

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-509286
(P2025-509286A)

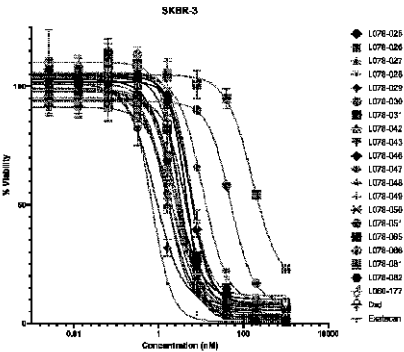
(43)公表日 令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68	Z N A	4 B 0 6 5
A 6 1 K	47/65 (2017.01)	A 6 1 K	47/65		4 C 0 7 6
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	4 C 0 8 5
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	L	4 C 0 8 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 H 0 4 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全291頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-553397(P2024-553397)	(71)出願人	524289916	最終頁に続く	
(86)(22)出願日	令和5年3月9日(2023.3.9)		ビバソル, インコーポレイテッド		
(85)翻訳文提出日	令和6年11月1日(2024.11.1)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/064054		2 1, サンディエゴ, ジュディシャル		
(87)国際公開番号	WO2023/173026		ドライブ 9 3 8 0		
(87)国際公開日	令和5年9月14日(2023.9.14)	(74)代理人	100078282	最終頁に続く	
(31)優先権主張番号	63/318,693		弁理士 山本 秀策		
(32)優先日	令和4年3月10日(2022.3.10)	(74)代理人	100113413		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 森下 夏樹		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(74)代理人	100181674		
	最終頁に続く		弁理士 飯田 貴敏		
		(74)代理人	100181641	最終頁に続く	
			弁理士 石川 大輔		
		(74)代理人	230113332		
			弁護士 山本 健策		

(54)【発明の名称】 抗体－薬物コンジュゲートおよびその使用

(57)【要約】

新規カンプトテシン誘導体毒素を含む抗体薬物コンジュゲート（ADC）が、とりわけ提供される。本明細書で提供されるADCを使用する、医薬組成物、およびがんを処置するための方法が、さらに開示される。本開示は、リンカー部分によってカンプトテシン誘導体毒素にコンジュゲートされたモノクローナル抗体を含むADCを提供する。実施形態では、抗HER2抗体は、HER2発現がん細胞に結合し、がん細胞へのADCの選択的取り込みを可能にする。実施形態では、本明細書で提供されるADCは、カンプトテシン誘導体毒素の有効量を腫瘍組織に選択的に送達し、関連ADCに付随する非特異的毒性を低減させる。本明細書に記載されるADC化合物は、抗がん活性を有するものを含む。

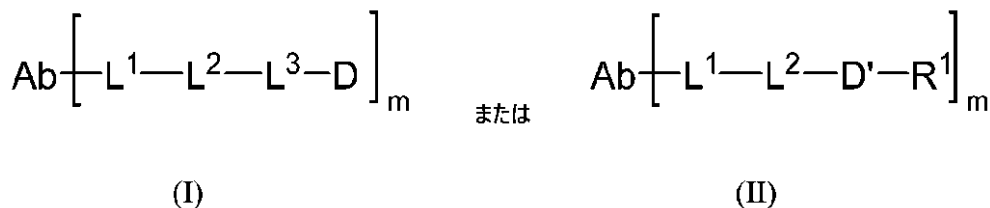


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) または式 (II) の抗体薬物コンジュゲート (ADC) :

【化 2 2 1】



10

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

Ab は、モノクローナル抗体であり；

m は、1 ～ 8 の整数であり；

L¹ は、前記モノクローナル抗体に結合されているリンカーであり；

L² は、結合、-C(O)-、-NH-、アミノ酸単位、-(CH₂CH₂O)_n-、-(CH₂)_n-、-O-、-(4-アミノベンジロキシカルボニル)-、-(C(O)CH₂CH₂NH)-、-(C(O)N(R²)CH₂CH₂N(R³))-、またはこれらの任意の組合せであり、n は、1 ～ 24 の整数であり；

各 R² および R³ は、独立して、H または置換もしくは非置換アルキルであり；

20

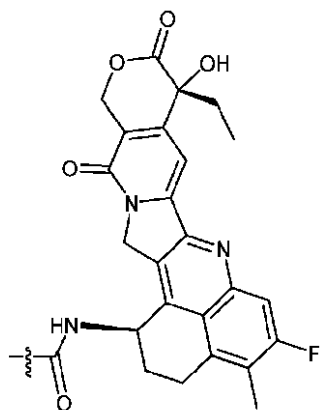
L³ は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアリーレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか；あるいは L³ は、置換もしくは非置換-OCH₂- (ヘテロシクロアルキル) または置換もしくは非置換-OCH₂- (ヘテロアリール) であり、L³ は、酸素によって D に連結されているか；あるいは L³ は、置換もしくは非置換-CH₂NCH₂- (ヘテロアリール) または置換もしくは非置換-CH₂NCH₂- (ヘテロシクロアルキル) であり、L³ は、-CH₂- によって D に、および窒素によって L² に連結されており；

R¹ は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

30

D は、

【化 2 2 2】



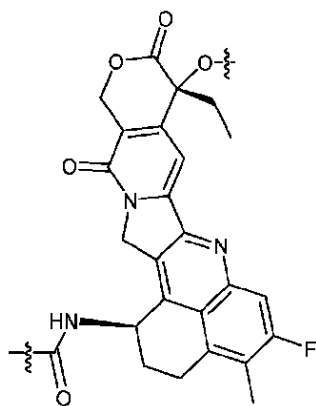
40

であり；

D' は、

50

【化 2 2 3】



10

であり、D' は、そのアミド基によって R¹ に、および酸素によって L² に接続されている、

A D C または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

前記モノクローナル抗体が、抗HER2抗体である、請求項1に記載のADCまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

前記モノクローナル抗体が、改変モノクローナル抗体である、請求項 1 または 2 に記載の ADC または薬学的に許容されるその塩。

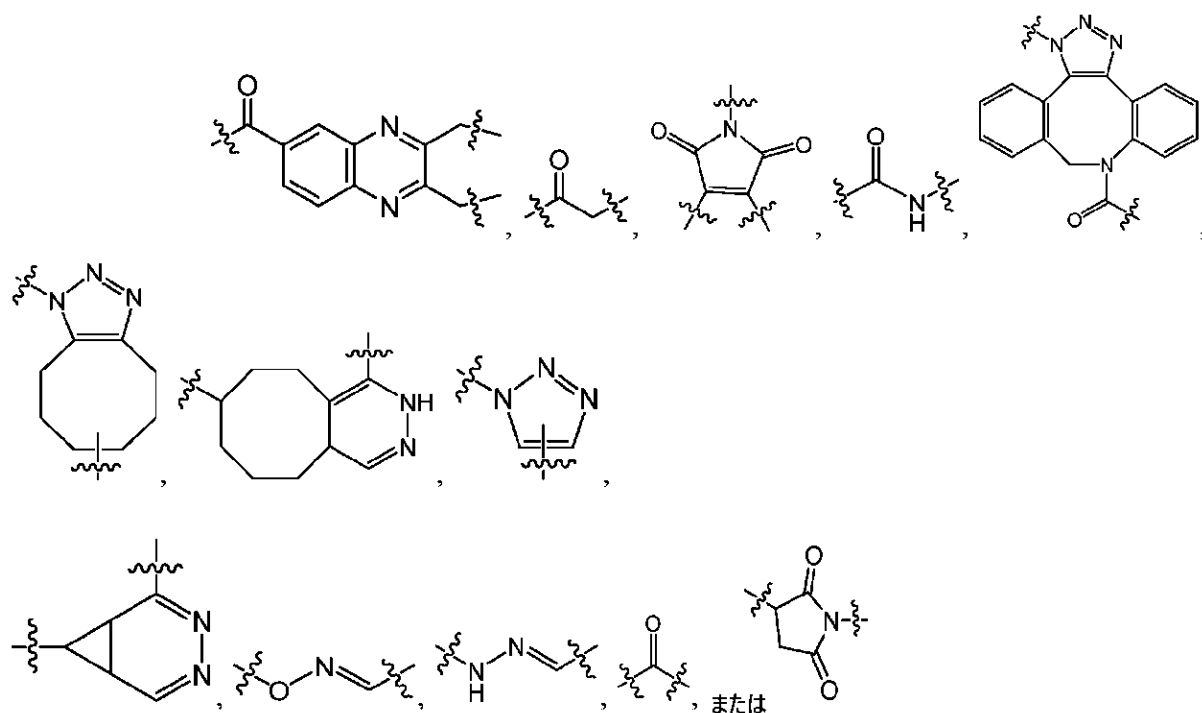
【請求項 4】

L¹が、前記モノクローナル抗体の1個または2個の硫黄原子または窒素原子に結合されているリンカーである、請求項1から3のいずれか一項に記載のADCまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

 L^1 が、

【化 2 2 4】



30

40

である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の A D C または薬学的に許容されるその塩

50

。

【請求項6】

mが、1、2、3、4、5、6、7または8である、請求項1から5のいずれか一項に記載のADCまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項7】

L²が、結合、-C(O)-、-NH-、-Val-、-Phe-、-Lys-、-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-、-Gly-、-Ser-、-Thr-、-Ala-、-β-Ala-、-シトルリン-(-Cit-)、-(CH₂)_n-、-(CH₂CH₂O)_n-、-O-、-(C(O)N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃))-、またはこれらの任意の組合せである、請求項1から6のいずれか一項に記載のADCまたは薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項8】

L²が、-C(O)-、-NH-、-Val-、-Ala-、-Gly-、-Cit-、-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-、-(CH₂)_n-、-(CH₂CH₂O)_n-、-O-、-(C(O)N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃))-、またはこれらの任意の組合せである、請求項7に記載のADCまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】

L²が、-C(O)-、-NH-、-Gly-、-(CH₂)_n-、-(CH₂CH₂O)_n-、またはこれらの任意の組合せである、請求項7に記載のADCまたは薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項10】

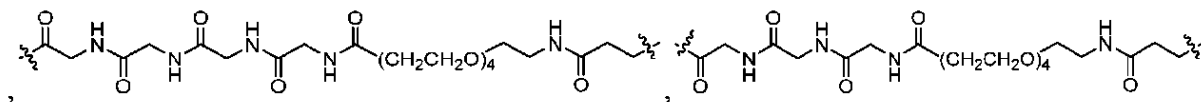
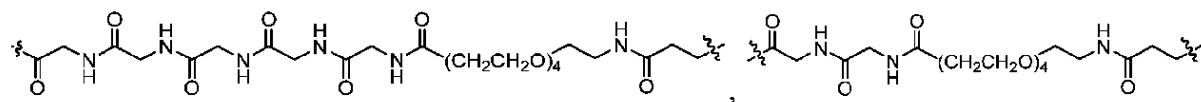
L²が、

30

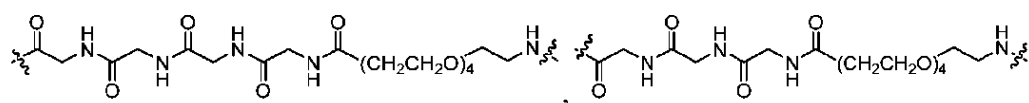
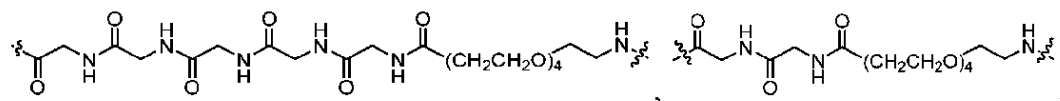
40

50

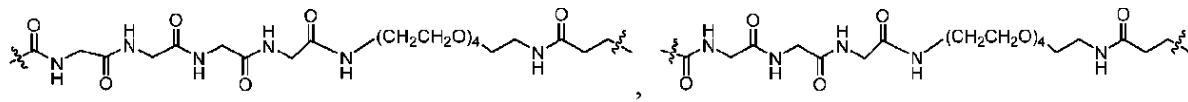
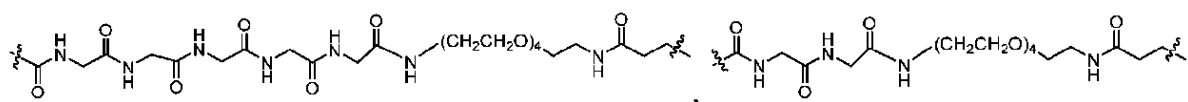
【化 2 2 5 - 1】



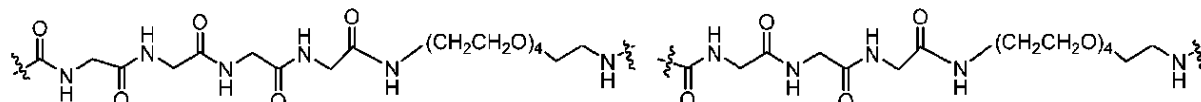
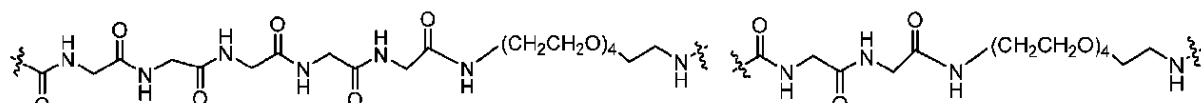
10



20



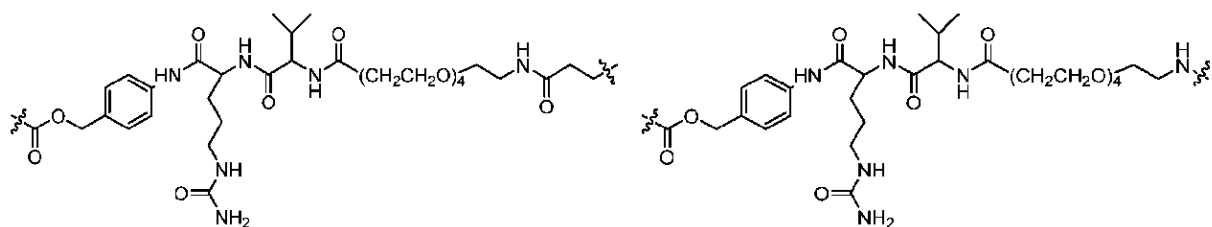
30



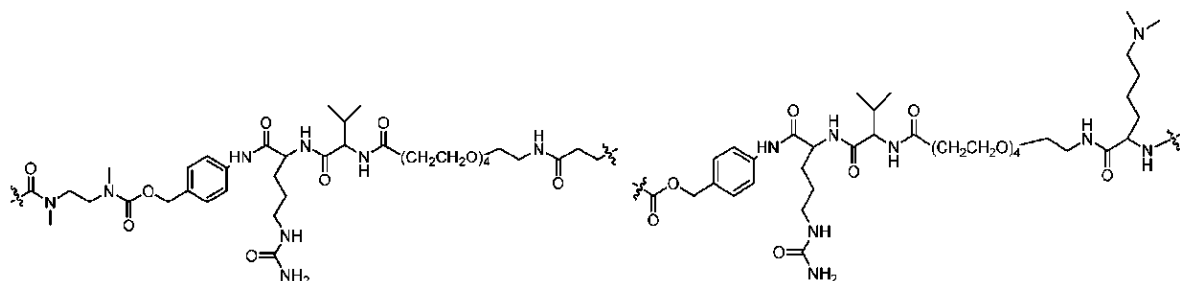
40

50

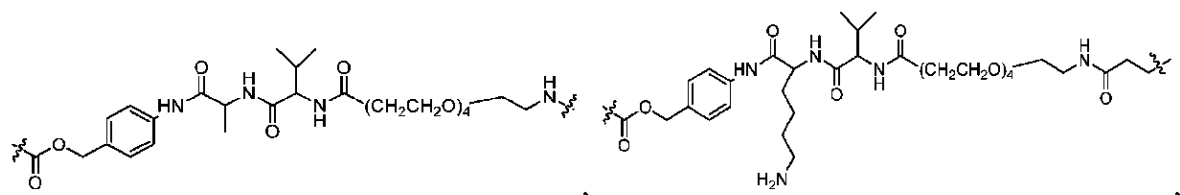
【化 2 2 5 - 2】



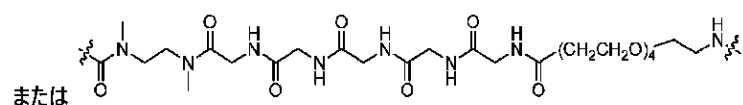
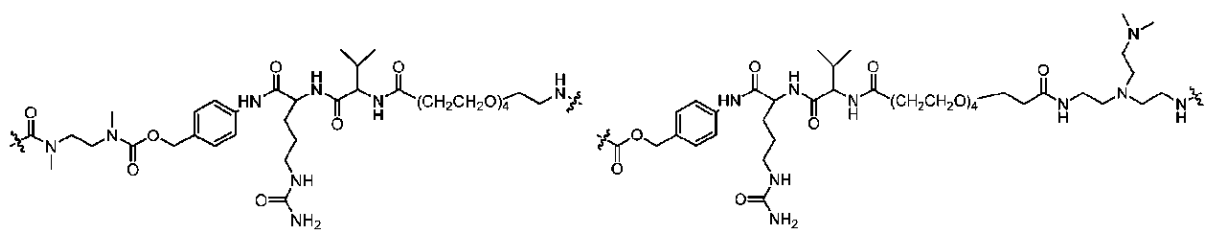
10



20



30



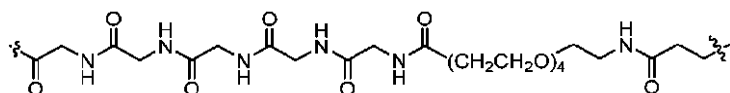
または

である、請求項 7 に記載の ADC または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 1】

L² が、

【化 2 2 6】



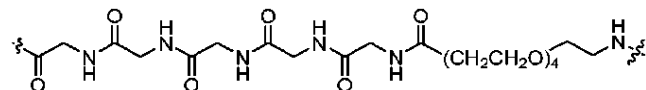
40

である、請求項 10 に記載の ADC または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 2】

L² が、

【化 2 2 7】

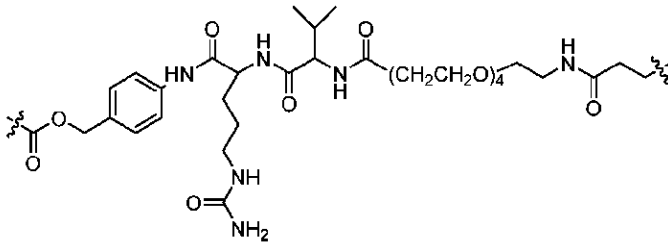


である、請求項 10 に記載の ADC または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 3】

50

L² が、
【化 2 2 8】

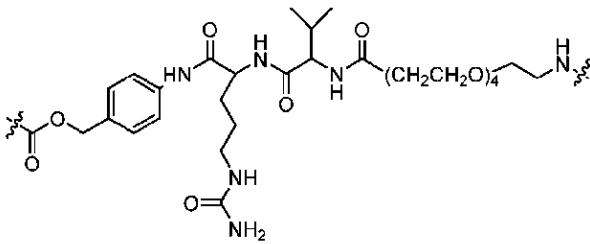


10

である、請求項 10 に記載の ADC または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 4】

L² が、
【化 2 2 9】

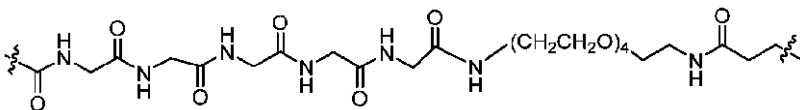


20

である、請求項 10 に記載の ADC または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 5】

L² が、
【化 2 3 0】

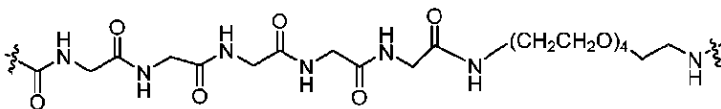


30

である、請求項 10 に記載の ADC または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 6】

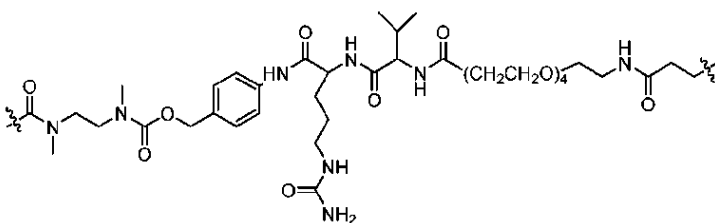
L² が、
【化 2 3 1】



である、請求項 10 に記載の ADC または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 7】

L² が、
【化 2 3 2】



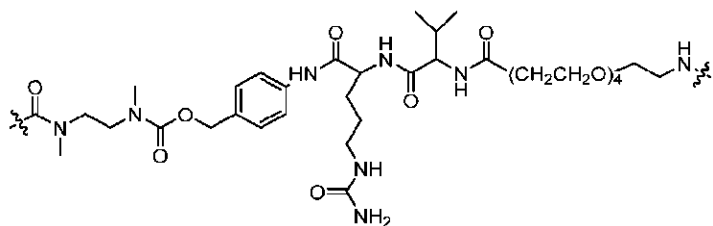
である、請求項 10 に記載の ADC または薬学的に許容されるその塩。

50

【請求項 18】

L² が、

【化 233】



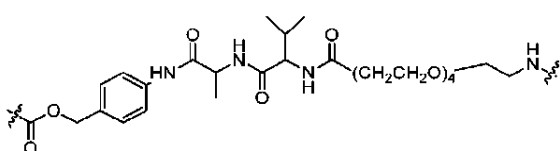
10

である、請求項 10 に記載の ADC または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 19】

L² が、

【化 234】



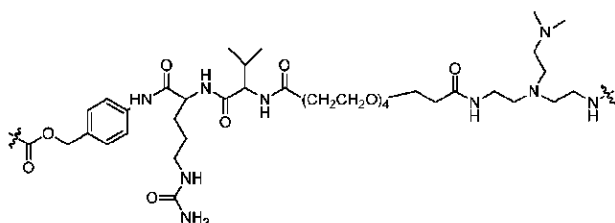
である、請求項 10 に記載の ADC または薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項 20】

L² が、

【化 235】



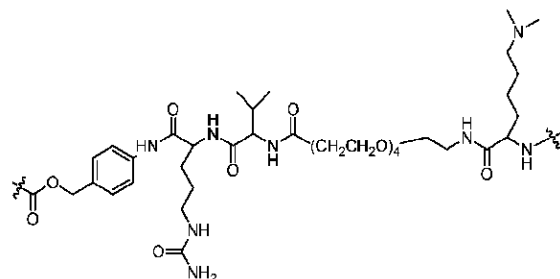
30

である、請求項 10 に記載の ADC または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 21】

L² が、

【化 236】



40

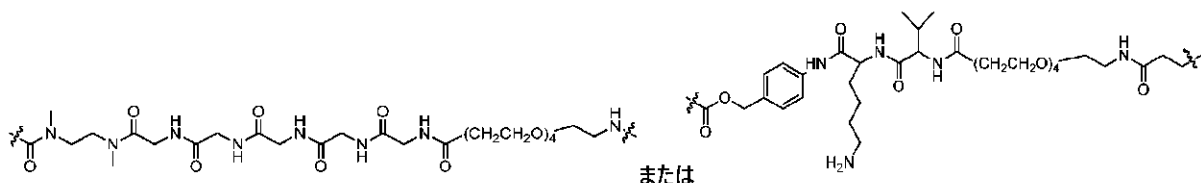
である、請求項 10 に記載の ADC または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 22】

L² が、

50

【化 2 3 7】



である、請求項 10 に記載の A D C または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 3】

L^3 が、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンまたは置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであるか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロシクロアルキル）であり、 L^3 が、酸素によって D に連結されているか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-CH_2NCH_2-$ （ヘテロシクロアルキル）であり、 L^3 が、 $-CH_2-$ によって D に、および窒素によって L^2 に連結されている、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の A D C または薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項 2 4】

L^3 が、置換もしくは非置換 3～8 員ヘテロシクロアルキレンまたは置換もしくは非置換 3～8 員ヘテロシクロアルキルであるか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-OCH_2-$ （3～8 員ヘテロシクロアルキル）であり、 L^3 が、酸素によって D に連結されているか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-CH_2NCH_2-$ （3～8 員ヘテロシクロアルキル）であり、 L^3 が、 $-CH_2-$ によって D に、および窒素によって L^2 に連結されている、請求項 23 に記載の A D C または薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項 2 5】

L^3 が、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキレンまたは置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキルであるか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-OCH_2-$ （3～6 員ヘテロシクロアルキル）であり、 L^3 が、酸素によって D に連結されているか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-CH_2NCH_2-$ （3～6 員ヘテロシクロアルキル）であり、 L^3 が、 $-CH_2-$ によって D に、および窒素によって L^2 に連結されている、請求項 23 に記載の A D C または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 6】

L^3 が、置換もしくは非置換ヘテロシクロブチレン、ヘテロシクロペンチレンもしくはヘテロシクロヘキシレン；または置換もしくは非置換ヘテロシクロブチル、ヘテロシクロペンチルもしくはヘテロシクロヘキシルであるか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロシクロブチル、ヘテロシクロペンチル、またはヘテロシクロヘキシル）であり、 L^3 が、酸素によって D に連結されているか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-CH_2NCH_2-$ （ヘテロシクロブチル、ヘテロシクロペンチル、またはヘテロシクロヘキシル）であり、 L^3 が、 $-CH_2-$ によって D に、および窒素によって L^2 に連結されている、請求項 25 に記載の A D C または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 2 7】

L^3 が、置換もしくは非置換ヘテロアリーレンまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロアリール）であり、 L^3 が、酸素によって D に連結されているか；あるいは、置換または非置換 $-CH_2NCH_2-$ （ヘテロアリール）であり、 L^3 が、 $-CH_2-$ によって D に、および窒素によって L^2 に連結されている、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の A D C または薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項 2 8】

L^3 が、置換もしくは非置換 5～10 員ヘテロアリーレンまたは置換もしくは非置換 5～10 員ヘテロアリールであるか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-OCH_2-$ （5～10 員ヘテロアリール）であり、 L^3 が、酸素によって D に連結されているか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-CH_2NCH_2-$ （5～10 員ヘテロアリール）であり、

50

L³が、-CH₂-によってDに、および窒素によってL²に連結されている、請求項27に記載のADCまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項29】

L³が、置換もしくは非置換5～9員ヘテロアリーレンまたは置換もしくは非置換5～9員ヘテロアリアルであるか；あるいはL³が、置換または非置換-OCH₂-（5～9員ヘテロアリアル）であり、L³が、酸素によってDに連結されているか；あるいはL³が、置換または非置換-CH₂NCH₂-（5～9員ヘテロアリアル）であり、L³が、-CH₂-によってDに、および窒素によってL²に連結されている、請求項27に記載のADCまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項30】

L³が、置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリーレンまたは置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリアルであるか；あるいはL³が、置換または非置換-OCH₂-（5～6員ヘテロアリアル）であり、L³が、酸素によってDに連結されているか；あるいはL³が、置換または非置換-CH₂NCH₂-（5～6員ヘテロアリアル）であり、L³が、-CH₂-によってDに、および窒素によってL²に連結されている、請求項27に記載のADCまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項31】

L³が、置換もしくは非置換フラニレン、ピロリレン、ピリジレン、ピラニレン、イミダゾリレン、チエニレン、オキサゾリレンもしくはチアゾリレン、または置換もしくは非置換フラニル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、イミダゾリル、チアゾリル、チエニルもしくはオキサゾリルであるか；あるいはL³が、置換または非置換-OCH₂-（フラニル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、イミダゾリル、チアゾリル、チエニル、またはオキサゾリル）であり、L³が、酸素によってDに連結されているか；あるいはL³が、置換または非置換-CH₂NCH₂-（フラニル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、イミダゾリル、チアゾリル、チエニル、またはオキサゾリル）であり、L³が、-CH₂-によってDに、および窒素によってL²に連結されている、請求項30に記載のADCまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項32】

R¹が、置換または非置換ヘテロシクロアルキルである、請求項1から22のいずれか一項に記載のADCまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項33】

R¹が、置換または非置換3～8員ヘテロシクロアルキルである、請求項32に記載のADCまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項34】

R¹が、置換または非置換3～6員ヘテロシクロアルキルである、請求項32に記載のADCまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項35】

R¹が、置換または非置換ヘテロシクロブチル、ヘテロシクロペンチルまたはヘテロシクロヘキシルである、請求項34に記載のADCまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項36】

R¹が、置換または非置換ヘテロアリアルである、請求項1から22のいずれか一項に記載のADCまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項37】

R¹が、置換または非置換5～10員ヘテロアリアルである、請求項36に記載のADCまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項38】

R¹が、置換または非置換5～9員ヘテロアリアルである、請求項36に記載のADCまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項39】

R¹が、置換または非置換5～6員ヘテロアリアルである、請求項36に記載のADC

10

20

30

40

50

または薬学的に許容されるその塩。

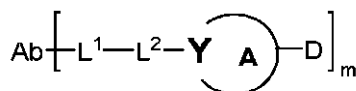
【請求項 40】

R^1 が、置換または非置換フラニル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、イミダゾリルまたはチアゾリルである、請求項 39 に記載の ADC または薬学的に許容されるその塩。

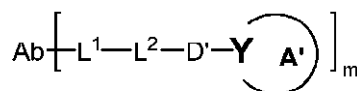
【請求項 41】

式 (IA) または式 (IIA) :

【化 238】



または



10

(IA)

(IIA)

または薬学的に許容されるその塩の構造を有し、式中、

環 A は、ヘテロ原子 Y によって L^2 に接続されている、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンまたは置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり；

環 A' は、ヘテロ原子 Y によって D' に接続されている、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

各 Y は、独立して、N、P、または S である、

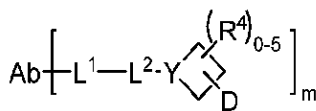
請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の ADC。

20

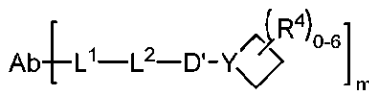
【請求項 42】

式 (IB) または式 (IIB) :

【化 239】



または



(IB)

(IIB)

または薬学的に許容されるその塩の構造を有し、式中、

30

各 R^4 は、独立して、H、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-COOR^{4A}$ 、 $-CONR^{4A}R^{4B}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{4A}$ 、 $-SO_{n4}R^{4A}$ 、 $-SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO_{m4}R^{4A}$ 、 $-PO_{r4}NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；

隣接する炭素原子上のいずれか 2 つの R^4 置換基は、必要に応じて、一緒になって置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成していることがあり；

40

各 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、H、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OCHX_2$ 、 $-OCH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合されている R^{4A} および R^{4B} 置換基は、必要に応じて、一緒になって置換もしくは非置換ヘテロシ

50

クロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成していることがあり；

X は、 $-C l$ 、 $-B r$ 、 $-I$ または $-F$ であり；

各 n_4 は、独立して、0～4 の整数であり；

各 v_4 は、独立して、1 または 2 であり；

各 m_4 は、独立して、0～3 の整数であり；

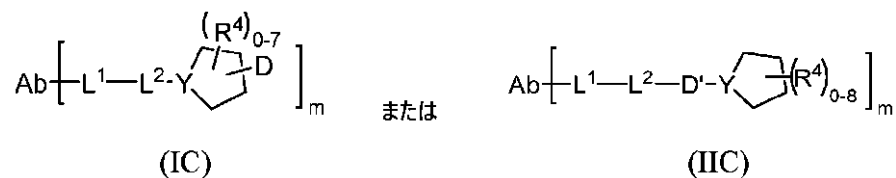
各 r_4 は、独立して、1 または 2 である、

請求項 4 1 に記載の A D C。

【請求項 4 3】

式 (I C) または式 (I I C)：

【化 2 4 0】



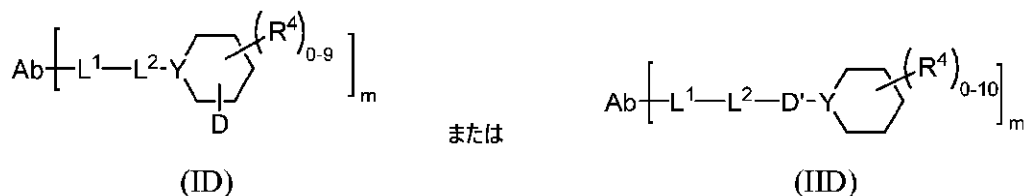
10

または薬学的に許容されるその塩の構造を有する、請求項 4 1 に記載の A D C。

【請求項 4 4】

式 (I D) または式 (I I D)：

【化 2 4 1】



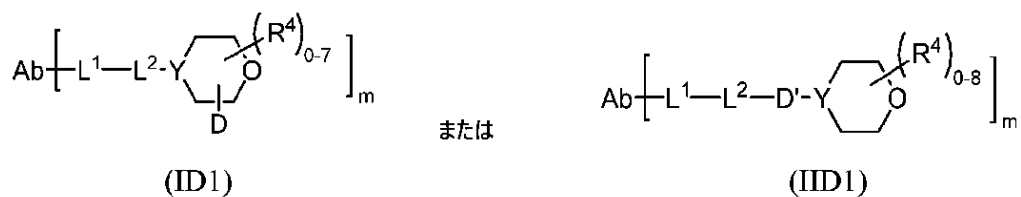
20

または薬学的に許容されるその塩の構造を有する、請求項 4 1 に記載の A D C。

【請求項 4 5】

式 (I D 1) または式 (I I D 1)：

【化 2 4 2】



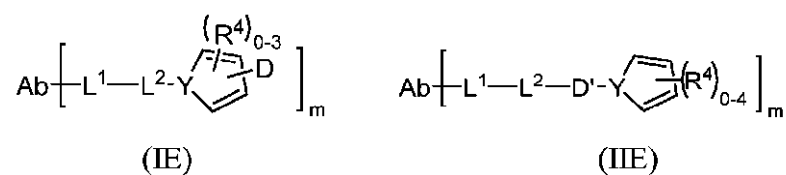
30

または薬学的に許容されるその塩の構造を有する、請求項 4 1 に記載の A D C。

【請求項 4 6】

式 (I E) または式 (I I E)：

【化 2 4 3】



40

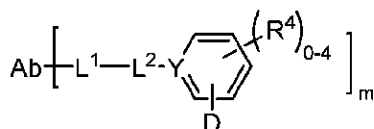
または薬学的に許容されるその塩の構造を有する、請求項 4 1 に記載の A D C。

【請求項 4 7】

式 (I F) または式 (I I F)：

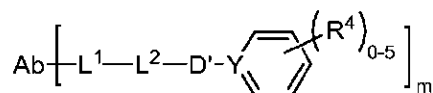
50

【化 2 4 4】



(IF)

または



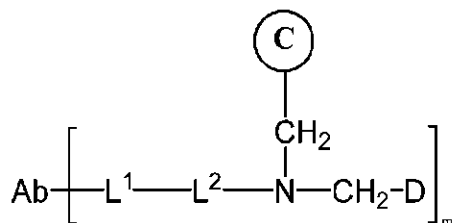
(IIF)

または薬学的に許容されるその塩の構造を有する、請求項 4 1 に記載の A D C。

【請求項 4 8】

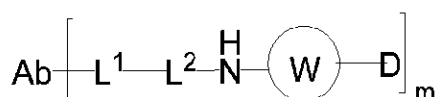
式 I G または式 I H :

【化 2 4 5】



(IG)

または



(IH)

10

20

または薬学的に許容されるその塩の構造を有し、式中、

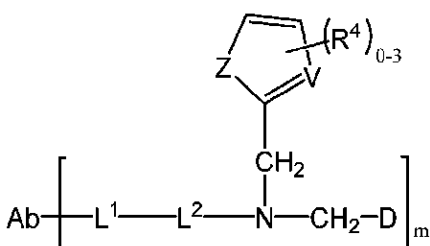
環 W は、置換もしくは非置換シクロアルキレンまたは置換もしくは非置換アリーレンであり；

環 C は、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 4 9】

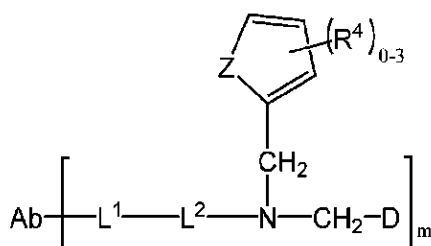
式 I J または式 I K :

【化 2 4 6】



(IJ)

または



(IK)

30

または薬学的に許容されるその塩の構造を有し、式中、

Z は、S、N、または O であり；

V は、C または N である、

請求項 4 4 に記載の A D C。

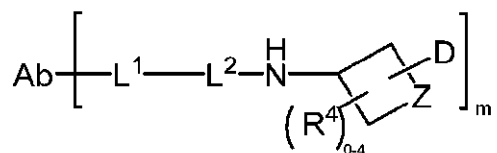
【請求項 5 0】

式 I L または式 I M :

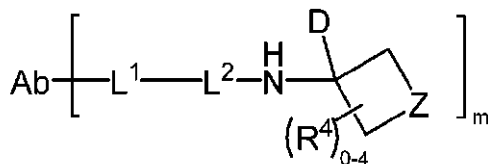
40

50

【化 2 4 7】



または



(IL)

(IM)

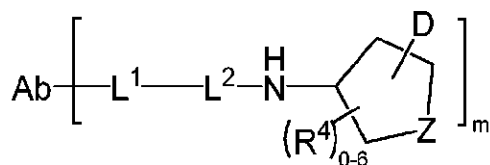
または薬学的に許容されるその塩の構造を有する、請求項 4 4 に記載の A D C。

10

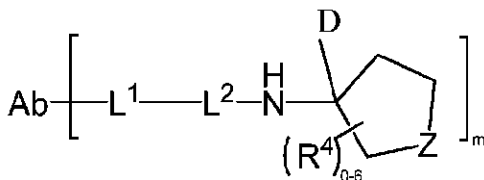
【請求項 5 1】

式 I N または式 I O：

【化 2 4 8】



または



(IN)

(IO)

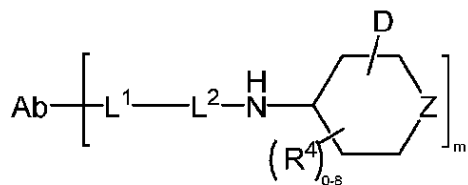
20

または薬学的に許容されるその塩の構造を有する、請求項 4 4 に記載の A D C。

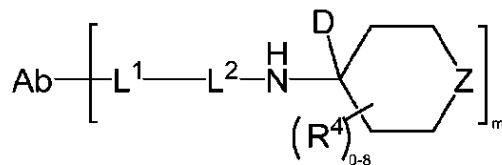
【請求項 5 2】

式 I P または式 I Q：

【化 2 4 9】



または



(IP)

(IQ)

30

または薬学的に許容されるその塩の構造を有する、請求項 4 4 に記載の A D C。

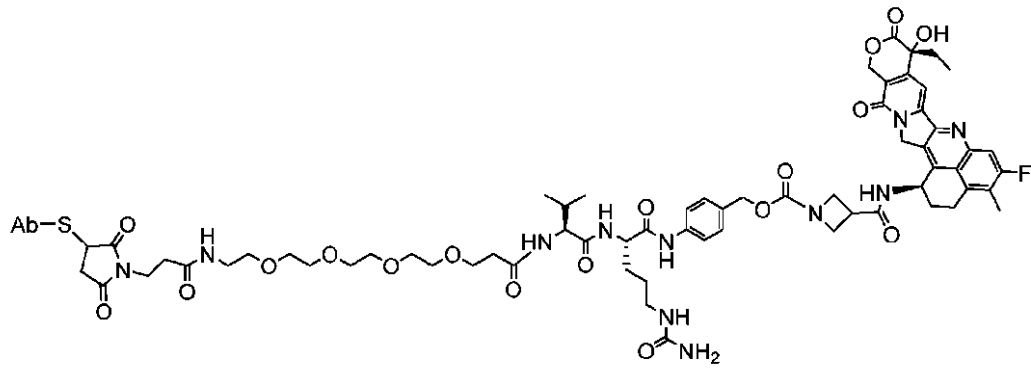
【請求項 5 3】

前記 A D C が、

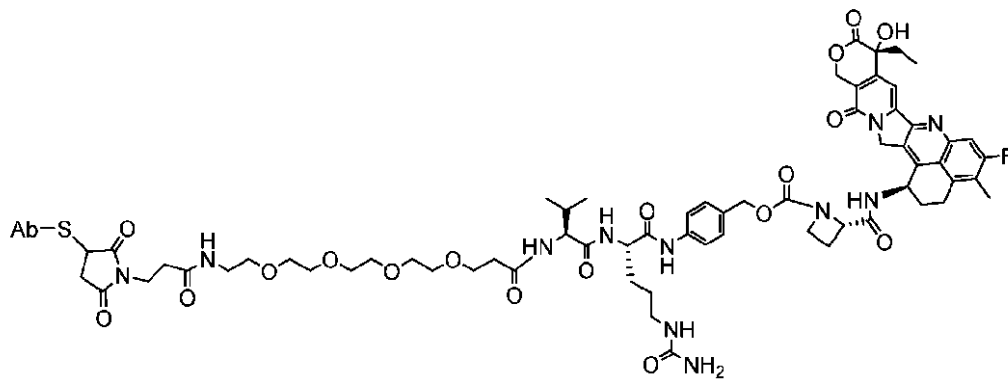
40

50

【化 2 5 0 - 1】



10

ADC-L078-030-LT

20

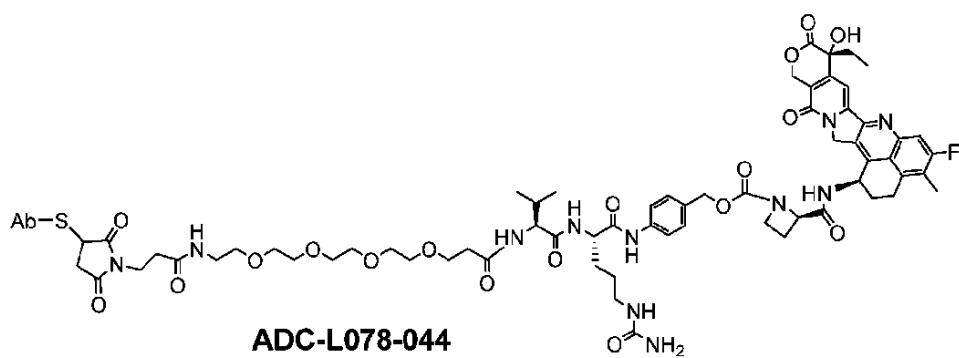
ADC-L078-045

30

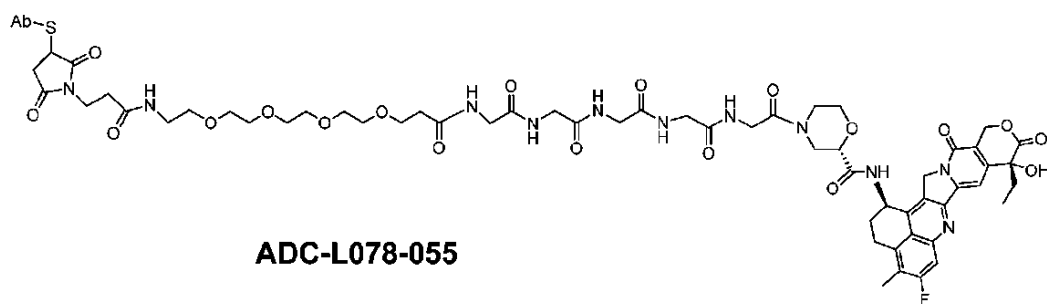
40

50

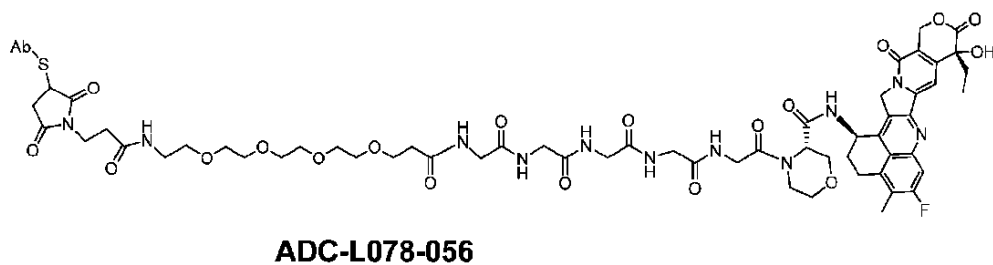
【化 2 5 0 - 2 】



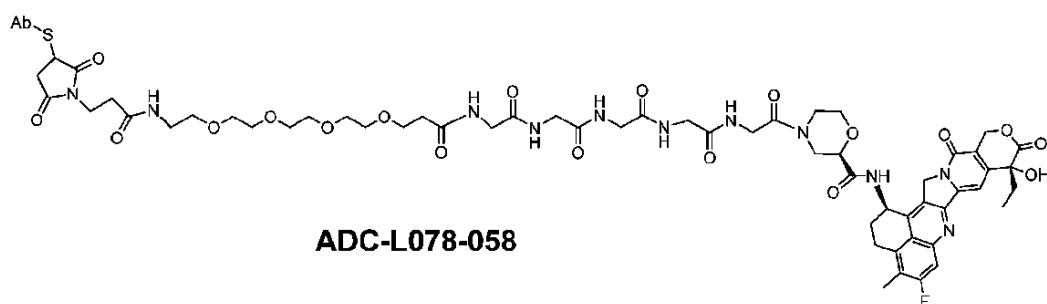
10



20



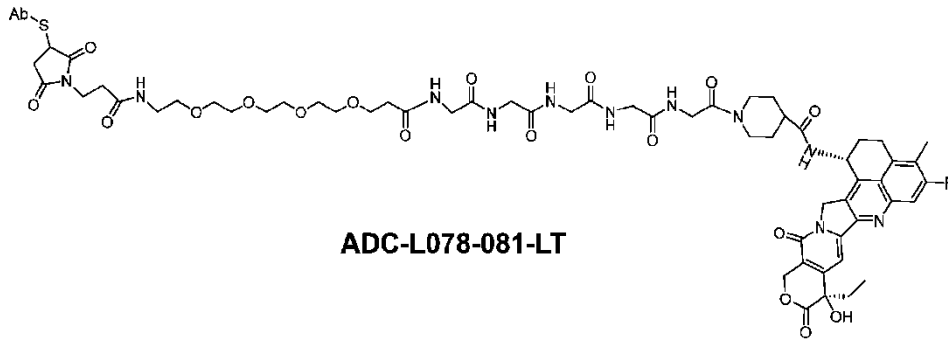
30



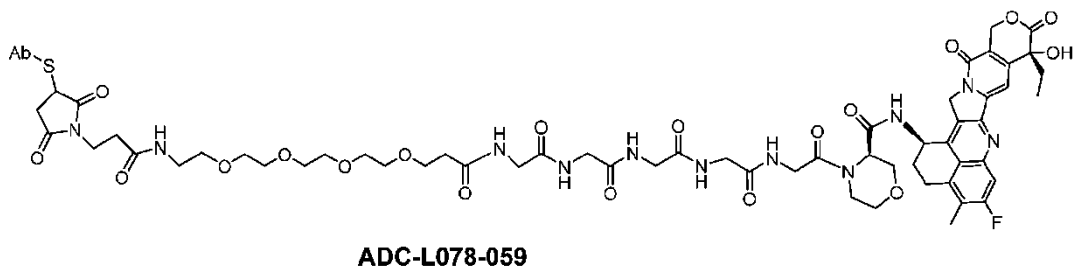
40

50

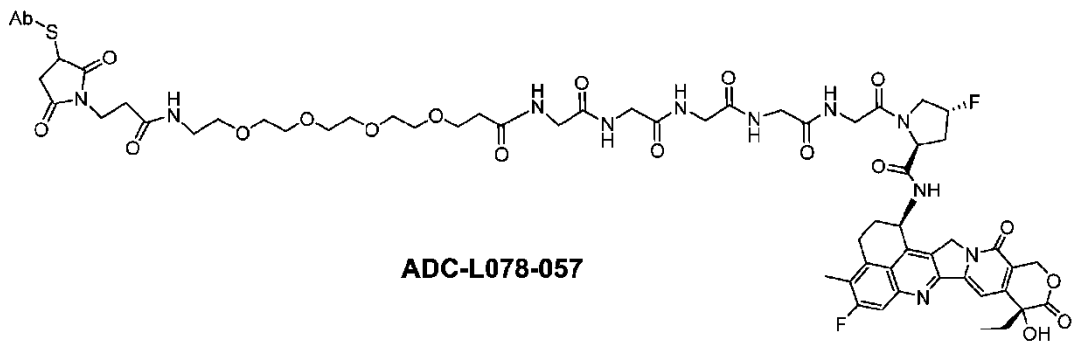
【化 2 5 0 - 3】



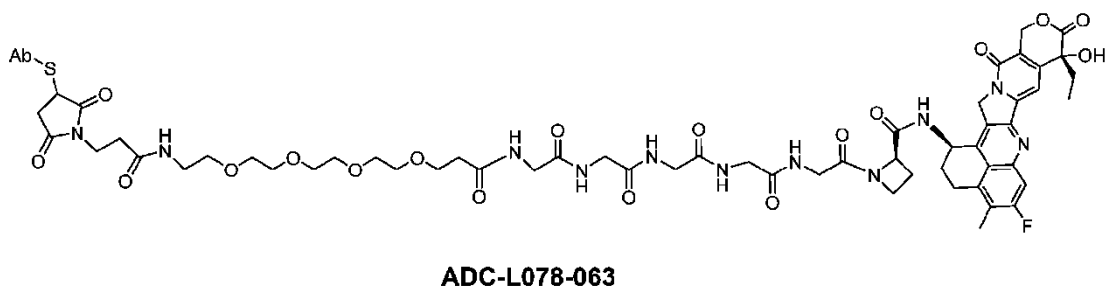
10



20



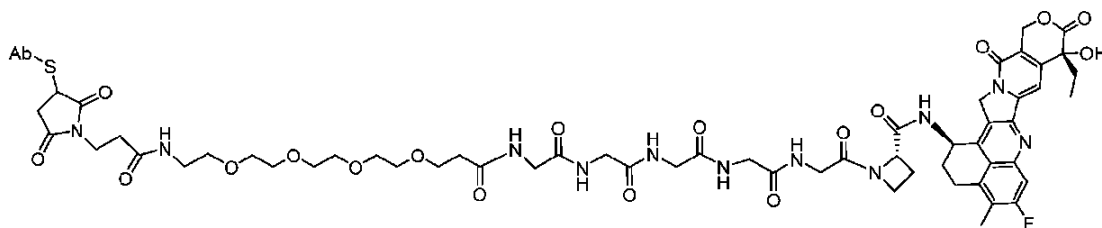
30



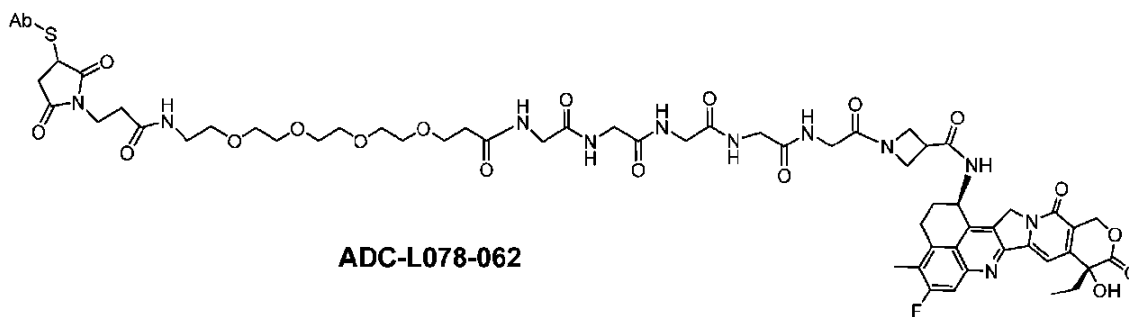
40

50

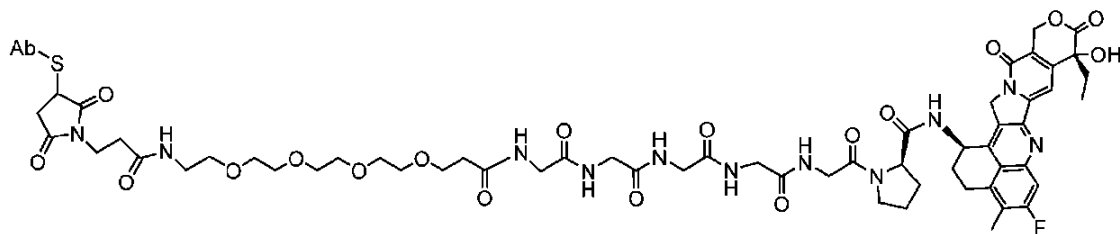
【化 2 5 0 - 4】

**ADC-L078-064**

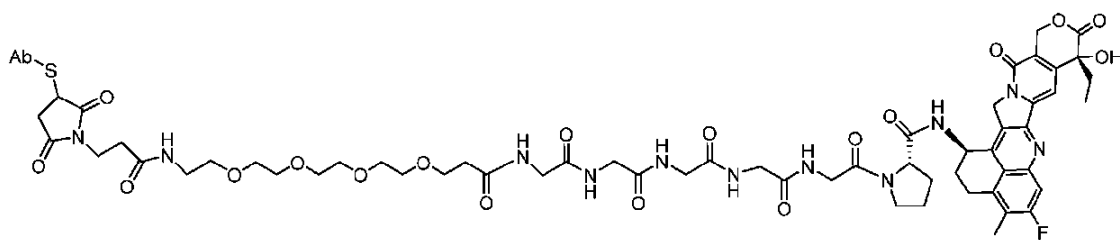
10

**ADC-L078-062**

20

**ADC-L078-065LT**

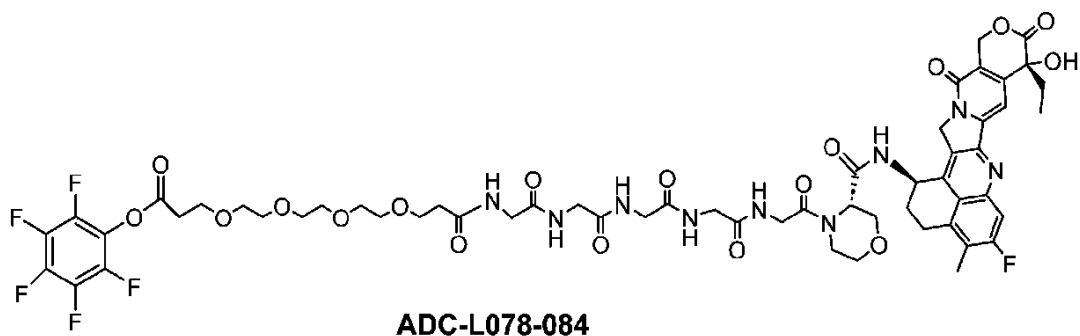
30

**ADC-L078-066LT**

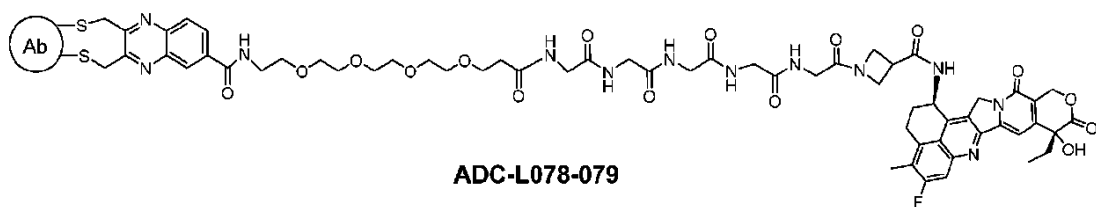
40

50

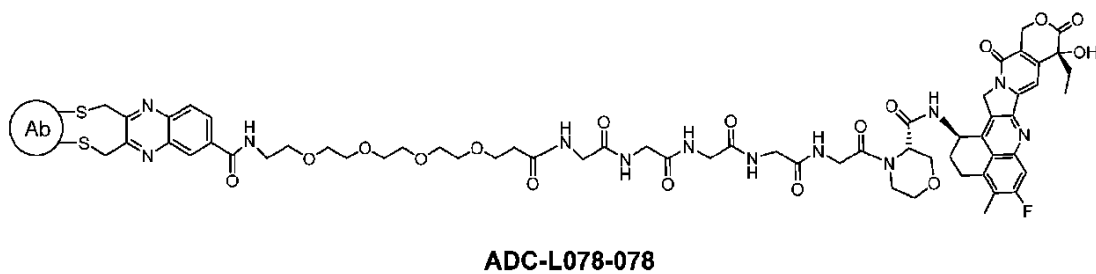
【化 2 5 0 - 5】



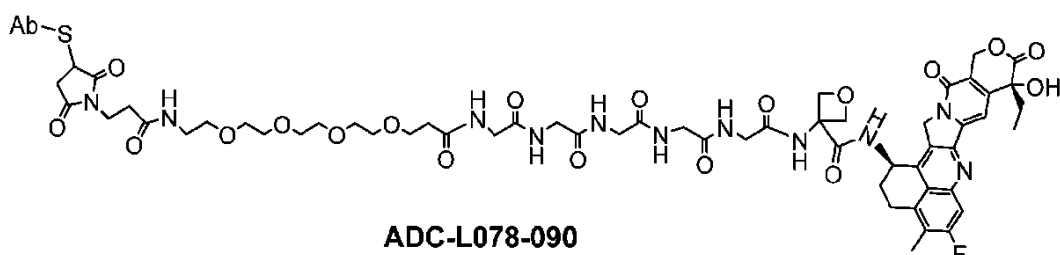
10



20



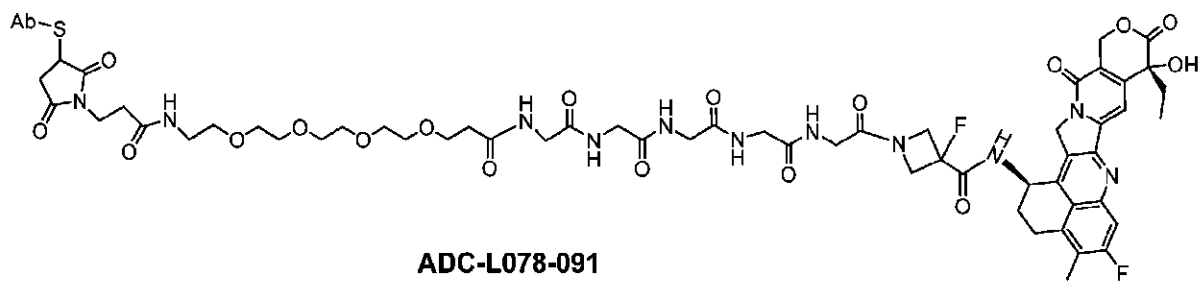
30



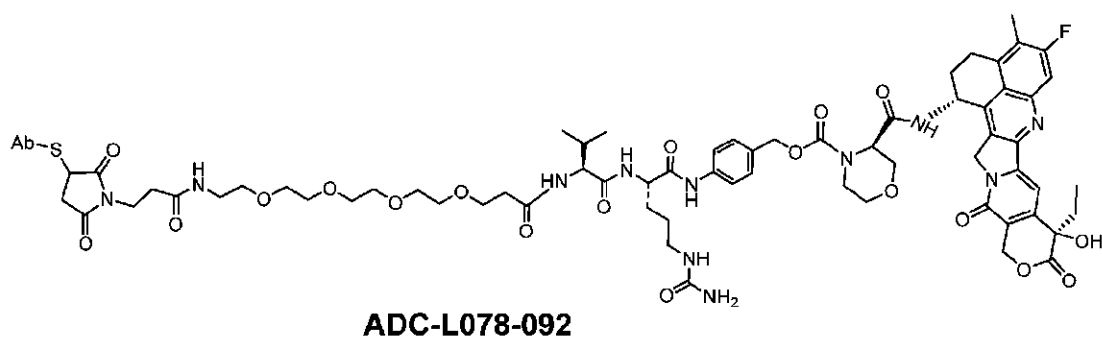
40

50

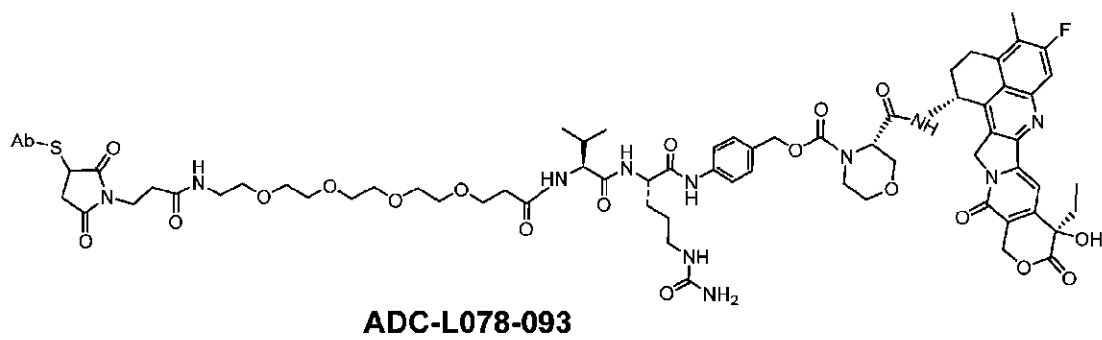
【化 2 5 0 - 6】



10



20



30

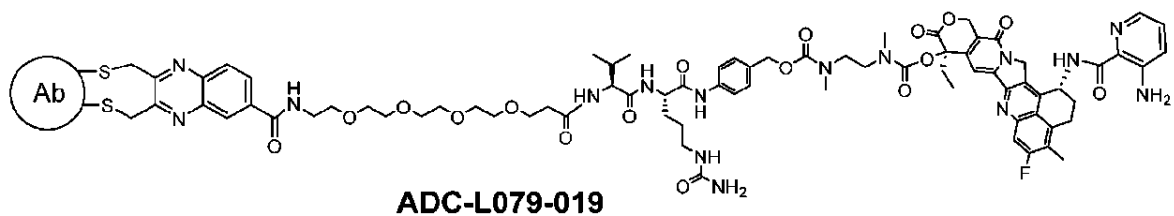
40

50

ADC-L079-018

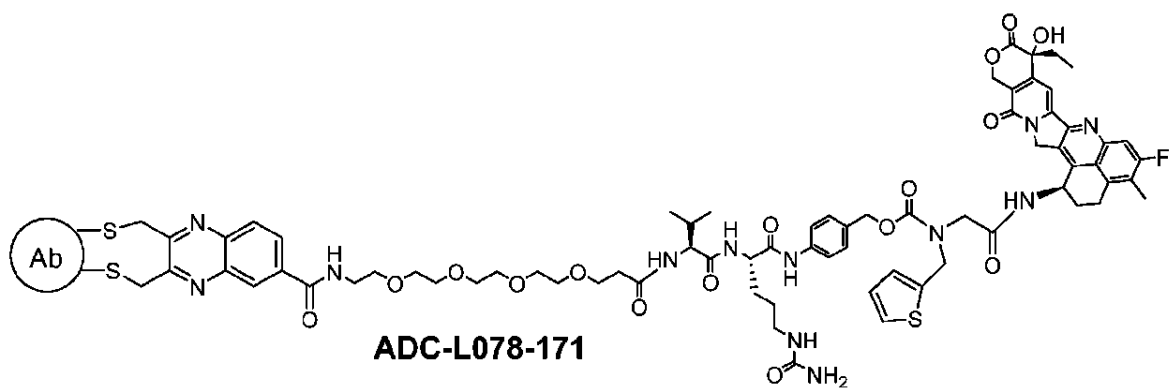
ADC-L079-018

10



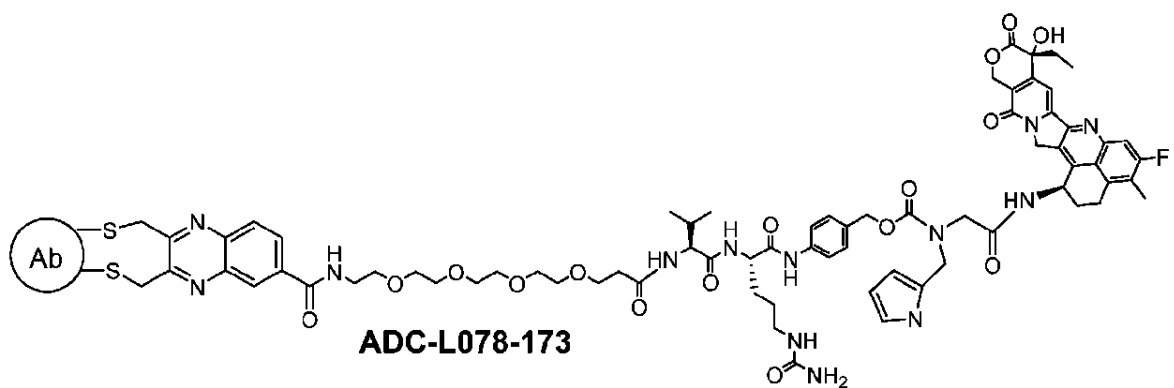
ADC-L079-019

20



ADC-L078-171

30

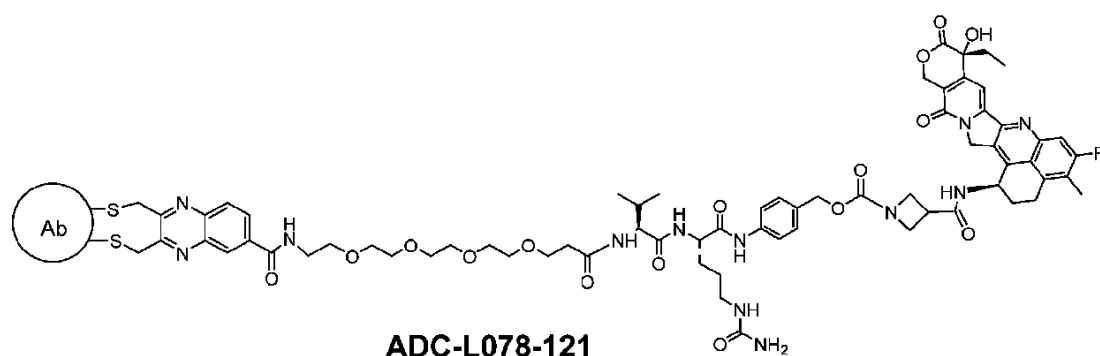
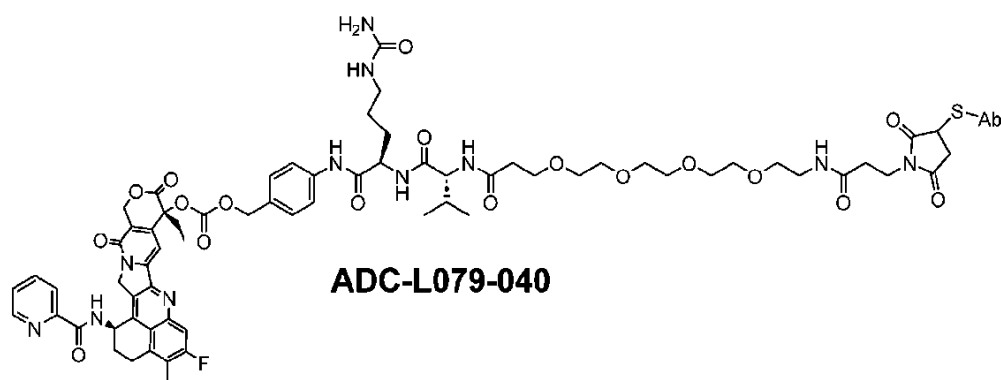
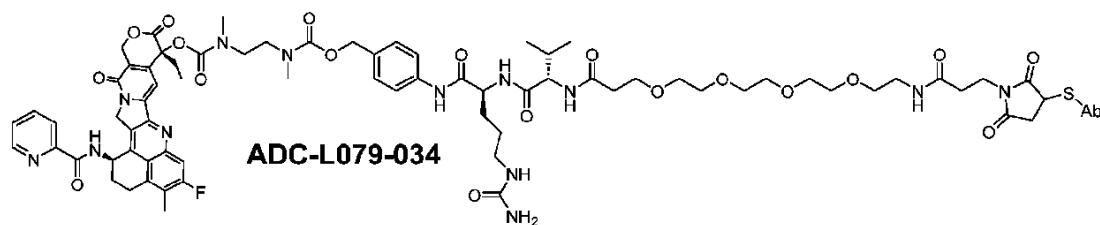
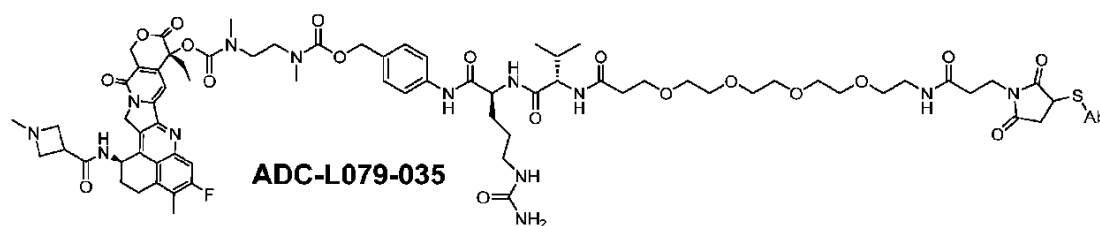
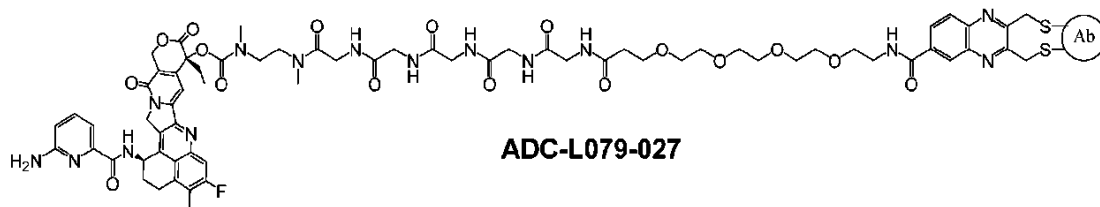


ADC-L078-173

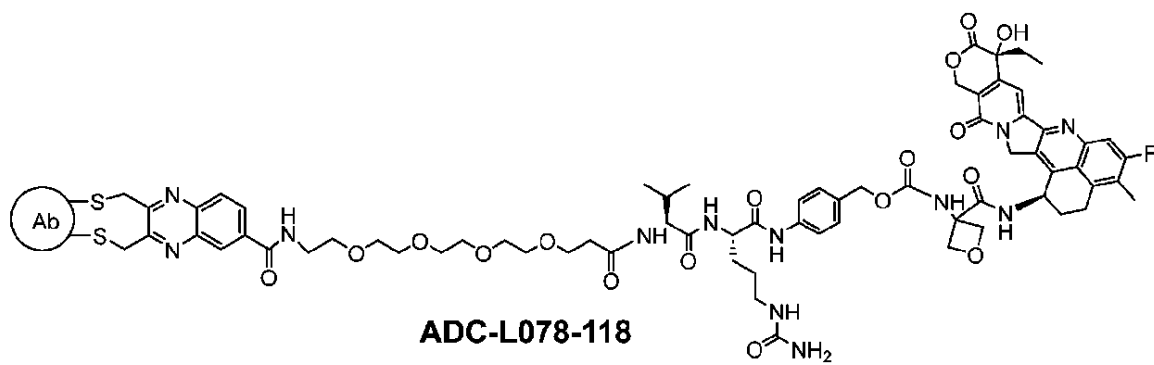
40

50

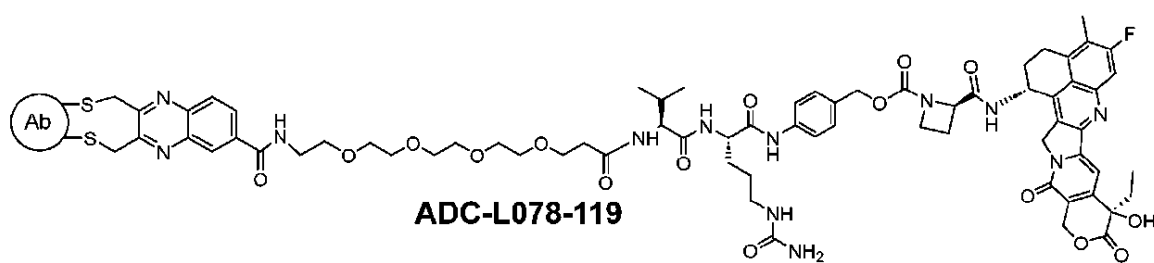
【化 2 5 0 - 8】



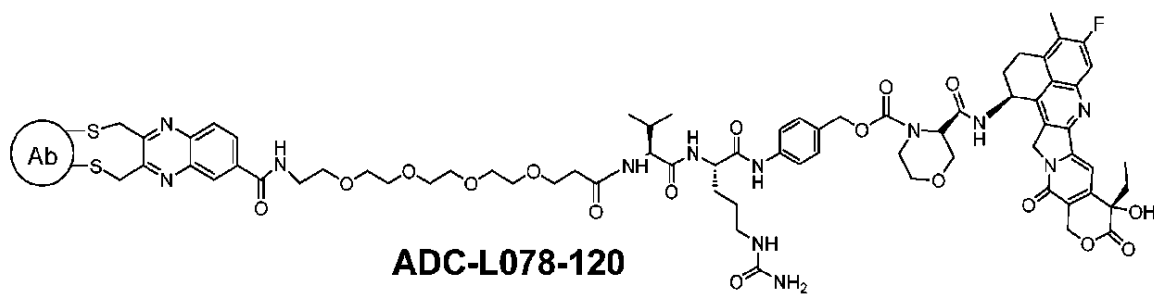
【化 2 5 0 - 9】



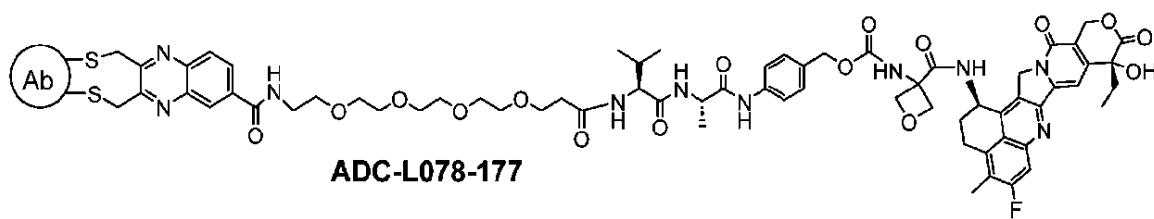
10



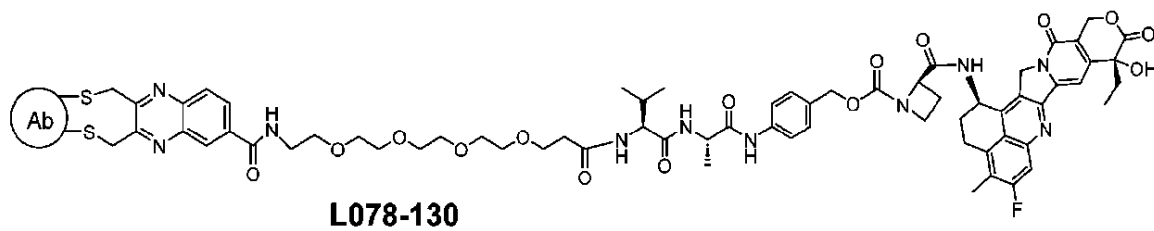
20



30

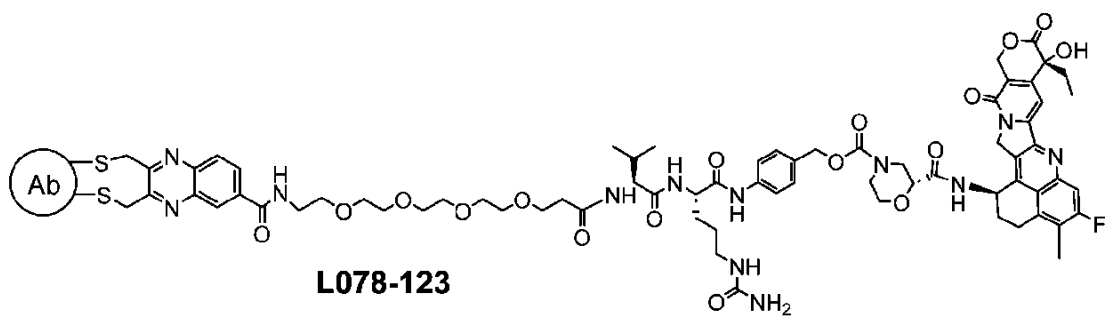


40

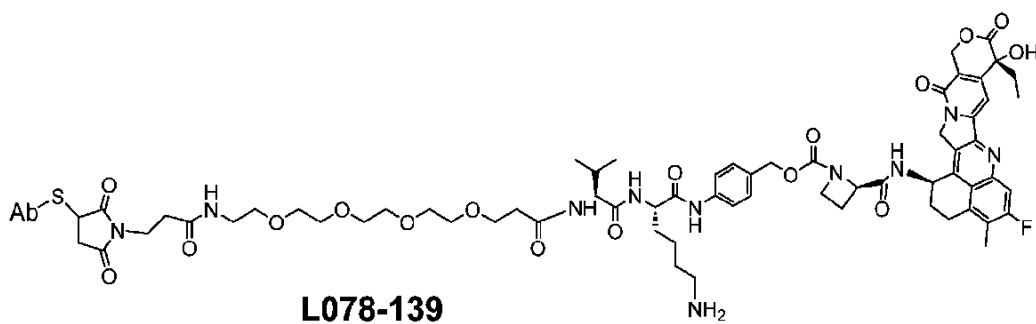


50

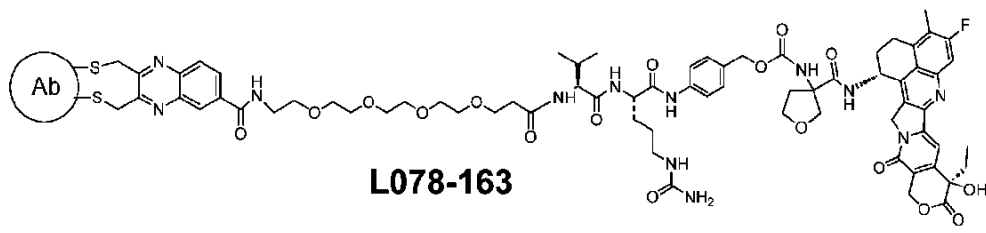
【化 2 5 0 - 1 0】



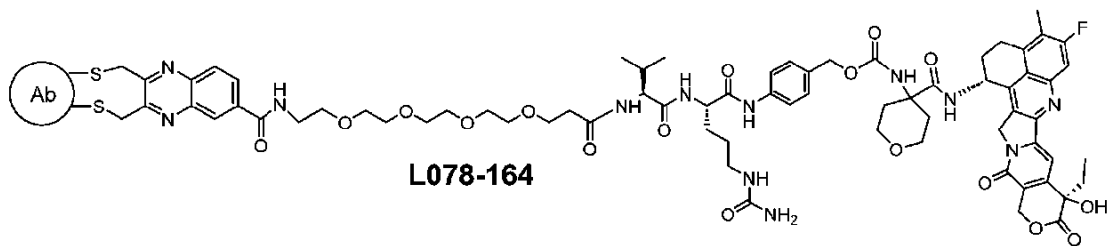
10



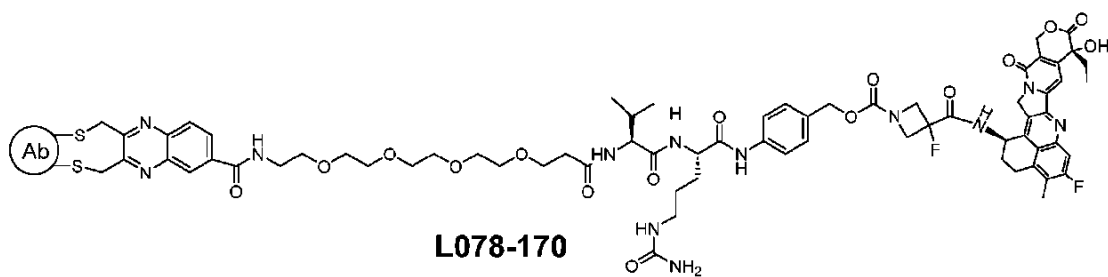
20



30

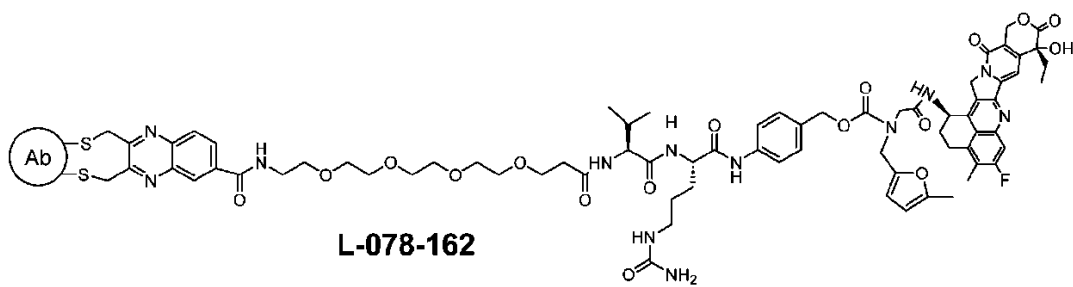


40

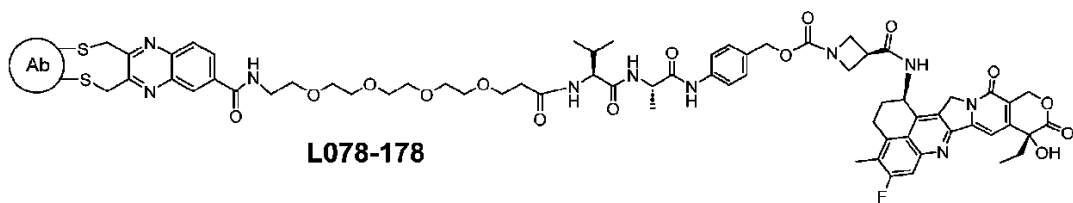


50

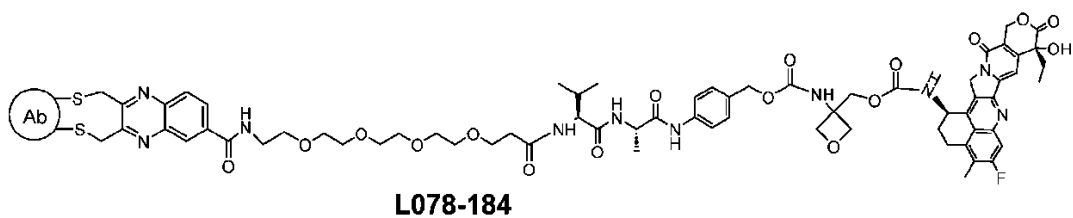
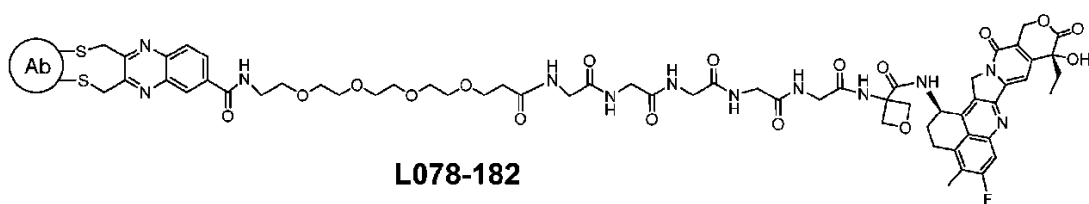
【化 2 5 0 - 1 1】



