(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-522388
(P2024-522388A)
(43)公表日　令和6年6月19日(2024.6.19)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07K 16/28 (2006.01)		C07K	16/28	ZNA	4C050
C07D 491/22 (2006.01)		C07D	491/22		4C057
A61K 31/4745(2006.01)		A61K	31/4745		4C076
C07D 491/147 (2006.01)		C07D	491/147		4C084
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	D	4C085

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全100頁）　最終頁に続く

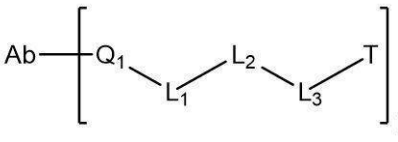
(21)出願番号　特願2023-566659(P2023-566659)
(86)(22)出願日　令和4年4月28日(2022.4.28)
(85)翻訳文提出日　令和5年10月26日(2023.10.26)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/089725
(87)国際公開番号　WO2022/228494
(87)国際公開日　令和4年11月3日(2022.11.3)
(31)優先権主張番号　202110475315.1
(32)優先日　令和3年4月29日(2021.4.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　523407001
ハイスリンク セラピューティクス
中華人民共和国 ２０１４９９ シャンハイ、フェンシアン ディストリクト、フェンプー インダストリアル ゾーン、フェンプー アベニュー ナンバー １１１、６／エフ、ルーム ６０１１
(74)代理人　110000855
弁理士法人浅村特許事務所
(72)発明者　チャン、ホイ
中華人民共和国 ２０１４９９ シャンハイ、フェンシアン ディストリクト、フェンプー インダストリアル ゾーン、フェンプー アベニュー ナンバー １１１、６／エフ、ルーム ６０１１
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗体薬物複合体の調製方法および使用

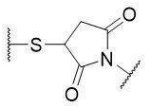
(57)【要約】
【課題】　抗体薬物複合体の調製方法および使用を提供することを課題とする。
【解決手段】　本願は、抗体薬物複合体の調製方法および使用に関し、特に化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物、ならびに前記化合物および関連抗体薬物複合体の調製方法とがん治療薬物調製における使用に関する。
【選択図】　なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｃ－ＨＥＲ２）で表される構造を含む化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【化１】

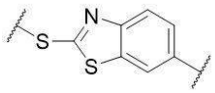


（Ｃ－ＨＥＲ２）

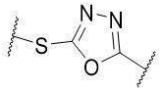
［式中、Q_1は、リンカーを含み、
L_1は、－L_{1a}－Ｃ（＝Ｏ）－を含み、
L_{1a}は、場合により置換されたアルキレン基、場合により置換されたポリエチレングリコール基、場合により置換されたアルケニレン基、場合により置換されたアルキニレン基、場合により置換された脂肪族シクリレン（aliphatic cyclylene）基、場合により置換された脂肪族ヘテロシクリレン（aliphatic heterocyclylene）基、場合により置換されたアリーレン基、および場合により置換されたヘテロアリーレン基からなる群から選択され、
L_2は、場合により置換されたポリペプチド残基を含み、
L_3は、場合により置換されたスペーサー基を含み、
L_2および／またはL_3は、場合により置換されたポリサルコシン残基を含み、
Ｔは、薬物単位を含み、
Ａｂは、ＨＥＲ２に結合できるリガンドであり、ｍは１～８の数である。］
【請求項２】
Q_1は、メルカプトと結合したリンカーを含む、請求項１に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項３】
Q_1は、場合により置換された
【化２】



、場合により置換された
【化３】

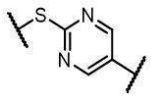


、場合により置換された
【化４】



、および場合により置換された

【化５】



からなる群から選択される、請求項１～２のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

【請求項４】

L_{1a}は、場合により置換されたC_1-C_7のアルキレン基、場合により置換されたジエチレングリコール～オクタエチレングリコール、場合により置換されたC_3-C_6脂肪族シクリレン（aliphatic cyclylene）基、場合により置換されたアリーレン基、および場合により置換されたヘテロアリーレン基からなる群から選択される、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

【請求項５】

L_{1a}は、場合により置換されたメチレン基、場合により置換されたエチレン基、場合により置換されたプロピレン基、場合により置換されたブチレン基、場合により置換されたペンチレン基、場合により置換されたジエチレングリコール基、場合により置換されたテトラエチレングリコール基、場合により置換されたヘキサエチレングリコール基、場合により置換されたオクタエチレングリコール基、および場合により置換されたシクロヘキシレンからなる群から選択される、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

【請求項６】

L_2は、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、メチオニン、チロシン、アラニン、トレオニン、ヒスチジン、セリン、グルタミン、アルギニン、リジン、アスパラギン、グルタミン酸、プロリン、シトルリン、アスパラギン酸およびグリシンからなる群から選択されるアミノ酸で構成される、場合により置換されたポリペプチド残基を含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

【請求項７】

L_2は、グリシン、フェニルアラニン、バリン－アラニン、アルギニン、シトルリン、アスパラギン酸、アスパラギンおよびリジンからなる群から選択されるアミノ酸で構成される、場合により置換されたポリペプチド残基を含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

【請求項８】

L_2は、フェニルアラニン－リジン（Ｐｈｅ－Ｌｙｓ）、バリン－アラニン（Ｖａｌ－Ａｌａ）、バリン－シトルリン（Ｖａｌ－Ｃｉｔ）、グルタミン酸－バリン－アラニン（Ｇｌｕ－ Ｖａｌ－Ａｌａ）、グルタミン酸－バリン－シトルリン（Ｇｌｕ－Ｖａｌ－Ｃｉｔ）、バリン－リジン（Ｖａｌ－Ｌｙｓ）、アラニン－アラニン－アラニン（Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｌａ）、アラニン－アラニン－アスパラギン（Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｓｎ）およびグリシン－グリシン－フェニルアラニン（Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ）からなる群から選択されるアミノ酸で構成される、場合により置換されたポリペプチド残基を含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ

体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

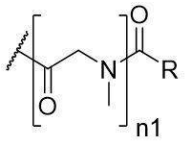
【請求項９】

L_2がリジン残基を含む場合、前記リジン残基は、ポリサルコシン残基を含む構造R_1で置換される、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

【請求項１０】

R_1は、場合により置換された

【化６】



であり、ｎ１は４～１８の数であり、ＲはC_1－C_6アルキル、C_1－C_6シクロアルキル、およびC_1－C_6アルコキシからなる群から選択される、請求項９に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

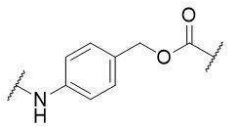
【請求項１１】

ｎ１は、４～１８である、請求項１０に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

【請求項１２】

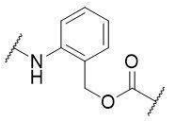
L_3は、場合により置換された

【化７】



および場合により置換された

【化８】

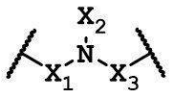


からなる群から選択される、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

【請求項１３】

L_3のベンゼン環は、構造単位－Ｘ－を介して場合により置換されたポリサルコシン残基に連結され、前記構造単位－Ｘ－は、場合により置換された

【化９】



からなる群から選択され、X_1は、カルボニル、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_6シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１

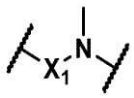
～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、X_2は水素、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_6シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、X_3は共有結合であるか、あるいは水素、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_6シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、前記C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_6シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルは、それぞれ独立して重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、カルボキシル、アルコキシまたはシクロアルキルから選択される１つ以上の置換基で場合により置換される、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

【請求項１４】

L_3のベンゼン環は、構造単位－Ｘ－を介して場合により置換されたポリサルコシン残基に連結され、前記構造単位－Ｘ－は、

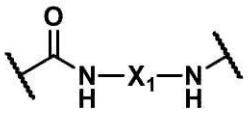
場合により置換された

【化１０】



、および場合により置換された

【化１１】

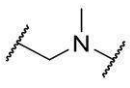


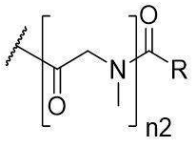
からなる群から選択され、X_1は、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_6シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、前記C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_6シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルは、それぞれ独立して重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、カルボキシル、アルコキシまたはシクロアルキルから選択される１つ以上の置換基で場合により置換される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

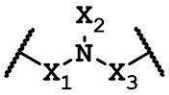
【請求項１５】

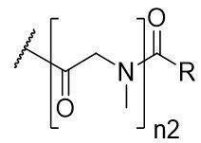
前記構造単位－Ｘ－は、場合により置換された

【化１２】



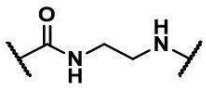
であり、前記場合により置換されたポリサルコシン残基は、
【化１３】


を含み、ｎ２は４～１８の数であり、ＲはＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６シクロアルキル、およびＣ１－Ｃ６アルコキシからなる群から選択される、請求項１３～１４のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項１６】
前記構造単位－Ｘ－は、場合により置換された
【化１４】


からなる群から選択され、Ｘ１は、カルボニル、Ｃ１－Ｃ８アルキル、Ｃ１－Ｃ８アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、Ｘ２は水素、Ｃ１－Ｃ８アルキル、Ｃ１－Ｃ８アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、Ｘ３は共有結合であるか、あるいは水素、Ｃ１－Ｃ８アルキル、Ｃ１－Ｃ８アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、前記Ｃ１－Ｃ８アルキル、Ｃ１－Ｃ８アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルは、それぞれ独立して重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、カルボキシル、アルコキシまたはシクロアルキルから選択される１つ以上の置換基で場合により置換され、前記場合により置換されたポリサルコシン残基は、
【化１５】


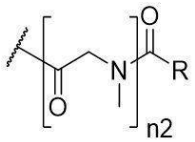
を含み、ｎ２は４～１８の数であり、ＲはＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６シクロアルキル、およびＣ１－Ｃ６アルコキシからなる群から選択される、請求項１３～１５のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項１７】
前記構造単位－Ｘ－は、場合により置換された

【化１６】



であり、前記場合により置換されたポリサルコシン残基は、

【化１７】

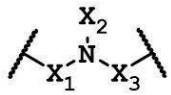


を含み、ｎ２は４～１８の数であり、ＲはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシからなる群から選択される、請求項１３～１４のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

【請求項１８】

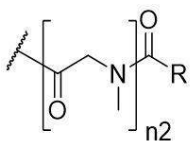
前記構造単位－Ｘ－は、場合により置換された

【化１８】



からなる群から選択され、Ｘ$_1$は、カルボニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、Ｘ$_2$は水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、Ｘ$_3$は共有結合であるか、あるいは水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、前記Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルは、それぞれ独立して重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、カルボキシル、アルコキシまたはシクロアルキルから選択される１つ以上の置換基で場合により置換され、前記場合により置換されたポリサルコシン残基は、

【化１９】



を含み、ｎ２は４～１８の数であり、ＲはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシからなる群から選択される、請求項１３～１４および１７のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

【請求項１９】
ｎ２は、４～１８である、請求項１５～１８のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項２０】
Ｔは、抗腫瘍活性を有する化合物を含む、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項２１】
Ｔは、トポイソメラーゼ阻害剤を含む、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項２２】
Ｔは、カンプトテシン類および非カンプトテシン類のトポイソメラーゼＩ阻害剤を含む、請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項２３】
Ｔは、
【化２０】

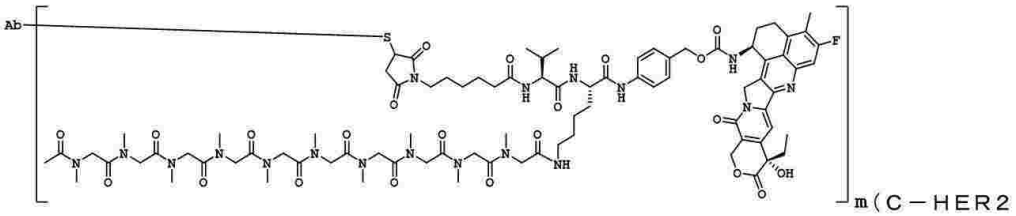


からなる群の構造から選択される、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項２４】
前記Ａｂは、抗ＨＥＲ２抗体またはその抗原結合断片を含む、請求項１～２３のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項２５】
前記抗体は、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体および完全ヒト抗体からなる群から選択される、請求項２４に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項２６】
前記抗体は、モノクローナル抗体を含む、請求項２４～２５のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

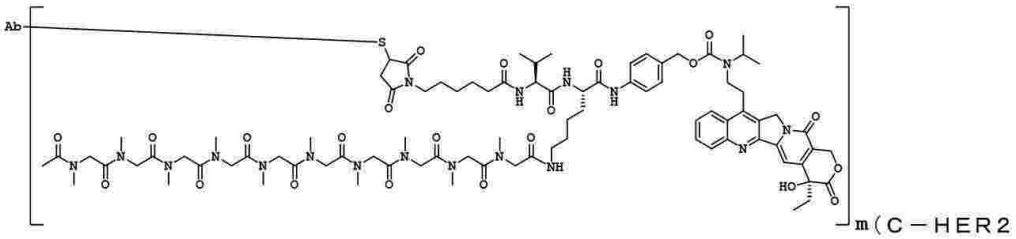
【請求項２７】
前記抗体は、二重特異性抗体を含む、請求項２４～２６のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項２８】
前記抗原結合断片は、Ｆａｂ，Ｆａｂ′、Ｆｖ断片、Ｆ（ａｂ′）$_2$、Ｆ（ａｂ）$_2$、ｓｃＦｖ、ｄｉ－ｓｃＦｖ、ＶＨＨおよびｄＡｂからなる群から選択される、請求項２４～２７のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項２９】
前記Ａｂの重鎖ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３と軽鎖ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３は、それぞれ、抗ＨＥＲ２抗体の重鎖ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３と軽鎖ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３を含む、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項３０】
前記Ａｂの重鎖ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３と軽鎖ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３は、トラスツズマブ（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）またはペルツズマブ（Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ）の重鎖ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３と軽鎖ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３をそれぞれ含む、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項３１】
前記Ａｂの重鎖可変領域ＶＨおよび軽鎖可変領域ＶＬはそれぞれ、抗ＨＥＲ２抗体の重鎖可変領域ＶＨおよび軽鎖可変領域ＶＬを含む、請求項１～３０のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項３２】
前記Ａｂの重鎖可変領域ＶＨおよび軽鎖可変領域ＶＬは、それぞれトラスツズマブ（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）またはペルツズマブ（Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ）の重鎖可変領域ＶＨおよび軽鎖可変領域ＶＬを含む、請求項１～３１のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項３３】
前記Ａｂの重鎖および軽鎖は、それぞれ抗ＨＥＲ２抗体の重鎖および軽鎖を含む、請求項１～３２のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項３４】
前記Ａｂの重鎖および軽鎖は、それぞれトラスツズマブ（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）またはペルツズマブ（Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ）の重鎖および軽鎖を含む、請求項１～３３のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

【請求項３５】
前記Ａｂは、トラスツズマブ（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）またはペルツズマブ（Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ）を含む、請求項１～３４のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項３６】
ｍは、疎水クロマトグラフィー、ドデシル硫酸ナトリウム－ポリアクリルアミドゲル電気泳動および液体クロマトグラフィー質量分析からなる群から選択される方法で測定する、請求項１～３５のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはこれらの混合物の形態、あるいはその薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。
【請求項３７】
以下からなる群から選択される構造を含む化合物、あるいはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

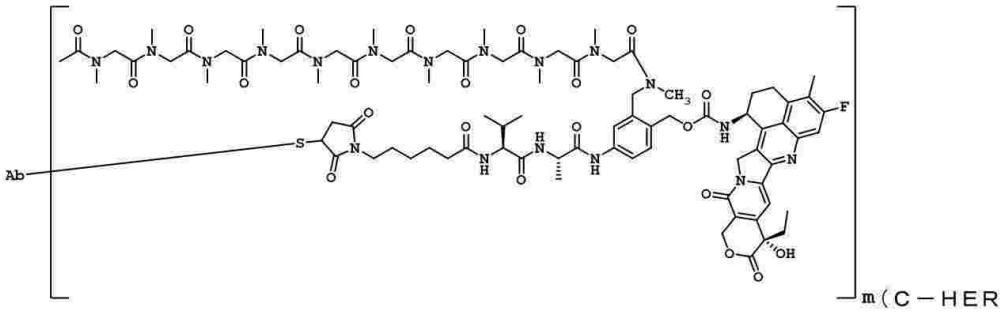
【化２１－１】



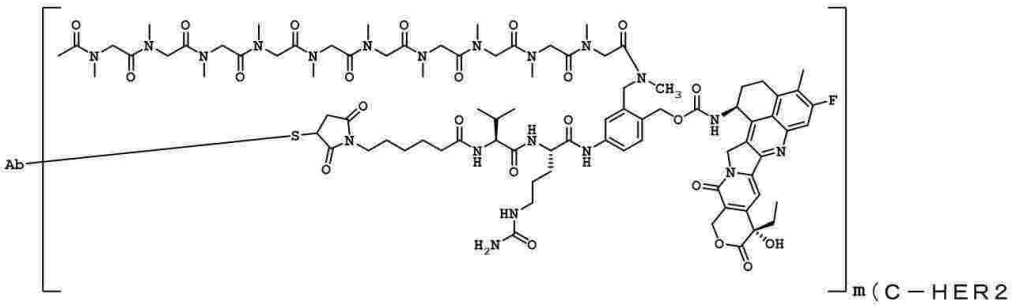
－１）、



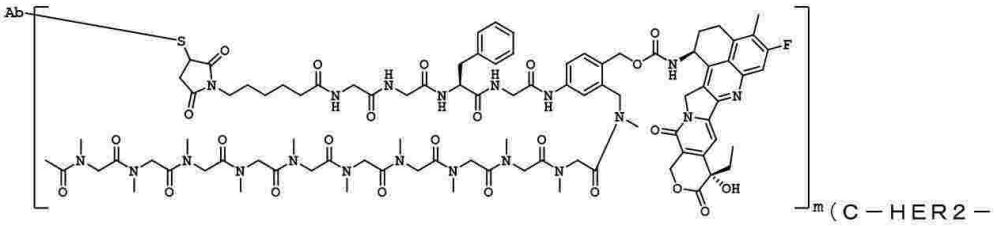
－２）、



２－３）、

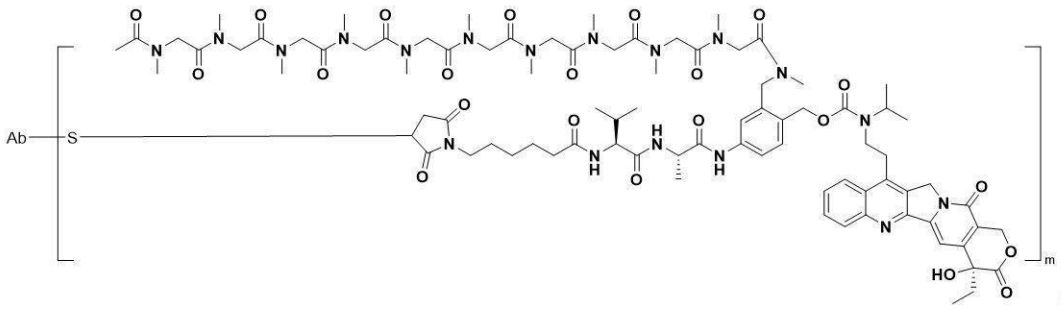


－４）、

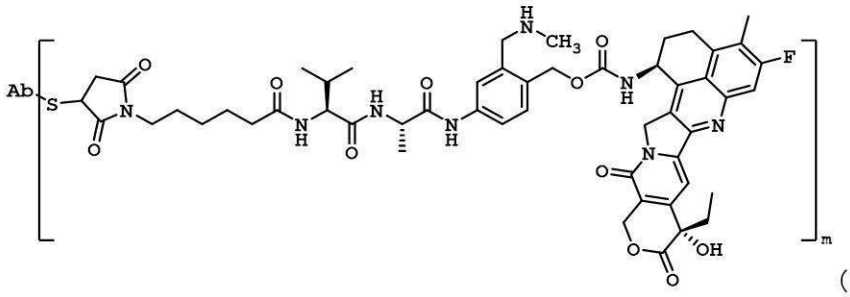


【化２１－２】

５）、

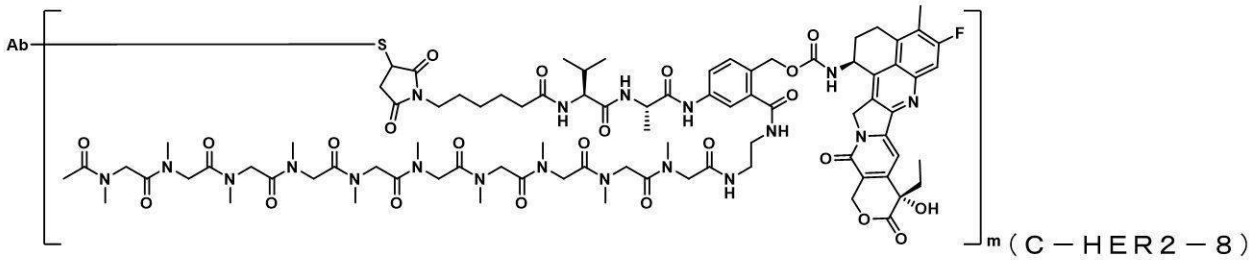


（Ｃ－ＨＥＲ２－６）、



（Ｃ－ＨＥＲ２－７）、

および



（Ｃ－ＨＥＲ２－８）

［Ａｂは、ＨＥＲ２に結合できるリガンド、ｍは１～８の数である。］

【請求項３８】

請求項１～３７のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物と、場合により薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項３９】

腫瘍を治療および／または予防するための薬物の調製における請求項１～３７のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物、ならびに／あるいは請求項３８に記載の医薬組成物の使用。

【請求項４０】

前記腫瘍は、ＨＥＲ２発現を伴う腫瘍である、請求項３９に記載の使用。

【請求項４１】

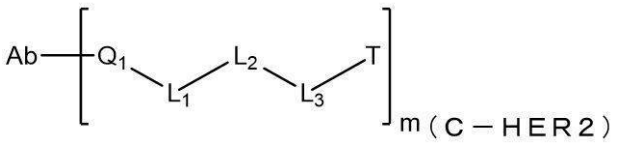
標的の発現を伴う前記腫瘍は、前記標的を高発現する腫瘍および／または前記標的が陽性である腫瘍を含む、請求項４０に記載の使用。

【請求項４２】

前記腫瘍は、固形腫瘍および／または血液腫瘍を含む、請求項３９～４１のいずれか一

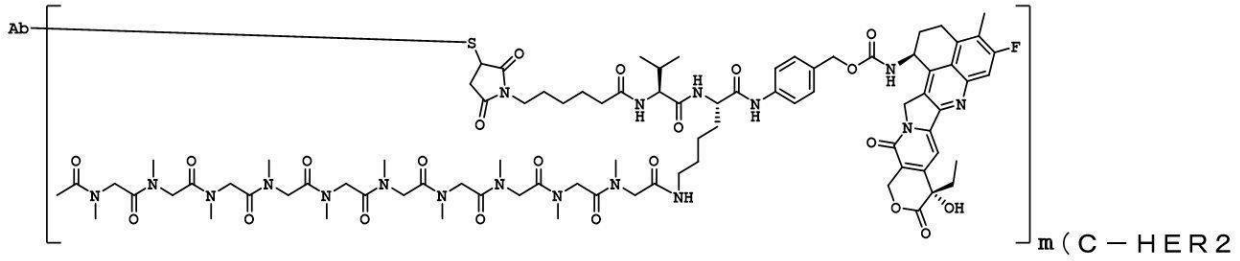
項に記載の使用。
【請求項４３】
前記腫瘍は、肺がん、尿道がん、大腸がん、前立腺がん、卵巣がん、膵臓がん、乳がん、膀胱がん、胃がん、消化管間質腫瘍、子宮頸がん、食道がん、扁平上皮がん、腹膜がん、肝臓がん、肝細胞がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、子宮がん、唾液腺がん、腎臓がん、外陰がん、甲状腺がん、陰茎がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞性腫瘍、骨髄腫および肉腫からなる群から選択される、請求項３９～４２のいずれか一項に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本願は、バイオ医薬品分野に関し、特に、抗体薬物複合体の調製方法およびその使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
新規標的治療薬としての抗体薬物複合体（Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅ，ＡＤＣ）は、適切な担体を介して患部に薬物を送達する。しかし、抗体および高活性細胞毒性薬の技術の制約により、限られた数の抗体薬物複合体が上市を承認されており、腫瘍治療分野における抗体薬物複合体の応用に急速な発展が必要とされている。
【０００３】
ＡＤＣ薬物が作用を発揮するには、細胞毒性物質が不可欠であり、カンプトテシン薬物には応用への見通しが大きく、ＡＤＣ薬物を上市したＴｒｏｄｅｌｖｙとＥｎｈｅｒｔｕはそれぞれカンプトテシン薬物ＳＮ３８およびＤＸ－８９５１ｆを弾頭分子として用いている。しかし、カンプトテシン薬物を通じて最終的に調製されたＡＤＣは、モノクローナル抗体の特性を大きく変化させ、安定性と半減期は大幅に短縮された。ＤＥＳＴＩＮＹ－Ｂｒｅａｓｔ０３臨床試験では、Ｅｎｈｅｒｔｕにより確認された客観的奏効率（ＯＲＲ）は７９．７％に達したが、ＤＳ８２０１－Ａ－Ｊ１０１臨床試験によると、ＨＥＲ２低発現乳がんについてＥｎｈｅｒｔｕにより確認された客観的奏効率（ＯＲＲ）は３７．０％であり、治療の有効率は高発現または中発現の乳がんの有効率よりも有意に低かった。なお、ＡＤＣ薬には、有毒な副作用という点で新たな症状、例えばＥｎｈｅｒｔｕという薬物の肺炎と間質性肺炎などの副作用などが現れている。特許文献１は、バリン－シトルリン（Ｖａｌ－Ｃｉｔ）－ＰＡＢリンカーを含むカンプトテシン化合物を開示しているが、該分子を抗体と結合させて品質合格のＡＤＣ分子を得ることができない（合格なＡＤＣ製品中の凝集体含有量は、５％未満であること）。したがって、この分野では、カンプトテシン薬物（エキサテカン、ベロテカンなど）をベースとしたより適切な抗体薬物複合体を提供し、効率的で簡単かつ実用的な化学の調製および結合を達成し、従来の抗体薬物複合体の薬学的特性、代謝特性、薬効および安全性（ＡＤＣ　の分子安定性の改善、治療域の拡大など）を改善することは喫緊の課題である。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００４】
【特許文献１】国際出願第ＷＯ２０２０２３３１７４Ａ１号公報
【特許文献２】国際出願第ＷＯ２０１７０４２２１０Ａ１号公報
【特許文献３】国際出願第ＷＯ２０１４１７２３７１Ａ２号公報
【特許文献４】米国特許第ＵＳ２００６０２７５３０５Ａ１号公報
【特許文献５】国際出願第ＷＯ２００３０７４５６６号公報
【特許文献６】中国特許第ＣＮ１０２１７４１０５Ｂ号公報
【特許文献７】国際出願第ＷＯＷＯ２０１８２１２１３６号公報
【特許文献８】米国特許第ＵＳ２０２００１７１１６３Ａ１号公報
【特許文献９】国際出願第ＷＯ２０１６０３８３８３号公報

【非特許文献】
【０００５】
【非特許文献１】Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９９５，ｖｏｌ．４，２４１１－２４２３
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００６】
本願は、抗体薬物複合体、その中間体、調製方法および使用を提供する。本願の抗体薬物複合体は、腫瘍疾患を治療するため、ＡＤＣ分野における細胞毒性薬の幅広い応用を実現することができる。本願の主な技術効果として、提供される新規リンカーは、特定の化学的方法で疎水性が極めて強い抗腫瘍薬（エキサテカン、ベロテカンおよび他のトポイソメラーゼ阻害剤など）を抗体と結合でき、得られた複合体は高い親水性および安定性を備え、従来のＡＤＣリンカーに比べると、本願で提供されるリンカーは高い薬物抗体比の時抗体複合体は凝集体を生成しにくく、同種ＡＤＣ薬物に比べると、本願により放出された毒素分子はトポイソメラーゼ阻害剤エキサテカン、ベロテカンのオリジナル分子で、試験により該薬物分子は同種ＡＤＣ薬物により放出される薬物誘導体よりも良好な生物活性、安全性およびその他の薬物関連特性を備えることが示されている。したがって、本願は、薬物の生体内半減期の延長および腫瘍組織における薬物濃度の増加が可能であることで、薬物の抗腫瘍活性を向上し、ならびに／または全体の治療域を広げることにある。
【０００７】
一態様において、本願は、化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物を提供し、ここで、化合物は式（Ｃ－ＨＥＲ２）で表される構造を含む。
【０００８】
【化１】

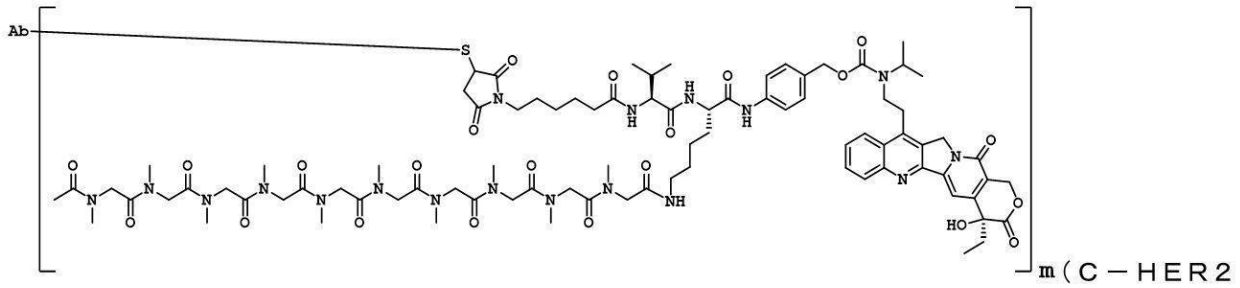


［式中、Ｑ１は、リンカーを含み、
Ｌ１は、－Ｌ１ａ－Ｃ（＝Ｏ）－を含み、
ここで、Ｌ１ａは、場合により置換されたアルキレン基、場合により置換されたポリエチレングリコール基、場合により置換されたアルケニレン基、場合により置換されたアルキニレン基、場合により置換された脂肪族シクリレン（aliphatic cyclylene）基、場合により置換された脂肪族ヘテロシクリレン（aliphatic heterocyclylene）基、場合により置換されたアリーレン基および場合により置換されたヘテロアリーレン基からなる群から選択され、
Ｌ２は、場合により置換されたポリペプチド残基を含み、
Ｌ３は、場合により置換されたスペーサー基を含み、
ここで、Ｌ２および／またはＬ３は、場合により置換されたポリサルコシン残基を含み、
Ｔは、薬物単位を含み、
Ａｂは、ＨＥＲ２に結合できるリガンドであり、ｍは１～８の数である。］
【０００９】
別の態様において、本願は、化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物を提供し、
ここで、化合物は、以下からなる群から選択される構造を含む。

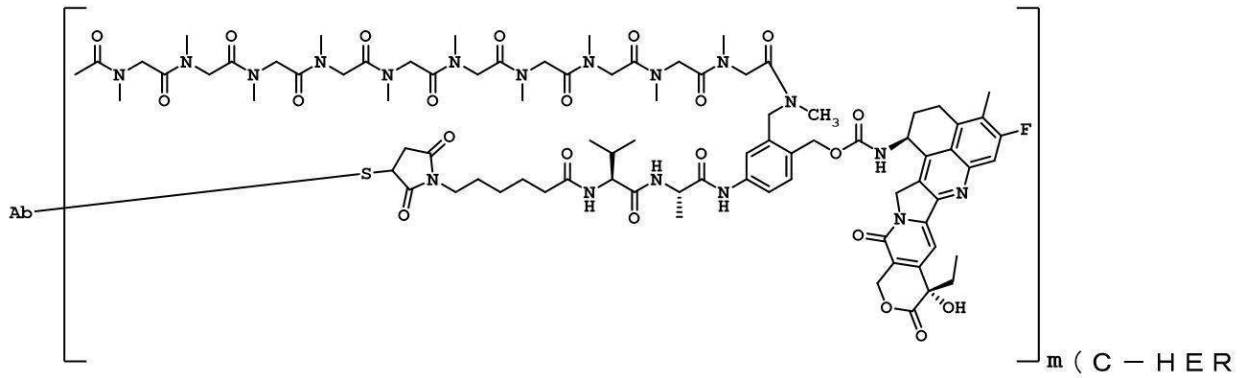
【００１０】
【化２－１】



－１）、

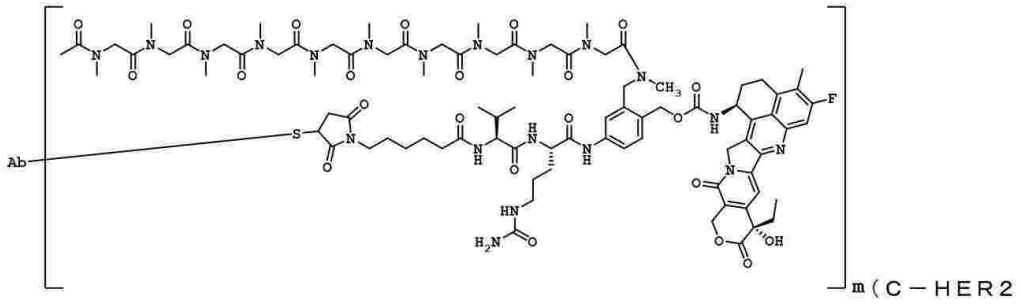


－２）、

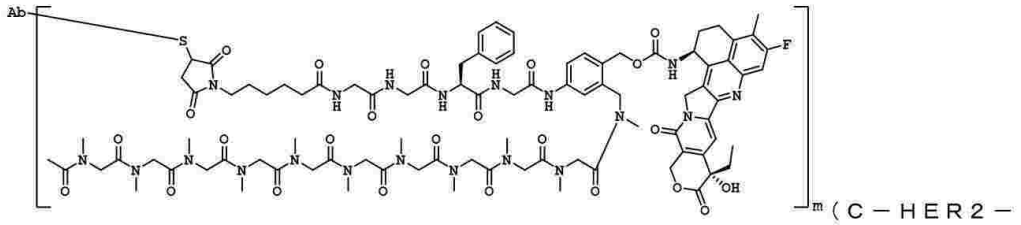


２－３）、

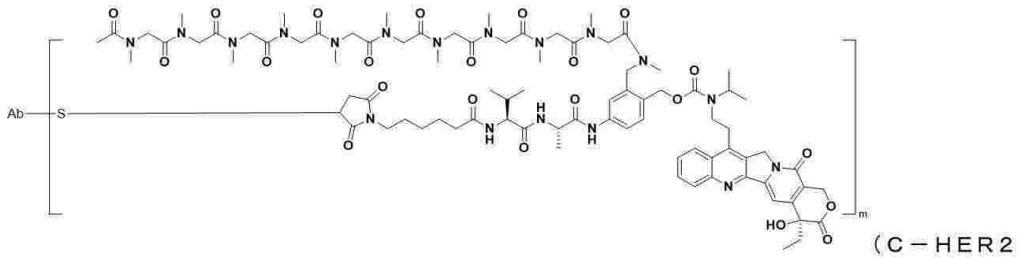
【化２－２】



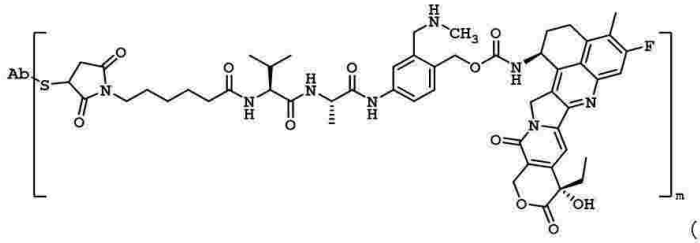
（Ｃ－ＨＥＲ２－４）、



（Ｃ－ＨＥＲ２－５）、

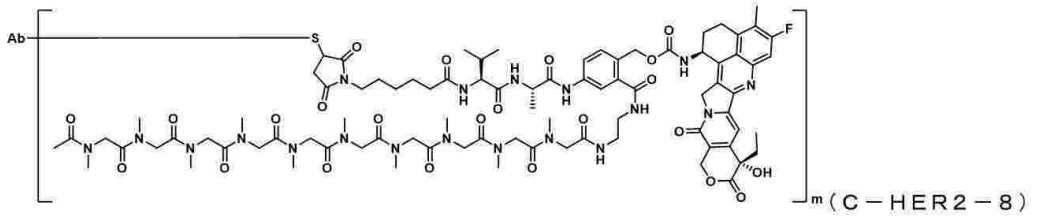


（Ｃ－ＨＥＲ２－６）、



（Ｃ－ＨＥＲ２－７）、

および



（Ｃ－ＨＥＲ２－８）

［Ａｂは、ＨＥＲ２に結合できるリガンドであり、ｍは１～８の数である］

【００１１】

別の態様において、本願は、本願のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物と、場合により選択された薬学的に許容される担体とを含有する医薬組成物を提供する。

【００１２】

別の態様において、本願は、腫瘍を治療および／または予防するための薬物の調製における本願のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エ

ナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物、ならびに／あるいは本願に記載の医薬組成物の使用を提供する。

