(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年8月20日(20.08.2020)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2020/166592 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 39/395 (2006.01)	*A61P 43/00* (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)	*C07K 5/027* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)	*C07K 5/065* (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)	*C07K 16/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	*C07K 16/28* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)	*A61K 47/68* (2017.01)
A61P 37/02 (2006.01)	*A61K 38/21* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2020/005291

(22) 国際出願日： 2020年2月12日(12.02.2020)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2019-023961 2019年2月13日(13.02.2019) JP

(71) 出願人: 大日本住友製薬株式会社 **(SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.)** [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町２丁目６番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 坂 仁志 **(BAN Hitoshi)**; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 諏訪 篤志 **(SUWA Atsushi)**; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外 **(HASEGAWA Yoshiki et al.)**; 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目１番１号丸の内 ＭＹ ＰＬＡＺＡ（明治安田生命ビル） ９階 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, 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, 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.

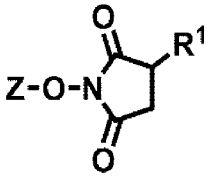
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,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

添付公開書類：
— 国際調査報告（条約第21条(3)）

WO 2020/166592 A1

(54) **Title:** HEMIASTERLIN DERIVATIVE AND ANTIBODY-DRUG CONJUGATE THEREOF

(54) 発明の名称： ヘミアスタリン誘導体とその抗体薬物複合体



(1)

(57) **Abstract:** A compound or represented by formula (1) or a salt thereof (in the formula, R^1 represents a hydrogen atom or a sulfonyl group, and Z represents a group represented by formula (Z-1), etc.).

(57) 要約：式（１）：［式中、 R^1は、水素原子又はスルホニル基を表し、 Ｚは、式（Ｚ－１）等で表される基を表す］で表される、化合物又はその塩。

明　細　書

発明の名称 ： ヘミアスタリン誘導体とその抗体薬物複合体

技術分野

[0001] 本発明は、ヘミアスタリン誘導体とその抗体薬物複合体に関する。

背景技術

[0002] ヘミアスタリンは、海綿から単離される、トリペプチド構造を有する天然化合物であり、細胞中での微小管脱重合及び有糸分裂停止に関与している（非特許文献１）。

[0003] これまでに、いくつかのグループが、ヘミアスタリン誘導体の構造修飾を行い、がん等の疾患の治療のために、強力な細胞毒性及び抗有糸分裂作用を示すヘミアスタリン誘導体を見いだしてきた（特許文献１～５、非特許文献２～５）。しかし、これらのヘミアスタリン誘導体は、標的指向性がないため全身に送達され、正常細胞に対しても細胞毒性を示し、副作用を示すことが報告されている（非特許文献６）。

[0004] 抗体薬物複合体は、抗体と薬物を直接的に、又は適切なリンカーを介して、結合させた複合体である。そして、抗体薬物複合体は、標的細胞に発現している抗原に結合する抗体を介して薬物を標的細胞へ送達することにより、薬物の全身曝露を抑え、標的細胞への薬効を高める特徴を持つ。

[0005] また、これまでに、いくつかのグループが、マレイミド基を有するヘミアスタリン誘導体と抗体等のシステイン残基とでチオスクシンイミドを形成した複合体を報告している（特許文献４、６～８）。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第２００４／０２６２９３号

特許文献2：国際公開第９６／３３２１１号

特許文献3：米国特許第７５７９３２３号

特許文献4：国際公開第２０１４／１４４８７１号

特許文献5：国際公開第２００３／０８２２６８号

特許文献6：国際公開第２０１５／０９５９５２号

特許文献7：国際公開第２０１５／０９５９５３号

特許文献8：国際公開第２０１４／０５７４３６号

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Ｔａｌｐｉｒ，Ｒ．　ｅｔ　ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．，１９９４，３５，４４５３－４４５６．

非特許文献2：Ｚａｓｋ，Ａ．　ｅｔ．　ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，２００４，１４，４３５３－４３５８．

非特許文献3：Ｚａｓｋ，Ａ．　ｅｔ．　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００４，４７，４７７４－４７８６．

非特許文献4：Ｙａｍａｓｈｉｔａ，Ａ．　ｅｔ．　ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，２００４，１４，５３１７－５３２２．

非特許文献5：Ｎｉｅｍａｎ，　Ｊ．　Ａ．　ｅｔ．　ａｌ．，Ｊ，Ｎａｔ．Ｐｒｏｄ．，２００３，６６，１８３－１９９．

非特許文献6：Ｒｏｃｈａ－Ｌｉｍａ，Ｃ．Ｍ．　ｅｔ．　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，２０１２，１１８，４２６２－４２７０．

非特許文献7：Ｄｏｒｏｎｉｎａ，Ｓ．Ｏ．　ｅｔ．　ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｃｈｅｍ．，２００６，１７，１１４－１２４．

非特許文献8：Ｅｒｉｃｋｓｏｎ，Ｈ．Ｋ．　ｅｔ．　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，２００６，６６，４４２６－４４３３．

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の課題は、標的細胞に対して特異的に細胞傷害を与える一方で、正常細胞への細胞毒性は抑えらえたヘミアスタリン誘導体の抗体薬物複合体を提供することにある。

課題を解決するための手段

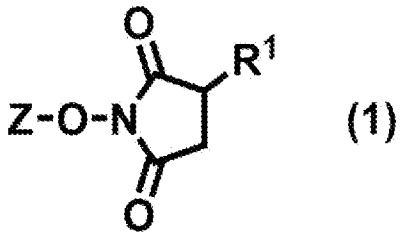
[0009] 本発明者らは、鋭意研究を行った結果、ヘミアスタリン誘導体と抗体とで形成した式（２）で表される抗体薬物複合体が、強い抗腫瘍活性を有し、かつ、正常細胞への細胞毒性が弱いこと、及び式（１）で表されるヘミアスタリン誘導体が式（２）で表される抗体薬物複合体の合成中間体として有用であることを見出し、本発明を完成させた。

[0010] すなわち、本発明は、以下の通りである。

［項１］

式（１）：

[化1]



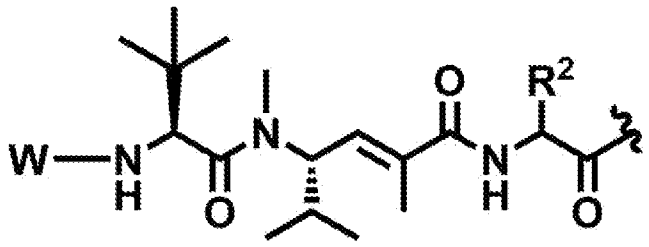
(1)

［式中、

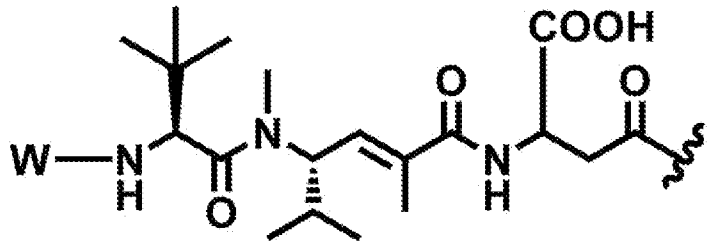
R^1は、水素原子又はスルホニル基を表し、

Ｚは、式（Ｚ－１）、式（Ｚ－２）又は式（Ｚ－３）：

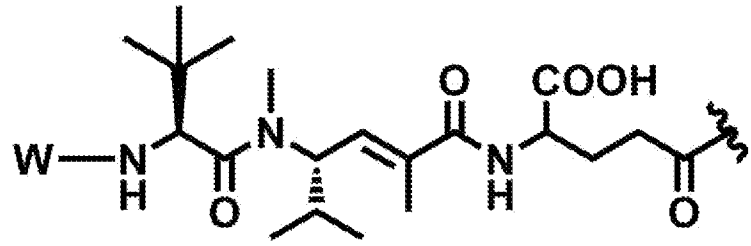
[化2]



(Z-1)



(Z-2)

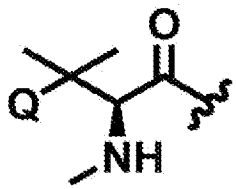


(Z-3)

（式中、

Wは、式（Ｗ－１）：

[化3]

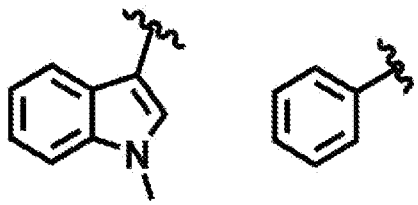


(W-1)

（式中、

Ｑは、式（Ｑ－１）又は式（Ｑ－２）：

[化4]



(Q-1) (Q-2)

で表される基を表す）

で表される基を表し、

R^2は、－（CH_2）$_u$－ＣＯＯＨを表し、

ｕは１又は２を表す）

で表される基を表す］

で表される、化合物又はその塩。

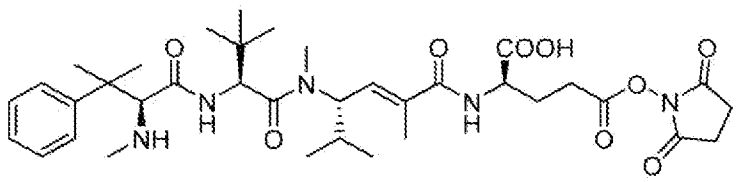
[0011] ［項２］

R^1が、水素原子である、項１に記載の化合物又はその塩。

[0012] ［項３］

以下の化合物から選択される、項１に記載の化合物又はその塩。

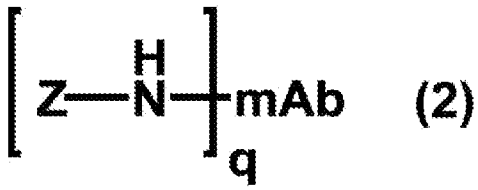
[化5]



[0013] ［項４］

式（２）：

[化6]



(2)

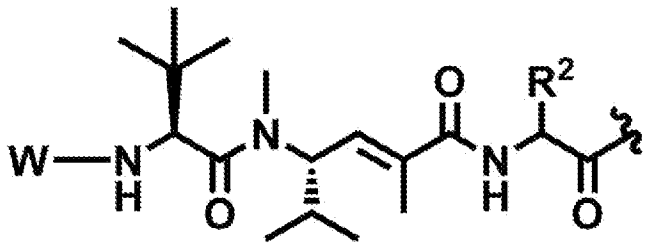
［式中、

ｍＡｂは、抗体を表し、

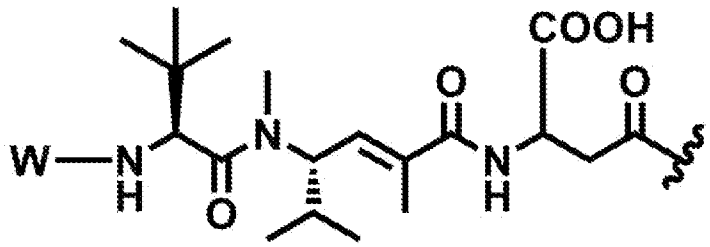
ｑは、１～３０の整数を表し、

Ｚは、式（Ｚ－１）、式（Ｚ－２）又は式（Ｚ－３）：

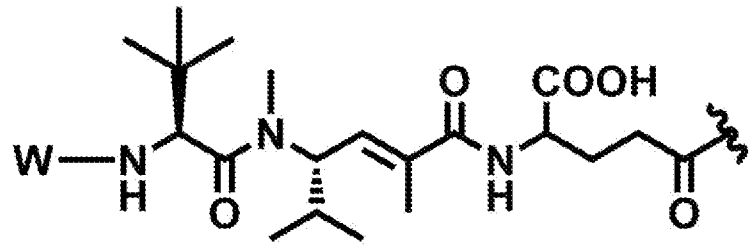
[化7]



(Z-1)



(Z-2)

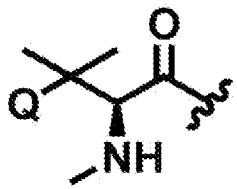


(Z-3)

（式中、

Ｗは、式（Ｗ－１）：

[化8]

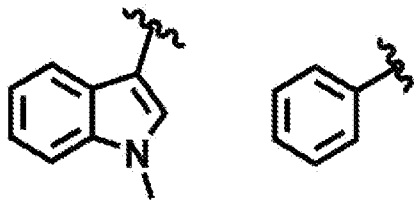


(W-1)

（式中、

Ｑは、式（Ｑ－１）又は式（Ｑ－２）：

[化9]



(Q-1) (Q-2)

で表される基を表す）

で表される基を表し、

R^2は、－（CH_2）$_u$－ＣＯＯＨを表し、

ｕは１又は２を表す）

で表される基を表す］

で表される、抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩。

[0014] ［項５］

ｍＡｂが、ブレンツキシマブ、トラスツズマブ、イノツズマブ、ゲムツズマブ、グレムバツムマブ、ラベツズマブ、サシツズマブ、リファスツズマブ、インデュサツマブ、ポラツズマブ、ピナツズマブ、コルツキシマブ、インダツキシマブ、ミラツズマブ、ロバルピツズマブ、アネツマブ、チソツマブ、ロルボツズマブ（ｌｏｒｖｏｔｕｚｕｍａｂ）、リツキシマブ、デパツキシズマブ、デニンツズマブ、エンホルツマブ、テルソツズマブ、バンドルツズマブ、ソフィツズマブ、ボルセツズマブ、ミルベツキシマブ（ｍｉｒｖｅｔｕｘｉｍａｂ）、ナラツキシマブ、カンツズマブ、ラプリツキシマブ、ビバツズマブ、バダスツキシマブ、ルパルツマブ、アプルツマブ、アバゴボマブ、アブシキシマブ、アビツズマブ、アブリルマブ、アクトクスマブ、アダリブマブ、アデカツムマブ、アデュカヌマブ、アファセビクマブ、アフェリモマブ、アラシズマブ、アレムツズマブ、アリロクマブ、アルツモマブ、アマツキシマブ、アナツモマブ、アニフロルマブ、アンルキンズマブ、アポリズマブ、アルシツモマブ、アスクリンバクマブ、アセリズマブ、アテゾリズマブ、アチヌマブ、アトロリムマブ、アベルマブ、アジンツキシズマブ、バ

ピネズマブ、バシリキシマブ、バビツキシマブ、ベクツモマブ、ベゲロマブ、ベリムマブ、ベンラリズマブ、ベルチリムマブ、ベシレソマブ、ベバシズマブ、ベズロトクスマブ、ビシロマブ、ビマグルマブ、ビメキズマブ、ブレセルマブ、ブリナツモマブ、ブロンツベトマブ、ブロソズマブ、ボコシズマブ、ブラジクマブ、ブリアキヌマブ、ブロダルマブ、ブロルシズマブ、ブロンチクツズマブ、ブロスマブ、カビラリズマブ、カムレリズマブ、カプラシズマブ、カプロマブ、カルルマブ、カロツキシマブ、カツマクソマブ、セデリズマブ、セルトリズマブ、セツキシマブ、シタツズマブ、シキスツムマブ、クレノリキシマブ、クリバツズマブ、コドリツズマブ、コナツムマブ、コンシズマブ、コスフロビキシマブ、クレネズマブ、クリザンリズマブ、クロテデュマブ、ダセツズマブ、ダクリズマブ、ダロツズマブ、ダピロリズマブ、ダラツムマブ、デクトレクマブ、デムシズマブ、デノスマブ、デツモマブ、デザミズマブ、ジヌツキシマブ、ジリダブマブ、ドマグロズマブ、ドルリモマブ、ドロジツマブ、デュリゴツズマブ、デュピルマブ、デュルバルマブ、デュシギツマブ、デュボルツキシズマブ、エクロメキシマブ、エクリズマブ、エドバコマブ、エドレコロマブ、エファリズマブ、エフングマブ、エルデルマブ、エレザヌマブ、エロツズマブ、エルシリモマブ、エマクツズマブ、エマパルマブ、エミベツズマブ、エミシズマブ、エナバツズマブ、エンリモマブ、エノブリツズマブ、エノキズマブ、エノチクマブ、エンシツキシマブ、エピツモマブ、エプラツズマブ、エプチネズマブ、エレヌマブ、エルリズマブ、エルツマキソマブ、エタラシズマブ、エトロリズマブ、エビナクマブ、エボロクマブ、エクスビビルマブ、ファラリモマブ、ファルレツズマブ、ファシヌマブ、フェルビズマブ、フェザキヌマブ、フィクラツズマブ、フィギツムマブ、フィリブマブ、フランボツマブ、フレチクマブ、フォントリズマブ、フォラルマブ、フォラビルマブ、フレマネズマブ、フレソリムマブ、フルネベトマブ、フルラヌマブ、フツキシマブ、ガルカネズマブ、ガリキシマブ、ガニツマブ、ガンテネルマブ、ガチポツズマブ、ガビリモマブ、ゲディブマブ、ゲボキズマブ、ギルベトマブ、ギレンツキシマブ、ゴリムマブ

、グセルクマブ、イバリズマブ、イブリツモマブ、イクルクマブ、イダルシズマブ、イファボツズマブ、イゴボマブ、イマルマブ、イムシロマブ、イムガツズマブ、インクラクマブ、イネビリズマブ、インフリキシマブ、イノリモマブ、インテツムマブ、イピリムマブ、イラツムマブ、イサツキシマブ、イトリズマブ、イキセキズマブ、ケリキシマブ、ラクノツズマブ、ランパリズマブ、ラナデルマブ、ランドグロズマブ、ラルカビキシマブ、レブリキズマブ、レマレソマブ、レンジルマブ、レルデリムマブ、レソファブマブ、レトリズマブ、レキサツムマブ、リビビルマブ、リファツズマブ、リゲリズマブ、リロトマブ、リンツズマブ、リリルマブ、ロデルシズマブ、ロキベトマブ、、、ルカツムマブ、ルリズマブ、ルムレツズマブ、ルチキズマブ、マパツムマブ、マルゲツキシマブ、マサリモマブ、マツズマブ、マブリリムマブ、メポリズマブ、メテリムマブ、ミンレツモマブ、ミツモマブ、モドツキシマブ、モガムリズマブ、モナリズマブ、モロリムマブ、モタビズマブ、モキセツモマブ、ムロモナブ、ナコロマブ、ナミルマブ、ナプツモマブ、ナルナツマブ、ナタリズマブ、ナビシキシズマブ、ナビブマブ、ネバクマブ、ネシツムマブ、ネモリズマブ、ネレリモマブ、ネスバクマブ、ニモツズマブ、ニボルマブ、オビルトキサキシマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オクレリズマブ、オデュリモマブ、オファツムマブ、オララツマブ、オレクルマブ、オレンダリズマブ、オロキズマブ、オマリズマブ、オナルツズマブ、オンツキシズマブ、オピシヌマブ、オポルツズマブ、オレゴボマブ、オルチクマブ（ｏｒｔｉｃｕｍａｂ）、オテリキシズマブ、オトレルツズマブ、オキセルマブ、オザネズマブ、オゾラリズマブ、パギバキシマブ、パリビズマブ、パムレブルマブ、パニツムマブ、パノバクマブ、パルサツズマブ、パスコリズマブ、パソツキシズマブ、パテクリズマブ、パトリツマブ、ペンブロリズマブ、ペラキズマブ、ペルツズマブ、ペキセリズマブ、ピディリズマブ、プラクルマブ、プロザリズマブ、ポネズマブ、ポルガビキシマブ、プレザルマブ、プリリキシマブ、プリトキサキシマブ、プリツムマブ、クイリズマブ、ラコツモマブ、ラドレツマブ、ラフィビルマブ、ラルパンシズマブ、ラム

シルマブ、ラネベトマブ、ラニビズマブ、ラキシバクマブ、レファネズマブ、レガビルマブ、レムトルマブ、レスリズマブ、リロツムマブ、リヌクマブ、リサンキズマブ、リババズマブ、ロバツムマブ、ロレデュマブ、ロモソズマブ、ロンタリズマブ、ロスマンツズマブ、ロベリズマブ、ロザノリキシズマブ、ルプリズマブ、サマリズマブ、サリルマブ、サトラリズマブ、サツモマブ、セクキヌマブ、セリクレルマブ、セリバンツマブ、セトキサキシマブ、セビルマブ、シブロツズマブ、シファリムマブ、シルツキシマブ、シムツズマブ、シプリズマブ、シルクマブ、ソラネズマブ、ソリトマブ、ソンツズマブ、スタムルマブ、スレソマブ、スプタブマブ、スビズマブ、スブラトクスマブ、タバルマブ、タドシズマブ、タリズマブ、タムツベトマブ、タネズマブ、タプリツモマブ、タレクスツマブ、タボリキシズマブ、ファノレソマブ、ノフェツモマブ、ピンツモマブ、テフィバズマブ、テリモマブ、テリソツズマブ、テナツモマブ、テネリキシマブ、テプリズマブ、テプロツムマブ、テシドルマブ、テゼペルマブ、ティガツズマブ、ティルドラキズマブ、チミグツズマブ、チモルマブ、トシリズマブ、トムゾツキシマブ、トラリズマブ、トサトクスマブ、トシツモマブ、トベツマブ、トラロキヌマブ、トレガリズマブ、トレメリムマブ、トレボグルマブ、ツコツズマブ、ツビルマブ、ウブリツキシマブ、ウロクプルマブ、ウレルマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ウトミルマブ、バンチクツマブ、バヌシズマブ、バパリキシマブ、バリサクマブ、バルリルマブ、バテリズマブ、ベドリズマブ、ベルツズマブ、ベパリモマブ、ベセンクマブ、ビシリズマブ、ボバリリズマブ、ボロシキシマブ、ボンレロリズマブ、ボツムマブ、ブナキズマブ、タカツズマブ、ザルツムマブ、ザノリムマブ、ジラリムマブ、ゾリモマブ、カミダンルマブ、コフェツズマブ、ラジラツズマブ、ロンカスツキシマブ、テリソツズマブ、エナポタマブ、ＡＭＧ５９５の抗体又は抗エンビジン抗体である、項４に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩。

[0015] ［項６］

ｍＡｂが、ブレンツキシマブである、項４に記載の抗体薬物複合体又はそ

の製薬学的に許容される塩。

[0016] ［項７］

ｑが１～２０の整数である、項４～６のいずれか一項に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩。

[0017] ［項８］

ｑが１～１０の整数である、項４～６のいずれか一項に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩。

[0018] ［項９］

項４～８のいずれか一項に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩を含有する、医薬組成物。

[0019] ［項１０］

項４～８のいずれか一項に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩と、

抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、抗がん性セリンスレオニンキナーゼ阻害剤、抗がん性リン脂質キナーゼ阻害剤、抗がん性モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、及びタンパク質翻訳後修飾阻害剤からなる群より選択される１種以上の抗がん性化合物又はその製薬学的に許容される塩と、を含む医薬組成物。

[0020] ［項１１］

項４～８のいずれか一項に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩を含有する、抗がん剤。

[0021] ［項１２］

がんが、乳がん、胃がん、肺がん、肝臓がん、子宮頸がん、大腸がん、直腸がん、結腸がん、神経膠腫、リンパ腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎がん、尿路上皮がん、皮膚がん、甲状腺がん、膀胱がん、頭頸部がん、子

宮体がん、中皮腫、黒色腫、多発性骨髄腫又は白血病である、項１１に記載の抗がん剤。

[0022] ［項１３］

治療が必要な患者に、項４～８のいずれか一項に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩を投与することを含む、がんの治療方法。

[0023] ［項１４］

抗がん剤を製造するための、項１～３のいずれか一項に記載の化合物又はその塩の使用。

[0024] ［項１５］

抗がん剤を製造するための、項４～８のいずれか一項に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩の使用。

[0025] ［項１６］

がんの治療に使用するための、項４～８のいずれか一項に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩。

[0026] ［項１７］

抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、抗がん性セリンスレオニンキナーゼ阻害剤、抗がん性リン脂質キナーゼ阻害剤、抗がん性モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、及びタンパク質翻訳後修飾阻害剤からなる群より選択される１種以上の抗がん性化合物又はその製薬学的に許容される塩と併用してがんを治療するための、項４～８のいずれか一項に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩。

発明の効果

[0027] 本発明のヘミアスタリン誘導体と抗体とで形成した抗体薬物複合体は、抗原発現細胞に対して特異的に細胞傷害活性を示し、抗原発現細胞以外の正常細胞での細胞毒性が低いため、安全性に優れた抗がん剤と成り得る。

発明を実施するための形態

[0028] 本明細書において、「アルキル基」とは、直鎖状、分枝鎖状又は環状の飽和炭化水素基を意味する。「アルキル基」として、好ましくは炭素原子数が１～６の飽和炭化水素基が挙げられる。「アルキル基」の具体例としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、１、１－ジメチルエチル基、１－メチルプロピル基、２－メチルプロピル基、ペンチル基、３－メチルブチル基、２－メチルブチル基、２，２－ジメチルプロピル基、１－エチルプロピル基、１，１－ジメチルプロピル基、ヘキシル基、４－メチルペンチル基、３－メチルペンチル基、２－メチルペンチル基、１－メチルペンチル基、３，３－ジメチルブチル基、２，２－ジメチルブチル基、１，１－ジメチルブチル基、１，２－ジメチルブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0029] 本明細書において、「アルコキシ基」とは、「アルキル基」によって置換されたオキシ基を意味する。「アルコキシ基」として、好ましくは炭素原子数が１～６の飽和炭化水素によって置換されたオキシ基が挙げられる。「アルコキシ基」の具体例としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、１－メチルエトキシ基、ブトキシ基、１，１－ジメチルエトキシ基、１－メチルプロポキシ基、２－メチルプロポキシ基、ペンチロキシ基、３－メチルブトキシ基、２－メチルブトキシ基、２，２－ジメチルプロポキシ基、１－エチルプロポキシ基、１，１－ジメチルプロポキシ基、ヘキシロキシ基、４－メチルペンチロキシ基、３－メチルペンチロキシ基、２－メチルペンチロキシ基、１－メチルペンチロキシ基、３，３－ジメチルブトキシ基、２，２－ジメチルブトキシ基、１，１－ジメチルブトキシ基、１，２－ジメチルブトキシ基、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチロキシ基、シクロヘキシロキシ基等が挙げられるが、これらに限定されない。

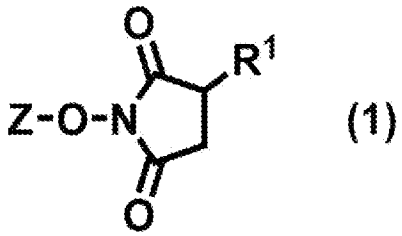
[0030] 本明細書において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素

原子又はヨウ素原子が挙げられる。好ましくはフッ素原子又は塩素原子が挙げられ、より好ましくはフッ素原子が挙げられる。

[0031] 本明細書において、水素原子は１Ｈであっても、２Ｈ（Ｄ）であってもよい。すなわち、例えば、式（１）で表される化合物の１つ又は２つ以上の１Ｈを２Ｈ（Ｄ）に変換した重水素変換体も、式（１）で表される化合物に包含される。

[0032] 式（１）で表される化合物及びその塩（以下、「本発明のヘミアスタリン誘導体」と称することもある。）は、以下のとおりである。

[化10]

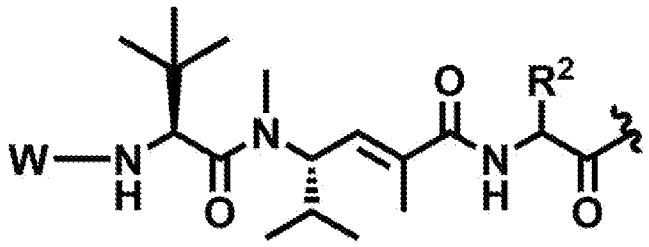


(1)

