

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-512501

(P2023-512501A)

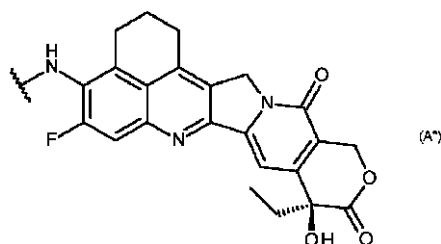
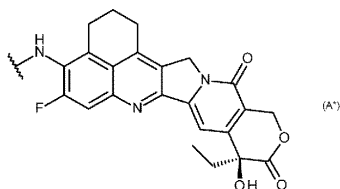
(43)公表日 令和5年3月27日(2023.3.27)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	31/4745(2006.01)	A 6 1 K	31/4745	4 C 0 8 5	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	4 H 0 4 5	
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 K	39/395	C	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求
				(全108頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-544188(P2022-544188)	(71)出願人	508098350		
(86)(22)出願日	令和3年1月21日(2021.1.21)		メドイミューン・リミテッド		
(85)翻訳文提出日	令和4年9月15日(2022.9.15)		MedImmune Limited		
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/051263		英国シービー・０エイエイ、ケンブリ		
(87)国際公開番号	WO2021/148501		ッジ、フランス・クリック・アベニュー		
(87)国際公開日	令和3年7月29日(2021.7.29)		ー1、ケンブリッジ・バイオメディカル		
(31)優先権主張番号	62/964,180		・キャンパス		
(32)優先日	令和2年1月22日(2020.1.22)		1 Francis Crick Ave		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		nue, Cambridge Biom		
(31)優先権主張番号	63/085,414		edical Campus, Camb		
(32)優先日	令和2年9月30日(2020.9.30)		ridge CB2 0AA, UNIT		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100106518		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		弁理士 松谷 道子		
		(74)代理人	100156144		
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 化合物及びその複合体

(57)【要約】

リガンド単位に接続されるリンカーを有する、以下のト
ポイソメラーゼ阻害剤誘導体 (A*) :



を含む複合体であって、リンカーが、開裂可能な方法で
アミノ残基に結合している、複合体。リガンド単位は、
好ましくは、抗体である。また、連結単位が結合したA
*、及びそれらの合成のための中間体、並びに放出され
た弾頭が提供される。

10

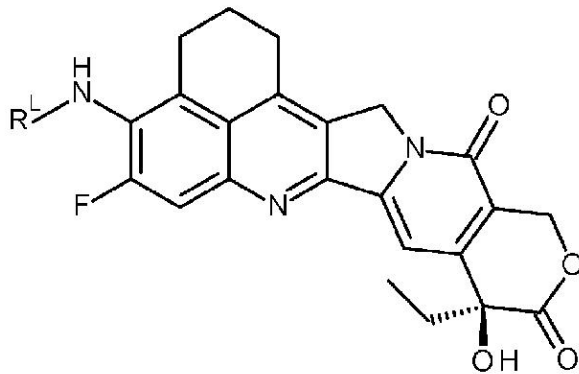
20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



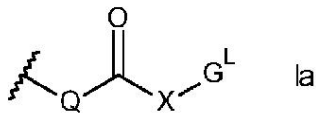
I

10

【式中、 R^L は、リガンド単位に接続されるリンカーであって、これは：

(i a) :

【化 2】

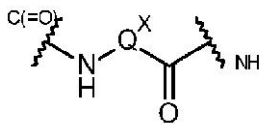


20

(式中、

Q は：

【化 3】

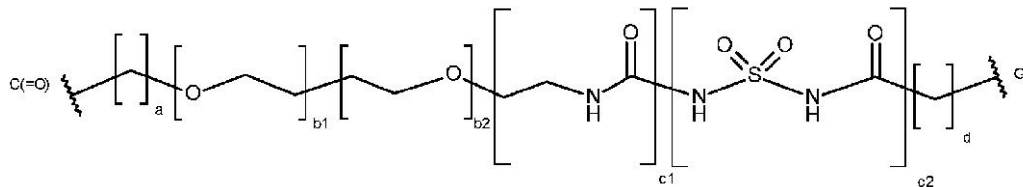


30

(式中、 Q^X は、Q がアミノ酸残基、ジペプチド残基、トリペプチド残基、又はテトラペプチド残基であるようなものである) であり；

X は：

【化 4】



40

(式中、 $a = 0 \sim 5$ 、 $b1 = 0 \sim 16$ 、 $b2 = 0 \sim 16$ 、 $c1 = 0$ 又は 1 、 $c2 = 0$ 又は 1 、 $d = 0 \sim 5$ であり、ここで少なくとも $b1$ 又は $b2 = 0$ 、少なくとも $c1$ 又は $c2 = 0$ である) であり；

G^L は、リガンド単位；

(i b) :

50

【化 5】



1b

(式中、 R^{L1} 及び R^{L2} は、H 及びメチルから独立して選択されるか、又はこれらが結合する炭素原子と一緒に、シクロプロピレン又はシクロブチレン基を形成し；
e は 0 又は 1 である) に接続されるリンカーである) から選択される]
を有する化合物、並びにその塩及び溶媒和物。

10

【請求項 2】

R^L が、式 I a のものである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Q が：

(a) Phe、Lys、Val、Ala、Cit、Leu、Ile、Arg、及び Trp から選択されるアミノ酸残基であるか；又は

(b)

NH-Phe-Lys-C=O、

NH-Val-Ala-C=O、

NH-Val-Lys-C=O、

NH-Ala-Lys-C=O、

NH-Val-Cit-C=O、

NH-Phe-Cit-C=O、

NH-Leu-Cit-C=O、

NH-Ile-Cit-C=O、

NH-Phe-Arg-C=O、

NH-Trp-Cit-C=O、及び

NH-Gly-Val-C=O から選択されるジペプチド残基であるか；又は

20

30

(c)

NH-Glu-Val-Ala-C=O、

NH-Glu-Val-Cit-C=O、

NH- α Glu-Val-Ala-C=O、及び

NH- α Glu-Val-Cit-C=O から選択されるトリペプチド残基であるか；又は

(d)

NH-Gly-Gly-Phe-Gly-C=O；及び

NH-Gly-Phe-Gly-Gly-C=O から選択されるテトラペプチド残基である、

請求項 2 に記載の化合物。

40

【請求項 4】

a が：

(a) 0～3 であるか；又は

(b) 0 若しくは 1 であるか；又は

(c) 0 である、

請求項 2 又は 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

b 1 が：

(a) 0～8 であるか；又は

(b) 0 であるか；又は

(c) 2 であるか；又は

50

- (d) 3であるか；又は
- (e) 4であるか；又は
- (f) 5であるか；又は
- (g) 8である、

請求項 2～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

b 2 が：

- (a) 0～8であるか；又は
- (b) 0であるか；又は
- (c) 2であるか；又は
- (d) 3であるか；又は
- (e) 4であるか；又は
- (f) 5であるか；又は
- (g) 8である、

10

請求項 2～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

(i) c 1 が：

- (a) 0であるか；又は
- (b) 1であり；

(i i) c 2 が：

- (a) 0であるか；又は
- (b) 1であり；

20

ここで、c 1 及び c 2 のうちの少なくとも 1 つが 0 である、請求項 2～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

d が：

- (a) 0～3であるか；又は
- (b) 1若しくは2であるか；又は
- (c) 2であるか；又は
- (d) 5である、

30

請求項 2～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

(a) a が 0 であり、b 1 が 0 であり、c 1 が 1 であり、c 2 が 0 であり、d が 2 であり、b 2 が 0、2、3、4、5、若しくは 8 であるか；又は

(b) a が 1 であり、b 2 が 0 であり、c 1 が 0 であり、c 2 が 0 であり、d が 0 であり、b 1 が 0、2、3、4、5、若しくは 8 であるか；又は

(c) a が 0 であり、b 1 が 0 であり、c 1 が 0 であり、c 2 が 0 であり、d が 1 であり、b 2 が 0、2、3、4、5、若しくは 8 であるか；又は

(d) b 1 が 0 であり、b 2 が 0 であり、c 1 が 0 であり、c 2 が 0 であり、a 及び d のうちの一方が 0 であり、a 及び d のうちの他方が 1 若しくは 5 であるか；又は

40

(e) a が 1 であり、b 2 が 0 であり、c 1 が 0 であり、c 2 が 1 であり、d が 2 であり、b 1 が 0、2、3、4、5、若しくは 8 である、

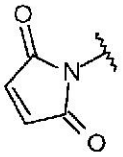
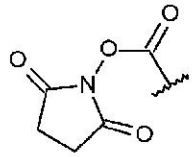
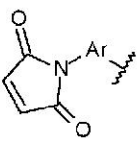
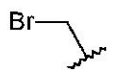
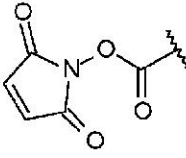
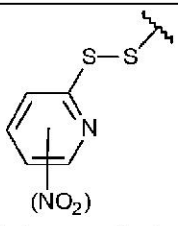
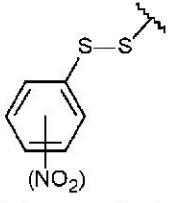
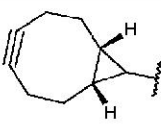
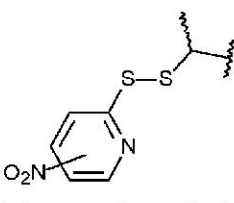
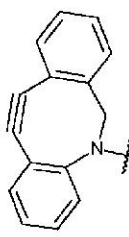
請求項 2～8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

G^L が

50

【化 6】

(G ^{L1-1})		(G ^{L6})	
(G ^{L1-2})		(G ^{L7})	
(G ^{L2})		(G ^{L8})	
(G ^{L3-1})	 式中、NO ₂ 基は、任意選択である	(G ^{L9})	
(G ^{L3-2})	 式中、NO ₂ 基は、任意選択である	(G ^{L10})	
(G ^{L3-3})	 式中、NO ₂ 基は、任意選択である	(G ^{L11})	

10

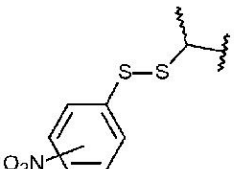
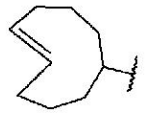
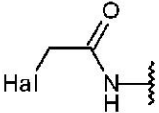
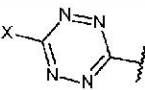
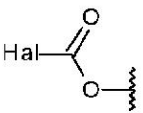
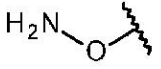
20

30

40

50

【化 7】

(G ^{L3-4})	 式中、NO₂基は、任意選択である	(G ^{L12})	
(G ^{L4})	 式中、Hal = I、Br、Clである	(G ^{L13})	
(G ^{L5})		(G ^{L14})	

【式中、Arは、C₅～6アリーレン基を表し、Xは、C₁～4アルキルを表す】から選択される、請求項2～9のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

【請求項11】

G^Lが、G^{L1-1}及びG^{L1-2}から選択される、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

R^Lが、式Ibのものであり、且つ；

- (a) R^{L1}及びR^{L2}はどちらもHであるか；又は
- (b) R^{L1}はHであり、R^{L2}はメチルであるか；又は
- (c) R^{L1}及びR^{L2}はどちらもメチルであるか；又は
- (d) R^{L1}及びR^{L2}は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピレン基を形成するか；又は
- (e) R^{L1}及びR^{L2}は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロブチレン基を形成する、請求項1に記載の化合物。

30

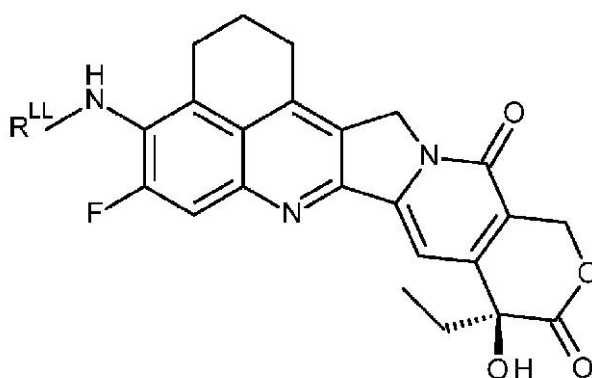
【請求項13】

式IV：

L-(D^L)_p (IV)

【式中、Lは、リガンド単位であり、D^Lは、式III：

【化 8】



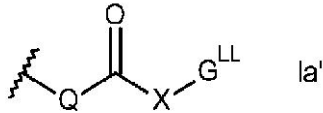
III

40

(式中、R^{LL}は、
(ia')：

50

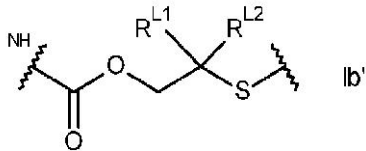
【化 9】



（式中、Q 及び X は、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項において定義されるとおりであり、 G^{LL} は、リガンド単位に接続されるリンカーである）；及び

（ i b ' ）：

【化 10】



（式中、 R^{L1} 及び R^{L2} は、請求項 1 又は請求項 12 のいずれかにおいて定義されるとおりである）から選択される、前記リガンド単位に接続されるリンカーである）のものである薬物リンカー単位であり；

p は、1 ～ 20 の整数である]

の複合体、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは溶媒和物。

【請求項 14】

 G^{LL} が、

【化 11】

(G^{LL1-1})	(G^{LL8-1})	
(G^{LL1-2})	(G^{LL8-2})	

10

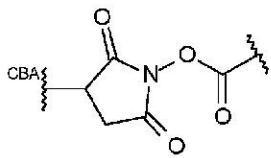
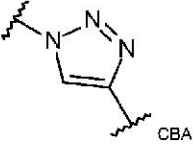
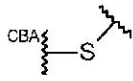
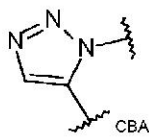
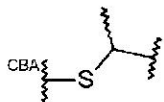
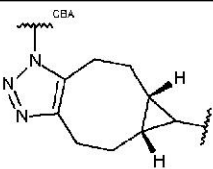
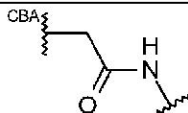
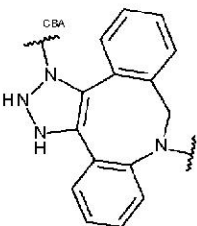
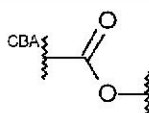
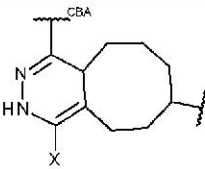
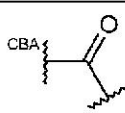
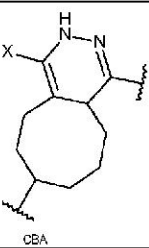
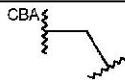
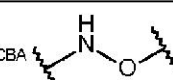
20

30

40

50

【化 1 2】

(G ^{LL} 2)		(G ^{LL} 9-1)	
(G ^{LL} 3-1)		(G ^{LL} 9-2)	
(G ^{LL} 3-2)		(G ^{LL} 10)	
(G ^{LL} 4)		(G ^{LL} 11)	
(G ^{LL} 5)		(G ^{LL} 12)	
(G ^{LL} 6)		(G ^{LL} 13)	
(G ^{LL} 7)		(G ^{LL} 14)	

【式中、Arは、C₅～6アリーレン基を表し、Xは、C₁～4アルキルを表す】から選択される、請求項13に記載の複合体。

【請求項15】

G^{LL}が、G^{LL}1-1及びG^{LL}1-2から選択される、請求項14に記載の複合体。

【請求項16】

前記リガンド単位が、抗体又はその活性断片である、請求項13～15のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項17】

抗体(A_b)に対する薬物(D)の薬物積載量(p)が、1～約10の整数である、請求項16記載の複合体。

【請求項18】

請求項16又は17に記載の複体の混合物であって、抗体薬物複体の前記混合物における1抗体当たりの平均薬物積載量が、約1～約10である、複体の混合物。

【請求項 19】

請求項 13～18 のいずれか一項に記載の複合体又は混合物と、薬学的に許容可能な希釈剤、担体、又は賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 20】

対象の増殖性疾患の治療に用いるための、請求項 13～18 のいずれか一項に記載の複合体若しくは混合物、又は請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記疾患が癌である、請求項 20 に記載の複合体、混合物、又は医薬組成物。

【請求項 22】

医療的治療方法における、請求項 13～18 のいずれか一項に記載の複合体若しくは混合物、又は請求項 19 に記載の医薬組成物の使用。

10

【請求項 23】

患者に、請求項 19 に記載の医薬組成物を投与することを含む、医療的治療方法。

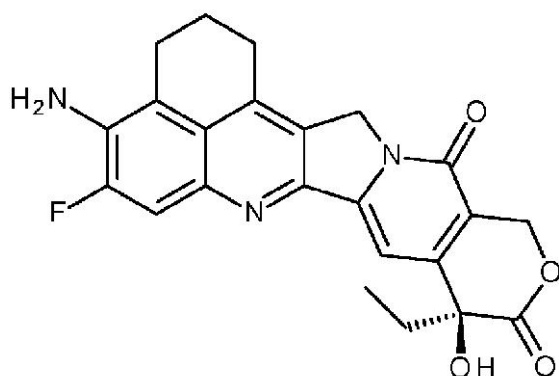
【請求項 24】

前記医療的治療方法が、癌の治療のためのものである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

化合物 A：

【化 13】



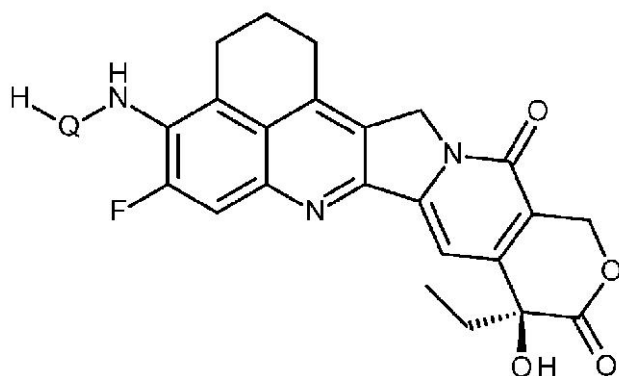
A

20

【請求項 26】

式 VI：

【化 14】



VI

40

【式中、Q は、請求項 1 又は 3 のいずれかと同様である】の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、特異的トポイソメラーゼ阻害剤を含む標的化複合体、及びそれらの合成において有用な化合物、並びに放出された弾頭に関する。

【背景技術】

【0002】

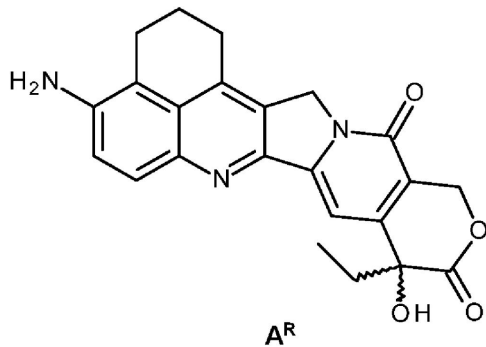
トポイソメラーゼ阻害剤

トポイソメラーゼ阻害剤は、トポイソメラーゼ（トポイソメラーゼⅠ及びⅡ）の作用をブロックする化合物であり、これは、正常な細胞周期中のDNA鎖のリン酸ジエステル骨格の切断及び再結合を触媒することによって、DNA構造の変更を制御する酵素の一種である。

【0003】

以下の化合物：

【化1】

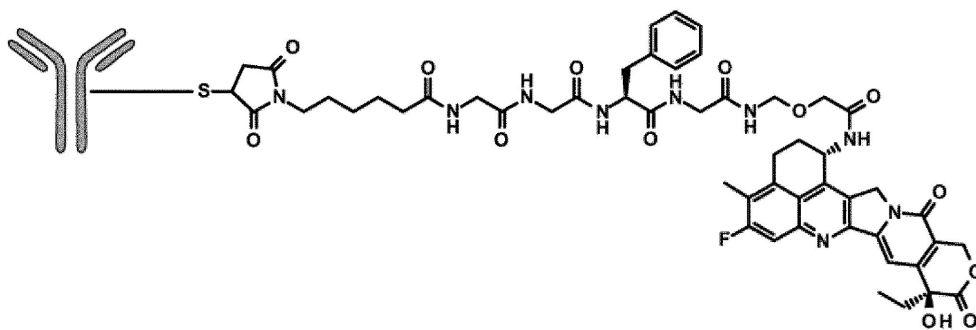


（ラセミ体）は、欧州特許第0296597号明細書（実施例63）で開示されている。また、非特許文献1で（ラセミ体の化合物34として）開示されており、そこでは、その生物学的活性は、多くの関連化合物のものと一緒に議論されている。

【0004】

イリノテカン及びエキサテカン誘導体、並びにドキソルビシンなどの様々なトポイソメラーゼ阻害剤が、抗体薬物複合体に含まれている。例えば、第一三共には、臨床試験中のDS-8201a：

【化2】



【式中、抗体は、Her2（非特許文献2）である】がある。このADCは、エキサテカン誘導体：

10

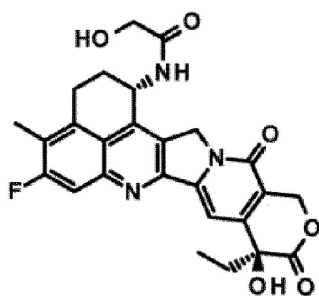
20

30

40

50

【化 3】



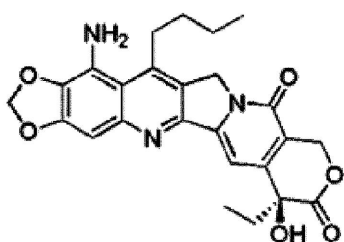
10

を放出する。

【0005】

非特許文献 3 は：

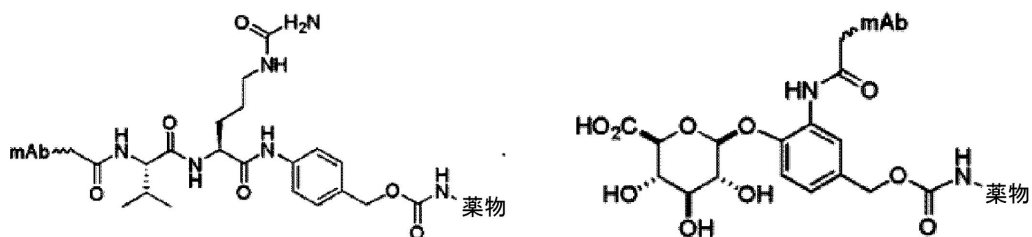
【化 4】



20

の複合体を開示しており、これは、以下の構造：

【化 5】



30

[式は、PABC (para-アミノベンジルオキシカルボニル) 基を含む]
を有するアミノ基を介して連結されている。

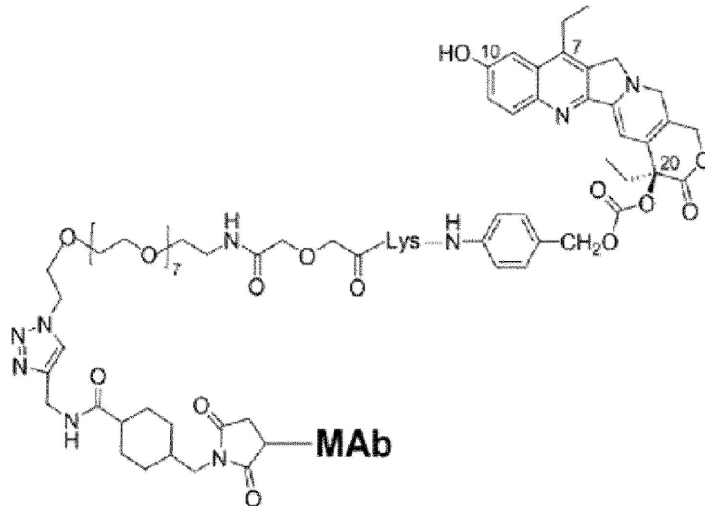
【0006】

Immunomedics には、臨床試験中のサシズマブ・ゴビテカン (IMMU-132) がある (非特許文献 4)。

40

50

【化 6】



10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】 Sugimori, M., et al., J Med Chem, 1998, 41, 2308-2318 (DOI: 10.1021/jm970765q)

20

【非特許文献2】 Takegawa, N., et al., Int J Cancer, 2017, 141, 1682-1689 (DOI: 10.1002/ijc.30870)

【非特許文献3】 Burke, P. J., et al., Bioconjugate Chem., 2009, 20, 1242-1250

【非特許文献4】 Cardillo, T. M., et al., Bioconjugate Chem, 2015, 26 (5), 919-931, DOI: 10.1021:acs.bioconjchem.5b00223

【発明の概要】

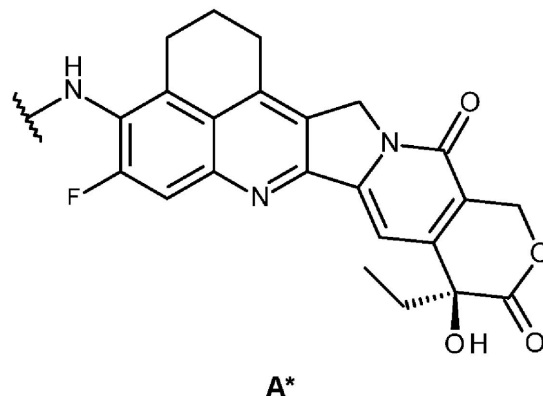
30

【課題を解決するための手段】

【0008】

一般的な態様では、本発明は、リガンド単位に接続されるリンカーを有する、以下のトポイソメラーゼ阻害剤誘導体（A*、薬物単位）：

【化 7】



40

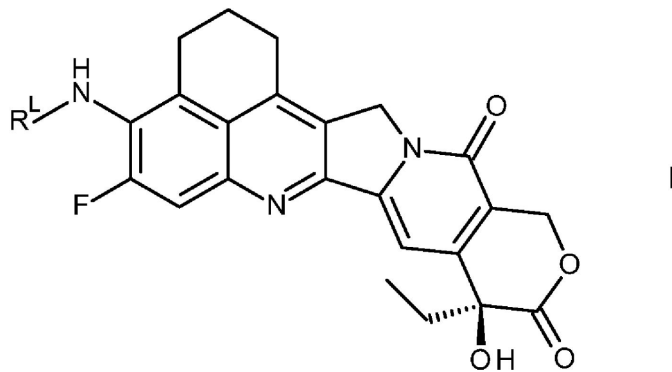
を含む複合体であって、リンカーが、開裂可能な方法でアミノ残基に結合している、複合体を提供する。リガンド単位は、好ましくは、抗体である。本発明はまた、連結単位が結合したA*、及びそれらの合成のための中間体、並びに放出された弾頭を提供する。

50

【 0 0 0 9 】

本発明の第 1 の態様は、式 I :

【化 8】

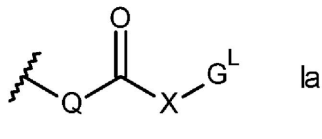


10

〔式中、 R^L は、リガンド単位に接続されるリンカーであって、これは :

(i a) :

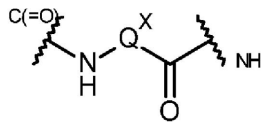
【化 9】



20

式中、

Qは:

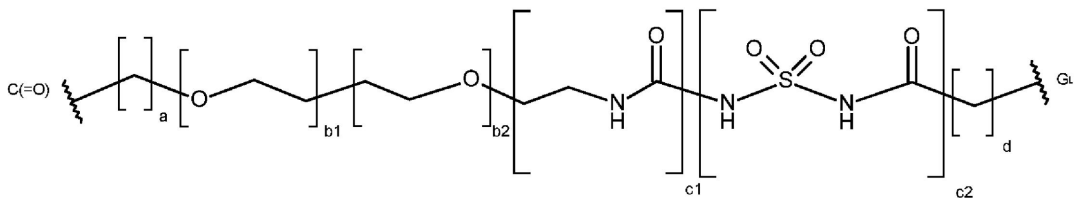


30

(式中、 Q^X は、Q がアミノ酸残基、ジペプチド残基、トリペプチド残基、又はテトラペプチド残基であるようなものである) であり ;

X は :

【化 1 0】



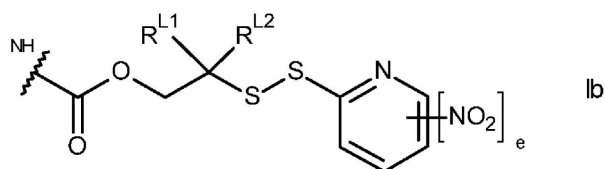
40

(式中、 $a = 0 \sim 5$ 、 $b_1 = 0 \sim 16$ 、 $b_2 = 0 \sim 16$ 、 $c_1 = 0$ 又は 1 、 $c_2 = 0$ 又は 1 、 $d = 0 \sim 5$ であり、ここで少なくとも b_1 又は $b_2 = 0$ (すなわち、 b_1 及び b_2 の一方だけが、 0 でない場合がある) であり、少なくとも c_1 又は $c_2 = 0$ (すなわち、 c_1 及び c_2 の一方だけが、 0 でない場合がある) である) であり ; G^L は、リガンド単位 ;

(i b) :

50

【化 1 1】



Ib

(式中、 R^{L1} 及び R^{L2} は、H 及びメチルから独立して選択されるか、又はこれらが結合する炭素原子と一緒に、シクロプロピレン又はシクロブチレン基を形成し；
 e は 0 又は 1 である) に接続されるリンカーである) から選択される]
 を有する化合物、並びにその塩及び溶媒和物を含む。

10

【0010】

本発明の第 2 の態様は、本発明の第 1 の態様の化合物の製造方法であって、以下に示す方法ステップの少なくとも 1 つを含む、方法を提供する。

【0011】

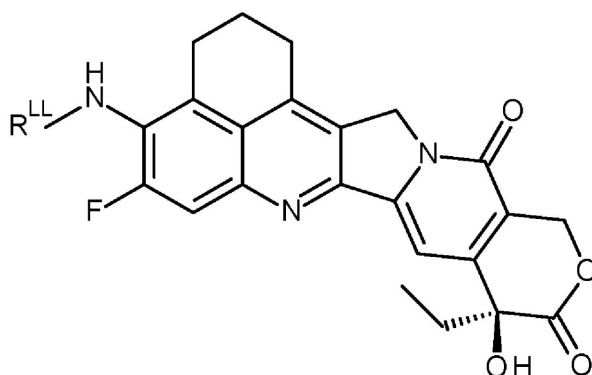
第 3 の態様では、本発明は、式 I V :



[式中、 L は、リガンド単位 (すなわち、標的薬剤) であり、 D^L は、式 I I I :

【化 1 2】

20

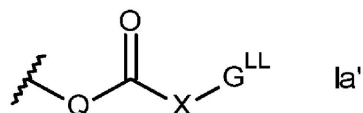


III

30

(式中、 R^{LL} は、
 (i a') :

【化 1 3】



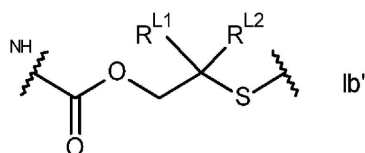
Ia'

40

(式中、 Q 及び X は、第 1 の態様において定義されるとおりであり、 G^{LL} は、リガンド単位に接続されるリンカーである) ; 及び

(i b') :

【化 1 4】



Ib'

50

(式中、 R^{L1} 及び R^{L2} は、第 1 の態様において定義されるとおりである) から選択される、リガンド単位に接続されるリンカーである) のものである薬物リンカー単位であり;

p は、1 ~ 20 の整数である]

の複合体、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは溶媒和物を提供する。

【0012】

したがって、複合体は、リンカー単位 (すなわち、1 つ以上の薬物-リンカー単位が結合したリガンド単位) によって少なくとも 1 つの薬物単位 (A^*) に共有結合しているリガンド単位を含む。リガンド単位は、以下により完全に記載されており、標的部分に結合する標的薬剤である。リガンド単位は、例えば、細胞成分 (細胞結合剤) に、又は目的の他の標的分子に特異的に結合し得る。したがって、本発明は、また、例えば、様々な癌及び自己免疫疾患の治療のための方法を提供する。これらの方法は、複合体の使用を包含し、ここで、リガンド単位は標的分子に特異的に結合する標的剤である。リガンド単位は、例えば、タンパク質、ポリペプチド若しくはペプチド、例えば、抗体、抗体の抗原結合断片、又は他の結合剤、例えば、Fc 融合タンパク質であり得る。

10

【0013】

薬物積載量は、1 リガンド単位 (例えば、抗体) 当たりの薬物単位の数 p で表される。薬物積載量は、1 リガンド単位 (例えば、Ab 又は mAb) 当たり 1 ~ 20 の薬物単位 (D) の範囲であり得る。組成物の場合、p は、組成物中の複合体の薬物積載量の平均を表し、p は、1 ~ 20 の範囲である。

20

【0014】

本発明の第 4 の態様は、増殖性疾患を治療する医薬の製造における、本発明の第 3 の態様の複合体の使用を提供する。第 4 の態様はまた、増殖性疾患の治療に用いる、本発明の第 3 の態様の複合体も提供する。

【0015】

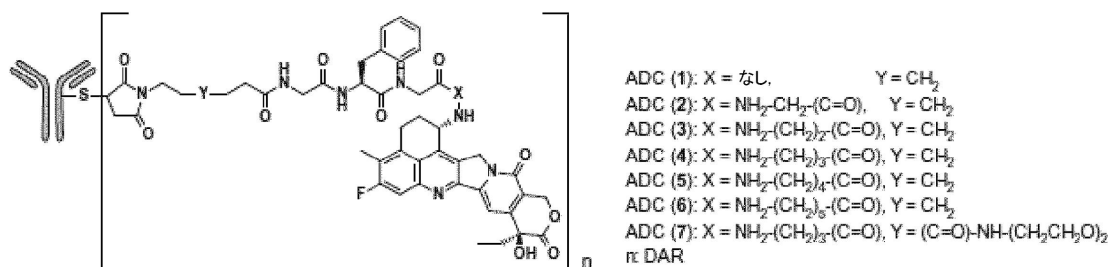
当業者であれば、候補の化合物がいかなる特定細胞型について増殖性病態を治療するか否かを、容易に決定し得る。例えば、特定化合物により提供される活性の評価に便利に使用し得るアッセイを、以下の実施例で記載する。

【0016】

Nakada, et al., Bioorg Med Chem Lett, 26 (2016), 1542-1545 (DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.02.020) では、一連の ADC:

30

【化 15】



40

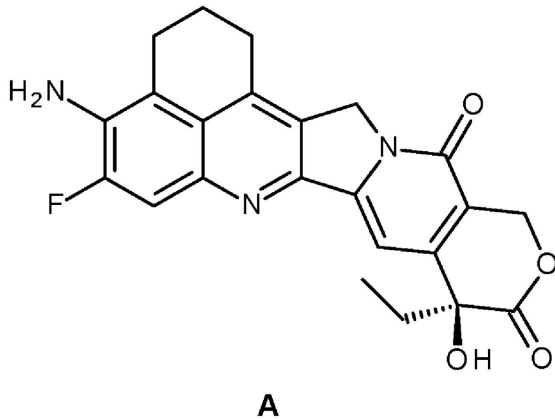
について議論しており、ADC (1) 及び (2) の細胞毒性の低下は、腫瘍細胞内の分解酵素が作用する部位で放出された薬物部分の立体障害が原因である可能性がある結論付けている。この文書は、嵩高い放出された薬物部分からペプチド基が一定の間隔を置くことの重要性について教示している。対照的に、本発明では、ペプチド基は、嵩高い放出された薬物部分に直接連結している。

【0017】

本発明の第 5 の態様は、化合物 A:

