(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年10月17日(17.10.2024)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2024/214771 A1

(51) 国際特許分類:
C08B 37/02 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61K 47/61 (2017.01) *C07D 239/49* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2024/014657

(22) 国際出願日： 2024年4月11日(11.04.2024)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2023-065007 2023年4月12日(12.04.2023) JP

(71) 出願人: 住友ファーマ株式会社(**SUMITOMO PHARMA CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町二丁目６番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者: ▲高▼梨 洋輔(**TAKANASHI, Yosuke**); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号 住友ファーマ株式会社内 Osaka (JP). 坂 仁志(**BAN, Hitoshi**); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号 住友ファーマ株式会社内 Osaka (JP). 上町 昊(**UEMACHI, Hiro**); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号 住友ファーマ株式会社内 Osaka (JP). 永井 康裕(**NAGAI, Yasuhiro**); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号 住友ファーマ株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 山尾 憲人, 外(**YAMAO, Norihito** et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町８番１号 大阪梅田ツインタワーズ・ノース 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：
一 国際調査報告（条約第21条(3)）

WO 2024/214771 A1

(54) **Title:** CONJUGATE OF DEXTRAN AND TLR7 AGONIST

(54) 発明の名称： デキストランとＴＬＲ７アゴニストのコンジュゲート体

(57) **Abstract:** The present invention relates to a conjugate of a TLR7 agonist and dextran that is useful as a medicine.

(57) 要約： 本発明は、医薬として有用なＴＬＲ７アゴニストとデキストランとのコンジュゲート体に関する。

明　細　書

発明の名称 ：

デキストランとＴＬＲ７アゴニストのコンジュゲート体

技術分野

[0001]　本発明は、医薬として有用なＴＬＲ７アゴニスト及びその製薬学的に許容される塩、並びにそれらを有効成分として含有する医薬組成物又はがんの治療剤に関する。

背景技術

[0002]　デキストランはα１，６結合を主体とするグルコースのポリマーであり、血流改善・体外循環灌流液として医薬品に利用されている（非特許文献１）。デキストランは高い水溶性を保持していることから、物性調整の担体として用いられることがあり、化学療法剤とデキストランをコンジュゲートした剤が報告されている。具体的には、ドキソルビシンとのコンジュゲート体（非特許文献２）、パクリタキセルとのコンジュゲート体（非特許文献３）、トポイソメラーゼ阻害剤とのコンジュゲート体（非特許文献４、５）が報告されている。

[0003]　Toll like receptor（ＴＬＲ）７に対するアゴニストはＴｈ１細胞を活性化し、抗腫瘍作用に必要な細胞性免疫を増強することが報告されている（特許文献１）。ＴＬＲ７は製造が容易な低分子化合物がリガンドとして作用することが知られており、上市剤であるイミキモド（非特許文献６）の他に、ピリミジン骨格を有する化合物（特許文献１）がＴＬＲ７アゴニストとして作用することが報告されている。

[0004]　ＴＬＲ７アゴニストはワクチンのアジュバントとして用いられることもある。中にはＴＬＲ７アゴニストをキャリアに付加したアジュバントがあり、そのキャリアにデキストランやＦｉｃｏｌｌを使用している例が報告がされている（非特許文献７）。

[0005]　これまでデキストランをキャリアとする抗がん剤の薬理作用は化学療法剤

に限定されており、ＴＬＲ７アゴニストのようながん免疫療法剤での報告はなく、ＴＬＲ７アゴニストとデキストランのコンジュゲート体の好ましい化合物群については報告がなかった。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第ＷＯ２０１３／１７２４７９

非特許文献

[0007] 非特許文献1：LMD IN DEXTROSE Package insert

非特許文献2：Invest New Drugs. 1993 May-Aug;11(2-3):187-95.

非特許文献3：J Control Release. 2007 Jan 22;117(1):40-50.

非特許文献4：Cancer Res. 2000 Jun 1;60(11):2988-95.

非特許文献5：Cancer Chemother Pharmacol. 2005 Apr;55(4):323-332.

非特許文献6：Aldara Prescribing Information

非特許文献7：Bioconjugate Chem. 2015, 26, 8, 1713-1723

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の課題は、薬効が強く、かつ安全性の高い抗がん薬として有用な化合物を提供することにある。また、転移性のがん、免疫チェックポイント阻害剤への耐性のがん、再発性のがんの治療に対しても有用な化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、ＴＬＲ７アゴニストとデキストランのコンジュゲート体に抗腫瘍作用があることを見出した。検討の過程で、ＴＬＲ７アゴニストとデキストランのコンジュゲート体のうちの一部の化合物群にアナフィラキシーショックを誘導する作用があることを見出した。鋭意検討した結果、ＴＬＲ７アゴニストとデキストランのコンジュゲート体の中でもアナフィラキシーショックを起こさない化合物群を見出した。また、本発明者らは、ＴＬＲ７

アゴニストとデキストランのコンジュゲート体は、転移性のがん、免疫チェックポイント阻害剤への耐性のがん、再発性のがんの治療に対しても効果があることを見出した。

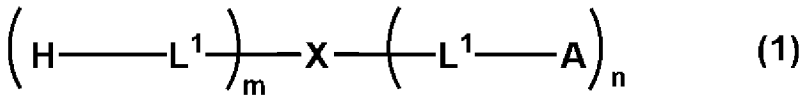
以上の知見に基づき、発明を完成させた。

[0010] すなわち、本発明は、以下の通りである。

［項１］

式（１）：

[化1]



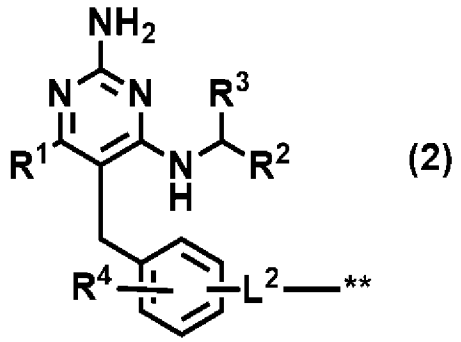
［式（１）中、

Ｘは、デキストラン（該デキストランの分子量は、２０ＫＤａ以下である）を表し、

Ｌ^{1}は、それぞれ独立して、＊－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$Ｏ－、＊－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$Ｏ－、＊－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＮＲ^{6}－、＊－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＮＲ^{7}－、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＮＲ^{7}－、＊－ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＲ^{7}－、＊－ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｏ－、＊－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＲ^{7}－、＊－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｏ－、＊－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または＊－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ここで、Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣ$_{1-6}$アルキルカルボニルを表し、ｐ及びｑは、それぞれ独立して１～６の整数を表し、＊でＸと結合する）を表し、ここにおいて、Ｌ^{1}は、デキストランのヒドロキシ基または還元末端と結合し、

Ａは、式（２）：

[化2]



(2)

[式（２）中、

Ｒ[1]は、Ｃ$_{1-6}$アルキルを表し、

Ｒ[2]及びＲ[3]は、それぞれ独立して、水素、またはＣ$_{1-6}$アルキル（該アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Ｒ[4]は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、またはシアノを表し、

Ｌ[2]は、－（ＣＨ$_2$）$_r$－＊＊、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_r$－＊＊、または－（ＣＨ$_2$）$_r$ＮＲ[5]ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－＊＊（ここで、Ｒ[5]は、水素またはＣ$_{1-6}$アルキル（該アルキルは、１～５個のハロゲンで置換されていてもよい）を表し、ｒは、１～６の整数を表す）を表し、

＊＊でＬ[1]と結合する］を表し、

ｍは０以上の整数を表し、ｎは１以上の整数を表し、

ここにおいて、ｍとｎの合計は２０以下であるが、

ただし、Ｘの分子量が２０ＫＤａであり、Ｌ[1]が＊－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_q$ＮＲ[7]－の場合は、ｍ＝０である］

で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0011] ［項２］

式（１）のＡにおいて、

Ｒ[1]が、Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、

Ｒ[2]及びＲ[3]が、それぞれ独立して、水素、またはＣ$_{1-6}$アルキル（該アルキ

ルは、ヒドロキシで置換されていてもよい）であり、

R^4が、水素、ヒドロキシ、またはC_{1-6}アルコキシであり、

L^2が、－（CH_2）$_r$$NR^5CH_2C$（O）－＊＊（ここで、$R^5$は、水素または$C_{1-2}$アルキル（該アルキルは、１～５個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、ｒが、１～６の整数であり、＊＊でL^1と結合する）である、項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0012] ［項３］

式（１）のＡにおいて、

R^1が、C_{1-3}アルキルであり、

R^2が、水素、またはC_{1-6}アルキル（該アルキルは、ヒドロキシで置換されていてもよい）であり、

R^3が、C_{1-6}アルキルであり、

R^4が、メトキシまたはエトキシであり、

L^2が、－（CH_2）$_r$$NR^5CH_2C$（O）－＊＊（ここで、$R^5$は、水素、メチル、エチル、$CH_2CF_3$、または$CH_2CHF_2$であり、ｒは１～３の整数であり、＊＊で$L^1$と結合する）である、

項１または２に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0013] ［項４］

L^1が、それぞれ独立して、＊－（CH_2）$_p$C（O）NR^6（CH_2）$_q$$NR^7$－、＊－C（O）$NR^6$（$CH_2$）$_q$$NR^7$－、＊－（$CH_2$）$_p$C（O）O－、または＊－C（O）O－（ここで、$R^6$及び$R^7$は、それぞれ独立して水素または$C_{1-6}$アルキルであり、ｐ及びｑは、それぞれ独立して１～６の整数であり、＊でＸと結合する）である、項１～３のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0014] ［項５］

L^1が、それぞれ独立して、＊－NR^6（CH_2）$_p$$NR^7$－、＊－$NR^6$（$CH_2$）$_p$O－、＊－O（$CH_2$）$_p$O－、＊－（$CH_2$）$_p$C（O）O－、または＊－C（O）O－（ここで、$R^6$及び$R^7$は、それぞれ独立して水素、$C_{1-6}$ア

ルキルまたはC_{1-6}アルキルカルボニルであり、ｐは、１～６の整数であり、＊でＸと結合する）である、項１～３のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0015] ［項６］

L^1が、＊－NR^6（CH_2）$_p$$NR^7$－（ここで、$R^6$及び$R^7$は、それぞれ独立して水素、$C_{1-6}$アルキルまたは$C_{1-6}$アルキルカルボニルであり、ｐは、１～６の整数であり、＊でＸと結合する）である、項１～３のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0016] ［項７］

デキストランの分子量が、１ＫＤａから２０ＫＤａである、項１～６のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0017] ［項８］

デキストランの分子量が、３ＫＤａから１５ＫＤａである、項１～６のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0018] ［項９］

デキストランの分子量が、４ＫＤａから７ＫＤａである、項１～６のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0019] ［項１０］

L^1がデキストランのヒドロキシ基と結合する項１～９のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

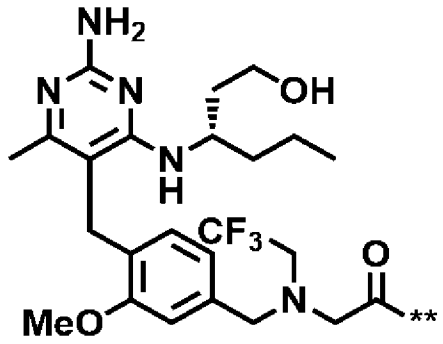
[0020] ［項１１］

L^1がデキストランの還元末端と結合する、項１～９のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0021] ［項１２］

Ａが、式（３）：

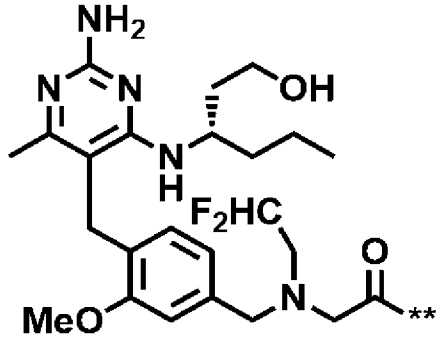
[化3]



(3)

または式（４）：

[化4]



(4)

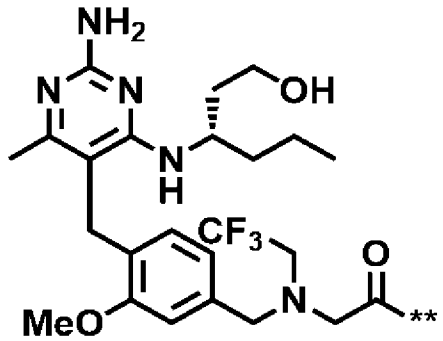
であり、ここにおいて、式（３）および（４）中、＊＊でＬ[1]と結合する、

項１～１１のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0022] ［項１３］

Ａが、式（３）：

[化5]



(3)

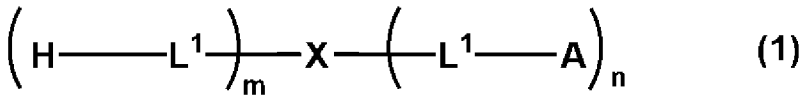
であり、ここにおいて、式（３）中、＊＊でＬ[1]と結合する、

項１～１１のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0023] ［項１４］

式（１）：

[化6]



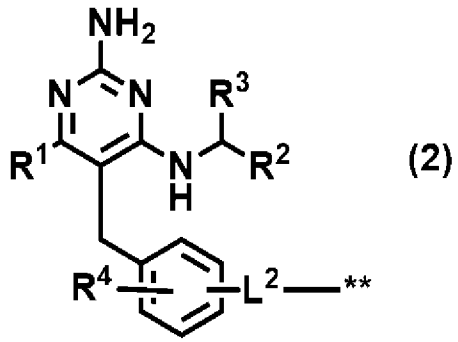
[式（１）中、

Ｘは、デキストラン（該デキストランの分子量は、１ＫＤａから２０ＫＤａである）であり、

Ｌ[1]は、それぞれ独立して、＊－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_q$ＮＲ[7]－、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_q$ＮＲ[7]－、＊－ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＲ[7]－、＊－ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_p$Ｏ－、＊－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_p$Ｏ－、＊－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または＊－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ここで、Ｒ[6]及びＲ[7]は、それぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣ$_{1-6}$アルキルカルボニルであり、ｐ及びｑは、それぞれ独立して１～６の整数であり、＊でＸと結合する）であり、ここにおいて、Ｌ[1]は、デキストランのヒドロキシ基または還元末端と結合し、

Ａは、式（２）：

[化7]



[式（２）中、

Ｒ[1]は、Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、

Ｒ[2]は、水素、またはＣ$_{1-6}$アルキル（該アルキルは、１個のヒドロキシで置換されていてもよい）であり、

Ｒ[3]は、Ｃ$_{1-6}$アルキルであり、

Ｒ[4]は、メトキシまたはエトキシであり、

L^2は、－（CH_2）$_r$$NR^5CH_2C$（Ｏ）－＊＊（ここで、$R^5$は、水素、メチル、エチル、$CH_2CF_3$または$CH_2CHF_2$であり、ｒは、１～３の整数である）であり、

＊＊でL^1と結合する］であり、

ｍは、０～９の整数であり、ｎは、１～５の整数であり、ここにおいて、ｍとｎの合計は１０以下であるが、

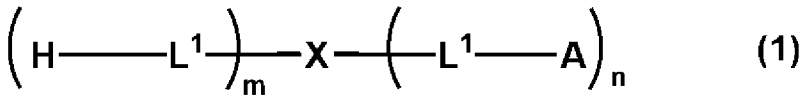
ただし、Ｘの分子量が２０ＫＤａであり、L^1が＊－（CH_2）$_p$Ｃ（Ｏ）NR^6（CH_2）$_q$$NR^7$－の場合は、ｍ＝０である］

で示される、項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0024] ［項１５］

式（１）：

[化8]



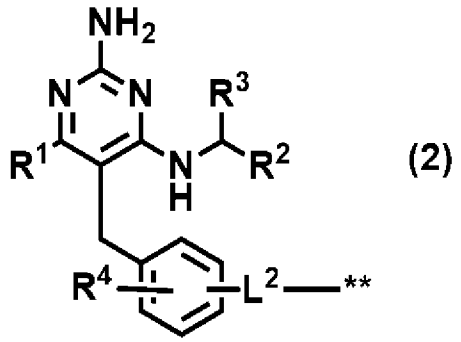
［式（１）中、

Ｘは、デキストラン（該デキストランの分子量は、４ＫＤａから７ＫＤａである）であり、

L^1は、それぞれ独立して、＊－（CH_2）$_p$Ｃ（Ｏ）NR^6（CH_2）$_q$$NR^7$－、＊－Ｃ（Ｏ）$NR^6$（$CH_2$）$_q$$NR^7$－、＊－（$CH_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または＊－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ここで、$R^6$及び$R^7$は、それぞれ独立して水素または$C_{1-6}$アルキルであり、ｐ及びｑは、それぞれ独立して１～６の整数であり、＊でＸと結合する）であり、ここにおいて、L^1は、デキストランのヒドロキシ基と結合し、

Ａは、式（２）：

[化9]



(2)

[式（２）中、

Ｒ[1]は、Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、

Ｒ[2]は、水素またはＣ$_{1-6}$アルキル（該アルキルは、１個のヒドロキシで置換されていてもよい）であり、

Ｒ[3]は、Ｃ$_{1-6}$アルキルであり、

Ｒ[4]は、メトキシまたはエトキシであり、

Ｌ[2]は、－（ＣＨ$_2$）$_r$ＮＲ[5]ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－＊＊（ここで、Ｒ[5]は、水素、メチル、エチル、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、またはＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$であり、ｒは１～３の整数である）であり、

＊＊でＬ[1]と結合する］であり、

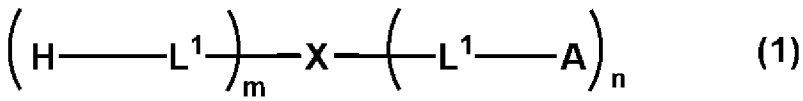
ｍは０～９の整数であり、ｎは１～５の整数であり、ここにおいて、ｍとｎの合計は１０以下である］

で示される、項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0025] ［項１６］

式（１）：

[化10]



(1)

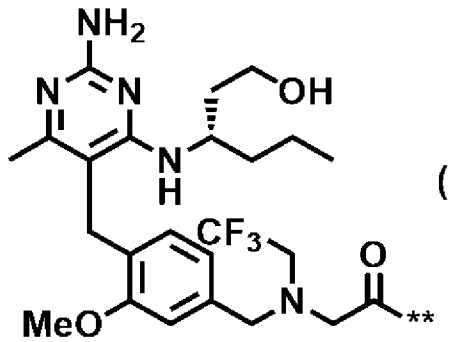
［式（１）中、

Ｘは、デキストラン（該デキストランの分子量は、４ＫＤａから７ＫＤａである）であり、

L^1は、＊－$(CH_2)_p$C（O）$NR^6(CH_2)_qNR^7$－、または＊－C（O）$NR^6(CH_2)_qNR^7$－（ここで、R^6及びR^7は、それぞれ独立して水素またはメチルであり、ｐ＝１であり、ｑ＝２であり、＊でＸと結合する）であり、ここにおいて、L^1はデキストランのヒドロキシ基と結合し、

Ａは、式（３）：

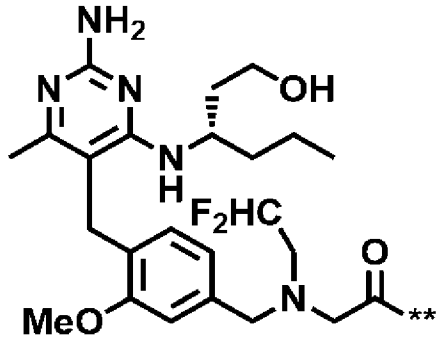
[化11]



(3)

または式（４）：

[化12]



(4)

であり、ここにおいて、式（３）および（４）中、＊＊でL^1と結合し、

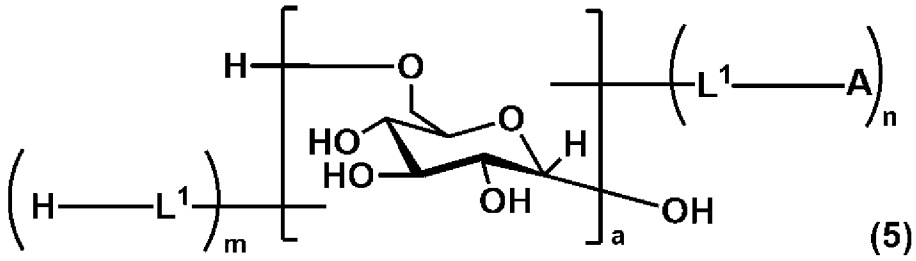
ｍは０～９の整数であり、ｎは１～５の整数（ここにおいて、ｍとｎの合計は１０を超えない）である]

で示される、項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0026] ［項１７］

式（５）：

[化13]



(5)

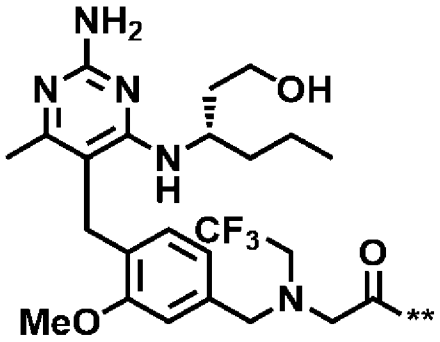
［式（５）中、

ａは、３から４２の整数であり、

Ｌ^{1}は、＊－（ＣＨ$_{2}$）Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＮＲ^{7}－、または＊－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＮＲ^{7}－（ここで、Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、それぞれ独立して水素またはメチルである）であり、ここにおいて、Ｌ^{1}は＊の位置でデキストランのヒドロキシ基と結合し、

Ａは、式（３）：

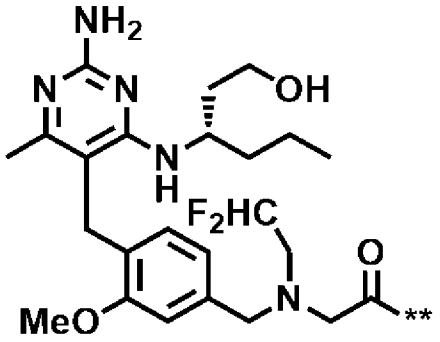
[化14]



(3)

または式（４）：

[化15]



(4)

であり、ここにおいて、式（３）および（４）中、＊＊でＬ^{1}と結合し、

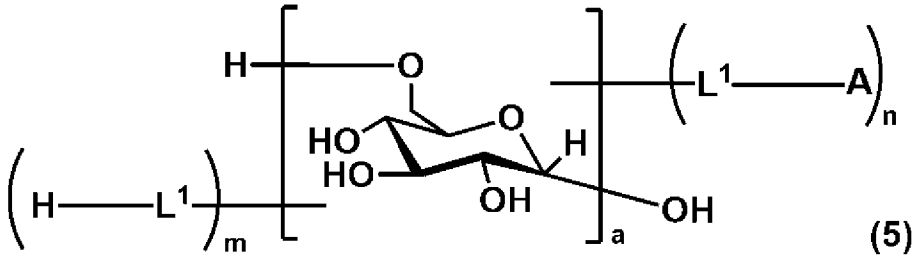
ｍは０～９の整数であり、ｎは１～５の整数（ここにおいて、ｍとｎの合計は１０を超えない）である］

で示される、項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0027] ［項１８］

式（５）：

[化16]



(5)

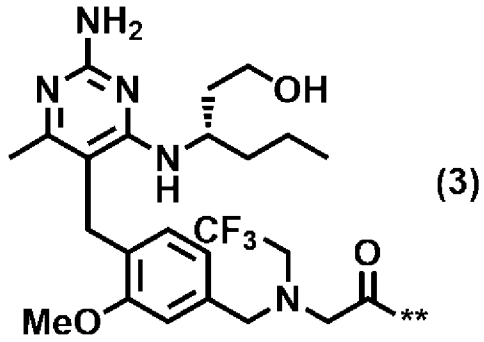
［式（５）中、

ａは、３から４２の整数であり、

Ｌ^{1}は、＊－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＮＨ－、または＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＮＨ－であり、ここにおいて、Ｌ^{1}は＊の位置でデキストランのヒドロキシ基と結合し、

Ａは、式（３）：

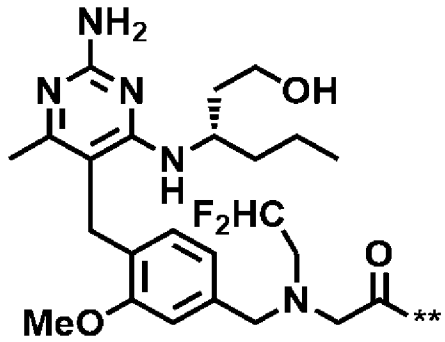
[化17]



(3)

または式（４）：

[化18]



(4)

であり、ここにおいて、式（３）および（４）中、＊＊でＬ[1]と結合し、

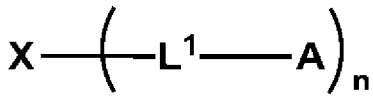
ｍは０～９の整数であり、ｎは１～５の整数（ここにおいて、ｍとｎの合計は１０以下である）である］

で示される、項１に化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0028] ［項１９］

式（６）：

[化19]



(6)

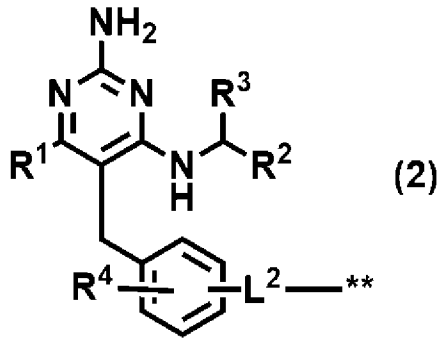
［式（６）中、

Ｘは、デキストラン（該デキストランの分子量は、１ＫＤａから２０ＫＤａである）であり、

Ｌ[1]は、＊－ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＲ[7]－（ここで、Ｒ[6]及びＲ[7]は、それぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣ$_{1-6}$アルキルカルボニルであり、ｐは、１～６の整数である）であり、ここにおいて、Ｌ[1]は＊の位置でデキストランの還元末端と結合し、

Ａは、式（２）：

[化20]



(2)

[式（２）中、

R^1は、C_{1-3}アルキルであり、

R^2は、水素またはC_{1-6}アルキル（該アルキルは、１個のヒドロキシで置換されていてもよい）であり、

R^3は、C_{1-6}アルキルであり、

R^4は、メトキシまたはエトキシであり、

L^2は、－（CH_2）$_r$$NR^5CH_2C$（Ｏ）－（ここで、$R^5$は、水素、メチル、エチル、$CH_2CF_3$または$CH_2CHF_2$であり、ｒは１～３の整数である）であり、

＊＊でL^1と結合する］であり、

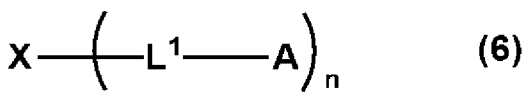
ｎ＝１である］

で示される、項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0029] ［項２０］

式（６）：

[化21]



(6)

[式（６）中、

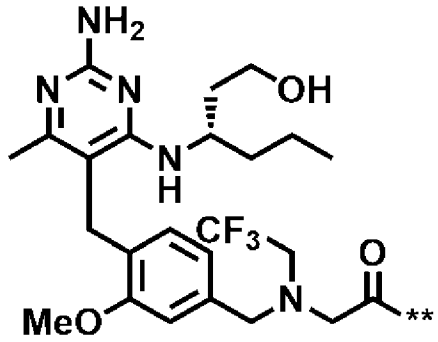
Ｘは、デキストラン（該デキストランの分子量は、１ＫＤａから２０ＫＤａである）であり、

L^1は、＊－NR^6（CH_2）$_p$$NR^7$－（ここで、$R^6$及び$R^7$は、それぞれ

独立して水素、メチルまたはアセチルであり、ｐ＝２である）であり、ここにおいて、Ｌ[1]は＊の位置でデキストランの還元末端と結合し、

Ａは、式（３）：

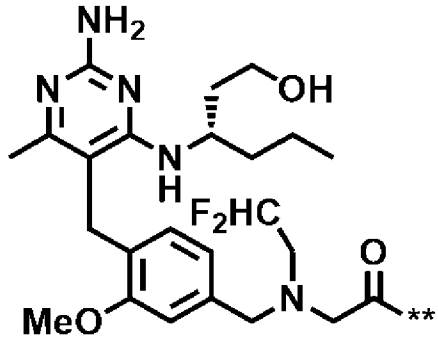
[化22]



(3)

または式（４）：

[化23]



(4)

であり、ここにおいて、式（３）および（４）中、＊＊でＬ[1]と結合し、

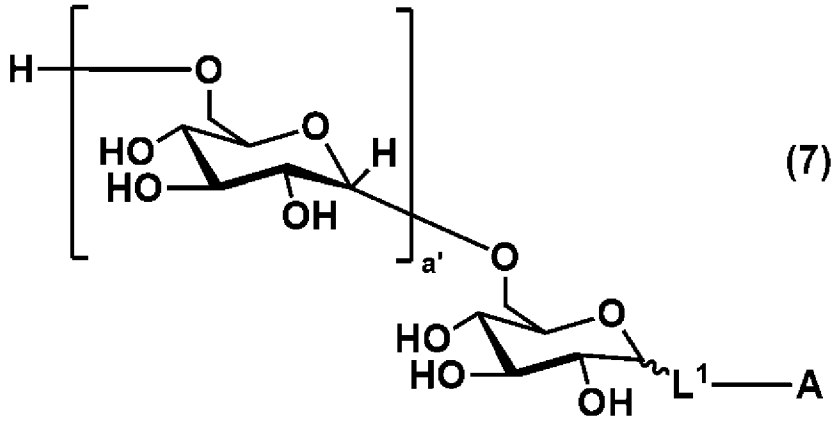
ｎ＝１である］

で示される、項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0030] ［項２１］

式（７）：

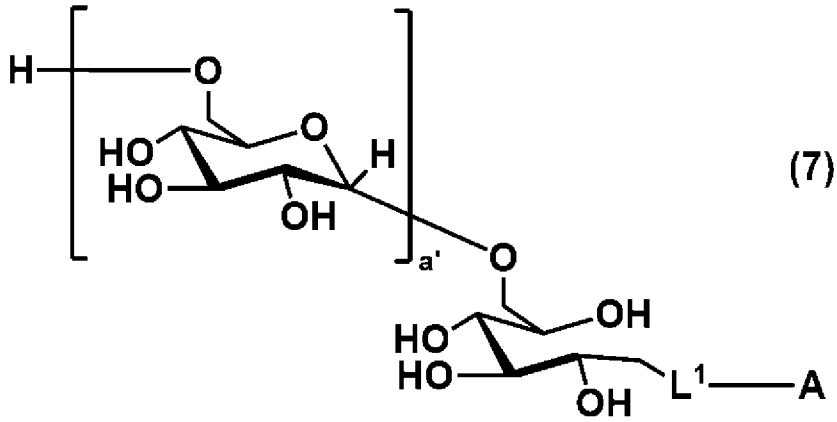
[化24]



(7)

または式（７）’：

[化25]



(7)'

［式（７）及び（７）’中、

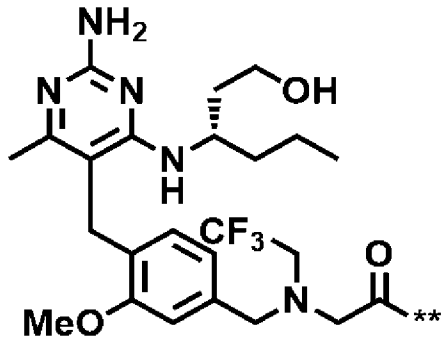
ａ’は、２から１２１の整数であり、

Ｌ^{1}は、＊－ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＲ^{7}－（ここで、Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、それぞれ独立して水素、メチルまたはアセチルであり、ｐ＝２である）であり、

Ａは、

式（３）：

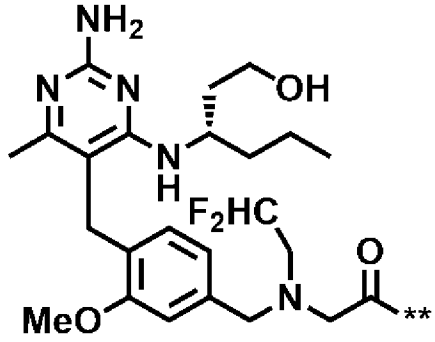
[化26]



(3)

または式（４）：

[化27]



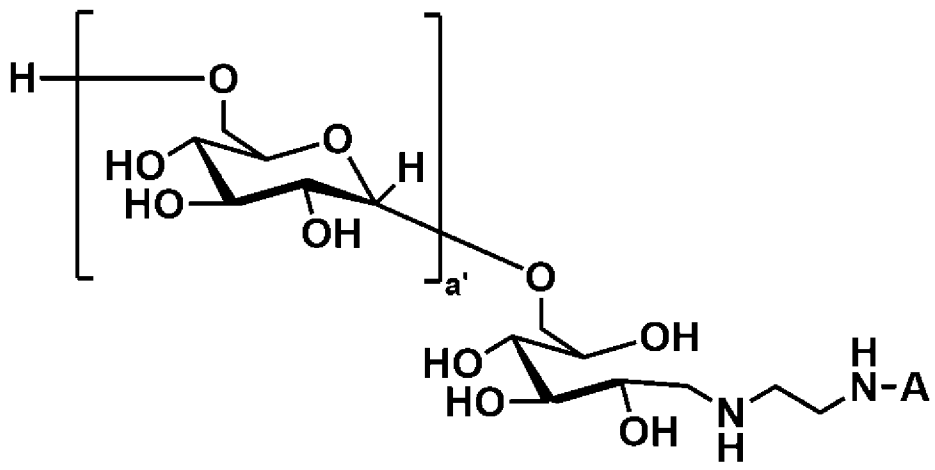
(4)

であり、ここにおいて、式（３）または（４）中、＊＊でＬ[1]と結合する]で示される、項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0031] ［項２２］

式（８）：

[化28]



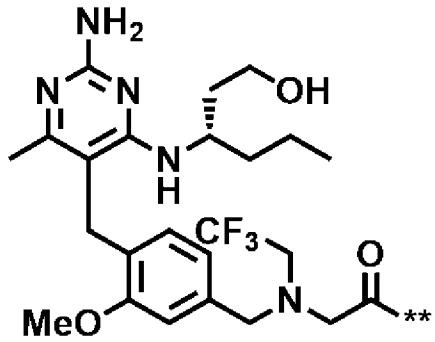
(8)

［式（８）中、

ａ’は、２から１２１の整数であり、

Ａは、式（３）：

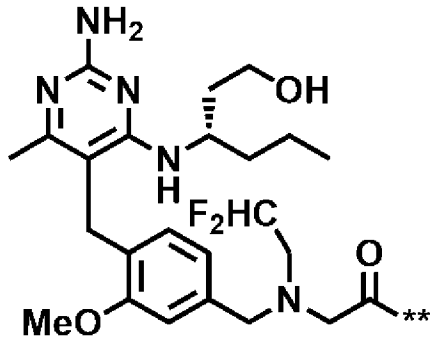
[化29]



(3)

または式（４）：

[化30]



(4)

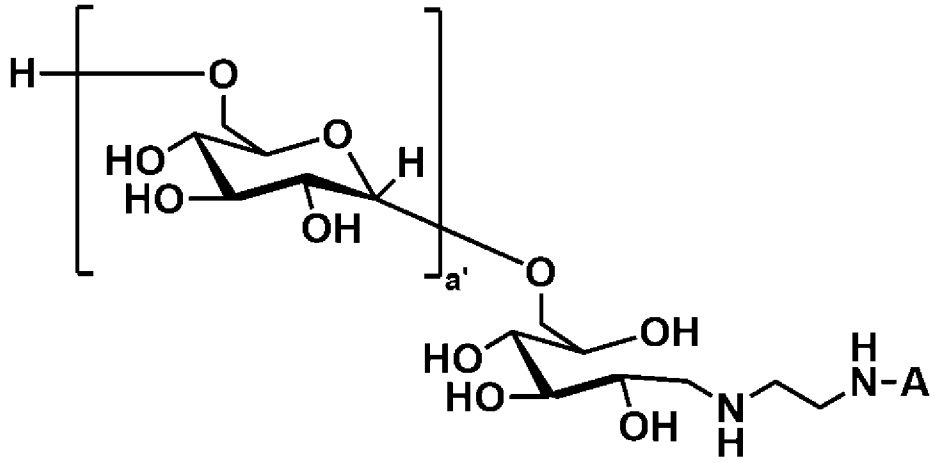
であり、ここにおいて、式（３）または（４）中、＊＊で、式（８）における末端のアミノ基と結合する]

で示される、項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0032] [項２３]

式（８）：

[化31]



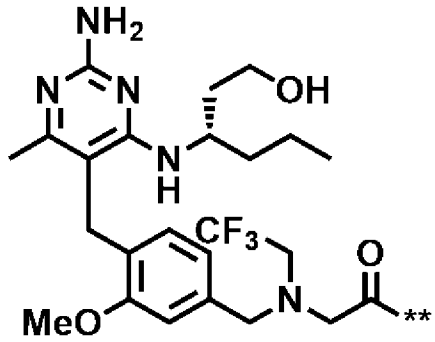
(8)

[式（８）中、

ａ’は、２から４１の整数であり、

Ａは、式（３）：

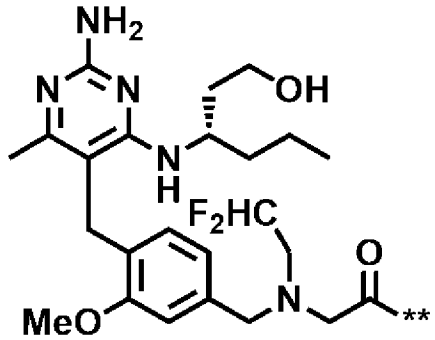
[化32]



(3)

または式（４）：

[化33]



(4)

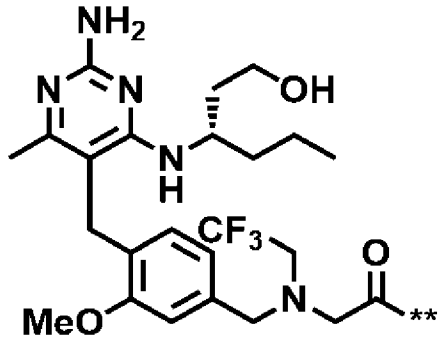
であり、ここにおいて、式（３）または（４）中、＊＊で、式（８）における末端のアミノ基と結合する]

で示される、項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0033] ［項２４］

Ａが、式（３）：

[化34]



(3)

であり、ここにおいて、式（３）中、＊＊でＬ[1]と結合する、

項１４～２３のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0034] ［項２５］

項１～２４のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

[0035] ［項２６］

項１～２４のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を含有する、がんの治療剤及び／又は予防剤。

[0036] ［項２７］

がんが、非小細胞肺がん、頭頸部がん、膵臓癌、悪性黒色腫、腎細胞癌、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、胚細胞癌、肝癌、皮膚癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮癌、子宮頸癌、卵巣癌、多型性膠芽腫、肉腫、脳腫瘍、白血病、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、または悪性リンパ腫である、項２６に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[0037] ［項２８］

がんが、頭頸部がん、膵臓癌、悪性黒色腫、腎細胞癌、膀胱癌、前立腺癌、肝癌、大腸癌、乳癌、肺癌、脳腫瘍、悪性リンパ腫、または肉腫である、

項２６に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[0038] ［項２９］

がんが、大腸癌、肉腫、膀胱癌、乳癌、Ｂ細胞リンパ腫、膵臓癌、肝癌、腎臓癌、頭頸部がん、前立腺癌、肺癌、卵巣癌、急性骨髄性白血病、Ｔ細胞リンパ腫、または悪性黒色腫である、項２６に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[0039] ［項３０］

