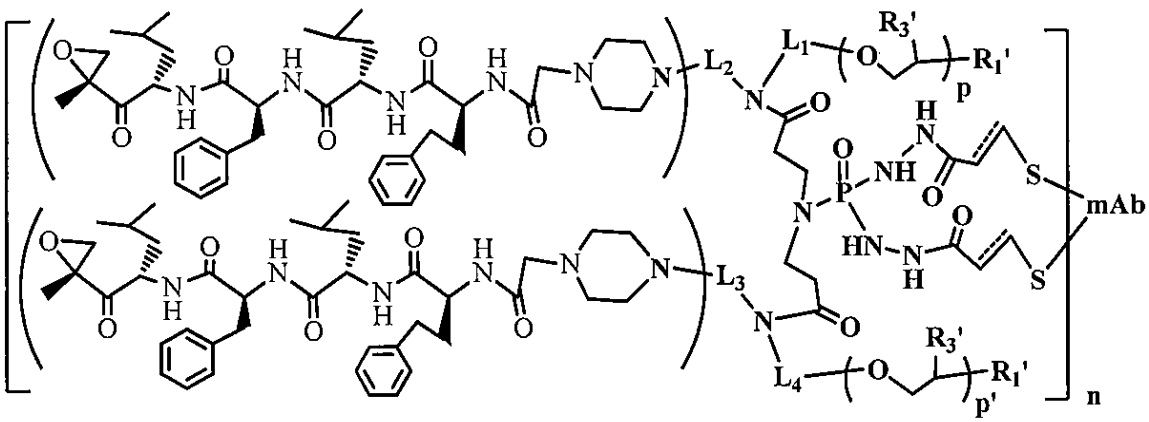
LB31 (ベタメタゾン共役体)



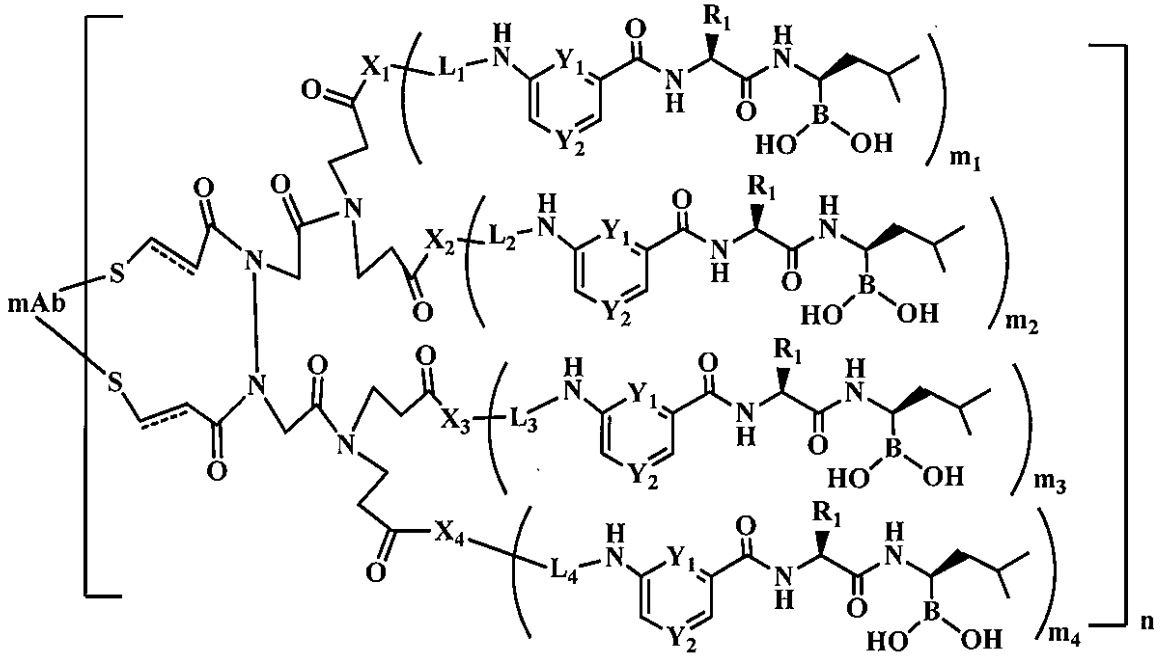
LB32（イリノテカン類縁体），



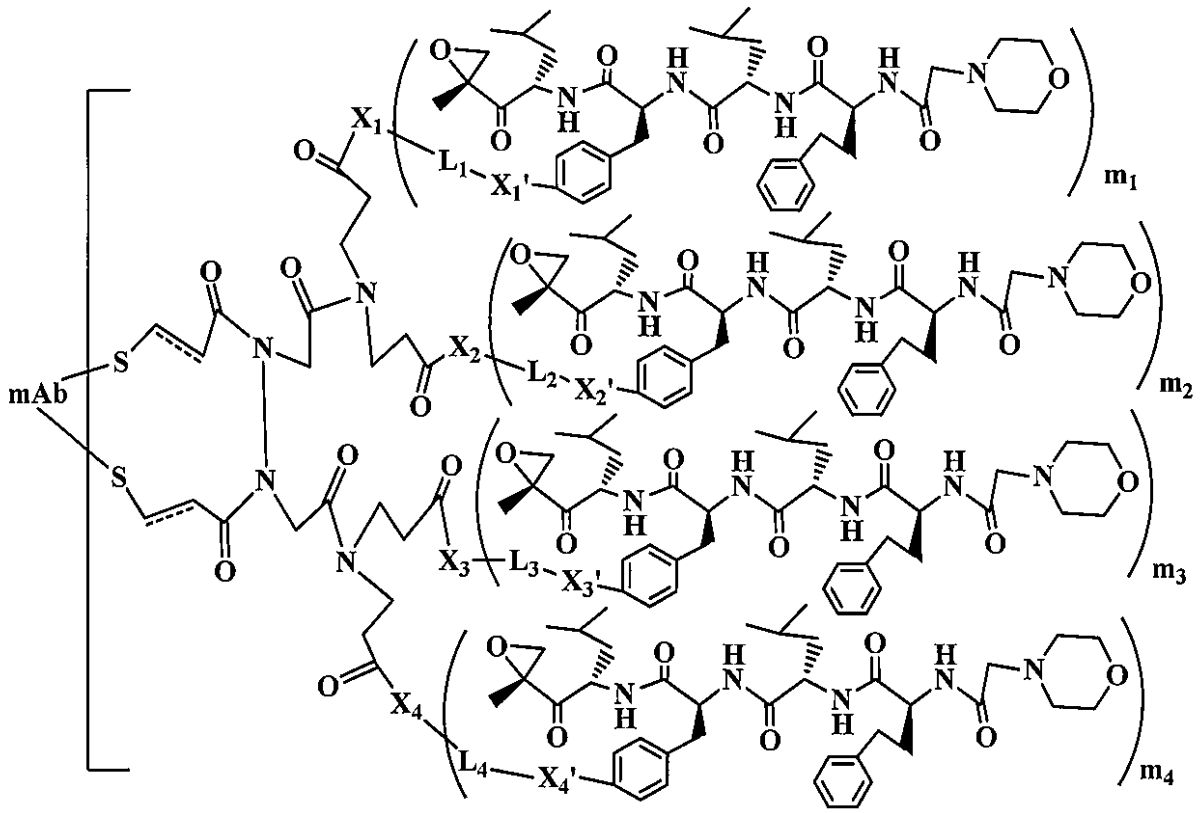
LB33（クリゾチニブ類縁体），



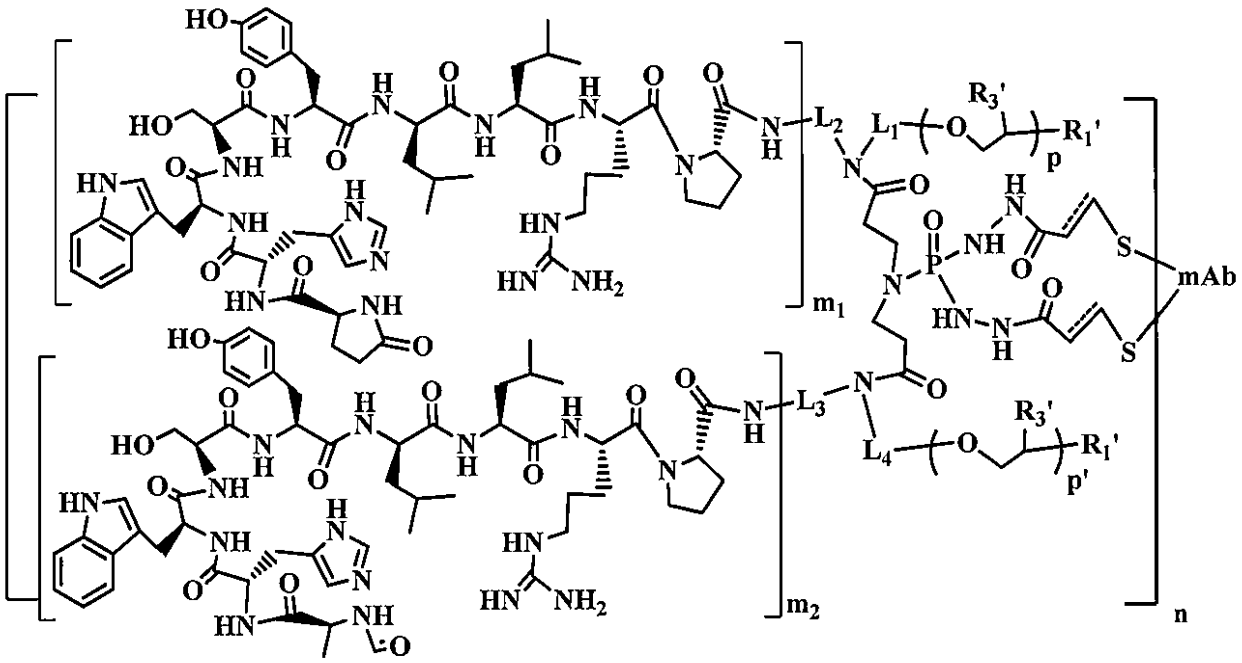
LB35（カルフィルゾミブ類縁体），



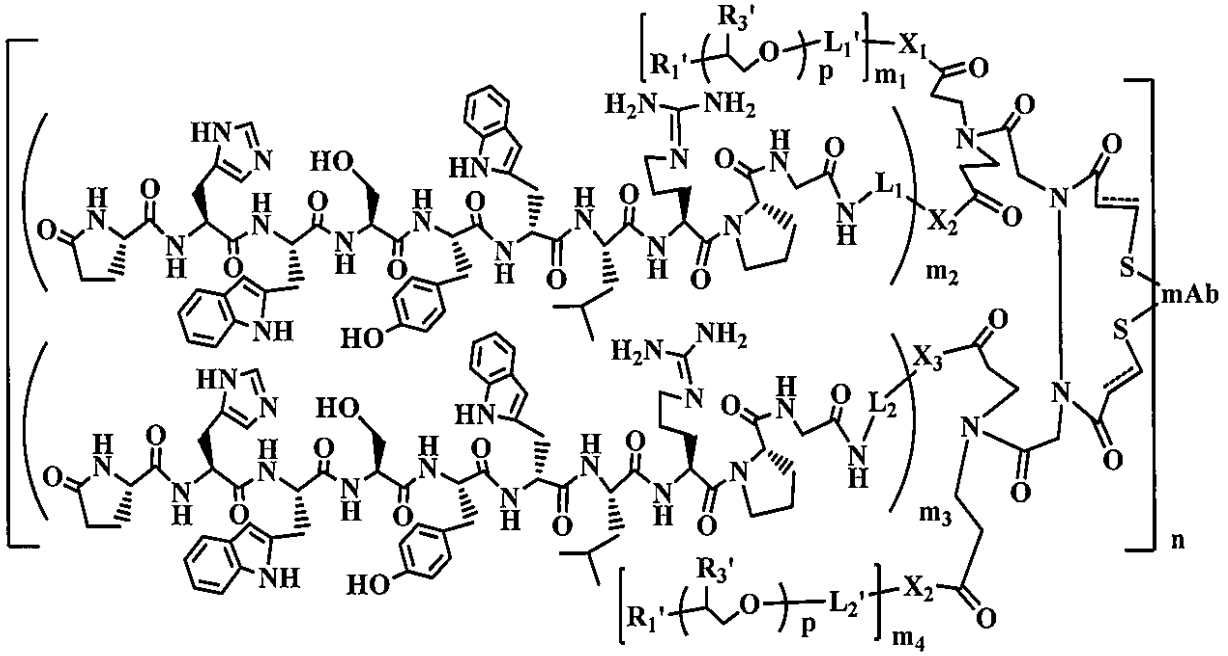
LB34（ボルテゾミブ類縁体），Y_1，Y_2はそれぞれ独立してH，N，CH，C(Cl)，C(CH_3)，C($COOR_1$)，R_1はH，C_1-C_6 アルキル，C_3-C_8 のAr



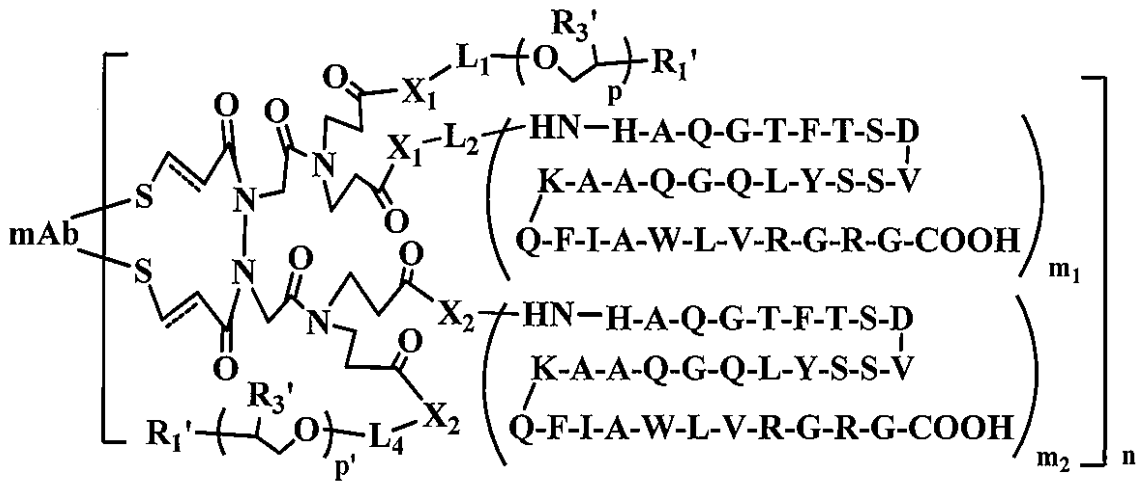
LB36（カルフィルゾミブ類似体），



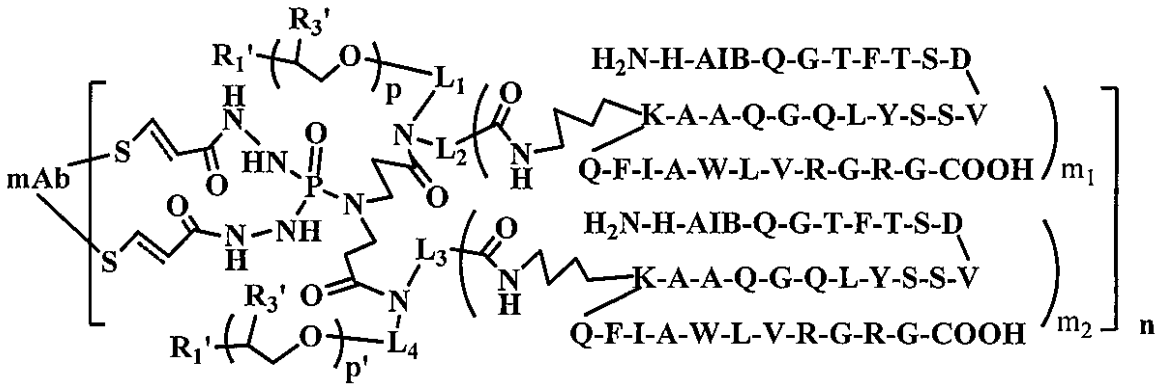
LB37 （ロイプロリド類縁体），



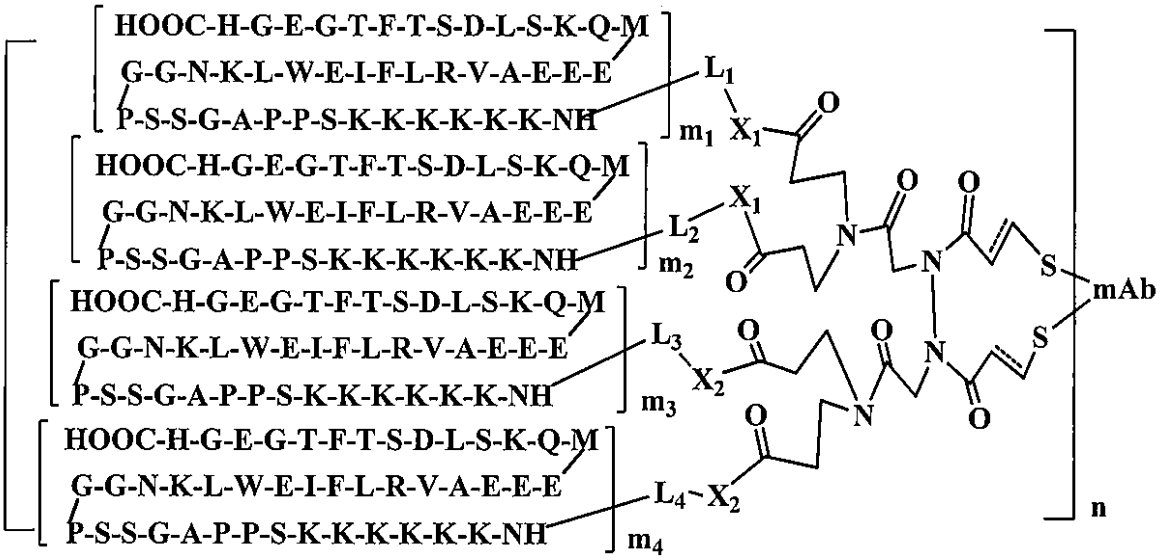
LB38 （トリプトレリン類似体），



LB39（リラグルチド類縁体）



LB40（セマグルチド類縁体）



LB41（リキシセナチド類縁体）

式中、

【化４４】

“═══”，

ｎ、ｍ$_1$、ｍ$_2$、Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、及びＲ$_4$は、請求項１又は２と同じ定義であり；

ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子であり；

L_1、L_2、L_3、L_4、及びL_5はそれぞれ独立して、請求項１のL_1と同じ定義であり；

X_3はCH_2、O、NH、NHC（O）、NHC（O）NH、C（O）、OC（O）、OC（O）（NR_3）、R_1、NHR_1、NR_1、若しくはC（O）R_1であるか、又は存在しない；

X_4はH、CH_2、OH、O、C（O）、C（O）NH、C（O）N（R_1）、R_1、NHR_1、NR_1、C（O）R_1、又はC（O）Oであり；

M_1及びM_2はそれぞれ独立して、H、Na、K、Ca、Mg、NH_4、$NR_1R_2R_3$であり；

R６＝５’－デオキシアデノシル、Me、OH、又はCNであり；

R_1’及びR_3’はそれぞれ独立して、H又はC_1－C_6の直鎖若しくは分岐アルキルであり；

pは０～２０００であり；

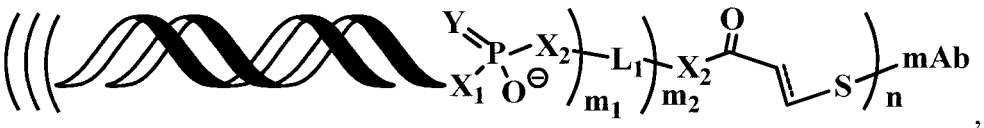
更に、R_1’は、請求項８で定義されている細胞傷害剤でもよく；

更に、R_1は不存在でもよく、及びR_2は水素でもよい。

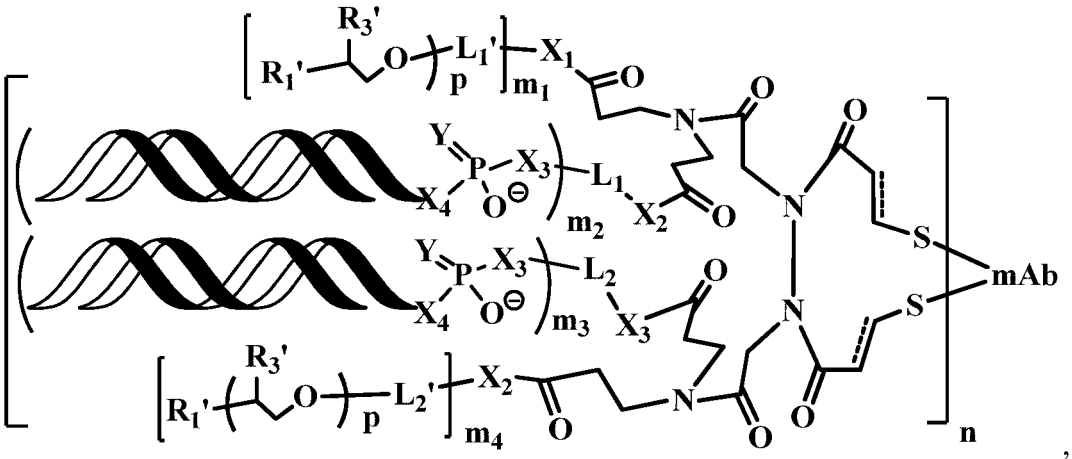
【請求項３１】

Drug、Drug’、又はDrug’’が、DNA、RNA、mRNA、低分子干渉RNA（siRNA）、マイクロRNA（miRNA）、又はPIWI相互作用RNA（piRNA）であり、前記共役体化合物が、以下のSI－１、SI－２、SI－３、SI－４、SI－５、又はSI－６の構造から選択される、請求項２に記載の共役体化合物：

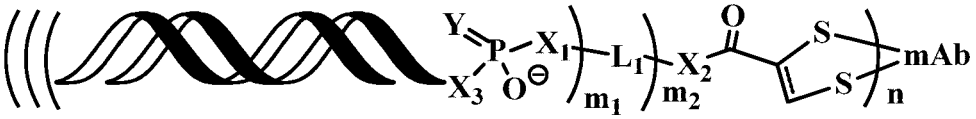
【化４５】



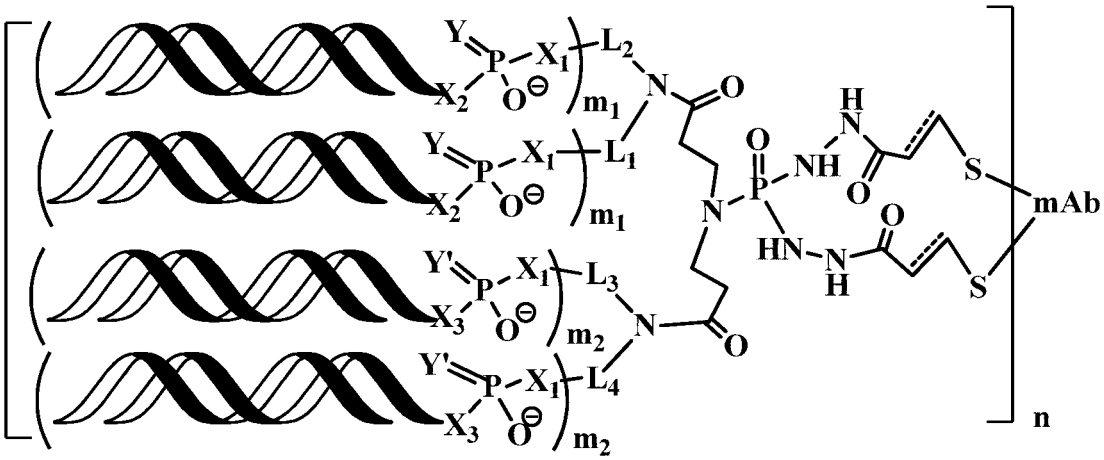
, SI-1



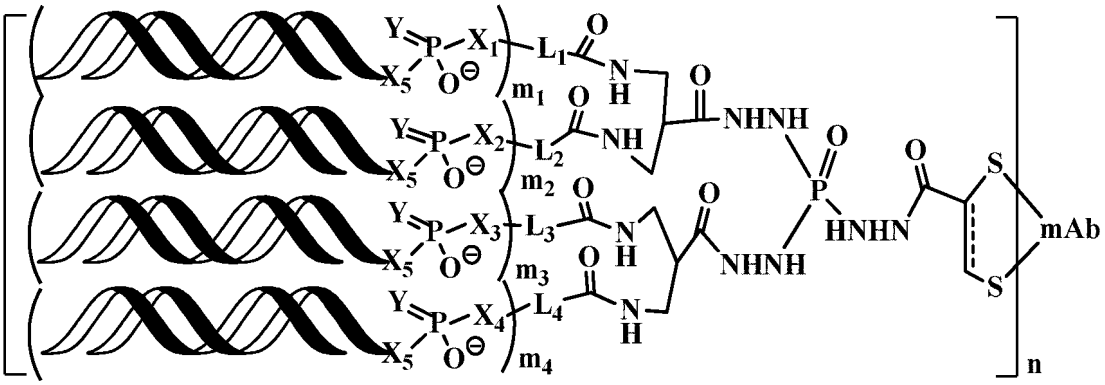
, SI-2



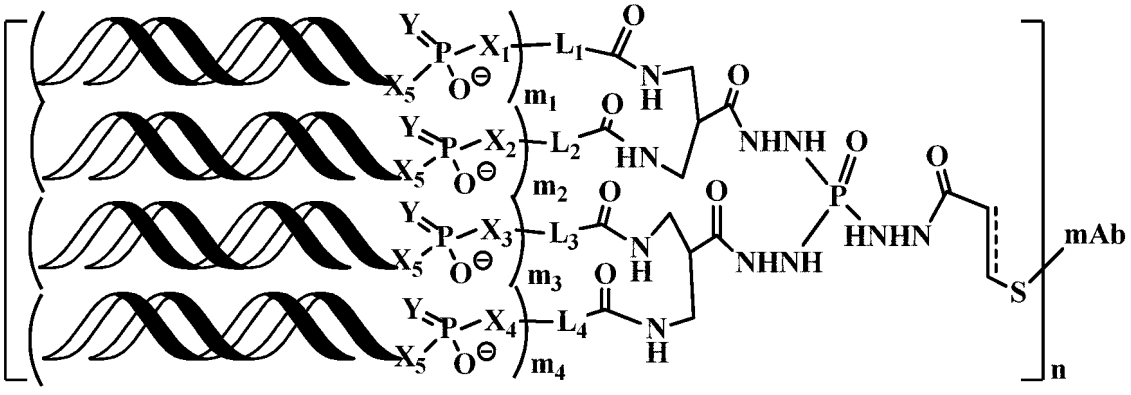
, SI-3



, SI-4



, SI-5



, SI-6

式中、

ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子であり；

【化４６】

“”，

ｎ、ｍ$_1$、ｍ$_2$、ｍ$_3$、ｍ$_4$、Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｘ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、及びＲ$_1$は、請求項１と同じ定義であり；

Ｒ$_1$’及びＲ$_3$’はそれぞれ独立して、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$の直鎖若しくは分岐アルキルであり；

ｐは０～２０００であり；

【化４７】



は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ｍＲＮＡの一本鎖又は二本鎖であり；

Ｙ及びＹ’はそれぞれ独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＣＨ$_2$、Ｎ－Ｒ$_1$であり；

Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_1$’、及びＬ$_2$’はそれぞれ独立して、請求項１のＬ$_1$と同じ定義であり；

更に、Ｒ$_1$’は、請求項８で定義されている細胞傷害剤又は薬物とすることができる。

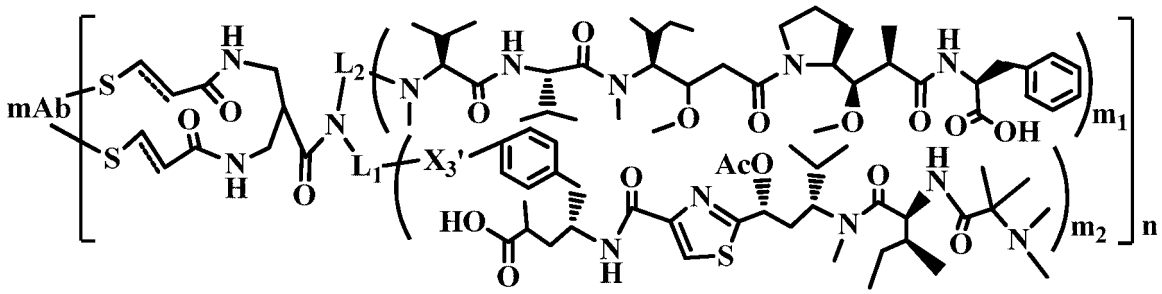
【請求項３２】

請求項６に記載の２以上の異なる機能性分子が、請求項１に記載の式（Ｉ）若しくは（ＩＩ）を介して、又は請求項４に記載の式（ＸＶＩＩ）若しくは（ＸＶＩＩＩ）を介して細胞結合分子と共役できる、請求項２に記載の共役体。

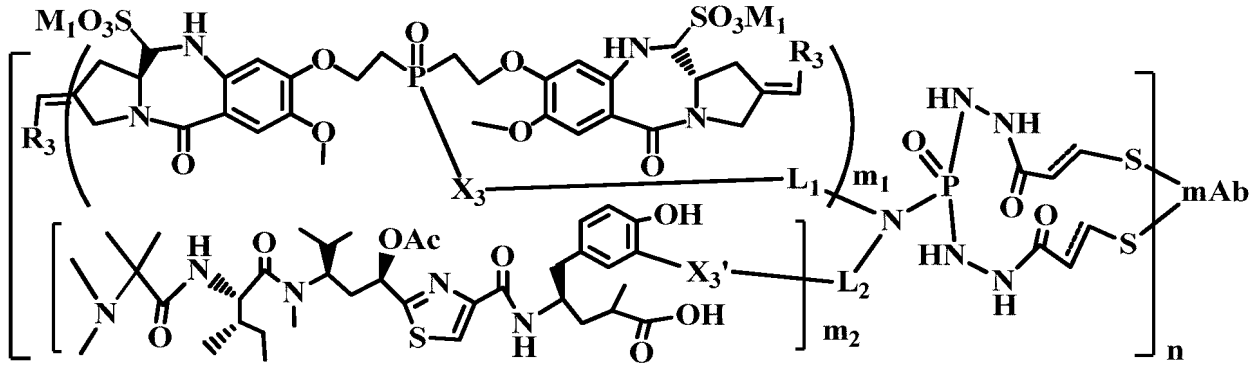
【請求項３３】

以下のＺ０１、Ｚ０２、Ｚ０３、Ｚ０４、Ｚ０５、Ｚ０６、Ｚ０７、Ｚ０８、Ｚ０９、Ｚ１０、Ｚ１１、Ｚ１２、Ｚ１３、Ｚ１４、Ｚ１５、Ｚ１６、Ｚ１７、及びＺ１８の構造のうちの１つから選択することができる、請求項３２に記載の共役体：

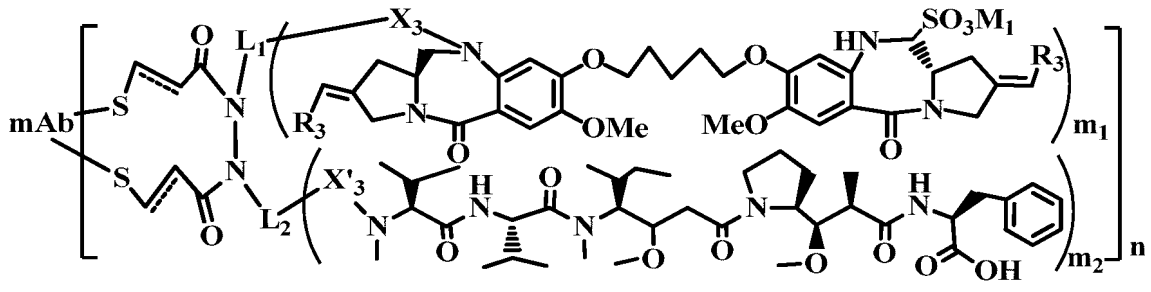
【化４８】



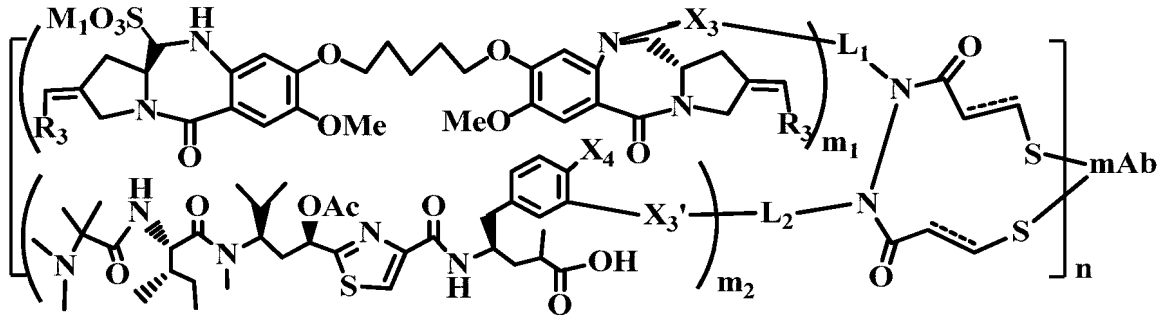
Z01



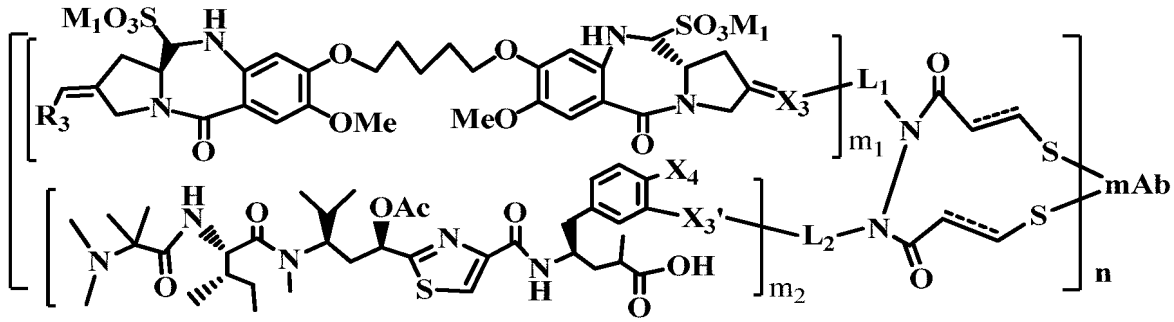
Z02



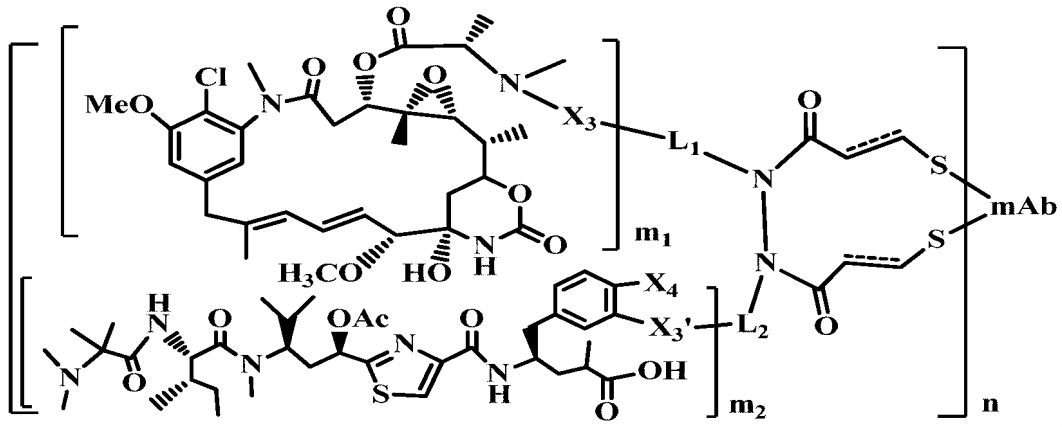
Z03



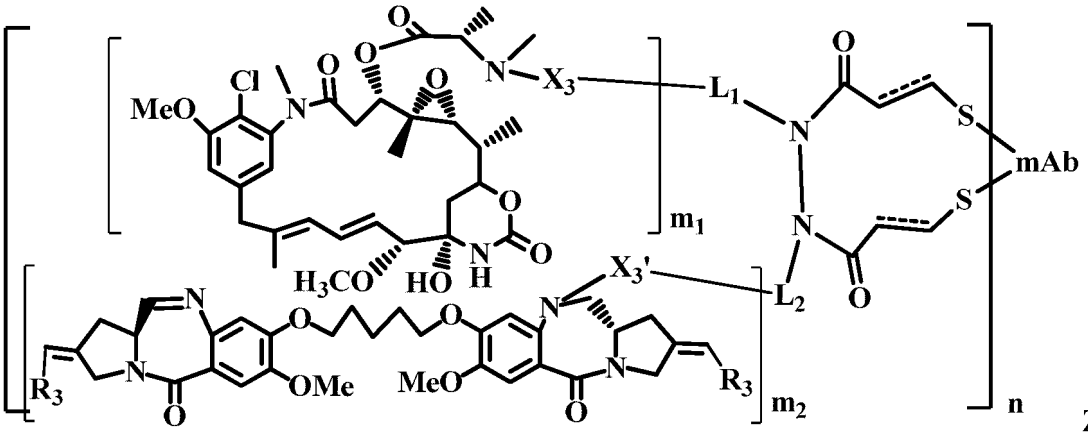
Z04



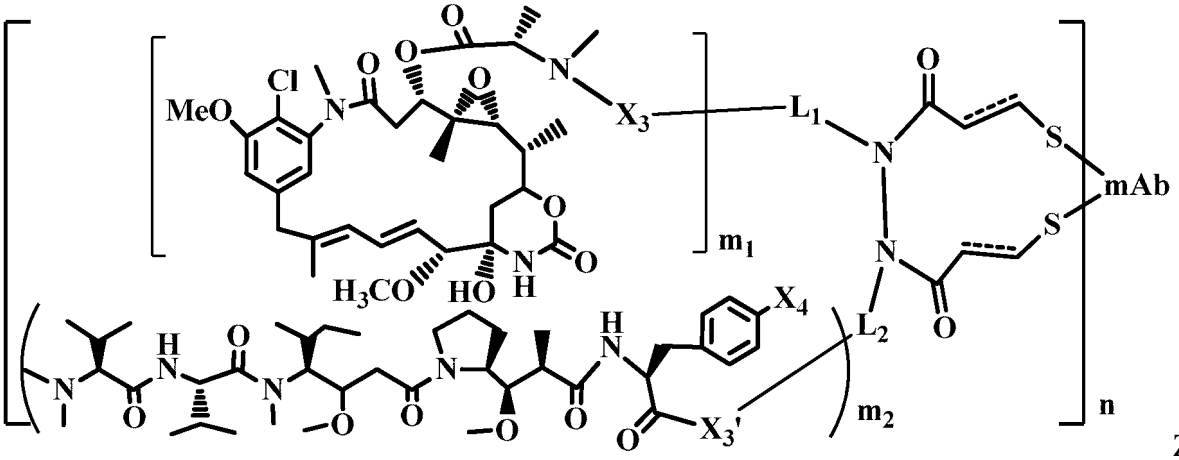
Z05



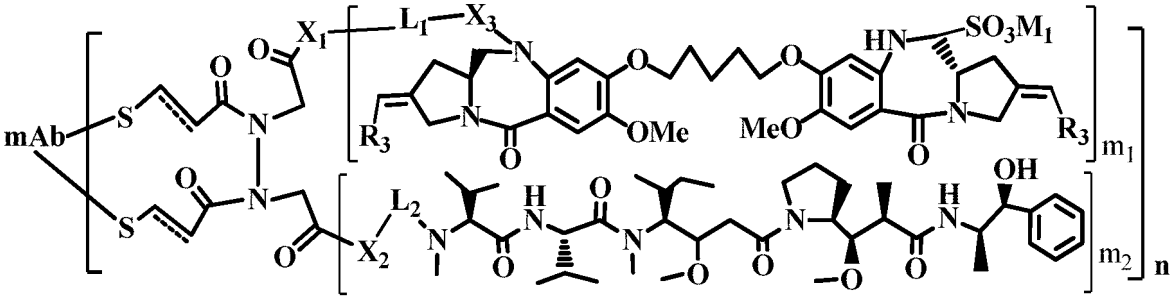
Z06



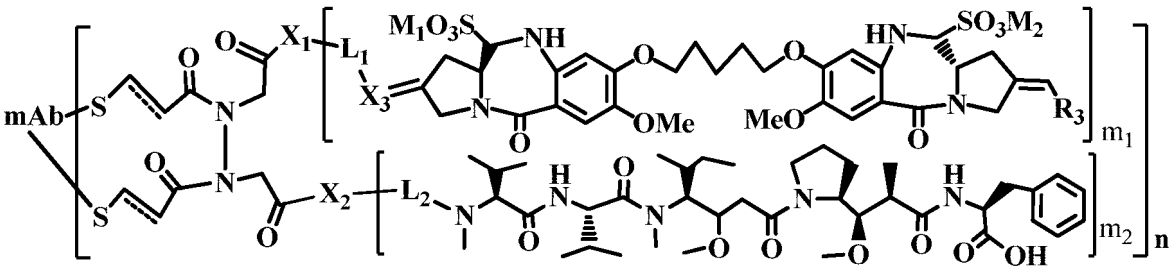
Z07



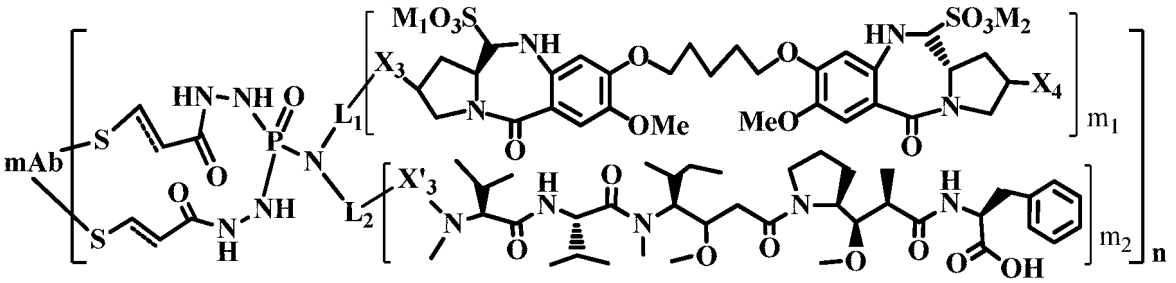
Z08



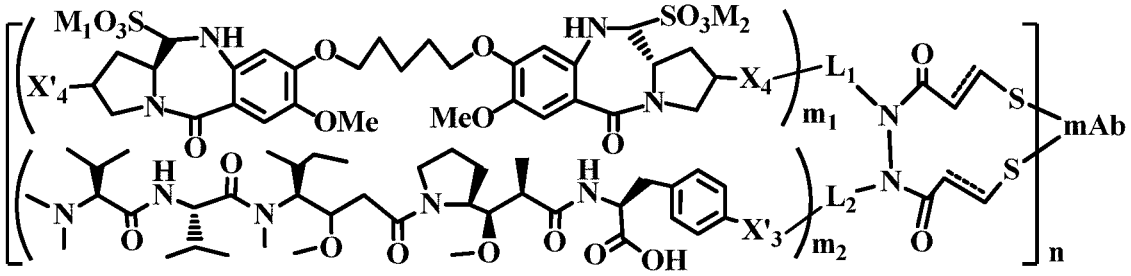
Z09



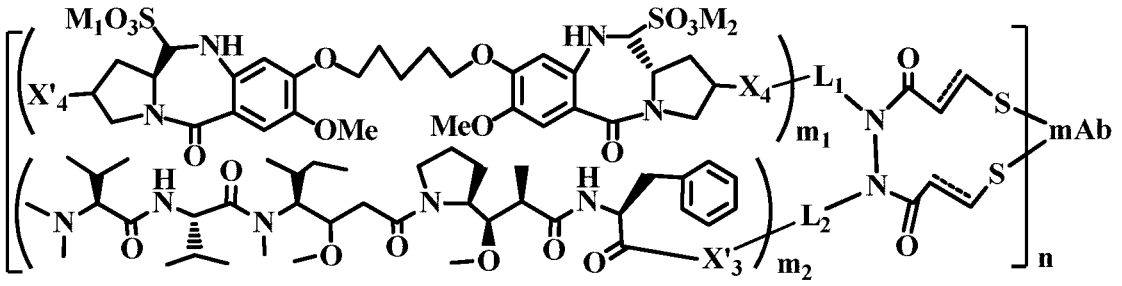
Z10



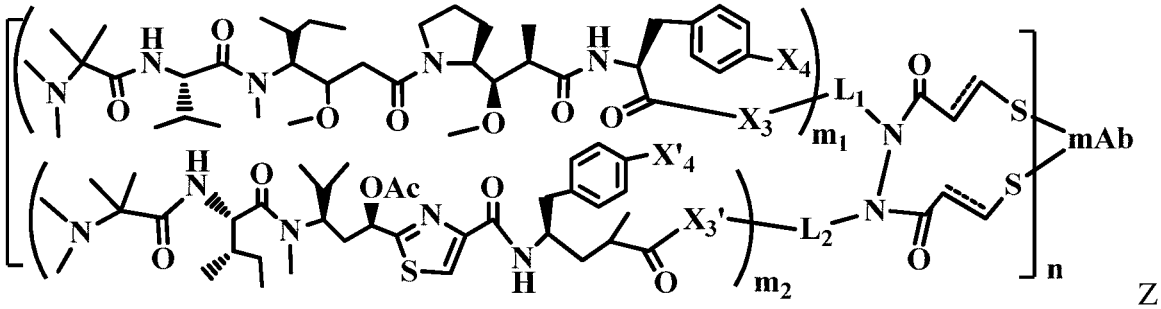
Z11



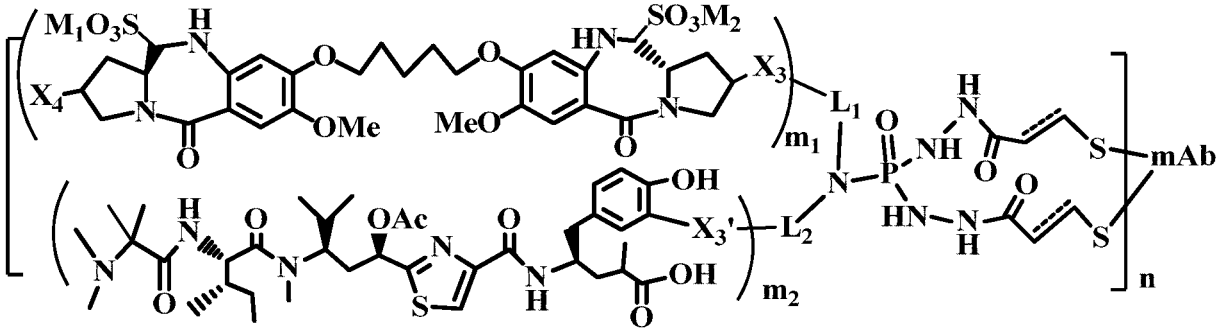
Z12



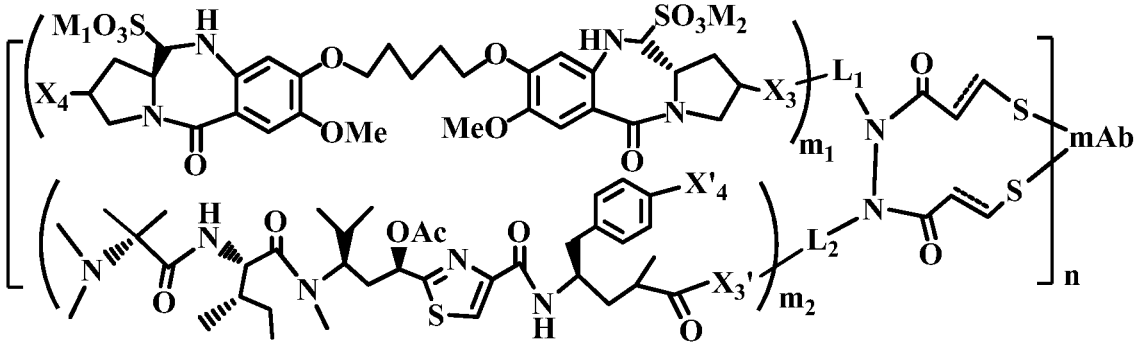
Z13



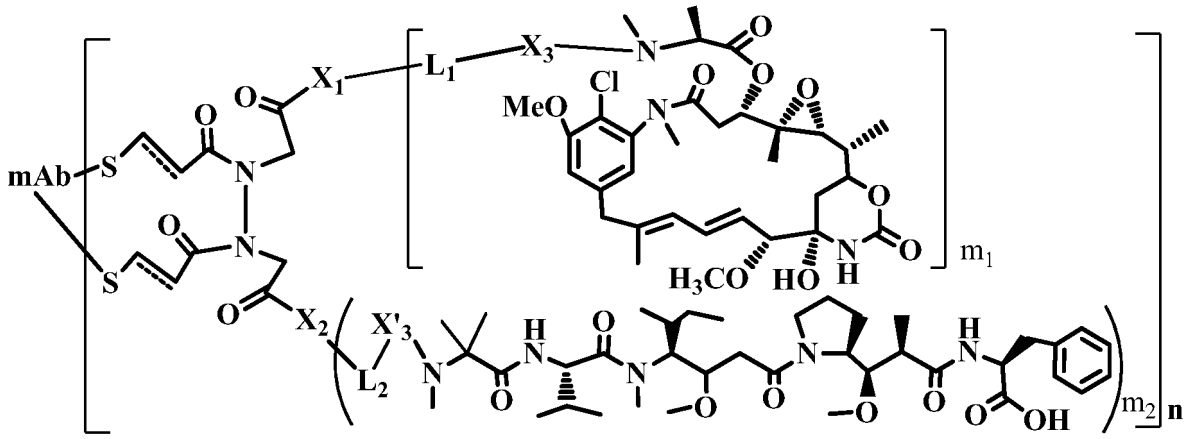
Z14



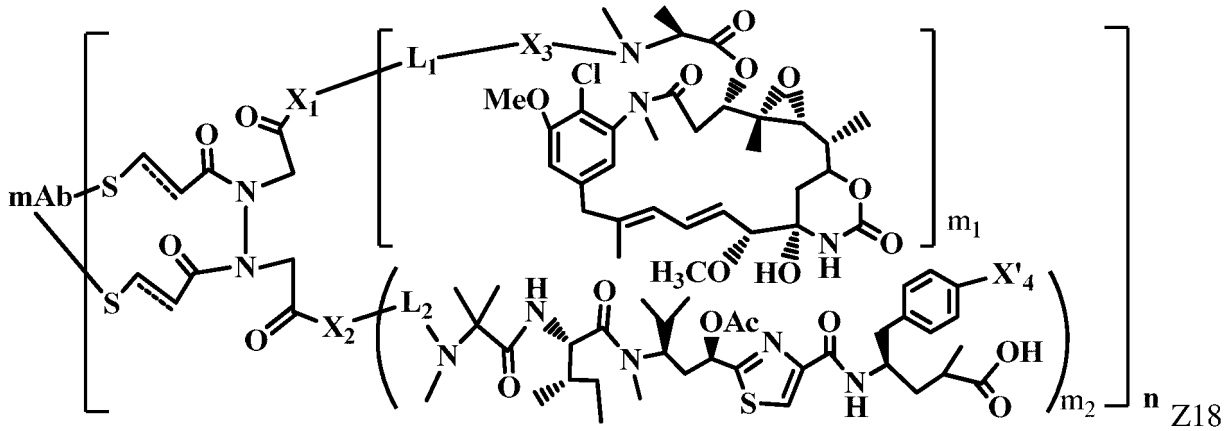
Z15



Z16



Z17



Z18

式中、

【化４９】

“▬▬”,

ｎ、ｍ$_1$、ｍ$_2$、Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、及びＲ$_4$は、請求項１又は２と同じ定義であり；

ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子であり；

Ｘ$_3$及びＸ’$_3$はそれぞれ独立して、ＣＨ$_2$、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、Ｃ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）（ＮＲ$_3$）、Ｒ$_1$、ＮＨＲ$_1$、ＮＲ$_1$、若しくはＣ（Ｏ）Ｒ$_1$であるか、又は存在しない；

Ｘ$_4$及びＸ’$_4$はそれぞれ独立して、Ｈ、ＣＨ$_2$、ＯＨ、Ｏ、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_1$）、Ｒ$_1$、ＮＨＲ$_1$、ＮＲ$_1$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_1$、又はＣ（Ｏ）Ｏであり；

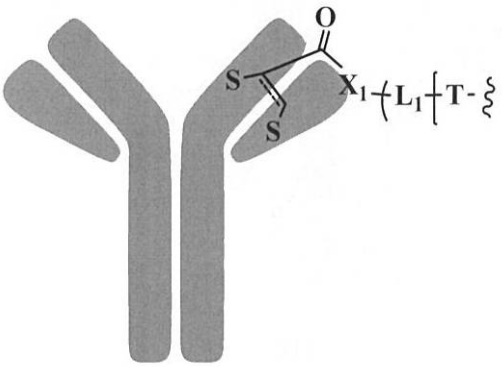
Ｍ$_1$及びＭ$_2$は独立してＨ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、ＮＨ$_4$、ＮＲ$_1$Ｒ$_2$Ｒ$_3$であり；

更に、Ｒ$_1$及び／又はＲ$_2$はそれぞれ独立して存在しなくてもよい。

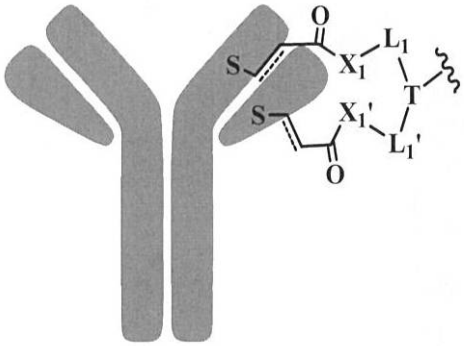
【請求項３４】

請求項２、３、１３、１４、１５、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、又は３３に記載の共役体であって、前記細胞結合分子／剤が、ＩｇＧ抗体、モノクローナル抗体、又はＩｇＧ抗体様タンパク質から選択され、前記共役体は、１、２、又はそれ以上の同一又は異なる機能性分子又は請求項８の細胞障害剤を含み、以下の構造、ＳＴ１、ＳＴ２、ＳＴ３、ＳＴ４、ＳＴ５、ＳＴ６、ＳＴ７、ＳＴ８、ＳＴ９、ＳＴ１０、ＳＴ１１、ＳＴ１２、ＳＴ１３、又はＳＴ１４に示すように、前記細胞結合分子／剤の軽鎖と重鎖との間、２本の重鎖間の上部側のジスルフィド結合、及び２本の重鎖間の下部側のジスルフィド結合の還元による一対のチオールと特異的に共役される、共役体：

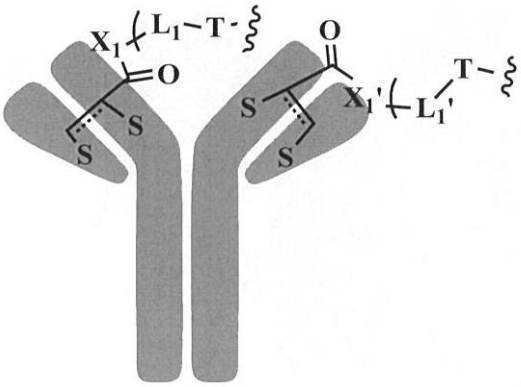
【化５０】



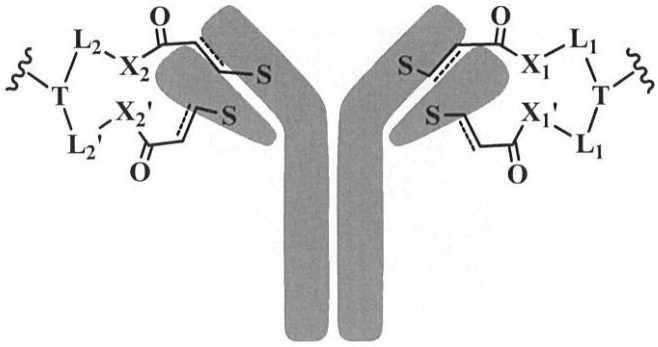
ST1,



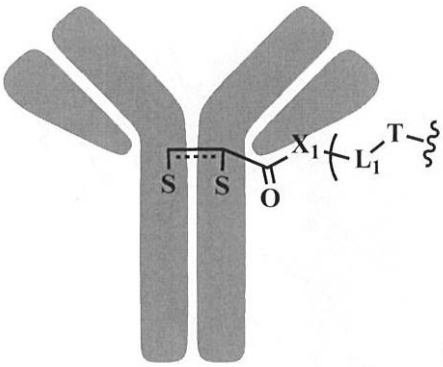
ST2



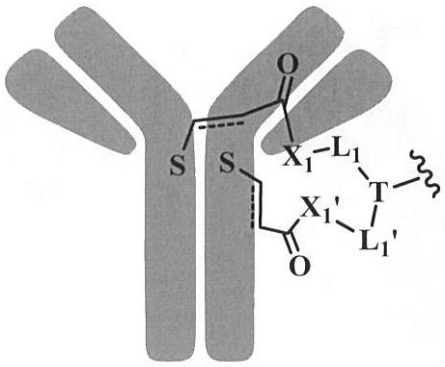
ST3



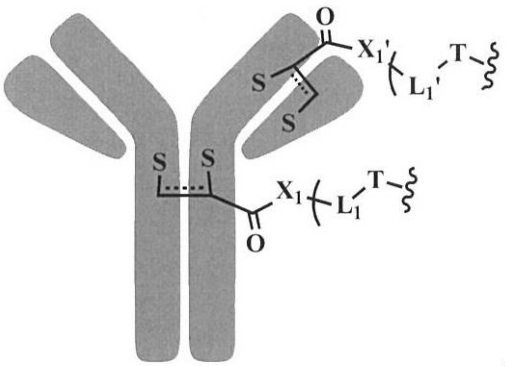
ST4



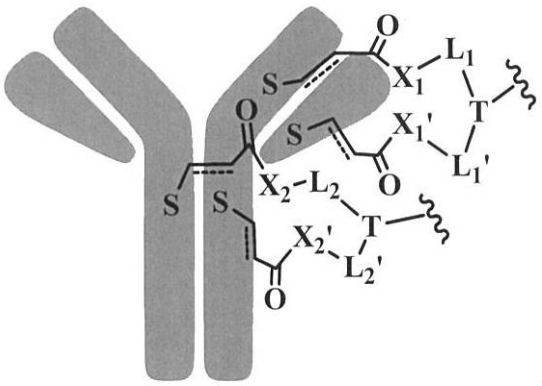
ST5,



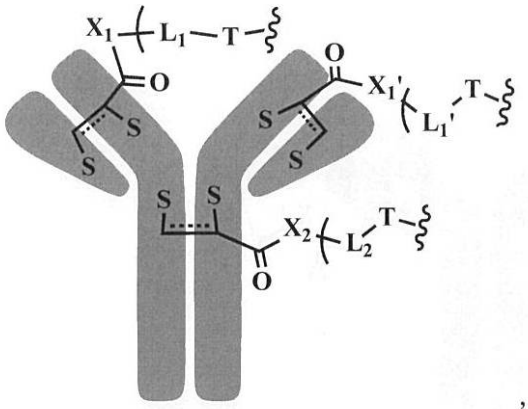
ST6,



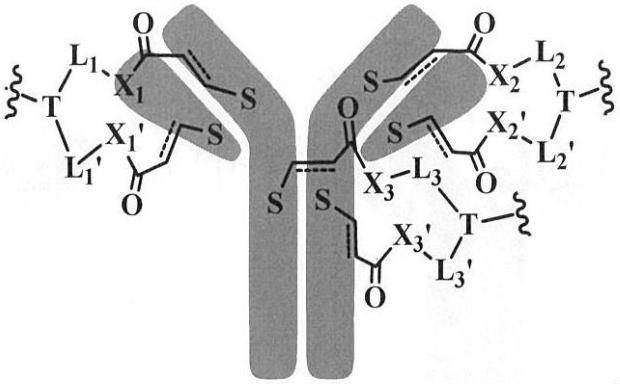
ST7,



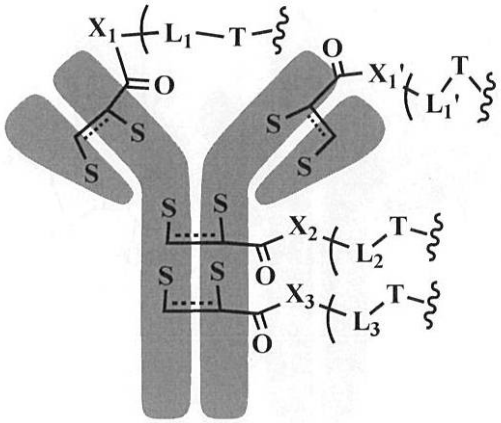
ST8,



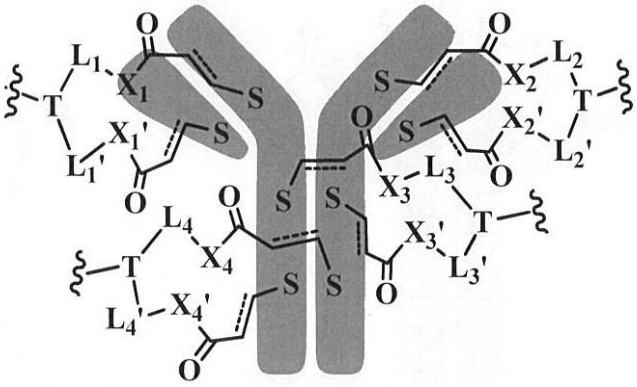
ST9,



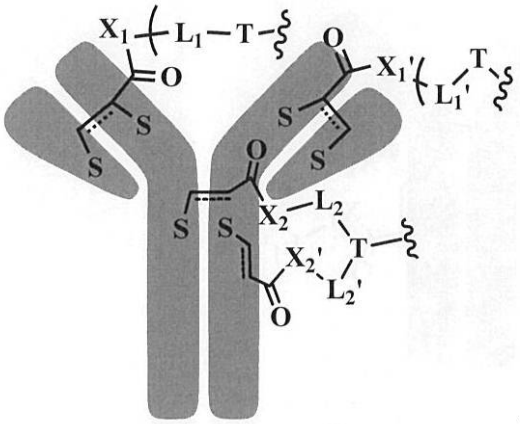
ST10,



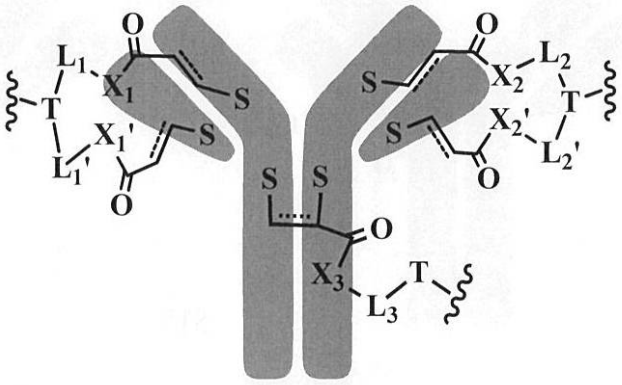
ST11,



ST12,



ST13,



ST14

式中、

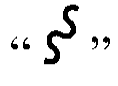
X_1、X_1'、X_2、X_2'、X_3、X_3'、X_4、X_4'、T、L_1、L_1'、L_2、L_2'、L_3、L_3'、L_4、L_4'、及び

【化５１】

“”

は、請求項１と同じ定義であり；

【化５２】



は機能性分子又は細胞傷害剤と連結する部位であり；

更に、X_1、X_1'、X_2、X_2'、X_3、X_3'、X_4、又はX_4'はそれぞれ独立して存在しなくてもよい。

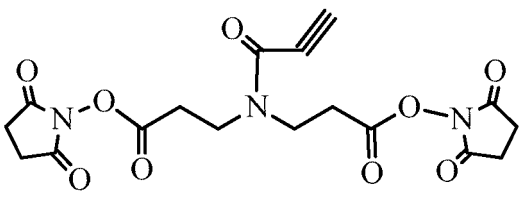
【請求項３５】

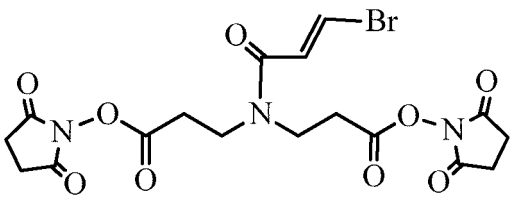
前記細胞傷害剤が、チューブリシン類、メイタンシノイド類、タキサノイド類（タキサン類）、ＣＣ－１０６５類縁体、ダウノルビシン及びドキソルビシン化合物、ベンゾジアゼピン二量体（ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、トマイマイシン、アントラマイシン、インドリノベンゾジアゼピン類、イミダゾベンゾチアジアゼピン類、又はオキサゾリジノベンゾジアゼピン類の二量体から選択される。）、カリケアマイシン類及びエンジイン類抗生物質、アクチノマイシン、アザセリン類、ブレオマイシン類、エピルビシン、タモキシフェン、イダルビシン、ドラスタチン類、オーリスタチン類（モノメチルオーリスタチンＥ、ＭＭＡＥ、ＭＭＡＦ、オーリスタチンＰＹＥ、オーリスタチンＴＰ、オーリスタチン２－ＡＱ、６－ＡＱ、ＥＢ（ＡＥＢ）、及びＥＦＰ（ＡＥＦＰ）から選択される。）、デュオカルマイシン類、チオテパ、ビンクリスチン類、ヘミアステリン類、ナズマミド類（ｎａｚｕｍａｍｉｄｅｓ）、ミクロギニン類（ｍｉｃｒｏｇｉｎｉｎｓ）、ラジオスミン類（ｒａｄｉｏｓｕｍｉｎｓ）、アルテロバクチン類（ａｌｔｅｒｏｂａｃｔｉｎｓ）、ミクロスクレロデルミシン類（ｍｉｃｒｏｓｃｌｅｒｏｄｅｒｍｉｎｓ）、テオネラミド類（ｔｈｅｏｎｅｌｌａｍｉｄｅｓ）、エスペラミシン類（ｅｓｐｅｒａｍｉｃｉｎｓ）、ＰＮＵ－１５９６８２、並びにそれらの類縁体及び誘導体から選択される、請求項３４に記載の共役体化合物。

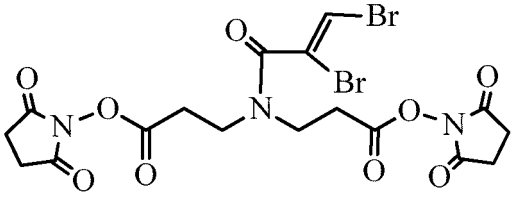
【請求項３６】

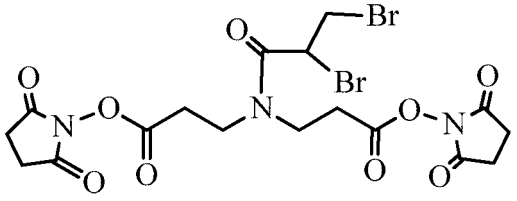
以下の構造を有する、請求項１に記載の連結体化合物：

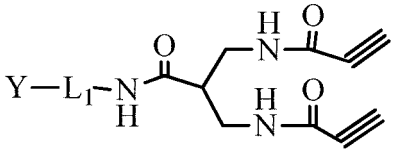
【化５３】

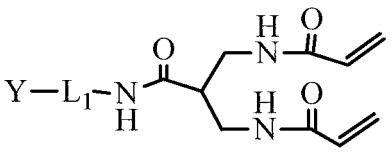

1-1;

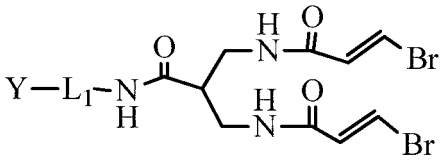

1-2,

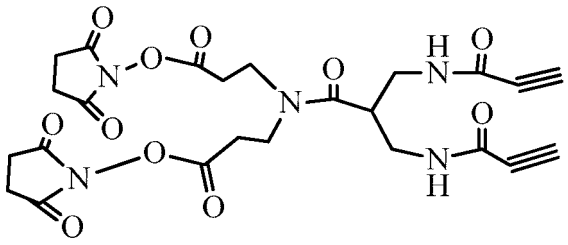

1-3,

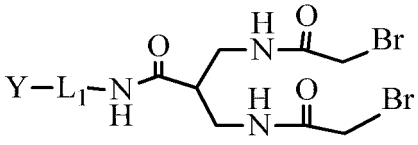

1-4,

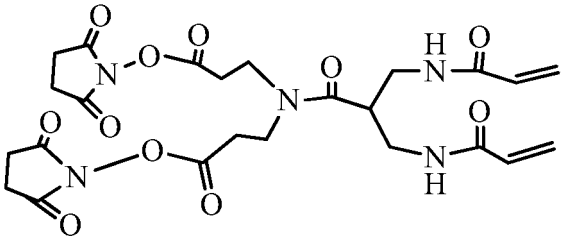

1-5,

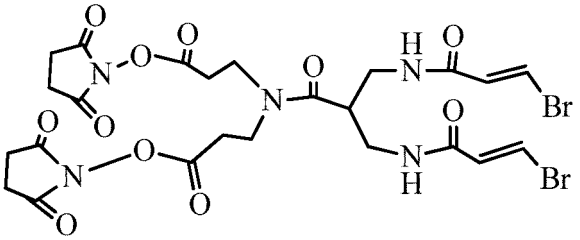

1-6,

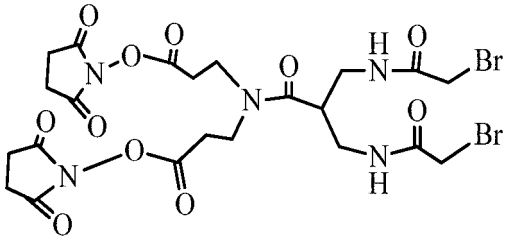

1-7,

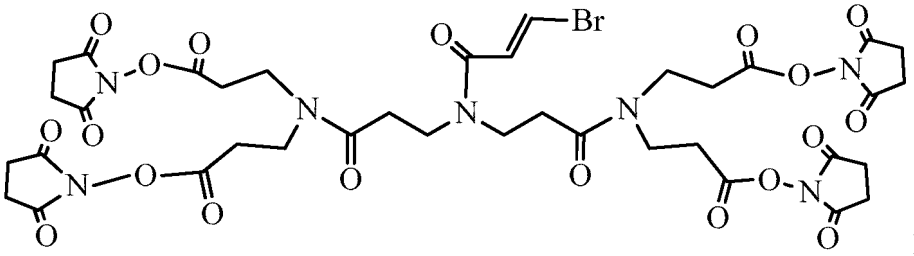

1-8,


1-9,

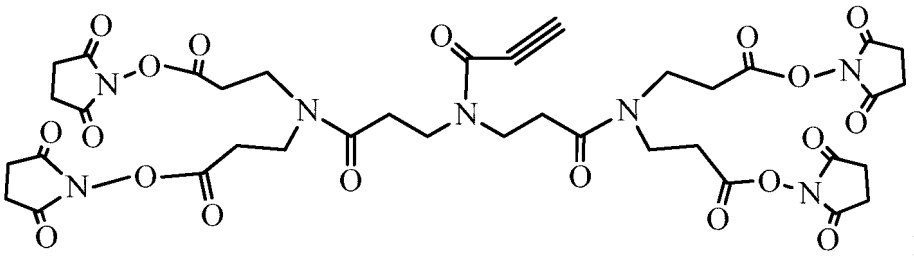

1-10,


1-11,

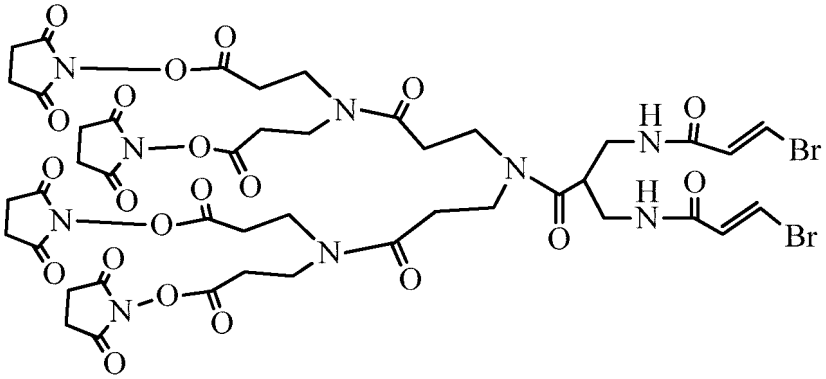

1-12,



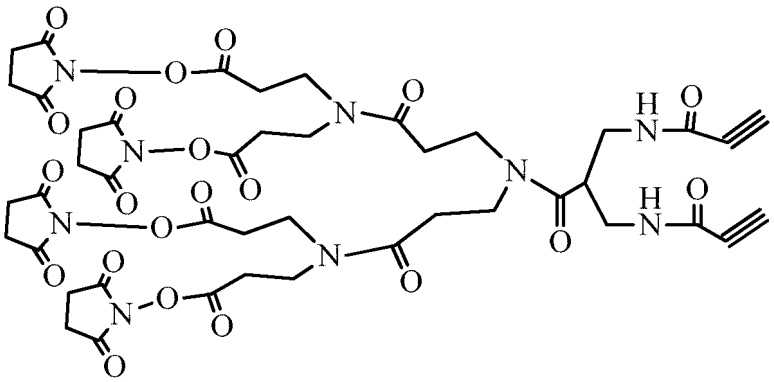
1-13,



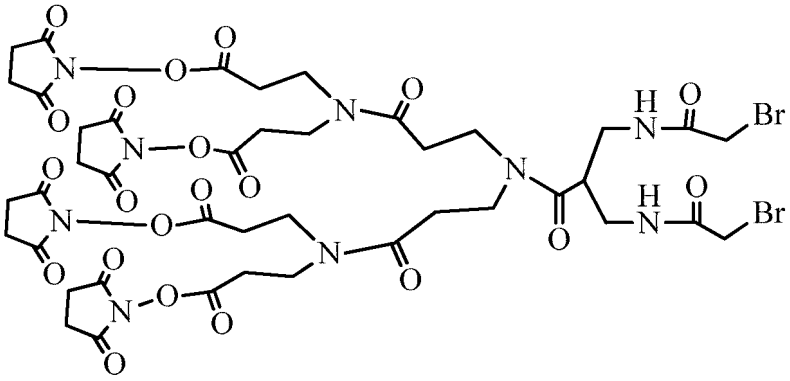
1-14,



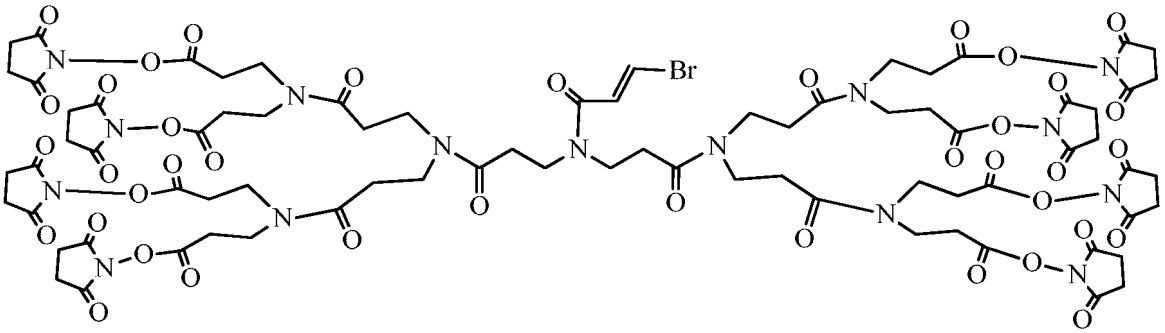
1-15,



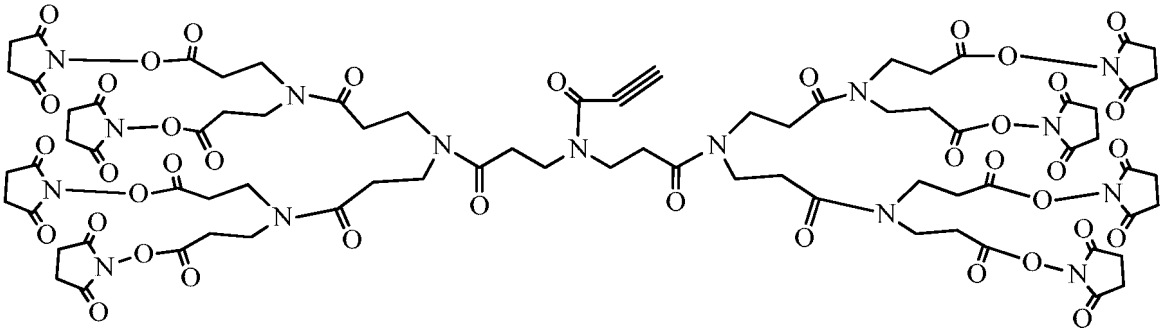
1-16.



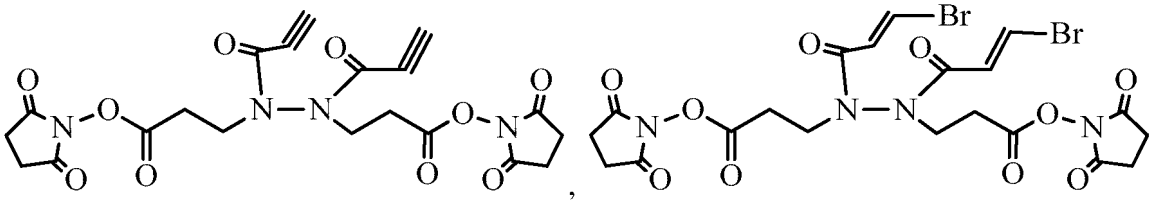
1-17,



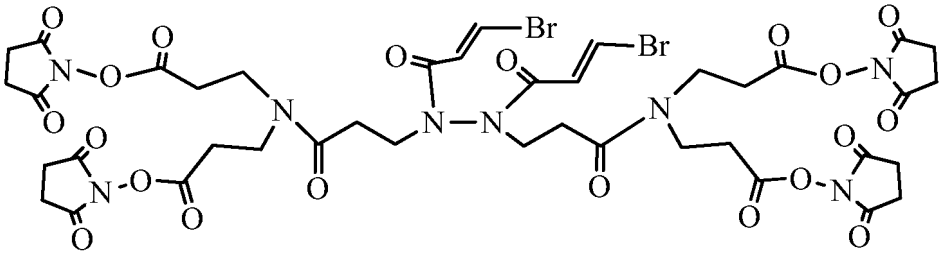
1-18,



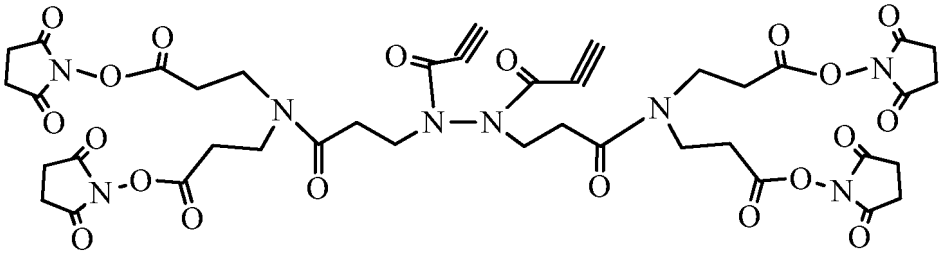
1-19,



1-20,



1-21,



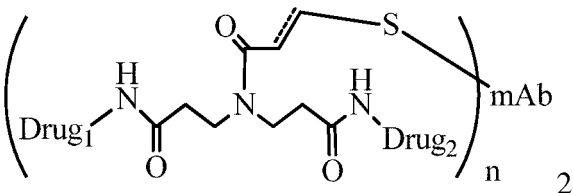
1-22,

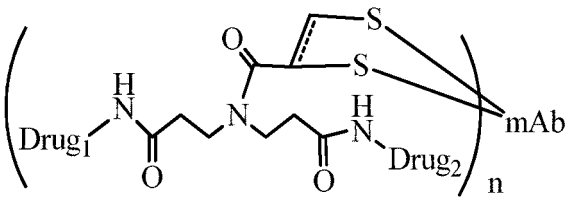
【請求項３７】

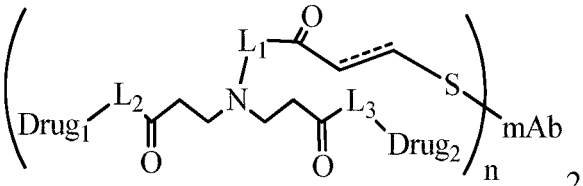
以下の式２－１、２－２、２－３、２－４、２－５、２－６、２－７、２－８、２－９、２－１０、２－１１、２－１２、２－１３、２－１４、２－１５、２－１６、２－１７、２－１８、２－１９、２－２０、２－２１、２－２２、２－２３、２－２４、２－２５、２－２６、２－２７、２－２８、２－２９、２－３０、２－３１、２－３２、２－３３、２－３４、２－３５、Ｆ２－１、Ｆ２－２、Ｆ２－３、Ｆ２－４、Ｆ２－５、Ｆ２－６、Ｆ２－７、Ｆ２－８、Ｆ２－９、Ｆ２－１０、Ｆ２－１１、Ｆ２－１２、Ｆ２－１３、Ｆ２－１４、Ｆ２－１５、Ｆ２－１６、Ｆ２－１７、Ｆ２－１８、Ｆ２－１９、Ｆ２－２０、Ｆ２－２１、Ｆ２－２２、Ｆ２－２３、Ｆ２－２４、Ｆ２－２５、Ｆ２－２６、Ｆ２－２７、Ｆ２－２８、Ｆ２－２９、Ｆ２－３０、Ｆ２－３１、Ｆ２－３２、Ｆ２－３３、Ｆ２－３４、Ｆ２－３５、Ｆ２－３６、Ｆ２－３７、Ｆ２－３８、Ｆ２－３９、Ｆ２－４

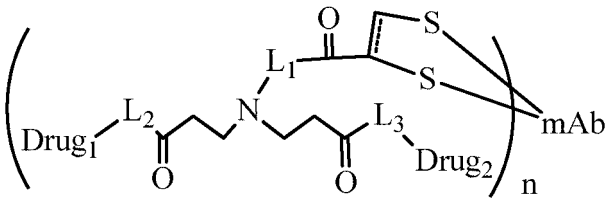
０、Ｆ２－４１、Ｆ２－４２、Ｆ２－４３、２８、３２、５３、５５、６４、６９、７０、７８、８６、９５、９７、１０３、１１１、１１６、１１７、１２４、１２７、１４１、１４４、１４７、１５５、１６７、１７３、２２０、２３２、２３４、２３５、２３８、２３９、２６１、２６８、２７３、２８１、２８９、２９３、２９６、３０７、３０８、３１３、３１８、３２６、３２７、３３９、３４４、３４５、３５４、３５５、３６０、３６１、３７１、３７７、３７９、３８１、３９１、３９３、３９５、４０４、４１１、４１８、４２０、４２８、４３０、４３２、４３４、４３９、４４３、４５２、４５８、４６３、４６７、４７０、４７３、４７６、４７８、４８１、４８３、４９４、４９６、４９８、５００、５０６、及び５０８を有する、請求項２に記載の共役体：

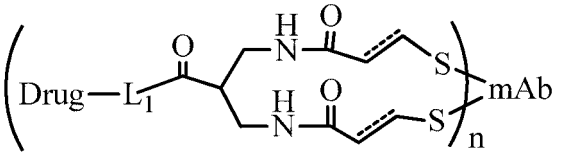
【化５４】

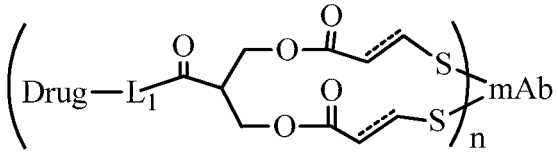

2-1,

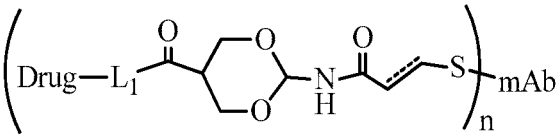

2-2

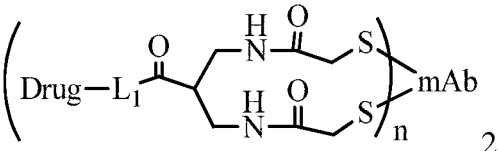

2-3,

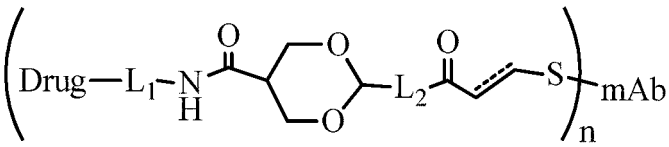


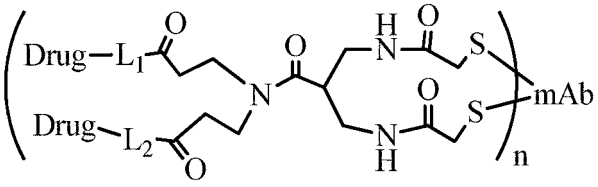

,

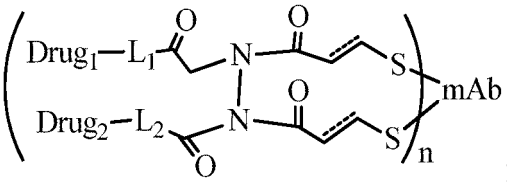

2-4,

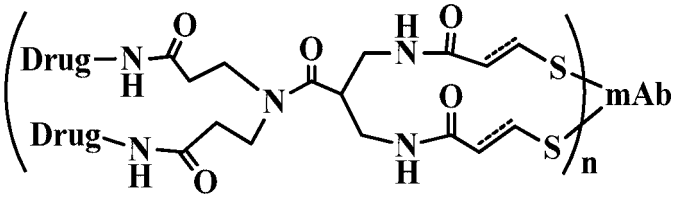

2-5,

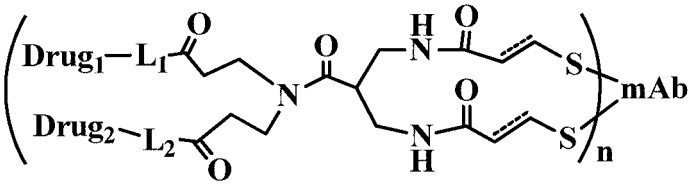

2-6,

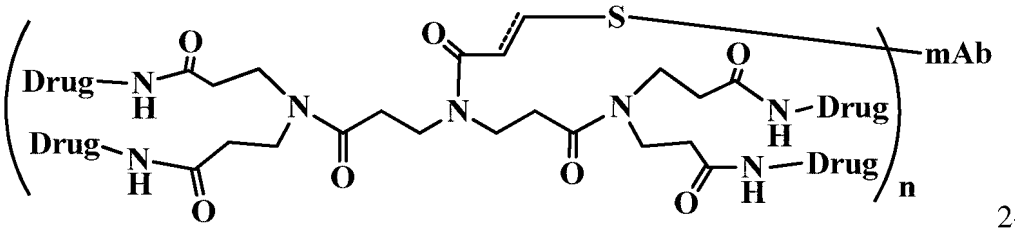

2-7,


2-8,

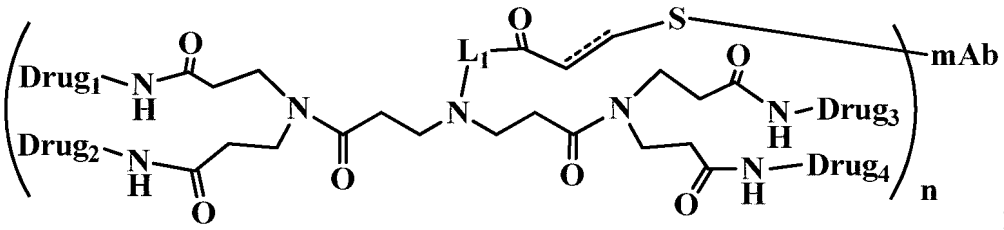

2-9,


2-10,

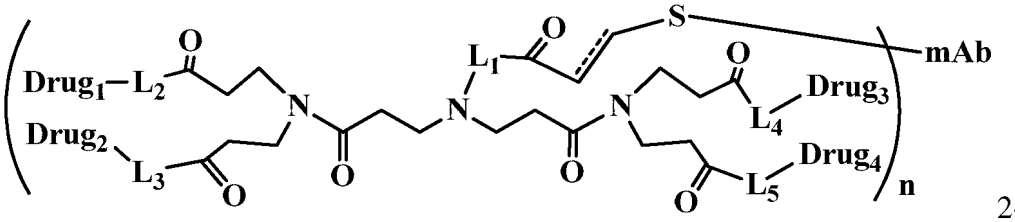

2-11,



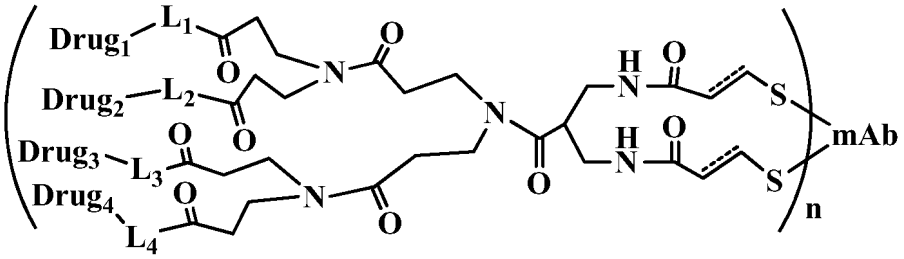
2-12,



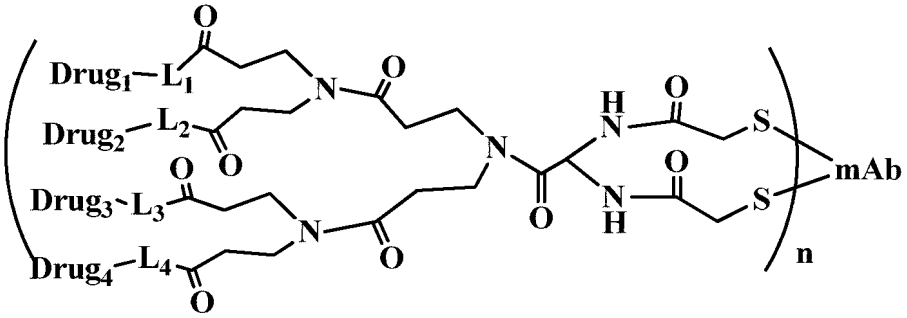
2-13,



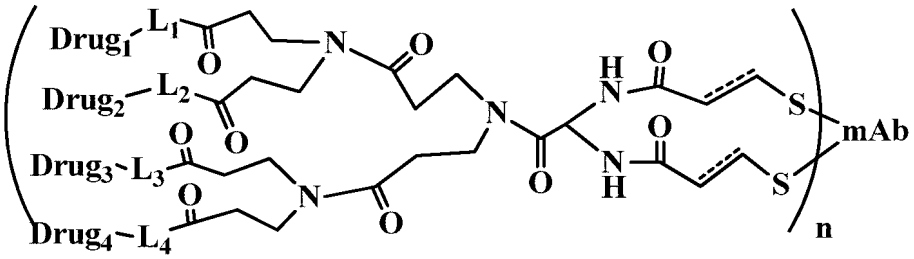
2-14,



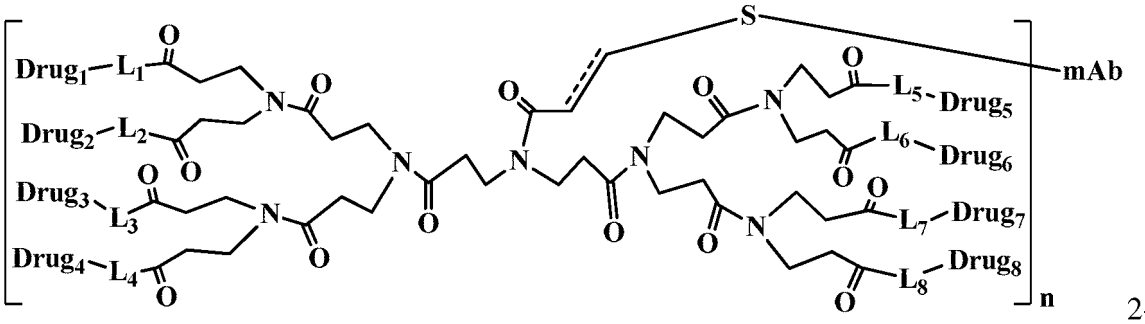
2-15,



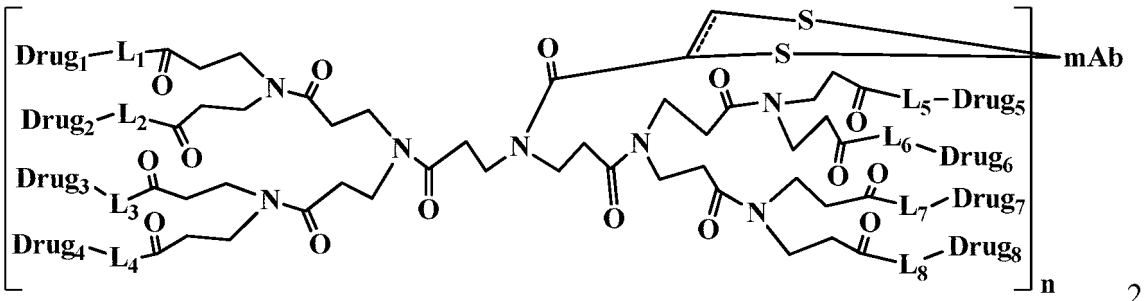
2-16.