【００１３】

別の態様において、本願は、本願化合物と抗体を結合させることにより形成された抗体薬物複合体を提供する。

【００１４】

一実施形態において、本願の複合体は、１つ以上の医薬成分が共有結合されている。

【００１５】

一実施形態において、本願の抗体および薬物は、共有結合方式（例えば、それぞれリンカーに共有結合し得る）により結合される。

【００１６】

別の態様において、本願は、抗体薬物複合体の調製方法を提供し、抗体断片のヒンジ領域のジスルフィド結合の還元を通じて一対のシステイン残基を生成し、システイン残基のメルカプト基と本願における化合物のマレイミド基などの連結基との置換反応を介して、本願化合物を抗体またはその抗体断片のシステインのシステインメルカプト基に結合することで、抗体－薬物複合体が得られ、薬物抗体比ＤＡＲ（本願におけるｍなど）は反応条件に応じて制御され、例えば通常２～８となる。

【００１７】

別の態様において、本願におけるｍは、細胞毒性薬分子とＡｂとのモル比（ＤＡＲ、すなわち薬物抗体比としても知られている）を表し、これは整数または小数であり得、単一のモノクローナル抗体分子と細胞毒性薬との結合後に得られる抗体薬物複合体における薬物分子とモノクローナル抗体分子とのモル比の平均値であると理解でき、一般的に疎水性相互作用クロマトグラフィー（Ｈｙｄｒｏｐｈｏｂｉｃ－Ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ，ＨＩＣ）、逆相高速液体クロマトグラフィー（Ｒｅｖｅｒｓｅ ｐｈａｓｅ ＨＰＬＣ， ＲＰ－ＨＰＬＣ）、ＳＤＳポリアクリルアミドゲル電気泳動（ＳＤＳ ＰＡＧＥ、ｅｌｅｃｔｒｏｐｈｏｒｅｓｉｓ）、液体クロマトグラフィー質量分析（ｌｉｑｕｉｄ ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈ－ｍａｓｓ ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｅｒ，ＬＣ－ＭＳ）、紫外／可視分光法（ＵＶ／Ｖｉｓ）等の方法で測定できる。

【００１８】

別の態様において、本願は、アミノ保護基Ｎ１を有するアミノ酸活性エステルをアミノ酸と接触させて、中間体Ｍ１を得る工程と、ＥＥＤＱ（２－エトキシ－１－エトキシカルボニル－１，２－ジヒドロキノリン）などの縮合剤の存在下で中間体Ｍ１を置換／非置換ｐ－アミノベンジルアルコールと接触させて中間体Ｍ２を得る工程と、中間体Ｍ２のＮ１を除去して中間体Ｍ３を得る工程と、中間体Ｍ３がマレイミド基を含む化合物と接触させて中間体Ｍ４を得る工程と、中間体Ｍ４をビス（４－ニトロフェニル）カーボネートと接触させて中間体Ｍ５を得る工程と、中間体Ｍ５を薬物単位と接触させる工程とを含む本願化合物調製方法を提供する。

【００１９】

一実施形態において、Ｎ１は、フルオレニルメトキシカルボニルを含む。

【００２０】

一実施形態において、L_2がポリサルコシン残基を含む構造で置換されている化合物を調製する場合、アミノ保護基Ｎ２を含む中間体をトリフルオロ酢酸と接触させてからアセチル化ポリサルコシンと接触させる。

【００２１】

一実施形態において、Ｎ２は、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを含む。

【００２２】

別の態様において、本願は、リガンドと化合物との間に結合を形成するのに適した条件下で、リガンドを本願化合物と接触させる工程を含む本願化合物の調製方法を提供する。

【００２３】

一実施形態において、リガンドは、緩衝液と有機溶媒の混合液中で本願化合物と接触される。

【００２４】

一実施形態において、リガンドは、約０～約３７℃で本願化合物と接触される。

【００２５】

一実施形態において、リガンドを本願化合物と接触させる前に、リガンドを緩衝液中で還元剤と反応させ、還元されたリガンドを得る工程が含まれる。

【００２６】

一実施形態において、還元されたリガンドを得た後、リガンドを本願化合物と接触させる前に、還元剤を除去する工程を含む。

【００２７】

一実施形態において、還元剤を除去する工程は、反応生成物を脱塩カラムおよび／または限外ろ過に通すことを含む。

【００２８】

一実施形態において，還元剤は、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ）、β－メルカプトエタノール、β－メルカプトエチルアミン塩酸塩およびジチオスレイトール（ＤＴＴ）からなる群から選択される。

【００２９】

一実施形態において、緩衝液は、リン酸二水素カリウム－水酸化ナトリウム（KH_2PO_4－ＮａＯＨ）／塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）／ジエチルトリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）緩衝液、リン酸水素二ナトリウム－クエン酸／塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）／ジエチルトリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）、ホウ酸－ホウ砂／塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）／ジエチルトリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）、ヒスチジン－水酸化ナトリウム／塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）／ジエチルトリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）およびＰＢＳ／ジエチルトリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）からなる群から選択される。

【００３０】

一実施形態において、有機溶媒は、アセトニトリル（ＡＣＮ）、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）およびジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）からなる群から選択される。

【００３１】

一実施形態において、有機溶媒は、緩衝液と有機溶媒との混合物において３０体積％を超えない。

【００３２】

本願では、本願の抗体薬物複合体は、従来の抗体薬物複合体と比較して、エキサテカン、およびベロテカンなどの薬物の疎水性が高すぎるため、ポリサルコシンの導入により複合体の親水性が大幅に増加し、得られる抗体薬物複合体は全体としてより安定し、凝集しにくくなることを見出した。なお、本願は、酵素消化後に迅速な１，６－脱離を受けて薬物を放出することができ、より良好なインビトロおよびインビボでの安定性および生物活性を有するカルバメートを提供する。かかる知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【００３３】

当業者は、以下の詳細な説明から、本願の他の態様および利点を容易に察知することができる。以下の詳細な説明では、本願の例示的な実施形態のみが示され、説明される。本願の内容に基づき、開示された特定の実施形態に変更を加えることができ、かかる変更は本願にかかる発明の精神および範囲に含まれることは当業者によって理解されるだろう。なお、本願の添付の図面および明細書における説明は、単なる例示であり、限定することを意図するものではない。

【００３４】

本願にかかる発明の具体的特徴は、添付の特許請求の範囲に記載されている。以下の詳細な説明の例示的な実施形態および添付の図面を参照することにより、本願にかかる発明の特徴および利点をよりよく理解することができる。添付の図面の簡単な説明は次のとお

りである。
【図面の簡単な説明】
【００３５】
【図１】本願の抗体複合体１のサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図２】本願の抗体複合体２のサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図３】本願の抗体複合体２の疎水性相互作用高速液体クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図４】本願の抗体複合体３のサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図５】本願の抗体複合体４のサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図６】本願の抗体複合体４の疎水性相互作用高速液体クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図７】本願の抗体複合体５のサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図８】本願の抗体複合体５の疎水性相互作用高速液体クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図９】本願の抗体複合体６のサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図１０】本願の抗体複合体６の疎水性相互作用高速液体クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図１１】本願の抗体複合体７のサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図１２】本願の抗体複合体７の疎水性相互作用高速液体クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図１３】本願の抗体複合体８のサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図１４】本願の抗体複合体８の疎水性相互作用高速液体クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図１５】本願の抗体複合体９のサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図１６】本願の抗体複合体９の疎水性相互作用高速液体クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図１７】本願の抗体複合体１０のサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図１８】本願の抗体複合体１０の疎水性相互作用高速液体クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図１９】本願の抗体複合体１１のサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図２０】本願の抗体複合体１１の疎水性相互作用高速液体クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図２１】本願の抗体複合体１２のサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図２２】本願の抗体複合体１２の疎水性相互作用高速液体クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図２３】本願のいくつかの抗体複合体の加速安定性試験の濃度変化グラフである。
【図２４】本願のいくつかの抗体複合体の加速安定性試験における凝集体の増加の変化グラフである。

【図２５】本願のいくつかの抗体複合体のインビトロＮＣＩ－Ｎ８７細胞（ヒト胃がん細胞）増殖抑制活性試験の結果を示す。
【図２６】本願のいくつかの抗体複合体のインビトロＯＶ－ＣＡＲ３細胞（ヒト卵巣腺がん細胞）増殖抑制活性試験の結果を示す。
【図２７】本願のいくつかの抗体複合体のインビトロＮＣＩ－Ｎ８７細胞（ヒト胃がん細胞）増殖抑制活性試験の結果を示す。
【図２８】本願のいくつかの抗体複合体のインビトロＳＫ－ＢＲ－３細胞（ヒト乳がん細胞）増殖抑制活性試験の結果を示す。
【図２９】ＣＯＬＯ２０５ヒト結腸がんにおける本願のいくつかの抗ＨＥＲ２抗体複合体のインビボ薬効の結果を示す。
【図３０】ＨＣＣ１９５４ヒト乳がんにおける本願のいくつかの抗ＨＥＲ２抗体複合体のインビボ薬効の結果を示す。
【図３１】本願の抗体複合体１３のサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図３２】本願の抗体複合体１４のサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図３３】本願の抗体複合体１５のサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）のクロマトグラムである。
【図３４】Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂの裸抗体の還元後の質量スペクトログラムである。
【図３５】還元後の本願の抗体複合体５の軽鎖および重鎖に対応する質量スペクトルグラムである。
【図３６】還元後の本願の抗体複合体６の軽鎖および重鎖に対応する質量スペクトルグラムである。
【発明を実施するための形態】
【００３６】
以下、具体例により本願発明の実施形態を説明するが、当業者であれば本明細書で開示される内容から本願発明の他の利点および効果を容易に理解するであろう。
【００３７】
用語定義
本願において、用語「リガンド」とは、一般に、標的細胞に関連する抗原または受容体を認識して結合することができる高分子化合物を意味する。リガンドの役割は、リガンドと結合した標的細胞集団に薬物を送達することであり得、これらのリガンドとしては、タンパク質ホルモン、レクチン、成長因子、抗体、または細胞、受容体および／または抗原分子に結合できる他の分子が挙げられるが、これらに限定されない。本願において、リガンドはＡｂとして表すことができ、リガンド抗原はリガンド上のヘテロ原子を介して連結ユニットとリンカー結合を形成し、抗体あるいはその抗原結合断片であり得、抗体はキメラ抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体もしくはマウス抗体から選択されることができる。抗体は、モノクローナル抗体であってもよい。例えば、抗体は、ＨＥＲ２からなる群から選択される標的を標的とする抗体またはその抗原結合断片であり得る。
【００３８】
本願において、用語「アルキル」とは、一般に、アルカンから水素原子を除いて得られる残基を指す。アルキルは、置換もしくは非置換であってもよい。「アルキル」という用語は、一般に、親アルカンの同一の炭素原子または２つの異なる炭素原子から水素原子を除いて得られる残基を有する飽和の直鎖あるいは分枝鎖脂肪族炭化水素基のことを指し、それは１～２０個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖基であり得、例えば１～１２個の炭素原子を含むアルキル、例えば１～６個の炭素原子を含むアルキル基である。アルキルの非限定的な例としては、メチル、エチル、プロピル、プロピル、ブチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アルキルは、置換もしくは非置換であってもよい。例えば、アルキルが置換されている場合、この置換基は任意の利用可能な連結点で置換されていてもよく、この置換基は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アル

キルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、メルカプト、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオおよびオキソから選択される１つ以上の置換基によって、場合により置換されていてもよく、例えば、置換基は、水素、プロチウム、重水素、トリチウム、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2HまたはC_{1-6}脂肪族基であり得る。

【００３９】

本願において、用語「アルキレン」とは、一般に、親アルカンの同じ炭素原子または２個の異なる炭素原子から水素原子２個を除いて得られる残基を有する飽和の直鎖あるいは分枝鎖脂肪族炭化水素基のことを指し、それは、１～２０個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖基であり得、例えば「メチレン」という用語は、１つの炭素原子の基から水素原子２個を除いて得られる残基を指し得る。メチレンは、置換もしくは非置換であってもよいし、例えば１～１２個の炭素原子を含む、例えば１～６個の炭素原子を含むアルキレンである。アルキレンの非限定的な例としては、メチレン（－CH_2－）、１，１－エチレン（－CH（CH_3）－）、１，２－エチレン（－CH_2CH_2）－、１，１－プロピレン（－CH（CH_2CH_3）－）、１，２－プロピレン（－CH_2CH（CH_3）－）、１，３－プロピレン（－$CH_2CH_2CH_2$－）、１，４－ブチレン（－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－）および１，５－ブチレン（－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$－）等が挙げられるが、これらに限定されない。アルキレンは、置換もしくは非置換であってもよいし、例えば、アルキレンが置換されている場合、置換基は任意の利用可能な連結点で置換されていてもよく、置換基は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、メルカプト、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオおよびオキソから選択される１つ以上の置換基によって場合により置換されていてもよく、例えば、置換基は、水素、プロチウム、重水素、トリチウム、ハロゲン、－NO_2、－CN、－OH、－SH、－NH_2、－C（O）H、－CO_2H、－C（O）C（O）H、－C（O）CH_2C（O）H、－S（O）H、－S（O）$_2$H、－C（O）NH_2、－SO_2NH_2、－OC（O）H、－N（H）SO_2HまたはC_{1-6}脂肪族基であり得る。メチレンまたはアルキレンは、置換もしくは非置換であってもよい。

【００４０】

本願において、用語「アルケニル」とは、一般に、１つ以上の二重結合を含む直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。アルケニルの具体例としては、アリル、ホモアリル、ビニル、クロチル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルなどが挙げられる。１つ以上の二重結合を有するC_{2-6}アルケニル基の具体例としては、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘキサトリエニルおよびこれらの分枝形が挙げられる。不飽和結合（二重結合）の位置は炭素鎖内のどの位置でも構わない。アルケニルは、置換もしくは非置換であってもよい。

【００４１】

本願において、用語「アルケニレン」とは、一般に、アルケン炭素原子から水素原子２個を除いて得られる残基を指す。例えばアリレン、ビニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレンなどであり得る。アルケニレンは、置換もしくは非置換であってもよい。

【００４２】

本願において、用語「アルキニル」とは、一般に、例えばエチニル、１－プロピニル、プロパルギル、ブチニルなどの不飽和の直鎖または分枝鎖アルキニルを指す。アルキニルは置換もしくは非置換であってもよい。

【００４３】

本願において、用語「アルキニレン基」とは、一般に、アルキンの炭素原子から水素原

子２個を除いて得られる残基を指す。例えば、それは、エチニレン、プロピニレン、プロパルギレン、ブチニレンなどであり得る。アルキニレンは、置換もしくは非置換であってもよい。

【００４４】

本願において、用語「アリール」とは、一般に、芳香環から水素原子１個を除いて得られる残基を指す。用語「芳香環」とは、共役π電子系を有する６～１４員の全炭素単環式または縮合多環式環（すなわち、隣接する炭素原子対を共有する環）を指し、これは６～１０員であり得、例えば、ベンゼンおよびナフタレンである。芳香環は、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル環に縮合していてもよく、親構造に結合している環がアリール環である。アリールは、置換もしくは非置換であってもよいし、アリールが置換されている場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、メルカプト、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、およびヘテロシクロアルキルチオからなる群から独立して選択される１つ以上の基であってもよい。アリールは、置換もしくは非置換であってもよい。

【００４５】

本願において、用語「アリーレン」とは、一般に、芳香環の炭素原子から水素原子２個を除いて得られる残基を指す。例えば、それはフェニレン、ナフチレンなどであり得る。アリーレンは、置換もしくは非置換であってもよい。

【００４６】

本願において、用語「ヘテロアリール」とは、一般に、複素芳香環の炭素原子から水素原子１個を除いて得られる残基を指す。用語「複素芳香環」とは、１～４個のヘテロ原子、５～１４個の環原子を含む複素芳香族系を指し、ここでヘテロ原子は酸素、硫黄および窒素からなる群から選択され得る。ヘテロアリールは、例えば、フラニル、チエニル、ピリジル、ピロリル、Ｎ－アルキルピロール、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、テトラゾリルなどのように、５～１０員であってもよく、５員または６員であってもよい。ヘテロアリール環は、アリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル環に縮合していてもよく、親構造に結合している環はヘテロアリール環である。ヘテロアリールは場合により置換されていても置換されていなくてもよく、ヘテロアリールが置換されている場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、メルカプト、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、およびヘテロシクロアルキルチオからなる群から独立して選択される１つ以上の基であってもよい。ヘテロアリールは、置換もしくは非置換であってもよい。

【００４７】

本願において、用語「ヘテロアリーレン」とは、一般に、複素芳香環の炭素原子から水素原子２個を除いて得られる残基を指す。例えば、それはフラニレン、チエニレン、ピリジレン、ピロリレン、ピリミジニレン、ピラジニレン、イミダゾリレン、テトラゾリレンなどであり得る。ヘテロアリーレンは、置換もしくは非置換であってもよい。

【００４８】

本願において、用語「脂肪族シクリル（aliphatic cyclyl）とは、一般に、脂肪族環の同じ炭素原子または複数の異なる炭素原子から水素原子を除いて得られる残基を指す。用語「シクロアルカン」とは、一般に、飽和または部分不飽和の単環式あるいは多環式環状炭化水素をいい、その炭素環は３～２０個の炭素原子を含み、それは３～１２個の炭素原子、３～１０個の炭素原子、または３～８個の炭素原子を含み得る。脂肪族シクリルの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンタニル、シクロペンテニル、シクロヘキサニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタニル、シクロヘプタトリエニル、シクロオクタニルなどが挙げられる。多環式炭素環には

、スピロ環、縮合環および架橋環の炭素環が含まれ得る。脂肪族シクリルは置換もしくは非置換であってもよい。本願において、用語「カルボシクリル」とは、一般に、炭素環の炭素原子から水素原子１個を除いて得られる残基を指す。用語「炭素環」とは、一般に、飽和または部分不飽和の単環式あるいは多環式環状炭化水素を指し、炭素環は、３～２０個の炭素原子を含み、それは３～１２個の炭素原子、３～１０個の炭素原子、または３～８個の炭素原子を含み得る。単環式炭素環の非限定的な例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプタトリエン、シクロオクタンなどが挙げられる。多環式炭素環には、スピロ環、縮合環および架橋環の炭素環が含まれ得る。カルボシクリル基は、置換もしくは非置換であってもよい。場合によっては、脂環式環と炭素環を互換的に使用することができる。

【００４９】

本願において、用語「部分不飽和」とは、一般に環分子間に少なくとも１つの二重結合または三重結合を含む環状構造を指す。用語「部分不飽和」は、複数の不飽和部位を有する環状構造を包含するが、本願で定義される芳香環または複素芳香環を含むことを意図するものではない。用語「不飽和」とは、その部分が１つ以上の不飽和度を有することを意味する。

【００５０】

本願において、用語「脂肪族シクリレン（aliphatic cyclylene）」とは、一般に、脂環式環の炭素原子から水素原子２個を除いて得られる残基をいう。例えば、シクロプロパニレン、シクロブタニレン、シクロペンタニレン、シクロペンテニレン、シクロヘキサニレン、シクロヘキセニレン、シクロヘキサジエニレン、シクロヘプタニレン、シクロヘプタトリエニレン、シクロオクタニレンなどが挙げられる。多環式炭素環には、スピロ環、縮合環および架橋環の炭素環が含まれ得る。脂肪族シクリレン（aliphatic cyclylene）は置換もしくは非置換であってもよい。

【００５１】

本願において、用語「脂肪族ヘテロシクリル（aliphatic heterocyclyl）」とは、一般に安定な非芳香族の３～７員の単環式炭素環構造、縮合７～１０員の二環式複素環構造、あるいは架橋６員～１０員の二環式複素環構造を指す。これらの環状構造は、飽和でも、部分飽和でもよく、炭素原子以外に、これらの環状構造は、１つ以上のヘテロ原子も含み、ここでヘテロ原子は、酸素、硫黄および窒素からなる群から選択され得る。例えば、これらの環状構造は、上で定義した１～４個のヘテロ原子を含む。脂肪族複素環環状構造上の原子を表すために使用される場合、用語「窒素」は置換反応を受けた置換窒素を含み得る。例えば脂肪族ヘテロシクリルは、「ヘテロシクロアルキル」を含むことができ、ヘテロシクロアルキルは、安定な非芳香族３～７員の単環式アルカン構造、縮合７～１０員の二環式複素環構造、または架橋６員～１０員の二環式複素環構造を指すことができ、炭素原子以外に、これらの環状構造は、１つ以上のヘテロ原子も含み、ここでヘテロ原子は、酸素、硫黄および窒素からなる群から選択され得る。例えば、これらの環状構造は、上で定義した１～４個のヘテロ原子を含むる。ヘテロシクロアルキル基は、置換もしくは非置換であってもよい。脂肪族ヘテロシクリルは、置換もしくは非置換であってもよい。

【００５２】

本願において、用語「脂肪族ヘテロシクリレン（aliphatic heterocyclylene）」とは、一般に、脂肪族複素環の炭素原子から水素原子２個を除いて得られる残基をいう。脂肪族ヘテロシクリレンは、置換もしくは非置換であってもよい。

【００５３】

本願において、用語「場合に応じて」または「場合により」は、一般に、続いて記述される事象もしくは状況が起こるまたは起こらない可能性があり、したがってその記述は、事象または状況が起こる場合と起こらない場合とを含むことを意味する。例えば、「場合によりアルキル基で置換される複素環基」とは、アルキル基が存在してもよいが存在しなくてもよいことを意味し、複素環基がアルキル基で置換されている場合と置換されていな

い場合を含めて記載する場合がある。

【００５４】

本願において、用語「置換された」とは、一般に、基の中に１個以上（例えば５個まで）の水素原子、例えば１～３個の水素原子が対応する数の置換基によって独立して置換されることを意味する。 置換基は可能な化学位置にのみ存在し、当業者なら過度の努力なしに可能な置換または不可能な置換を確認（実験あるいは理論によって）することができる。例えば遊離水素を有するアミノ基またはヒドロキシル基は、不飽和（例えばオレフィン性）結合で炭素原子に結合すると不安定になる可能性がある。

【００５５】

本願では、当業者には知られているように、「アルキル」、「アルケニル」、「シクロアルキル」などの用語の前に、特定の場合に基の中に存在する原子の数を示す記号を付けることができ、例えば，C_1－C_4アルキル、C_3－C_7シクロアルコキシ、C_1－C_4アルキルカルボニルアミノなどであり、「C」に続く下付き数字は、基の中に存在する炭素原子の数を表す。例えば、C_3アルキル基は3個の炭素原子を有するアルキル基(例えば、n－プロピル、イソプロピル)を指し、C_{1-10}では、基の構成員は１～１０の範囲内の任意の数の炭素原子を有することができる。

【００５６】

基の中の１つ以上（例えば５個まで）の水素原子、例えば１～３個の水素原子が対応する数の置換基によって独立して置換される。 置換基は可能な化学位置にのみ存在し、当業者なら過度の努力なしに可能な置換または不可能な置換を確認（実験あるいは理論によって）することができる。例えば遊離水素を有するアミノ基またはヒドロキシル基は、不飽和（例えばエチレン性）結合で炭素原子に結合すると不安定になる可能性がある。

【００５７】

本願において、用語「化合物」とは、一般に、２種以上の異なる元素を有する物質を指す。例えば、本願化合物は、有機化合物であり得る。例えば、本願化合物は、分子量５００以下の化合物であり得、分子量１０００以下の化合物であり得、分子量１０００以上の化合物であり得、分子量１００００以上または１０００００以上の化合物であり得る。本願において、化合物は、化学結合により連結された化合物を指すこともあり、それは、分子量１０００以下の１つ以上の分子が化学結合により生体高分子に連結している化合物であり得る。生体高分子は、多糖鎖、タンパク質、核酸、ポリペプチドなどであり得る。例えば、本願化合物は、タンパク質が分子量１０００以下の１つ以上の分子に連結している化合物であり得、タンパク質が分子量１００００以下の１つ以上の分子に連結している化合物であり得、タンパク質が分子量１０００００以下の１つ以上の分子に連結した化合物であり得る。

【００５８】

本願において、用語「含む（comprise）」は、一般に、特に指定された特徴を含むことを指すが、他の要素を排除するものではない。用語「以上（more than）」、「以下（less than）」は、一般にその数を含む場合を意味する。

【００５９】

本願において、用語「約」は、一般に指定値の上下０．５％～１０％範囲、例えば指定値の上下０．５％、１％、１．５％、２％、２．５％、３％、３．５％、４％、４．５％、５％、５．５％、６％、６．５％、７％、７．５％、８％、８．５％、９％、９．５％、または１０％の範囲内で変動する。

【００６０】

本願において、本願化合物は、その互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、および／またはジアステレオマーを含む。本願において、用語「ジアステレオマー」は、一般に２つ以上のキラル中心を有し、その分子が互いに鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、融点、沸点、スペクトル特性および反応性などの異なる物性を持つ可能性がある。本願において、用語「互変異性体」または「互変異性形態」は互換的に使用され、一般に低エネルギー障壁（ｌｏｗ　ｅｎｅｒｇｙ　ｂａｒｒｉｅｒ）を介して相

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（ｐｒｏｔｏｎｔａｕｔｏｍｅｒ）（プロトトロピック互変異性体（ｐｒｏｔｏｔｒｏｐｉｃ　ｔａｕｔｏｍｅｒ）としても知られる）は、ケト－エノール異性化およびイミン－エナミン異性化などの、プロトンの移動による相互変換を含む。原子価互変異性体（ｖａｌｅｎｃｅ　ｔａｕｔｏｍｅｒ）は、一部の結合電子の再編成による相互変換を含む。本願において、用語「メソ体」とは、一般に分子内に不斉原子を含むが、分子内に対称面があることにより全分子内の旋光度がゼロとなることを指す。用語「ラセミ体」または「ラセミ混合物」は、等モル量の２種類のエナンチオマーから構成される組成物を指す。

【００６１】

本願において、本願化合物の特定の原子は、１種類以上の同位体で存在する場合がある。例えば、水素は、プロチウム（^{1}Ｈ）、重水素（^{2}Ｈ）およびトリチウム（^{3}Ｈ）として存在する場合があり、炭素は３種類の異なる同位体（^{12}Ｃ、^{13}Ｃおよび^{14}Ｃ）として天然に存在する場合がある。本願化合物に組み込むことができる同位体の例としては、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｆ、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{129}Ｉ、^{131}Ｉ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、または類似の同位体が挙げられるが、これらに限定されない。したがって、これらの天然存在量と比較して、本願化合物は、これらの同位体のうちの１種類以上に濃縮することができる。このような同位体濃縮化合物は、当業者には知られているように、様々な用途に使用できる。例えば、重い同位体、例えば重水素（^{2}Ｈ）での置換により、代謝安定性がより大きくなることに起因する特定の治療上の利点が得られる可能性がある。例えば重水素（^{2}Ｈ）の天然存在量は約０．０１５％である。したがって、自然界には約６５００個の水素原子ごとに１個の重水素原子が存在する。このため、本願の重水素含有化合物は、（場合によっては）１つ以上の位置で０．０１５％を超える重水素存在量を有する。特に明確に指示しない限り、本明細書に記載の構造には、１個以上の同位体濃縮原子の存在または非存在においてのみ異なる化合物も含まれ得る。例えば、水素原子が重水素あるいはトリチウムに置換される、または炭素原子が炭素１３または炭素１４に置換されることを除いて、残りの部分が本願の構造と一致する化合物は、本願の範囲内に収まる。

【００６２】

本願において、用語「医薬組成物」とは、一般に、本願に記載の１種以上の化合物、またはこれらの生理学的／薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグと、他の化学成分、およびその他の成分（例えば生理学的／薬学的に許容される担体と賦形剤）を含む混合物を指す。医薬組成物は、生体への投与を促進し、有効成分の吸収を容易にして生物活性を発揮することができる。従来の医薬組成物の調製は、当該技術分野における常用の技術を参照することができる。

【００６３】

本願において、用語「薬学的に許容される塩」は、一般に本願化合物あるいはリガンド－薬物複合体の塩、もしくは本願に記載の化合物の塩をいう。このような塩は、哺乳動物の体内に使用される場合に安全性および／または有効性を有し、あるべき生物活性を有し得る。本願の抗体－抗体薬物複合体化合物は、酸と塩を形成することができ、薬学的に許容される塩の非限定的な例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、アスコルビン酸塩、シュウ酸塩、硝酸塩、ソルビン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、サリチル酸塩、クエン酸水素塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、メシル酸塩、エシル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、またはp-トルエンスルホン酸塩が挙げられる。

【００６４】

本願において、用語「複合体（conjugate）」とは、一般に、本願化合物が、１つ以上の化学反応を介して調製された化合物、あるいは本願化合物を、架橋（ｂｒｉｄｇｅ）、スペーサー（ｓｐａｃｅｒ）、もしくは連結部分などの一つ以上の連結構造を介して連結することにより調製された化合物を指す。

【００６５】

本願において、用語「薬学的に許容される担体」は、一般に、治療剤（例えば抗体またはポリペプチド、遺伝子、および他の治療剤）の投与に使用される担体をいう。この用語は、それ自身が組成物を投与される個体に有害な抗体の産生を誘導せず、使用後過度の毒性がない薬剤担体を指す。例えば薬学的に許容される担体（ｃａｒｒｉｅｒ）は、遺伝子工学において標的遺伝子を含むため使用される核酸ベクター（ｖｅｃｔｏｒ）と区別することができる。適切な担体は、タンパク質、多糖類、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリアミノ酸、アミノ酸コポリマー、脂質ポリマーおよび不活化ウイルス粒子などの大きくゆっくり代謝される高分子であり得る。このような担体は当業者によく知られている。治療組成物中の薬学的に許容される担体は、水、生理食塩水、グリセリンおよびエタノールなどの液体が含まれ得る。これらの担体中に湿潤剤または乳化剤、ｐＨ緩衝物質などの補助物質も存在してもよい。

【００６６】

本願において、用語「Ｔｒｏｐ２」、「ＴＲＯＰ２」は、一般に１回膜貫通型の１型細胞膜タンパク質を指す。本願において、用語「Ｔｒｏｐ２」とは、Ｔｒｏｐ２の相同体、バリアントおよびアイソフォーム（スプライシングアイソフォームを含む）も包含し得る。用語「Ｔｒｏｐ」は、バリアントタンパク質（アイソフォームを含む）が存在する限り、Ｔｒｏｐ２相同体、バリアントおよびアイソフォーム中の１つ以上の配列を有するタンパク質、ならびにそのような配列の断片も含む。Ｔｒｏｐ２はヒトＴｒｏｐ２であってもよい。　例えばＵｎｉｐｒｏｔアクセッション番号Ｐ０９７５８には、Ｔｒｏｐ２と配列の説明が記載されている。

【００６７】

本願において、用語「ＨＥＲ２」とは、一般にヒト上皮成長因子受容体２（ＨＥＲ２）を指す。例えば、用語「ＨＥＲ２」は、任意のヒト供給源由来の任意の天然ＨＥＲ２を指す。この用語は、「全長」およびプロセシングされていないＨＥＲ２、ならびに細胞におけるプロセシングから生じる任意の形態のＨＥＲ２（例えば、成熟タンパク質）を包含する。この用語は、ＨＥＲ２の天然に存在するバリアントおよびアイソフォーム、例えばスプライシングバリアントまたは対立遺伝子バリアントもまた包含する。例えばＵｎｉｐｒｏｔアクセッション番号Ｐ０４６２６には、ＨＥＲ２と配列の説明が記載されている。

【００６８】

本願では、用語「ネクチン－４」とは、一般に接着分子４を指す。例えば用語「ネクチン－４」とは、任意のヒト供給源由来の任意の天然ネクチン－４を指す。この用語は、「全長」およびプロセシングされていないネクチン－４、ならびに細胞におけるプロセシングから生じる任意の形態のネクチン－４（例えば、成熟タンパク質）を包含する。この用語は、ネクチン－４の天然に存在するバリアントおよびアイソフォーム、例えばスプライシングバリアントまたは対立遺伝子バリアントもまた包含する。例えばＵｎｉｐｒｏｔアクセッション番号Ｑ９６ＮＹ８には、ネクチン－４と配列の説明が記載されている。

【００６９】

本願において、用語「キメラ抗体（ｃｈｉｍｅｒｉｃ　ａｎｔｉｂｏｄｙ）」は、一般に、マウス抗体の可変領域がヒト抗体の定常領域と融合されており、マウス抗体により誘導される免疫応答を低下させることができる抗体を指す。キメラ抗体を作製するには、マウス由来の特異的なモノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマを樹立し、マウスハイブリドーマ細胞から可変領域遺伝子をクローニングし、必要に応じてヒト抗体の定常領域遺伝子をクローニングし、マウス可変領域遺伝子とヒト定常領域遺伝子をキメラ遺伝子に連結した後、発現ベクターに挿入して真核生物系または原核生物系でキメラ抗体分子を発現させることができる。

【００７０】

本願において、ＣＤＲグラフト抗体（ＣＤＲ－ｇｒａｆｔｅｄ　ａｎｔｉｂｏｄｙ）としても知られる用語「ヒト化抗体（ｈｕｍａｎｉｚｅｄ　ａｎｔｉｂｏｄｙ）」は、一般にマウスＣＤＲ配列をヒト抗体の可変領域フレームワーク、つまり異なる種類のヒト生殖細胞系列抗体のフレームワーク配列に移植することによって産生される抗体をいう。大量

のマウスタンパク質成分を保持しているため、キメラ抗体により引き起こされる異種反応を克服できる。このようなフレームワーク配列は、生殖系列抗体遺伝子配列を含む公的ＤＮＡ　データベースまたは公開された参考文献から入手できる。例えばヒト重鎖および軽鎖可変領域遺伝子の生殖細胞系列ＤＮＡ配列は、「ＶＢａｓｅ」ヒト生殖細胞系列配列データベースで見つけることができる。

【００７１】

本願において、用語「完全ヒト抗体」、「完全ヒト型抗体」、または「完全ヒト由来抗体」は、「完全ヒトモノクローナル抗体」としても知られ、抗体の可変領域および定常領域は、いずれもヒト由来であり、免疫原性および有毒な副作用を除去することができる。モノクローナル抗体の発展は、マウスモノクローナル抗体、キメラモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体、完全ヒトモノクローナル抗体という４つの段階を経てきた。本願に記載の抗体またはリガンドは、完全ヒトモノクローナル抗体であり得る。完全ヒト抗体の作製に関する技術としては、ヒトハイブリドーマ技術、ＥＢＶ形質転換Ｂリンパ球技術、ファージディスプレイ技術（ｐｈａｇｅ　ｄｉｓｐｌａｙ）、トランスジェニックマウス抗体作製技術（ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ　ｍｏｕｓｅ）、およびシングルＢ細胞抗体作製技術などが挙げられる。

【００７２】

本願では、用語「ＣＤＲ」とは、一般に主に抗原結合に寄与する抗体の可変ドメイン内の６つの超可変領域のうちの１つをいう。６つのＣＤＲの最も一般的に使用される定義の１つは、Ｋａｂａｔ　Ｅ．Ａ．ら、Ｃｈｏｔｈｉａら、ＭａｃＣａｌｌｕｍらによって提供される。本願において使用される時、ＫａｂａｔのＣＤＲの定義は、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３（ＣＤＲ　Ｌ１、ＣＤＲ　Ｌ２、ＣＤＲ　Ｌ３またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３）に加えて、重鎖可変ドメインのＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３（ＣＤＲ　Ｈ１、ＣＤＲ　Ｈ２、ＣＤＲ　Ｈ３またはＨ１、Ｈ２、Ｈ３）についてだけ適用される。

【００７３】

本願において、用語「メルカプトと結合できる基」とは、化合物Ａがメルカプトと結合できる基を有し、化合物Ｂがメルカプトと結合できる基を有し、化合物Ｂがメルカプトと結合できる基を介して化合物Ａのメルカプトと反応し、これにより化合物Ａと化合物　Ｂの連結を実現できる。

【００７４】

本願において、用語「リンカー」は、一般に一方の端で１つの基に連結され、他方の端で別の基に連結される化学構造フラグメントまたは結合をいい、他のリンカーに連結してから薬物および／またはリガンドに連結することもできる。リガンドへの直接的あるいは間接的な連結は、その基が共有結合を介してリガンドに直接連結されていることを意味してもよく、あるいはリンカーを介してリガンドに連結されてもよい。例えばリンカーは、本願に記載のQ_1で示される構造であってもよい。 例えば、酸不安定性リンカー構造（例えば、ヒドラゾン）、プロテアーゼ感受性（例えば、ペプチダーゼ感受性）リンカー構造、光不安定性リンカー構造、ジメチルリンカー構造、もしくはジスルフィド含有リンカー構造を含む化学フラグメントまたは結合をリンカーとして使用することができる。

【００７５】

本願において、用語「連結基」は、一般に別の基に連結する能力を有する基をいう。例えば、連結基を有する化合物の場合、該化合物は、該連結基と別の基との間のカップリング反応を通じて別の基に連結することができる。例えばマレイミド基は連結基として使用できる。

【００７６】

本願において、用語「薬物単位」とは、一般に抗体または抗原結合断片が直接的あるいは間接的に結合して免疫複合体を形成する化学部分をいう。例えば、「薬物単位」は、本明細書に記載の抗腫瘍活性を有する化合物を含むが、これらに限定されない。例えば、薬物単位はトポイソメラーゼ阻害剤を含む。