がんが、転移性のがんである、項２６に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[0040] ［項３１］

がんが、免疫チェックポイント阻害剤への耐性のがんである、項２６に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[0041] ［項３２］

がんが、再発性のがんである、項２６に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[0042] ［項３３］

治療が必要な患者に、治療上の有効量の項１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を投与することを含む、がんを治療及び／又は予防するための方法。

[0043] ［項３４］

がんの治療剤及び／又は予防剤を製造するための、項１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩の使用。

[0044] ［項３５］

がんの治療及び／又は予防に使用するための、項１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

図面の簡単な説明

[0045] [図1]図１は試験例４において、マウス乳がん細胞であるＥＭＴ６を用いて、週１回投与による実施例５、参考例１及び抗マウスＰＤ－１抗体の抗腫瘍効果を示す図である。図中、「tumor volume」は「腫瘍容積」を意味し、「Days after transplantation」は「移植後の日数」を意味し、「Vehicle」は「

ＰＢＳ投与群」を意味する（図２～図６においても同じ）。

[図2]図２は試験例５において、マウス乳がん細胞であるＥＭＴ６を用いて、週１回投与による実施例２３の抗腫瘍効果を示す図である。

[図3]図３は試験例６において、マウス乳がん細胞であるＥＭＴ６を用いて、週１回投与による実施例２９の抗腫瘍効果を示す図である。

[図4]図４は試験例７において、マウス乳がん細胞であるＥＭＴ６を用いて、週１回投与による実施例２６の抗腫瘍効果を示す図である。

[図5]図５は試験例８において、マウス乳がん細胞であるＥＭＴ６を用いて、週１回投与による実施例２、９、１０、１８による抗腫瘍効果の変化を示す図である。

[図6]図６は試験例９において、マウス乳がん細胞であるＥＭＴ６の肺転移に対して、実施例２９の週１回投与における転移抑制効果を示す図である。

[図7]図７は実施例３において得られた化合物の重水中のＮＭＲを示す図である。

[図8]図８は実施例３７において得られた化合物の重水中のＮＭＲを示す図である。

[図9]図９は実施例２９において得られた化合物の重水中のＮＭＲを示す図である。

[図10]図１０は実施例５において得られた化合物の重水中のＮＭＲを示す図である。

[図11]図１１は実施例２３において得られた化合物の重水中のＮＭＲを示す図である。

[図12]図１２は実施例２において得られた化合物の重水中のＮＭＲを示す図である。

[図13]図１３は実施例９において得られた化合物の重水中のＮＭＲを示す図である。

[図14]図１４は実施例１０において得られた化合物の重水中のＮＭＲを示す図である。

[図15]図１５は実施例１８において得られた化合物の重水中のＮＭＲを示す図である。

[図16]図１６は実施例２６において得られた化合物の重水中のＮＭＲを示す図である。

[図17]図１７は試験例１２において、AF750標識デキストランのマウス体内分布を示す図である。

[図18]図１８は試験例１３において、AF750標識デキストランの脾臓中マクロファージ及び腫瘍中マクロファージへの取り込みを示す図である。

[図19]図１９は試験例１４において、マウス腫瘍モデルの腫瘍組織のRNA sequencingデータを用いたマクロファージおよびＣＤ８$^+$Ｔ細胞の推定量とＴＧＩとの相関を示す図である。

[図20]図２０は試験例１５において、Single cell RNA sequencing解析による実施例２９投与における腫瘍中マクロファージの形質転換を示す図である。

[図21]図２１は試験例１７において、ヌードマウスを用いたｃｏｌｏｎ２６モデルにおける実施例２９の抗腫瘍効果を示す図である。

[図22]図２２は試験例１８において、SCID/beigeマウスを用いたＭＶ４；１１モデルにおける実施例２９の抗腫瘍効果を示す図である。

[図23]図２３は試験例１９において、Ｃｏｌｏｎ２６を用いた腫瘍モデルにおける実施例２９の投与間隔による抗腫瘍効果の変化を示す図である。

[図24]図２４は試験例２０において、CT26を用いた腫瘍モデルにおける実施例２９とオキサリプラチンの併用による抗腫瘍効果を示す図である。

[図25]図２５は試験例２１において、ＥＭＴ６とＥ０７７１を用いた腫瘍モデルにおける腫瘍中マクロファージのＣＤ２０６発現及び実施例２９の効果、ＰＤ－１併用による抗腫瘍効果を示す図である。

[図26]図２６は試験例２２において、ＥＭＴ６を用いた腫瘍モデルにおける実施例２９の投与方法による抗腫瘍効果の変化を示す図である。

[図27]図２７は試験例２３において、マウスでの実施例５を用いた血中ＰＫ

を示す図である。

[図28]図２８は試験例２４において、マウスでの実施例２９を用いた血中ＰＫを示す図である。

[図29]図２９は試験例２５において、マウスでの実施例２９を用いた血中サイトカイン変化を示す図である。

[図30]図３０は試験例２６において、ヒトＰＢＭＣでの参考例１及び実施例２９による刺激での上清中ＴＮＦａ分泌及び単球におけるＣＤ２０６発現を示す図である。

[図31]図３１は試験例２７において、ヒト単球由来Ｍ２マクロファージでの参考例１及び実施例２９による刺激での上清中ＴＮＦａ分泌及びＣＤ２０６発現を示す図である。

[図32]図３２は試験例２８において、ＣＴ２６を用いた腫瘍モデルにおける実施例２９とＲ８４８の抗腫瘍効果および体重変化を示す図である。

[図33]図３３は試験例２９において、マウスでの実施例２９およびＭＢＳ－８を用いた血中サイトカイン変化と、ＥＭＴ６を用いた腫瘍モデルにおける実施例２９とＭＢＳ－８の抗腫瘍効果を示す図である。

[図34]図３４は試験例３０において、マウスでのＬＬＣを用いた腫瘍モデルにおける実施例２９とＭＢＳ－８の抗腫瘍効果を示す図である。

[図35]図３５は試験例３１において、マウスでのＥＭＴ６を用いた腫瘍モデルにおける実施例２９投与で腫瘍が完治したマウスでの長期免疫記憶による腫瘍排除を示す図である。

発明を実施するための形態

[0046] 本明細書における用語について以下に説明する。

[0047] 「置換されていてもよい」又は「置換されている」で定義される基における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はない。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分又は置換基である場合にも該当する。

[0048] 「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素が挙げ

られる。好ましくはフッ素、又は塩素である。さらに好ましくは、フッ素である。

[0049] 「C_{1-6}アルキル」とは、炭素原子数が１～６のアルキルを意味し、「C_6アルキル」とは、炭素原子数が６のアルキルを意味する。他の数字の場合も同様である。

「C_{1-6}アルキル」とは、炭素原子数が１～６の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味する。「C_{1-6}アルキル」として、好ましくは「C_{1-3}アルキル」が挙げられ、より好ましくは「C_{1-2}アルキル」が挙げられる。「C_{1-2}アルキル」の具体例としては、例えば、メチル、エチルが挙げられ、「C_{1-3}アルキル」の具体例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、１－メチルエチル等が挙げられる。「C_{1-6}アルキル」の具体例としては、例えば、前記「C_{1-3}アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ブチル、１、１－ジメチルエチル、１－メチルプロピル、２－メチルプロピル等が挙げられる。

[0050] 「C_{1-6}アルコキシ」とは、前記「C_{1-6}アルキル」によって置換されたオキシ基を意味する。「C_{1-6}アルコキシ」として、好ましくは「C_{1-4}アルコキシ」が挙げられる。「C_{1-4}アルコキシ」の具体例としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、１－メチルエトキシ、ブトキシ、１，１－ジメチルエトキシ、１－メチルプロポキシ、２－メチルプロポキシが挙げられる。「C_{1-6}アルコキシ」の具体例としては、例えば、前記「C_{1-4}アルコキシ」の具体例として挙げたものに加え、ペンチロキシ、３－メチルブトキシ、２－メチルブトキシ、２，２－ジメチルプロポキシ、１－エチルプロポキシ、１，１－ジメチルプロポキシ、ヘキシロキシ、４－メチルペンチロキシ、３－メチルペンチロキシ、２－メチルペンチロキシ、１－メチルペンチロキシ、３，３－ジメチルブトキシ、２，２－ジメチルブトキシ、１，１－ジメチルブトキシ、１，２－ジメチルブトキシ等が挙げられる。

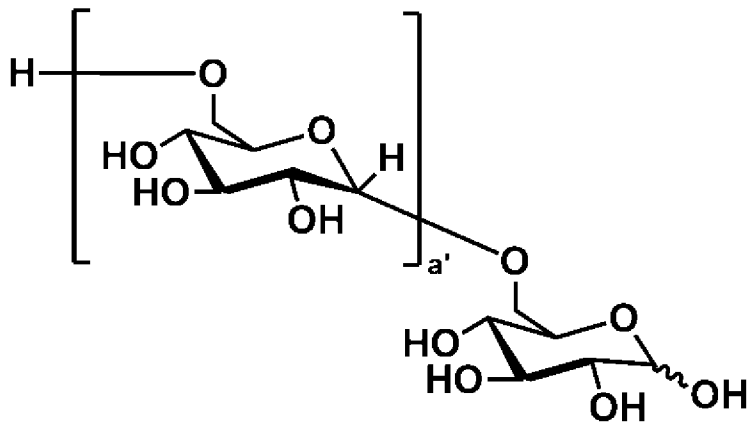
[0051] 「C_{1-6}アルキルカルボニル」とは、前記「C_{1-6}アルキル」によって置換されたカルボニル基を意味する。「C_{1-6}アルキルカルボニル」として、好ま

しくは「C_{1-4}アルキルカルボニル」が挙げられる。「C_{1-4}アルキルカルボニル」の具体例としては、例えば、アセチル、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、２－メチルプロパノイル等が挙げられる。「C_{1-6}アルキルカルボニル」の具体例としては、例えば、前記「C_{1-4}アルキルカルボニル」の具体例として挙げたものに加え、ペンタノイル、ヘキサノイル等が挙げられる。

[0052] 式Ｘまたはｄｅｘｔｒａｎの表記で表される「デキストラン」とは、α１，６結合を主体とするグルコースで構成されたポリマーである。構成するグルコースの数によって分子量が異なり、ポリマーであるため分子量分布が存在する。例えば「５ＫＤａデキストラン」と記載があるものは、分子量分布のうち、５ＫＤａが最大値を示すデキストランを表す。また、デキストランは以下のような式で表すこともできる。

式（９）

[化35]



(9)

（式中、ａ’は２以上の整数を表す）

ａ’の値として、好ましくは２≦ａ’≦３０７（５０ＫＤａ以下のデキストランに該当）であり、より好ましくは２≦ａ’≦１２１（２０ＫＤａ以下のデキストランに該当）であり、更に好ましくは２≦ａ’≦６０（１０ＫＤａ以下のデキストランに該当）であり、最も好ましくは２≦ａ’≦４１（７ＫＤａ以下のデキストランに該当）である。

[0053] 式Ｘまたはｄｅｘｔｒａｎの表記で表される「デキストラン」は本明細書

に記載の製造法によって、本発明の実施例化合物へと誘導される。実施例へ誘導される過程で、リンカーの一部は未反応で残余したまま、実施例化合物へと誘導される。ｄｅｘｔｒａｎと表記される化合物の中には、ここに挙げた未反応のリンカーが残余しているものも含まれていてもよい。

[0054] 還元末端とは、アノマー炭素のヒドロキシ基が他の原子に結合していないグルコースを指す。デキストランはα１，６グリコシル結合からなるポリマーであり、還元末端に位置するグルコースのアノマー炭素はヒドロキシ基を有するが、それ以外のグルコースについては別のグルコースの６位のヒドロキシ基とグリコシル結合を形成している。また、還元末端はヒドロキシ基とアルデヒド基の間で互変異性がある。

[0055] デキストラン分子における「分子量」は、ポリマーであることからその性質が変わらない範囲で分布を有する。例えば、５ＫＤａデキストランは平均分子量が５ＫＤａであるデキストランを指す。平均分子量はサイズ排除クロマトグラフィーや動的光散乱法によって測定することができる。

[0056] 本発明化合物はデキストラン分子中、（Ｈ－Ｌ^{1}）はｍ個、（Ａ－Ｌ^{1}）はｎ個、合計ｍ＋ｎ個の修飾がある。これらの修飾はデキストラン中の同一または異なるグルコースのいずれのヒドロキシ基と結合していてもよく、還元末端のヒドロキシ基と結合していてもよい。また、（Ａ－Ｌ^{1}）が還元末端に結合する場合はｎ＝１であり、ｍの数に応じて（Ｈ－Ｌ^{1}）がデキストラン中のヒドロキシ基と結合してもよい。

[0057] Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、ｍ、ｎ、ｐ、ｑ、ｒ、ａ、ａ’、Ａ、Ｘ、Ｌ^{1}及びＬ^{2}として好ましいものは以下のとおりであるが、本発明の技術的範囲は下記に挙げる化合物の範囲に限定されるものではない。

[0058] 「リンカー」とは、官能基内に二本の結合手を有する二価基を意味する。本明細書において、Ｌ^{1}及びＬ^{2}がリンカーであり、以下のＬ^{1}およびＬ^{2}の例示の中から、適宜組合せて、二価基として用いることもできる。

[0059] Ｌ^{1}として好ましくは、それぞれ独立して、＊－（CH_2）$_p$Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）$_q$Ｏ－、＊－（CH_2）$_p$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}（CH_2）$_q$Ｏ－、＊－（CH_2）

$_{p}$C（O）O（CH$_2$）$_{q}$NR^6－、＊－（CH$_2$）$_{p}$C（O）NR^6（CH$_2$）$_{q}$NR^7－、＊－C（O）NR^6（CH$_2$）$_{q}$NR^7－、＊－NR^6（CH$_2$）$_{p}$NR^7－、＊－NR^6（CH$_2$）$_{p}$O－、＊－O（CH$_2$）$_{p}$NR^7－、＊－O（CH$_2$）$_{p}$O－、＊－（CH$_2$）$_{p}$C（O）O－、または＊－C（O）O－（ここで、R^{6}及びR^{7}は、それぞれ独立して、水素、C$_{1-6}$アルキルまたはC$_{1-6}$アルキルカルボニルを表し、ｐ及びｑは、それぞれ独立して１～６の整数を表し、＊でＸと結合する）が挙げられる。Ｌ^{1}としてより好ましくは、それぞれ独立して、＊－（CH$_2$）$_{p}$C（O）NR^6（CH$_2$）$_{q}$NR^7－、＊－C（O）NR^6（CH$_2$）$_{q}$NR^7－、＊－NR^6（CH$_2$）$_{p}$NR^7－、＊－NR^6（CH$_2$）$_{p}$O－、＊－O（CH$_2$）$_{p}$O－、＊－（CH$_2$）$_{p}$C（O）O－、または＊－C（O）O－（ここで、R^{6}及びR^{7}は、それぞれ独立して水素またはC$_{1-6}$アルキルまたはC$_{1-6}$アルキルカルボニルを表し、ｐ及びｑは、それぞれ独立して１～６の整数を表し、＊でＸと結合する）が挙げられる。

Ｌ^{1}がデキストランのヒドロキシ基と結合するとき、Ｌ^{1}として好ましくは、それぞれ独立して、＊－（CH$_2$）$_{p}$C（O）NR^6（CH$_2$）$_{q}$NR^7－、＊－C（O）NR^6（CH$_2$）$_{q}$NR^7－、＊－（CH$_2$）$_{p}$C（O）O－、または＊－C（O）O－（ここで、R^{6}及びR^{7}は、それぞれ独立して水素またはC$_{1-6}$アルキルであり、ｐ及びｑは、それぞれ独立して１～６の整数であり、＊でＸと結合する）が挙げられる。Ｌ^{1}としてより好ましくは、それぞれ独立して、＊－（CH$_2$）C（O）NR^6（CH$_2$）$_2$NR^7－、＊－C（O）NR^6（CH$_2$）$_2$NR^7－、＊－（CH$_2$）$_{p}$C（O）O－、または＊－C（O）O－（ここで、R^{6}及びR^{7}は、それぞれ独立して水素またはメチルである）が挙げられ、更に好ましくは、＊－（CH$_2$）C（O）NH（CH$_2$）$_2$NH－、または＊－C（O）NH（CH$_2$）$_2$NH－が挙げられ、更により好ましくは、＊－CH$_2$C（O）NH（CH$_2$）$_2$NH－が挙げられる。

Ｌ^{1}がデキストランの還元末端と結合するとき、Ｌ^{1}として好ましくは、それぞれ独立して、＊－NR^6（CH$_2$）$_{p}$NR^7－、＊－NR^6（CH$_2$）$_{p}$O－、＊－O（CH$_2$）$_{p}$O－、＊－（CH$_2$）$_{p}$C（O）O－、または＊－C（O

）Ｏ－（ここで、Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、それぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣ$_{1-6}$アルキルカルボニルであり、ｐは、１～６の整数であり、＊でＸと結合する）が挙げられる。Ｌ^{1}としてより好ましくは、＊－ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＲ^{7}－（ここで、Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、それぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣ$_{1-6}$アルキルカルボニルであり、ｐは、１～６の整数である）が挙げられる。Ｌ^{1}として更に好ましくは、＊－ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＲ^{7}－（ここで、Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、それぞれ独立して水素、メチルまたはアセチルであり、ｐ＝２である）が挙げられ、更により好ましくは、＊－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＮＨ－が挙げられる。

[0060] Ｌ^{2}として好ましくは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{r}$－＊＊、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{r}$－＊＊、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{5}ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）－＊＊（ここで、Ｒ^{5}は、水素またはＣ$_{1-6}$アルキル（該アルキルは、１～５個のハロゲンで置換されていてもよい）を表し、ｒは、１～６の整数を表し、＊＊でＬ^{1}と結合する）が挙げられる。Ｌ^{2}としてより好ましくは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{5}ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）－＊＊（ここで、Ｒ^{5}は、水素またはＣ$_{1-2}$アルキル（該アルキルは、１～５個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、＊＊でＬ^{1}と結合する）が挙げられる。Ｌ^{2}として更に好ましくは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{5}ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）－＊＊（ここで、Ｒ^{5}は、水素、メチル、エチル、ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、またはＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$であり、ｒは１～３の整数であり、＊＊でＬ^{1}と結合する）が挙げられ、更により好ましくは－ＣＨ$_{2}$ＮＨＲ^{5}ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）－＊＊（ここで、Ｒ^{5}は、ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$またはＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$を表す）が挙げられる。

[0061] Ｒ^{1}として好ましくは、Ｃ$_{1-6}$アルキルが挙げられ、より好ましくは、Ｃ$_{1-3}$アルキルが挙げられ、更により好ましくは、メチルが挙げられる。

[0062] Ｒ^{2}として好ましくは、水素、またはＣ$_{1-6}$アルキル（該アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられ、より好ましくは、水素、またはＣ$_{1-6}$アルキル（該アルキルはヒドロキシで置換されていてもよい）が挙げられ、更に好ましくは、水素、またはＣ$_{1-3}$アルキル（該アルキルはヒ

ドロキシで置換されていてもよい）が挙げられ、更により好ましくは、水素またはヒドロキシエチルが挙げられ、最も好ましくは、ヒドロキシエチルが挙げられる。

[0063] R^3として好ましくは、水素、またはC_{1-6}アルキル（該アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられ、より好ましくは、水素、またはC_{1-6}アルキル（該アルキルはヒドロキシで置換されていてもよい）が挙げられ、更に好ましくは、C_{1-6}アルキルが挙げられ、更により好ましくは、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチルが挙げられ、最も好ましくは、ｎ－プロピルが挙げられる。

[0064] R^4として好ましくは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、またはシアノが挙げられ、より好ましくは、R^4が水素、ヒドロキシ、またはC_{1-6}アルコキシが挙げられ、更に好ましくは、水素またはC_{1-3}アルコキシが挙げられ、更により好ましくは、メトキシまたはエトキシが挙げられ、最も好ましくはメトキシが挙げられる。

[0065] R^5として好ましくは、水素またはC_{1-6}アルキル（該アルキルは、１～５個のハロゲンで置換されていてもよい）が挙げられ、より好ましくは、水素またはC_{1-2}アルキル（該アルキルは、１～５個のハロゲンで置換されていてもよい）が挙げられ、更に好ましくは、水素、メチル、エチル、CH_2CF_3、またはCH_2CHF_2が挙げられ、更により好ましくは、エチル、CH_2CF_3、またはCH_2CHF_2が挙げられ、最も好ましくは、CH_2CF_3、またはCH_2CHF_2が挙げられる。

[0066] R^6として好ましくは、水素、C_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルキルカルボニルが挙げられ、より好ましくは、水素、C_{1-3}アルキルまたはC_{1-3}アルキルカルボニルが挙げられる。

L^1がデキストランのヒドロキシ基と結合するとき、R^6として好ましくは、水素、C_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルキルカルボニルが挙げられ、より好ましくは、水素またはC_{1-3}アルキルが挙げられ、更に好ましくは、水素また

はメチルが挙げられ、更により好ましくは、水素が挙げられる。

L^1がデキストランの還元末端と結合するとき、R^6として好ましくは、水素、C_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルキルカルボニルが挙げられ、より好ましくは、水素、C_{1-3}アルキルまたはC_{1-3}アルキルカルボニルが挙げられ、更に好ましくは、水素、メチル、アセチルが挙げられ、更により好ましくは水素が挙げられる。

[0067] R^7として好ましくは、水素、C_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルキルカルボニルが挙げられ、より好ましくは、水素、C_{1-3}アルキルまたはC_{1-3}アルキルカルボニルが挙げられる。

L^1がデキストランのヒドロキシ基と結合するとき、R^7として好ましくは、水素、C_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルキルカルボニルが挙げられ、より好ましくは、水素またはC_{1-3}アルキルが挙げられ、更に好ましくは、水素またはメチルが挙げられ、更により好ましくは、水素が挙げられる。

L^1がデキストランの還元末端と結合するとき、R^7として好ましくは、水素、C_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルキルカルボニルが挙げられ、より好ましくは、水素、C_{1-3}アルキルまたはC_{1-3}アルキルカルボニルが挙げられ、更に好ましくは、水素、メチル、アセチルが挙げられ、更により好ましくは水素が挙げられる。

[0068] ｍとして好ましくは、０～１９の整数が挙げられ、より好ましくは０～１０の整数が挙げられ、更に好ましくは０から８の整数が挙げられ、更により好ましくは０～３の整数が挙げられる。ただし、Ｘの分子量が２０ＫＤａであり、L^1が－（CH_2）$_p$Ｃ（Ｏ）NR^6（CH_2）$_q$$NR^7$－の場合は、ｍ＝０であり、ｍとｎの合計は２０以下である。

[0069] ｎとして好ましくは、１～２０が挙げられ、より好ましくは１～１０の整数が挙げられ、更に好ましくは、１～５の整数が挙げられ、更により好ましくは、１～３の整数が挙げられる。ただし、ｍとｎの合計は２０以下である。

[0070] ｐとして好ましくは、１～６の整数が挙げられ、更に好ましくは１～３の

整数が挙げられる。

Ｌ[1]がデキストランのヒドロキシ基と結合するとき、ｐとして好ましくは、１～６の整数が挙げられ、更に好ましくは、１～３の整数が挙げられ、更により好ましくは、１または２が挙げられ、最も好ましくは１が挙げられる。

Ｌ[1]がデキストランの還元末端と結合するとき、ｐとして好ましくは、２～６の整数が挙げられ、更に好ましくは、２～３の整数が挙げられ、更により好ましくは、２が挙げられる。

[0071] ｑとして好ましくは、１～６の整数が挙げられ、更に好ましくは、２～４の整数が挙げられ、更により好ましくは、２または３が挙げられ、最も好ましくは、２が挙げられる。

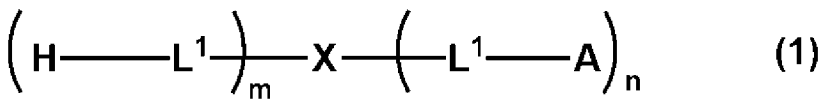
[0072] ｒとして好ましくは、１～６の整数が挙げられ、更に好ましくは、１～３の整数が挙げられ、更により好ましくは、１または２が挙げられ、最も好ましくは、１が挙げられる。

[0073] ａは、３以上の整数であり、好ましくは、３～３０８（５０ＫＤａ以下のデキストランに該当）であり、より好ましくは、３～１２２（２０ＫＤａ以下のデキストランに該当）であり、更に好ましくは、３～６１（１０ＫＤａ以下のデキストランに該当）であり、最も好ましくは、３～４２（７ＫＤａ以下のデキストランに該当）である。

[0074] ａ’は、２以上の整数であり、好ましくは、２～３０７（５０ＫＤａ以下のデキストランに該当）であり、より好ましくは、２～１２１（２０ＫＤａ以下のデキストランに該当）であり、更に好ましくは、２～６０（１０ＫＤａ以下のデキストランに該当）であり、最も好ましくは、２～４１（７ＫＤａ以下のデキストランに該当）である。

[0075] 式（１）で表される化合物の１つの態様としては、以下の（態様Ａ）が挙げられる。

[化36]



(1)

（態様Ａ）

Ｘがデキストラン（該デキストランの分子量は、２０ＫＤａ以下である）であり；

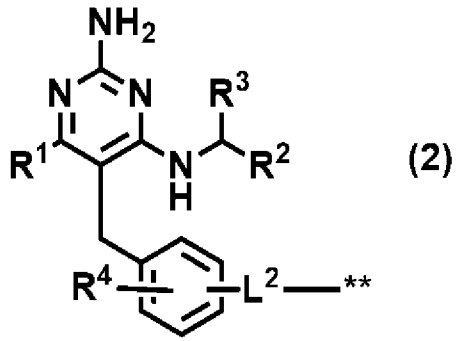
Ｌ[1]が、それぞれ独立して、＊－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_q$Ｏ－、＊－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_q$Ｏ－、＊－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_q$ＮＲ[6]－、＊－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_q$ＮＲ[7]－、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_q$ＮＲ[7]－、＊－ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＲ[7]－、＊－ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_p$Ｏ－、＊－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＲ[7]－、＊－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_p$Ｏ－、＊－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または＊－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ここにおいて＊でＸと結合する）であり；

Ｒ[6]及びＲ[7]が、それぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣ$_{1-6}$アルキルカルボニルであり；

ｐ及びｑが、それぞれ独立して１～６の整数であり；

Ａが式（２）：

[化37]



(2)

［式（２）中、

Ｒ[1]は、Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；

Ｒ[2]及びＲ[3]は、それぞれ独立して、水素、またはＣ$_{1-6}$アルキル（該アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい）であり；

Ｒ[4]は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、またはシアノであり；

L^2は、－（CH_2）$_r$－＊＊、－Ｏ（CH_2）$_r$－＊＊、または－（CH_2）$_r$$NR^5CH_2C$（Ｏ）－＊＊（ここにおいて＊＊で$L^1$と結合する）であり；

R^5は、水素またはC_{1-6}アルキル（該アルキルは、１～５個のハロゲンで置換されていてもよい）であり；

ｒは、１～６の整数を表す］であり；

ｍが０以上の整数であり；

ｎが１以上の整数であり；

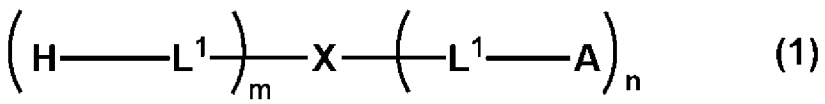
ここにおいて、ｍとｎの合計は２０以下であるが、

ただし、Ｘの分子量が２０ＫＤａであり、L^1が＊－（CH_2）$_p$Ｃ（Ｏ）NR^6（CH_2）$_q$$NR^7$－の場合は、ｍ＝０である

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0076] 式（１）で表される化合物の１つの態様としては、以下の（態様Ｂ）が挙げられる。

[化38]



（態様Ｂ）

Ｘがデキストラン（該デキストランの分子量は、１ＫＤａ以上２０ＫＤａ以下である）であり；

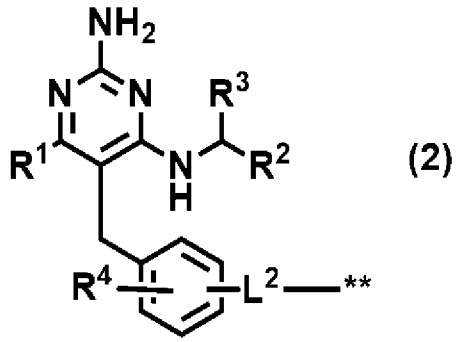
L^1が、それぞれ独立して、＊－NR^6（CH_2）$_p$$NR^7$－、＊－（$CH_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）$NR^6$（$CH_2$）$_q$$NR^7$－、＊－Ｃ（Ｏ）$NR^6$（$CH_2$）$_q$$NR^7$－、＊－（$CH_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または＊－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ここにおいて＊でＸと結合する）であり；

R^6及びR^7が、それぞれ独立して水素、C_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルキルカルボニルであり、

ｐ及びｑが、それぞれ独立して１～６の整数であり；

Ａが式（２）：

[化39]



(2)

［式（２）中、

Ｒ[1]は、Ｃ$_{1-3}$アルキルであり；

Ｒ[2]は、水素、またはＣ$_{1-6}$アルキル（該アルキルは、１個のヒドロキシで置換されていてもよい）であり；

Ｒ[3]は、Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；

Ｒ[4]は、メトキシまたはエトキシであり；

Ｌ[2]は、－（ＣＨ$_2$）$_r$ＮＲ[5]ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－＊＊（ここにおいて＊＊でＬ[1]と結合する）であり；

Ｒ[5]は、水素、メチル、エチル、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、またはＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$であり

ｒは１～３の整数である］であり；

ｍが０以上９以下の整数であり；

ｎが１以上５以下の整数であり；

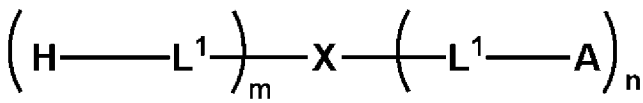
ここにおいて、ｍとｎの合計は１０以下であるが、

ただし、Ｘの分子量が２０ＫＤａであり、Ｌ[1]が＊－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_q$ＮＲ[7]－の場合は、ｍ＝０である

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0077] 式（１）で表される化合物の１つの態様としては、以下の（態様Ｃ）が挙げられる。

[化40]



(1)

（態様Ｃ）

Ｘがデキストラン（該デキストランの分子量は、４ＫＤａ以上７ＫＤａ以下である）であり；

Ｌ[1]が、それぞれ独立して、＊－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_q$ＮＲ[7]－、または＊－Ｃ（Ｏ）ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_q$ＮＲ[7]－、＊－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または＊－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ここにおいて＊でXのヒドロキシ基と結合する）であり；

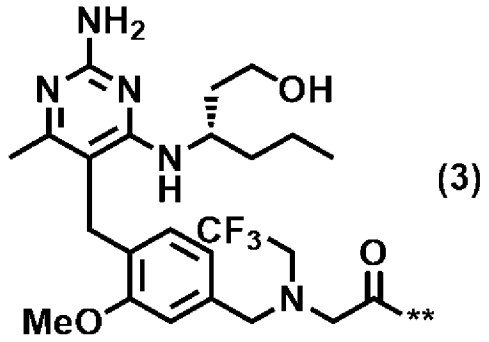
Ｒ[6]及びＲ[7]が、それぞれ独立して水素またはメチルであり；

ｐ＝１であり；

ｑ＝２であり；

Ａが式（３）：

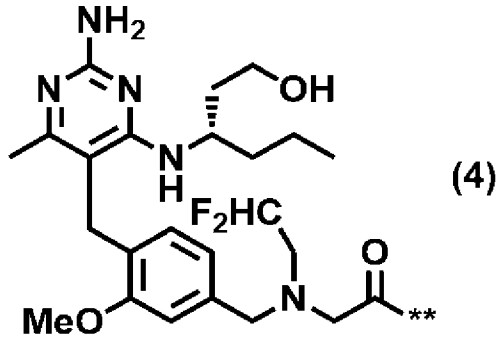
[化41]



(3)

または式（４）：

[化42]



(4)

であり、ここにおいて、式（３）および（４）中、＊＊でＬ[1]と結合し；

ｍが０以上９以下の整数であり；

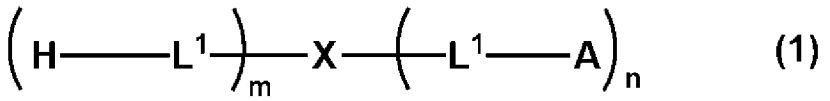
ｎが１以上５以下の整数であり；

ここにおいて、ｍとｎの合計は１０以下である

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0078] 式（１）で表される化合物の１つの態様としては、以下の（態様Ｄ）が挙げられる。

[化43]

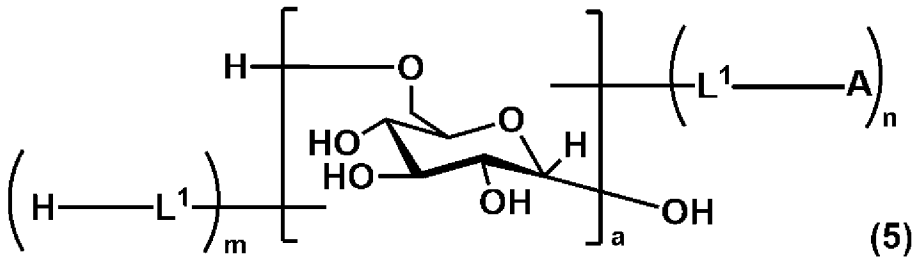


(1)

（態様Ｄ）

式（１）が式（５）：

[化44]



(5)

[式（５）中、

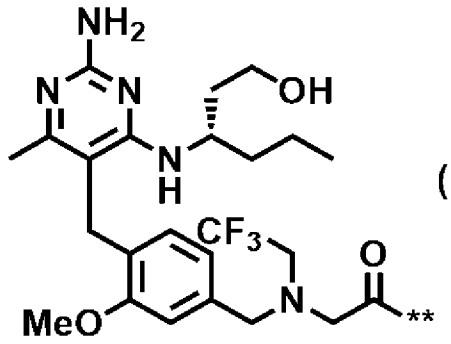
ａは、３から４２の整数であり；

Ｌ[1]は、＊－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_q$ＮＲ[7]－、または＊－Ｃ（Ｏ）ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_q$ＮＲ[7]－（ここにおいて＊でXのヒドロキシル基と結合する）であり；

Ｒ[6]及びＲ[7]は、それぞれ独立して水素またはメチルであり；

Ａは、式（３）：

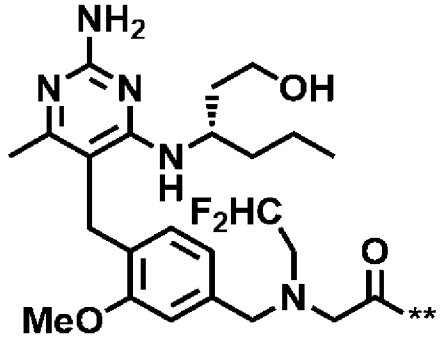
[化45]



(3)

または式（４）：

[化46]



(4)

であり、ここにおいて、式（３）および（４）中、＊＊でＬ[1]と結合し；

ｍは０以上９以下の整数であり；

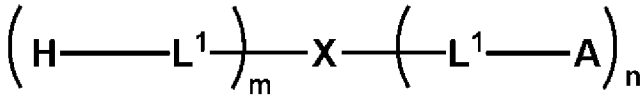
ｎは１以上５以下の整数であり；

ここにおいて、ｍとｎの合計は１０以下である］である

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0079] 式（１）で表される化合物の１つの態様としては、以下の（態様Ｅ）が挙げられる。

[化47]

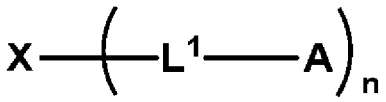


(1)

（態様Ｅ）

式（１）が、式（６）：

[化48]



(6)

［式（６）中、

Ｘは、デキストラン（該デキストランの分子量は、４ＫＤａ以上７ＫＤａ以下である）であり；

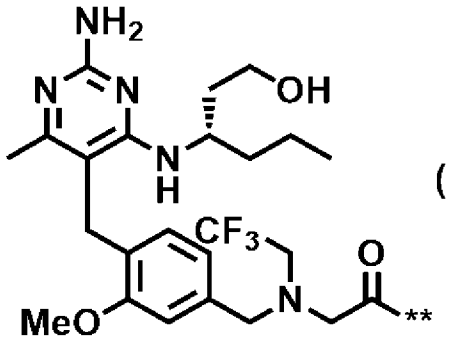
Ｌ^{1}は、＊－ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＲ^{7}－（ここにおいて＊でＸの還元末端と結合する）であり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、それぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣ$_{1-6}$アルキルカルボニルであり；

ｐは１～６の整数であり；

Ａは、式（３）：

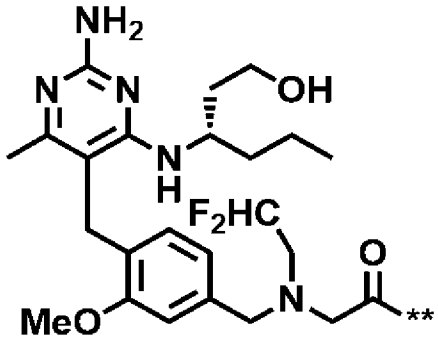
[化49]



(3)

または式（４）：

[化50]



(4)

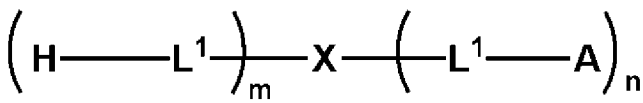
であり、ここにおいて、式（３）および（４）中、＊＊でＬ^{1}と結合し；

ｎ＝１である］である

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0080] 式（１）で表される化合物の１つの態様としては、以下の（態様Ｆ）が挙げられる。

[化51]

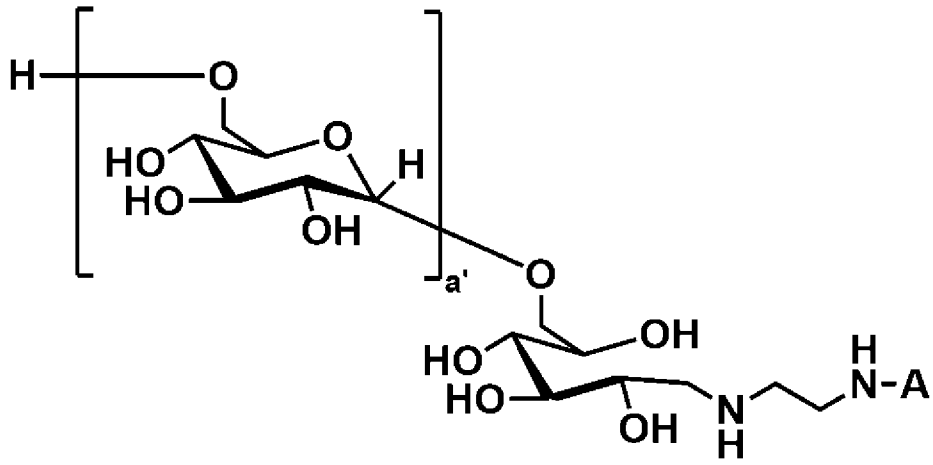


(1)

（態様Ｆ）

式（１）が、式（８）：

[化52]