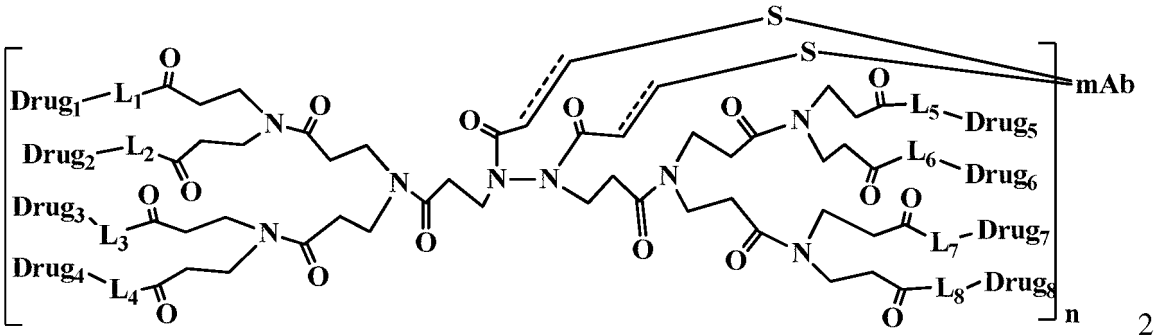
2-17,



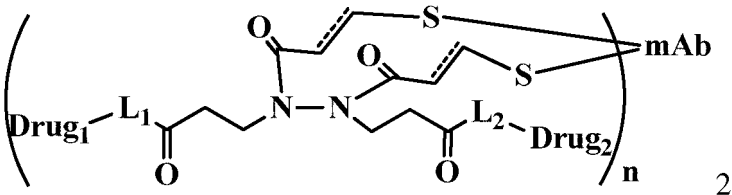
2-18,



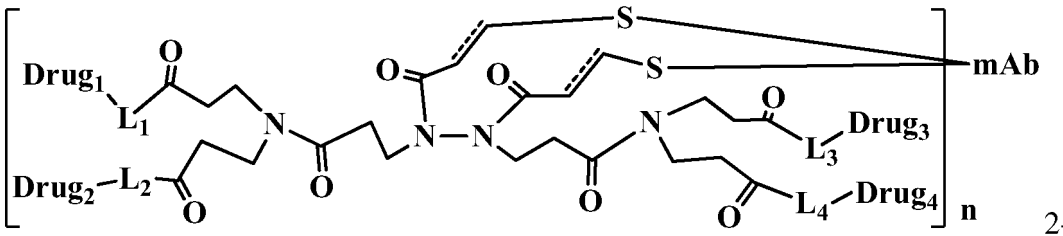
2-19



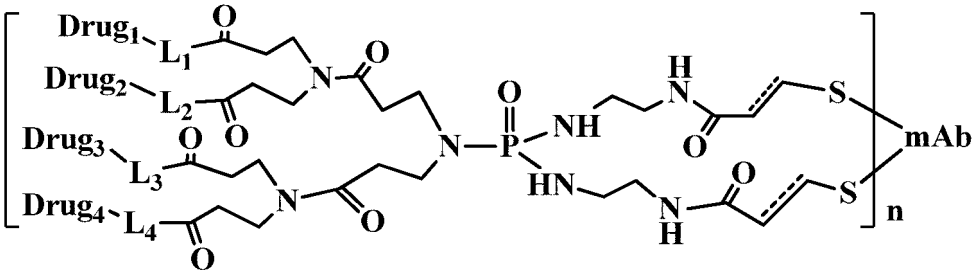
2-20



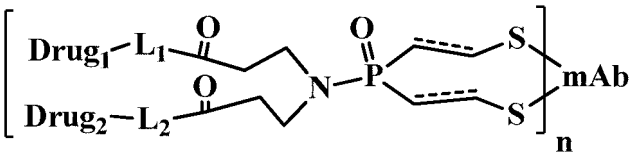
2-21,



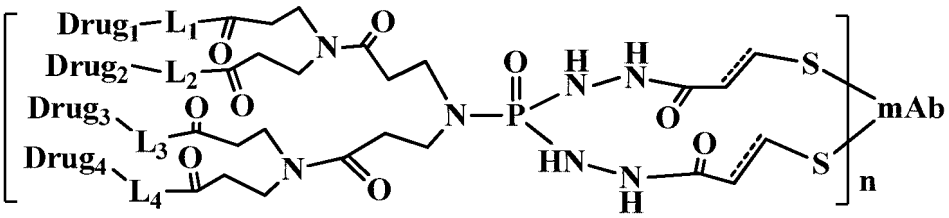
2-22



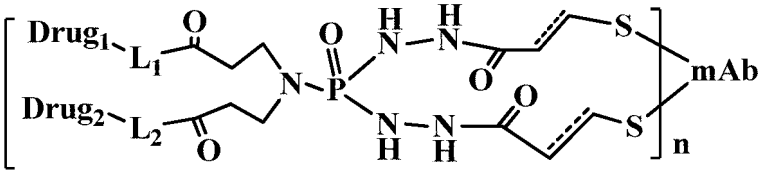
2-23



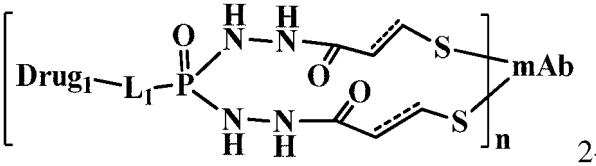
2-24



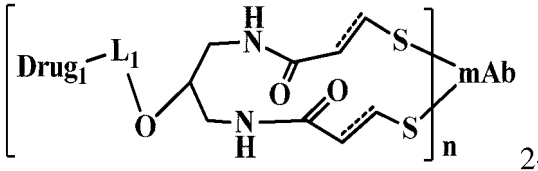
2-25



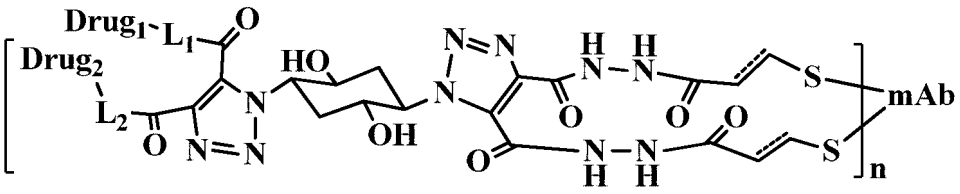
2-26



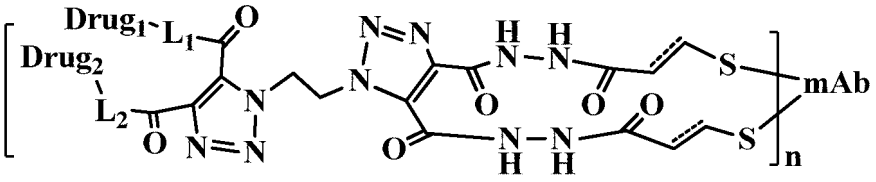
2-27,



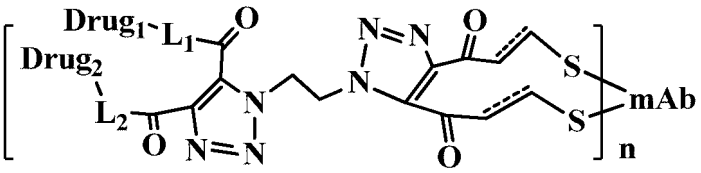
2-28,



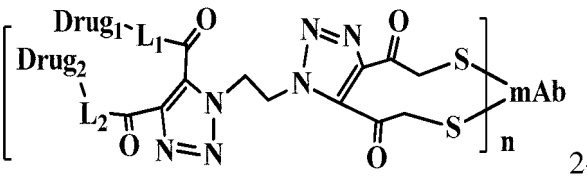
2-29,



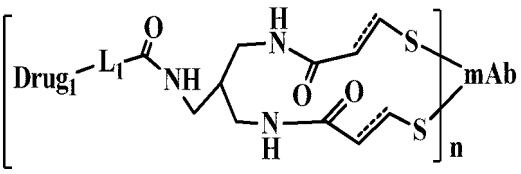
2-30,



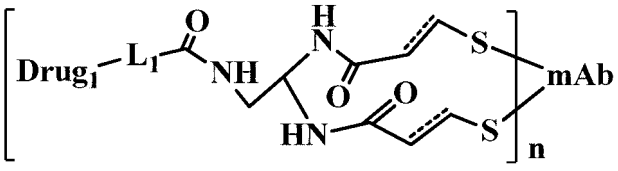
2-31,



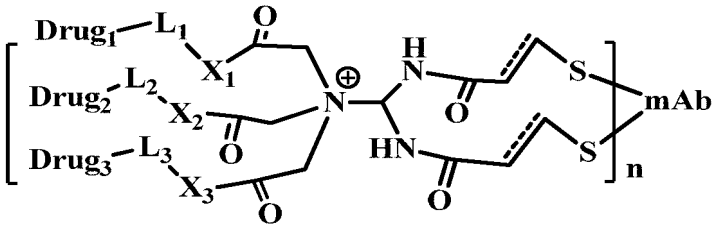
2-32,



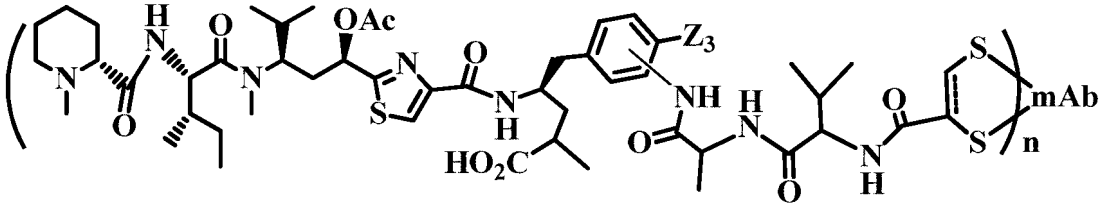
2-33,



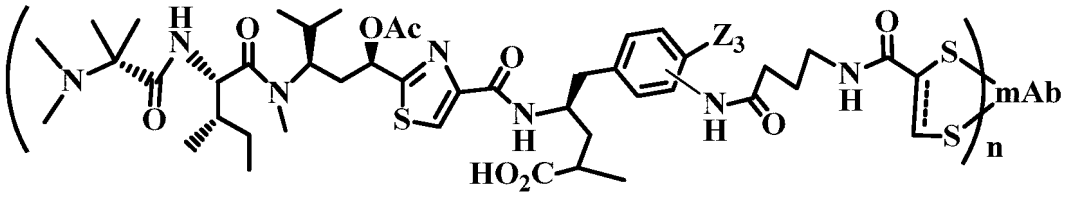
2-34,



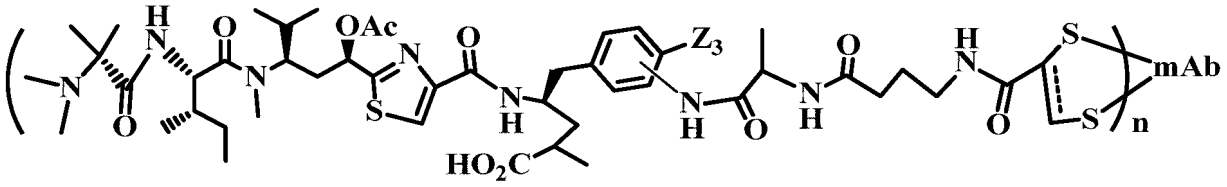
2-35,



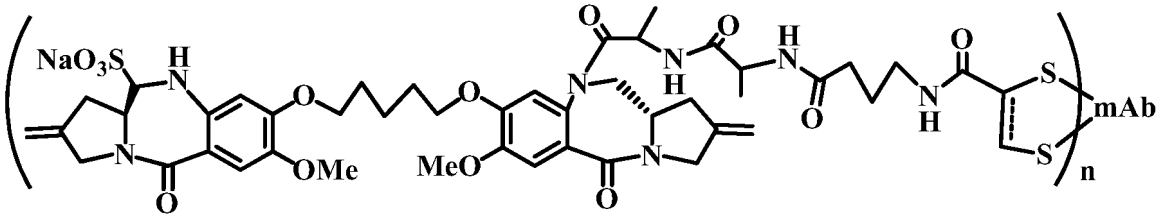
F2-1,



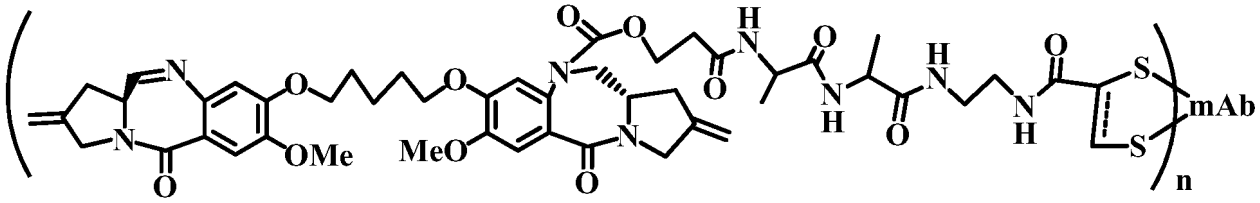
F2-2,



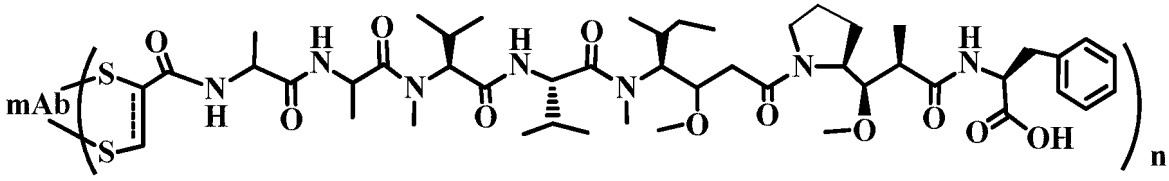
F2-3,



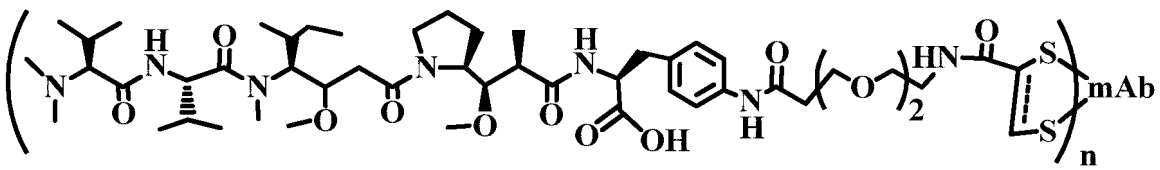
F2-4,



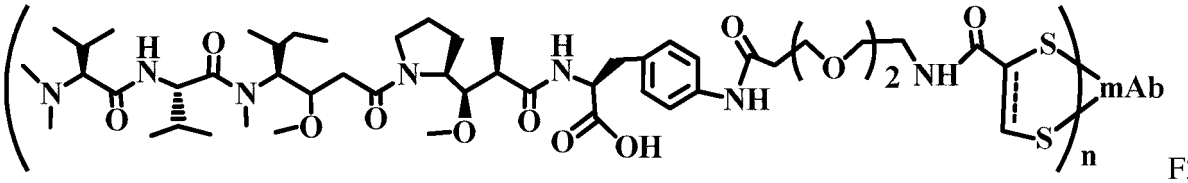
F2-5,



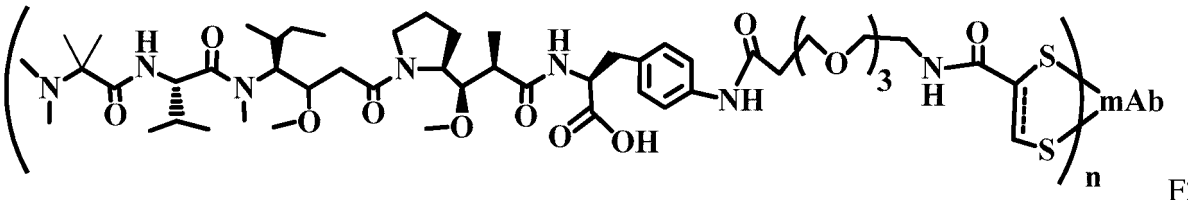
F2-6,



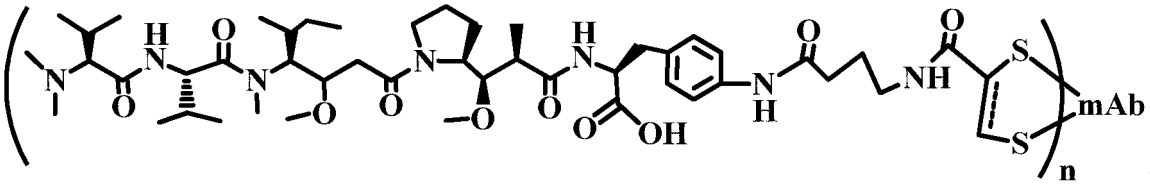
F2-7,



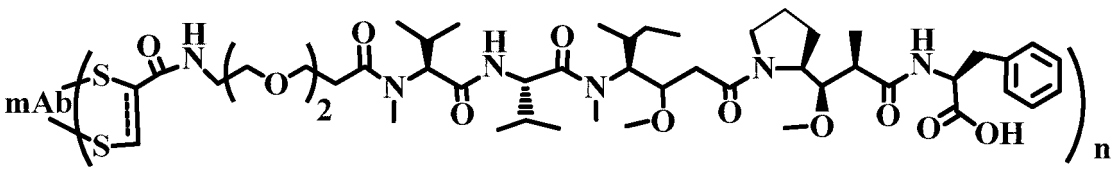
F2-8



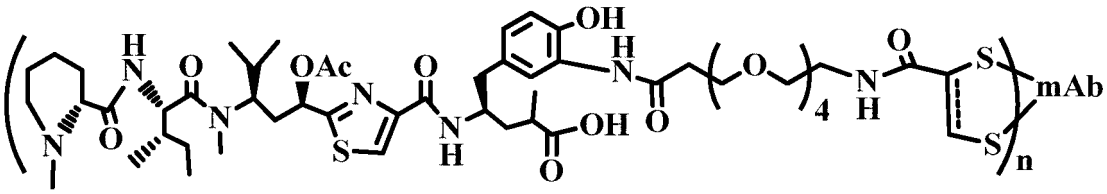
F2-9



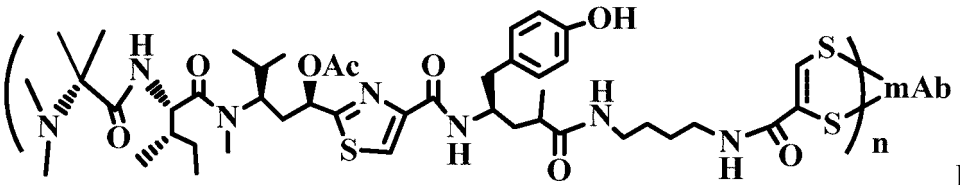
F2-10



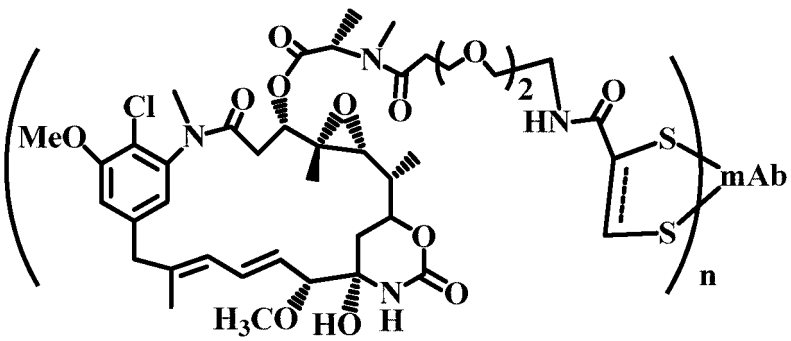
F2-11,



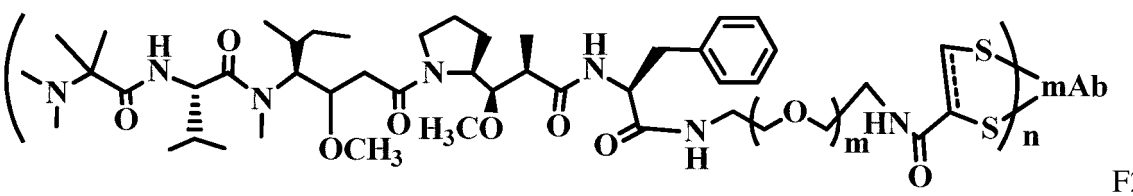
F2-12,



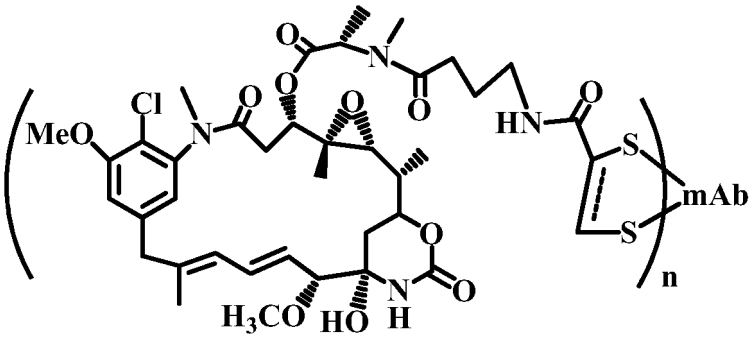
F2-13,



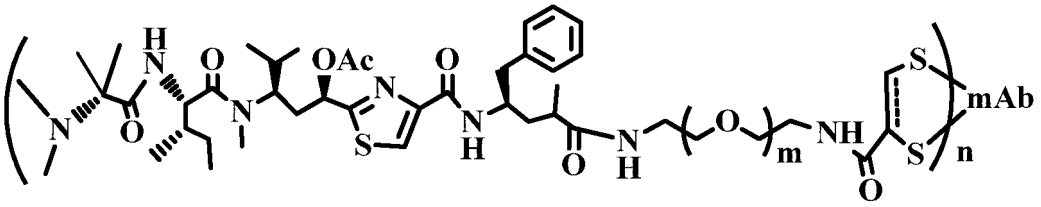
F2-14,



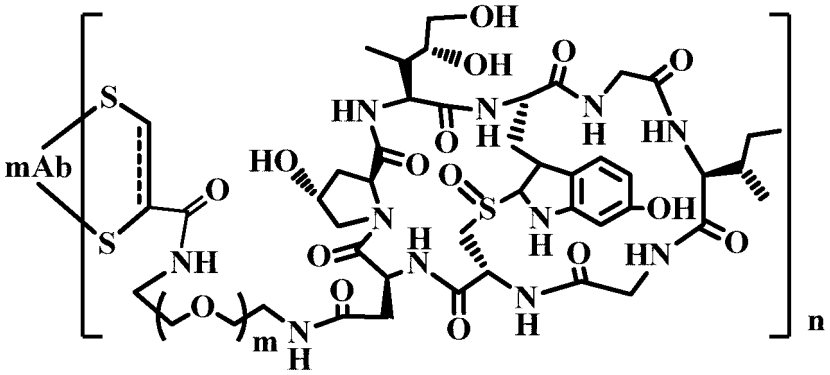
F2-16



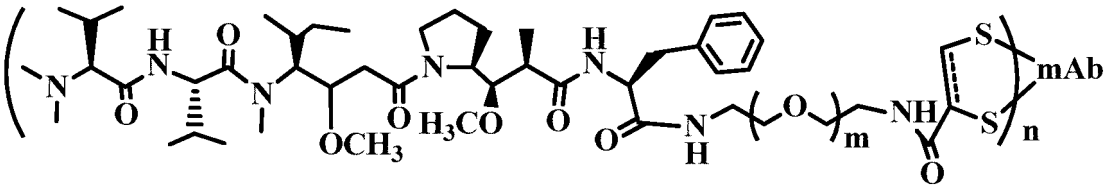
F2-15



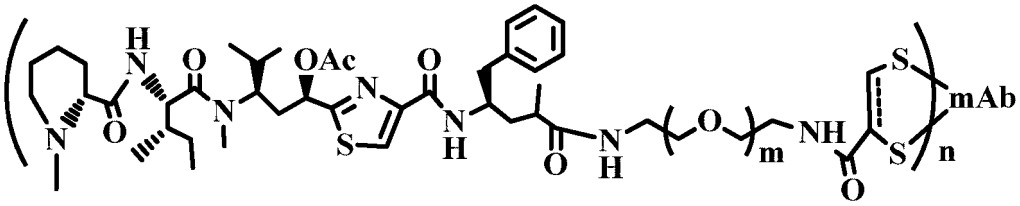
F2-17



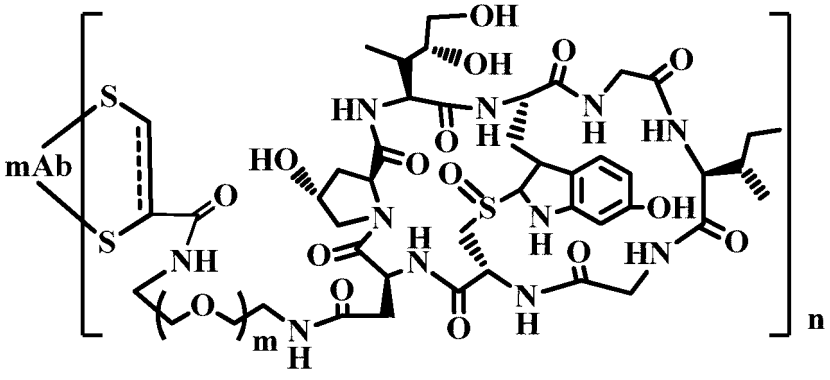
F2-18,



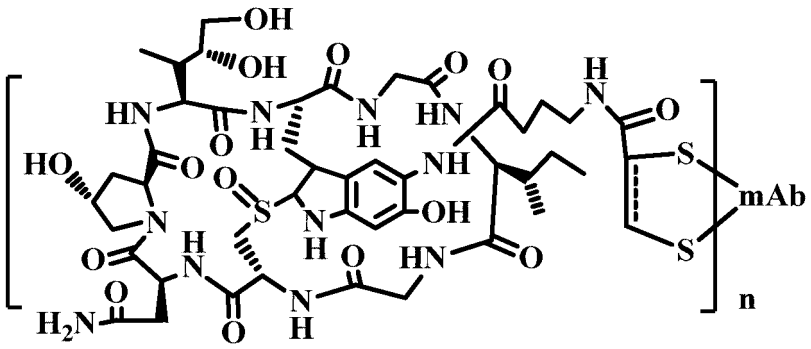
F2-19,



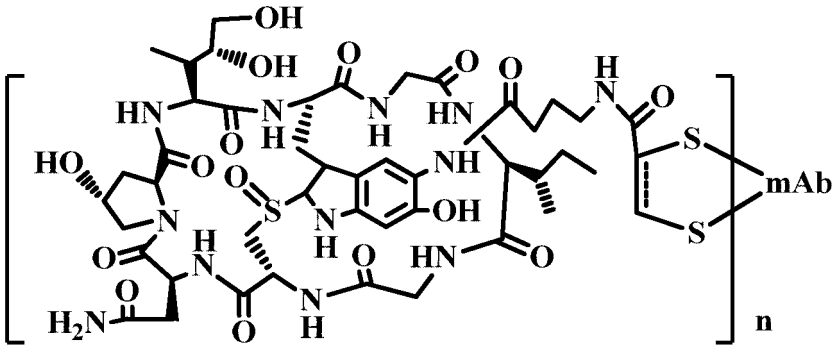
F2-20,



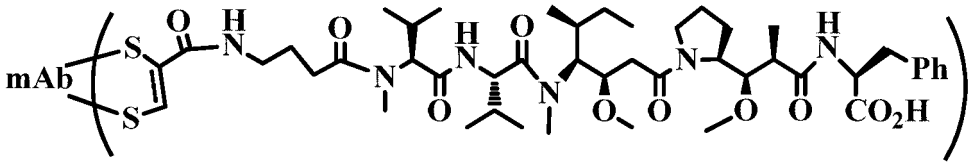
F2-21,



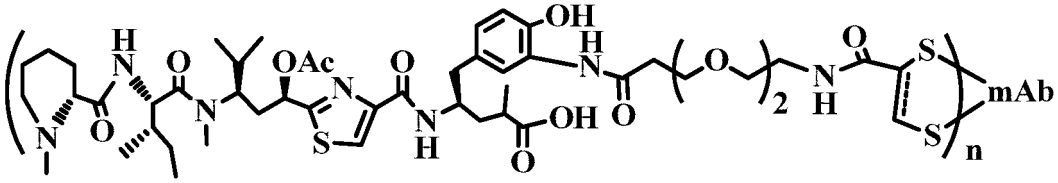
F2-22,



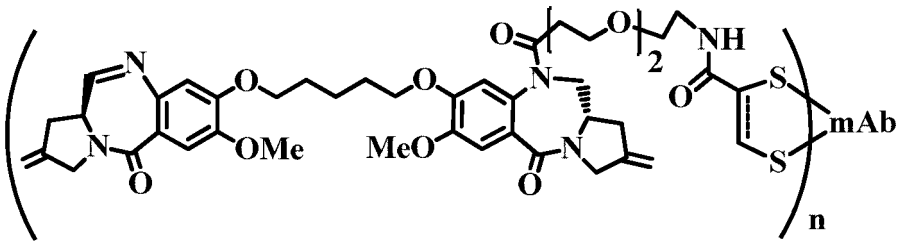
F2-23,



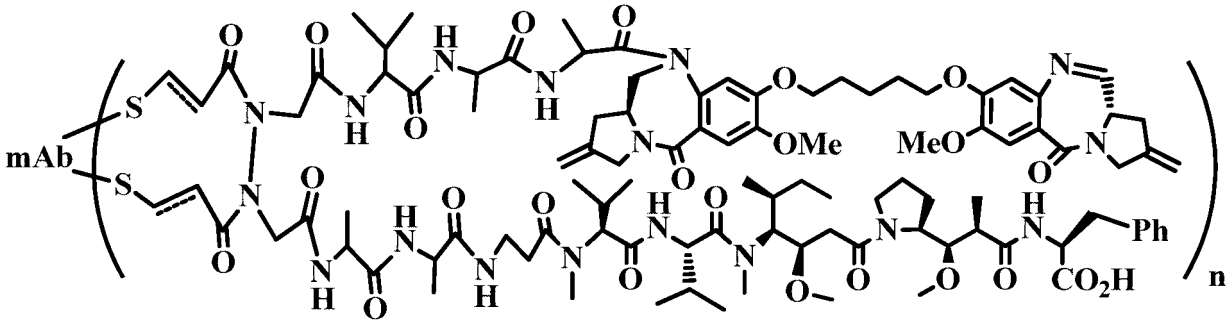
F2-24,



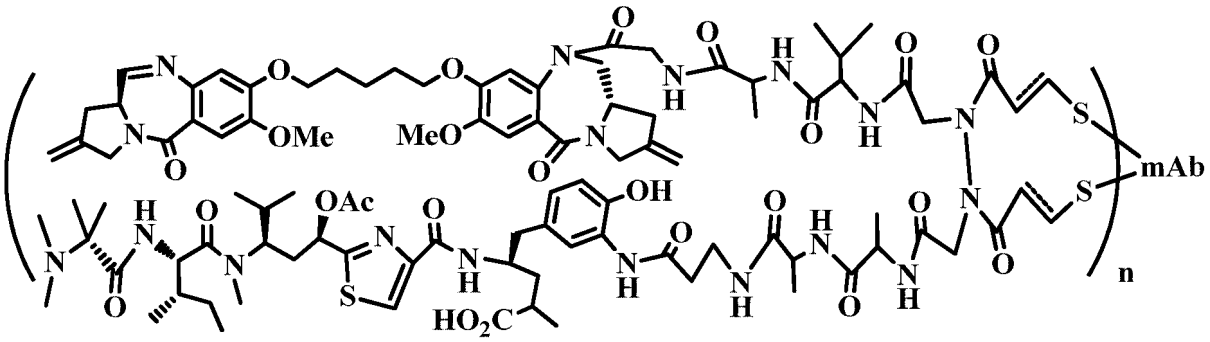
F2-25,



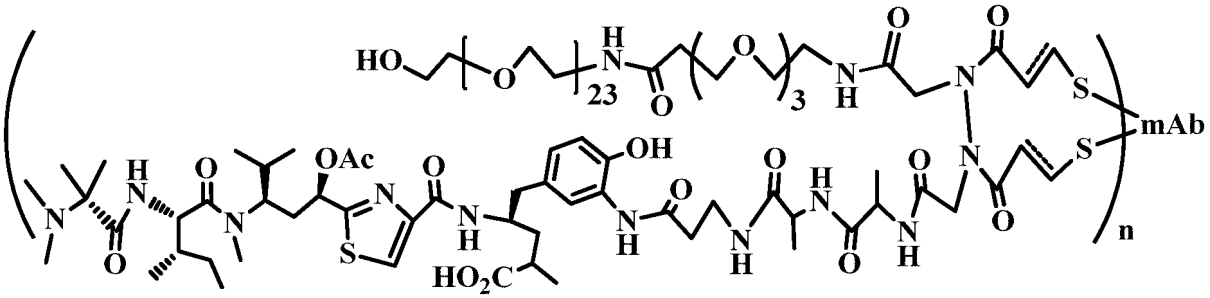
F2-26,



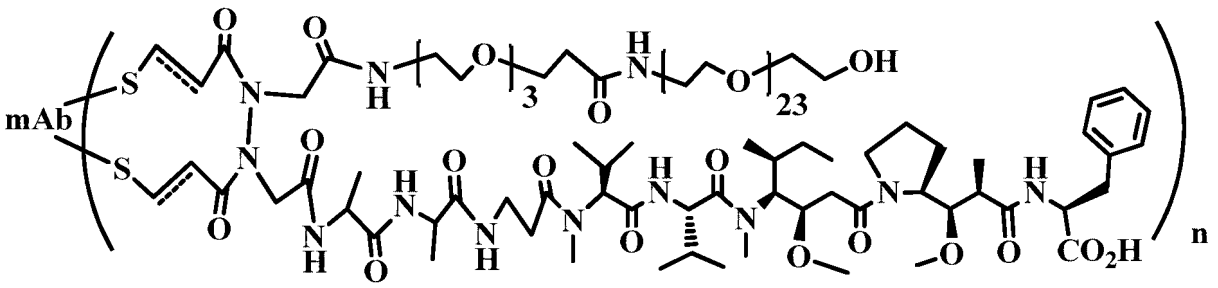
F2-27,



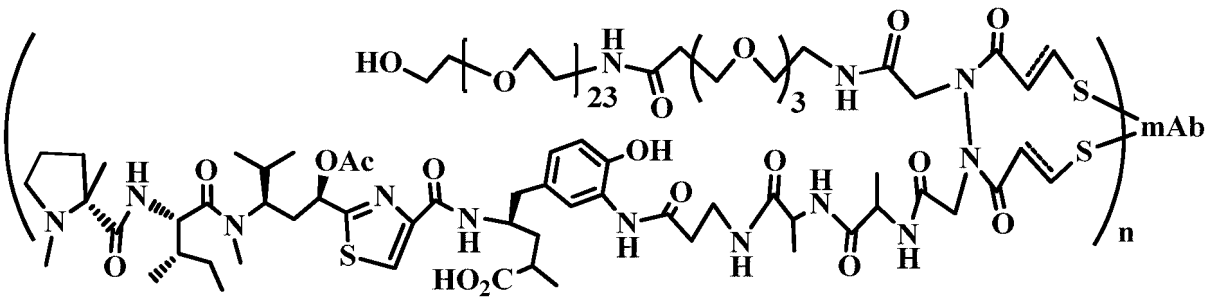
F2-28,



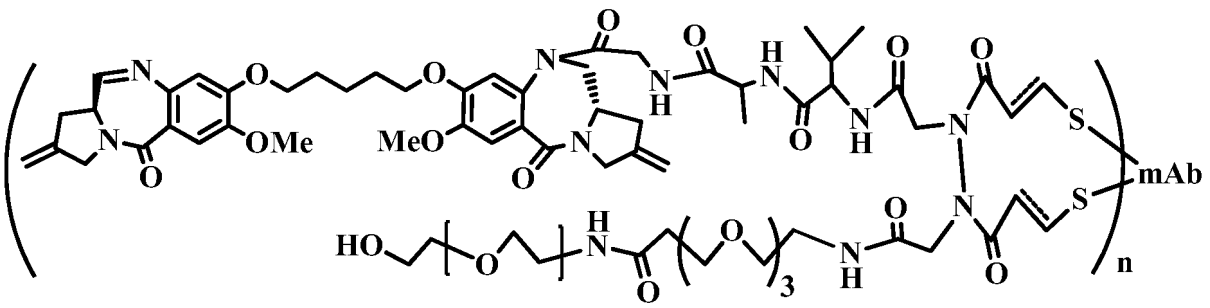
F2-29,



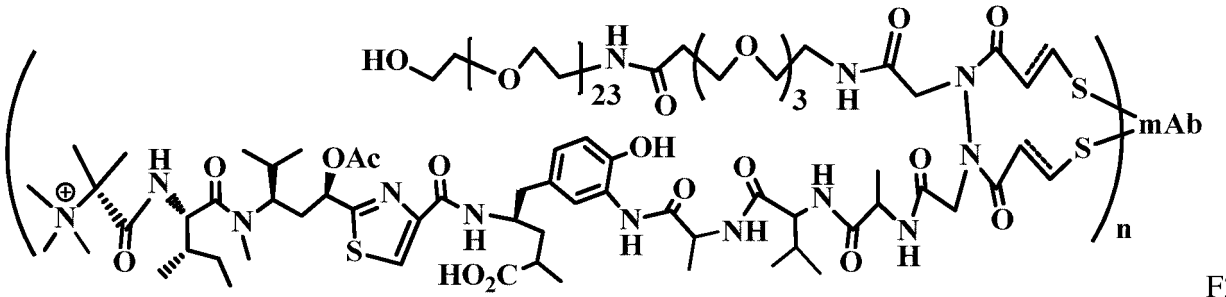
F2-30,



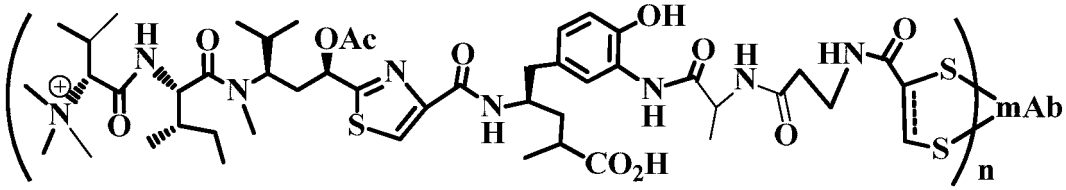
F2-31,



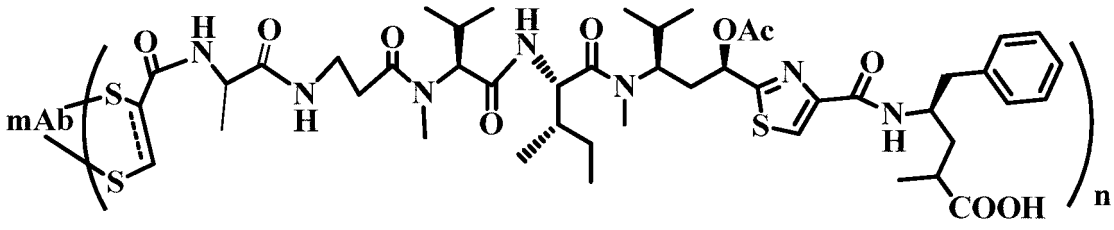
F2-32,



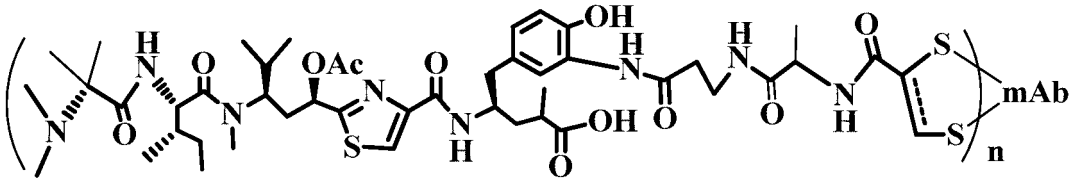
F2-33,



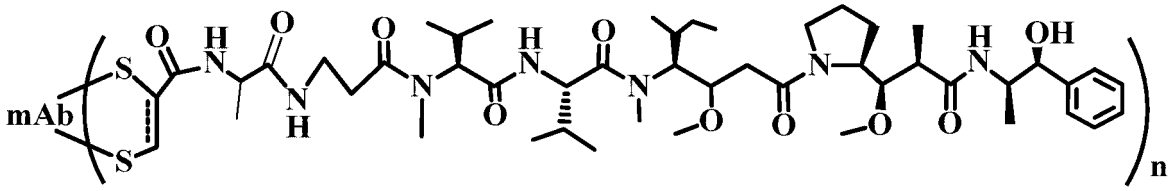
F2-34,



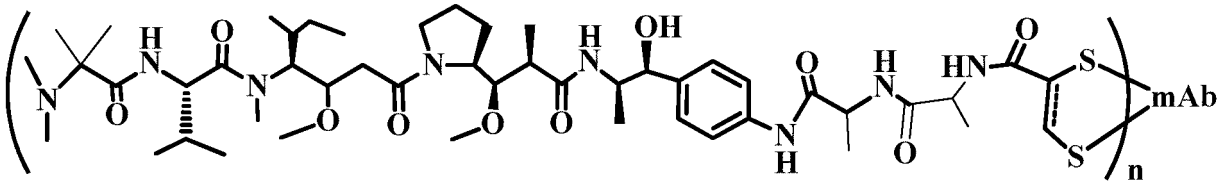
F2-35,



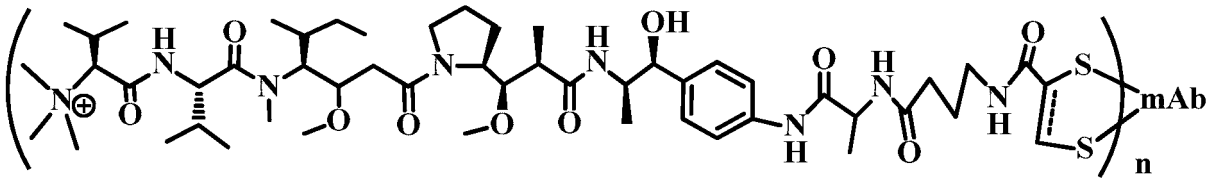
F2-36,



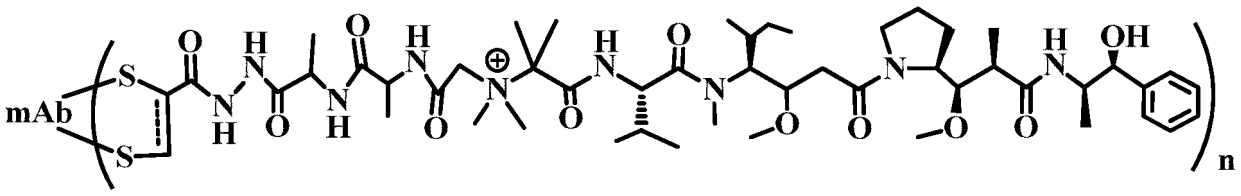
F2-37,



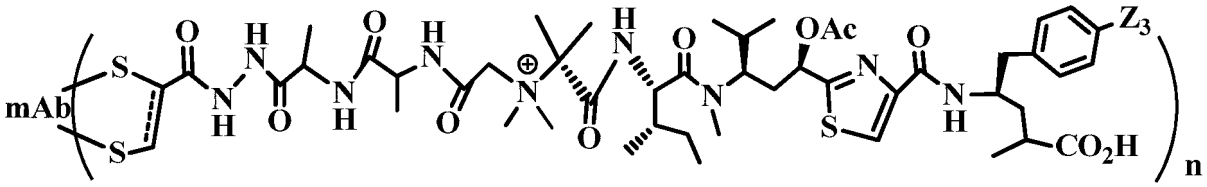
F2-38



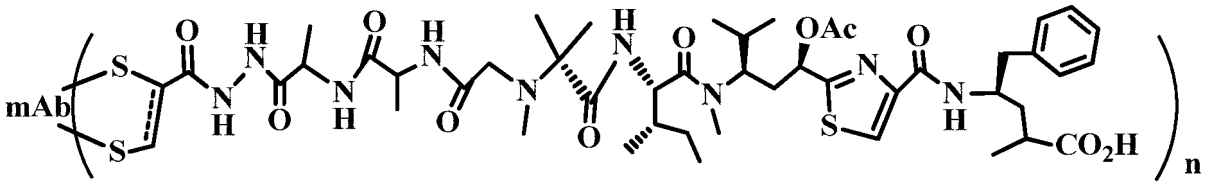
F2-39,



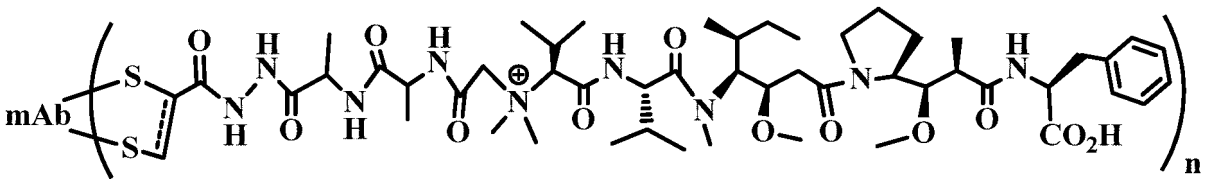
F2-40,



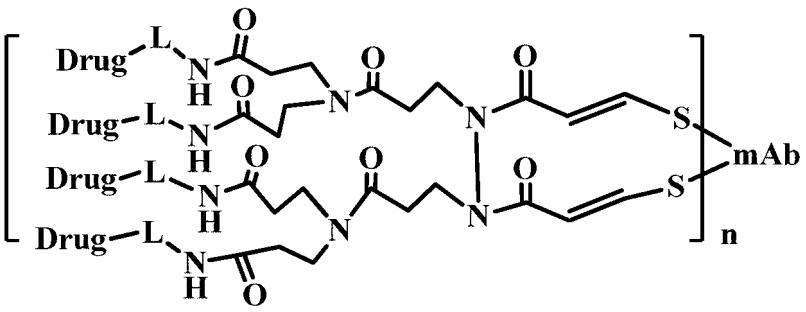
F2-41,



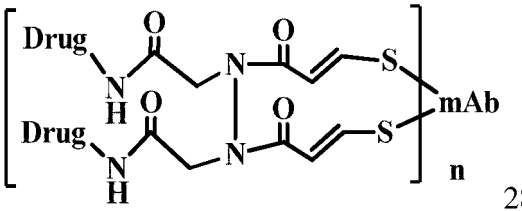
F2-42,



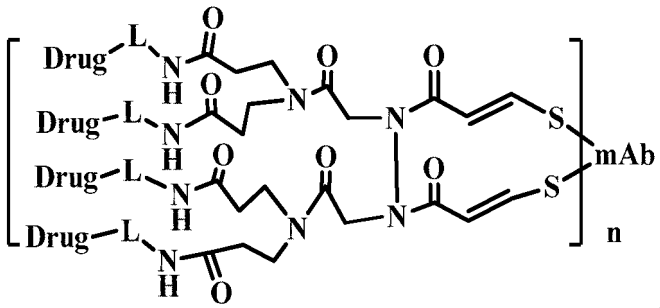
F2-43,



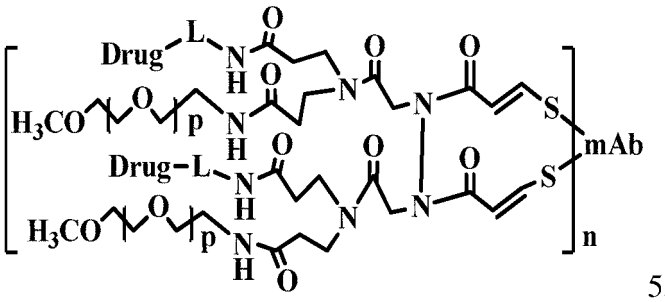
18,



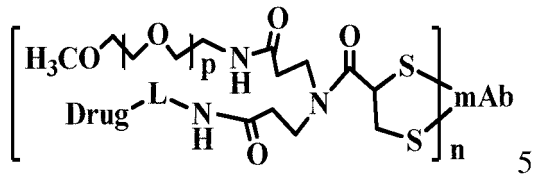
28,



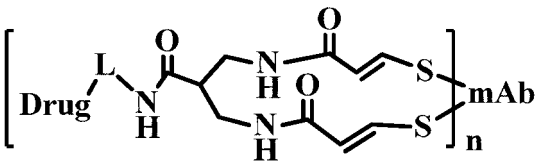
32,



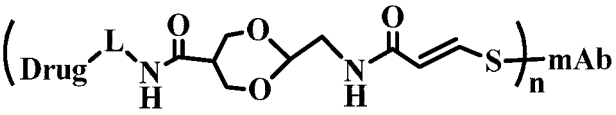
53,



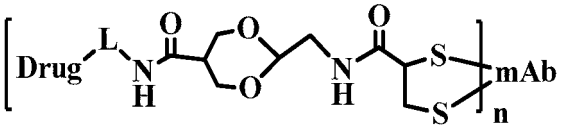
55,



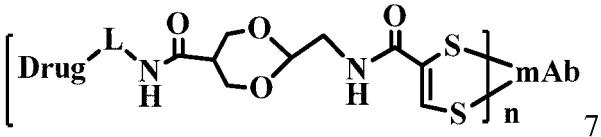
64,



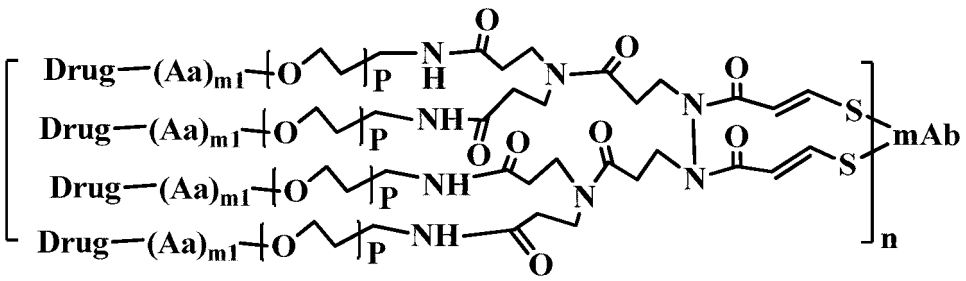
69,



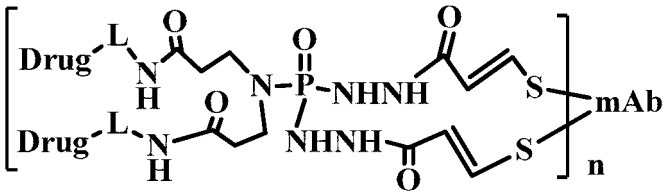
70,



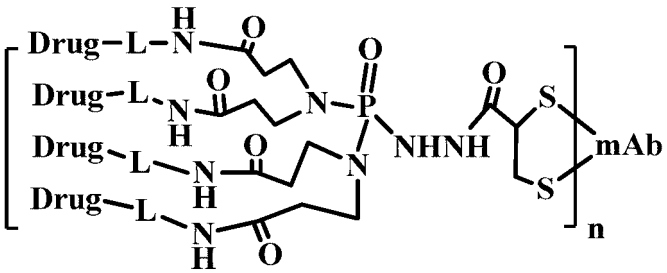
78,



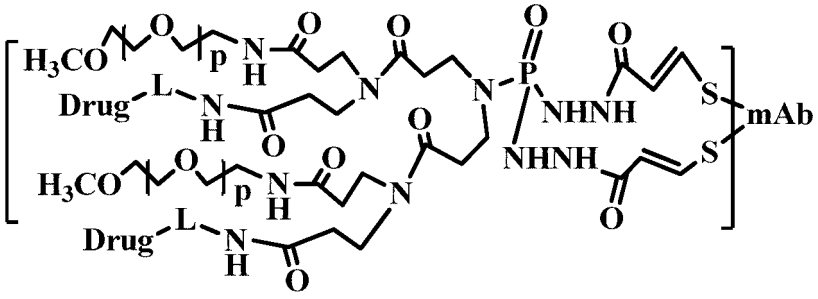
86,



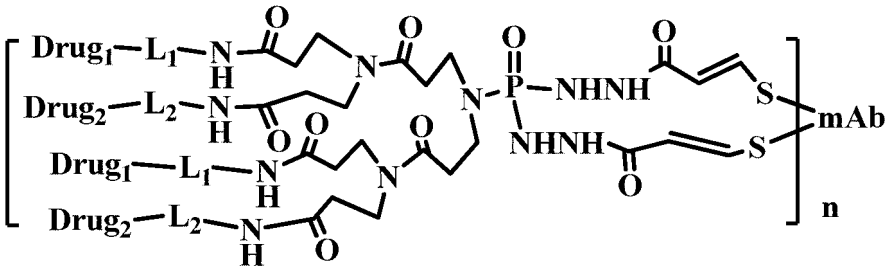
93,



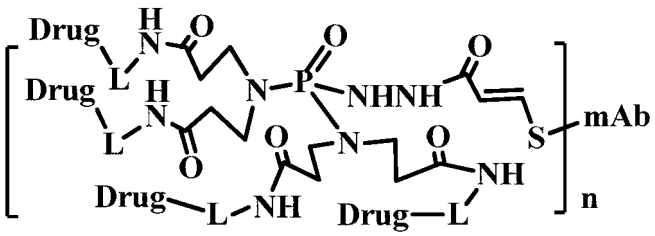
95,



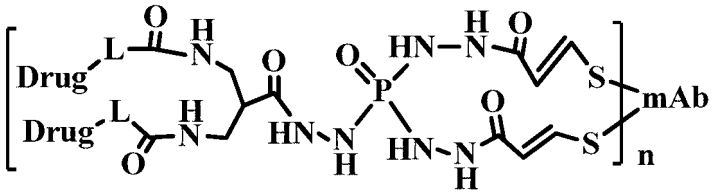
97,



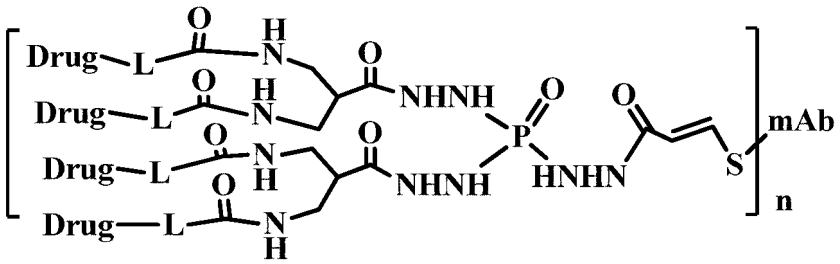
101,



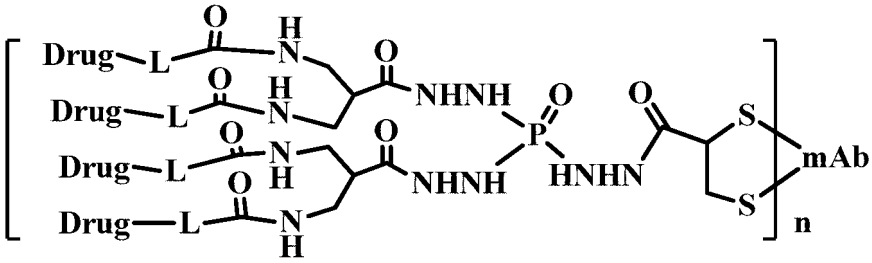
103,



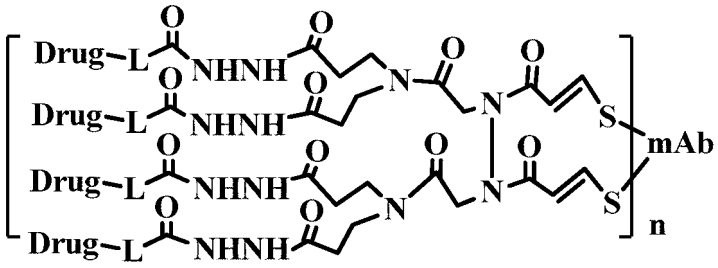
111,



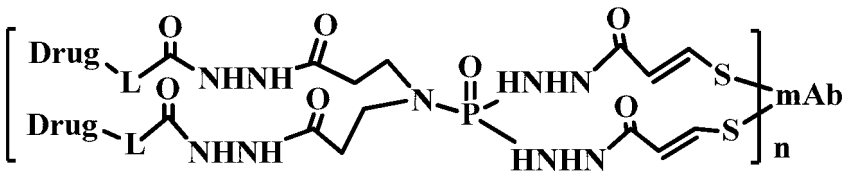
116,



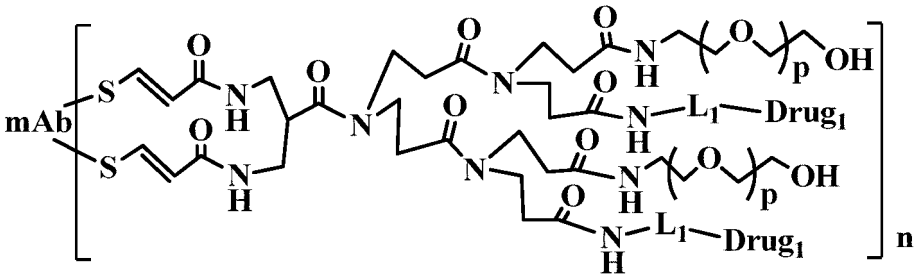
117,



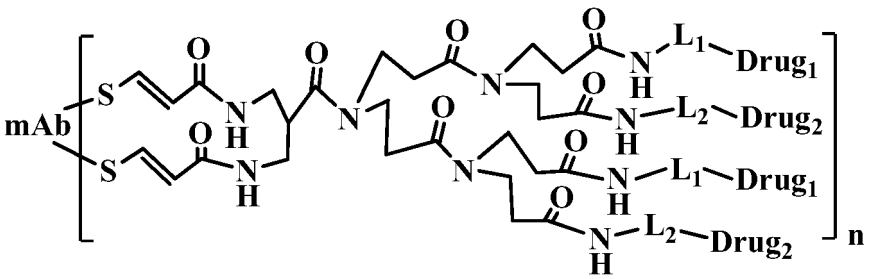
124,



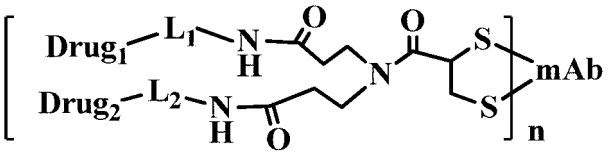
127,



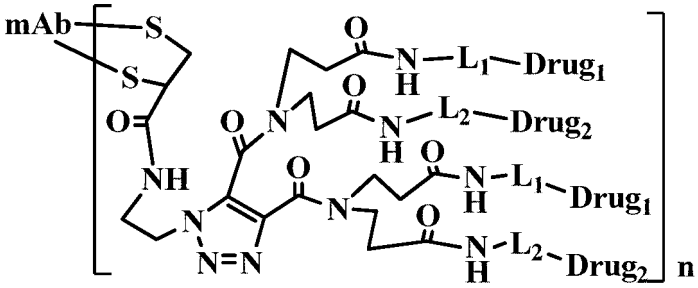
141,



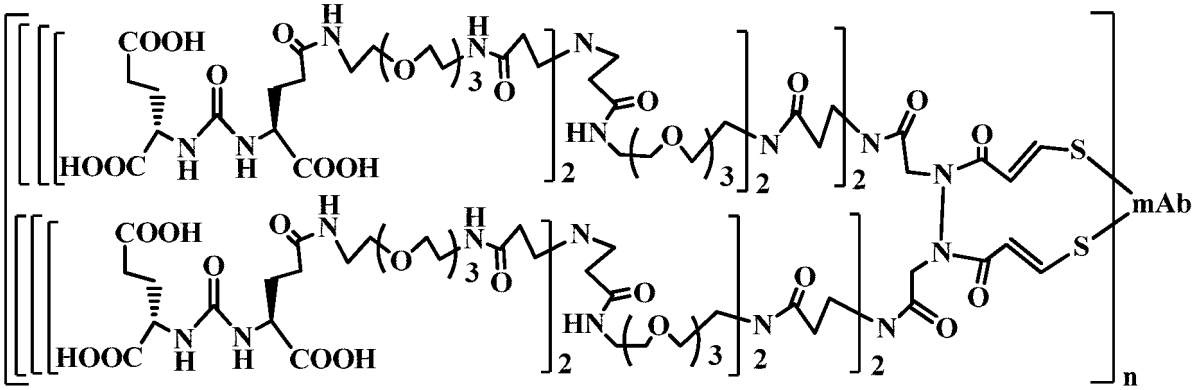
144,



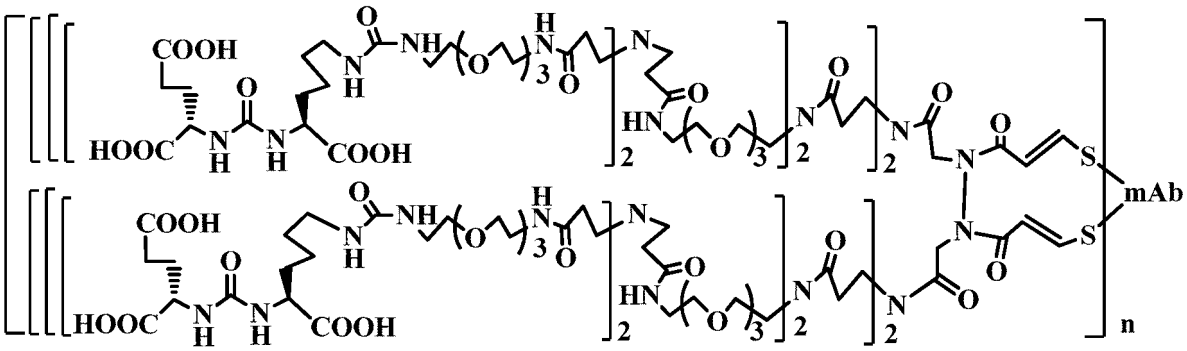
147,



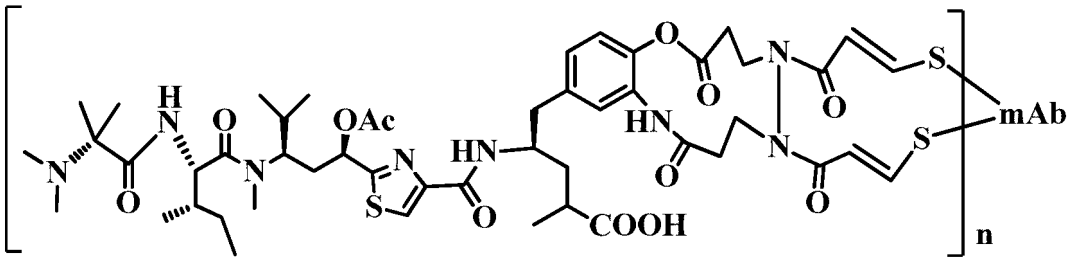
155,



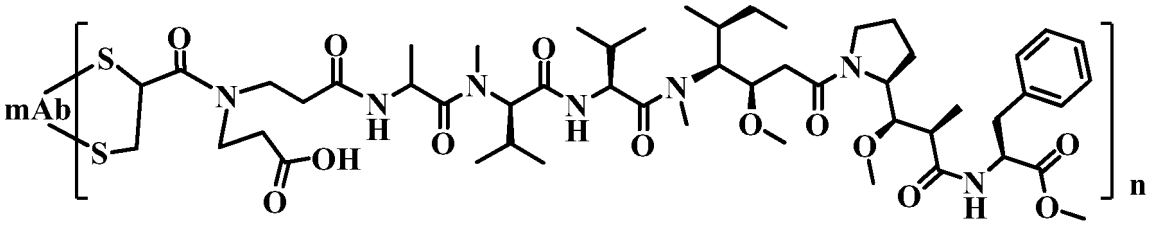
167,



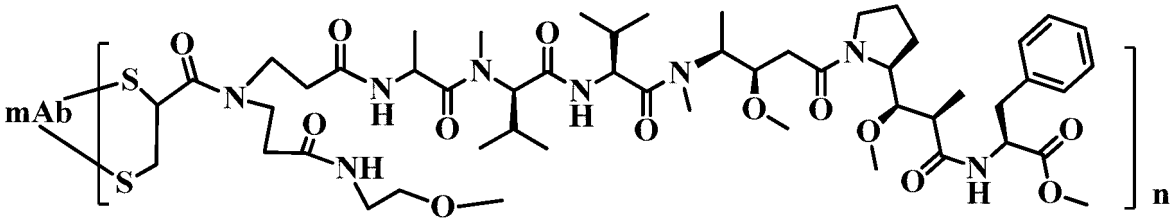
173,



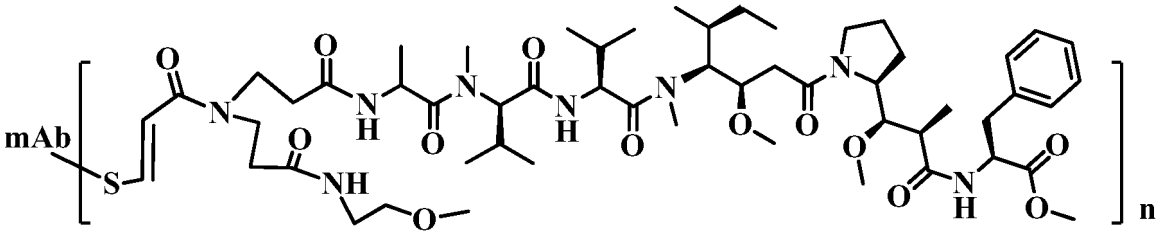
220,



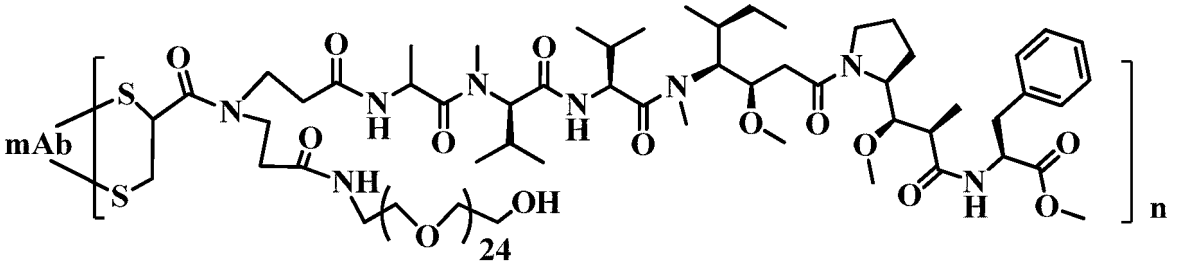
232,



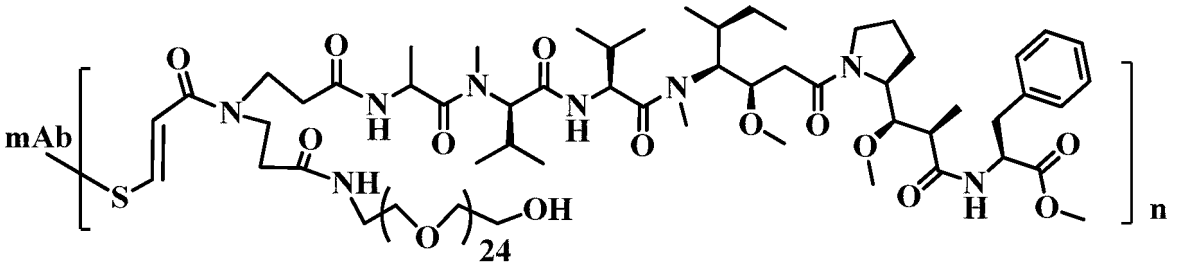
234,



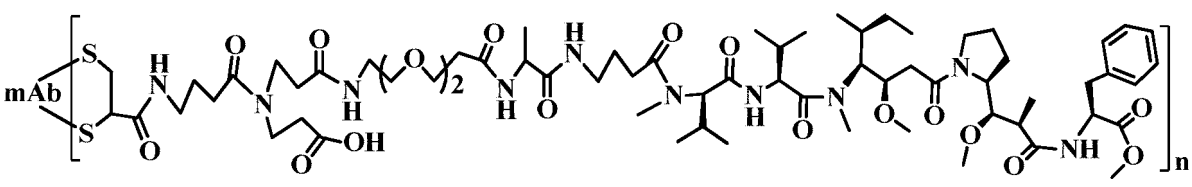
235,



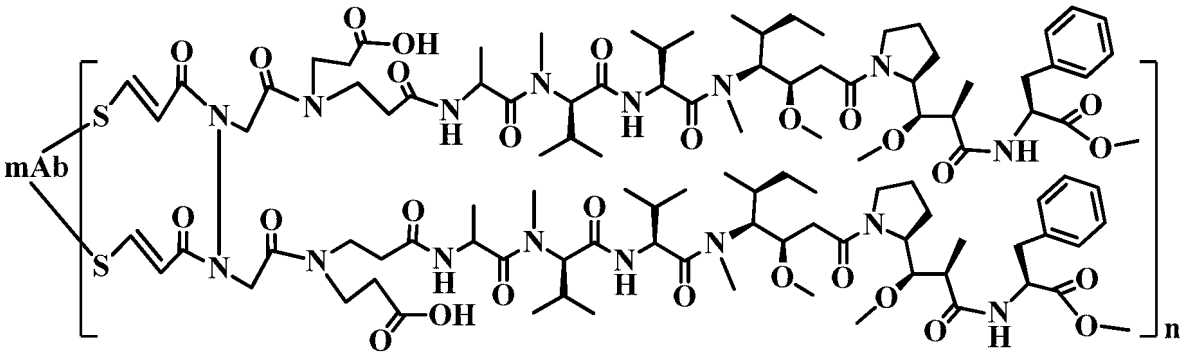
238,



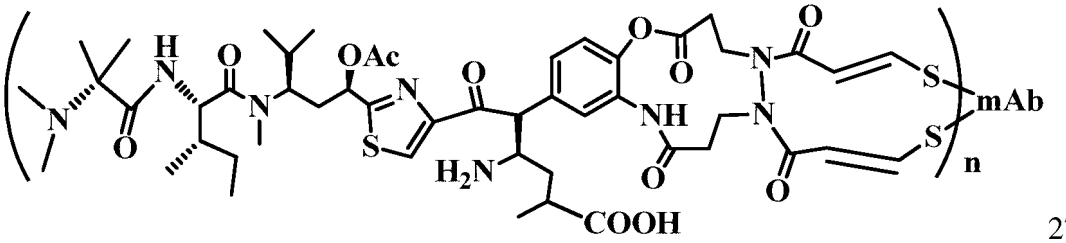
239,



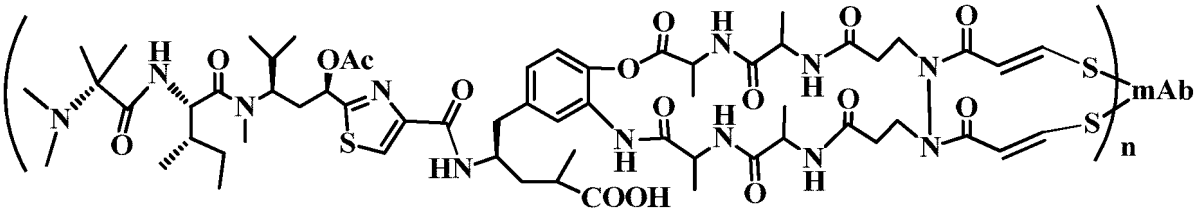
261,



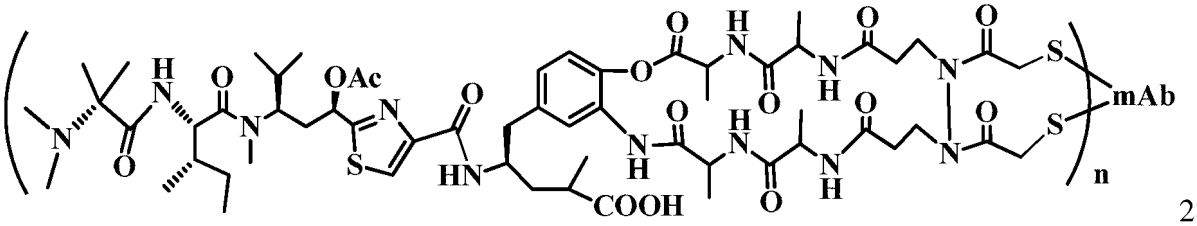
268,



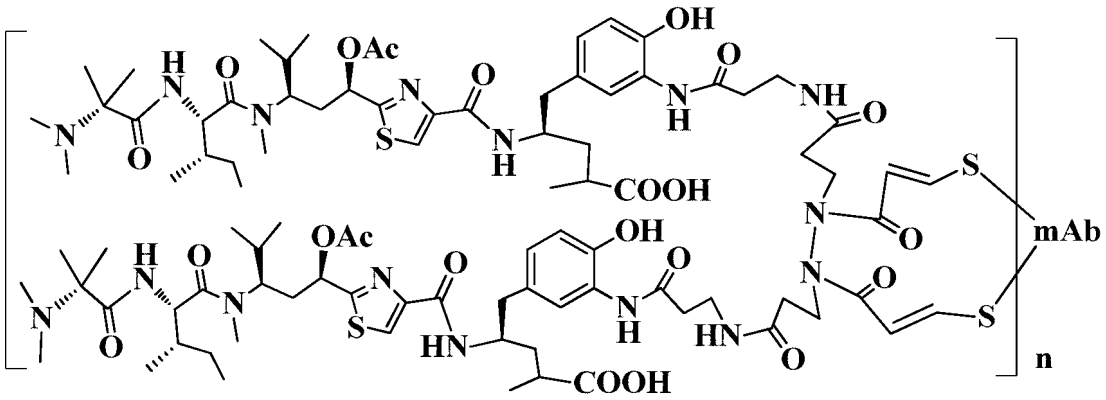
273,



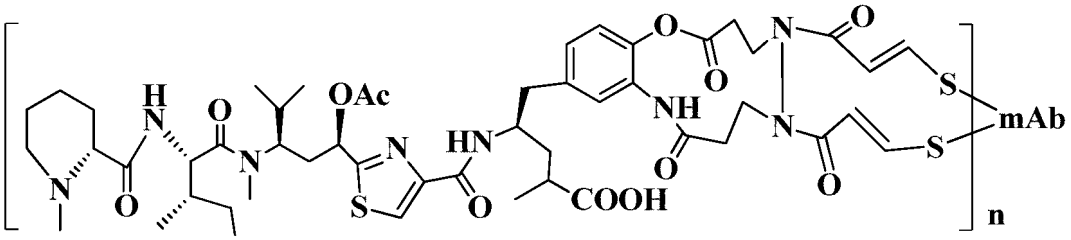
281,



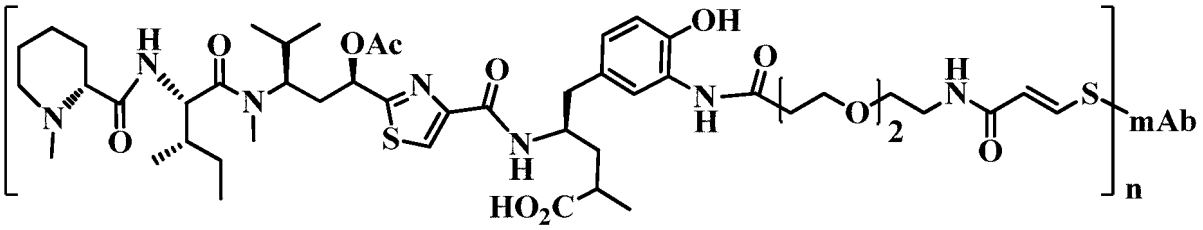
289,



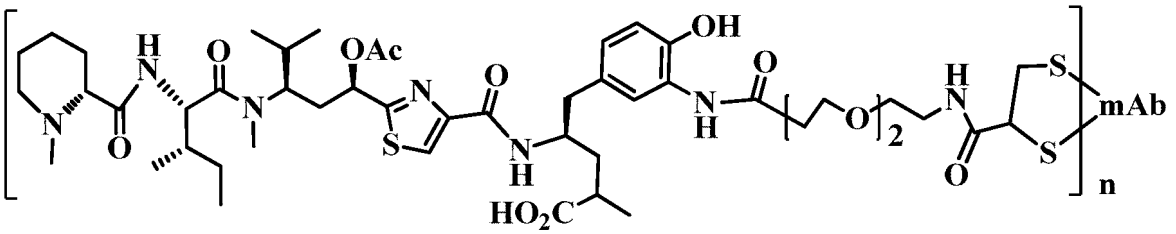
293,



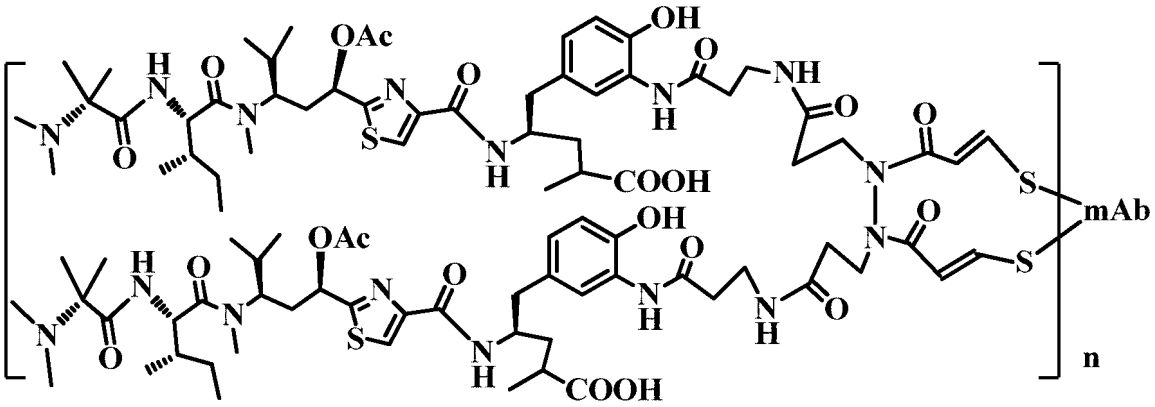
296,



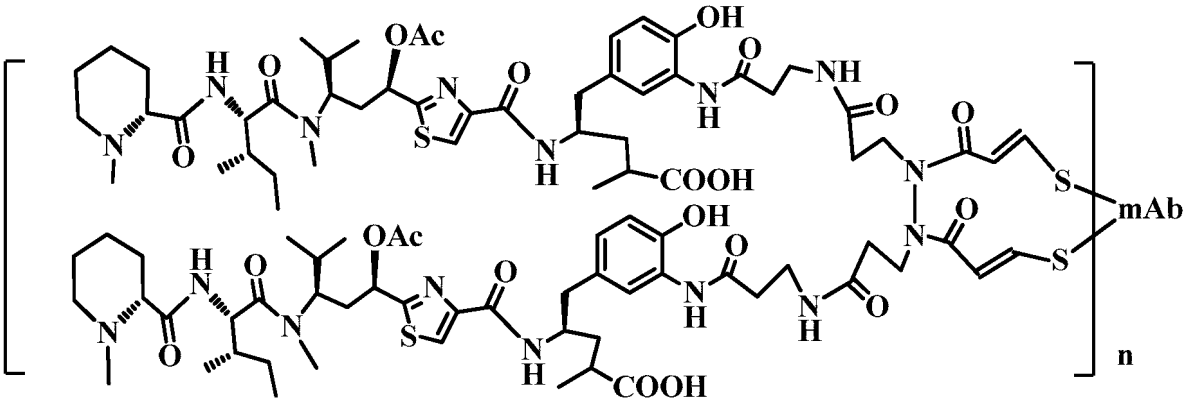
307,



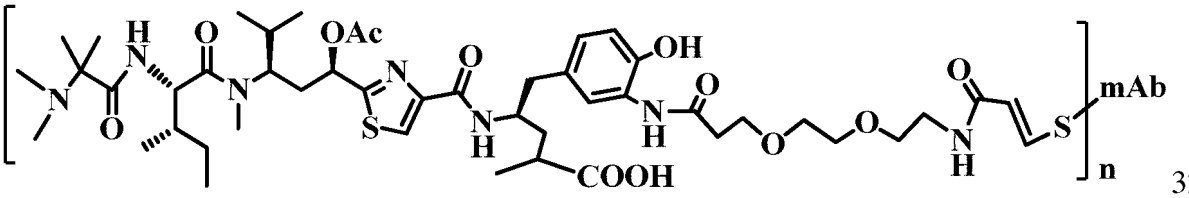
308,



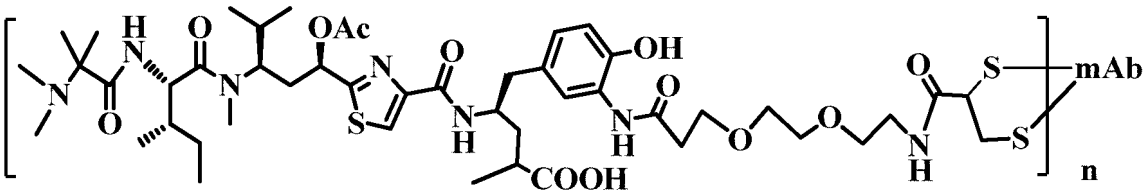
313,



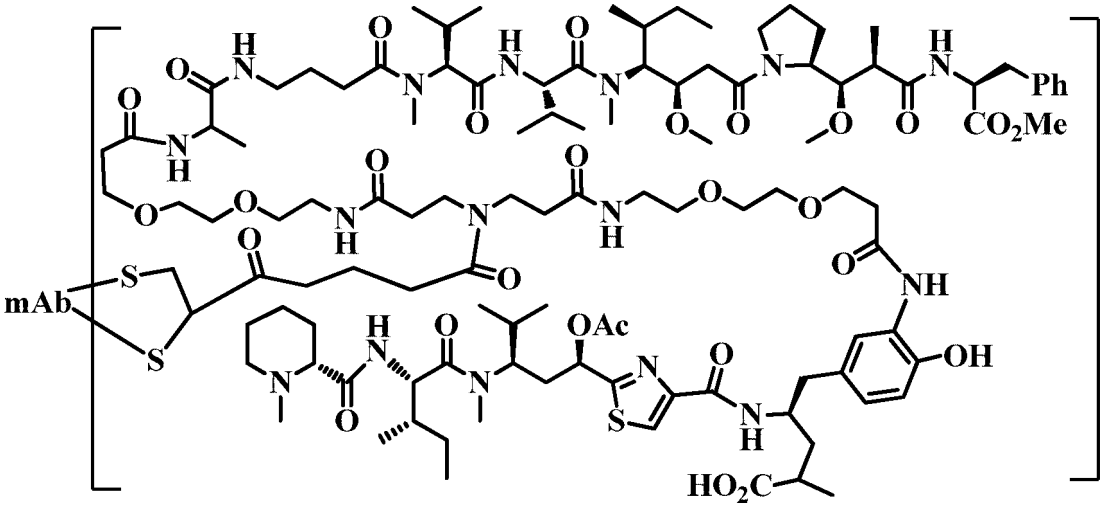
318,



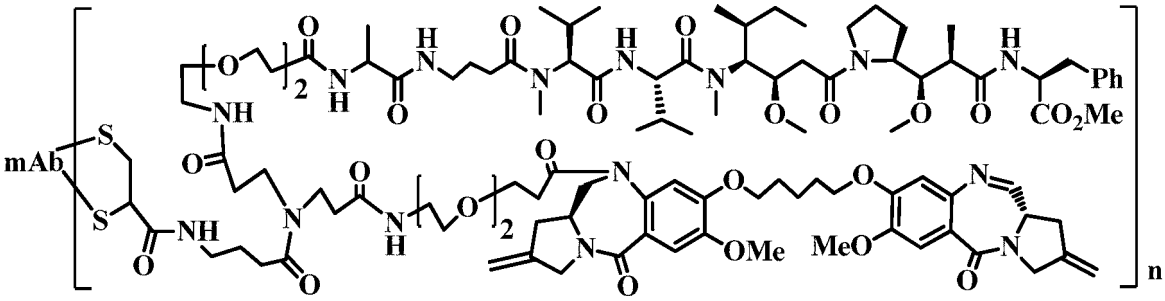
326,



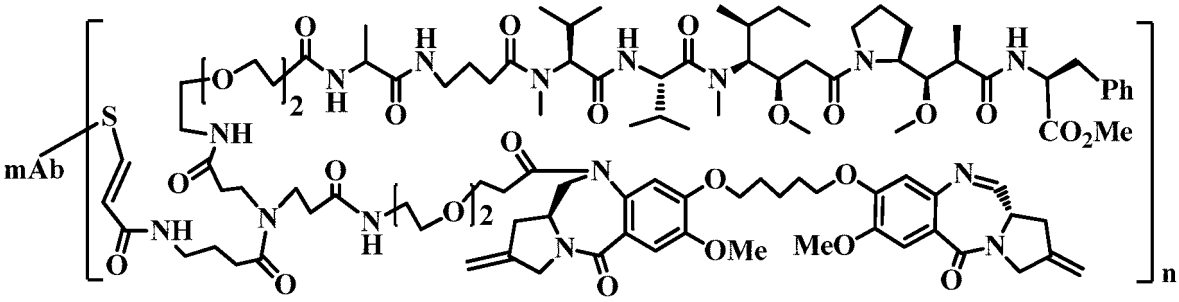
327



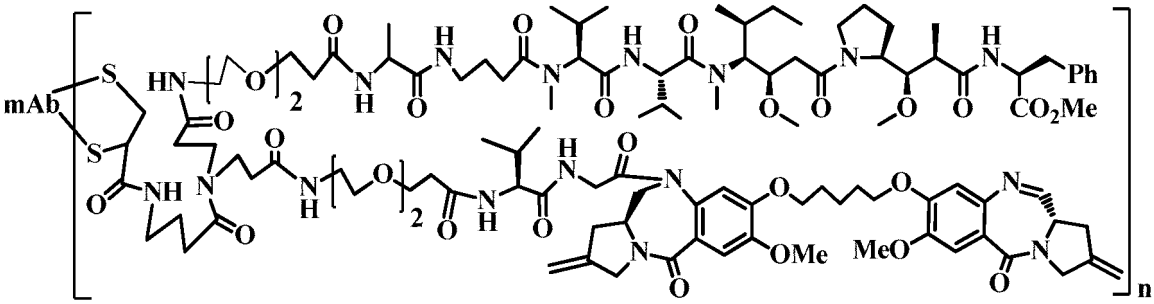
339



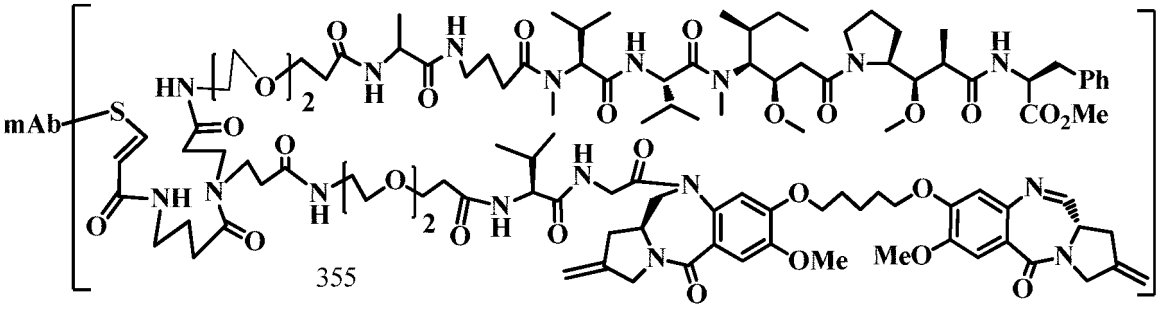
344,



345,

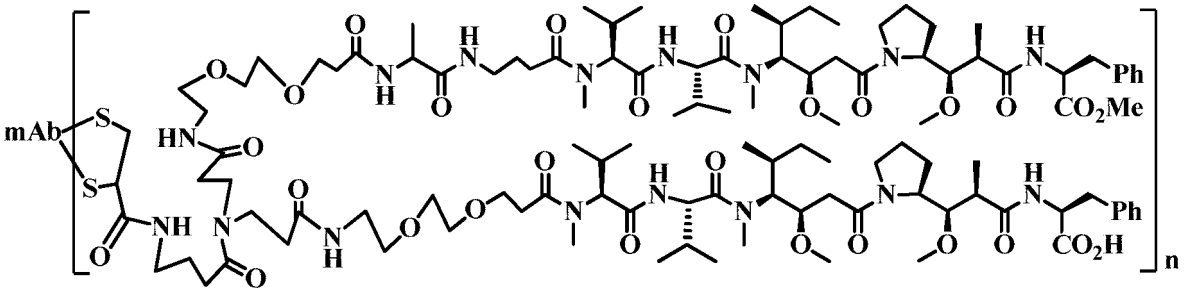


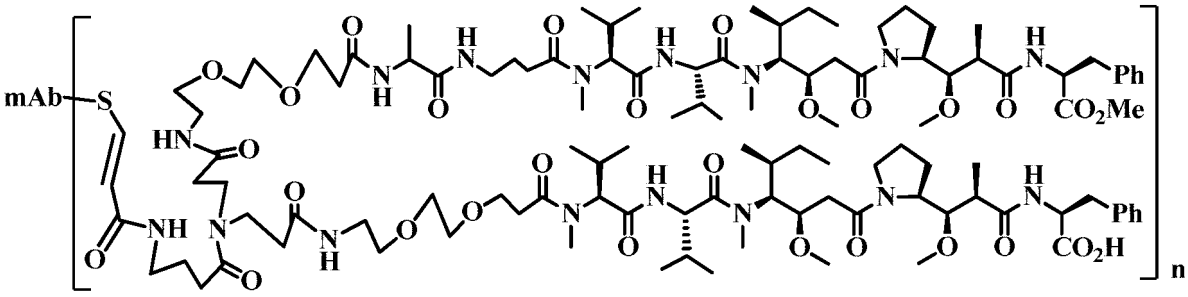
354,

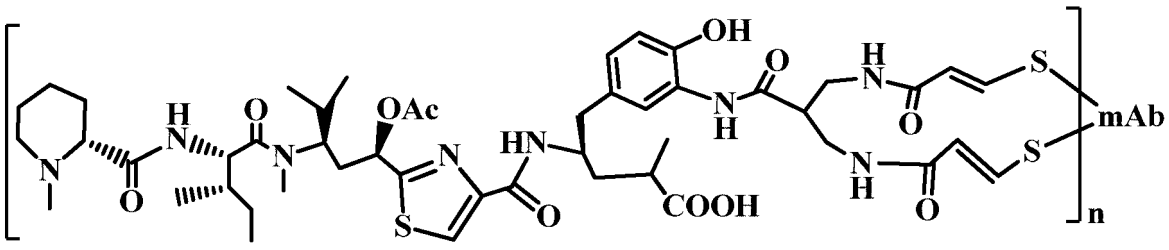


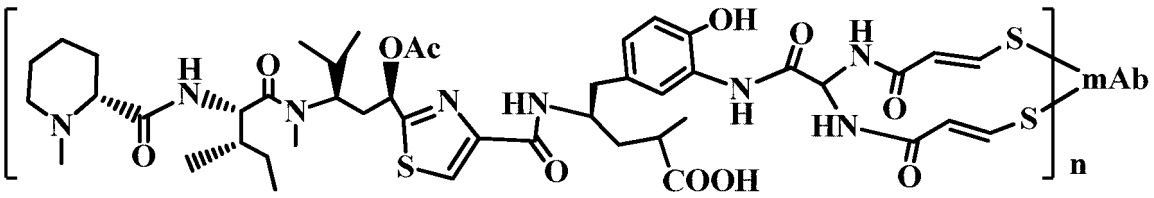
355

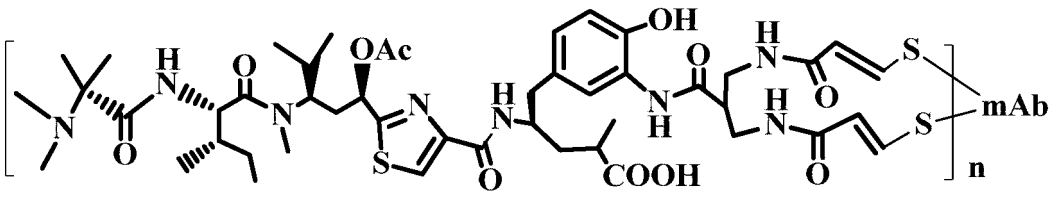
355,

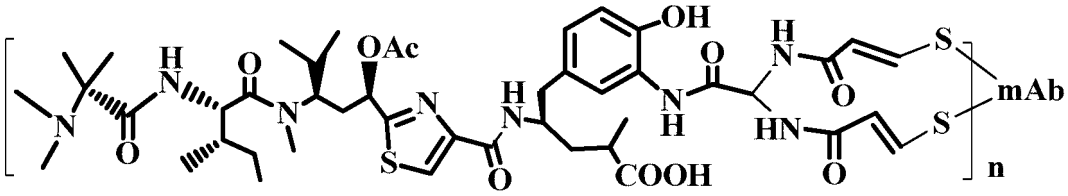

360,

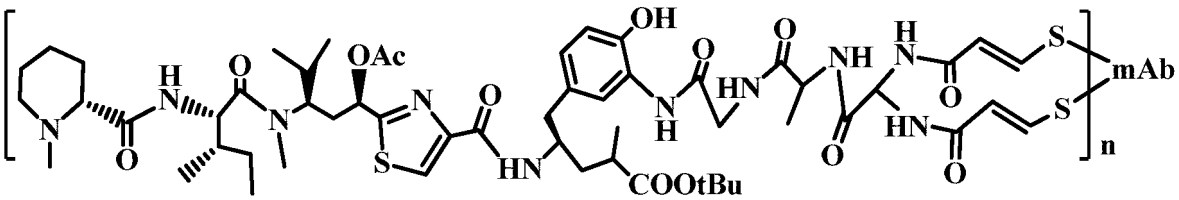

361,

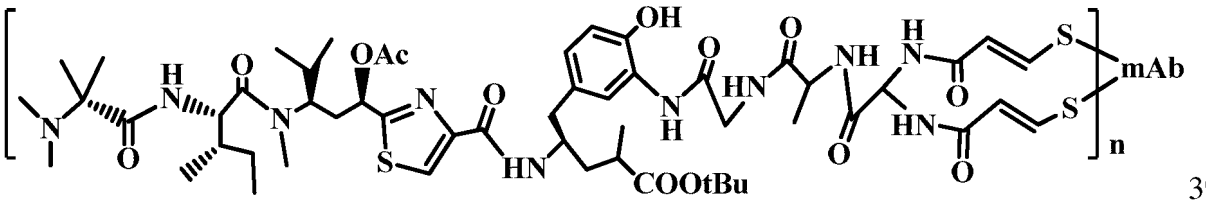

371,


377,

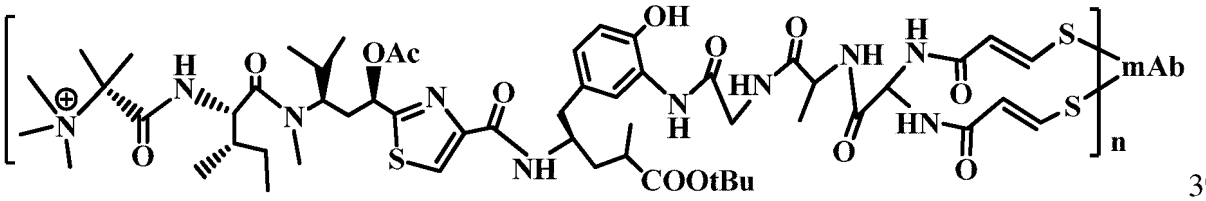

379,


381,

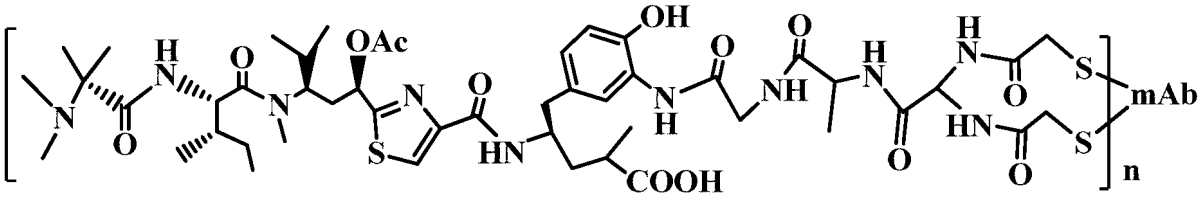

391,



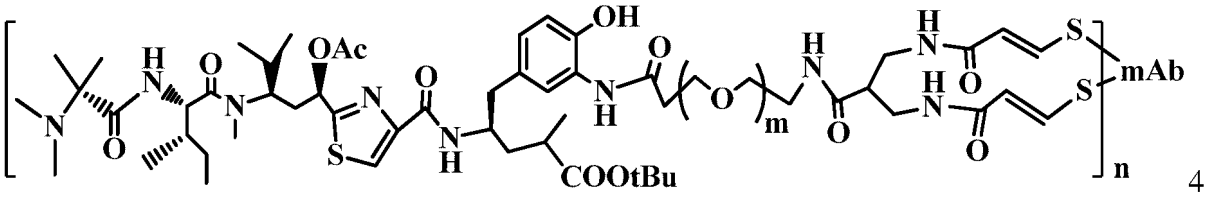
393,



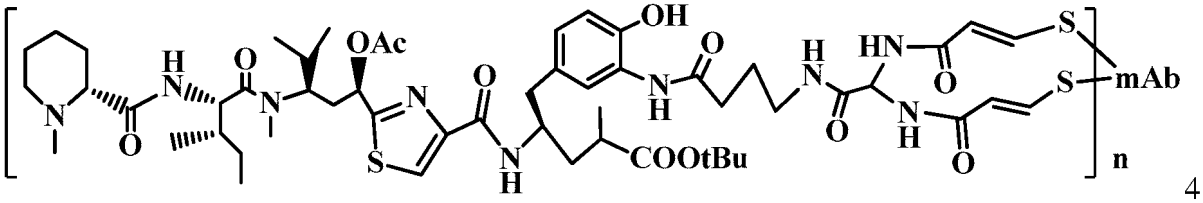
395,



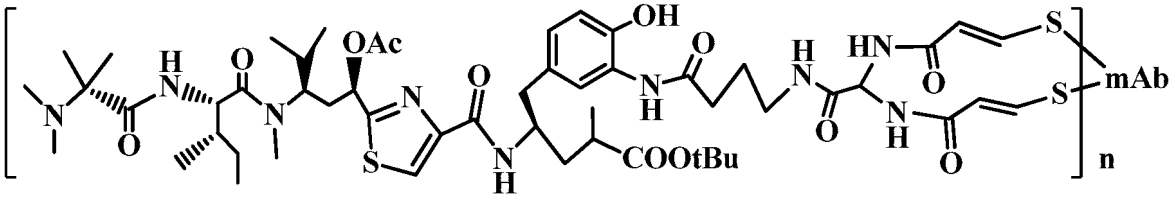
404,



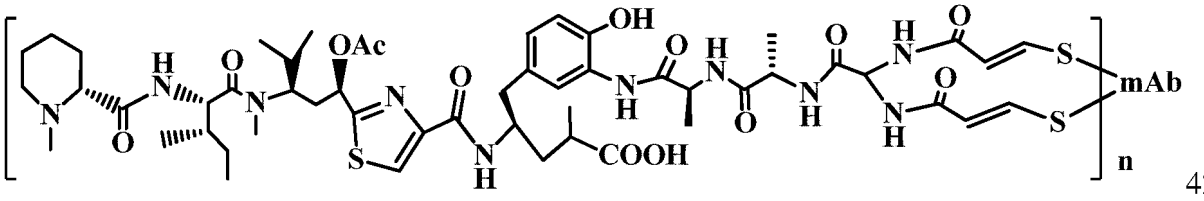
411,



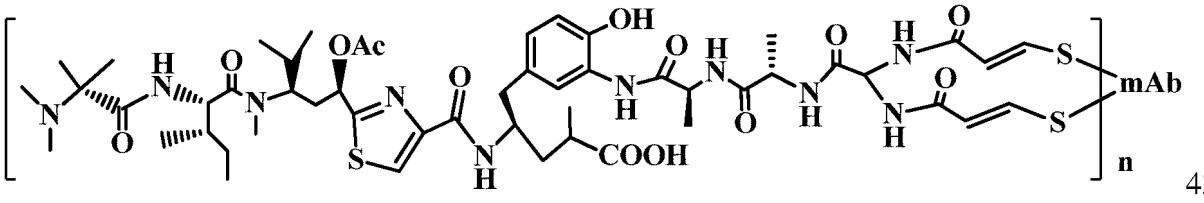
418,



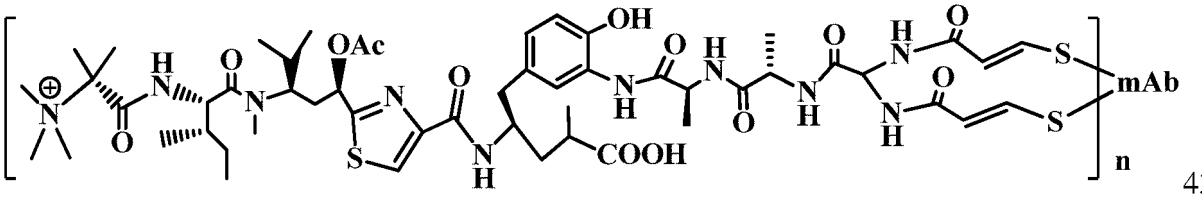
420,



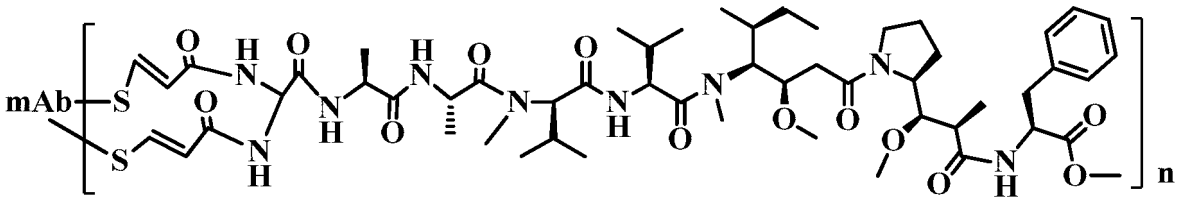
428,



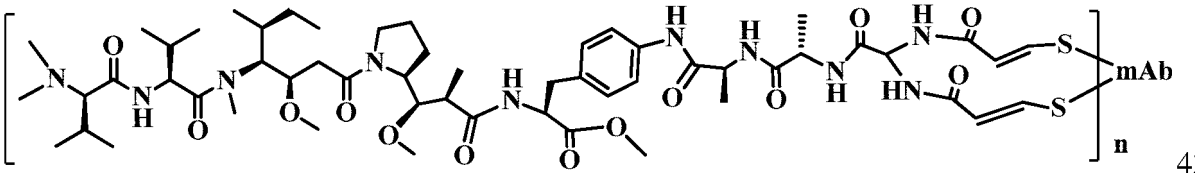
430,



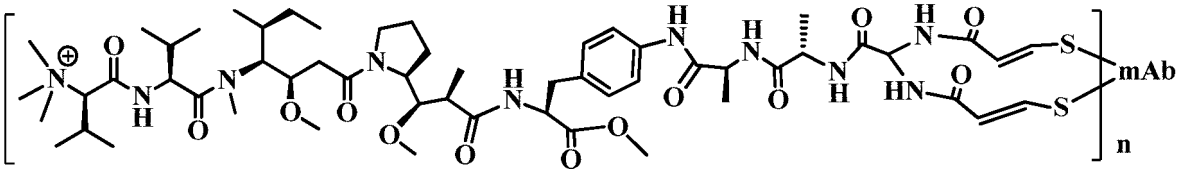
432,



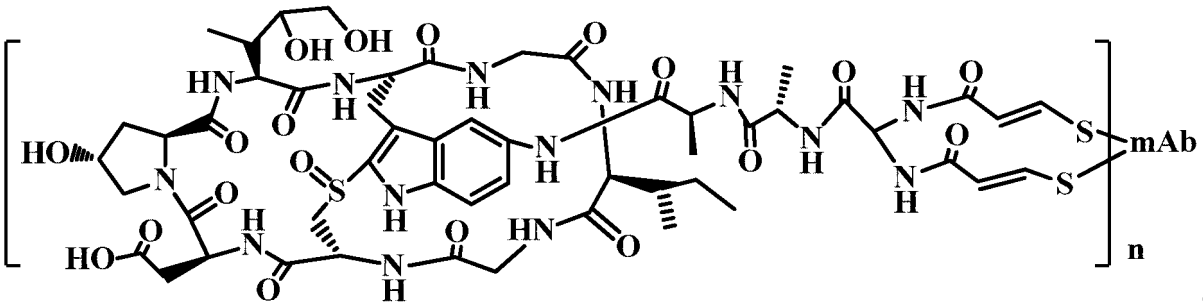
434,



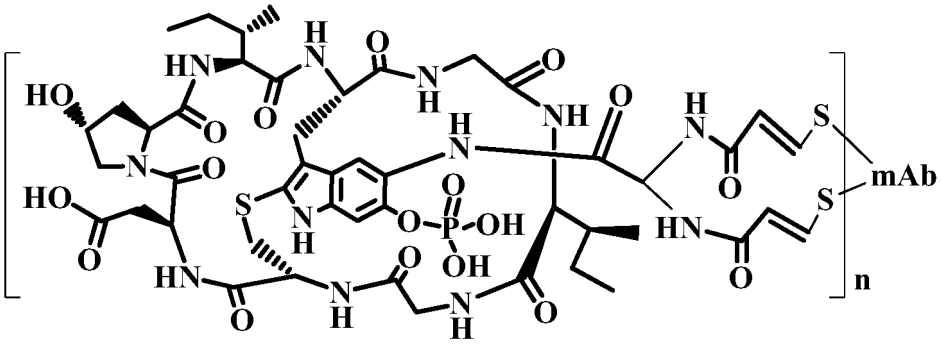
439,



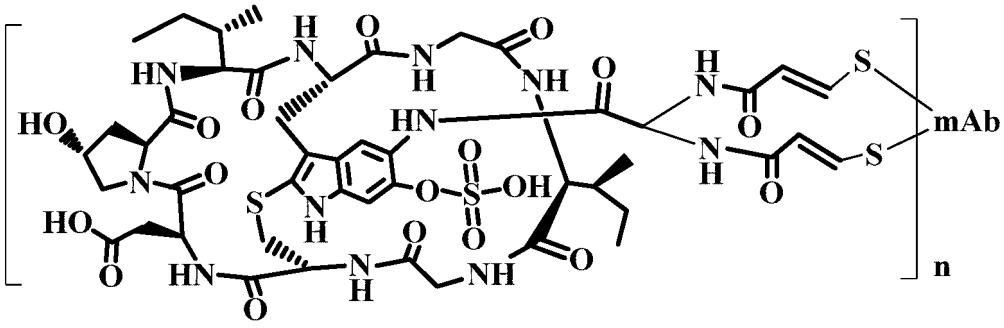
443,



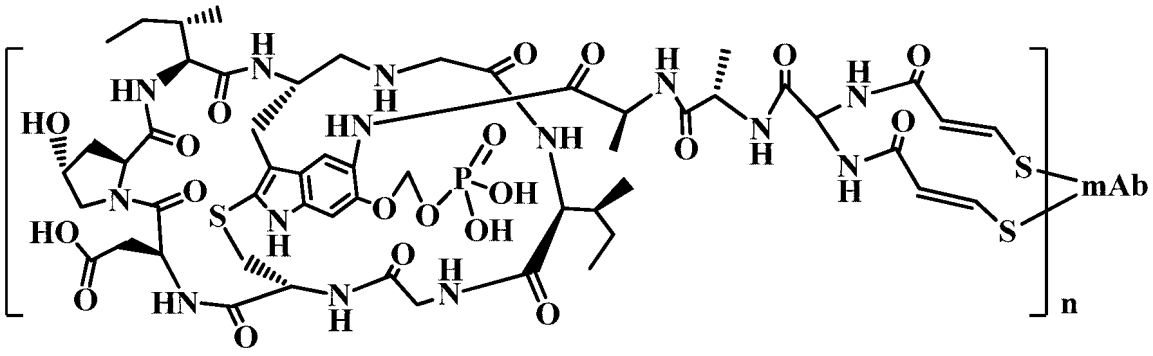
452,



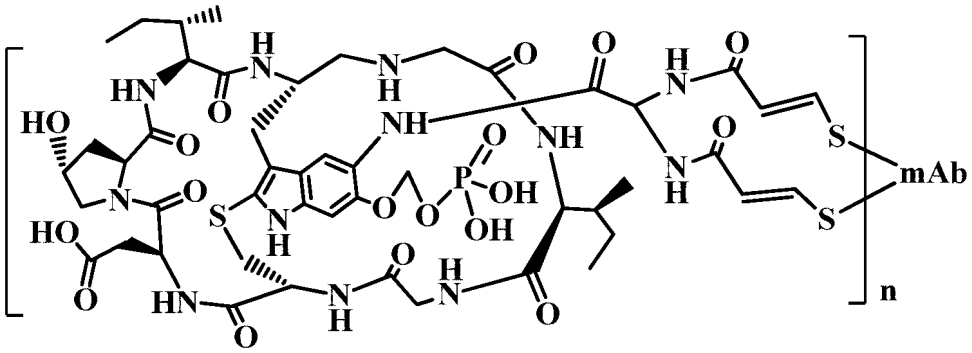
458



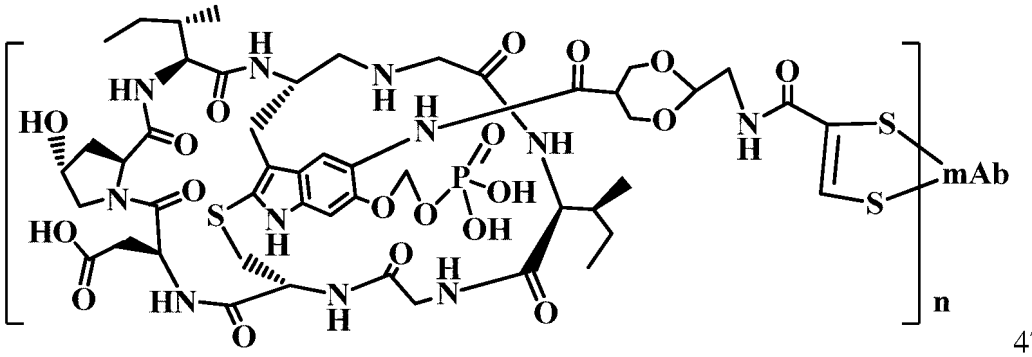
463



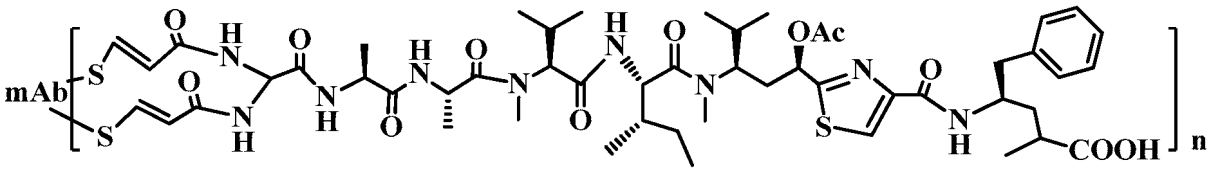
467



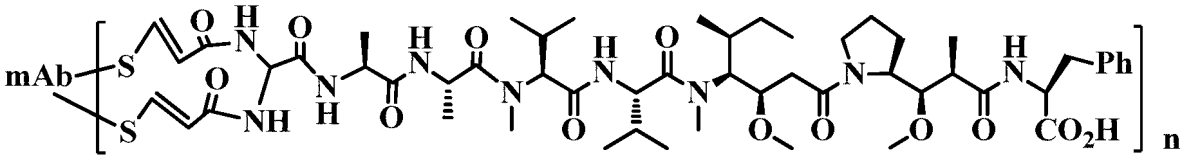
470



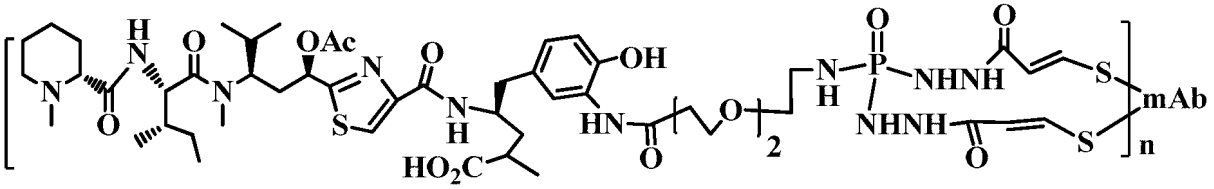
473



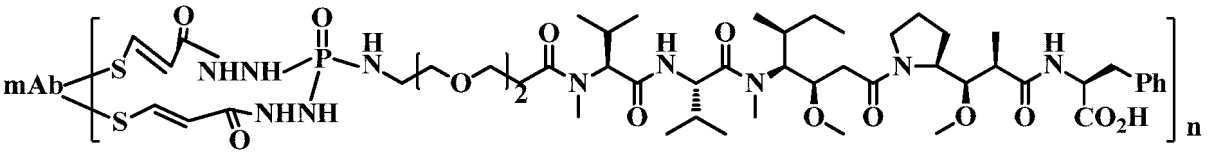
476



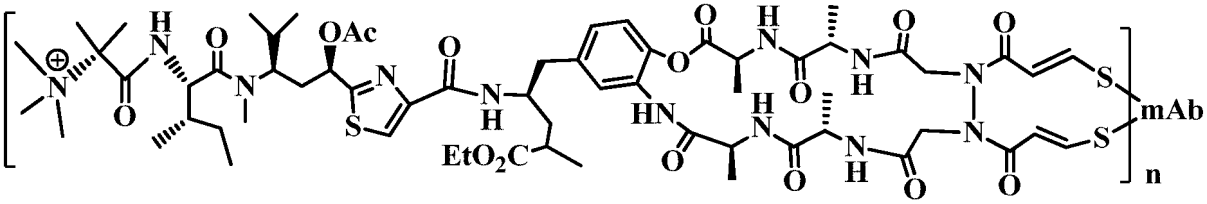
478



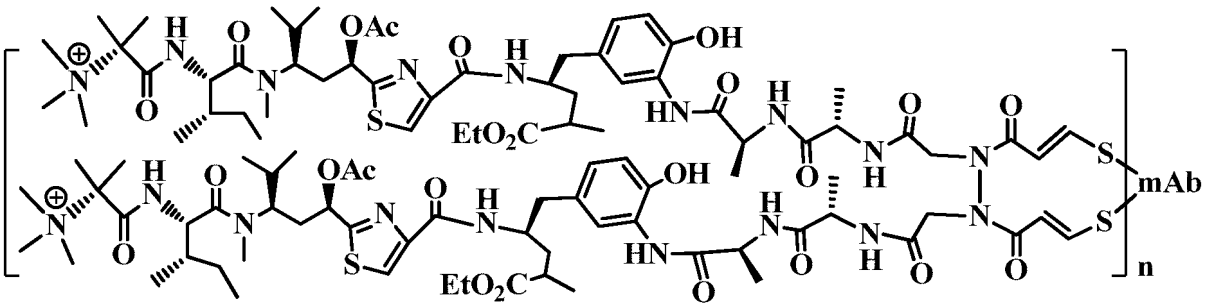
481



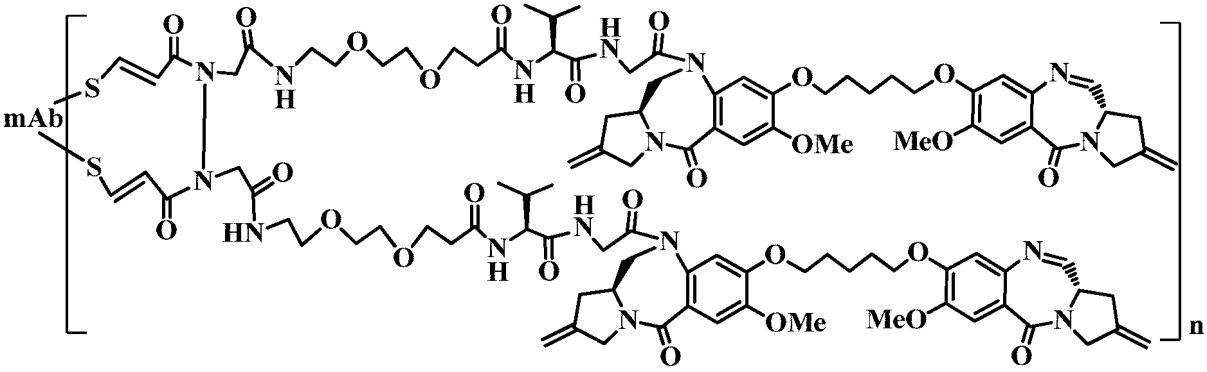
483



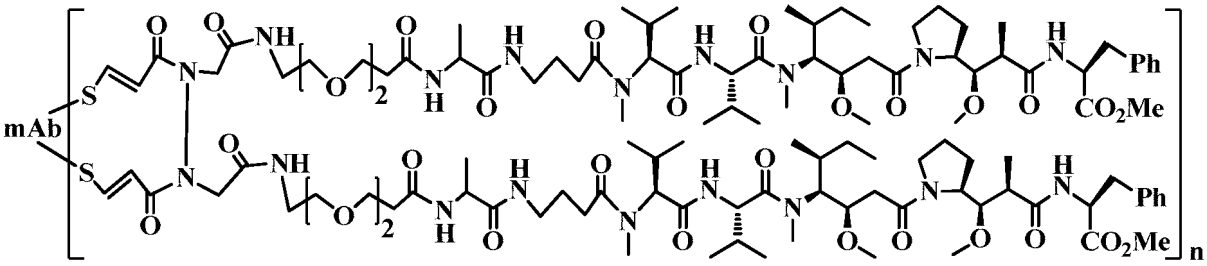
494



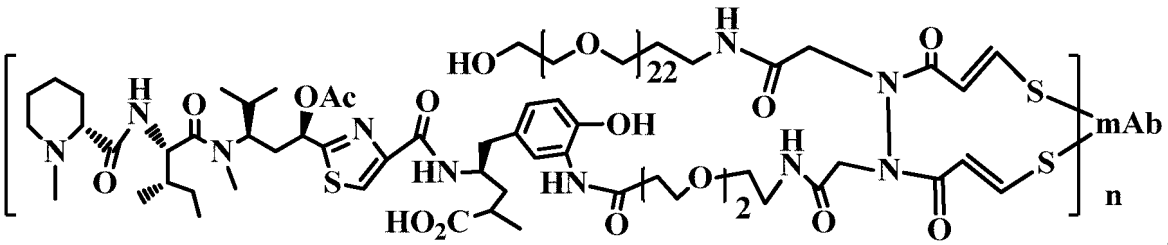
496



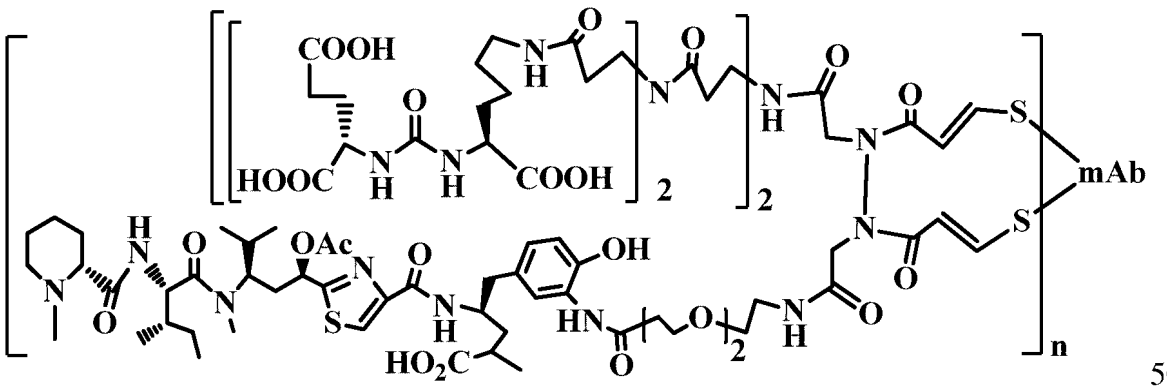
498,



500,



508,



506，

式中、

Ｒ’はＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル；

【化５５】

“═══”，

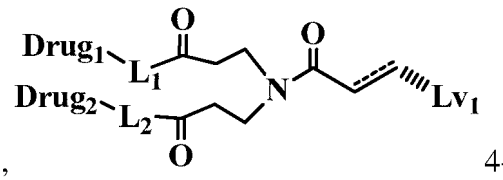
ｍ$_{1}$、ｍ$_{2}$、ｐ、ｄｒｕｇ、Ｚ$_{3}$、ｄｒｕｇ$_{1}$、ｄｒｕｇ$_{2}$、ｄｒｕｇ$_{3}$、ｄｒｕｇ$_{4}$、ｄｒｕｇ$_{5}$、ｄｒｕｇ$_{6}$、ｄｒｕｇ$_{7}$、ｄｒｕｇ８、ｄｒｕｇ$_{1}$’、ｍ、及びｎは、請求項１及び２と同じ定義である；

Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、Ｌ$_{4}$、Ｌ$_{5}$、Ｌ$_{6}$、Ｌ$_{7}$、及びＬ$_{8}$は独立して、請求項１のＬ$_{1}$と同じ定義である。

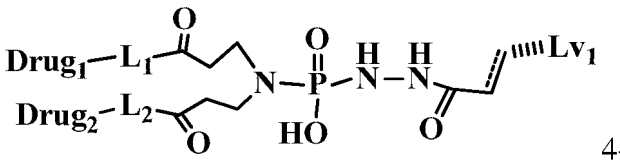
【請求項３８】

以下の式４－１、４－２、４－３、４－４、４－５、４－６、４－７、４－８、４－９、４－１０、４－１１、４－１２、４－１３、４－１４、４－１５、４－１６、４－１７、１７、２７、３１、４４、５２、５４、６３、６８、７７、８０、８２、８５、８７、９２、９４、９６、１００、１０２、１１０、１１５、１２３、１２６、１４０、１４３、１４５、１５３、１６６、１７２、２１９、２３１、２３３、２３７、２６０、２６７、２７２、２８０、２８８、２９２、２９５、３０６、３１２、３１４、３２５、３３８、３４３、３５３、３５９、３７０、３７６、３７８、３８０、３９０、３９２、３９４、４０３、４１０、４１７、４１９、４２７、４２９、４３１、４３３、４３８、４４２、４５１、４５７、４６２、４６６、４６９、４７２、４７５、４７７、４８０、４８２、４９３、４９５、４９７、４９９、５０５、及び５０７を有する、請求項４に記載の化合物：

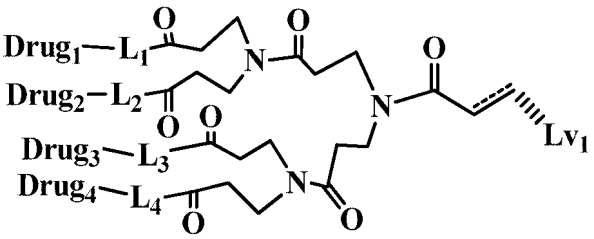
【化５６】



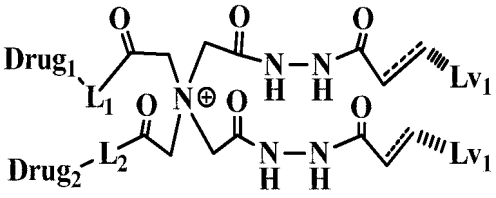
, 4-1,



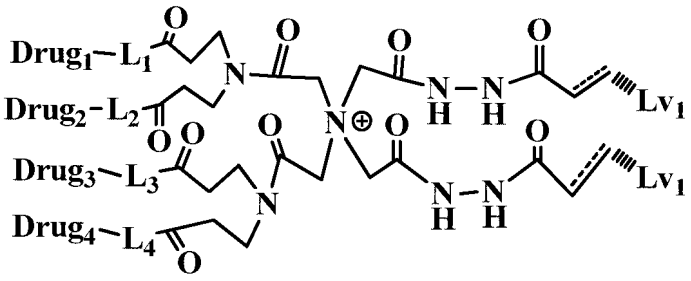
4-2,



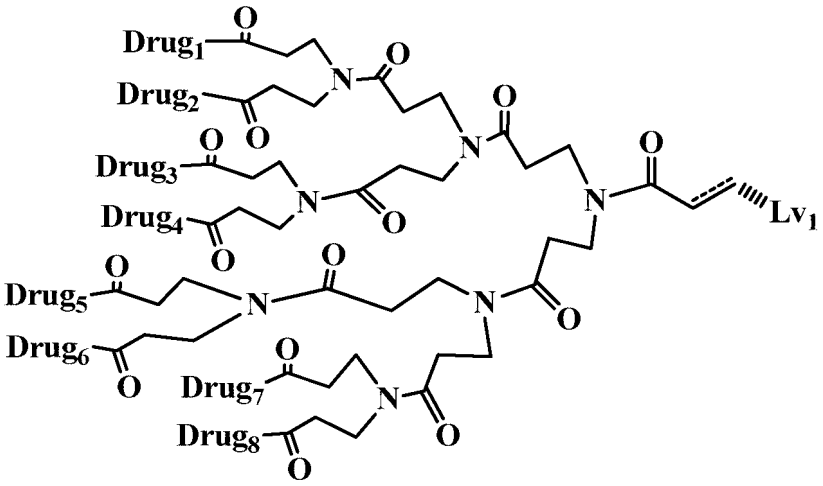
4-3,



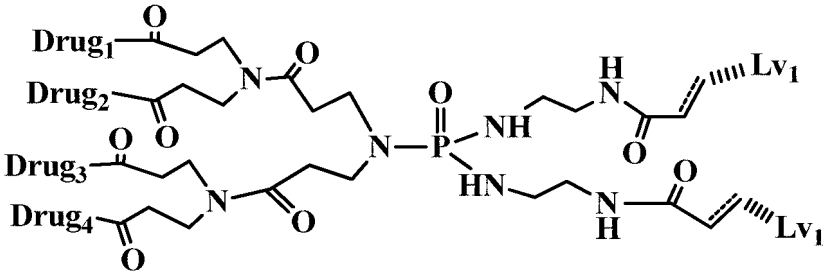
4-4,



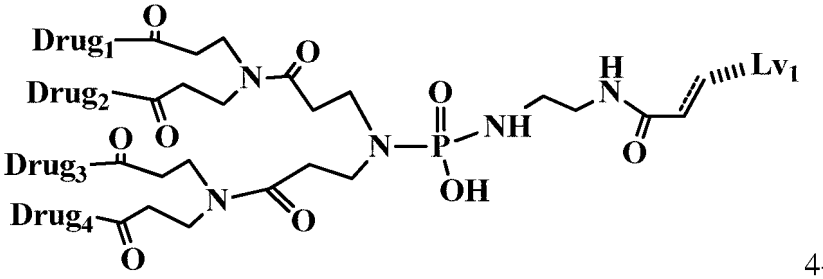
4-5,



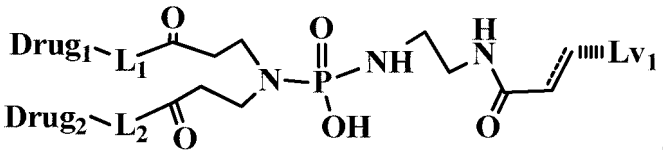
4-6,



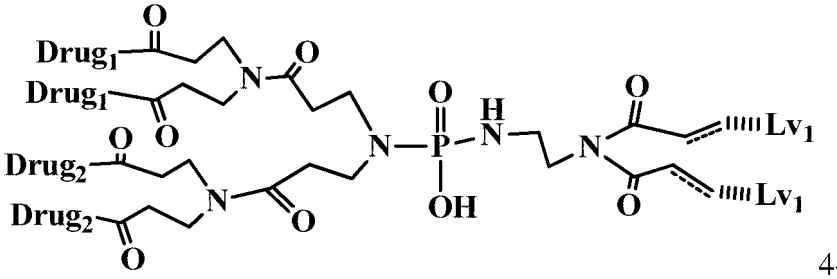
4-7,,



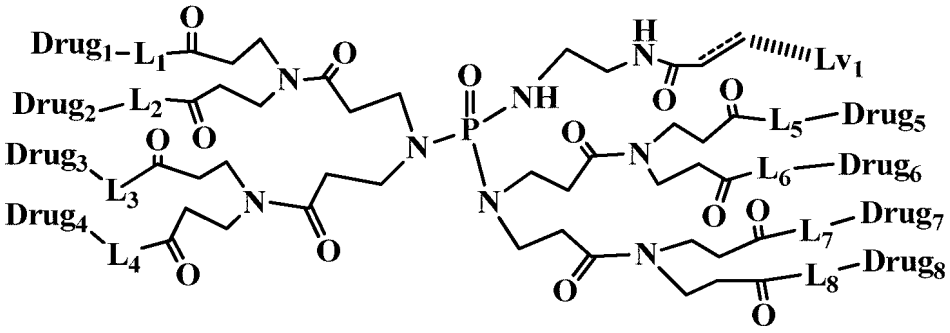
4-8,



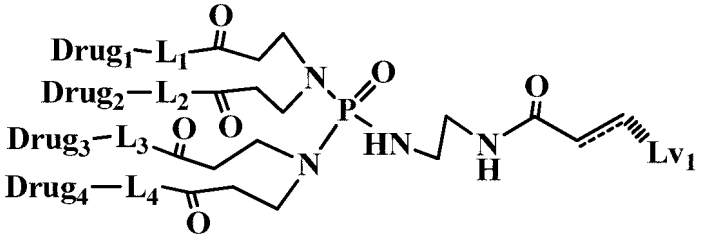
4-9,,



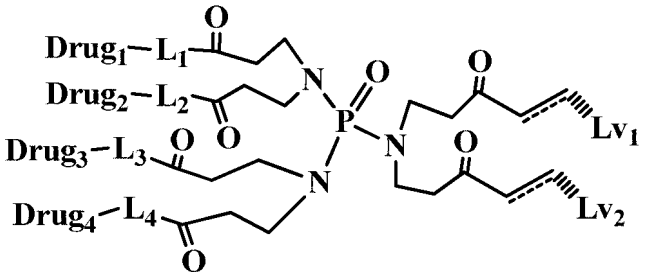
4-10,



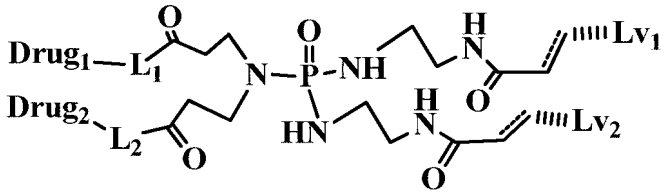
4-11,



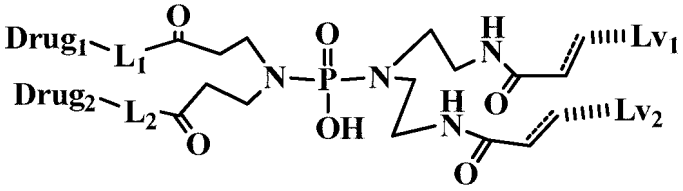
4-12,



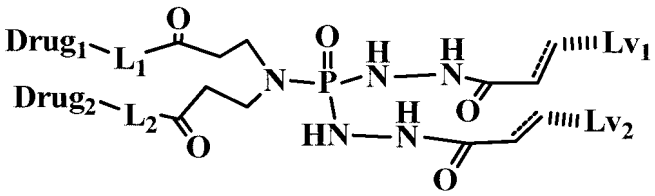
4-13,



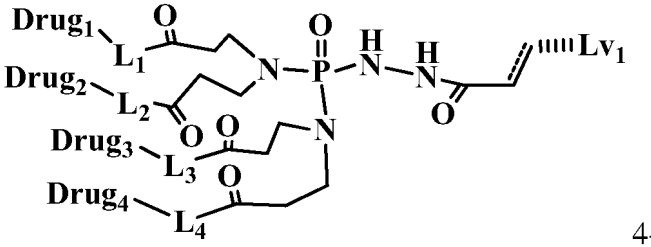
4-14,



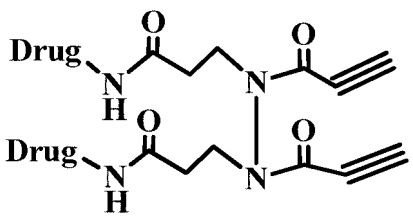
4-15,



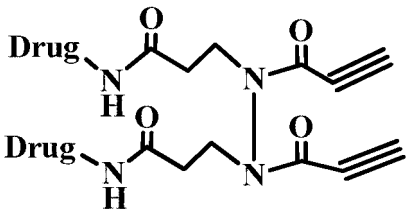
4-16



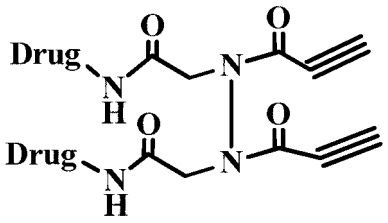
4-17,



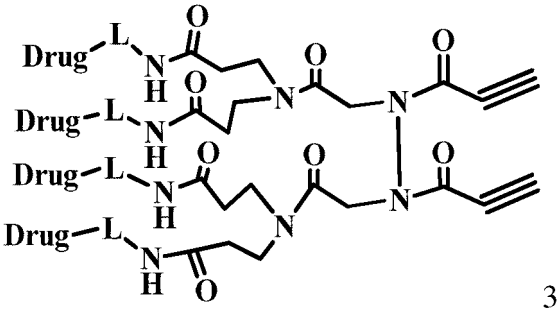
13,



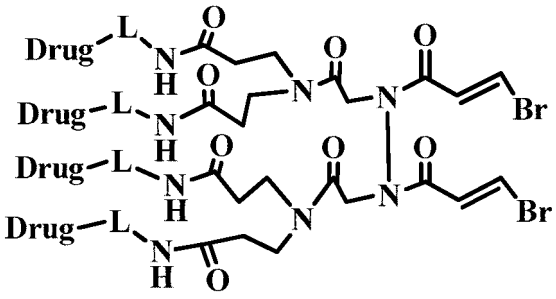
17,



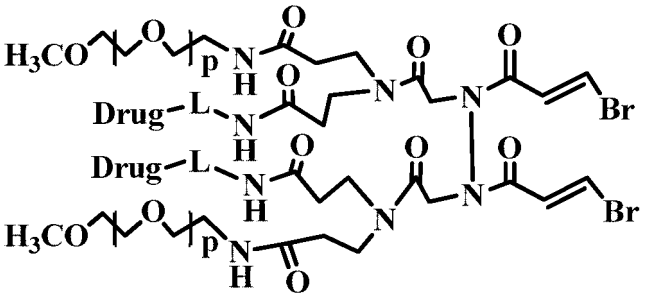
27,



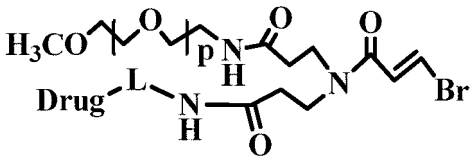
31,



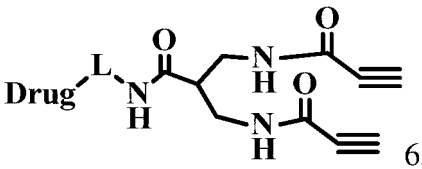
44,



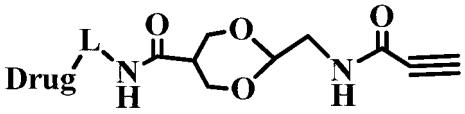
52,



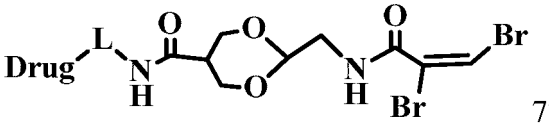
54,



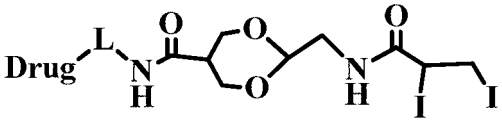
63,



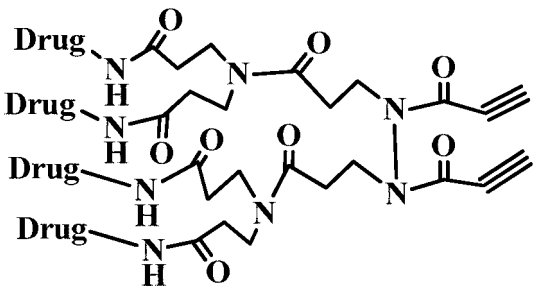
68,



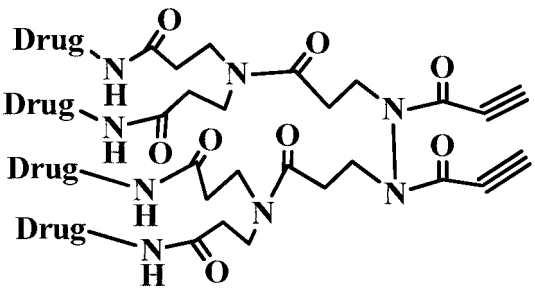
77,



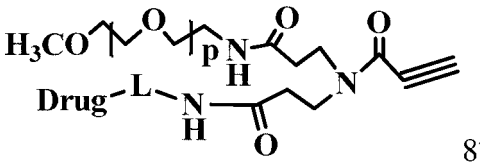
80,



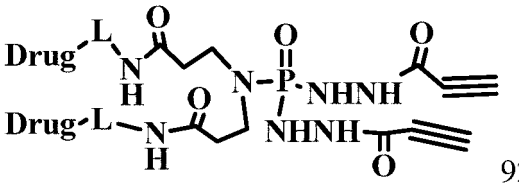
82,



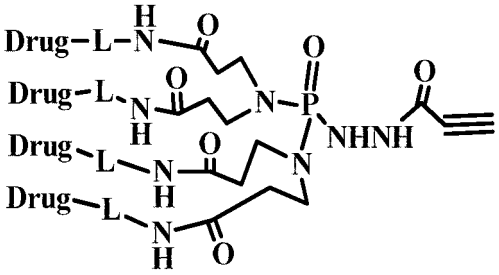
85,



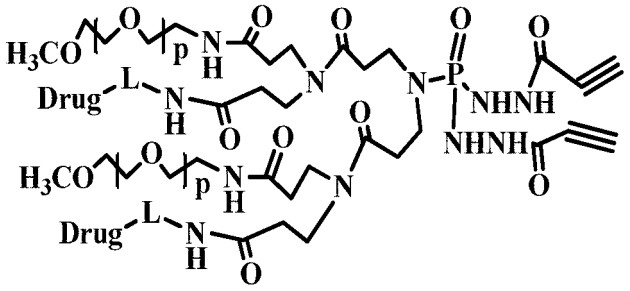
87,



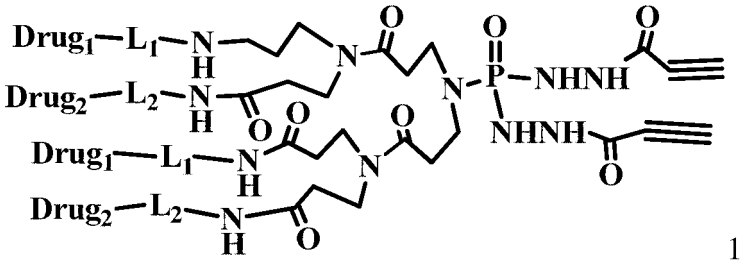
92,



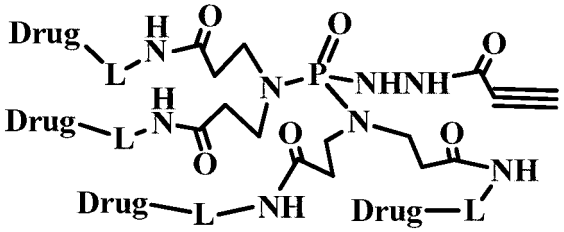
94,



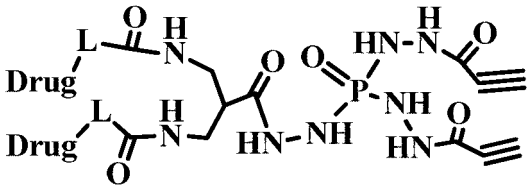
96,



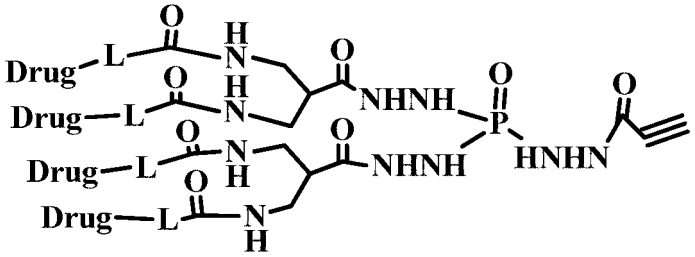
100,



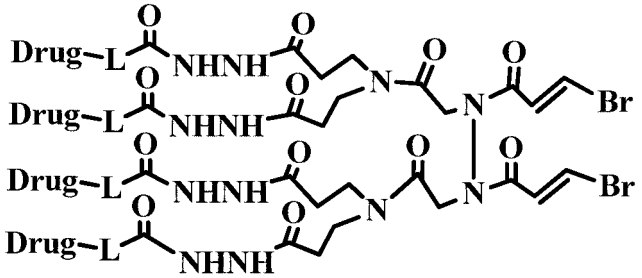
102,



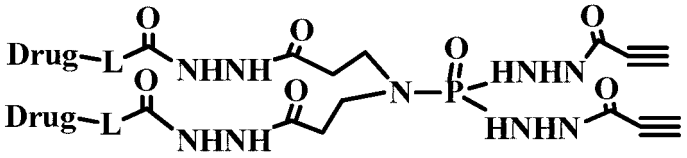
110,



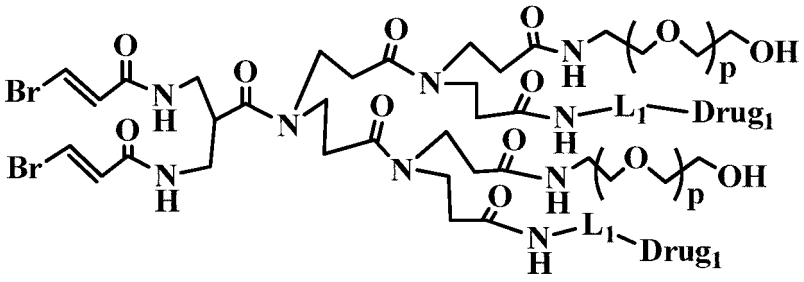
115,



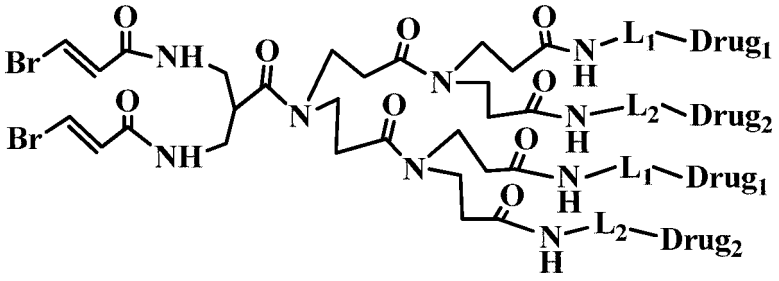
123,



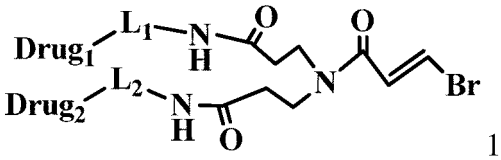
126,



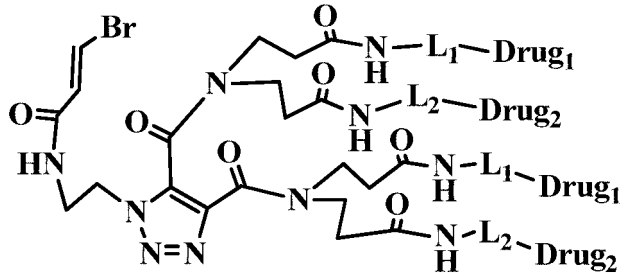
140,



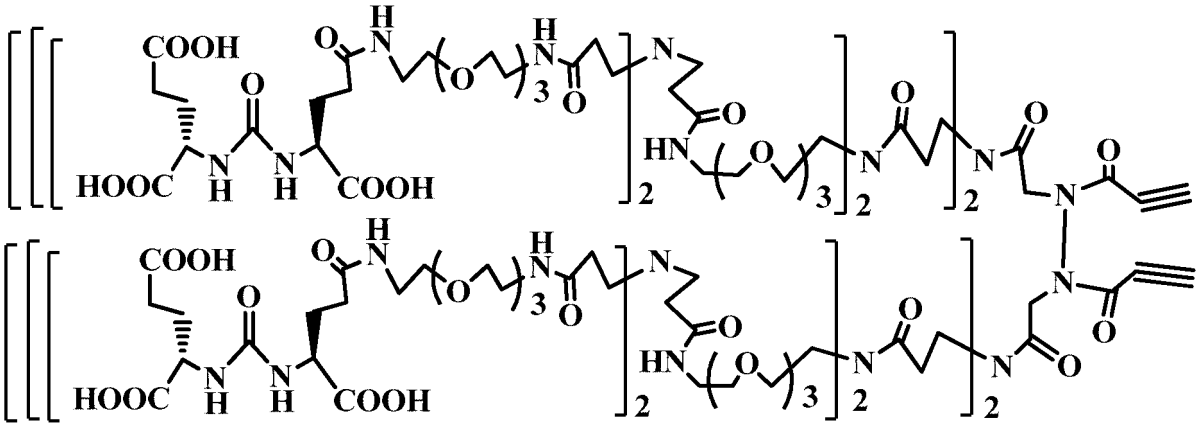
143,



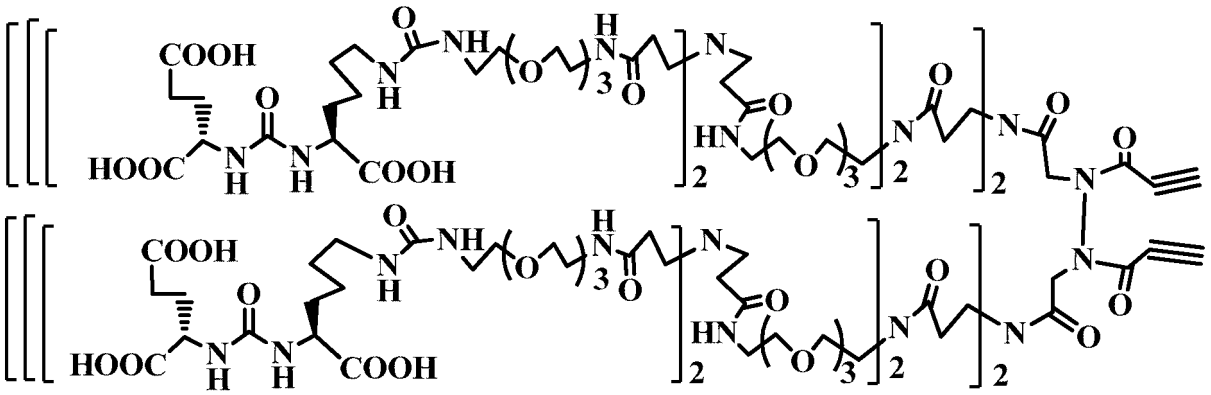
145,



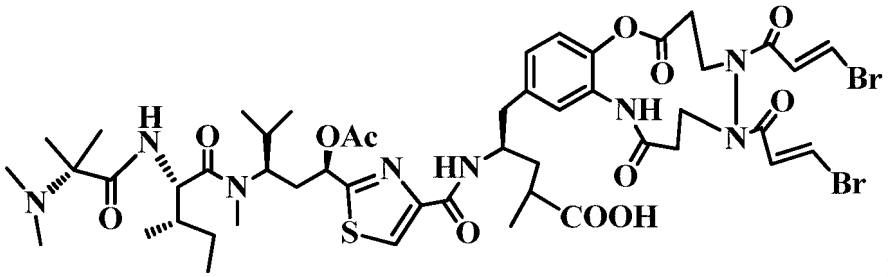
153,



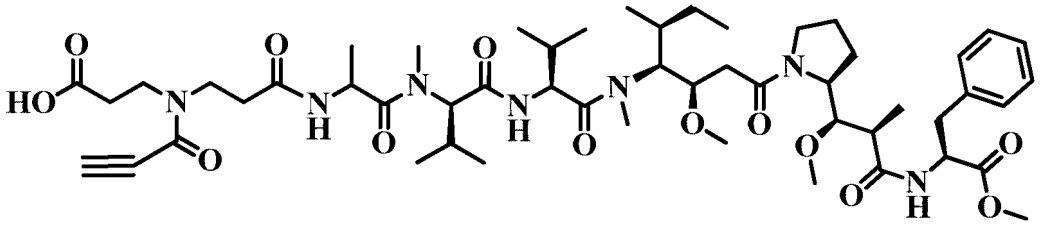
166,



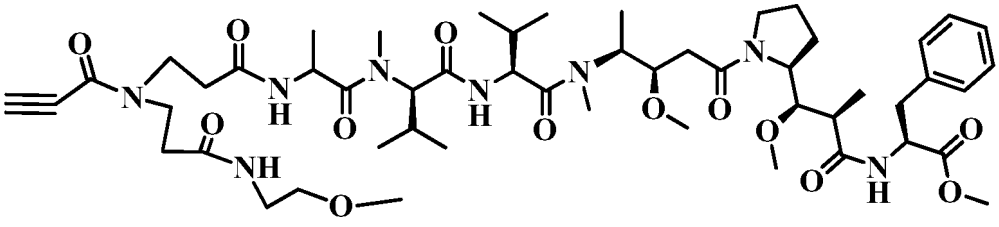
172,



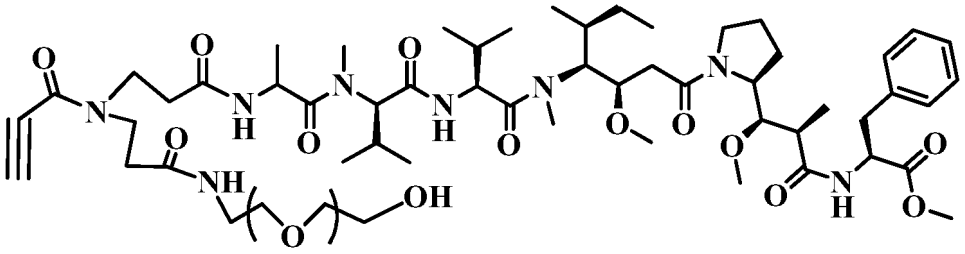
219,



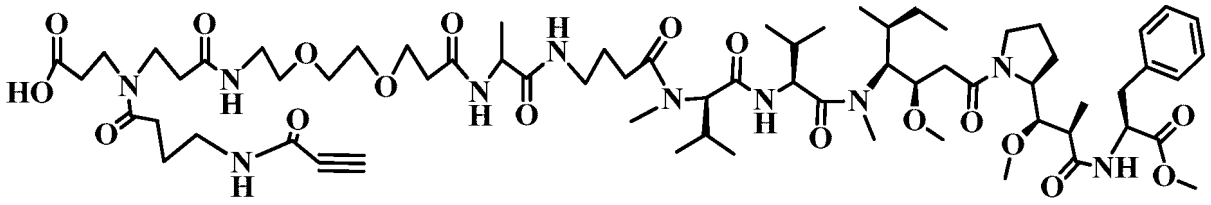
231,



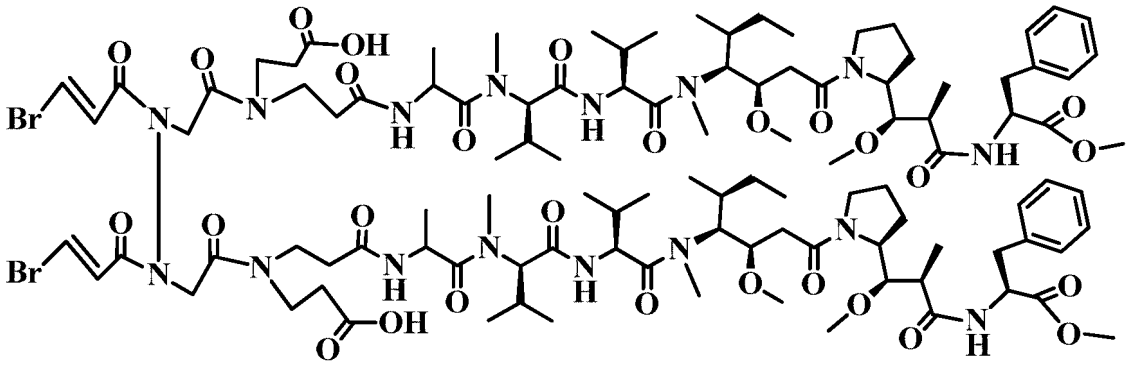
233,



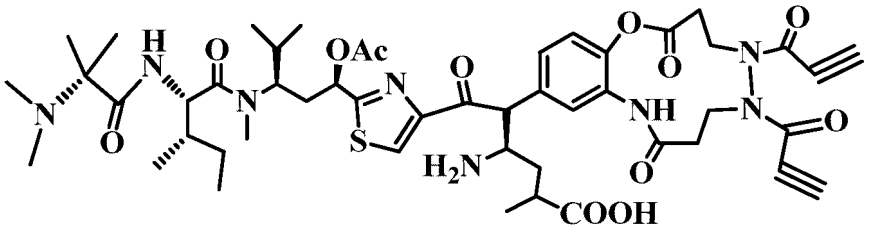
237,



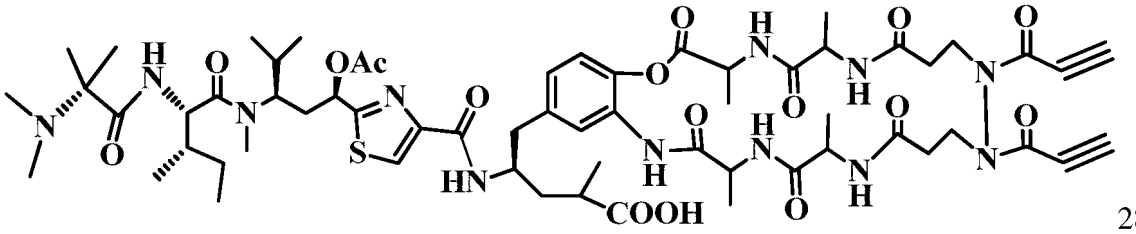
260,



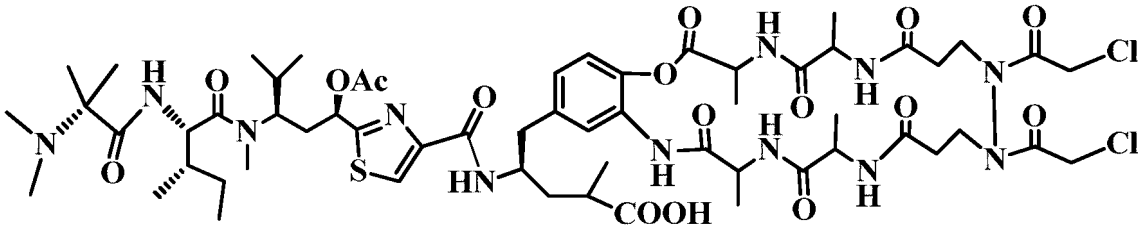
267,



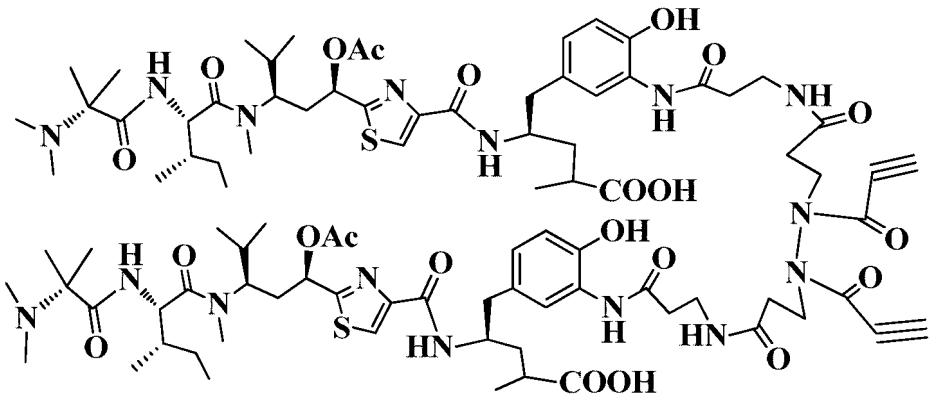
272,



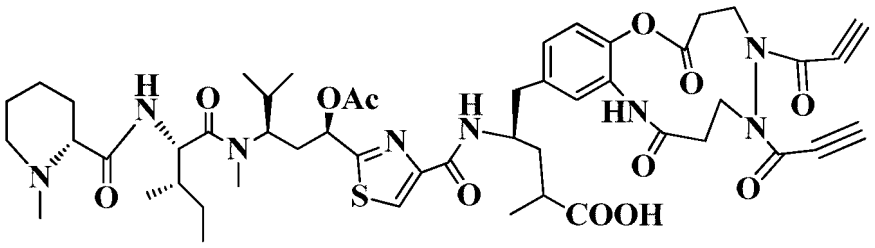
280,



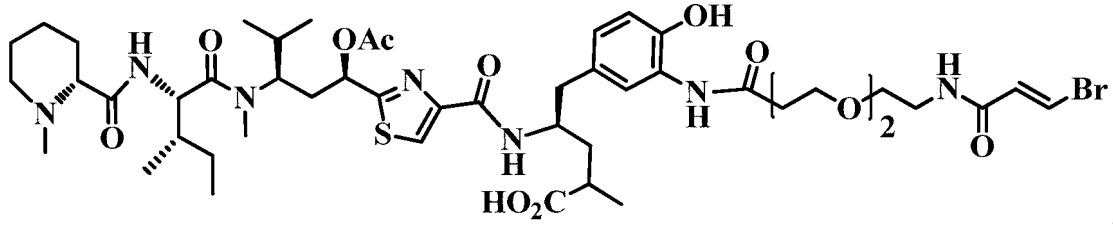
288,



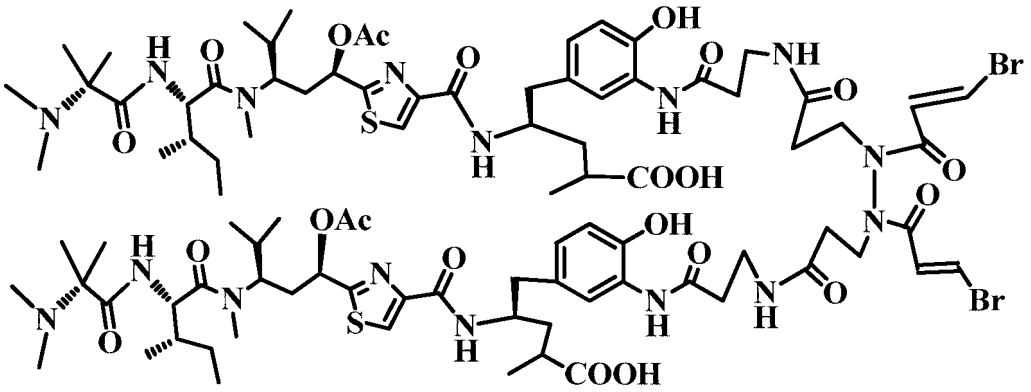
292,



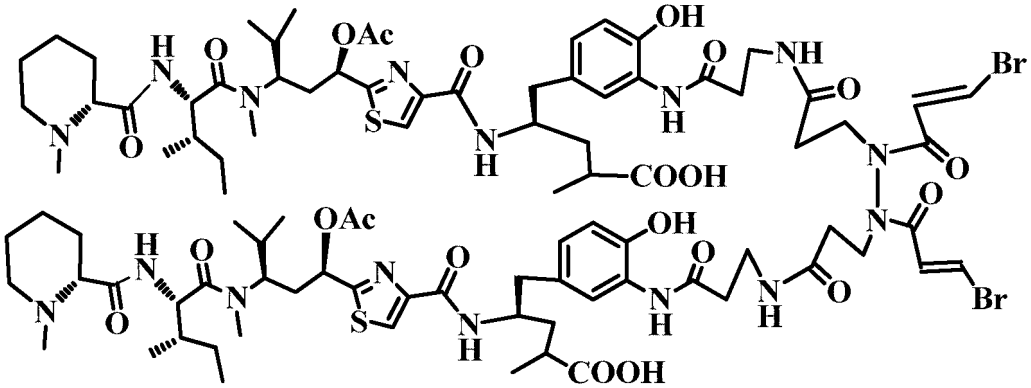
295,



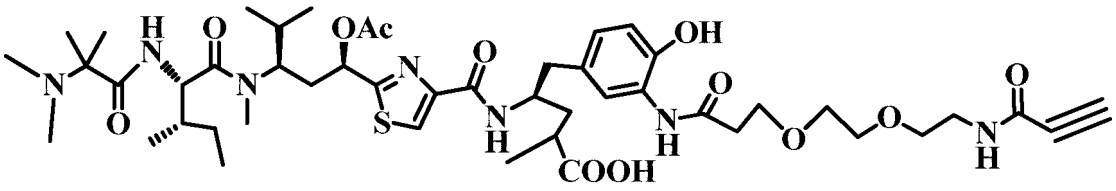
306,



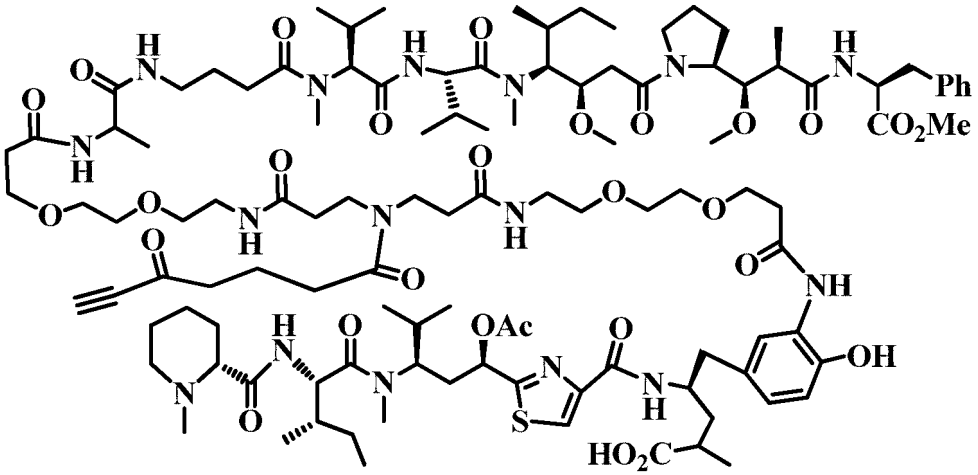
312,



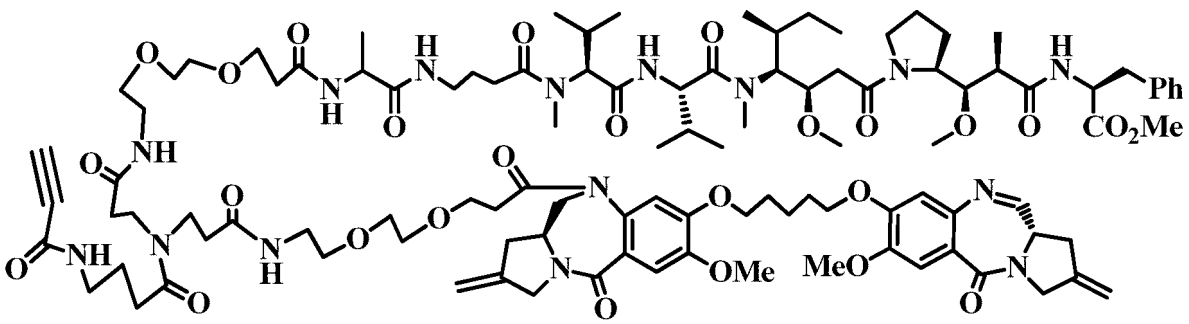
314,



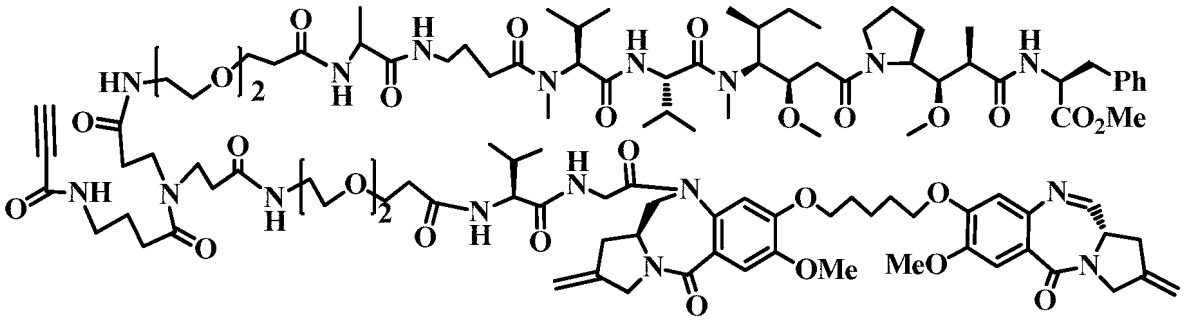
325,



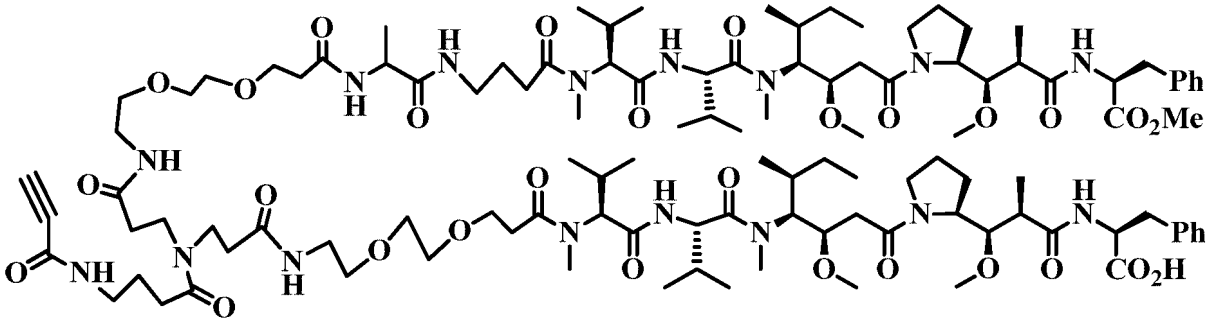
338,



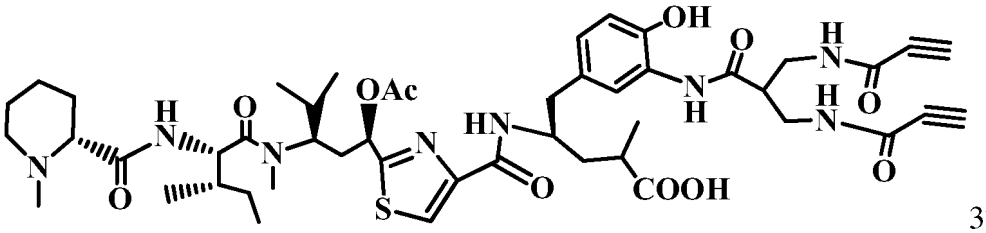
343,



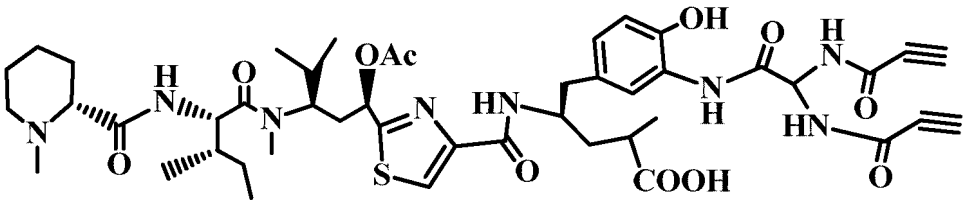
353 ,



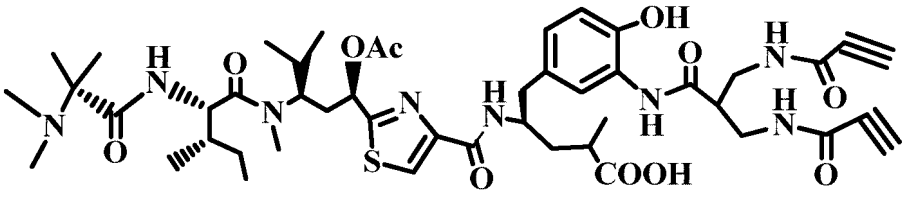
359,



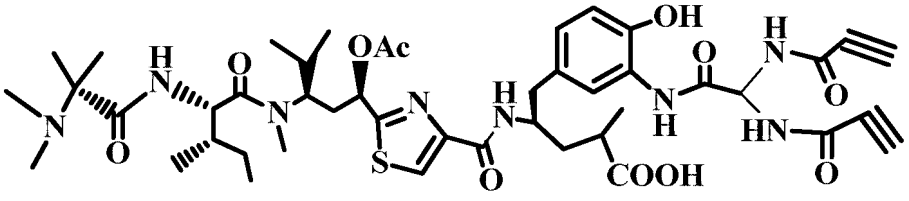
370,



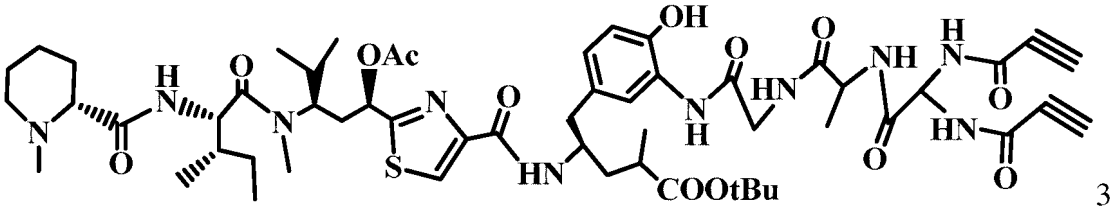
376



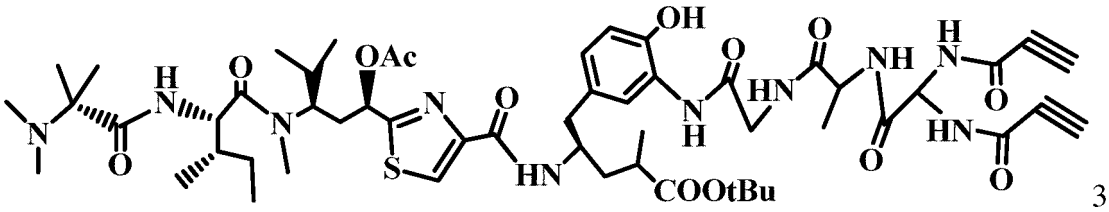
378,



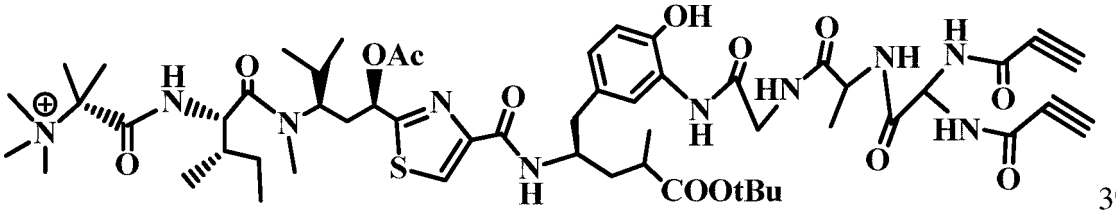
380,



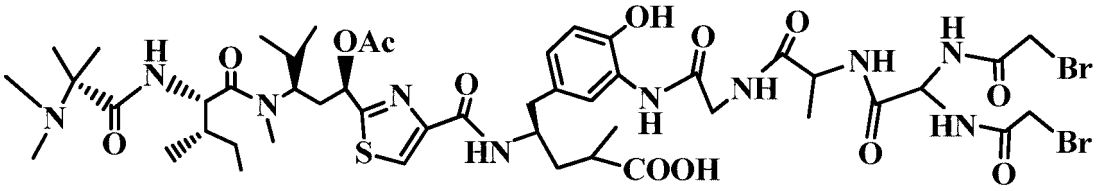
390,



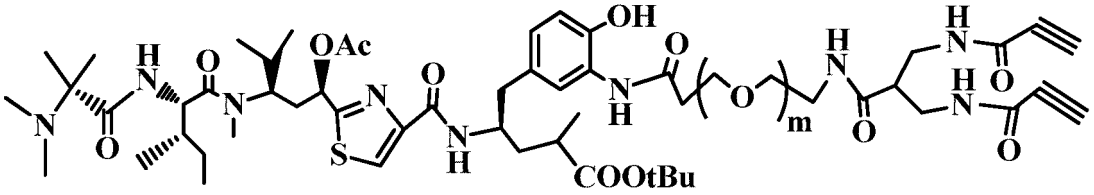
392,



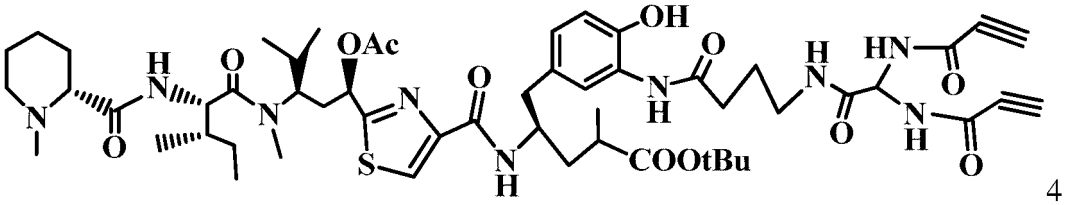
394,



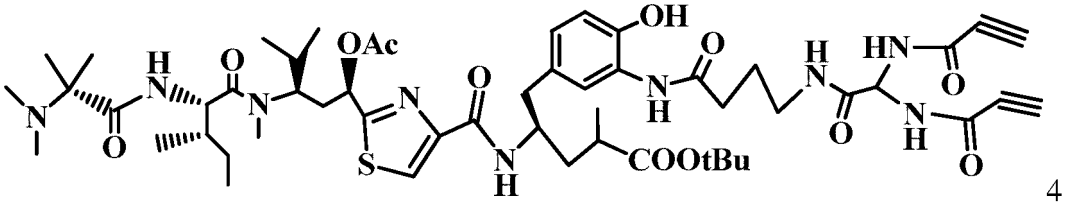
403,



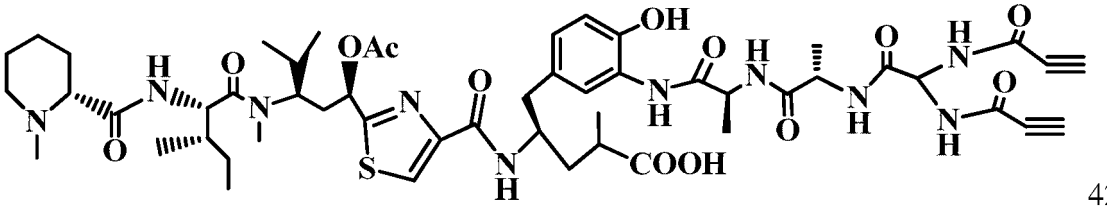
410.



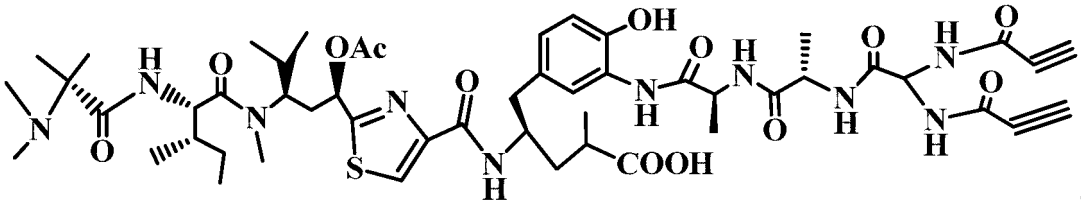
417,



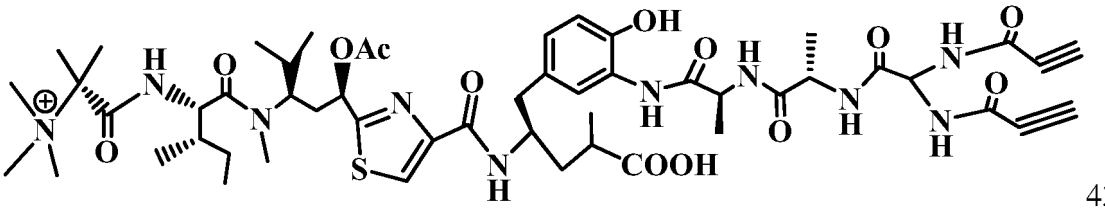
419,



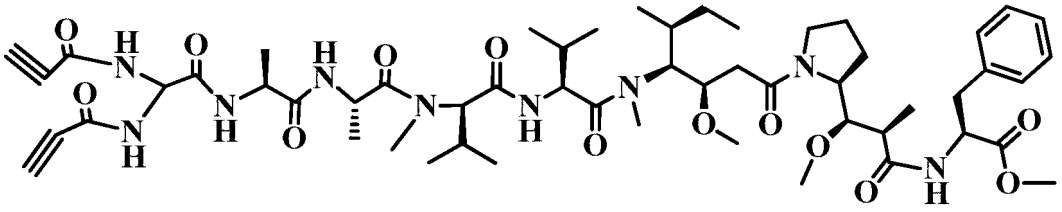
427,



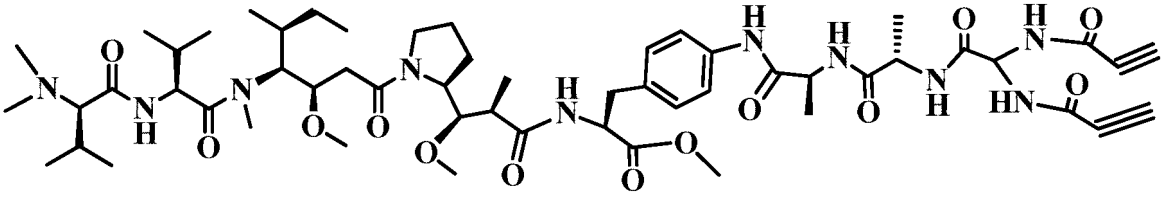
429,



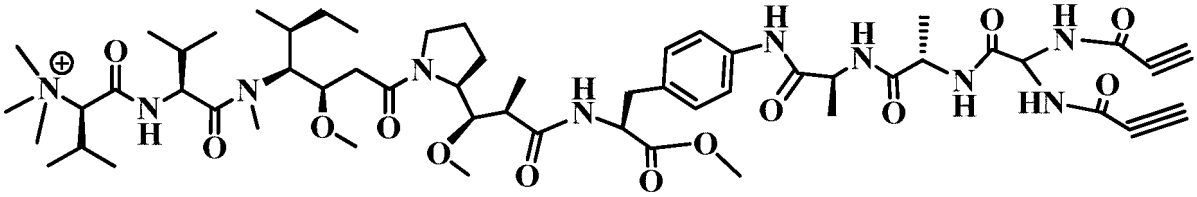
431,



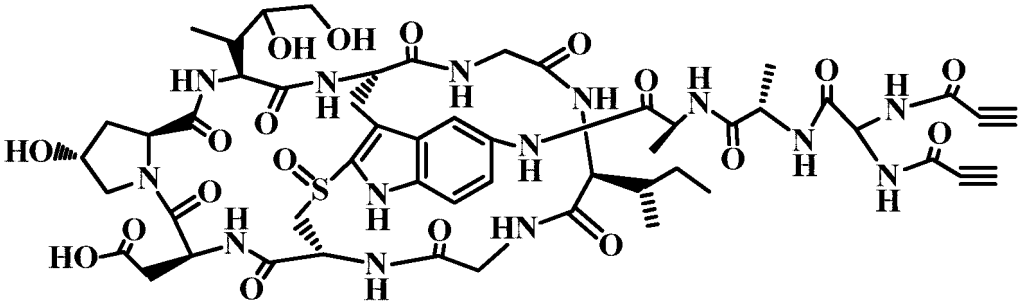
433,



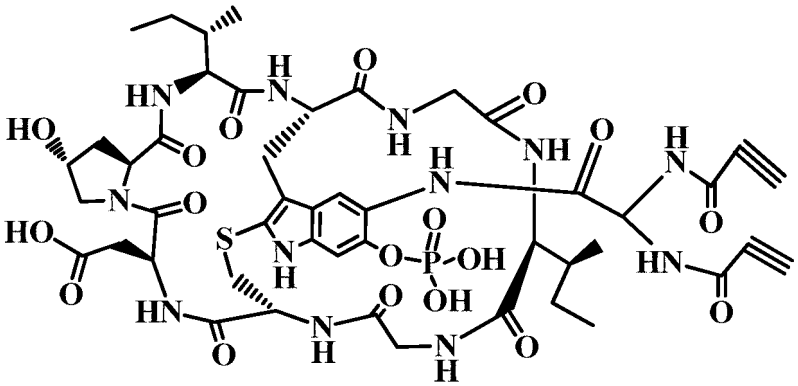
438 ,



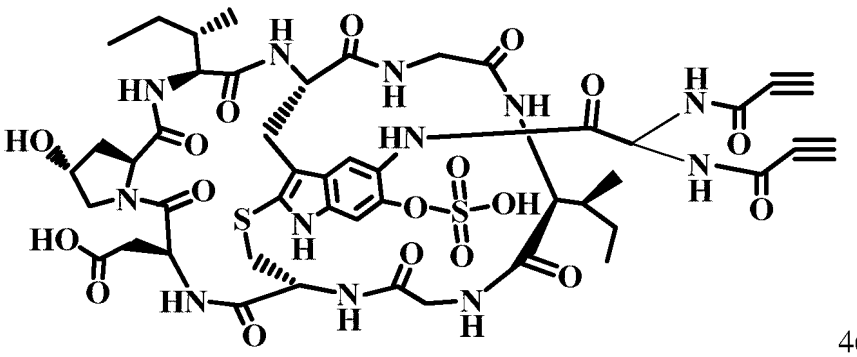
442,



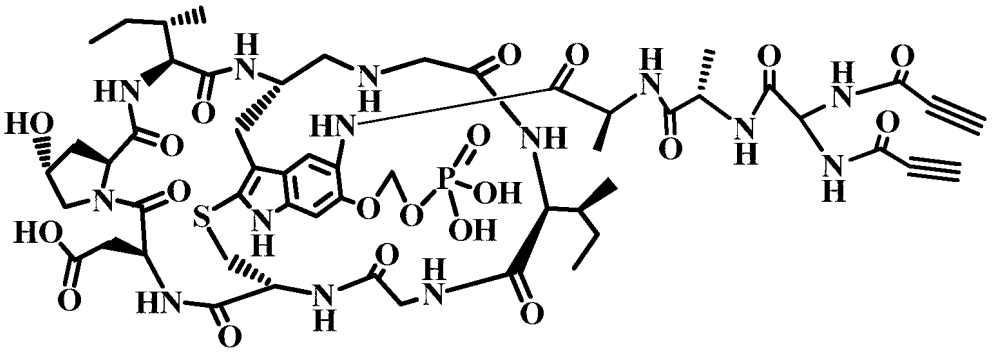
451,



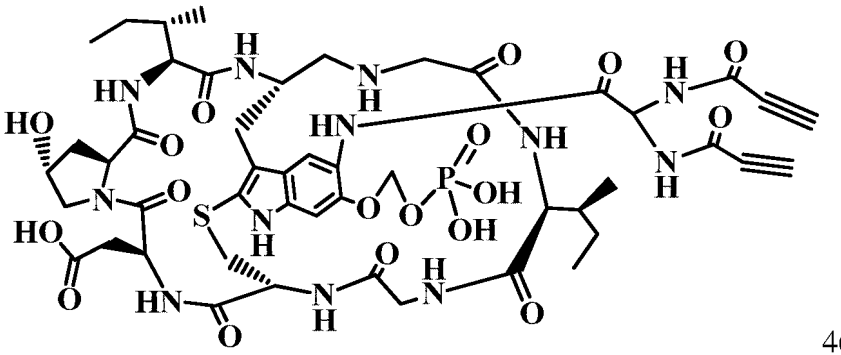
457,



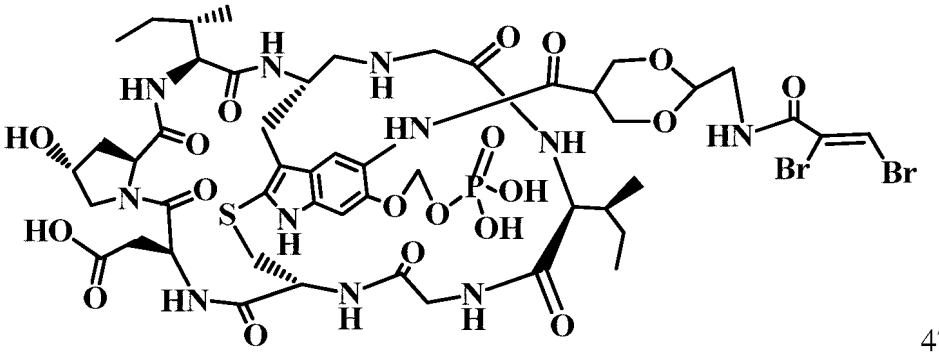
462,



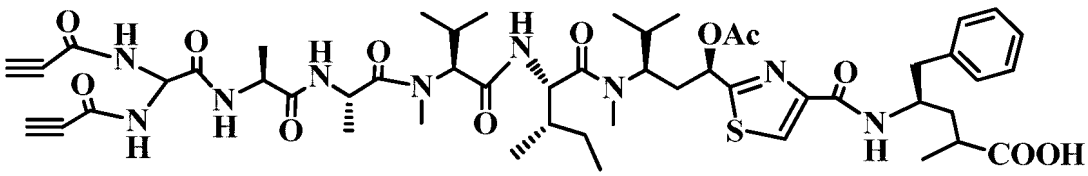
466,



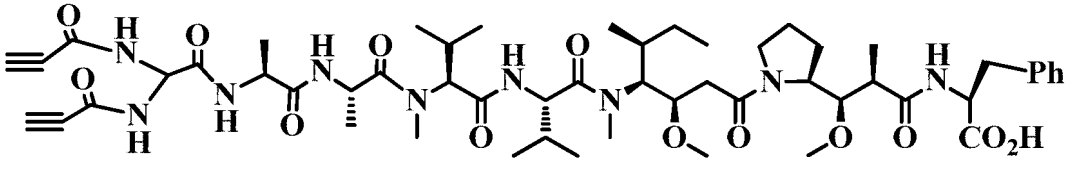
469,



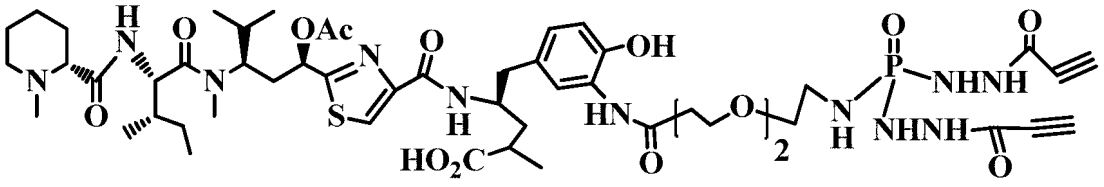
472,



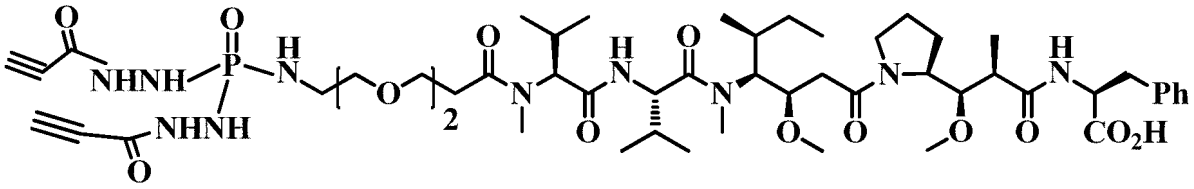
475,



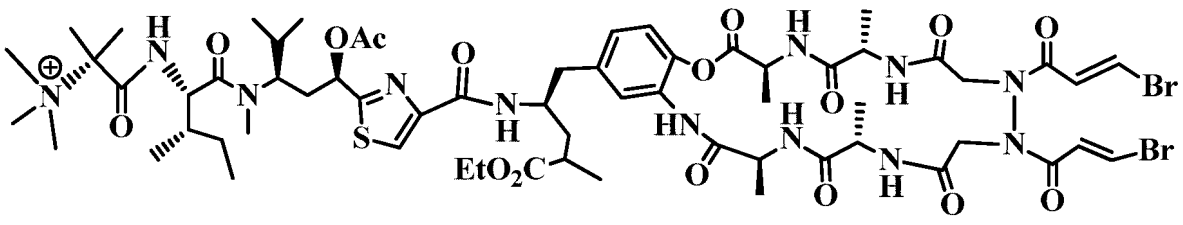
477,



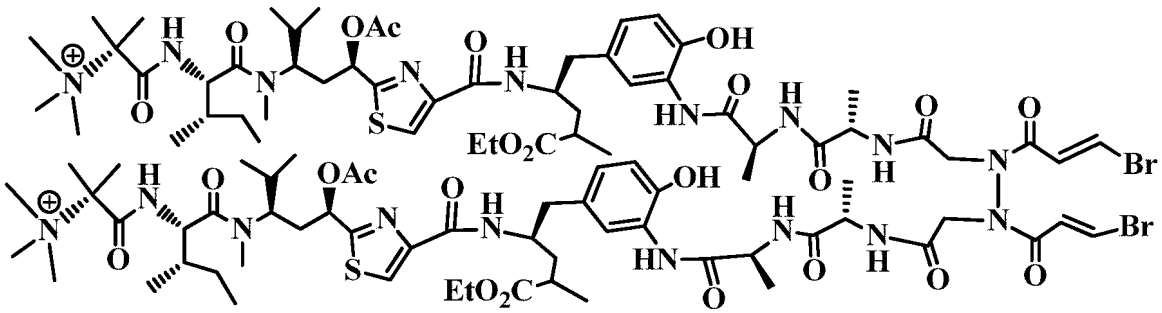
480,



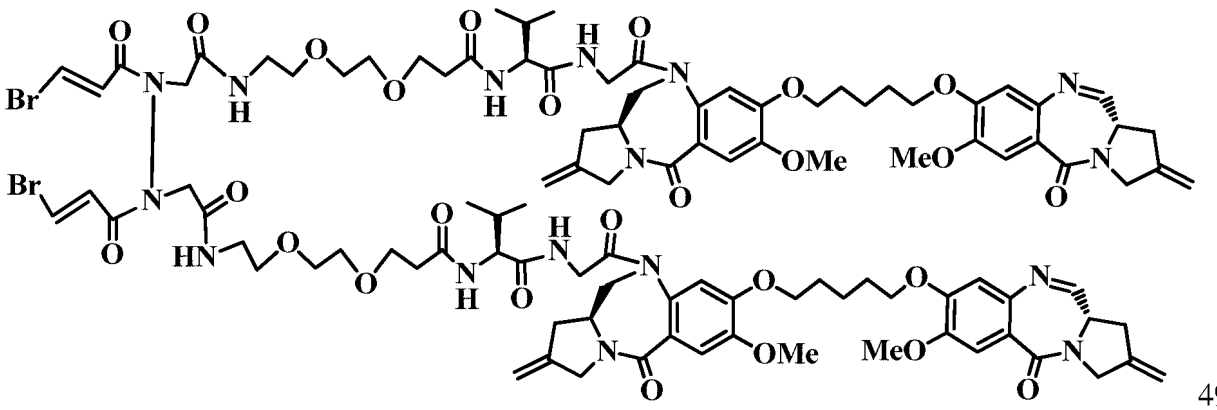
482,



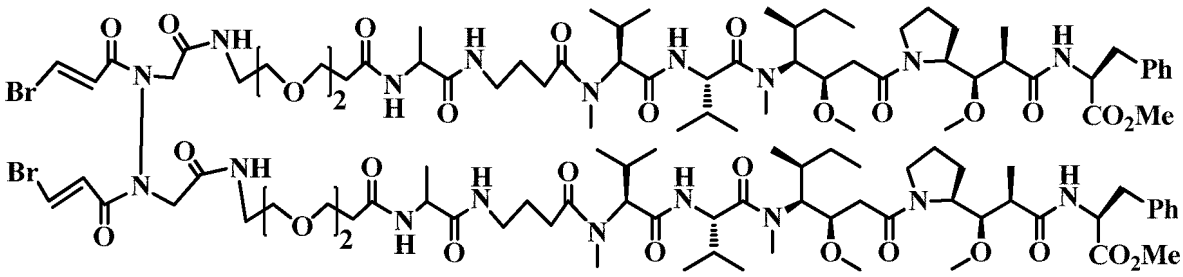
493,



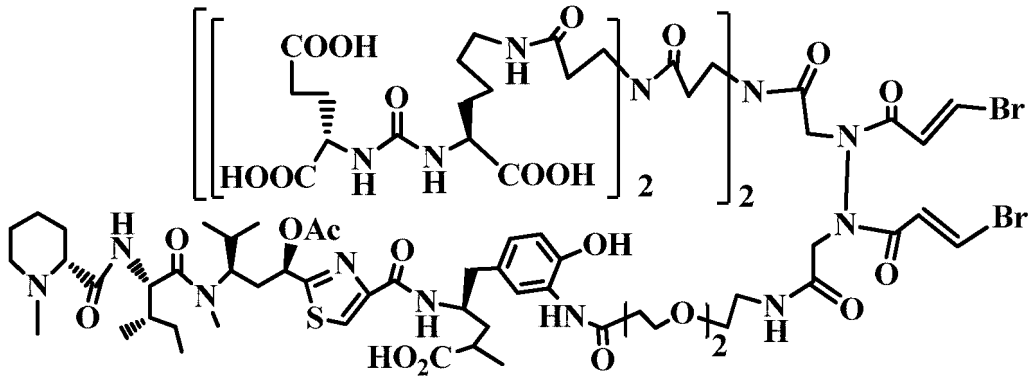
495,



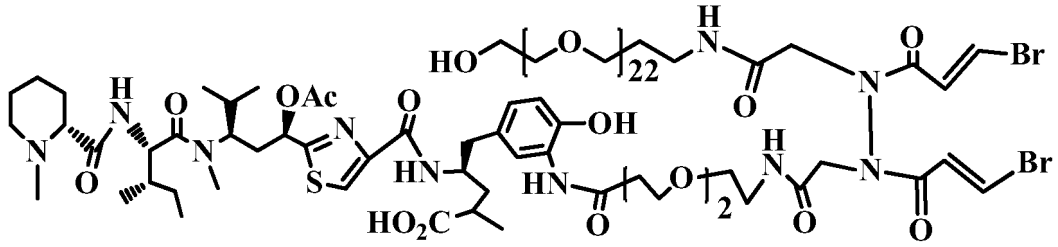
497,



499,



505,



507.