【００７７】
本願において、用語「抗腫瘍活性を有する化合物」とは、一般に腫瘍細胞の増殖速度、生存率、または転移活性を低下させる能力を有する化合物をいう。例えば、抗腫瘍活性は、治療期間に起こる異常細胞の増殖速度の低下あるいは腫瘍サイズの安定化もしくは縮小、または治療なしの対照と比較した治療による生存期間の延長により証明される場合がある。抗腫瘍活性は、認められたインビトロまたはインビボ腫瘍モデル（例えば異種移植片モデル）を使用して評価できる。
【００７８】
本発明のいくつかの実施形態において、複合体中の生物活性分子は、抗腫瘍活性を有する化合物であり、具体的に例えば、At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}またはＬｕの放射性同位体、金属－白金錯体（オキサリプラチンなど）または金属－金錯体などの金属錯体、ブレオマイシンあるいはピンヤンマイシンなどの糖ペプチド抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、例えばメトトレキサート、5-フルオロウラシル、シタラビン、ゲムシタビン、メルカプトプリン、ペントスタチン、フルダラビン、クラドリビン、ネララビンなどのＤＮＡ合成を妨害する薬物、微小管系阻害剤（ビンカアルカロイド、ビンクリスチン、ビンブラスチン、パクリタキセル、メイタンシノイド、オーリスタチン、Ｔｕｂｕｌｙｓｉｎ Ｂまたはエリブリンなど）などの構造タンパク質に作用する薬剤、 腫瘍シグナル伝達経路阻害剤（セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、アスパラギン酸キナーゼ阻害剤またはヒスチジンキナーゼ阻害剤など）、プロテアソーム阻害剤、エピジェネティック関連標的阻害剤、腫瘍血管新生阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤であり、
本願において、用語「トポイソメラーゼ阻害剤」は、一般にトポイソメラーゼＩ阻害剤およびトポイソメラーゼＩＩ阻害剤を含む化合物またはその誘導体をいう。トポイソメラーゼI阻害剤の例としては、カンプトテシンおよびその類似体、トポイソメラーゼII阻害剤(例えばアクチノマイシンD、アドリアマイシンン、ドキソルビシン、アミカシン、ダウノルビシン、ミトキサントロン、ポドフィロトキシンまたはエトポシドなど)が挙げられるが、これらに限定されない。トポイソメラーゼ（ｔｏｐｏｉｓｏｍｅｒａｓｅ）は、DNAの一方または両方の鎖のホスホジエステル結合を切断し、その後巻き戻して封止することによって DNA鎖の数を修正する酵素を指す場合がある。
【００７９】
本願において、用語「カンプトテシン類似体」とは、一般にカンプトテシンに構造的に類似している、あるいはカンプトテシンに由来する化合物をいう。例えばカンプトテシンの構造は、ＣＡＳ番号７６８９－０３－４に記載されている。例えば、カンプトテシン類似体は、エキサテカン（Ｅｘａｔｅｃａｎ、ＣＡＳ番号１７１３３５－８０－１）またはベロテカン（Ｂｅｌｏｔｅｃａｎ、ＣＡＳ番号２５６４１１－３２－２）を指してもよい。用語「非カンプトテシン型トポイソメラーゼＩ阻害剤」は、一般にインドロカルバゾール類、インデノイソキノリノン類、ベンゾフェナントリジン類、およびジベンゾナフチリジノン類のトポイソメラーゼＩ阻害活性を有する複素環分子を指し、主にＧｅｎｚ－６４４２８２（ＣＡＳ番号５２９４８８－２８－６）を指す。
【００８０】
本願において、用語「ある標的の発現に関連した疾患」は、一般に該疾患の発生および／または進行が該標的の発現レベルと関連していることを意味する。例えば組織あるいは器官に由来する正常細胞の発現レベルに比べて、疾患領域（例えば患者の特定の組織あるいは器官）に由来する細胞においてある標的の発現レベルが増加する、すなわち高発現である。もしくは例えば組織あるいは器官に由来する正常細胞の発現レベルに比べて、疾患領域（例えば患者の特定の組織あるいは器官）に由来する細胞においてある標的の発現レベルが低下する、すなわち低発現である。あるいは例えば、疾患領域（例えば患者の特定の組織あるいは器官）に由来する細胞は、ある標的を発現する、すなわち陽性である。もしくは例えば、疾患領域（例えば患者の特定の組織あるいは器官）に由来する細胞は、あ

る標的を発現しない、すなわち陰性である。標的発現は、当技術分野で知られている標準的なアッセイにより特徴付けることができる。

【００８１】

本願において、用語「有効量」とは、一般に標的疾患または症状を治療、緩和あるいは予防する、もしくは検出可能な治療効果または予防効果を示す治療薬の量を意味する。対象に対する正確な有効量は、対象の体型および健康状態、病気の性質と程度、および投与のため選択される治療薬および／または治療薬の組み合わせに依存するであろう。このため、正確な有効量を事前に指定することは役に立たない。しかしながら、所与の状況にとって、臨床医は日常的な実験による該有効量の決定を判断することができる。

【００８２】

特に明示がない限り、本願に示す全ての化合物は、単一のキラル化合物、または各種キラル化合物の混合物（すなわち、ラセミ体）などの考えられる全ての光学異性体を含むものとする。本願の全ての化合物において、各不斉炭素原子は、場合により、Ｒ配置あるいはＳ配置、もしくはＲ配置とＳ配置の混合物であってもよい。

【００８３】

本明細書で使用される場合、用語「本願化合物」は、本願の化合物を指す。この用語には、本願化合物の各種結晶形、薬学的に許容される塩、水和物または溶媒和物も含まれる。

【００８４】

本明細書において商品名を使用する場合、該商品名には商品名製品の製剤、それらの対応するジェネリック医薬品、および商品名製品の活性医薬品成分を含むことが意図されている。

【００８５】

本明細書で使用される場合、用語「抗体」は、その最も広い意味で使用され、特に、所望の生物活性を示す限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、二量体、多量体、多重特異性抗体（例えば二重特異性抗体）および抗体断片を包含する。抗体は、マウス抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、あるいは他の物種に由来するものであってもよい。抗体は、特異的な抗原を認識して結合できる免疫系により産生されるタンパク質である。 標的抗原には通常、様々な抗体のＣＤＲｓによって認識される、エピトープとも呼ばれる多数の結合部位がある。異なるエピトープに特異的に結合する各抗体は、異なる構造を持っている。したがって、抗原には１種以上の対応する抗体がある場合がある。抗体には、全長免疫グロブリン分子または全長免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、対象となる標的に特異的に結合する抗原またはその一部を含む分子であり、このような標的はがん細胞または自己免疫疾患に関連する自己免疫抗体を産生する細胞を含むがこれらに限定されない。本願に記載の免疫グロブリンは、免疫グロブリン分子の任意のタイプ（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、およびＩｇＡ）、クラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、およびＩｇＡ２）あるいはサブクラスを有し得る。免疫グロブリンはあらゆる物種に由来することができる。しかしながら、一態様において、免疫グロブリンはヒト、マウスまたはウサギに由来する。「抗体断片」は、全長抗体の一部、典型的にはその抗原結合領域あるいは可変領域を含み得る。抗体断片の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）2およびＦｖ断片、ダイアボディ、線状抗体、ミニボディ、Ｆａｂ発現ライブラリー調製フラグメント、抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体、ＣＤＲ（相補性決定領域）、免疫特異的な方法でがん細胞抗原、ウイルス抗原、あるいは微生物抗原に結合する上記のエピトープ結合フラグメントのいずれか、単鎖抗体分子、および抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられる。本願における抗体薬物複合体を構成する抗体は、元の野生状態における抗原結合能を維持することができる。このため、本願における抗体は、抗原に特異的に結合することができる。 関与する抗原としては、例えば腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）、細胞表面受容体タンパク質および他の細胞表面分子、細胞生存の調節因子、細胞増殖の調節因子、組織の成長と分化に関連する分子（既知または予測される機能的分子など）、リンホカイン、サイトカイン、細胞周期

調節に関わる分子、血管新生に関与する分子、血管新生に関わる分子（例えば既知の抗体が結合する抗原は、上記の分類の１つまたはサブセットである可能性があるが、他のサブセットには、特殊な特性を持つ他の分子／抗原（標的抗原と比較して）が含まれる）が挙げられる。抗体薬物複合体で使用される抗体には、細胞表面受容体および腫瘍関連抗原に対する抗体が含まれるが、これらに限定されない。このような腫瘍関連抗原は当技術分野で周知であり、当技術分野で周知の抗体作製方法および情報に基づいて作製することができる。これらの標的は、１種以上の非がん細胞の表面ではほとんどまたはまったく発現せずに、１種以上のがん細胞の表面で特異的に発現することができる。通常、このような腫瘍関連ポリペプチドは、非がん細胞の表面よりもがん細胞の表面で過剰発現することができる。

【００８６】

本願において、用語「エンホルツマブ」とは、ネクチン－４を標的とした抗体をいう。例えばエンホルツマブ（Ｅｎｆｏｒｔｕｍａｂ）は、特許文献２に記載されている。本願において、エンホルツマブは、エンホルツマブの重鎖可変領域ＣＤＲ１－３および軽鎖可変領域ＣＤＲ１－３を含む任意の抗体または抗原結合断片を指し得る。本願において、エンホルツマブは、エンホルツマブの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む任意の抗体または抗原結合断片を指し得る。

【００８７】

本願において、用語「ペルツズマブ」とは、一般にＨＥＲ２を標的とした抗体をいう。例えばペルツズマブ（Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ）は、特許文献３に記載されている。本願において、ペルツズマブは、ペルツズマブの重鎖可変領域ＣＤＲ１－３および軽鎖可変領域ＣＤＲ１－３を含む任意の抗体または抗原結合断片を指し得る。本願において、ペルツズマブは、ペルツズマブの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗体または抗原結合断片を指し得る。

【００８８】

本願において、用語「トラスツズマブ」とは、一般にＨＥＲ２を標的とした抗体をいう。例えばトラスツズマブ（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）は、特許文献４に記載されている。本願において、トラスツズマブは、トラスツズマブの重鎖可変領域ＣＤＲ１－３および軽鎖可変領域ＣＤＲ１－３を含む任意の抗体または抗原結合断片を指し得る。本願において、トラスツズマブは、トラスツズマブの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗体または抗原結合断片を指し得る。

【００８９】

本願において、用語「サシツズマブ」とは、一般にＴＲＯＰ２を標的とした抗体をいう。例えばサシツズマブ（Ｓａｃｉｔｕｚｕｍａｂ，ｈＲＳ７）は、特許文献５に記載されている。本願において、サシツズマブは、サシツズマブの重鎖可変領域ＣＤＲ１－３および軽鎖可変領域ＣＤＲ１－３を含む任意の抗体または抗原結合断片を指し得る。本願において、サシツズマブは、サシツズマブの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗体または抗原結合断片を指し得る。

【００９０】

本願において、用語「パトリツマブ」とは、一般にＨＥＲ３的抗体を標的とした抗体をいう。例えばパトリツマブは、特許文献６に記載されている。本願において、パトリツマブは、パトリツマブの重鎖可変領域ＣＤＲ１－３および軽鎖可変領域ＣＤＲ１－３を含む任意の抗体または抗原結合断片を指し得る。本願において、パトリツマブは、パトリツマブの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗体または抗原結合断片を指し得る。

【００９１】

本願において、用語「抗体Ｈ０１Ｌ０２」とは、一般にＣＤＨ６を標的とした抗体をいう。例えばモノクローナル抗体Ｈ０１Ｌ０２は、特許文献７、特許文献８に記載されている。例えばＨ０１Ｌ０２モノクローナル抗体は、医薬品ＤＳ６０００で採用されるモノクローナル抗体であり得る。本願において、Ｈ０１Ｌ０２モノクローナル抗体は、Ｈ０１Ｌ０２モノクローナル抗体の重鎖可変領域ＣＤＲ１－３および軽鎖可変領域ＣＤＲ１－３を

含む任意の抗体または抗原結合断片を指し得る。本願において、Ｈ０１Ｌ０２モノクローナル抗体は、Ｈ０１Ｌ０２モノクローナル抗体の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗体または抗原結合断片を指し得る。

【００９２】

本願において、用語「ポリペプチド残基」とは、一般に互いに連結した１つ以上のアミノ酸残基を含む残基をいう。　例えば、ポリペプチド残基内の１つ以上のアミノ酸は、場合により置換されてもよい。例えば、本願のポリペプチド残基は、フェニルアラニン－リジン（Ｐｈｅ－Ｌｙｓ）、バリン－アラニン（Ｖａｌ－Ａｌａ）、バリン－シトルリン（Ｖａｌ－Ｃｉｔ）、グルタミン酸－バリン－アラニン（Ｇｌｕ－Ｖａｌ－Ａｌａ）、グルタミン酸－バリン－シトルリン（Ｇｌｕ－Ｖａｌ－Ｃｉｔ）、バリン－リジン（Ｖａｌ－Ｌｙｓ）、アラニン－アラニン－アラニン（Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｌａ）、アラニン－アラニン－アスパラギン（Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｓｎ）、およびグリシン－グリシン－フェニルアラニン－グリシン（Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ）からなる群から選択され得る。

【００９３】

本願において、用語「ポリエチレングリコール」とは、一般に、互いに結合した１つ以上のエチレングリコール残基を含む残基をいう。例えば、ポリエチレングリコールは、－（CH_2CH_2O）$_p$－を含んでもよく、ここで、pは少なくとも1の数である。例えば、本願におけるポリエチレングリコールは、場合により置換されていてもよい。

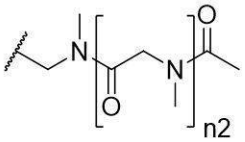
【００９４】

本願において、用語「グリコール」は、一般にポリエチレングリコールをいう。例えば、本願におけるグリコールは、場合により置換されていてもよい。例えば、グリコールの前にある数字は、グリコールのエチレングリコール単位の数を表すことができ、例えばジエチレングリコール基は、２つのエチレングリコールの重合残基を指し得る。

【００９５】

本願において、用語「ポリサルコシン残基」とは、一般に互いに結合した１つ以上のサルコシン残基を含む残基をいう。例えば、ポリサルコシン残基は、－（ＣＯＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$））$_q$－を含んでもよく、ここでqは少なくとも1の数である。例えば、本願におけるポリサルコシン残基は、場合により置換されていてもよい。例えば、ポリサルコシン残基を含む構造は、

【化３】



であり得、ここでｎ２は４～１８の数である。

【００９６】

本願において、用語「ドデシル硫酸ナトリウム－ポリアクリルアミドゲル電気泳動」とは、一般に物質分析・特性評価技術をいう。例えば、ドデシル硫酸ナトリウム－ポリアクリルアミドゲル電気泳動（ＳＤＳ－ＰＡＧＥ）では、物質の分子量の大きさを検出できる。

【００９７】

本願において、用語「疎水クロマトグラフィー」とは、一般に物質の疎水性の違いに基づく分析技術をいう。

【００９８】

本願において、用語「液体クロマトグラフィー質量分析」とは、一般に物質の成分を同定するための分析方法をいう。例えば、液体クロマトグラフィー質量分析は、液体クロマトグラフと質量分析法により被検物質の分子量を分析することができる。

【００９９】

本願において、用語「腫瘍」とは、一般に組織が自律的に過剰に増殖することによって

できる組織の塊のことである。本願にとって、血管新生は腫瘍の特徴の一部である。腫瘍には良性と悪性がある。用語「腫瘍」とは、一般に良性あるいは悪性の腫瘍を指すのに使用され、用語「がん」とは、一般に転移性または非転移性の悪性腫瘍を指すのに使用される。本願の方法により診断され得る腫瘍は、乳がん、卵巣がん、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病、未分化大細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、悪性黒色腫、扁平上皮がん、神経膠芽腫、腎細胞がん、消化管間質腫瘍、膵臓がん、前立腺がん、結腸がん、胃がん、神経膠腫と中皮腫からなる群から選択される。研究に使用する時、これらの組織は、当業者に周知の方法で容易に入手可能な供給源からこれらの組織を単離することができる。

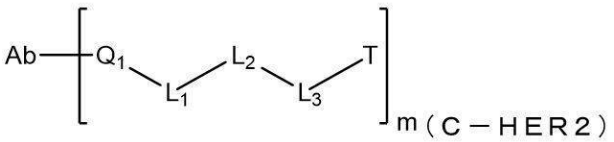
【０１００】

（発明の詳細な説明）

一態様において、本願は、化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物を提供し、ここで、化合物は式（Ｃ－ＨＥＲ２）で表される構造を含む。

【０１０１】

【化４】



［式中、Ｑは、連結基であり得、

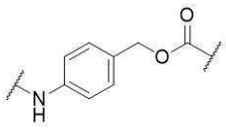
Ｌ１は、－Ｌ１ａ－Ｃ（＝Ｏ）－を含み得、

ここで、Ｌ１ａは、場合により置換されたアルキレン基、場合により置換されたポリエチレングリコール基、場合により置換されたアルケニレン基、場合により置換されたアルキニレン基、場合により置換された脂肪族シクリレン（aliphatic cyclylene）基、場合により置換された脂肪族ヘテロシクリレン（aliphatic heterocyclylene）基、場合により置換されたアリーレン基および場合により置換されたヘテロアリーレン基からなる群から選択され得、

Ｌ２は、場合により置換されたポリペプチド残基を含み得、

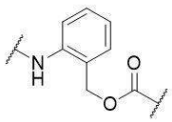
Ｌ３は、場合により置換されたスペーサー基を含み得、例えば本願のスペーサー基は自己分解能力を有し得る。例えば本願のスペーサー基は場合により置換された

【化５】



、または場合により置換された

【化６】



を含み得、

ここで、Ｌ２および／またはＬ３は、場合により置換されたポリサルコシン残基を含み得、

Ｔは、薬物単位を含み得、

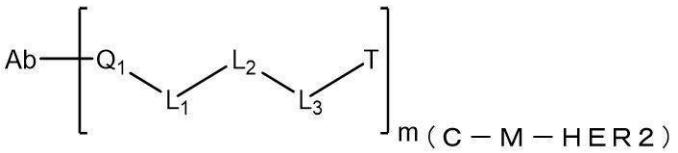
Ａｂは、ＨＥＲ２に結合できるリガンドであり、ｍは１～８の数であり得る。］

【０１０２】

別の態様において、本願は、化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、およびジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物を提供し、ここで、化合物は式（Ｃ－Ｍ－ＨＥＲ２）で表される構造を含み得る。

【０１０３】

【化７】



［式中、Q_1は、リンカーを含み得、

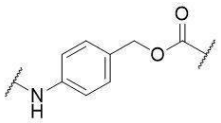
L_1は、－L_{1a}－Ｃ（＝Ｏ）－を含み得、

ここで、L_{1a}は、場合により置換されたアルキレン基、場合により置換されたポリエチレングリコール基、場合により置換されたアルケニレン基、場合により置換されたアルキニレン基、場合により置換された脂肪族シクリレン（aliphatic cyclylene）基、場合により置換された脂肪族ヘテロシクリレン（aliphatic heterocyclylene）基、場合により置換されたアリーレン基および場合により置換されたヘテロアリーレン基からなる群から選択され得、

L_2は、場合により置換されたポリペプチド残基を含み得、

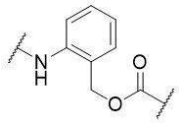
L_3は、場合により置換されたスペーサー基を含み得、例えば本願のスペーサー基は自己分解能力を有し得る。例えば本願のスペーサー基は場合により置換された

【化８】



または場合により置換された

【化９】



を含み得、

ここで、L_2および／またはL_3は、場合により置換された構造単位－Ｘを含み得、

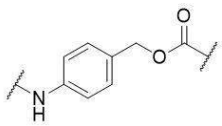
Ｔは、薬物単位を含み得、

Ａｂは、ＨＥＲ２に結合できるリガンドであり、ｍは１～８の整数であり得る。］

【０１０４】

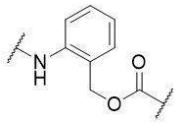
例えば、ここで、L_3は、場合により置換された

【化１０】



および場合により置換された

【化１１】

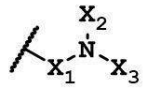


からなる群から選択される。

【０１０５】

例えば、ここで、Ｌ$_3$のベンゼン環は、場合により置換された構造単位－Ｘで置換されていてもよい。例えば、前記構造単位－Ｘは、場合により置換された

【化１２】

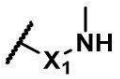


からなる群から選択され得、ここで、Ｘ$_1$は、カルボニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、Ｘ$_2$は水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、Ｘ$_3$は水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、前記Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルは、それぞれ独立して重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、カルボキシル、アルコキシまたはシクロアルキルから選択される１つ以上の置換基で場合により置換される。

【０１０６】

例えば、ここで、Ｌ$_3$のベンゼン環は、場合により置換された構造単位－Ｘにより置換されてもよい。例えば、前記構造単位－Ｘは、場合により置換された

【化１３】

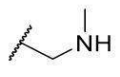


を含み得、ここで、Ｘ$_1$は、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、前記Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルは、それぞれ独立して重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、カルボキシル、アルコキシまたはシクロアルキルから選択される１つ以上の置換基で場合により置換される。

【０１０７】

例えば、ここで、構造単位－Ｘは、場合により置換された

【化１４】

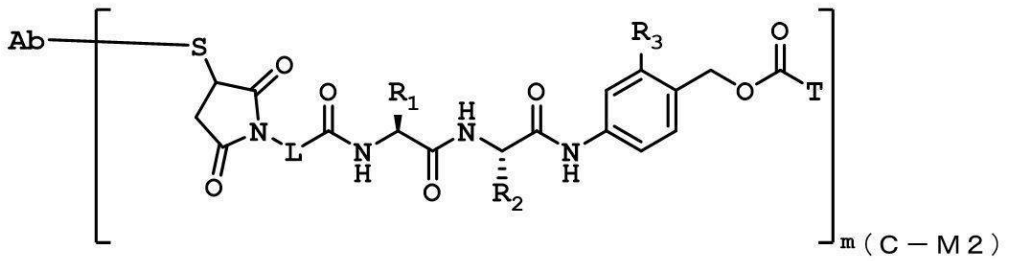


である。

【０１０８】

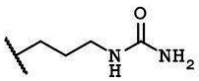
例えば、本願は、化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物を提供し、ここで、化合物は式（Ｃ－Ｍ２）で表される構造を含み得る。

【０１０９】
【化１５】

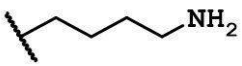


（Ｃ－Ｍ２）

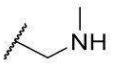
［式中、Ｌは、場合により置換されたアルキレン基、場合により置換されたポリエチレングリコール基および場合により置換された脂肪族シクリレン（aliphatic cyclylene）基を含み得、R_1は場合により置換されたイソプロピルまたは場合により置換されたベンジルであり得、R_2は場合により置換されたメチル、場合により置換された
【化１６】



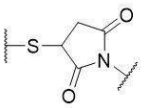
または場合により置換された
【化１７】



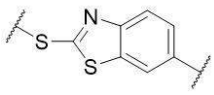
であり得、R_3は水素またはR_5であり得、R_5は場合により置換された
【化１８】



であり得、Ｔはエキサテカン（Ｅｘａｔｅｃａｎ，ＣＡＳ番号１７１３３５－８０－１）および／またはベロテカン（Ｂｅｌｏｔｅｃａｎ，ＣＡＳ番号２５６４１１－３２－２）および／またはＧｅｎｚ－６４４２８２（ＣＡＳ番号５２９４８８－２８－６）を含み得る。］
【０１１０】
例えば、ここで、Q_1は、メルカプトと結合したリンカーを含み得る。
【０１１１】
例えば、ここで、Q_1は、場合により置換された
【化１９】

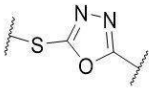


、場合により置換された
【化２０】



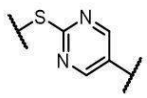
、場合により置換された

【化２１】



、および場合により置換された

【化２２】



からなる群から選択され得る。

【０１１２】

例えば、ここで、L_{1a}は、場合により置換されたC_1-C_7のアルキレン基、場合により置換されたジエチレングリコール～オクタエチレングリコール、場合により置換されたC_3-C_6脂肪族シクリレン（aliphatic cyclylene）基、場合により置換されたアリーレン基および場合により置換されたヘテロアリーレン基からなる群から選択され得る。

【０１１３】

例えば、ここで、L_{1a}は、場合により置換されたメチレン基、場合により置換されたエチレン基、場合により置換されたプロピレン基、場合により置換されたブチレン基、場合により置換されたペンチレン基、場合により置換されたジエチレングリコール基、場合により置換されたテトラエチレングリコール基、場合により置換されたヘキサエチレングリコール基、場合により置換されたオクタエチレングリコール基および場合により置換されたシクロヘキシレンからなる群から選択され得る。

【０１１４】

例えば、ここで、L_{1a}は、場合により置換されたメチレン基、場合により置換されたエチレン基、場合により置換されたプロピレン基、場合により置換されたブチレン基、および場合により置換されたペンチレン基からなる群から選択され得る。

【０１１５】

例えば、ここで、L_{1a}は、場合により置換されたジエチレングリコール基、場合により置換されたトリエチレングリコール基、場合により置換されたテトラエチレングリコール基、場合により置換されたペンタエチレングリコール基、場合により置換されたヘキサエチレングリコール基、場合により置換されたヘプタエチレングリコール基、および場合により置換されたオクタエチレングリコール基からなる群から選択され得る。

【０１１６】

例えば、ここで、L_{1a}は、場合により置換されたシクロプロピレン基、場合により置換されたシクロブチレン基および場合により置換されたシクロヘキシレン基からなる群から選択され得る。

【０１１７】

例えば、ここで、L_2は、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、メチオニン、チロシン、アラニン、トレオニン、ヒスチジン、セリン、グルタミン、アルギニン、リジン、アスパラギン、グルタミン酸、プロリン、シトルリン、アスパラギン酸およびグリシンからなる群から選択されるアミノ酸で構成される、場合により置換されたポリペプチド残基を含み得る。

【０１１８】

例えば、ここで、L_2は、グリシン、フェニルアラニン、バリン－アラニン、アルギニン、シトルリン、アスパラギン酸、アスパラギンおよびリジンからなる群から選択されるアミノ酸で構成される、場合により置換されたポリペプチド残基を含み得る。

【０１１９】

例えば、ここで、L_2は、フェニルアラニン－リジン（Ｐｈｅ－Ｌｙｓ）、バリン－アラニン（Ｖａｌ－Ａｌａ）、バリン－シトルリン（Ｖａｌ－Ｃｉｔ）、グルタミン酸－バリン－アラニン（Ｇｌｕ－Ｖａｌ－Ａｌａ）、グルタミン酸－バリン－シトルリン（Ｇｌｕ－Ｖａｌ－Ｃｉｔ）、バリン－リジン（Ｖａｌ－Ｌｙｓ）、アラニン－アラニン－アラニン（Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｌａ）、アラニン－アラニン－アスパラギン（Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｓｎ）およびグリシン－グリシン－フェニルアラニン（Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ）からなる群から選択されるアミノ酸で構成される、場合により置換されたポリペプチド残基を含み得る。

【０１２０】

例えば、ここで、L_2は、フェニルアラニン－リジン（Ｐｈｅ－Ｌｙｓ）、バリン－アラニン（Ｖａｌ－Ａｌａ）、バリン－シトルリン（Ｖａｌ－Ｃｉｔ）およびバリン－リジン（Ｖａｌ－Ｌｙｓ）からなる群から選択される、場合により置換されたポリペプチド残基を含み得る。

【０１２１】

例えば、ここで、L_2がリジン残基を含む場合、リジン残基は、ポリサルコシン残基を含む構造R_1で置換されていてもよい。

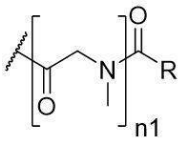
【０１２２】

例えば、L_2に含まれる任意のＨは、R_1で置換されていてもよい。

【０１２３】

例えば、ここで、前記R_1は、場合により置換された

【化２３】



であり得、ここで、ｎ１は４～１８の数であり、ＲはC_1－C_6アルキル、C_1－C_6シクロアルキル、およびC_1－C_6アルコキシからなる群から選択される。

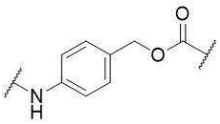
【０１２４】

例えば、ここで、ｎ１は、４～１８、８～１８、４～１２または８～１２であり得る。例えば、ここで、ｎ１は、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７または１８であってもよい。

【０１２５】

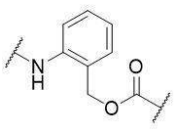
例えば、ここで、L_3は、場合により置換された

【化２４】



および場合により置換された

【化２５】



からなる群から選択される。

【０１２６】

例えば、ここで、L_3のベンゼン環は、ポリサルコシン残基を含む構造R_2で置換されていてもよい。

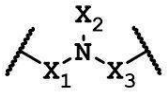
【０１２７】

例えば、L_3のベンゼン環に含まれる任意のHは、R_2で置換されていてもよい。

【０１２８】

例えば、ここで、L_3のベンゼン環は、構造単位－Ｘ－を介して場合により置換されたポリサルコシン残基に連結され、構造単位－Ｘ－は場合により置換された

【化２６】



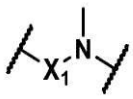
からなる群から選択され、ここで、X_1は、カルボニル、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_6シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、X_2は水素、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_6シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、X_3は共有結合であるか、あるいは水素、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_6シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、前記C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_6シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルは、それぞれ独立して重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、カルボキシル、アルコキシまたはシクロアルキルから選択される１つ以上の置換基で場合により置換される。

【０１２９】

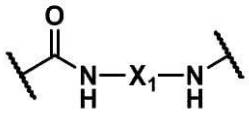
例えば、L_3のベンゼン環は、構造単位－Ｘ－を介して場合により置換されたポリサルコシン残基に連結され、構造単位－Ｘ－は、

場合により置換された

【化２７】



、および場合により置換された

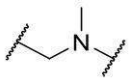


からなる群から選択されるが、これらに限定されず、X_1は、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_6シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、前記C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_6シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルは、それぞれ独立して重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、カルボキシル、アルコキシまたはシクロアルキルから選択される１つ以上の置換基で場合により置換される。

【０１３０】

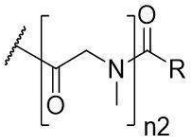
例えば、ここで、構造単位－Ｘ－は、場合により置換された

【化２８】



であり、前記場合により置換されたポリサルコシン残基は

【化２９】

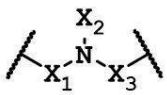


を含み、ここで、ｎ２は４～１８の数であり、ＲはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシからなる群から選択される。

【０１３１】

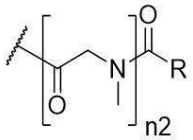
例えば、ここで、構造単位－Ｘ－は、場合により置換された

【化３０】



からなる群から選択され、ここで、Ｘ$_1$は、カルボニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、Ｘ$_2$は水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、Ｘ$_3$は共有結合であるか、あるいは水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、前記Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルは、それぞれ独立して重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、カルボキシル、アルコキシまたはシクロアルキルから選択される１つ以上の置換基で場合により置換され、前記場合により置換されたポリサルコシン残基は

【化３１】

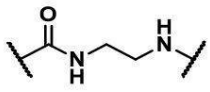


を含み、ここで、ｎ２は４～１８の数であり、ＲはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシからなる群から選択される。

【０１３２】

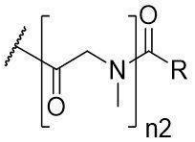
例えば、ここで、構造単位－Ｘ－は、場合により置換された

【化３２】



であり、前記場合により置換されたポリサルコシン残基は

【化３３】

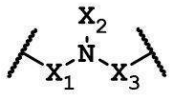


を含み、ここで、ｎ２は４～１８の数であり、ＲはC_1－C_6アルキル、C_1－C_6シクロアルキル、およびC_1－C_6アルコキシからなる群から選択される。

【０１３３】

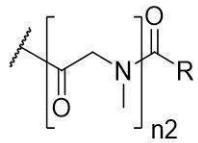
例えば、ここで、構造単位－Ｘ－は、場合により置換された

【化３４】



からなる群から選択され、ここで、X_1は、カルボニル、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_6シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、X_2は水素、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_6シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、X_3は共有結合であるか、あるいは水素、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_6シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロアルキルはＮ、ＯまたはＳから選択される１～３個の原子を含み、前記C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_6シクロアルキル、１～８個の原子を含む直鎖ヘテロアルキル、および１～８個の原子を含む直鎖－環状ヘテロアルキルは、それぞれ独立して重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、カルボキシル、アルコキシまたはシクロアルキルから選択される１つ以上の置換基で場合により置換され、前記場合により置換されたポリサルコシン残基は

【化３５】



を含み、ここで、ｎ２は４～１８の数であり、ＲはC_1－C_6アルキル、C_1－C_6シクロアルキル、およびC_1－C_6アルコキシからなる群から選択される。

【０１３４】

例えば、ここで、ｎ２は、４～１８、８～１８、４～１２または８～１２であり得る。例えば、ここで、ｎ２は、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７または１８であってもよい。

【０１３５】

例えば、ここで、Ｔは、抗腫瘍活性を有する化合物を含み得る。

【０１３６】

例えば、ここで、Ｔは、トポイソメラーゼ阻害剤を含み得る。

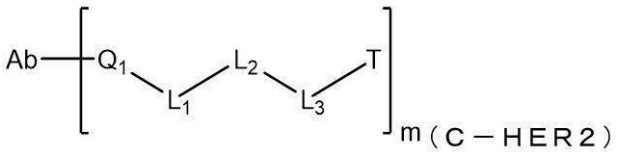
【０１３７】

例えば、ここで、Ｔは、カンプトテシン類および非カンプトテシン類のトポイソメラー

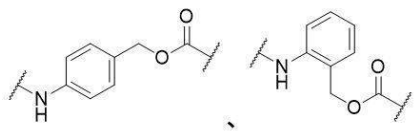
ゼＩ阻害剤を含み得る。
【０１３８】
例えば、ここで、Ｔは、エキサテカン（Ｅｘａｔｅｃａｎ，ＣＡＳ番号１７１３３５－８０－１）および／またはベロテカン（Ｂｅｌｏｔｅｃａｎ，ＣＡＳ番号２５６４１１－３２－２）および／またはＧｅｎｚ－６４４２８２（ＣＡＳ番号５２９４８８－２８－６）を含み得る。
【０１３９】
例えば、ここで、Ｔは、
【化３６】



からなる群の構造から選択され得る。
【０１４０】
例えば、本願は、化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物を提供し、ここで、化合物は式（Ｃ－ＨＥＲ２）で表される構造を含み得る。
【０１４１】
【化３７】



［式中、Q_1は、メルカプトと結合したリンカーを含み得、
L_1は、－L_{1a}－Ｃ（＝Ｏ）－を含み得、ここで、L_{1a}は場合により置換されたC_1－C_7のアルキレン基、場合により置換されたジエチレングリコール～オクタエチレングリコール、場合により置換されたC_3－C_6脂肪族シクリレン（aliphatic cyclylene）基、場合により置換されたアリーレン基および場合により置換されたヘテロアリーレン基からなる群から選択され得、
L_2は、グリシン、フェニルアラニン、バリン－アラニン、アルギニン、シトルリン、アスパラギン酸、アスパラギンおよびリジンからなる群から選択されるアミノ酸で構成される、場合により置換されたポリペプチド残基を含み得、
L_3は、場合により置換された
【化３８】

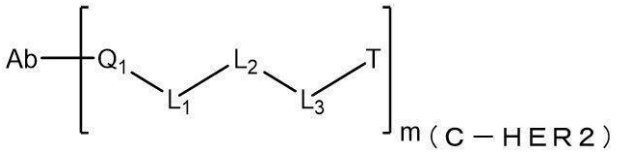


を含み得、
ここで、L_2は、ポリサルコシン残基を含み得、
Ｔは、トポイソメラーゼ阻害剤を含み得る。］
【０１４２】

例えば、本願は、化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物を提供し、ここで、化合物は式（Ｃ－ＨＥＲ２）で表される構造を含み得る。

【０１４３】

【化３９】



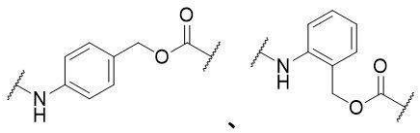
［式中、Q_1は、メルカプトと結合したリンカーを含み得、

L_1は、－L_{1a}－Ｃ（＝Ｏ）－を含み得、ここで、L_{1a}は場合により置換されたC_1－C_7のアルキレン基、場合により置換されたジエチレングリコール～オクタエチレングリコール、場合により置換されたC_3－C_6脂肪族シクリレン（aliphatic cyclylene）基、場合により置換されたアリーレン基および場合により置換されたヘテロアリーレン基からなる群から選択され得、

L_2は、グリシン、フェニルアラニン、バリン－アラニン、アルギニン、シトルリン、アスパラギン酸、アスパラギンおよびリジンからなる群から選択されるアミノ酸で構成される、場合により置換されたポリペプチド残基を含み得、

L_3は、場合により置換された

【化４０】



を含み得、

ここで、L_2は、ポリサルコシン残基を含み得、

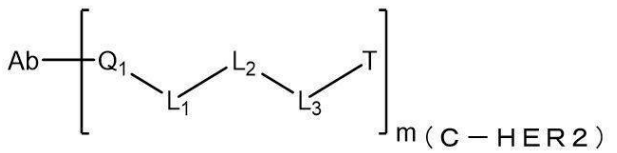
Ｔは、トポイソメラーゼ阻害剤を含み得る。］

【０１４４】

例えば、本願は、化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物を提供し、ここで、化合物は式（Ｃ－ＨＥＲ２）で表される構造を含み得る。