50

【化 1 6】



10

である。

【0018】

いくつかの実施形態では、化合物 A は、単一のエナンチオマーとして、又はエナンチオマーに富む形態で提供される。

【0019】

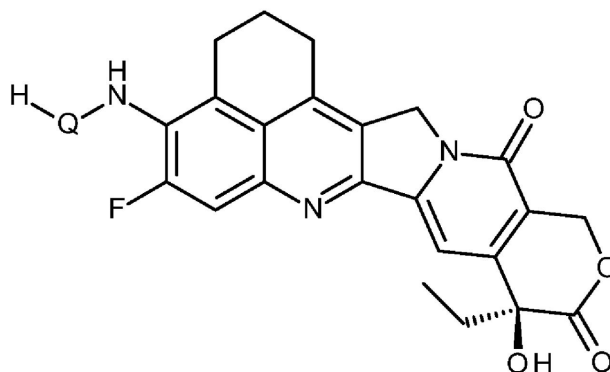
化合物 A 及び A* を含む複合体は、他の公知の薬物単位及び複合体と比較して、より低い毒性及びより高い効力を示し得る。したがって、化合物 A 及び A* を含む複合体は、改善された治療濃度域を示し得る。化合物 A は、したがって、特に癌の治療において使用するための薬物単位として、特に好適である可能性がある。

20

【0020】

本発明の第 6 の態様は、式 VI :

【化 1 7】



30

【式中、Q は、第 1 の態様において定義されるとおりである】を有する化合物である。

【0021】

更なる一般的態様では、本発明は：

40

(i) 癌などの増殖性疾患を治療する医薬の製造における、開裂可能な方法でリガンド単位に結合した A* を含む複合体の使用；

(ii) 癌などの増殖性疾患の治療に用いるための、開裂可能な方法でリガンド単位に結合した A* を含む複合体；

(iii) 開裂可能な方法でリガンド単位に結合した A* を含む複合体の投与を含む、癌を治療するなどの医療的治療の方法；

(iv) 癌などの増殖性疾患を治療するための医薬の製造における、A を放出するリガンド単位複合体の使用；

(v) 癌などの増殖性疾患の治療に用いるための、A を放出するリガンド単位複合体；

(vi) A を放出するリガンド単位複合体の投与を含む、癌を治療するなどの医療的治療

50

の方法；及び

(v i i) Aを放出するリガンド単位複合体、を提供する。

【0022】

定義

C₅～₆アリーレン：用語「C₅～₆アリーレン」は、本明細書で使用する場合、芳香族化合物の芳香族環原子から2個の水素原子を除去することによって得られる二価部分に関する。

【0023】

本文脈において、接頭語（例えば、C₅～₆）は、炭素原子又はヘテロ原子にかかわらず、環原子数又は環原子数の範囲を示す。

【0024】

「カルボアリーレン基」のように、環原子は全て炭素原子であり得、その場合、基はフェニレン（C₆）である。

【0025】

或いは、環原子は、「ヘテロアリーレン基」のように、1個以上のヘテロ原子を含んでもよい。ヘテロアリーレン基の例としては、以下に由来するものが挙げられるが、これらに限定されない：

N₁：ピロール（アゾール）（C₅）、ピリジン（アジン）（C₆）；

O₁：フラン（オキソール）（C₅）；

S₁：チオフェン（チオール）（C₅）；

N₁O₁：オキサゾール（C₅）、イソオキサゾール（C₅）、イソキサジン（C₆）；

N₂O₁：オキサジアゾール（フラザン）（C₅）；

N₃O₁：オキサトリアゾール（C₅）；

N₁S₁：チアゾール（C₅）、イソチアゾール（C₅）；

N₂：イミダゾール（1, 3-ジアゾール）（C₅）、ピラゾール（1, 2-ジアゾール）（C₅）、ピリダジン（1, 2-ジアジン）（C₆）、ピリミジン（1, 3-ジアジン）（C₆）（例えば、シトシン、チミン、ウラシル）、ピラジン（1, 4-ジアジン）（C₆）；及び

N₃：トリアゾール（C₅）、トリアジン（C₆）。

【0026】

C₁～₄アルキル：本明細書中で用いられる用語「C₁～₄アルキル」は、脂肪族でも脂環式でもよく、また、飽和でも不飽和（例えば、部分不飽和、完全不飽和）でもよい、1～4個の炭素原子を有する炭化水素化合物の1つの炭素原子から1つの水素原子を除去して得られる一価部分に関する。本明細書中で用いられる用語「C₁～_nアルキル」は、脂肪族でも脂環式でもよく、また、飽和でも不飽和（例えば、部分不飽和、完全不飽和）でもよい、1～_n個の炭素原子を有する炭化水素化合物の1つの炭素原子から1つの水素原子を除去して得られる一価部分に関する。したがって、「アルキル」という用語は、以下に考察される、サブクラスのアルケニル、アルキニル、シクロアルキルなどを含む。

【0027】

飽和アルキル基の例としては、メチル（C₁）、エチル（C₂）、プロピル（C₃）、及びブチル（C₄）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0028】

飽和直鎖アルキル基の例としては、メチル（C₁）、エチル（C₂）、*n*-プロピル（C₃）、及び*n*-ブチル（C₄）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0029】

飽和分枝鎖アルキル基の例としては、イソプロピル（C₃）、イソブチル（C₄）、*sec*-ブチル（C₄）、及び*tert*-ブチル（C₄）が挙げられる。

【0030】

C₂～₄アルケニル：本明細書中で用いられる用語「C₂～₄アルケニル」は、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有するアルキル基に関する。

10

20

30

40

50

【0031】

不飽和アルケニル基の例としては、エテニル（ビニル、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、1-プロペニル（ $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ）、2-プロペニル（アリル、 $-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、イソプロペニル（1-メチルビニル、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ）、及びブテニル（ C_4 ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0032】

$\text{C}_2 \sim 4$ アルキニル：本明細書中で用いられる用語「 $\text{C}_2 \sim 4$ アルキニル」は、1つ以上の炭素-炭素三重結合を有するアルキル基に関する。

【0033】

不飽和アルキニル基の例としては、エチニル（ $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ）及び2-プロピニル（プロパルギル、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0034】

$\text{C}_3 \sim 4$ シクロアルキル：本明細書中で用いられる用語「 $\text{C}_3 \sim 4$ シクロアルキル」は、環式炭化水素（炭素環式）化合物の1個の脂環式環原子から1個の水素原子を除去して得られる一価部分であって、3～7個の環原子を含めた3～7個の炭素原子を有する、上記部分であり、シクリル基でもあるアルキル基に関する。

【0035】

シクロアルキル基の例として、以下に由来するものが挙げられるが、これらに限定されない：

飽和単環式炭化水素化合物：

20

シクロプロパン（ C_3 ）及びシクロブタン（ C_4 ）；並びに

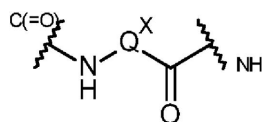
不飽和単環式炭化水素化合物：

シクロプロペン（ C_3 ）及びシクロブテン（ C_4 ）。

【0036】

接続標識：式

【化18】



30

において、上付きの標識 $\text{C}(=\text{O})$ 及び NH は、原子が結合している基を示す。例えば、 NH 基は、カルボニル（図示された部分の一部ではない）に結合しているように示され、カルボニルは、 NH 基（図示された部分の一部ではない）に結合しているように示される。

【0037】

塩

活性化合物の相当する塩、例えば、薬学的に許容可能な塩を調製、精製、及び／又は取り扱うことが、好都合である又は望ましい場合がある。薬学的に許容可能な塩の例は、Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977) で議論されている。

40

【0038】

例えば、化合物がアニオン性であるか、又はアニオン性であり得る官能基を有する（例えば、 $-\text{COOH}$ は、 $-\text{COO}^-$ であり得る）場合、そうであれば、塩は、好適なカチオンで生成され得る。好適な無機カチオンの例としては、 Na^+ 及び K^+ などのアルカリ金属イオン、 Ca^{2+} 及び Mg^{2+} などのアルカリ土類カチオン並びに Al^{3+} などの他のカチオンが挙げられるが、これらに限定されない。好適な有機カチオンの例としては、アンモニウムイオン（すなわち NH_4^+ ）及び置換アンモニウムイオン（例えば、 NH_3R^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+ ）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの好適な置換アンモニウムイオンの例としては：エチルアミン、ジエチルアミン、ジ

50

シクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、及びトロメタミン、並びにリシン及びアルギニンなどのアミノ酸由来のものである。一般的な第四級アンモニウムイオンの一例は、 $N(CH_3)_4^+$ である。

【0039】

化合物がカチオン性であるか、又はカチオン性であり得る官能基を有する（例えば、 $-NH_2$ は、 $-NH_3^+$ であり得る）場合、そうであれば、塩は、好適なアニオンで生成され得る。好適な無機アニオンの例としては、以下の無機酸：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、及び亜リン酸由来のものが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0040】

好適な有機アニオンの例としては、以下の有機酸：2-アセトキシ安息香酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、ケイ皮酸、クエン酸、エデト酸、エタンニルスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフタレンカルボン酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、粘液酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、フェニルスルホン酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、及び吉草酸由来のものが挙げられるが、これらに限定されない。好適なポリマー有機アニオンの例としては、以下のポリマー酸：タンニン酸、カルボキシメチルセルロース由来のものが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0041】

溶媒和物

活性化合物の相当する溶媒和物を調製、精製、及び／又は取り扱うことが、好都合である又は望ましい場合がある。「溶媒和物」という用語は、本明細書中、従来の意味で使用され、溶質（例えば、活性化合物、活性化合物の塩）と溶媒の複合物を示す。溶媒が水である場合、溶媒和物は、都合よく、水和物、例えば、一水和物、二水和物、三水和物などと称することができる。

30

【0042】

異性体

本発明の特定の化合物は、1つ以上の特定の幾何異性体、光学異性体、エナンチオ異性体、ジアステレオ異性体、エピ異性体、アトロプ異性体、立体異性体、互変異性体、配座異性体、又はアノマー異性体形態で存在することが可能であり、そのような異性体形態としては、シス及びトランス形態；E及びZ形態；c、t、及びr形態；エンド及びエキソ形態；R、S、及びメソ形態；D及びL形態；d及びl形態；（+）及び（-）形態；ケト、エノール、及びエノレート形態；シン及びアンチ形態；シンクリナル及びアンチクリナル形態； α 及び β 形態；アキシアル及びエクソトリアル形態；舟、いす、ねじれ、封筒、及び半いす形；並びにそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されず、本明細書中以下、まとめて「異性体」（又は異性体形態）と称する。

40

【0043】

「キラル」という用語は、自らの鏡像パートナーと重ね合わせることができない性質を持つ分子を示し、一方「アキラル」という用語は、自らの鏡像パートナーと重ね合わせることができる分子を指す。

【0044】

「立体異性体」という用語は、同一の化学組成を有するが、原子又は基の空間配置に関して異なる化合物を指す。

【0045】

「ジアステレオマー」は、2つ以上の不斉中心を持ち、その分子が互いに相手の鏡像で

50

はない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、物性、例えば、融点、沸点、分光特性、及び反応性などが異なる。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動及びクロマトグラフィーなどの高分解能分析手法で分離可能である。

【0046】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせができない鏡像である化合物の2つの立体異性体を指す。

【0047】

本明細書中使用される立体化学の定義及び慣習は、概して、S. P. Parker, E. d., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及び Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994 に従う。本発明の化合物は、不斉中心又はキラル中心を含有する場合があり、したがって、異なる立体異性体形態で存在する場合がある。本発明の化合物は、ジアステレオマー、エナンチオマー、及びアトロプ異性体が挙げられるが、これらに限定されない全ての立体異性体形態、並びにラセミ混合物などのそれらの混合物が、本発明の一部をなすことを意図する。多くの有機化合物は、光学活性形で存在する、すなわち、それらは、平面偏光の面を回転させる能力を有する。光学活性化合物の記載では、接頭語 D 及び L、又は R 及び S を用いて、分子のキラル中心についてその絶対配置を表す。接頭語 d 及び l 又は (+) 及び (−) は、その化合物による平面偏光の回転の方向を指定するために用いられ、(−) 又は l は、化合物が左旋性であることを意味する。(+) 又は d が先頭に付いた化合物は、右旋性である。所定の化学構造について、これらの立体異性体は、それらが互いに相手の鏡像であることを除いて、同一である。特定の1種類の立体異性体をエナンチオマーと称する場合もあり、そのような異性体の混合物は、エナンチオマー混合物と呼ばれる場合が多い。エナンチオマーの50:50混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体と称し、これは、化学反応又はプロセスにおいて立体選択性又は立体特異性がなかった場合に生じる可能性がある。「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」という用語は、2種のエナンチオマー種の等モル混合物を指し、これは光学活性がない。

【0048】

「エナンチオマーに富む形態」は、エナンチオマー比が50:50より大きく、100:0未満のキラル物質の試料を指す。

【0049】

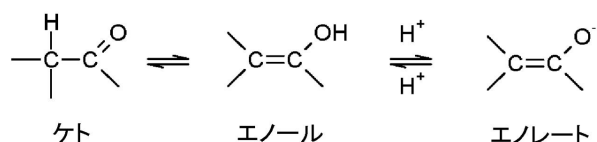
なお、以下の互変異性体形態に関する記述を除き、「異性体」という用語が、本明細書中使用される場合、構造 (structural) (又は構造 (constitutional)) 異性体 (すなわち、原子の空間配置だけというのではなく、原子間の接続が異なる異性体) は、具体的に除外される。例えば、メトキシ基である $-OCH_3$ についての記述は、その構造異性体であるヒドロキシメチル基である $-CH_2OH$ についての記述であるとは見なされることはない。同様に、ortho-クロロフェニルについての記述は、その構造異性体である meta-クロロフェニルについての記述であるとは見なされることはない。しかしながら、あるクラスの構造についての記述は、そのクラスの範疇に入る構造異性体形態を含むことが十分可能である (例えば、 $C_1 \sim 7$ アルキルは、n-プロピル及び iso-プロピルを含み; ブチルは、n-, iso-, sec-, 及び tert-ブチルを含み; メトキシフェニルは、ortho-, meta-, 及び para-メトキシフェニルを含む)。

【0050】

上記の除外は、互変異性体形、例えば、ケト、エノール、及びエノレート形、例えば、以下の互変異性体対のような場合には関係しない: ケト/エノール (以下に図示する)、イミン/エナミン、アミド/イミノアルコール、アミジン/アミジン、ニトロソ/オキシム、チオケトン/エンチオール、N-ニトロソ/ヒドロキシアゾ、及びニトロ/ac-

ニトロ。

【化 1 9】



【0051】

「互変異性体」又は「互変異性体形態」という用語は、低いエネルギー障壁を越えて相互変換可能な異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピック互変異性体としても知られる）としては、プロトンの移動を介した相互変換、例えば、ケト-エノール及びイミン-エナミン異性化が挙げられる。原子価互変異性体としては、結合電子のいくつかの再組織化による相互変換が挙げられる。

10

【0052】

なお、「異性体」という用語には、1つ以上の同位体置換を有する化合物も、具体的に含まれる。例えば、Hは、任意の同位体形態の可能性があり、そのような同位体形としては、 ^1H 、 ^2H （D）、及び ^3H （T）が挙げられる；Cは、任意の同位体形態の可能性があり、そのような同位体形としては、 ^{12}C 、 ^{13}C 、及び ^{14}C が挙げられる；Oは、任意の同位体形の可能性があり、そのような同位体形としては、 ^{16}O 及び ^{18}O が挙げられる；などである。

20

【0053】

本発明の化合物に組み込むことが可能な同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体が挙げられ、例えば、 ^2H （重水素、D）、 ^3H （トリチウム）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、及び ^{125}I などが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物を様々な同位体で標識したもの、例えば、 ^3H 、 ^{13}C 、及び ^{14}C などの放射性同位元素が組み込まれているもの。そのような同位体標識した化合物は、代謝研究、反応速度研究、検出又は画像化技法、例えば、薬物若しくは基質の組織分布アッセイを含むポジトロン断層撮影法（PET）、若しくは単光子放射断層撮影法（SPECT）において、又は患者の放射線治療において、有用であり得る。重水素で標識又は置換した本発明の治療化合物は、分布、代謝、及び排泄（ADME）に関連して、DMPK（薬物代謝及び薬物動態学）特性が改善されている可能性がある。重水素などのより重い同位体への置換は、代謝安定性がより高まることに起因する特定の治療上の利点、例えば、*in vivo*半減期の延長又は投薬必要量の減少など、をもたらし得る。 ^{18}F 標識した化合物は、PET又はSPECT検査で有用である可能性がある。同位体標識した本発明の化合物及びそのプロドラッグは、一般に、非同位体標識試薬を容易に入手可能な同位体標識試薬に置き換えて、以下に記載されるスキーム又は実施例及び調製で開示される手順を行うことにより、調製できる。更に、より重い同位体、特に重水素（すなわち、 ^2H 又はD）に置き換えることは、代謝安定性がより高まることに起因する特定の治療上の利点、例えば、*in vivo*半減期の延長又は投薬必要量の減少又は治療指標の改善など、をもたらし得る。本文脈における重水素は、置換基と見なされると理解されている。そのような重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体濃縮係数により定義され得る。本発明の化合物において、特定の同位体として具体的に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定同位体を表すことを意味する。

30

40

【0054】

特に記載がない限り、特定化合物についての記述は、こうした異性体形を全て、それらの（完全又は部分）ラセミ混合物及び他の混合物も含めて、包含する。こうした異性体形の調製方法（例えば、不斉合成）及び分離方法（例えば、分別結晶化及びクロマトグラフィー手段）は、当該分野で既知であるか、本明細書中教示される方法又は既知の方法を、

50

既知の様式で適用することにより容易に得られる。

【0055】

リガンド単位

リガンド単位は、任意の種類であってもよく、標的分子に特異的に結合するタンパク質、ポリペプチド、ペプチド及び非ペプチド性剤を挙げることができる。いくつかの実施形態では、リガンド単位は、タンパク質、ポリペプチド又はペプチドであってもよい。いくつかの実施形態では、リガンド単位は、環式ポリペプチドであってもよい。これらのリガンド単位は、抗体、若しくは少なくとも1つの標的分子-結合部位を含有する抗体の断片、リンホカイン、ホルモン、増殖因子、又は標的に特異的に結合し得る任意の他の細胞結合分子、若しくは物質を含むことができる。

10

【0056】

「特異的に結合する」及び「特異的結合」という用語は、所定の分子（例えば、抗原）への抗体又は他のタンパク質、ポリペプチド若しくはペプチドの結合を指す。典型的には、抗体又は他の分子が、少なくとも約 $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ の親和性で結合し、所定の分子又は密接に関連する分子以外の非特異的分子（例えば、BSA、カゼイン）への結合の親和性の少なくとも2倍超である親和性で所定の分子に結合する。

【0057】

リガンド単位の例としては、本明細書に組み込まれる、国際公開第2007/085930号パンフレットにおいて使用について記載されている剤が挙げられる。

【0058】

いくつかの実施形態では、リガンド単位は、細胞における細胞外標的に結合する細胞結合剤である。このような細胞結合剤は、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド又は非ペプチド性剤であり得る。いくつかの実施形態では、細胞結合剤は、タンパク質、ポリペプチド又はペプチドであってもよい。いくつかの実施形態では、細胞結合剤は、環式ポリペプチドであってもよい。細胞結合剤はまた、抗体又は抗体の抗原結合断片であってもよい。したがって、一実施形態では、本発明は、抗体薬物複合体(ADC)を提供する。

20

【0059】

細胞結合剤

細胞結合剤は、任意の種類のもので可能であり、ペプチド及び非ペプチドを挙げることができる。細胞結合剤として、少なくとも1つの結合部位を含有する抗体又は抗体断片、リンホカイン、ホルモン、ホルモン模倣物、ビタミン、増殖因子、栄養輸送分子、又は任意の他の細胞結合分子若しくは物質を挙げることができる。

30

【0060】

ペプチド

一実施形態では、細胞結合剤は、4~30、好ましくは6~20の、連続アミノ酸残基を含む直鎖又は環状ペプチドである。

【0061】

一実施形態では、細胞結合剤は、インテグリン $\alpha_v \beta_6$ と結合するペプチドを含む。このペプチドは、XYSよりも $\alpha_v \beta_6$ に対して選択性であり得る。

【0062】

一実施形態では、細胞結合剤は、A20FM DV-Cysポリペプチドを含む。A20FM DV-Cysは、配列：NAV PNL R G D L Q V L A Q K V A R T Cを有する。或いは、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、又は10のアミノ酸残基が別のアミノ酸残基に置換されているA20FM DV-Cys配列のバリエーションを使用してもよい。更に、ポリペプチドは、配列NAV XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX R T Cを有してもよい。

40

【0063】

抗体

本明細書において、「抗体」という用語は、それらが所望の生物活性を示す限り、最も広義の意味で用いられ、具体的には、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、二量体

50

、多量体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、多価抗体、及び抗体断片を包含する（Miller et al (2003) Jour. of Immunology 170: 4854-4861）。抗体は、マウス抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、又は他の種由来の抗体であってもよい。抗体とは、免疫系により産生される、特定の抗原を認識してそれに結合することができるタンパク質である。（Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immunobiology, 5th Ed., Garland Publishing, New York）。標的抗原は、一般に、複数の抗体のCDRで認識される多数の結合部位（エピトープとも呼ばれる）を有する。異なるエピトープに特異的に結合する抗体は、各々、異なる構造を有する。したがって、1つの抗原は、2つ以上の対応する抗体を有し得る。抗体として、全長免疫グロブリン分子又は全長免疫グロブリン分子の免疫学的活性部分、すなわち、目的の標的抗原に免疫学的に結合する抗原結合部位又はその一部分を含有する分子が挙げられ、そのような標的として、癌細胞又は自己免疫疾患に関連した自己免疫抗体を産生する細胞が挙げられるが、これらに限定されない。免疫グロブリンは、任意の型（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、及びIgA）、クラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2）、又はサブクラスの免疫グロブリン分子のものであり得る。免疫グロブリンは、任意の種由来のものが可能であり、ヒト、マウス、又はウサギ起原が挙げられる。

10

【0064】

「抗体断片」は、全長抗体の、一般にその抗原結合又は可変領域である一部を含む。抗体断片の例として、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びscFv断片；二重特異性抗体；線状抗体；Fab発現ライブラリーにより産生される断片、抗イディオタイプ（抗Id）抗体、CDR（相補性決定領域）、及び上記のもののいずれかの、癌細胞抗原、ウイルス抗原、又は微生物抗原に免疫学的に結合するエピトープ結合断片、単鎖抗体分子；並びに、抗体断片から形成される多特異性抗体が挙げられる。

20

【0065】

本明細書において使用される用語「モノクローナル抗体」は、実質的に均質の抗体の集団から得られる抗体を指す、すなわち、集団を含む個々の抗体は、少量で存在し得る可能性のある天然に存在する突然変異を除いて、同一である。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、単一の抗原部位を標的とする。更に、異なる決定基（エピトープ）を標的とする異なる抗体を含むポリクローナル抗体調製物と対照的に、各モノクローナル抗体が抗原上の単独の決定基を標的とする。モノクローナル抗体は、それらの特異性に加え、それらを他の抗体により汚染されることなく合成することができる点で有利である。「モノクローナル」という修飾語は、抗体が、実質的に同種の抗体集団から得られたものであるという特徴を示すものであって、抗体の産生が何か特定の方法による必要があると解釈されない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、Kohler et al (1975) Nature 256: 495に初めて記載されたハイブリドーマ方法により作製されてもよく、又は組換えDNA法（米国特許第4816567号明細書を参照）により作製することも可能である。モノクローナル抗体は、また、Clackson et al (1991) Nature, 352: 624-628; Marks et al (1991) J. Mol. Biol., 222: 581-597に記載された技法を用いてファージ抗体ライブラリーから単離されてもよく、又は完全ヒト免疫グロブリン系を保有する遺伝子導入マウスから単離することも可能である（Lonberg (2008) Curr. Opinion 20(4): 450-459）。

30

40

【0066】

本明細書において、モノクローナル抗体としては、具体的にはキメラ抗体、ヒト化抗体、及びヒト抗体が挙げられる。

【0067】

細胞結合剤の例としては、本明細書に組み込まれる、国際公開第2007/085930号パンフレットにおいて使用について記載されている剤が挙げられる。

50

【0068】

本発明の実施形態で使用される腫瘍関連抗原及び同族の抗体を以下に列挙する。これらについては、国際公開第2017/186894号パンフレット（本明細書に組み込まれている）の14頁～86頁に更に詳細に記載されている。

【0069】

- (1) BMPR1B（骨形態形成タンパク質受容体IB型）
- (2) E16（LAT1、SLC7A5）
- (3) STEAP1（前立腺の6回膜貫通上皮抗原）
- (4) O772P（CA125、MUC16）
- (5) MPF（MPF、MSLN、SMR、巨核球増強因子、メソテリン） 10
- (6) Nap13b（NAPI-3B、NPTIIB、SLC34A2、溶質輸送体ファミリー34（リン酸ナトリウム）、メンバー2、II型ナトリウム依存性リン酸輸送体3b）
- (7) Sema5b（FLJ10372、KIAA1445、Mm. 42015、SEMA5B、SEMA5G、セマフォリン5b Hlog、semaドメイン、7回トロンボスポンジン反復配列（seven thrombospondin repeats）（1型及び1型様）、膜貫通ドメイン（TM）、及び短細胞質ドメイン、（セマフォリン）5B）
- (8) PSCA hlg（2700050C12Rik、C530008016Rik、RIKEN cDNA 2700050C12、RIKEN cDNA 2700050C12遺伝子） 20
- (9) ETBR（エンドセリンB型受容体）
- (10) MSG783（RNF124、仮定タンパク質FLJ20315）
- (11) STEAP2（HGNC_8639、IPCA-1、PCANAP1、STAMP1、STEAP2、STMP、前立腺癌関連遺伝子1、前立腺癌関連タンパク質1、前立腺の6回膜貫通型上皮抗原2、6回膜貫通型前立腺タンパク質）
- (12) TrpM4（BR22450、FLJ20041、TRPM4、TRPM4B、一過性受容体電位カチオン5チャンネル、サブファミリーM、メンバー4）
- (13) CRIPTO（CR、CR1、CRGF、CRIPTO、TDGF1、奇形癌腫由来増殖因子） 30
- (14) CD21（CR2（補体受容体2）又はC3DR（C3d/Epstein Barrウイルス受容体）又はHs. 73792）
- (15) CD79b（CD79B、CD79β、IGb（免疫グロブリン関連β）、B29）
- (16) FcRH2（IFGP4、IRTA4、SPAP1A（SH2ドメイン含有ホスファターゼアンカータンパク質1a）、SPAP1B、SPAP1C）
- (17) HER2（ErbB2）
- (18) NCA（CEACAM6）
- (19) MDP（DPEP1）
- (20) IL20R-α（IL20Ra、ZCYTOR7） 40
- (21) Brevican（BCAN、BEHAB）
- (22) EphB2R（DRT、ERK、Hek5、EPHT3、Tyro5）
- (23) ASLG659（B7h）
- (24) PSCA（前立腺幹細胞抗原前駆体）
- (25) GEDA
- (26) BAFF-R（B細胞活性化因子受容体、BLyS受容体3、BR3）
- (27) CD22（B細胞受容体CD22-Bアイソフォーム、BL-CAM、Lyb-8、Lyb8、SIGLEC-2、FLJ22814）
- (27a) CD22（CD22分子）
- (28) CD79a（CD79A、CD79α）、免疫グロブリン関連α、Igβ（CD 50

79B)と共有結合的に相互作用してIgM分子と表面上で複合物を形成し、B細胞分化に
関与するシグナルを伝達するB細胞特異的タンパク質)、pI:4.84、MW:25028
TM:2[P]遺伝子染色体:19q13.2)。

(29) CXCR5(パーキットリンパ腫受容体1、CXCL13ケモカインにより活性化
されるGタンパク質共役受容体、このGタンパク質共役受容体は、リンパ球遊走及び体
液性防御において機能し、HIV-2感染、並びに恐らくはAIDS、リンパ腫、骨髄腫
、及び白血病の発症において役割を果たす);372aa、pI:8.54 MW:41959
TM:7[P]遺伝子染色体:11q23.3。

(30) HLA-DOB(ペプチドに結合して、そのペプチドをCD4+Tリンパ球に提
供するMHCクラスII分子のβサブユニット(Ia抗原));273aa pI:6.56、MW:30820、
TM:[P]遺伝子染色体:6p21.3)

(31) P2X5(プリン作動性受容体P2Xリガンド開口型イオンチャンネル5、細胞
外ATPにより開口するイオンチャンネルであり、このチャンネルは、シナプス伝達及び
神経新生に関与している可能性があり、この不全が突発性排尿筋不安定という病態生理の
一因である可能性がある);422aa、pI:7.63、MW:47206 TM:
1[P]遺伝子染色体:17p13.3)。

(32) CD72(B細胞分化抗原CD72、Lyb-2);359aa、pI:8.66、MW:40225、
TM:15[P]遺伝子染色体:9p13.3)。

(33) LY64(リンパ球抗原64(RP105)、ロイシンに富む反復配列(LRR)
ファミリーのI型膜タンパク質であり、B細胞活性化及びアポトーシスを制御し、この
機能喪失は、全身性エリトマトーデスの患者で疾患活性の上昇を伴う);661aa、p
I:6.20、MW:74147 TM:1[P]遺伝子染色体:5q12)。

(34) FcRH1(Fc受容体様タンパク質1、免疫グロブリンFcドメインの推定受
容体であり、C2型Ig様ドメイン及びITAMドメインを含有し、Bリンパ球分化にお
いて役割を果たす可能性がある);429aa、pI:5.28、MW:46925 T
M:1[P]遺伝子染色体:1q21-1q22)

(35) IRTA2(免疫グロブリンスーパーファミリー受容体転座関連2、B細胞発達
及びリンパ腫形成で役割を担っている可能性がある推定免疫受容体である;転位置による
遺伝子の調節解除が、いくつかのB細胞悪性腫瘍で生じる);977aa、pI:6.8
8、MW:106468、TM:1[P]遺伝子染色体:1q21)

(36) TENB2(TMEFF2、トモレギュリン(tomoregulin)、TPEF、HPP1、TR、
推定膜貫通プロテオグリカン、増殖因子及びフォリスタチンのEGF/ヘレグリン
ファミリーと関連);374aa)

(37) PSMA-FOLH1(葉酸ヒドロラーゼ(前立腺特異的膜抗原)1)

(38) SST(ソマトスタチン受容体;5つのサブタイプが存在することに留意されたい)

(38.1) SSTR2(ソマトスタチン受容体2)

(38.2) SSTR5(ソマトスタチン受容体5)

(38.3) SSTR1

(38.4) SSTR3

(38.5) SSTR4

AvB6-両方のサブユニット(39+40)

(39) ITGAV(インテグリン、αV)

(40) ITGB6(インテグリン、β6)

(41) CEACAM5(癌胎児性抗原関連細胞接着分子5)

(42) MET(met癌原遺伝子;肝細胞増殖因子受容体)

(43) MUC1(ムチン1、細胞表面関連)

(44) CA9(炭酸脱水酵素IX)

(45) EGFRvIII(上皮増殖因子受容体(EGFR)、転写産物バリエーション3)

(46) CD33(CD33分子)

10

20

30

40

50

- (47) CD19 (CD19 分子)
- (48) IL2RA (インターロイキン2 受容体、 α) ; NCBI 参照配列 : NM_000417.2) ;
- (49) AXL (AXL 受容体チロシンキナーゼ)
- (50) CD30-TNFRSF8 (腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー8)
- (51) BCMA (B細胞成熟抗原) -TNFRSF17 (腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー17)
- (52) CT Ags-CTA (癌精巣抗原)
- (53) CD174 (ルイス式Y) -FUT3 (フコシルトランスフェラーゼ3 (ガラクトシド3 (4) -L-フコシルトランスフェラーゼ、ルイス式血液型群)
- (54) CLEC14A (C型レクチンドメインファミリー14、メンバーA ; Genbank 受入番号 NM175060)
- (55) GRP78-HSPA5 (熱ショック70 kDa タンパク質5 (ブドウ糖調節タンパク質、78 kDa)
- (56) CD70 (CD70 分子) L08096
- (57) 幹細胞特異的抗原。例えば：
- ・ 5T4 (以下のエントリー (63) を参照)
 - ・ CD25 (上記エントリー (48) を参照)
 - ・ CD32
 - ・ LGR5 / GPR49
 - ・ プロミニン (Prominin) / CD133
- (58) ASG-5
- (59) ENPP3 (エクトヌクレオチドピロホスファターゼ / ホスホジエステラーゼ3)
- (60) PRR4 (プロリンリッチ4 (涙腺))
- (61) GCC-GUCY2C (グアニル酸シクラーゼ2C (熱安定性エンテロトキシン受容体)
- (62) Liv-1-SLC39A6 (溶質担体ファミリー39 (亜鉛輸送体)、メンバー6)
- (63) 5T4、トロホブラスト糖タンパク質、TPBG-TPBG (トロホブラスト糖タンパク質)
- (64) CD56-NCMA1 (神経細胞接着分子1)
- (65) CanAg (腫瘍関連抗原CA242)
- (66) FOLR1 (葉酸受容体1)
- (67) GPNMB (糖タンパク質 (膜貫通型) nmb)
- (68) TIM-1-HAVCR1 (A型肝炎ウイルス細胞受容体1)
- (69) RG-1 / 前立腺腫瘍標的ミンディン-ミンディン / RG-1
- (70) B7-H4-VTCN1 (V-setドメイン含有T細胞活性化阻害剤1
- (71) PTK7 (PTK7タンパク質チロシンキナーゼ7)
- (72) CD37 (CD37 分子)
- (73) CD138-SDC1 (シンデカン1)
- (74) CD74 (CD74 分子、主要組織適合性複合体、クラスII インバリアント鎖)
- (75) クローディン-CL (クローディン)
- (76) EGFR (上皮増殖因子受容体)
- (77) Her3 (ErbB3) -ERBB3 (v-erb-b2 赤芽球性白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ3 (トリ))
- (78) RON-MST1R (マクロファージ刺激1 受容体 (c-met 関連チロシンキナーゼ))

10

20

30

40

50

- (79) EPHA2 (EPH受容体A2)
(80) CD20-MS4A1 (膜貫通の4つのドメイン (membrane-spanning 4-domains)、サブファミリーA、メンバー1)
(81) テネニンC-TNC (テネニンC)
(82) FAP (線維芽細胞活性化タンパク質、 α)
(83) DKK-1 (Dickkopf 1ホモログ (アフリカツメガエル (Xenopus laevis))
(84) CD52 (CD52分子)
(85) CS1-SLAMF7 (SLAMファミリーメンバー7)
(86) エンドグリン-ENG (エンドグリン)
(87) アネキシンA1-ANXA1 (アネキシンA1)
(88) V-CAM (CD106) -VCAM1 (血管細胞接着分子1)

【0070】

更なる目的の腫瘍関連抗原及び同属の抗体は：

- (89) ASCT2 (ASCTransporter 2、SLC1A5としても知られている)
である。

【0071】

ASCT2抗体は、国際公開第2018/089393号パンフレット (参照により本明細書に組み込まれる) に記載されている。

【0072】

細胞結合剤は、例えば、細胞結合剤の検出又は精製を助けるために、複合体として組み込まれる前に、又は複合体の一部としてのいずれかで標識化することができる。標識としては、ビオチン標識が可能である。別の実施形態では、細胞結合剤は、放射性同位体で標識することができる。