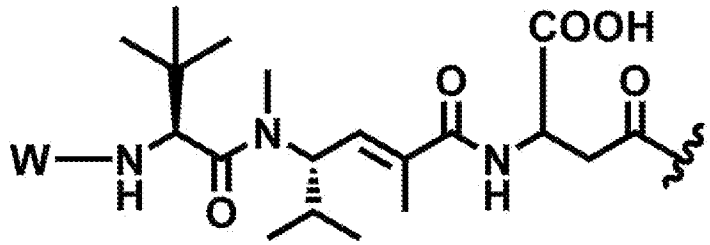
[0033] 式中、Ｒ[1]は、水素原子又はスルホニル基を表し、好ましくは水素原子である。

[0034] 式中、Ｚは、式（Ｚ－１）、式（Ｚ－２）又は式（Ｚ－３）：

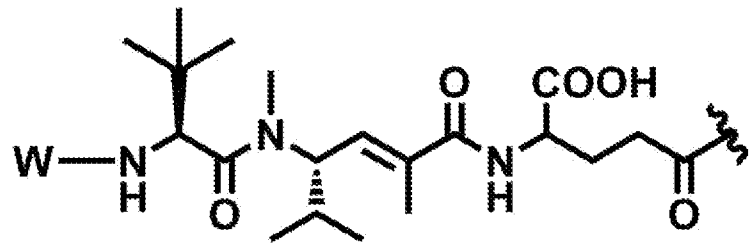
[化11]



(Z-1)



(Z-2)



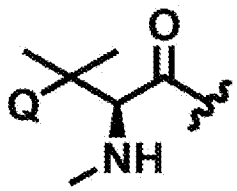
(Z-3)

で表される基を表す。式（Ｚ－１）において置換基Ｒ^{2}が結合する炭素原子並びに式（Ｚ－２）及び式（Ｚ－３）においてカルボキシル基（－ＣＯＯＨ）が結合する炭素原子の立体配置はＳ体であってもＲ体であってもよい。

[0035] 式（Ｚ－１）において、Ｒ^{2}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$－ＣＯＯＨを表す。ここで、ｕは、１又は２の整数である。ｕの１態様としては１が挙げられ、別の１態様としては２が挙げられる。

[0036] 式（Ｚ－１）、式（Ｚ－２）又は式（Ｚ－３）において、Ｗは、式（Ｗ－１）：

[化12]

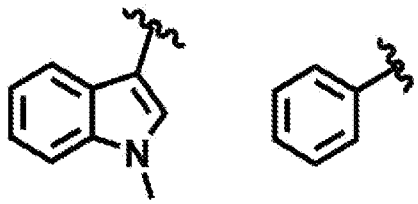


(W-1)

で表される基を表す。

[0037] 式（Ｗ－１）において、Ｑは、式（Ｑ－１）又は式（Ｑ－２）：

[化13]



(Q-1) (Q-2)

で表される基を表す。Ｑの１態様としては、式（Ｑ－１）で表される基が挙げられ、別の１態様としては、式（Ｑ－２）で表される基が挙げられる。

[0038] 本発明のヘミアスタリン誘導体の１つの態様としては、以下の（１－Ａ）が挙げられる。

（１－Ａ）

式（１）において、

R^1が、水素原子であり、

Ｚが、式（Ｚ－１）、式（Ｚ－２）又は式（Ｚ－３）で表される基であり、

R^2が、－（CH_2）$_u$－ＣＯＯＨであり、

ｕが、１又は２の整数であり、

Ｗが、式（Ｗ－１）で表される基であり、

Ｑが、式（Ｑ－１）で表される基である、

化合物又はその塩。

[0039] 本発明のヘミアスタリン誘導体の１つの態様としては、以下の（１－Ｂ）が挙げられる。

（１－Ｂ）

式（１）において、

R^1が、水素原子であり、

Ｚが、式（Ｚ－１）、式（Ｚ－２）又は式（Ｚ－３）で表される基であり

、

R^2が、－（CH_2）$_u$－ＣＯＯＨであり、

ｕが、１又は２の整数であり、

Ｗが、式（Ｗ－１）で表される基であり、

Ｑが、式（Ｑ－２）で表される基である、

化合物又はその塩。

[0040] 本発明のヘミアスタリン誘導体の１つの態様としては、以下の（１－Ｃ）が挙げられる。

（１－Ｃ）

式（１）において、

R^1が、水素原子であり、

Ｚが、式（Ｚ－１）で表される基であり、

R^2が、－（CH_2）$_u$－ＣＯＯＨであり、

ｕが、１又は２の整数であり、

Ｗが、式（Ｗ－１）で表される基であり、

Ｑが、式（Ｑ－１）又は式（Ｑ－２）で表される基である、

化合物又はその塩。

[0041] 本発明のヘミアスタリン誘導体の１つの態様としては、以下の（１－Ｄ）が挙げられる。

（１－Ｄ）

式（１）において、

R^1が、水素原子であり、

Ｚが、式（Ｚ－２）で表される基であり、

Ｗが、式（Ｗ－１）で表される基であり、

Ｑが、式（Ｑ－１）又は式（Ｑ－２）で表される基である、

化合物又はその塩。

[0042] 本発明のヘミアスタリン誘導体の１つの態様としては、以下の（１－Ｅ）が挙げられる。

（１－Ｅ）

式（１）において、

Ｒ[1]が、水素原子であり、

Ｚが、式（Ｚ－３）で表される基であり、

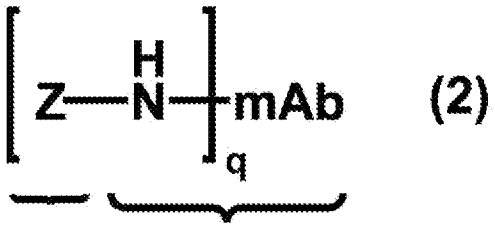
Ｗが、式（Ｗ－１）で表される基であり、

Ｑが、式（Ｑ－１）又は式（Ｑ－２）で表される基である、

化合物又はその塩。

[0043] 式（２）で表される抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩（以下、「本発明の抗体薬物複合体」と称することもある。）は、下に示すように、抗体分子由来の抗体部分と薬物分子由来の薬物部分が、リンカーを介して共有結合している複合体である。本明細書において、「抗体薬物複合体」を「ＡＤＣ」という場合もある。

[化14]



(2)

薬物部分　抗体部分

[0044] 薬物部分の「Ｚ」は、式（１）におけるＺと同義である。

[0045] ｑは、抗体薬物複合体分子における、薬物抗体比（Ｄｒｕｇ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｒａｔｉｏ、又はＤＡＲともいう。）を示す。薬物抗体比ｑは、抗体薬物複合体１分子において、抗体分子１つ当たりの、すなわち、抗体薬物複合体１分子当たりの、薬物分子の数を意味する。なお、化学合成により得られる抗体薬物複合体は、異なる薬物抗体比ｑを有し得る複数の抗体薬物複合体分子の混合物である場合が多い。本明細書において、このような抗体薬物複合体の混合物における全体の薬物抗体比（すなわち、それぞれの抗体薬物複合体の薬物抗体比ｑの平均値）を、「平均薬物抗体比」又は「平均ＤＡＲ」と呼ぶ。

[0046] ｑは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０である。ｑの１態様としては、１～１０の整数が挙げられ、別の１態様としては、１１～２０の整数が挙げられ、別の１態様としては、２１～３０の整数が挙げられ、別の１態様としては、１～８の整数が挙げられ、別の１態様としては、１～６の整数が挙げられ、別の１態様としては、１～４の整数が挙げられる。

[0047] 平均ＤＡＲの１態様としては、１～３０が挙げられ、別の１態様としては、１～１０が挙げられ、別の１態様としては、２１～３０が挙げられ、別の１態様としては、２１～３０が挙げられる。別の１態様としては、１～８、１～２、２～３、３～４、４～５、６～７、７～８、８～９、９～１０、５～１５、１５～２５が挙げられる。平均ＤＡＲは、紫外可視近赤外分光法、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、質量分析、ＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着アッセイ）、ＨＰＬＣ（高速液体クロマトグラフィー）等の、平均ＤＡＲの決定に通常用いられる方法によって決定することができる。疎水性相互作用カラムクロマトフィー（ＨＩＣ）ＨＰＬＣ、逆相ＨＰＬＣ、電気泳動等の方法により、異なるＤＡＲを有する複数の抗体薬物複合体の混合物から、特定のＤＡＲの抗体薬物複合体の分離、精製及び特性決定を行うことができる

[0048] ｍＡｂは「抗体」を示す。ここで、「抗体」は、少なくとも重鎖の可変ドメイン及び軽鎖の可変ドメインを含む抗体であればよく、完全抗体であっても、完全抗体の断片であって抗原認識部位を有する抗原結合断片であってもよい。完全抗体は、２つの全長の軽鎖と２つの全長の重鎖とを有し、それぞれの軽鎖と重鎖とはジスルフィド結合によって連結されている。完全抗体は、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＭ及びＩｇＧを含み、ＩｇＧは、サブタイプとして、IgG_1、IgG_2、IgG_3及びIgG_4を含む。また、抗体はモノクローナル抗体であることが好ましい。抗体部分と薬物部分とは、抗体中のリシン残基のε－アミノ基を介して結合している。

[0049] 抗体ｍＡｂは、標的細胞の表面に存在する抗原を認識し得る抗体であれば

特に制限されない。標的細胞は、ヘミアスタリン誘導体による治療を必要とする細胞であればよく、がん細胞であることが好ましい。標的細胞の表面に存在する抗原は、正常細胞で発現されない又は発現量の少ない、標的細胞に特異的な抗原であることが好ましい。ｍＡｂの１態様としては、上記列挙された既知の抗体が挙げられ、別の一態様としては、ブレンツキシマブ、トラスツズマブ、イノツズマブ、ゲムツズマブ、グレムバツムマブ、ラベツズマブ、サシツズマブ、リファスツズマブ、インデュサツマブ、ポラツズマブ、ピナツズマブ、コルツキシマブ、インダツキシマブ、ミラツズマブ、ロバルピツズマブ、アネツマブ、チソツマブ、ロルボツズマブ（ｌｏｒｖｏｔｕｚｕｍａｂ）、リツキシマブ、デパツキシズマブ、デニンツズマブ、エンホルツマブ、テルソツズマブ、バンドルツズマブ、ソフィツズマブ、ボルセツズマブ、ミルベツキシマブ（ｍｉｒｖｅｔｕｘｉｍａｂ）、ナラツキシマブ、カンツズマブ、ラプリツキシマブ、ビバツズマブ、バダスツキシマブ、ルパルツマブ、アプルツマブ、アバゴボマブ、アブシキシマブ、アビツズマブ、アブリルマブ、アクトクスマブ、アダリブマブ、アデカツムマブ、アデュカヌマブ、アファセビクマブ、アフェリモマブ、アラシズマブ、アレムツズマブ、アリロクマブ、アルツモマブ、アマツキシマブ、アナツモマブ、アニフロルマブ、アンルキンズマブ、アポリズマブ、アルシツモマブ、アスクリンバクマブ、アセリズマブ、アテゾリズマブ、アチヌマブ、アトロリムマブ、アベルマブ、アジンツキシズマブ、バピネズマブ、バシリキシマブ、バビツキシマブ、ベクツモマブ、ベゲロマブ、ベリムマブ、ベンラリズマブ、ベルチリムマブ、ベシレソマブ、ベバシズマブ、ベズロトクスマブ、ビシロマブ、ビマグルマブ、ビメキズマブ、ブレセルマブ、ブリナツモマブ、ブロンツベトマブ、ブロソズマブ、ボコシズマブ、ブラジクマブ、ブリアキヌマブ、ブロダルマブ、ブロルシズマブ、ブロンチクツズマブ、ブロスマブ、カビラリズマブ、カムレリズマブ、カプラシズマブ、カプロマブ、カルルマブ、カロツキシマブ、カツマクソマブ、セデリズマブ、セルトリズマブ、セツキシマブ、シタツズマブ、シキスツムマブ、クレノリキシマブ、クリバツズマブ

、コドリツズマブ、コナツムマブ、コンシズマブ、コスフロビキシマブ、クレネズマブ、クリザンリズマブ、クロテデュマブ、ダセツズマブ、ダクリズマブ、ダロツズマブ、ダピロリズマブ、ダラツムマブ、デクトレクマブ、デムシズマブ、デノスマブ、デツモマブ、デザミズマブ、ジヌツキシマブ、ジリダブマブ、ドマグロズマブ、ドルリモマブ、ドロジツマブ、デュリゴツズマブ、デュピルマブ、デュルバルマブ、デュシギツマブ、デュボルツキシズマブ、エクロメキシマブ、エクリズマブ、エドバコマブ、エドレコロマブ、エファリズマブ、エフングマブ、エルデルマブ、エレザヌマブ、エロツズマブ、エルシリモマブ、エマクツズマブ、エマパルマブ、エミベツズマブ、エミシズマブ、エナバツズマブ、エンリモマブ、エノブリツズマブ、エノキズマブ、エノチクマブ、エンシツキシマブ、エピツモマブ、エプラツズマブ、エプチネズマブ、エレヌマブ、エルリズマブ、エルツマキソマブ、エタラシズマブ、エトロリズマブ、エビナクマブ、エボロクマブ、エクスビビルマブ、ファラリモマブ、ファルレツズマブ、ファシヌマブ、フェルビズマブ、フェザキヌマブ、フィクラツズマブ、フィギツムマブ、フィリブマブ、フランボツマブ、フレチクマブ、フォントリズマブ、フォラルマブ、フォラビルマブ、フレマネズマブ、フレソリムマブ、フルネベトマブ、フルラヌマブ、フツキシマブ、ガルカネズマブ、ガリキシマブ、ガニツマブ、ガンテネルマブ、ガチポツズマブ、ガビリモマブ、ゲディブマブ、ゲボキズマブ、ギルベトマブ、ギレンツキシマブ、ゴリムマブ、グセルクマブ、イバリズマブ、イブリツモマブ、イクルクマブ、イダルシズマブ、イファボツズマブ、イゴボマブ、イマルマブ、イムシロマブ、イムガツズマブ、インクラクマブ、イネビリズマブ、インフリキシマブ、イノリモマブ、インテツムマブ、イピリムマブ、イラツムマブ、イサツキシマブ、イトリズマブ、イキセキズマブ、ケリキシマブ、ラクノツズマブ、ランパリズマブ、ラナデルマブ、ランドグロズマブ、ラルカビキシマブ、レブリキズマブ、レマレソマブ、レンジルマブ、レルデリムマブ、レソファブマブ、レトリズマブ、レキサツムマブ、リビビルマブ、リファツズマブ、リゲリズマブ、リロトマブ、リンツズマブ、リリ

ルマブ、ロデルシズマブ、ロキベトマブ、ルカツムマブ、ルリズマブ、ルムレツズマブ、ルチキズマブ、マパツムマブ、マルゲツキシマブ、マサリモマブ、マツズマブ、マブリリムマブ、メポリズマブ、メテリムマブ、ミンレツモマブ、ミツモマブ、モドツキシマブ、モガムリズマブ、モナリズマブ、モロリムマブ、モタビズマブ、モキセツモマブ、ムロモナブ、ナコロマブ、ナミルマブ、ナプツモマブ、ナルナツマブ、ナタリズマブ、ナビシキシズマブ、ナビブマブ、ネバクマブ、ネシツムマブ、ネモリズマブ、ネレリモマブ、ネスバクマブ、ニモツズマブ、ニボルマブ、オビルトキサキシマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オクレリズマブ、オデュリモマブ、オファツムマブ、オララツマブ、オレクルマブ、オレンダリズマブ、オロキズマブ、オマリズマブ、オナルツズマブ、オンツキシズマブ、オピシヌマブ、オポルツズマブ、オレゴボマブ、オルチクマブ（ｏｒｔｉｃｕｍａｂ）、オテリキシズマブ、オトレルツズマブ、オキセルマブ、オザネズマブ、オゾラリズマブ、パギバキシマブ、パリビズマブ、パムレブルマブ、パニツムマブ、パノバクマブ、パルサツズマブ、パスコリズマブ、パソツキシズマブ、パテクリズマブ、パトリツマブ、ペンブロリズマブ、ペラキズマブ、ペルツズマブ、ペキセリズマブ、ピディリズマブ、プラクルマブ、プロザリズマブ、ポネズマブ、ポルガビキシマブ、プレザルマブ、プリリキシマブ、プリトキサキシマブ、プリツムマブ、クイリズマブ、ラコツモマブ、ラドレツマブ、ラフィビルマブ、ラルパンシズマブ、ラムシルマブ、ラネベトマブ、ラニビズマブ、ラキシバクマブ、レファネズマブ、レガビルマブ、レムトルマブ、レスリズマブ、リロツムマブ、リヌクマブ、リサンキズマブ、リババズマブ、ロバツムマブ、ロレデュマブ、ロモソズマブ、ロンタリズマブ、ロスマンツズマブ、ロベリズマブ、ロザノリキシズマブ、ルプリズマブ、サマリズマブ、サリルマブ、サトラリズマブ、サツモマブ、セクキヌマブ、セリクレルマブ、セリバンツマブ、セトキサキシマブ、セビルマブ、シブロツズマブ、シファリムマブ、シルツキシマブ、シムツズマブ、シプリズマブ、シルクマブ、ソラネズマブ、ソリトマブ、ソンツズマブ、スタムルマブ、スレソマブ、スプタ

ブマブ、スビズマブ、スブラトクスマブ、タバルマブ、タドシズマブ、タリズマブ、タムツベトマブ、タネズマブ、タプリツモマブ、タレクスツマブ、タボリキシズマブ、ファノレソマブ、ノフェツモマブ、ピンツモマブ、テフィバズマブ、テリモマブ、テリソツズマブ、テナツモマブ、テネリキシマブ、テプリズマブ、テプロツムマブ、テシドルマブ、テゼペルマブ、ティガツズマブ、ティルドラキズマブ、チミグツズマブ、チモルマブ、トシリズマブ、トムゾツキシマブ、トラリズマブ、トサトクスマブ、トシツモマブ、トベツマブ、トラロキヌマブ、トレガリズマブ、トレメリムマブ、トレボグルマブ、ツコツズマブ、ツビルマブ、ウブリツキシマブ、ウロクプルマブ、ウレルマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ウトミルマブ、バンチクツマブ、バヌシズマブ、ババリキシマブ、バリサクマブ、バルリルマブ、バテリズマブ、ベドリズマブ、ベルツズマブ、ベパリモマブ、ベセンクマブ、ビシリズマブ、ボバリリズマブ、ボロシキシマブ、ボンレロリズマブ、ボツムマブ、ブナキズマブ、タカツズマブ、ザルツムマブ、ザノリムマブ、ジラリムマブ、ゾリモマブ又は抗エンビジン抗体が挙げられ、別の１態様としては、ブレンツキシマブ、トラスツズマブ、イノツズマブ、ゲムツズマブ、ラベツズマブ、ポラツズマブ、コルツキシマブ、インダツキシマブ、アネツマブ、リツキシマブ、デニンツズマブ、ラプリツキシマブ、バダスツキシマブ、グレムバツムマブ、セツキシマブ、アレムツズマブ又はデパツキシズマブが挙げられ、別の１態様としてはブレンツキシマブ、トラスツズマブ、セツキシマブが挙げられ、別の１態様としてはブレンツキシマブ又はトラスツズマブが挙げられ、好ましくはブレンツキシマブが挙げられる。

[0050] ｍＡｂとして、抗１９Ａ抗体、抗ＡＸＬ抗体、抗ＢＣＭＡ抗体、抗Ｃ４．４ａ抗体、抗ＣＡ６抗体、抗ＣＡ９抗体、抗ＣＡ－１２５抗体、抗カドヘリン－６抗体、抗ＣＤ１６６抗体、抗ＣＤ１９抗体、抗ＣＤ２０抗体、抗ＣＤ２２抗体、抗ＣＤ２５抗体、抗ＣＤ２７抗体、抗ＣＤ３０抗体、抗ＣＤ３３抗体、抗ＣＤ３７抗体、抗ＣＤ４０抗体、抗ＣＤ４１抗体、抗ＣＤ４４ｖ６抗体、抗ＣＤ５１抗体、抗ＣＤ５２抗体、抗ＣＤ５６抗体、抗ＣＤ７０抗体

、抗ＣＤ７４抗体、抗ＣＤ７９抗体、抗ＣＤ７９ｂ抗体、抗ＣＥＡＣＡＭ５抗体、抗ｃ－Ｍｅｔ抗体、抗ＤＬＬ３抗体、抗ＤＰＥＰ３抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、抗ＥＧＦＲｖＩＩＩ抗体、抗ＥＮＰＰ３抗体、抗ＥｐＣＡＭ抗体、抗ＥｐｈＡ４抗体、抗ＦＧＦＲ２抗体、抗ＦＧＦＲ３抗体、抗ＦＴＬ３抗体、抗葉酸受容体α抗体、抗グリピカン３抗体、抗ｇｐＮＭＢ抗体、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＩＬ－３ＲＡ抗体、抗ＬＡＭＰ１抗体、抗ＬＩＶ－１抗体、抗ＬＲＲＣ１５抗体、抗Ｌｙ６Ｅ抗体、抗メソテリン抗体、抗ＭＵＣ－１６抗体、抗ＮａＰｉ２ｂ抗体、抗ネクチン－４抗体、抗ＣＤ３５２抗体、抗Ｐ－カドヘリン抗体、抗ＰＭＳＡ抗体、抗プロテインチロシンキナーゼ７抗体、抗ＳＬＩＴＲＫ抗体、抗ＳＴＥＡＰ１抗体、抗ＣＤ１３８抗体、抗組織因子抗体、抗ＣＤ７１抗体、抗ＴＩＭ－１抗体、抗Ｔｒｏｐ２抗体、抗５Ｔ４抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＣＤ１６３マクロファージ受容体抗体、抗ＣＤ３８抗体、抗ＣＤ４８抗体、抗ｃＫｉｔ抗体、抗グアニル酸シクラーゼＣ抗体、抗ガストリン放出ペプチド抗体、抗溶質輸送体抗体、抗腫瘍関係ＭＵＣ－１抗体、抗ＧＤ２抗体、抗α４β７インテグリン抗体、又は抗エンビジン抗体が挙げられる。ｍＡｂの別の１態様として、抗ＣＤ１９抗体、抗ＣＤ２０抗体、抗ＣＤ２２抗体、抗ＣＤ３０抗体、抗ＣＤ３３抗体、抗ＣＤ５２抗体、抗ＣＤ７０抗体、抗ＣＤ７９ｂ抗体、抗ＣＥＡＣＡＭ５抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、抗ＥＧＦＲｖＩＩＩ抗体、抗ｇｐＮＭＢ抗体、抗ＨＥＲ２抗体、抗メソテリン抗体、抗ＣＤ１３８抗体、抗ＣＤ３８抗体、又は抗ＧＤ２抗体が挙げられる。ｍＡｂの別の１態様として、抗ＣＤ１９抗体、抗ＣＤ２０抗体、抗ＣＤ２２抗体、抗ＣＤ３０抗体、抗ＣＤ３３抗体、抗ＣＤ５２抗体、抗ＣＤ７９ｂ抗体、抗ＣＥＡＣＡＭ５抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、抗ＥＧＦＲｖＩＩＩ抗体、抗ｇｐＮＭＢ抗体、抗ＨＥＲ２抗体、抗メソテリン抗体、又は抗ＣＤ１３８抗体が挙げられる。

[0051] 「ＡＭＧ５９５の抗体」とは、Mol. Cancer Ther., 2015, 14, 1614-1624に記載された方法で得られる抗ＥＧＦＲｖＩＩＩ抗体を意味する。

[0052] 本発明の抗体薬物複合体の１つの態様としては、以下の（２－Ａ）が挙げ

られる。

（２－Ａ）

式（２）において、

ｍＡｂが、ブレンツキシマブ又はトラスツズマブであり、

ｑが、１～８の整数であり、

Ｚが、式（Ｚ－１）、式（Ｚ－２）又は式（Ｚ－３）で表される基であり、

R^2が、－（CH_2）$_u$－ＣＯＯＨであり、

ｕが、１又は２の整数であり、

Ｗが、式（Ｗ－１）で表される基であり、

Ｑが、式（Ｑ－１）で表される基である、

抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩。

[0053] 本発明の抗体薬物複合体の１つの態様としては、以下の（２－Ｂ）が挙げられる。

（２－Ｂ）

式（２）において、

ｍＡｂが、ブレンツキシマブ又はトラスツズマブであり、

ｑが、１～８の整数であり、

Ｚが、式（Ｚ－１）、式（Ｚ－２）又は式（Ｚ－３）で表される基であり、

R^2が、－（CH_2）$_u$－ＣＯＯＨであり、

ｕが、１又は２の整数であり、

Ｗが、式（Ｗ－１）で表される基であり、

Ｑが、式（Ｑ－２）で表される基である、

抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩。

[0054] 本発明の抗体薬物複合体の１つの態様としては、以下の（２－Ｃ）が挙げられる。

（２－Ｃ）

式（２）において、

ｍＡｂが、ブレンツキシマブ又はトラスツズマブであり、

ｑが、１～８の整数であり、

Ｚが、式（Ｚ－１）で表される基であり、

R^2が、－（CH_2）$_u$－ＣＯＯＨであり、

ｕが、１又は２の整数であり、

Ｗが、式（Ｗ－１）で表される基であり、

Ｑが、式（Ｑ－１）又は式（Ｑ－２）で表される基である、

抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩。

[0055] 本発明の抗体薬物複合体の１つの態様としては、以下の（２－Ｄ）が挙げられる。

（２－Ｄ）

式（２）において、

ｍＡｂが、ブレンツキシマブ又はトラスツズマブであり、

ｑが、１～８の整数であり、

Ｚが、式（Ｚ－２）で表される基であり、

Ｗが、式（Ｗ－１）で表される基であり、

Ｑが、式（Ｑ－１）又は式（Ｑ－２）で表される基である、

抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩。

[0056] 本発明の抗体薬物複合体の１つの態様としては、以下の（２－Ｅ）が挙げられる。

（２－Ｅ）

式（２）において、

ｍＡｂが、ブレンツキシマブ又はトラスツズマブであり、

ｑが、１～８の整数であり、

Ｚが、式（Ｚ－３）で表される基であり、

Ｗが、式（Ｗ－１）で表される基であり、

Ｑが、式（Ｑ－１）又は式（Ｑ－２）で表される基である、

抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩。

[0057] 一般に、抗体薬物複合体の作製及び解析は、当業者に公知の任意の技術によって行うことができる。このような方法としては、例えば、Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ（Ｌａｕｒｅｎｔ　Ｄｕｃｒｙ編集、Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ刊行、２０１３年）等に記載の方法が挙げられる。

[0058] 抗体薬物複合体は、例えば、抗体中のリシン残基のε－アミノ基を、ヘミアスタリン誘導体と反応させることによって形成することができる。

[0059] 抗体薬物複合体は、標的細胞（抗原発現細胞）内で抗体が代謝され、抗体の一部（抗体断片）と薬物部分を含む構造が活性代謝物として放出されうる。例えば、非特許文献７では、抗体の代謝によって、細胞内で、抗体薬物複合体のＣｙｓ－薬物部分が放出されることが記載されている。また、非特許文献８では、抗体の代謝によって、細胞内で、抗体薬物複合体のＬｙｓ－薬物部分が放出されることが記載されている。