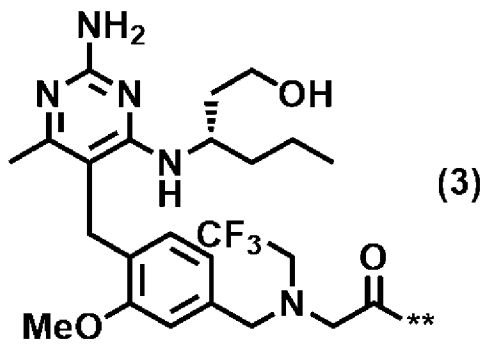
(8)

［式（８）中、

ａ’は２から４１の整数であり；

Ａは、式（３）：

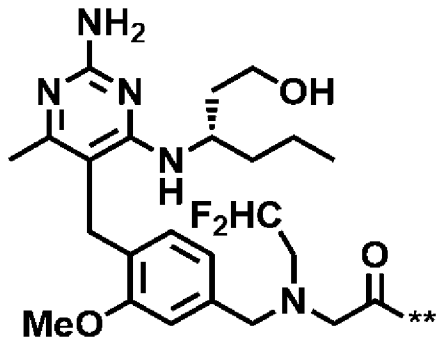
[化53]



(3)

または式（４）：

[化54]



(4)

であり、ここにおいて、式（３）および（４）中、＊＊で式（８）における末端のＮＨと結合する］である

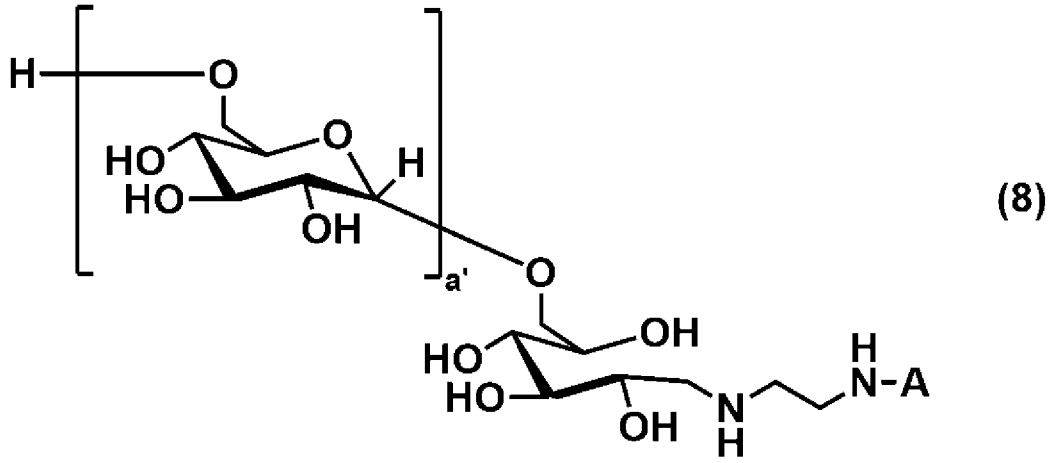
化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0081] 式（１）で表される化合物の１つの態様としては、以下の（態様Ｇ）が挙げられる。

（態様Ｇ）

式（１）が、式（８）：

[化55]



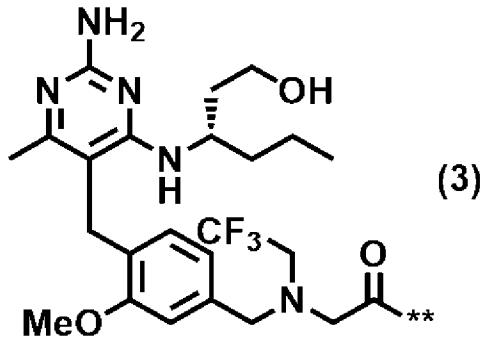
(8)

［式（８）中、

ａ’は２から４１の整数であり；

Ａは、式（３）：

[化56]



(3)

であり、ここにおいて、式（３）中、＊＊で式（８）における末端のアミノ基（ＮＨ）と結合する］である

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0082] 「製薬学的に許容される塩」としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、又はクエン酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐａｒａ－トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。また、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩、アルミニウム塩等の無機塩基塩、又はトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、２，６－ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン［トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン］、ｔｅｒｔ－ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルエチルアミン、の有機塩基塩等が挙げられる。さらに、「製薬学的に許容される塩」としては、アルギニン、リジン、オルニチン、アスパラギン酸、又はグルタミン酸等の塩基性アミノ酸又は酸性アミノ酸とのアミノ酸塩も挙げられる。

[0083] 本発明の化合物の塩を取得したいとき、本発明の化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には

、適当な有機溶媒に溶解若しくは懸濁させ、酸又は塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

[0084] 本発明において、式（１）で表される化合物のいずれか１つ又は２つ以上の^{1}Ｈを^{2}Ｈ（Ｄ）に変換した重水素変換体も、式（１）で表される化合物に包含される。

本発明には、式（１）で表される化合物、又はその製薬学的に許容される塩が含まれる。また、本発明の化合物は、水和物及び／又は各種溶媒との溶媒和物（エタノール和物等）の形で存在することもあるので、これらの水和物及び／又は溶媒和物も本発明の化合物に含まれる。さらに、本発明には、本発明の式（１）のあらゆる互変異性体、存在するあらゆる立体異性体、及びあらゆる様態の結晶形のもの、さらにこれらの混合物も含まれる。

[0085] 本発明の式（１）の中には、光学活性中心に基づく光学異性体、分子内回転の束縛により生じた軸性又は面性キラリティーに基づくアトロプ異性体、その他の立体異性体、互変異性体、及び幾何異性体等が存在し得るものがあるが、これらを含め、全ての可能な異性体及びそれらの混合物は本発明の範囲に包含される。

[0086] 特に光学異性体やアトロプ異性体は、ラセミ体として、又は光学活性の出発原料や中間体が用いられた場合には光学活性体として、それぞれ得ることができる。必要であれば、下記製造法の適切な段階で、対応する原料、中間体又は最終品のラセミ体を、光学活性カラムを用いた方法、分別結晶化法等の公知の分離方法によって、物理的に又は化学的にそれらの光学対掌体に分割することができる。具体的には、例えばジアステレオマー法では、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体から２種のジアステレオマーを形成する。この異なるジアステレオマーは一般に物理的性質が異なるため、分別結晶化等の公知の方法によって分割することができる。

[0087] 本発明の化合物の製造方法について以下に述べるが、本発明の化合物の製造法はこれらに限定されるものではない。

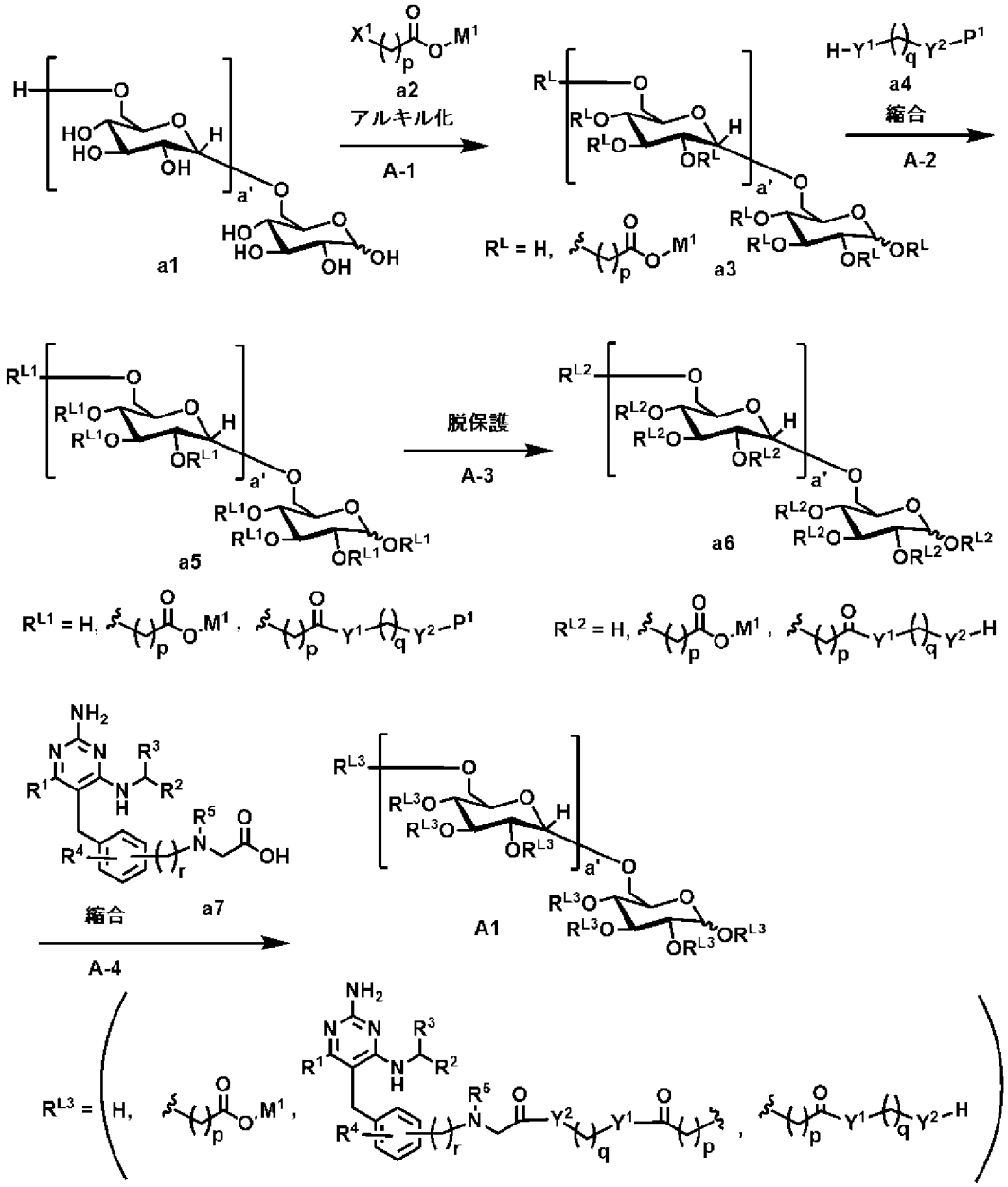
式（１）で表される本発明の化合物は、例えば、下記の製造法１～５によ

り製造することができる。

[0088] 製造法１

式（１）で表される化合物のうち、下記Ａ１で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化57]



（式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、ｐ、ｑ、及びｒは項１と同義であり、ａ’は２以上の整数を表し、Ｘ１はハロゲンであり、Ｍ１は水素又はアルカリ金属であり、Ｙ１は酸素又はＮＲ６であり、Ｙ２は酸素、ＮＲ６又は

ＮＲ^{7}であり、Ｐ^{1}は水酸基またはアミノ基の保護基である。）

[0089] 上記Ｐ^{1}で表されるアミノ基の保護基は、Protective Groups in Organic Synthesis（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年）に記載の保護基を使用でき、水酸基の保護基としてはｔｅｒｔ－ブチル基、アセチル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基、メトキシメチル基、２－テトラヒドロピラニル基、ベンジル基、４－メトキシフェニルベンジル等が挙げられ、アミノ基の保護基としては、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。化合物ａ１、化合物ａ２及び化合物ａ４は例えば市販品として購入できる。化合物ａ７は例えば国際公開第２０１３／１７２４７９号に記載されている方法等に準じて製造することができる。

[0090] ［工程Ａ－１］

化合物ａ３は、デキストランａ１に、種々の塩基存在下、適当な溶媒中、化合物ａ２を反応させることにより製造される。本工程において使用される塩基のうち、無機塩基の方が好ましいが、その中でも水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム等の無機塩基が好ましく、より好ましくは水酸化ナトリウムが挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示される溶媒等から適宜選択されるが、好ましくは水、ＤＭＳＯ等が挙げられる。反応時間は、通常、５分～４８時間であり、好ましくは１０分～６時間である。反応温度は、通常、４℃～１００℃、好ましくは、２５℃～８０℃である。

本反応は、Chem. Eng. Res. Des. 2019, 146, 211-220.等に記載されている方法を用い同様に製造することができる。

[0091] ［工程Ａ－２］

化合物ａ５は、種々の縮合剤及び／又は塩基の存在下又は非存在下、適当な溶媒中、化合物ａ３及び化合物ａ４を縮合させることにより製造される。縮合剤としては、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボ

ジイミド（塩酸塩を含む）、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）、又は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ラート（ＴＳＴＵ）等が挙げられる。塩基としては、後記に例示される塩基等から適宜選択されるが、好ましくはトリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。溶媒としては、後記に例示される溶媒等から適宜選択されるが、好ましくはジメチルホルムアミド又は水等が挙げられる。反応時間は、通常、５分～４８時間であり、好ましくは１時間～２４時間である。反応温度は、通常、４℃～１００℃、好ましくは、４℃～４０℃である。

[0092] ［工程Ａ－３］

化合物ａ６は、化合物ａ５のY^2の保護基P^1を脱保護することにより製造される。本工程はProtective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年）に記載されている方法等に準じて行うことができる。

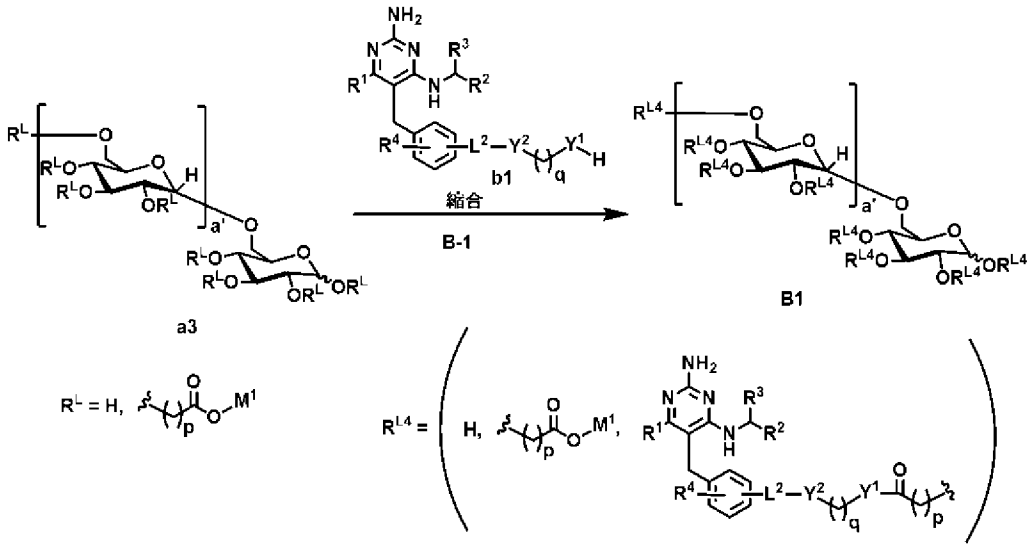
[0093] ［工程Ａ－４］

化合物Ａ１は、化合物ａ６と化合物ａ７を工程Ａ－２に記載の方法に準じて縮合することで製造することができる。

[0094] 製造法２

式（１）で表される化合物のうち、下記Ｂ１で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化58]



（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、L^2、p、及びqは項１と同義であり、a’は２以上の整数を表し、M^1は水素又はアルカリ金属であり、Y^1は酸素又はＮR^6であり、Y^2は酸素、ＮR^6又はＮR^7である。）

[0095] 化合物ａ３は例えば製造法Ａの工程Ａ－１に記載の方法に準じて製造することができる。または市販品として購入できる。化合物ｂ１は例えば国際公開第２０１３／１７２４７９号、国際公開第２０１２／０６６３３５、又は国際公開第２０１０／１３３８８５の製造法に記載されている方法等に準じて製造することができる。

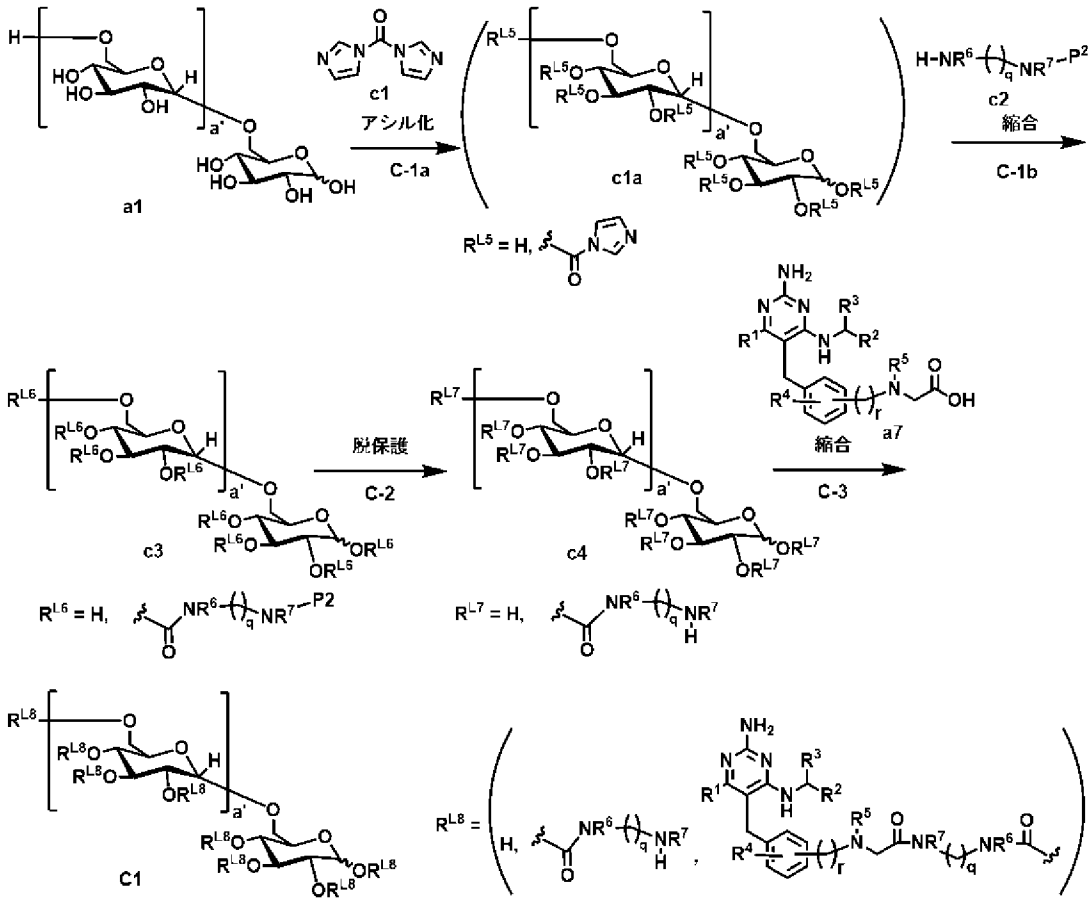
[0096] ［工程Ｂ－１］

化合物Ｂ１は、化合物ａ３と化合物ｂ１を、製造法Ａの工程Ａ－２に記載の方法に準じて縮合することで製造することができる。

[0097] 製造法３

式（１）で表される化合物のうち、下記Ｃ１で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化59]



（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、q、及びｒは項１と同義であり、ａ’は２以上の整数を表し、P^2はアミノ基の保護基である。）

[0098] 化合物ａ１及び化合物ｃ２は例えば市販品として購入できる。化合物ａ７は例えば国際公開第２０１３／１７２４７９号に記載されている方法等に準じて製造することができる。

[0099] ［工程Ｃ－１ａ、Ｃ－１ｂ］

化合物ｃ３は、デキストランａ１に適当な溶媒中、カルボジイミダゾールｃ１を反応させ、中間体ｃ１ａが生じた後、化合物ｃ２を添加することにより製造される。本工程において使用される溶媒は、後記に例示される溶媒等から適宜選択されるが、好ましくはＤＭＳＯ等が挙げられる。反応時間は、通常、５分～４８時間であり、好ましくは１０分～６時間である。反応温度は、通常、４℃～１００℃、好ましくは、２５℃～８０℃である。

[0100] ［工程Ｃ－２］

化合物ｃ４は、製造法Ａの工程Ａ－３に記載の方法に準じて脱保護することで製造することができる。

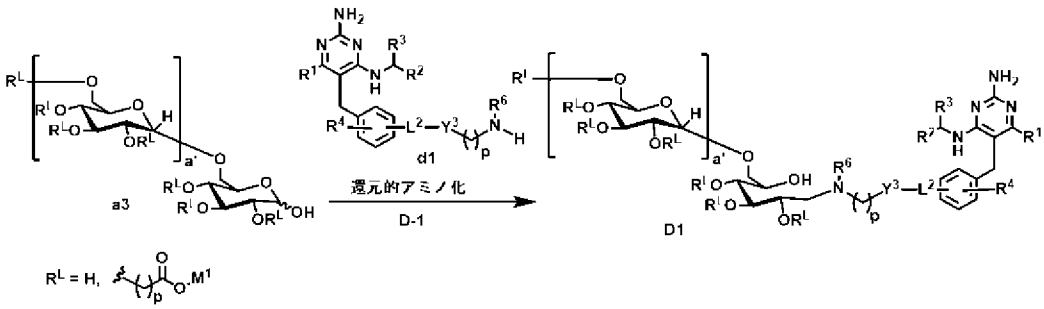
[0101] ［工程Ｃ－３］

化合物Ｃ１は、化合物ｃ４と化合物ａ７を製造法Ａの工程Ａ－２に記載の方法に準じて縮合することで製造することができる。

[0102] 製造法４

式（１）で表される化合物のうち、下記Ｄ１で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化60]



（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、L^2及びｐは項１と同義であり、ａ’は２以上の整数を表し、M^1は水素又はアルカリ金属であり、Y^3は酸素又はＮR^7である。）

[0103] 化合物ａ３は例えば製造法Ａの工程Ａ－１に記載の方法に準じて製造することができる。または市販品として購入できる。化合物ｄ１は例えば国際公開第２０１３／１７２４７９号、国際公開第２０１２／０６６３３５、又は国際公開第２０１０／１３３８８５の製造法に記載されている方法等に準じて製造することができる。

[0104] ［工程Ｄ－１］

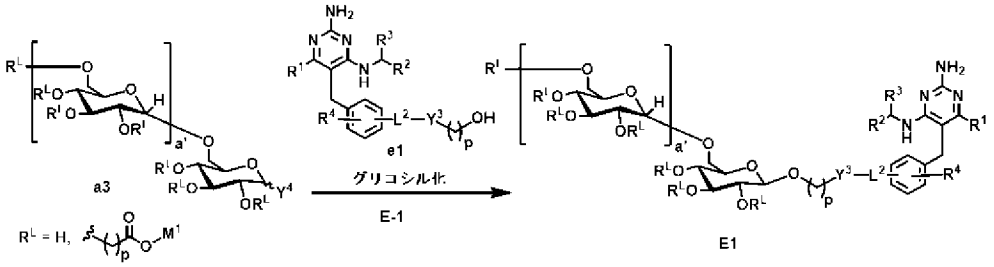
化合物Ｄ１は、化合物ａ３と化合物ｄ１を適当な溶媒中、適当な酸および還元剤を反応させることにより製造される。本工程において使用される溶媒は、後記に例示される溶媒等から適宜選択されるが、好ましくは水又はＤＭＳＯ等が挙げられる。酸は例えば塩酸、酢酸、リン酸等が挙げられる。還元剤は例えばナトリウムシアノボロヒドリド、ナトリウムトリアセトキシボロ

ヒドリド又は２－ピコリンボランが挙げられる。反応時間は、通常、５分～９６時間であり、好ましくは４～７２時間である。反応温度は、通常、４℃～１００℃、好ましくは、２５℃～８０℃である。

[0105] 製造法５

式（１）で表される化合物のうち、下記Ｅ１で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化61]



（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^7、L^2及びｐは項１と同義であり、ａ’は２以上の整数を表し、M^1は水素又はアルカリ金属であり、Y^3は酸素又はＮR^7であり、Y^4はヒドロキシ基または脱離基である。）

[0106] 化合物ａ３は例えば製造法Ａの工程Ａ－１に記載の方法に準じて製造することができる。または市販品として購入できる。化合物ｅ１は例えば国際公開第２０１３／１７２４７９号、国際公開第２０１２／０６６３３５、又は国際公開第２０１０／１３３８８５の製造法に記載されている方法等に準じて製造することができる。

[0107] ［工程Ｅ－１］

化合物Ｅ１は、化合物ａ３と化合物ｅ１を適当な溶媒中、グリコシル化反応をすることで製造される。本工程において使用される溶媒は、後記に例示される溶媒等から適宜選択されるが、好ましくはＴＨＦ、１，４－ジオキサンまたはアセトニトリル等が挙げられる。脱離基は例えば、ハロゲン、トリクロロアセトイミデート、チオグリコシド、またはチオグリコシドなどが挙げられる。反応にはルイス酸を触媒として用いてもよく、ルイス酸としては、$Hf(OTf)_4$、$BF_3 \cdot OEt_2$、トリメチルシリルトリフラートなどが挙げられる。反

応時間は、通常、５分～９６時間であり、好ましくは４～７２時間である。反応温度は、通常、４℃～１００℃、好ましくは、２５℃～８０℃である。

[0108] 上記の各製造法の各工程において使用される塩基は、反応や原料化合物の種類等によって適時選択されるべきであるが、例えば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ類、水素化ナトリウム、水素化カリウムのような金属水素化類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムｔ-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのような有機金属塩基類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（ＤＢＵ）のような有機塩基類が挙げられる。

[0109] 上記の各製造法の各工程において使用される溶媒は、反応や原料化合物の種類等によって適時選択されるべきであるが、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、アセトン、メチルケトンのようなケトン類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジオキサンのようなエーテル類、トルエン、ベンゼンのような芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、Ｎ－メチル－２－ピロリドンのようなアミド類、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）のようなスルホキシド類、アセトニトリルのようなニトリル類、又は水や緩衝液などの水溶液が挙げられ、これらの溶媒は単独又は２種類以上混合して用いることができる。また反応の種類によっては、有機塩基類を溶媒として用いてもよい。

[0110] 式（１）で表される本発明の化合物又はその中間体は、当業者に公知の方法で分離、精製することができる。例えば、抽出、分配、再沈殿、カラムクロマトグラフィー（例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、イオン交換カラムクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー若しくは分

取液体クロマトグラフィー）又は再結晶等が挙げられる。

再結晶溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール若しくは２－プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼン若しくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ジクロロメタン若しくはクロロホルム等のハロゲン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド若しくはアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、水、又はこれらの混合溶媒等を用いることができる。その他の精製方法としては、実験化学講座（日本化学会編、丸善）１巻等に記載された方法等を用いることができる。また、本発明の化合物の分子構造の決定は、それぞれの原料化合物に由来する構造を参照して、核磁気共鳴法、赤外吸収法、円二色性スペクトル分析法等の分光学的手法、及び質量分析法により容易に行える。

[0111] また、上記製造方法における中間体又は最終生成物は、その官能基を適宜変換すること、また特に、アミノ、水酸基、カルボニル、ハロゲン等から種々の側鎖を伸張すること、及び、その際に必要に応じて上記の保護、脱保護を行うことによって、本発明に含まれる別の化合物へ導く事もできる。官能基の変換及び側鎖の伸張は、通常行われる一般的方法（例えば、Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, John Wiley & Sons Inc. (1999)等を参照）によって行うことができる。

[0112] 式（１）で表される本発明の化合物又はその製薬学的に許容される塩には、不斉が生じる場合又は不斉炭素を有する置換基を有する場合があり、そのような化合物にあっては光学異性体が存在する。本発明の化合物にはこれらの各異性体の混合物や単離されたものも含まれ、通常の方法に従って製造することができる。製造方法としては例えば、不斉点を有する原料を用いる方法か、又は途中の段階で不斉を導入する方法が挙げられる。例えば、光学異性体の場合、光学活性な原料を用いるか、製造工程の適当な段階で光学分割等を行うことで、光学異性体を得ることができる。光学分割法としては例えば、式（１）で表される化合物又はその中間体が、塩基性官能基を有する場

合には、不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、２－プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン系溶媒、又は上記溶媒から選択される２種以上の混合溶媒）、光学活性な酸（例えば、マンデル酸、Ｎ－ベンジルオキシアラニン、乳酸等のモノカルボン酸、酒石酸、ｏ－ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸等のジカルボン酸、カンファースルホン酸、ブロモカンファースルホン酸等のスルホン酸）を用いて塩を形成させるジアステレオマー法が挙げられる。式（１）で表される本発明の化合物又はその中間体が、カルボキシル基等の酸性官能基を有する場合には、光学活性なアミン（例えば１－フェニルエチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン）を用いて、塩を形成させることにより、光学分割を行うこともできる。

[0113] 塩を形成させる温度としては、－５０℃から溶媒の沸点までの範囲、好ましくは０℃から沸点までの範囲、より好ましくは室温から溶媒の沸点までの範囲から選択される。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取する際、必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸又はアミンの使用量は、基質に対し約０．５～約２．０当量の範囲、好ましくは１当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中（例えば、メタノール、エタノール、２－プロパノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；酢酸エチル等のエステル系溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒；アセトニトリル等の非プロトン系溶媒；又は上記溶媒から選択される２種以上の混合溶媒）で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。また、必要に応じて光学分割した塩を通常の方法で酸又は塩基で処理し、フリー体として得ることもできる。

[0114] 以上説明した各々の製造法における原料、中間体のうち、特にあらためてその製造法を記載しなかったものについては、市販化合物であるか、又は市

販化合物から当業者に公知の方法、若しくはそれに準じた方法によって合成することができる。

[0115] 本発明の化合物の投与経路としては、経口投与または非経口投与のいずれでもよく、その一日投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なる。例えば、非経口投与の場合は、通常、ヒト又は哺乳動物１ｋｇ体重当たり約０．０１～１０００ｍｇ、更に好ましくは約０．１～５００ｍｇを１～数回に分けて投与することができる。静注等の非経口投与の場合は、通常、例えば、ヒト又は哺乳動物１ｋｇ体重当たり約０．０１ｍｇ～３００ｍｇ、更に好ましくは約１ｍｇ～３０ｍｇを投与することができる。

[0116] 本発明の化合物は、経口投与又は非経口投与により、直接又は適当な剤形を用いて製剤にし、投与することができる。剤形は、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、注射剤、貼付剤、パップ剤等が挙げられるがこれに限らない。製剤は、薬学的に許容される添加剤を用いて、公知の方法で製造される。添加剤は、目的に応じて、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、コーティング剤、溶解剤、溶解補助剤、増粘剤、分散剤、安定化剤、甘味剤、香料等を用いることができる。具体的には、例えば、乳糖、マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、部分α化デンプン、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク等が挙げられる。

[0117] 本発明の化合物は、経口投与又は非経口投与することが可能である。非経口投与の方法としては、皮下投与、急速静注、静脈内点滴で投与することができ、好ましくは静脈内点滴によって投与することができる

[0118] 本発明の化合物は、抗がん剤と併用することができる。抗がん剤としては具体的に、化学療法剤（例えばイホスファミド、シクロホスファミド、ダカルバジン、テモゾロミド、ニムスチン、ブスルファン、メルファラン、エノ

シタビン、カペシタビン、カルモフール、ゲムシタビン、シタラビン、テガフール、ネララビン、フルオロウラシル、フルダラビン、ペメトレキセド,ペントスタチン、メトトレキサート、イリノテカン、エトポシド、ソブゾキサン、ドセタキセル、パクリタキセル、ビノレルビン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンブラスチン、アクチノマイシンＤ、アクラルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ピラルビシン、ブレオマイシン、ペプロマイシン、マイトマイシンＣ、ミトキサントロン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン、ネダプラチン）、キナーゼ阻害剤（例えばゲフィチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、アファチニブ、イマチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、バンデタニブ、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、レンバチニブ、ラパチニブ、ニンテダニブ、ニロチニブ、イブルチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、ルキソリチニブ、オラパリブ、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、パルボシクリブ）、モノクローナル抗体（例えばリツキシマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、モガムリズマブ、ペルツズマブ、アレムツズマブ、パニツムマブ、オファツムマブ、ラムシルマブ、デノスマブ）、免疫チェックポイント阻害剤又は放射線療法が挙げられ、それらの薬剤又は治療法から選択される１又は複数の薬物又は治療法を併用することができる。好ましくは、放射線療法が挙げられる。

上記の免疫チェックポイント阻害剤としては、好ましくは 、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＶＩＳＴＡ、ＨＶＥＭ、ＢＴＬＡ、ＣＤ１６０、ＴＩＧＩＴ、ＣＤ４７、ＣＣＲ８、またはＰＶＲに対する薬剤が挙げられ、更に好ましくは、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１に対する薬剤が挙げられる。また、免疫チェックポイント阻害剤として好ましくは抗体であることが挙げられ、例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＶＩＳＴＡ、ＨＶＥＭ、ＢＴＬＡ、ＣＤ１６０、ＴＩＧＩＴ、ＣＤ４７、ＣＣＲ８、またはＰＶＲに対する抗体が挙げられる

。

免疫チェックポイント阻害剤である抗体として好ましくは、ＰＤ－１に対する抗体（ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ＡＭＰ－２２４、ＡＭＰ－５１４（ＭＥＤＩ０６８０）、ピディリズマブ（ＣＴ－０１１）など）、ＰＤ－Ｌ１に対する抗体（デュルバルマブ（ＭＥＤＩ４７３６）、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）、ＢＭＳ－９３６５５９、アベルマブ（ＭＳＢ００１０７１８Ｃ）など）、ＬＡＧ－３に対する抗体（ＩＭＰ－３２１、ＢＭＳ－９８６０１６など）、ＴＩＭ－３に対する抗体、ＶＩＳＴＡに対する抗体、ＨＶＥＭに対する抗体、ＢＴＬＡに対する抗体、ＣＤ１６０に対する抗体、ＴＩＧＩＴに対する抗体、ＣＤ４７に対する抗体、ＣＣＲ８に対する抗体、またはＰＶＲに対する抗体が挙げられる。より好ましくは、ＰＤ－１に対する抗体（ニボルマブ、ペンブロリズマブ）、またはＰＤ－Ｌ１に対する抗体（デュルバルマブＤｕｒｖａｌｕｍａｂ、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）、アベルマブ（ＭＳＢ００１０７１８Ｃ）またはＢＭＳ－９３６５５９）が挙げられる。

[0119] 本発明の化合物は、がんの治療に使用することができる。対象になるがんとしては、非小細胞肺がん、頭頸部がん、膵臓癌、悪性黒色腫、腎細胞癌、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、胚細胞癌、肝癌、皮膚癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮癌、子宮頸癌、卵巣癌、多型性膠芽腫、肉腫、もしくは脳腫瘍などの固形癌、白血病、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫もしくは悪性リンパ腫などの血液性癌等が挙げられる。より好ましくは、頭頸部がん、膵臓癌、悪性黒色腫、腎細胞癌、膀胱癌、前立腺癌、肝癌、大腸癌、乳癌、肺癌、脳腫瘍、悪性リンパ腫、肉腫等が挙げられる。その他の態様として骨癌、皮膚または眼窩内悪性メラノーマ、直腸癌、肛門部癌、精巣癌、卵管のカルシノーマ、子宮内膜カルシノーマ、子宮頚部カルシノーマ、膣カルシノーマ、外陰部カルシノーマ、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、柔組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性

白血病を含む慢性または急性白血病、小児固形癌、リンパ球性リンパ腫、腎臓または尿管の癌、腎盂カルシノーマ、中枢神経系（ＣＮＳ）腫瘍、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍新脈管形成、脊椎腫瘍、脳幹グリオーム、下垂体アデノーマ、カポシ肉腫、扁平上皮癌、扁平細胞癌、Ｔ細胞リンパ腫、樹状細胞由来がん、アスベスト誘発癌を含む環境誘発がんおよび上記がんの組み合わせが挙げられる。別の態様として、大腸癌、肉腫、膀胱癌、乳癌、Ｂ細胞リンパ腫、膵臓癌、肝癌、腎臓癌、頭頸部がん、前立腺癌、肺癌、卵巣癌、急性骨髄性白血病、Ｔ細胞リンパ腫、悪性黒色腫等が挙げられる。

また、本発明は、転移性がんの治療に対しても有用である。また、免疫チェックポイント阻害剤への耐性のがん、再発性のがんの治療に対しても有用である。

実施例

[0120] 以下に本発明を、参考例、実施例及び試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例及び実施例において示された化合物名は、必ずしもＩＵＰＡＣ命名法に従うものではない。

[0121] 明細書の記載を簡略化するために参考例、実施例及び実施例中の表において以下に示すような略号を用いることもある。

ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド

ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸

ＨＡＴＵ：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

ＭＰ－ＴｓＯＨ：マクロ多孔質のポリスチレンスルホン酸

ＰＢＳ：リン酸緩衝生理食塩水

ＤＩＰＥＡ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン

ＴＳＴＵ：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ラート

ＣＰＭＥ；シクロペンチルメチルエーテル

Ｍｅはメチル、Ｐｈはフェニルを意味する。ＮＭＲに用いられる記号としては、ｓは一重線、ｄは二重線、ｄｄは二重線の二重線、ｔは三重線、ｔｄは三重線の二重線、ｑは四重線、ｍは多重線、ｂｒは幅広い、ｂｒｓは幅広い一重線、ｂｒｓは幅広い多重線及びＪは結合定数を意味する。

[0122] 高速液体クロマト質量分析計；ＬＣＭＳの測定条件は、以下の通りであり、観察された質量分析の値［ＭＳ（ｍ／ｚ）］をMH^+で、保持時間をＲｔ（分）で示す。なお、各実測値においては、測定に用いた測定条件をＡ～Ｃで付記する。

[0123] 測定条件Ａ

検出機器：ＡＣＱＵＩＴＹ（登録商標）ＳＱｄｅｔｅｃｔｅｒ（Ｗａｔｅｒｓ社）

ＨＰＬＣ：ＡＣＱＵＩＴＹ（登録商標）ｓｙｓｔｅｍ

Ｃｏｌｕｍｎ：Ｗａｔｅｒｓ ＡＣＱＵＩＴＹ ＵＰＬＣ（登録商標）ＢＥＨ Ｃ１８（１．７μｍ，２．１ｍｍ×３０ｍｍ）

Ｓｏｌｖｅｎｔ：

Ａ液：Ａ液：０．０６％ギ酸／CH_3CN、Ｂ液：０．０６％ギ酸／H_2O

Ｇｒａｄｉｅｎｔ Ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：０．０－１．３０ Ａ液：Ｂ液＝２：９８～９６：４（linear gradient）

Ｆｌｏｗ ｒａｔｅ：３．５ｍＬ／分

ＵＶ：２５４ｎｍ／２２０ｎｍ

カラム温度：２５℃

[0124] 測定条件Ｂ

検出機器：ＳＰＤ－２０Ａ

カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｋｉｎｅｔｅｘ（５μｍ Ｃ１８，１５０ｍｍ×４．６ｍｍ）

Ｓｏｌｖｅｎｔ：

Ａ液：０．０５％ＴＦＡ／H_2O、Ｂ液：０．０５％ＴＦＡ／CH_3CN

Ｇｒａｄｉｅｎｔ　Ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：

０．０－１０．０分；Ａ／Ｂ＝１０：９０～９０：１０（linear gradient）

Ｆｌｏｗ　ｒａｔｅ：１．０ｍＬ／分

ＵＶ：２８０ｎｍ／２５４ｎｍ

カラム温度：４０℃

注入量：１０μＬ

[0125] 測定条件Ｃ

検出機器：島津 ＬＣＭＳ－２０２０

カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｋｉｎｅｔｅｘ（１．７μｍ Ｃ１８，５０ｍｍ×２．１０ｍｍ）