式中、

【化５７】



m_1、m_2、m、p、drug、Z_3、Lv_1、及びLv_2は、請求項１及び２と同じ定義である；

L、L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6、L_7、及びL_8は同一の又は異なる、請求項１のL_1と同じ定義である；

Drug、$Drug_1$、$Drug_2$、$Drug_3$、$Drug_4$、$Drug_5$、$Drug_6$、$Drug_7$、及びDrug８は同一の又は異なる、請求項２のDrugと同じ定義である。

【請求項３９】

治療有効量の請求項２、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、又は３７の共役体化合物と、薬学的に許容される塩、担体、希釈剤、若しくは賦形剤、又はそれの組み合わせと、を含む、がん、自己免疫疾患、又は感染症の治療又は予防のための医薬組成物。

【請求項４０】

インビトロ（in vitro）、インビボ（in vivo）、又はエクスビボ（ex vivo）で細胞殺傷活性を有する、請求項２、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３７、又は３９に記載の共役体。

【請求項４１】

前記連結体成分、R_1、R_2、L、L_1、L_1'、L_1''、L_1'''、L_2、L_2'、L_2''、L_3、L_4、及びL_5は独立して、プロテアーゼにより開裂可能である、請求項１、２、３、４、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３３、３４、３６、３７、又は３８に記載の化合物。

【請求項４２】

治療有効量の請求項２、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３７、又は３９に記載の共役体を含み、化学療法薬、放射性療法、免疫治療薬、自己免疫性疾患薬、抗感染症薬、又は他の共役体と共に投与される、相乗的にがん、自己免疫性疾患、又は感染疾患に有効な治療又は予防するための医薬組成物。

【請求項４３】
請求項４２に記載の相乗剤は、以下の薬剤の１種又は数種から選択される：アバタセプト（Orencia）、酢酸アビラテロン（Zytiga（登録商標））、アセトアミノフェン／ヒドロコドン、アドカヌマブ、アダリムマブ、ＡＤＸＳ３１－１４２（Advaxis’）、ＡＤＸＳ－ＨＥＲ２（Advaxis’）、アファチニブ　ジマレエート（Gilotrif（登録商標））、アレムツズマブ（Campath（登録商標））、アリトレチオニン（Panretin（登録商標））、アドートラスツズマブエム（Kadcyla（商標））、アンフェタミン混合塩（アンフェタミン／デキストロアンフェタミン、又はadderall XR）、アナストロゾール（Arimidex（登録商標））、アリピプラゾール、アタザナビル、アテゾリズマブ（MPDL3280A）、アトルバスタチン、アキシチニブ（Inlyta（登録商標））、アヴェルマブ、ベリノスタット（Beleodaq（商標））、ベバシズマブ（Avastin（登録商標））、カバジタキセル（Jevtana（登録商標））、カボザチニブ（Cometriq（商標））、ベキサロテン（Targretin（登録商標））、ブリナツモマブ（Blincyto（商標））、ボルテゾミブ（Velcade（登録商標））、ボスチニブ（Bosulif（登録商標））、ブレンツキマブ　ベドチン（Adcetris（登録商標））、ブデソニド、ブデソニド／ホルモテロール、ブプレノルフィン、カペシタビン、カルフィルゾミブ（Kyprolis（登録商標））、セレコキシブ、セリチニブ（LDK378/Zykadia）、セツキシマブ（Erbitux（登録商標））、シクロスポリン、シナカルセット、クリゾチニブ（Xalkori（登録商標））、コセンティクス（Ｃｏｓｅｎｔｙｘ）、ＣＴＬ０１９、ダビガトラン、ダブラフェニブ（Tafinlar（登録商標））、ダラツマブ（Darzalex）、ダルベポエチンα、ダルナビル、メシル酸イマチニブ（Gleevec（登録商標））、ダサチニブ（Sprycel（登録商標））、デニロイキン　ジフチトクス（Ontak（登録商標））、デノスマブ（Xgeva（登録商標））、デパコテ（Depakote）、デキスランソプラゾール、デキスメチルフェニデート、デキサメタゾン、Ｄｉｇｎｉｔａｎａ　ＤｉｇｎｉＣａｐ　Ｃｏｏｌｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍ、ジヌツキシマブ（Unituxin（商標））、ドキシサイクリン、デュロキセチン、デュベリシブ、エロツズマブ、エムトリシタビン／リルピビリン／フマル酸テノホビルジソプロキシル、エムトリシタビン／テノホビル／エファビレンツ、エノキサパリン、エンザルタミド（Xtandi（登録商標））、エポエチンα、エルロチニブ（Tarceva（登録商標））、エソメプラゾール、エスゾピクロン、エタネルセプト、エベロリムス（Afinitor（登録商標））、エキセメスタン（Aromasin（登録商標））、エベロリムス（Afinitor（登録商標））、エゼチミブ、エゼチミブ／シンバスタチン、フェノフィブラート、フィルグラスチム、フィンゴリモド、プロピオン酸フルチカゾン、フルチカゾン／サルメテロール、フルベストラント（Faslodex（登録商標））、ガジバ（Ｇａｚｙｖａ）、ゲフィチニブ（Iressa（登録商標））、グラチラマー、酢酸ゴセレリン（Zoladex）、イコチニブ、イマチニブ（Gleevec）、イブリツモマブ　チウキセタン（Zevalin（登録商標））、イブルチニブ（Imbruvica（商標））、イデラリシブ（Zydelig（登録商標））、インフリキシマブ、イニパリブ、インスリン　アスパルト、インスリンデテミル、インスリングラルギン、インスリンリスプロ、インターフェロンβ１ａ、インターフェロンβ１ｂ、ラパチニブ（Tykerb（登録商標））、イピリムマブ（Yervoy（登録商標））、臭化イプラトロピウム／サルブタモール、イクサゾミ（Ninlaro（登録商標））、カヌマ（Ｋａｎｕｍａ）、酢酸ランレオチド（Somatuline（登録商標）デポ）、レナリドマイド、レナリオミド（Revlimid（登録商標））、メシル酸レンバチニブ（Lenvima（商標））、レトロゾール（Femara（登録商標））、レボチロキシン、レボチロキシン、リドカイン、リネゾリド、リラグルチド、リスデキサムフェタミン、ＬＮ－１４４（Lion Biotech）、ＭＥＤＩ４７３６（AstraZeneca, Celgene）、メマンチン、メチルフェニデート、メトプロロール、メキニスト、モダフィニル、モメタゾン、ニロチニブ（Tasigna（登録商標））、ニラパリブ、ニボルマブ（Opdivo（登録商標））、オファツムマブ（Arzerra（登録商標））、オビヌツズマブ（Gazyva（商標））、オラパリブ（Lynparza（商標））、オルメサルタン、オルメサルタン／ヒドロクロロチアジド、オマリズマブ、ω３脂肪酸エチルエステル、オセルタミビル、オキシコドン、パルボシクリブ（Ibrance（登録商標））、パリビズマブ、パニツムマブ（Vectibix（登録商標））、パノビノスタット（Fa

rydak（登録商標））、パゾパニブ（Votrient（登録商標））、ペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））、ペメトレキセド（Alimta）、ペルツズマブ（Perjeta（商標））、肺炎球菌共役ワクチン、ポマリドミド（Pomalyst（登録商標））、プレガバリン、ＰｒｏｓｃａＶａｘ、プロプラノロール、クエチアピン、ラベプラゾール、ラジウム２２３塩化物（Xofigo （登録商標））、ラロキシフェン、ラルテグラビル、ラムシルマブ（Cyramza（登録商標））、ラニビズマブ、レゴラフェニブ（Stivarga（登録商標））、リツキシマブ（Rituxan（登録商標））、リバロキサバン、ロミデプシン（Istodax（登録商標））、ロスバスタチン、リン酸ルキソリチニブ（Jakafi（商標））、サルブタモール、セベラマー、シルデナフィル、シルツキシマブ（Sylvant（商標））、シタグリプチン、シタグリプチン／メトホルミン、ソリフェナシン、ソラネズマブ、ソラフェニブ（Nexavar（登録商標））、スニチニブ（Sutent（登録商標））、タダラフィル、タモキシフェン、タフィンラー（Ｔａｆｉｎｌａｒ）、タラゾパリブ、テラプレビル、テムシロリムス（Torisel（登録商標））、テノホビル／エムトリシタビン、テストステロンゲル、サリドマイド（Immunoprin、Talidex）、臭化チオトロピウム、トレミフェン（Fareston（登録商標））、トラメチニブ（Mekinist（登録商標））、トラスツズマブ、トレチノイン（ベサノイド（登録商標））、ウステキヌマブ、バルサルタン、ベリパリブ、バンデタニブ（Caprelsa（登録商標））、ベムラフェニブ（Zelboraf（登録商標））、ベネトクラックス、ボリノスタット（Zolinza（登録商標））、ジバフリベルセプト（Zaltrap（登録商標））、及びゾスタバックス、並びにこれらの類縁体、誘導体、薬学的に許容される塩、これらのための担体、希釈剤若しくは賦形剤、又はこれらの組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、化合物、特に細胞傷害剤を細胞結合分子と共役させるために使用される、プロピオリル、置換アクリル（アクリロイル）、又は二置換プロパノイル基を有する連結体に関する。本発明はまた、本発明はまた、先にこれらの連結体にて薬物を修飾し、そして細胞結合分子と反応させるか、あるいは先にこれらの連結体にて細胞結合分子を修飾し、そして薬物と反応させるか、あるいは合成された連結体－薬物アセンブリと細胞結合分子とを直接共役させることを含む、特異的様式により、細胞結合分子－薬物（細胞傷害剤）共役体を調製する方法にも関する。

【背景技術】

【０００２】

化学療法薬では通常、正常細胞と悪性細胞とを区別することはできないため、治療濃度域が狭く、従って、臨床的有効量以下に許容用量を制限する副作用を引き起こすことが大きな課題である。これに対し、免疫療法、通常、モノクローナル抗体の形態では、悪性細胞の特定のタンパク質又は分子に特異的に結合することができ、正常な細胞を無傷で残し、従って、化学療法薬と比べて、より少ない副作用とより大きな治療濃度域を有する。抗体－薬物共役体（ＡＤＣ）は、癌の標的治療のための非常に強力な細胞傷害剤のペイロードと共役した腫瘍特異的結合モノクローナル抗体とを組み合わせる免疫療法の一種である。このアプローチは、米国ＦＤＡ承認薬「Ａｄｃｅｔｒｉｓ」（ブレンツキシマブ　ベドチン）によるホジキンリンパ腫の治療及び米国ＦＤＡ承認薬「Ｋａｄｃｙｌａ」（アドートラスツズマブ　エムタンシン）によるＨＥＲ－２陽性乳癌の治療に有望な活性を示している。過去２０年間、学界と製薬業界の両方がＡＤＣに時間と資金の投資を増やしている。５０以上のＡＤＣが臨床試験中であることから、製薬業界は今後２～３年以内に更に８～１０のＡＤＣ薬が市場で承認される可能性があると予想している（非特許文献１～５）。

【０００３】

臨床用途のための抗体－薬物共役体の開発の成功を支配する多くの重要なパラメーターには、正常細胞上での発現が制限されている腫瘍標的抗原の選択、標的に対して非常に選択的な抗体、細胞内在化して放出されると、非常に強力な標的細胞死を誘導するために必

要な細胞傷害分子、循環において安定であるが、標的細胞において細胞傷害剤を放出する、細胞傷害分子と抗体とを架橋する連結体、及び抗体と細胞傷害分子との付着に使用される適切な結合化学が含まれる。ＡＤＣの開発には多くの進歩があるが、ＡＤＣの標的外毒性の背後にあるメカニズムはまだよく理解されておらず、診療所での治療期間のために臨床試験段階で終了したＡＤＣのかなりの数は、前臨床モデルよりもはるかに狭く、投与計画は、前臨床データに基づいて常に予測することができるとは限らない用量制限毒性（ＤＬＴｓ）によって妨げられている（非特許文献４）。従って、ＡＤＣの化学と設計に関する研究開発は現在、唯一のペイロードの効能を超えて、連結体－ペイロード成分及び共役化学の範囲に拡大しており、特に標的／標的疾患に対するＡＤＣの連結体－ペイロードの活性に対処している（非特許文献１及び６）。従って、多くの医薬品開発者及び学術機関は、およびＡＤＣ製造におけるバッチ間の一貫性の向上と同様に、より長い循環半減期、より高い有効性、潜在的なオフターゲット毒性の減少、及び狭い範囲のＡＤＣの生体内薬物動態を有すると思われる、部位特異的ＡＤＣ共役体のための新しい信頼性の高い方法を確立することに強い焦点を当てている（非特許文献７～１１）。

【０００４】

部位選択的ＡＤＣの調製のために近年開発されたいくつかのアプローチがある（非特許文献１２）。それらには、不対システイン、例えば、ジェネンテックからのＴＨＩＯＭＡＢと呼ばれる設計された反応性システイン残基の導入（非特許文献１３及び１４、特許文献２～６）、ストレプトバーチシリウム・モバラエンストランスグルタミナーゼ（ｍＴＧ）（非特許文献１０及び１５、特許文献７（Rinat-Pfizer））又は微生物トランスグルタミナーゼ（ＭＴＧａｓｅ）（非特許文献１６、特許文献８（Innate Pharma）、特許文献９（Bio-Ker S.r.l.（IT））により遺伝的に導入されたグルタミンタグ、チオールフコースの導入（非特許文献１７）、変異誘発による非天然アミノ酸の導入（非特許文献１８～２１、特許文献１０～１２（Sutro Biopharm）、特許文献１３～１７（Ambrx）、特許文献１８～２０（Allozyne））、抗体へのセレノシステインの導入（非特許文献２２、特許文献２１（US National Cancer Institute））、ホルミルグリシン生成酵素（ＦＧＥ）による、ＣＸＰＸＲコンセンサス配列に位置するシステインのホルミルグリシン（ＦＧｌｙ）への変換（非特許文献２３、特許文献２２～２６（Redwood Bioscience））、並びに、ガラクトシル及びシアリルトランスフェラーゼを用いた、グルコエンジニアリング的シアル酸の導入（非特許文献２４、特許文献２７（Sanofi-Genzyme））が含まれる。しかしながら、上記の方法は、抗体エンジニアリングプロセス及び細胞培養条件の再最適化が必要である。従って、次世代マレイミド（ＮＧＭｓ）と呼ばれるブロモ又はジブロモマレイミドを用いる（非特許文献; UCL Cancer Institute）又は３つの炭素架橋を介してビス－アルキル試薬を適用する（非特許文献２６、特許文献２８及び２９（PolyTherics Ltd））等、還元された天然抗体の鎖間ジスルフィド結合を再架橋することによる、単純な均一共役法が実際に使用された。我々は、ブロモマレイミド及びジブロモマレイミド連結体（特許文献３０）、２，３－二置換コハク酸／２－一置換／２，３－二置換フマル酸又はマレイン酸連結体（特許文献３１及び３２）、アセチレンジカルボン酸連結体（特許文献３３及び３４）、又はヒドラジン連結体（特許文献３５）を用いる等、天然抗体の鎖間ジスルフィド結合が還元されたチオール対を再架橋するいくつかの共役方法を開示した。

【先行技術文献】

【特許文献】

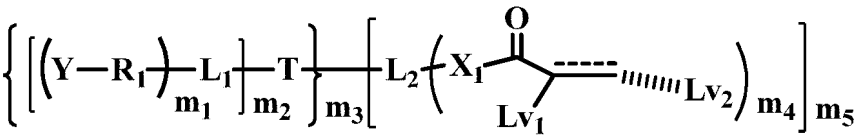
【０００５】

【特許文献１】国際公開ＷＯ２０１４／１８３５５５Ａ１号公報
【特許文献２】米国特許第８，３０９，３００号公報
【特許文献３】米国特許第７，８５５，２７５号公報
【特許文献４】米国特許第７，５２１，５４１号公報
【特許文献５】米国特許第７，７２３，４８５号公報
【特許文献６】国際公開ＷＯ２００８/１４１０４４号公報
【特許文献７】米国特許第８，８７１，９０８号公報

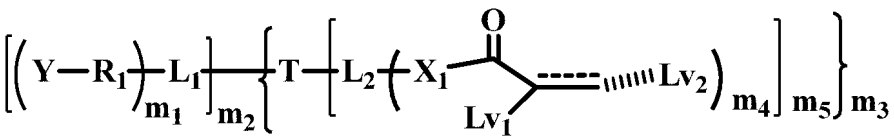
【特許文献８】米国出願２０１３０１８９２８７
【特許文献９】米国特許第７，８９３，０１９号公報
【特許文献１０】米国特許第８，７７８，６３１号公報
【特許文献１１】米国特許出願２０１００１８４１３５
【特許文献１２】国際公開ＷＯ２０１０／０８１１１０号公報
【特許文献１３】国際公開ＷＯ２００６／０６９２４６号公報
【特許文献１４】国際公開ＷＯ２００７／０５９３１２号公報
【特許文献１５】米国特許第７，３３２，５７１号公報
【特許文献１６】米国特許第７，６９６，３１２号公報
【特許文献１７】米国特許第７，６３８，２９９号公報
【特許文献１８】国際公開ＷＯ２００７／１３０４５３号公報
【特許文献１９】米国特許第７，６３２，４９２号公報
【特許文献２０】米国特許第７，８２９，６５９号公報
【特許文献２１】米国特許第８，９１６，１５９号公報
【特許文献２２】米国特許第７，９８５，７８３号公報
【特許文献２３】米国特許第８，０９７，７０１号公報
【特許文献２４】米国特許第８，３４９，９１０号公報
【特許文献２５】米国特許出願２０１４０１４１０２５
【特許文献２６】米国特許出願２０１００２１０５４３
【特許文献２７】米国特許出願２０１４０２９４８６７
【特許文献２８】国際公開ＷＯ２０１３／１９０２７２号公報
【特許文献２９】国際公開ＷＯ２０１４／０６４４２４号公報
【特許文献３０】国際公開ＷＯ２０１４／００９７７４号公報
【特許文献３１】国際公開ＷＯ２０１５／１５５７５３号公報
【特許文献３２】国際公開ＷＯ２０１６／０５９６２２８号公報
【特許文献３３】国際公開ＷＯ２０１５／１５１０８０号公報
【特許文献３４】国際公開ＷＯ２０１６／０５９６２２８号公報
【特許文献３５】国際公開ＷＯ２０１５／１５１０８１号公報
【非特許文献】
【０００６】
【非特許文献１】Lambert, J. M. Ther. Deliv. 2016, 7, 279-82
【非特許文献２】Jerjian, T. V. et al. Pharmacotherapy 2016, 36, 99-116
【非特許文献３】Donaghy, H. MAbs 2016, 8, 659-71
【非特許文献４】de Goeij, B. E. and Lambert, J. M. Curr Opin Immunol 2016, 40, 14-23
【非特許文献５】Mehrling, T. Future Oncol, 2015, 11, 549
【非特許文献６】Zhao, R. Y. et al, 2011, J. Med. Chem. 54, 3606-23
【非特許文献７】Hamblett, K. J. et al, Clin. Cancer Res. 2004, 10, 7063-70
【非特許文献８】Adem, Y. T. et al, Bioconjugate Chem. 2014, 25, 656-664
【非特許文献９】Boylan, N. J. Bioconjugate Chem. 2013, 24, 1008-1016
【非特許文献１０】Strop, P., et al 2013 Chem. Biol. 20, 161-67
【非特許文献１１】Wakankar, A. mAbs, 2011, 3, 161-172
【非特許文献１２】Panowski、S、2014、mab 6、34
【非特許文献１３】Junutula, J. R., et al 2010 Clin. Cancer Res. 16, 4769
【非特許文献１４】Junutula, J. R., et al 2008 Nat Biotechnol. 26, 925-32
【非特許文献１５】Strop, P., Bioconjugate Chem., 2014, 25, 855-862
【非特許文献１６】Dennler, P., et al, 2014, Bioconjug. Chem. 25, 569-578
【非特許文献１７】Okeley, N. M., et al 2013 Bioconjugate Chem. 24, 1650
【非特許文献１８】Axup, J.Y., et al., 2012, Proc. Natl. Acad. Sci. 109, 16101-16106

【非特許文献１９】Zimmerman, E.S., et al., 2014, Bioconjug. Chem. 25, 351-361
【非特許文献２０】Wu, P., et al, 2009 Proc. Natl. Acad. Sci. 106, 3000-3005
【非特許文献２１】Rabuka, D., et al, 2012 Nat. Protoc. 7, 1052-67
【非特許文献２２】Hofer, T., et al 2009, Biochemistry 48, 12047-12057
【非特許文献２３】Drake, P.M., et al., 2014, Bioconjug. Chem. 25, 1331-1341
【非特許文献２４】Zhou, Q., et al 2014, Bioconjug. Chem., 25, 510-520
【非特許文献２５】Schumacher, F.F., et al 2014, Org. Biomol. Chem. 12, 7261-7269
【非特許文献２６】Badescu, G., et al., 2014, Bioconjug. Chem. 25, 1124-1136

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
本願において、我々は我々の以前の特許出願の範囲を拡張する。より重要なことに、本願の二硫黄（ｄｉｓｕｌｆｕｒ）架橋連結体は、より高いＤＡＲ（≧４）を達成するために連結体１つあたり２以上の薬物を共役すること、又は細胞結合分子若しくは２以上の細胞結合分子上のチオールの２以上の部位で共役することができる。従って、免疫共役体に関する本願の主な利点は以下を含む：標的化送達中の共役体の半減期を延長する。特定の医薬品又はエフェクターに曝露される標的細胞の数を増加させるために、細胞周期の異なる段階で作用する２以上の異なる機能性分子／薬剤の段階で共役される。あるいは増殖細胞に対する二重、三重、又は多重標的化戦略のための、２以上の細胞結合分子を共役する。機能性分子の共役により、非標的細胞、組織、又は器官への曝露を最小限に抑える。均一な最終製品のために、特定部位での薬物のペイロードと薬物の比率を正確に制御する。
【０００８】
本発明は、プロピオリル、置換アクリル（アクリロイル）、又は二置換プロパノイル基のチオール反応性基を含み、更に任意に、リン酸アミド、アミン、ヒドラジン、トリアゾール、ヘテロ芳香族、アセチルアミド、グリコシド、及びそれらの類縁基を含み、薬物、及び／又は機能性分子、及び／又は細胞結合剤（例えば、抗体）との共役のための連結体を提供する。
【課題を解決するための手段】
【０００９】
本発明の一態様では、連結体は式（Ｉ）及び（ＩＩ）で表される：
【化１】



(I)



(II)

【００１０】
式中、
【化２】

“▬”及び“⁞⁞⁞⁞⁞”

は単結合を表し、且つ単結合又は二重結合に結合している場合、
【化３】
“⁞⁞⁞⁞⁞⁞”

はエナンチオマー又は立体異性体結合であってもよい；
【化４】


は単結合、二重結合、又は三重結合のいずれかを表し；
【化５】

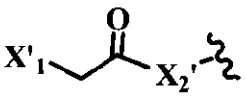

が単結合を表す場合、Lv_1及びLv_2の両方がHではなく；
【化６】

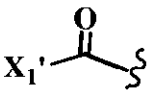

が二重結合を表す場合、Lv_1及びLv_2のいずれかがHとなることができるが、同時にHになることはなく；
【化７】

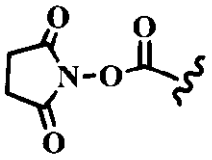

が三重結合を表す場合、Lv_1は存在せず、Lv_2は場合によりHでもよい；
【００１１】
Lv_1及びLv_2は、チオールで置換することができる同一又は異なる脱離基を表し、該脱離基は、これらには限定されないが、ハロゲン化物（フッ化物、塩化物、臭化物、及びヨウ化物から選択される）、メタンスルホニル（メシル）、トルエンスルホニル（トシル）、トリフルオロメチルスルホニル（トリフレート）、トリフルオロメチルスルホネート、ニトロフェノキシル、Ｎ－スクシンイミジルオキシル（ＮＨＳ）、フェノキシル；ジニトロフェノキシル；ペンタフルオロフェノキシル、テトラフルオロフェノキシル、トリフルオロフェノキシル、ジフルオロフェノキシル、モノフルオロフェノキシル、ペンタクロロフェノキシル、１Ｈ－イミダゾール－１－イル、クロロフェノキシル、ジクロロフェノキシル、トリクロロフェノキシル、テトラクロロフェノキシル、Ｎ－（ベンゾトリアゾール－イル）オキシル、２－エチル－５－フェニルイソキサゾリウム－３’－スルホニル、フェニルオキサジアゾール－スルホニル（－スルホン－ＯＤＡ）、２－エチル－５－フェニルイソキサゾリウム－イル、フェニルオキサジアゾール－イル（ＯＤＡ）、オキサジアゾール－イル、又はミツノブ反応のための縮合試薬により生成される中間体から選択される；
【００１２】
Ｙは、細胞傷害剤と反応し、ジスルフィド、エーテル、エステル、チオエーテル、チオエステル、ペプチド、ヒドラゾン、カルバメート、カーボネート、アミン（二級、三級、又は四級）、イミン、シクロヘテロアルカン、ヘテロ芳香族、アルキルオキシム、又はアミド結合を形成することができる官能基である；
【００１３】
好ましくは、Ｙは以下の構造を有する：

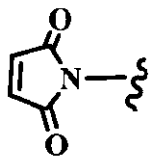
【化８】

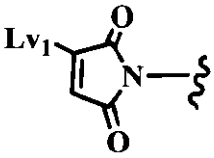
ジスルフィド；

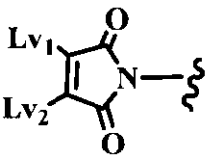

ハロアセチル；

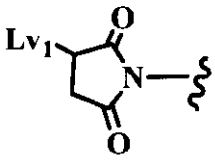

ハロゲン化アシル（酸ハロゲン化物）；

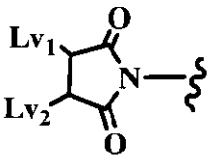

N-ヒドロキシスクシンイミドエステル；


マレイミド；

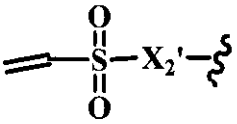

一置換マレイミド；

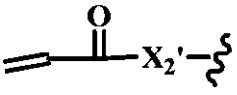

二置換マレイミド；

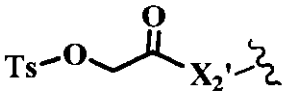

一置換スクシンイミド；

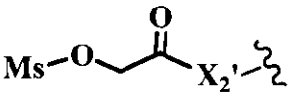

二置換スクシンイミド；

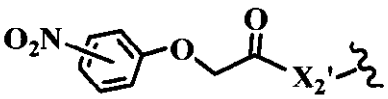
-CHO　アルデヒド；

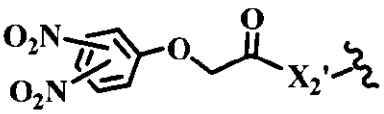

エテンスルホニル；

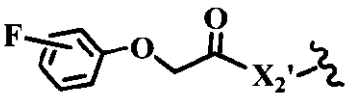

アクリル(アクリロイル)；

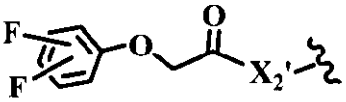

2-(トシルオキシ)アセチル；

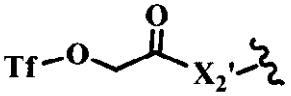

2-(メシルオキシ)アセチル；

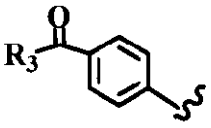

2-(ニトロフェノキシ)アセチル；

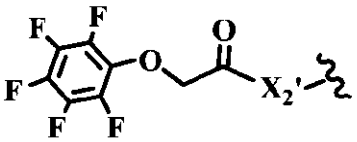

2-(ジニトロフェノキシ)アセチル；

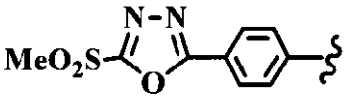

2-(フルオロフェノキシ)-アセチル；

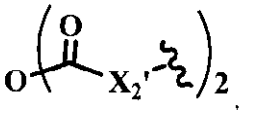

2-(ジフルオロフェノキシ)-アセチル；

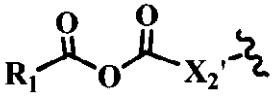

2-(((トリフルオロメチル)-スルホニル)オキシ)アセチル；

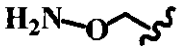

ケトン又はアルデヒド,

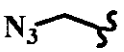

2-(ペンタフルオロフェノキシ)アセチル;

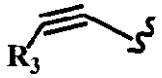

, メチルスルホンフェニルオキサジアゾール(ODA);


,


無水酸,


アルキルオキシアミノ;


アジド,


アルキニル


ヒドラジド

【００１４】

式中、X_1'はF、Cl、Br、I、又はLv_3であり;X_2'はO、NH、N(R_1)、又はCH_2であり;R_3及びR_5はそれぞれ独立して、H、R_1、芳香族、ヘテロ芳香族、又は1若しくは複数のH原子が－R_1、－ハロゲン、－OR_1、－SR_1、－NR_1R_2、－NO_2、－S(O)R_1、－S(O)$_2R_1$、又は－$COOR_1$で置換された芳香族基であり;Lv_3は、ニトロフェノール;N－ヒドロキシスクシンイミド(NHS);フェノール;ジニトロフェノール;ペンタフルオロフェノール;テトラフルオロフェノール;ジフルオロフェノール;モノフルオロフェノール;ペンタクロロフェノール;トリフラート;イミダゾール;ジクロロフェノール;テトラクロロフェノール;1－ヒドロキシベンゾトリアゾール;トシレート;メシレート;2－エチル－5－フェニルイソキサゾリウム－3'－スルホネート、自己若しくは他の酸無水物とで形成された酸無水物(例えば、無水酢酸、無水ギ酸);又はペプチドカップリング反応のための、若しくはミツノブ反応のための縮合試薬により生成する中間体から選択される脱離基である;

【００１５】

R_1は存在しないか、又はC_1－C_8(炭素数1～8)のアルキル;C_2－C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル;C_3－C_8のアリール、Ar－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール;又はC_2－C_8(炭素数2～8)のエステル、エーテル、又はアミド;又は1～8個のアミノ酸を含むペプチド;若しくは構造式(OCH_2CH_2)$_p$若しくは($OCH_2CH(CH_3)$)$_p$(p;0～約1000の整数)のポリエチレンオキシ単位、又は上記の基の組み合わせである;

【００１６】

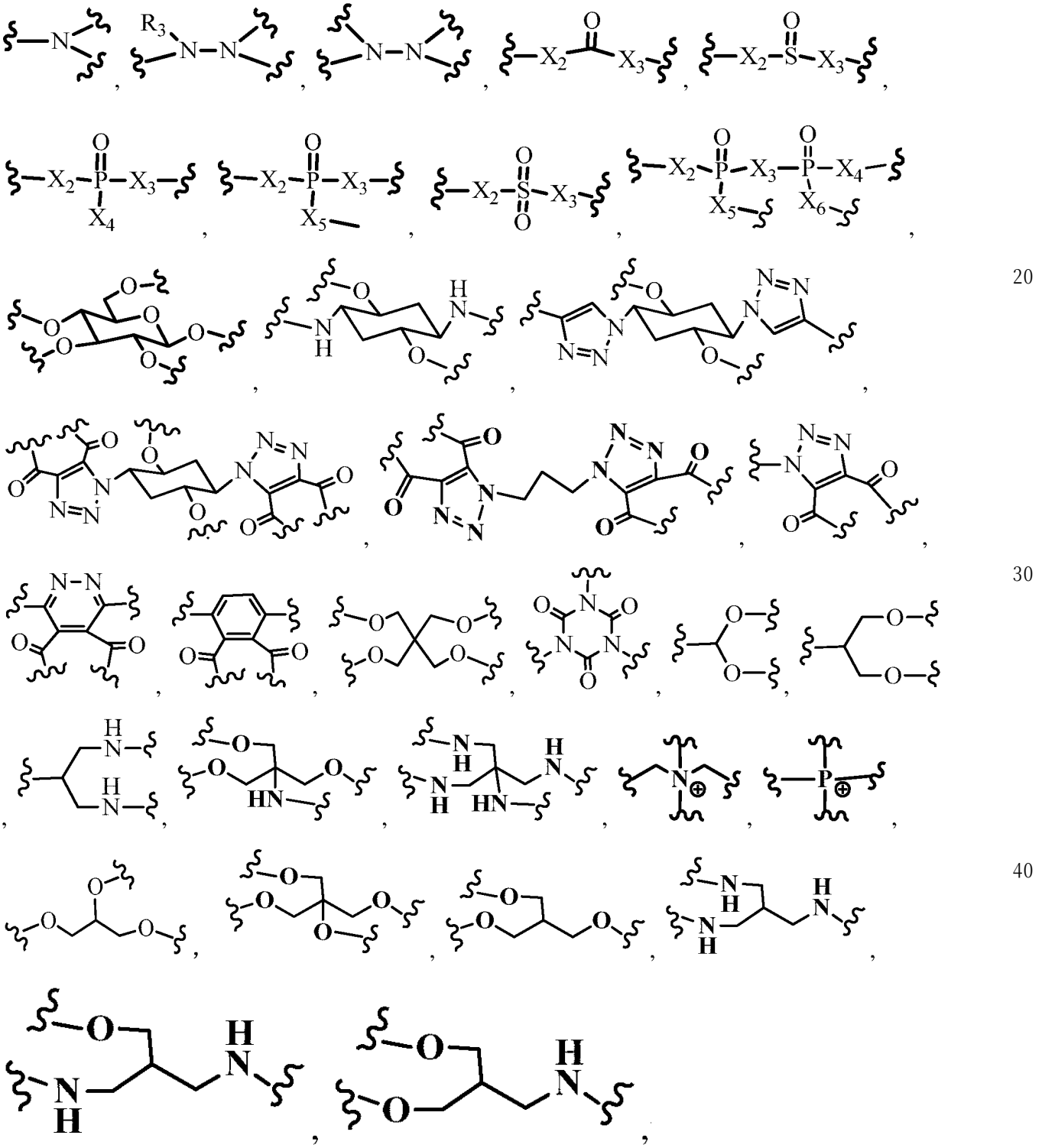
追加的に、R_1はそれぞれ、Y及びL_1に共有的に結合するC、N、O、S、Si、及びPから選択される原子の鎖であり、好ましくは0～500原子を有する。R_1の形成に用いられる原子は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、エーテル、ポリオキシアルキレン、エステル、アミン、イミン、ポリアミン、ヒドラジン、ヒドラゾン、アミド、尿素、セミカルバジド、カルバジド、アルコキシアミン、アルコキシアミン、ウレタン、アミノ酸、ペプチド、アシルオキシアミン、若しくはヒドロキサム酸、又はそれらの組み合わせを形成するような、化学的に関連する全ての方法で結合してもよい。

【００１７】

ＴはＣＨ$_2$、ＮＨ、ＮＨＮＨ、Ｎ（Ｒ$_3$）、Ｎ（Ｒ$_3$）Ｎ（Ｒ$_3$'）、Ｏ、Ｓ、Ｃ$_2$－Ｃ$_8$のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、；Ｃ$_3$－Ｃ$_8$のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；１個～４個のアミノ酸単位を含むペプチド、前記アミノ酸として好ましくは、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、ヒスチジン、リジン、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セレノシステイン、チロシン、フェニルアラニン、グリシン、プロリン、トリプトファン、アラニンから選択される；又は以下の構造のうちの１つである；

【００１８】

【化９】



【００１９】

式中、
【化１０】

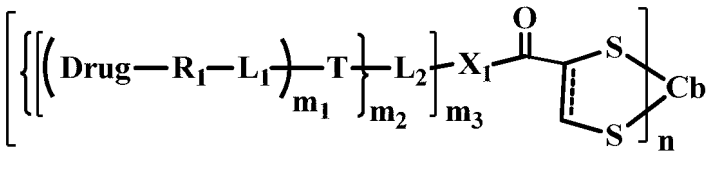


は連結部位である；
【００２０】
X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_1'、X_2'、及びX_3'はそれぞれ独立して、ＮＨ；ＮＨＮＨ；Ｎ（R_3）；Ｎ（R_3）Ｎ（R_3'）；Ｏ；Ｓ；C_1－C_6アルキル；C_2－C_6のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；又は１～８のアミノ酸であり；式中、R_3及びR_3'はそれぞれ独立してＨ；C_1－C_8アルキル；C_2－C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；C_1－C_8のエステル、エーテル若しくはアミド；又は構造式$(OCH_2CH_2)_p$若しくは$(OCH_2CH(CH_3))_p$（ｐ；０～約１０００の整数）のポリエチレンオキシ単位、又は上記の組み合わせである；
【００２１】
L_1及びL_2はそれぞれ独立して、同一の又は異なる、Ｏ、ＮＨ、Ｓ、ＮＨＮＨ、Ｎ（R_3）、Ｎ（R_3）Ｎ（R_3'）、式$(OCH_2CH_2)_pOR_3$、若しくは$(OCH_2CH(CH_3))_pOR_3$、若しくはＮＨ$(CH_2CH_2O)_pR_3$、若しくはＮＨ$(CH_2CH(CH_3)O)_pR_3$、若しくはＮ［$(CH_2CH_2O)_pR_3$］［$(CH_2CH_2O)_{p'}R_3'$］、若しくは$(OCH_2CH_2)_pCOOR_3$、若しくは$CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_pCOOR_3$のポリエチレンオキシ単位（式中、ｐ及びｐ’はそれぞれ独立して、１～約１０００の整数である）、又はそれらの組み合わせ；C_1－C_8アルキル；C_2－C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；式中、R_3及びR_3'はそれぞれ独立してＨ；C_1－C_8アルキル；C_2－C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；C_1－C_8のエステル、エーテル若しくはアミド；１～８個のアミノ酸；又は構造式$(OCH_2CH_2)_p$若しくは$(OCH_2CH(CH_3))_p$（ｐ；０～約１０００の整数）のポリエチレンオキシ単位、又は上記の組み合わせである；
【００２２】
L_1又はL_2は、６－マレイミドカプロイル（ＭＣ）、マレイミドプロパノイル（ＭＰ）、バリン－シトルリン（ｖａｌ－ｃｉｔ又はｖｃ）、アラニン－フェニルアラニン（ａｌａ－ｐｈｅ又はａｆ）、ｐ－アミノベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢ）、４－チオ－ペンタン酸エステル（ＳＰＰ）、４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボン酸エステル（ＭＣＣ）、（４－アセチル）アミノ安息香酸（ＳＩＡＢ），４－チオ－酪酸エステル（ＳＰＤＢ）、４－チオ－２－ヒドロキシスルホニル－酪酸エステル（２－ｓｕｌｆｏ－ＳＰＤＢ）、又は１～８個の天然又は非天然アミノ酸単位を含む、天然又は非天然ペプチドから選択される１以上の連結体成分で構成されていてもよい。
【００２３】
m_1、m_2、m_3、m_4、及びm_5はそれぞれ独立して、１から１０、好ましくは１から４までの整数である；
【００２４】
他の態様では、本発明は、式（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、又は（ＩＸ）の細胞結合剤－薬物共役体を提供し、細胞結合剤Ｃｂと薬物

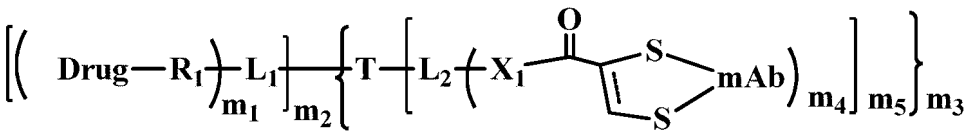
Ｄｒｕｇはそれぞれ、前記架橋連結体の末端で反応する：

【００２５】

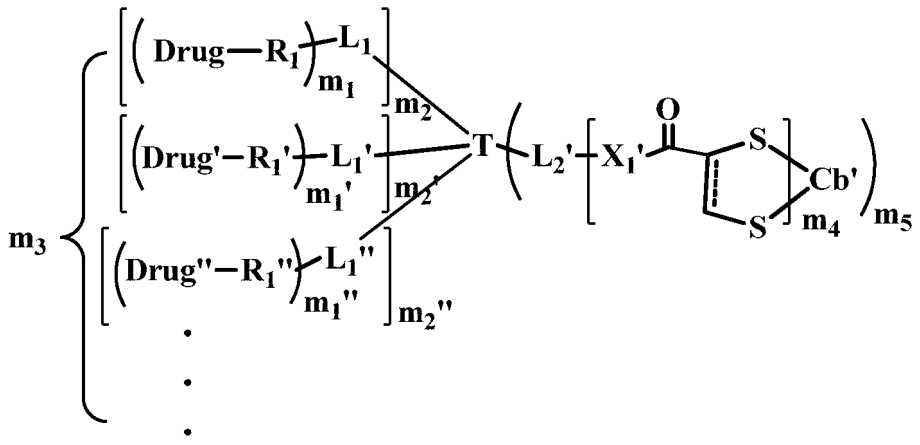
【化１１】



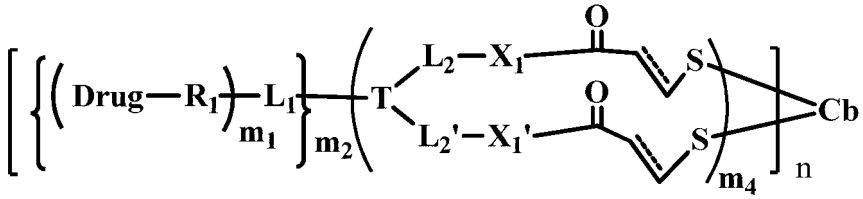
(III)



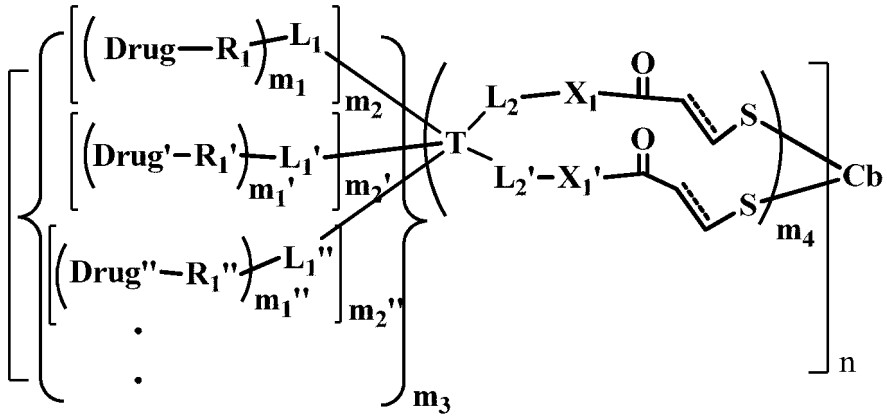
(IV)



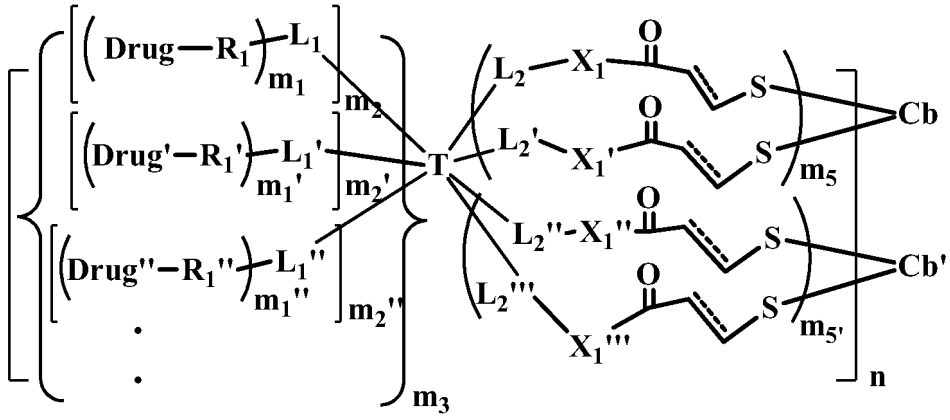
(VI)



(VII)



(VIII)



(IX)

【００２６】

式中、Ｃｂ、Ｃｂ’、Ｃｂ’’Ｃｂ’’’は同一の又は異なり、且つ細胞結合剤又は免疫療法用タンパク質、好ましくは抗体又は抗体断片を表す；

【００２７】

式（ＩＩＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、及び（ＩＸ）の右括弧（角形括弧）の内側には、細胞結合剤／分子のチオールの対と共役している連結体－薬物成分がある。チオールは、好ましくは、ジチオスレイトール（ＤＴＴ）、ジチオエリスリトール（ＤＴＥ）、

Ｌ－グルタチオン（ＧＳＨ）、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（ＴＣＥＰ）、２－メルカプトエチルアミン（β－ＭＥＡ）、又は／及びβメルカプトエタノール（β－ＭＥ、２－ＭＥ）から選択される還元剤によって、鎖内ジスルフィド結合から還元された硫黄原子の対である。

【００２８】

Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、及びＤｒｕｇ’’は同一の又は異なる、細胞傷害剤、又は治療薬、又は免疫治療用タンパク質、又は細胞結合剤の結合若しくは安定化を促進するための機能性分子、又は細胞表面受容体結合リガンドを表し、R_1によって本特許の架橋連結体を介して前記細胞結合剤に結合されており、R_1はC_1－C_8のアルカン；C_2－C_8のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、芳香環、エーテル、ポリオキシアルキレン、エステル、アミン、イミン、ポリアミン、ヒドラジン、ヒドラゾン、アミド、尿素、セミカルバジド、カルバジド、アルコキシアミン、ウレタン、アミノ酸、ペプチド、アシルオキシアミン、ヒドロキサム酸、ジスルフィド、チオエーテル、チオエステル、カルバメート、カーボネート、複素環、ヘテロアルキル、ヘテロ芳香環、若しくはアルコキシム、又は上記の組み合わせを含むことができる。Ｄｒｕｇはまた、細胞傷害性分子、免疫療法化合物、化学療法化合物、抗体若しくは抗体フラグメント、ｓｉＲＮＡ若しくはＤＮＡ分子、又は細胞表面結合リガンドでもよい；

【００２９】

【化１２】

“  ”

は、単結合又は二重結合を表す；

【００３０】

角形括弧の内側には、前記細胞結合分子上の一対の硫黄原子によって、前記細胞結合分子と共役している薬剤がある。

【００３１】

m_1、m_1'、m_1''、m_2、m_2'、m_2''、m_3、m_4、m_5、m_4'、m_5'、m_4''、m_5''、m_4'''、m_5'''、m_4''''、m_5''''、及びm_5''''、はそれぞれ独立して１～１０、好ましくは１～４の整数である；

【００３２】

X_1、X_1'、X_1''、X_1''''、及びX_2''''はそれぞれ独立して、ＮＨ；ＮＨＮＨ；Ｎ（R_3）；Ｎ（R_3）Ｎ（R_3'）；Ｏ；Ｓ；C_1－C_6アルキル；C_2－C_6のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；１～８のアミノ酸であり；式中、R_3及びR_3'はそれぞれ独立してＨ；C_1－C_8アルキル；C_2－C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；C_1－C_8のエステル、エーテル若しくはアミド；又は構造式（OCH_2CH_2）$_p$若しくは（$OCH_2CH(CH_3)$）$_p$（ｐ；０～約１０００の整数）のポリエチレンオキシ単位、又は上記の組み合わせであり、更に、X_1、X_1'、X_1''、X_1''''、及びX_2''''はそれぞれ独立して不存在でもよい；

【００３３】

R_1、R_1'、及びR_1''は同一の又は異なり、且つC_1－C_8アルキル；C_2－C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；C_2－C_8のエステル、エーテル若しくはアミド；又は構造式（OCH_2CH_2）$_p$若しくは（$OCH_2CH(CH_3)$）$_p$（ｐ；０～約１０００の整数）のポリエチレンオキシ単位、又は上記の基の組み合わせである；

【００３４】

L_1、L_1'、L_1''、L_1'''、L_2、L_2'、L_2''、及びL_2'''、は、式（Ｉ）及び式（ＩＩ）のL_1及びL_2と同じ定義であり、それらは同時に同じでなくてもよい；

【００３５】

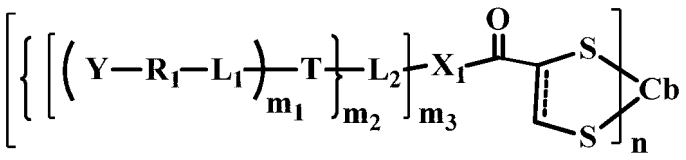
ｎは１～２０である；Ｔは、式（Ｉ）中で前に記載されているものと同じである。

【００３６】

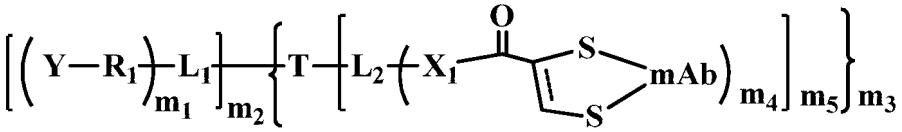
更なる態様において、本発明は、式（ＩＩＩ）の修飾された細胞結合剤を提供し、ここで、細胞結合剤Ｃｂは、ジスルフィド結合の還元によって生成された１対のチオールを介して前記架橋連結体と反応し、薬物と反応することができる官能基Ｙを有する：

【００３７】

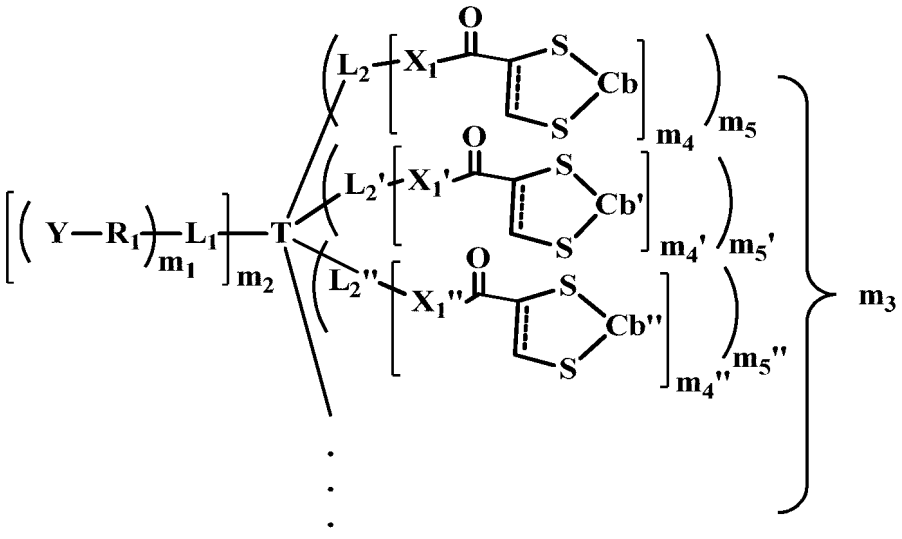
【化１３】



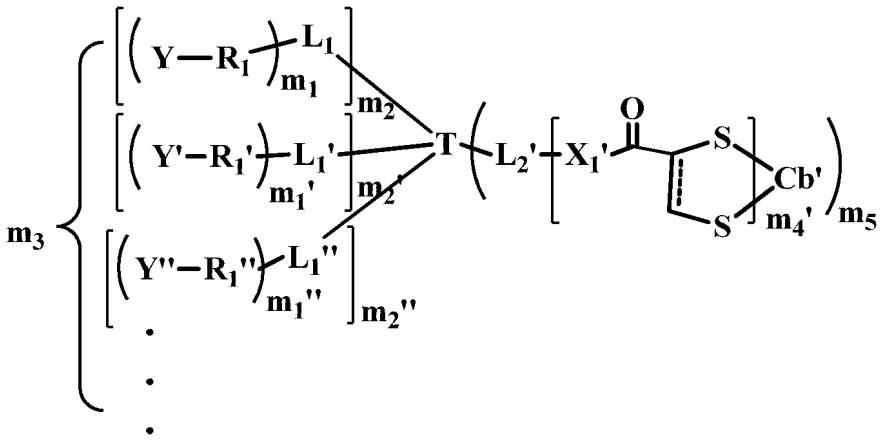
(X)



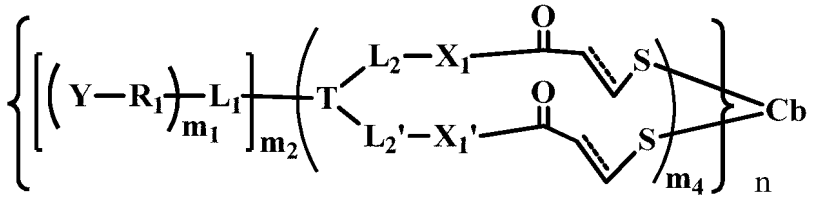
(XI)



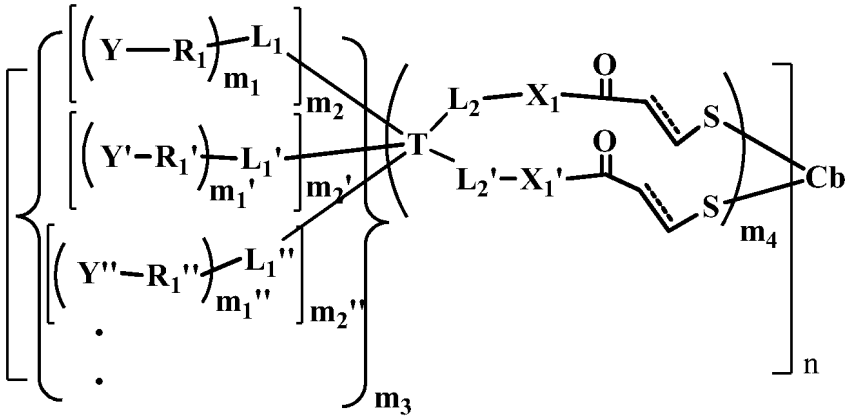
(XII).



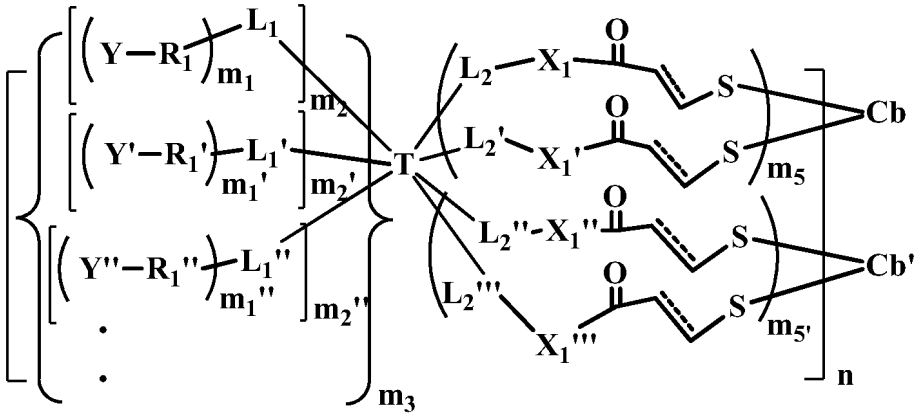
(XIII)



(XIV)



(XV)



(XVI)

【００３８】

式中、

【化１４】

“ ”,

Z_1、Z_2、n、R_1、R_2、m_1、m_2、X_1、及びX_2は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）と同じ定義である；

【化１５】

“▬▬”

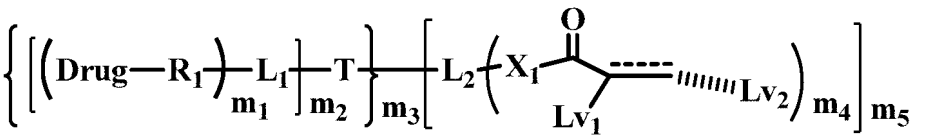
及びＣｂは、式（ＩＩＩ）～（ＩＸ）と同じ定義である；

【００３９】

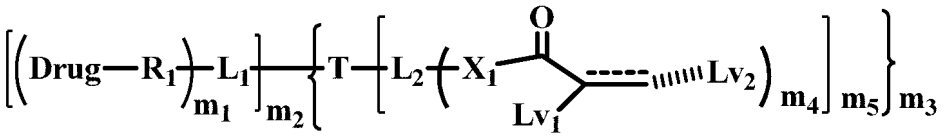
更に別の態様では、本発明は、式（ＸＶＩＩ）及び（ＸＶＩＩＩ）の修飾薬物を提供し、ここで、薬物「Ｄｒｕｇ」は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）の連結体と反応し、依然として細胞結合剤の一対のチオールと反応することができる、置換アクリル基又はプロピオル基（ｐｒｏｐｉｏｌｉｃ　ｇｒｏｕｐ）のチオール反応性基を有する。

【００４０】

【化１６】



(XVII)



(XVIII)

【００４１】

式中、

【化１７】

“▮▮▮▮”, “▬▬”,

L_1、L_2、R_1、T、m_1、m_2、m_3、m_4、m_5、X_1、Lv_1、及びLv_2は、式（Ｉ）と同じ定義である。$Drug_1$は、式（ＩＩ）と同じ定義である。

【００４２】

本発明は更に、式（ＩＩＩ）－（ＩＸ）の細胞結合分子－薬物共役体の製造方法に関し、式中、薬物「Ｄｒｕｇ」は、架橋結合体を介して細胞結合剤に結合している。

【００４３】

本発明はまた、式（Ｘ）－（ＸＶＩ）の修飾された細胞結合分子の製造方法にも関し、該細胞結合分子は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）の連結体と反応する。

【００４４】

本発明はまた、式（ＸＶＩＩ）及び（ＸＶＩＩＩ）の修飾薬物の製造方法にも関し、該薬物は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）の架橋連結体と反応する。

【図面の簡単な説明】

【００４５】

【図１】２個又は４個の薬物を含有する本願の連結体の合成、及び一対のチオールを介した抗体との共役における当該連結体の応用を示す。

【図２】２個又は４個の薬物を含有する本願の連結体の合成、及び一対のチオールを介した抗体との共役における当該連結体の応用を示す。

【図３】薬物及びポリエチレングリコールを含有する本願の連結体の合成、及び１対のチオールを介した抗体との共役における当該連結体の応用を示す。

【図４】薬物を含有する本願の連結体の合成、及び一対のチオールを介した抗体との共役における当該連結体の応用を示す。

【図５】薬物、アミノ酸、及びポリエチレングリコールを含む本願の連結体の合成、並びに一対のチオールを介した抗体との共役における当該連結体の応用を示す。

【図６】薬物、ホスファミド、及びポリエチレングリコールを含有する連結体の合成、並びに１対のチオールを介した抗体との共役における当該連結体の応用を示す。

【図７】薬物及びホスファミドを含有する連結体の合成、並びに一対のチオールを介した抗体との共役における当該連結体の応用を示す。
【図８】薬物及びホスファミドを含有する連結体の合成、並びに一対のチオールを介した抗体との共役における当該連結体の応用を示す。
【図９】薬物及びポリエチレングリコールを含有する本願の連結体の合成、並びに一対のチオールを介した抗体との共役における当該連結体の応用を示す。
【図１０】薬物と連結体成分L_1及びL_2とを含有する本願の連結体の合成、並びに一対のチオールを介した抗体との共役における当該連結体の応用を示す。
【図１１】前立腺表面抗原（ＰＳＡ）結合リガンドを含む本願の連結体の合成を示す。
【図１２】前立腺表面抗原（ＰＳＡ）結合リガンドを含む本願の連結体の合成、及び一対のチオールを介した抗体との共役における連結体の応用を示す。
【図１３】チューブリシン類縁体の中間体の合成を示す。
【図１４】共役可能なチューブリシン類縁体及び本願の連結体を介した抗体－チューブリシン類縁体共役体の合成を示す。
【図１５】本願の連結体を介した抗体－ＭＭＡＦ類縁体の共役体の合成を示す。
【図１６】本願の連結体を介した抗体－ＭＭＡＦ類縁体の共役体の合成を示す。
【図１７】本願の連結体を介した抗体－ＭＭＡＦ類縁体の共役体の合成を示す。
【図１８】本願の連結体を介した抗体－ＭＭＡＦ類縁体の共役体の合成を示す。
【図１９】チューブリシン類縁体成分及び本願の連結体を介した抗体－チューブリシン類縁体の共役体の合成を示す。
【図２０】本願の連結体を介した抗体－チューブリシン類似体の共役体の合成を示す。
【図２１】本願の連結体を介した抗体－チューブリシン類似体の共役体の合成を示す。
【図２２】本願の連結体を介した抗体－チューブリシン類似体の共役体の合成を示す。
【図２３】本願の連結体を介した抗体－チューブリシン類似体の共役体の合成を示す。
【図２４】本願の連結体を介した抗体－チューブリシン類似体の共役体の合成を示す。
【図２５】本願の連結体を介した、ＭＭＡＦ類縁体及びチューブリシン類縁体の両方を含有する共役体の合成を示す。
【図２６】本願の連結体を介した、ＭＭＡＦ類縁体及びＰＢＤ二量体類縁体の両方を含有する共役体の合成を示す。
【図２７】本願の連結体を介した、ＭＭＡＦ類縁体及びＰＢＤ二量体類縁体の両方を含有する共役体の合成を示す。
【図２８】本願の連結体を介した、２つのＭＭＡＦ類縁体を含有する共役体の合成を示す。
【図２９】本願の連結体を介した抗体－チューブリシン類縁体の共役体の合成を示す。
【図３０】本願の連結体を介した抗体－チューブリシン類縁体の共役体の合成を示す。
【図３１】本願の連結体を介した抗体－チューブリシン類縁体の共役体の合成を示す。
【図３２】本願の連結体を介した抗体－チューブリシン類縁体の共役体の合成を示す。
【図３３】本願の連結体を介した抗体－チューブリシン類縁体の共役体の合成を示す。
【図３４】本願の連結体を介した抗体－チューブリシン類縁体及び共役可能なＭＭＡＦ類縁体の共役体の合成を示す。
【図３５】本願の連結体を介した抗体－ＭＭＡＦ類縁体の共役体の合成を示す。
【図３６】本願の連結体を介した抗体－アマトキシン類縁体の共役体の合成を示す。
【図３７】本願の連結体を介した抗体－アマトキシン類縁体の共役体の合成を示す。
【図３８】本願の連結体を介した抗体－アマトキシン類縁体の共役体の合成を示す。
【図３９】本願の連結体を介した抗体－アマトキシン類縁体の共役体の合成を示す。
【図４０】本願の連結体を介した抗体－チューブリシン類類体及び抗体－ＭＭＡＦ類縁体の共役体の合成を示す。
【図４１】本願の連結体を介した抗体－チューブリシン類縁体の共役体の合成を示す。
【図４２】本願の連結体を介した抗体－チューブリシン類縁体、抗体－ＰＢＤ二量体類縁体、及び抗体－ＭＭＡＦ類縁体の共役体の合成を示す。

【図４３】本願の連結体を介した、ＰＭＳＡ結合リガンドを含有する抗体－チューブリシン類縁体及びＰＥＧ鎖を含有する抗体－チューブリシン類縁体の共役体の合成を示す。
【図４４】開発中の還元剤ＤＴＴを含有するＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルを示す。レーン１及び１１はバイオマーカーであり、レーン２及びレーン１６は共役体（２３２）であり、レーン３及びレーン１５は共役体（３３９）であり、レーン４は共役体（２３４）であり、レーン５は共役体（２３８）であり、レーン６は共役体（２６１）であり、レーン７及びレーン１７は共役体（３０８）であり、レーン８は共役体（２３９）であり、レーン９は共役体（４７６）であり、レーン１０は共役体（４７８）であり、レーン１２は共役体（３６０）であり、レーン１４は共役体（２３８）であり、レーン１８は共役体（４８１）であり、レーン１９は共役体（４８３）であり、及びレーン２０はＴ－ＤＭ１である。本願の架橋連結体を介した共役体（２３２）、（２３４）、（２３８）、（２６１）、（３０８）、（３３９）、（３５４）、及び（３６０）は７５ＫＤの主要バンドを有し、これはｍＡｂの重鎖及び軽鎖が連結体と交差結合していることを示す。しかし、これらの共役体の２つの重鎖間の結合は、ＤＴＴの還元剤で置き換えることができ、かすかな１５０ＫＤのバンドをもたらした。ＳＤＳ－ＰＡＧＥ内では、共役体（４７６）、（４７８）、（４８１）、及び（４８３）の交差架橋もまたＤＴＴに置き換えられ、７５ＫＤ及び１５０ＫＤのバンドもまた非常にかすかであった（可逆的共役）。比較すると、非架橋Ｔ－ＤＭ１は７５ＫＤバンドを有さず、ＵＶ光を使用せずに調製された共役体（２３９）はかすかな７５ＫＤバンドを有し、それは共役条件で架橋されないかもしれないことを示した。
【図４５】ヒト胃腫瘍Ｎ８７細胞モデルを用いた、共役体化合物（２３２）、（３０８）、（３２７）、（３３９）、（４７６）、（４８５）、及び（５００）と、Ｔ－ＤＭ１との抗腫瘍効果の比較を示す。共役体化合物（２３２）、（３０８）、（３２７）、（３３９）、（４７６）、及び（４８５）は５ｍｇ／ｋｇの投与量で、共役体化合物（３３９）及び（５００）は４ｍｇ／ｋｇの投与量で、１回静注した。ここで試験した７つの共役体は、Ｔ－ＤＭ１よりも優れた抗腫瘍活性を示した。化合物（４７６）、（４８３）、（３３９）、及び（５００）の群では、全ての６／６動物は、１４日目から５２日目までに測定可能な腫瘍を全く有さなかった。対照的に、５ｍｇ／ｋｇの用量でのＴ－ＤＭ１は、腫瘍を排除することができず、３１日間腫瘍増殖を阻害しただけであった。共役体化合物（２３２）、（３０８）、及び（３２７）は、５ｍｇ／ｋｇの用量で腫瘍を完全に根絶しなかった。
【発明を実施するための形態】
【００４６】
定義
【００４７】
「アルキル」とは、炭素原子から１個又は２個の水素原子を除去することによってアルカンから誘導される脂肪族炭化水素基または一価基を指す。鎖中にC_1－C_8（１～８の炭素原子）を有する直鎖状又は分岐でもよい。「分岐」とは、直鎖状のアルキル基に１又は複数の低級Ｃ数アルキル基、例えば、メチル、エチル、又はプロピル基が結合していることを指す。アルキル基の具体例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、３－ペンチル、オクチル、ノニル、デシル、シクロペンチル、シクロヘキシル、２，２－ジメチルブチル、２，３－ジメチルブチル、２，２－ジメチルペンチル、２，３－ジメチルペンチル、３，３－ジメチルペンチル、２，３，４－トリメチルペンチル、３－メチルヘキシル、２，２－ジメチルヘキシル、２，４－ジメチルヘキシル、２，５－ジメチルヘキシル、３，５－ジメチルヘキシル、２，４－ジメチルペンチル、２－メチルヘプチル、３－メチルヘプチル、ｎ－ヘプチル、イソヘプチル、ｎ－オクチル、及びイソオクチルが含まれる。C_1－C_8アルキル基は未置換でもよく、１又は複数の置換基（但し、次の置換基に制限されない）で置換されてもよい。前記置換基としては、－C_1－C_8アルキル、－Ｏ－（C_1～C_8アルキル）、アリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ’、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ’、－ＳＲ’、－Ｓ（Ｏ）$_2$

Ｒ’、－Ｓ（Ｏ）Ｒ’、－ＯＨ、－ハロゲン、－$Ｎ_3$、－$ＮＨ_2$、－ＮＨ（Ｒ’）、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、及び－ＣＮが挙げられ、尚、Ｒ’はそれぞれ独立に$Ｃ_1$－$Ｃ_8$アルキル及びアリールから選択される。

【００４８】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を指し、フッ素及び塩素原子が好ましい。

【００４９】

「ヘテロアルキル」とは、１～４個の炭素原子が独立して、Ｏ、Ｓ、及びＮからなる群から選択されたヘテロ原子よりに置換された$Ｃ_2$－$Ｃ_8$アルキルをいう。

【００５０】

「炭素環」（Ｃａｒｂｏｃｙｃｌｅ）は、炭素数３～８の単環系又は炭素数７～１３の二環系の飽和又は不飽和環を指す。単環系炭素環類は、３～６、より典型的には５又は６の環原子を有する。二環系炭素環類は、７～１２の環原子を有し、二環系［４，５］、［５，５］、［５，６］、又は［６，６］として配置されるか、あるいは９～１０の環原子を有し、二環系［５，６］又は［６，６］として配置される。代表的な$Ｃ_3$～$Ｃ_8$の炭素環類（$Ｃ_3$～$Ｃ_8$　ｃａｒｂｏｃｙｃｌｅｓ）には、－シクロプロピル、－シクロブチル、－シクロペンチル、－シクロペンタジエニル、－シクロヘキシル、－シクロヘキセニル、－１，３－シクロヘキサジエニル、－１，４－シクロヘキサジエニル、－シクロヘプチル、－１，３－シクロヘプタジエニル、－１，３，５－シクロヘプタトリエニル、－シクロオクチル、及び－シクロオクタジエニルが含まれるが、これらに限定されない。

【００５１】

$Ｃ_3$～$Ｃ_8$炭素環（$Ｃ_3$～$Ｃ_8$　ｃａｒｂｏｃｙｃｌｅ）は、３、４、５、６、７、又は８員の飽和又は不飽和非芳香族の炭素環状化合物を指す。$Ｃ_3$～$Ｃ_8$炭素環は未置換のものでもよく、あるいは１以上の置換基で置換されたものでもよい。該置換基には、これらに限定されないが、－$Ｃ_1$～$Ｃ_8$のアルキル、－Ｏ－（$Ｃ_1$～$Ｃ_8$アルキル）、－アリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、－Ｃ（Ｏ）$ＮＨ_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ’、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ’、－ＳＲ’、－Ｓ（Ｏ）Ｒ’、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’、－ＯＨ、－ハロゲン、－$Ｎ_3$、－$ＮＨ_2$、－ＮＨ（Ｒ’）、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、及び－ＣＮが含まれ、ここで、Ｒ’はそれぞれ独立に$Ｃ_1$～$Ｃ_8$アルキル及びアリールから選択される。

【００５２】

「アルケニル」は、鎖中に２～８の炭素原子を有し、炭素－炭素二重結合を含む、直鎖状又は分岐してもよい脂肪族炭化水素基を指す。アルケニル基には、例えば、エテニル、プロペニル、ｎ－ブテニル、ｉ－ブテニル、３－メチルブト－２－エニル、ｎ－ペンテニル、ヘキシレニル、ヘプテニル、オクテニルが含まれる。

【００５３】

「アルキニル」は、鎖中に２～８の炭素原子を有し、炭素－炭素三重結合を含む、直鎖状又は分岐してもよい脂肪族炭化水素基を指す。アルキニル基には、例えば、エチニル、プロピニル、ｎ－ブチニル、２－ブチニル、３－メチルブチニル、５－ペンチニル、ｎ－ペンチニル、ヘキシリニル、ヘプチニル、オクチニルが含まれる。

【００５４】

「アルキレン」は、親のアルカンの同一又は２つの異なる炭素原子から２つの水素原子を除去することにより由来する２個の１価基中心を有する、炭素数１～１８の、飽和の、直鎖状又は分岐状鎖又は環状炭化水素基を指す。典型的なアルキレン基には、メチレン（－$ＣＨ_2$－）、１，２－エチル（－$ＣＨ_2ＣＨ_2$－）、１，３－プロピル（－$ＣＨ_2ＣＨ_2ＣＨ_2$－）、１，４－ブチル（－$ＣＨ_2ＣＨ_2ＣＨ_2ＣＨ_2$－）等が含まれるが、これらに限定されない。

【００５５】

「アルケニレン」は、親のアルケンの同一又は２つの異なる炭素原子から２つの水素原子を除去することにより由来する２個の１価基中心を有する、炭素数２～１８の、不飽和

の、直鎖状又は分岐状鎖又は環状炭化水素基を指す。典型的なアルケニレン基には、１，２－エチレン（－ＣＨ＝ＣＨ－）が含まれるが、これらに限定されない。

【００５６】

「アルキニレン」は、親のアルキンの同一又は２つの異なる炭素原子から２つの水素原子を除去することにより由来する２個の１価基中心を有する、炭素数２～１８の、不飽和の、直鎖状又は分岐状鎖又は環状炭化水素基を指す。典型的なアルキニレン基には、アセチレン、プロパルギル、及び４－ペンチニルが含まれるが、これらに限定されない。

【００５７】

「アリール」又はＡｒは、３～１４個の炭素原子、好ましくは６～１０個の炭素原子を含む、１又は数個の環からなる芳香族又はヘテロ芳香族基を指す。「ヘテロ芳香族基」の語は、芳香族基上のいくつかの炭素、好ましくは１、２、３、又は４個の炭素原子が、Ｏ、Ｎ、Ｓｉ、Ｓｅ、Ｐ、又はＳ、好ましくはＯ、Ｓ、及びＮで置き換えられたものを指す。アリール又はＡｒの語はまた、１又は数個のＨ原子が独立して、－Ｒ’、－ハロゲン、－ＯＲ’、又は－ＳＲ’、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｎ＝ＮＲ’、－Ｎ＝Ｒ’、－ＮＲ’Ｒ’’、－NO_2、－Ｓ（Ｏ）Ｒ’、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＲ’、－ＯＳ（Ｏ）$_2$ＯＲ’、－ＰＲ’Ｒ’’、－Ｐ（Ｏ）Ｒ’Ｒ’’、－Ｐ（ＯＲ’）（ＯＲ’’）、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）（ＯＲ’’）、又は－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）（ＯＲ’’）により置き換えられたものも指す。前記Ｒ’、Ｒ’’は独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、カルボニル、又は薬学的塩である。

【００５８】

「複素環」（Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅ）は、１～４個の環炭素原子が独立して、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｅ、Ｂ、Ｓｉ、及びＰの群からのヘテロ原子で置換されている環系をいう。好ましいヘテロ原子はＯ、Ｎ、及びＳである。複素環は、The Handbook of Chemistry and Physics、第78版、CRC Press、Inc.、1997-1998、p225-226頁に記載されており、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。好ましい非芳香族複素環には、これらに限定されないが、エポキシ、アジリジニル、チラニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキシラニル、テトラヒドロフラニル、ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、ピラニル、イミダゾリニル、ピロリニル、ピラゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリミジニル、ジヒドロチオピラニル、アゼパニル、並びにフェニル基との縮合から生じる縮合系が含まれる。

【００５９】

「ヘテロアリール」又は芳香族複素環の語は、３～１４員、好ましくは５～１０員の芳香族ヘテロ、単環式、二環式、又は多環式の環をいう。その例には、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、チエニル、ピリミジニル、ピラジニル、テトラゾリル、インドリル、キノリニル、プリニル、イミダゾリル、チエニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、１，２，４－チアジアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾイル、テトラゾリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、イソベンゾフリル、ピラゾリル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、イソキサゾリル、ピリジル－Ｎ－オキシド、及びフェニル基との縮合から生じる縮合系が含まれる。

【００６０】

「アルキル」、「シクロアルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「複素環基」（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ）等には、２個の水素原子が除去されることにより形成される、対応する「アルキレン」、「シクロアルキレン」、「アルケニレン」、「アルキニレン」、「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」、「複素環基」（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｎｅ）等をも指す。

【００６１】

「アリールアルキル」は、炭素原子、典型的には末端又はsp^3炭素原子に結合した水素原子の１つがアリール基で置換されている、非環式アルキル基を指す。典型的なアリー

ルアルキル基には、これらに限定されないが、ベンジル、２－フェニルエタン－１－イル、２－フェニルエテン－１－イル、ナフチルメチル、２－ナフチルエタン－１－イル、２－ナフチルエテン－１－イル、ナフトベンジル、２－ナフトフェニルエタン－１－イル等が含まれる。

【００６２】

「ヘテロアリールアルキル」は、炭素原子、典型的には末端又はsp^3炭素原子に結合した水素原子の１つがヘテロアリール基で置換されている、非環式アルキル基を指す。典型的なヘテロアリールアルキル基には、２－ベンズイミダゾリルメチル、２－フリルエチルが含まれる。

【００６３】

「ヒドロキシ保護基」の例には、メトキシメチルエーテル、２－メトキシエトキシメチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、ベンジルエーテル、ｐ－メトキシベンジルエーテル、トリメチルシリルエーテル、トリエチルシリルエーテル、トリイソプロピルシリルエーテル、ｔ－ブチルジメチルシリルエーテル、トリフェニルメチルシリルエーテル、酢酸エステル、置換酢酸エステル、ピバロエート、ベンゾエート、メタンスルホネート、及びｐ－トルエンスルホネートが含まれる。

【００６４】

「脱離基」とは、別の官能基によって置換されることができる官能基を指す。このような離脱基は、当該技術分野でよく知られており、例えば、ハロゲン化物（例えば、塩化物、臭化物、及びヨウ化物）、メタンスルホニル（メシル）、ｐ－トルエンスルホニル（トシル）、トリフルオロメチルスルホニル（トリフラート）、及びトリフルオロメチルスルホネートが含まれる。脱離基として好ましくは、ニトロフェノール；Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）；フェノール；ジニトロフェノール；ペンタフルオロフェノール；テトラフルオロフェノール；ジフルオロフェノール；モノフルオロフェノール；ペンタクロロフェノール；トリフラート；イミダゾール；ジクロロフェノール；テトラクロロフェノール；１－ヒドロキシベンゾトリアゾール；トシレート；メシレート；２－エチル－５－フェニルイソキサゾリウム－３’－スルホネート、自己若しくは他の酸無水物とで形成された酸無水物（例えば、無水酢酸、無水ギ酸）；又はペプチドカップリング反応のための、若しくはミツノブ反応のための縮合試薬により生成する中間体から選択される。

【００６５】

本明細書で以下の略語を使用することができ、以下に示された定義を有する：Ｂｏｃ、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル；ＢｒｏＰ、ブロモトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート；ＣＤＩ、１，１’－カルボニルジイミダゾール；ＤＣＣ、ジシクロヘキシルカルボジイミド；ＤＣＥ、１，２－ジクロロエタン；ＤＣＭ、ジクロロメタン；ＤＩＡＤ、アゾジカルボン酸ジイソプロピル；ＤＩＢＡＬ－Ｈ、水素化ジイソブチルアルミニウム；ＤＩＰＥＡ、ジイソプロピルエチルアミン；ＤＥＰＣ、ジエチルホスホロアニジエート；ＤＭＡ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；ＤＭＡＰ、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン；ＤＭＦ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド；ＤＭＳＯ、ジメチルスルホキシド；ＤＴＴ、ジチオエステル；ＥＤＣ、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩；ＥＳＩ－ＭＳ、エレクトロスプレー質量分析；ＨＡＴＵ、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’－Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩；ＨＯＢｔ、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール；ＨＰＬＣ、高圧液体クロマトグラフィー；ＮＨＳ、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド；ＭＭＰ、４－メチルモルホリン；ＰＡＢ、ｐ－アミノベンジル；ＰＢＳ、リン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ７．０～７．５）；ＰＥＧ、ポリエチレングリコール；ＳＥＣ、サイズ排除クロマトグラフィー；ＴＣＥＰ、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン；ＴＦＡ、トリフルオロ酢酸；ＴＨＦ、テトラヒドロフラン；Ｖａｌ、バリン。

【００６６】

「アミノ酸」は、天然及び／又は非天然アミノ酸、好ましくはα－アミノ酸であり得る。天然アミノ酸は、遺伝暗号によってコードされるものであり、アラニン、アルギニン、

アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、チロシン、トリプトファン、及びバリンである。非天然アミノ酸は、タンパク質形成アミノ酸の派生形である。例えば、ヒドロキシプロリン、ランチオニン、２－アミノイソ酪酸、デヒドロアラニン、γ－アミノ酪酸（神経伝達物質）、オルニチン、シトルリン、β－アラニン（３－アミノプロパン酸）、γ－カルボキシグルタメート、セレノシステイン（ほとんどの真核生物と同様に存在するが、ＤＮＡによって直接コードされていない）、ピロリジン（一部の古細菌と１つの細菌にのみ含まれる）、Ｎ－ホルミルメチオニン（多くの場合、細菌、ミトコンドリア、葉緑体のタンパク質の最初のアミノ酸）、５－ヒドロキシトリプトファン、Ｌ－ジヒドロキシフェニルアラニン、トリヨードチロニン、Ｌ－３，４－ジヒドロキシフェニルアラニン（ＤＯＰＡ）、及びＯ－ホスホセリンが含まれる。アミノ酸という用語は、アミノ酸類縁体及び模倣物も含む。類縁体は、Ｒ基が天然アミノ酸の中に見いだされるものではないことを除いて、天然アミノ酸の同じ一般的なH_2N（Ｒ）ＣＨＣＯ$_2$Ｈ構造を有する化合物である。類縁体の例には、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニン－スルホキシド、及びメチオニンメチルスルホニウムが含まれる。好ましくは、アミノ酸模倣物は、α－アミノ酸の一般的な化学構造とは異なる構造を有するが、それと同様に機能する化合物である。用語「非天然アミノ酸」は、「Ｄ」の立体化学形態を表すことを意図しており、天然アミノ酸は「Ｌ」形態である。本願において１～８個のアミノ酸が使用される場合、アミノ酸配列はプロテアーゼの切断認識配列であることが好ましい。多くの切断認識配列が当該分野において公知であり、例えば、Matayoshi et al. Science 247: 954 (1990)；Dunn et al. Meth. Enzymol. 241: 254 (1994)；Seidah et al. Meth. Enzymol. 244: 175 (1994)；Thornberry, Meth. Enzymol. 244: 615 (1994)；Weber et al. Meth. Enzymol. 244: 595 (1994)；Smith et al. Meth. Enzymol. 244: 412 (1994)；及びBouvier et al. Meth. Enzymol. 248: 614 (1995)を参照；その開示は参照により本明細書に組み込まれる。特に、配列はVal-Cit, Ala-Val, Ala-Ala, Val-Val, Val-Ala-Val, Lys-Lys, Ala-Asn-Val, Val-Leu-Lys, Cit-Cit, Val-Lys, Ala-Ala-Asn, Lys, Cit, Ser, 及びGluからなる群から選択される。

【００６７】

「配糖体」とは、糖基がそのアノマー炭素を介して他の基とグリコシド結合により結合している分子である。グリコシドは、Ｏ－（Ｏ－グリコシド）、Ｎ－（グリコシルアミン）、Ｓ－（チオグリコシド）、又はＣ－（Ｃ－グリコシド）グリコシド結合によって結合することができる。その核となる実験式はC_m（H_2O）$_n$（ここで、ｍはｎと異なり、ｍ及びｎは＜３６である）であり、ここでグリコシドには、グルコース（デキストロース）、フルクトース（レブロース）アロース、アルトロース、マンノース、グロース、ヨードース、ガラクトース、タロース、ガラクトサミン、グルコサミン、シアル酸、Ｎ－アセチルグルコサミン、スルホキノボース（６－デオキシ－６－スルホ－Ｄ－グルコピラノース）、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、ソルビトール、マンニトール、スクロース、ラクトース、マルトース、トレハロース、マルトデキストリン、ラフィノース、グルクロン酸（グルクロニド）、及びスタキオースが含まれる。それはＤ型若しくはＬ型、５原子環状フラノース型、６原子環状ピラノース型、又は非環式型、α－異性体（ハワース投影の炭素原子の平面の下のアノマー性炭素の－ＯＨ）、又はβ－異性体（ハワース投影の平面より上のアノマー炭素の－ＯＨ）でもよい。それは、単糖、二糖、ポリオール、又は３～６個の糖単位を含むオリゴ糖として本明細書中で使用される。

【００６８】

「薬学的に」又は「薬学的に許容される」とは、適切な方法で動物又は人間に投与した際に、有害な、アレルギー性又は他の有害反応を引き起こさない分子及び組成物を指す。

【００６９】

「薬学的に許容される溶媒和物」又は「溶媒和物」は、1又は複数の溶媒分子と開示された化合物との会合を指す。薬理学的に許容される溶媒和物を形成する溶媒の例には、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ＤＭＳＯ、酢酸エチル、酢酸、及びエタ

ノールアミンが含まれるが、これらに限定されない。

【００７０】

薬学的に許容される補助材料は、全ての担体、希釈剤、助剤又は成形剤を含み、例えば、防腐剤、抗酸化剤、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、溶剤、分散性媒質、コーティング剤、抗菌剤、抗真菌剤、等張剤、吸収遅延剤等を含む。医薬分野において、活性を有する薬物成分にこれら補助材料を加えるという方法は一般的な方法である。補助材料が薬物活性成分と相容しない場合を除き、薬物成分に補助材料を加入することが妥当であるとは言える。良好な結果を得るために、活性を有する補助材料を薬物成分に加入してもよい。

【００７１】

本願発明において、「薬用可能な塩」とは、本発明の化合物の塩類誘導物を指す。適当な修飾により、本願発明に係る化合物が相応の酸塩又はアルカリ塩に形成され得る。薬用可能な塩としては、常用の無毒の塩又は第四級アンモニウムを含み、これら塩は、本願発明に係る化合物と相応の無毒の無機酸又は有機酸によって調製され得る。例えば、無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、アミノスルホン酸、リン酸及び硝酸等を含み、有機酸としては、酢酸、プロピオ酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、及び乳酸等を含み、これら酸は薬学的に許容される塩に用いることが可能である。他の塩としては、トロメタモール、メグルミン、ピロールエタノール等のアンモニウム塩、及びナトリウム、カリウム、カルシウム、亜鉛、マグネシウム等の金属塩を含む。

【００７２】

本願発明において、薬学的な塩は、従来の化学方法により、酸性又は塩基性残基を含む親化合物から製造することができる。一般的に、これらの塩は、水、有機溶媒、又は両者の混合溶媒中で、これらの化合物の遊離酸又は遊離塩基形態と化学量論的な量の適切な塩基又は酸との反応により得ることができる。非水系の反応溶媒として一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルが好ましい。適切な塩のリストとしては、「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ」，第１７版．Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ，１９８５，第１４１８頁に挙げられ、当該開示は参照として組み込まれる。

【００７３】

「投与する」（Ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒｉｎｇ）又は「投与」（Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）とは、医薬品又はその他の薬剤を対象に譲渡、送達、導入、運搬する任意の態様をいう。このような態様には、経口投与、局所接触、静脈内、腹腔内、筋肉内、病巣、鼻腔、皮下、又は腔投与が含まれる。また、本発明によって企図されるのは、薬剤を投与する際の装置又は機器の利用である。このような装置は、能動輸送又は受動輸送を利用することができ、低速放出又は高速放出送達装置でもよい。

【００７４】

ここで開示されている新規な共役体は、架橋連結体を用いている。いくつかの適切な架橋連結体及びその合成の実例を図１～３４に示す。

【００７５】

架橋連結体

【００７６】

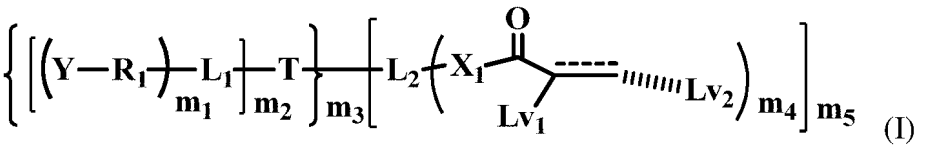
本発明の細胞結合分子と薬剤との共役体の調製と同様に、架橋連結体を得る合成経路を図１～２０に示す。架橋連結体は、２つの要素を有する：ａ）置換アクリル基又はプロピオル基である置換基であり、１又は２以上のチオールと反応してチオエーテル結合を形成することができる；及びｂ）薬剤と反応することが可能な基、これらに限定されないが、ジスルフィド、マレイミド、ハロアセチル、アルデヒド、ケトン、アジド、アミン、アルコキシアミン、ヒドラジド、エテンスルホニル、アシルハライド（酸ハロゲン化物）、ア

クリル（アクリロイル）、及び／又は酸無水物基等。アミド、エステル、又はチオエステル結合を形成するためのアミン、アルコール、チオール基を含む、置換アクリル基又はプロピオル基の架橋置換基。これらの架橋連結体の合成及び抗体との共役への適用は、図１～２０に例示されている。

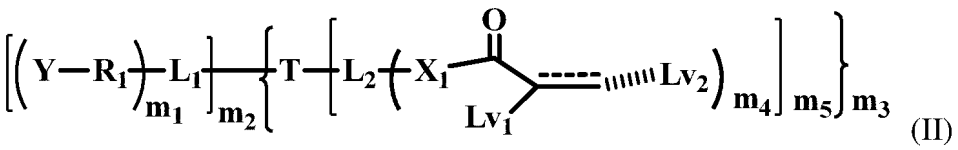
【００７７】

好ましくは、架橋連結体は、以下の式（Ｉ）及び（ＩＩ）の化合物である：

【化１８】



(I)



(II)

【００７８】

式中、

【化１９】

“”及び“”

は単結合を表し、且つ単結合又は二重結合に結合している場合、

【化２０】

“”

はエナンチオマー又は立体異性体結合であってもよい；

【化２１】



は単結合、二重結合、又は三重結合のいずれかを表し；

【化２２】



が単結合を表す場合、Ｌｖ$_1$及びＬｖ$_2$の両方がＨではなく；

【化２３】



が二重結合を表す場合、Ｌｖ$_1$及びＬｖ$_2$のいずれかがＨとなることができるが、同時にＨになることはなく；

【化２４】



が三重結合を表す場合、Ｌｖ$_1$は存在せず、Ｌｖ$_2$は場合によりＨでもよい；

【００７９】

Ｌｖ$_1$及びＬｖ$_2$は、チオールで置換することができる同一又は異なる脱離基を表し、該脱離基は、これらには限定されないが、ハロゲン化物（フッ化物、塩化物、臭化物、及びヨウ化物から選択される）、メタンスルホニル（メシル）、トルエンスルホニル（トシル）、トリフルオロメチルスルホニル（トリフレート）、トリフルオロメチルスルホネート、ニトロフェノキシル、Ｎ－スクシンイミジルオキシル（ＮＨＳ）、フェノキシル；ジ

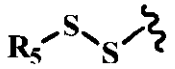
ニトロフェノキシル；ペンタフルオロフェノキシル、テトラフルオロフェノキシル、トリフルオロフェノキシル、ジフルオロフェノキシル、モノフルオロフェノキシル、ペンタクロロフェノキシル、１Ｈ－イミダゾール－１－イル、クロロフェノキシル、ジクロロフェノキシル、トリクロロフェノキシル、テトラクロロフェノキシル、Ｎ－（ベンゾトリアゾル－イル）オキシル、２－エチル－５－フェニルイソキサゾリウム－３’－スルホニル、フェニルオキサジアゾール－スルホニル（－スルホン－ＯＤＡ）、２－エチル－５－フェニルイソキサゾリウム－イル、フェニルオキサジアゾール－イル（ＯＤＡ）、オキサジアゾール－イル、又はミツノブ反応のための縮合試薬により生成される中間体から選択される；

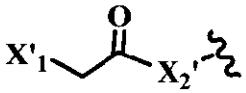
【００８０】

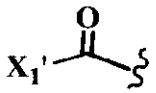
Ｙは、薬物又は細胞傷害剤と反応し、ジスルフィド、エーテル、エステル、チオエーテル、チオエステル、ペプチド、ヒドラゾン、カルバメート、カーボネート、アミン（二級、三級、又は四級）、イミン、シクロヘテロアルカン、ヘテロ芳香族、アルキルオキシム、又はアミド結合を形成することができる官能基である；好ましくは、Ｙは以下の構造を有する：

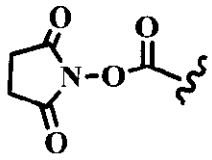
【００８１】

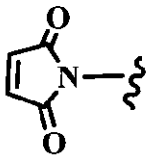
【化２５】

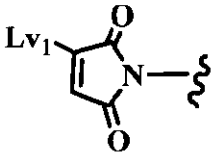

ジスルフィド；

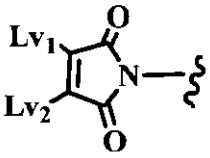

ハロアセチル；

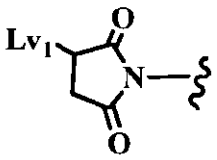

ハロゲン化アシル（酸ハロゲン化物）；

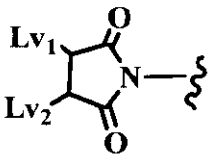

N-ヒドロキシスクシンイミドエステル；


マレイミド；

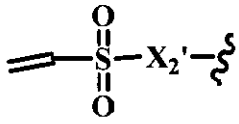

一置換マレイミド；

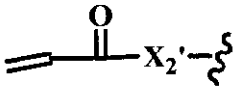

二置換マレイミド；

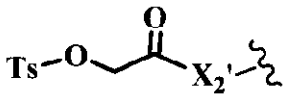


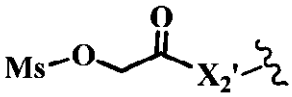


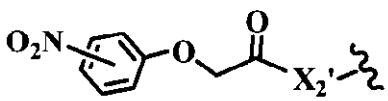
一置換スクシンイミド；　二置換スクシンイミド；　-CHO　アルデヒド；

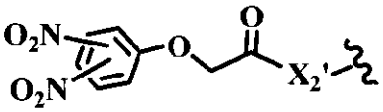

エテンスルホニル；

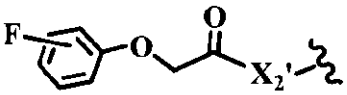

アクリル（アクリロイル）；

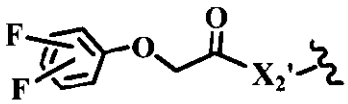

2-（トシルオキシ）アセチル；

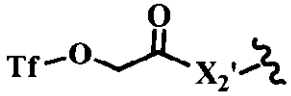

2-（メシルオキシ）アセチル；

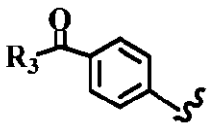

2-（ニトロフェノキシ）アセチル；


2-（ジニトロフェノキシ）アセチル；

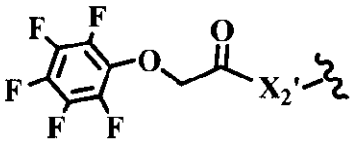

2-（フルオロフェノキシ）-アセチル；


2-（ジフルオロフェノキシ）-アセチル；

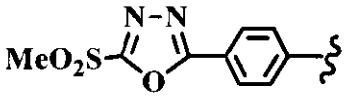

2-（（（トリフルオロメチル）-スルホニル）オキシ）アセチル；



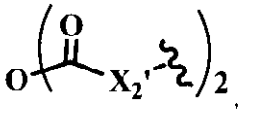
ケトン又はアルデヒド,



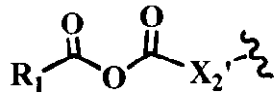
2-(ペンタフルオロフェノキシ)アセチル;



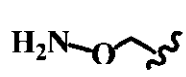
, メチルスルホンフェニルオキサジアゾール(ODA);



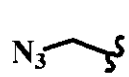
,



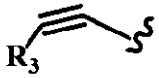
無水酸.



アルキルオキシアミノ;



アジド,



アルキニル



ヒドラジド

【００８２】

式中、X_1'はF、Cl、Br、I、又はLv_3であり;X_2'はO、NH、N(R_1)、又はCH_2であり;R_3及びR_5はそれぞれ独立して、H、R_1、芳香族、ヘテロ芳香族、又は1若しくは複数のH原子が－R_1、－ハロゲン、－OR_1、－SR_1、－NR_1R_2、－NO_2、－S(O)R_1、－S(O)$_2R_1$、又は－$COOR_1$で置換された芳香族基であり;Lv_3は、ニトロフェノール;N－ヒドロキシスクシンイミド(NHS);フェノール;ジニトロフェノール;ペンタフルオロフェノール;テトラフルオロフェノール;ジフルオロフェノール;モノフルオロフェノール;ペンタクロロフェノール;トリフラート;イミダゾール;ジクロロフェノール;テトラクロロフェノール;１－ヒドロキシベンゾトリアゾール;トシレート;メシレート;２－エチル－５－フェニルイソキサゾリウム－３'－スルホネート、自己若しくは他の酸無水物とで形成された酸無水物(例えば、無水酢酸、無水ギ酸);又はペプチドカップリング反応のための、若しくはミツノブ反応のための縮合試薬により生成する中間体から選択される脱離基である;

【００８３】

R_1は存在しないか、又はC_1－C_8のアルキル;C_2－C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル;C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール;又はC_2－C_8(炭素数２～８)のエステル、エーテル、又はアミド;又は１～８個のアミノ酸を含むペプチド;若しくは構造式(OCH_2CH_2)$_p$若しくは($OCH_2CH(CH_3)$)$_p$(ｐ;０～約１０００の整数)のポリエチレンオキシ単位、又は上記の基の組み合わせである;

【００８４】

追加的に、R_1はC、N、O、S、Si、及びPから選択される原子の鎖であり、好ましくは０～５００原子を有し、Y及びL_1と共有結合する。R_1の形成に用いられる原子は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、エーテル、ポリオキシアルキレン、エステル、アミン、イミン、ポリアミン、ヒドラジン、ヒドラゾン、アミド、尿素、セミカルバジド、カルバジド、アルコキシアミン、アルコキシアミン、ウレタン、アミノ酸、ペプチド、アシルオキシアミン、若しくはヒドロキサム酸、又はそれらの組み合わせを形成するような、化学的に関連する全ての方法で結合してもよい。

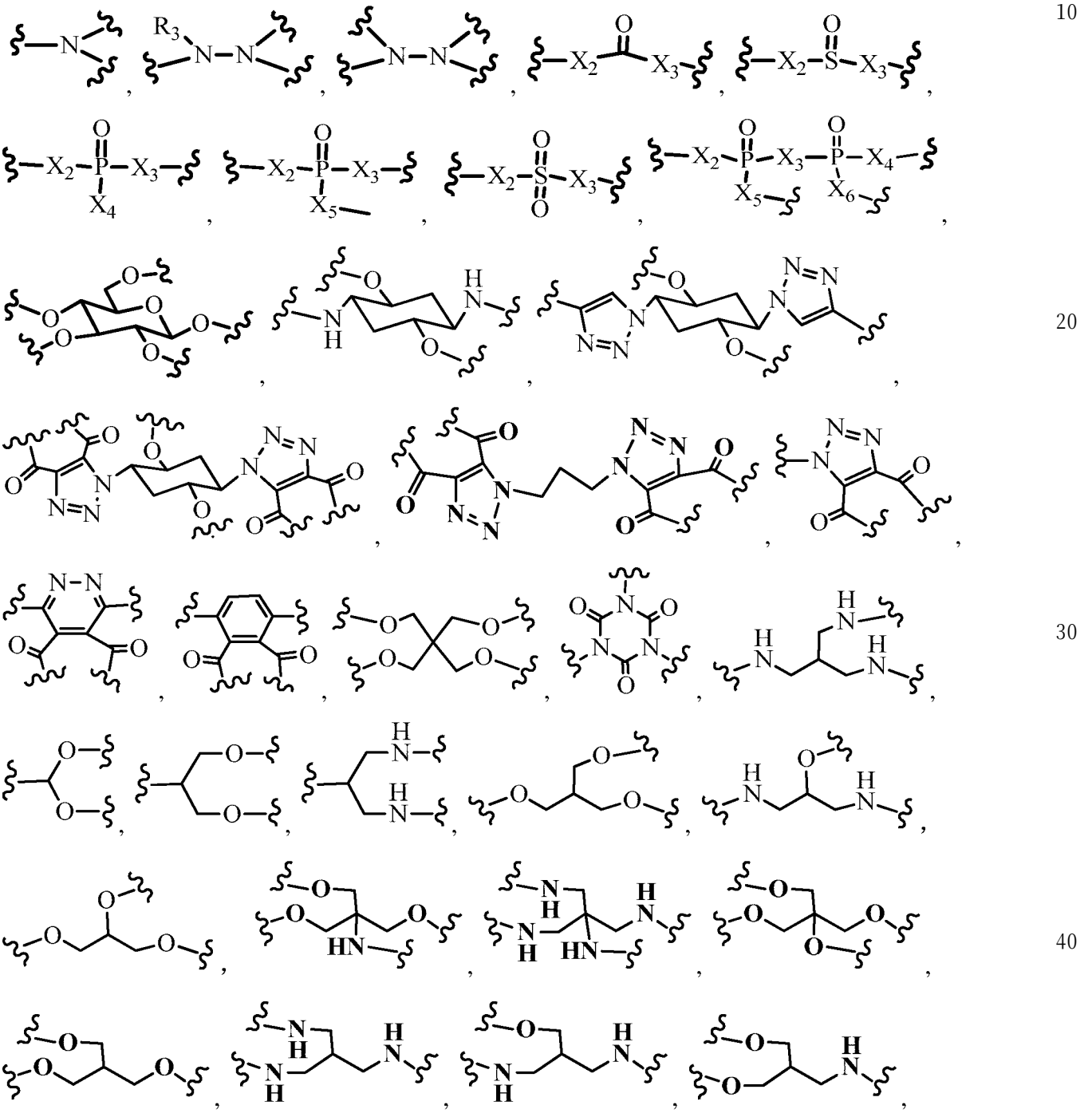
【００８５】

TはCH$_2$、NH、NHNH、N(R_3)、N(R_3)N(R_3')、O、S、C$_2$－

C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；１個～４個のアミノ酸単位を含むペプチド、前記アミノ酸として好ましくは、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、ヒスチジン、リジン、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セレノシステイン、チロシン、フェニルアラニン、グリシン、プロリン、トリプトファン、アラニンから選択される；又は以下の構造のうちの１つである；

【００８６】

【化２６】



【００８７】

式中、

【化２７】



は連結部位である；

【００８８】

X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、$X_{1'}$、$X_{2'}$、及び$X_{3'}$はそれぞれ独立して、ＮＨ；ＮＨＮＨ；Ｎ（R_3）；Ｎ（R_3）Ｎ（$R_{3'}$）；Ｏ；Ｓ；C_1－C_6アルキル；C_2－C_6のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；又は１～８のアミノ酸であり；式中、R_3及び$R_{3'}$はそれぞれ独立してＨ；C_1－C_8アルキル；C_2－C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；C_1－C_8のエステル、エーテル若しくはアミド；又は構造式（$OCH_2CH_2)_p$若しくは（$OCH_2CH(CH_3))_p$（ｐ；０～約１０００の整数）のポリエチレンオキシ単位、又は上記の組み合わせである；

【００８９】

ｍ、m_1、m_2、m_3、m_4、及びm_5はそれぞれ独立して１から１０、好ましくは１から４までの整数である；

【００９０】

L_1及びL_2はそれぞれ独立して、同一の又は異なる、Ｏ、ＮＨ、Ｓ、ＮＨＮＨ、Ｎ（R_3）、Ｎ（R_3）Ｎ（$R_{3'}$）、式$(OCH_2CH_2)_pOR_3$、若しくは$(OCH_2CH(CH_3))_pOR_3$、若しくはＮＨ$(CH_2CH_2O)_pR_3$、若しくはＮＨ$(CH_2CH(CH_3)O)_pR_3$、若しくはＮ［$(CH_2CH_2O)_pR_3$］［$(CH_2CH_2O)_{p'}R_{3'}$］、若しくは$(OCH_2CH_2)_pCOOR_3$、若しくは$CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_pCOOR_3$のポリエチレンオキシ単位（式中、ｐ及びｐ’はそれぞれ独立して、１～約１０００の整数である）、又はそれらの組み合わせ；C_1－C_8アルキル；C_2－C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；式中、R_3及び$R_{3'}$はそれぞれ独立してＨ；C_1－C_8アルキル；C_2－C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；C_1－C_8のエステル、エーテル若しくはアミド；１～８個のアミノ酸；又は構造式$(OCH_2CH_2)_p$若しくは$(OCH_2CH(CH_3))_p$（ｐ；０～約１０００の整数）のポリエチレンオキシ単位、又は上記の組み合わせである；

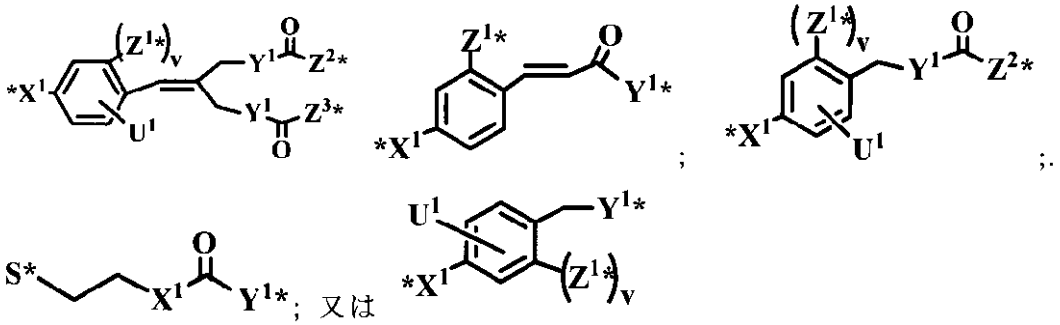
【００９１】

L_1又はL_2は、自壊性又は非自壊性成分、ペプチド単位、ヒドラゾン結合、ジスルフィド結合、エステル結合、オキシム結合、アミド結合、又はチオエーテル結合を含んでいてもよい。前記自壊性ユニットは、これらに限定されないが、２－アミノイミダゾール－５－メタノール誘導体、複素環ＰＡＢ類縁体、β－グルクロニド、及びｏ－又はｐ－アミノベンジルアセタール等のパラアミノベンジルカルバモイル（ＰＡＢ）基と電子的に類似する芳香族化合物を含む；

【００９２】

好ましくは、自壊性連結体成分は、以下の構造のうちの１つを有する：

【化２８】



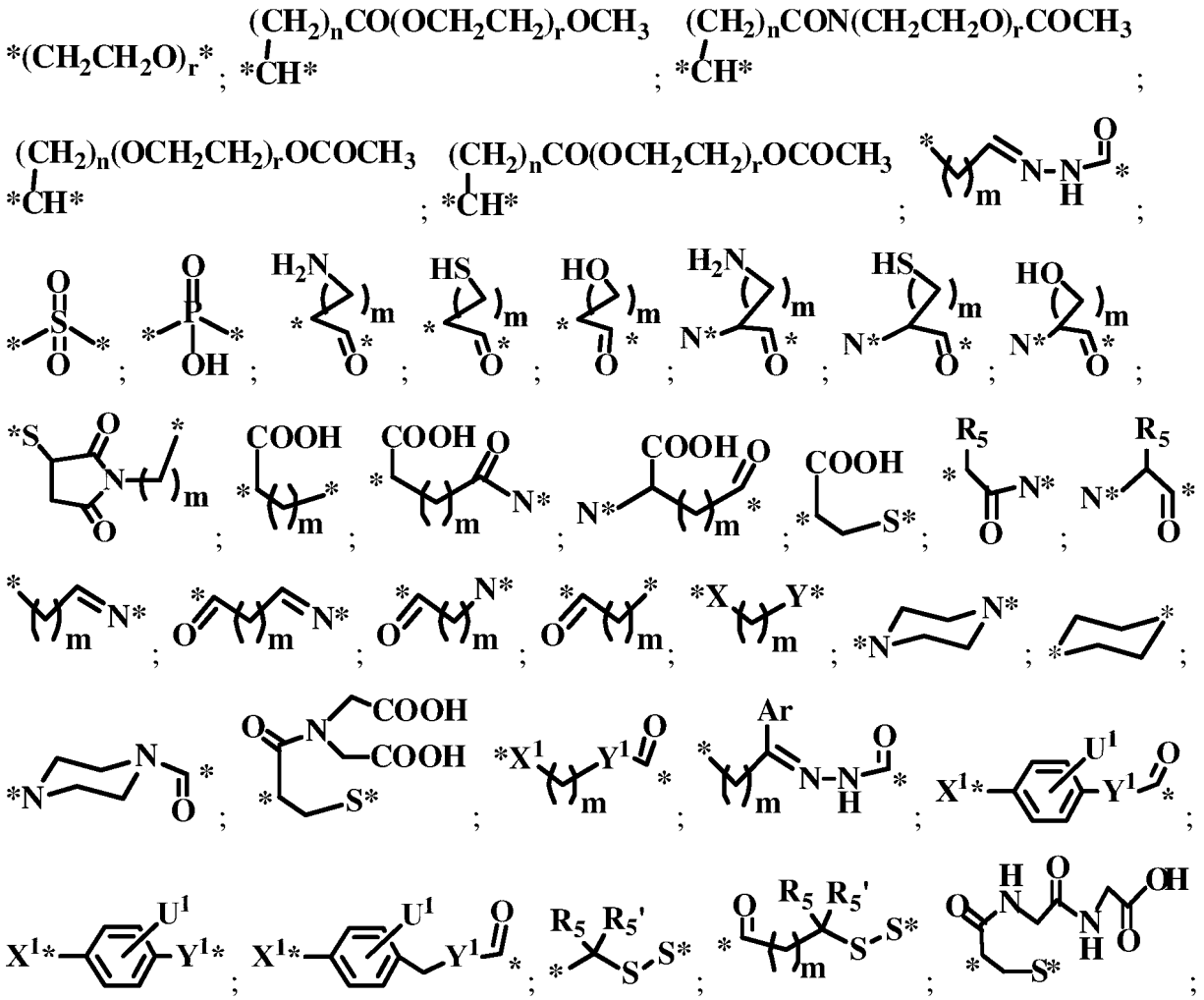
【００９３】

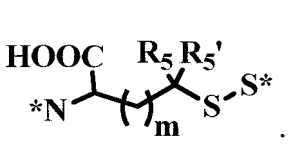
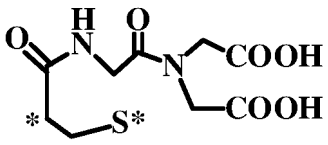
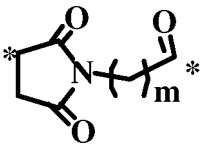
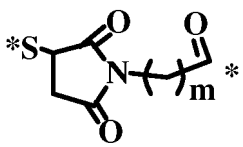
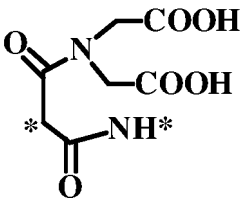
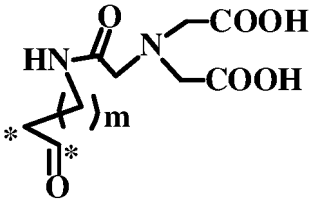
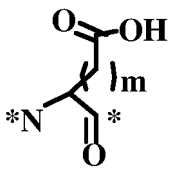
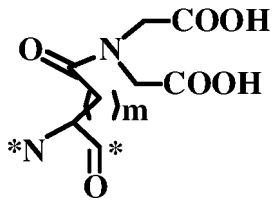
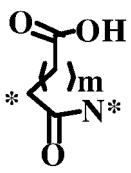
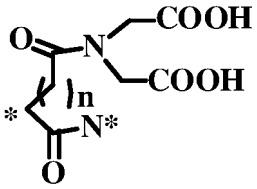
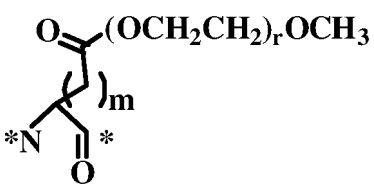
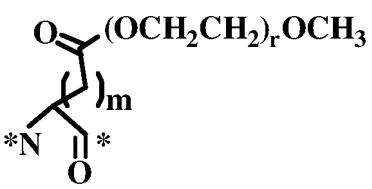
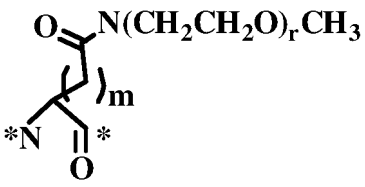
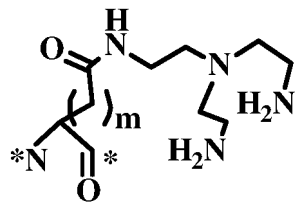
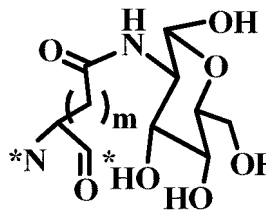
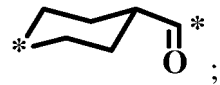
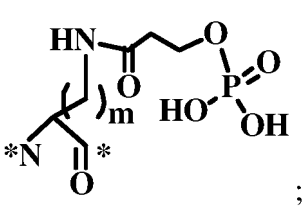
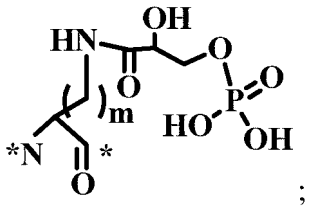
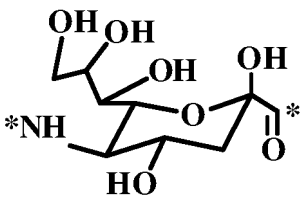
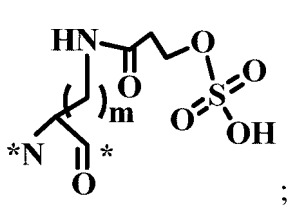
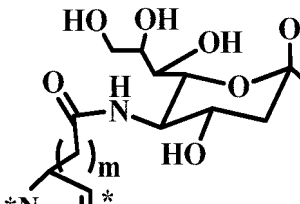
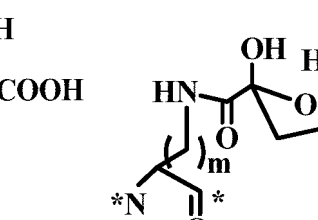
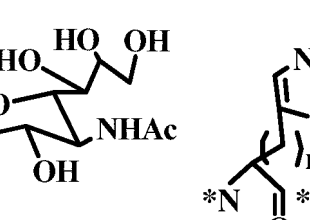
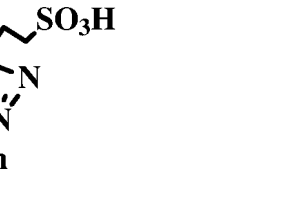
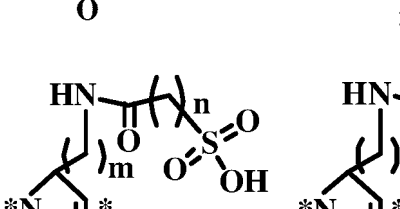
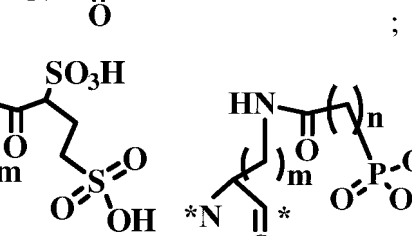
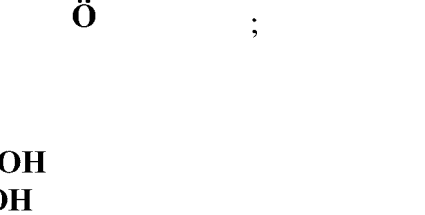
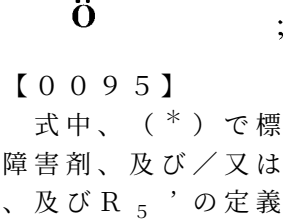
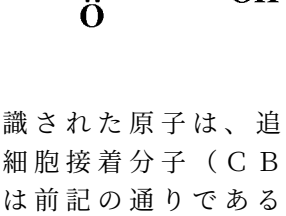
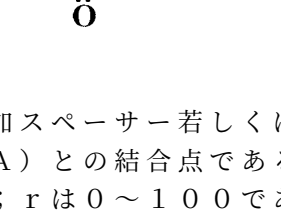
式中、（＊）で標識された原子は、追加スペーサー若しくは放出可能連結体単位、細胞障害剤、及び／又は細胞接着分子（ＣＢＡ）との結合点である；X^1、Y^1、Z^2、及びZ^3は独立してＮＨ、Ｏ又はＳである；Z^1は独立してＨ、NHR_1、OR_1、SR_1、COX_1R_1であり、式中、X_1及びR_1の定義は前記の通りである；ｖは０又は１である；U^1は独立してＨ、ＯＨ、C_1－C_6アルキル、$(OCH_2CH_2)_n$、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、OR_5、SR_5、NR_5R_5’、Ｎ＝NR_5、Ｎ＝R_5、NR_5R_5’、NO_2、SOR_5R_5’、SO_2R_5、SO_3R_5、OSO_3R_5、PR_5R_5’、POR_5R_5’、$PO_2R_5R_5$’、ＯＰＯ（OR_5）（OR_5’）、又は$OCH_2PO(OR_5)(OR_5')$であり、式中、R_5及びR_5’はそれぞれ独立して、Ｈ、C_1－C_8アルキル；C_2－C_8のアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、若しくはアミノ酸；C_3－C_8のアリール基、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアラルキル基、アルキルカルボニル、若しくは配糖体基；又は薬用陽イオン塩から選択される；

【００９４】

非自壊性連結体成分は、以下の構造のいずれかである：

【化２９】




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

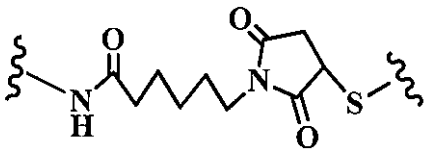
【００９５】

式中、（＊）で標識された原子は、追加スペーサー若しくは放出可能連結体単位、細胞障害剤、及び／又は細胞接着分子（ＣＢＡ）との結合点である；X^1、Y^1、U^1、R_5、及びR_5’の定義は前記の通りである；ｒは０～１００である；ｍ及びｎはそれぞれ独立して０～６である。

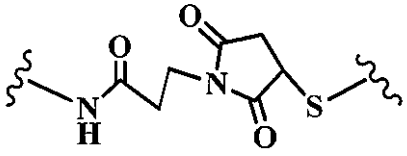
【００９６】

より好ましくは、L_1又はL_2は、以下に示すような１又は複数の連結体成分から構成されてもよい：

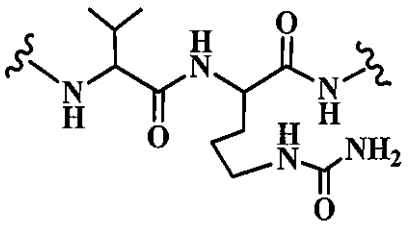
【化３０】



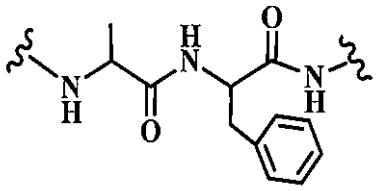
6-マレイミドカプロイル (MC)



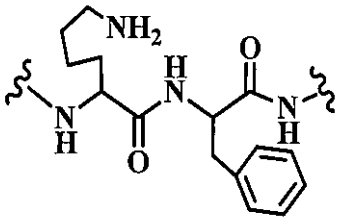
マレイミドプロパノイル (MP)



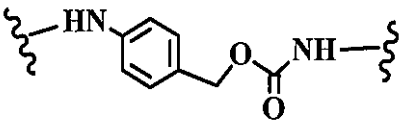
バリン-シトルリン (val-cit)



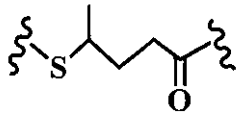
アラニン-フェニルアラニン(ala-phe)



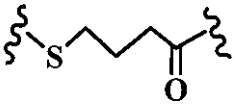
リジン-フェニルアラニン (lys-phe)



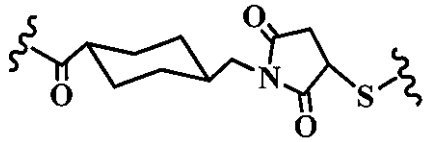
p-アミノベンジルオキシカルボニル (PAB)



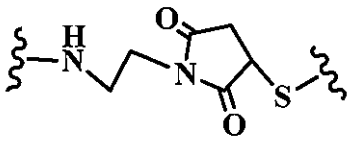
4-チオ五酸 (SPP),



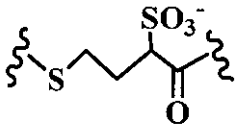
4-チオ酪酸 (SPDB),



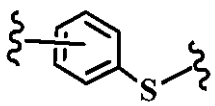
4-(N-マレイミドメチル)シクロ-ヘキサン-1-カルボン酸 (MCC),



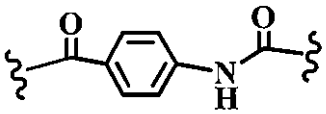
マレイミドエチル (ME),



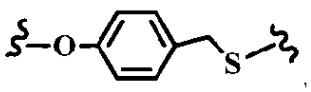
4-チオ-2-ヒドロキシスルホン酸酪酸 (2-Sulfo-SPDB),

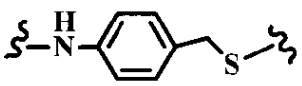


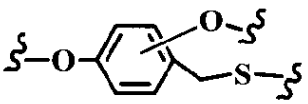
アリールチオール (PySS),

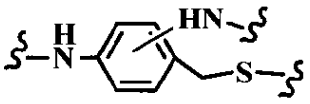


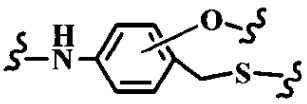
(4-アセチル)アミノ安息香酸 (SIAB),

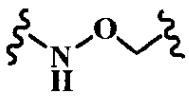

オキシベンジルチオ，

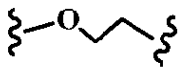

アミノベンチチオ，

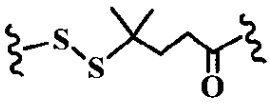

ジオキシベンジルチオ，

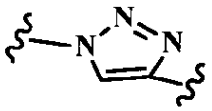

ジアミノベンジルチオ，

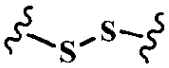

アミノオキシベンジルチオ，

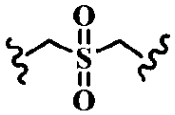

アルコキシアミノ(AOA)，

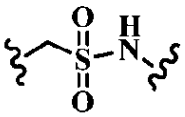

エチレンオキシド (EO)，

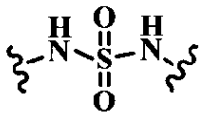

4-メチル 1-4-ジチオ-ペンタン酸(MPDP)，

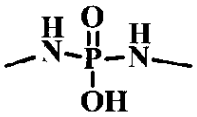

トリアゾール，

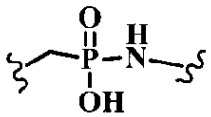

ジチオ，

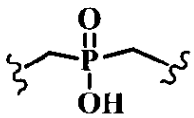

アルキルスルホニル，

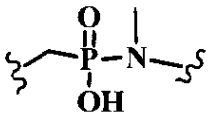

アルキルスルホンアミド，

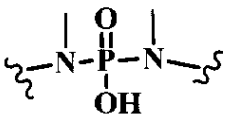

スルホンビスアミド，

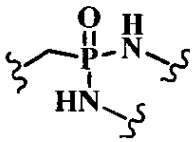

ホスホジアミド，

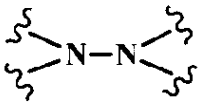

アルキルホスホンアミド，

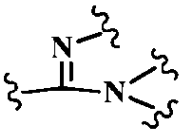

ホスフィン酸，

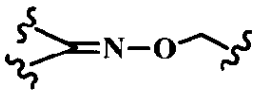

N-ジメチルホスホルアミド酸，

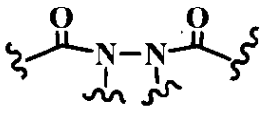

N,N'-ジメチルホスホン-アミド酸，


N,N'-ジメチルホスホンジアミド，

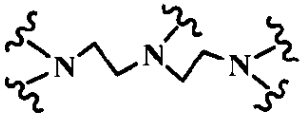

ヒドラジン，

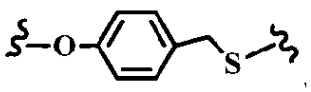

アセトイミダミド；

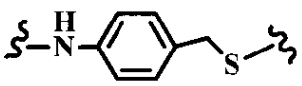

オキシム，

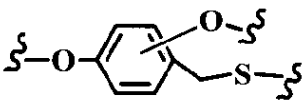

アセチルアセトヒドラジド，

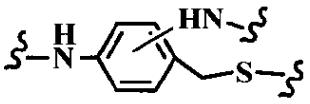

アミノエチルアミン，

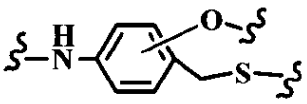

アミノエチルーアミノエチルーアミン，

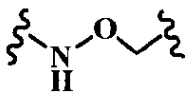

オキシベンジルチオ，

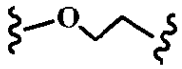

アミノベンチチオ，

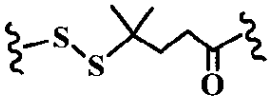

ジオキシベンジルチオ，

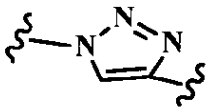

ジアミノベンジルチオ，

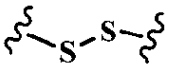

アミノオキシベンジルチオ，

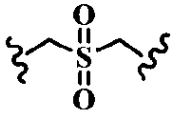

アルコキシアミノ(AOA)，

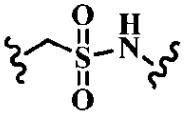

エチレンオキシド (EO)，

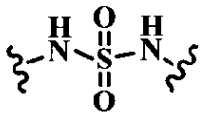

4-メチル 1-4-ジチオ-ペンタン酸(MPDP)，

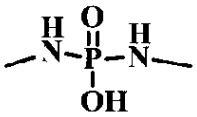

トリアゾール，

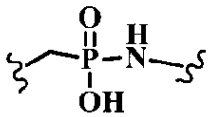

ジチオ，

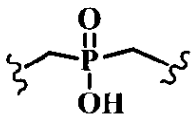

アルキルスルホニル，

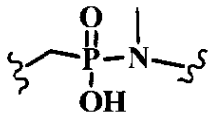

アルキルスルホンアミド，

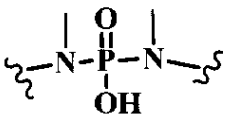

スルホンビスアミド，

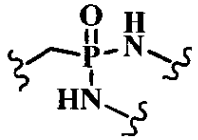

ホスホジアミド，

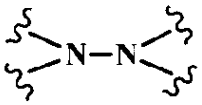

アルキルホスホンアミド，

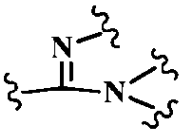

ホスフィン酸，

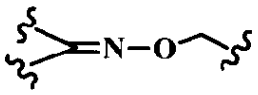

N-ジメチルホスホルアミド酸，

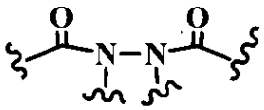

N,N’-ジメチルホスホン-アミド酸，


N,N’-ジメチルホスホンジアミド，

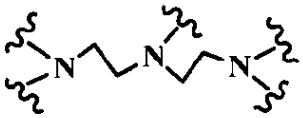

ヒドラジン，


アセトイミダミド；


オキシム，


アセチルアセトヒドラジド，


アミノエチルアミン，


アミノエチルーアミノエチルーアミン，

、及び１～２０個のアミノ酸を含む、Ｌ－又はＤ－、天然又は非天然のペプチド。

【００９７】

更に好ましくは、L_1又はL_2は放出可能な連結体でもよい。放出可能連結体という用語は、生理的条件で崩壊することができる少なくとも１つの結合、例えば、ｐＨ不安定性、酸不安定性、アルカリ不安定性、酸化不安定性、代謝不安定性、生物化学的不安定性、又は酵素不安定性の結合を含む連結体を指す。このような結合を開裂させる生理的条件は、必ずしも生物化学的又は代謝的プロセスを含む必要はなく、その代わりに、加水分解又は置換反応、例えば、サイトゾルｐＨよりも低いｐＨであるエンドソームにおける反応、及び／又は細胞内のチオール（悪性細胞中のｍｍｏｌ濃度のグルタチオン）のジスルフィド交換反応のような一種の一般的な化学反応条件でもよいと理解される。

【００９８】

放出可能な連結体（Ｌ、L_1、又はL_2）の例には、以下が含まれるが、これらに限定されない：－$(CR_5R_6)_m(Aa)_r(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_t$、－$(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(Aa)_r(OCH_2CH_2)_t$、－$(Aa)_r(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_t$、－$(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_r(Aa)_t$、－$(CR_5R_6)_m(CR_7{=}R_8)(CR_9R_{10})_n(Aa)_t(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m(NR_{11}CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m(Aa)_t(NR_{11}CO)(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m(OCO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m(OCNR_7)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m(CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m(NR_{11}CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m(OCO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m(OCNR_7)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m(CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－$(CR_5R_6)_m$－フェニル－(CO)$(Aa)_t(CR_7R_8)_n$、－$(CR_5R_6)_m$－フリル－(CO)$(Aa)_t(CR_7R_8)_n$、－$(CR_5R_6)_m$－オキサゾリル－(CO)$(Aa)_t(CR_7R_8)_n$、－$(CR_5R_6)_m$－チアゾリル－(CO)$(Aa)_t(CR_7R_8)_n$、－$(CR_5R_6)_t$－チエニル－(CO)$(CR_7R_8)_n$、－$(CR_5R_6)_t$－イミダゾリル－(CO)$(CR_7R_8)_n$、－$(CR_5R_6)_t$－モルホリノ－(CO)$(Aa)_t(CR_7R_8)_n$、－$(CR_5R_6)_t$－ピペラジノ－(CO)$(Aa)_t(CR_7R_8)_n$、－$(CR_5R_6)_t$－Ｎ－メチルピペラジン－(CO)$(Aa)_t(CR_7R_8)_n$、－$(CR_5R)_m$－$(Aa)_t$フェニル－、－$(CR_5R_6)_m$－$(Aa)_t$フリル－、－$(CR_5R_6)_m$－オキサゾリル$(Aa)_t$－、－$(CR_5R_6)_m$－チアゾリル$(Aa)_t$－、－$(CR_5R_6)_m$－チエニル$(Aa)_t$－、－$(CR_5R_6)_m$－イミダゾリル$(Aa)_t$－、－$(CR_5R_6)_m$－モルホリノ－$(Aa)_t$、－$(CR_5R_6)_m$－ピペラジノ－$(Aa)_t$、－$(CR_5R_6)_m$－Ｎ－メチルピペラジノ－$(Aa)_t$、－Ｋ$(CR_5R_6)_m(Aa)_r(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_t$、－Ｋ$(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(Aa)_r(OCH_2CH_2)_t$、－Ｋ$(Aa)_r(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_t$、－Ｋ$(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_r(Aa)_t$、－Ｋ$(CR_5R_6)_m(CR_7{=}R_8)(CR_9R_{10})_n(Aa)_t(OCH_2CH_2)_r$、－Ｋ$(CR_5R_6)_m(NR_{11}CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－Ｋ$(CR_5R_6)_m(Aa)_t(NR_{11}CO)(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－Ｋ$(CR_5R_6)_m(OCO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－Ｋ$(CR_5R_6)_m(OCNR_7)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－Ｋ$(CR_5R_6)_m(CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－Ｋ$(CR_5R_6)_m(NR_{11}CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－Ｋ$(CR_5R_6)_m(OCO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－Ｋ$(CR_5R_6)_m(OCNR_7)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$、－Ｋ$(CR_5R_6)$

$_m$（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_r$、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－フェニル－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－フリル－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－オキサゾリル－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－チアゾリル－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_t$－チエニル－（ＣＯ）（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_t$－イミダゾリル－（ＣＯ）（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_t$－モルホリノ－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_t$－ピペラジノ－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_t$－Ｎ－メチルピペラジン－（ＣＯ）（Ａａ）$_t$（ＣＲ$_7$Ｒ$_8$）$_n$、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ）$_m$－（Ａａ）$_t$フェニル－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－（Ａａ）$_t$フリル－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－オキサゾリル（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－チアゾリル（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－チエニル（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－イミダゾリル（Ａａ）$_t$－、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－モルホリノ－（Ａａ）$_t$、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－ピペラジノ－（Ａａ）$_t$、－Ｋ（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_m$－Ｎ－メチルピペラジノ－（Ａａ）$_t$。

（式中、ｍ、Ａａ、ｍ、ｎ、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、及びＲ$_5$の定義は式（Ｉ）におけるのと同じである；ｔ及びｒは０～１００の整数である；Ｒ$_6$、Ｒ$_7$、及びＲ$_8$はそれぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル基、アリール基、アルケニル基、アルキニル基、エーテル、エステル、アミン又はアミド（これらは１以上のハロゲン、ＣＮ、ＮＲ$_1$Ｒ$_2$、ＣＦ$_3$、ＯＲ$_1$、アリール基、複素環、Ｓ（Ｏ）Ｒ$_1$、ＳＯ$_2$Ｒ$_1$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＲ$_1$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_1$、－ＣＯＮＲ$_1$、－ＰＯ$_2$Ｒ$_1$Ｒ$_2$、－ＰＯ$_3$Ｈ、又はＰ（Ｏ）Ｒ$_1$Ｒ$_2$Ｒ$_3$で任意に置換されていてもよい。）から選択され；ＫがＮＲ$_1$、－ＳＳ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（=Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ＝ＮＨ－Ｏ－、－Ｃ＝Ｎ－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＮＨ－、Ｏ、Ｓ、Ｓｅ、Ｂ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$ヘテロ環又はヘテロ芳香環、又は１～２０個のアミノ酸を含むペプチドである。）

【００９９】

更に、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｘ$_3$、Ｘ$_1$'、Ｘ$_2$'、及びＸ$_3$'はそれぞれ独立して存在しなくてもよい。

【０１００】

式（Ｉ）又は（ＩＩ）において、置換されたアクリル基又はプロピオル基は、細胞結合剤のチオール、好ましくは一対のチオールと反応することができる；一対のチオールは、好ましくは、ジチオスレイトール（ＤＴＴ）、ジチオエリスリトール（ＤＴＥ）、Ｌ－グルタチオン（ＧＳＨ）、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（ＴＣＥＰ）、２－メルカプトエチルアミン（β－ＭＥＡ）、又は／及びβメルカプトエタノール（β－ＭＥ、２－ＭＥ）等の還元剤によって、前記細胞結合剤の鎖内ジスルフィド結合から還元された硫黄原子の対である。

【０１０１】

薬物又は細胞傷害剤の結合を可能にする官能基Ｙの実例には、ジスルフィド、チオエーテル、チオエステル、ペプチド、ヒドラゾン、エステル、カルバメート、カーボネート、アルコキシム、又はアミド結合を介した結合を可能にする基が含まれる。そのような官能基としては、チオール、ジスルフィド、アミノ、カルボキシル、アルデヒド、ケトン、マレイミド、ハロアセチル、ヒドラジン、アルコキシアミノ、及び／又はヒドロキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０２】

薬剤／細胞傷害剤のアミンの末端と反応が可能な官能基Ｙの例としては、これらに限定されないが、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル、ｐ－ニトロフェニルエステル、ジニトロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、カルボン酸塩化物、又はカルボン酸無水物とすることができる。チオールの末端と反応が可能なものとしては、これらに限定されないが、ピリジルジスルフィド、ニトロピリジルジスルフィド、マレイミド、ハロ酢酸、メチルスルホンフェニルオキサジアゾール（ＯＤＡ）、カルボン酸塩化物、及びカルボン酸無水物とすることができる。ケトン又はアルデヒドの末端と反応が可能な

ものとしては、これらに限定されないが、アミン、アルコキシアミン、ヒドラジン、又はアシルオキシルアミンとすることができる。アジドの末端と反応が可能なものとしては、これらに限定されないが、アルキンとすることができる。

【０１０３】

好ましい実施形態では、R_1、L_1、又はL_2はそれぞれ独立して、１～６個の炭素原子を有する直鎖アルキル、若しくは構造式（$OCH_2CH_2)_p$（ｐ；１～１００の整数）のポリエチレンオキシ単位、若しくは１～４単位のアミノ酸（Ｌ又はＤ）を含みペプチド、又は上記の組み合わせである。

【０１０４】

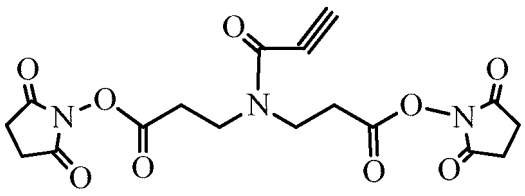
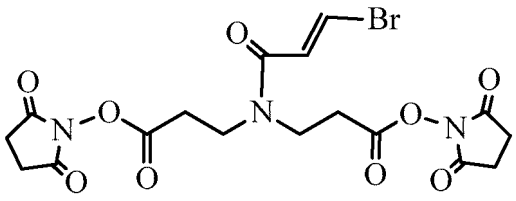
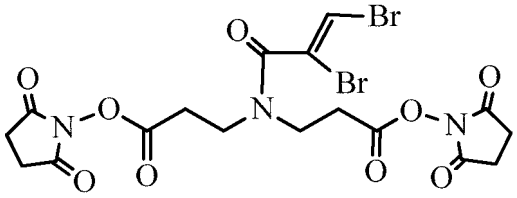
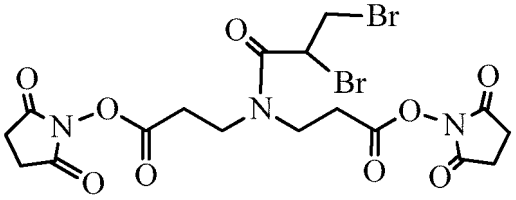
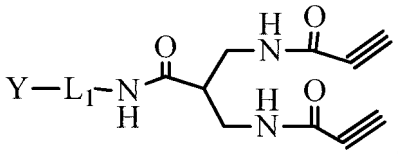
好ましい実施形態では、Lv_1及びLv_2は同一であるか又はそれぞれ独立して、ＯＧ；Ｆ；Ｃｌ；Ｂｒ；Ｉ；ニトロフェノール；Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）；フェノール；ジニトロフェノール；ペンタフルオロフェノール；テトラフルオロフェノール；ジフルオロフェノール；モノフルオロフェノール；ペンタクロロフェノール；トリフラート；イミダゾール；ジクロロフェノール；テトラクロロフェノール；１－ヒドロキシベンゾトリアゾール；トシレート；メシレート；２－エチル－５－フェニルイソキサゾリウム－３’－スルホネート、無水酢酸、無水ギ酸等の、自己若しくは他の酸無水物とで形成された酸無水物；又はペプチドカップリング反応のための、若しくはミツノブ反応のための縮合試薬により生成する中間体から選択される脱離基であり；縮合試薬としては、例えば、ＥＤＣ（Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド）、ＤＣＣ（ジシクロヘキシル－カルボジイミド）、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ）、Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ’－（２－モルホリノエチル）カルボジイミドメソ－ｐ－トルエンスルホナート（ＣＭＣ、又はＣＭＥ－ＣＤＩ）、１，１’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、ＴＢＴＵ（Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＢＴＵ）、（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスファート（ＢＯＰ）、（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート（ＰｙＢＯＰ）、ジエチルシアノホスホネート（ＤＥＰＣ）、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスファート、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム－３－オキシドヘキサフルオロホスファート（ＨＡＴＵ）、１－［（ジメチルアミノ）（モルホリノ）メチレン］－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－１－イウム－３－オキシドヘキサフルオロホスファート（ＨＤＭＡ）、２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリジニウムヘキサフルオロホスファート（ＣＩＰ）、クロロトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート（ＰｙＣｌｏＰ）、フルオロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ビス（テトラメチレン）ホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（ＢＴＦＦＨ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｓ－（１－オキシド－２－ピリジル）チウロニウムヘキサフルオロホスフェート、Ｏ－（２－オキソ－１（２Ｈ）ピリジル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルチウロニウムテトラフルオロボラート（ＴＰＴＵ）、Ｓ－（１－オキシド－２－ピリジル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルチウロニウムテトラフルオロボラート、Ｏ－［（エトキシカルボニル）シアノメチレンアミノ］－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＯＴＵ）、（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ－モルホリノ－カルベニウムヘキサフルオロホスファート（ＣＯＭＵ）、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ビス（テトラメチレン）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＢＰｙＵ）、Ｎ－ベンジル－Ｎ’－シクロヘキシルカルボジイミド（重合体結合と共に、あるいはなし）、ジピロリジノ（Ｎ－スクシンイミジルオキシ）－カルベニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＳＰｙＵ）、クロロジピロリジノカルベニウムヘキサフルオロホスファート（ＰｙＣＩＵ）、２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリニウムテ

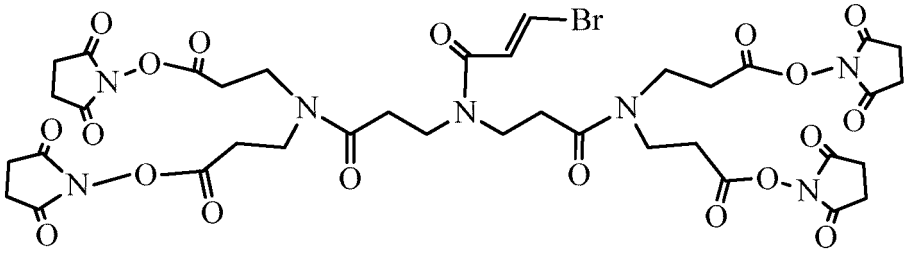
トラフルオロボレート（ＣＩＢ）、（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）ジピペリジノカルベニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＢＰｉｐＵ）、Ｏ－（６－クロロベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＣＴＵ）、ブロモトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスファート（ＢｒｏＰ）、プロピルホスホン酸無水物（ＰＰＡＣＡ、Ｔ３Ｐ（登録商標））、２－モルホリノエチルイソシアニド（ＭＥＩ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＳＴＵ）、２－ブロモ－１－エチル－ピリジニウムテトラフルオロボレート（ＢＥＰ）、Ｏ－［（エトキシカルボニル）シアノメチレンアミノ］－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＯＴＵ）、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド（ＭＭＴＭ，ＤＭＴＭＭ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）ウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＳＴＵ）、Ｏ－（３，４－ジヒドロ－４－オキソ－１，２，３－ベンゾトリアジン－３－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＤＢＴＵ）、１，１’－（アゾジカルボニル）ジピペリジン（ＡＤＤ）、ジ－（４－クロロベンジル）アゾジカルボキシレート（ＤＣＡＤ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル　アゾジカルボキシレート（ＤＢＡＤ）、ジイソプロピル　アゾジカルボキシレート（ＤＩＡＤ）、若しくはジエチルアゾジカルボキシレート（ＤＥＡＤ）である。更に、Lv_1及びLv_2は、自己若しくは他のC_1－C_8酸無水物とで形成された酸無水物でもよい。

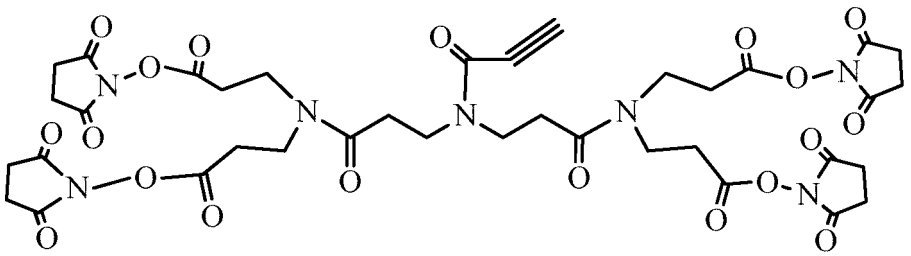
【０１０５】

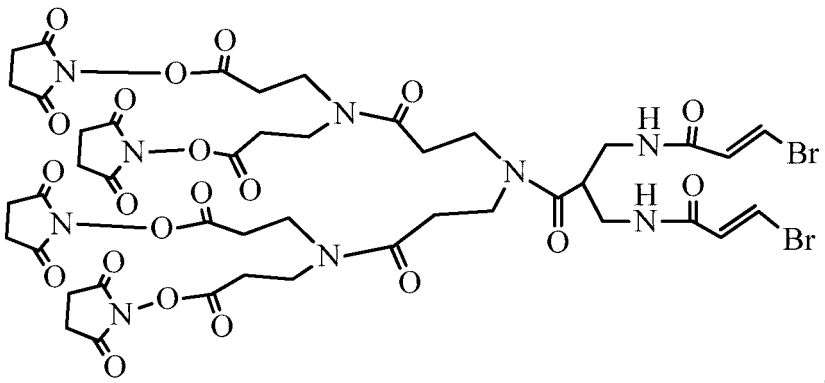
好ましい実施形態では、式（Ｉ）又は（ＩＩ）は以下の構造を有する：

【化３１】

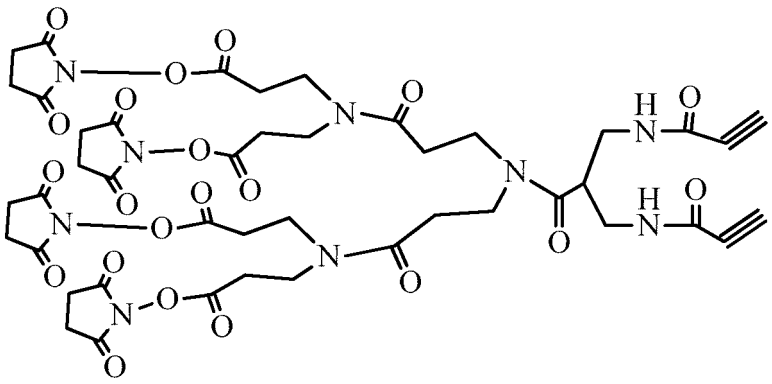

;


,

,

,

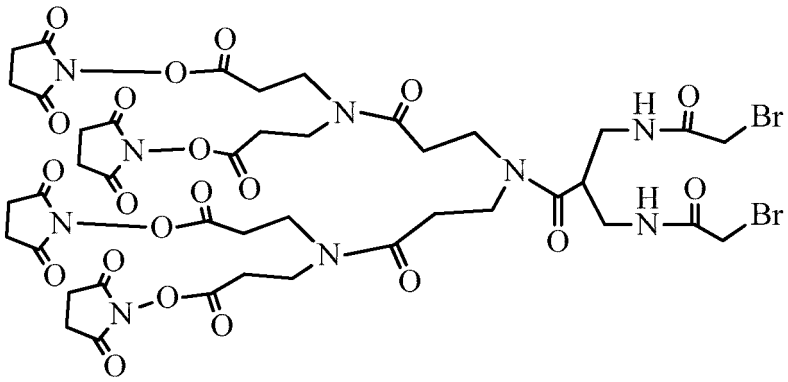


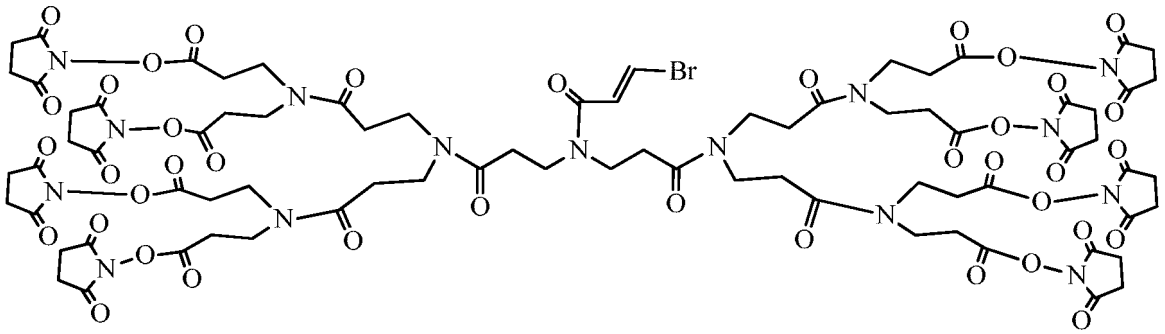


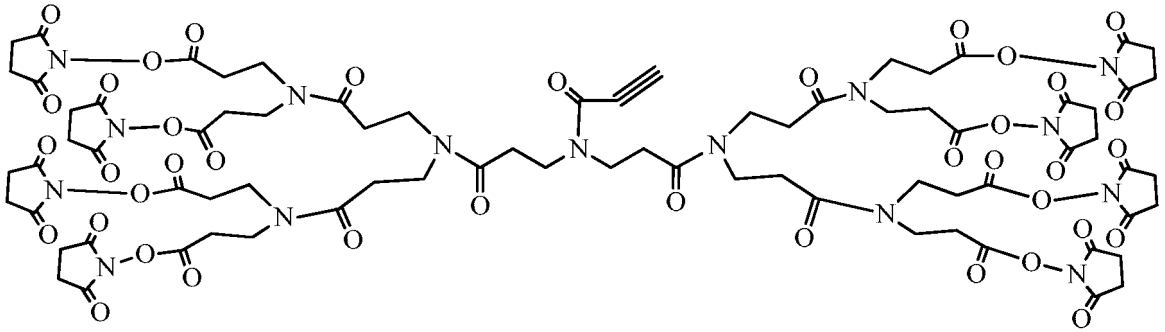


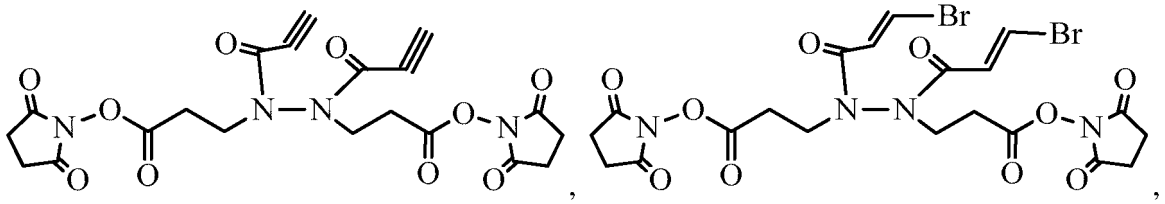
,

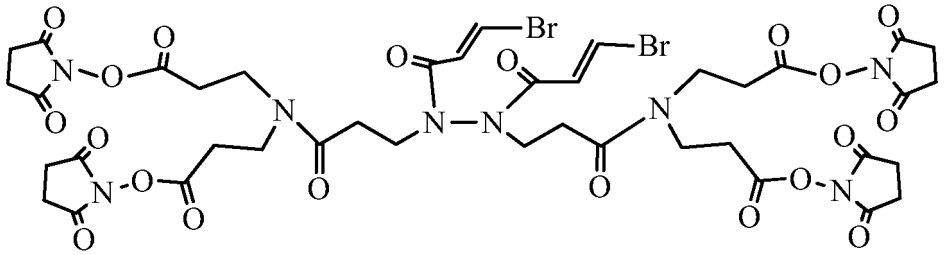


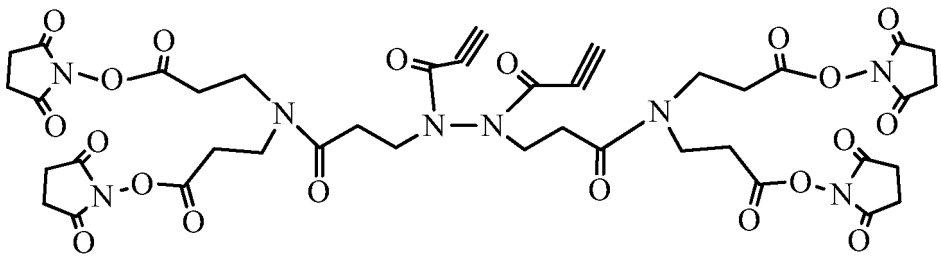


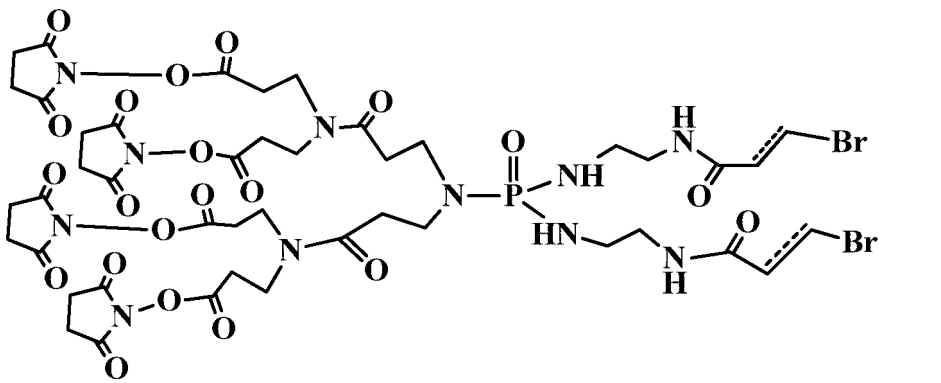


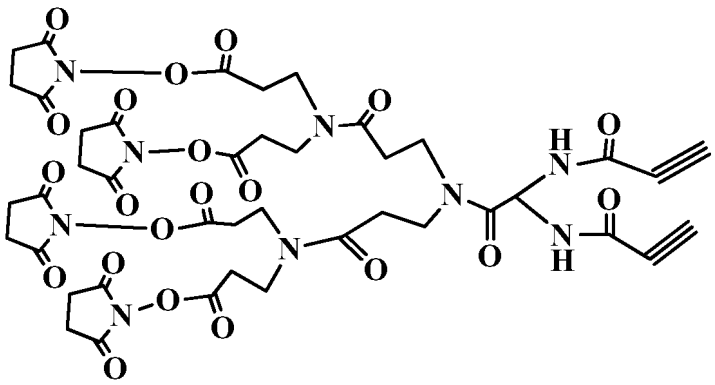




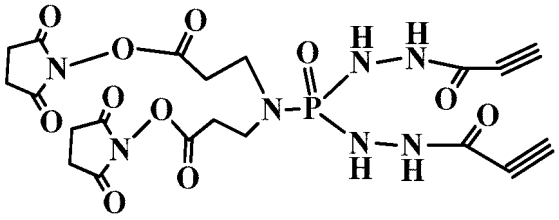




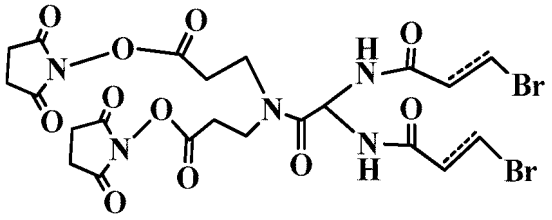




,



,



【０１０６】

架橋連結体の合成の詳細な実例を図１～３３に示す。通常、プロピオリル、又は置換アクリル（アクリロイル）基、又は二置換プロパノイル基の架橋置換基は、所望の共役の薬物と反応することができる官能基を含有する連結体成分と縮合させることができる。

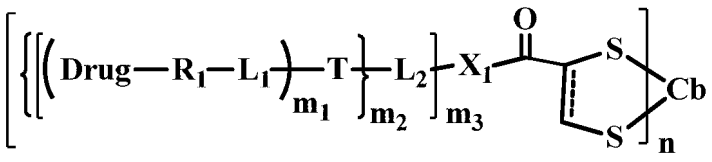
【０１０７】

細胞結合剤－薬物共役体

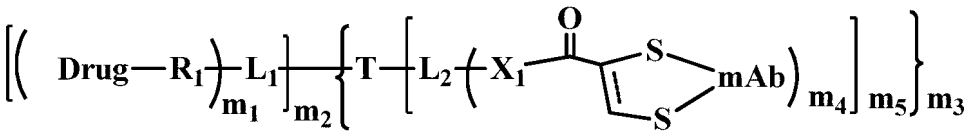
【０１０８】

本発明の共役体は、以下の式（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、又は（ＩＸ）の細胞結合剤－薬物共役体化合物で表すことができる：

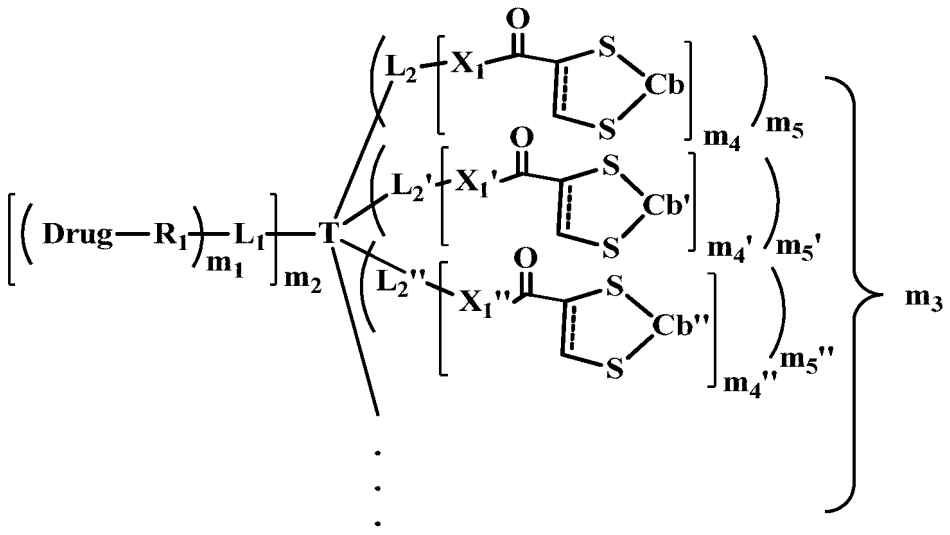
【化３２】



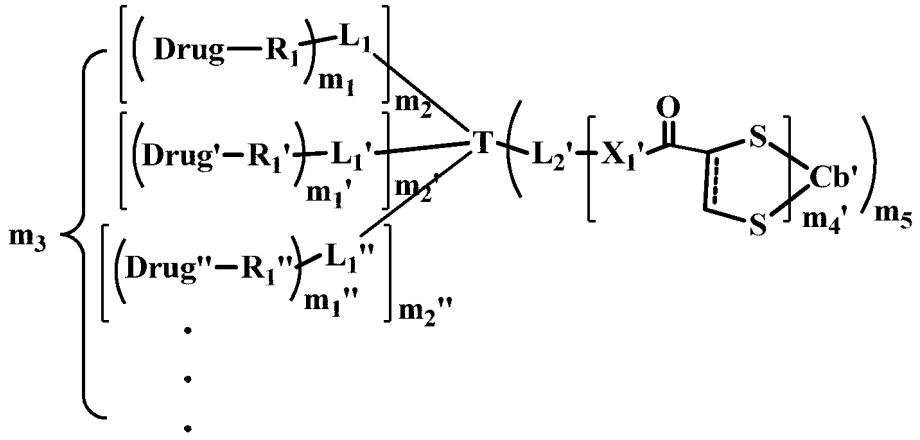
(III)



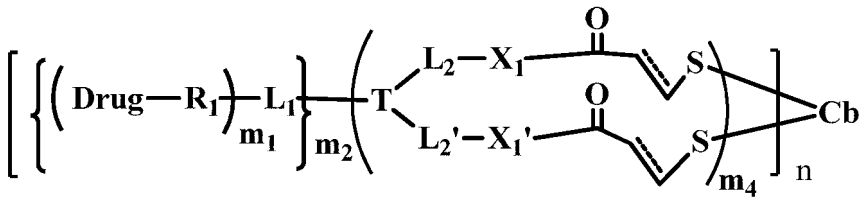
(IV)



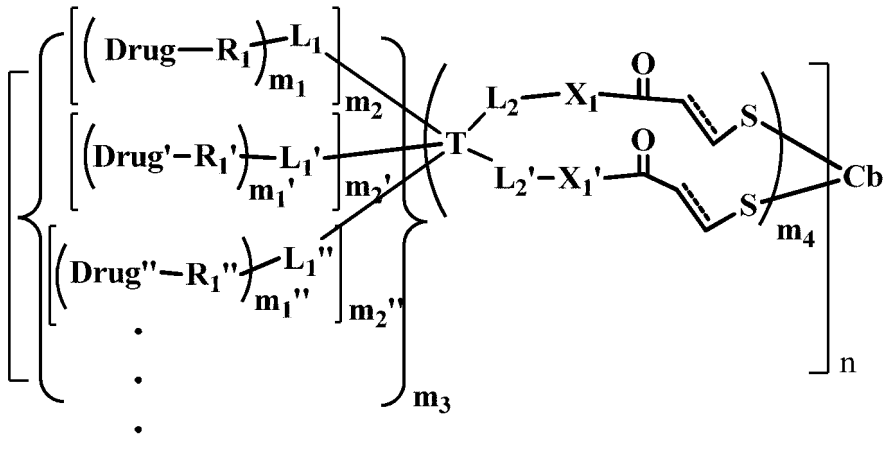
(V).



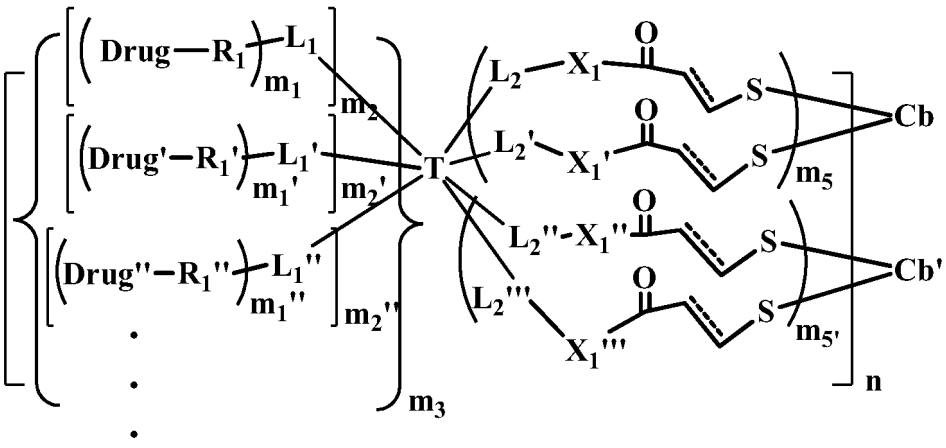
(VI)



(VII)



(VIII)



(IX)

【０１０９】

式中、ｎは１～２０である。Ｔは前記の式（Ｉ）と同じ定義である。Ｃｂ、Ｃｂ’、Ｃｂ’’Ｃｂ’’’は同一の又は異なり、且つ細胞結合剤／分子又は免疫療法用タンパク質、好ましくは抗体又は抗体断片を表す。

【０１１０】

式（ＩＩＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、及び（ＩＸ）の右括弧（角形括弧）の内側は、細胞結合剤／分子のチオール対と共役している連結体－薬物成分である。前記チオールは、ジチオトレイトール（ＤＴＴ）、ジチオエリスリトール（ＤＴＥ）、ジチオブチルアミン（ＤＴＢＡ）、Ｌ－グルタチオン（ＧＳＨ）、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（ＴＣＥＰ）、２－メルカプトエチルアミン（β－ＭＥＡ）、又は／及びβメルカプトエタノール（β－ＭＥ、２－ＭＥ）から選択される還元剤により、細胞結合剤の鎖間ジスルフィド結合から還元された硫黄原子の対が好ましい。

【０１１１】

Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、及びＤｒｕｇ’’は同一の又は異なる、細胞傷害剤、又は治療薬、又は免疫治療用タンパク質、又は細胞結合剤の結合若しくは安定化を促進するための機能性分子、又は細胞表面受容体結合リガンドを表し、R_1によって本特許の架橋連結体を介して前記細胞結合剤に結合されており、R_1はC_1－C_8のアルカン；C_2－C_8のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、芳香環、エーテル、ポリオキシアルキレン、エステル、アミン、イミン、ポリアミン、ヒドラジン、ヒドラゾン、アミド、尿素、セミカルバジド、カルバジド、アルコキシアミン、ウレタン、アミノ酸、ペプチド、アシルオキシアミン、ヒドロキサム酸、ジスルフィド、チオエーテル、チオエステル、カルバメート、カーボネート、複素環、ヘテロアルキル、ヘテロ芳香環、若しくはアルコキシム、又は上記の組み合わせを含むことができる。Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、及びＤｒｕｇ’’はまた、免疫療法化合物、化学療法化合物、抗体若しくは抗体フラグメント、ｓｉＲＮＡ若しくはＤＮＡ分子、又は細胞表面結合リガンドでもよい。

【０１１２】

【化３３】

“▬▬”

は単結合又は二重結合を表す。

【０１１３】

角形括弧の内側には、前記細胞結合分子上の一対の硫黄原子によって、前記細胞結合分子と共役している薬剤がある。

【０１１４】

m_1、m_1'、m_1''、m_2、m_2'、m_2''、m_3、m_4、m_5、m_4'、m_5'、m_4''、m_5''、m_4'''、m_5'''、m_4''''、m_5''''、及びm_5'''''、はそれぞれ独立して１～１０、好ましくは１～４の整数である。

【０１１５】
X_1、$X_{1'}$、$X_{1''}$、$X_{1'''}$、及び$X_{2'''}$はそれぞれ独立して、ＮＨ；ＮＨＮＨ；Ｎ（R_3）；Ｎ（R_3）Ｎ（$R_{3'}$）；Ｏ；Ｓ；C_1－C_6アルキル；C_2－C_6のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；又は１～８のアミノ酸である；式中、R_3及び$R_{3'}$はそれぞれ独立してＨ；C_1－C_8アルキル；C_2－C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；C_1－C_8のエステル、エーテル若しくはアミド；又は構造式（OCH_2CH_2）$_p$若しくは（$OCH_2CH(CH_3)$）$_p$（ｐ；０～約１０００の整数）のポリエチレンオキシ単位、又は上記の組み合わせであり、更に、X_1、$X_{1'}$、$X_{1''}$、$X_{1'''}$、及び$X_{2'''}$はそれぞれ独立して不存在でもよい。

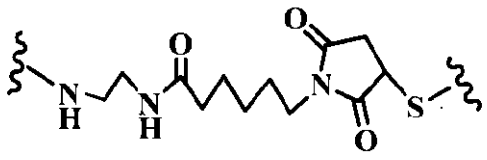
【０１１６】
R_1、R_2、$R_{1'}$、及び$R_{1''}$は同一の又は異なり、且つC_1－C_8アルキル；C_2－C_8のヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；C_3－C_8のアリール、Ａｒ－アルキル、複素環、炭素環、シクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール；又はC_2－C_8のエステル、エーテル若しくはアミド；又は構造式（OCH_2CH_2）$_p$若しくは（$OCH_2CH(CH_3)$）$_p$（ｐ；０～約１０００の整数）のポリエチレンオキシ単位、又は上記の基の組み合わせである。

【０１１７】
L_1、$L_{1'}$、$L_{1''}$、$L_{1'''}$、L_2、$L_{2'}$、$L_{2''}$、及び$L_{2'''}$は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）のＬ１及びＬ２と同じ定義であり、同一でも異なってもよい。

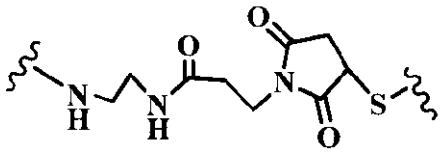
【０１１８】
L_1、$L_{1'}$、$L_{1''}$、$L_{1'''}$、L_2、$L_{2'}$、$L_{2''}$、及び$L_{2'''}$は、１以上の連結体成分で構成されていてもよい。該連結体成分には、例えば、６－マレイミドカプロイル（ＭＣ）、マレイミドプロパノイル（ＭＰ）、バリン－シトルリン（ｖａｌ－ｃｉｔ又はｖｃ）、アラニン－フェニルアラニン（ａｌａ－ｐｈｅ又はａｆ）、ｐ－アミノベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢ）、４－チオ－ペンタン酸エステル（ＳＰＰ）、４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボン酸エステル（ＭＣＣ）、（４－アセチル）アミノ安息香酸（ＳＩＡＢ）、４－チオ－酪酸エステル（ＳＰＤＢ）、４－チオ－酪酸エステル（ＳＰＤＢ）、４－チオ－２－ヒドロキシスルホニル－酪酸エステル（２－ｓｕｌｆｏ－ＳＰＤＢ）、１以上の繰り返し単位としてのエチレンオキシ－CH_2CH_2O－（ＥＯ又はＰＥＯ）が含まれる。更なる連結体成分は当該分野で公知であり、そしていくつかは本明細書中に記載される。

【０１１９】
含有する連結体の成分の例示的構造は、以下の通りである：

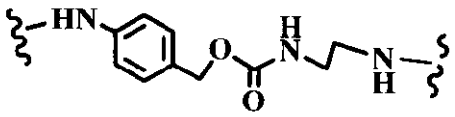
【化３４】



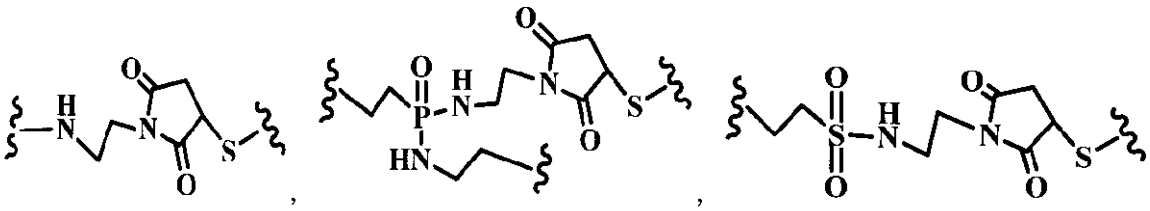
; (MC, 6-マレイミドカプロイルを含む)

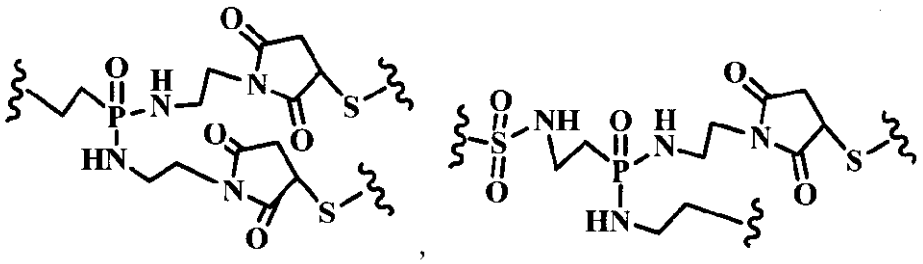


(MP, マレイミドプロパノイルを含む)

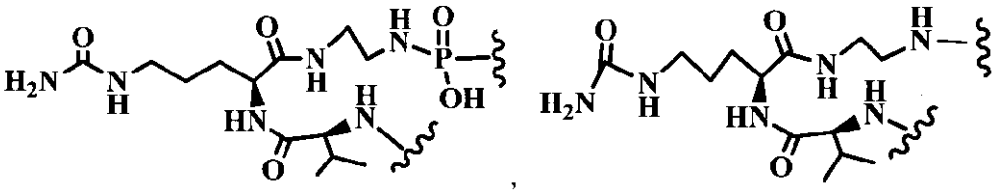


(PAB, P-アミノベンジルオキシカルボニルを含む)

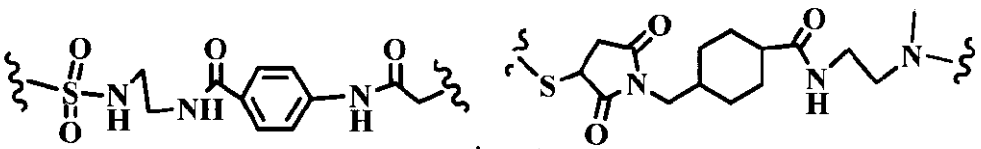




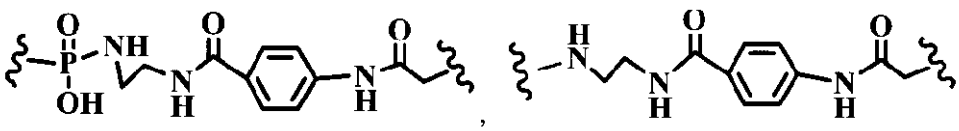
(ME, マレイミドエチルを含む).