[0060] 抗体薬物複合体は、抗体－抗原反応を利用した細胞内への取り込みにより、特定の抗原発現細胞内に特異的に送達された後、上述の機構で活性代謝物を放出することで特定の細胞のみで薬効を発揮させることが推定される。抗体薬物複合体は、がん細胞特異的に取り込まれ得るため、がん細胞に対しては強い薬効を発揮すると期待できる。

[0061] 一方、抗体薬物複合体は、標的細胞に送達される前に、血液中に含まれるプロテアーゼ等によって分解され、血液中で活性代謝物を放出してしまうことがあると考えられる。その際、従来の抗体薬物複合体の場合は、血液中に放出された活性代謝物は、正常細胞にも作用する。そのため、意図していない全身暴露となり、副作用が起こりやすいことから、好ましくない。

[0062] さらに、抗体薬物複合体が特定の抗原発現細胞内に特異的に送達された後、上述の機構で活性代謝物を放出した結果、細胞死等によって活性代謝物が細胞内から細胞外又は血液中へ放出されることがある。その際、従来の抗体薬物複合体の場合、血液中に放出された活性代謝物は、正常細胞にも作用す

る。そのため、意図していない全身暴露となり、副作用が起こりやすいことから、好ましくない。

[0063] これに対し、本発明の抗体薬物複合体から放出される活性代謝物は、仮に非特許文献７又は非特許文献８で報告されるように、標的細胞に到達前又は到達後に血液中へ放出されても、正常細胞に作用しにくく、速やかに代謝及び排泄されるため、全身暴露による副作用が少ないことが期待できる。

[0064] すなわち、活性代謝物は本発明の抗体薬物複合体の代謝から生成されることによって、がん細胞特異的に薬効を発揮し、かつ、正常細胞への影響が少なく安全性が高いことが期待される。

[0065] 本明細書において、特に区別する必要がある場合を除き、α－アミノ酸及び対応するアミノ酸残基の両方を表すのに、下記の３文字略語表記を用いることがある。また、α－アミノ酸の光学活性は、特に指定していない場合は、ＤＬ体、Ｄ体又はＬ体のいずれをも含み得るものとする。例えば、「グルタミン酸」又は「Ｇｌｕ」は、ＤＬ－グルタミン酸若しくはその残基、Ｄ－グルタミン酸若しくはその残基、又はＬ－グルタミン酸若しくはその残基を表している。

[0066] 「塩」は、本発明のヘミアスタリン誘導体の好適な塩及び医薬品原料として許容しうる塩であり、好ましくは慣用の無毒性塩である。「塩」としては、例えば、有機酸塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩又はｐ－トルエンスルホン酸塩等）及び無機酸塩（例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩又はリン酸塩等）のような酸付加塩、アミノ酸（例えばアルギニン、アスパラギン酸又はグルタミン酸等）との塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩又はカリウム塩等）及びアルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩又はマグネシウム塩等）等の金属塩、アンモニウム塩、又は有機塩基塩（例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩又はＮ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩等）等の他、適当な塩を当業

者が適宜選択することができる。

[0067] 「製薬学的に許容される塩」としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、又はクエン酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。また、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩、アルミニウム塩等の無機塩基塩、又はトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、２，６－ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン［トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン］、ｔｅｒｔ－ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルエチルアミン等の有機塩基塩が挙げられる。さらに、「製薬学的に許容される塩」としては、アルギニン、リシン、オルニチン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の、塩基性アミノ酸又は酸性アミノ酸との塩（アミノ酸塩）も挙げられる。

[0068] 本発明のヘミアスタリン誘導体又は抗体薬物複合体の塩を取得したいとき、目的の化合物が塩の形で得られる場合には、それをそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、それを適当な有機溶媒に溶解若しくは懸濁させ、酸又は塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

[0069] 本発明のヘミアスタリン誘導体及び抗体薬物複合体は、水和物及び／又は各種溶媒との溶媒和物（エタノール和物等）の形で存在することもあり、これらの水和物及び／又は溶媒和物も本発明のヘミアスタリン誘導体及び抗体薬物複合体に含まれる。さらに、本発明には、本発明のヘミアスタリン誘導体及び抗体薬物複合体のあらゆる様態の結晶形も含まれる。

[0070] 本発明のヘミアスタリン誘導体及び抗体薬物複合体の中には、光学活性中

心に基づく光学異性体、分子内回転の束縛により生じた軸性又は面性キラリティーに基づくアトロプ異性体、その他のあらゆる立体異性体、互変異性体、及び幾何異性体等が存在し得るものがあるが、これらを含め、全ての可能な異性体は本発明の範囲に包含される。

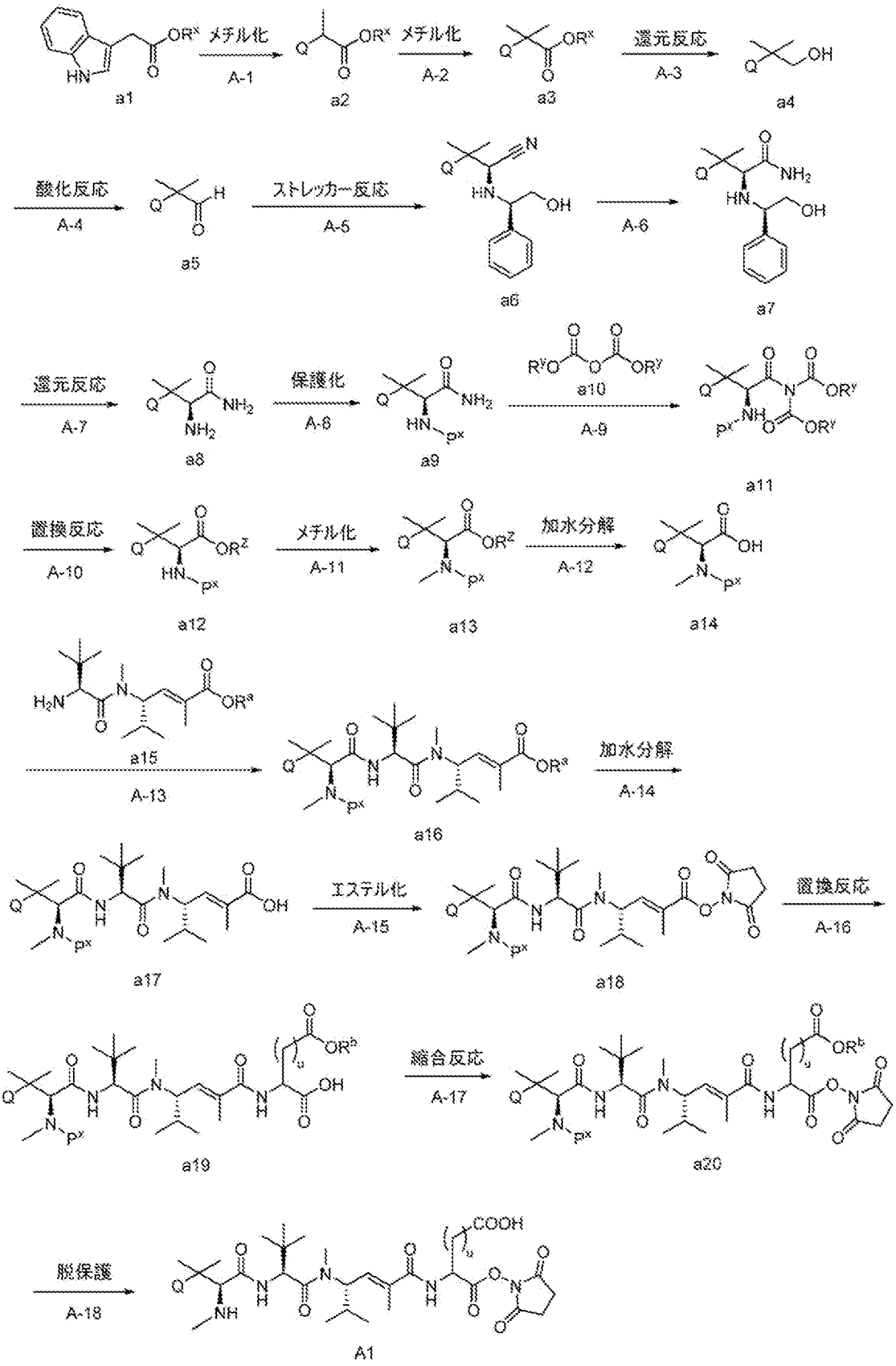
[0071] 特に、光学異性体やアトロプ異性体は、ラセミ体として得ることができ、また光学活性の出発原料や中間体が用いられた場合には光学活性体として、それぞれ得ることができる。必要であれば、下記製造法の適切な段階で、対応する原料、中間体又は最終品のラセミ体を、光学活性カラムを用いた方法、分別結晶化法等の、公知の分離方法によって、物理的に又は化学的に光学対掌体に光学分割することができる。具体的には、例えばジアステレオマー法では、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体から２種のジアステレオマーを形成する。この異なるジアステレオマーは一般に物理的性質が異なるため、分別結晶化等の公知の方法によって光学分割することができる。

[0072] 本発明のヘミアスタリン誘導体及び抗体薬物複合体の製造方法について以下に述べる。式（１）で表される本発明のヘミアスタリン誘導体は、例えば、下記の製造法Ａ～Ｃにより製造することができる。

[0073] 製造法Ａ

Ｚが式（Ｚ－１）で表される基であり、Ｗが式（Ｗ－１）で表される基であり、Ｑが式（Ｑ－１）で表される基であり、R^1が水素原子である場合、式（１）で表される化合物は、例えば、下記の製法によって製造することができる。

[化15]


メチル化
A-1
メチル化
A-2
還元反応
A-3
酸化反応
A-4
ストレッカー反応
A-5
A-6
還元反応
A-7
保護化
A-8
A-9
置換反応
A-10
メチル化
A-11
加水分解
A-12
A-13
加水分解
A-14
エステル化
A-15
置換反応
A-16
縮合反応
A-17
脱保護
A-18
a1
a2
a3
a4
a5
a6
a7
a8
a9
a10
a11
a12
a13
a14
a15
a16
a17
a18
a19
a20
A1

（式中、ｕは、項１に定義されるとおりであり、R^a、R^b、R^x、R^y及びR^zは、それぞれ独立に、C_{1-6}アルキル基又はベンジル基を表し、P^Xはアミノ基の保護基を意味する。）

[0074] 上記P^Xで表されるアミノ基の保護基としては、ProtectiveGroups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, PeterG. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、１９９９年）に記載の保護基等を使用できる。

[0075] 化合物ａ１は、例えば、J. Med. Chem., 2007, 50, 4329-4339等に記載されている方法により製造できるか、又は市販品として購入できる。化合物ａ１５は、例えば、Tetrahedron Lett., 1997, 38, 317-320等に記載されている方法により製造できるか、又は市販品として購入できる。

[0076] ［Ａ－１工程］

化合物ａ２は、化合物ａ１を、適当な塩基存在下、適当な溶媒中で、種々のメチル化試薬を反応させることにより製造することができる。メチル化試薬としては、例えば、ハロゲン化メチル等が挙げられ、好ましくはヨウ化メチル、臭化メチル、塩化メチル等が挙げられる。塩基としては、好ましくはカリウムヘキサメチルジシラジドが挙げられる。溶媒としては、好ましくはテトラヒドロフランが挙げられる。反応時間は、通常５分～４８時間であり、好ましくは１０分～２時間である。反応温度は、通常－７８℃～１００℃であり、好ましくは－７８℃～１０℃である。本工程は、J. Nat. Prod. 2003, 66, 183-199等に記載されている方法に準じて行うことができる。

[0077] ［Ａ－２工程］

化合物ａ３は、化合物ａ２より、上記Ａ－１工程に記載の方法に準じて製造することができる。

[0078] ［Ａ－３工程］

化合物ａ４は、化合物ａ３を、適当な溶媒中で、適当な還元剤と反応させることにより製造することができる。還元剤としては、通常の有機合成反応に用いられる還元剤から適宜選択されるが、好ましくは水素化ジイソブチルアルミニウムが挙げられる。溶媒としては、好ましくはジエチルエーテルが

挙げられる。反応時間は、通常５分～４８時間であり、好ましくは１０分～２４時間である。反応温度は、通常－７８℃～１００℃であり、好ましくは－７８℃～５０℃である。本工程は、J. Nat. Prod. 2003, 66, 183-199等に記載されている方法に準じて行うことができる。

[0079] ［Ａ－４工程］

化合物ａ５は、化合物ａ４を、適当な溶媒中、適当な酸化剤を用いて酸化することにより製造することができる。酸化剤としては、通常の有機合成反応に用いられる酸化剤から適宜選択することができるが、好ましくは過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウムが挙げられる。溶媒としては、好ましくはジクロロメタンが挙げられる。反応時間は、通常５分～７２時間であり、好ましくは３０分～２４時間である。反応温度は、通常－７８℃～１００℃であり、好ましくは、－７８℃～５０℃である。本工程は、J. Nat. Prod. 2003, 66, 183-199等に記載されている方法に準じて行うことができる。

[0080] ［Ａ－５工程］

化合物ａ６は、化合物ａ５のアルデヒドを、適当な溶媒中、α－アミノシアノ化することにより製造することができる。溶媒としては、好ましくはトルエン及びジクロロメタンが挙げられる。反応時間は、通常５分～９６時間であり、好ましくは２４時間～７２時間である。反応温度は、通常０℃～２００℃であり、好ましくは０℃～１００℃である。本工程は、Org. Lett. 2002, 4, 695-697等に記載されている方法に準じて行うことができる。

[0081] ［Ａ－６工程］

化合物ａ７は、化合物ａ６を、適当な塩基存在下又は非存在下、適当な溶媒中で、適当な酸化剤を用いて製造することができる。酸化剤としては、通常の有機合成反応で用いられる酸化剤から適宜選択することができるが、好ましくは過酸化水素が挙げられる。塩基としては、好ましくは炭酸カリウムが挙げられる。溶媒としては、好ましくはメタノールが挙げられる。反応時間は、通常５分～７２時間であり、好ましくは３０分～２４時間である。反応温度は、通常０℃～２００℃であり、好ましくは０℃～６０℃である。本

工程は、J. Org. Chem. 2001, 66, 7355-7364等に記載されている方法に準じて行うことができる。

[0082] ［Ａ－７工程］

化合物ａ８は、化合物ａ７を、適当な溶媒中、適当な触媒存在下で、還元剤を用いて還元することにより製造することができる。還元剤としては、通常の有機合成反応で用いられる還元剤から適宜選択することができるが、好ましくは水素、ギ酸アンモニウム等のギ酸の塩又はヒドラジンが挙げられる。触媒としては、パラジウム、ニッケル、ロジウム、コバルト、白金等の遷移金属、その塩若しくはその錯体又は上記遷移金属をポリマー等の担体に担持させたものが挙げられる。溶媒としては、好ましくはエタノール又はメタノールが挙げられる。反応時間は、通常５分～７２時間であり、好ましくは３０分～２４時間である。反応温度は、通常０℃～２００℃であり、好ましくは０℃～１００℃である。本工程は、J. Org. Chem. 2001, 66, 7355-7364等に記載されている方法に準じて行うことができる。

[0083] ［Ａ－８工程］

化合物ａ９は、化合物ａ８のアミノ基を保護基P^xで保護することにより製造することができる。本工程は、Protective Groups in Organic Synthesis（TheodoraW. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年）に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0084] ［Ａ－９工程］

化合物ａ１１は、化合物ａ９と種々のアシル化試薬（例えば、化合物ａ１０）を、適当な塩基存在下又は非存在下、適当な溶媒中で、反応させることにより製造することができる。アシル化試薬としては、例えば、カルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸無水物等が挙げられ、好ましくはジ－ｔｅｒｔブチルジカルボネートが挙げられる。塩基としては、好ましくはジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。溶媒としては、好ましくはクロロホルムが挙げられる。反応時間は、通常５分～７２時間であり、好ましくは３０分～２４時間である。反応温度は、通常０℃～２００℃であり、好ましくは０℃～

５０℃である。

[0085] ［Ａ－１０工程］

化合物ａ１２は、化合物ａ１１を、適当な溶媒中、適当なアルカリ金属アルコキシド類と反応させることにより製造することができる。アルカリ金属アルコキシド類としては、通常の有機合成反応で用いられるアルカリ金属アルコキシド類から適宜選択することができるが、好ましくはリチウムメトキシド又はリチウムエトキシドが挙げられる。溶媒としては、好ましくはメタノール又はエタノールが挙げられる。反応時間は、通常５分～７２時間であり、好ましくは３０分～６時間である。反応温度は、通常－７８℃～２００℃であり、好ましくは－７８℃～５０℃である。

[0086] ［Ａ－１１工程］

化合物ａ１３は、化合物ａ１２に、適当な塩基存在下、適当な溶媒中で、種々のメチル化試薬を反応させることにより製造することができる。メチル化試薬としては、例えば、ハロゲン化メチル等が挙げられ、好ましくはヨウ化メチル、臭化メチル、塩化メチル等が挙げられる。塩基としては、好ましくは水素化ナトリウムが挙げられる。溶媒としては、好ましくはテトラヒドロフランが挙げられる。反応時間は、通常５分～４８時間であり、好ましくは１０分～２時間である。反応温度は、通常－７８℃～１００℃であり、好ましくは－７８℃～１０℃である。

[0087] ［Ａ－１２工程］

化合物ａ１４は、化合物ａ１３のエステルを、適当な塩基存在下、適当な溶媒中で、加水分解することにより製造できる。塩基としては、好ましくは水酸化リチウムが挙げられる。溶媒としては、好ましくは水又はメタノールが挙げられる。反応時間は、通常５分～７２時間であり、好ましくは３０分～２４時間である。反応温度は、通常０℃～２００℃、好ましくは０℃～１００℃である。

[0088] ［Ａ－１３工程］

化合物ａ１６は、化合物ａ１４と化合物ａ１５を、適当な溶媒中、適当な

塩基存在下で、種々の縮合剤を用いて、縮合することにより製造することができる。縮合剤としては、通常の有機合成反応に用いられる種々の縮合剤を使用することができるが、好ましくは（１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド又はブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェートが挙げられる。また、必要に応じて、縮合反応の効率を向上させるために、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール等のカルボニル活性化試薬を共に用いることができる。塩基としては、好ましくはジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。溶媒としては、好ましくはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドが挙げられる。反応時間は、通常５分～７２時間であり、好ましくは３０分～２４時間である。反応温度は、通常－７８℃～２００℃であり、好ましくは０℃～１００℃である。本工程は、Tetrahedron Lett., 1997, 38, 317-320等に記載されている方法に準じて行うことができる。

[0089] ［Ａ－１４工程］

化合物ａ１７は、化合物ａ１６のエステルを、上記Ａ－１２工程に記載の方法に準じて加水分解することにより、製造することができる。本工程は、Tetrahedron Lett., 1997, 38, 317-320等に記載されている方法に準じて行うことができる。

[0090] ［Ａ－１５工程］

化合物ａ１８は、化合物ａ１７とＮ－ヒドロキシスクシンイミドを、適当な溶媒中、適当な塩基存在下で、種々の縮合剤を用いて反応させることにより製造することができる。縮合剤としては、通常の有機合成反応に用いられる種々の縮合剤を使用することができるが、好ましくは（１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド又はブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェートが挙げられる。また、必要に応じて、反応の効率を向上させるために、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール等のカルボニル活性化試薬を共に用いることができる。塩基としては、好ましくはジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。溶媒としては、好ましくはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドが挙げられる。反応時間は、通常５分～７２

時間であり、好ましくは３０分～２４時間である。反応温度は、通常－７８℃～２００℃であり、好ましくは０℃～１００℃である。

[0091] ［Ａ－１６工程］

化合物ａ１９は、化合物ａ１８を、適当な塩基存在下、適当な溶媒中で、アミノ酸又はペプチドのエステル体と反応させることにより製造することができる。塩基としては、好ましくはジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。溶媒としては、好ましくはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドが挙げられる。反応時間は、通常５分～７２時間であり、好ましくは３０分～２４時間である。反応温度は、通常０℃～２００℃であり、好ましくは０℃～１００℃である。

[0092] ［Ａ－１７工程］

化合物ａ２０は、化合物ａ１９を、上記Ａ－１５工程に記載の方法に準じて縮合することにより、製造することができる。

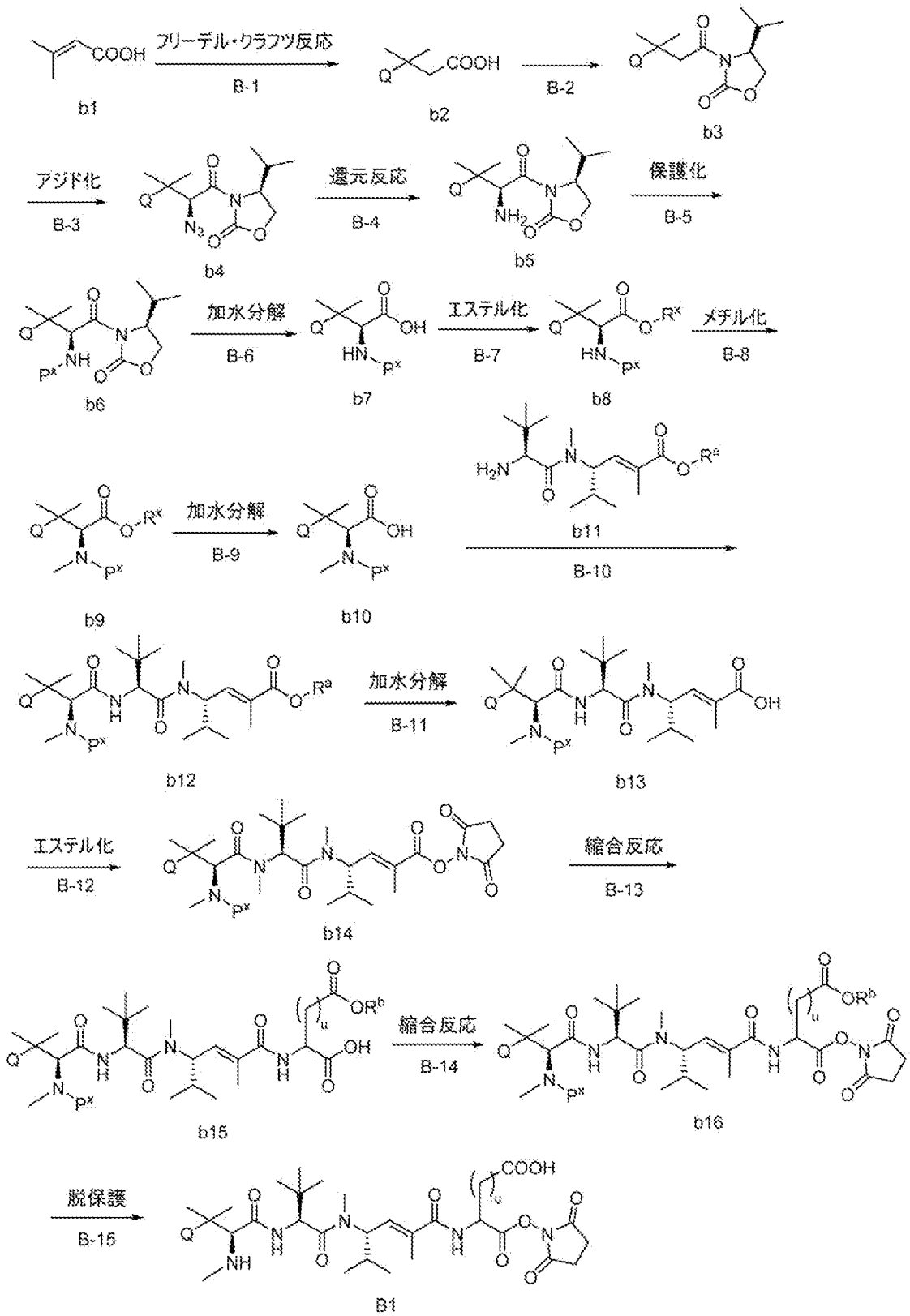
[0093] ［Ａ－１８工程］

化合物Ａ１は、化合物ａ２０のアミノ基の保護基P^xの脱保護及びエステル（－ＣＯＯR^b）の加水分解により製造することができる。本工程は、Protective Groups in Organic Synthesis (TheodoraW. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年）に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0094] 製造法Ｂ

Ｚが式（Ｚ－１）で表される基であり、Ｗが式（Ｗ－１）で表される基であり、Ｑが式（Ｑ－２）で表される基であり、R^1が水素原子である場合、式（１）で表される化合物は、例えば、下記の製法によって製造することができる。

[化16]



（式中、ｕは、項１に定義されるとおりであり、Ｒ^{a}、Ｒ^{b}及びＲ^{x}は、Ｃ$_{1-6}$

アルキル基又はベンジル基を表し、P^xはアミノ基の保護基を意味する。）

[0095] 化合物ｂ１は、例えば、市販品として購入できる。化合物ｂ１１は、例えば、Tetrahedron Lett., 1997, 38, 317-320等に記載されている方法により製造できるか、又は市販品として購入できる。

[0096] ［Ｂ－１工程］

化合物ｂ２は、化合物ｂ１に、種々のルイス酸存在下、ベンゼンを反応させることにより製造することができる。ルイス酸としては、例えば、ハロゲン化ホウ素、ハロゲン化アルミニウム、ハロゲン化ガリウム、ハロゲン化鉄、ハロゲン化チタン等が挙げられ、好ましくは塩化アルミニウム、塩化鉄等が挙げられる。反応時間は、通常５分～４８時間であり、好ましくは３０分～４時間である。反応温度は、通常－７８℃～２００℃であり、好ましくは５０℃～１５０℃である。本工程は、J. Nat. Prod. 2003, 66, 183-199等に記載されている方法に準じて行うことができる。

[0097] ［Ｂ－２工程］

化合物ｂ３は、化合物ｂ２を、適当な塩基存在下、適当な溶媒中で、種々のカルボン酸ハロゲン化物と反応させた後、アルカリ金属化４－アルキル－２－オキサゾリジノンを反応させることにより製造することができる。塩基としては、好ましくはトリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。溶媒としては、好ましくはテトラヒドロフランが挙げられる。カルボン酸ハロゲン化物としては、例えば、カルボン酸塩化物等が挙げられ、好ましくはピバロイルクロライド等が挙げられる。アルカリ金属化４－アルキル－２－オキサゾリジノンとしては、４－アルキル－２－オキサゾリジノンリチウム、４－アルキル－２－オキサゾリジノンナトリウム等が挙げられ、好ましくは４－イソプロピル－２－オキサゾリジノンリチウムが挙げられる。反応時間は、通常５分～４８時間であり、好ましくは１０分～２４時間である。反応温度は、通常－７８℃～１００℃であり、好ましくは－７８℃～５０℃である。本工程は、J. Nat. Prod. 2003, 66, 183-199等に記載されている方法に準じて行うことができる。

[0098] ［Ｂ－３工程］

化合物ｂ４は、化合物ｂ３を、適当な塩基存在下、適当な溶媒中で、種々のアジド化試薬と反応させることにより製造することができる。アジド化試薬としては、例えば、アジ化ナトリウム、トリメチルシリルアジド、ジフェニルリン酸アジド等が挙げられ、好ましくはトリメチルシリルアジドが挙げられる。塩基としては、好ましくはカリウムヘキサメチルジシラジドが挙げられる。溶媒としては、好ましくはテトラヒドロフランが挙げられる。反応時間は、通常５分～７２時間であり、好ましくは３０分～２４時間である。反応温度は、通常－７８℃～２００℃であり、好ましくは－７８℃～７５℃である。本工程は、J. Nat. Prod. 2003, 66, 183-199等に記載されている方法に準じて行うことができる。