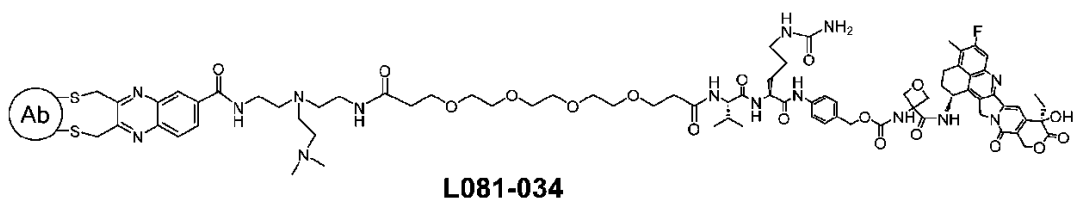
10



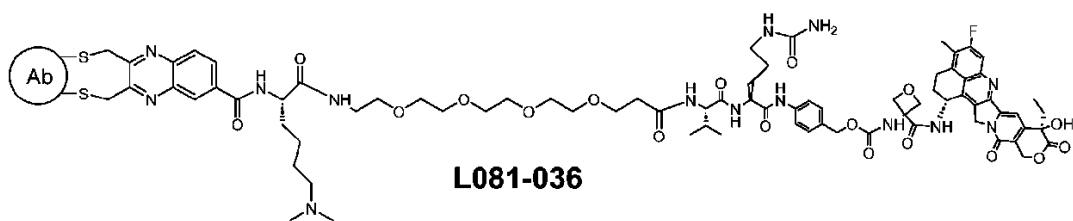
20



30

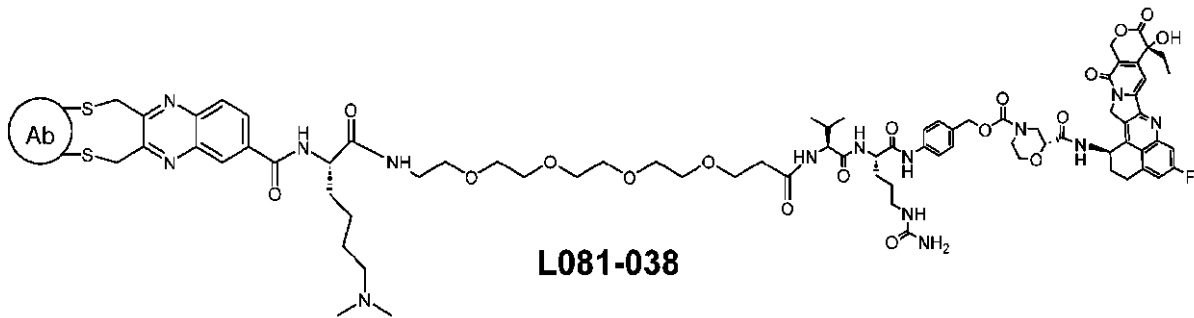


40



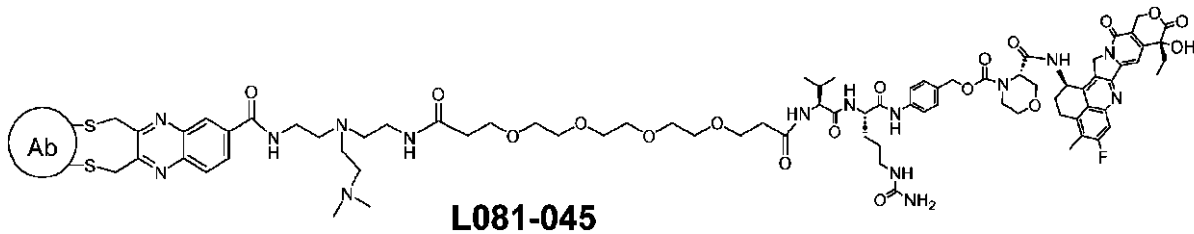
50

【化 2 5 0 - 1 2】



10

または



または薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 から 5 2 のいずれか一項に記載の A D C または薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項 5 4】

前記抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 の配列を含む V L C D R 1、配列番号 2 の配列を含む V L C D R 2、配列番号 3 の配列を含む V L C D R 3、配列番号 4 の配列を含む V H C D R 1、配列番号 5 の配列を含む V H C D R 2、および配列番号 6 の配列を含む V H C D R 3 を含む、請求項 1 から 5 3 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 5 5】

前記抗 H E R 2 抗体が、配列番号 7 に対して少なくとも 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % の同一性を有する配列を有する V L を含む、請求項 1 から 5 4 のいずれか一項に記載の A D C。

30

【請求項 5 6】

前記抗 H E R 2 抗体が、配列番号 8 に対して少なくとも 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % の同一性を有する配列を有する V H を含む、請求項 1 から 5 5 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 5 7】

前記抗 H E R 2 抗体が、配列番号 7 の配列を有する V L を含む、請求項 1 から 5 6 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 5 8】

前記抗 H E R 2 抗体が、配列番号 8 の配列を有する V H を含む、請求項 1 から 5 7 のいずれか一項に記載の A D C。

40

【請求項 5 9】

前記抗 H E R 2 抗体が、I g G 抗体であり、必要に応じて、前記抗 H E R 2 抗体が、I g G 1 抗体である、請求項 1 から 5 8 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 6 0】

前記抗 H E R 2 抗体が、ヒト H E R 2 に結合し、必要に応じて、前記ヒト H E R 2 が、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を有する、請求項 1 から 5 9 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 6 1】

治療における使用のための、請求項 1 から 6 0 のいずれか一項に記載の A D C または薬学的に許容されるその塩。

50

【請求項 6 2】

H E R 2 発現がんの処置における使用のための、請求項 6 1 に記載の A D C または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6 3】

対象における H E R 2 発現がんを処置する方法であって、H E R 2 発現がんの処置を必要とする対象に請求項 1 から 6 0 のいずれか一項に記載の A D C または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む方法。

【請求項 6 4】

医薬の製造のための、請求項 1 から 6 0 のいずれか一項に記載の A D C または薬学的に許容されるその塩の使用。

10

【請求項 6 5】

H E R 2 発現がんを処置するための医薬の製造のための、請求項 1 から 6 0 のいずれか一項に記載の A D C または薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 6 6】

前記 H E R 2 発現がんが、乳がん、肺がん、卵巣がんまたは胃がんである、請求項 6 2、6 3 または 6 5 のいずれか一項に記載の使用のための A D C もしくは薬学的に許容されるその塩、使用または方法。

【請求項 6 7】

前記乳がんが、転移性乳がんまたはトリプルネガティブ乳がんである、請求項 6 6 に記載の使用のための A D C もしくは薬学的に許容されるその塩、使用、または方法。

20

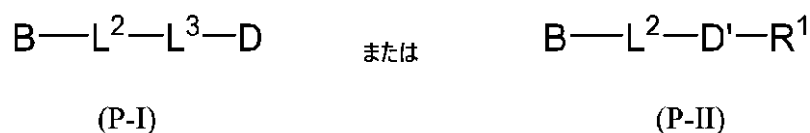
【請求項 6 8】

前記肺がんが、非小細胞肺がん（N S C L C）である、請求項 6 6 に記載の使用のための A D C もしくは薬学的に許容されるその塩、使用、または方法。

【請求項 6 9】

請求項 1 から 5 3 のいずれか一項に記載の A D C を調製する方法であって、
モノクローナル抗体を、式（P-I）または式（P-II）：

【化 2 5 1】



30

の化合物と反応させるステップを含み、式中、

B は、前記モノクローナル抗体との結合を形成することができる反応性部分であり；

L² は、結合、-C(O)-、-NH-、アミノ酸単位、-(CH₂CH₂O)_n-、-(CH₂)_n-、-O-、-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-、-(C(O)CH₂CH₂NH)-、-(C(O)N(R²)CH₂CH₂N(R³))-、またはこれらの任意の組合せであり、n は、1～24 の整数であり；

各 R² および R³ は、独立して、H または置換もしくは非置換アルキルであり；

L³ は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアリーレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか；あるいは L³ は、置換もしくは非置換-OCH₂-（ヘテロシクロアルキル）または置換もしくは非置換-OCH₂-（ヘテロアリール）であり、L³ は、酸素によって D に連結されているか；あるいは L³ は、置換もしくは非置換-CH₂NCH₂-（ヘテロアリール）または置換もしくは非置換-CH₂NCH₂-（ヘテロシクロアルキル）であり、L³ は、-CH₂-によって D に、および窒素によって L² に連結されており；

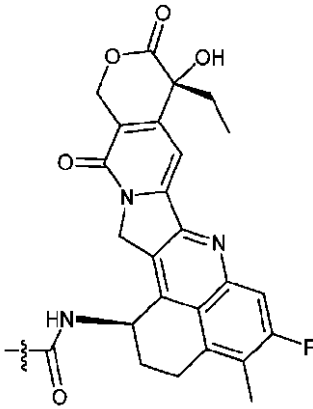
40

R¹ は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

D は、

50

【化 2 5 2】

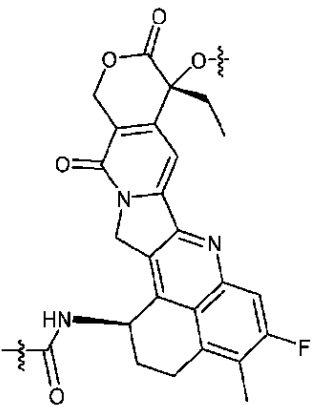


10

であり；

D' は、

【化 2 5 3】



20

であり、D' は、そのアミド基によって R^1 に、および酸素によって L^2 に接続されている、

30

方法。

【請求項 7 0】

前記モノクローナル抗体が、抗HER2抗体である、請求項69に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記モノクローナル抗体が、アルデヒド、アジド、アルキン、テトラジン、ヒドラジン、アルコキシアミン、trans-シクロオクテンまたはシクロプロペンで改変されている、請求項69または70に記載の方法。

【請求項 7 2】

Bが、前記モノクローナル抗体の1つもしくは2つのチオールもしくはアミン基と、または前記改変モノクローナル抗体と結合を形成することができる反応性部分である、請求項69から71のいずれか一項に記載の方法。

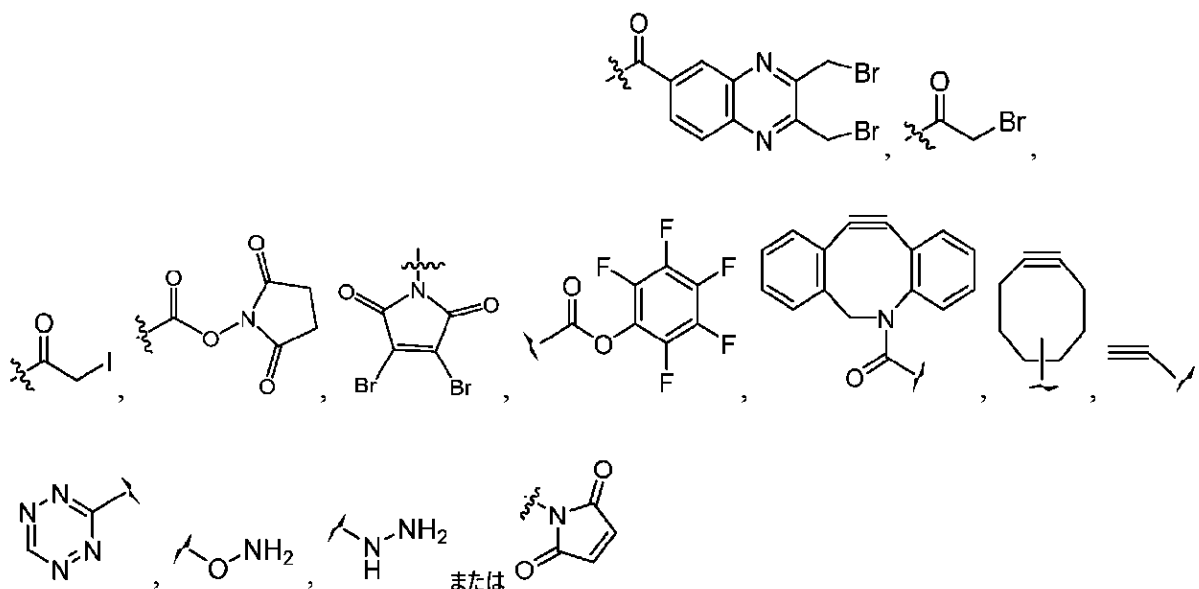
40

【請求項 7 3】

Bが、

50

【化 2 5 4】



10

である、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

L^2 が、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-Val-$ 、 $-Phe-$ 、 $-Lys-$ 、 $-(4\text{-アミノベンジルオキシカルボニル})-$ 、 $-Gly-$ 、 $-Ser-$ 、 $-Thr-$ 、 $-Ala-$ 、 $-\beta-Ala-$ 、 $-\text{シトルリン}-(Cit-)$ 、 $-O-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、 $-(C(O)N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3))-$ 、またはこれらの任意の組合せである、請求項 6 9 から 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 7 5】

L^2 が、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-Val-$ 、 $-Ala-$ 、 $-Gly-$ 、 $-Cit-$ 、 $-O-$ 、 $-(4\text{-アミノベンジルオキシカルボニル})-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、 $-(C(O)N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3))-$ 、またはこれらの任意の組合せである、請求項 7 4 に記載の方法。

30

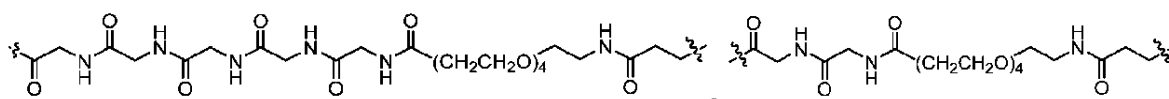
【請求項 7 6】

L^2 が、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-Gly-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、またはこれらの任意の組合せである、請求項 7 4 に記載の方法。

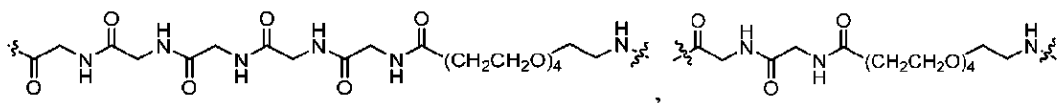
【請求項 7 7】

L^2 が、

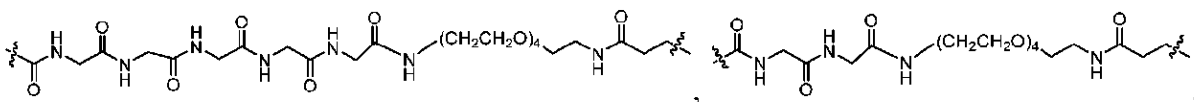
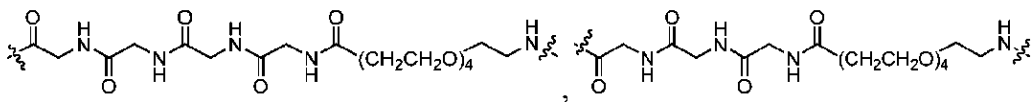
【化 2 5 5 - 1】



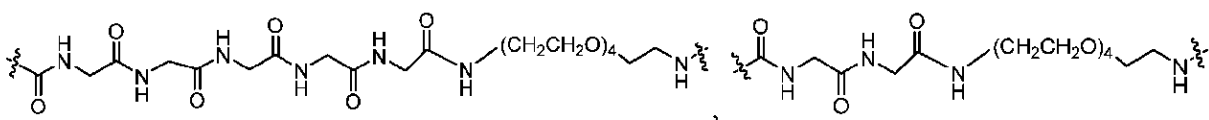
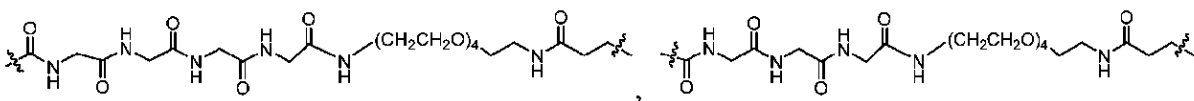
40

C(=O)NCC(=O)NCC(=O)NCC(=O)NCC(=O)OCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCC(=O)NCC(=O)NCC(=O)NCC(=O)OCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCC(=O)NCC(=O)NCC(=O)NCC(=O)OCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCC

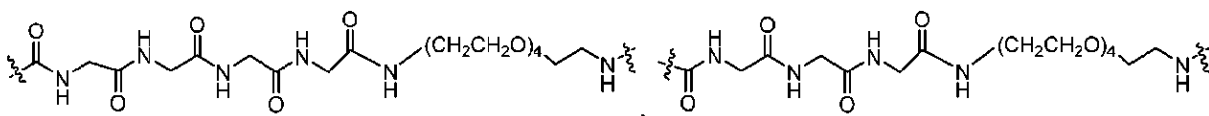
10



20

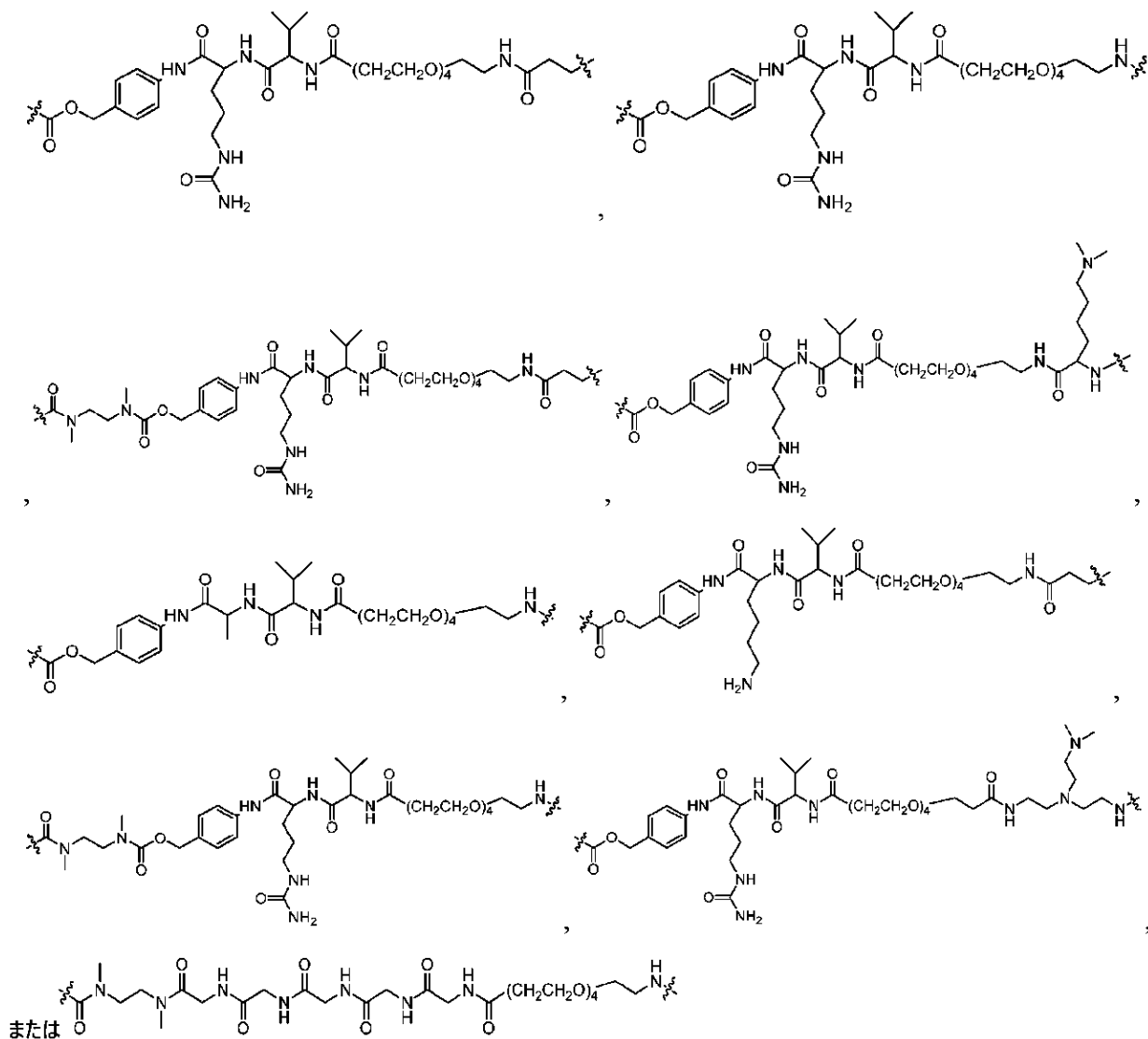


30



40

【化 2 5 5 - 3】



10

20

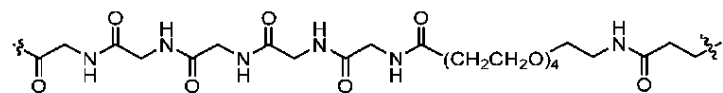
30

である、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 8】

L² が、

【化 2 5 6】

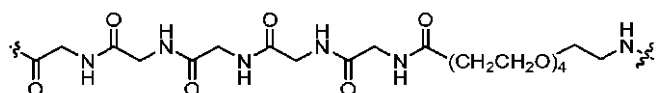


である、請求項 7 7 に記載の方法。

【請求項 7 9】

L² が、

【化 2 5 7】



である、請求項 7 7 に記載の方法。

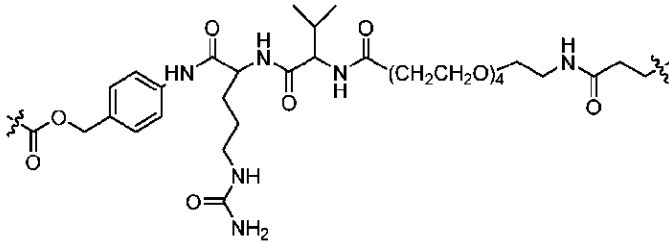
【請求項 8 0】

L² が、

40

50

【化 2 5 8】



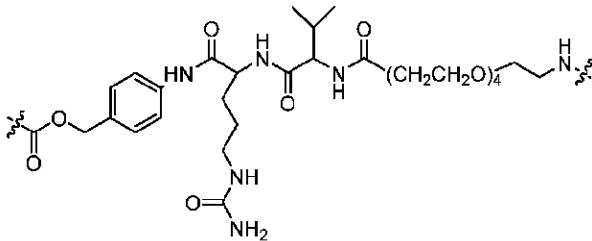
である、請求項 77 に記載の方法。

10

【請求項 8 1】

L² が、

【化 2 5 9】



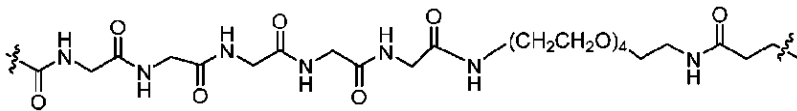
20

である、請求項 77 に記載の方法。

【請求項 8 2】

L² が、

【化 2 6 0】



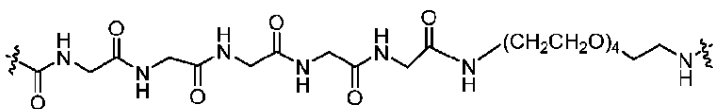
である、請求項 77 に記載の方法。

30

【請求項 8 3】

L² が、

【化 2 6 1】

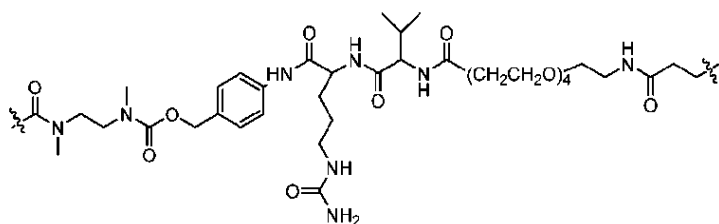


である、請求項 77 に記載の方法。

【請求項 8 4】

L² が、

【化 2 6 2】

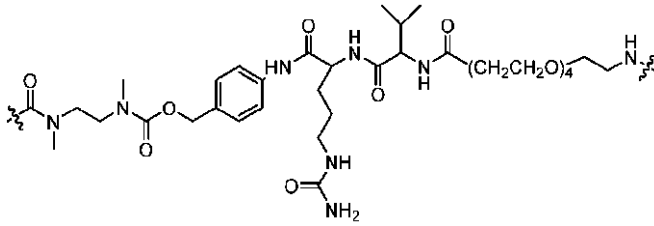


である、請求項 77 に記載の方法。

【請求項 8 5】

50

L² が、
【化 2 6 3】

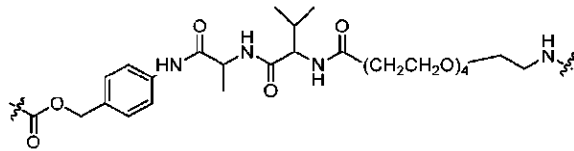


である、請求項 77 に記載の方法。

10

【請求項 8 6】

L² が、
【化 2 6 4】

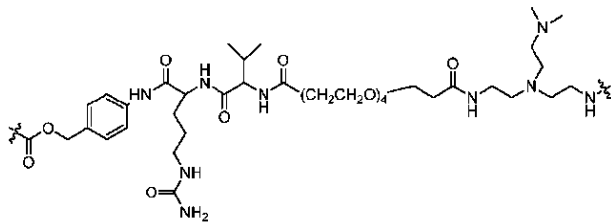


である、請求項 77 に記載の ADC または薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項 8 7】

L² が、
【化 2 6 5】

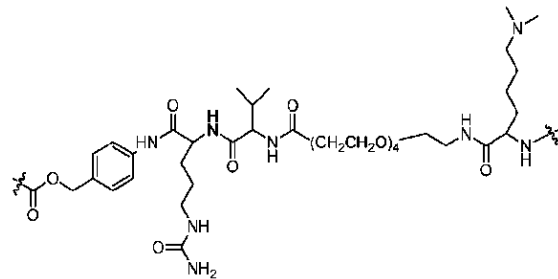


である、請求項 77 に記載の ADC または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 8 8】

L² が、
【化 2 6 6】



40

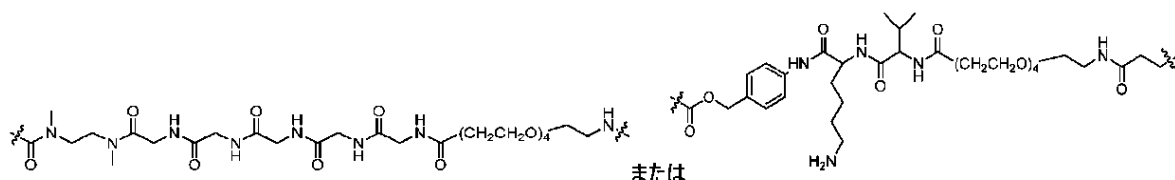
である、請求項 77 に記載の ADC または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8 9】

L² が、

50

【化 2 6 7】



である、請求項 77 に記載の A D C または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 90】

L^3 が、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンまたは置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであるか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロシクロアルキル）であり、 L^3 が、酸素によって D に連結されているか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-CH_2NCH_2-$ （ヘテロシクロアルキル）であり、 L^3 が、 $-CH_2-$ によって D に、および窒素によって L^2 に連結されている、請求項 69 から 89 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 91】

L^3 が、置換もしくは非置換 3～8 員ヘテロシクロアルキレンまたは置換もしくは非置換 3～8 員ヘテロシクロアルキルであるか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-OCH_2-$ （3～8 員ヘテロシクロアルキル）であり、 L^3 が、酸素によって D に連結されているか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-CH_2NCH_2-$ （3～8 員ヘテロシクロアルキル）であり、 L^3 が、 $-CH_2-$ によって D に、および窒素によって L^2 に連結されている、請求項 90 に記載の方法。

20

【請求項 92】

L^3 が、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキレンまたは置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキルであるか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-OCH_2-$ （3～6 員ヘテロシクロアルキル）であり、 L^3 が、酸素によって D に連結されているか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-CH_2NCH_2-$ （3～6 員ヘテロシクロアルキル）であり、 L^3 が、 $-CH_2-$ によって D に、および窒素によって L^2 に連結されている、請求項 90 に記載の方法。

【請求項 93】

L^3 が、置換もしくは非置換ヘテロシクロブチレン、ヘテロシクロペンチレンもしくはヘテロシクロヘキシレン；または置換もしくは非置換ヘテロシクロブチル、ヘテロシクロペンチルもしくはヘテロシクロヘキシルであるか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロシクロブチル、ヘテロシクロペンチル、またはヘテロシクロヘキシル）であり、 L^3 が、酸素によって D に連結されているか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-CH_2NCH_2-$ （ヘテロシクロブチル、ヘテロシクロペンチル、またはヘテロシクロヘキシル）であり、 L^3 が、 $-CH_2-$ によって D に、および窒素によって L^2 に連結されている、請求項 92 に記載の方法。

30

【請求項 94】

L^3 が、置換もしくは非置換ヘテロアリーレンまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロアリール）であり、 L^3 が、酸素によって D に連結されているか；あるいは、置換または非置換 $-CH_2NCH_2-$ （ヘテロアリール）であり、 L^3 が、 $-CH_2-$ によって D に、および窒素によって L^2 に連結されている、請求項 69 から 89 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 95】

L^3 が、置換もしくは非置換 5～10 員ヘテロアリーレンまたは置換もしくは非置換 5～10 員ヘテロアリールであるか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-OCH_2-$ （5～10 員ヘテロアリール）であり、 L^3 が、酸素によって D に連結されているか；あるいは L^3 が、置換または非置換 $-CH_2NCH_2-$ （5～10 員ヘテロアリール）であり、 L^3 が、 $-CH_2-$ によって D に、および窒素によって L^2 に連結されている、請求項 9

50

4に記載の方法。

【請求項96】

L³が、置換もしくは非置換5～9員ヘテロアリーレンまたは置換もしくは非置換5～9員ヘテロアリールであるか；あるいはL³が、置換または非置換-OCH₂-（5～9員ヘテロアリール）であり、L³が、酸素によってDに連結されているか；あるいはL³が、置換または非置換-CH₂NCH₂-（5～9員ヘテロアリール）であり、L³が、-CH₂-によってDに、および窒素によってL²に連結されている、請求項94に記載の方法。

【請求項97】

L³が、置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリーレンまたは置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリールであるか；あるいはL³が、置換または非置換-OCH₂-（5～6員ヘテロアリール）であり、L³が、酸素によってDに連結されているか；あるいはL³が、置換または非置換-CH₂NCH₂-（5～6員ヘテロアリール）であり、L³が、-CH₂-によってDに、および窒素によってL²に連結されている、請求項94に記載の方法。

10

【請求項98】

L³が、置換もしくは非置換フラニレン、ピロリレン、ピリジレン、ピラニレン、イミダゾリレン、チエニレン、オキサゾリレンもしくはチアゾリレン、または置換もしくは非置換フラニル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、イミダゾリル、チアゾリル、チエニルもしくはオキサゾリルであるか；あるいはL³が、置換または非置換-OCH₂-（フラニル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、イミダゾリル、チアゾリル、チエニル、またはオキサゾリル）であり、L³が、酸素によってDに連結されているか；あるいはL³が、置換または非置換-CH₂NCH₂-（フラニル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、イミダゾリル、チアゾリル、チエニル、またはオキサゾリル）であり、L³が、-CH₂-によってDに、および窒素によってL²に連結されている、請求項97に記載の方法。

20

【請求項99】

R¹が、置換または非置換ヘテロシクロアルキルである、請求項69から85のいずれか一項に記載の方法。

【請求項100】

R¹が、置換または非置換3～8員ヘテロシクロアルキルである、請求項99に記載の方法。

30

【請求項101】

R¹が、置換または非置換3～6員ヘテロシクロアルキルである、請求項99に記載の方法。

【請求項102】

R¹が、置換または非置換ヘテロシクロブチル、ヘテロシクロペンチルまたはヘテロシクロヘキシルである、請求項101に記載の方法。

【請求項103】

R¹が、置換または非置換ヘテロアリールである、請求項69から85のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項104】

R¹が、置換または非置換5～10員ヘテロアリールである、請求項103に記載の方法。

【請求項105】

R¹が、置換または非置換5～9員ヘテロアリールである、請求項103に記載の方法。

【請求項106】

R¹が、置換または非置換5～6員ヘテロアリールである、請求項103に記載の方法。

【請求項107】

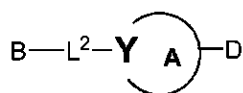
50

R¹が、置換または非置換フラニル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、イミダゾリルまたはチアゾリルである、請求項103に記載の方法。

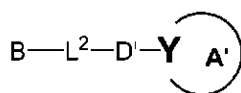
【請求項108】

前記化合物が、式(P-IA)または式(P-IIA)：

【化268】



または



(P-IA)

(P-IIA)

10

または薬学的に許容されるその塩を有し、式中、

環Aは、ヘテロ原子YによってL²に接続されている、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンまたは置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり；

環A'は、ヘテロ原子YによってD'に接続されている、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

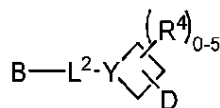
各Yは、独立して、N、P、またはSである、

請求項69から89のいずれか一項に記載の方法。

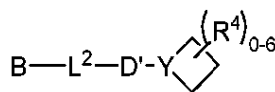
【請求項109】

前記化合物が、式(P-IB)または式(P-IIB)：

【化269】



または



(P-IB)

(P-IIB)

20

または薬学的に許容されるその塩を有し、式中、

各R⁴は、独立して、H、オキソ、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OR^{4A}、-NR^{4A}R^{4B}、-COOR^{4A}、-CONR^{4A}R^{4B}、-NO₂、-SR^{4A}、-SO_{n4}R^{4A}、-SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}、-PO(OH)₂、-PO_{m4}R^{4A}、-PO_{r4}NR^{4A}R^{4B}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；

隣接する炭素上のR⁴置換基は、必要に応じて、一緒になって置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成していることがあり；

各R^{4A}およびR^{4B}は、独立して、H、-CX₃、-CHX₂、-CH₂X、-C(O)OH、-C(O)NH₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCX₃、-OCHX₂、-OCH₂X、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合されているR^{4A}およびR^{4B}置換基は、必要に応じて、一緒になって置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成していることがあり；

Xは、-Cl、-Br、-Iまたは-Fであり；

各n₄は、独立して、0～4の整数であり；

30

40

50

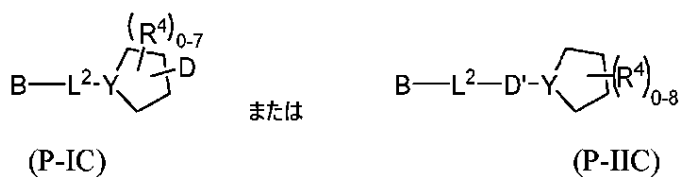
各 v_4 は、独立して、1 または 2 であり；
 各 m_4 は、独立して、0 ～ 3 の整数であり；
 各 r_4 は、独立して、1 または 2 である、

請求項 108 に記載の方法。

【請求項 110】

前記化合物が、式 (P-IC) または式 (P-IIC)：

【化 270】



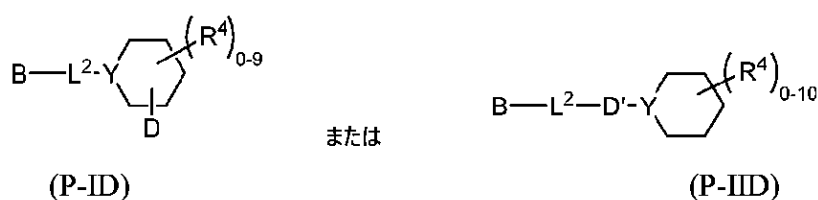
10

または薬学的に許容されるその塩を有する、請求項 108 に記載の方法。

【請求項 111】

前記化合物が、式 (P-ID) または式 (P-IID)：

【化 271】



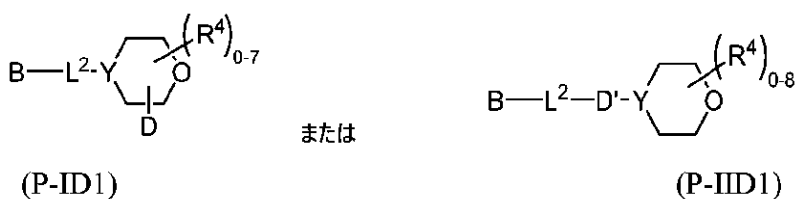
20

または薬学的に許容されるその塩を有する、請求項 108 に記載の方法。

【請求項 112】

前記化合物が、式 (P-ID1) または式 (P-IID1)：

【化 272】



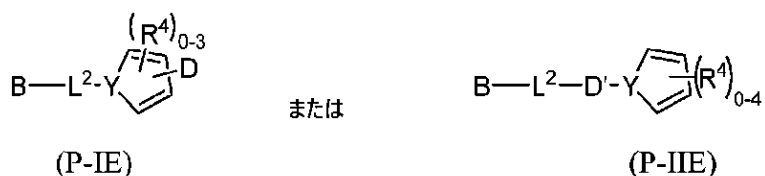
30

または薬学的に許容されるその塩を有する、請求項 108 に記載の方法。

【請求項 113】

前記化合物が、式 (P-IE) または式 (P-IIE)：

【化 273】



40

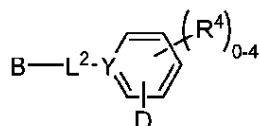
または薬学的に許容されるその塩を有する、請求項 108 に記載の方法。

【請求項 114】

前記化合物が、式 (P-IF) または式 (P-IIF)：

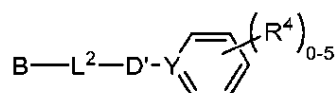
50

【化 2 7 4】



(P-IF)

または



(P-III F)

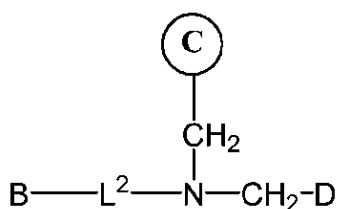
または薬学的に許容されるその塩を有する、請求項 1 0 8 に記載の方法。

【請求項 1 1 5】

10

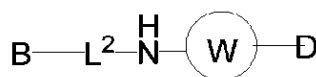
前記化合物が、式 (P-I G) または式 (P-I H) :

【化 2 7 5】



(P-IG)

または



(P-IH)

20

または薬学的に許容されるその塩を有し、式中、

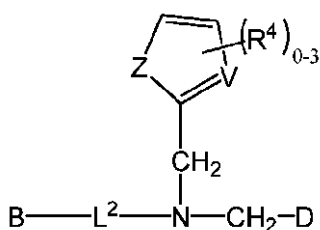
環 W は、置換もしくは非置換シクロアルキレンまたは置換もしくは非置換アリーレンであり；

環 C は、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項 1 0 8 に記載の方法。

【請求項 1 1 6】

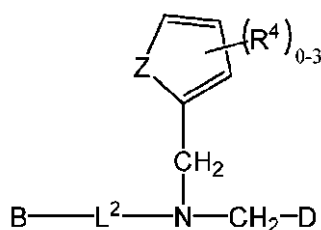
前記化合物が、式 (P-I J) または式 (P-I K) :

【化 2 7 6】



(P-IJ)

または



(P-IK)

30

または薬学的に許容されるその塩を有し、式中、

Z は、S、N、または O であり；

40

V は、C または N である、

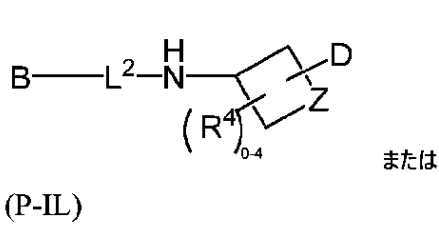
請求項 1 0 8 に記載の方法。

【請求項 1 1 7】

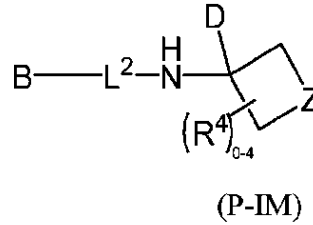
前記化合物が、式 (P-I L) または式 (P-I M) :

50

【化 2 7 7】



または

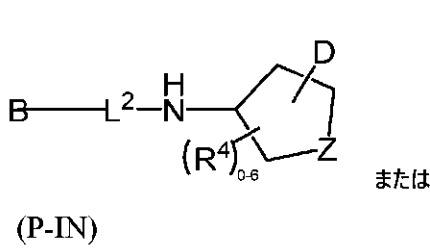


または薬学的に許容されるその塩を有する、請求項 1 0 8 に記載の方法。

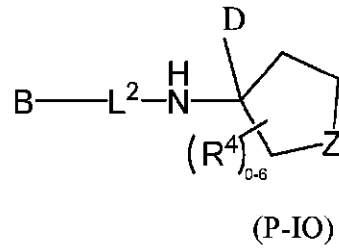
【請求項 1 1 8】

前記化合物が、式 (P-I N) または式 (P-I O) :

【化 2 7 8】



または

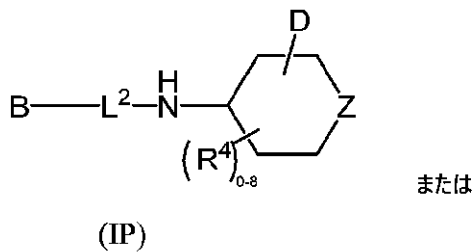


または薬学的に許容されるその塩を有する、請求項 1 0 8 に記載の方法。

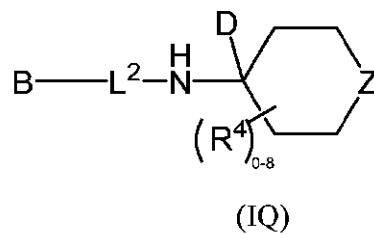
【請求項 1 1 9】

前記化合物が、式 (P-I P) または式 (P-I Q) :

【化 2 7 9】



または

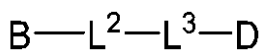


または薬学的に許容されるその塩を有する、請求項 1 0 8 に記載の方法。

【請求項 1 2 0】

請求項 6 9 から 1 1 9 のいずれか一項に記載の方法であって、式中

【化 2 8 0】



が、

10

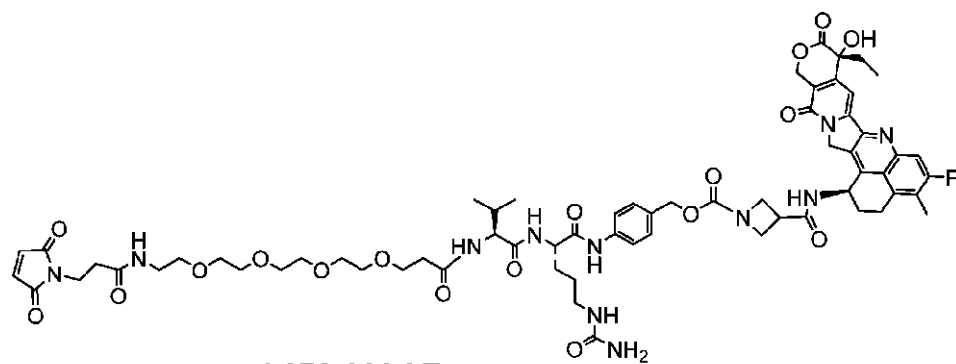
20

30

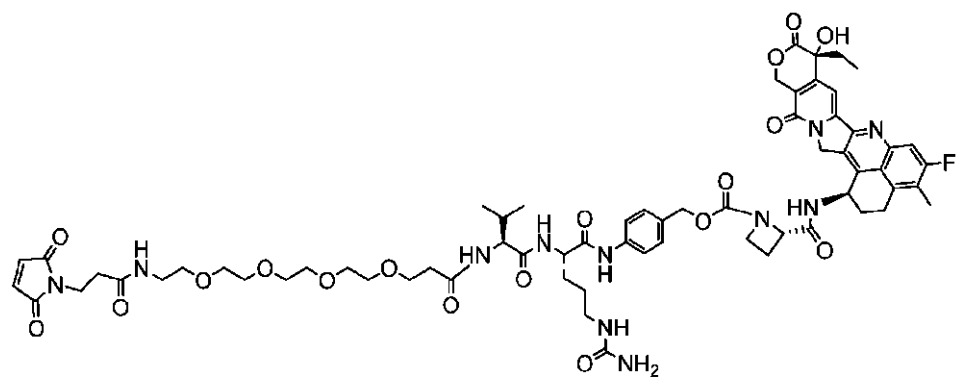
40

50

【化 2 8 0 - 1】

**L078-030-LT**

10

**L078-045**

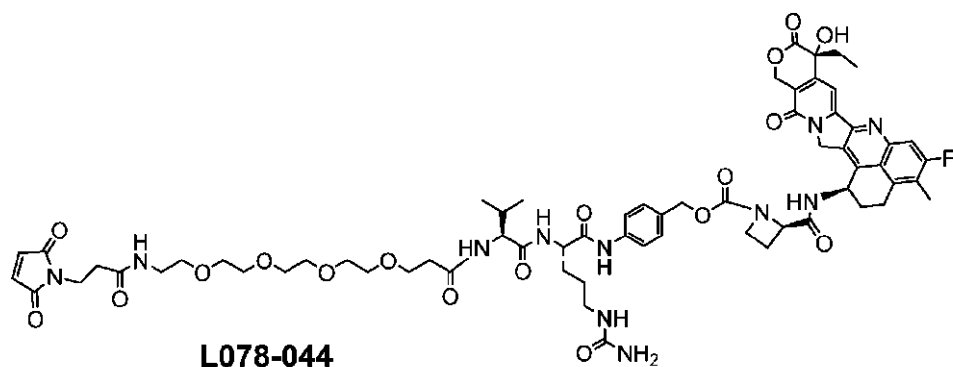
20

30

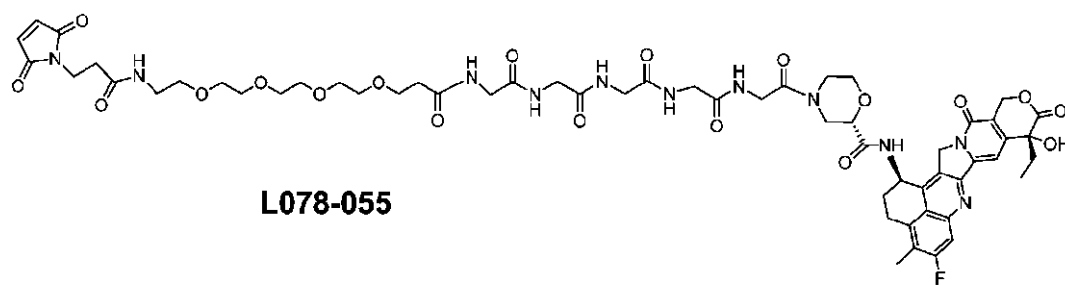
40

50

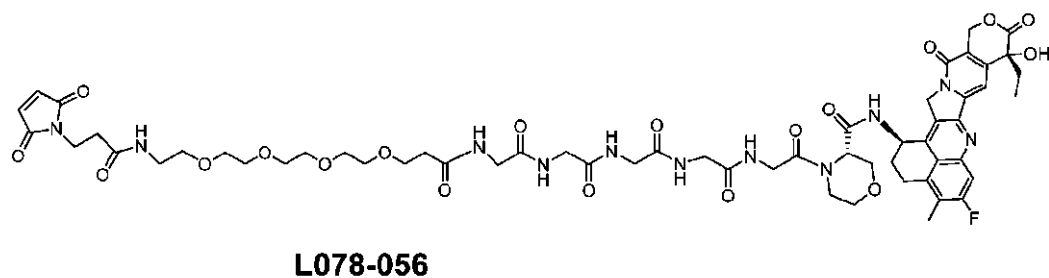
【化 2 8 0 - 2】



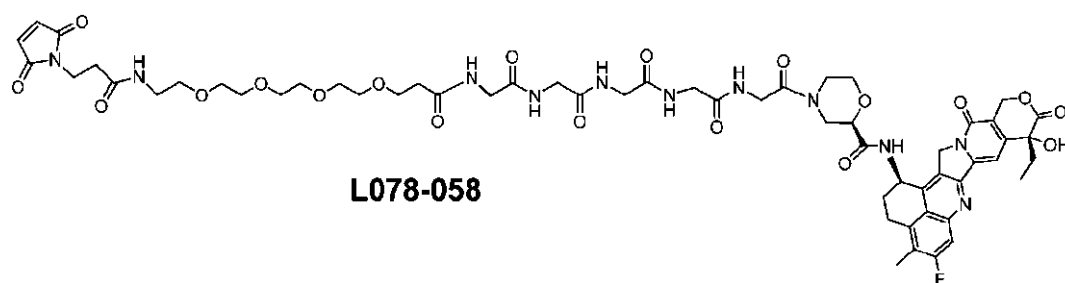
10



20



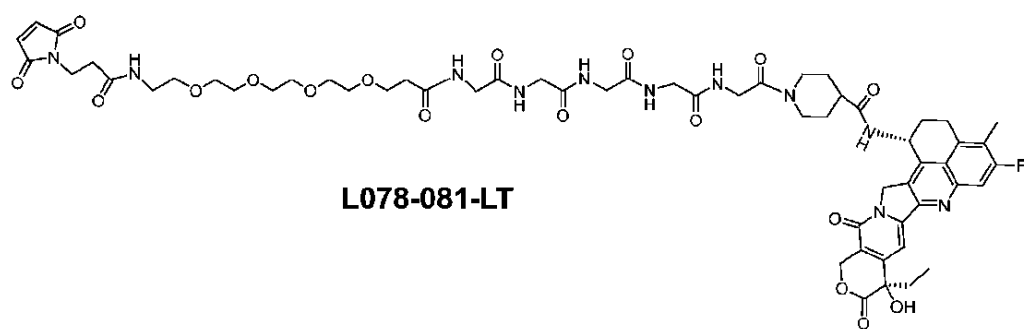
30



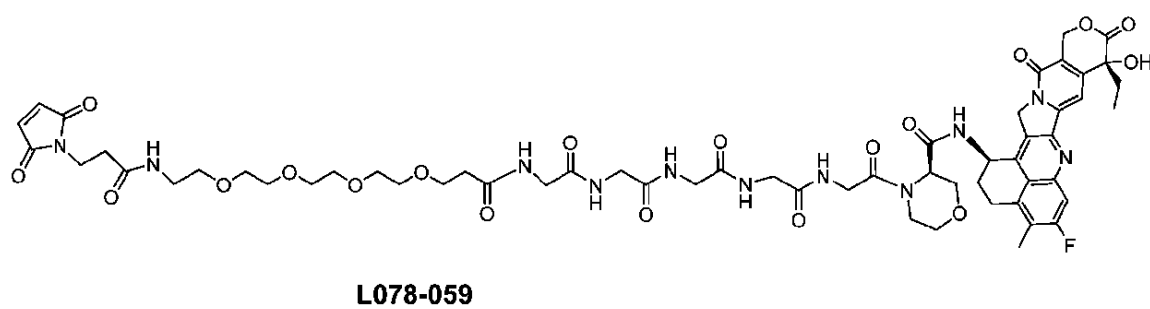
40

50

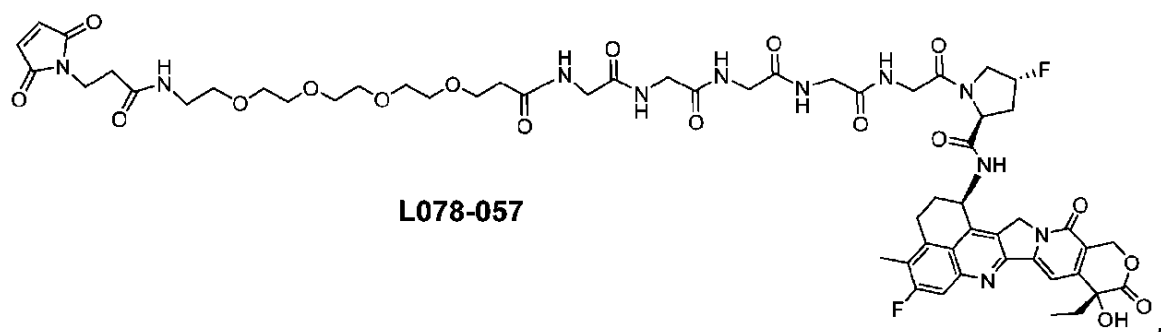
【化 2 8 0 - 3】



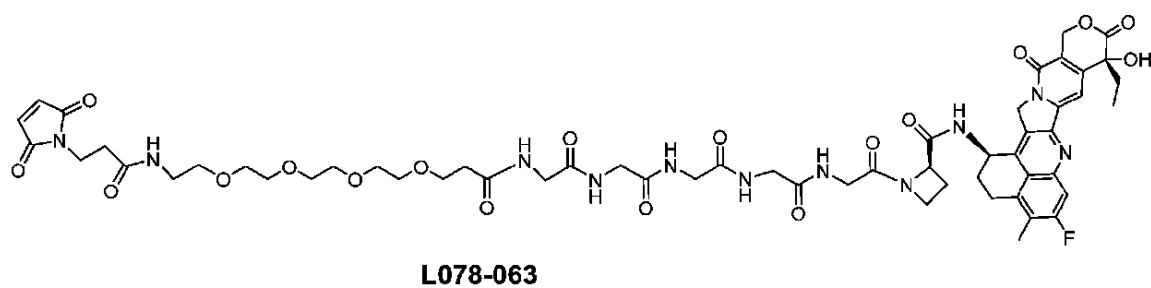
10



20



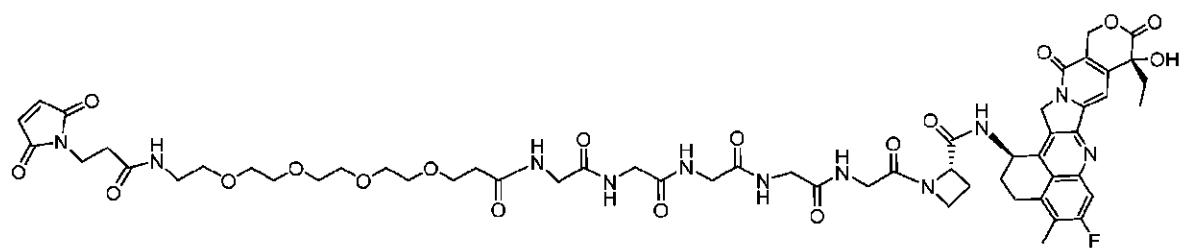
30



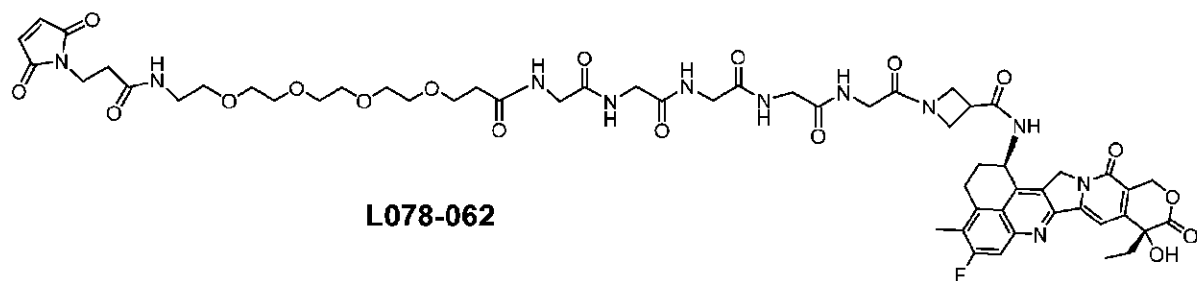
40

50

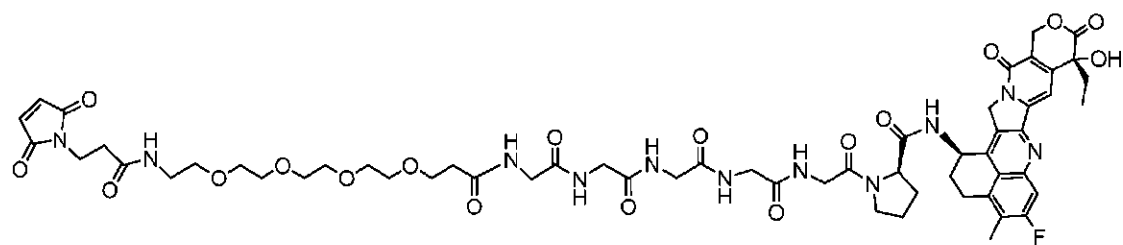
【化 2 8 0 - 4】

**L078-064**

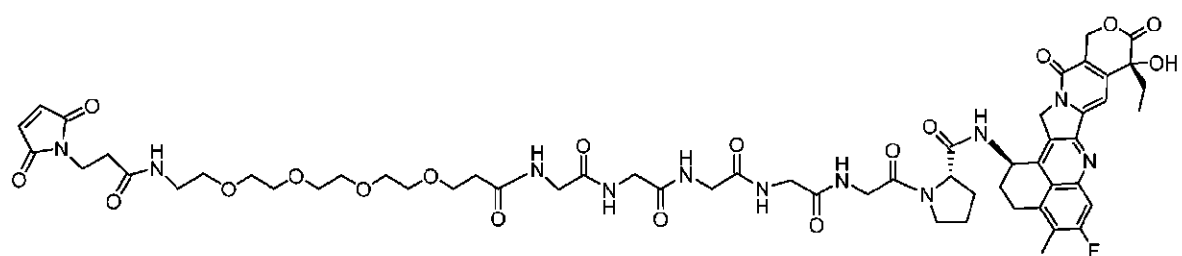
10

**L078-062**

20

**L078-065LT**

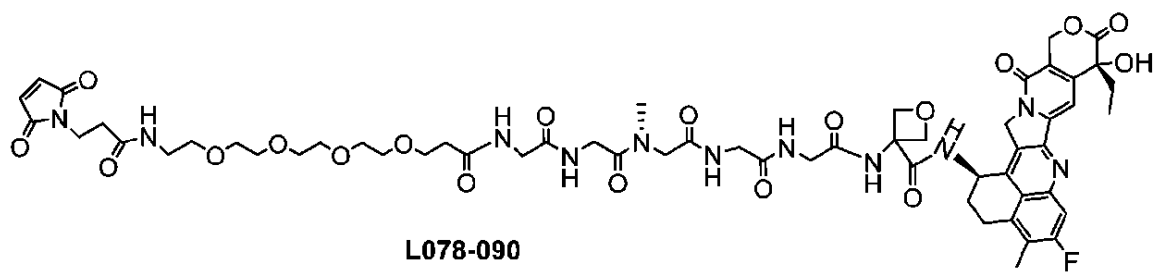
30

**L078-066LT**

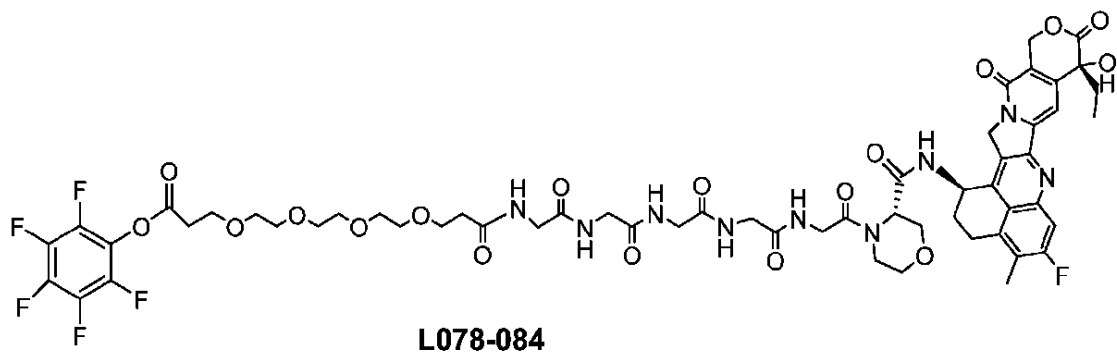
40

50

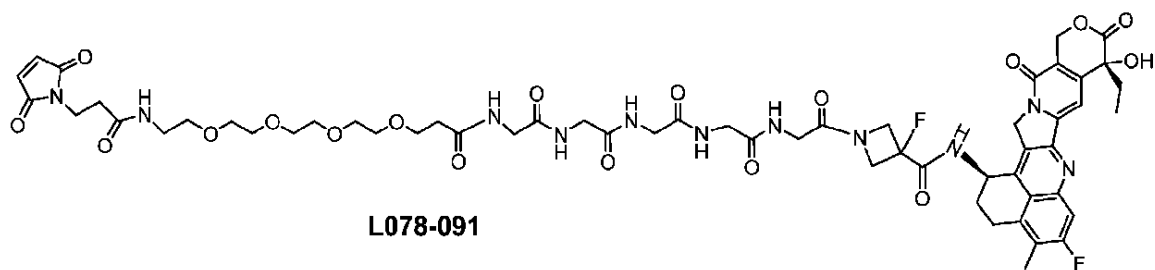
【化 2 8 0 - 5】



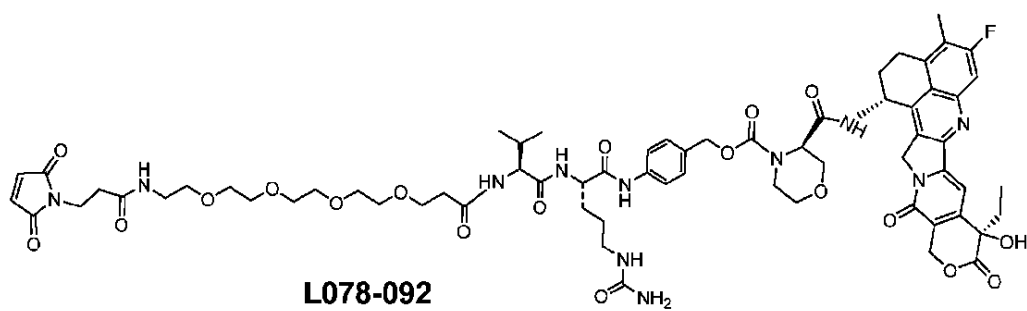
10



20



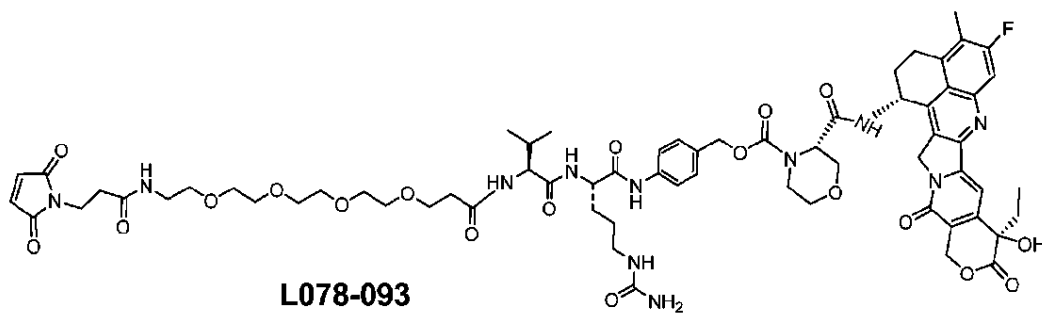
30



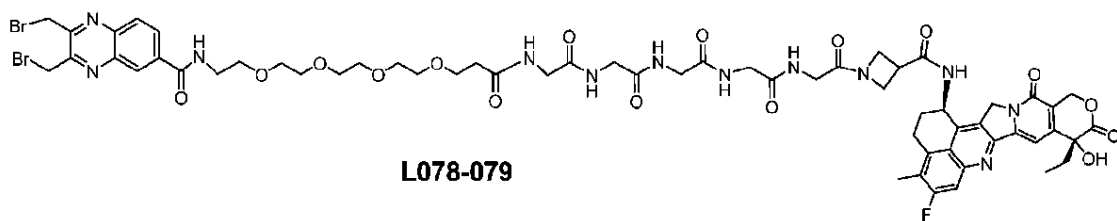
40

50

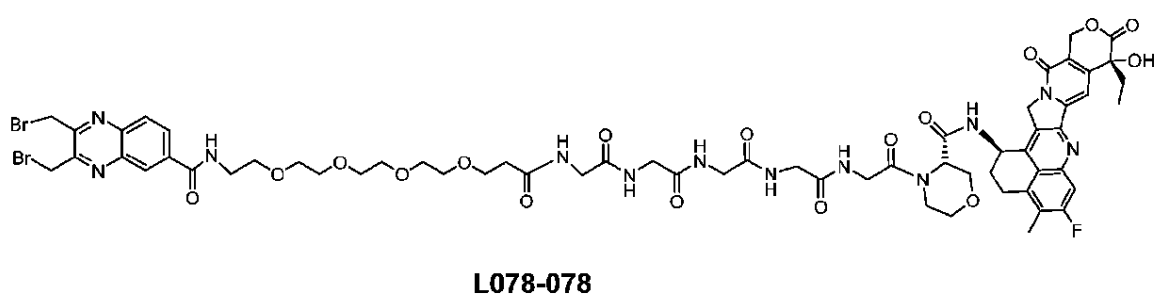
【化 2 8 0 - 6】



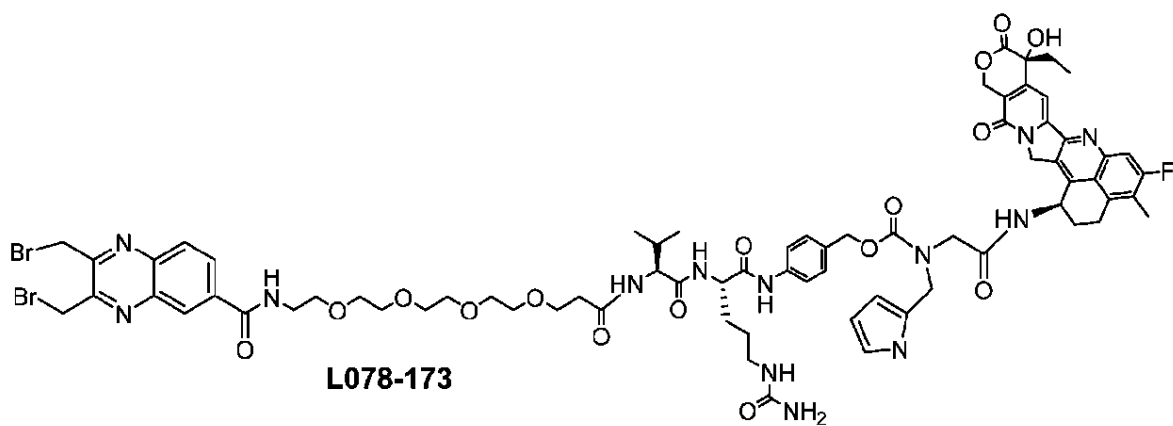
10



20



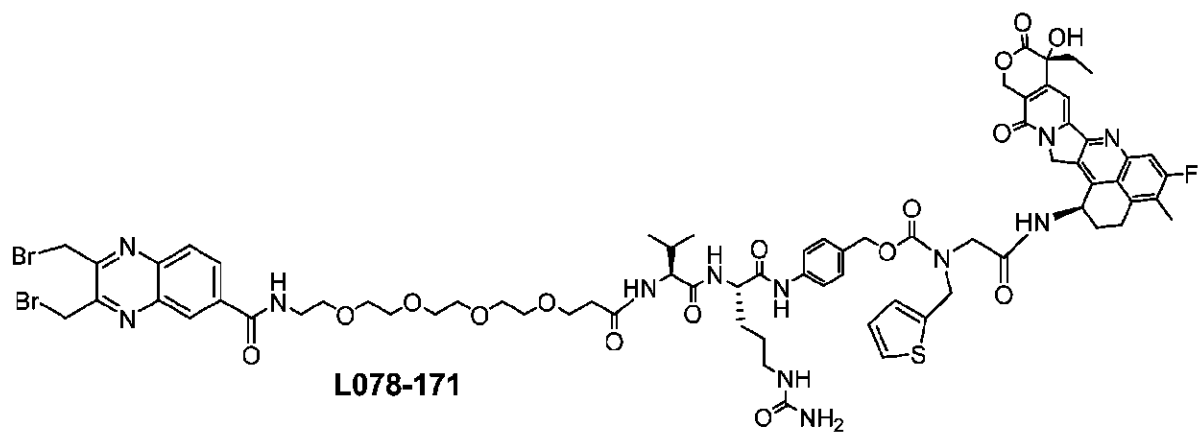
30



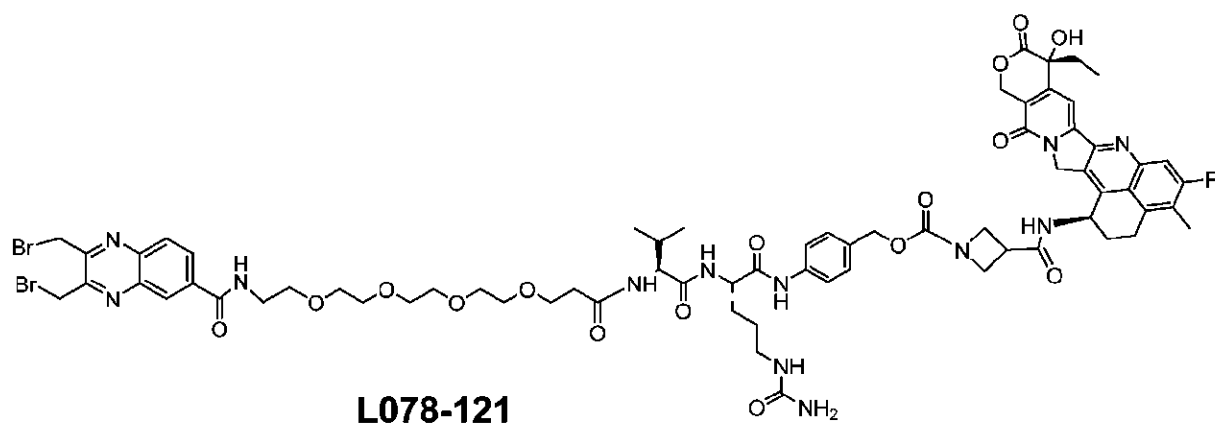
40

50

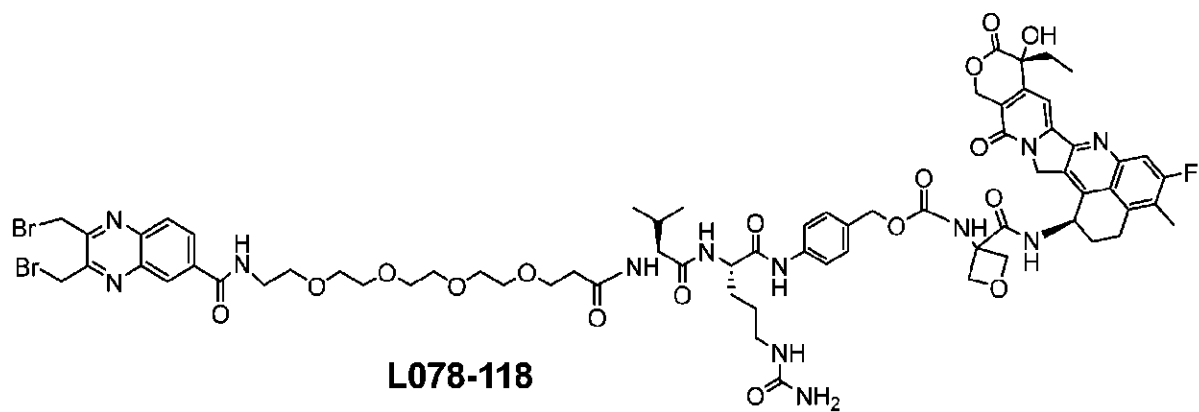
【化 2 8 0 - 7】



10



20

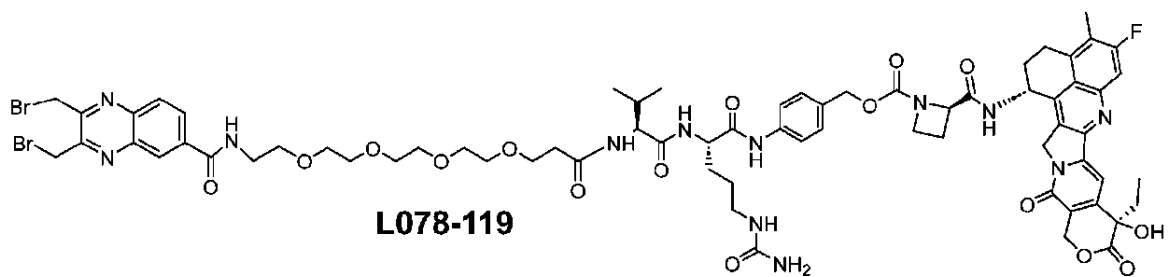


30

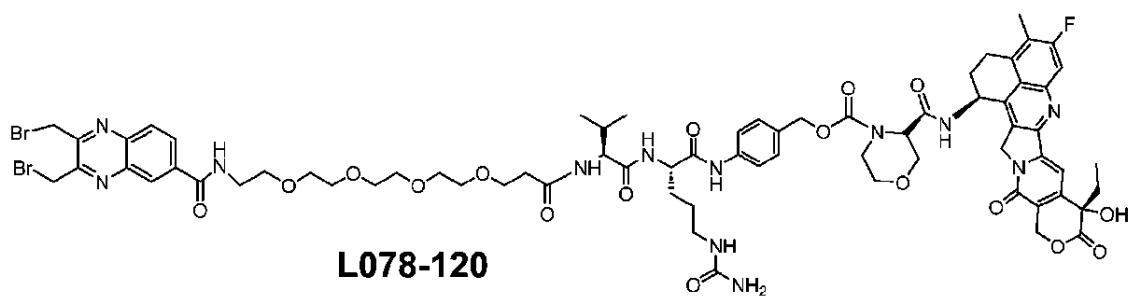
40

50

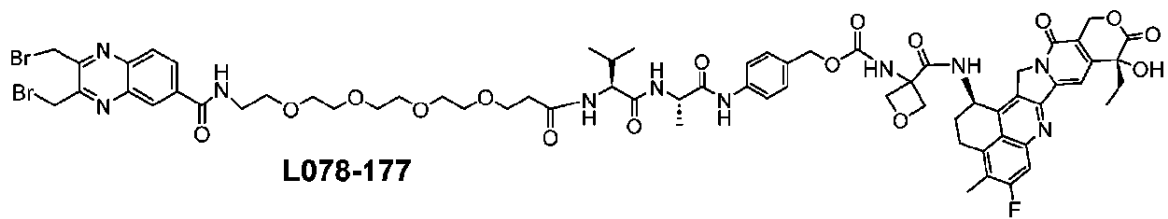
【化 2 8 0 - 8】



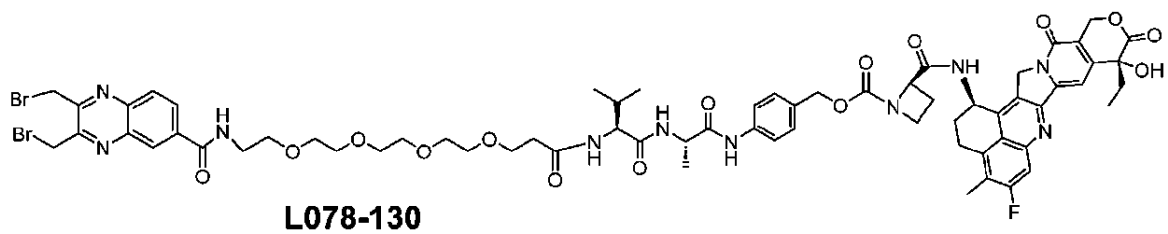
10



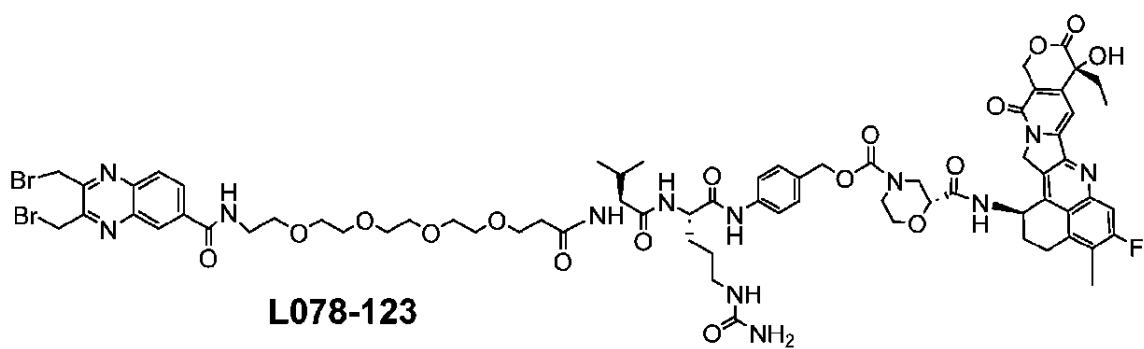
20



30

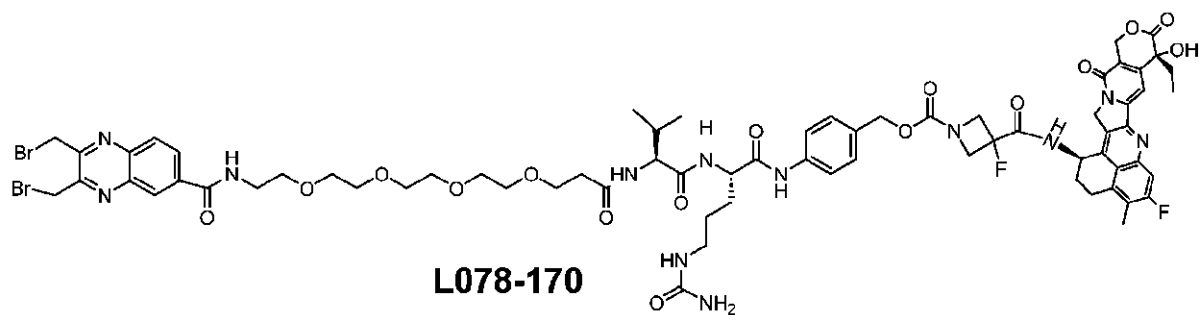


40

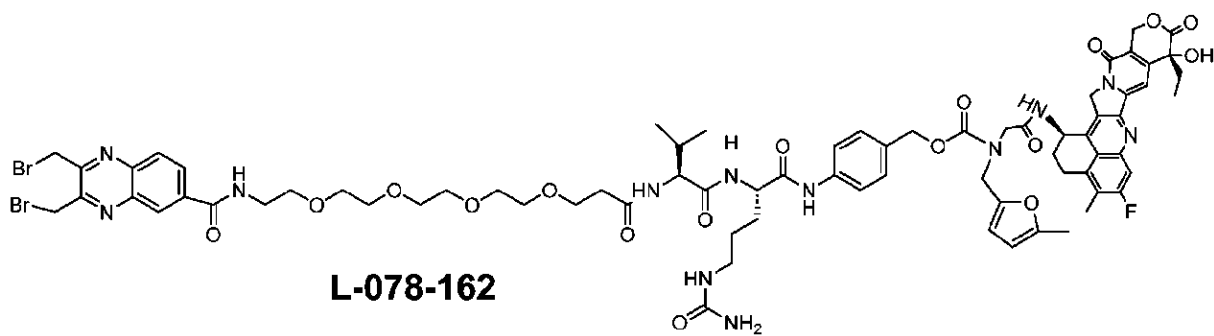


50

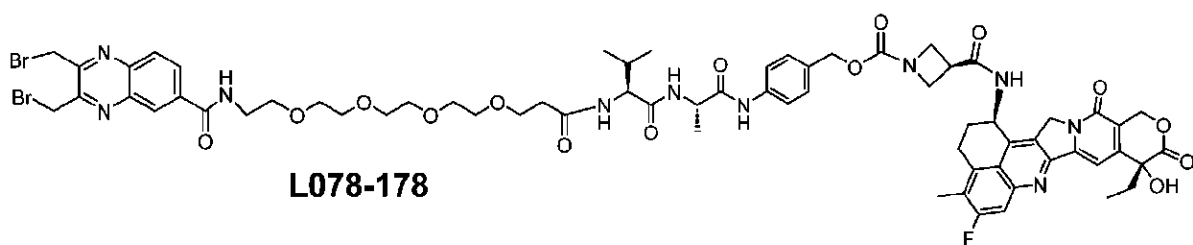
10



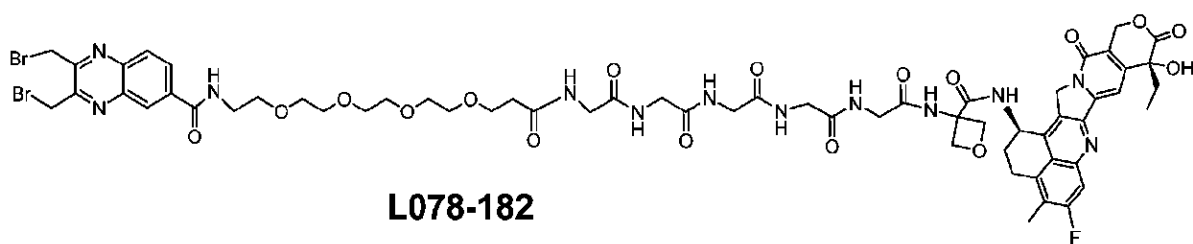
【化 2 8 0 - 1 0】



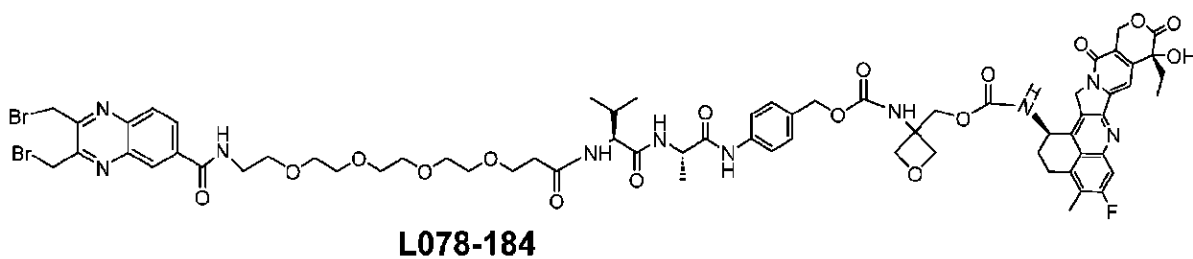
10



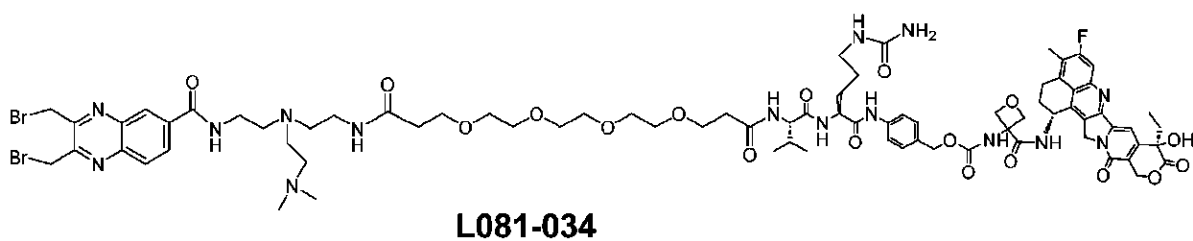
20



30

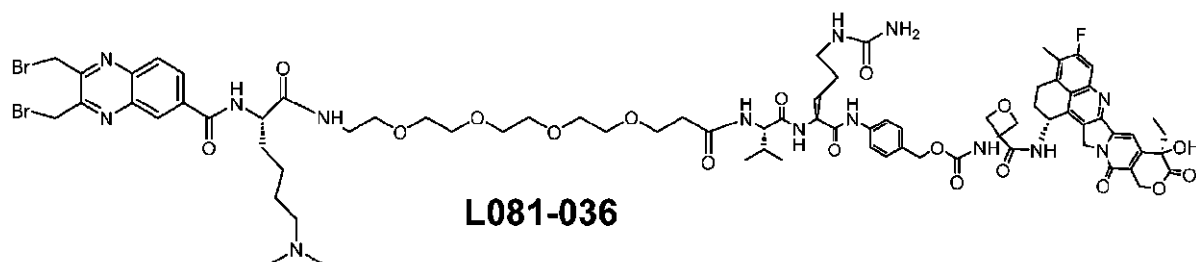


40

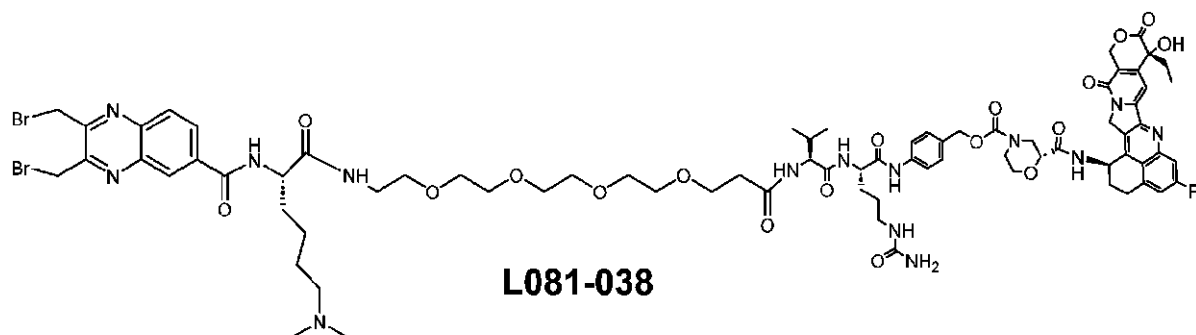


50

【化 2 8 0 - 1 1】

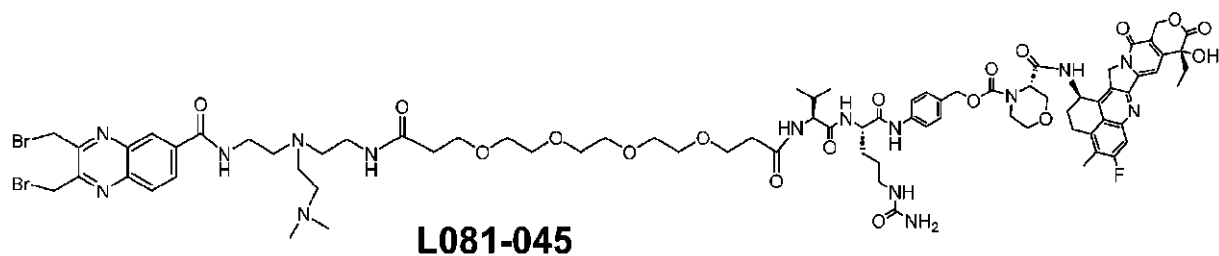


10



20

または



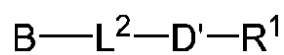
または薬学的に許容されるその塩である、方法。

30

【請求項 1 2 1】

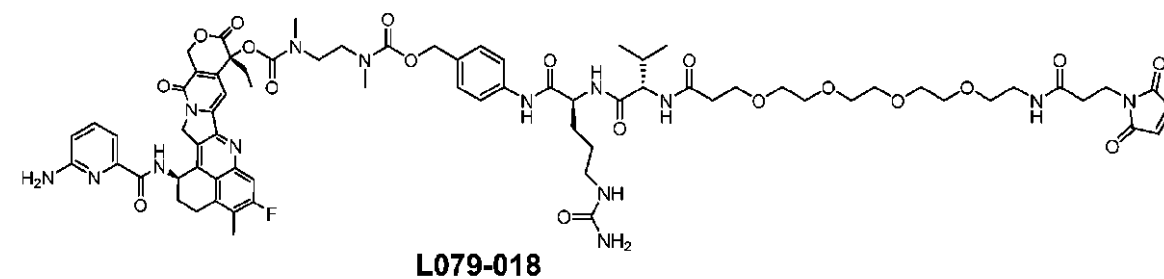
請求項 6 9 から 1 1 9 のいずれか一項に記載の方法であって、式中

【化 2 8 1】



が、

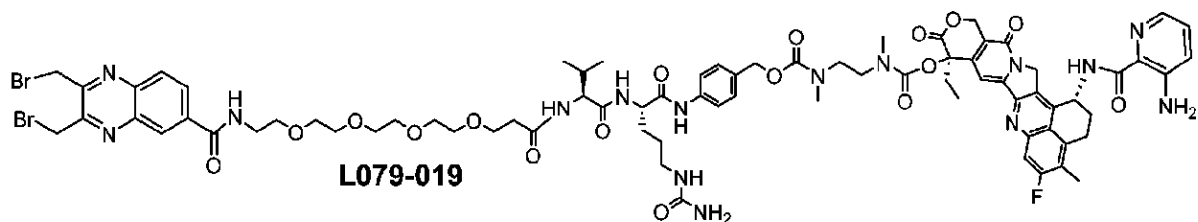
【化 2 8 2 - 1】



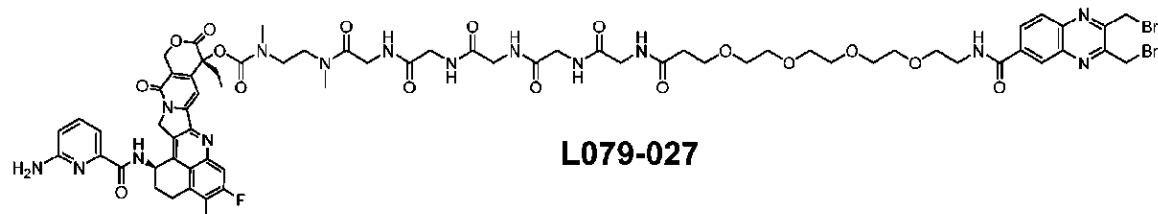
40

50

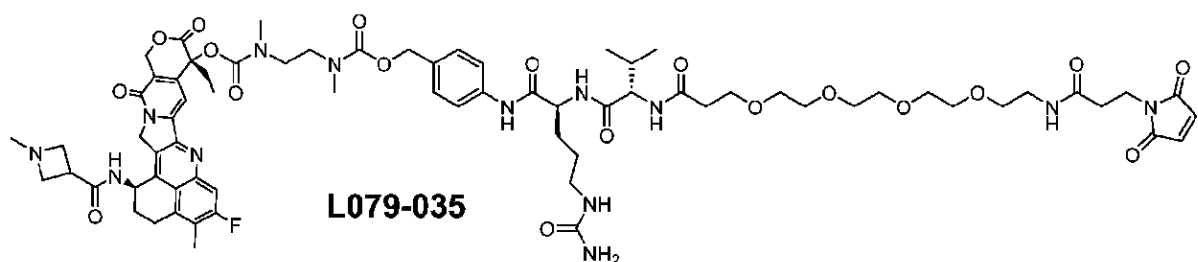
【化 2 8 2 - 2】



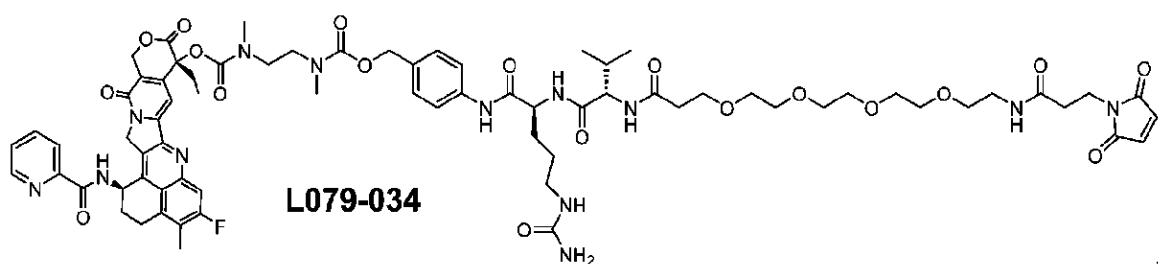
10



20

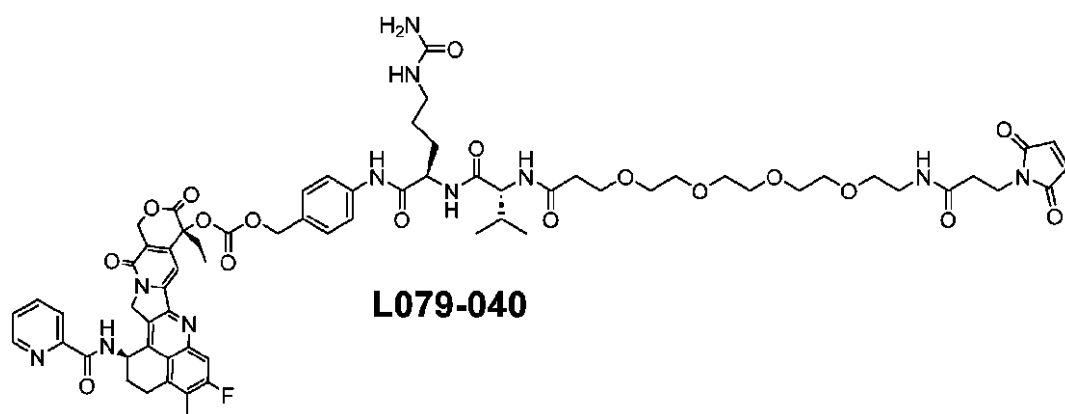


30



または

【化 2 8 2 - 3】



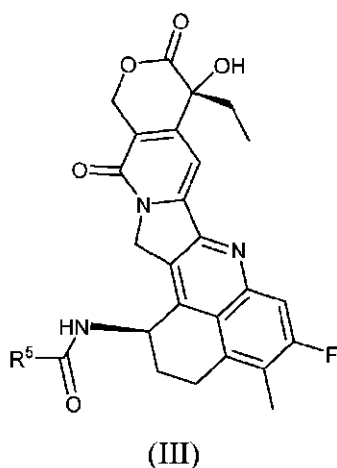
40

または薬学的に許容されるその塩である、方法。

【請求項 1 2 2】

50

式 (III) の化合物：
【化 283】



10

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、もしくはプロドラッグであって、式中、 R^5 は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換 $-CH_2NCH_2-$ （ヘテロアリール）、置換もしくは非置換 $-CH_2NCH_2-$ （ヘテロシクロアルキル）、置換もしくは非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロシクロアルキル）、または置換もしくは非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロアリール）である、