【0073】

治療方法

本発明の複合体は、治療方法で使用するすることができる。治療を必要としている対象に、治療有効量の式IVの複合体を投与することを含む、治療方法もまた提供される。用語「治療有効量」という用語は、患者に有益性を示すのに十分な量である。そのような有益性とは、少なくとも1つの症状の少なくとも改善であってもよい。実際の投与量、並びに投与速度及びタイムコースは、治療されるものの性質及び重症度に依存する。治療についての処方せん、例えば投薬量に関する決定は、開業医及び他の医師の責任の範囲内にある。

【0074】

複合体は、治療すべき病態に応じて単独で、又は他の治療との組み合わせで同時又は連続的にいずれかで投与することができる。治療及び療法の例として、化学療法 (例えば薬物を含む、活性作用剤の投与)、手術、及び放射線療法が挙げられるが、これらに限定されない。

【0075】

本発明による、及び本発明により使用される医薬組成物は、活性成分、すなわち式IVの複合体に加え、薬学的に許容可能な賦形剤、担体、緩衝剤、安定剤、又は当業者に周知の他の材料を含み得る。そのような材料は、非毒性であるべきであり、活性成分の有効性を妨げるべきでない。担体又は他の材料の正確な性質は、経口、又は注射、例えば、皮膚注射、皮下注射、又は静脈内注射であり得る投与経路に依存する。

【0076】

経口投与用の医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、粉剤、又は液体形態であり得る。錠剤は、固形担体又はアジュバントを含むことができる。液体医薬組成物は、一般に、水、石油、動物又は植物油、鉱物油又は合成油などの液体担体を含む。生理学的食塩溶液、デキストロース、又はその他の糖類溶液、又はエチレングリコール、プロピレングリコール、若しくはポリエチレングリコールなどのグリコールが包含され得る。カプセル剤は、固形担体、例えばゼラチンを含み得る。

10

20

30

40

50

【0077】

静脈内注射、皮膚注射、若しくは皮下注射、又は苦痛部位への注射のためには、活性成分は、発熱物質を含まず、適切なpH、等張性、及び安定性を有する、非経口的に許容可能な水溶液の形態である。当業者は、例えば、塩化ナトリウム注射、リンゲル注射、乳酸加リンゲル注射などの等張ビヒクルを使用して、好適な溶液を十分に調製できる。保存剤、安定剤、緩衝剤、酸化防止剤及び／又は他の添加剤を必要により含めることができる。

【0078】

複合体は、増殖性疾患及び自己免疫疾患を治療するのに使用され得る。「増殖性疾患」という用語は、過剰細胞又は異常細胞の望ましくない又は制御不能の細胞増殖に関係し、そのような増殖は、*in vitro*又は*in vivo*における、望ましくない、例えば腫瘍形成又は過形成性の増殖である。

【0079】

増殖性病態の例としては、良性、前悪性、及び悪性の細胞増殖が挙げられるが、これらに限定されず、そのような細胞増殖として、新生物及び腫瘍（例えば、組織球腫、神経膠腫、星状細胞腫、骨腫）、癌（例えば、肺癌、小細胞肺癌、胃腸癌、腸癌、大腸癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、肝臓癌、腎臓癌、膀胱癌、膵臓癌、脳癌、肉腫、骨肉腫、カポジ肉腫、黒色腫）、白血病、乾癬、骨疾患、線維増殖性障害（例えば、結合組織のもの）、及び粥状動脈硬化が挙げられるが、これらに限定されない。対象となる他の癌として、白血病などの血液学的；悪性腫瘍、及び非ホジキンリンパ腫などのリンパ腫、並びにサブタイプ、例えばDLBCL、辺縁帯、外套帯、及び濾胞、ホジキンリンパ腫、AML、及びB又はT細胞由来の他の癌が挙げられるが、これらに限定されない。肺、胃腸（例えば、腸、大腸を含む）、乳（乳房）、卵巣、前立腺、肝（肝臓）、腎（腎臓）、膀胱、膵臓、脳、及び皮膚が挙げられるがこれらに限定されないあらゆるタイプの細胞を治療することができる。

【0080】

自己免疫疾患の例として以下が挙げられる：関節リウマチ、自己免疫脱髄疾患（例えば、多発性硬化症、アレルギー性脳脊髄炎）、乾癬性関節炎、内分泌性眼障害、ぶどう膜網膜炎、全身性紅斑性狼瘡、重症筋無力症、グレーブス病、糸球体腎炎、自己免疫肝臓障害、炎症性腸疾患（例えば、クローン病）、アナフィラキシー、アレルギー反応、シェーグレン症候群、I型糖尿病、原発性胆汁性肝硬変、ウェゲナー肉芽腫症、線維筋痛、多発性筋炎、皮膚筋炎、多発性内分泌腺不全、シュミット症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、アジソン病、副腎炎、甲状腺炎、橋本甲状腺炎、自己免疫性甲状腺疾患、悪性貧血、胃の萎縮症、慢性肝炎、ルポイド肝炎、粥状動脈硬化、亜急性皮膚エリテマトーデス、副甲状腺機能低下症、ドレスラー症候群、自己免疫性血小板減少症、突発性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、尋常性天疱瘡、天疱瘡、疱疹状皮膚炎、円形脱毛症、類天疱瘡、強皮症、進行性全身性硬化症、CREST症候群（石灰沈着症、レイノー現象、食道運動障害、手指硬化症、及び毛細血管拡張症）、男性及び女性の自己免疫性不妊症、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、混合性結合組織病、結節性多発動脈炎、全身性壊死性血管炎、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎、グッドパスチャー症候群、シャーガス病、サルコイドーシス、リウマチ熱、喘息、再発性流産、抗リン脂質症候群、農夫肺、多形性紅斑、心術後症候群、クッシング症候群、自己免疫性慢性活動性肝炎、愛鳥家肺、中毒性表皮壊死症、アルポート症候群、肺炎炎、アレルギー性肺炎炎、線維化性肺炎炎、間質性肺疾患、結節性紅斑、壊疽性膿皮症、輸血反応、高安動脈炎、リウマチ性多発性筋痛、側頭動脈炎、住血吸虫症、巨細胞性動脈炎、回虫症、アスペルギルス症、サムター症候群、湿疹、リンパ腫様肉芽腫症、ベーチェット病、キャプラン症候群、川崎病、デング熱、脳脊髄炎、心内膜炎、心内膜心筋線維症、眼内炎、持久性隆起性紅斑、乾癬、胎児赤芽球症、好酸球性筋膜炎、シュルマン症候群、フェルティ症候群、フィラリア症、毛様体炎、慢性毛様体炎、異慢性毛様体炎、フックス毛様体炎、IgA腎症、ヘノッホーシェンライン紫斑病、移植片対宿主病、移植拒絶反応、心筋症、イートンランバート症候群、再発性多発性軟骨炎、クリオグロブリン血症、ワルデンストレーマクログロブリン血症、エバンス症候群、及び自己免

10

20

30

40

50

疫性腺機能不全。

【0081】

いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、Bリンパ球の障害（例えば、全身性紅斑性狼瘡、グッドパスチャー症候群、関節リウマチ、及びI型糖尿病）、Th1リンパ球の障害（例えば、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、シェーグレン症候群、橋本甲状腺炎、グレーブス病、原発性胆汁性肝硬変、ウェゲナー肉芽腫症、結核、又は移植片対宿主病）、又はTh2リンパ球の障害（例えば、アトピー性皮膚炎、全身性紅斑性狼瘡、アトピー性喘息、鼻結膜炎、アレルギー性鼻炎、オーメン症候群、全身性硬化症、又は慢性移植片対宿主病）である。一般に、樹状細胞が関与する障害は、Th1リンパ球又はTh2リンパ球の障害を含む。いくつかの実施形態では、自己免疫性疾患は、T細胞媒介免疫障害である。

10

【0082】

「化学療法剤」は、作用機序にかかわらず、癌の治療に有用な化学的な化合物である。化学療法剤の種類としては：アルキル化剤、代謝拮抗剤、紡錘体毒植物アルカロイド、細胞障害性／抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、抗体、光増感剤及びキナーゼ阻害剤が挙げられるが、これらに限らない。化学療法剤には、「標的療法」で用いられる化合物、及び従来の化学療法剤が含まれる。

【0083】

化学療法剤の例としては：エルロチニブ（TARCEVA（登録商標）、Genentech／OSI Pharm.）、ドセタキセル（TAXOTERE（登録商標）、Sanofi-Aventis）、5-FU（フルオロウラシル、5-フルオロウラシル、CAS番号51-21-8）、ゲムシタビン（GEMZAR（登録商標）、Lilly）、PD-0325901（CAS番号391210-10-9、Pfizer）、シスプラチン（シス-ジアミン、ジクロロプラチナム（II）、CAS番号15663-27-1）、カルボプラチン（CAS番号41575-94-4）、パクリタキセル（TAXOL（登録商標）、Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.）、トラスツズマブ（HERCEPTIN（登録商標）、Genentech）、テモゾロミド（4-メチル-5-オキソ-2, 3, 4, 6, 8-ペンタアザビシクロ[4.3.0]ノナ-2, 7, 9-トリエン-9-カルボキサミド、CAS番号85622-93-1、TEMODAR（登録商標）、TEMODAL（登録商標）、Schering Plough）、タモキシフェン（（Z）-2-[4-（1, 2-ジフェニルブター-1-エニル）フェノキシ]-N, N-ジメチルエタンアミン、NOLVADEX（登録商標）、ISTUBAL（登録商標）、VALODEX（登録商標））、及びドキシソルピシン（ADRIAMYCIN（登録商標））、Akti-1／2、HPPD、並びにラパマイシンが挙げられる。

20

30

【0084】

化学療法剤の更なる例としては：オキサリプラチン（ELOXATIN（登録商標）、Sanofi）、ボルテゾミブ（VELCADE（登録商標）、Millennium Pharm.）、スーテント（SUNITINIB（登録商標）、SU11248、Pfizer）、レトロゾール（FEMARA（登録商標）、Novartis）、メシル酸イマチニブ（GLEEVEC（登録商標）、Novartis）、XL-518（Mek阻害剤、Exelixis、国際公開第2007／044515号パンフレット）、ARRY-886（Mek阻害剤、AZD6244、Array BioPharma、Astra Zeneca）、SF-1126（PI3K阻害剤、Semafore Pharmaceuticals）、BEZ-235（PI3K阻害剤、Novartis）、XL-147（PI3K阻害剤、Exelixis）、PTK787／ZK222584（Novartis）、フルベストラント（FASLODEX（登録商標）、Astra Zeneca）、ロイコボリン（フォリン酸）、ラパマイシン（シロリムス、RAPAMUNE（登録商標）、Wyeth）、ラパチニブ（TYKERB（登録商標）、GSK572016、Glaxo Smith Kline）、ロナファルニブ（SARASAR

40

50

(商標)、SCH66336、Schering Plough)、ソラフェニブ (NE XAVAR (登録商標)、BAY43-9006、Bayer Labs)、ゲフィチニブ (IRESSA (登録商標)、AstraZeneca)、イリノテカン (CAMP TOSAR (登録商標)、CPT-11、Pfizer)、チピファルニブ (ZARNES TRA (商標)、Johnson & Johnson)、パクリタキセルのアルブミン 10
 改変ナノ粒子性剤であるABRAXANE (商標) (クレモフォア無添加) (Ameri can Pharmaceutical Partners, Schaumberg, I l)、バンデタニブ (rINN、ZD6474、ZACTIMA (登録商標)、Astr aZeneca)、クロラムブシル、AG1478、AG1571 (SU5271; Su gen)、テムシロリムス (TORISEL (登録商標)、Wyeth)、パゾパニブ (G l a x o S m i t h K l i n e)、カンホスファミド (TELCYTA (登録商標)、 20
 Telik)、チオテパ及びシクロホスファミド (CYTOXAN (登録商標)、NEO SAR (登録商標)) ; ブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファンなどのス ルホン酸アルキル ; ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ及びウレドーパなどのアジ リジン ; アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチ レンチオホスホラミド及びトリメチロメラミンを含むエチレンイミン及びメチルメラミン ; アセトゲニン (特に、ブラタシン及びブラタシノン) ; カンプトデシン (合成アナログ トポテカンを含む) ; プリオスタチン ; カリスタチン ; CC-1065 (その合成アナロ グのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシンを含む) ; クリプトフィシン (特に、ク 30
 リプトフィシン1及びクリプトフィシン8) ; ドラスタチン ; デュオカルマイシン (合成 アナログのKW-2189及びCB1-TM1を含む) ; エレウテロビン ; パンクラチス タチン ; サルコディクチン (sarcodictyin) ; スポンジスタチン ; クロラム ブシル、クロロナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、 メクロレタミン、メクロレタミンオキシドヒドロクロリド、メルファラン、ノベンピチン 、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどのニ トロジェンマスタード ; カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、 ニムスチン及びラニムスチンなどのニトロソウレア ; 抗生物質のエンジンのような抗生 物質 (例えば、カリケアマイシン、カリケアマイシンγ1I、カリケアマイシンωI1 (40
 Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186) ; ダイネミシン、ダイネミシンA ; クロドロネートなどのビスホスホネート ; エスペラ ミシン ; 並びにネオカルチノスタチンクロモフォア及び関連色素タンパク質エンジン抗 生物質クロモフォア)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、ア ザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジ ノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6- ジアゾ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-2,4,6-トリメチル-4H-ピリミジン-4-オン、モルホリノードキソルビシン、シアノモルホリ ノードキソルビシン、2-ピロリノードキソルビシン及びデオキシドキソルビシン)、エ 50
 ピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、ネモルビシン、マルセロマイシン、マイトマ イシンCなどのマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、 ペプロマイシン、ボルフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン 、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン 、ゾルビシン ; メトトレキセート及び5-フルオロウラシル (5-FU) などの代謝拮抗 剤 ; デノプテリン、メトトレキセート、プテロプテリン、トリメトトレキセートなどの葉酸 類似体 ; フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン 類似体 ; アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン 、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンなどのピリ ミジン類似体 ; カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メ ピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン ; アミノグルテチミド、ミトタン、ト リロスタンなどの抗副腎剤 ; フロリン酸などの葉酸補充剤 ; アセグラトン ; アルドホスフ アミドグリコシド ; アミノレブリン酸 ; エニルウラシル ; アムサクリン ; ベストラブシル ; ビサントレン ; エダトレキサート ; デフォファミン ; デメコルチン ; ジアジクオン ; エ

ルフォルニチン；酢酸エリブチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン；メイタンシン及びアンサマイトシンなどのメイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール；ニトラミン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）多糖類複合体（JHS Natural Products, Eugene, OR）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特にT-2毒素、ベラキュリンA、ロリジンA及びアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；シスプラチン及びカルボプラチンなどの白金類似体；ピンブラスチン；エトポシド（VP-16）；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ビノレルビン（NAVELBINE（登録商標））；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カペシタビン（XELODA（登録商標）、Roche）；イバンドロン酸塩；CPT-11；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイン酸などのレチノイド；並びに上記のいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸及び誘導体が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0085】

「化学療法剤」の定義には：（i）例えば、タモキシフェン（NOLVADEX（登録商標）、クエン酸タモキシフェンを含む）、ラロキシフェン、ドロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン及びFARESTON（登録商標）（クエン酸トレミフェン）を含む抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）などの、ホルモンが腫瘍に及ぼす作用を調節又は阻害するように作用する抗ホルモン剤；（ii）例えば、4（5）-イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE（登録商標）（酢酸メゲストロール）、AROMASIN（登録商標）（エキセメスタン、Pfizer）、フォルムスタン、ファドロゾール、RIVISOR（登録商標）（ボロゾール）、FEMARA（登録商標）（レトロゾール、Novartis）及びARIMIDEX（登録商標）（アナストロゾール、AstraZeneca）などの、副腎におけるエストロゲンの産生を調節する酵素であるアロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤；（iii）フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリン、並びにトロキサシタビン（1, 3-ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）などの抗アンドロゲン；（iv）MEK阻害剤（国際公開第2007/044515号パンフレット）などのタンパク質キナーゼ阻害剤；（v）脂質キナーゼ阻害剤；（vi）アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、オブリメルセン（GENA SENSE（登録商標）、Genta Inc.）などの、異常な細胞増殖に関与しているシグナル伝達経路の遺伝子、例えば、PKC- α 、Raf及びH-Rasの発現を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチド；（vii）VEGF発現阻害剤（例えばANGIOZYME（登録商標））及びHER2発現阻害剤などのリボザイム；（viii）遺伝子療法ワクチン、例えば、ALLOVECTIN（登録商標）、LEUVECTIN（登録商標）及びVAXID（登録商標）のようなワクチン；PROLEUKIN（登録商標）rIL-2；LURTOTECAN（登録商標）などのトポイソメラーゼ1阻害剤；ABARELIX（登録商標）rmRH；（ix）ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標）、Genentech）などの血管新生阻害剤；並びに上記のいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸及び誘導体も含まれる。

【0086】

「化学療法剤」の定義には、アレムツズマブ（Campath）、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標）、Genentech）などの治療用抗体；セツキシマブ（ERBITUX（登録商標）、Imclone）；パニツムマブ（VECTIBIX（登録商標）、Amgen）、リツキシマブ（RITUXAN（登録商標）、Genentech

／Biogen Idec）、ペルツズマブ（OMNITARG（商標）、2C4、Genentech）、トラスツズマブ（HERCEPTIN（登録商標）、Genentech）、トシツモマブ（Bexxar、Corixia）、及び抗体薬物複合体である、ゲムツズマブオゾガマイシン（MYLOTARG（登録商標）、Wyeth）も含まれる。

【0087】

本発明の複合体と組み合わされる化学療法剤としての潜在的な治療能力を有するヒト化モノクローナル抗体としては：アレムツズマブ、アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピネオズマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブベゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルロチニブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ペルツズマブ、パキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、シブロツズマブ、シプリズマブ、ソンツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、トラスツズマブ、ツコツズマブセルモロイキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、及びビシリズマブが挙げられる。

10

20

【0088】

製剤

複合体は、単独で使用する（例えば、投与する）ことが可能であるものの、それを組成物又は製剤として存在させることが望ましい場合が多い。

【0089】

一実施形態では、組成物は、本明細書中記載されたとおりの複合体、及び薬学的に許容可能な担体、希釈剤、又は賦形剤を含む医薬組成物（例えば、製剤、調製物、薬剤）である。

【0090】

一実施形態では、組成物は、本明細書中記載されたとおりの少なくとも1つの複合体を、当業者に周知の1つ以上の他の薬学的に許容可能な成分とともに含む医薬組成物であり、薬学的に許容可能な成分としては、薬学的に許容可能な担体、希釈剤、賦形剤、アジュバント、充填剤、緩衝剤、保存剤、酸化防止剤、潤滑剤、安定化剤、可溶化剤、界面活性剤（例えば、湿潤剤）、マスキング剤、着色剤、香味剤、及び甘味剤が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0091】

一実施形態では、組成物は、他の活性作用剤、例えば、他の治療薬又は予防薬を更に含む。

【0092】

好適な担体、希釈剤、賦形剤などは、標準的な医薬書で見つけることができる。例えば、Handbook of Pharmaceutical Additives, 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 及び Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, 1994を参照されたい。

40

【0093】

本発明の別の態様は、医薬組成物の作成方法に関し、本方法は、少なくとも1つの [1

50

¹ C] ー放射標識した本明細書中に定義されるとおりの複合体又は複合体様化合物を、当業者に周知の1つ以上の薬学的に許容可能な成分、例えば、担体、希釈剤、賦形剤などと一緒に混合することを含む。別個の単位（例えば、錠剤など）として配合される場合、各単位は、予め定められた量（投薬量）の活性化合物を含有する。

【0094】

「薬学的に許容可能」という用語は、本明細書で使用する場合、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答、又はその他の問題又は合併症なしで、妥当な利点／リスク比に見合う、当該対象（例えば、ヒト）の組織と接触する使用に好適な、化合物、成分、材料、組成物、剤形などに関する。各担体、希釈剤、賦形剤などもまた、製剤のその他の成分と適合性であるという意味で、「許容可能」でなければならない。

10

【0095】

製剤は、薬学分野で周知の任意の方法により調製してもよい。そのような方法は、活性化合物を、1つ以上の補助成分を構成する担体と会合させる工程を含む。一般に、製剤は、活性化合物と担体（例えば、液状担体、微粉碎固形担体など）を均一且つ密接に会合させ、その後、必要であれば製品へと成形することにより、調製される。

【0096】

製剤は、迅速若しくは緩徐な放出；即時、遅延、持続、若しくは徐放性；又はそれらの組み合わせを提供するように調製してもよい。

【0097】

非経口投与（例えば、注射による）に好適な製剤としては、水性又は非水性の、等張性で、発熱物質を含まない、滅菌液体（例えば、液剤、懸濁剤）が挙げられ、この液体に、活性成分は、溶解している、懸濁している、又はそれ以外で提供されている（例えば、リポソーム又は他の微粒子に入れられて）。そのような液体は、追加で、他の薬学的に許容可能な成分、例えば、酸化防止剤、緩衝剤、保存剤、安定化剤、静菌剤、懸濁化剤、増粘剤、及び配合物を予定されるレシピエントの血液（又は他の関連体液）と等張性にする溶質などを含有してもよい。賦形剤の例としては、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などが挙げられる。そのような製剤にて使用するのに好適な等張性担体の例としては、塩化ナトリウム注射液、リンゲル液、又は乳酸リンゲル注射液が挙げられる。典型的には、液体中の活性成分の濃度は、約1 ng/ml～約10 µg/ml、例えば約10 ng/ml～約1 µg/mlである。製剤は、単位用量又は複数用量で密閉された容器、例えば、アンプル及びバイアル中に入れられている場合があり、また、凍結乾燥（freeze-dried）（凍結乾燥（lyophilised））状態で貯蔵されていて、使用直前に滅菌液体担体、例えば水を加えるだけでよい場合がある。即時注射液剤及び懸濁剤は、滅菌散剤、顆粒、及び錠剤から調製してもよい。

20

30

【0098】

投与量

当業者には当然のことながら、複合体、及び複合体を含む組成物の適切な投与量は、患者ごとに変わることができると理解される。最適投与量の決定は、一般に、任意の危険性又は有害副作用に対する治療効果レベルの兼ね合いが関与することになる。選択される投与量レベルは、様々な要因に依存することになり、そのような要因としては、特定化合物の活性、投与経路、投与時間、化合物の排泄速度、治療期間、併用される他の薬物、化合物、及び／又は材料、症状の重篤度、並びに患者の種族、性別、年齢、体重、状態、全身の健康状態、及び以前の治療歴が挙げられるが、これらに限定されない。化合物の量及び投与経路は、最終的に、医師、獣医師、又は臨床医の判断に任されることになるが、一般に、投薬量は、実質的に有害な又は危険な副作用を引き起こすことなく所望の効果を達成する局所濃度を作用部位で達成するように選択されることになる。

40

【0099】

投与は、1つの用量で実現可能であり、その用量は治療課程を通じて連続的又は断続的（例えば、適切な間隔を開けた分割用量）である。投与の最も効果的な手段及び投薬量を決定する方法は、当業者に周知であり、治療に使用される配合物、治療目的、治療される

50

標的細胞、及び治療される対象に合わせて変化することになる。1回又は複数回投与は、担当医師、獣医師、又は臨床医により選択された用量レベル及びパターンに合わせて行うことができる。

【0100】

一般に、活性化合物の好適な用量は、1日当たり、対象の体重1キログラムあたり、約100ng～約25mg（より典型的には、約1μg～約10mg）の範囲にある。活性化合物が、塩、エステル、アミド、プロドラッグなどである場合、投与される量は、親化合物に基づいて計算され、そのため使用される実際の重量は、比例して増加する。

【0101】

上記の投薬量は、複合体又はリンカーの開裂後に放出可能な有効量の化合物に適用され得る。

10

【0102】

疾患の予防又は処置の場合、本発明のADCの適切な投与量は、上記で定義されるとおりの治療予定の疾患の種類、疾患の重篤度及び過程、分子が予防目的で投与されるのか、又は治療目的で投与されるのか、以前の治療、患者の病歴及び抗体に対する反応、並びに担当医師の判断に依存することになる。分子は、患者に、1回で、又は一連の治療にわたって、適切に投与される。疾患の種類及び重篤度に応じて、約1μg/kg～100mg/kg以上の分子が、例えば、1回で若しくは複数回分割した投与によるのか、又は持続点滴によるのかにかかわらず、患者に投与する最初の投与量候補である。病態に応じた数日以上反復投与の場合、疾患症状の所望の抑制が起こるまで処置を持続する。他の投薬レジメンが有用な場合もある。この治療の進行は、従来の技法及びアッセイにより容易にモニタリングされる。

20

【0103】

薬物積載量

薬物積載量（p）は、細胞結合剤（例えば抗体）であり得る、リガンド単位当たりの薬物の平均数である。

【0104】

複合化反応からADCを調製する場合の抗体当たりの薬物の平均数は、UV、逆相HPLC、HIC、質量分析法、ELISAアッセイ、及び電気泳動などの従来法で特性決定することができる。pに関するADCの定量的分布も測定することができる。ELISAにより、ADCの特定の調製物におけるpの平均値を測定することができる（Hamblett et al (2004) Clin. Cancer Res. 10:7063-7070; Sanderson et al (2005) Clin. Cancer Res. 11:843-852）。しかしながら、p（薬物）値の分布を、抗体抗原結合及びELISAの検出限界により識別することはできない。また、抗体薬物複合体を検出するためのELISAアッセイは、薬物部分が抗体のどこに結合しているのか、例えば重鎖若しくは軽鎖断片なのか、又は特定のアミノ酸残基なのかを明らかにしない。場合によっては、pがある特定の値である均一なADCを、薬物積載量が異なるADCから分離、精製、及び特性決定することは、逆相HPLC又は電気泳動などの手段により達成できる。そのような技法は、他の型の複合体にも応用可能である。

30

40

【0105】

いくつかの抗体薬物複合体については、pは、抗体にある結合部位の個数により制限される可能性がある。例えば、抗体は、システインチオール基を1つだけ有しても、複数有してもよく、又は、リンカーが結合できる十分に反応性のあるチオール基を1つだけ有しても、複数有してもよい。薬物積載量が大きくなるほど、特定の抗体薬物複合体に、凝集、不溶性、毒性を引き起こす、又は細胞透過性の喪失を引き起こし得る。

【0106】

典型的には、複合化反応の間に、最大理論値より少ない個数の薬物部分を抗体と複合させる。抗体は、例えば、薬物リンカーと反応しないリシン残基を多数含有し得る。最も反応性の高いリシン基のみが、アミン反応性リンカー試薬と反応することができる。また、

50

最も反応性の高いシステインチオール基のみが、チオール反応性リンカー試薬と反応することができる。一般に、抗体は、薬物部分と連結することができる遊離反応性システインチオール基を、含んでいたとしても、多くは含まない。化合物の抗体にあるほとんどのシステインチオール残基は、ジスルフィド架橋として存在し、部分又は全還元条件下で、還元剤（ジチオトレイトール（DTT）又はTCEPなど）を用いて還元しなければならない。ADCの積載量（薬物／抗体比）は、複数の異なる様式で制御することができ、そのような様式として以下が挙げられる：（i）抗体に対して薬物リンカーのモル過剰量を制限する、（ii）複合化反応時間又は温度を制限する、及び（iii）システインチオール修飾の部分的又は制限的還元条件。

【0107】

特定の抗体は、還元できる鎖間ジスルフィド、すなわちシステイン架橋を有する。抗体は、DTT（ジチオトレイトール）などの還元剤で処理することにより、リンカー試薬との複合化に反応するようになることができる。こうして、各システイン架橋は、理論的には、2つの反応性チオール求核剤になる。リシンと2-イミノチオラン（トラウト試薬）の反応によりアミンをチオールに変換することで、抗体に更なる求核基を導入することができる。1つ、2つ、3つ、4つ、又はそれ以上のシステイン残基を操作する（例えば、1つ以上の非天然システインアミノ酸残基を含む変異抗体を調製する）ことにより、抗体（又はその断片）に反応性チオール基を導入することができる。米国特許第7521541号明細書は、反応性システインアミノ酸の導入による抗体操作を教示する。

【0108】

抗体の反応性部位にあり、鎖間又は分子間ジスルフィド架橋を形成しないシステインアミノ酸は、操作することができる（Junutula, et al., 2008b Nature Biotech., 26（8）：925-932；Dornan et al（2009）Blood 114（13）：2721-2729；米国特許第7521541号明細書；米国特許第7723485号明細書；国際公開第2009／052249号パンフレット）。操作されたシステインチオールは、チオール反応性求電子基（マレイミド又は α -ハロアミドなど）を有する本発明の薬物リンカーと反応して、システイン操作された抗体を有するADCを形成することができる。したがって、薬物単位の配置は、設計し、制御し、知ることができる。薬物積載量は、制御することができる。なぜなら、操作されたシステインチオール基は、典型的には、高収率で、薬物リンカー試薬と反応するからである。IgG抗体を操作して、重鎖又は軽鎖の1カ所で置換によりシステインアミノ酸を導入することにより、対称抗体に2つの新たなシステインを与える。2に近い薬物積載量が、複合化生成物ADCの近均一性ととも達成できる。

【0109】

抗体の2つ以上の求核若しくは求電子基が薬物リンカーと反応すると、得られる生成物は、抗体に結合した薬物単位の分布がある（例えば1、2、3など）ADC化合物の混合物になり得る。重合体逆相（PLRP）及び疎水的相互作用（HIC）などの液体クロマトグラフィー法は、薬物積載量の値で混合物から化合物を分離することができる。単一の薬物積載量値（p）を有するADCの調製物を単離することができるものの、そうした単一の薬物積載量値のADCであっても、依然として不均一混合物である可能性がある。なぜなら、複数の薬物単位は、リンカーを介して、抗体の異なる部位に結合する可能性があるからである。

【0110】

したがって、本発明の抗体薬物複合体組成物は、抗体薬物複合体の混合物を含み得、この混合物において、抗体は1つ以上の薬物部分を有し、薬物部分は、抗体に、様々なアミノ酸残基で結合している可能性がある。

【0111】

一実施形態では、細胞結合剤当たりの薬物の平均数は、1～20の範囲である。いくつかの実施形態では、範囲は、1～10、2～10、2～8、2～6、及び4～10から選択される。

10

20

30

40

50

【0112】

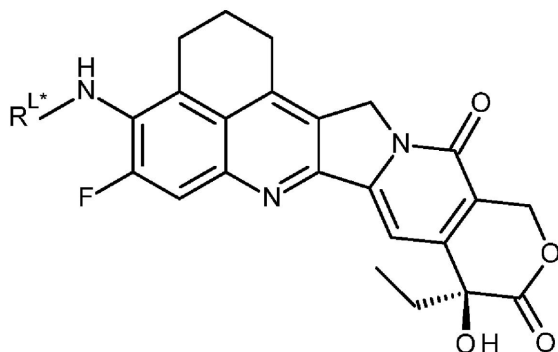
いくつかの実施形態では、細胞結合剤当たり1つの薬物が存在する。

【0113】

一般的な合成経路

式I [R^Lは、式I aのものである] の化合物は、式2：

【化20】

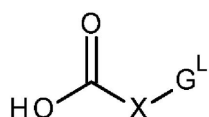


10

式2

[式中、R^{L*}は-QHである] の化合物から、式3：

【化21】



式3

20

の化合物、又はその活性化型を連結することによって合成され得る。

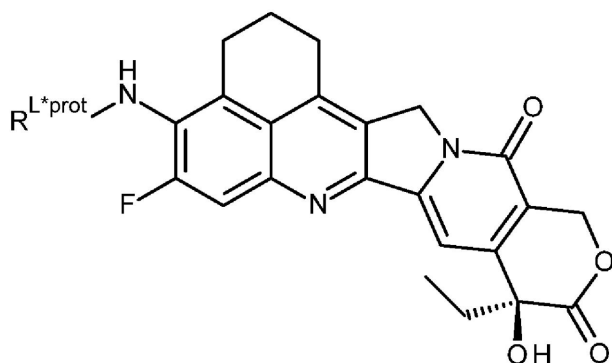
【0114】

このような反応は、アミドカップリング条件下で実施され得る。

【0115】

式2の化合物は、式4：

【化22】



式4

30

40

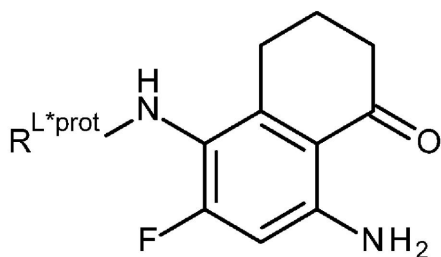
[式中、R^{L*prot}は、Q-Prot^N (式中、Prot^Nは、アミン保護基である) である] の化合物の脱保護により合成され得る。

【0116】

式4の化合物は、フリードランダー (Friedlander) 反応を使用して、式5：

50

【化 2 3】



式 5

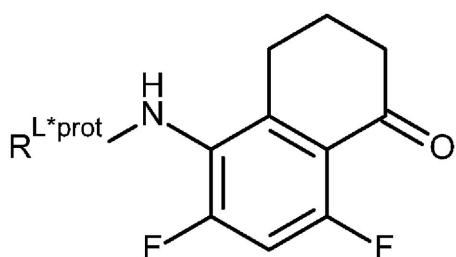
10

の化合物と、化合物 A 5 とのカップリングにより合成され得る。

【0 1 1 7】

式 5 の化合物は、式 6 :

【化 2 4】



式 6

20

の化合物から、例えば、 NH_4OH で処理することによるフルオロ基のアミノ基への変換によって合成され得る。

【0 1 1 8】

式 6 の化合物は、化合物 A 3 とのカップリング： $\text{R}^{\text{L}*}\text{prot}-\text{OH}$ により合成され得る。

【0 1 1 9】

式 I の化合物 [式中、 R^{L} は、式 I a 又は I b のものである] は、化合物 1 から、化合物 $\text{R}^{\text{L}}-\text{OH}$ 又はその活性化形態をカップリングすることにより合成され得る。

30

【0 1 2 0】

アミン保護基

アミン保護基は、当業者には周知である。Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, 2007 (ISBN 978-0-471-69754-1), pages 696-871 で好適な保護基の開示に特に言及している。

【0 1 2 1】

更なる優先事項

40

以下の優先事項は、上述の本発明の全ての態様に適用されてもよく、又は、単一の態様に関していてもよい。優先事項は、任意の組み合わせと一緒に組み合わせられてもよい。

【0 1 2 2】

Q^{x}

一実施形態では、Q はアミノ酸残基である。アミノ酸は、天然アミノ酸又は非天然アミノ酸であってもよい。

【0 1 2 3】

一実施形態では、Q は：Phe、Lys、Val、Ala、Cit、Leu、Ile、Arg、及び Trp から選択され、ここで、Cit はシトルリンである。

【0 1 2 4】

50

一実施形態では、Qはジペプチド残基を含む。ジペプチド中のアミノ酸は、天然アミノ酸と非天然アミノ酸の任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、ジペプチドは天然アミノ酸を含む。リンカーが、カテプシンの不安定なリンカーである場合、ジペプチドは、カテプシン媒介開裂の作用部位である。その場合、ジペプチドはカテプシンの認識部位である。

【0125】

一実施形態では、Qは：

NH-Phe-Lys-C=O、
 NH-Val-Ala-C=O、
 NH-Val-Lys-C=O、
 NH-Ala-Lys-C=O、
 NH-Val-Cit-C=O、
 NH-Phe-Cit-C=O、
 NH-Leu-Cit-C=O、
 NH-Ile-Cit-C=O、
 NH-Phe-Arg-C=O、
 NH-Trp-Cit-C=O、及び
 NH-Gly-Val-C=Oから選択され；
 式中、Citは、シトルリンである。

10

【0126】

好ましくは、Qは：

NH-Phe-Lys-C=O、
 NH-Val-Ala-C=O、
 NH-Val-Lys-C=O、
 NH-Ala-Lys-C=O、及び
 NH-Val-Cit-C=Oから選択される。