Ｓｏｌｖｅｎｔ：Ａ液：０．０５％ ＴＦＡ／H_2O、Ｂ液：アセトニトリル

Ｇｒａｄｉｅｎｔ　Ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：

０．０－１．７分（linear gradient from Ｂ 10 % to 99 %）１．７－１．９分（Ｂ 99 %）

１．９－３．０分（Ｂ 10 %）

Ｆｌｏｗ　ｒａｔｅ：０．５ｍＬ／分

ＵＶ：２５４ｎｍ

カラム温度：４０℃

[0126] 参考例及び実施例に含まれるＴＬＲ７アゴニストの価数（以下、ＤＡＲ：drug API ratio、ＡＰＩはActive Pharmaceutical Ingredientを意味する）は、参考例及び実施例のＰＢＳ溶液のＨＰＬＣ（測定条件Ｂ）と濃度既知の標品（参考例１）の面積百分率法により求めた値を比較することで算出した。

[0127] 算出方法１

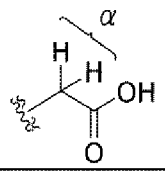
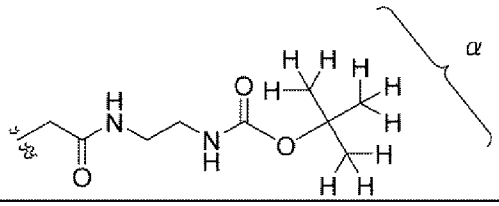
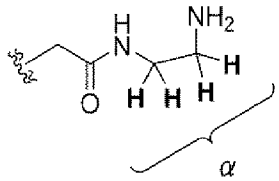
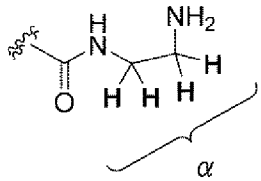
デキストラン上におけるリンカーの平均価数の算出方法は、Biomatter. 2014, 4, e28805.に記載されている。化学反応を行ったデキストラン化合物のプロトンＮＭＲを測定し、下式により官能基の平均価数を算出した。対象と

なる官能基のプロトンの面積比はαであり、２’位未置換デキストランのアノマー位プロトン（１Ｈ、4.86 ppm）の面積比はＨ１であり、２’位置換デキストランのアノマー位プロトン（１Ｈ、5.04 ppm）の面積比はＨ１’である。

$$\text{平均価数}=\frac{\int\alpha}{\alpha\text{のプロトン数}}\times\frac{1}{\int H1+\int H1'}\times\frac{\text{デキストラン分子量}-18}{162}$$ 計算式（１）

ここで、αは表１に示す通りである。

[表1]

αの該当部位	ケミカルシフト値	αのプロトン数
	4.00-4.25 ppm, m	2
	1.20-1.40 ppm, br	9
	3.05-3.20 ppm, m	4
	3.05-3.30 ppm, m	4

[0128] 算出方法２

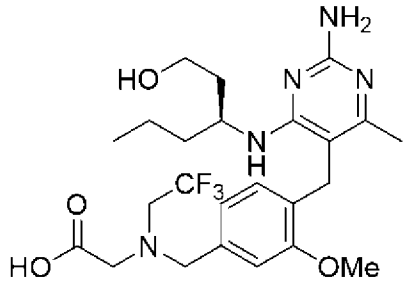
デキストラン上のアミノ基の平均価数はMethods Enzymol. 1972, 25:464-468.に記載されているＴＮＢＳ法、又はThermoFisher社のＴＮＢＳＡ溶液（製品番号：28997）を用いた方法で算出することができる。凍結乾燥されたデキストラン化合物の粉末を超純水に溶解し、さらに０．１Ｍの炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて０．１ｍｇ／ｍＬ～１ｍｇ／ｍＬの範囲内に希釈し、９６ウェルプレートに１００μＬ添加した。そこに０．１％（ｗ／ｖ）の２，

４，６－トリニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム二水和物（ＴＮＢＳ）の０．１Ｍの炭酸水素ナトリウム水溶液（５０μＬ）添加し、３７℃で２時間静置した。検量線用として、濃度既知のグリシン水溶液を同様に処理した。反応終了後、１Ｍの塩酸水溶液（２０μＬ）でクエンチし、３３５ｎｍでの吸光度を測定した。濃度既知のグリシン水溶液の吸光度から検量線を作成し、デキストラン化合物溶液中の吸光度から、デキストラン化合物溶液中のアミンの濃度を定量した。デキストラン上のアミノ基の平均価数は、デキストラン化合物溶液中のアミン濃度をデキストラン化合物の濃度で除することで算出した。

[0129] 参考例１

Ｎ－（｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシフェニル｝メチル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン

[化62]



参考例1

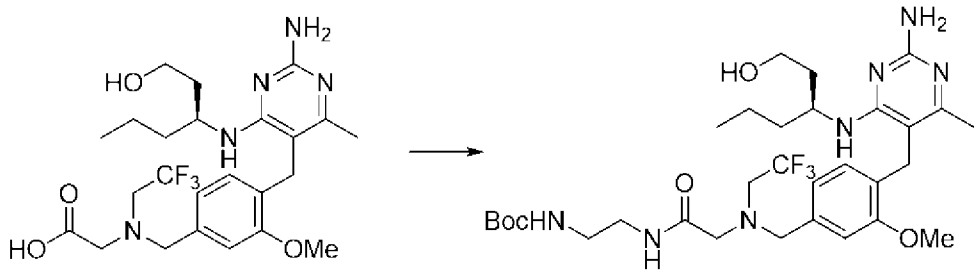
参考例１は特許文献１に記載の方法に従って合成した。

LCMS（測定条件Ａ）：m/z = 514 [M+H+]= (Rt = 0.738 min)

[0130] 参考例２

ｔｅｒｔ－ブチル（２－｛［Ｎ－（｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシフェニル｝メチル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシル］アミノ｝エチル）カルバメート

[化63]



参考例1 参考例2

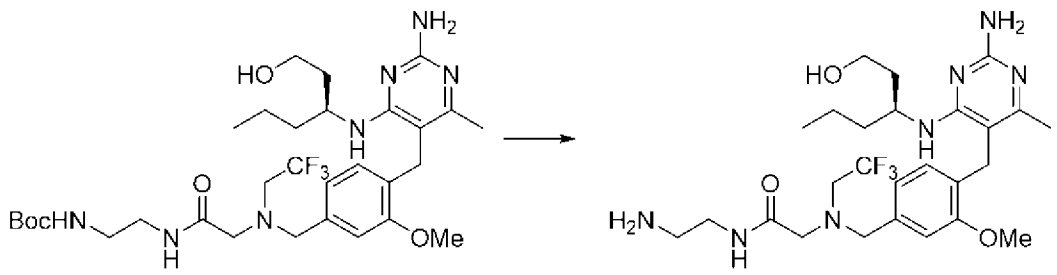
参考例１（１．５３ｇ）のＤＭＦ溶液（１５ｍＬ）に室温にて、ＴＳＴＵ（１．１ｇ）、ＤＩＰＥＡ（２．１ｍＬ）、ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－（２－アミノエチル）カーバメート（０．６２ｍＬ）を加え、室温にて３時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル－飽和重曹水で分液抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール）で精製することにより参考例２（１．６７ｇ）を得た。

LCMS（測定条件Ａ）：m/z = 656 [M+H$^+$]= (Rt = 0.779 min)

[0131] 参考例３

Ｎ－（２－アミノエチル）－Ｎ２－（｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシフェニル｝メチル）－Ｎ２－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシンアミド

[化64]



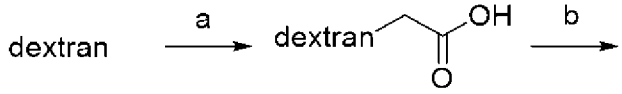
参考例2 参考例3

参考例２（１．６７ｇ）のＣＰＭＥ溶液（２５ｍＬ）に室温にて、塩酸（４Ｍ、ＣＰＭＥ溶液）を加え、室温にて３時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、参考例３（１．７ｇ）を得た。

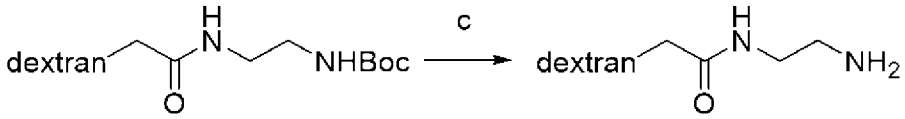
LCMS（測定条件Ａ）：m/z = 278 [M+2H^{+2}]=（Rt = 0.608 min）

[0132] 参考例４～６

[化65]



参考例4



参考例5　　参考例6

[0133] ａ）参考例４の製造

デキストラン（Pharmacosmos社製、5 KDa、pharmaceutical grade、２ｇ）の水溶液（１０ｍＬ）にＮａＯＨ（１．９２ｇ）の水溶液（３．３ｍＬ）を添加し、６０℃で３０分間攪拌した。クロロ酢酸ナトリウム（３．７３ｇ）を添加し、６０℃で２時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷冷し、濃塩酸を用いて中和した。１ＫＤａの透析バッグ（スペクトラポア社）に入れ蒸留水で終夜透析した。残留したデキストラン溶液を凍結乾燥し、参考例４（１．７８ｇ）を得た。

ＮＭＲ測定（^{1}H-NMR（400 MHz, D_2O））により、参考例４の２’位未置換デキストランのアノマー位プロトンＨ１の面積比を１．０（4.86 ppm、br）とした時、２’位置換デキストランのアノマー位プロトンＨ１’の面積比は０．５８（5.04 ppm、br）であり、カルボキシルメチル基（CM基）のメチレン基プロトンαの面積比は１．０５（4.05-4.24 ppm, m）であった。算出方法１より、参考例４のCM基の平均価数は１９．３であった。

[0134] ｂ）参考例５の製造

参考例４（１２０ｍｇ）の水溶液（１．１mL）にＤＭＦ（２．３mL）、ＨＡＴＵ（０．６４ｇ）、及びＤＩＰＥＡ（０．２２ｇ）を添加した。室温で５分間攪拌後、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－アミノエチル）カルバマート（０．２７ｇ）を添加し、終夜攪拌した。第１回添加時と同量のＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、及びｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－アミノエチル）カルバマートをそれぞれ反応液に加え、再度終夜攪拌した。反応液を濃縮し、イソプロパノールを添加することで固体を沈殿させた。沈殿をエタノールで洗浄後、乾燥させた。乾燥後の沈殿を蒸留水（３ｍＬ）に溶解し、ＭＰ－ＴｓＯＨ樹脂（４１ｍｇ、バイオタージ社）を添加し、７時間攪拌した。樹脂を濾別後、溶液を凍結乾燥し、参考例５（１２０ｍｇ）を得た。

ＮＭＲ測定（^{1}H-NMR（400 MHz, D_2O））により、2’位未置換デキストランのアノマー位プロトンＨ１の面積比を１．０（4.84 ppm、br）とした時、２’位置換デキストランのアノマー位プロトンＨ１’の面積比は０．５２（5.02 ppm、br）であり、ｔｅｒｔ－ブチル基のプロトンの面積比は６．９９（1.29 ppm、br）であった。算出方法１より、参考例５のｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－アミノエチル）カルバマート基の平均価数は１５．８であった。

[0135] ｃ）参考例６の製造

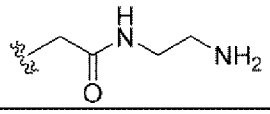
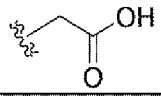
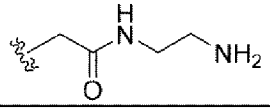
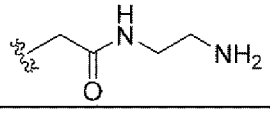
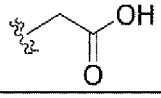
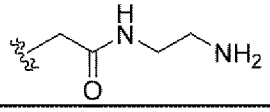
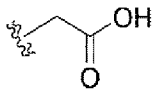
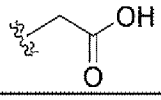
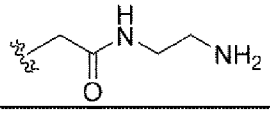
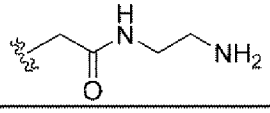
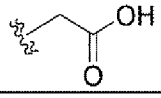
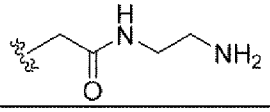
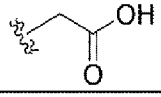
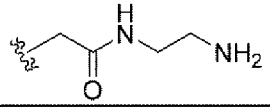
参考例５に対してＴＦＡ（４ｍＬ）を氷冷下で添加し、得られた懸濁液を室温で１時間攪拌した。反応液を濃縮した後、氷冷下で０．５Ｍの水酸化ナトリウム水溶液を添加することで溶液を中和した。得られた水溶液をＰＤ－１０カラム（Cytiva社）に添加し、蒸留水で溶出させることで参考例６（８１ｍｇ）を得た。

算出方法２より、参考例６のアミノ基の平均価数は５．７であった。

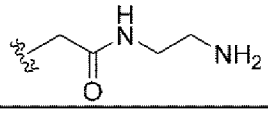
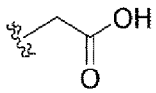
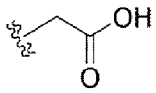
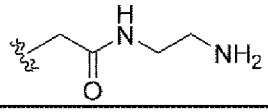
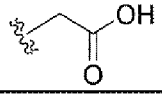
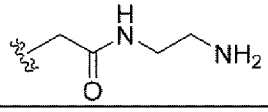
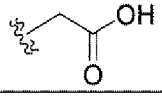
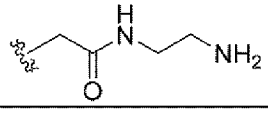
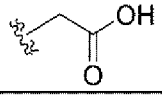
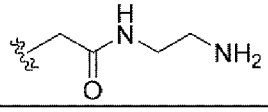
[0136] 参考例７～３０

対応する原料化合物を用いて参考例４～６と同様に反応・処理し、表２に示す化合物を得た。

[表2-1]

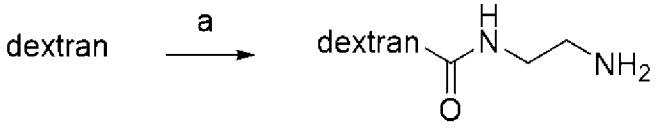
参考例番号	デキストランの分子量（KDa）	リンカーの構造	リンカーの平均価数	算出方法
参考例7	1		1.4	算出方法1
参考例8	3		10.9	算出方法1
参考例9	3		4.4	算出方法2
参考例10	3		0.9	算出方法2
参考例11	5		17.3	算出方法1
参考例12	5		2.9	算出方法2
参考例13	5		3.1	算出方法1
参考例14	6		26.4	算出方法1
参考例15	6		4.7	算出方法2
参考例16	6		2.1	算出方法2
参考例17	10		25.8	算出方法1
参考例18	10		7.3	算出方法2
参考例19	10		42.7	算出方法1
参考例20	10		10	算出方法2

[表2-2]

参考例21	10		2.7	算出方法2
参考例22	20		26.5	算出方法1
参考例23	20		30.1	算出方法1
参考例24	20		8.1	算出方法2
参考例25	20		32.9	算出方法1
参考例26	20		8.2	算出方法2
参考例27	20		23.9	算出方法1
参考例28	20		7.2	算出方法2
参考例29	20		14.9	算出方法1
参考例30	20		5.9	算出方法2

[0137] 参考例３１

[化66]



参考例31

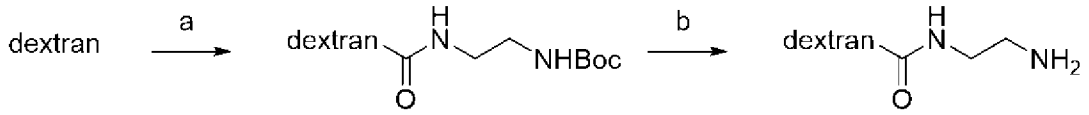
デキストラン（SigmaAldrich社製、1 KDa、analytical standard for GPC、５０ｍｇ）のＤＭＳＯ溶液（１ｍＬ）に対して、１，１’－カルボニルジイミダゾール（４０．５ｍｇ）のＤＭＳＯ（０．１８ｍＬ）溶液を添加し、５０℃で１５分間攪拌した。その後エチレンジアミン（０．０５７ｍＬ）を

添加し、さらに５０℃で６時間攪拌した。溶液を濃縮後、イソプロパノールを添加することにより沈殿を析出させた。沈殿をさらにイソプロパノールで２回洗浄後、乾燥した。

ＮＭＲ測定（^{1}H-NMR（400 MHz, D_2O））により、2’位未置換デキストランのアノマー位プロトンＨ１の面積比を１．０（4.86 ppm、br）とした時、2’位置換デキストランのアノマー位プロトンＨ１’の面積比は０．１４（5.07 ppm、br）であり、エチレンジアミノ部分のエチレン基のプロトンの面積比は１．０５（3.02-3.26 ppm、m）であった。算出方法１より、参考例３１のエチレンジアミノ基の平均価数は１．４であった。

[0138] 参考例３２～３３

[化67]



参考例32　　参考例33

[0139] ａ）参考例３２の製造

デキストラン（SigmaAldrich社製、6 KDa、Leuconostoc spp.由来、１ｇ）のＤＭＳＯ（１０ｍＬ）懸濁液に１，１’－カルボニルジイミダゾール（０．２７ｇ）を添加し、６０℃で３０分間攪拌した。その後、ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－（２－アミノエチル）カルバマート（０．５３ｇ）を添加し、５０℃で８時間攪拌した。反応液を冷却し、エタノールを加えることで沈殿を析出させた。沈殿をエタノール／イソプロパノール＝１／１の溶液で１回洗浄し、乾燥させた。次いで蒸留水（５ｍＬ）に溶解し、ＭＰ－ＴｓＯＨ樹脂（８００ｍｇ、バイオタージ社）を添加し、室温で１時間攪拌した。樹脂を濾別後、溶液を凍結乾燥し、参考例３２（９４０ｍｇ）を得た。

ＮＭＲ測定（^{1}H-NMR（400 MHz, D_2O））により、2’位未置換デキストランのアノマー位プロトンＨ１の面積比を１．０（4.92 ppm、m）とした時、2’位置換デキストランのアノマー位プロトンＨ１’の面積比は０．０８（5.13 ppm、br）であり、ｔｅｒｔ－ブチル基のプロトンの面積比は０．９７（1.37

ppm、s）であった。算出方法１より、参考例３２のｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－アミノエチル）カルバマート基の平均価数は３．７であった。

[0140] ｂ）参考例３３の製造

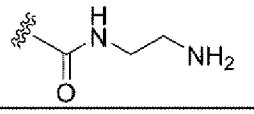
参考例３２（９４０ｍｇ）を参考例６の製造法と同様に処理することで参考例３３（４００ｍｇ）を得た。

算出方法２により、参考例３３のアミノ基の平均価数は２．１であった。

[0141] 参考例３４

対応する原料化合物を用いて参考例３３の製造法と同様に反応・処理し、表３に示す化合物を得た。

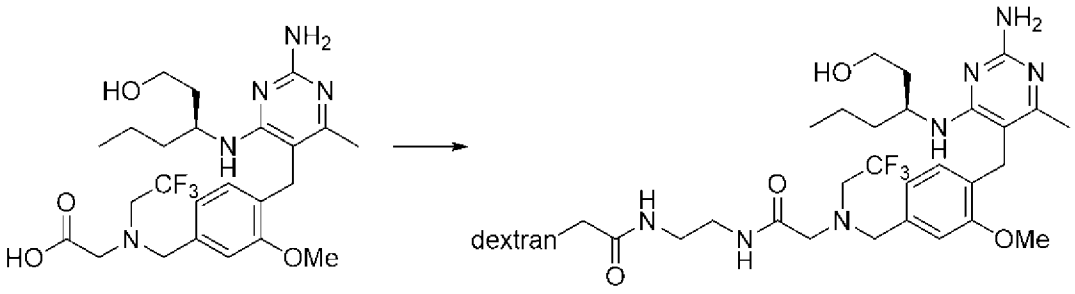
[表3]

参考例番号	デキストランの分子量（KDa）	リンカー構造	アミノ基の平均価数	算出方法
参考例34	6		5.0	算出方法2

[0142] 参考例６等に記載の手法で製造したアミノデキストランは、市販品（Fina biosolutions LLC社など）を使用することもできる。

[0143] 参考例３５

[化68]



参考例1 参考例35

参考例１（２８ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液にＴＳＴＵ（１６ｍｇ）、ＤＩＰＥＡ（０．０１９ｍＬ）を加えて、室温で３０分攪拌した。この溶液をアミノデキストラン（20 KDa、Fina biosolutions LLC社製）の水溶液に加えて室温で３０分攪拌した。得られた溶液を、ゲルろ過カラムクロマトグラ

フィー（移動相；ＰＢＳ）を用いて生成することで、参考例３５（３０ｍｇ）を得た。ＨＰＬＣ（測定条件Ｂ）にてＤＡＲを算出したところ、ＤＡＲ＝１．３であった。

Ｒｔ：4.88 min（測定条件Ｂ）、ピーク面積：4,363,407（10 mg/mL）

[0144] 参考例３６～４３

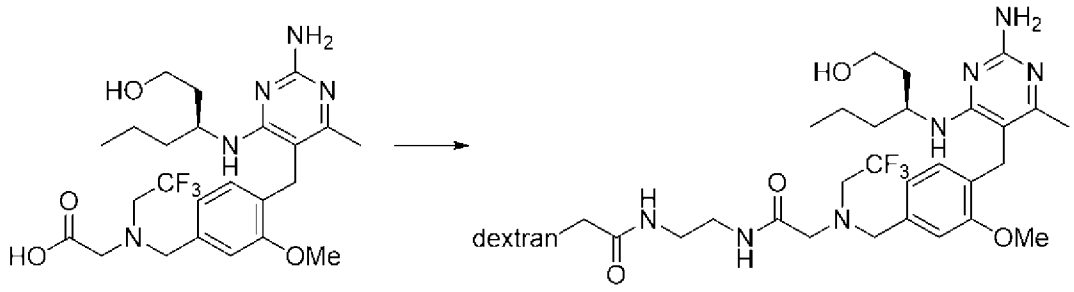
対応する原料化合物を用いて参考例３５の製造法と同様に反応・処理し、表４に示す化合物を得た。

[表4]

参考例番号	デキストランの分子量（ＫＤａ）	原料	リンカーの平均価数	DAR	分析データ
参考例36	20	参考例24	8.1	2.7	Rt: 5.19 min（測定条件Ｂ）、ピーク面積：2,624,929（3 mg/mL）
参考例37	20	参考例28	7.2	2.8	Rt: 5.18 min（測定条件Ｂ）、ピーク面積：2,774,480（3 mg/mL）
参考例38	20	参考例26	8.2	2.0	Rt: 5.29 min（測定条件Ｂ）、ピーク面積：2,024,026（3 mg/mL）
参考例39	20	参考例30	5.9	2.4	Rt: 5.00 min（測定条件Ｂ）、ピーク面積：5,101,005（6 mg/mL）
参考例40	20	アミノデキストラン*	16.5	1.3	Rt: 4.81 min（測定条件Ｂ）、ピーク面積：4,363,407（10 mg/mL）
参考例41	20	アミノデキストラン*	9.4	2.0	Rt: 5.16 min（測定条件Ｂ）、ピーク面積：6,604,406（10 mg/mL）
参考例42	20	アミノデキストラン*	9.4	2.5	Rt: 4.91 min（測定条件Ｂ）、ピーク面積：8,077,616（10 mg/mL）
参考例43	70	アミノデキストラン*	59	2.3	Rt: 6.45 min（測定条件Ｂ）、ピーク面積：278,805（1 mg/mL）
＊Finabiosolutions LLC社製					

[0145] 実施例１～２１

[化69]



参考例1

実施例1～21

参考例３５の製造法と同様の方法で対応する原料を用いて表５の化合物を得た。

[表5-1]

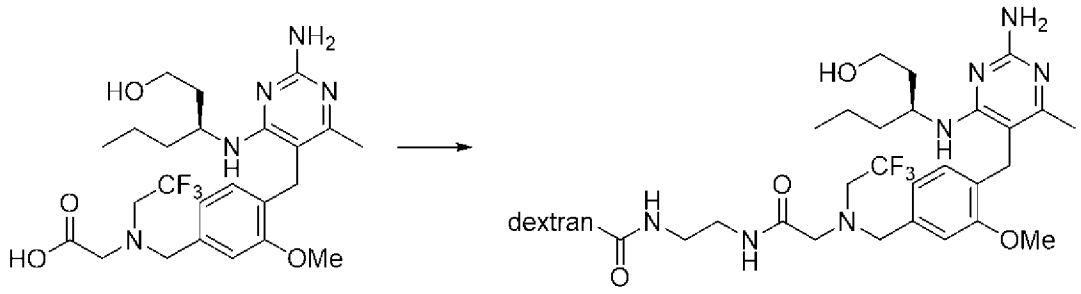
実施例番号	デキストランの分子量(KDa)	原料	リンカーの平均価数	DAR	分析データ
実施例1	6	アミノデキストラン*	4.0	1.5	Rt: 5.54 min (測定条件B)、ピーク面積：1,633,120 (1 mg/mL)
実施例2	6	アミノデキストラン*	4.0	1.9	Rt: 5.63 min (測定条件B)、ピーク面積：4,145,137 (2 mg/mL)
実施例3	6	アミノデキストラン*	4.0	1.0	Rt: 5.59 min (測定条件B)、ピーク面積：1,0637,872 (10 mg/mL)
実施例4	6	アミノデキストラン*	4.0	1.5	Rt: 5.71 min (測定条件B)、ピーク面積：4,350,209 (10 mg/mL)
実施例5	6	アミノデキストラン*	3.1	1.5	Rt: 5.22 min (測定条件B)、ピーク面積：16,286,264 (10 mg/mL)
実施例6	6	アミノデキストラン*	3.1	3.1	Rt: 6.55 min (測定条件B)、ピーク面積：40,568,305 (10 mg/mL)
実施例7	6	アミノデキストラン*	3.1	0.6	Rt: 4.40 min (測定条件B)、ピーク面積：5,375,173 (10 mg/mL)
実施例8	6	アミノデキストラン*	3.1	0.8	Rt: 5.22 min (測定条件B)、ピーク面積：13,010,342 (10 mg/mL)
実施例9	1	参考例7	1.4	0.6	Rt: 5.25、6.50 min (測定条件B)、ピーク面積：240,646, 1,704,604 (0.5 mg/mL)
実施例10	3	参考例9	4.4	1.3	Rt: 5.90 min (測定条件B)、ピーク面積：5,748,280 (2 mg/mL)
実施例11	3	参考例10	0.9	0.8	Rt: 6.17 min (測定条件B)、ピーク面積：3,661,343 (2 mg/mL)
実施例12	5	参考例6	5.7	1.1	Rt: 5.51 min (測定条件B)、ピーク面積：2,809,688 (2 mg/mL)
実施例13	5	参考例12	2.9	1.1	Rt: 5.71 min (測定条件B)、ピーク面積：2,820,516 (2 mg/mL)
実施例14	5	参考例12	2.9	0.5	Rt: 4.75 min (測定条件B)、ピーク面積：1,309,893 (2 mg/mL)

[表5-2]

実施例15	5	参考例12	2.9	1.9	Rt: 6.45 min (測定条件B)、ピーク面積：4,972,674 (2 mg/mL)
実施例16	6	参考例15	4.7	1.0	Rt: 5.58 min (測定条件B)、ピーク面積：2,252,936 (2 mg/mL)
実施例17	6	参考例16	2.1	1.2	Rt: 5.52 min (測定条件B)、ピーク面積：2,631,672 (2 mg/mL)
実施例18	10	参考例18	7.3	1.2	Rt: 5.18 min (測定条件B)、ピーク面積：1,654,417 (2 mg/mL)
実施例19	10	参考例21	2.7	1.2	Rt: 5.38 min (測定条件B)、ピーク面積：1,644,189 (2 mg/mL)
実施例20	10	参考例20	10	2.8	Rt: 6.06 min (測定条件B)、ピーク面積：4,029,316 (2 mg/mL)
実施例21	10	参考例20	10	0.9	Rt: 5.20 min (測定条件B)、ピーク面積：3,423,592 (6 mg/mL)
* Finabiosolutions LLC社製					

[0146] 実施例２２～２４

[化70]



参考例1

実施例22～24

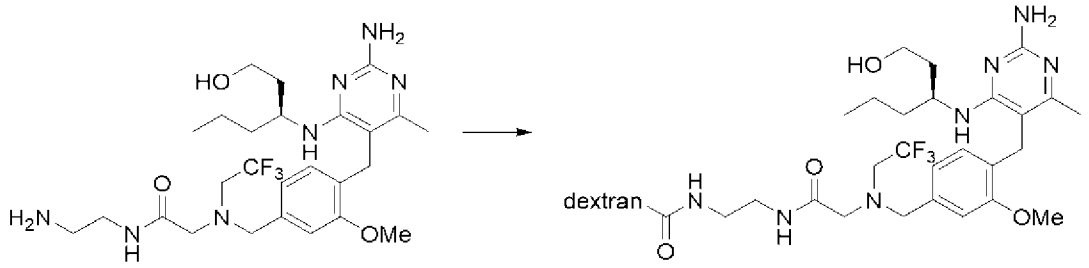
参考例３５の製造法と同様な方法に従って、参考例１と対応する原料を用いて表６の化合物を得た。

[表6]

実施例番号	デキストランの分子量（KDa）	原料	リンカーの平均価数	DAR	分析データ
実施例22	1	参考例31	1.4	0.15	Rt：5.2、6.2 min（測定条件B）、ピーク面積：881,355 1,181,829（2.5 mg/mL）
実施例23	6	参考例34	5.0	1.4	Rt：5.52 min（測定条件B）、ピーク面積：3,104,624（2 mg/mL）
実施例24	6	参考例33	2.1	1.7	Rt：5.59 min（測定条件B）、ピーク面積：3,624,936（2 mg/mL）

[0147] 実施例２５

[化71]

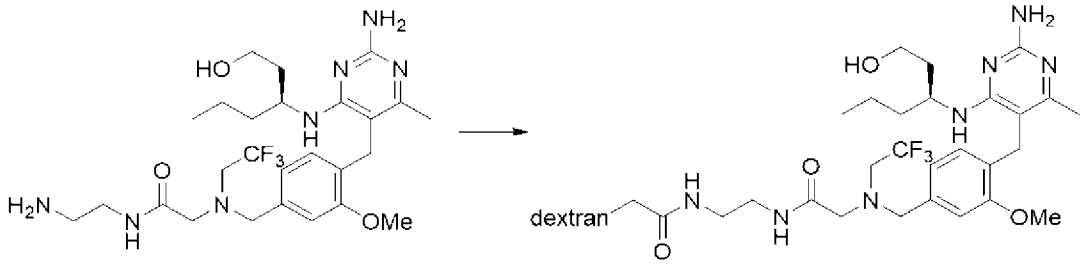


デキストラン（Pharmacosmos社製、5 KDa、pharmaceutical grade、５０ｍｇ）のＤＭＳＯ懸濁液（０．５９ｍＬ）を６０℃で５分加熱することで溶液とした。そこに、１，１’－カルボニルジイミダゾール（１１．４ｍｇ）を添加し、さらに６０℃で３０分間攪拌した。続いて参考例３（３８．９ｍｇ）を添加し、６０℃で５時間攪拌した。反応液に対して水（０．１ｍＬ）およびアセトン（１０ｍＬ）を添加し、沈殿を析出させた。得られた沈殿をアセトンでさらに２回洗浄し、乾燥させた。乾燥した沈殿を水（１．５ｍＬ）に溶解し、ＭＰ－ＴｓＯＨ樹脂（１１９ｍｇ）を添加し、室温で４時間攪拌した。樹脂を濾過後、凍結乾燥を行うことで実施例２５（４ｍｇ）を得た。

測定条件Ｂでの測定により、ＤＡＲは０．８であった。Ｒｔ：４．５２ｍｉｎ（測定条件Ｂ）、ピーク面積：2,071,781（２ｍｇ／ｍＬ）

[0148] 実施例２６～２８

[化72]



参考例3　　実施例26～28

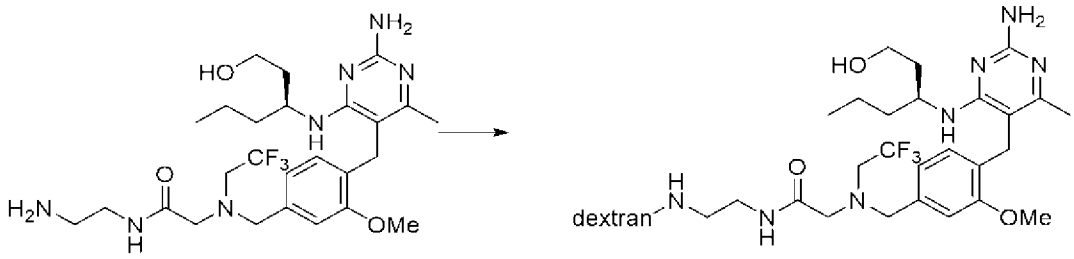
参考例５と同様の方法に従い、参考例３および対応する原料を用いて表７の化合物を得た。

[表7]

実施例番号	デキストランの分子量（KDa）	原料	DAR	分析データ
実施例26	5	参考例11	1.1	Rt：6.38 min（測定条件B）、ピーク面積：2,915,771（2 mg/mL）
実施例27	5	参考例11	0.6	Rt：4.60 min（測定条件B）、ピーク面積：1,688,006（2 mg/mL）
実施例28	20	参考例22	0.6	Rt：4.03 min（測定条件B）、ピーク面積：1,844,384（10 mg/mL）

[0149] 実施例２９

[化73]



参考例3　　実施例29

参考例３（２２ｍｇ）の水溶液（５ｍＬ）に酢酸（２μＬ）、ナトリウムシアノボロヒドリド（２５４ｍｇ）、５ＫＤａデキストラン（２０２ｍｇ）を加えて、６０℃で２４時間攪拌した。反応液を逆相ＨＰＬＣ（移動相；０．１％ＴＦＡ水：アセトニトリル）で精製することで実施例２９（１０６ｍ

ｇ）を得た。測定条件Ｂでの測定により、ＤＡＲは１．３であった。

Ｒｔ：４．７９ｍｉｎ（測定条件Ｂ）、ピーク面積：2,885,831（２ｍｇ／ｍＬ）

[0150] 実施例３０～３７

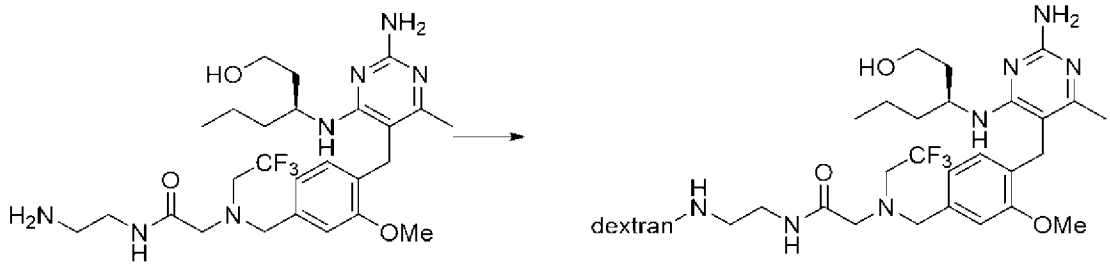
実施例２９と同様の方法で対応する原料を用いて表８の化合物を得た。

[表8]

実施例番号	デキストランの分子量(KDa)	原料	DAR	分析データ
実施例30	0.7	0.7 KDaデキストラン	1.0	^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O) δ: 6.49 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.39 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz), 4.38-4.35 (3H, m), 3.74-3.68 (1H, m), 3.54-3.50 (1H, m), 3.42-3.31 (11H, m), 3.28-3.25 (2H, m), 3.23-3.08 (11H, m), 3.04-2.94 (5H, m), 2.92-2.54 (13H, m), 1.82 (3H, s), 1.23-1.15 (1H, m), 1.00-0.87 (2H, m), 0.74 (1H, tt, J = 11.9, 5.1 Hz), 0.40 (2H, td, J = 14.8, 7.7 Hz), 0.16 (3H, t, J = 7.3 Hz). LCMS:測定法C、m/z=1206.5 $[M+H]^+$、1.38 min
実施例31	1	1KDaデキストラン	1.0	^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O) δ: 6.93 (2H, dd, J = 11.0, 4.3 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 4.83 (5H, t, J = 3.4 Hz), 4.16 (1H, dq, J = 14.2, 4.3 Hz), 3.97 (1H, dd, J = 9.5, 4.6 Hz), 3.87-3.70 (18H, m), 3.65-3.53 (16H, m), 3.48-3.00 (23H, m), 2.26 (3H, s), 1.68-1.59 (1H, m), 1.45-1.32 (2H, m), 1.18 (1H, dq, J = 24.3, 6.2 Hz), 0.85 (2H, td, J = 15.0, 7.3 Hz), 0.61 (3H, t, J = 7.3 Hz). LCMS:測定法C、m/z=766.1 $[M+2H]^{2+}$、1.36 min
実施例32	5	参考例13	0.7	Rt:4.41 min (測定条件B)、 ピーク面積:1,746,927 (2 mg/mL)
実施例33	5	参考例11	0.7	Rt: 4.76 min (測定条件B)、 ピーク面積:1,950,821 (2 mg/mL)
実施例34	5	参考例13	0.6	Rt: 4.38 min (測定条件B)、 ピーク面積:1,711,129 (2 mg/mL)
実施例35	10	10 KDaデキストラン	1.4	Rt:4.48 min (測定条件B)、 ピーク面積:3,587,408 (4 mg/mL)
実施例36	20	20 KDaデキストラン	0.3	Rt:3.97 min (測定条件B)、 ピーク面積:1,052,121 (10 mg/mL)
実施例37	20	20 KDaデキストラン	1.3	Rt:4.20 min (測定条件B)、 ピーク面積:4,351,012 (10 mg/mL)

[0151] 実施例３８

[化74]



参考例3　　実施例38

デキストラン（Pharmacosmos社製、5 KDa、pharmaceutical grade、７２８ｍｇ）のＤＭＳＯ懸濁液（１３．９ｍＬ）に、参考例３（７７ｍｇ）、酢酸（１６μＬ）を加え、６０℃で３０分攪拌した。次いでナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（５９ｍｇ）を加えて、６０℃で８時間攪拌した。反応液を逆相ＨＰＬＣ（移動相；０．１％ＴＦＡ水：アセトニトリル）で精製することで実施例３８（３５４ｍｇ）を得た。測定条件Ｂでの測定により、ＤＡＲ＝１．３であった。

ＨＰＬＣ測定：Ｒｔ：４．８１ｍｉｎ（測定条件Ｂ）、ピーク面積：3,201,988（２ｍｇ／ｍＬ）

[0152] 試験例に用いる参考例及び実施例化合物は適切な溶媒に溶解して用いられる。適切な溶媒としては、例えば、蒸留水、ＰＢＳ、ｐＨ２～８のリン酸バッファー、ＤＭＳＯなどが用いられる。好ましくは蒸留水またはＰＢＳが用いられる。溶解した溶液はそのまま用いてもいいが、滅菌フィルターを通してから用いることもできる。