20

化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項 123】

R^5 が、置換または非置換ヘテロシクロアルキルである、請求項 122 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項 124】

R^5 が、置換または非置換 3～8 員ヘテロシクロアルキルである、請求項 123 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、もしくはプロドラッグ。

30

【請求項 125】

R^5 が、置換または非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキルである、請求項 123 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項 126】

R^5 が、置換または非置換ヘテロシクロブチル、ヘテロシクロペンチルまたはヘテロシクロヘキシルである、請求項 123 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項 127】

R^5 が、置換または非置換ヘテロアリールである、請求項 122 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、もしくはプロドラッグ。

40

【請求項 128】

R^5 が、置換または非置換 5～10 員ヘテロアリールである、請求項 127 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項 129】

R^5 が、置換または非置換 5～9 員ヘテロアリールである、請求項 127 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、もしくはプロドラッグ。

50

【請求項 130】

R⁵ が、置換または非置換 5～6 員ヘテロアリールである、請求項 127 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項 131】

R⁵ が、置換または非置換フラニル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、イミダゾリル、またはチアゾリルである、請求項 130 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項 132】

R⁵ が、置換もしくは非置換 $-CH_2NCH_2-$ (ヘテロアリール) または置換もしくは非置換 $-CH_2NCH_2-$ (ヘテロシクロアルキル) である、請求項 130 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、もしくはプロドラッグ。

10

【請求項 133】

R⁵ が、置換または非置換 $-CH_2NCH_2-$ (ヘテロアリール) である、請求項 130 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項 134】

R⁵ が、置換または非置換 $-CH_2NCH_2-$ (5～6 員ヘテロアリール) である、請求項 130 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、もしくはプロドラッグ。

20

【請求項 135】

請求項 1 から 60 のいずれか一項に記載の ADC、または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される添加物とを含む、医薬組成物。

【請求項 136】

HER2 発現細胞の増殖を阻害する方法であって、前記細胞を、請求項 1 から 60 のいずれか一項に記載の ADC または薬学的に許容されるその塩に、前記細胞の表面への前記 ADC の抗 HER2 抗体の結合を許容する条件下で曝露し、それによって前記細胞の増殖を阻害するステップを含み、必要に応じて、前記方法は、*in vitro* での方法または *in vivo* での方法である、方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2022 年 3 月 10 日に出願された米国特許仮出願第 63/318,693 号の優先権の利益を主張するものであり、当該米国特許仮出願は、その全体があらゆる目的で参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本願の至る所で様々な刊行物、特許および／または特許出願が参照される。これらの刊行物、特許および／または特許出願の開示は、本開示が関わる技術分野の状態をより十分に説明するためにそれら全体がこれにより参照により本願に組み込まれる。

40

【0003】

技術分野

本開示は、新規カンプトテシン誘導体化合物、カンプトテシン誘導体—リンカー化合物、新規カンプトテシン誘導体毒素を含む抗体薬物コンジュゲート (ADC)、およびこれらを調製する方法に関する。本明細書に記載される ADC を使用してがんを処置する方法も、本明細書で提供される。

【背景技術】

【0004】

序論および概要

抗体—薬物コンジュゲート (ADC) は、非コンジュゲート型の薬物の全身投与が正常

50

な細胞にとって許容し難いレベルの毒性を生じさせる結果となる腫瘍への薬物部分の標的化された送達、および一部の実施形態では腫瘍における細胞内蓄積、を可能にする (Polakis P. (2005) *Current Opinion in Pharmacology* 5:382-387)。ADCは、強力な細胞傷害薬を抗原発現腫瘍細胞に標的化することで抗体と細胞傷害薬の両方の性質を併せ持つ標的化学療法用分子 (Teicher, B.A. (2009) *Current Cancer Drug Targets* 9:982-1004) であって、したがって、有効性を最大にし、オフターゲット毒性を最小にすることにより、治療指数を向上させる (Carter, P.J. and Senter P.D. (2008) *The Cancer Jour.* 14(3):154-169; Chari, R.V. (2008) *Acc. Chem. Res.* 41:98-107)、標的化学療法用分子である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Polakis P. (2005) *Current Opinion in Pharmacology* 5:382-387

【非特許文献2】Teicher, B.A. (2009) *Current Cancer Drug Targets* 9:982-1004

【非特許文献3】Carter, P.J. and Senter P.D. (2008) *The Cancer Jour.* 14(3):154-169

【非特許文献4】Chari, R.V. (2008) *Acc. Chem. Res.* 41:98-10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本開示は、リンカー部分によってカンプトテシン誘導体毒素にコンジュゲートされたモノクローナル抗体を含むADCを提供する。実施形態では、抗HER2抗体は、HER2発現がん細胞に結合し、がん細胞へのADCの選択的取り込みを可能にする。実施形態では、本明細書で提供されるADCは、カンプトテシン誘導体毒素の有効量を腫瘍組織に選択的に送達し、関連ADCに付随する非特異的毒性を低減させる。本明細書に記載されるADC化合物は、抗がん活性を有するものを含む。

膜貫通受容体型チロシンキナーゼのErbBファミリーのメンバーは、細胞成長、分化および生存の重要な媒介因子である。この受容体ファミリーは、上皮増殖因子受容体 (EGFRまたはErbB1)、HER2 (ErbB2またはp185^{neu})、HER3 (ErbB3) およびHER4 (ErbB4またはtyro2) を含む、4つの明確に異なるメンバーを含む。ホモ二量体とヘテロ二量体の両方がEGFRファミリーの4つのメンバーによって形成され、HER2は、他のErbB受容体にとっての好ましいかつ最も強力な二量体化パートナーである (Graus-Porta et al., 1997, *Embo* 3(16):1647-1655; Tao et al., 2008, *J. Cell Sci.* 121:3207-3217)。HER2のリガンドが不明であるが、HER2は、過剰発現されたときホモ二量体化によって、または他の、リガンド占有ErbB受容体とのヘテロ二量体化により、活性化され得る。

【0007】

HER2遺伝子は、早期乳がんの20~30%において増幅され、そのため、そのようながんは、細胞膜に上皮増殖因子 (EGF) 受容体を過剰発現することになる (Bange, et al., *Nature Medicine* 7 (5): 548-552)。乳がんに加えて、HER2発現は、非小細胞肺癌、卵巣がん、胃がん、前立腺がん、膀胱がん、結腸がん、食道がんおよび頭頸部の扁平上皮癌を含む、他のヒト癌型にも関連付けられている (Garcia de Palazzo et al., 1993, *Int. J. Biol. Markers* 8:233-239; Ross et al., 2003, *Oncologist* 8:307-325; Osman et al., 2005, *J. Urol.* 174:2174-2177; Kapitanovic et al., 1997, *Gastroenterology* 112:1103-1113; Turken et al., 2003, *Neoplasma* 50:257-261; およびOshima et al., 2001, *Int. J. Biol. Markers* 16:250-254)。

【0008】

カンプトテシン (CPT) は、中国に自生する木の一様である *Camptotheca acuminata* から単離された細胞傷害性キノリンアルカロイドである。CPT は、1960年代に発見された (Wall M.E. et al., 1966, J. Am. Chem. Soc. 88:3888-3890)。カンプトテシンの抗腫瘍活性は、トポイソメラーゼ I (TOPO 1) の高度に特異的な阻害に依存する。酵素 TOPO 1 は、二本鎖 DNA の一方の鎖を切断し、DNA を部分的に巻き戻し、そしてその後、鎖を再アニーリングして張力を緩和する。カンプトテシンおよびその誘導体は、TOPO 1 / DNA 複合体に結合して再アニーリングを妨げ、部分的に切断された DNA の蓄積による細胞死を引き起こし得る (Hsiang Y. H., et al., 1985, J. Biol. Chem. 260:14873-14878)。

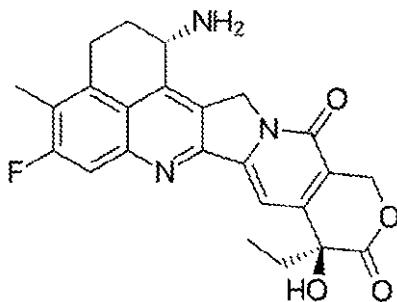
【0009】

カンプトテシンの臨床適用は、その低い溶解度はもちろん深刻な副作用にも起因して制限される (Joerger M. et al., 2015, Br. J. Clin. Pharmacol. 80:128-138; Joerger M. et al., 2015, Invest. New Drugs 33:472-479)。これらの欠点を克服するために、今までに、トポテカン (9-ジメチルアミノ-10-ヒドロキシカンプトテシン; TPT) およびイリノテカン (7-エチル-10-[4-(1-ピペリジノ)-1-ピペリジノ]カルボニルオキシカンプトテシン; CPT-11) をはじめとする、いくつかのカンプトテシン誘導体が開発されている (Naumczuk B. et al., 2017, Magn. Reason. Chem. 55:128-136; Hamilton G. et al., 2014, Molecules 19:2077-2088)。アメリカ食品医薬品局は、これらの CPT 誘導体を卵巣および結腸がん処置に関して承認している (Vladu et al., 2000, Mol. Pharmacol. 57:243-251; Chazin et al., 2014, Mini Rev. Med. Chem. 14:953-962)。

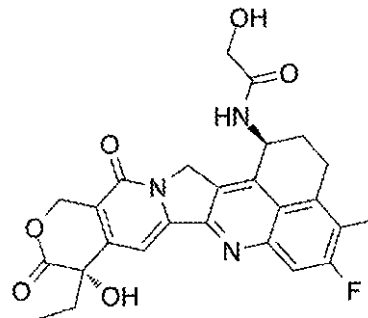
【0010】

もう1つのカンプトテシン誘導体は、カンプトテシンの水溶性誘導体であるエキサテカンである (米国特許第10,195,288号、同第8,575,188号)。臨床設定において現在使用されているイリノテカンとは異なり、酵素による活性化が不要である。Dxd は、もう1つの有用なカンプトテシン誘導体である。

【化1】



エキサテカン



Dxd

【0011】

多くのカンプトテシン薬が広く臨床的に適用されており、主な適応症は、骨がん、前立腺がん、乳がん、胃がん、脾臓がん、卵巣がん、食道がん、子宮内膜がんなどである (Iqbal et al., 2014, Mol. Biol. Int. 2014)。カンプトテシン薬は、血漿中での半減期が短く、臨床使用の際に薬物有効性を維持するには用量の増加または投与頻度の増加が求められ、それゆえ患者に耐容性の問題をもたらす可能性がある。したがって、改善されたカンプトテシン薬が必要である。

【0012】

一態様では、モノクローナル抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート (ADC) が、本明細書で提供される。別の態様では、モノクローナル抗体を含む ADC を調製する方法が、本明細書で提供される。別の態様では、本明細書で開示される ADC を使用して、HER

2発現がんなどのがんを処置するための方法が、本明細書で提供される。また、新規薬物-リンカー化合物が、本明細書で提供される。

【0013】

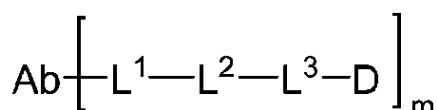
実施形態では、本開示は、HER2標的に結合するIgG抗体を有する抗体薬物コンジュゲート(ADC)であって、IgG抗体の1つまたは複数のシステイン部位でコンジュゲートされているADCを提供する。実施形態では、本開示は、HER2標的に結合するIgG抗体を有する抗体薬物コンジュゲート(ADC)であって、IgG抗体の1つまたは複数のリシン部位でコンジュゲートされているADCを提供する。実施形態では、本開示は、HER2標的に結合する改変IgG抗体を有する、抗体薬物コンジュゲート(ADC)を提供する。本開示は、乳がん、転移性乳がんまたは非小細胞肺癌を処置するための方法であって、有効量のHER2 ADCを提供するステップを含む方法を、さらに提供する。

10

【0014】

一態様では、式(I)

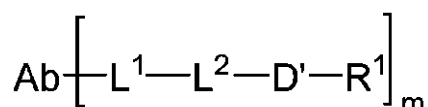
【化2】



20

もしくは式(II)

【化3】



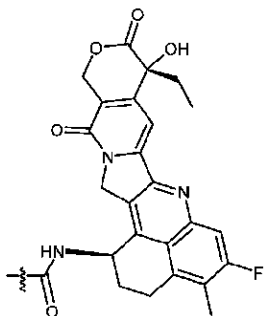
の抗体薬物コンジュゲート(ADC)、または薬学的に許容されるその塩が、本明細書で提供され、式中、Abは、モノクローナル抗体であり；mは、1~8の整数であり；L¹は、モノクローナル抗体に結合されているリンカーであり；L²は、結合、-C(O)-、-NH-、アミノ酸単位、-(CH₂CH₂O)_n-、-(CH₂)_n-、-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-、-(C(O)CH₂CH₂NH)-、-(C(O)N(R²)CH₂CH₂N(R³))-、-O-、またはこれらの任意の組合せであり、nは、1~24の整数であり；各R²およびR³は、独立して、Hまたは置換もしくは非置換アルキルであり；L³は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンまたは置換もしくは非置換ヘテロアリーレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか；あるいはL³は、置換もしくは非置換-OCH₂-(ヘテロシクロアルキル)または置換もしくは非置換-OCH₂-(ヘテロアリール)であり、L³は、酸素によってDに連結されているか；あるいはL³は、置換もしくは非置換-CH₂NCH₂-(ヘテロアリール)または置換もしくは非置換-CH₂NCH₂-(ヘテロシクロアルキル)であり、L³は、-CH₂-によってDに、および窒素によってL²に連結されており；R¹は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；Dは、

30

40

50

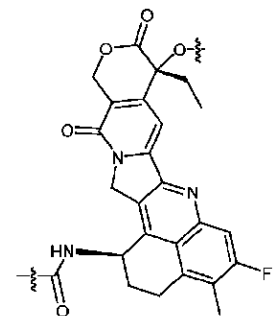
【化 4】



10

であり；D'は、

【化 5】



20

であり、D'は、そのアミド基によって R^1 に、および酸素によって L^2 に接続されている。

【0015】

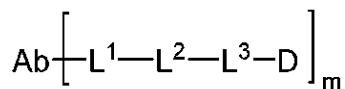
一態様では、それを必要とする対象におけるHER2発現がんを処置する方法であって、本明細書（態様、実施形態、表、実施例または特許請求の範囲を含む）に記載されるADC、または薬学的に許容されるその塩を、対象に投与するステップを含む方法が、本明細書で提供される。

30

【0016】

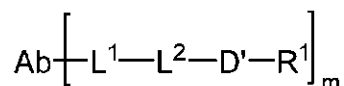
一態様では、式（I）

【化 6】



もしくは式（II）

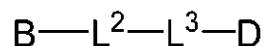
【化 7】



40

の抗体薬物コンjugate（ADC）、または薬学的に許容されるその塩を調製する方法であって、抗HER2抗体、または改変抗体を、式（P-I）

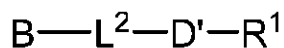
【化 8】



もしくは式（P-II）

50

【化 9】

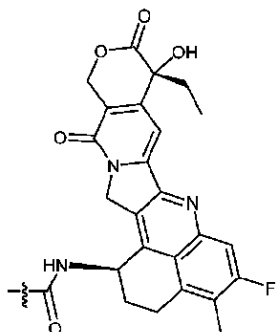


の分子、または薬学的に許容されるその塩と反応させるステップを含む方法が、本明細書で提供され、式中、Bは、モノクローナル抗体と結合を形成することができる反応性部分であり； L^2 は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、アミノ酸単位、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-$ 、 $-O-$ 、 $-(C(O)CH_2CH_2NH)-$ 、 $-(C(O)N(R^2)CH_2CH_2N(R^3))-$ 、またはこれらの任意の組合せであり、nは、1～24の整数であり；各 R^2 および R^3 は、独立して、Hまたは置換もしくは非置換アルキルであり； L^3 は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアリーレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか；あるいは L^3 は、置換もしくは非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロシクロアルキル）または置換もしくは非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロアリール）であり、 L^3 は、酸素によってDに連結されているか；あるいは L^3 は、置換もしくは非置換 $-CH_2NCH_2-$ （ヘテロアリール）または置換もしくは非置換 $-CH_2NCH_2-$ （ヘテロシクロアルキル）であり、 L^3 は、 $-CH_2-$ によってDに、および窒素によって L^2 に連結されており； R^1 は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；Dは、

10

20

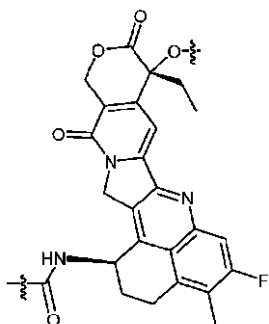
【化 10】



30

であり；D'は、

【化 11】



40

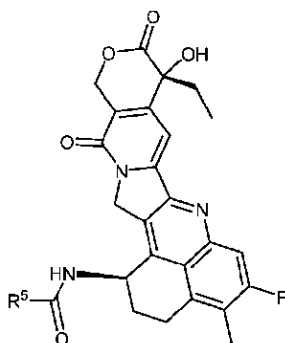
であり、D'は、そのアミド基によって R^1 に、および酸素によって L^2 に接続されている。

【0017】

別の態様では、式（III）の化合物：

50

【化 1 2】



10

、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、もしくはプロドラッグが、本明細書で提供され、式中、 R^5 は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換 $-CH_2NCH_2-$ （ヘテロアリール）、置換もしくは非置換 $-CH_2NCH_2-$ （ヘテロシクロアルキル）、置換もしくは非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロシクロアルキル）、または置換もしくは非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロアリール）である。

【0018】

一態様では、本明細書に記載されるADC、または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される添加物とを含む医薬組成物が、本明細書で提供される。

20

【0019】

本明細書で開示されるいずれの実施形態においても、モノクローナル抗体は、抗HER2抗体であり得る。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1A】図1は、SkBr-3（HER2+）細胞（図1A）およびMDA-MB-468（HER2-）細胞（図1B）におけるカンプトテシン誘導体の*in vitro*有効性研究の結果を示す。

【図1B】図1は、SkBr-3（HER2+）細胞（図1A）およびMDA-MB-468（HER2-）細胞（図1B）におけるカンプトテシン誘導体の*in vitro*有効性研究の結果を示す。

30

【0021】

【図2-1】図2は、*in vitro*有効性研究（図1Aおよび図1Bを参照されたい）において使用されたカンプトテシン誘導体の化学構造を示す。

【図2-2】図2は、*in vitro*有効性研究（図1Aおよび図1Bを参照されたい）において使用されたカンプトテシン誘導体の化学構造を示す。

【0022】

【図3A】図3は、SkBr-3（HER2+）細胞（図3A）およびMDA-MB-468（HER2-）細胞（図3B）における抗HER2抗体連結カンプトテシン誘導体（ADC）の*in vitro*有効性研究の結果を示す。

40

【図3B】図3は、SkBr-3（HER2+）細胞（図3A）およびMDA-MB-468（HER2-）細胞（図3B）における抗HER2抗体連結カンプトテシン誘導体（ADC）の*in vitro*有効性研究の結果を示す。

【0023】

【図4A】図4は、SkBr-3（HER2+）細胞（図4A）およびMDA-MB-468（HER2-）細胞（図4B）における抗HER2抗体連結カンプトテシン誘導体（ADC）の*in vitro*有効性研究の結果を示す。

【図4B】図4は、SkBr-3（HER2+）細胞（図4A）およびMDA-MB-468（HER2-）細胞（図4B）における抗HER2抗体連結カンプトテシン誘導体（ADC）の*in vitro*有効性研究の結果を示す。

50

【0024】

【図5A】図5は、SkBr-3 (HER2+) 細胞 (図5A) およびMDA-MB-468 (HER2-) 細胞 (図5B) におけるカンプトテシン誘導体の *in vitro* 有効性研究の結果を示す。

【図5B】図5は、SkBr-3 (HER2+) 細胞 (図5A) およびMDA-MB-468 (HER2-) 細胞 (図5B) におけるカンプトテシン誘導体の *in vitro* 有効性研究の結果を示す。

【0025】

【図6】図6は、*in vitro* 有効性研究 (図5Aおよび図5Bを参照されたい) において使用されたカンプトテシン誘導体の化学構造を示す。

10

【0026】

【図7A】図7は、SkBr-3 (HER2+) 細胞 (図7A)、MDA-MB-468 (HER2-) 細胞 (図7B) およびNCI-N87 (HER2+) 細胞 (図7C) における抗HER2抗体連結カンプトテシン誘導体 (ADC) の *in vitro* 有効性研究の結果を示す。

【図7B】図7は、SkBr-3 (HER2+) 細胞 (図7A)、MDA-MB-468 (HER2-) 細胞 (図7B) およびNCI-N87 (HER2+) 細胞 (図7C) における抗HER2抗体連結カンプトテシン誘導体 (ADC) の *in vitro* 有効性研究の結果を示す。

【図7C】図7は、SkBr-3 (HER2+) 細胞 (図7A)、MDA-MB-468 (HER2-) 細胞 (図7B) およびNCI-N87 (HER2+) 細胞 (図7C) における抗HER2抗体連結カンプトテシン誘導体 (ADC) の *in vitro* 有効性研究の結果を示す。

20

【0027】

【図8A】図8は、Nu/NuヌードマウスにおけるNCI-N87異種移植片における抗HER2抗体連結カンプトテシン誘導体 (ADC) の *in vivo* 有効性研究の結果を示し、ここでマウスを3mg/kgまたは10mg/kgどちらかのADC (または対照) で1回、静脈内処置した。図8Aは、時間の関数としての腫瘍体積を表示する。図8Bの上のグラフは、図8Aからの選択されたADC処置 (3mg/kg処置のみ) の時間の関数としての腫瘍体積を表示する。下のグラフは、図8Aからの選択されたADC処置の時間の関数としての腫瘍体積を表示する。図8Cは、時間の関数としての腫瘍体積 (図8Aの同じ実験) の変化パーセントを表示する。

30

【図8B】図8は、Nu/NuヌードマウスにおけるNCI-N87異種移植片における抗HER2抗体連結カンプトテシン誘導体 (ADC) の *in vivo* 有効性研究の結果を示し、ここでマウスを3mg/kgまたは10mg/kgどちらかのADC (または対照) で1回、静脈内処置した。図8Aは、時間の関数としての腫瘍体積を表示する。図8Bの上のグラフは、図8Aからの選択されたADC処置 (3mg/kg処置のみ) の時間の関数としての腫瘍体積を表示する。下のグラフは、図8Aからの選択されたADC処置の時間の関数としての腫瘍体積を表示する。図8Cは、時間の関数としての腫瘍体積 (図8Aの同じ実験) の変化パーセントを表示する。

40

【図8C】図8は、Nu/NuヌードマウスにおけるNCI-N87異種移植片における抗HER2抗体連結カンプトテシン誘導体 (ADC) の *in vivo* 有効性研究の結果を示し、ここでマウスを3mg/kgまたは10mg/kgどちらかのADC (または対照) で1回、静脈内処置した。図8Aは、時間の関数としての腫瘍体積を表示する。図8Bの上のグラフは、図8Aからの選択されたADC処置 (3mg/kg処置のみ) の時間の関数としての腫瘍体積を表示する。下のグラフは、図8Aからの選択されたADC処置の時間の関数としての腫瘍体積を表示する。図8Cは、時間の関数としての腫瘍体積 (図8Aの同じ実験) の変化パーセントを表示する。

【0028】

【図9A】図9は、Nu/NuヌードマウスにおけるNCI-N87異種移植片における

50

抗HER2抗体連結カンプトテシン誘導体(ADC)の*in vivo*有効性研究の結果を示し、ここでマウスを3mg/kgまたは10mg/kgどちらかのADC(または対照)で1回、静脈内処置した。図9Aは、時間の関数としての腫瘍体積を表示する。図9Bは、時間の関数としての腫瘍体積(図9Aの同じ実験)の変化パーセントを表示する。

【図9B】図9は、Nu/NuヌードマウスにおけるNCI-N87異種移植片における抗HER2抗体連結カンプトテシン誘導体(ADC)の*in vivo*有効性研究の結果を示し、ここでマウスを3mg/kgまたは10mg/kgどちらかのADC(または対照)で1回、静脈内処置した。図9Aは、時間の関数としての腫瘍体積を表示する。図9Bは、時間の関数としての腫瘍体積(図9Aの同じ実験)の変化パーセントを表示する。

【発明を実施するための形態】

【0029】

発明の詳細な説明

定義：

別段の定義がない限り、本明細書で使用される専門および科学用語は、別段の定義がない限り当業者によって一般に理解されている意味を有する。一般に、本明細書に記載される細胞および組織培養、分子生物学、免疫学、微生物学、遺伝学、トランスジェニック細胞産生、タンパク質化学および核酸化学ならびにハイブリダイゼーションの技術に関する用語法は、当技術分野において周知であり、一般に使用されている。本明細書で提供される方法および技術は、一般に、別段の指示がない限り、当技術分野において周知の従来の手順に従って、ならびに本明細書に引用されるおよび本明細書で論じられる様々な一般のおよびより特異的な参考文献に記載されているように行われる。例えば、Sambrook et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)およびAusubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates (1992)を参照されたい。多数の基本テキストに標準的な抗体産生手順が記載されており、それらには、Borrebæck (ed) *Antibody Engineering*, 2nd Edition Freeman and Company, NY, 1995; McCafferty et al. *Antibody Engineering, A Practical Approach* IRL at Oxford Press, Oxford, England, 1996; ならびにPaul (1995) *Antibody Engineering Protocols* Humana Press, Towata, N.J., 1995; Paul (ed.), *Fundamental Immunology*, Raven Press, N.Y., 1993; Coligan (1991) *Current Protocols in Immunology* Wiley/Greene, NY; Harlow and Lane (1989) *Antibodies: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Press, NY; Stites et al. (eds.) *Basic and Clinical Immunology* (4th ed.) Lange Medical Publications, Los Altos, Calif., およびその中に引用されている参考文献; *Coding Monoclonal Antibodies: Principles and Practice* (2nd ed.) Academic Press, New York, N.Y., 1986、ならびにKohler and Milstein *Nature* 256: 495-497, 1975が含まれる。本明細書に引用される参考文献の全ては、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。酵素反応および濃縮/精製技術も周知であり、製造業者の仕様書に従って、当技術分野において一般に遂行されているように、または本明細書に記載されるように行われる。本明細書に記載される分析化学、合成有機化学、医化学および製薬化学に関連して使用される用語法、ならびに前記化学の検査法および実験技術は、当技術分野において周知であり、一般に使用されている。標準的な技術を化学合成、化学分析、医薬品調製、製剤、および送達、ならびに患者の処置に使用することができる。

【0030】

本明細書で提供される表題は本開示の様々な態様を限定するものではなく、本明細書を全体として参照することにより本開示の様々な態様を理解することができる。

【0031】

本明細書において文脈上他の意味に解すべき場合を除き、単数形の用語は、複数を含む

10

20

30

40

50

ものとし、複数形の用語は、単数形を含むものとする。単数形「(a) 1つの」、「(an) 1つの」および「(the) その」、ならびに任意の語の単数形の使用は、1つの指示対象に明示的かつ明確に限定されている場合を除き、複数形の指示対象を含む。

【0032】

本明細書での代替案（例えば「または」）の使用は、代替案のどちらか一方もしくは両方またはそれらの任意の組合せを意味すると解される。

【0033】

本明細書で使用される用語「および／または」は、他のものを伴うまたは伴わない明記されている特徴または成分の各々についての具体的な開示を意味すると解するべきである。例えば、用語「および／または」は、本明細書で「Aおよび／またはB」などの句で使用される場合、「AおよびB」、「AまたはB」、「A」（単独で）、および「B」（単独で）を含むように意図されている。同様に、用語「および／または」は、「A、Bおよび／またはC」などの句で使用される場合、次の態様の各々を包含するように意図されている：A、B、およびC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；AおよびC；AおよびB；BおよびC；A（単独で）；B（単独で）；ならびにC（単独で）。

【0034】

本明細書で使用される場合、用語「約」は、当業者によって決定されるような特定の値および組成についての許容誤差の範囲内である値または組成を指し、この許容誤差の範囲は、値または組成が測定または決定される方法、すなわち、測定システムの制約に、一部依存することになる。例えば、「約」または「おおよそ」は、当技術分野での実務に従って、1以内の標準偏差を意味することもあり、または1より大きい標準偏差を意味することもある。あるいは、「約」または「おおよそ」は、測定システムの制約に依存して、10%（すなわち、±10%）以下の範囲を意味することもあり、またはそれより大きい範囲を意味することもある。例えば、約5mgは、4.5mg～5.5mgの間の任意の数を含み得る。さらに、特に生体システムまたは生物学的過程に関して、これらの用語は、値の1桁以下または5倍以下を意味し得る。特定の値または組成が本開示で提供される場合、別段の記述がない限り、「約」または「おおよそ」の意味を、特定の値または組成についての許容誤差の範囲内であると考えらるべきである。実施形態では、約は、明記されている値を含む。

【0035】

本開示では、「含む (comprises)」、「含む (comprising)」、「含有する」および「有する」などは、米国特許法においてそれらに帰される意味を有し得、「含む (includes)」、「含む (including)」などを意味し得る。同様に、「から本質的になる (consisting essentially of)」または「から本質的になる (consists essentially)」は、米国特許法において定められている意味を有し、この用語は、非限定的であり、したがって、挙げられているものより多くのものの存在を、挙げられているものの基本的または新規特徴が、挙げられているものより多くのものの存在によって変化させられない限り、許容するが、先行技術実施形態を除外する。

【0036】

本明細書で使用される用語「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」ならびに他の関連用語は、アミノ酸残基のポリマーを指すために同義で使用され、ポリマーは、実施形態では、アミノ酸からならない部分にコンジュゲートされていることもある。これらの用語は、天然に存在するアミノ酸ポリマーおよび天然に存在しないアミノ酸ポリマーにばかりでなく、1つまたは複数のアミノ酸残基が、対応する天然に存在するアミノ酸の人工的化学的模倣物である、アミノ酸ポリマーにも適用される。「融合タンパク質」は、単一の部分として組換え発現される2つまたはそれより多くの別々のタンパク質配列をコードするキメラタンパク質を指す。ポリペプチドは、切断を受けた成熟分子を含む。これらの用語は、ネイティブおよび人工タンパク質、タンパク質断片、およびタンパク質配

10

20

30

40

50

列のポリペプチドアナログ（例えば、変異タンパク質、バリエーション、キメラタンパク質および融合タンパク質）、ならびに翻訳後改変された、または別様に共有結合的にもしくは非共有結合的に改変されたタンパク質を包含する。2つまたはそれより多くのポリペプチド（例えば、3つのポリペプチド鎖）は、共有結合性および／または非共有結合性会合によって、多量体ポリペプチド複合体（例えば、多重特異性抗原結合性タンパク質複合体）を形成するように互いに会合していることもある。ポリペプチド鎖の会合は、ペプチドフォールディングも含み得る。したがって、ポリペプチド複合体は、複合体を形成するポリペプチド鎖の数に依存して、二量体、三量体、四量体、またはより高次の複合体であることがある。

【0037】

本明細書で使用される場合、用語「がん」、「新生物」、および「腫瘍」は、同義で使用され、単数形でも複数形でも、宿主生物にとって病原性にさせる悪性形質転換を受けた細胞を指す。初代がん細胞を、十分に確立されている技術、特に、組織学的検査によって、非がん性細胞と容易に区別することができる。本明細書で使用される場合、がん細胞の定義は、初代がん細胞のみならず、がん祖先細胞に由来する任意の細胞も含む。これは、転移したがん細胞、ならびにがん細胞に由来する *in vitro* 培養物および細胞系を含む。固形腫瘍として通常は現れるがんの種類に言及する場合、「臨床的に検出可能な」腫瘍は、腫瘍量に基づいて、例えば、コンピュータ断層撮影（CT）スキャン、磁気共鳴画像法（MRI）、X線、超音波、もしくは身体診察での触診などの手順により、検出可能であるもの、および／または患者から採取可能な試料における1つもしくは複数のがん特異的抗原の発現から検出可能であるものである。

【0038】

用語「がん」は、白血病、リンパ腫、癌腫および肉腫を含む、哺乳動物（例えば、ヒト）に見られるあらゆるタイプのがん、新生物または悪性腫瘍を指す。実施形態では、本明細書で提供されるADCおよび方法は、HER2発現がんの処置に有用である。実施形態では、HER2発現がんは、固形腫瘍である。がんは、異常な数の芽細胞もしくは望ましくない細胞増殖が存在する、または転移性乳がんを含む乳がん；胃がん；扁平上皮癌、特に腺癌を含む、食道がん；上皮卵巣がんを含む卵巣がん；子宮内膜漿液性癌などの子宮内膜癌を含む子宮内膜がん；もしくは肺腺癌および非小細胞肺癌を含む肺癌と診断される、任意のがんであり得る。

【0039】

HER2タンパク質は、様々なヒト腫瘍において過剰発現され、当技術分野において一般に行われている方法、例えば、HER2タンパク質の過剰発現を評価するための免疫組織化学染色法（IHC）、またはHER2遺伝子の増幅を評価するための蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法（FISH）を使用して評価され得る。さらに、本発明の抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、がん細胞の表面に発現されたHER2タンパク質およびがん細胞に内在化されたHER2タンパク質をその抗HER2抗体によって認識することにより、抗腫瘍効果を示す。したがって、本発明の抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの処置対象は、「がん細胞の表面にHER2タンパク質を発現するがん」に限定されず、例えば、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髄腫または肉腫（HER2タンパク質ががん細胞に内在化されている場合）でもあり得る。

【0040】

用語「癌腫」は、周囲の組織に浸潤し転移を生じさせる傾向がある、上皮細胞で構成されている悪性の新たな増殖を指す。本明細書で提供される化合物または方法で処置することができる例示的な癌腫としては、例えば、甲状腺髄様癌、家族性甲状腺髄様癌、腺房癌（*acinar carcinoma*）、腺房癌（*acinous carcinoma*）、腺嚢胞癌（*adenocystic carcinoma*）、腺様嚢胞癌、腺腫性癌腫（*carcinoma adenomatousum*）、副腎皮質の癌腫、肺胞癌、肺胞細胞癌、基底細胞癌（*basal cell carcinoma*）、基底細胞癌（*carcinoma basocellulare*）、類基底細胞癌（*basaloid c*

10

20

30

40

50

arcinoma)、基底扁平細胞癌(basosquamous cell carcinoma)、気管支肺癌、細気管支癌、気管支原性癌、脳回癌(cerebriform carcinoma)、胆管細胞癌、絨毛癌(chorionic carcinoma)、膠様癌(colloid carcinoma)、面胞癌、体部癌(corpus carcinoma)、篩状癌、鎧状癌(carcinoma encircassse)、皮膚癌(carcinoma cutaneum)、円柱状癌(cylindrical carcinoma)、円柱細胞癌(cylindrical cell carcinoma)、腺管癌、硬性癌(carcinoma durum)、胎児性癌、脳様癌(encephaloid carcinoma)、類表皮癌、腺様上皮癌(carcinoma epitheliale adenoïdes)、外方増殖性癌、潰瘍癌(carcinoma ex ulcere)、線維性癌(carcinoma fibrosum)、膠様癌(gelatiniformi carcinoma)、ゼラチン状癌(gelatinous carcinoma)、巨細胞癌(giant cell carcinoma)、巨細胞癌(carcinoma gigantocellulare)、腺性癌、顆粒膜細胞癌、毛母癌(hair-matrix carcinoma)、血性癌(hematoid carcinoma)、肝細胞癌、ハースル細胞癌、ヒアリン癌(hyaline carcinoma)、類副腎種癌(hypernephroid carcinoma)、乳児胎児性癌腫、上皮内癌(carcinoma in situ)、表皮内癌、上皮内癌(intraepithelial carcinoma)、Krompecher癌、Kulchitzky細胞癌、大細胞癌、レンズ状癌(lenticular carcinoma)、レンズ状癌(carcinoma lenticulare)、脂肪腫性癌、リンパ上皮癌、髓様癌(carcinoma medullare)、髓様癌(medullary carcinoma)、黒色性癌(melanotic carcinoma)、軟性癌(carcinoma molle)、粘液性癌(mucinous carcinoma)、粘液性癌(carcinoma muciparum)、粘液細胞癌(carcinoma mucocellulare)、粘表皮癌、粘液癌(carcinoma mucosum)、粘膜癌、粘液腫様癌(carcinoma myxomatodes)、上咽頭癌、燕麦細胞癌、骨化性癌(carcinoma ossificans)、類骨癌(osteoid carcinoma)、乳頭状癌、門脈周囲癌、前浸潤癌、有棘細胞癌、粥状癌(pultaceous carcinoma)、腎臓の腎細胞癌、予備細胞癌(reserve cell carcinoma)、肉腫様癌(carcinoma sarcomatodes)、シュナイダー癌(schneiderian carcinoma)、スキルス癌、陰囊癌(carcinoma scroti)、印環細胞癌、単純癌(carcinoma simplex)、小細胞癌、ソラノイド癌(solanoïd carcinoma)、球状細胞癌(spheroidal cell carcinoma)、紡錘細胞癌、海綿様癌(carcinoma spongiosum)、扁平上皮癌(squamous carcinoma)、扁平上皮癌(squamous cell carcinoma)、ストリング癌(string carcinoma)、血管拡張性癌(carcinoma telangiectaticum)、血管拡張性癌(carcinoma telangiectodes)、移行上皮癌、結節癌(carcinoma tuberosum)、結節癌(tuberous carcinoma)、疣状癌、または絨毛癌(carcinoma villosum)が挙げられる。

【0041】

本明細書で使用される場合、用語「転移」、「転移性」、および「転移性がん」は、同義で使用され得、1つの臓器または別の非隣接臓器もしくは身体部分からの増殖性疾患または障害、例えば、がんの拡散を指し得る。「転移性がん」は、「ステージⅣがん」とも呼ばれる。がんは、起源部位、例えば、乳房で起こり、この部位は、原発性腫瘍、例えば、原発性乳がんとも呼ばれる。原発性腫瘍または起源部位における一部のがん細胞は、局所領域における周囲の正常組織に透過および浸潤する能力、ならびに／またはリンパ系

もしくは血管系の壁を透過して系を通して体内の他の部位および組織に循環する能力を獲得する。原発性腫瘍のがん細胞から形成される第2の臨床的に検出可能な腫瘍は、転移性または二次性腫瘍と呼ばれる。がん細胞が転移した場合、転移性腫瘍およびその細胞は、原発性腫瘍のものと同様であると推定される。したがって、肺がんが乳房に転移した場合、乳房のその部位における二次性腫瘍は、異常な肺細胞からなり、異常な乳房細胞からはならない。乳房におけるこの二次性腫瘍は、転移性肺がんと呼ばれる。したがって、転移性がんという句は、対象が現在または過去に原発性腫瘍を有しかつ現在1つまたは複数の二次性腫瘍を有する、疾患を指す。非転移性がん、または転移性でないがんを有する対象という句は、対象が原発性腫瘍を有するが1つまたは複数の二次性腫瘍を有さない、疾患を指す。例えば、転移性肺がんは、原発性肺腫瘍を有するかまたはその病歴を有する対象であって第2の場所または複数の場所に、例えば乳房に、1つまたは複数の二次性腫瘍を有する対象における疾患を指す。

10

【0042】

本明細書で提供されるADCまたは方法で処置することができる例示的ながんとしては、乳がん、非小細胞肺がん、卵巣がん、胃がん、腎臓がん、子宮頸がん、前立腺がん、膀胱がん、腺管がん、膵臓がん、結腸がん、結腸直腸がん、尿路上皮がん、唾液腺がん、脳がん、食道がんおよび頭頸部の扁平上皮癌、または前述のがんの転移が挙げられる。より具体的な実施形態では、乳がんは、エストロゲン受容体およびプロゲステロン受容体陰性乳がんまたはトリプルネガティブ乳がん(TNBC)である。別の実施形態では、肺がんは、非小細胞肺がん(NSCLC)である。

20

【0043】

本明細書で使用される「抗体(antibody)」および「抗体(antibodies)」ならびに関連用語は、無傷免疫グロブリンを指すか、または抗原に特異的に結合するその抗原結合性部分を指す。抗原結合性部分は、組換えDNA技術により、または無傷抗体の酵素的もしくは化学的切断により、産生され得る。抗原結合性部分は、とりわけ、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、ドメイン抗体(dAb)、および相補性決定領域(CDR)断片、一本鎖抗体(scFv)、キメラ抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ならびに免疫グロブリンの少なくとも一部分を含有するポリペプチドであって、その一部分が特異的抗原結合をそのポリペプチドにもたらすのに十分なものである、ポリペプチドを含む。

30

【0044】

抗体は、組換え産生された抗体および抗原結合性部分を含む。抗体は、非ヒト、キメラ、ヒト化および完全ヒト抗体を含む。抗体は、単一特異性、多重特異性(例えば、二重特異性、三重特異性、より高次の特異性)のものを含む。抗体は、四量体抗体、軽鎖単量体、重鎖単量体、軽鎖二量体、重鎖二量体を含む。抗体は、F(ab')₂断片、Fab'断片およびFab断片を含む。抗体は、単ドメイン抗体、一価抗体、一本鎖抗体、一本鎖可変断片(scFv)、ラクダ化抗体、アフィボディ、ジスルフィド連結Fv(sdFv)、抗イディオタイプ抗体(抗Id)、ミニボディを含む。抗体は、モノクローナルおよびポリクローナル集団を含む。抗HER2抗体は、本明細書中で説明される。

【0045】

用語「モノクローナル抗体」は、本明細書で使用される場合、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、集団を構成する個々の抗体は、同一であり、および／または同一のエピトープに結合するが、ただし、例えば、自然発生突然変異を含有するまたはモノクローナル抗体調製物の生産中に生じる、可能性のあるバリエーション抗体を例外とし、一般に、そのようなバリエーションは少量存在する。異なる決定基(エピトープ)に対する異なる抗体を通常は含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物の各々のモノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対する抗体である。したがって、修飾語「モノクローナル」は、抗体の実質的に均一な集団から得られるという抗体の特徴を示し、この修飾語を、いずれかの特定の方法による抗体の産生を求めると解釈すべきではない。例えば、本発明に従って使用されることになるモノクローナル抗体

40

50

を様々な技法により作製することができ、そのような技法には、これらに限定されないが、ハイブリドーマ法、組換えDNA法、ファージディスプレイ法、およびヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部を有するトランスジェニック動物を利用する方法が含まれ、モノクローナル抗体を作製するためのそのような方法および他の例示的方法は、本明細書中で説明される。

【0046】

「エピトープ」および関連用語は、本明細書で使用される場合、抗原結合性タンパク質により（例えば、抗体またはその抗原結合性部分により）結合される、抗原の一部分を指す。エピトープは、抗原結合性タンパク質により結合される、2つまたはそれより多くの抗原の部分を含み得る。エピトープは、抗原の、または2つもしくはそれより多くの抗原の、非連続部分（例えば、抗原の一次配列中では連続していないが、抗原の三次および四次構造の状況では、互いに抗原結合性タンパク質による結合に十分な近さにある、アミノ酸残基）を含み得る。一般に、抗体の可変領域、特にCDRは、エピトープと相互作用する。HER2ポリペプチドのエピトープに結合する抗HER2抗体およびそれらの抗原結合性タンパク質は、本明細書中で説明される。

【0047】

本明細書で使用される「抗体断片」、「抗体部分」、「抗体の抗原結合性断片」または「抗体の抗原結合性部分」および他の関連用語は、無傷抗体が結合する抗原に結合する無傷抗体の一部分を含む、無傷抗体以外の分子を指す。抗体断片の例としては、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab)₂；Fd；およびFv断片、ならびにdAb；ダイアボディ；線状抗体；一本鎖抗体分子（例えば、scFv）；抗体の少なくとも一部分を含有するポリペプチドであって、その一部分が特異的抗原結合をそのポリペプチドにもたらすのに十分なものである、ポリペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。抗体の抗原結合性部分は、組換えDNA技術により、または無傷抗体の酵素的もしくは化学的切断により、産生され得る。抗原結合性部分は、とりわけ、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、ドメイン抗体（dAb）、および相補性決定領域（CDR）断片、キメラ抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ならびに抗原結合特性を抗体断片に付与するのに十分なものである免疫グロブリンの少なくとも一部分を含有するポリペプチドを含む。抗HER2抗体の抗原結合性断片は、本明細書中で説明される。

【0048】

抗原結合性タンパク質は、例えば、免疫グロブリンの構造を有し得る。一実施形態では、「免疫グロブリン」は、四量体分子を指す。各四量体分子は、各対が1つの「軽」鎖（約25kDa）および1つの「重」鎖（約50～70kDa）を有する、同一の2対のポリペプチド鎖で構成されている。各鎖のN末端は、抗原認識に主に関与する約100～110アミノ酸またはそれを超えるアミノ酸数の可変領域を規定する。各鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能に主に関与する定常領域を規定する。ヒト軽鎖は、カッパまたはラムダ軽鎖として分類される。重鎖は、ミュー、デルタ、ガンマ、アルファまたはイプシロンとして分類され、抗体のアイソタイプをそれぞれIgM、IgD、IgG、IgAおよびIgEとして規定する。軽鎖および重鎖内の可変および定常領域は、約12アミノ酸またはそれを超えるアミノ酸数の「J」領域により結合されており、重鎖は、約10アミノ酸またはそれを超えるアミノ酸数の「D」領域も含む。一般に、Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))（その全体があらゆる目的で参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい。各軽／重鎖対の可変領域が抗体結合部位を形成し、したがって、無傷免疫グロブリンは、2つの抗原結合性部位を有する。一実施形態では、抗原結合性タンパク質は、四量体免疫グロブリン分子とは異なるがそれでもやはり標的抗原に結合するまたは2つもしくはそれより多くの標的抗原に結合する構造を有する、合成分子であり得る。例えば、合成抗原結合性タンパク質は、抗体断片、1～6もしくはそれより多くのポリペプチド鎖、ポリペプチドの非対称集合体、または他の合成分子を含み得る。用語「可変重鎖」、「V_H」、または「V_H」は、Fv、scFv、dsFvまたはFabを含む、免疫グロブリン重鎖

の可変領域を指し、その一方で、用語「可変軽鎖」、「V_L」または「V_L」は、F_v、s c F_v、d s F_vまたはF a bを含む、免疫グロブリン軽鎖の可変領域を指す。「可変領域」または「可変ドメイン」は、抗原への抗体の結合に関与する、抗体重鎖または軽鎖のドメインを指す。ネイティブ抗体の重鎖および軽鎖の可変ドメイン（それぞれ、V_HおよびV_L）は、各々のドメインが4つの保存フレームワーク領域（F_R）と3つの超可変領域（H_VR）とを含む、同様の構造を一般に有する。（例えば、Kindt et al. *Kuby Immunology*, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)を参照されたい。）単一のV_HおよびV_Lドメインは、抗原結合特異性を付与するのに十分なものであり得る。さらに、特定の抗原に結合する抗体を、その抗原に結合する抗体からのV_HまたはV_Lドメインを使用して単離して、相補V_LまたはV_Hドメインのライブラリーをそれぞれスクリーニングすることができる。例えば、Portolano et al., *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson et al., *Nature* 352:624-628 (1991)を参照されたい。H E R 2に特異的に結合する免疫グロブリン様性質を有する抗原結合性タンパク質は、本明細書中で説明される。

10

20

30

40

50

【0049】

抗体の機能的断片の例としては、完全抗体分子、抗体断片、例えば、F_v、一本鎖F_v（s c F_v）、相補性決定領域（C D R）、V_L（軽鎖可変領域）、V_H（重鎖可変領域）、F a b、F（a b）2'およびこれらの任意の組合せ、または標的抗原に結合することができる免疫グロブリンペプチドの任意の他の機能的部分が挙げられるが、これらに限定されない（例えば、FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY (Paul ed., 4th ed. 2001を参照されたい)。当業者には理解されるように、様々な抗体断片を、様々な方法、例えば、ペプシンなどの酵素での無傷抗体の消化、またはデノボ合成により、得ることができる。抗体断片は、多くの場合、化学的に、または組換えDNA方法論を使用することにより、どちらかでデノボ合成される。したがって、抗体という用語は、本明細書で使用される場合、全抗体の改変により産生された抗体断片、または組換えDNA方法論を使用してデノボ合成されたもの（例えば、一本鎖F_v）、またはファージディスプレイライブラリーを使用して同定されたもの（例えば、McCafferty et al., (1990) *Nature* 348:552を参照されたい）のいずれかを含む。用語「抗体」は、二価または二重特異性分子、ダイアボディ、トリアボディ、およびテトラボディも含む。二価および二重特異性分子は、例えば、Kostelny et al. (1992) *J. Immunol.* 148:1547、Pack and Pluckthun (1992) *Biochemistry* 31:1579、Hollinger et al. (1993), *PNAS. USA* 90:6444、Gruber et al. (1994) *J Immunol.* 152:5368、Zhu et al. (1997) *Protein Sci.* 6:781、Hu et al. (1996) *Cancer Res.* 56:3055、Adams et al. (1993) *Cancer Res.* 53:4026、およびMcCartney, et al. (1995) *Protein Eng.* 8:301に記載されている。

【0050】

本明細書で使用される用語「抗原結合性タンパク質」、「抗原結合性ドメイン」、「抗原結合性領域」、または「抗原結合性部位」および関連用語は、抗原に結合する部分、および必要に応じて、抗原への抗原結合性タンパク質の結合を促進する立体構造を抗原結合性部分にとらせる足場またはフレームワーク部分を含む、タンパク質を指す。抗原結合性タンパク質の例としては、抗体、抗体断片（例えば、抗体の抗原結合性部分）、抗体誘導体、および抗体アナログが挙げられる。抗原結合性タンパク質は、例えば、グラフトされたC D R、またはC D R誘導体を有する、代替タンパク質足場または人工足場を含み得る。そのような足場には、これらに限定されないが、例えば抗原結合性タンパク質の三次元構造を安定化するために、導入された変異を含む抗体由来足場、ならびに例えば生体適合性ポリマーを含む、完全合成の足場が含まれる。例えば、Korndorfer et al., 2003, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, Volume 53, Issue 1:121-129; Roque et al., 2004, *Biotechnol. Prog.* 20:639-654を参照されたい。加えて、ペプチド抗体模倣物（「P A M」）を使用することができ、フィブロネクチン成分を足場として利用する抗体模倣物に基づく足場も使用することがで

きる。HER2に結合する抗原結合性タンパク質は、本明細書中で説明される。

【0051】

一実施形態では、BIACORE表面プラズモン共鳴（SPR）アッセイを使用して、解離定数（ K_D ）を測定することができる。表面プラズモン共鳴は、例えば、BIACOREシステム（Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ）を使用して、バイオセンサーマトリックス内のタンパク質濃度の変化を検出することによりリアルタイム相互作用解析を可能にする、光学現象を指す。

【0052】

本明細書の至る所で抗HER2抗原結合性タンパク質に関して使用される場合の「特異的に結合する」は、抗原結合性タンパク質が、ヒトHER2（hHER2）に結合し、他のヒトタンパク質への結合がないまたはわずかであることを意味する。しかし、この用語は、本発明の抗原結合性タンパク質が、他の形態のHER2、例えば霊長類HER2、と交差反応性であり得ることも除外しない。一実施形態では、抗体が、抗原に結合し、 10^{-5} Mもしくはそれ未満、または 10^{-6} Mもしくはそれ未満、または 10^{-7} Mもしくはそれ未満、または 10^{-8} Mもしくはそれ未満、または 10^{-9} Mもしくはそれ未満、または 10^{-10} Mもしくはそれ未満の解離定数 K_D を有する場合、抗体は、標的抗原に特異的に結合する。

【0053】

用語「HER2」は、本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、哺乳動物、例えば、霊長類（例えば、ヒト、カニクイザル（cyno））および齧歯類（例えば、マウスおよびラット）を含む、任意の脊椎動物源からの任意のネイティブHER2を指す。この用語は、「完全長」のプロセッシングされていないHER2はもちろん、細胞におけるプロセッシングの結果として生じる任意の形態のHER2も包含する。この用語は、HER2の天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーション、対立遺伝子バリエーション、およびアイソフォームも包含する。例示的なヒトHER2タンパク質のアミノ酸配列は、配列番号16で示される。

【0054】

用語「HER2発現がん」は、それらの表面にHER2を発現する細胞を含むがんを指す。実施形態では、用語「HER2発現がん」は、HER2を細胞内に内在化している細胞を含むがんを指す。

【0055】

用語「抗HER2抗体」および「HER2に結合する抗体」は、抗体が治療剤としてHER2の標的化に有用であるために十分な親和性でHER2に結合することができる抗体を指す。一実施形態では、無関係の非HER2タンパク質への抗HER2抗体の結合の程度は、例えばラジオイムノアッセイ（RIA）により、測定して、HER2への抗体の結合の約10%未満である。ある特定の実施形態では、HER2に結合する抗体は、 $\leq 1 \mu M$ 、 $\leq 100 nM$ 、 $\leq 10 nM$ 、 $\leq 5 nM$ 、 $\leq 4 nM$ 、 $\leq 3 nM$ 、 $\leq 2 nM$ 、 $\leq 1 nM$ 、 $\leq 0.1 nM$ 、 $\leq 0.01 nM$ 、または $\leq 0.001 nM$ （例えば、 $10^{-8} M$ またはそれ未満、例えば、 $10^{-8} M \sim 10^{-13} M$ 、例えば、 $10^{-9} M \sim 10^{-13} M$ ）の解離定数（ K_d ）を有する。ある特定の実施形態では、抗HER2抗体は、異なる種からのHER2間で保存されるHER2のエピトープに結合する。

【0056】

本明細書で使用される用語「キメラ抗体」および関連用語は、第1の抗体からの1つまたは複数の領域と1つまたは複数の他の抗体からの1つまたは複数の領域とを含有する抗体を指す。一実施形態では、CDRの1つまたは複数は、ヒト抗体に由来する。別の実施形態では、CDRの全てがヒト抗体に由来する。別の実施形態では、キメラ抗体において1つより多くのヒト抗体からのCDRが混合およびマッチングされている。例えば、キメラ抗体は、第1のヒト抗体の軽鎖からのCDR1と、第2のヒト抗体の軽鎖からのCDR2およびCDR3と、第3の抗体からの重鎖からのCDRとを含む。別の例では、CDR

10

20

30

40

50

は、異なる種、例えば、ヒトおよびマウス、またはヒトおよびウサギ、またはヒトおよびヤギが起源である。他の組合せが可能であることは、当業者には理解されるであろう。

【0057】

さらに、フレームワーク領域は、同じ抗体に由来することもあり、ヒト抗体などの、1つもしくは複数の異なる抗体に由来することもあり、またはヒト化抗体に由来することもある。キメラ抗体の一例では、重鎖および／または軽鎖の一部分は、特定の種からの、または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する、抗体と同一であり、それと相同であり、またはそれに由来し、その一方で、鎖の残部は、別の種からの、または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する、抗体と同一である、それと相同である、またはそれに由来する。所望の生物活性（すなわち、標的抗原に特異的に結合する能力）を示すそのような抗体の断片も、含まれる。キメラ抗体を、本明細書に記載される抗HER2抗体のいずれかについての部分から、調製することができる。

10

【0058】

「エフェクター機能」は、抗体アイソタイプのよって異なる、抗体のFc領域に起因する生物活性を指す。抗体エフェクター機能の例としては、C1q結合および補体依存性細胞傷害（CDC）；Fc受容体結合；抗体依存性細胞介在性細胞傷害（ADCC）；ファゴサイトーシス；細胞表面受容体（例えば、B細胞受容体）の下方制御；およびB細胞活性化が挙げられる。

【0059】

用語「Fc」または「Fc領域」は、本明細書で使用される場合、ヒンジ領域内または後に始まり重鎖のC末端で終わる、抗体重鎖定常領域の部分の部分を指す。Fc領域は、CHおよびCH3領域の少なくとも一部分を含み、ヒンジ領域の一部分を含むこともあり、または含まないこともある。Fc領域の半分を各々が有する2つのポリペプチド鎖が二量体化してFc領域を形成し得る。Fc領域は、Fc細胞表面受容体に、および免疫補体系の一部のタンパク質に、結合することができる。Fc領域は、補体依存性細胞傷害（CDC）、抗体依存性細胞介在性細胞傷害（ADCC）、抗体依存性ファゴサイトーシス（ADP）；オプソニン作用および／または細胞結合を含む、2つまたはそれより多くの活性のいずれか1つまたは任意の組合せを含む、エフェクター機能を示す。Fc領域は、FcγRI（例えば、CD64）、FcγRII（例えば、CD32）および／またはFcγRIII（例えば、CD16a）をはじめとする、Fc受容体に結合することができる。

20

30

【0060】

「ヒト化抗体」は、1つまたは複数のアミノ酸置換、欠失および／または付加の点で非ヒト種に由来する抗体の配列とは異なる配列を有する抗体を指し、したがって、ヒト化抗体は、それがヒト対象に投与されたとき、非ヒト種抗体と比較して、免疫応答を誘導する可能性が低い、および／またはそれほど激しくない免疫応答を誘導する。一実施形態では、非ヒト種抗体の重鎖および／または軽鎖のフレームワークおよび定常ドメインにおけるある特定のアミノ酸は、ヒト化抗体を産生するために変異される。別の実施形態では、ヒト抗体からの定常ドメインは、非ヒト種の可変ドメインに融合される。別の実施形態では、非ヒト抗体の1つまたは複数のCDR配列中の1つまたは複数のアミノ酸残基は、それがヒト対象に投与されたときに非ヒト抗体の起こり得る免疫原性を低下させるように変化させられ、変化したアミノ酸残基は、抗体のその抗原への免疫特異的結合にとって重要でないか、加えられるアミノ酸配列の変化は、保存的变化でなく、したがって、ヒト化抗体の抗原への結合が、非ヒト抗体の抗原への結合より有意に不良なものではない。ヒト化抗体を作製する方法の例は、米国特許第6,054,297号、同第5,886,152号および同第5,877,293号において見つけることができる。

40

【0061】

用語「ヒト抗体」は、ヒト免疫グロブリン配列に由来する1つまたは複数の可変および定常領域を有する抗体を指す。一実施形態では、可変および定常ドメインの全てがヒト免疫グロブリン配列に由来する（例えば、完全ヒト抗体）。これらの抗体を様々な方法で調製することができ、それらの方法の例は、組換え方法論によるもの、またはヒト重鎖およ

50

び／もしくは軽鎖コード遺伝子に由来する抗体を発現するように遺伝子改変されているマウスの目的の抗原での免疫化によるものを含めて、下で説明される。完全ヒト抗HER2抗体およびその抗原結合性タンパク質は、本明細書中で説明される。ヒト抗体のこの定義は、具体的には、非ヒト抗原結合性残基を含むヒト化抗体を除外する。

【0062】

用語「単離された」は、その天然の状態から「人の手で」変更された、その元の環境から変化もしくは除去された、または両方を意味する。用語「単離された」は、核酸またはタンパク質に適用される場合、核酸またはタンパク質に、それが天然の状態では会合している他の細胞成分が、本質的にないことを示す。それは、例えば、均一な状態であり得、または乾燥した場所もしくは水溶液中どちらかにあることもある。純度および均一性は、通常は、分析化学技術、例えば、ポリアクリルアミドゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィーまたは質量分析を使用して決定される。調製物中に存在する主な種であるタンパク質は、実質的に精製されている。例えば、生きている生物に天然に存在するポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、「単離された」ものでないが、その天然の状態では共存する材料から分離されている同じポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、それに限られないが、そのようなポリヌクレオチドまたはポリペプチドが、細胞に導入して戻された場合など、その細胞が、そのポリヌクレオチドまたはポリペプチドが分離された細胞と同じ種または型のものであったとしても、「単離された」ものである。

10

【0063】

「CDR」は、免疫グロブリン重鎖および軽鎖の超可変ドメインである、抗体の相補性決定領域アミノ酸配列と定義される。免疫グロブリンの可変部分には3つの重鎖および3つの軽鎖CDR（またはCDR領域）が存在する。したがって、「CDR」は、本明細書で使用される場合、3つ全ての重鎖CDR、または3つ全ての軽鎖CDR（または、適宜、全ての重鎖CDRと全ての軽鎖CDRの両方）を指すことがある。

20

【0064】

CDRは、抗原またはエピトープへの抗体の結合のための接触残基の大多数を提供する。本発明における目的のCDRは、ドナー抗体可変重鎖および軽鎖配列に由来し、天然に存在するCDRのアナログを含み、これらのアナログはまた、それらが由来したドナー抗体と同じ抗原結合特異性および／または中和能力を共有または保持する。

【0065】

抗体のCDR配列を、Kabatt番号付けシステム(Kabat et al; (Sequences of proteins of Immunological Interest NIH, 1987))により決定することができ、あるいは、それらを、Chothia番号付けシステム(Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948)、コンタクト定義法(MacCallum R. M., and Martin A. C. R. and Thornton J. M, (1996), Journal of Molecular Biology, 262 (5), 732-745)または当業者に公知の抗体中の残基に番号を付けるおよびCDRを決定するための任意の他の確立された方法を使用して決定することができる。

30

【0066】

当業者が利用できるCDR配列についての他の番号付け規定としては、「AbM」(University of Bath)および「コンタクト」(University College London)法が挙げられる。Kabatt、Chothia、AbMおよびコンタクト法のうちの少なくとも2つを使用して最小オーバーラップ領域を決定して「最小結合単位」を得ることができる。最小結合単位は、CDRのサブ部分であり得る。

40

【0067】

「親和性」は、分子（例えば、抗体）の単一の結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原）との非共有結合性相互作用の総計の強度を指す。別段の指示がない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」は、結合対のメンバー（例えば、抗体と抗原）間の1:1相互作用を表す固有結合親和性を指す。分子XのそのパートナーYに対する親和性

50

を一般に解離定数（ K_d ）により表すことができる。親和性は、本明細書に記載されるものを含む、当技術分野において公知の一般的な方法により測定することができる。結合親和性を測定するための具体的、説明的かつ例示的な実施形態は、下記で説明される。

【0068】

「親和性成熟」抗体は、1つまたは複数の超可変領域（HVR）の1つまたは複数の変更であって、抗原に対する抗体の親和性の改善を生じさせる結果となるそのような変更を、そのような変更を有さない親抗体と比較して有する、抗体を指す。

【0069】

本明細書で使用される場合、用語「バリエント」ポリペプチド、およびポリペプチドの「バリエント」は、参照ポリペプチド配列と比べて、1つまたは複数のアミノ酸残基がアミノ酸配列に挿入された、アミノ酸配列から欠失された、および／またはアミノ酸配列内に置換された、アミノ酸配列を含むポリペプチドを指す。ポリペプチドバリエントは、融合タンパク質を含む。同様に、バリエントポリヌクレオチドは、別のポリヌクレオチド配列と比べて、1つまたは複数のヌクレオチドがヌクレオチド配列に挿入された、ヌクレオチド配列から欠失された、および／またはヌクレオチド配列内に置換された、ヌクレオチド配列を含む。ポリヌクレオチドバリエントは、融合ポリヌクレオチドを含む。

【0070】

本明細書で使用される場合、用語「ドメイン」は、タンパク質のその他の部分とは無関係である三次構造を有するフォールディングされたタンパク質構造を指す。一般に、ドメインは、タンパク質の別個の機能的性質の原因となり、多くの場合、タンパク質のおよび／またはドメインの残部の機能喪失を伴うことなく他のタンパク質に付加、除去または移入され得る。「抗体単一可変ドメイン」は、抗体可変ドメインに特有の配列を含むフォールディングされたポリペプチドドメインである。したがって、それは、完全抗体可変ドメイン；および改変された可変ドメイン、例えば、1つまたは複数のループが、抗体可変ドメインに特有のものでない配列により置き換えられた、改変された可変ドメイン；あるいは短縮化された、またはN末端もしくはC末端伸長部を含む、抗体可変ドメイン；ならびに完全長ドメインの少なくとも結合活性および特異性を保持する可変ドメインのフォールディングされた断片を含む。

【0071】

用語「細胞傷害剤」は、本書で使用される場合、細胞の機能を阻害するもしくは妨げる、および／または細胞死もしくは破壊を引き起こす、物質を指す。細胞傷害剤には、これらに限定されないが、放射性同位体（例えば、 ^{211}At 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{90}Y 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{212}Bi 、 ^{32}P 、 ^{212}Pb 、および Lu の放射性同位体）；化学療法剤または薬（例えば、メトトレキサート、アドリアマイシン、ビンカルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド）、ドキソルビシン、メルファラン、マイトマイシンC、クロラムブシル、ダウノルビシンまたは他の挿入剤）；成長阻害剤；酵素およびその断片、例えば、核酸分解酵素；抗生物質；毒素、例えば、その断片および／またはバリエントを含めて、細菌、真菌、植物または動物起源の小分子毒素または酵素的に活性な毒素；ならびに下で開示される様々な抗腫瘍または抗がん剤が含まれる。

【0072】

「化学療法剤」は、がんの処置に有用な化学物質である。化学療法剤の例としては、以下のものが挙げられる：アルキル化剤、例えば、チオテパおよびシクロホスファミド（cyclophosphamide）（CYTOXAN（登録商標））；スルホン酸アルキル、例えば、ブスルファン、インプロスルファンおよびピボスルファン；アジリジン、例えば、ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパおよびウレドーパ；エチレンイミンおよびメチルメラミン（methylamelamines）（アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミドおよびトリメチロールメラミン（trimethylolomelamine）を含む）；アセトゲニン（特に、プラタシンおよびプラタシノン）；デルター9-テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、MARINOL（登録

10

20

30

40

50

商標) ; ベーターラパコン ; ラパコール ; コルヒチン ; ベツリン酸 ; カンプトテシン (合成類似体であるトポテカン (HYCAMTIN (登録商標))、CPT-11 (イリノテカン、CAMPOTOSAR (登録商標))、アセチルカンプトテシン、スコポレチン (scopolactin) および 9-アミノカンプトテシンを含む) ; ブリオスタチン ; カリスタチン ; CC-1065 (そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成類似体を含む) ; ポドフィロトキシン ; ポドフィリン酸 ; テニポシド ; クリプトフィシン (特に、クリプトフィシン 1 および クリプトフィシン 8) ; ドラスタチン ; デュオカルマイシン (合成類似体である KW-2189 および CB1-TM1 を含む) ; エリュテロビン ; パンクラチスタチン ; サルコジクチン ; スポンギスタチン ; ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド (cholophosphamide) 10
 、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード ; ニトロソウレア、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチンおよびラニムスチン ; 抗生物質、例えば、エンジン抗生物質 (例えば、カリケアマイシン、特に、カリケアマイシガンマ 1 I および カリケアマイシンオメガ I 1 (例えば、Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994) を参照されたい) ; ダイネマイシン (ダイネマイシン A を含む) ; エスペラミシン ; ならびにネオカルジノスタチンクロモフォアおよび関連色素タンパク質エンジン抗生物質クロモフォア)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン 20
 (authramycin)、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-1-ノルロイシン、ドキシソルビシン (モルホリノードキシソルビシン、シアノモルホリノードキシソルビシン、2-ピロリノードキシソルビシンおよびデオキシドキシソルビシンを含む)、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えばマイトマイシン C、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン ; 代謝拮抗物質、例えば、メトトレキサートおよび 5-フルオロウラシル (5-FU) ; 葉酸類似体、例えば、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサート ; プリンアナログ、例えば、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン ; ピリミジンアナログ、例えば、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン ; アンドロゲン、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン ; 副腎皮質ホルモン合成阻害薬、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン ; 葉酸補充薬、例えば、フォリン酸 ; アセグラトン ; アルドホスファミドグリコシド ; アミノレプリン酸 ; エニルウラシル ; アムサクリン ; ベストラブシル ; ビスアントレン ; エダトレキサート (edatraxate) ; デフォファミン ; デメコルシン ; ジアジクオン ; エフロルニチン (elfornithine) ; 酢酸エリプチニウム ; エポチロン ; エトグルシド ; 硝酸ガリウム ; ヒドロキシウレア ; レンチナン ; ロニダミン 40
 (lonidainine) ; メイタンシノイド、例えば、メイタンシンおよびアンサマイトシン ; ミトグアゾン ; ミトキサントロン ; モピダモール (mopidanmol) ; ニトラクリン (nitraerine) ; ペントスタチン ; フェナメット ; ピラルビシン ; ロソキサントロン ; 2-エチルヒドラジド ; プロカルバジン ; PSK (登録商標) 多糖類複合体 (JHS Natural Products, Eugene, OR) ; ラゾキサン ; リゾキシン ; シゾフィラン ; スピログエルマニウム ; テヌアゾン酸 ; トリアジコン ; 2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン ; トリコテセン (特に、T-2トキシン、ベルカリン A (verracurin A)、ロリジン A および アングイジン) ; ウレタン ; ビンデシン (ELDISINE (登録商標)、FIELDESINE (登録商標)) ; ダカルバジン ; マンノムスチン ; ミトブロニトール ; ミトラクトール ; ピポプロマン ; ガシトシン ; アラビノシド (「Ara 50

ーC」) ; チオテパ ; タキソイド、例えば、パクリタキセル (TAXOL (登録商標) ; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.)、ABRAXANE (商標) パクリタキセルのクレモフォル不含のアルブミン操作ナノ粒子製剤 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois)、およびドセタキセル (TAXOTERE (登録商標) ; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France) ; クロラムブシル (chlorambucil) ; ゲムシタビン (GEMZAR (登録商標)) ; 6-チオグアニン ; メルカプトプリン ; メトトレキサート ; 白金アナログ、例えば、シスプラチンおよびカルボプラチン ; ビンブラスチン (VELBAN (登録商標)) ; 白金 ; エトポシド (VP-16) ; イホスファミド ; ミトキサントロン ; ビンクリスチン (ONCOVIN (登録商標)) ; オキサリプラチン ; ロイコボリン (leucovorin) ; ビノレルビン (NAVELBINE (登録商標)) ; ノバントロン ; エダトレキサート ; ダウノマイシン ; アミノプテリン ; イバンドロネート ; トポイソメラーゼ阻害剤 RFS 2000 ; ジフルオロメチルオルニチン (DMFO) ; レチノイド、例えば、レチノイン酸 ; カペシタビン (XELODA (登録商標)) ; 上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体 ; ならびに上記のものの2つもしくはそれより多くのものの組合せ、例えば、CHOP (シクロホスファミドとドキソルビシンとビンクリスチンとプレドニゾロンの併用療法の略語)、CVP (シクロホスファミドとビンクリスチンとプレドニゾロンの併用療法の略語) および FOLFOX (オキサリプラチン (ELOXATIN (商標)) を 5-FU および ロイコボリン と併用する処置レジメンの略語)。

10

20

【0073】

「抗体-薬物コンジュゲート」または「ADC」は、細胞傷害剤を含むがこれに限定されない、1つまたは複数の異種分子にコンジュゲートされた抗体である。

【0074】

本明細書で使用される場合、2つの部分に言及するときの用語「コンジュゲートされた」は、2つの部分が結合されていることを意味し、2つの部分をつなぐ結合 (単数) または結合 (複数) は、共有結合であってもよく、または非共有結合であってもよい。実施形態では、2つの部分は、互いに共有結合されている (例えば、直接、または共有結合される中間段階を経て)。実施形態では、2つの部分は、非共有結合されている (例えば、イオン結合、ファンデルワールス結合 / 相互作用、水素結合、極性結合、またはこれらの組合せもしくは混合によって)。