20

【0127】

最も好ましくは、Qは、NH-Phe-Lys-C=O、NH-Val-Cit-C=O、又はNH-Val-Ala-C=Oから選択される。

30

【0128】

目的の他のジペプチドの組み合わせとしては：

NH-Gly-Gly-C=O、
 NH-Gly-Val-C=O、
 NH-Pro-Pro-C=O、及び
 NH-Val-Glu-C=Oが挙げられる。

【0129】

参照により本明細書に組み込まれる、Dubowchik et al., Biocognjugate Chemistry, 2002, 13, 855-869に記載されるものを含めた他のジペプチドの組み合わせを使用してもよい。

【0130】

いくつかの実施形態では、Qはトリペプチド残基である。トリペプチド中のアミノ酸は、天然アミノ酸と非天然アミノ酸の任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、トリペプチドは天然アミノ酸を含む。リンカーが、カテプシンの不安定なリンカーである場合、トリペプチドは、カテプシン媒介開裂の作用部位である。その場合、トリペプチドはカテプシンの認識部位である。特に興味深いトリペプチドリンカーは：

NH-Glu-Val-Ala-C=O
 NH-Glu-Val-Cit-C=O
 NH-αGlu-Val-Ala-C=O
 NH-αGlu-Val-Cit-C=Oである。

40

【0131】

50

いくつかの実施形態では、Qはテトラペプチド残基である。テトラペプチド中のアミノ酸は、天然アミノ酸と非天然アミノ酸の任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、テトラペプチドは天然アミノ酸を含む。リンカーが、カテプシンの不安定なリンカーである場合、テトラペプチドは、カテプシン媒介開裂の作用部位である。その場合、テトラペプチドはカテプシンの認識部位である。特に興味深いテトラペプチドリンカーは：

$\text{NH}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{Phe}-\text{Gly}-\text{C}=\text{O}$ ；及び
 $\text{NH}-\text{Gly}-\text{Phe}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{C}=\text{O}$ である。

いくつかの実施形態において、テトラペプチドは：

$\text{NH}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{Phe}-\text{Gly}-\text{C}=\text{O}$ である。

10

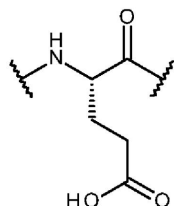
【0132】

ペプチド残基の上記表現において、 $\text{NH}-$ は、残基のN-末端を表し、 $-\text{C}=\text{O}$ は、残基のC-末端を表す。C-末端は、 A^* のNHに結合する。

【0133】

Gluは、グルタミン酸残基、すなわち：

【化25】



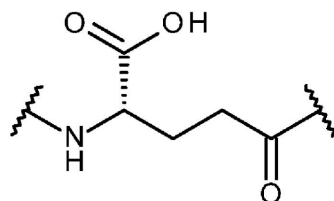
20

を表す。

【0134】

αGlu は、 α 鎖を介して結合した場合のグルタミン酸残基、すなわち：

【化26】



30

を表す。

【0135】

一実施形態では、適切な場合、アミノ酸側鎖が化学的に保護されている。側鎖保護基は、上述のとおりのものであってもよい。保護されたアミノ酸配列は、酵素によって開裂可能である。例えば、Boc側鎖保護Lys残基を含むジペプチド配列は、カテプシンによって開裂可能である。

40

【0136】

アミノ酸の側鎖のための保護基は、当該技術分野において周知であり、Novabiochem Catalogに記載されており、上記のとおりである。

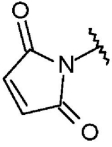
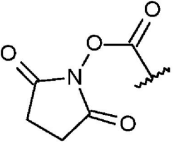
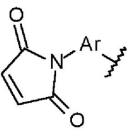
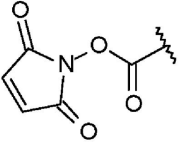
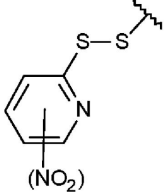
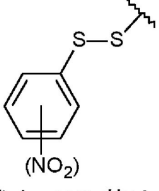
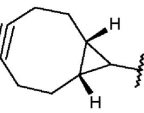
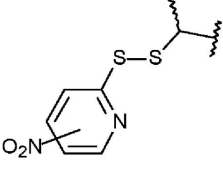
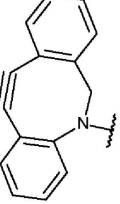
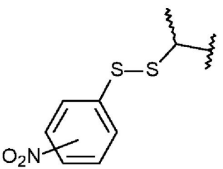
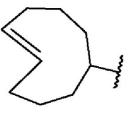
【0137】

G^{L}

G^{L} は、

50

【化 2 7】

(G ^{L1-1})		(G ^{L6})	
(G ^{L1-2})		(G ^{L7})	
(G ^{L2})		(G ^{L8})	
(G ^{L3-1})	 式中、NO ₂ 基は、任意選択である	(G ^{L9})	
(G ^{L3-2})	 式中、NO ₂ 基は、任意選択である	(G ^{L10})	
(G ^{L3-3})	 式中、NO ₂ 基は、任意選択である	(G ^{L11})	
(G ^{L3-4})	 式中、NO ₂ 基は、任意選択である	(G ^{L12})	

10

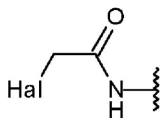
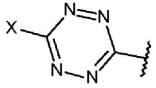
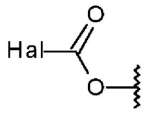
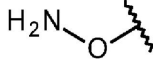
20

30

40

50

【化 2 8】

(G ^{L4})	 式中、Hal = I、Br、Clである	(G ^{L13})	
(G ^{L5})		(G ^{L14})	

10

〔式中、Arは、C₅～6アリーレン基、例えばフェニレンを表し、Xは、C₁～4アルキルを表す〕から選択され得る。

【0138】

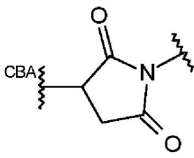
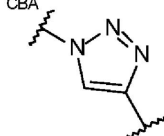
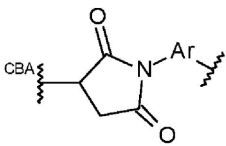
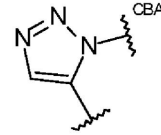
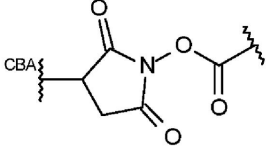
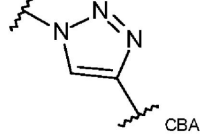
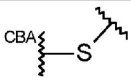
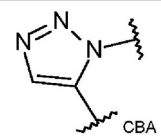
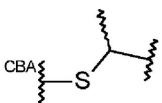
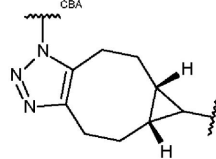
いくつかの実施形態では、G^Lは、G^{L1-1}及びG^{L1-2}から選択される。これらの実施形態のいくつかでは、G^Lは、G^{L1-1}である。

【0139】

G^{L L}G^{L L}は：

20

【化 2 9】

(G ^{LL1-1})		(G ^{LL8-1})	
(G ^{LL1-2})		(G ^{LL8-2})	
(G ^{LL2})		(G ^{LL9-1})	
(G ^{LL3-1})		(G ^{LL9-2})	
(G ^{LL3-2})		(G ^{LL10})	

30

40

50

【化 3 0】

(G ^{LL} -4)		(G ^{LL} 11)	
(G ^{LL} 5)		(G ^{LL} 12)	
(G ^{LL} 6)		(G ^{LL} 13)	
(G ^{LL} 7)		(G ^{LL} 14)	

10

20

〔式中、Arは、C₅～6アリーレン基、例えばフェニレンを表し、Xは、C₁～4アルキルを表す〕から選択され得る。

【0140】

いくつかの実施形態では、G^{LL}は、G^{LL}1-1及びG^{LL}1-2から選択される。これらの実施形態のいくつかでは、G^{LL}は、G^{LL}1-1である。

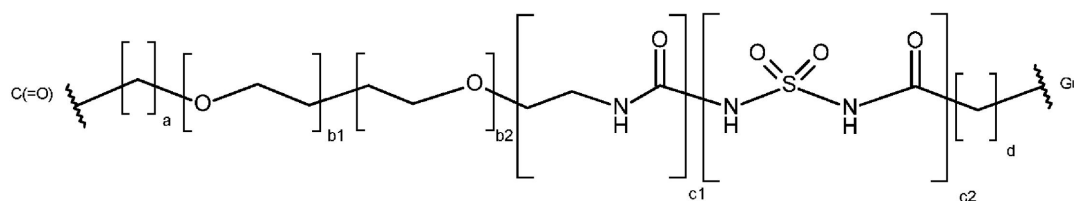
【0141】

X

30

Xは：

【化 3 1】



〔式中、a = 0～5、b₁ = 0～16、b₂ = 0～16、c₁ = 0又は1、c₂ = 0又は1、d = 0～5であり、少なくともb₁又はb₂ = 0及び少なくともc₁又はc₂ = 0である〕である。

40

【0142】

aは、0、1、2、3、4、又は5であってもよい。いくつかの実施形態では、aは0～3である。これらの実施形態のいくつかでは、aは0又は1である。更なる実施形態では、aは0である。

【0143】

b₁は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、又は16であってもよい。いくつかの実施形態では、b₁は0～12である。これらの実施形態のいくつかでは、b₁は0～8であり、0、2、3、4、5、又は8であっ

50

てもよい。

【0144】

b 2 は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、又は16であってもよい。いくつかの実施形態では、b 2 は0～12である。これらの実施形態のいくつかでは、b 2 は0～8であり、0、2、3、4、5、又は8であってもよい。b 1 と b 2 の一方だけが0でない場合がある。

【0145】

c 1 は0又は1であってもよい。

c 2 は0又は1であってもよい。

c 1 と c 2 の一方だけが0でない場合がある。

10

【0146】

d は、0、1、2、3、4、又は5であってもよい。いくつかの実施形態では、d は0～3である。これらの実施形態のいくつかでは、d は1又は2である。更なる実施形態では、d は2である。更なる実施形態では、d は5である。

【0147】

X のいくつかの実施形態では、a は0であり、b 1 は0であり、c 1 は1であり、c 2 は0であり、d は2であり、b 2 は0～8であってもよい。これらの実施形態のいくつかでは、b 2 は、0、2、3、4、5、又は8である。

【0148】

X のいくつかの実施形態では、a は1であり、b 2 は0であり、c 1 は0であり、c 2 は0であり、d は0であり、b 1 は0～8であってもよい。これらの実施形態のいくつかでは、b 1 は、0、2、3、4、5、又は8である。

20

【0149】

X のいくつかの実施形態では、a は0であり、b 1 は0であり、c 1 は0であり、c 2 は0であり、d は1であり、b 2 は0～8であってもよい。これらの実施形態のいくつかでは、b 2 は、0、2、3、4、5、又は8である。

【0150】

X のいくつかの実施形態では、b 1 は0であり、b 2 は0であり、c 1 は0であり、c 2 は0であり、a 及び d のうちの一方は0である。a 及び d のうちの他方は1～5である。これらの実施形態のいくつかでは、a 及び d のうちの他方は1である。これらの実施形態のその他では、a 及び d のうちの他方は5である。

30

【0151】

X のいくつかの実施形態では、a は1であり、b 2 は0であり、c 1 は0であり、c 2 は1であり、d は2であり、b 1 は0～8であってもよい。これらの実施形態のいくつかでは、b 2 は、0、2、3、4、5、又は8である。

【0152】

いくつかの実施形態では、 R^L は式 I b のものである。

いくつかの実施形態では、 R^{L^L} は式 I b ' である。

【0153】

R^{L^1} 及び R^{L^2} は、H 及びメチルから独立して選択されるか、又はこれらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロプロピレン又はシクロブチレン基を形成する。

40

【0154】

いくつかの実施形態では、 R^{L^1} 及び R^{L^2} はどちらも H である。

【0155】

いくつかの実施形態では、 R^{L^1} は H であり、 R^{L^2} はメチルである。

【0156】

いくつかの実施形態では、 R^{L^1} 及び R^{L^2} はどちらもメチルである。

【0157】

いくつかの実施形態では、 R^{L^1} 及び R^{L^2} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピレン基を形成する。

50

【 0 1 5 8 】

いくつかの実施形態では、 R^{L1} 及び R^{L2} は、これらが結合している炭素原子と一緒に、シクロブチレン基を形成する。

【 0 1 5 9 】

基 I b において、いくつかの実施形態では、 e は、0 である。他の実施形態では、 e は、1 であり、ニトロ基は、環の任意の利用可能な位置にあってもよい。これらの実施形態のいくつかにおいて、オルト位にある。これらの実施形態の他のものにおいて、パラ位にある。

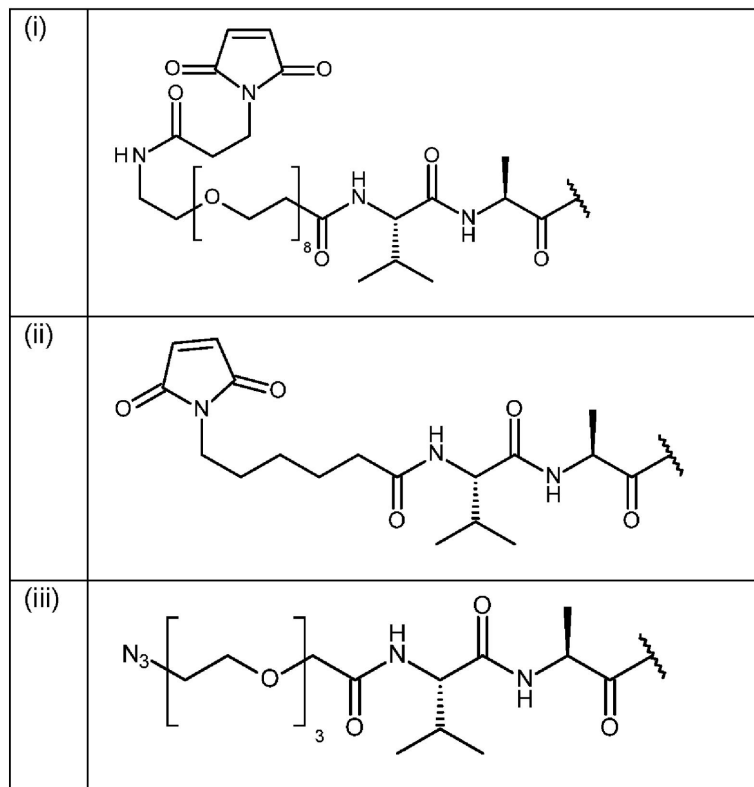
【 0 1 6 0 】

本発明の第 5 の態様のいくつかの実施形態では、エナンチオマーに富む形態は、60 : 40、70 : 30、80 : 20、又は 90 : 10 より高いエナンチオマー比を有する。更なる実施形態では、エナンチオマー比は、95 : 5、97 : 3、又は 99 : 1 より高い。

【 0 1 6 1 】

いくつかの実施形態では、 R^L は：

【化 3 2】



10

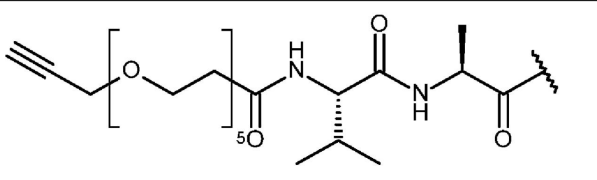
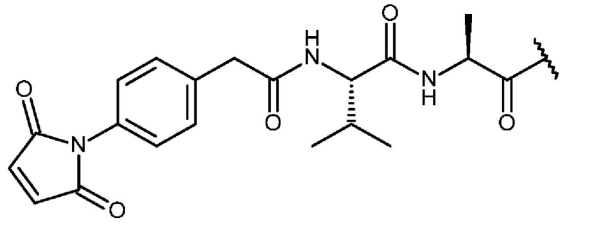
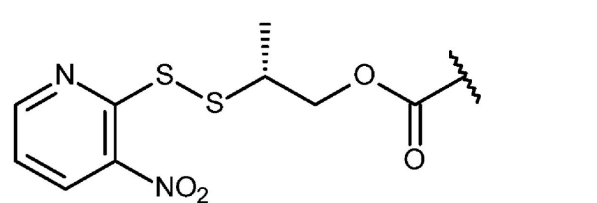
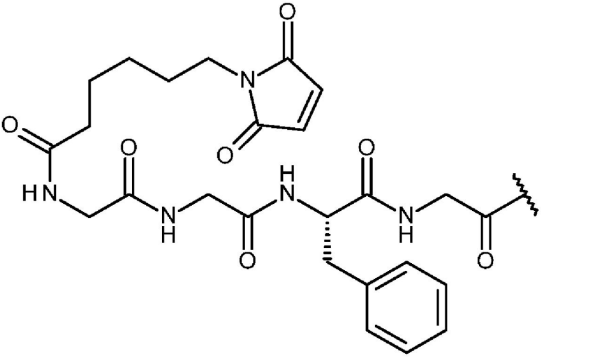
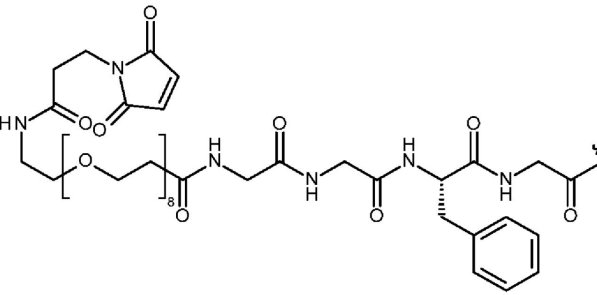
20

30

40

50

【化 3 3】

(iv)	
(v)	
(vi)	
(vii)	
(viii)	

10

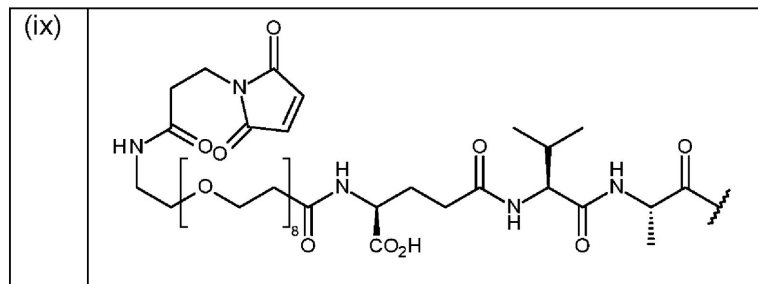
20

30

40

50

【化 3 4】



10

から選択される。

【0162】

いくつかの実施形態では、 R^{LL} は、上記の R^L 基から誘導される基である。

【実施例】

【0163】

シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーは、Qingdao Hailangシリカゲルを使用して、又はBiotage（登録商標）Isolera（商標）を使用して実施し、画分は、純度について、薄層クロマトグラフィー（TLC）を使用して確認した。TLCは、Huanghai HSF254シリカゲル又はガラスプレート上に蛍光指示薬が付いているMerck Kieselgel 60 F254シリカゲルを使用して実施した。TLCの視覚化は、UV光で行った。抽出及びクロマトグラフィーの溶媒及び全ての純度の高い化合物は、他に特に記載がない限り、SINOPHARM（中国）、VWR（米国）又はSigma-Aldrich（米国）から購入し、更に精製することなく使用した。6，8-ジフルオロ-3，4-ジヒドロナフタレン-1（2H）-オンは、Bide Pharmatech Ltd. から入手した。

20

【0164】

逆相精製は、Waters 2767、Waters 2545、Waters 515 HPLCポンプ、WATERS SFO、WATERS 2424、Mass Lynxプログラムを備えるAcquity QDaから構成されるWaters分取HPLCシステム上で実施した。

30

【0165】

LC/MS分析条件は、以下のとおりであった：ポジティブモードエレクトロスプレー質量分析は、Waters Acquity H-class SQD2を使用して実施した。使用した移動相は、溶媒A（0.1%ギ酸を含む水）及び溶媒B（0.1%ギ酸を含むアセトニトリル）であった。5分間の実行についての勾配：初期組成の5%Bを1分間かけて保持し、次いで5%Bから95%Bに3分間の期間をかけて増加させた。組成を95%Bで30秒間保持し、次いで5%Bへと30秒で戻し、そこで84秒間保持した。勾配実行の合計継続時間は5.0分であった。流速は0.8mL/分であった。カラム：Agilent ZORBAX Extend 80A 1.8μm、45℃で2.1×50mm。

40

【0166】

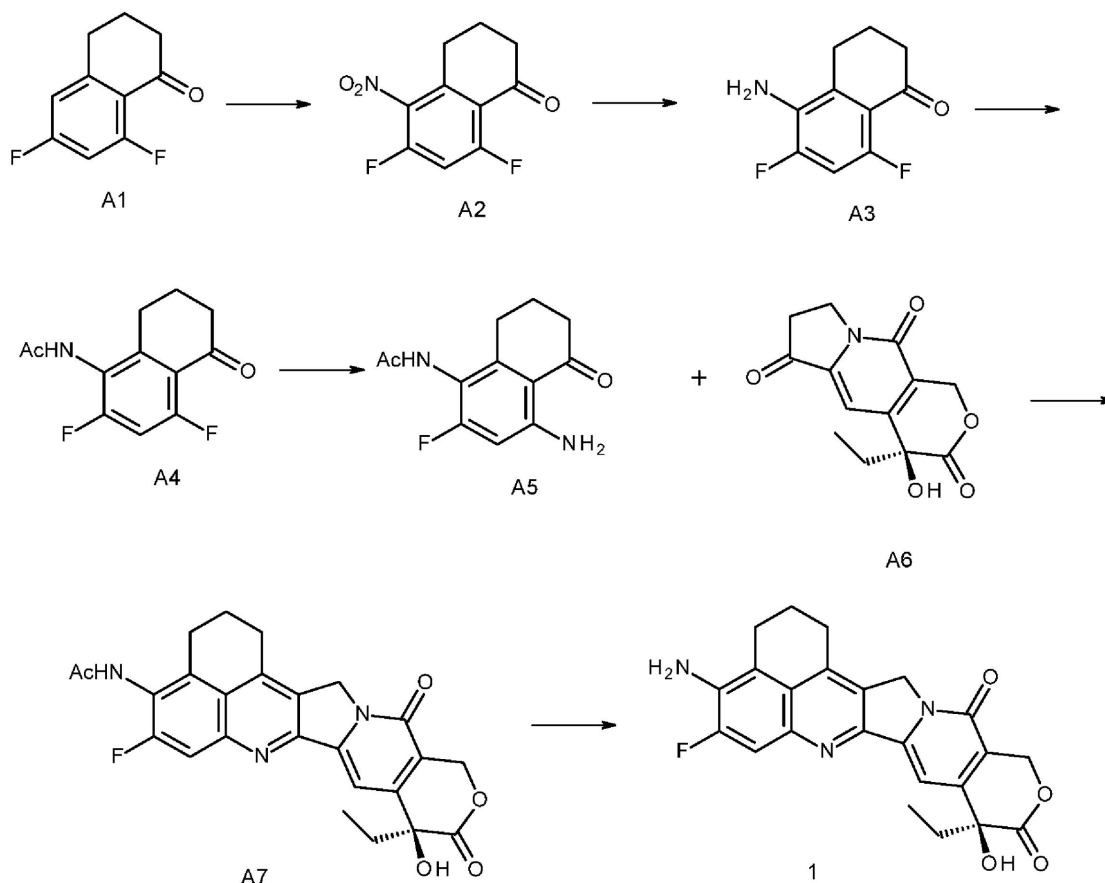
3分間の実行についての条件：流速は0.3mL/分であった。検出は210nmであった。カラム：Waters Acquity UPLC（登録商標）BEH Shield C18 Vanguardプレカラム、130A、1.7μm、2.1mm×5mmを装備した35℃のWaters Acquity UPLC（登録商標）BEH Shield C18 1.7μm 2.1×50mm。

【0167】

実施例 1

50

【化 3 5】



10

20

30

40

50

a) 6, 8-ジフルオロ-5-ニトロ-1-テトラロン A 2

6, 8-ジフルオロ-1-テトラロン A 1 (15 g、82.3 mmol) の細粉に、0℃で濃 H_2SO_4 (90 mL) を滴加した。生じた混合物に 0℃で KNO_3 (8.2 g、90.1 mmol) を少しずつ加えた。この反応混合物を 0℃で 2 時間攪拌した。反応を氷水 (200 mL) によりクエンチし、次いで EtOAc (400 mL $\times$ 3) により抽出した。合わせた有機層を NaHCO_3 (400 mL) 水溶液及びブライン (400 mL) で洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ EtOAc = 100 : 1) により精製して、化合物 A 2 (8.1 g、43% 収率) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 6.98 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.01–2.98 (m, 2H), 2.72–2.68 (m, 2H), 2.21–2.05 (m, 2H).

【0168】

b) 5-アミノ-6, 8-ジフルオロ-1-テトラロン A 3

$\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (8 : 1、270 mL) 中に溶解させた化合物 A 2 (9.1 g、39.6 mmol) の混合物に NH_4Cl (6.4 g、0.12 mol) 及び細粉 Fe (17.6 g、0.32 mol) を添加した。反応混合物を 80℃で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を水 (50 mL) で希釈し、次いで EtOAc (200 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ EtOAc = 8 : 1) により精製して、化合物 A 3 (7.3 g、94% 収率) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ ppm 7.04 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 5.05 (br s, 2H), 2.71–2.2.68 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.03–1.98 (m, 2H).

【0169】

c) 5-アセチルアミノ-6, 8-ジフルオロ-1-テトラロン A 4

DCM (100 mL) 中に溶解させた化合物 A 3 (7.3 g、37 mmol) 及び Et₃N (4.5 g、44.4 mmol) の溶液に室温で Ac₂O (4.5 g、44.4 mmol) を滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=300:1) により精製して、化合物 A 4 (5.3 g、60% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6.84 (t, J=10 Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 2.89–2.86 (m, 2H), 2.66–2.63 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.10–2.06 (m, 2H)。

【0170】

10

d) 5-アセチルアミノ-6-フルオロ-8-アミノ-1-テトラロン A 5

DMSO (50 mL) 中に溶解させた化合物 A 4 (5.2 g、21.7 mmol) の溶液に室温で 25% の NH₄OH 水溶液 (80 mL) を添加した。反応混合物を 130℃ で 16 時間攪拌した。混合物を室温へ冷却し、次いで EtOAc (200 mL × 5) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=100:1) により精製して、茶色がかった固体として化合物 A 5 (1.5 g、30% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.16 (s, 1H), 6.42 (d, J=12.4 Hz, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.55–2.48 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.88–1.85 (m, 2H)。

20

【0171】

e) (S)-N-(9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-10, 13-ジオキソ-2, 3, 9, 10, 13, 15-ヘキサヒドロ-1H, 12H-ベンゾ [デ] ピラノ [3', 4': 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-4-イル) アセトアミド A 7

化合物 A 5 (150 mg、0.635 mmol)、168 mg (0.638 mmol) の (4S)-4-エチル-4-ヒドロキシ-7, 8-ジヒドロ-1H-ピラノ [3, 4-f] インドリジン-3, 6, 10-トリオン A 6 及び 168 mg (0.668 mmol) のピリジニウム p-トルエンスルホネートムを 30 mL の無水トルエン中で混合した。ディーン・スタークトラップを装備して、反応物を 130℃ で 4 時間、加熱した。コンデンサー内に水層が存在した。溶媒を蒸発させ、残留物を 14 mL のアセトン中に沈殿させて遠心して、茶色固体として 180 mg の所望の生成物を得た。フラスコ壁上の残留物をアセトンで洗浄して除去して収集すると、茶色固体として 60 mg の所望の生成物を得た。粗生成物 A 7 の合わせた収率は 82% であった。LCMS (0.1% のギ酸/アセトニトリル) ESI [M+H] = 464; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 所望の生成物についてのシグナル、δ ppm 9.77 (s, 1H), 7.72 (d, J=11.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.09 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.91 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 0.81 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

30

40

【0172】

f) (S)-4-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-1, 2, 3, 9, 12, 15-ヘキサヒドロ-10H, 13H-ベンゾ [デ] ピラノ [3', 4': 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13-ジオン 1

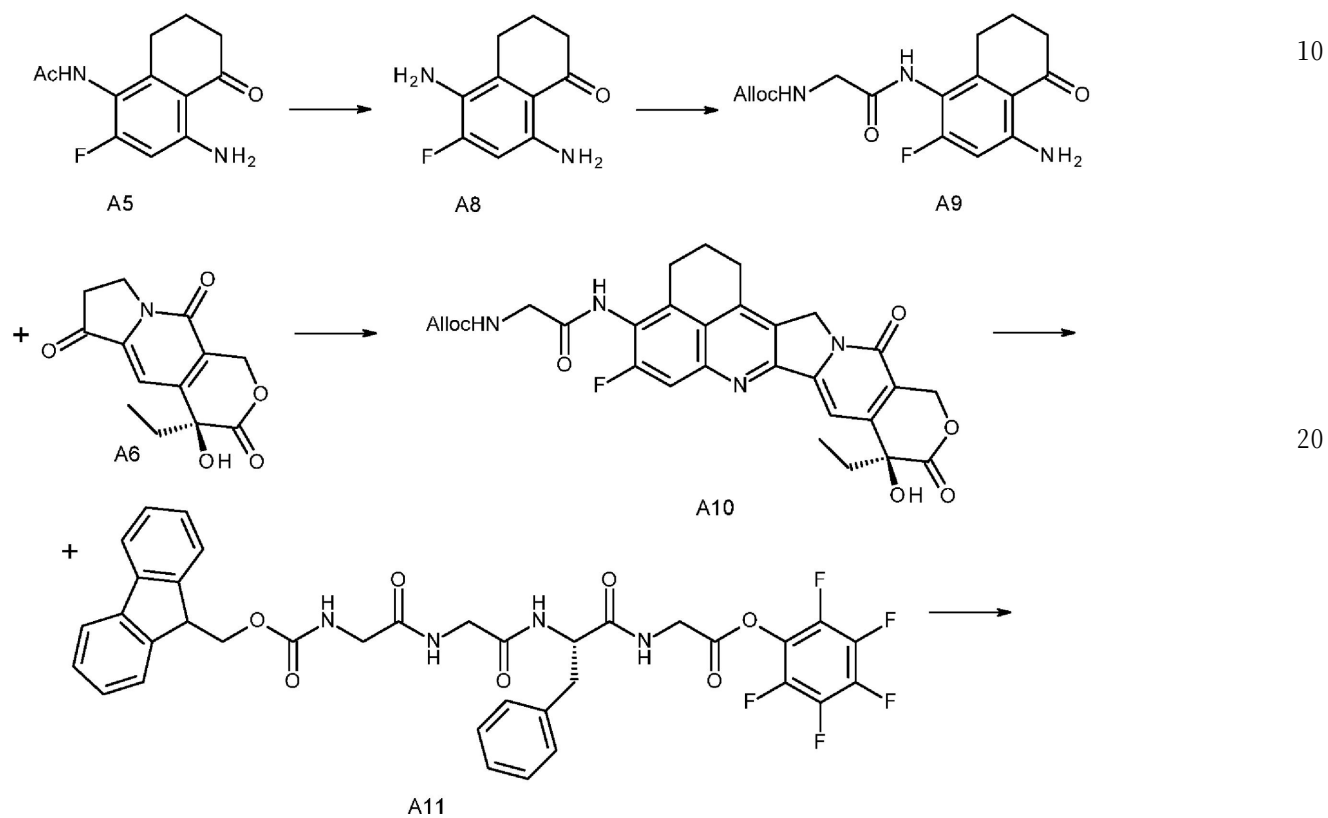
60 mg の粗化合物 A 7 を 0.5 mL の HCl (37%) 中に溶解させ、反応物を 1 時間、100℃ でマイクロ波反応器内のシールド管内で実施した。溶媒を蒸発させ、残留物を 1 mL の NMP 中に溶解させ、溶媒としての 0.1% の TFA 水溶液及び B 溶媒としてのアセトニトリルに溶解させた 0.1% の TFA を含む分取 HPLC により精製した。所望の生成物を含有する画分を収集して冷凍した。凍結乾燥後、反応により 28 mg (42%) の所望の生成物をオレンジ色固体として得た。LCMS (0.1% のギ酸/アセトニ

50

トリル) ESI $[M+H] = 422$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7.56 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.99 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.95 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.40–1.00 (m, 3H), 0.81 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).
【0173】

実施例 2

【化 3 6】

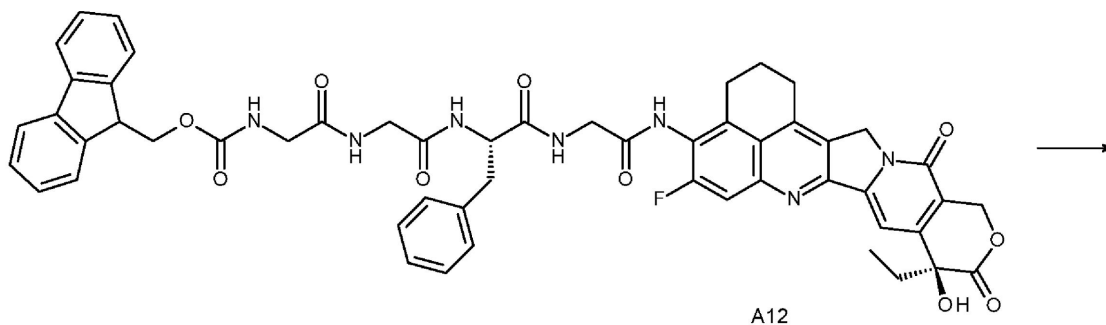


40

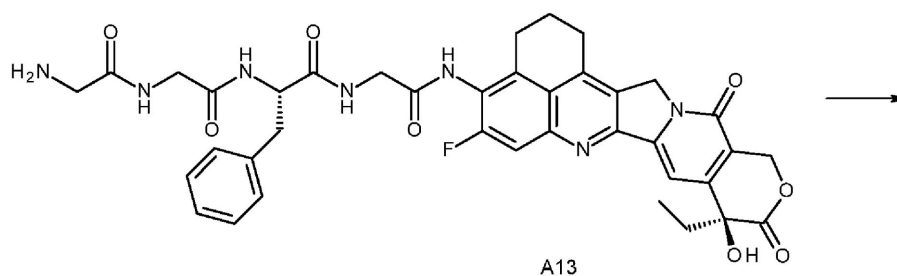
50

50

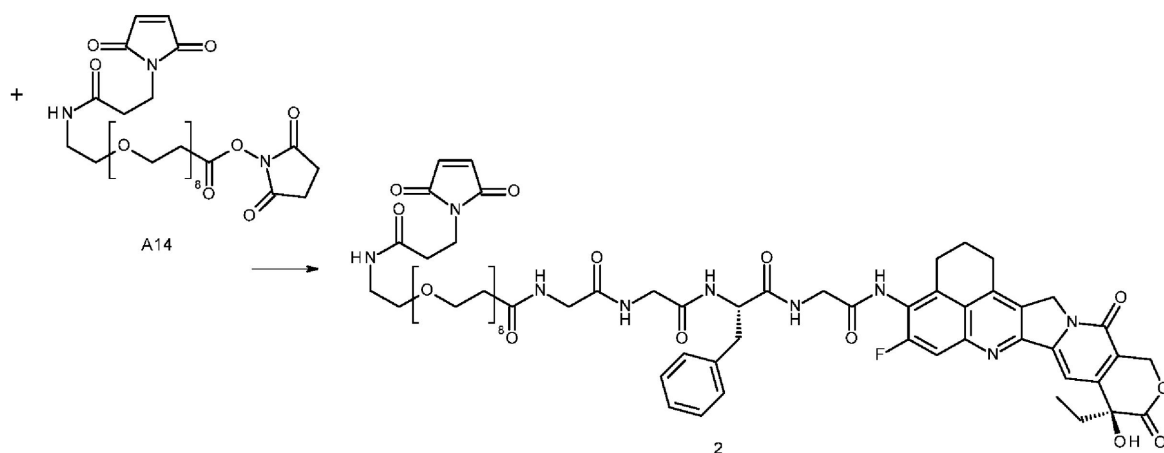
【化 3 7】



10



20



30

a) 5, 8-ジアミノ-6-フルオロ-1-テトラロン A 8

6 N の HCl (50 mL) 中に溶解させた 5-アセチルアミノ-6-フルオロ-8-アミノ-1-テトラロン A 5 (1.0 g、4.2 mmol) の溶液を 4 時間還流させた。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (60 mL) にゆっくりと添加した。得られた混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して黄色固体として化合物 A 8 (0.7 g、90% 収率) を得た。

【0174】

40

(マイクロ波法) 240 mg の 5-アセチルアミノ-6-フルオロ-8-アミノ-1-テトラロン A 5 (1.06 mmol) を 3 mL の HCl (37%) 中に溶解させ、マイクロ波反応器内で 1 時間、100℃ で反応させた。混合物は、減圧下で濃縮した。残留物は、飽和 NaHCO₃ (10 mL) 水溶液にゆっくりと添加した。得られた混合物を EtOAc (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物 A 8 (180 mg、87% 収率) を得た。

【0175】

b) 5-アログリシン-8-アミノ-6-フルオロ-1-テトラロン A 9

THF (50 mL) 中に溶解させた化合物 A 8 (0.7 g、3.8 mmol) 及び A 1

50

Loc-Gly-OH (0.7 g、4.2 mmol) の溶液に Et₃N (0.4 g、4.2 mmol)、HOBt (0.6 g、4.2 mmol) 及び EDCI (0.9 g、4.6 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄した。有機相を無水 MgSO₄ の上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=200:1) により精製して、オフホワイトの固体として化合物 A9 (0.52 g、41% 収率) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.15 (s, 1H), 7.53 (t, J=6.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J=12.4 Hz, 1H), 5.92-5.88 (m, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 5.20-5.17 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 2H), 3.78 (d, J=6.0 Hz, 1H), 2.65 (t, J=6.0 Hz, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H).