[0153] 試験例１．ヒトＴＬＲ７レポータージーンアッセイ

ＴＬＲ７／ＮＦ－κＢ／ＳＥＡＰｏｒｔｅｒ™ ＨＥＫ２９３細胞株（Ｉｍｇｅｎｅｘ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）は、ＮＦ-κＢ応答エレメントの転写制御下で全長ヒトＴＬＲ７と分泌型アルカリフォスファターゼ（ＳＥＡＰ）レポーター遺伝子を発現する安定なコトランスフェクト細胞株である。この細胞株でのＴＬＲ７発現はフローサイトメトリーにより試験済みである。抗生物質ブラストサイジンおよびジェネティシンを使用して、安定に発現する

形質転換体を選択した。ＴＬＲシグナル伝達はＮＦ－κＢの転位を導き、プロモーターの活性化はＳＥＡＰ遺伝子の発現をもたらす。この細胞を０．１％（ｖ／ｖ）ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）存在下で３７℃にて実施例化合物と一晩インキュベーションした後、生成したＳＥＡＰのレベルを測定することにより、ＴＬＲ７特異的な活性化を評価した。本発明化合物のヒトＴＬＲ７活性化の程度を、ヒトＴＬＲ７レポータージーンアッセイを用いて評価し、ＳＥＡＰの最大レベルの半分をもたらす化合物の濃度（EC_{50}）として表９に示した。

[表9]

実施例番号	EC_{50}（nM）
29	330
27	885
14	1166
15	851
25	864
28	281
13	792
12	839
1	244
21	254
20	601
19	327
18	507
2	710
24	895
23	764
4	781
11	2457
10	2001
17	674
16	2391
9	273
38	260
3	93

[0154] 試験例１の結果から、本明細書に記載の実施例化合物はヒトのＴＬＲ７ア

ゴニストとして作用することが示唆された。

[0155] 試験例２．ヒトＰＢＭＣを用いたＴＮＦａ産生の確認

凍結保存したヒトＰＢＭＣを５％ヒト血清入りＡＩＭ－Ｖ培地（Invitrogen）で３７℃で４時間前培養後、実施例及び参考例化合物と２時間インキュベートし、培養上清中のＴＮＦａの濃度を測定し、表１０に示した。

[表10]

実施例番号	濃度	TNFa発現量（pg/ml）
Vehicle	－	3.6
29	1μM	477.8
2	5μM	105.2
16	5μM	467.1
22	5μM	130.5

[0156] 試験例２の結果から、本明細書に記載の実施例化合物はヒトＰＢＭＣに作用して、サイトカインの産生を促進する作用があることが明らかとなった。

[0157] 試験例３．マウスを用いたＴＮＦａ産生の確認

Ｂａｌｂ／ｃマウス（７週齢）に化合物を尾静脈投与し、投与後２時間後に採血を行い、血清を回収した。血清中のＴＮＦａはＬｕｍｉｎｅｘ（Millipore）を用いて測定し、表１１に示した。

[表11]

実施例番号	投与量	発現量（pg/ml）
29	0.2 mpk	198
26	0.2 mpk	259
18	0.2 mpk	509

[0158] 試験例３の結果から、本明細書に記載の実施例化合物はマウスを用いたイン・ビボ試験において、サイトカインの産生を促進する作用があることが明らかとなった。

[0159] 試験例４．マウスによるイン・ビボ腫瘍増殖抑制効果

Ｂａｌｂ／ｃマウス（移植時７週齢）にＥＭＴ６細胞（ATCC）を皮下移植し(1×10^6/mouse)、７日後にコントロールとしてＰＢＳ、参考例１（ＰＢＳで希釈し、1 mg/kgを週一回）、実施例５（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の

重量に換算して0.2 mg/kgを週一回）、及び抗マウスＰＤ－１抗体（Biolegendより購入、ＰＢＳで希釈し、10 mg/kgを週二回）の投与を行った。腫瘍の移植０日目から２６日目まで腫瘍径を経時的に測定し、薬効の評価を行った。腫瘍容積は腫瘍の短径と長径をそれぞれ測定し、短径×短径×長径×０．５の計算式で算出した。

[0160] 各群のマウス５匹の腫瘍容積の平均値の経時的な推移を図１に示した。実施例５投与群は、腫瘍細胞の増殖を、ＰＢＳ投与群（Vehicle）、参考例１投与群および抗マウスＰＤ－１抗体投与群に対して有意に抑制した（Student's t testにてp=6.1E-05）。なお、実施例５の投与量は、参考例１の重量に換算して0.2 mg/kgであり、参考例１の５分の１の投与量であるが、参考例１より強い腫瘍増殖抑制効果を示していることから、実施例５は強い抗腫瘍効果を有することが示された。また、実施例５は、免疫チェックポイント阻害剤である抗マウスＰＤ－１抗体投与群に対して腫瘍細胞の増殖を有意に抑制したことから、免疫チェックポイント阻害剤への耐性の癌に対しても効果があることが示された。

[0161] 試験例５．マウスによるイン・ビボ腫瘍増殖抑制効果

試験例４と同じＥＭＴ６マウス腫瘍モデルを用いて、試験例４と同様にコントロールとしてＰＢＳ及び実施例２３（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して0.2 mg/kg、週一回）の投与を行った。腫瘍の移植０日目から２８日目まで腫瘍径を経時的に測定し、薬効の評価を行った。腫瘍容積は腫瘍の短径と長径をそれぞれ測定し、短径×短径×長径×0.5の計算式で算出した。各群のマウス５匹の腫瘍容積の平均値の経時的な推移を図２に示した。

実施例２３投与群は、腫瘍細胞の増殖をＰＢＳ投与群（Vehicle）に対して有意に抑制した（Student's t testにてp=0.009）。

[0162] 試験例６．マウスによるイン・ビボ腫瘍増殖抑制効果

試験例４と同じＥＭＴ６マウス腫瘍モデルを用いて、試験例４と同様にコントロールとしてＰＢＳ及び実施例２９（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１

の重量に換算して0.2 mg/kg、週一回）の投与を行った。腫瘍径を経時的に測定し、薬効の評価を行った。腫瘍の移植０日目から１８日目まで腫瘍容積は腫瘍の短径と長径をそれぞれ測定し、短径×短径×長径×0.5の計算式で算出した。各群のマウス５匹の腫瘍容積の平均値の経時的な推移を図３に示した。

実施例２９投与群は、腫瘍細胞の増殖をＰＢＳ投与群（Vehicle）に対して有意に抑制した（Student's t testにてp=0.00032）。

[0163] 試験例７．マウスによるイン・ビボ腫瘍増殖抑制効果

試験例４と同じＥＭＴ６マウス腫瘍モデルを用いて、試験例４と同様にコントロールとしてＰＢＳ及び実施例２６（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して0.2 mg/kg、週一回）の投与を行った。腫瘍の移植０日目から２２日目まで腫瘍径を経時的に測定し、薬効の評価を行った。腫瘍容積は腫瘍の短径と長径をそれぞれ測定し、短径×短径×長径×0.5の計算式で算出した。各群のマウス６匹の腫瘍容積の平均値の経時的な推移を図４に示した。

実施例２６投与群は、腫瘍細胞の増殖をＰＢＳ投与群（Vehicle）に対して有意に抑制した（Student's t testにてp=0.0027）。

[0164] 試験例８．マウスによるイン・ビボ腫瘍増殖抑制効果

試験例４と同じＥＭＴ６マウス腫瘍モデルを用いて、試験例４と同様にコントロールとしてＰＢＳ及び実施例２、９、１０及び１８（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して0.2 mg/kg、週一回）の投与を行った。腫瘍の移植０日目から２８日目まで腫瘍径を経時的に測定し、薬効の評価を行った。腫瘍容積は腫瘍の短径と長径をそれぞれ測定し、短径×短径×長径×0.5の計算式で算出した。各群のマウス５匹の腫瘍容積の平均値の経時的な推移を図５に示した。

実施例化合物投与群は、すべての群において腫瘍細胞の増殖をＰＢＳ投与群（Vehicle）に対して有意に抑制した（Student's t testにて計算、実施例２：p=0.0017、実施例９：p=0.006、実施例１０：p=0.01、実施例１８：p=0.

0014）。

[0165] 試験例９．マウスによるイン・ビボ腫瘍転移抑制効果

Ｂａｌｂ／ｃマウス（移植時７週齢）にＥＭＴ６細胞（ATCC）を皮下移植し（1×10^6/mouse）、７日後にコントロールとしてＰＢＳ及び実施例２９（参考例１の重量に換算して0.1 mg/kg、週一回）の投与を行った。移植後２９日目にそれぞれのマウスより肺組織を採取し、実体顕微鏡にて転移巣を計測した。各群のマウス４匹において、平均数を図６に示した。

実施例２９投与群は、腫瘍細胞の増殖をＰＢＳ投与群（Vehicle）に対して有意に抑制した（Student's t testにてp=0.0041）ことから、実施例２９は、腫瘍転移抑制効果があることが示された。

[0166] 試験例４～９の結果から、本明細書に記載の実施例化合物は抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。また、好ましい化合物については、肺への腫瘍転移を抑制した。このことから、本明細書に記載の実施例化合物は抗がん剤として用いた際に、抗腫瘍効果並びに腫瘍転移の抑制効果を発揮することが示唆された。

[0167] アナフィラキシーショックを測定する方法として、公知の文献情報（Journal of Leukocyte Biology 91 (3), 485-494）から体温低下の度合いを採用した。２回目の化合物投与から最長１時間までの体温を測定し、投与直後の体温と比較して、１～５℃までの体温低下が生じた際には「＋」、１０℃までの体温低下が生じた際には「＋＋」、体温低下が１℃未満だった際には「－」として、以下の試験例１０および比較例１の表にデータを記載した。

[0168] 試験例１０．マウスによるイン・ビボ体温低下の確認

腫瘍を移植したＢａｌｂ／ｃマウス（７－８週齢）マウスにデキストランコンジュゲートを投与し、その一週間後に同様に２回目の投与を行った。２回目投与開始より１０分おきに直腸温を測定した。投与後３０分の時点で体温の低下がみられた場合は６０分の時点まで測定し、表１２に示した。

[表12]

実施例番号	投与量	体温低下
36	0.2 mpk	－
28	0.2 mpk	－
12	0.2 mpk	－
16	0.2 mpk	－
29	0.2 mpk	－
29	1 mpk	－
29	3 mpk	－
26	0.2 mpk	－
1	0.2 mpk	－

[0169] 試験例１０の結果から、本明細書に記載の実施例化合物は体温低下を示さないことが明らかとなった。中でも実施例２９は投与量を増やしても体温低下が観察されなかった。このことから、本明細書に記載の実施例化合物がアナフィラキシーショックを起こさず、安全に投与できる化合物であることが示唆された。

[0170] 試験例１１．マウスによるイン・ビボ腫瘍増殖抑制効果

マウスに（移植時６－７週齢）に、表１３に示す各腫瘍細胞を皮下移植し（1×10^5 - 1×10^7/mouse）、約100 mm^3まで増殖後、VehicleとしてＰＢＳ及び実施例２９（参考例１の重量に換算して0.5-1 mg/kg、週一回）の投与を行った。腫瘍移植後の腫瘍径を経時的に測定し、薬効の評価を行った。腫瘍容積は腫瘍の短径と長径をそれぞれ測定し、短径×短径×長径×０．５の計算式で算出した。腫瘍サイズの測定不可のものを完全退縮（ＣＲ）として、ＣＲとなったマウスの個体数の割合（完全退縮した個体数／測定を行った個体数）を計算した。また、腫瘍抑制率（ＴＧＩ）を(1 - (mean volume of treated tumors)/(mean volume of control tumors)) × 100%として計算した。実施例２９投与群は、表１３に示すいずれの癌種においても、Vehicleに対して有意に腫瘍細胞の増殖を抑制した（Student's t testにて$p<0.05$）ことから、実施例２９は、腫瘍増殖抑制効果があることが示された。

[表13]

癌腫名	モデル	マウス系統	CR (%)	TGI (%)
結腸直腸がん	Colon26	Balb/c	6/6 (100)	100
肉腫	K7M2	Balb/c	3/5 (60)	94.5
膀胱がん	MBT2	B6C3HF1	3/8 (37.5)	93.9
乳がん	EMT6	Balb/c	3/5 (60)	93
Ｂ細胞リンパ腫	A20	Balb/c	6/10 (60)	85.3
膵臓癌	Pan02	B6	0	81.1
肝臓がん	Hepa1-6	B6	4/10 (40)	70.4
腎臓がん	Renca	Balb/c	0	67.7
頭頚部がん	SCCVII	C3H	0	67.2
前立腺がん	RM-1	B6	0	63.9
肺がん	LLC	B6	0	63.3
卵巣がん	HM-1	B6C3HF1	0	55.8
急性骨髄性白血病	MV4;11	SCID/beige	0	51.7
Ｔ細胞リンパ腫	EG7	B6	0	46.8
悪性黒色腫	B16_BL6	B6	0	40.9

[0171] 試験例１１の結果から、実施例２９は様々な癌腫で強力な腫瘍抑制効果があることが示された。

[0172] 試験例１２．蛍光デキストランによるマウス体内組織動態解析

Ｂａｌｂ／ｃマウス（移植時７週齢）にＥＭＴ６細胞（ATCC）を皮下移植（1×10^6/mouse）し、蛍光色素（AF750）を標識したデキストランを1 mg/kg（蛍光色素等量）でi.v.投与後、４時間後、２４時間後、４８時間後、１２０時間後に各組織を採取し、ＩＶＩＳによる組織集積を解析し、図１７に示した。

[0173] 試験例１３．蛍光デキストランによるマウス腫瘍マクロファージ取り込み解析

Ｂａｌｂ／ｃマウス（移植時７週齢）にＥＭＴ６細胞（ATCC）を皮下移植（1×10^6/mouse）し、蛍光色素（AF750）を標識したデキストランを1 mg/kg（蛍光色素等量）でi.v.投与後、腫瘍及び脾臓のマクロファージを単離し、蛍光デキストランの取り込みをFlow Cytometryで解析し、図１８に示した。

[0174] 試験例１２および１３の結果より、５ｋＤａデキストラン分子が腫瘍組織

に集積し、ＣＤ２０６の発現に相関して腫瘍中マクロファージに取り込まれることが示された。

[0175] 試験例１４．腫瘍組織内環境とＴＧＩの相関解析

試験例１１及びマウス腫瘍モデル（H22, MC38, B6F10, CT26）の投与前腫瘍を採取し、ｍＲＮＡ発現をRNA sequencingデータベース化したものを使用し（Crown Bio）、ＴＧＩと発現遺伝子の相関から、ＴＧＩと相関する細胞種の推定をmCP-counterを用いて行った（図１９）。マクロファージが高い相関、ＣＤ８Ｔ細胞が相関する傾向を示した。

[0176] 試験例１４の結果より、本願に記載の化合物の薬効が投与前の腫瘍環境、特にマクロファージとＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の量によって予見できる可能性が示された。

[0177] 試験例１５．Single cell RNA sequencingによる腫瘍内マクロファージ形質転換の解析

Ｂａｌｂ／ｃマウスに試験例４と同様にＥＭＴ６細胞（ATCC）を皮下移植し(1×10^{6}/mouse)、７日後にコントロールとしてＰＢＳ及び実施例２９（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して0.5 mg/kg）をi.v.投与した。投与後２日、７日目に腫瘍組織より腫瘍浸潤リンパ球を単離し、single cell RNA seqによる解析を行った。その遺伝子発現パターンよりＭ１タイプ、Ｍ２タイプの細胞集団を同定し、その割合の変化を解析したものを図２０に示した。ＣＤ２０６を高発現し、腫瘍免疫を抑制するＭ２タイプにおいて、実施例２９の投与によりday7まで腫瘍浸潤リンパ球の数がVehicleに対して有意に減少・消失し、抗腫瘍免疫を促進するＭ１タイプにおいて、day7で腫瘍浸潤リンパ球の数がVehicleに対して大幅に上昇した。

[0178] 試験例１６．組織RNA sequensingによる腫瘍内免疫細胞解析

Ｂａｌｂ／ｃマウスに試験例４と同様にＥＭＴ６細胞（ATCC）を皮下移植し(1×10^{6}/mouse)、９日後にコントロールとしてＰＢＳ及び実施例２９（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して0.5 mg/kg）をi.v.投与した。投与後４時間、２日、５日、７日目に腫瘍組織よりＲＮＡを抽出し、RNA seque

ncingによる解析を行った（表１４）。腫瘍中マクロファージ、ＣＤ８ Ｔ細胞、Ｂ細胞が実施例２９投与後に有意（Student’s t-test によるp値（Benjamini-Hochberg法で多重比較補正）に増加した。

[表14]

Cell type	Time after dosing (hours)	Mean cell type score difference (実施例29 - vehicle)	Adjusted p-value
Macrophages	168	2.51	0.028
CD8 T cells	168	2.39	0.039
B cells	168	1.18	0.018
Memory B cells	4	0.34	0.005
Memory B cells	48	3.12	0.000
Memory B cells	120	3.90	0.021
Memory B cells	168	4.45	0.021

[0179] 試験例１４－１６より、実施例２９を投与することにより、腫瘍中マクロファージの質的変化を引き起こし、腫瘍免疫を促進すると同時に、Ｔ細胞及びＢ細胞を活性化して抗腫瘍効果を引き起こすことが示された。

[0180] 試験例１７．Ｔ細胞欠損マウスにおける抗腫瘍効果の解析

Ｔ細胞欠損マウスであるヌードマウスに、試験例４と同様にＣｏｌｏｎ２６細胞を移植し（1×10^{6}/mouse）、7日後にＰＢＳ（vehicle）、参考例１（ＰＢＳで希釈、5 mg/kgを週一回）、実施例２９（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して0.5 mg/kgを週一回）を投与した。腫瘍の移植０日目から２８日目まで腫瘍径を経時的に測定し、薬効の評価を行った。腫瘍径を測定したものを図２１に示した。有意差はStudent’s t testにて計算した。実施例２９投与群は、ＰＢＳ投与群（Vehicle）および参考例１投与群に対して有意に抗腫瘍効果を示した。

[0181] 試験例１８．重度免疫不全マウスにおけるＡＭＬ抗腫瘍効果の解析

SCID-Beigeマウスに試験例４と同様にＭＶ４；１１細胞を移植し（1×10^{7}/mouse）、１６日後にＰＢＳ（vehicle）、実施例２９（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して0.5 mg/kgを週一回）を投与した。腫瘍の移植０

日目から３５日目まで腫瘍径を経時的に測定し、薬効の評価を行った。腫瘍径を測定したものを図２２に示した。有意差はStudent's t testにて計算した。実施例２９投与群は、ＰＢＳ投与群（Vehicle）に対して有意に抗腫瘍効果を示した。

[0182] 試験例１７、１８より、実施例２９はＴ細胞非依存的に抗腫瘍効果を示した。

[0183] 試験例１９．投与間隔の検討

試験例１７と同様にヌードマウスにＣｏｌｏｎ２６細胞を移植し(1×10^6/mouse)、１０日後にＰＢＳ（Vehicle）、実施例２９（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して0.5 mg/kg、２週間に一回投与もしくは１週間に１回）、デキストラン単体（実施例２９におけるデキストランの含量と同量、１週間に１回）投与した。腫瘍の移植０日目から３１日目まで腫瘍径を経時的に測定し、薬効の評価を行った。腫瘍径を測定したものを図２３に示した。

[0184] 試験例１９より、実施例２９は２週間に一回でも１週間に１回投与と同様の強い抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。

[0185] 試験例２０．オキサリプラチンとの併用

試験例１７と同様にヌードマウスにＣＴ２６細胞を移植し(1×10^6/mouse)、８日後からＰＢＳ（Vehicle）、実施例２９（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して0.2 mg/kg、週１回）、オキサリプラチン（6 mg/kg、週２回腹腔投与）、および実施例２９（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して0.2 mg/kg、週１回）とオキサリプラチン（6 mg/kg、週２回腹腔投与）の併用を投与した。腫瘍の移植０日目から２２日目まで腫瘍径を経時的に測定し、薬効の評価を行った。腫瘍径を測定したものを図２４に示した。有意差はStudent's t testにて計算した。

[0186] 試験例２０より、実施例２９は化学療法剤であるオキサリプラチンと併用することで強い抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。

[0187] 試験例２１．マウス乳がんモデルでのマクロファージＣＤ２０６発現の違い

とその抗腫瘍効果への影響

乳がんモデルであるＥＭＴ６マウス腫瘍モデル（腫瘍中マクロファージにおける高ＣＤ２０６発現モデル）とＥ０７７１マウス腫瘍モデル（低ＣＤ２０６発現モデル）において、ＰＢＳ（Vehicle）、実施例２９（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して1 mg/kg、週１回）の投与を行った。Ｅ０７７１モデルでは、更に抗マウスＰＤ－１抗体（Biolegendより購入、ＰＢＳで希釈し、10 mg/kgを週二回）、および実施例２９（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して1 mg/kg、週１回）と実施例２９（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して1 mg/kg、週１回）の併用投与を行った。ＥＭＴ６モデルでは腫瘍の移植０日目から１８日目まで、Ｅ０７７１モデルでは腫瘍の移植０日目から２４日目まで腫瘍径を経時的に測定し、薬効の評価を行った。腫瘍径を測定したものを図２５に示した。ＥＭＴ６モデルでは実施例２９単剤で非常に強い薬効を示すのに対し、Ｅ０７７１モデルにおいては実施例２９単剤で非常に弱い薬効を示した。Ｅ０７７１モデルにおいて、実施例２９と抗ＰＤ－１抗体とを併用することで有意に抗腫瘍効果を示した（Student’s t testにて計算）。

[0188] 試験例２１より、実施例２９は強い薬効の発揮にマクロファージのＣＤ２０６発現を必要とするが、ＰＤ－１と併用することで低ＣＤ２０６発現モデルでも有意に抗腫瘍効果を発揮することが示された。

[0189] 試験例２２．投与法による抗腫瘍効果への影響検討

Ｂａｌｂ／ｃマウスに試験例４と同様にＥＭＴ６細胞（ATCC）を皮下移植し、８日後からＰＢＳ（Vehicle、ボーラス投与）および実施例２９（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して0.2 mg/kg、週一回、それぞれボーラス、点滴、皮下（s.c.）投与）をおこなった。腫瘍の移植０日目から１８日目まで腫瘍径を経時的に測定し、薬効の評価を行った。腫瘍径を測定したものを図２６に示した。有意差はStudent’s t testにて計算した。

[0190] 試験例２２より、実施例２９は投与方法によらず、有意に抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。

[0191] 試験例２３．担癌マウスにおける血中PK解析

試験例２０と同様にＣＴ２６細胞を移植し(1×10^6/mouse)、約100 mm^{3}まで増殖後、実施例５をi.v.投与した（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して3 mg/kg）。投与後５分、１５分、３０分、１時間、２時間、４時間、６時間、２４時間のタイムポイントで採血し、デキストランと結合した参考例１の血漿中濃度を液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法により測定し、結果を図２７に示した。

[0192] 試験例２４．担癌マウスにおける血中PK解析

試験例４と同様にＥＭＴ６細胞を移植し(1×10^6/mouse)、約100 mm^{3}まで増殖後、実施例２９をi.v.投与した（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して1 mg/kg）。投与後５分、２０分、１時間、２時間、４時間、２４時間、４８時間、１２０時間のタイムポイントで採血し、デキストランと結合した参考例１の血漿中濃度を液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法により測定し、結果を図２８に示した。血漿中濃度を検出可能であった４時間までのデータを示した。

[0193] 試験例２３、２４より、実施例５、２９ともに血中からの早いクリアランスを示すが、実施例５は式（５）タイプの結合様式であり、実施例２９は式（８）タイプの結合様式であり、結合様式によってクリアランスが変化することが明らかとなった。

[0194] 試験例２５．マウス血中サイトカイン測定

試験例２４で採取した血漿を用いて、Ｌｕｍｉｎｅｘによる血中サイトカイン測定を行った。結果を図２９に示した。

[0195] 試験例２５より、実施例２９は炎症性サイトカインの血中濃度を一時的に上昇させ、その後速やかに低下させることが示された。また、抗腫瘍免疫に重要なＩＦＮｇを投与から５日後に上昇させることが示された。

[0196] 試験例２６．ヒトＰＢＭＣからのＴＮＦａ誘導

凍結保存したヒトＰＢＭＣを５％ヒト血清入りＡＩＭ－Ｖ培地（Invitrogen）で３７℃で４時間前培養後、実施例２９及び参考例１（それぞれ1μM）と

２時間インキュベートし、培養上清中のＴＮＦａの濃度をＥＬＩＳＡ（R&D）で測定し、図３０に示した。

[0197] 試験例２７．ヒト単球由来Ｍ２マクロファージからのＴＮＦａ誘導

ヒトＰＢＭＣより単球を単離し、イン・ビトロのサイトカイン刺激（Ｍ－ＣＳＦ、ＩＬ４、ＩＬ１０）によって分化誘導し、ＣＤ２０６高発現マクロファージに分化誘導した。その後、参考例１及び実施例２９（それぞれ1μM）で６時間刺激し、培養上清中のＴＮＦａをＥＬＩＳＡで測定し、図３１に示した。

[0198] 試験例２６，２７より、実施例２９が参考例１と比較してヒト血中細胞よりもＣＤ２０６高発現マクロファージを活性化することが示された。

[0199] 試験例２８．マウスによるイン・ビボ抗腫瘍効果

試験例２０と同様にＣＴ２６細胞を移植し(1×10^6/mouse)、８日後からＰＢＳ（Vehicle）、実施例２９（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して0.3 mg/kg、週１回）、Ｒ８４８（0.25 mg/kg、週１回）、およびＲ８４８（5 mg/kg、週１回）を投与した。腫瘍の移植０日目から２８日目まで腫瘍径を経時的に測定し、薬効の評価を行った。腫瘍径および体重変化を測定したものを図３２に示した。有意差はStudent's t testにて計算した。なお、Ｒ８４８の投与量はWO 2022/047083 A1に記載のヒト最高投与量である0.75 mg/m^2よりマウスの投与量を概算し、0.25 mg/kg及びその２０倍である5 mg/kgとした。

[0200] 試験例２８より、実施例２９はＲ８４８と比較して体重減少を伴わずにより強い抗腫瘍効果を発揮することが示された。

[0201] 試験例２９．マウスによるイン・ビボ血中サイトカイン測定

試験例２５と同様にＥＭＴ６細胞を移植し(1×10^6/mouse)、約100 mm^3まで増殖後、実施例２９（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して0.1 mg/kg）およびＭＢＳ－８（100 nmol/mouse、週一回）をi.v.投与し、投与後１時間、２時間、４時間、６時間後の血漿中サイトカインをＬｕｍｉｎｅｘで測定し、図３３に示した。なお、ＭＢＳ－８は、WO 2021/053163 A1に記

載された手法に従い合成した。

[0202] 試験例３０．マウスによるイン・ビボ抗腫瘍効果

試験例１１と同様にＣ５７ＢＬ／６マウスにＬＬＣを移植し(1×10^6/mouse)、ＰＢＳ（Vehicle）、比較例５と同様に合成したＭＢＳ－８（100 nmol/mouse、週一回）及び実施例２９（10 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して0.1 mg/kg、週一回）を投与した。腫瘍の移植０日目から２６日目まで腫瘍径を経時的に測定し、薬効の評価を行った。腫瘍径を測定したものを図３４に示した。

[0203] 試験例２９及び３０の結果から、実施例２９はＭＢＳ－８と比較して同程度の薬効を示す投与量において、短時間かつ低い血中サイトカイン分泌能を示した。

[0204] 試験例２８～３０の結果から、本明細に記載された実施例２９を含む化合物は、現在臨床試験が行われている化合物と比較して高い安全性と薬効を示すことが明らかとなった。

[0205] 試験例３１．マウスにおける長期抗腫瘍免疫よる腫瘍排除効果

試験例４と同様にＥＭＴ６マウス腫瘍モデルを用いて、(0.5×10^6/mouse)、実施例２９（50-300 mg/mLのＰＢＳ溶液、参考例１の重量に換算して0.5-3 mg/kg、週一回、計三回）を投与し、腫瘍のＣＲが認められたマウスを４０日以上飼育し、再度ＥＭＴ６を移植した（0.5×10^6/mouse）。腫瘍径を測定したものを図３５に示した。

[0206] 試験例３１の結果より、実施例２９により腫瘍が完治したマウスは、長期にわたり腫瘍免疫を獲得し、腫瘍の再発を防ぐ可能性が明らかとなった。

[0207] 比較例１．マウスによるイン・ビボ体温低下の確認

腫瘍を移植したＢａｌｂ／ｃマウス（７－８週齢）マウスにデキストランコンジュゲートを投与し、その一週間後に同様に２回目の投与を行った。２回目投与開始より１０分おきに直腸温を測定した。投与後３０分の時点で体温の低下がみられた場合は６０分の時点まで測定し、表１５に示した。

[表15]

参考例番号	投与量	体温低下
39	0.2 mpk	＋
32	0.2 mpk	＋
38	0.2 mpk	＋
40	0.2 mpk	＋
33	0.2 mpk	＋＋
34	0.2 mpk	＋＋
36	0.2 mpk	＋
35	0.2 mpk	＋＋
43	0.2 mpk	＋

[0208] 比較例１の結果から、本明細書に記載のＴＬＲ７アゴニストをコンジュゲートした参考例化合物は体温低下を示すことが明らかとなった。このことから、当該アナフィラキシーショックはデキストランの構造に依存して発現することが示唆された。また、体温低下はリンカーの構造及びデキストランの分子量の両方に影響を受けることが明らかとなった。

[0209] 比較例２．ヒトＴＬＲ７レポータージーンアッセイ

試験例１と同様に、本明細書に記載の参考例化合物について、ヒトＴＬＲ７活性化の程度を、ヒトＴＬＲ７レポータージーンアッセイを用いて評価し、ＳＥＡＰの最大レベルの半分をもたらす化合物の濃度（EC_{50}）として表１６に示した。

[表16]

参考例番号	EC_{50} (nM)
33	598
39	351
38	141

[0210] 比較例２の結果から、参考例３３、３８及び３９はヒトのＴＬＲ７アゴニストとして作用することが示唆された。

[0211] 比較例３．マウスを用いたTNFa産生の確認

Ｂａｌｂ／ｃマウス（７週齢）に化合物を尾静脈投与し、投与後２時間後に採血を行い、血清を回収した。血清中のＴＮＦａはＬｕｍｉｎｅｘ（Milli

pore）を用いて測定し、表１７に示した。

[表17]

参考例番号	投与量	発現量（pg/ml）
33	0.1 mpk	268

[0212] 比較例３の結果から、参考例３３はマウスを用いたイン・ビボ試験において、サイトカインの産生を促進する作用があることが明らかとなった。

[0213] 比較例１～３の結果から、本明細書に記載の参考例３２～４０で示される化合物はＴＬＲ７アゴニスト活性を有し、イン・ビボにおいてサイトカインの産生を誘導することが示唆された。また、参考例３２～４０で表される化合物群は比較例１で示したように、強い体温低下を示した。このことから、デキストランとＴＬＲ７アゴニストをコンジュゲートした参考例３２～４０で代表される化合物群は体温低下を引き起こし、安全性に課題があることが示唆された。一方で、本明細書の実施例化合物はＴＬＲ７アゴニストとして機能し、強い抗腫瘍活性を示す上に体温低下を示さないことから、安全に投与できる化合物群であることが示唆された。

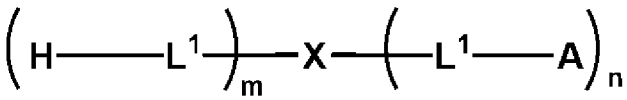
産業上の利用可能性

[0214] 本発明の化合物は、複数のモデル動物において強い抗腫瘍効果を示し、安全性が高く、抗がん剤として有用である。さらに、本発明の化合物のうち好ましい一群の化合物は、腫瘍の転移を抑制することから、従来の抗がん剤にはない腫瘍転移抑制作用が期待される。また、本発明の化合物のうち好ましい一群の化合物は、免疫チェックポイント阻害剤への耐性の癌、および再発性の癌の治療効果が期待される。

請求の範囲

[請求項1] 式（１）：

[化1]



(1)

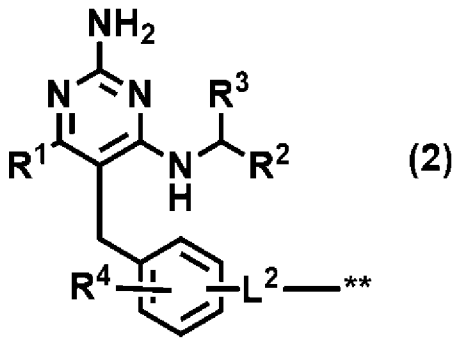
[式（１）中、

Ｘは、デキストラン（該デキストランの分子量は、２０ＫＤａ以下である）を表し、

Ｌ^{1}は、それぞれ独立して、＊－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$Ｏ－、＊－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$Ｏ－、＊－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＮＲ^{6}－、＊－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＮＲ^{7}－、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＮＲ^{7}－、＊－ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＲ^{7}－、＊－ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｏ－、＊－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＲ^{7}－、＊－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｏ－、＊－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または＊－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ここで、Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣ$_{1-6}$アルキルカルボニルを表し、ｐ及びｑは、それぞれ独立して１～６の整数を表し、＊でＸと結合する）を表し、ここにおいて、Ｌ^{1}は、デキストランのヒドロキシ基または還元末端と結合し、

Ａは、式（２）：

[化2]



(2)

[式（２）中、

R^1は、C_{1-6}アルキルを表し、

R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、またはC_{1-6}アルキル（該アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R^4は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、またはシアノを表し、

L^2は、－$(CH_2)_r$－＊＊、－O$(CH_2)_r$－＊＊、または－$(CH_2)_r NR^5CH_2C$（O）－＊＊（ここで、R^5は、水素またはC_{1-6}アルキル（該アルキルは、１～５個のハロゲンで置換されていてもよい）を表し、ｒは、１～６の整数を表す）を表し、

＊＊でL^1と結合する］を表し、

ｍは０以上の整数を表し、ｎは１以上の整数を表し、

ここにおいて、ｍとｎの合計は２０以下であるが、

ただし、Ｘの分子量が２０ＫＤａであり、L^1が＊－$(CH_2)_p$C（O）$NR^6(CH_2)_qNR^7$－の場合は、ｍ＝０である］

で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項2] 式（１）のＡにおいて、

R^1が、C_{1-3}アルキルであり、

R^2及びR^3が、それぞれ独立して、水素、またはC_{1-6}アルキル（該アルキルは、ヒドロキシで置換されていてもよい）であり、

R^4が、水素、ヒドロキシ、またはC_{1-6}アルコキシであり、

L^2が、－$(CH_2)_r NR^5CH_2C$（O）－＊＊（ここで、R^5は、水素またはC_{1-2}アルキル（該アルキルは、１～５個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、ｒが、１～６の整数であり、＊＊でL^1と結合する）である、

請求項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項3] 式（１）のＡにおいて、

R^1が、C_{1-3}アルキルであり、

R^2が、水素、またはC_{1-6}アルキル（該アルキルは、ヒドロキシで置換されていてもよい）であり、

R^3が、C_{1-6}アルキルであり、

R^4が、メトキシまたはエトキシであり、

L^2が、－（CH_2）$_r$$NR^5CH_2C$（O）－＊＊（ここで、$R^5$は、水素、メチル、エチル、$CH_2CF_3$、または$CH_2CHF_2$であり、ｒは１～３の整数であり、＊＊で$L^1$と結合する）である、

請求項１または２に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項4] L^1が、それぞれ独立して、＊－（CH_2）$_p$C（O）NR^6（CH_2）$_q$$NR^7$－、＊－C（O）$NR^6$（$CH_2$）$_q$$NR^7$－、＊－（$CH_2$）$_p$C（O）O－、または＊－C（O）O－（ここで、$R^6$及び$R^7$は、それぞれ独立して水素または$C_{1-6}$アルキルであり、ｐ及びｑは、それぞれ独立して１～６の整数であり、＊でＸと結合する）である、請求項１～３のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項5] L^1が、それぞれ独立して、＊－NR^6（CH_2）$_p$$NR^7$－、＊－$NR^6$（$CH_2$）$_p$O－、＊－O（$CH_2$）$_p$O－、＊－（$CH_2$）$_p$C（O）O－、または＊－C（O）O－（ここで、$R^6$及び$R^7$は、それぞれ独立して水素、$C_{1-6}$アルキルまたは$C_{1-6}$アルキルカルボニルであり、ｐは、１～６の整数であり、＊でＸと結合する）である、請求項１～３のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項6] L^1が、＊－NR^6（CH_2）$_p$$NR^7$－（ここで、$R^6$及び$R^7$は、それぞれ独立して水素、$C_{1-6}$アルキルまたは$C_{1-6}$アルキルカルボニルであり、ｐは、１～６の整数であり、＊でＸと結合する）である、請求項１～３のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容さ

れる塩。

[請求項7] デキストランの分子量が、１ＫＤａから２０ＫＤａである、請求項１～６のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項8] デキストランの分子量が、３ＫＤａから１５ＫＤａである、請求項１～６のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

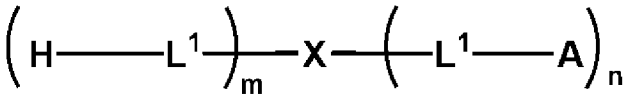
[請求項9] デキストランの分子量が、４ＫＤａから７ＫＤａである、請求項１～６のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項10] L^1がデキストランのヒドロキシ基と結合する請求項１～９のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項11] L^1がデキストランの還元末端と結合する、請求項１～９のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項12] 式（１）：

[化3]



(1)

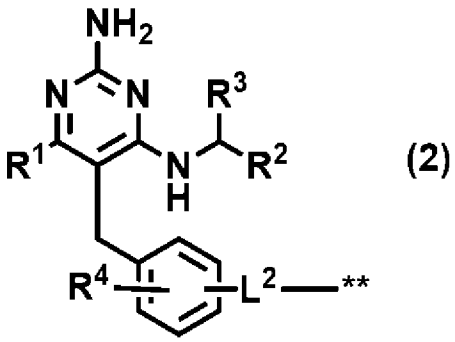
［式（１）中、

Ｘは、デキストラン（該デキストランの分子量は、１ＫＤａから２０ＫＤａである）であり、

L^1は、それぞれ独立して、＊－（CH_2）$_p$Ｃ（Ｏ）NR^6（CH_2）$_q$$NR^7$－、＊－Ｃ（Ｏ）$NR^6$（$CH_2$）$_q$$NR^7$－、＊－$NR^6$（$CH_2$）$_p$$NR^7$－、＊－$NR^6$（$CH_2$）$_p$Ｏ－、＊－Ｏ（$CH_2$）$_p$Ｏ－、＊－（$CH_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または＊－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ここで、$R^6$及び$R^7$は、それぞれ独立して水素、$C_{1-6}$アルキルまたは$C_{1-6}$アルキルカルボニルであり、ｐ及びｑは、それぞれ独立して１～６の整数であり、＊でＸと結合する）であり、ここにおいて、L^1は、デキストランのヒドロキシ基または還元末端と結合し、

Ａは、式（２）：

[化4]



(2)

［式（２）中、

Ｒ[1]は、Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、

Ｒ[2]は、水素、またはＣ$_{1-6}$アルキル（該アルキルは、１個のヒドロキシで置換されていてもよい）であり、

Ｒ[3]は、Ｃ$_{1-6}$アルキルであり、

Ｒ[4]は、メトキシまたはエトキシであり、

Ｌ[2]は、－（ＣＨ$_2$）$_r$ＮＲ[5]ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－＊＊（ここで、Ｒ[5]は、水素、メチル、エチル、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$またはＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$であり、ｒは、１～３の整数である）であり、