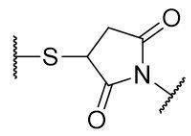
【０１４５】

【化４１】



［式中、Q_1は、場合により置換された

【化４２】



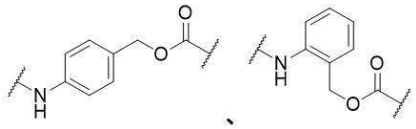
を含み得、

Ｌ１は、－Ｌ１ａ－Ｃ（＝Ｏ）－を含み得、ここで、Ｌ１ａは場合により置換されたＣ１－Ｃ７のアルキレン基を含み得、

Ｌ２は、フェニルアラニン－リジン（Ｐｈｅ－Ｌｙｓ）、バリン－アラニン（Ｖａｌ－Ａｌａ）、バリン－シトルリン（Ｖａｌ－Ｃｉｔ）およびバリン－リジン（Ｖａｌ－Ｌｙｓ）からなる群から選択される構造を含み得、

Ｌ３は、場合により置換された

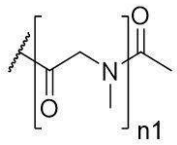
【化４３】



を含み得、

ここで、Ｌ２は、リジン残基を含み得、前記リジン残基は場合により置換された

【化４４】



に置き換えられ得、ここでｎ１は４～１８の数であり、

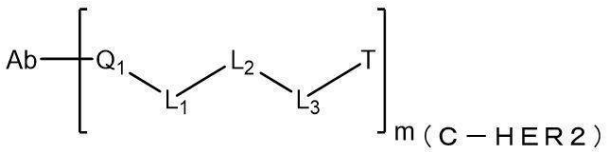
Ｔは、エキサテカン（Ｅｘａｔｅｃａｎ，ＣＡＳ番号１７１３３５－８０－１）および／またはベロテカン（Ｂｅｌｏｔｅｃａｎ，ＣＡＳ番号２５６４１１－３２－２）および／またはＧｅｎｚ－６４４２８２（ＣＡＳ番号５２９４８８－２８－６）を含み得る。］

【０１４６】

例えば、本願は、化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物を提供し、ここで、化合物は式（Ｃ－ＨＥＲ２）で表される構造を含み得る。

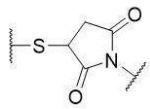
【０１４７】

【化４５】



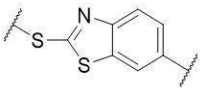
［式中、Ｑ１は、場合により置換された

【化４６】



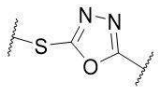
、場合により置換された

【化４７】



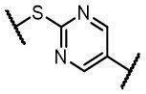
、場合により置換された

【化４８】



、および場合により置換された

【化４９】



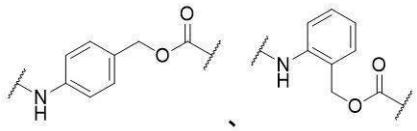
からなる群から選択され得、

Ｌ$_1$は、－Ｌ$_{1a}$－Ｃ（＝Ｏ）－を含み得、ここで、Ｌ$_{1a}$は場合により置換されたＣ$_1$－Ｃ$_7$のアルキレン基を含み得、

Ｌ$_2$は、フェニルアラニン－リジン（Ｐｈｅ－Ｌｙｓ）、バリン－アラニン（Ｖａｌ－Ａｌａ）、バリン－シトルリン（Ｖａｌ－Ｃｉｔ）およびバリン－リジン（Ｖａｌ－Ｌｙｓ）からなる群から選択される構造を含み得、

Ｌ$_3$は、場合により置換された

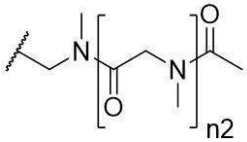
【化５０】



を含み得、

ここで、Ｌ$_3$は、場合により置換された

【化５１】



に置き換えられ得、ここでｎ２は４～１８の数であり、

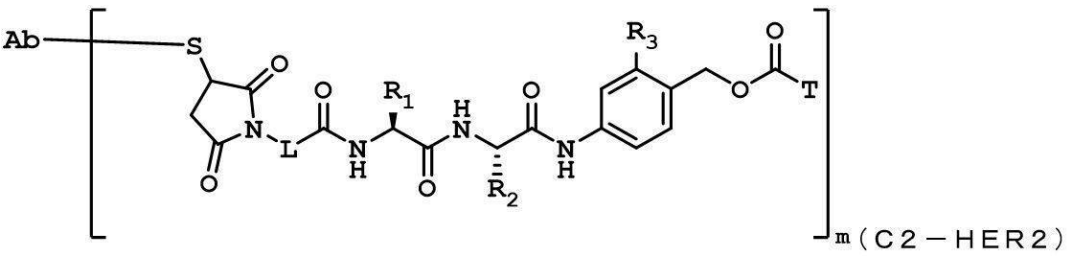
Ｔは、エキサテカン（Ｅｘａｔｅｃａｎ，ＣＡＳ番号１７１３３５－８０－１）および／またはベロテカン（Ｂｅｌｏｔｅｃａｎ，ＣＡＳ番号２５６４１１－３２－２）および／またはＧｅｎｚ－６４４２８２（ＣＡＳ番号５２９４８８－２８－６）を含み得る。］

【０１４８】

例えば、本願は、化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物を提供し、ここで、化合物は式（Ｃ２－ＨＥＲ２）で表される構造を含み得る。

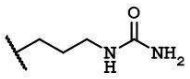
【０１４９】

【化５２】



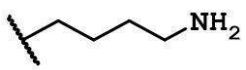
［式中、Ｌは、場合により置換されたアルキレン基、場合により置換されたポリエチレングリコール基および場合により置換された脂肪族シクリレン（aliphatic cyclylene）基を含み得、R_1は場合により置換されたイソプロピルまたは場合により置換されたベンジルであり得、R_2は場合により置換されたメチル、場合により置換された

【化５３】



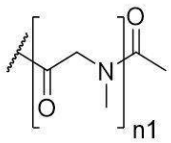
または場合により置換された

【化５４】



であり得、R_3は水素または場合により置換されたメチルであり得、ここでR_2は場合により置換された

【化５５】



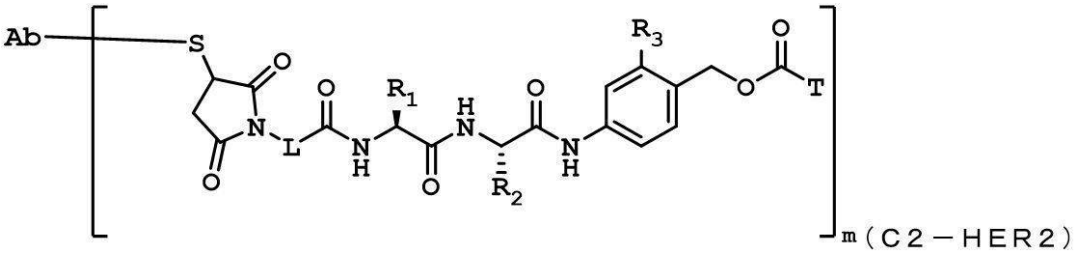
で置換されていてもよく、ここでｎ１は４～１８の数であり、Ｔはエキサテカン（Ｅｘａｔｅｃａｎ，ＣＡＳ番号１７１３３５－８０－１）および／またはベロテカン（Ｂｅｌｏｔｅｃａｎ，ＣＡＳ番号２５６４１１－３２－２）および／またはＧｅｎｚ－６４４２８２（ＣＡＳ番号５２９４８８－２８－６）を含み得る。］

【０１５０】

例えば、本願は、化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物を提供し、ここで、化合物は式（Ｃ２－ＨＥＲ２）で表される構造を含み得る。

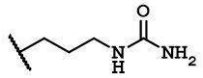
【０１５１】

【化５６】



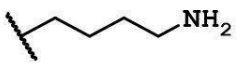
［式中、Ｌは、場合により置換されたアルキレン基、場合により置換されたポリエチレングリコール基および場合により置換された脂肪族シクリレン（aliphatic cyclylene）基を含み得、R_1は場合により置換されたイソプロピルまたは場合により置換されたベンジルであり得、R_2は場合により置換されたメチル、場合により置換された

【化５７】



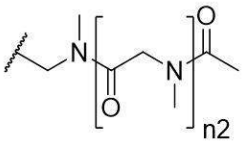
または場合により置換された

【化５８】



であり得、R_3は水素または場合により置換されたメチルであり得、ここでR_2は場合により置換された

【化５９】



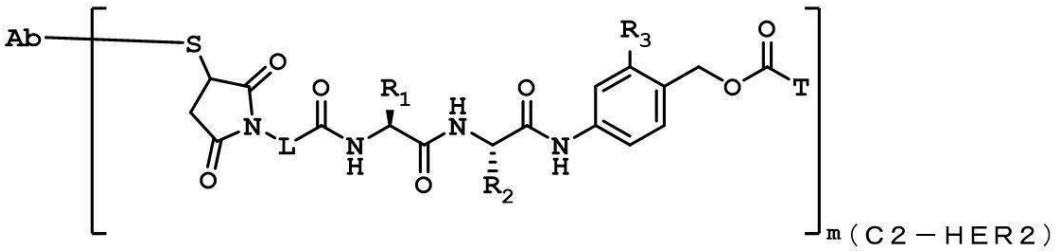
で置換されていてもよく、ここでｎ２は４～１８の数であり、Ｔはエキサテカン（Ｅｘａｔｅｃａｎ，ＣＡＳ番号１７１３３５－８０－１）および／またはベロテカン（Ｂｅｌｏｔｅｃａｎ，ＣＡＳ番号２５６４１１－３２－２）および／またはＧｅｎｚ－６４４２８２（ＣＡＳ番号５２９４８８－２８－６）を含み得る。］

【０１５２】

例えば、本願は、化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物を提供し、ここで、化合物は式（Ｃ２－ＨＥＲ２）で表される構造を含み得る。

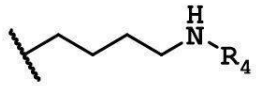
【０１５３】

【化６０】



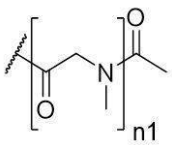
［式中、Ｌは、場合により置換されたアルキレン基、場合により置換されたポリエチレングリコール基および場合により置換された脂肪族シクリレン（aliphatic cyclylene）基を含み得、R_1は場合により置換されたイソプロピルまたは場合により置換されたベンジルであり得、R_2は場合により置換された

【化６１】



であり得、R_3は水素または場合により置換されたメチルであり得、ここで、R_4は場合により置換された

【化６２】



であり得、ここでｎ１は４～１８の数であり、Ｔはエキサテカン（Ｅｘａｔｅｃａｎ，ＣＡＳ番号１７１３３５－８０－１）および／またはベロテカン（Ｂｅｌｏｔｅｃａｎ，Ｃ

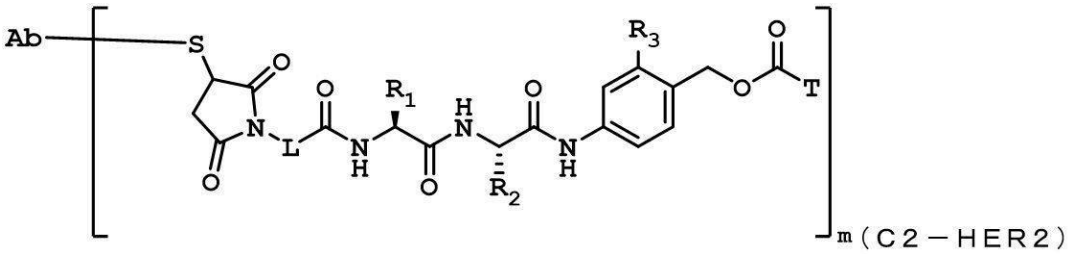
ＡＳ番号２５６４１１－３２－２）および／またはＧｅｎｚ－６４４２８２（ＣＡＳ番号５２９４８８－２８－６）を含み得る。]

【０１５４】

例えば、本願は、化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物を提供し、ここで、化合物は式（Ｃ２－ＨＥＲ２）で表される構造を含み得る。

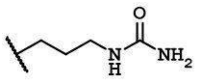
【０１５５】

【化６３】



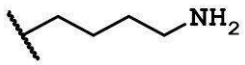
[式中、Ｌは、場合により置換されたアルキレン基、場合により置換されたポリエチレングリコール基および場合により置換された脂肪族シクリレン（aliphatic cyclylene）基を含み得、R_1は場合により置換されたイソプロピルまたは場合により置換されたベンジルであり得、R_2は場合により置換されたメチル、場合により置換された

【化６４】



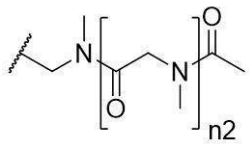
または場合により置換された

【化６５】



であり得、R_3は水素またはR_5であり得、R_5は場合により置換された

【化６６】



であり得、ここでｎ２は４～１８の数であり、Ｔはエキサテカン（Ｅｘａｔｅｃａｎ，ＣＡＳ番号１７１３３５－８０－１）および／またはベロテカン（Ｂｅｌｏｔｅｃａｎ，ＣＡＳ番号２５６４１１－３２－２）および／またはＧｅｎｚ－６４４２８２（ＣＡＳ番号５２９４８８－２８－６）であり得る。]

【０１５６】

例えば、前記Ａｂは、抗ＨＥＲ２抗体またはその抗原結合断片を含み得る。

【０１５７】

例えば、前記抗体は、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体および完全ヒト抗体からなる群から選択され得る。

【０１５８】

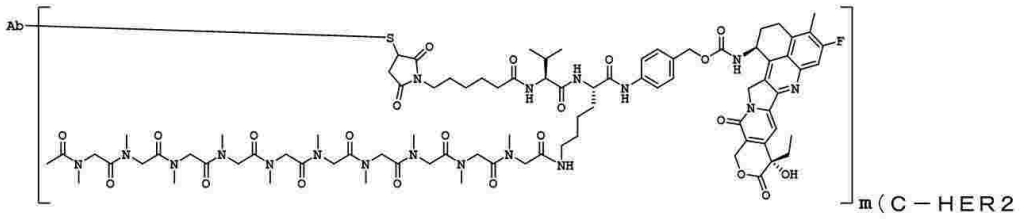
例えば、前記抗体は、モノクローナル抗体を含み得る。

【０１５９】

例えば、前記抗体は、二重特異性抗体を含み得る。

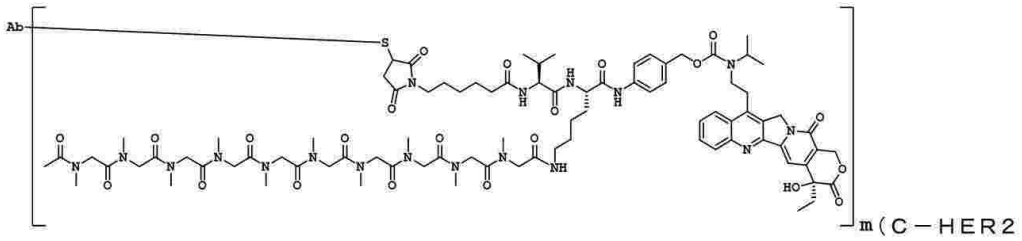
【０１６０】
例えば、前記抗原結合断片は、Ｆａｂ，Ｆａｂ′、Ｆｖ断片、Ｆ（ａｂ′）$_2$、Ｆ（ａｂ）$_2$、ｓｃＦｖ、ｄｉ－ｓｃＦｖ、ＶＨＨおよびｄＡｂからなる群から選択され得る。
【０１６１】
例えば、前記Ａｂの重鎖ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３と軽鎖ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３は、それぞれ、抗ＨＥＲ２抗体の重鎖ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３と軽鎖ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３を含む。
【０１６２】
例えば、前記Ａｂの重鎖可変領域ＶＨおよび軽鎖可変領域ＶＬは、それぞれ抗ＨＥＲ２抗体の重鎖可変領域ＶＨおよび軽鎖可変領域ＶＬを含む。
【０１６３】
例えば、前記Ａｂの重鎖および軽鎖は、それぞれ抗ＨＥＲ２抗体の重鎖および軽鎖を含む。
【０１６４】
例えば、前記Ａｂは、トラスツズマブ（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）またはペルツズマブ（Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ）を含み得る。
【０１６５】
例えば、ここで、前記ｍは、疎水クロマトグラフィー、ドデシル硫酸ナトリウム－ポリアクリルアミドゲル電気泳動および液体クロマトグラフィー質量分析からなる群から選択される方法で測定できる。例えば、ｍは、単一のモノクローナル抗体分子を細胞毒性薬と結合させた後に得られる抗体薬物複合体中の薬物分子とモノクローナル抗体分子とのモル比の平均値であり、かつｍは１～８の整数または小数であり得、例えばｍは約１～約２、約１～約３、約１～約４、約１～約５、約１～約６、約１～約７または約１～約８であり得、例えばｍは２～約８、約３～約８、約４～約８、約５～約８、約６～約８、約７～約８、または約１、約２、約３、約４、約５、約６、約７あるいは約８であり得る。
【０１６６】
別の態様において、本願は、化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物も提供し、
ここで、化合物は、以下からなる群から選択される構造を含み得る。
【０１６７】

【化６７－１】



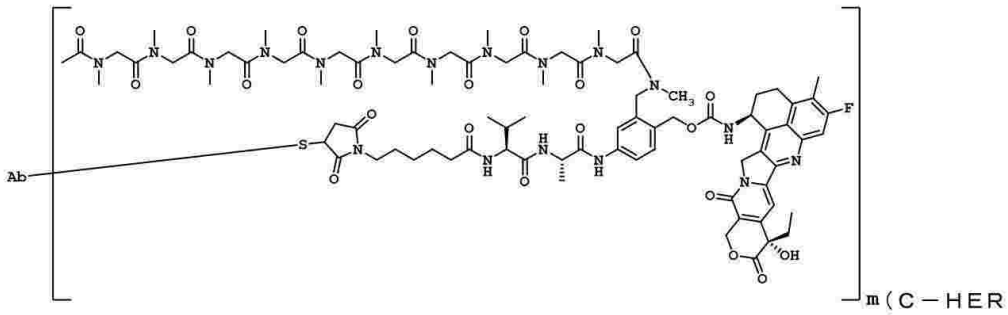
m（C－HER2

－１）、



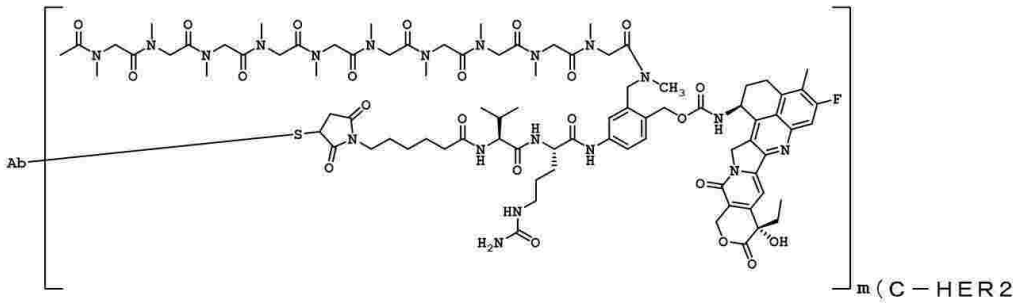
m（C－HER2

－２）、



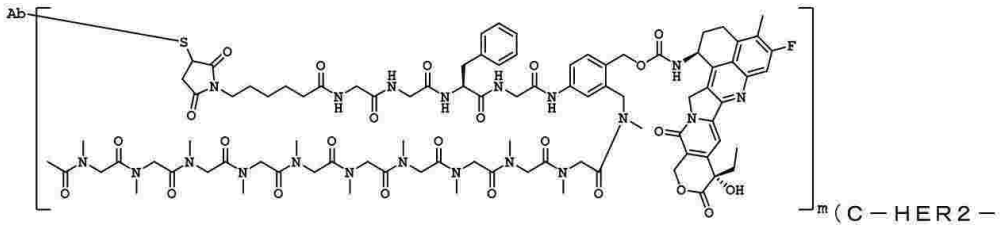
m（C－HER

２－３）、



m（C－HER2

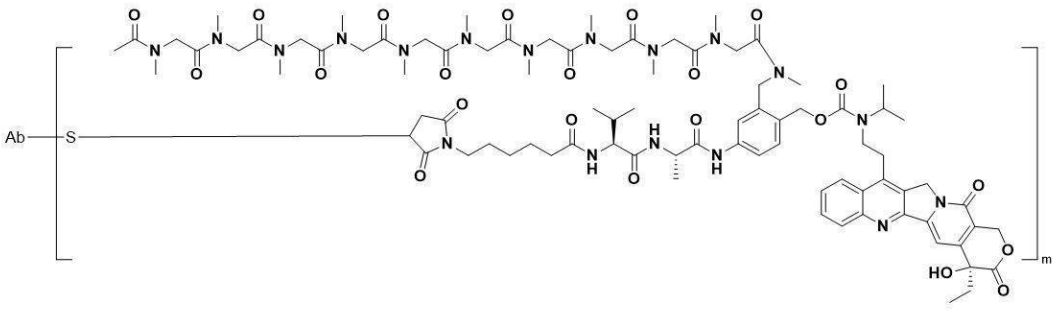
－４）、



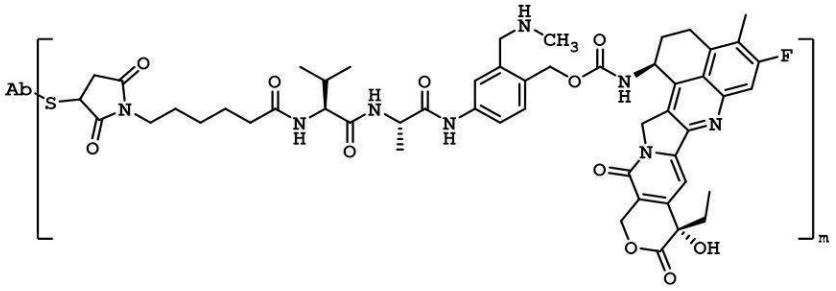
m（C－HER2－

【化６７－２】

５）、

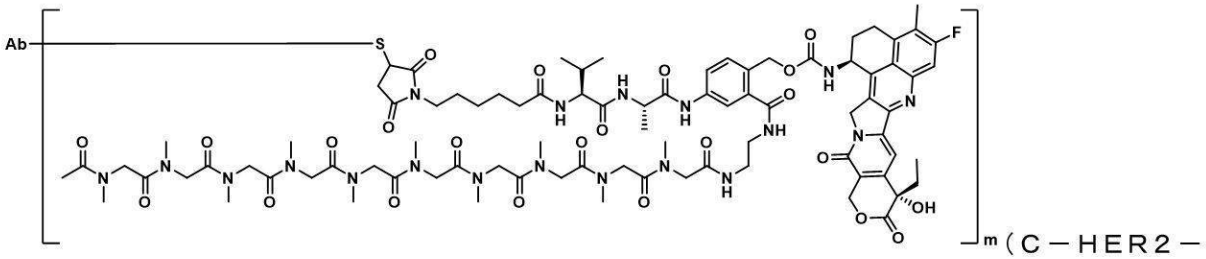


（Ｃ－ＨＥＲ２－６）、



（Ｃ－ＨＥＲ２－７）、

および



（Ｃ－ＨＥＲ２－８）

［Ａｂは、ＨＥＲ２に結合できるリガンド、ｍは１～８の数である。］

【０１６８】

本願に記載のリガンドは、タンパク質ホルモン、レクチン、成長因子、抗体または細胞、受容体および／または抗原に結合できる他の分子であり得る。例えば、本願のリガンドは、抗Ｈｅｒ２抗体またはその抗原結合断片であってもよい。

【０１６９】

本願において、前記リガンドは、抗体軽鎖可変領域ＶＬ内の少なくとも１つのＣＤＲを含む。本願に記載のＣＤＲは、Ｋａｂａｔに従い定義することができ、Ｃｈｏｔｈｉａに従い定義することもでき、様々な方法で定義されたＣＤＲ配列は、本出願の保護範囲に含まれる。

【０１７０】

例えば、本願の抗原結合タンパク質は、重鎖可変領域のＣＤＲ１－３および軽鎖可変領域のＣＤＲ１－３を含み得、ここで重鎖可変領域のＣＤＲ１－３および軽鎖可変領域のＣＤＲ１－３はそれぞれトラスツズマブ（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）、ペルツズマブ（Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ）の重鎖可変領域のＣＤＲ１－３および軽鎖可変領域のＣＤＲ１－３であり得る。例えば、本願の抗原結合タンパク質は、ＨＥＲ２に結合する能力を有し得る。

【０１７１】

例えば、本願の抗原結合タンパク質は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み得、こ

こで重鎖可変領域および軽鎖可変領域はそれぞれトラスツズマブ（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）、ペルツズマブ（Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ）の重鎖可変領域および軽鎖可変領域であってもよい。例えば、本願の抗原結合タンパク質は、ＨＥＲ２に結合する能力を有し得る。

【０１７２】

例えば、本願の抗原結合タンパク質は、重鎖および軽鎖を含み得、ここで重鎖および軽鎖はそれぞれトラスツズマブ（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）、ペルツズマブ（Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ）の重鎖および軽鎖であってもよい。

【０１７３】

例えば、トラスツズマブ（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）の重鎖アミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３に示され得、トラスツズマブ（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）の軽鎖アミノ酸配列はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４に示され得る。

【０１７４】

本願の化合物の顕著な利点を検証するため、例えば本願のリガンドは以下のものとすることができる。例えば、サシツズマブ（Ｓａｃｉｔｕｚｕｍａｂ）の重鎖アミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１に示され得、サシツズマブ（Ｓａｃｉｔｕｚｕｍａｂ）の軽鎖アミノ酸配列はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２に示され得る。例えば、トラスツズマブ（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）の重鎖アミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３に示され得、トラスツズマブ（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）の軽鎖アミノ酸配列はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４に示され得る。例えば、ペルツズマブ（Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ）の重鎖アミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５に示され得、ペルツズマブ（Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ）の軽鎖アミノ酸配列はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６に示され得る。例えば、エンホルツマブ（Ｅｎｆｏｒｔｕｍａｂ）の重鎖アミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７に示され得、エンホルツマブ（Ｅｎｆｏｒｔｕｍａｂ）の軽鎖アミノ酸配列はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８に示され得る。例えば、パトリツマブの重鎖アミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９に示され得、パトリツマブの軽鎖アミノ酸配列はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０に示され得る。例えば、抗体Ｈ０１Ｌ０２の重鎖アミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１に示され、抗体Ｈ０１Ｌ０２の軽鎖アミノ酸配列はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２に示され得る。

【０１７５】

本願の抗体は、ハイブリドーマ法、組換えＤＮＡ技術、ファージディスプレイ技術、合成技術、またはこれらの組み合わせ、あるいは当技術分野で公知の他の技術などの当技術分野で周知の技術を使用して作製することができる。バリアントは、天然ポリペプチドに匹敵する生物活性が保持される限り、抗体のアミノ酸配列バリアント、および天然ポリペプチドの共有結合誘導体を指し得る。アミノ酸配列バリアントと天然アミノ酸配列との違いは、一般に天然アミノ酸配列における１つ以上のアミノ酸の置換、またはポリペプチド配列における１つ以上のアミノ酸の欠失および／または挿入にある。欠失バリアントには、天然ポリペプチドの断片、Ｎ末端および／またはＣ末端切断バリアントが含まれる。通常、アミノ酸配列バリアントは、天然配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、あるいは９９％以上の相同性を有する。

【０１７６】

本願で提供される抗体薬物複合体は、特定の細胞集団を標的とし、細胞表面上の特定のタンパク質（抗原）に結合できるため、複合体のエンドサイトーシスまたは薬物浸潤を通じて薬物を活性型で細胞内に放出させるので、本願の抗体－薬物複合体は、標的疾患を治療するため使用することができ、本願の抗体－薬物複合体は、適切な経路を通じて治療有効量で被験者（ヒトなど）に投与することができる。治療を必要とする被験者は、特定の抗原の活性あるいは発現に関連する病気のリスクがある、もしくはその疑いのある患者であり得る。このような患者は、従来の健康診断により特定できる。

【０１７７】

本願の抗体－薬物複合体で治療される場合、当該技術分野の従来の方法により送達できる。例えば、リポソーム、ヒドロゲル、シクロデキストリン、生分解性ナノカプセル、または生体接着性ミクロスフェアを使用して細胞に導入できる。もしくは、核酸または担体

は、直接注射あるいは注入ポンプの使用によって局所的に送達することができる。他の方法には、複合体と生分解性ポリマーの使用による様々な送達および担体システムの使用が含まれ得る。

【０１７８】

一態様において、本願は、本願のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物と、場合により薬学的に許容される担体とを含み得る医薬組成物を提供する。

【０１７９】

本出願に記載の医薬組成物は、活性化合物以外に、１種以上のアジュバントを含み得、アジュバントは、充填剤(希釈剤)、結合剤、湿潤剤、崩壊剤および賦形剤などからなる群から選択され得る。投与方法の違いにより、組成物は０．１～９９重量％の活性化合物を含有し得る。

【０１８０】

活性成分を含有する医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性または油性懸濁液、分散性散剤あるいは顆粒剤、エマルション、硬または軟カプセル、もしくはシロップなどの経口用途に適した剤形であってよい。当該技術分野で知られている医薬組成物の調製方法で経口組成物を調製でき、前記組成物は結合剤、充填剤、滑沢剤、崩壊剤、または薬学的に許容される湿潤剤などを含むことができる。前記組成物はまた、甘味剤、矯味剤、着色剤、および保存剤からなる群から選択される１つ以上の成分を含有していてもよい。

【０１８１】

水性懸濁液は、活性物質と混合に使用され水性懸濁液の調製に適した賦形剤を含有し得る。水性懸濁液は、１種以上の保存剤、例えば１種以上の着色剤、１種以上の矯味剤および１種以上の甘味剤を含有してもよい。油性懸濁液は、活性成分を植物油中に懸濁することにより調製しうる。油性懸濁液は、増粘剤を含有し得る。また上述の甘味剤および矯味剤を添加することもできる。

【０１８２】

医薬組成物はまた、活性成分として水性懸濁液を調製するための分散性粉末および顆粒に水を加えて混合した分散剤、湿潤剤、懸濁化剤または保存剤のうちの１種また複数種であってもよい。他の賦形剤、例えば甘味剤、矯味剤および着色剤を添加してもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤を添加することで保存される。本願の医薬組成物は、水中油エマルジョンの剤形であってもよい。

【０１８３】

医薬組成物は、無菌注射可能な水溶液の剤形であってもよい。使用できる許容可能なビヒクルまたは溶媒の中には、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。無菌注射用製剤は、活性成分が油相に溶解している無菌注射用水中油マイクロエマルジョンであってもよい。例えば、活性成分を大豆油とレシチンの混合物に溶解し、次いで、油溶液を水とグリセロールの混合物に添加して処理して、マイクロエマルションを形成することができる。注射用溶液またはマイクロエマルションを局所ボーラス注射により患者の血流に注射することができる。もしくは本願の化合物の一定の循環濃度を維持するような方法で溶液およびマイクロエマルションを投与することができる。この一定の濃度を維持するため、持続的な静脈内送達デバイスを使用できる。例えば、前記装置はＩ静脈輸液ポンプであり得る。

【０１８４】

医薬組成物は、筋肉内および皮下投与用の無菌注射水性または油性懸濁液の剤形であり得る。公知の技術に従い本願の上述した適切な分散剤あるいは湿潤剤および懸濁剤を使用して、該懸濁液を調製することができる。無菌注射製剤は、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中で調製された無菌注射溶液あるいは懸濁液であってもよい。もしくは、無菌固定油が溶媒あるいは懸濁媒体として都合よく使用される。無菌固定油を溶媒ま

たは懸濁液の媒体として通常用いる。

【０１８５】

本願の化合物は、直腸投与用の坐剤の剤形で投与することができる。これらの医薬組成物は、薬は、常温で固体であるが直腸温度で液体であって、直腸で溶解して薬剤を放出する好適な非刺激性賦形剤と薬剤を混合することで調製することができる。そのような物質は、例えばココアバター、グリセリン化ゼラチン、水素化植物油、各種分子量のポリエチレングリコール、およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルの混合物である。

【０１８６】

当業者にはよく知られているように、薬剤の投与用量は、以下の要因を含むがこれらに限定されない多くの要因に依存する：使用される特定の化合物の活性、患者の年齢や体重、患者の健康状態、患者の行動、患者の食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬剤の組み合わせ等、また、最適な治療方法（例えば治療方式）、本願に記載の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーもしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーもしくはこれらの混合物の形態、あるいはその薬学的に許容される塩の１日用量、あるいはその薬学的に許容される塩の種類は、従来の治療計画に従い確認することができる。

【０１８７】

本願の医薬組成物は、安全かつ有効量の本願の抗体－薬物複合体および薬学的に許容される担体を含み得る。このような担体としては、生理食塩水、緩衝液、ブドウ糖、水、グリセロール、エタノール、およびこれらの組み合わせが挙げられる（ただし、これらに限定されない）。通常、医薬製剤は投与方法に適合する必要があり、本願の医薬組成物は、溶液剤形として製造でき、例えば生理食塩水やブドウ糖や他の補助剤を含む水溶液を用いて常法により調製する。前記医薬組成物は、無菌条件下で製造することができる。活性成分の投与量は、治療有効量であり得る。

【０１８８】

本願に記載の抗体－薬物複合体の有効量は、投与モード、治療待ち疾患の重症度などにより変わり得る。有効量の選択は、当業者が様々な要因により決定できる（例えば、臨床試験を通じて）。前記要因には、デュアル機能抗体複合体の薬物動態パラメータ（バイオアベイラビリティ、代謝、半減期など）、患者が治療する疾患の重症度、患者の体重、患者の免疫状態、投与経路などが含み得るが、これらに限定されない。通常、本願の抗体－薬物複合体を毎日適切な用量で投与すると、満足な効果が得られる。例えば、治療状況の緊急性に応じて数回に分けて毎日投与してもよいし、用量を比例的に減らしてもよい。

【０１８９】

本願の化合物は、単独で投与することもできるし、他の薬学的に許容される治療薬と組み合わせて投与することもできる。医薬組成物を使用する場合、安全かつ有効な量の本願の化合物を、治療を必要とする哺乳動物（ヒトなど）に適用することができ、投与時の用量は、医学薬学上認められた用量であり得、具体的用量は投与経路、患者の健康状態などの要因も考慮することができる。

【０１９０】

本願は、腫瘍の治療および／または予防に使用できる薬物の調製における本願の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物、ならびに／あるいは本願の医薬組成物の使用を提供する。例えば、前記腫瘍は、ＨＥＲ２である標的発現に関連する腫瘍から選択され得る。例えば、前記標的の発現に関連する腫瘍には、標的の高発現を有する腫瘍および／または標的陽性の腫瘍が含まれる。例えば、前記腫瘍には固形腫瘍および／または血液腫瘍が含まれる。例えば、前記腫瘍は、乳がん、卵巣がん、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病、未分化大細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、悪性黒色腫、扁平上皮がん、神経膠芽腫、腎細胞がん、消化管間質腫瘍、膵臓がん、前立

腺がん、結腸がん、胃がん、神経膠腫と中皮腫からなる群より選択される。

【０１９１】

本願は、腫瘍の治療および／または予防に使用できる薬物における本願の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物、および／または本願の医薬組成物の使用を提供する。例えば、前記腫瘍は、ＨＥＲ２である標的の発現を伴う腫瘍から選択され得る。例えば、この標的の発現を伴う腫瘍には、標的の高発現を有する腫瘍および／または標的が陽性の腫瘍が含まれる。例えば、前記腫瘍には固形腫瘍および／または血液腫瘍が含まれる。例えば、前記腫瘍は、乳がん、卵巣がん、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病、未分化大細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、悪性黒色腫、扁平上皮がん、神経膠芽腫、腎細胞がん、消化管間質腫瘍、膵臓がん、前立腺がん、結腸がん、胃がん、神経膠腫と中皮腫からなる群より選択される。

【０１９２】

本願は、本願の化合物、またはその互変異性体、メソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態、あるいはこれらの薬学的に許容される塩、ならびに／あるいは本願の医薬組成物を被験者に投与することを含み得る、腫瘍の予防および/または治療方法を提供する。例えば、この腫瘍は、ＨＥＲ２である標的の発現を伴う腫瘍から選択され得る。例えば、この標的の発現を伴う腫瘍には、標的の高発現を有する腫瘍および／または標的が陽性の腫瘍が含まれる。例えば、前記腫瘍には固形腫瘍および／または血液腫瘍が含まれる。例えば、前記腫瘍は、乳がん、卵巣がん、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病、未分化大細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、悪性黒色腫、扁平上皮がん、神経膠芽腫、腎細胞がん、消化管間質腫瘍、膵臓がん、前立腺がん、結腸がん、胃がん、神経膠腫と中皮腫からなる群より選択される。

【０１９３】

いかなる理論によっても限定されることを意図しないが、以下の実施例は、本願の化合物、調製方法および使用を説明するためだけのものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【実施例】