10

【0176】

c) アリル (S) - (2 - ((9 - エチル - 5 - フルオロ - 9 - ヒドロキシ - 10, 13 - ジオキソ - 2, 3, 9, 10, 13, 15 - ヘキサヒドロ - 1H, 12H - ベンゾ [デ] ピラノ [3', 4': 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) カルバメート A10

250 mg (0.746 mmol) の化合物 A9、200 mg (0.760 mmol) の (4S) - 4 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - ピラノ [3, 4-f] インドリジン - 3, 6, 10 - トリオン A6 及び 200 mg (0.796 mmol) のピリジニウム p-トルエンスルホネートを 30 mL の無水トルエン中に溶解させた。ディーン・スタークトラップを装備して、反応物を 130 °C で 4 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物をアセトン内に沈降させて、遠心分離後に真空下で乾燥させると、茶色固体として 250 mg の所望の生成物を得た。フラスコ壁上の残留物をアセトンで洗浄して収集すると、茶色固体として 110 mg の化合物 A10 を得た。粗生成物の収率は 87% であった。LCMS (0.1% のギ酸 / アセトニトリル) ESI [M+H] = 563; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 所望の生成物についてのシグナル、9.88 (s, 1H), 7.83 (d, J=11 Hz, 1H), 7.63 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.99-5.88 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.32 (dd, J=6.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.20 (dd, J=Hz, 1H), 4.53 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.93 (d, J=6 Hz, 2H), 3.18 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.97 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 0.88 (t, J=7.4 Hz, 3H).

20

30

【0177】

d) (9H - フルオレン - 9 - イル) メチル (2 - ((2 - (((S) - 1 - ((2 - (((S) - 9 - エチル - 5 - フルオロ - 9 - ヒドロキシ - 10, 13 - ジオキソ - 2, 3, 9, 10, 13, 15 - ヘキサヒドロ - 1H, 12H - ベンゾ [デ] ピラノ [3', 4': 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) アミノ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) カルバメート A12

40

A11 は、以下のとおりに合成した:

Fmoc-GGF (500 mg、0.997 mmol、標準溶液ペプチド合成法によって合成) 及び 276 mg (1.50 mmol) のペンタフルオロフェノールを 20 mL の NMP 中に溶解させた。この懸濁液に、0.33 mL の EDC (1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド) (1.8 mmol) を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。反応の進行は、LCMS を用いてモニタリングした。

【0178】

50 mg (0.089 mmol) の化合物 A10、103 mg (0.0887 mmol)

50

）のPd(PPh₃)₄及び145 μL(0.899 mmol)のトリエチルシランを2 mLのNMP中に溶解させた。この混合液に、4 mL(0.2 mmol)の活性化酸溶液A11を添加した。反応の進行は、LC-MSによってモニタリングした。反応混合物をエーテル(15 mLの2バイアル)中に沈殿させて遠心して、化合物A12を得た。固体を風乾させ、更に精製することなく使用した。

【0179】

e) (S)-2-(2-(2-アミノアセトアミド)アセトアミド)-N-(2-((S)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1H,12H-ベンゾ[デ]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-3-フェニルプロパンアミドA13

10

粗化合物A12を2 mLのNMP中に溶解させ、2 mLの20%の4-メチルピペリジン(3.0 mmol)を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、進行は、LC-MSによってモニタリングした。反応が完了した後、反応混合物は、A溶媒としての0.1%のTFA水溶液及びB溶媒としてのアセトニトリルに溶解させた0.1%のTFAを含む分取HPLCにより精製した。所望の生成物を含有する画分を収集し、冷凍/凍結乾燥して23 mg(35%)の化合物A13を黄色固体として得た。

LCMS(0.1%のギ酸/アセトニトリル)ESI[M+H]⁺=741; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.74(s, 1H), 8.51(t, J=5.5 Hz, 1H), 8.43(t, J=5.5 Hz, 1H), 8.30(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.91(br, s, 2H+H⁺), 7.76(d, J=11 Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 7.21-7.15(m, 4H), 7.14-7.07(m, 1H), 5.37(s, 2H), 5.21(s, 2H), 4.55(m, 1H), 3.98(m, 2H), 3.82(dd, J=16.8, 5.6 Hz, 1H), 3.64(dd, J=16.8, 5.6 Hz, 1H), 3.48(m, 2H), 3.11(t, J=5.6 Hz, 2H), 3.05(dd, J=13.9, 4.4 Hz, 1H), 2.91(t, J=5.3 Hz, 2H), 2.73(dd, J=13.8, 9.9 Hz, 1H), 1.96(m, 2H), 1.80(m, J=7.4 Hz, 2H), 0.81(t, J=7.4 Hz, 3H)。

20

【0180】

f) 1-(3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパンアミノ)-N-(2-((2-((S)-1-((2-((S)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1H,12H-ベンゾ[デ]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサヘプタコサン-27-アミド2

30

15 mg(0.020 mmol)の化合物A13及び15 mg(0.022 mmol)のMal-PEG8-NHSエステルA14を1 mLのNMP中に溶解させ、14 μL(0.10 mmol)のTEAをこの溶液に添加した。反応物を室温で攪拌した。反応の進行は、LC-MSを用いてモニタリングした。アミンの完全な消費が完了した後、反応混合物は、A溶媒としての0.1%のTFA水溶液及びB溶媒としてのアセトニトリルに溶解させた0.1%のTFAを含む分取HPLCにより精製した。所望の生成物を含有する画分を収集/冷凍/凍結乾燥して、14 mg(53%)の所望の化合物を黄色固体として得た。

40

LCMS(0.1%のギ酸/アセトニトリル)ESI[M+H]⁺=1315; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.64(s, 1H), 8.43(t, J=5.6 Hz, 1H), 8.12-8.06(m, 2H), 7.94(t, J=4.6 Hz, 2H), 7.76(d, J=11 Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 7.

50

2.1-7.15 (m, 4H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.93 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.51-4.46 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.72 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.60 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.44-3.41 (m、PEG及びH₂Oシグナルが重複した), 3.29 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.14-3.00 (m, 5H), 2.91 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.31 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.26 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 0.81 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0181】

実施例3についての一般的情報

フラッシュクロマトグラフィーを、Biotage（登録商標）Isolera（商標）を使用して実施し、画分は、純度について、薄層クロマトグラフィー（TLC）を使用して確認した。TLCは、Merck Kieselgel 60 F254シリカゲル（アルミニウムプレート上に蛍光指示薬が付いている）を使用して実施した。TLCの視覚化は、UV光で行った。抽出及びクロマトグラフィーの溶媒は、VWR, U.K. から購入し、更に精製することなく使用した。他に特に記載がない限り、全ての純度の高い化合物は、Sigma-Aldrichから購入した。PEG化試薬は、Stratech UKを通してQuanta biodesign USから入手した。

【0182】

LC/MS分析条件は、以下のとおりであった：ポジティブモードエレクトロスプレー質量分析は、Waters Acquity H-class SQD2を使用して実施した。

【0183】

使用した移動相は、溶媒A（0.1%ギ酸を含む水）及び溶媒B（0.1%ギ酸を含むアセトニトリル）であった。3分間の実行についての勾配：初期組成の5%Bを25秒間かけて保持し、次いで5%Bから100%Bに1分35秒の期間をかけて増加させた。組成を100%Bで50秒間保持し、次いで5%Bへと5秒で戻し、そこで5秒間保持した。勾配実行の合計継続時間は3.0分であった。流速は0.8mL/分であった。検出は、254nmであった。カラム：Waters Acquity UPLC（登録商標）BEH Shield RP18 VanGuardプレカラム、130Å、1.7µm、2.1mm×5mmを装備した50℃のWaters Acquity UPLC（登録商標）BEH Shield RP18 1.7µm 2.1×50mm。

【0184】

実施例3

10

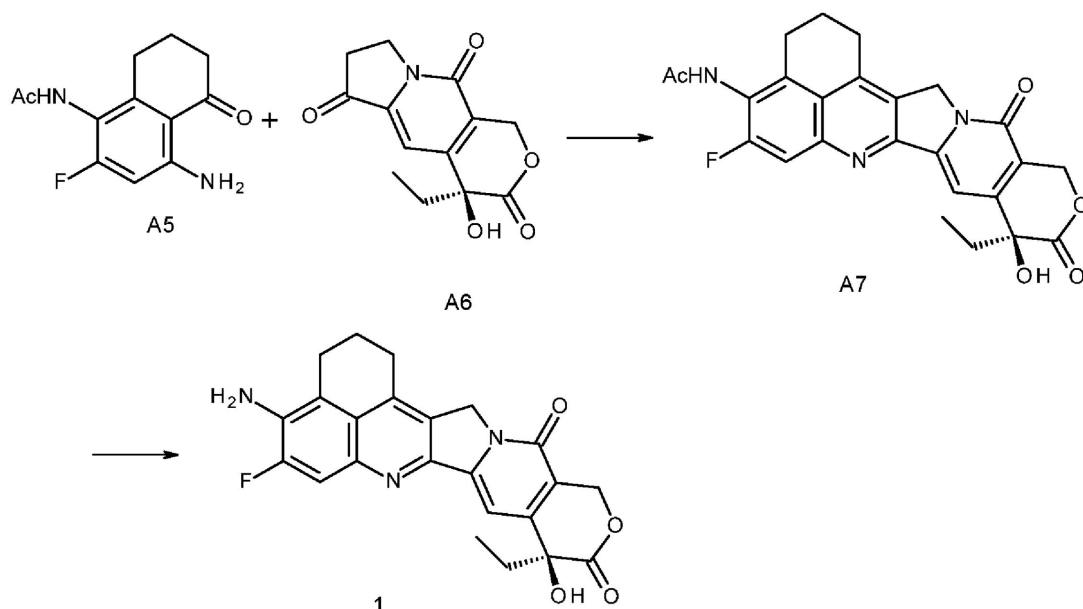
20

30

40

50

【化 3 8】



10

a) (S)-N-(9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-10,13-ジオキサ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1H,12H-ベンゾ[デ]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル)アセトアミド A7 の代替的合成

20

化合物 A5 (136 mg、0.57569 mmol) 及びトリオン A6 (167 mg、0.63 mmol) は、4-メチルベンゼンスルホン酸塩の前にトルエン (20 mL) 中に溶解させた；ピリジン-1-イウム (149 mg、0.59 mmol) を添加し、混合物を還流させながら 3.5 時間攪拌した。LCMS は、反応の完了を示した。反応混合物を真空中で濃縮し、MeCN でトリチュレートすると、ベージュ色固体として化合物 A7 (220 mg、0.4746 mmol、82.45% 収率) が得られ、これを更に精製することなく使用した。MeCN による洗浄を真空中で濃縮し、アイソレクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 0~5% の MeOH) により精製して、アイソレラ精製 (CH₂Cl₂ 中 0~5% の MeOH) 後に更に 20 mg の化合物 A7 を茶色固体として得た。LCMS: RT = 1.41 分間、464.5 [M+H]⁺。

30

【0185】

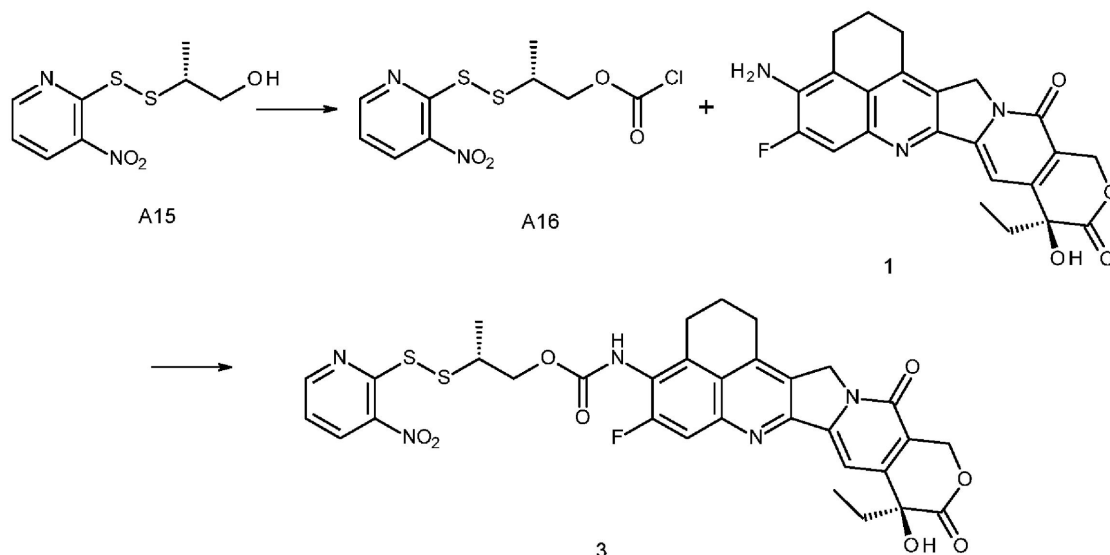
b) (S)-4-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-1,2,3,9,12,15-ヘキサヒドロ-10H,13H-ベンゾ[デ]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13-ジオン 1 の代替的合成

化合物 A7 (220 mg、0.474 mmol) は 5M の HCl_{aq} (15 mL、75 mmol、5 mol/L) 中に溶解させ、混合物を 4 時間、80 °C で攪拌すると、LCMS は、全出発物質が消費されたことを示した。反応混合物を真空中で濃縮すると、化合物 1・2HCl (235 mg、0.475 mmol、100.2% 収率) を赤色固体として得た。生成物は、次の工程において粗として使用した。LCMS: RT = 1.49 分間、質量なし。

40

50

【化 3 9】



10

【0186】

c) [(2R)-2-[(2-ニトロフェニル)ジスルファニル]プロピル]カルボノクロリド A16 のインサイチュー形成

20

(2R)-2-[(3-ニトロ-2-ピリジル)ジスルファニル]プロパン-1-オール A15 (14 mg、0.057 mmol) を CH_2Cl_2 (0.5 mL、8 mmol) 中に溶解させた。ピリジン (5.0 μL 、0.062 mmol)、次いでトリホスゲン (6 mg、0.020 mmol) を添加し、この混合物をアルゴン雰囲気下で 30 分間攪拌すると、LCMS (Et₂NH のクエンチ) は、反応が完了したことを示した。LCMS: RT=1.94 分間、346.4 [M+Et₂NH]⁺

【0187】

d) (R)-2-((3-ニトロピリジン-2-イル)ジスルファニル)プロピル ((S)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1H,12H-ベンゾ[デ]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル)カルバメート 3

30

個別のフラスコで、化合物 1・2HCl (22 mg、0.044 mmol) を CH_2Cl_2 (1 mL、15.60 mmol、100 質量%)、DIPEA (45 μL 、0.258 mmol) 及びピリジン (22 μL 、0.272 mmol) 中に溶解させた。クロロホルメート反応混合物をアニリン溶液に添加し、この混合物を 30 分間攪拌すると、LCMS は、クロロホルメートが消費されたが、化合物 3 は観察されないことを示した。反応物により多くのトリホスゲンを添加し、20 分間攪拌すると、LCMS は、少量の生成物の存在を示した。より多くのトリホスゲンを添加し、混合物を 1 時間攪拌すると、LCMS は、主要成分が化合物 3 であることを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、アイソレラクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中で 0~4% の MeOH)、次に逆相アイソレラクロマトグラフィー (溶離液 A 中の 0~60% の溶離液 B) によって精製すると、凍結乾燥後に黄色固体として純粋化合物 3 (8 mg、0.01153 mmol、25.91% 収率) を得た。

40

溶離液 A = H₂O 中で 0.01% の HCO₂H

溶離液 B = MeCN 中で 0.01% の HCO₂H

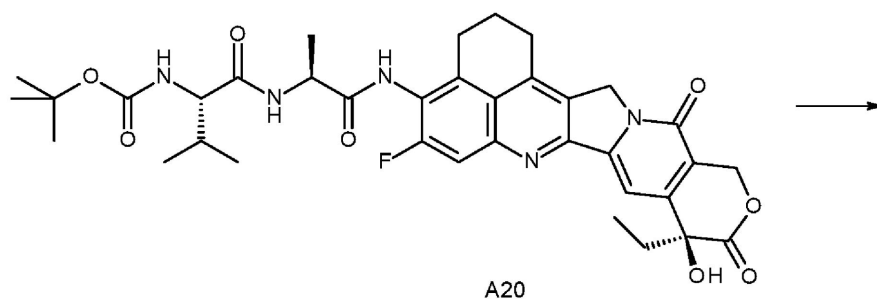
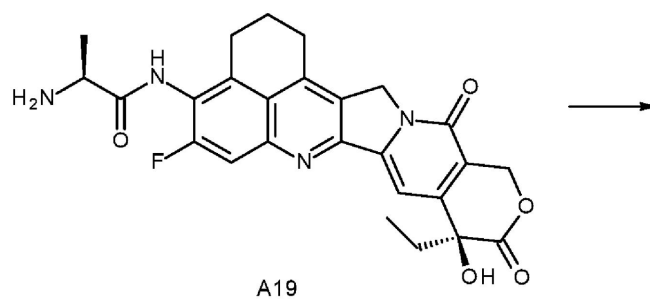
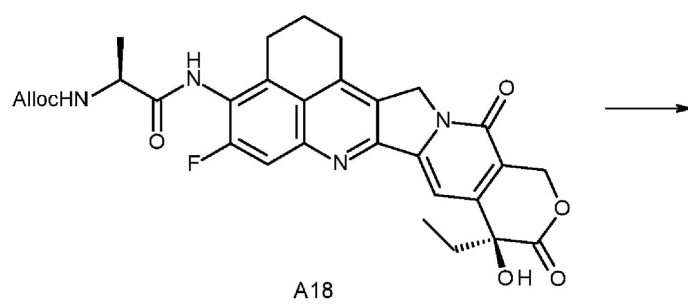
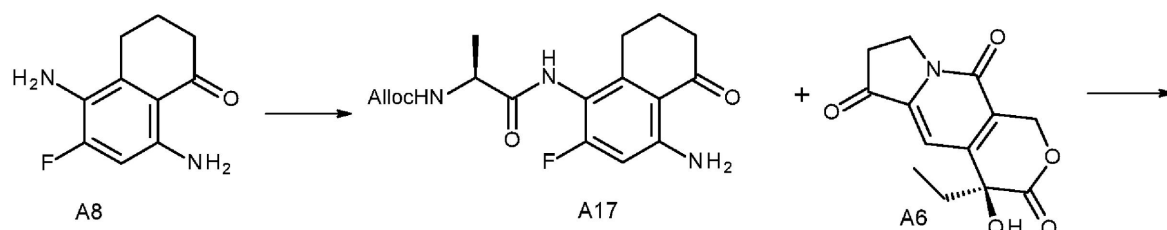
LCMS: RT=1.95 分間、694.6 [M+H]⁺。

【0188】

実施例 4

50

【化 4 0】



10

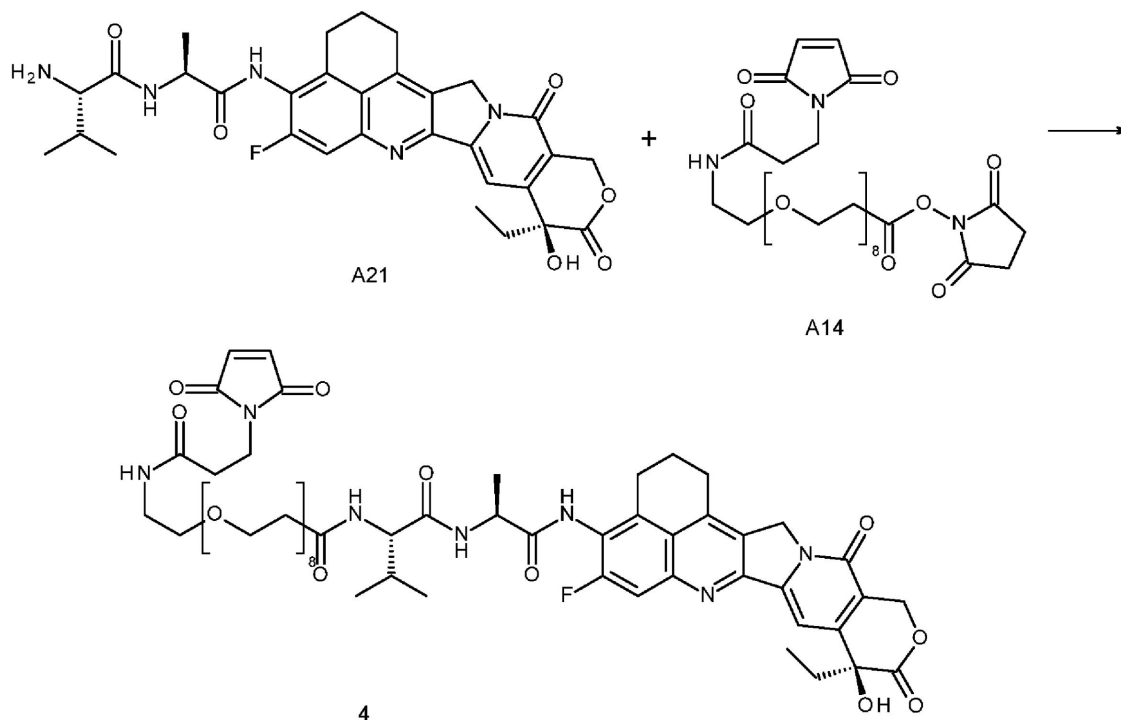
20

30

40

50

【化 4 1】



10

20

a) 5-Fmoc-アラニン-6-フルオロ-8-アミノ-1-テトラロン A 1 7

164 mg (0.84 mmol) の 5, 8-ジアミノ-6-フルオロ-1-テトラロン A 8 を 6 mL の THF 中に溶解させ、315 mg (1.01 mmol、1.2 当量) の Fmoc-Ala-OH 及び 138 mg の HOAt (1.01 mmol、1.2 当量) をこの溶液に添加した。次いで 275 μ L (1.24 mmol) の EDCI、及び 142 μ L (1.02 mmol) の Et₃N をこの溶液に添加した。反応混合物を室温で攪拌した。反応の進行は、LC/MS によってモニタリングした。4 時間後、反応混合物を冷凍庫に貯蔵した。反応混合物に 50 mL の EtOAc / 50 mL の H₂O を補給し、次に、有機層を H₂O、次にブラインを用いて洗浄し、続いて Na₂SO₄ 上で乾燥させた。粗生成物をジクロロメタン/メタノールを用いるシリカカラムにより精製して、260 mg の所望の生成物を得た。LCMS ESI [M+H] = 488.93 ; 計算値 488.20

30

【0189】

b) A 1 8

210 mg の 5-Fmoc-アラニン-6-フルオロ-8-アミノ-1-テトラロン A 1 7 (0.43 mmol)、114 mg のトリオン A 6 (0.43 mmol)、及び 109 mg のピリジニウム p-トルエンスルホネート (0.43 mmol) を 30 mL の無水トルエン中に溶解させた。ディーン・スタークトラップを用いて、反応物を油浴により 130 °C で 4 時間加熱すると、コンデンサー内に水層が生じた。この溶液をデカンテーションし、減圧下で乾燥させて 270 mg の所望の生成物を得た。溶液の溶媒を蒸発させ、0.5 mL の NMP 中に溶解させ、14 mL のジエチルエーテル中に沈殿させた。遠心分離は、茶色固体を生じさせたので、これをエーテルにより再度洗浄した。生じた固体を乾燥させると、更に 30 mg の粗生成物が得られた。所望の全粗生成物 (300 mg、97 % 収率) は、更に精製することなく使用した。LCMS ESI [M+H] = 716.01 ; 計算値 715.26。

40

【0190】

c) A 1 9

220 mg (0.31 mmol) の A 1 8 を 2 mL の NMP 中に溶解させ、150 μ L (1.28 mmol) の 4-メチルピペリジンをこの溶液に添加した。反応混合物を室温で攪拌し、反応の進行は、LC-MS によってモニタリングした。反応が完了した後、反

50

応混合物を 0.1% の T F A 水 / 0.1% の T F A アセトニトリルにより精製した。所望の生成物を含有する画分を収集し、結合し、次に凍結すると、凍結乾燥後に 42 mg (28% 収率) の所望の生成物を得た。LCMS ESI [M+H] = 493.23 ; 計算値 493.19。

【0191】

d) A20

23 mg (0.046 mmol) の A19 を 0.5 mL の NMP 中に溶解させた。35 mg (0.11 mmol) の Boc-Val-NHS 及び 20 μ L (0.12 mmol) の DIPEA を上述の溶液に添加した。反応混合物を室温で攪拌し、反応の進行は、LCMS によって確認した。反応が完了した後、生成物をエーテル中に沈殿させ、エーテルにより 2 回洗浄した。残留物を風乾させると、32 mg (99% 収率) の茶色固体を得た。LCMS ESI [M+H] = 693.67 ; 計算値 692.31

10

【0192】

e) A21

粗 A20 を 0.3 mL の DCM に溶解させた 0.1 mL の T F A により処理し、反応の進行を LCMS によってモニタリングした。反応が完了した後、DCM 及びトリフルオロ酢酸を真空下で除去した。残留物を真空下で一晩かけて乾燥させると、27 mg (98% 収率) の粗生成物が得られた。LCMS ESI [M+H] = 592.04 ; 計算値 592.26。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ ppm 10.07 (s, 1H), 8.78 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J=4.1 Hz, 3H), 7.82 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.53 (s, br, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.67 (q, J=6.7 Hz, 1H), 4.67 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.63 (q, J=5.2 Hz, 1H), 3.17 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.96 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.87 (p, J=7.3 Hz, 2H), 1.46 (d, J=7.1 Hz, 3H), 0.96 (dd, J=6.8, 4.2 Hz, 6H), 0.88 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

20

【0193】

f) 4

12 mg (0.017 mmol) の Mal-PEG8-NHS A14 を 1 mL の NMP 中に溶解させた。10.3 mg (0.017 mmol) の粗 A21 及び 12 μ L (0.0094 mmol) の DIPEA を上記の溶液に添加した。反応の進行は、LCMS によってモニタリングした。出発物質 A21 の消費後、反応混合物を 8 μ L の T F A により酸性化し、次いで 0.1% の T F A 水 / 0.1% の T F A アセトニトリルにより精製して、凍結乾燥後に所望の生成物 11 mg (54% 収率) を得た。LCMS ESI [M+H] = 1166.09 ; 計算値 1165.52

30

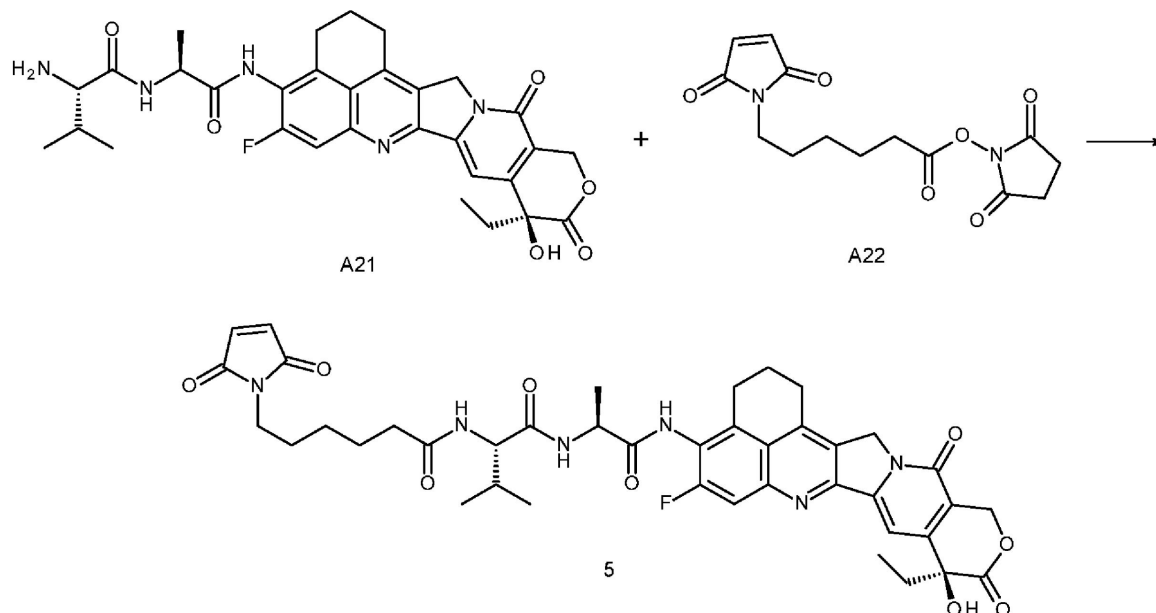
¹H NMR (DMSO-d₆) : δ ppm 9.86 (s, 1H), 8.26 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.00 (t, J=5.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J=11 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.54 (q, J=6.7 Hz, 1H), 4.26 (dd, J=8.2, 6.7 Hz, 1H), 3.81-3.48 (m、H₂O と重複した), 3.35 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.96 (t, 2H), 2.40 (t, J=6.3 Hz, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 3H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.41 (d, J=7.1 Hz, 3H), 0.91-0.80 (m, 9H)。

40

【0194】

実施例 5

【化 4 2】



22 mg (0.037 mmol) の A21 及び 14 mg (0.045 mmol) の Mal-
 カプロイル-NHS A22 を 0.5 mL の NMP 中に溶解させ、12 μ L (0.0
 68 mmol) の DIPEA をこの溶液に添加した。反応混合物を室温で攪拌し、反応の
 進行を LC-MS によってモニタリングした。反応が完了した後、反応物を 12 μ L のト
 リフルオロ酢酸によりクエンチし、0.1% の TFA 水 / 0.1% の TFA アセトニトリ
 ルを用いる分取 HPLC により精製すると、凍結乾燥後に 10 mg (34% 収率) の所望
 の生成物を得た。LCMS ESI $[M+H] = 785.88$; 計算値 785.33。 ^{1}
 HNMR (DMSO- d_6) : δ ppm 9.86 (s, 1H), 8.23 (d, $J =$
 6.7 Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 11$
 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.55–6.50 (m
 , 1H), 5.43 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.53 (q, $J = 7.0$ H
 z, 1H), 4.22 (dd, $J = 8.7, 6.7$ Hz, 1H), 3.16 (t, $J = 6$
 .0 Hz, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.22–2.07 (m, 3H), 2.04
 –1.94 (m, 3H), 1.93–1.81 (m, 2H), 1.49–1.43 (m,
 4H), 1.40 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.15 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H
), 0.92–0.82 (m, 9H) .

【0195】

実施例 6

10

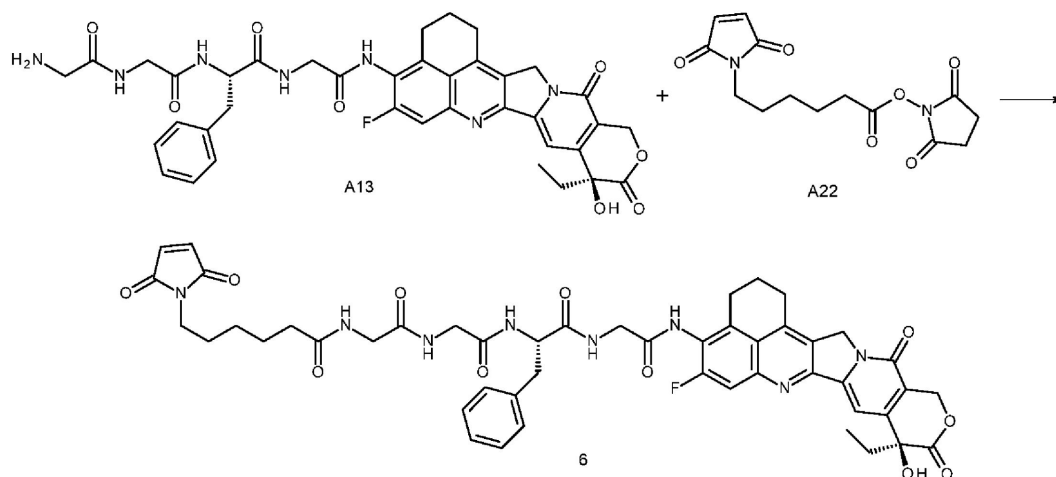
20

30

40

50

【化 4 3】



10

20

30

27 mg の A 1 3 (0 . 0 3 6 5 m m o l) 及び 13 mg の M a l - カプロイル - N H S A 2 2 (0 . 0 4 2 1 7 m m o l) を 0 . 5 m L の N M P 中に溶解させ、10 μ L の D I P E A を反応混合物に添加した。反応混合物を室温で攪拌し、反応の進行は、L C - M S によってモニタリングした。反応が完了した後、反応混合物を、0 . 1 % の T F A 水 / 0 . 1 % の T F A アセトニトリルを用いる分取 H P L C により精製すると、凍結乾燥後に 9 mg (26 % 収率) の所望の生成物が得られた。L C M S E S I [M + H] = 9 3 3 . 2 9 ; 計算値 9 3 3 . 3 6 。 ^{1} H N M R (D M S O - d ₆) : δ p p m 9 . 7 0 (s , 1 H) , 8 . 4 9 (d , J = 5 . 8 H z , 1 H) , 8 . 1 5 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 8 . 0 5 (t , J = 5 . 7 H z , 1 H) , 8 . 0 1 (t , J = 5 . 7 H z , 1 H) , 7 . 8 2 (d , J = 1 1 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 2 (s , 1 H) , 7 . 2 6 (s , 2 H) , 7 . 2 4 (s , 2 H) , 7 . 2 1 - 7 . 1 5 (m , 1 H) , 6 . 9 8 (s , 2 H) , 6 . 5 6 (b r , 1 H) , 5 . 4 3 (s , 2 H) , 5 . 2 6 (s , 2 H) , 4 . 5 8 - 4 . 5 2 (m , 1 H) , 4 . 0 2 (d t , J = 1 6 . 9 , 6 . 0 H z , 2 H) , 3 . 7 6 (d d , J = 1 6 . 7 , 5 . 9 H z , 1 H) , 3 . 6 5 (d , J = 5 . 7 H z , 2 H) , 3 . 6 0 (d d , J = 1 6 . 7 , 5 . 4 H z , 1 H) , 3 . 3 4 (t , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 3 . 1 7 (t , J = 5 . 7 H z , 2 H) , 3 . 1 0 (d d , J = 1 3 . 7 , 4 . 3 H z , 1 H) , 2 . 9 7 (t , J = 5 . 4 H z , 2 H) , 2 . 8 4 (d d , J = 1 3 . 7 , 9 . 7 H z , 1 H) , 2 . 0 8 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 2 . 0 2 (t , J = 5 . 7 H z , 2 H) , 1 . 8 7 (d q , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 1 . 4 4 (d t , J = 7 . 3 H z , 4 H) , 1 . 2 0 - 1 . 1 2 (m , 2 H) , 0 . 8 8 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H) .