30

【0075】

「個体」または「対象」は、哺乳動物である。哺乳動物には、これらに限定されないが、飼育慣らされた動物 (例えば、雌ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、およびウマ)、霊長類 (例えば、ヒトおよび非ヒト霊長類、例えばサル)、ウサギ、および齧歯類 (例えば、マウスおよびラット) が含まれる。ある特定の実施形態では、個体または対象は、ヒトである。ある特定の実施形態では、対象は、成人、青少年、小児、または乳児である。一部の実施形態では、用語「個体」または「患者」は、「対象」と同義であるように使用され、意図されている。

【0076】

参照ポリペプチド配列に対する「アミノ酸配列同一性パーセント (%)」は、配列をアラインメントし、最大の配列同一性パーセントを達成するために必要に応じてギャップを導入した後に、参照ポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一である、候補配列中のアミノ酸残基のパーセンテージと定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを決定することを目的とするアラインメントは、当技術分野における技能の範囲内である様々な方法で、例えば、Smith and Waterman, 1981, *Adv. App. Math.* 2, 482による局所相同性アルゴリズムを活用して、Needleman and Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48, 443による局所相同性アルゴリズムを活用して、Pearson and Lipman, 1988, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 88, 2444による類似性検索アルゴリズムを活用して、または前記アルゴリズムを使用するコンピュータプログラム (例えば、

40

50

www.ebi.ac.uk/Tools/psa/で入手可能な、EMBOSS NeedleもしくはEMBOSS Water)を活用して、達成することができる。当業者は、比較される配列の全長にわたって最大のアラインメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、配列をアラインメントするための適切なパラメーターを決定することができる。「配列同一性のパーセンテージ」または「[配列]同一性パーセント(%)」は、本明細書で使用される場合、2つの最適に局所アラインメントされた配列を、これら2配列間の局所アラインメント長により定義される比較ウィンドウにわたって比較することにより決定される。(これは、相同性のパーセンテージ、または「相同パーセント(%)」と見なされることもある。)比較ウィンドウ内のアミノ酸配列は、2配列間の最適なアラインメントのための参照配列と比較して付加または欠失(例えば、ギャップまたはオーバーハング)を含み得る。2配列間の局所アラインメントは、アラインメントを行うために使用されるアルゴリズム(例えば、EMBOSS Water)に依存する基準に従って十分に類似していると思われる各々の配列のセグメントのみを含む。「同一の」、または「同一性」パーセントは、同じである、または同じであるアミノ酸残基もしくはヌクレオチドの特定パーセンテージ(すなわち、比較ウィンドウもしくは指定領域にわたって比較し、最大の一致のためにアラインメントしたとき、特定領域にわたって約60%の同一性、好ましくは65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはそれより高い同一性)を有する、2つまたはそれより多くの配列または部分配列を指す。同一性パーセンテージは、同一の核酸塩基またはアミノ酸残基が両方の配列に存在する位置の数を決定してマッチした位置の数を得、マッチした位置の数を比較ウィンドウ内の位置の総数で割り、その結果に100を掛けることによって、算出される。比較のための配列の最適なアラインメントは、SmithおよびWaterman (Add. APL. Math. 2:482, 1981)の局所相同性アルゴリズムにより、NeedlemanおよびWunsch (J. Mol. Biol. 48:443, 1970)の大域的相同性アラインメントアルゴリズムにより、PearsonおよびLipman (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444, 1988)の類似性検索方法により、または点検により、行うことができる。さらなる例として、GAPおよびBESTFITを利用して、比較のために同定された2配列の最適なアラインメントを決定することができる。通常は、ギャップ重みについて5.00およびギャップ重み長について0.30のデフォルト値が使用される。

10

20

30

【0077】

2ポリペプチド配列間または2ポリヌクレオチド配列間の配列の比較および同一性パーセントの決定は、数学アルゴリズムを使用して果たすことができる。例えば、2つのポリペプチドまたは2つのポリヌクレオチド配列の「同一性パーセント」または「相同性パーセント」は、GAPコンピュータプログラム(GCG Wisconsin Package、バージョン10.3 (Accelrys, San Diego, Calif.))の一部)を使用して、そのデフォルトパラメーターを使用して配列を比較することにより決定され得る。被験配列に関して「Yに対して少なくともX%の同一性を有する配列を含む」などの表現は、上記のように配列Yとアラインメントされたとき、被験配列が、Yの残基の少なくともX%と同一である残基を含むことを意味する。

40

【0078】

一実施形態では、被験抗体のアミノ酸配列は、本明細書に記載される多重特異性抗原結合性タンパク質複合体を構成するポリペプチドのアミノ酸配列のいずれかと、同一ではないが類似したものであり得る。被験抗体とポリペプチドとの類似性は、本明細書に記載される多重特異性抗原結合性タンパク質複合体を構成するポリペプチドのいずれかと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一であり得る。一実施形態では、類似のポリペプチドは、重鎖および／または軽鎖内にアミノ酸置換を含有し得る。一実施形態では、アミノ酸置換は、1つまたは複数の保存的アミノ酸置換を含む。「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が、化学的性質(例えば、電荷または疎水性)が類似している側

50

鎖（R基）を有する別のアミノ酸残基によって置換されるものである。一般に、保存的アミノ酸置換は、タンパク質の機能的性質を実質的に変化させないであろう。2つまたはそれより多くアミノ酸配列が保存的置換の点で互いに異なる場合、配列同一性パーセントまたは類似度を上方調整して、置換の保存的性質について補正することができる。この調整を行う手段は、当業者に周知である。例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれるPearson（1994）Methods Mol. Biol. 24: 307-331を参照されたい。化学的性質が類似している側鎖を有するアミノ酸の群の例としては、（1）脂肪族側鎖：グリシン、アラニン、バリン、ロイシンおよびイソロイシン；（2）脂肪族-ヒドロキシル側鎖：セリンおよびトレオニン；（3）アミド含有側鎖：アスパラギンおよびグルタミン；（4）芳香族側鎖：フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファン；（5）塩基性側鎖：リシン、アルギニン、およびヒスチジン；（6）酸性側鎖：アスパルテートおよびグルタメートが挙げられ、（7）硫黄含有側鎖は、システインおよびメチオニンである。

10

20

30

40

50

【0079】

抗体は、多様な抗原特異性を有する免疫グロブリンを含有する血清または血漿などの供給源から得ることができる。そのような抗体を親和性精製に付せば、それらを特定の抗原特異性について濃縮することができる。抗体のそのような濃縮調製物は、通常、特定の抗原に対して特異的な結合活性を有する抗体で約10%未満作られている。これらの調製物を数ラウンドの親和性精製に付すことによって、抗原に対する特異的な結合活性を有する抗体の割合が増され得る。このように調製された抗体は、多くの場合、「単一特異性（の）」と呼ばれる。単一特異性抗体調製物は、特定の抗原に対して特異的な結合活性を有する抗体で約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、99%、または99.9%構成され得る。下で説明されるような組換え核酸技術を使用して、抗体を産生することができる。

【0080】

用語「ベクター」は、本明細書で使用される場合、当該核酸分子が連結されている別の核酸を伝達することができる核酸分子を指す。この用語は、自己複製核酸構造としてのベクター、および当該ベクターが導入された宿主細胞のゲノムに組み込まれるベクターを含む。ある特定のベクターは、それらが動作可能に連結されている核酸の発現を指令することができる。そのようなベクターは、本明細書では「発現ベクター」と呼ばれる。

【0081】

用語「宿主細胞」、「宿主細胞系」および「宿主細胞培養物」は、同義的に使用され、外来性核酸が導入された細胞を、そのような細胞の子孫を含めて、指す。宿主細胞は、「形質転換体」および「形質転換細胞」を含み、これらには、初代形質転換細胞、および継代数を問わずそれらに由来する子孫が含まれる。子孫は、核酸含有量の点で親細胞と完全に同一でないことがあり、変異を含有することもある。最初に形質転換された細胞においてスクリーニングまたは選択されたのと同じ機能または生物活性を有する変異体子孫が、本明細書では含まれる。

【0082】

用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書に記載される化合物上に見られる特定の置換基に依存して、比較的無毒性の酸または塩基を用いて調製される活性化合物の塩を含むように意図されている。本開示の化合物が比較的酸性の官能基を含有する場合、そのような化合物の中性形態を所望の塩基の十分な量と、ニート、または好適な不活性溶媒中、いずれかで接触させることにより、塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、もしくはマグネシウム塩、または類似の塩が挙げられる。本開示の化合物が比較的塩基性の官能基を含有する場合、そのような化合物の中性形態を所望の酸の十分な量と、ニート、または好適な不活性溶媒中、いずれかで接触させることにより、酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸ま

たは亜リン酸などのような無機酸から誘導されるもの、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などのような比較的非毒性の有機酸から誘導される塩が挙げられる。アルギネートなどのアミノ酸の塩、ならびにグルクロン酸またはガラクトン酸などのような有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照されたい）。本開示のある特定の特異的な化合物は、化合物を塩基付加塩または酸付加塩のどちらかに変換することを可能にする、塩基性官能基と酸性官能基の両方を含有する。

【0083】

したがって、本開示の化合物は、塩、例えば、薬学的に許容される酸との塩として存在し得る。本開示は、そのような塩を含む。そのような塩の非限定的な例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩（例えば、（+）-酒石酸塩、（-）-酒石酸塩、ラセミ混合物を含むこれらの混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩、およびグルタミン酸などのアミノ酸との塩、および第四級アンモニウム塩（例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）が挙げられる。これらの塩を当業者に公知の方法により調製することができる。

【0084】

化合物の中性形態は、好ましくは、従来の方法で塩を塩基または酸と接触させることおよび親化合物を単離することによって再生される。化合物の親形態は、様々な塩形態と、ある特定の物理的性質、例えば、極性溶媒への溶解度の点で異なり得る。

【0085】

塩形態に加えて、本開示は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、生理条件下で化学変化を容易に受けて本開示の化合物を提供する化合物である。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、投与後に *in vivo* で変換され得る。加えて、プロドラッグを、例えば、好適な酵素または化学的試薬と接触させるときなどの、*ex vivo* 環境での化学的または生化学的方法により、本開示の化合物に変換することができる。

【0086】

本開示のある特定の化合物は、非溶媒和形態ではもちろん、水和形態をはじめとする溶媒和形態でも存在し得る。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と等価であり、本開示の範囲内に包含される。本開示のある特定の化合物は、複数の結晶または非晶形態で存在し得る。一般に、全ての物理的形態は、本開示により企図される使用の面で等価であり、本開示の範囲内であるように意図されている。

【0087】

「薬学的に許容される添加物」および「薬学的に許容される担体」は、対象への活性薬剤の投与および対象による吸収を助ける物質を指し、患者に対して重大な有害な毒性効果を引き起こすことなく本開示の組成物にそれを含めることができる。薬学的に許容される添加物の非限定的な例としては、水、NaCl、生理食塩水、乳酸リンゲル液、通常のスクロース、通常のグルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、甘味料、香料、塩溶液（例えば、リンゲル溶液）、アルコール、油、ゼラチン、炭水化物、例えば、ラクトース、アミロースまたはデンプン、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリジン、および着色料などが挙げられる。そのような調製物を滅菌することができ、所望される場合には、本開示の化合物と有害に反応しない助剤、例えば、滑沢剤、保存薬、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、緩衝剤、発色剤および／または芳香剤などと、混合することができる。当業者は、他の医薬品添加物が本開示に有用であることを認知しているであろう。

【0088】

用語「医薬製剤」は、その中に含有される活性成分の生物活性が有効であることを可能

10

20

30

40

50

にするような形態である調製物であって、その製剤が投与されることになる対象にとって許容し難いほど毒性であるさらなる成分を含有しない調製物を指す。

【0089】

用語「投与する（こと）」、「投与される」および文法的変化形は、当業者に公知の様々な方法および送達系のいずれかを使用する、対象への薬剤の物理的導入を指す。本明細書で開示される製剤の例示的な投与経路としては、例えば注射もしくは注入による、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄または他の非経口投与経路が挙げられる。語句「非経口投与」は、本明細書で使用される場合、通常は注射による、腸内および局所投与以外の投与方法を意味し、限定ではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ内、病巣内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および注入、ならびに *in vivo* 電気穿孔を含む。一部の実施形態では、製剤は、非経口経路によって投与、例えば、経口投与される。他の非経口経路としては、局所、表皮または粘膜投与経路、例えば、鼻腔内に、経腔的に、直腸に、舌下にまたは局所的に、を含む。投与を、例えば、1回、複数回、および／または1もしくは複数の延長期間にわたって、行うこともできる。

10

【0090】

薬剤、例えば医薬製剤、の「有効量」は、必要な投薬量で必要な期間にわたって、所望の治療または予防結果を達成するために有効な量を指す。

【0091】

本明細書で使用される略語は、化学および生化学技術分野の中でのそれらの従来の意味を有する。本明細書で示される化学構造および式は、化学技術分野において公知の化学的原子価の標準規則に従って構築される。

20

【0092】

本開示の化合物の説明は、当業者に公知の化学結合の原理によって制約される。したがって、基が、いくつかの置換基のうちの1つまたは複数により置換され得る場合、そのような置換は、化学結合の原理に従うように、ならびに本質的に不安定でない化合物、ならびに／または周囲条件、例えば、水性条件、中性条件およびいくつかの公知の生理条件のもとで不安定である可能性が高いと当業者に知られているであろう化合物が得られるように、選択される。例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは、当業者に公知の化学結合の原理を順守して分子の残部に環ヘテロ原子を介して結合され、それによって本質的に不安定な化合物が避けられる。

30

【0093】

置換基が、左から右へ記載される従来の化学式によって明記される場合、それらは、構造を右から左へ記載する結果として生じることになる化学的に同一の置換基を同様に包含し、例えば、 $-CH_2O-$ は、 $-OCH_2-$ と等価である。

【0094】

糖類という用語は、炭水化物（または糖）を意味する。実施形態では、糖類は、単糖類である。実施形態では、糖類は、多糖類である。糖類の大部分の基本単位は、炭水化物のモノマーである。一般式は、 $C_nH_{2n}O_n$ である。糖類誘導体という用語は、ヒドロキシル基以外の置換基で改変された糖分子を意味する。例としては、グリコシルアミン、糖リン酸エステル、および糖エステルが挙げられる。他の糖類誘導体としては、例えば、ペーターD-グルクロニル、D-ガラクトシル、およびD-グルコシルが挙げられる。

40

【0095】

用語「荷電基」は、例えば、リン酸基、ホスホン酸基、硫酸基、スルホン酸基、硝酸基、カルボン酸基、炭酸基などのような、正または負電荷を有する化学基を意味する。一部の実施形態では、荷電基は、水溶液中、5～9の範囲の少なくとも1つのpHで少なくとも50%イオン化される。一部の実施形態では、荷電基は、アニオン荷電基である。

【0096】

単独でまたは別の置換基の一部として、用語「アルキル」は、別段の記述がない限り、完全に飽和されていることもあり、一価または多価不飽和であることもあり、一価、二価

50

および多価ラジカルを含むことができる、直鎖（すなわち、非分岐）または分岐炭素鎖（もしくは炭素）、またはこれらの組合せを意味する。アルキルは、指定数の炭素を含み得る（例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ は、1～10個の炭素を意味する）。アルキルは、非環化鎖である。飽和炭化水素ラジカルの例としては、基、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、メチル、ホモログおよび異性体、例えば、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチルなどのホモログおよび異性体が挙げられるが、これらに限定されない。不飽和アルキル基は、1つまたは複数の二重結合または三重結合を有するものである。不飽和アルキル基の例としては、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2，4-ペンタジエニル、3-（1，4-ペンタジエニル）、エチニル、1-および3-プロピニル、3-ブチニル、ならびに高級ホモログおよび異性体が挙げられるが、これらに限定されない。アルコキシは、分子の残部に酸素リンカー（-O-）を介して結合されているアルキルである。アルキル部分は、アルケニル部分であることがある。アルキル部分は、アルキニル部分であることがある。アルキル部分は、完全に飽和されていることがある。アルケニルは、1つより多くの二重結合、および／または1つもしくは複数の二重結合に加えて1つもしくは複数の三重結合を含むことがある。アルキニルは、1つより多くの三重結合、および／または1つもしくは複数の三重結合に加えて1つもしくは複数の二重結合を含むことがある。

10

【0097】

単独でまたは別の置換基の一部として、用語「アルキレン」は、別段の記述がない限り、これに限定されないが $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ により例示されるような、アルキルから誘導される二価ラジカルを意味する。通常は、アルキル（またはアルキレン）基は、1～24個の炭素原子を有することとなり、10個またはそれ未満の炭素原子を有する基が本明細書では好ましい。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は、一般に8個またはそれ未満の炭素原子を有する、より短鎖のアルキルまたはアルキレン基である。単独でまたは別の置換基の一部として、用語「アルケニレン」は、別段の記述がない限り、アルケンから誘導される二価ラジカルを意味する。

20

【0098】

単独でまたは別の用語と組み合わせて、用語「ヘテロアルキル」は、別段の記述がない限り、少なくとも1個の炭素原子と少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、O、N、P、Si、またはS）とを含む、安定した直鎖もしくは分岐鎖またはこれらの組合せであって、窒素および硫黄原子が、必要に応じて酸化されていることがあり、窒素ヘテロ原子が、必要に応じて四級化されていることがある、安定した直鎖もしくは分岐鎖またはこれらの組合せを意味する。ヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、またはP）は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に、またはアルキル基が分子の残部に結合される位置に、置かれていることがある。ヘテロアルキルは、非環化鎖である。例としては、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3-$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 、および $-CN$ が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ および $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ などの、2または3個以下のヘテロ原子が連続していることもある。ヘテロアルキル部分は、1個のヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、またはP）を含むことがある。ヘテロアルキル部分は、2個の必要に応じて異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、またはP）を含むことがある。ヘテロアルキル部分は、3個の必要に応じて異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、またはP）を含むことがある。ヘテロアルキル部分は、4個の必要に応じて異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、またはP）を含むことがある。ヘテロアルキル部分は、5個の必要に応じて異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、またはP）を含むことがある。ヘテロアルキル部分は、8個以下の必要に応じて異なるヘテロ原

30

40

50

子（例えば、O、N、S、Si、またはP）を含むことがある。単独でまたは別の用語と組み合わせて、用語「ヘテロアルケニル」は、別段の記述がない限り、少なくとも1つの二重結合を含むヘテロアルキルを意味する。ヘテロアルケニルは、必要に応じて、1つより多くの二重結合、および／または1つもしくは複数の二重結合に加えて1つもしくは複数の三重結合を含むことがある。単独でまたは別の用語と組み合わせて、用語「ヘテロアルキニル」は、別段の記述がない限り、少なくとも1つの三重結合を含むヘテロアルキルを意味する。ヘテロアルキニルは、必要に応じて、1つより多くの三重結合、および／または1つもしくは複数の三重結合に加えて1つもしくは複数の二重結合を含むことがある。

【0099】

同様に、単独でまたは別の置換基の一部として、用語「ヘテロアルキレン」は、別段の記述がない限り、これらに限定されないが $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ および $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ により例示されるような、ヘテロアルキルから誘導される二価ラジカルを意味する。ヘテロアルキレン基については、ヘテロ原子が鎖末端のどちらかまたは両方を占有することもある（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。なおさらに、アルキレンおよびヘテロアルキレン連結基については、連結基のいかなる配向も、連結基の式が記載されている方向によって暗示されない。例えば、式 $-C(O)_2R'-$ は、 $-C(O)_2R'-$ と $-R'C(O)_2-$ の両方を表す。上で説明されたように、ヘテロアルキル基は、本明細書で使用される場合、ヘテロ原子によって分子の残部に結合される基、例えば、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、および／または $-SO_2R'$ を含む。「ヘテロアルキル」が挙げられ、続いて、具体的なヘテロアルキル基、例えば、 $-NR'R''$ などが挙げられている場合、用語ヘテロアルキルおよび $-NR'R''$ が冗長でも相互排他的でもないことは理解されるであろう。もっと正確に言えば、具体的なヘテロアルキル基は、明確さを加えるために挙げられている。したがって、用語「ヘテロアルキル」を、本明細書では、具体的なヘテロアルキル基、例えば、 $-NR'R''$ などを除外すると解釈すべきではない。

【0100】

単独でまたは他の用語と組み合わせて、用語「シクロアルキル」および「ヘテロシクロアルキル」は、別段の記述がない限り、それぞれ、「アルキル」および「ヘテロアルキル」の環式バージョンを意味する。シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、芳香族ではない。加えて、ヘテロシクロアルキルについては、ヘテロ原子は、複素環が分子の残部に結合されている位置を占有し得る。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルの例としては、1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。単独でまたは別の置換基の一部として、「シクロアルキレン」および「ヘテロシクロアルキレン」は、それぞれ、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから誘導される二価ラジカルを意味する。

【0101】

実施形態では、用語「シクロアルキル」は、単環式、二環式、または多環式シクロアルキル環系を意味する。実施形態では、単環式環系は、3～8個の炭素原子を含有する環式炭化水素基であって、飽和されていることもあり、または不飽和であることもあるが、芳香族であることはない、前記の基である。実施形態では、シクロアルキル基は、完全に飽和されている。単環式シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。二環式ヘテロアルキル環系は、架橋単環式環また

10

20

30

40

50

は縮合二環式環である。実施形態では、架橋単環式環は、単環式環の2個の隣接していない炭素原子が、1～3個の間の追加の炭素原子のアルキレン架橋（すなわち、形態（ CH_2 ）_wの架橋基であり、wは、1、2または3である）により連結されている、単環式シクロアルキル環を含有する。二環式環系の代表的な例としては、ビシクロ〔3.1.1〕ヘプタン、ビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン、ビシクロ〔2.2.2〕オクタン、ビシクロ〔3.2.2〕ノナン、ビシクロ〔3.3.1〕ノナン、およびビシクロ〔4.2.1〕ノナンが挙げられるが、これらに限定されない。実施形態では、縮合二環式シクロアルキル環系は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式ヘテロシクリルまたは単環式ヘテロアリールのいずれかと縮合している、単環式シクロアルキル環を含有する。実施形態では、架橋または縮合二環式シクロアルキルは、単環式シクロアルキル環内に含有されている任意の炭素原子によって親分子部分に結合されている。実施形態では、シクロアルキル基は、独立してオキソまたはチアである1つまたは2つの基で、必要に応じて置換されている。実施形態では、縮合二環式シクロアルキルは、フェニル環、5もしくは6員単環式シクロアルキル、5もしくは6員単環式シクロアルケニル、5もしくは6員単環式ヘテロシクリルまたは5もしくは6員単環式ヘテロアリールのいずれかと縮合している、5または6員単環式シクロアルキル環であり、縮合二環式シクロアルキルは、独立してオキソまたはチアである1つまたは2つの基で、必要に応じて置換されている。実施形態では、多環式シクロアルキル環系は、（i）二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、または（ii）フェニル、二環式アリール、単環式もしくは二環式ヘテロアリール、単環式もしくは二環式シクロアルキル、単環式もしくは二環式シクロアルケニルおよび単環式もしくは二環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの他の環系、どちらかと縮合している単環式シクロアルキル環（基本環）である。実施形態では、多環式シクロアルキルは、基本環内に含有されている任意の炭素原子によって親分子部分に結合されている。実施形態では、多環式シクロアルキル環系は、（i）二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、または（ii）フェニル、単環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニルおよび単環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの他の環系、どちらかと縮合している単環式シクロアルキル環（基本環）である。多環式シクロアルキル基の例としては、テトラデカヒドロフェナントレニル、ペルヒドロフェノチアジン-1-イル、およびペルヒドロフェノキサジン-1-イルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0102】

実施形態では、シクロアルキルは、シクロアルケニルである。用語「シクロアルケニル」は、その明白な通常の意味に従って使用される。実施形態では、シクロアルケニルは、単環式、二環式、または多環式シクロアルケニル環系である。実施形態では、単環式シクロアルケニル環系は、3～8個の炭素原子を含有する環式炭化水素基であって、不飽和である（すなわち、少なくとも1つの環状炭素炭素二重結合を含有する）が芳香族でない、前記の基である。単環式シクロアルケニル環系の例としては、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。実施形態では、二環式シクロアルケニル環は、架橋単環式環または縮合二環式環である。実施形態では、架橋単環式環は、単環式環の2個の隣接していない炭素原子が、1～3個の間の追加の炭素原子のアルキレン架橋（すなわち、形態（ CH_2 ）_wの架橋基であり、wは、1、2または3である）により連結されている、単環式シクロアルケニル環を含有する。二環式シクロアルケニルの代表的な例としては、ノルボルネニルおよびビシクロ〔2.2.2〕オクタ2エニルが挙げられるが、これらに限定されない。実施形態では、縮合二環式シクロアルケニル環系は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式ヘテロシクリルまたは単環式ヘテロアリールのいずれかと縮合している、単環式シクロアルケニル環を含有する。実施形態では、架橋または縮合二環式シクロアルケニルは、単環式シクロアルケニル環内に含有されている

任意の炭素原子によって親分子部分に結合されている。実施形態では、シクロアルケニル基は、独立してオキソまたはチアである1つまたは2つの基で、必要に応じて置換されている。実施形態では、多環式シクロアルケニル環は、(i)二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、または(ii)フェニル、二環式アリール、単環式もしくは二環式ヘテロアリール、単環式もしくは二環式シクロアルキル、単環式もしくは二環式シクロアルケニルおよび単環式もしくは二環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの環系、どちらかと縮合している単環式シクロアルケニル環(基本環)を含有する。実施形態では、多環式シクロアルケニルは、基本環内に含有されている任意の炭素原子によって親分子部分に結合されている。実施形態では、多環式シクロアルケニル環は、(i)二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、または(ii)フェニル、単環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニルおよび単環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの環系、どちらかと縮合している単環式シクロアルケニル環(基本環)を含有する。

10

20

30

40

50

【0103】

実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、ヘテロシクリルである。用語「ヘテロシクリル」は、本明細書で使用される場合、単環式、二環式、または多環式複素環を意味する。ヘテロシクリル単環式複素環は、O、NおよびSからなる群から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する3、4、5、6または7員環であって、飽和されているまたは不飽和である、しかし芳香族でない、環である。3または4員環は、O、NおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有する。5員環は、ゼロまたは1つの二重結合と、O、NおよびSからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含有し得る。6または7員環は、ゼロ、1または2つの二重結合と、O、NおよびSからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含有する。ヘテロシクリル単環式複素環は、ヘテロシクリル単環式複素環内に含有されている任意の炭素原子または任意の窒素原子によって親分子部分に接続されている。ヘテロシクリル単環式複素環の代表的な例としては、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキソラニル、1,3-ジチオラニル、1,3-ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル(チオモルホリンソルホン)、チオピラニル、およびトリチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル二環式複素環は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式複素環または単環式ヘテロアリールのいずれかと縮合している、単環式複素環である。ヘテロシクリル二環式複素環は、二環式環系の単環式複素環部分内に含有されている任意の炭素原子または任意の窒素原子によって親分子部分に接続されている。二環式ヘテロシクリルの代表的な例としては、2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル、インドリン-1-イル、インドリン-2-イル、インドリン-3-イル、2,3-ジヒドロベンゾチエン-2-イル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロ-1H-インドリル、およびオクタヒドロベンゾフラニルが挙げられるが、これらに限定されない。実施形態では、ヘテロシクリル基は、独立してオキソまたはチアである1つまたは2つの基で、必要に応じて置換されている。ある特定の実施形態では、二環式ヘテロシクリルは、フェニル環、5もしくは6員単環式シクロアルキル、5もしくは6員単環式シクロアルケニル、5もしくは6員単環式ヘテロシクリルまたは5もしくは6員単環式ヘテロアリールと縮合している、5または6員単環式ヘテロシクリル環であり、二環式ヘテロシクリルは、独立してオキソまたはチ

アである1つまたは2つの基で、必要に応じて置換されている。多環式ヘテロシクリル環系は、(i)二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、または(ii)フェニル、二環式アリール、単環式もしくは二環式ヘテロアリール、単環式もしくは二環式シクロアルキル、単環式もしくは二環式シクロアルケニルおよび単環式もしくは二環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの他の環系、どちらかと縮合している単環式ヘテロシクリル環(基本環)である。多環式ヘテロシクリルは、基本環内に含有されている任意の炭素原子または窒素原子によって親分子部分に結合されている。実施形態では、多環式ヘテロシクリル環系は、(i)二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、または(ii)フェニル、単環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニルおよび単環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの他の環系、どちらかと縮合している単環式ヘテロシクリル環(基本環)である。多環式ヘテロシクリル基の例としては、10H-フェノチアジン-10-イル、9,10-ジヒドロアクリジン-9-イル、9,10-ジヒドロアクリジン-10-イル、10H-フェノキサジン-10-イル、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル、1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-g]イソキノリン-2-イル、12H-ベンゾ[b]フェノキサジン-12-イル、およびドデカヒドロ-1H-カルバゾール-9-イルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0104】

単独でまたは別の置換基の一部として、用語「ハロ」または「ハロゲン」は、別段の記述がない限り、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を意味する。加えて、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキルおよびポリハロアルキルを含むように意図されている。例えば、用語「ハロ(C₁~C₄)アルキル」は、これらに限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピルなどを含む。

【0105】

用語「アシル」は、別段の記述がない限り、-C(O)Rを意味し、Rは、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

30

【0106】

用語「アリール」は、別段の記述がない限り、単一の環であることもあり、互いに縮合している(すなわち、縮合環アリール)もしくは共有結合で連結されている複数の環(好ましくは、1~3つの環)であることもある、多価不飽和、芳香族、炭化水素置換基を意味する。縮合環アリールは、縮合環の少なくとも1つがアリール環である、互いに縮合している複数の環を指す。用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1個のヘテロ原子、例えばN、OまたはS、を含有するアリール基(または環)であって、窒素および硫黄原子が必要に応じて酸化されており、窒素原子が必要に応じて四級化されている、アリール基(または環)を指す。したがって、用語「ヘテロアリール」は、縮合環ヘテロアリール基(すなわち、縮合環の少なくとも1つが複素芳香族環である、互いに縮合している複数の環)を含む。5,6-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が5員を有し、他方の環が6員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリール環である、互いに縮合している2つの環を指す。同様に、6,6-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が6員を有し、他方の環が6員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリール環である、互いに縮合している2つの環を指す。そして6,5-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が6員を有し、他方の環が5員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリール環である、互いに縮合している2つの環を指す。ヘテロアリール基は、分子の残部に炭素によって結合されていることもあり、またはヘテロ原子によって結合されていることもある。アリールおよびヘテロアリール

40

50

基の非限定的な例としては、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、プリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾイル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラン、イソベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチオフエニル、イソキノリル、キノキサリニル、キノリル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ピフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンゾイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル、および6-キノリルが挙げられる。上述のアリールおよびヘテロアリール環系の各々についての置換基は、下に記載される許容される置換基の群から選択される。単独でまたは別の置換基の一部として、「アリーレン」および「ヘテロアリーレン」は、それぞれ、アリールおよびヘテロアリールから誘導される二価ラジカルを意味する。ヘテロアリール基の置換基は、環ヘテロ原子である窒素に結合されている-O-であることがある。

10

【0107】

縮合環ヘテロシクロアルキル-アリールは、ヘテロシクロアルキルと縮合しているアリールである。縮合環ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリールは、ヘテロシクロアルキルと縮合しているヘテロアリールである。縮合環ヘテロシクロアルキル-シクロアルキルは、シクロアルキルと縮合しているヘテロシクロアルキルである。縮合環ヘテロシクロアルキル-ヘテロシクロアルキルは、別のヘテロシクロアルキルと縮合しているヘテロシクロアルキルである。縮合環ヘテロシクロアルキル-アリール、縮合環ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール、縮合環ヘテロシクロアルキル-シクロアルキル、または縮合環ヘテロシクロアルキル-ヘテロシクロアルキルは、各々独立して、非置換であることもあり、または本明細書に記載される置換基の1つもしくは複数で置換されていることもある。

20

【0108】

スピロ環式環は、隣接する環が単一の原子によって結合されている、2つまたはそれより多くの環である。スピロ環式環内の個々の環は、同一であることもあり、または異なることもある。スピロ環式環の中の個々の環は、置換されていることもあり、または非置換であることもあり、1セットのスピロ環式環内の他の個々の環とは異なる置換基を有することもある。スピロ環式環内の個々の環についての可能性のある置換基は、スピロ環式環の一部でない場合の同じ環についての可能性のある置換基（例えば、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環についての置換基）である。スピロ環式環は、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンであり得、スピロ環式環基内の個々の環は、1つのタイプの全ての環（例えば、各環が同じまたは異なる置換ヘテロシクロアルキレンであり得る、置換ヘテロシクロアルキレンである全ての環）を有するものを含む、直ぐ前のリストのいずれかであり得る。スピロ環式環系に言及するとき、複素環式スピロ環式環は、少なくとも1つの環が複素環式環であり、各環が異なる環であり得る、スピロ環式環を意味する。スピロ環式環系に言及するとき、置換スピロ環式環は、少なくとも1つの環が置換されていること、および各置換基が必要に応じて異なり得ることを意味する。

30

40

【0109】

記号

【化13】

“”

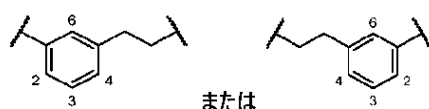
50

【 0 1 1 0 】

【 0 1 1 1 】

【 0 1 1 2 】

【化 1 4】



【 0 1 1 3 】

【 0 1 1 4 】

【 0 1 1 5 】

アルキルおよびヘテロアルキルラジカル（アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、およびヘテロシクロアルケニルと、多くの場合、呼ばれる基を含む）についての置換基は、ゼロから $(2m' + 1)$ の範囲の数の、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(R')R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)_{40}R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''R'''$ 、 $-NR'_2R'(O)-NR-C(NR'R'R''R''')$
 $=NR'R''R'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'R''$ 、 $-S(O)R'_2R'S-(O)(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'_2R'$ 、 $-NR'NR'R'R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(R')NR'R''R'''$ 、 $-C_2N$ 、 $-NRO'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-NR'C(O)-OR''$ 、 $-NR'OR''$ から選択されるがこれらに限定されない、様々な基のうちの1つまたは複数であり得、 m' は、そのようなラジカル中の炭素原子の総数である。 R 、 R' 、 R'' 、 R''' 、および R'''' は、各々好ましくは独立して、水素、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール（例えば、1～3個のハロゲンで置換されているアリール）、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アルキ

ル、アルコキシもしくはチオアルコキシ基、またはアリアルアルキル基を指す。本明細書に記載される化合物が、1つより多くのR基を含む場合、例えば、R基の各々は、独立して選択され、各R'、R''、R'''、およびR''''基も、これらの基の1つより多くが存在する場合、独立して選択される。R'およびR''が同じ窒素原子に結合されている場合、それらは、窒素原子と化合して4員、5員、6員または7員環を形成し得る。例えば、 $-N(R')(R'')$ は、これらに限定されないが1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを含む。置換基についての上の論述から、用語「アルキル」が、ハロアルキル（例えば、 $-CF_3$ および $-CH_2CF_3$ ）およびアシル（例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ など）などの、水素基以外の基に結合されている炭素原子を含む基を含むように意図されていることは、当業者には理解されるであろう。

10

[0116]

アルキルラジカルについて記載した置換基と同様に、アリアルおよびヘテロアリアル基についての置換基は、多様であり、例えば、芳香族環系の開いた原子価のゼロから総数までの範囲の数の、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C_2OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''R'''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-C(NR'R''R''')=NR'R''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S_2R'$ 、 $-NR'NR'R''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R''R'''$ 、 $-NR'R''R'''_2$ 、 $-C(R')(R'')R'''$ 、 $-C(R')(R'')R'''$ 、 $-H(Ph)_2$ 、フルオロ($C_1 \sim C_4$)アルコキシ、およびフルオロ($C_1 \sim C_4$)アルキル、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)-OR'$ 、 $-NR'OR'$ から選択され、R'、R''、R'''、およびR''''は、好ましくは、水素、置換または換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アリアル、および置換または非置換ヘテロアリアルから独立して選択される。本明細書に記載される化合物が、1つより多くのR基を含む場合、例えば、R基の各々は、独立して選択され、各R'、R''、R'''、およびR''''基も、これらの基の1つより多くが存在する場合、独立して選択される。

20

[0117]

環（例えば、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレン）についての置換基は、環の特定の原子上ではなく環上の置換基（一般に浮遊置換基と呼ばれる）として描示されることがある。そのような場合、置換基は、環原子のいずれかに（化学的原子価の規則に従って）結合されていることがあり、縮合環またはスピロ環式環の場合、縮合環またはスピロ環式環の1員と会合している状態（単一の環上の浮遊置換基）として描示される置換基は、縮合環またはスピロ環式環のいずれかにおける置換基（複数の環上の浮遊置換基）であることもある。置換基が、特定の原子ではなく環に結合されており（浮遊置換基）、置換基の下付き文字が、1より大きい整数である場合、複数の置換基があり、同じ原子、同じ環、異なる原子、異なる縮合環、異なるスピロ環式環上に存在することがあり、各置換基は、必要に応じて異なり得る。分子の残部への環の結合点が単一の原子に限定されない場合（浮遊置換基の場合）、結合点は、化学的原子価の規則に従ってだが、環のいずれの原子であってもよく、縮合環またはスピロ環式環の場合には縮合環またはスピロ環式環のいずれかのいずれの原子であってもよい。環、縮合環、またはスピロ環式環が、1個または複数の環ヘテロ原子を含有し、環、縮合環、またはスピロ環式環が、もう1つの浮遊置換基（分子の残部への結合点を含むがこれらに限定されない）とともに示されている場合、浮遊置換基は、ヘテロ原子に結合していることがある。浮遊置換基を有する構造または式において環ヘテロ原子が1個または複数の水素に結合して示されている場合（例えば、環原子への2つの結合および水素への第3の結合を有する環窒素）、ヘテロ原子が浮遊置換基に結合されると、置換基は、化学的原子価の規則に従ってだが、水素に置き換わることは理解されるであろう。

30

40

[0118]

50

2つまたはそれより多くの置換基が必要に応じて結合されてアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成することもある。そのようないわゆる環形成性置換基は、必ずしもそうとは限らないが、通常は、環式基本構造に結合された状態で見いだされる。一実施形態では、環形成性置換基は、基本構造の隣接する構成員に結合されている。例えば、環式基本構造の隣接する構成員に結合されている2つの環形成性置換基は、縮合環構造を作出する。別の実施形態では、環形成性置換基は、基本構造の単一の構成員に結合されている。例えば、環式基本構造の単一の構成員に結合されている2つの環形成性置換基は、スピロ環式構造を作出する。さらに別の実施形態では、環形成性置換基は、基本構造の隣接していない構成員に結合されている。

【0119】

アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの2つが、必要に応じて式 $-T-C(O)-(CRR')_p-U$ の環を形成することがあり、式中、TおよびUは、独立して、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'-$ 、または単結合であり、pは、0～3の整数である。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの2つを必要に応じて式 $-A-(CH_2)_r-B$ の置換基で置き換えることができ、式中、AおよびBは、独立して、 $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 、または単結合であり、rは、1～4の整数である。そのように形成される新しい環の単結合の1つを必要に応じて二重結合で置き換えることができる。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの2つを必要に応じて式 $-(CRR')_s-X'-(C''R''R''')_d$ の置換基で置き換えることができ、式中、sおよびdは、独立して、0～3の整数であり、X'は、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-S(O)_2NR'-$ である。置換基R、R'、R''、およびR'''は、好ましくは、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アリール、および置換または非置換ヘテロアリールから独立して選択される。

【0120】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロ原子」または「環ヘテロ原子」は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)、リン(P)およびケイ素(Si)を含むように意図されている。

【0121】

「置換基」は、本明細書で使用される場合、以下の部分から選択される基を意味する：

(A) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-N_3$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、もしくは2～4員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、もしくは $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、もしくはフェニル）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール）、および

(B) アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル）、ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアル

キル、または2～4員ヘテロアルキル)、シクロアルキル(例えば、C₃～C₈シクロアルキル、C₃～C₆シクロアルキル、またはC₅～C₆シクロアルキル)、ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)、アリール(例えば、C₆～C₁₀アリール、C₁₀アリール、またはフェニル)、ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)であって、下記の(i)および(ii)から選択される少なくとも1つの置換基で置換されているもの:

(i) オキソ、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-N₃、非置換アルキル(例えば、C₁～C₈アルキル、C₁～C₆アルキル、もしくはC₁～C₄アルキル)、非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、もしくは2～4員ヘテロアルキル)、非置換シクロアルキル(例えば、C₃～C₈シクロアルキル、C₃～C₆シクロアルキル、もしくはC₅～C₆シクロアルキル)、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル)、非置換アリール(例えば、C₆～C₁₀アリール、C₁₀アリール、もしくはフェニル)、または非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール)、および

(ii) アルキル(例えば、C₁～C₈アルキル、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₄アルキル)、ヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル)、シクロアルキル(例えば、C₃～C₈シクロアルキル、C₃～C₆シクロアルキル、またはC₅～C₆シクロアルキル)、ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)、アリール(例えば、C₆～C₁₀アリール、C₁₀アリール、またはフェニル)、ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)であって、下記の(a)および(b)から選択される少なくとも1つの置換基で置換されているもの:

(a) オキソ、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-N₃、非置換アルキル(例えば、C₁～C₈アルキル、C₁～C₆アルキル、もしくはC₁～C₄アルキル)、非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、もしくは2～4員ヘテロアルキル)、非置換シクロアルキル(例えば、C₃～C₈シクロアルキル、C₃～C₆シクロアルキル、もしくはC₅～C₆シクロアルキル)、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル)、非置換アリール(例えば、C₆～C₁₀アリール、C₁₀アリール、もしくはフェニル)、または非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール)、および

(b) アルキル(例えば、C₁～C₈アルキル、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₄アルキル)、ヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアル

10

20

30

40

50

キル、または2～4員ヘテロアルキル)、シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)、ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)、アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、またはフェニル)、ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)であって、次のものから選択される少なくとも1つの置換基で置換されているもの：オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-N_3$ 、非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル)、非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、もしくは2～4員ヘテロアルキル)、非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、もしくは $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル)、非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、もしくはフェニル)、または非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール)。

10

20

【0122】

「サイズが制限された置換基(substituent)」または「サイズが制限された置換基(substituent group)」は、本明細書で使用される場合、各置換または非置換アルキルが置換または非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルであり、各置換または非置換ヘテロアルキルが置換または非置換2～20員ヘテロアルキルであり、各置換または非置換シクロアルキルが置換または非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、各置換または非置換ヘテロシクロアルキルが置換または非置換3～8員ヘテロシクロアルキルであり、各置換または非置換アリールが置換または非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、各置換または非置換ヘテロアリールが置換または非置換5～10員ヘテロアリールである、「置換基」について上に記載した置換基の全てから選択される基を意味する。

30

【0123】

「低級置換基(substituent)」または「低級置換基(substituent group)」は、本明細書で使用される場合、各置換または非置換アルキルが置換または非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、各置換または非置換ヘテロアルキルが置換または非置換2～8員ヘテロアルキルであり、各置換または非置換シクロアルキルが置換または非置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、各置換または非置換ヘテロシクロアルキルが置換または非置換3～7員ヘテロシクロアルキルであり、各置換または非置換アリールが置換または非置換フェニルであり、各置換または非置換ヘテロアリールが置換または非置換5～6員ヘテロアリールである、「置換基」について上に記載した置換基の全てから選択される基を意味する。

40

【0124】

一部の実施形態では、本明細書で化合物に関して記載される各々の置換された基は、少なくとも1つの置換基で置換されている。より具体的には、一部の実施形態では、本明細書で化合物に関して記載される各置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および／または置換ヘテロアリーレンは、少なくとも1つの置換基で置換されている。他の実施形態では、これらの基の少なくとも1つまたは全ては、少なくとも1つの

50

サイズが制限された置換基で置換されている。他の実施形態では、これらの基の少なくとも1つまたは全ては、少なくとも1つの低級置換基で置換されている。

【0125】

本明細書における化合物の他の実施形態では、各置換または非置換アルキルは、置換または非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルであり、各置換または非置換ヘテロアルキルは、置換または非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルキルであり、各置換または非置換シクロアルキルは、置換または非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、各置換または非置換ヘテロシクロアルキルは、置換または非置換 3 ～ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、各置換または非置換アリールは、置換または非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、および／または各置換または非置換ヘテロアリールは、置換または非置換 5 ～ 10 員ヘテロアリールである。本明細書における化合物の一部の実施形態では、各置換または非置換アルキレンは、置換または非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンであり、各置換または非置換ヘテロアルキレンは、置換または非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルキレンであり、各置換または非置換シクロアルキレンは、置換または非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンであり、各置換または非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換または非置換 3 ～ 8 員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換または非置換アリーレンは、置換または非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンであり、および／または各置換または非置換ヘテロアリーレンは、置換または非置換 5 ～ 10 員ヘテロアリーレンである。

10

【0126】

一部の実施形態では、各置換または非置換アルキルは、置換または非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、各置換または非置換ヘテロアルキルは、置換または非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキルであり、各置換または非置換シクロアルキルは、置換または非置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、各置換または非置換ヘテロシクロアルキルは、置換または非置換 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、各置換または非置換アリールは、置換または非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、および／または各置換または非置換ヘテロアリールは、置換または非置換 5 ～ 9 員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、各置換または非置換アルキレンは、置換または非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンであり、各置換または非置換ヘテロアルキレンは、置換または非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキレンであり、各置換または非置換シクロアルキレンは、置換または非置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレンであり、各置換または非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換または非置換 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換または非置換アリーレンは、置換または非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンであり、および／または各置換または非置換ヘテロアリーレンは、置換または非置換 5 ～ 9 員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態では、化合物は、下の実施例セクション、図、または表で示される化学種である。

20

30

【0127】

実施形態では、置換または非置換部分（例えば、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、および／または置換もしくは非置換ヘテロアリーレン）は、非置換である（例えば、それぞれ、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、非置換アルキレン、非置換ヘテロアルキレン、非置換シクロアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキレン、非置換アリーレン、および／または非置換ヘテロアリーレンである）。実施形態では、置換または非置換部分（例えば、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン

40

50

、および／または置換もしくは非置換ヘテロアリーレン)は、置換されている(例えば、それぞれ、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および／または置換ヘテロアリーレンである)。

【0128】

実施形態では、置換されている部分(例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および／または置換ヘテロアリーレン)は、少なくとも1つの置換基で置換されており、置換されている部分が、複数の置換基で置換されている場合、各置換基は、必要に応じて異なり得る。実施形態では、置換されている部分が、複数の置換基で置換されている場合、各置換基は、異なる。

10

【0129】

実施形態では、置換されている部分(例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および／または置換ヘテロアリーレン)は、少なくとも1つのサイズが制限された置換基で置換されており、置換されている部分が、複数のサイズが制限された置換基で置換されている場合、各サイズが制限された置換基は、必要に応じて異なり得る。実施形態では、置換されている部分が、複数のサイズが制限された置換基で置換されている場合、各サイズが制限された置換基は、異なる。

20

【0130】

実施形態では、置換されている部分(例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および／または置換ヘテロアリーレン)は、少なくとも1つの低級置換基で置換されており、置換されている部分が、複数の低級置換基で置換されている場合、各低級置換基は、必要に応じて異なり得る。実施形態では、置換されている部分が、複数の低級置換基で置換されている場合、各低級置換基は、異なる。

30

【0131】

実施形態では、置換されている部分(例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および／または置換ヘテロアリーレン)は、少なくとも1つの置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されており；置換されている部分が、置換基、サイズが制限された置換基および低級置換基から選択される複数の基で置換されている場合、各置換基、サイズが制限された置換基および／または低級置換基は、必要に応じて異なり得る。実施形態では、置換されている部分が、置換基、サイズが制限された置換基および低級置換基から選択される複数の基で置換されている場合、各置換基、サイズが制限された置換基および／または低級置換基は、異なる。

40

【0132】

本開示のある特定の化合物は、不斉炭素原子(光学もしくはキラル中心)または二重結合を有し；エナンチオマー、ラセミ化合物、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、立体異性体形態(絶対立体化学の点から(R)－もしくは(S)－と、またはアミノ酸については(D)－もしくは(L)と、定義され得る)、および個々の異性体は、本開示の範囲内に包含される。本開示の化合物は、あまりにも不安定で合成および／または単離することができないことが当技術分野において公知であるものを含まない。本開示は、ラセミ体および光学的に純粋な形態の化合物を含むように意図されている。光学活性(R)－および(S)－、または(D)－および(L)－異性体を、キラルシントーンもしくはキ

50

ラル試薬を使用して調製することができ、または従来技術を使用して分割することができる。本明細書に記載される化合物が、オレフィン結合または他の幾何学的不斉中心を含有する場合、および別段の定めがない限り、化合物はE幾何異性体とZ幾何異性体の両方を含むことが意図されている。

【0133】

本明細書で使用される場合、用語「異性体」は、同じ数および種類の原子を有する化合物であって、それ故、同じ分子量を有するが、原子の構造配列または立体配置が異なる、化合物を指す。

【0134】

用語「互変異性体」は、本明細書で使用される場合、平衡状態で存在し、1つの異性体の形から別の形へ容易に変換される、2つまたはそれより多くの構造異性体の1つを指す。

10

【0135】

本開示のある特定の化合物が互変異性体の形で存在することがあり、化合物の全てのそのような互変異性体の形が本開示の範囲内であることは、当業者には明らかであろう。

【0136】

別段の記述がない限り、本明細書で描示される構造はまた、それらの構造の全ての立体化学的形態、すなわち、各不斉中心についてのRおよびS立体配置、を含むように意図されている。したがって、本化合物の単一の立体化学的異性体はもちろん、エナンチオマーおよびジアステレオマー混合物も、本開示の範囲内である。

20

【0137】

本願を通して、代替案、例えば、可能性のある1つより多くのアミノ酸を含有する各アミノ酸位置が、マーカッシュ群で記載されることに注意されたい。マーカッシュ群の各構成員は、別々に考慮すべきものであり、したがって、別の実施形態を構成すること、およびマーカッシュ群を単一の構成単位として読むべきでないことが、特に企図される。

【0138】

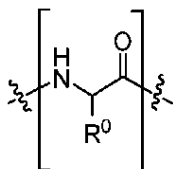
「リンカー」は、共有結合、または抗体を薬物部分に共有結合させる原子鎖を含む、化学的部分を指す。様々な実施形態では、リンカーは、二価ラジカルを含む。様々な実施形態では、リンカーは、1つまたは複数のアミノ酸残基を含み得る。実施形態では、リンカーは、非切断性リンカーである。実施形態では、リンカーは、酵素切断性リンカー（例えば、Val-CitまたはVal-Cit-PABリンカー）である。

30

【0139】

「アミノ酸単位」は、式

【化15】



40

を有し、式中、 R^0 は、水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、ベンジル、p-ヒドロキシベンジル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_3NHCHO$ 、 $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_4NHCHO$ 、 $-(CH_2)_3NHCONH_2$ 、 $-(CH_2)_4NHCONH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、フェニル、またはシクロヘキシルである。様々な実施形態では、アミノ酸単位は、天然に存在するアミノ酸のみならず、微量アミノ酸、および天然に存在しないアミノ

50

酸アナログ、例えば、シトルリン、ノルロイシン、セレノメチオニン、 β -アラニンなども含む。アミノ酸単位は、アミノ酸についてのその標準的な3文字表記（例えば、Ala、Cys、Asp、Glu、Val、Phe、Lysなど）によって言及されることもある。

【0140】

本明細書で使用される場合、用語「バイオコンジュゲート」および「バイオコンジュゲートリンカー」は、「バイオコンジュゲート反応性基」または「バイオコンジュゲート反応性部分」の原子または分子間の、結果として生ずる会合を指す。会合は、直接的であることもあり、間接的であることもある。例えば、本明細書で提供される、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{N}$ -ヒドロキシスクシンイミド、またはマレイミド）と、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、チオール、硫黄含有アミノ酸、アミン、アミン側鎖含有アミノ酸、またはカルボキシレート）とのコンジュゲートは、直接的である、例えば、共有結合もしくはリンカー（例えば、第1のリンカーまたは第2のリンカー）による、こともあり、または、間接的である、例えば、非共有結合（例えば、静電相互作用（例えば、イオン結合、水素結合、ハロゲン結合）、ファンデルワールス相互作用（例えば、双極子-双極子、双極子誘導双極子、ロンドン分散）、環スタッキング（パイ効果）、疎水性相互作用など）による、こともある。実施形態では、バイオコンジュゲートまたはバイオコンジュゲートリンカーは、これらに限定されないが、求核置換（例えば、アミンと活性エステルであるハロゲン化アシルを有するアルコールとの反応）、求電子置換（例えば、エナミン反応）、ならびに炭素-炭素および炭素-ヘテロ原子多重結合への付加（例えば、マイケル反応、ディールス-アルダー付加）を含む、バイオコンジュゲート化学（すなわち、2つのバイオコンジュゲート反応性基の会合）を使用して形成される。これらおよび他の有用な反応は、例えば、March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1985; Hermanson, BIOCONJUGATE TECHNIQUES, Academic Press, San Diego, 1996; および Feeney et al., MODIFICATION OF PROTEINS; Advances in Chemistry Series, Vol. 198, American Chemical Society, Washington, D.C., 1982において論じられている。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、マレイミド部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、チオール）に共有結合される。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、ハロアセチル部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、チオール）に共有結合される。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、ピリジル部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、チオール）に共有結合される。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、 $-\text{N}$ -ヒドロキシスクシンイミド部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、アミン）に共有結合される。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、フルオロフェニルエステル部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、アミン）と反応して共有結合を形成する。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、 $-\text{S}$ ルホ- $-\text{N}$ -ヒドロキシスクシンイミド部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、アミン）と反応して共有結合を形成する。

【0141】

本明細書においてバイオコンジュゲート化学に使用される有用なバイオコンジュゲート反応性部分としては、例えば、以下のものが挙げられる：

(a) カルボキシル基およびその様々な誘導体（これらに限定されないが、 $-\text{N}$ -ヒドロキシスクシンイミドエステル、 $-\text{N}$ -ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、酸ハロゲン化物、アシルイミダゾール、チオエステル、 p -ニトロフェニルエステル、アルキル、アルケニル、アルキニルおよび芳香族エステルを含む）；

(b) エステル、エーテル、アルデヒドなどに変換することができる、ヒドロキシル基

(c) ハロゲン化物を、後に、求核基、例えばアミン、カルボン酸アニオン、チオール

アニオン、カルバニオン、またはアルコキシドイオンなど、で置換することができ、それによって、結果としてハロゲン原子の位置に新しい基の共有結合が生じることになる、ハロアルキル基；

(d) ディールス–アルダー反応に関与し得るジエノフィル基、例えば、マレイミド (maleimido) またはマレイミド (maleimide) 基など；

(e) カルボニル誘導体、例えば、イミン、ヒドラゾン、セミカルバゾンもしくはオキシムなどの形成によって、またはグリニャール付加もしくはアルキルリチウム付加のような機序によって、後続の誘導体化が可能であるような、アルデヒドまたはケトン基；

(f) 例えばスルホンアミドを形成するための、アミンとの後続の反応のための、ハロゲン化スルホニル基；

(g) ジスルフィドに変換すること、ハロゲン化アシルと反応させること、または金などの金属に結合させること、またはマレイミドと反応することができる、チオール基；

(h) 例えばアシル化、アルキル化または酸化することができる、アミンまたはチオール基 (例えば、システイン中に存在する)；

(i) 例えば付加環化、アシル化、マイケル付加などを経ることができる、アルケン；

(j) 例えばアミンおよびヒドロキシル化合物と、反応することができる、エポキシド；

(k) 核酸合成において有用な、ホスホロアミダイトおよび他の標準的な官能基；

(l) 金属ケイ素酸化物結合；および

(m) 例えばリン酸ジエステル結合を形成するための、反応性亜リン酸基 (例えば、ホスフィン) への金属の結合。

(n) 銅触媒付加環化クリックケミストリーを使用してアルキンとカップリングされるアジド。

(o) アビジンまたはストレプトアビジンと反応してアビジン–ビオチン複合体またはストレプトアビジン–ビオチン複合体を形成することができる、ビオチンコンジュゲート。

【0142】

バイオコンジュゲート反応性基は、それらが、本明細書に記載されるコンジュゲートの化学的安定性に関与も干渉もしないように、選択され得る。あるいは、反応性官能基は、保護基の存在によって架橋反応に関与しないように保護され得る。実施形態では、バイオコンジュゲートは、マレイミド、およびチオール基などの、不飽和結合の反応から誘導される、分子実体を含む。

【0143】

「アナログ」または「類似体」は、化学および生物学の中でのその明白な通常の意味に従って使用され、別の化合物 (すなわち、いわゆる「参照」化合物) と構造的に類似しているが、組成の点で、例えば、1つの原子の異なる元素の原子による置き換えの点で、あるいは特定の官能基の存在の点で、あるいは1つの官能基の別の官能基による置き換え、または参照化合物の1つもしくは複数のキラル中心の絶対立体化学の点で異なる、化学物質を指す。したがって、アナログは、参照化合物と機能および外観の点で同様または同等であるが、構造または起源の点ではそうでない化合物である。

【0144】

本明細書で使用される場合、一般的な有機および細胞型の略語は、以下のように定義される：

A c	アセチル
A C N	アセトニトリル
A l a	アラニン
A s n	アスパラギン
a q .	水性
β - A l a	ベータアラニン
B O C または B o c	tert-ブトキシカルボニル

10

20

30

40

50

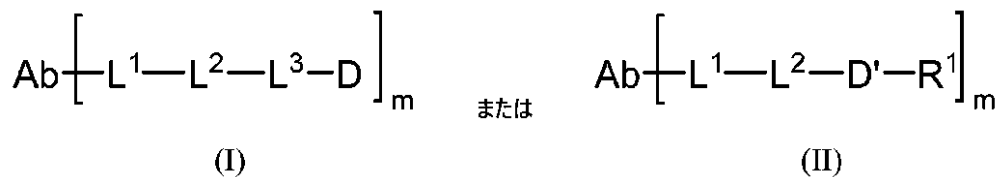
°C	摂氏度での温度	
CBZ	ベンジルオキシカルボニル (Benzoxycarbonyl)	
Cit	シトルリン	
DBU	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン	
DCM	ジクロロメタン	
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAp	4-(ジメチルアミノ)ピリジン	
DMF	N, N'-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	10
EEDQ	N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン	
Et	エチル	
EtOAc	酢酸エチル	
Eq	当量	
Fmoc	9-フルオレニルメトキシカルボニル	
g	グラム	
Gly	グリシン	
hr	時間 (単数) (時間 (複数))	
HATU	2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩	20
HOBT	N-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
LC/MS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
Lys	リシン	
Me	メチル	
mg	ミリグラム	
MeOH	メタノール	
mL	ミリリットル	
μL/μL	マイクロリットル	
mol	モル	30
mmol	ミリモル	
μmol/μmol	マイクロモル	
MS	質量分析	
NHS	N-ヒドロキシスクシンイミド	
PABまたはPABC	p-アミノベンジルオキシカルボニル	
Phe	フェニルアラニン	
Pip	ピペリジン	
PyAOP	(7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノ	
ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩		
RP-HPLC	逆相HPLC	40
rt	室温	
Ser	セリン	
t-Bu	tert-ブチル	
Tert、t	第三級	
TFA	トリフルオロ酢酸	
Thr	トレオニン	
Val	バリン	
組成物		
抗体-薬物コンジュゲート		
[0145]		50

一態様では、モノクローナル抗体（Ab）と、薬物部分（D）と、モノクローナル抗体を薬物部分に共有結合させるリンカー部分とを含む、抗体-薬物コンジュゲート（ADC）が、本明細書で提供される。

【0146】

別の態様では、式（I）もしくは式（II）のADC：

【化16】



10

または薬学的に許容されるその塩が、本明細書で提供され、式中、

Abは、モノクローナル抗体であり；

mは、1～8の整数であり；

L¹は、モノクローナル抗体に結合されているリンカーであり；

L²は、結合、-C(O)-、-NH-、アミノ酸単位、-(CH₂CH₂O)_n-、-(CH₂)_n-、-O-、-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-、-(C(O)CH₂CH₂NH)-、-(C(O)N(R²)CH₂CH₂N(R³))-、またはこれらの任意の組合せであり、nは、1～24の整数であり；

20

各R²およびR³は、独立して、Hまたは置換もしくは非置換アルキルであり；

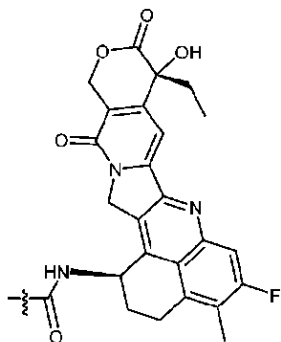
L³は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアリーレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか；あるいはL³は、置換もしくは非置換-OCH₂-（ヘテロシクロアルキル）または置換もしくは非置換-OCH₂-（ヘテロアリール）であり、L³は、酸素によってDに連結されているか；あるいはL³は、置換もしくは非置換-CH₂NCH₂-（ヘテロアリール）または置換もしくは非置換-CH₂NCH₂-（ヘテロシクロアルキル）であり、L³は、-CH₂-によってDに、および窒素によってL²に連結されており；

R¹は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

30

Dは、

【化17】

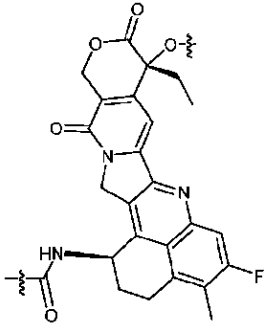


40

であり；D'は、

50

【化 18】



10

であり、D' は、そのアミド基によって R^1 に、および酸素によって L^2 に接続されている。

【0147】

実施形態では、m は、1～8 の整数である。実施形態では、m は、1 である。実施形態では、m は、2 である。実施形態では、m は、3 である。実施形態では、m は、4 である。実施形態では、m は、5 である。実施形態では、m は、6 である。実施形態では、m は、7 である。実施形態では、m は、8 である。

【0148】

実施形態では、n は、1～24 の整数である。実施形態では、n は、1 である。実施形態では、n は、2 である。実施形態では、n は、3 である。実施形態では、n は、4 である。実施形態では、n は、5 である。実施形態では、n は、6 である。実施形態では、n は、7 である。実施形態では、n は、8 である。実施形態では、n は、9 である。実施形態では、n は、10 である。実施形態では、n は、11 である。実施形態では、n は、12 である。実施形態では、n は、13 である。実施形態では、n は、14 である。実施形態では、n は、15 である。実施形態では、n は、16 である。実施形態では、n は、17 である。実施形態では、n は、18 である。実施形態では、n は、19 である。実施形態では、n は、20 である。実施形態では、n は、21 である。実施形態では、n は、22 である。実施形態では、n は、23 である。実施形態では、n は、24 である。

20

【0149】

実施形態では、モノクローナル抗体は、抗HER2抗体、抗ROR1抗体、抗CD25抗体、抗TROP2抗体、抗B7-H3抗体、抗c-Met抗体、抗FOLR1抗体、または抗CHOP2抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗HER2抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗ROR1抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗CD25抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗TROP2抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗B7-H3抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗c-Met抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗FOLR1抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗CHOP2抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、膜貫通タンパク質に、例えば、膜貫通タンパク質の細胞外ドメインに結合する。実施形態では、膜貫通タンパク質は、膜貫通受容体、例えば、膜貫通受容体型キナーゼである。実施形態では、膜貫通受容体型キナーゼは、膜貫通受容体型チロシンキナーゼである。実施形態では、モノクローナル抗体は、チロシンキナーゼに結合する。

30

40

【0150】

実施形態では、モノクローナル抗体は、改変抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、改変抗HER2抗体、改変抗ROR1抗体、改変抗CD25抗体、改変抗TROP2抗体、改変抗B7-H3抗体、改変抗c-Met抗体、改変抗FOLR1抗体、または改変抗CHOP2抗体である。実施形態では、改変抗体は、膜貫通タンパク質、例えば、膜貫通タンパク質の細胞外ドメインに結合する。実施形態では、膜貫通タンパク質は、膜貫通受容体、例えば、膜貫通受容体型キナーゼである。実施形態では、膜貫通受容体

50

型キナーゼは、膜貫通受容体型チロシンキナーゼである。実施形態では、改変抗体は、チロシンキナーゼに結合する。

【0151】

実施形態では、 L^1 は、モノクローナル抗体に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、モノクローナル抗体上の1または2個の硫黄原子または窒素原子に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、モノクローナル抗体上の1個の硫黄原子に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、モノクローナル抗体上の2個の硫黄原子に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、モノクローナル抗体上の1個の窒素原子に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、モノクローナル抗体上の2個の窒素原子に結合されているリンカーである。

10

【0152】

実施形態では、 L^1 は、改変モノクローナル抗体に結合されているリンカーである。

【0153】

実施形態では、 L^1 は、抗HER2抗体に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、抗HER2抗体上の1または2個の硫黄原子または窒素原子に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、抗HER2抗体上の1個の硫黄原子に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、抗HER2抗体上の2個の硫黄原子に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、抗HER2抗体上の1個の窒素原子に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、抗HER2抗体上の2個の窒素原子に結合されているリンカーである。

20

【0154】

実施形態では、 L^1 は、抗HER2抗体上の1つのシステイン分子に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、抗HER2抗体上の2つのシステイン分子に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、抗HER2抗体上の1つのリシン分子に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、抗HER2抗体上の2つのリシン分子に結合されているリンカーである。

【0155】

実施形態では、 L^1 は、改変抗HER2抗体、改変抗ROR1抗体、改変抗CD25抗体、改変抗TROP2抗体、改変抗B7-H3抗体、改変抗c-Met抗体、改変抗FOLR1抗体、または改変抗CHOP2抗体に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、改変抗HER2抗体に結合されているリンカーである。

30

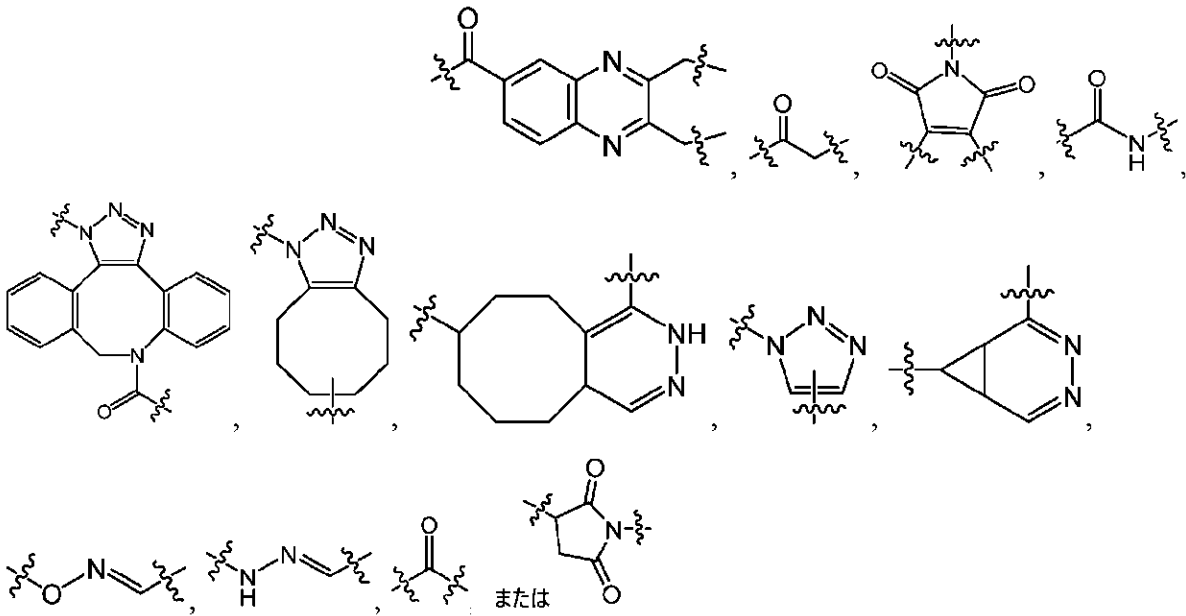
【0156】

実施形態では、 L^1 は、

40

50

【化 1 9】



10

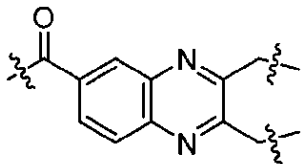
である。

【0 1 5 7】

20

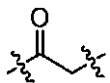
実施形態では、 L^1 は、

【化 2 0】

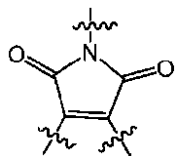
である。実施形態では、 L^1 は、

【化 2 1】

30

である。実施形態では、 L^1 は、

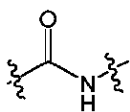
【化 2 2】



40

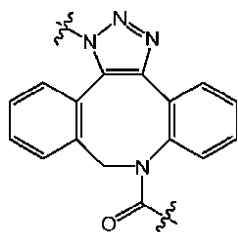
である。実施形態では、 L^1 は、

【化 2 3】

である。実施形態では、 L^1 は、

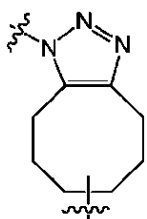
50

【化 2 4】



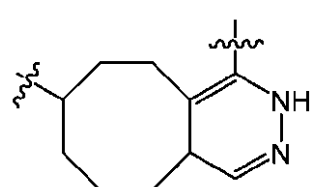
である。実施形態では、 L^1 は、

【化 2 5】



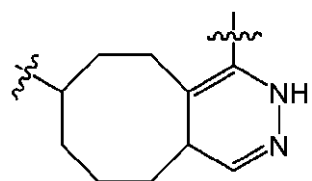
である。実施形態では、 L^1 は、

【化 2 6】



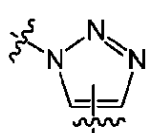
である。実施形態では、 L^1 は、

【化 2 7】



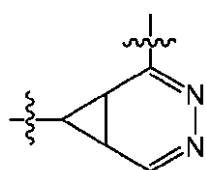
である。実施形態では、 L^1 は、

【化 2 8】



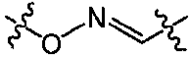
である。実施形態では、 L^1 は、

【化 2 9】



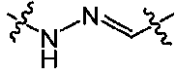
である。実施形態では、 L^1 は、

【化 3 0】



である。実施形態では、 L^1 は、

【化 3 1】



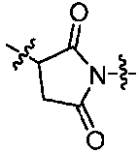
である。実施形態では、 L^1 は、

【化 3 2】



である。実施形態では、 L^1 は、

【化 3 3】

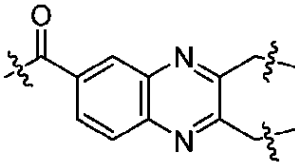


である。

【0 1 5 8】

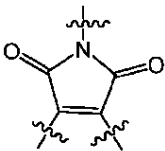
L^1 が、

【化 3 4】



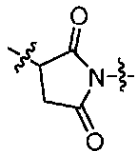
である場合、構造の右側に示されている 2 つの CH_2 部分は、各々、チオール基を介して抗HER2抗体の異なるシステインに結合されていることがある。 L^1 が、

【化 3 5】



である場合、構造の下部に示されている 2 個のアルケン炭素は、各々、チオール基を介して抗HER2抗体の異なるシステインに結合されていることがある。 L^1 が、

【化 3 6】



である場合、炭素は、チオール基を介して抗HER2抗体のシステインに結合されていることがある。

【0159】

実施形態では、 L^2 は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-Val-$ 、 $-Phe-$ 、 $-Lys-$ 、 $-Gly-$ 、 $-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-$ 、 $-(C(O)N(R^2)CH_2CH_2N(R^3))-$ 、 $-Ser-$ 、 $-Thr-$ 、 $-Ala-$ 、 $-\beta-Ala-$ 、 $-\text{シトルリン}- (Cit)$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、またはこれらの任意の組合せである。

【0160】

実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立して、H、または置換もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立して、Hである。実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立して、置換または非置換アルキルである。実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立して、置換または非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立して、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立して、置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。

【0161】

実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立して、H、または置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズが制限された置換基（size-limited substituent group）、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立して、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換アルキルである。実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立して、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立して、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立して、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。

【0162】

実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、またはヘキシルである。実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立して、メチルである。実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立して、エチルである。実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立して、プロピルである。実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立して、ブチルである。

【0163】

実施形態では、 L^2 は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-Val-$ 、 $-Phe-$ 、 $-Lys-$ 、 $-Gly-$ 、 $-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-$ 、 $-(C(O)N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3))-$ 、 $-Ser-$ 、 $-Thr-$ 、 $-Ala-$ 、 $-\beta-Ala-$ 、 $-O-$ 、 $-\text{シトルリン}- (Cit)$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、またはこれらの任意の組合せである。

【0164】

実施形態では、 L^2 は、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-Val-$ 、 $-Gly-$ 、 $-Cit-$ 、 $-Ala-$ 、 $-O-$ 、 $-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、 $-(C(O)N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3))-$

10

20

30

40

50

一、またはこれらの任意の組合せである。

【0165】

実施形態では、 L^2 は、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-Gly-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、またはこれらの任意の組合せである。

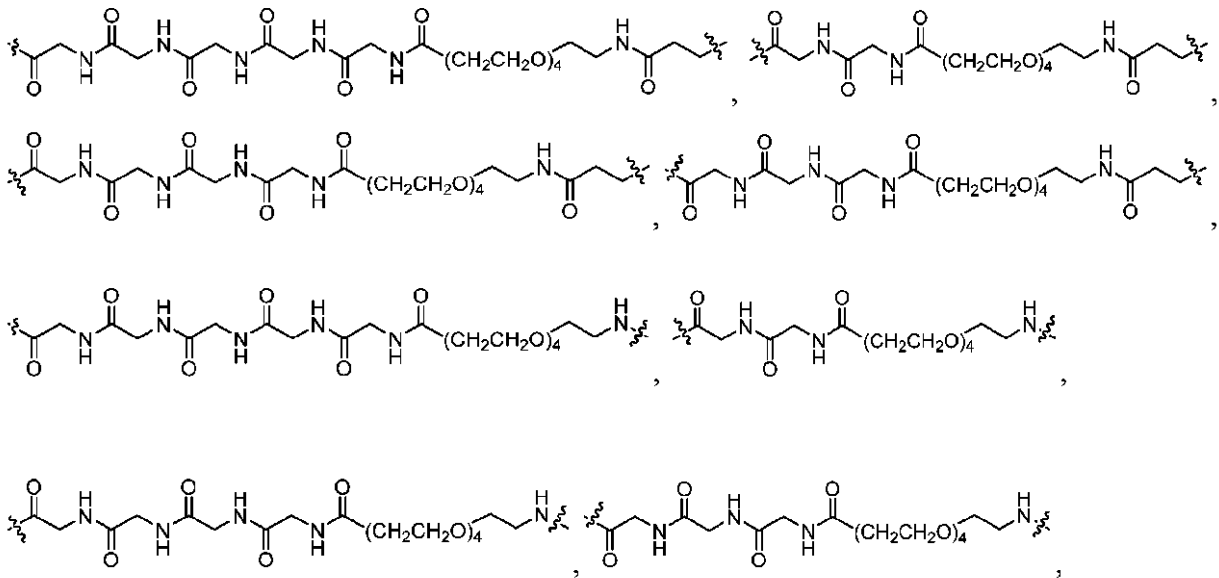
【0166】

実施形態では、 L^2 は、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-Val-$ 、 $-Cit-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、 $-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(C(O)N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3))-$ 、またはこれらの任意の組合せである。

【0167】

実施形態では、 L^2 は、

【化37-1】



10

20

30

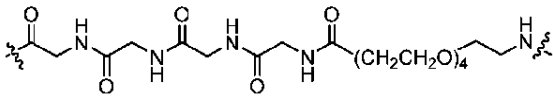
40

50

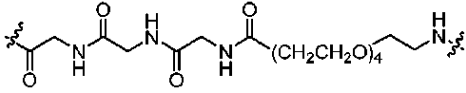
10



である。実施形態では、 L^2 は、
【化 4 4】

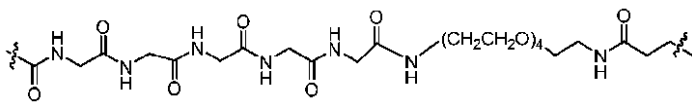


である。実施形態では、 L^2 は、
【化 4 5】

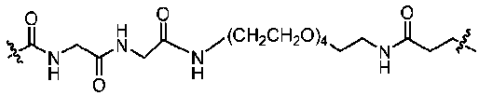


10

である。実施形態では、 L^2 は、
【化 4 6】

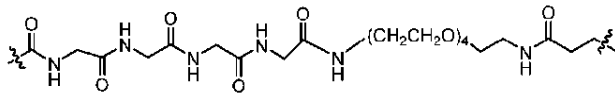


である。実施形態では、 L^2 は、
【化 4 7】



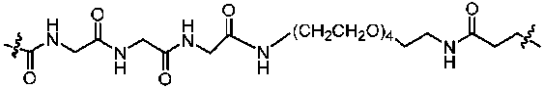
20

である。実施形態では、 L^2 は、
【化 4 8】

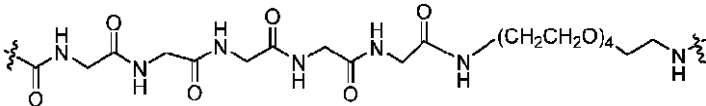


30

である。実施形態では、 L^2 は、
【化 4 9】

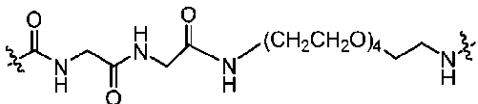


である。実施形態では、 L^2 は、
【化 5 0】



40

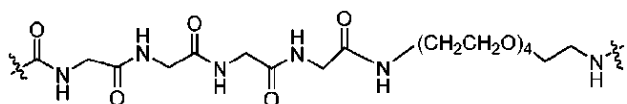
である。実施形態では、 L^2 は、
【化 5 1】



である。実施形態では、 L^2 は、

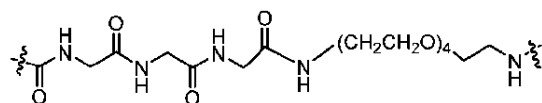
50

【化 5 2】



である。実施形態では、L²は、

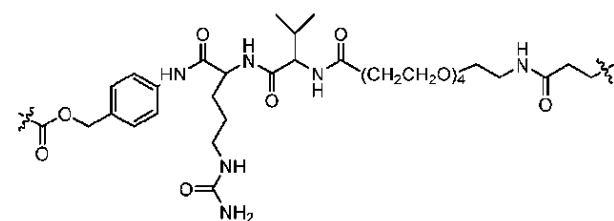
【化 5 3】



10

である。実施形態では、L²は、

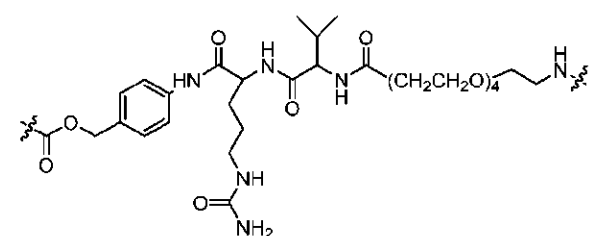
【化 5 4】



20

である。実施形態では、L²は、

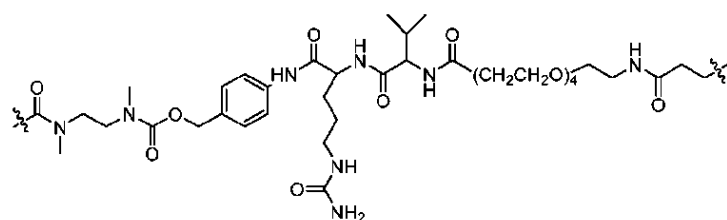
【化 5 5】



30

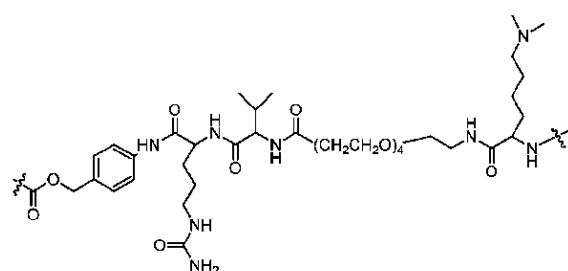
である。実施形態では、L²は、

【化 5 6】



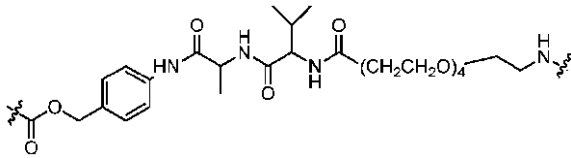
である。実施形態では、L²は、

【化 5 7】

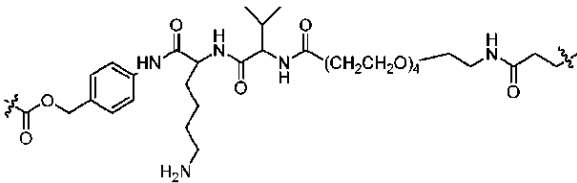


50

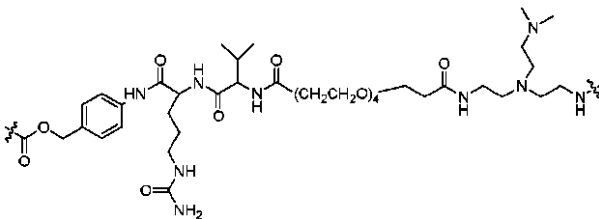
である。実施形態では、 L^2 は、
【化 5 8】



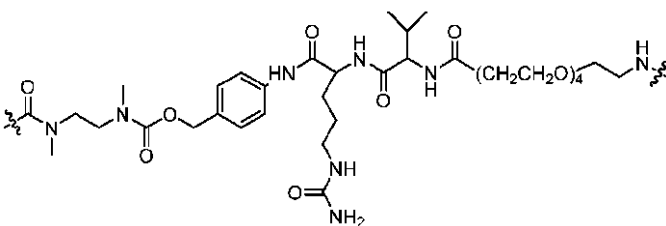
である。実施形態では、 L^2 は、
【化 5 9】



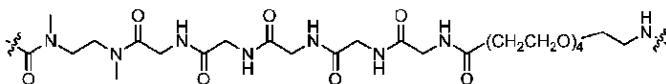
である。実施形態では、 L^2 は、
【化 6 0】



である。実施形態では、 L^2 は、
【化 6 1】



である。実施形態では、 L^2 は、
【化 6 2】

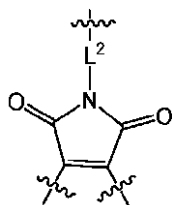


である。

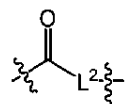
【0169】

実施形態では、 L^2 は、結合である。実施形態では、 L^2 は、 $-C(O)-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-NH-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-Val-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-Phe-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-Lys-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-(CH_2)_n-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-Gly-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-Ser-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-Thr-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-Ala-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-\beta-Ala-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-Cit-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-O-$ である。