【０１９４】

（実施例１　化合物の合成および調製）

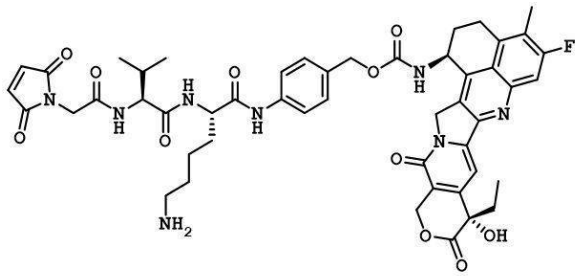
本願に記載の原料は、市販品である、または当技術分野の公知の方法あるいは本明細書に記載の方法に従い調製される。ここで、Ｆｍｏｃは９－フルオレニルメチルオキシカルボニル保護基（９－ｆｌｕｏｒｅｎｙｌｍｅｔｈｙｌｏｘｙｃａｒｂｏｎｙｌ）、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル保護基（ｔｅｒｔ－ｂｕｔｏｘｙｃａｒｂｏｎｙｌ）、ＴＢＤＭＳ／ＴＢＳはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル保護基（ｔｅｒｔ－ｂｕｔｙｌｄｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）である。

【０１９５】

化合物（Ａ－１）の合成

【０１９６】

【化６８】

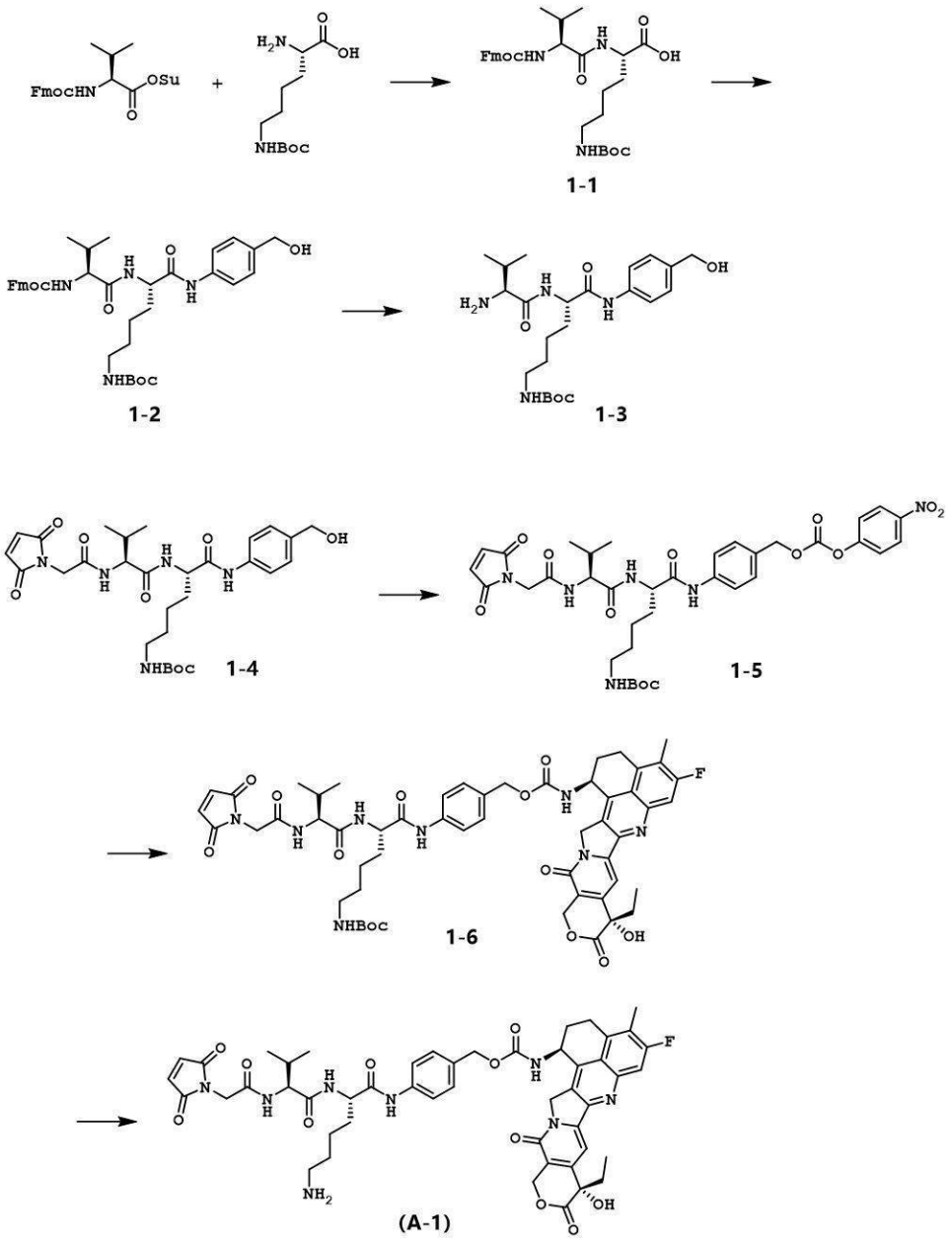


（Ａ－１）

合成経路：

【０１９７】

【化６９】



【０１９８】

工程１：中間体１－１の合成

Ｆｍｏｃ－Ｖａｌ－ＯＳｕ（１００ｇ、２２９ｍｍｏｌ）を５００ｍｌのテトラヒドロフランに溶かし、Ｎε－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－リジン（５９．３ｇ、２４１ｍｍｏｌ）および重炭酸ナトリウム（２０．２１ｇ、２４１ｍｍｏｌ）を５００ｍｌの水溶液にそれぞれ添加した。反応液を室温で４８時間撹拌し、反応終了を検出した。反応液を１Ｎ希塩酸でｐＨ６程度に調整し、酢酸エチル５００ｍｌを加えて抽出し、有機相を分離し、水および飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルから再結晶して、生成物１－１（１０７ｇ、収率８２％）を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ　（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）計算値：５６７．２９、実測値：５６８．２６（Ｍ＋Ｈ）。

【０１９９】

工程２：中間体１－２の合成

中間体１－１（６０ｇ、１０６ｍｍｏｌ）をジクロロメタンとメタノール（ｖ：ｖ＝２

：１、９００ｍｌ）の混合溶媒に溶かした。ｐ－アミノベンジルアルコール（１９．５２ｇ、１５９ｍｍｏｌ）を室温で添加し、続いてＥＥＤＱ（３９．２ｇ、１５９ｍｍｏｌ）を添加した。反応液を室温で２４時間撹拌して、減圧下で蒸発乾固し、ジエチルエーテルを加え、固体が析出するまで撹拌し、濾過し、固体をジエチルエーテルで数回すすぎ、乾燥させた後で中間体１－２（５１ｇ、収率７２％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：６７２．３５、実測値：６７３．３７（Ｍ＋Ｈ）。

【０２００】

工程３：中間体１－３の合成

中間体１－２（５０ｇ、７４．３ｍｍｏｌ）を３７０ｍＬのＤＭＦに溶かした。ジエチルアミン（７８ｍｌ、７４３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応液を室温で２時間撹拌して、減圧下で蒸発乾固し、酢酸エチル、ジエチルエーテルを加え、固体が沈殿するまで撹拌し、濾過し、固体をジエチルエーテルで数回すすぎ、乾燥させた後で中間体１－３（３１．５ｇ、収率９４％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：４５０．２８、実測値：４５１．３２（Ｍ＋Ｈ）。

【０２０１】

工程４：中間体１－４の合成

中間体１－３（５ｇ、１１．１０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ１００ｍｌに溶かし、室温でマレイミド酢酸Ｎ－スクシンイミジル（２．８０ｇ、１１．１０ｍｍｏｌ）を加え、反応液を室温で一晩撹拌して、減圧下で蒸発乾固し、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルを加え、固体が析出するまで撹拌し、濾過し、固体をジエチルエーテルで数回すすぎ、固体を乾燥させた後で中間体１－４を得、そのまま次工程の反応に用いる。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：５８７．３０、実測値：５８８．３１（Ｍ＋Ｈ）。

【０２０２】

工程５：中間体１－５の合成

中間体１－４（２ｇ、３．４０ｍｍｏｌ）を４０ｍｌのＤＭＦに溶かし、ＤＩＰＥＡ（１．１８９ｍｌ、６．８１ｍｍｏｌ）およびビス（４－ニトロフェニル）カーボネート（１．５５３ｇ、５．１０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。アルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌し、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルを加え、固体が析出するまで撹拌し、濾過し、固体をジエチルエーテルで数回すすぎ、固体を乾燥させた後で中間体１－５を得、そのまま次工程の反応に用いる。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：７５２．３０、実測値：７５３．３１（Ｍ＋Ｈ）。

【０２０３】

工程６：中間体１－６の合成

中間体１－５（１４２ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）を４００μＬの無水ＤＭＦに溶かし、１００μＬの無水ピリジンを加え、次にメシル酸エキサテカン（上海皓元社から購入、１００ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（２５．４ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）を加えた。アルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌した後、反応液を逆相ＨＰＬＣで精製して、中間体１－６（８０ｍｇ、収率４０％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１０４８．４３、実測値：１０４５．４５（Ｍ＋Ｈ）。

【０２０４】

工程７：化合物（Ａ－１）の合成

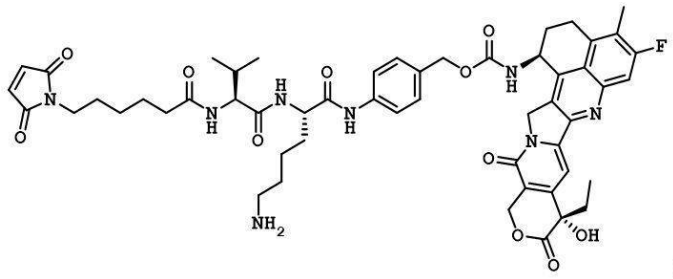
中間体１－６（１００ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）を１ｍＬの無水ジクロロメタンに溶かし、氷浴下で５００μＬのトリフルオロ酢酸を加えた後、室温に戻して３０分間撹拌し、減圧下で溶媒を除去して最終生成物を得、その後逆相ＨＰＬＣで精製して最終化合物（Ａ－１）（７０ｍｇ、収率７７％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１０４８．４３、実測値：１０４５．４５（Ｍ＋Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：９４８．３８、実測値：９４９．３７（Ｍ＋Ｈ）。

【０２０５】

化合物（Ａ－２）の合成

【０２０６】

【化７０】



（Ａ－２）

【０２０７】

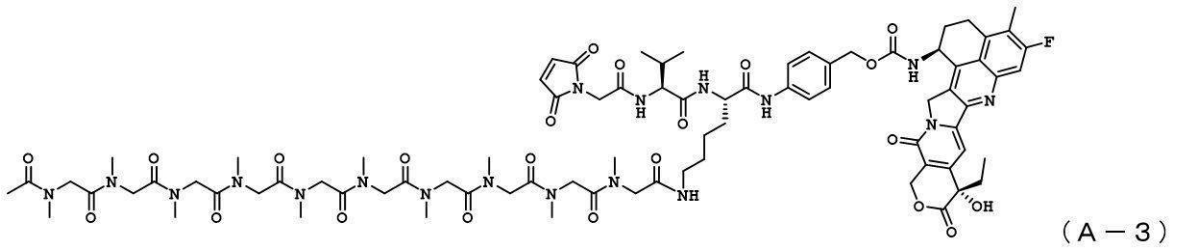
化合物（Ａ－２）の合成は、化合物（Ａ－１）の合成工程と同じで、工程４の原料マレイミド酢酸Ｎ－スクシンイミジルを、６－マレイミドヘキサン酸Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステルに置き換えるだけで、数段階の反応を経て生成物（Ａ－２）をベージュ色の非晶質粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１００４．４４、実測値：１００５．４５（Ｍ＋Ｈ）。

【０２０８】

化合物（Ａ－３）の合成

【０２０９】

【化７１】



（Ａ－３）

【０２１０】

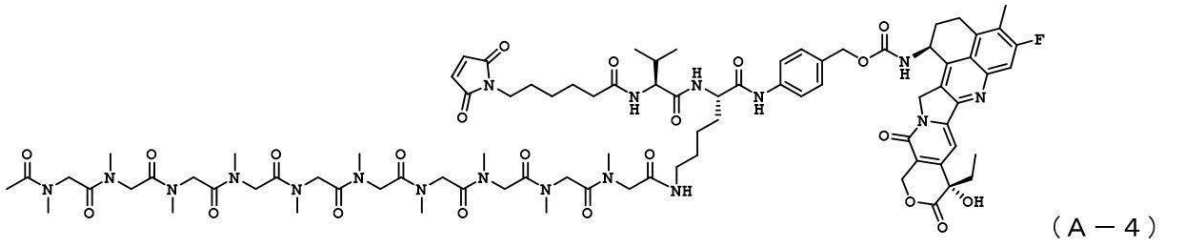
化合物（Ａ－１）（１００ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）を１ｍｌの無水ＤＭＦに溶かし、アセチル化－１０ポリサルコシン（Ａｃ－Ｓａｒ１０－ＣＯＯＨ、９７ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４８ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３７μＬ、０．２１１ｍｍｏｌ）をそれぞれ添加した後、室温で一晩撹拌し、減圧下で溶媒を除去して最終生成物を得、その後逆相ＨＰＬＣで精製して、最終化合物（Ａ－３）（８７ｍｇ、収率４９％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１７００．７６、実測値：１７０１．７８（Ｍ＋Ｈ）。

【０２１１】

化合物（Ａ－４）の合成

【０２１２】

【化７２】



（Ａ－４）

【０２１３】

化合物（Ａ－２）（１００ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）を１ｍｌの無水ＤＭＦに溶かし、アセチル化－１０ポリサルコシン（Ａｃ－Ｓａｒ１０－ＣＯＯＨ、９２ｍｇ、１１９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４５ｍｇ、１１９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ　（３５μＬ、０．

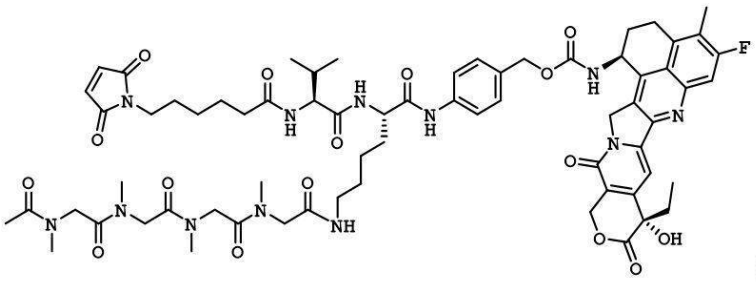
１９９ｍｍｏｌ）　をそれぞれ添加した後、室温で一晩撹拌し、減圧下で溶媒を除去して最終生成物を得、その後逆相ＨＰＬＣで精製して、最終化合物（Ａ－４）を得た。（９５ｍｇ、収率５４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１７５６．８３、実測値：１７５７．８５（Ｍ＋Ｈ）。

【０２１４】

化合物（Ａ－５）の合成

【０２１５】

【化７３】



（Ａ－５）

【０２１６】

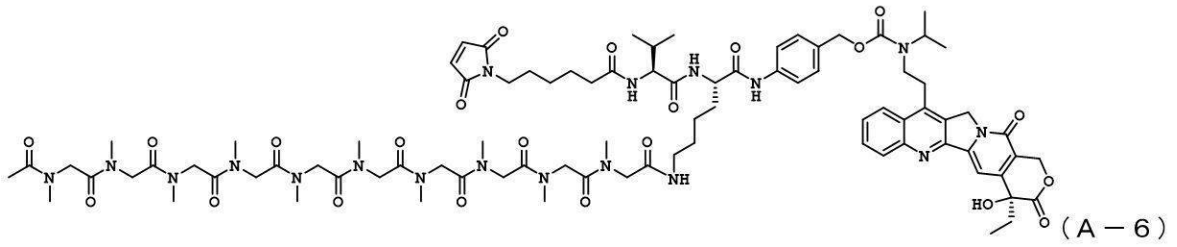
化合物（Ａ－５）の合成は、化合物（Ａ－４）の合成工程と同じで、最終行程のアセチル化－１０ポリサルコシン（Ａｃ－Ｓａｒ１０－ＣＯＯＨ）をアセチル化－４ポリサルコシン（Ａｃ－Ｓａｒ４－ＣＯＯＨ），に置き換えるだけで、数段階の反応を経て生成物（Ａ－５）ベージュ色の非晶質粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１３３０．６０、実測値：１３３１．６１（Ｍ＋Ｈ）。

【０２１７】

化合物（Ａ－６）の合成

【０２１８】

【化７４】



（Ａ－６）

【０２１９】

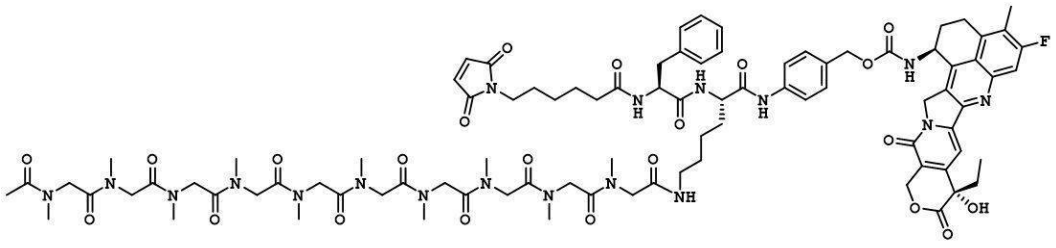
化合物（Ａ－６）の合成の合成は、化合物（Ａ－４）の合成工程と同じで、工程６のメシル酸エキサテカンをベロテカン塩酸塩　（上海皓元社から購入）に置き換えるだけで、数段階の反応を経て生成物（Ａ－６）を白色の非晶質粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１７５４．８７、実測値：１７５５．８８（Ｍ＋Ｈ）。

【０２２０】

化合物（Ａ－７）の合成

【０２２１】

【化７５】



（Ａ－７）

【０２２２】

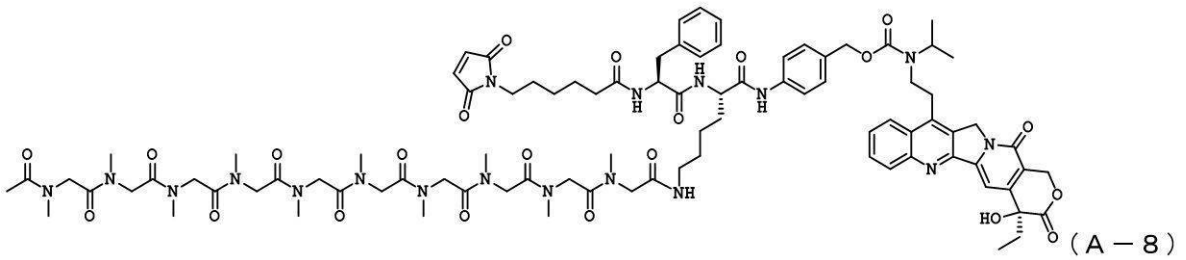
化合物（Ａ－７）の合成の合成は、化合物（Ａ－４）の合成工程と同じで、工程１のＦｍｏｃ－Ｖａｌ－ＯＳｕをＦｍｏｃ－Ｐｈｅ－ＯＳｕに置き換えるだけで、数段階の反応を経て生成物（Ａ－７）をベージュ色の非晶質粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１８０４．８３、実測値：１８０５．８５（Ｍ＋Ｈ）。

【０２２３】

化合物（Ａ－８）の合成

【０２２４】

【化７６】



（Ａ－８）

【０２２５】

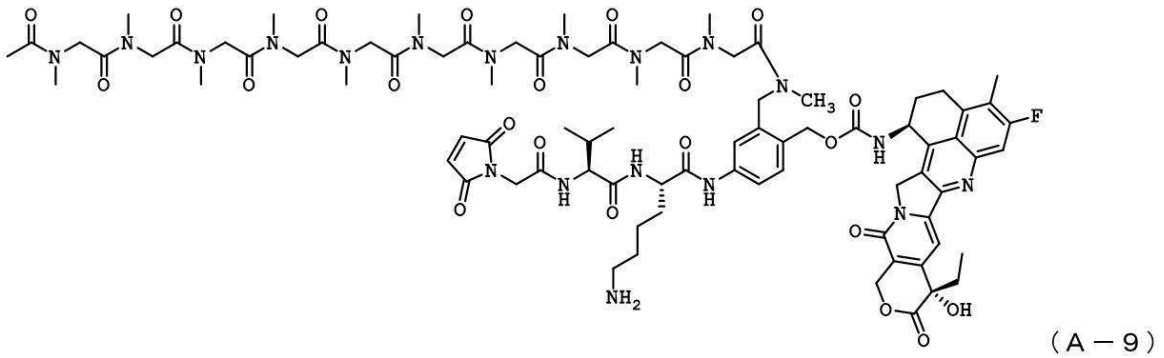
化合物（Ａ－８）の合成の合成は、化合物（Ａ－７）の合成工程と同じで、工程６のメシル酸エキサテカンをベロテカン塩酸塩（上海皓元化学社から購入）に置き換えるだけで、数段階の反応を経て生成物（Ａ－８）を白色の非晶質粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１８０２．８７、実測値：１８０３．８６（Ｍ＋Ｈ）。

【０２２６】

化合物（Ａ－９）の合成

【０２２７】

【化７７】

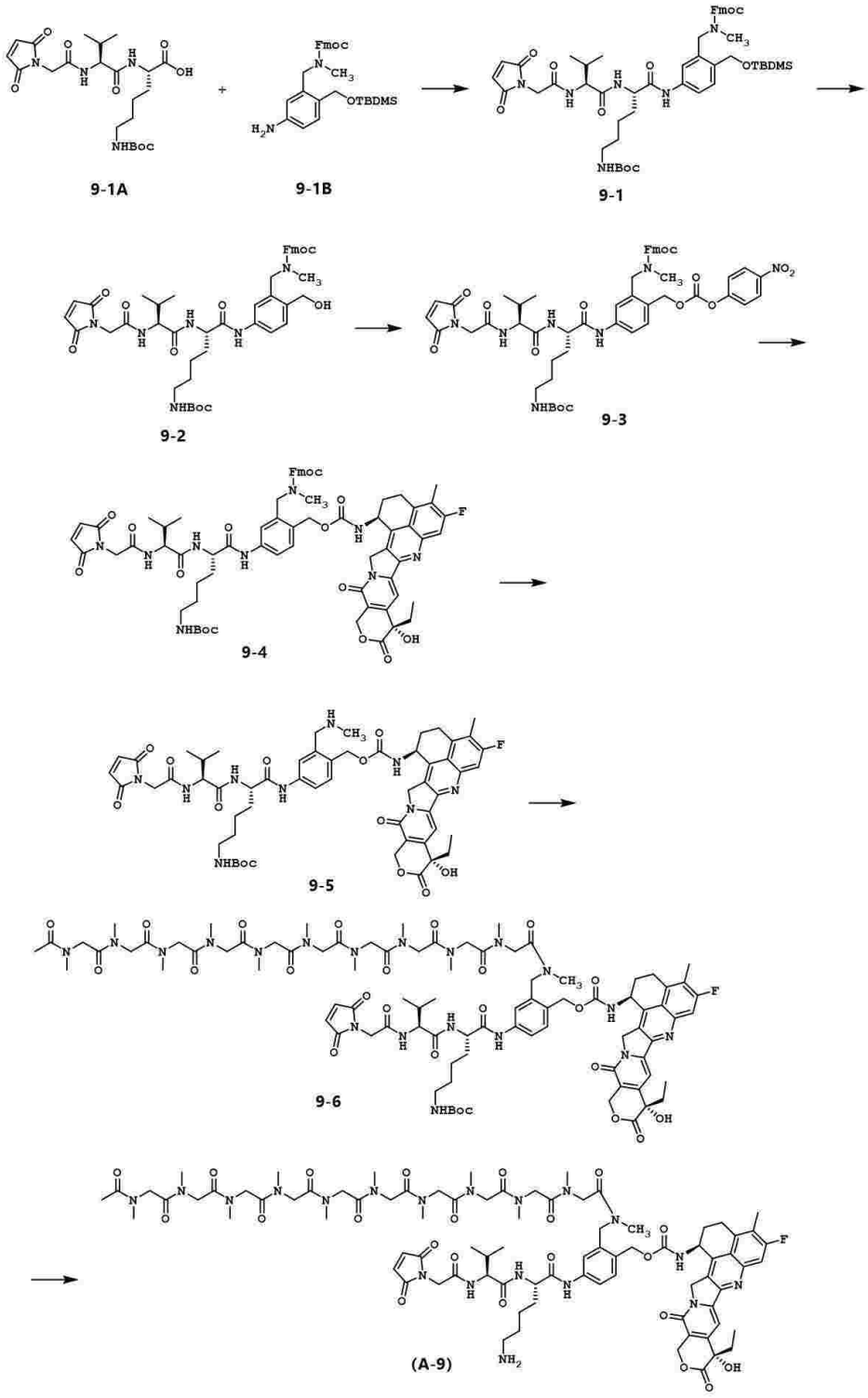


（Ａ－９）

合成経路：

【０２２８】

【化７８】



【０２２９】

工程１：中間体９－１の合成

中間体９－１Ａ（１．３ｇ、２．６９ｍｍｏｌ）および９－１Ｂ（１．３５ｇ、２．６９ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタンとメタノール（ｖ：ｖ＝２：１、９０ｍｌ）の混合溶媒に溶かした。ｐ－ＥＥＤＱ（８００ｍｇ、３．２３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応液を室温で２４時間撹拌した後、減圧下で蒸発乾固し、カラムクロマトグラフィーにより９－１（１．８ｇ、収率６９％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：９６６．４９、実測値：９６７．５０（Ｍ＋Ｈ）。

【０２３０】

工程２：中間体９－２の合成
中間体９－１（９００ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を無水テトラヒドロフラン２０ｍｌに溶かし、アルゴン雰囲気下、氷浴で冷却しながらフッ化水素ピリジン錯体（１．８ｇ、１８．６１ｍｍｏｌ）を加え、反応液を０℃で２時間撹拌し、水を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィーにより中間体９－２（６１０ｍｇ、収率７７％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：８５２．４１、実測値：８５３．４３（Ｍ＋Ｈ）。

【０２３１】

工程３：中間体９－３の合成
中間体９－２（６００ｍｇ、０．７０３ｍｍｏｌ）を４ｍｌの無水ＤＭＦに溶かし、ＤＩＰＥＡ（０．８４ｍｌ、１．０５ｍｍｏｌ）およびビス（４－ニトロフェニル）カーボネート（３２１ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。アルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌し、溶媒を減圧留去し、次いでメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルを加え、固体が析出するまで撹拌し、濾過し、固体をジエチルエーテルで数回すすぎ、固体を乾燥させた後で中間体９－３を得、そのまま次工程の反応に用いる。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１０１７．４１，実測値：１０１８．３８（Ｍ＋Ｈ）。

【０２３２】

工程４：中間体９－４の合成
中間体９－３（３００ｍｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）を４００μＬの無水ＤＭＦに溶かし、１００μＬの無水ピリジンを加え、次にメシル酸エキサテカン（上海皓元社から購入、１５７ｍｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（４０ｍｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）を加えた。アルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌した後、反応液を逆相ＨＰＬＣで精製して、中間体９－４（１６０ｍｇ、収率４１％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）　理論値：１３１３．５４、実測値：１３１４．５１（Ｍ＋Ｈ）。

【０２３３】

工程５：中間体９－５の合成
中間体９－４（１５０ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）を１ｍＬのＤＭＦに溶かした。ジエチルアミン（１２０μＬ、１．１４ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応液を室温で２時間撹拌した後、減圧下で蒸発乾固して中間体９－５を得、そのまま次工程の反応に用いる。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１０９１．４８、実測値：１０９２．５１（Ｍ＋Ｈ）。

【０２３４】

工程６：中間体９－６の合成
化合物９－５（１２０ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）を１ｍｌの無水ＤＭＦに溶かし、アセチル化－１０ポリサルコシン（Ａｃ－Ｓａｒ１０－ＣＯＯＨ、１０２ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５０ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３８μＬ、０．２２ｍｍｏｌ）をそれぞれ加え、室温で一晩撹拌し、減圧下で溶媒を除去して最終生成物を得、その後逆相ＨＰＬＣで精製して中間体化合物９－６（１０５ｍｇ、収率５２％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１８４３．８６、実測値：１８４４．８４（Ｍ＋Ｈ）。

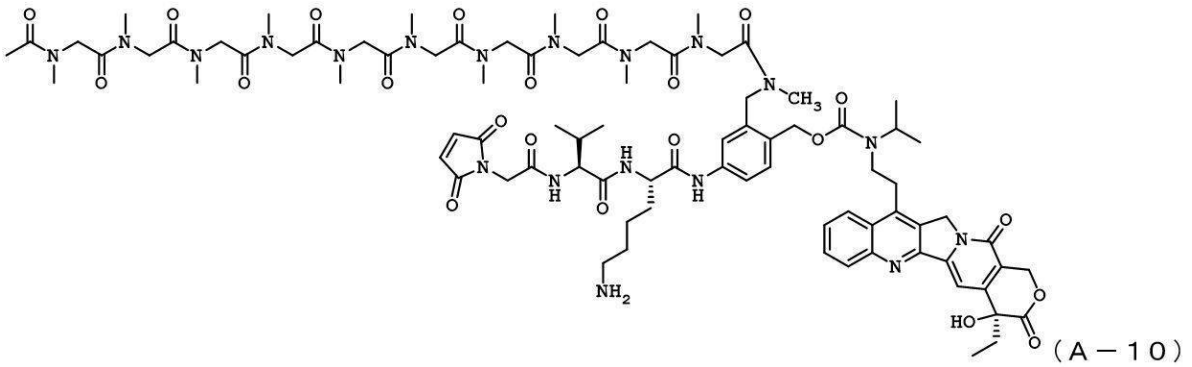
【０２３５】

工程７：化合物（Ａ－９）の合成
中間体９－６（１００ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を１ｍＬの無水ジクロロメタンに溶かし、氷浴下で５００μＬのトリフルオロ酢酸を加えた後、室温に戻して３０分間撹拌し、減圧下で溶媒を除去して最終生成物を得、その後逆相ＨＰＬＣで精製して最終化合物（Ａ－９）（５７ｍｇ、収率６０％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１０４８．４３、実測値：１０４５．４５（Ｍ＋Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１７４３．８１、実測値：１７４４．８５（Ｍ＋Ｈ）。

【０２３６】

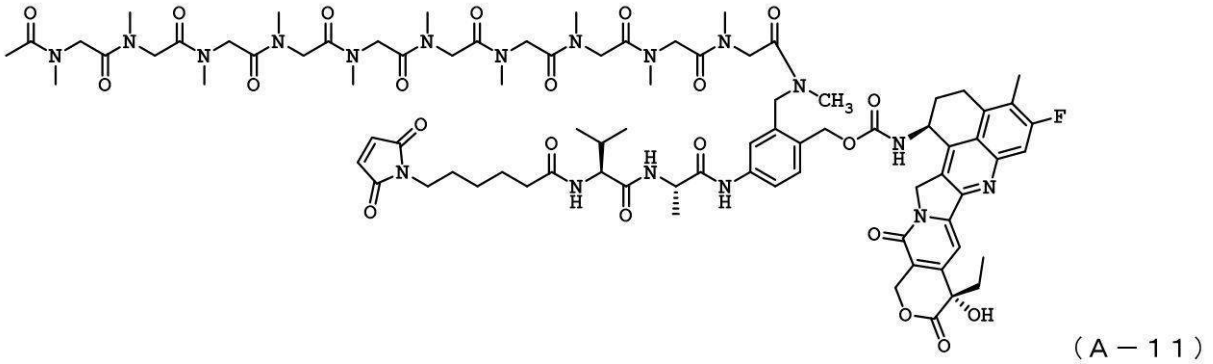
化合物（Ａ－１０）の合成

【０２３７】
【化７９】



（Ａ－１０）

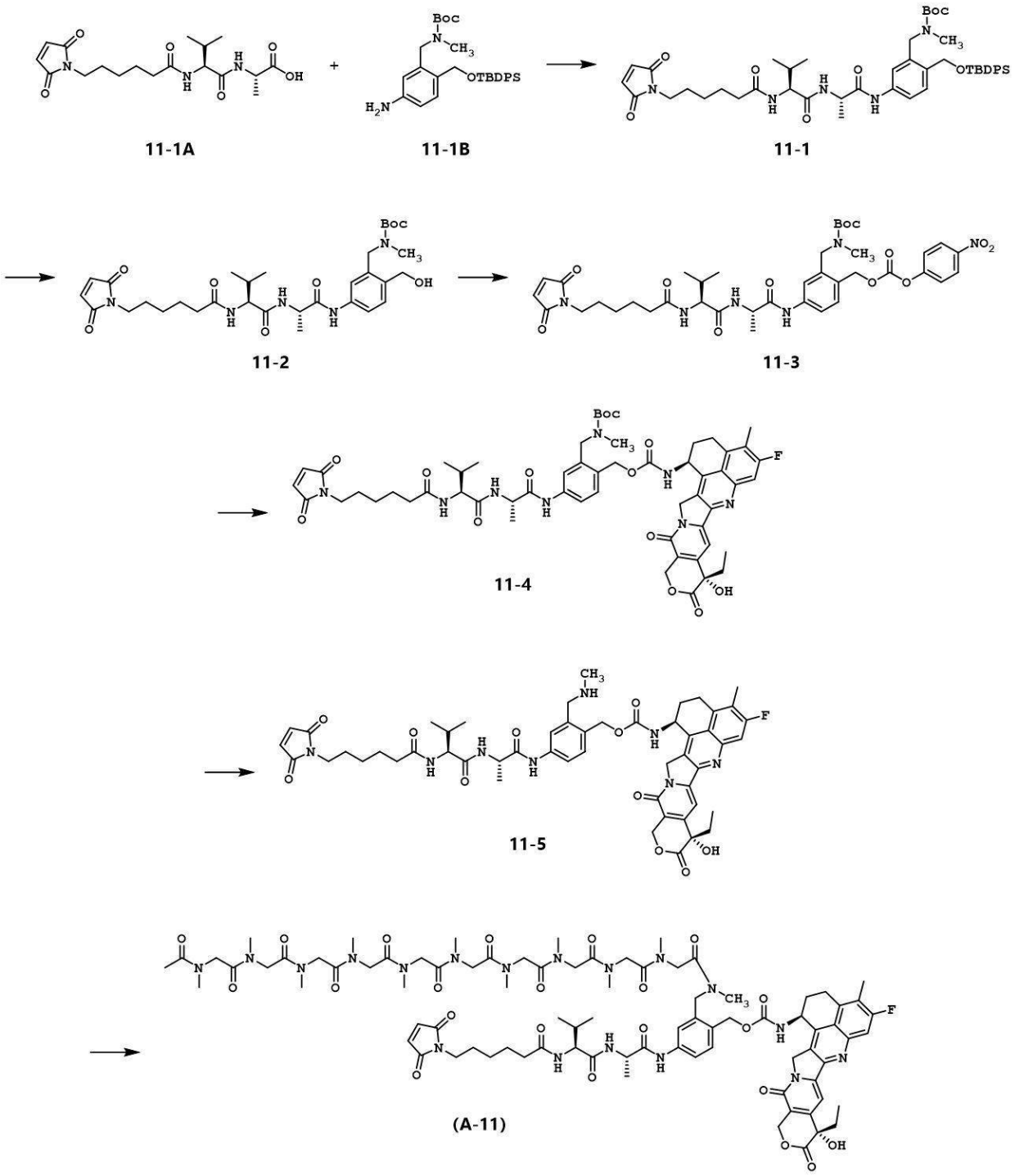
【０２３８】
化合物（Ａ－１０）の合成は、化合物（Ａ－９）の合成工程と同じで、工程４のメシル酸エキサテカンをベロテカン塩酸塩（上海皓元化学社から購入）に置き換えるだけで、数段階の反応を経て生成物（Ａ－１０）を白色の非晶質粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１７４１．８５，実測値：１７４２．８３（Ｍ＋Ｈ）。
【０２３９】
化合物（Ａ－１１）の合成
【０２４０】
【化８０】



（Ａ－１１）

【０２４１】
合成経路：
【０２４２】

【化８１】



【０２４３】

工程１：中間体１１－１の合成

中間体１１－１Ａ（Ｍｃ－Ｖａｌ－Ａｌａ－ＯＨ、上海皓元化学社から購入、２．４ｇ、６．２９ｍｍｏｌ）および１１－１Ｂ（３．１８ｇ、６．２９ｍｍｏｌ）をジクロロメタンとメタノール（ｖ：ｖ＝２：１、９０ｍｌ）の混合溶媒に溶かした。ｐ－ＥＥＤＱ（１．８６ｇ、７．５５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応液を室温で２４時間撹拌した後、減圧下で蒸発乾固し、カラムクロマトグラフィーにより中間体１１－１（３．９ｇ、収率７１％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：８６７．４６，実測値：８６８．４９（Ｍ＋Ｈ）。

【０２４４】

工程２：中間体１１－２の合成

中間体１１－１（２ｇ、２．３ｍｍｏｌ）を無水テトラヒドロフラン５０ｍｌに溶かし、アルゴン雰囲気下、氷浴で冷却しながらフッ化水素ピリジン錯体（４．６ｇ、４６ｍｍｏｌ）を加え、反応液を０℃で２時間撹拌し、水を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィーにより中間体１１－２（１．１ｇ、収率７６％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：６２９．３４、実測値：６３０．３１（Ｍ＋Ｈ）。