【 0 1 9 6 】

実施例 7 - 複合化

伝統的な複合化

トラスツズマブ由来の抗 H E R 2 抗体及び陰性対照抗体である N I P 2 2 8 を、A D C を調製するための全長抗体として使用した。抗体の還元は、抗体を 1 X の P B S に溶解させた 50 mM のトリス - (2 - カルボキシエチル) - ホスフィン (T C E P) 、1 mM の E D T A (p H 7 . 2) と 37 $^{\circ}$ C で混合することにより実施し、反応混合物を 1 時間振とうした。還元抗体を次に、ジメチルスルホキシド (S i g m a - A l d r i c h) 中に溶解させた 5 モル過剰の化合物 2 を用いる複合化のために使用した。緩衝液の体積は、複合化溶液のための最終 D M S O 濃度の 10 % に達するように調整した。複合化は、室温で 1 時間振とうしながら実施した。本方法を使用して、下記を製造した：

40

- ・複合体 H e r 2 - 2
- ・複合体 N i p 2 2 8 - 2
- ・複合体 H e r 2 - 4

50

- ・複合体N i p 2 2 8 - 4
- ・複合体H e r 2 - 5
- ・複合体N i p 2 2 8 - 5
- ・複合体H e r 2 - 6
- ・複合体N i p 2 2 8 - 6

【0197】

操作された複合化

ハーセプチン及びN i p 2 2 8 抗体は、D i m a s i , N . , e t a l . , M o l e c u l a r P h a r m a c e u t i c s , 2 0 1 7 , 1 4 , 1 5 0 1 - 1 5 1 6 (D O I : 5 1 0 . 1 0 2 1 / a c s . m o l p h a r m a c e u t . 6 b 0 0 9 9 5) に記載された方法に従って、239位と240位の間に挿入されたシステインを有するように操作された。これらの抗体は、50mMのトリスー(2-カルボキシエチル)-ホスフィン(TCEP)を使用して調整し、3時間に渡り振とうしながら37℃で、PBS 1Xに溶解させた50mM、1mMのEDTA(pH7.2)を用いて還元した。脱キャッピング抗体は、4℃で一晩、複合化緩衝液(PBS 1X、1mMのEDTA、pH7.2)を用いて透析した。回収した抗体は次に、4時間に渡り振とうしながら室温で、20モル過剰の50mMのデヒドロアスコルビン酸(dhAA)を用いる酸化のために使用した。還元した抗体を、100%のジメチルスルホキシド(10%の最終DMSO濃度、Sigma-Aldrich)中で調製した抗体に対する8モル過剰のペイロードを使用する複合化のために使用した。この方法を使用して、以下の：

- ・複合体H e r 2 * - 2
- ・複合体N i p 2 2 8 * - 2

を生成した。

【0198】

精製

複合化後、ADCを、遊離化合物2及びその他の汚染物質を除去するために、セラミックハイドロキシアパタイトHPLC(CHT)により精製した。精製は、5mLのBio-ScaleMiniCHTタイプII、40µmのカートリッジ・カラム(Bio-Rad)及びAKTAPureシステム(GEHealthcare)を使用して実施した。ADCは、積載前に順水中に1:3の比率で希釈した。積載及び緩衝液Aの2カラム体積を用いた洗浄後に、ADCは、30分間に渡り50%緩衝液Bの線形勾配を用いて溶出させた。(緩衝液A:10mMのリン酸ナトリウム緩衝液、pH7.0;緩衝液B:10mMのリン酸ナトリウム/2Mの塩化ナトリウム、pH7.0)。SECを使用して、ADCを含有する画分を特徴付けた。画分を約1mg/mLのADCに濃縮した。SECを使用して単量体含有量、凝集体及びADCの画分を分析した。プロセスのデータ収集は、MassHunterソフトウェア(Agilent)を使用して実施した。ADCは、潜在的エンドトキシン汚染を除去するために、0.22mmのシリンジフィルター(PallCorporation)を使用して濾過した。ADCのアリコートは、将来の使用のために-80℃で貯蔵した。

【0199】

複合体H e r 2 - 2は、8.0のDARを有したが、他方複合体N i p 2 2 8 - 2は、7.79のDARを有していた。

【0200】

複合体H e r 2 - 4は、8.0のDARを有したが、他方複合体N i p 2 2 8 - 4は、7.88のDARを有していた。

【0201】

複合体H e r 2 - 5は、8.0のDARを有したが、他方複合体N i p 2 2 8 - 5は、8.0のDARを有していた。

【0202】

複合体H e r 2 - 6は、7.91のDARを有したが、他方複合体N i p 2 2 8 - 6は

、8.0のDARを有していた。

【0203】

複合体Her2^{*}-2は、2.0のDARを有したが、他方複合体Nip228^{*}-2は、2.0のDARを有していた。

【0204】

実施例8－更なる複合化

リン酸緩衝食塩水（pH7.4）（PBS）に溶解させたトリス（2-カルボキシエチル）ホスフィン（TCEP）の10mM溶液（40モル当量／抗体、11.2マイクロモル、1.12mL）を、PBS及び1mMのエチレンジアミン四酢酸（EDTA）を含有する還元緩衝液に溶解させた、最終抗体濃度が2.1mg/mLの20mLの抗体溶液（システインが239位と240位の間に挿入されるように操作されたハーセプチン）（42mg、280ナノモル）に添加した。還元混合物を、穏やかに振盪（60rpm）しながら、オービタルシェーカーで、室温で16時間（又はUHPLCで完全な還元が観察されるまで）反応させた。還元された抗体を、スピンフィルター遠心分離を介して、PBS及び1mMのEDTAを含有する再酸化緩衝液中に緩衝液交換し、全ての過剰の還元剤を除去した。デヒドロアスコルビン酸（DHAA、30モル当量／抗体、7.0マイクロモル、141μL）をDMSOに溶解させた50mM溶液を、22mLのこの還元された緩衝液交換した抗体（35.2mg、235ナノモル）に添加し、1.6mg/mLの抗体濃度で、再酸化混合物を穏やかに（60rpm）振盪しながら室温で2時間30分間反応させた（又は更にDHAAを添加し、鎖間システインジスルフィドを再形成するためのシステインチオール完全な再酸化がUHPLCによって観察されるまで、反応をより長く放置した）。次いで、再酸化混合物を滅菌濾過した。化合物3をDMSO溶液（20モル当量／抗体、1.29mL DMSO中2.2マイクロモル）として、10.5mLのこの再酸化された抗体溶液（16.8mg、112ナノモル）（1.16mLの1M重炭酸ナトリウムでpHを調整されている）に添加して、10%（v/v）の最終DMSO濃度及び10%（v/v）重炭酸ナトリウム濃度とした。溶液を、室温で穏やかに振盪しながら2時間反応させた。次いで、N-アセチルシステイン（11マイクロモル、100mMで112μL）を添加することにより複合化をクエンチし、次いで精製し、50mL Amicon Ultracell 50KDa MWCOスピンフィルターを使用して25mMヒスチジン205mMスクロースpH6.0緩衝液中に緩衝液交換し、滅菌濾過して分析した。Shimadzu ProminenceシステムにSepax Proteomix HIC Butyl-NP5 4.6×35mm 5μmカラムを用い、25mMリン酸ナトリウム、1.5M硫酸アンモニウム（pH7.4緩衝液）、及び25mMリン酸ナトリウムpH7.4緩衝液中20%アセトニトリル（v/v）で勾配を付けて溶出させ、214nm及び330nm（化合物3に特異的）で複合体Her2^{*}-3のインタクトな試料をUHPLC分析すると、化合物3の1つ又は2つの分子に結合している非複合化及び複合化抗体を示し、この結果は抗体1つ当たりの化合物3の分子数が1.48個という抗体当たり薬物比（DAR）に相当する。

【0205】

Shimadzu ProminenceシステムにTosoh Bioscience TSKgel SuperSW mAb HTP4μm 4.6×150mmカラム（4μm 3.0×20mmガードカラムを有する）を用い、200mMリン酸カリウム（pH6.95）、250mM塩化カリウム及び10%イソプロパノール（v/v）を含有する0.3mL／分の滅菌濾過SEC緩衝液で溶出させ、280nmで複合体Her2^{*}-3試料をUHPLC分析すると、98%のモノマー純度を示す。UHPLC SEC分析により、8.6mL中1.38mg/mLの最終濃度の複合体Her2^{*}-3を得て、得られた複合体Her2^{*}-3の質量は11.9mgである（71%収率）。

【0206】

実施例9－In-vitro細胞毒性試験－化合物

ヒト腫瘍細胞株の殺滅をCELLTITER-GLO（登録商標）キット（Promo

10

20

30

40

50

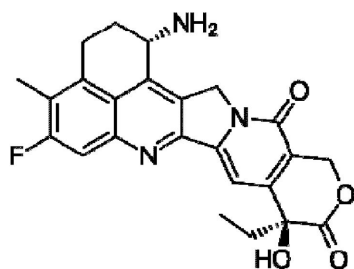
ga、Madison、WI)で推奨されたプロトコルを使用して*in vitro*で評価した。手短には、80mLのRPMI+10%FBS中の 3×10^3 細胞を白壁の96ウェルプレート(Corning(登録商標)Costar(登録商標)、Fisher Scientific、Waltham、MA)の内壁に添加した。以下の:A549、HCT116及びSKBR3の細胞株を試験した。試験化合物は、RPMI+10%FBSに溶解させた5A $\times$ ストック(125 μ M)に希釈した。処置は、RPMI+10%FBS中で連続的に1:10で希釈した。このシリーズの20mLを3回ずつ細胞に添加すると、25mMの最高濃度から 2.5×10^{-7} mMの最低濃度の範囲に渡る試験化合物の9ポイントの用量曲線が生じた。DMSO(ビヒクル)及び培地単独対照もまた含めた。プレートは、37℃、5%CO₂で72時間インキュベートした。インキュベーション期間の最後に、100mLの基質溶液(Promega、Madison、WI)を各ウェルに添加した。ルミネセンスは、EnVision Multilabelプレートリーダー(Perkin Elmer、Waltham、MA)を使用して計測した。データは、GraphPad Prismソフトウェア(GraphPad Software、Inc.、La Jolla、CA)を使用して分析且つグラフ表示した。

10

【0207】

エキサテカン:

【化44】



20

は、化合物1との比較のために本アッセイに含めた。

【0208】

【表1】

30

IC ₅₀ (nM)	エキサテカン	化合物1
A549	2.449	0.2484
SKBR3	0.181	0.09575
HCT116	0.9956	0.1644

【0209】

実施例10-ADCの*In-vitro*細胞毒性試験

40

*in-vitro*細胞毒性試験におけるADCについては、小分子と同一のプロトコルを使用した。*in-vitro*細胞毒性アッセイにおいては、HER2発現ヒト細胞株乳癌細胞株であるSKBR-3(ATCC)及びNCI-N87(ATCC)を使用した。陰性対照としては、HER2を発現しないMDA-MB-468(ATCC)乳癌細胞株を使用した。各ADC(300 μ g/mLから出発する)の5倍の段階希釈液を各ウェルに3回ずつ添加した。ADCを用いて処置した細胞を6日間に渡り培養した。インキュベーション期間の最後に、100mLの基質溶液(Promega、Madison、WI)を各ウェルに添加した。ルミネセンスは、EnVision Multilabelプレートリーダー(Perkin Elmer、Waltham、MA)を使用して計測した。データは、GraphPad Prismソフトウェア(GraphPad Sof

50

ware、Inc.、La Jolla、CA) を使用して分析且つグラフ表示した。

【0210】

【表2】

EC ₅₀ (μg/mL)	Her2-2	NIP228-2	Her2-2	NIP228*-2
SKBR3	0.0004781	84.91	0.002179	10.06
NCI-N87	0.001003	約 77610	0.01878	約 10637
MDA-MB-468	2.849	約 275569	約 137570	466.0

10

【0211】

実施例11－ADCの更なるIn-vitro細胞毒性試験

サブコンフルエント（80～90%のコンフルエンス）T75フラスコからの細胞の濃度及び生存度をトリパンブルー染色によって測定し、LUNA-II（商標）自動細胞カウンターを使用して計数した。細胞を 2×10^5 / mLに希釈し、96ウェル平底プレートに分注した（50 μL / ウェル）。

【0212】

抗体薬物複合体（ADC）（20 μg / mL）の原液（1 mL）を、フィルター滅菌ADCを細胞培養液中に希釈することによって作製した。ADC原液の10倍希釈液の8個のセットを、900 μLの細胞培養培地に100 μLをシリアル転送することによって24ウェルプレートにおいて作製した。ADC希釈液を、前日に播種した50 μLの細胞懸濁液を入れた、96ウェルプレートの4つの複製ウェル内に分注した（1ウェル当たり50 μL）。対照ウェルに50 μLの細胞培養液を与えた。細胞及びADCを入れた96ウェルプレートを、CO₂ガスが供給されたインキュベーターにおいて37℃で暴露時間インキュベートした。

20

【0213】

インキュベーション期間の最後に、MTSアッセイで細胞生存度を測定した。MTS（Promega）を各ウェルに分注し（1ウェル当たり20 μL）、CO₂ガスが供給されたインキュベーターにおいて37℃で4時間インキュベートした。ウェル吸光度を490 nmで測定した。生存細胞のパーセンテージを、4つの対照の未処理のウェルにおける平均吸光度（100%）と比較して、4つのADC処理したウェルにおける平均吸光度から計算した。IC₅₀は、非線形曲線適合アルゴリズム：可変スロープを有するS字状の用量－反応曲線；を使用したGraphPad Prismを使用して用量－反応データから決定した。

30

【0214】

ADCインキュベーション時間は、MDA-MB-468では4日間、NCI-N87では7日間であった。MDA-MB-468及びNCI-N87を、Glutamax + 10%（v / v）HyClone（商標）ウシ胎仔血清を含むRPMI 1640において培養した。

40

【0215】

【表3】

EC ₅₀ (μg/mL)	Her2*-3
NCI-N87	0.09328
MDA-MB-468	約 0.9772

50

【0216】

実施例12－マウス異種移植片モデルにおける *in vivo* 試験 (JIMT-1)
マウス

雌性 SCID マウス (Fox Chase SCID (登録商標)、CB17/Icr-Prkdc^{scid}/IcoIcrCrl、Charles River) は、研究の1日目で、体重 (BW) 範囲が 17.3～26.3 グラムで 10 週齢であった。動物に自由飲水 (逆浸透、1 ppm Cl) をさせ、18.0% の粗タンパク質、5.0% の粗脂肪、及び 5.0% の粗繊維からなる NIH 31 Modified and Irradiated Lab Diet (登録商標) を自由摂食させた。マウスを、静圧マイクロアイソレーターにおける照射 Enricho'cobs (商標) Laboratory Animal Bedding において、12 時間の明サイクルにて 20～22℃ (68～72°F) 及び 40～60% の湿度で飼育した。Charles River Discovery Services は、具体的には、拘束、飼養、外科的処置、給餌及び給水制限並びに獣医学的ケアに関する実験動物の管理と使用 (the Guide for Care and Use of Laboratory Animals concerning restraint, husbandry, surgical procedures, feed and fluid regulation, and veterinary care) の指針の勧告を遵守している。Charles River Discovery Services の動物管理及び使用プログラムは、実験動物の管理及び使用に対する承認規格の遵守を保証する、Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International (AAALAC) によって公認されている。

10

20

【0217】

腫瘍細胞の培養

JIMT-1 ヒト乳癌細胞を、10% ウシ胎仔血清、100 単位/mL ペニシリン G ナトリウム、100 µg/mL 硫酸ストレプトマイシン、25 µg/mL ゲンタマイシン、及び 2 mM グルタミンを含有するダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) において培養した。細胞を、5% CO₂ 及び 95% 空気の雰囲気において 37℃ で加湿インキュベーターにおいて組織培養フラスコ中で維持した。

30

【0218】

In Vivo 移植及び腫瘍増殖

移植に使用した JIMT-1 腫瘍細胞を対数期増殖の間に摘出し、リン酸緩衝食塩水 (PBS) 中に溶解させた 1×10^8 細胞/mL の濃度の 50% Matrigel (登録商標) Matrix (Corning (登録商標)) 中に再懸濁した。各試験マウスに、 1×10^7 JIMT-1 細胞 (0.1 mL 細胞懸濁液) を右脇腹に皮下注射し、腫瘍増殖を、150～250 mm³ の標的範囲に近づいた平均サイズとしてモニタリングした。腫瘍を、キャリパを使用して週 2 回 2 次元で測定し、体積を以下の式を使用して計算した：

【数1】

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

40

式中、腫瘍の mm での w = 幅、及び l = 長さである。腫瘍重量を、1 mg が腫瘍体積の 1 mm³ と同等であると仮定して、推定してよい。

【0219】

研究の1日目に指定した腫瘍移植の21日後に、172～221 mm³ の範囲の個々の腫瘍体積を有する動物を 199～202 mm³ の群平均腫瘍体積を有する 9 群 ($n = 8$) に分類した。

50

【0220】

処置

処置は、確立された皮下JIMT-1異種移植片（172～221mm³）を有する雌性SCIDマウスの9群において開始した。各試験薬剤は、第1日の1回の注射（q d × 1）で3mg/kgで静脈内投与（i.v.）投与して評価した。ビヒクル処置群は、腫瘍生着及び増殖のための対照として機能した。

【0221】

腫瘍を、試験が第78日に終了するまで週2回測定した。各マウスを、腫瘍が最終体積の1000mm³に達したとき、又は研究の最後のいずれか早く到達したときに安楽死させた。エンドポイントまでの時間（TTE）は、各マウスについて以下の方程式：

【数2】

$$TTE = \frac{\log_{10}(\text{最終体積}) - b}{m}$$

によって計算した。

式中、TTEは日数で表示され、最終体積はmm³で表示され、bは切片であり、及びmは対数変換腫瘍増殖データセットの線形回帰によって得られる線の傾きである。治療転帰は、治療群マウス対対照群マウスについての中央値TTEにおける増加率であると規定された、ログランク生存率分析を用いて $P \leq 0.05$ で統計的有意とみなされた群間の差を伴う腫瘍増殖遅延率（%TGD）から決定した。

【0222】

処置効果は、研究において最終日に生存している動物の腫瘍体積から決定することができる。MTV（n）は、それらの腫瘍が最終体積に達成していなかった、生存している動物の数（n）における研究の最終日での中央値腫瘍体積であると定義された。

【0223】

処置効果は、研究中に観察された縮小反応の発生率と大きさから決定することもできる。処置は、動物の腫瘍の部分縮小（PR）又は完全縮小（CR）を引き起こし得る。PR反応では、腫瘍体積は、研究期間中の3回の連続測定で1日目の体積の50%以下であり、これら3回の測定の1回以上で13.5mm³以上であった。CR反応では、研究期間中の3回の連続測定で腫瘍体積は13.5mm³未満であった。研究終了時にCR反応を有する動物は、更に、無腫瘍生存体（TFS）として分類した。縮小反応について、動物をモニタリングした。

【0224】

結果

全レジメンは、良好に忍容された。対照群のTTEの中央値は39.4日間であり、これにより78日間の試験について38.6日間（98%）の最大許容TGDが確定された。

【0225】

【表 4】

群	n	薬剤	メジアンTTE	T-C	%TGD	統計的有意性
1	8	ビヒクル	39.4	---	---	---
2	8	Her2-2	78.0	38.6	98	***
3	8	Her2-4	78.0	38.6	98	***
4	8	Her2-6	78.0	38.6	98	***
5	8	Her2-5	78.0	38.6	98	***
6	8	NIP228-2	56.9	17.5	44	***
7	8	NIP228-4	49.9	10.5	27	***
8	8	NIP228-6	60.2	20.8	53	***
9	8	NIP228-5	45.9	6.5	16	*

10

【0226】

【表 5】

群	薬剤	MTV(n) 第78日	縮小			平均BW Nadir	死亡	
			PR	CR	TFS		TR	NTR
1	ビヒクル	---	0	0	0	-1.5%第33日	0	0
2	Her2-2	255 (8)	3	5	1	-3.7%第50日	0	0
3	Her2-4	226 (8)	4	4	0	-1.0%第4日	0	0
4	Her2-6	550 (7)	6	2	0	-5.0%第40日	0	0
5	Her2-5	365 (8)	3	5	0	-10.4%第75日	0	0
6	NIP228-2	---	0	0	0	-0.6%第5日	0	0
7	NIP228-4	---	1	0	0	-3.0%第43日	0	0
8	NIP228-6	---	1	0	0	-1.0%第4日	0	0
9	NIP228-5	---	0	0	0	-4.8%第43日	0	0

20

30

【0227】

4種のトラスツズマブ-ADCは、98%の最大TGDを生じさせ、それぞれが部分及び完全両方の腫瘍縮小を示した。

40

【0228】

実施例12-マウス異種移植片モデル（NCI-N87）におけるin vivo試験マウス

雌性SCIDマウス（Fox Chase SCID（登録商標）、CB17/Icr-Prkdcscid/IcoIcrCrL、Charles River）は、研究の第1日に15.9～26.4gの体重（BW）範囲を有する12週齢であった。動物に自由飲水（逆浸透、1ppm Cl）させ、18.0%の粗タンパク質、5.0%の粗脂肪、及び5.0%の粗繊維からなるNIH 31 Modified and Irradiated Lab Diet（登録商標）を自由摂食させた。マウスを、静圧マイクロアイソレーターにおける照射Enricho'cobs（商標）Laboratory

50

Animal Beddingにおいて、12時間の明サイクルにて20～22℃（68～72°F）及び40～60%の湿度で飼育した。CR Discovery Servicesは、具体的には、拘束、畜産、外科手術、試料、及び流体規制、並びに獣医医療に関するGuide for Care and Use of Laboratory Animalsの勧告を遵守している。

【0229】

CR Discovery Servicesの動物管理及び使用プログラムは、実験動物の管理及び使用に対する承認規格の遵守を保証する、Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International (AAALAC) によって公認されている。

10

【0230】

腫瘍細胞培養

ヒトNCI-N87胃癌細胞を、10%ウシ胎仔血清、2mMグルタミン、100単位/mLペニシリン、100μg/mL硫酸ストレプトマイシン、及び25μg/mLゲンタマイシンを補充したRPMI-1640培地において培養した。細胞を、5%CO₂及び95%空気の雰囲気において37℃で加湿インキュベーターにおいて組織培養フラスコ中で増殖させた。

【0231】

In Vivo移植及び腫瘍成長

移植に使用したNCI-N87腫瘍細胞を対数期増殖の間に摘出し、50%Matrigel（登録商標）Matrix（Corning（登録商標））を含有するリン酸緩衝食塩水（PBS）に1×10⁸細胞/mLの濃度で再懸濁させた。各試験マウスに、1×10⁷NCI-N87細胞（0.1mL細胞懸濁液）を右脇腹に皮下注射し、腫瘍増殖を、150～250mm³の標的範囲に近づいた平均サイズとしてモニタリングした。腫瘍を、キャリパを使用して週2回2次元で測定し、体積を以下の式を使用して計算した：

20

【数3】

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

30

式中、腫瘍のmmでのw＝幅、及びl＝長さである。腫瘍重量は、1mgが腫瘍体積の1mm³と同等であると仮定して、推定してよい。

【0232】

研究の1日目に指定した腫瘍移植の40日後に、144～256mm³の範囲の個々の腫瘍体積を有する動物を190～192mm³の群平均腫瘍体積を有する9群（n＝8）に分類した。

【0233】

処置

処置は、確立された皮下NCI-N87異種移植片（190～192mm³）を有する9群の雌性SCIDマウス（n＝8）において開始した。各試験薬剤を第1日の1回（qd×1）の注射で3mg/kgで静脈内投与（i.v.）投与して評価した。ビヒクル処置群は、腫瘍生着及び増殖のための対照として機能した。

40

【0234】

腫瘍は、試験が第59日に終了するまで週2回測定した。各マウスを、腫瘍が最終体積の800mm³に達したとき、又は研究の最後のいずれかが早く到達したときに安楽死させた。腫瘍進行はゆっくりで、全ての評価可能な動物は、最終日に試験に生残していた。腫瘍体積のエンドポイントに到達した動物はいなかったため、効果の評価は、研究の最終日の腫瘍増殖阻害率（%TGI）を利用した。最終日（第59日）の動物の数（n）に対す

50

る中央値腫瘍体積であるMTV(n)は、総腫瘍体積についての各群について決定した。
%TGIは、対照群のMTVのパーセンテージとして表示される、指定された対照群（第1群）と薬剤治療群のMTVとの差として定義された：

$$\%TGI = [1 - (MTV_{\text{薬物処置}} / MTV_{\text{対照}})] \times 100$$

【0235】

処置効果は、研究において最終日に生存している動物の腫瘍体積から、及び縮小反応の数及び大きさから決定することもできる。MTV(n)は、生存している評価可能な動物の数(n)における最終日（第59日）での中央値腫瘍体積として定義されている。

【0236】

処置は、動物の腫瘍の部分縮小（PR）又は完全縮小（CR）を引き起こし得る。PR反応では、腫瘍体積は、研究期間中の3回の連続測定で1日目の体積の50%以下であり、これら3回の測定の1回以上で13.5mm³以上である。CR反応では、研究期間中の3回の連続測定で腫瘍体積は13.5mm³未満である。動物は、PR又はCR事象の研究中に一度だけスコアリングし、PRとCRの両方の基準が満たされた場合にのみCRとしてスコアリングした。

【0237】

結果

全レジメンは、容認可能に忍容された。対照腫瘍は、ゆっくりの進行性増殖を示したが、研究の最後までに800mm³の分析エンドポイントに達しなかった。研究の最終日（第59日）に腫瘍増殖の阻害を評価した。

【0238】

【表6】

群	n	薬剤	MTV(n) 第59日	% TGI	統計的有意性
1	8	ビヒクル	550 (8)	---	---
2	8	Her2-2	3 (8)	99	***
3	8	Her2-4	1 (8)	100	***
4	8	Her2-6	5 (8)	99	***
5	8	Her2-5	4 (8)	99	***
6	8	NIP228-2	446 (8)	19	ns
7	8	NIP228-4	405 (8)	26	ns
8	8	NIP228-6	493 (8)	10	ns
9	8	NIP228-5	466 (8)	15	ns

【0239】

10

20

30

40

50

【表 7】

群	薬剤	縮小		平均BW Nadir	死亡	
		PR	CR		TR	NTR
1	ビヒクル	0	0	-7.0%第52日	0	0
2	Her2-2	1	7	-10.1%第52日	0	0
3	Her2-4	0	8	-10.3%第56日	0	0
4	Her2-6	2	6	-10.6%第56日	0	0
5	Her2-5	0	8	-7.6%第59日	0	0
6	NIP228-2	0	0	-9.3%第56日	0	0
7	NIP228-4	0	0	-10.0%第59日	0	0
8	NIP228-6	0	0	-6.4%第59日	0	0
9	NIP228-5	0	0	-5.8%第59日	0	0

10

【0240】

全トラスツズマブーADC治療は、ビヒクル処置対照群に比較して、統計的に有意な第59日のTGIを生じさせた ($P < 0.001$)。

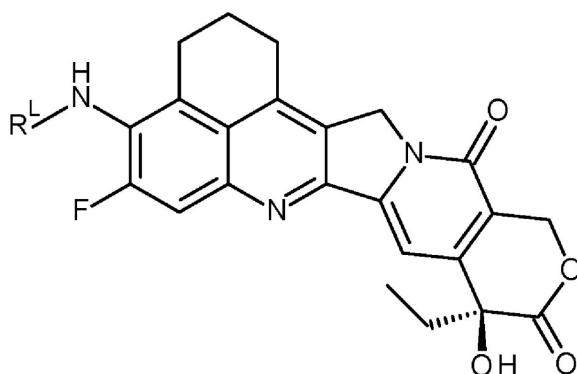
20

【0241】

発明の記述

1. 式 I :

【化 45】



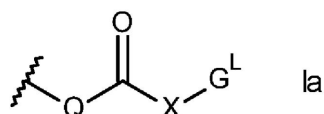
I

30

【式中、 R^L は、リガンド単位に接続されるリンカーであって、これは :

(i a) :

【化 46】



Ia

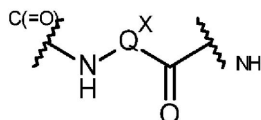
40

(式中、

Q は :

50

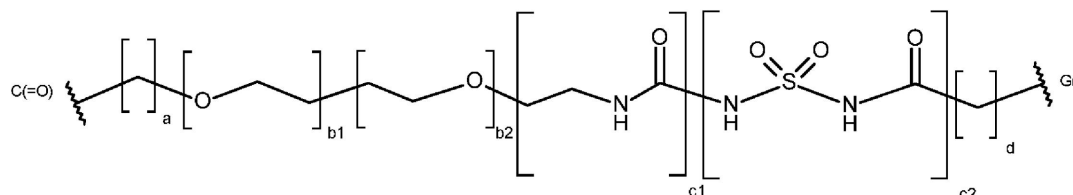
【化 4 7】



(式中、 Q^X は、 Q がアミノ酸残基、ジペプチド残基、トリペプチド残基、又はテトラペプチド残基であるようなものである) であり；

X は：

【化 4 8】

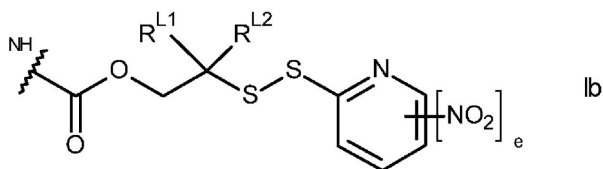


(式中、 $a = 0 \sim 5$ 、 $b1 = 0 \sim 16$ 、 $b2 = 0 \sim 16$ 、 $c1 = 0$ 又は 1 、 $c2 = 0$ 又は 1 、 $d = 0 \sim 5$ であり、ここで少なくとも $b1$ 又は $b2 = 0$ 、少なくとも $c1$ 又は $c2 = 0$ である) であり；

G^L は、リガンド単位；

(i b)：

【化 4 9】



(式中、 R^{L1} 及び R^{L2} は、 H 及びメチルから独立して選択されるか、又はこれらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロプロピレン又はシクロブチレン基を形成し； e は 0 又は 1 である) に接続されるリンカーである) から選択される] を有する化合物、並びにその塩及び溶媒和物。

【0242】

2. R^L が、式 Ia のものである、記述 1 に記載の化合物。

【0243】

3. Q がアミノ酸残基である、記述 2 に記載の化合物。

【0244】

4. Q が：Phe、Lys、Val、Ala、Cit、Leu、Ile、Arg、及び Trp から選択される、記述 3 に記載の化合物。

【0245】

5. Q がジペプチド残基である、記述 2 に記載の化合物。

【0246】

6. Q が：

NH-Phe-Lys-C=O、
NH-Val-Ala-C=O、
NH-Val-Lys-C=O、
NH-Ala-Lys-C=O、
NH-Val-Cit-C=O、

10

20

30

40

50

$\text{NH}-\text{Phe}-\text{Cit}-\text{C}=\text{O}$ 、
 $\text{NH}-\text{Leu}-\text{Cit}-\text{C}=\text{O}$ 、
 $\text{NH}-\text{Ile}-\text{Cit}-\text{C}=\text{O}$ 、
 $\text{NH}-\text{Phe}-\text{Arg}-\text{C}=\text{O}$ 、
 $\text{NH}-\text{Trp}-\text{Cit}-\text{C}=\text{O}$ 、及び
 $\text{NH}-\text{Gly}-\text{Val}-\text{C}=\text{O}$ から選択される、記述 5 に記載の化合物。

【0247】

7. Q が、 $\text{NH}-\text{Phe}-\text{Lys}-\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{NH}-\text{Val}-\text{Cit}-\text{C}=\text{O}$ 、及び $\text{NH}-\text{Val}-\text{Ala}-\text{C}=\text{O}$ から選択される、記述 6 に記載の化合物。

【0248】

8. Q がトリペプチド残基である、記述 2 に記載の化合物。

【0249】

9. Q が：

$\text{NH}-\text{Glu}-\text{Val}-\text{Ala}-\text{C}=\text{O}$ 、
 $\text{NH}-\text{Glu}-\text{Val}-\text{Cit}-\text{C}=\text{O}$ 、
 $\text{NH}-\alpha\text{Glu}-\text{Val}-\text{Ala}-\text{C}=\text{O}$ 、及び
 $\text{NH}-\alpha\text{Glu}-\text{Val}-\text{Cit}-\text{C}=\text{O}$ から選択される、記述 8 に記載の化合物。

【0250】

10. Q がテトラペプチド残基である、記述 2 に記載の化合物。

【0251】

11. Q が：

$\text{NH}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{Phe}-\text{Gly}-\text{C}=\text{O}$ ；及び
 $\text{NH}-\text{Gly}-\text{Phe}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{C}=\text{O}$ から選択される、記述 10 に記載の化合物。

【0252】

12. Q が：

$\text{NH}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{Phe}-\text{Gly}-\text{C}=\text{O}$ である、記述 11 に記載の化合物。

【0253】

13. a が 0～3 である、記述 2～12 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0254】

14. a が 0 又は 1 である、記述 13 に記載の化合物。

【0255】

15. a が 0 である、記述 13 に記載の化合物。

【0256】

16. b₁ が 0～8 である、記述 2～15 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0257】

17. b₁ が 0 である、記述 16 に記載の化合物。

【0258】

18. b₁ が 2 である、記述 16 に記載の化合物。

【0259】

19. b₁ が 3 である、記述 16 に記載の化合物。

【0260】

20. b₁ が 4 である、記述 16 に記載の化合物。

【0261】

21. b₁ が 5 である、記述 16 に記載の化合物。

【0262】

22. b₁ が 8 である、記述 16 に記載の化合物。

【0263】

23. b₂ が 0～8 である、記述 2～15 及び 17 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0264】