＊＊でＬ[1]と結合する］であり、

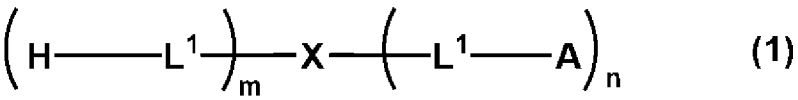
ｍは、０～９の整数であり、ｎは、１～５の整数であり、ここにおいて、ｍとｎの合計は１０以下であるが、

ただし、Ｘの分子量が２０ＫＤａであり、Ｌ[1]が＊－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_q$ＮＲ[7]－の場合は、ｍ＝０である］

で示される、請求項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項13] 式（１）：

[化5]



(1)

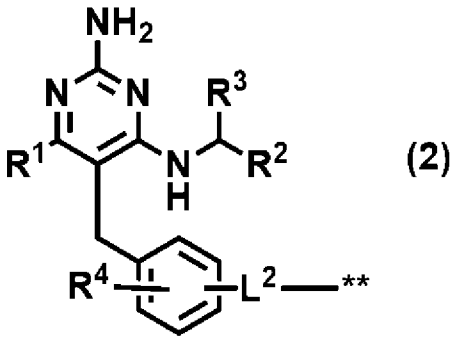
［式（１）中、

Ｘは、デキストラン（該デキストランの分子量は、４ＫＤａから７ＫＤａである）であり、

Ｌ^{1}は、それぞれ独立して、＊－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＮＲ^{7}－、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＮＲ^{7}－、＊－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または＊－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ここで、Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、それぞれ独立して水素またはＣ$_{1-6}$アルキルであり、ｐ及びｑは、それぞれ独立して１～６の整数であり、＊でＸと結合する）であり、ここにおいて、Ｌ^{1}は、デキストランのヒドロキシ基と結合し、

Ａは、式（２）：

[化6]



(2)

［式（２）中、

Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、

Ｒ^{2}は、水素またはＣ$_{1-6}$アルキル（該アルキルは、１個のヒドロキシで置換されていてもよい）であり、

Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルであり、

Ｒ^{4}は、メトキシまたはエトキシであり、

Ｌ^{2}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{5}ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）－＊＊（ここで、Ｒ^{5}は、水素、メチル、エチル、ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、またはＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$であり、ｒは１～３の整数である）であり、

＊＊でＬ^{1}と結合する］であり、

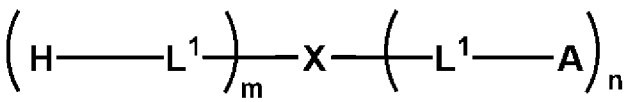
ｍは０～９の整数であり、ｎは１～５の整数であり、ここにおいて

、ｍとｎの合計は１０以下である］

で示される、請求項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

［請求項14］　式（１）：

［化7］



（1）

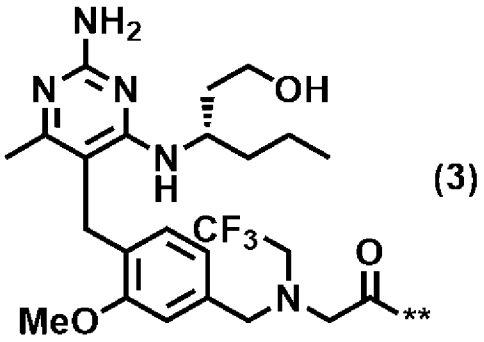
［式（１）中、

Ｘは、デキストラン（該デキストランの分子量は、４ＫＤａから７ＫＤａである）であり、

Ｌ^{1}は、＊－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＮＲ^{7}－、または＊－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＮＲ^{7}－（ここで、Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、それぞれ独立して水素またはメチルであり、ｐ＝１であり、ｑ＝２であり、＊でＸと結合する）であり、ここにおいて、Ｌ^{1}はデキストランのヒドロキシ基と結合し、

Ａは、式（３）：

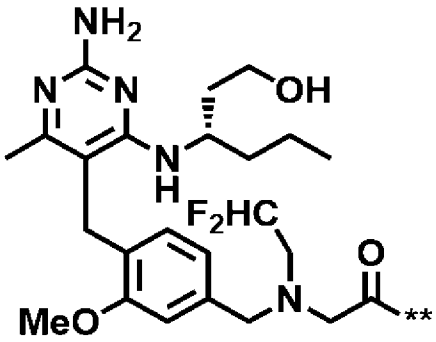
［化8］



（3）

または式（４）：

[化9]



(4)

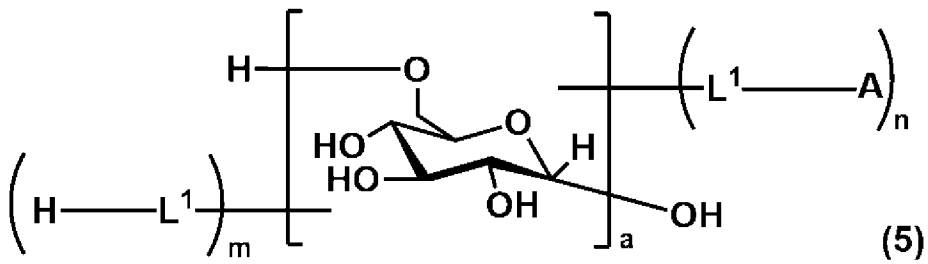
であり、ここにおいて、式（３）および（４）中、＊＊でＬ[1]と結合し、

ｍは０～９の整数であり、ｎは１～５の整数（ここにおいて、ｍとｎの合計は１０を超えない）である］

で示される、請求項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項15] 式（５）：

[化10]



(5)

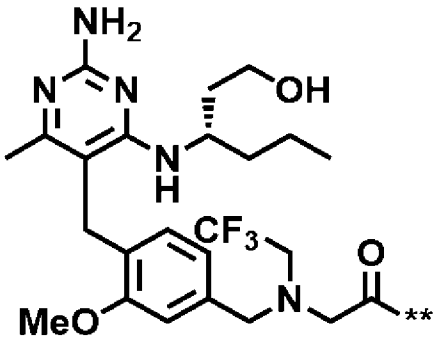
［式（５）中、

ａは、３から４２の整数であり、

Ｌ[1]は、＊－（ＣＨ$_2$）Ｃ（Ｏ）ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_2$ＮＲ[7]－、または＊－Ｃ（Ｏ）ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_2$ＮＲ[7]－（ここで、Ｒ[6]及びＲ[7]は、それぞれ独立して水素またはメチルである）であり、ここにおいて、Ｌ[1]は＊の位置でデキストランのヒドロキシ基と結合し、

Ａは、式（３）：

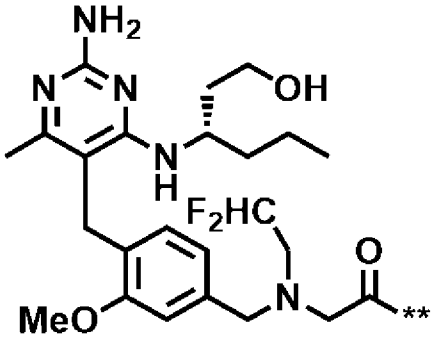
[化11]



(3)

または式（４）：

[化12]



(4)

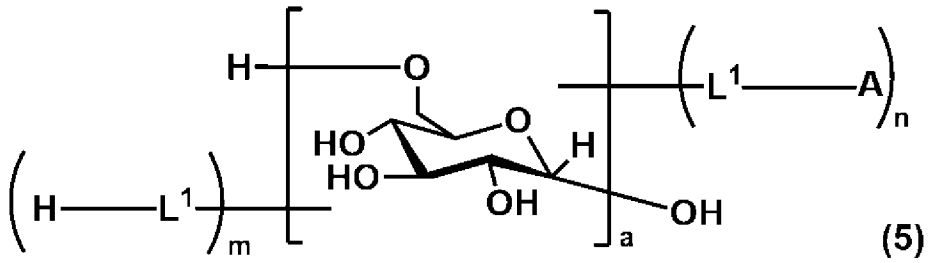
であり、ここにおいて、式（３）および（４）中、＊＊でＬ[1]と結合し、

ｍは０～９の整数であり、ｎは１～５の整数（ここにおいて、ｍとｎの合計は１０を超えない）である]

で示される、請求項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項16] 式（５）：

[化13]



(5)

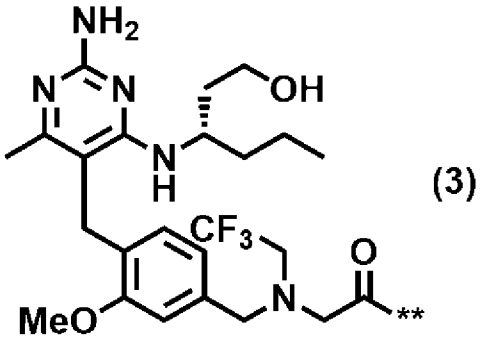
[式（５）中、

aは、３から４２の整数であり、

L^1は、＊－CH_2C（O）NH（CH_2）$_2$NH－、または＊－C（O）NH（CH_2）$_2$NH－であり、ここにおいて、L^1は＊の位置でデキストランのヒドロキシ基と結合し、

Aは、式（３）：

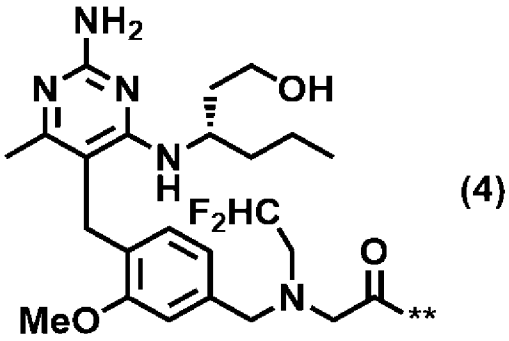
[化14]



(3)

または式（４）：

[化15]



(4)

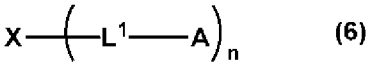
であり、ここにおいて、式（３）および（４）中、＊＊でL^1と結合し、

mは０～９の整数であり、ｎは１～５の整数（ここにおいて、mとｎの合計は１０以下である）である]

で示される、請求項１に化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項17] 式（６）：

[化16]



(6)

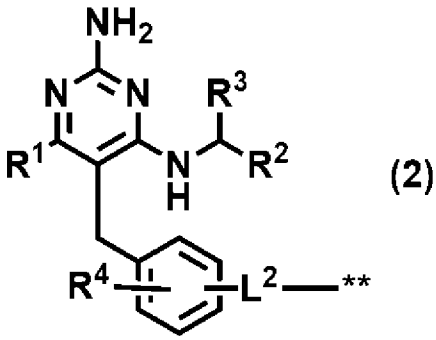
［式（６）中、

Ｘは、デキストラン（該デキストランの分子量は、１ＫＤａから２０ＫＤａである）であり、

Ｌ^{1}は、＊－ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＲ^{7}－（ここで、Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、それぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣ$_{1-6}$アルキルカルボニルであり、ｐは、１～６の整数である）であり、ここにおいて、Ｌ^{1}は＊の位置でデキストランの還元末端と結合し、

Ａは、式（２）：

[化17]



（2）

［式（２）中、

Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、

Ｒ^{2}は、水素またはＣ$_{1-6}$アルキル（該アルキルは、１個のヒドロキシで置換されていてもよい）であり、

Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルであり、

Ｒ^{4}は、メトキシまたはエトキシであり、

Ｌ^{2}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{r}$ＮＲ^{5}ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）－（ここで、Ｒ^{5}は、水素、メチル、エチル、ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$またはＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$であり、ｒは１～３の整数である）であり、

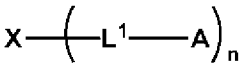
＊＊でＬ^{1}と結合する］であり、

ｎ＝１である］

で示される、請求項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項18] 式（６）：

[化18]



(6)

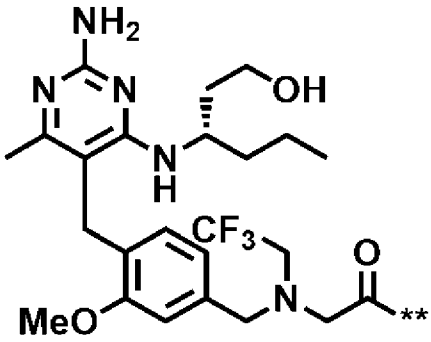
［式（６）中、

Ｘは、デキストラン（該デキストランの分子量は、１ＫＤａから２０ＫＤａである）であり、

Ｌ[1]は、＊－ＮＲ[6]（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＲ[7]－（ここで、Ｒ[6]及びＲ[7]は、それぞれ独立して水素、メチルまたはアセチルであり、ｐ＝２である）であり、ここにおいて、Ｌ[1]は＊の位置でデキストランの還元末端と結合し、

Ａは、式（３）：

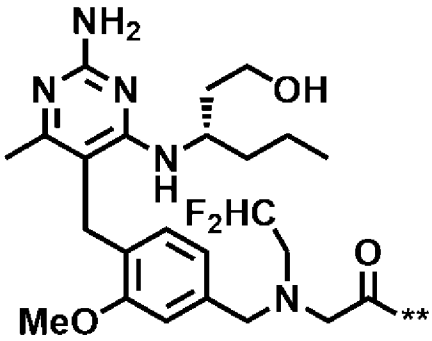
[化19]



(3)

または式（４）：

[化20]



(4)

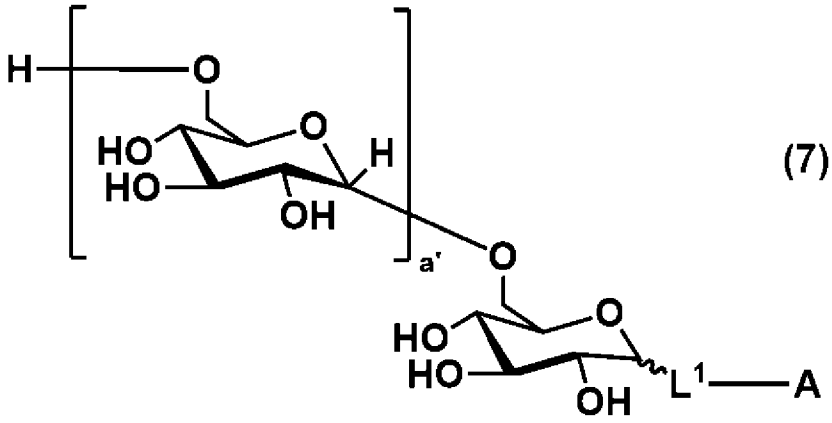
であり、ここにおいて、式（３）および（４）中、＊＊でＬ[1]と結合し、

ｎ＝１である］

で示される、請求項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

［請求項19］　式（７）：

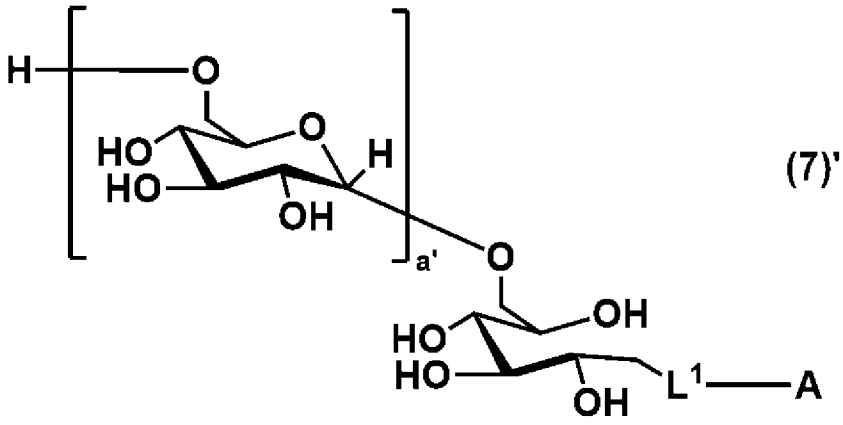
［化21］



(7)

または式（７）’：

［化22］



(7)'

［式（７）及び（７）’中、

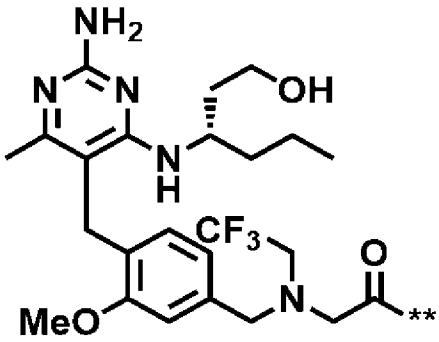
ａ’は、２から１２１の整数であり、

Ｌ^{1}は、＊－ＮＲ^{6}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＲ^{7}－（ここで、Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、それぞれ独立して水素、メチルまたはアセチルであり、ｐ＝２である）であり、

Ａは、

式（３）：

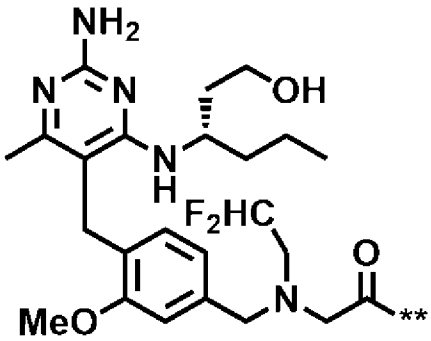
[化23]



(3)

または式（４）：

[化24]



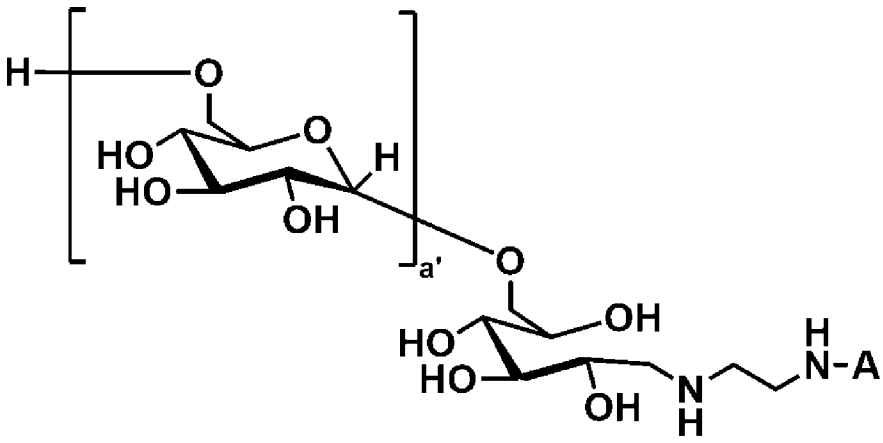
(4)

であり、ここにおいて、式（３）または（４）中、＊＊でＬ[1]と結合する]

で示される、請求項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項20] 式（８）：

[化25]



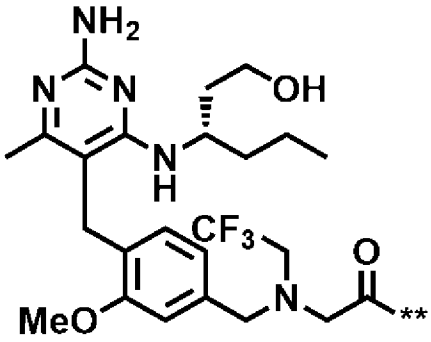
(8)

［式（８）中、

ａ’は、２から１２１の整数であり、

Ａは、式（３）：

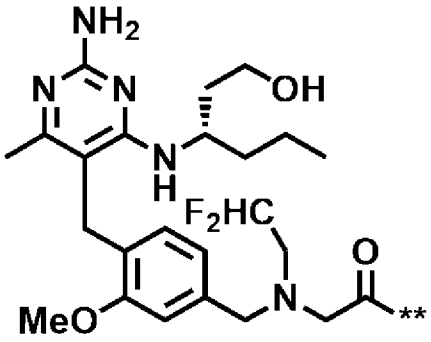
[化26]



(3)

または式（４）：

[化27]



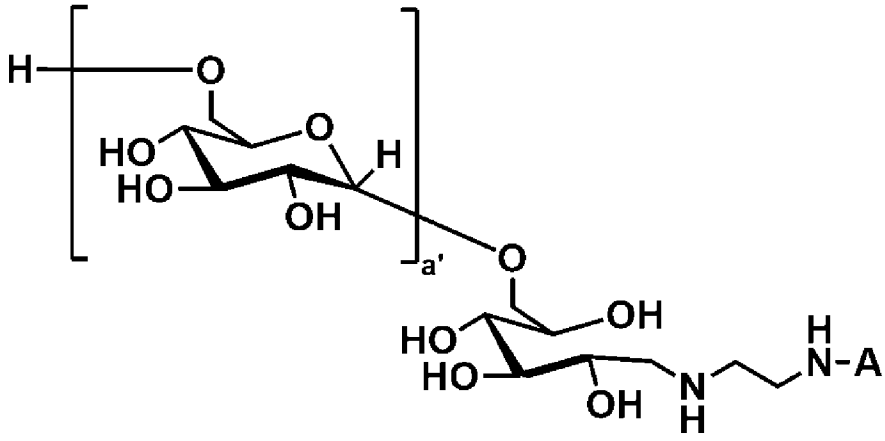
(4)

であり、ここにおいて、式（３）または（４）中、＊＊で、式（８）における末端のアミノ基と結合する］

で示される、請求項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項21]　式（８）：

[化28]



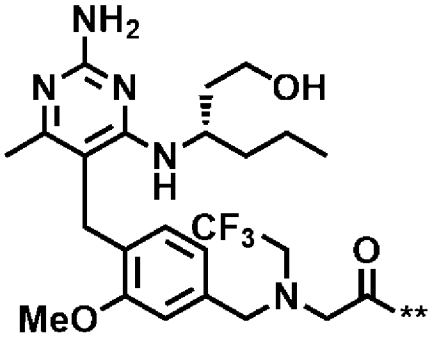
(8)

［式（８）中、

ａ’は、２から４１の整数であり、

Ａは、式（３）：

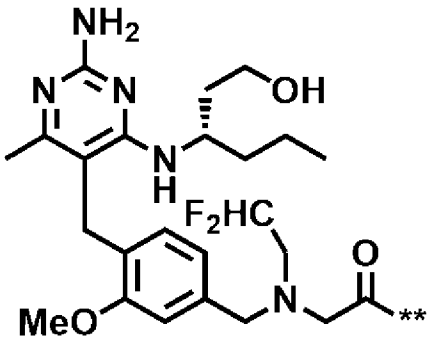
[化29]



(3)

または式（４）：

[化30]



(4)

であり、ここにおいて、式（３）または（４）中、＊＊で、式（８）における末端のアミノ基と結合する］

で示される、請求項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

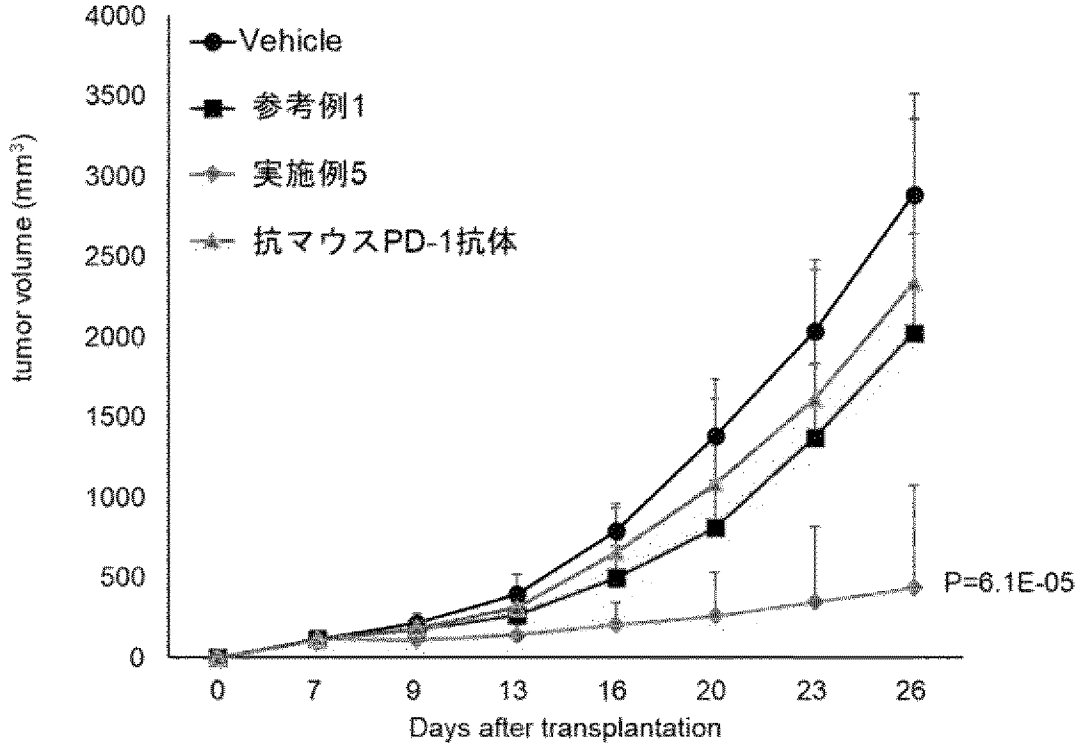
[請求項22] 請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

[請求項23] 請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を含有する、がんの治療剤及び／又は予防剤。

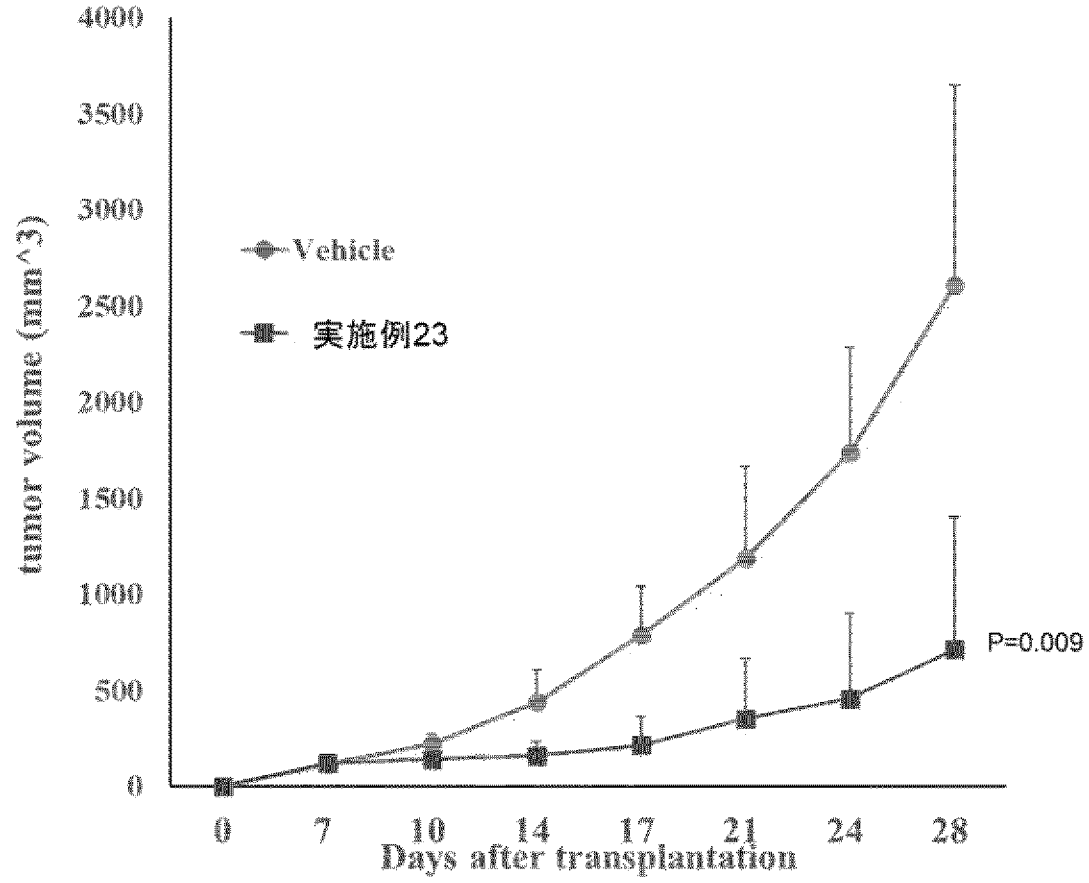
[請求項24] がんが、非小細胞肺がん、頭頸部がん、膵臓癌、悪性黒色腫、腎細胞癌、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、胚細胞癌、肝癌、皮膚癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮癌、子宮頸癌、卵巣癌、多型性膠芽腫、肉腫、脳腫瘍、白血病、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、または悪性リンパ腫である、請求項２３に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[請求項25] がんが、頭頸部がん、膵臓癌、悪性黒色腫、腎細胞癌、膀胱癌、前立腺癌、肝癌、大腸癌、乳癌、肺癌、脳腫瘍、悪性リンパ腫、または肉腫である、請求項２３に記載の治療剤及び／又は予防剤。

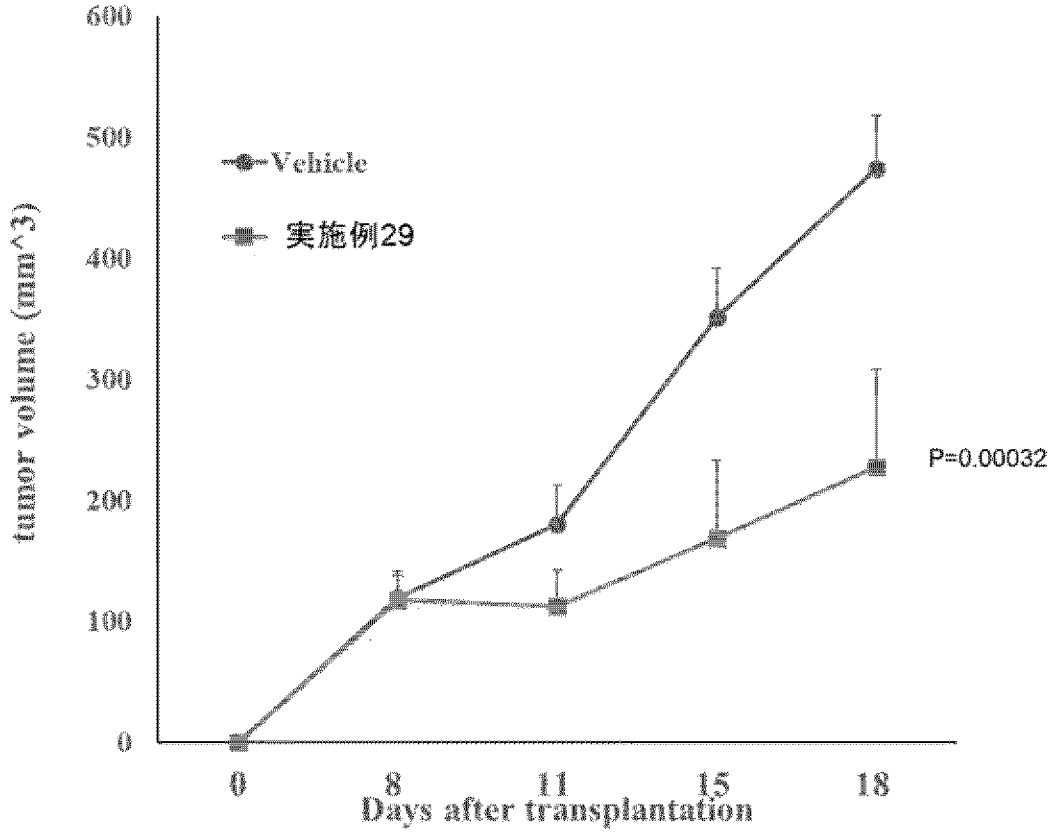
[図1]


4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
tumor volume (mm3)
Vehicle
参考例1
実施例5
抗マウスPD-1抗体
P=6.1E-05
0
7
9
13
16
20
23
26
Days after transplantation

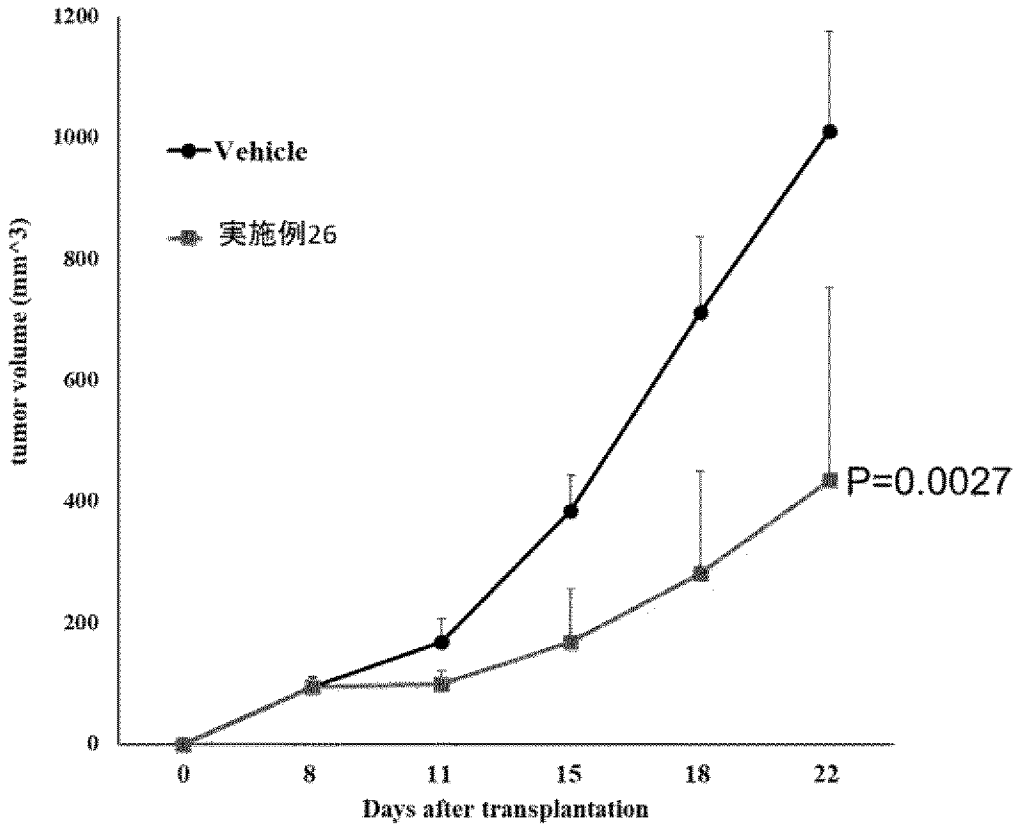
[図2]


4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
tumor volume (mm^3)
Vehicle
実施例23
P=0.009
0
7
10
14
17
21
24
28
Days after transplantation

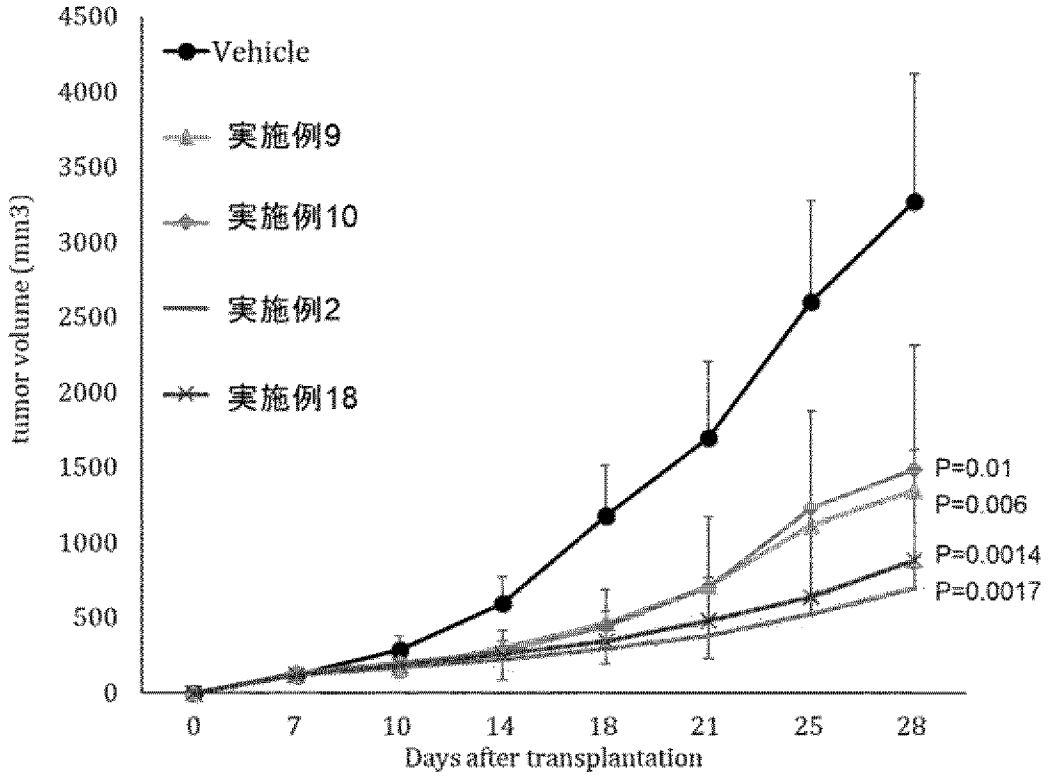
[図3]


600
500
400
300
200
100
0
tumor volume (mm^3)
Vehicle
実施例29
P=0.00032
0
8
11
15
18
Days after transplantation

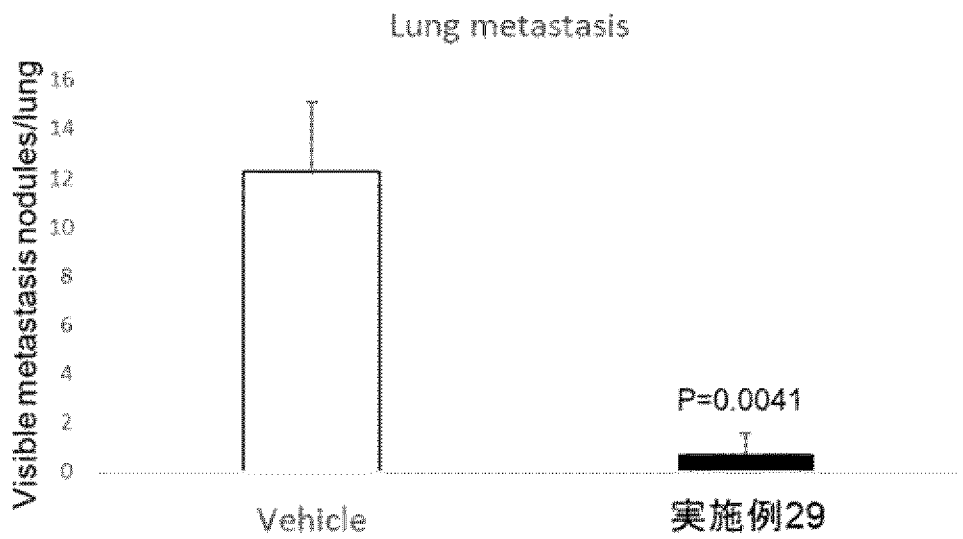
[図4]


1200
1000
800
600
400
200
0
tumor volume (mm^3)
Vehicle
実施例26
P=0.0027
0
8
11
15
18
22
Days after transplantation