[0099] ［Ｂ－４工程］

化合物ｂ５は、化合物ｂ４より、上記Ａ－７工程に記載の方法に準じて製造することができる。

[0100] ［Ｂ－５工程］

化合物ｂ６は、化合物ｂ５より、上記Ａ－８工程に記載の方法に準じて製造することができる。

[0101] ［Ｂ－６工程］

化合物ｂ７は、化合物ｂ６を、適当な塩基存在下、適当な溶媒中で、適当な酸化剤を用いることにより製造することができる。塩基としては、好ましくは水酸化リチウムが挙げられる。溶媒としては、好ましくはメタノール、テトラヒドロフラン又は水が挙げられる。酸化剤としては、通常の有機合成反応で用いられる酸化剤から適宜選択することができるが、好ましくは過酸化水素が挙げられる。反応時間は、通常５分～７２時間であり、好ましくは３０分～２４時間である。反応温度は、通常０℃～２００℃であり、好ましくは０℃～６０℃である。本工程は、J. Nat. Prod. 2003, 66, 183-199等に記載されている方法に準じて行うことができる。

[0102] ［Ｂ－７工程］

化合物ｂ８は、化合物ｂ７に、適当な塩基存在下、適当な溶媒中で、種々のアルキル化試薬を反応させることにより製造することができる。アルキル化試薬としては、例えば、ハロゲン化アルキル等が挙げられ、好ましくはヨウ化アルキル、臭化アルキル、塩化アルキル等が挙げられる。塩基としては、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウムが挙げられる。溶媒としては、好ましくはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドが挙げられる。反応時間は、通常５分～４８時間であり、好ましくは１０分～２時間である。反応温度は、通常－７８℃～１００℃であり、好ましくは－１０℃～２５℃である。本工程は、Protective Groups in Organic Synthesis (TheodoraW. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年）に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0103] ［Ｂ－８工程］

化合物ｂ９は、化合物ｂ８より、上記Ａ－１１工程に記載の方法に準じて製造することができる。

[0104] ［Ｂ－９工程］

化合物ｂ１０は、化合物ｂ９より、上記Ａ－１２工程に記載の方法に準じて製造することができる。

[0105] ［Ｂ－１０工程］

化合物ｂ１２は、化合物ｂ１０と化合物ｂ１１より、上記Ａ－１３工程に記載の方法に準じて製造することができる。

[0106] ［Ｂ－１１工程］

化合物ｂ１３は、化合物ｂ１２のエステルを、上記Ａ－１２工程に記載の方法に準じて加水分解することにより、製造することができる。

[0107] ［Ｂ－１２工程］

化合物ｂ１４は、化合物ｂ１３より、上記Ａ－１５工程に記載の方法に準じて製造することができる。

[0108] ［Ｂ－１３工程］

化合物ｂ１５は、化合物ｂ１４より、上記Ａ－１６工程に記載の方法に準

じて製造することができる。

[0109] ［Ｂ－１４工程］

化合物ｂ１６は、化合物ｂ１５より、上記Ａ－１７工程に記載の方法に準じて製造することができる。

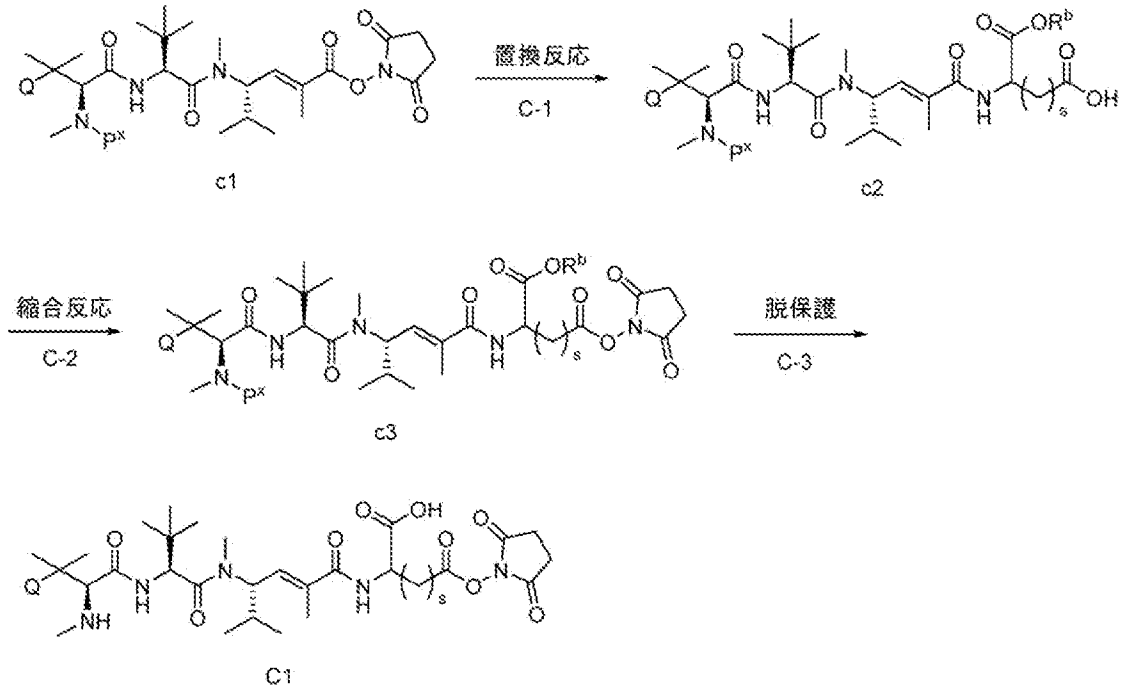
[0110] ［Ｂ－１５工程］

化合物Ｂ１は、化合物ｂ１６より、上記Ａ－１８工程に記載の方法に準じて製造することができる。

[0111] 製造法Ｃ

Ｚが式（Ｚ－２）又は式（Ｚ－３）で表される基であり、Ｗが式（Ｗ－１）で表される基であり、R^1が水素原子である場合、式（１）で表される化合物は、例えば、下記の製法によって製造することができる。

[化17]



（式中、ｓは１又は２を表し、R^b及びP^Xは上記と同義である。）

[0112] 化合物ｃ１は、製造法Ａの化合物ａ１８又は製造法Ｂの化合物ｂ１４を表す。

[0113] ［Ｃ－１工程］

化合物ｃ２は、化合物ｃ１より、上記Ａ－１６工程に記載の方法に準じて

製造することができる。

[0114] ［Ｃ－２工程］

化合物ｃ３は、化合物ｃ２より、上記Ａ－１７工程に記載の方法に準じて製造することができる。

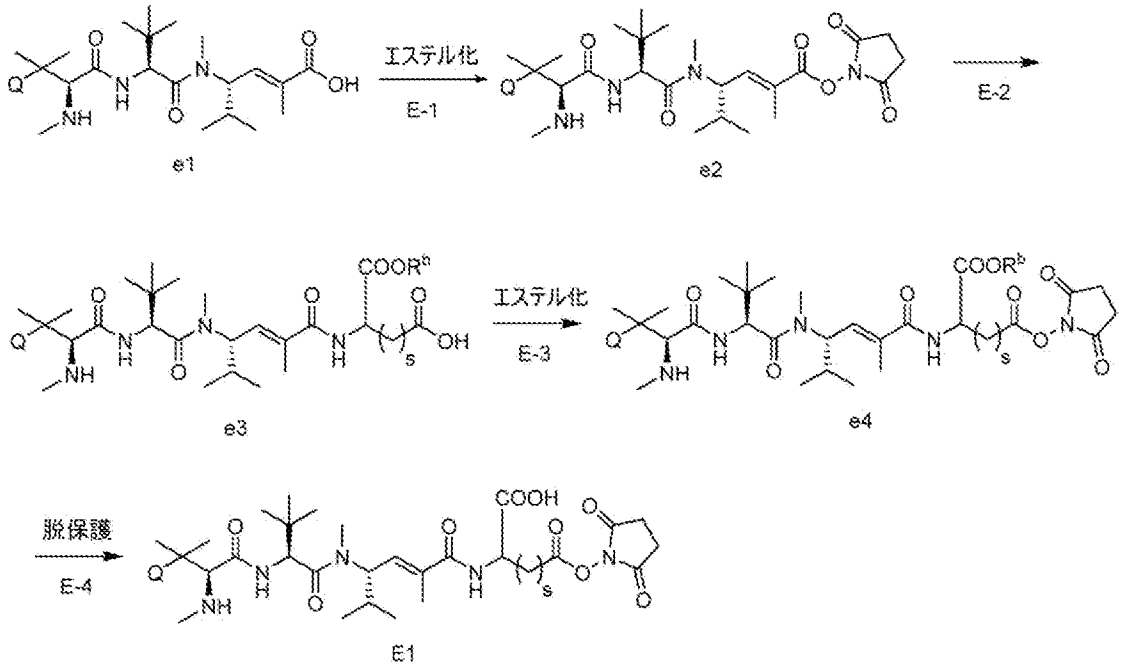
[0115] ［Ｃ－３工程］

化合物Ｃ１は、化合物ｃ３より、上記Ａ－１８工程に記載の方法に準じて製造することができる。

[0116] 製造法Ｅ

Ｚが式（Ｚ－２）又は式（Ｚ－３）で表される基であり、Ｗが式（Ｗ－１）で表される基であり、R^1が水素原子である場合、式（１）で表される化合物は、例えば、下記の製法によって製造することができる。

[化18]



（式中、ｓは１又は２を表し、R^bは上記と同義である。）

[0117] 化合物ｅ１は、例えば、市販品として購入できる。

[0118] ［Ｅ－１工程］

化合物ｅ２は、化合物ｅ１より、上記Ａ－１５工程に記載の方法に準じて製造することができる。

[0119] ［Ｅ－２工程］

化合物ｅ３は、化合物ｅ２より、上記Ａ－１６工程に記載の方法に準じて製造することができる。

[0120] ［Ｅ－３工程］

化合物ｅ４は、化合物ｅ３より、上記Ａ－１７工程に記載の方法に準じて製造することができる。

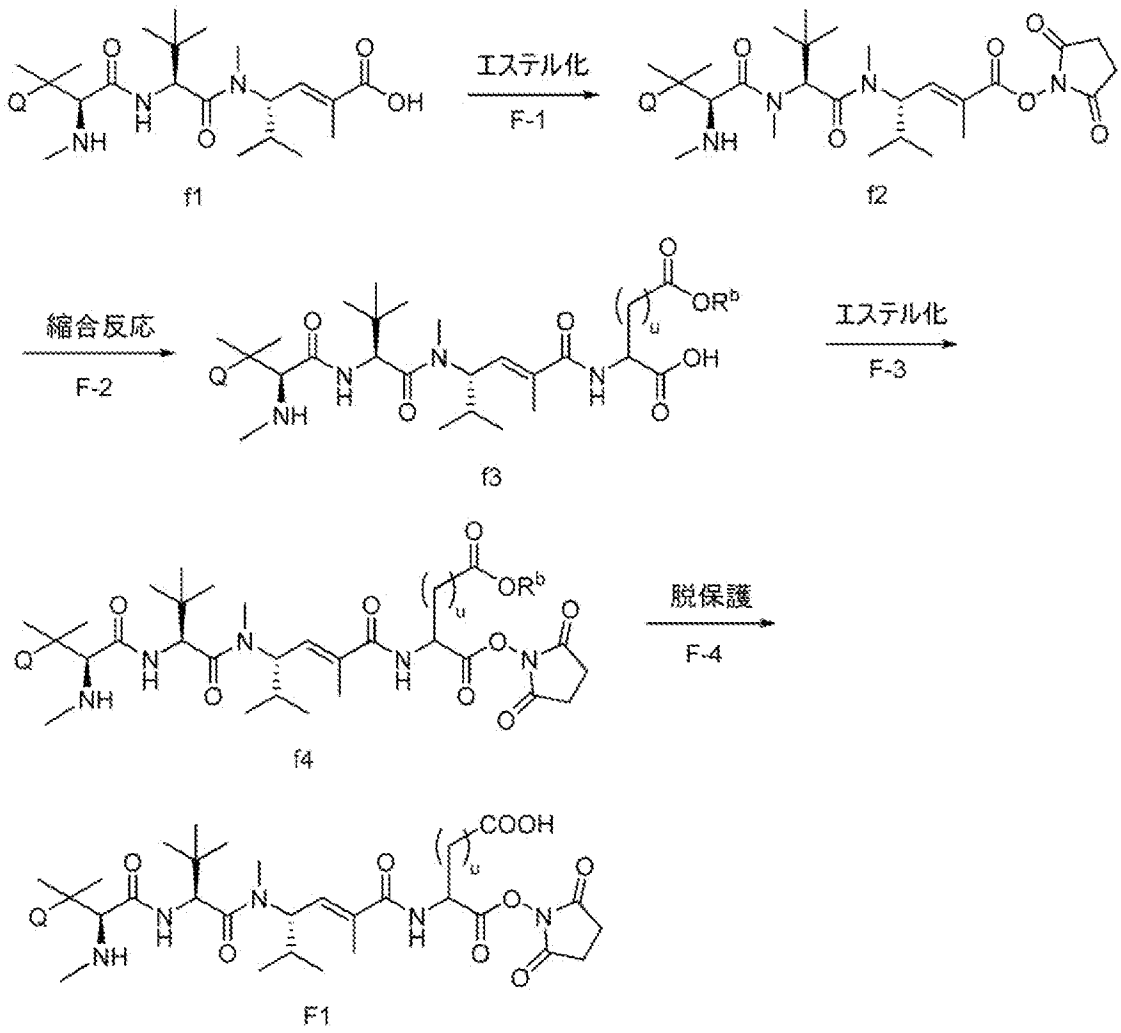
[0121] ［Ｅ－４工程］

化合物Ｅ１は、化合物ｅ４より、上記Ａ－１８工程に記載の方法に準じて製造することができる。

[0122] 製造法Ｆ

Ｚが式（Ｚ－１）で表される基であり、Ｗが式（Ｗ－１）で表される基であり、R^1が水素原子である場合、式（１）で表される化合物は、例えば、下記の製法によって製造することができる。

[化19]



（式中、ｕは、項１に定義されるとおりであり、Ｒ^{b}は上記と同義である。）

[0123] 化合物ｆ１は、例えば、市販品として購入できる。

[0124] ［Ｆ－１工程］

化合物ｆ２は、化合物ｆ１より、上記Ａ－１５工程に記載の方法に準じて製造することができる。

[0125] ［Ｆ－２工程］

化合物ｆ３は、化合物ｆ２より、上記Ａ－１６工程に記載の方法に準じて製造することができる。

[0126] ［Ｆ－３工程］

化合物ｆ４は、化合物ｆ３より、上記Ａ－１７工程に記載の方法に準じて製造することができる。

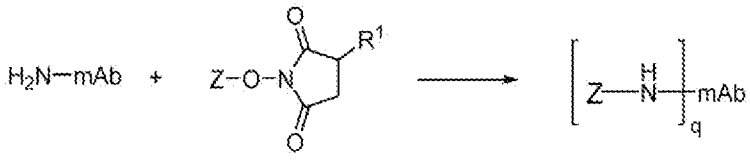
[0127] ［Ｆ－４工程］

化合物Ｆ１は、化合物ｆ４より、上記Ａ－１８工程に記載の方法に準じて製造することができる。

[0128] 式（２）で表される本発明の抗体薬物複合体は、例えば、下記の製造法Ｄにより製造することができる。

[0129] 製造法Ｄ

[化20]



d1 d2 D1

（式中、ｍＡｂ、ｑ、Ｒ[1]及びＺは、項１及び項４に定義されるとおりである。）

[0130] ［Ｄ－１工程］

化合物Ｄ１は、化合物ｄ１と化合物ｄ２を、適当な緩衝液中で、反応させることにより製造することができる。本工程は、Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ（Ｌａｕｒｅｎｔ Ｄｕｃｒｙ編集、Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ刊行、２０１３年）等に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0131] 得られた化合物Ｄ１の薬物抗体比ｑ又は平均抗体薬物比は、Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ（Ｌａｕｒｅｎｔ Ｄｕｃｒｙ編集、Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ刊行、２０１３年）等に記載されている方法等に準じて解析することができる。

[0132] 上記に本発明のヘミアスタリン誘導体及び抗体薬物複合体の製造法を示している。しかし、これら以外の方法であっても、例えば、当業者に公知の方法を適宜組み合わせることによっても、本発明のヘミアスタリン誘導体及び抗体薬物複合体を製造することができる。

[0133] 上記の各製造法の各工程において使用される適当な塩基は、反応や原料化

合物の種類等によって適宜選択されるべきであるが、例えば、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム等の重炭酸アルカリ類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ類；水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムｔ-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類；ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の有機金属塩基類；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（ＤＢＵ）等の有機塩基類等が挙げられる。

[0134] 上記の各製造法の各工程において使用される適当な溶媒は、反応や原料化合物の種類等によって適時選択されるべきであるが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；アセトン、メチルケトン等のケトン類；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジオキサン等のエーテル類；トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、Ｎ－メチル－２－ピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）等のスルホキシド類；アセトニトリル等のニトリル類；蒸留水等が挙げられ、これらの溶媒は単独又は２種類以上を混合して用いることができる。また、反応の種類によっては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類を溶媒として用いてもよい。

[0135] 本発明のヘミアスタリン誘導体及び抗体薬物複合体は、当業者に公知の方法で分離、精製することができる。例えば、抽出、分配、再沈殿、カラムクロマトグラフィー（例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、イオン交換カラムクロマトグラフィー若しくは分取液体クロマトグラフィー）又は再結晶等が挙げられる。

[0136] 再結晶溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、２－プロパノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；酢酸エチ

ル等のエステル系溶媒；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒；アセトン等のケトン系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；ヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジメチルホルムアミドアセトニトリル等の非プロトン系溶媒；水；又はこれらの混合溶媒等を用いることができる。

[0137] その他の精製方法としては、実験化学講座（日本化学会編、丸善）１巻等に記載されている方法等を用いることができる。また、本発明のヘミアスタリン誘導体及び抗体薬物複合体の分子構造の決定は、それぞれの原料化合物に由来する構造を参照して、核磁気共鳴法、赤外吸収法、円二色性スペクトル分析法等の分光学的手法、又は質量分析法により容易に行える。

[0138] また、上記製造方法における中間体又は最終生成物は、その官能基を適宜変換すること、また特に、アミノ基、水酸基、カルボニル基、ハロゲン原子等を足がかりに種々の側鎖を伸張すること、及びその際に必要に応じて上記官能基の保護、脱保護を行うことによって、本発明に含まれる別の化合物へ導く事もできる。官能基の変換及び側鎖の伸張は、通常行われる一般的方法（例えば、Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, John Wiley& Sons Inc.(1999)等を参照）によって行うことができる。

[0139] 本発明のヘミアスタリン誘導体及び抗体薬物複合体には、不斉が生じる場合又は不斉炭素を有する置換基を有する場合があり、そのような化合物にあっては光学異性体が存在する。光学異性体は通常の方法に従って製造することができる。製造方法としては、例えば、不斉点を有する原料を用いる方法又は途中の段階で不斉を導入する方法が挙げられる。例えば、光学異性体の場合、光学活性な原料を用いるか、製造工程の適当な段階で光学分割等を行うことで、光学異性体を得ることができる。光学分割法としては、例えば、本発明のヘミアスタリン誘導体が、塩基性官能基を有する場合には、不活性溶媒中（例えば、メタノール、エタノール、２－プロパノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；酢酸エチル等のエステル系溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒；アセトニトリル等の非プロトン系溶媒；又は上記溶媒から選択される２種以上の混合溶媒）で、光学活性な酸（

例えば、マンデル酸、Ｎ－ベンジルオキシアラニン、乳酸等のモノカルボン酸；酒石酸、ｏ－ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸等のジカルボン酸；カンファースルホン酸、ブロモカンファースルホン酸等のスルホン酸等）を用いて、塩を形成させるジアステレオマー法が挙げられる。本発明のヘミアスタリン誘導体又はその合成中間体が、カルボキシル等の酸性官能基を有する場合には、光学活性なアミン（例えば、１－フェニルエチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン）を用いて、塩を形成させることにより、光学分割を行うこともできる。

[0140] 塩を形成させる温度としては、－５０℃から溶媒の沸点までの範囲が挙げられ、好ましくは０℃から沸点までの範囲が挙げられ、より好ましくは室温から溶媒の沸点までの範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取する際、必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸又はアミンの使用量は、基質に対し約０．５～約２．０当量の範囲が挙げられ、好ましくは１当量前後の範囲が挙げられる。必要に応じて、結晶を不活性溶媒中（例えば、メタノール、エタノール、２－プロパノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；酢酸エチル等のエステル系溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒；アセトニトリル等の非プロトン系溶媒；又は上記溶媒から選択される２種以上の混合溶媒）で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。また、必要に応じて、光学分割した塩を通常の方法で酸又は塩基で処理し、フリー体として得ることもできる。

[0141] 上記の各々の製造法における原料又は中間体のうち、特にあらためてその製造法を記載しなかったものについては、市販化合物であるか、又は市販化合物から当業者に公知の方法若しくはそれに準じた方法によって合成することができる。

[0142] 本発明の抗体薬物複合体及びこれを含む医薬組成物は、抗がん剤（例えば、乳がん、胃がん、肺がん、肝臓がん、子宮頸がん、大腸がん、直腸がん、

結腸がん、神経膠腫、リンパ腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎がん、尿路上皮がん、皮膚がん、甲状腺がん、膀胱がん、頭頸部がん、子宮体がん、中皮腫、黒色腫、多発性骨髄腫、白血病等の治療薬）として有用である。

[0143] 本発明の抗体薬物複合体は、直接又は適当な剤形を用いて製剤にし、経口投与又は非経口投与により投与することができる。剤形は、例えば、液剤、懸濁剤、注射剤等が挙げられるがこれに限らない。これらの製剤は、薬学的に許容される添加剤を用いて、公知の方法で製造される。

[0144] 添加剤としては、目的に応じて、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、コーティング剤、溶解剤、溶解補助剤、増粘剤、分散剤、安定化剤、甘味剤、香料等を用いることができる。具体的には、例えば、乳糖、マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、部分α化デンプン、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク等が挙げられる。

[0145] 本発明の抗体薬物複合体と併用又は組み合わせることができる「抗がん性化合物」としては、例えば、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、抗がん性セリンスレオニンキナーゼ阻害剤、抗がん性リン脂質キナーゼ阻害剤、抗がん性モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、タンパク質翻訳後修飾阻害剤、及びその他抗腫瘍剤からなる群から選択される少なくとも１種以上の抗腫瘍剤が挙げられる。併用又は組み合わせることができる「抗がん性化合物」の具体例としては、例えば、アザシチジン、ボリノスタット、デシタビン、ロミデプシン、イダルビシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エノシタビン、シタラビン、ミトキサントロン、チオグアニン、エトポシド、イホ

スファミド、シクロフォスファミド、ダカルバジン、テモゾロミド、ニムスチン、ブスルファン、プロカルバジン、メルファラン、ラニムスチン、オールトランス型レチノイン酸、タミバロテン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、イリノテカン、ブレオマイシン、マイトマイシンＣ、メトトレキサート、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、タモキシフェン、チオテパ、テガフール、フルオロウラシル、エベロリムス、テムシロリムス、ゲフィチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、クリゾチニブ、オシメルチニブ、アファチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、バンデタニブ、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、レンバチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、イブルチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、ルキソリチニブ、オラパリブ、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、パルボシクリブ、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、リツキシマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、パニツムマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、モガムリズマブ、アレムツズマブ、オファツムマブ、イピリムマブ、ラムシルマブ、ブレンツキシマブ　ベドチン、トラスツズマブ　エムタンシン、ゲムツズマブ　オゾガマイシン、イノツズマブ　オゾガマイシン等が挙げられる。

[0146] 以上より、本発明の抗体薬物複合体及びこれを含む医薬組成物は、がんの治療に使用することができる。すなわち、本発明の１態様は、がんを患う対象に、抗体薬物複合体又はこれを含む医薬組成物を投与することを含む、がんの治療方法であるともいえる。がんを患う対象は、ヒト患者であってもよいし、ヒト以外の動物であってもよい。

実施例

[0147] 以下に本発明を、参考例、実施例及び試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。なお、以下の参考例及び実施例において示された化合物名は、必ずしもＩＵＰＡＣ命名法に従うものではない。

[0148] 参考例及び実施例の化合物は、反応後の処理等の方法により、ＴＦＡ塩等

の酸付加塩として得られることもある。

[0149] 明細書の記載を簡略化するために参考例、実施例及び実施例中の表において以下に示すような略号を用いることもある。置換基として用いられる略号として、Ｍｅはメチル基、Ｅｔはエチル基、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、Ｐｈはフェニル基を意味する。ＴＦＡはトリフルオロ酢酸、ＴＨＦはテトラヒドロフラン、ＤＭＳＯはジメチルスルホキシド、ＨＥＰＥＳは２－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］エタンスルホン酸、ＥＤＴＡはエチレンジアミン四酢酸を意味する。ＮＭＲに用いられる記号としては、ｓは一重線、ｄは二重線、ｄｄは二重線の二重線、ｔは三重線、ｑは四重線、ｍは多重線、ｂｒは幅広い、ｂｒｓは幅広い一重線、ｂｒｄは幅広い二重線、ｂｒｍは幅広い多重線、Ｊは結合定数を意味する。

[0150] 高速液体クロマト質量分析計；ＬＣＭＳの測定条件は、以下の通りであり、観察された質量分析の値［ＭＳ（ｍ／ｚ）］を［Ｍ＋ｎＨ］$^{n+}$／ｎ、［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$、［Ｍ－ｎＨ］$^{n-}$／ｎで、保持時間をＲｔ（ｍｉｎ）で示す。なお、各実測値においては、測定に用いた測定条件をＡ～Ｄ又はＦ～Ｈで付記する。

[0151] 測定条件Ａ

検出機器：島津　ＬＣＭＳ－ＩＴ－ＴＯＦ

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

Ｓｏｌｖｅｎｔ：Ａ液：０．１％　ＨＣＯＯＨ／CH_3CN、Ｂ液：０．１％　ＨＣＯＯＨ／H_2O

Ｇｒａｄｉｅｎｔ　Ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：

０．０分；Ａ／Ｂ＝１：９９

０．０－１．４分　Ｌｉｎｅａｒ　ｇｒａｄｉｅｎｔ　ｆｒｏｍ　Ａ　１％　ｔｏ　９５％

１．４－１．６分；Ａ／Ｂ＝９５：５

１．６－２．０分；Ａ／Ｂ＝１：９９

Ｆｌｏｗ　ｒａｔｅ：１．２ｍＬ／分

ＵＶ：２２０／２５４ｎｍ

カラム温度：４０℃

[0152] 測定条件Ｂ

検出機器：島津　ＬＣＭＳ－ＩＴ－ＴＯＦ

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

Ｓｏｌｖｅｎｔ：Ａ液：０．１％　ＨＣＯＯＨ／CH_3CN、Ｂ液：０．１％　ＨＣＯＯＨ／H_2O

Ｇｒａｄｉｅｎｔ　Ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：

０．０分；Ａ／Ｂ＝１０：９０

０．０－１．４分　Ｌｉｎｅａｒ　ｇｒａｄｉｅｎｔ　ｆｒｏｍ　Ａ１０％　ｔｏ　９０％

１．４－１．６分；Ａ／Ｂ＝９０：１０

１．６－２．０分；Ａ／Ｂ＝１０：９０

Ｆｌｏｗ　ｒａｔｅ：１．２ｍＬ／分

ＵＶ：２２０／２５４ｎｍ

カラム温度：４０℃

[0153] 測定条件Ｃ

検出機器：島津　ＬＣＭＳ－ＩＴ－ＴＯＦ

Ｃｏｌｕｍｎ：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｋｉｎｅｔｅｘ（１．７μｍ　Ｃ８，５０ｍｍ×２．１０ｍｍ）