24. b₂ が 0 である、記述 23 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

- 【0265】
25. b2が2である、記述23に記載の化合物。
- 【0266】
26. b2が3である、記述23に記載の化合物。
- 【0267】
27. b2が4である、記述23に記載の化合物。
- 【0268】
28. b2が5である、記述23に記載の化合物。
- 【0269】
29. b2が8である、記述23に記載の化合物。 10
- 【0270】
30. c1が0である、記述2～29のいずれか1つに記載の化合物。
- 【0271】
31. c1が1である、記述2～29のいずれか1つに記載の化合物。
- 【0272】
32. c2が0である、記述2～31のいずれか1つに記載の化合物。
- 【0273】
33. c2が1である、記述2～30のいずれか1つに記載の化合物。
- 【0274】
34. dが0～3である、記述2～33のいずれか1つに記載の化合物。 20
- 【0275】
35. dが1又は2である、記述34に記載の化合物。
- 【0276】
36. dが2である、記述34に記載の化合物。
- 【0277】
37. dが5である、記述2～33のいずれか1つに記載の化合物。
- 【0278】
38. aが0であり、b1が0であり、c1が1であり、c2が0であり、dが2であり、b2が0～8である、記述2～12のいずれか1つに記載の化合物。
- 【0279】
39. b2が0、2、3、4、5、又は8である、記述38に記載の化合物。 30
- 【0280】
40. aが1であり、b2が0であり、c1が0であり、c2が0であり、dが0であり、b1が0～8である、記述2～12のいずれか1つに記載の化合物。
- 【0281】
41. b1が0、2、3、4、5、又は8である、記述40に記載の化合物。
- 【0282】
42. aが0であり、b1が0であり、c1が0であり、c2が0であり、dが1であり、b2が0～8である、記述2～12のいずれか1つに記載の化合物。
- 【0283】
43. b2が0、2、3、4、5、又は8である、記述42に記載の化合物。 40
- 【0284】
44. b1が0であり、b2が0であり、c1が0であり、c2が0であり、a及びdのうちの一方が0であり、a及びdのうちの他方が1～5である、記述2～12のいずれか1つに記載の化合物。
- 【0285】
45. a及びdのうちの他方が1又は5である、記述41に記載の化合物。
- 【0286】
46. aが1であり、b2が0であり、c1が0であり、c2が1であり、dが2であり、b1が0～8である、記述2～12のいずれか1つに記載の化合物。 50

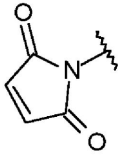
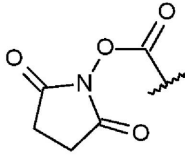
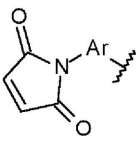
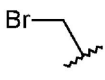
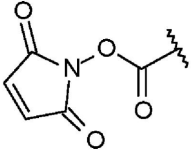
【 0 2 8 7 】

47. b 1 が 0、2、3、4、5、又は 8 である、記述 46 に記載の化合物。

【 0 2 8 8 】

48. G^L が

【化 50】

(G ^{L1-1})		(G ^{L6})	
(G ^{L1-2})		(G ^{L7})	
(G ^{L2})		(G ^{L8})	

10

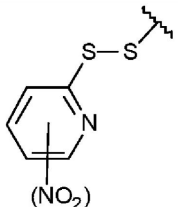
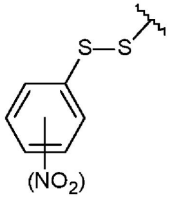
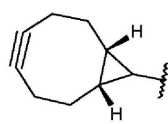
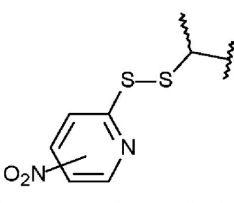
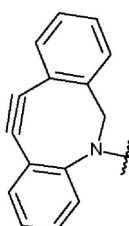
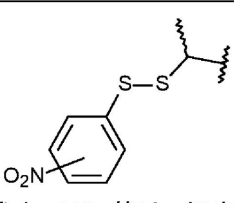
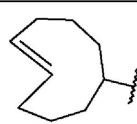
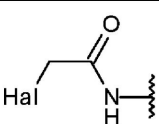
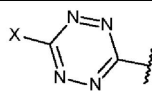
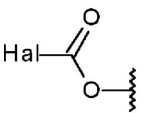
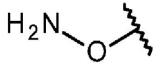
20

30

40

50

【化 5 1】

(GL ³⁻¹)	 式中、NO₂基は、任意選択である	(GL ⁹)	
(GL ³⁻²)	 式中、NO₂基は、任意選択である	(GL ¹⁰)	
(GL ³⁻³)	 式中、NO₂基は、任意選択である	(GL ¹¹)	
(GL ³⁻⁴)	 式中、NO₂基は、任意選択である	(GL ¹²)	
(GL ⁴)	 式中、Hal = I、Br、Clである	(GL ¹³)	
(GL ⁵)		(GL ¹⁴)	

〔式中、Arは、C₅～6アリーレン基を表し、Xは、C₁～4アルキルを表す〕から選択される、記述2～47のいずれか1つに記載の化合物。

【0289】

49. GL¹が、GL¹⁻¹及びGL¹⁻²から選択される、記述48に記載の化合物。

【0290】

50. GL¹がGL¹⁻¹である、記述48に記載の化合物。

【0291】

51. R^Lが、式Ibのものである、記述1に記載の化合物。

【0292】

52. R^{L1}及びR^{L2}がどちらもHである、記述51に記載の化合物。

【0293】

53. R^{L1}がHであり、R^{L2}がメチルである、記述51に記載の化合物。

【0294】

54. R^{L1} 及び R^{L2} がどちらもメチルである、記述51に記載の化合物。

【0295】

55. R^{L1} 及び R^{L2} が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピレン基を形成する、記述51に記載の化合物。

【0296】

56. R^{L1} 及び R^{L2} が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロブチレン基を形成する、記述51に記載の化合物。

【0297】

57. e が0である、記述51～56のいずれか1つに記載の化合物。

10

【0298】

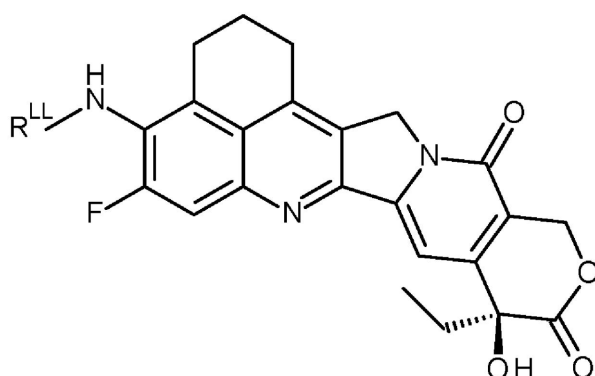
58. e が1である、記述51～56のいずれか1つに記載の化合物。

【0299】

59. 式IV：

 $L - (D^L)_p$ (IV)[式中、 L は、リガンド単位（すなわち、標的薬剤）であり、 D^L は、式III：

【化52】



III

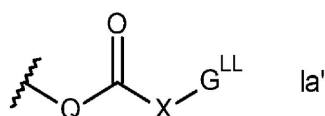
20

(式中、 R^{LL} は、

30

(ia')：

【化53】



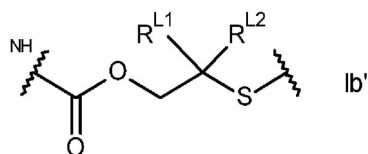
ia'

(式中、 Q 及び X は、記述1～47のいずれか1つにおいて定義されるとおりであり、 G^{LL} は、リガンド単位に接続されるリンカーである)；及び

40

(ib')：

【化54】



Ib'

(式中、 R^{L1} 及び R^{L2} は、記述1及び52～56のいずれか1つにおいて定義されるとおりである)から選択される、リガンド単位に接続されるリンカーである)のものである薬物リンカー単位であり；

50

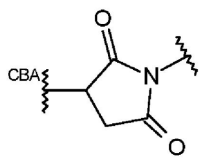
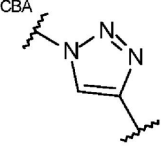
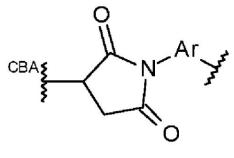
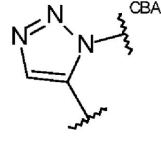
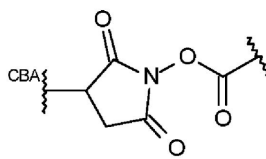
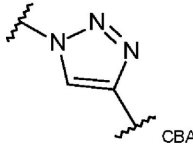
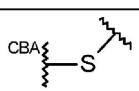
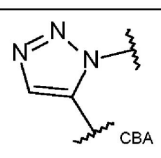
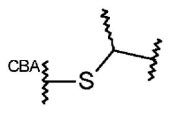
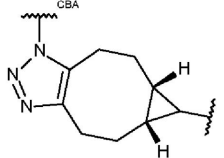
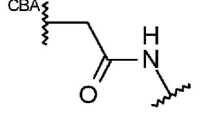
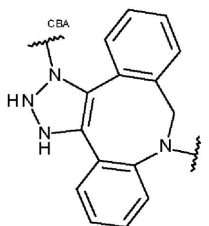
p は、1～20の整数である]

の複合体、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは溶媒和物。

【0300】

60. G^Lが、

【化55】

(G ^{LL1-1})		(G ^{LL8-1})	
(G ^{LL1-2})		(G ^{LL8-2})	
(G ^{LL2})		(G ^{LL9-1})	
(G ^{LL3-1})		(G ^{LL9-2})	
(G ^{LL3-2})		(G ^{LL10})	
(G ^{LL4})		(G ^{LL11})	

10

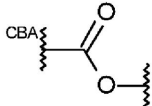
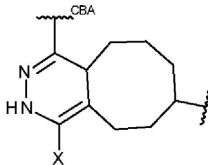
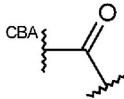
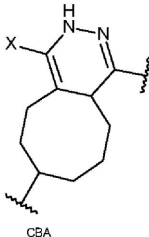
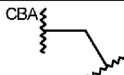
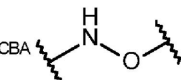
20

30

40

50

【化 5 6】

(G ^{LL5})		(G ^{LL12})	
(G ^{LL6})		(G ^{LL13})	
(G ^{LL7})		(G ^{LL14})	

10

〔式中、Arは、C₅～6アリーレン基を表し、Xは、C₁～4アルキルを表す〕から選択される、記述59に記載の複合体。

20

【0301】

61. G^{LL}が、G^{LL1-1}及びG^{LL1-2}から選択される、記述60に記載の複合体。

【0302】

62. G^{LL}がG^{LL1-1}である、記述61に記載の複合体。

【0303】

63. リガンド単位が、細胞結合剤である、記述59～62のいずれか1つに記載の複合体。

【0304】

64. リガンド単位が、抗体又はその活性断片である、記述59～62のいずれか1つに記載の複合体。

30

【0305】

65. 抗体又は抗体断片が、腫瘍関連抗原の抗体又は抗体断片である、記述64に記載の複合体。

【0306】

66. 抗体又は抗体断片が、以下の(1)～(89)から選択される1つ以上の腫瘍関連抗原又は細胞表面受容体に結合する抗体である、記述65に記載の複合体：

- (1) BMPR1B；
- (2) E16；
- (3) STEAP1；
- (4) O772P；
- (5) MPF；
- (6) Napi3b；
- (7) Sema 5b；
- (8) PSCA hlg；
- (9) ETBR；
- (10) MSG783；
- (11) STEAP2；
- (12) TrpM4；
- (13) CRIPTO；
- (14) CD21；

40

50

(15)	CD79b ;	
(16)	FcRH2 ;	
(17)	HER2 ;	
(18)	NCA ;	
(19)	MDP ;	
(20)	IL20R- α ;	
(21)	Brevican ;	
(22)	EphB2R ;	
(23)	ASLG659 ;	
(24)	PSCA ;	10
(25)	GEDA ;	
(26)	BAFF-R ;	
(27)	CD22 ;	
(28)	CD79a ;	
(29)	CXCR5 ;	
(30)	HLA-DOB ;	
(31)	P2X5 ;	
(32)	CD72 ;	
(33)	LY64 ;	
(34)	FcRH1 ;	20
(35)	IRTA2 ;	
(36)	TENB2 ;	
(37)	PSMA-FOLH1 ;	
(38)	SST ;	
(38.1)	SSTR2 ;	
(38.2)	SSTR5 ;	
(38.3)	SSTR1 ;	
(38.4)	SSTR3 ;	
(38.5)	SSTR4 ;	
(39)	ITGAV ;	30
(40)	ITGB6 ;	
(41)	CEACAM5 ;	
(42)	MET ;	
(43)	MUC1 ;	
(44)	CA9 ;	
(45)	EGFRvIII ;	
(46)	CD33 ;	
(47)	CD19 ;	
(48)	IL2RA ;	
(49)	AXL ;	40
(50)	CD30-TNFRSF8 ;	
(51)	BCMA-TNFRSF17 ;	
(52)	CT Ags-CTA ;	
(53)	CD174 (ルイス式Y) -FUT3 ;	
(54)	CLEC14A ;	
(55)	GRP78-HSPA5 ;	
(56)	CD70 ;	
(57)	幹細胞特異的抗原 ;	
(58)	ASG-5 ;	
(59)	ENPP3 ;	50

- (60) PRR4 ;
(61) GCC-GUCY2C ;
(62) Liv-1-SLC39A6 ;
(63) ST4 ;
(64) CD56-NCMA1 ;
(65) CanAg ;
(66) FOLR1 ;
(67) GPNMB ;
(68) TIM-1-HAVCR1 ;
(69) RG-1 / 前立腺腫瘍標的ミンディン-ミンディン / RG-1 ; 10
(70) B7-H4-VTCN1 ;
(71) PTK7 ;
(72) CD37 ;
(73) CD138-SDC1 ;
(74) CD74 ;
(75) クローディン-CL ;
(76) EGFR ;
(77) Her3 ;
(78) RON-MST1R ;
(79) EPHA2 ; 20
(80) CD20-MS4A1 ;
(81) テネイシンC-TNC ;
(82) FAP ;
(83) DKK-1 ;
(84) CD52 ;
(85) CS1-SLAMF7 ;
(86) エンドグリン-ENG ;
(87) アネキシンA1-ANXA1 ;
(88) V-CAM (CD106) -VCAM1 ;
(89) ASCT2 (SLC1A5) 。 30
【0307】
67. 抗体又は抗体断片が、システイン操作した抗体である、記述64～66のいずれか1つに記載の複合体。
【0308】
68. 抗体 (Ab) に対する薬物 (D) の薬物積載量 (p) が、1～約10の整数である、記述61～64のいずれか1つに記載の複合体。
【0309】
69. pが1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10である、記述62に記載の複合体。
【0310】 40
70. 記述63～64のいずれか1つに記載の複体の混合物であって、抗体薬物複体の混合物における1抗体当たりの平均薬物積載量が、約1～約10である、複体の混合物。
【0311】
71. 療法に用いるための、記述59～70のいずれか1つに記載の複体又は混合物。
【0312】
72. 記述59～70のいずれか1つに記載の複体又は混合物と、薬学的に許容可能な希釈剤、担体、又は賦形剤とを含む、医薬組成物。
【0313】 50

73. 対象の増殖性疾患の治療に用いるための、記述59～70のいずれか1つに記載の複合体若しくは混合物、又は記述66に記載の医薬組成物。

【0314】

74. 疾患が癌である、記述73に記載の複合体、混合物、又は医薬組成物。

【0315】

75. 医療的治療方法における、記述59～70のいずれか1つに記載の複合体若しくは混合物、又は記述72に記載の医薬組成物の使用。

【0316】

76. 患者に、記述72に記載の医薬組成物を投与することを含む、医療的治療方法。

【0317】

77. 医療的治療方法が、癌の治療のためのものである、記述76に記載の方法。

【0318】

78. 患者に、複合体と組み合わせられて、化学療法剤が投与される、記述77に記載の方法。

【0319】

79. 増殖性疾患の治療のための医薬の製造方法における、記述59～70のいずれか1つに記載の複合体又は混合物の使用。

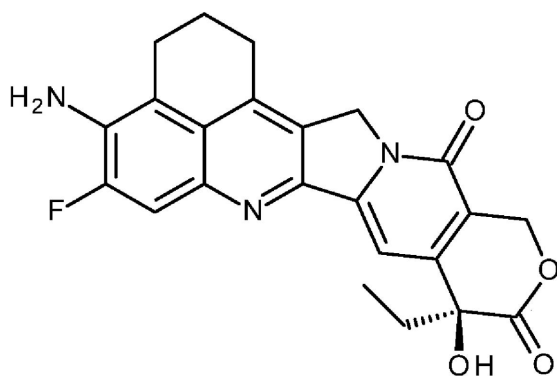
【0320】

80. 増殖性疾患を有する哺乳類の治療方法であって、有効量の記述59～70のいずれか1つに記載の複合体若しくは混合物、又は記述72に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【0321】

81. 化合物A：

【化57】



A

。

【0322】

82. 単一のエナンチオマーとしての、又はエナンチオマーに富む形態の、請求項81に記載の化合物A。

【0323】

83. 式VI：

10

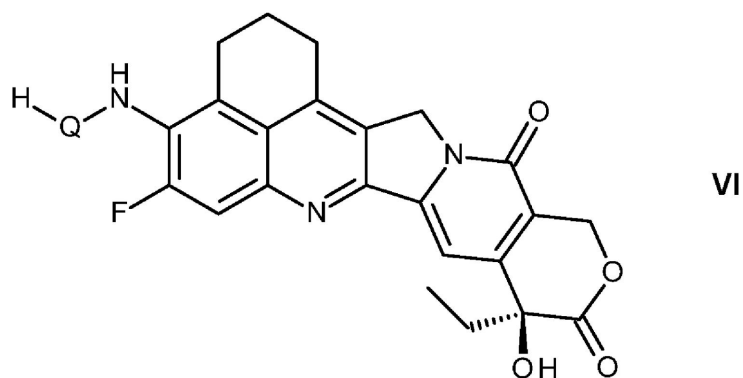
20

30

40

50

【化 5 8】



10

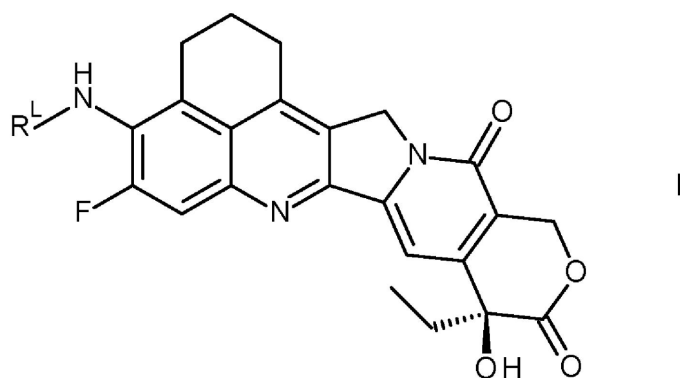
〔式中、Qは、記述1及び3及び12のいずれか1つに記載のとおりである〕を有する化合物。

【0324】

第一優先用途（P1）からの発明の記述

P1-1. 式I:

【化 5 9】



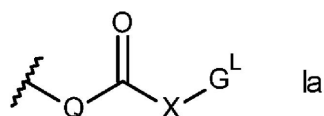
20

30

〔式中、 R^L は、細胞結合剤に接続されるリンカーであって、これは：

(ia) :

【化 6 0】

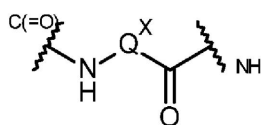


(式中、

Qは：

40

【化 6 1】

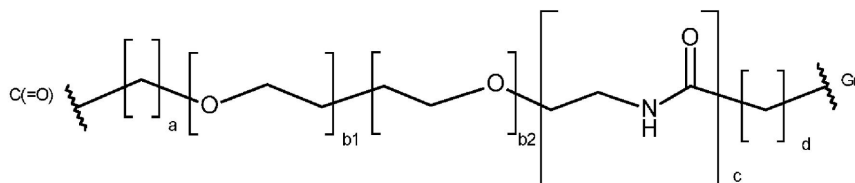


〔式中、 Q^X は、Qがアミノ酸残基、ジペプチド残基、トリペプチド残基又はテトラペプチド残基であるようなものである〕であり；

Xは：

50

【化 6 2】

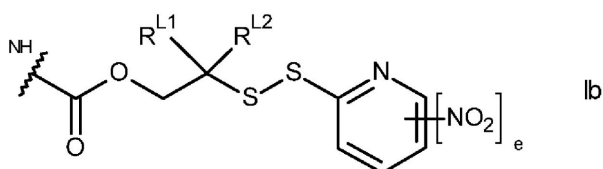


(式中、 $a = 0 \sim 5$ 、 $b = 0 \sim 16$ 、 $c = 0$ 又は 1 、 $d = 0 \sim 5$ であり、少なくとも $b1$ 又は $b2 = 0$ である) であり；

G^L は、リガンド単位；

(i b)：

【化 6 3】



(式中、 R^{L1} 及び R^{L2} は、H 及びメチルから独立して選択されるか、又はこれらが結合する炭素原子と一緒に、シクロプロピレン又はシクロブチレン基を形成し；
 e は 0 又は 1 である) に接続されるリンカーである) から選択される]
 を有する化合物、並びにその塩及び溶媒和物。

【0325】

P1-2. R^L が、式 Ia のものである、記述 P1-1 に記載の化合物。

【0326】

P1-3. Q がアミノ酸残基である、記述 P1-2 に記載の化合物。

【0327】

P1-4. Q が：Phe、Lys、Val、Ala、Cit、Leu、Ile、Arg、及び Trp から選択される、記述 P1-3 に記載の化合物。

【0328】

P1-5. Q がジペプチド残基である、記述 P1-2 に記載の化合物。

【0329】

P1-6. Q が：

NH-Phe-Lys-C=O、

NH-Val-Ala-C=O、

NH-Val-Lys-C=O、

NH-Ala-Lys-C=O、

NH-Val-Cit-C=O、

NH-Phe-Cit-C=O、

NH-Leu-Cit-C=O、

NH-Ile-Cit-C=O、

NH-Phe-Arg-C=O、

NH-Trp-Cit-C=O、及び

NH-Gly-Val-C=O から選択される、記述 P1-5 に記載の化合物。

【0330】

P1-7. Q が、NH-Phe-Lys-C=O、NH-Val-Cit-C=O、及び NH-Val-Ala-C=O から選択される、記述 P1-6 に記載の化合物。

【0331】

P1-8. Q がトリペプチド残基である、記述 P1-2 に記載の化合物。

【0332】

P1-9. Qが：

NH-Glu-Val-Ala-C=O、

NH-Glu-Val-Cit-C=O、

NH-αGlu-Val-Ala-C=O、及び

NH-αGlu-Val-Cit-C=Oから選択される、記述P1-8に記載の化合物。

【0333】

P1-10. Qがテトラペプチド残基である、記述P1-2に記載の化合物。

【0334】

P1-11. Qが：

NH-Gly-Gly-Phe-Gly^{C=O}；及び

NH-Gly-Phe-Gly-Gly^{C=O}から選択される、記述P1-10に記載の化合物。

10

【0335】

P1-12. Qが：

NH-Gly-Gly-Phe-Gly^{C=O}である、記述P1-11に記載の化合物。

【0336】

P1-13. aが0～3である、記述P1-2～P1-12のいずれか1つに記載の化合物。

【0337】

P1-14. aが0又は1である、記述P1-13に記載の化合物。

【0338】

P1-15. aが0である、記述P1-13に記載の化合物。

【0339】

P1-16. b1が0～8である、記述P1-2～P1-15のいずれか1つに記載の化合物。

20

【0340】

P1-17. b1が0である、記述P1-16に記載の化合物。

【0341】

P1-18. b1が2である、記述P1-16に記載の化合物。

30

【0342】

P1-19. b1が3である、記述P1-16に記載の化合物。

【0343】

P1-20. b1が4である、記述P1-16に記載の化合物。

【0344】

P1-21. b1が5である、記述P1-16に記載の化合物。

【0345】

P1-22. b1が8である、記述P1-16に記載の化合物。

【0346】

P1-23. b2が0～8である、記述P1-2～P1-15及びP1-17のいずれか1つに記載の化合物。

40

【0347】

P1-24. b2が0である、記述P1-23に記載の化合物。

【0348】

P1-25. b2が2である、記述P1-23に記載の化合物。

【0349】

P1-26. b2が3である、記述P1-23に記載の化合物。

【0350】

P1-27. b2が4である、記述P1-23に記載の化合物。

【0351】

50

P 1 - 2 8 . b 2 が 5 である、記述 P 1 - 2 3 に記載の化合物。

【 0 3 5 2 】

P 1 - 2 9 . b 2 が 8 である、記述 P 1 - 2 3 に記載の化合物。

【 0 3 5 3 】

P 1 - 3 0 . C が 0 である、記述 P 1 - 2 ~ P 1 - 2 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 3 5 4 】

P 1 - 3 1 . C が 1 である、記述 P 1 - 2 ~ P 1 - 2 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 3 5 5 】

P 1 - 3 2 . d が 0 ~ 3 である、記述 P 1 - 2 ~ P 1 - 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【 0 3 5 6 】

P 1 - 3 3 . d が 1 又は 2 である、記述 P 1 - 3 2 に記載の化合物。

【 0 3 5 7 】

P 1 - 3 4 . d が 2 である、記述 P 1 - 3 2 に記載の化合物。

【 0 3 5 8 】

P 1 - 3 5 . a が 0 であり、b 1 が 0 であり、c が 1 であり、及び d が 2 であり、b 2 が 0 ~ 8 である、記述 P 1 - 2 ~ P 1 - 1 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【 0 3 5 9 】

P 1 - 3 6 . b 2 が 0、2、3、4、5 又は 8 である、記述 P 1 - 3 5 に記載の化合物。

【 0 3 6 0 】

P 1 - 3 7 . a が 1 であり、b 2 が 0 であり、c が 0 であり、及び d が 0 であり、及び b 1 が 0 ~ 8 である、記述 P 1 - 2 ~ P 1 - 1 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 3 6 1 】

P 1 - 3 8 . b 1 が 0、2、3、4、5 又は 8 である、記述 P 1 - 3 7 に記載の化合物。

【 0 3 6 2 】

P 1 - 3 9 . a が 0 であり、b 1 が 0 であり、c が 0 であり、及び d が 1 であり、b 2 が 0 ~ 8 である、記述 P 1 - 2 ~ P 1 - 1 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【 0 3 6 3 】

P 1 - 4 0 . b 2 が 0、2、3、4、5 又は 8 である、記述 P 1 - 3 9 に記載の化合物。

【 0 3 6 4 】

P 1 - 4 1 . b 1 が 0 であり、b 2 が 0 であり、c が 0 であり、a 及び d の一方が 0 であり、及び a 及び d の他方が 1 ~ 5 である、記述 P 1 - 2 ~ P 1 - 1 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 3 6 5 】

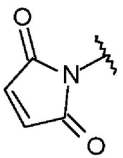
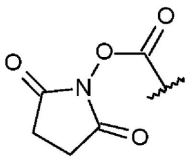
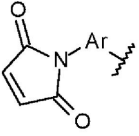
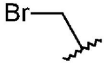
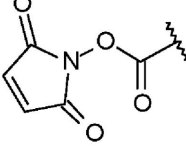
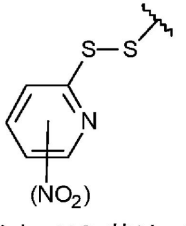
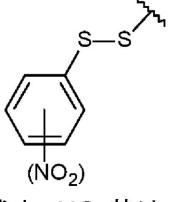
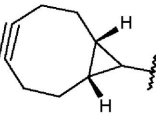
P 1 - 4 2 . a 及び d の他方が 1 又は 5 である、記述 P 1 - 4 1 に記載の化合物。

40

【 0 3 6 6 】

P 1 - 4 3 . G^L が

【化 6 4】

(G ^{L1-1})		(G ^{L6})	
(G ^{L1-2})		(G ^{L7})	
(G ^{L2})		(G ^{L8})	
(G ^{L3-1})	 式中、NO ₂ 基は、任意選択である	(G ^{L9})	
(G ^{L3-2})	 式中、NO ₂ 基は、任意選択である	(G ^{L10})	

10

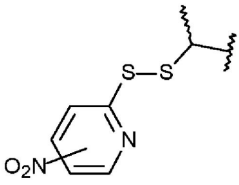
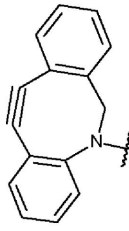
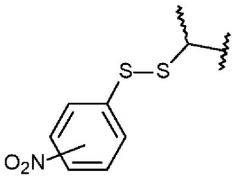
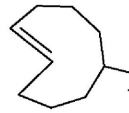
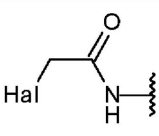
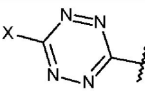
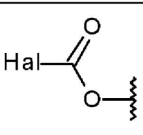
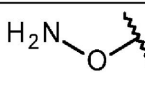
20

30

40

50

【化 6 5】

(G ^{L3-3})	 式中、NO₂基は、任意選択である	(G ^{L11})	
(G ^{L3-4})	 式中、NO₂基は、任意選択である	(G ^{L12})	
(G ^{L4})	 式中、Hal = I、Br、Clである	(G ^{L13})	
(G ^{L5})		(G ^{L14})	

10

20

【式中、Arは、C₅～6アリーレン基を表し、Xは、C₁～4アルキルを表す】から選択される、記述P1-2～P1-42のいずれか1つに記載の化合物。

【0367】

P1-44. G^Lが、G^{L1-1}及びG^{L1-2}から選択される、記述P1-43に記載の化合物。

30

【0368】

P1-45. G^LがG^{L1-1}である、記述P1-43に記載の化合物。

【0369】

P1-46. R^Lが、式Ibのものである、記述P1-1に記載の化合物。

【0370】

P1-47. R^{L1}及びR^{L2}がどちらもHである、記述4P1-6に記載の化合物。

【0371】

P1-48. R^{L1}がHであり、R^{L2}がメチルである、記述P1-46に記載の化合物。

【0372】

P1-49. R^{L1}及びR^{L2}がどちらもメチルである、記述P1-46に記載の化合物。

40

【0373】

P1-50. R^{L1}及びR^{L2}が、これらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピレン基を形成する、記述P1-46に記載の化合物。

【0374】

P1-51. R^{L1}及びR^{L2}が、これらが結合している炭素原子と一緒に、シクロブチレン基を形成する、記述P1-46に記載の化合物。

【0375】

P1-52. eが0である、記述v46～P1-51のいずれか1つに記載の化合物。

50

【0376】

P1-53. eが1である、記述P1-46～P1-51のいずれか1つに記載の化合物。

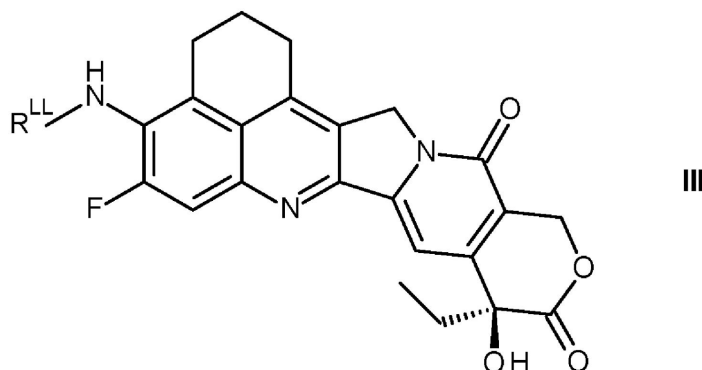
【0377】

P1-54. 式IV:

$L-(D^L)_p$ (IV)

〔式中、Lは、リガンド単位（すなわち、標的薬剤）であり、 D^L は、式III:

【化66】

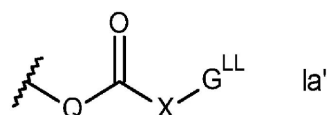


10

〔式中、 R^{LL} は、

(ia'):

【化67】

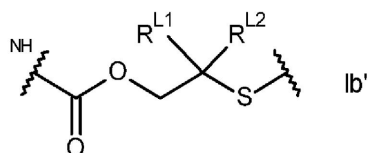


20

〔式中、Q及びXは、記述P1-1～P1-42のいずれか1つにおいて定義されるとおりであり、 G^{LL} は、リガンド単位に接続されるリンカーである〕；及び

(ib'):

【化68】



30

〔式中、 R^{L-1} 及び R^{L2} は、記述P1-1及びP1-47～P1-51のいずれか1つにおいて定義されるとおりである〕から選択される、リガンド単位に接続されるリンカーである〕のものである薬物リンカー単位であり；

40

pは、1～20の整数である]

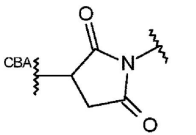
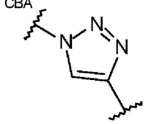
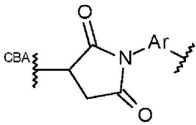
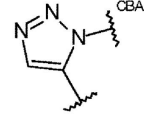
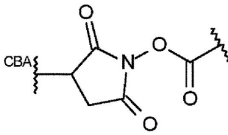
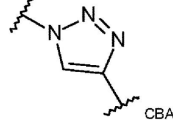
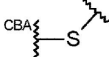
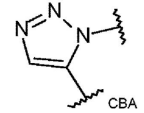
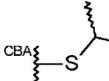
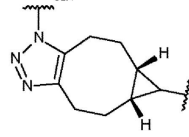
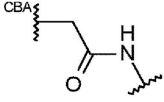
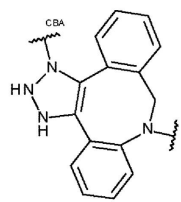
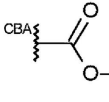
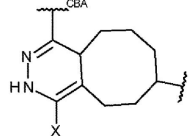
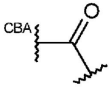
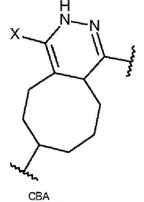
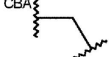
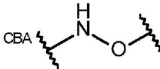
の複合体、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは溶媒和物。

【0378】

P1-55. G^{LL} が、

50

【化 6 9】

(G ^{LL1-1})		(G ^{LL8-1})	
(G ^{LL1-2})		(G ^{LL8-2})	
(G ^{LL2})		(G ^{LL9-1})	
(G ^{LL3-1})		(G ^{LL9-2})	
(G ^{LL3-2})		(G ^{LL10})	
(G ^{LL-4})		(G ^{LL11})	
(G ^{LL5})		(G ^{LL12})	
(G ^{LL6})		(G ^{LL13})	
(G ^{LL7})		(G ^{LL14})	

【式中、Arは、C₅～6アリーレン基を表し、Xは、C₁～4アルキルを表す】から選択される、記述P1～54に記載の複合体。

【0379】

P1～56. G^{LL}が、G^{LL1-1}及びG^{LL1-2}から選択される、記述P1～55に記載の複合体。

【0380】

P1～57. G^{LL}がG^{LL1-1}である、記述P1～56に記載の複合体。

【0381】

P1～58. リガンド単位が、抗体又はその活性断片である、記述P1～54～P1～

10

20

30

40

50

57のいずれか1つに記載の複合体。

【0382】

P1-59. 抗体又は抗体断片が、腫瘍関連抗原の抗体又は抗体断片である、記述P1-58に記載の複合体。

【0383】

P1-60. 抗体又は抗体断片が、以下の(1)～(89)から選択される1つ以上の腫瘍関連抗原又は細胞表面受容体に結合する抗体である、記述P1-59に記載の複合体：

- (1) BMPRII ;
- (2) E16 ;
- (3) STEAP1 ;
- (4) O772P ;
- (5) MPF ;
- (6) Napi3b ;
- (7) Sema 5b ;
- (8) PSCA hlg ;
- (9) ETBR ;
- (10) MSG783 ;
- (11) STEAP2 ;
- (12) TrpM4 ;
- (13) CRIPTO ;
- (14) CD21 ;
- (15) CD79b ;
- (16) FcRH2 ;
- (17) HER2 ;
- (18) NCA ;
- (19) MDP ;
- (20) IL20R- α ;
- (21) Brevican ;
- (22) EphB2R ;
- (23) ASLG659 ;
- (24) PSCA ;
- (25) GEDA ;
- (26) BAFF-R ;
- (27) CD22 ;
- (28) CD79a ;
- (29) CXCR5 ;
- (30) HLA-DOB ;
- (31) P2X5 ;
- (32) CD72 ;
- (33) LY64 ;
- (34) FcRH1 ;
- (35) IRTA2 ;
- (36) TENB2 ;
- (37) PSMA-FOLH1 ;
- (38) SST ;
- (38.1) SSTR2 ;
- (38.2) SSTR5 ;
- (38.3) SSTR1 ;
- (38.4) SSTR3 ;