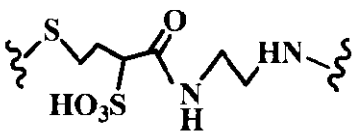
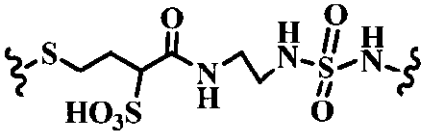
(バリン - シトルリンを含む)



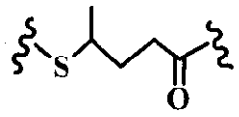
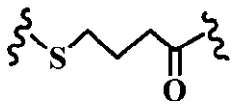
(MCC, 4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1 カルボン酸塩を含む)

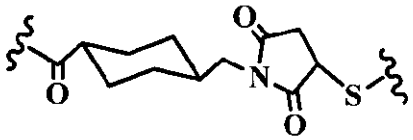


((4-アセチル)アミノベンゾエートを含む)

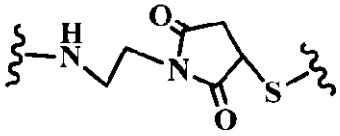



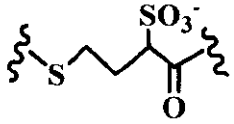
(4-チオ-2-ヒドロキシスルホニル - ブチレート, 2-スルホ-SPDB), (PAB),


4-チオペンタノエート (SPP),

4-チオ酪酸 (SPDB),

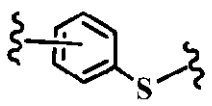
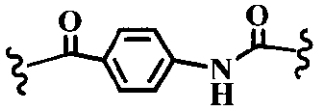


4-(N-マレイミドメチル) シクロヘキサン-1-カルボキシレート (MCC),

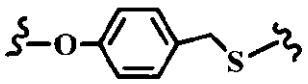
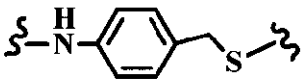

マレイミドエチル(ME),



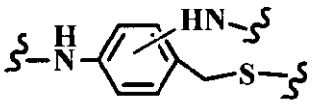
4-チオ-2-ヒドロキシスルホニル-ブチレート(2-スルフォ-SPDB),

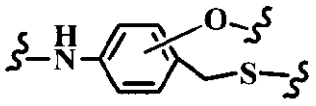
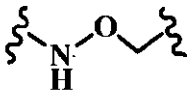
アリールチオール (PySS), (4-アセチル)アミノ安息香酸 (SIAB),

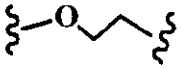
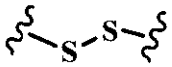
オキシルベンジルチオ, アミノベンジルチオ,

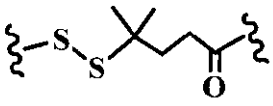



ジオキシルベンジルチオ, ジアミノベンジルチオ,

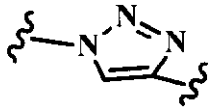



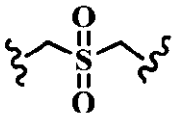
アミノオキシベンジルチオ, アルコキシアミノ (AOA),

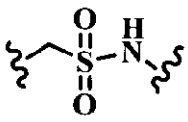

エチレンオキシ(EO),

ジチオ,


,

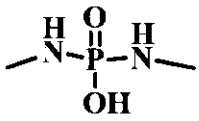
4-メチル-4-ジチオペンタン酸 (MPDP)

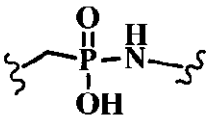

トリアゾール,

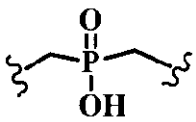

アルキルスルホニル,

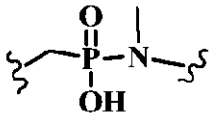

アルキルスルホンアミド,


スルホンビスアミド,

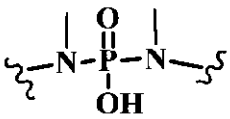

ホスホジアミド,

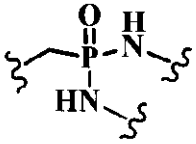

アルキルホスホンアミド,

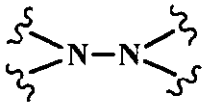

ホスフィン酸,

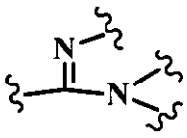

,

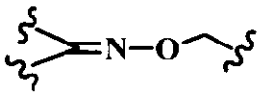
N-ジメチルホスホルアミド酸,

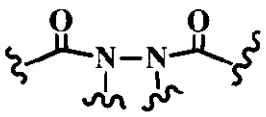

N,N'-ジメチルホスホンアミド酸,

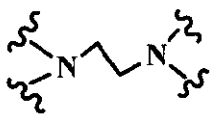

N,N'-ジメチルホスホジアミド,

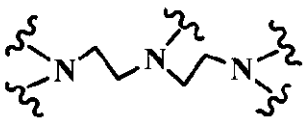

ヒドラジン,


アセタゾラミド,


オキシム,


アセチルアセトヒドラジド,


アミノエチルアミン,


アミノエチル-アミノエチル-アミン

【０１２０】

以下により詳細に記載されるように、Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、又はＤｒｕｇ’’は、多

くの小分子薬のいずれかとすることができ、該小分子薬には、これらに限定されないが、チューブリシン類、カリケアマイシン類、オーリスタチン類、メイタンシノイド類、ＣＣ－１０６５類縁体、モルホリノ類、ドキソルビシン類、タキサン類、クリプトフィシン類、アマトキシン類（アマニチン類）、エポチロン類、ゲルダナマイシン類（ｇｅｌｄａｎａｍｙｃｉｎｓ）、、デュオカルマイシン類、ダウノマイシン類、メトトレキサート、ビンデシン類（ｖｉｎｄｅｓｉｎｅｓ）、ビンクリスチン類、及びベンゾジアゼピン二量体（例えば、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、トマイマイシン、インドリノベンゾジアゼピン類、イミダゾベンゾチアジアゼピン、又はオキサゾリジノベンゾジアゼピン類の二量体）が含まれる。

【０１２１】

一般に、式（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、及び（ＩＸ）は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）から生成され、式中、「Ｄｒｕｇ」及び「Ｃｂ」は、それぞれ又は同時に式（Ｉ）及び（ＩＩ）に反応する。更に、２以上のチオールが置換アクリル基又はプロピオル基が付加反応により反応して、式（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、又は（ＶＩ）を形成する場合、１９０～３９０ｎｍの範囲の波長、好ましくは３４０～３８０ｎｍ、より好ましくは３６５ｎｍのＵＶ光が、反応を促進するのに好ましく使用される。従って、光化学反応は、温度制御環境において、石英若しくはパイレックス（登録商標）フラスコ、又は紫外線ランプを含む液浸ウェル反応器中で行われ、連続流石英管中又は紫外線照射が最大になるパイレックス（登録商標）管中（同時に効率的な冷却を可能にし、それは細胞結合分子の熱的障害を減少させる。）で行われることが好ましい。式（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、又は（ＩＸ）の形成において、２以上チオールが式（Ｉ）及び（ＩＩ）の２以上の置換アクリル基又はプロピオル基に反応する場合、ＵＶ光は任意に必要ない。

【０１２２】

共役体を合成するために、最初に、化学溶媒中又は水性媒体中で薬物又は細胞傷害分子を式（Ｉ）又は（ＩＩ）の連結体と反応させて、式（ＸＶＩＩ）又は（ＸＶＩＩＩ）を形成する。次いで、式（ＸＶＩＩ）又は（ＸＶＩＩＩ）は、場合により単離することができ、あるいは直ちに、同時に、又は順次に、２５～３８℃、ｐＨ５～９の、ＤＭＡ、ＤＭＦ、エタノール、メタノール、アセトン、アセトニトリル、ＴＨＦ、イソプロパノール、ジオキサン、プロピレングリコール、又はエチレンジオール等の水混和性（混和性）有機溶媒を０～３０％添加するか、又は添加しない水性媒体で、細胞結合分子のジスルフィド結合の還元を通して生成される一対の遊離チオールと反応させて、式（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、又は（ＶＩ）を得ることができる。その際、３６５ｎｍのＵＶ光の助けが好ましくは必要であるか、又は式（ＸＶＩＩ）、（ＸＶＩＩＩ）、又は（ＩＸ）を形成するためには。ＵＶ光は任意に不要である。

【０１２３】

あるいは、３６５ｎｍのＵＶ光の補助により式（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、若しくは（ＸＩＩＩ）の修飾細胞結合分子を形成するために、又は任意にＵＶ光の補助なしで式（ＸＩＶ）、（ＸＶ）、若しくは（ＸＶＩ）を形成するために、式（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、及び（ＩＸ）の共役体はまた、最初に、水混和性（混和性）有機溶媒を０～３０％添加するか、又は添加しないｐＨ５～９の水性媒体で、０～３８℃で、式（Ｉ）又は（ＩＩ）の連結体と細胞結合剤上の一対のチオールとを反応させて得ることもできる。チオール対は、水混和性（混和性）有機溶媒を０～３０％添加するか、又は添加しないｐＨ４～９の水性媒体で、ジチオトレイトール（ＤＴＴ）、ジチオエリスリトール（ＤＴＥ）、Ｌ－グルタチオン（ＧＳＨ）、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（ＴＣＥＰ）、２－メルカプトエチルアミン（β－ＭＥＡ）、又は／及びβメルカプトエタノール（β－ＭＥ、２－ＭＥ）から選択される還元剤により、細胞結合剤の鎖間ジスルフィド結合から還元された硫黄原子の対が好ましい。精製後に式（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、及び（ＩＸ）を得るために、ジスルフィド、マレイミド、ハロアセチル、アジド、１－イン、ケトン

、アルデヒド、アルコキシアミノ、トリフラート、カルボニルイミダゾール、トシレート、メシレート、２－エチル－５－フェニルイソキサゾリウム－３’－スルホネート、又はニトロフェノール、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）、フェノールのカルボキシルエステル；ジニトロフェノール、ペンタフルオロフェノール、テトラフルオロフェノール、ジフルオロフェノール、モノフルオロフェノール、ペンタクロロフェノール、ジクロロフェノール、テトラクロロフェノール、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、無水物、若しくはヒドラジド基、若しくはその他の酸エステル誘導体を含んでいてもよい式（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＶ）、又は（ＸＶＩ）の反応性基Ｙは、同時に又は順次に、水可溶性（混和性）有機溶媒の０～３０％の添加の有無にかかわらず、ｐＨ４～９．５の水性媒体において、１５～３８℃で、薬剤／細胞傷害剤Ｄｒｕｇ、Ｄｒｕｇ’、Ｄｒｕｇ’’と反応することができる。薬物／細胞傷害剤の反応性基は、それに応じて異なる方法で、修飾された細胞結合分子に反応する。例えば、ジスルフィド結合を介して結合された細胞結合剤－薬物共役体の合成は、修飾された細胞結合剤中のジスルフィド結合と遊離チオール基を含む薬剤との間のジスルフィド交換によって達成される。チオエーテルを介して結合された細胞結合剤－薬剤共役体の合成は、マレイミド又はハロアセチル又はエチルスルホニル修飾細胞結合剤と遊離チオール基を含む薬剤との反応により達成される。酸不安定ヒドラゾンを有する共役体の合成は、当該分野で公知の方法によるカルボニル基と連結体中のヒドラジド残基との反応によって達成することができる（例えば、P. Hamann et al., Hinman, L. M., et al, Cancer Res. 53, 3336-334, 1993; B. Laguzza et al., J. Med. Chem., 32; 548-555, 1959; P. Trail et al., Cancer Res., 57; 100-105, 1997）。トリアゾール結合を有する共役体の合成は、クリックケミストリー（Huisgen環付加）を介した薬剤中の１－イン基と連結体中のアジド残基との反応によって達成することができる（Lutz, J-F. et al, 2008, Adv. Drug Del. Rev. 60, 958-970; Sletten, E. M. et al 2011, Acc Chem. Research 44, 666-676）。オキシムを介して結語された細胞結合剤－薬物共役体の合成は、ケトン又はアルデヒドを含有する修飾細胞結合剤とオキシアミン基を含有する薬物との反応によって達成される。チオエーテル架橋を介した細胞結合分子－薬剤共役体を得るために、チオール含有薬剤は、ｐＨ５．５～９．０の水性緩衝液中で、マレイミド、ハロアセチル、又はエチルスルホニル置換基を有する式（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＶ）、又は（ＸＶＩ）の修飾細胞結合分子連結体と反応させることができる。ジスルフィド架橋を有する共役体を得るために、チオール含有薬剤は、ピリジルジチオ残基を有する式（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＶ）、又は（ＸＶＩ）の修飾架橋連結体とジスルフィド交換をすることができる。エーテル又はチオールエーテル結合を有する修飾薬物を得るために、ヒドロキシル基又はチオール基を有する薬剤は、マイルドな塩基、例えばｐＨ８．０～９．５の存在下で、ハロゲン、特にカルボン酸αハライドを有する式（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＶ）、又は（ＸＶＩ）の修飾架橋連結体と反応させることができる。エステル架橋を得るために、ヒドロキシル基を含む薬剤は、ＥＤＣ又はＤＣＣ等の脱水剤の存在下で、カルボキシル基を有する式（Ｉ）のクロス連結体と縮合させ、次いで、対象薬物修飾架橋連結体と細胞結合分子との共役を行うことができる。アミド結合架橋を介した共役体を得るために、アミノ基を含む薬剤は、式（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＶ）、又は（ＸＶＩ）の細胞結合分子－連結体上で、ＮＨＳ、イミダゾール、ニトロフェノールのカルボキシルエステル；Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）；フェノール；ジニトロフェノール；ペンタフルオロフェノール；テトラフルオロフェノール；ジフルオロフェノール；モノフルオロフェノール；ペンタクロロフェノール；トリフラート；イミダゾール；ジクロロフェノール；テトラクロロフェノール；１－ヒドロキシベンゾトリアゾール；トシレート；メシレート；２－エチル－５－フェニルイソキサゾリウム－３’－スルホネートで縮合することができる。

【０１２４】

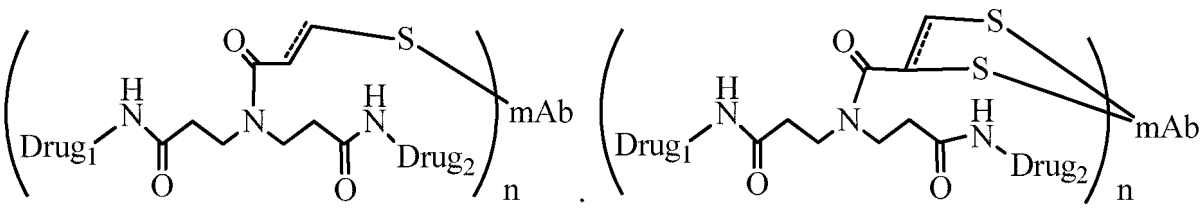
共役体は、標準的な生物化学方法、例えばＳｅｐｈａｄｅｘ　Ｇ２５又はＳｅｐｈａｃ

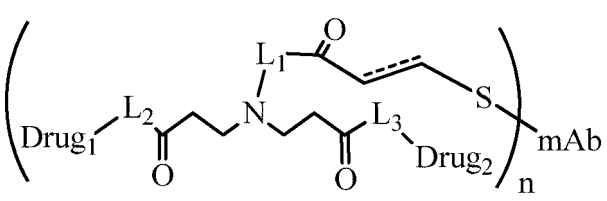
ｒｙｌ　Ｓ３００カラムによるゲルろ過、吸着クロマトグラフィー、イオン交換、又は透析により精製することができる、いくつかの場合では、細胞結合分子として小分子（例えば、葉酸、メラニン細胞刺激ホルモン、ＥＧＦ等）を小分子薬剤で共役させた場合、クロマトグラフィー、例えばＨＰＬＣ、中圧カラムクロマトグラフィー、又はイオン交換クロマトグラフィーによって精製することができる。

【０１２５】

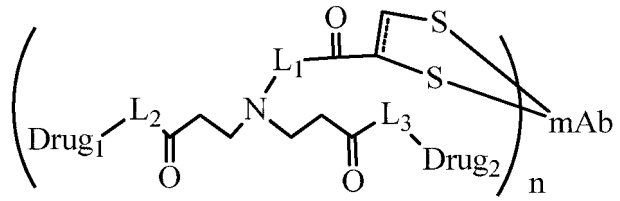
好ましい実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、又は（ＩＸ）は、以下の構造を有する：

【化３５】

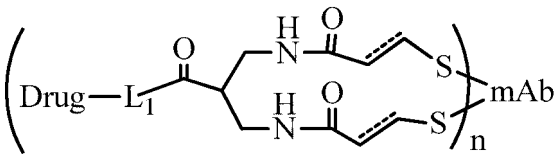




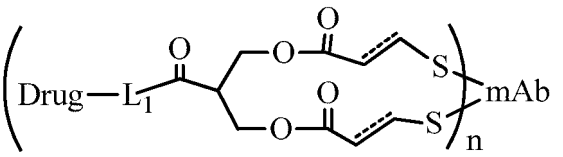
,



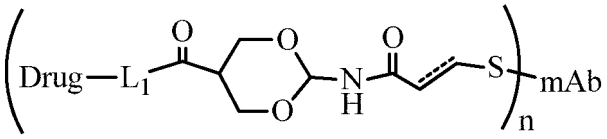
,



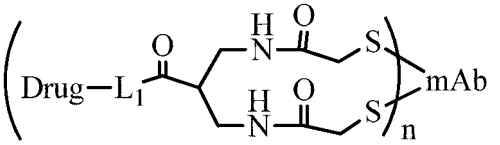
,



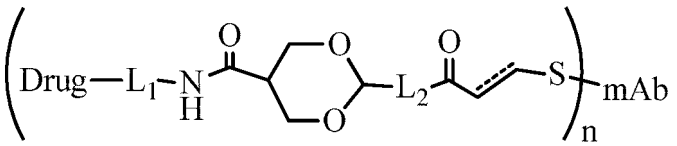
,



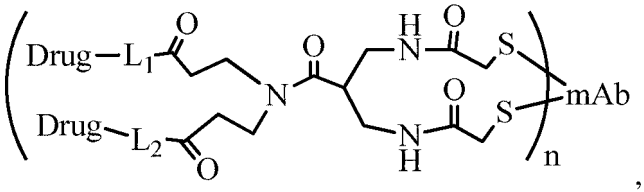
,



,

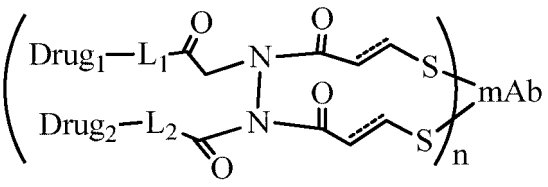


,

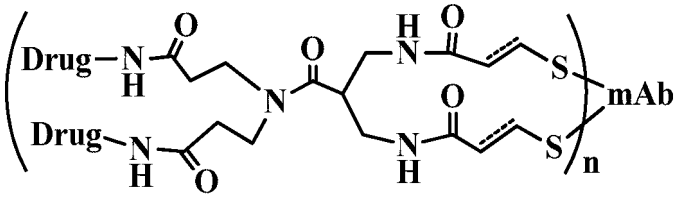


,

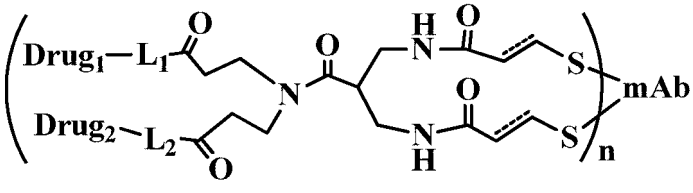
,



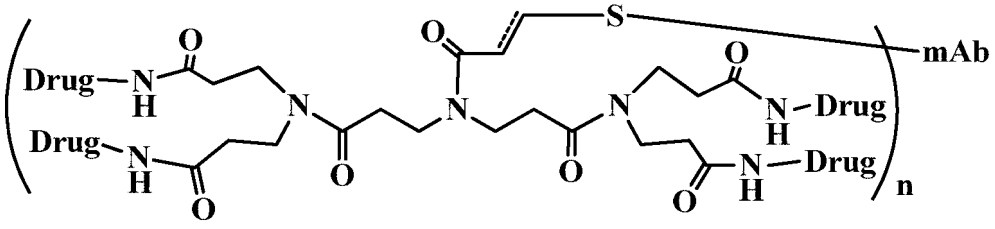
,



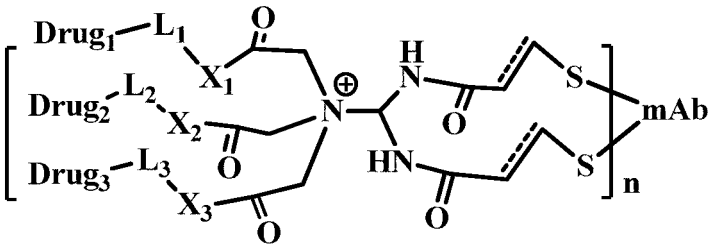
,

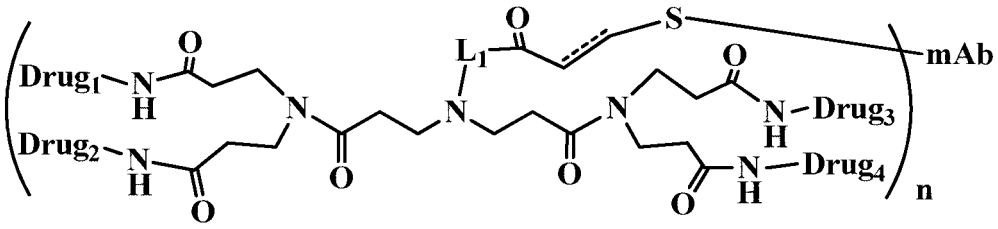


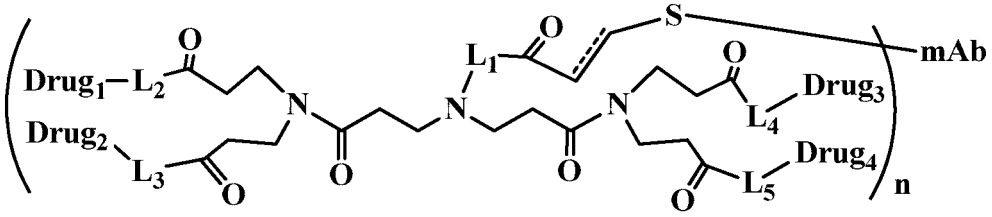
,

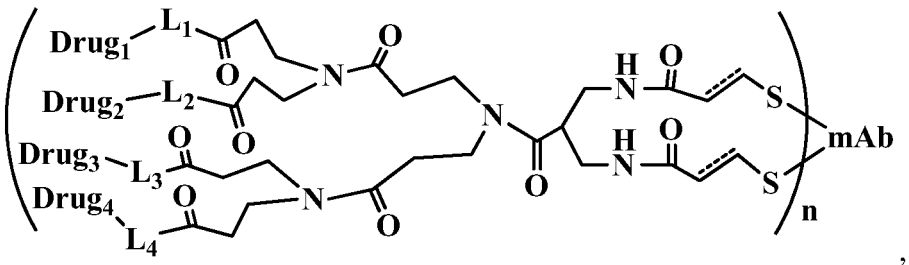


,

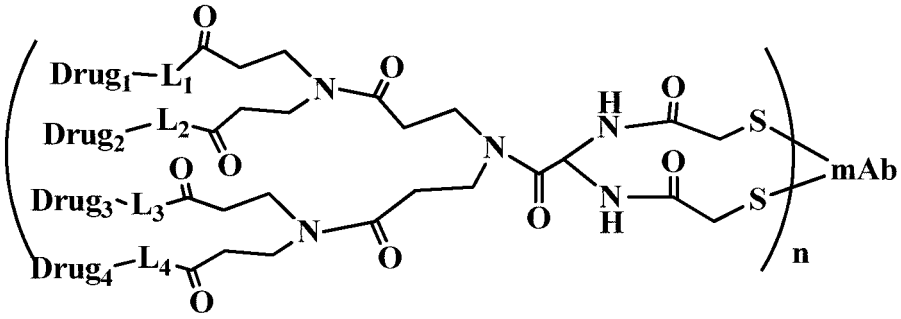


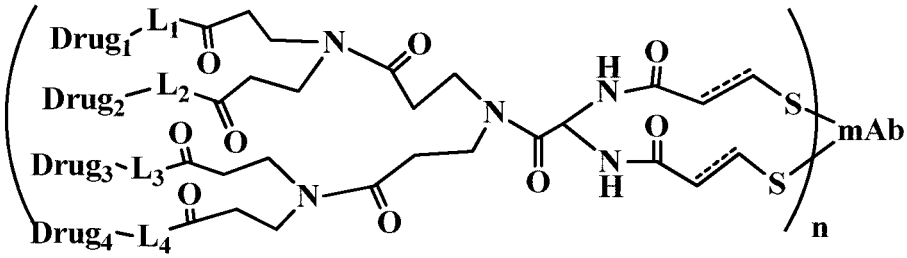


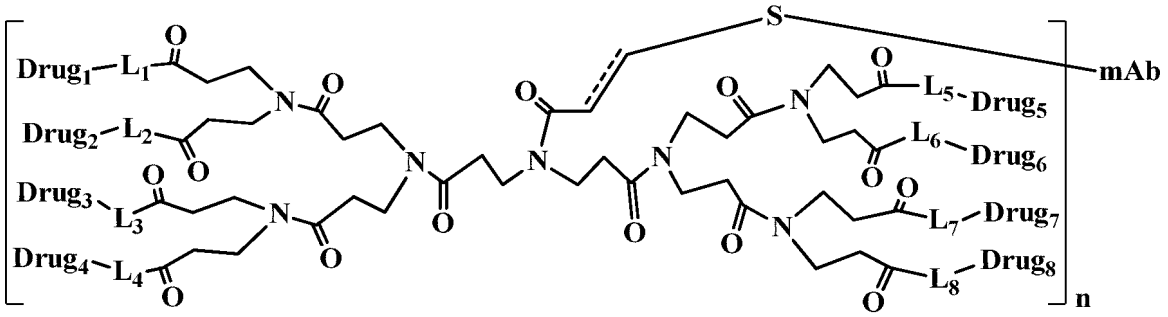


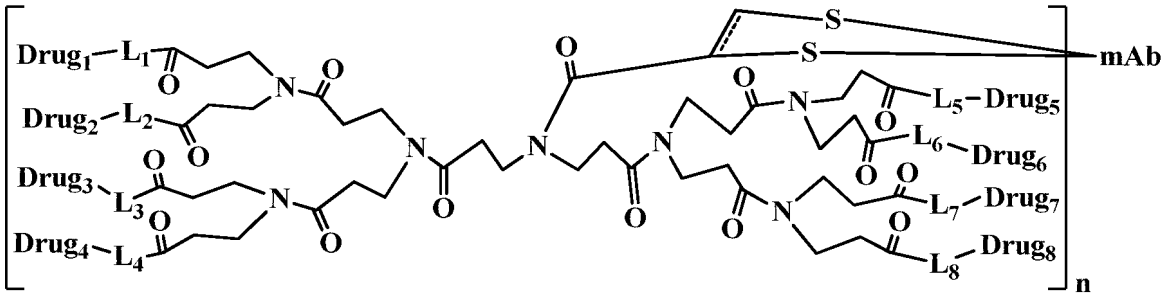


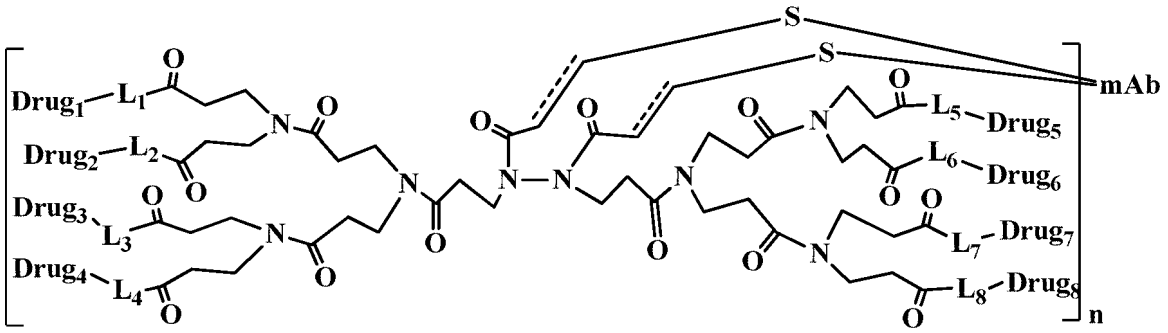
,

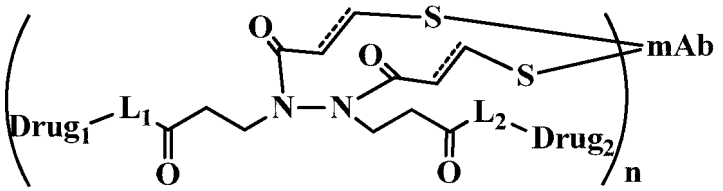




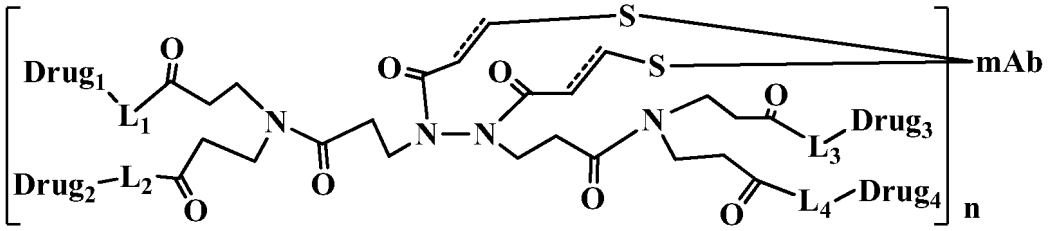


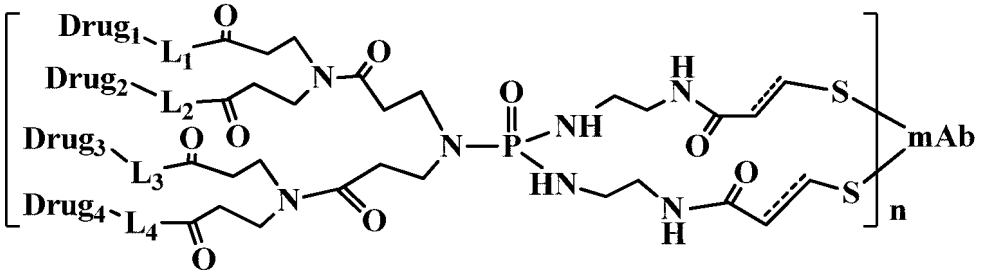


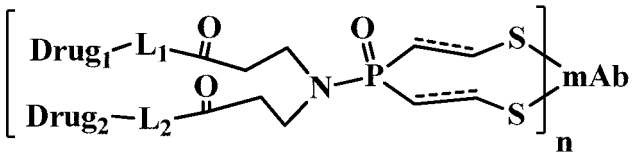


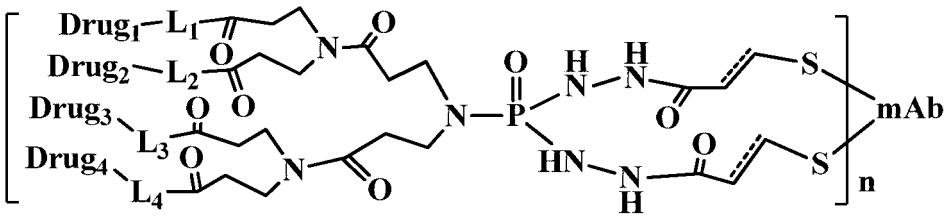


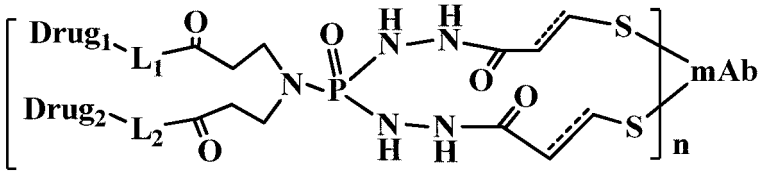
,

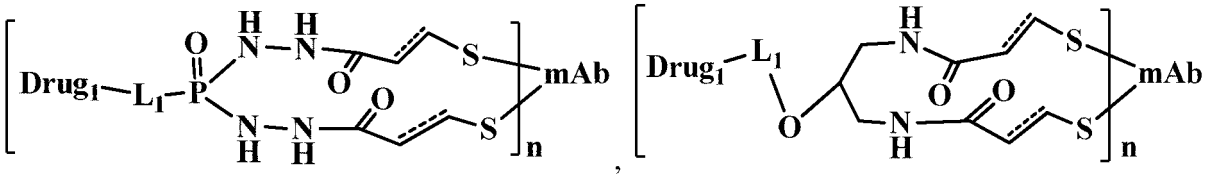


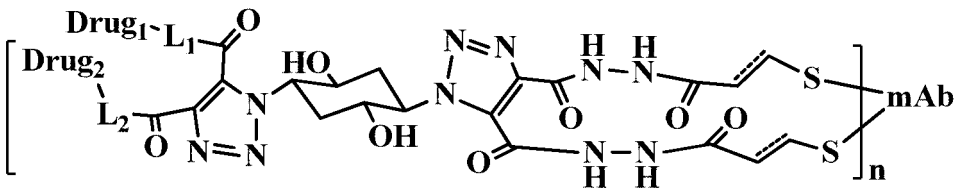


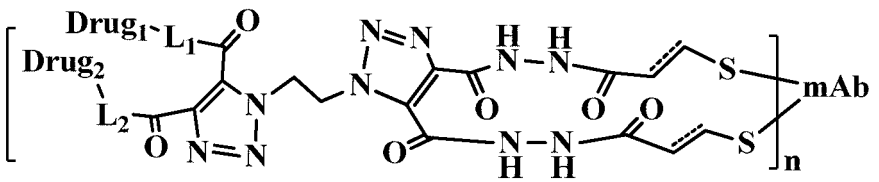


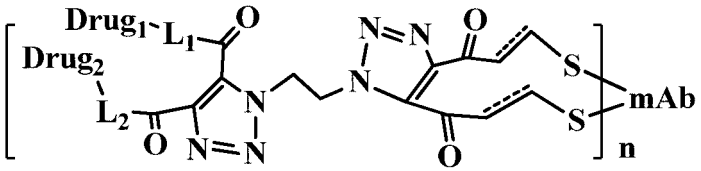


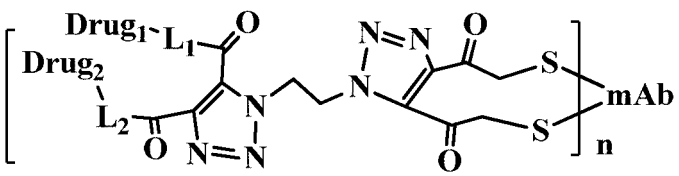


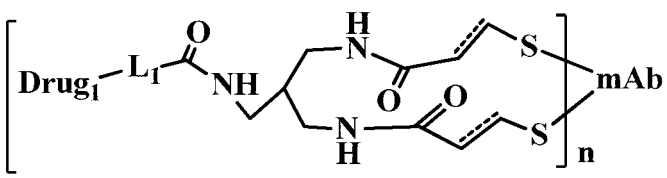


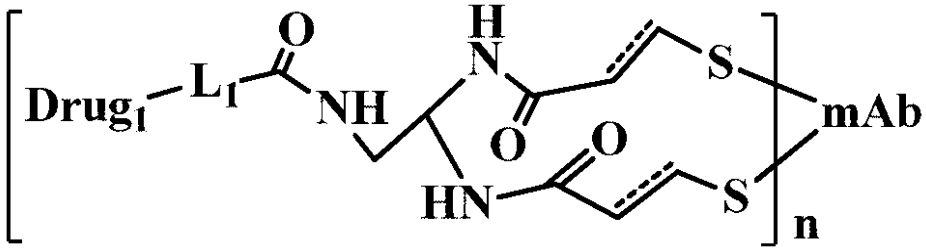




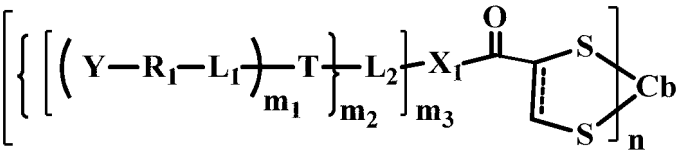




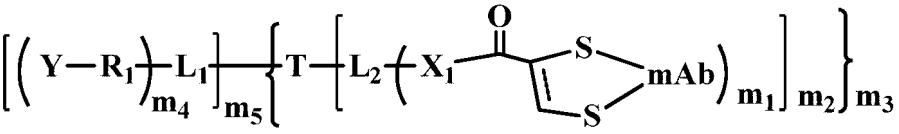




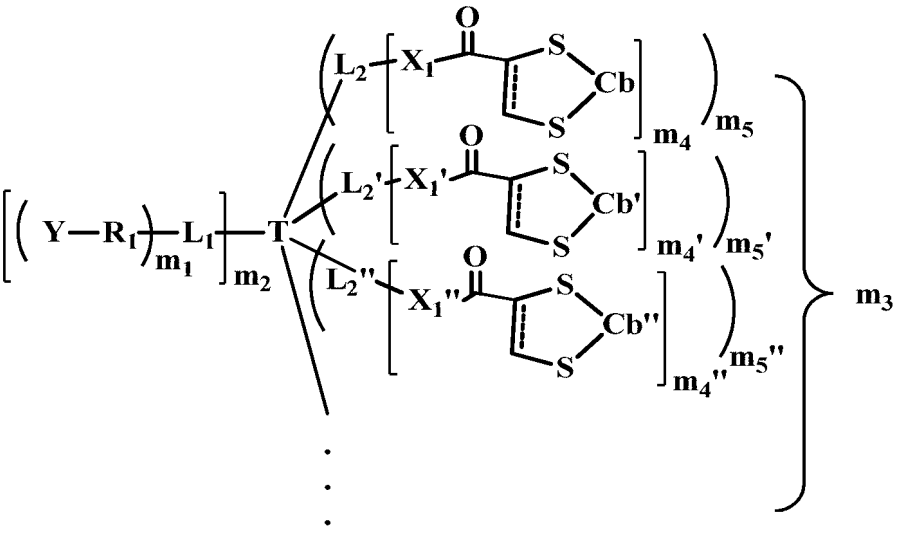
【０１２６】
修飾された細胞結合剤／分子
【０１２７】
本発明の連結体との反応により修飾された細胞結合剤は、好ましくは式（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＶ）、又は（ＸＶＩ）で表される：
【化３６】



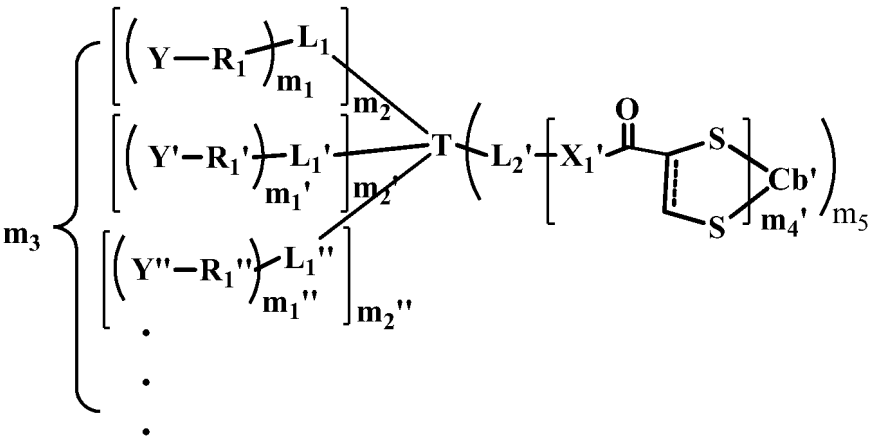
(X)



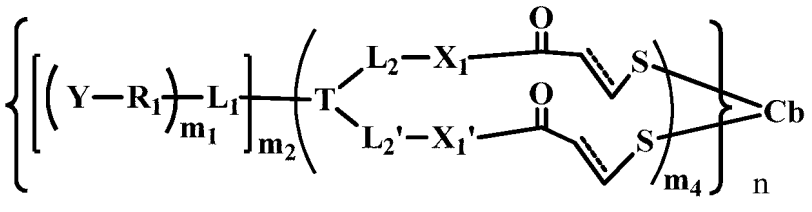
(XI)



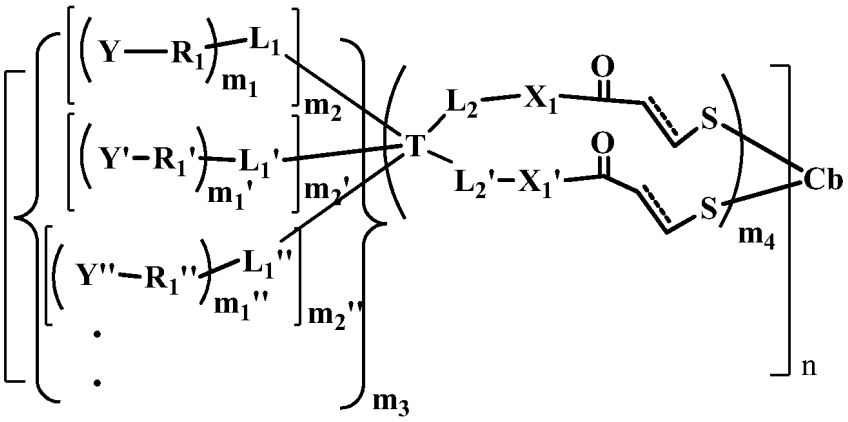
(XII).



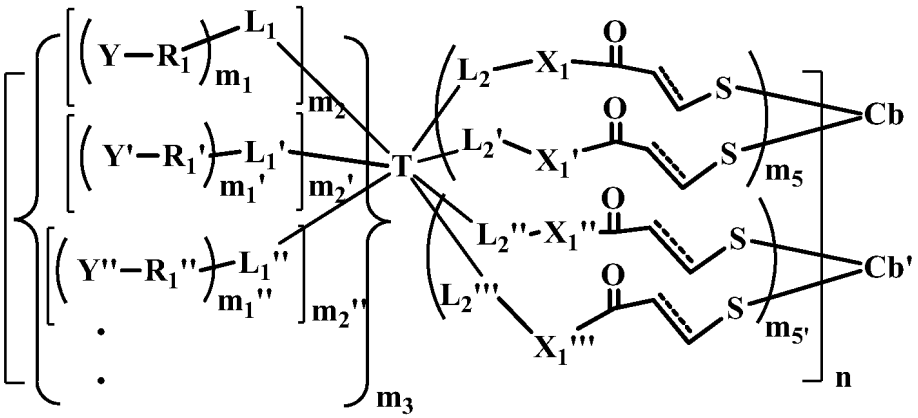
(XIII)



(XIV)



(XV)



(XVI)

【０１２８】

式中、R_1、R_1'、R_1''、R_2、X_1、X_1'、X_1''、L_1、L_1'、L_1''、L_2、L_2'、L_2''、

【化３７】

“▬▬”,

Ｃｂ、m_1、m_1'、m_1''、m_2、m_2'、m_2''、m_3、m_4、m_5、m_4'、m_5'、m_4''、及びm_5''は、式（ＩＩＩ）～（ＩＸ）と同じ定義である。

【０１２９】

式中、

【化３８】

▬▬

は単結合又は二重結合を表す。

【０１３０】

式中、Ｙ、Ｙ’、及びＹ’’は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）と同じ定義である。

【０１３１】

好ましい実施形態では、Ｙ、Ｙ’、及びＹ’’はそれぞれ独立して、ジスルフィド置換基、マレイミド、ハロアセチル、アルコキシアミン、アジド、ケトン、アルデヒド、ヒド

ラジン、アルキン、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル、又はフェノールで形成されたカルボキシルエステル；ジニトロフェノール；ペンタフルオロフェノール；テトラフルオロフェノール；ジフルオロフェノール；モノフルオロフェノール；ペンタクロロフェノール；トリフレート；イミダゾール；ジクロロフェノール；テトラクロロフェノール；１－ヒドロキシベンゾトリアゾール；トシレート；メシレート；２－エチル－５－フェニルイソオキサゾリウム－３’－スルホネートである。Ｙ、Ｙ’、及びＹ’’はそれぞれ独立して、ジスルフィド、チオエーテル、ヒドラゾン、アミド、アルコキシム、カルバメート、エステル、エーテル結合、又は複素芳香環を介して細胞傷害剤と独立して反応することができる。修飾された細胞結合剤は、上記の式（ＩＩＩ）に記載したように、細胞結合剤と式（Ｉ）又は（ＩＩ）の連結体と反応を介して調製することができる。

【０１３２】

細胞結合分子、好ましくは抗体上の一対の遊離チオールと式（Ｉ）又は（ＩＩ）の置換アクリル基又はプロピオル基との共役反応のより高い収率を達成するために、反応混合物へ小割合の有機共溶媒を添加することを要求してもよく、同様に、水性溶液中での式（ＩＩ）～（ＩＸ）の溶解性を維持するために、反応後の溶液へ添加することを要求してもよい。細胞結合剤を修飾するには、最初に、式（Ｉ）又は（ＩＩ）の架橋試薬（架橋連結体）を、高濃度、例えば１～５００ｍＭで、水と混和可能な極性有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等の異なるアルコール、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド （ＤＭＡ）、又はジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解させることができる。一方、ｐＨ４～９．５、好ましくは６～８．５の水性緩衝液中で濃度１～３５ｍｇ／ｍｌで溶解した抗体等の細胞結合分子は、１～２０当量のＴＣＥＰ又はＤＴＴで２０分から４８時間処理される。還元後、ＳＥＣクロマトグラフィー精製によりＤＴＴを除去することができる。ＴＣＥＰもまた、所望により、ＳＥＣクロマトグラフィーにより除去することができ、あるいは、精製せずに次工程反応のための反応混合物に滞留させることができる。更に、ＴＣＥＰ還元と同時に細胞結合分子の架橋共役を実現するために、ＴＣＥＰによる抗体又はその他の細胞結合剤の還元は、式（Ｉ）又は（ＩＩ）の架橋連結体と共に行うことができる。上記のように、式（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）の修飾細胞結合分子の形成は、３４０～３８０ｎｍのＵＶ光の補助により行われる。そして、式（ＸＩＶ）、（ＸＶ）、又は（ＸＶＩ）の修飾細胞結合分子の形成は、任意に紫外線の補助なしで行われる。

【０１３３】

細胞結合剤の修飾のための水系溶液は、ｐＨ４～９、好ましくは６．０～７．５の間で緩衝され、これらのｐＨ範囲に有用な非求核性緩衝塩を含むことができる。代表的な緩衝剤としては、リン酸塩、酢酸塩、トリエタノールアミンＨＣｌ、ＨＥＰＥＳ、及びＭＯＰＳ緩衝剤が挙げられ、更に、例えばデキストリン、ショ糖、塩（例えば、ＮａＣｌ、ＫＣｌ）等の追加の成分を含むことができる。還元された細胞結合分子を含む溶液中に式（Ｉ）又は（ＩＩ）の架橋連結体を添加した後、反応混合物を４℃～４５℃、好ましくは１５℃－周囲温度でインキュベートする。反応の進行状況は、２５４ｎｍでの吸収の減少又は２８０ｎｍでの吸収の増加、あるいはその他の適切な波長での変化を測定することによって監視することができる。反応が完了した後、修飾細胞結合剤の単離は、常用の方法、例えば、ゲルろ過クロマトグラフィー又は吸着クロマトグラフィーにより行うことができる。

【０１３４】

修飾の程度は、ＵＶスペクトルを介して放出されるニトロピリジンチオン、ジニトロピリジンジチオン、ピリジンチオン、カルボキシアミドピリジンジチオン、及びジカルボキシアミドピリジンジチオン基の吸光度を測定することによって評価することができる。発色団基を有しない共役体において、修飾又は共役反応は、ＬＣ－ＭＳ、好ましくはＵＰＬＣ－ＱＴＯＦ質量分析法、又はキャピラリー電気泳動－分光分析（ＣＥＭＳ）により監視することができる。本明細書に記載されている架橋連結体は、適宜の置換基を有する任意

の薬剤、好ましくは細胞傷害剤と反応し得る多様な官能基を有する。例えば、アミノ又はヒドロキシ置換基を有する修飾細胞結合分子は、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）エステルを有する薬剤と反応することができ、チオール置換基を有する修飾細胞結合分子は、マレイミド又はハロアセチル基を有する薬剤と反応することができる。更に、カルボニル置換基（ケトン又はアルデヒド）を有する修飾細胞結合分子は、ヒドラジド又はアルキルオキシアミンを有する薬剤と反応することができる。当業者は、連結体上の利用可能な官能基の既知の反応性に基づいて、使用する連結体を容易に決定することができる。

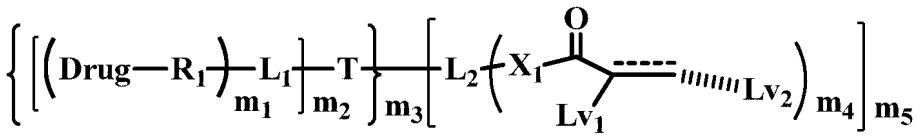
【０１３５】

修飾された細胞毒性剤

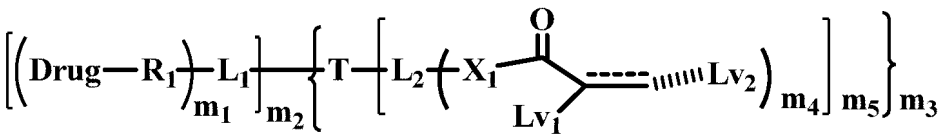
【０１３６】

本発明の架橋連結体との反応により修飾された細胞毒性剤は、好ましくは式（ＸＶＩＩ）及び（ＸＶＩＩＩ）で表され、ここで、薬物「Ｄｒｕｇ」は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）の連結体と反応しており、細胞結合剤の一対のチオールと反応することができる、置換されたアクリル基又はプロピオル基のチオール反応性基を依然として有する：

【化３９】



(XVII)



(XVIII)

【０１３７】

式中、

【化４０】

“”, “”,

L_1、L_2、R_1、T、m_1、m_2、m_3、m_4、m_5、X_1、Lv_1、及びLv_2は、式（Ｉ）と同じ定義である。$Drug_1$は、式（ＩＩ）と同じ定義である。

【０１３８】

置換アクリル基又はプロピオル基の官能基を有する式（ＸＶＩＩ）及び（ＸＶＩＩＩ）の修飾薬物を得るために、薬物と式（Ｉ）及び（ＩＩ）の連結体との反応を介して、修飾薬物は調製される。しかし、チオールを含有する薬物、又はチオエーテル、チオエステル若しくはジスルフィド結合を介して架橋剤を介して細胞結合分子を抱合させる薬物については、それ故、$Drug_1$は、最初にチオエーテル、チオエステル、又はジスルフィド結合の結合を介して、成分の一つのR_1と結合させることが好ましい。次いで、合成されたR_1－薬物成分に置換アクリル基、またはプロピオル基を組み込んで、式（ＸＶＩＩ）及び（ＸＶＩＩＩ）の架橋剤修飾薬物を形成する。

【０１３９】

合成例について、チオエーテル結合を有するR_1－Ｄｒｕｇ成分を得るために、チオール含有薬物は、中性ｐＨの水性緩衝液中で、マレイミド置換基を有する連結体の区画R_1と反応させることができ、続いて、チオエーテル結合を有する式（ＸＶＩＩ）又は（ＸＶＩＩＩ）の修飾薬物を得るために、置換されたアクリル基又はプロピオル基と縮合させることができる。エーテル結合を有するR_1－Ｄｒｕｇ成分を得るために、ヒドロキシ基を有する薬剤は、マイルドな塩基の存在下で、ハロゲン、トシレート、又はメシレートを有する連結体の区画R_1と反応させることができ、続いて、チオエーテル結合を有する式（ＸＶＩＩ）又は（ＸＶＩＩＩ）の修飾薬物を得るために、置換されたアクリル基又はプロピオル基と縮合させることができる。エステル結合を介した式（ＸＶＩＩ）又は（ＸＶＩ

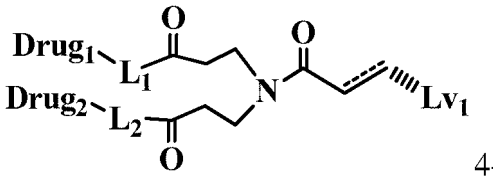
ＩＩ）の修飾薬物を得るために、ヒドロキシ基を含む薬剤は、脱水剤、例えばＥＤＣ又はジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）の存在下で、カルボキシル基を有する式（Ｉ）の連結体と縮合させることができる。チオエーテル結合を有するＲ$_1$－Ｄｒｕｇ成分を得るために、チオール含有薬剤は、マレイミド、ビニルスルホニル、又はハロアセチル基を有する連結体の区画Ｒ$_1$と反応させることもでき、続いて、チオエーテル結合を有する式（ＸＶＩＩ）又は（ＸＶＩＩＩ）の修飾薬物を得るために、アクリル基又は置換されたプロピオル基の成分と縮合させることができる。アミド結合を有する式（ＸＶＩＩ）又は（ＸＶＩＩＩ）の修飾薬物を得るために、アミノ基を有する薬剤は、同様に、式（Ｉ）又は（ＩＩ）の架橋連結体上のカルボキシル基と縮合させることができる。修飾薬物は、シリカゲル若しくはアルミナのカラムクロマトグラフィー、晶析、予備薄層クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、又はＨＰＬＣ等の標準的な方法により精製することができる。

【０１４０】

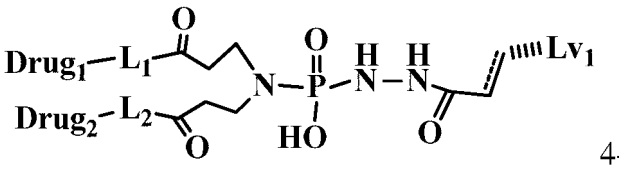
好ましい実施形態では、式（ＸＶＩＩ）又は（ＸＶＩＩＩ）は以下の構造を有する：

【０１４１】

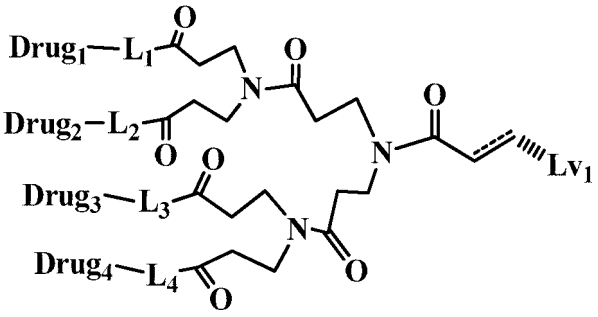
【化４１】



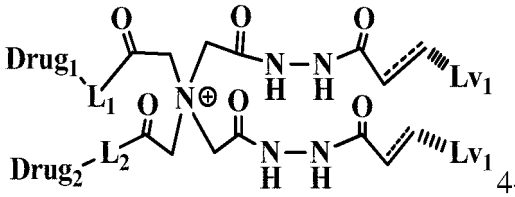
4-1，



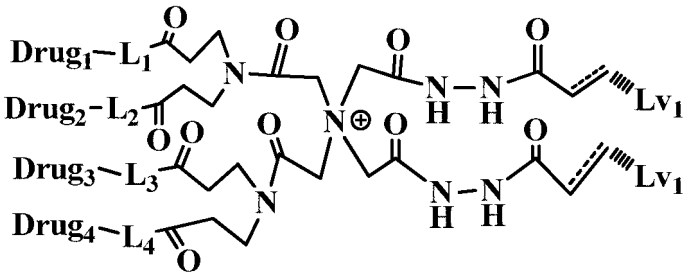
4-2,



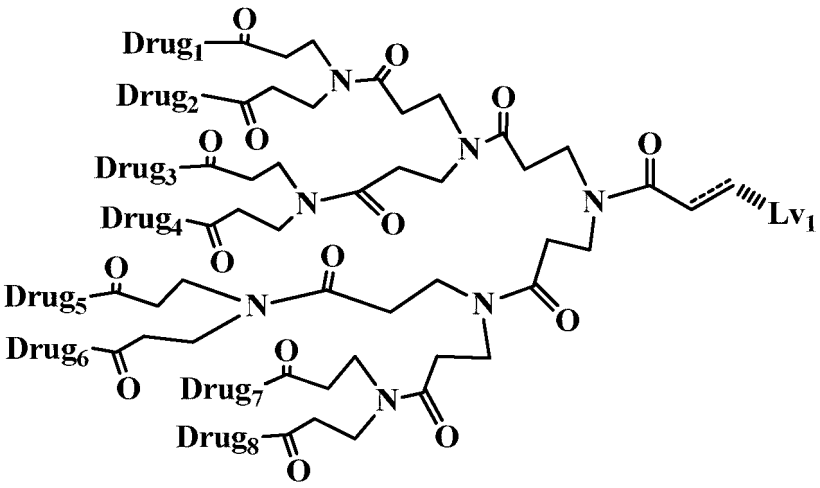
4-3,



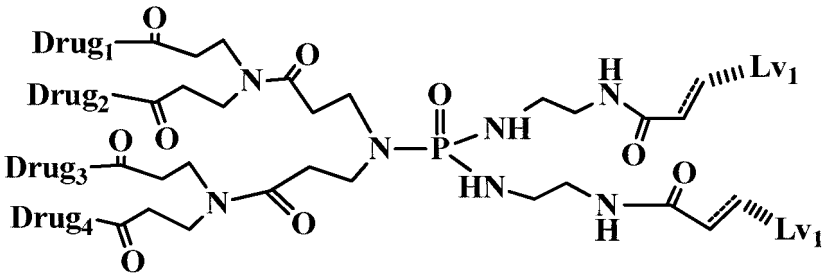
4-4,



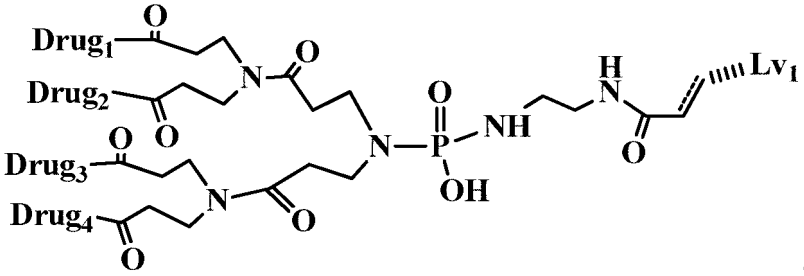
4-5,



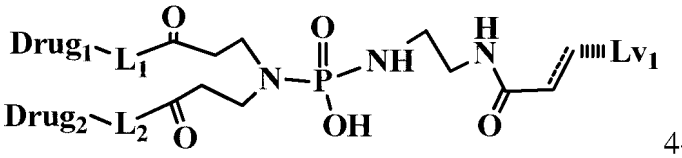
4-6,



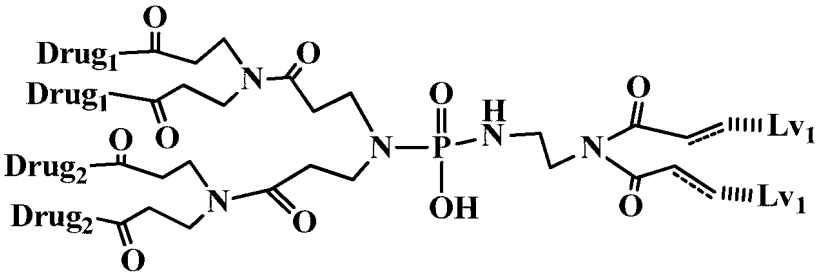
4-7,,



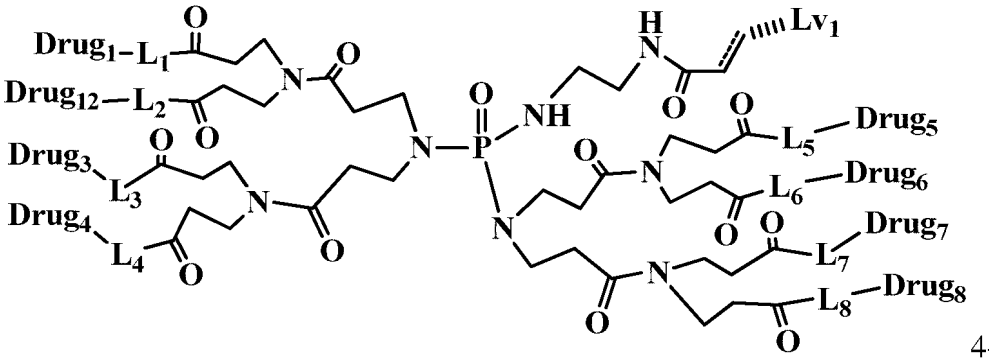
4-8,



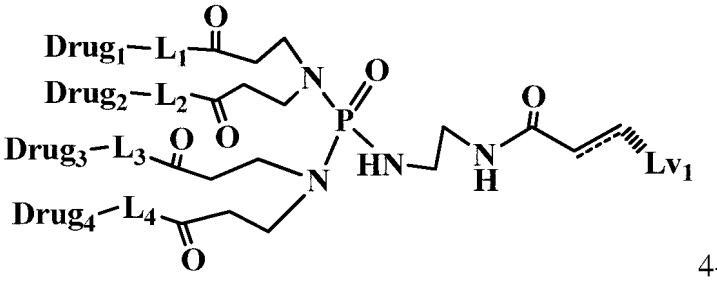
4-9,,



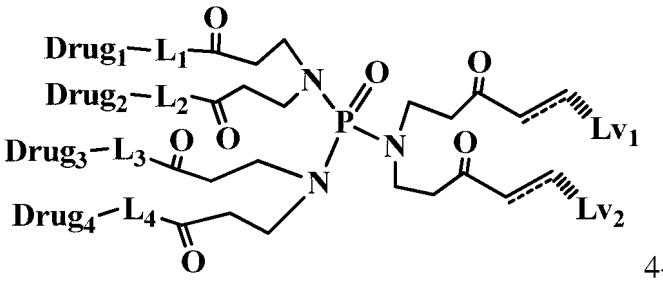
4-10,



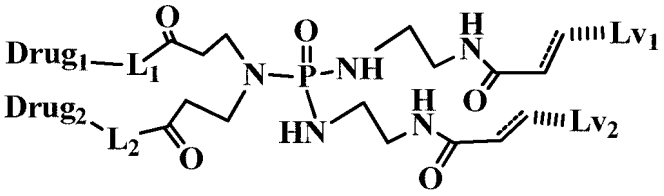
4-11,



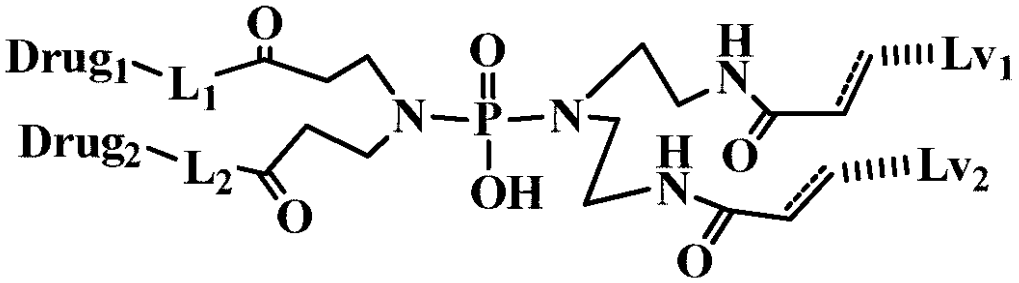
4-12,



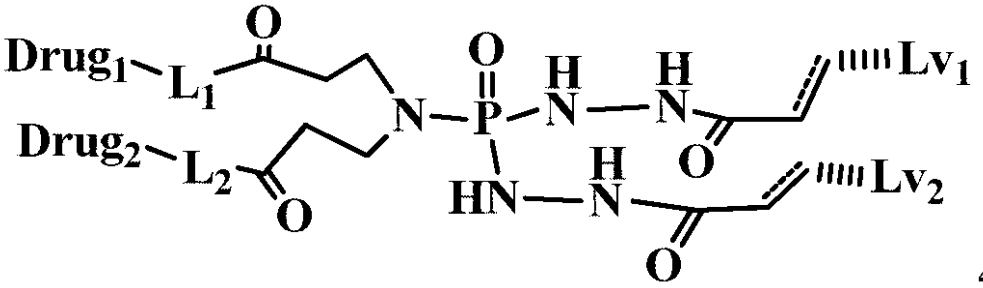
4-13,



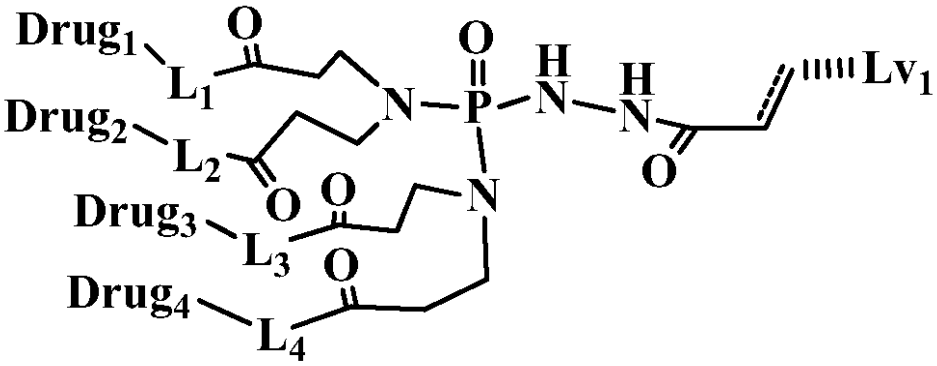
4-14,



4-15,



4-16

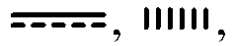


4-17,

【０１４２】

式中、

【化４２】



Lv_1、及びLv_2は、式（Ｉ）と同じ定義である；L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6、L_7、及びL_8は同一又は異なる、式（Ｉ）のL_1と同じ定義である；$Drug_1$、$Drug_2$、$Drug_3$、$Drug_4$、$Drug_5$、$Drug_6$、$Drug_7$、及び$Drug_8$、は、式（ＩＩ）の$Drug_1$と同じ定義である。

【０１４３】

細胞結合剤

【０１４４】

本発明の共役体及び修飾された細胞結合分子を構成する細胞結合分子Ｃｂは、治療的に又は他の生物学的に修飾されようとする細胞群の残基と結合、複合化、又は反応する、現在知られている、あるいは判明する如何なる分子でもよい。

【０１４５】

細胞結合剤には、これらに限られないが、大分子量タンパク質、例えば、抗体全長（ポリクローナル又はモノクローナル）、二量体、多量体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）；一本鎖抗体；抗体断片、例えば、Ｆａｂ，Ｆａｂ’，Ｆ（ａｂ’）$_2$，Ｆｖ［Ｐａｒｈａｍ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３１，２８９５－２９０２（１９８３）］、Ｆａｂ発現ライブラリによって得られた断片、抗イディオタイプ（ａｎｔｉ－Ｉｄ）抗体、ＣＤＲ’ｓ、二特異性抗体、三特異性抗体、癌細胞抗原、ウイルス抗原、微生物抗原、又

は特異的抗原を認識し、結合し、若しくは望ましい生物活性を発現することができる、免疫系で生成したタンパク質と免疫特異的に結合する任意の前記物のエピトープ結合断片；インターフェロン（例えば、Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ型）；ペプチド；リンホカイン、例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＧＭ－ＣＳＦ、又はインターフェロンγ（ＩＦＮ－γ）；ホルモン、例えば、インスリン、ＴＲＨ（甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン）、ＭＳＨ（細胞刺激ホルモン）、又はアンドロゲン、エストロゲン若しくはメラニン細胞刺激ホルモン（ＭＳＨ）等のステロイドホルモン；成長因子及びコロニー刺激因子、例えば、上皮成長因子（ＥＦＧ）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）；トランスフォーミング増殖因子（ＴＧＦ）、例えば、ＴＧＦα、ＴＧＦβ；インスリンおよびインスリン様成長因子（ＩＧＦ－Ｉ、ＩＧＦ－ＩＩ）Ｇ－ＣＳＦ，Ｍ－ＣＳＦ、及びＧＭ－ＣＳＦ［Ｂｕｒｇｅｓｓ，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｔｏｄａｙ，５，１５５－１５８（１９８４）］；ワクチン増殖因子（ＶＧＦ）；線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）；小分子量タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、及びペプチドホルモン、例えば、ボンベシン、ガストリン、及びガストリン放出ペプチド；血小板由来増殖因子；インターロイキン及びサイトカイン、例えば、インターロイキン－２（ＩＬ－２）、インターロイキン－６（ＩＬ－６）、白血病阻害因子、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）；葉酸等のビタミン；アポタンパク質及び糖タンパク質、例えば、トランスフェリン［Ｏ’Ｋｅｅｆｅ ｅｔ ａｌ，Ｊ．Ｂｉｏ．Ｃｈｅｍ．２６０，９３２－９２７（１９８５）］；レクチン等の糖結合タンパク質又はリポタンパク；細胞の栄養輸送分子；及び小分子阻害剤、例えば、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）の阻害剤、小分子チロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）、非ペプチド、または他の細胞結合分子または物質、例えば、生体活性ポリマー（Ｄｈａｒ，ｅｔ ａｌ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．２００８，１０５，１７３５６－６１）、生物活性デンドリマー（Ｌｅｅ，ｅｔ ａｌ，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００５，２３，１５１７－２６；Ａｌｍｕｔａｉｒｉ，ｅｔ ａｌ；Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．２００９，１０６，６８５－９０）、ナノ粒子（Ｌｉｏｎｇ，ｅｔ ａｌ，ＡＣＳ Ｎａｎｏ，２００８，１９，１３０９－１２；Ｍｅｄａｒｏｖａ，ｅｔ ａｌ，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．２００７，１３，３７２－７；Ｊａｖｉｅｒ，ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍ．２００８，１９，１３０９－１２）、リポソーム（Ｍｅｄｉｎａｉ，ｅｔ ａｌ，Ｃｕｒｒ．Ｐｈａｒ．Ｄｅｓ．２００４，１０，２９８１－９）、ウイルスカプシド（Ｆｌｅｎｎｉｋｅｎ，ｅｔ ａｌ，Ｖｉｒｕｓｅｓ Ｎａｎｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００９，３２７，７１－９３）が含まれる。

【０１４６】

一般的に、適当なモノクローナル抗体が利用できれば、モノクローナル抗体は細胞表面結語分子として好ましい。抗体は、マウス、ヒト、ヒト化、キメラ、又は他の種由来のものでもよい。

【０１４７】

本発明で用いられる抗体の産生には、ｉｎ ｖｉｖｏ又はｉｎ ｖｉｔｒｏでの生成プロセス又はその組み合わせが含まれる。抗受容体ペプチドポリクローナル抗体の調製方法は、例えば、米国特許番号４，４９３，７９５（Ｎｅｓｔｏｒ等）に示すように周知である。モノクローナル抗体を調製するための典型的な方法は、特定の抗原免疫化マウスから単離したマウス脾臓細胞とミエローマ細胞とを融合させるとの方法である（Ｋｏｈｌｅｒ，Ｇ；Ｍｉｌｓｔｅｉｎ，Ｃ．１９７５．Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５－４９７）。詳しい操作方法に関して、ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ－Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ，ｅｄｓ．，ｃｏｌｄ ｓｐｒｉｎｇ ｈａｒｂｏｒ ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ｐｒｅｓｓ，ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９８８）に記載されており、ここに本明細書の一部を構成するものとして、当該文献の内容を援用する。特に、目的の抗原でマウス、ラット、ハムスター、または他の哺乳動物を免疫させる方法により、モノクローナル抗体を獲得することができ、目的の抗原として、例えば、無傷の標的細胞、標的細胞から単離された抗原、全ウイルス、弱体化した全ウイルス及びウイルスタンパ

ク質が挙げられる。ＰＥＧ６０００を用いて脾臓細胞とミエローマ細胞を融合させる。融合後得られたハイブリドーマについて、ＨＡＴに対する感度を利用して、スクリーニングする。本発明の実施に有用なモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマは、特定の標的細胞受容体との免疫反応又は受容体活性の抑制を行うことにより同定される。

【０１４８】

本願発明で用いられるモノクローナル抗体は、適切な抗原特異性を有する抗体を分泌するハイブリドーマ細胞を含む栄養培地でモノクローナルハイブリドーマ細胞の培養を開始することにより得ることができる。該培養では、ハイブリドーマ細胞が抗体を培養培地中に分泌するのに十分な時間及び条件を維持する必要がある。抗体含有培地上清を回収した後、周知の技術、例えばプロテインＡアフィニティークロマトグラフィー；陰イオン交換クロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、及び分子篩クロマトグラフィー（特に、抗原架橋プロテインＡを用いたアフィニティークロマトグラフィー及び分子篩クロマトグラフィー）；遠心分離、沈殿法、又は他のタンパク質を精製するための標準的な方法により、抗体を単離することができる。

【０１４９】

これらの組成物の調製に有用な培地は本技術分野で周知であり、且つ商業的に入手可能であり、人工合成培地が含まれる。例示的な合成培地は、ダルベッコの最小必須培地（ＤＭＥＭ；Ｄｕｌｂｅｃｃｏなど、Ｖｉｒｏｌ．８：３９６（１９５９））に、４．５ｇ／Ｌのグルコース、０～２０ｍＭのグルタミン、０～２０％のウシ胎児血清、ｐｐｍ量のいくつかの重金属（例えば、Ｃｕ、Ｍｎ、Ｆｅ、又はＺｎ）又は／及び塩形態で加えた重金属、並びに消泡剤（例えば、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体）を加えたものである。

【０１５０】

更に、細胞融合技術以外に、下記の方法によっても抗体を生成するための細胞株を構築することができる。例えば、発癌性ＤＮＡによるＢリンパ球の直接的トランスフォーメーション、又は発癌性ウイルス、例えばエプスタインーバールウイルス（ＥＢＶ、ヒトヘルペスウイルス４（ＨＨＶ－４）としても知られている。）若しくはカポシ肉腫関連ウイルス（ＫＳＨＶ）のトランスフェクションがある（詳しくは、米国特許番号４３４１７６１；４３９９１２１；４４２７７８３；４４４４８８７；４４５１５７０；４４６６９１７；４４７２５００；４４９１６３２；４４９３８９０を参照）。モノクローナル抗体は、既知の方法に基づいて、抗受容体ペプチド、又は末端カルボキシル基含有ペプチドにより調製されることができる（詳しくは、Ｎｉｍａｎ等Ｐｒｏｃ.Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８０：４９４９－４９５３（１９８３）；Ｇｅｙｓｅｎ 等Ｐｒｏｃ.Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８２：１７８－１８２（１９８５）；Ｌｅｉ等Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ３４（２０）：６６７５－６６８８（１９９５）を参照）。通常、抗受容体ポリペプチド又はポリペプチド類似体は、モノクローナル抗体の抗受容体ポリペプチドを調製するための免疫原として、単独で、又は架橋免疫原性担体に共役させて使用することができる。

【０１５１】

本発明の結合分子としてのモノクローナル抗体を製造するために、他の周知の製造方法も多数ある。そのうち、特に注目されたのは、完全ヒト抗体の製造方法である。ファージディスプレイ技術は、親和性選択によって完全ヒト抗体ライブラリから、既知の抗原に特異的に結合する完全ヒト抗体を得られる。文献には、ファージディスプレイ技術そのもの、ベクトルの構築、及びライブラリのスクリーニングについて詳しい記載がある。詳しくは、Ｄｅｎｔｅ等 Ｇｅｎｅ．１４８（１）：７－１３（１９９４）；Ｌｉｔｔｌｅ等 Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ Ａｄｖ．１２（３）：５３９－５５（１９９４）；Ｃｌａｃｋｓｏｎ等 Ｎａｔｕｒｅ ３５２：２６４－６２８（１９９１）；Ｈｕｓｅ等 Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４６：１２７５－１２８１（１９８９）を参照。

【０１５２】

ハイブリドーマ技術を用いてヒト以外の他の種（例：マウス）から得られたモノクロー

ナル抗体について、ヒトに投与した場合にヒト抗マウス抗体を避けるために、ヒト化することができる。そのうち、抗体のヒト化に関してよく知られている方法は、相補性決定領域の移植及びリモデリングである。詳しくは、米国特許第５，８５９，２０５号及び第６，７９７，４９２号；Ｌｉｕ等，Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｒｅｖ．２２２：９－２７（２００８）；Ａｌｍａｇｒｏ等，Ｆｒｏｎｔ Ｂｉｏｓｃｉ．１；１３：１６１９－３３（２００８）；Ｌａｚａｒ等，Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ．４４（８）：１９８６－９８（２００７）；Ｌｉ等 Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．１０３（１０）：３５５７－６２（２００６）を参照。前記文献の開示は参照として組み込まれる。完全ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン軽鎖及び重鎖の大部分を保有するトランスジェニックマウス、ウサギ、サルその他の哺乳動物に対し抗原免疫を行うことにより調製することができる。このようなマウスの例として、Ｘｅｎｏｍｏｕｓｅ（Ａｂｇｅｎｉｘ，Ｉｎｃ．），ＨｕＭａｂ－Ｍｏｕｓｅ（Ｍｅｄａｒｅｘ／ＢＭＳ），ＶｅｌｏｃｉＭｏｕｓｅ（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ）がいる。詳しくは、米国特許第６，５９６，５４１号、６，２０７，４１８号、６，１５０，５８４号、６，１１１，１６６号、６，０７５，１８１号、５，９２２，５４５号、５，６６１，０１６号、５，５４５，８０６号、５，４３６，１４９号及び５，５６９，８２５号を参照。ヒトの治療の過程では、マウス抗体可変領域遺伝子及びヒト抗体定常領域遺伝子を統合して構築されたキメラ抗体がヒトの体内で産生する免疫原性は、マウス抗体よりもはるかに低くなる（Ｋｉｐｒｉｙａｎｏｖ等，Ｍｏｌ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２６：３９－６０（２００４）；Ｈｏｕｄｅｂｉｎｅ，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１３：６２５－９（２００２））。前記文献の開示は参照として組み込まれる。更に、抗体可変領域の部位に特異的突然変異誘発をすることにより、抗体親和性及び特異性を向上させることができる（Ｂｒａｎｎｉｇａｎ等，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．３：９６４－７０（２００２）；Ａｄａｍｓ等，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ．２３１：２４９－６０（１９９９））。抗体の定常領域を一部置き換えて、免疫エフェクター細胞との親和性を効果的に促進することによって、細胞毒性効果を増強することができる。

【０１５３】

悪性細胞抗原に対する免疫特異的抗体は、商業ルート又はいくつかの常用の技術方法、例えば化学合成又は組換え発現技術により得ることができる。同様に、悪性細胞抗原に対する免疫特異的抗体をコードするヌクレオチド配列は、ＧｅｎＢａｎｋデータベース又は他の類似のデータベースという商業ルート、公知文献、又はルーチンのクローニング及びシークエンシングにより得ることができる。

【０１５４】

抗体以外に、ポリペプチドまたはタンパク質は同様に結合分子として、標的細胞表面の対応する受容体又はエピトープと結合、ブロック、攻撃または他の手段によって相互作用する。これらのペプチドまたはタンパク質がエピトープまたはその対応する受容体に特異的に結合できる限り、それらは免疫グロブリンファミリーに属している必要がない。これらのポリペプチドも、ファージディスプレイ抗体と類似の技術により単離される（Ｓｚａｒｄｅｎｉｎｇｓ，Ｊ Ｒｅｃｅｐｔ Ｓｉｇｎａｌ Ｔｒａｎｓｄｕｃｔ Ｒｅｓ．２００３；２３（４）：３０７－４９）。ランダムペプチドライブラリーから得られたペプチド断片は抗体及び抗体断片の応用と類似のものである。ポリペプチド又はタンパク質分子が、結合分子を介していくつかの巨大分子又は媒体と接続することによってその抗原結合特異性を維持する。これら巨大分子は、これらに限られないが、アルブミン、ポリマー、リポソーム、ナノ粒子、又はデンドリマーを含む。

【０１５５】

癌、自己免疫性疾患、及び感染性疾患を治療するために、本発明の連結体による薬物の結合に用いられる抗体には、これらに限られないが、例えば、以下を含む：３Ｆ８（抗ＧＤ２抗体）、アバゴボマブ（抗ＣＡ－１２５抗体）、アブシキシマブ（抗ＣＤ４１抗体（インテグリンα－ＩＩｂ））、アダリムマブ（抗ＴＮＦ－α抗体）、アダリムマブ（抗ＥｐＣＡＭ抗体、ＣＤ３２６）、アフェリモマブ（抗ＴＮＦ－α）；アフツズマブ（抗ＣＤ

２０抗体）、アラシズマブ　ペグオル（Alacizumab pegol）（抗ＶＥＧＦＲ２抗体）、ＡＬＤ５１８（抗ＩＬ－６抗体）、アレムツズマブ（別名：キャンパス、マブキャンパス、抗ＣＤ５２抗体）、アルツモマブ（抗ＣＥＡ抗体）、アナツモマブ（抗ｔａｇ－７２抗体）、アンルキンズマブ（ＩＭＡ－６３８、抗ＩＬ－１３抗体）、アポリズマブ（抗－ＨＬＡ－ＤＲ抗体）、アルシツモマブ（抗ＣＥＡ抗体）、アセリズマブ（抗Ｌ－セレクチン（ＣＤ６２Ｌ）抗体）、アトリズマブ（Atlizumab）（別名：トシリズマブ、アクテムラ、Ｒｏアクテムラ、抗ＩＬ－６受容体抗体）、アトロリムマブ（Atorolimumab）（抗アカゲザル因子抗体）、バピネオズマブ（抗β－アミロイド抗体）、バシリキシマブ（シムレクト、抗ＣＤ２５（ＩＬ－２受容体α鎖）抗体）、バビツキシマブ（Bavituximab）（抗ホスファチジルセリン抗体）、ベクツモマブ（Bectumomab）（別名：LymphoScan、抗ＣＤ２２抗体）、ベリムマブ（別名：BENLYSTA、LymphoStat-B、抗ＢＡＦＦ抗体）、ベンラリズマブ（Benralizumab）（抗ＣＤ１２５抗体）、ベルチリムマブ（抗ＣＣＬ１１（エオタキシン－１）抗体）、ベシレソマブ（別名：Scintimun、抗ＣＥＡ関連抗原抗体）、ベバシズマブ（別名：アバスチン、抗ＶＥＧＦ抗体）、ビシロマブ（別名：FibriScint、抗フィブリンＩＩβ鎖抗体）、ビバツゾマブ（抗ＣＤ４４ｖ６抗体）、ブリナツモマブ（blinatumomab）（別名：ＢｉＴＥ、抗ＣＤ１９抗体）、ブレンツキシマブ（Brentuximab）（ｃＡＣ１０、抗ＣＤ３０　ＴＮＦＲＳＦ８抗体）、ブリアキヌマブ（Briakinumab）（抗ＩＬ－１２、ＩＬ－２３抗体）、カナキヌマブ（別名：Ｉｌａｒｉｓ、抗ＩＬ－１抗体）、カンツズマブ（別名：Ｃ２４２、抗ＣａｎＡｇ抗体）、カプロマブ（Capromab）、カツマキソマブ（別名：removab、抗ＥｐＣＡＭ、抗ＣＤ３抗体）、ＣＣ４９（抗ＴＡＧ－７２抗体）、セデリズマブ（Cedelizumab）（抗ＣＤ４抗体）、セルトリズマブペゴル（別：CIMZIA、抗ＴＮＦ－α抗体）、セツキシマブ（別名：エルビタックス、ＩＭＣ－Ｃ２２５、抗ＥＧＦＲ抗体）、シタツズマブ（抗ＥｐＣＡＭ抗体）、シクスツムバム（Cixutumumab）（抗ＩＧＦ－１抗体）、クレノリキシマブ（抗ＣＤ４抗体）、クリバツズマブ（Clivatuzumab）（抗ＭＵＣ１抗体）、コナツムマブ（Conatumumab）（抗ＴＲＡＩＬ－Ｒ２抗体）、ＣＲ６２６１（抗Ａ型インフルエンザ赤血球凝集素抗体）、ダセツズマブ（Dacetuzumab）（抗ＣＤ４０抗体）、ダクリズマブ（別名：Zenapax、抗ＣＤ２５Ｃ（ＩＬ－２受容体のα鎖）抗体）、ダラツムマブ（Daratumumab）（抗ＣＤ３８（サイクリックＡＤＰリボースヒドロラーゼ）抗体）、デノスマブ（別名：Prolia、抗ＲＡＮＫＬ抗体）、デツモマブ（抗Ｂ－リンパ腫細胞抗体）、ドルリモマブ、ドルキシズマブ（Dorlixizumab）、エクロメキシマブ（Ecromeximab）（抗ＧＤ３ガングリオシド抗体）、エクリズマブ（別名：Soliris、抗Ｃ５抗体）、エドバコマブ（抗エンドトキシン抗体）、エドレコロマブ（別名：Panorex、ＭＡｂ１７－Ａ１、抗ＥｐＣＡＭ抗体）、エファリズマブ（別名：Raptiva、抗ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ）抗体）、エファングマブ（Efungumab）（別名：Mycograb、抗Ｈｓｐ９０抗体）、エロツズマブ（Elotuzumab）（抗ＳＬＡＭＦ７抗体）、エルシリモマブ（Elsilimomab）（抗ＩＬ－６抗体）、エンリモマブペゴル（抗ＩＣＡＭ－１（ＣＤ５４）抗体）、エピツモマブ（Epitumomab）（抗エピシアリン抗体）、エプラツズマブ（抗ＣＤ２２抗体）、エルリズマブ（Erlizumab）（抗ＩＴＧＢ２（ＣＤ１８）抗体）、エルツマキソマブ（Ertumaxomab）（別名：Rexomun、抗ＨＥＲ２／ｎｅｕ、ＣＤ３抗体）、エタラシズマブ（別名：Abegrin、抗インテグリンαｖβ３）、エクシビルマブ（抗Ｂ型肝炎表面抗原抗体（ＨＢｓ抗体））、ファノレソマブ（Fanolesomab）（別名：NeutroSpec、抗ＣＤ１５抗体）、ファラリモマブ抗体（faralimomab）（抗インターフェロン受容体抗体）、ファルレツズマブ（Farletuzumab）（抗葉酸受容体１抗体）、フェルビズマブ（Felvizumab）（ＲＳウイルスに対する抗体）、フェザキヌマブ（Fezakinumab）（抗ＩＬ－２２抗体）、フィギツムマブ（Figitumumab）（抗ＩＧＦ－１受容体抗体）、フォントリズマブ（Fontolizumab）（抗ＩＦＮ－γ抗体）、フォラビルマブ（Foravirumab）（抗狂犬病ウイルス糖タンパク質抗体）、フレソリムマブ（Fresolimumab）（抗ＴＧＦ－β抗体）、ガリキシマブ（Galiximab）（抗ＣＤ８０抗体）、ガンテネルマブ（Gantenerumab）（抗βアミロイド抗体）、ガビリモマブ（Gavilimomab）（抗ＣＤ１４７（basigin）抗体）、ゲムツズマブ（抗ＣＤ３３抗体）、ギレンツシキマブ（Girentuximab）（抗

炭酸脱水酵素９抗体）、グレムバツムマブ（Glembatumumab）（別名：CR011、抗ＧＰＮＭＢ抗体）、ゴリムマブ（別名：Simponi、抗ＴＮＦ－α抗体）、ゴミリキシマブ（Gomiliximab）（抗ＣＤ２３Ｃ（ＩｇＥレセプター）抗体）、イバリズマブ（Ibalizumab）（抗ＣＤ４抗体）、イブリツモマブ（Ibritumomab）（抗ＣＤ２０抗体）、イゴボマブ（Igovomab）（別名：Indimacis-125、抗ＣＡ－１２５抗体）、イムシロマブ（imciromab）（別名：Myoscint、抗心筋ミオシン抗体）、インフリキシマブ（別名：Remicade、抗ＴＮＦ－α抗体）、インテツムマブ（Intetumumab）（抗ＣＤ５１抗体）、イノリモマブ（Inolimomab）（抗ＣＤ２５（ＩＬ－２受容体α鎖）抗体）、イノツズマブ（Inotuzumab）（抗ＣＤ２２抗体）、イピリムマブ（抗ＣＤ１５２抗体）、イラツムマブ（Iratumumab）（抗ＣＤ３０（ＴＮＦＲＳＦ８）抗体）、ケリキシマブ（Keliximab）（抗ＣＤ４抗体）、ラベツズマブ（別名：CEA-Cide、抗ＣＥＡ抗体）、レブリキズマブ（Lebrikizumab）（抗ＩＬ－１３抗体）、レマレソマブ（Lemalesomab）（抗ＮＣＡ－９０（顆粒球抗原）抗体）、レルデリムマブ（Lerdelimumab）（抗ＴＧＦβ－２抗体）、レクサツムマブ（Lexatumumab）（抗ＴＲＡＩＬ－Ｒ２抗体）、リビビルマブ（Libivirumab）（抗Ｂ型肝炎表面抗原抗体）、リンツズマブ（Lintuzumab）（抗ＣＤ３３抗体）、ルカツムマブ（Lucatumumab）（抗ＣＤ４０抗体）、ルミリキシマブ（Lumiliximab）（抗ＣＤ２３（ＩｇＥレセプター）抗体）、マパツムマブ（抗ＴＲＡＩＬ－Ｒ１抗体）、マスリモマブ（Maslimomab）（抗Ｔ細胞受容体抗体）、マツズマブ（Matuzumab）（抗ＥＧＦＲ抗体）、メポリズマブ（別名：Bosatria、抗ＩＬ－５抗体）、メテリムマブ（Metelimumab）（抗ＴＧＦβ－１抗体）、ミラツズマブ（Milatuzumab）（抗ＣＤ７４抗体）、ミンレツモマブ（Minretumomab）（抗ＴＡＧ－７２抗体）、ミツモマブ（Mitumomab）（別名；ＢＥＣ－２、抗ガングリオシド抗体－ＧＤ３）、モロリムマブ（Morolimumab）（抗アカゲザル因子抗体）、モタビズマブ（Motavizumab）（別名：Numax、抗ＲＳウイルス抗体）、ムロモナブ（Muromonab）－ＣＤ３（別名：Orthoclone OKT3、抗ＣＤ３抗体）、ナコロマブ（Nacolomab）（抗Ｃ２４２抗体）、ナプツモマブ（Naptumomab）（抗５Ｔ４抗体）、ナタリズマブ（別名：Tysabri、抗インテグリンα４抗体）、ネバクマブ（Nebacumab）（抗エンドトキシン抗体）、ネシツムマブ（Necitumumab）（抗ＥＧＦＲ抗体）、ネレリモマブ（Nerelimomab）（抗ＴＮＦ－α抗体）、ニモツズマブ（別名：Theracim、Theraloc、抗ＥＧＦＲ抗体）、ノフェツモマブ（Nofetumomab）、オクレリズマブ（抗ＣＤ２０抗体）、オデュリモマブ（別名：Afolimomab、抗ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ）抗体）、オファツムマブ（別名：Arzerra、抗ＣＤ２０抗体）、オララツマブ（Olaratumab）（抗ＰＤＧＦ－Ｒα抗体）、オマリズマブ（Omalizumuba）（別名：Xolair、抗ＩｇＥ　Ｆｃ領域抗体）、オポルツズマブ（Oportuzumab）（抗ＥｐＣＡＭ抗体）、オレゴボマブ（Oregovomab）（別名：OvaRex、抗ＣＡ－１２５抗体）、オテリキシズマブ（Otelixizumab）（抗ＣＤ３抗体）、パギバキシマブ（Pagibaximab）（抗ＬＴＡ抗体）、パリビズマブ（別名：Synagis、Abbosynagis、抗ＲＳウイルス抗体）、パニツムマブ（別名：Vectibix、ＡＢＸ－ＥＧＦ、抗ＥＧＦＲ抗体）、パノバクマブ（Panobacumab）（抗緑膿菌抗体）、パスコリズマブ（Pascolizumab）（抗ＩＬ－４抗体）、ペムツモマブ（Pemtumomab）（別名：Theragyn、抗ＭＵＣ１抗体）、ペルツズマブ（別名：Omnitarg、２Ｃ４、抗ＨＥＲ２／ｎｅｕ抗体）、ペクセリズマブ（Pexelizumab）（抗Ｃ５抗体）、ピンツモマブ（Pintumomab）（抗腺癌抗原抗体）、プリリキシマブ（Priliximab）（抗ＣＤ４抗体）、プリツムマブ（pritumumab）（抗ビメンチン抗体）、ＰＲＯ１４０（抗ＣＣＲ５抗体）、ラコツモマブ（racotumomab）（別名：１Ｅ１０、抗（Ｎ－グリコリルノイラミン酸（ＮｅｕＧｃ，ＮＧＮＡ）－ガングリオシド（ＧＭ３）抗体）、ラフィビルマブ（Rafivirumab）（抗狂犬病ウイルス糖タンパク抗体）、ラムシルマブ（Ramucirumab）（抗ＶＥＧＦＲ２抗体）、ラニビズマブ（別名：Lucentis、抗ＶＥＧＦ－Ａ抗体）、ラキシバクマブ（Raxibacumab）（抗炭疽菌毒素、防御抗原抗体）、レガビルマブ（Regavirumab）（抗ＣＭＶ糖タンパク質Ｂ抗体）、レスリズマブ（Reslizumab）（抗ＩＬ－５抗体）、リロツムマブ（rilotumumab）（抗ＨＧＦ抗体）、リツキシマブ（別名：MabThera、Rituxanmab、抗ＣＤ２０抗体）、ロバツムマブ（Robatumumab）（抗ＩＧＦ－１受容体抗体）、ロンタリズマブ（Rontalizumab）（抗ＩＦＮ－α

抗体）、ロベリズマブ（Rovelizumab）（別名：LeukArrest、抗ＣＤ１１、ＣＤ１８抗体）、ルプリズマブ（Ruplizumab）（別名：Antova、抗ＣＤ１５４（ＣＤ４０Ｌ）抗体）、サツモマブ（Satumomab）（抗ＴＡＧ－７２抗体）、セビルマブ（Sevirumab）（抗ＣＭＶ抗体）、シブロツズマブ（抗ＦＡＰ抗体）、シファリムマブ（Sifalimumab）（抗ＩＦＮ－α抗体）、シルツキシマブ（Siltuximab）（抗ＩＬ－６抗体）、シプリズマブ（抗ＣＤ２抗体）、（スマート）ＭＩ９５（抗ＣＤ３３抗体）、ソラネツマブ（solanezumab）（抗β－アミロイド抗体）、ソネプシズマブ（Sonepcizumab）（抗スフィンゴシン－１－リン酸抗体）、ソンツズマブ（Sontuzumab）（抗エピシアリン抗体）、スタムルマブ（Stamulumab）（抗ミオスタチン抗体）、スレソマブ（sulesomab）（別名：LeukoScan、（抗ＮＣＡ－９０（顆粒球抗原）抗体））、タカツズマブ（Tacatuzumab）（抗α－フェトプロテイン抗体）、タドシズマブ（tadocizumab）（抗インテグリンαＩＩｂβ３抗体）、タリズマブ（抗ＩｇＥ抗体）、タネズマブ（tanezumab）（抗ＮＧＦ抗体）、タプリツモマブ（taplitumomab）（抗ＣＤ１９抗体）、テフィバズマブ（Tefibazumab）（別名：Aurexis、抗クランピング因子Ａ抗体）、テリモマブ（Telimomab）、テナツモマブ（Tenatumomab）（抗テネイシンＣ抗体）、テネリキシマブ（Teneliximab）（抗ＣＤ４０抗体）、テプリズマブ（Teplizumab）（抗ＣＤ３抗体）、ＴＧＮ１４１２（抗ＣＤ２８抗体）、チシリムマブ（別名：Tremelimumab、抗ＣＴＬＡ－４抗体）、ティガツズマブ（Tigatuzumab）（抗ＴＲＡＩＬ－Ｒ２抗体）、ＴＮＸ－６５０（抗ＩＬ－１３抗体）、トシリズマブ（別名Atlizumab、Actemra、RoActemra、（抗ＩＬ－６受容体抗体）、トラリズマブ（Toralizumab）（抗ＣＤ１５４（ＣＤ４０Ｌ）抗体）、トシツモマブ（抗ＣＤ２０抗体）、トラスツズマブ（別名：Herceptin、抗ＨＥＲ２／ｎｅｕ抗体）、トレメリムマブ（Tremelimumab）（抗ＣＴＬＡ－４抗体）、ツコツズマブセルモロイキン（Tucotuzumab celmoleukin）（抗ＥｐＣＡＭ抗体）、ツビルマブ（tuvirumab）（抗Ｂ型肝炎抗体）、ウルトキサズマブ（Urtoxazumab）（抗大腸菌抗体）、ウステキヌマブ（Ustekinumab）（別名：Stelara、抗ＩＬ－１２、ＩＬ－２３抗体）、バパリキシマブ（Vapaliximab）（抗ＡＯＣ３（ＶＡＰ－１）抗体）、ベドリズマブ（Vedolizumab）、（抗インテグリンα４β７抗体）、ベルツズマブ（抗ＣＤ２０抗体）、ベパリモマブ（Vepalimomab）（抗ＡＯＣ３（ＶＡＰ－１））抗体）、ビシリズマブ（別名：Nuvion、抗ＣＤ３抗体）、ビタキシン（抗血管新生インテグリンａｖｂ３抗体）、ボロシキシマブ（Volociximab）（抗インテグリンα５β１）、ボツムマブ（Votumumab）（別名：HumaSPECT、抗腫瘍抗原ＣＴＡＡ１６．８８抗体）、ザルツムマブ（別名：HuMax-EGFr、（抗ＥＧＦＲ抗体）、ザノリムマブ（別名：HuMax-CD4、抗ＣＤ４抗体）、ジラリムマブ（Ziralimumab）（抗ＣＤ１４７（基本免疫グロブリン）抗体）、ゾリモマブ（zolimomab）（抗ＣＤ５抗体）、エタネルセプト（登録商標「Enbrel」）、アレファセプト（Alefacept）（登録商標「Amevive」）、アバタセプト（登録商標「Orencia」）、リロナセプト（Rilonacept）（Arcalyst）、１４Ｆ７［抗ＩＲＰ－２（鉄調節タンパク質２）抗体］、１４Ｇ２ａ（Ｎａｔ.Cancer Inst.から黒色腫及び固形腫瘍のための抗ガングリオシドＧＤ２抗体）、Ｊ５９１（Weill Cornell Medical Schoolから前立腺癌を治療するための抗ＰＳＭＡ抗体、）、２２５．２８Ｓ［黒色腫のための抗ＨＭＷ－ＭＡＡ（高分子量黒色腫関連抗原）抗体、Sorin Radiofarmaci S.R.L.（ミラノ、イタリア）］、ＣＯＬ－１（Ｎａｔ. Cancer Inst.から大腸癌及び胃癌のための抗ＣＥＡＣＡＭ３抗体、ＣＧＭ１）、ＣＹＴ－３５６（登録商標「Oncoltad」、前立腺癌）、ＨＮＫ２０（Ora Vax Inc.からＲＳウイルスのための）、ＩｍｍｕＲＡＩＴ（IMMUNOMEDICSから非ホジキンリンパ腫のための）、Ｌｙｍ－１（抗ＨＬＡ－ＤＲ１０抗体、Peregrine Pharmから腫瘍のため）、ＭＡＫ－１９５Ｆ［Abbott/Knollから敗血症、毒素ショックのための抗ＴＮＦ（腫瘍壊死因子；ＴＮＦＡ、ＴＮＦ－α；ＴＮＦＳＦ２）抗体］、ＭＥＤＩ－５００［別名：T10B9、MedImmune Incから移植片対宿主病のための抗ＣＤ３抗体、ＴＲαβ（Ｔ細胞受容体α／β）、］、ＲＩＮＧ　ＳＣＡＮ［Neoprobe Corp.から乳癌、結腸癌及び結腸直腸癌のための抗ＴＡＧ７２（腫瘍関連糖タンパク質７２）抗体）］、Ａｖｉｃｉｄｉｎ（抗ＥＰＣＡＭ（上皮細胞接着分子）抗体）、抗ＴＡＣＳＴＤ１（腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー１）抗体、抗ＧＡ７３３－２（胃腸腫瘍

関連タンパク質２）抗体、抗ＥＧＰ－２（上皮糖タンパク質２）抗体；抗ＫＳＡ抗体；ＫＳ１／４抗原；Ｍ４Ｓ；腫瘍抗原１７－１Ａ；NeoRx Corp.から結腸癌、卵巣癌、前立腺癌、及び非ホジキンリンパ腫のためのＣＤ３２６；ＬＹＭＰＨＯＣＩＤＥ（IMMUNOMEDICS、ＮＪ）、スマートＩＤ１０（Protein Design Labs）、Oncolym（Techniclone Inc、ＣＡ）、Allomune（BioTransplant、ＣＡ）、抗ＶＥＧＦ抗体（ジェネンテック、ＣＡ）；ＣＥＡｃｉｄｅ（Immunomedics、ＮＪ）、ＩＭＣ－１Ｃ１１（ImClone Systems、ＮＪ）、並びにセツキシマブ（ImClone、ＮＪ）。

【０１５６】

細胞結合分子／リガンドとしての他の抗体には、これらに限定されないが、以下の抗原を含む：アミノペプチダーゼＮ（ＣＤ１３）、アネキシンＡ１、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ２７６、様々な癌）、ＣＡ１２５（卵巣）、ＣＡ１５－３（癌腫）、ＣＡ１９－９（癌腫）、Ｌ６（癌腫）、ルイスＹ（癌腫）、ルイスＸ（癌腫）、α－フェトプロテイン（癌腫）、ＣＡ２４２（大腸直腸）、胎盤アルカリホスファターゼ（癌腫）、前立腺特異抗原（前立腺）、前立腺酸性ホスファターゼ（前立腺）、上皮成長因子（癌腫）、ＣＤ２（ホジキン病、ＮＨＬリンパ腫、多発性骨髄腫）、ＣＤ３ε（Ｔ細胞リンパ腫、肺癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、自己免疫疾患、悪性腹水）、ＣＤ１９（Ｂ細胞悪性腫瘍）、ＣＤ２０（非ホジキンリンパ腫）、ＣＤ２２（白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、全身性エリテマトーデス）、ＣＤ３０（ホジキンリンパ腫）、ＣＤ３３（白血病、自己免疫疾患）、ＣＤ３８（多発性骨髄腫）、ＣＤ４０（リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病（ＣＬＬ））、ＣＤ５１（転移性黒色腫、肉腫）、ＣＤ５２（白血病）、ＣＤ５６（小細胞肺癌、卵巣癌、メルケル細胞癌及び液性腫瘍、多発性骨髄腫）、ＣＤ６６ｅ（癌）、ＣＤ７０（転移性腎細胞癌及び非ホジキンリンパ腫）、ＣＤ７４（多発性骨髄腫）、ＣＤ８０（リンパ腫）、ＣＤ９８（癌）、ムチン（癌腫）、ＣＤ２２１（固形腫瘍）、ＣＤ２２７（乳癌、卵巣癌）、ＣＤ２６２（非小細胞肺癌及び他の癌）、ＣＤ３０９（卵巣癌）、ＣＤ３２６（固形腫瘍）、ＣＥＡＣＡＭ３（結腸直腸癌、胃癌）、ＣＥＡＣＡＭ５（癌胎児性抗原；ＣＥＡ、ＣＤ６６ｅ）（乳癌、結腸直腸癌及び肺癌）、ＤＬＬ４（Δ－ｌｉｋｅ－４）、ＥＧＦＲ（上皮成長因子受容体、種々の癌）、ＣＴＬＡ４（黒色腫）、ＣＸＣＲ４（ＣＤ１８４、ヘム腫瘍、固形腫瘍）、エンドグリン（ＣＤ１０５、固形腫瘍）、ＥＰＣＡＭ（上皮細胞接着分子、膀胱、頭部、頸部、結腸癌、ＮＨＬ前立腺癌、及び卵巣癌）、ＥＲＢＢ２（上皮成長因子受容体２；肺癌、乳癌、前立腺癌）、ＦＣＧＲ１（自己免疫疾患）、ＦＯＬＲ（葉酸受容体、卵巣癌）、ＧＤ２ガングリオシド（癌）、Ｇ－２８Ｇ（細胞表面抗原糖脂質、黒色腫）、ＧＤ３イディオタイプ（癌）、熱ショックタンパク質（癌）、ＨＥＲ１（肺癌、胃癌）、ＨＥＲ２（乳癌、肺癌及び卵巣癌）、ＨＬＡ－ＤＲ１０（ＮＨＬ）、ＨＬＡ－ＤＲＢ（ＮＨＬ、Ｂ細胞白血病）、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（癌腫）、ＩＧＦ１Ｒ（インスリン様成長因子－１受容体、固形腫瘍、血液癌）、ＩＬ－２受容体（インターロイキン－２受容体、Ｔ細胞白血病及びリンパ腫）、ＩＬ－６Ｒ（インターロイキン６受容体、多発性骨髄腫、ＲＡ、キャッスルマン病、ＩＬ６依存性腫瘍）、インテグリン（種々の癌のためのαＶβ３、α５β１、α６β４、αＩＩβ３、α５β５、αＶβ５）、ＭＡＧＥ－１（癌腫）、ＭＡＧＥ－２（癌腫）、ＭＡＧＥ－３（癌腫）、ＭＡＧＥ－４（癌腫）、抗トランスフェリン受容体（癌腫）、ｐ９７（黒色腫）、ＭＳ４Ａ１（膜貫通４－ドメインファミリーＡメンバー１、非ホジキンＢ細胞リンパ腫、白血病）、ＭＵＣ１又はＭＵＣ１－ＫＬＨ（乳癌、卵巣癌、子宮頚癌、気管支及び胃腸癌）、ＭＵＣ１６（ＣＡ１２５）（卵巣癌）、ＣＥＡ（結腸）、ｇｐ１００（黒色腫）、ＭＡＲＴ１（黒色腫）、ＭＰＧ（黒色腫）、ＭＳ４Ａ１（膜貫通４－ドメインファミリーＡメンバー１、小細胞肺癌、ＮＨＬ）、ヌクレオリン、神経癌遺伝子産物（癌腫）、Ｐ２１（癌腫）、抗－（Ｎ－グルコリルノイラミン酸のパラトープ（乳癌、黒色腫癌）、ＰＬＡＰ様精巣アルカリホスファターゼ（卵巣癌、精巣癌）、ＰＳＭＡ（前立腺癌）、ＰＳＡ（前立腺）、ＲＯＢＯ４、ＴＡＧ７２（腫瘍関連糖タンパク質７２、白血病（ＡＭＬ）、胃癌、結腸直腸癌、卵巣癌）、Ｔ細胞の膜貫通タンパク質（癌）、Ｔｉｅ（ＣＤ２０２ｂ）、ＴＮＦＲＳＦ１０Ｂ（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１０Ｂ、癌）、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ（腫瘍壊死因子受容

体スーパーファミリーメンバー１３Ｂ、多発性骨髄腫、ＮＨＬ、他の癌、ＲＡ及びＳＬＥ）、ＴＰＢＧ（栄養膜糖タンパク質、腎細胞癌）、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１（ＴＮＦ関連アポトーシスリガンド受容体１、リンパ腫、ＮＨＬ、結腸直腸癌、肺癌）、ＶＣＡＭ－１（ＣＤ１０６、黒色腫）、ＶＥＧＦ、ＶＥＧＦ－Ａ、ＶＥＧＦ－２（ＣＤ３０９）（種々の癌）が含まれる。抗体により認識される他の腫瘍関連抗原については既に報告されている（Gerber, et al, mAbs 1:3, 247-253 (2009); Novellino et al, cancer immunol immunother. 54 (3), 187-207 (2005) Franke et al, cancer biother radiopharm. 2000, 15, 459-76）。

【０１５７】

細胞結合剤、より好ましくは抗体は、腫瘍細胞、ウイルス感染細胞、微生物感染細胞、寄生虫感染細胞、自己免疫細胞、活性化細胞、骨髄細胞、活性化Ｔ細胞、Ｂ細胞、又はメラノサイトに対抗することが可能な任意の剤とすることができる。より具体的には、細胞結合剤は、以下の抗原又は受容体のいずれか１つに対して対抗することができる任意の薬剤／分子とすることができる：ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ６、ＣＤ７、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ10、ＣＤ１１ａ、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１１ｃ、ＣＤ１２ｗ、ＣＤ１４、ＣＤ１５、ＣＤ１６、ＣＤｗ１７、ＣＤ１８、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２１、ＣＤ２２、ＣＤ２３、ＣＤ２４、ＣＤ２５、ＣＤ２６、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ２９、ＣＤ３０、ＣＤ３１、ＣＤ３２、ＣＤ３３、ＣＤ３４、ＣＤ３５、ＣＤ３６、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０、ＣＤ４１、ＣＤ４２、ＣＤ４３、ＣＤ４４、ＣＤ４５、ＣＤ４６、ＣＤ４７、ＣＤ４８、ＣＤ４９ｂ、ＣＤ４９ｃ、ＣＤ５１、ＣＤ５２、ＣＤ５３、ＣＤ５４、ＣＤ５５、ＣＤ５６、ＣＤ５８、ＣＤ５９、ＣＤ６１、ＣＤ６２Ｅ、ＣＤ６２Ｌ、ＣＤ６２Ｐ、ＣＤ６３、ＣＤ６６、ＣＤ６８、ＣＤ６９、ＣＤ７０、ＣＤ７２、ＣＤ７４、ＣＤ７９、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ８０、ＣＤ８１、ＣＤ８２、ＣＤ８３、ＣＤ８６、ＣＤ８７、ＣＤ８８、ＣＤ８９、ＣＤ９０、ＣＤ９１、ＣＤ９５、ＣＤ９６、ＣＤ９８、ＣＤ１００、ＣＤ１０３、ＣＤ１０５、ＣＤ１０６、ＣＤ１０９、ＣＤ１１７、ＣＤ１２０、ＣＤ１２５、ＣＤ１２６、ＣＤ１２７、ＣＤ１３３、ＣＤ１３４、ＣＤ１３５、ＣＤ１３８、ＣＤ１４１、ＣＤ１４２、ＣＤ１４３、ＣＤ１４４、ＣＤ１４７、ＣＤ１５１、ＣＤ１４７、ＣＤ１５２、ＣＤ１５４、ＣＤ１５６、ＣＤ１５８、ＣＤ１６３、ＣＤ１６６、ＣＤ１６８、ＣＤ１７４、ＣＤ１８０、ＣＤ１８４、ＣＤｗ１８６、ＣＤ１９４、ＣＤ１９５、ＣＤ２００、ＣＤ２００ａ、ＣＤ２００ｂ、ＣＤ２０９、ＣＤ２２１、ＣＤ２２７、ＣＤ２３５ａ、ＣＤ２４０、ＣＤ２６２、ＣＤ２７１、ＣＤ２７４、ＣＤ２７６（Ｂ７－Ｈ３）、ＣＤ３０３、ＣＤ３０４、ＣＤ３０９、ＣＤ３２６、４－１ＢＢ、５ＡＣ、５Ｔ４（栄養芽細胞糖タンパク質、ＴＰＢＧ、５Ｔ４、Ｗｎｔ活性化阻害因子１又はＷＡＩＦ１）、腺癌抗原、ＡＧＳ－５、ＡＧＳ－２２Ｍ６、アクチビン受容体様キナーゼ１、ＡＦＰ、ＡＫＡＰ－４、ＡＬＫ、αインテグリン、αｖβ６、アミノペプチダーゼＮ、アミロイドβ、アンドロゲン受容体、アンジオポイエチン２、アンジオポイエチン３、アネキシンＡ１、炭疽菌トキシン防御抗原、抗トランスフェリン受容体、ＡＯＣ３（ＶＡＰ－１）、Ｂ７－Ｈ３、炭疽菌、ＢＡＦＦ（Ｂ－細胞活性化因子）、Ｂ－リンパ腫細胞、ｂｃｒ－ａｂｌ、ボンベシン、ＢＯＲＩＳ、Ｃ５、Ｃ２４２抗原、ＣＡ１２５（炭水化物抗原１２５、ＭＵＣ１６）、ＣＡ－ＩＸ（又はＣＡＩＸ、炭酸脱水酵素９）、ＣＡＬＬＡ、ＣａｎＡｇ、イヌＩＬ３１、炭酸脱水酵素ＩＸ、心筋ミオシン、ＣＣＬ１１（Ｃ－Ｃモチーフケモカイン１１）、ＣＣＲ４（ＣＣケモカイン受容体４型、ＣＤ１９４）、ＣＣＲ５、ＣＤ３Ｅ（イプシロン）、ＣＥＡ（癌胎児性抗原）、ＣＥＡＣＡＭ３、ＣＥＡＣＡＭ５（癌胎児性抗原）、ＣＦＤ（因子Ｄ）、Ｃｈ４Ｄ５、コレシストキニン２（ＣＣＫ２Ｒ）、ＣＬＤＮ１８（クラウディン－１８）、クランピング因子Ａ、ＣＲＩＰＴＯ、ＦＣＳＦ１Ｒ（コロニー刺激因子１受容体、ＣＤ１１５）、ＣＳＦ２（コロニー刺激因子２、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ））、ＣＴＬＡ４（細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４）、ＣＴＡＡ１６．８８腫瘍抗原、ＣＸＣＲ４（ＣＤ１８４）、ＣＸＣケモカイン受容体４型、ｃＡＤＰリボースヒドロラーゼ、Ｃｙｃｌｉｎ Ｂ１、ＣＹＰ１Ｂ１、サイトメガロウイルス、サイトメガロウイルス糖タンパク質Ｂ、ダビガトラン

、ＤＬＬ４（デルタ様リガンド４）、ＤＰＰ４（ジペプチジルペプチダーゼ４）、ＤＲ５（デスレセプター５）、大腸菌志賀毒素２型、ＥＤ－Ｂ、ＥＧＦＬ７（タンパク質７含有ＥＧＦ様ドメイン）、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲＩＩ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、エンドグリン（ＣＤ１０５）、エンドセリンＢ受容体、エンドトキシン、ＥｐＣＡＭ（上皮細胞接着分子）、ＥｐｈＡ２、エピシアリン、ＥＲＢＢ２（上皮成長因子受容体２）、ＥＲＢＢ３、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２ＥＴＳ融合遺伝子）、大腸菌、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、ＦＡＰ（線維芽細胞活性化タンパク質α）、ＦＣＧＲ１、α－フェトプロテイン、フィブリンＩＩ、β鎖、フィブロネクチン外部ドメインＢ、ＦＯＬＲ（葉酸受容体）、葉酸受容体α、葉酸ヒドロラーゼ、Ｆｏｓ関連抗原１、ＲＳウイルスのＦタンパク質、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体、フコシルＧＭ１、ＧＤ２ガングリオシド、Ｇ－２８（細胞表面糖脂質抗原）、ＧＤ３イディオタイプ、ＧｌｏｂｏＨ、グリピカン３、Ｎ－グリコリルノイラミン酸、ＧＭ３、ＧＭＣＳＦ受容体α鎖、成長分化因子８、ＧＰ１００、ＧＰＮＭＢ（膜貫通タンパク質ＮＭＢ）、ＧＵＣＹ２Ｃ（グアニル酸シクラーゼ２Ｃ、グアニル酸シクラーゼＣ（ＧＣ－Ｃ）、腸グアニル酸シクラーゼ、グアニル酸シクラーゼ－Ｃ受容体、熱安定性エンテロトキシン受容体（ｈＳＴＡＲ））、熱ショックタンパク質、血球凝集素、Ｂ型肝炎表面抗原、Ｂ型肝炎ウイルス、ＨＥＲ１（ヒト上皮成長因子受容体１）、ＨＥＲ２、ＨＥＲ２／ｎｅｕ、ＨＥＲ３（ＥＲＢＢ－３）、ＩｇＧ４、ＨＧＦ／ＳＦ（幹細胞増殖因子／細胞分散因子）、ＨＨＧＦＲ、ＨＩＶ－１、ヒストン複合体、ＨＬＡ－ＤＡ（ヒト白血球抗原）、ＨＬＡ－ＤＲ１０、ＨＬＡ－ＤＲＢ、ＨＭＷＭＡＡ、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ＨＮＧＦ、ヒト細胞散乱因子受容体キナーゼ、ＨＰＶ　Ｅ６／Ｅ７、Ｈｓｐ９０、ｈＴＥＲＴ、ＩＣＡＭ－１（細胞間接着分子１）、イディオタイプ、ＩＧＦ１Ｒ（ＩＧＦ－１、インスリン様増殖因子１受容体）、ＩＧＨＥ、ＩＦＮ－γ、インフルエンザ赤血球凝集素、ＩｇＥ、ＩｇＥ　Ｆｃ領域、ＩＧＨＥ、ＩＬ－１、ＩＬ－２受容体（インターロイキン２受容体）、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－６Ｒ（インターロイキン６受容体）、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、Ｌ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１７、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－２０、ＩＬ－２２、ＩＬ－２３、ＩＬ－３１ＲＡ、ＩＬＧＦ２（インスリン様増殖因子２）、インテグリン（α4、$\alpha_{IIIb}\beta_3$、αｖβ３、$\alpha_4\beta_7$、α５β１、α６β４、α７β７、αＩＩβ３、α５β５、αｖβ５）、インターフェロンγ誘導タンパク質、ＩＴＡＧＡ２、ＩＴＧＢ２、ＫＩＲ２Ｄ、ＬＣＫ、Ｌｅ、レグマイン、ルイスＹ抗原、ＬＦＡ－１（リンパ球機能関連抗原１、ＣＤ１１ａ）、ＬＨＲＨ、ＬＩＮＧＯ－１、リポタイコ酸、ＬＩＶ１Ａ、ＬＭＰ２、ＬＴＡ、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、ＭＡＧＥ－１、ＭＡＧＥ－２、ＭＡＧＥ－３、ＭＡＧＥＡ１、ＭＡＧＥＡ３、ＭＡＧＥＡ４、ＭＡＲＴ１、ＭＣＰ－１、ＭＩＦ（マクロファージ遊走阻止因子又はグリコシル化阻害因子（ＧＩＦ））、ＭＳ４Ａ１（膜貫通４ドメインサブファミリーＡメンバー１）、ＭＳＬＮ（メソテリン）、ＭＵＣ１（ムチン１、細胞表面関連（ＭＵＣ１）又はＰｏｌｙｍｏｒｐｈｉｃ　ｅｐｉｔｈｅｌｉａｌ　ｍｕｃｉｎ（ＰＥＭ））、ＭＵＣ１－ＫＬＨ、ＭＵＣ１６（ＣＡ１２５）、ＭＣＰ１（単球走化性タンパク質１）、ＭｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１、ＭＬ－ＩＡＰ、ＭＰＧ、ＭＳ４Ａ１（膜貫通型４ドメインサブファミリーＡ）、ＭＹＣＮ、ミエリン関連糖タンパク質、ミオスタチン、ＮＡ１７、ＮＡＲＰ－１、ＮＣＡ－９０（顆粒球抗原）、Ｎｅｃｔｉｎ－４（ＡＳＧ－２２ＭＥ）、ＮＧＦ、神経アポトーシス制御プロテイナーゼ１、ＮＯＧＯ－Ａ、Ｎｏｔｃｈ受容体、ヌクレオリン、Ｎｅｕ癌遺伝子産物、ＮＹ－ＢＲ－１、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＯＸ－４０、ＯｘＬＤＬ（酸化低密度リポタンパク質）、ＯＹ－ＴＥＳ１、Ｐ２１、ｐ５３非変異体、Ｐ９７、Ｐａｇｅ４、ＰＡＰ、、抗（Ｎ－グリコリルノイラミン酸）のパラトープ、ＰＡＸ３、ＰＡＸ５、ＰＣＳＫ９、ＰＤＣＤ１（ＰＤ－１、プログラムされた細胞死タンパク質１、ＣＤ２７９）、ＰＤＧＦ－Ｒα、（血小板由来成長因子受容体α）、ＰＤＧＦＲ－β、ＰＤＬ－１、ＰＬＡＣ１、ＰＬＡＰ様精巣アルカリホスファターゼ、血小板由来成長因子受容体β、リン酸ナトリウム共輸送体、ＰＭＥＬ１７、ポリシアル酸、プロテイナーゼ３（ＰＲ１）、前立腺癌、ＰＳ（ホスファチジルセリン）、前立腺癌細胞、緑膿菌、ＰＳＭＡ、ＰＳＡ、ＰＳＣＡ、狂犬病ウイルス糖タンパク質、ＲＨＤ（Ｒｈポリペプチド１（ＲｈＰＩ）、ＣＤ２４０）、アカゲザル因子（Ｒｈ

ｅｓｕｓ ｆａｃｔｏｒ）、ＲＡＮＫＬ、ＰｈｏＣ，Ｒａｓ変異体、ＲＧ５５、ＲＯＢＯ４、ＲＳウイルス、ＲＯＮ、肉腫転移ブレイクポイント、ＳＡＲＴ３、スクレロスチン、ＳＬＡＭＦ７（ＳＬＡＭファミリーメンバー７）、セレクチンＰ、ＳＤＣ１（シンデカン１）、ｓＬｅ（ａ）、ソマトメジンＣ、ＳＩＰ（スフィンゴシン－１－ホスフェート）、ソマトスタチン、精子タンパク質１７、ＳＳＸ２、ＳＴＥＡＰ１（前立腺１の６回膜貫通上皮抗原）、ＳＴＥＡＰ２、ＳＴｎ、ＴＡＧ－２２（腫瘍関連糖タンパク質７２）、サバイビン、Ｔ細胞受容体、Ｔ細胞膜貫通タンパク質、ＴＥＭ１（腫瘍上皮マーカー１）、ＴＥＮＢ２、テナスシンＣ（ＴＮ－Ｃ）、ＴＧＦ－α、ＴＧＦ－β（トランスフォーミング増殖因子β）、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２（トランスフォーミング増殖因子β２）、Ｔｉｅ（ＣＤ２０２ｂ）、Ｔｉｅ２、ＴＩＭ－１（ＣＤＸ－０１４）、ＴＮ、ＴＮＦ、ＴＮＦ－α、ＴＮＦＲＳＦ８、ＴＮＦＲＳＦ１０Ｂ（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１０Ｂ）、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１３Ｂ）、ＴＰＢＧ（栄養膜糖タンパク質）、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１（腫瘍壊死アポトーシス誘導リガンド受容体１）、ＴＲＡＩＬＲ２（細胞死受容体５（ＤＲ５））、主要関連カルシウムシグナルトランスデューサー２、ＭＵＣ１の腫瘍特異的グリコシル化、ＴＷＥＡＫ受容体、ＴＹＲＰ１（糖タンパク質７５）、ＴＲＰ－２、チロシナーゼ、ＶＣＡＭ－１（ＣＤ１０６）、ＶＥＧＦ、ＶＥＧＦ－Ａ、ＶＥＧＦ－２（ＣＤ３０９）、ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ２、又はビメンチン、ＷＴ１、ＸＡＧＥ１、又は任意のインスリン成長因子受容体を発現する細胞、又は任意の上皮増殖因子受容体。

【０１５８】

別の特定の実施形態において、本発明の連結体を介した細胞結合リガンド－薬物共役体は、癌の治療に用いられる。かかる癌には、これらに限定されるものではないが、副腎皮質癌、肛門癌、膀胱癌、脳腫瘍（成人、脳幹グリオーマ、子供、小脳星状細胞腫、脳星状細胞腫、上衣腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉性及び松果体腫瘍、視覚路及び視床下部膠腫）、乳癌、カルチノイド腫瘍、胃腸、原発不明癌腫、子宮頸癌腫、大腸癌腫、子宮内膜癌、食道癌、肝外胆管癌、ユーイング・ファミリー腫瘍（ＰＮＥＴ）、頭蓋外悪性胚細胞腫瘍、眼癌、眼内黒色腫、胆嚢癌、胃癌（胃）、胚細胞腫瘍、性腺外、妊娠栄養膜腫瘍、頭頸部癌、下咽頭癌、膵島細胞癌種、腎臓癌（腎細胞癌）、喉頭癌腫、白血病（急性リンパ芽球性、急性骨髄性、慢性リンパ性、慢性骨髄性、毛様細胞）、口唇及び口腔癌、肝臓癌、肺癌（非小細胞、小細胞、リンパ腫（ＡＩＤＳ関連、中枢神経系、皮膚Ｔ細胞、ホジキン病、非ホジキン病、悪性中皮腫、黒色腫、メルケル細胞癌腫、原発不明の転移性扁平首癌、多発性骨髄腫及びその他の形質細胞腫瘍、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄増殖症候群、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、口腔癌、咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌（上皮、生殖細胞腫瘍、低悪性ポテンシャル腫瘍）、膵臓癌（外分泌腺、膵島細胞癌）、副鼻腔および鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、褐色細胞腫癌、下垂体癌、形質細胞腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、直腸癌、腎細胞癌（腎癌）、腎盂及び尿管(移行細胞)、唾液腺癌、セザリー症候群、皮膚癌、皮膚癌（皮膚様Ｔ細胞リンパ腫、カポジ肉腫、黒色腫）、小腸癌、軟部組織肉腫、胃癌、精巣癌、胸腺腫（悪性）、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌（肉腫）、子供の異常な癌、膣癌、外陰癌、ウィルムス腫瘍が含まれる。

【０１５９】

別の特定の実施例において、本発明の架橋連結体を介した細胞結合分子－薬物共役体は、その成分と方法によって、自己免疫疾患の治療又は予防に用いることができる。該自己免疫疾患には、これらに限定されないが、自己免疫性胃酸欠乏慢性活動性肝炎、急性散在性脳脊髄炎、急性出血性白質脳炎、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、強直性脊椎炎、アンチ－ＧＭＢ／ＴＢＭ腎炎、抗リン脂質症候群、抗シンセターゼ症候群、関節炎、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、自己免疫性心筋症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性リンパ球増殖症候群、自己免疫性末梢神経系疾患、自己免疫性膵炎、複数の自己免疫性内分泌障害Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ型、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、自己免疫性ブドウ膜炎、バーロー病／バーロー同心性

硬化症、ベーチェット病、Ｂｅｒｇｅｒ病、Ｂｉｃｋｅｒｓｔａｆｆ脳炎、Ｂｌａｕ症候群、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病、シャーガス病、慢性疲労性免疫機能障害症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、慢性再発性多病巣性骨髄炎、慢性ライム病、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性肉芽腫性血管炎、瘢痕性類天疱瘡、セリアック病、コーガン症候群、寒冷凝集素症、補体成分Ｃ２欠損症、頭部動脈炎、クレスト症候群、クローン病（特発性炎症性腸疾患）、クッシング症候群、皮膚白血球破砕性血管炎、悪性萎縮性丘疹症、有痛脂肪症、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、1型糖尿病、びまん性皮膚強皮症、心筋梗塞症、円板状紅斑性狼瘡、湿疹、子宮内膜症、付着部炎関連関節炎、好酸球性筋膜炎、後天性表皮水疱症、結節性紅斑、特発性混合クリオグロブリン血症、エバンス症候群、進行性骨化性線維形成異常症、線維筋痛症、線維筋炎、線維化性肺胞隔炎、胃炎、消化管類天疱瘡、巨細胞性動脈炎、腎球体腎炎、グッドパスチャー症候群、バセドウ病、ギラン・バレー症候群、橋本脳症、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、アレルギー性紫斑病、妊娠性疱疹、化膿性汗腺炎、ヒューズ症候群（抗リン脂質抗体症候群）、低ガンマグロブリン血症、特発性炎症性脱髄疾患、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病（自己免疫性血小板減少性紫斑病）、ＩｇＡ腎症（Ｂｅｒｇｅｒ病）、封入体筋炎、炎症性脱髄性多発性神経障害、間質性膀胱炎、過敏性腸症候群、若年性特発性関節炎、若年性関節リウマチ、皮膚粘膜リンパ節症候群、ランバート・イートン筋無力症候群、白血球破壊性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、リニアＩｇＡ疾患（ＬＡＤ）、ルー・ゲーリッグ病（筋萎縮性側索硬化症）、狼瘡様肝炎、紅斑性狼瘡、ブラウ症候群、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、ミラー・フィッシャー症候群、混合結合組織病、強皮症、ミュシャ－ヤコブ病、マックル・ウェルズ症候群、多発性骨髄腫、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、視神経脊髄炎（デビック病）、神経性筋、眼瘢痕性類天疱瘡、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、パンダ症候群（合併連鎖球菌感染症の児童自己免疫神経精神障害）、腫瘍小脳変性症、発作性夜間血色素尿症、パリー・ロンベルク症候群、パーソネージ-ジョージア症候群、扁平部炎症、天疱瘡、尋常性天疱瘡、悪性貧血、静脈周囲性脳脊髄炎、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、進行性炎症性神経障害、乾癬、乾癬性関節炎、壊疽性膿皮症、純赤血球無形成性貧血、ラスムッセン脳炎、レイノー病、再発性多発性軟骨炎、ライター症候群、下肢静止不能症候群、後腹膜線維症、関節リウマチ、リウマチ熱、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、シェーグレン症候群、脊椎関節症、粘着性血症候群、スティル病、スティッフマン症候群はだ、亜急性細菌性心内膜炎、スザック症候群、急性熱性好中球皮膚病、シデナム舞踏病、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎（巨細胞性動脈炎）、トロサ・ハント症候群、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎（特発性炎症性腸疾患）、未分化結合組織病、未分化脊椎関節症、血管炎、白斑、ウェゲナー肉芽腫症、ウィルソン症候群、ウェストコット－アルドリッチ症候群が含まれる。

【０１６０】

別の特定の実施形態において、自己免疫疾患の治療又は予防のための本発明の架橋連結体を介して共役するのに使用される結合分子には、これらに限定されないが、抗エラスチン抗体；Ａｂｙｓ抗上皮細胞抗体；抗基底膜のＩＶ型コラーゲンタンパク質抗体；抗核抗体；抗二本鎖ＤＮＡ抗体、抗一本鎖ＤＮＡ抗体、抗カルジオリピン抗体ＩｇＭ、ＩｇＧ；抗セリアック抗体；抗リン脂質抗体ＩｇＫ、ＩｇＧ；抗ＳＭ抗体；抗ミトコンドリア抗体；甲状腺抗体；微粒体抗体、Ｔ細胞抗体；チログロブリン抗体、抗強皮症－７０抗体（ＡｎｔｉＳＣＬ－７０）；抗ジョー抗体（Ａｎｔｉ－Ｊｏ）、抗Ｕ１ＲＮＰ抗体（Ａｎｔｉ－Ｕ１ＲＮＰ）；抗Ｌａ／ＳＳＢ抗体；抗ＳＳＡ抗体；抗ＳＳＢ抗体；抗壁細胞抗体；抗ヒストン抗体；抗ＲＮＰ抗体；Ｃ－ＡＮＣＡ；Ｐ－ＡＮＣＡ；抗セントロメア抗体；抗フィブリン抗体、抗ＧＢＭ抗体、抗ガングリオシド抗体；抗デスモソーム糖タンパク質３コア抗体（ａｎｔｉ－Ｄｅｓｍｏｇｅｉｎ３）；抗ｐ６２抗体；抗ｓｐ１００抗体；抗ミトコンドリア（Ｍ２）抗体；リウマチ因子抗体；抗ＭＣＶ抗体；抗トポイソメラーゼ抗体；抗好中球細胞質（ｃＡＮＣＡ）抗体が含まれる。

【０１６１】
いくつかの好ましい実施形態において、本発明の共役体に用いる結合分子は、自己免疫疾患に関連する活性化リンパ球によって発現された受容体又は受容体複合体と結合することができる。受容体又は受容体複合体は、例えば、免疫グロブリン遺伝子スーパーファミリーのメンバー（例えば、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２８、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ５６、ＣＤ７０、ＣＤ７９、ＣＤ９０、ＣＤ１２５、ＣＤ１４７、ＣＤ１５２／ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、又はＩＣＯＳ）、ＴＮＦ受容体スーパーファミリー（例えば、ＣＤ２７、ＣＤ４０、ＣＤ９５／Ｆａｓ、ＣＤ１３４／ＯＸ４０、ＣＤ１３７／４－１ＢＢ、ＩＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦＲ－２、ＲＡＮＫ、ＴＡＣＩ、ＢＣＭＡ、オステオプロテゲリン、Ａｐｏ２／ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＴＲＡＩＬ－Ｒ３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ４、及びＡＰＯ－３）、インテグリン、サイトカイン受容体、ケモカイン受容体、主要組織適合性タンパク質、レクチン（Ｃ型、Ｓ型、若しくはＩ型）、又は補体調節タンパク質が挙げられる。

【０１６２】
別の具体的な実施形態において、ウイルス抗原又は細菌抗原に対して免疫特異性を有する有用な結合体は、ヒト化又はヒトモノクローナル抗体である。本文で用いられている用語の「ウイルス抗原」には、免疫応答を誘発し得る如何なるウイルスペプチド、ポリペプチドタンパク質（例えば、ＨＩＶｇｐ１２０，ＨＩＶｎｅｆ，ＲＳＶ　Ｆ糖タンパク質、インフルエンザウイルスノイラミニダーゼ、インフルエンザウイルス血球凝集素、ＨＴＬＶｔａｘ、単純ヘルペスウイルス糖タンパク質（例えば、ｇＢ、ｇＣ、ｇＤ及びｇＥ）、及びＢ型肝炎表面抗原）が含まれるが、これらに限定されない。本文に用いられている用語の「細菌抗原」には、免疫応答を誘発し得る如何なる微生物ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、糖類、多糖、又は脂質分子（例えば、細菌、真菌、病原性原生動物、酵母ポリペプチド（例えば、ＬＰＳ及び５／８））が含まれるが、これらに限定されない。ウイルス又は細菌感染症の治療に有用なI型抗体には、パリビズマブ（ＲＶＳ感染の治療に用いられヒト化抗呼吸器合胞体ウイルスモノクローナル抗体）、ＰＲＯ５４２（ＨＩＶ感染の治療に用いるＣＤ４融合抗体）、Ｏｓｔａｖｉｒ（Ｂ型肝炎ウイルスの治療に用いるヒト抗体）、ＰＲＯＴＶＩＲ（サイトメガロウイルスの治療に用いるヒト化抗体ＩｇＧ１抗体）、抗ＬＰＳ抗体が含まれるが、これらに限定されない。

【０１６３】
本発明の架橋連結体を介した細胞結合分子－薬物共役体は、伝染性疾患の治療に用いることができる。該伝染性疾患は、アシネトバクター感染症、放線菌症、アフリカ眠り病（アフリカトリパノソーマ症）、エイズ（後天性免疫不全症候群）、アメーバ症、アナプラズマ、炭疽菌、細菌結核感染、アルゼンチン出血熱、回虫症、アスペルギルス症、アストロウイルス感染症、バベシア症、セレウス菌感染症、細菌性肺炎、細菌性膣炎、バクテロイデス感染、バランチジウム症、ベイリー線虫回虫感染症、ＢＫウイルス感染、黒色砂毛、ブラストシスホミニス感染症、ブラストミセス、ボリビア出血熱、ボレリア感染症、ボツリヌス中毒（及び乳児ボツリヌス症）、ブラジル出血熱、ブルセラ症、バークホルデリア感染症、ブルーリ潰瘍、感染カリシウイルス（ノロウイルス、サポウイルス）、カンピロバクター感染症、カンジダ感染症（カンジダ症、鵞口瘡）、キャット・スクラッチ病、蜂巣炎、シャーガス病（アメリカトリパノソーマ症）、軟性下疳、水痘、衣原体、肺炎衣原体感染、霍乱、着色真菌症、肝吸虫病、クロストリジウム・ディフィシル感染症、コクシジオイデス症、コロラドダニ熱、風邪（急性ウイルス性鼻咽頭炎、急性鼻炎）、クロイツフェルト・ヤコブ病、クリミアーコンゴ出血熱、クリプトコッカス、クリプトスポリジウム、皮膚幼虫移行、シクロスポラ感染症、嚢虫症、サイトメガロウイルス感染、デング熱、二核アメーバ症、ジフテリア、裂頭条虫症、メジナ虫症、エボラ出血熱、包虫症、エールリヒア症、蟯虫（蟯虫感染症）、腸球菌感染症、エンテロウイルス感染症、発疹チフス、伝染性紅斑（第五病）、子供急性発疹、肥大吸虫症、片吸虫病、致死性家族性不眠症、フィラリア症、ウェルシュ菌によって引き起こされる食中毒、非寄生アメーバ感染症、フゾバクテリウム感染症、ガス壊疽（クロストリジウム筋壊死）、ジオトリクム症、ゲル

ストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、ランブル鞭毛虫症、鼻疽、顎口虫症、淋病、胂径部肉芽腫(ドノヴァン症)、Ａ群連鎖球菌感染症、Ｂ群連鎖球菌感染症、インフルエンザ菌感染症、手足口病（ＨＦＭＤ）、ハンタウイルス肺症候群、ヘリコバクターピロリ感染、溶血性尿毒症症候群、腎症候性出血熱、Ａ型肝炎、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、Ｄ型肝炎、Ｅ型肝炎、単純ヘルペス、ヒストプラスマ症、鉤虫感染、人間バルカンウイルス感染、人間エールリヒア症エバンス、ヒト顆粒球アナプラズマ症、ヒトメタニューモウイルス感染症、ヒト単球性エー．リキア症、ヒト乳頭腫ウイルス感染、ヒトパラインフルエンザウイルス感染、小形条虫症、インフルエンザ、イソスポーラ症、川崎病、単核（球）症、キム菌感染、クールー、ラッサ熱、レジオネラ症（在郷軍人症）、レジオネラ症（ポンティアック熱）、リーシュマニア症、ハンセン病、レプトスピラ症、リステリア症、ライム病（ライムボレリア）、リンパフィラリア症（象皮病）、リンパ球性脈絡髄膜炎、マラリア、マールブルグ出血熱、麻疹、類鼻疽（ホイットモア病）、髄膜炎、髄膜炎菌性疾患、メタゴニムス症、微胞子虫症、伝染性軟属腫、流行性耳下腺炎、発疹チフス（風土病発疹チフス）、マイコプラズマ肺炎、菌腫、ハエ病、新生児結膜炎（新生児眼炎）、クロイツフェルト・ヤコブ病（ｖＣＪＤ，ｎｖＣＪＤ）、ノカルジア症、オンコセルカ症（失明性のフィラリア症）、副コクシジオイデス症（南米ブラストミセス）、肺吸虫症、パスツレラ病、アタマジラミ（アタマジラミ）、ボディシラミ病（ボディシラミ）、ケジラミ病（ケジラミ、Ｃｒａｒｂ ｉｃｅ）、骨盤内炎症性疾患、百日咳（Ｗｏｏｐｉｎｇ ｃｏｕｇｈ）、疫病、肺炎球菌感染症、カリニ肺炎、肺炎、ポリオ、プレボテラ感染症、ＰＡＭＥ、進行性多巣性白質脳症、オウム病、Ｑ熱、狂犬病、ラット咬傷発熱、呼吸器合胞体ウイルス感染、ライノウイルス感染、リケッチア感染症、リケッチア、リフトバレー熱、ロッキー山紅斑熱、ロタウイルス感染症、風疹、サルモネラ症、ＳＡＲＳ（重症急性呼吸器症候群）、疥癬、住血吸虫症、敗血症、下痢（赤痢）、帯状疱疹（Ｈｅｒｐｅｓ ｚｏｓｔｅｒ）、天然痘、スポロトリクム、ブドウ球菌食中毒、ブドウ球菌感染、線虫、梅毒、条虫症、破傷風（開口障害）、白癬性毛瘡（Ｂａｒｂｅｒ’ｓ ｉｔｃｈ）、手部白癬、黒色ひこう疹、足部白癬、爪白癬、癜風、トキソカラ症（眼幼虫移行症）、トキソカラ症（内臓幼虫移行症）、トキソプラズマ症、旋毛虫、トリコモナス症、クリプトビオシス（鞭虫感染症）、肺結核症、野兎病、尿素分解尿素マイコプラズマ感染、ベネズエラウマ脳炎、ベネズエラ出血熱、ウイルス性肺炎、ウエストナイル熱、白髪根粒菌病、偽結核菌感染症、エルシニア症、黄熱病、接合菌症を含むが、これらに限定されない。

【０１６４】

細胞結合分子、好ましくは、本願に記載された病原性株に対する抗体であり、該病原性株には、アシネトバクター・バウマニ、アクチオマイセス・イスラエリー、アクチノマイセス・オドントリチカス（Ａｃｔｉｎｏｍｙｃｅｓ ｏｄｏｎｔｏｌｙｔｉｃｕｓ）、プロピオニバクテリウム・プロピオニカス、トリパノソーマ・ブルーセイ、ＨＩＶ（ヒト免疫不全ウイルス）、赤痢アメーバ、アナプラズマ属、炭疽菌、メチルスヘモリティクム（Ａｒｃａｎｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｍ）、フニンウイルス、回虫、アスペルギルス、アストロウイルス科、バベシア属、セレウス菌細菌属、マルチプル・バクテリア、バクテロイデス属、結腸ポーチ繊毛虫、ベイリー回虫線虫属、ＢＫウイルス、ピエドライア・ホルタエ（Ｐｉｅｄｒａｉａｈｏｒｔａｅ）、ブラストシスティス・ホミニス、皮炎芽生菌病、マクポ・ウイルス、ボレリア属、ボツリヌス菌、サビア、ブルセラ属、通常バークホルデリア・セパシア及び他のバークホルデリア種、マイコバクテリウム・ウルセランス、カリシウイルス科ファミリー、カンピロバクター菌、通常カンジダ・アルビカンス及び他のカンジダ種、バルトネラ・ヘンセラ菌（英：Ｂａｒｔｏｎｅｌｌａ ｈｅｎｓｅｌａｅ）、Ａ群連鎖球菌及びブドウ球菌、クルーズトリパノソーマ、軟性下疳菌、水痘帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）、クラミジア・トラコマチス、クラミジア・ニューモニエ、コレラ菌、フォンセカエ・ペドロソイ、肝吸虫症、クロストリジウム・ディフィシレ、コクシジオイデス・イミティス、コクシジオイデス・ポサダシ、コロラドダニ熱ウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、クロイツフェルト・ヤコブ病・プリオン、クリミア－コンゴ出血熱ウイルス、クリプトコックス・ネオフォルマンス、クリプトスポ

リジウム属、猫鉤虫、共寄生虫、シクロスポラ、有鉤条虫、サイトメガロウイルス、デング熱ウイルス（ＤＥＮ－１、ＤＥＮ－２、ＤＥＮ－３及びＤＥＮ－４）－フラビウイルス、双核アメーバ、コリネバクテリウム・ジフテリア、裂頭条虫属、メジナ虫（Ｄｒａｃｕｎｃｕｌｕｓｍｅｄｉｎｅｎｓｉｓ）、エボラウイルス、エキノコックス属、エーリキア属、蟯虫、エンテロコッカス属、エンテロウイルス属、発疹チフス・リケッチア、パルボウイルスＢ１９、ヒトヘルペスウイルス６型、ヒトヘルペスウイルス７型、肥大吸虫、肝蛭及び巨大肝蛭、ＦＦＩプリオン、フィラリアヘッド上科、ウェルシュ菌、フソバクテリウム、ウェルシュ菌、他のクロストリジウム属、ゲオトリクムカンジドウム、ＧＳＳプリオン、ランブル鞭毛虫（Ｇｉａｒｄｉａ　ｌａｍｂｌｉａ）、バークホルデリア鼻疽菌、顎口顎線虫、剛棘顎口虫、淋菌、肉芽腫菌、化膿連鎖球菌、ストレプトコッカス・アガラクティエ、インフルエンザ菌、腸内ウイルス、ほとんどのコクサッキーA型ウイルス、腸内ウイルス７１型、シンノンブルウイルス、ヘリコバクター・ピロリ、大腸菌Ｏ１５８：Ｈ７、ブニヤウイルス科、Ａ型肝炎ウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｄ型肝炎ウイルス、Ｅ型肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス１型、単純ヘルペスウイルス２型、ヒストプラスマ・カプスラーツム、十二指腸鉤虫、アメリカ鉤虫、インフルエンザ菌、ボカ人間ウイルス、エーリキア・エウィンギ（Ｅｈｒｌｉｃｈｉａ　ｅｗｉｎｇｉｉ）、アナプラズマ・ファゴサイトフィルム、ヒトメタニューモウイルス、エールリッヒア・シャフェンシス、ヒトパピローマウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス、矮小条虫、縮小条虫、エプスタイン・バー・ウイルス、オルトミクソウイルス科、イソスポーラ・ベリ（Ｉｓｏｓｐｏｒａ　ｂｅｌｌｉ）、キンゲラ・キンゲ（Ｋｉｎｇｅｌｌａ　ｋｉｎｇａｅ）、肺炎桿菌、クレブシエラオツェーナ、クレブシエラリノシェレロモーティス（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａｒｈｉｎｏｓｃｌｅｒｏｍｏｔｉｓ）、クーループリオン、ラッサ熱ウイルス、レジオネラ・ニューモフィラ、レジオネラ・ニューモフィラ、リーシュマニア、ハンセン菌とマイコバクテリウム・レプロマトーシス（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｌｅｐｒｏｍａｔｏｓｉｓ）、レプトスピラ属、リステリア菌、ボレリア病及び他のボレリア種、バンクロフト糸状虫及びマレー糸状虫、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（ＬＣＭＶ）、プラスモジウム属（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍｇｅｎｕｓ）、マールブルグウイルス、麻疹ウイルス、偽鼻疽菌（Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ　ｐｓｅｕｄｏｍａｌｌｅｉ）、髄膜炎菌、横川吸虫、微胞子虫門、伝染性軟属腫ウイルス（ＭＣＶ）、ムンプスウイルス、リケッチア・チフィ、マイコプラズマ・ニューモニエ、種々の細菌（アクチノミセトーマ）及び真菌（真菌性菌腫）、寄生ハエの幼虫の双翅目、クラミジア・トラコマチスや淋菌、ｖＣＪＤプリオン、ノカルジア・アステロイデス及び他のノカルジア種、回旋糸状虫、ブラジルブラストミセス、肺吸虫およびその他の肺吸虫属、パスツレラ属、アタマジラミ、コロモジラミ、フチルス・プビス（Ｐｈｔｈｉｒｕｓｐｕｂｉｓ）、百日咳菌、ペスト菌、肺炎球菌、ニューモシスチス嚢虫症、ポリオウイルス、プレボテラ属、ネグレリアのアメーバ、ＪＣウイルス、オウム病クラミジア、コクシエラ・バーネッティ、狂犬病ウイルス、ビーズチェーン大腸菌及びラット咬傷発熱スピロヘータ、呼吸器ＲＳウイルス、リノスポリジウム・セーベリ、ライノウイルス、リケッチア属、リケッチアダニ、リフトバレー熱ウイルス、ロッキー山紅斑熱リケッチア、ロタウイルス、風疹ウイルス、サルモネラ属、非定型肺炎コロナウイルス、疥癬ダニ、住血吸虫属、赤痢菌、水痘帯状疱疹ウイルス、大痘瘡又は小痘瘡、スポロトリックス・シェンキー、ブドウ球菌属、黄色ブドウ球菌、化膿連鎖球菌、糞線虫、梅毒スピロヘータ、条虫属、破傷風菌、白癬、トリコフィトン・トンズランス、白癬、エピデルモフィトン・フロッコースム、紅色白癬菌及び毛瘡白癬菌、紅色白癬菌、ホルテア・ウェルネッキ、白癬、マラセチア属、イヌ回虫や猫回虫、トキソプラズマ、旋毛虫、膣トリコモナス、鞭虫、結核菌、トゥーラホットフランシス細菌、ウレアプラズマ・ウレアリティカム、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、コレラ菌、グアナリトウイルス、西ナイルウイルス、白髪胞子菌、仮性結核菌、腸炎エルシニア、黄熱病ウイルス、ケカビ目（ムコール症）と昆虫メッシュカビ（エントモフトラ症）、緑膿菌、カンピロバクター胎児（ビブリオ）、アエロモナス細菌、エドワードシエラ属.タルダ、ペスト菌、志賀赤痢菌、赤痢菌、赤痢ソンネ、ネズミチフス菌、トレポネーマ・ペルテ

ヌエ、トレポネーマカラテネウム、フェンセンブルグドルフェリ、ボレリア・ブルグドルフェリ、レプトスピラ出血性黄疸、ニューモシスチスカリニ、ウシ流産菌、ブタ流産菌、マルタ熱菌、マイコプラズマ属、発疹チフスリケッチア、リケッチアツツツガムシ、クラミジア属、病原性真菌（アスペルギルス・フミガーツス、カンジダ・アルビカンス、ヒストプラスマカプスラーツム）；原虫（赤痢アメーバ、膣トリコモナス、人トリコモナス、トリパノソーマガンビエンス、ローデシアトリパノソーマ、ドノバンリーシュマニア、リーシュマニア熱帯、リーシュマニアブラジル、ニューモシスチスカリニ肺炎、三日熱マラリア原虫、熱帯熱マラリア原虫、悪性マラリア）；又は蠕虫（日本住血吸虫、マンソン住血吸虫、ビルハルツ住血吸虫と鉤虫）が含まれるが、これらに限定されない。

【０１６５】

ウイルス性疾患の治療のために本発明で用いられる細胞結合リガンドとしての他の抗体は、これらに限定されないが、病原性ウイルス抗原に対する抗体が含まれ、該病原性ウイルスの例示として、これらに限定されないが、ポックスウイルス科（Ｐｏｘｙｉｒｉｄａｅ）、ヘルペスウイルス科、アデノウイルス科、パポバウイルス科、エンテロウイルス科、ピコルナウイルス科、パルボウイルス科、レオウイルス科、レトロウイルス科、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、流行性耳下腺炎、麻疹、呼吸器合胞体ウイルス、風疹、アルボウイルス、ラブドウイルス、アレナウイルス科、非Ａ／非Ｂ型肝炎ウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、ロタウイルス、腫瘍ウイルス［例えば、ＨＢＶ（肝細胞癌）、ＨＰＶ（子宮頸癌、肛門癌）、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス（カポジ肉腫）、ＥＢウイルス（鼻咽頭癌、バーキットリンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫）、ＭＣＰｙＶ（メルケル細胞癌）、ＳＶ４０（シミアンウイルス４０）、ＨＣＶ（肝細胞癌）、ＨＴＬＶ－Ｉ（成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫）］；ウイルスによって引き起こされる免疫疾患：［例えば、ヒト免疫不全ウイルス（ＡＩＤＳ）］、ＣＮＳウイルス：［例えば、ＪＣＶ（進行性多巣性白質脳症）、ＭｅＶ（亜急性硬化性全脳炎）、ＬＣＶ（リンパ球性脈絡髄膜炎）、アルボウイルス脳炎、オルトミクソウイルスウイルス科（推定）（嗜眠性脳炎）、ＲＶ（狂犬病）、水疱性口内炎、ヘルペスウイルス性髄膜炎、ラムゼイ・ハント症候群ＩＩ型；ポリオウイルス（急性灰白髄炎、ポリオ後症候群）、ＨＴＬＶ－Ｉ（熱帯性痙性麻痺）］；サイトメガロウイルス（ＣＭＶ網膜炎、ＨＳＶ（ヘルペス性角膜炎））；心血管病ウイルス［例えばＣＢＶ（心膜炎、心筋炎）］；呼吸器系／急性鼻咽頭炎／ウイルス性肺炎：［ＥＢウイルス（ＥＢＶ感染症／伝染性単核球症）、サイトメガロウイルス、ＳＡＲＳコロナウイルス（重症急性呼吸器系症候群）、オルトミクソウイルスウイルス科：インフルエンザウイルスＡ／Ｂ／Ｃ（インフルエンザ／鳥インフルエンザ）、パラミクソウイルス：ヒトパラインフルエンザウイルス（パラインフルエンザ）、ＲＳＶ（ヒト呼吸器合胞体ウイルス）、ｈＭＰＶ］；消化系ウイルス［ＭｕＶ（流行性耳下腺炎）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ性食道炎）；アデノウイルス（アデノウイルス感染）；ロタウイルス、ノロウイルス、アストロウイルス、コロナウイルス、ＨＢＶ（Ｂ型肝炎ウイルス）、ＣＢＶ、ＨＡＶ（Ａ型肝炎ウイルス）、ＨＣＶ（Ｃ型肝炎ウイルス）、ＨＤＶ（Ｄ型肝炎ウイルス）、ＨＥＶ（Ｅ型肝炎ウイルス）、ＨＧＶ（Ｇ型肝炎ウイルス）］；泌尿生殖器系ウイルス［例えば、ＢＫウイルス、ＭｕＶ（流行性耳下腺炎）］が含まれる。

【０１６６】

更なる目的によれば、本願発明は、本願発明の架橋共役体を介した共役体及び薬学的に受け入れられる担体、希釈剤、又は賦形剤を共に含む、癌、感染症、又は自己免疫疾患を治療するための医薬組成物にも関する。癌、感染症、及び自己免疫疾患を治療するための方法は、インビトロ（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）、インビボ（ｉｎ　ｖｉｖｏ）又はエクスビボ（ｅｘ　ｖｉｖｏ）で実行することができる。インビトロ療法の例としては、目標抗原を発現しない望ましい変異体以外の全ての細胞を死滅させるため、又は所望でない抗原を表現する変異体を死滅させるための細胞培養処理を含む。エクスビボ療法の例としては、移植（ＨＳＣＴ）の実行に先立って造血幹細胞（ＨＳＣ）を処理し、患部又は悪性細胞を殺すために、これを同一患者の体内へ戻すことを含む。例えば、癌及び自己免疫疾患の治療

における自家移植に先立って、骨髄から癌細胞又はリンパ球細胞を除去するための、又は移植片対宿主病を防ぐために、移植に先立って、同種異系の骨髄又は組織からＴ細胞及び他のリンパ細胞を除去するための臨床的エキソビボ処理は、以下により実施することができる。患者又は他の個体から骨髄細胞を獲得した後、濃度範囲が約１ｐＭ～０．１ｍＭとなるように、本願発明の共役体を加えた血清含有培地で、３７℃で３０分間～約４８時間培養する。的確な濃度条件及び培養時間（＝用量）は、経験豊富な臨床医によって容易に決められる。培養終了後、骨髄細胞を血清含有培地で洗浄し、静脈内注射等の既知の方法によって人体へ戻す。骨髄細胞の獲得及び再注入治療の間に、患者が他の治療（例えば、廃絶化学療法又は全身照射）を受けている場合、処理後の骨髄細胞は、標準的な医療装置を用いた液体窒素により冷凍保存される。

【０１６７】

インビボ臨床適用において、本発明の連結体を介した共役体は、溶液の形式又は注射のために滅菌水に再溶解することができる凍結乾燥固体の形式で提供されている。適切な共役体の投与方法の例は下記のとおりである。８～２０週間にわたって、共役体を静脈ボーラス投与する。ボーラス投与量を５０～５００ｍＬの生理食塩液に溶解させ、生理食塩液にヒト血清アルブミンを加えることができる（例えば、０．５～５ｍｌの濃縮ヒト血清アルブミン溶液を１００ｍｇ／ｍｌ）。薬剤投与量は約５０μｇ～２０ｍｇ／ｋｇ体重・週であり、静脈注射（毎回の注射量が１０μｇ～２００ｍｇ／ｋｇの範囲）である。４～２０週間の治療が終了後、患者は、第２のコースの治療を受け入れることができる。投与経路、賦形剤、希釈剤、投与量、治療期間を含め、詳細な治療方法は、経験ある外科医によって決定することができる。

【０１６８】

インビボ又はエクスビボ法によって細胞群を選択的に死滅させることにより疾患を治療する例としては、いずれかの種類の癌、自己免疫疾患、移植拒絶反応、及び感染症（ウイルス、細菌又は寄生虫を含む）がある。

【０１６９】

複数の要素に起因して、理想の生物学効果に必要な共役薬物の量は異なる。これら要素は、化合物の性質、有効性及び共役薬物の生物利用度、疾患の類型、患者の人種、患者の病的状態、並びに投与経路を含み、これらの要素を共同して、投与スケジュール及び投与経路が決定される。

【０１７０】

一般論として、本発明の連結体を介した共役体は、０．１～１０％ｗ／ｖの濃度で該共役体を含むように、生理的緩衝液に溶解した非経口投与のための製剤であってもよい。典型的な用量の範囲は、１日あたり１μｇ／ｋｇ体重～０．１ｇ／ｋｇ体重であり、好ましい用量の範囲は、１日あたり０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～２０ｍｇ／ｋｇ体重か、或いは児童用量と等価量である。好ましい薬物投与量は、例えば、疾患又は障害の進行の型及び程度、個々の患者の全体的な健康状態、選択された薬物の相対的な生物学的活性、化合物の剤形、投与様式（静脈内、筋肉内、又はその他）、選択された投与様式における薬物の薬物動態学的特性、並びに投与速度（単回注射又は連続注入）及び投与スケジュール（一定時間内に投与の頻度）等の変数に適切に依存する。