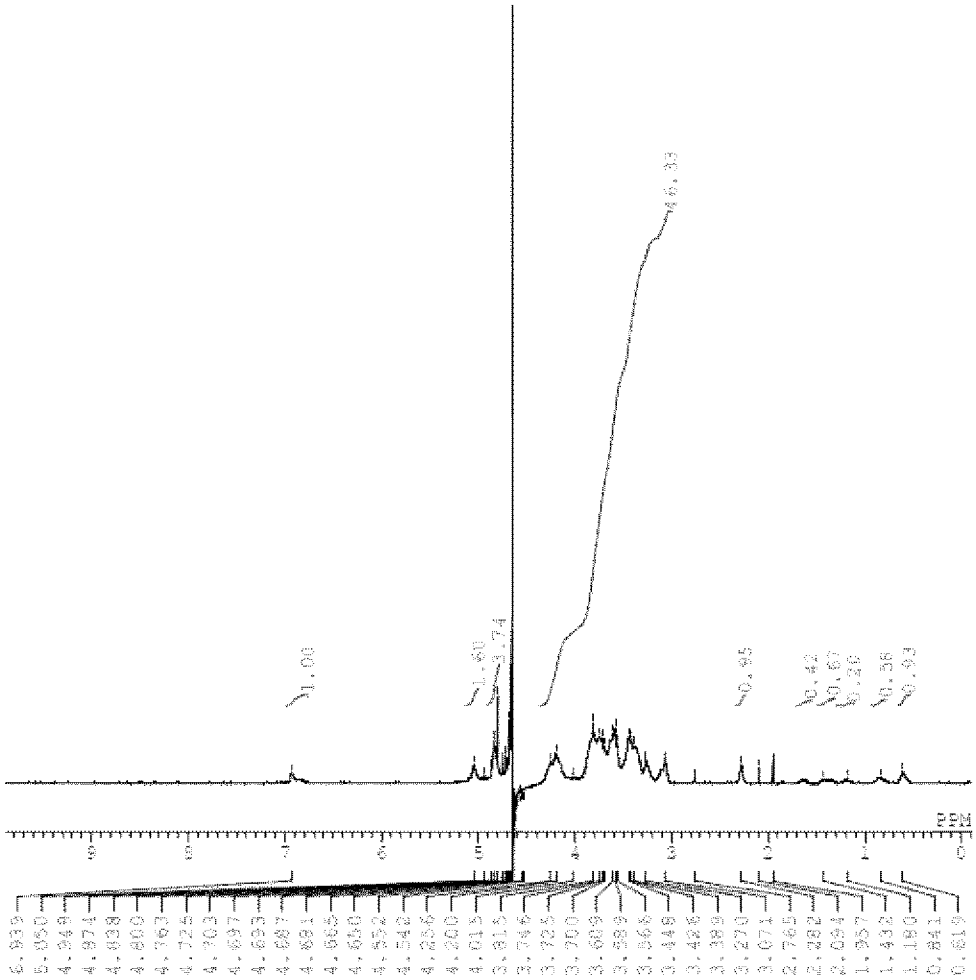
[図5]


4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
tumor volume (mm3)
Vehicle
実施例9
実施例10
実施例2
実施例18
P=0.01
P=0.006
P=0.0014
P=0.0017
0
7
10
14
18
21
25
28
Days after transplantation

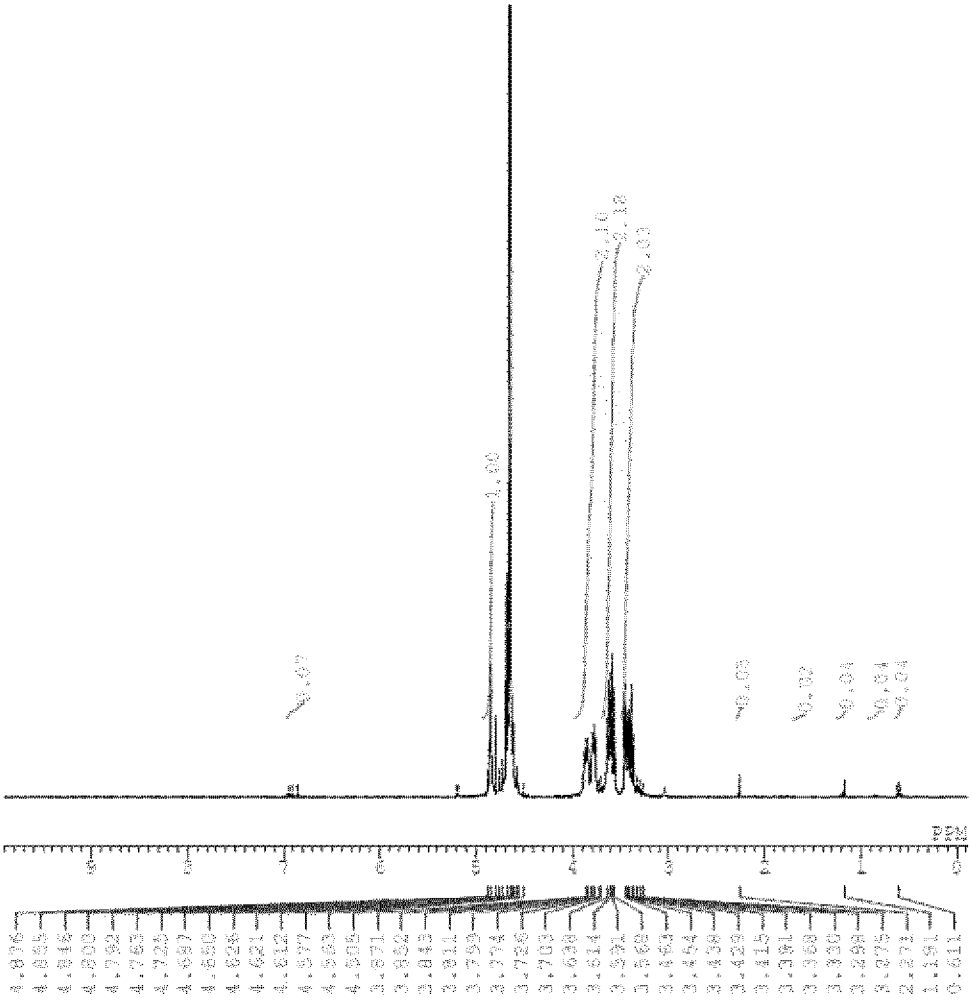
[図6]


Lung metastasis
Visible metastasis nodules/lung
16
14
12
10
8
6
4
2
0
P=0.0041
Vehicle
実施例29

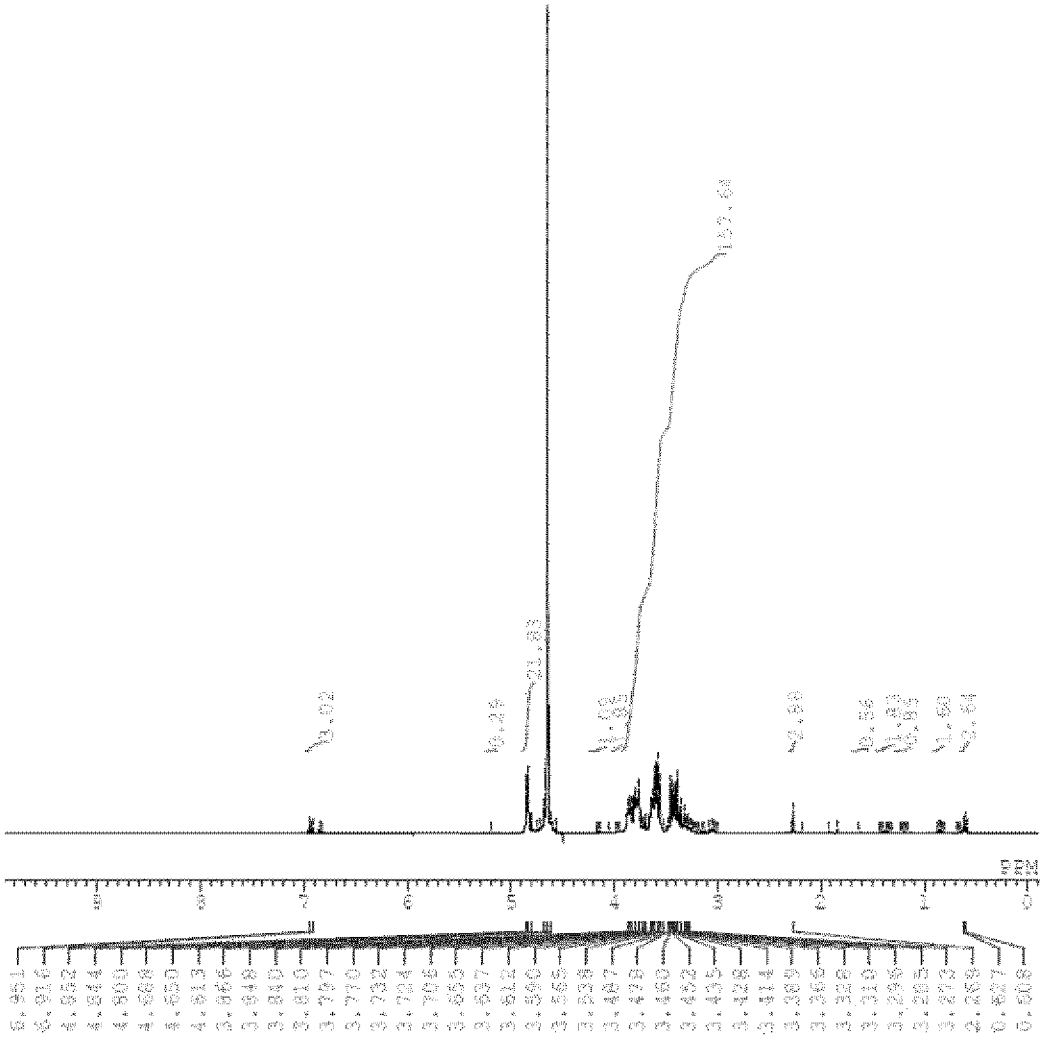
[図7]


1.00
1.90
3.74
6.33
0.95
2.40
2.60
2.36
3.56
2.04
PPM
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
6.939
5.950
4.949
4.877
4.838
4.800
4.763
4.725
4.703
4.637
4.603
4.587
4.551
4.515
4.480
4.450
4.415
4.315
3.746
3.725
3.700
3.689
3.589
3.566
3.448
3.426
3.389
3.270
3.074
2.765
2.282
2.094
1.957
1.432
1.180
0.841
0.619

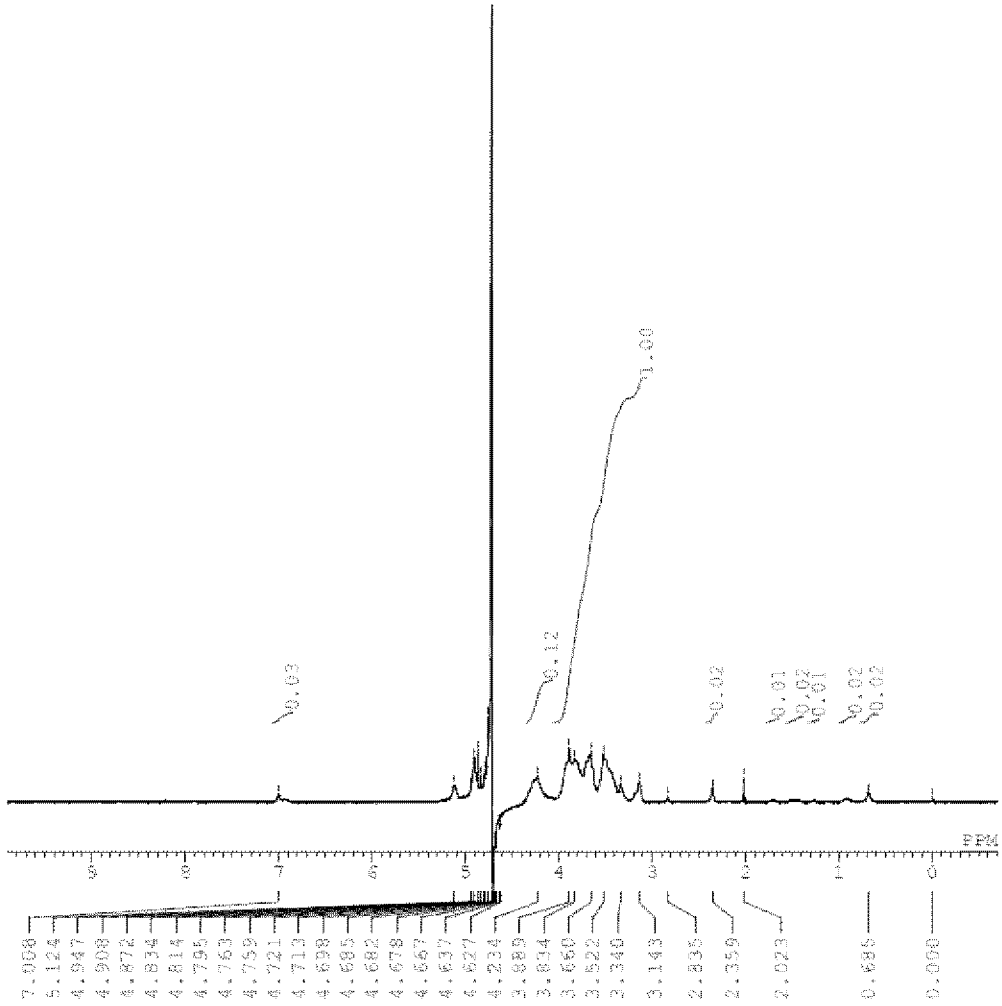
[図8]



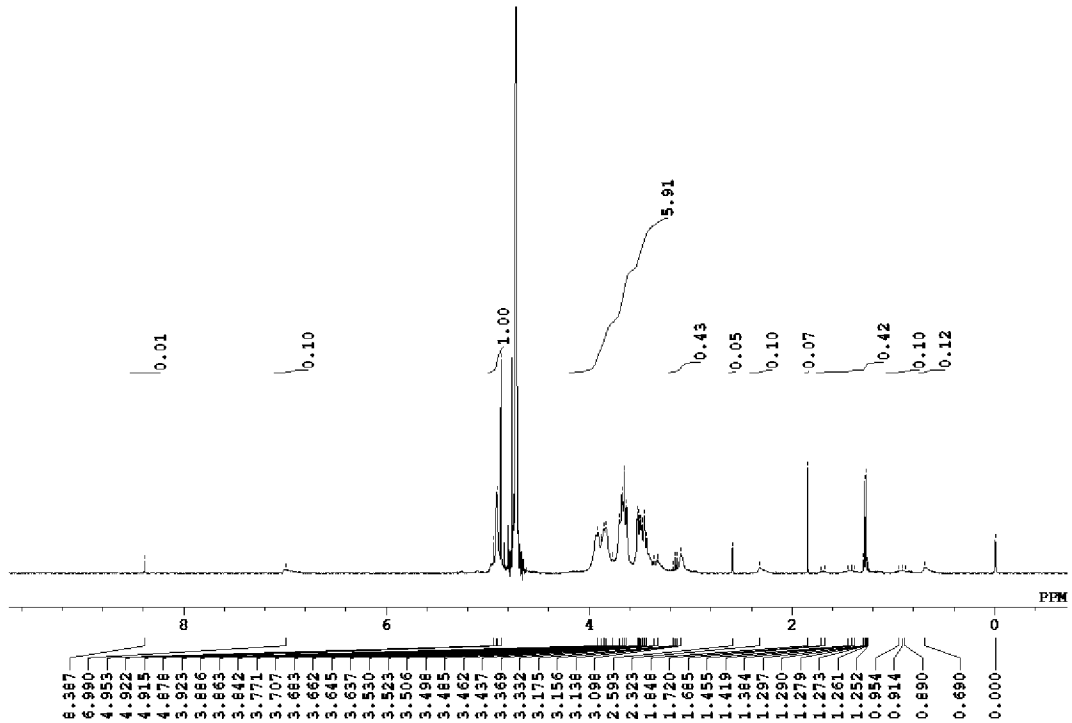
[図9]



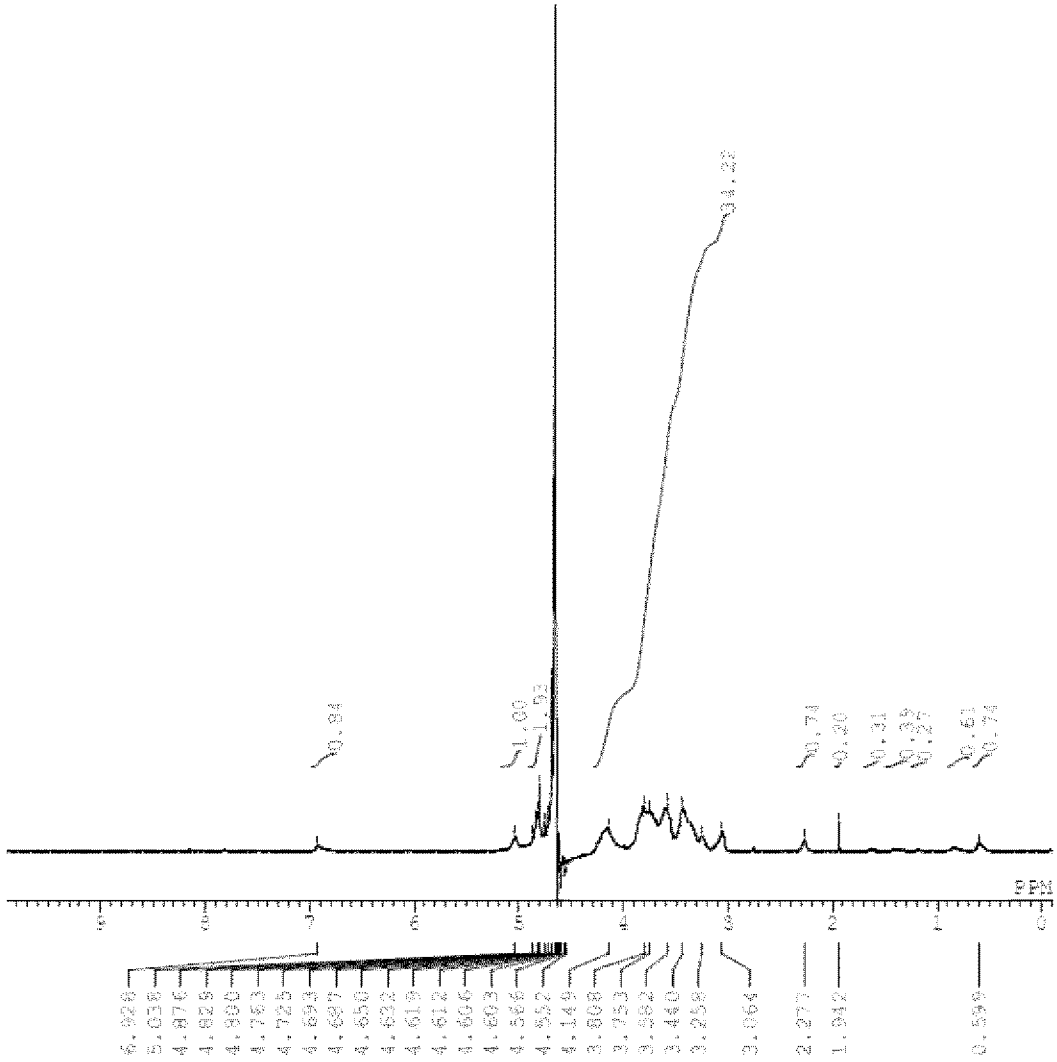
[図10]


1.00
0.12
0.03
0.02
0.01
0.01
0.02
PPM

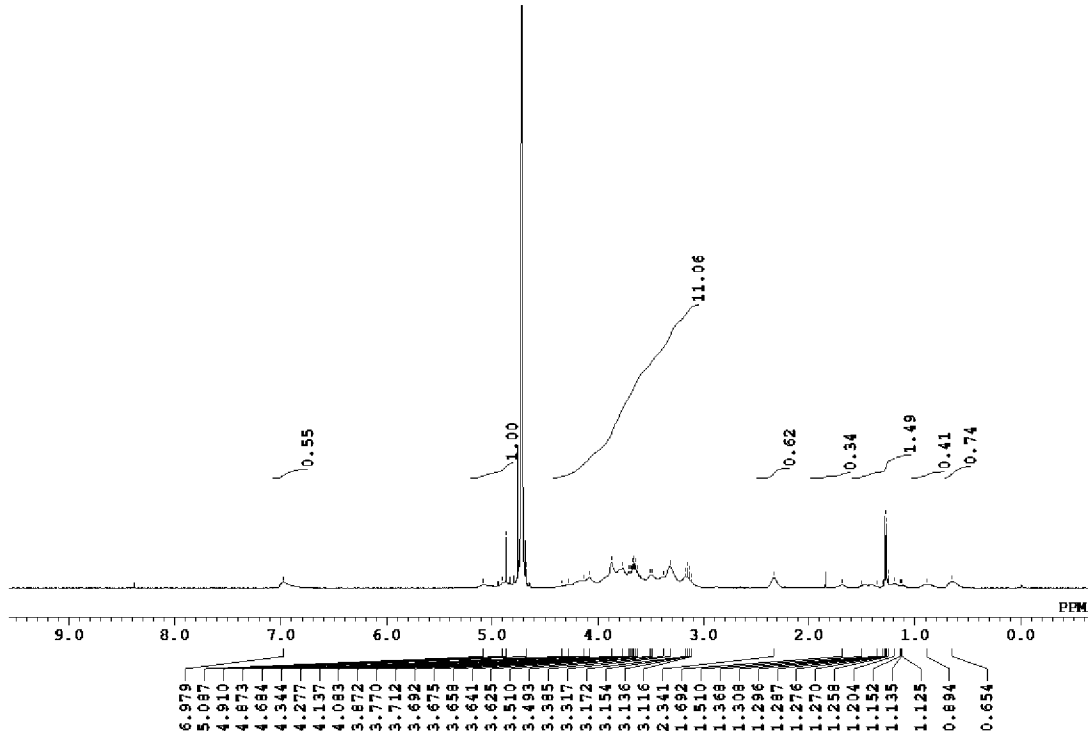
[図11]


5.91
1.00
0.01
0.10
0.43
0.05
0.10
0.07
0.42
0.10
0.12
PPM

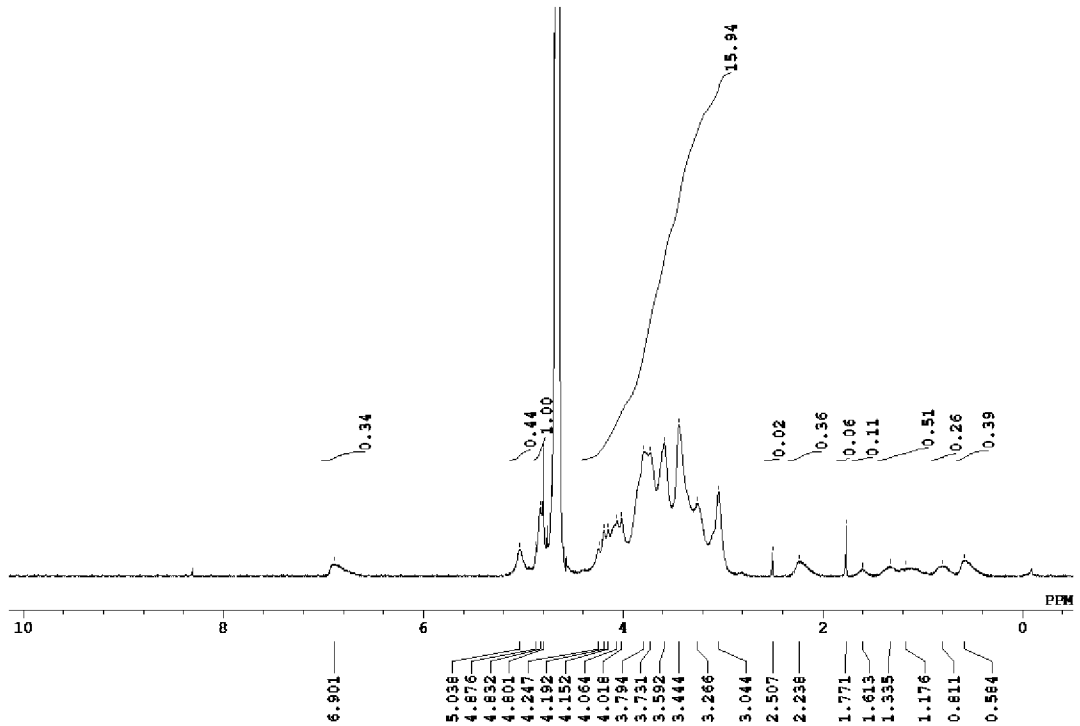
[図12]


0.94
1.00
1.53
34.42
2.71
2.80
2.91
2.96
3.00
3.04
0.56
PPM
9.26
5.03
4.98
4.83
4.80
4.73
4.72
4.68
4.67
4.65
4.63
4.61
4.61
4.60
4.60
4.56
4.53
4.52
3.15
3.08
3.03
3.02
3.01
3.00
3.24
3.23
2.06
2.07
1.91
0.56

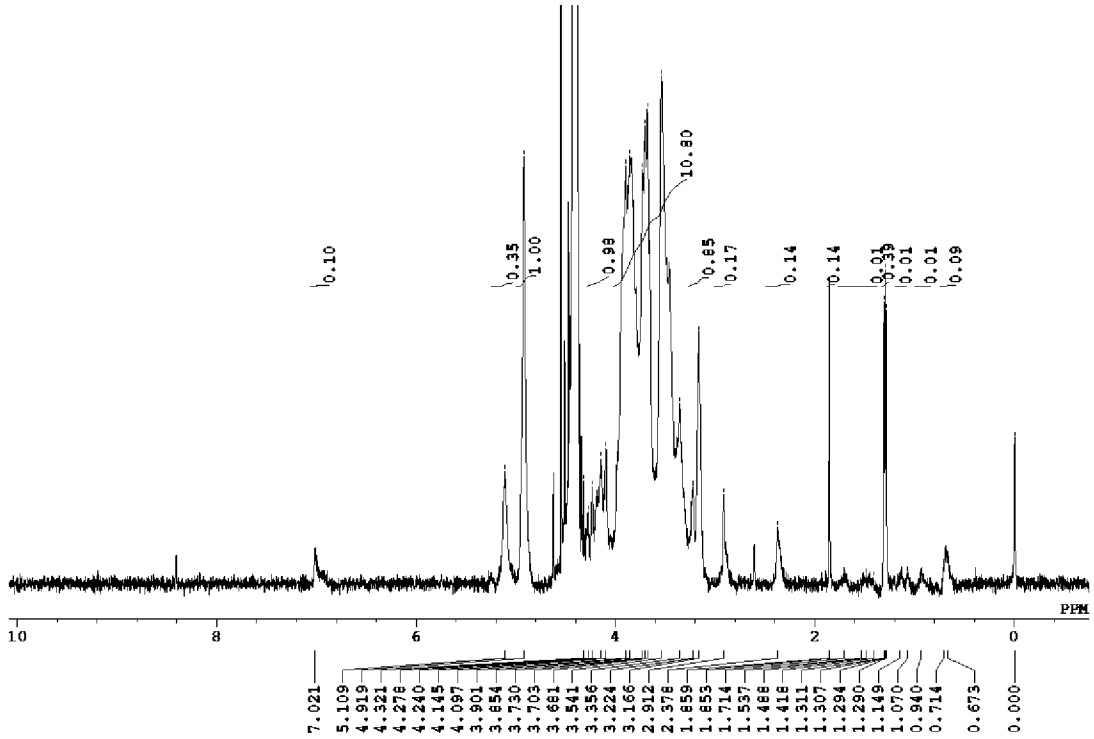
[図13]


11.06
0.55
1.00
0.62
0.34
1.49
0.41
0.74
PPM
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
6.979
5.097
4.910
4.873
4.684
4.344
4.277
4.137
4.083
3.872
3.770
3.712
3.692
3.675
3.658
3.641
3.625
3.510
3.493
3.385
3.317
3.172
3.154
3.136
3.116
2.341
1.692
1.510
1.368
1.308
1.296
1.287
1.276
1.270
1.258
1.204
1.152
1.135
1.125
0.894
0.654

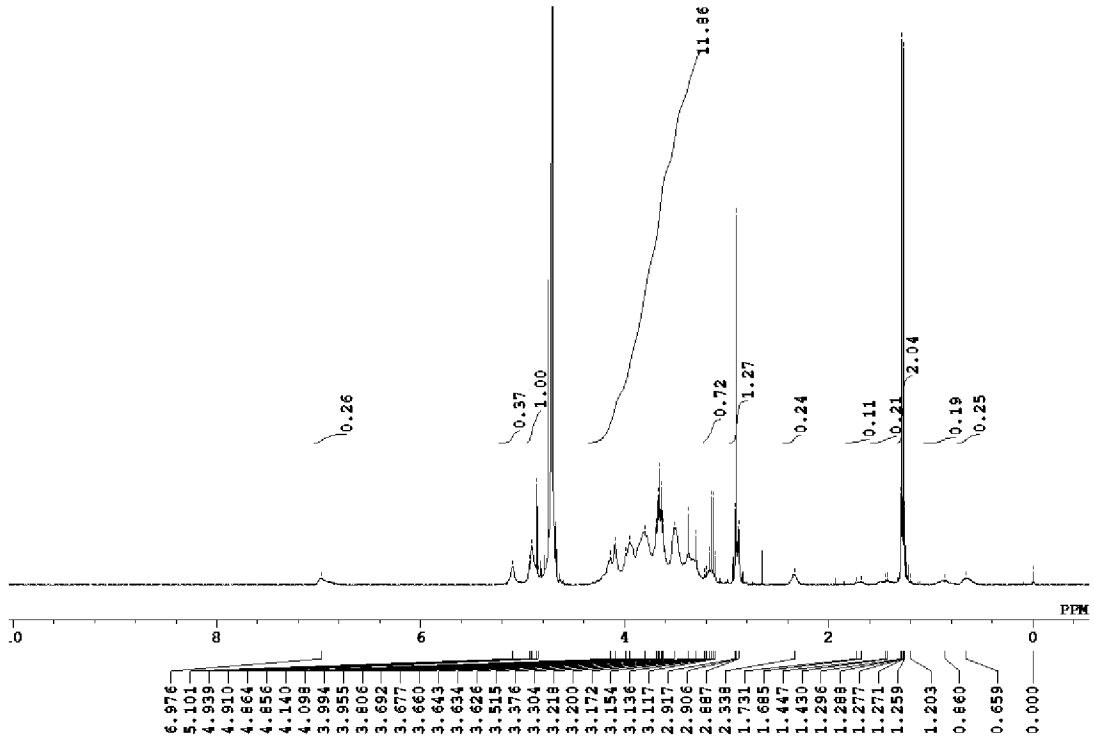
[図14]


15.94
0.34
0.44
1.00
0.02
0.36
0.06
0.11
0.51
0.26
0.39
PPM
10
8
6
4
2
0
6.901
5.036
4.876
4.832
4.801
4.247
4.192
4.152
4.064
4.018
3.794
3.731
3.592
3.444
3.266
3.044
2.507
2.238
1.771
1.613
1.335
1.176
0.811
0.564

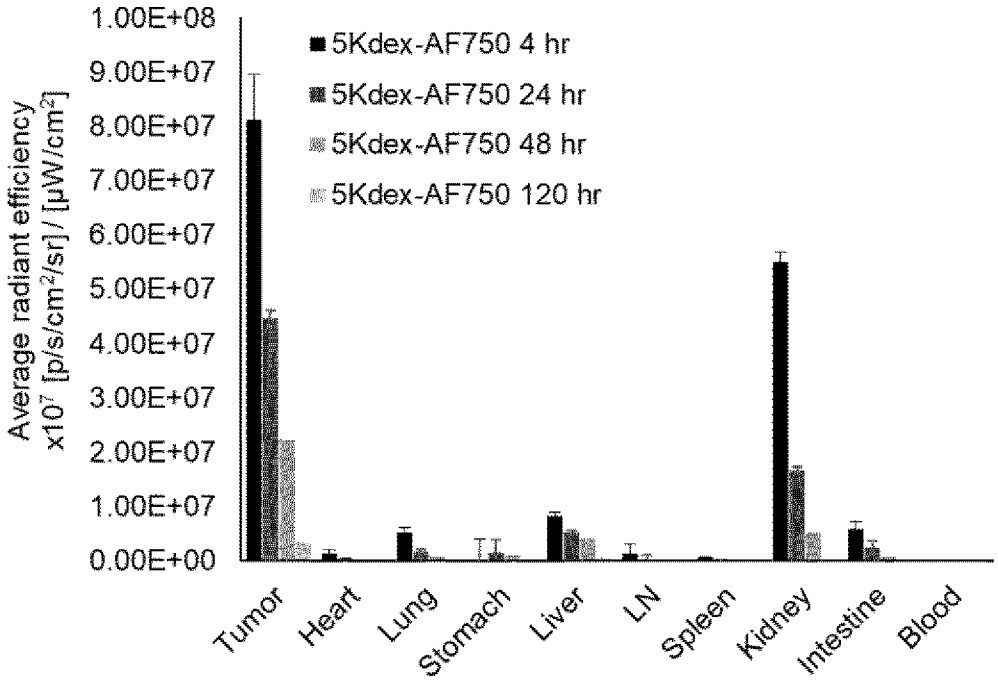
[図15]


0.10
0.35
1.00
0.98
10.80
0.85
0.17
0.14
0.14
0.01
0.39
0.01
0.01
0.09
PPM
10
8
6
4
2
0
7.021
5.109
4.919
4.321
4.278
4.240
4.145
4.097
3.901
3.854
3.730
3.703
3.681
3.541
3.356
3.224
3.166
2.912
2.378
1.859
1.853
1.714
1.537
1.468
1.418
1.311
1.307
1.294
1.290
1.149
1.070
0.940
0.714
0.673
0.000

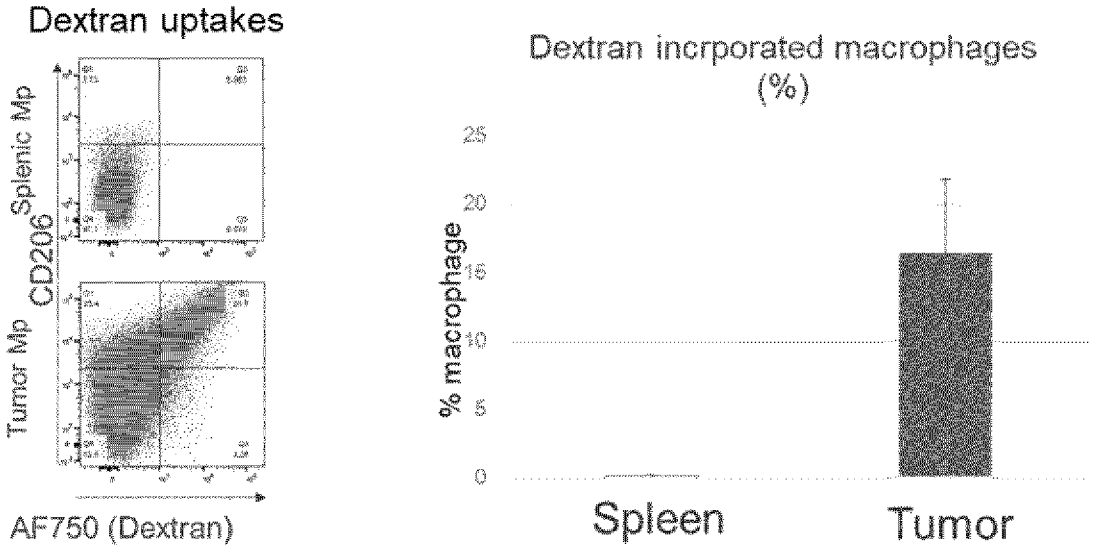
[図16]


11.86
0.26
0.37
1.00
0.72
1.27
0.24
0.11
0.21
2.04
0.19
0.25
PPM
.0
8
6
4
2
0
6.976
5.101
4.939
4.910
4.864
4.856
4.140
4.098
3.994
3.955
3.806
3.692
3.677
3.660
3.643
3.634
3.626
3.515
3.376
3.304
3.218
3.200
3.172
3.154
3.136
3.117
2.917
2.906
2.887
2.338
1.731
1.685
1.447
1.430
1.296
1.288
1.277
1.271
1.259
1.203
0.660
0.659
0.000

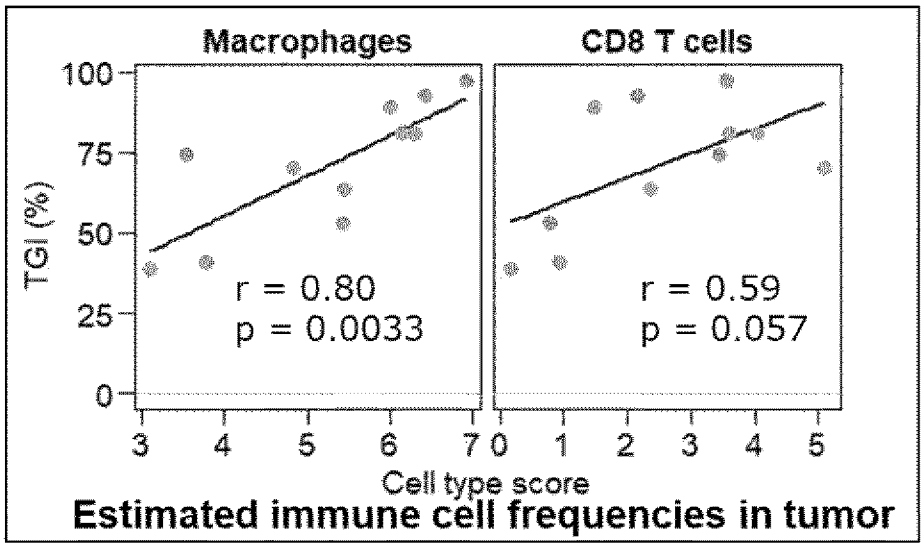
[図17]


1.00E+08
9.00E+07
8.00E+07
7.00E+07
6.00E+07
5.00E+07
4.00E+07
3.00E+07
2.00E+07
1.00E+07
0.00E+00
Average radiant efficiency x10⁷ [p/s/cm²/sr]/ [μW/cm²]
5Kdex-AF750 4 hr
5Kdex-AF750 24 hr
5Kdex-AF750 48 hr
5Kdex-AF750 120 hr
Tumor
Heart
Lung
Stomach
Liver
LN
Spleen
Kidney
Intestine
Blood

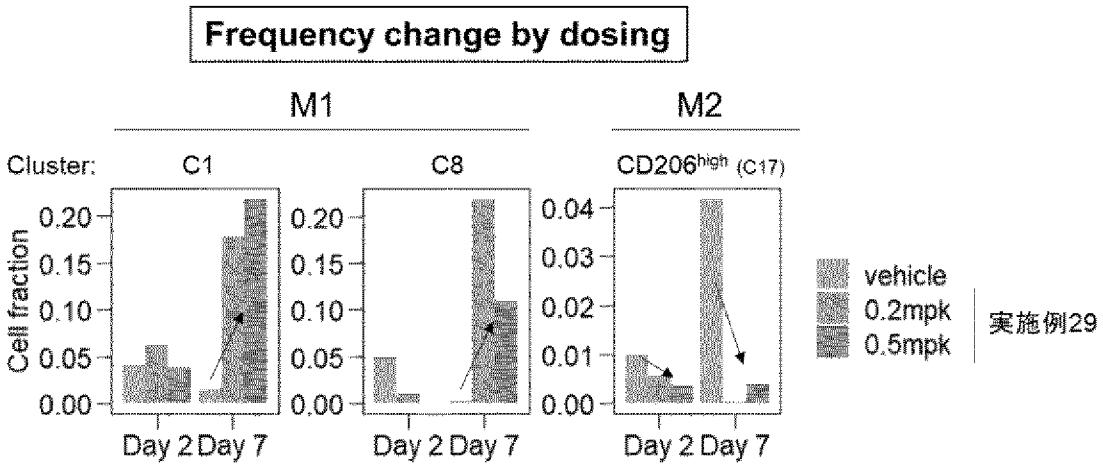
[図18]