【０２４５】

工程３：中間体１１－３の合成

中間体１１－２（７００ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）を４ｍｌの無水ＤＭＦに溶かし、ＤＩＰＥＡ（０．３９ｍｌ、２．２３ｍｍｏｌ）およびビス（４－ニトロフェニル）カーボネート（４０６ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。アルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌し、溶媒を減圧留去し、次いでメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルを加え、固体が析出するまで撹拌し、濾過し、固体をジエチルエーテルで数回すすぎ、固体を乾燥させた後で中間体１１－３を得、そのまま次工程の反応に用いる。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：７９４．３５、実測値：７９５．４１（Ｍ＋Ｈ）。

【０２４６】

工程４：中間体１１－４の合成

中間体１１－３（３００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を４００μＬの無水ＤＭＦに溶かし、１００μＬの無水ピリジンを加え、次にメシル酸エキサテカン（上海皓元社から購入、２３４ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（６０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を加えた。アルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌した後、反応液を逆相ＨＰＬＣで精製して、中間体１１－４（２３０ｍｇ、収率４８％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１０９０．４８、実測値：１０９１．５３（Ｍ＋Ｈ）。

【０２４７】

工程５：中間体１１－５の合成

中間体１１－４（２００ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）を１ｍＬの無水ジクロロメタンに溶かし、氷浴下で３００μＬのトリフルオロ酢酸を加えた後、室温に戻して３０分間撹拌し、減圧下で溶媒を除去して最終中間体１１－５のトリフルオロ酢酸塩を得、さらに精製することなくそのまま次工程の反応に用いる。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：９９０．４３、実測値：９９１．４７（Ｍ＋Ｈ）。

【０２４８】

工程６：化合物（Ａ－１１）の合成

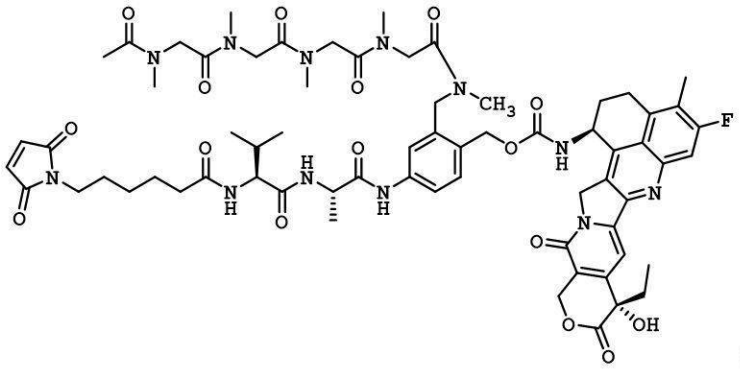
化合物１１－５（１２０ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）を１ｍｌの無水ＤＭＦに溶かし、アセチル化－１０ポリサルコシン（Ａｃ－Ｓａｒ１０－ＣＯＯＨ、８４ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５０ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３８μＬ、０．２２ｍｍｏｌ）をそれぞれ加え、室温で一晩撹拌し、減圧下で溶媒を除去して最終生成物を得、その後逆相ＨＰＬＣで精製して化合物（Ａ－１１）（７４ｍｇ、収率３８％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１７４２．８１、実測値：１７４３．８５（Ｍ＋Ｈ）。

【０２４９】

化合物（Ａ－１２）の合成

【０２５０】

【化８２】



（Ａ－１２）

【０２５１】

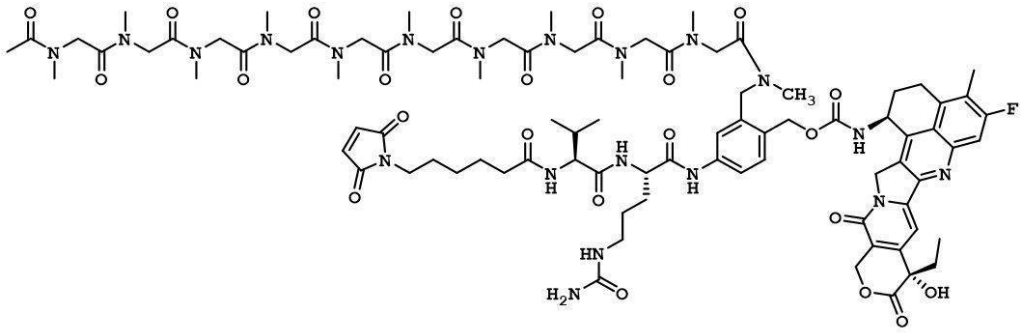
化合物（Ａ－１２）の合成は、化合物（Ａ－１１）の合成工程と同じで、工程６の原料化合物Ａｃ－Ｓａｒ１０－ＣＯＯＨをＡｃ－Ｓａｒ４－ＣＯＯＨに置き換えるだけで、数段階の反応を経て生成物（Ａ－１２）をベージュ色の非晶質粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１３１６．５９、実測値：１３１７．６２（Ｍ＋Ｈ）。

【０２５２】

化合物（Ａ－１３）の合成

【０２５３】

【化８３】



（Ａ－１３）

【０２５４】

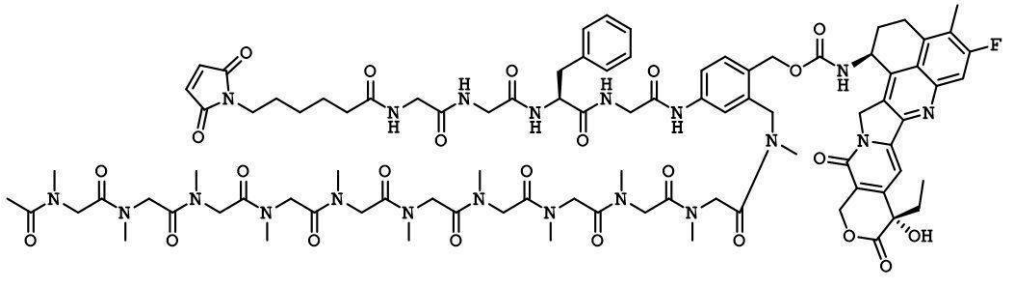
化合物（Ａ－１３）の合成は、化合物（Ａ－１１）の合成工程と同じで、工程１の原料化合物１１－１ＡをＭｃ－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＯＨ（上海皓元化学社から購入）に置き換えるだけで、数段階の反応を経て生成物（Ａ－１３）をベージュ色の非晶質粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１８２８．８６、実測値：１８２９．８８（Ｍ＋Ｈ）。

【０２５５】

化合物（Ａ－１４）の合成

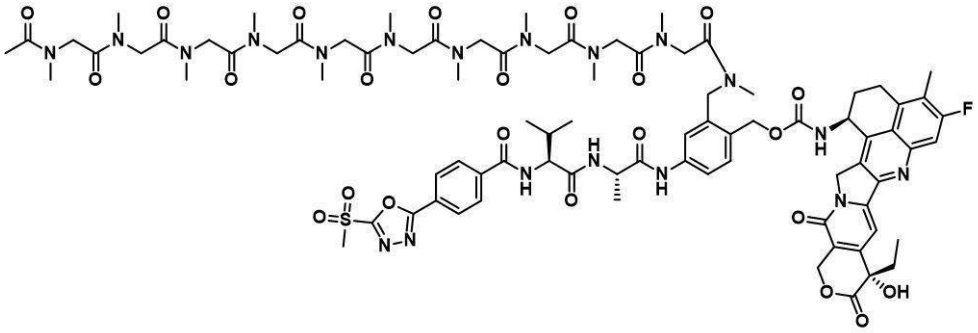
【０２５６】

【化８４】



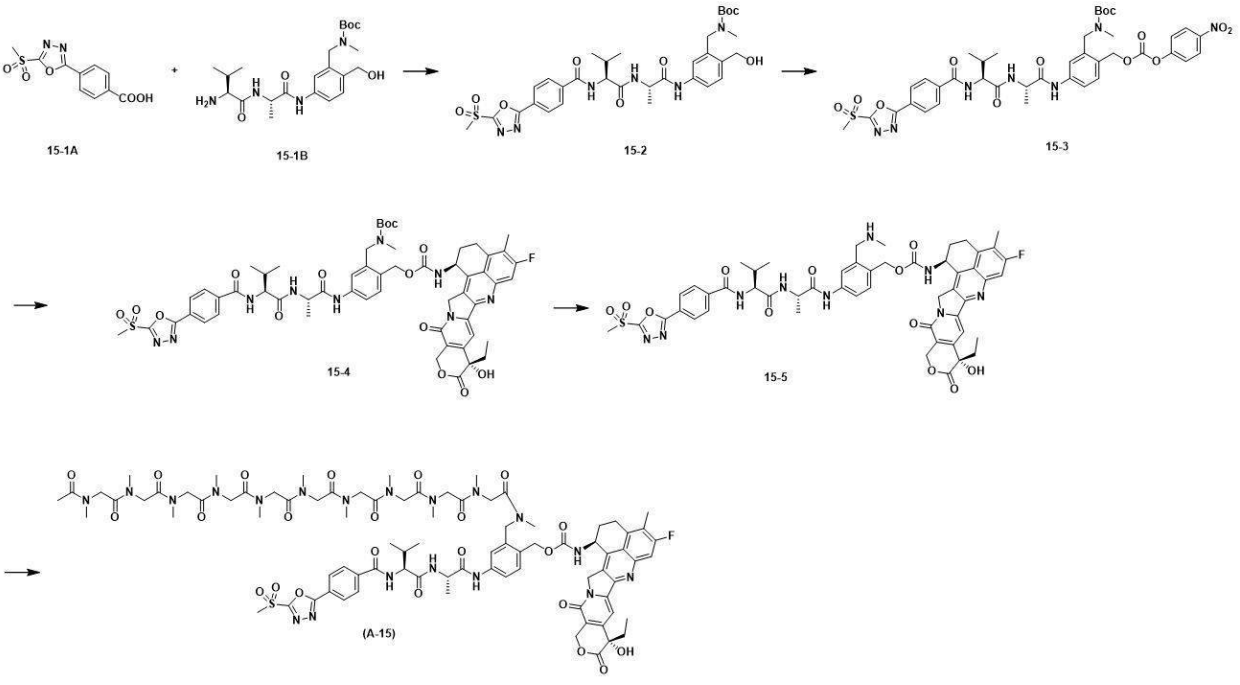
（Ａ－１４）

【０２５７】
化合物（Ａ－１４）の合成は、化合物（Ａ－１１）の合成工程と同じで、工程１の原料化合物１１－１Ａ（Ｍｃ－ＶＡ－ＯＨ）をＭｃ－ＧＧＦＧ－ＯＨ（上海皓元化学社から購入）に置き換えるだけで、数段階の反応を経て生成物（Ａ－１３）をベージュ色の非晶質粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１８９０．８４、実測値：１８９１．９０（Ｍ＋Ｈ）。
【０２５８】
化合物（Ａ－１５）の合成
【０２５９】
【化８５】



（Ａ－１５）

【０２６０】
合成経路：
【０２６１】
【化８６】



【０２６２】
工程１：中間体１５－２の合成
中間体１５－１Ａ（２．３ｇ、８．５７ｍｍｏｌ）および１５－１Ｂ（３．７４ｇ、８．５７ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタンとメタノール（ｖ：ｖ＝２：１、９０ｍｌ）の混合溶媒に溶かした。ｐ－ＥＥＤＱ（４．２４ｇ、１７．１５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応液を室温で２４時間撹拌した後、反応液を減圧下で蒸発乾固して、カラムクロマトグラフィーにより中間体１５－２（３．２３ｇ、４．７０ｍｍｏｌ、収率５４．９％）を得

た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：６８６．２７、実測値：６８７．２１（Ｍ＋Ｈ）。

【０２６３】

工程２：中間体１５－３の合成

中間体１５－２（２．３ｇ、３．３５ｍｍｏｌ）を４０ｍｌの無水ＤＭＦに溶かし、ＤＩＰＥＡ（１．１７０ｍｌ、６．７０ｍｍｏｌ）およびビス（４－ニトロフェニル）カーボネート（１．５２８ｇ、５．０２ｍｍｏｌ）をそれぞれ加えた。アルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌し、溶媒を減圧留去し、次いでメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルを加え固体が析出するまで撹拌し、濾過し、固体をジエチルエーテルで数回すすぎ、固体を乾燥させた後で中間体１５－３（２．１ｇ、２．４６５ｍｍｏｌ、収率７３．６％）を得、そのまま次工程の反応に用いる。

【０２６４】

工程３：中間体１５－４の合成

中間体１５－３（４００ｍｇ、０．４７０ｍｍｏｌ）を４ｍＬの無水ＤＭＦに溶かし、１ｍＬの無水ピリジンを加え、次にエキサテカン遊離塩基（上海皓元化学社から購入）（２０４ｍｇ、０．４７０ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（６３．４ｍｇ、０．４７０ｍｍｏｌ）を加えた。アルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌し、反応液を蒸発乾固した後、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：１）して中間体１５－４（２４４ｍｇ、０．２１３ｍｍｏｌ、収率４５．３％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１１４７．４１、実測値：１１４８．４８（Ｍ＋Ｈ）。

【０２６５】

工程４：中間体１５－５の合成

中間体１５－４（２００ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）を１ｍＬの無水ジクロロメタンに溶かし、氷浴下で３００μＬのトリフルオロ酢酸を加えた後、室温に戻して３０分間撹拌し、減圧下で溶媒を除去して最終生成物中間体１５－５のトリフルオロ酢酸塩を得、さらに精製することなくそのまま次工程の反応に用いる。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１０４７．３６、実測値：１０４８．４０（Ｍ＋Ｈ）。

【０２６６】

工程５：化合物Ａ－１５の合成

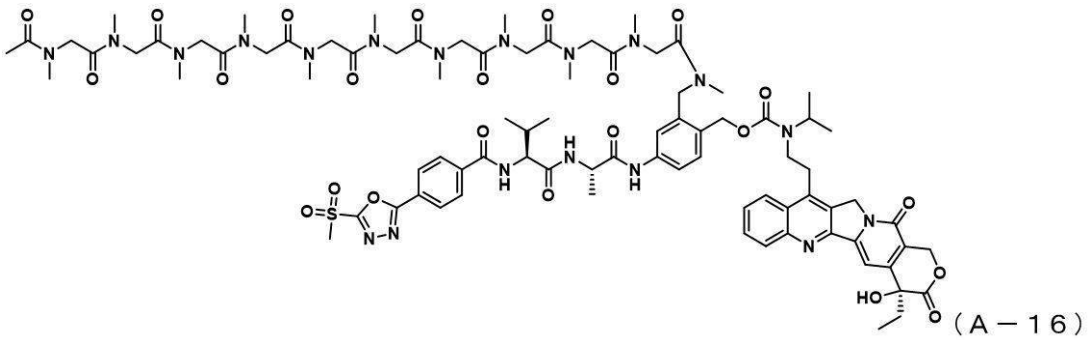
中間化合物１５－５（１５０ｍｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）を１ｍｌの無水ＤＭＦに溶かし、アセチル化－１０ポリサルコシン（Ａｃ－Ｓａｒ１０－ＣＯＯＨ）（１０１ｍｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１１４μｌ、０．６５４ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（７４．６ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）をそれぞれ加え、室温で一晩撹拌し、減圧下で溶媒を除去して最終生成物を得、その後逆相ＨＰＬＣで精製して化合物Ａ－１５（１０７ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ、収率４５．４％））を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１７９９．７４、実測値：１８００．７７（Ｍ＋Ｈ）。

【０２６７】

化合物（Ａ－１６）の合成

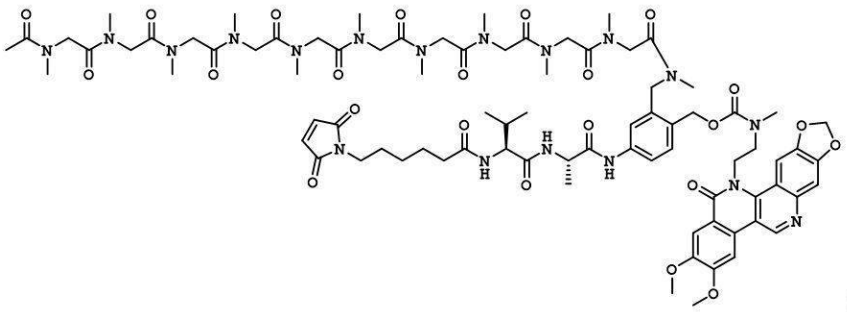
【０２６８】

【化８７】



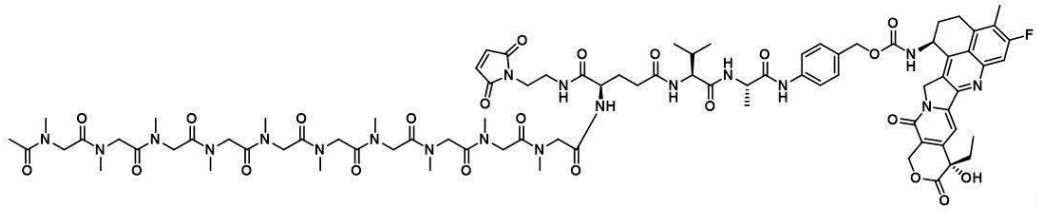
（Ａ－１６）

【０２６９】
化合物（Ａ－１６）の合成は、化合物（Ａ－１５）の合成工程と同じで、工程３のメシル酸エキサテカンをベロテカン塩酸塩（上海皓元化学社から購入）に置き換えるだけで、数段階の反応を経て生成物（Ａ－１６）をベージュ色の非晶質粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１７９７．７８、実測値：１７９８．８１（Ｍ＋Ｈ）。
【０２７０】
化合物（Ａ－１７）の合成
【０２７１】
【化８８】



（Ａ－１７）

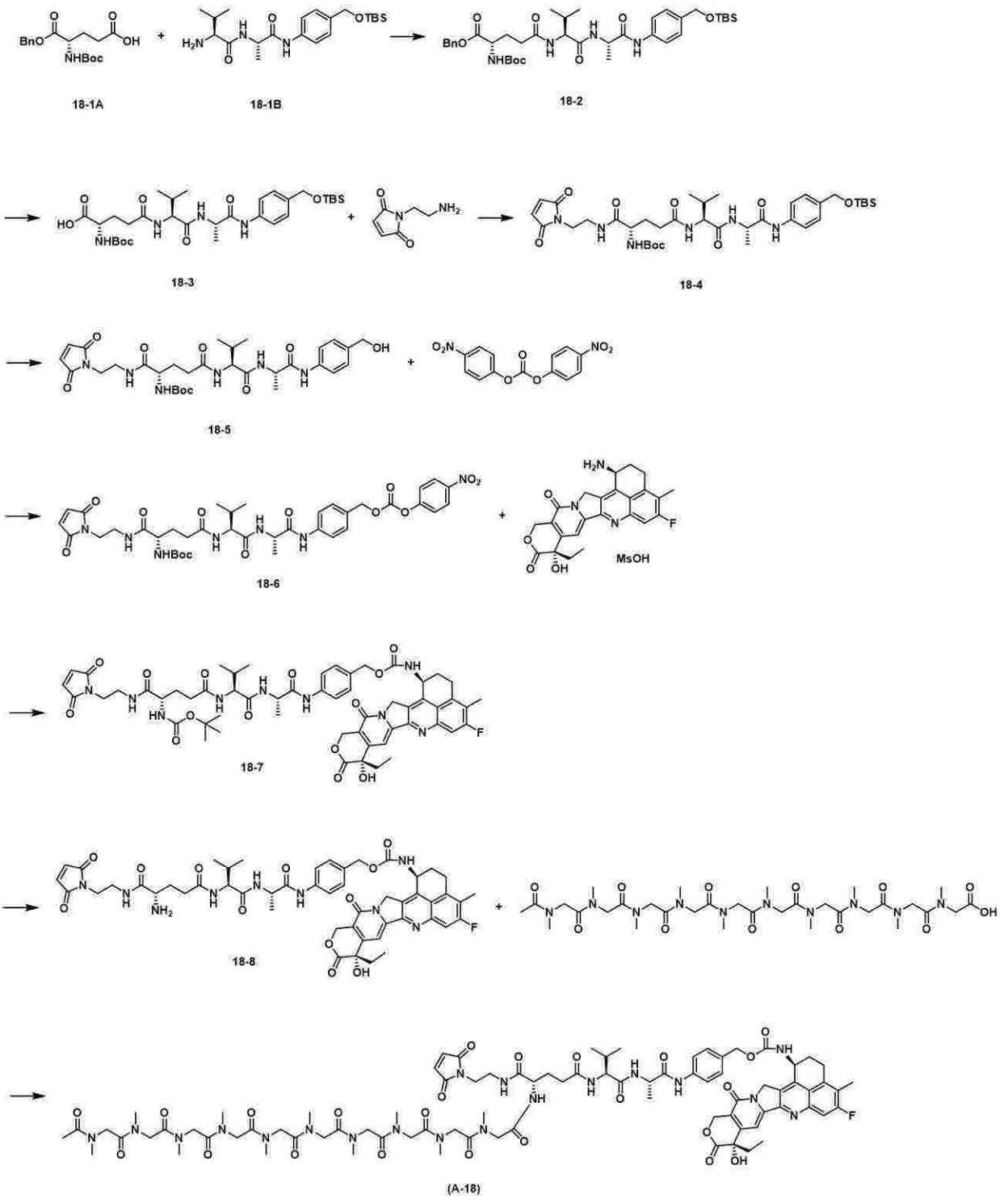
【０２７２】
化合物（Ａ－１７）の合成は、化合物（Ａ－１１）の合成工程と同じで、工程４のメシル酸エキサテカンをＧｅｎｚ－６４４２８２（上海皓元化学社から購入）に置き換えるだけで、数段階の反応を経て生成物（Ａ－１７）をベージュ色の非晶質粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１７１４．８０、実測値：１７１５．８３（Ｍ＋Ｈ）。
【０２７３】
化合物（Ａ－１８）の合成
【０２７４】
【化８９】



（Ａ－１８）

【０２７５】
合成経路：
【０２７６】

【化９０】



【０２７７】

工程１：中間体１８－２の合成

中間体１８－１Ａ（上海畢得製薬から購入、４．９４ｇ、１４．８２ｍｍｏｌ）および１５－１Ｂ（特許文献９の方法に従い合成、６．０４ｇ、１４．８２ｍｍｏｌ）をジクロロメタンとメタノール（ｖ：ｖ＝２：１、１２０ｍｌ）の混合溶媒に溶かした。ｐ－ＥＥＤＱ（７．３３ｇ、２９．６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応液を室温で２４時間撹拌した後、減圧下で蒸発乾固し、生成物を撹拌しジエチルエーテルで濾過し後真空乾燥して中間体１８－２（６．３ｇ、収率５９％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：７２６．４０、実測値：７２７．４１（Ｍ＋Ｈ）。

【０２７８】

工程２：中間体１８－３の合成
中間体１８－２（３．０ｇ、４．１３ｍｍｏｌ）を５０ｍｌのＴＨＦに溶かし、１０％Ｐｄ－Ｃ（８００ｍｇ）を加え、常圧で8時間水素化し、ＴＬＣで反応が完了したことを検出し、パラジウム炭素を濾過・除去し、反応液を蒸発乾固した後、そのまま次工程の反応に用いる。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：６３６．３６、実測値：６３７．３４（Ｍ＋Ｈ）。

【０２７９】
工程３：中間体１８－４の合成
中間化合物１８－３（２．６ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）を１００ｍｌの無水ＤＭＦに溶かし、Ｎ－（２－アミノエチル）マレイミド塩酸塩（７２１ｍｇ、４．０８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．４２ｍＬ、８．１７ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２．０ｇ、５．３１ｍｍｏｌ）をそれぞれ加えた後、室温で一晩撹拌し、溶媒を減圧下で除去して最終生成物を得、その後カラムクロマトグラフィーで精製して化合物１８－４（２．２ｇ、収率７１％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：７５８．４０、実測値：７５９．４２（Ｍ＋Ｈ）。

【０２８０】
工程４：中間体１８－５の合成
中間体１８－４（１．０ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）を無水テトラヒドロフラン２０ｍｌに溶かし、アルゴン雰囲気下、氷浴で冷却しながらフッ化水素ピリジン錯体（２．６ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）を加え、反応液を０℃で２時間撹拌し、水を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィーにより中間体１８－５（５７０ｍｇ、収率６７％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：６４４．３２、実測値：６４５．３５（Ｍ＋Ｈ）。

【０２８１】
工程５：中間体１８－６の合成
中間体１８－５（５００ｍｇ、０．７７６ｍｍｏｌ）を於１０ｍｌの無水ＤＭＦに溶かし、ＤＩＰＥＡ（２７１μｌ、１．５５ｍｍｏｌ）およびビス（４－ニトロフェニル）カーボネート（２３６ｍｇ、０．７７６ｍｍｏｌ）をそれぞれ加えた。アルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌し、溶媒を減圧留去し、次いでメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルを加え固体が析出するまで撹拌し、濾過し、固体をジエチルエーテルで数回すすぎ、固体を乾燥させた後で中間体１８－６（５３０ｍｇ、収率８４％）を得、そのまま次工程の反応に用いる。

【０２８２】
工程６：中間体１８－７の合成
中間体１８－６（４００ｍｇ、０．４９４ｍｍｏｌ）を４ｍＬの無水ＤＭＦＦに溶かし、１ｍＬの無水ピリジンを加え、次にメシル酸エキサテカン（上海皓元社から購入，２６３ｍｇ、０．４９４ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（６６．７ｍｇ、０．４９４ｍｍｏｌ）を加えた。アルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌した後、反応液を逆相ＨＰＬＣで精製して、中間体１８－７（３２０ｍｇ、収率５８％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１１０５．４６、実測値：１１０６．４８（Ｍ＋Ｈ）。

【０２８３】
工程７：中間体１８－８の合成
中間体１５－４（３００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を３ｍＬの無水ジクロロメタンに溶かし、氷浴下で１ｍＬのトリフルオロ酢酸を加えた後、室温に戻して３０分間撹拌し、減圧下で溶媒を除去して最終中間体１８－８のトリフルオロ酢酸塩を得、さらに精製することなくそのまま次工程の反応に用いる。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１００５．４０、実測値：１００６．４１（Ｍ＋Ｈ）。

【０２８４】
工程８：化合物Ａ－１８の合成
中間化合物１５－５（３００ｍｇ、０．２６８ｍｍｏｌ）を溶解於５ｍｌの無水ＤＭＦ

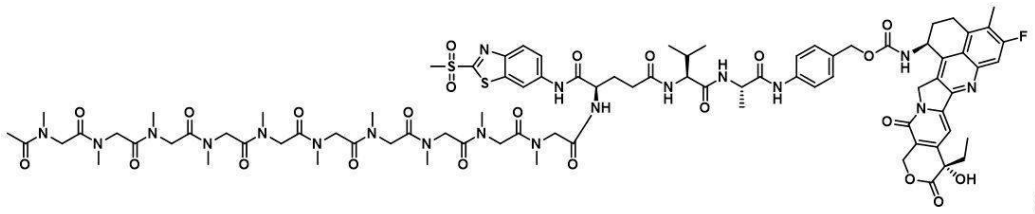
に溶かし、アセチル化－１０ポリサルコシン（Ａｃ－Ｓａｒ１０－ＣＯＯＨ）（２０６ｍｇ、０．２６８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（９４μｌ、０．５３６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１２２ｍｇ、０．３２１ｍｍｏｌ）をそれぞれ加えた後、室温で一晩撹拌し、減圧下で溶媒を除去して最終生成物を得、その後逆相ＨＰＬＣで精製して化合物Ａ－１８（１７０ｍｇ、収率３６％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１７５７．７８、実測値：１７５８．８２（Ｍ＋Ｈ）。

【０２８５】

化合物（Ａ－１９）の合成

【０２８６】

【化９１】



（Ａ－１９）

【０２８７】

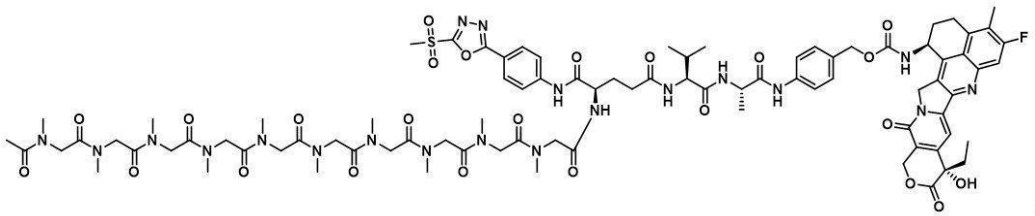
化合物（Ａ－１９）の合成は、化合物（Ａ－１８）の合成工程と同じで、工程３のＮ－（２－アミノエチル）マレイミド塩酸塩を２－（ｍｅｔｈｙｌｓｕｌｆｏｎｙｌ）ｂｅｎｚｏ［ｄ］ｔｈｉａｚｏｌ－６－ａｍｉｎｅに置き換えるだけで、数段階の反応を経て生成物（Ａ－１９）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１８４５．７３、実測値：１８４６．７５（Ｍ＋Ｈ）。

【０２８８】

化合物（Ａ－２０）の合成

【０２８９】

【化９２】



（Ａ－２０）

【０２９０】

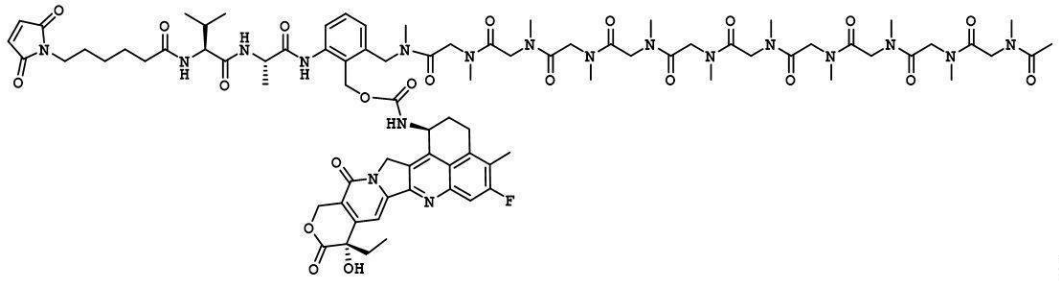
化合物（Ａ－２０）の合成は、化合物（Ａ－１８）の合成工程と同じで、工程３のＮ－（２－アミノエチル）マレイミド塩酸塩を４－（５－（ｍｅｔｈｙｌｓｕｌｆｏｎｙｌ）－１，３，４－ｏｘａｄｉａｚｏｌ－２－ｙｌ）ａｎｉｌｉｎｅに置き換えるだけで、数段階の反応を経て生成物（Ａ－２０）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１８５６．７６、実測値：１８５７．８０（Ｍ＋Ｈ）。

【０２９１】

化合物（Ａ－２１）の合成

【０２９２】

【化９３】

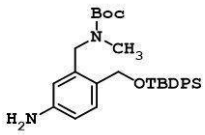


（Ａ－２１）

【０２９３】

化合物（Ａ－２１）の合成は、化合物（Ａ－１１）の合成工程と同じで、工程１の中間体

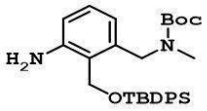
【化９４】



（１１－１Ｂ）

を

【化９５】



（２１－１Ｂ）

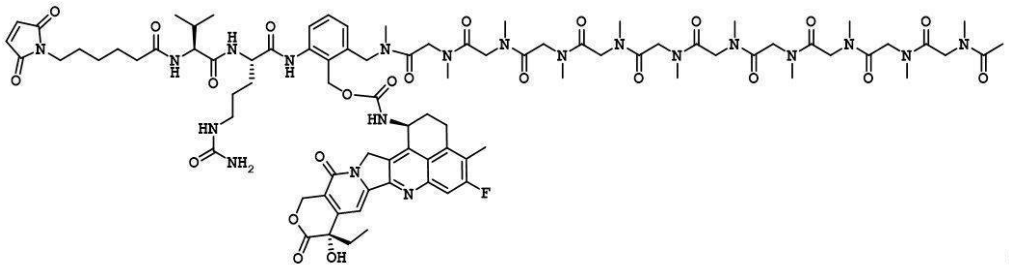
に置き換えるだけで、数段階の反応を経て生成物（Ａ－２１）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１７４２．８１、実測値：１７４３．８５（Ｍ＋Ｈ）。

【０２９４】

化合物（Ａ－２２）の合成

【０２９５】

【化９６】



（Ａ－２２）

【０２９６】

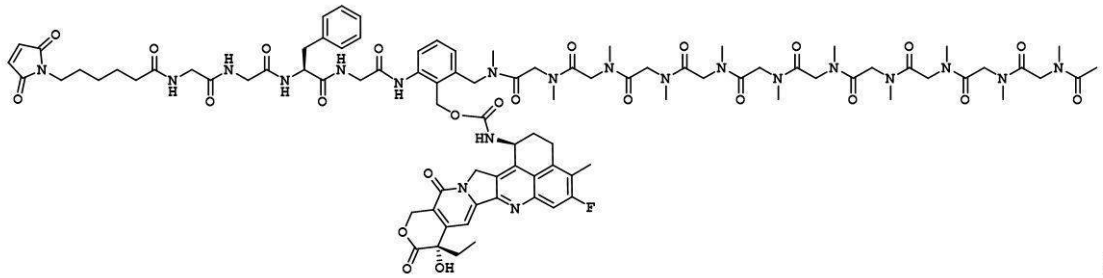
化合物（Ａ－２２）の合成は、化合物（Ａ－２１）の合成工程と同じで、工程１の原料化合物Ｍｃ－Ｖａｌ－Ａｌａ－ＯＨをＭｃ－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＯＨに置き換えるだけで、数段階の反応を経て生成物（Ａ－２２）をベージュ色の非晶質粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１８２８．８６、実測値：１８２９．８７（Ｍ＋Ｈ）。

【０２９７】

化合物（Ａ－２３）の合成

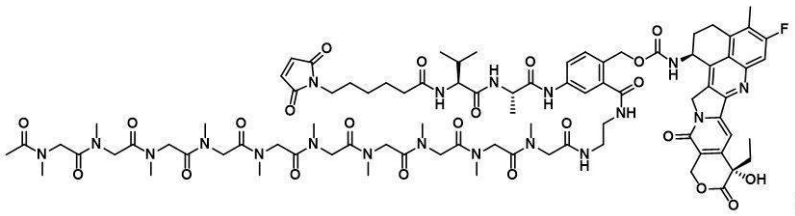
【０２９８】

【化９７】



（Ａ－２３）

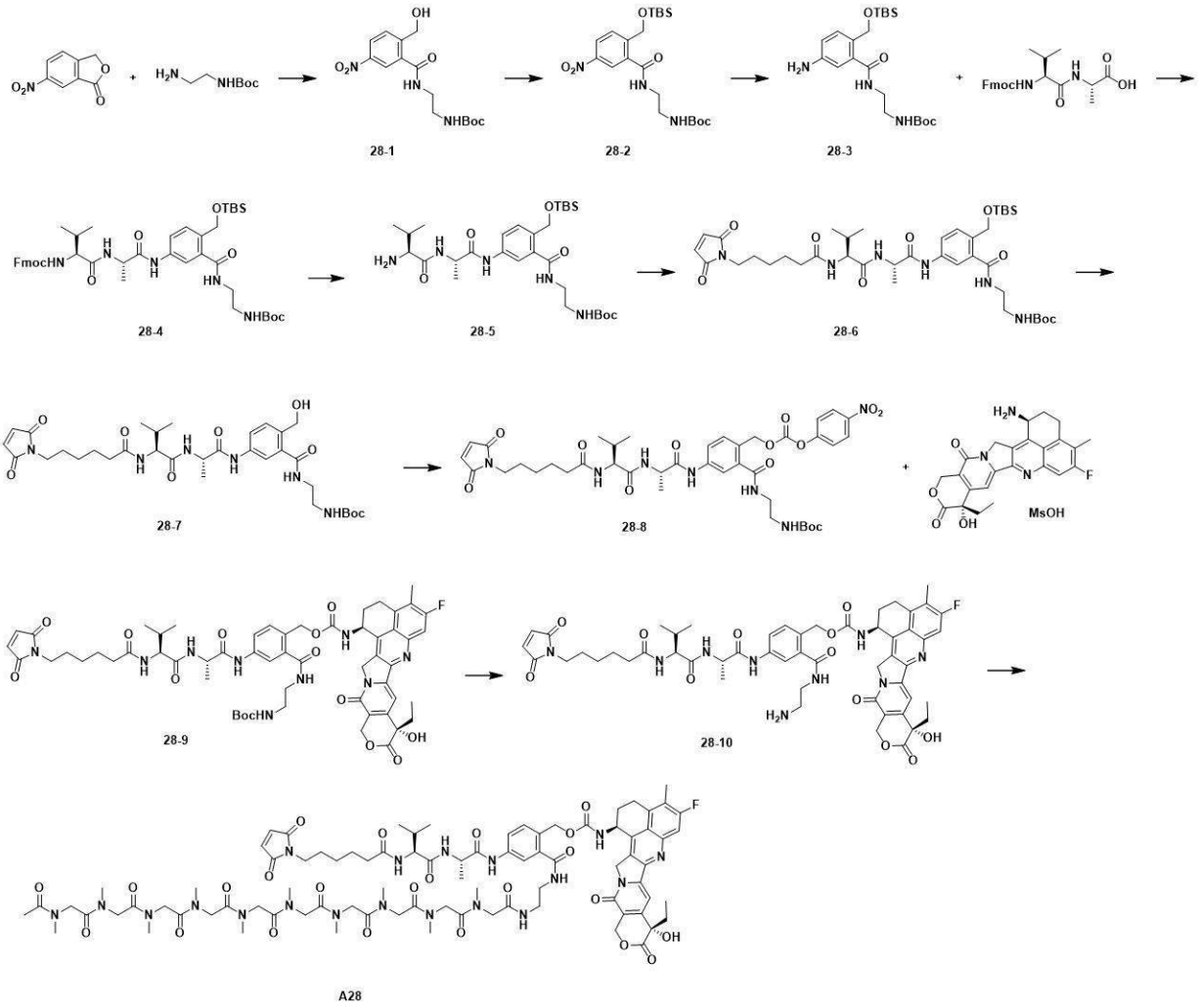
【０２９９】
化合物（Ａ－２３）の合成は、化合物（Ａ－２１）の合成工程と同じで、工程１の原料化合物Ｍｃ－Ｖａｌ－Ａｌａ－ＯＨをＭｃ－ＧＧＦＧ－ＯＨに置き換えるだけで、数段階の反応を経て生成物（Ａ－２３）をベージュ色の非晶質粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１８９０．８４、実測値：１８９１．８６（Ｍ＋Ｈ）。
【０３００】
化合物（Ａ－２８）の合成
【０３０１】
【化９８】