【０１７１】

本発明の連結体を介した共役体は、単位剤量で投与することもでき、ここで、「単位剤量」とは、一人の患者に投与される一回の用量を意味し、簡単で便利な包装とするで使用することができ、活性な共役体自体又は後述の薬学的に許容される組成物として物理的及び化学的に安定な単位剤量を維持している。そのため、典型的な一日／一週／二週／月投与量の範囲は、０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ体重である。一般的なガイダンスによれば、単位剤量は、１日、１週間、２週間、又は１月あたり１～３０００ｍｇの範囲である。単位剤量として好ましくは、１ｍｇ～５００ｍｇを週１～４回投与することであり、更に好ましくは、１ｍｇ～１００ｍｇを週１回投与することである。ここで与えられた共役体は、１種以上の薬学的に許容される賦形剤を医薬組成物に添加することによって調製するこ

とができる。単位剤量の薬剤は、経口投与のために、錠剤、単純カプセル又は軟カプセルとして；鼻腔内投与のために、粉末、点鼻剤、又はエアロゾルとして；あるいは、皮膚投与のために、例えば軟膏、クリーム、ローション、ゲル、又はスプレー又は皮膚パッチとして投与されることができる。

【０１７２】

薬物／細胞傷害剤

【０１７３】

本発明において細胞結合分子と共役することができる薬物は、細胞傷害剤を含む小分子薬物であり、直接又は修飾後に細胞結合分子に連結することができる。ここで、「小分子薬物」は、分子量が例えば１００～２５００、より好ましくは１２０～１５００でもよい有機、無機又は有機金属化合物が広く用いられる。小分子薬物のより良い定義について、ＷＯ０５０５８３６７Ａ２及び米国特許第４，９５６，３０３号、並びに他の文献を参考することができ、これらはその全体が参照として組み込まれる。上記薬物には、既知の薬物及び薬物になる可能性のあるものが含まれる。

【０１７４】

既知の薬物は、下記のものを含むが、これらに限定されない。

【０１７５】

ａ）アルキル化剤：ナイトロジェンマスタード：クロラムブシル、クロルナファジン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキサイド、マンノムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ミトラクトール、ピポブロマン、ノベンビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、チオテパ、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ＣＣ－１０６５（アドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシンの合成類縁体を含む。）；デュオカルマイシン（合成類縁体、ＫＷ－２１８９及びＣＢＩ－ＴＭＩを含む。）；ベンゾジアゼピン二量体（ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）又はトマイマイシン、インドリノベンゾジアゼピン類、イミダゾベンゾチアヂアゼピン類、又はオキサゾリジノベンゾジアゼピン類の二量体から選択される。）；ニトロソ尿素化合物：（カルムスチン、ロムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン）；アルキルスルホネート：（ブスルファン、トレオスルファン、イムプロスルファン及びピポスルファン）；トリアゼン（ダカルバジン）；白金含有化合物：（カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン）；アジリジン類、ベンゾドパ、カルボクオン、メツレドパ及びウレドパ；エチレンイミン類、並びにアルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミン、及びトリメチロロメラミンを含むメチラメラミン類等；

ｂ）植物アルカロイド：ビンカアルカロイド類：（ビンクリスチン，ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ナベルビン）；タキソイド類：（パクリタキセル、ドセタキセル）及びこれらの類縁体、メイタンシノイド類（ＤＭ１、ＤＭ２、ＤＭ３、ＤＭ４、ＤＭ５、ＤＭ６、ＤＭ７、メイタンシン、アンサマイトシン）及びこれらの類縁体、クリプトフィシン類（クリプトフィシン１及びクリプトフィシン８から選択される。）；エポチロン類、エリュテロビン類、ディスコデルモライド、ブリオスタチン類、ドロスタチン類、オーリスタチン類、チューブリシン類、セファロスタチン類；パンクラチスタチン；サルコジクチイン；スポンジスタチン等；

ｃ）ＤＮＡトポイソメラーゼ阻害剤：［エピポドフィリン類：（９－アミノカンプトテシン、カンプトテシン、クリスナトール、ダウノマイシン、エトポシド、リン酸エトポシド、イリノテカン、ミトキサントロン、ノバントロン、レチノイン酸（レチノール類）、テニポシド、トポテカン、９－ニトロカンプトテシン（ＲＦＳ　２０００）；マイトマイシン類：（マイトマイシンＣ））］等；

ｄ）代謝拮抗剤：｛［抗葉酸：ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤：（メトトレキサート、トリメトレキサート、デノプテリン、プテロプテリン、アミノプテリン（４－アミノプテロイン酸）、又は葉酸類似体）；ＩＭＰデヒドロゲナーゼ阻害剤（ミコフェノール酸、チアゾフリン、リバビリン、ＥＩＣＡＲ）；リボヌクレオチド還元酵素阻害薬（ヒドロキ

シウレア、デフェロキサミン）］；［ピリミジン類縁体：ウラシル類縁体（アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カペシタビン（ゼローダ）、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、５－フルオロウラシル、フロクスウリジン、ラルチトレキセド（トミュデックス））；シトシン類縁体：（シタラビン、シトシンアラビノシド、フルダラビン）；プリン類縁体：（アザチオプリン、フルダラビン、メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン）］；葉酸補充剤、フロリン酸｝等；

ｅ）ホルモン療法剤：｛受容体拮抗薬：［抗エストロゲン：（メゲストロール、ラロキシフェン、タモキシフェン）；ＬＨＲＨアゴニスト：（ゴセレリン、酢酸リュープロリド）；抗アンドロゲン：（ビカルタミド、フルタミド、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、ゴセレリン、リュープロリド、メピチオスタン、ニルタミド、テストラクトン、トリロスタン、及び他のアンドロゲン阻害剤）］；レチノイド類／三角筋：［ビタミンＤ３類似体：（ＣＢ１０９３、ＥＢ１０８９、ＫＨ１０６０、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール）；光線力学的療法剤：（ベルテポルフィン、フタロシアニン、光増感剤Ｐｃ４、デメトキシ－ヒポクレリンＡ）；サイトカイン類：（インターフェロンα、インターフェロンγ、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、ＴＮＦドメイン含有ヒトタンパク質）］｝等；

ｆ）キナーゼ阻害剤：ＢＩＢＷ２９９２（抗ＥＧＦＲ／Ｅｒｂ２）、イマチニブ、ゲフィチニブ、ペガプタニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、スニチニブ、エルロチニブ、ニロチニブ、ラパチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、バンデタニブ、Ｅ７０８０（抗ＶＥＧＦＲ２）、ムブリチニブ、ポナチニブ（ＡＰ２４５３４）、バフェチニブ（ＩＮＮＯ－４０６）、ボスチニブ（ＳＫＩ－６０６）、カボザンチニブ、ビスモデギブ、イニパリブ、ルキソリチニブ、ＣＹＴ３８７、アキシチニブ、チボザニブ、ソラフェニブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、ラニビズマブ、パニツムマブ、イスピネシブ等；

ｇ）オラパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、ＣＥＰ９７２２（Ｃｅｐｈａｌｏｎ）、Ｅ７０１６（Ｅｉｓａｉ）、ＢＧＢ－２９０（ＢｅｉＧｅｎｅ）、又は３－アミノベンズアミドからなる群から選択されるポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤等；

ｈ）抗生物質：エンジイン系抗生物質（カリケアマイシン類、カリケアマイシンγ１、δ１、α１及びβ１；ダイネミシンＡ及びデオキシダイネミシンを含むダイネミシン；エスペラミシン、ケダルシジン、Ｃ－１０２７、マズロペプチン、並びにネオカルジノスタチンクロモフォア及び関連する色素タンパク質エンジイン抗生物質クロモフォアからなる群から選択される）、アクラシノマイシン類、アクチノマイシン、アンスラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン類、カクチノマイシン（ｃａｃｔｉｎｏｍｙｃｉｎ）、カラビシン（ｃａｒａｂｉｃｉｎ）、カルミノマイシン、カルジノフィリン；クロモマイシン類、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン、モルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン及びデオキシドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン類、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン類、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン等；

ｉ）ポリケチド（アセトゲニン類）、ブラタシン及びブラタシノン；ゲムシタビン、エポキソミシン類（カルフィルゾミブを含む。）、ボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドマイド、トセドスタット、ザイブレスタット、ＰＬＸ４０３２、ＳＴＡ－９０９０、スチムバックス（Ｓｔｉｍｕｖａｘ）、アロベクチン－７、ザイゲバ、プロベンジ、エルボイ、イソプレニル化阻害剤（ロバスタチンから選択される）、ドーパミン作動性神経毒（１－メチル－４－フェニルピリジンイオンから選択される）、細胞周期阻害剤（スタウロスポリン）から選択される、アクチノマイシン類（アクチノマイシンＤ、ダクチノマイシンからなる群から選択される）、ブレオマイシン類（ブレオマイシンＡ２、

ブレオマイシンＢ２、ペプロマイシンからなる群から選択される）、アントラサイクリン類（ダウノルビシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、イダルビシン、エピルビシン、ピラルビシン、ゾルビシンからなる群から選択される）、ミトキサントロン、ＭＤＲ阻害剤又はベラパミル、Ca^{2+}ＡＴＰ阻害剤又はタプシガルギン、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤（ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタット（ＭＧＣＤ０１０３）、ベリノスタット、ＰＣＩ－２４７８１、エンチノスタット、ＳＢ９３９、レスミノスタット、ギビノスタット、ＡＲ－４２、ＣＵＤＣ－１０１、スルフォラファン、トリコスタチンＡからなる群から選択される）；タプシガルギン、セレコキシブ、グリタゾン類、エピガロカテキンガレート、ジスルフィラム、サリノスポラミドＡ、抗副腎薬（アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンからなる群から選択される）；アセグラトン；アルドホスファミドクリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；アラビノシド、ベストラブシル；ビサントレン；エダトレキサート；デフォファミン、デメコルシン、ジアジコン、エルフォルニチン（ＤＦＭＯ）、エルフォミシン；酢酸エリプチニウム、エトクルシド；硝酸ガリウム；ガシトシン；ヒドロキシ尿素；イバンドロネート、レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサトロン；モピダモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テニュアゾン酸；トリアジコン；２，２’，２’’－トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン類（Ｔ２トキシン、ベルカリンＡ、ロリジンＡ、及びアングイジンからなる群から選択される）；ウレタン、ｓｉＲＮＡ、アンチセンス医薬、並びに核酸分解酵素等。

【０１７６】

（２）抗自己免疫疾患薬：

シクロスポリン、シクロスポリンＡ、アミノカプロン酸、アザチオプリン、ブロモクリプチン、クロラムブシル、クロロキン、シクロホスファミド、コルチコステロイド（アムシノニド、ベタメタゾン、ブデソニド、ヒドロコルチゾン、フルニソリド、フルチカゾンプロピオン酸エステル、フルオコルトダナゾール、デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン等）、ＤＨＡＥ、エタネルセプト、ヒドロキシクロロキン、インフリキシマブ、メロキシカム、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾン、シロリムス、タクロリムスが含まれるが、これらに限定されない。

【０１７７】

（３）抗感染症薬：

ａ）アミノグリコシド類：アミカシン、アストロマイシン、ゲンタマイシン類（ネチマイシン、シソマイシン、イセパマイシン）、ハイグロマイシンＢ、カナマイシン類（アミカシン、アルベカシン、ベカナマイシン、ジベカシン、トブラマイシン）、ネオマイシン類（フラマイセチン、パロモマイシン、リボスタマイシン）、ネチルマイシン，スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、ベルダマイシン；

ｂ）アンフェニコール類：アジダムフェニコール、クロラムフェニコール、フロルフェニコール、チアンフェニコール；

ｃ）アンサマイシン類：ゲルダナマイシン、ハービマイシン；

ｄ）カルバペネム類：ビアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム／シラスタチン、メロペネム、パニペネム；

ｅ）セフェム類：カルバセフェム（ロラカルベフ）、セファセトリル、セファクロル、セフラジン、セファドロキシル、セファロニウム、セファロリジン、セファロチン又はセファロスポリン、セファレキシン、セファログリシン、セファマンドール、セファピリン、セファトリジン、セファザフル、セファゼドン、セファゾリン、セフブペラゾン、セフカペン、セフダロキシム、セフェピム、セフミノックス、セフォキシチン、セフプロジル、セファロスポリン、セフテゾル、セフロキシム、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフェタメト、セフメノキシム、セフォジジム、セフォニシド、セフ

ォペラゾン、セホラニド、セフォタキシム、セフォチアム、セフォゾプラン、セファレキシン、セフピミゾール、セフピラミド、セフピロム、セフポドキシム、セフプロジル、セフキノム、セフスロジン、セフタジジム、セフテラム、セフチブテン、セフチオレン、セフチゾキシム、セフトビプロール、セフトリアキソン、セフロキシム、セフゾナム、セファマイシン（セフォキシチン、セフォテタン、セフメタゾール）、オキサセフェム（フロモキセフ、ラタモキセフ）；

ｆ）糖ペプチド類：ブレオマイシン、バンコマイシン（オリタバンシン、テラバンシン）、テイコプラニン（ダルババンシン）、ラモプラニン；

ｇ）グリシルサイクリン類：チゲサイクリン；

ｈ）β－ラクタマーゼ阻害剤：ペナム（スルバクタム、タゾバクタム）、クラバム（クラブラン酸）；

ｉ）リンコサミド類：クリンダマイシン、リンコマイシン；

ｊ）リポペプチド類：ダプトマイシン、Ａ５４１４５、カルシウム依存性抗生物質（ＣＤＡ）；

ｋ）マクロライド類：アジスロマイシン、セスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、フルリスロマイシン、ジョサマイシン、ケトライド（テリスロマイシン、セスロマイシン）、ミデカマイシン、ミオカマイシン、オレアンドマイシン、リファマイシン類（リファンピシンン、リファンピン、リファブチン、リファペンチン）、ロキタマイシン、ロキシスロマイシン、スペクチノマイシン、スピラマイシン、タクロリムス（ＦＫ５０６）、トロレアンドマイシン、テリスロマイシンン；

ｌ）モノバクタム類：アズトレオナム、チゲモナム；

ｍ）オキサゾリジノン類：リネゾリド；

ｎ）ペニシリン類：アモキシシリン、アンピシリン類（ピバンピシリン、ヘタシリン、バカンピシリン、メタンピシリン、タランピシリン）、アジドシリン、アズロシリン、ベンジルペニシリン、ベンザチンベンジルペニシリン、ベンザチンフェノキシメチルペニシリン、クロメトシリン、プロカインベンジルペニシリン、カルベニシリン（カリンダシリン）、クロキサシリン、ジクロキサシリン、エピシリン、フルクロキサシリン、メシリナム（ピブメシリナム）、メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペナメシリン、ペニシリン、フェネチシリン、フェノキシメチルペニシリン、ピペラシリン、プロピシリン、スルベニシリン、テモシリン、チカルシリン；

ｏ）ポリペプチド類：バシトラシン、コリスチン、ポリミキシンＢ；

ｐ）キノロン類：アラトロフロキサシン、バロフロキサシン、シプロフロキサシン、クリナフロキサシン、ダノフロキサシン、ジフロキサシン、エノキサシン、エンロフロキサシン、フロキシン、ガレノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、グレパフロキサシン、カノトロバフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、マルボフロキサシン、モキシフロキサシン、ナジフロキサシン、ノルフロキサシン、オルビフロキサシン、オフロキサシン、ペフロキサシン、トロバフロキサシン、グレパフロキサシン、シタフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン、トスフロキサシン、トロバフロキサシン；

ｑ）ストレプトグラミン類：プリスチナマイシン、キヌプリスチン／ダルホプリスチン；

ｒ）スルホンアミド類：マフェニド、プロントジル、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルアミド、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリム、トリメトプリム - スルファメトキサゾール（コトリモキサゾール）；

ｓ）ステロイド系抗菌薬：フシジン酸等；

ｔ）テトラサイクリン類：ドキシサイクリン、クロルテトラサイクリン、クロモサイクリン、デメクロサイクリン、リメサイクリン、メクロサイクリン、メタサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、ペニメピサイクリン、ロリテトラサイクリン、テトラサイクリン、グリシルサイクリン類（チゲサイクリン等）；

ｕ）他のタイプの抗生物質：アンノナシン、アルスフェナミン、バクトプレノール阻害

剤（バシトラシン）、ＤＡＤＡＬ／ＡＲ阻害剤（サイクロセリン）、ジクチオスタチン、ディスコデルモライド、エレウテロビン、エポチロン、エタンブトール、エトポシド、ファロペネム、フシジン酸、フラゾリドン、イソニアジド、ラウリマリド、メトロニダゾール、ムピロシン、マイコラクトン、ＮＡＭ合成阻害剤（ホスホマイシン）、ニトロフラントイン、パクリタキセル、プラテンシマイシン、ピラジナミド、キヌプリスチン／ダルホプリスチン、リファンピン（リファンピン）、タゾバクタムチニダゾール、ウバリシン；が含まれるが、これらに限定されない。

【０１７８】

（４）抗ウイルス薬：

ａ）侵入／融合阻害剤：アプラビロック、マラビロク、ビクリビロック、ｇｐ４１（エンフビルチド）、ＰＲＯ１４０、ＣＤ４（イバリズマブ）；

ｂ）インテグラーゼ阻害剤：ラルテグラビル、エルビテグラビル、グロボイドナンＡ；

ｃ）成熟阻害剤：ベビリマット、ヴィヴィコン；

ｄ）ノイラミニダーゼ阻害剤：オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル；

ｅ）ヌクレオシド及びヌクレオチド：アバカビル、アシクロビル、アデフォビル、アムドキソビル、アプリシタビン、ブリブジン、シドフォビル、クレブジン、デキセルブシタビン、ジダノシン（ＤＤＩ）、エルブシタビン、エムトリシタビン（ＦＴＣ）、エンテカビル、ファムシクロビル、フルオロウラシル（５－ＦＵ）、３’－フルオロ置換２’，３’－デオキシヌクレオシド類似体（３’－フルオロ－２’，３’－ジデオキシチミジン（ＦＬＴ）及び３’－フルオロ－２’，３’－ジデオキシグアノシン（ＦＬＧ）からなる群から選択される。）、ホミビルセン、ガンシクロビル、イドクスウリジン、ラミブジン（３ＴＣ）、Ｌ－ヌクレオシド（β－Ｌ－チミジン及びβ－Ｌ－２’－デオキシシチジンからなる群から選択される。）、ペンシクロビル、ラシビル、リバビリン、スタンピジン、スタブジンセット（ｄ４Ｔ）、タリバビリン（ビラミジン）、テルビブジン、テノホビル、トリフルリジン、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ザルシタビン（ｄｄＣ）、ジドブジン（ＡＺＴ）；

ｆ）非ヌクレオシド：アマンタジン、アテビリジン、カプラビリン、ジアリルピリミジン（エトラビリン、リルピビリン）、デラビルジン、ドコサノール、エミビリン、エファビレンツ、ホスカルネット（ホスホリルギ酸）、イミキモド、インターフェロンα、ロビリド、ロデノシン、メチサゾン、ネビラピン、ＮＯＶ－２０５、ペグインターフェロンα、ポドフィロトキシン、リファンピシン、リマンタジン、レシキモド（Ｒ－８４８）、トロマンタジン；

ｇ）プロテアーゼ阻害剤：アンプレナビル、アタザナビル、ボセプレビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、プレコナリル、リトナビル、サキナビル、テラプレビル（ＶＸ－９５０）、チプラナビル；

ｈ）その他の抗ウイルス薬：アブザイム、アルビドール、カラノリドＡ、セラゲニン、シアノビリン－Ｎ、ジアリルピリミジン、没食子酸エピガロカテキン（ＥＧＣＧ）、ホスカルネット、グリフィスシン、タリバビリン（ビラミジン）、ヒドロキシウレア、ＫＰ－１４６１、ミルテフォシン、プレコナリル、ポートマントー阻害剤、リバビリン、セリシクリブ；

【０１７９】

５）本発明の架橋連結体を介した共役のために用いられる薬物には、放射性同位体も含まれる。放射性同位体（放射性核種）の例として、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{14}Ｃ、^{18}Ｆ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{64}Ｃｕ、^{68}Ｇａ、^{86}Ｙ、^{99}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{133}Ｘｅ、^{177}Ｌｕ、^{211}Ａｔ、及び^{213}Ｂｉが挙げられる。放射性同位体標識抗体は、受容体標的画像化実験において非常に有用であり、又は例えば抗体－薬物共役体の発明（Wu et al（2005）Nature Biotechnology 23（9）：1137-1146）のように、直接に相対的標的治療に用いることができる、細胞結合分子、例えば抗体は、前記のように、本願の架橋連結体によって結合、キレート化又は他の複雑な放射性同位元素金属結合を形成して標識することができ、この標識技術は、Current Protocol

s in Immunology, Volumes 1 and 2, Coligen et al, Ed. Wiley-Interscience, New York, N.Y., Pubs. (1991)に記載されている。複雑な金属錯体を生成できるキレート剤には、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＰ、ＤＯＴＭＡ、ＤＴＰＡ、及びＴＥＴＡ（Macrocyclics, Dallas, Tex.）が含まれる。

【０１８０】

６）薬学的に許容される、上記の任意の薬物の塩、酸、又は誘導体。

【０１８１】

別の実施形態において、式（ＩＩ）及び／又は（ＩＶ）の薬物は、細胞結合分子と標的細胞との相互作用の検出、監視、又は研究のために共役体を使用することができる発色団分子とすることができる。発色団分子は、ＵＶ光、蛍光光、ＩＲ光、近ＩＲ光、視覚光のようなある種の光を吸収する能力を有する化合物である；発色団分子は、黄色素胞、赤色素胞、虹色素胞、白色素胞、黒色素胞、青色素胞、及び蛍光体のクラス又はサブクラスを含み、該蛍光体は、前記蛍光体は、光で光を再放射する蛍光性化学物質；可視光伝達分子のクラス又はサブクラス；発光分子のクラス又はサブクラス；ルミネセンス分子のクラス又はサブクラス；ルシフェリン化合物のクラス又はサブクラスである。

【０１８２】

発色団分子は、これらに限定されないが、キサンテン誘導体（フルオレセイン、ローダミン、オレゴングリーン、エオシン、及びテキサスレッド）；シアニン誘導体（シアニン、インドカルボシアニン、オキサカルボシアニン、チアカルボシアニン、及びメロシアニン）；スクアレン誘導体及び環置換スクアライン（Ｓｅｔａ、ＳｅＴａｕ、及びＳｑｕａｒｅ色素を含む）；ナフタレン誘導体（ダンシル及びプロダン誘導体）；クマリン誘導体；オキサジアゾール誘導体（ピリジルオキサゾール、ニトロベンゾキサジアゾール、及びベンゾオキサジアゾール）；アントラセン誘導体（ＤＲＡＱ５、ＤＲＡＱ７、及びＣｙＴＲＡＫ　Ｏｒａｎｇｅを含むアントラキノン類）；ピレン誘導体（カスケードブルー等）；オキサジン誘導体（ナイルレッド、ナイルブルー、クレシルバイオレット、オキサジン１７０等）。アクリジン誘導体（プロフラビン、アクリジンオレンジ、アクリジンイエロー等）。アリールメチン誘導体（オーラミン、クリスタルバイオレット、マラカイトグリーン）。テトラピロール誘導体（ポルフィン、フタロシアニン、ビリルビン）等の非タンパク質有機蛍光体から選択することができる。

【０１８３】

あるいは、発色団分子は、以下の蛍光体化合物の任意の類縁体及び誘導体から選択することができる：ＣＦ色素（Biotium）、ＤＲＡＱ及びＣｙＴＲＡＫプローブ（Bio-Status）、ＢＯＤＩＰＹ（Invitrogen）、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（Invitrogen）、ＤｙＬｉｇｈｔ　Ｆｌｕｏｒ（Thermo Scientific、Pierce）、Ａｔｔｏ及びＴｒａｎｃｙ（Sigma Aldrich）、ＦｌｕｏＰｒｏｂｅｓ（Interchim）、Ａｂｂｅｒｉｏｒ色素（Abberior）、ＤＹ及びＭｅｇａＳｔｏｋｅｓ色素（Dyomics）、ＳｕｌｆｏＣｙ色素（Cyandye）、ＨｉＬｙｔｅ　Ｆｌｕｏｒ（AnaSpec）、Ｓｅｔａ、ＳｅＴａｕ及びＳｑｕａｒｅ色素（SETA BioMedicals）、Ｑｕａｓａｒ及びＣａｌ　Ｆｌｏｕｒ色素（Biosearch Technologies）、ＳｕｒｅＬｉｇｈｔ色素（ＡＰＣ、ＲＰＥＰｅｒＣＰ、フィコビリソーム）（Columbia Biosciences）、ＡＰＣ、ＡＰＣＸＬ、ＲＰＥ、ＢＰＥ（Phyco-Biotech）。

【０１８４】

本発明の連結体と反応又は共役し得る、広く使用されている蛍光体化合物の例としては、アロフィコシアニン（ＡＰＣ）、アミノクマリン、ＡＰＣ－Ｃｙ７共役体、ＢＯＤＩＰＹ－ＦＬ、カスケードブルー、Ｃｙ２、Ｃｙ３、Ｃｙ３．５、Ｃｙ３Ｂ、Ｃｙ５、Ｃｙ５．５、Ｃｙ７、フルオレセイン、ＦｌｕｏｒＸ、ヒドロキシクマリン、リサミンローダミンＢ、ルシファーイエロー、メトキシクマリン、ＮＢＤ、Ｐａｃｉｆｉｃ　Ｂｌｕｅ、Ｐａｃｉｆｉｃ　Ｏｒａｎｇｅ、ＰＥ－Ｃｙ５共役体、ＰＥ－Ｃｙ７共役体、ＰｅｒＣＰ、Ｒ－フィコエリトリン（ＰＥ）、Ｒｅｄ６１３、Ｓｅｔａ－５５５－アジド、Ｓｅｔａ－５５５－ＤＢＣＯ、Ｓｅｔａ－５５５－ＮＨＳ、Ｓｅｔａ－５８０－ＮＨＳ、Ｓｅｔａ－６８０－ＮＨＳ、Ｓｅｔａ－７８０－ＮＨＳ、Ｓｅｔａ－ＡＰＣ－７８０、Ｓｅｔａ－Ｐ

ｅｒＣＰ－６８０、Ｓｅｔａ－Ｒ－ＰＥ－６７０、ＳｅＴａｕ３８０－ＮＨＳ、ＳｅＴａｕ４０５－マレイミド、ＳｅＴａｕ４０５－ＮＨＳ、ＳｅＴａｕ４２５－ＮＨＳ、ＳｅＴａｕ６４７－ＮＨＳ、テキサスレッド、ＴＲＩＴＣ、ＴｒｕＲｅｄ、Ｘ－ローダミンが挙げられる。

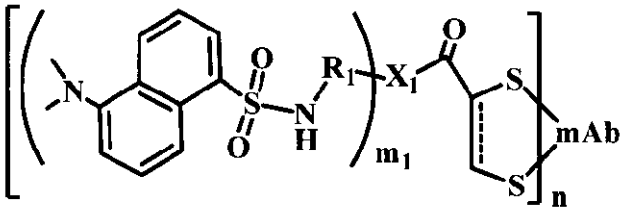
【０１８５】

核酸又はタンパク質の研究のために、本発明の連結体に連結されることができる蛍光体化合物は、以下の化合物又はそれらの誘導体から選択される：７－ＡＡＤ（７－アミノアクチノマイシンＤ、ＣＧ選択性）、アクリジンオレンジ、クロモマイシンＡ３、ＣｙＴＲＡＫオレンジ（Biostatus、赤色励起暗）、ＤＡＰＩ、ＤＲＡＱ５、ＤＲＡＱ７、エチジウムブロマイド、ヘキスト３３２５８、ヘキスト３３３４２、ＬＤＳ７５１、ミスラマイシン、ヨウ化プロピジウム（ＰＩ）、ＳＹＴＯＸブルー、ＳＹＴＯＸグリーン、ＳＹＴＯＸオレンジ、チアゾールオレンジ、ＴＯ－ＰＲＯ：シアニン単量体、ＴＯＴＯ－１、ＴＯ－ＰＲＯ－１、ＴＯＴＯ－３、ＴＯ－ＰＲＯ－３、ＹＯｓｅｔａ－１、ＹＯＹＯ－１。細胞研究のために本発明の連結体に連結させることができる蛍光色素は、以下の化合物又はその誘導体から選択される：ＤＣＦＨ（２’７’ジクロロジヒドロ－フルオレセイン、酸化型）、ＤＨＲ（ジヒドロローダミン１２３、酸化型、光が酸化を触媒する）、Ｆｌｕｏ－３（ＡＭエステル、ｐＨ＞６）、Ｆｌｕｏ－４（ＡＭエステル、ｐＨ７．２）、Ｉｎｄｏ－１（ＡＭエステル、低／高カルシウム（$Ｃａ^{2+}$））、及びＳＮＡＲＦ（ｐＨ６／９）。タンパク質／抗体の研究のために本発明の連結体に連結させることができる好ましい蛍光色素は、以下の化合物又はその誘導体から選択される：アロフィコシアニン（ＡＰＣ）、ＡｍＣｙａｎ１（四量体、Clontech）、ＡｓＲｅｄ２（四量体、Clontech）、Ａｚａｍｉグリーン（単量体、MBL）、アズライト、Ｂ－フィコエリトリン（ＢＰＥ）、セルリアン、ＣｙＰｅｔ、ＤｓＲｅｄ単量体（Clontech）、ＤｓＲｅｄ２（「ＲＦＰ」、Clontech）、ＥＢＦＰ、ＥＢＦＰ２、ＥＣＦＰ、ＥＧＦＰ（弱二量体、Clontech）、エメラルド（弱二量体、Invitrogen）、ＥＹＦＰ（弱二量体、Clontech）、ＧＦＰ（Ｓ６５Ａ変異体）、ＧＦＰ（Ｓ６５Ｃ変異体）、ＧＦＰ（Ｓ６５Ｌ変異体）、ＧＦＰ（Ｓ６５Ｔ変異体）、ＧＦＰ（Ｙ６６Ｆ変異体）、ＧＦＰ（Ｙ６６Ｈ変異体）、ＧＦＰ（Ｙ６６Ｗ変異体）、$ＧＦＰ_{uv}$、ＨｃＲｅｄ１、Ｊ－Ｒｅｄ、カチューシャ、Ｋｕｓａｂｉｒａ Ｏｒａｎｇｅ（単量体、MBL）、ｍＣＦＰ、ｍＣｈｅｒｒｙ、ｍＣｉｔｒｉｎｅ、Ｍｉｄｒｉｉｓｈｉ Ｃｙａｎ（二量体、MBL）、ｍＫａｔｅ（ＴａｇＦＰ６３５、単量体、Evrogen）、ｍＫｅｉｍａ－Ｒｅｄ（単量体、MBL）、ｍＫＯ、ｍＯｒａｎｇｅ、ｍＰｌｕｍ、ｍＲａｓｐｂｅｒｒｙ、ｍＲＦＰ１（単量体、Ｔｓｉｅｎ Ｌａｂ）、ｍＳｔｒａｗｂｅｒｒｙ、ｍＴＦＰ１、ｍＴｕｒｑｕｏｉｓｅ２、Ｐ３（フィコビリソーム複合体）、Ｐｅｒｉｄｉｎｉｎ Ｃｈｌｏｒｏｐｈｙｌｌ（ＰｅｒＣＰ）、Ｒ－フィコエリトリン（ＲＰＥ）、Ｔ－Ｓａｐｐｈｉｒｅ、ＴａｇＣＦＰ（二量体、Evrogen）、ＴａｇＧＦＰ（二量体、Evrogen）、ＴａｇＲＦＰ（二量体、Evrogen）、ＴａｇＹＦＰ（二量体、Evrogen）、ｔｄＴｏｍａｔｏ（タンデム二量体）、トパーズ、ＴｕｒｂｏＦＰ６０２（二量体、Evrogen）、ＴｕｒｂｏＦＰ６３５（二量体、Evrogen）、ＴｕｒｂｏＧＦＰ（二量体、Evrogen）、ＴｕｒｂｏＲＦＰ（二量体、Evrogen）、ＴｕｒｂｏＹＦＰ６３５（二量体、Evrogen）、ビーナス、天然型ＧＦＰ、ＹＰｅｔ、Ｚｓグリーン１（四量体、Clontech）、Ｚｓイエロー１（四量体、Clontech）。

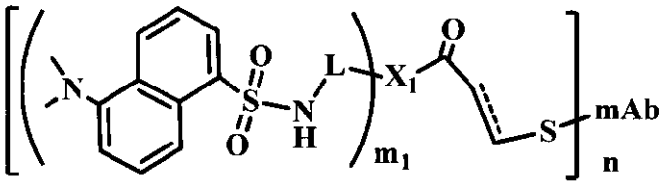
【０１８６】

架橋連結体を介した抗体－発色団分子の共役体の構造の一例として、以下のＡｃ０１、Ａｃ０２、Ａｃ０３、Ａｃ０４、Ａｃ０５、Ａｃ０６、Ａｃ０７、Ａｃ０８、及びＡｃ０９が挙げられる：

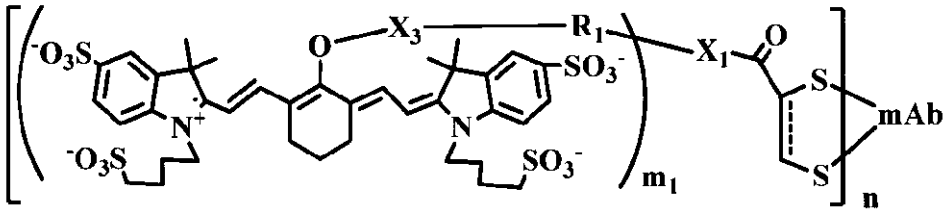
【化４３】



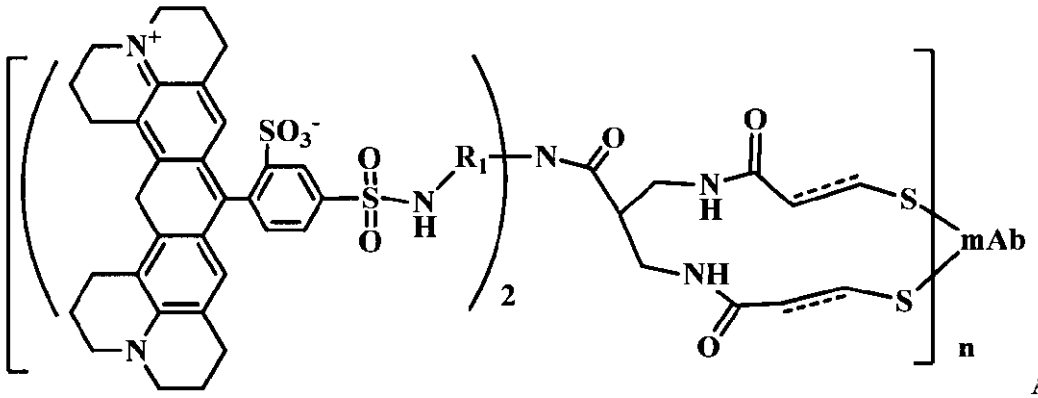
Ac01



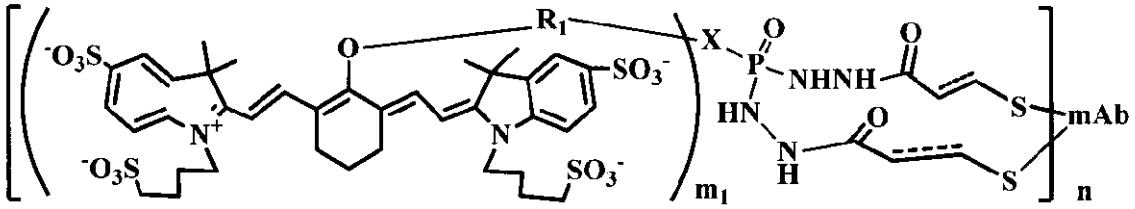
Ac02



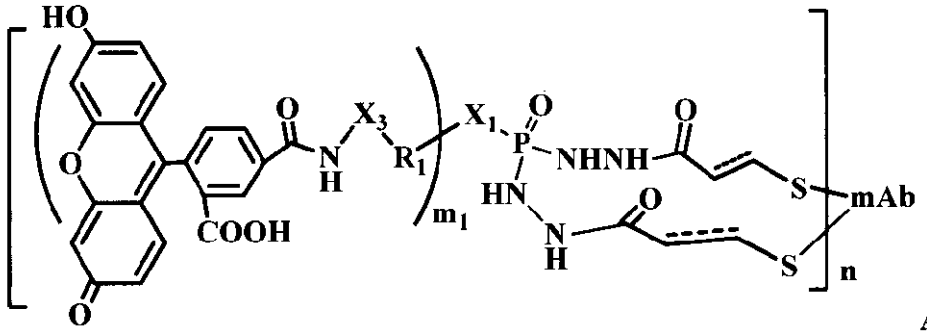
Ac03



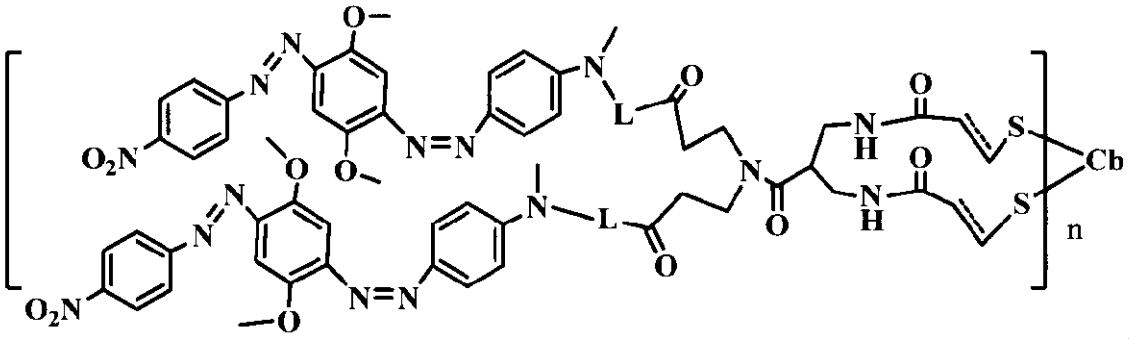
Ac04



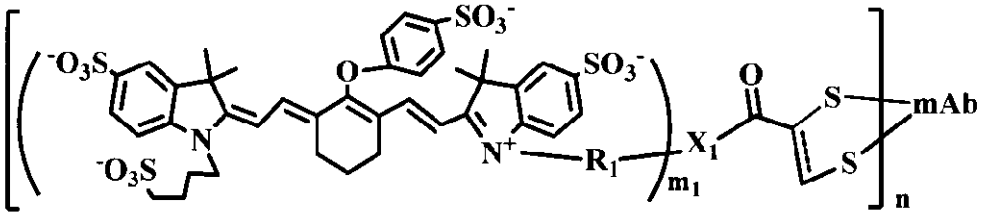
Ac05 (FNIR-774 共役体)



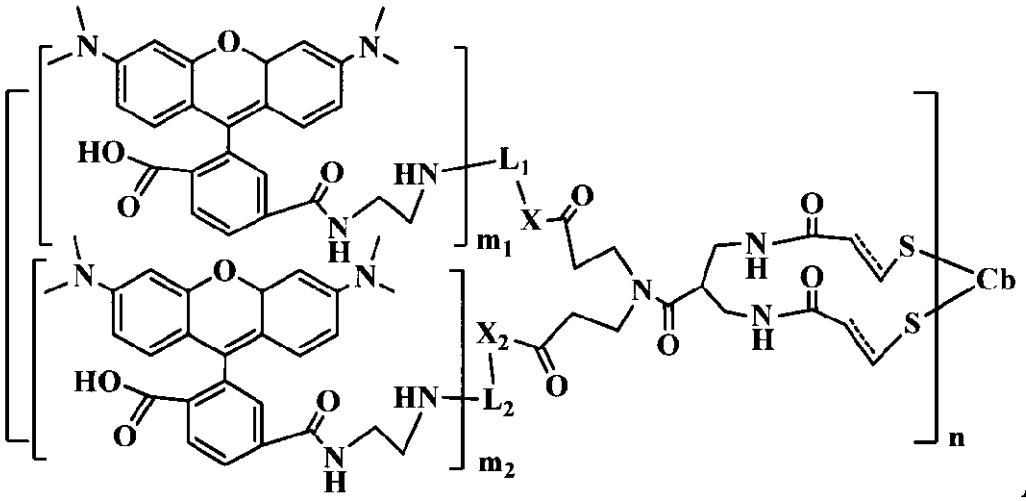
Ac06



Ac07



Ac08 (IR800CW 共役体)



Ac09

【０１８７】

式中、

【化４４】

“▬▬”

は単結合又は二重結合を表す；ｍＡｂは抗体、好ましくはモノクローナル抗体である；ｎ、m_1、m_2、X_1、X_2、X_3、R_1、R_2、R_3、L_1、L_2、及びＬは、式（Ｉ）及び（ＩＩ）と同じ定義である。

【０１８８】

別の実施形態では、式（ＩＩ）及び式（ＩＩＩ）の薬物は、哺乳動物に投与した場合に細胞結合分子の半減期を延ばすために使用されるポリアルキレングリコールでもよい。ポリアルキレングリコールとしては、ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）、ポリ（プロピレングリコール）、及びエチレンオキシドとプロピレンオキシドとの共重合体が挙げられるが、これらに限定されない。特に好ましいのはＰＥＧであり、そして更に特に好ましいのは一官能性活性化ヒドロキシＰＥＧ（例えば，ヒドロキシＰＥＧ－モノカルボン酸の反応性エステル、ヒドロキシＰＥＧ－モノアルデヒド、ヒドロキシＰＥＧ－モノアミン、ヒドロキシＰＥＧ－モノヒドラジド、ヒドロキシＰＥＧ－モノカルバゼート、ヒドロキシＰＥＧ－モノヨードアセトアミド、ヒドロキシＰＥＧ－モノマレイミド、ヒドロキシＰＥ

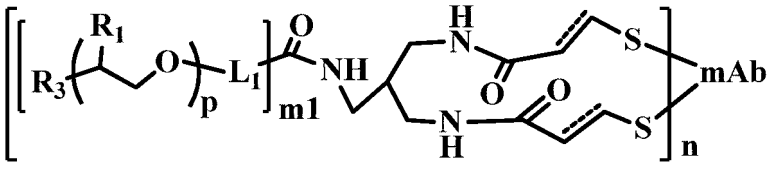
Ｇ－モノオルトピリジルジスルフィド、ヒドロキシＰＥＧ－モノオルトピリジルジスルフィド、ヒドロキシＰＥＧ－モノオキシム、ヒドロキシＰＥＧ－モノフェニルカーボネート、ヒドロキシルＰＥＧ－モノフェニルグリオキサール、ヒドロキシルＰＥＧ－モノチアゾリジン－２－チオン、ヒドロキシルＰＥＧ－モノチオエステル、ヒドロキシルＰＥＧ－モノチオール、ヒドロキシルＰＥＧ－モノトリアジン、及びヒドロキシルＰＥＧ－モノビニルスルホンを含む、単一の末端で活性化されたヒドロキシＰＥＧ類）である。

【０１８９】

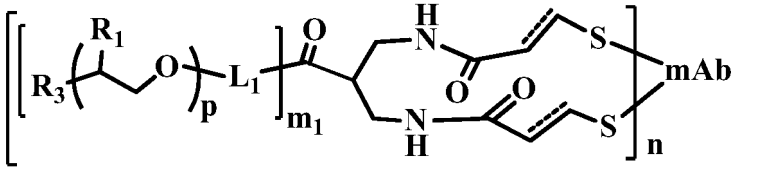
そのような実施形態において、ポリアルキレングリコールは、約１０ダルトン～約２００ｋＤａ、好ましくは約８８Ｄａ～約４０ｋＤａの分子量を有する；２つの分岐はそれぞれ約８８Ｄａから約４０ｋＤａの分子量；及びをより好ましくは、２つの分岐はそれぞれ約８８Ｄａ～約２０ｋＤａである。特定の一実施形態では、ポリアルキレングリコールはポリ（エチレン）グリコールであり、約１０ｋＤａ；約２０ｋＤａ、又は約４０ｋＤａの分子量を有する。特定の実施形態では、ＰＥＧは、ＰＥＧ１０ｋＤａ（直鎖又は分岐）、ＰＥＧ２０ｋＤａ（直鎖又は分岐）、又はＰＥＧ４０ｋＤａ（直鎖又は分岐）である。多数の米国特許、例えば米国特許5,428,128; 5,621,039; 5,622,986; 5,643,575; 5,728,560; 5,730,990; 5,738,846; 5,811,076; 5,824,701; 5,840,900; 5,880,131; 5,900,402; 5,902,588; 5,919,455; 5,951,974; 5,965,119; 5,965,566; 5,969,040; 5,981,709; 6,011,042; 6,042,822; 6,113,906; 6,127,355; 6,132,713; 6,177,087, 及び6,180,095が、直鎖状又は分岐状の「非抗原性」ＰＥＧポリマー及びそれらの誘導体又は共役体の調製を開示している。架橋連結体を介した抗体－ポリアルキレングリコールの共役体の構造は、以下のＰｇ０１、Ｐｇ０２、Ｐｇ０３、Ｐｇ０４、Ｐｇ０５、Ｐｇ０６、及びＰｇ０７が挙げられる：

【０１９０】

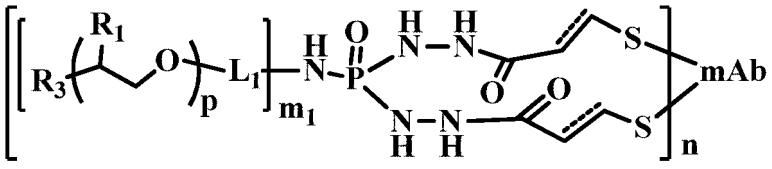
【化４５】



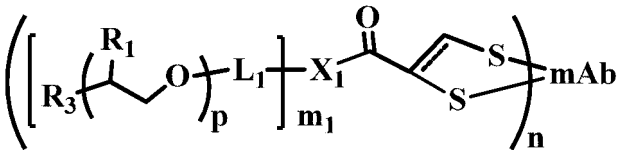
Pg01



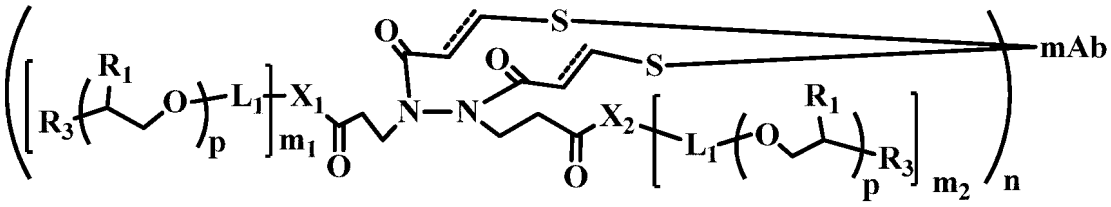
Pg02



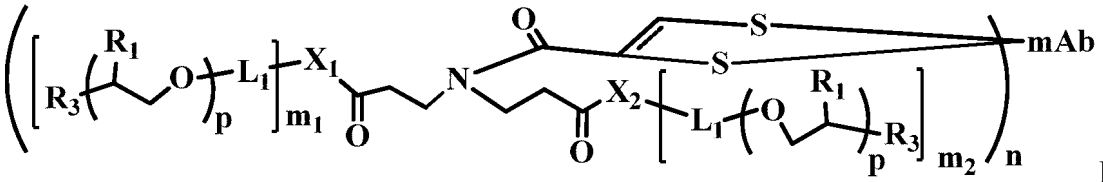
Pg03



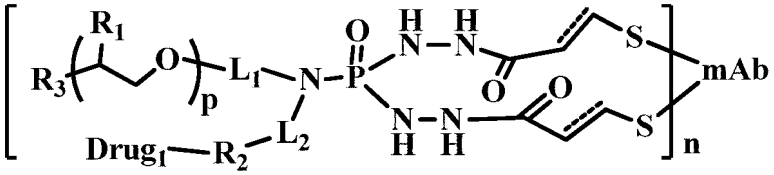
Pg04



Pg05



Pg06



Pg07

【０１９１】

式中、ｍＡｂは抗体である；Ｒ’はＨ又はＣＨ$_3$である；ｍ３は１～５０００の整数である；Ｒ３はＯＨ、Ｈ、又はＲ$_1$である；

【化４６】

“▬▬”

は単結合又は二重結合を表す；ｍ$_1$、ｍ$_2$、ｎ、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、及びＲ$_3$は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）と同じ定義である；更に、Ｒ$_1$及びＲ$_3$はそれぞれ独立に、Ｈ、ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、又はＯＣ$_2$Ｈ$_5$でもよい；ｐは１～２０００である；Ｄｒｕｇ$_1$は、式（ＩＩＩ）と同じ定義である。

【０１９２】

更に別の実施態様において、本願の架橋連結体を介して細胞結合分子と共役するのに好ましい細胞傷害剤は、チューブリシン類、メイタンシノイド類、タキサノイド類（タキサン類）、ＣＣ－１０６５類縁体、ダウノルビシン及びドキソルビシン化合物、ベンゾジアゼピン二量体（例えば、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、トマイマイシン、アントラマイシン、インドリノベンゾジアゼピン類、イミダゾベンゾチアジアゼピン、又はオキサゾリジノベンゾジアゼピン類の二量体）、カリケアマイシン類及びエンジイン類抗生物質、アクチノマイシン、アザセリン類、ブレオマイシン類、エピルビシン、タモキシフェン、イダルビシン、ドラスタチン類、オーリスタチン類（例えば、モノメチルオーリスタチンＥ、ＭＭＡＥ、ＭＭＡＦ、オーリスタチンＰＹＥ、オーリスタチンＴＰ、オーリスタチン２－ＡＱ、６－ＡＱ、ＥＢ（ＡＥＢ）、及びＥＦＰ（ＡＥＦＰ））、デュオカルマイシン類、ゲルダナマイシン類（ｇｅｌｄａｎａｍｙｃｉｎｓ）、メソトレキサート類、チオテパ、ビンデシン類、ビンクリスチン類、ヘミアステリン類、ナズマミド類（ｎａｚｕｍａｍｉｄｅｓ）、ミクロギニン類（ｍｉｃｒｏｇｉｎｉｎｓ）、ラジオスミン類（ｒａｄｉｏｓｕｍｉｎｓ）、アルテロバクチン類（ａｌｔｅｒｏｂａｃｔｉｎｓ）、ミクロスクレロデルミシン類（ｍｉｃｒｏｓｃｌｅｒｏｄｅｒｍｉｎｓ）、テオネラミド類（ｔｈｅｏｎｅｌｌａｍｉｄｅｓ）、エスペラミシン類（ｅｓｐｅｒａｍｉｃｉｎｓ）、ＰＮＵ－１５９６８２、並びにそれらの類縁体及び誘導体である。

【０１９３】

本発明の共役体に好ましい化合物であるチューブリシン類は、本技術分野で周知であり、既知の方法に基づいて天然産物から抽出するか、既知の方法で合成することができる（例えば：Balasubramanian, R.; et al. J. Med. Chem., 2009, 52, 238-240. Wipf, P.; et al. Org. Lett., 2004, 6, 4057-4060. Pando, O.; et al. J. Am. Chem. Soc., 201

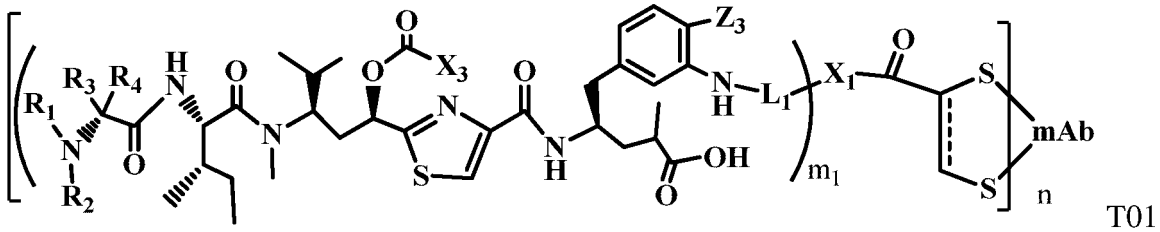
1, 133, 7692-7695. Reddy, J. A.; et al. Mol. Pharmaceutics, 2009, 6, 1518-1525. Raghavan, B.; et al. J. Med. Chem., 2008, 51, 1530-1533. Patterson, A. W.; et al. J. Org. Chem., 2008, 73, 4362-4369. Pando, O.; et al. Org. Lett., 2009, 11 (24), pp 5567-5569. Wipf, P.; et al. Org. Lett., 2007, 9 (8), 1605-1607. Friestad, G. K.; Org. Lett., 2004, 6, pp 3249-3252. Hillary M. Peltier, H. M.; et al. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 16018-16019. Chandrasekhar, S.; et al. J. Org. Chem., 2009, 74, 9531-9534. Liu, Y.; et al. Mol. Pharmaceutics, 2012, 9, 168-175. Friestad, G. K.; et al. Org. Lett., 2009, 11, 1095-1098. Kubicek, K.; et al., Angew Chem Int Ed Engl, 2010. 49: p. 4809-12. Chai, Y.; et al., Chem Biol, 2010, 17: 296-309. Ullrich, A.; et al., Angew Chem Int Ed Engl, 2009, 48, 4422-5. Sani, M.; et al. Angew Chem Int Ed Engl, 2007, 46, 3526-9. Dom l ing, A.; et al., Angew Chem Int Ed Engl, 2006. 45, 7235-9. Patent applications: Zanda, M. ; et al, Can. Pat. Appl. CA 2710693 (2011) . Chai, Y.; et al. Eur. Pat. Appl. 2174947 (2010) , WO 2010034724. Leamon, C.; et al, WO 2010033733, WO 2009002993. Ellman, J.; et al, WO 2009134279; WO 2009012958, US appl. 20110263650, 20110021568, Matschiner, G.; et al, WO 2009095447.Vlahov, I.; et al, WO 2009055562, WO 2008112873. Low, P.; et al, WO 2009026177. Richter, W., WO 2008138561. Kjems, J.; et al, WO 2008125116. Davis, M.; et al, WO 2008076333. Diener, J.; et al, U.S. Pat. Appl. 20070041901, WO 2006096754. Matschiner, G.; et al, WO 2006056464. Vaghefi, F.; et al, WO 2006033913. Doem l ing, A., Ger. Offen. DE 102004030227; WO 2004005327; WO 2004005326; WO2004005269. Stanton, M.; et al, U.S. Pat. Appl. Publ. 20040249130. Hoefle, G.; et al, Ger. Offen. DE 10254439 ; DE 10241152; DE 10008089. Leung, D.; et al, WO 2002077036. Reichenbach, H.; et al, Ger. Offen. DE 19638870; Wolfgang, R.; US 20120129779, Chen, H.,US appl. 20110027274.)。細胞結合分子と共役するためのチューブリシン類の好ましい構造は、ＰＣＴ／ＩＢ２０１２／０５３５５４に記載されている。

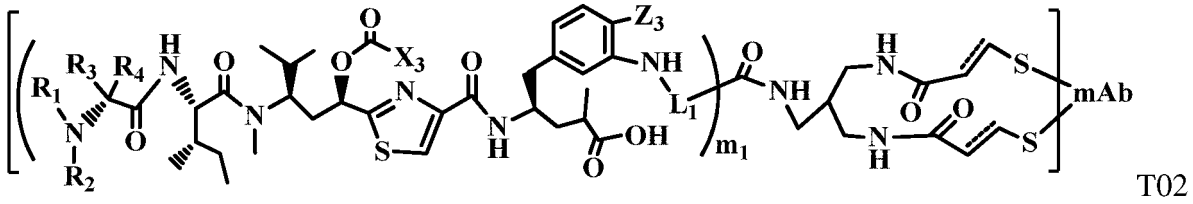
【０１９４】

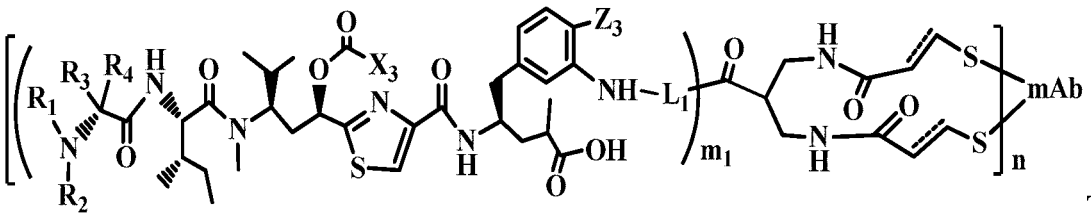
本特許の連結体を介した抗体－チューブリシン類縁体の共役体の構造の一例として、以下のＴ０１、Ｔ０２、Ｔ０３、Ｔ０４、Ｔ０５、Ｔ０６、Ｔ０７、Ｔ０８、Ｔ０９、Ｔ１０、及びＴ１１が挙げられる：

【０１９５】

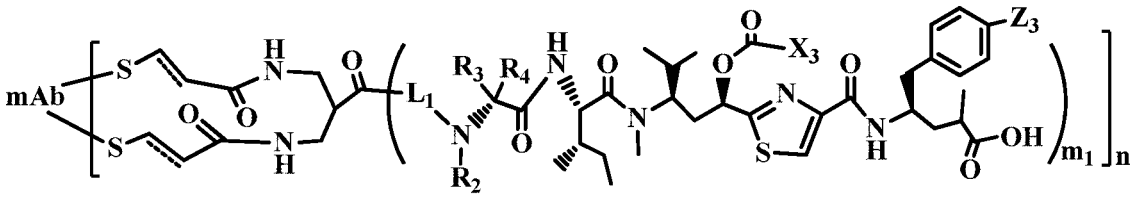
【化４７】



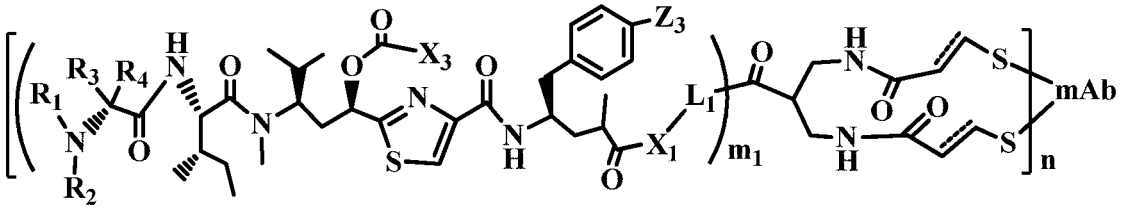




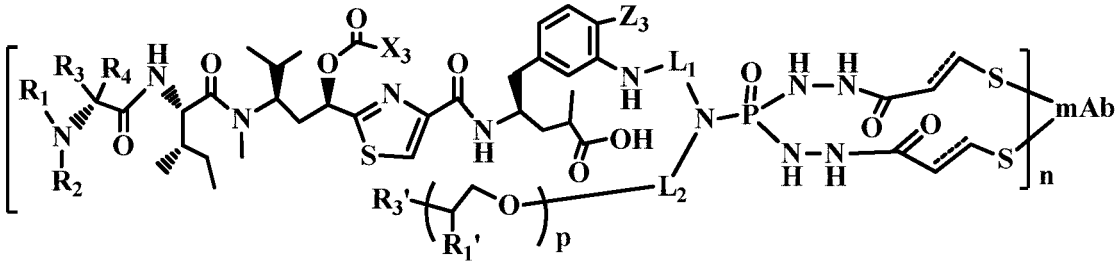
T03



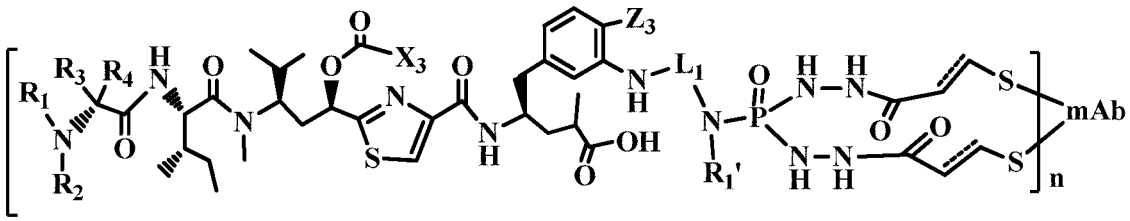
T04



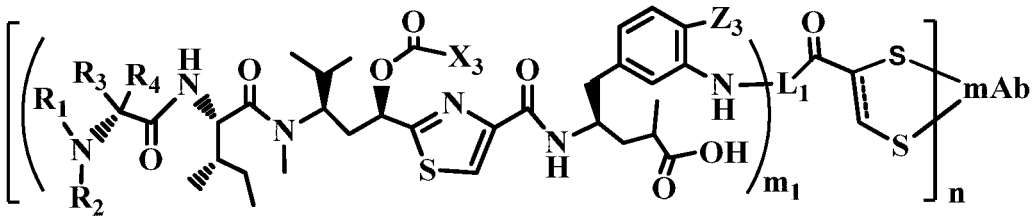
T05



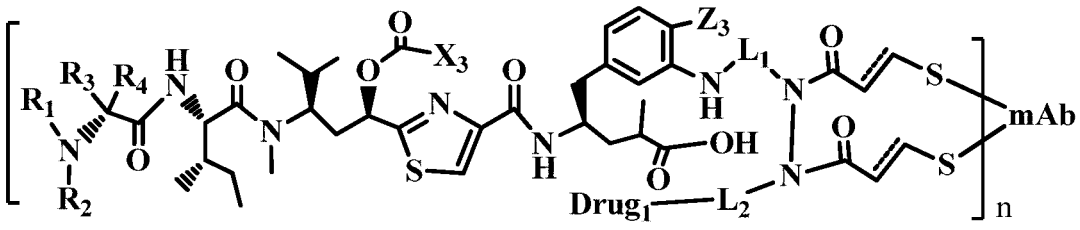
T06



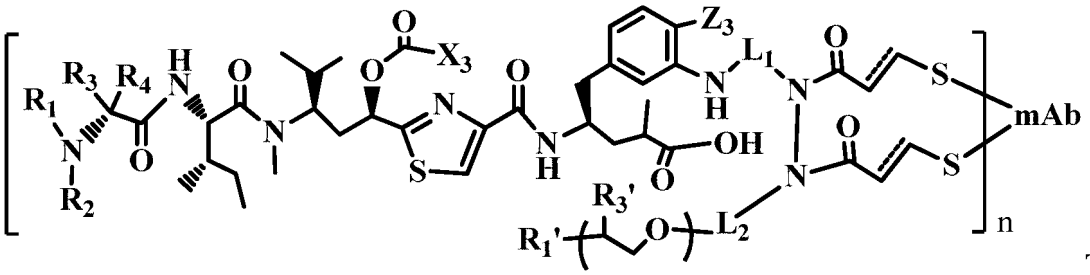
T07



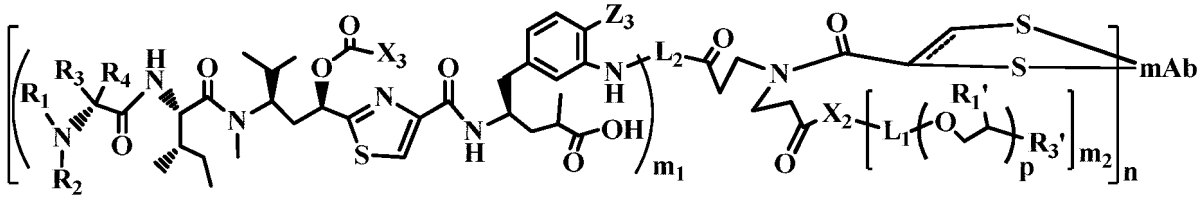
T08



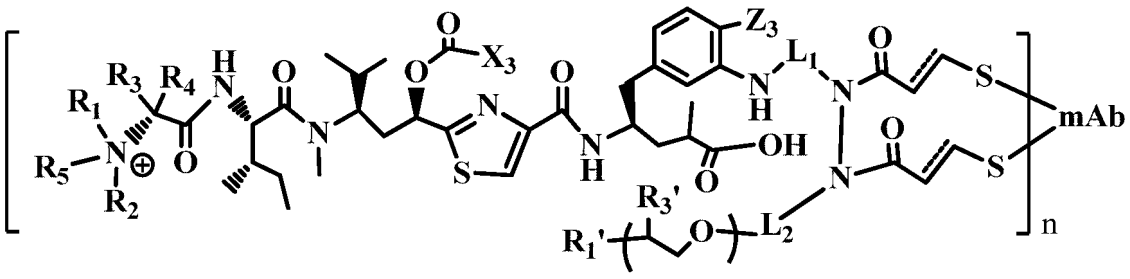
T09



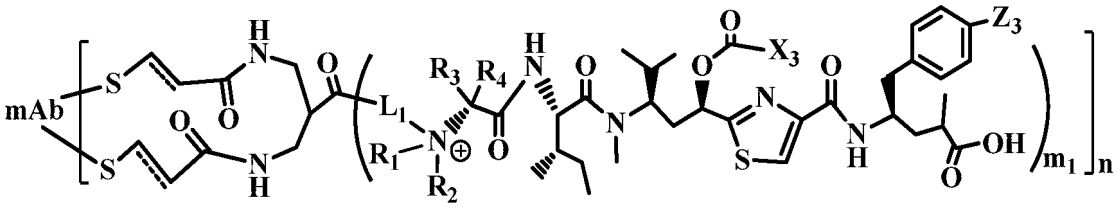
T10



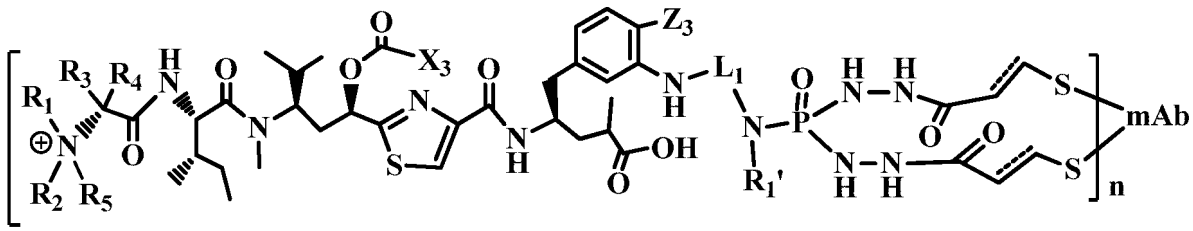
T11



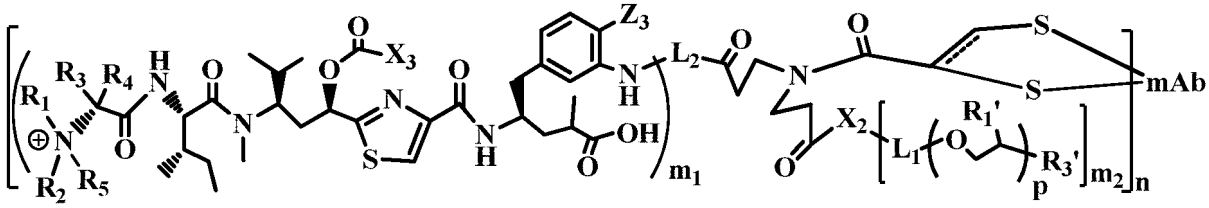
T12,



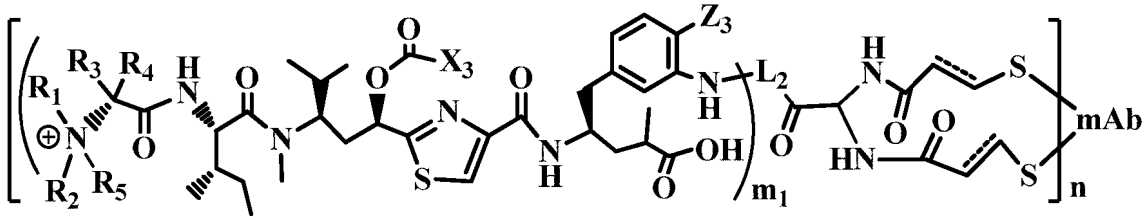
T13,



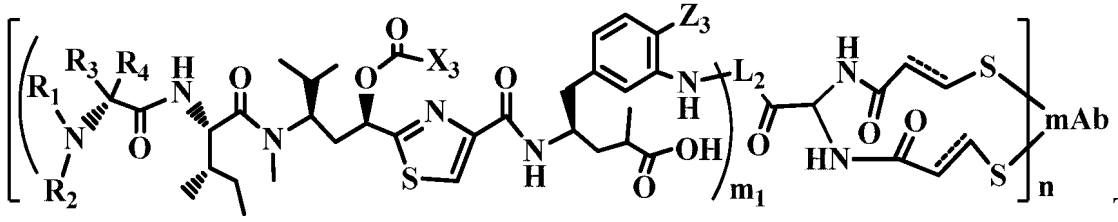
T14,



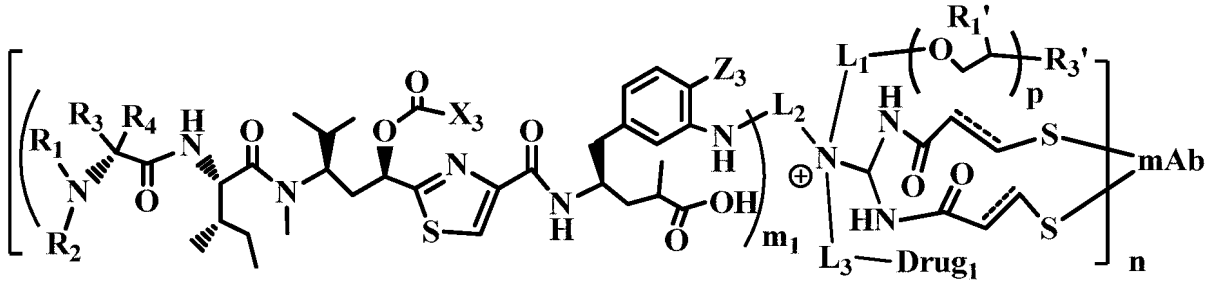
T15



T16



T17



T18,

【０１９６】

式中、ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子である；ｎ、m_1、m_2、$Drug_1$、X_1、X_2、L_1、L_2、L_3、R_1、R_2、R_3、R_4、及びR_5は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）と同じ定義である；R_1、R_2、R_3、及びR_4は好ましくは、それぞれ独立して、Ｈ、C_1－C_8の直鎖若しくは分岐アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、エステル、エーテル、アミド、アミン、ヘテロシクロアルキル、若しくはアシルオキシアミン；又は１～８個のアミノ酸を含むペプチド、又は構造式（OCH_2CH_2）$_p$若しくは（$OCH_2CH(CH_3)$）$_p$（ｐ；０～約２０００の整数）のポリエチレンオキシ単位である；更に、２個のＲ：R_1R_2、R_2R_3、R_1R_3、又はR_3R_4はアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、又はアルキルシクロアルキル基の３～８員環を形成することができる；X_3はＨ、CH_3、又はX_1'R_1'であり、式中、X_1'はＮＨ、Ｎ（CH_3）、ＮＨＮＨ、Ｏ、又はＳであり、R_1'は、Ｈ又はC_1－C_8の直鎖若しくは分岐アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、アシルオキシアミンである；Z_3は、Ｈ、ＯＰ（Ｏ）（OM_1）（OM_2）、OCH_2OP（Ｏ）（OM_1）（OM_2）、OSO_3M_1、R_1、又はＯ－配糖体（グルコシド，ガラクトシド、マンノシド、グルクロノシド／グルクロニド、アロシド、フルクトシド等）、ＮＨ－配糖体、Ｓ－配糖体若しくはCH_2－配糖体である；

【化４８】

“▬▬”

は単結合又は二重結合を表す；M_1及びM_2はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、NH_4、$NR_1R_2R_3$である；更に、R_1'は、本特許を通して記載されている細胞毒性剤でもよい。

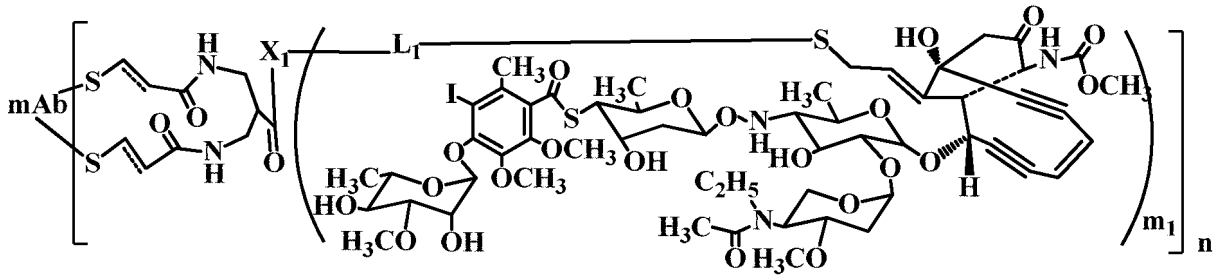
【０１９７】

本願の細胞結合分子－薬剤共役体において好ましいカリケアマイシン類及び関連するエンジイン類抗生物質は、以下の文献に記載されている。Nicolaou, K. C. et al, Science 1992, 256, 1172-1178; Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1993, 90, 5881-5888），U.S. Pa

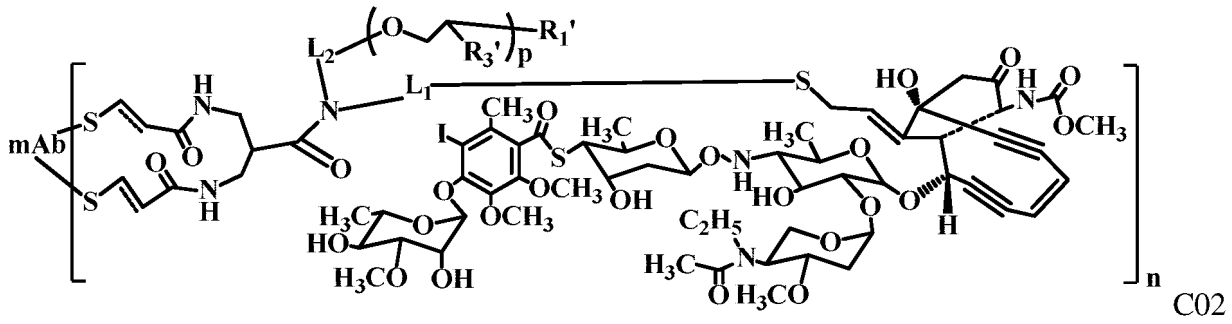
tent Nos. 4,970,198; 5,053,394; 5,108,912; 5,264,586; 5,384,412; 5,606,040; 5,712,374; 5,714,586; 5,739,116; 5,770,701; 5,770,710; 5,773,001; 5,877,296; 6,015,562; 6,124,310; 8,153,768。この架橋連結体を介した抗体－カリケアマイシン類縁体の共役体の構造の一例として、以下のＣ０１及びＣ０２が挙げられる。

【０１９８】

【化４９】



C01.



C02

【０１９９】

式中、ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子である；

【化５０】

“▬▬”,

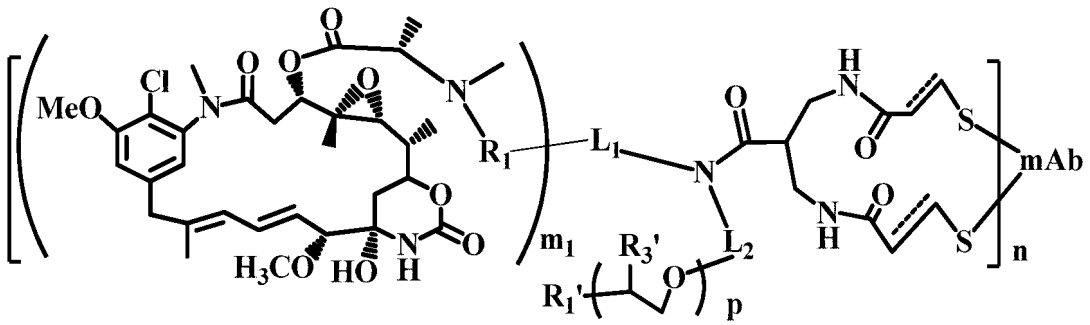
ｎ、ｍ$_1$、Ｘ$_1$、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、及びＲ$_1$は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）と同じ定義である；Ｒ$_1$'及びＲ$_3$'はそれぞれ独立して、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$の直鎖若しくは分岐アルキルである；ｐは０～２０００である；更に、Ｒ$_1$'は、本特許を通して記載されている細胞毒性剤、Ｄｒｕｇでもよい。

【０２００】

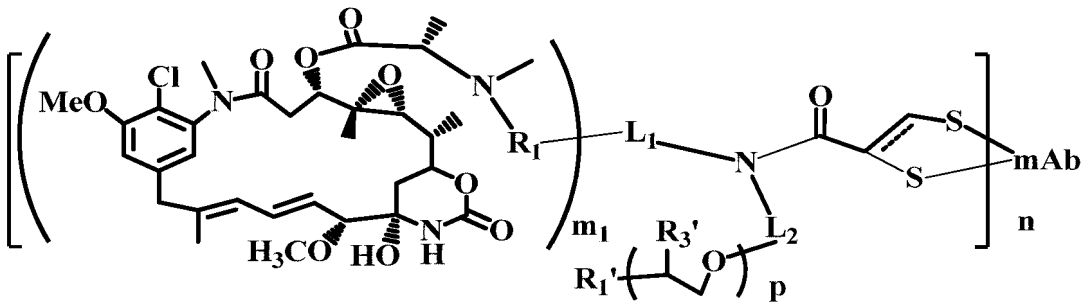
本発明で使用されることが好ましいメイタンシノール及びその類縁体を含むメイタンシノイド類は、以下の米国特許文献に記載されている。米国特許4,256,746, 4,361,650, 4,307,016, 4,294,757, 4,294,757, 4,371,533, 4,424,219, 4,331,598, 4,450,254, 4,364,866, 4,313,946, 4,315,929 4,362,663, 4,322,348, 4,371,533, 4,424,219, 5,208,020, 5,416,064, 5,208,020; 5,416,064; 6,333.410; 6,441,163; 6,716,821, 7,276,497, 7,301,019, 7,303,749, 7,368,565, 7,411,063, 7,851,432,及び8,163,888。本特許の連結体を介した抗体－メイタノシノイド類の共役体の構造の一例として、以下のＭｙ０１、Ｍｙ０２、及びＭｙ０３が挙げられる。

【０２０１】

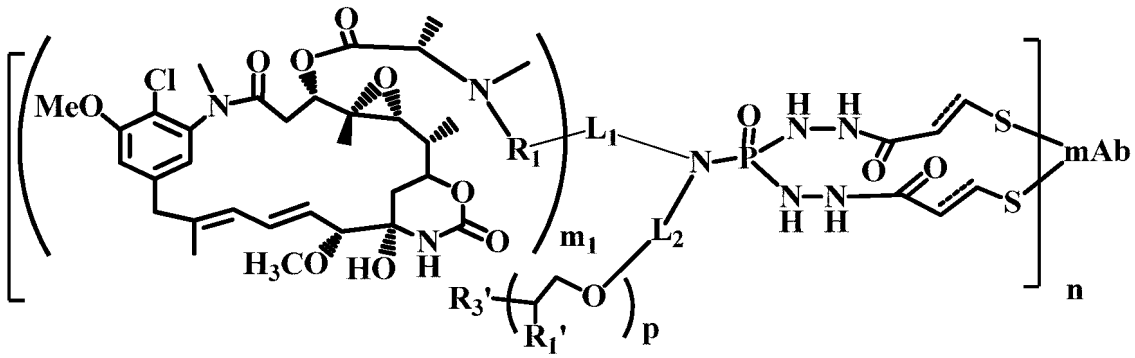
【化５１】



My01,



My02



My03

【０２０２】

式中、ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子であり；

【化５２】

“▬▬”,

ｎ、ｍ$_1$、Ｘ$_1$、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、及びＲ$_1$は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）と同じ定義であり；Ｒ$_1$’及びＲ$_3$’はそれぞれ独立して、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$の直鎖若しくは分岐アルキルであり；ｐは０～２０００であり；更に、Ｒ$_1$’は、本特許を通して記載されている細胞毒性剤、Ｄｒｕｇでもよい。

【０２０３】

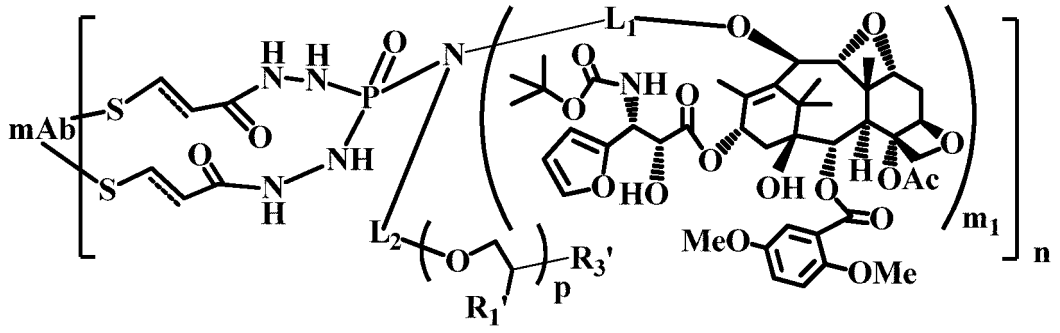
本特許の架橋連結体を介して共役させるのに好ましい、パクリタキセル（タキソール）を含む細胞毒性天然産物であるタキサン類及び半合成誘導体であるドセタキセル（タキソテール）、並びにそれらの類縁体は、以下の文献に記載されている。K C. Nicolaou et al., J. Am. Chem. Soc. 117, 2409-2420, (1995); Ojima et al, J. Med. Chem. 39:3889-3896 (1996); 40:267-278 (1997); 45, 5620-5623 (2002); Ojima et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 96:4256-4261 (1999; Kim et al., Bull. Korean Chem. Soc., 20, 1389-1390 (1999); Miller, et al. J. Med. Chem., 47, 4802-4805(2004); 米国特許番号 5,475,011 5,728,849, 5,811,452; 6,340,701; 6,372,738; 6,391,913, 6.436,931; 6,589,979; 6,596,757; 6,706,708; 7,008,942; 7,186,851; 7,217,819; 7,276,499; 7,598,290; 及び7,667,054。

【０２０４】

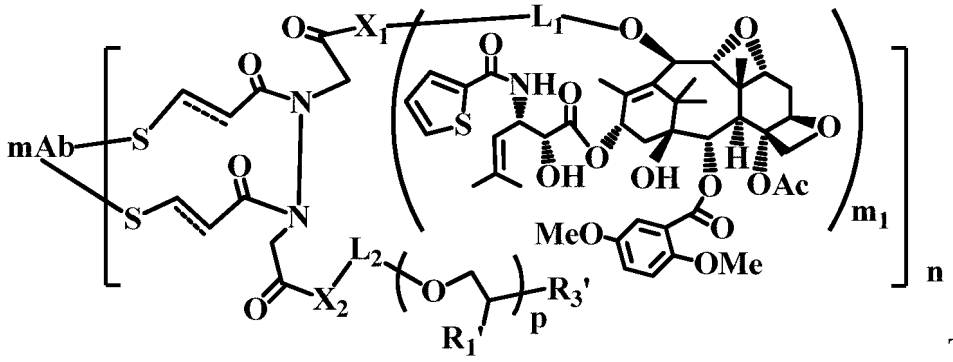
本特許の連結体を介した抗体－タキサン類の共役体の構造の一例として、以下のＴｘ０１、Ｔｘ０２、及びＴｘ０３が挙げられる。

【０２０５】

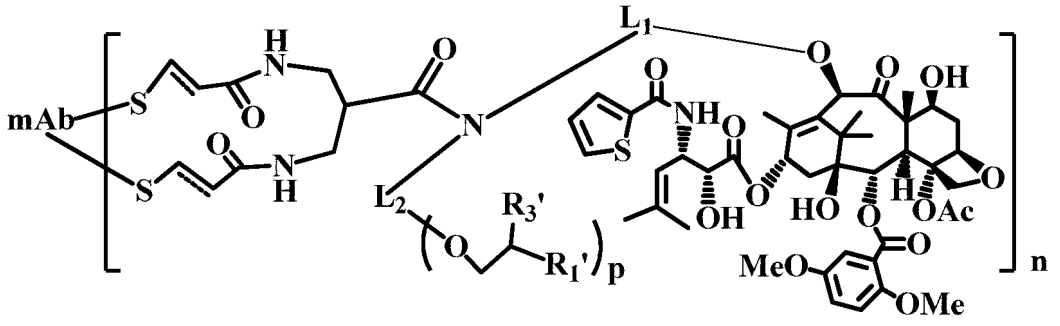
【化５３】



Tx01



Tx02



Tx03

【０２０６】

式中、ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子であり；

【化５４】

“”

は単結合又は二重結合を表し；ｎ、m_1、X_1、L_1、L_2、及びR_1は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）と同じ定義であり；R_1'及びR_3'はそれぞれ独立して、Ｈ又はC_1－C_6の直鎖若しくは分岐アルキルであり；ｐは０～２０００であり；更に、R_1'は、本特許を通して記載されている細胞毒性剤、$Drug_1$でもよい。

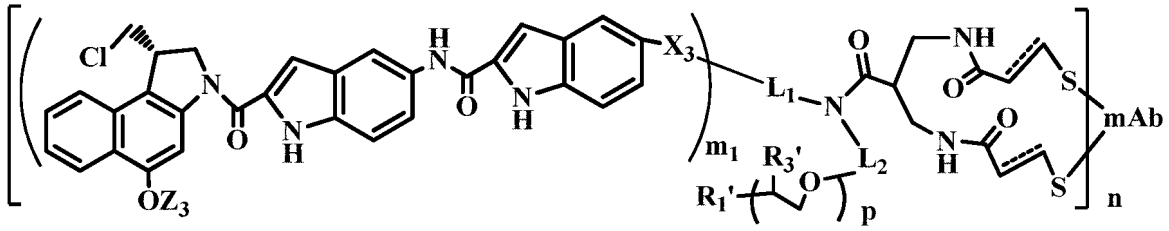
【０２０７】

ＣＣ－１０６５類縁体及びデュオカルマイシン（Ｄｕｏｃａｒｍｙｃｉｎ）類縁体もまた、本発明の架橋連結体による共役に使用するのに好ましい。ＣＣ－１０６５類縁体及びデュオカルマイシ類縁体の例、並びにそれらの合成は、以下の文献に記載されている：例えば、Warpehoski, et al, J. Med. Chem. 31:590-603 (1988), D. Boger et al., J. Org. Chem; 66; 6654-6661, 2001; 米国特許番号: 4169888, 4391904, 4671958, 4816567, 4912227, 4923990, 4952394, 4975278, 4978757, 4994578, 5037993, 5070092, 5084468, 5101038, 5117006, 5137877, 5138059, 5147786, 5187186, 5223409, 5225539, 5288514, 5324483, 5332740, 5332837, 5334528, 5403484, 5427908, 5475092, 5495009, 55301

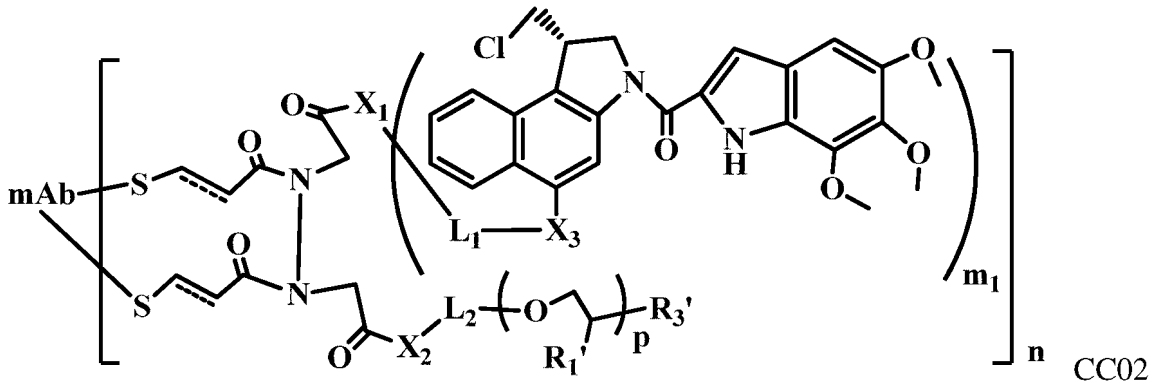
01, 5545806, 5547667, 5569825, 5571698, 5573922, 5580717, 5585089, 5585499, 5587161, 5595499, 5606017, 5622929, 5625126, 5629430, 5633425, 5641780, 5660829, 5661016, 5686237, 5693762, 5703080, 5712374, 5714586, 5739116, 5739350, 5770429, 5773001, 5773435, 5786377 5786486, 5789650, 5814318, 5846545, 5874299, 5877296, 5877397, 5885793, 5939598, 5962216, 5969108, 5985908, 6060608, 6066742, 6075181, 6103236, 6114598, 6130237, 6132722, 6143901, 6150584, 6162963, 6172197, 6180370, 6194612, 6214345, 6262271, 6281354, 6310209, 6329497, 6342480, 6486326, 6512101, 6521404, 6534660, 6544731, 6548530, 6555313, 6555693, 6566336, 6,586,618, 6593081, 6630579, 6,756,397, 6759509, 6762179, 6884869, 6897034, 6946455, 7,049,316, 7087600, 7091186, 7115573, 7129261, 7214663, 7223837, 7304032, 7329507, 7,329,760, 7,388,026, 7,655,660, 7,655,661, 7,906,545, と8,012,978。本特許の架橋連結体を介した抗体－ＣＣ－１０６５類縁体の共役体の構造の一例として、以下のＣＣ０１、ＣＣ０２、及びＣＣ０３が挙げられる。

【０２０８】

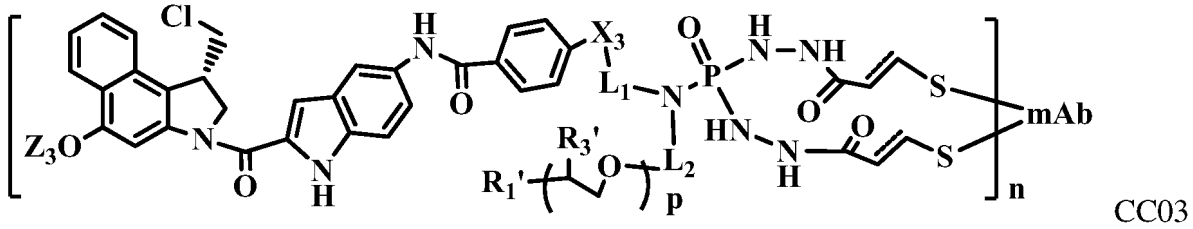
【化５５】



CC01



CC02



CC03

【０２０９】

式中、ｍＡｂは抗体であり；Z_3はＨ、ＰＯ（Ｏ）（OM_1）（OM_2）、SO_3M_1、$CH_2PO(OM_1)(OM_2)$、$CH_3N(CH_2CH_2)_2NC(O)-$、$O(CH_2CH_2)_2NC(O)-$、R_1、又は配糖体であり；X_3はＯ、ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ、若しくはR_1であるか、又は存在しない；

【化５６】

“═══”

は単結合又は二重結合を表し；ｎ、m_1、m_2、

【化５７】



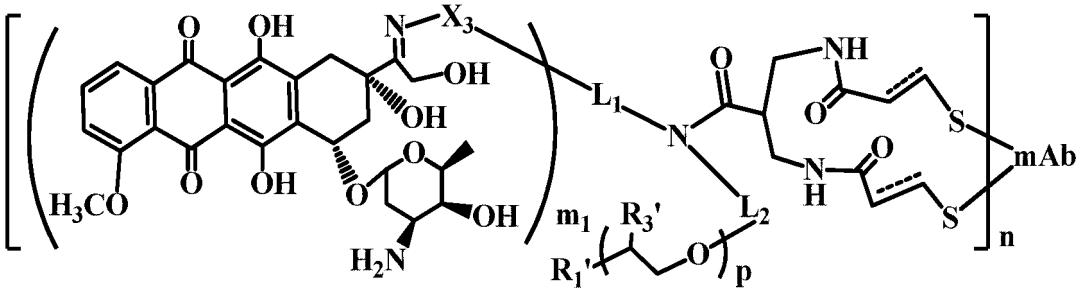
X_1、X_2、R_1、及びR_2は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）で定義したものと同じであり；R_1'及びR_3'はそれぞれ独立して、Ｈ又はC_1－C_6の直鎖若しくは分岐アルキルであり；ｐは０～２０００であり；更に、R_1'は、本特許を通して記載されている細胞毒性剤、$Drug_1$でもよい。

【０２１０】

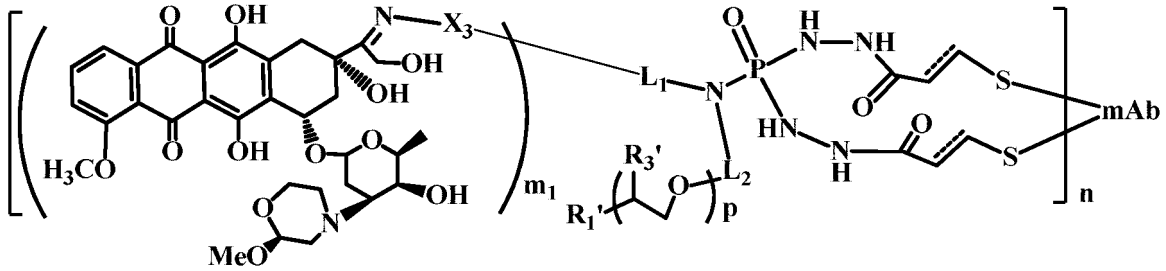
ダウノルビシン／ドキソルビシン類縁体もまた、本特許の架橋連結体を介した共役に好ましい。その好ましい構造及び合成方法は、以下に例示されている：Hurwitz, E., et al., Cancer Res. 35, 1175-1181 (1975). Yang, H. M., and Reisfeld, R. A., Proc. Natl. Acad. Sci. 85, 1189-1193 (1988); Pietersz, C. A., E., et al., E., et al.," Cancer Res. 48, 926-9311 (1988); Trouet, et al., 79, 626-629 (1982); Z. Brich et al., J. Controlled Release, 19, 245-258 (1992); Chen et al., Syn. Comm., 33, 2377-2390, 2003; King et al., Bioconj. Chem., 10, 279-288, 1999; King et al., J. Med. Chem., 45, 4336-4343, 2002; Kratz et al., J Med Chem. 45, 5523-33. 2002; Kratz et al., Biol Pharm Bull. Jan. 21, 56-61 , 1998; Lau et al., Bioorg. Med. Chem. 3, 1305-1312, 1995; Scott et al., Bioorg. Med.l Chem. Lett. 6, 1491-1496; 1996; Watanabe et al., Tokai J. Experimental Clin. Med. 15, 327-334, 1990; Zhou et al., J. Am. Chem. Soc. 126, 15656-7, 2004; WO 01/38318; 米国特許番号5,106,951; 5,122,368; 5,146,064; 5,177,016; 5,208,323; 5,824,805; 6,146,658; 6,214,345; 7569358; 7,803,903; 8,084,586; 8,053,205。本特許の架橋連結体を介した抗体－ＣＣ－１０６５類縁体の共役体の構造の一例として、以下のＤａ０１、Ｄａ０２、Ｄａ０３、及びＤａ０４が挙げられる。

【０２１１】

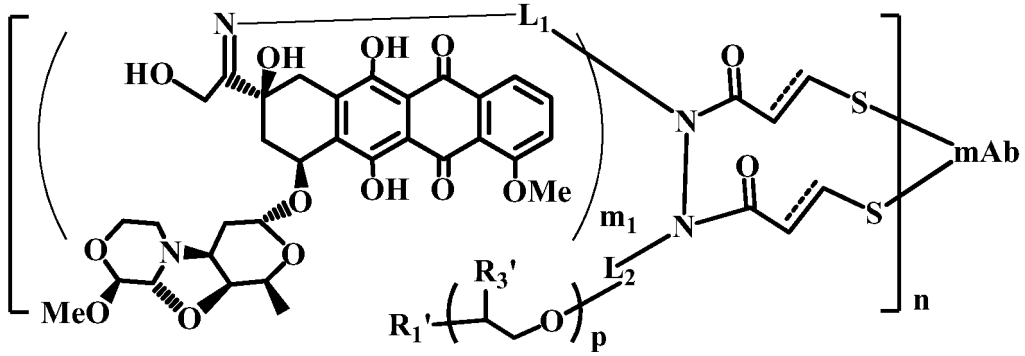
【化５８】



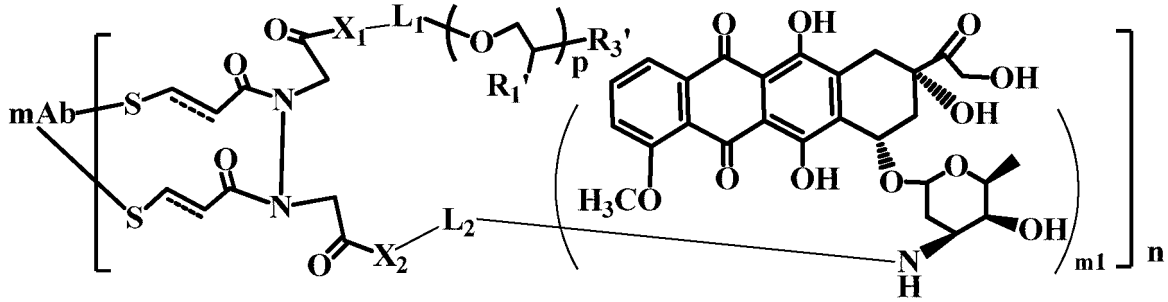
Da01



Da02



Da03



Da04

【０２１２】

式中、ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子であり；

【化５９】

“ ”

は単結合又は二重結合を表し；ｎ、ｍ$_1$、Ｘ$_1$、Ｘ２、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、及びＲ$_1$は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）で定義したものと同じであり；Ｒ$_1$'及びＲ$_3$'はそれぞれ独立して、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$の直鎖若しくは分岐アルキルであり；ｐは０～２０００であり；更に、Ｒ$_1$'は、本特許を通して記載されている細胞毒性剤、Ｄｒｕｇ$_1$でもよい。

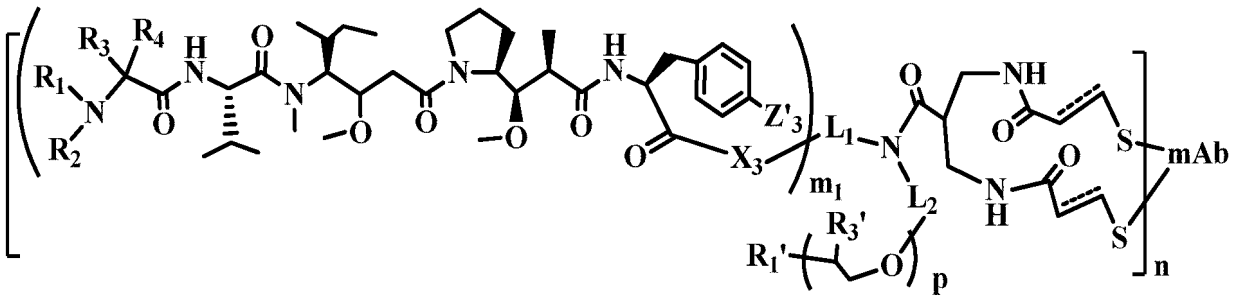
【０２１３】

オーリスタチン類（Ａｕｒｉｓｔａｔｉｎｓ）及びドラスタチン類（ｄｏｌａｓｔａｔｉｎｓ）は、本発明の架橋連結体を介した共役に好ましい。オーリスタチン類（例えば、

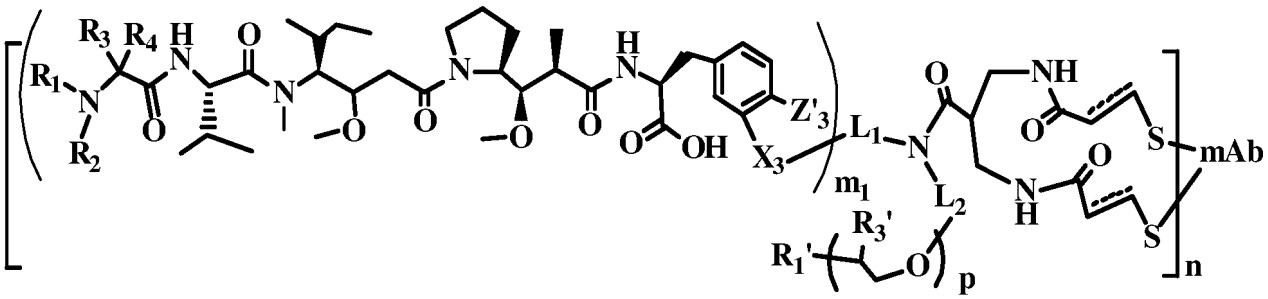
オーリスタチンＥ（ＡＥ）、オーリスタチンＥＢ（ＡＥＢ）、オーリスタチンＥＦＰ（ＡＥＦＰ）、モノメチルオーリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルオーリスタチン（ＭＭＡＦ）、オーリスタチンＦフェニレンジアミン（ＡＦＰ）、及びＭＭＡＥのフェニルアラニン変異体）は、ドラスタチン類の合成類縁体であり、以下の文献に記載されている；Int. J. Oncol. 15:367-72 (1999); Molecular Cancer Therapeutics, vol. 3, No. 8, pp. 921-932 (2004); 米国特許出願11134826, 20060074008, 2006022925. 米国特許番号4414205, 4753894, 4764368, 4816444, 4879278, 4943628, 4978744, 5122368, 5165923, 5169774,5286637, 5410024, 5521284, 5530097, 5554725, 5585089, 5599902, 5629197, 5635483, 5654399, 5663149, 5665860, 5708146, 5714586, 5741892, 5767236, 5767237, 5780588, 5821337, 5840699, 5965537, 6004934, 6033876, 6034065, 6048720, 6054297, 6054561, 6124431, 6143721, 6162930, 6214345, 6239104, 6323315, 6342219, 6342221, 6407213, 6569834, 6620911, 6639055, 6884869, 6913748, 7090843, 7091186, 7097840, 7098305, 7098308, 7498298, 7375078, 7462352, 7553816, 7659241, 7662387, 7745394, 7754681, 7829531, 7837980, 7837995, 7902338, 7964566, 7964567, 7851437, 7994135。本特許の架橋連結体を介した抗体－オーリスタチン類の共役体の構造の一例として、以下のＡｕ０１、Ａｕ０２、Ａｕ０３、Ａｕ０４、Ａｕ０５、Ａｕ０６、Ａｕ０７、Ａｕ０８、Ａｕ０９、Ａｕ１０、Ａｕ１１、Ａｕ１２、及びＡｕ１３が挙げられる。

【０２１４】

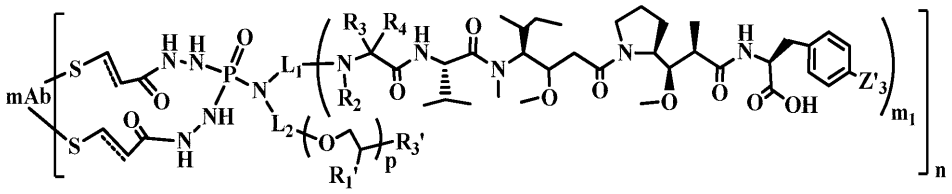
【化６０】



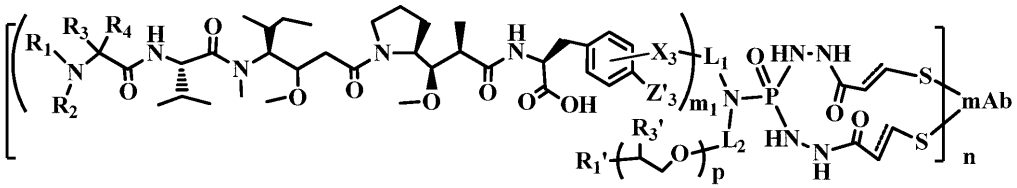
Au01



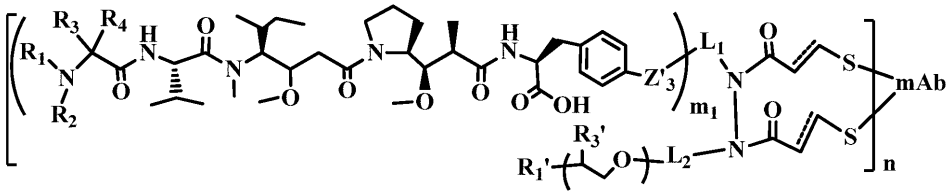
Au02



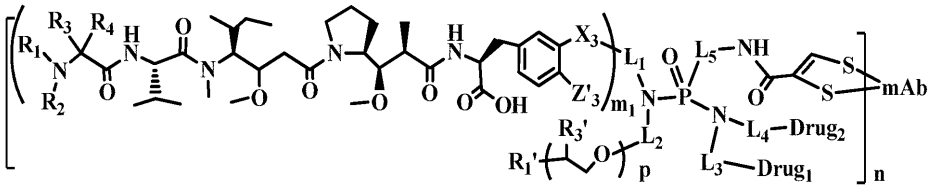
Au03



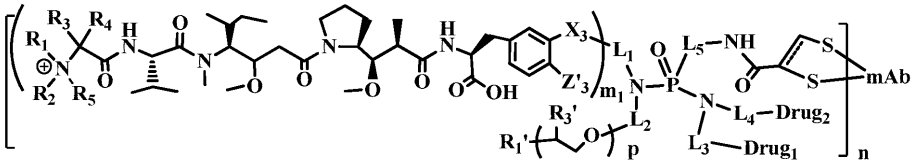
Au04



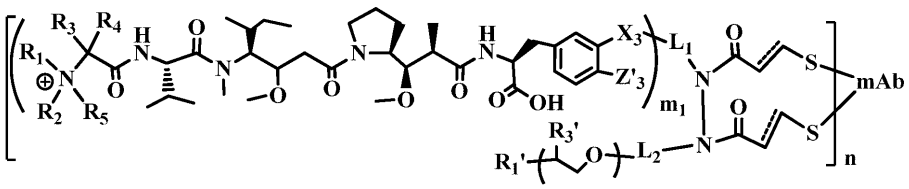
Au05



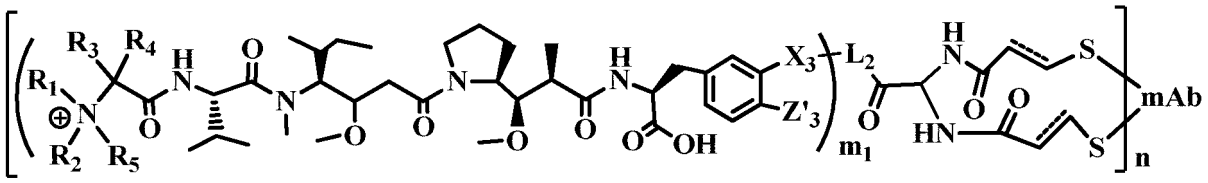
Au06



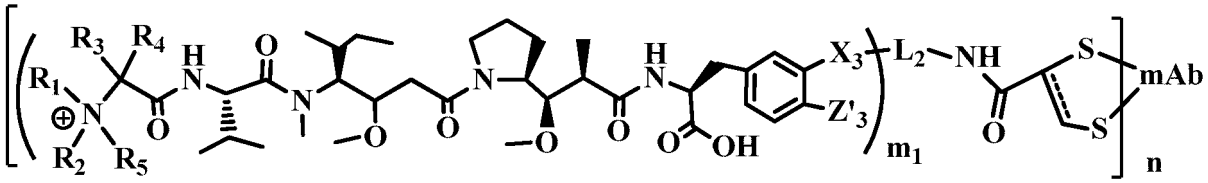
Au07



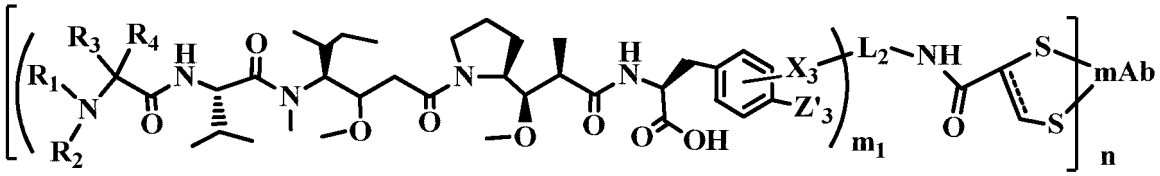
Au08



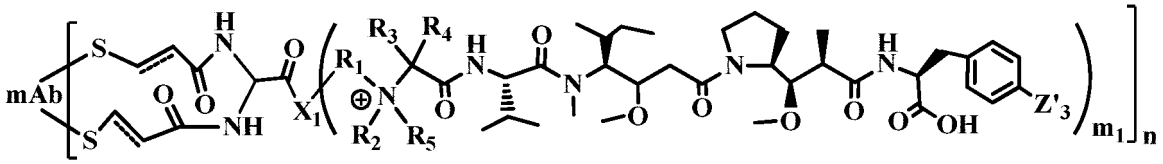
Au09



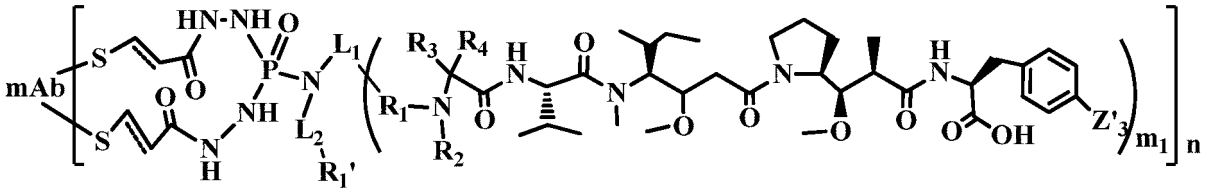
Au10



Au11



Au12



Au13

【０２１５】

式中、

【化６１】

“═══”,

ｎ、ｍ$_1$、ｍ$_2$、Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、及びＲ$_5$は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）で定義したものと同じであり；ｍＡｂは抗体又は細胞結合分子であり；Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、及びＬ$_5$はそれぞれ独立して、式（Ｉ）のＬ$_1$と同じ定義であり；Ｚ$_3$，は、Ｈ、ＯＰＯ（Ｏ）（ＯＭ$_1$）（ＯＭ$_2$）、ＯＯＣＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＭ$_1$）（ＯＭ$_2$）、ＯＳＯ$_3$Ｍ$_1$、Ｒ$_1$、又はＯ－配糖体（グルコシド，ガラクトシド、マンノシド、グルクロノシド、アロシド、フルクトシド等）、ＮＨ－配糖体、Ｓ－配糖体若しくはＣＨ$_2$－配糖体であり；更に、２個のＲ：Ｒ$_1$Ｒ$_2$、Ｒ$_2$Ｒ$_3$、Ｒ$_1$Ｒ$_3$、又はＲ$_3$Ｒ$_4$はアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、又はアルキルシクロアルキルの３～８員環を形成することができ；Ｘ$_3$はＨ、ＣＨ$_3$、又はＸ$_1$，Ｒ$_1$，であり、式中、Ｘ$_1$，はＮＨ、Ｎ（ＣＨ$_3$）、ＮＨＮＨ、Ｏ、又はＳであり、Ｒ$_1$，は、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_8$の直鎖若しくは分岐アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、アルキルシクロアルキル、アシルオキシアミンであり；Ｒ$_3$，は、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$の直鎖若しくは分岐アルキルであり；ｐは０～２０００であり；Ｍ$_1$及びＭ$_2$はそれぞれ独立し

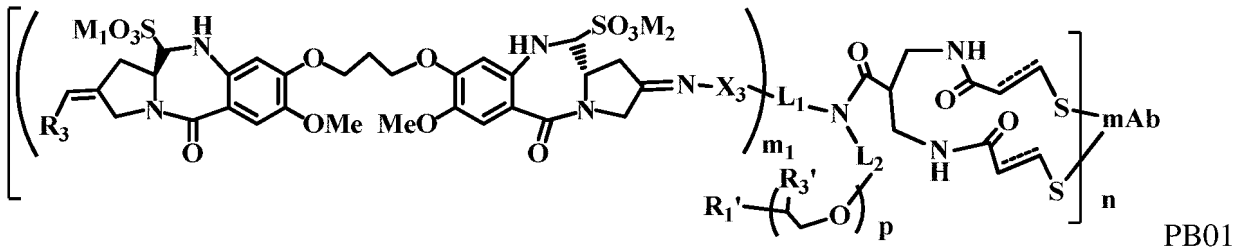
て、Ｈ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、NH_4、$NR_1R_2R_3$であり；更に、R_1'、$Drug_1$、及び$Drug_2$は、R_1'は、本特許を通して記載されている細胞傷害剤、$Drug_1$でもよい。

【０２１６】

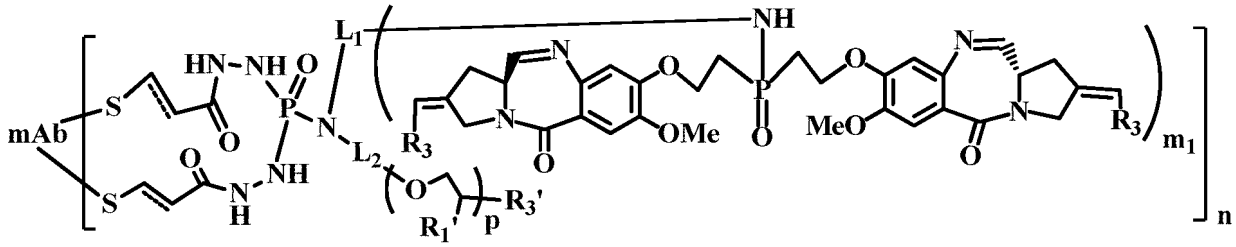
本発明の細胞傷害剤として好ましいベンゾジアゼピン二量体類（例えば、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）又は（トマイマイシン）、インドリノベンゾジアゼピン類、イミダゾベンゾジアゼピン類、又はオキサゾリジノベンゾジアゼピン類の二量体）は、従来技術で例示されている：米国特許番号 8,163,736; 8,153,627; 8,034,808; 7,834,005; 7,741,319; 7,704,924; 7,691,848; 7,678,787; 7,612,062; 7,608,615; 7,557,099; 7,528,128; 7,528,126; 7,511,032; 7,429,658; 7,407,951; 7,326,700; 7,312,210; 7,265,105; 7,202,239; 7,189,710; 7,173,026; 7,109,193; 7,067,511; 7,064,120; 7,056,913; 7,049,311; 7,022,699; 7,015,215; 6,979,684; 6,951,853; 6,884,799; 6,800,622; 6,747,144; 6,660,856; 6,608,192; 6,562,806; 6,977,254; 6,951,853; 6,909,006; 6,344,451; 5,880,122; 4,935,362; 4,764,616; 4,761,412; 4,723,007; 4,723,003; 4,683,230; 4,663,453; 4,508,647; 4,464,467; 4,427,587; 4,000,304; 米国特許出願20100203007, 20100316656, 20030195196。架橋連結体を介した抗体－ベンゾジアゼピン二量体類の共役体の構造の一例は、以下のＰＢ０１、ＰＢ０２、ＰＢ０３、ＰＢ０４、ＰＢ０５、ＰＢ０６、ＰＢ０７、ＰＢ０８、ＰＢ０９、ＰＢ１０、及びＰＢ１１が挙げられる。

【０２１７】

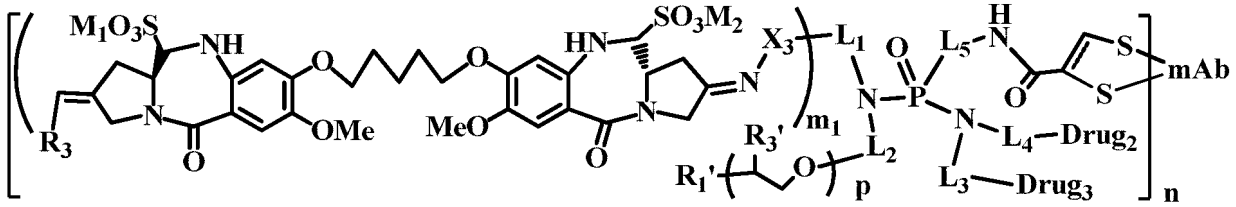
【化６２】



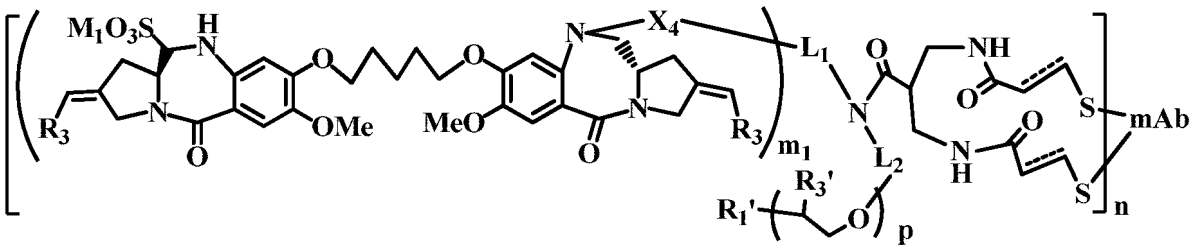
PB01



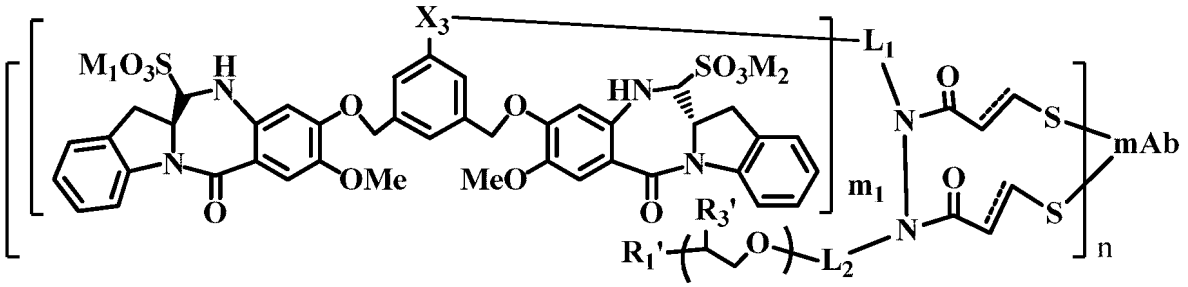
PB02



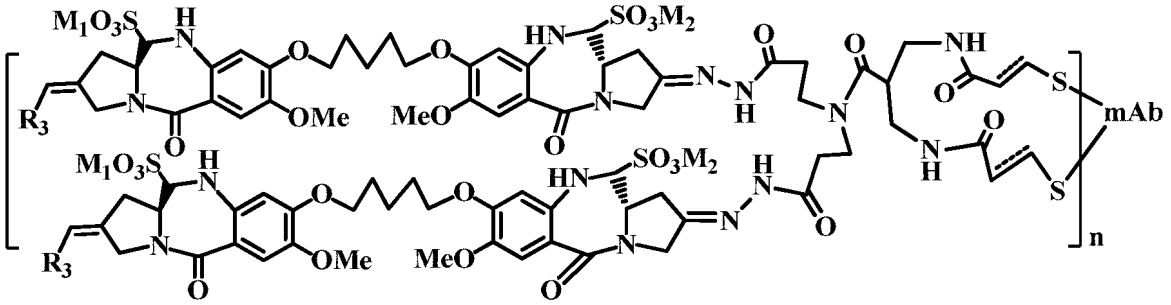
PB03



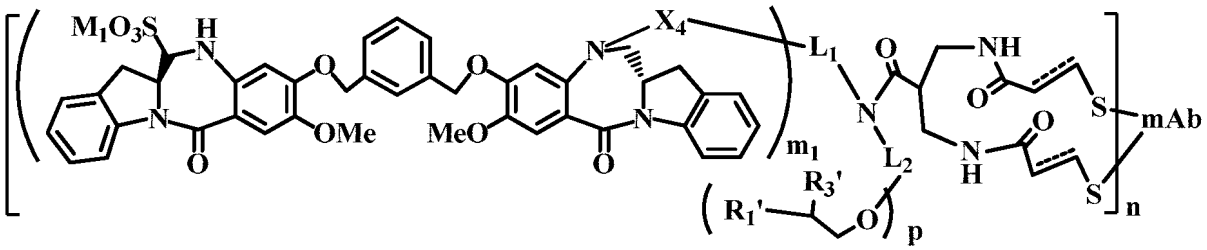
PB04



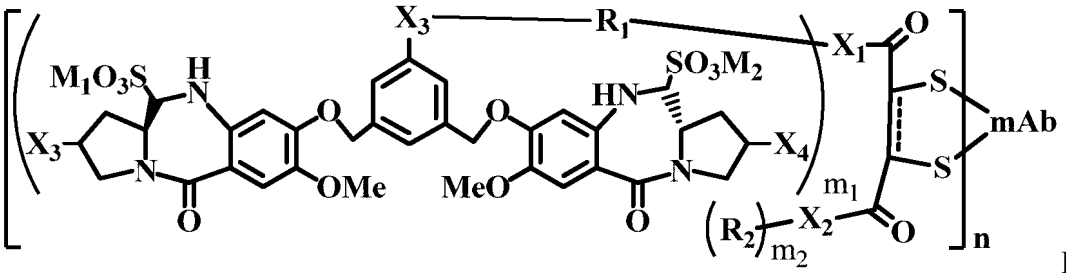
PB05



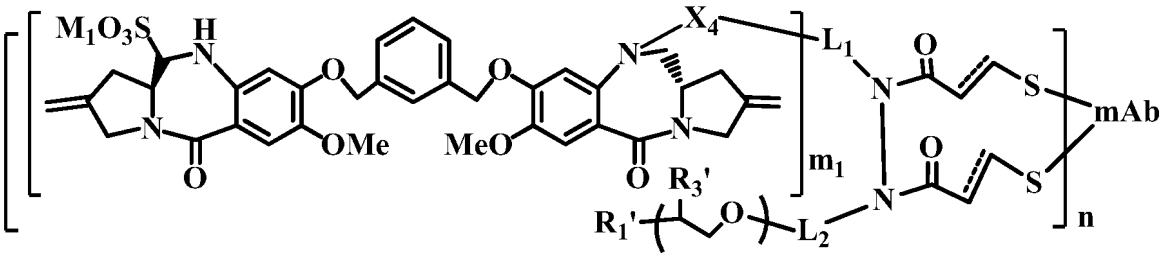
PB06



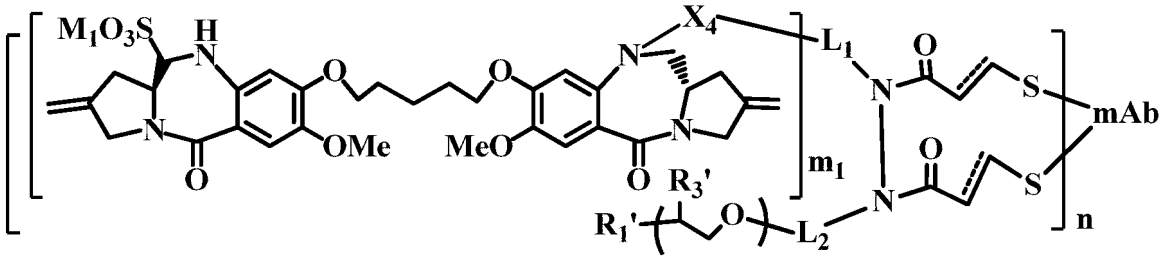
PB07



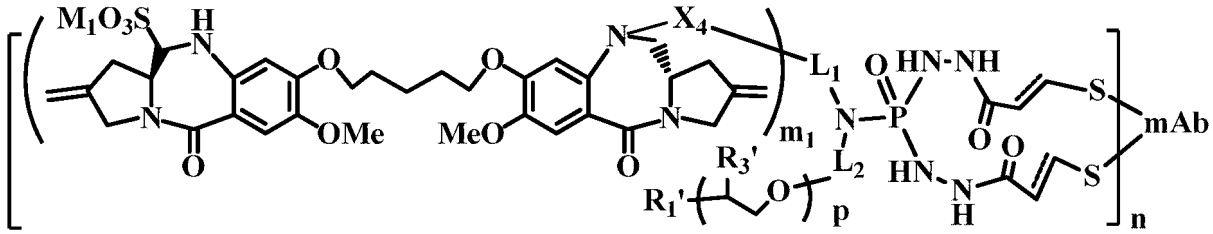
PB08



PB09



PB10



PB11

【０２１８】

式中、ｍＡｂは抗体である；X_3はCH_2、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、Ｃ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）（NR_3）、R_1、NHR_1、NR_1、若しくはＣ（Ｏ）R_1であるか、又は存在しない；X_4はCH_2、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_1）、R_1、NHR_1、NR_1、Ｃ（Ｏ）R_1、又はＣ（Ｏ）Ｏである；M_1及びM_2はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、NH_4、$NR_1R_2R_3$である；

【化６３】

“▬▬”

は単結合又は二重結合を表す；ｎ、m_1、m_2、X_1、X_2、L_1、L_2、R_1、R_2、及びR_3は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）と同じ定義である；R_1'及びR_3'はそれぞれ独立して、Ｈ又はC_1－C_6の直鎖若しくは分岐アルキルである；ｐは０～２０００である；更に、R_1'は、本特許を通して記載されている細胞傷害剤、$Drug_1$でもよい。

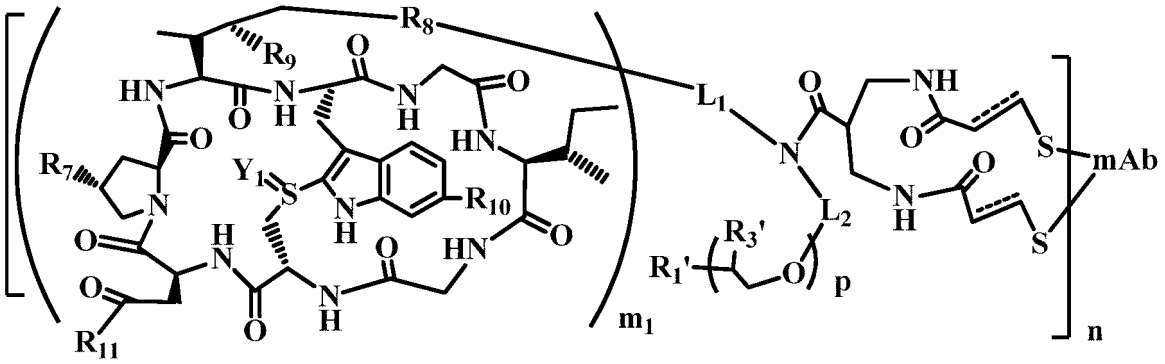
【０２１９】

いくつかの有毒キノコ属、最も顕著にはアマニタ・ファロイデス（Ａｍａｎｉｔａ　ｐｈａｌｌｏｉｄｅｓ）及びいくつかの他のキノコ種に見いだされた少なくとも１０の毒性化合物のサブグループであるアマトキシンもまた、本願の架橋連結体を介した共役に好ましい。α－アマニチン、β－アマニチン、γ－アマニチン、ε－アマニチン、アマヌリン、アマヌリン酸、アマニナミド、アマニン、及びプロアマヌリンと命名された１０種のアマトキシン類は、硬質二環式ペプチドであり、３５アミノ酸プロタンパク質として合成され、そこから、最後の８アミノ酸がプロリルオリゴペプチダーゼにより切断される（Litten, W. 1975 Scientific American232 (3): 90-101;H. E. Hallen, et al 2007 Proc. Nat. Aca. Sci. USA 104, 19097-101; . K. Baumann, et al, 1993 Biochemistry 32 (15): 4043-50; Karlson-Stiber C, Persson H. 2003, Toxicon 42 (4): 339-49; Horgen, P. A. et al. 1978 Arch. Microbio. 118 (3): 317-9）。アマトキシン類は、ＲＮＡポリメラーゼＩＩ（Ｐｏｌ　ＩＩ）の強力で選択的な阻害剤であり、遺伝子転写及びタンパク質生合成を停止することによって細胞を殺す（Brodner, O. G. and Wieland, T. 1976 Biochemistry,15(16): 3480-4; Fiume, L., Curr Probl Clin Biochem, 1977, 7: 23-8; Karlson-Stiber C, Persson H. 2003, Toxicon 42(4): 339-49; Chafin, D. R. , Guo, H. & Price, D. H. 1995 J. Biol. Chem. 270 (32): 19114-19; Wieland (1983) Int. J. Pept. Protein Res. 22(3): 257-76.）。アマトキシン類は、収集したアマニタ ファロイデス（Ａｍａｎｉｔａ　ｐｈａｌｌｏｉｄｅｓ）キノコから（Yocum, R. R. 1978 Biochemistry 17(18): 3786-9; Zhang, P. et al, 2005, FEMS Microbiol. Lett. 252(2), 22

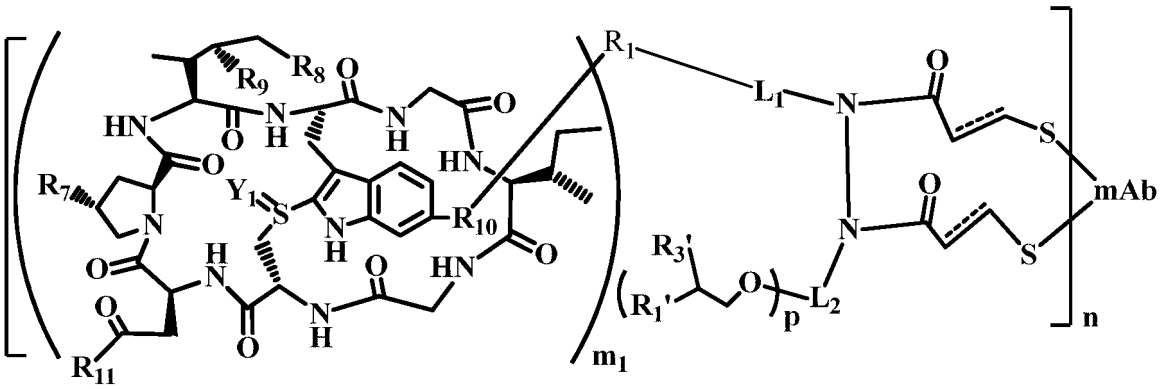
3-8）、又は担子菌を用いた発酵から（Muraoka, S. and Shinozawa T., 2000 J. Biosci. Bioeng. 89(1): 73-6）、又はＡ．ｆｉｓｓａを用いた発酵から（Guo, X. W., et al, 2006 Wei Sheng Wu Xue Bao 46(3): 373-8）、又はＧａｌｅｒｉｎａ ｆａｓｃｉｃｕｌａｔａ若しくはＧａｌｅｒｉｎａ ｈｅｌｖｏｌｉｃｅｐｓの培養から（WO/1990/009799, JP11137291）製造することができる。しかし、これらの単離及び発酵からの収率は非常に低かった（培養液中５ｍｇ／Ｌ未満）。過去３０年間に、いくつかのアマトキシン類及びその類似体の半化学的又は合成による製造が報告されており（W. E. Savige, A. Fontana, Chem. Commun. 1976, 600-1; Zanotti, G., et al, Int J Pept Protein Res, 1981. 18(2): 162-8; Wieland, T., et al, Eur. J. Biochem. 1981, 117, 161-4; P. A. Bartlett, et al, Tetrahedron Lett. 1982, 23, 619-22; Zanotti, G., et al., Biochim Biophys Acta, 1986. 870(3): 454-62; Zanotti, G., et al., Int. J. Peptide Protein Res. 1987, 30, 323-9; Zanotti, G., et al., Int. J. Peptide Protein Res. 1987, 30, 450-9; Zanotti, G., et al., Int J Pept Protein Res, 1988. 32(1): 9-20; G. Zanotti, T. et al, Int. J. Peptide Protein Res. 1989, 34, 222-8; Zanotti, G., et al., Int J Pept Protein Res, 1990. 35(3): 263-70; Mullersman, J. E. and J. F. Preston, 3rd, Int J Pept Protein Res, 1991. 37(6): 544-51; Mullersman, J.E., et al, Int J Pept Protein Res, 1991. 38(5): 409-16; Zanotti, G., et al, Int J Pept Protein Res, 1992. 40(6): 551-8; Schmitt, W. et al, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 4380-7; Anderson, M.O., et al, J. Org. Chem., 2005, 70(12): 4578-84; J. P. May, et al, J. Org. Chem. 2005, 70, 8424-30; F. Brueckner, P. Cramer, Nat. Struct. Mol. Biol. 2008, 15, 811-8; J. P. May, D. M. Perrin, Chem. Eur. J. 2008, 14, 3404-9; J. P. May, et al, Chem. Eur. J. 2008, 14, 3410-17; Q. Wang, et al, Eur. J. Org. Chem. 2002, 834-9; May, J. P. and D. M. Perrin, Biopolymers, 2007. 88(5): 714-24; May, J. P., et al., Chemistry, 2008. 14(11): 3410-7; S. De Lamo Marin, et al, Eur. J. Org. Chem. 2010, 3985-9; Pousse, G., et al., Org Lett, 2010. 12(16): 3582-5; Luo, H., et al., Chem Biol, 2014. 21(12): 1610-7; Zhao, L., et al., Chembiochem, 2015. 16(10): 1420-5）、これらの調製のほとんどは部分合成によるものであった。それらの極めて強力で及び独特の細胞傷害性メカニズムから、アマトキシン類は共役体のペイロードとして使用されている（Fiume, L., Lancet, 1969. 2 (7625): 853-4; Barbanti-Brodano, G. and L. Fiume, Nat New Biol, 1973. 243(130): 281-3; Bonetti, E., M. et al, Arch Toxicol, 1976. 35(1): p. 69-73; Davis, M. T., Preston, J. F. Science 1981, 213, 1385-1388; Preston, J.F., et al, Arch Biochem Biophys, 1981. 209(1): 63-71; H. Faulstich, et al, Biochemistry 1981, 20, 6498-504; Barak, L.S., et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 1981. 78(5): 3034-8; Faulstich, H. and L. Fiume, Methods Enzymol, 1985. 112: 225-37; Zhelev, Z., A. et al, Toxicon, 1987. 25(9): 981-7; Khalacheva, K., et al, Eksp Med Morfol, 1990. 29(3): 26-30; U. Bermbach, H. Faulstich, Biochemistry 1990, 29, 6839-45; Mullersman, J. E. and J. F. Preston, Int. J. Peptide Protein Res. 1991, 37, 544-51; Mullersman, J.E. and J.F. Preston, Biochem Cell Biol, 1991. 69(7): 418-27; J. Anderl, H. Echner, H. Faulstich, Beilstein J. Org. Chem. 2012, 8, 2072-84; Moldenhauer, G., et al, J. Natl. Cancer Inst. 2012, 104, 622-34; A. Moshnikova, et al; Biochemistry 2013, 52, 1171-8; Zhao, L., et al., Chembiochem, 2015. 16(10): 1420-5; Zhou, B., et al., Biosens Bioelectron, 2015. 68: 189-96; WO2014/043403, US20150218220, EP 1661584）。我々はしばらくの間、アマトキシンの共役体に取り組んできた。架橋連結体を介した抗体－アマトキシンの共役体の構造の一例は、好ましくは以下のＡｍ０１、Ａｍ０２、Ａｍ０３、及びＡｍ０４が挙げられる。

【０２２０】

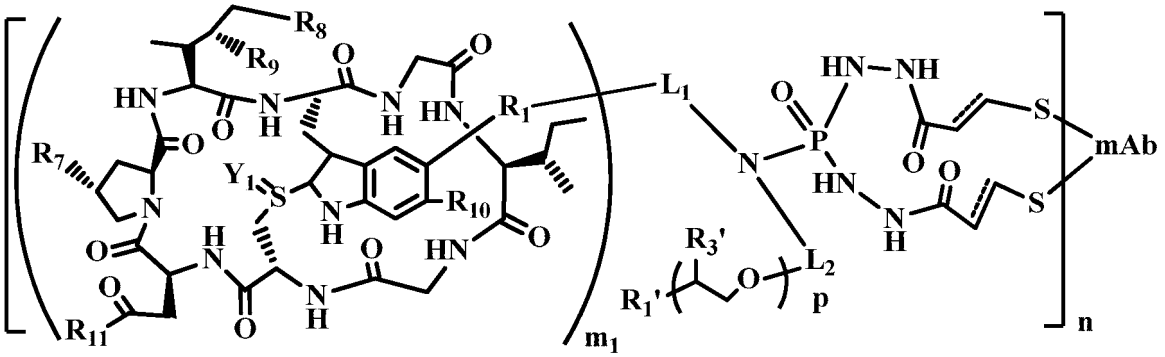
【化６４】



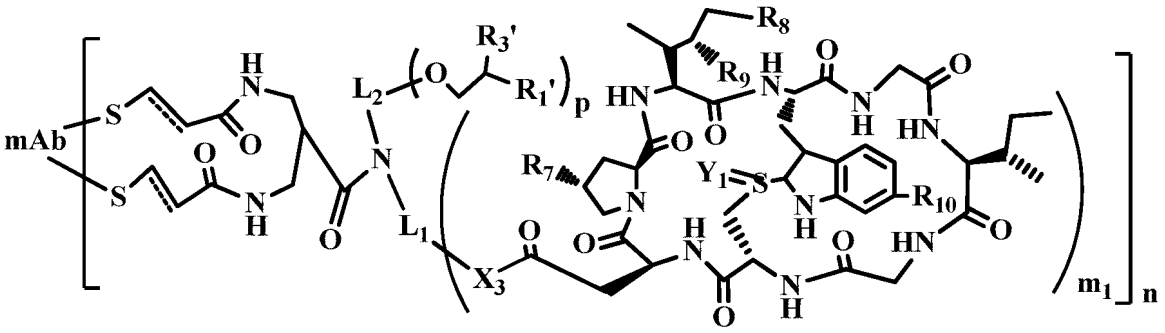
Am01



Am02



Am03



Am04

【０２２１】

式中、ｍＡｂは抗体である；X_3はCH_2、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、Ｃ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）（NR_3）、R_1、NHR_1、NR_1、若しくはＣ（Ｏ）R_1であるか、又は存在しない；R_7、R_8、R_9、R_{10}、及びR_{11}はそれぞれ独立して、Ｈ、ＯＨ、OR_1、NH_2、NHR_1、若しくはC_1－C_6アルキルであるか、又は存在しない；Y_1はＯ、O_2、Ｓ、若しくはＮＨであるか、又は存在しない；

【化６５】

“═══”

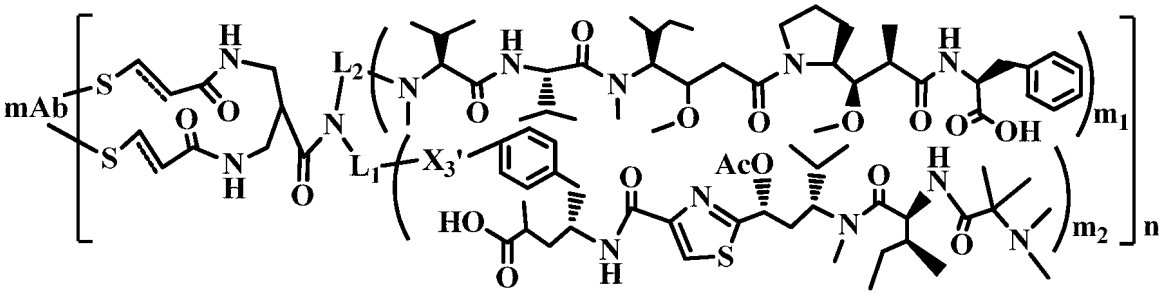
は単結合又は二重結合を表す；ｎ、ｍ$_1$、ｍ$_2$、Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、及びＲ$_3$は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）と同じ定義である；Ｒ$_1$’及びＲ$_3$’はそれぞれ独立して、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$の直鎖若しくは分岐アルキルである；ｐは０～２０００である；更に、Ｒ$_1$’は、本特許を通して記載されている細胞傷害剤、Ｄｒｕｇ$_1$でもよい。

【０２２２】

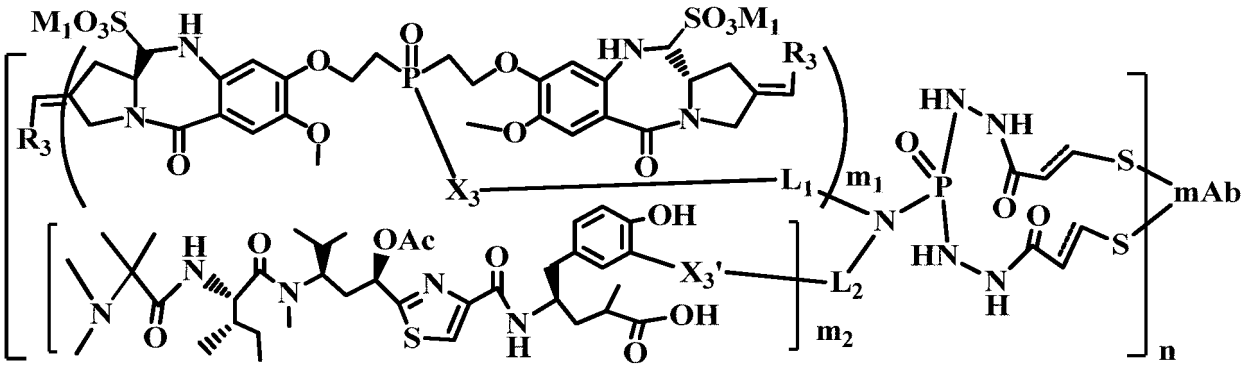
更に別の実施形態では、２以上の異なる細胞傷害剤が、本発明の架橋連結体を介して細胞結合分子と共役されていることが好ましい。２以上の異なる細胞傷害剤は、チューブリシン類、メイタンシノイド類、タキサノイド類（タキサン類）、ＣＣ－１０６５類縁体、ダウノルビシン及びドキソルビシン化合物、ベンゾジアゼピン二量体（例えば、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、トマイマイシン、アントラマイシン、インドリノベンゾジアゼピン類、イミダゾベンゾチアジアゼピン、又はオキサゾリジノベンゾジアゼピン類の二量体）、カリケアマイシン類及びエンジイン類抗生物質、アクチノマイシン、アマニチン類、アザセリン類、ブレオマイシン類、エピルビシン、タモキシフェン、イダルビシン、ドラスタチン類、オーリスタチン類（例えば、モノメチルオーリスタチンＥ、ＭＭＡＥ、ＭＭＡＦ、オーリスタチンＰＹＥ、オーリスタチンＴＰ、オーリスタチン２－ＡＱ、６－ＡＱ、ＥＢ（ＡＥＢ）、及びＥＦＰ（ＡＥＦＰ））、デュオカルマイシン類、チオテパ、ビンクリスチン類、ヘミアステリン類、ナズマミド類（ｎａｚｕｍａｍｉｄｅｓ）、ミクロギニン類（ｍｉｃｒｏｇｉｎｉｎｓ）、ラジオスミン類（ｒａｄｉｏｓｕｍｉｎｓ）、アルテロバクチン類（ａｌｔｅｒｏｂａｃｔｉｎｓ）、ミクロスクレロデルミシン類（ｍｉｃｒｏｓｃｌｅｒｏｄｅｒｍｉｎｓ）、テオネラミド類（ｔｈｅｏｎｅｌｌａｍｉｄｅｓ）、エスペラミシン類（ｅｓｐｅｒａｍｉｃｉｎｓ）、ＰＮＵ－１５９６８２、並びにそれらの類縁体及び誘導体の任意の組み合わせから選択することができる。架橋連結体を介した２以上の異なる細胞傷害剤を含む共役体の構造の一例は、以下のＺ０１、Ｚ０２、Ｚ０３、Ｚ０４、Ｚ０５、Ｚ０６、Ｚ０７、Ｚ０８、Ｚ０９、Ｚ１０、Ｚ１１、Ｚ１２、Ｚ１３、Ｚ１４、Ｚ１５、Ｚ１６、Ｚ１７、及びＺ１８が挙げられる。

【０２２３】

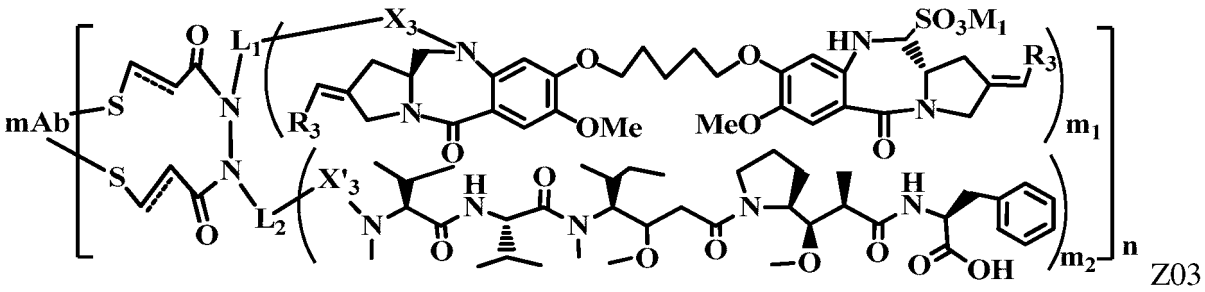
【化６６】



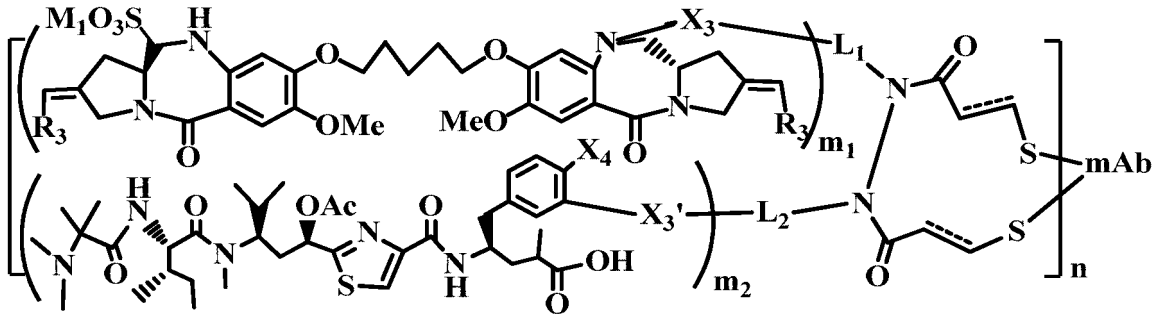
Z01



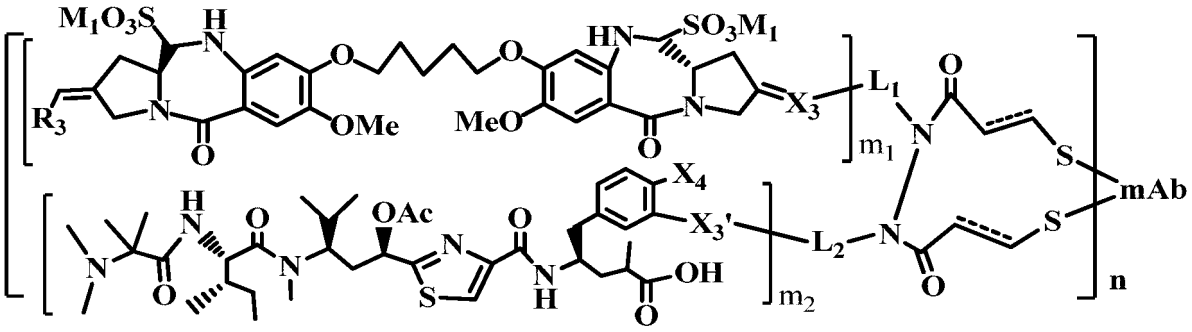
Z02



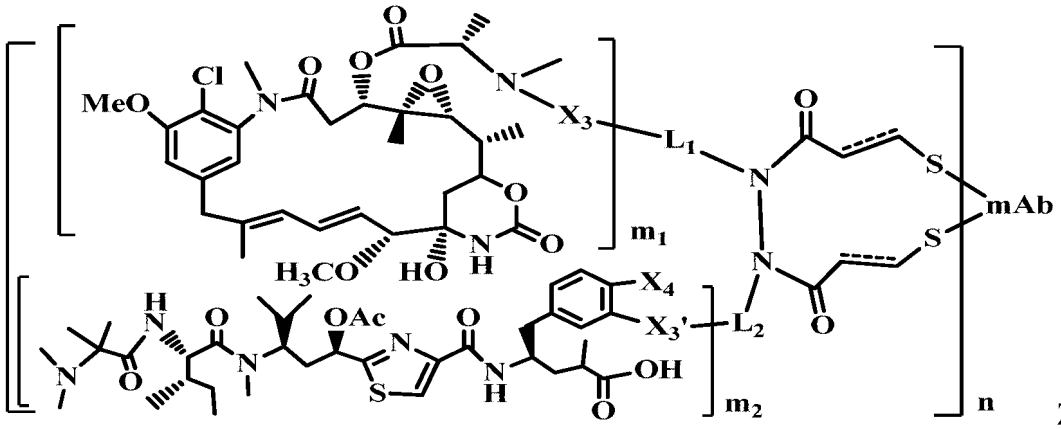
Z03



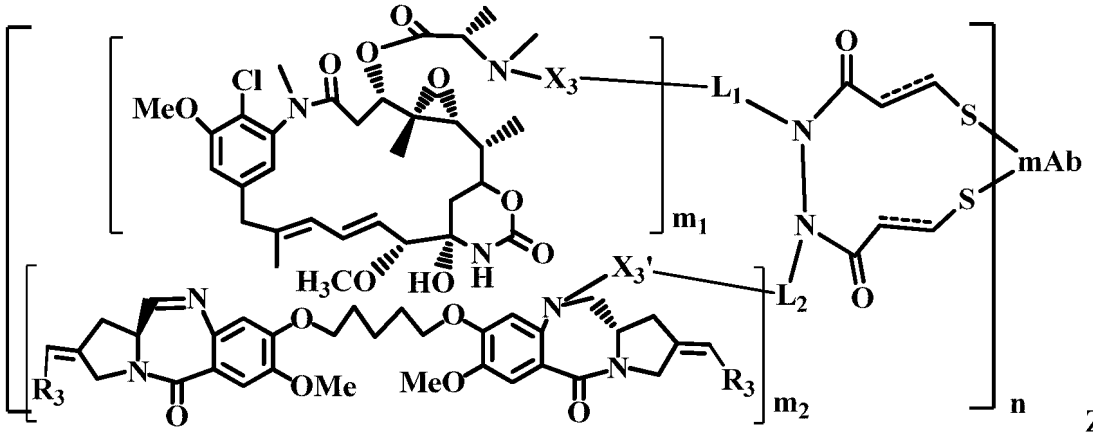
Z04



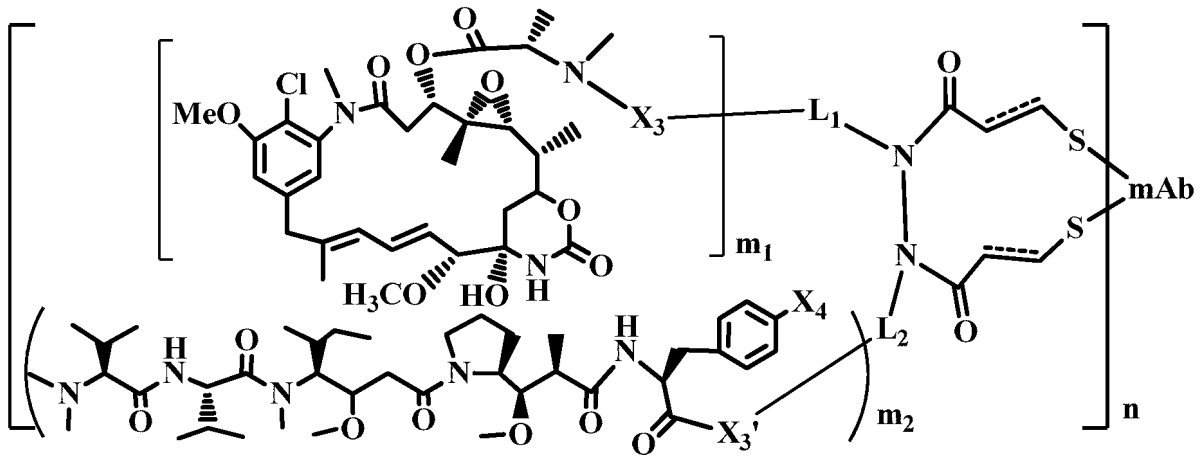
Z05



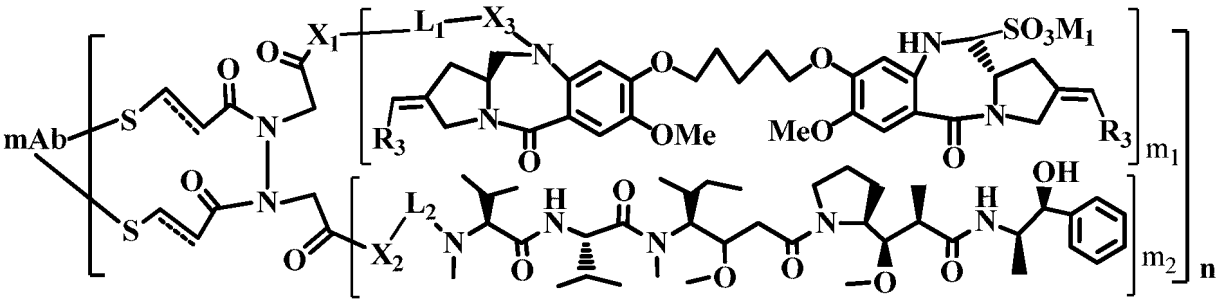
Z06



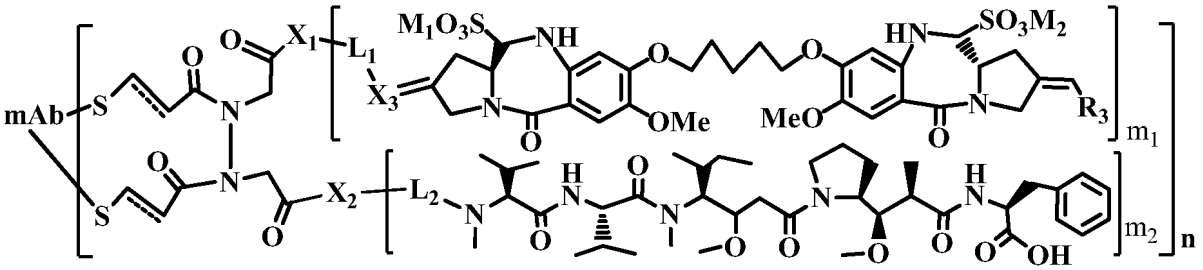
Z07



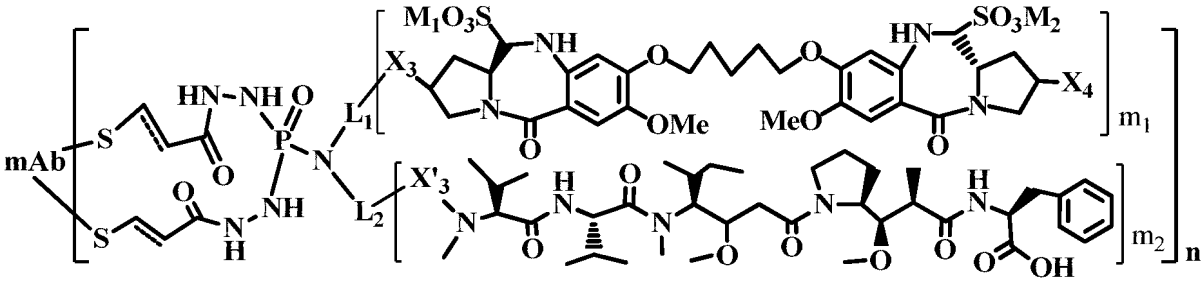
Z08



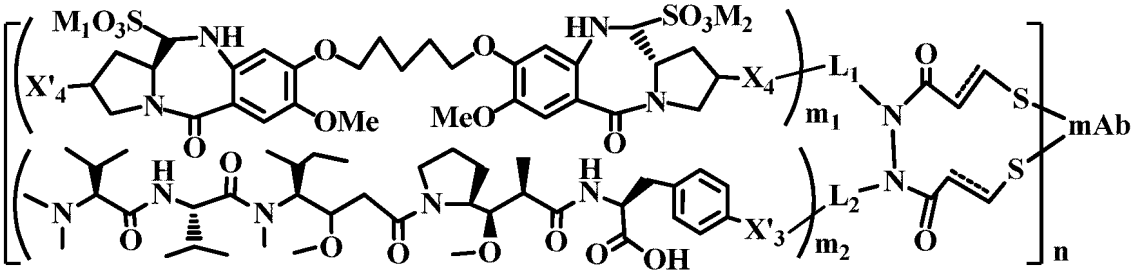
Z09



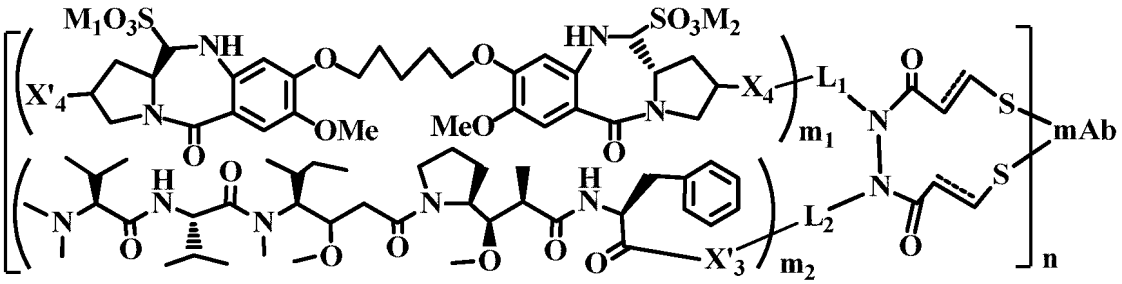
Z10



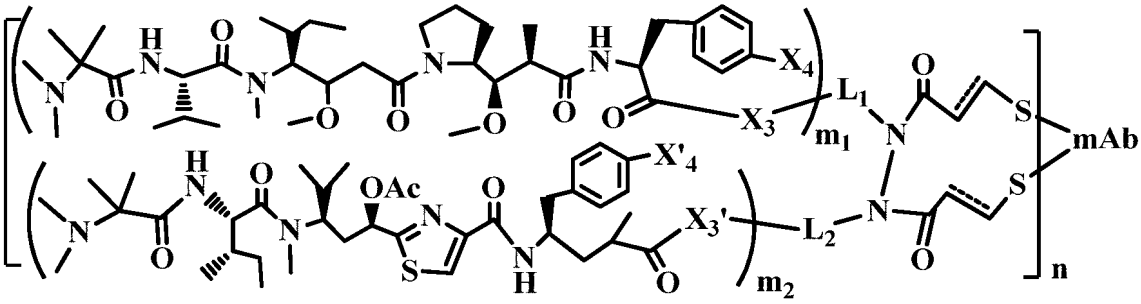
Z11



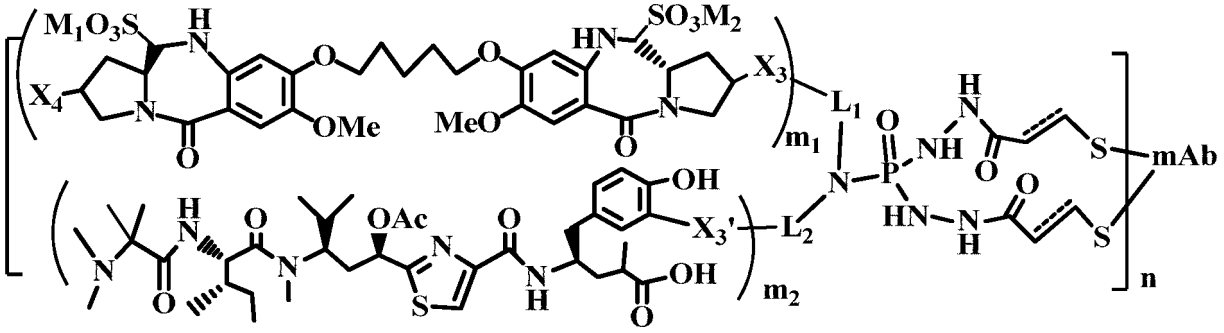
Z12



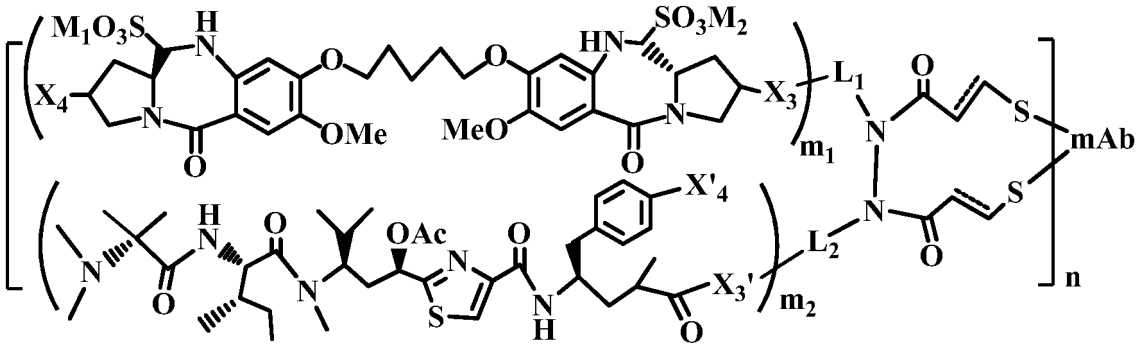
Z13



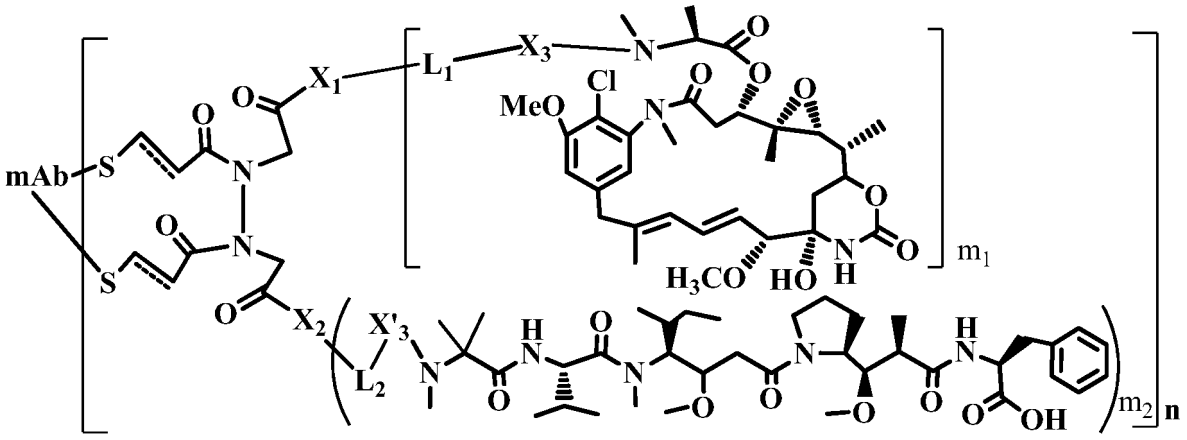
Z14



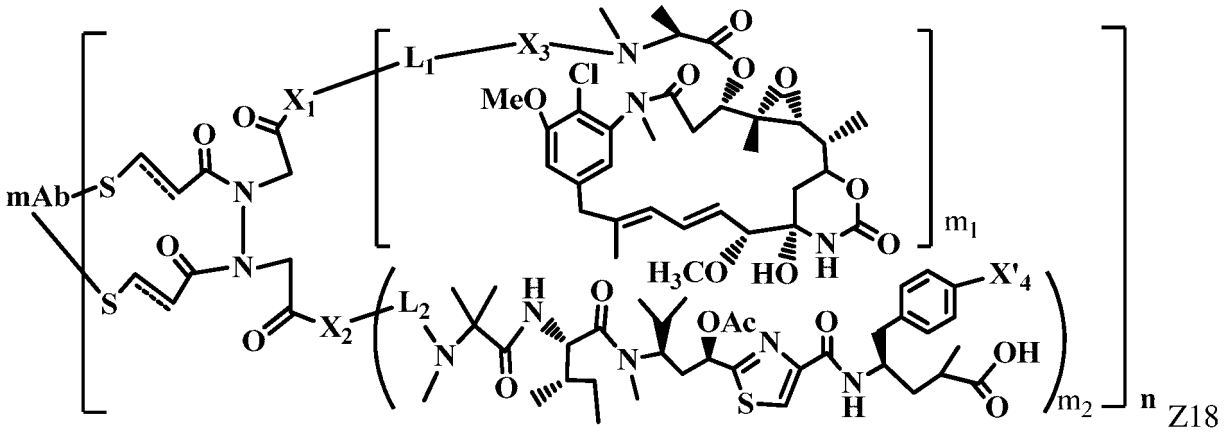
Z15



Z16



Z17



Z18

【０２２４】

式中、ｍＡｂは抗体である；Ｘ$_3$及びＸ’$_3$はそれぞれ独立して、ＣＨ$_2$、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、Ｃ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）（ＮＲ$_3$）、Ｒ$_1$、ＮＨＲ$_1$、ＮＲ$_1$、若しくはＣ（Ｏ）Ｒ$_1$であるか、又は存在しない；Ｘ$_4$及びＸ’$_4$はそれぞれ独立して、Ｈ、ＣＨ$_2$、ＯＨ、Ｏ、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ

$_1$）、R_1、NHR_1、NR_1、C（O）R_1、又はC（O）Oである；M_1及びM_2は独立してH、Na、K、Ca、Mg、NH_4、$NR_1R_2R_3$である；n、m_1、m_2、

【化６７】

“▬▬”，“▬▬”，

X_1、X_2、R_1、R_2、及びR_3は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）と同じ定義である；更に、R_1及び／又はR_2はそれぞれ独立して存在しなくてもよい。

【０２２５】

更に別の実施形態では、免疫毒素は、本願の連結体を介して細胞結合分子に共役させることができる。本明細書における免疫毒素は、通常、ジフテリア毒素（ＤＴ）、コレラ毒素（ＣＴ）、トリコサンチン（ＴＣＳ）、ダイアンチン、シュードモナス外毒素Ａ（ＥＴＡ’）、赤血球毒素、ジフテリア毒素、ＡＢ毒素、ＩＩＩ型外毒素等の細菌又は植物タンパク質に由来する細胞傷害性タンパク質である高分子薬物である。それはまた、活性化のためにタンパク質分解処理を必要とする非常に有毒な細菌の孔形成プロトキシンであり得る。このプロトキシンの例として、プロアエロリシン及びその遺伝的に修飾された形態、並びにトプサリシン（Ｔｏｐｓａｌｙｓｉｎ）が挙げられる。トプサリシンは、前立腺の酵素によって選択的に活性化されるように設計された修飾組み換えタンパク質で、隣接する組織及び神経を損傷することなく、局所的な細胞死及び組織破壊を引き起こす。

【０２２６】

更に別の実施形態では、細胞結合リガンド又は細胞受容体アゴニストは、本願の連結体を介して細胞結合分子に共役させることができる。これらの共役された細胞結合リガンド又は受容体、特に抗体－受容体共役体は、共役体を悪性細胞に送達するための標的コンダクター／ディレクターとして働くだけでなく、所望の免疫反応を調節又は共刺激するため、又はシグナル伝達経路を変更するため使用され得る。

【０２２７】

免疫療法において、細胞結合リガンド又は受容体アゴニストは、ＴＣＲ（Ｔ細胞受容体）Ｔ細胞、又はＣＡＲ（キメラ抗原受容体）Ｔ細胞、又はＢ細胞受容体（ＢＣＲ）、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、若しくは細胞傷害性細胞の抗体と共役するのが好ましい。そのような抗体は、好ましくは抗ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ１６（ＦｃγＲＩＩＩ）、ＣＤ２７、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ５６、ＣＤ５７、ＣＤ５７^{bright}、ＴＮＦβ、Ｆａｓリガンド、ＭＨＣクラスＩ分子（ＨＡＬ－Ａ，Ｂ，Ｃ）、又はＮＫＲ－Ｐ１である。細胞結合リガンド又は受容体は、限定されるものではないが、葉酸誘導体（葉酸受容体、卵巣癌及び他の悪性腫瘍で過剰発現するタンパク質への結合）（Low, P. S. et al 2008, Acc. Chem. Res. 41, 120-129）；グルタミン酸尿素誘導体（前立腺特異的膜抗原、前立腺癌細胞の表面マーカーへの結合）（Hillier, S. M.et al, 2009, Cancer Res. 69, 6932-6940）；ソマトスタチン（成長ホルモン阻害ホルモン（ＧＨＩＨ）、ソマトトロピン放出抑制因子（ＳＲＩＦ）、又はソマトトロピン放出抑制ホルモンとしても知られている）並びにそれらの誘導体、例えばオクトレオチド（サンドスタチン）及びランレオチド（ソマツリン）（特に神経内分泌腫瘍、ＧＨ産生下垂体腺腫、傍神経節腫瘍、機能不全下垂体腺腫、褐色細胞腫）（Ginj, M., et al, 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 103, 16436-16441）；一般に、ソマトスタチン及びその受容体サブタイプ（ｓｓｔ１、ｓｓｔ２、ｓｓｔ３、ｓｓｔ４、及びｓｓｔ５）は、神経内分泌腫瘍等の多くの種類の腫瘍、特にＧＨ分泌型下垂体腺腫（Reubi J. C., Landolt, A. M. 1984 J. Clin. Endocrinol Metab 59: 1148-51; Reubi J. C., Landolt A. M. 1987 J Clin Endocrinol Metab 65: 65-73; Moyse E, et al, J Clin Endocrinol Metab 61: 98-103）及び胃腸膵腫瘍（Reubi J. C., et al, 1987 J Clin Endocrinol Metab 65: 1127-34; Reubi, J. C, et al, 1990 Cancer Res 50: 5969-77）、褐色細胞腫（Epel-baum J, et al 1995 J Clin Endocrinol Metab 80:1837-44; Reubi J. C., et al, 1992 J Clin Endocrinol Metab 74: 1082-9）、神経芽細胞腫（Prevost G, 1996 Neuroendocrinology 63:188-197; Moertel, C. L, et al 1994 Am J Clin Path 102:752-756）、甲状腺髄

様がん（Reubi, J. C, et al 1991 Lab Invest 64:567-573）、小細胞肺がん（Sagman U, et al, 1990 Cancer 66:2129-2133）、髄膜腫、髄芽腫、神経膠腫等の脳腫瘍を含む非神経内分泌腫瘍（Reubi J. C., et al 1986 J Clin Endocrinol Metab 63: 433-8; Reubi J. C., et al 1987 Cancer Res 47: 5758-64; Fruhwald, M. C, et al 1999 Pediatr Res 45: 697-708）、乳がん（Reubi J. C., et al 1990 Int J Cancer 46: 416-20; Srkalovic G, et al 1990 J Clin Endocrinol Metab 70: 661-669）、リンパ腫（Reubi J. C., et al 1992, Int J Cancer50: 895-900）、腎細胞がん（Reubi J. C., et al 1992, Cancer Res 52: 6074-6078）、間葉系腫瘍（Reubi J. C., et al 1996 Cancer Res 56: 1922-31）、前立腺（Reubi J. C., et al 1995, J. Clin. Endocrinol Metab 80: 2806-14; et al 1989, Prostate 14:191-208; Halmos G, et al J. Clin. Endocrinol Metab 85: 2564-71）、卵巣 （Halmos, G, et al, 2000 J Clin Endocrinol Metab 85: 3509-12; Reubi J. C., et al 1991 Am J Pathol 138:1267-72）、胃（Reubi J. C., et al 1999, Int J Cancer 81: 376-86; Miller, G. V, 1992 Br J Cancer 66: 391-95）、肝細胞性（Kouroumalis E, et al 1998 Gut 42: 442-7; Reubi J. C., et al 1999 Gut 45: 66-774）、及び上咽頭癌（Loh K. S, et al, 2002 Virchows Arch 441: 444-8）に見られる；炭酸脱水酵素ＩＸ（低酸素症及び腎細胞癌のマーカー）に特異的な特定の芳香族スルホンアミド（Neri, D., et al, Nat. Rev. Drug Discov. 2011, 10, 767-777）；褐色細胞腫及び傍神経節腫瘍のための下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド（ＰＡＣＡＰ）（ＰＡＣ１）；肺、胃、結腸、直腸、乳房、前立腺、膵管、肝臓、膀胱、及び上皮性の癌に対する血管作動性腸管ペプチド（ＶＩＰ）及びそれらの受容体サブタイプ（ＶＰＡＣ１、ＶＣＡＰ２）；様々な腫瘍に対するαメラニン細胞刺激ホルモン（α－MSH）受容体；小細胞肺癌、髄様甲状腺癌、星状細胞腫、インスリノーマ，及び卵巣癌に対するコレシストキニン（ＣＣＫ）／ガストリン受容体及びそれらの受容体サブタイプ（ＣＣＫ１（以前のＣＣＫ－Ａ）及びＣＣＫ２；腎臓細胞癌、乳癌、肺癌、胃癌、及び前立腺癌、並びに神経芽腫（及び神経芽細胞腫（神経芽細胞腫）のためのボンベシン（Pyr-Gln-Arg-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-H is-Leu-Met-NH_2)／ガストリン放出ペプチド（ＧＲＰ）及びその受容体サブタイプ（ＢＢ１、ＧＲＰ受容体サブタイプ（ＢＢ２）、ＢＢ３、及びＢＢ４）（Ohlsson, B., et al, 1999, Scand. J. Gastroenterology 34 (12): 1224-9; Weber, H. C., 2009, Cur. Opin. Endocri. Diab. Obesity 16(1): 66-71, Gonzalez N, et al, 2008, Cur. Opin. Endocri. Diab. Obesity 15(1), 58-64）；小細胞肺癌、神経芽細胞腫、膵臓癌、及び結腸癌のためのニューロテンシン（ＮＴＲ１、ＮＴＲ２、ＮＴＲ３）；グリア腫瘍のサブスタンスＰ及びその受容体サブタイプ（グリア腫瘍に対するＮＫ１受容体等、Hennig I. M., et al 1995 Int. J. Cancer 61, 786-792）；乳癌のためのニューロペプチドＹ及びその受容体サブタイプ（Ｙ１－Ｙ６）；ＲＧＤ（Arg-Gly-Asp）、ＮＧＲ（Asn-Gly-Arg）、腫瘍表面上の受容体（インテグリン）を認識する二量体及び多量体環状ＲＧＤペプチド（例えば、ｃＲＧＤｆＶ）（Laakkonen P, Vuorinen K. 2010, Integr Biol (Camb). 2(7-8): 326-337; Chen K, Chen X. 2011, Theranostics. 1:189-200; Garanger E, et al, Anti-Cancer Agents Med Chem. 7 (5): 552-558; Kerr, J. S. et al, Anticancer Research, 19(2A), 959-968; Thumshirn, G, et al, 2003 Chem. Eur. J. 9, 2717-2725）、並びにＴＡＡＳＧＶＲＳＭＨ及びＬＴＬＲＷＶＧＬＭＳ（コンドロイチン硫酸プロテオグリカンＮＧ２受容体）及びＦ３ペプチド（細胞表面発現ヌクレオリン受容体に結合する３１アミノ酸ペプチド）（Zitzmann, S., 2002 Cancer Res., 62, 18, pp. 5139-5143, Temminga, K., 2005, Drug Resistance Updates, 8, 381-402; P. Laakkonen and K. Vuorinen, 2010 Integrative Biol, 2(7-8), 326-337; M. A. Burg, 1999 Cancer Res., 59(12), 2869-2874; K. Porkka, et al 2002, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 99(11), 7444-9）を含むホーミングペプチド；細胞浸透性ペプチド（ＣＰＰ）（Nakase I, et al, 2012, J. Control Release. 159(2),181-188）；ペプチドホルモン、例えば、テストステロン産生と同様に、卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）及び黄体形成ホルモン（ＬＨ）の標的化によって作用する黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）アゴニスト及びアンタゴニスト、並びにゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）アゴニスト、例えば、ブセレ

リン（Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(OtBu)-Leu-Arg-Pro-NHEt）、ゴナドレリン（Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2）、ゴセレリン（Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(OtBu)-Leu-Arg-Pro-AzGly-NH_2）、ヒストレリン（Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-His(N-ベンジル)-Leu-Arg-Pro-NHEt）、ロイプロリド（Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHEt）、ナファレリン（Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-2Nal-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2）、トリプトレリン（Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2）、ナファレリン、デスロレリン、アバレリックス（Ac-D-2Nal-D-4-chloroPhe-D-3-(3-ピリジル)Ala-Ser-(N-Me)Tyr-D-Asn-Leu-isopropylLys-Pro-DAla-NH_2）、セトロレリックス（Ac-D-2Nal-D-4-chloroPhe-D-3-(3-ピリジル)Ala-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH_2）、デガレリックス（Ac-D-2Nal-D-4-chloroPhe-D-3-(3-ピリジル)Ala-Ser-4-aminoPhe(L-ヒドロオロチル)-D-4-aminoPhe(カルバモイル)-Leu-isopropylLys-Pro-D-Ala-NH_2）、及びガニレリックス（Ac-D-2Nal-D-4-chloroPhe-D-3-(3-ピリジル)Ala-Ser-Tyr-D-(N9, N10-ジエチル)-homoArg-Leu-(N9, N10-ジエチル)-homoArg-Pro-D-Ala-NH_2）（Thundimadathil, J., J. Amino Acids, 2012, 967347, doi:10.1155/2012/ 967347; Boccon-Gibod, L.; et al, 2011, Therapeutic Advances in Urology 3 (3): 127-140; Debruyne, F., 2006, Future Oncology, 2(6), 677-696; Schally A. V; Nagy, A. 1999 Eur J Endocrinol 141:1-14; Koppan M, et al 1999 Prostate 38:151-158）；並びに例えば、小分子（イミキモド、グアニジンおよびアデノシン類縁体）から、リポ多糖（ＬＰＳ）、核酸（ＣｐＧ　ＤＮＡ、ポリＩ；Ｃ）及びリポペプチド（Ｐａｍ３ＣＳＫ４）（Kasturi, S. P., et al, 2011, Nature 470, 543-547; Lane, T., 2001, J. R. Soc. Med. 94, 316; Hotz, C., and Bourquin, C., 2012, Oncoimmunology 1, 227-228; Dudek, A. Z., et al, 2007, Clin. Cancer Res. 13, 7119-7125）のような巨大で複雑な生体高分子に至るまで認識する、トール様受容体（ＴＬＲｓ）、Ｃ型レクチン、及びＮｏｄ様受容体（ＮＬＲｓ）（Fukata, M., et al, 2009, Semin. Immunol. 21, 242-253; Maisonneuve, C., et al, 2014, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 111, 1-6; Botos, I., et al, 2011, Structure 19, 447-459; Means, T. K., et al, 2000, Life Sci. 68, 241-258）等のパターン認識受容体（ＰＲＲｓ）。破骨細胞と腎臓における影響により、広くカルシウムレベルの調節に関与する、３２アミノ酸神経ペプチドであるカルシトニン受容体（Zaidi M, et al, 1990 Crit Rev Clin Lab Sci 28, 109-174; Gorn, A. H., et al 1995 J Clin Invest 95:2680-91）；種々の細胞、特に破骨細胞、内皮細胞、及び腫瘍細胞の表面に発現し、血管新生において一般的に重要な役割を果たしているインテグリン受容体及びその受容体サブタイプ（例えばαＶβ１、αＶβ３、αＶβ５、αＶβ６、α６β４、α７β１、αＬβ２、αＩＩｂβ３）（Ruoslahti, E. et al, 1994 Cell 77, 477-8; Albelda, S. M. et al, 1990 Cancer Res., 50, 6757-64）。インテグリン受容体と高い結合親和性を示した、短ペプチド及びＧＲＧＤＳＰＫ、並びにシクロ（ＲＧＤｆＶ）（Ｌ１）等の環状ＲＧＤペンタペプチド及びその誘導体［シクロ（－Ｎ（Ｍｅ）Ｒ－ＧＤｆＶ）、シクロ（Ｒ－Ｓａｒ－ＤｆＶ）、シクロ－（ＲＧ－Ｎ（Ｍｅ）Ｄ－ｆＶ）、シクロ（ＲＧＤ－Ｎ（Ｍｅ）ｆ－Ｖ）、シクロ（ＲＧＤｆ－Ｎ（Ｍｅ）Ｖ－）（Ｃｉｌｅｎｇｉｔｉｄｅ）］（Dechantsreiter, M. A. et al, 1999 J. Med. Chem. 42, 3033-40, Goodman, S. L., et al, 2002 J. Med. Chem. 45, 1045-51）。

【０２２８】

細胞結合リガンド又は細胞受容体アゴニストは、Ｉｇベース及び非Ｉｇベースのタンパク質足場（ｓｃａｆｆｏｌｄ）分子であり得る。Ｉｇベースの足場は、限定されないが、ナノボディ（ＶＨＨ（ラクダ（ｃａｍｅｌｉｄ）Ｉｇ）の誘導体）（Muyldermans S., 2013 Annu Rev Biochem. 82, 775-797）；ドメイン抗体（ｄＡｂ、ＶＨ又はＶＬドメインの誘導体）（Holt, L. J, et al, 2003, Trends Biotechnol. 21, 484-490）；二重特異性Ｔ細胞誘導（BiTE、二重特異性二量体）（Baeuerle, P. A, et al, 2009, Curr. Opin. Mol. Ther. 11, 22-30）；二重親和性再標的化（ＤＡＲＴ、二重特異性二量体）（Moore P. A. P, et al. 2011, Blood 117(17), 4542-4551）；四価タンデム抗体（ＴａｎｄＡｂ、二重特異性二量体）（Cochlovius, B, et al. 2000, Cancer Res. 60(16):4336-4341）から選択することができる。非Ｉｇ足場は、限定されるものではないが、アンチカリン（

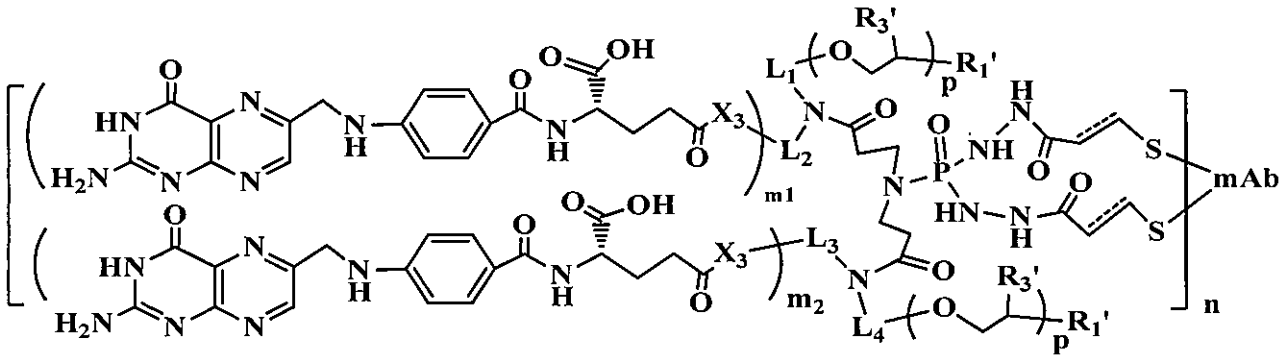
リポカリン類の誘導体）（Skerra A. 2008, FEBS J., 275(11): 2677-2683; Beste G, et al, 1999 Proc. Nat. Acad. USA. 96(5):1898-1903; Skerra, A. 2000 Biochim Biophys Acta, 1482(1-2):337-350; Skerra, A. 2007, Curr Opin Biotechnol. 18(4):295-304; Skerra, A. 2008, FEBS J. 275(11):2677-2683）；アドネクチン類（第１０ＦＮ３（フィブロネクチン））（Koide, A, et al, 1998 J. Mol. Biol., 284(4):1141-1151; Batori V, 2002, Protein Eng. 15(12): 1015-1020; Tolcher, A. W, 2011, Clin. Cancer Res. 17(2):363-371; Hackel, B. J, 2010, Protein Eng. Des. Sel. 23(4):211-219）；設計されたアンキリンリピートタンパク質（ＤＡＲＰｉｎｓ）（アンクリンリピート（ＡＲ）タンパク質の誘導体）（Boersma, Y.L, et al, 2011 Curr Opin Biotechnol. 22(6): 849-857），例えばＤＡＲＰｉｎＣ９，ＤＡＲＰｉｎＥｃ４，及びＤＡＲＰｉｎＥ６９＿ＬＺ３＿Ｅ０１（Winkler J, et al, 2009 Mol Cancer Ther. 8(9), 2674-2683; Patricia M-K. M., et al, Clin Cancer Res. 2011;17(1):100-110; Boersma Y. L, et al, 2011 J. Biol. Chem. 286(48),41273-41285）；アビマー（Ａｖｉｍｅｒ）（ドメインＡ／低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）受容体）（Boersma Y. L, 2011 J. Biol. Chem. 286(48): 41273-41285; Silverman J, et al, 2005 Nat. Biotechnol., 23(12):1556-1561）から選択することができる。

【０２２９】

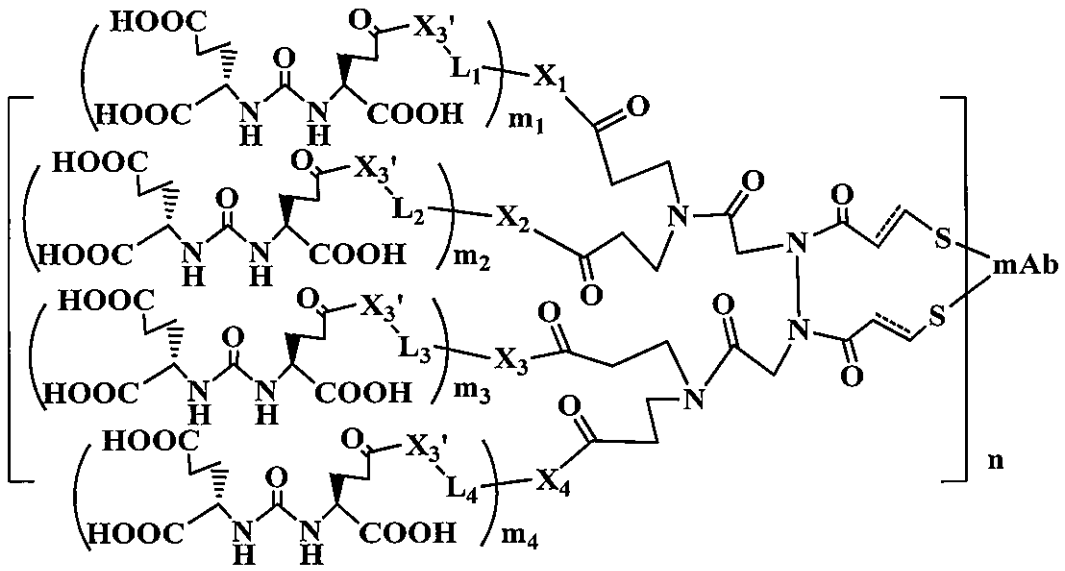
本願の連結体を介した抗体－細胞結合リガンド又は細胞受容体アゴニスト共役体の構造の例は以下の通りである：ＬＢ０１（葉酸共役体）、ＬＢ０２（ＰＭＳＡリガンド共役体）、ＬＢ０３（ＰＭＳＡリガンド共役体）、ＬＢ０４（ソマトスタチン共役体）、ＬＢ０５（オクトレオチド、ソマトスタチン類縁体共役体）、ＬＢ０６（ランレオチド、ソマトスタチン類縁体共役体）、ＬＢ０７（バプレオチド（Ｓａｎｖａｒ）、ソマトスタチン類縁体共役体）、ＬＢ０８（ＣＡＩＸリガンド共役体）、ＬＢ０９（ＣＡＩＸリガンド共役体）、ＬＢ１０（ガストリン放出ペプチド受容体（ＧＲＰｒ）、ＭＢＡ共役体）、ＬＢ１１（黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨ－ＲＨ）リガンド及びＧｎＲＨ共役体）、ＬＢ１２（黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨ－ＲＨ）及びＧｎＲＨリガンド共役体）、ＬＢ１３（ＧｎＲＨアンタゴニスト、アバレリックス共役体）、ＬＢ１４（コバラミン、ＶＢ１２類縁体共役体）、ＬＢ１５（コバラミン、ＶＢ１２類縁体共役体）、ＬＢ１６（$\alpha_v\beta_3$インテグリン受容体、環状ＲＧＤペンタペプチド共役体）、ＬＢ１７（ＶＥＧＦ受容体のためのヘテロ二価ペプチドリガンド共役体）、ＬＢ１８（ニューロメジンＢ共役体）、ＬＢ１９（Ｇタンパク質共役受容体のためのボンベシン共役体）、及びＬＢ２０（Ｔｏｌｌ様受容体のための$ＴＬＲ_2$共役体）、ＬＢ２１（アンドロゲン受容体のための）、ＬＢ２２（α_Vインテグリン受容体のためのシレンジタイド／シクロ（－ＲＧＤｆＶ）－）共役体）、ＬＢ２３（フルドロコルチゾン共役体）、ＬＢ２４（デキサメタゾン共役体）、ＬＢ２５（プロピオン酸フルチカゾン共役体）、ＬＢ２６（ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、ＬＢ２７（トリアムシノロンアセトニド共役体）、ＬＢ２８（プレドニゾン共役体）、ＬＢ２９（プレドニゾロン共役体）、ＬＢ３０（メチルプレドニゾロン共役体）、ＬＢ３１（ベタメタゾン共役体）、ＬＢ３２（イリノテカン類縁体）、ＬＢ３３（クリゾチニブ類縁体）、ＬＢ３４（ボルテゾミブ類縁体）、ＬＢ３５（カルフィルゾミブ類縁体）、ＬＢ３６（カルフィルゾミブ類縁体）、ＬＢ３７（ロイプロリド類縁体）、ＬＢ３８（トリプトレリン類縁体）、ＬＢ３９（リラグルチド類縁体）、ＬＢ４０（セマグルチド類縁体）、及びＬＢ４１（リキシセナチド類縁体）。これらの構造を以下に示す：

【０２３０】

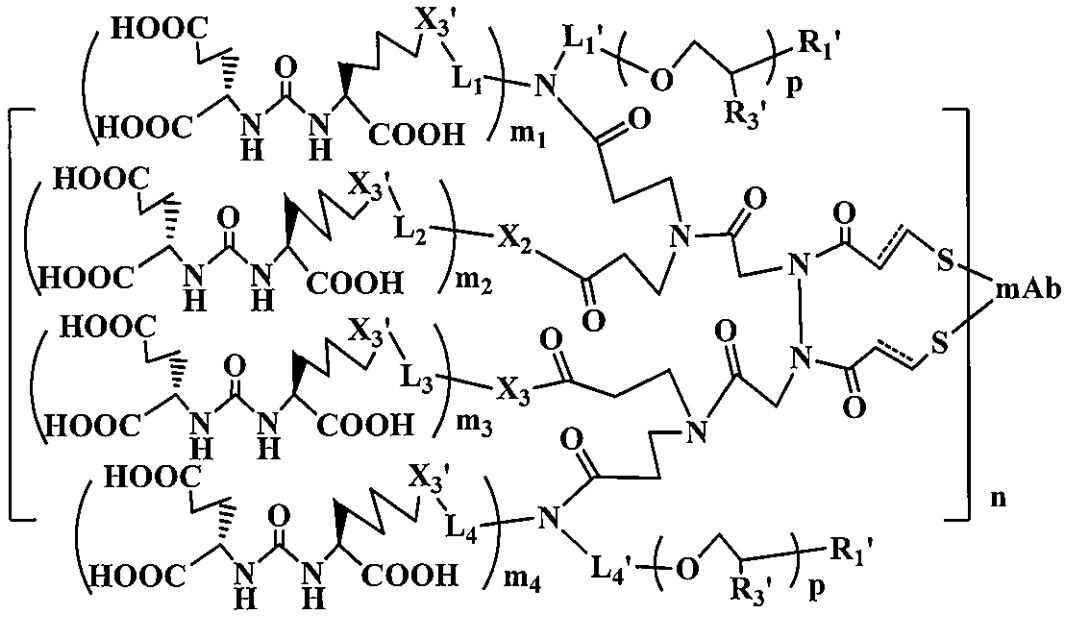
【化６８】



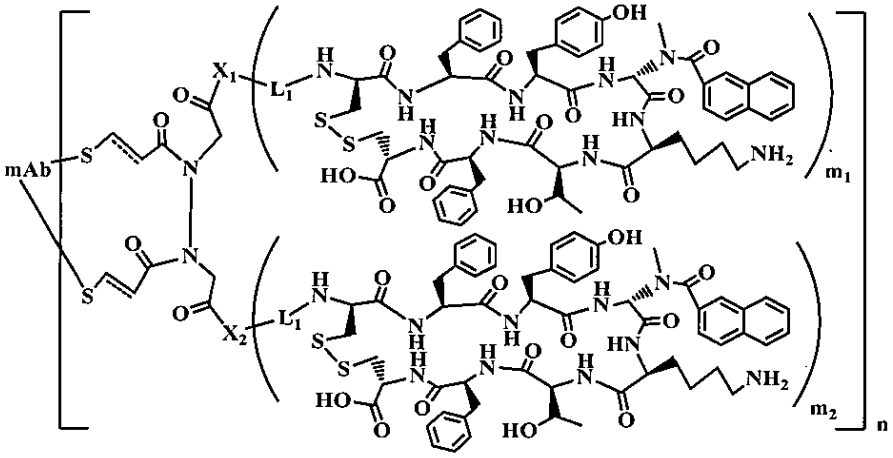
LB01 (葉酸共役体),



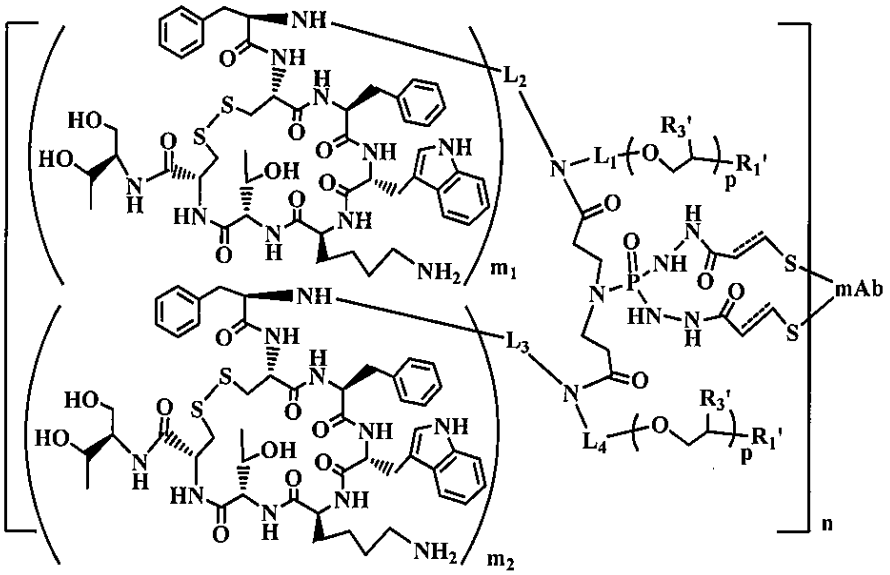
LB02 (PMSA 配位子共役体),



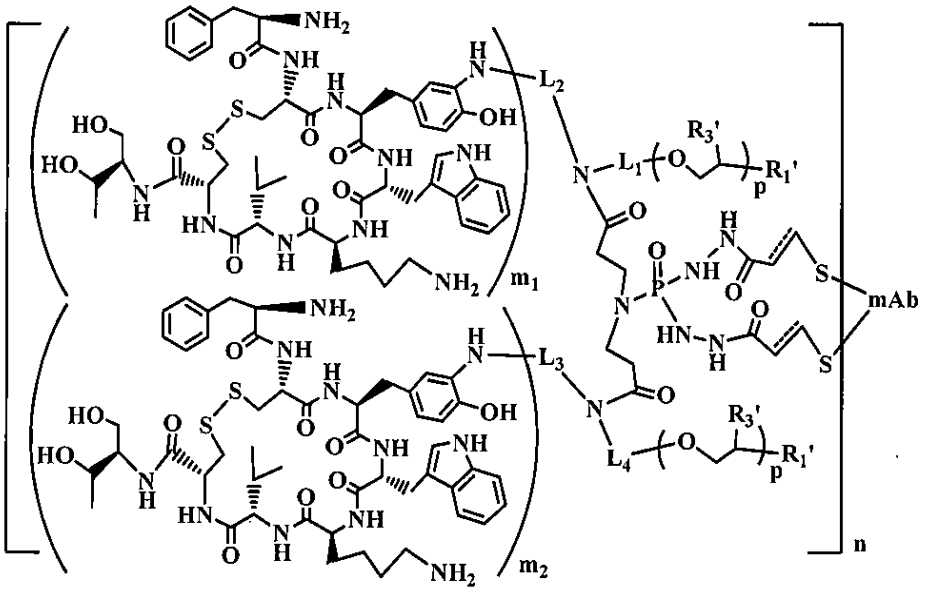
LB03 (PMSA 共役体),



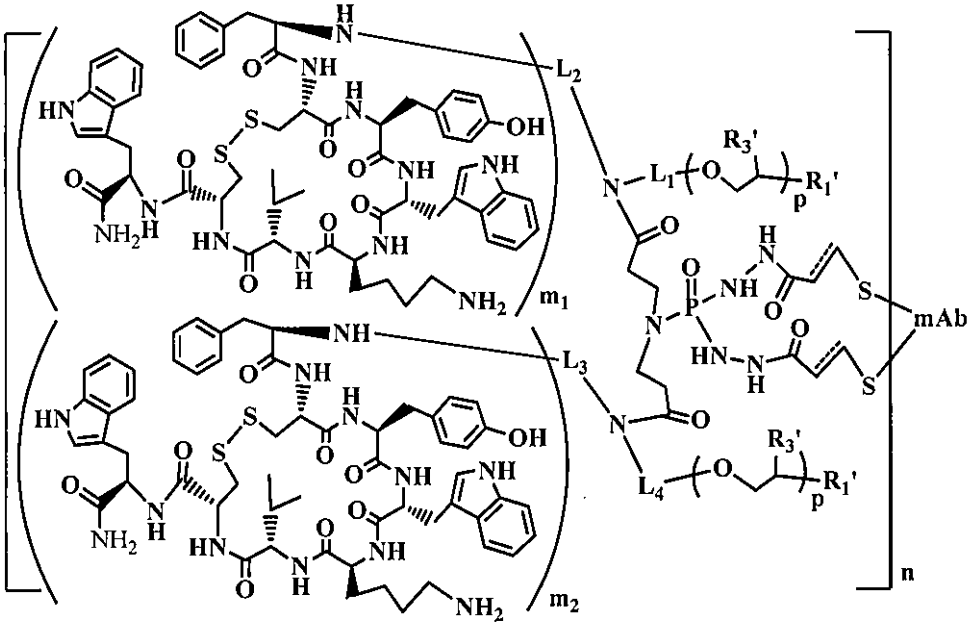
LB04 (ソマトスタチン共役体),



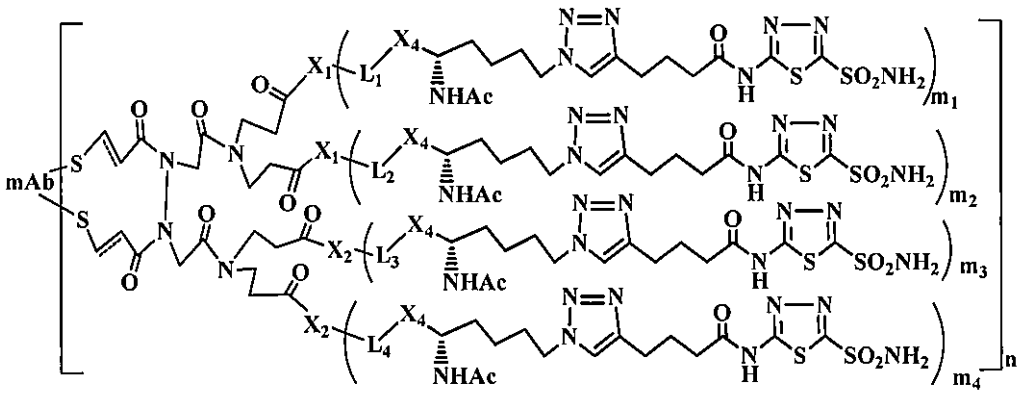
LB05 (オクトレオチド、ソマトスタチン類縁体共役体),



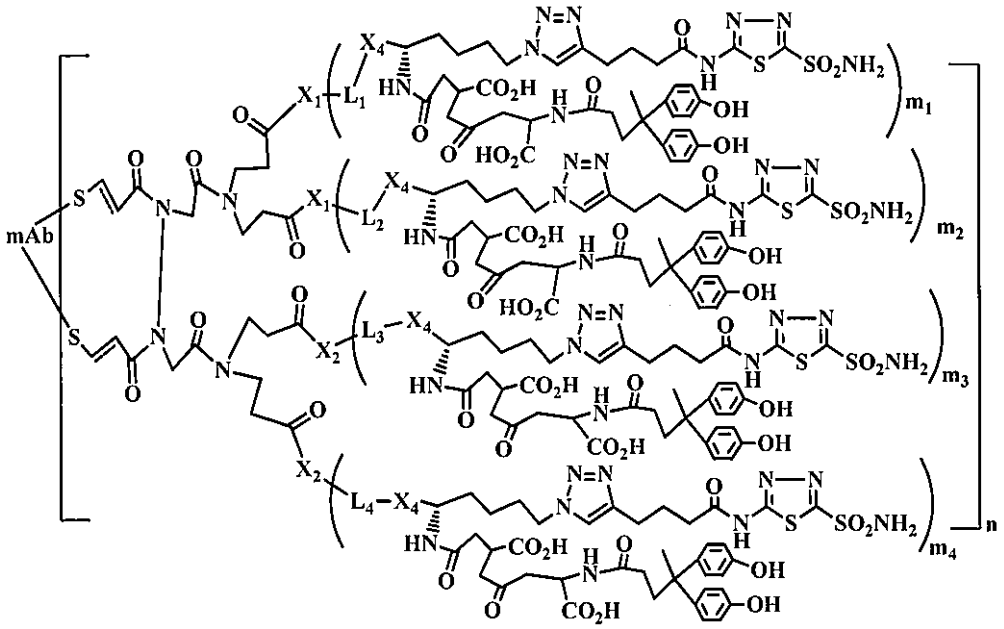
LB06 (ランレオチド、ソマトスタチン類縁体共役体),



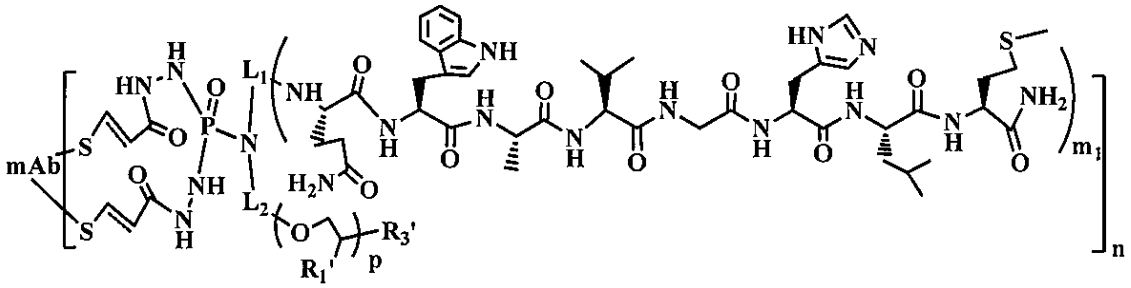
LB07 (バプレオチド（サンバール）ソマトスタチン類縁体共役体),



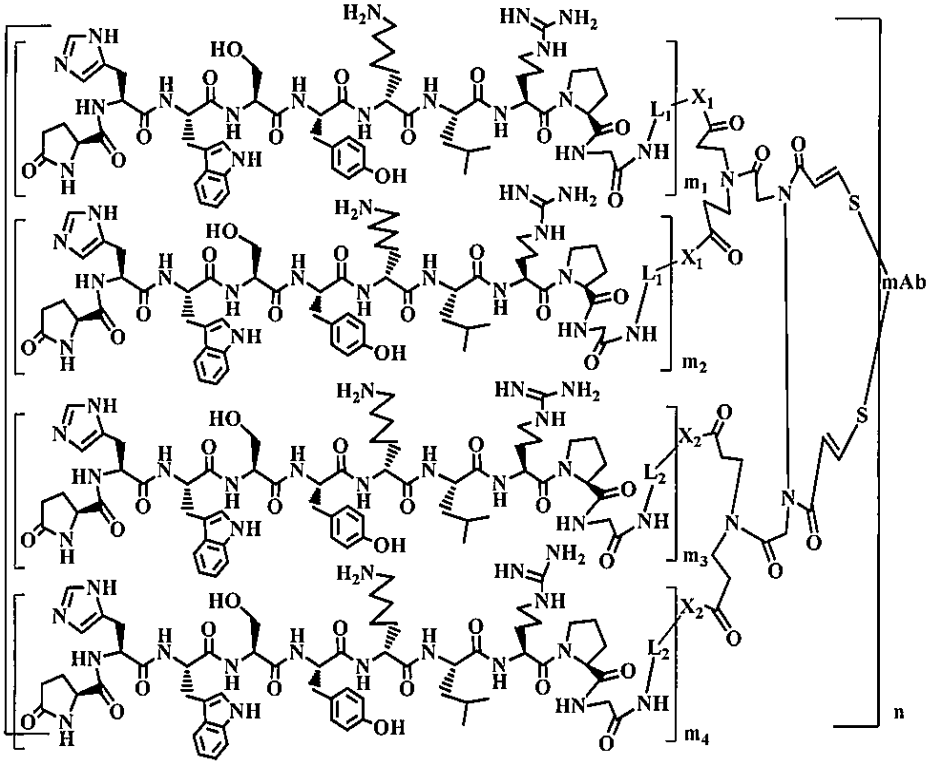
LB08 (CAIX 配位子共役体),



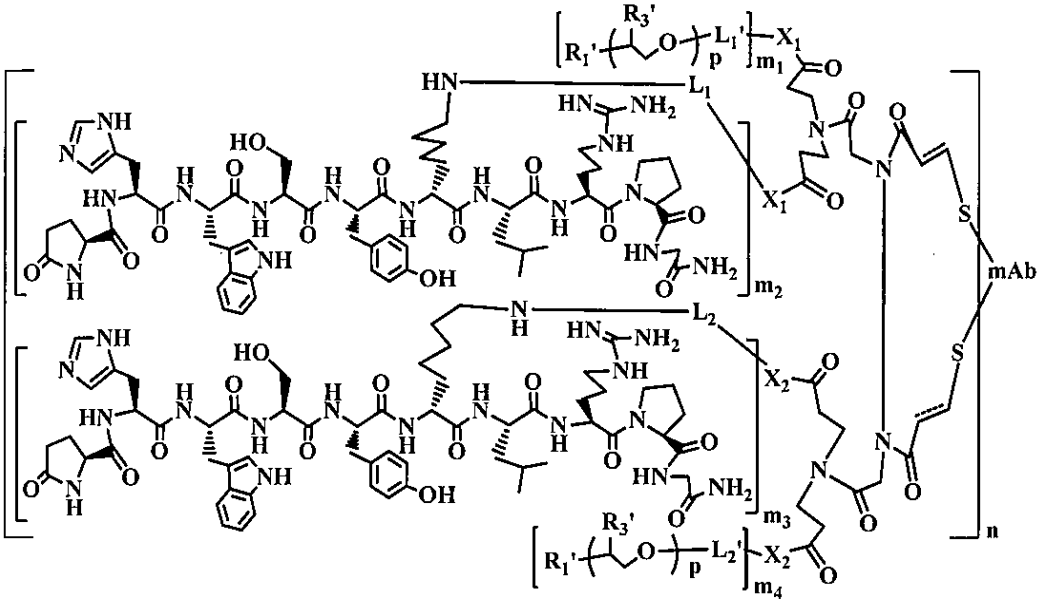
LB09 (CAIX 配位子共役体),



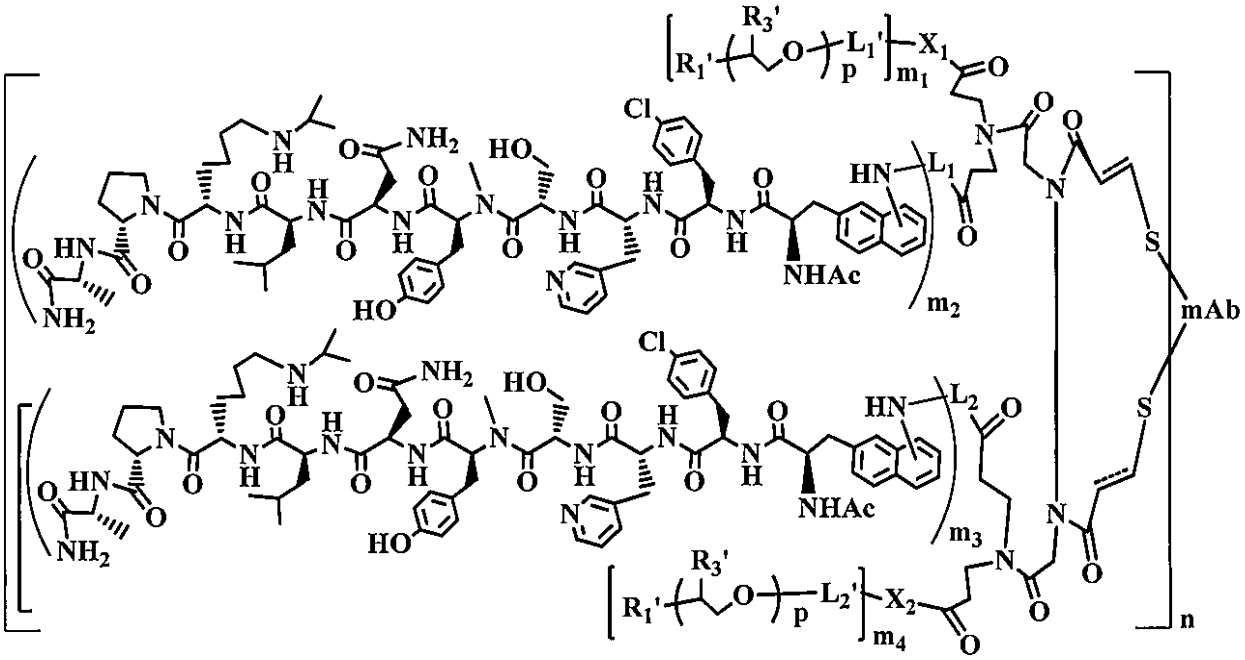
LB10 (ガストリン放出ペプチド受容体（GRPr)、MBA 共役体),



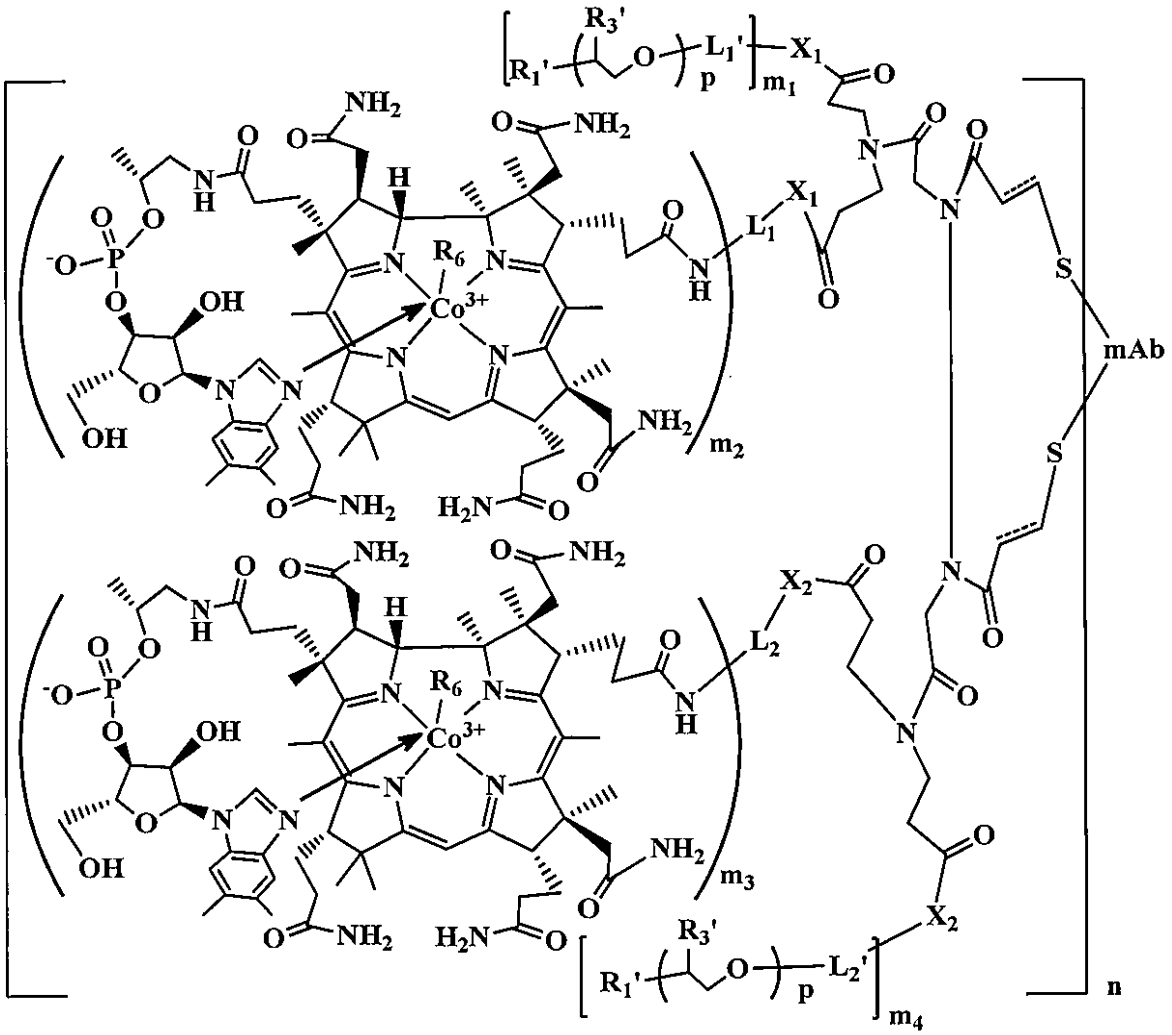
LB11 (黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）リガンド及び GnRH 共役体),



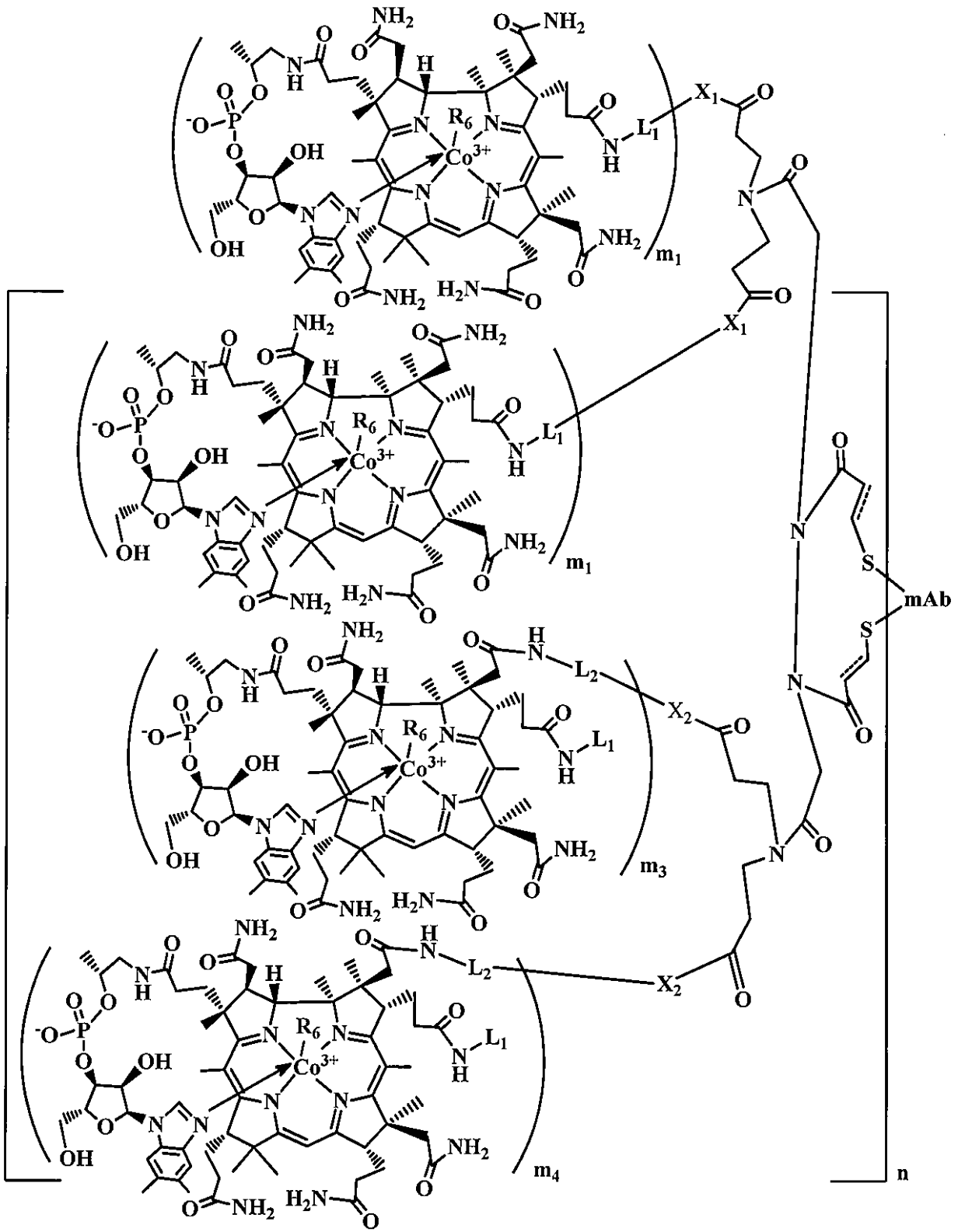
LB12 (黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）及び GnRH 共役体),



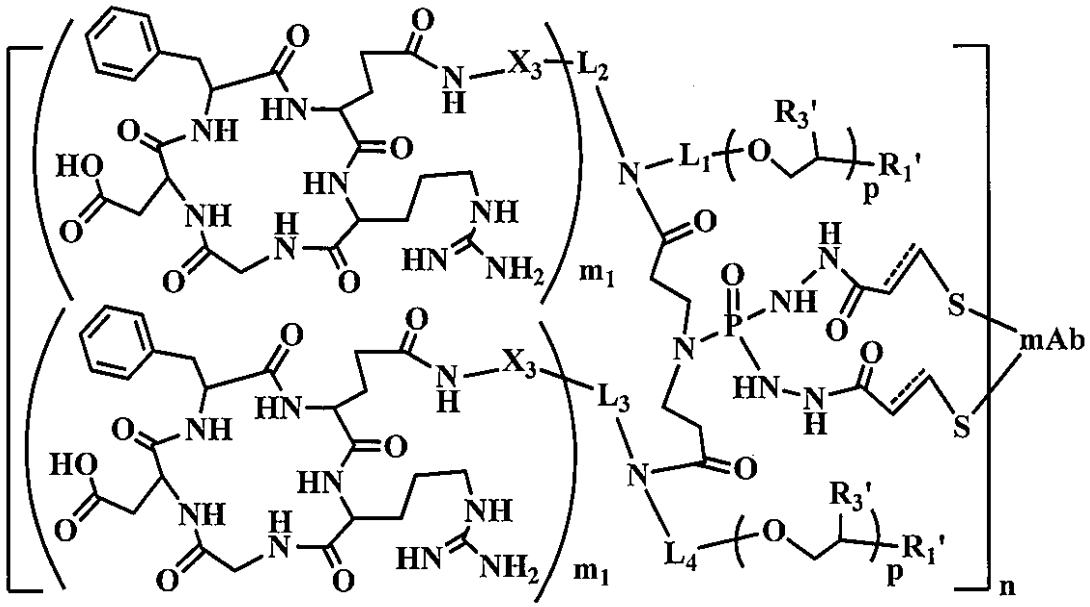
LB13 (GnRH アンタゴニスト、アバレリックス共役体),



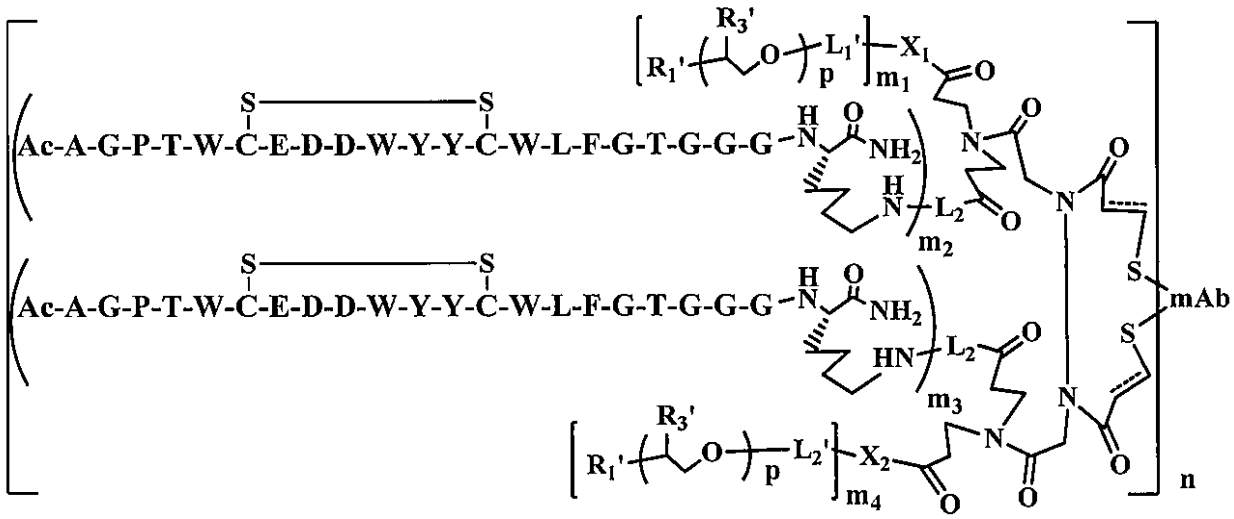
LB14 (コバラミン、ビタミン B 12 類縁体),



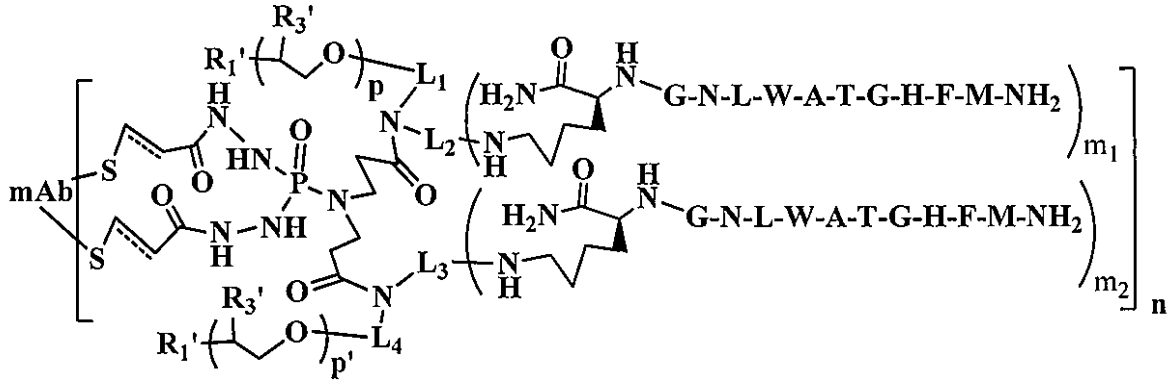
LB15 (コバラミン、ビタミン B 12 類縁体),



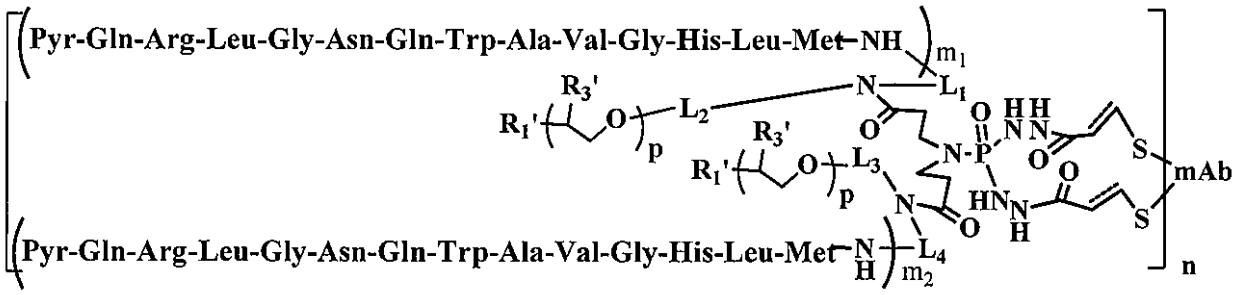
LB16 ($\alpha_v\beta_3$インテグリン受容体に対する環状 RGD ペンタペプチド共役体),



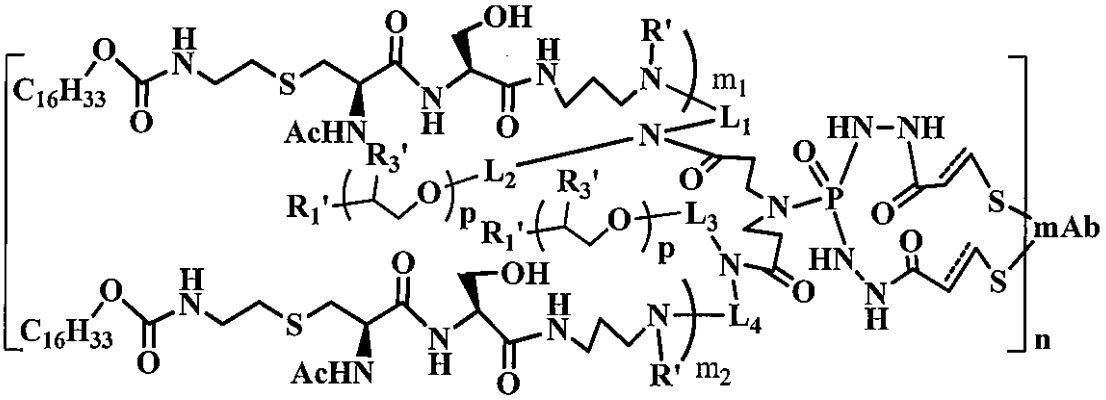
LB17 (VEGF 受容体に対するヘテロ二価ペプチドリガンド共役体),



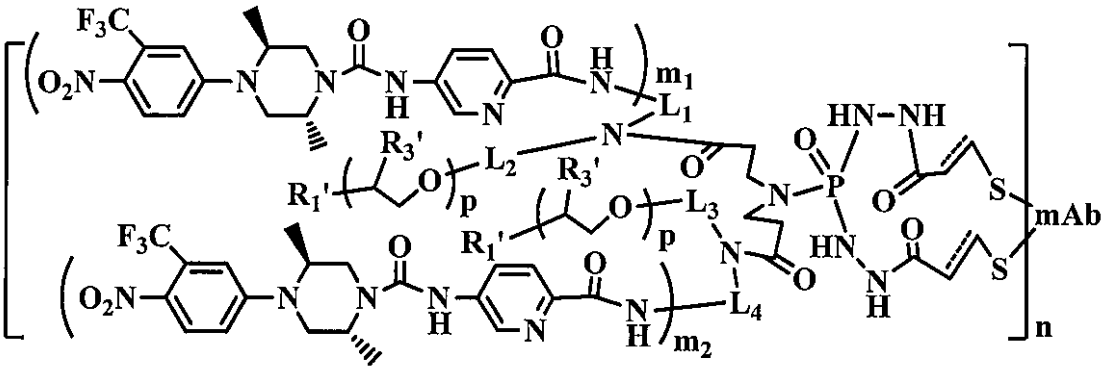
LB18 (ニューロメジン B 共役体),



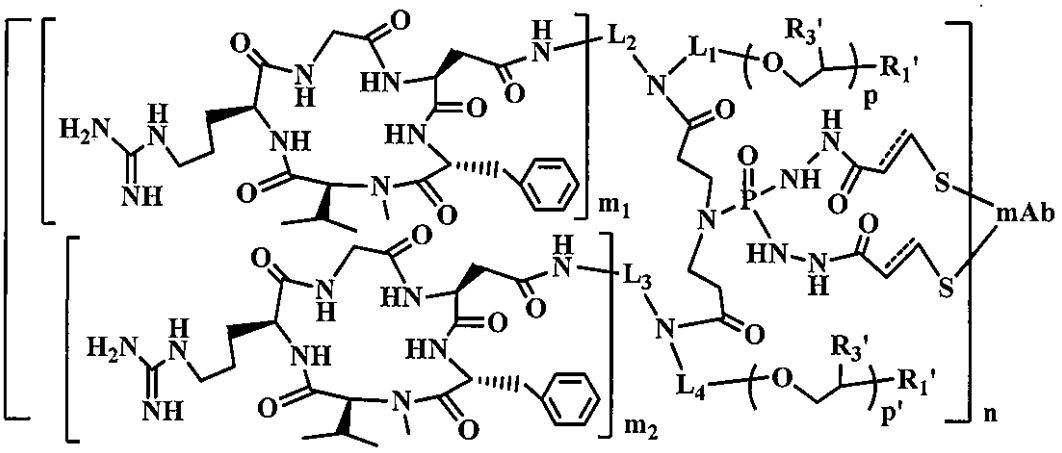
LB19 (G タンパク質共役型受容体のボンベシン共役体),



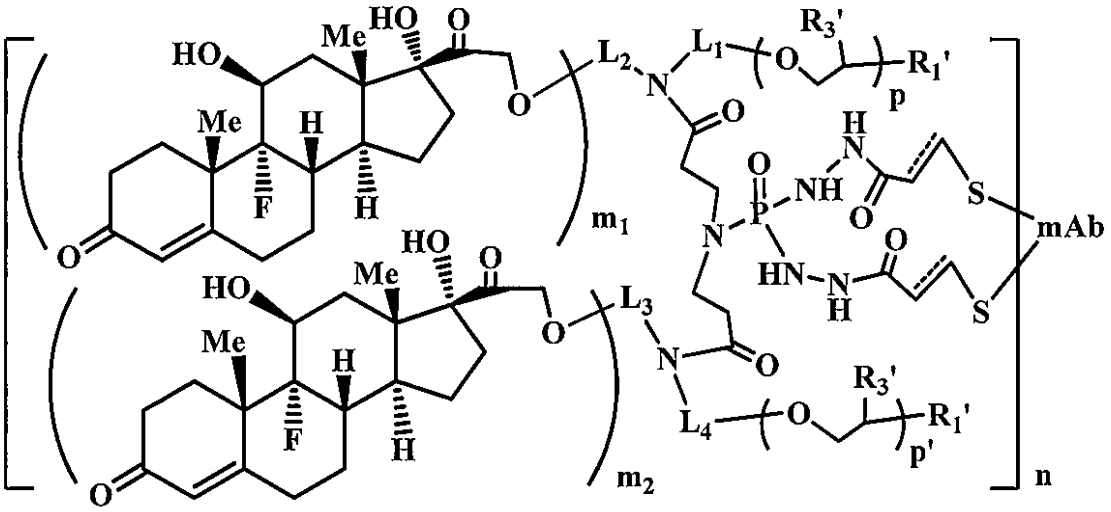
LB20 (Toll 様受容体に対する TLR2 共役体),



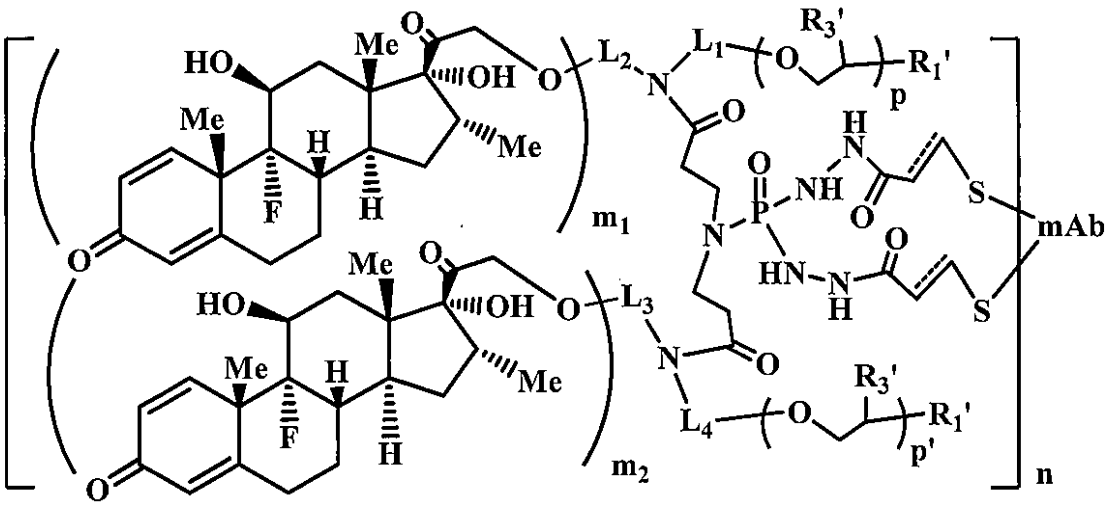
LB21 (アンドロゲン受容体),



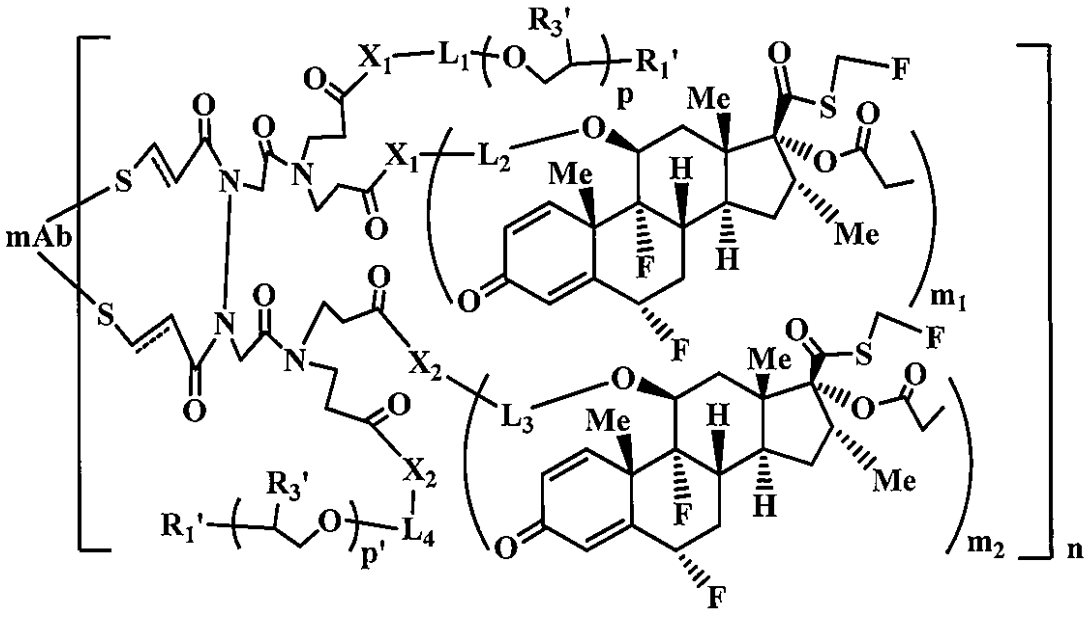
LB22 (α_vインターグリン受容体に対するシレンギチド/シクロ（-RGDfV-）共役体)



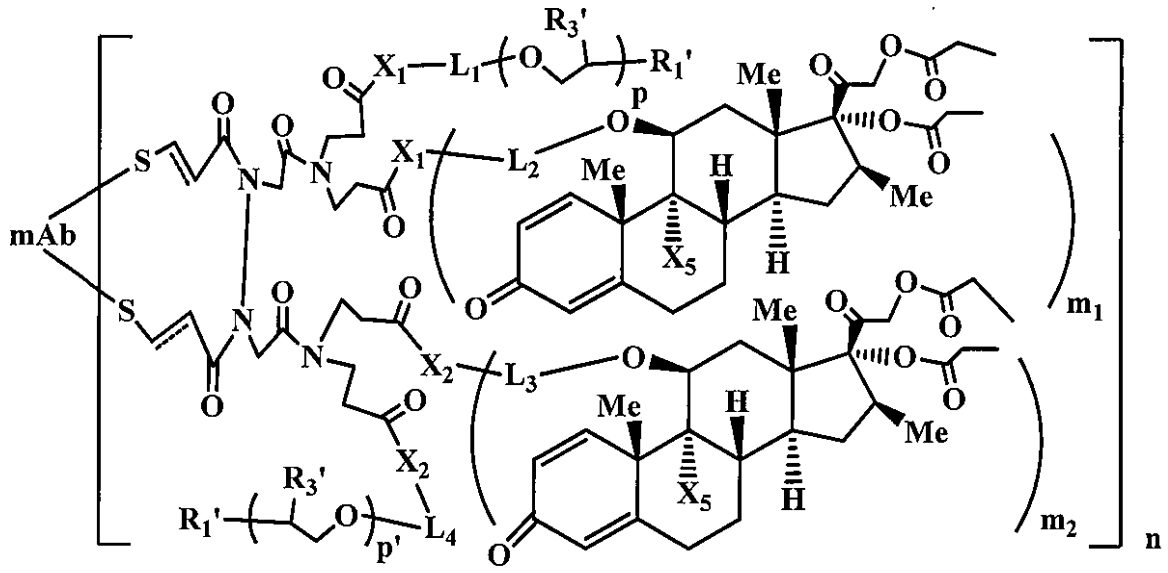
LB23 (フルドロコルチゾン共役体)



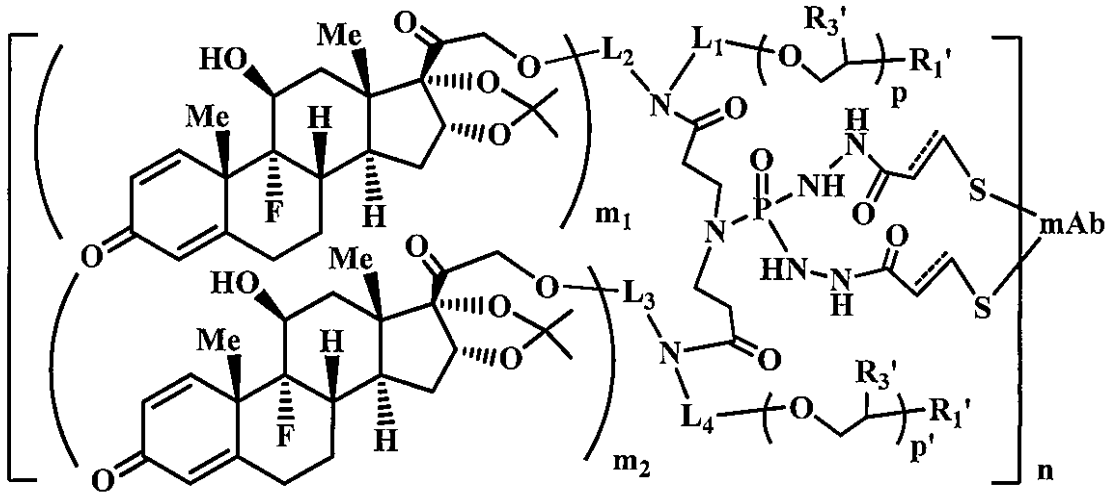
LB24 (デキサメタゾン共役体)



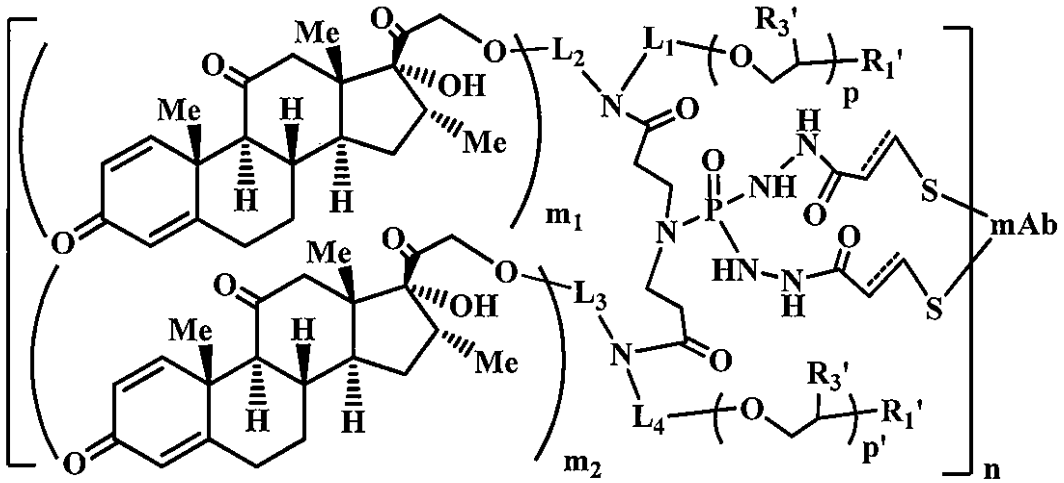
LB25 (プロピオン酸フルチカゾン共役体)



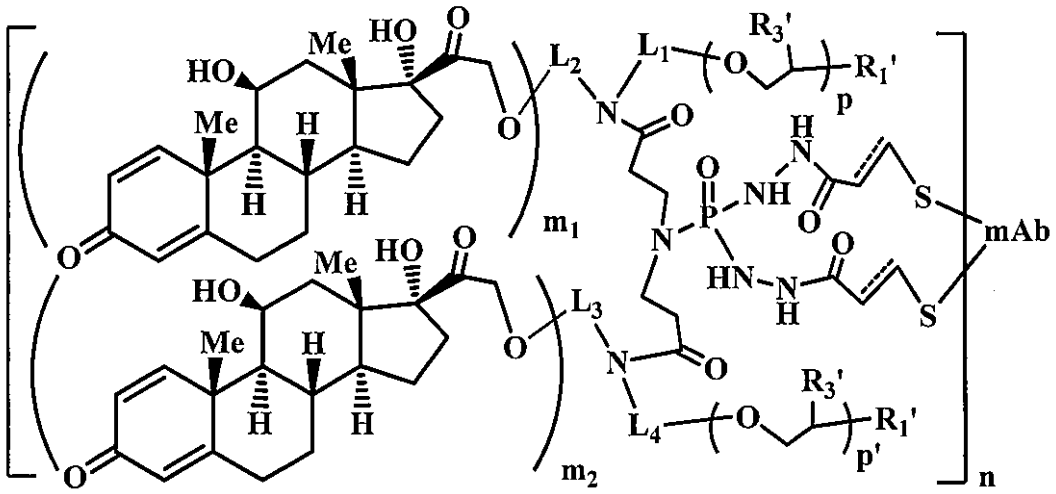
LB26 (ジプロピオン酸ベクロメタゾン)



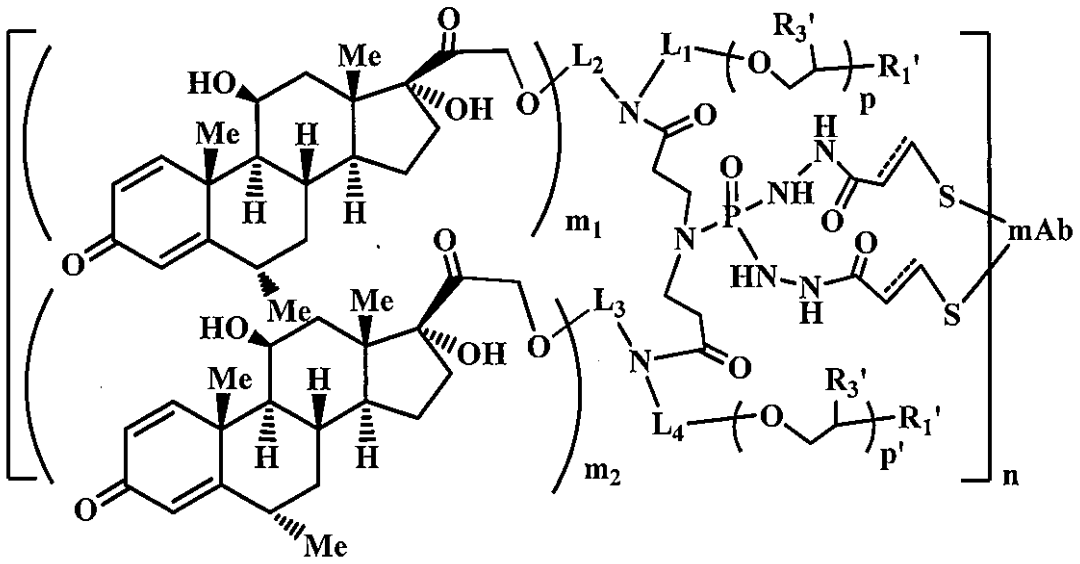
LB27 (トリアムシノロンアセトニド共役体)



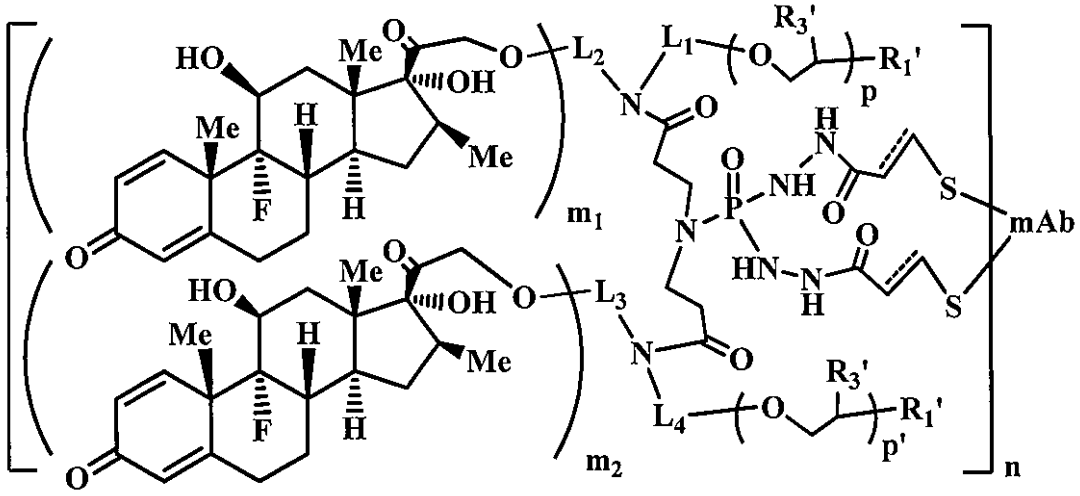
LB28 (プレドニゾン共役体)



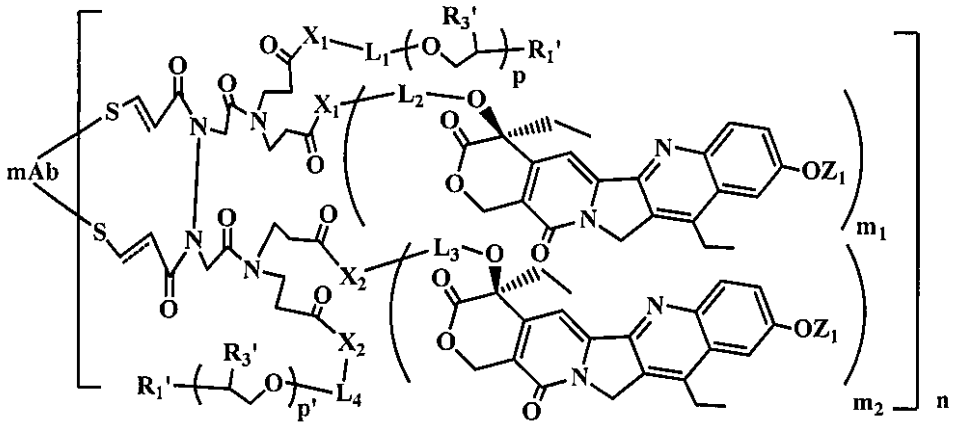
LB29 (プレドニゾロン共役体)



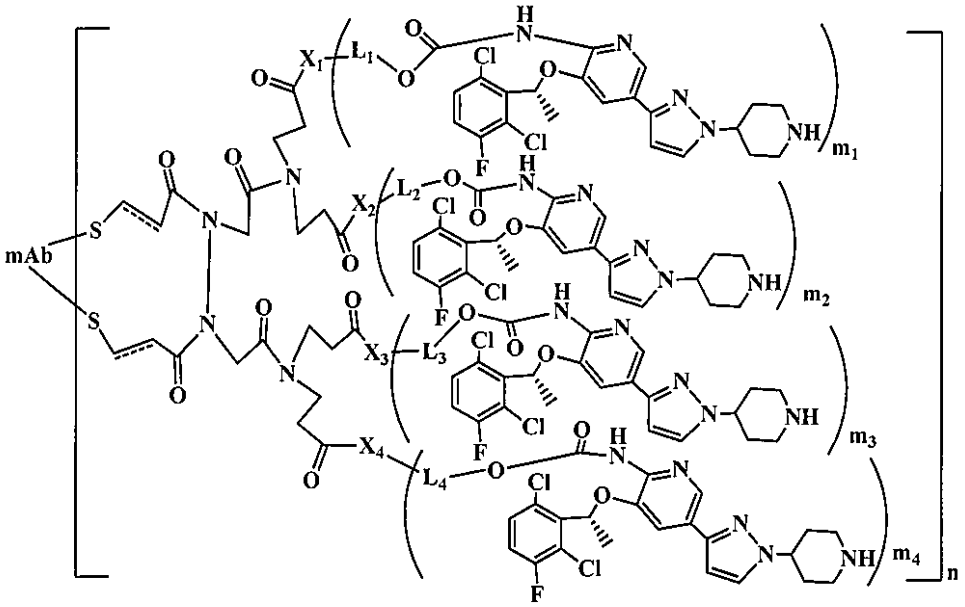
LB30 (メチルプレドニゾロン共役体)



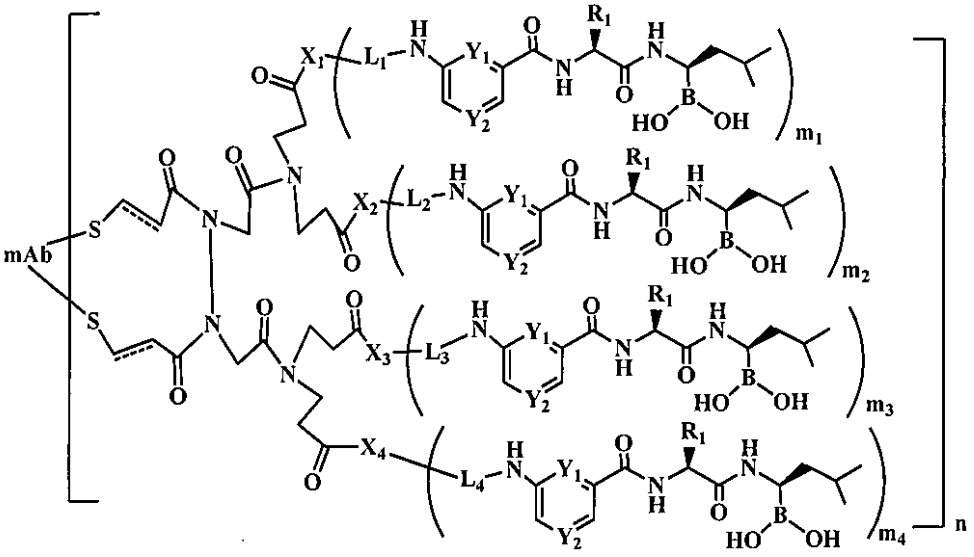
LB31 (ベタメタゾン抱合体)



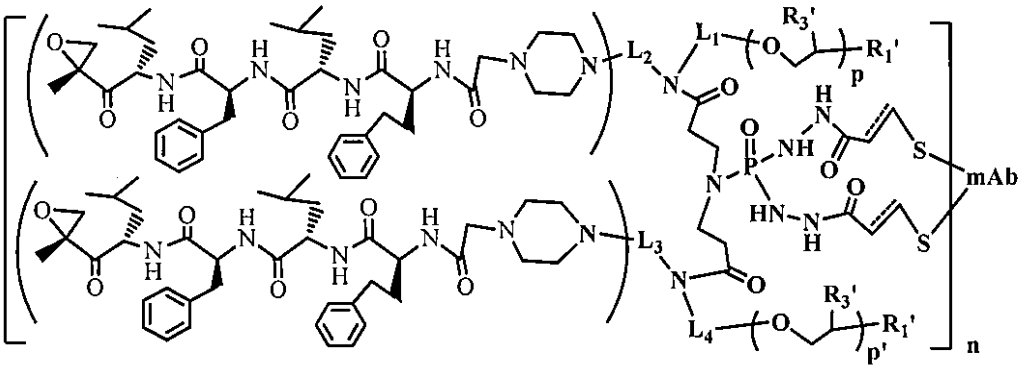
LB32 (イリノテカン類縁体),



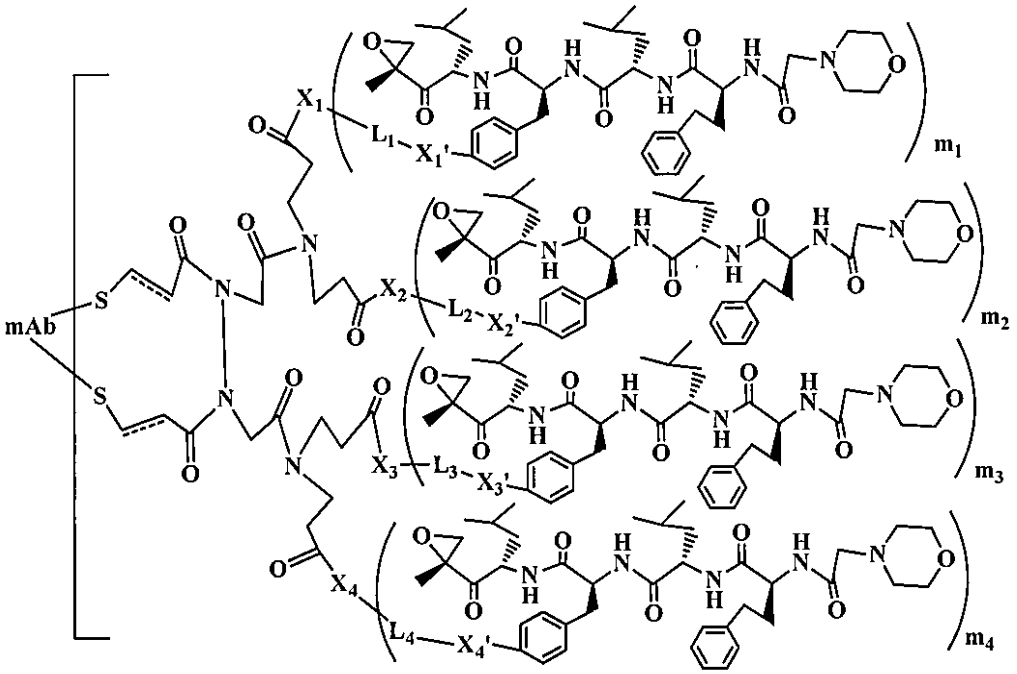
LB33 (クリゾチニブ類縁体),



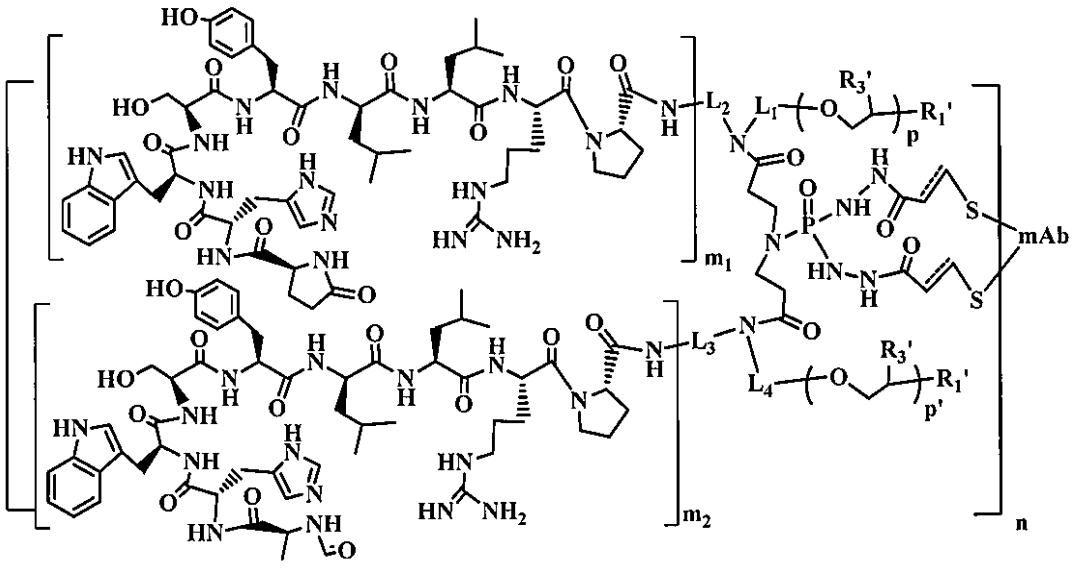
LB34 (ボルテゾミブ類縁体), Y_1, Y_2 はそれぞれ独立して H, N, CH, C(Cl), $C(CH_3)$, $C(COOR_1)$, R_1 は H, C_1-C_6 アルキル, C_3-C_8 の Ar



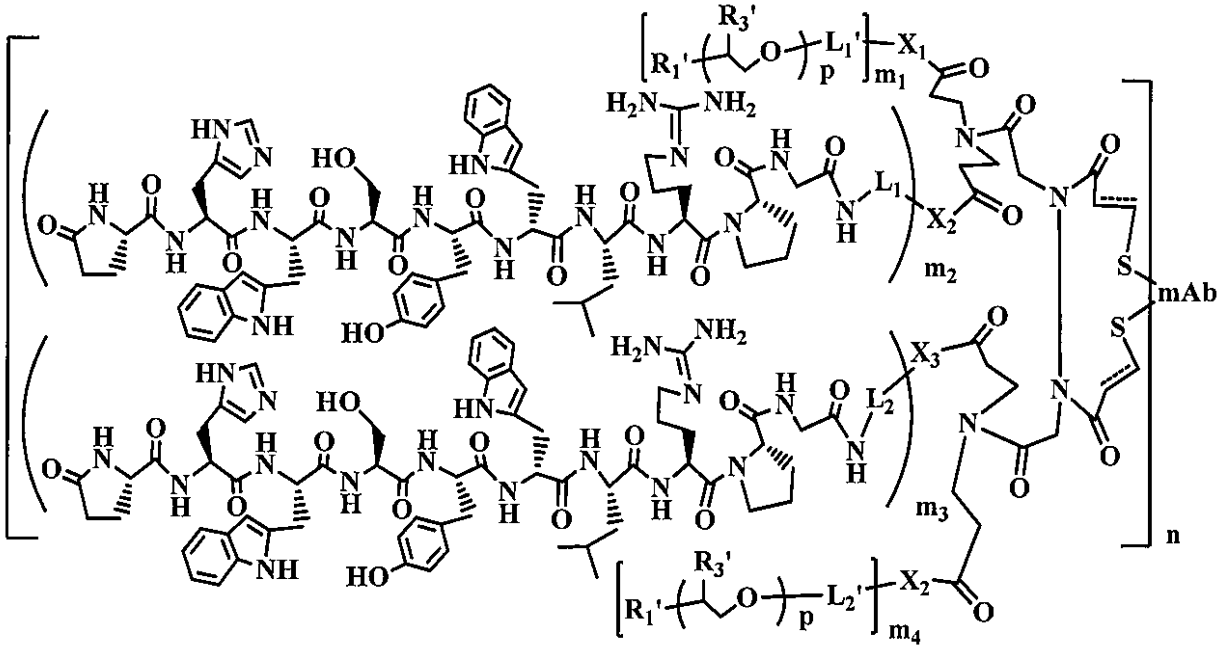
LB35 (カルフィルゾミブ類縁体),



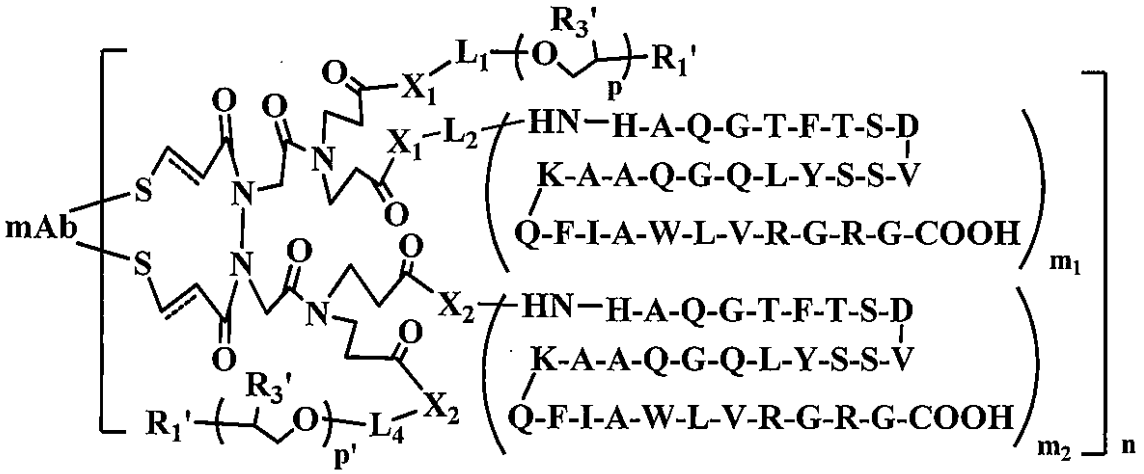
LB36 (カルフィルゾミブ類縁体),



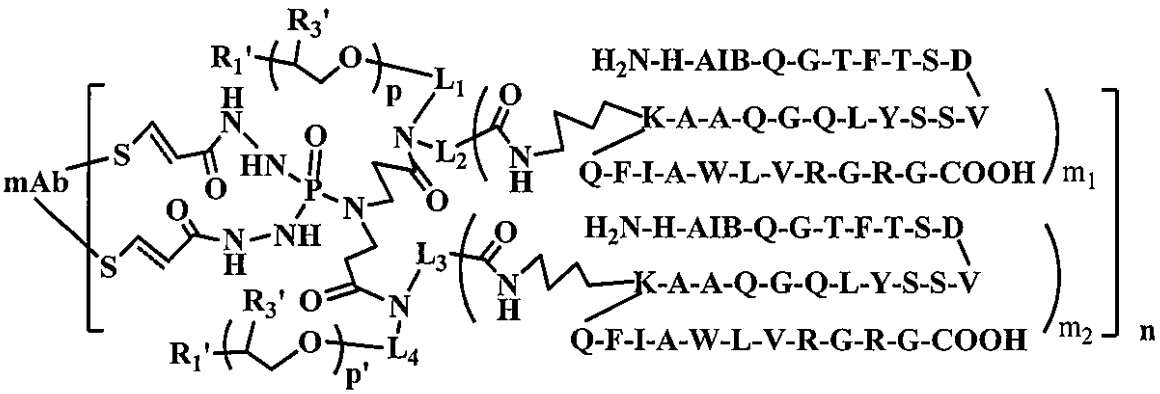
LB37 (ロイプリド類縁体),



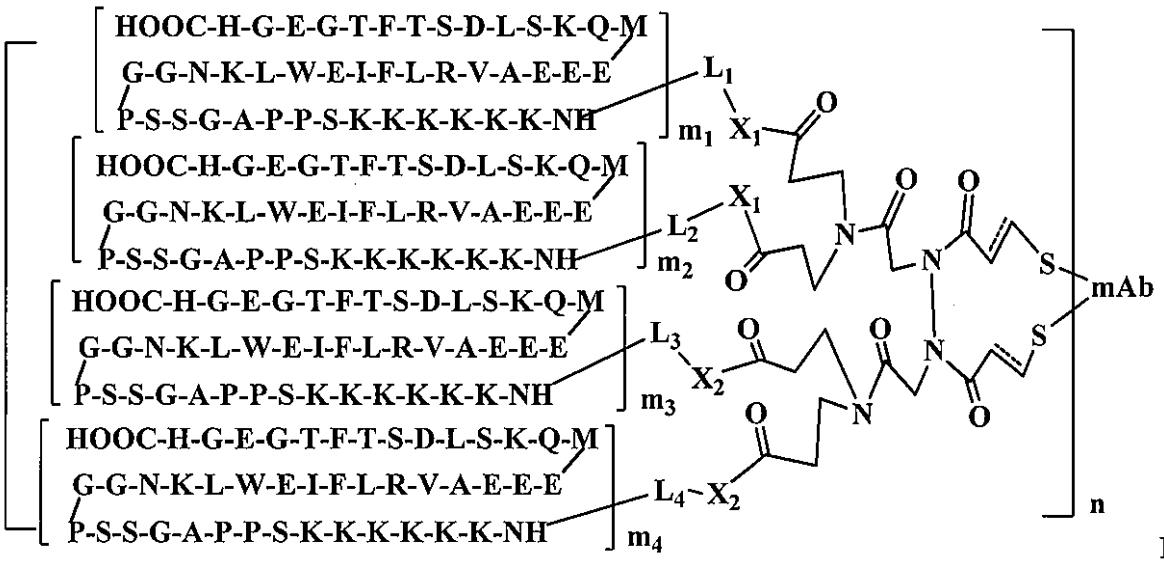
LB38 (トリトリトレリン類縁体),



LB39 (リラグロウ類縁体),



LB40 (セミグロウ類縁体),



LB41

【０２３１】

式中、ｍＡｂは抗体である；X_3はCH_2、Ｏ、ＮＨ、ＮＨＣ（Ｏ）、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ、Ｃ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）（NR_3）、R_1、NHR_1、NR_1、若しくはＣ（Ｏ）R_1であるか、又は存在しない；X_4はＨ、CH_2、ＯＨ、Ｏ、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_1）、R_1、NHR_1、NR_1、Ｃ（Ｏ）R_1、又はＣ（Ｏ）Ｏである；X_5はＨ、CH_3、Ｆ、又はＣｌである；M_1及びM_2はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、NH_4、$NR_1R_2R_3$である；R_6は５’－デオキシアデノシル、Ｍｅ、ＯＨ、又はＣＮである；

【化６９】

“═══”

は単結合または二重結合を表す；m_1、m_2、ｎ、

【化７０】

“――――”，

X_1、X_2、R_1、及びR_2は、式（Ｉ）と同じ定義である；更に、R_1は不存在でもよく、及びR_2は水素でもよい。

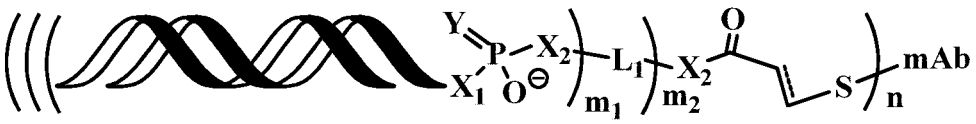
【０２３２】

更に別の実施形態では、１、２、又はそれ以上のＤＮＡ、ＲＮＡ、ｍＲＮＡ、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、及びＰＩＷＩ相互作用ＲＮＡ（ｐｉＲＮＡ）が、本願の連結体を介して細胞結合分子に好ましく共役される。小ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、ｐｉＲＮＡ）及び長い非コーディングアンチセンスＲＮＡは、細胞内のエピジェネティックな変化に関与していることが知られている（Goodchild, J (2011), Methods in molecular biology (Clifton, N.J.). 764: 1-15）。本明細書におけるＤＮＡ、ＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、又はｐｉＲＮＡは、３から１００万までのヌクレオチド単位を有する一本鎖又は二本鎖であり得、それらのヌクレオチドのいくつかは、ホミビルセン（Ｆｏｍｉｖｉｒｓｅｎ）として例示される、ホスホロチオエート結合したオリゴヌクレオチド、あるいは、ミポメルセン（Ｍｉｐｏｍｅｒｓｅｎ）として例示される、天然のＲＮＡ及びＤＮＡのホスホジエステル結合ではなくホスホロチオエート結合で結合し、且つ分子の中央部の糖部分がデオキシリボースであり、２つの末端で２’－Ｏ－メトキシエチル修飾リボースであるヌクレオチド、あるいは、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、モルホリノ、ホスホロチオエート、チオホスホルアミデート、又は２’－Ｏ－メトキシエチル（ＭＯＥ）、２’－Ｏ－メチル、２’－フルオロ、ロックド核酸（ＬＮＡ）、又はリボース糖の二環式核酸（ＢＮＡ）を用いて作製されたオリゴヌクレオチド、あるいは、糖環構造中の２’－３’炭素結合を除去するように修飾されている核酸の

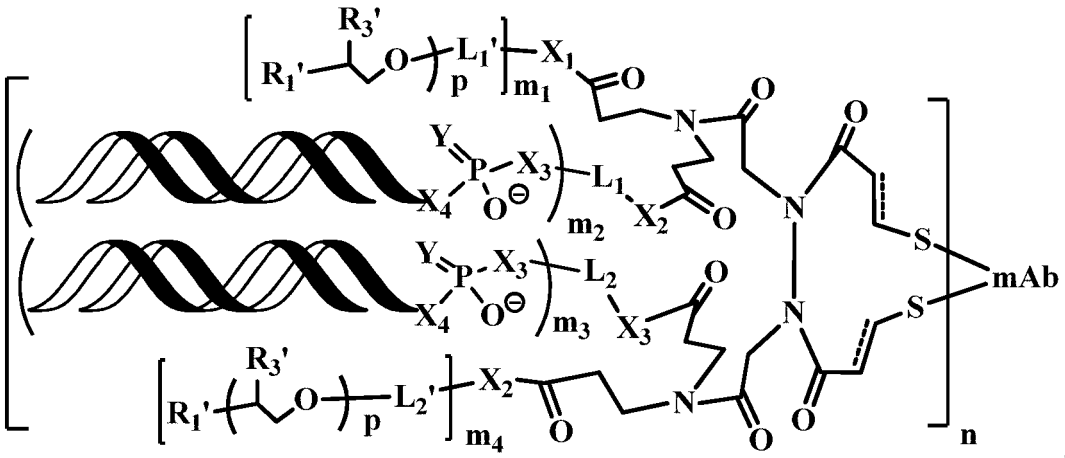
ような、非天然（合成）形態でもよい（Whitehead, K. A.; et al (2011), Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering 2: 77-96; Bennett, C.F.; Swayze, E.E. (2010), Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 50: 259-29）。好ましくは、オリゴヌクレオチドの長さの範囲は、約８～１００ヌクレオチド以上である。共役体の構造の例を以下に示す：

【０２３３】

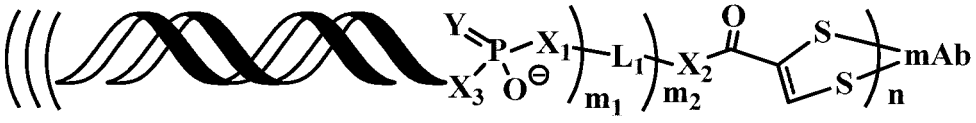
【化７１】



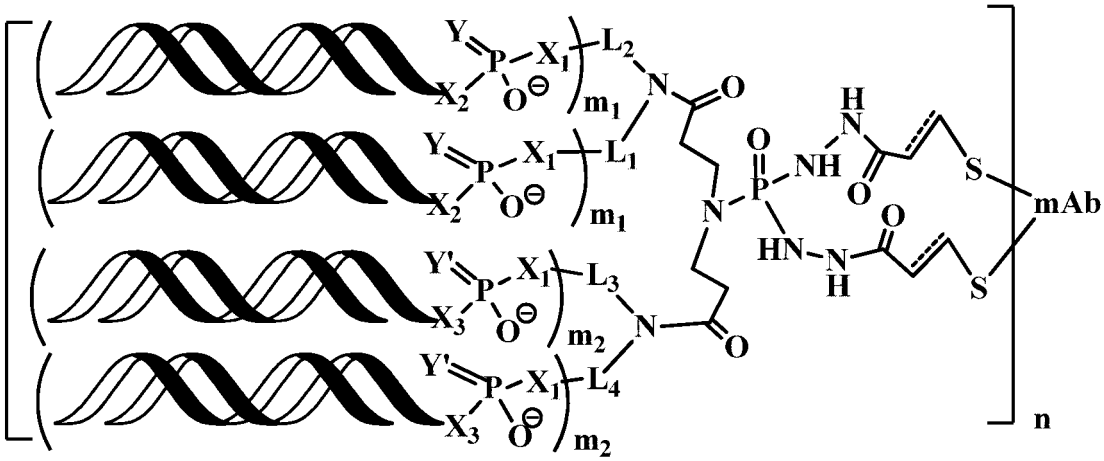
, SI-1



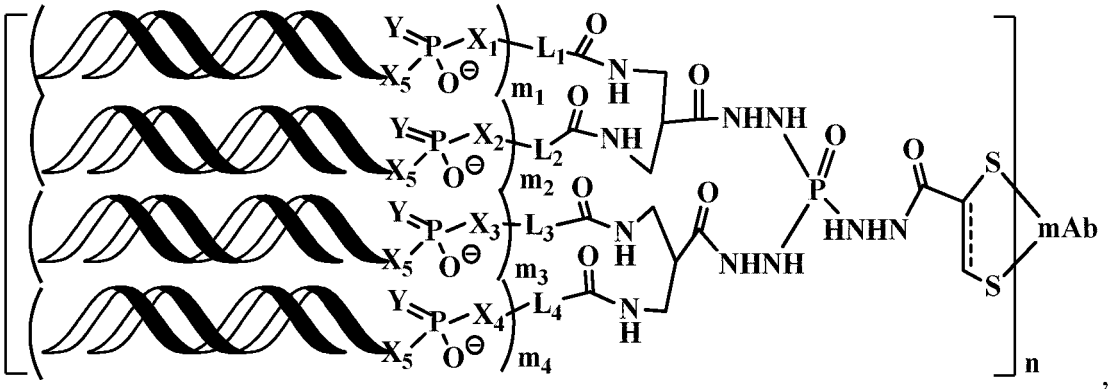
, SI-2



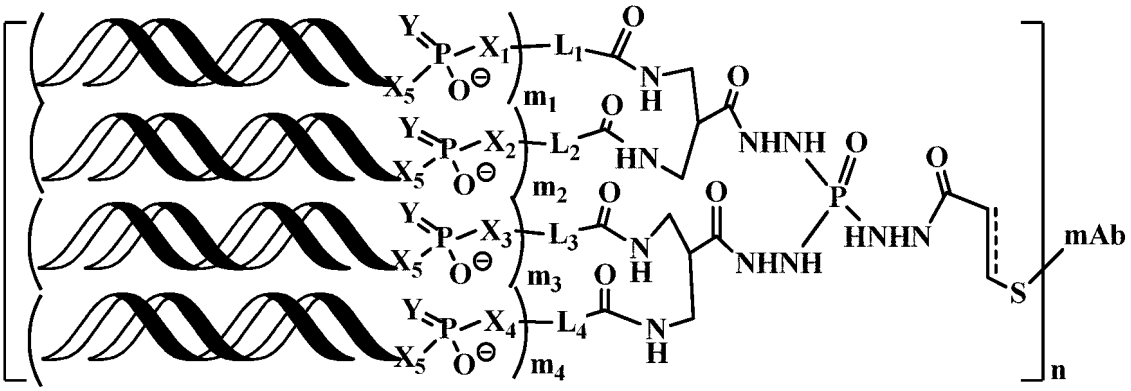
, SI-3



, SI-4



, SI-5



, SI-6

【０２３４】

式中、ｍＡｂ、m_1、m_2、ｎ、X_1、X_2、X_3、X_4、R_1’、R_2’、L_1、L_2、L_3、L_4、

【化７２】

“▬▬”“▬▬”,

は、式（Ｉ）又は上記と同じ定義である；

【化７３】



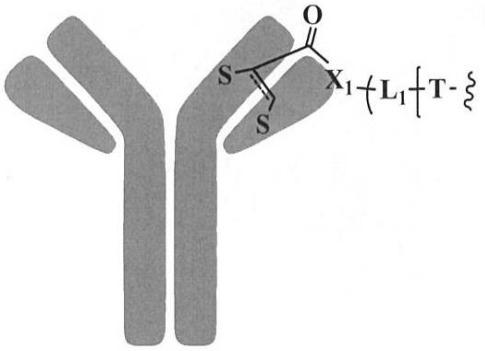
は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、又はｐｉＲＮＡの一本鎖又は二本鎖である；X_5はX_1と同じ定義である；Ｙ及びＹ’は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、又はCH_2である。

【０２３５】

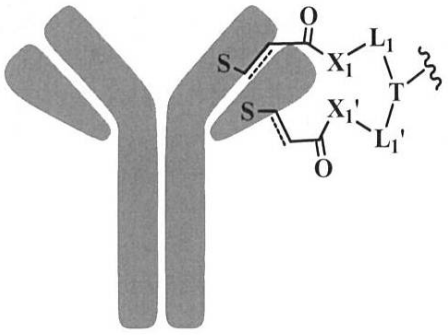
ＩｇＧ抗体、モノクローナル抗体、又はＩｇＧ抗体様タンパク質から選択され、前記共役体は、１、２、又はそれ以上の同一又は異なる機能性分子又は薬剤と共役したＩｇＧ抗体共役体は、好ましくは、以下の構造、ＳＴ１、ＳＴ２、ＳＴ３、ＳＴ４、ＳＴ５、ＳＴ６、ＳＴ７、ＳＴ８、ＳＴ９、ＳＴ１０、ＳＴ１１、ＳＴ１２、ＳＴ１３、又はＳＴ１４に示すように、軽鎖と重鎖との間一対のチオール（ジスルフィド結合の還元による）、２本の重鎖間の上部側のジスルフィド結合、及び２本の重鎖間の下部側のジスルフィド結合と特異的に共役される。

【０２３６】

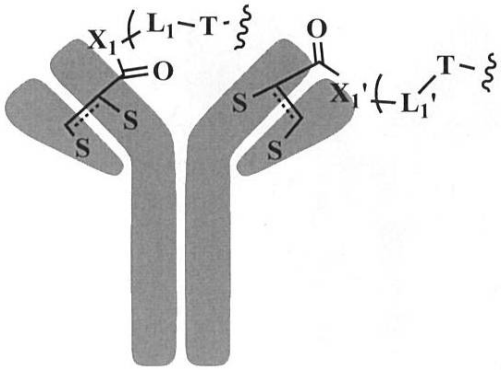
【化７４】



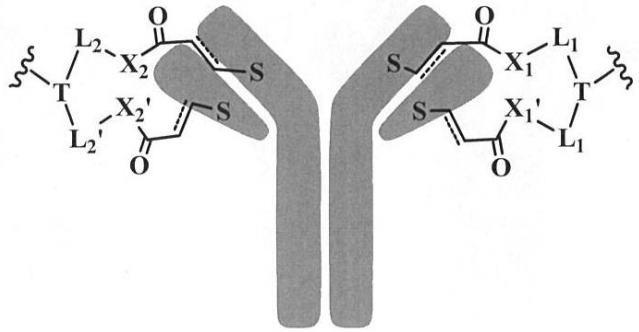
ST1,



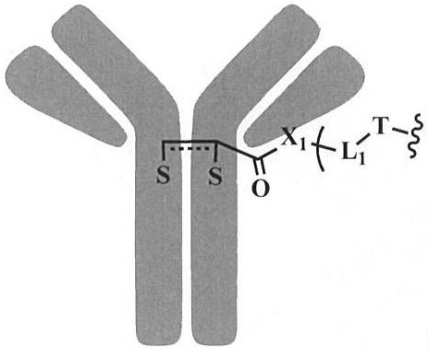
ST2



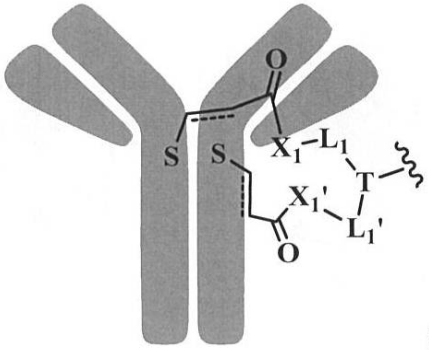
ST3



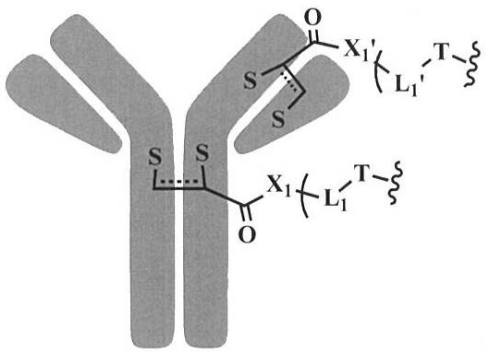
ST4



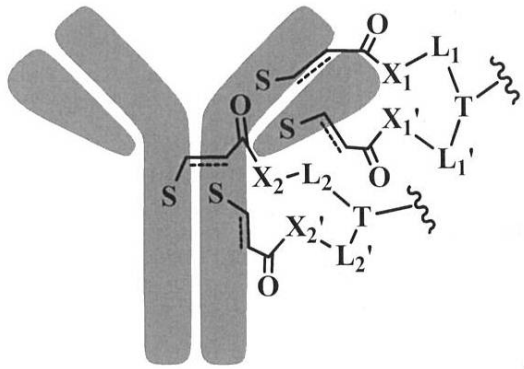
ST5,



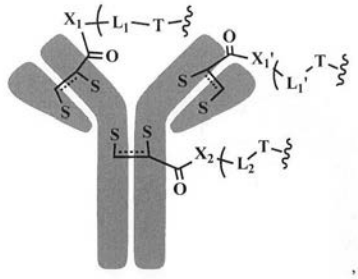
ST6,

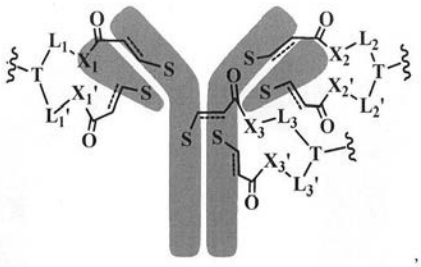


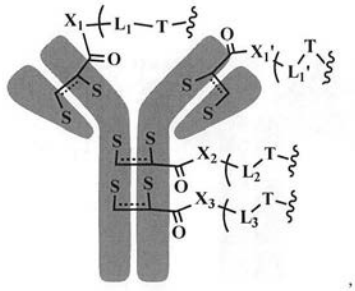
ST7,

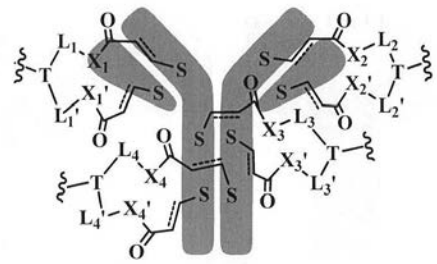


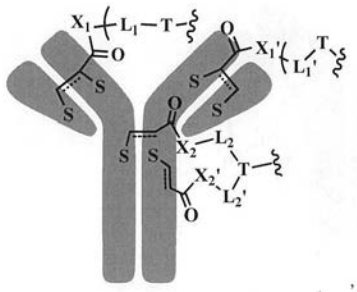
ST8,

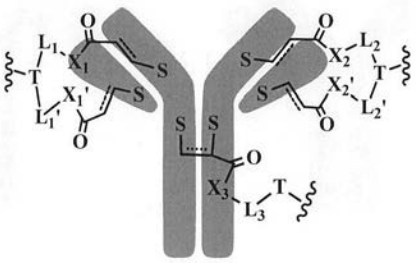

ST9,


ST10,


ST11,


ST12,


ST13,


ST14

【０２３７】

式中、X_1、X_1'、X_2、X_2'、X_3、X_3'、X_4、X_4'、L_1、L_1'、L_2、L_2'、L_3、L_3'、L_4、L_4'及びＴは、式（Ｉ）のＸ１と同じ定義である。更に、X_1、X_1'、X_2、X_2'、X_3、X_3'、X_4、X_4'は存在しなくてもよい。

【０２３８】

更に別の実施形態では、治療有効量の式（ＩＩ）の共役体又は本特許を通して記載される任意の共役体を含む医薬組成物は、化学療法剤、放射線療法、免疫療法剤、自己免疫疾患剤、抗感染剤、又は癌の相乗的に有効な治療若しくは予防のための他の共役体等の他の治療剤と同時に投与することができる。前記相乗剤は、以下の薬物のうちの１つ又はいくつかから選択されるのが好ましい：アバタセプト（Orencia）、酢酸アビラテロン（Zytiga（登録商標））、アセトアミノフェン／ヒドロコドン、アドカヌマブ、アダリムマブ、ＡＤＸＳ３１－１４２（Advaxis’）、ＡＤＸＳ－ＨＥＲ２（Advaxis’）、アファチニブジマレエート（Gilotrif（登録商標））、アレムツズマブ（Campath（登録商標））、アリトレチオニン（Panretin（登録商標））、アドートラスツズマブエム（Kadcyla（商標））、アンフェタミン混合塩（アンフェタミン／デキストロアンフェタミン、又はadderall XR）、アナストロゾール（Arimidex（登録商標））、アリピプラゾール、アタザナビル、アテゾリズマブ（MPDL3280A）、アトルバスタチン、アキシチニブ（Inlyta（登録商標））、アヴェルマブ、ベリノスタット（Beleodaq（商標））、ベバシズマブ （Avastin（登録商標））、カバジタキセル（Jevtana（登録商標））、カボザチニブ（Cometriq（商標））、ベキサロテン（Targretin（登録商標））、ブリナツモマブ（Blincyto（商標））、ボルテゾミブ （Velcade（登録商標））、ボスチニブ（Bosulif（登録商標））

、ブレンツキマブ　ベドチン（Adcetris（登録商標））、ブデソニド、ブデソニド／ホルモテロール、ブプレノルフィン、カペシタビン、カルフィルゾミブ（Kyprolis（登録商標））、セレコキシブ、セリチニブ（LDK378/Zykadia）、セツキシマブ（Erbitux（登録商標））、シクロスポリン、シナカルセット、クリゾチニブ （Xalkori（登録商標））、コセンティクス（Ｃｏｓｅｎｔｙｘ）、ＣＴＬ０１９、ダビガトラン、ダブラフェニブ（Tafinlar（登録商標））、ダラツマブ（Darzalex）、ダルベポエチンα、ダルナビル、メシル酸イマチニブ（Gleevec（登録商標））、ダサチニブ （Sprycel（登録商標））、デニロイキン　ジフチトクス（Ontak（登録商標））、デノスマブ（Xgeva（登録商標））、デパコテ（Depakote）、デキスランソプラゾール、デキスメチルフェニデート、デキサメタゾン、Ｄｉｇｎｉｔａｎａ　ＤｉｇｎｉＣａｐ　Ｃｏｏｌｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍ、ジヌツキシマブ（Unituxin（商標））、ドキシサイクリン、デュロキセチン、デュベリシブ、エロツズマブ、エムトリシタビン／リルピビリン／フマル酸テノホビルジソプロキシル、エムトリシタビン／テノホビル／エファビレンツ、エノキサパリン、エンザルタミド（Xtandi（登録商標））、エポエチンα、エルロチニブ（Tarceva（登録商標））、エソメプラゾール、エスゾピクロン、エタネルセプト、エベロリムス（Afinitor（登録商標））、エキセメスタン（Aromasin（登録商標））、エベロリムス（Afinitor（登録商標））、エゼチミブ、エゼチミブ／シンバスタチン、フェノフィブラート、フィルグラスチム、フィンゴリモド、プロピオン酸フルチカゾン、フルチカゾン／サルメテロール、フルベストラント（Faslodex（登録商標））、ガジバ（Ｇａｚｙｖａ）、ゲフィチニブ（Iressa（登録商標））、グラチラマー、酢酸ゴセレリン（Zoladex）、イコチニブ、イマチニブ（Gleevec）、イブリツモマブ　チウキセタン（Zevalin（登録商標））、イブルチニブ（Imbruvica（商標））、イデラリシブ（Zydelig（登録商標））、インフリキシマブ、イニパリブ、インスリン　アスパルト、インスリンデテミル、インスリングラルギン、インスリンリスプロ、インターフェロンβ１ａ、インターフェロンβ１ｂ、ラパチニブ（Tykerb（登録商標））、イピリムマブ （Yervoy（登録商標））、臭化イプラトロピウム／サルブタモール、イクサゾミ（Ninlaro（登録商標））、カヌマ（Ｋａｎｕｍａ）、酢酸ランレオチド（Somatuline（登録商標）デポ）、レナリドマイド、レナリオミド（Revlimid （登録商標））、メシル酸レンバチニブ（Lenvima（商標））、レトロゾール（Femara（登録商標））、レボチロキシン、レボチロキシン、リドカイン、リネゾリド、リラグルチド、リスデキサムフェタミン、ＬＮ－１４４（Lion Biotech）、ＭＥＤＩ４７３６（AstraZeneca, Celgene）、メマンチン、メチルフェニデート、メトプロロール、メキニスト、モダフィニル、モメタゾン、ニロチニブ（Tasigna（登録商標））、ニラパリブ、ニボルマブ（Opdivo（登録商標））、オファツムマブ（Arzerra（登録商標））、オビヌツズマブ（Gazyva（商標））、オラパリブ（Lynparza（商標））、オルメサルタン、オルメサルタン／ヒドロクロロチアジド、オマリズマブ、ω３脂肪酸エチルエステル、オセルタミビル、オキシコドン、パルボシクリブ（Ibrance（登録商標））、パリビズマブ、パニツムマブ（Vectibix（登録商標））、パノビノスタット（Farydak（登録商標））、パゾパニブ（Votrient（登録商標））、ペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））、ペメトレキセド（Alimta）、ペルツズマブ（Perjeta（商標））、肺炎球菌共役ワクチン、ポマリドミド（Pomalyst（登録商標））、プレガバリン、ＰｒｏｓｃａＶａｘ、プロプラノロール、クエチアピン、ラベプラゾール、ラジウム２２３塩化物（Xofigo （登録商標））、ラロキシフェン、ラルテグラビル、ラムシルマブ（Cyramza（登録商標））、ラニビズマブ、レゴラフェニブ（Stivarga（登録商標））、リツキシマブ（Rituxan（登録商標））、リバロキサバン、ロミデプシン（Istodax（登録商標））、ロスバスタチン、リン酸ルキソリチニブ（Jakafi（商標））、サルブタモール、セベラマー、シルデナフィル、シルツキシマブ（Sylvant（商標））、シタグリプチン、シタグリプチン／メトホルミン、ソリフェナシン、ソラネズマブ、ソラフェニブ（Nexavar（登録商標））、スニチニブ（Sutent（登録商標））、タダラフィル、タモキシフェン、タフィンラー（Ｔａｆｉｎｌａｒ）、タラゾパリブ、テラプレビル、テムシロリムス（Torisel（登録商標））、テノホビル／エムトリシタビン、テストステロンゲル、サリドマイド（Immunoprin、Talidex）、臭化チオトロピウ

ム、トレミフェン（Fareston（登録商標））、トラメチニブ（Mekinist（登録商標））、トラスツズマブ、トレチノイン（ベサノイド（登録商標））、ウステキヌマブ、バルサルタン、ベリパリブ、バンデタニブ（Caprelsa（登録商標））、ベムラフェニブ（Zelboraf（登録商標））、ベネトクラックス、ボリノスタット（Zolinza（登録商標））、ジバフリベルセプト（Zaltrap（登録商標））、及びゾスタバックス、並びにこれらの類縁体、誘導体、薬学的に許容される塩、これらのための担体、希釈剤若しくは賦形剤、又はこれらの組み合わせ。

【０２３９】

本特許の架橋連結体を介した共役に使用される薬物／細胞傷害剤は、本特許で開示された薬物／分子の任意の類似体及び／又は誘導体でもよい。薬物／細胞傷害剤の技術分野における当業者は、得られる化合物が出発化合物の特異性及び／又は活性を依然として保持するように、本明細書に記載の薬物／細胞傷害剤のそれぞれを修飾できることを容易に理解するであろう。当業者はまた、これらの化合物の多くが本明細書に記載の薬物／細胞傷害剤の代わりに使用され得ることを理解するであろう。従って、本発明の薬物／細胞傷害剤は、本明細書に記載の化合物の類似体及び誘導体を含む。

【０２４０】

明細書及び続く実施例で引用された全ての文献は、その全体が明確に参照として組み込まれる。

【実施例】

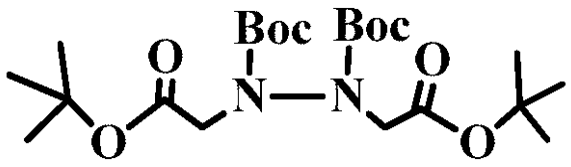
【０２４１】

以下の実施例によって本願発明を更に説明するが、これら実施例は、本願の範囲を制限することを意図するものではない。以下の実施例に記載した細胞株は、特に説明のない限り、米国タイプカルチャーコレクション（ＡＴＣＣ）、ドイツ微生物細胞培養コレクション（ＤＳＭＺ）、又は中国科学院の上海細胞培養研究所により特定された条件に基づいて、培地中で維持した。特に説明のない限り、細胞培養試薬は全てＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社より提供された。無水溶媒は全て市販品であり、且つ窒素封入密封ボトルにで貯蔵した。他の全ての試薬及び溶媒は、最高の基準に従って購入し、更なる精製なしで使用した。分取ＨＰＬＣによる分離は、Ｖａｒａｉｎ　ＰｒｅＳｔａｒ　ＨＰＬＣにより行った。ＮＭＲスペクトルは、Ｖａｒｉａｎ　Ｍｅｒｃｕｒｙ　４００ＭＨｚ装置により検出した。化学シフト（Δ）はｐｐｍ単位とし、０．００でテトラメチルシランを標準とし、結合定数（Ｊ）の単位はＨｚとした。質量分析データは、Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ分離器及びＡｃｑｕｉｔｙ　ＴＵＶ検出器を装備したＷａｔｅｒｓ　Ｘｅｖｏ　ＱＴＯＦ質量分析により取得した。

【０２４２】

実施例１；１，２－ビス（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）ヒドラジン－１，２－ジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（３８）の合成

【化７５】



【０２４３】

ＤＭＦ（１５０ｍｌ）中のヒドラジン－１，２－ジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（３７）（８．０１ｇ、３４．４ｍｍｏｌ）にＮａＨ（油中６０％、２．７６ｇ、６８．８ｍｍｏｌ）を加えた。室温で３０分間撹拌した後、２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４．０１ｇ、７２．１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を一晩撹拌し、メタノール（３ｍｌ）を添加してクエンチし、濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）で希釈し、分離し、そして水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を併せて、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、蒸発させ、そしてSiO_2カラムクロマトグラフィー（Ｅｔ

ＯＡｃ／ヘキサン１：５～１：３）により精製して、標題化合物（１２．９８ｇ、収率８２％）を無色の油状物として得た。MS ESI m/z 計算値$C_{22}H_{41}N_2O_8$ $[M+H]^+$461.28，測定値461.40。

【０２４４】

実施例２；２，２’－（ヒドラジン－１，２－ジイル）二酢酸（３９）の合成

【化７６】



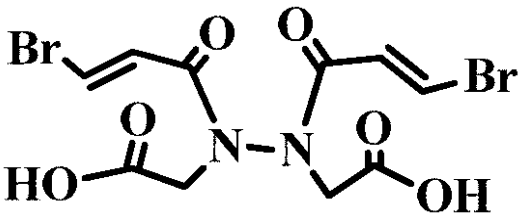
【０２４５】

１，４－ジオキサン（４０ｍｌ）中の１，２－ビス（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）ヒドラジン－１，２－ジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（６．５１ｇ、１４．１４ｍｍｏｌ）にＨＣｌ（１２Ｍ、１０ｍｌ）を加えた。混合物を３０分間撹拌し、ジオキサン（２０ｍｌ）及びトルエン（４０ｍｌ）で希釈し、蒸発させ、そしてジオキサン（２０ｍｌ）及びトルエン（４０ｍｌ）と一緒に蒸発乾固させて、更に製造せずに次の工程のための標題化合物の粗生成物を得た（２．１５ｇ、収率１０３％、純度約９３％）。MS ESI m/z計算値$C_4H_9N_2O_4$ $[M+H]^+$149.05，測定値149.40。

【０２４６】

実施例３；２，２’－（１，２－ビス（（Ｅ）－３－ブロモアクリロイル）ヒドラジン－１，２－ジイル）二酢酸（３６）の合成

【化７７】



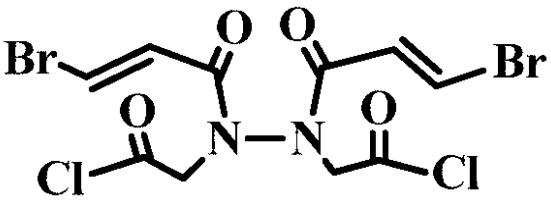
【０２４７】

ＴＨＦ（５０ｍｌ）及びNaH_2PO_4（０．１Ｍ、８０ｍｌ、ｐＨ６．０）の混合物中の２，２’－（ヒドラジン－１，２－ジイル）二酢酸（１．１０ｇ、７．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、（Ｅ）－３－ブロモアクリロイルブロミド（５．０１ｇ、２３．６０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６時間撹拌し、濃縮し、３％ギ酸を含有するH_2O／CH_3CN（１：９）で溶出するSiO_2カラムで精製して、標題化合物を得た（２．３５ｇ、収率７７％、純度約９３％）。MS ESI m/z計算値$C_{10}H_{11}Br_2N_2O_6$$[M+H]^+$ 412.89，測定値413.50。

【０２４８】

実施例４；２，２’－（１，２－ビス（（Ｅ）－３－ブロモアクリロイル）ヒドラジン－１，２－ジイル）ジアセチルクロリド（４１）の合成

【化７８】



【０２４９】

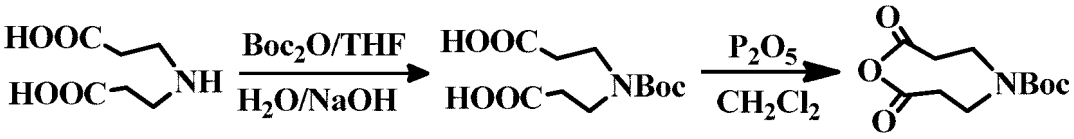
ジクロロエタン（１５ｍＬ）中の２，２’－（１，２－ビス（（Ｅ）－３－ブロモアクリロイル）ヒドラジン－１，２－ジイル）二酢酸（２１０ｍｇ、０．５０９ｍｍｏｌ）に、$(COCl)_2$（５０５ｍｇ、４．０１ｍｍｏｌ）を添加し、続いて０．０４０ｍｌの

ＤＭＦを添加した。室温で２時間撹拌した後、混合物を濃縮し、ジクロロエタン（２×２０ｍＬ）及びトルエン（２×１５ｍＬ）と一緒に乾燥するまで蒸発させ、更に精製することなく次の工程のための標題粗生成物（安定ではない）を得た（２４５ｍｇ、収率１０７％）。MS ESI m/z計算値$C_{10}H_9Br_2Cl_2N_2O_4[M+H]^+$ 448.82, 450.82, 452.82, 454.82, 測定値448.60, 450.60, 452.60, 454.60。

【０２５０】

実施例５；２，８－ジオキソ－１，５－オキサゾカン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４７）の合成

【化７９】



【０２５１】

４℃で１時間かけて、３，３’－アザンジイルジプロパン酸（４２）（１０．００ｇ、６２．０８ｍｍｏｌ）の１．０Ｍ　ＮａＯＨ（３００ｍＬ）溶液に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（２２．１０ｇ、１０１．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２００ｍＬ）を添加した。添加後、混合物を４℃で２時間撹拌し続けた。混合物を０．２Ｍ　H_3PO_4でｐＨを約４に注意深く酸性化し、真空中で濃縮し、CH_2Cl_2で乾燥し、蒸発させ、ＡｃＯＨ／ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2（０．０１：１：５）で溶出するフラッシュSiO_2クロマトグラフィーで精製し、３，３’－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アザンジイル）ジプロパン酸（４６）を得た（１３．６２ｇ、収率８４％）。ESI MS m/z 計算値$C_{11}H_{19}NO_6$ $[M+H]^+$262.27, 測定値262.40。

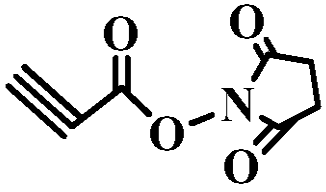
【０２５２】

０℃で、３，３’－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アザンジイル）ジプロパン酸（８．０ｇ、３０．６ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2溶液（５００ｍＬ）に、五酸化リン（８．７０ｇ、６１．３０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で２時間、次いで室温で１時間撹拌し、短SiO_2カラムを通して濾過し、次いでカラムをＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2（１：６）で洗浄した。濾液を濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで粉砕して、標題化合物（４７）を得た（５．６４ｇ、収率７４％）。ESI MS m/z 計算値$C_{11}H_{17}NO_5$ $[M+H]^+$, 244.11, 測定値244.30。

【０２５３】

実施例６；２，５－ジオキソピロリジン－１－イルプロピオレート（６１）の合成

【化８０】



【０２５４】

プロピオン酸（５．００ｇ、７１．４ｍｍｏｌ）、ＮＨＳ（９．０１ｇ、７８．３ｍｍｏｌ）、及びＥＤＣ（２０．０ｇ、１０４．１ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2溶液（１５０ｍＬ）、並びにＤＩＰＥＡ（５ｍＬ、２８．７ｍｍｏｌ）を一晩撹拌して、蒸発させ、SiO_2クロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　１：４）で精製し、標題化合物を無色油として得た（９．３０ｇ、収率７９％）。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.68 (s, 1H), 2.61 (s, 4H)。MS ESI m/z計算値$C_7H_5NaNO_4$ $[M+Na]^+$190.02, 測定値190.20。

【０２５５】

実施例７；２－プロピオロイルヒドラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８８）の合成

【化８１】



【０２５６】

プロピオン酸（５．００ｇ、７１．４ｍｍｏｌ）、ヒドラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９．４５ｇ、７１．５ｍｍｏｌ）、及びＥＤＣ（２０．０ｇ、１０４．１ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2溶液（１５０ｍＬ）、並びにＤＩＰＥＡ（５ｍＬ、２８．７ｍｍｏｌ）一晩撹拌して、蒸発させ、SiO_2クロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　１：５）で精製し、標題化合物を無色油として得た（７．９２ｇ、収率８４％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 1.39 (s, 9H). MS ESI m/z計算値$C_5H_{12}NaN_2O_2[M+Na]^+$ 155.09, 測定値155.26。

【０２５７】

実施例８；プロピオロヒドラジド塩酸塩（８９）の合成

【化８２】



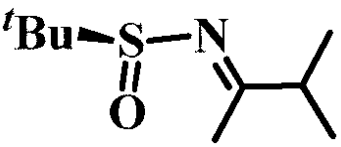
【０２５８】

１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）に溶解した２－プロピオロイルヒドラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．０１ｇ、３０．３５ｍｍｏｌ）を４ｍＬの濃ＨＣｌで処理した。混合物を３０分間撹拌し、ジオキサン（３０ｍＬ）及びトルエン（３０ｍＬ）で希釈し、真空下で濃縮した。粗混合物をメタノール（５％～１０％）及び１％ギ酸の塩化メチレン溶液の混合物を用いてシリカゲルにより精製し、標題化合物を得た（２．１１ｇ、収率８３％）。ESI MS m/z 計算値$C_3H_5N_2O$ $[M+H]^+$, 85.03, 測定値85.30。

【０２５９】

実施例９；（Ｓ，Ｅ）－２－メチル－Ｎ－（３－メチルブタン－２－イリデン）プロパン－２－スルホンアミド（１８６）の合成

【化８３】



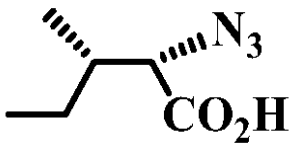
【０２６０】

（Ｓ）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１００ｇ、０．８２５ｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ溶液（１Ｌ）に、Ｔｉ（ＯＥｔ）$_4$（３４５ｍＬ、１．８２ｍｏｌ、２．２当量）及び３－メチル－２－ブタノン（８１ｍＬ、０．８２５ｍｏｌ、１．０当量）を加えた、N_2下、室温で反応混合物を１６時間還流し、次いで室温に冷却し、氷水に注いだ。混合物を濾過し、フィルターケーキをＥｔＯＡｃで洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して残渣を得て、これを真空蒸留（１５～２０ｔｏｒｒ、９５℃）で精製して、標題化合物を黄色油状物として得た（１４１ｇ、収率９０％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.54 - 2.44 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.06 (dd, J = 6.9, 5.1 Hz, 6H). MS ESI m/z計算値$C_9H_{19}NaNOS$ $[M+Na]^+$ 212.12; 測定値212.11。

【０２６１】

実施例１０；（２Ｓ，３Ｓ）－２－アジド－３－メチルペンタン酸（１７７）の合成

【化８４】



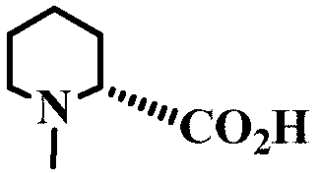
【０２６２】

０℃で、水（５０ｍＬ）及びジクロロメタン（８０ｍＬ）の混合物中のＮａＮ$_3$（２０．０ｇ、３０８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｔｆ$_2$Ｏ（１０ｍＬ、５９．２ｍｍｏｌ、２．０当量）をゆっくり添加した。添加後、０℃で２時間撹拌し、有機相を分離し、水相をジクロロメタン（２×４０ｍＬ）で抽出した。有機相を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で洗浄し、これを用いた。トリフルルアジドのジクロロメタン溶液を、水（１００ｍＬ）及びメタノール（２００ｍＬ）中の（Ｌ）－イソロイシン（４．０４ｇ，３０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（６．３９ｇ、４６．２ｍｍｏｌ、１．５当量）、及びＣｕＳＯ$_4$・５Ｈ$_2$Ｏ（７７．４ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、０．０１当量）の混合物に加えた。有機溶媒を減圧下で除去し、水相を水（２５０ｍＬ）で希釈し、濃ＨＣｌでｐＨ６に酸性化し、リン酸緩衝液（０．２５Ｍ、ｐＨ６．２、２５０ｍＬ）で希釈した。水相をＥｔＯＡｃ（５×１００ｍＬ）で洗浄してスルホンアミド副産物を除去し、次いで濃ＨＣｌでｐＨ２に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。併せた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を無色の油状物として得た（４．９０ｇ、収率９９％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12.01 (s, 1H), 3.82 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.00 (ddd, J = 10.6, 8.6, 5.5 Hz, 1H), 1.54 (dqd, J = 14.8, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 1.36 - 1.24 (m, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 3H), 0.97 - 0.87 (m, 3H)。

【０２６３】

実施例１１；Ｄ－Ｎ－メチルピペコリン酸の合成

【化８５】



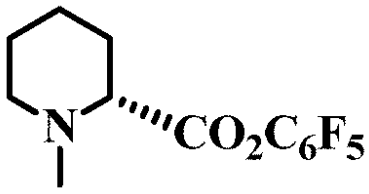
【０２６４】

Ｄ－ピペコリン酸（１０，０ｇ、７７．４ｍｍｏｌ、１．０当量）のメタノール溶液（１００ｍＬ）に、ホルムアルデヒド（３７％水溶液、３０．８ｍＬ、１５４．８ｍｍｏｌ、２．０当量）、続いてＰｄ／Ｃ（１０ｗｔ％、１．０ｇ）を加えた。反応混合物を一晩Ｈ$_2$（１ａｔｍ）下で撹拌し、セライトで濾過し、次いで、フィルターパッドをメタノールで洗浄した。濾液は減圧下で濃縮され、標題化合物を白色固体として得た（１０．０ｇ、収率９０％）。

【０２６５】

実施例１２；（Ｒ）－ペルフルオロフェニル　１－メチルピペリジン－２－カルボキシレートの合成

【化８６】



【０２６６】

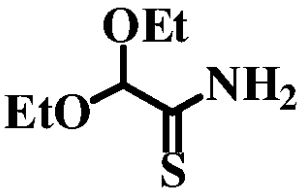
Ｄ－Ｎ－メチルピペコリン酸（２．６５ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ溶液（５

０ｍＬ）に、ペンタフルオロフェノール（３．７５ｇ、２０．４ｍｍｏｌ）及びＤＣＣ（４．２１ｇ、２０．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間攪拌し、次いで、セライト上で濾過した。フィルターパッドを１０ｍＬのＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液は、更なる精製又は濃縮なしで直ちに使用した。

【０２６７】

実施例１３；２，２－ジエトキシエタノチオアミド（１８０）の合成

【化８７】



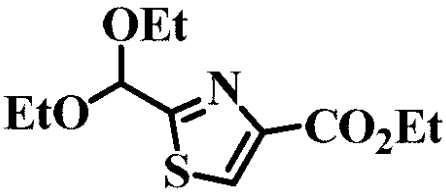
【０２６８】

室温で、２，２－ジエトキシアセトニトリル（１００ｇ、０．７７４ｍｏｌ、１．０当量）と（NH_4）$_2$Ｓ水溶液（４８％、１４３ｍＬ、１．０５ｍｏｌ、１．３６当量））とをメタノール（１．５Ｌ）中で混合した。１６時間撹拌後、反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン中に残留物を取り込み、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液及びブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ濃縮した。残渣は石油エーテルとジクロロメタンとの混合溶媒で滴下した。濾過後、標題化合物を白色固形物として得た（１００ｇ、収率７９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J = 71.1 Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 3.73 (dq, J = 9.4, 7.1 Hz, 2H), 3.64 (dq, J = 9.4, 7.0 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 6H)。

【０２６９】

実施例１４；２－（ジエトキシメチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（１８２）の合成。

【化８８】



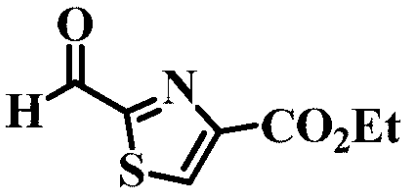
【０２７０】

エタノール（１Ｌ）中の２，２－ジエトキシエタノチオアミド（１００ｇ，０．６１ｍｏｌ、１．０当量）とエチルブロモピルビン酸エチル（１４２ｍｌ、１．１ｍｏｌ、１．８当量の混合物に、９０ｇの分子ふるい（３Å）を加えた。混合物を１時間還流し（内部温度約６０℃）、次いでロトバップにエタノールを除去し、ジクロロメタン中に残留物を取上げた。固体を濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ５：１～３：１）によって精製し、標題化合物（チアゾールカルボキシレート）を油状物として得た（１３０ｇ、収率８２％）。

【０２７１】

実施例１５；２－ホルミルチアゾール－４－カルボン酸エチル（１８３）の合成

【化８９】



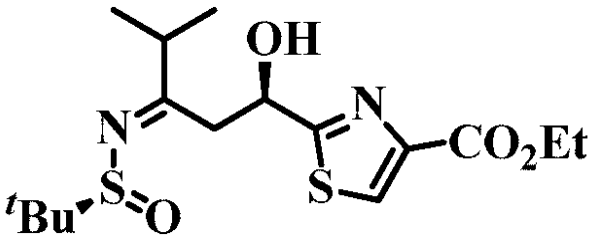
【０２７２】

２－（ジエトキシメチル）チアゾール－４－カルボン酸（１３０ｇ，０．５０ｍｏｌ）のアセトン溶液（１．３Ｌ）に、２Ｎ　ＨＣｌ（８５ｍＬ、０．１６５ｍｏｌ、０．３３当量）を加えた。反応混合物を還流（内部温度約６０℃）し、ＴＬＣ分析によって出発原料が完全に消費されるまで（約１～２時間）モニタリングした。減圧下でアセトンを除去し、残留物をジクロロメタン（１．３Ｌ）で取り込み、飽和$NaHCO_3$溶液、水、及びブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。溶液をろ過し。減圧下で濃縮した。石油エーテル及びジエチルエーテルから粗生成物を再結晶化して精製し、標題化合物を白色固体として得た（４０ｇ、収率４３％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.08 - 10.06 (m, 1H), 8.53 - 8.50 (m, 1H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS ESI m/z計算値$C_7H_8NO_3S$ $[M+H]^+$ 186.01; 測定値186.01。

【０２７３】

実施例１６；２－（（Ｒ，Ｅ）３－（（（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィニル）イミノ）－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（１８７）の合成

【化９０】



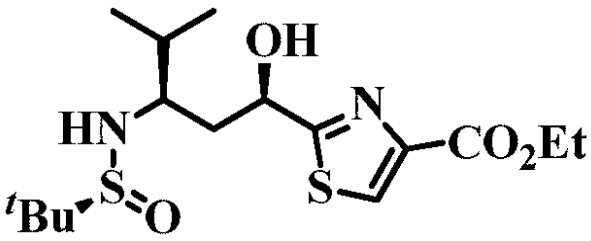
【０２７４】

N_2下、－７８℃で、ジイソプロピルアミン（１２１ｍＬ、０．８６ｍｏｌ、４．０当量）の乾燥ＴＨＦ溶液（３００ｍＬ）に、ｎ－ブチルリチウム（２．５Ｍ、３０２ｍＬ、０．７６ｍｏｌ、３．５当量）を加えた。反応混合物を３０分以上０℃まで温めた後、－７８℃まで冷却した。（Ｓ，Ｅ）－２－メチル－Ｎ－（３－メチルブタン－２－イリデン）プロパン－２－スルホンアミド（５７ｇ、０．３ｍｏｌ、１．４当量）のＴＨＦ溶液（２００ｍＬ）を加えた。１時間撹拌し、$ClTi(O^iPr)_3$（１６８．５ｇ、０．６４５ｍｏｌ、３．０当量）のＴＨＦ溶液（３５０ｍＬ）を滴下した。１時間撹拌後、２－ホルミルチアゾール－４－カルボン酸エチル（４０ｇ、０．２１５ｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ溶液（１７５ｍＬ）を滴下し、得られた反応混合物を２時間撹拌した。ＴＬＣ分析により反応が完了したことが示された。酢酸とＴＨＦとの混合物（ｖ／ｖ　１：４、２００ｍＬ）によって反応をクエンチし，次いで氷水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（４×５００ｍＬ）で抽出した。有機相を水とブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ／ＰＥ　２：１：２）で精製し、標題化合物を無色油状物として得た（６０ｇ、収率７４％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.20 - 5.11 (m, 1H), 4.43 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.42 - 3.28 (m, 2H), 2.89 (dt, J = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.25 - 1.22 (m, 6H). MS ESI m/z計算値$C_{16}H_{26}NaN_2O_4S_2$ $[M+Na]^+$ 397.13, 測定値397.11。

【０２７５】

実施例１７；２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチルチアゾール－４－カルボン酸エチル（１８８）の合成

【化９１】



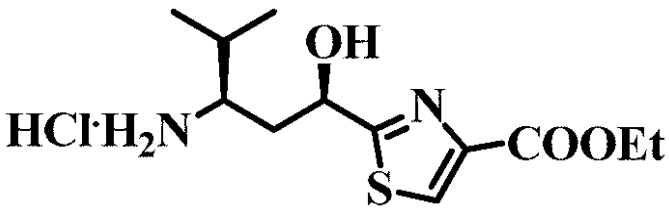
【０２７６】

２－（（Ｒ，Ｅ）３－（（（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィニル）イミノ）－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（２３．５ｇ，６２．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２００ｍＬ）を－４５℃まで冷却し、Ｔｉ（ＯＥｔ）$_4$（４２．９ｍＬ、１８８ｍｍｏｌ、３．０当量）を徐々に加えた。添加終了後、１時間攪拌し、ＮａＢＨ$_4$（４．７５ｇ、１２６ｍｍｏｌ、２．０当量）を一部加えた。反応混合物を－４５℃で３時間撹拌した。ＴＬＣ分析したところ、いくつかの出発物質が残っていた。ＨＯＡｃ／ＴＨＦ（ｖ／ｖ　１：４、２５ｍＬ）、続いてＥｔＯＨ（２５ｍＬ）で反応をクエンチした。反応混合物を氷（１００ｇ）に注ぎ、室温まで温めた。セライトで濾過後、有機相を分離し、水とブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ　１：１）で精製し、標題化合物を白色固形物として得た（１６．７ｇ、収率７１％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 5.51 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.23 - 5.15 (m, 1H), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.29 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.73 - 1.67 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 0.93 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 7.2 Hz, 3H). MS ESI m/z計算値$C_{16}H_{28}NaN_2O_4S_2$[M+Na]$^+$ 399.15, 測定値399.14。

【０２７７】

実施例１８；２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－アミノ－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（１８９）の合成

【化９２】



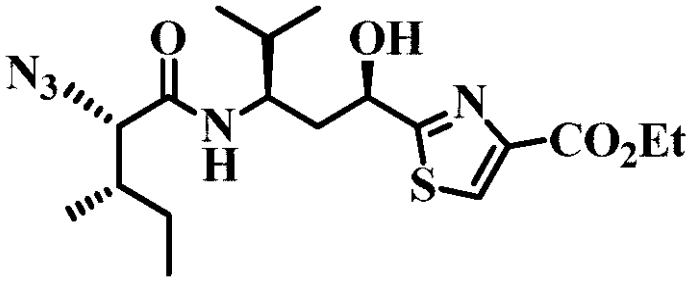
【０２７８】

０℃で、２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）－チアゾール－４－カルボン酸エチル（６．００ｇ、１６．０ｍｍｏｌ、１．０当量）のエタノール溶液（４０ｍＬ）に対して、４ＮＨＣｌのジオキサン溶液（４０ｍＬ）をゆっくり添加した。反応系を室温に温め、２．５時間撹拌し、次いで濃縮して、石油エーテルで滴下した。白色固体の標題化合物（４．５４ｇ、収率９２％）を収集し，次の工程で使用した。

【０２７９】

実施例１９；２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－アジド－３－メチルペンタンアミド）－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（１９０）の合成

【化９３】



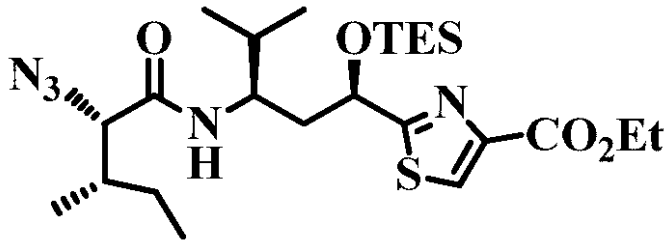
【０２８０】

（２Ｓ，３Ｓ）－２－アジド－３－メチルペンタン酸（５．０３ｇ、２８．８ｍｍｏｌ、２．０当量）をＴＨＦ（１２０ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却し、ＮＭＭ（６．２ｍＬ、５６．０ｍｍｏｌ、４．０当量）、イソブチルクロロホルマート（３．７ｍＬ、２８．８ｍｍｏｌ、２．０当量）を順次添加した。反応系を０℃で３０分及び室温で１時間撹拌した後、０℃に戻した。２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－アミノ－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（４．５４ｇ、１４．７ｍｍｏｌ、１．０当量）を部分的に加えた。０℃で３０分間撹拌した後、反応系を室温に温めて２時間攪拌した。０℃で水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで３回抽出した。併せた有機層を１Ｎ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、及びブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過し濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（０～３０％　ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）で精製し、白色固体の標題化合物（４．５５ｇ、収率７４％）を得た。

【０２８１】

実施例２０；２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－アジド－３－メチルペンタンアミド）－４－メチル－１－（（トリエチルシリル）オキシ）ペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（１９１）の合成

【化９４】



【０２８２】

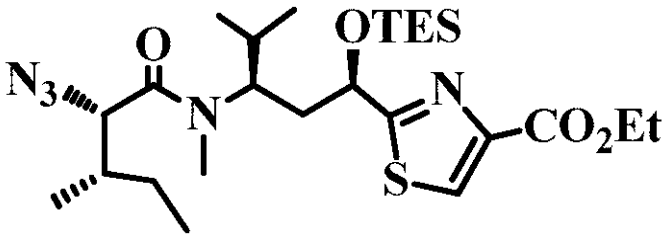
０℃で、２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－アジド－３－メチルペンタンアミド）－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（５．３０ｇ、１２．８ｍｍｏｌ、１．０当量）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$溶液（５０ｍＬ）に、イミダゾール（１．７５ｇ、２５．６ｍｍｏｌ、２．０当量）、続いてクロロトリエチルシラン（４．３ｍＬ、２５．６ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。反応混合物を１時間かけて室温に温め、更に１時間撹拌した。ブラインを反応混合物に加え、有機相を分離し、水相をＥｔＯＡｃで抽出した。併せた有機相を乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、そして石油エーテル中１５～３５％の勾配のＥｔＯＡｃを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を白色固体として得た（６．７０ｇ、収率９９％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.44 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.87 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 3H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.34 - 1.25 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 - 0.93 (m, 18H), 0.88 (dd, J = 19.1, 6.8 Hz, 6H). MS ESI m/z計算値$C_{24}H_{44}N_5O_4SSi$ $[M+H]^+$ 526.28, 測定値526.28。

【０２８３】

実施例２１；２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－アジド－Ｎ，３－ジメ

チルペンタンアミド）－４－メチル－１－（（トリエチルシリル）オキシ）ペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（１９２）の合成

【化９５】



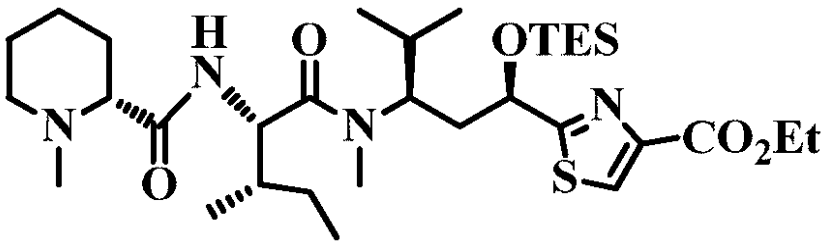
【０２８４】

２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－アジド－３－メチルペンタンアミド）－４－メチル－１－（（トリエチルシリル）オキシ）ペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（５．２０ｇ、９．９ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ溶液（５０ｍＬ）を－４５℃に冷却し、ＫＨＭＤＳ（トルエン中１Ｍ、２３．８ｍＬ、２３．８ｍｍｏｌ、２．４当量）を加えた。得られた混合物を－４５℃で２０分間撹拌した。次にヨウ化メチル（１．８５ｍＬ、２９．７ｍｍｏｌ、３．０当量）を加え、反応混合物を４．５時間かけて室温に温め、その時点でＥｔＯＨ（１０ｍＬ）で反応をクエンチした。粗生成物をＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。水相をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、石油エーテル中１５～３５％の勾配のＥｔＯＡｃのカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を淡黄色の油状物として得た（３．３３ｇ、収率６３％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 4.95 (d, J = 6.6 Hz, 1H),4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.27 - 2.06 (m, 4H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (ddd, J = 8.9, 6.8, 1.6 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (dt, J = 8.0, 2.9 Hz, 15H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz,3H). MS ESI m/z計算値$C_{25}H_{46}N_5O_4SSi$ $[M+H]^+$ 540.30, 測定値540.30。

【０２８５】

実施例２２；２－（（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ）－３－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１０，１０－ジエチル－６－イソプロピル－５－メチル－１－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－２－イル）－１，４－ジオキソ－９－オキサ－２，５－ジアゾ－１０－シラドデカン－８－イル）チアゾール－４－カルボン酸エチルの合成

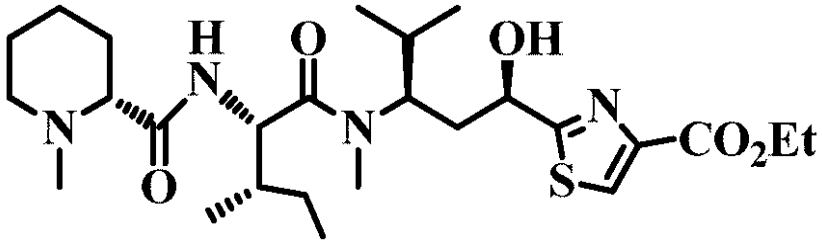
【化９６】



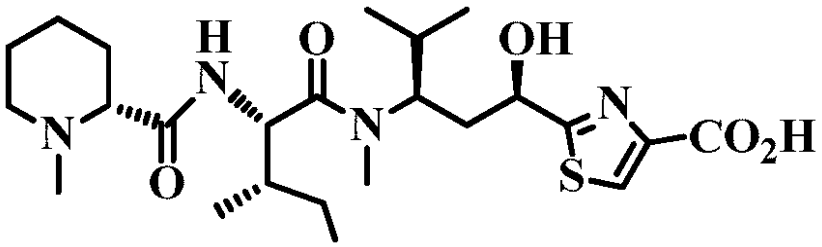
【０２８６】

乾燥Ｐｄ／Ｃ（１０ｗｔ％、３００ｍｇ）及び２－（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－アジド－Ｎ，３－ジメチルペンタナミド－４－メチル－１－（トリエチルシリル）オキシ）ペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（３．３３ｇ、６．６１ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ中の（Ｒ）－ペルフルオロフェニル－１－メチルピペリジン－２－カルボキシレートに加えた。反応混合物を水素雰囲気下で２７時間撹拌し、次いで、セライトのプラグを通して濾過し、ＥｔＯＡｃでフィルターパッドを洗浄した。併せた有機部分を濃縮し、ＥｔＯＡｃ中で０～５％メタノールの勾配を有するカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を得た（３．９０ｇ、収率８６％）を得た。MS ESI m/z計算値$C_{32}H_{59}N_4O_5SSi$ [M+H]+ 639.39, 測定値639.39。

【０２８７】
実施例２３；２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－２－カルボキサミド）ペンタンアミド）－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチルの合成
【化９７】

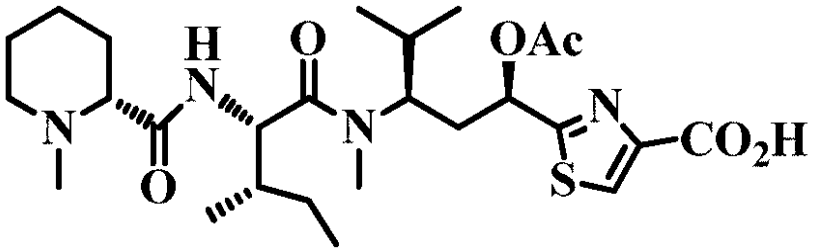


【０２８８】
２－（（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ）－３－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１０，１０－ジエチル－６－イソプロピル－５－メチル－１－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－２－イル）－１，４－ジオキソ－９－オキサ－２，５－ジアザ－１０－シラドデカン－８－イル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（３．９０ｇ、６．１ｍｍｏｌ）を、脱酸素化ＡｃＯＨ／水／ＴＨＦ（ｖ／ｖ／ｖ　３：１：１，１００ｍＬ）に溶解し、室温で４８時間撹拌した。次いで反応物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（２：９８～１５：８５ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）で精製して標題化合物を得た（２．５０ｇ、２工程にわたる収率７２％）。MS ESI m/z計算値$C_{26}H_{45}N_4O_5S$ $[M+H]^+$525.30，測定値525.33。
【０２８９】
実施例２４；２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－２－カルボキサミド）ペンタンアミド）－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸の合成
【化９８】



【０２９０】
０℃で、ＬｉＯＨ水溶液（０．４Ｎ、４７．７ｍＬ、１９．１ｍｍｏｌ、４．０当量）を、２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－２－カルボキサミド）ペンタンアミド）－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸エチル（２．５０ｇ、４．７６ｍｍｏｌ、１．０当量）のジオキサン溶液（４７．７ｍＬ）に加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１００％CH_2Cl_2、次いでCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ／NH_4OH　８０：２０：１）により、標題化合物（２．３６ｇ、収率９９％）を非晶質固体として得た。MS ESI m/z計算値$C_{24}H_{41}N_4O_5S$ $[M+H]^+$497.27，測定値497.28。
【０２９１】
実施例２５；２－（（１Ｒ，３Ｒ）－１－アセトキシ－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－２－カルボキサミド）ペンタンアミド）－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸の合成

【化９９】



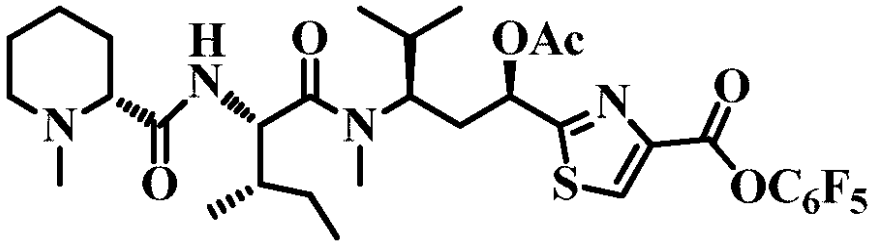
【０２９２】

０℃で、２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－２－カルボキサミド）ペンタンアミド）－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸（２．３６ｇ、４．７５ｍｍｏｌ）のピリジン溶液（５０ｍＬ）に、無水酢酸（２．２５ｍＬ、２４ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。反応混合物を２時間かけて室温に温め、室温で２４時間撹拌した。反応物を濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（C_{18}カラム、１０～９０％アセトニトリル／水）で精製して、標題化合物を無定形白色固体として得た（２．２５ｇ、収率８８％）。MS ESI m/z計算値 $C_{26}H_{43}N_4O_6S$ $[M+H]^+$539.28, 測定値539.28.