Ｓｏｌｖｅｎｔ：Ａ液：０．１　％　ＨＣＯＯＨ／CH_3CN、Ｂ液：０．１％　ＨＣＯＯＨ／H_2O

Ｇｒａｄｉｅｎｔ　Ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：

０．０分；Ａ／Ｂ＝１：９９

０．０－１．４分　Ｌｉｎｅａｒ　ｇｒａｄｉｅｎｔ　ｆｒｏｍ　Ａ１％　ｔｏ　９５％

１．４－１．６分；Ａ／Ｂ＝９５：５

１．６－２．０分；Ａ／Ｂ＝１：９９

Ｆｌｏｗ　ｒａｔｅ：１．２ｍＬ／分

ＵＶ：２２０／２５４ｎｍ

カラム温度：４０℃

[0154] 測定条件Ｄ

検出機器：島津　ＬＣＭＳ－ＩＴ－ＴＯＦ

Ｃｏｌｕｍｎ：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｋｉｎｅｔｅｘ（１．７μｍ　Ｃ８，５０ｍｍ×２．１０ｍｍ）

Ｓｏｌｖｅｎｔ：Ａ液：０．１％　ＨＣＯＯＨ／CH_3CN、Ｂ液：０．１％　ＨＣＯＯＨ／H_2O

Ｇｒａｄｉｅｎｔ　Ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：

０．０分；Ａ／Ｂ＝１０：９０

０．０－１．４分　Ｌｉｎｅａｒ　ｇｒａｄｉｅｎｔ　ｆｒｏｍ　Ａ　１０％　ｔｏ　９５％

１．４－１．６分；Ａ／Ｂ＝９５：５

１．６－２．０分；Ａ／Ｂ＝１０：９０

Ｆｌｏｗ　ｒａｔｅ：１．２ｍＬ／分

ＵＶ：２２０／２５４ｎｍ

カラム温度：４０℃

[0155] 測定条件Ｅ

検出機器：島津　ＬＣＭＳ－ＩＴ－ＴＯＦ

Ｃｏｌｕｍｎ：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｋｉｎｅｔｅｘ（１．７μｍ　Ｃ８，５０ｍｍ×２．１０ｍｍ）

Ｓｏｌｖｅｎｔ：Ａ液：０．１％　ＨＣＯＯＨ／CH_3CN、Ｂ液：０．１％　ＨＣＯＯＨ／H_2O

Ｇｒａｄｉｅｎｔ　Ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：

０．０分；Ａ／Ｂ＝１０：９０

０．０－１．４分 Ｌｉｎｅａｒ ｇｒａｄｉｅｎｔ ｆｒｏｍ Ａ １０％ ｔｏ ９０％

１．４－１．６分；Ａ／Ｂ＝９０：１０

１．６－２．０分；Ａ／Ｂ＝１０：９０

Ｆｌｏｗ ｒａｔｅ：１．２ｍＬ／分

ＵＶ：２２０／２５４ｎｍ

カラム温度：４０℃

[0156] 測定条件Ｇ

検出機器：島津 ＬＣＭＳ－ＩＴ－ＴＯＦ

Ｃｏｌｕｍｎ：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｋｉｎｅｔｅｘ（１．７μｍ Ｃ８，５０ｍｍ×２．１０ｍｍ）

Ｓｏｌｖｅｎｔ：Ａ液：０．１％ ＨＣＯＯＨ／CH_3CN、Ｂ液：０．１％ ＨＣＯＯＨ／H_2O

Ｇｒａｄｉｅｎｔ Ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：

０．０分；Ａ／Ｂ＝１００：０

０．０－１．６分 Ｌｉｎｅａｒ ｇｒａｄｉｅｎｔ ｆｒｏｍ Ａ １００％ ｔｏ １％

１．６－２．０分；Ａ／Ｂ＝１：９９

Ｆｌｏｗ ｒａｔｅ：１．２ｍＬ／分

ＵＶ：２２０／２５４ｎｍ

カラム温度：４０℃

[0157] 測定条件Ｈ

検出機器：島津 ＬＣＭＳ－２０２０

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

Ｓｏｌｖｅｎｔ：Ａ液：０．１％ ＨＣＯＯＨ／CH_3CN、Ｂ液：０．１％ ＨＣＯＯＨ／H_2O

Ｇｒａｄｉｅｎｔ Ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：

０．０分；Ａ／Ｂ＝１０：９０

０．０－１．７分 Ｌｉｎｅａｒ ｇｒａｄｉｅｎｔ ｆｒｏｍ Ａ １０％ ｔｏ ９９％

１．７－１．９分；Ａ／Ｂ＝９９：１

１．９－３．０分；Ａ／Ｂ＝１０：９０

Ｆｌｏｗ ｒａｔｅ：０．５ｍＬ／分

ＵＶ：２２０／２５４ｎｍ

カラム温度：４０℃

[0158] 高速液体クロマトグラフ；平均薬物抗体比（平均ＤＡＲ）を求める測定条件は、以下の通りである。

[0159] なお、平均薬物抗体比（平均ＤＡＲ）を求める測定の前処理に、得られた抗体薬物複合体にＰＮＧａｓｅを添加し、脱グリコシド化反応を行った。本条件は、Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ（Ｌａｕｒｅｎｔ Ｄｕｃｒｙ編集、Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ刊行、２０１３年）等に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0160] 測定条件Ｆ

質量分析装置：ＳｙｎａｐｔＨＤＭＳ（ウォーターズ社）

液体クロマトグラフィー：Ａｃｑｕｉｔｙ Ｍ ｃｌａｓｓ（ウォーターズ社）

Ｃｏｌｕｍｎ：Ｉｎｔｒａｄａ ＷＰ－ＲＰ（カタログ番号ＷＰＲ２２、５０ｍｍ×２ｍｍ、インタクト社）

Ｓｏｌｖｅｎｔ：Ａ液：０．１％ ＨＣＯＯＨ／０．０２５％ ＴＦＡ／CH_3CN、Ｂ液：０．１％ ＨＣＯＯＨ／０．０２５％ ＴＦＡ／H_2O

Ｇｒａｄｉｅｎｔ Ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：

０．０－１．０分；Ａ／Ｂ＝５：９５

１．０－９．０分 Ｌｉｎｅａｒ ｇｒａｄｉｅｎｔ ｆｒｏｍ Ａ ５％ ｔｏ ６０％

９．０－１２．０分；Ａ／Ｂ＝６０：４０

１２．０－１５．０分；Ａ／Ｂ＝５：９５

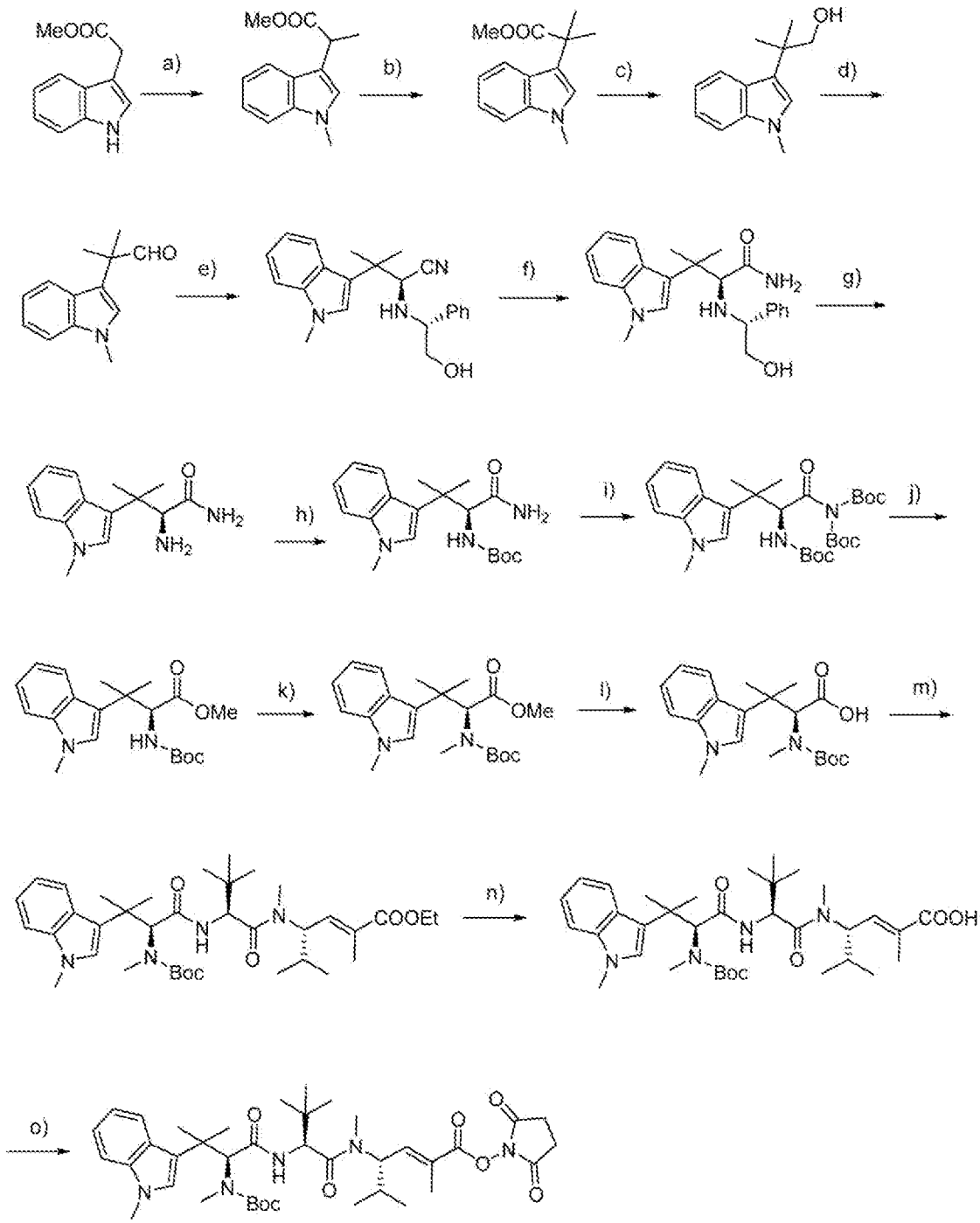
Ｆｌｏｗ　ｒａｔｅ：０．１ｍＬ／分

カラム温度：３７℃

[0161] 参考例１

ｔｅｒｔ－ブチル（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１３Ｅ，１７Ｒ）－９－ｔｅｒｔ－ブチル－１７－｛３－［（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル］アミノ｝－３－オキソプロピル）－２，２，５，１１，１４－ペンタメチル－６－［２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパン－２－イル］－４、７、１０、１５－テトラオキソ－１２－（プロパン－２－イル）－３－オキソ－５，８，１１，１６－テトラアザオクタデカ－１３－エン－１８－カルボン酸エステル

[化21]



参考例1

[0162] ａ）メチル　２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパノエートの製造

窒素雰囲気下、－７８℃のインドール－３－酢酸メチルエステル（３．８ｇ）のテトラヒドロフラン（８７ｍＬ）溶液にカリウムヘキサメチルジシラ

ジド（１ｍｏｌ／Ｌテトラヒドロフラン溶液、６５．５ｍＬ）を滴下した後、０℃で２時間撹拌した。反応液を－７８℃に冷却後、ヨウ化メチル（２３ｇ）を滴下した後、０℃で３時間撹拌した。反応終了後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）で精製することによりメチル　２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパノエート（３．９５ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):1.60 (3H, d, J =7.1 Hz),3.67 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.02 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.00 (1H, s),7.12 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.8 Hz),7.66(1H, d, J= 7.8Hz).

[0163] ｂ）メチル　２－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパノエートの製造

窒素雰囲気下、－７８℃のメチル　２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパノエート（３．９４ｇ）のテトラヒドロフラン（２００ｍＬ）溶液にカリウムヘキサメチルジシラジド（１ｍｏｌ／Ｌテトラヒドロフラン溶液、２７．７ｍＬ）を滴下した後、０℃で２時間撹拌した。反応液を－７８℃に冷却後、ヨウ化メチル（１５．４ｇ）を滴下した後、０℃で３時間撹拌した。反応終了後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）で精製することによりメチル　２－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパノエート（３．５９ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):1.66 (6H, s), 3.61 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.91 (1H, s), 7.06 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.19 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz).

[0164] ｃ）２－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパ

ン－１－オールの製造

窒素雰囲気下、－７８℃のメチル　２－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパノエート（３．５９ｇ）のジエチルエーテル（１６９ｍＬ）及びジクロロメタン（４７ｍＬ）溶液に水素化ジイソブチルアルミニウム（１ｍｏｌ／Ｌ　ｎ－ヘキサン溶液、３８．８ｍＬ）を滴下した後、０℃で１時間撹拌した。反応終了後、水を加えた後、２５℃の反応混合物を、飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）で精製することにより２－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパン－１－オール（３．１４ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):1.42 (6H, s), 3.74 (3H, s), 3.77 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.07 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.29(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz).

[0165] ｄ）２－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパナールの製造

窒素雰囲気下、２－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパン－１－オール（３．１４ｇ）、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム（２７１ｍｇ）、Ｎ－メチルモルホリン－Ｎ－オキシド（３．２６ｇ）及びモレキュラーシーブ４Ａ（７．７ｇ）のジクロロメタン（１１０ｍＬ）混合溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応終了後、セライトにて濾過後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）で精製することにより２－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパナール（２．４ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):1.53 (6H, s), 3.77 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.07 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.22 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.0

Hz), 7.53(1H, d, J = 8.0 Hz), 9.47 (1H, s).

[0166] ｅ）（２Ｓ）－２－｛［（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－フェニルエチル］アミノ｝－３－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）ブタンニトリルの製造

窒素雰囲気下、２－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパナール（２．４ｇ）及び（Ｒ）－（－）－２－フェニルグリシノール（１．６３ｇ）のトルエン（４７ｍＬ）溶液を１．５時間加熱還流し、ディーン・スターク装置で水を留去した後、溶媒を留去した。窒素雰囲気下、残渣に０℃のジクロロメタン（６９ｍＬ）を加えた後、トリメチルシリルシアニド（２．３６ｇ）を加え、２５℃で９６時間撹拌した。反応溶液にフッ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム（１ｍｏｌ／Ｌテトラヒドロフラン溶液、１ｍＬ）を加え、さらに３０分間撹拌した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）で精製することにより（２Ｓ）－２－｛［（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－フェニルエチル］アミノ｝－３－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）ブタンニトリル（２．７４ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):1.64 (3H, s), 1.65 (3H, s), 3.49-3.55 (1H, m), 3.73 (1H, dd, J = 10.9, 4.2 Hz), 3.79 (1H, s), 3.80 (3H, s), 4.05 (1H, dd, J = 7.9, 3.6 Hz), 6.96-7.00 (2H, m), 7.11(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.21-7.40 (6H, m).

[0167] ｆ）Ｎα－［（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－フェニルエチル］－β，β，１－トリメチル－Ｌ－トリプトファンアミドの製造

（２Ｓ）－２－｛［（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－フェニルエチル］アミノ｝－３－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）ブタンニトリル（２．７４ｇ）、ジメチルスルホキシド（６．１６ｇ）及び炭酸カリウム（１０．９ｇ）のメタノール（５０ｍＬ）及び水（２．１ｍＬ）懸濁液に３０％過酸化水素水（８．９４ｍＬ）を０℃で加えた後、４５℃で

１．５時間撹拌した。反応終了後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール）で精製することによりＮα－［（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－フェニルエチル］－β，β，１－トリメチル－Ｌ－トリプトファンアミド（２．３２ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):1.49 (3H, s), 1.51 (3H, s), 2.06-2.14 (1H, br), 2.37 (1H, dd, J = 6.0, 6.0 Hz), 3.44-3.50 (1H, m), 3.50-3.54 (1H, m), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.75 (3H, s), 5.52 (1H, brs), 6.14 (1H, brs), 6.71-6.73 (2H, m), 6.81-6.85 (2H, m), 6.97-7.00 (2H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m).

[0168] ｇ）β，β，１－トリメチル－Ｌ－トリプトファンアミドの製造

Ｎα－［（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－フェニルエチル］－β，β，１－トリメチル－Ｌ－トリプトファンアミド（２．３２ｇ）のメタノール（６５ｍＬ）溶液に水酸化パラジウム／炭素（２．８ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温にて３時間攪拌した。セライトにて濾過後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール）で精製することによりβ，β，１－トリメチル－Ｌ－トリプトファンアミド（１．２７ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6):1.24 (2H, brs), 1.28 (3H, s), 1.42 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.71 (3H, s), 6.93-7.00 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.11 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.29 (1H, brs), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.2Hz).

[0169] ｈ）Ｎα－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－β，β，１－トリメチル－Ｌ－トリプトファンアミドの製造

β，β，１－トリメチル－Ｌ－トリプトファンアミド（１．２７ｇ）、炭酸水素ナトリウム（５２２ｍｇ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（１．３５ｇ）、テトラヒドロフラン（１３ｍＬ）、クロロホルム（１３ｍＬ

）及び水（６．５ｍＬ）の混合液を２５℃にて１６時間攪拌した。反応終了後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール）で精製することによりＮα－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－β，β，１－トリメチル－Ｌ－トリプトファンアミド（１．８０ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):1.33 (3H, s), 1.47 (9H, s),1.50 (3H, s), 3.73 (3H, d, J = 1.3 Hz), 4.51 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 5.02 (1H, brd, J = 8.2 Hz), 5.59 (1H, brd, J = 6.4 Hz), 6.83 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.05 (1H, brd, J = 7.3 Hz).

LC-MS:346 $(M+H)^+$ (1.211 min, 測定条件A).

[0170] ｉ）Ｎ，Ｎ，Ｎα－トリス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－β，β，１－トリメチル－Ｌ－トリプトファンアミドの製造

Ｎα－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－β，β，１－トリメチル－Ｌ－トリプトファンアミド（１．７９ｇ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（２．８ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．６８ｇ）、４－ジメチルアミノピリジン（０．１９ｇ）及びクロロホルム（２０ｍＬ）の混合液を２５℃にて２．５時間撹拌した。反応終了後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）で精製することによりＮ，Ｎ，Ｎα－トリス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－β，β，１－トリメチル－Ｌ－トリプトファンアミド（１．９９ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):1.08-1.58 (33H, m), 3.70 (3H, s), 4.67-4.90 (0.2H, m), 5.25-5.45 (0.8H, m), 6.00-6.03 (1H, m), 6.81-6.87 (1H, m), 7.04-7.09 (1H, m), 7.13-7.18 (1H. m), 7,21-7,27 (1H, m), 7.91-7.94 (1H, m).

LC-MS:546 $(M+H)^+$ (1.630 min, 測定条件A)

[0171] ｊ）メチル　Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－β，β，１－トリメチル－Ｌ－トリプトファンエートの製造

窒素雰囲気下、Ｎ，Ｎ，Ｎα－トリス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－β，β，１－トリメチル－Ｌ－トリプトファンアミド（２．２９ｇ）のメタノール溶液（２１ｍＬ）に、リチウムメトキシド（１７６ｍｇ）を０℃で加えた後、２５℃にて２時間撹拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）で精製することによりメチル　Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－β，β，１－トリメチル－Ｌ－トリプトファンエート（９２７ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$): 1.17-1.59 (15H, m), 3.45 and 3.58 (3H, 2brs), 3.71 (3H, s), 4.56-4.73 (1.2H, m), 5.06 (0.8H, brd, J = 7.3 Hz), 6.81-6.82 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.73-7.80 (1H, m).

LC-MS: 361 $(M+H)^+$ (1.379 min, 測定条件A).

[0172] ｋ）メチル　Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β，１－テトラメチル－Ｌ－トリプトファナートの製造

窒素雰囲気下、メチル　Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－β，β，１－トリメチル－Ｌ－トリプトファンエート（９２７ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（１３ｍＬ）に、６０％含有水素化ナトリウム（１６８ｍｇ）を０℃で加えた後、２５℃にて１５分撹拌した。反応懸濁液を０℃にした後、ヨウ化メチル（１．１ｇ）を加え、その後、２５℃にて１時間撹拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）で精製することによりメチル　Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β，１－テトラ

メチル－Ｌ－トリプトファナート（９１５ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):1.42 (9H, s), 1.52 and 1.64 (6H, 2s), 2.80 and 2.86 (3H, 2s), 3.46 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.27 and 5.52 (1H, 2s), 6.85 (1H, s), 7.07-7.27 (3H, m), 7.78 and 7.92 (1H, 2d, J = 7.88 Hz).

LC-MS: 397 (M+Na)+ (1.406 min, 測定条件B)

[0173] ｌ）Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β，１－テトラメチル－Ｌ－トリプトファンの製造

メチル　Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β，１－テトラメチル－Ｌ－トリプトファナート（６３９ｍｇ）の水（１１ｍＬ）－メタノール（４４ｍＬ）溶液に、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化リチウム（１３．５ｍＬ）を加え、６０℃にて２４時間撹拌した。反応終了後、１ｍｏｌ／Ｌシュウ酸水溶液を加え、反応溶液をｐＨ４にした後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール）で精製することによりＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β，１－テトラメチル－Ｌ－トリプトファン（６１０ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):1.43 (9H, s), 1.53 (3H, s), 1.63 (3H, s), 2.76 and 2.89 (3H, 2s), 3.71 (3H, s), 5.36 and 5.44 (1H, 2s), 6.85 and 6.87 (1H, 2s), 7.02-7.11 (1H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.24-7.27 (1H, m), 7.81 and 7.96 (1H, 2d, J = 7.9 Hz).

LC-MS: 361 $(M+H)^+$, 359 (M-H)-(1.300 min, 測定条件A).

[0174] ｍ）Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β，１－テトラメチル－Ｌ－トリプトフイル－Ｎ－［（３Ｓ，４Ｅ）－６－エトキシ－２，５－ジメチル－６－オキソヘキサ－４－エン－３－イル］－Ｎ，３－ジメチル－Ｌ－バリンアミドの製造

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β，１－テトラメチル－Ｌ－トリプトファン（５００ｍｇ）、エチル（２Ｅ，４Ｓ）－２，５－ジ

メチル－４－［メチル（３－メチル－Ｌ－バリル）アミノ］ヘキサ－２－エノエート（５２０ｍｇ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（３９９ｍｇ）、１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール・１水和物（４２５ｍｇ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）の混合液を、２５℃にて１６時間撹拌した。反応終了後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）で精製することによりＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β，１－テトラメチル－Ｌ－トリプトフイル－Ｎ－［（３Ｓ，４Ｅ）－６－エトキシ－２，５－ジメチル－６－オキソヘキサ－４－エン－３－イル］－Ｎ，３－ジメチル－Ｌ－バリンアミド（７５９ｍｇ）を得た。

LC-MS: 655 $(M+H)^+$ (1.714 min, 測定条件A)

[0175] ｎ）Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β，１－テトラメチル－Ｌ－トリプトフイル－Ｎ－［（３Ｓ，４Ｅ）－５－カルボキシ－２－メチルヘキサ－４－エン－３－イル］－Ｎ，３－ジメチル－Ｌ－バリンアミドの製造

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β，１－テトラメチル－Ｌ－トリプトフイル－Ｎ－［（３Ｓ，４Ｅ）－６－エトキシ－２，５－ジメチル－６－オキソヘキサ－４－エン－３－イル］－Ｎ，３－ジメチル－Ｌ－バリンアミド（１２７ｍｇ）の水（１．５５ｍＬ）－メタノール（４．６５ｍＬ）溶液に、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化リチウム（１．６５ｍＬ）を加え、２５℃にて２４時間撹拌した。反応終了後、１ｍｏｌ／Ｌシュウ酸水溶液を加え、反応溶液をｐＨ４にした後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール）で精製することによりＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β，１－テトラメチル－Ｌ－トリプトフイル－Ｎ－［（３Ｓ，

４Ｅ）－５－カルボキシ－２－メチルヘキサ－４－エン－３－イル］－Ｎ，３－ジメチル－Ｌ－バリンアミド（９３ｍｇ）を得た。

LC-MS: 627 $(M+H)^+$ (1.508 min, 測定条件A)

[0176] ｏ）Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β，１－テトラメチル－Ｌ－トリプトフイル－Ｎ－｛（３Ｓ，４Ｅ）－６－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２、５－ジメチル－６－オキソヘキサ－４－エン－３－イル｝－Ｎ，３－ジメチル－Ｌ－バリンアミド（参考例１）の製造

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β，１－テトラメチル－Ｌ－トリプトフイル－Ｎ－［（３Ｓ，４Ｅ）－５－カルボキシ－２－メチルヘキサ－４－エン－３－イル］－Ｎ，３－ジメチル－Ｌ－バリンアミド（１８５ｍｇ）、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（９７ｍｇ）、ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート（３９１ｍｇ）、４－ジメチルアミノピリジン（１０２ｍｇ）、Ｎ、Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１０８ｍｇ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．８ｍＬ）の混合液を、２５℃にて４時間撹拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール）で精製することによりＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β，１－テトラメチル－Ｌ－トリプトフイル－Ｎ－｛（３Ｓ，４Ｅ）－６－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２、５－ジメチル－６－オキソヘキサ－４－エン－３－イル｝－Ｎ，３－ジメチル－Ｌ－バリンアミド（１６６ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):8.27 and 7.96 (1H, 2d, J = 7.9 Hz), 7.16-7.04 (4H,m), 6.88 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.17 and 6.09 (1H, 2d, J = 8.5 Hz), 5.96 and 5.66 (1H, 2s), 5.07 (1H, t, J = 9.3 Hz), 4.45 and 3.87 (1H, 2d, J = 8.6 Hz), 3.74 and 3.73 (3H, 2s), 2.99 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.83 (4H, brs), 1.97 (3H, s), 1.92-1.86 (1H, m), 1.57-1.42 (14H, m)

, 0.89 (3H, d, J = 6.1 Hz), 0.83-0.80 (3H, m), 0.48 and 0.41 (9H, 2s)

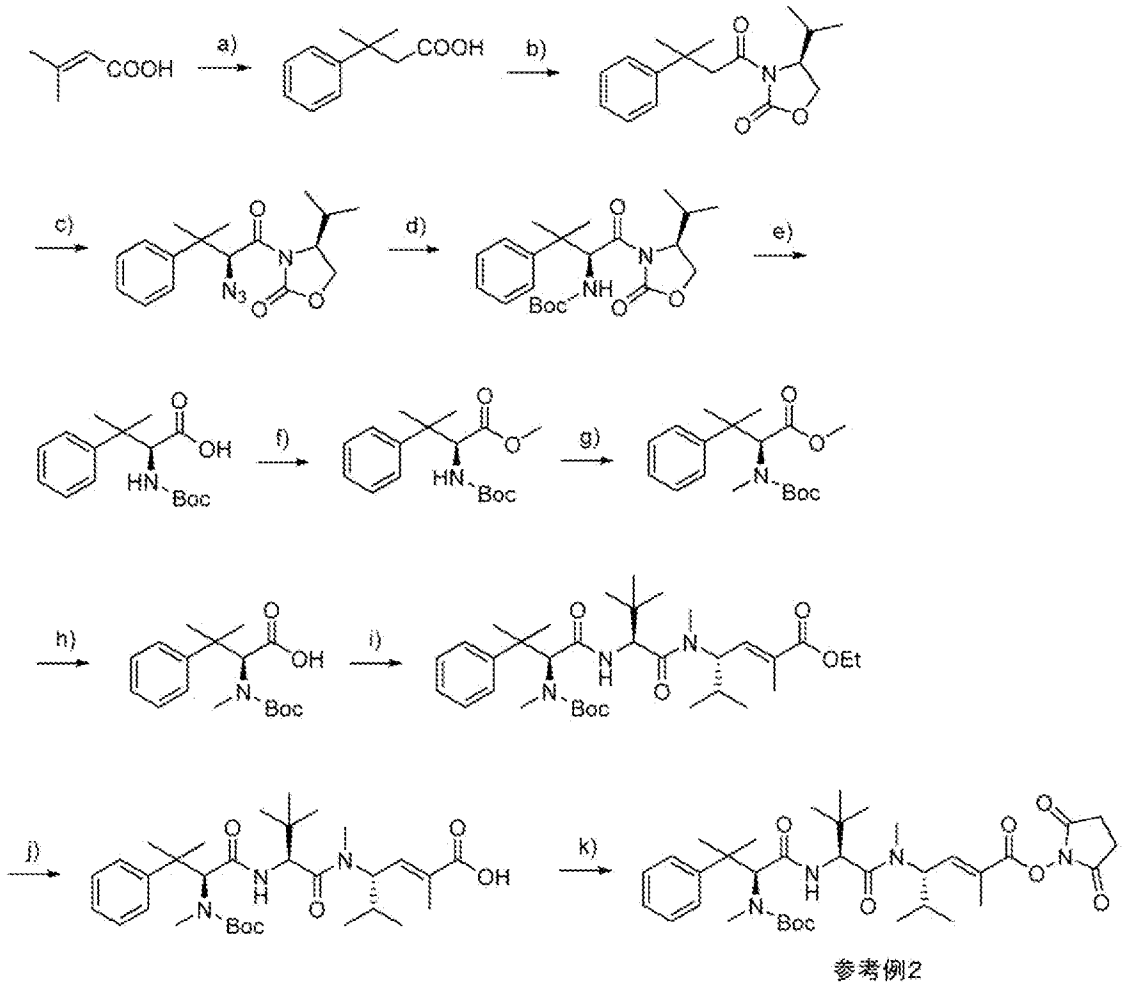
.