Dextran uptakes
Splenic Mp
Tumor Mp
CD206
AF750 (Dextran)
Dextran incrporated macrophages (%)
% macrophage
25
20
15
10
5
0
Spleen
Tumor

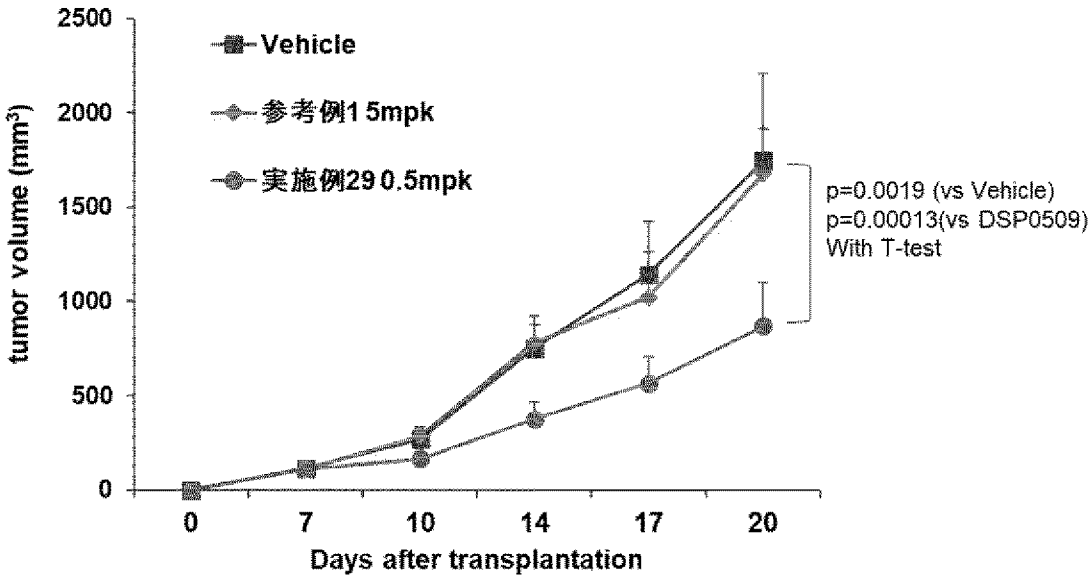
[図19]


Macrophages
CD8 T cells
TGI (%)
100
75
50
25
0
r = 0.80
p = 0.0033
r = 0.59
p = 0.057
3 4 5 6 7
0 1 2 3 4 5
Cell type score
Estimated immune cell frequencies in tumor

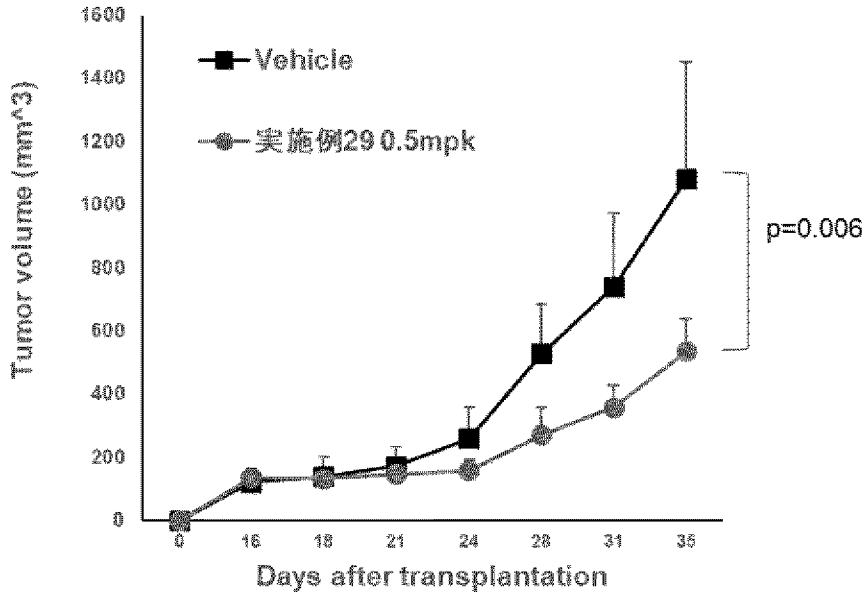
[図20]


Frequency change by dosing
M1
M2
Cluster:
C1
C8
CD206high (C17)
Cell fraction
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0.04
0.03
0.02
0.01
Day 2 Day 7
vehicle
0.2mpk
0.5mpk
実施例29

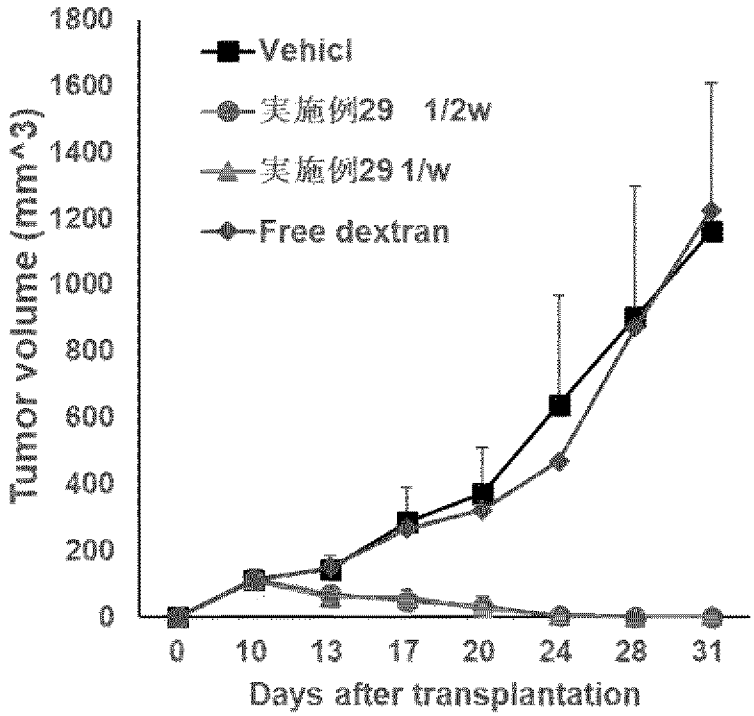
[図21]


tumor volume (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
Vehicle
参考例1 5mpk
実施例29 0.5mpk
p=0.0019 (vs Vehicle)
p=0.00013(vs DSP0509)
With T-test
0 7 10 14 17 20
Days after transplantation

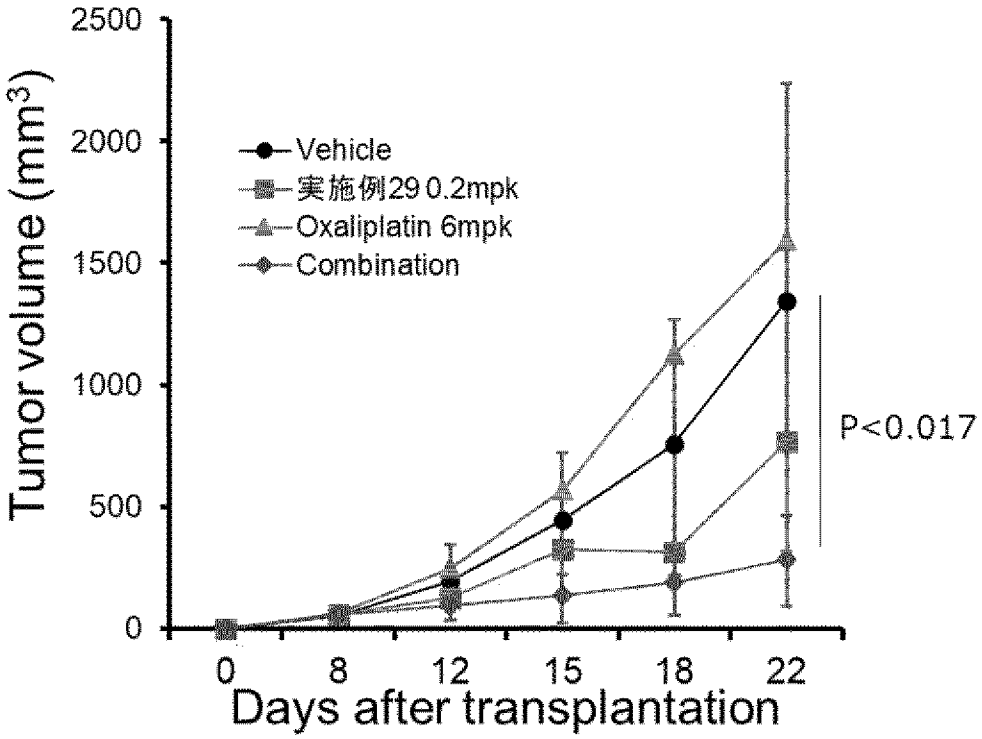
[図22]


Vehicle
実施例29 0.5mpk
p=0.006
Tumor volume (mm^3)
Days after transplantation
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
0
16
18
21
24
28
31
35

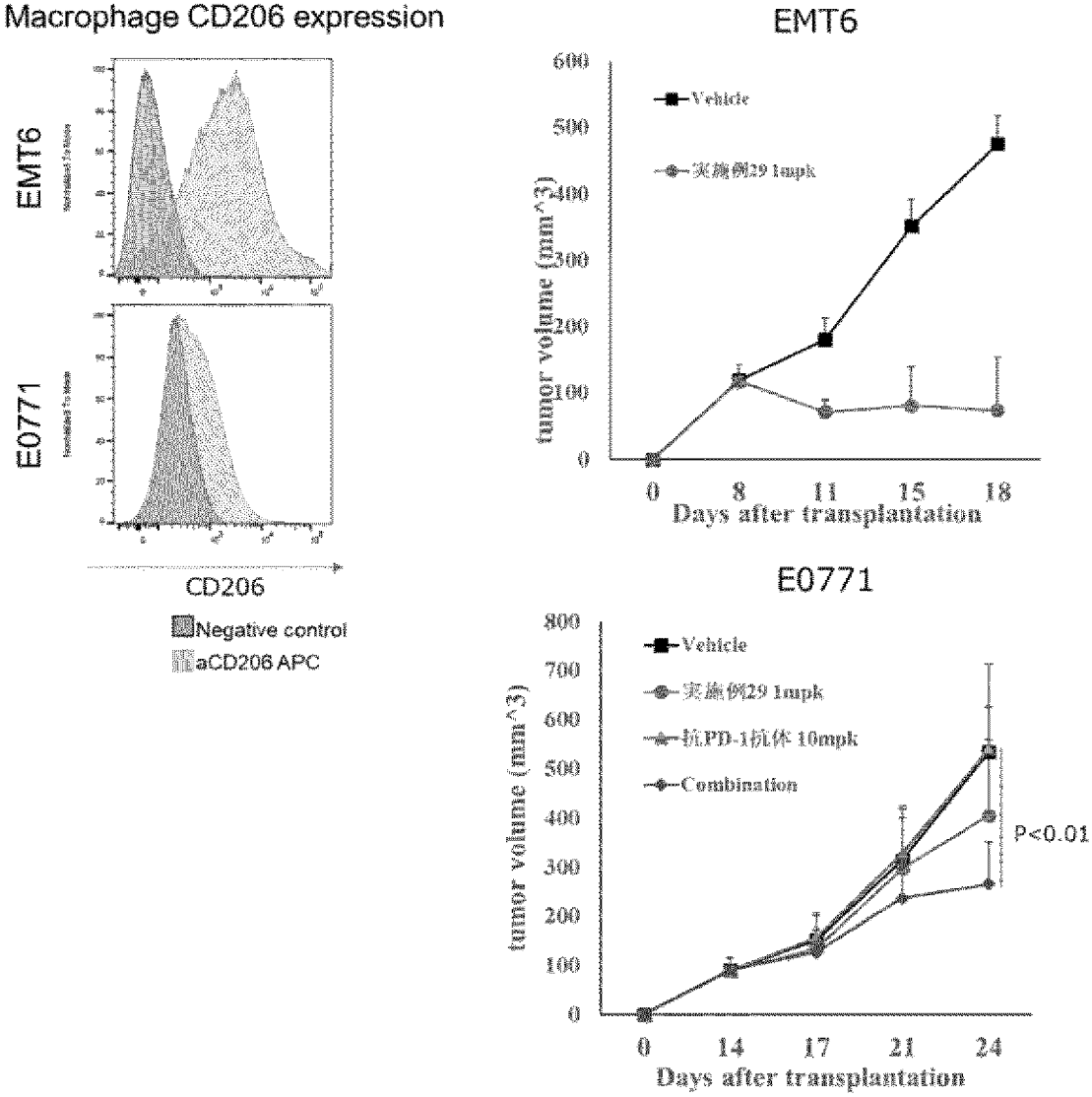
[図23]


Vehicl
実施例29 1/2w
実施例29 1/w
Free dextran
Tumor volume (mm^3)
Days after transplantation
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
0
10
13
17
20
24
28
31

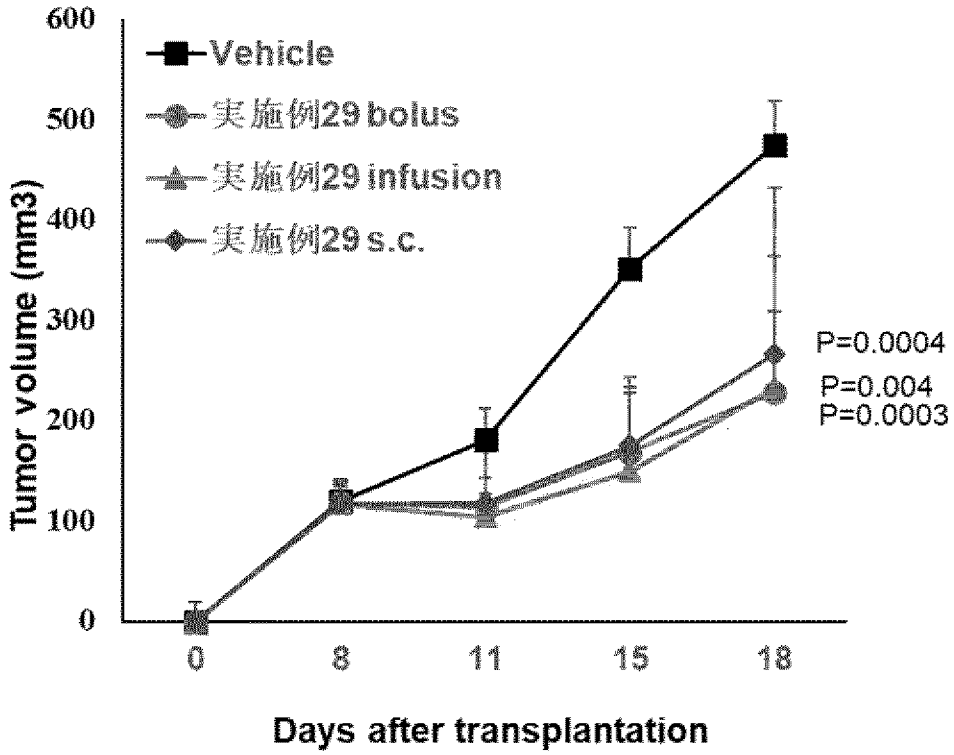
[図24]


2500
2000
1500
1000
500
0
Tumor volume (mm3)
Vehicle
実施例29 0.2mpk
Oxaliplatin 6mpk
Combination
P<0.017
0
8
12
15
18
22
Days after transplantation

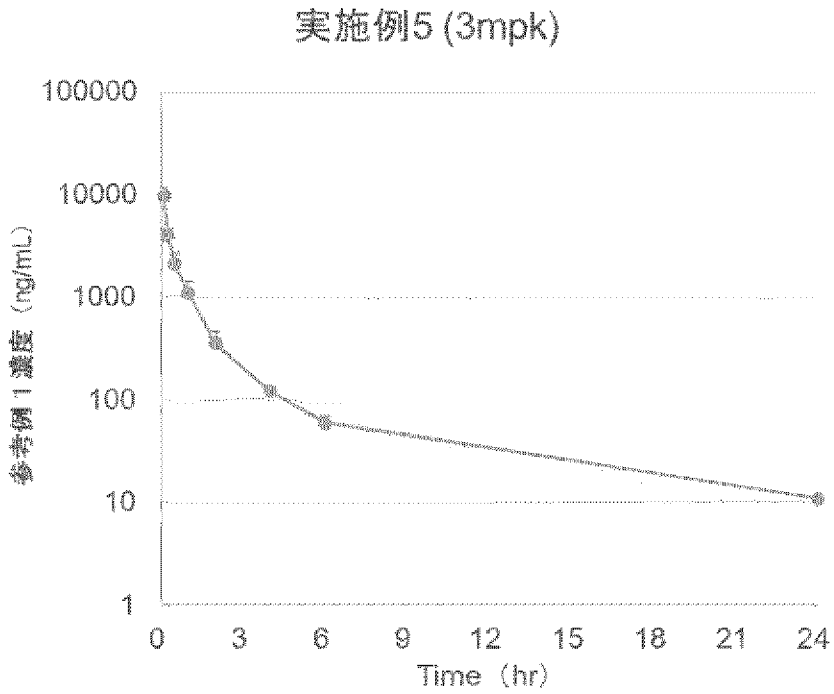
[図25]


Macrophage CD206 expression
EMT6
E0771
CD206
Negative control
aCD206 APC
EMT6
Vehicle
実施例29 1mpk
tumor volume (mm^3)
Days after transplantation
E0771
Vehicle
実施例29 1mpk
抗PD-1抗体 10mpk
Combination
P<0.01
tumor volume (mm^3)
Days after transplantation

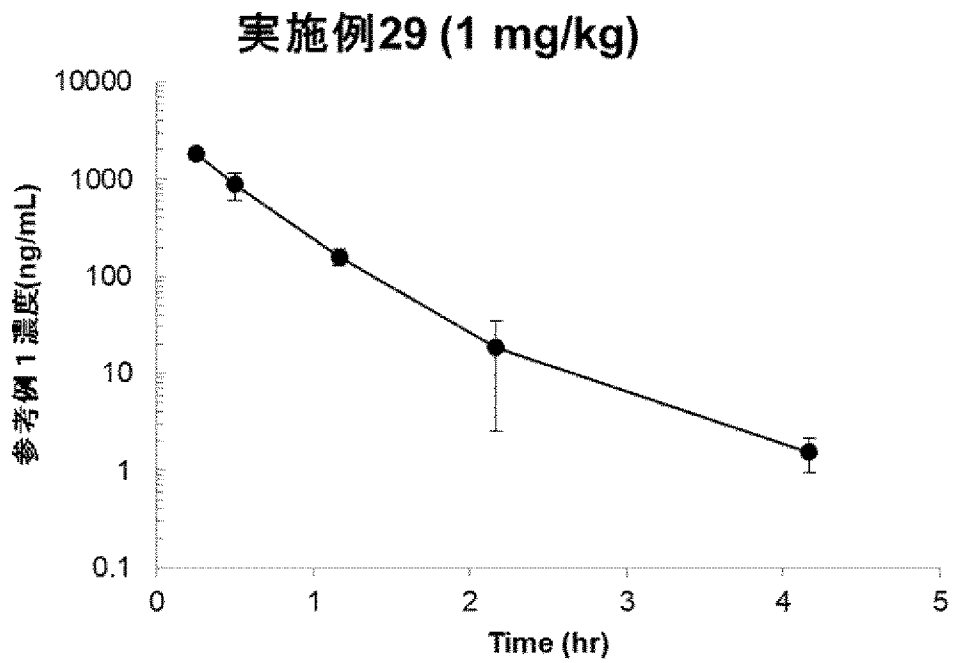
[図26]


600
500
400
300
200
100
0
Tumor volume (mm3)
Vehicle
実施例29 bolus
実施例29 infusion
実施例29 s.c.
P=0.0004
P=0.004
P=0.0003
0
8
11
15
18
Days after transplantation

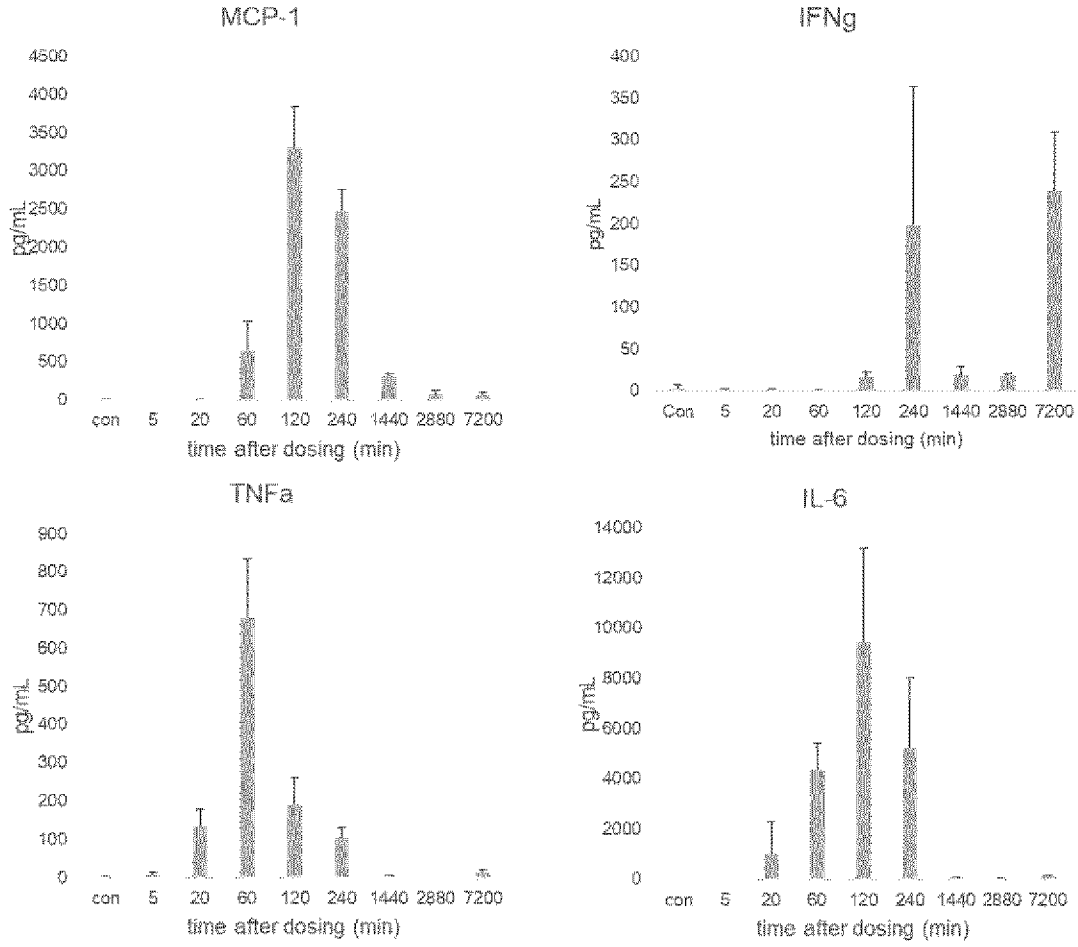
[図27]


実施例5 (3mpk)
100000
10000
1000
100
10
1
参考例1濃度（ng/mL）
0
3
6
9
12
15
18
21
24
Time（hr）

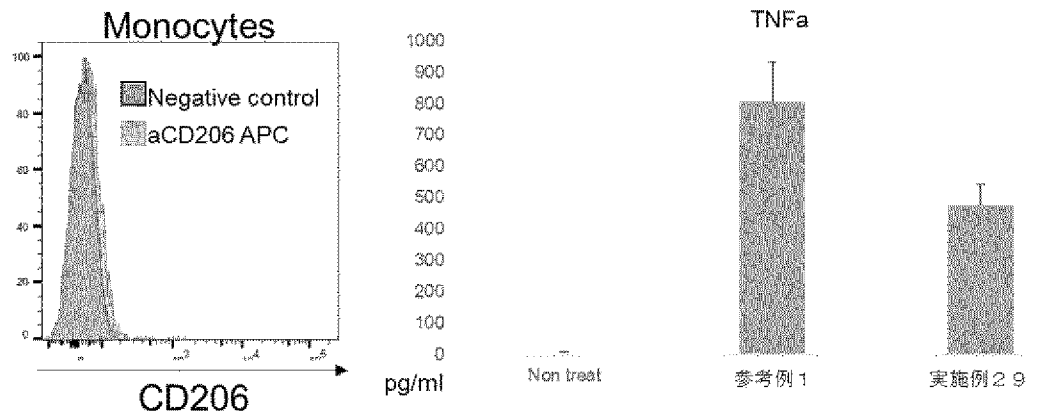
[図28]


実施例29 (1 mg/kg)
参考例1濃度(ng/mL)
10000
1000
100
10
1
0.1
0
1
2
3
4
5
Time (hr)

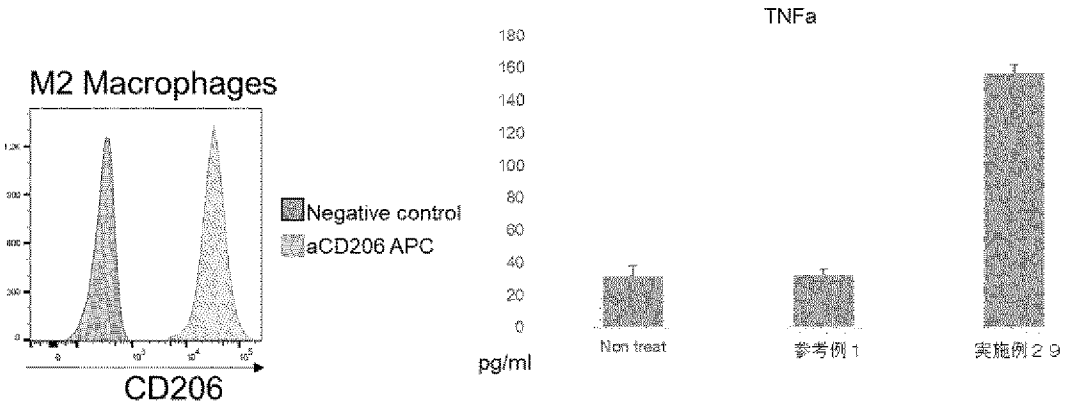
[図29]


MCP-1
IFNg
TNFa
IL-6
pg/mL
con
5
20
60
120
240
1440
2880
7200
Con
time after dosing (min)

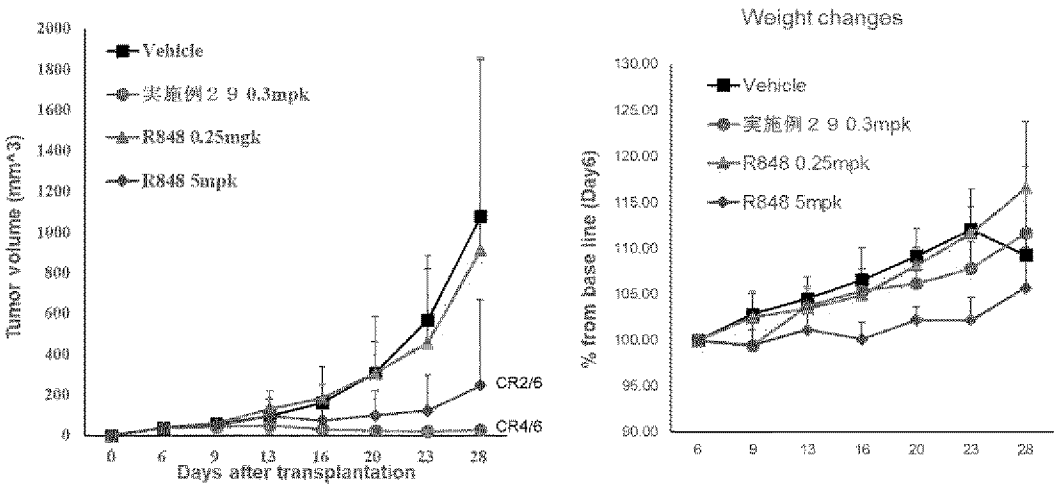
[図30]


Monocytes
Negative control
aCD206 APC
CD206
pg/ml
TNFa
Non treat
参考例１
実施例２９

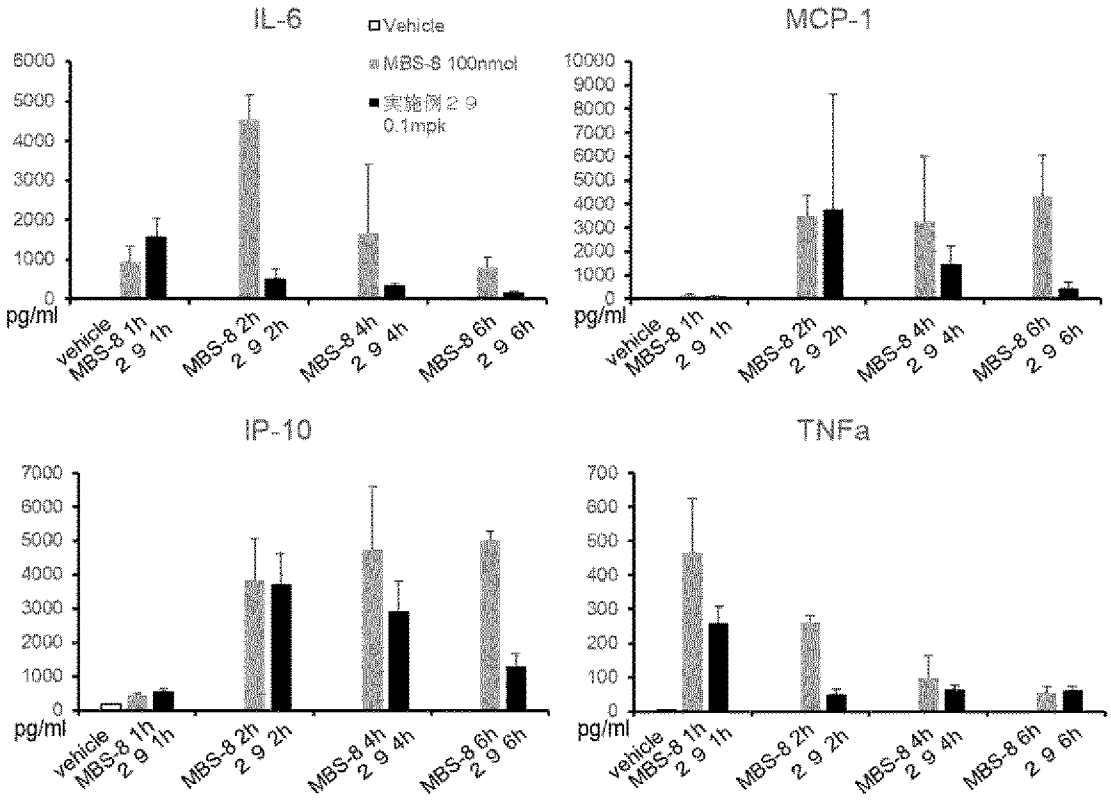
[図31]


M2 Macrophages
Negative control
aCD206 APC
CD206
pg/ml
TNFa
Non treat
参考例１
実施例２９

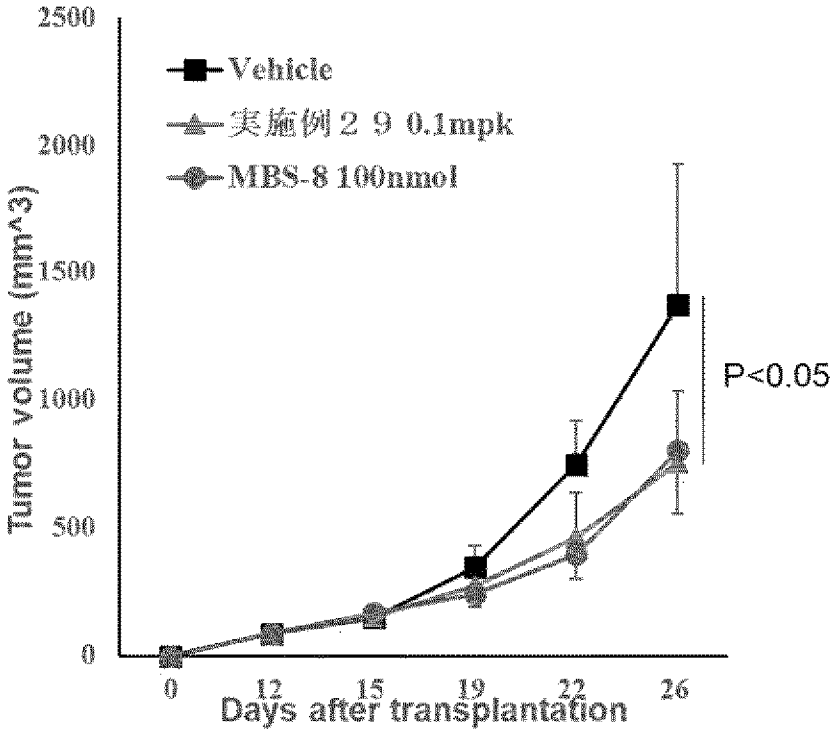
[図32]


Vehicle
実施例２９ 0.3mpk
R848 0.25mgk
R848 5mpk
Tumor volume (mm^3)
Days after transplantation
CR2/6
CR4/6
Weight changes
Vehicle
実施例２９ 0.3mpk
R848 0.25mpk
R848 5mpk
% from base line (Day6)

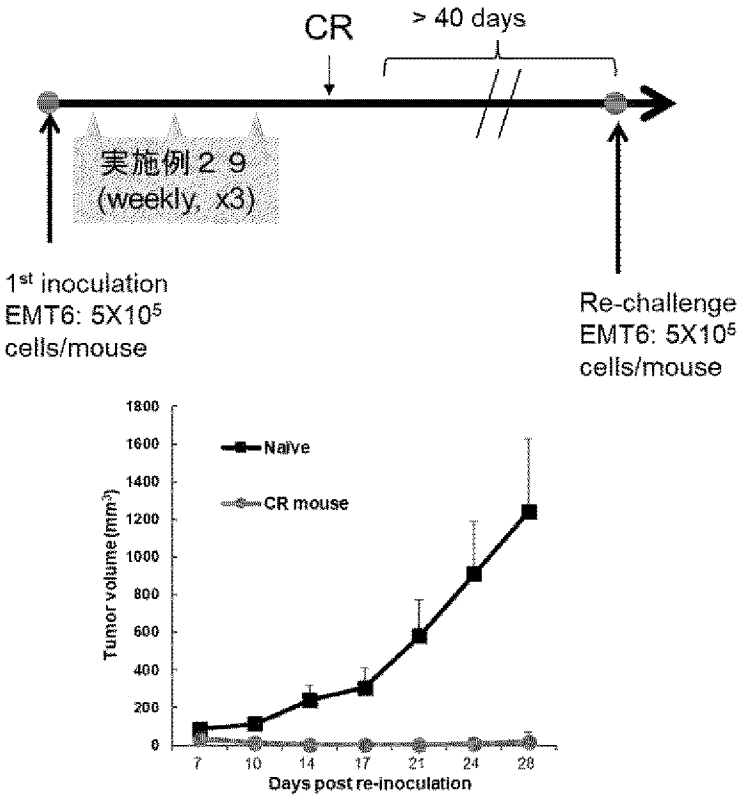
[図33]


IL-6
Vehicle
MBS-8 100nmol
実施例２９ 0.1mpk
pg/ml
vehicle
MBS-8 1h
２９ 1h
MBS-8 2h
２９ 2h
MBS-8 4h
２９ 4h
MBS-8 6h
２９ 6h
MCP-1
IP-10
TNFa

[図34]


Vehicle
実施例２９ 0.1mpk
MBS-8 100nmol
Tumor volume (mm^3)
Days after transplantation
P<0.05

[図35]


CR
> 40 days
実施例２９
(weekly, x3)
1st inoculation
EMT6: 5X10^5
cells/mouse
Re-challenge
EMT6: 5X10^5
cells/mouse
Naïve
CR mouse
Tumor volume (mm^3)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
7
10
14
17
21
24
28
Days post re-inoculation

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/014657

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08B 37/02(2006.01)i; ***A61K 31/505***(2006.01)i; ***A61K 47/61***(2017.01)i; ***A61P 35/00***(2006.01)i; ***A61P 35/02***(2006.01)i; ***C07D 239/49***(2006.01)i
FI: C08B37/02; A61K31/505; A61P35/00; A61P35/02; C07D239/49; A61K47/61

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)

C08B37/02; A61K31/505; A61K47/61; A61P35/00; A61P35/02; C07D239/49

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017/061532 A1 (SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.) 13 April 2017 (2017-04-13) particularly, claims, examples	1-25
A	JP 2021-503005 A (DYNAVAX TECHNOLOGIES CORPORATION) 04 February 2021 (2021-02-04) particularly, paragraph [0271]	1-25
A	Bioconjugate Chemistry, 2015, 26(8), 1713-1723 particularly, page 1714, fig. 1	1-25
A	US 6011008 A (YISSUM RESEARCH DEVELOPEMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM) 04 January 2000 (2000-01-04) particularly, claims, examples	1-25
A	CN 107304232 A (HANGZHOU NORMAL UNIVERSITY) 31 October 2017 (2017-10-31) particularly, claims, examples	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
03 June 2024	**25 June 2024**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/014657

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2017/061532 A1	13 April 2017	US 2018/0280499 A1 particularly, claims, examples US 2021/0008197 A1 US 2022/0226468 A1 EP 3360864 A1 EP 3868741 A1 KR 10-2018-0056774 A CN 108290845 A	
JP 2021-503005 A	04 February 2021	US 2019/0151462 A1 particularly, paragraph [0406] WO 2019/099412 A1 EP 3710059 A1	
US 6011008 A	04 January 2000	(Family: none)	
CN 107304232 A	31 October 2017	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/014657

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C08B 37/02(2006.01)i; A61K 31/505(2006.01)i; A61K 47/61(2017.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; C07D 239/49(2006.01)i
FI: C08B37/02; A61K31/505; A61P35/00; A61P35/02; C07D239/49; A61K47/61

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

C08B37/02; A61K31/505; A61K47/61; A61P35/00; A61P35/02; C07D239/49

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２４年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2017/061532 A1 (大日本住友製薬株式会社) 13.04.2017 (2017-04-13) 特に、特許請求の範囲、実施例	1-25
A	JP 2021-503005 A (ダイナバックス テクノロジーズ コーポレイション) 04.02.2021 (2021-02-04) 特に、段落０２７１	1-25
A	Bioconjugate Chemistry, 2015, 26(8) , 1713-1723 特に、第1714頁Figure 1	1-25
A	US 6011008 A (YISSUM RESEARCH DEVELOPEMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM) 04.01.2000 (2000-01-04) 特に、特許請求の範囲、実施例	1-25
A	CN 107304232 A (HANGZHOU NORMAL UNIVERSITY) 31.10.2017 (2017-10-31) 特に、特許請求の範囲、実施例	1-25

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
"D" 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
"&" 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
03.06.2024	25.06.2024

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
安藤　倫世 4P 9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2024/014657

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2017/061532 A1	13.04.2017	US 2018/0280499 A1 特に、特許請求の範囲、実施例 US 2021/0008197 A1 US 2022/0226468 A1 EP 3360864 A1 EP 3868741 A1 KR 10-2018-0056774 A CN 108290845 A	
JP 2021-503005 A	04.02.2021	US 2019/0151462 A1 特に、段落０４０６ WO 2019/099412 A1 EP 3710059 A1	
US 6011008 A	04.01.2000	（ファミリーなし）	
CN 107304232 A	31.10.2017	（ファミリーなし）	