【０２９３】

実施例２６；（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－２－カルボキサミド）ペンタンアミド）－４－メチル－１－（４－（パーフルオロベンゾイル）チアゾール－２－イル）ペンチル酢酸（２９４）の合成。

【化１００】



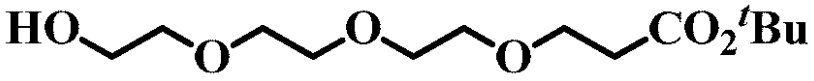
【０２９４】

０℃で、２－（（１Ｒ，３Ｒ）－１－アセトキシ－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－２－カルボキサミド）ペンタンアミド）－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸（８６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１．０当量）のジクロロメタン溶液に、ペンタフルオロフェノール（４４ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＮ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド（２２ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。反応混合物を室温に温め、一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）で希釈し、次いでセライトで濾過した。濾液を濃縮して標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずに直接使用した。

【０２９５】

実施例２７；３－（２－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化１０１】



【０２９６】

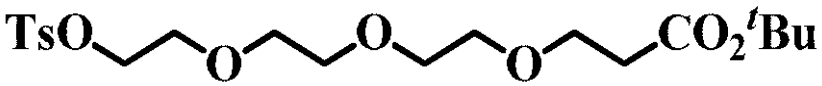
無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の２，２’－（エタン－１，２－ジイルビス（オキシ））ジエタノール（５５．０ｍＬ、４１０．７５ｍｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、ナトリウム（０．１ｇ）を添加した。Ｎａが消えるまで混合物を撹拌し、次いでアクリル酸ｔｅｒ

ｔ－ブチル（２０．０ｍＬ、１３７．７９ｍｍｏｌ、１．０当量）を滴下した。混合物を一晩撹拌し、次いで０℃でＨＣｌ溶液（２０．０ｍＬ、１Ｎ）でクエンチした。ＴＨＦを回転蒸発により除去し、ブライン（３００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮して無色の油状物（３０．２０ｇ、収率７９．０％）を得て、これをそれ以上精製せずに使用した。MS ESI m/z計算値$C_{13}H_{27}O_6$ $[M+H]^+$ 278.1729, 測定値278.1730。

【０２９７】

実施例２８；３－（２－（２－（２－トシルオキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化１０２】



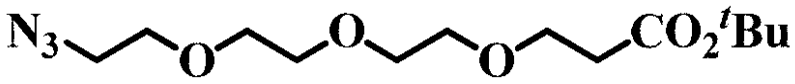
【０２９８】

０℃で、３－（２－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０．２０ｇ、１０８．５ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＴｓＣｌ（４１．３７ｇ，２１７．０ｍｍｏｌ、２．０当量）の無水ＤＣＭ溶液（２２０ｍＬ）に、ＴＥＡ（３０．０ｍＬ、２１７．０ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、次いで水（３×３００ｍＬ）及びブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮し、SiO_2カラムクロマトグラフィー（３：１ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により精製し、無色の油状物を得た（３９．４ｇ、収率８４．０％）。MS ESI m/z計算値$C_{20}H_{33}O_8S$ $[M+H]^+$433.1818, 測定値433.2838。

【０２９９】

実施例２９；３－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成。

【化１０３】



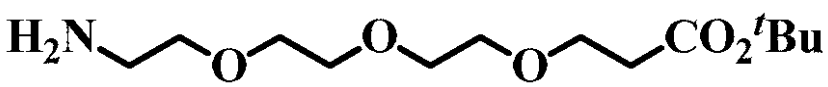
【０３００】

無水ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の３－（２－（２－（２－トシルオキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３９．４ｇ、９１．１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、NaN_3（２０．６７ｇ、３１６．６ｍｍｏｌ、３．５当量）を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。水（５００ｍＬ）を添加し、ＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。併せた有機層を水（３×９００ｍＬ）及びブライン（９００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、SiO_2カラムクロマトグラフィー（５：１ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により濾過、濃縮、精製し、淡黄色油を得た（２３．８ｇ、収率８５．５３％）。

【０３０１】

実施例３０；３－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成。

【化１０４】



【０３０２】

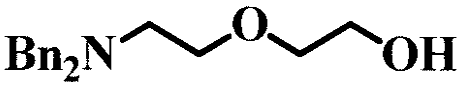
ラネーＮｉ（７．５ｇ、水中懸濁）を水（３回）及びイソプロピルアルコール（３回）で洗浄し、イソプロピルアルコール中の化合物（１４７）（５．０ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）と混合した。混合物をH_2バルーン下、室温で１６時間攪拌し、次いで、セライトパッドで濾過し、パッドをイソプロピルアルコールを用いて洗浄した。濾液を濃縮し、カラム

クロマトグラフィー（５～２５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製し、淡黄色油（２．６０ｇ、収率５７％）を得た。MS ESI m/z計算値$C_{13}H_{28}NO_5$ $[M+H]^+$ 279.19; 測定値279.19。

【０３０３】

実施例３１；２－（２－（ジベンジルアミノ）エトキシ）エタノール（２９８）の合成

【化１０５】



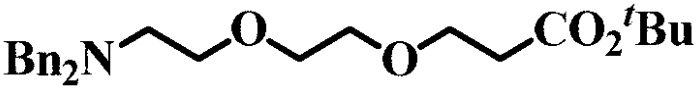
【０３０４】

アセトニトリル（３５０ｍＬ）中の２－（２－アミノエトキシ）エタノール（２１．００ｇ、２００ｍｍｏｌ、１．０当量）及びK_2CO_3（８３．００ｇ、６００ｍｍｏｌ、３．０当量）に、ＢｎＢｒ（５７．０ｍＬ、４８０ｍｍｏｌ、２．４当量）を加えた。混合物を一晩還流した。水（１Ｌ）を添加し、ＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。併せた有機層をブライン（１０００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、SiO_2カラムクロマトグラフィー（４：１ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）によって濾過、濃縮、精製し、無色油（５０．９７ｇ、収率８９．２％）を得た。MS ESI m/z計算値$C_{18}H_{23}NO_2Na$ $[M+Na]^+$309.1729, 測定値309.1967.

【０３０５】

実施例３２；３－（２－（２－（ジベンジルアミノ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００）の合成。

【化１０６】



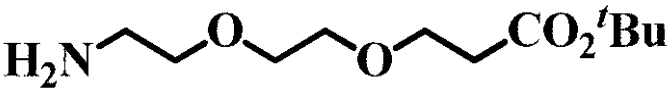
【０３０６】

ＤＣＭ（５６０ｍＬ）中の２－（２－（ジベンジルアミノ）エトキシ）エタノール（４７．１７ｇ、１６５．３ｍｍｏｌ、１．０当量）、アクリル酸ｔｅｒｔ－ブチル（７２．０ｍＬ、４９５．９ｍｍｏｌ、３．０当量）、及び$n-Bu_4NI$（６．１０ｇ、１６．５３ｍｍｏｌ、０．１当量）の混合物に、水酸化ナトリウム溶液（３００ｍＬ、５０％）を加えた。混合物を一晩撹拌した。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を水（３×１００ｍＬ）及びブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮し、そしてSiO_2カラムクロマトグラフィー（７：１　ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により精製して、無色油状物を得た（６１．０８ｇ、収率８９．４％）。MS ESI m/z計算値$C_{25}H_{36}NO_4$ $[M+H]^+$414.2566, 測定値414.2384。

【０３０７】

実施例３３；３－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０１）の合成

【化１０７】



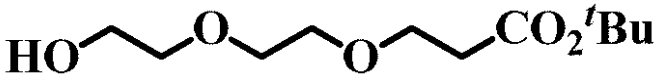
【０３０８】

水素化ボトル中で、３－（２－（２－（ジベンジルアミノ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０．００ｇ、４８．３６ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（３０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（６０ｍＬ）の混合溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２．００ｇ、１０ｗｔ％、５０％ウェット）を加えた。混合物を一晩中振とうし、セライト（濾過助剤）で濾過し、濾液を濃縮し、無色油状物を得た（１０．５８ｇ、収率９３．８％）。MS ESI m/z計算値$C_{11}H_{24}NO_4$ $[M+H]^+$234.1627, 測定値234.1810。

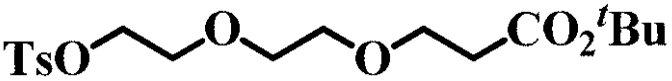
【０３０９】

実施例３４；３－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブ

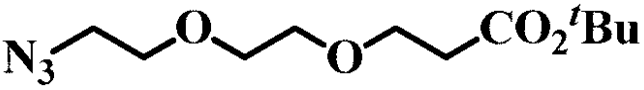
チルの合成
【化１０８】



【０３１０】
２，２’－オキシジエタノール（１９．７ｍＬ、２０６．７ｍｍｏｌ、３．０当量）の無水ＴＨＦ溶液（１００ｍＬ）に、ナトリウム（０．１ｇ）を加えた。Ｎａが消失するまで混合物を攪拌し、次いでアクリル酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０．０ｍＬ、６８．９ｍｍｏｌ、１．０当量）を滴下した。混合物を一晩撹拌し、ブライン（２００ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（３×３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、SiO_2カラムクロマトグラフィー（１：１　ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）によって濾過、濃縮、精製し、無色油状物を得た（８．１０ｇ、収率４９．４％）。MS ESI m/z計算値$C_{11}H_{23}O_5$ $[M+H]^+$235.1467, 測定値235.1667.
【０３１１】
実施例３５；３－（２－（２－（トシルオキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成
【化１０９】

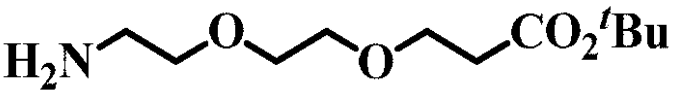


【０３１２】
０℃で、３－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６．２４ｇ、２６．６３ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＴｓＣｌ（１０．１５ｇ、５３．２７ｍｍｏｌ、２．０当量）の無水ＤＣＭ溶液（５０ｍＬ）に、ピリジン（４．３ｍＬ、５３．２７ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水（１００ｍＬ）で洗浄し、水層をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。併せた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、SiO_2カラムクロマトグラフィー（５：１　ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）によって濾過、濃縮、精製し、無色油状物を得た（６．３３ｇ、収率６１．３％）。MS ESI m/z計算値$C_{18}H_{27}O_7S$ $[M+H]^+$389.1556, 測定値389.2809。
【０３１３】
実施例３６；３－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成
【化１１０】



【０３１４】
３－（２－（２－（トシルオキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．８０ｇ、１４．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）の無水ＤＭＦ溶液（２０ｍＬ）に、NaN_3（５．０２ｇ，７７．２２ｍｍｏｌ、５．０当量）を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。水（１２０ｍＬ）を添加し、ＥｔＯＡｃＥ（３×５０ｍＬ）で抽出した。併せた有機層を水（３×１５０ｍＬ）及びブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、SiO_2カラムクロマトグラフィー（５：１　ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）によって濾過、濃縮、精製し、無色油状物を得た（３．７３ｇ、収率６９．６％）。MS ESI m/z計算値$C_{11}H_{22}O_3N_4Na[M+H]^+$260.1532, 測定値260.2259。
【０３１５】
実施例３７；３－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化１１１】



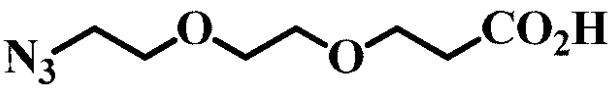
【０３１６】

３－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．１８ｇ、０．６９ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（３．０ｍＬ、６０μＬのＨＣｌを含む。）に溶解させ、H_2バルーン下でＰｄ／Ｃ（１０ｗｔ％、２０ｍｇ）の存在下で水素化を行った。触媒をセライトパッドを通して濾過し、パッドをＭｅＯＨで洗浄した。濾液を濃縮し、無色油状物を得た（０．１５ｇ、収率９３％）。MS ESI m/z計算値$C_{11}H_{24}NO_4$ $[M+H]^+$ 234.16; 測定値234.14。

【０３１７】

実施例３８；３－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）プロパン酸の合成

【化１１２】



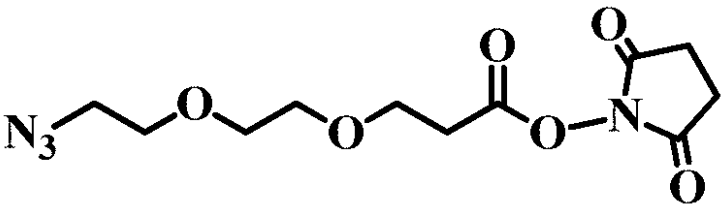
【０３１８】

３－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．５１ｇ、９．６８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサンに溶解し、室温で１０ｍＬの濃ＨＣｌで処理した。混合物を３５分間撹拌し、ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）及びトルエン（３０ｍＬ）で希釈し、真空下で濃縮した。メタノール（５％～１０％）及び１％ギ酸の塩化メチレン溶液を溶離液として用いて、粗混合物をシリカゲルで精製し、標題化合物を得た（１．６３ｇ、収率８３％）。ESI MS m/z $C_7H_{12}N_3O_4[M-H]^-$, 計算値202.06, 測定値202.30。

【０３１９】

実施例３９；２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　３－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）プロパノエートの合成

【化１１３】



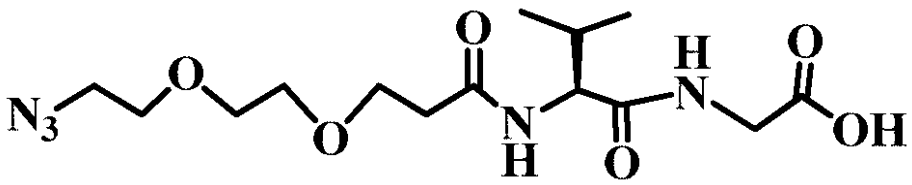
【０３２０】

３－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）プロパン酸（１．６０ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（３０ｍＬ）に、ＮＨＳ（１．０８ｇ、９．３９ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（３．６０ｇ、１８．７５ｍｍｏｌ）に加えた。８時間後にＴＬＣ分析を行ったところ、反応が完了したことが示され、酢酸エチル（５％～１０％）の塩化メチレン溶液を溶離液として用いて、反応混合物をシリカゲルで濃縮及び精製し、標題化合物を得た（１．９３ｇ、収率８２％）ESI MS m/z $C_{11}H_{17}N_4O_6[M+H]+$, 計算値301.11, 測定値301.20.

【０３２１】

実施例４０；（Ｓ）－１５－アジド－５－イソプロピル－４，７－ジオキソ－１０，１３－ジオキサ－３，６－ジアザペンタダカン－１－酸の合成

【化１１４】



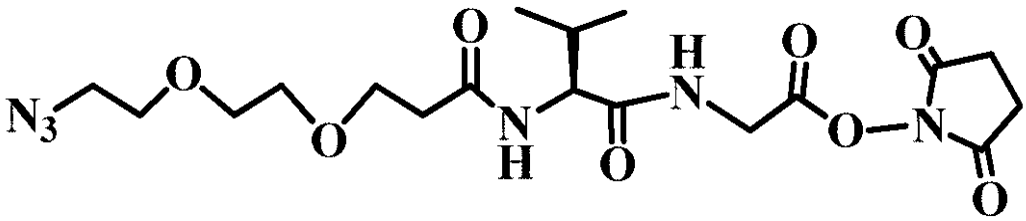
【０３２２】

ＤＭＡ（５０ｍＬ）及び０．１Ｍ　ＮａＨ$_2$ＰＯ$_4$（５０ｍＬ、ｐＨ７．５）の混合物中の（Ｓ）－２－（２－アミノ－３－メチルブタンアミド）酢酸（Ｖａｌ－Ｇｌｙ）（１．０１ｇ、５．８０ｍｍｏｌ）に、２，５－ジオキソピロリジン－１－イ　３－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）プロパン酸（１．９０ｇ、６．３３）を加えた。混合物を４時間撹拌し、真空下で蒸発させ、０．５％酢酸を含む塩化メチレン中のメタノール混合物（５％～１５％）を溶離液としてシリカゲルで精製し、標題化合物を得た（１．５２ｇ、収率７３％）。ESI MS m/z $C_{14}H_{26}N_5O_6[M+H]^+$, 計算値360.18, 測定値360.40。

【０３２３】

実施例４１；（Ｓ）－２，５－ジオキソピロリジン－１－イ　１５－アジド－５－イソプロピル－４，７－ジオキソ－１０，１３－ジオキサ－３，６－ジアザペンタダカン－１－オエートの合成

【化１１５】



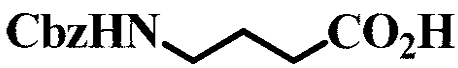
【０３２４】

（Ｓ）－１５－アジド－５－イソプロピル－４，７－ジオキソ－１０，１３－ジオキサ－３，６－ジアザペンタデカン－１－酸（１．５０ｇ、４．１７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（４０ｍＬ）に、ＮＨＳ（０．８８ｇ、７．６１ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（２．６０ｇ、１７．９０ｍｍｏｌ）を攪拌しながら加えた。８時間後にＴＬＣ分析を行ったところ、反応が完了したことが示され、溶離液として塩化メチレン中の酢酸エチル（５％～２０％）の混合物を用いて反応混合物をシリカゲルに濃縮し、精製し、標題化合物を得た（１．４８ｇ、収率７８％）ESI MS m/z $C_{18}H_{29}N_6O_8[M+H]^+$, 計算値457.20, 測定値457.50。

【０３２５】

実施例４２；４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸の合成

【化１１６】



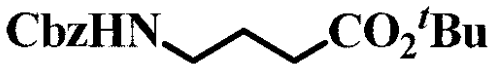
【０３２６】

４－アミノ酪酸（７．５ｇ、７５ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（６ｇ、１５０ｍｍｏｌ）のＨ$_2$Ｏ溶液（４０ｍＬ）を０℃に冷却し、ＣｂｚＣｌ（１６．１ｇ、９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（３２ｍＬ）を滴下して処理した。１時間後、反応物を室温に温め、３時間撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、６Ｎ　ＨＣｌを添加することによりｐＨを１．５に調整した。酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥し濃縮し、標題化合物を得た（１６．４ｇ、収率９２％）。MS ESI m/z計算値$C_{12}H_{16}NO_5$ $[M+H]^+$238.10, 測定値238.08。

【０３２７】

実施例４３；４－（（（ベンゾイルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化１１７】



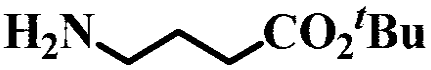
【０３２８】

４－（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸（１６．４ｇ、６９．２ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＨ（１５．４ｇ、２０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１００ｍＬ）に、ＤＭＡＰ（０．８ｇ、６．５６ｍｍｏｌ）及びＤＣＣ（１７．１ｇ、８３ｍｍｏｌ）を加えた。室温で一晩攪拌した後、反応系を濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、１Ｎ　ＨＣｌ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー（１０～５０％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により濃縮及び精製し、標題化合物を得た（７．５ｇ、収率３７％）。MS ESI m/z計算値$C_{16}H_{23}NO_4Na$ $[M+Na]^+$ 316.16，測定値316.13。

【０３２９】

実施例４４；４－アミノブタン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

【化１１８】



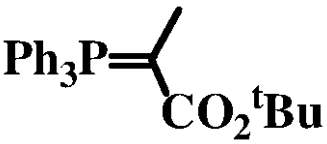
【０３３０】

４－（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ酸ｔｅｒｔ－ブチル（５６０ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ／Ｃ触媒（１０ｗｔ％、１００ｍｇ）と混合し、室温で３時間水素化（１ａｔｍ）した。触媒を濾過し、全ての揮発性物質を真空下で除去して、標題化合物を得た（２７２ｍｇ、収率９０％）。MS ESI m/z計算値$C_8H_{18}NO_2$ $[M+H]^+$ 160.13，測定値160.13。

【０３３１】

実施例４５；２－（トリフェニルホスホラニリデン）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０６）の合成

【化１１９】



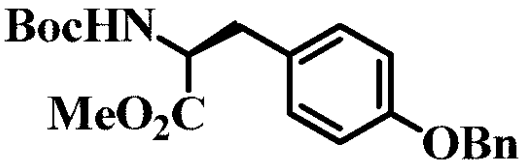
【０３３２】

乾燥アセトニトリル（４５ｍＬ）中の２－ブロモプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５．５ｇ、７４．１ｍｍｏｌ、１．０当量）及びトリフェニルホスフィン（１９．４ｇ、７４．１ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物を室温で１８時間撹拌した後、減圧下でアセトニトリルを除去し、トルエンを加えて白色沈殿物を分解した。トルエンをデカンオフし、白色固体をジクロロメタン（１００ｍＬ）に溶解し、分離漏斗に移した。１０％ＮａＯＨ（１００ｍＬ）を漏斗に加え、有機層は直ぐに黄色になった。有機層を分離し、水層を１回、ジクロロメタン（３０ｍＬ）で抽出した。ジクロロメタン層を併せて、ブライン（５０ｍＬ）で１回洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥し、濾過及び濃縮し、イリドを黄色固体（１６．８ｇ、５８％）とした。

【０３３３】

実施例４６；（Ｓ）－メチル　３－（４－（ベンゾイルオキシ）フェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸（２０３）の合成

【化１２０】



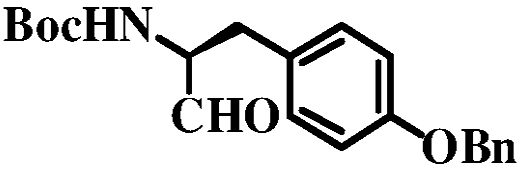
【０３３４】

アセトン（１００ｍＬ）中のＢｏｃ－Ｌ－Ｔｙｒ－ＯＭｅ（２０．０ｇ，６７．７ｍｍｏｌ、１．０当量）、K_2CO_3（１４．０ｇ、１０１．６ｍｍｏｌ、１．５当量）、及びＫＩ（１．１２ｇ、６．７７ｍｍｏｌ、０．１当量）の混合物に、ＢｎＢｒ（１０．５ｍＬ、８１．３ｍｍｏｌ、１．２当量）をゆっくり添加した。その後、混合物を一晩還流した。水（２５０ｍＬ）を加え，反応混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。併せた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過、濃縮し、SiO_2カラムクロマトグラフィー（４：１　ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）によって精製し、標題化合物を白色固体として得た（２６．１２ｇ、収率９９％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 14.4, 5.7 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 18.6 Hz, 10H). MS ESI m/z計算値$C_{22}H_{27}NO_5Na$ $[M+Na]^+$408.18，測定値408.11。

【０３３５】

実施例４７；（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　（１－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）－３－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（２０４）の合成

【化１２１】



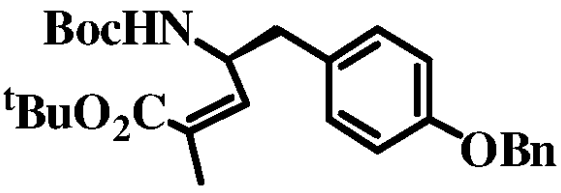
【０３３６】

－７８℃で、（Ｓ）－メチル　３－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノエート（２６．１ｇ、６７．８ｍｍｏｌ、１．０当量）の無水ジクロロメタン溶液（４５０ｍＬ）に、ＤＩＢＡＬ（ヘキサン中１．０Ｍ、１６３ｍＬ、２．２当量）を１時間で加えた。混合物を－７８℃で３時間撹拌し、次いで５０ｍＬのエタノールでクエンチした。ｐＨ４に達するまで１Ｎ　ＨＣｌを滴下した。得られた混合物を０℃に温めた。層を分離し、水層を更にＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。併せた有機溶液をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濃縮した。ＰＥ／ＥｔＯＡｃで粉砕し、濾過して、白色固体の標題化合物を得た（１８．３ｇ、収率７６％）。MS ESI m/z計算値$C_{22}H_{27}NO_5Na$ $[M+Na]^+$378.11，測定値378.11。

【０３３７】

実施例４８；（Ｓ，Ｚ）－ｔｅｒｔ－ブチル　５－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペント－２－エノエート（２０７）の合成

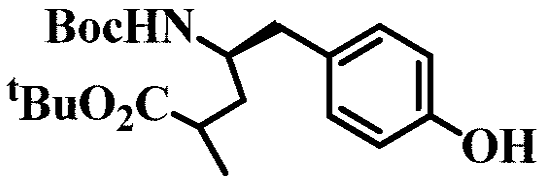
【化１２２】



【０３３８】
（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル （１－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）－３－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（０．８４ｇ、２ｍｍｏｌ、１．０当量）を乾燥ジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解した。２－（トリフェニルホスホラニリデン）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．６ｇ、４ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、溶液を室温で１．５時間撹拌し、ＴＬＣにより完了したと判断された。カラムクロマトグラフィー（１０～５０％ ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製し、標題化合物を得た（１．１６ｇ、収率９８％）。

【０３３９】
実施例４９；（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタノエートの合成

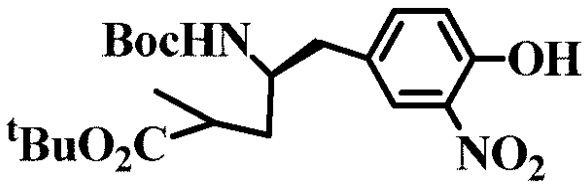
【化１２３】



【０３４０】
（Ｓ，Ｚ）－ｔｅｒｔ－ブチル ５－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペント－２－エノエート（４６７ｍｇ、１ｍｍｏｌ）をメタノール（３０ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ／Ｃ触媒（１０ｗｔ％、２５０ｍｇ）を用いて、室温で一晩、水素化（１気圧）した。触媒を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して標題化合物を得た（３７９ｍｇ、収率９９％）。

【０３４１】
実施例５０；（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－ヒドロキシ－３－ニトロフェニル）－２－メチルペンタノエートの合成

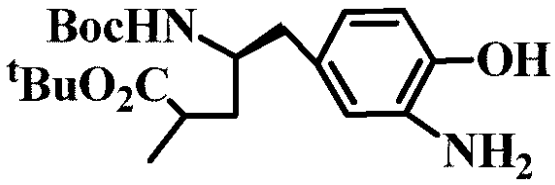
【化１２４】



【０３４２】
（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタノエート（３７９ｍｇ，１ｍｍｏｌ、１．０当量）をＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解した。これに、亜硝酸ｔｅｒｔ－ブチル（３１５ｍｇ、３ｍｍｏｌ、３．０当量）のＴＨＦ溶液（２ｍＬ）を加えた。反応物を室温で３時間撹拌し、水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出し、併せた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１０～５０％ ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製し、標題化合物を得た（３００ｍｇ、収率７１％）。

【０３４３】
実施例５１；（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ５－（３－アミノ－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタノエート（２１０）の合成

【化１２５】



【０３４４】

（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－ヒドロキシ－３－ニトロフェニル）－２－メチルペンタノエート（２００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）に溶解し、パラジウム触媒（炭素上１０％、１００ｍｇ）と混合し、次いで室温で２時間水素化（１気圧）した。触媒を濾別し、全ての揮発物を真空下で除去し、標題化合物を得た（１８５ｍｇ、９９％）。

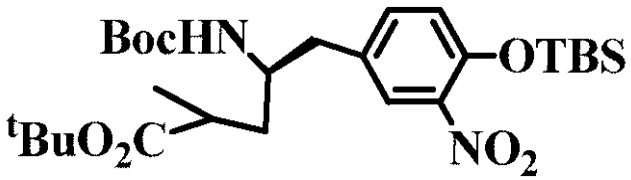
【０３４５】

あるいは、（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－ヒドロキシ－３－ニトロフェニル）－２－メチルペンタノエート（５６ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ／Ｃ触媒（１０ｗｔ％、５０ｍｇ）と混合し、次いで室温で３時間水素化（１気圧）した。触媒を濾別し、全ての揮発物を真空下で除去して、標題化合物を得た（５２ｍｇ、収率９９％）。MS ESI m/z計算値$C_{21}H_{35}N_2O_5$ $[M+H]^+$395.25, 測定値395.26。

【０３４６】

実施例５２；（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－ニトロフェニル）－２－メチルペンタノエートの合成。

【化１２６】



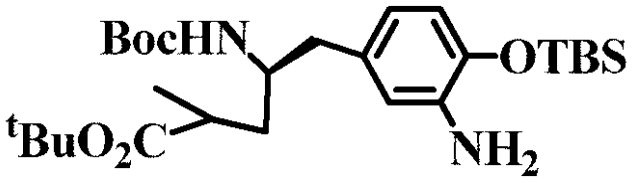
【０３４７】

（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－ヒドロキシ－３－ニトロフェニル）－２－メチルペンタノエート（４２４ｍｇ、１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２０ｍＬ）に、イミダゾール（４０８ｍｇ、６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルクロロジメチルシラン（６０２ｍｇ、４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。その後、反応混合物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１０％から３０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、標題化合物を得た（３４４ｍｇ、収率６４％）。

【０３４８】

実施例５３；（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　５－（３－アミノ－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタノエート（２１５）の合成。

【化１２７】



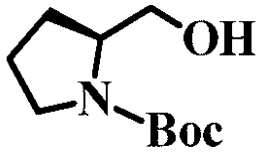
【０３４９】

（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－ニトロフェニル）－２－メチルペンタノエート（２００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）に溶解し、パラジウム触媒（炭素上に１０重量％、１００ｍｇ）と混合し、室温で２時間水素化（１気圧）した。触媒を濾別し、全ての揮発物を真空下で除去して、標題化合物を得た（１８７ｍｇ、収率９９％）。

【０３５０】

実施例５４；（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレートの合成。

【化１２８】



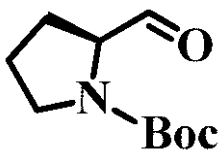
【０３５１】

５０ｍＬのＴＨＦに溶解したＢｏｃ－Ｌ－プロリン（１０．０ｇ、４６．４ｍｍｏｌ）を０℃に冷却し、これにBH_3のＴＨＦ溶液（１．０Ｍ、４６．４ｍＬ）を注意深く加えた。混合物を０℃で１．５時間撹拌し、次に氷水上に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、そして減圧下で濃縮して、表題化合物を白色の固体として得た（８．５０ｇ、収率９１％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.94 (dd, J = 4.9, 2.7 Hz, 2H), 3.60 (ddd, J = 18.7, 11.9, 9.3 Hz, 2H), 3.49-3.37 (m, 1H), 3.34-3.23 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 1H), 1.89-1.69 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.49- .40 (m, 9H)。

【０３５２】

実施例５５；（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－ホルミルピロリジン－１－カルボキシレートの合成。

【化１２９】



【０３５３】

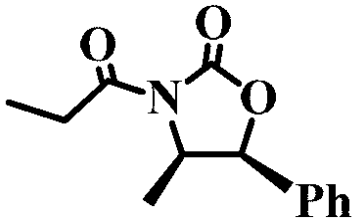
ジメチルスルホキシド（９０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１３．０ｇ、６４．６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（４０ｍＬ）を加え、１５分間撹拌を続けた。混合物を氷浴で冷却し、三酸化硫黄－ピリジン錯体（３５．９８ｇ、２２６ｍｍｏｌ）を４０分かけて少しずつ加えた。反応物を室温に温めた。そして２．５時間撹拌した。氷（２５０ｇ）を加えた後、混合物をジクロロメタン（１５０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を５０％クエン酸溶液（１５０ｍＬ）、水（１５０ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（１５０ｍＬ）、及び食塩水（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥した。真空中で溶媒を除去して

、濃厚油状物として表題のアルデヒドを得て（１０．４ｇ1、収率８１％）、これを更に精製することなく使用した。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.53 (dd, J = 14.4, 8.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.82 (m, 4H), 1.44 (d, J = 22.6 Hz, 9H)。

【０３５４】

実施例５６；（４Ｒ，５Ｓ）－４－メチル－５－フェニル－３－プロピオニルオキサゾリジン－２－オンの合成。

【化１３０】



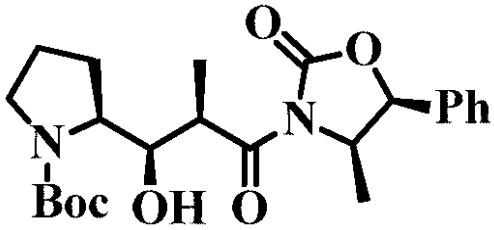
【０３５５】

N_2下、－７８℃で、４－メチル－５－フェニルオキサゾリジン－２－オン（８．０ｇ、４５．１７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１００ｍＬ）に、ｎ－ブチルリチウム（２１．６ｍＬ、２．２Ｍ、４７．４３ｍｍｏｌ）のヘキサン溶液を滴下した。溶液を－７８℃で１時間維持し、次いで塩化プロピオニル（４．４ｍＬ、５０．５９ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。反応混合物を－５０℃に温め、２時間撹拌し、次いで塩化アンモニウムの飽和溶液（１００ｍＬ）を加えることによりクエンチした。有機溶媒を真空除去し、得られた溶液を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液（１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（２０％酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、標題化合物を濃厚油状物として得た（１０．５ｇ、収率９８％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 19.0, 7.4 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【０３５６】

実施例５７；（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－２－メチル－３－（（４Ｒ，５Ｓ）－４－メチル－２－オキソ－５－フェニルオキサゾリジン－３－イル）－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－カルボキシレートの合成

【化１３１】



【０３５７】

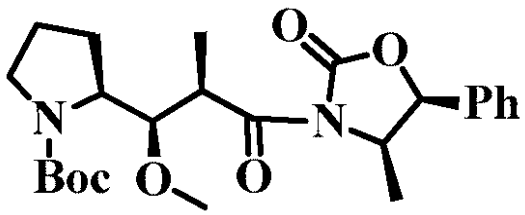
０℃で、（４Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－５－フェニル－３－プロピオニルオキサゾリジン－２－オン（９．４０ｇ、４０．４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（６０ｍＬ）に、Et_3N（６．４５ｍＬ、４６．６４ｍｍｏｌ）を加えた。その後、ジクロロメタン中１Ｍトリフルオロメタンスルホン酸ジブチルボロン（４２ｍＬ、４２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で４５分間撹拌し、－７０℃に冷却し、次いでジクロロメタン（４０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－ホルミルピロリジン－１－カルボキシレート（４．５８ｇ、２２．９７ｍｍｏｌ）を３０分間かけてゆっくり加えた。反応物を－７０℃で２時間、０℃で１時間、そして室温で撹拌した。１５分後、リン酸緩衝液（ｐＨ７、３８ｍ

Ｌ）でクエンチした。１０℃未満でＭｅＯＨ－３０％H_2O_2（２：１、１００ｍＬ）を添加し、２０分間撹拌した後、水（１００ｍＬ）を添加し、混合物を真空中で濃縮した。更に水（２００ｍＬ）を残渣に加え、混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を１Ｎ　$KHSO_4$（１００ｍＬ）、重炭酸ナトリウム溶液（１００ｍＬ）、及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１０％～５０％　酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、標題化合物を白色固体として得た（７．１０ｇ、収率７０％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (dt, J = 23.4, 7.1 Hz, 3H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.84 - 4.67 (m, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 3H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.89 (dd, J = 22.4, 14.8 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 21.5 Hz, 9H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【０３５８】

実施例５８；（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－３－（（４Ｒ，５Ｓ）－４－メチル－２－オキソ－５－フェニルオキサゾリジン－３－イル）－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－カルボキシレートの合成

【化１３２】



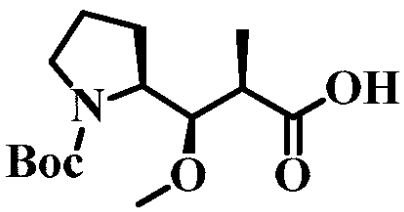
【０３５９】

N_2雰囲気下、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－２－メチル－３－（（４Ｒ，５Ｓ）－４－メチル－２－オキソ－５－フェニルオキサゾリジン－３－イル）－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－カルボキシレート（５．１ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）と分子ふるい（４Å、５ｇ）の混合物に、無水ジクロロエタン（３０ｍＬ）を加えた。混合物を室温で２０分間攪拌し、０℃に冷却した。水素スポンジ（６．６２ｇ、３０．９ｍｍｏｌ）を加え、続いてテトラフルオロホウ酸トリメチルオキソニウム（４．４０ｇ、２９．７ｍｍｏｌ）を加えた。０℃で２時間及び室温で４８時間撹拌を続けた。反応混合物を濾過し、濾液をカラムクロマトグラフィー（２０～７０％酢酸エチル／ヘキサン）により濃縮精製して、標題化合物を白色固体として得た（１．８０ｇ、収率３５％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 - 7.27 (m, 5H), 5.65 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.02 - 1.68 (m, 5H), 1.48 (d, J = 22.3 Hz, 9H), 1.32 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 0.91 - 0.84 (m, 3H).

【０３６０】

実施例５９；（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパン酸の合成

【化１３３】



【０３６１】

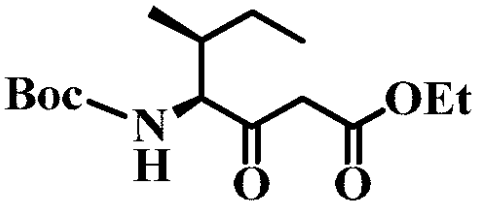
（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－３－（（４Ｒ，５Ｓ）－４－メチル－２－オキソ－５－フェニルオキサゾリジン－３－イル）－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．８０ｇ、４．０３ｍｍ

ｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）及びH_2O（７．５７ｍＬ）の混合溶液に対して、０℃で５分間かけて３０％H_2O_2（１．４４ｍＬ、１４．４ｍｍｏｌ）を加え、次いでＬｉＯＨ（０．２７ｇ、６．４５ｍｍｏｌ）水溶液（５ｍＬ）の溶液を加えた。０℃で３時間撹拌した後、１Ｎ亜硫酸ナトリウム（１５．７ｍＬ）を加え、混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。ＴＨＦを真空で除去し、水相をジクロロメタン（３×５０ｍＬ）で洗浄して、オキサゾリジノン補助剤を除去した。水相を１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３まで酸性化し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥して濾過し、真空中で濃縮し、標題化合物を無色オイルとして得た（１．１５ｇ、収率９８％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.99 - 3.74 (m, 2H), 3.44 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 3.23 (s, 1H), 2.60 - 2.45 (m, 1H), 1.92 (tt, J = 56.0, 31.5 Hz, 3H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.58 - 1.39 (m, 9H), 1.30 - 1.24 (m, 3H)。

【０３６２】

実施例６０；（４Ｓ，５Ｓ）－エチル　４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－メチル－３－オキソヘプノエートの合成

【化１３４】



【０３６３】

Ｎ－Ｂｏｃ－Ｌ－イソロイシン（４．５５ｇ、１９．６７ｍｍｏｌ）のＴＨＦの氷冷却溶液（２０ｍＬ）に、１，１’－カルボニルジイミダゾール（３．５１ｇ、２１．６３ｍｍｏｌ）を加えた。ガスの発生が停止した後、得られた混合物を室温で３．５時間撹拌した。

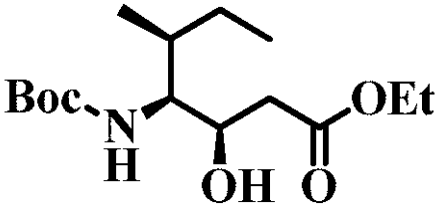
【０３６４】

新規に調製されたイソプロピルマグネシウム臭化物のＴＨＦ溶液（１２３ｍｍｏｌ、３０ｍＬ）を、内部温度を５℃以下に保つために、マロン酸水素ナトリウム（６．５０ｇ、４９．２ｍｍｏｌ）の前冷却（０℃）溶液に滴下した。混合物を室温で１．５時間撹拌した。次いで、このマグネシウムエノラートの溶液を、氷水浴で冷却し、続いて、０℃で二重終端針を介して、イミダゾリド溶液を段階的に添加した。反応混合物を０℃で３０分間、次いで室温で６４時間で撹拌した。反応混合物に１０％1クエン酸水溶液（５ｍＬ）を添加してクエンチし、更に１０％クエン酸水溶液（１１０ｍＬ）でｐＨ３に酸性化した。混合物を酢酸エチル（３×１５０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を水（５０ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）、及び飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、真空中で濃縮した。酢酸エチル／ヘキサン（１：４）を溶離剤として、残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を得た（５．５０ｇ、収率９３％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.20 (p, J = 7.0 Hz, 3H), 3.52 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (dd, J = 7.1, 2.9 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 - 0.86 (m, 3H)。

【０３６５】

実施例６１；（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－エチル　４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヒドロキシ－５－メチルヘプタノエートの合成

【化１３５】



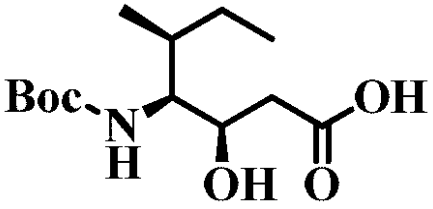
【０３６６】

－６０℃で、（４Ｓ，５Ｓ）－エチル　４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－メチル－３－オキソヘプノエート（５．９０ｇ、１９．８３ｍｍｏｌ）のエタノール溶液（６ｍＬ）に、水素化ホウ素（３．７７ｇ、９９．２ｍｍｏｌ）を一部加えた。反応混合物を－５５℃で５．５時間攪拌し、１０％クエン酸水溶液（１００ｍＬ）でクエンチした。１０％クエン酸水溶液を加えて得られた溶液をｐＨ２に酸性化し、続いて酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（１０～５０％　酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標的化合物をジアステレオマー（２．２０ｇ、収率３７％）及び２つのジアステレオマーの混合物（２．０ｇ、収率３４％、約９：１比）として得た。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.17 (tt, J = 7.1, 3.6 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 11.7, 9.3 Hz, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.44 (dd, J = 16.4, 9.0 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.27 (dd, J = 9.3, 5.0 Hz, 3H), 1.03 - 0.91 (m, 7H)。

【０３６７】

実施例６２；（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヒドロキシ－５－メチルヘプタン酸の合成

【化１３６】



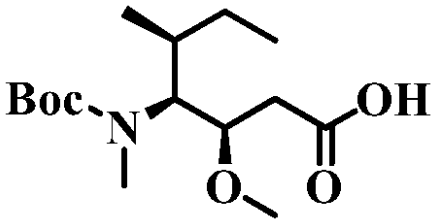
【０３６８】

（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－エチル　４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヒドロキシ－５－メチルヘプタノエート（２．２０ｇ、７．２０ｍｍｏｌ）のエタノール溶液（２２ｍＬ）に、１Ｎ水酸化ナトリウム（７．５７ｍＬ、７．５７ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで室温で２時間攪拌し、得られた溶液を１Ｎ塩酸水溶液の添加によりｐＨ４に酸性化し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を１Ｎ硫酸カリウムカリウム水溶液（５０ｍＬ）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、Ns_2SO_4で乾燥させ、真空中に濃縮し、標題化合物を得た（１．９０ｇ、収率９５％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.56 - 2.45 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (dd, J = 14.4, 7.1 Hz, 6H)。

【０３６９】

実施例６３；（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－メトキシ－５－メチルヘプタン酸の合成

【化１３７】



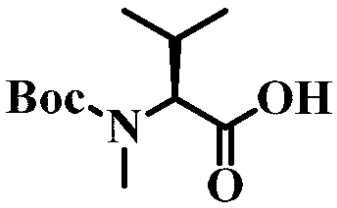
【０３７０】

０℃で、（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヒドロキシ－５－メチルヘプタン酸（１．９０ｇ、６．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（４０ｍＬ）に、水素化ナトリウム（６０％油懸濁液、１．９３ｇ、４８．３ｍｍｏｌ）を加えた。１時間撹拌した後、ヨウ化メチル（６．６ｍＬ、１０３．５ｍｍｏｌ）を加えた。０℃で４０時間撹拌を続けた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）を加え、続いて水（１００ｍＬ）を加えた。混合物をジエチルエーテル（２×５０ｍＬ）で洗浄し、水層を１Ｎ硫酸水素カリウム水溶液でｐＨ３に酸性化し、次いで酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。併せた有機抽出物を５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、そして真空中で濃縮して表題化合物を得た（１．００ｇ、収率４８％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (d, J = 75.4 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 2H), 1.79 (s, 1H), 1.47 (s, 1H), 1.45 (d, J = 3.3 Hz, 9H), 1.13 - 1.05 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (td, J = 7.2, 2.5 Hz, 3H)。

【０３７１】

実施例６４；Ｂｏｃ－Ｎ－Ｍｅ－Ｌ－Ｖａｌ－ＯＨの合成

【化１３８】



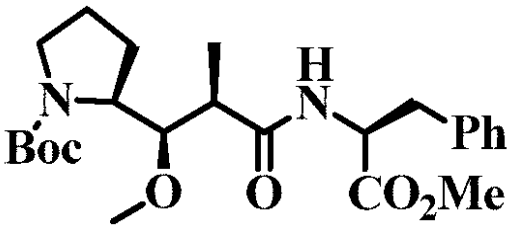
【０３７２】

０℃で、Ｂｏｃ－Ｌ－Ｖａｌ－ＯＨ（２．００ｇ、９．２ｍｍｏｌ）及びヨウ化メチル（５．７４ｍＬ、９２ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ溶液（４０ｍＬ）に、水素化ナトリウム（３．６８ｇ、９２ｍｍｏｌ）を加えた後、反応混合物を０℃で１．５時間撹拌し、次いで室温に加温し、２４時間撹拌した。反応系氷水（５０ｍＬ）で急冷した。水（１００ｍＬ）を加えた後、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で反応混合物を洗浄し、ｐＨ３に酸性化し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。混合有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、Ｂｏｃ－Ｎ－Ｍｅ－Ｌ－Ｖａｌ－ＯＨを白色固体として得た（２．００ｇ、収率９４％）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.37 - 2.13 (m, 1H), 1.44 (d, J = 26.7 Hz, 9H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 8.6 Hz, 3H)。

【０３７３】

実施例６５；（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－３－（（（Ｓ）－１－メトキシ－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－カルボキシレートの合成

【化１３９】



【０３７４】

０℃で、（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパン酸（１００ｍｇ、０．３４７ｍｍｏｌ）及びＬ－フェニルアラニンメチル塩酸塩（１０７．８ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５ｍＬ）に、ジエチルシアノホスホネート（７５．６μｌ、０．４５１ｍｍｏｌ）を加え、次いで、Et_3N（１３１μｌ、０．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で２時間撹拌し、次いで室温に加温し、一晩攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ硫酸水素カリウム水溶液（４０ｍＬ）、水（４０ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）、飽和塩化ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、真空中に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（１５～７５％酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、標題化合物を白色の固形物として得た（１３０ｍｇ、収率８３％）。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.98 - 3.56 (m, 5H), 3.50 (s, 1H), 3.37 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 3.17 (dd, J = 13.9, 5.4 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 14.0, 7.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.51 - 1.40 (m, 9H), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

【０３７５】

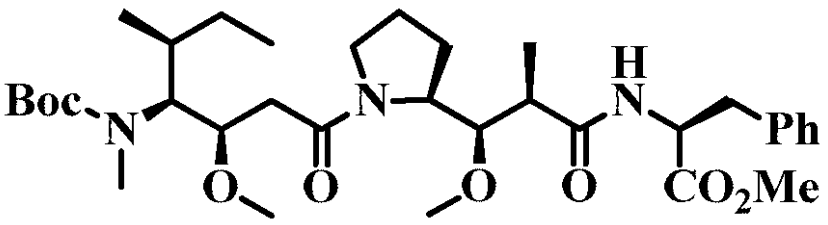
実施例６６；トリフルオロ酢酸によるＢｏｃ基の除去の一般的手順

Ｎ－Ｂｏｃアミノ酸（１．０ｍｍｏｌ）の塩化メチレン溶液（２．５ｍＬ）にトリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を加えた。室温で１～３時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。トルエンとの同時蒸発により脱保護製品が得られたが、これ以上の精製は行わなかった。

【０３７６】

実施例６７；（Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド－３－フェニルプロパノネートの合成

【化１４０】



【０３７７】

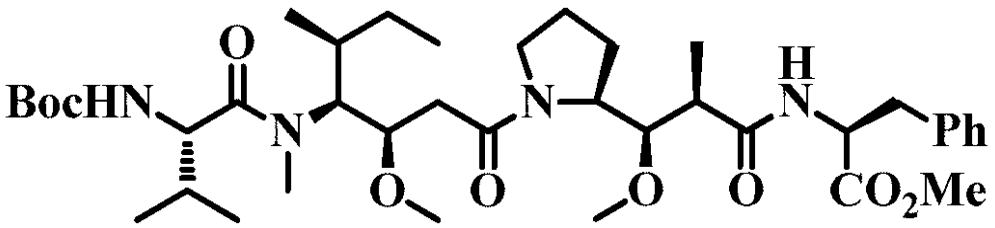
０℃で、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－３－（（（Ｓ）－１－メトキシ－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－カルボキシレート（０．２９ｍｍｏｌ）及び（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ－３－メトキシ－５－メチルヘプタン酸（９６．６ｍｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５ｍＬ）に、ジエチルシアノホスホネート（５８μｌ、０．３４７ｍｍｏｌ）、続い

てＥｔ$_3$Ｎ（１０９μｌ、０．７８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で２時間撹拌し、次いで室温に加温し、一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ硫酸水素カリウム水溶液（４０ｍＬ）、水（４０ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）、飽和塩化ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（１５～７５％　酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、標題化合物を白色固体として得た（１５０ｍｇ、収率８１％）を得た。LC-MS (ESI) m/z 計算値$C_{34}H_{55}N_3O_8$ $[M+H]^+$: 634.40, 実測値：634.40。

【０３７８】

実施例６８；（Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド－３－フェニルプロパノエートの合成

【化１４１】



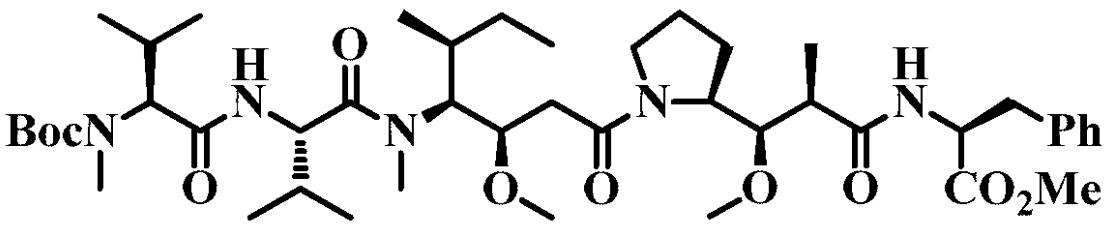
【０３７９】

０℃で、（Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド－３－フェニルプロパノネートのＢｏｃ脱保護物（０．１１８ｍｍｏｌ）及びＢｏｃ－Ｖａｌ－ＯＨ（５１．８ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５ｍＬ）に、Ｂｒｏｐ（７０．１ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）を加え、続いてジイソプロピルエチルアミン（７０μｌ、０．４２５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を光から遮蔽し、０℃で３０分間、次いで室温で２日間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ硫酸水素カリウム水溶液（４０ｍＬ）、水（４０ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）、及び飽和塩化ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（２０～１００％　酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、標題化合物を白色固体として得た（６７ｍｇ、収率７７％）を得た。LC-MS (ESI) m/z計算値$C_{39}H_{64}N_4O_9$ $[M+H]^+$: 733.47, 実測値：733.46。

【０３８０】

実施例６９；（Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１３Ｒ）－１２－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６，９－ジイソプロピル－１３－メトキシ－２，２，５，１１－テトラメチル－４，７，１０－トリオキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザペンタダカン－１５－オイル）ピロリドジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（２２１）の合成

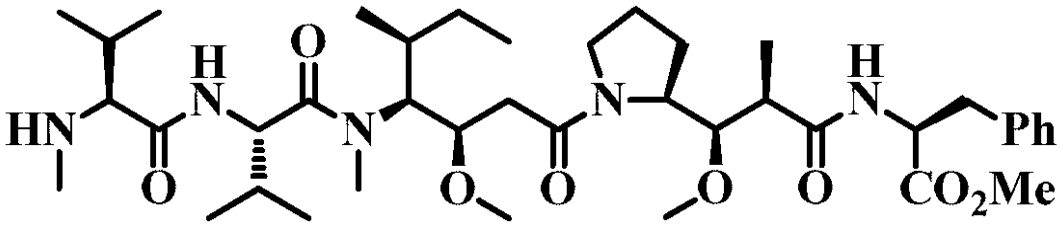
【化１４２】



【０３８１】
０℃で、（Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド－３－フェニルプロパノエート（０．０９１ｍｍｏｌ）及びＢｏｃ－Ｎ－Ｍｅ－Ｖａｌ－ＯＨ（１２７ｍｇ、０．５４８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５ｍＬ）に、シアノホスホネートジエチル（１８．２μｌ、０．１１４ｍｍｏｌ）、続いてＮ－メチルモルホリン（５９μｌ、０．５４８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で２時間撹拌し、次いで室温に温め、一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ硫酸水素カリウム水溶液（４０ｍＬ）、水（４０ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）、及び飽和塩化ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（２０～１００％　酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、標題化合物を白色固体として得た（３０ｍｇ、収率３９％）。LC-MS (ESI) m/z計算値$C_{45}H_{75}N_5O_{10}$ $[M+H]^+$: 846.55，実測値：846.56。

【０３８２】
実施例７０；（Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｓ）－３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタンアミド）ブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（２２２）の合成

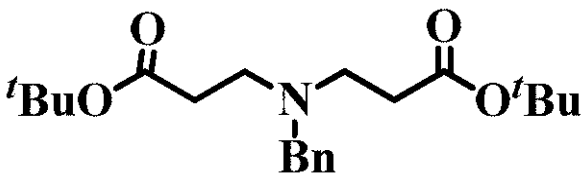
【化１４３】



【０３８３】
室温で、（Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１３Ｒ）－１２－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６，９－ジイソプロピル－１３－メトキシ－２，２，５，１１－テトラメチル－４，７，１０－トリオキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザペンタダカン－１５－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（７５．０ｍｇ、０．０８８６ｍｍｏｌ）の塩化メチレン溶液（５ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加えた。室温で１時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。トルエンとの共蒸発により、脱保護された標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずに使用した。

【０３８４】
実施例７１；３，３’－（ベンジルアザンジイル）ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２２７）の合成。

【化１４４】



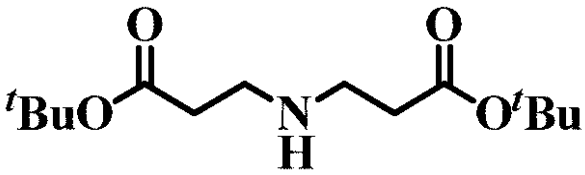
【０３８５】
フェニルメタンアミン（２．０ｍＬ、１８．２９ｍｍｏｌ、１．０当量）及びアクリル酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３．３ｍＬ、９１．４６ｍｍｏｌ、５．０当量）の混合物を８０

℃で一晩還流した後、濃縮した。粗生成物をＳｉＯ$_2$カラムクロマトグラフィー（２０：１ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）で精製して、標題化合物を無色油状物として得た（５．１０ｇ、収率７７％）。ESI MS m/z:計算値$C_{21}H_{34}NO_4$ $[M+H]^+$ 364.2, 測定値364.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 - 7.21 (m, 5H), 3.58 (s, 2H), 2.76 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.38 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 1.43 (s, 17H)。

【０３８６】

実施例７２；３，３’－アザンジイルジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２２８）の合成

【化１４５】



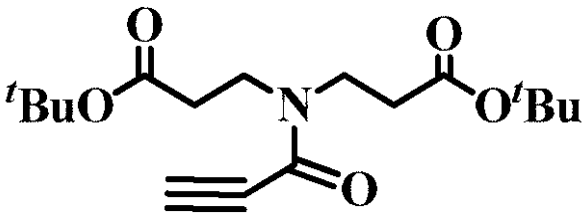
【０３８７】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の３，３’－（ベンジルアザンジイル）ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．３７ｇ、３．７７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（０．２０ｇ、１０％Ｐｄ／Ｃ、５０％ウェット）を加え、水素化ボトルに入れた。混合物をＨ$_2$雰囲気下で一晩振とうした後、セライトパッドを通して濾過した。濾液を濃縮して、標題化合物を無色の油状物として得た（１．２２ｇ、収率８９％）。ESI MS m/z計算値$C_{14}H_{28}NO_4$ $[M+H]^+$ 274.19, 測定値274.20。

【０３８８】

実施例７３；３，３’－（プロピオロイルアザンジイル）ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２２９）の合成

【化１４６】



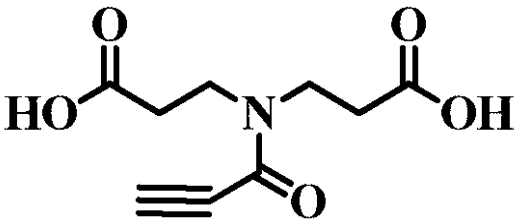
【０３８９】

０℃で、無水ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の３，３’－アザンジイルジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．２２ｇ、４．４５ｍｍｏｌ、１．０当量）及びプロピオル酸（０．４６８ｇ、６．６８ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、ＰｙＢｒｏｐ（２．４９ｇ、５．３４ｍｍｏｌ、１．２当量）及びＤＩＰＥＡ（２．３２ｍＬ、１３．４ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。０℃で１０分間撹拌して反応を行い、次いで室温まで温め、１．５時間攪拌し、水（５００ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（６×２００ｍＬ）で抽出した。併せた有機層を水（４×６００ｍＬ）及びブライン（６００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ＳｉＯ$_2$カラムクロマトグラフィー（４：１石油エーテル／酢酸エチル）により濾過、濃縮、精製し、標題化合物を淡黄色油として得た（１．００ｇ、収率８２％）。ESI MS m/z:計算値$C_{17}H_{28}NO_5$ $[M+H]^+$ 326.18, 測定値326.208。

【０３９０】

実施例７４；３，３’－（プロピオロイルアザンジイル）ジプロパン酸（２３０）の合成

【化１４７】



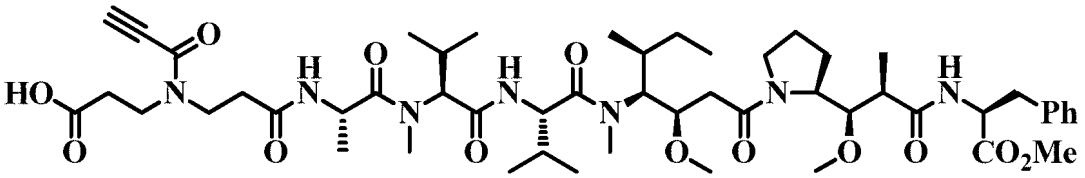
【０３９１】

室温で、ＤＣＭ（３ｍＬ）中の３，３’－（プロピオロイルアザンジイル）ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．０７８ｇ、０．２４０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液にＴＦＡ（１ｍＬ）添加し、３０分間撹拌して反応を行い、無水トルエンで希釈し濃縮した後、この操作を３回繰り返し、標題化合物を淡黄色油として得た（０．０５１ｇ、理論的収率）。ESI MS m/z:計算値$C_9H_{12}NO_5$ $[M+H]^+$ 214.06，測定値214.06。

【０３９２】

実施例７５；（３Ｒ，４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ，１３Ｓ）－４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－７，１０－ジイソプロピル－３－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－３－（（（Ｓ）－１－メトキシ－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，１１，１３－トリメチル－６，９，１２，１５－テトラオキソ－１８－プロピオロイル－２－オキサ－５，８，１１，１４，１８－ペンタアザヘニコサン－２１－酸（２３１）の合成

【化１４８】



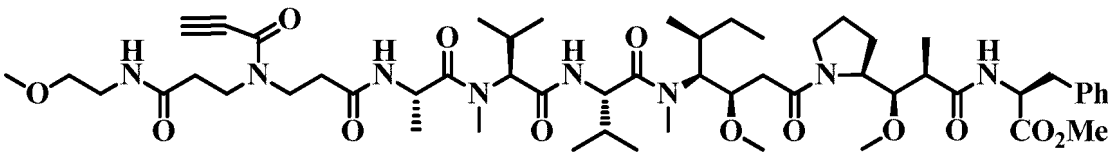
【０３９３】

０℃で、３，３’－（プロピオロイルアザンジイル）ジプロパン酸（０．０５１ｇ、０．２４０ｍｍｏｌ、６．５当量）及び（Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－メチルプロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（０．０３０ｇ、０．０３６８ｍｍｏｌ、１．０当量）の無水ＤＭＦ溶液（３ｍＬ）に、ＰｙＢｒｏｐ（０．０２１ｇ、０．０４４２ｍｍｏｌ、１．２当量）及びＤＩＰＥＡ（０．０１９ｍＬ、０．１１０ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。反応物を０℃で１０分間撹拌し、次いで室温に温めて１時間撹拌した。２滴の水を添加し、混合物を分取ＨＰＬＣ（C_{18}カラム、移動相Ａ：水、移動相Ｂ：アセトニトリル、５０分で２０％のＢから８０％のＢへ）で濃縮及び精製した。画分をプールし、凍結乾燥して標記化合物を無色の油状物として得た（２１ｍｇ、収率５７％）。ESI MS m/z:計算値$C_{52}H_{82}N_7O_{13}$ $[M+H]^+$1012.58，測定値1012.59。

【０３９４】

実施例７６；（Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（１４Ｓ，１７Ｓ，２０Ｓ，２３Ｓ，２４Ｒ）－２３－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１７，２０－ジイソプロピル－２４－メトキシ－１４，１６，２２－トリメチル－６，１２，１５，１８，２１－ペンタオキソ－９－プロピオロイル－２－オキサ－５，９，１３，１６，１９，２２－ヘキサアザヘキサコサン－２６－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノアート（２３３）の合成

【化１４９】



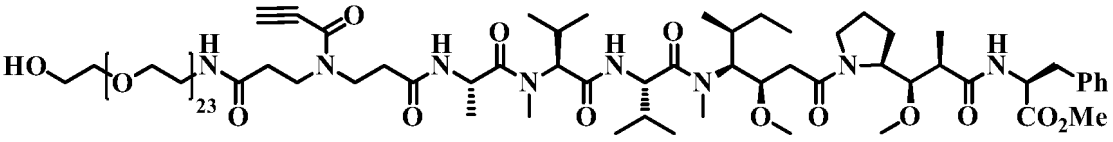
【０３９５】

０℃で、（３Ｒ，４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ，１３Ｓ）－４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－７，１０－ジイソプロピル－３－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－３－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，１１，１３－トリメチル－６，９，１２，１５－テトラオキソ－１８－プロピオロイル－２－オキサ－５，８，１１，１４－１８－ペンタアザヘニコサン－２１－酸（０．００８ｇ、０．００７９１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－メトキシエタンアミン（０．００６ｇ、０．０７９１ｍｍｏｌ、１０．０当量）の無水ＤＭＦ溶液（２ｍＬ）に、ＰｙＢｒｏｐ（０．００４ｇ、０．００８７０ｍｍｏｌ、１．１当量）及びＤＩＰＥＡ（０．００４ｍＬ、０．００２６７ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。反応物を０℃で１０分間撹拌し、次いで室温に温め、そして１．０時間撹拌した。２滴の水を添加し、混合物を分取ＨＰＬＣ（C_{18}カラム、移動相Ａ：水、移動相Ｂ：アセトニトリル、５０分で２０％のＢから８０％のＢへ）で濃縮及び精製した。画分をプールし、そして凍結乾燥して、標題化合物を無色の油状物として得た（７．０ｍｇ、収率８３％）。ESI MS m/z:計算値$C_{55}H_{89}N_8O_{13}$ $[M+H]^+$1069.64，測定値1069.66.

【０３９６】

実施例７７；（Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（８１Ｓ，８４Ｓ，８７Ｓ，９０Ｓ，９１Ｒ）－９０－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１－ヒドロキシ－８４，８７－ジイソプロピル－９１－メトキシ－８１，８３，８９－トリメチル－７３，７９，８２，８５，８８－ペンタオキソ－７６－プロピオロイル－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６，３９，４２，４５，４８，５１，５４，５７，６０，６３，６６，６９－トリコサオキサ－７２，７６，８０，８３，８６，８９－ヘキサアザトリノナコンタン－９３－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（２３７）の合成

【化１５０】



【０３９７】

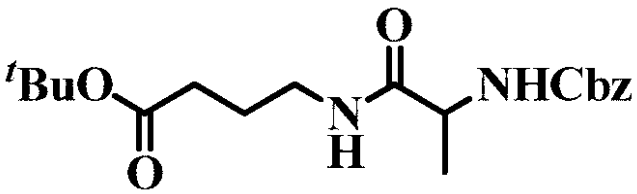
０℃で、（３Ｒ，４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ，１３Ｓ）－４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－７，１０－ジイソプロピル－３－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－３－（（（Ｓ）－１－メトキシ－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，１１，１３－トリメチル－６，９，１２，１５－テトラオキソ－１８－プロピオロイル－２－オキサ－５，８，１１，１４，１８－ペンタアザヘニコサン－２１－酸（０．０２１ｇ、０．０２０８ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＨＯ－ＰＥＧ$_{24}$－ＮＨ$_2$（０．０２７ｇ、０．０２５０ｍｍｏｌ、１．２当量）の無水ＤＭＦ溶液（３ｍＬ）に、ＰｙＢｒｏｐ（０．０１０ｇ、０．０２１８ｍｍｏｌ、１．０５当量）及びＤＩＰＥＡ（０．０１１ｍＬ、０．０６２４ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。反応物を０℃で１０分間撹拌し、次いで室温に温め、そして１．０時間撹拌した。２滴の水を添加し、混合物を分取ＨＰＬＣ（C_{18}カラム、移動相Ａ：水、移動相Ｂ：アセトニトリル、５０分で２０％のＢから８０％のＢへ）で濃縮及び精製した。画分をプールしそ、して凍結乾燥して、標記化合物を

無色の油状物として得た（３５ｍｇ、収率８１％）。ESI MS m/z:計算値$C_{100}H_{179}N_8O_{36}$ [M+H]$^+$2068.23，測定値2068.25。

【０３９８】

実施例７８；ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）ブタノエート（２５１）の合成

【化１５１】



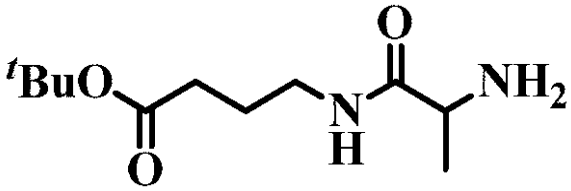
【０３９９】

０℃で、４－アミノブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．００ｇ、６．２８ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＺ－Ｌ－アライン（２．１０ｇ、９．４２ｍｍｏｌ、１．５当量）の無水ＤＣＭ溶液（５０ｍＬ）に、ＨＡＴＵ（３．１０ｇ、８．１６４ｍｍｏｌ、１．３当量）及びＴＥＡ（２．６ｍＬ、１８．８ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。反応物を０℃で１０分間撹拌し、次いで室温に温め、一晩撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濃縮し、SiO_2カラムクロマトグラフィー（１０：３　石油エーテル／酢酸エチル）で精製して、表題化合物を無色油状物として得た（１．３９ｇ、収率６１％）。ESI MS m/z:計算値$C_{19}H_{29}N_2O_5Na$ [M+H]$^+$387.2，測定値387.2.

【０４００】

実施例７９；４－（２－アミノプロパンアミド）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５２）の合成

【化１５２】



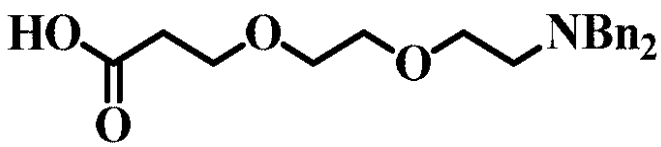
【０４０１】

水素化ボトル中で、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）ブタノエート（１．３９ｇ、３．８０８ｍｍｏｌ、１．０当量）のＭｅＯＨ溶液（１２ｍＬ）に、Ｐｄ／Ｃ（０．２０ｇ、１０ｗｔ％、１０％ウェット）を加えた。混合物を２時間振盪し、次いでセライト（濾過助剤）を通して濾過し、濃縮して、標題化合物を明黄色の油状物として得た（０．８３８ｇ、９５％収率）。ESI MS m/z: 計算値$C_{11}H_{23}N_2O_3$ [M+H]$^+$231.16，測定値231.15。

【０４０２】

実施例８０；３－（２－（２－（ジベンジルアミノ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸（２５４）の合成。

【化１５３】



【０４０３】

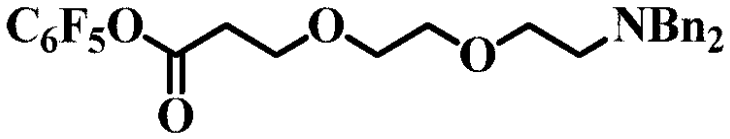
３－（２－（２－（ジベンジルアミノ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．３ｇ、５．５９ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に、ＴＦＡ

（５ｍＬ）を加えた。９０分間撹拌した後、反応混合物を無水トルエンで希釈し、濃縮し、この操作を３回繰り返して、標題化合物を淡黄色油状物として得て（２．０ｇ、理論収率）、これを次の工程で直接使用した。ESI MS m/z 計算値$C_{21}H_{28}NO_4$ $[M+H]^+$ 358.19，測定値358.19。

【０４０４】

実施例８１；３－（２－（２－（ジベンジルアミノ）エトキシ）エトキシ）－プロパン酸ペルフルオロフェニル（２５５）の合成

【化１５４】



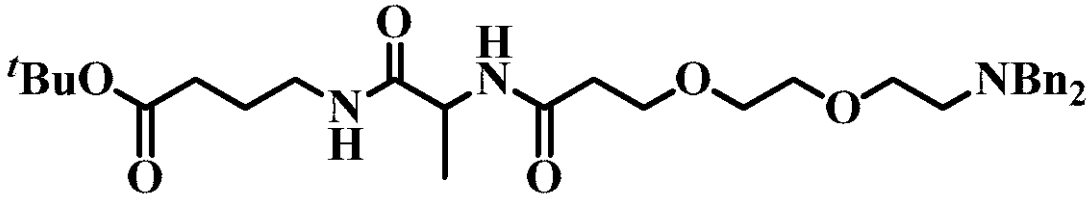
【０４０５】

０℃で、３－（２－（２－（２－（ジベンジルアミノ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸（２．００ｇ、５．５９ｍｍｏｌ、１．０当量）の無水ＤＣＭ溶液（３０ｍＬ）に、ｐＨが中性になるまでＤＩＰＥＡを加えた。次いで、ＰＦＰ（１．５４ｇ、８．３８ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＤＩＣ（１．０４ｍＬ、６．７０ｍｍｏｌ、１．２当量）を加えた。１０分後 反応物を室温に温め、一晩撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、そしてＳｉO_2カラムクロマトグラフィー（１５：１　石油エーテル／酢酸エチル）により精製して、標題化合物を無色の油状物として得た（２．１０ｇ、収率７２％）。ESI MS m/z: 計算値$C_{27}H_{27}F_5NO_4$ $[M+H]^+$524.2，測定値524.2。

【０４０６】

実施例８２；ｔｅｒｔ－ブチル　２－ベンジル－１３－メチル－１１，１４－ジオキソ－１－フェニル－５，８－ジオキサ－２，１２，１５－トリアザノナデカン－１９－オエート（２５６）の合成

【化１５５】



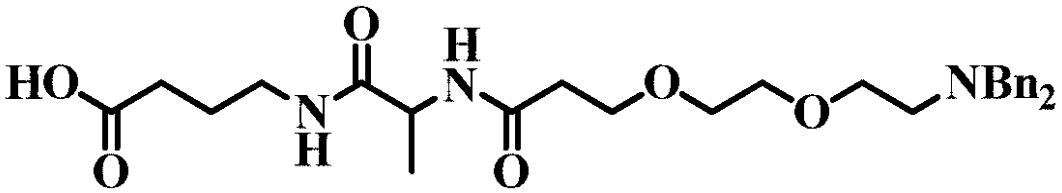
【０４０７】

０℃で、４－（２－アミノプロパンアミド）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．７３６ｇ、３．２ｍｍｏｌ、１．０当量）及び３－（２－（２－（ジベンジルアミノ）エトキシ）エトキシ）－プロパン酸ペルフルオロフェニル（２．０１ｇ、３．８４ｍｍｏｌ、１．２当量）の無水ＤＭＡ溶液（２０ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（１．７ｍＬ、９．６ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。０℃で１０分間撹拌した後、反応物を室温に温め、一晩撹拌した。水（１００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。併せた有機層を水（３×２００ｍＬ）及びブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮し、そしてSiO_2カラムクロマトグラフィー（２５：２　ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）により精製して、標題化合物を無色油状物として得た（１．４６ｇ、収率８０％）。ESI MS m/z: 計算値$C_{32}H_{48}N_3O_6$ $[M+H]^+$570.34，測定値570.33。

【０４０８】

実施例８３；２－ベンジル－１３－メチル－１１，１４－ジオキソ－１－フェニル－５，８－ジオキサ－２，１２，１５－トリアザノナデカン－１９－酸（２５７）の合成

【化１５６】



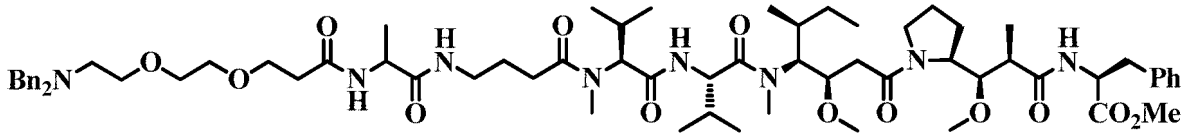
【０４０９】

室温で、ｔｅｒｔ－ブチル　２－ベンジル－１３－メチル－１１，１４－ジオキソ－１－フェニル－５，８－ジオキサ－２，１２，１５－トリアザノナデカン－１９－オエート（０．０５７ｇ、０．１０１ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ溶液（３ｍＬ）に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加え、４０分間撹拌した。反応液を無水トルエンで希釈した後、濃縮した。この操作を３回繰り返して、標題化合物を無色の油状物として得て（０．０５２ｇ、理論収量）、それを次の工程に直接用いた。ESI MS m/z:計算値$C_{28}H_{40}N_3O_6$ $[M+H]^+$514.28，測定値514.28。

【０４１０】

実施例８４；（２Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ）－１－（（２１Ｓ，２４Ｓ，２７Ｓ，２８Ｒ）－２－ベンジル－２７－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－２１，２４－ジイソプロピル－２８－メトキシ－１３，２０，２６－トリメチル－１１，１４，１９，２２，２５－ペンタオキソ－１－フェニル－５，８－ジオキサ－２，１２，１５，２０，２３，２６－ヘキサアザトリアコンタン－３０－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（２５８）の合成

【化１５７】



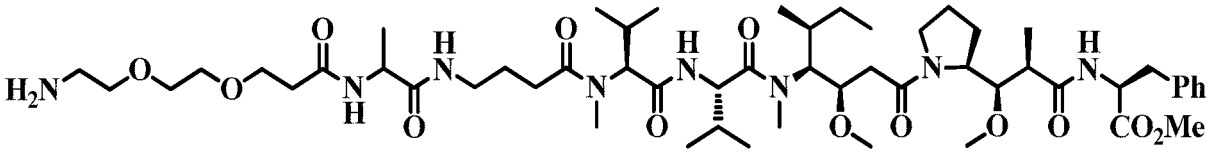
【０４１１】

０℃で、２－ベンジル－１３－メチル－１１，１４－ジオキソ－１－フェニル－５，８－ジオキサ－２，１２，１５－トリアザノナデカン－１９－酸（０．０５２ｇ，０．１０１ｍｍｏｌ，１．５当量）及びの合成（Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｓ）－３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタンアミド）ブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（０．０５０ｇ、０．０６７１ｍｍｏｌ、１．０当量）の無水ＤＣＭ溶液（５ｍＬ）に、ＢｒＯＰ（０．０３４ｇ、０．０８７２ｍｍｏｌ、１．３当量）及びＤＩＰＥＡ（０．０３５ｍＬ、０．２０１ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。０℃で１０分間撹拌した後、反応物を室温に温め、一晩撹拌した。２滴の水を添加し、混合物を濃縮し、ＨＰＬＣ（C_{18}カラム、移動相Ａ：水、移動相Ｂ：アセトニトリル、５０分で２０％のＢから８０％のＢへ）で精製した。画分をプールし、そして凍結乾燥して、標題化合物を無色の油状物として得た（６０ｍｇ、収率７２％）。ESI MS m/z:計算値$C_{68}H_{105}N_8O_{13}$ $[M+H]^+$1241.77，測定値1241.77。

【０４１２】

実施例８５；（２Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ）－１－（（１９Ｓ，２２Ｓ，２５Ｓ，２６Ｒ）－１－アミノ－２５－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１９，２２－ジイソプロピル－２６－メトキシ－１１，１８，２４－トリメチル－９，１２，１７，２０，２３－ペンタオキソ－３，６－ジオキサ－１０，１３，１８，２１，２４－ペンタアザオクタコサン－２８－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（２５）の合成

【化１５８】



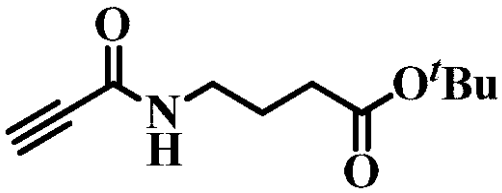
【０４１３】

水素化ボトル中で、（２Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ）－１－（（２１Ｓ，２４Ｓ，２７Ｓ，２８Ｒ）－２－ベンジル－２７－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－２１，２４－ジイソプロピル－２８－メトキシ－１３，２０，２６－トリメチル－１１，１４，１９，２２，２５－ペンタオキソ－１－フェニル－５，８－ジオキサ－２，１２，１５，２０，２３，２６－ヘキサアザトリアコンタン－３０－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（０．０３０ｇ、０．０２８８ｍｍｏｌ、１．０当量）のメタノール溶液（３ｍＬ）に、６Ｎ　ＨＣｌ及びＰｄ／Ｃ（０．０５０ｇ、１０ｗｔ％、１０％ウェット）を滴下して加えた。混合物を２時間振盪し、次いでセライト（濾過助剤）を通して濾過し、濃縮して、標題化合物を明黄色の油状物として得た（０．０３０ｇ、理論収量）。ESI MS m/z:計算値$C_{54}H_{93}N_8O_{13}$ $[M+1]^+$1061.67, found1061.69。

【０４１４】

実施例８６；４－プロピオルアミドブタン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化１５９】



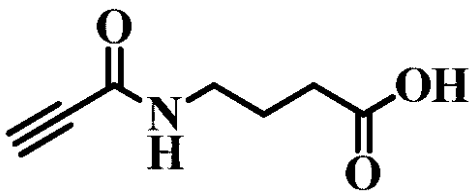
【０４１５】

室温で、４－アミノブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５００ｇ、３．１４ｍｍｏｌ、１．０当量）及びプロピオル酸（０．３３０ｇ、４．７１ｍｍｏｌ、１．５当量）の無水ＤＣＭ溶液（６０ｍＬ）に、ＤＣＣ（０．９７２ｇ、４．７１ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。反応物を３時間撹拌し、次いで濾過し、濃縮し、そしてSiO_2カラムクロマトグラフィー（１５：１　ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）により精製して、標題化合物を黄色の油状物として得た（０．４８９ｇ、収率７４％）。ESI MS m/z:計算値$C_{11}H_{18}NO_3Na$ $[M+H]^+$ 234.1, 測定値234.1。

【０４１６】

実施例８７；４－プロピオンアミドブタン酸の合成

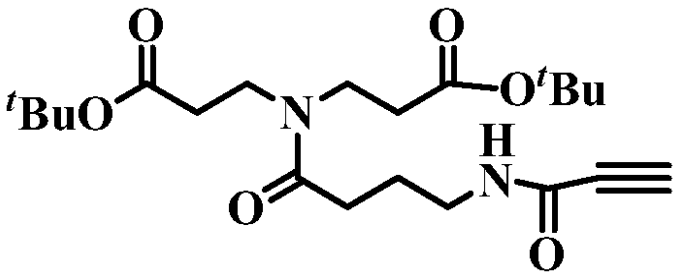
【化１６０】



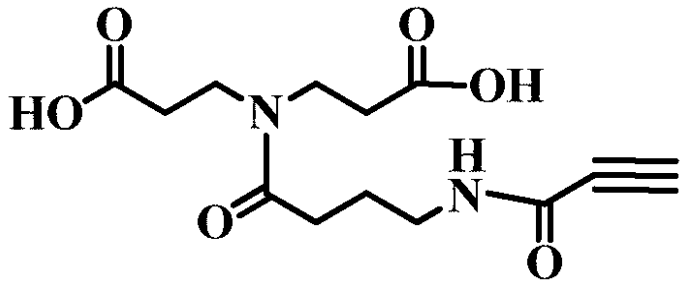
【０４１７】

室温で、４－プロピオルアミドブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．４９８ｇ、２．３２ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ溶液（３ｍＬ）にＴＦＡ（１ｍＬ）を加え、次いで反応物を２時間撹拌し、次いで無水トルエンで希釈し、濃縮した。この操作を３回繰り返して、標題化合物を明黄色の油状物として得た（０．０５１ｇ、理論収率）。これを次の工程に直接使用した。ESI MS m/z:計算値$C_7H_{10}NO_3$ $[M+H]^+$ 156.1, 測定値156.1。

【０４１８】
実施例８８；３，３’－（（４－プロピオアミドアミドブタノイル）アザジエニル）ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチルの合成
【化１６１】

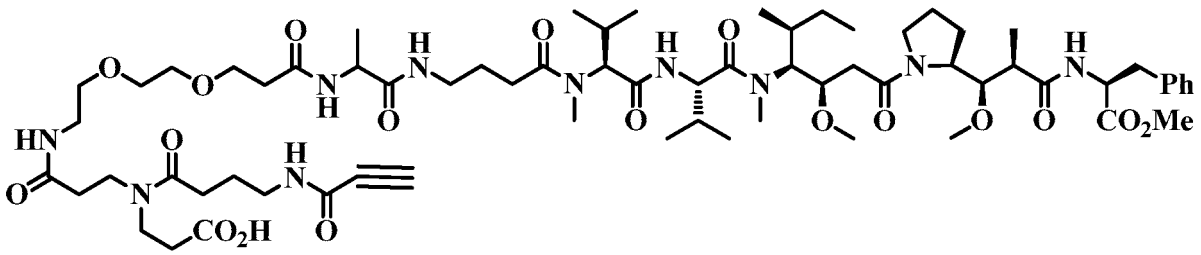


【０４１９】
０℃で、４－プロピオアミドアミドブタン酸（０．３６０ｇ、２．３２ｍｍｏｌ、２当量）及び３，３’－アザアンジイルジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．５２８ｇ、１．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）の無水ＤＣＭ溶液（１５ｍＬ）に、ＰｙＢｒｏｐ（０．９９０ｇ、２．２２ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＩＰＥＡ（１．０ｍＬ、５．８０ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。１０分後、反応系を室温まで温め、一晩攪拌した。次いで、混合物をＤＣＭで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、SiO_2カラムクロマトグラフィー（５：２　石油エーテル／酢酸エチル）で精製し、標題化合物を黄色油として得た（０．３６７ｇ、収率４６％）。ESI MS m/z:計算値$C_{21}H_{35}N_2O_6$ $[M+H]^+$411.2，測定値411.3。
【０４２０】
実施例８９；３，３’－（（４－プロピオルアミドブタノイル）アザンジイル）ジプロパン酸の合成
【化１６２】



【０４２１】
３，３’－（（４－プロピオアミドアミドブタノイル）アザジエニル）ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．３６７ｇ、０．８９５ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ溶液（３ｍＬ）にＴＦＡ（１ｍＬ）を添加し、反応物を３時間撹拌し、次いで無水トルエンで希釈し、そして濃縮した。この操作を３回繰り返して、標題化合物を明黄色の油状物として得て（０．２６６ｇ、理論収量）、それを次の工程に直接用いた。ESI MS m/z:計算値$C_{13}H_{19}N_2O_6$ $[M+H]^+$299.1，測定値299.1。
【０４２２】
実施例９０；（３Ｒ，４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－７，１０－ジイソプロピル－３－（２－（（Ｓ）－２－（（1R，2R）－１－メトキシ））－３－（（（Ｓ）－１－メトキシ－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，１１，１８－トリメチル－６，９，１２，１７，２０，３０－ヘキサオキソ－３３－（４－プロピオルアミドブタノイル）－２，２３，２６－トリオキサ－５，８，１１，１６，１９，２９，３３－ヘプタアザヘキサトリアコンタン－３６－酸（２６０）の合成

【化１６３】



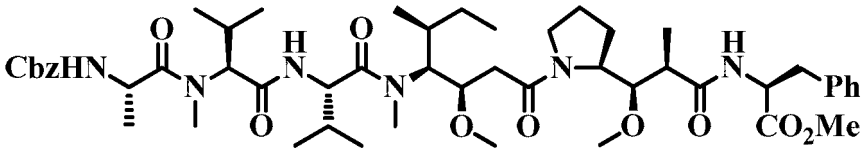
【０４２３】

０℃で、（２Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ）－１－（（１９Ｓ，２２Ｓ，２５Ｓ，２６Ｒ）－１－アミノ－２５－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１９，２２－ジイソプロピル－２６－メトキシ－１１，１８，２４－トリメチル－９，１２，１７，２０，２３－ペンタオキソ－３，６－ジオキサ－１０，１３，１８，２１，２４－ペンタアザオクタコサン（２８－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（０．０３０ｇ、０．０２８８ｍｍｏｌ、１．０当量）及び３，３’－（（４－プロピオルアミドブタノイル）アザンジイル）ジプロパン酸（０．０２６ｇ、０．０８６５ｍｍｏｌ、３．０当量）の無水ＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、ＰｙＢｒｏｐ（０．０１７ｇ、０．０３７４ｍｍｏｌ、１．３当量）及びＤＩＰＥＡ（０．０３５ｍＬ、０．０６４ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。０℃で１０分間撹拌した後、反応物を室温に温め、１時間撹拌した。２滴の水を加え、混合物を濃縮し、ＨＰＬＣ（C_{18}カラム、移動相Ａ：水、移動相Ｂ：アセトニトリル、５０分でBを２０％から８０％へ）で精製した。画分をプールし、そして凍結乾燥して標題化合物を無色の油状物として得た（１８．１ｍｇ、収率４７％）。ESI MS m/z:計算値$C_{67}H_{109}N_{10}O_{18}$ $[M+H]^+$1341.784，測定値1341.81。

【０４２４】

実施例９１；（Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１４Ｓ，１５Ｒ）－１４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－８，１１－ジイソプロピル－１５－メトキシ－５，７，１３－トリメチル－３，６，９，１２－テトラオキソ－１－フェニル－２－オキサ－４，７，１０，１３－テトラアザヘプタデカン－１７－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（２６３）の合成

【化１６４】



【０４２５】

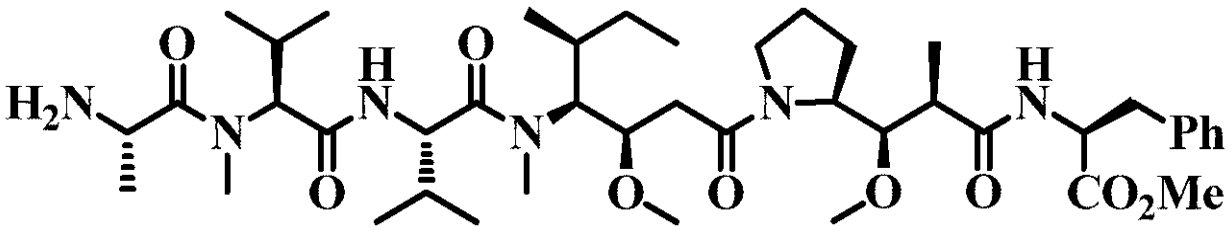
０℃で、ＭＭＡＦ－ＯＭｅ（０．１３２ｇ、０．１７８ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＺ－Ｌ－アラニン（０．１１９、０．５３３ｍｍｏｌ、３．０当量）の無水ＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に、ＨＡＴＵ（０．１３５ｇ、０．３５６ｍｍｏｌ、２．０当量）及びＮＭＭ（０．１２ｍＬ、１．０７ｍｍｏｌ、６．０当量）を順次加えた。反応物を０℃で１０分間撹拌し、次いで室温に温め、一晩撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濃縮し、SiO_2カラムクロマトグラフィー（２０：１　ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）で精製し、標題化合物を白色泡状固体として得た（０．１４８ｇ、収率８８％）。ESI MS m/z:計算値$C_{51}H_{79}N_6O_{11}$ $[M+H]^+$951.6，測定値951.6。

【０４２６】

実施例９２；（Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－メチルプロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ，３－ジメチルブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチ

ルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（２６４）の合成。

【化１６５】



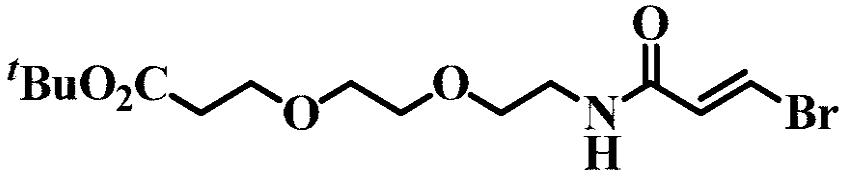
【０４２７】

水素化ボトル中で、（Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１４Ｓ，１５Ｒ）－１４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－８，１１－ジイソプロピル－１５－メトキシ－５，７，１３－トリメチル－３，６，９，１２－テトラオキソ－１－フェニル－２－オキサ－４，７，１０，１３－テトラアザヘプタデカン－１７－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（０．１４８ｇ、０．１５６ｍｍｏｌ、１．０当量）のＭｅＯＨ溶液（５ｍＬ）に、Ｐｄ／Ｃ（０．１００ｇ、１０％Ｐｄ／Ｃ　５０％ウェット）を加えた。混合物を５時間振盪し、次いでセライトパッドを通して濾過した。濾液を濃縮して、標題化合物を白色泡状固体として得た（０．１２２ｇ、収率９６％）。ESI MS m/z: 計算値$C_{43}H_{73}N_6O_9[M+H]^+$ 817.5, 測定値817.5.

【０４２８】

実施例９３；（Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－（２－（２－（３－ブロモアクリルアミド）エトキシ）エトキシ）プロパノエート（３０２）の合成

【化１６６】



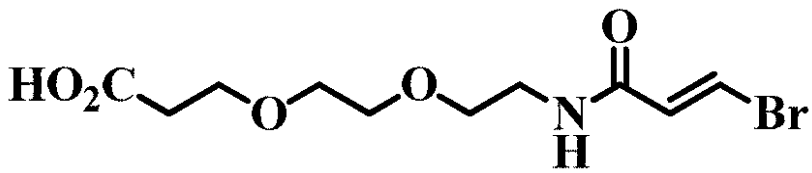
【０４２９】

０℃で、（Ｅ）－３－ブロモアクリル酸（０．１５ｇ、１ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．１５ｇ、１．２ｍｍｏｌ）及びＤＣＣ（０．２１ｇ、１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチル　３－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）プロパノエート（０．２３ｇ、１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、一晩攪拌した。粗生成物を濃縮し、そしてＥＡ／ＤＣＭの勾配を用いるSiO_2カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（０．３１ｇ、収率８５％）。ESI MS m/z:計算値$C_{14}H_{25}BrNO_5$ $[M+H]^+$: 366.08, 測定値366.08.

【０４３０】

実施例９４；（Ｅ）－３－（２－（２－（３－ブロモアクリルアミド）エトキシ）エトキシ）プロパン酸（３０３）の合成

【化１６７】



【０４３１】

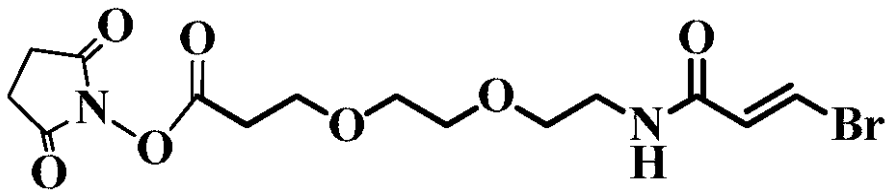
０℃で、（Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－（２－（２－（３－ブロモアクリルアミド）エトキシ）エトキシ）プロパノエート（０．３１ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）をギ酸（４ｍＬ

）に溶解し、次いでH_2O（２ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温に温め、一晩攪拌した。粗生成物を濃縮し、更に精製することなく次の工程に使用した。ESI MS m/z:計算値$C_{10}H_{17}BrNO_5$ $[M+H]^+$: 310.02, 測定値310.03。

【０４３２】

実施例９５；（Ｅ）－２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　３－（２－（２－（３－ブロモアクリルアミド）エトキシ）エトキシ）プロパノエート（３０４）の合成。

【化１６８】



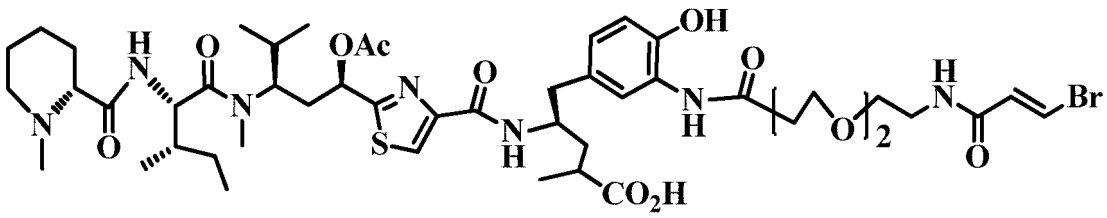
【０４３３】

（Ｅ）－３－（２－（２－（３－ブロモアクリルアミド）エトキシ）エトキシ）プロパン酸（０．１２ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、ＮＨＳ（０．０６７ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、及びＥＤＣ（０．１１ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮し、そしてSiO_2カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（０．１３ｇ、収率８２％）。ESI MS m/z:計算値$C_{14}H_{20}BrN_2O_7$ $[M+H]^+$:407.04, 測定値407.04。

【０４３４】

実施例９６；（４Ｒ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－１－アセトキシ－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－２－カルボキサミド）ペンタンアミド）－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（３－（３－（２－（２－（（Ｅ）－３－ｰブロモアクリルアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（３０６）の合成。

【化１６９】



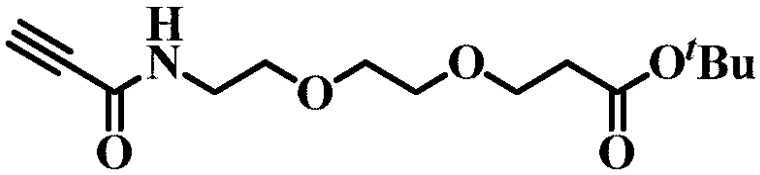
【０４３５】

（４Ｒ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－１－アセトキシ－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－２－カルボキサミド）ペンタンアミド）－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（３－アミノ－４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（３０５）（Huang Y. et al, Med Chem. #44, 249th ACS National Meeting, Denver, CO, Mar. 22~26, 2015; WO2014009774）（５０ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）及び（Ｅ）－２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　３－（２－（２－（３－ブロモアクリルアミド）エトキシ）エトキシ）プロパノエート（６０ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（３ｍＬ）に、NaH_2PO_4（１７．８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮し、ＭｅＣＮ／H_2Oの勾配による逆相ＨＰＬＣにより精製し、標題化合物を得た（２２．６ｍｇ、収率３３％）。ESI MS m/z:計算値$C_{48}H_{73}BrN_7O_{12}S$ $[M+H]^+$:1052.41, 測定値1052.40。

【０４３６】

実施例９７；ｔｅｒｔ－ブチル　３－（２－（２－プロピオルアミドエトキシ）エトキシ）プロパノエート（３２０）の合成

【化１７０】



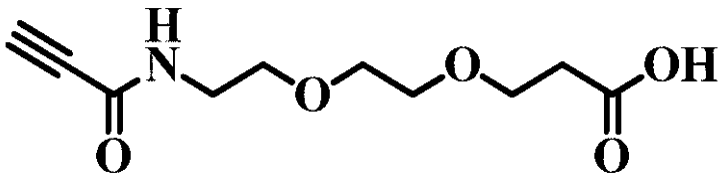
【０４３７】

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）プロパノエート（４６６ｍｇ、２ｍｍｏｌ）及びプロピオル酸（２１０ｍｇ、３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解し、これにＤＣＣ（６１８ｍｇ、３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１０％から１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製し、標題化合物を得た（４００ｍｇ、７０％）。ESI MS m/z 286.17([M+H]$^+$)。.

【０４３８】

実施例９８；３－（２－（２－プロピオルアミドエトキシ）エトキシ）プロパン酸（３２１）の合成

【化１７１】



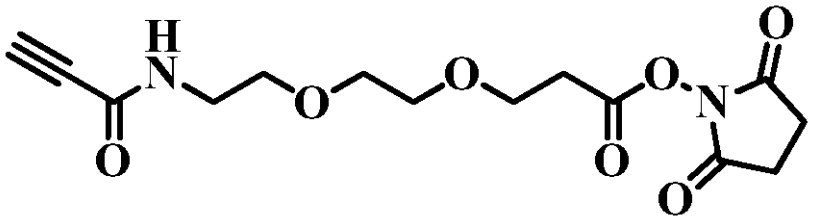
【０４３９】

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（２－（２－プロピオルアミドエトキシ）エトキシ）プロパノエート（２００ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、これにギ酸（７ｍＬ）を加えた。得られた溶液を３８℃で一晩撹拌した。全ての揮発物を真空下で除去して標題化合物を得た（１６０ｍｇ、理論収量）。ESI MS m/z 230.11([M+H]$^+$)。

【０４４０】

実施例９９；２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　３－（２－（２－プロピオルアミドエトキシ）エトキシ）プロパノエート（３２２）の合成

【化１７２】



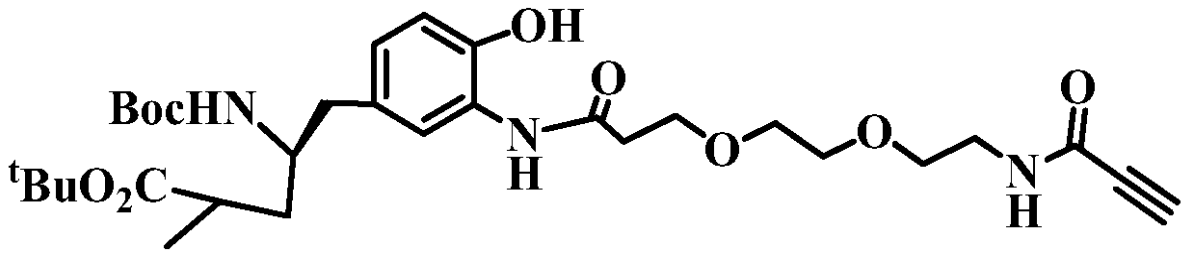
【０４４１】

３－（２－（２－プロピオルアミドエトキシ）エトキシ）プロパン酸（１４９ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１５ｍＬ）に、ＮＨＳ（１１５ｍｇ、１ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（１９２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加えた。室温で一晩撹拌した後、反応物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（０％から１０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製し、標題化合物を得た（１８０ｍｇ、８５％）。ESI MS m/z 327.11([M+H]$^+$)。

【０４４２】

実施例１００；（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－ヒドロキシ－３－（３－（２－（２－プロピオルアミドエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）フェニル）－２－メチルペンタノエート（３２３）の合成

【化１７３】



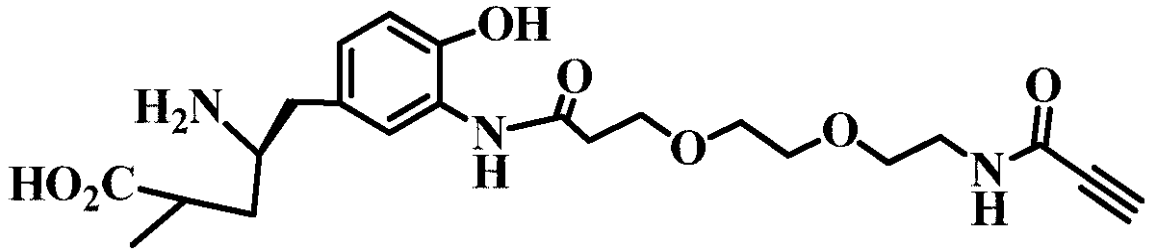
【０４４３】

２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　３－（２－（２－プロピオルアミドエトキシ）エトキシ）プロパノエート（９０ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ）及び（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　５－（３－アミノ－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタノエート（１０９ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ溶液（７．５ｍＬ）に、NaH_2PO_4（０．１Ｍ、１．５ｍＬ）を加えた。反応溶液を室温で２４時間撹拌した。全ての揮発物を真空下で除去し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー（３０％～１００％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製し、標題化合物を得た（１６０ｍｇ、９６％）。ESI MS m/z 606.34($[M+H]^+$)。

【０４４４】

実施例１０１；（４Ｒ）－４－アミノ－５－（４－ヒドロキシ－３－（３－（２－（２－プロピオンアミドエトキシ）－エトキシ）プロパンアミド）フェニル）－２－メチルペンタン酸（３２４）の合成

【化１７４】



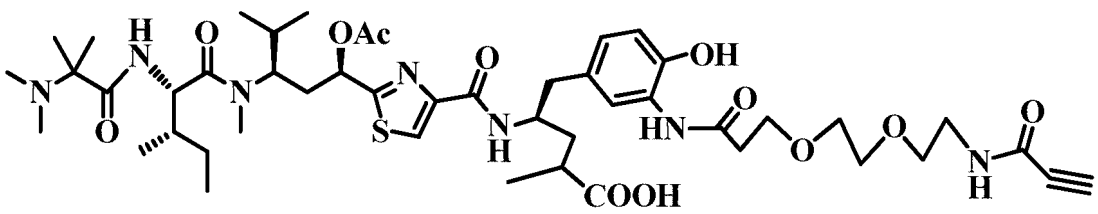
【０４４５】

（４Ｒ)－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（４－ヒドロキシ－３－（３－（２－（２－プロピオルアミド－エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）フェニル）－２－メチルペンタノエート（４０ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３ｍＬ）に溶解し、室温で２時間，ＴＦＡ（３ｍＬ）で処理した．全ての揮発物を真空中で除去し、それにより標題化合物（２０ｍｇ、９９％）を得た。ESI MS m/z 450.23($[M+H]^+$)。

【０４４６】

実施例１０２；（４Ｒ）－４－（２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－11－イル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（４－ヒドロキシ－３－（３－（２－（２－プロピルアミドエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）フェニル）－２－メチルペンタン酸（３２５）の合成

【化１７５】



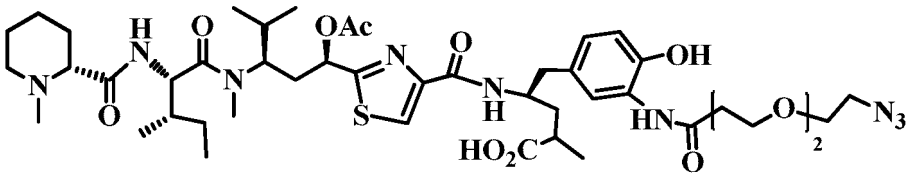
【０４４７】

（４Ｒ）－４－アミノ－５－（４－ヒドロキシ－３－（３－（２－（２－プロピオンアミドエトキシ）－エトキシ）プロパンアミド）フェニル）－２－メチルペンタン酸（３０ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）及びペルフルオロフェニル　２－（（６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－９－イソプロピル－２，３，３，８－テトラメチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート（４６ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（３ｍＬ）に溶解した。次いでＤＩＰＥＡ（１０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０～９０％ＭｅＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$）で精製して表題化合物（１５ｍｇ、２４％）を得た。ESI MS m/z 958.47($[M+H]^+$)。

【０４４８】

実施例１０３；（４Ｒ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－１－アセトキシ－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－２－カルボキサミド）ペンタナミド）－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（３－（３－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（３３５）の合成

【化１７６】



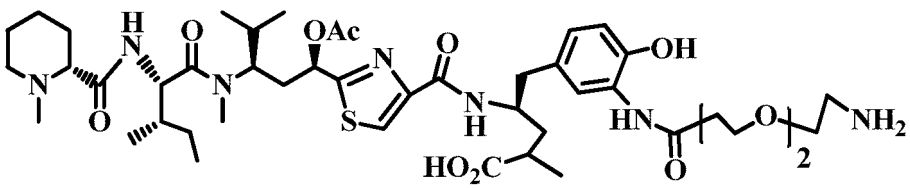
【０４４９】

（４Ｒ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－１－アセトキシ－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－２－カルボキサミド）ペンタンアミド）－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（３－アミノ－４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（Huang Y. et al, Med Chem. #44, 249th ACS National Meeting, Denver, CO, Mar. 22~26, 2015; WO2014009774）（１００ｍｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（１０ｍＬ）及び$ＮａＨ_2ＰＯ_4$緩衝液（ｐＨ７．５、１．０Ｍ、０．７ｍＬ）の混合溶液に、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル３－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）プロパノエート（８０．０ｍｇ、０．２６６ｍｍｏｌ）を４回に分けて２時間かけて加えた。混合物を一晩撹拌し、濃縮し、そして$Ｃ_{18}$分取ＨＰＬＣ（３．０×２５ｃｍ、２５ｍＬ／分）で４５分間で８０％水／メタノールから１０％水／メタノールで溶出して精製し、標題化合物を得た（１０１．５ｍｇ、収率８２％）。LC-MS (ESI) m/z 計算値$C_{45}H_{70}N_9O_{11}S$ $[M+H]^+$: 944.48, 測定値：944.70。

【０４５０】

実施例１０４；（４Ｒ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－１－アセトキシ－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－２－カルボキサミド）ペンタンアミド）－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（３－（３－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（３３６）の合成。

【化１７７】



【０４５１】

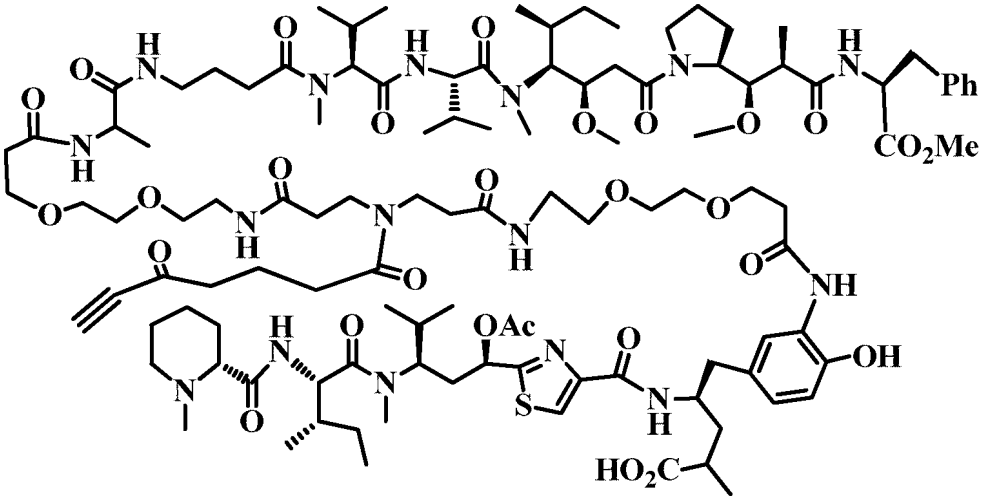
水素化ボトル中で、（４Ｒ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－１－アセトキシ－３－（

（２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－２－カルボキサミド）ペンタンアミド）－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（３－（３－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）－４－ヒドロキシペンタン）－２－メチルペンタン酸（１００．０ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）の０．１％ＨＣｌ含有メタノール溶液（２５ｍＬ）に、Ｐｄ／Ｃ（２５ｍｇ、１０％Ｐｄ、５０％ウェット）を加えた。容器内で空気を吸引し、３５ｐｓｉのH_2を導入した後、混合物を４時間振盪し、セライトで濾過した。濾液を濃縮し、８５％水／メタノールから１５％水／メタノールで４５分間溶出するC_{18}分取ＨＰＬＣ（３．０×２５ｃｍ、２５ｍｌ／分）で精製して、標題化合物を得た（７７．５ｍｇ、収率７９％）。LC-MS (ESI) m/z 計算$C_{45}H_{72}N_7O_{11}S$ $[M+H]^+$: 918.49, 測定値：918.60。

【０４５２】

実施例１０５；（４Ｒ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－１－アセトキシ－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－２－カルボキサミド）ペンタンアミド）－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（３－（（３Ｒ，４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－７，１０－ジイソプロピル－３－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－３－（（（Ｓ）－１－メトキシ－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，１１，１８－トリメチル－６，９，１２，１７，２０，３０，３６－ヘプタオキソ－３３－（５－オキソヘプト－６－イノイル）－２，２３，２６，４０，４３－ペンタオキサ－５，８，１１，１６，１９，２９，３３，３７－オクタアザヘキサテトラコンタンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（３３８）の合成

【化１７８】



【０４５３】

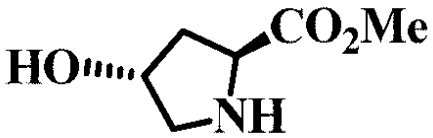
（３Ｒ，４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－７，１０－ジイソプロピル－３－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－３－（（（Ｓ）－１－メトキシ－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，１１，１８－トリメチル－６，９，１２，１７，２０，３０－ヘキサオキソ－３３－（４－プロピオルアミドブタノイル）－２，２３，２６－トリオキサ－５，８，１１，１６，１９，２９，３３－ヘプタアザヘキサトリアコンタン－３６－酸（０．０１８ｇ、０．０１３４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン懸濁液（５ｍＬ）に、ペンタフルオロフェノール（３．７ｍｇ、０．０２０１ｍｍｏｌ）及びＤＩＣ（２．０ｍｇ、０．０１６１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で４時間撹拌し、セライトで濾過した。ろ液を濃縮し、ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、これに（４Ｒ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－１－アセトキシ－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－２－カルボキサミド

）ペンタンアミド）－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（３－（３－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）－４－ヒドロキシフェニル）－２－メチルペンタン酸（１３．５ｍｇ、０．０１４７ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ溶液（２ｍＬ）を加えた。０℃で２時間撹拌した後、混合物を濃縮し、ＨＰＬＣ（C_{18}カラム、移動相Ａ：水、移動相Ｂ：アセトニトリル、５０分で２０％のＢから８０％のＢ）で精製した。画分をプールし、そして凍結乾燥して、標題化合物を無色の油状物として得た（８．９ｍｇ、収率３０％）。ESI MS m/z:計算値$C_{112}H_{176}N_{16}O_{28}S$ $[M+H]^+$2226.26，測定値2226.48。

【０４５４】

実施例１０６；（２Ｓ，４Ｒ）－メチル　４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレートの合成

【化１７９】



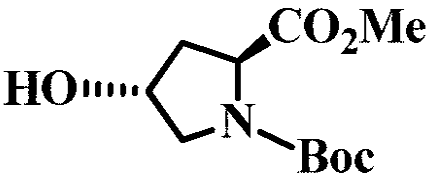
【０４５５】

０～４℃で、トランス－４－ヒドロキシ－Ｌ－プロリン（１５．０ｇ、１１４．３ｍｍｏｌ）の乾燥メタノール溶液（２５０ｍＬ）に、塩化チオニル（１７ｍＬ、２３１ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮し、ＥｔＯＨ／ヘキサンで結晶化して、標題化合物を得た（１８．０ｇ、収率８７％）。ESI MS m/z 168.2 ($[M+Na]^+$)。

【０４５６】

実施例１０７；（２Ｓ，４Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル　２－メチル　４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレートの合成。

【化１８０】



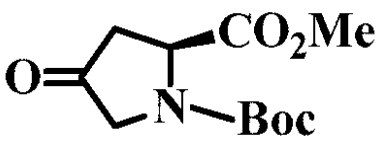
【０４５７】

ＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）と重炭酸ナトリウム溶液（２．０Ｍ、３５０ｍＬ）の混合物中のトランス－４－ヒドロキシ－Ｌ－プロリンメチルエステル（１８．０ｇ、１０７．０ｍｍｏｌ）の溶液に、Boc_2O（３０．０ｇ、１３７．６ｍｍｏｌ）を４時間で３回に分けて加えた。更に４時間撹拌した後、反応物を約３５０ｍＬに濃縮し、ＥｔＯＡｃ（４×８０ｍＬ）で抽出した。併せた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、SiO_2カラムクロマトグラフィー（１：１　ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物（２２．５４ｇ、収率８６％）を得た。ESI MS m/z 268.2 ($[M+Na]^+$)。

【０４５８】

実施例１０８；（Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル　２－メチル　４－オキソピロリジン－１，２－ジカルボキシレートの合成

【化１８１】



【０４５９】

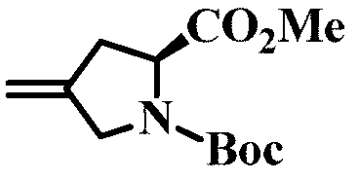
デス－マーチン（Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ）酸化による標題化合物の製造は、Franco M

anfre et al. J. Org. Chem. 1992, 57, 2060-2065に記載されている：あるいは、スワーン酸化の手順は以下の通りである：－７８℃に冷却した（ＣＯＣｌ）$_2$（１３．０ｍＬ、７４．３８ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$溶液（３５０ｍｌ）に、乾燥ＤＭＳＯ（２６．０ｍＬ）を加えた。溶液を－７８℃で１５分間撹拌し、次いで（２Ｓ，４Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル　２－メチル　４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（８．０ｇ、３２．６３ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$溶液（１００ｍｌ）を加えた。－７８℃で２時間撹拌した後、トリエチルアミン（５０ｍＬ、１８０．３ｍｍｏｌ）を滴下し、そして反応溶液を室温まで温めた。混合物をＮａＨ２ＰＯ４水溶液（１．０Ｍ、４００ｍＬ）で希釈し、相を分離した。水層をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２×６０ｍＬ）で抽出した。有機層を併せ、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてＳｉＯ$_2$カラムクロマトグラフィー（７：３　ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により精製して標題化合物を得た（６．７３ｇ、収率８５％）。ESI MS m/z 266.2([M+Na]$^+$)。

【０４６０】

実施例１０９；（Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル　２－メチル　４－メチルピロリジン－１，２－ジカルボキシレートの合成

【化１８２】



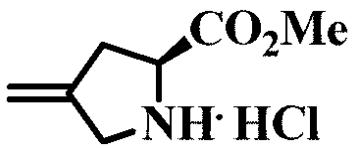
【０４６１】

０℃で、臭化メチルトリフェニルホスホニウム（１９．６２ｇ、５５．１１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ懸濁液（１５０ｍＬ）に、カリウム－ｔ－ブトキシド（６．２０ｇ、５５．３０ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ溶液（８０ｍＬ）を加えた。０℃で２時間撹拌した後、得られた黄色のイリドを（Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル　２－メチル　４－オキソピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（６．７０ｇ、２７．５５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（４０ｍＬ）に添加した。室温で１時間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ（１５０ｍＬ）、ブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濃縮し、そしてＳｉＯ２カラムクロマトグラフィー（９：１　ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）で精製し、標題化合物を得た（５．７７ｇ、収率８７％）。EI MS m/z 264 ([M+Na]$^+$)。

【０４６２】

実施例１１０；（Ｓ）－メチル　４－メチレンピロリジン－２－カルボキシレート塩酸塩の合成。

【化１８３】



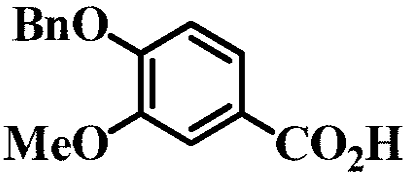
【０４６３】

４℃で、（Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル　２－メチル　４－メチレンピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（５．７０ｇ、２３．６３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ溶液（４０ｍｌ）にＨＣｌ（１２Ｍ、１０ｍｌ）を添加した。混合物を１時間撹拌し、トルエン（５０ｍｌ）で希釈し、濃縮し、そしてＥｔＯＨ／ヘキサンで結晶化して、標題化合物をＨＣｌ塩として得た（３．８５ｇ、収率９２％）。EI MS m/z 142.2 ([M+H]$^+$)。

【０４６４】

実施例１１１；４－（ベンジルオキシ）－３－メトキシ安息香酸の合成

【化１８４】



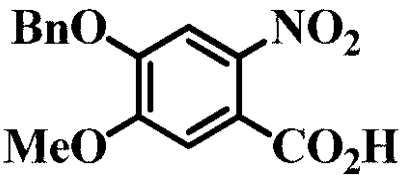
【０４６５】

４－ヒドロキシ－３－メトキシ安息香酸（５０．０ｇ、２９７．５ｍｍｏｌ）のエタノール（３５０ｍｌ）及びＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、３５０ｍＬ）の混合溶液に、ＢｎＢｒ（１４０．０ｇ、８２３．５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６５℃で８時間撹拌し、濃縮し、水（２×４００ｍｌ）と同時蒸発させ、約４００ｍｌに濃縮し、６Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３．０に酸性化した。固体を濾取し、ＥｔＯＨで結晶化し、４５℃で真空乾燥して標題化合物を得た（６３．６ｇ、収率８３％）。ESI MS m/z 281.2 ([M+Na]$^+$)。

【０４６６】

実施例１１２；４－（ベンジルオキシ）－５－メトキシ－２－ニトロ安息香酸の合成

【化１８５】



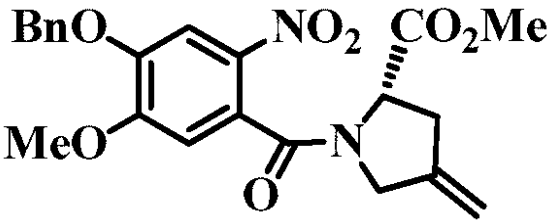
【０４６７】

４－（ベンジルオキシ）－３－メトキシ安息香酸（６３．５ｇ、２４６．０ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（４００ｍＬ）及びＨＯＡｃ（１００ｍＬ）の混合溶液に、HNO_3（発煙、２５．０ｍＬ、５２８．５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６時間撹拌し、濃縮し、ＥｔＯＨで結晶化し、４０℃で真空乾燥して、標題化合物を得た（６３．３ｇ、収率８５％）。ESI MS m/z 326.1 ([M+Na]$^+$)。

【０４６８】

実施例１１３；（Ｓ）－１－（４－（ベンジルオキシ）－５－メトキシ－２－ニトロベンゾイル）－４－メチレンピロリジン－２－カルボン酸メチルの合成

【化１８６】



【０４６９】

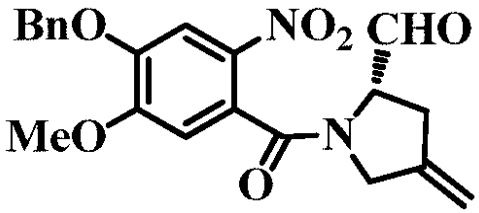
４－（ベンジルオキシ）－５－メトキシ－２－ニトロ安息香酸（２．７０ｇ、８．９１ｍｍｏｌ）及び塩化オキサリル（２．０2ｍＬ、２２．５０ｍｍｏｌ）の無水CH_2Cl_2溶液（７０ｍＬ）に、触媒量のＤＭＦ（３０μｌ）を加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。過剰のCH_2Cl_2及び塩化オキサリルをロタバップ（ｒｏｔａｖａｐ）で除去した。塩化アセチルを新鮮なCH_2Cl_2（７０ｍＬ）に再懸濁し、N_2雰囲気下、０℃で、（Ｓ）－メチル　４－メチレンピロリジン－２－カルボキシラート（１．５８ｇ、８．９１ｍｍｏｌ）及びEt_3N（６ｍＬ）を、CH_2Cl_2に予め混合した溶液にゆっくり加えた。反応混合物を室温に温め、８時間撹拌を続けた。Et_3Nを除去した後、残渣をH_2OとＥｔＯＡｃ（７０／７０ｍＬ）との間で分配した。水層を更にＥｔＯＡｃ（２×６０ｍＬ)で抽出した。併せた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２：８　へ

キサン／ＥｔＯＡｃ）で残渣を精製し、標題化合物を得た（２．８８ｇ、収率７６％）。EI MS m/z 449.1 ([M+Na]$^+$)。

【０４７０】

実施例１１４；（Ｓ）－１－（４－（ベンジルオキシ）－５－メトキシ－２－ニトロベンゾイル）－４－メチレンピロリジン－２－カルバルデヒドの合成

【化１８７】



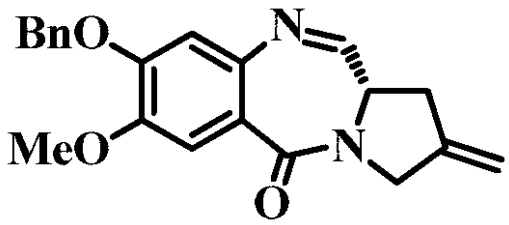
【０４７１】

N_2雰囲気下、－７８℃で、（Ｓ）－１－（４－（ベンジルオキシ）－５－メトキシ－２－ニトロベンゾイル）－４－メチレンピロリジン－２－カルボン酸メチル（２．８０ｇ、６．５７ｍｍｏｌ）の無水CH_2Cl_2溶液（６０ｍＬ）を激しく撹拌しながら、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（CH_2Cl_2中１Ｎ、１０ｍＬ）を滴下した。混合物を更に９０分間撹拌した後、２ｍｌのメタノール、続いて５％ＨＣｌ（１０ｍＬ）を添加することによって過剰の試薬を分解した。得られた混合物を０℃に温めた。層を分離し、水層を更にCH_2Cl_2（３×５０ｍＬ）で抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、９５：５　$CHCl_3$／ＭｅＯＨ）で残渣を精製して、標題化合物を得た（２．１９ｇ、収率８４％）。EIMS m/z 419.1 ([M+Na]$^+$)。

【０４７２】

実施例１１５；（Ｓ）－８－（ベンジルオキシ）－７－メトキシ－２－メチレン－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］－ピロロ［１，２－ａ］アゼピン－５（１１ａＨ）－オンの合成

【化１８８】



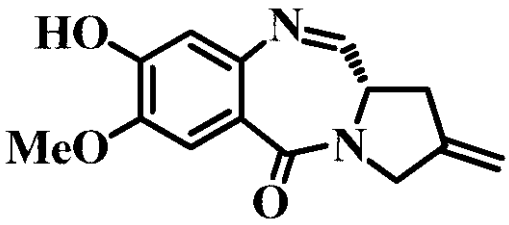
【０４７３】

ＴＨＦ（６０ｍＬ）及びH_2O（４０ｍＬ）溶液中で、（Ｓ）－１－（４－（ベンジルオキシ）－５－メトキシ－２－ニトロベンゾイル）－４－メチレンピロリジン－２－カルバルデヒド（２.１８ｇ、５．５０ｍｍｏｌ）及び$Na_2S_2O_4$（８．０ｇ、４５．９７ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２０時間撹拌した。溶媒を高真空下で除去した。残渣をＭｅＯＨ（６０ｍＬ）に再懸濁し、ｐＨ（約２）に達するまでＨＣｌ（６Ｍ）を滴下した。得られた混合物を室温で1時間撹拌した。大部分のＭｅＯＨを除去することによって反応物を後処理し、次いでＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈した。ＥｔＯＡｃ溶液を飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、９７：３　$CHCl_3$／ＭｅＯＨ）で残渣を精製し、標題化合物を得た（１．５２ｇ、８０％）。EIMS m/z 372.1 ([M+Na]$^+$)。

【０４７４】

実施例１１６；（Ｓ）－８－ヒドロキシ－７－メトキシ－２－メチレン－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］－ピロロ［１，２－ａ］アゼピン－５（１１ａＨ）－オンの合成

【化１８９】



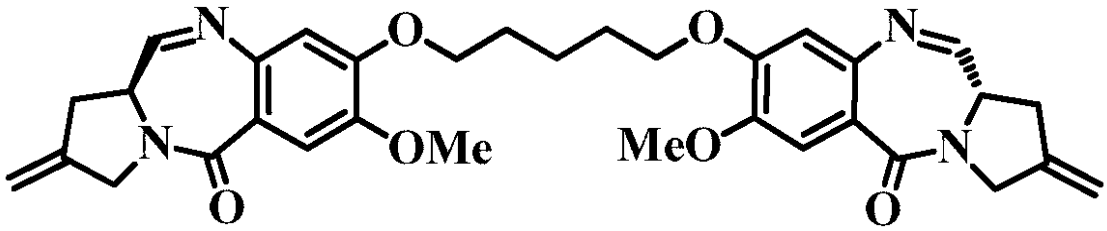
【０４７５】

０℃で、（Ｓ）－８－（ベンジルオキシ）－７－メトキシ－２－メチレン－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］－ピロロ［１，２－ａ］アゼピン－５（１１ａＨ）－オン（１．５０ｇ、４．３２ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2溶液（７０ｍｌ）に、２５ｍＬのCH_3SO_3Hを加えた。混合物を０℃で１０分間、次いで室温で２時間撹拌した。CH_2Cl_2で希釈し、冷１．０Ｎ　$NaHCO_3$でｐＨを４に調整し、濾過した。水層をCH_2Cl_2（３×６０ｍＬ）で抽出した。有機層を併せ、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、蒸発させ、SiO_2カラムクロマトグラフィー（CH_3OH／CH_2Cl_2　１：１５）で精製して、標題化合物を得た（８１１ｍｇ、収率７３％）。EIMS m/z 281.1 ($[M+Na]^+$)。

【０４７６】

実施例１１７；（１１ａＳ，１１ａ’Ｓ）－８，８’－（ペンタン－１，５－ジイルビス（オキシ））ビス（７－メトキシ－２－メチレン－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－５（１１ａ）－オンの合成

【化１９０】



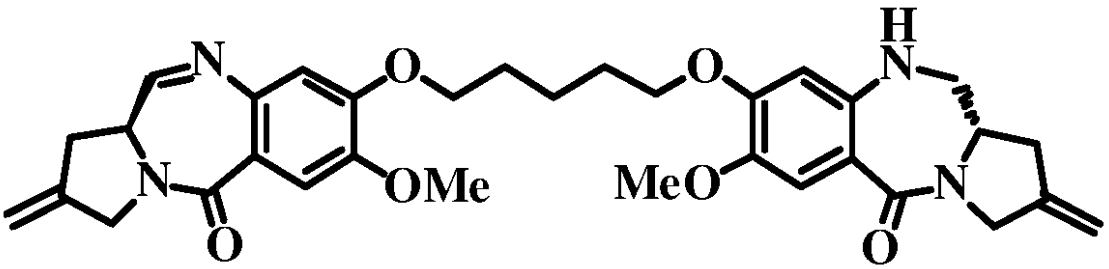
【０４７７】

Cs_2CO_3（０．７６１ｇ、２．３３ｍｍｏｌ）のブタノン撹拌懸濁液（８ｍｌ）に、（Ｓ）－８－ヒドロキシ－７－メトキシ－２－メチレン－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］－ピロロ［１，２－ａ］アゼピン－５（１１ａＨ）－オン（４０１ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）及び１，５－ジヨードペンタン（２４０ｍｇ、０．７４０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮し、そしてSiO_2クロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2　１：１０）で精製して、３３７ｍｇの標題化合物を得た（収率７８％）。EIMS m/z 607.2 ($[M+Na]^+$)。

【０４７８】

実施例１１８；（Ｓ）－７－メトキシ－８－（（５－（（（Ｓ）－７－メトキシ－２－メチレン－５－オキソ－２，３，５，１０，１１，１１ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－８－イル）オキシ）ペンチル）オキシ）－２－メチレン－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－５（１１ａＨ）－オン（３４０）の合成

【化１９１】



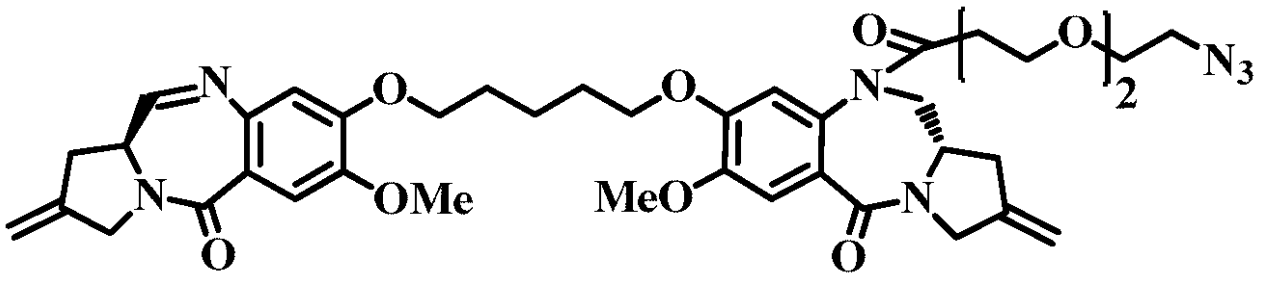
【０４７９】

０℃で、（１１ａＳ，１１ａ’Ｓ）－８，８’－（ペンタン－１，５－ジイルビス（オキシ））ビス（７－メトキシ－２－メチレン－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－５（１１ａ）－オン（１５０ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン溶液（１ｍＬ）及び無水エタノール（１．５ｍＬ）に、メトキシエチルエーテル中の水素化ホウ素ナトリウム（８５μｌ、０．５Ｍ、０．０４２ｍｍｏｌ）を加えた。５分後に氷浴を取り除き、混合物を室温で３時間撹拌し、次いで０℃に冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、ジクロロメタンで希釈し、そして相を分離した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、セライトを通して濾過し、そして濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（C_{18}カラム、アセトニトリル／水）によって精製した。対応する画分をジクロロメタンで抽出し、濃縮して標題化合物を得た（６４．７ｍｇ、４３％）。MS m/z 609.2 ([M+Na]$^+$), 625.3 ([M+K]$^+$) 及び627.2 ([M+Na+H2O]$^+$)。完全に還元された化合物が得られた（１６．５ｍｇ、１１％）、MS m/z 611.2 ([M+Na]$^+$), 627.2 ([M+K]$^+$), 629.2 ([M+Na+H_2O]$^+$)。未反応の出発物質も回収した（１０．２ｍｇ、７％）。MS m/z 607.2 ([M+Na]$^+$), 625.2 ([M+Na+H_2O]$^+$)。

【０４８０】

実施例１１９；（Ｓ）－８－（（５－（（（Ｓ）－１０－（３－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）プロパノイル））－７－メトキシ－２－メチレン－５－オキソ－２，３，５，１０，１１，１１ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－８－イル）オキシ）ペンチル）オキシ）－７－メトキシ－２－メチレン－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－５（１１ａＨ）－オン（３４１）の合成

【化１９２】



【０４８１】

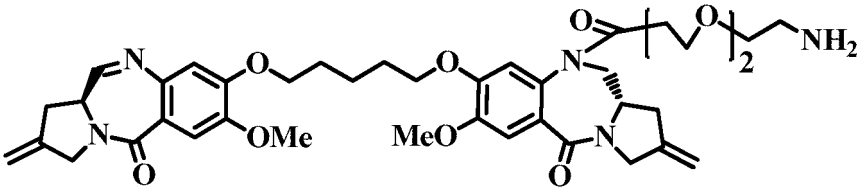
（Ｓ）－７－メトキシ－８－（（５－（（（Ｓ）－７－メトキシ－２－メチレン－５－オキソ－２，３，５，１０，１１，１１ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－８－イル）オキシ）ペンチル）オキシ）－２－メチレン－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－５（１１ａＨ）－オン（６０．０ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）及び２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　３－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）プロパノエート（４０．５ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（５ｍＬ）に、ＥＤＣ（１００．５ｍｇ、０．５２０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮し、そしてSiO_2カラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2　１：６）で精製して

、６３．１ｍｇ（収率８１％）の標題生成物を得た。ESI MS m/z $C_{40}H_{50}N_7O_9[M+H]^+$，計算値772.36，測定値772.30。

【０４８２】

実施例１２０；（Ｓ）－８－（（５－（（（Ｓ）－１０－（３－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）プロパノイル）－７－メトキシ－２－メチレン－５－オキソ－２，３，５，１０，１１，１１ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－８－イル）オキシ）ペンチル）オキシ）－７－メトキシ－２－メチレン－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－５（１１ａＨ）－オン（３４２）の合成

【化１９３】



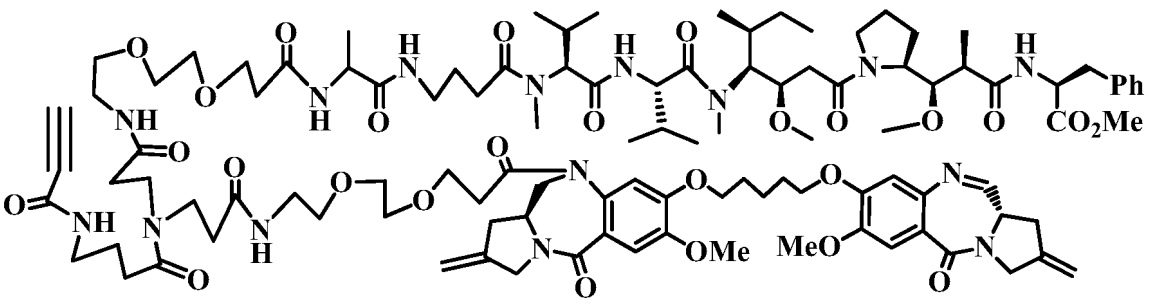
【０４８３】

ＴＨＦ（５ｍＬ）及びNaH_2PO_4緩衝液（ｐＨ７．５、１．０Ｍ、０．７ｍＬ）の混合液中、（Ｓ）－８－（（５－（（（Ｓ）－１０－（３－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）プロパノイル））－７－メトキシ－２－メチレン－５－オキソ－２，３，５，１０，１１，１１ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－８－イル）オキシ）ペンチル）オキシ）－７－メトキシ－２－メチレン－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－５（１１ａＨ）－オン（６０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）に、PPh_3（７０ｍｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮し、そしてC_{18}分取ＨＰＬＣで水／CH_3CN（３５分で９０％水から３５％水）で溶出させて精製し、高真空下で乾燥した後、４５．１ｍｇ（収率７９％）の標題化合物を得た。ESI MS m/z $C_{40}H_{52}N_5O_9[M+H]^+$，計算値746.37，測定値746.50。

【０４８４】

実施例１２１；（２Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ）－１－（（３７Ｓ，４０Ｓ，４３Ｓ，４４Ｒ））－４３－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３７，４０－ジイソプロピル－４４－メトキシ－１－（（Ｓ）－７－メトキシ－８－（（５－（（（Ｓ）－７－メトキシ－２－メチレン－５－オキソ－２，３，５，１１ａ－テトラヒドロ））－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－８－イル）オキシ）ペンチル）オキシ）－２－メチレン－５－オキソ－２，３，１１，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－１０（５Ｈ）－イル）－２９，３６，４２－トリメチル－１，１１，１７，２７，３０，３５，３８，４１－オクタオキソ－１４－（４－プロピオルアミドブタノイル）－４，７，２１，２４－テトラオキサ－１０，１４，１８，２８，３１，３６，３９，４２－オクタアザヘキサテトラコタン－４６－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（３４３）の合成

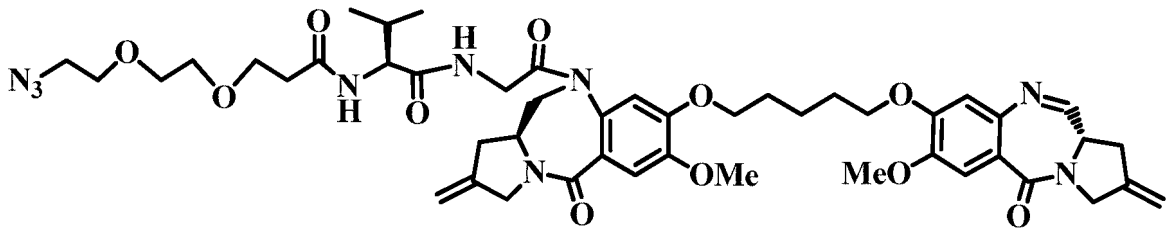
【化１９４】



【０４８５】
（３Ｒ，４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－７，１０－ジイソプロピル－３－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－３－（（（Ｓ）－１－メトキシ－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，１１，１８－トリメチル－６，９，１２，１７，２０，３０－ヘキサオキソ－３３－（４－プロピオルアミドブタノイル）－２，２３，２６－トリオキサ－５，８，１１，１６，１９，２９，３３－ヘプタアザヘキサトリアコンタン－３６－酸（０．０１８ｇ、０．０１３４ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－８－（（５－（（（Ｓ）－１０－（３－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）プロパノイル）－７－メトキシ－２－メチレン－５－オキソ－２，３，５，１０，１１，１１ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－８－イル）オキシ）ペンチル）オキシ）－７－メトキシ－２－メチレン－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－５（１１ａＨ）－オン（１１．０ｍｇ、０．０１４５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ溶液（３ｍＬ）に、ＥＤＣ（０．０２０ｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）を加えた。室温で４時間撹拌した後、混合物を濃縮し、ＨＰＬＣ（C_{18}カラム、移動相Ａ：水、移動相Ｂ：アセトニトリル、５０分で２０％のＢから８０％のＢへ）で精製した。画分をプールし、そして凍結乾燥して、標題化合物を無色の油状物として得た（１５．２ｍｇ、収率５５％）。ESI MS m/z:計算値$C_{107}H_{157}N_{15}O_{26}$ $[M+H]^+$2069.14，測定値2069.42。

【０４８６】
実施例１２２；（Ｓ）－２－（３－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）－Ｎ－（２－（（Ｓ）－７－メトキシ－８－（（５－（（（Ｓ）－７－メトキシ－２－メチレン－５－オキソ－２，３，５，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－８－イル）オキシ）ペンチル）オキシ）－２－メチレン－５－オキソ－２，３，１１，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－１０（５Ｈ）－イル）－２－オキソエチル）－３－メチルブタンアミド（３５１）の合成。

【化１９５】

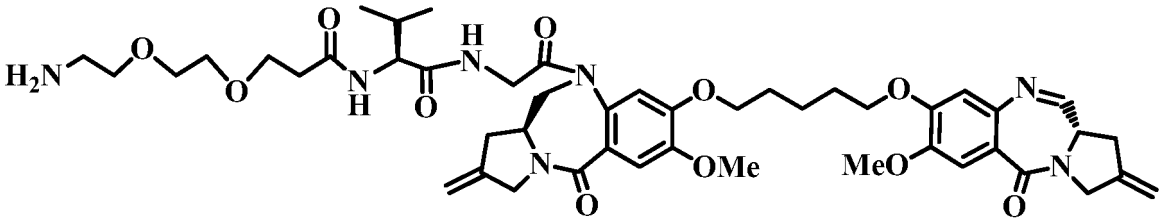


【０４８７】
ジクロロメタン（７ｍＬ）中、（Ｓ）－７－メトキシ－８－（（５－（（（Ｓ）－７－メトキシ－２－メチレン－５－オキソ－２，３，５，１０，１１，１１ａ）－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－８－イル）オキシ）ペンチル）オキシ）－２－メチレン－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－５（１１ａＨ）－オン（６０．０ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－１５－アジド－５－イソプロピル－４，７－ジオキソ－１０，１３－ジオキサ－３，６－ジアザペンタデカン－１－酸（４５．１ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＢｒＯＰ（１２０．１ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮し、SiO_2カラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2、１：６）で精製し、７１．４ｍｇ（収率７７％）の標題化合物を得た。ESI MS m/z $C_{47}H_{62}N_9O_{11}[M+H]^+$，計算値928.45，測定値928.60。

【０４８８】
実施例１２３；（Ｓ）－２－（３－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）－Ｎ－（２－（（Ｓ）－７－メトキシ－８－（（５－（（（Ｓ）－７－メトキシ－

２－メチレン－５－オキソ－２，３，５，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－８－イル）オキシ）ペンチル）オキシ）－２－メチレン－５－オキソ－２，３，１１，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－１０（５Ｈ）－イル）－２－オキソエチル）－３－メチルブタンアミド（３５２）の合成

【化１９６】



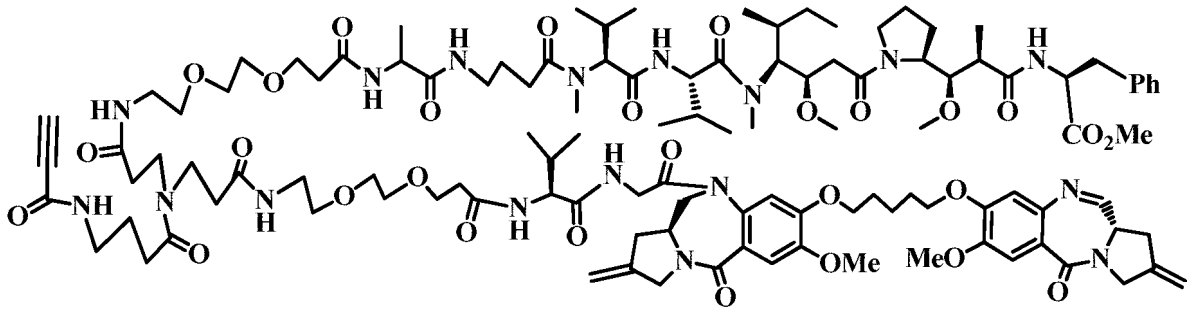
【０４８９】

（Ｓ）－２－（３－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）－Ｎ－（２－（（Ｓ）－７－メトキシ－８－（（５－（（（Ｓ）－７－メトキシ－２－メチレン－５－オキソ－２，３，５，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－８－イル）オキシ）ペンチル）オキシ）－２－メチレン－５－オキソ－２，３，１１，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－１０（５Ｈ）－イル）－２－オキソエチル）－３－メチルブタンアミド（６３ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）及びNaH_2PO_4（ｐＨ７．５、１．０Ｍ、０．７ｍＬ）緩衝液の混合溶液に、PPh_3（７０ｍｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮し、C_{18}分取ＨＰＬＣで精製し、水／ＣＨ３ＣＮ（３５分で９０％水から３５％水）で溶出し、高真空下で乾燥した後、４６．５ｍｇ（収率７６％）の標題化合物を得た。ESI MS m/z $C_{47}H_{64}N_7O_{11}[M+H]^+$，計算値902.46，測定値902.60。

【０４９０】

実施例１２４；（２Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ）－１－（（５Ｓ，４３Ｓ，４６Ｓ，４９Ｓ，５０Ｒ）－４９－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－５，４３，４６－トリイソプロピル－５０－メトキシ－１－（（Ｓ）－７－メトキシ－８－（（５－（（Ｓ）－７－メトキシ－２－メチレン－５－オキソ－２，３，５，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－８－イル）オキシ）ペンチル）オキシ）－２－メチレン－５－オキソ－２，３，１１，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－１０（５Ｈ）－イル）－３５，４２，４８－トリメチル－１，４，７，１７，２３，３３，３６，４１，４４，４７－デカオキソ－２０－（４－プロピオルアミドブタノイル）－１０，１３，２７，３０－テトラオキサ－３，６，１６，２０，２４，３４，３７，４２，４５，４８－デカアザペンタコンタン－５２－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（３５３）の合成

【化１９７】



【０４９１】

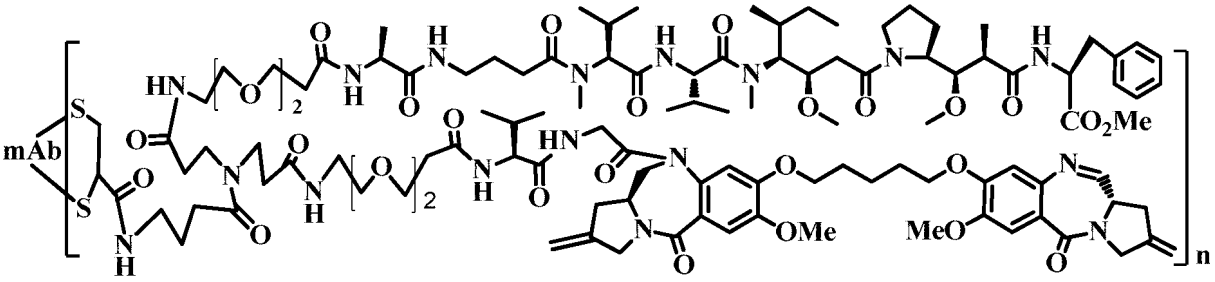
（３Ｒ，４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－７，１０－ジイソ

プロピル－３－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－３－（（（Ｓ）－１－メトキシ－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，１１，１８－トリメチル－６，９，１２，１７，２０，３０－ヘキサオキソ－３３－（４－プロピオルアミドブタノイル）－２，２３，２６－トリオキサ－５，８，１１，１６，１９，２９，３３－ヘプタアザヘキサトリアコンタン－３６－酸（１８．０ｍｇ、０．０１３４ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－２－（３－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）－Ｎ－（２－（（Ｓ）－７－メトキシ－８－（（５－（（（Ｓ）－７－メトキシ－２－メチレン－５－オキソ－２，３，５，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－８－イル）オキシ）ペンチル）オキシ）－２－メチレン－５－オキソ－２，３，１１，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－１０（５Ｈ）－イル）－２－オキソエチル）－３－メチルブタンアミド（１３．０ｍｇ、０．０１４４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ溶液（３ｍＬ）に、ＥＤＣ（０．０２０ｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）を加えた。室温で４時間撹拌した後、混合物を濃縮し、ＨＰＬＣ（C_{18}カラム、移動相Ａ：水、移動相Ｂ：アセトニトリル、５０分で２０％のＢから８０％のＢへ）で精製した。画分をプールし、そして凍結乾燥して、標題化合物を無色の油状物として得た（１８．１ｍｇ、収率４７％）。ESI MS m/z:計算値$C_{114}H_{170}N_{17}O_{28}$ $[M+H]^+$2225.23，測定値2226.22。

【０４９２】

実施例１２５；（２Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ）－１－（（５Ｓ，３７Ｓ，４０Ｓ，４３Ｓ，４４Ｒ）－４３－（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－５，３７，４０－トリイソプロピル－４４－メトキシ－１－（（Ｓ）－７－メトキシ－８－（（５－（（（Ｓ）－７－メトキシ－２－メチレン－５－オキソ－２，３，５，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－８－イル）オキシ）ペンチル）オキシ）－２－メチレン－５－オキソ－２，３，１１，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－１０（５Ｈ）－イル）－２９，３６，４２－トリメチル－１，４，７，１４，２０，２７，３０，３５，３８，４１－デカオキソ－１７－（４－プロピオルアミドブタノイル）－１０，２４－ジオキサ－３，６，１３，１７，２１，２８，３１，３６，３９，４２－デカアザヘキサテトラコタン－４６－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエートの抗体共役体の合成

【化１９８】



【０４９３】

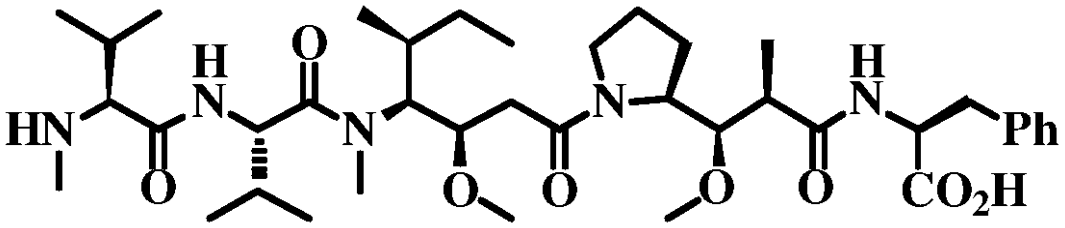
石英管中、ｐＨ７．５の２０ｍｇ／ｍＬハーセプチン１．０ｍＬの混合液へ、１００ｍＭ　NaH_2PO_4のＰＢＳ緩衝液（ｐＨ７．５）１．０ｍＬ、ＴＣＥＰ（２５μｌ、水中２０ｍＭ）を添加した。２５℃で３０分間撹拌しながらインキュベートした後、（２Ｓ）－メチル　２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ）－１－（（５Ｓ，３７Ｓ，４０Ｓ，４３Ｓ，４４Ｒ）－４３－（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－５，３７，４０－トリイソプロピル－４４－メトキシ－１－（（Ｓ）－７－メトキシ－８－（（５－（（（Ｓ）－７－メトキシ－２－メチレン－５－オキソ－２，３，５，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－８－イル）オキシ）ペンチル）オキシ）－２－メチレン－５－オキソ－２，３，１１，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［

ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－１０（５Ｈ）－イル）－２９，３６，４２－トリメチル－１，４，７，１４，２０，２７，３０，３５，３８，４１－デカオキソ－１７－（４－プロピオルアミドブタノイル）－１０，２４－ジオキサ－３，６，１３，１７，２１，２８，３１，３６，３９，４２－デカアザヘキサテトラコタン－４６－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（３５３）（２７μｌ、ＤＭＡ中２０ｍＭ）。混合物を１５℃に冷却し、３６５ｎｍの紫外線（１００Ｗ、～２０Ｗ／ｍ^{2}の光束（ｏ－ニトロベンズアルデヒドで測定、Willett, K. and Hites, R., J. Chem. Educ., 2000, 77, 900）を４～６時間、次いでＤＨＡＡ（１３５μＬ、５０ｍＭ）を加えた。石英管を冷却器から取り出した後、混合物を室温で一晩連続してインキュベートし、次いでＧ－２５カラムで１００ｍＭ NaH_2PO_4、５０ｍＭ ＮａＣｌ緩衝液（ｐＨ６．０～７．５）により溶出させて精製し、２．７３ｍｌの緩衝液中で１４．８ｍｇの共役体化合物を得た（収率７４％）。薬剤／抗体比（ＤＡＲ）は、ＵＰＬＣ－ＱＴＯＦ質量スペクトルにより決定され、２．６０（二重薬剤）又は５．１８（ＭＭＡＦ及びＰＢＤが個々に考慮された場合）であった。ＳＥＣ ＨＰＬＣ（東ソーバイオサイエンス、Ｔｓｋｇｅｌ Ｇ３０００ＳＷ、７．８ｍｍＩＤ×３０ｃｍ、０．５ｍｌ／ｍｉｎ、１００ｍｉｎ）により、それらは９４～９９％モノマーであり、ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルで単一のバンドが測定された。

【０４９４】

実施例１２６；（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｓ）－３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタンアミド）ブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸（３５６）の合成

【化１９９】



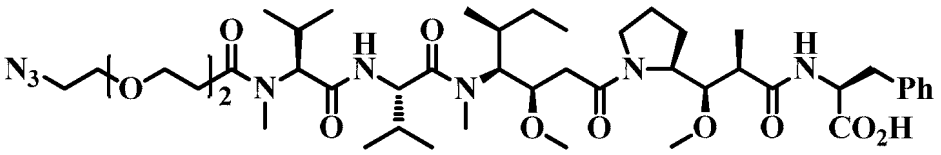
【０４９５】

濃ＨＣｌ（０．３ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（０．９ｍＬ）の混合物中で、（Ｓ）－メチル ２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｓ）－３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタンアミド）ブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチル－ヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパノエート（２５ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）を室温で３５分間攪拌した。混合物をＥｔＯＨ（１．０ｍＬ）及びトルエン（１．０ｍＬ）で希釈し、濃縮し、ＥｔＯＨ／トルエン（２：１）と共蒸発させ、標題化合物を白色固体として得た（２２ｍｇ、収率約１００％）。これを更に精製することなく次の工程で使用した。LC-MS (ESI) m/z 計算値$C_{39}H_{66}N_5O_8$ $[M+H]^+$: 732.48, 測定値：732.60。

【０４９６】

実施例１２７；（２Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ）－１－（（１１Ｓ，１４Ｓ，１７Ｓ）－１－アジド－１７－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１１，１４－ジイソプロピル－１８－メトキシ－１０，１６－ジメチル－９，１２，１５－トリオキソ－３，６－ジオキサ－１０，１３，１６－トリアザイ－コサン－２０－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸（３５７）の合成

【化２００】



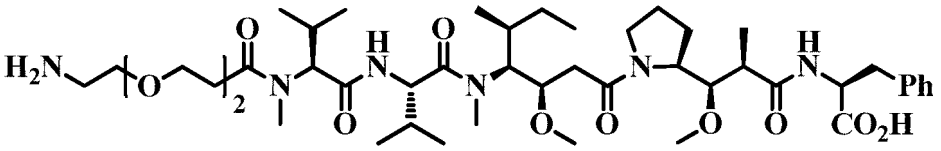
【０４９７】

ＤＭＡ（０．８ｍＬ）及びNaH_2PO_4緩衝溶液（ｐＨ７．５、１．０Ｍ、０．７ｍＬ）の混合物中の粗製（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｓ）－３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタンアミド）ブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸（２２ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）に、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル３－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）プロパノエート（１８．０ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）を、２時間で４回に分けて加えた。混合物を一晩撹拌し、濃縮し、SiO_2カラムクロマトグラフィー（CH_3OH／CH_2Cl_2／ＨＯＡｃ　１：８：０．０１）で精製して、標題化合物を得た（２２．５ｍｇ、収率８２％）。LC-MS (ESI) m/z 計算値 $C_{46}H_{77}N_8O_{11}$ $[M+H]^+$: 917.56, 測定値：917.60.