LC-MS: 724 $(M+H)^+$ (1.573 min, 測定条件A)

[0177] 参考例２

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β－トリメチル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－｛（３Ｓ，４Ｅ）－６－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２、５－ジメチル－６－オキソヘキサ－４－エン－３－イル｝－Ｎ，３－ジメチル－Ｌ－バリンアミド

[化22]



参考例2

[0178] ａ）３－メチル－３－フェニルブタン酸の製造

３－メチル－２－ブテン酸（１５ｇ）のベンゼン（１００ｍＬ）溶液に、１０℃にて塩化アルミニウム（２４．１ｇ）を加え、３０分撹拌した後、４

０℃で１時間撹拌した。０℃に冷却後、氷水を加え、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで抽出し、ある程度濃縮し、有機層を飽和炭酸水素化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を濃塩酸でｐＨ２にし、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、３－メチル－３－フェニルブタン酸（２６．３ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):1.46 (6H, s), 2.65 (2H, s), 7.20 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.37 (2H, d, J = 7.2 Hz).

[0179] ｂ）（４Ｓ）－３－（３－メチル－３－フェニルブタノイル）－４－（プロパン－２－イル）－１，３－オキサゾリジン－２－オンの製造

３－メチル－３－フェニルブタン酸（１７．２ｇ）のＴＨＦ溶液（９００ｍＬ）に、－７８℃でトリエチルアミン（２３．７ｍＬ）及びピバロイルクロリド（１５．３ｍＬ）を加えた。０℃に昇温して１時間撹拌した。別途、（Ｓ）－イソプロピルオキサゾリジノン（１９．５ｇ）のＴＨＦ溶液（７６０ｍＬ）に、－７８℃でｎ－ブチルリチウム（１．６４ｍｏｌ／Ｌヘキサン溶液８９．８ｍＬ）を加え、３０分撹拌し、リチウム塩を調製した。先の反応液を－７８℃にし、リチウム塩を滴下し、１時間撹拌した後、０℃に昇温し、さらに３０分撹拌した後、水を加え、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル）で精製し、（４Ｓ）－３－（３－メチル－３－フェニルブタノイル）－４－（プロパン－２－イル）－１，３－オキサゾリジン－２－オン（２７．０ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):0.723 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.80 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.49 (s, 6H), 2.13-2.18 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.99-4.09 (m, 2H), 4.20-4.23 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 2H).

[0180] ｃ）（４Ｓ）－３－［（２Ｓ）－２－アジド－３－メチル－３－フェニルブタノイル］－４－（プロパン－２－イル）－１，３－オキサゾリジン－２－

オンの製造

（４Ｓ）－３－（３－メチル－３－フェニルブタノイル）－４－（プロパン－２－イル）－１，３－オキサゾリジン－２－オン（２７．０ｇ）のＴＨＦ懸濁液（５６０ｍＬ）を－７８℃に冷却し、カリウムヘキサメチルジシラジド（１．０６ｍｏｌ／Ｌテトラヒドロフラン溶液、９９．５ｍＬ）を加え、１．５時間撹拌した。－７８℃の２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニルアザイド（４０ｇ）のＴＨＦ溶液（３３０ｍＬ）を加え、１０分後、酢酸（２４．５ｍＬ）を加え、４０℃に昇温し、１時間撹拌した。飽和食塩水を加え、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：クロロホルム）にて精製し、（４Ｓ）－３－［（２Ｓ）－２－アジド－３－メチル－３－フェニルブタノイル］－４－（プロパン－２－イル）－１，３－オキサゾリジン－２－オン（１６．４ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):0.80 (3H, d, J = 6.8 Hz),0.84 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.54 (3H, s), 1.56 (3H, s), 2.28-2.33 (1H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 3.87-3.90 (1H, m), 3.95-3.98 (1H, m), 5.66 (1H, s), 7.23-7.420 (5H, m).

[0181] ｄ）ｔｅｒｔ－ブチル｛（２Ｓ）－３－メチル－１－オキソ－１－［（４Ｓ）－２－オキソ－４－（プロパン－２－イル）－１，３－オキサゾリジン－３－イル］－３－フェニルブタン－２－イル｝カルバメートの製造

（４Ｓ）－３－［（２Ｓ）－２－アジド－３－メチル－３－フェニルブタノイル］－４－（プロパン－２－イル）－１，３－オキサゾリジン－２－オン（１６．４ｇ）の酢酸エチル溶液（１２００ｍＬ）に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（２４．０ｇ）及び１０％Ｐｄ－Ｃ（１１．６ｇ、５０％ウェット）を加え、水素雰囲気下、２時間撹拌した。セライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル）にて精製し、ｔｅｒｔ－ブチル｛（２Ｓ）－３－メチル－１－オキソ－１－［（４Ｓ）－２－オキソ－４－（プロパン－２－イル）－１，３－オキサゾリジン－３－イル］－３－フェニルブタン－２－イル｝カルバメート（１６．１ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):0.77 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.82 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.42 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.48 (3H, s), 2.20-2.29 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.80-3.83 (1H, m), 3.89-3.92 (1H, dd, J =2.0 Hz, J = 8.4 Hz), 5.16 (1H, brs), 6.13 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.21-7.26 (1H,m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.42 (2H, d, J = 7.2 Hz).

[0182] ｅ）Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－β，β－ジメチル－Ｌ－フェニルアラニンの製造

ｔｅｒｔ－ブチル｛（２Ｓ）－３－メチル－１－オキソ－１－［（４Ｓ）－２－オキソ－４－（プロパン－２－イル）－１，３－オキサゾリジン－３－イル］－３－フェニルブタン－２－イル｝カルバメート（１６．１ｇ）のＴＨＦ（４６８ｍＬ）及び水（１１７ｍＬ）溶液に、０℃にて３０％過酸化水素水（３２．５ｍＬ）及び水酸化リチウム水溶液（１ｍｏｌ／Ｌ，１１９ｍＬ）を加え、２５℃に昇温し、３時間撹拌した。０℃にて硫酸水素ナトリウム水溶液（１．５ｍｏｌ／Ｌ，４７０ｍＬ）を加え、２５℃に昇温し、１時間撹拌した。クエン酸水溶液（１ｍｏｌ／Ｌ）でｐＨ３にし、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－β，β－ジメチル－Ｌ－フェニルアラニン（１４．２ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):1.38 (9H, s), 1.44 (3H, s), 1.46 (3H, s), 4.56 (1H, brd, J = 11.6 Hz), 4.94 (1H, brd, J = 14.4 Hz), 7.21-7.38 (5H, m).

[0183] ｆ）メチル　Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－β，β－ジメチル－

Ｌ－フェニルアラニンエステルの製造

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－β，β－ジメチル－Ｌ－フェニルアラニン（１４．２ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（８４ｍＬ）に、炭酸ナトリウム（８．４４ｇ）及びヨウ化メチル（９．９１ｍＬ）を加え、２５℃で１５時間撹拌した。０℃に冷却後、冷水を加え、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル）で精製し、メチル　Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－β，β－ジメチル－Ｌ－フェニルアラニンエステル（１１．１ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):1.36 (9H, s), 1.37 (3H, s),1.41 (3H, s), 3.48 (3H, brs), 4.49 (1H, brd, J = 9.8 Hz), 4.98 (1H, brd, J =9.1 Hz), 7.18-7.22 (1H, m), 7.27-7.33 (4H, m).

[0184] ｇ）メチル　Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β－トリメチル－Ｌ－フェニルアラニンエステルの製造

参考例１－ｋ）と同様の手法で、メチル　Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－β，β－ジメチル－Ｌ－フェニルアラニンエステル（３０７ｍｇ）からメチル　Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β－トリメチル－Ｌ－フェニルアラニンエステル（２４５ｍｇ）を得た。

LC-MS: 344 $(M+Na)^+$ (1.589 min, 測定条件C)

[0185] ｈ）Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β－トリメチル－Ｌ－フェニルアラニンの製造

参考例１－Ｉ）と同様の手法で、メチル　Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β－トリメチル－Ｌ－フェニルアラニンエステル（２３５ｍｇ）からＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β－トリメチル－Ｌ－フェニルアラニン（１９５ｍｇ）を得た。

LC-MS: 330 $(M+Na)^+$ (1.420 min, 測定条件C)

[0186] ｉ）Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β－トリメチル－Ｌ

－フェニルアラニル－Ｎ－［（３Ｓ，４Ｅ）－６－エトキシ－２，５－ジメチル－６－オキソヘキサ－４－エン－３－イル］－Ｎ，３－ジメチル－Ｌ－バリンアミドの製造

参考例１－ｍ）と同様の手法で、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β－トリメチル－Ｌ－フェニルアラニン（１９５ｍｇ）からＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β－トリメチル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［（３Ｓ，４Ｅ）－６－エトキシ－２，５－ジメチル－６－オキソヘキサ－４－エン－３－イル］－Ｎ，３－ジメチル－Ｌ－バリンアミド（３０７ｍｇ）を得た。

LC-MS: 624 $(M+Na)^+$ (1.797 min, 測定条件C)

[0187] ｊ）Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β－トリメチル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［（３Ｓ，４Ｅ）－５－カルボキシ－２－メチルヘキサ－４－エン－３－イル］－Ｎ，３－ジメチル－Ｌ－バリンアミドの製造

参考例１－ｎ）と同様の手法で、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β－トリメチル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［（３Ｓ，４Ｅ）－６－エトキシ－２，５－ジメチル－６－オキソヘキサ－４－エン－３－イル］－Ｎ，３－ジメチル－Ｌ－バリンアミド（３０７ｍｇ）からＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β－トリメチル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［（３Ｓ，４Ｅ）－５－カルボキシ－２－メチルヘキサ－４－エン－３－イル］－Ｎ，３－ジメチル－Ｌ－バリンアミド（２８６ｍｇ）を得た。

LC-MS: 596 $(M+Na)^+$, 572 $(M-H)^-$(1.596 min, 測定条件C)

[0188] ｋ）Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β－トリメチル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－｛（３Ｓ，４Ｅ）－６－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２、５－ジメチル－６－オキソヘキサ－４－エン－３－イル｝－Ｎ，３－ジメチル－Ｌ－バリンアミド（参考例２）の製造

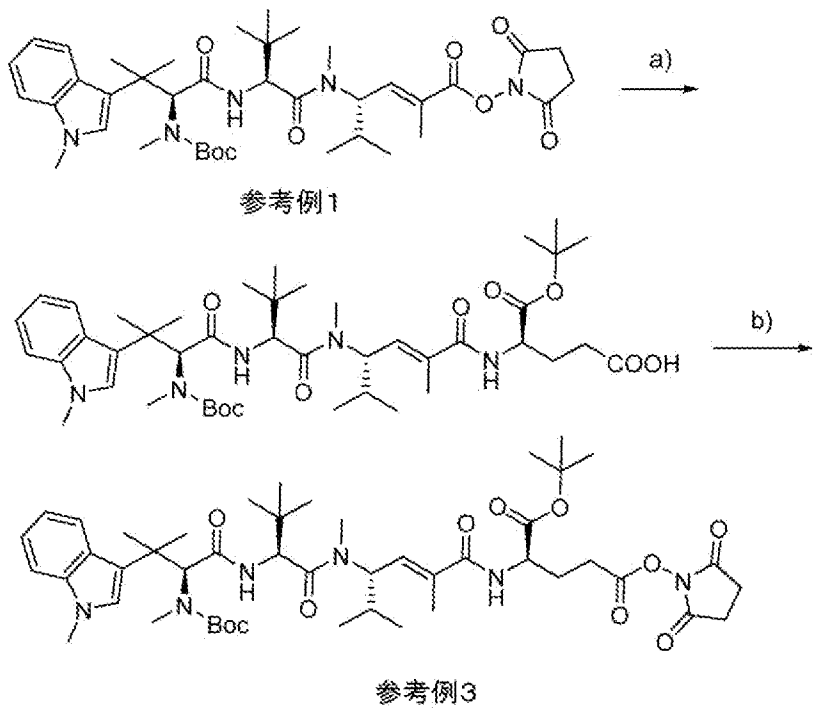
参考例１－ｏ）と同様の手法で、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β－トリメチル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［（３Ｓ，４Ｅ）－５－カルボキシ－２－メチルヘキサ－４－エン－３－イル］－Ｎ，３－ジメチル－Ｌ－バリンアミド（２８６ｍｇ）からＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ，β，β－トリメチル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－｛（３Ｓ，４Ｅ）－６－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２、５－ジメチル－６－オキソヘキサ－４－エン－３－イル｝－Ｎ，３－ジメチル－Ｌ－バリンアミド（２２７ｍｇ）を得た。

LC-MS: 693 $(M+Na)^+$ (1.658 min, 測定条件C)

[0189] 参考例３

ｔｅｒｔ－ブチル（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１３Ｅ，１７Ｒ）－９－ｔｅｒｔ－ブチル－１７－｛３－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－３－オキソプロピル｝－２，２，５，１１，１４－ペンタメチル－６－［２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパン－２－イル］－４，７，１０，１５－テトラオキソ－１２－（プロパン－２－イル）－３－オキサ－５，８，１１，１６－テトラアザオクタデカ－１３－エン－１８－カルボン酸エステル

[化23]



[0190] ａ）（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１３Ｅ，１７Ｒ）－１７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－９－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２，５，１１，１４－ペンタメチル－６－［２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパン－２－イル］－４、７，１０，１５－テトラオキソ－１２－（プロパン－２－イル）－３－オキサ－５，８，１１，１６－テトラアザイコサ－１３－エン－２０－カルボン酸の製造

参考例１（３０ｍｇ）、Ｄ－グルタミン酸　α－ｔｅｒｔ－ブチルエステル塩酸塩（１０．７ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４９．７ｍｇ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）の混合液を、２５℃にて３時間撹拌した。反応終了後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール）で精製することにより（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１３Ｅ，１７Ｒ）－１７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－９－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２，５，１１，１４－ペンタメチル－６－［２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパン－２－イル］－４、７，１０，１５－テトラ

オキソ－１２－（プロパン－２－イル）－３－オキサ－５，８，１１，１６－テトラアザイコサ－１３－エン－２０－カルボン酸（１４．２ｍｇ）を得た。

LC-MS 834 $(M+Na)^+$ (1.574 min, 測定条件E)

[0191] ｂ）ｔｅｒｔ－ブチル（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１３Ｅ，１７Ｒ）－９－ｔｅｒｔ－ブチル－１７－｛３－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－３－オキソプロピル｝－２，２，５，１１，１４－ペンタメチル－６－［２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパン－２－イル］－４，７，１０，１５－テトラオキソ－１２－（プロパン－２－イル）－３－オキサ－５，８，１１，１６－テトラアザオクタデカ－１３－エン－１８－カルボン酸エステル（参考例３）の製造

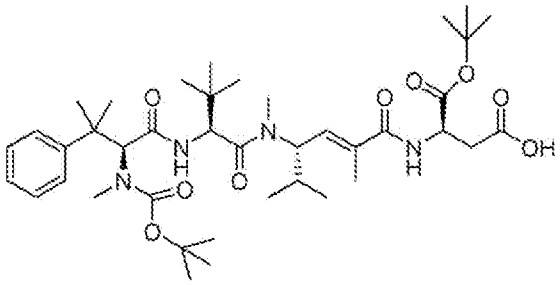
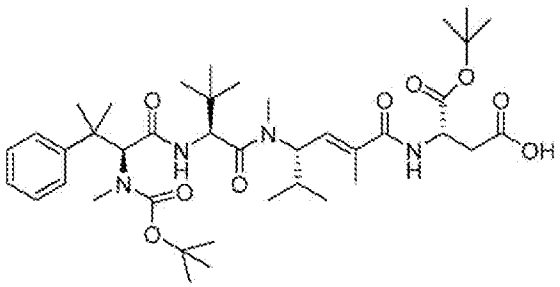
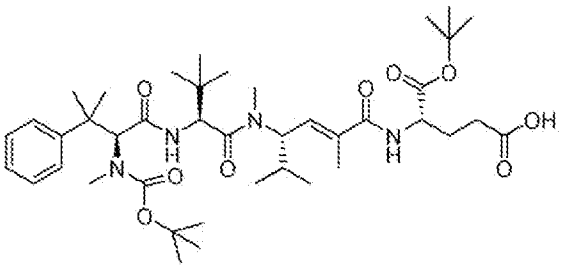
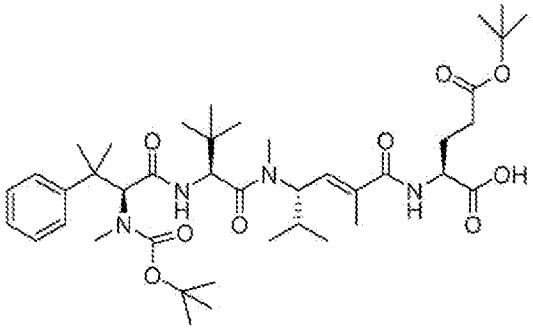
参考例１－ｏ）と同様の手法で、（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１３Ｅ，１７Ｒ）－１７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－９－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２，５，１１，１４－ペンタメチル－６－［２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパン－２－イル］－４、７，１０，１５－テトラオキソ－１２－（プロパン－２－イル）－３－オキサ－５，８，１１，１６－テトラアザイコサ－１３－エン－２０－カルボン酸（９０．２ｍｇ）からｔｅｒｔ－ブチル（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１３Ｅ，１７Ｒ）－９－ｔｅｒｔ－ブチル－１７－｛３－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－３－オキソプロピル｝－２，２，５，１１，１４－ペンタメチル－６－［２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパン－２－イル］－４，７，１０，１５－テトラオキソ－１２－（プロパン－２－イル）－３－オキサ－５，８，１１，１６－テトラアザオクタデカ－１３－エン－１８－カルボン酸エステル（５１．８ｍｇ）を得た。

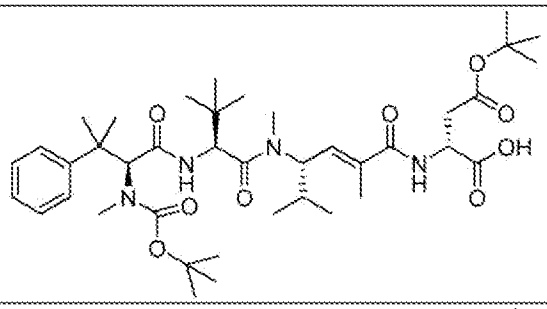
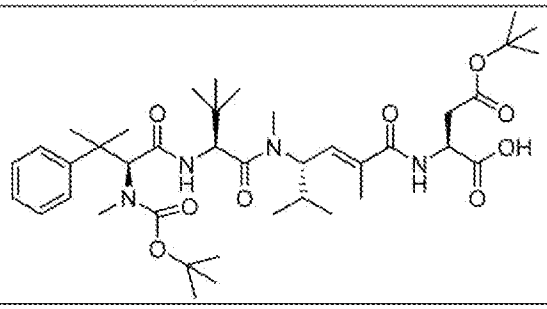
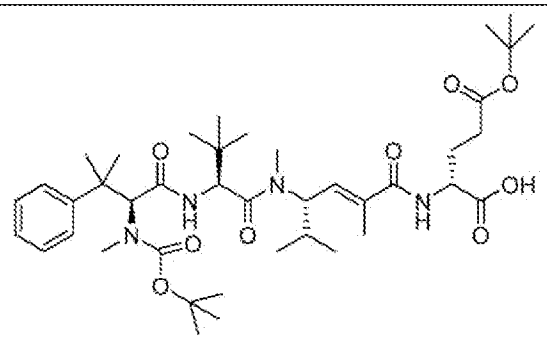
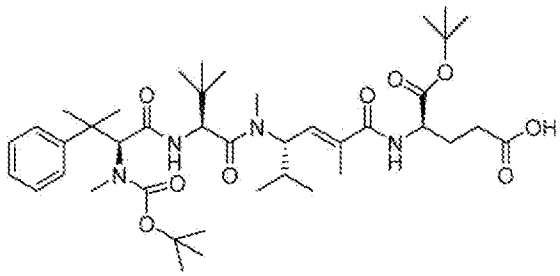
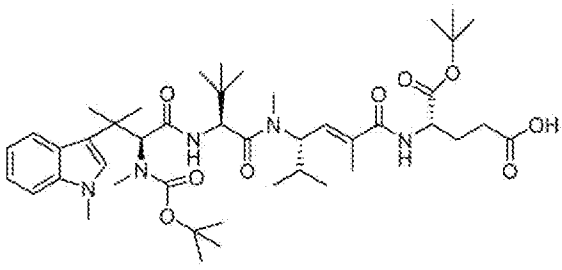
LC-MS: 931 $(M+Na)^+$ (1.662 min, 測定条件E)

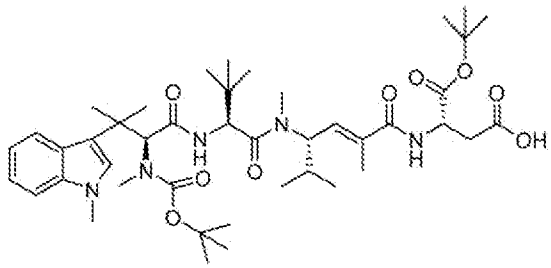
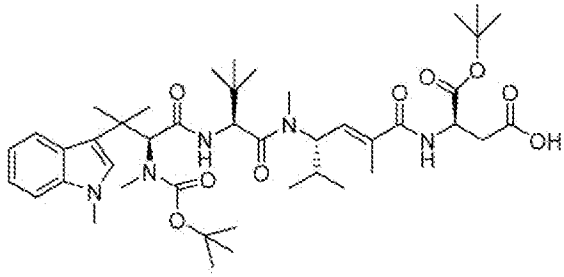
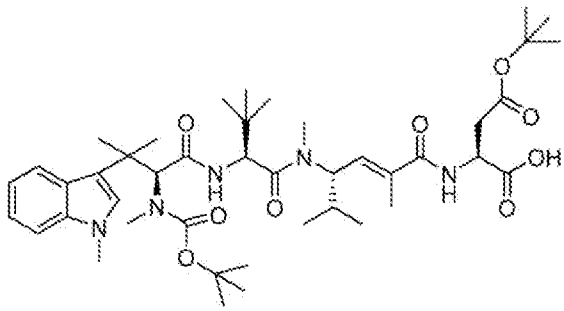
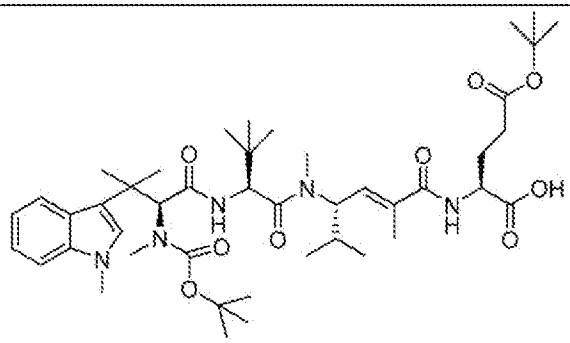
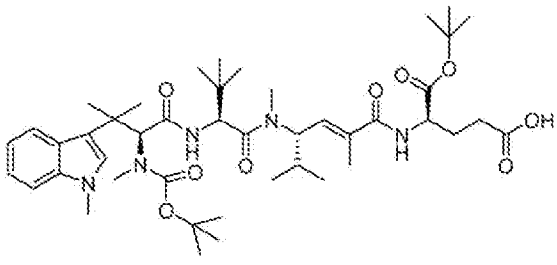
[0192] 参考例４～１９

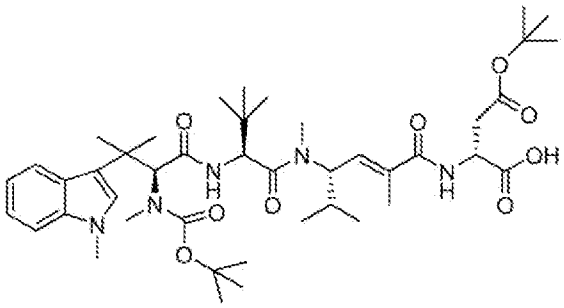
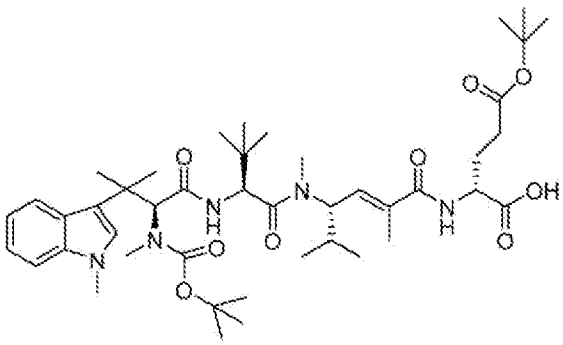
参考例１及び参考例２を原料化合物として用い、参考例３の工程ａ）と同様に反応及び処理をし、下表に示す化合物を得た。

[0193] [表1]

参考例	構造式	LC-MS/Rt (min)	LC-MS 測定条件
4		745(M+H)+ /1.594	D
5		745(M+H)+ /1.526	D
6		759(M+H)+/1.693	D
7		759(M+H)+/1.732	D