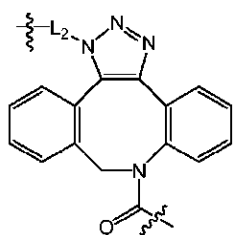
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、
【化 6 7】



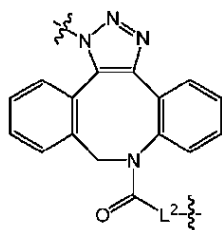
であり、構造の下部に示されている 2 個のアルケン炭素は、各々、モノクローナル抗体の別々の硫黄に結合されていることがある。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、
【化 6 8】



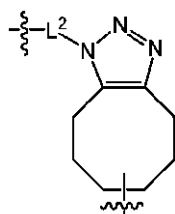
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、
【化 6 9】



である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、
【化 7 0】



である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、
【化 7 1】



である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

10

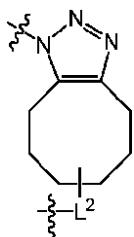
20

30

40

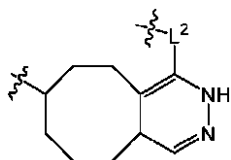
50

【化 7 2】



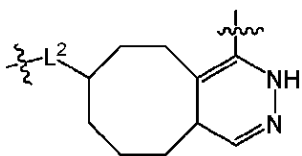
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

【化 7 3】



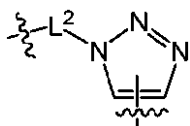
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

【化 7 4】



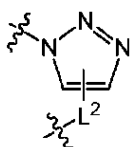
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

【化 7 5】



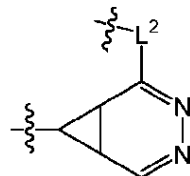
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

【化 7 6】



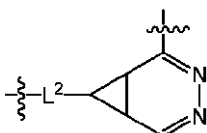
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

【化 7 7】



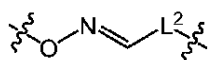
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

【化 7 8】



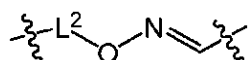
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

【化 7 9】



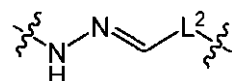
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

【化 8 0】



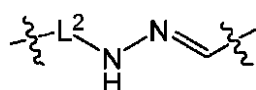
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

【化 8 1】



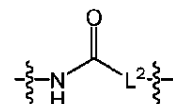
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

【化 8 2】



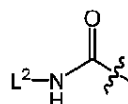
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

【化 8 3】



である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

【化 8 4】



である。

【0 1 7 2】

実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキレン、3～6員ヘテロシクロアルキレン、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキレン）、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員ヘテロアリーレン、5～9員ヘテロアリーレン、もしくは5～6員ヘテロアリーレン）、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル）、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール）、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル））、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロアリール（

10

20

30

40

50

例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール)、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている)もしくは非置換-CH₂NCH₂- (ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル))、または置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている)もしくは非置換-CH₂NCH₂- (ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール))である。実施形態では、L³は、1つまたは複数の置換基で置換されている。実施形態では、L³は、1つまたは複数のサイズが制限された置換基で置換されている。実施形態では、L³は、1つまたは複数の低級置換基で置換されている。

10

【0173】

実施形態では、L³は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキレン、3～6員ヘテロシクロアルキレン、または5～6員ヘテロシクロアルキレン)である。実施形態では、L³は、非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキレン、3～6員ヘテロシクロアルキレン、または5～6員ヘテロシクロアルキレン)である。実施形態では、L³は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)ヘテロアリーレン(例えば、5～10員ヘテロアリーレン、5～9員ヘテロアリーレン、または5～6員ヘテロアリーレン)である。実施形態では、L³は、非置換ヘテロアリーレン(例えば、5～10員ヘテロアリーレン、5～9員ヘテロアリーレン、または5～6員ヘテロアリーレン)である。実施形態では、L³は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)である。実施形態では、L³は、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)である。実施形態では、L³は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)である。実施形態では、L³は、非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)である。実施形態では、L³は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)-OCH₂- (ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル))である。実施形態では、L³は、非置換-OCH₂- (ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル))である。実施形態では、L³は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)-OCH₂- (ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール))である。実施形態では、L³は、非置換-OCH₂- (ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール))である。実施形態では、L³は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)-CH₂NCH₂- (ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル))である。実施形態では、L³は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)-CH₂NCH₂- (ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール))である。実施形態では、L³は、非置換-CH₂NCH₂- (ヘテロアリール(例えば、

20

30

40

50

20

40

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

低級置換基で置換されている) または非置換オキサゾリレンである。実施形態では、 L^3 は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) オキサゾリレンである。実施形態では、 L^3 は、非置換オキサゾリレンである。実施形態では、 L^3 は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている) または非置換オキサゾリルである。実施形態では、 L^3 は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) オキサゾリルである。実施形態では、 L^3 は、非置換オキサゾリルである。実施形態では、 L^3 は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている) または非置換 $-CH_2NCH_2-$ (オキサゾリル) である。実施形態では、 L^3 は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) $-CH_2NCH_2-$ (オキサゾリル) である。実施形態では、 L^3 は、非置換 $-CH_2NCH_2-$ (オキサゾリル) である。実施形態では、 L^3 は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている) または非置換 $-OCH_2-$ (オキサゾリル) である。実施形態では、 L^3 は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) $-OCH_2-$ (オキサゾリル) である。実施形態では、 L^3 は、非置換 $-OCH_2-$ (オキサゾリル) である。

10

【0192】

実施形態では、 R^1 は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている) もしくは非置換ヘテロシクロアルキル (例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル)、または置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている) もしくは非置換ヘテロアリール (例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール) である。実施形態では、 R^1 は、1つまたは複数の置換基で置換されている。実施形態では、 R^1 は、1つまたは複数のサイズが制限された置換基で置換されている。実施形態では、 R^1 は、1つまたは複数の低級置換基で置換されている。

20

【0193】

実施形態では、 R^1 は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) ヘテロシクロアルキル (例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル) である。実施形態では、 R^1 は、非置換ヘテロシクロアルキル (例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル) である。実施形態では、 R^1 は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) ヘテロアリール (例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール) である。実施形態では、 R^1 は、非置換ヘテロアリール (例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール) である。

30

【0194】

実施形態では、 R^1 は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている) または非置換3～8員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) 3～8員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は、非置換3～8員ヘテロシクロアルキルである。

40

【0195】

実施形態では、 R^1 は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている) または非置換3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) 3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は、非置換3～6員ヘテロシクロアルキルである。

50

【0196】

実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ヘテロシクロブチル、ヘテロシクロペンチルまたはヘテロシクロヘキシルである。実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロシクロブチル、ヘテロシクロペンチルまたはヘテロシクロヘキシルである。実施形態では、 R^1 は、非置換ヘテロシクロブチル、ヘテロシクロペンチルまたはヘテロシクロヘキシルである。

【0197】

実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ヘテロシクロブチルである。実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロシクロブチルである。実施形態では、 R^1 は、非置換ヘテロシクロブチルである。

10

【0198】

実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ヘテロシクロペンチルである。実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロシクロペンチルである。実施形態では、 R^1 は、非置換ヘテロシクロペンチルである。

【0199】

実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ヘテロシクロヘキシルである。実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロシクロヘキシルである。実施形態では、 R^1 は、非置換ヘテロシクロヘキシルである。

20

【0200】

実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換5～10員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）5～10員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^1 は、非置換5～10員ヘテロアリールである。

30

【0201】

実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換5～9員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）5～9員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^1 は、非置換5～9員ヘテロアリールである。

【0202】

実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^1 は、非置換5～6員ヘテロアリールである。

40

【0203】

実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換フラニル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、イミダゾリルまたはチアゾリルである。実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）フラニル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、イミダゾリルまたはチアゾリルである。実施形態では、 R^1 は、非置換フラニル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、イミダゾリルまたはチアゾリルである。

50

【0204】

実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換フランルである。実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）フランルである。実施形態では、 R^1 は、非置換フランルである。

【0205】

実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ピロリルである。実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ピロリルである。実施形態では、 R^1 は、非置換ピロリルである。

10

【0206】

実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ピリジルである。実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ピリジルである。実施形態では、 R^1 は、非置換ピリジルである。

【0207】

実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ピラニルである。実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ピラニルである。実施形態では、 R^1 は、非置換ピラニルである。

20

【0208】

実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換イミダゾリルである。実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）イミダゾリルである。実施形態では、 R^1 は、非置換イミダゾリルである。

【0209】

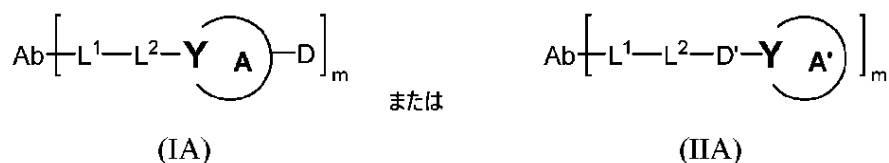
実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換チアゾリルである。実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）チアゾリルである。実施形態では、 R^1 は、非置換チアゾリルである。

30

【0210】

実施形態では、式（IA）もしくは式（IIA）のADC：

【化85】



または薬学的に許容されるその塩が、本明細書で提供され、式中、

環Aは、ヘテロ原子Yによって L^2 に接続されている、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンまたは置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり；

40

環A'は、ヘテロ原子YによってD'に接続されている、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

各Yは、独立して、N、P、またはSであり；

L^1 、 L^2 、Ab、m、D、およびD'は、各々、実施形態を含めて本明細書で定義される通りである。

【0211】

実施形態では、環Aは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキレン、3～6員ヘテロシクロアルキレン、もしくは5～6員ヘテロ

50

シクロアルキレン)、または置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリーレン(例えば、5～10員ヘテロアリーレン、5～9員ヘテロアリーレン、もしくは5～6員ヘテロアリーレン)である。実施形態では、環Aは、1つまたは複数の置換基で置換されている。実施形態では、環Aは、1つまたは複数のサイズが制限された置換基で置換されている。実施形態では、環Aは、1つまたは複数の低級置換基で置換されている。環Aは、ヘテロ原子YによってL²に接続されている。

【0212】

実施形態では、環A'は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル)、または置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール)である。実施形態では、環A'は、1つまたは複数の置換基で置換されている。実施形態では、環A'は、1つまたは複数のサイズが制限された置換基で置換されている。実施形態では、環A'は、1つまたは複数の低級置換基で置換されている。環A'は、ヘテロ原子YによってD'に接続されている。実施形態では、各Yは、Nである。

10

【0213】

実施形態では、環Aは、置換(1つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)3～8員ヘテロシクロアルキレンであり、環Aは、ヘテロ原子YによってL²に接続されている。実施形態では、環A'は、置換(1つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)3～8員ヘテロシクロアルキルであり、環A'は、ヘテロ原子YによってD'に接続されている。実施形態では、各Yは、Nである。

20

【0214】

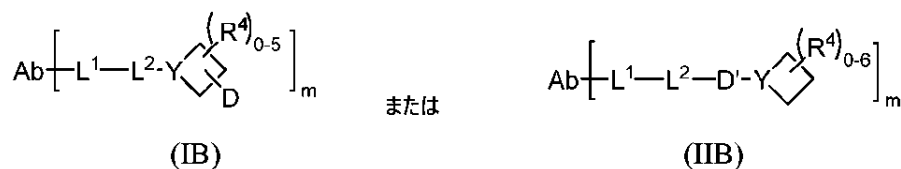
実施形態では、環Aは、置換(1つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)5～6員ヘテロシクロアルキレンであり、環Aは、ヘテロ原子YによってL²に接続されている。実施形態では、環A'は、置換(1つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)5～6員ヘテロシクロアルキルであり、環A'は、ヘテロ原子YによってD'に接続されている。実施形態では、各Yは、Nである。

30

【0215】

実施形態では、式(ⅠB)もしくは式(ⅠⅠB)のADC:

【化86】



40

または薬学的に許容されるその塩が、本明細書で提供され、式中、

各R⁴は、独立して、H、オキソ、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OR^{4A}、-NR^{4A}R^{4B}、-COOR^{4A}、-CONR^{4A}R^{4B}、-NO₂、-SR^{4A}、-SO_nR^{4A}、-SO_vNR^{4A}R^{4B}、-PO(OH)₂、-PO_mR^{4A}、-POR₄NR^{4A}R^{4B}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであり;

隣接する炭素原子上のいずれか2つのR⁴置換基は、必要に応じて、一緒になって置換も

50

しくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成していることがあり；

各 R^4A および R^4B は、独立して、 H 、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OCHX_2$ 、 $-OCH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合されている R^4A および R^4B 置換基は、必要に応じて、一緒になって置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成していることがあり；

X は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ または $-F$ であり；

各 n_4 は、独立して、 $0 \sim 4$ の整数であり；

各 v_4 は、独立して、 1 または 2 であり；

各 m_4 は、独立して、 $0 \sim 3$ の整数であり；

各 r_4 は、独立して、 1 または 2 であり；

Y 、 m 、 D 、 D' 、 L^1 、 L^2 、および Ab は、各々、実施形態を含めて本明細書で定義される通りである。

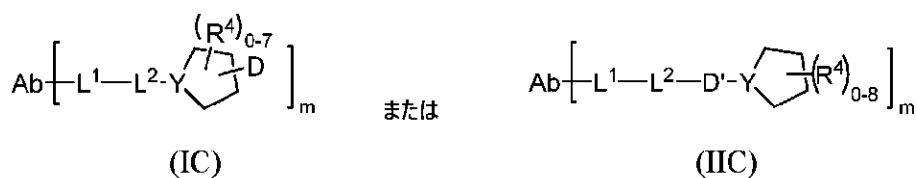
【0216】

実施形態では、各 R^4 は、独立して、 H 、ハロゲン、または置換もしくは非置換アルキルである。実施形態では、各 R^4 は、独立して、 H 、クロロ、ブromo、ヨード、フルオロ、または置換もしくは非置換アルキルである。実施形態では、各 R^4 は、独立して、 H 、クロロ、ブromo、ヨード、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、またはヘキシルである。実施形態では、各 R^4 は、独立して、 H である。実施形態では、各 R^4 は、独立して、フルオロである。実施形態では、各 R^4 は、独立して、メチルである。実施形態では、各 R^4 は、独立して、エチルである。

【0217】

実施形態では、式 (IC) もしくは式 (IIC) の ADC：

【化87】

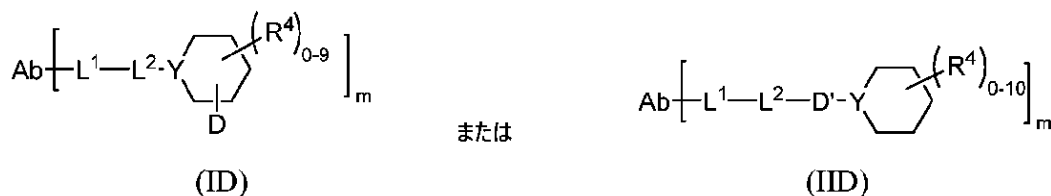


または薬学的に許容されるその塩が、本明細書で提供され、式中、 D 、 D' 、 m 、 Y 、 L^1 、 L^2 、 R^4 、および Ab は、各々、実施形態を含めて本明細書で定義される通りである。

【0218】

実施形態では、式 (ID) もしくは式 (IID) の ADC：

【化88】



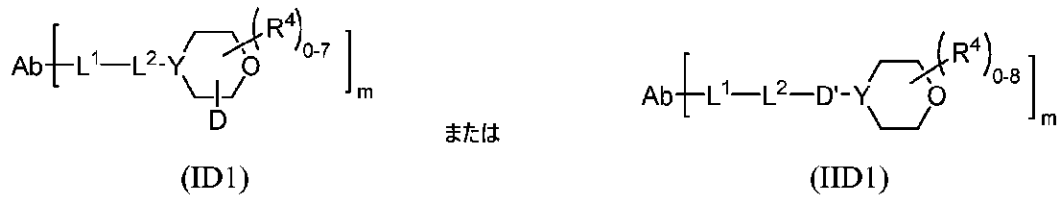
または薬学的に許容されるその塩が、本明細書で提供され、式中、 D 、 D' 、 m 、 Y 、 L

1、 L^2 、 R^4 、および Ab は、各々、実施形態を含めて本明細書で定義される通りである。

【0219】

実施形態では、式 (ID1) もしくは式 (IID1) の ADC :

【化89】



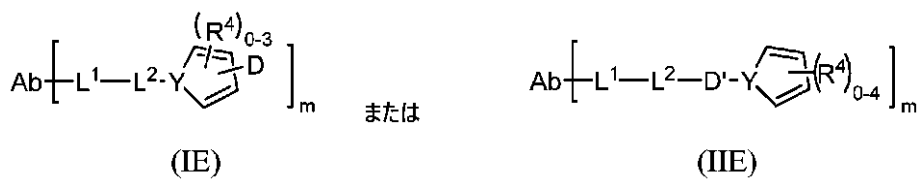
10

または薬学的に許容されるその塩が、本明細書で提供され、式中、 D 、 D' 、 m 、 Y 、 L^1 、 L^2 、 R^4 、および Ab は、各々、実施形態を含めて本明細書で定義される通りである。

【0220】

実施形態では、式 (IE) もしくは式 (IIE) の ADC :

【化90】



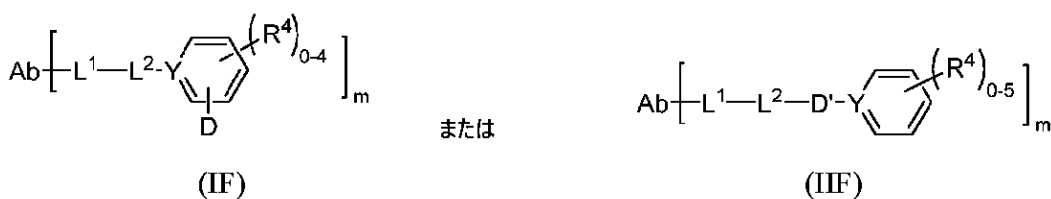
20

または薬学的に許容されるその塩が、本明細書で提供され、式中、 D 、 D' 、 m 、 Y 、 L^1 、 L^2 、 R^4 、および Ab は、各々、実施形態を含めて本明細書で定義される通りである。

【0221】

実施形態では、式 (IF) もしくは式 (IIF) の ADC :

【化91】



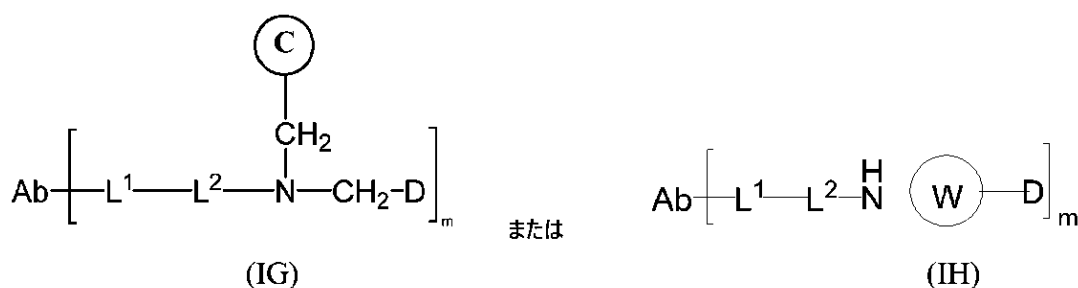
30

または薬学的に許容されるその塩が、本明細書で提供され、式中、 D 、 D' 、 m 、 Y 、 L^1 、 L^2 、 R^4 、および Ab は、各々、実施形態を含めて本明細書で定義される通りである。

【0222】

実施形態では、式 (IG) もしくは式 (IH) の ADC :

【化92】



40

50

または薬学的に許容されるその塩が、本明細書で提供され、式中、
環Wは、置換もしくは非置換シクロアルキレンまたは置換もしくは非置換アリーレンであり；環Cは、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；D、m、L¹、L²、およびAbは、各々、実施形態を含めて本明細書で定義される通りである。

【0223】

実施形態では、環Wは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキレン（例えば、C₃～C₈シクロアルキレン、C₃～C₆シクロアルキレン、もしくはC₅～C₆シクロアルキレン）、または置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリーレン（例えば、C₅～C₁₀アリーレン、C₅～C₈アリーレン、もしくはC₅～C₆アリーレン）である。実施形態では、環Wは、1つまたは複数の置換基で置換されている。実施形態では、環Wは、1つまたは複数のサイズが制限された置換基で置換されている。実施形態では、環Wは、1つまたは複数の低級置換基で置換されている。

10

【0224】

実施形態では、環Wは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換C₃～C₈シクロアルキレンである。実施形態では、環Wは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）C₃～C₈シクロアルキレンである。実施形態では、環Wは、非置換C₃～C₈シクロアルキレンである。

20

【0225】

実施形態では、環Wは、置換（1つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）C₃～C₈シクロアルキレンである。

【0226】

実施形態では、環Wは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換シクロブチレンである。実施形態では、環Wは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換シクロペンチレンである。実施形態では、環Wは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換シクロヘキシレンである。

30

【0227】

実施形態では、環Wは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換C₅～C₆アリーレンである。実施形態では、環Wは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）C₅～C₆アリーレンである。実施形態では、環Wは、非置換C₅～C₆アリーレンである。実施形態では、環Wは、置換（1つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）C₅～C₆アリーレンである。

40

【0228】

実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル）、または置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール）である。実施形態では、環Cは、1つまたは複数の置換基で置換されている。実施形態では、環Cは、1つまたは複数のサイズが制限された置換基で置換されている。実施形態では、環Cは、1つま

50

たは複数の低級置換基で置換されている。

【0229】

実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル）、または置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール）である。実施形態では、環Cは、1つまたは複数の置換基で置換されている。実施形態では、環Cは、1つまたは複数のサイズが制限された置換基で置換されている。実施形態では、環Cは、1つまたは複数の低級置換基で置換されている。

10

【0230】

実施形態では、環Cは、置換（1つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）5～9員ヘテロアリールである。実施形態では、環Cは、非置換5～9員ヘテロアリールである。

【0231】

実施形態では、環Cは、置換（1つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、環Cは、非置換5～6員ヘテロアリールである。

【0232】

実施形態では、環Cは、置換（1つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）3～8員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、環Cは、置換（1つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）5～6員ヘテロシクロアルキルである。

20

【0233】

実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換フラニル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、イミダゾリル、チエニル、オキサゾリルまたはチアゾリルである。実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）フラニル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、イミダゾリル、チエニル、オキサゾリルまたはチアゾリルである。実施形態では、環Cは、非置換フラニル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、イミダゾリル、チエニル、オキサゾリルまたはチアゾリルである。

30

【0234】

実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換フラニルである。実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）フラニルである。実施形態では、環Cは、非置換フラニルである。

【0235】

実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ピロリルである。実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ピロリルである。実施形態では、環Cは、非置換ピロリルである。

40

【0236】

実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ピリジルである。実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ピリジルである。実施形態では、環Cは、非置換ピリジルである。

【0237】

実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは

50

低級置換基で置換されている) または非置換ピラニルである。実施形態では、環 C は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) ピラニルである。実施形態では、環 C は、非置換ピラニルである。

【0238】

実施形態では、環 C は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている) または非置換イミダゾリルである。実施形態では、環 C は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) イミダゾリルである。実施形態では、環 C は、非置換イミダゾリルである。

【0239】

実施形態では、環 C は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている) または非置換チアゾリルである。実施形態では、環 C は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) チアゾリルである。実施形態では、環 C は、非置換チアゾリルである。

10

【0240】

実施形態では、環 C は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている) または非置換チエニルである。実施形態では、環 C は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) チエニルである。実施形態では、環 C は、非置換チエニルである。

【0241】

実施形態では、環 C は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている) または非置換オキサゾリルである。実施形態では、環 C は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) オキサゾリルである。実施形態では、環 C は、非置換オキサゾリルである。

20

【0242】

実施形態では、環 C は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている) もしくは非置換シクロアルキル (例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、もしくは $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)、または置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている) もしくは非置換アリール (例えば、 $C_5 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_8$ アリール、もしくは $C_5 \sim C_6$ アリール) である。実施形態では、環 C は、1 つまたは複数の置換基で置換されている。実施形態では、環 C は、1 つまたは複数のサイズが制限された置換基で置換されている。実施形態では、環 C は、1 つまたは複数の低級置換基で置換されている。

30

【0243】

実施形態では、環 C は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている) または非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。実施形態では、環 C は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。実施形態では、環 C は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。実施形態では、環 C は、置換 (1 つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。

40

【0244】

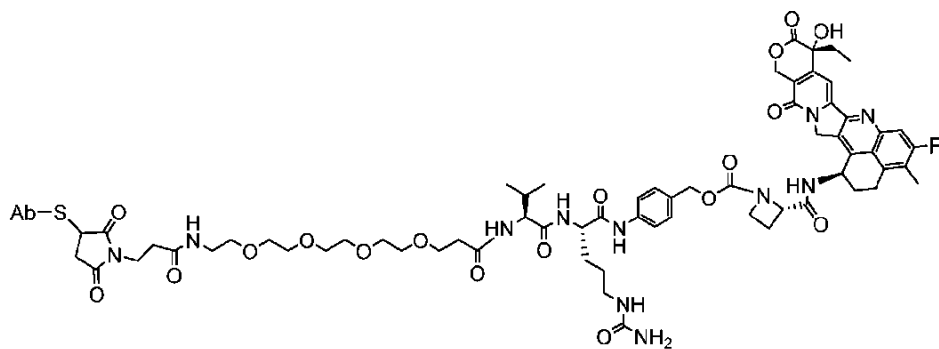
実施形態では、環 C は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている) または非置換シクロブチルである。実施形態では、環 C は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている) または非置換シクロペンチルである。実施形態では、環 C は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている) または非置換シクロヘキシルである。

【0245】

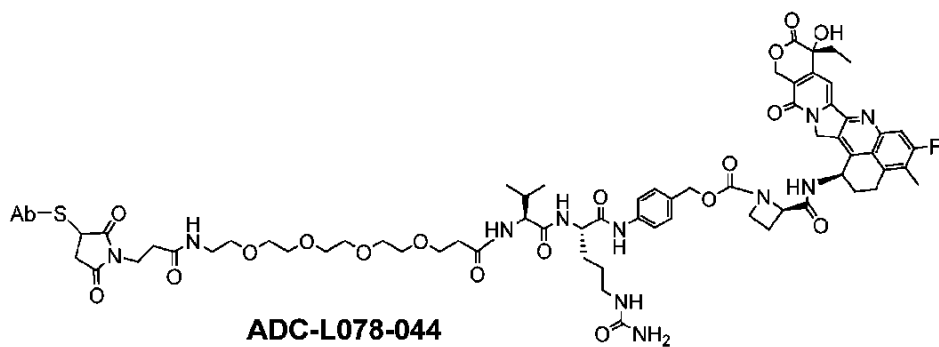
実施形態では、環 C は、置換 (例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは

50

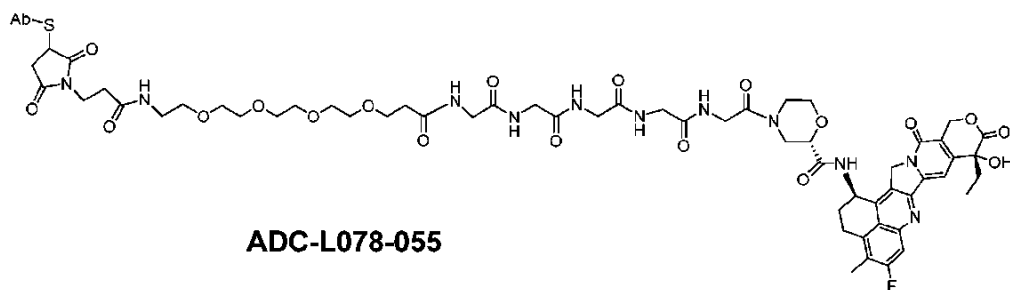
【化 9 7 - 2】

**ADC-L078-045**

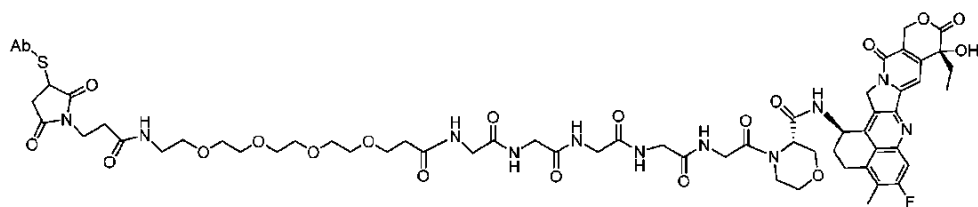
10

**ADC-L078-044**

20

**ADC-L078-055**

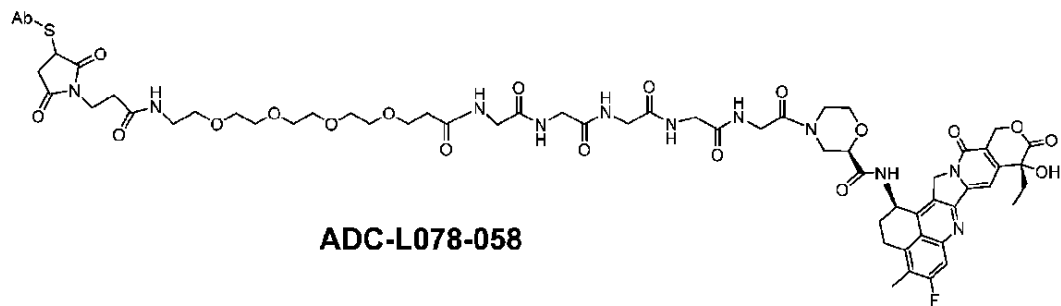
30

**ADC-L078-056**

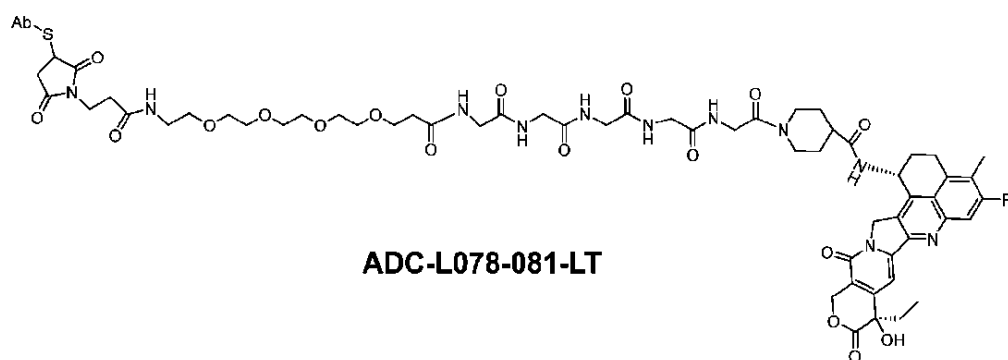
40

50

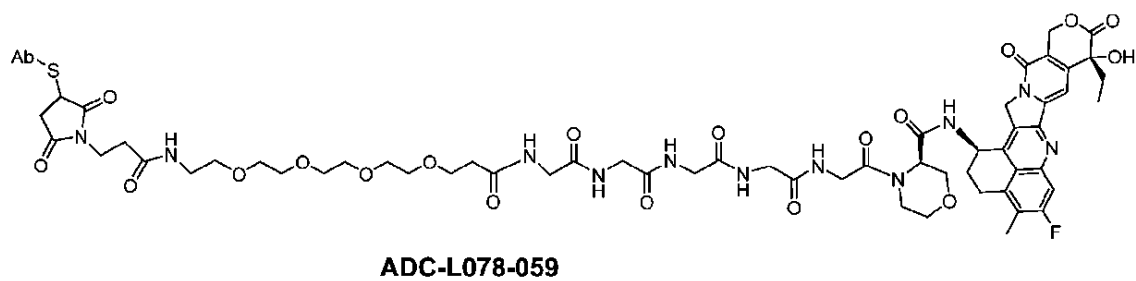
【化 9 7 - 3】



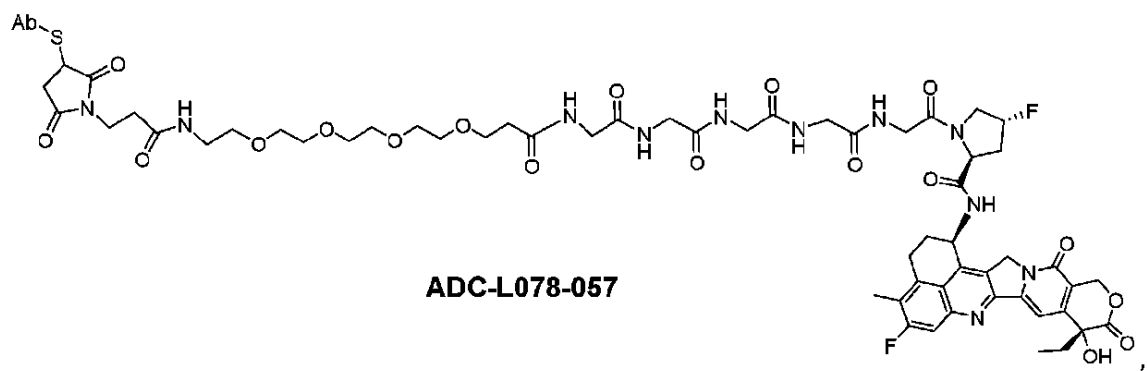
10



20



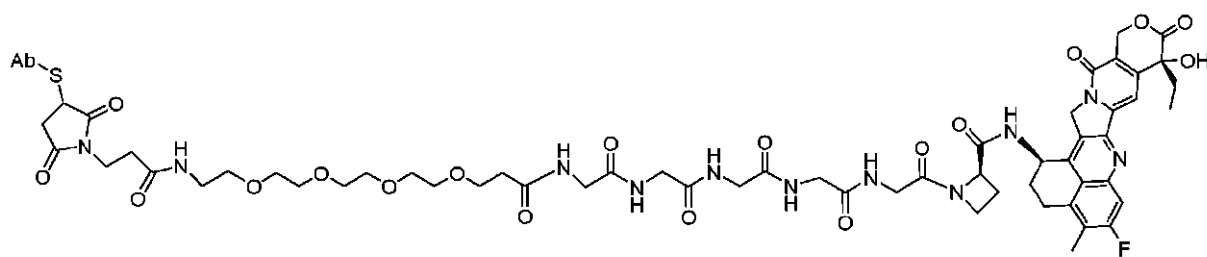
30



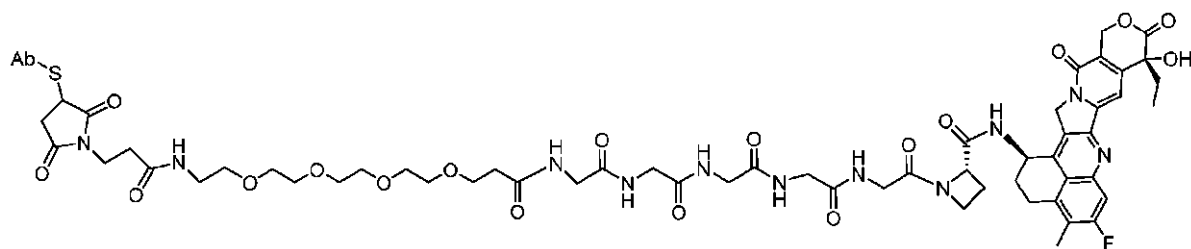
40

50

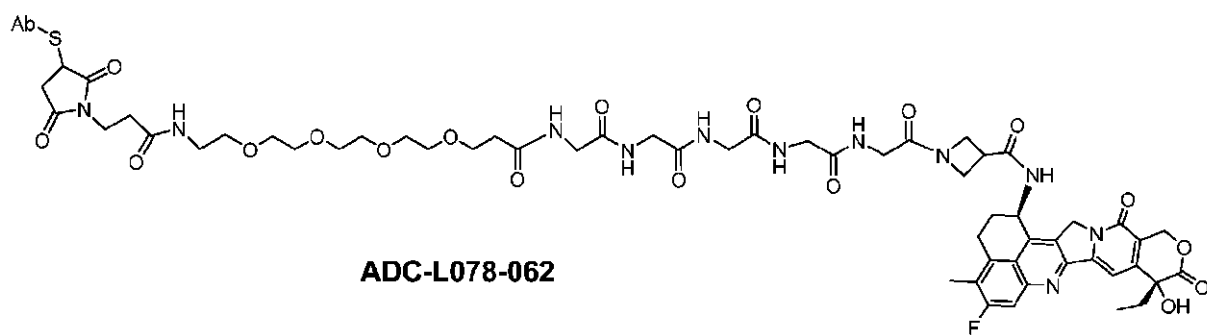
【化 9 7 - 4】

**ADC-L078-063**

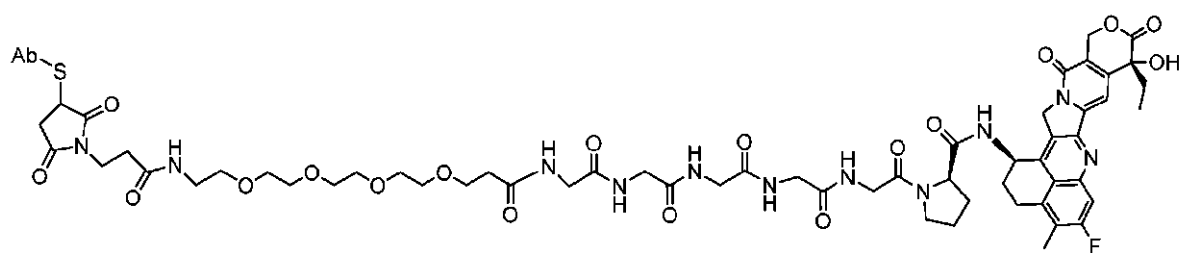
10

**ADC-L078-064**

20

**ADC-L078-062**

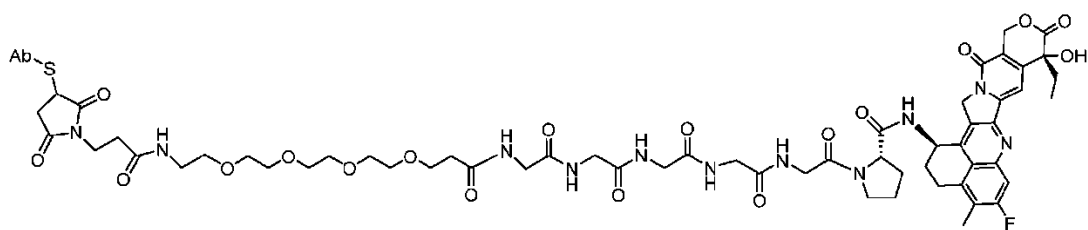
30

**ADC-L078-065LT**

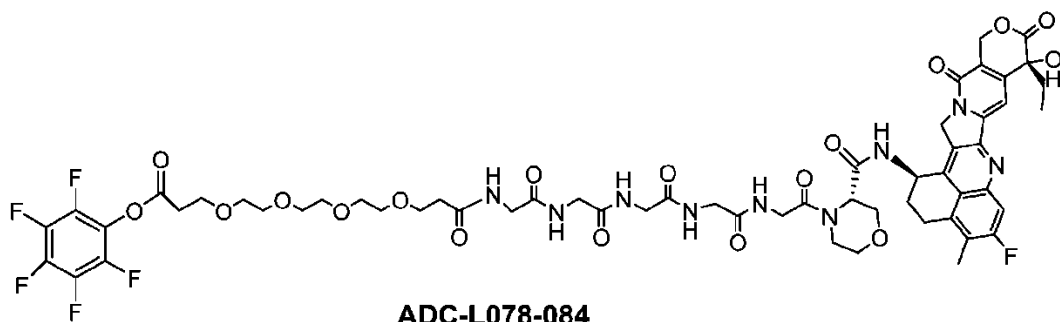
40

50

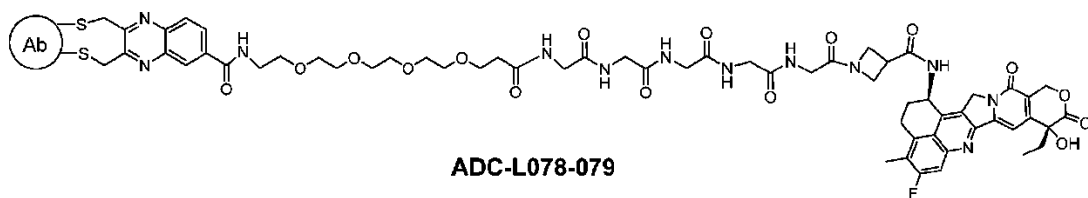
【化 9 7 - 5】

**ADC-L078-066LT**

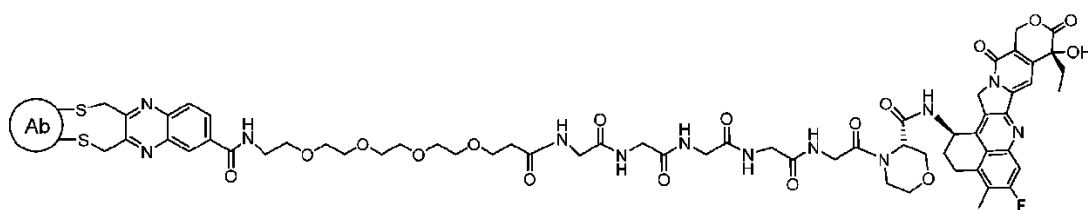
10

**ADC-L078-084**

20

**ADC-L078-079**

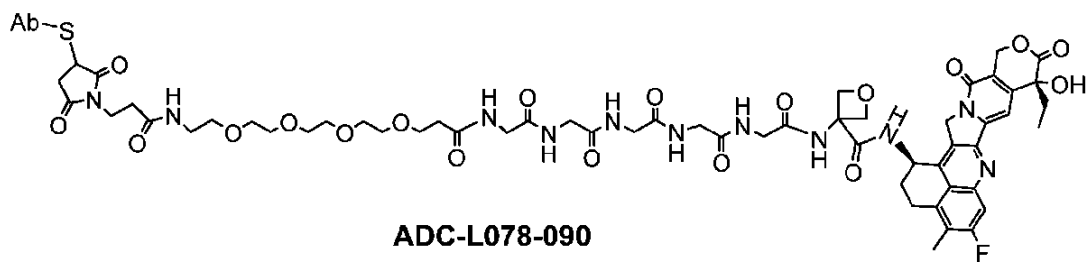
30

**ADC-L078-078**

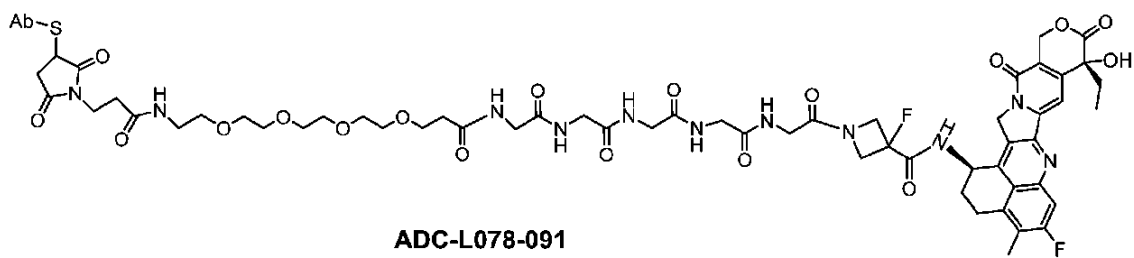
40

50

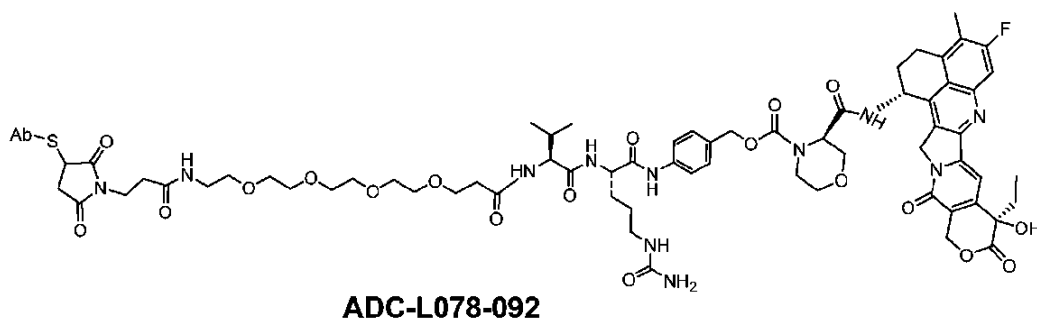
【化 9 7 - 6】



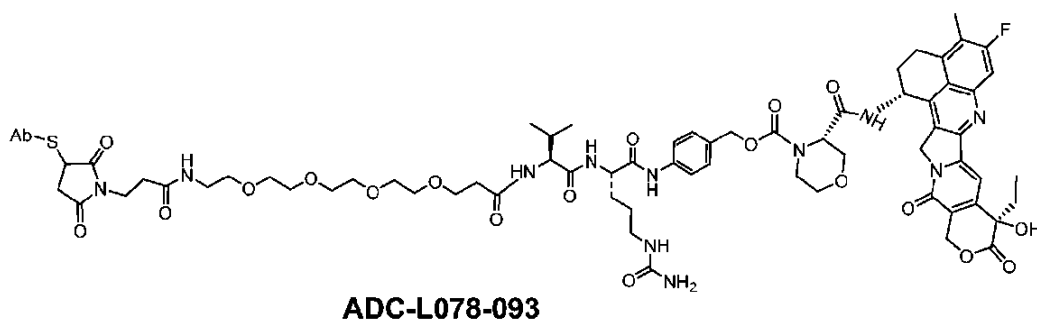
10



20



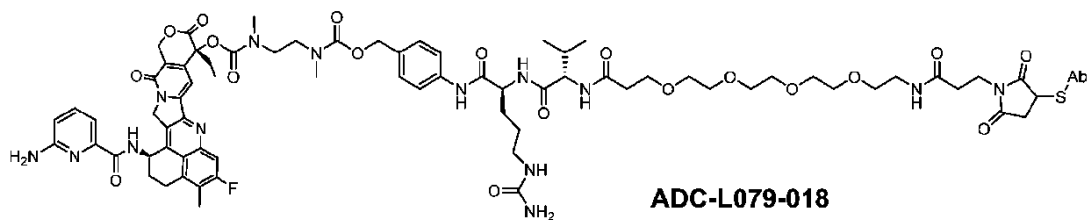
30



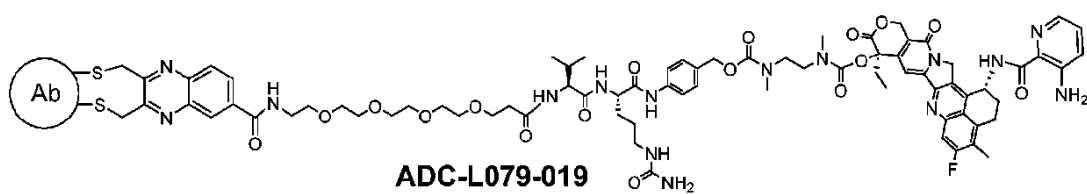
40

50

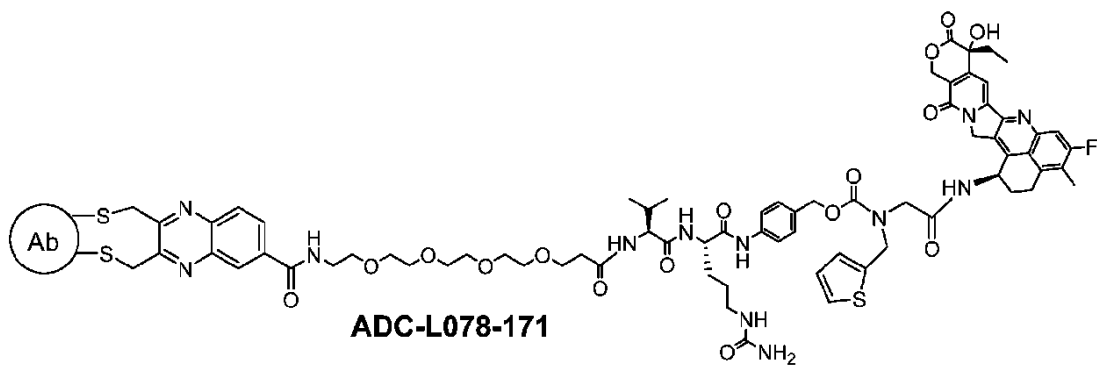
【化 9 7 - 7】



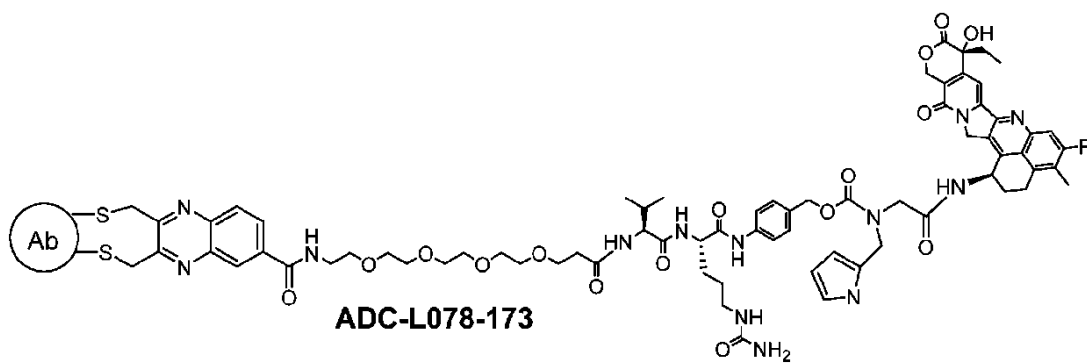
10



20



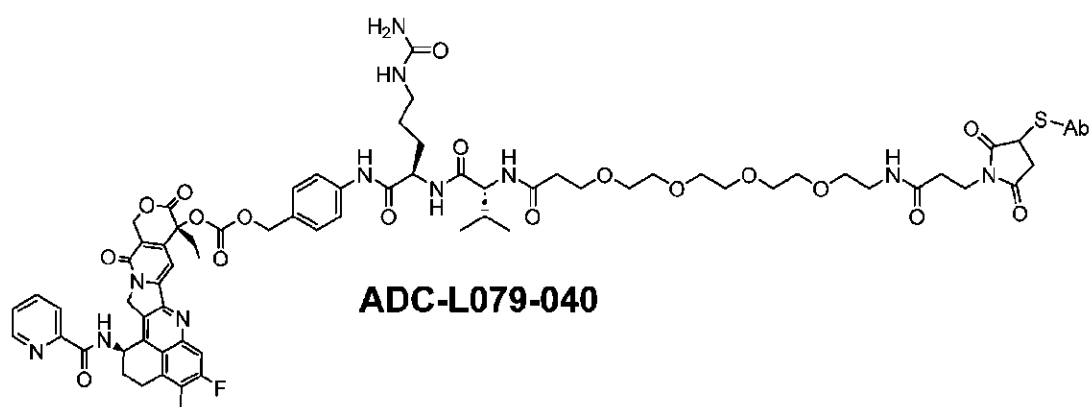
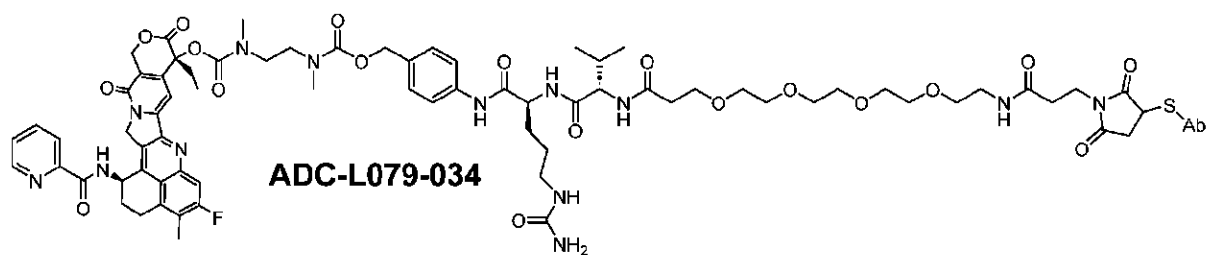
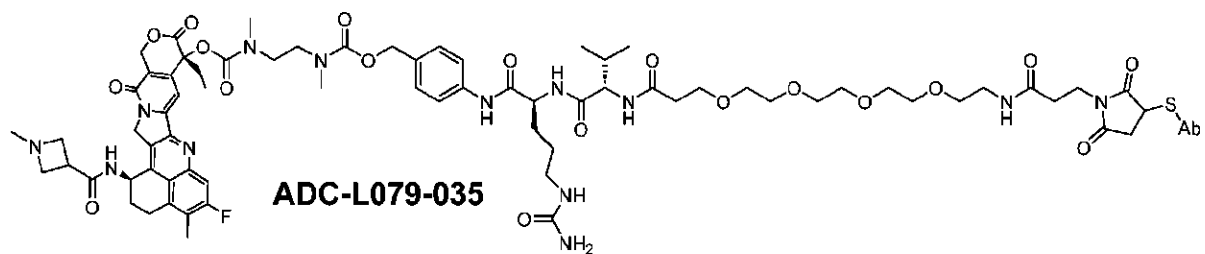
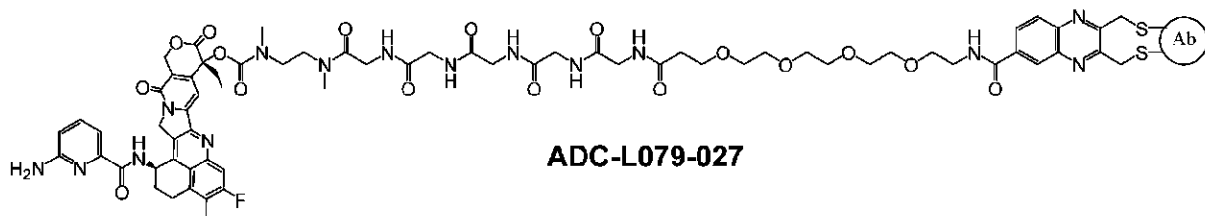
30



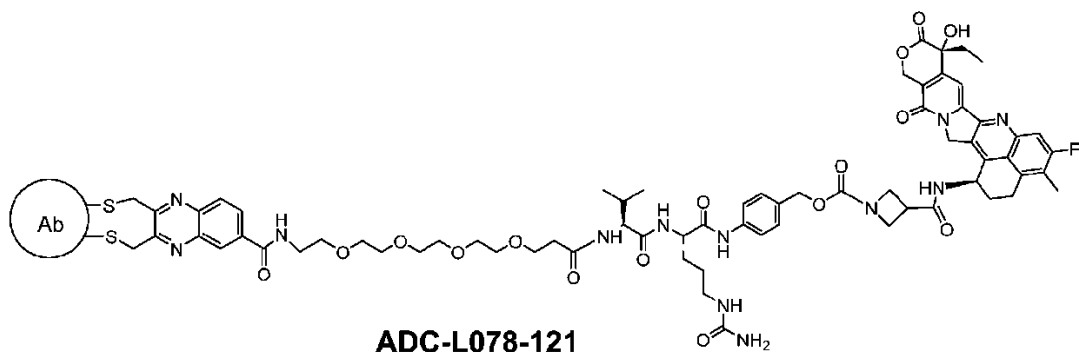
40

50

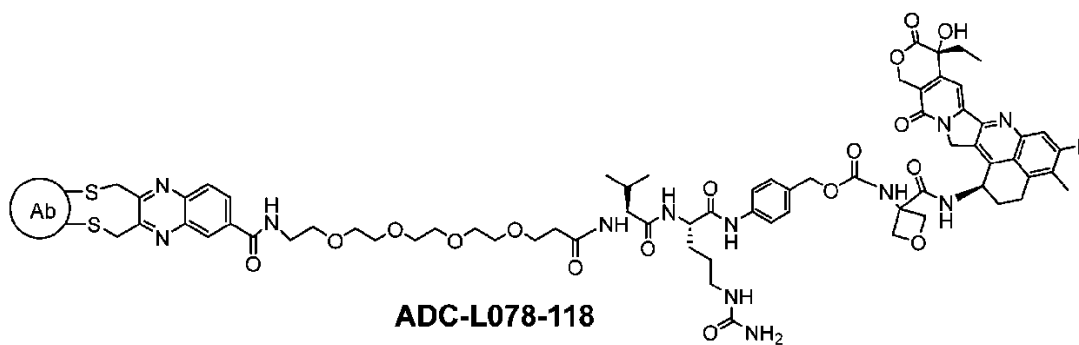
【化 9 7 - 8】



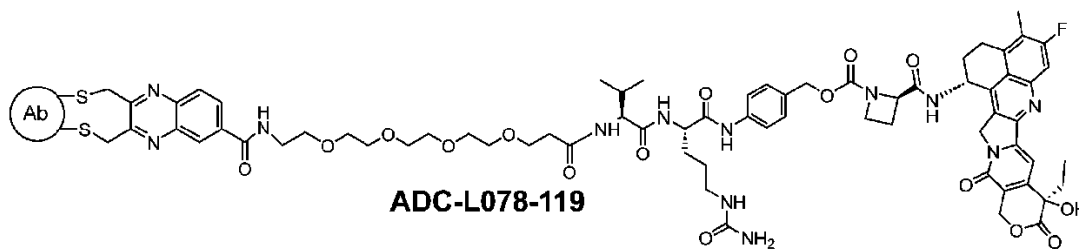
【化 9 7 - 9】



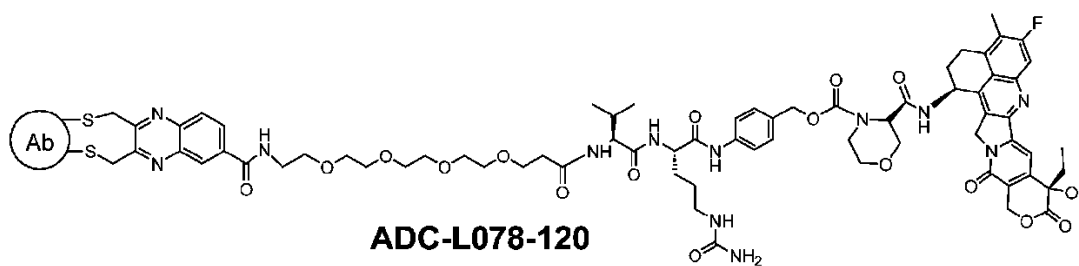
10



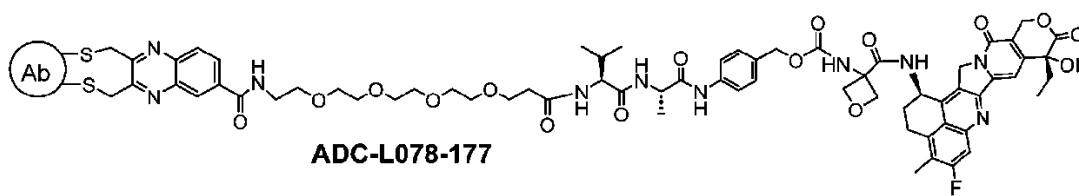
20



30

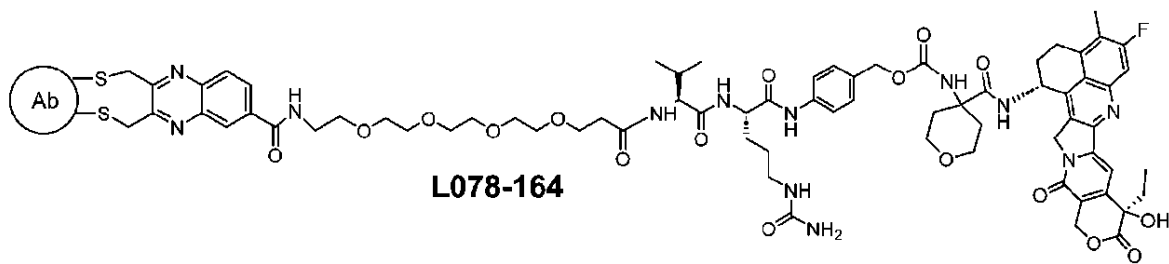
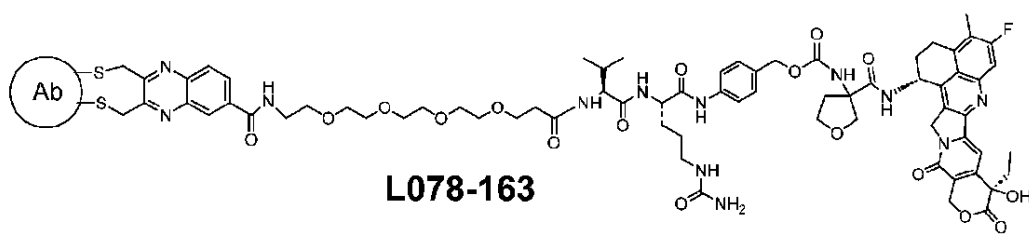
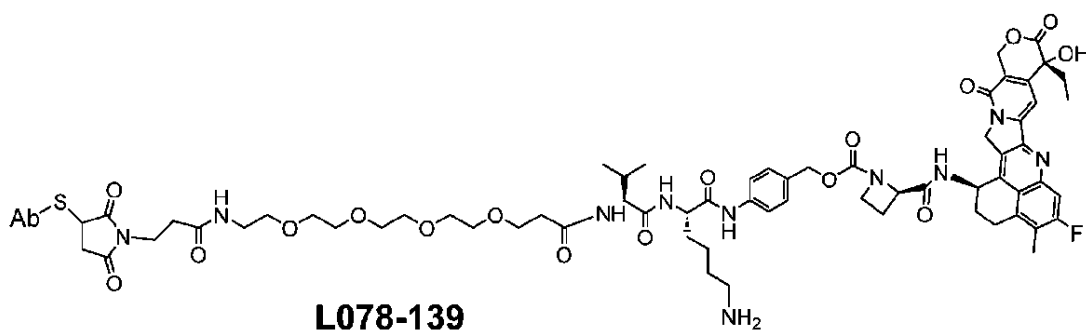
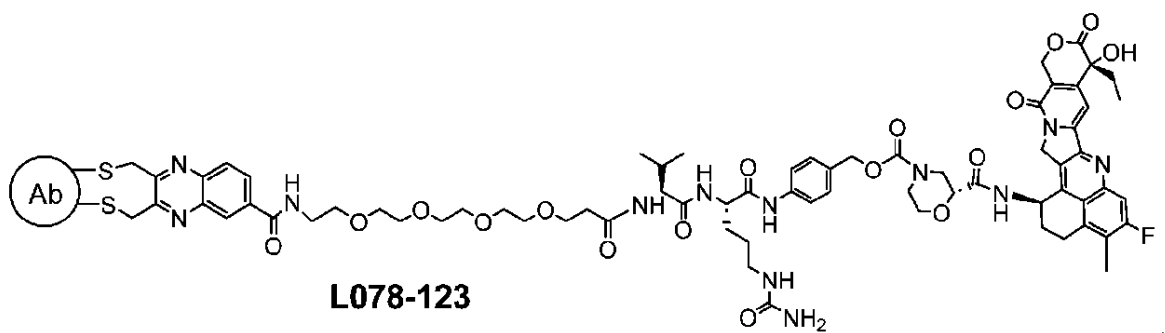
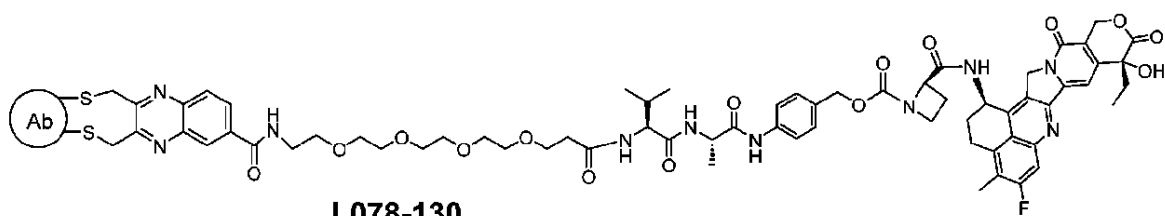


40



50

【化 9 7 - 1 0】



10

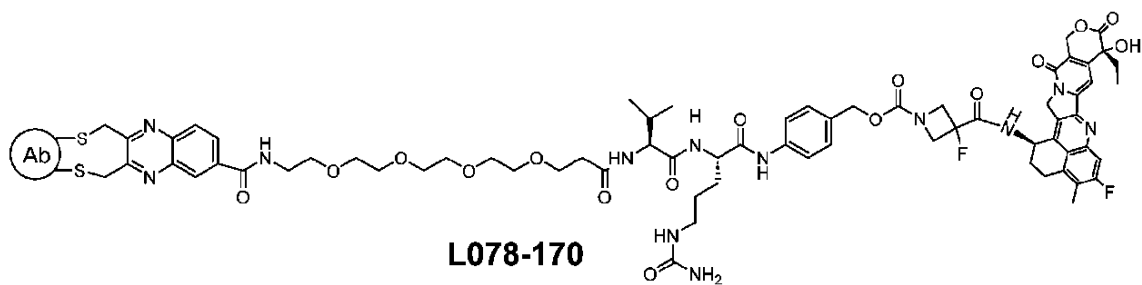
20

30

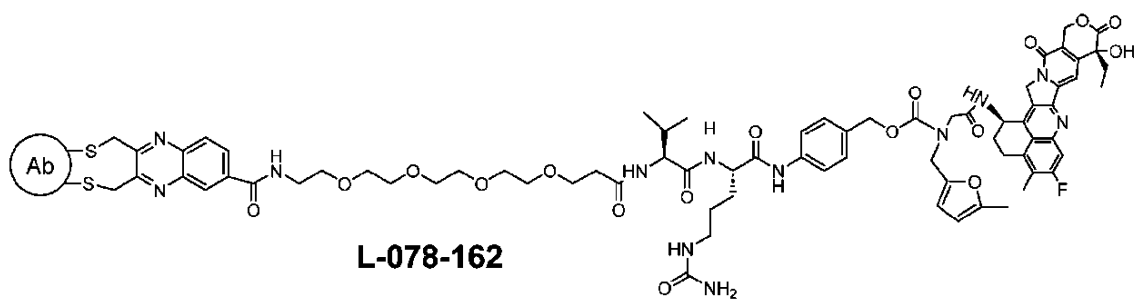
40

50

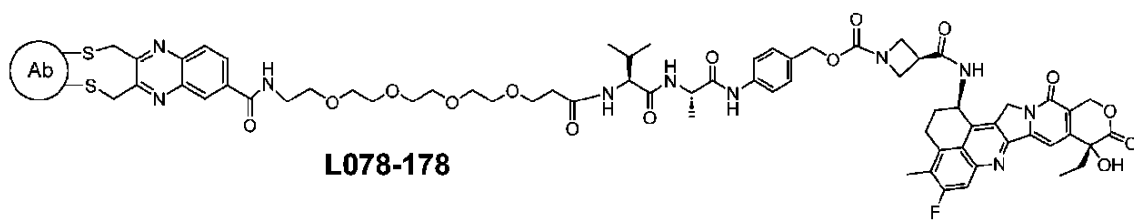
【化 9 7 - 1 1】



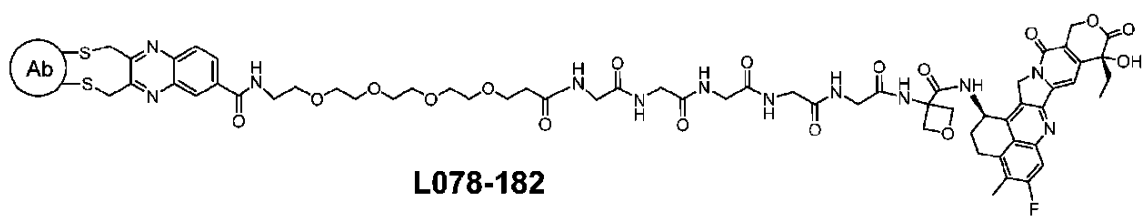
10



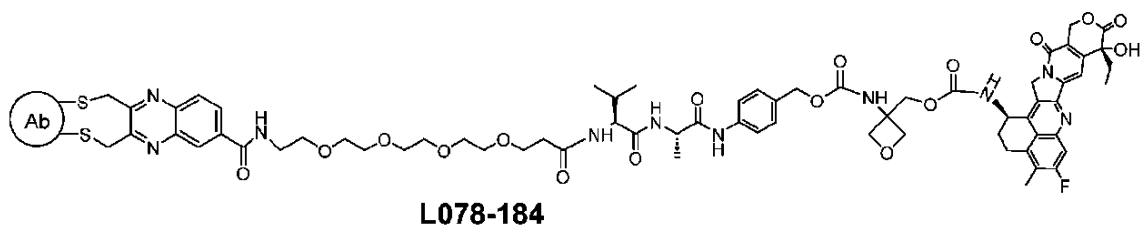
20



30

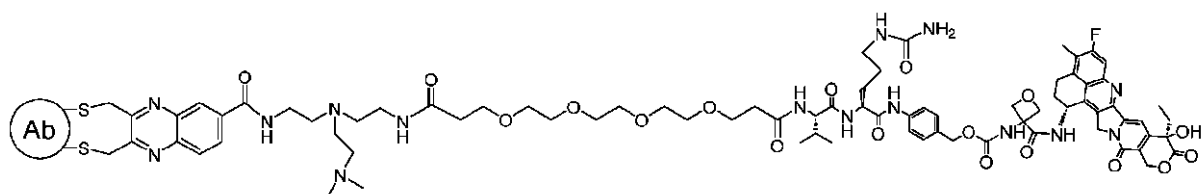


40



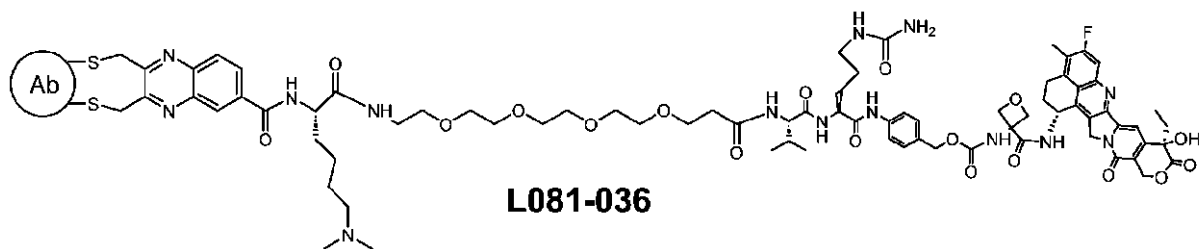
50

【化 9 7 - 1 2】



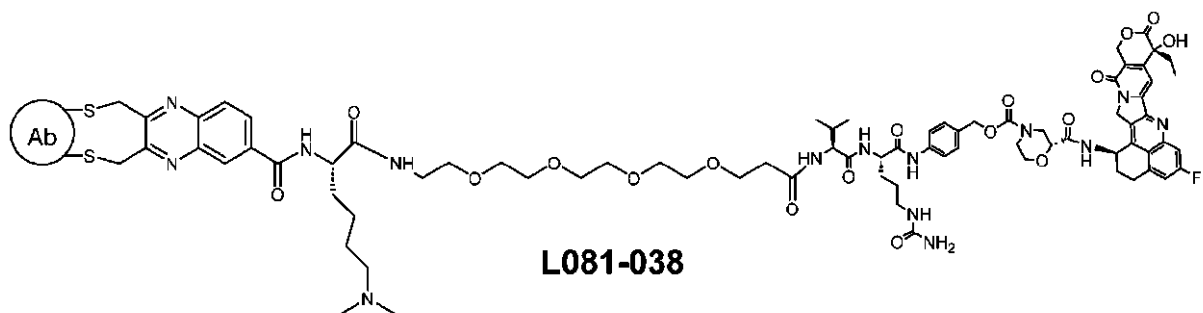
L081-034

10



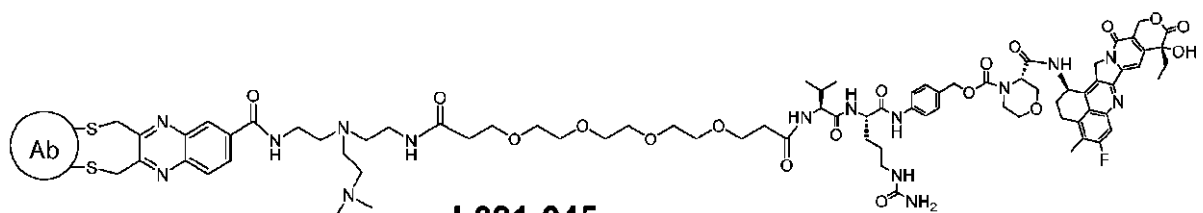
L081-036

20



L081-038

または



L081-045

30

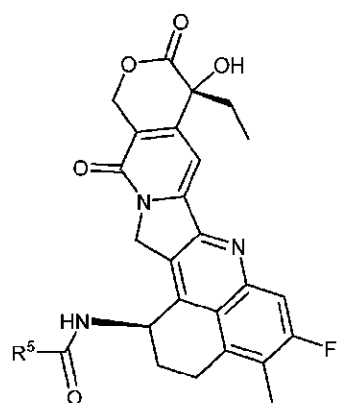
または薬学的に許容されるその塩が、本明細書で提供される。

【 0 2 5 3】

前駆体

一態様では、式 (I I I) の化合物：

【化 9 8】



(III)

40

50

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、もしくはプロドラッグが、本明細書で提供され、式中、 R^5 は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0254】

実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル）、または置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール）である。実施形態では、 R^5 は、1つまたは複数の置換基で置換されている。実施形態では、 R^5 は、1つまたは複数のサイズが制限された置換基で置換されている。実施形態では、 R^5 は、1つまたは複数の低級置換基で置換されている。

10

【0255】

実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）である。実施形態では、 R^5 は、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）である。実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。実施形態では、 R^5 は、非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。

20

【0256】

実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換3～8員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）3～8員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^5 は、非置換3～8員ヘテロシクロアルキルである。

30

【0257】

実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^5 は、非置換3～6員ヘテロシクロアルキルである。

【0258】

実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ヘテロシクロブチル、ヘテロシクロペンチルまたはヘテロシクロヘキシルである。実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロシクロブチル、ヘテロシクロペンチルまたはヘテロシクロヘキシルである。実施形態では、 R^5 は、非置換ヘテロシクロブチル、ヘテロシクロペンチルまたはヘテロシクロヘキシルである。

40

【0259】

実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ヘテロシクロブチルである。実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロシクロブチルである。実施形態では、 R^5 は、非置換ヘテロシクロブチルである。

【0260】

50

10

20

30

40

50

【 0 2 6 4 】

【 0 2 6 5 】

【 0 2 6 6 】

【 0 2 6 7 】

【 0 2 6 8 】

実施形態では、R⁵は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ピリジルである。実施形態では、R⁵は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）

ピリジルである。実施形態では、 R^5 は、非置換ピリジルである。

【0269】

実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ピラニルである。実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ピラニルである。実施形態では、 R^5 は、非置換ピラニルである。

【0270】

実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換イミダゾリルである。実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）イミダゾリルである。実施形態では、 R^5 は、非置換イミダゾリルである。

【0271】

実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換チアゾリルである。実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）チアゾリルである。実施形態では、 R^5 は、非置換チアゾリルである。

薬物負荷

【0272】

薬物負荷は、式（I）または式（II）の抗体薬物コンジュゲート（ADC）またはその異形におけるモノクローナル抗体当たりの薬物部分（すなわち、DまたはD'）の平均数であるmにより表される。薬物負荷は、抗体当たり薬物部分1～20の範囲であり得る。式（I）または式（II）のADC、およびその任意の実施形態、異形または態様は、1～20の範囲の薬物部分とコンジュゲートされた抗体の集まりを含む。コンジュゲーション反応からのADCの調製物中の抗体当たりの薬物部分の平均数を、質量分析、ELISAアッセイおよびHPLCなどの従来手段により特徴付けることができる。mを単位としたADC中の量的分布も決定することができる。一部の事例では、mが、ある特定の値である、均一なADCの、他の薬物負荷を有するADCからの、分離、精製および特徴付けを、逆相HPLCまたは電気泳動などの手段によって達成することができる。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗HER2抗体、抗ROR1抗体、抗CD25抗体、抗TROP2抗体、抗B7-H3抗体、抗c-Met抗体、抗FOLR1抗体、または抗CHOP2抗体である。実施形態では、抗HER2抗体当たりの薬物部分（すなわち、DまたはD'）の平均数は、抗体当たり1～20個の薬物部分の範囲であり得る。実施形態では、抗HER2抗体当たりの薬物部分（すなわち、DまたはD'）の平均数は、抗体当たり1～8個の薬物部分の範囲であり得る。

【0273】

一部のADCについて、mは、抗体上の結合部位の数によって制限され得る。例えば、本明細書に記載される一部の例示的な実施形態でのように、結合がシステインチオールである場合、抗体は、システインチオール基を1つだけもしくはいくつか有することもあり、またはリンカーを結合させることができる十分に反応性の高いチオール基を1つだけもしくはいくつか有することもある。実施形態では、ADCの平均薬物負荷は、1～約8、または約3～約8の範囲である。実施形態では、 L^1 は、IgG抗体中の遊離システインのチオール基と共有結合を形成することができる。

【0274】

実施形態では、ペイロードでポリペプチドを誘導体化するためのコンジュゲーション法は、リシン側鎖とアミド結合を形成することにより遂行することができる。類似の反応性を有する多数のリシン側鎖アミンの存在に起因して、このコンジュゲーション戦略は、非常に複雑な不均一混合物を生成し得る。本明細書で提供される組成物および方法は、一部の実施形態ではリシンの選択性増強がより少ない不均一混合物を生じさせる結果となり得る、リシンによるコンジュゲーションを提供する。実施形態では、ADCの平均薬物負荷は、1～約20、1～約8、または約3～約8の範囲である。実施形態では、 L^1 は、I

g G抗体中のリシンのアミン基と共有結合を形成することができる。

【0275】

実施形態では、理論最大量未満の薬物部分が、コンジュゲーション反応中に抗体にコンジュゲートされる。一般に、抗体は、薬物部分に連結され得る多くの遊離および反応性システインチオール基を含有せず、実際には、抗体中の大部分のシステインチオール残基は、ジスルフィド架橋として存在する。実施形態では、抗体を、部分的または完全還元条件下で、還元剤、例えば、ジチオトレイトール（DTT）またはトリカルボニルエチルホスフィン（TCEP）で還元して、反応性システインチオール基を生成する。実施形態では、抗体は、リシンまたはシステインなどの反応性求核基を露出させるために変性条件に付される。

10

【0276】

ADCの負荷（薬物／抗体比または「DAR」）を、種々の方法で、例えば、（i）抗体に対してモル過剰の薬物－リンカー中間体またはリンカー試薬を制限すること、（ii）コンジュゲーション反応時間または温度を制限すること、および（iii）システインチオール改変のための部分的または制限還元条件により、制御することができる。DARを、抗体と反応する基の反応性により制御することもできる。

【0277】

1つより多くの求核基が、薬物－リンカー中間体またはリンカー試薬と反応する場合には、結果として生じる生成物は、抗体に結合された1つまたは複数の薬物部分の分布を伴うADC化合物の混合物であることを、理解されたい。抗体当たりの薬物の平均数を、抗体に特異的でありかつ薬物に特異的である二重ELISA抗体アッセイにより、混合物から算出することができる。混合物中の個々のADC分子を質量分析により同定し、HPLC、例えば、疎水性相互作用クロマトグラフィーにより分離することができる（例えば、McDonagh et al (2006) Prot. Engr. Design & Selection 19(7):299-307; Hamblett et al (2004) Clin. Cancer Res. 10:7063-7070; Hamblett, K.J., et al. "Effect of drug loading on the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate," Abstract No. 624, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004; Alley, S.C., et al. "Controlling the location of drug attachment in antibody-drug conjugates," Abstract No. 627, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004を参照されたい）。実施形態では、単一の負荷値を有する均一なADCを、コンジュゲーション混合物から電気泳動またはクロマトグラフィーにより単離することができる。

20

30

抗HER2抗体

i. 例示的抗体および抗体配列

【0278】

実施形態では、ADCは、HER2に結合する抗体を含む。HER2は、HER2発現のベースラインレベルとは無関係に例えば乳がんにおいて上方制御されることが報告されている。実施形態では、本明細書に記載されるADC化合物は、抗HER2抗体を含む。

40

【0279】

実施形態では、本明細書で提供される抗HER2抗体は、システインを含む。実施形態では、抗HER2抗体は、リンカーを介して、システイン残基の硫黄によって薬物に結合されている。実施形態では、抗HER2抗体は、リンカーを介して、2つのシステイン残基の硫黄によって薬物に結合されている。

【0280】

実施形態では、本明細書で提供される抗HER2抗体は、リシンを含む。実施形態では、抗HER2抗体は、リンカーを介して、リシン残基のアミンによって薬物に結合されて

50

いる。実施形態では、リンカーを介して、抗HER2抗体は、2つのリシン残基のアミンによって薬物に結合されている。

【0281】

実施形態では、本明細書で提供されるADCは、軽鎖可変領域と重鎖可変領域とを含む抗HER2抗体を含み、軽鎖可変領域は、軽鎖相補性決定領域1（CDR1）、軽鎖CDR2および軽鎖CDR3を含み、重鎖可変領域は、重鎖CDR1、重鎖CDR2および重鎖CDR3を含む。