【０４９８】

実施例１２８；（２Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ）－１－（（１１Ｓ，１４Ｓ，１７Ｓ）－１－アミノ－１７－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１１，１４－ジイソプロピル－１８－メトキシ－１０，１６－ジメチル－９，１２，１５－トリオキソ－３，６－ジオキサ－１０，１３，１６－トリアザイコサン－２０－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸（３５８）の合成

【化２０１】



【０４９９】

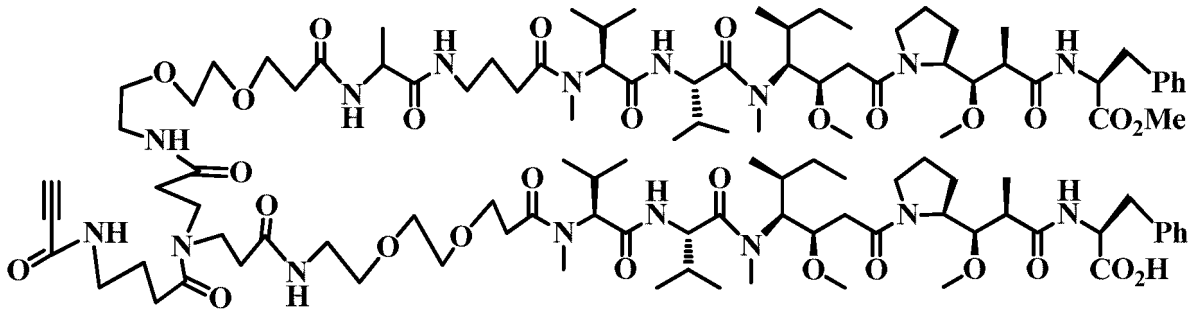
水素化ボトル中の（２Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ）－１－（（１１Ｓ，１４Ｓ，１７Ｓ）－１－アジド－１７－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１１，１４－ジイソプロピル－１８－メトキシ－１０，１６－ジメチル－９，１２，１５－トリオキソ－３，６－ジオキサ－１０，１３，１６－トリアザイ－コサン－２０－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸（２２．０ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（５ｍＬ）に、Ｐｄ／Ｃ（５ｍｇ、１０％Ｐｄ、５０％ウェット）を加えた。空気を抜いて２５ｐｓｉのH_2を導入した後、混合物を４時間振盪し、セライトで濾過した。濾液を濃縮して、標題化合物の粗生成物を得て（約２０ｍｇ、収率９２％）、これをそれ以上精製せずに次の工程に用いた。ESI MS m/z+ $C_{46}H_{79}N_6O_{11}$(M+H), 計算値891.57, 測定値891.60。

【０５００】

実施例１２９；（２Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ，４８Ｓ，５１Ｓ，５４Ｓ，５５Ｒ）－４，５４－ジ（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－７，１０，４８，５１－テトライソプロピル－５５－メトキシ－３－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－３－（（（Ｓ）－１－メトキシ－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，１１，１８，４７，５３－ペンタメチル－６，９，１２，１７，２０，３０，３６，４６，４９，５２－デカオキソ－３３－

（４－プロピオルアミドブタノイル）－２，２３，２６，４０，４３－ペンタオキサ－５，８，１１，１６，１９，２９，３３，３７，４７，５０，５３－ウンデカアザヘプタペンタコンタン－５７－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸（３５９）の合成

【化２０２】



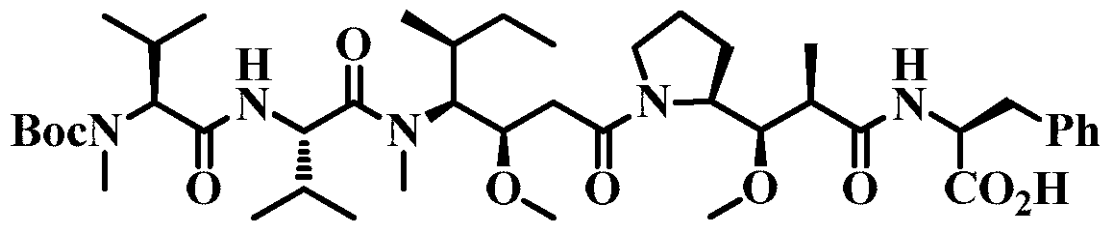
【０５０１】

（３Ｒ，４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－４－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－７，１０－ジイソプロピル－３－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－３－（（（Ｓ）－１－メトキシ－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，１１，１８－トリメチル－６，９，１２，１７，２０，３０－ヘキサオキソ－３３－（４－プロピオルアミドブタノイル）－２，２３，２６－トリオキサ－５，８，１１，１６，１９，２９，３３－ヘプタアザヘキサトリアコンタン－３６－酸（０．０１８ｇ、０．０１３４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン懸濁液（５ｍＬ）に、ペンタフルオロフェノール（３．７ｍｇ、０．０２０１ｍｍｏｌ）及びＤＩＣ（２．０ｍｇ、０．０１６１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で４時間撹拌し、セライトで濾過した。濾液を濃縮し、ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、これに（２Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ）－１－（（１１Ｓ，１４Ｓ，１７Ｓ）－１－アミノ－１７－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１１，１４－ジイソプロピル－１８－メトキシ－１０，１６－ジメチル－９，１２，１５－トリオキソ－３，６－ジオキサ－１０，１３，１６－トリアザイコサン－２０－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸（１３．１ｍｇ、０．０１４７ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ溶液（２ｍＬ）を加えた。室温で２時間撹拌した後、混合物を濃縮し、ＨＰＬＣ（C_{18}カラム、移動相Ａ：水、移動相Ｂ：アセトニトリル、５０分で２０％のＢから８０％のＢ）で精製した。画分をプールし、そして凍結乾燥して、標題化合物を無色の油状物として得た（１７．８ｍｇ、収率６０％）。ESI MS m/z:計算値$C_{113}H_{184}N_{16}O_{28}$ $[M+H]^+$2214.35，測定値2214.36。

【０５０２】

実施例１３０：（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１３Ｒ）－１２－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６，９－ジイソプロピル－１３－メトキシ－２，２，５，１１－テトラメチル－４，７，１０－トリオキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザペンタデカン－１５－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸の合成

【化２０３】



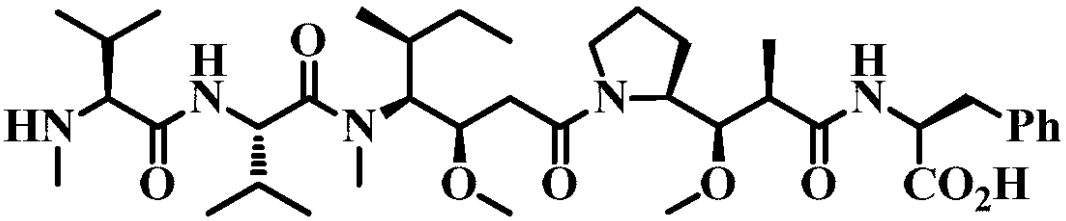
【０５０３】

（Ｓ）－２－（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１３Ｒ）－１２－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６，９－ジイソプロピル－１３－メトキシ－２，２，５，１１－テトラメチル－４，７，１０－トリオキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザペンタデカン－１５－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸メチル（３０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）を水中のＬｉＯＨ（１．０Ｍ、０．８ｍｌ）に加えた。混合物を室温で３５分間撹拌し、０．５ＭのH_3PO_4でｐＨ６に中和し、濃縮し、SiO_2カラムクロマトグラフィー（CH_3OH／CH_2Cl_2／ＨＯＡｃ　１：１０：０．０１）で精製して標記化合物（２５．０ｍｇ、収率８５％）を得た。LC-MS (ESI) m/z 計算値$C_{44}H_{74}N_5O_{10}$ $[M+H]^+$: 832.54, 測定値： 832.60。

【０５０４】

実施例１３１；（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｓ）－３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタンアミド）ブタンアミド）－３－メトキシ－５－メチルヘプタノイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸（３５６）の合成

【化２０４】



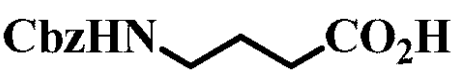
【０５０５】

（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１３Ｒ）－１２－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６，９－ジイソプロピル－１３－メトキシ－２，２，５，１１－テトラメチル－４，７，１０－トリオキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザペンタデカン－１５－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸（２５ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（２．０ｍＬ）に、ＨＣｌ（１２．０Ｍ、０．６ｍｌ）を加えた。混合物を室温で３０分間撹拌し、ジオキサン（４ｍＬ）及びトルエン（４ｍＬ）で希釈し、濃縮し、ＭｅＯＨ及び水で溶出するＣ－１８ＨＰＬＣカラムクロマトグラフィー（Ｌ２００ｍｍ×φ２０ｍｍ、ｖ＝９ｍｌ／分、４０分で５％メタノールから４０％メタノール）で精製し、標題化合物を得た（２０．０ｍｇ、収率９０％）。LC-MS (ESI) m/z計算 値$C_{39}H_{66}N_5O_8$[M+H]$^+$: 732.48, 測定値: 732.90.

【０５０６】

実施例１３２；４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸の合成

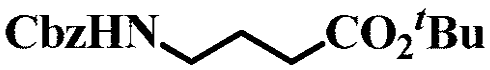
【化２０５】



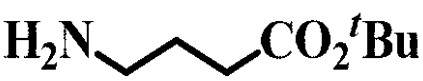
【０５０７】

４－アミノ酪酸（７．５ｇ、７５ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（６ｇ、１５０ｍｍｏｌ）のH_2O溶液（４０ｍＬ）を０℃に冷却し、ＣｂｚＣｌ（１６．１ｇ、９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（３２ｍＬ）を滴下して処理した。１時間後、反応物を室温に温め、３時間撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、６Ｎ　ＨＣｌを添加することによって水溶液のｐＨを１．５に調整した。酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、そして濃縮して、標題化合物を得た（１６．４ｇ、収率９２％）。MS ESI m/z計算値$C_{12}H_{16}NO_5$ $[M+H]^+$238.10, 測定値238.08。

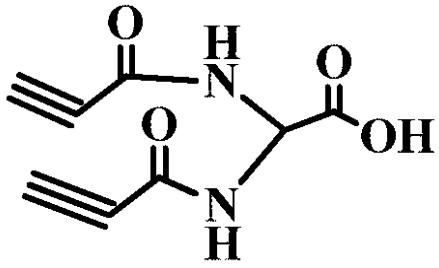
【０５０８】
実施例１３３；４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成。
【化２０６】



【０５０９】
ＤＭＡＰ（０．８ｇ、６．５６ｍｍｏｌ）及びＤＣＣ（１７．１ｇ、８３ｍｍｏｌ）を４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸（１６．４ｇ、６９．２ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＨ（１５．４ｇ、２０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１００ｍＬ）に加えた。室温で一晩撹拌した後、反応物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、１Ｎ　ＨＣｌ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥した。濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、標題化合物を得た（７．５ｇ、収率３７％）。MS ESI m/z計算$C_{16}H_{23}NO_4Na$ $[M+Na]^+$316.16，測定値316.13。
【０５１０】
実施例１３４；４－アミノブタン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成
【化２０７】

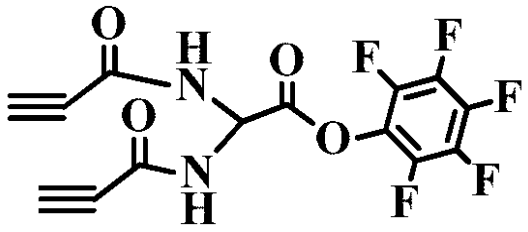


【０５１１】
４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５６０ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ／Ｃ触媒（１０ｗｔ％、１００ｍｇ）と混合し、次いで室温で3時間水素化（１ａｔｍ）した。触媒を濾別し、全ての揮発物を真空下で除去して、標題化合物を得た（２７２ｍｇ、収率９０％）。MS ESI m/z計算$C_8H_{18}NO_2$ $[M+H]^+$160.13，測定値160.13。
【０５１２】
実施例１３５；２，２－ジプロピオンアミド酢酸（３７３）の合成。
【化２０８】



【０５１３】
ＥｔＯＨ（１５ｍｌ）及び５０ｍＭ　NaH_2PO_4 ｐＨ７．５緩衝液（２５ｍｌ）の混合物中の２，２－ジアミノ酢酸（２．０ｇ、２２．２ｍｍｏｌ）に２，５－ジオキソピロリジン－１－イルプロピオレート（９．０ｇ、５３．８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を8時間撹拌し、濃縮し、０．１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ３．０に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮し、SiO_2カラムでＭｅＯＨ／CH_2Cl_2（１：１０～１：６）で溶出して精製し、標題化合物を得た（３．２７ｇ、収率７６％）。^1H NMR ($CDCl_3$) 11.8 (br, 1H), 8.12 (d, 2H), 6.66 (m, 1H), 2.66 (s, 2H)。ESI MS m/z:計算$C_8H_6N_2O_4$ $[M+H]^+$195.03，測定値195.20。
【０５１４】
実施例１３６；２，２－ジプロピオンアミド酢酸ペルフルオロフェニル（４２１）の合成

【化２０９】



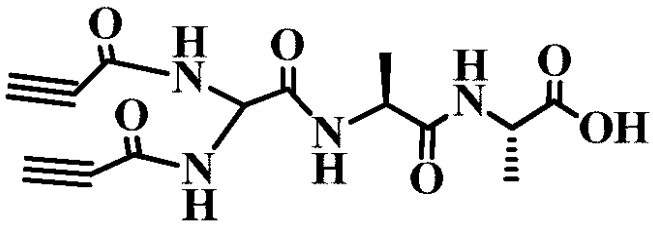
【０５１５】

２，２－ジプロピオイルアミド酢酸（２．０１ｇ、１０．３１ｍｍｏｌ）、ペンタフルオロフェノール（２．０８ｇ、１１．３０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．００ｍＬ、５．７３ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（４．０１ｇ、ｍｍｏｌ）のＣＨ２Ｃｌ２溶液（１００ｍＬ）を室温で一晩撹拌し、濃縮し、SiO_2カラムで$EtOAc/CH_2Cl_2$（１：１５～１：８）で溶出して精製し、標題化合物を得た（３．０８ｇ、収率８３％）。^1H NMR (CDCl_3) 8.10 (d, 2H), 6.61 (m, 1H), 2.67 (s, 2H). ESI MS m/z:計算値$C_{14}H_6F_5N_2O_4$[M+H]$^+$ 361.02, 測定値361.20.

【０５１６】

実施例１３７；（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（２，２－ジプロピオンアミドアセトアミド）プロパンアミド）プロパン酸（４２３）の合成

【化２１０】



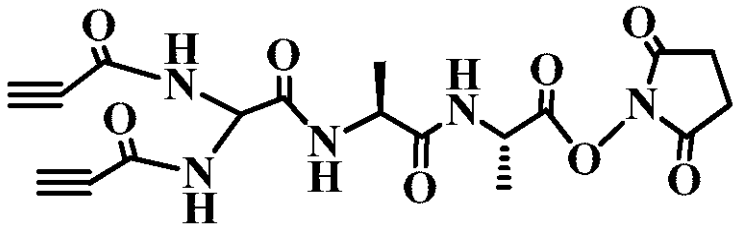
【０５１７】

ＤＭＡ（１８ｍＬ）及び５０ｍＭ NaH_2PO_4 ｐＨ７．５緩衝液（３０ｍＬ）の混合物中の（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノプロパンアミド）プロパン酸（４２２）（１．１０ｇ、６．８７ｍｍｏｌ）に、２，２－ジプロピオンアミド酢酸ペルフルオロフェニル（３．００ｇ、８．３３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１４時間撹拌し、濃縮し、０．１Ｍ ＨＣｌでｐＨ３．０に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。有機層を併せ、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮し、SiO_2カラムで$MeOH/CH_2Cl_2$（１：１０～１：５）で溶出して精製し、標題化合物を得た（１．８０ｇ、収率７８％）。ESI MS m/z:計算値$C_{14}H_{17}N_4O_6$ [M+H]$^+$337.11, 測定値337.30。

【０５１８】

実施例１３８；（Ｓ）－２，５－ジオキソピロリジン－１－イル ２－（（Ｓ）－２－（２，２－ジプロピオンアミドアセトアミド）プロパンアミド）プロパノエート（４２４）の合成

【化２１１】



【０５１９】

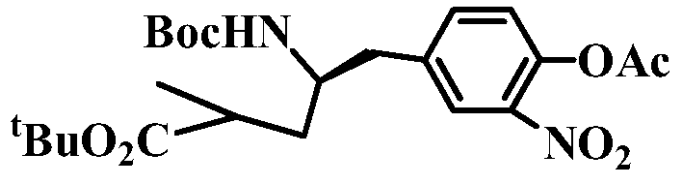
（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（２，２－ジプロピオンアミドアセトアミド）プロパンア

ミド）プロパン酸（１．０１ｇ，３．００ｍｍｏｌ）、ＮＨＳ（０．４１ｇ、３．５６ｍｍｏｌ)、ＤＩＰＥＡ（０．４０ｍＬ、２．２９ｍｍｏｌ）、及びＥＤＣ（１．５１ｇ、７．８６ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2溶液（５０ｍＬ）を室温で一晩撹拌し、濃縮し、SiO_2カラムでＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2（１：１５～１：７）で溶出させて精製し、標題化合物を得た（１．０５ｇ、収率８１％）。ESI MS m/z:計算値$C_{18}H_{20}N_5O_8$ $[M+H]^+$434.12，測定値434.40。

【０５２０】

実施例１３９；（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　５－（４－アセトキシ－３－ニトロフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタノエートの合成

【化２１２】



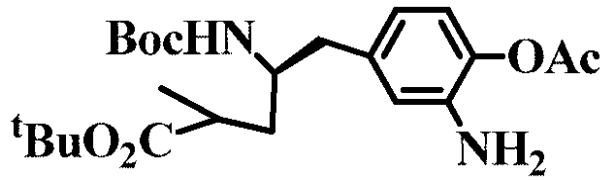
【０５２１】

０℃で、化合物（１９０）（１０７．１ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（４．０ｍＬ）に、無水酢酸（０．１１ｍＬ、１．１７ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．１６ｍＬ）を順に加えた。次いで反応物を室温に温め、１時間撹拌し、ジクロロメタンで希釈し、そして水及びブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（０～１５％　ＥＡ／ＰＥ）で精製して無色油状物（１２０．３ｍｇ、理論収率）を得た。MS ESI m/z計算値$C_{23}H_{35}N_2O_8$ $[M+H]^+$467.23，測定値467.23。

【０５２２】

実施例１４０；（４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　５－（４－アセトキシ－３－アミノフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタノエートの合成

【化２１３】



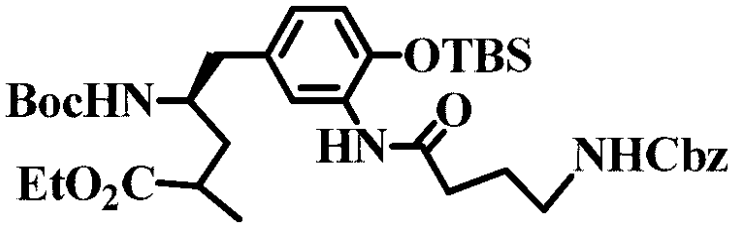
【０５２３】

フェニルニトリル（３４８）（１２０．３ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（５ｍＬ）及び酢酸（０．５ｍＬ）に溶解した。これにＰｄ／Ｃ（１０ｗｔ％、１０ｍｇ）を添加し、混合物を室温でH_2バルーン下で撹拌した。セライトパッドを通して濾過し、酢酸エチルでパッドを洗浄した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（０～２５％　ＥＡ／ＰＥ）で精製して黄色油状物を得た（１２０．９ｍｇ、理論収量）。MS ESI m/z計算値$C_{23}H_{37}N_2O_6$ $[M+H]^+$437.26，測定値437.28。

【０５２４】

実施例１４１；（４Ｒ）－エチル　５－（３－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタンアミド）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタノエートの合成

【化２１４】



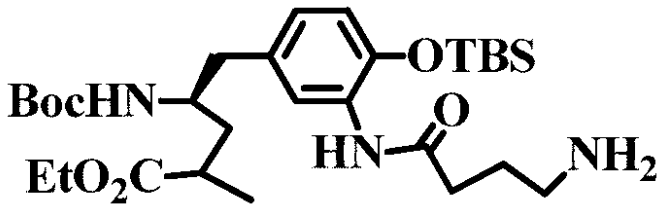
【０５２５】

２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタノエート（０．３９６ｇ、１．２ｍｍｏｌ）及び（４Ｒ）－エチル　５－（３－アミノ－４－ヒドロキシフェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタノエート（０．４４ｇ、１．２ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（１０ｍＬ）に溶解し、リン酸緩衝液（ｐＨ＝７．５、０．１Ｍ、２ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去し、残渣をSiO_2カラムクロマトグラフィーにより精製して標題化合物を得た（０．４８５ｇ、７０％）。ESI: m/z:計算値$C_{31}H_{44}N_3O_8[M+H]^+$:586.31，測定値586.31。

【０５２６】

実施例１４２；（４Ｒ）－エチル　５－（３－（４－アミノブタンアミド）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタノエートの合成

【化２１５】



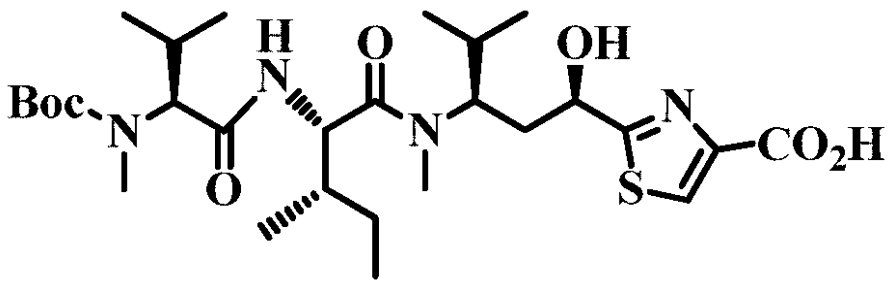
【０５２７】

（４Ｒ）－エチル　５－（３－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタンアミド）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルペンタノエートの合成（０．３５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（５ｍｌ）に溶解し、次いでＰｄ／Ｃ（１０ｗｔ％、３５ｍｇ）を加えた。反応混合物をH_2バルーン下で一晩、室温で撹拌し、次いでセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して標題化合物（０．２２ｇ、収率７９％）を得た。ESI MS m/z:計算値$C_{29}H_{52}N_3O_6Si$ $[M+H]^+$:566.35，測定値566.35。

【０５２８】

実施例１４３；２－（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｒ，１４Ｒ）－９－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１４－ヒドロキシ－６，１２－ジイソプロピル－２，２，５，１１－テトラメチル－４，７，１０－トリオキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザテトラデカン－１４－イル）チアゾール－４－カルボン酸（３８１）の合成

【化２１６】



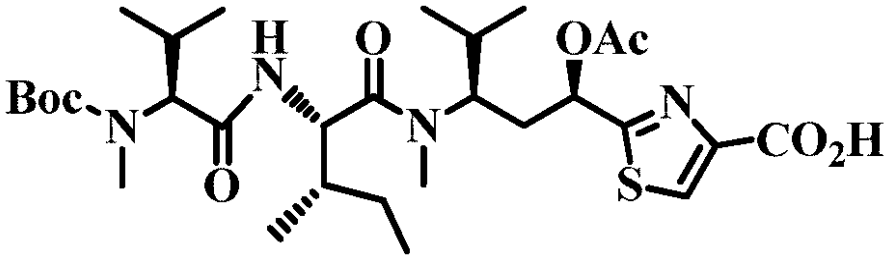
【０５２９】

Ｂｏｃ－Ｎ－Ｍｅ－Ｌ－Ｖａｌ－ＯＨ（３３ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ溶液に、ペンタフルオロフェノール（３９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びＤＣＣ（３２ｍｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、パッドをＥｔＯＡｃで洗浄しながらセライトパッドで濾過した。濾液を濃縮し、ＤＭＡ（２ｍＬ）に再溶解し、次いで２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－アミノ－Ｎ，３－ジメチルペンタンアミド）－１－ヒドロキシ－４－メチルペンチル）チアゾール－４－カルボン酸（５２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４８．５μｌ、０．２８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２４時間撹拌した後、濃縮し、次いで逆相ＨＰＬＣ（C_{18}カラム、１０～１００％　アセトニトリル／水）により精製して、標題化合物を得た（４０．２ｍｇ、収率４９％）。ESI MS m/z:計算値$C_{28}H_{49}N_4O_7S$ $[M+H]^+$: 585.32, 測定値585.32。

【０５３０】

実施例１４４；２－（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｒ，１４Ｒ）－９－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６，１２－ジ－イソプロピル－２，２，５，１１－テトラメチル－４，７，１０，１６－テトラオキソ－３，１５－ジオキサ－５，８，１１－トリアザヘプタデカン－１４－イル）チアゾール－４－カルボン酸の合成

【化２１７】



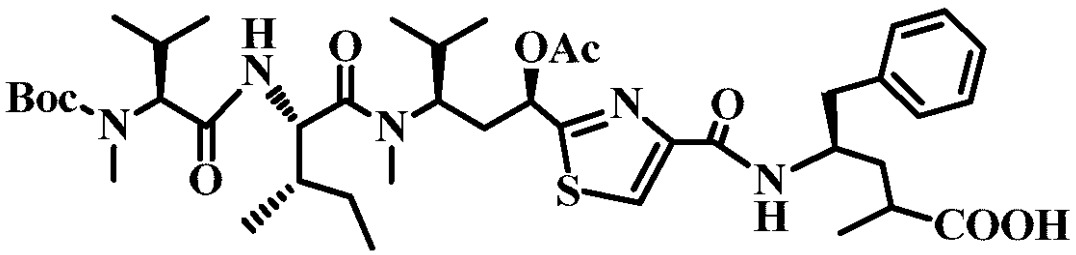
【０５３１】

２－（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｒ，１４Ｒ）－９－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１４－ヒドロキシ－６，１２－ジイソプロピル－２，２，５，１１－テトラメチル－４，７，１０－トリオキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザテトラデカン－１４－イル）チアゾール－４－カルボン酸（４０ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）をピリジン（８ｍＬ）に溶解し、これに０℃で無水酢酸（２０．４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温に温めて一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をＤＣＭ／ＭｅＯＨの勾配を用いるSiO_2カラムクロマトグラフィーにより精製して標題化合物を得た（４８．１ｍｇ、収率約１００％）。ESI MS m/z:計算値$C_{30}H_{51}N_4O_8S$ $[M+H]^+$627.33, 測定値627.33。

【０５３２】

実施例１４５；（４Ｒ）－４－（２－（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｒ，１４Ｒ）－９－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６，１２－ジイソプロピル－２，２，５，１１－テトラメチル－４，７，１０，１６－テトラオキソ－３，１５－ジオキサ－５，８，１１－トリアザヘプタデカン－１４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド）－２－メチル－５－フェニルペンタン酸の合成

【化２１８】



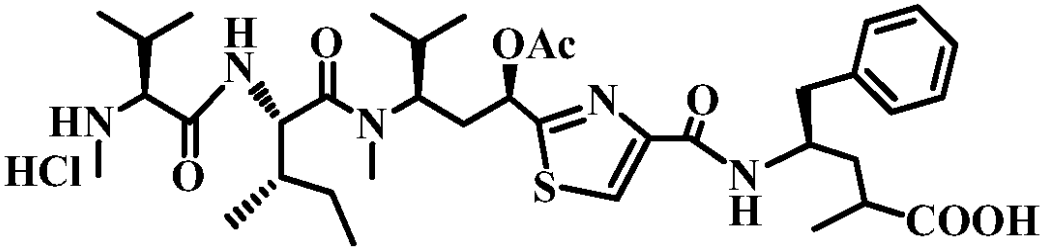
【０５３３】

２－（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｒ，１４Ｒ）－９－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６，１２－ジ－イソプロピル－２，２，５，１１－テトラメチル－４，７，１０，１６－テトラオキソ－３，１５－ジオキサ－５，８，１１－トリアザヘプタデカン－１４－イル）チアゾール－４－カルボン酸（４８．１ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ溶液に、ペンタフルオロフェノール（２１．２ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）及びＤＣＣ（１７．４ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間攪拌した後、パッドをＥｔＯＡｃで洗浄しながらセライトパッドで濾過した。濾液を濃縮し、ＤＭＡ（４ｍＬ）に再溶解し、次いで（４Ｒ）－４－アミノ－２－メチル－５－フェニルペンタン酸（２０．７ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２６．８μｌ、０．１５４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２４時間撹拌し、次いで濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（C_{18}カラム、１０～１００％　アセトニトリル／水）により精製して、標題化合物を得た（６３ｍｇ、収率約１００％）。ESI MS m/z:計算値$C_{42}H_{66}N_5O_9S$ $[M+H]^+$816.45，測定値816.45。

【０５３４】

実施例１４６；（４Ｒ）－４－（２－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｒ，１１Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－３，９－ジイソプロピル－８－メチル－４，７，１３－トリオキソ－１２－オキサ－２，５，８－トリアザテトラデカン－１１－イル）チアゾール－４－カルボキサミド）－２－メチル－５－フェニルペンタン酸塩酸塩（４７４）の合成

【化２１９】



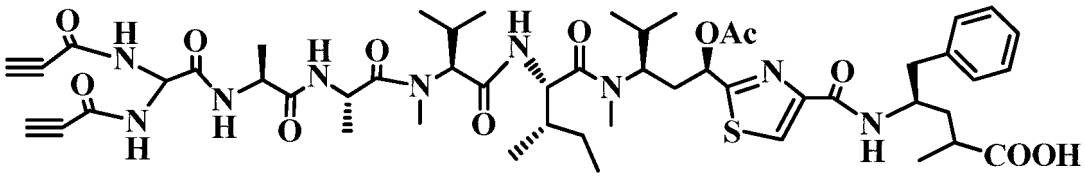
【０５３５】

（４Ｒ）－４－（２－（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｒ，１４Ｒ）－９－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６，１２－ジイソプロピル－２，２，５，１１－テトラメチル－４，７，１０，１６－テトラオキソ－３，１５－ジオキサ－５，８，１１－トリアザヘプタデカン－１４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド）－２－メチル－５－フェニルペンタン酸（６０ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（３ｍＬ）及び塩化水素（０．８ｍＬ、１２Ｍ）。混合物を３０分間撹拌し、トルエン（５ｍＬ）及びジオキサン（５ｍＬ）で希釈した。混合物を蒸発させ、ジオキサン（５ｍＬ）及びトルエン（５ｍＬ）と共蒸発させて乾固することにより、粗製の標題化合物を得て（５７．１ｍｇ、収率１０３％）、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ESI MS m/z:計算値$C_{37}H_{58}N_5O_7S$ $[M+H]^+$716.40，測定値716.60。

【０５３６】

実施例１４７；（４Ｒ）－４－（２－（（４Ｒ，６Ｒ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｓ）－９－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６，１２－ジイソプロピル－７，１３，１５，１８－テトラメチル－２，８，１１，１４，１７，２０，２３－ヘプタオキソ－２１－プロピオアミド－３－オキサ－７，１０，１３，１６，１９，２２－ヘキサアザペンタコン－２４－イン－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド）－２－メチル－５－フェニルペンタン酸（４７５）の合成

【化２２０】



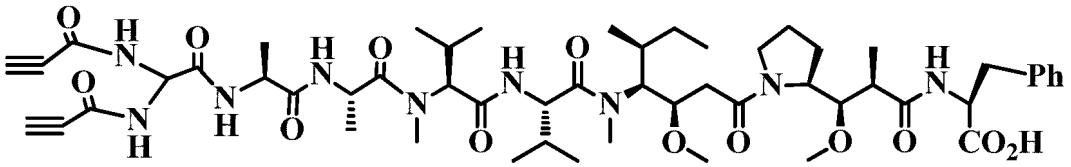
【０５３７】

ＤＭＡ（２ｍＬ）及び０．１Ｍ Na_2HPO_4、ｐＨ８．０（１ｍＬ）の混合物中の化合物（４７４）（２５ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）に、３時間で３回に分けて化合物（４２４）（２３．１ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）を加え、次いで混合物を更に１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（２００（Ｌ）ｍｍ×１０（ｄ）ｍｍ、C_{18}カラム、４０分で１０－１００％アセトニトリル／水、ｖ＝８ｍＬ／分）で精製して、標題化合物を得た（３０．０ｍｇ、収率８５％）。ESI MS m/z:計算値$C_{51}H_{71}N_9O_{12}S$ $[M+H]^+$1034.49，測定値1034.90。

【０５３８】

実施例１４８；（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（（８Ｓ，１１Ｓ，１４Ｓ，１７Ｓ，２０Ｓ，２１Ｒ）－２０－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１４，１７－ジイソプロピル－２１－メトキシ－８，１１，１３，１９－テトラメチル－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキソ－５－プロピオルアミド－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサアザトリコロス－１－イン－２３－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸（４７７）の合成

【化２２１】



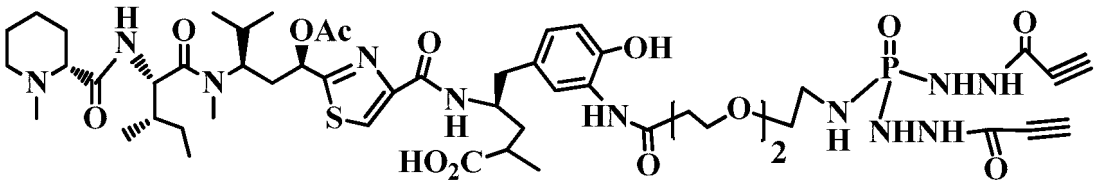
【０５３９】

ＤＭＡ（２ｍＬ）及び０．１Ｍ Na_2HPO_4、ｐＨ８．０（１ｍＬ）の混合物中の化合物（３５６）（２０ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）に、３時間で３回に分けて化合物（４２４）（２０．１ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を加え、次いで混合物を更に１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（２００（Ｌ）ｍｍ×１０（ｄ）ｍｍ、C_{18}カラム、４０分で１０－１００％アセトニトリル／水、ｖ＝８ｍＬ／分）で精製して、標題化合物を得た（２２．１ｍｇ、収率７８％）。ESI MS m/z:計算値$C_{53}H_{80}N_9O_{13}$ $[M+H]^+$1050.58，測定値1050.96。

【０５４０】

実施例１４９；（４Ｒ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－１－アセトキシ－３－（（２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－２－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－２－カルボキサミド）ペンタンアミド）－４－（メチルペンチル）チアゾール－４－カルボキサミド）－５－（４－ヒドロキシ－３－（３－（２－（２－（（ビス（２－プロピオロイルヒドラジニル））アミノ）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）フェニル）－２－メチルペンタン酸（４８０）の合成

【化２２２】



【０５４１】

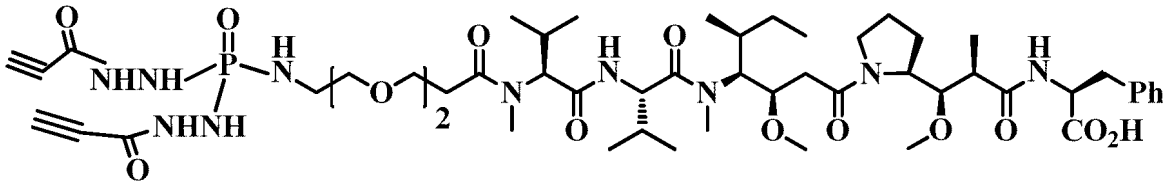
０℃で、ＴＨＦ（５ｍＬ）及びＤＩＰＥＡ（１０μｌ、０．０５７ｍｍｏｌ）の混合物中の化合物（８９）のＨＣｌ塩（１６．１ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）に、$POCl_3$（１０．１ｍｇ、０．０６６５ｍｍｏｌ）を加えた。０℃で２０分間攪拌した後、混合物を室温まで温め、更に４時間攪拌し続けた。次いで混合物に化合物（３３６）（６０ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２０μｌ、０．１１４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を５０℃で一晩撹拌し、濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（２００（Ｌ）ｍｍ×１０（ｄ）ｍｍ、C_{18}カラム、４０分で１０－１００％アセトニトリル／水、ｖ＝８ｍＬ／分）で精製し、標題化合物を得た（２３．１ｍｇ、収率３２％）。ESI MS m/z:計算値$C_{51}H_{76}N_{11}O_{14}PS$

[M+H]$^+$1130.50，測定値1131.20。

【０５４２】

実施例１５０；（２Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（２Ｓ）－１－（（１１Ｓ，１４Ｓ，１７Ｓ，１８Ｒ）－１７－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１１，１４－ジイソプロピル）－１８－メトキシ－１０，１６－ジメチル－９，１２，１５－トリオキソ－１－（（ビス（２－プロピオロイルヒドラジニル）ホスホリル）アミノ）－３，６－ジオキサ－１０，１３，１６－トリアザイコサン－２０－オイル）ピロリジン－２－イル）－３－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）－３－フェニルプロパン酸（４８２）の合成

【化２２３】



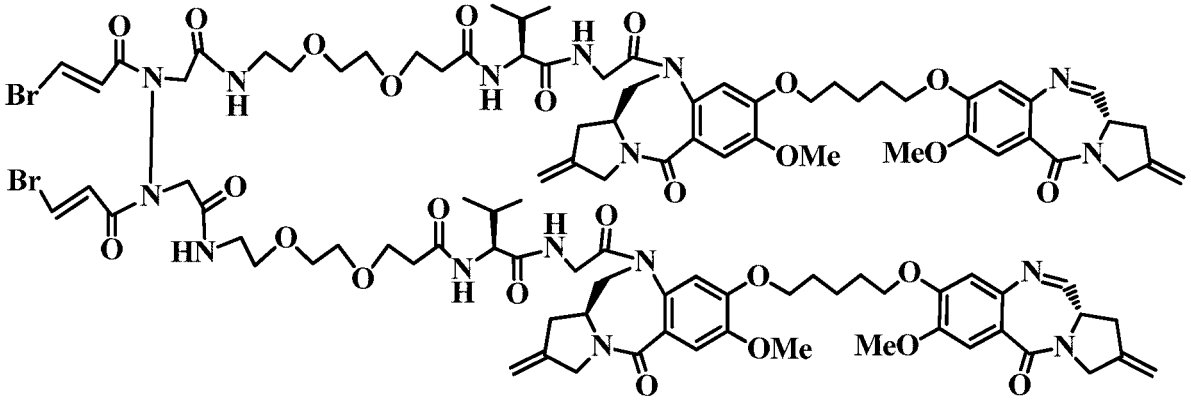
【０５４３】

０℃で、ＴＨＦ（５ｍＬ）及びＤＩＰＥＡ（１０μｌ、０．０５７ｍｍｏｌ）の混合物中の化合物（８９）のＨＣｌ塩（１６．１ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）に、$POCl_3$（１０．１ｍｇ、０．０６６５ｍｍｏｌ）を加えた。０℃で２０分間攪拌した後、混合物を室温まで温め、更に４時間攪拌し続けた。次いで混合物に化合物（３５８）（６０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２０μｌ、０．１１４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を５０℃で一晩撹拌し、濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（２００（Ｌ）ｍｍ×１０（ｄ）ｍｍ、C_{18}カラム、４０分で１０－１００％アセトニトリル／水、ｖ＝８ｍＬ／分）で精製し、標題化合物を得た（２５．６ｍｇ、収率３４％）。ESI MS m/z:計算値$C_{52}H_{84}N_{10}O_{14}P$ [M+H]$^+$1103.58，測定値1104.10。

【０５４４】

実施例１５１；（２Ｓ，２’Ｓ）－２，２’－（（１３，１４－ビス（（Ｅ）－３－ブロモアクリロイル）－１１，１６－ジオキソ－４，７，２０，２３－テトラオキサ－１０，１３，１４，１７－テトラアザヘキサコサン－１，２６－ジオイル）ビス（アザンジイル））ビス（Ｎ－（２－（（Ｓ）－７－メトキシ－８－（（５－（（（Ｓ）－７－メトキシ－２－メチレン－５－オキソ－２，３，５，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ－［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－８－イル）オキシ）ペンチル）オキシ）－２－メチレン－５－オキソ－２，３，１１，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ－［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－１０（５Ｈ）－イル）－２－オキソエチル）－３－メチルブタンアミド）（４９７）の合成

【化２２４】



【０５４５】

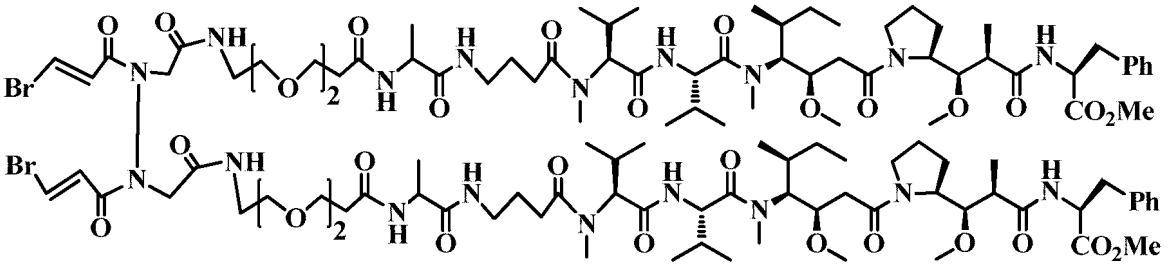
ＤＭＡ（２ｍｌ）中の化合物（３５２）（２５．１ｍｇ、０．０２７８ｍｍｏｌ）、化合物（３６）（１１．５０ｍｇ、０．０２７９ｍｍｏｌ）、及びＥＤＣ（１５ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）を一晩撹拌し、濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（２００（Ｌ）ｍｍ×１０（ｄ）

ｍｍ、C_{18}カラム、４０分で１０～１００％アセトニトリル／水、ｖ＝８ｍｌ／分）で精製し、標題化合物を得た（２３．８ｍｇ、収率３９％）。QTOF ESI MS m/z:計算値$C_{104}H_{133}Br_2N_{16}O_{26}[M+H]^+$ 2179.79, 測定値2180.50 $[M+H]^+$, 219780 $[M+H_2O+H]^+$, 2215.81 $[M+2H_2O+H]_+$。

【０５４６】

実施例１５２；化合物（４９９）の合成。

【化２２５】



【０５４７】

化合物（２５９）（２６．１ｍｇ、０．０２４６ｍｍｏｌ)、化合物（３６）（１０．２０ｍｇ、０．０２４７ｍｍｏｌ）、及びＥＤＣ（１５ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（２ｍＬ）を一晩撹拌し、濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（２００（Ｌ）×１０（ｄ）ｍｍ、C_{18}カラム、４０分で１０～１００％アセトニトリル／水、ｖ＝８ｍｌ／分）で精製し、標題化合物を得た（２７．６ｍｇ、収率４５％）。QTOF ESI MS m/z：計算値$C_{118}H_{190}Br_2N_{18}O_{30}[M+H]^+$ 2498.23, 測定値2499.50 $[M+H]^+$。

【０５４８】

実施例１５３；共役体（２３２）、（２３４）、（２３８）、（２６１）、（３０７）、（３２６）、（３３９）、（３４４）、又は（３６０）の調製

【０５４９】

実施例１２５に記載の化合物（３５３）からの共役体（３５４）の調製と同様の方法により、それぞれ化合物（２３１）、（２３３）、（２３７）、（２６０）、（３０６）、（３２５）、（３３８）、（３４３）、又は（３５９）から、共役体（２３２）、（２３４）、（２３８）、（２６１）、（３０７）、（３２６）、（３３９）、（３４４）、又は（３６０）を調製した。

【０５５０】

実施例１５４；共役体（２３５）、（２３９）、（３０７）、（３２７）、（３３９）、（３４５）、（３５５）、（３６１）、（４７６）、（４７８）、（４８１）、（４８３）、（４９８）、又は（５００）の一般的な調製方法

【０５５１】

ｐＨ６．０～８．０で１０ｍｇ／ｍｌハーセプチンの２．０ｍＬの混合物に、１００ｍＭ NaH_2PO_4のＰＢＳ緩衝液０．７０～２．０ｍＬ、ｐＨ６．５～７．５の緩衝液、ＴＣＥＰ（１４～３５μｌ、水中２０ｍＭ）、及び化合物（２３１）、（２３３）、（２３７）、（３０６）、（３２５）、（３４３）、（３５３）、（３５９）、（４７５）、（４７７）、（４８０）、（４８２）、（４９７）、又は（４９９）（１４～２８μｌ、ＤＭＡ中２０ｍＭ、（化合物（４９７）及び（４９８）は１４～１８μｌ）をそれぞれ添加した。この混合物を室温で４～１８時間インキュベートし、次いでＤＨＡＡ（１３５μｌ、５０ｍＭ）を添加した。室温で一晩連続インキュベートした後、Ｇ－２５カラムで１００ｍＭ NaH_2PO_4、５０ｍＭ ＮａＣｌ緩衝液（ｐＨ６．０～７．５）により溶出させて混合物を精製し、１３．４～１５．８ｍｌの緩衝液中で１２．８ｍｇ～１８．１ｍｇの共役体化合物（２３５）、（２３９）、（３０７）、（３２７）、（３３９）、（３４５）、（３５５）、（３６１）、（４７６）、（４７８）、（４８１）、（４８３）、（４９８）、又は（５００）を得た（収率６０％～９１％）。薬剤／抗体比（ＤＡＲ）は、ＵＰＬＣ－ＱＴＯＦ質量スペクトルにより決定され、共役体（２３５）、（２３９

）、（３０７）、（３２７）、（３３９）、（３４５）、（３５５）、（３６１）、（４７６）、（４７８）、（４８１）、又は（４８３）では２．１～４．２であり、共役体（４９８）又は（５００）では２．６～５．３であった。ＳＥＣ　ＨＰＬＣ（東ソーバイオサイエンス、Ｔｓｋｇｅｌ　Ｇ３０００ＳＷ、７．８ｍｍＩＤ×３０ｃｍ、０．５ｍｌ／ｍｉｎ、１００ｍｉｎ）により、それらは９５～９９％モノマーであり、ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルで単一のバンドが測定された。

【０５５２】

実施例１５５：Ｔ－ＤＭ１と比較した共役体（２３２）、（２３４）、（２３５）、（２３８）、（２３９）、（２６１）、（３０７）、（３０８）、（３２６）、（３２７）、（３３９）、（３４４）、（３４５）、（３５４）、（３５５）、（３６０）、（３６１）、（４７６）、（４７８）、（４８１）、（４８３）、（４９８）、又は（５００）のインビトロ細胞毒性評価

【０５５３】

細胞毒性アッセイのため細胞株として、ヒト胃癌細胞株 ＮＣＩ－Ｎ７８を使用した。細胞を１０％ＦＢＳ含有ＲＰＭＩ－１６４０で培養した。アッセイを実行するために、細胞（１８０μｌ、６０００細胞）を９６ウェルプレートの各ウェルにそれぞれ加え、３７℃、５％CO_2で２４時間インキュベートした。次いで、適切な細胞培養培地（総量、０．２ｍＬ）中で、細胞を種々の濃度の試験用化合物（２０μｌ）で処理した。コントロールウェルは、細胞と培地を含むが、試験化合物を欠いている。プレートを３７℃、５％CO_2で１２０時間インキュベートした。次いでＭＴＴ（５ｍｇ／ｍｌ）をウェル（２０μｌ）に添加し、プレートを３７℃で１．５時間インキュベートした。その後、培地を注意深く除去し、ＤＭＳＯ（１８０μｌ）を加えた。１５分間振とうした後、６２０ｎｍの基準フィルタを用いて４９０ｎｍと５７０ｎｍで吸光度を測定した。阻害率％は次の式に従って計算された：阻害率％＝［１－（分析値－ブランク）／（コントロール－ブランク）］×１００

【０５５４】

IC_{50}の細胞毒性結果：

【表１】

	DAR（薬物比率）	N87 細胞 (Ag+) IC50 (nM)
共役体 **232**	3.1	0.112 nM
共役体 **234**	2.3	0.17 nM
共役体 **235**	4.1	0.014 nM
共役体 **238**	2.2	33.83 nM
共役体 **239**	3.8	2.31 nM
共役体 **261**	2.6	1.36 nM
共役体 **307**	3.8	0.83 nM
共役体 **308**	3.8	0.31 nM
共役体 **326**	3.6	0.16 nM
共役体 **327**	3.2	0.65 nM
共役体 **339**	5.2	0.0013 nM
共役体 **344**	4.8	0.0012 nM
共役体 **345**	5.9	0.0013 nM
共役体 **354**	5.2	0.00082 nM
共役体 **355**	6.2	0.00012 nM
共役体 **360**	4.8	0.0016 nM
共役体 **361**	6.1	0.00041 nM
共役体 **476**	3.9	0.0123 nM
共役体 **478**	3.8	0.0081 nM
共役体 **481**	3.8	0.0132 nM
共役体 **483**	3.8	0.043 nM
共役体 **498**	5.6	0.00012 nM
共役体 **500**	5.6	0.00036 nM
T-DM1	3.5	0.152 nM

【０５５５】

実施例１５６；インビボでの抗腫瘍活性（ＮＣＩ－Ｎ８７異種移植片腫瘍を有するＢＡＬＢ／ｃヌードマウス）

【０５５６】

Ｔ－ＤＭ１と共役体（２３２）、（３０８）、（３２７）、（３３９）、（４７６）、（４８３）、及び（５００）のインビボ有効性を、ヒト胃癌Ｎ－８７細胞株腫瘍異種移植モデルにおいて評価した。５週齢の雌ＢＡＬＢ／ｃヌードマウス（５４匹）に、０．１ｍＬの無血清培地中のＮ－８７癌腫細胞（５×１０^{6}細胞／マウス）を右肩下の領域に皮下接種した。腫瘍を８日間、１３５ｍｍ^{3}の平均サイズまで増殖させた。次いで、動物を無作為に９群に分けた（群あたり６匹の動物）。第１群のマウスは対照群として、リン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）ビヒクルで処理した。６つの群は、静脈内投与された５ｍｇ／ｋｇの用量で、それぞれ共役体（２３２）、（３０８）、（３２７）、（４７６）、及び（４８３）、並びにＴ－ＤＭ１で処置した。残りの２つの群は、静脈内投与された４ｍｇ／ｋｇの用量で、それぞれ共役体（３３９）及び（５００）で処置した。腫瘍の三次元を４日ごとに測定し、腫瘍容積を式：腫瘍体積＝１／２（長さ×幅×高さ）を用いて計算した。動物の体重も同時に測定した。以下の基準の１つに該当する場合、マウスを屠殺した：（１）前処理重量から２０％以上の体重減少、（２）２０００ｍｍ^{3}より大きい腫瘍体積、（

３）食物及び水に到達するにはあまりにも元気がない、又は（４）皮膚壊死。腫瘍が触診できなかった場合、マウスは腫瘍がないと判断した。

【０５５７】

結果を図４５にプロットした。８つの共役体は全て、動物体重の減少を引き起こさなかった。対照群の動物は、５６日目に２２００ｍｍ^{3}を超える腫瘍容積のために屠殺され、それらはあまりにも元気がなかった。ここで試験した７個の共役体は、Ｔ－ＤＭ１よりも優れた抗腫瘍活性を示した。化合物（４７６）、（４８３）、（３３９）、及び（５００）群の６／６動物は全て、１４日目から５２日目に腫瘍を全く測定できなかった。対照的に、５ｍｇ／ｋｇの用量でのＴ－ＤＭ１は、腫瘍を根絶することができず、腫瘍増殖を３１日間のみ阻害した。共役体化合物（２３２）、（３０８）、及び（３２７）は、５ｍｇ／ｋｇの用量で腫瘍を完全に根絶しなかった。腫瘍増殖の抑制は以下の通りである：

【０５５８】

【表２】

共役する	腫瘍増殖遅延
T-DM1	31 日
308	39 日
327	46 日
232	52 日
476	65 日
483	66 日
339	66 日
500	67 日

【図１】

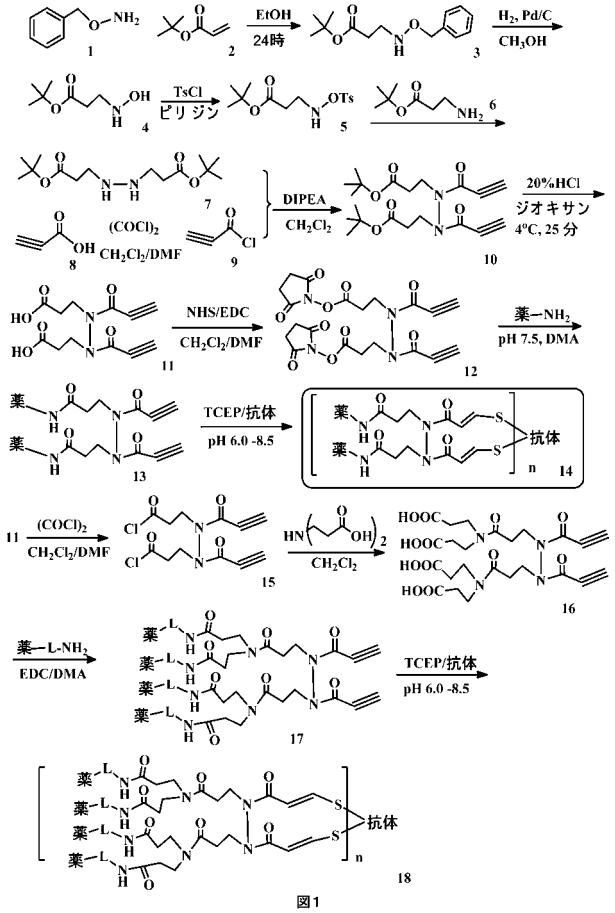


図1

【図２】

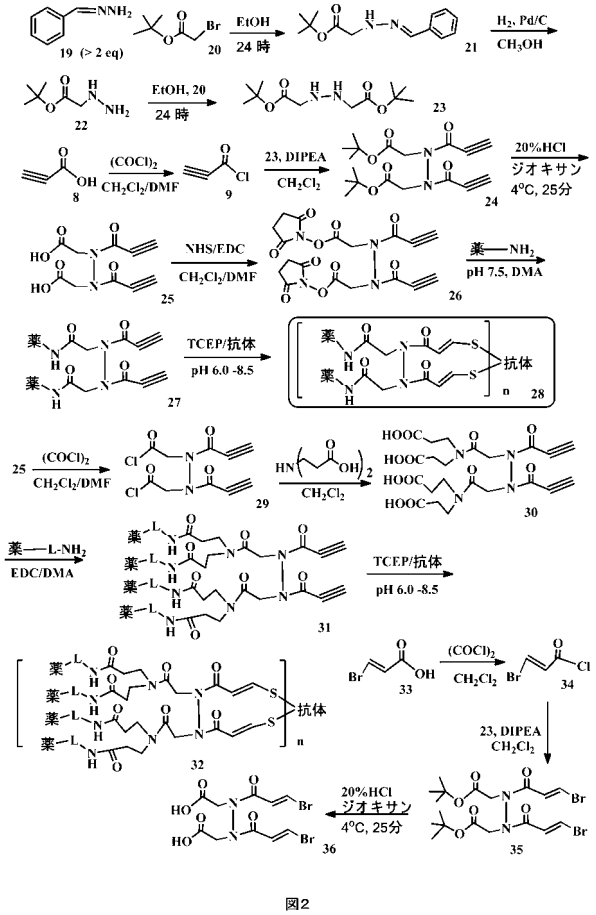


図2

【図３】

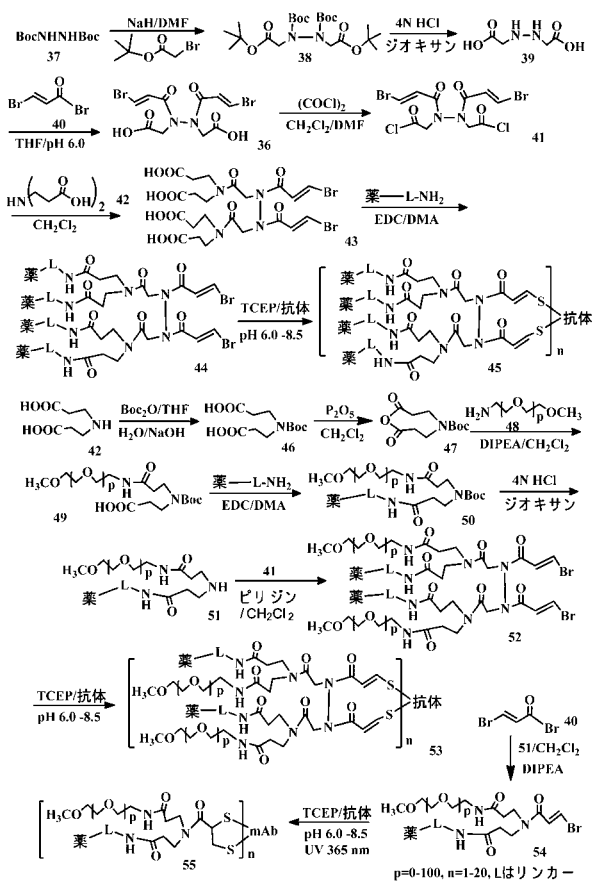


図3

【図４】

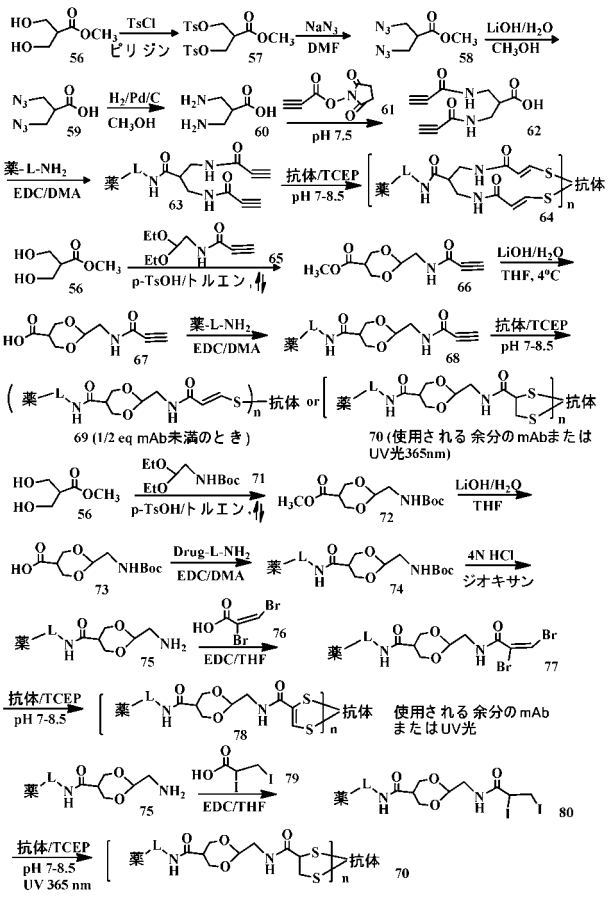


図4

【図５】

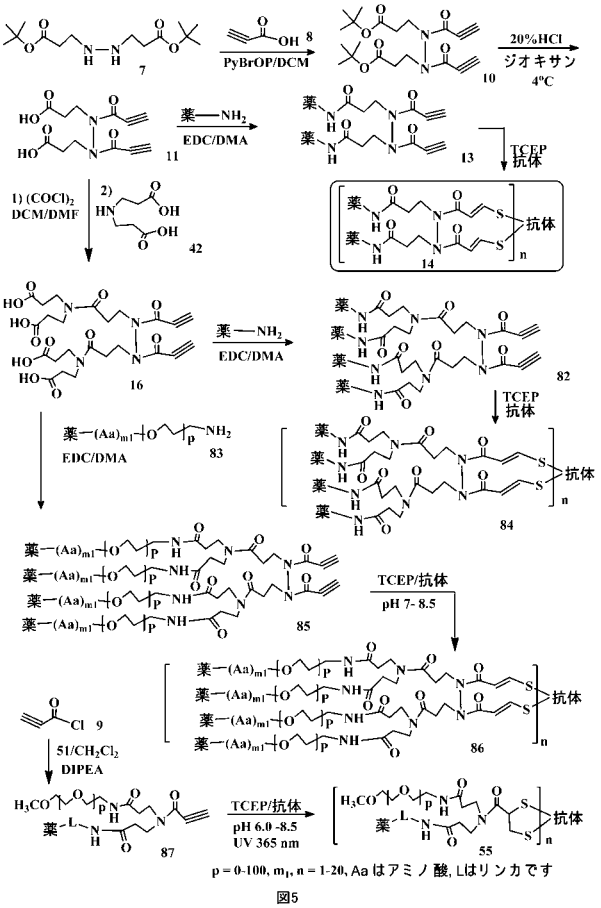


図5

【図６】

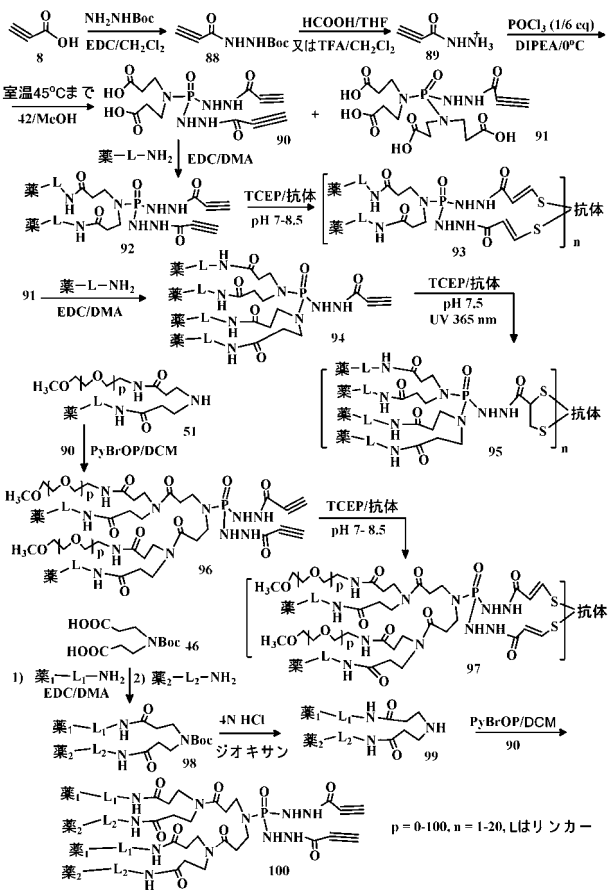


図6

【図７】

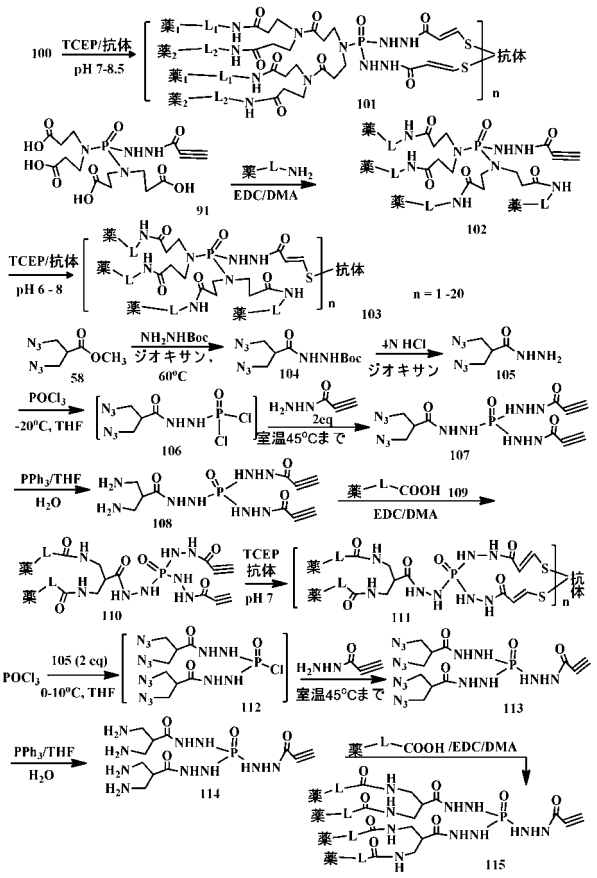


図7

【図８】

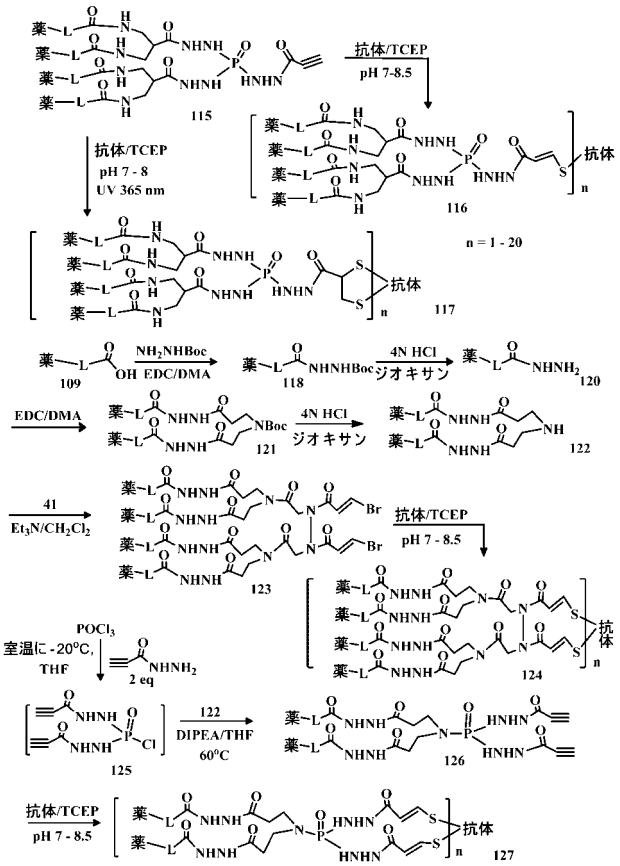


図8

【図９】

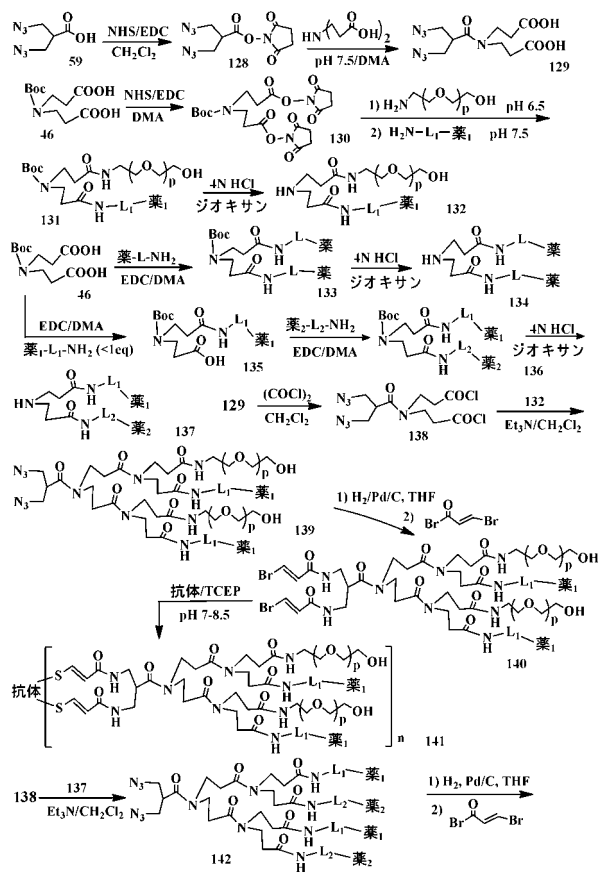


図9

【図１０】

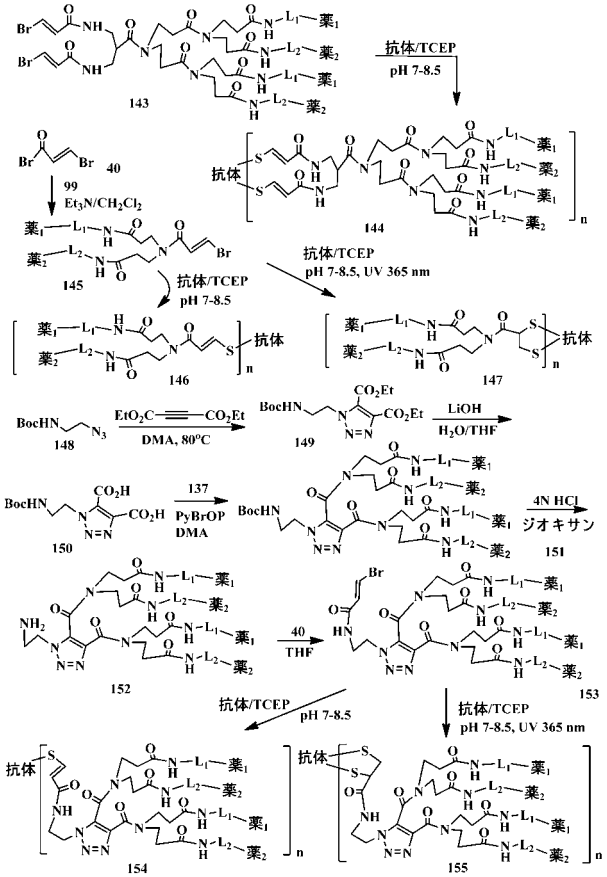


図10

【図１１】

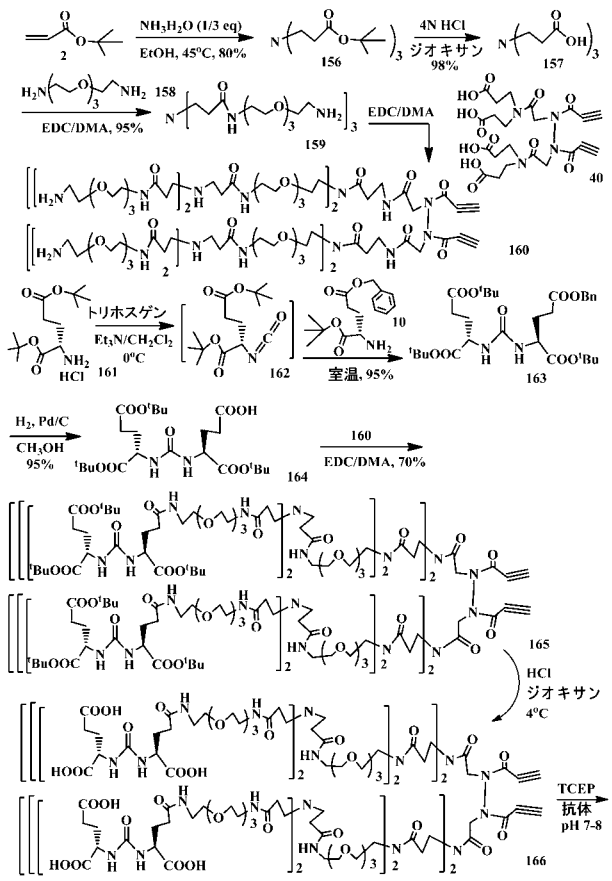


図11

【図１２】

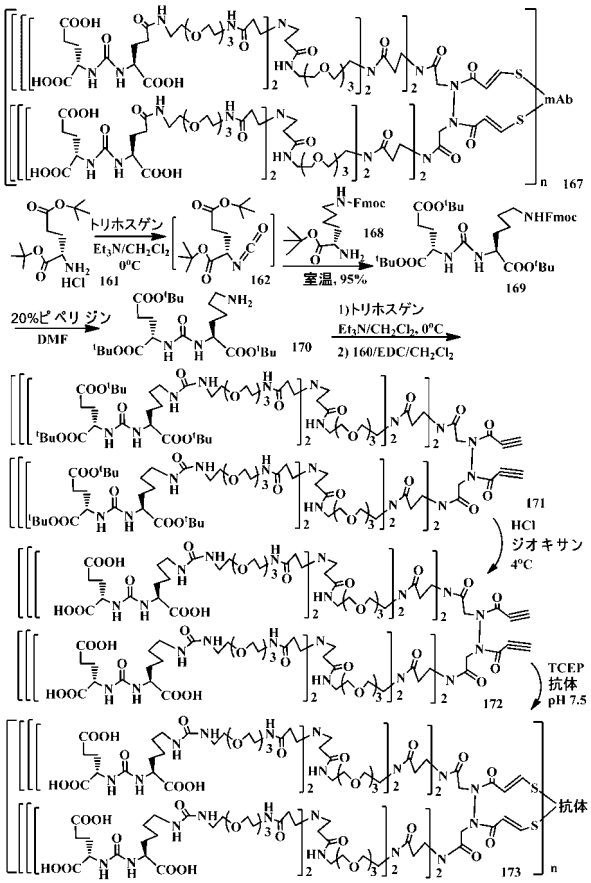


図12

【図１３】

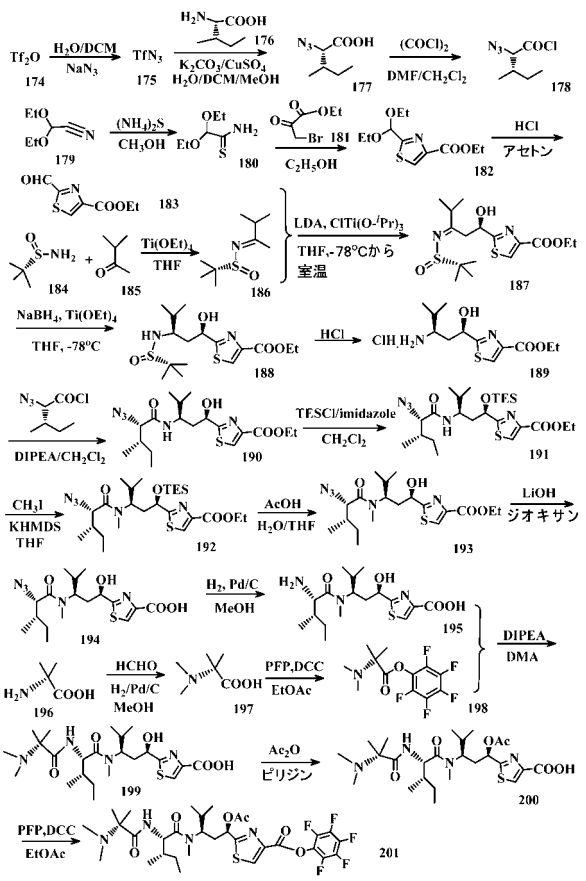


図13

【図１４】

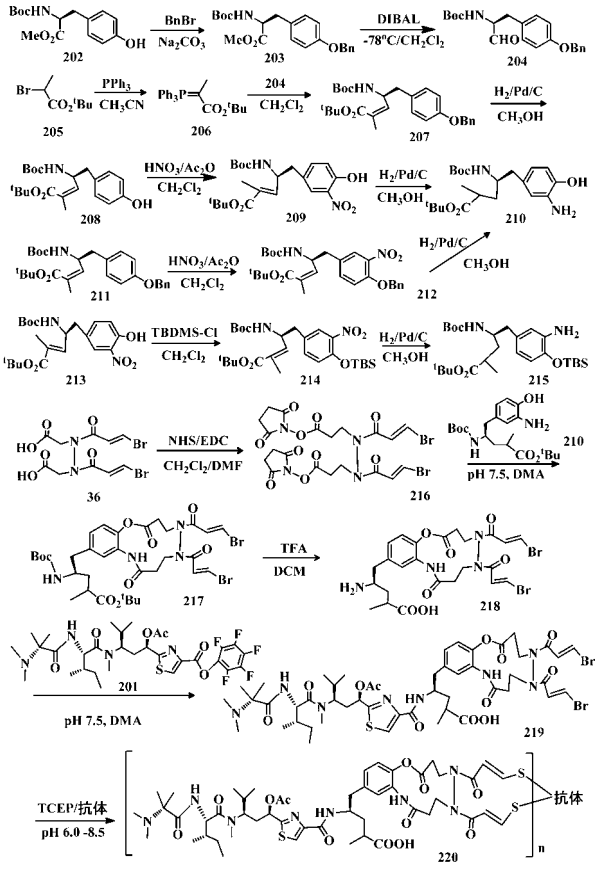


図14

【図１５】

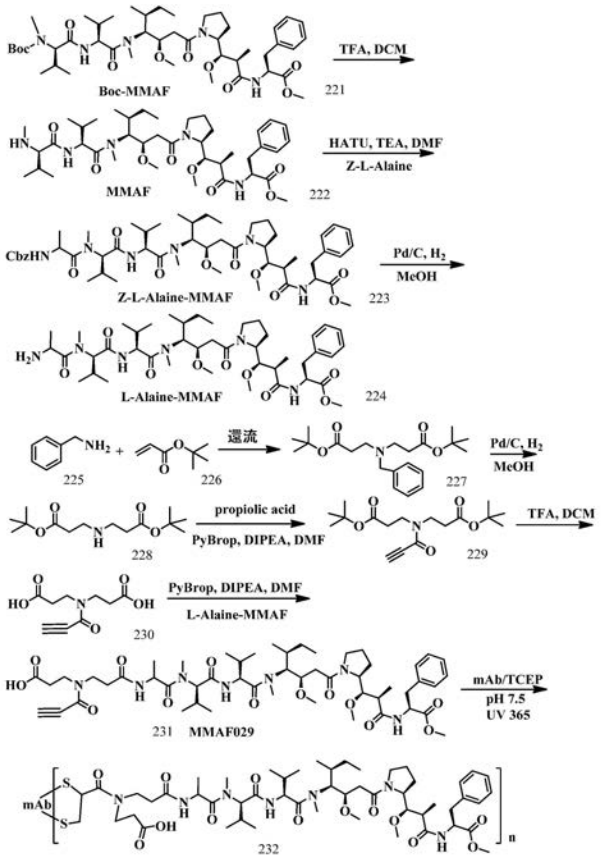


図15

【図１６】

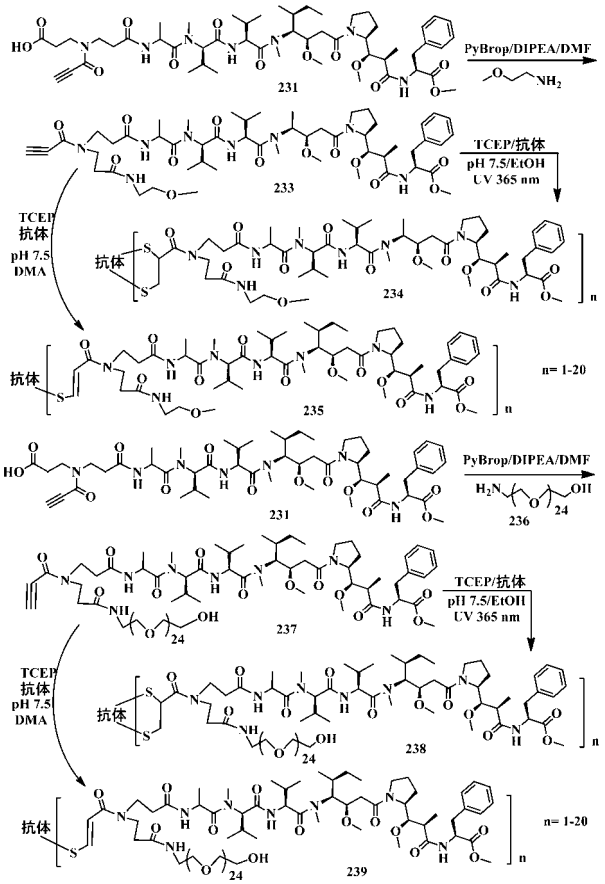


図16

【図１７】

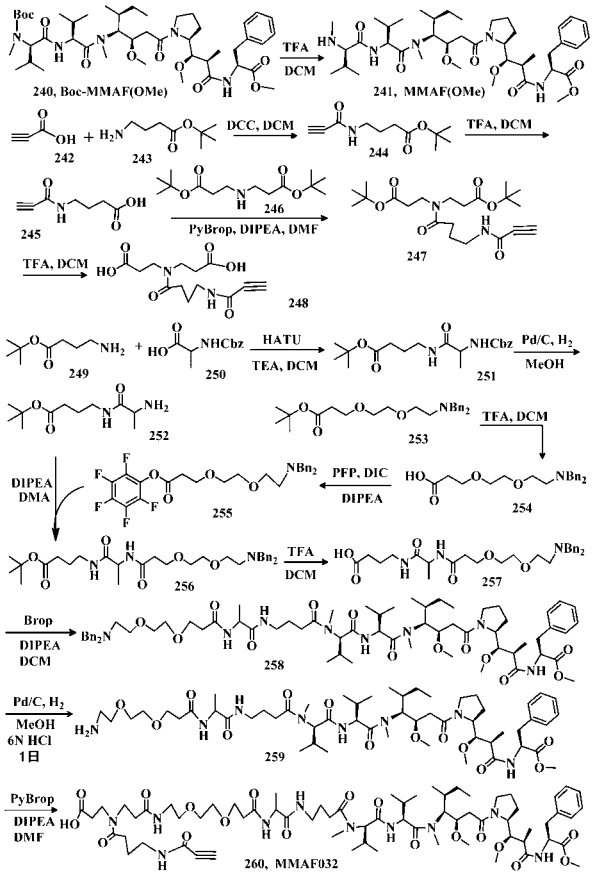


図17

【図１８】

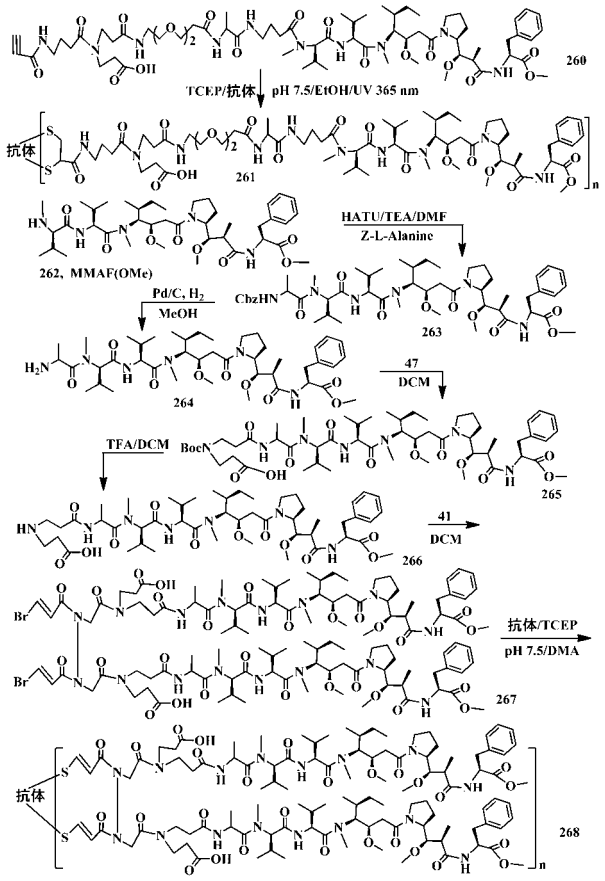


図18

【図１９】

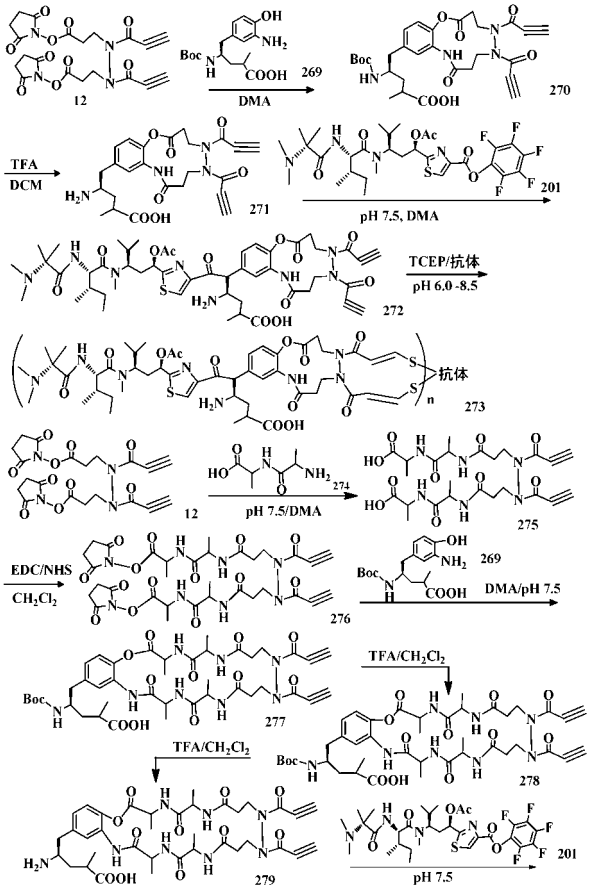


図19

【図２０】

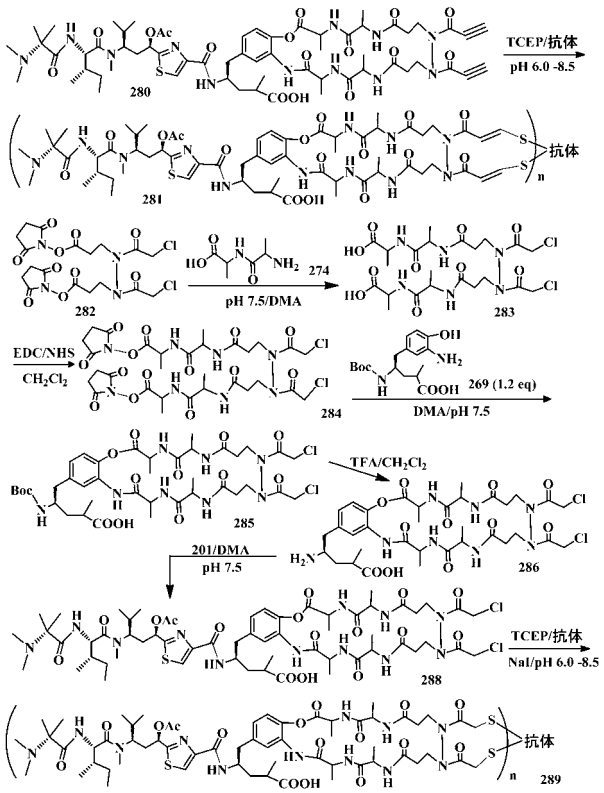


図20

【図２１】

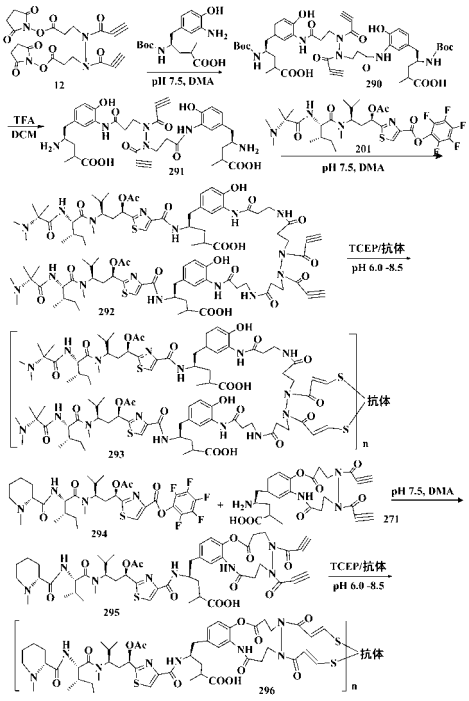


図21

【図２２】

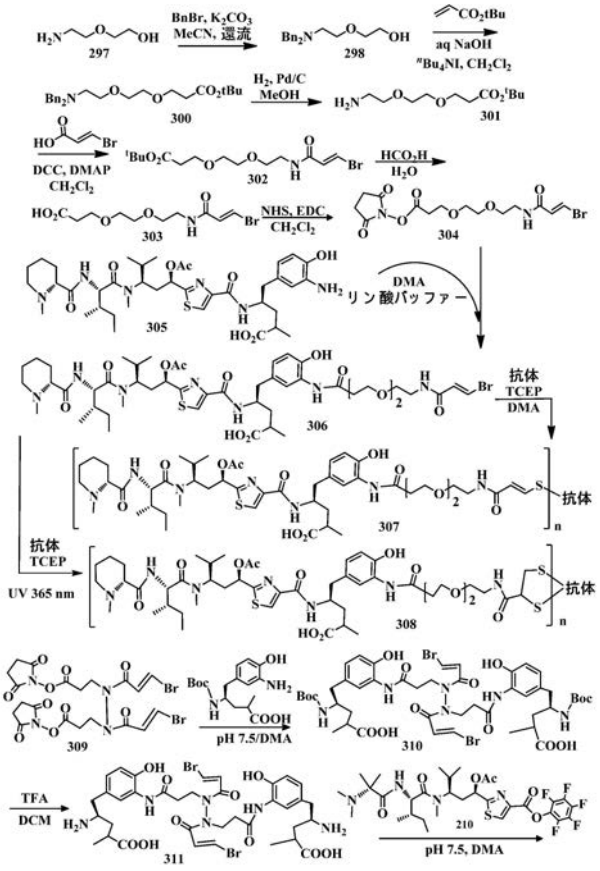


図22

【図２３】

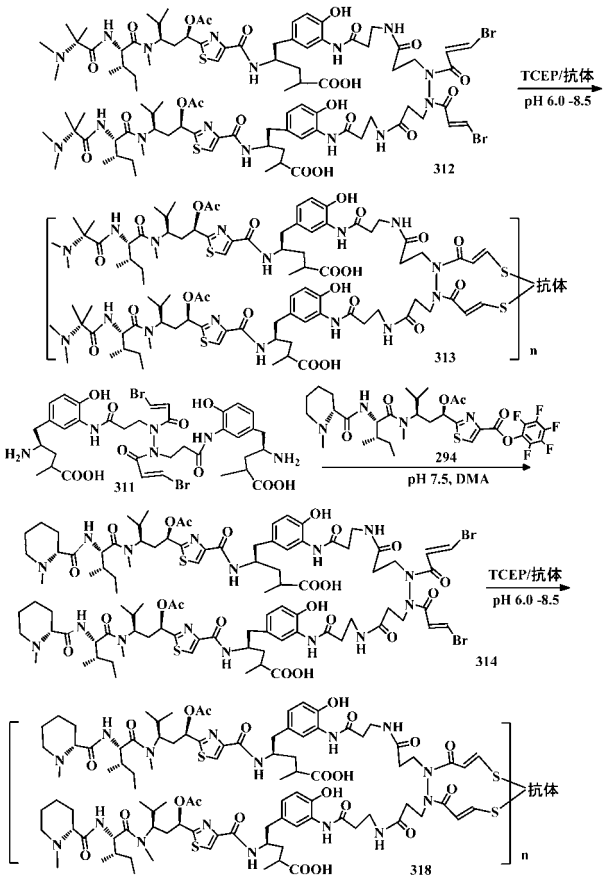


図23

【図２４】

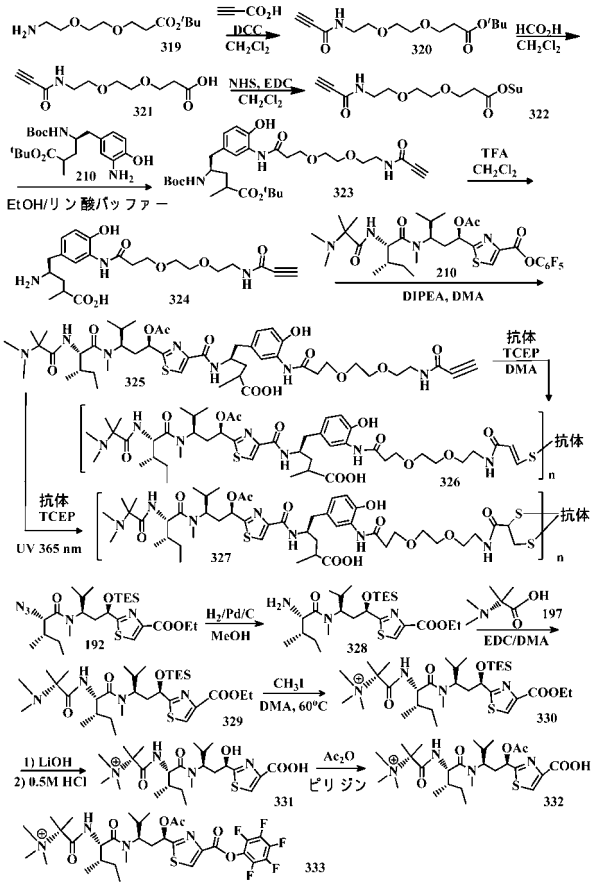


図24

【図２５】

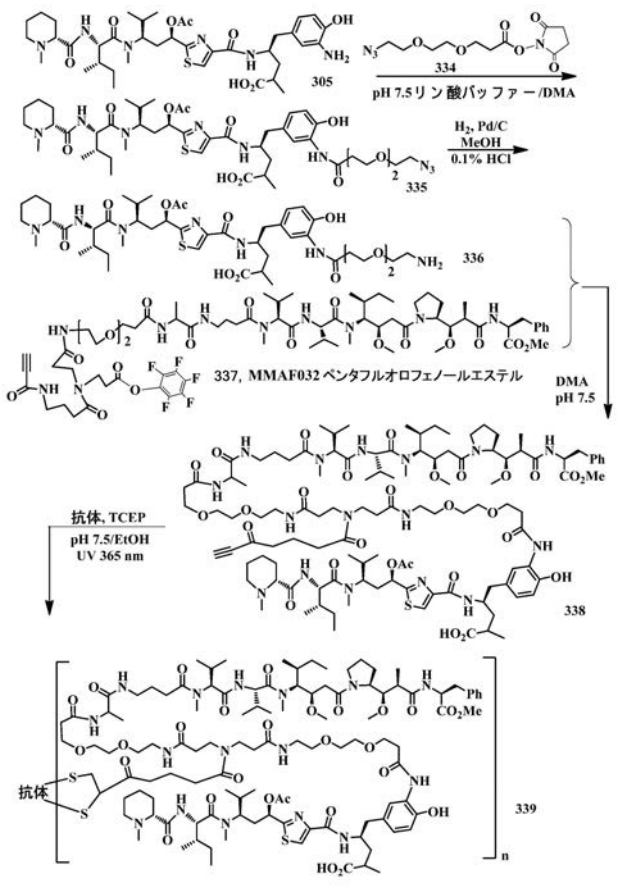


図25

【図２６】

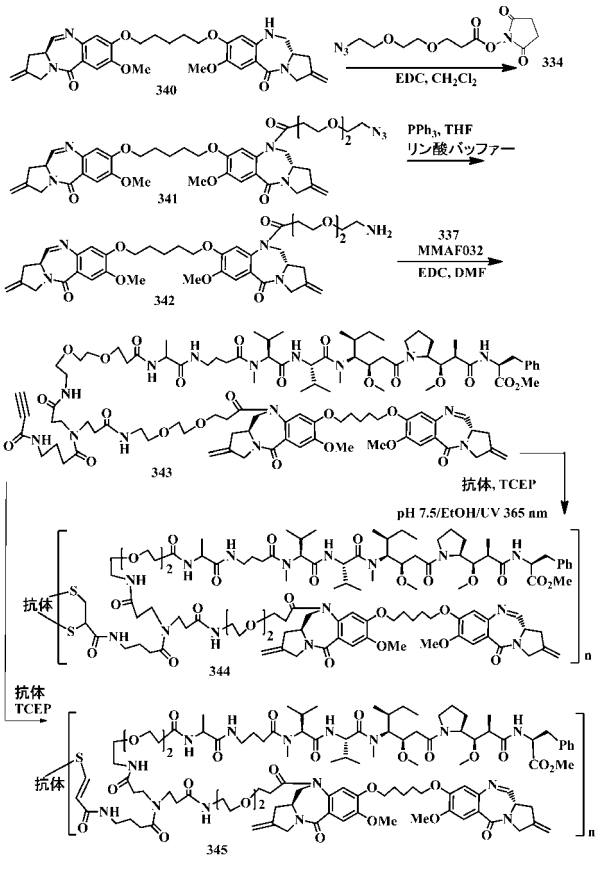


図26

【図２７】

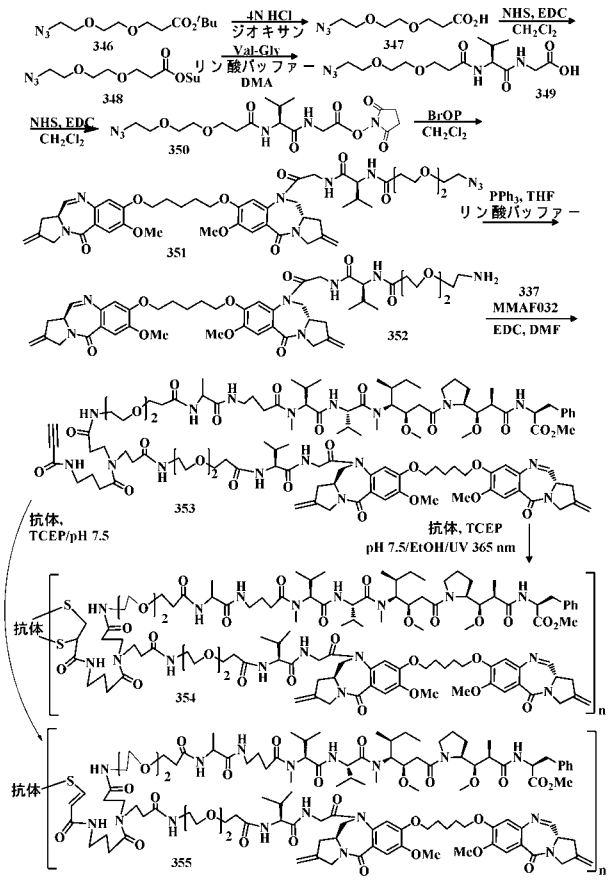


図27

【図２８】

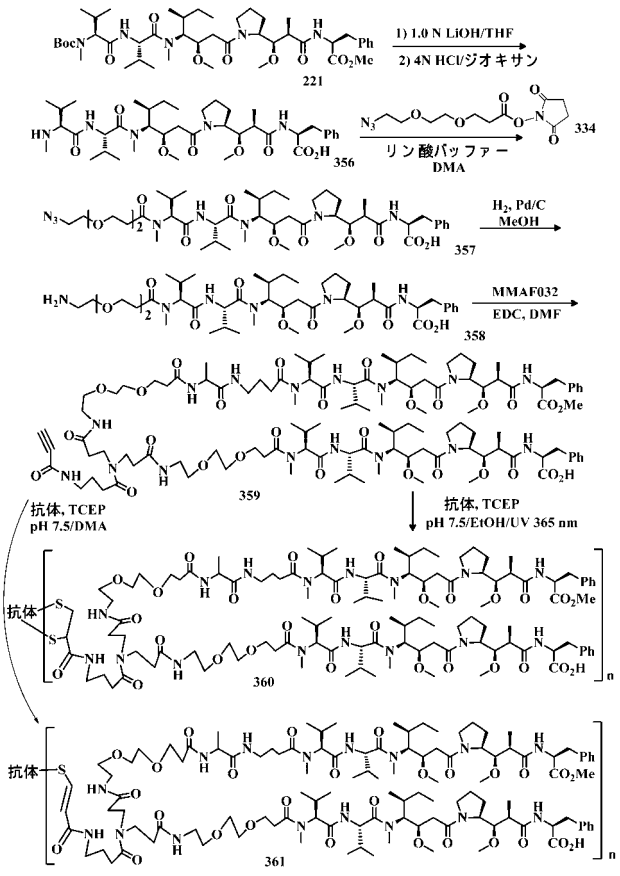


図28

【図２９】

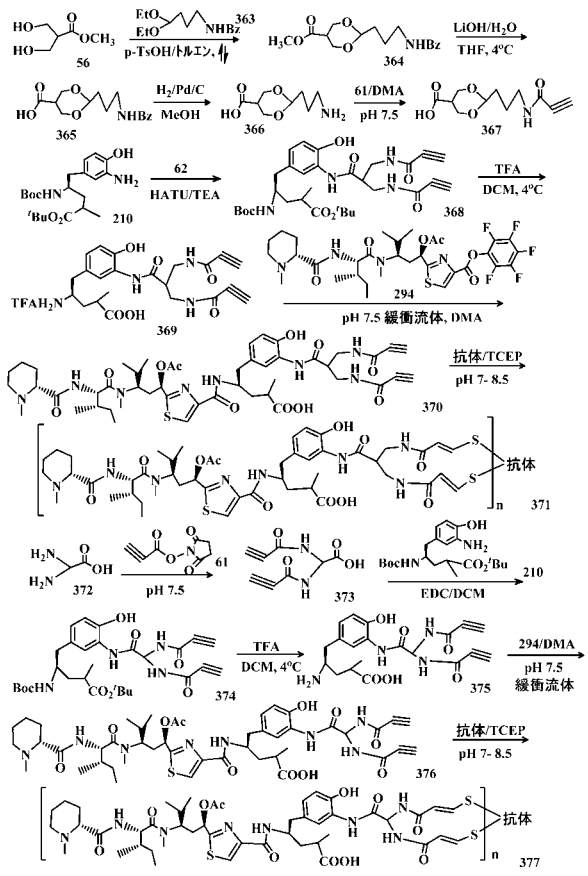


図29

【図３０】

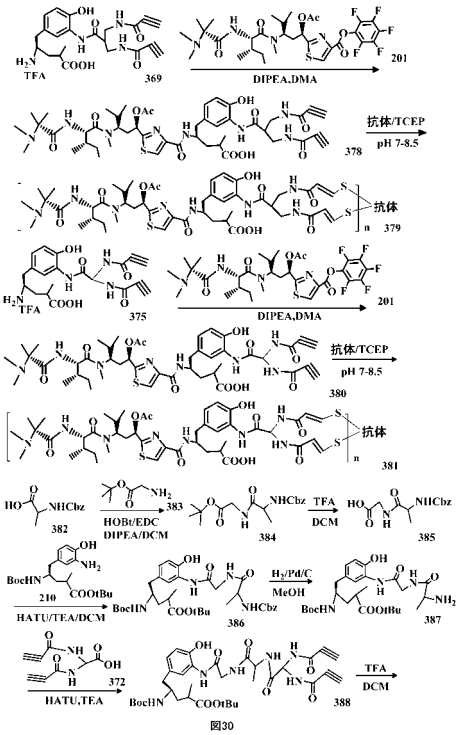


図30

【図３１】

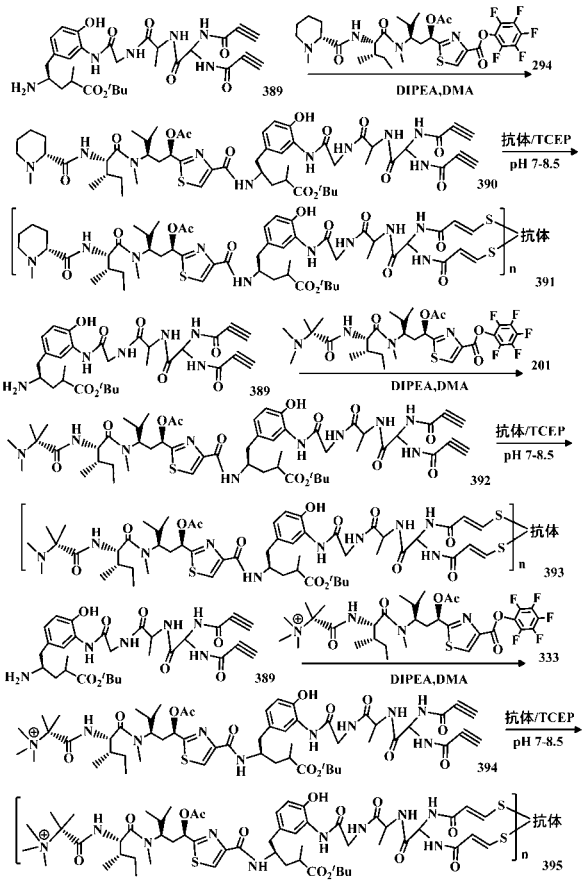


図31

【図３２】

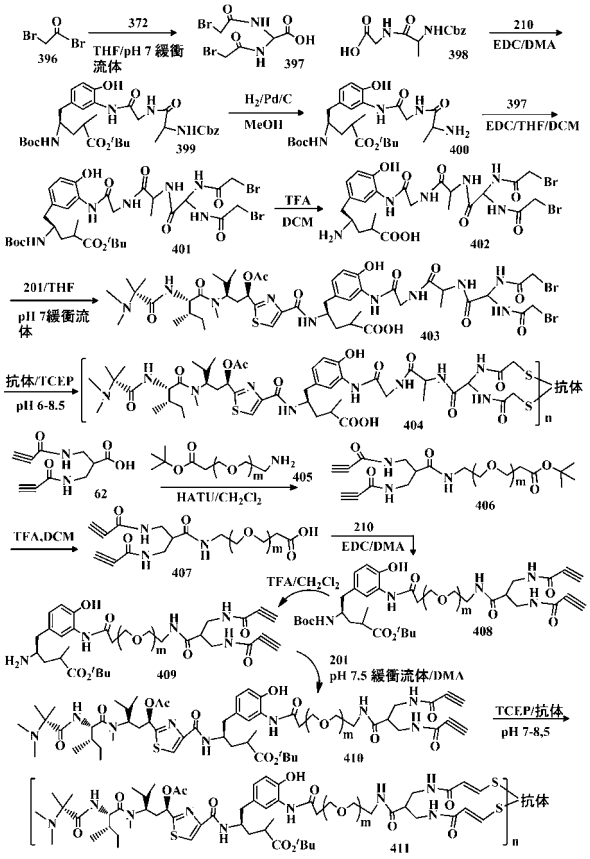


図32

【図３３】

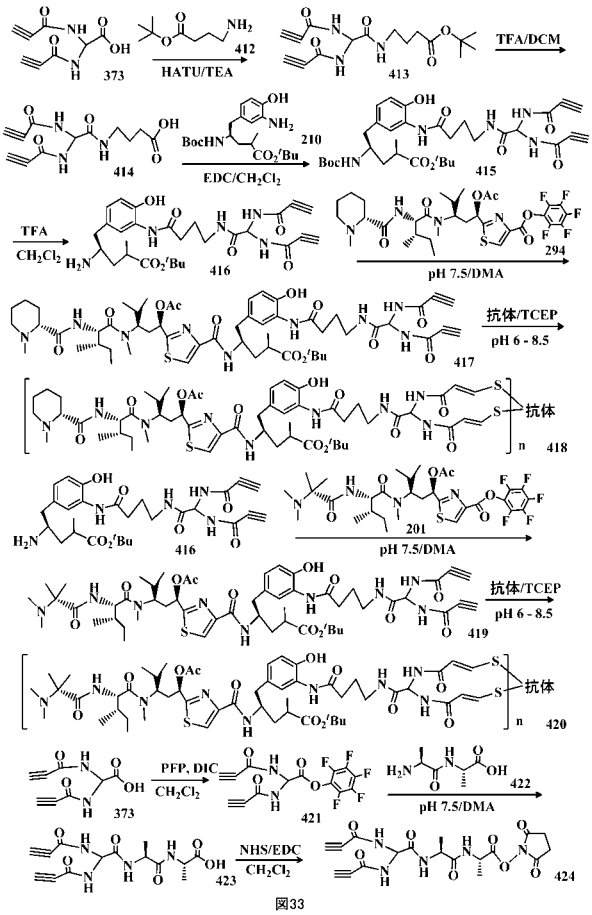


図33

【図３４】

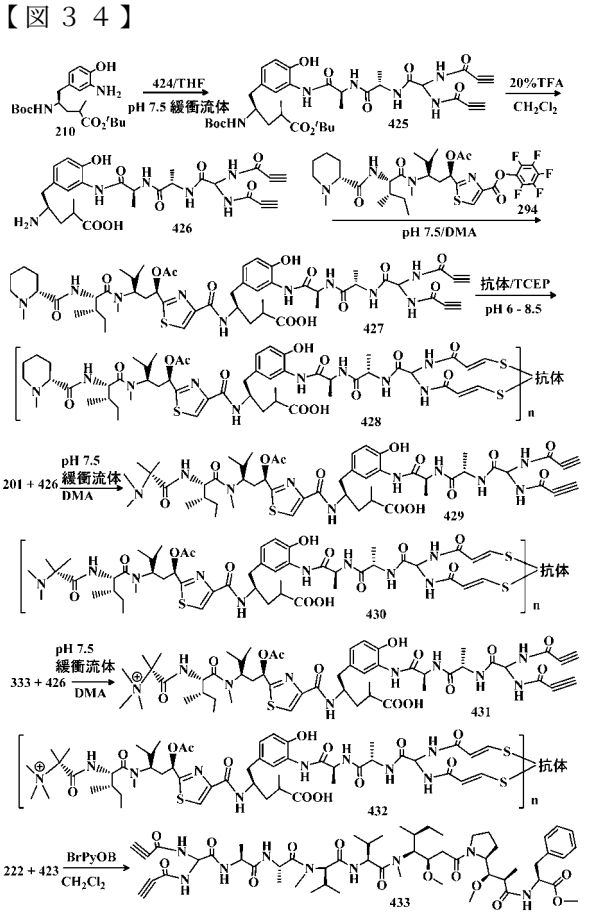


図34

【図３５】

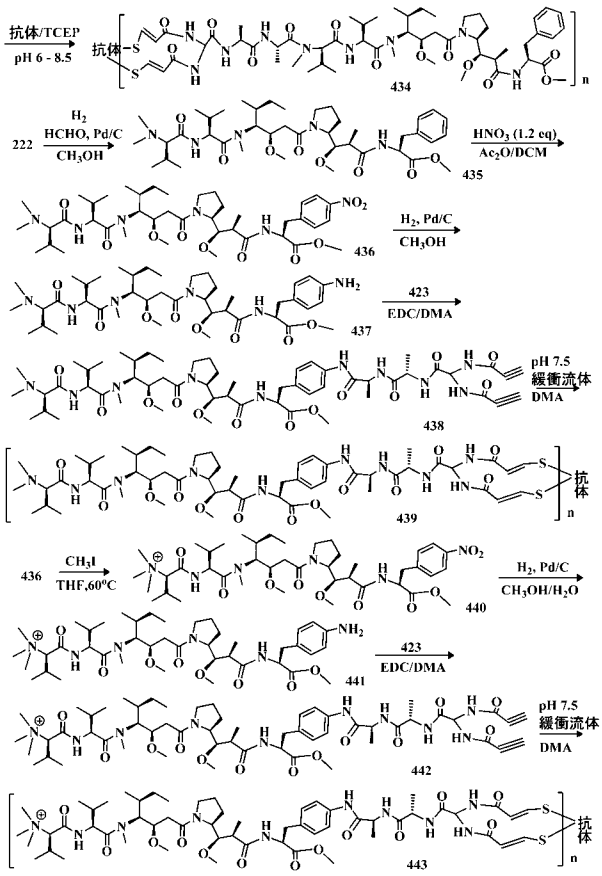


図35

【図３６】

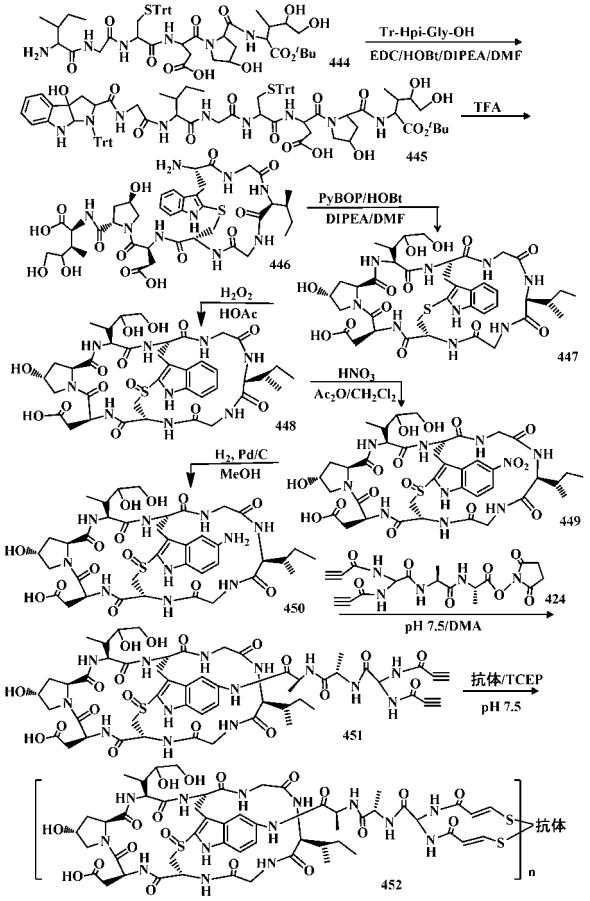


図36

【図３７】

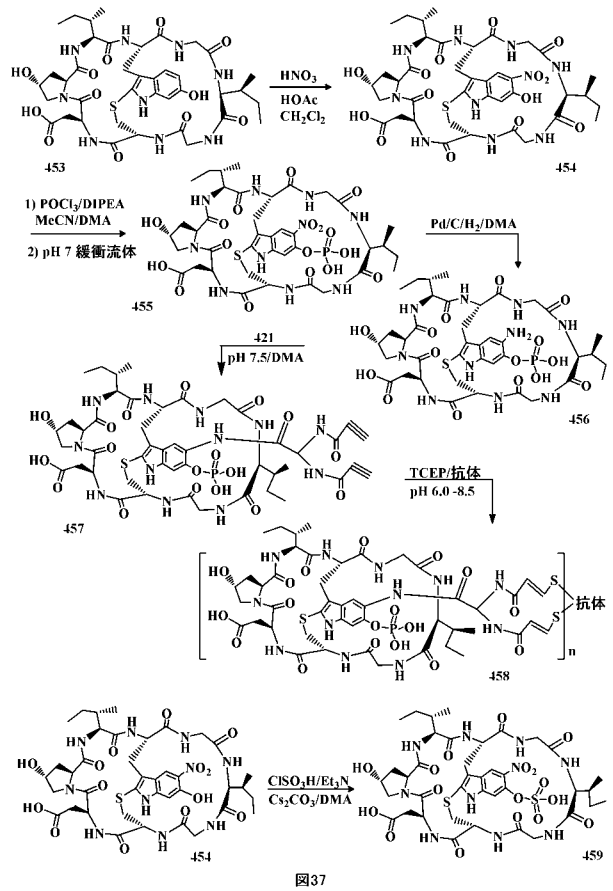


図37

【図３８】

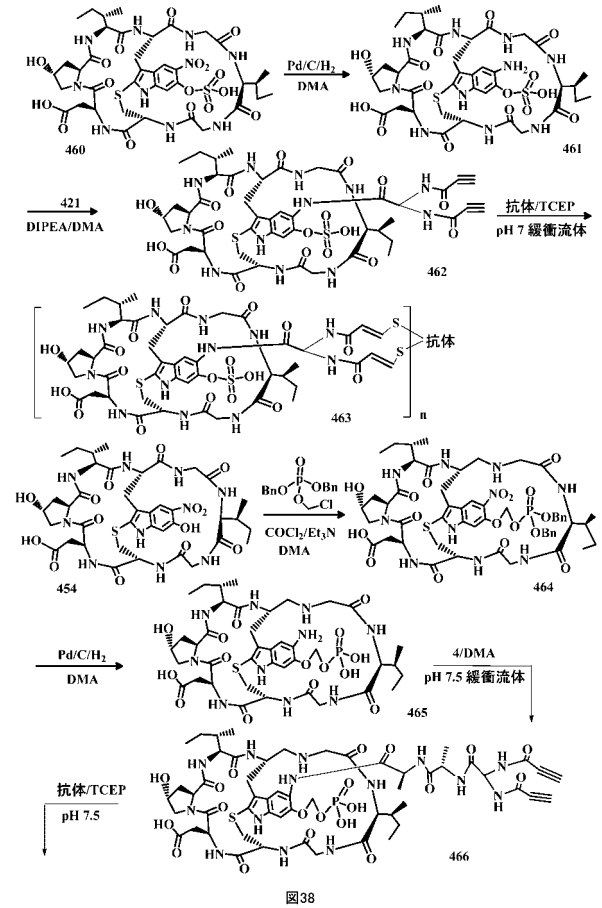


図38

【図３９】

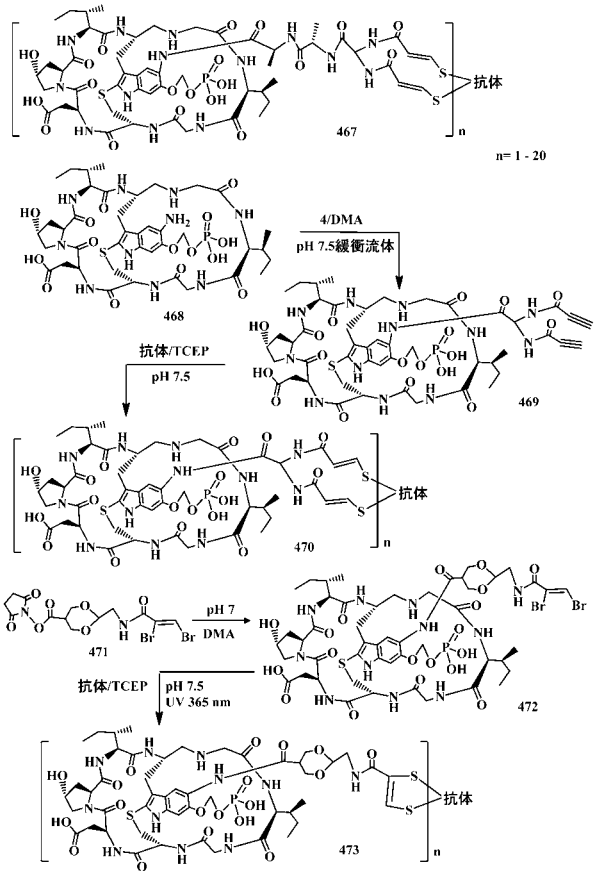


図39

【図４０】

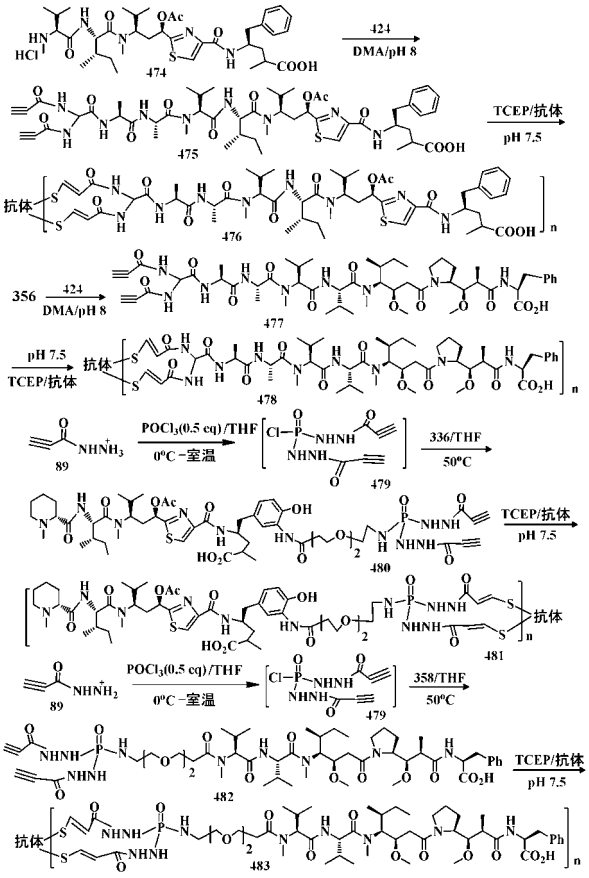


図40

【図４１】

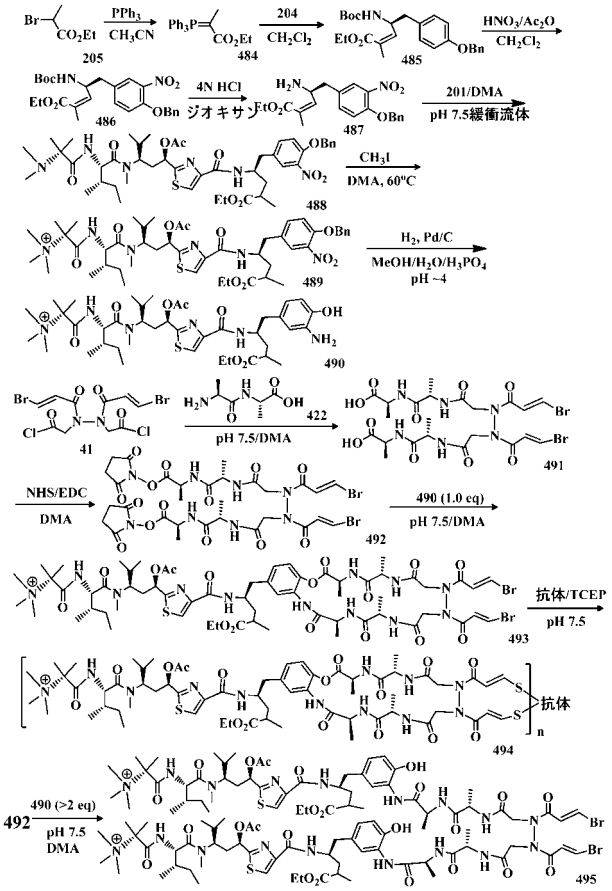


図41

【図４２】

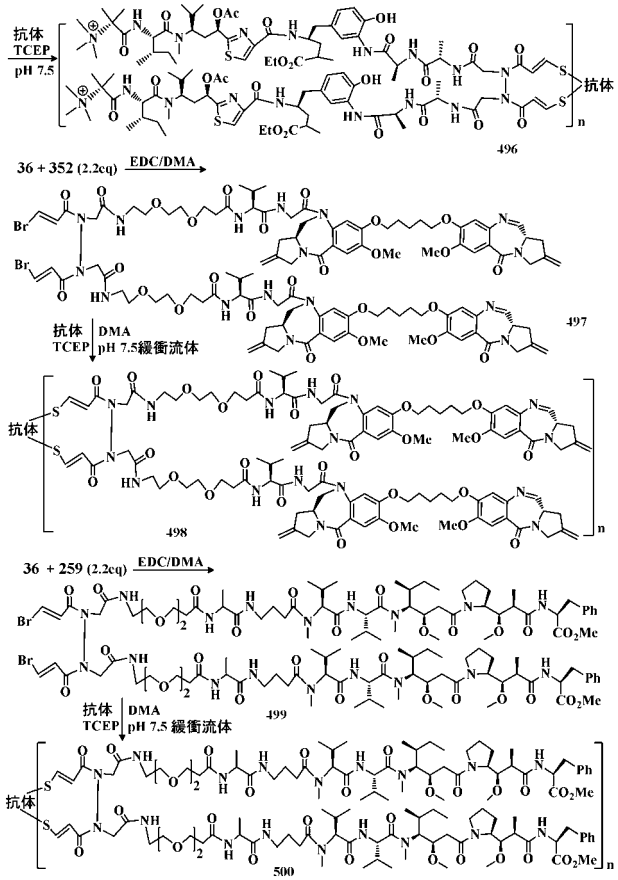


図42

【図４３】

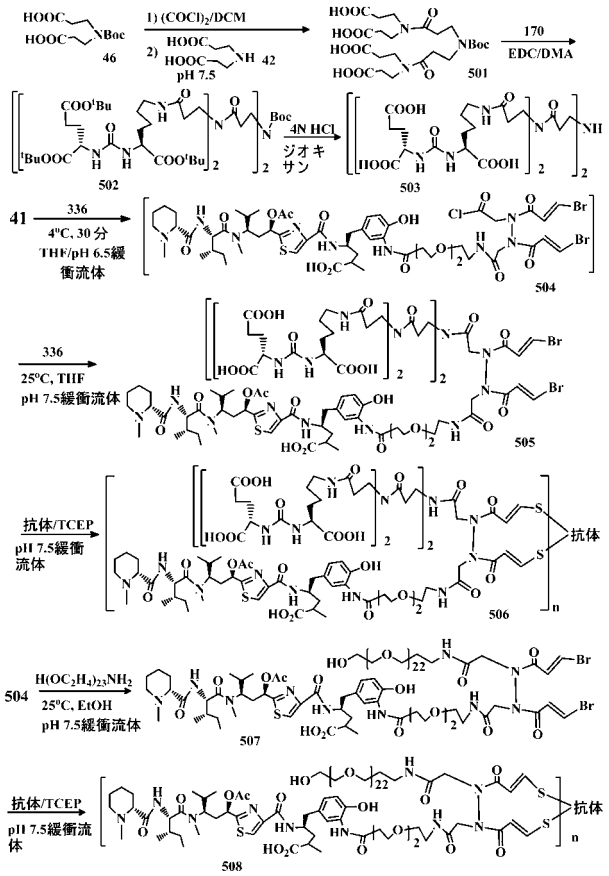


図43

【図４４】

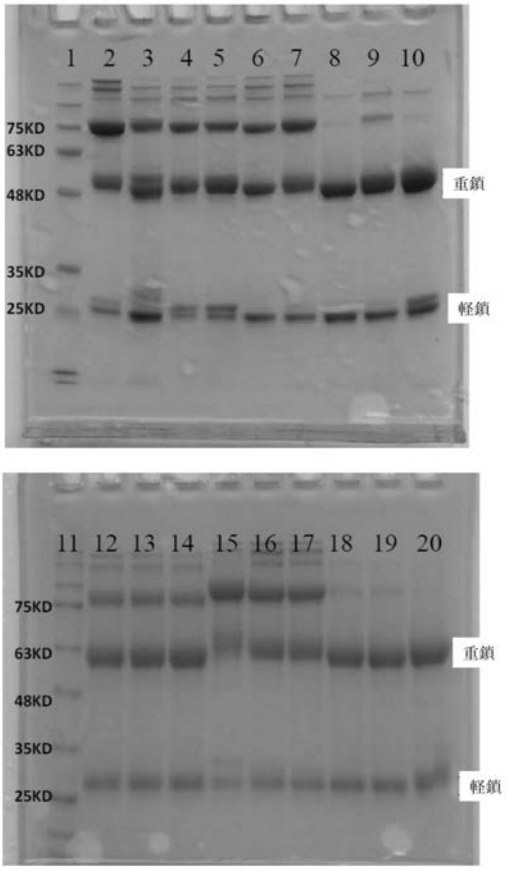


図44

【図４５】

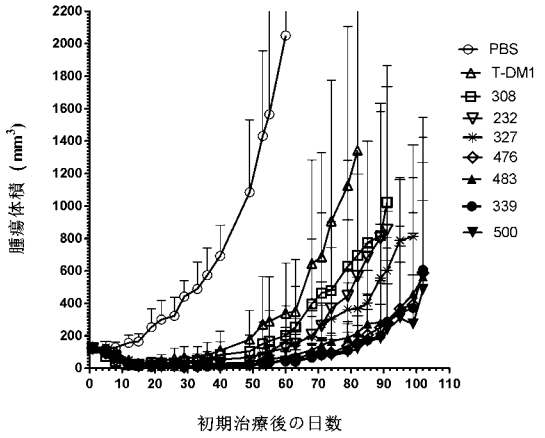


図45

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/105799

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/10(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/+;A61K 47/+;A61P 31/+;C07C 317/+

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS,VEN,SIPOABS,CNKI:链接体，官能团，结合，分子，细胞，药，共轭，反应，聚合，基团 linker,enatiomer, bond,group,halide,conjugat+,drug,bind+,linkage,fragent

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 105849086 A (HANGZHOU DAC BIOTECH CO LTD) 10 August 2016 (2016-08-10) pages 5-28, figures 1-20	1-43
A	US 2015314017 A1 (ZHAO DR ROBERT YONGXINET AL.) 05 November 2015 (2015-11-05) the whole document	1-43
A	CN 105641707 A (HANGZHOU DAC BIOTECH CO LTD) 08 June 2016 (2016-06-08) the whole document	1-43
A	KR 20150023563 A (AMBRX INC) 05 March 2015 (2015-03-05) the whole document	1-43
A	EP 1838332 A1 (NEOSE TECHNOLOGIES INC) 03 October 2007 (2007-10-03) the whole document	1-43

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 March 2017	**18 April 2017**
Name and mailing address of the ISA/CN **STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE P.R.CHINA** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088** **China**	Authorized officer **XU,Yanyan**
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No. **(86-10)010-62089883**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/105799

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105849086	A	10 August 2016	AU	2012395148	A1	21 May 2015
				US	2015250896	A1	10 September 2015
				EP	2922818	A1	30 September 2015
				JP	2016501859	A	21 January 2016
				AU	2012395148	B	27 October 2016
				EP	2922818	A4	09 November 2016
				WO	2014080251	A1	30 May 2014
				CA	2891280	A1	30 May 2014
US	2015314017	A1	05 November 2015	None			
CN	105641707	A	08 June 2016	None			
KR	20150023563	A	05 March 2015	NZ	713941	A	24 February 2017
				AU	2013270686	A1	22 January 2015
				AU	2017200877	A1	02 March 2017
				EP	2858676	A1	15 April 2015
				SG	11201408153Y	A	29 January 2015
				IL	235895	A	29 January 2015
				CN	104619349	A	13 May 2015
				AU	2013270686	B2	10 November 2016
				JP	2015521590	A	30 July 2015
				IL	235895	D0	29 January 2015
				NZ	703298	A	29 April 2016
				US	2015152190	A1	04 June 2015
				MX	2014015029	A	03 March 2015
				CA	2874854	A1	12 December 2013
				WO	2013185117	A1	12 December 2013
EP	1838332	A1	03 October 2007	JP	2008526864	A	24 July 2008
				US	2010009902	A1	14 January 2010
				WO	2006074279	A1	13 July 2006

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
C07K 14/00	*(2006.01)*	C07K	14/00		4C084
C07K 16/30	*(2006.01)*	C07K	16/30		4C086
C07K 16/28	*(2006.01)*	C07K	16/28		4H045
A61K 45/00	*(2006.01)*	A61K	45/00		4H050
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61P 3/00	*(2006.01)*	A61P	3/00		
A61P 5/00	*(2006.01)*	A61P	5/00		
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P	31/04		
A61P 37/02	*(2006.01)*	A61P	37/02		
A61P 31/00	*(2006.01)*	A61P	31/00		
A61P 31/12	*(2006.01)*	A61P	31/12		
A61K 47/54	*(2017.01)*	A61K	47/54		
C07D 207/40	*(2006.01)*	C07D	207/40	CSP	
A61K 38/05	*(2006.01)*	A61K	38/05		
A61K 31/5383	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	
A61K 31/337	*(2006.01)*	A61K	31/5383		
A61K 31/404	*(2006.01)*	A61K	31/337		
A61K 31/704	*(2006.01)*	A61K	31/404		
A61K 38/08	*(2019.01)*	A61K	31/704		
A61K 31/5513	*(2006.01)*	A61K	38/08		
A61K 38/12	*(2006.01)*	A61K	31/5513		
A61K 31/77	*(2006.01)*	A61K	38/12		
A61K 31/7088	*(2006.01)*	A61K	31/77		
C07D 413/08	*(2006.01)*	A61K	31/7088		
C07D 519/00	*(2006.01)*	C07D	413/08		
A61K 31/7034	*(2006.01)*	C07D	519/00	311	
A61K 47/60	*(2017.01)*	A61K	31/7034		
A61K 47/62	*(2017.01)*	A61K	47/60		
C07F 9/572	*(2006.01)*	A61K	47/62		
C07F 9/6558	*(2006.01)*	C07F	9/572		
C12P 21/08	*(2006.01)*	C07F	9/6558		
		C12P	21/08		

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

(72)発明者 ジャオ，ヨンシン ロバート
中華人民共和国 ゼジアン 310018，ハンジョウ，ヘダ，ゼンタイゾンジ テクノロジーパーク，シックスス ストリート No．260，ルーム 207
(72)発明者 ヤン，チンリャン
中華人民共和国 ゼジアン 310018，ハンジョウ，ヘダ，ルーム 202，シックスス ス

トリート　Ｎｏ．２６０
(72)発明者　ファン，ユアンユアン
中華人民共和国　ゼジアン　３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム　４０２，シックスス　ストリート　Ｎｏ．２６０
(72)発明者　ガイ，シュン
中華人民共和国　ゼジアン　３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム　２０２，シックスス　ストリート　Ｎｏ．２６０
(72)発明者　イェー，ハンボー
中華人民共和国　ゼジアン　３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム　４０１，シックスス　ストリート　Ｎｏ．２６０
(72)発明者　ジャオ，リンヤオ
中華人民共和国　ゼジアン　３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム　４０１，シックスス　ストリート　Ｎｏ．２６０
(72)発明者　ヤン，チェンギュ
中華人民共和国　ゼジアン　３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム　４０１，シックスス　ストリート　Ｎｏ．２６０
(72)発明者　グゥオ，フィフィ
中華人民共和国　ゼジアン　３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム　３０２，シックスス　ストリート　Ｎｏ．２６０
(72)発明者　ジョウ，シャオマイ
中華人民共和国　ゼジアン　３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム　２０６，シックスス　ストリート　Ｎｏ．２６０
(72)発明者　シィエ，ホンシェン
中華人民共和国　ゼジアン　３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム　２０５，シックスス　ストリート　Ｎｏ．２６０
(72)発明者　ヂュー，ハイフェン
中華人民共和国　ゼジアン　３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム　３０１，シックスス　ストリート　Ｎｏ．２６０
(72)発明者　シュウ，イーファン
中華人民共和国　ゼジアン　３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム　４０２，シックスス　ストリート　Ｎｏ．２６０
(72)発明者　トン，チィエンチィエン
中華人民共和国　ゼジアン　３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム　３０２，シックスス　ストリート　Ｎｏ．２６０
(72)発明者　ジア，ジュンシアン
中華人民共和国　ゼジアン　３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム　３０１，シックスス　ストリート　Ｎｏ．２６０
(72)発明者　カオ，ミンジュン
中華人民共和国　ゼジアン　３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム　３０２，シックスス　ストリート　Ｎｏ．２６０
(72)発明者　リー，ウェンジュン
中華人民共和国　ゼジアン　３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム　４０２，シックスス　ストリート　Ｎｏ．２６０
(72)発明者　ガオ，シュイホン
中華人民共和国　ゼジアン　３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム　３０２，シックスス　ストリート　Ｎｏ．２６０
(72)発明者　グゥオ，ジーシアン
中華人民共和国　ゼジアン　３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム　３０２，シックスス　ストリート　Ｎｏ．２６０
(72)発明者　バイ，ルゥ

中華人民共和国 ゼジアン ３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム ３０３，シックスス ストリート Ｎｏ．２６０
(72)発明者 リー，チェン
中華人民共和国 ゼジアン ３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム ３０２，シックスス ストリート Ｎｏ．２６０
(72)発明者 ヤン，イェンレイ
中華人民共和国 ゼジアン ３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム ３０１，シックスス ストリート Ｎｏ．２６０
(72)発明者 ワン，チュンイェン
中華人民共和国 ゼジアン ３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム ３０３，シックスス ストリート Ｎｏ．２６０
(72)発明者 イエ，ディチャン
中華人民共和国 ゼジアン ３１００１８，ハンジョウ，ヘダ，ルーム ３０１，シックスス ストリート Ｎｏ．２６０

Ｆターム(参考) 4B064 AG27 CC24 DA01
4C063 AA01 BB04 BB09 CC52 CC62 DD04 DD10 EE01
4C069 AA09 AC30 BA01 BB48 BC12 CC13
4C072 MM01 UU01
4C076 AA95 CC07 CC21 CC27 CC30 CC32 CC34 CC35 DD61 DD63
EE23 EE41 EE59 FF32 FF67
4C084 AA02 AA03 AA07 AA17 BA01 BA14 BA16 BA24 BA32 BA42
CA59 MA05 MA52 MA55 MA56 MA59 MA63 MA65 NA05 NA06
ZB261 ZB262
4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 BC14 BC56 CB22 EA08 EA10 EA16
FA02 GA07 MA02 MA05 NA05 NA06 ZB26
4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 BA51 BA53 BA54 CA40
DA76 EA20 EA28 FA71
4H050 AA01 AA03 AB20 AB28 AB29