8		745(M+H)+/1.439	D
9		745(M+H)+/1.400	D
10		759(M+H)+/1.413	D
11		759(M+H)+/1.475	D
12		812(M+H)+/1.560	D

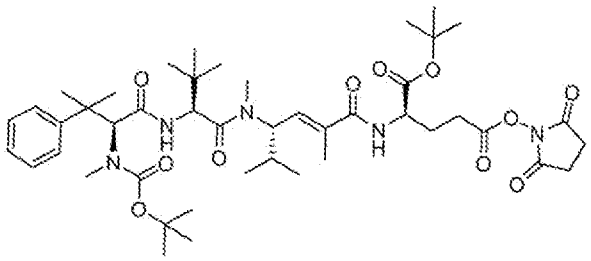
13		798(M+H)+/1.415	D
14		798(M+H)+/1.474	D
15		798(M+H)+/1.470	D
16		812(M+H)+/1.460	D
17		812(M+H)+/1.450	D

18		798(M+H)+/1.420	D
19		812(M+H)+/1.457	D

[0194] 参考例２０

参考例１１を原料化合物として用い、参考例３の工程ｂ）と同様に反応及び処理をし、下表に示す化合物を得た。

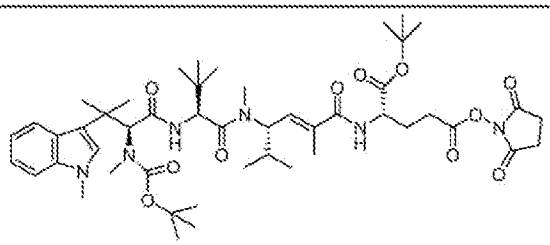
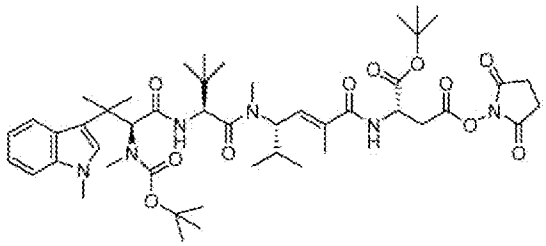
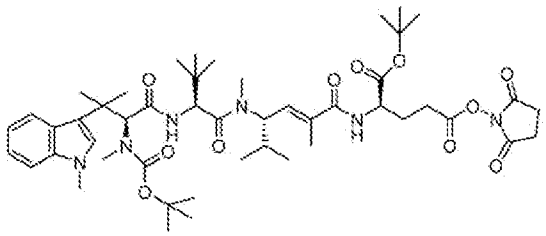
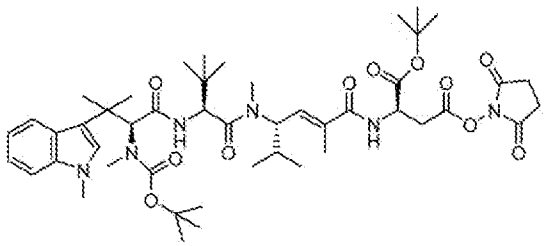
[0195] [表2]

参考例	構造式	LC-MS/Rt (min)	LC-MS 測定条件
20		878 (M+Na)+ /1.688	D

[0196] 参考例２１～２３

参考例２０と同様に反応及び処理をし、下表に示す化合物を得た。

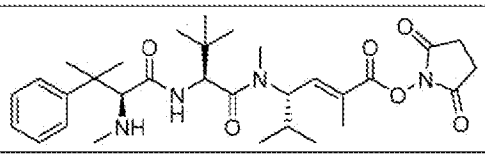
[表3]

参考例	構造式	LC-MS/Rt (min)	LC-MS 測定条件
21		931 (M+Na)+ /1.768	D
22		895 (M+H)+ /1.512	D
23		931(M+Na)+ /2.166	H
24		895 (M+H)+ /1.850	H

[0197] 参考例２５

タルトブリンを原料化合物として用い、参考例１の工程ｏ）と同様に反応及び処理をし、下表に示す化合物を得た。

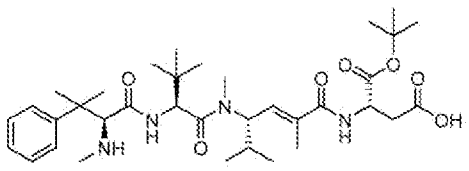
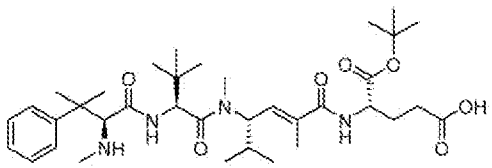
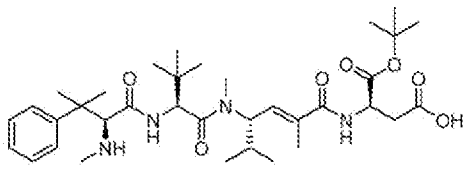
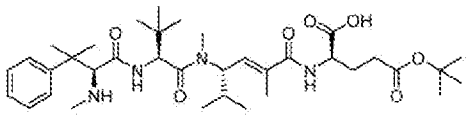
[表4]

参考例	構造式	LC-MS/Rt (min)	LC-MS 測定条件
25		751 (M+H)+ /1.082	D

[0198] 参考例２６～２９

参考例２５を原料化合物として用い、参考例３の工程ａ）と同様に反応及び処理をし、下表に示す化合物を得た。

[0199] [表5]

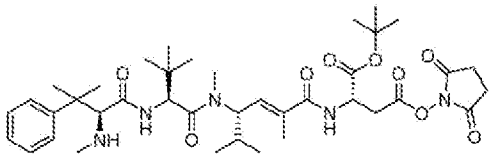
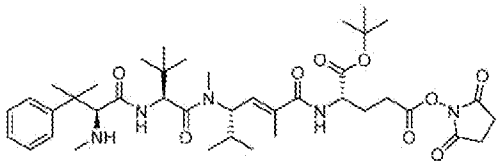
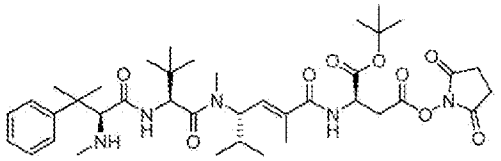
参考例	構造式	LC-MS/Rt (min)	LC-MS 測定条件
26		645 $(M+H)^+$ /1.269	D
27		659 $(M+H)^+$ /1.265	D
28		645 $(M+H)^+$ /1.282	D
29		659 $(M+H)^+$ /1.101	D

[0200] 参考例３０～３２

参考例２６、参考例２７及び参考例２８を原料化合物として用い、参考例３の工程ｂ）と同様に反応及び処理をし、下表に示す化合物を得た。

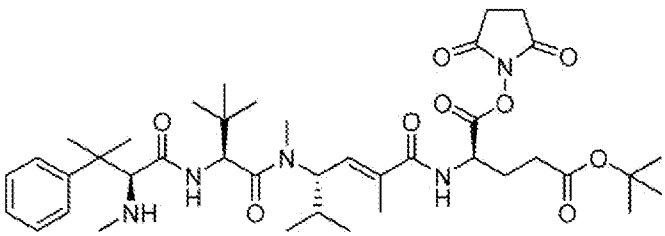
[0201]

[表6]

参考例	構造式	LC-MS/Rt (min)	LC-MS 測定条件
30		742 $(M+H)^+$ /1.360	D
31		756 $(M+H)^+$ /1.353	D
32		742 $(M+H)^+$ /1.013	D

[0202] 参考例３３

[化24]



ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１０Ｅ，１４Ｒ）－６－ｔｅｒｔ－ブチル－１４－｛［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］カルボニル｝－８，１１－ジメチル－４，７，１２－トリオキソ－３－（２－フェニルプロパン－２－イル）－９－（プロパン－２－イル）－２，５，８，１３－テトラアザヘプタデカ－１０－エン－１７－カルボン酸エステル（参考例３３）の製造

参考例２８（１７３ｍｇ）、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（３０．２ｍｇ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド（５０．３ｍｇ）、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）及びアセトニトリル（５ｍ

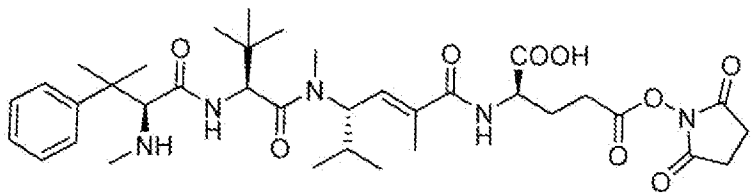
Ｌ）の混合液を２５℃にて３日間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）で精製することによりｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１０Ｅ，１４Ｒ）－６－ｔｅｒｔ－ブチル－１４－｛［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］カルボニル｝－８，１１－ジメチル－４，７，１２－トリオキソ－３－（２－フェニルプロパン－２－イル）－９－（プロパン－２－イル）－２，５，８，１３－テトラアザヘプタデカ－１０－エン－１７－カルボン酸エステル（８６．９ｍｇ）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：７５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$（０．３４８ｍｉｎ，測定条件Ｈ）

[0203] 実施例１

（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１０Ｅ，１４Ｒ）－６－ｔｅｒｔ－ブチル－１４－｛３－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－３－オキソプロピル｝－８，１１－ジメチル－４，７，１２－トリオキソ－３－｛２－フェニルプロパン－２－イル）－９－（プロパン－２－イル）－２，５，８，１３－テトラアザペンタデカ－１０－エン－１５－カルボン酸

[化25]



参考例２０（２４．９ｍｇ）のクロロホルム溶液（１．０ｍＬ）にトリフルオロ酢酸（０．２ｍＬ）を加えて、２５℃で７２時間撹拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮することにより実施例１（１５．６ｍｇ）をトリフルオロ酢酸塩として得た。

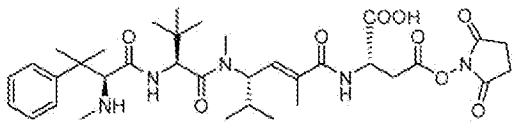
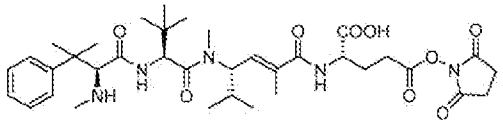
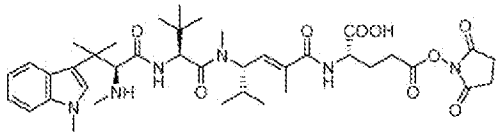
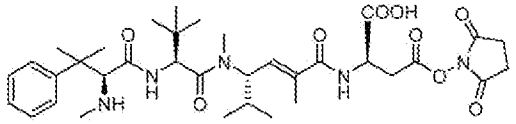
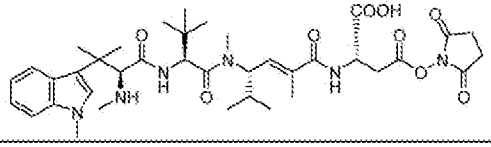
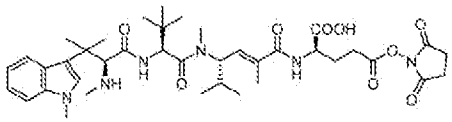
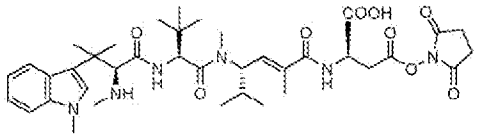
ＬＣ－ＭＳ：７００（Ｍ＋Ｈ）$^+$（１．１４０ｍｉｎ，測定条件Ｄ）

[0204] 実施例２～８

実施例１と同様に反応及び処理をし、下表に示す化合物を得た。

[0205]

[表7]

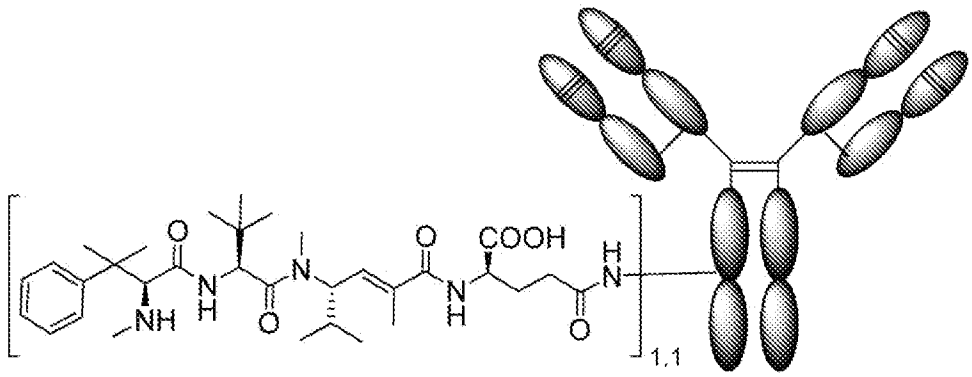
実施例	構造式	LC-MS/Rt (min)	LC-MS 測定条件
2		686(M+H)+ /0.150	G
3		700(M+H)+ /0.214	G
4		753(M+H)+ /0.114	G
5		686(M+H)+ /0.111	G
6		739(M+H)+ /0.203	G
7		753(M+H)+ /0.110	G
8		739(M+H)+ /0.161	G

[0206] 以下の実施例ＡＤＣにおいて用いたブレンツキシマブは、購入可能であるか、又は特許第４３０３９６４号明細書に従って製造することができる。

[0207] 実施例ＡＤＣ１

ブレンツキシマブ－実施例１複合体（平均ＤＡＲ：１．１）

[化26]



実施例ADC1

ブレンツキシマブ（５００μｇ）のリン酸緩衝生理水溶液（１９．５μＬ、ｐＨ７．４）に、５０ｍｍｏｌ／Ｌのリン酸カリウム、５０ｍｍｏｌ／ＬのＨＥＰＥＳ及び２ｍｍｏｌ／ＬのＥＤＴＡの混合緩衝液（７．１７μＬ、ｐＨ８．０）及びＤＭＳＯ（５μＬ）を加えた後、実施例１の１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＤＭＳＯ溶液（１３．３μＬ）を修飾化剤として加え、完全に混合し、２５℃にて４時間インキュベートした。その後、リン酸緩衝生理水溶液（ｐＨ７．４）で予備平衡させたＰＤ－１０脱塩カラムで精製した後、遠心濃縮することで、実施例ＡＤＣ１（２５７μｇ）を得た。

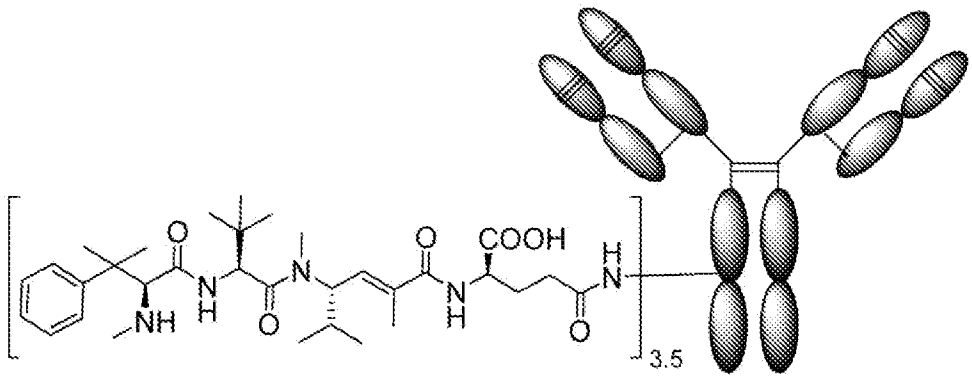
[0208] 得られたＡＤＣの平均ＤＡＲは、ＬＣ－ＭＳよって測定した。また、平均ＤＡＲは、紫外可視吸収分光法（ＵＶ－Ｖｉｓ）、還元性又は非還元性ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、ＨＰＬＣ－ＨＩＣ、ＳＥＣ、ＲＰ－ＨＰＬＣ、ＬＣ－ＭＳ等によって、定性的又は定量的に測定することができる。これらの方法は、Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｄｒｕｇ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　ｖｏｌ．１０４５，２０１３．ｐｐ２６７－２８４．Ｌ．Ｄｕｃｒｙ，Ｅｄ．に記載される。

[0209] ＬＣ－ＭＳ解析（測定条件Ｆ）により求めた実施例ＡＤＣ１の平均ＤＡＲは、１．１であった。

[0210] 実施例ＡＤＣ２

ブレンツキシマブ－実施例１複合体（平均ＤＡＲ：３．５）

[化27]



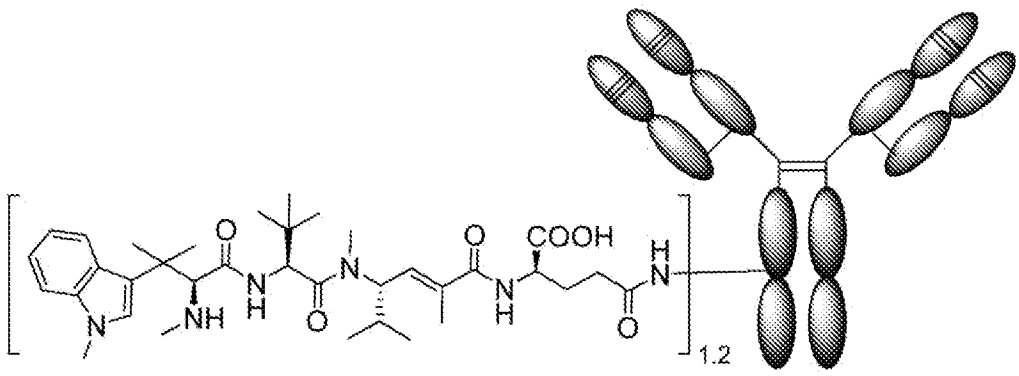
実施例ADC2

ブレンツキシマブ（５００μｇ）の５０ｍｍｏｌ／Ｌのリン酸カリウム、５０ｍｍｏｌ／ＬのＮａＣｌ及び２ｍｍｏｌ／ＬのＥＤＴＡの混合緩衝液（４５μＬ、ｐＨ６．５）及びＤＭＳＯ（５μＬ）を加えた後、実施例１の１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＤＭＳＯ溶液（１３．３μＬ）を修飾化剤として加え、完全に混合し、２５℃にて１４時間インキュベートした。その後、リン酸緩衝生理水溶液（ｐＨ７．４）で予備平衡させたＰＤ－１０脱塩カラムで精製した後、遠心濃縮し、測定条件Ｆで平均ＤＡＲを解析することで、実施例ＡＤＣ２（２８５μｇ）を得た。

[0211] 実施例ＡＤＣ３

ブレンツキシマブ－実施例７複合体（平均ＤＡＲ：１．２）

[化28]



実施例ADC3

ブレンツキシマブ（４５０μｇ）の５０ｍｍｏｌ／Ｌのリン酸カリウム、

５０ｍｍｏｌ／ＬのＮａＣｌ及び２ｍｍｏｌ／ＬのＥＤＴＡの混合緩衝液（４５μＬ、ｐＨ６．５）及びＤＭＳＯ（５μＬ）を加えた後、実施例７の１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＤＭＳＯ溶液（６μＬ）を修飾化剤として加え、完全に混合し、２５℃にて１４時間インキュベートした。その後、リン酸緩衝生理水溶液（ｐＨ７．４）で予備平衡させたＰＤ－１０脱塩カラムで精製した後、遠心濃縮し、測定条件Ｆで平均ＤＡＲを解析することで、実施例ＡＤＣ３（３０５μｇ）を得た。

[0212] 実施例ＡＤＣ４～９

対応する抗体と修飾化剤（実施例の化合物）を用いて実施例ＡＤＣ２と同様に反応及び処理をし、下表に示すＡＤＣを得た。

[0213] [表8]

実施例	抗体	修飾化剤	平均 DAR	測定条件
ADC4	ブレンツキシマブ	実施例2	0.46	F
ADC5	ブレンツキシマブ	実施例3	1.51	F
ADC6	ブレンツキシマブ	実施例4	2.93	F
ADC7	ブレンツキシマブ	実施例6	1.64	F
ADC8	ブレンツキシマブ	実施例8	1.17	F

[0214] 実施例ＡＤＣ９～１２

対応する抗体と修飾化剤（実施例の化合物）を用いて実施例ＡＤＣ３と同様に反応及び処理をし、下表に示すＡＤＣを得た。

[0215]

[表9]

実施例	抗体	修飾化剤	平均 DAR	測定条件
ADC9	ゲムツズマブ	実施例1	3.49	F
ADC10	ゲムツズマブ	実施例7	1.77	F
ADC11	イノツズマブ	実施例1	3.98	F
ADC12	トラスツズマブ	実施例1	3.95	F

[0216] 以下に、本発明の抗体薬物複合体の特定の実施例に係る薬理試験結果を示し、その薬理作用を説明するが、本発明はこれらの試験例に限定されるものではない。

[0217] 試験例１：細胞傷害性試験（１）

ＣＤ３０抗原発現細胞株で、ヒトリンパ腫細胞株であるＫａｒｐａｓ－２９９細胞（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ ｏｆ Ａｕｔｈｅｎｔｉｃａｔｅｄ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅｓ、以下、ＥＣＡＣＣ）を、１０％のウシ胎児血清（ＭＰ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌｓ）を含むＲＰＭＩ１６４０（ＧＩＢＣＯ）（以下、この試験において、「培地Ａ」という）で培養した。Ｋａｒｐａｓ－２９９細胞を培地Ａで２×１０^{6}ｃｅｌｌｓ／ｍＬになるように調製し、９６穴細胞培養用マイクロプレートに５０μＬずつ添加した。培地Ａで濃度を１６μｇ／ｍＬに調製したブレンツキシマブ、実施例ＡＤＣ１又は実施例ＡＤＣ２を、マイクロプレートに５０μＬずつ添加し、３７℃、５％CO_2下で、４日間培養した。培養後、マイクロプレートをインキュベーターから取り出し、室温で１０分間静置した。各ウェルに５０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を添加し、撹拌した。この混合物を暗所で２０分インキュベートし、マイクロプレートルミノメーターを

用いて発光を計測することにより、化合物未添加処理した際に残存した細胞数に対する、ブレンツキシマブ、実施例ＡＤＣ１又は実施例ＡＤＣ２で処置した際に残存した細胞数の百分率を求めた。下表１０にその結果を示す。

[0218] [表10]

細胞	化合物	細胞の残存率（%）
Karpas-299	未添加	100
	ブレンツキシマブ	71.5
	実施例ADC1	42.6
	実施例ADC2	15.2

[0219] 試験例１に示す通り、実施例ＡＤＣを用いた場合は、その抗体部分であるブレンツキシマブを用いた場合と比較して、より顕著な細胞数の減少が確認された。このことから、本発明のＡＤＣは、薬剤をコンジュゲートしない抗体と比べて、ＤＡＲ依存的に、より強い細胞傷害性を示すことが明らかとなった。

[0220] 試験例１の結果から、式（１）で表される実施例の化合物は、抗体リシン残基とのコンジュゲートし式（２）で表される複合体を形成することで、細胞傷害性試験において、抗体よりも強い活性を示すことが分かった。

[0221] 試験例２：細胞傷害性試験（２）

ＣＤ３０抗原発現細胞株で、ヒトリンパ腫細胞株であるＫａｒｐａｓ－２９９細胞（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ ｏｆ Ａｕｔｈｅｎｔｉｃａｔｅｄ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅｓ、以下、ＥＣＡＣＣ）を、１０％のウシ胎児血清（ＭＰ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌｓ）を含むＲＰＭＩ１６４０（ＧＩＢＣＯ）（以下、この試験において、「培地Ａ」という）で培養した。Ｋａｒｐａｓ－２９９細胞を培地Ａで2×10^{6}ｃｅｌｌｓ／ｍＬになるように調製し、９６穴細胞培養用マイクロプレートに５０μＬずつ添加した。培地Ａで濃度を０．２５μＭに調製した化合物を、マイクロプレートに５０μＬずつ添加し、３７℃、５％CO_2下で、４日間培養した。培養後、マイクロプレートをインキュベーターから取り出し、室温で１０分間静置した

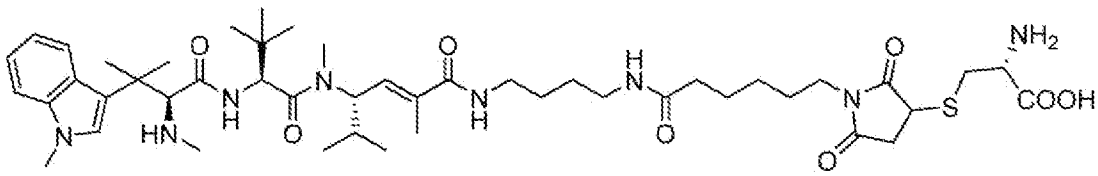
。各ウェルに５０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を添加し、撹拌した。この混合物を暗所で２０分インキュベートし、マイクロプレートルミノメーターを用いて発光を計測することにより、化合物未添加処理した際に残存した細胞数に対する、化合物で処置した際に残存した細胞数の百分率を求めた。下表１１にその結果を示す。

[0222] [表11]

細胞	化合物	細胞の残存率（%）
Karpas-299	未添加	100
	比較例化合物	18.1
	実施例ADC1代謝物	100

[0223] 上表１１の比較例化合物とは、国際公開第２０１４／０５７４３６号に開示されている化合物から合成される抗体薬物複合体が、標的細胞内において非特許文献７に記載されているメカニズムの代謝を受けることによって生成される、下記の化合物を表す。

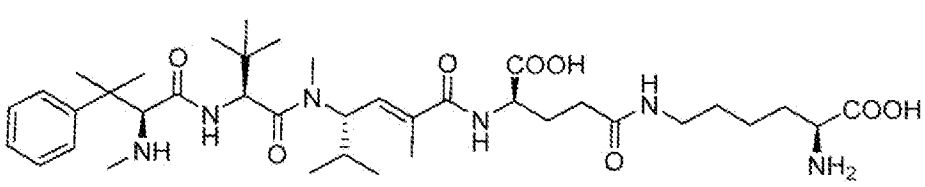
[化29]



比較例化合物

[0224] 上表１１の実施例ＡＤＣ１代謝物とは、実施例ＡＤＣ１が、標的細胞内において非特許文献８に記載されているメカニズムの代謝を受けることによって生成される、下記の化合物を表す。

[化30]



実施例ADC1代謝物

[0225] 試験例２に示す通り、比較例化合物は強い細胞傷害性を示したのに対し、実施例ＡＤＣ１代謝物は、細胞傷害活性が弱いことが示された。

[0226] 試験例３：ブタチューブリンを用いた微小管重合阻害活性評価

Ｃｙｔｏｓｋｅｌｅｔｏｎ社より購入したチューブリン重合阻害アッセイキット（カタログ番号：ＢＫ００６Ｐ）を用い、キットに付属するプロトコールに従って、化合物の重合阻害活性を評価した。９６穴マイクロプレートに、評価対象の化合物の８０ｍＭ ＰＩＰＥＳ ｐＨ６．９、２ｍＭ ＭｇＣｌ、０．５ｍＭ ＥＧＴＡ、及び５％ＤＭＳＯ緩衝液を、１０μＬずつ添加し、これらに３ｍｇ／ｍＬのブタチューブリン ８０ｍＭ ＰＩＰＥＳ ｐＨ６．９、２ｍＭ ＭｇＣｌ、０．５ｍＭ ＥＧＴＡ、１ｍＭ ＧＴＰ、及び１０．２％ｇｌｙｃｅｒｏｌ溶液を１００μＬずつ添加した。チューブリンが重合する様子を経時的に調べるため、３４０ｎｍの吸光度を、マイクロプレートリーダーを用いて、３７℃にて測定した。チューブリンの重合が進むにつれて、３４０ｎｍの吸光度は上昇する。

[0227] チューブリン重合阻害活性は、アッセイ開始６０分後における、重合したチューブリンの割合によって評価した。具体的には、化合物を加えていないウェルにおける重合したチューブリンの吸光度で、化合物を加えたウェルにおける重合したチューブリンの吸光度を除し、その値を１００倍することで、微小管重合率（％）を算出した。下表１２にその結果を示す。