【0282】

実施形態では、本明細書で提供されるADCは、（a）配列番号1の配列を含むVL CDR1；（b）配列番号2の配列を含むVL CDR2；（c）配列番号3の配列を含むVL CDR3；（d）配列番号4の配列を含むVH CDR1；（e）配列番号5の配列を含むVH CDR2；および（f）配列番号6の配列を含むVH CDR3から選択される少なくとも1、2、3、4、5または6つのCDRを含む、抗HER2抗体を含む。実施形態では、ADCは、（a）配列番号1の配列を含むVL CDR1；（b）配列番号2の配列を含むVL CDR2；（c）配列番号3の配列を含むVL CDR3；（d）配列番号4の配列を含むVH CDR1；（e）配列番号5の配列を含むVH CDR2；および（f）配列番号6の配列を含むVH CDR3から選択される少なくとも1つのCDRを含む、抗HER2抗体を含む。実施形態では、ADCは、（a）配列番号1の配列を含むVL CDR1；（b）配列番号2の配列を含むVL CDR2；（c）配列番号3の配列を含むVL CDR3；（d）配列番号4の配列を含むVH CDR1；（e）配列番号5の配列を含むVH CDR2；および（f）配列番号6の配列を含むVH CDR3から選択される少なくとも2つのCDRを含む、抗HER2抗体を含む。実施形態では、ADCは、（a）配列番号1の配列を含むVL CDR1；（b）配列番号2の配列を含むVL CDR2；（c）配列番号3の配列を含むVL CDR3；（d）配列番号4の配列を含むVH CDR1；（e）配列番号5の配列を含むVH CDR2；および（f）配列番号6の配列を含むVH CDR3から選択される少なくとも3つのCDRを含む、抗HER2抗体を含む。実施形態では、ADCは、（a）配列番号1の配列を含むVL CDR1；（b）配列番号2の配列を含むVL CDR2；（c）配列番号3の配列を含むVL CDR3；（d）配列番号4の配列を含むVH CDR1；（e）配列番号5の配列を含むVH CDR2；および（f）配列番号6の配列を含むVH CDR3から選択される、少なくとも4つのCDRを含む、抗HER2抗体を含む。実施形態では、ADCは、（a）配列番号1の配列を含むVL CDR1；（b）配列番号2の配列を含むVL CDR2；（c）配列番号3の配列を含むVL CDR3；（d）配列番号4の配列を含むVH CDR1；（e）配列番号5の配列を含むVH CDR2；および（f）配列番号6の配列を含むVH CDR3から選択される少なくとも5つのCDRを含む、抗HER2抗体を含む。実施形態では、ADCは、（a）配列番号1の配列を含むVL CDR1；（b）配列番号2の配列を含むVL CDR2；（c）配列番号3の配列を含むVL CDR3；（d）配列番号4の配列を含むVH CDR1；（e）配列番号5の配列を含むVH CDR2；および（f）配列番号6の配列を含むVH CDR3から選択される少なくとも6つのCDRを含む、抗HER2抗体を含む。

【0283】

実施形態では、ADCは、（a）配列番号1の配列を含むVL CDR1；（b）配列番号2の配列を含むVL CDR2；（c）配列番号3の配列を含むVL CDR3；（d）配列番号4の配列を含むVH CDR1；（e）配列番号5の配列を含むVH CDR2；および（f）配列番号6の配列を含むVH CDR3から選択される1つのCDRを含む、抗HER2抗体を含む。実施形態では、ADCは、（a）配列番号1の配列を含むVL CDR1；（b）配列番号2の配列を含むVL CDR2；（c）配列番号3の配列を含むVL CDR3；（d）配列番号4の配列を含むVH CDR1；（e）配列番号5の配列を含むVH CDR2；および（f）配列番号6の配列を含むVH CDR3から選択される2つのCDRを含む、抗HER2抗体を含む。実施形態では、ADCは

、（a）配列番号1の配列を含むV L C D R 1；（b）配列番号2の配列を含むV L C D R 2；（c）配列番号3の配列を含むV L C D R 3；（d）配列番号4の配列を含むV H C D R 1；（e）配列番号5の配列を含むV H C D R 2；および（f）配列番号6の配列を含むV H C D R 3から選択される3つのC D Rを含む、抗H E R 2抗体を含む。実施形態では、A D Cは、（a）配列番号1の配列を含むV L C D R 1；（b）配列番号2の配列を含むV L C D R 2；（c）配列番号3の配列を含むV L C D R 3；（d）配列番号4の配列を含むV H C D R 1；（e）配列番号5の配列を含むV H C D R 2；および（f）配列番号6の配列を含むV H C D R 3から選択される4つのC D Rを含む、抗H E R 2抗体を含む。実施形態では、A D Cは、（a）配列番号1の配列を含むV L C D R 1；（b）配列番号2の配列を含むV L C D R 2；（c）配列番号3の配列を含むV L C D R 3；（d）配列番号4の配列を含むV H C D R 1；（e）配列番号5の配列を含むV H C D R 2；および（f）配列番号6の配列を含むV H C D R 3から選択される5つのC D Rを含む、抗H E R 2抗体を含む。実施形態では、A D Cは、（a）配列番号1の配列を含むV L C D R 1；（b）配列番号2の配列を含むV L C D R 2；（c）配列番号3の配列を含むV L C D R 3；（d）配列番号4の配列を含むV H C D R 1；（e）配列番号5の配列を含むV H C D R 2；および（f）配列番号6の配列を含むV H C D R 3から選択される6つのC D Rを含む、抗H E R 2抗体を含む。

10

【0284】

実施形態では、抗H E R 2抗体は、配列番号1の配列を含むV L C D R 1、配列番号2の配列を含むV L C D R 2、配列番号3の配列を含むV L C D R 3、配列番号4の配列を含むV H C D R 1、配列番号5の配列を含むV H C D R 2、および配列番号6の配列を含むV H C D R 3を含む。実施形態では、抗H E R 2抗体は、配列番号1の配列を含むV L C D R 1を含む。実施形態では、抗H E R 2抗体は、配列番号2の配列を含むV L C D R 2を含む。実施形態では、抗H E R 2抗体は、配列番号3の配列を含むV L C D R 3を含む。実施形態では、抗H E R 2抗体は、配列番号4の配列を含むV H C D R 1を含む。実施形態では、抗H E R 2抗体は、配列番号5の配列を含むV H C D R 2を含む。実施形態では、抗H E R 2抗体は、配列番号6の配列を含むV H C D R 3を含む。

20

【0285】

実施形態では、A D Cは、軽鎖C D R 1が、配列番号1のアミノ酸配列を有し、軽鎖C D R 2が、配列番号2のアミノ酸配列を有し、軽鎖C D R 3が、配列番号3のアミノ酸配列を有し、重鎖C D R 1が、配列番号4のアミノ酸配列を有し、重鎖C D R 2が、配列番号5のアミノ酸配列を有し、重鎖C D R 3が、配列番号6のアミノ酸配列を有することを含む、抗H E R 2抗体を含む。

30

【0286】

実施形態では、抗H E R 2抗体は、配列番号7に対して少なくとも95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有する配列を有するV Lを含む。実施形態では、抗H E R 2抗体は、配列番号7の配列を有するV Lを含む。実施形態では、配列番号7に対して少なくとも95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有するV L配列は、参照配列と比べて置換（例えば、保存的置換）、挿入または欠失を含有するが、その配列を含む抗H E R 2抗体は、H E R 2に結合する能力を保持する。実施形態では、合計1～10個のアミノ酸が、配列番号7において置換、挿入および／または欠失されている。実施形態では、合計1～5個のアミノ酸が、配列番号7において置換、挿入および／または欠失されている。実施形態では、置換、挿入または欠失は、C D R外の領域において（すなわち、F Rにおいて）行われる。実施形態では、抗H E R 2抗体は、配列番号7のV L配列を含み、その配列の翻訳後改変を含む。

40

【0287】

実施形態では、抗H E R 2抗体は、配列番号8に対して少なくとも95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有する配列を有するV Hを含む。実施形態では、抗

50

HER2抗体は、配列番号8の配列を有するVHを含む。実施形態では、配列番号8に対して少なくとも95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有するVH配列は、参照配列と比べて置換（例えば、保存的置換）、挿入または欠失を含有するが、その配列を含む抗HER2抗体は、HER2に結合する能力を保持する。実施形態では、合計1～10個のアミノ酸が、配列番号8において置換、挿入および／または欠失されている。実施形態では、合計1～5個のアミノ酸が、配列番号8において置換、挿入および／または欠失されている。実施形態では、置換、挿入または欠失は、CDR外の領域において（すなわち、FRにおいて）行われる。実施形態では、抗HER2抗体は、配列番号8のVH配列を含み、その配列の翻訳後改変を含む。

【0288】

実施形態では、抗HER2抗体は、IgG抗体である。実施形態では、抗HER2抗体は、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4抗体である。実施形態では、抗HER2抗体は、IgG1またはIgG4抗体である。実施形態では、抗HER2抗体は、IgG1抗体である。

【0289】

実施形態では、抗HER2抗体は、ヒトHER2に結合する。実施形態では、ヒトHER2は、配列番号16のアミノ酸配列を有する。

【0290】

上記実施形態のいずれかにおいて、抗HER2抗体は、ヒト化されている。実施形態では、抗HER2抗体は、上記実施形態のいずれかと同様にCDRを含み、さらに、ヒトアクセプターフレームワーク、例えば、ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークを含む。実施形態では、ヒト化抗HER2抗体は、（a）配列番号1の配列を含むVL CDR1；（b）配列番号2の配列を含むVL CDR2；（c）配列番号3の配列を含むVL CDR3；（d）配列番号4の配列を含むVH CDR1；（e）配列番号5の配列を含むVH CDR2；および（f）配列番号6の配列を含むVH CDR3を含む。

【0291】

実施形態では、抗HER2抗体は、キメラ、ヒト化またはヒト抗体を含む、モノクローナル抗体である。一実施形態では、抗HER2抗体は、抗体断片、例えば、Fv、Fab、Fab'、scFv、ダイアボディ、またはF(ab')₂断片である。別の実施形態では、抗体は、実質的に完全長抗体、例えば、IgG1抗体または本明細書で定義される通りの他の抗体クラスもしくはアイソタイプである。

ii. 抗体親和性

【0292】

実施形態では、本明細書で提供される抗HER2抗体は、 ≤ 10 nM、または ≤ 5 nM、または ≤ 4 nM、または ≤ 3 nM、または ≤ 2 nMの親和性でヒトHER2に結合する。実施形態では、抗HER2抗体は、 ≥ 0.0001 nM、または ≥ 0.001 nM、または ≥ 0.01 nMの親和性でヒトHER2に結合する。当業者に公知の標準的なアッセイを使用して結合親和性を決定することができる。例えば、抗HER2抗体が、 ≤ 10 nM、または ≤ 5 nM、または ≤ 4 nM、または ≤ 3 nM、または ≤ 2 nM「の親和性で結合する」かどうかを、非線形曲線フィッティングプログラムを利用して標準的なスキャチャード解析を使用して決定することができる（例えば、Munson et al., Anal Biochem, 107: 220-239, 1980を参照されたい）。

【0293】

実施形態では、本明細書で提供される抗HER2抗体は、 ≤ 1 μ M、 ≤ 100 nM、 ≤ 10 nM、 ≤ 1 nM、 ≤ 0.1 nM、 ≤ 0.01 nM、または ≤ 0.001 nMの解離定数（K_d）を有し、必要に応じて、 $\geq 10^{-13}$ Mである。（例えば、 10^{-8} Mまたはそれ未満、例えば、 10^{-8} M～ 10^{-13} M、例えば、 10^{-9} M～ 10^{-13} M）。

iii. 抗体断片

【0294】

10

20

30

40

50

実施形態では、本明細書で提供される抗HER2抗体は、抗体断片である。抗体断片は、これらに限定されないが、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab)₂ Fv、およびscFv断片、ならびに下で説明される他の断片を含む。ある特定の抗体断片の概説については、Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)を参照されたい。scFv断片の概説については、例えば、Pluckthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)を参照されたく、WO 93/16185ならびに米国特許第5,571,894号および同第5,587,458号も参照されたい。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含み、in vivo半減期が増加した、FabおよびF(ab')₂断片の論述については、米国特許第5,869,046号を参照されたい。

10

【0295】

ダイアボディは、二価または二重特異性であり得る、2つの抗原結合性部位を有する抗体断片である。例えば、EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003); および Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)を参照されたい。トリアボディおよびテトラボディも、Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)に記載されている。

【0296】

単ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全てもしくは一部分または軽鎖可変ドメインの全てもしくは一部分を含む、抗体断片である。実施形態では、単ドメイン抗体は、ヒト単ドメイン抗体である(Domantis, Inc., Waltham, MA; 例えば、米国特許第6,248,516 B1号も参照されたい)。

20

【0297】

抗体断片は、本明細書で説明されるように、無傷抗体のタンパク質分解ならびに組換え宿主細胞(例えば、E. coliまたはファージ)による産生を含むがこれらに限定されない、様々な技術によって作製することができる。

iv. キメラおよびヒト化抗体

【0298】

実施形態では、本明細書で提供される抗体(例えば、抗HER2抗体)は、キメラ抗体である。ある特定のキメラ抗体は、例えば、米国特許第4,816,567号; および Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)に記載されている。一例では、キメラ抗体は、非ヒト可変領域(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、または非ヒト霊長類、例えばサル、に由来する可変領域)およびヒト定常領域を含む。さらなる例では、キメラ抗体は、クラスまたはサブクラスを親抗体のものから変化させた、「クラススイッチ」抗体である。キメラ抗体は、その抗原結合性断片を含む。

30

【0299】

実施形態では、キメラ抗体は、ヒト化抗体である。典型的には、非ヒト抗体は、親非ヒト抗体の特異性および親和性を保持しながらヒトに対する免疫原性が低下されるようにヒト化される。一般に、ヒト化抗体は、HVR、例えばCDR(またはその一部分)が非ヒト抗体に由来し、FR(またはその一部分)がヒト抗体配列に由来する、1つまたは複数の可変ドメインを含む。ヒト化抗体は、ヒト定常領域の少なくとも一部分も必要に応じて含むことになる。実施形態では、ヒト化抗体中の一部のFR残基は、例えば、抗体の特異性または親和性を回復させるまたは改善するために、非ヒト抗体(例えば、HVR残基が由来する抗体)からの対応する残基で置換される。

40

【0300】

ヒト化抗体およびそれらを作製する方法は、例えば、Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)において概説されており、さらに、例えば、Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); Queen et al., Pr

50

oc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989); 米国特許第5, 821, 337号、同第7, 527, 791号、同第6, 982, 321号、および同第7, 087, 409号; Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005) (SDR (a-CDR) グラフト化を記載している); Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (「リサーフェーシング」を記載している); Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005) (「FRシャフリング」を記載している); ならびに Osborn et al., Methods 36:61-68 (2005) および Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (FRシャフリングのための「誘導選択」アプローチを記載している) に記載されている。

【0301】

ヒト化に使用され得るヒトフレームワーク領域には、これらに限定されないが、「ベストフィット」法を使用して選択されるフレームワーク領域 (例えば、Sims et al. J. Immunol. 151:2296 (1993) を参照されたい); 軽鎖または重鎖可変領域の特定のサブグループのヒト抗体のコンセンサス配列に由来するフレームワーク領域 (例えば、Carter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); および Presta et al. J. Immunol., 151:2623 (1993) を参照されたい); ヒト成熟 (体細胞変異した) フレームワーク領域またはヒト生殖系列フレームワーク領域 (例えば、Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008) を参照されたい); および FR ライブラリーのスクリーニングから導出されるフレームワーク領域 (例えば、Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) および Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996) を参照されたい) が含まれる。

v. ヒト抗体

【0302】

実施形態では、本明細書で提供される抗HER2抗体は、ヒト抗体である。ヒト抗体は、当技術分野で公知の様々な技術を使用して産生することができる。ヒト抗体は、一般に、van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74 (2001) および Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008) に記載されている。

【0303】

ヒト抗体は、抗原投与に応答して無傷のヒト抗体またはヒト可変領域を有する無傷の抗体を産生するように改変されたトランスジェニック動物に免疫原を投与することにより調製することができる。そのような動物は、通常は、ヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部分を有し、これらが、内在性免疫グロブリン遺伝子座に置き換わっているか、または染色体外に存在するか、またはその動物の染色体にランダムに組み込まれている。そのようなトランスジェニックマウスにおける内在性免疫グロブリン遺伝子座は、一般に不活性化されている。トランスジェニック動物からヒト抗体を得る方法の概説については、Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005) を参照されたい。例えば、XENOMOUSE (商標) 技術を記載している米国特許第6, 075, 181号および同第6, 150, 584号; HUMAB (登録商標) 技術を記載している米国特許第5, 770, 429号; K-M MOUSE (登録商標) 技術を記載している米国特許第7, 041, 870号、ならびに VELOCIMOUSE (登録商標) 技術を記載している米国特許出願公開第2007/0061900号も参照されたい。そのような動物により生成される無傷抗体からのヒト可変領域を、例えば、異なるヒト定常領域と組み合わせることにより、さらに改変することができる。

【0304】

ヒト抗体を、ハイブリドーマに基づく方法により作製することもできる。ヒトモノクローナル抗体の産生のためのヒト骨髓腫およびマウス-ヒト異種骨髓腫細胞系が記載されている。(例えば、Kozbor J. Immunol., 133: 3001 (1984); Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications,

10

20

30

40

50

pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); および Boerner et al., J. Immunol., 147: 86 (1991) を参照されたい。) ヒト B 細胞ハイブリドーマ技術によって生成されたヒト抗体も、Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006) に記載されている。さらなる方法として、例えば、米国特許第 7, 189, 826 号 (ハイブリドーマ細胞系からのモノクローナルヒト IgM 抗体の産生を記載している) および Ni, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (2006) (ヒト-ヒトハイブリドーマを記載している) に記載されているものが挙げられる。ヒトハイブリドーマ技術 (トリオーマ技術) は、Vollmers and Brandlein, Histology and Histopathology, 20(3):927-937 (2005) および Vollmers and Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005) にも記載されている。

10

【0305】

ヒト抗体を、ヒト由来のファージディスプレイライブラリーから選択された Fv クローン可変ドメイン配列を単離することにより、生成することもできる。次いで、そのような可変ドメイン配列を所望のヒト定常ドメインと組み合わせることができる。抗体ライブラリーからヒト抗体を選択する技術は、下記で説明される。

v i . 多重特異性抗体

【0306】

実施形態では、本明細書で提供される抗 HER2 抗体は、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体である。多重特異性抗体は、少なくとも 2 つの異なる部位に対する結合特異性を有するモノクローナル抗体である。実施形態では、結合特異性の 1 つは、HER2 に対するものであり、その他は、任意の他の抗原に対するものである。実施形態では、二重特異性抗体は、HER2 の 2 つの異なるエピトープに結合し得る。二重特異性抗体を使用しても、HER2 を発現する細胞に細胞傷害剤を局在化することもできる。二重特異性抗体を完全長抗体または抗体断片として調製することができる。

20

【0307】

多重特異性抗体を作製するための技術には、これらに限定されないが、異なる特異性を有する 2 つの免疫グロブリン重鎖-軽鎖対の組換え同時発現 (Milstein and Cuello, Nature 305: 537 (1983))、WO 93/08829、および Traunecker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991) を参照されたい)、および「ノブ・イン・ホール」操作 (例えば、米国特許第 5, 731, 168 号を参照されたい) が含まれる。抗体 Fc-ヘテロ二量体分子を作製するために静電ステアリング効果を操作すること (WO 2009/089004 A1); 2 つまたはそれより多くの抗体または断片を架橋させること (例えば、米国特許第 4, 676, 980 号、および Brennan et al., Science, 229: 81 (1985) を参照されたい); 二重特異性抗体を産生するためにロイシンジッパーを使用すること (例えば、Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992) を参照されたい); 二重特異性抗体断片を作製するために「ダイアボディ」技術を使用すること (例えば、Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993) を参照されたい); および一本鎖 Fv (sFv) 二量体を使用すること (例えば、Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994) を参照されたい); ならびに例えば、Tutt et al. J. Immunol. 147: 60 (1991) に記載されているように三重特異性抗体を調製することにより、多重特異性抗体を作製することもできる。

30

40

【0308】

「オクトパス抗体」をはじめとする、3 つまたはそれより多くの機能的抗原結合性部位を有する操作された抗体も、本明細書に含まれる (例えば、米国特許出願公開第 2006/0025576 A1 号を参照されたい)。

【0309】

本明細書における抗体または断片には、HER2 にはもちろん別の異なる抗原にも結合する抗原結合性部位を含む「二重作用性 Fab」または「DAF」も含まれる。

50

v i i . 抗体バリエント

【0310】

実施形態では、本明細書で提供される抗体のアミノ酸配列バリエントが企図される。例えば、抗体の結合親和性および／または他の生物学的性質を改善することが望ましいことがある。抗体のアミノ酸配列バリエントは、抗体をコードするヌクレオチド配列に適切な改変を導入することにより、またはペプチド合成により、調製することができる。そのような改変は、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基からの欠失、および／または残基への挿入、および／または残基の置換を含む。最終構築物が、所望の特性、例えば抗原結合、を有することを条件に、最終構築物に達するために欠失と挿入と置換をどのように組み合わせてもよい。

10

a) 置換、挿入および欠失バリエント

【0311】

実施形態では、本明細書で提供される抗HER2抗体は、1つまたは複数のアミノ酸置換を有する。置換変異誘発のための目的の部位は、HVRおよびFRを含む。保存的置換は、表1の「好ましい置換」という項目の下に示される。より大きな変化は、表1の「例示的置換」という項目の下に提供され、アミノ酸側鎖クラスに関して下でさらに説明される通りである。アミノ酸置換を目的の抗体に導入し、所望の活性、例えば、抗原結合の保持／改善、免疫原性の低下、またはADCCもしくはCDCの改善について生成物をスクリーニングすることができる。

20

30

40

50

【表 1】

表1. 例示的なアミノ酸置換

元の残基	例示的な置換	好ましい置換
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; ノルロイシン	Leu
Leu (L)	ノルロイシン; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; ノルロイシン	Leu

アミノ酸を、共通する側鎖の性質に従って分類することができる：

- (1) 疎水性：ノルロイシン、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3) 酸性：Asp、Glu；
- (4) 塩基性：His、Lys、Arg；
- (5) 鎖の配向に影響を与える残基：Gly、Pro；
- (6) 芳香族：Trp、Tyr、Phe。

非保存的置換は、これらのクラスのうちの1つのクラスのメンバーを別のクラスと交換することを必然的に伴うことになる。

【0312】

置換バリエーションの1つのタイプは、親抗体（例えば、ヒト化またはヒト抗体）の1つまたは複数の超可変領域残基の置換を含む。一般に、さらなる研究に選択される、結果として得られるバリエーションは、親抗体と比べて生物学的性質の改変（例えば、改善）（例えば、親和性の増大、免疫原性の低下）を有するであろう、および／または親抗体のある特定の生物学的性質を実質的に保持しているであろう。例示的な置換バリエーションは、親和性成熟抗体であり、この抗体は、例えば、本明細書に記載されるものなどのファージディスプレイ

レイに基づく親和性成熟技術を使用して、適便に生成することができる。手短に述べると、1つまたは複数のHVR残基を変異させ、バリエーション抗体をファージ上に提示させ、特定の生物活性（例えば、結合親和性）についてスクリーニングする。

【0313】

例えば抗体親和性を改善させるために、HVRに変更（例えば、置換）を加えることができる。HVR「ホットスポット」、すなわち、体細胞成熟プロセス中に高頻度で変異を起こすコドンによりコードされている残基（例えば、Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)を参照されたい）、および／またはSDR（a-CDR）に、そのような変更を加えることができ、結果として得られるバリエーションVHまたはVLを結合親和性について試験することができる。二次ライブラリーからの構築および再選択による親和性成熟は、例えば、Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001).)に記載されている。親和性成熟の実施形態では、様々な方法（例えば、エラープロンプPCR、鎖シャフリング、またはオリゴヌクレオチド特異的変異誘発）のいずれかにより、成熟のために選択されたバリエーション遺伝子に多様性が導入される。次いで、二次ライブラリーが作出される。次いで、所望の親和性を有する任意の抗体バリエーションを同定するためにライブラリーがスクリーニングされる。多様性を導入する別の方法は、いくつかのHVR残基（例えば、1度に4～6残基）が無作為に割り当てられるHVR特異的アプローチを含む。抗原結合に関与するHVR残基を、例えばアラニンスキャニング変異誘発またはモデリングを使用して、特異的に同定することができる。特に、CDR-H3およびCDR-L3が、多くの場合、標的とされる。

10

20

【0314】

実施形態では、置換、挿入または欠失を、そのような変更が抗原に結合する抗体の能力を実質的に低下させないことを条件に、1つまたは複数のHVR内で行うことができる。例えば、結合親和性を実質的に低下させない保存的変更（例えば、本明細書で提供されるような保存的置換）をHVRにおいて行うことができる。そのような変更が、HVR「ホットスポット」またはSDRの外部に存在することもある。上で提供されたバリエーションVHおよびVL配列の実施形態では、各HVRは、変更されないか、または最大でも1、2もしくは3つのアミノ酸置換のいずれかしか含有しない。

【0315】

変異誘発の標的となり得る抗体の残基または領域の同定に有用な方法は、Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085により記載されているように、「アラニンスキャニング変異誘発」と呼ばれる。この方法では、残基または標的残基群（例えば、arg、asp、his、lysおよびgluなどの荷電残基）を同定し、中性または負荷電アミノ酸（例えば、アラニンまたはポリアラニン）により置換して、抗体と抗原の相互作用が影響を受けるかどうかを判定する。最初の置換に対して機能的感受性を明確に示すアミノ酸位置に、さらなる置換を導入することができる。あるいは、または加えて、抗原-抗体複合体の結晶構造を使用して抗体と抗原間の接点を同定する。そのような接触残基および隣接残基を置換の候補として標的化または排除することができる。バリエーションをスクリーニングして、それらが所望の性質を有するかどうかを判定することができる。

30

40

【0316】

アミノ酸配列挿入は、1残基から100またはそれより多くの残基を含有するポリペプチドまで長さに幅があるアミノ末端および／またはカルボキシル末端融合、ならびに単一または複数のアミノ酸残基の配列内挿入を含む。末端挿入の例としては、N末端メチオニル残基を有する抗体が挙げられる。抗体分子の他の挿入バリエーションは、抗体の血清半減期を増加させる酵素（例えば、ADEPT用）またはポリペプチドへの抗体のNまたはC末端側の融合を含む。

b) グリコシル化バリエーション

【0317】

50

実施形態では、本明細書で提供される抗HER2抗体は、抗体がグリコシル化される程度を増加または減少させるように変更される。グリコシル化部位の抗体への付加またはグリコシル化部位の欠失は、1つまたは複数のグリコシル化部位が作出または除去されるようにアミノ酸配列を変更することにより、適便に果すことができる。

【0318】

抗体がFc領域を含む場合、それに結合されている炭水化物を変更することができる。哺乳動物細胞により産生されるネイティブ抗体は、N連結によりFc領域のCH2ドメインのAsn297に一般に結合されている分岐した二分岐オリゴ糖を通常は含む。例えば、Wright et al. TIBTECH 15:26-32 (1997)を参照されたい。オリゴ糖は、様々な炭水化物、例えば、マンノース、N-アセチルグルコサミン (GlcNAc)、ガラクトース、およびシアル酸、ならびに二分岐オリゴ糖構造の「幹」の中のGlcNAcに結合しているフコースを含み得る。実施形態では、抗体中のオリゴ糖に改変を加えて、ある特定の改善された性質を有する抗体バリエーションを作出することができる。

【0319】

一実施形態では、Fc領域に（直接または間接的に）結合されたフコースを欠いている炭水化物構造を有する抗体バリエーションが提供される。例えば、そのような抗体中のフコースの量は、1%~80%、1%~65%、5%~65%、または20%~40%であり得る。フコースの量は、例えばWO2008/077546に記載されているように、MALDI-TOF質量分析により測定してAsn297に結合されている全ての糖構造（例えば、複合体、ハイブリッドおよび高マンノース構造）の合計に対する糖鎖内のAsn297におけるフコースの平均量を算出することにより決定される。Asn297は、Fc領域内の約297位（Fc領域残基のEu番号付け）に位置するアスパラギン残基を指すが、Asn297は、抗体内の小さい配列変化に起因して297位の約±3アミノ酸上流または下流に、すなわち、294~300位の間に位置することもある。そのようなフコシル化バリエーションは、ADCC機能の改善を有し得る。例えば、米国特許出願公開第2003/0157108号（Presta, L.）；米国特許出願公開第2004/0093621号（協和発酵工業株式会社（Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.））を参照されたい。「脱フコシル化」または「フコース欠損」抗体バリエーションに関する刊行物の例としては、米国特許出願公開第2003/0157108号；WO2000/61739；WO2001/29246；米国特許出願公開第2003/0115614号；米国特許出願公開第2002/0164328号；米国特許出願公開第2004/0093621号；米国特許出願公開第2004/0132140号；米国特許出願公開第2004/0110704号；米国特許出願公開第2004/0110282号；米国特許出願公開第2004/0109865号；WO2003/085119；WO2003/084570；WO2005/035586；WO2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)が挙げられる。脱フコシル化抗体を産生することができる細胞系の例としては、タンパク質フコシル化が欠損しているLec13 CHO細胞（Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986)；米国特許出願公開第2003/0157108A1号、Presta, L.；およびWO2004/056312A1、Adamsら、特に実施例11）、およびノックアウト細胞系、例えば、アルファ-1,6-フコシルトランスフェラーゼ遺伝子、FUT8、ノックアウトCHO細胞（例えば、Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)；Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006)；およびWO2003/085107を参照されたい）が挙げられる。

【0320】

例えば、抗体のFc領域に結合されている二分岐オリゴ糖がGlcNAcにより二分されている、二分されたオリゴ糖を有する抗体バリエーションが、さらに提供される。そのよう

な抗体バリエーションは、フコシル化の低減および／またはADCC機能の改善を有し得る。そのような抗体バリエーションの例は、例えば、WO2003/011878 (Jean-Mairetら)、米国特許第6,602,684号 (Umanaら)、および米国特許出願公開第2005/0123546号 (Umanaら)に記載されている。Fc領域に結合しているオリゴ糖内に少なくとも1つのガラクトース残基を有する抗体バリエーションも提供される。そのような抗体バリエーションは、CDC機能の改善を有し得る。そのような抗体バリエーションは、例えば、WO1997/30087 (Patelら) ; WO1998/58964 (Raju, S.) ; およびWO1999/22764 (Raju, S.)に記載されている。

c) Fc領域バリエーション

【0321】

実施形態では、1つまたは複数のアミノ酸改変を、本明細書で提供される抗HER2抗体のFc領域に導入することによって、Fc領域バリエーションを生成することができる。Fc領域バリエーションは、1つまたは複数のアミノ酸位置にアミノ酸改変 (例えば、置換) を含むヒトFc領域配列 (例えば、ヒトIgG1、IgG2、IgG3またはIgG4 Fc領域) を含み得る。

【0322】

実施形態では、全てではないが一部のエフェクター機能を有する抗体バリエーションであって、そのエフェクター機能のため、抗体のin vivoでの半減期が重要であるがある特定のエフェクター機能 (例えば、補体およびADCC) が不必要または有害である用途の望ましい候補になる、抗体バリエーションが企図される。in vitroおよび／またはin vivo細胞傷害性アッセイを行って、CDCおよび／またはADCC活性の低下／欠乏を確認することができる。例えば、Fc受容体 (FcR) 結合アッセイを行って、抗体が、FcγR結合を欠いている (したがって、ADCC活性を欠いている可能性が高い) がFcRn結合能力を保持することを保証することができる。ADCCを媒介する主要な細胞であるNK細胞は、FcγRIIしか発現しないが、単球は、FcγRI、FcγRIIおよびFcγRIIIを発現する。造血細胞上でのFcR発現は、Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991)の464頁の表3に要約されている。目的の分子のADCC活性を評価するためのin vitroアッセイの非限定的な例は、米国特許第5,500,362号 (例えば、Hellstrom, I. et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986)およびHellstrom, I et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985)を参照されたい) ; 同第5,821,337号 (Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987)を参照されたい)に記載されている。あるいは、非放射性アッセイ法を利用することができる (例えば、フローサイトメトリーのためのACTI (商標) 非放射性細胞傷害性アッセイ (Cell Technology, Inc., Mountain View, CA) ; およびCytotox 96 (登録商標) 非放射性細胞傷害性アッセイ (Promega, Madison, WI)を参照されたい)。そのようなアッセイに有用なエフェクター細胞は、末梢血単核細胞 (PBMC) およびナチュラルキラー (NK) 細胞を含む。あるいは、または加えて、目的の分子のADCC活性を、in vivoで、例えば、Clynes et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998)で開示されているものなどの動物モデルにおいて、評価することができる。C1q結合アッセイを行って、抗体が、C1qに結合することができないこと、したがって、CDC活性を欠いていることを確認することもできる。例えば、WO2006/029879およびWO2005/100402におけるC1qおよびC3c結合ELISAを参照されたい。補体活性化を評価するために、CDCアッセイ行うことができる (例えば、Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996) ; Cragg, M.S. et al., Blood 101:1045-1052 (2003) ; およびCragg, M.S. and M.J. Glennie, Blood 103:2738-2743 (2004)を参照されたい)。当技術分野において公知の方法 (例えば、Petkova, S.B. et al., Int'l. I

10

20

30

40

50

mmunol. 18(12):1759-1769 (2006)を参照されたい)を使用して、FcRn結合およびin vivoクリアランス／半減期決定を行うこともできる。

【0323】

エフェクター機能の低下を有する抗体は、Fc領域残基238、265、269、270、297、327および329のうちの1つまたは複数の置換を有するものを含む(米国特許第6,737,056号)。そのようなFc変異体には、残基265および297のアラニンへの置換を有するいわゆる「DANA」Fc変異体(米国特許第7,332,581号)をはじめとする、アミノ酸265、269、270、297および327位のうちの2つまたはそれより多くの位置に置換を有するFc変異体が含まれる。

【0324】

FcRへの結合の改善または減少を有する、ある特定の抗体バリエーションが、記載されている。(例えば、米国特許第6,737,056号;WO2004/056312、およびShields et al., J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001)を参照されたい。)

【0325】

半減期の増加、および胎児への母性IgGの伝達に關与する新生児型Fc受容体(FcRn)への結合の改善(Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976)、およびKim et al., J. Immunol. 24:249 (1994))を有する抗体が、米国特許出願公開第2005/0014934A1号(Hintonら)に記載されている。それらの抗体は、FcRnへのFc領域の結合を改善する1つまたは複数の置換をその中に有するFc領域を含む。そのようなFcバリエーションには、Fc領域残基:238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424または434のうちの1つまたは複数における置換、例えば、Fc領域残基434の置換(米国特許第7,371,826号)を有するものが含まれる。

【0326】

Fc領域バリエーションの他の例に關する、Duncan & Winter, Nature 322:738-40 (1988);米国特許第5,648,260号;米国特許第5,624,821号;およびWO94/29351も参照されたい。

viii. 抗体誘導体

【0327】

実施形態では、本明細書で提供されるモノクローナル抗体、例えば、抗HER2抗体を、当技術分野において公知であり、容易に入手可能である、1つまたは複数のさらなる非タンパク質性部分を含むようにさらに改変することができる(例えば、誘導体化)。抗体の誘導体化に好適な部分は、水溶性ポリマーを含むが、これに限定されない。水溶性ポリマーの非限定的な例としては、ポリエチレングリコール(PEG)、エチレングリコール／プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ-1,3-ジオキソラン、ポリ-1,3,6-トリオキサン、エチレン／無水マレイン酸コポリマー、ポリアミノ酸(ホモポリマーまたはランダムコポリマーのどちらか)、およびデキストランまたはポリ(n-ビニルピロリドン)ポリエチレングリコール、プロピレングリコールホモポリマー、ポリプロピレンオキシド(polypropylene oxide)／エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール(例えば、グリセロール)、ポリビニルアルコール、ならびにこれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、水中でのその安定性のため、製造の際に有利であり得る。ポリマーは、いずれの分子量のものであってもよく、分岐していてもまたは非分岐であってもよい。抗体に結合されているポリマーの数は、様々であり得、1つより多くのポリマーが結合されている場合、それらは、同じ分子であってもまたは異なる分子であってもよい。一般に、誘導体化に使用されるポリマーの数および／またはタイプは、改善すべき抗体の特定の性質または機能、定義された条件下で抗体誘導体が治療に使用されることになるかどうかなどを含むがこれらに限定されない考慮事項に基づいて、決定され得る。

10

20

30

40

50

ix. 組換え法および組成物

【0328】

抗体は、例えば、米国特許第4,816,567号に記載されているような、組換え法および組成物を使用して産生することができる。当業者は、抗体発現に好適な宿主細胞を熟知しているであろう。例示的な宿主細胞としては、真核細胞、例えば、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞またはリンパ系細胞（例えば、Y0、NS0、Sp20細胞）が挙げられる。

【0329】

抗HER2抗体の組換え産生のために、抗体、例えば上記の抗体、をコードする核酸が単離され、宿主細胞におけるさらなるクローニングおよび／または発現のために1つまたは複数のベクターに挿入される。そのような核酸を、従来の手順を使用して（例えば、抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）容易に単離およびシーケンシングすることができる。

【0330】

抗体-薬物コンジュゲートを調製する方法

式(I)のADCは、(1)共有結合によって $Ab-L^1$ を形成するための抗体の求核基と二価リンカー試薬(L^1)との反応、続いて、薬物-リンカー分子 $D-L^3$ または $D-L^3-L^2$ との反応；および(2)共有結合によって $D-L^3-L^1$ または $D-L^3-L^2-L^1$ を形成するための、薬物部分Dと二価リンカー試薬($L^3-L^2-L^1$ または L^3-L^1)との反応、続いて、抗体または還元された抗体の求核基との反応を含む、当業者に公知の有機化学反応、条件および試薬を利用していくつかの経路により調製することができる。式(II)のADCは、(1)共有結合によって $Ab-L^1$ を形成するための抗体の求核基と二価リンカー試薬(L^1)との反応、続いて、薬物-リンカー分子 R^1-D' または $R^1-D'-L^2$ との反応；および(2)共有結合によって $R^1-D'-L^1$ または $R^1-D'-L^2-L^1$ を形成するための、薬物-リンカー分子 R^1-D' の求核基と二価リンカー試薬(L^2-L^1 または L^1)との反応、続いて、抗体または還元された抗体の求核基との反応を含む、当業者に公知の有機化学反応、条件および試薬を利用していくつかの経路により調製することができる。いくつかのそのような方法が、Agarwal et al., (2015), Bioconjugate Chem., 26:176-192により記載されている。

【0331】

実施形態では、抗体を、部分的または完全還元条件下で、還元剤、例えば、ジチオトレイトール(DTT)またはトリカルボニルエチルホスフィン(TCEP)で還元して、反応性システインチオール基を生成することができる。次いで、鎖間システイン残基を、例えばマレイミドを使用して、アルキル化することができる。あるいは、鎖間システイン残基を、例えば、ビススルホンリンカーまたはプロパルギルジブromoマレイミドを使用する、架橋アルキル化、続いて、Cu-クリックライゲーションに付すことができる。実施形態では、抗体を、リシンアミノ酸によってコンジュゲートすることができる。そのようなコンジュゲーションは、1段階コンジュゲーションであることもあり、または2段階コンジュゲーションであることもある。実施形態では、1段階コンジュゲーションは、リシン残基の ϵ -アミノ基とアミン反応性基を含有する薬物-リンカー分子($D-L^3-L^2-L^1$ または $D-L^3-L^1$)とのアミド結合によるコンジュゲーションを必然的に伴う。実施形態では、1段階コンジュゲーションは、リシン残基の ϵ -アミノ基とアミン反応性基を含有する薬物-リンカー分子($R^1-D'-L^2-L^1$ または $R^1-D'-L^1$)とのアミド結合によるコンジュゲーションを必然的に伴う。実施形態では、アミン反応性基は、活性化エステルである。実施形態では、抗体を2段階コンジュゲーションによってコンジュゲートすることができる。2段階コンジュゲーションは、アミン反応性官能基とチオール反応性官能基の両方を含有する二官能性試薬をリシン ϵ -アミノ基と反応させる第1段階を必然的に伴う。第2段階で、薬物-リンカー分子($D-L^3-L^2-L^1$ 、 $D-L^3-L^1$ 、 $R^1-D'-L^2-L^1$ または $R^1-D'-L^1$)を、二官能性試薬のチオール反

応性基とコンジュゲートさせる。いくつかの例が、Jain et al., (2015), Pharm. Res., 32:3526-3540により提供されている。実施形態では、第1段階は、アジドでの抗体の官能化、続いて、アルキン改変リンカーまたは薬物-リンカー分子 ($D-L^3-L^2-L^1$ 、 $D-L^3-L^1$ 、 $R^1-D'-L^2-L^1$ または $R^1-D'-L^1$)とのクリックケミストリー反応を含み得る。実施形態では、第1段階は、アルキンでの抗体の官能化、続いて、アジド改変リンカーまたは薬物-リンカー分子 ($D-L^3-L^2-L^1$ 、 $D-L^3-L^1$ 、 $R^1-D'-L^2-L^1$ または $R^1-D'-L^1$)とのクリックケミストリー反応を含み得る。実施形態では、第1段階は、アルデヒドでの抗体の官能化、続いて、アルコキシアミンまたはヒドラジン改変リンカーまたは薬物-リンカー分子 ($D-L^3-L^2-L^1$ 、 $D-L^3-L^1$ 、 $R^1-D'-L^2-L^1$ または $R^1-D'-L^1$)とのクリックケミストリー反応を含み得る。実施形態では、第1段階は、テトラジンでの抗体の官能化、続いて、trans-シクロオクテンまたはシクロプロペン改変リンカーまたは薬物-リンカー分子 ($D-L^3-L^2-L^1$ 、 $D-L^3-L^1$ 、 $R^1-D'-L^2-L^1$ または $R^1-D'-L^1$)とのクリックケミストリー反応を含み得る。実施形態では、第1段階は、trans-シクロオクテンまたはシクロプロペンでの抗体の官能化、続いて、テトラジン改変リンカーまたは薬物-リンカー分子 ($D-L^3-L^2-L^1$ 、 $D-L^3-L^1$ 、 $R^1-D'-L^2-L^1$ または $R^1-D'-L^1$)とのクリックケミストリー反応を含み得る。いくつかの例が、Pickens et al., (2018), Bioconjug. Chem., 29:686-701; Li et al., (2018), Mabs, 10:712-719; および Chio et al., (2020), Methods Mol. Biol., 2078:83-97により記載されている。

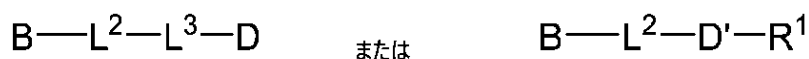
10

20

【0332】

一態様では、式(I)または式(II)のADCは、モノクローナル抗体(Ab)を、式(P-I)もしくは式(P-II)の分子：

【化99】



(P-I)

(P-II)

または薬学的に許容されるその塩と反応させることにより調製することができ、式中、

Bは、モノクローナル抗体と結合を形成することができる反応性部分であり；

L^2 は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、アミノ酸単位、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-O-$ 、 $-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-$ 、 $-(C(O)CH_2CH_2NH)-$ 、 $-(C(O)N(R^2)CH_2CH_2N(R^3))-$ 、またはこれらの任意の組合せであり、nは、1~24の整数であり；

各 R^2 および R^3 は、独立して、Hまたは置換もしくは非置換アルキルであり；

L^3 は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアリーレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか；あるいは L^3 は、置換もしくは非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロシクロアルキル）または置換もしくは非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロアリール）であり、 L^3 は、酸素によってDに連結されているか；あるいは L^3 は、置換もしくは非置換 $-CH_2NCH_2-$ （ヘテロアリール）または置換もしくは非置換 $-CH_2NCH_2-$ （ヘテロシクロアルキル）であり、 L^3 は、 $-CH_2-$ によってDに、および窒素によって L^2 に連結されており；

30

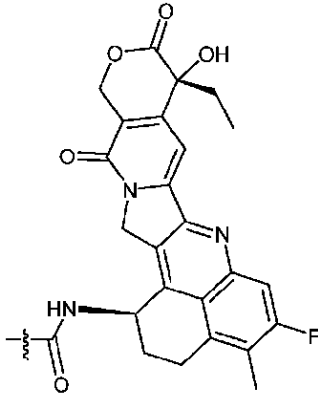
40

R^1 は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

Dは、

50

【化 1 0 0】

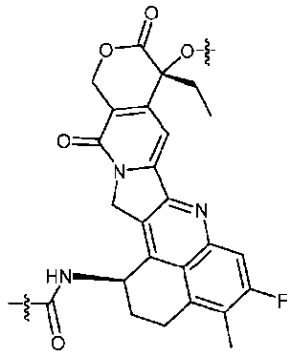


10

であり；

D' は、

【化 1 0 1】



20

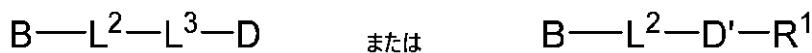
であり、D' は、そのアミド基によって R^1 に、および酸素によって L^2 に接続されている。

【0 3 3 3】

一態様では、式 (I) または式 (II) の ADC は、抗 HER2 抗体、抗 ROR1 抗体、抗 CD25 抗体、抗 TROP2 抗体、抗 B7-H3 抗体、抗 c-Met 抗体、抗 FOLR1 抗体、または抗 CHOP2 抗体 (Ab) を、式 (P-I) もしくは式 (P-II) の分子：

30

【化 1 0 2】



(P-I)

(P-II)

または薬学的に許容されるその塩と反応させることにより調製することができ、式中、

40

B は、抗 HER2 抗体、抗 ROR1 抗体、抗 CD25 抗体、抗 TROP2 抗体、抗 B7-H3 抗体、抗 c-Met 抗体、抗 FOLR1 抗体または抗 CHOP2 抗体と結合を形成することができる反応性部分であり；

L^2 は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、アミノ酸単位、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-O-$ 、 $-(4\text{-アミノベンジルオキシカルボニル})-$ 、 $-(C(O)CH_2CH_2NH)-$ 、 $-(C(O)N(R^2)CH_2CH_2N(R^3))-$ 、またはこれらの任意の組合せであり、n は、1~24 の整数であり；

各 R^2 および R^3 は、独立して、H または置換もしくは非置換アルキルであり；

L^3 は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアリーレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリ

50

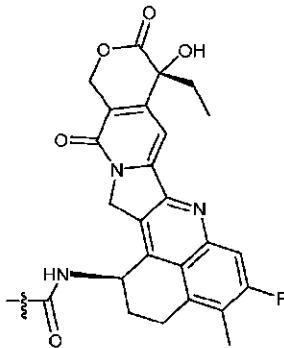
リールであるか；あるいは L^3 は、置換もしくは非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロシクロアルキル）または置換もしくは非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロアリール）であり、 L^3 は、酸素によって D に連結されているか；あるいは L^3 は、置換もしくは非置換 $-CH_2NCH_2-$ （ヘテロアリール）または置換もしくは非置換 $-CH_2NCH_2-$ （ヘテロシクロアルキル）であり、 L^3 は、 $-CH_2-$ によって D に、および窒素によって L^2 に連結されており；

R^1 は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

D は、

【化 103】

10

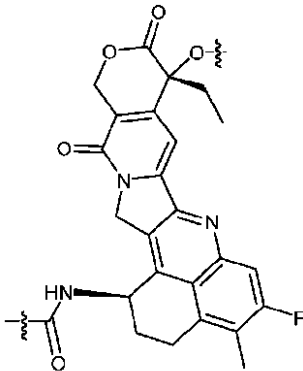


20

であり；

D' は、

【化 104】



30

であり、D' は、そのアミド基によって R^1 に、および酸素によって L^2 に接続されている。

【0334】

実施形態では、モノクローナル抗体は、反応性部分、例えば、アルデヒド、アジド、アルキン、テトラジン、ヒドラジン、アルコキシアミン、trans-シクロオクテンまたはシクロプロペンで改変されている。実施形態では、モノクローナル抗体は、アルデヒドで改変されている。実施形態では、モノクローナル抗体は、アジドで改変されている。実施形態では、モノクローナル抗体は、テトラジンで改変されている。実施形態では、モノクローナル抗体は、アルコキシアミンで改変されている。実施形態では、モノクローナル抗体は、ヒドラジンで改変されている。実施形態では、モノクローナル抗体は、trans-シクロオクテンで改変されている。実施形態では、モノクローナル抗体は、シクロプロペンで改変されている。

40

【0335】

実施形態では、モノクローナル抗体 (Ab) は、抗HER2抗体、抗ROR1抗体、抗CD25抗体、抗TROP2抗体、抗B7-H3抗体、抗c-Met抗体、抗FOLR1抗体、または抗CHOP2抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗HER

50

2抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗ROR1抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗CD25抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗TROP2抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗B7-H3抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗c-Met抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗FOLR1抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗CHOP2抗体である。実施形態では、Bは、抗HER2抗体と結合を形成することができる反応性部分である。実施形態では、Abは、改変抗HER2抗体である。

【0336】

実施形態では、Abは、アルデヒド、アジド、アルキン、テトラジン、ヒドラジン、アルコキシアミン、trans-シクロオクテンまたはシクロプロペンで改変されている。実施形態では、Abは、アルデヒドで改変されている。実施形態では、Abは、アジドで改変されている。実施形態では、Abは、テトラジンで改変されている。実施形態では、Abは、アルコキシアミンで改変されている。実施形態では、Abは、ヒドラジンで改変されている。実施形態では、Abは、trans-シクロオクテンで改変されている。実施形態では、Abは、シクロプロペンで改変されている。実施形態では、改変Abは、改変抗HER2抗体である。

10

【0337】

実施形態では、nは、1~24の整数である。実施形態では、nは、1である。実施形態では、nは、2である。実施形態では、nは、3である。実施形態では、nは、4である。実施形態では、nは、5である。実施形態では、nは、6である。実施形態では、nは、7である。実施形態では、nは、8である。実施形態では、nは、9である。実施形態では、nは、10である。実施形態では、nは、11である。実施形態では、nは、12である。実施形態では、nは、13である。実施形態では、nは、14である。実施形態では、nは、15である。実施形態では、nは、16である。実施形態では、nは、17である。実施形態では、nは、18である。実施形態では、nは、19である。実施形態では、nは、20である。実施形態では、nは、21である。実施形態では、nは、22である。実施形態では、nは、23である。実施形態では、nは、24である。

20

【0338】

実施形態では、Bは、抗HER2抗体の1つもしくは2つのチオールもしくはアミン基と、または改変抗HER2抗体と結合を形成することができる反応性部分である。実施形態では、抗HER2抗体は、アジド、アルデヒド、アルキン、テトラジン、ヒドラジン、アルコキシアミン、trans-シクロオクテンまたはシクロプロペンで改変されている。

30

【0339】

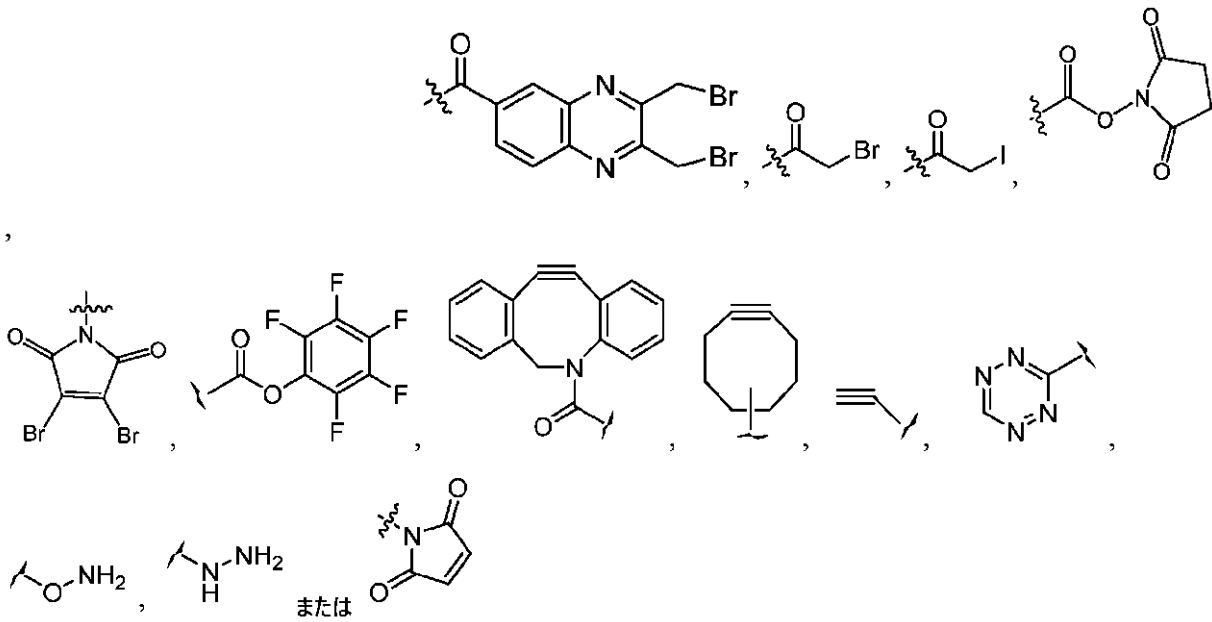
実施形態では、Bは、アルキン、アジド、アルデヒド、テトラジン、ヒドラジン、アルコキシアミン、trans-シクロオクテン、シクロプロペン、活性化エステル、ハロアセチル、シクロアルキン、マレイミド、またはビススルホンである。実施形態では、Bは、ジプロモマレイミドである。実施形態では、Bは、シクロオクチンである。実施形態では、活性化エステルは、例えば、ペンタフルオロフェニルエステル、テトラフルオロフェニルエステル、トリフルオロフェニルエステル、ジフルオロフェニルエステル、モノフルオロフェニルまたはエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステルであり得る。

40

【0340】

実施形態では、Bは、

【化 1 0 5】



10

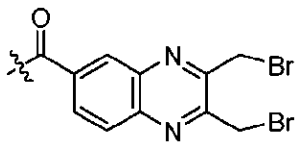
である。

【 0 3 4 1】

20

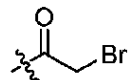
実施形態では、Bは、

【化 1 0 6】



である。実施形態では、Bは、

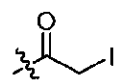
【化 1 0 7】



30

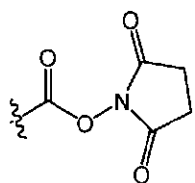
である。実施形態では、Bは、

【化 1 0 8】



である。実施形態では、Bは、

【化 1 0 9】

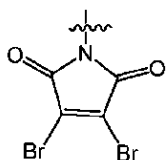


40

である。実施形態では、Bは、

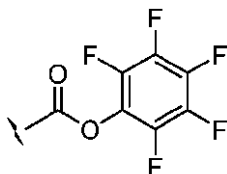
50

【化 1 1 0】



である。実施形態では、Bは、

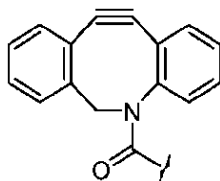
【化 1 1 1】



10

である。実施形態では、Bは、

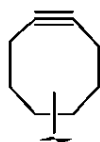
【化 1 1 2】



20

である。実施形態では、Bは、

【化 1 1 3】



である。実施形態では、Bは、

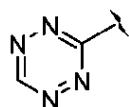
【化 1 1 4】



30

である。実施形態では、Bは、

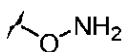
【化 1 1 5】



40

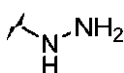
である。実施形態では、Bは、

【化 1 1 6】



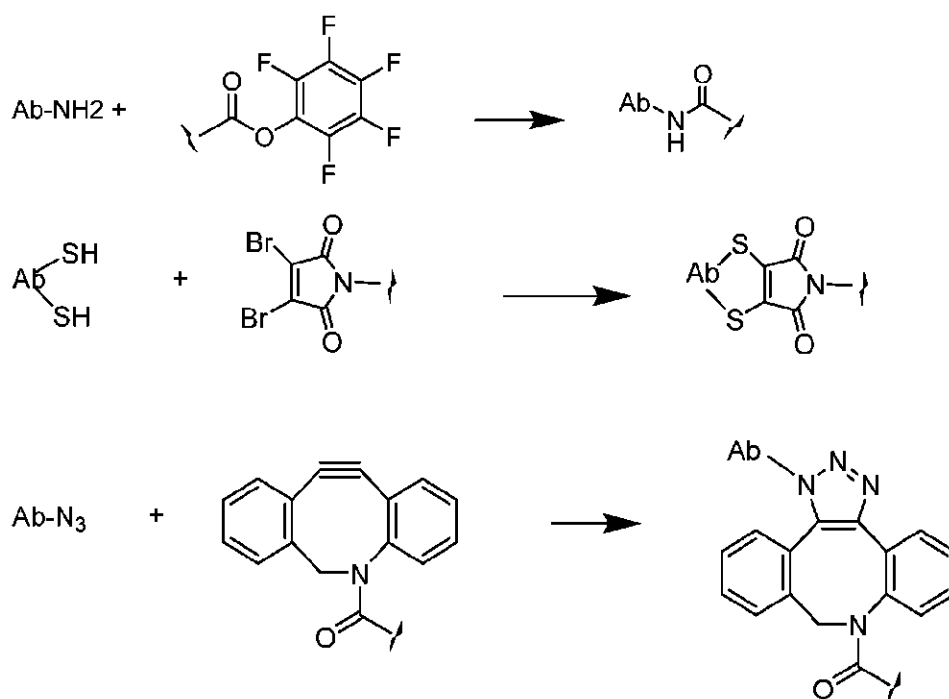
である。実施形態では、Bは、

【化 1 1 7】



50

【化 1 2 0 - 1】



10

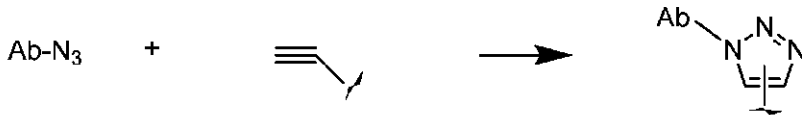
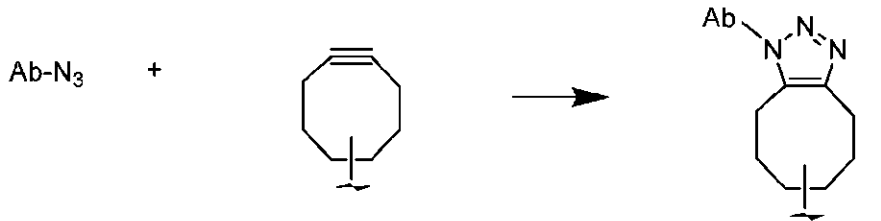
20

30

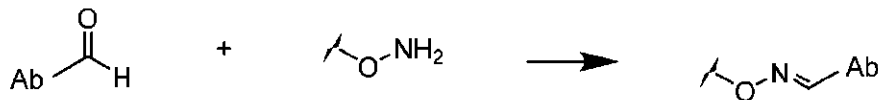
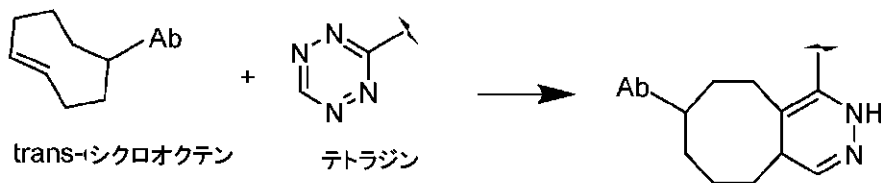
40

50

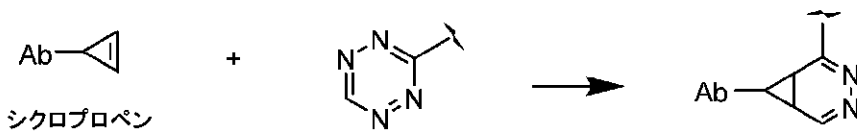
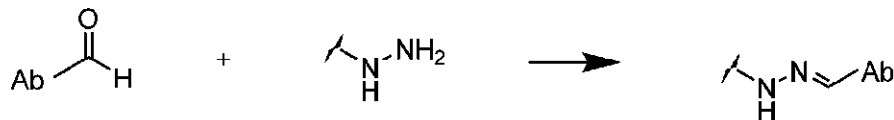
【化 1 2 0 - 2】



10



20



30

【0 3 4 4】

実施形態では、L²は、米国特許第9,884,127号、同第9,981,046号、同第9,801,951号、同第10,117,944号、同第10,590,165号、および同第10,590,165号、ならびに米国特許出願公開第2017/0340750号、および同第2018/0360985号に記載されているような切断性または非切断性リンカーであり、前記参考特許文献の全ては、それら全体が本明細書に組み込まれる。

【0 3 4 5】

実施形態では、L²は、結合、-C(O)-、-NH-、-Val-、-Phe-、-Lys-、-Gly-、-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-、-(C(O)N(R²)CH₂CH₂N(R³))-、-Ser-、-Thr-、-Ala-、-β-Ala-、-O-、-シトルリン-(Cit)、-(CH₂)_n-、-(CH₂CH₂O)_n-、またはこれらの任意の組合せである。

40

【0 3 4 6】

実施形態では、各R²およびR³は、独立して、H、または置換もしくは非置換アルキル（例えば、C₁~C₈アルキル、C₁~C₆アルキル、もしくはC₁~C₄アルキル）である。実施形態では、各R²およびR³は、独立して、Hである。実施形態では、各R²およびR³は、独立して、置換または非置換アルキルである。実施形態では、各R²およびR³は、独立して、置換または非置換アルキル（例えば、C₁~C₈アルキル、C₁

50

～C₆アルキル、またはC₁～C₄アルキル)である。実施形態では、各R²およびR³は、独立して、非置換アルキル(例えば、C₁～C₈アルキル、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₄アルキル)である。実施形態では、各R²およびR³は、独立して、置換アルキル(例えば、C₁～C₈アルキル、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₄アルキル)である。

【0347】

実施形態では、各R²およびR³は、独立して、H、または置換(例えば、少なくとも1つの置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている)もしくは非置換アルキル(例えば、C₁～C₈アルキル、C₁～C₆アルキル、もしくはC₁～C₄アルキル)である。実施形態では、各R²およびR³は、独立して、置換(例えば、少なくとも1つの置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている)または非置換アルキルである。実施形態では、各R²およびR³は、独立して、置換(例えば、少なくとも1つの置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている)もしくは非置換アルキル(例えば、C₁～C₈アルキル、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₄アルキル)である。実施形態では、各R²およびR³は、独立して、非置換アルキル(例えば、C₁～C₈アルキル、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₄アルキル)である。実施形態では、各R²およびR³は、独立して、置換(例えば、少なくとも1つの置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)アルキル(例えば、C₁～C₈アルキル、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₄アルキル)である。

【0348】

実施形態では、各R²およびR³は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、またはヘキシルである。実施形態では、各R²およびR³は、独立して、メチルである。実施形態では、各R²およびR³は、独立して、エチルである。実施形態では、各R²およびR³は、独立して、プロピルである。実施形態では、各R²およびR³は、独立して、ブチルである。

【0349】

実施形態では、L²は、結合、-C(O)-、-NH-、-Val-、-Phe-、-Lys-、-Gly-、-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-、-(C(O)N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃))-、-Ser-、-Thr-、-Ala-、-β-Ala-、-シトルリン-(Cit)、-O-、-(CH₂)_n-、-(CH₂CH₂O)_n-、またはこれらの任意の組合せである。

【0350】

実施形態では、L²は、-C(O)-、-NH-、-Val-、-Ala-、-Gly-、-Cit-、-O-、-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-、-(CH₂)_n-、-(CH₂CH₂O)_n-、-(C(O)N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃))-、またはこれらの任意の組合せである。

【0351】

実施形態では、L²は、-C(O)-、-NH-、-Gly-、-(CH₂)_n-、-(CH₂CH₂O)_n-、またはこれらの任意の組合せである。

【0352】

実施形態では、L²は、-C(O)-、-NH-、-Val-、-Cit-、-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-、-(CH₂)_n-、-(CH₂CH₂O)_n-、-(C(O)N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃))-、またはこれらの任意の組合せである。

【0353】

実施形態では、L²は、

10

20

30

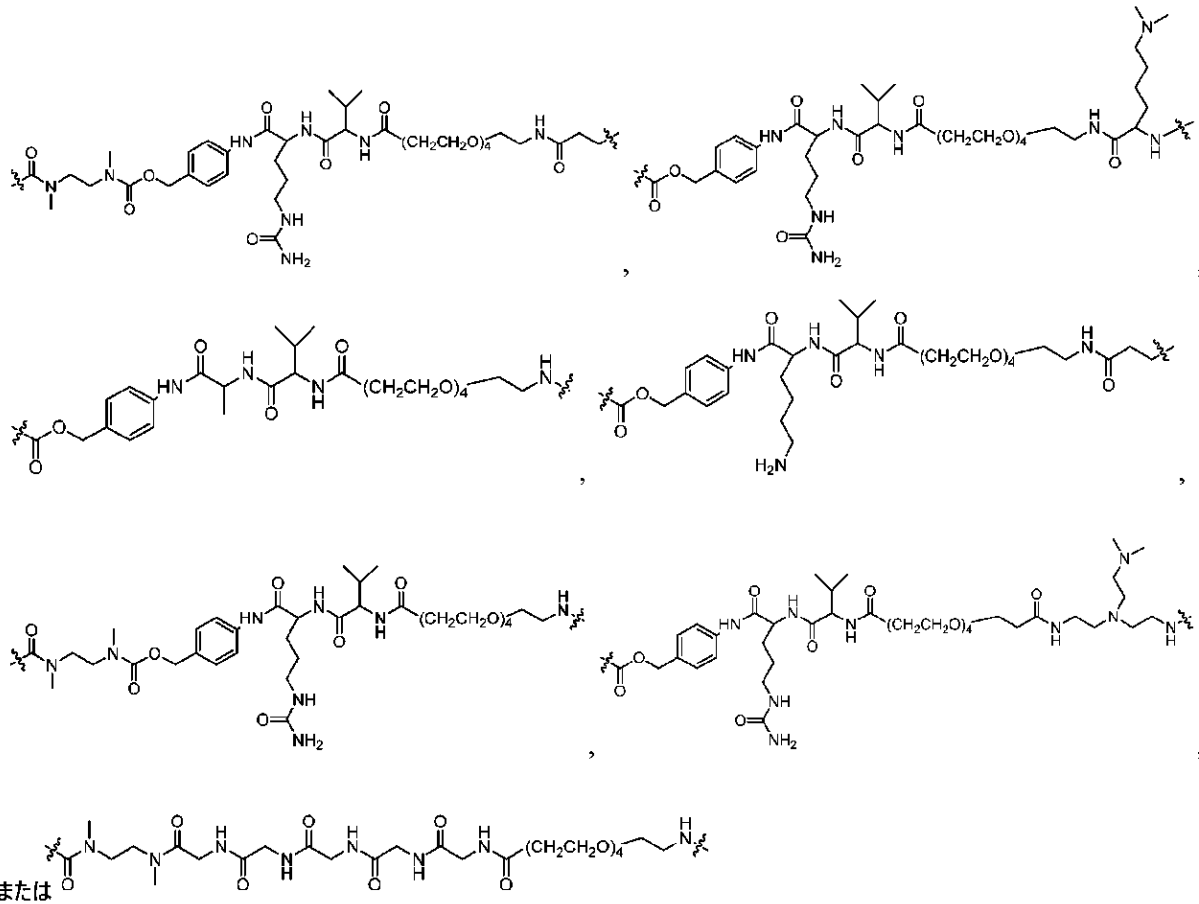
40

50

[illegible]

40

【化 1 2 1 - 2】

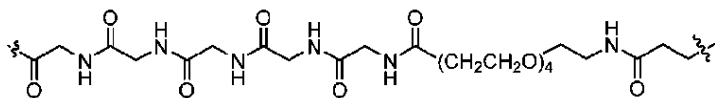


である。

【 0 3 5 4】

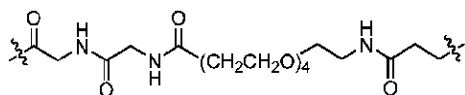
実施形態では、 L^2 は、

【化 1 2 2】



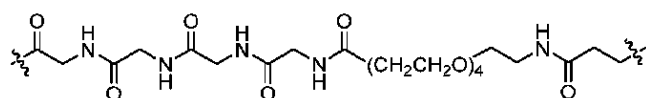
である。実施形態では、 L^2 は、

【化 1 2 3】



である。実施形態では、 L^2 は、

【化 1 2 4】



である。実施形態では、 L^2 は、

10

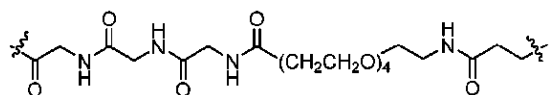
20

30

40

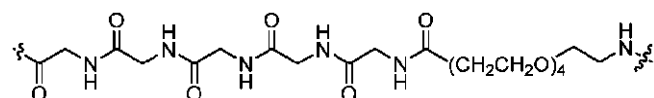
50

【化 1 2 5】



である。実施形態では、L²は、

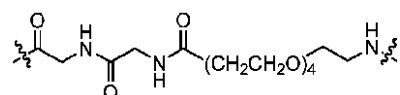
【化 1 2 6】



10

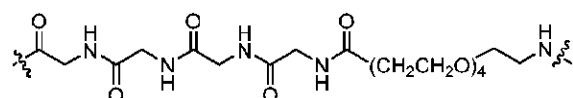
である。実施形態では、L²は、

【化 1 2 7】



である。実施形態では、L²は、

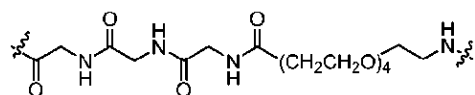
【化 1 2 8】



20

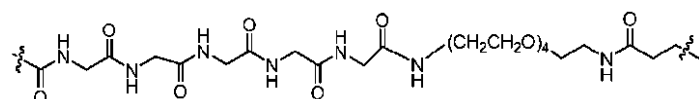
である。実施形態では、L²は、

【化 1 2 9】



である。実施形態では、L²は、

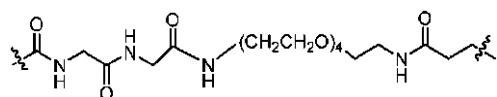
【化 1 3 0】



30

である。実施形態では、L²は、

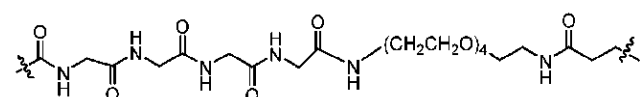
【化 1 3 1】



40

である。実施形態では、L²は、

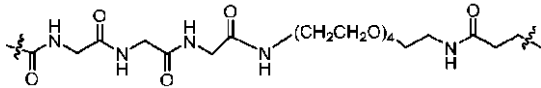
【化 1 3 2】



である。実施形態では、L²は、

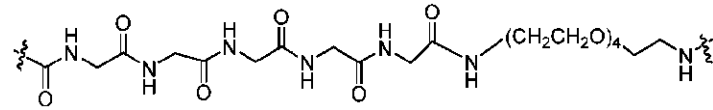
50

【化 1 3 3】



である。実施形態では、 L^2 は、

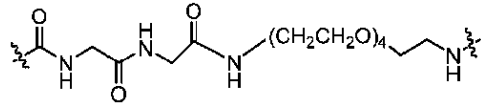
【化 1 3 4】



10

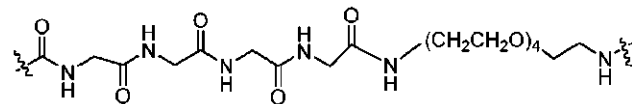
である。実施形態では、 L^2 は、

【化 1 3 5】



である。実施形態では、 L^2 は、

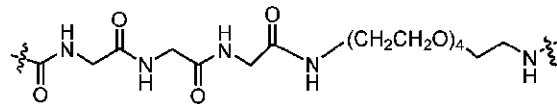
【化 1 3 6】



20

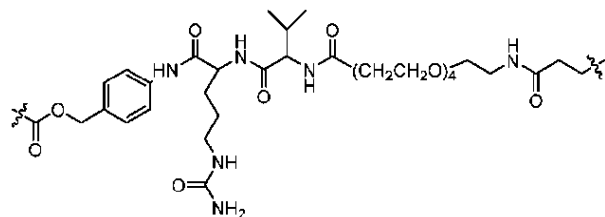
である。実施形態では、 L^2 は、

【化 1 3 7】



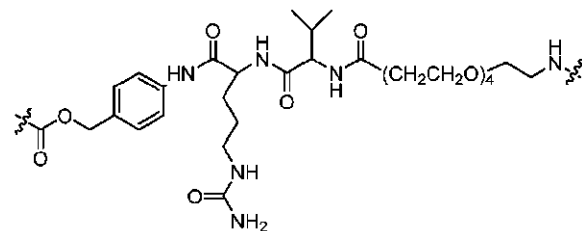
である。実施形態では、 L^2 は、

【化 1 3 8】



である。実施形態では、 L^2 は、

【化 1 3 9】

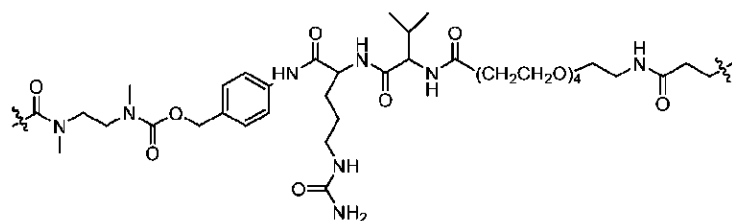


40

である。実施形態では、 L^2 は、

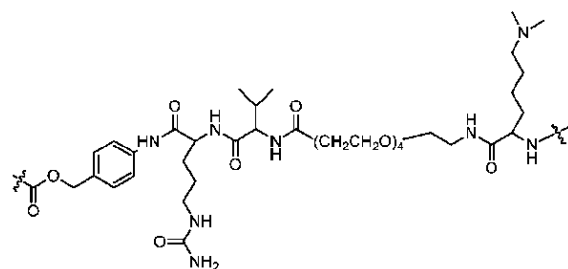
50

【化 1 4 0】



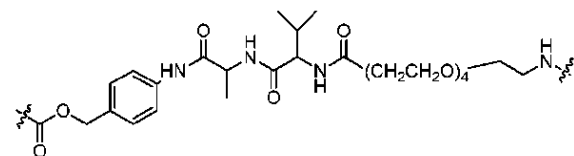
である。実施形態では、L²は、

【化 1 4 1】



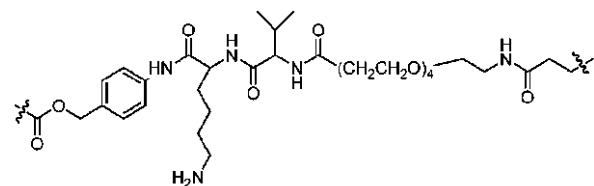
である。実施形態では、L²は、

【化 1 4 2】



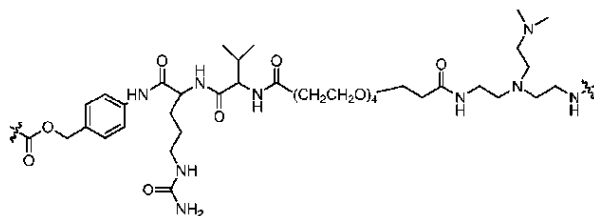
である。実施形態では、L²は、

【化 1 4 3】



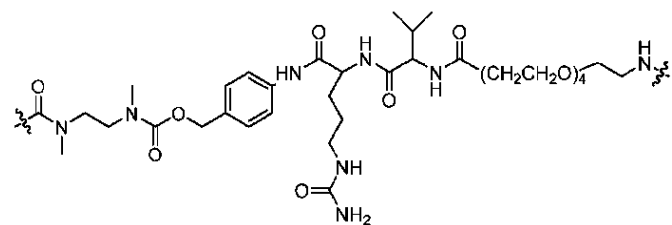
である。実施形態では、L²は、

【化 1 4 4】

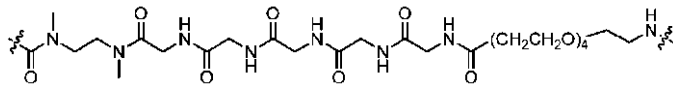


である。実施形態では、L²は、

【化 1 4 5】



である。実施形態では、 L^2 は、
【化146】



である。

【0355】

実施形態では、 L^2 は、結合である。実施形態では、 L^2 は、 $-C(O)-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-NH-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-Val-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-Phe-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-Lys-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-(CH_2)_n-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-Gly-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-Ser-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-Thr-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-Ala-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-\beta-Ala-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-Cit-$ である。実施形態では、 L^2 は、 $-O-$ である。

【0356】

実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキレン、3～6員ヘテロシクロアルキレン、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキレン）、または置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員ヘテロアリーレン、5～9員ヘテロアリーレン、もしくは5～6員ヘテロアリーレン）、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル）、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール）、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル））、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換 $-OCH_2-$ （ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール））、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換 $-CH_2NCH_2-$ （ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル））、または置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換 $-CH_2NCH_2-$ （ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール））である。実施形態では、 L^3 は、1つまたは複数の置換基で置換されている。実施形態では、 L^3 は、1つまたは複数のサイズが制限された置換基で置換されている。実施形態では、 L^3 は、1つまたは複数の低級置換基で置換されている。

【0357】

実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキレン、3～6員ヘテロシクロアルキレン、または5～6員ヘテロシクロアルキレン）である。実施形態では、 L^3 は、非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキレン、3～6員ヘテロシクロアルキレン、または5～6員ヘテロシクロアルキレン）

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

10

20

30

40

50

【 0 3 6 6 】

20

【 0 3 6 7 】

50

10

20

30

40

50

実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ピリジレンである。実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ピリジレンである。実施形態では、 L^3 は、非置換ピリジレンである。実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ピリジルである。実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ピリジルである。実施形態では、 L^3 は、非置換ピリジルである。実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル)、または置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール)である。実施形態では、 R^1 は、1つまたは複数の置換基で置換されている。実施形態では、 R^1 は、1つまたは複数のサイズが制限された置換基で置換されている。実施形態では、 R^1 は、1つまたは複数の低級置換基で置換されている。

【0375】

実施形態では、 R^1 は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)である。実施形態では、 R^1 は、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)である。実施形態では、 R^1 は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)である。実施形態では、 R^1 は、非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)である。

【0376】

実施形態では、 R^1 は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている)または非置換3～8員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)3～8員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は、非置換3～8員ヘテロシクロアルキルである。

【0377】

実施形態では、 R^1 は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている)または非置換3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は、非置換3～6員ヘテロシクロアルキルである。

【0378】

実施形態では、 R^1 は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている)または非置換ヘテロシクロブチル、ヘテロシクロペンチルまたはヘテロシクロヘキシルである。実施形態では、 R^1 は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)ヘテロシクロブチル、ヘテロシクロペンチルまたはヘテロシクロヘキシルである。実施形態では、 R^1 は、非置換ヘテロシクロブチル、ヘテロシクロペンチルまたはヘテロシクロヘキシルである。

【0379】

実施形態では、 R^1 は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている)または非置換ヘテロシクロブチルである。実施形態では、 R^1 は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)ヘテロシクロブチルである。実施形態では、 R^1 は、非置換ヘテロシクロブチルである。

【0380】

実施形態では、 R^1 は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている)または非置換ヘテロシクロペンチルである。実施形態では、 R^1 は、置換(例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている)ヘテロシクロペンチルである。実施形態では、 R^1 は、非置換ヘテロシクロペンチルである。

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ピラニルである。実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）

ピラニルである。実施形態では、 R^1 は、非置換ピラニルである。

【0390】

実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換イミダゾリルである。実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）イミダゾリルである。実施形態では、 R^1 は、非置換イミダゾリルである。

【0391】

実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換チアゾリルである。実施形態では、 R^1 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）チアゾリルである。実施形態では、 R^1 は、非置換チアゾリルである。 10

【0392】

実施形態では、式（IA）または式（IIA）のADCは、モノクローナル抗体（Ab）を、式（P-IA）もしくは式（P-IIA）の分子：

【化147】



または薬学的に許容されるその塩と反応させることにより調製することができ、式中、

環Aは、ヘテロ原子Yによって L^2 に接続されている、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンまたは置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり；

環A'は、ヘテロ原子YによってD'に接続されている、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

各Yは、独立して、N、P、またはSであり；

B、 L^2 、D、およびD'は、各々、実施形態を含めて本明細書で定義される通りである。

【0393】

実施形態では、式（P-IA）または（P-IIA）中、環Aは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキレン、3～6員ヘテロシクロアルキレン、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキレン）、または置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員ヘテロアリーレン、5～9員ヘテロアリーレン、もしくは5～6員ヘテロアリーレン）である。実施形態では、環Aは、1つまたは複数の置換基で置換されている。実施形態では、環Aは、1つまたは複数のサイズが制限された置換基で置換されている。実施形態では、環Aは、1つまたは複数の低級置換基で置換されている。環Aは、ヘテロ原子Yによって L^2 に接続されている。実施形態では、各Yは、Nである。 30 40

【0394】

実施形態では、環A'は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル）、または置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール）である。実施形態では、環A'は、1つまたは複数の置換基で置換されている。実施形態では、環A'は、1つまたは複数のサイズが制限された置換基で置換されている。実施形態では、環A'は、1つまたは複数の低級置換基で置換されている。環A'は、ヘテロ原子YによってD'に接 50

続されている。

実施形態では、各 Y は、N である。

【0395】

実施形態では、式 (P-IA) または (P-IIA) 中、環 A は、置換 (1 つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキレンである。実施形態では、環 A は、ヘテロ原子 Y によって L² に接続されている。実施形態では、各 Y は、N である。

実施形態では、環 A' は、置換 (1 つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルである。環 A' は、ヘテロ原子 Y によって D' に接続されている。

10

実施形態では、各 Y は、N である。

【0396】

実施形態では、式 (P-IA) または (P-IIA) 中、環 A は、置換 (1 つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキレンである。環 A は、ヘテロ原子 Y によって L² に接続されている。実施形態では、各 Y は、N である。

実施形態では、環 A' は、置換 (1 つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている) 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである。環 A' は、ヘテロ原子 Y によって D' に接続されている。

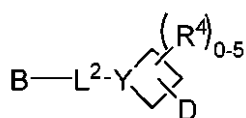
20

実施形態では、各 Y は、N である。

【0397】

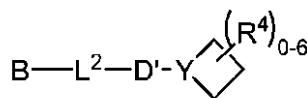
実施形態では、式 (IB) または式 (IIB) の ADC は、モノクローナル抗体 (Ab) を、式 (P-IB) もしくは式 (P-IIB) の分子：

【化148】



(P-IB)

または



(P-IIB)

30

または薬学的に許容されるその塩と反応させることにより調製することができ、式中、

各 R⁴ は、独立して、H、オキソ、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OR^{4A}、-NR^{4A}R^{4B}、-COOR^{4A}、-CONR^{4A}R^{4B}、-NO₂、-SR^{4A}、-SON₄R^{4A}、-SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}、-PO(OH)₂、-PO_{m4}R^{4A}、-POR₄NR^{4A}R^{4B}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；

隣接する炭素原子上のいずれか 2 つの R⁴ 置換基は、必要に応じて、一緒になって置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成していることがあり；

40

各 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、H、-CX₃、-CHX₂、-CH₂X、-C(O)OH、-C(O)NH₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(=O)NHNH₂、-NHC(=O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(=O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCX₃、-OCHX₂、-OCH₂X、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合されている

50

R^4 および R^4 置換基は、必要に応じて、一緒になって置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成していることがあり；