10

20

30

40

50

(38.5) SSTR4 ;	
(39) ITGAV ;	
(40) ITGB6 ;	
(41) CEACAM5 ;	
(42) MET ;	
(43) MUC1 ;	
(44) CA9 ;	
(45) EGFRvIII ;	
(46) CD33 ;	
(47) CD19 ;	10
(48) IL2RA ;	
(49) AXL ;	
(50) CD30-TNFRSF8 ;	
(51) BCMA-TNFRSF17 ;	
(52) CTAGs-CTA ;	
(53) CD174 (ルイス式Y) - FUT3 ;	
(54) CLEC14A ;	
(55) GRP78-HSPA5 ;	
(56) CD70 ;	
(57) 幹細胞特異的抗原 ;	20
(58) ASG-5 ;	
(59) ENPP3 ;	
(60) PRR4 ;	
(61) GCC-GUCY2C ;	
(62) Liv-1-SLC39A6 ;	
(63) ST4 ;	
(64) CD56-NCMA1 ;	
(65) CanAg ;	
(66) FOLR1 ;	
(67) GPNMB ;	30
(68) TIM-1-HAVCR1 ;	
(69) RG-1 / 前立腺腫瘍標的ミンディン-ミンディン / RG-1 ;	
(70) B7-H4-VTCN1 ;	
(71) PTK7 ;	
(72) CD37 ;	
(73) CD138-SDC1 ;	
(74) CD74 ;	
(75) クローディン-CL ;	
(76) EGFR ;	
(77) Her3 ;	40
(78) RON-MST1R ;	
(79) EPHA2 ;	
(80) CD20-MS4A1 ;	
(81) テネイシンC-TNC ;	
(82) FAP ;	
(83) DKK-1 ;	
(84) CD52 ;	
(85) CS1-SLAMF7 ;	
(86) エンドグリン-ENG ;	
(87) アネキシンA1-ANXA1 ;	50

(88) V-CAM (CD106) - VCAM1 ;

(89) ASCT2 (SLC1A5)。

【0384】

P1-61. 抗体又は抗体断片が、システイン操作した抗体である、記述P1-58～P1-60のいずれか1つに記載の複合体。

【0385】

P1-62. 抗体 (Ab) に対する薬物 (D) の薬物積載量 (p) が、1～約10の整数である、記述P1-58～P1-61のいずれか1つに記載の複合体。

【0386】

P1-63. pが1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10である、記述P1-62に記載の複合体。 10

【0387】

P1-64. 記述P1-58～P1-63のいずれか1つに記載の複合体の混合物であって、抗体薬物複合体の混合物における1抗体当たりの平均薬物積載量が、約1～約10である、複合体の混合物。

【0388】

P1-65. 療法に用いるための、記述P1-54～P1-64のいずれか1つに記載の複合体又は混合物。

【0389】

P1-66. 記述P1-54～P1-64のいずれか1つに記載の複合体又は混合物と、薬学的に許容可能な希釈剤、担体、又は賦形剤とを含む、医薬組成物。 20

【0390】

P1-67. 対象の増殖性疾患の治療に用いるための、記述P1-54～P1-64のいずれか1つに記載の複合体若しくは混合物、又は記述P1-66に記載の医薬組成物。

【0391】

P1-68. 疾患が癌である、記述P1-67に記載の複合体、混合物、又は医薬組成物。

【0392】

P1-69. 医療的治療方法における、記述P1-54～P1-64のいずれか1つに記載の複合体若しくは混合物、又は記述P1-66に記載の医薬組成物の使用。 30

【0393】

P1-70. 患者に、記述P1-66に記載の医薬組成物を投与することを含む、医療的治療方法。

【0394】

P1-71. 医療的治療方法が、癌の治療のためのものである、記述P1-70に記載の方法。

【0395】

P1-72. 患者に、複合体と組み合わせられて、化学療法剤が投与される、記述P1-71に記載の方法。

【0396】

P1-73. 増殖性疾患の治療のための医薬の製造方法における、記述P1-54～P1-64のいずれか1つに記載の複合体又は混合物の使用。 40

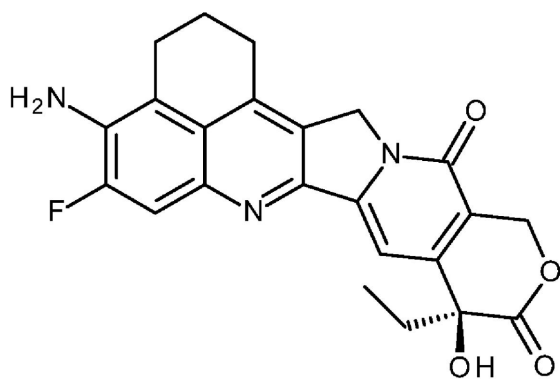
【0397】

P1-74. 増殖性疾患を有する哺乳類の治療方法であって、有効量の記述P1-54～P1-64のいずれか1つに記載の複合体若しくは混合物、又は記述P1-66に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【0398】

P1-75. 化合物A：

【化 7 0】



A

10

。

【 0 3 9 9】

P 1 - 7 6 . 単一のエナンチオマーとしての、又はエナンチオマーに富む形態の、請求項 P 1 - 7 5 に記載の化合物。

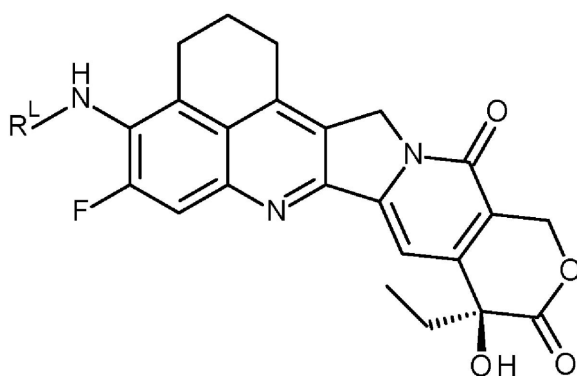
【 0 4 0 0】

第二優先用途 (P 2) からの発明の記述

20

P 2 - 1 . 式 I :

【化 7 1】



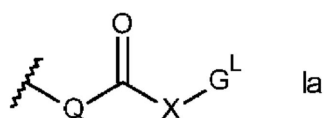
I

30

[式中、 R^L は、細胞結合剤に接続されるリンカーであって、これは：

(i a) :

【化 7 2】



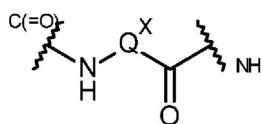
Ia

40

(式中、

Q は：

【化 7 3】



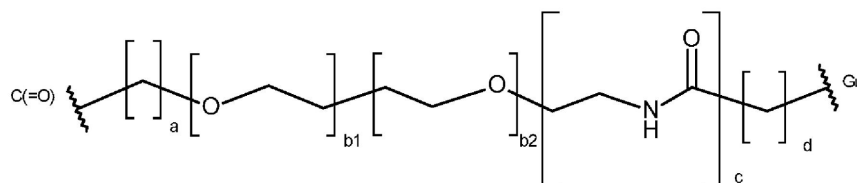
(式中、 Q^X は、Q がアミノ酸残基、ジペプチド残基、トリペプチド残基、又はテトラペ

50

ブチド残基であるようなものである) であり ;

X は :

【化 7 4】



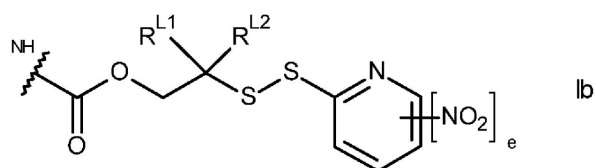
10

(式中、 $a = 0 \sim 5$ 、 $b1 = 0 \sim 16$ 、 $b2 = 0 \sim 16$ 、 $c = 0$ 又は 1 、 $d = 0 \sim 5$ であり、ここで少なくとも $b1$ 又は $b2 = 0$ である) であり ;

G^L は、リガンド単位 ;

(i b) :

【化 7 5】



20

(式中、 R^{L1} 及び R^{L2} は、H 及びメチルから独立して選択されるか、又はこれらが結合する炭素原子と一緒に、シクロプロピレン又はシクロブチレン基を形成し ;

e は 0 又は 1 である) に接続されるリンカーである) から選択される] を有する化合物、並びにその塩及び溶媒和物。

【0401】

P2-2. R^L が、式 Ia のものである、記述 P2-1 に記載の化合物。

【0402】

P2-3. Q がアミノ酸残基である、記述 P2-2 に記載の化合物。

30

【0403】

P2-4. Q が : Phe、Lys、Val、Ala、Cit、Leu、Ile、Arg、及び Trp から選択される、記述 P2-3 に記載の化合物。

【0404】

P2-5. Q がジペプチド残基である、記述 P2-2 に記載の化合物。

【0405】

P2-6. Q が :

NH-Phe-Lys-C=O、

NH-Val-Ala-C=O、

NH-Val-Lys-C=O、

NH-Ala-Lys-C=O、

NH-Val-Cit-C=O、

NH-Phe-Cit-C=O、

NH-Leu-Cit-C=O、

NH-Ile-Cit-C=O、

NH-Phe-Arg-C=O、

NH-Trp-Cit-C=O、及び

NH-Gly-Val-C=O から選択される、記述 P2-5 に記載の化合物。

40

【0406】

P2-7. Q が、NH-Phe-Lys-C=O、NH-Val-Cit-C=O、及び

50

$\text{NH}-\text{Val}-\text{Ala}-\text{C}=\text{O}$ から選択される、記述 P 2 - 6 に記載の化合物。

【0407】

P 2 - 8 . Q がトリペプチド残基である、記述 P 2 - 2 に記載の化合物。

【0408】

P 2 - 9 . Q が：

$\text{NH}-\text{Glu}-\text{Val}-\text{Ala}-\text{C}=\text{O}-$ 、

$\text{NH}-\text{Glu}-\text{Val}-\text{Cit}-\text{C}=\text{O}$ 、

$\text{NH}-\alpha\text{Glu}-\text{Val}-\text{Ala}-\text{C}=\text{O}$ 、及び

$\text{NH}-\alpha\text{Glu}-\text{Val}-\text{Cit}-\text{C}=\text{O}$ から選択される、記述 P 2 - 8 に記載の化合物。

【0409】

P 2 - 10 . Q がテトラペプチド残基である、記述 P 2 - 2 に記載の化合物。

【0410】

P 2 - 11 . Q が：

$\text{NH}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{Phe}-\text{Gly}^{\text{C}=\text{O}}$ ；及び

$\text{NH}-\text{Gly}-\text{Phe}-\text{Gly}-\text{Gly}^{\text{C}=\text{O}}$ から選択される、記述 P 2 - 10 に記載の化合物。

【0411】

P 2 - 12 . Q が：

$\text{NH}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{Phe}-\text{Gly}^{\text{C}=\text{O}}$ である、記述 P 2 - 11 に記載の化合物。

【0412】

P 2 - 13 . a が 0 ～ 3 である、記述 P 2 - 2 ～ P 2 - 12 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0413】

P 2 - 14 . a が 0 又は 1 である、記述 P 2 - 13 に記載の化合物。

【0414】

P 2 - 15 . a が 0 である、記述 P 2 - 13 に記載の化合物。

【0415】

P 2 - 16 . b 1 が 0 ～ 8 である、記述 P 2 - 2 ～ P 2 - 15 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0416】

P 2 - 17 . b 1 が 0 である、記述 P 2 - 16 に記載の化合物。

【0417】

P 2 - 18 . b 1 が 2 である、記述 P 2 - 16 に記載の化合物。

【0418】

P 2 - 19 . b 1 が 3 である、記述 P 2 - 16 に記載の化合物。

【0419】

P 2 - 20 . b 1 が 4 である、記述 P 2 - 16 に記載の化合物。

【0420】

P 2 - 21 . b 1 が 5 である、記述 P 2 - 16 に記載の化合物。

【0421】

P 2 - 22 . b 1 が 8 である、記述 P 2 - 16 に記載の化合物。

【0422】

P 2 - 23 . b 2 が 0 ～ 8 である、記述 P 2 - 2 ～ P 2 - 15 及び P 2 - 17 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0423】

P 2 - 24 . b 2 が 0 である、記述 P 2 - 23 に記載の化合物。

【0424】

P 2 - 25 . b 2 が 2 である、記述 P 2 - 23 に記載の化合物。

【0425】

P 2 - 26 . b 2 が 3 である、記述 P 2 - 23 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【0426】

P2-27. b2が4である、記述P2-23に記載の化合物。

【0427】

P2-28. b2が5である、記述P2-23に記載の化合物。

【0428】

P2-29. b2が8である、記述P2-23に記載の化合物。

【0429】

P2-30. cが0である、記述P2-2～P2-29のいずれか1つに記載の化合物。

【0430】

10

P2-31. cが1である、記述P2-2～P2-29のいずれか1つに記載の化合物。

【0431】

P2-32. dが0～3である、記述P2-2～P2-31のいずれか1つに記載の化合物。

【0432】

P2-33. dが1又は2である、記述P2-32に記載の化合物。

【0433】

P2-34. dが2である、記述P2-32に記載の化合物。

20

【0434】

P2-35. aが0であり、b1が0であり、cが1であり、dが2であり、b2が0～8である、記述P2-2～P2-12のいずれか1つに記載の化合物。

【0435】

P2-36. b2が0、2、3、4、5、又は8である、記述P2-35に記載の化合物。

【0436】

P2-37. aが1であり、b2が0であり、cが0であり、dが0であり、b1が0～8である、記述P2-2～P2-12のいずれか1つに記載の化合物。

【0437】

P2-38. b1が0、2、3、4、5、又は8である、記述P2-37に記載の化合物。

30

【0438】

P2-39. aが0であり、b1が0であり、cが0であり、dが1であり、b2が0～8である、記述P2-2～P2-12のいずれか1つに記載の化合物。

【0439】

P2-40. b2が0、2、3、4、5、又は8である、記述P2-39に記載の化合物。

【0440】

P2-41. b1が0であり、b2が0であり、cが0であり、a及びdのうちの一方が0であり、a及びdのうちの他方が1～5である、記述P2-2～P2-12のいずれか1つに記載の化合物。

40

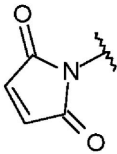
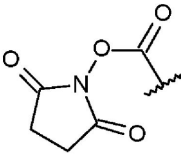
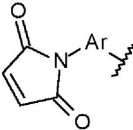
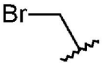
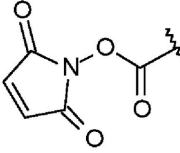
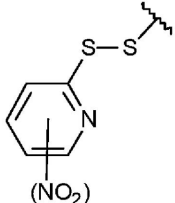
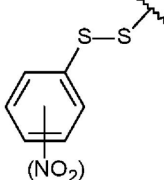
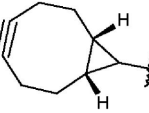
【0441】

P2-42. a及びdのうちの他方が1又は5である、記述P2-41に記載の化合物。

【0442】

P2-43. G^Lが

【化 7 6】

(G ^{L1-1})		(G ^{L6})	
(G ^{L1-2})		(G ^{L7})	
(G ^{L2})		(G ^{L8})	
(G ^{L3-1})	 式中、NO ₂ 基は、任意選択である	(G ^{L9})	
(G ^{L3-2})	 式中、NO ₂ 基は、任意選択である	(G ^{L10})	

10

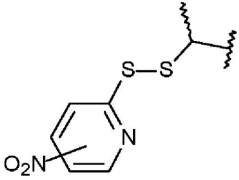
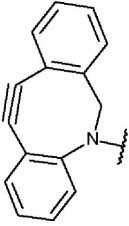
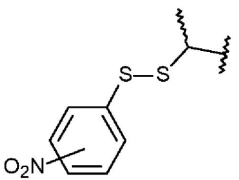
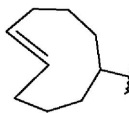
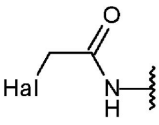
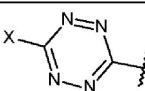
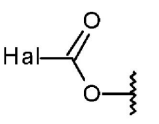
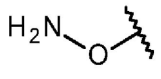
20

30

40

50

【化 7 7】

(G ^{L3-3})	 式中、NO₂基は、任意選択である	(G ^{L11})	
(G ^{L3-4})	 式中、NO₂基は、任意選択である	(G ^{L12})	
(G ^{L4})	 式中、Hal = I、Br、Clである	(G ^{L13})	
(G ^{L5})		(G ^{L14})	

10

20

【式中、Arは、C₅～6アリーレン基を表し、Xは、C₁～4アルキルを表す】から選択される、記述P2-2～P2-42のいずれか1つに記載の化合物。

【0443】

P2-44. G^Lが、G^{L1-1}及びG^{L1-2}から選択される、記述P2-43に記載の化合物。

30

【0444】

P2-45. G^LがG^{L1-1}である、記述P2-43に記載の化合物。

【0445】

P2-46. R^Lが、式Ibのものである、記述P2-1に記載の化合物。

【0446】

P2-47. R^{L1}及びR^{L2}がどちらもHである、記述P2-46に記載の化合物。

【0447】

P2-48. R^{L1}がHであり、R^{L2}がメチルである、記述P2-46に記載の化合物。

【0448】

P2-49. R^{L1}及びR^{L2}がどちらもメチルである、記述P2-46に記載の化合物。

40

【0449】

P2-50. R^{L1}及びR^{L2}が、これらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピレン基を形成する、記述P2-46に記載の化合物。

【0450】

P2-51. R^{L1}及びR^{L2}が、これらが結合している炭素原子と一緒に、シクロブチレン基を形成する、記述P2-46に記載の化合物。

【0451】

P2-52. eが0である、記述P2-46～P2-51のいずれか1つに記載の化合物。

50

物。

【0452】

P2-53. eが1である、記述P2-46～P2-51のいずれか1つに記載の化合物。

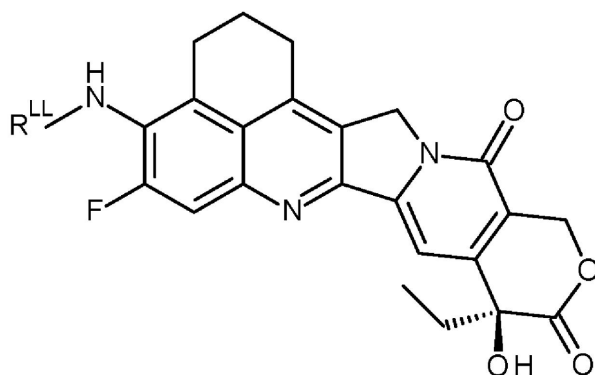
【0453】

P2-54. 式IV：

$L - (D^L)_p$ (IV)

〔式中、Lは、リガンド単位（すなわち、標的薬剤）であり、 D^L は、式III：

【化78】



III

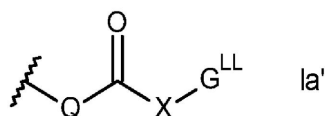
10

20

（式中、 R^{LL} は、

(ia')：

【化79】



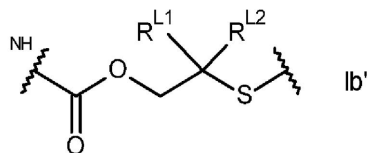
ia'

（式中、Q及びXは、記述P2-1～P2-42のいずれか1つにおいて定義されるとおりであり、 G^{LL} は、リガンド単位に接続されるリンカーである）；及び

30

(ib')：

【化80】



Ib'

（式中、 R^{L-1} 及び R^{L2} は、記述P2-1及びP2-47～P2-51のいずれか1つにおいて定義されるとおりである）から選択される、リガンド単位に接続されるリンカーである）のものである薬物リンカー単位であり；

40

pは、1～20の整数である]

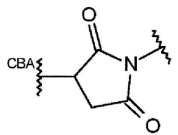
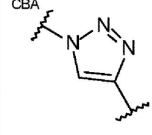
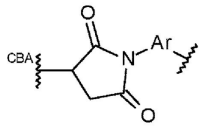
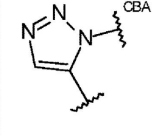
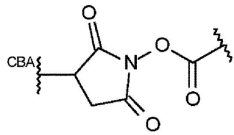
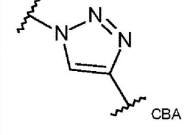
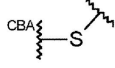
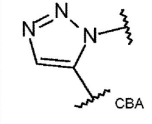
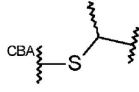
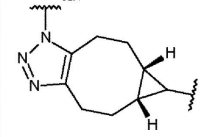
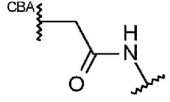
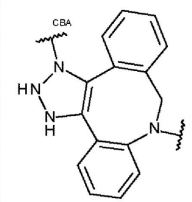
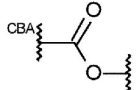
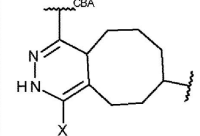
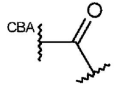
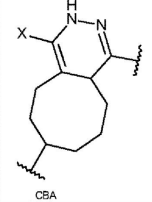
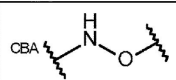
の複合体、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは溶媒和物。

【0454】

P2-55. G^{LL} が、

50

【化 8 1】

(G ^{LL1-1})		(G ^{LL8-1})	
(G ^{LL1-2})		(G ^{LL8-2})	
(G ^{LL2})		(G ^{LL9-1})	
(G ^{LL3-1})		(G ^{LL9-2})	
(G ^{LL3-2})		(G ^{LL10})	
(G ^{LL-4})		(G ^{LL11})	
(G ^{LL5})		(G ^{LL12})	
(G ^{LL6})		(G ^{LL13})	
(G ^{LL7})		(G ^{LL14})	

【式中、Arは、C₅～6アリーレン基を表し、Xは、C₁～4アルキルを表す】から選択される、記述P2-54に記載の複合体。

【0455】

P2-56. G^{LL}が、G^{LL1-1}及びG^{LL1-2}から選択される、記述P2-55に記載の複合体。

【0456】

P2-57. G^{LL}がG^{LL1-1}である、記述P2-56に記載の複合体。

【0457】

P2-58. リガンド単位が、抗体又はその活性断片である、記述P2-54～P2-

10

20

30

40

50

５７のいずれか１つに記載の複合体。

【０４５８】

Ｐ２－５９．抗体又は抗体断片が、腫瘍関連抗原の抗体又は抗体断片である、記述Ｐ２－５８に記載の複合体。

【０４５９】

Ｐ２－６０．抗体又は抗体断片が、以下の（１）～（８９）から選択される１つ以上の腫瘍関連抗原又は細胞表面受容体に結合する抗体である、記述Ｐ２－５９に記載の複合体：

- （１）ＢＭＰＲ１Ｂ；
- （２）Ｅ１６；
- （３）ＳＴＥＡＰ１；
- （４）０７７２Ｐ；
- （５）ＭＰＦ；
- （６）Ｎａｐｉ３ｂ；
- （７）Ｓｅｍａ ５ｂ；
- （８）ＰＳＣＡ ｈｌｇ；
- （９）ＥＴＢＲ；
- （１０）ＭＳＧ７８３；
- （１１）ＳＴＥＡＰ２；
- （１２）ＴｒｐＭ４；
- （１３）ＣＲＩＰＴＯ；
- （１４）ＣＤ２１；
- （１５）ＣＤ７９ｂ；
- （１６）ＦｃＲＨ２；
- （１７）ＨＥＲ２；
- （１８）ＮＣＡ；
- （１９）ＭＤＰ；
- （２０）ＩＬ２０Ｒ－α；
- （２１）Ｂｒｅｖｉｃａｎ；
- （２２）ＥｐｈＢ２Ｒ；
- （２３）ＡＳＬＧ６５９；
- （２４）ＰＳＣＡ；
- （２５）ＧＥＤＡ；
- （２６）ＢＡＦＦ－Ｒ；
- （２７）ＣＤ２２；
- （２８）ＣＤ７９ａ；
- （２９）ＣＸＣＲ５；
- （３０）ＨＬＡ－ＤＯＢ；
- （３１）Ｐ２Ｘ５；
- （３２）ＣＤ７２；
- （３３）ＬＹ６４；
- （３４）ＦｃＲＨ１；
- （３５）ＩＲＴＡ２；
- （３６）ＴＥＮＢ２；
- （３７）ＰＳＭＡ－ＦＯＬＨ１；
- （３８）ＳＳＴ；
- （３８．１）ＳＳＴＲ２；
- （３８．２）ＳＳＴＲ５；
- （３８．３）ＳＳＴＲ１；
- （３８．４）ＳＳＴＲ３；

10

20

30

40

50

(38.5)	SSTR4 ;	
(39)	ITGAV ;	
(40)	ITGB6 ;	
(41)	CEACAM5 ;	
(42)	MET ;	
(43)	MUC1 ;	
(44)	CA9 ;	
(45)	EGFRvIII ;	
(46)	CD33 ;	
(47)	CD19 ;	10
(48)	IL2RA ;	
(49)	AXL ;	
(50)	CD30-TNFRSF8 ;	
(51)	BCMA-TNFRSF17 ;	
(52)	CTAg s-CTA ;	
(53)	CD174 (ルイス式Y) -FUT3 ;	
(54)	CLEC14A ;	
(55)	GRP78-HSPA5 ;	
(56)	CD70 ;	
(57)	幹細胞特異的抗原 ;	20
(58)	ASG-5 ;	
(59)	ENPP3 ;	
(60)	PRR4 ;	
(61)	GCC-GUCY2C ;	
(62)	Liv-1-SLC39A6 ;	
(63)	ST4 ;	
(64)	CD56-NCMA1 ;	
(65)	CanAg ;	
(66)	FOLR1 ;	
(67)	GPNMB ;	30
(68)	TIM-1-HAVCR1 ;	
(69)	RG-1 / 前立腺腫瘍標的ミンディン-ミンディン / RG-1 ;	
(70)	B7-H4-VTCN1 ;	
(71)	PTK7 ;	
(72)	CD37 ;	
(73)	CD138-SDC1 ;	
(74)	CD74 ;	
(75)	クローディン-CL ;	
(76)	EGFR ;	
(77)	Her3 ;	40
(78)	RON-MST1R ;	
(79)	EPHA2 ;	
(80)	CD20-MS4A1 ;	
(81)	テネイシンC-TNC ;	
(82)	FAP ;	
(83)	DKK-1 ;	
(84)	CD52 ;	
(85)	CS1-SLAMF7 ;	
(86)	エンドグリン-ENG ;	
(87)	アネキシンA1-ANXA1 ;	50

(8 8) V - C A M (C D 1 0 6) - V C A M 1 ;

(8 9) A S C T 2 (S L C 1 A 5) 。

【 0 4 6 0 】

P 2 - 6 1 . 抗体又は抗体断片が、システイン操作した抗体である、記述 P 2 - 5 8 ~ P 2 - 6 0 のいずれか 1 つに記載の複合体。

【 0 4 6 1 】

P 2 - 6 2 . 抗体 (A b) に対する薬物 (D) の薬物積載量 (p) が、1 ~ 約 1 0 の整数である、記述 P 2 - 5 8 ~ P 2 - 6 1 のいずれか 1 つに記載の複合体。

【 0 4 6 2 】

P 2 - 6 3 . p が 1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 1 0 である、記述 P 2 - 6 2 に記載の複合体。 10

【 0 4 6 3 】

P 2 - 6 4 . 記述 P 2 - 5 8 ~ P 2 - 6 3 のいずれか 1 つに記載の複合体の混合物であって、抗体薬物複合体の混合物における 1 抗体当たりの平均薬物積載量が、約 1 ~ 約 1 0 である、複合体の混合物。

【 0 4 6 4 】

P 2 - 6 5 . 療法に用いるための、記述 P 2 - 5 4 ~ P 2 - 6 4 のいずれか 1 つに記載の複合体又は混合物。

【 0 4 6 5 】

P 2 - 6 6 . 記述 P 2 - 5 4 ~ P 2 - 6 4 のいずれか 1 つに記載の複合体又は混合物と、薬学的に許容可能な希釈剤、担体、又は賦形剤とを含む、医薬組成物。 20

【 0 4 6 6 】

P 2 - 6 7 . 対象の増殖性疾患の治療に用いるための、記述 P 2 - 5 4 ~ P 2 - 6 4 のいずれか 1 つに記載の複合体若しくは混合物、又は記述 P 2 - 6 6 に記載の医薬組成物。

【 0 4 6 7 】

P 2 - 6 8 . 疾患が癌である、記述 P 2 - 6 7 に記載の複合体、混合物、又は医薬組成物。

【 0 4 6 8 】

P 2 - 6 9 . 医療的治療方法における、記述 P 2 - 5 4 ~ P 2 - 6 4 のいずれか 1 つに記載の複合体若しくは混合物、又は記述 P 2 - 6 6 に記載の医薬組成物の使用。 30

【 0 4 6 9 】

P 2 - 7 0 . 患者に、記述 P 2 - 6 6 に記載の医薬組成物を投与することを含む、医療的治療方法。

【 0 4 7 0 】

P 2 - 7 1 . 医療的治療方法が、癌の治療のためのものである、記述 P 2 - 7 0 に記載の方法。

【 0 4 7 1 】

P 2 - 7 2 . 患者に、複合体と組み合わせられて、化学療法剤が投与される、記述 P 2 - 7 1 に記載の方法。

【 0 4 7 2 】

P 2 - 7 3 . 増殖性疾患の治療のための医薬の製造方法における、記述 P 2 - 5 4 ~ P 2 - 6 4 のいずれか 1 つに記載の複合体又は混合物の使用。 40

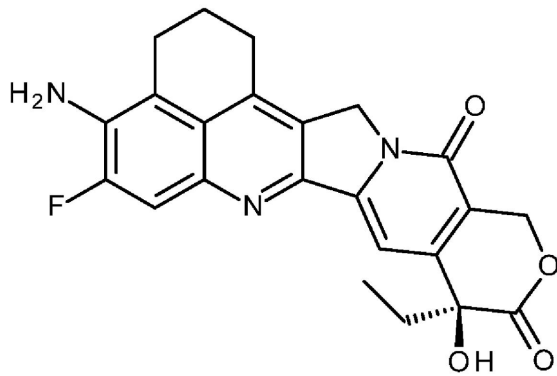
【 0 4 7 3 】

P 2 - 7 4 . 増殖性疾患を有する哺乳類の治療方法であって、有効量の記述 P 2 - 5 4 ~ P 2 - 6 4 のいずれか 1 つに記載の複合体若しくは混合物、又は記述 6 6 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【 0 4 7 4 】

P 2 - 7 5 . 化合物 A :

【化 8 2】



A

10

【 0 4 7 5】

P 2 - 7 6 . 単一のエナンチオマーとしての、又はエナンチオマー的に濃縮された形態にある、請求項 P 2 - 7 5 に記載の化合物。

【配列表】

2023512501000001.app

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/051263

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K47/68 A61P35/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NAKADA TAKASHI ET AL: "Novel antibody drug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM , NL, vol. 26, no. 6, 8 February 2016 (2016-02-08), pages 1542-1545, XP029436554, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2016.02.020 Abstract, scheme 1 ----- -/--	1-26
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
22 April 2021		03/05/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Burema, Shiri

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/051263

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SUGIMORI M ET AL: "Synthesis and Antitumor Activity of Ring A- and F-Modified Hexacyclic Camptothecin Analogues", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 41, no. 13, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 2308-2318, XP002239569, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM970765Q	25
A	table 1, compound 34 at page 2309, page 2311, left column, first paragraph	1-24,26
X,P	WO 2020/200880 A1 (MEDIMMUNE LTD [GB]) 8 October 2020 (2020-10-08) the whole document	1-26
A	EP 0 495 432 A1 (DAIICHI SEIYAKU CO [JP]; YAKULT HONSHA KK [JP]) 22 July 1992 (1992-07-22) the whole document	1-26
A	EP 0 296 597 A2 (DAIICHI SEIYAKU CO [JP]; YAKULT HONSHA KK [JP]) 28 December 1988 (1988-12-28) cited in the application the whole document	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2021/051263

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020200880 A1	08-10-2020	US 2020306243 A1 WO 2020200880 A1	01-10-2020 08-10-2020
EP 0495432 A1	22-07-1992	AT 138661 T AU 640549 B2 CA 2059305 A1 DE 69211023 T2 DK 0495432 T3 EP 0495432 A1 ES 2090366 T3 FI 920194 A GR 3020395 T3 HK 1001561 A1 IE 920079 A1 JP 3008226 B2 JP H0559061 A KR 920014816 A NO 180448 B RU 2071476 C1	15-06-1996 26-08-1993 17-07-1992 09-01-1997 21-10-1996 22-07-1992 16-10-1996 17-07-1992 30-09-1996 26-06-1998 29-07-1992 14-02-2000 09-03-1993 25-08-1992 13-01-1997 10-01-1997
EP 0296597 A2	28-12-1988	AT 111913 T AU 610189 B2 CA 1304370 C DE 3851577 T2 DK 344488 A EP 0296597 A2 ES 2064329 T3 FI 883050 A IE 61281 B1 KR 890000489 A NO 167738 B PH 27557 A US 4939255 A US 5061795 A	15-10-1994 16-05-1991 30-06-1992 27-04-1995 24-02-1989 28-12-1988 01-02-1995 25-12-1988 19-10-1994 15-03-1989 26-08-1991 18-08-1993 03-07-1990 29-10-1991

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 47/65 (2017.01)
C 0 7 K 5/065(2006.01)
C 0 7 K 5/062(2006.01)
C 0 7 K 5/078(2006.01)
C 0 7 K 5/093(2006.01)
C 0 7 K 5/103(2006.01)
C 0 7 K 16/28 (2006.01)
C 1 2 N 15/11 (2006.01)

A 6 1 K 39/395
A 6 1 K 39/395
A 6 1 K 39/395
A 6 1 K 39/395
A 6 1 K 39/395
A 6 1 K 47/65
C 0 7 K 5/065
C 0 7 K 5/062
C 0 7 K 5/078
C 0 7 K 5/093
C 0 7 K 5/103
C 0 7 K 16/28
C 1 2 N 15/11

E
L
M
T
Y
Z N A
Z

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

弁理士 落合 康

(72)発明者

ユウ, フェイ

アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州ゲイザースバーグ、メディミューン・ウェイ 1、メディ
 ミューン・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー

(72)発明者

ディッキンソン, ニオール

英国シービー 2 1 ・ 6 ジーエイチ、ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、グランタ・パーク、ミル
 スタイン・ビルディング、メディミューン・リミテッド

(72)発明者

ハワード, フィリップ ウィルソン

英国シービー 2 1 ・ 6 ジーエイチ、ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、グランタ・パーク、ミル
 スタイン・ビルディング、メディミューン・リミテッド

F ターム (参考)

4C076 AA95 BB01 BB11 BB13 BB16 CC27 CC41 EE41 EE59 FF31
 FF68
 4C085 AA13 AA14 AA16 AA26 BB31 BB33 BB34 BB35 BB36 BB37
 BB41 BB43 CC22 CC23 DD62 EE01 EE05 GG02 GG04 GG05 GG08
 4C086 AA01 AA02 CB22 MA02 MA05 NA10 NA13 ZB26 ZB27
 4H045 AA10 AA30 BA09 BA11 BA12 BA13 CA40 DA76 EA20 FA10
 FA74