（Ａ－２８）

【０３０２】
合成経路：
【０３０３】

【化９９】



【０３０４】

工程１：中間体２８－１の合成

６－ｎｉｔｒｏｉｓｏｂｅｎｚｏｆｕｒａｎ－１（３Ｈ）－ｏｎｅ（１０ｇ、５５．８ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ｂｕｔｙｌ （２－ａｍｉｎｏｅｔｈｙｌ）ｃａｒｂａｍａｔｅ（９．８４ｇ、６１．４ｍｍｏｌ）在１００ｍｌ丸底フラスコに入れ、９０℃に加熱して一晩撹拌した。メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）を添加し、撹拌し、濾過し、固体をＭＴＢＥで数回洗浄した後、真空乾燥させて中間体２８－１（１３．６ｇ、収率７２％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：３３９．１４、実測値：３４０．１７（Ｍ＋Ｈ）。

【０３０５】

工程２：中間体２８－２の合成

中間体２８－１（１０ｇ、２９．５ｍｍｏｌ）およびイミダゾール（８．０２ｇ、１１８ｍｍｏｌ）を３００ｍｌのジクロロメタンに溶かし、氷浴で冷却しながらＴＢＳ－Ｃｌ（６．６６ｇ、４４．２ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応液に水を加えて反応をクエンチし、有機相を分離してから水および飽和食塩水で各々１回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して中間体２８－２（１２．３ｇ、収率９２％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：４５３．２３、実測値：４５４．３３（Ｍ＋Ｈ）。

【０３０６】

工程３：中間体２８－３の合成

中間体２８－２（６．０ｇ、１３．２３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ：ＥｔＯＨ（１：１）（５

００ｍＬ）に溶かし、アルゴン雰囲気下、１ｇの１０％Ｐｄ－Ｃを加えてからギ酸アンモニウム（８．３４ｇ、１３２ｍｍｏｌ）を加えた。室温で一晩撹拌し、パラジウム炭素を濾過・除去し、濾液を蒸発乾固し、ジクロロメタンおよび水を加え、有機相を分離してから水および飽和ブラインで各々１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固して中間体２８－３（５．６ｇ、１００％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：４２３．２６、実測値：４２４．３１（Ｍ＋Ｈ）。

【０３０７】

工程４：中間体２８－４の合成

中間体２８－３（５．５ｇ、１２．９８ｍｍｏｌ）およびＦｍｏｃ－Ｖａｌ－Ａｌａ－ＯＨ（５．３３ｇ、１２．９８ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタンとメタノール（ｖ：ｖ＝２：１、３００ｍｌ）の混合溶媒中に溶かした。ＥＥＤＱ（４．８２ｇ、１９．４７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応液を室温で２４時間撹拌した後、反応液を減圧下で蒸発乾固し、ジエチルエーテルを加え固体が析出するまで撹拌し、濾過し、固体をジエチルエーテルで数回すすぎ、固体を乾燥させた後で中間体２８－４（６．４ｇ、収率６０％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：８１５．４３，実測値：８１６．４８（Ｍ＋Ｈ）。

【０３０８】

工程５：中間体２８－５の合成

中間体２８－４（６．０ｇ、７．３５ｍｍｏｌ）を１００ｍＬのＤＭＦに溶かした。ジエチルアミン（７．６８ｍｌ、７３．５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応溶液を室温で２時間撹拌した後、反応液を減圧下で蒸発乾固し、酢酸エチル、ジエチルエーテルを加え固体が析出するまで撹拌し、濾過し、固体をジエチルエーテルで数回すすぎ、固体を乾燥させた後で中間体２８－５（４．３ｇ、収率９８％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：５９３．３６、実測値：５９４．４０（Ｍ＋Ｈ）。

【０３０９】

工程６：中間体２８－６の合成

中間体２８－５（４．０ｇ、６．７４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ１００ｍｌに溶かし、室温でマレイミド酢酸Ｎ－スクシンイミジル（２．０７ｇ、６．７４ｍｍｏｌ）を加え、反応液を室温で一晩撹拌した後、反応液を減圧下で蒸発乾固し、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルを加え固体が析出するまで撹拌し、濾過し、固体をジエチルエーテルで数回すすぎ、固体を乾燥させた後で中間体２８－６を得、そのまま次工程の反応に用いる。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：７８６．４３、実測値：７８７．４５（Ｍ＋Ｈ）。

【０３１０】

工程７：中間体２８－７の合成

中間体２８－６（３．５ｇ、４．４５ｍｍｏｌ）を無水テトラヒドロフラン１００ｍｌに溶かし、アルゴン雰囲気下、氷浴で冷却しながらフッ化水素ピリジン錯体（８．８ｇ、８９ｍｍｏｌ）を加え、反反応液を０℃で２時間撹拌し、水を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィーにより中間体２８－７（１．６ｇ、収率５３％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：６７２．３５、実測値：６７３．３７（Ｍ＋Ｈ）。

【０３１１】

工程８：中間体２８－８の合成

中間体２８－７（１．０ｇ、１．４９ｍｍｏｌ）を２０ｍｌの無水ＤＭＦに溶かし、ＤＩＰＥＡ（０．５１９ｍｌ、２．９７ｍｍｏｌ）およびビス（４－ニトロフェニル）カーボネート（６７８ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）を室温でそれぞれ加えた。アルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌し、溶媒を減圧留去し、次いでメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルを加え固体が析出するまで撹拌し、濾過し、固体をジエチルエーテルで数回すすぎ、固体を乾燥させた後で中間体２８－８を得、そのまま次工程の反応に用いる。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：８３７．３５、実測値：８３８．３６（Ｍ＋Ｈ）。

【０３１２】

工程９：中間体２８－９の合成

中間体２８－８（３００ｍｇ、０．３５８ｍｍｏｌ）を４ｍＬの無水ＤＭＦに溶かし、１ｍＬの無水ピリジンを加え、次にメシル酸エキサテカン（上海皓元社から購入、１９０ｍｇ、０．３５８ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（５５ｍｇ、０．３５８ｍｍｏｌ）を加えた。アルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌した後、反応液を逆相ＨＰＬＣで精製して、中間体２８－９（２３４ｍｇ、収率５８％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１１３３．４９、実測値：１１３４．５２（Ｍ＋Ｈ）。

【０３１３】

工程１０：中間体２８－１０の合成

中間体２８－１０（２００ｍｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）を１ｍＬの無水ジクロロメタンに溶かし、氷浴下で３００μＬのトリフルオロ酢酸を加えた後、室温に戻して３０分間撹拌し、減圧下で溶媒を除去して最終中間体２８－１０のトリフルオロ酢酸塩を得、さらに精製することなくそのまま次工程の反応に用いる。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１０３３．４３、実測値：１０３４．４５（Ｍ＋Ｈ）。

【０３１４】

工程１１：化合物Ａ２８の合成

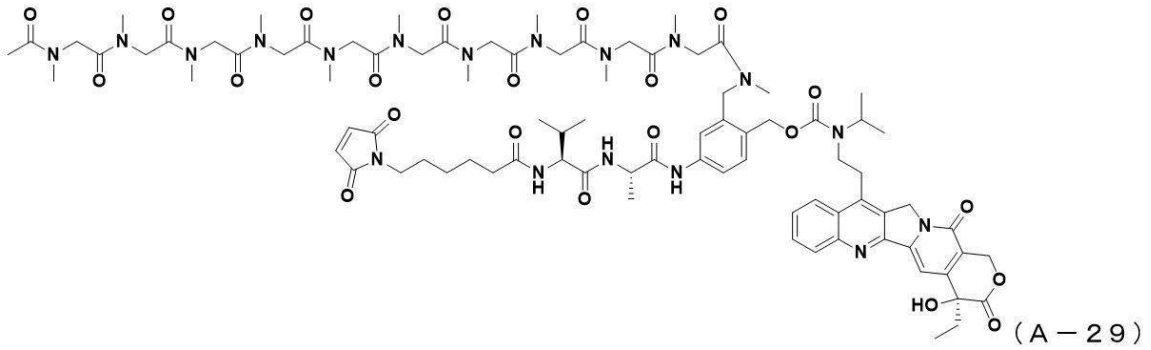
工程１０で得られた化合物２８－１０を１ｍｌの無水ＤＭＦに溶かし、アセチル化－１０ポリサルコシン（Ａｃ－Ｓａｒ１０－ＣＯＯＨ、１３６ｍｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８７ｍｇ、０．２２９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１５４μＬ、０．８８ｍｍｏｌ）をそれぞれ加えた後、室温で一晩撹拌し、減圧下で溶媒を除去して最終生成物を得、その後逆相ＨＰＬＣで精製して化合物（Ａ－１１）（１３５ｍｇ、収率４３％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１７８５．８２、実測値：１７８６．８５（Ｍ＋Ｈ）。

【０３１５】

化合物（Ａ－２９）の合成

【０３１６】

【化１００】



（Ａ－２９）

【０３１７】

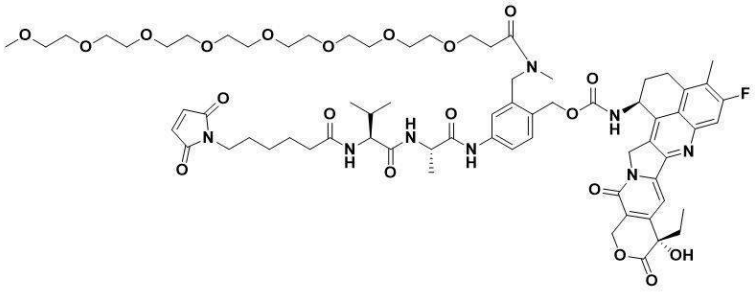
化合物（Ａ－２９）の合成は、化合物（Ａ－１１）の合成工程と同じで、工程４のメシル酸エキサテカンをベロテカン塩酸塩（上海皓元化学社から購入）に置き換えるだけで、数段階の反応を経て生成物（Ａ－２９）を白色の非晶質粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１７４０．８５、実測値：１７４１．８２（Ｍ＋Ｈ）。

【０３１８】

Ａ－１１分子に対応するＰＥＧ誘導体ＡＰ－１の合成

【０３１９】

【化１０１】



（ＡＰ－１）

【０３２０】

化合物（ＡＰ－１）の合成は、化合物（Ａ－１１）の合成工程と同じで、工程１の原料化合物Ａｃ－Ｓａｒ１０－ＣＯＯＨをｍ－ＰＥＧ８－ａｃｉｄ（ＣＡＳ番号１０９３６４７－４１－６）に置き換えるだけで、数段階の反応を経て生成物（ＡＰ－１）をベージュ色の非晶質粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）理論値：１３８４．６４、実測値：１３８５．６６（Ｍ＋Ｈ）。

【０３２１】

対照品ＭＣ－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＰＡＢＣ－ＤＸ８９５１の合成

【０３２２】

特許文献１の方法を参照して、Ｍｃ－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＯＨ（上海皓元化学社から購入）をビス（４－ニトロフェニル）カーボネートと反応させて活性ニトロエステルを得、さらにメシル酸エキサテカン（上海皓元社から購入）と反応させて対照品化合物ＭＣ－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＰＡＢ－ＤＸ８９５１を得た。

【０３２３】

（実施例２　ＡＤＣ調製の汎用方法）

抗体または抗原結合断片、例えばＨＥＲ２を標的とするＴｒａｓｔｕｚｕｍａｂ原液（重鎖配列はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３に示され、軽鎖配列はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４に示される）および／または例えばＴｒｏｐ－２を標的するｈＲＳ７モノクローナル抗体（Ｓａｃｉｔｕｚｕｍａｂ）を、５０ｍＭリン酸二水素カリウム－水酸化ナトリウム（KH_2PO_4－ＮａＯＨ）／１５０ｍＭ塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）／１ｍＭジエチルトリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）、ｐＨ７反応緩衝液で２ｍｇ／ｍＬに希釈し、６．０倍のモル過剰量のトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ）を加え、反応液を３５℃で２．５時間撹拌した。

【０３２４】

上述の反応液を８℃に冷却し、精製せずに適量のジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）を加えた後、６～１５倍のモル過剰量の対照品薬物分子または薬物リンカー複合体Ａ１～Ａ２９（１０ｍｇ／ｍｌを事前にＤＭＡに溶解）、反応系中ＤＭＡの体積比が２０％を超えないようにし、３７℃で３時間撹拌して結合する。

【０３２５】

結合反応混合物を、脱塩カラムを用いてｐＨ　６．０のヒスチジン－酢酸／スクロースゲルで濾過・精製し、ＵＶ２８０紫外線吸収値に基づいてピークサンプルを収集した。その後０．１５ミクロンのフィルターを通過させて除菌し、－６０℃で保存する。

【０３２６】

抗体複合体１（対照ＡＤＣ１）の調製

上述の汎用方法を参照して１０倍の過剰量の対照品ＭＣ－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＰＡＢ－ＤＸ８９５１を還元後のＴｒａｓｔｕｚｕｍａｂモノクローナル抗体と結合させて対応する抗体複合体１を得、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）で凝集体の含有量を分析し、分析スペクトルを図１に示す。凝集体１の割合は、約２６％、凝集体２の割合は約２０％であった。ＵＶ分析により薬物抗体比（ＤＡＲ）は、約４～５であった。

【０３２７】

抗体複合体２（対照ＡＤＣ２）の調製
上述の汎用方法を参照して、１２倍の過剰量の対照品Ｄｅｒｕｘｔｅｃａｎ（上海皓元化学社から購入）を還元後のＴｒａｓｔｕｚｕｍａｂモノクローナル抗体と結合させて、対応する抗体複合体２を得、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）で凝集体の含有量を分析し、分析スペクトルを図２に示す。凝集体の割合は、約２％であった。疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）分析により、薬物抗体比（ＤＡＲ）は約７～８であり、分析スペクトルを図３に示す。

【０３２８】

抗体複合体３の調製
上述の汎用方法を参照して８倍の過剰量の化合物（Ａ－２）を還元後のＴｒａｓｔｕｚｕｍａｂモノクローナル抗体と結合させて対応する抗体複合体３を得、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）で凝集体の含有量を分析し、分析スペクトルを図４に示す。凝集体１の割合は、約６．８％、凝集体２の割合は約７．７％であった。ＵＶ分析により薬物抗体比（ＤＡＲ）は、約６～７であった。

【０３２９】

抗体複合体４の調製
上述の汎用方法を参照して、１２倍の過剰量の化合物（Ａ－４）を還元後のＴｒａｓｔｕｚｕｍａｂモノクローナル抗体と結合させて、薬物抗体比（ＤＡＲ）が約７～８の抗体複合体４を得、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）で凝集体の含有量を分析し、分析スペクトルを図５に示す。凝集体の割合は、約０．３％であった。疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）分析により、薬物抗体比（ＤＡＲ）は約７～８であり、分析スペクトルを図６に示す。

【０３３０】

抗体複合体５の調製
上述の汎用方法を参照して、１２倍の過剰量の化合物（Ａ－１１）を還元後のＴｒａｓｔｕｚｕｍａｂモノクローナル抗体と結合させて、対応する抗体複合体５を得、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）で凝集体の含有量を分析し、分析スペクトルを図７に示し、抗体複合体５のモノマーの純度は９９．４１％であった。疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）の分析により得られる薬物抗体比（ＤＡＲ）は約７～８であり、分析スペクトルを図８に示す。質量分析により還元後のＴｒａｓｔｕｚｕｍａｂの軽鎖・重鎖（図３４）と抗体複合体１の軽鎖・重鎖（図３５）の質量差を比較し、計算して得られる正確な薬物抗体比は７．８であった。

【０３３１】

抗体複合体６の調製
上述の汎用方法を参照して、１２倍の過剰量の化合物（Ａ－１４）を還元後のＴｒａｓｔｕｚｕｍａｂモノクローナル抗体と結合させて、対応する抗体複合体６を得、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）で凝集体の含有量を分析し、分析スペクトルを図９に示し、抗体複合体６のモノマーの純度は９９．６０％であった。疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）の分析により得られる薬物抗体比（ＤＡＲ）は約７～８であり、分析スペクトルを図１０に示す。質量分析により還元後のＴｒａｓｔｕｚｕｍａｂの軽鎖・重鎖（図３４）と抗体複合体２の軽鎖・重鎖（図３６）の質量差を比較し、計算して得られる正確な薬物抗体比は８．０であった。

【０３３２】

抗体複合体７の調製
上述の汎用方法を参照して１５倍の過剰量の化合物（Ａ－２４）を還元後のＴｒａｓｔｕｚｕｍａｂモノクローナル抗体と結合させて対応する抗体複合体７を得、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）で凝集体の含有量を分析し、分析スペクトルを図１１に示す。抗体複合体７のモノマーの純度は９６．３６％であった。疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）の分析により得られる薬物抗体比（ＤＡＲ）は約７～８であり、分析スペクトルを図１２に示す。

【０３３３】
抗体複合体８（対照ＡＤＣ３）の調製
上述の汎用方法を参照して１２倍の過剰量の化合物ＡＰ－１を還元後のＴｒａｓｔｕｚｕｍａｂモノクローナル抗体と結合させて対応する抗体複合体８を得、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）で凝集体の含有量を分析し、分析スペクトルを図１３に示す。抗体複合体８のモノマーの純度は９７．９２％であった。疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）の分析により得られる薬物抗体比（ＤＡＲ）は約７～８であり、分析スペクトルを図１４に示す。
【０３３４】
抗体複合体９の調製
上述の汎用方法を参照して１２倍の過剰量の化合物（Ａ－１１）を還元後のＴｒａｓｔｕｚｕｍａｂモノクローナル抗体と結合させて対応する抗体複合体９を得、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）で凝集体の含有量を分析し、分析スペクトルを図１５に示す。抗体複合体９のモノマーの純度は９７．９２％であった。疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）の分析により得られる薬物抗体比（ＤＡＲ）は約７～８であり、分析スペクトルを図１６に示す。
【０３３５】
抗体複合体１０の調製
上述の汎用方法を参照して１２倍の過剰量の化合物（Ａ－１１）を還元後のＨ０１Ｌ０２モノクローナル抗体と結合させて対応する抗体複合体１０を得、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）で凝集体の含有量を分析し、分析スペクトルを図１７に示す。抗体複合体１０のモノマーの純度は９９．１０％であった。疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）の分析により得られる薬物抗体比（ＤＡＲ）は約７～８であり、分析スペクトルを図１８に示す。
【０３３６】
抗体複合体１１の調製
上述の汎用方法を参照して１２倍の過剰量の化合物（Ａ－２８）を還元後のＴｒａｓｔｕｚｕｍａｂモノクローナル抗体と結合させて対応する抗体複合体１１を得、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）で凝集体の含有量を分析し、分析スペクトルを図１９に示す。抗体複合体１１のモノマーの純度は９９．５９％であった。疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）の分析により得られる薬物抗体比（ＤＡＲ）は約７～８であり、分析スペクトルを図２０に示す。
【０３３７】
抗体複合体１２の調製
上述の汎用方法を参照して１２倍の過剰量の化合物（Ａ－２９）を還元後のＴｒａｓｔｕｚｕｍａｂモノクローナル抗体と結合させて対応する抗体複合体１２を得、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）で凝集体の含有量を分析し、分析スペクトルを図２１に示す。抗体複合体１２のモノマーの純度は９９．６７％であった。疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）の分析により得られる薬物抗体比（ＤＡＲ）は約７～８であり、分析スペクトルを図２２に示す。
【０３３８】
抗体複合体１３の調製
Ｔｒｏｐ－２を標的とするｈＲＳ７モノクローナル抗体の原液を、透析換液至５０ｍＭリン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム（NaH_2PO_4－Na_2HPO_4）／５０ｍＭ塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）、ｐＨ７．０緩衝液中に透析して交換した。溶液中のモノクローナル抗体濃度を測定した後、上記緩衝液で抗体を５ｍｇ／ｍＬに希釈した。反応チューブを氷浴に入れて１０分間冷却する。モル比で２．５倍量のトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ）を加え、反応液を於４℃で一晩撹拌した。上述未精製の反応液にジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）を適量添加し続けた後、６．０倍のモル過剰量の対照品薬物分子または薬物リンカー複合物Ａ－１１（１０ｍＭを事前に

ＤＭＡに溶解）を加えて、反応系のＤＭＡの体積比は１０％を超えないようにし、４℃で２時間撹拌して結合させた。結合終了後、反応液にモル比の４．０倍量のシステイン（Ｃｙｓｔｅｉｎｅ）小分子を添加して、過剰な薬物リンカー複合物Ａ－１１を消費し、４℃で３０分間撹拌することにより反応を停止させた。脱塩カラムを用いて結合反応混合物をｐＨ５．５のヒスチジン－酢酸／塩化ナトリウムにより濾過・精製し、濾過されたサンプルを回収した。サンプルに体積の１０分の１の量の活性炭－ヒスチジン－酢酸／塩化ナトリウムの懸濁液（３００ｍｇ／ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌して遊離の薬物小分子を十分吸収する。次に０．２２ミクロンのフィルターを通過させて除菌し、－８０℃で保存した。サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）で凝集体の含有量を分析し、分析スペクトルを図３１に示し、抗体複合体１３モノマーの純度は９８．９５％であった。

【０３３９】

抗体－薬物複合体中の結合薬物濃度は、抗体－薬物複合体水溶液の波長２８０ｎｍおよび３７０ｎｍにおける紫外吸光度の測定により次のように算出することができる。

【０３４０】

所与の波長での総吸光度は、系内の全ての光を吸収する化学物質の吸光度の和に等しくなる(吸光度の加法性)。したがって、抗体と薬物の結合前後で抗体と薬物のモル吸光係数が変化しないと仮定すると、抗体－薬物複合体中の抗体濃度と薬物濃度は以下の式で表される。

【０３４１】

【数１】

$$A_{280} = A_{D,280} + A_{A,280} = \varepsilon_{D,280}C_D + \varepsilon_{A,280}C_A \quad (1)$$

$$A_{370} = A_{D,370} + A_{A,370} = \varepsilon_{D,370}C_D + \varepsilon_{A,370}C_A \quad (2)$$

［式中、A_{280}は、抗体－薬物複合体溶液の２８０ｎｍにおける吸光度、A_{370}は抗体－薬物複合体溶液の３７０ｎｍにおける吸光度を表す。$A_{D,280}$は、薬物リンカー複合物の２８０ｎｍにおける吸光度、$A_{D,370}$は薬物リンカー複合物の３７０ｎｍにおける吸光度を表す。$A_{A,280}$は、抗体の２８０ｎｍにおける吸光度、$A_{A,370}$は抗体の３７０ｎｍにおける吸光度を表す。$\varepsilon_{D,280}$は、薬物リンカー複合物の２８０ｎｍにおけるモル吸収係数、$\varepsilon_{D,370}$は薬物リンカー複合物の３７０ｎｍにおけるモル吸収係数、$\varepsilon_{A,280}$は抗体の２８０ｎｍにおけるモル吸収係数、$\varepsilon_{A,370}$は抗体の３７０ｎｍにおけるモル吸収係数を表す。C_Dは、抗体薬物複合体溶液の薬物リンカー複合物の濃度、C_Aは抗体薬物複合体溶液中の抗体の濃度を表す。］

【０３４２】

$\varepsilon_{A,280}$は、公知の計算方法で抗体のアミノ酸配列から推定（非特許文献１）することができ、$\varepsilon_{A,370}$は一般にゼロである。特定のモル濃度での薬物リンカー複合物の溶液の吸光度から、ランベルト・ベールの法則に基づいて$\varepsilon_{D,280}$および$\varepsilon_{D,370}$を得る。マイクロプレートリーダーまたは紫外分光光度計で出A_{280}およびA_{370}の値が測定され、上記４つのモル吸光係数の値を連立方程式（１）および（２）に代入して、C_AおよびC_Dの値を算出できる。各抗体分子中の結合薬物分子の平均数ＤＡＲ＝C_D／C_Aとなる。化合物Ａ－１１の紫外線吸光係数は$\varepsilon_{D,280}$＝６４８０、$\varepsilon_{D,370}$＝１６４８３であり、本実施例における薬物抗体比の計算に使用し、抗体複合体１３のＤＡＲ値は約４．０であった。

【０３４３】

抗体複合体１４の調製

Ｔｒｏｐ－２を標的とするｈＲＳ７モノクローナル抗体の原液を、透析換液至５０ｍＭリン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム（NaH_2PO_4－Na_2HPO_4）／５０ｍＭ塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）、ｐＨ７．０緩衝液中に透析して交換した。溶液中のモノクローナル抗体濃度を測定した後、上記緩衝液で抗体を５ｍｇ／ｍＬに希釈した

。反応チューブを氷浴に入れて１０分間冷却する。モル比で２．５倍量のトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ）を加え、反応液を於４℃で一晩撹拌した。上述未精製の反応液にジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）を適量添加し続けた後、６．０倍のモル過剰量の対照品薬物分子または薬物リンカー複合物Ａ－１４（１０ｍＭを事前にＤＭＡに溶解）を加えて、反応系のＤＭＡの体積比は１０％を超えないようにし、４℃で２時間撹拌して結合させた。結合終了後、反応液にモル比の４．０倍量のシステイン（Ｃｙｓｔｅｉｎｅ）小分子を添加して、過剰な薬物リンカー複合物Ａ－１４を消費し、４℃で３０分間撹拌することにより反応を停止させた。脱塩カラムを用いて結合反応混合物をｐＨ　５．５のヒスチジン－酢酸／塩化ナトリウムにより濾過・精製し、濾過されたサンプルを回収した。サンプルに体積の１０分の１の量の活性炭－ヒスチジン－酢酸／塩化ナトリウムの懸濁液（３００ｍｇ／ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌して遊離の薬物小分子を十分吸収する。次に０．２２ミクロンのフィルターを通過させて除菌し、－８０℃で保存した。サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）で凝集体の含有量を分析し、分析スペクトルを図３２に示し、抗体複合体１４モノマーの純度は９８．２０％であった。化合物Ａ－１４の紫外線吸光係数は$\varepsilon_{D,280}$＝５９３２、$\varepsilon_{D,370}$＝１４９９７であり、本実施例における薬物抗体比の計算に使用し、抗体複合体１４のＤＡＲ値は約４．２であった。

【０３４４】

抗体複合体１５の調製

Ｔｒｏｐ－２を標的とするｈＲＳ７モノクローナル抗体の原液を、透析換液至５０ｍＭリン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム（NaH_2PO_4－Na_2HPO_4）／５０ｍＭ塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）、ｐＨ７．０緩衝液中に透析して交換した。溶液中のモノクローナル抗体濃度を測定した後、上記緩衝液で抗体を５ｍｇ／ｍＬに希釈した。反応チューブを氷浴に入れて１０分間冷却する。モル比で２．５倍量のトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ）を加え、反応液を於４℃で一晩撹拌した。上述未精製の反応液にジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）を適量添加し続けた後、６．０倍のモル過剰量の対照品薬物分子または薬物リンカー複合物Ａ－２４（１０ｍＭを事前にＤＭＡに溶解）を加えて、反応系のＤＭＡの体積比は１０％を超えないようにし、４℃で２時間撹拌して結合させた。結合終了後、反応液にモル比の４．０倍量のシステイン（Ｃｙｓｔｅｉｎｅ）小分子を添加して、過剰な薬物リンカー複合物Ａ－２４を消費し、４℃で３０分間撹拌することにより反応を停止させた。脱塩カラムを用いて結合反応混合物をｐＨ　５．５のヒスチジン－酢酸／塩化ナトリウムにより濾過・精製し、濾過されたサンプルを回収した。サンプルに体積の１０分の１の量の活性炭－ヒスチジン－酢酸／塩化ナトリウムの懸濁液（３００ｍｇ／ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌して遊離の薬物小分子を十分吸収する。次に０．２２ミクロンのフィルターを通過させて除菌し、－８０℃で保存した。サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）で凝集体の含有量を分析し、分析スペクトルを図３３に示し、抗体複合体１５モノマーの純度は９６．３６％であった。化合物Ａ－２４の紫外線吸光係数は$\varepsilon_{D,280}$＝４７２３、$\varepsilon_{D,370}$＝１２４６７であり、本実施例における薬物抗体比の計算に使用し、抗体複合体１５のＤＡＲ値は約４．０であった。

【０３４５】

本願の化合物およびこれから調製されたＡＤＣは、対照分子で調製されたＡＤＣ分子に比べると、より高い薬物抗体比の場合においてモノマー純度がより高く、このタイプのＡＤＣ分子がより良好な安定性を有することが示唆されている。なお、疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）お分析結果から、本願のＡＤＣ分子は対照分子よりも保持時間が短く、裸抗体に近いことが示されており、このタイプのＡＤＣ分子はより良好な親水性を有し、インビボで半減期が長く、より強いインビボ薬効を有する可能性があることが示唆されている。

【０３４６】

（実施例３　抗体複合体の安定性試験）

カンプトテシントポイソメラーゼ阻害剤に基づくＡＤＣ薬物、例えばＳａｃｉｔｕｚｕｍａｂ ｇｏｖｉｔｅｃａｎ（Ｔｒｏｄｅｌｖｙ）およびＴｒａｓｔｕｚｕｍａｂ Ｄｅｒｕｘｔｅｃａｎ（Ｅｎｈｅｒｔｕ）は、通常、高い薬物抗体比（ＤＡＲ）を有し、カンプトテシン分子は香族縮合環類構造および強い疎水性を持っているため、このタイプのＡＤＣ分子の安定性はある程度の影響を受けるはずである。本発明で調製されたＡＤＣは、特定の位置にポリサルコシンペプチド鎖を導入し、より良好な「バリア効果」があり、より良好な安定性を有する可能性があり、この仮説を検証するため、我々は抗体の加速安定性試験を設計した。

【０３４７】

比較される分子は、次の通りである：

１．トラスツズマブ

２．抗体複合体２

３．抗体複合体５

４．抗体複合体６

５．抗体複合体７

５．抗体複合体８

【０３４８】

被験分子サンプルを製剤緩衝液（２０ｍＭ Ｈｉｓｔｉｄｉｎｅ－ａｃｅｔｉｃ ａｃｉｄ、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、ｐＨ５．５）で５ｍｇ／ｍｌの濃度に希釈し、５０μＬを取って直接テストするあるいは５５℃の水浴鍋に入れて１時間、２時間、５時間、２４時間、４８時間および７２時間それぞれインキュベートした後、テスト（加速安定性試験）を行った。ＵＶ法でサンプルの濃度変化を検出し、ならびにアジレント１２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ ＩＩ バイオイナートＬＣシステム上でＴＳＫ－ＧＥＬ ＳＷＸＬ３０００分子排除クロマトグラフィーカラムを使用してサンプル中の正常構造ＡＤＣ分子（メインピーク）と重合分子の含有量について定量分析を行った。

【０３４９】

ＨＰＬＣの移動相は ２００ｍＭリン酸緩衝液（ｐＨ７．０）＋１５０ｍＭ ＫＣｌ＋１５％ＩＰＡ、カラム温度は２５℃、注入量は７μＬ、流速は０．７５ｍｌ／分、ＵＶ検出波長は２８０ｎｍと３７０ｎｍであった。

【０３５０】

サンプル濃度変化の統計結果を図２３に示す。トラスツズマブとその対応する抗体薬物複合体５、抗体薬物複合体６はどちらも良好な熱安定性を有し、０～７２時間の濃度変化の差は小さいであるが、抗体薬物複合体２、抗体薬物複合体７、および抗体薬物複合体８のサンプルは２４時間後ＡＤＣ濃度の急激な低下が現れ、沈殿現象が発生することで、サンプル濃度が急激に低下した。

【０３５１】

分子サイズ排除クロマトグラフィーにより、上記の加速安定性試験サンプル中の重合分子の増加率の変化結果をさらに分析したところ、統計結果を図２４に示し、サンプル濃度の変化傾向と一致し、サンプルの安定性の高から低い順位は、トラスツズマブ 抗体複合体５＞抗体複合体６＞抗体複合体７＞抗体複合体８ 抗体複合体２となる。

【０３５２】

上述の結果は、本発明における特定の位置の親水性ポリサルコシンペプチド鎖が「バリア効果」を有し、抗体薬物複合体分子に「予期せぬ」安定性向上効果をもたらすことを確認した。

【０３５３】

（実施例４ インビトロ細胞毒活性試験）

ＮＣＩ－Ｎ８７ヒト胃がん細胞を今回実験のインビトロ活性検出用細胞株として選択し、細胞殺傷に対する抗体複合体２、抗体複合体５、抗体複合体６、Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂモノクローナル抗体、ＩｇＧ－ｄｅｒｕｘｔｅｃａｎの有効量状況を観察した。実施例２で調製した抗体薬物複合体にサンプルを添加した後、最終濃度を５００ｎＭと設定し、

初期濃度から５００～０．１ｎＭの９段階の濃度（５倍希釈）を設計し、１２０時間の殺傷（または抑制）変化を観察し、化学発光染色（Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ　Ｃｅｌｌ　Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ　Ａｓｓａｙ）し、蛍光データを読み取った後IC_{50}を計算した。

【０３５４】

図２５に示すように、抗体複合体２、抗体複合体４、抗体複合体５、抗体複合体６およびＴｒａｓｔｕｚｕｍａｂモノクローナル抗体、ＩｇＧ－ｄｅｒｕｘｔｅｃａｎでＨｅｒ２高発現のＮＣＩ－Ｎ８７細胞をプロセッシングし、抗体複合体２、抗体複合体４、抗体複合体５、抗体複合体６はいずれも腫瘍細胞の増殖を有意に抑制でき、Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂモノクローナル抗体、ＩｇＧ－ｄｅｒｕｘｔｅｃａｎよりも有意に強かった。

【０３５５】

図２６に示すように、抗体複合体５、抗体複合体１１およびＤＳ８２０１ａ（抗体複合体２）でＨｅｒ２低発現のＯＶ－ＣＡＲ３ヒト卵巣腺がん細胞をプロセッシングし、３つの抗体複合体はいずれも腫瘍細胞の増殖を有意に抑制でき、抗体複合体５、抗体複合体１１はＤＳ８２０１ａ（抗体複合体２）より優れる。

【０３５６】

図２７および図２８に示すように、抗体複合体１２およびＢｅｌｏｔｅｃａｎ小分子でＨｅｒ２高発現のＮＣＩ－Ｎ８７細胞およびＳＫ－ＢＲ－３細胞をプロセッシングし、抗体複合体１２は腫瘍細胞の増殖を有意に抑制でき、担持された小分子薬物Ｂｅｌｏｔｅｃａｎよりも有意に強かった。

【０３５７】

上述の活性試験結果によれば、本願の化合物で調製されたＡＤＣは、いずれも良好なインビトロ抗腫瘍活性を示し、特に関連抗原の発現が低い腫瘍細胞に対して、本願の抗体複合体の利点がより一層際立つ。

【０３５８】

（実施例５　インビボ抗腫瘍効果の測定）

インビボで本発明の組み合わせの効果を測定でき、すなわち、げっ歯類動物にがん細胞の同種移植片または異種移植片を移植し、前記組み合わせで腫瘍をプロセッシングした。被験マウスを薬物または対照でプロセッシングし、腫瘍倍加の時間、対数細胞殺傷および腫瘍抑制を測定するため、数週間以上モニタリングした。

【０３５９】

インビボ抗腫瘍実験（１）

ＨＥＲ２低発現ＣＯＬＯ２０５ヒト結腸がん細胞（ＡＴＣＣ）を生理食塩水に懸濁し、4×10^{7}個の細胞を雌ヌードマウスの右脇腹皮下に移植し、６日目にランダムに群分けした。群分け日を０日目とし、０日目に抗体複合体２（ＤＳ８２０１）、抗体複合体５、１０ｍｇ／ｋｇのＫａｄｃｙｌａ（Ｔ－ＤＭ１）を、それぞれ３ｍｇ／ｋｇおよび１０ｍｇ／ｋｇで尾静脈に投与した。対照群としてＰＢＳ緩衝液投与群を設けた。

【０３６０】

結果を図２９に示す。ＨＥＲ２低発現のＣＯＬＯ２０５腫瘍の場合、１０ｍｇ／ｋｇＫａｄｃｙｌａ（Ｔ－ＤＭ１）の投与は腫瘍増殖抑制剤活性を示さず、３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇのＤＳ８２０１、抗体複合体５はいずれも用量依存的な抗腫瘍活性を示し、ここで抗体複合体５の薬効は対照抗体複合体２よりも有意に強かった。