X は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ または $-F$ であり；

各 n は、独立して、0～4 の整数であり；

各 v は、独立して、1 または 2 であり；

各 m は、独立して、0～3 の整数であり；

各 r は、独立して、1 または 2 であり；

Y、D、D'、B、および L^2 は、各々、実施形態を含めて本明細書で定義される通りである。

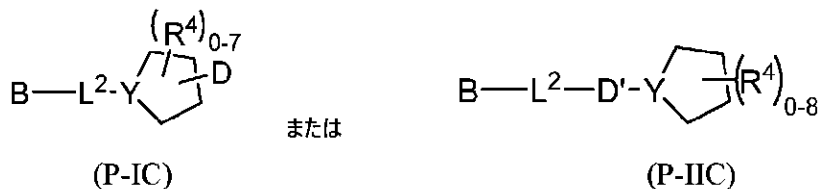
【0398】

実施形態では、各 R^4 は、独立して、H、ハロゲン、または置換もしくは非置換アルキルである。実施形態では、各 R^4 は、独立して、H、クロロ、ブromo、ヨード、フルオロ、または置換もしくは非置換アルキルである。実施形態では、各 R^4 は、独立して、H、クロロ、ブromo、ヨード、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、またはヘキシルである。実施形態では、各 R^4 は、独立して、H である。実施形態では、各 R^4 は、独立して、フルオロである。実施形態では、各 R^4 は、独立して、メチルである。実施形態では、各 R^4 は、独立して、エチルである。

【0399】

実施形態では、式 (IC) または式 (IIC) の ADC は、モノクローナル抗体 (Ab) を、式 (PIC) もしくは式 (PIIC) の分子：

【化149】

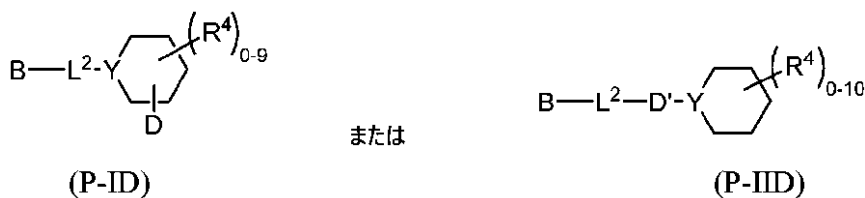


または薬学的に許容されるその塩と反応させることにより調製することができ、式中、D、D'、Y、B、 L^2 、および R^4 は、各々、実施形態を含めて本明細書で定義される通りである。

【0400】

実施形態では、式 (ID) または式 (IID) の ADC は、モノクローナル抗体 (Ab) を、式 (PID) もしくは式 (PIID) の分子：

【化150】



または薬学的に許容されるその塩と反応させることにより調製することができ、式中、D、D'、Y、B、 L^2 、および R^4 は、各々、実施形態を含めて本明細書で定義される通りである。

【0401】

実施形態では、式 (ID1) または式 (IID1) の ADC は、モノクローナル抗体 (Ab) を、式 (PID1) もしくは式 (PIID1) の分子：

10

20

30

40

50

り；環Cは、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；D、m、 L^1 、 L^2 、およびAbは、各々、実施形態を含めて本明細書で定義される通りである。

【0405】

実施形態では、環Wは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン、もしくは $C_5 \sim C_6$ シクロアルキレン）、または置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリーレン（例えば、 $C_5 \sim C_{10}$ アリーレン、 $C_5 \sim C_8$ アリーレン、もしくは $C_5 \sim C_6$ アリーレン）である。実施形態では、環Wは、1つまたは複数の置換基で置換されている。実施形態では、環Wは、1つまたは複数のサイズが制限された置換基で置換されている。実施形態では、環Wは、1つまたは複数の低級置換基で置換されている。

10

【0406】

実施形態では、環Wは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンである。実施形態では、環Wは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている） $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンである。実施形態では、環Wは、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンである。

20

【0407】

実施形態では、環Wは、置換（1つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている） $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンである。

【0408】

実施形態では、環Wは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換シクロブチレンである。実施形態では、環Wは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換シクロペンチレンである。実施形態では、環Wは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換シクロヘキシレンである。

30

【0409】

実施形態では、環Wは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換 $C_5 \sim C_6$ アリーレンである。実施形態では、環Wは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている） $C_5 \sim C_6$ アリーレンである。実施形態では、環Wは、非置換 $C_5 \sim C_6$ アリーレンである。実施形態では、環Wは、置換（1つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている） $C_5 \sim C_6$ アリーレンである。

【0410】

実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル）、または置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール）である。実施形態では、環Cは、1つまたは複数の置換基で置換されている。実施形態では、環Cは、1つまたは複数のサイズが制限された置換基で置換されている。実施形態では、環Cは、1つまたは複数の低級置換基で置換されている。

40

【0411】

50

実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル）、または置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール）である。実施形態では、環Cは、1つまたは複数の置換基で置換されている。実施形態では、環Cは、1つまたは複数のサイズが制限された置換基で置換されている。実施形態では、環Cは、1つまたは複数の低級置換基で置換されている。

【0412】

実施形態では、環Cは、置換（1つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）5～9員ヘテロアリールである。実施形態では、環Cは、非置換5～9員ヘテロアリールである。

【0413】

実施形態では、環Cは、置換（1つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、環Cは、非置換5～6員ヘテロアリールである。

【0414】

実施形態では、環Cは、置換（1つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）3～8員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、環Cは、置換（1つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）5～6員ヘテロシクロアルキルである。

【0415】

実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換フラニル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、イミダゾリル、チエニル、オキサゾリルまたはチアゾリルである。実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）フラニル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、イミダゾリル、チエニル、オキサゾリルまたはチアゾリルである。実施形態では、環Cは、非置換フラニル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、イミダゾリル、チエニル、オキサゾリルまたはチアゾリルである。

【0416】

実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換フラニルである。実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）フラニルである。実施形態では、環Cは、非置換フラニルである。

【0417】

実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ピロリルである。実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ピロリルである。実施形態では、環Cは、非置換ピロリルである。

【0418】

実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ピリジルである。実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ピリジルである。実施形態では、環Cは、非置換ピリジルである。

【0419】

実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ピラニルである。実施形態では、環Cは、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）

10

20

30

40

50

ピラニルである。実施形態では、環 C は、非置換ピラニルである。

【0420】

実施形態では、環 C は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換イミダゾリルである。実施形態では、環 C は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）イミダゾリルである。実施形態では、環 C は、非置換イミダゾリルである。

【0421】

実施形態では、環 C は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換チアゾリルである。実施形態では、環 C は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）チアゾリルである。実施形態では、環 C は、非置換チアゾリルである。

【0422】

実施形態では、環 C は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換チエニルである。実施形態では、環 C は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）チエニルである。実施形態では、環 C は、非置換チエニルである。

【0423】

実施形態では、環 C は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換オキサゾリルである。実施形態では、環 C は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）オキサゾリルである。実施形態では、環 C は、非置換オキサゾリルである。

【0424】

実施形態では、環 C は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、もしくは $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）、または置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_5 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_8$ アリール、もしくは $C_5 \sim C_6$ アリール）である。実施形態では、環 C は、1 つまたは複数の置換基で置換されている。実施形態では、環 C は、1 つまたは複数のサイズが制限された置換基で置換されている。実施形態では、環 C は、1 つまたは複数の低級置換基で置換されている。

【0425】

実施形態では、環 C は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。実施形態では、環 C は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている） $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。実施形態では、環 C は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。実施形態では、環 C は、置換（1 つまたは複数のもので、例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている） $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。

【0426】

実施形態では、環 C は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換シクロブチルである。実施形態では、環 C は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換シクロペンチルである。実施形態では、環 C は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換シクロヘキシルである。

【0427】

実施形態では、環 C は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換 $C_5 \sim C_6$ アリールである。実施形態では、環 C は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換さ

10

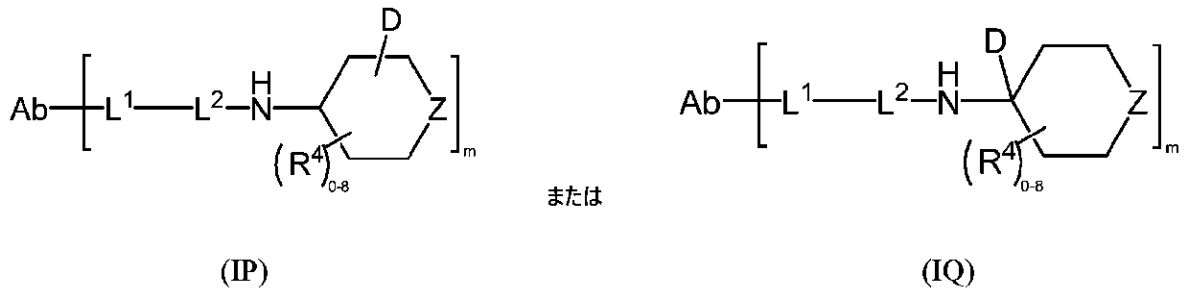
20

30

40

50

実施形態では、式 (IP) もしくは式 (IQ) のADC：
【化158】



10

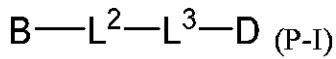
1 もしくは

または薬学的に許容されるその塩が、本明細書で提供され、式中、D、Z、m、L¹、L²、R⁴、およびAbは、各々、実施形態を含めて本明細書で定義される通りである。

【0434】

実施形態では、

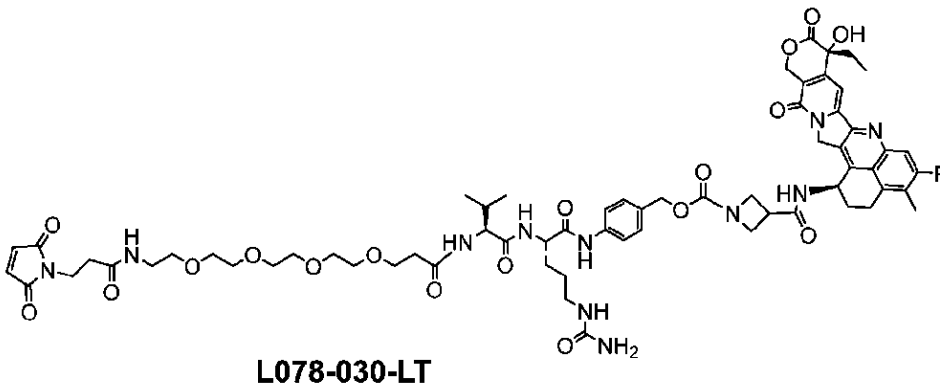
【化159】



20

は、下記の式の分子：

【化160-1】

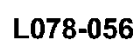
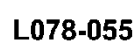
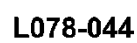
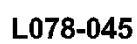


30

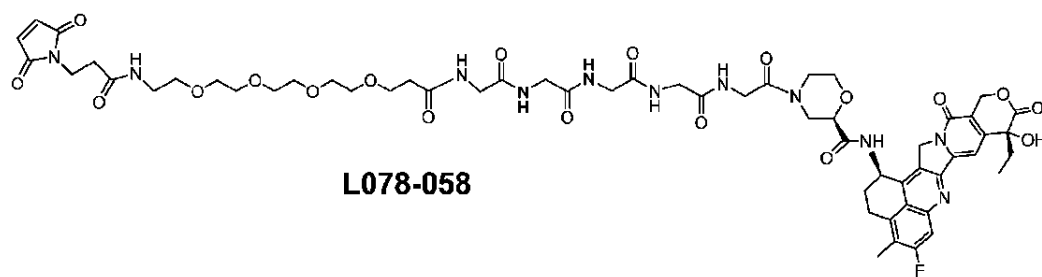
40

50

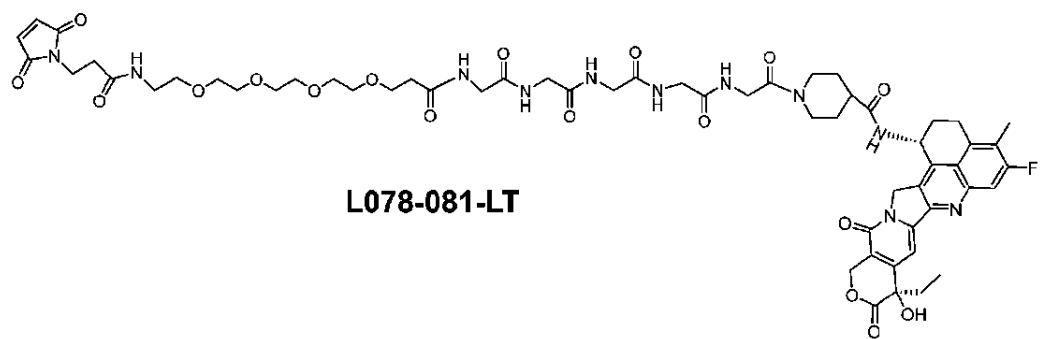
10



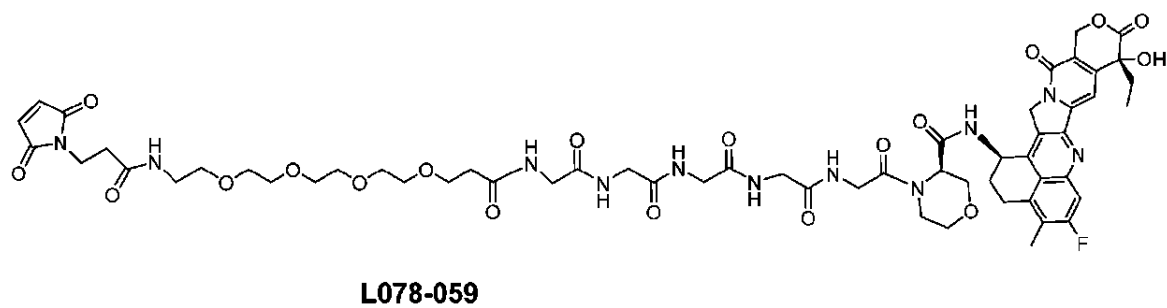
【化 1 6 0 - 3】



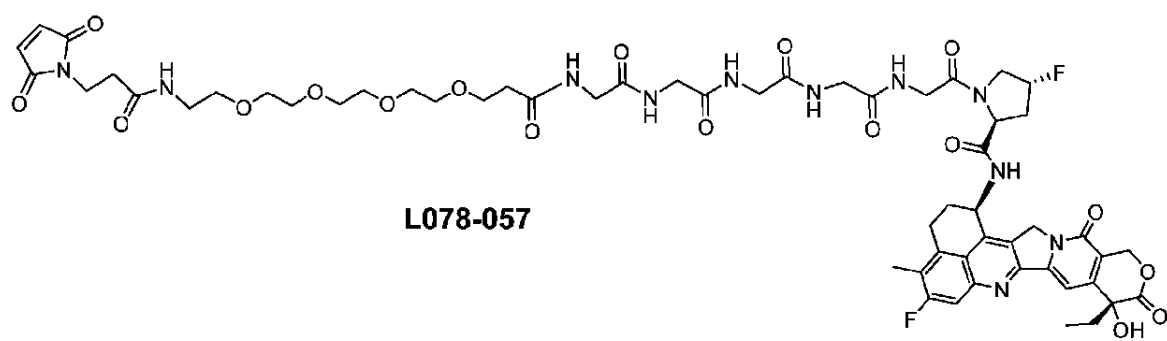
10



20



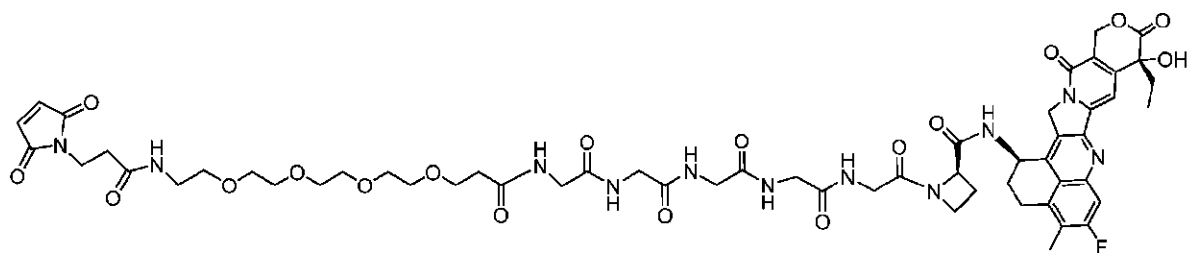
30



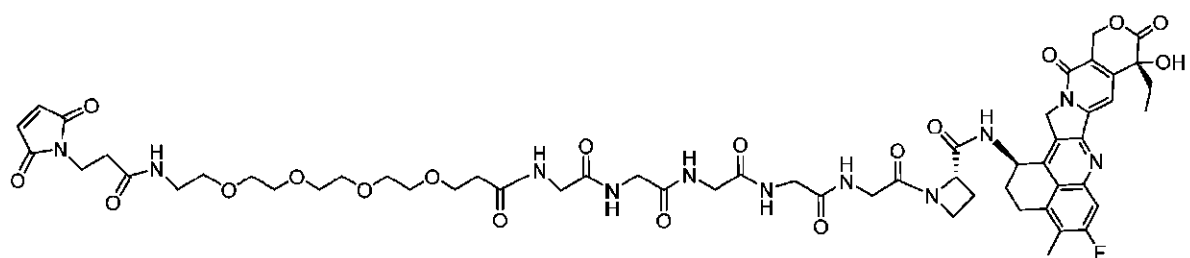
40

50

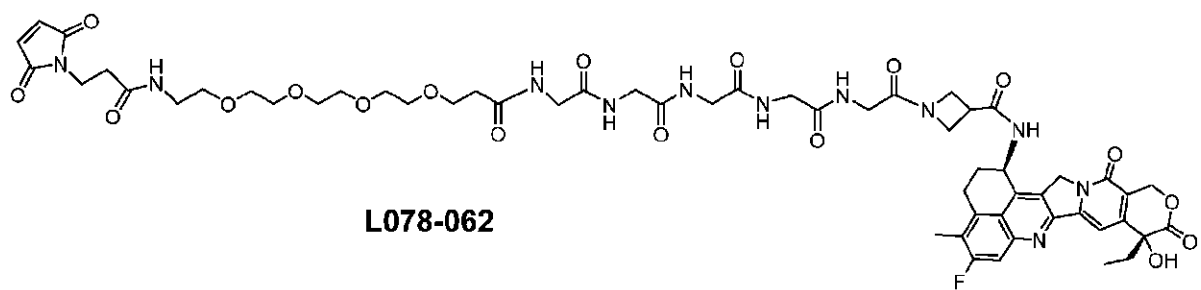
【化 1 6 0 - 4】

**L078-063**

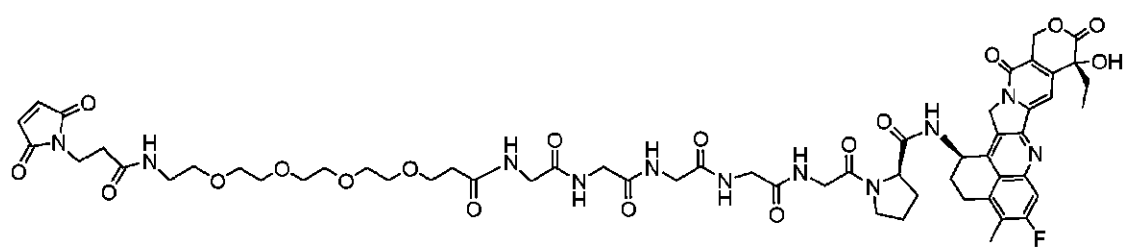
10

**L078-064**

20

**L078-062**

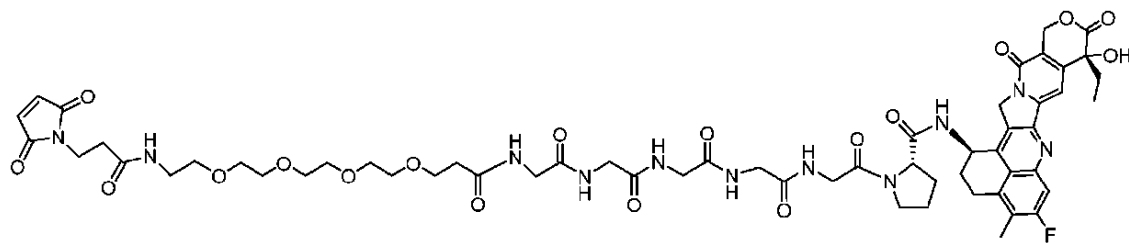
30

**L078-065LT**

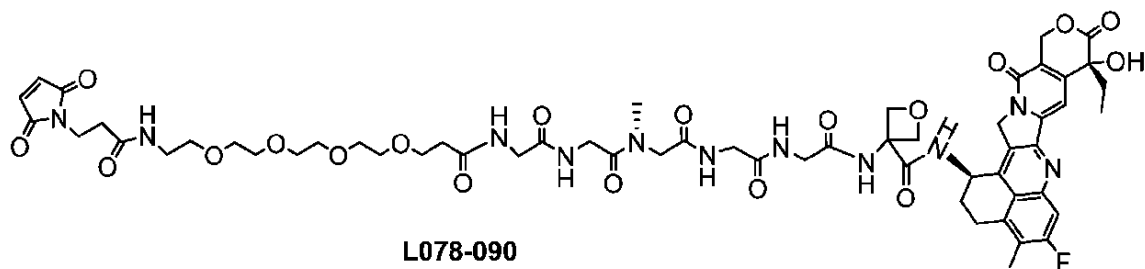
40

50

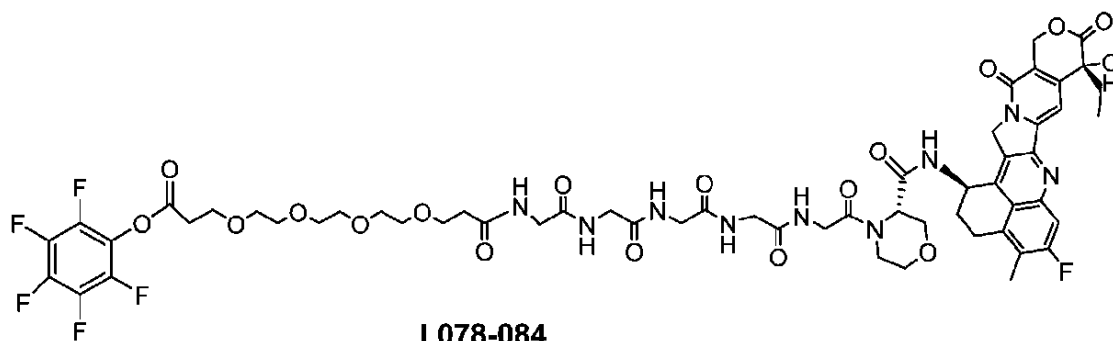
【化 1 6 0 - 5】

**L078-066LT**

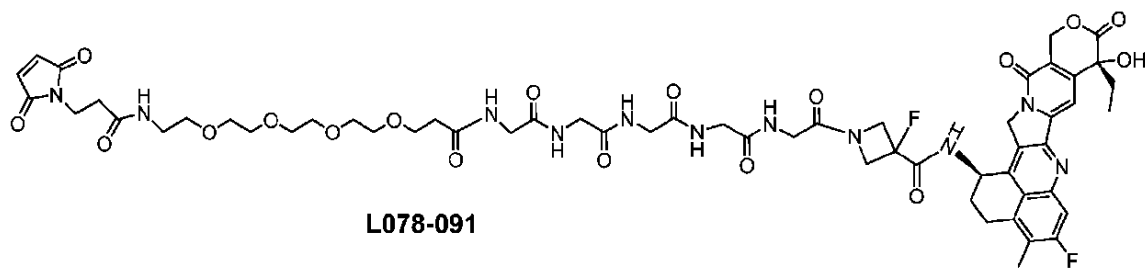
10

**L078-090**

20

**L078-084**

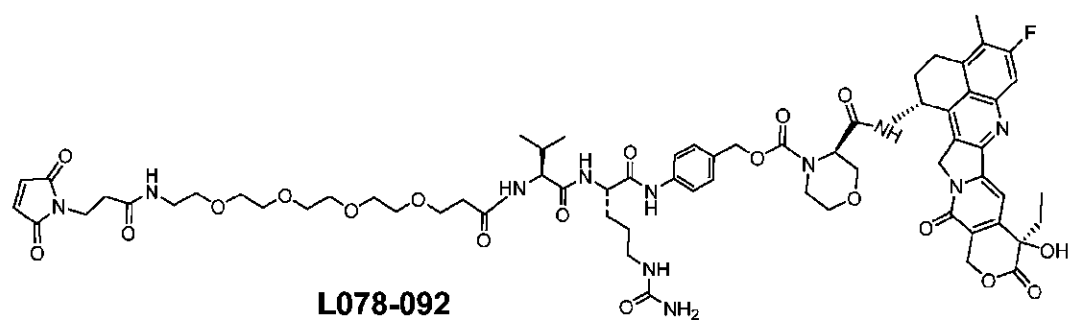
30

**L078-091**

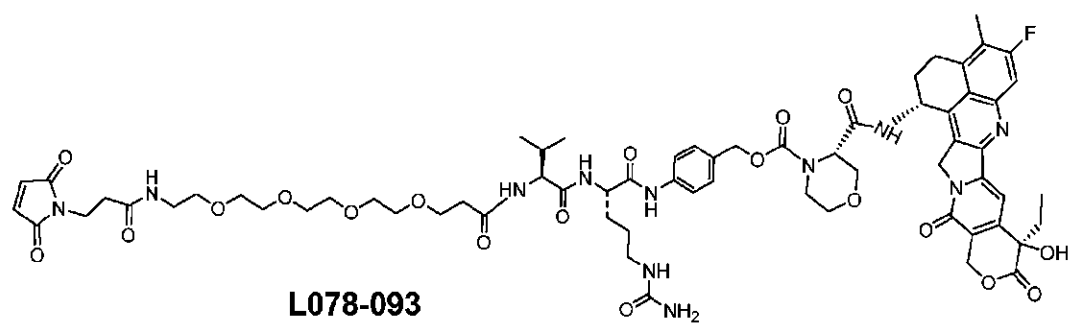
40

50

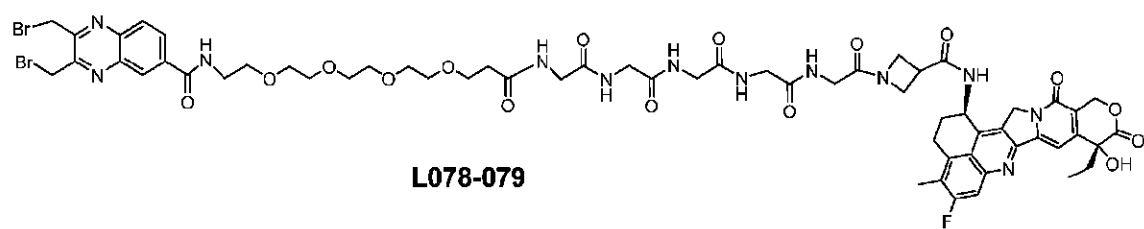
【化 1 6 0 - 6】



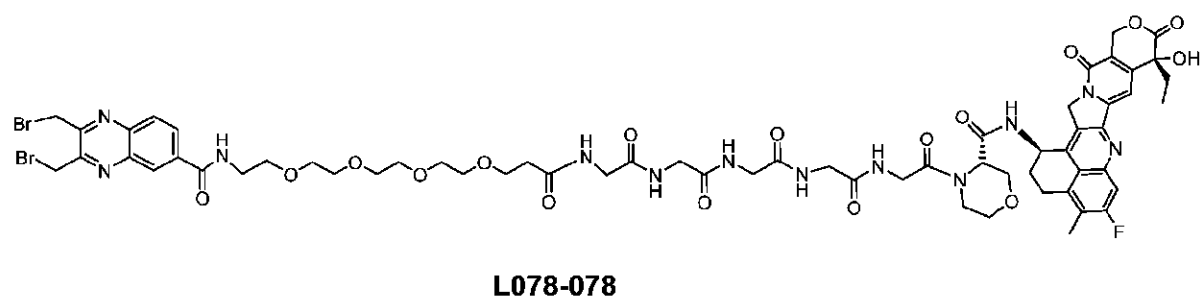
10



20



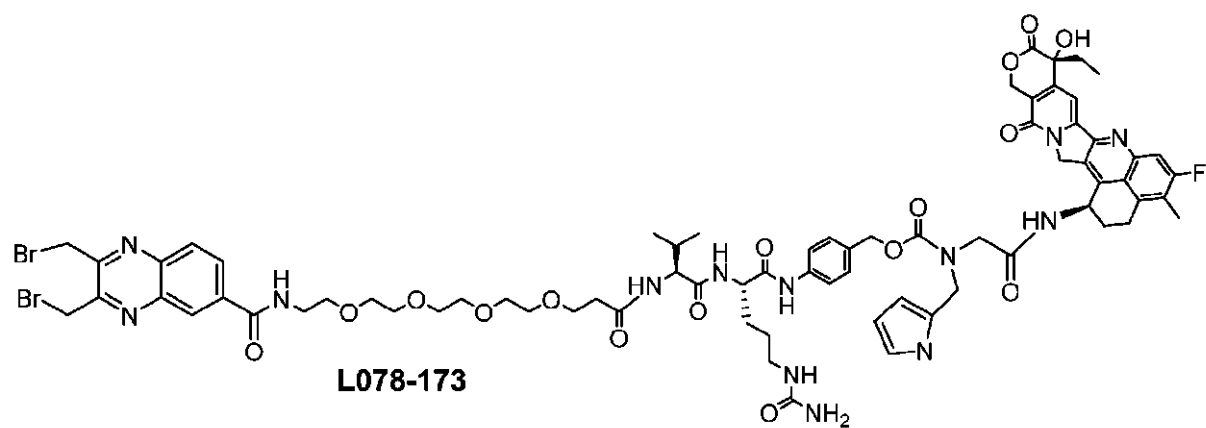
30



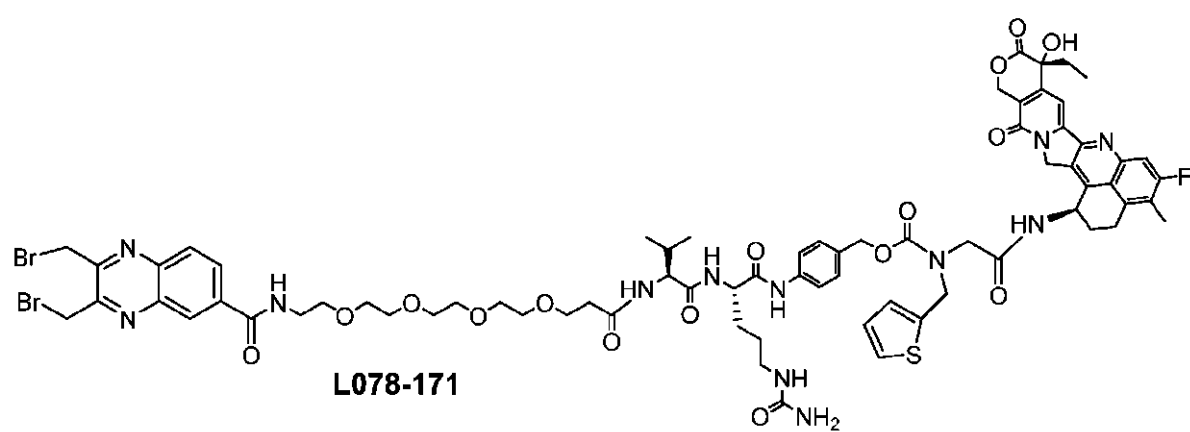
40

50

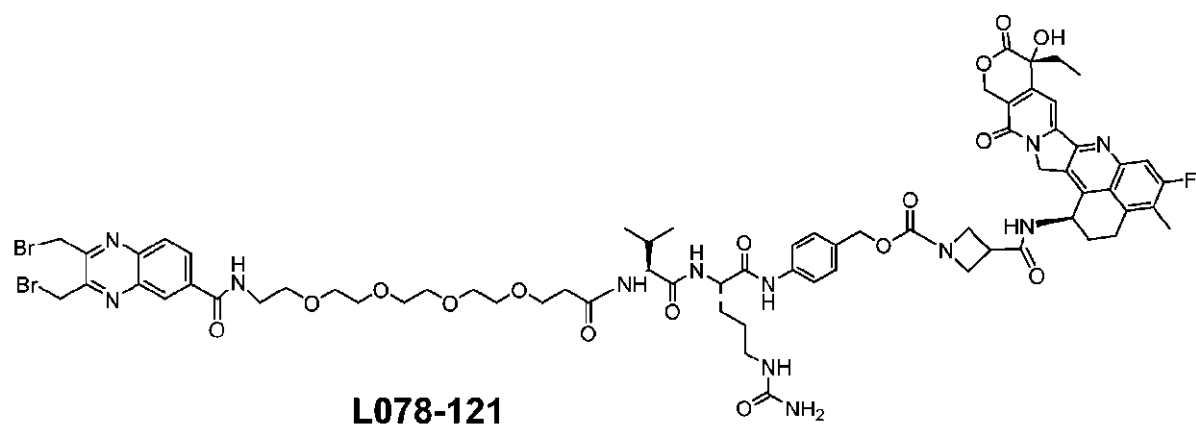
【化 1 6 0 - 7】



10



20

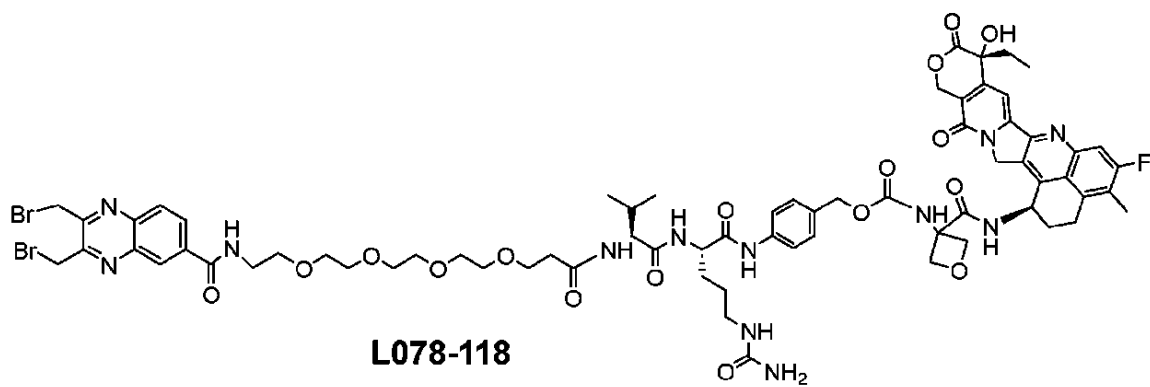


30

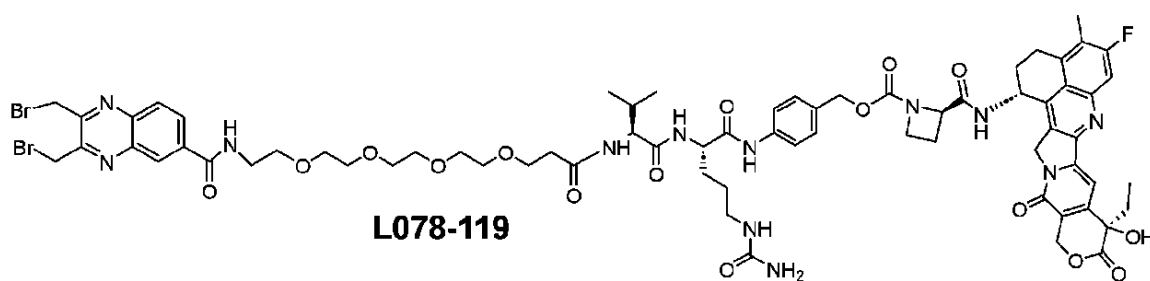
40

50

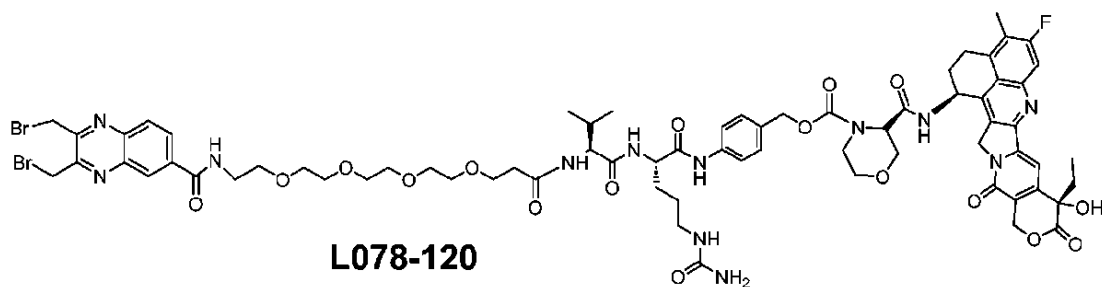
【化 1 6 0 - 8】



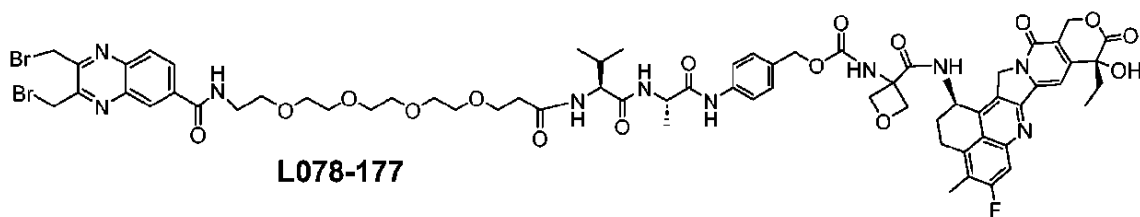
10



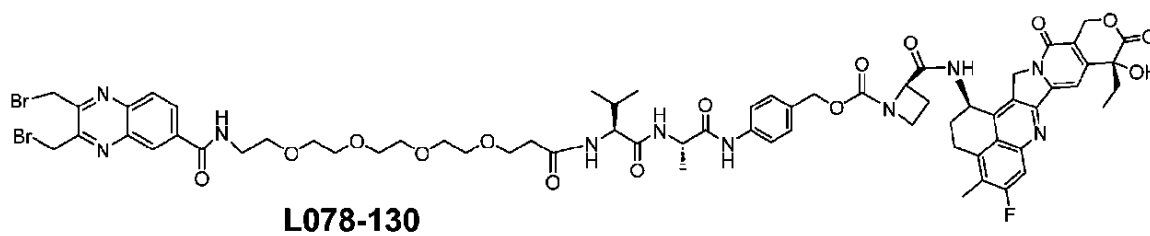
20



30

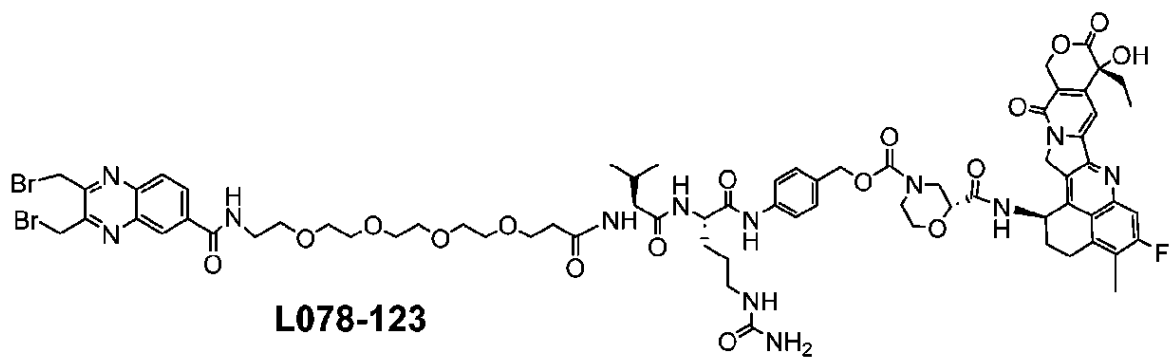


40

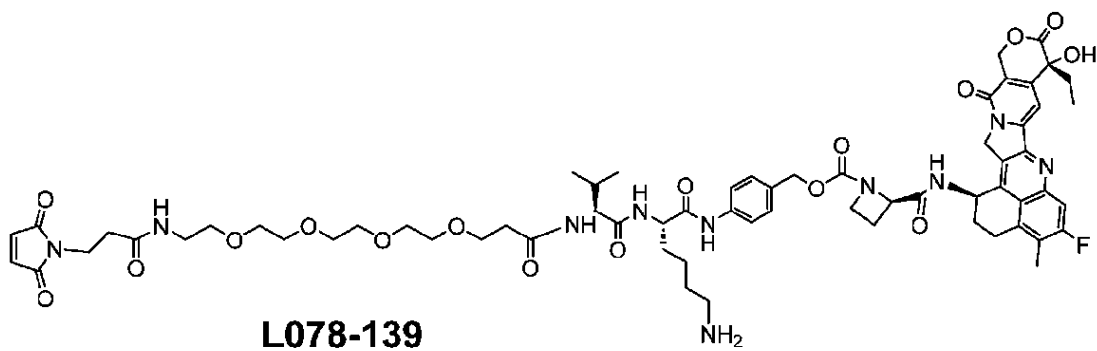


50

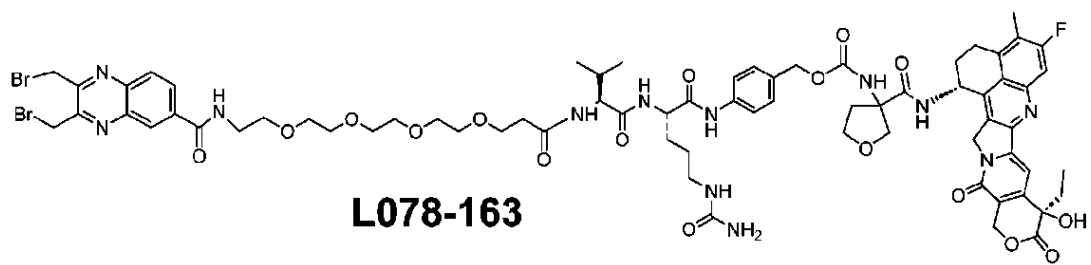
【化 1 6 0 - 9】



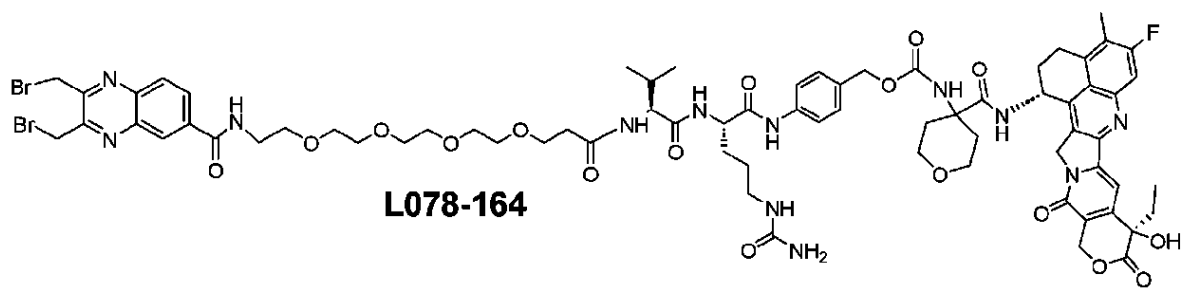
10



20



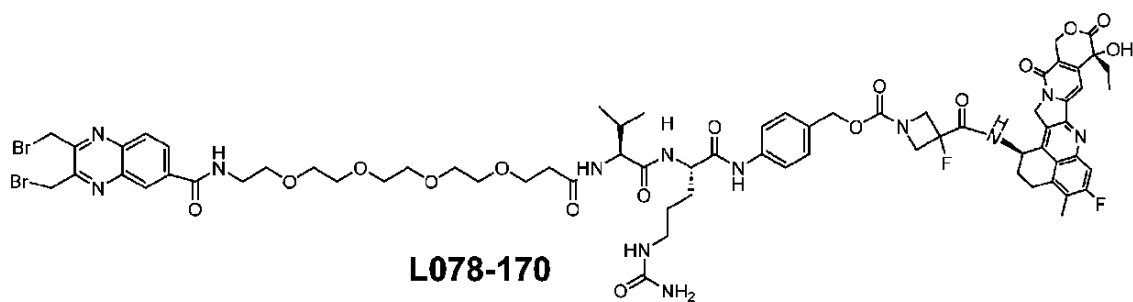
30



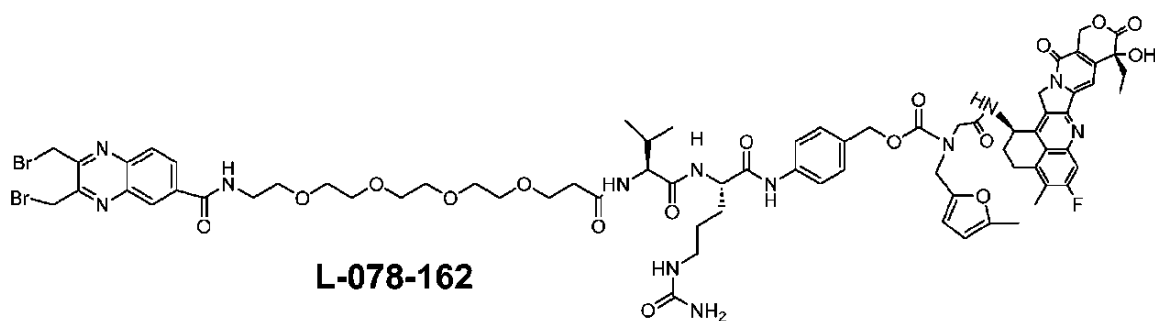
40

50

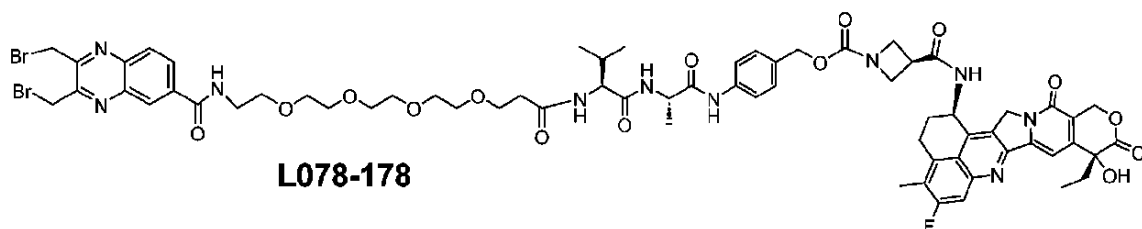
【化 1 6 0 - 1 0】



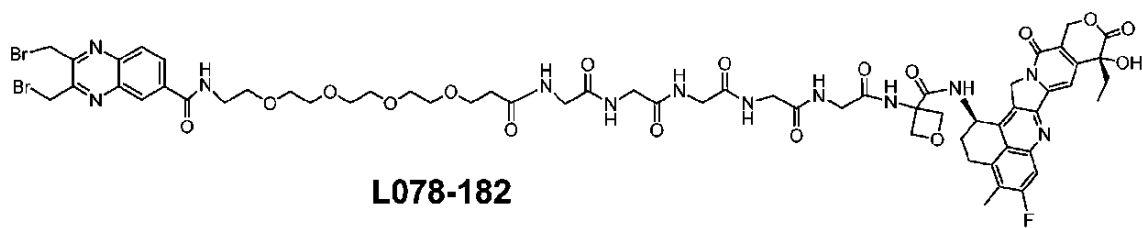
10



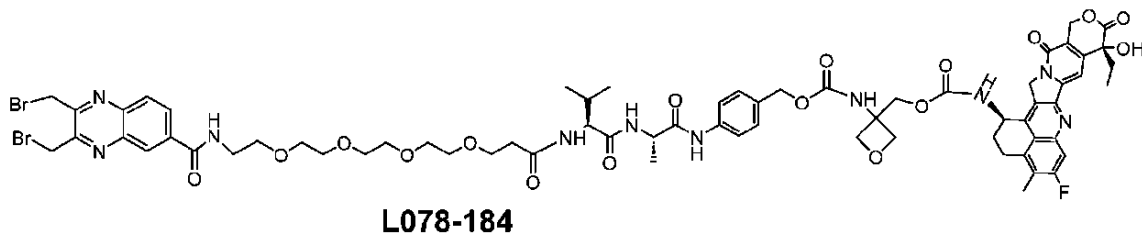
20



30

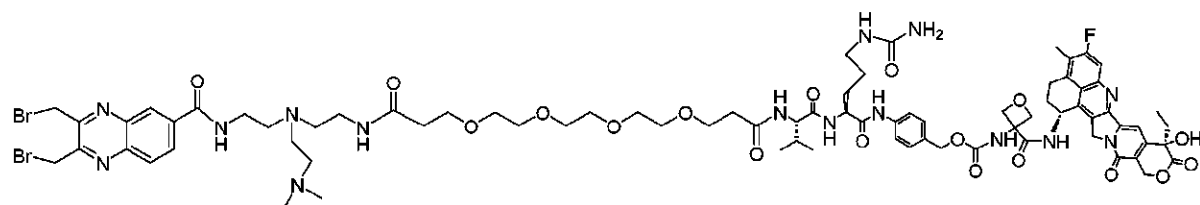
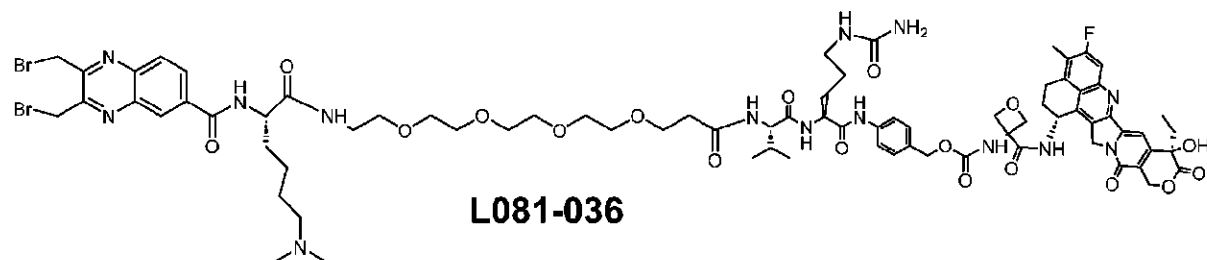
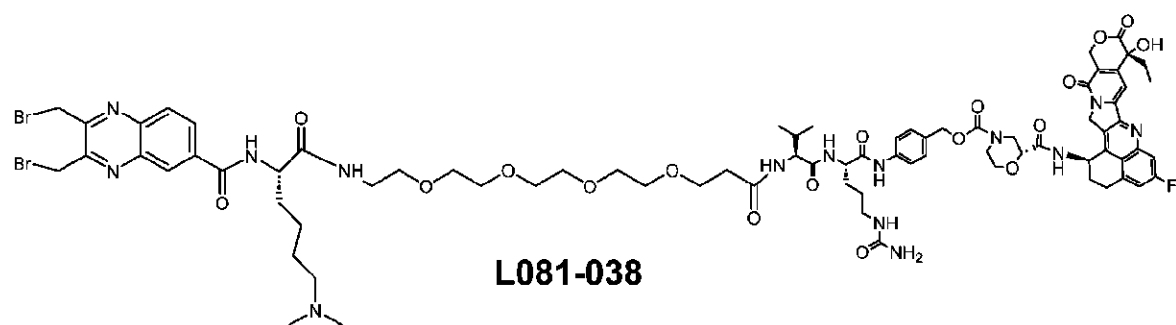


40

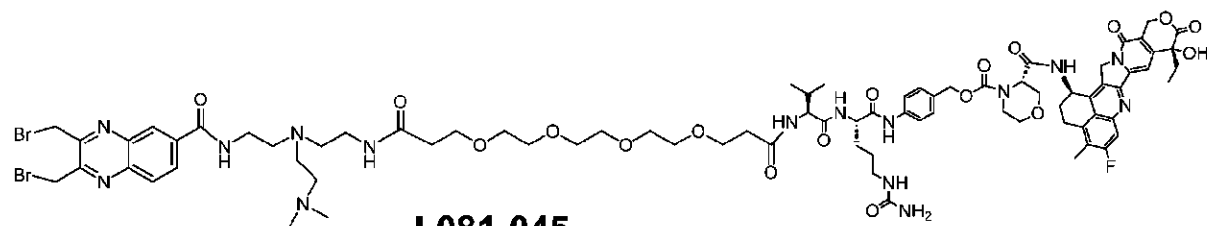


50

【化 1 6 0 - 1 1】

**L081-034****L081-036****L081-038**

または

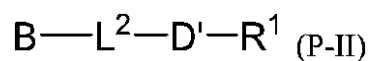
**L081-045**

または薬学的に許容されるその塩である。

【 0 4 3 5】

実施形態では、

【化 1 6 1】



は、下記の式の分子：

10

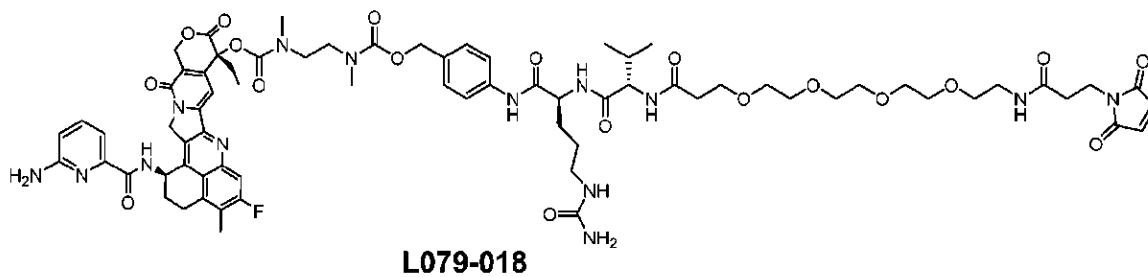
20

30

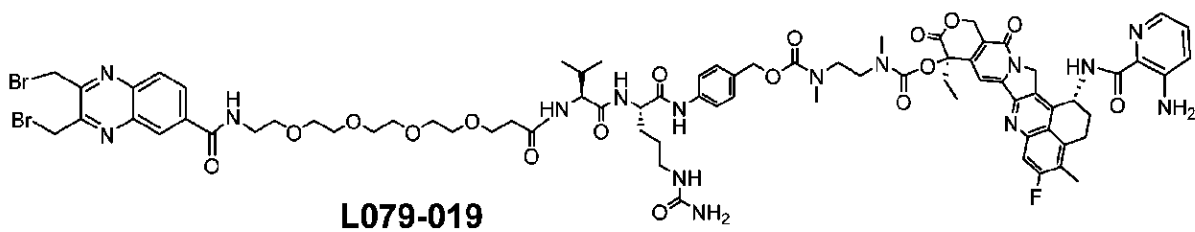
40

50

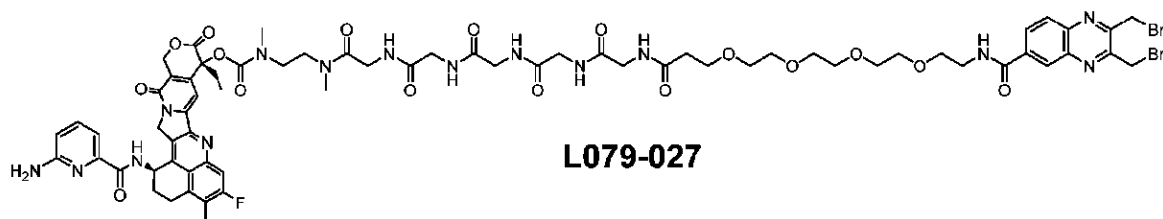
【化 1 6 2 - 1】



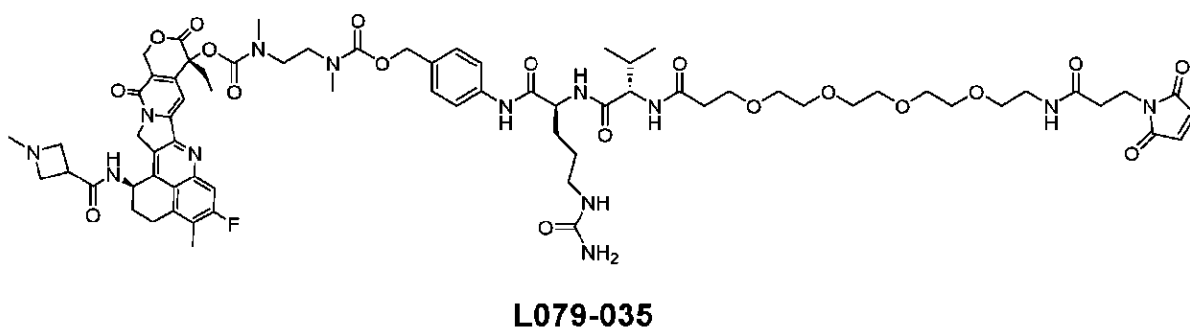
10



20



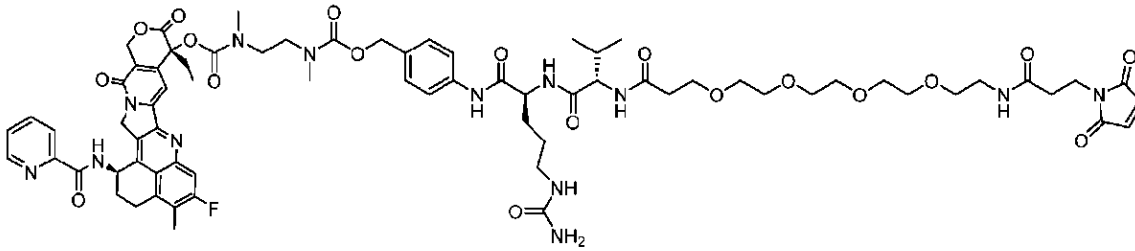
30



40

50

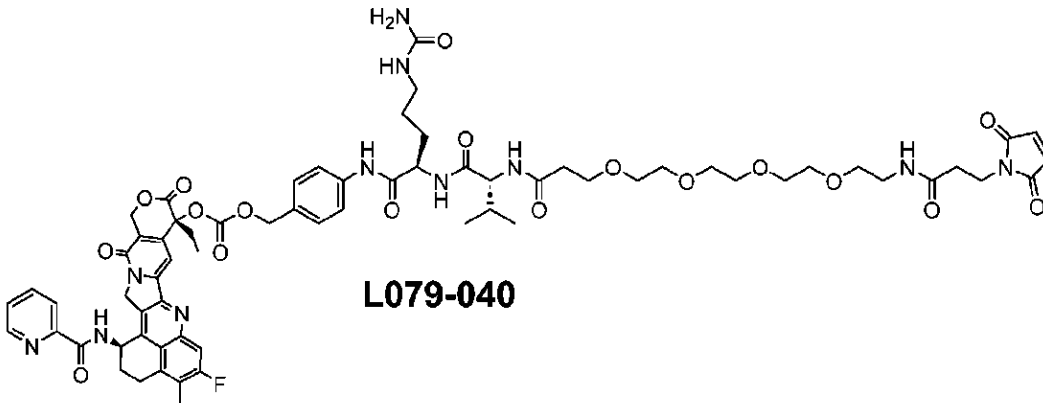
【化 1 6 2 - 2】



L079-034

または

10



L079-040

20

または薬学的に許容されるその塩である。

医薬組成物

【0 4 3 6】

態様では、実施形態を含めて本明細書に記載のADCを含む医薬組成物と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物が、本明細書で提供される。実施形態では、本明細書に記載のADCは、治療有効量で含まれる。

【0 4 3 7】

実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載されるように錠剤、粉末、カプセル、丸剤、カシエーまたはトローチ剤として製剤化される。医薬組成物を経口投与用の錠剤、カプセル、丸剤、カシエーまたはトローチ剤として製剤化することができる。医薬組成物を、例えば静脈内投与のような手法による投与のために溶液への溶解用に製剤化することができる。医薬組成物を本明細書に記載されるように経口投与、坐薬投与、局所投与、静脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、病巣内投与、髄腔内投与、鼻腔内投与、皮下投与、移植、経皮投与、または経粘膜投与用に製剤化することができる。

30

【0 4 3 8】

ADCおよびその医薬組成物は、非経口投与、すなわち、皮下に（s. c.）、髄腔内に、腹腔内に、筋肉内に（i. m.）または静脈内に（i. v.）、特に有用である。実施形態では、ADCおよびその医薬組成物は、静脈内投与または皮下投与される。

【0 4 3 9】

組成物は、生理条件に近づけるために必要に応じて薬学的に許容される補助物質、例えば、pH調整剤および緩衝剤などを含有し得る。そのような医薬製剤中の本発明の抗原結合性タンパク質の濃度は、大幅に、すなわち、約0.5重量%未満、通常は約1重量%または少なくとも約1重量%から、約15または20重量%もの高さまで、様々であり得、選択される特定の投与方法に従って主として流体体積、粘度などに基づいて選択されることになる。

40

【0 4 4 0】

非経口投与可能な組成物を調製するための実際の方法は、周知であり、または当業者には明らかであると思われ、より詳細に、例えば、Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed., Mack Publishing Company, Easton, Paに、記載されて

50

いる。本発明の静脈内投与可能な抗原結合性タンパク質製剤の調製については、Lasmar U and Parkins D "The formulation of Biopharmaceutical products", Pharma. Sci. Tech. today, page 129-137, Vol. 3 (3 Apr. 2000); Wang, W "Instability, stabilisation and formulation of liquid protein pharmaceuticals", Int. J. Pharm 185 (1999) 129-188; Stability of Protein Pharmaceuticals Part A and B ed Ahern T. J., Mannin g M. C., New York, N.Y.: Plenum Press (1992); Akers, M. J. "Ex cipient-Drug interactions in Parenteral Formulations", J. Pharm Sc i 91 (2002) 2283-2300; Imamura, K et al "Effects of types of s ugar on stabilization of Protein in the dried state", J Pharm Sci 92 (2003) 266-274; Izutsu, Kkojima, S. "Excipient crystallinity an d its protein-structure-stabilizing effect during freeze-drying", J. Pharm. Pharmacol, 54 (2002) 1033-1039; Johnson, R, "Mannitol-su crose mixtures-versatile formulations for protein peroxidise19g19n ", J. Pharm. Sci, 91 (2002) 914-922; および Ha, E Wang W, Wang Y. j. "Peroxide formation in polysorbate 80 and protein stability ", J. Pharm Sci, 91, 2252-2264, (2002)を参照されたく、これらの参考文 献の全内容は、参照により本明細書に組み込まれ、読者にこれらの参考文献を特に紹介す る。

【0441】

実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載される化合物の、光学異性体、ジアステ レオマー、エナンチオマー、アイソフォーム、多形、水和物、溶媒和物もしくは生成物、 または薬学的に許容される塩を含み得る。医薬組成物に含まれる本明細書に記載される化 合物（その薬学的に許容される塩を含む）は、上で説明されたように、担体部分に共有結 合されていることがある。実施形態では、医薬組成物に含まれる本明細書に記載される化 合物（その薬学的に許容される塩を含む）は、担体部分に共有結合で連結されていない。 本明細書に記載される共有結合で連結されている化合物と共有結合で連結されていない化 合物の組合せが、本明細書における医薬組成物中に存在することもある。

【0442】

使用方法

HER2 遺伝子の増幅または過剰発現は、乳がんのおおよそ15～30%において起こ る (Burstein H.J., 2005, N. Engl. J. Med. 353(16):1652-1654)。HER2 生物学の理解の深まりに伴って、HER2 過剰発現は、胃、卵巣、子宮、漿液性子 宮内膜癌、結腸、膀胱、肺、子宮頸部、頭頸部、および食道などの、他の形態のがんにお いても起こることが、今では認識されている (Fukushige S.I. et al., 1986, M ol. Cell Biol. 6(3):955-958; Reichelt U. et al., 2007, Mod Pathol. 20(1):120-129)。

【0443】

HER2 は、浸潤性乳がんの15～30%において過剰発現され、予後的にも予測的に も意味がある (Burstein H.J., 2005, N. Engl. J. Med. 353(16):1652-1 654)。HER2 遺伝子の増幅は、全生存 ($P < 0.001$) と再燃までの時間 ($P < 0.0001$) の両方の有意な予測因子であることが判明した。Pressらによる研究 (Press M.F. et al., 1993, Cancer Res. 53(20):4960-4970) では、HER2 の発現が704のリンパ節陰性乳がんにおいて研究され、高度な過剰発現を有する 乳がんを有する女性は、乳がんが正常な発現を有する者より9.5倍高い再発リスクを有 することが判明した ($P = 0.0001$)。Seshadriら (Seshadri R. et al., 1993, J. Clin. Oncol. 11(10):1936-1942) は、ステージI～III乳 がんを有する1056名の患者についての彼らの研究において、3倍またはそれを超える HER2 増幅は、有意に短い無病生存 ($P = 0.0027$) に関連することを見出した。 HER2 増幅は、疾患の病理学的病期、腫瘍を有する腋窩リンパ節の数、組織学的型、な

らびにエストロゲン受容体（ER）およびプロゲステロン受容体（PgR）の非存在とも有意に相関した。証拠は、HER2増幅がヒト乳房腫瘍発生における早期事象であることを示唆している。

【0444】

態様では、疾患の処置を必要とする対象における疾患を処置する方法であって、IgG抗体と、IgG抗体の、システイン残基のチオールにまたはリシン残基のアミンに結合している、コンジュゲーションリンカー部分（ L^1 ）と、 $L^3-L^2-L^1$ に共有結合されている薬物部分、または L^2-L^1 および R^1 の両方に別々に結合されている薬物部分を含む、抗体薬物コンジュゲート（ADC）の有効量を投与するステップを含む方法が、本明細書で提供される。実施形態では、IgG抗体は、HER2に結合する。

10

【0445】

一態様では、本明細書で提供されるADCは、HER2発現細胞の増殖を阻害する方法であって、細胞を、ADCに、細胞表面でのADCの抗HER2抗体の結合を許容する条件下で曝露するステップを含み、それによって細胞の増殖を阻害する方法において使用される。実施形態では、方法は、*in vitro*または*in vivo*法である。実施形態では、細胞は、B細胞である。

【0446】

*in vitro*での細胞増殖の阻害は、Promega（Madison, WI）から市販されているCellTiter-Glo（商標）発光細胞生存率アッセイを使用しアッセイすることができる。そのアッセイは、代謝活性細胞の指標である、存在するATPの定量に基づいて、培養物中の生存細胞の数を決定する。Crouch et al. (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88、米国特許第6602677号を参照されたい。アッセイを、96または384ウェル形式で行うことができ、そのため、このアッセイは自動ハイスループットスクリーニング（HTS）に適用可能である。Cree et al. (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404を参照されたい。アッセイ手順は、単一の試薬（CellTiter-Glo（登録商標）試薬）を培養細胞に直接添加するステップを含む。この結果として、細胞が溶解し、ルシフェラーゼ反応により発光シグナルの生成が生じることになる。発光シグナルは、存在するATPの量に比例し、この量は、培養物中に存在する生存細胞の数に正比例する。データをルミノメーターまたはCCDカメライメージングデバイスにより記録することができる。発光出力データは、相対発光量（RLU）として表される。

20

30

【0447】

別の態様では、医薬として使用するためのADCが提供される。さらなる態様では、処置方法における使用のためのADCが提供される。別の態様では、疾患の処置を必要とする対象における疾患を処置する方法であって、本明細書に記載のADCの医薬組成物の有効量を投与するステップを含む方法が、本明細書で提供される。

【0448】

実施形態では、疾患は、がんである。実施形態では、がんは、HER2、ROR1、CD25、TROP2、B7-H3、c-Met、FOLR1、またはCHOP2の過剰発現に関連している。実施形態では、がんは、HER2の過剰発現に関連している。実施形態では、がんは、ROR1の過剰発現に関連している。実施形態では、がんは、CD25の過剰発現に関連している。実施形態では、がんは、TROP2の過剰発現に関連している。実施形態では、がんは、B7-H3の過剰発現に関連している。実施形態では、がんは、c-Metの過剰発現に関連している。実施形態では、がんは、FOLR1の過剰発現に関連している。実施形態では、がんは、CHOP2の過剰発現に関連している。実施形態では、HER2発現がんを有する個体を処置する方法における使用のためのADCが本明細書で提供され、この方法は、ADCの有効量を個体に投与するステップを含む。1つのそのような実施形態では、方法は、少なくとも1つのさらなる治療剤の有効量を個体に投与するステップをさらに含む。

40

【0449】

50

さらなる態様では、本開示は、医薬の製造または調製におけるADCの使用を提供する。実施形態では、医薬は、HER2発現がんの処置のためのものである。さらなる実施形態では、医薬は、HER2発現がんを処置するための方法における使用のためのものであり、この方法は、HER2発現がんを有する個体に医薬の有効量を投与するステップを含む。1つのそのような実施形態では、方法は、少なくとも1つのさらなる治療剤の有効量を個体に投与するステップをさらに含む。

【0450】

実施形態では、本明細書で提供される方法は、哺乳動物におけるがんを処置するためのものである。実施形態では、本明細書で提供される方法は、ヒトにおけるがんを処置するためのものである。

【0451】

実施形態では、がんは、固形腫瘍である。実施形態では、HER2発現固形腫瘍には、これらに限定されないが、乳がん（例えば、エストロゲンおよびプロゲステロン受容体陰性乳がん、トリプルネガティブ乳がん（TNBC））、卵巣がん、肺がん（例えば、非小細胞肺がん（NSCLC）（腺癌、扁平上皮癌および大細胞癌を含む）および小細胞肺がん）、胃がん、食道がん、結腸直腸がん、尿路上皮がん（例えば、微小乳頭状尿路上皮がん（micropapillary urothelial cancer）および典型的な尿路上皮がん）、膵臓がん、唾液腺がん（例えば、粘表皮癌、腺様嚢胞癌および終末管腺癌（terminal duct adenocarcinoma））および脳がん、または前述のがんの転移（すなわち、HER2+乳がんからの肺転移）が含まれる（Martin et al., 2014, Future Oncol. 10(8):1469-86）。

【0452】

他の実施形態では、HER2発現固形腫瘍には、膀胱がん、消化管間質腫瘍、子宮頸部がん（uterine cervix cancer）、腹膜がん、肝臓がん、肝細胞がん、結腸がん、直腸がん、子宮内膜がん、腎臓がん、外陰がん、甲状腺がん、陰茎がん、肛門がん、星状細胞種、白血病、リンパ腫、頭頸部がん、精巣がん、子宮頸がん（cervical cancer）、肉腫、血管腫、眼がん、喉頭がん、口内がん、中皮腫、皮膚がん、骨髄腫、口腔がん、咽喉がん、前立腺がん、または腺管がんが含まれる。

【0453】

一部の実施形態では、HER2発現がんは、固形腫瘍を含む。一部の実施形態では、HER2発現がんは、転移性である。一部の実施形態では、HER2発現がんは、再燃がんである。

【0454】

実施形態では、がんは、乳がん、肺がん、卵巣がんおよび胃がんからなる群より選択される。実施形態では、乳がんは、転移性乳がんまたはトリプルネガティブ乳がんである。実施形態では、肺がんは、非小細胞肺がん（NSCLC）である。

【0455】

実施形態では、がんは、乳がんである。実施形態では、がんは、転移性乳がんである。実施形態では、がんは、非小細胞肺がん（NSCLC）である。実施形態では、がんは、卵巣がんである。

【0456】

実施形態では、本明細書で開示されるADCを、治療剤での処置を以前に受けたことがないHER2発現がんを処置するために（すなわち、第一選択処置として）使用することができる。

【0457】

実施形態では、本明細書で開示されるADCを、別の治療剤での処置に対して耐性である、当該処置に対して不応性である、および／または当該処置から再燃した、HER2発現がんを処置するために（すなわち、第二選択処置として）使用することができる。実施形態では、以前の処置は、単独、または追加の治療剤（すなわち、タキサン、例えば、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセルなど）との組み合わせのいずれかでのトラ

10

20

30

40

50

スツズマブ（トラスツズマブまたはHerceptin（登録商標））であった。

【0458】

実施形態では、本明細書で開示されるADCを、1つより多くの他の治療剤での処置に対して耐性である、当該処置に対して不応性である、および／または当該処置から再燃した、HER2発現がんを処置するために（すなわち、第三選択処置または第四選択処置などとして）使用することができる。

【0459】

本明細書に記載されるADCを、単独または他の薬剤との組み合わせのいずれかで治療において使用することができる。例えば、本明細書に記載のADCを少なくとも1つの追加の治療剤と共投与することができる。実施形態では、他の治療レジメンをADCの投与と組み合わせることができ、他の治療レジメンには、限定ではないが、放射線療法ならびに／または骨髄および末梢血移植、ならびに／または細胞傷害剤が含まれる。実施形態では、細胞傷害剤は、例えば、シクロホスファミド、ドセタキセル、パクリタキセル、ヒドロキシダウノルビシン、アドリアマイシン、ドキソルビシン（doxorubicin）、ビンクリスチン（Oncovin（商標））、プレドニゾロン、CHOP（シクロホスファミドとドキソルビシンとビンクリスチンとプレドニゾロンの組合せ）またはトラスツズマブなどの、薬剤、または薬剤の組合せである。

10

【0460】

上述のそのような併用療法は、組み合わせた投与（2つまたはそれより多くの治療剤が同じまたは別々の製剤に含まれている場合）および別々の投与を包含し、別々の投与の場合、ADCの投与は、追加の治療剤および／もしくは佐剤の投与の前に、それと同時に、および／またはその後に行われることがある。本明細書に記載されるADCを放射線療法と組み合わせて使用することもできる。

20

【0461】

製造品

さらなる態様では、上記の障害の処置、予防および／または診断に有用な材料を含有する製造品が、本明細書で提供される。製造品（キット）は、容器と、容器上のまたは容器に付随するラベルまたは添付文書とを含む。好適な容器としては、例えば、ビン、バイアル、注射器、IV溶液バッグなどが挙げられる。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成され得る。容器は、単独である組成物、または障害の処置、予防および／もしくは診断に有効な別の組成物と組み合わせられた組成物を保持し、無菌アクセスポートを有し得る（例えば、容器は、皮下注射針により穿孔することができるストッパーを有する静脈内溶液バッグまたはバイアルであり得る）。組成物中の少なくとも1つの活性薬剤は、本明細書に記載のADCである。ラベルまたは添付文書は、選ばれた状態を処置するために組成物が使用されることを示す。さらに、製造品（キット）は、（a）組成物がその中に収容されている第1の容器であって、組成物が、本明細書に記載のADCを含む、第1の容器；および（b）組成物がその中に収容されている第2の容器であって、組成物が、さらなる細胞傷害剤または他の治療剤を含む、第2の容器を含み得る。本発明のこの実施形態における製造品は、特定の状態を処置するために組成物を使用することができることを示す添付文書をさらに含み得る。あるいは、または加えて、製造品は、注射用静菌水（BWE）、リン酸塩緩衝食塩水、リンゲル液またはデキストロース溶液などの、薬学的に許容される緩衝液を含む、第2の（または第3の）容器をさらに含み得る。製造品は、他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針および注射器をはじめとする、商業的観点および使用者の観点から望ましい他の材料をさらに含み得る。

30

40

【0462】

配列表：

ヒトHER2配列 配列番号16（UniProt P04626-1）

【化 1 6 3】

MELAAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMKLRLPASPETHLDMLRHLYQGCQVVQGNLELT
 YLPTNASLSFLQDIQEVQGYVLIHNVQRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYALAVLDNGDPLNNTTP
 VTGASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLIDTNRSRACHP
 CSPMCKGSRWGESSEDCQSLTRTVCAAGGCARCKGPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLH
 FNHSGICELHCPALVTYNTDTFESMPNPEGRTYTFGASCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCPLHNQEV
 TAEDGTQRCEKCSKPCARVCYGLGMEHLREVRAVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPAS
 NTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDSLPLDSVFNQLQVIRGRILHNGAYSLLQGLGISWL
 GLRSLRELGSGLALIHNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGLACHQLCAR
 GHCWGPPTQCVCSSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQNGSVTCFGPEA
 DQCVACAHYKDPFPCVARCPGSKPDLSPYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCPAE
 QRASPLTSIISAVVGILLVVVLGVVFGILIKRRQQKIRKYTMRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQ
 MRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAG
 VGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRRGLGSQDLLNWCMIQAKGMSYLEDV
 RLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQ
 DVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRP
 RFRELVSFARMARDPQRFVVIQNEGLPASPLDSTFYRSLLDDDMGDLVDAEEYLVPQQGFFC
 PDPAPGAGGMVHHRHRSSTRSGGGDLTLGLEPSEEEAPRSPLAPSEGAGSDVFDGDLGMGA
 GLQSLPTHDPSPQLRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPEYVNQPDVRPQPPSPREGPLPAAR
 P
 AGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYLTQGGGAAPQPHPPAFSPAFLNLYYWDQ
 DPPERGAPPSTFKGTPTAENPEYLGLDVPV.