[0228] [表12]

化合物	微小管重合率 (%)
比較例化合物	0
実施例ADC1代謝物	1.7

[0229] 上記の結果は、９．１μＭで実施した時の結果である。

[0230] 微小管重合率が低い値であるほど、化合物が微小管の重合を強く阻害していることを示す。

[0231] 試験例３の結果から、比較例化合物と実施例ＡＤＣ１代謝物は同等の微小

管重合阻害活性を示す。

[0232] 試験例１～３の結果から、本発明のＡＤＣは、抗原発現細胞内で代謝物を生成し、細胞傷害性を示す。そして、本発明のＡＤＣより生成された代謝物は、細胞死等により細胞外へ放出され全身暴露が生じても、細胞傷害性が弱いので、副作用が低いと考えられる。

[0233] 試験例４：細胞傷害性試験（３）

ＣＤ３０抗原発現細胞株で、ヒトリンパ腫細胞株であるＫａｒｐａｓ－２９９細胞（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ ｏｆ Ａｕｔｈｅｎｔｉｃａｔｅｄ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅｓ、以下、ＥＣＡＣＣ）を、１０％のウシ胎児血清（ＭＰ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌｓ）を含むＲＰＭＩ１６４０（ＧＩＢＣＯ）（以下、この試験において、「培地Ａ」という）で培養した。Ｋａｒｐａｓ－２９９細胞を培地Ａで2×10^{6}ｃｅｌｌｓ／ｍＬになるように調製し、９６穴細胞培養用マイクロプレートに５０μＬずつ添加した。培地Ａで濃度を１６μｇ／ｍＬに調製した実施例ＡＤＣを、マイクロプレートに５０μＬずつ添加し、３７℃、５％CO_2下で、４日間培養した。培養後、マイクロプレートをインキュベーターから取り出し、室温で１０分間静置した。各ウェルに５０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を添加し、撹拌した。この混合物を暗所で２０分インキュベートし、マイクロプレートルミノメーターを用いて発光を計測することにより、化合物未添加処理した際に残存した細胞数に対する、実施例ＡＤＣで処置した際に残存した細胞数の百分率を求めた。下表１３にその結果を示す。

[0234]

[表13]

細胞	化合物	細胞の残存率（%）
Karpas-299	実施例 ADC3	9.9
	実施例 ADC4	46.1
	実施例 ADC5	17.7
	実施例 ADC6	8.3
	実施例 ADC7	17.2
	実施例 ADC8	10.3

[0235] 試験例５：ＡＤＣの細胞障害性試験

試験例１又は試験例４に記載の方法に準じ、ＡＤＣの活性を評価し、その結果を下表１４に示した。

[表14]

化合物	細胞	細胞の残存率（%）
実施例 ADC9	THP1	30.9
実施例 ADC10	THP1	13.8
実施例 ADC11	Ramos	0.2
実施例 ADC12	HCC1954	9.6

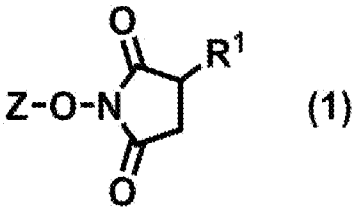
産業上の利用可能性

[0236] 以上で説明したように、本発明の抗体薬物複合体は、抗原発現細胞に対し選択的に細胞傷害活性を示す、安全性に優れた抗がん剤となることが期待される。

請求の範囲

[請求項1] 式（１）：

[化1]



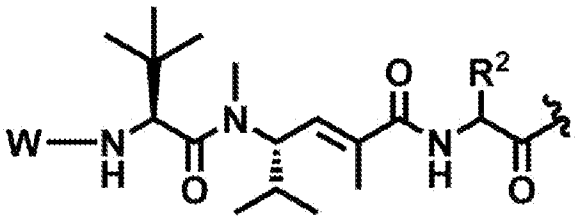
(1)

[式中、

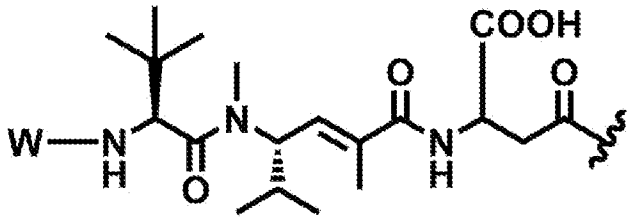
R^1は、水素原子又はスルホニル基を表し、

Ｚは、式（Ｚ－１）、式（Ｚ－２）又は式（Ｚ－３）：

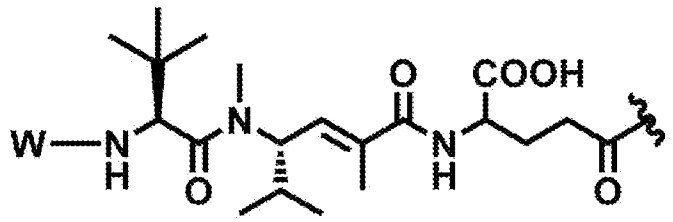
[化2]



(Z-1)



(Z-2)

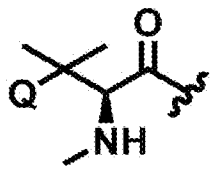


(Z-3)

（式中、

Ｗは、式（Ｗ－１）：

[化3]

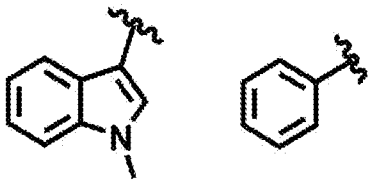


(W-1)

（式中、

Ｑは、式（Ｑ－１）又は式（Ｑ－２）：

[化4]



(Q-1) (Q-2)

で表される基を表す）

で表される基を表し、

R^2は、－（CH_2）$_u$－ＣＯＯＨを表し、

ｕは１又は２を表す）

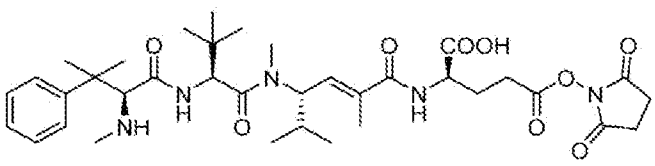
で表される基を表す]

で表される、化合物又はその塩。

[請求項2] R^1が、水素原子である、請求項１に記載の化合物又はその塩。

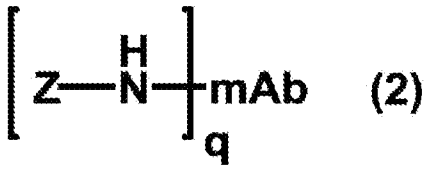
[請求項3] 以下の化合物から選択される、請求項１に記載の化合物又はその塩。

[化5]



[請求項4] 式（２）：

[化6]



(2)

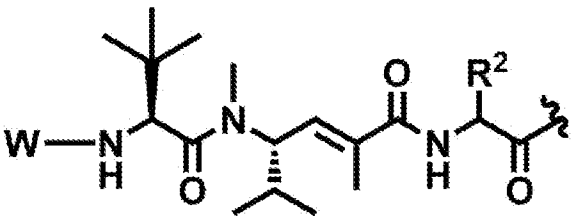
[式中、

ｍＡｂは、抗体を表し、

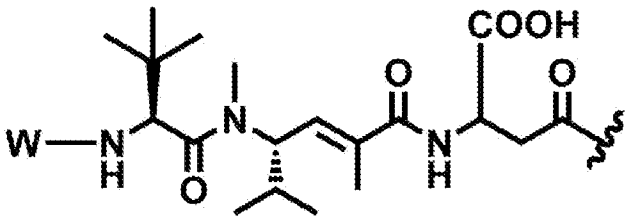
ｑは、１～３０の整数を表し、

Ｚは、式（Ｚ－１）、式（Ｚ－２）又は式（Ｚ－３）：

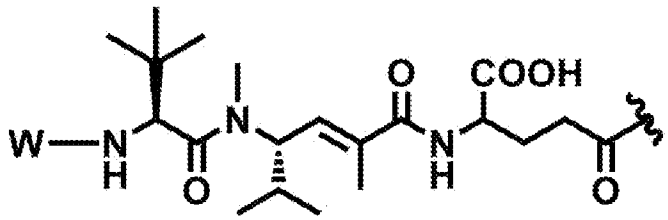
[化7]



(Z-1)



(Z-2)

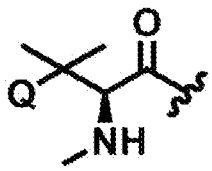


(Z-3)

（式中、

Ｗは、式（Ｗ－１）：

[化8]

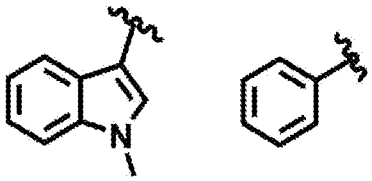


(W-1)

（式中、

Ｑは、式（Ｑ－１）又は式（Ｑ－２）：

[化9]



(Q-1) (Q-2)

で表される基を表す）

で表される基を表し、

R^2は、－（CH_2）$_u$－ＣＯＯＨを表し、

ｕは１又は２を表す）

で表される基を表す]

で表される、抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項5] ｍＡｂが、ブレンツキシマブ、トラスツズマブ、イノツズマブ、ゲムツズマブ、グレムバツムマブ、ラベツズマブ、サシツズマブ、リファスツズマブ、インデュサツマブ、ポラツズマブ、ピナツズマブ、コルツキシマブ、インダツキシマブ、ミラツズマブ、ロバルピツズマブ、アネツマブ、チソツマブ、ロルボツズマブ（ｌｏｒｖｏｔｕｚｕｍａｂ）、リツキシマブ、デパツキシズマブ、デニンツズマブ、エンホルツマブ、テルソツズマブ、バンドルツズマブ、ソフィツズマブ、ボルセツズマブ、ミルベツキシマブ（ｍｉｒｖｅｔｕｘｉｍａｂ）、ナラツキシマブ、カンツズマブ、ラプリツキシマブ、ビバツズマブ、バダスツキシマブ、ルパルツマブ、アプルツマブ、アバゴボマブ、アブシキシマブ、アビツズマブ、アブリルマブ、アクトクスマブ、アダリブマブ、アデカツムマブ、アデュカヌマブ、アファセビクマブ、アフェリモマブ、アラシズマブ、アレムツズマブ、アリロクマブ、アルツモマブ、アマツキシマブ、アナツモマブ、アニフロルマブ、アンルキ

ンズマブ、アポリズマブ、アルシツモマブ、アスクリンバクマブ、アセリズマブ、アテゾリズマブ、アチヌマブ、アトロリムマブ、アベルマブ、アジンツキシズマブ、バピネズマブ、バシリキシマブ、バビツキシマブ、ベクツモマブ、ベゲロマブ、ベリムマブ、ベンラリズマブ、ベルチリムマブ、ベシレソマブ、ベバシズマブ、ベズロトクスマブ、ビシロマブ、ビマグルマブ、ビメキズマブ、ブレセルマブ、ブリナツモマブ、ブロンツベトマブ、ブロソズマブ、ボコシズマブ、ブラジクマブ、ブリアキヌマブ、ブロダルマブ、ブロルシズマブ、ブロンチクツズマブ、ブロスマブ、カビラリズマブ、カムレリズマブ、カプラシズマブ、カプロマブ、カルルマブ、カロツキシマブ、カツマクソマブ、セデリズマブ、セルトリズマブ、セツキシマブ、シタツズマブ、シキスツムマブ、クレノリキシマブ、クリバツズマブ、コドリツズマブ、コナツムマブ、コンシズマブ、コスフロビキシマブ、クレネズマブ、クリザンリズマブ、クロテデュマブ、ダセツズマブ、ダクリズマブ、ダロツズマブ、ダピロリズマブ、ダラツムマブ、デクトレクマブ、デムシズマブ、デノスマブ、デツモマブ、デザミズマブ、ジヌツキシマブ、ジリダブマブ、ドマグロズマブ、ドルリモマブ、ドロジツマブ、デュリゴツズマブ、デュピルマブ、デュルバルマブ、デュシギツマブ、デュボルツキシズマブ、エクロメキシマブ、エクリズマブ、エドバコマブ、エドレコロマブ、エファリズマブ、エフングマブ、エルデルマブ、エレザヌマブ、エロツズマブ、エルシリモマブ、エマクツズマブ、エマパルマブ、エミベツズマブ、エミシズマブ、エナバツズマブ、エンリモマブ、エノブリツズマブ、エノキズマブ、エノチクマブ、エンシツキシマブ、エピツモマブ、エプラツズマブ、エプチネズマブ、エレヌマブ、エルリズマブ、エルツマキソマブ、エタラシズマブ、エトロリズマブ、エビナクマブ、エボロクマブ、エクスビビルマブ、ファラリモマブ、ファルレツズマブ、ファシヌマブ、フェルビズマブ、フェザキヌマブ、フィクラツズマブ、フィギツムマブ、フィリ

ブマブ、フランボツマブ、フレチクマブ、フォントリズマブ、フォラルマブ、フォラビルマブ、フレマネズマブ、フレソリムマブ、フルネベトマブ、フルラヌマブ、フツキシマブ、ガルカネズマブ、ガリキシマブ、ガニツマブ、ガンテネルマブ、ガチポツズマブ、ガビリモマブ、ゲディブマブ、ゲボキズマブ、ギルベトマブ、ギレンツキシマブ、ゴリムマブ、グセルクマブ、イバリズマブ、イブリツモマブ、イクルクマブ、イダルシズマブ、イファボツズマブ、イゴボマブ、イマルマブ、イムシロマブ、イムガツズマブ、インクラクマブ、イネビリズマブ、インフリキシマブ、イノリモマブ、インテツムマブ、イピリムマブ、イラツムマブ、イサツキシマブ、イトリズマブ、イキセキズマブ、ケリキシマブ、ラクノツズマブ、ランパリズマブ、ラナデルマブ、ランドグロズマブ、ラルカビキシマブ、レブリキズマブ、レマレソマブ、レンジルマブ、レルデリムマブ、レソファブマブ、レトリズマブ、レキサツムマブ、リビビルマブ、リファツズマブ、リゲリズマブ、リロトマブ、リンツズマブ、リリルマブ、ロデルシズマブ、ロキベトマブ、ルカツムマブ、ルリズマブ、ルムレツズマブ、ルチキズマブ、マパツムマブ、マルゲツキシマブ、マサリモマブ、マツズマブ、マブリリムマブ、メポリズマブ、メテリムマブ、ミンレツモマブ、ミツモマブ、モドツキシマブ、モガムリズマブ、モナリズマブ、モロリムマブ、モタビズマブ、モキセツモマブ、ムロモナブ、ナコロマブ、ナミルマブ、ナプツモマブ、ナルナツマブ、ナタリズマブ、ナビシキシズマブ、ナビブマブ、ネバクマブ、ネシツムマブ、ネモリズマブ、ネレリモマブ、ネスバクマブ、ニモツズマブ、ニボルマブ、オビルトキサキシマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オクレリズマブ、オデュリモマブ、オファツムマブ、オララツマブ、オレクルマブ、オレンダリズマブ、オロキズマブ、オマリズマブ、オナルツズマブ、オンツキシズマブ、オピシヌマブ、オポルツズマブ、オレゴボマブ、オルチクマブ（ｏｒｔｉｃｕｍａｂ）、オテリキシズマブ、オトレルツズマ

ブ、オキセルマブ、オザネズマブ、オゾラリズマブ、パギバキシマブ、パリビズマブ、パムレブルマブ、パニツムマブ、パノバクマブ、パルサツズマブ、パスコリズマブ、パソツキシズマブ、パテクリズマブ、パトリツマブ、ペンブロリズマブ、ペラキズマブ、ペルツズマブ、ペキセリズマブ、ピディリズマブ、プラクルマブ、プロザリズマブ、ポネズマブ、ポルガビキシマブ、プレザルマブ、プリリキシマブ、プリトキサキシマブ、プリツムマブ、クイリズマブ、ラコツモマブ、ラドレツマブ、ラフィビルマブ、ラルパンシズマブ、ラムシルマブ、ラネベトマブ、ラニビズマブ、ラキシバクマブ、レファネズマブ、レガビルマブ、レムトルマブ、レスリズマブ、リロツムマブ、リヌクマブ、リサンキズマブ、リババズマブ、ロバツムマブ、ロレデュマブ、ロモソズマブ、ロンタリズマブ、ロスマンツズマブ、ロベリズマブ、ロザノリキシズマブ、ルプリズマブ、サマリズマブ、サリルマブ、サトラリズマブ、サツモマブ、セクキヌマブ、セリクレルマブ、セリバンツマブ、セトキサキシマブ、セビルマブ、シブロツズマブ、シファリムマブ、シルツキシマブ、シムツズマブ、シプリズマブ、シルクマブ、ソラネズマブ、ソリトマブ、ソンツズマブ、スタムルマブ、スレソマブ、スプタブマブ、スビズマブ、スブラトクスマブ、タバルマブ、タドシズマブ、タリズマブ、タムツベトマブ、タネズマブ、タプリツモマブ、タレクスツマブ、タボリキシズマブ、ファノレソマブ、ノフェツモマブ、ピンツモマブ、テフィバズマブ、テリモマブ、テリソツズマブ、テナツモマブ、テネリキシマブ、テプリズマブ、テプロツムマブ、テシドルマブ、テゼペルマブ、ティガツズマブ、ティルドラキズマブ、チミグツズマブ、チモルマブ、トシリズマブ、トムゾツキシマブ、トラリズマブ、トサトクスマブ、トシツモマブ、トベツマブ、トラロキヌマブ、トレガリズマブ、トレメリムマブ、トレボグルマブ、ツコツズマブ、ツビルマブ、ウブリツキシマブ、ウロクプルマブ、ウレルマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ウトミルマブ、バ

ンチクツマブ、バヌシズマブ、バパリキシマブ、バリサクマブ、バルリルマブ、バテリズマブ、ベドリズマブ、ベルツズマブ、ベパリモマブ、ベセンクマブ、ビシリズマブ、ボバリリズマブ、ボロシキシマブ、ボンレロリズマブ、ボツムマブ、ブナキズマブ、タカツズマブ、ザルツムマブ、ザノリムマブ、ジラリムマブ、ゾリモマブ、カミダンルマブ、コフェツズマブ、ラジラツズマブ、ロンカスツキシマブ、テリソツズマブ、エナポタマブ、ＡＭＧ５９５の抗体又は抗エンビジン抗体である、請求項４に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項6] ｍＡｂが、ブレンツキシマブである、請求項４に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項7] ｑが１～２０の整数である、請求項４～６のいずれか一項に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項8] ｑが１～１０の整数である、請求項４～６のいずれか一項に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項9] 請求項４～８のいずれか一項に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩を含有する、医薬組成物。

[請求項10] 請求項４～８のいずれか一項に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩と、

抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、抗がん性セリンスレオニンキナーゼ阻害剤、抗がん性リン脂質キナーゼ阻害剤、抗がん性モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、及びタンパク質翻訳後修飾阻害剤からなる群より選択される１種以上の抗がん性化合物又はその製薬学的に許容される塩と、を含む医薬組成物。

[請求項11] 請求項４～８のいずれか一項に記載の抗体薬物複合体又はその製薬

学的に許容される塩を含有する、抗がん剤。

[請求項12] がんが、乳がん、胃がん、肺がん、肝臓がん、子宮頸がん、大腸がん、直腸がん、結腸がん、神経膠腫、リンパ腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎がん、尿路上皮がん、皮膚がん、甲状腺がん、膀胱がん、頭頸部がん、子宮体がん、中皮腫、黒色腫、多発性骨髄腫又は白血病である、請求項１１に記載の抗がん剤。

[請求項13] 治療が必要な患者に、請求項４～８のいずれか一項に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩を投与することを含む、がんの治療方法。

[請求項14] 抗がん剤を製造するための、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物又はその塩の使用。

[請求項15] 抗がん剤を製造するための、請求項４～８のいずれか一項に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩の使用。

[請求項16] がんの治療に使用するための、請求項４～８のいずれか一項に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項17] 抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、抗がん性セリンスレオニンキナーゼ阻害剤、抗がん性リン脂質キナーゼ阻害剤、抗がん性モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、及びタンパク質翻訳後修飾阻害剤からなる群より選択される１種以上の抗がん性化合物又はその製薬学的に許容される塩と併用してがんを治療するための、請求項４～８のいずれか一項に記載の抗体薬物複合体又はその製薬学的に許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/005291

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K 39/395(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 5/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07K 5/027(2006.01)i; C07K 5/065(2006.01)i; C07K 16/00(2006.01)i; C07K 16/28(2006.01)i; A61K 47/68(2017.01)i; A61K 38/21(2006.01)i
FI: C07K5/027; A61P43/00 121; A61P35/00; A61P35/02; A61K39/395 T; A61K47/68; A61P43/00 111; A61K45/00; A61P3/00; A61P5/00; A61P37/02; A61K38/21; A61K39/395 L; C07K5/065; C07K16/00; C07K16/28

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)
A61K39/395; A61K45/00; A61P3/00; A61P5/00; A61P35/00; A61P35/02; A61P37/02; A61P43/00; C07K5/027; C07K5/065; C07K16/00; C07K16/28; A61K47/68; A61K38/21

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZASK, A. et al., "Synthesis and Biological Activity of Analogues of the Antimicrotubule Agent N, β, β-Trimethyl -L-phenylalanyl-N1-[(1S, 2E)-3-carboxy-1-isopropylbut-2-enyl]-N1, 3-dimethyl-L-valinamide (HTI-286)", Journal of Medicinal Chemistry, 2004, vol. 47, no. 19, pp. 4774-4786, page 4780	1-17

☒ 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
14 April 2020 (14.04.2020)	12 May 2020 (12.05.2020)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/005291

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2016-516063 A (THE CENTRE FOR DRUG RESEARCH AND DEVELOPMENT) 02.06.2016 (2016-06-02) claims, examples	1-17
A	JP 2007-537136 A (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) 20.12.2007 (2007-12-20) claims, examples	1-17
A	JP 2012-522513 A (GENENTECH INC.) 27.09.2012 (2012-09-27) paragraphs [0558]-[0573]	1-17
A	JP 2011-500725 A (SEATTLE GENETICS, INC.) 06.01.2011 (2011-01-06) claims, examples	1-17
A	WO 2014/057436 A2 (ADAMED SP. Z O.O.) 17.04.2014 (2014-04-17) claims, examples	1-17
A	JP 2017-508741 A (NOVO NORDISK A/S) 30.03.2017 (2017-03-30) claims, examples	1-17
P,A	WO 2019/031614 A1 (SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.) 14.02.2019 (2019-02-14) claims, examples	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2020/005291

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2016-516063 A	02 Jun. 2016	US 2014/0315954 A1 claims, examples WO 2014/144871 A1 EP 2968440 A1 CN 105358174 A KR 10-2016-0009019 A	
JP 2007-537136 A	20 Dec. 2007	US 2004/0229819 A1 claims, examples WO 2005/030794 A2 EP 1490054 A2 KR 10-2006-0095992 A CN 1886421 A	
JP 2012-522513 A	27 Sep. 2012	US 2011/0171125 A1 paragraphs [0663]-[0709] WO 2010/114940 A1 EP 2414395 A1 KR 10-2012-0003478 A CN 102369218 A	
JP 2011-500725 A	06 Jan. 2011	US 2009/0136526 A1 claims, examples WO 2009/052431 A2 EP 2211904 A2 KR 10-2010-0097655 A CN 101903403 A	
WO 2014/057436 A2	17 Apr. 2014	(Family: none)	
JP 2017-508741 A	30 Mar. 2017	US 2017/0008945 A1 claims, examples WO 2015/128403 A2 EP 3110840 A2 KR 10-2016-0125988 A CN 106459171 A	
WO 2019/031614 A1	14 Feb. 2019	TW 201920099 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2020/005291

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 39/395(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 5/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07K 5/027(2006.01)i; C07K 5/065(2006.01)i; C07K 16/00(2006.01)i; C07K 16/28(2006.01)i; A61K 47/68(2017.01)i; A61K 38/21(2006.01)i
FI: C07K5/027; A61P43/00 121; A61P35/00; A61P35/02; A61K39/395 T; A61K47/68; A61P43/00 111; A61K45/00; A61P3/00; A61P5/00; A61P37/02; A61K38/21; A61K39/395 L; C07K5/065; C07K16/00; C07K16/28

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K39/395; A61K45/00; A61P3/00; A61P5/00; A61P35/00; A61P35/02; A61P37/02; A61P43/00; C07K5/027; C07K5/065; C07K16/00; C07K16/28; A61K47/68; A61K38/21

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２０年

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	ZASK, A. et al., Synthesis and Biological Activity of Analogues of the Antimicrotubule Agent N,β,β-Trimethyl-L-phenylalanyl-N1-[(1S,2E)-3-carboxy-1-isopropylbut-2-enyl]- N1,3-dimethyl-L-valinamide (HTI-286), Journal of Medicinal Chemistry, 2004, Vol.47, No.19, p.4774-4786 第4780頁	1-17
A	JP 2016-516063 A (ザ　センター　フォー　ドラッグ　リサーチ　アンド　ディベロップメント) 02.06.2016 (2016-06-02) 特許請求の範囲、実施例	1-17
A	JP 2007-537136 A (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社) 20.12.2007 (2007-12-20) 特許請求の範囲、実施例	1-17

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

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

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
14.04.2020	12.05.2020

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

権限のある職員（特許庁審査官）
上村　直子 4B 4508
電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 2012-522513 A (ジェネンテック,　インコーポレイテッド) 27.09.2012 (2012-09-27) ［０５５８］～［０５７３］段落	1-17
A	JP 2011-500725 A (シアトル　ジェネティクス, インコーポレーテッド) 06.01.2011 (2011-01-06) 特許請求の範囲、実施例	1-17
A	WO 2014/057436 A2 (ADAMED SP. Z O.O.) 17.04.2014 (2014-04-17) 特許請求の範囲、実施例	1-17
A	JP 2017-508741 A (ノヴォ　ノルディスク　アー／エス) 30.03.2017 (2017-03-30) 特許請求の範囲、実施例	1-17
P, A	WO 2019/031614 A1 (大日本住友製薬株式会社) 14.02.2019 (2019-02-14) 特許請求の範囲、実施例	1-17

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2020/005291

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2016-516063 A	02.06.2016	US 2014/0315954 A1 特許請求の範囲、実施例 WO 2014/144871 A1 EP 2968440 A1 CN 105358174 A KR 10-2016-0009019 A	
JP 2007-537136 A	20.12.2007	US 2004/0229819 A1 特許請求の範囲、実施例 WO 2005/030794 A2 EP 1490054 A2 KR 10-2006-0095992 A CN 1886421 A	
JP 2012-522513 A	27.09.2012	US 2011/0171125 A1 [0663]-[0709]段落 WO 2010/114940 A1 EP 2414395 A1 KR 10-2012-0003478 A CN 102369218 A	
JP 2011-500725 A	06.01.2011	US 2009/0136526 A1 特許請求の範囲、実施例 WO 2009/052431 A2 EP 2211904 A2 KR 10-2010-0097655 A CN 101903403 A	
WO 2014/057436 A2	17.04.2014	（ファミリーなし）	
JP 2017-508741 A	30.03.2017	US 2017/0008945 A1 特許請求の範囲、実施例 WO 2015/128403 A2 EP 3110840 A2 KR 10-2016-0125988 A CN 106459171 A	
WO 2019/031614 A1	14.02.2019	TW 201920099 A	