【０３６１】

腫瘍中のＨＥＲ２発現については、免疫組織化学染色で測定して得られた結果に基づき、スコア３＋のものを高発現、スコア２＋のものを中発現、スコア１＋のものを低発現に分類した。なお、該測定方法ではスコアが０であるが、例えばフローサイトメトリー法など他の測定法で得られた結果が陽性である場合、低発現として分類されることを留意されたい。

【０３６２】

インビボ抗腫瘍実験（２）

ＨＥＲ２中発現ＨＣＣ１９５４ヒト乳がん細胞（ＡＴＣＣ）を生理食塩水に懸濁し、４

×１０^{7}個の細胞を雌ヌードマウスの右脇腹皮下に移植し、６日目にランダムに群分けした。群分け日を０日目とし、０日目に抗体複合体２（ＤＳ８２０１）、抗体複合体５を、それぞれ１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇで尾静脈に投与した。対照群として、ＩｇＧを設けし、対応する毒素リンカーに結合させ、それぞれＩｇＧ－ＩｇＧ－ｄｅｒｕｘｔｅｃａｎ複合体、ＩｇＧ－Ａ１１複合体投与群である。

【０３６３】

結果を図３０に示す。ＨＥＲ２中発現のＨＣＣ１９５４腫瘍の場合、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇの抗体複合体２（ＤＳ８２０１）、抗体複合体５の投与は、いずれも用量依存的な抗腫瘍活性を示し、ここで１０ｍｇ／ｋｇ　ＤＳ８２０１、３ｍｇ／ｋｇおよび１０ｍｇ／ｋｇの抗体複合体５はいずれも用量依存的な抗腫瘍活性を示し、うち抗体複合体５の薬効は対照抗体複合体２よりも有意に強かった。

【０３６４】

活性試験の結果によれば、本願の化合物で調製されたＡＤＣは、いずれも一定のインビボ抗腫瘍活性を示し、対照サンプルと比較して有意に強い抗腫瘍活性を示すことができる。荷瘤マウスは上記の薬物に十分耐性があり、体重減少などの症状は起こらなかった。

【０３６５】

（実施例６　インビボ薬物動態検出）

本実施例では、ラットにおける抗体複合体５、抗体複合体６　および対照薬ＤＳ８２０１ａの薬物動態学的特性を評価した。具体的には、本実施例において、３ｍｇ／ｋｇの抗体複合体５、抗体複合体６およびＤＳ８２０１をラットに尾部注射により投与し、各用量群における結合した抗体の平均毒性パラメータを以下の表に示す。結合した抗体の半減期の順番は、抗体複合体５　抗体複合体６＞ＤＳ８２０１ａであった。

【０３６６】

【表１－１】

			101	102	103	平均値	SD
	パラメータ	単位	数値	数値	数値	数値	
DS8201（3mg／kg）	t1／2	d	5．37	3．81	6．049	5．07	1．15
	Tmax	d	0．167	0．167	0．167	0．17	0．00
	Cmax	ng／ml	230425	98450	183975	170950	66945
	AUC 0－t	ng／ml＊d	905104	609295	1164404	892934	277754
抗体複合体5（3mg／kg）	t1／2	d	8．78	8．35	8．32	8．48	0．26
	Tmax	d	1	0．167	1．00	0．72	0．48
	Cmax	ng／ml	85138	128325	81425	98296	26072
	AUC 0－t	ng／ml＊d	740447	918463	803401	820770	90270
抗体複合体6（3mg／kg）	t1／2	d	9．89	9．91	8．990	9．60	0．53
	Tmax	d	0．17	0．167	0．167	0．17	0．00
	Cmax	ng／ml	99075	165600	116925	127200	34432
	AUC 0	ng／ml	6188	9132	86097	7976	1570

【表１－２】

	－t	＊d	63	40	3	92	60

【０３６７】

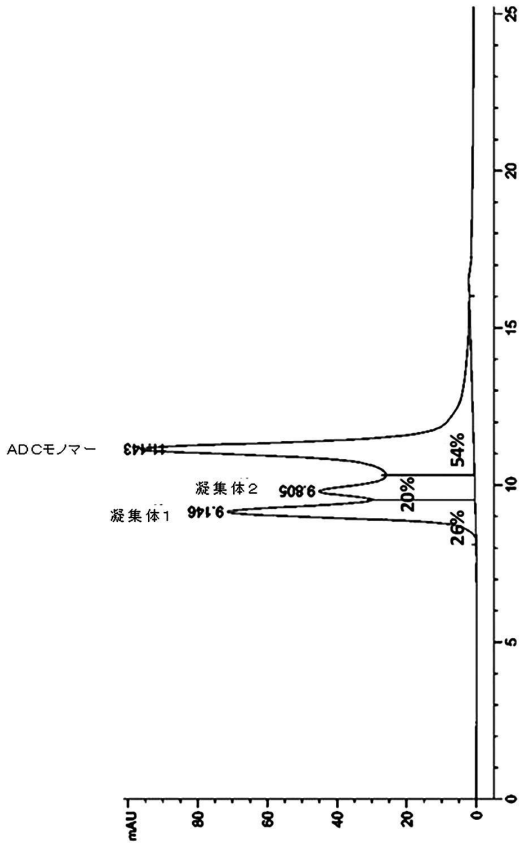
ラット体内における上記抗体複合体のＰＫ結果は、新技術スキームを採用して得られたＡＤＣがラット体内においてより良好な安定性およびより長い半減期を有することを示すため、本願のＡＤＣはＤＳ－８２０１ａより優れた安全性および薬効を実現できることで、ＨＥＲ２中・低発現のがん患者に有意に寄与する。

【０３６８】

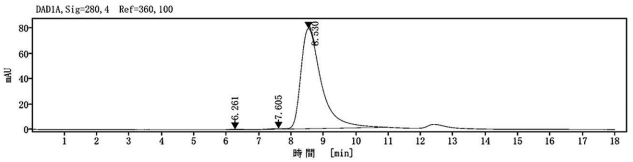
発明の詳細な説明の項においてなされた説明および実施例は、あくまでも本発明の技術内容を明らかにするものであって、添付の特許請求の範囲を限定するものではない。本願が挙げた実施形態の多種多様な変化は、当業者にとって自明であり、添付の特許請求の範囲およびその均等物の範囲内に収まる。

【図面】

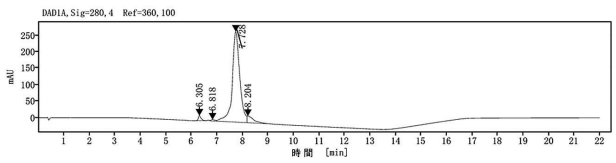
【図１】


ADCモノマー
凝集体２
凝集体１
11.443
9.805
9.146
54%
20%
26%
mAU
時間 [min]

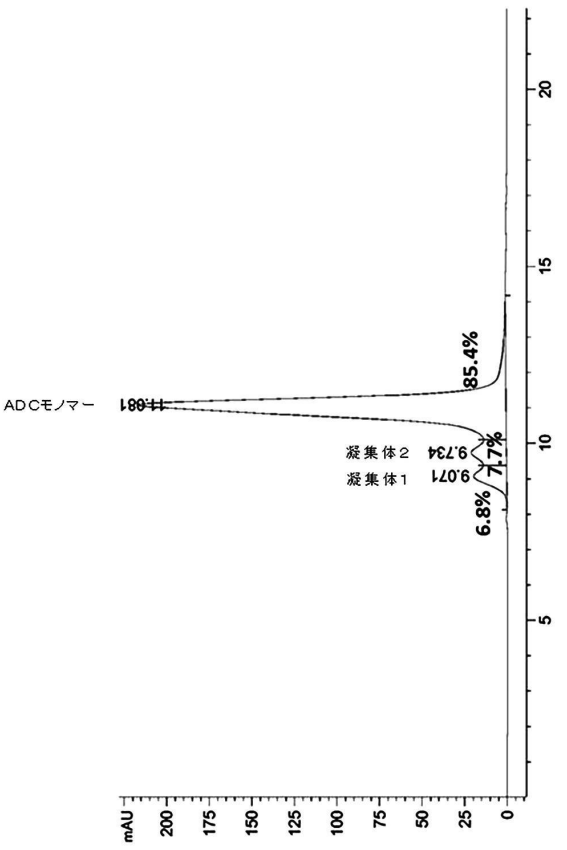
【図２】


DAD1A, Sig=280, 4 Ref=360, 100
mAU
6.261
7.605
8.230
時間 [min]

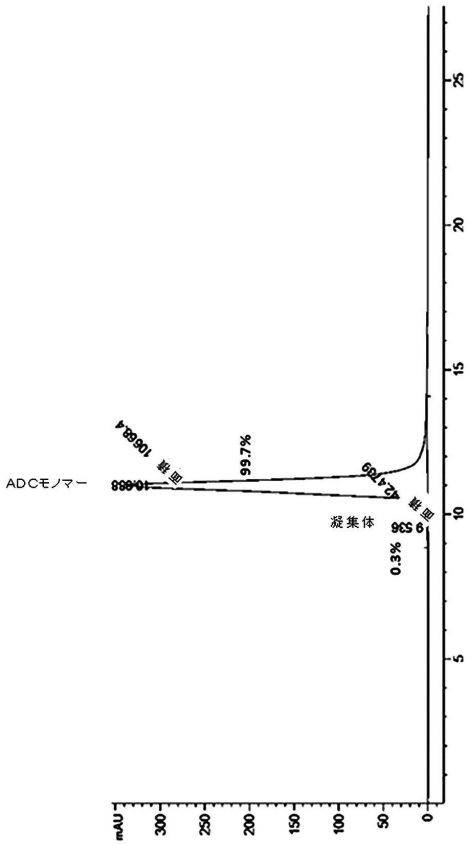
【図３】


DAD1A, Sig=280, 4 Ref=360, 100
mAU
6.305
6.818
7.728
8.204
時間 [min]

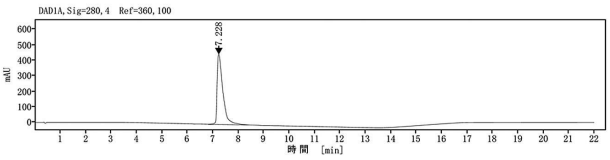
【図４】


ADCモノマー
凝集体２
凝集体１
11.081
9.734
9.071
85.4%
7.7%
6.8%
mAU

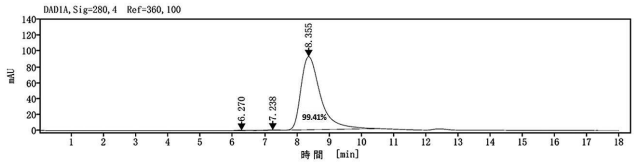
【図５】


ADCモノマー
凝集体
99.7%
0.3%
mAU

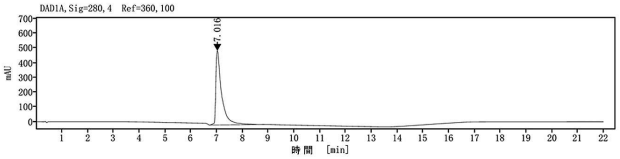
【図６】


DAD1A, Sig=280, 4 Ref=360, 100
7.228
mAU
時間 [min]

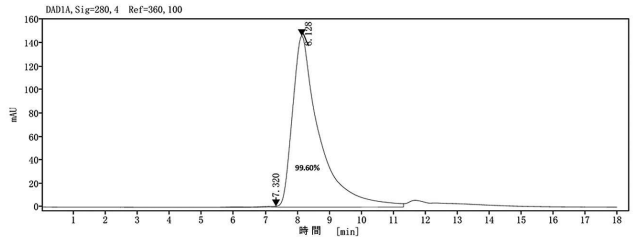
【図７】


DAD1A, Sig=280, 4 Ref=360, 100
6.270
7.238
8.355
99.413%
mAU
時間 [min]

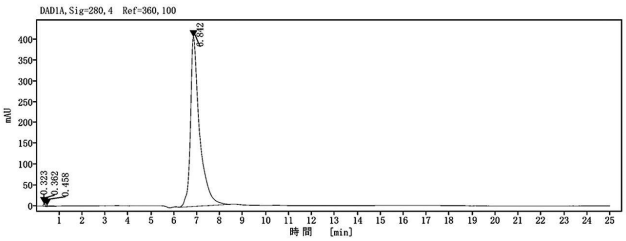
【図８】


DAD1A, Sig=280, 4 Ref=360, 100
7.016
mAU
時間 [min]

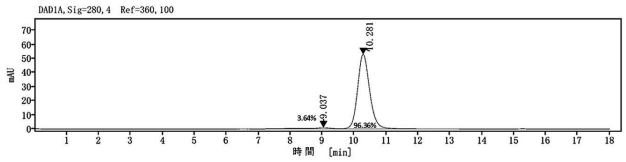
【図９】



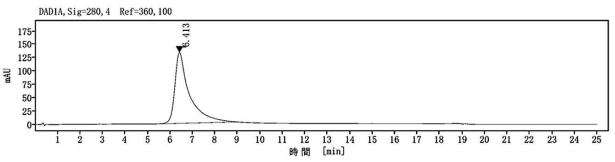
【図１０】



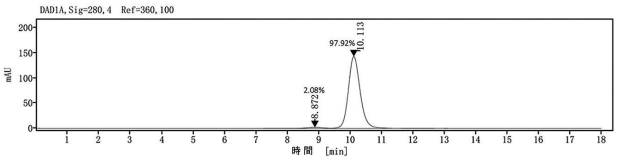
【図１１】



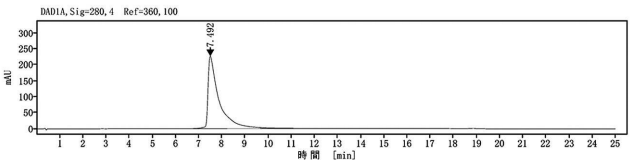
【図１２】



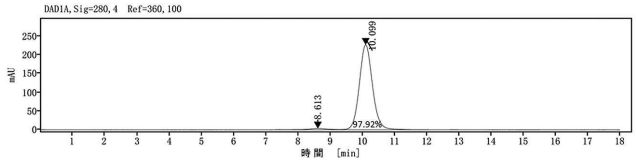
【図１３】



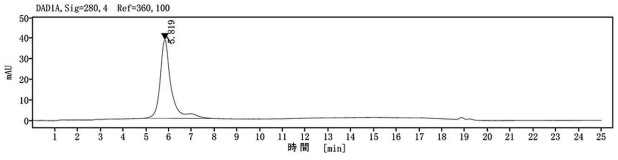
【図１４】



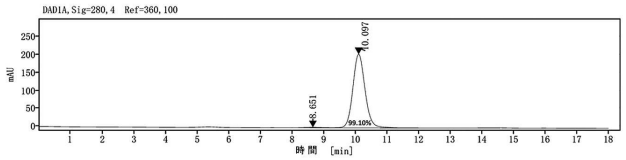
【図１５】



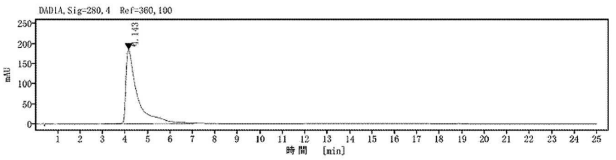
【図１６】



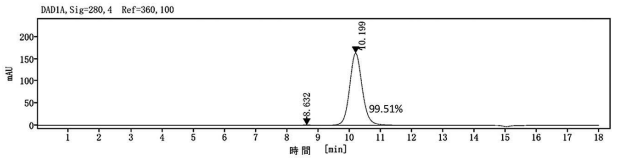
【図１７】



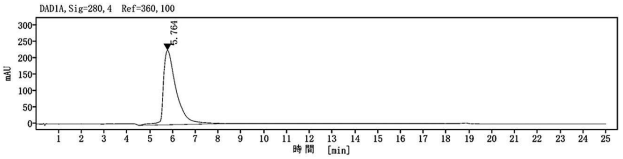
【図１８】



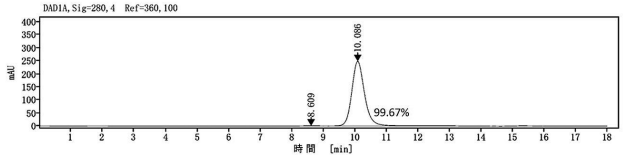
【図１９】



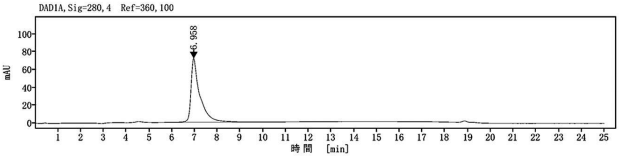
【図２０】



【図２１】

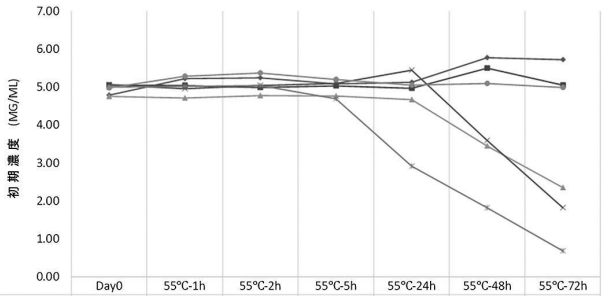


【図２２】



【図２３】

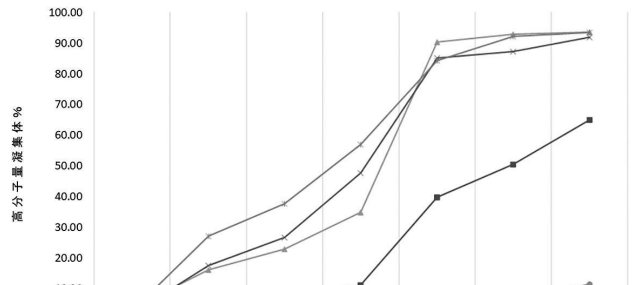
加速安定性実験（55℃）によるADCサンプル濃度の変化



	Day0	55℃-1h	55℃-2h	55℃-5h	55℃-24h	55℃-48h	55℃-72h
抗体複合体５	4.79	5.22	5.24	5.09	5.13	5.77	5.72
抗体複合体６	5.05	5.04	4.99	5.03	4.97	5.50	5.06
抗体複合体７	4.75	4.72	4.78	4.77	4.67	3.45	2.35
抗体複合体８	5.06	4.96	5.05	5.09	5.44	3.59	1.82
抗体複合体２	5.00	5.02	5.04	4.69	2.92	1.81	0.68
トラスツズマブ	4.98	5.29	5.37	5.21	5.06	5.09	4.99

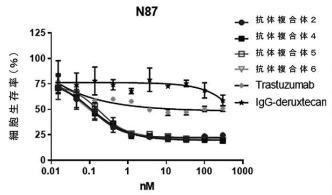
【図２４】

加速安定性実験（55℃）によるADCサンプル中の高分子量凝集分子割合変化



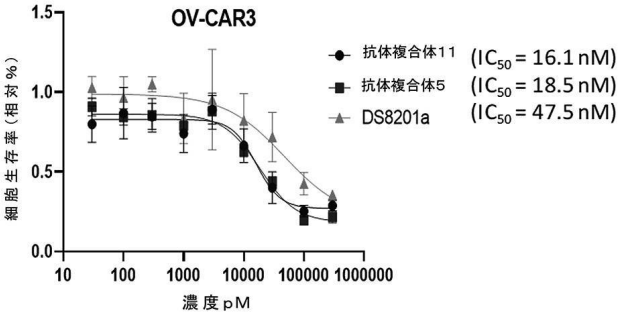
	Day0	55℃-1h	55℃-2h	55℃-5h	55℃-24h	55℃-48h	55℃-72h
抗体複合体５	0.68	0.98	1.24	1.71	4.10	6.38	8.22
抗体複合体６	1.60	3.98	5.89	11.23	39.80	50.45	64.94
抗体複合体７	3.63	16.11	22.80	34.80	90.25	92.87	93.58
抗体複合体８	1.79	17.45	26.65	47.67	85.07	87.20	91.83
抗体複合体２	2.67	27.02	37.65	57.00	84.22	92.18	93.44
トラスツズマブ	0.23	0.24	0.22	0.21	1.95	5.88	11.48

【図２５】

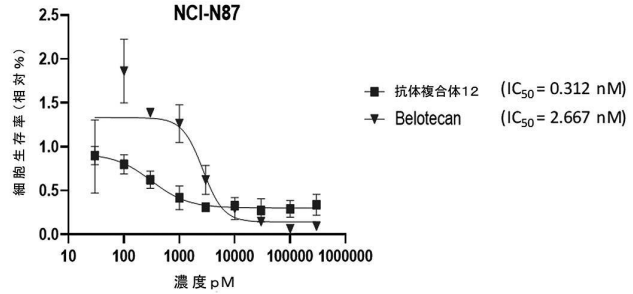


複合体番号	NCI-N87 (HER2+++)
	IC_{50} (nM)
抗体複合体２	0.117
抗体複合体４	0.113
抗体複合体５	0.187
抗体複合体６	0.049
Trastuzumabモノクローナル抗体	＞ 500
IgG-deruxtecan	＞ 500

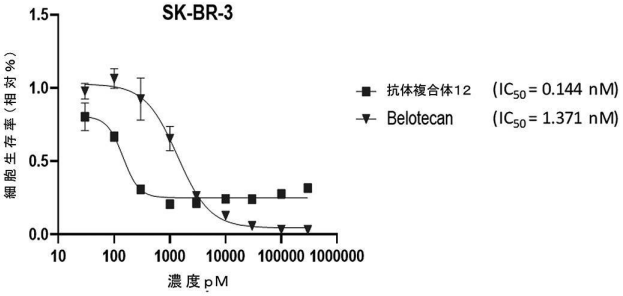
【図２６】



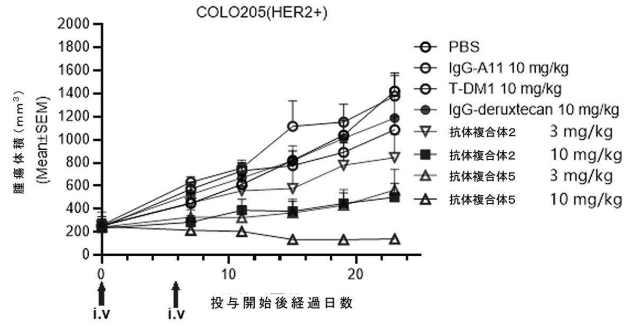
【図２７】



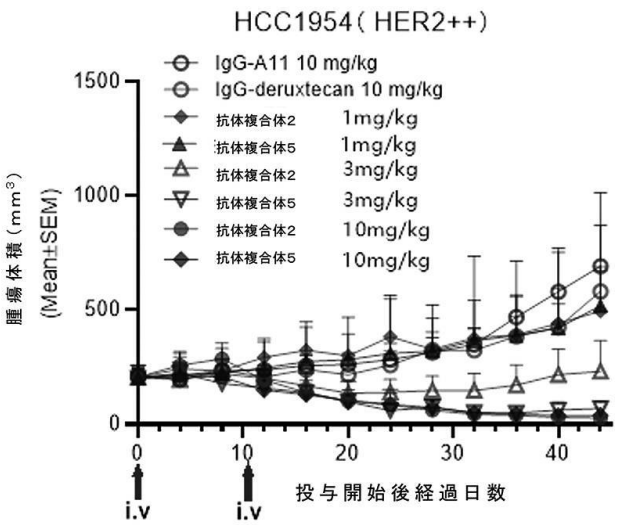
【図２８】



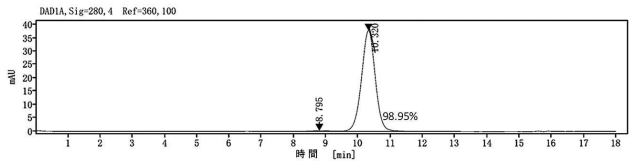
【図２９】



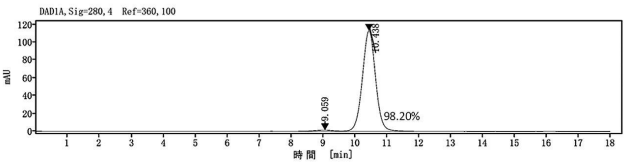
【図３０】



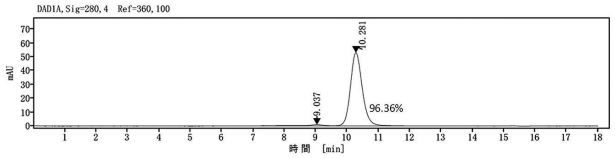
【図３１】



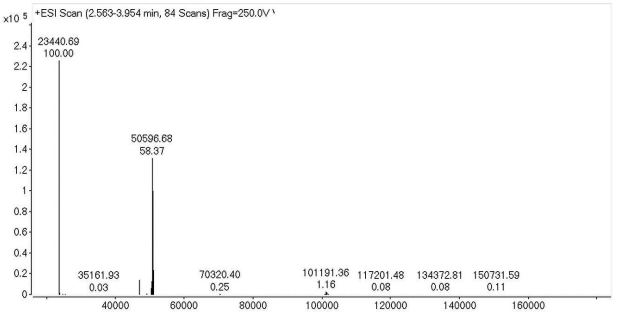
【図３２】



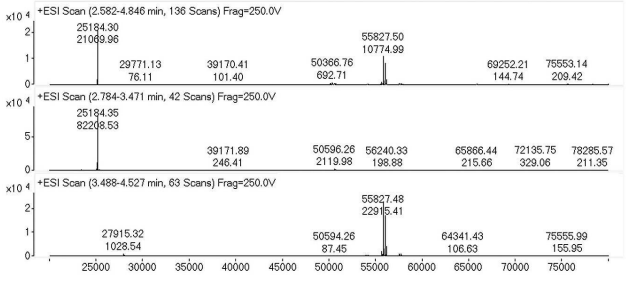
【図３３】



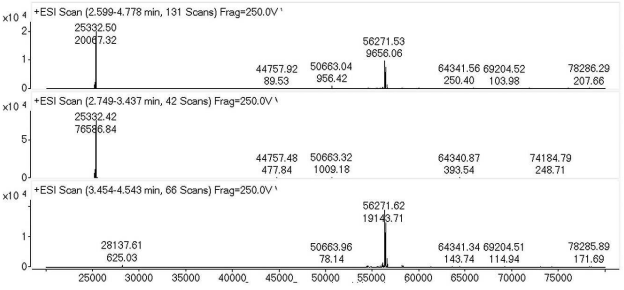
【図３４】



【図３５】



【図３６】



【配列表】

2024522388000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/089725

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 47/68(2017.01)i; A61K 47/54(2017.01)i; C07K 5/062(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; C07K; A61P

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)

CNTXT; CNABS; DWPI; SIPOABS; STNext caplus/reg; CNKI: 上海汇连生物; 张惠; 抗体偶联药物; 聚肌氨酸; 结构检索, structure search; ADC; antibody drug conjugate; Polysarcosine; Her2

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020236841 A2 (NOVARTIS AG) 26 November 2020 (2020-11-26) claims 1-5 and 10-22; description, page 205, table 4A, page 9, paragraph 3, page 150, last paragraph, and page 225;	1-43
Y	WO 2020236841 A2 (NOVARTIS AG) 26 November 2020 (2020-11-26) claims 1-5 and 10-22; description, page 205, table 4A, page 9, paragraph 3, page 150, last paragraph, and page 225;	1-43
Y	WARREN, V. et al. "Monodisperse polysarcosine-based highly-loaded antibody-drug conjugates;" *Chemical Science;*, Vol. 10, No. 14, 06 March 2019 (2019-03-06), abstract, figure 1, and page 4050, left-hand column, paragraph 4; pages 4048-4053	1-43
Y	CONILH, L.e et al. "Exatecan Antibody Drug Conjugates Based on a Hydrophilic Polysarcosine Drug-Linker Platform;" *Pharmaceuticals;*, Vol. 14, No. 3, 09 March 2021 (2021-03-09), abstract, and figure 1; pages 1-17	1-43
X	WO 2020233174 A1 (MABPLEX INTERNATIONAL LTD.) 26 November 2020 (2020-11-26) claims 1-9	1-8, 12, 20-43

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 June 2022	**28 June 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/089725

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 108066772 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 25 May 2018 (2018-05-25) entire document	1-43
A	CN 111542344 A (MABLINK BIOSCIENCE) 14 August 2020 (2020-08-14) entire document	1-43
A	CN 105102455 A (DONG-A ST CO., LTD. et al.) 25 November 2015 (2015-11-25) entire document	1-43

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/089725

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed:
      ☑ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
      ☐ on paper or in the form of an image file.
   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/089725

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2020236841 A2	26 November 2020	IL 287596 D0	01 December 2021
		KR 20220010527 A	25 January 2022
		AU 2020279731 A1	06 January 2022
		CA 3140063 A1	26 November 2020
		CN 113853219 A	28 December 2021
		EP 3972650 A2	30 March 2022
WO 2020233174 A1	26 November 2020	US 2021085799 A1	25 March 2021
		AU 2020204250 A1	10 December 2020
		RU 2745738 C1	31 March 2021
		JP 2022512519 A	07 February 2022
		EP 3760233 A1	06 January 2021
		KR 20200135284 A	02 December 2020
CN 108066772 A	25 May 2018	WO 2018086239 A1	17 May 2018
CN 111542344 A	14 August 2020	EP 3700577 A1	02 September 2020
		US 2020345863 A1	05 November 2020
		JP 2021500412 A	07 January 2021
		WO 2019081455 A1	02 May 2019
CN 105102455 A	25 November 2015	SG 11201504887 T A	30 July 2015
		ES 2714951 T3	30 May 2019
		US 2021113710 A1	22 April 2021
		SG 10201705150 R A	28 July 2017
		US 2018264131 A1	20 September 2018
		ZA 201504941 B	29 November 2017
		MY 169117 A	18 February 2019
		US 2014193437 A1	10 July 2014
		KR 20210132742 A	04 November 2021
		CN 108546283 A	18 September 2018
		PH 12015501422 B1	21 September 2015
		RU 2015129800 A	30 January 2017
		CA 2896690 A1	26 June 2014
		AR 094280 A1	22 July 2015
		TW 201427694 A	16 July 2014
		US 2015352222 A1	10 December 2015
		BR 112015014712 A2	11 July 2017
		JP 2016508136 A	17 March 2016
		MX 2015007918 A	21 June 2016
		HK 1216640 A1	25 November 2016
		KR 20150119848 A	26 October 2015
		AU 2013364065 A1	23 July 2015
		US 2016015830 A1	21 January 2016
		RU 2019105549 A	28 March 2019
		IL 239506 D0	31 August 2015
		DK 2935259 T3	18 March 2019
		NZ 630601 A	26 May 2017
		PT 2935259 T	04 April 2019
		WO 2014100762 A1	26 June 2014
		EP 2935259 A1	28 October 2015
		CL 2015001735 A1	19 August 2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/089725

A. 主题的分类

A61K 47/68(2017.01)i; A61K 47/54(2017.01)i; C07K 5/062(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K; C07K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNTXT;CNABS;DWPI; SIPOABS; STNext caplus/reg;CNKI:上海汇连生物；张惠；抗体偶联药物；聚肌氨酸；结构检索；ADC; antibody drug conjugate; Polysarcosine; Her2

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2020236841 A2 (NOVARTIS AG) 2020年11月26日 (2020-11-26) 权利要求1-5，10-22；说明书第205页表4A，第9页第3段，第150页最后1段，第225页；	1-43
Y	WO 2020236841 A2 (NOVARTIS AG) 2020年11月26日 (2020-11-26) 权利要求1-5，10-22；说明书第205页表4A，第9页第3段，第150页最后1段，第225页；	1-43
Y	WARREN, Viricel等. "Monodisperse polysarcosine-based highly-loaded antibody-drug conjugates; " Chemical Science; , 第10卷，第14期，2019年3月6日 (2019-03-06), 摘要，图1，第4050页左栏第4段；第4048-4053页	1-43
Y	CONILH, Louise等. "Exatecan Antibody Drug Conjugates Based on a Hydrophilic Polysarcosine Drug-Linker Platform; " Pharmaceuticals; , 第14卷，第3期，2021年3月9日 (2021-03-09), 摘要，图1；第1-17页	1-43
X	WO 2020233174 A1 (烟台迈百瑞国际生物医药有限公司) 2020年11月26日 (2020-11-26) 权利要求1-9	1-8, 12, 20-43

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2022年6月15日	2022年6月28日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 吴铁生 电话号码 （86）10-53961870

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/089725

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 108066772 A (中国科学院上海药物研究所) 2018年5月25日 (2018 - 05 - 25) 全文	1-43
A	CN 111542344 A (马布林克生物科学公司) 2020年8月14日 (2020 - 08 - 14) 全文	1-43
A	CN 105102455 A (荷商台医有限合伙公司等) 2015年11月25日 (2015 - 11 - 25) 全文	1-43

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/089725

第I栏 核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列表进行的:

a. ☑ 作为国际申请的一部分提交的:
   ☑ 附件C/ST.25文本文件形式
   ☐ 纸件或图形文件形式
b. ☐ 根据细则13之三.1(a)仅为国际检索目的以附件C/ST.25文本文件形式与国际申请同时提交的:
c. ☐ 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:
   ☐ 附件C/ST.25文本文件形式(细则13之三.1(a))
   ☐ 纸件或图形文件形式(细则13之三.1(b)和行政规程第713段)

2. ☐ 另外,在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下,提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围(如适用)的所需声明。

3. 补充意见:

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/089725

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
WO	2020236841	A2	2020年11月26日	IL	287596	D0	2021年12月1日
				KR	20220010527	A	2022年1月25日
				AU	2020279731	A1	2022年1月6日
				CA	3140063	A1	2020年11月26日
				CN	113853219	A	2021年12月28日
				EP	3972650	A2	2022年3月30日
WO	2020233174	A1	2020年11月26日	US	2021085799	A1	2021年3月25日
				AU	2020204250	A1	2020年12月10日
				RU	2745738	C1	2021年3月31日
				JP	2022512519	A	2022年2月7日
				EP	3760233	A1	2021年1月6日
				KR	20200135284	A	2020年12月2日
CN	108066772	A	2018年5月25日	WO	2018086239	A1	2018年5月17日
CN	111542344	A	2020年8月14日	EP	3700577	A1	2020年9月2日
				US	2020345863	A1	2020年11月5日
				JP	2021500412	A	2021年1月7日
				WO	2019081455	A1	2019年5月2日
CN	105102455	A	2015年11月25日	SG	11201504887T	A	2015年7月30日
				ES	2714951	T3	2019年5月30日
				US	2021113710	A1	2021年4月22日
				SG	10201705150R	A	2017年7月28日
				US	2018264131	A1	2018年9月20日
				ZA	201504941	B	2017年11月29日
				MY	169117	A	2019年2月18日
				US	2014193437	A1	2014年7月10日
				KR	20210132742	A	2021年11月4日
				CN	108546283	A	2018年9月18日
				PH	12015501422	B1	2015年9月21日
				RU	2015129800	A	2017年1月30日
				CA	2896690	A1	2014年6月26日
				AR	094280	A1	2015年7月22日
				TW	201427694	A	2014年7月16日
				US	2015352222	A1	2015年12月10日
				BR	112015014712	A2	2017年7月11日
				JP	2016508136	A	2016年3月17日
				MX	2015007918	A	2016年6月21日
				HK	1216640	A1	2016年11月25日
				KR	20150119848	A	2015年10月26日
				AU	2013364065	A1	2015年7月23日
				US	2016015830	A1	2016年1月21日
				RU	2019105549	A	2019年3月28日
				IL	239506	D0	2015年8月31日
				DK	2935259	T3	2019年3月18日
				NZ	630601	A	2017年5月26日
				PT	2935259	T	2019年4月4日
				WO	2014100762	A1	2014年6月26日
				EP	2935259	A1	2015年10月28日
				CL	2015001735	A1	2016年8月19日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　47/68　(2017.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ　47/65　(2017.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｃ	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｌ	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/68		
Ａ６１Ｋ　38/12　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/65		
Ｃ０７Ｈ　15/252 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｋ　31/704 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｋ　31/136 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	38/12		
		Ｃ０７Ｈ	15/252		
		Ａ６１Ｋ	31/704		
		Ａ６１Ｋ	31/136		

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,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,ZW

(72)発明者　メン、シュン
中華人民共和国 ２０１４９９ シャンハイ、フェンシアン ディストリクト、フェンプー インダストリアル ゾーン、フェンプー アベニュー ナンバー １１１、６／エフ、ルーム ６０１１

Ｆターム（参考）
4C050 AA01 AA02 AA07 AA08 BB04 BB07 CC07 DD02 DD07 EE02 FF01 FF02 GG02 GG03 HH01
4C057 BB02 BB05 CC04 DD01 JJ50
4C076 AA94 AA95 CC27 CC41 CC42 EE41 EE59 FF31 FF34
4C084 AA02 BA24 BA32 BA44 NA13 NA14 NA15 ZB26 ZB27
4C085 AA13 AA14 AA21 AA26 EE01
4C086 AA01 AA02 CB22 EA10 MA01 MA04 NA13 NA14 NA15 ZB26 ZB27
4C206 AA01 FA31 KA05 MA01 MA04 NA13 NA14 NA15 ZB26 ZB27
4H045 AA10 AA30 BA09 CA40 DA76 EA20 EA50 FA74