10

20

【0 4 6 3】

配列の表：

【表 2】

表2:

軽鎖可変:	重鎖可変:
HER2 配列番号 7 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTA VAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSG SRSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQHYTTPPT FGQGTKVEIK	HER2 配列番号 8 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDT YIHWVRQAPGKLEWVARIYPTNGYTRYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSS

30

【0 4 6 4】

40

50

【表 3】

表 3

CDRs 1, 2 および 3:
<u>HER2:</u> (VL – CDR1) 配列番号1 RASQDVNTAVA (VL – CDR2) 配列番号2 SASFLYS (VL – CDR3) 配列番号3 QQHYTTPPT (VH – CDR1) 配列番号4 DTYIH (VH – CDR2) 配列番号5 RIYPTNGYTRYADSVKG (VH – CDR3) 配列番号6 WGGDGFYAMDY

10

【実施例】

【0465】

実施例

以下の実施例は、説明に役立つことを意図したものであり、以下の実施例を、本開示の実施形態をさらに理解するために使用することができ、いかなる点においても本教示の範囲を制限するものと解釈すべきでない。

20

【0466】

本実施例に記載する化学反応を、本開示の多数の他の化合物の調製に容易に適応させることができ、本開示の化合物の代替調製方法は、本開示の範囲内であると考えられる。例えば、例示されていない化合物の本開示による合成を、当業者には明らかである変更により、例えば、記載するもの以外の当技術分野において公知の他の好適な試薬を利用することにより、または反応条件、試薬および出発材料のルーティング変更を行うことにより、うまく行うことができる。あるいは、本明細書で開示するまたは当技術分野において公知の他の反応が本開示の他の化合物の調製に適用可能であると認識されることになる。化合物40および関連化合物の合成は、米国特許第10,590,165号および同第9,981,046号で開示されており、これらの参考特許文献は、それら全体が本明細書に組み込まれる。HPLC（下で説明される）により精製した全ての化合物は、TFA塩である。

30

【0467】

合成実施例

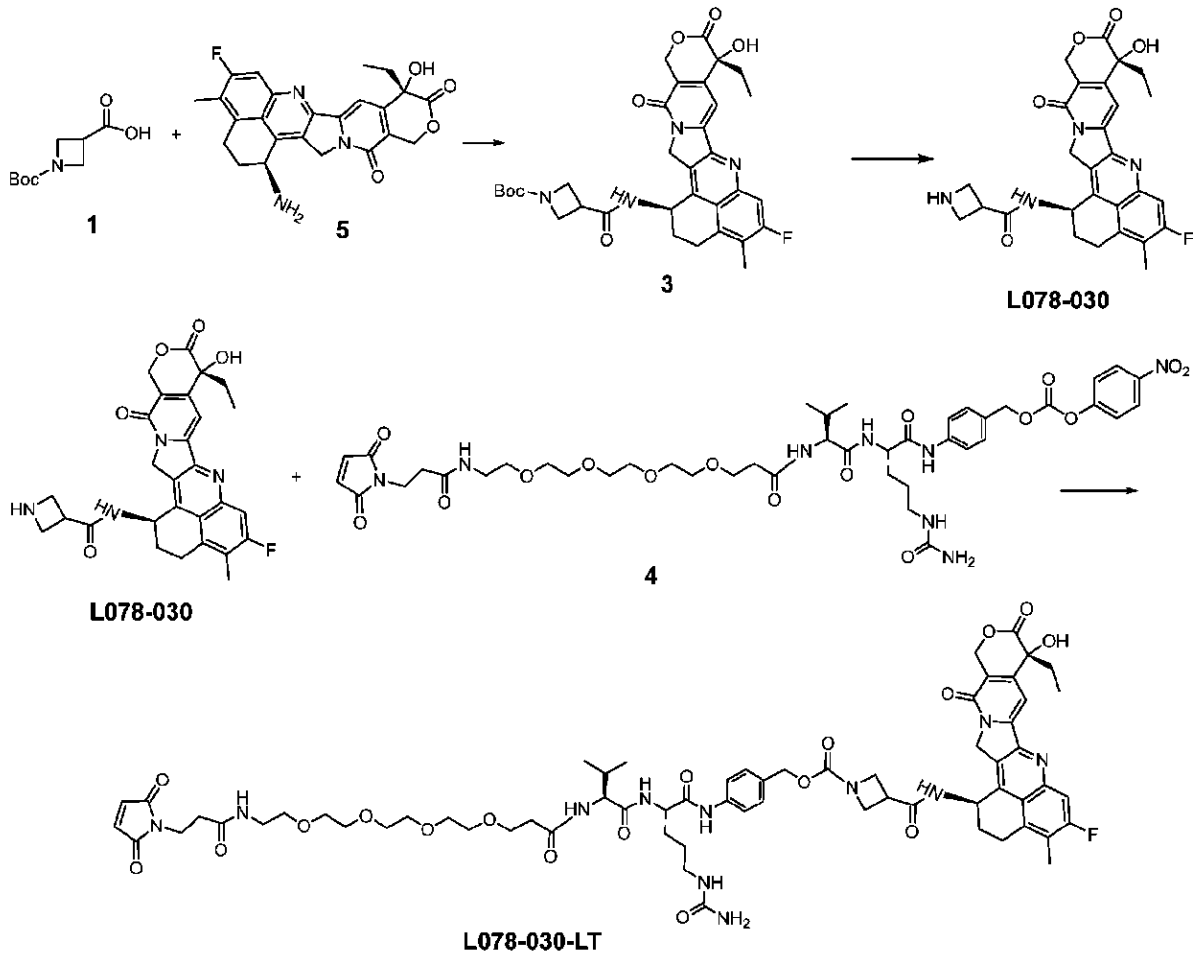
（実施例S1）

化合物L078-030-LTの合成。

40

50

【化 1 6 4】



2 mL の DMF 中の化合物 1 (18 mg、94 μmol)、5 (メシル酸塩、50 mg、94 μmol) および HATU (35 mg、94 μmol) の溶液に、DIEA (25 mg、188 μmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌した後、反応混合物を HPLC により精製した。得られた生成物 3 を、DCM 中の 50% TFA 溶液で 30 分間処理し、減圧下で蒸発乾固させた。残留物を HPLC により精製して化合物 L078-030 (TFA 塩、32 mg) を白色粉末として得た。MS m/z 519.4 ($M+H$)。

【0468】

2 mL の DMF 中の化合物 L078-030 (TFA 塩、12 mg、19 μmol)、化合物 4 (CAS 2003260-12-4; 22 mg、23 μmol)、HOBt (5 mg) および DIEA (6 mg) の溶液を 1 時間攪拌した。溶液を HPLC により精製して化合物 L078-030-LT (8 mg) を淡黄色粉末として得た。MS m/z 1323.0 ($M+H$)。

【0469】

(実施例 S2)

化合物 L078-062 の合成。

10

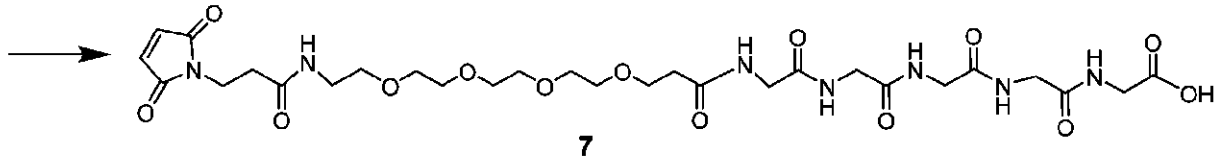
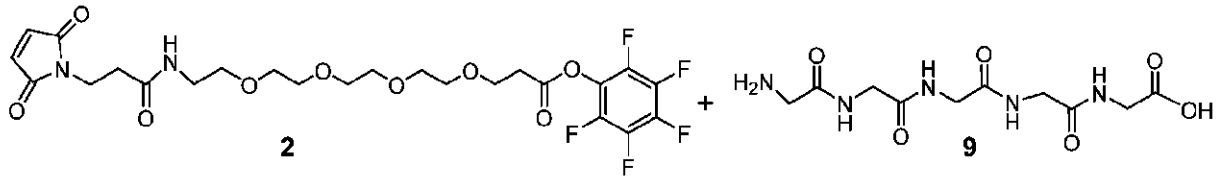
20

30

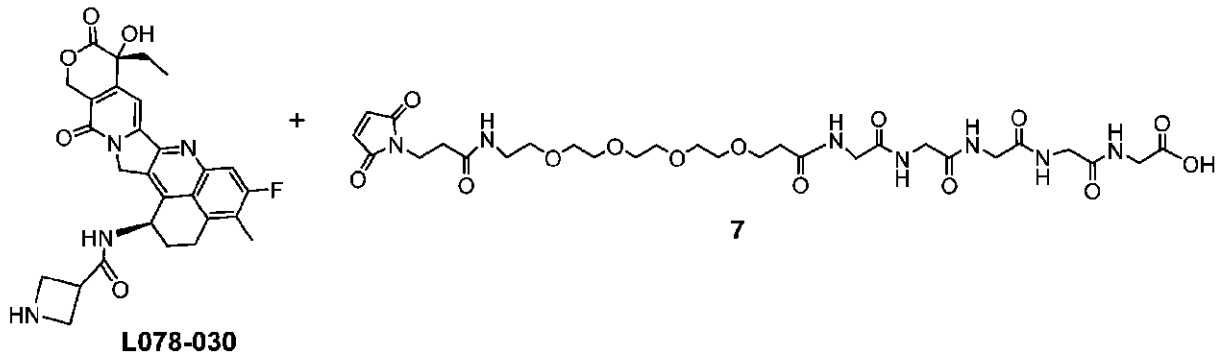
40

50

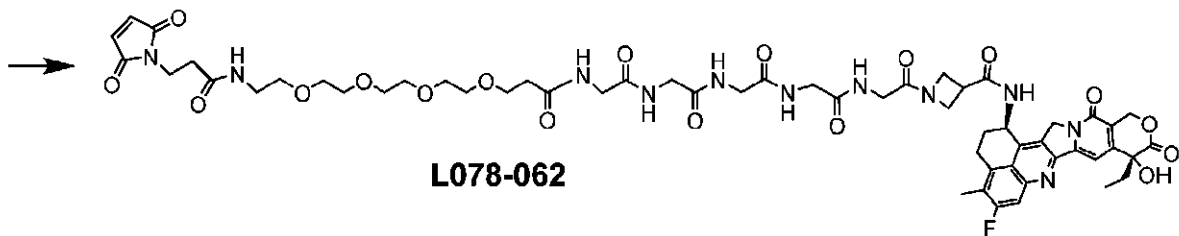
【化 1 6 5】



10



20



30

4 mL の DMF 中の化合物 2 (CAS 番号 1415800-42-8; 500 mg、0.858 mmol)、化合物 9 (CAS 番号 7093-67-6; 260 mg、0.858 mmol) の溶液に、10% NaHCO₃ を添加した (そして pH を 8.5 に調整した)。溶液を 30 分間攪拌し、HPLC により精製し、乾燥させて化合物 7 (463 mg) を白色固体として得た。MS m/z 702.3 (M+H)。

【0470】

2 mL の DMF 中の化合物 7 (10 mg、14 μ mol)、L078-030 (TFA 塩、9 mg、14 μ mol) および HATU (5 mg、14 μ mol) の溶液に、DIEA (5 mg、35 μ mol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L078-062 (9 mg) を淡黄色粉末として得た。MS m/z 1202.6 (M+H)。

40

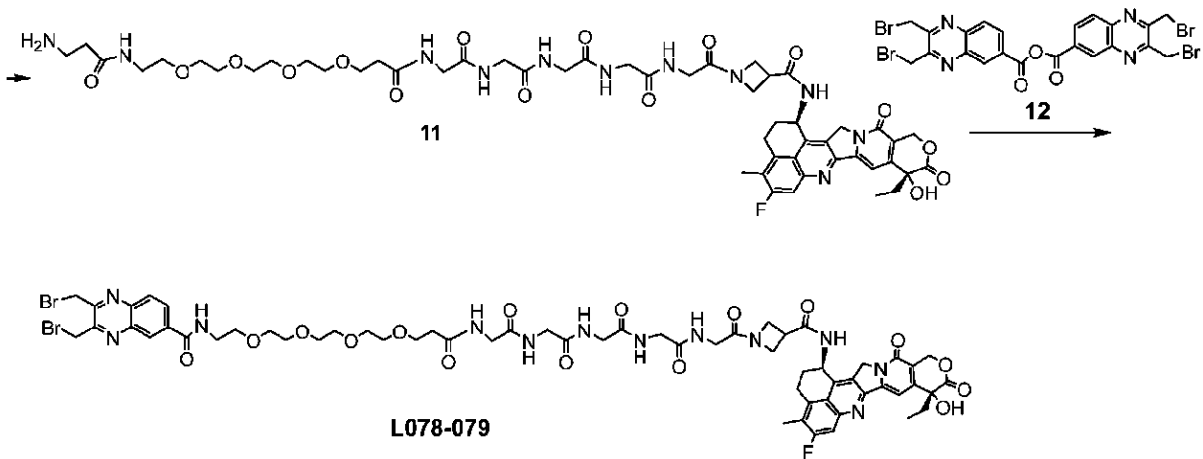
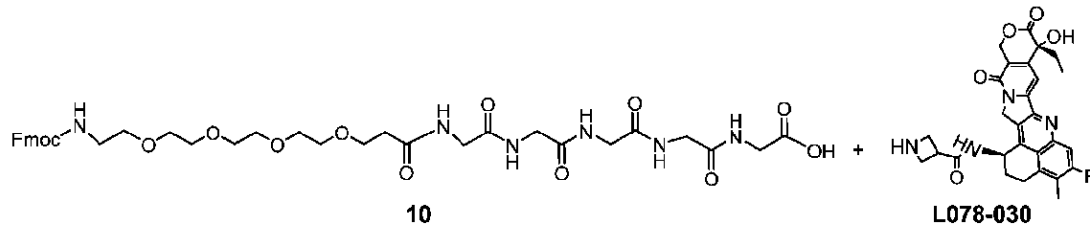
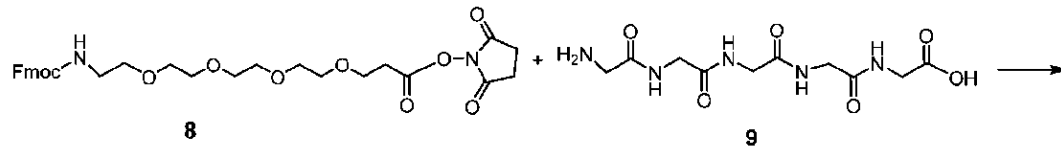
【0471】

(実施例 S3)

化合物 L078-079 の合成。

50

【化 1 6 6】



化合物 8 (2.0 g、3.42 mmol) を 50% CH₃CN/H₂O の 50 mL 溶液に溶解した。溶液に 9 (1.04 g、3.42 mmol) の水溶液 (30 mL) を添加した。混合物に NaHCO₃ の飽和溶液 (2 mL) を添加した。溶液を 20 分間攪拌した。白色沈殿を濾過により収集し、水で洗浄し、乾燥させて 10 (1.52 g) を得た。MS m/z 773.4 (M+H)。

【0472】

DMSO (6 mL) 中の 10 (30 mg、39 μmol) の懸濁物を 60 °C に加熱した。透明溶液を室温に冷却した。溶液に L078-030 (TFA 塩、20 mg、39 μmol)、HATU (15 mg、39 μmol) および DIEA (13 mg、98 μmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、続いて、1 mL のジエチルアミンを添加し、濃縮した。残留物を HPLC により精製して 11 を TFA 塩として得た。MS m/z 1051.9 (M+H)。

【0473】

化合物 11 (52 mg、39 μmol)、12 (27 mg、39 μmol) および DIEA (13 mg、98 μmol) の溶液を 5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L078-079 (7.1 mg) を得た。MS m/z 1394.5 (M+H)。

【0474】

(実施例 S4)

化合物 L078-056 の合成。

10

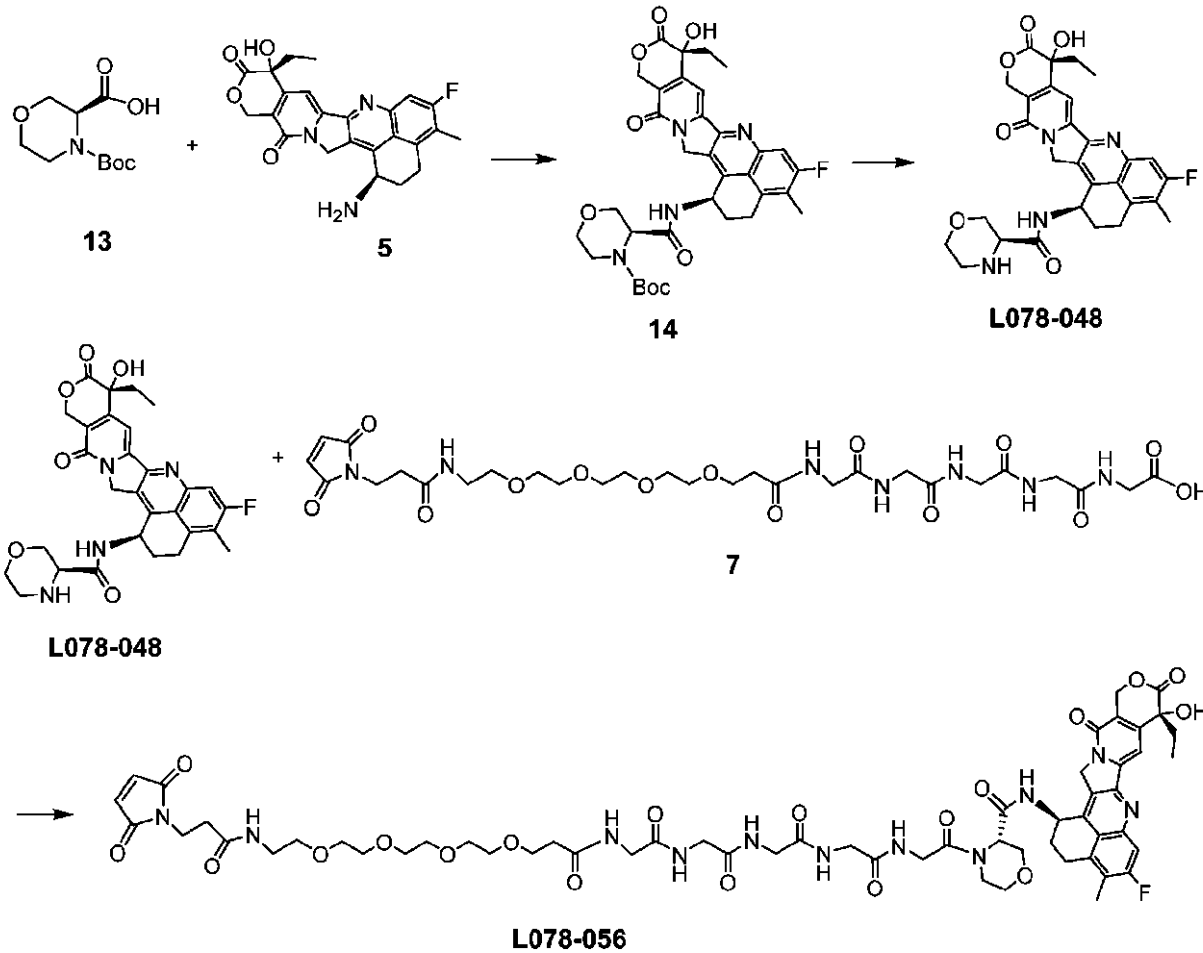
20

30

40

50

【化 1 6 7】



2 mL の DMF 中の化合物 13 (22 mg、94 μmol)、2 (メシル酸塩、50 mg、94 μmol) および HATU (36 mg、94 μmol) の溶液に、DIEA (30 mg、235 μmol) を添加した。溶液を 10 分間攪拌し、HPLC により精製した。得られた生成物 14 を 50% TFA / DCM (2 mL) で 30 分間処理し、HPLC により精製して化合物 L078-048 (48 mg) を得た。MS m/z 549.8 ($M+H$)。

【0475】

2 mL の DMF 中の化合物 4 (10 mg、14 μmol)、L078-048 (TFA 塩、9.5 mg、14 μmol) および HATU (5 mg、14 μmol) の溶液に、DIEA (5 mg、35 μmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L078-056 (2.1 mg) を黄色粉末として得た。MS m/z 1232.6 ($M+H$)。

【0476】

(実施例 S5)

化合物 L078-078 の合成。

10

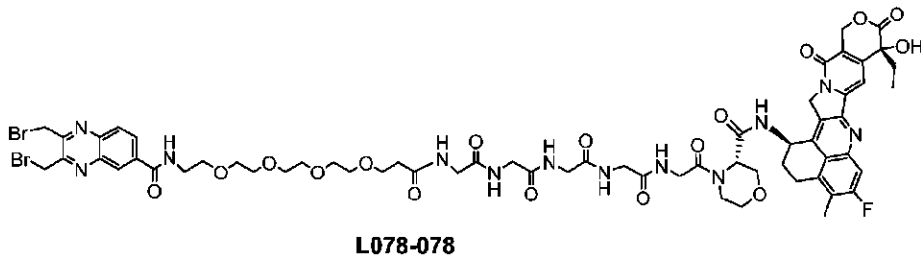
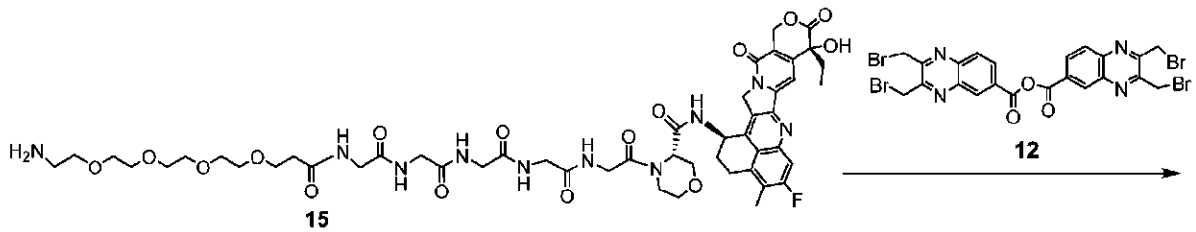
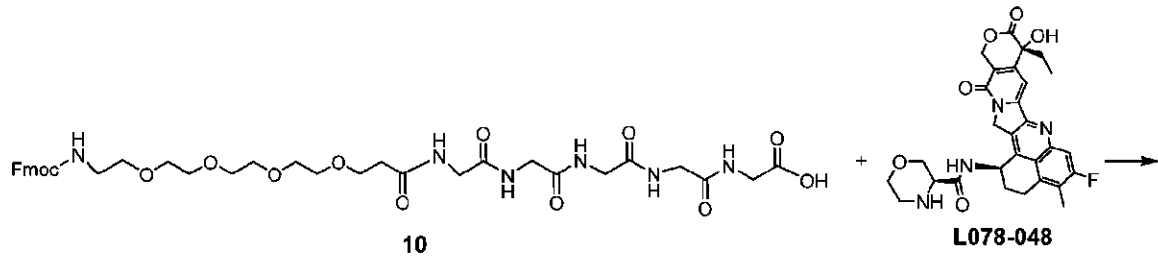
20

30

40

50

【化 1 6 8】



DMSO (6 mL) 中の 10 (40 mg、45 μmol) の懸濁物を 60 °C に加熱した。透明溶液を室温に冷却した。溶液に L078-048 (TFA 塩、30 mg、45 μmol)、HATU (17 mg、45 μmol) および DIEA (15 mg、112 μmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、続いて、1 mL のジエチルアミンを添加し、さらに 30 分間攪拌し、濃縮した。残留物を HPLC により精製して 15 を TFA 塩として得た。MS m/z 1081.8 ($M+H$)。

【0477】

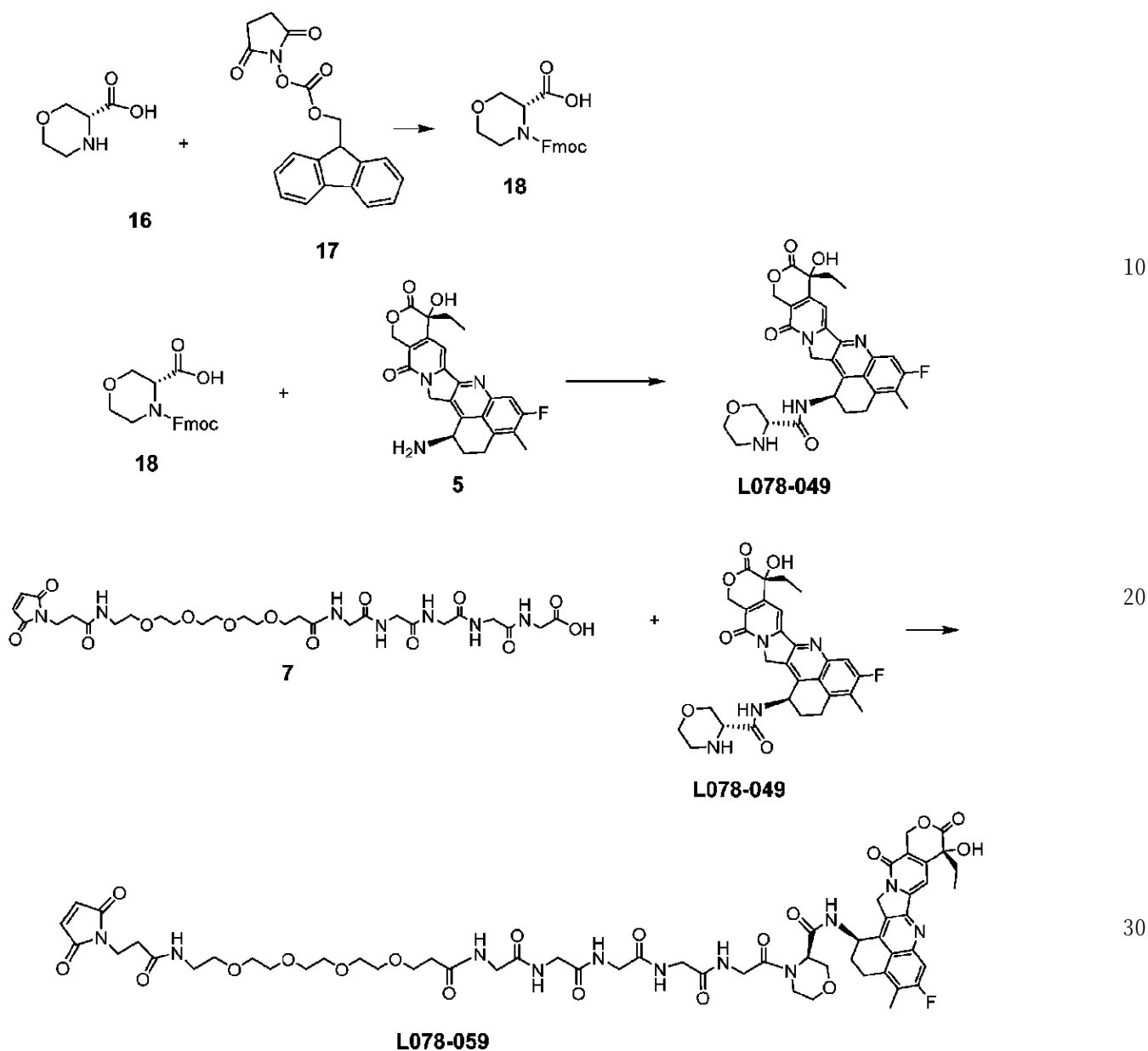
化合物 15 (68 mg、57 μmol)、12 (40 mg、57 μmol) および DIEA (15 mg、112 μmol) の溶液を 5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L078-078 (16.1 mg) を得た。MS m/z 1423.5 ($M+H$)。

【0478】

(実施例 S6)

化合物 L078-059 の合成。

【化 1 6 9】



5 mL の 50% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ 中の化合物 16 (5 mg、38 μmol) および 17 (13 mg、38 μmol) の溶液に、0.5 mL の飽和 NaHCO_3 溶液を添加した。溶液を 10 分間攪拌した。混合物を HPLC により精製して化合物 18 (13 mg) を得た。

【0479】

2 mL の DMF 中の化合物 18 (13 mg、38 μmol)、5 (メシル酸塩、20 mg、38 μmol) および HATU (15 mg、38 μmol) の溶液に、DIEA (12 mg、95 μmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、続いて、0.5 mL のジエチルアミンを添加した。溶液をさらに 30 分間攪拌し、減圧下での蒸発によりジエチルアミンを除去した。残留物を HPLC により精製して化合物 L078-049 (15 mg、22 μmol) を TFA 塩として得た。

【0480】

2 mL の DMF 中の化合物 L078-049 (TFA 塩、15 mg、22 μmol)、7 (16 mg、22 μmol) および HATU (8.5 mg、22 μmol) の溶液に、DIEA (7 mg、55 μmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、HPLC により精

40

50

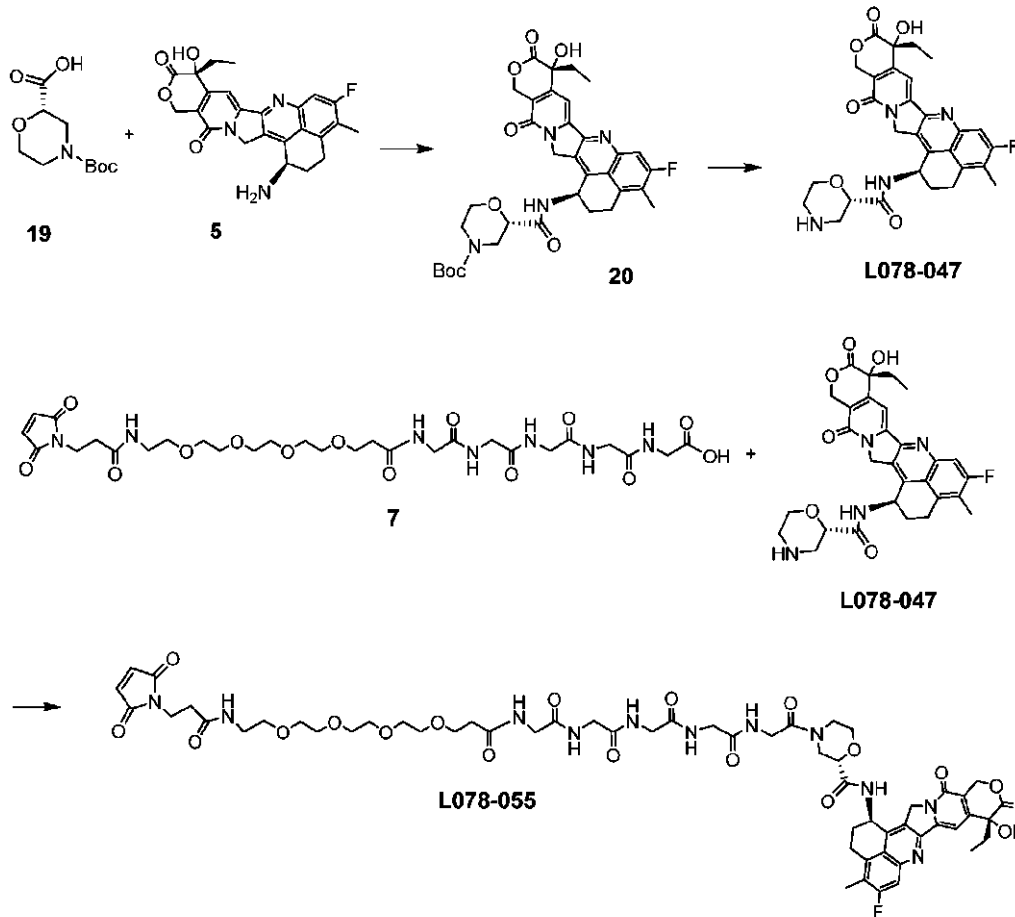
製して化合物 L 0 7 8 - 0 5 9 (6 . 5 m g) を黄色粉末として得た。MS m/z 1 2 3 2 . 5 (M + H) 。

【 0 4 8 1 】

(実施例 S 7)

化合物 L 0 7 8 - 0 5 5 の合成。

【 化 1 7 0 】



2 mL の DMF 中の化合物 1 9 (5 m g 、 1 9 μ m o l) 、 5 (メシル酸塩、 1 0 m g 、 1 9 μ m o l) および H A T U (7 m g 、 1 9 μ m o l) の溶液に、D I E A (6 m g 、 4 8 μ m o l) を添加した。溶液を 1 0 分間攪拌し、H P L C により精製した。得られた生成物 2 0 を 5 0 % T F A / D C M (2 m L) で 3 0 分間処理し、H P L C により精製して化合物 L 0 7 8 - 0 4 7 (9 m g) を T F A 塩として得た。MS m/z 5 4 9 . 4 (M + H) 。

【 0 4 8 2 】

2 mL の DMF 中の化合物 7 (9 . 5 m g 、 1 4 μ m o l) 、 L 0 7 8 - 0 4 7 (T F A 塩、 9 m g 、 1 4 μ m o l) および H A T U (5 m g 、 1 4 μ m o l) の溶液に、D I E A (5 m g 、 3 5 μ m o l) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、H P L C により精製して化合物 L 0 7 8 - 0 5 5 (2 . 6 m g) を黄色粉末として得た。MS m/z 1 2 3 2 . 5 (M + H) 。

【 0 4 8 3 】

(実施例 S 8)

化合物 L 0 7 8 - 0 5 8 の合成。

10

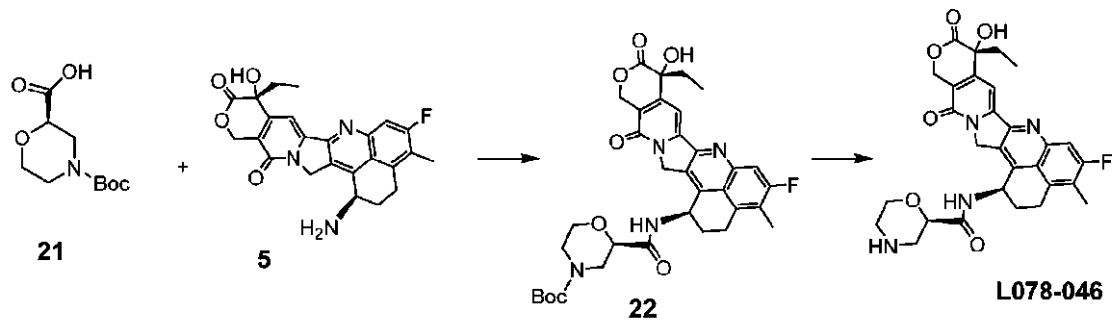
20

30

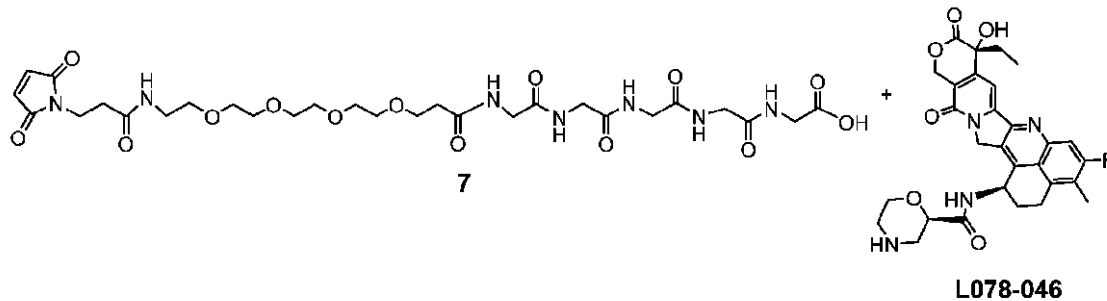
40

50

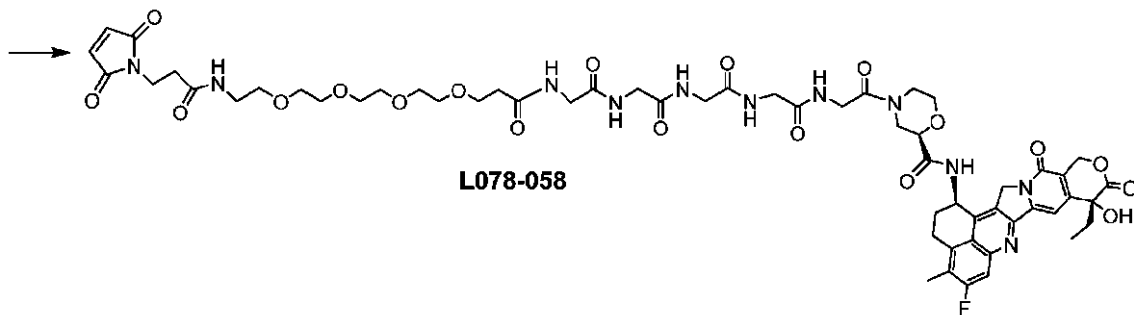
【化 1 7 1】



10



20



30

2 mL の DMF 中の化合物 21 (5 mg、19 μmol)、5 (メシル酸塩、10 mg、19 μmol) および HATU (7 mg、19 μmol) の溶液に、DIEA (6 mg、48 μmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、HPLC により精製した。得られた生成物 22 を DCM (1 mL) 中の 50% TFA で 30 分間処理し、濃縮して化合物 L078-046 (9.6 mg) を黄色粉末として得た。MS m/z 549.6 ($M+H$)。

【0484】

2 mL の DMF 中の化合物 7 (9.5 mg、14 μmol)、L078-046 (TFA 塩、9 mg、14 μmol) および HATU (5 mg、14 μmol) の溶液に、DIEA (5 mg、35 μmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L078-058 (5 mg) を黄色粉末として得た。MS m/z 1232.5 ($M+H$)。

40

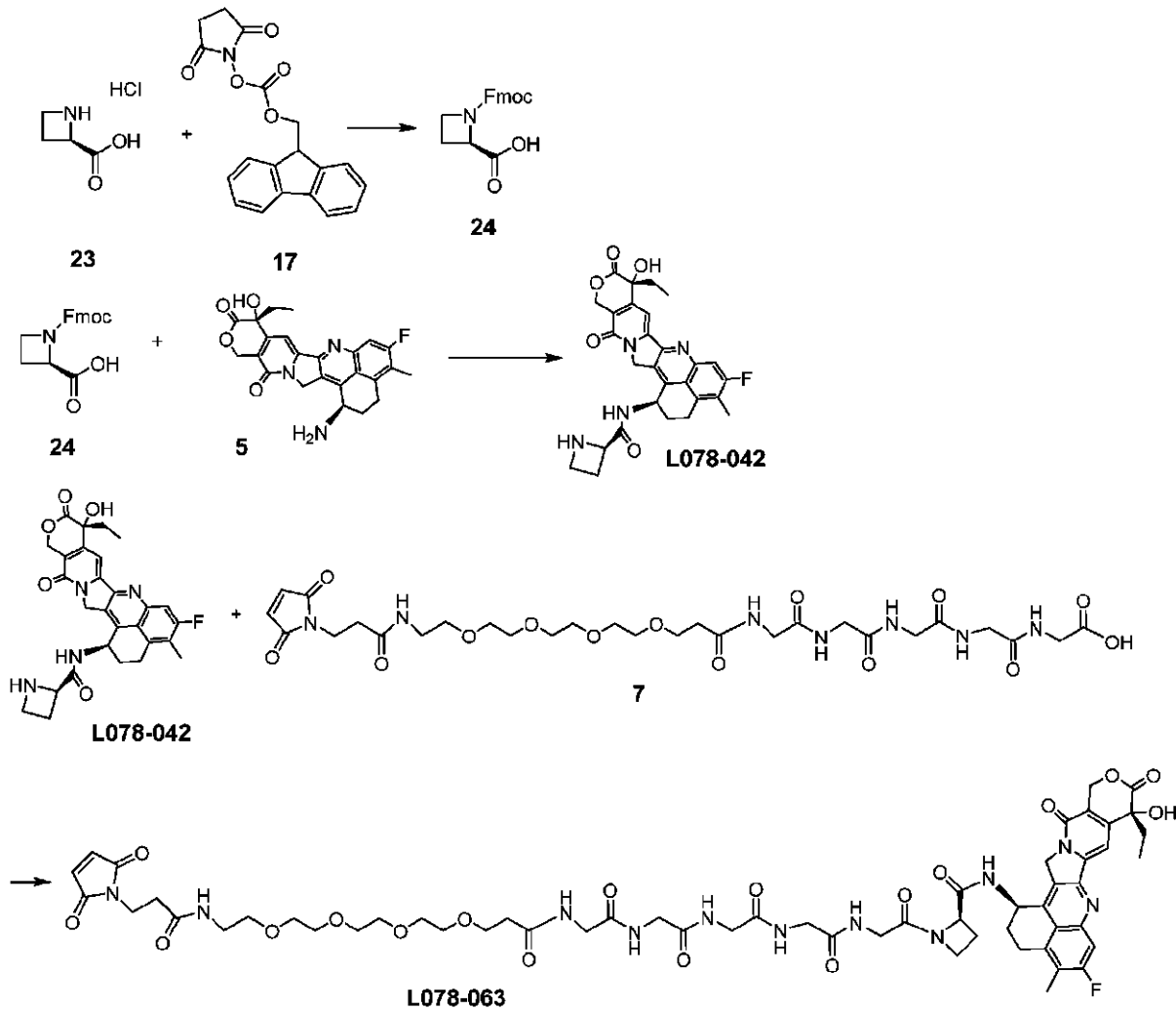
【0485】

(実施例 S9)

化合物 L078-063 の合成。

50

【化 1 7 2】



4 mL の 50% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ 中の化合物 23 (HCl 塩、50 mg、0.36 mmol) および 17 (122 mg、0.36 mmol) の溶液に 0.5 mL の飽和 NaHCO_3 溶液を添加した。溶液を 10 分間攪拌した。混合物を HPLC により精製して化合物 24 (82 mg) を得た。

【0486】

DMF (3 mL) 中の化合物 24 (30 mg、0.094 mmol)、5 (メシル酸塩、50 mg、0.094 mmol) および HATU (36 mg、0.094 mmol) の溶液に、DIEA (30 mg、0.235 mmol) を添加した。5 分間攪拌した後、溶液に 1 mL のジエチルアミンを添加した。反応混合物をさらに 30 分間攪拌した。ジエチルアミンを減圧下で蒸発により除去した。残留物を HPLC により精製して化合物 L078-042 を TFA 塩 (41 mg) として得た。MS m/z 519.3 ($M+H$)。

【0487】

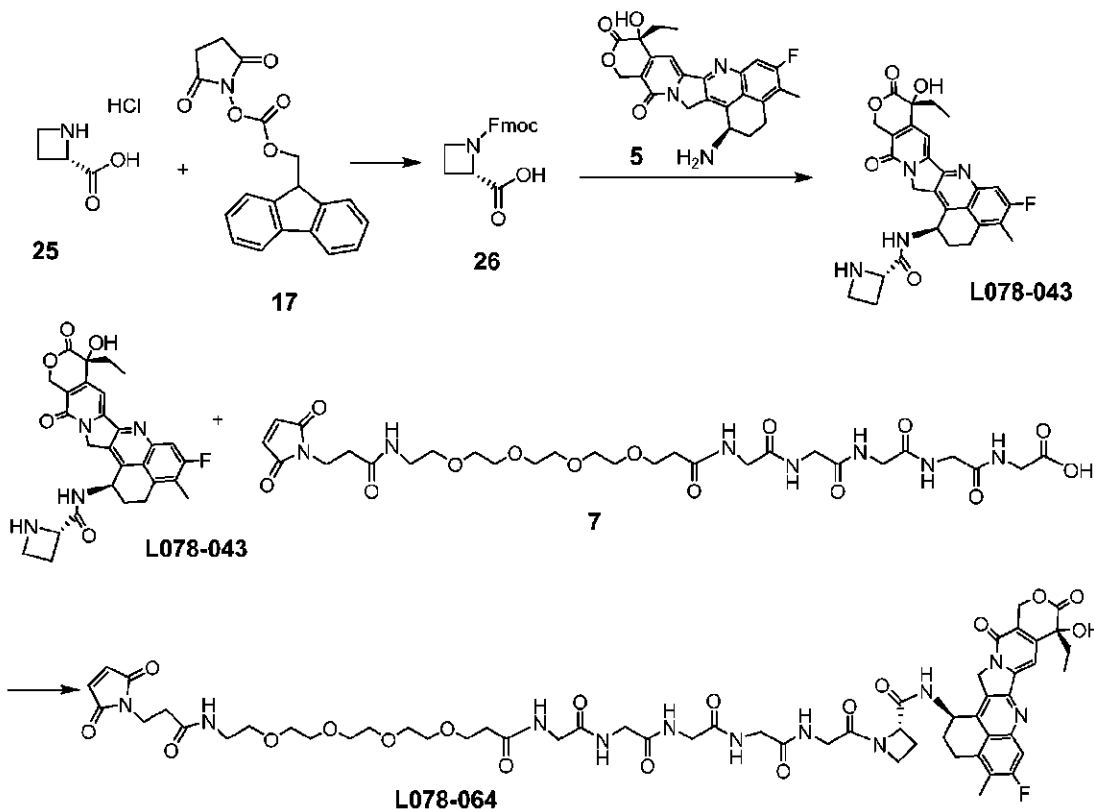
2 mL の DMF 中の化合物 L078-042 (TFA 塩、9 mg、14 μmol)、7 (10 mg、14 μmol) および HATU (6 mg、14 μmol) の溶液に、DIEA (5 mg、38 μmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L078-063 (6 mg) を黄色粉末として得た。MS m/z 1203.1 ($M+H$)。

【0488】

(実施例 S10)

化合物 L078-064 の合成。

【化 1 7 3】



4 mL の 50% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ 中の化合物 25 (HCl 塩、50 mg、0.36 mmol) および 17 (122 mg、0.36 mmol) の溶液に 0.5 mL の飽和 NaHCO_3 溶液を添加した。溶液を 10 分間攪拌した。混合物を HPLC により精製して化合物 26 (102 mg) を得た。

【0489】

DMF (3 mL) 中の化合物 26 (20 mg、0.060 mmol)、5 (メシル酸塩、33 mg、0.060 mmol) および HATU (23 mg、0.060 mmol) の溶液に、DIEA (20 mg、0.15 mmol) を添加した。5 分間攪拌した後、溶液に 1 mL のジエチルアミンを添加した。反応混合物をさらに 30 分間攪拌した。ジエチルアミンを減圧下で蒸発により除去した。残留物を HPLC により精製して化合物 L078-043 を TFA 塩 (28 mg) として得た。MS m/z 519.3 ($M+H$)。

【0490】

2 mL の DMF 中の化合物 L078-043 (TFA 塩、9 mg、14 μmol)、7 (10 mg、14 μmol) および HATU (6 mg、14 μmol) の溶液に、DIEA (5 mg、38 μmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L078-064 (1.5 mg) を黄色粉末として得た。MS m/z 1202.9 ($M+H$)。

【0491】

(実施例 S11)

化合物 L078-066LT の合成。

10

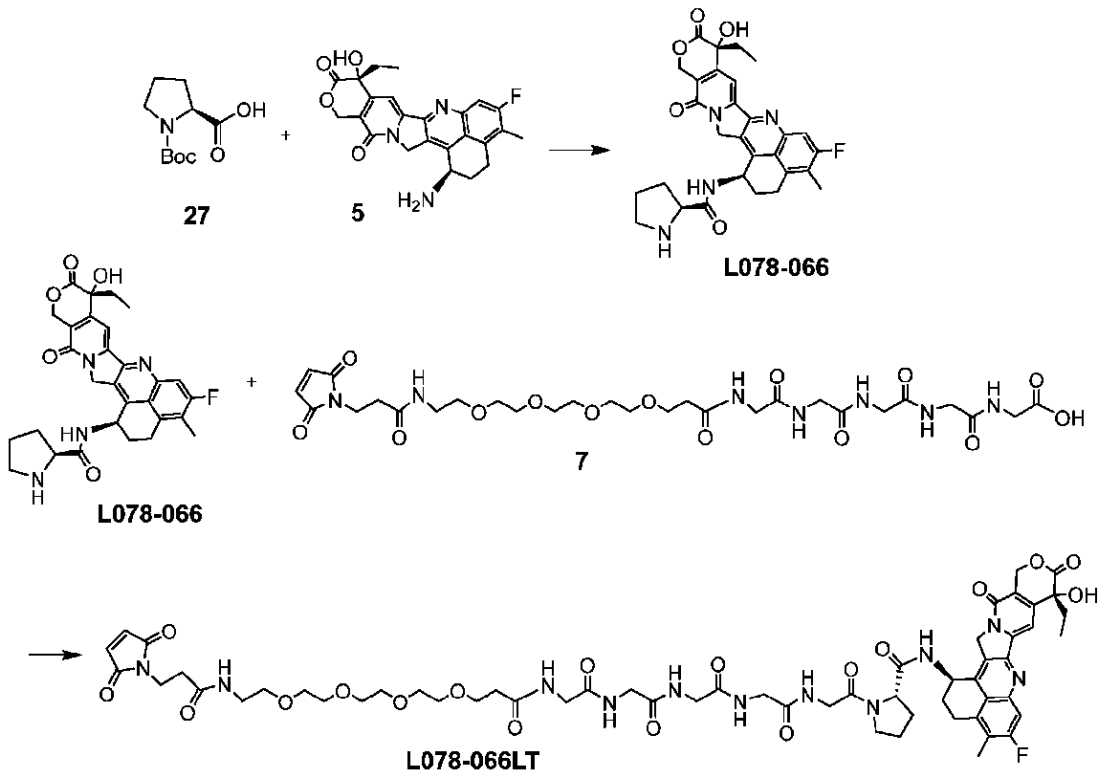
20

30

40

50

【化 1 7 4】



2 mL の DMF 中の化合物 27 (14 mg、55 μmol)、5 (メシル酸塩、30 mg、55 μmol) および HATU (21 mg、55 μmol) の溶液に、DIEA (11 mg、83 μmol) を添加した。溶液を 10 分間攪拌し、HPLC により精製した。得られた生成物 (29 mg) を 50% TFA / DCM (2 mL) で 30 分間処理し、HPLC により精製して化合物 L078-066 を TFA 塩として得た。MS m/z 532.7 ($M+H$)。

【0492】

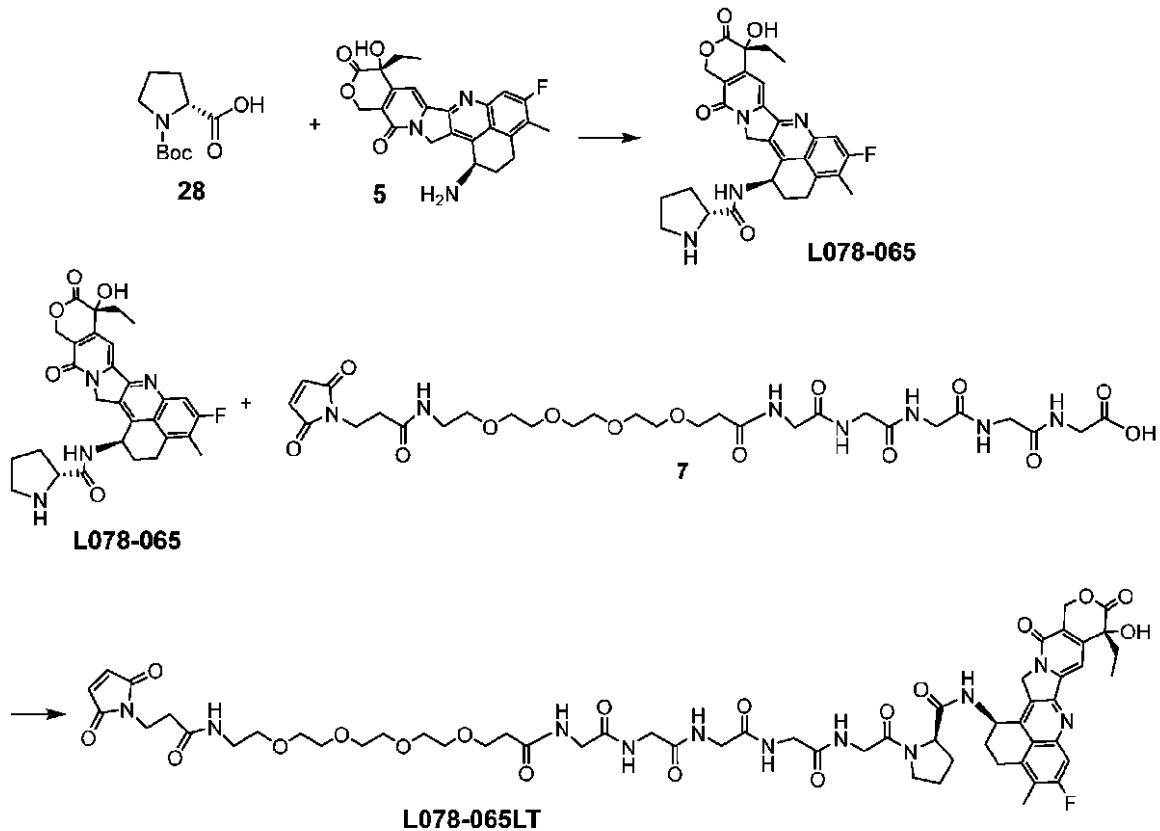
DMSO (3 mL) 中の化合物 7 (20 mg、28 μmol) の懸濁物を 60°C に加熱した。透明溶液を室温に冷却した。溶液に L078-066 (TFA 塩、18 mg、28 μmol)、HATU (11 mg、28 μmol) および DIEA (9 mg、70 μmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L078-066LT (15 mg) を黄色粉末として得た。MS m/z 1217.1 ($M+H$)。

【0493】

(実施例 S12)

化合物 L078-065LT の合成。

【化 1 7 5】



2 mL の DMF 中の化合物 28 (14 mg、55 μmol)、5 (メシル酸塩、30 mg、55 μmol) および HATU (21 mg、55 μmol) の溶液に、DIEA (11 mg、83 μmol) を添加した。溶液を 10 分間攪拌し、HPLC により精製した。得られた生成物 (29 mg) を 50% TFA / DCM (2 mL) で 30 分間処理し、HPLC により精製して化合物 L078-065 (23 mg) を TFA 塩として得た。MS m/z 532.9 (M+H)。

【0494】

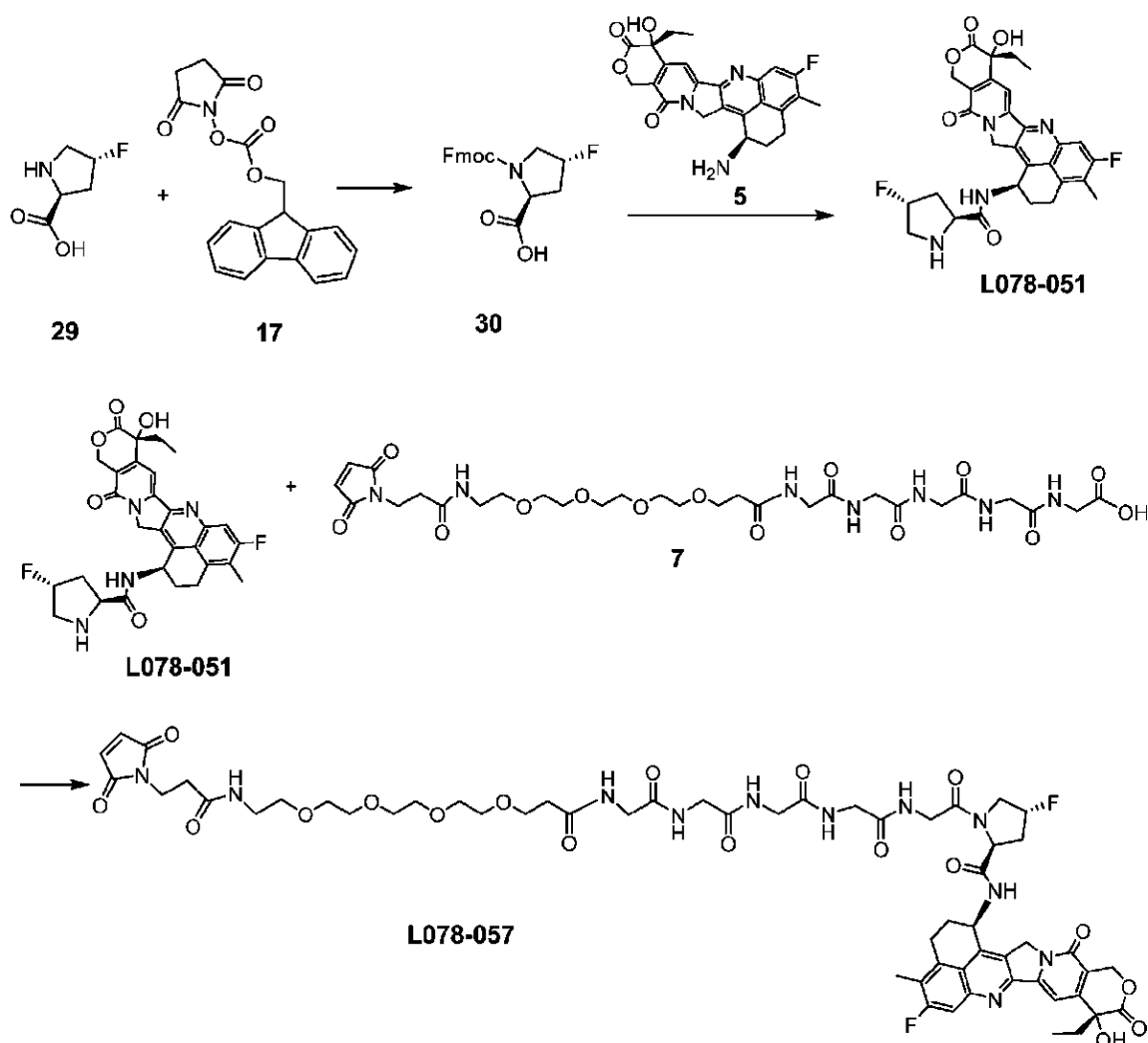
DMSO (3 mL) 中の化合物 7 (20 mg、28 μmol) の懸濁物を 60°C に加熱した。透明溶液を室温に冷却した。溶液に L078-065 (TFA 塩、18 mg、28 μmol)、HATU (12 mg、28 μmol) および DIEA (9 mg、70 μmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L078-065LT (14 mg) を黄色粉末として得た。MS m/z 1217.0 (M+H)。

【0495】

(実施例 S13)

化合物 L078-057 の合成。

【化 1 7 6】



10

20

30

40

4 mLの50%CH₃CN/H₂O中の化合物29 (5 mg、38 μmol) および17 (13 mg 20 mg、28 μmol) の溶液に、0.5 mLの飽和NaHCO₃溶液を添加した。溶液を20分間攪拌した。溶液をジクロロメタンで抽出し、乾燥させ、濃縮して化合物30 (12 mg) を得た。MS m/z 356.4 (M+H)。

【0496】

DMF (2 mL) 中の化合物30 (12 mg、34 μmol)、5 (メシル酸塩、20 mg、38 μmol) およびHATU (14 mg、34 μmol) の溶液に、DIEA (11 mg、85 μmol) を添加した。5分間攪拌した後、溶液に0.5 mLのジエチルアミンを添加した。反応混合物をさらに30分間攪拌した。ジエチルアミンを減圧下で蒸発により除去した。残留物をHPLCにより精製して化合物L078-051をTFA塩 (18 mg) として得た。MS m/z 551.1 (M+H)。

【0497】

2 mLのDMF中の化合物L078-051 (TFA塩、10 mg、14 μmol)、7 (10 mg、20 mg、28 μmol) およびHATU (6 mg、14 μmol) の溶液に、DIEA (5 mg、38 μmol) を添加した。溶液を5分間攪拌し、HPLCにより精製して化合物L078-057 (3.1 mg) を黄色粉末として得た。MS m/z 1234.4 (M+H)。

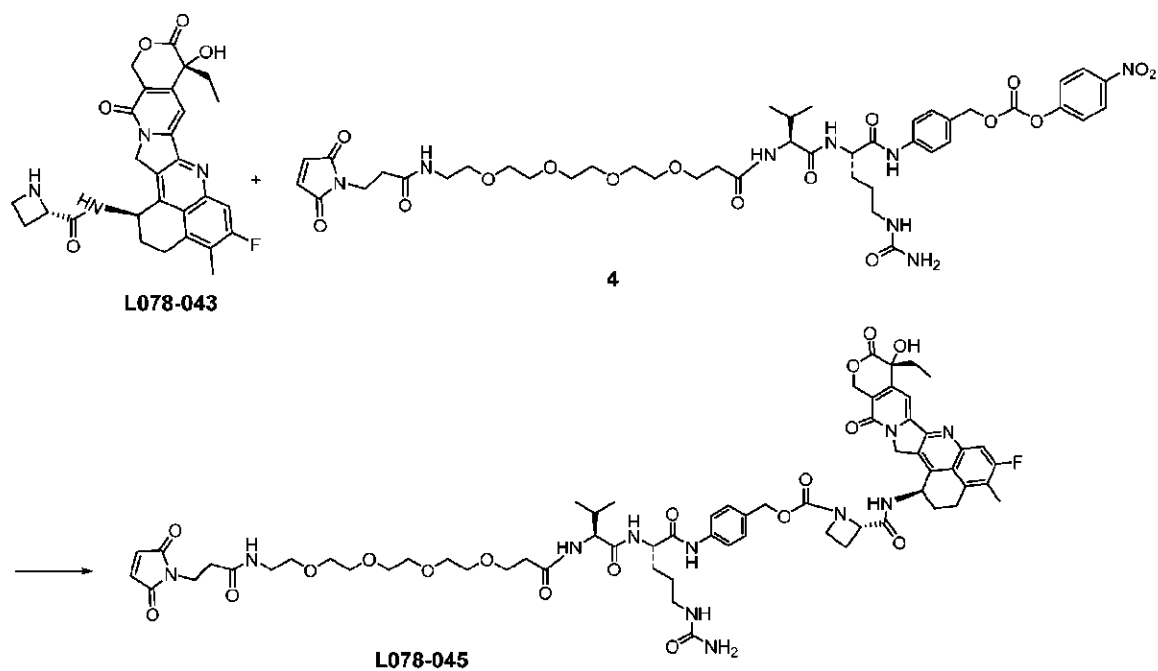
【0498】

(実施例S14)

化合物L078-045の合成。

50

【化 1 7 7】



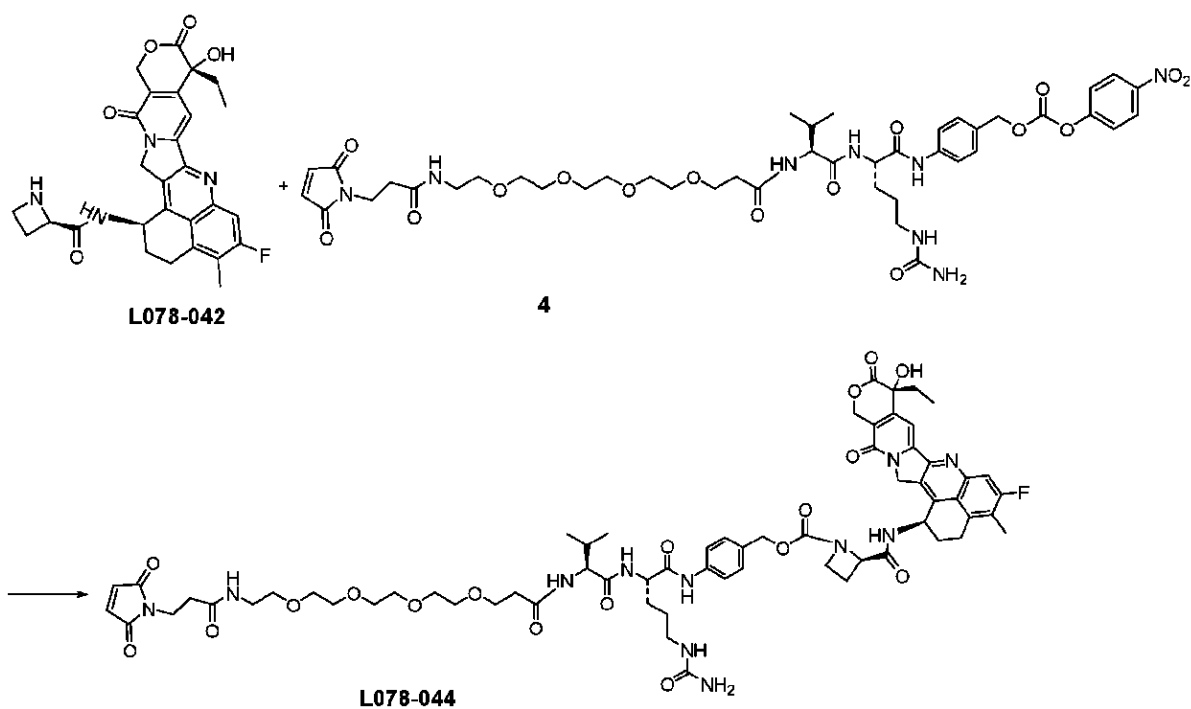
2 mL の DMF 中の化合物 L 0 7 8 - 0 4 3 (T F A 塩、 2 0 m g、 3 0 μ m o l)、
 4 (3 0 m g、 3 2 μ m o l)、H O B t (2 m g、 1 4 μ m o l) および D I E A (7
 m g、 5 4 μ m o l) の溶液を 1 時間攪拌した。残留物を H P L C により精製して化合物
 L 0 7 8 - 0 4 5 (1 4 m g) を黄色粉末として得た。M S m / z 1 3 2 3 . 0 (M
 + H)。

【 0 4 9 9】

(実施例 S 1 5)

化合物 L 0 7 8 - 0 4 4 の合成。

【化 1 7 8】



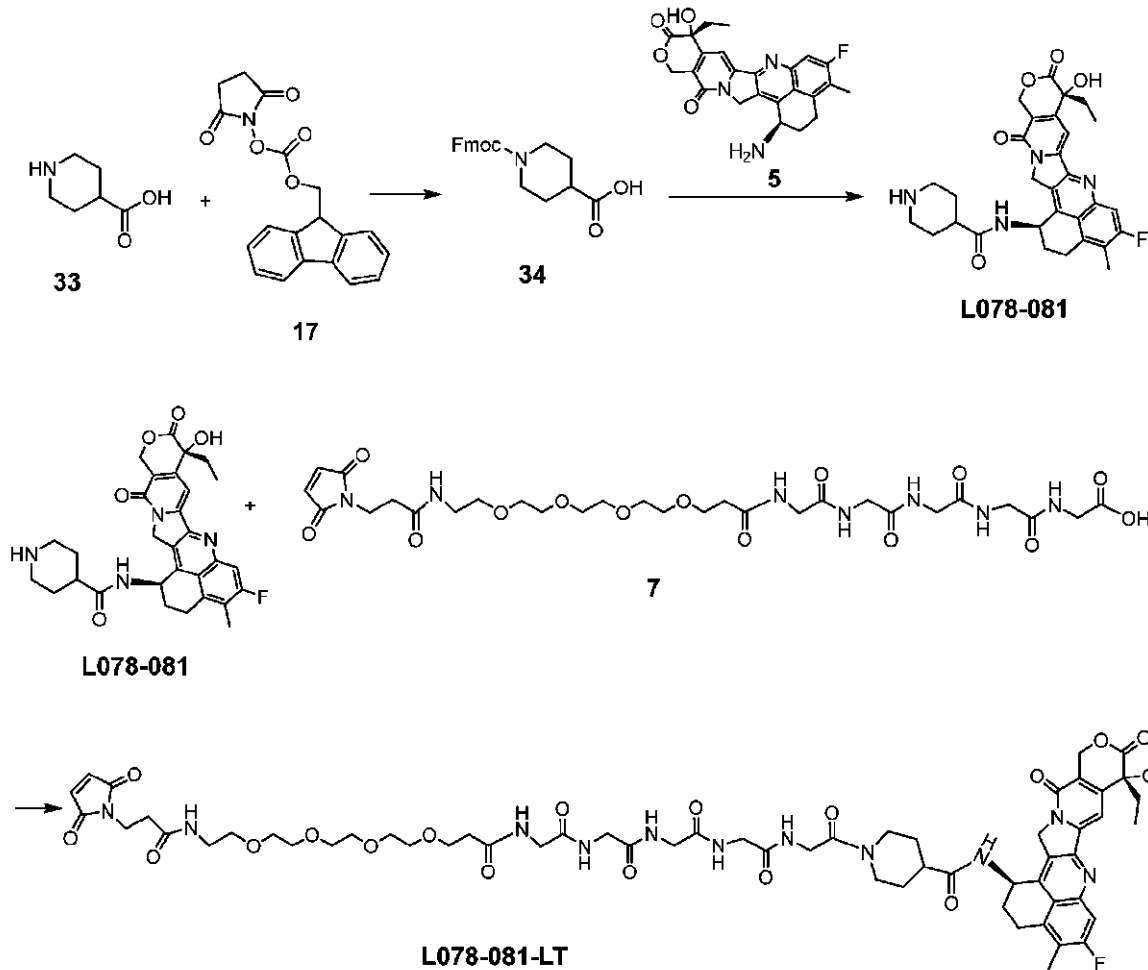
2 mL の DMF 中の化合物 L 0 7 8 - 0 4 2 (T F A 塩、1 7 m g、2 7 μ m o l)、
 4 (2 5 m g、2 7 μ m o l)、H O B t (2 m g、1 4 μ m o l) および D I E A (7
 m g、5 4 μ m o l) の溶液を、1 時間攪拌した。残留物を H P L C により精製して化
 合物 L - 7 8 - 0 4 4 (1 6 m g) を黄色粉末として得た。M S m / z 1 3 2 3 . 0 (

【 0 5 0 0】

(実施例 S 1 6)

化合物 L 0 7 8 - 0 8 1 - L T の合成。

【化 1 7 9】



10

20

30

40

4 mL の 50% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ 中の化合物 33 (50 mg、0.388 mmol) および 17 (131 mg、0.388 mmol) の溶液に、0.5 mL の飽和 NaHCO_3 溶液を添加した。溶液を 20 分間攪拌した。溶液を HPLC により精製して化合物 34 (56 mg) を得た。MS m/z 352.5 ($M+H$)。

【0501】

DMF (2 mL) 中の化合物 34 (50 mg、142 μmol)、5 (メシル酸塩、75 mg、142 μmol) および HATU (54 mg、142 μmol) の溶液に、DIEA (46 mg、355 μmol) を添加した。5 分間攪拌した後、溶液に 0.5 mL のジエチルアミンを添加した。反応混合物をさらに 30 分間攪拌した。ジエチルアミンを減圧下で蒸発により除去した。残留物を HPLC により精製して化合物 L078-081 を TFA 塩 (51 mg) として得た。MS m/z 547.3 ($M+H$)。

【0502】

2 mL の DMF 中の化合物 L078-081 (TFA 塩、10 mg、15 μmol)、7 (10 mg、15 μmol) および HATU (6 mg、15 μmol) の溶液に、DIEA (5 mg、38 μmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L078-081-LT (2.0 mg) を黄色粉末として得た。MS m/z 1230.6 ($M+H$)。

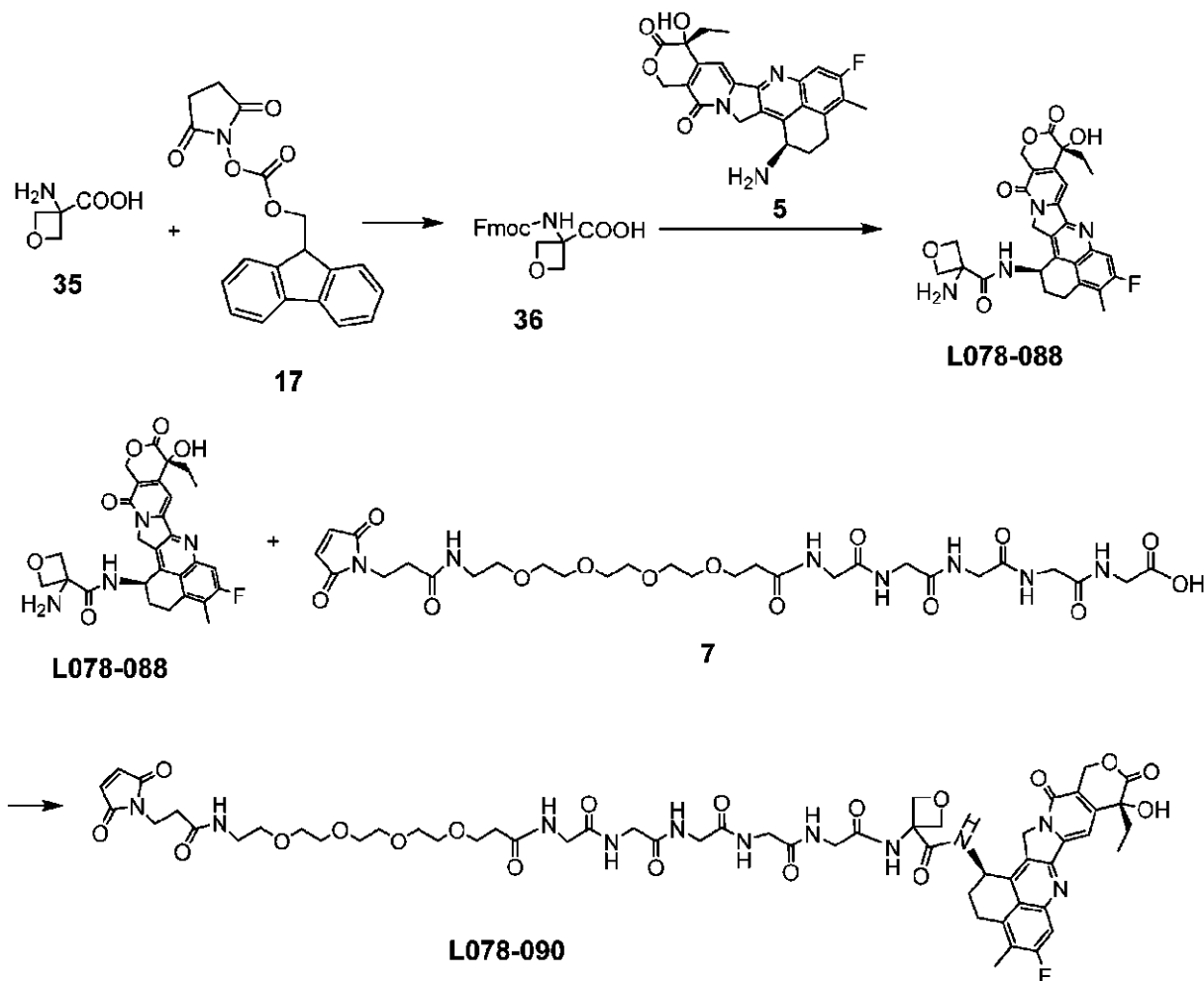
【0503】

(実施例 S17)

化合物 L078-090 の合成。

50

【化 180】



10 mL の 50% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ 中の化合物 35 (250 mg、2.13 mmol) および 17 (720 mg、2.13 mmol) の溶液に、DIEA (412 mg、3.2 mmol) を添加した。溶液を 10 分間攪拌した。混合物を HPLC により精製して化合物 36 (451 mg) を得た。

【0504】

DMF (2 mL) 中の化合物 36 (30 mg、88 μmol)、5 (メシル酸塩、47 mg、88 μmol) および HATU (33 mg、88 μmol) の溶液に、DIEA (28 mg、220 μmol) を添加した。5 分間攪拌した後、溶液に 0.5 mL のジエチルアミンを添加した。反応混合物をさらに 30 分間攪拌した。ジエチルアミンを減圧下で蒸発により除去した。残留物を HPLC により精製して化合物 L078-088 を TFA 塩 (36 mg) として得た。MS m/z 532.2 ($M+H$)。

【0505】

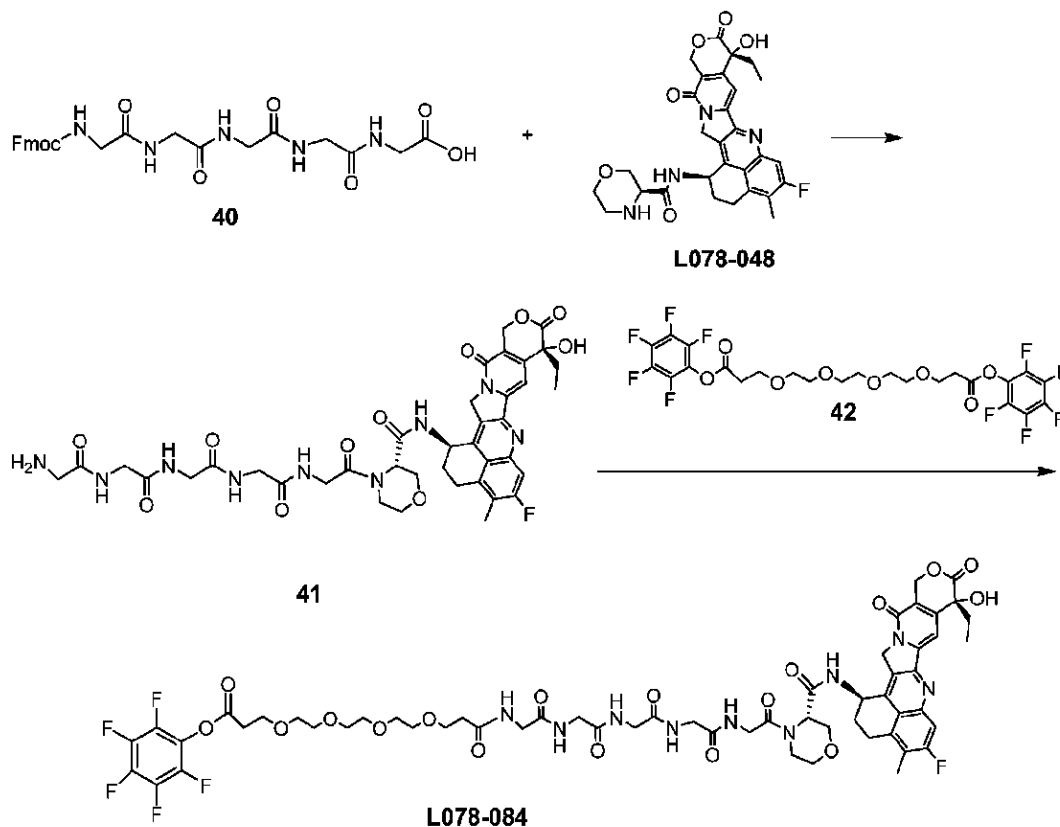
2 mL の DMF 中の化合物 L078-088 (TFA 塩、15 mg、23 μmol)、7 (16 mg、23 μmol) および HATU (9 mg、23 μmol) の溶液に、DIEA (7 mg、58 μmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L078-090 (5.2 mg) を黄色粉末として得た。MS m/z 1219.1 ($M+H$)。

【0506】

(実施例 S18)

化合物 L078-091 の合成。

【化 1 8 2】



10

20

30

2 mL の DMF 中の化合物 40 (CAS 番号 132742-00-8; 20 mg、38 μmol)、L078-048 (TFA 塩、25 mg、38 μmol) および HATU (15 mg、38 μmol) の溶液に、DIEA (10 mg、76 μmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌した。反応混合物にジエチルアミン (1 mL) を添加した。溶液をさらに 30 分間攪拌した。ジエチルアミンを蒸発により除去した。残留物を HPLC により精製し、乾燥させて化合物 41 を黄色粉末として得た。

【0510】

化合物 41 を 2 mL の DMF に溶解した。化合物 41 の溶液に、化合物 42 (20 mg、32 μmol) および NaHCO_3 溶液 (0.5 mL、5%) を添加し、10 分間攪拌した。溶液を HPLC により精製して化合物 L078-084 (3.2 mg) を淡黄色粉末として得た。MS m/z 1276.5 ($M+H$)。

【0511】

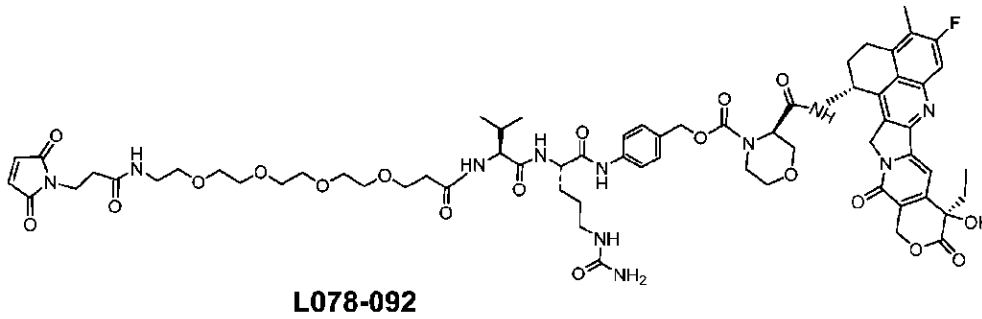
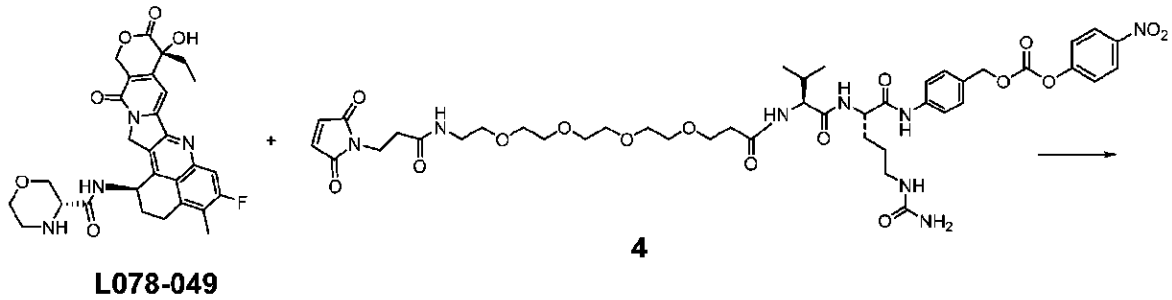
(実施例 S20)

化合物 L078-092 の合成。

40

50

【化 1 8 3】



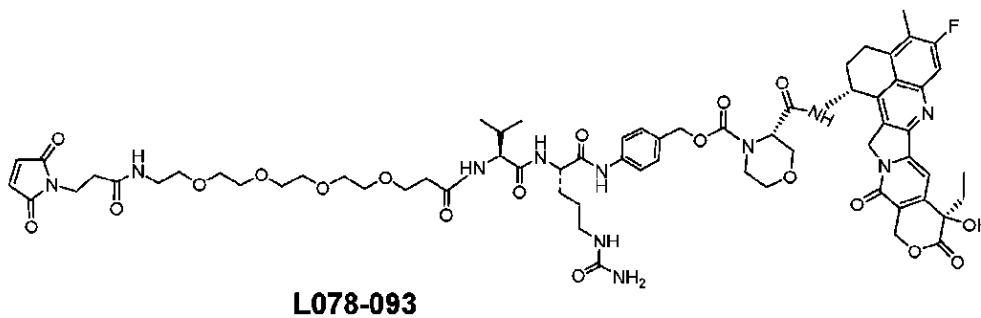
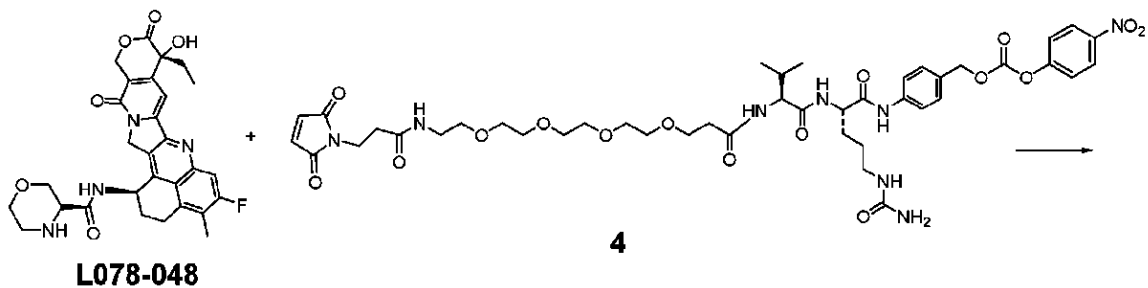
2 mL の DMF 中の化合物 L 0 7 8 - 0 4 9 (T F A 塩、10 mg、15 μ mol)、
4 (14 mg、15 μ mol)、H O B t (1 mg、7 μ mol) および D I E A (4 mg、
30 μ mol) の溶液を、2 時間攪拌した。残留物を H P L C により精製して化合物
L 7 8 - 0 9 2 (10.1 mg) を淡黄色粉末として得た。MS m/z 1352.7
($M+H$)。

【 0 5 1 2】

(実施例 S 2 1)

化合物 L 0 7 8 - 0 9 3 の合成。

【化 1 8 4】



2 mL の DMF 中の化合物 L 0 7 8 - 0 4 8 (T F A 塩、30 mg、45 μ mol)、
4 (43 mg、45 μ mol)、H O B t (4 mg、30 μ mol) および D I E A (12 mg、
90 μ mol) の溶液を、2 時間攪拌した。残留物を H P L C により精製して化
合物 L 0 7 8 - 0 9 3 (51 mg) を淡黄色粉末として得た。MS m/z 1353.

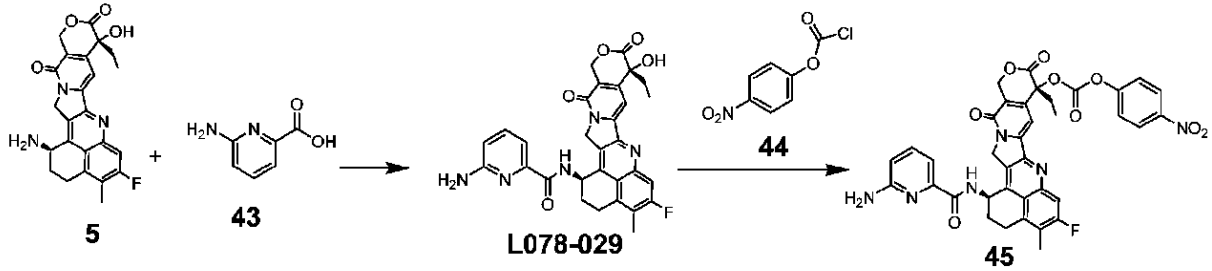
0 (M + H)。

【0513】

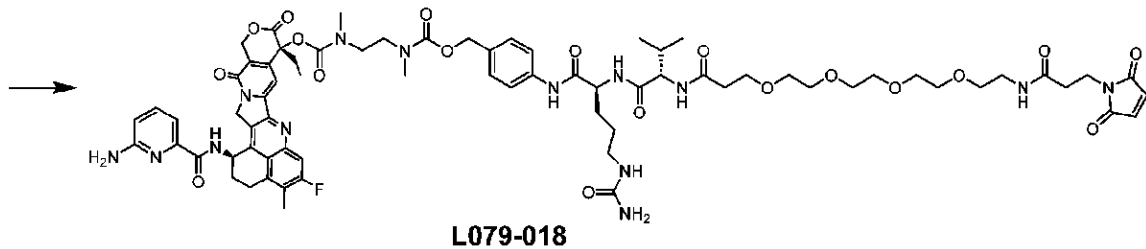
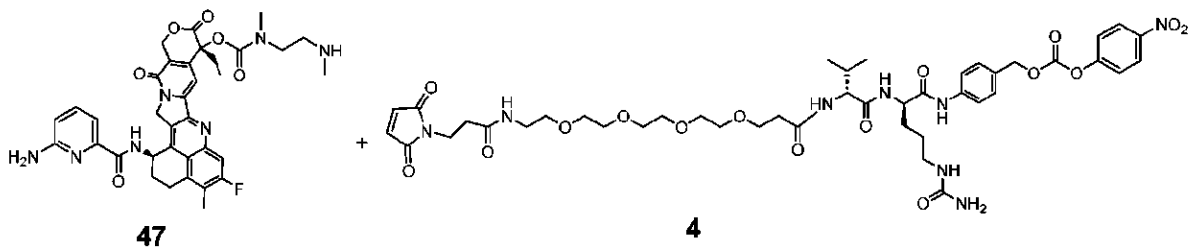
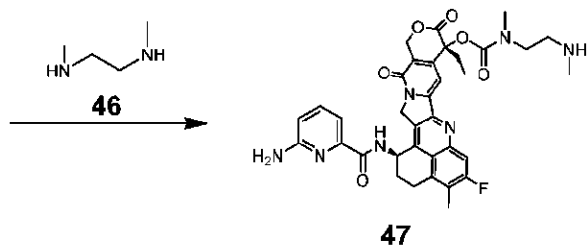
(実施例S22)

化合物L079-018の合成。

【化185】



【化186】



DIEA (15 μ L) を、DMF (2 mL) 中の化合物 5 (メシル酸塩、10 mg、0.0188 mmol)、43 (2.6 mg、0.0188 mmol) および HATU (7.2 mg、0.0188 mmol) の懸濁物にゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で15分間攪拌し、HPLCにより精製して化合物L078-029 (8 mg) を黄色がかった粉末として得た。MS m/z 556.4 (M + H)。

【0514】

DMAP (60 mg、0.5 mmol) を、化合物L078-029 (50 mg、0.1 mmol) および 44 (60 mg、0.3 mmol) の懸濁物に添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、HPLCにより精製して化合物45 (10 mg) を黄色が

50

った粉末として得た。MS m/z 721.1 (M+H)。

【0515】

化合物46 (15 μ L) を、DMF (2 mL) 中の化合物45 (10 mg、0.014 mmol) の溶液に添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、HPLCにより精製して化合物47 (13 mg) を黄色がかった粉末として得た。MS m/z 670.3 (M+H)。

【0516】

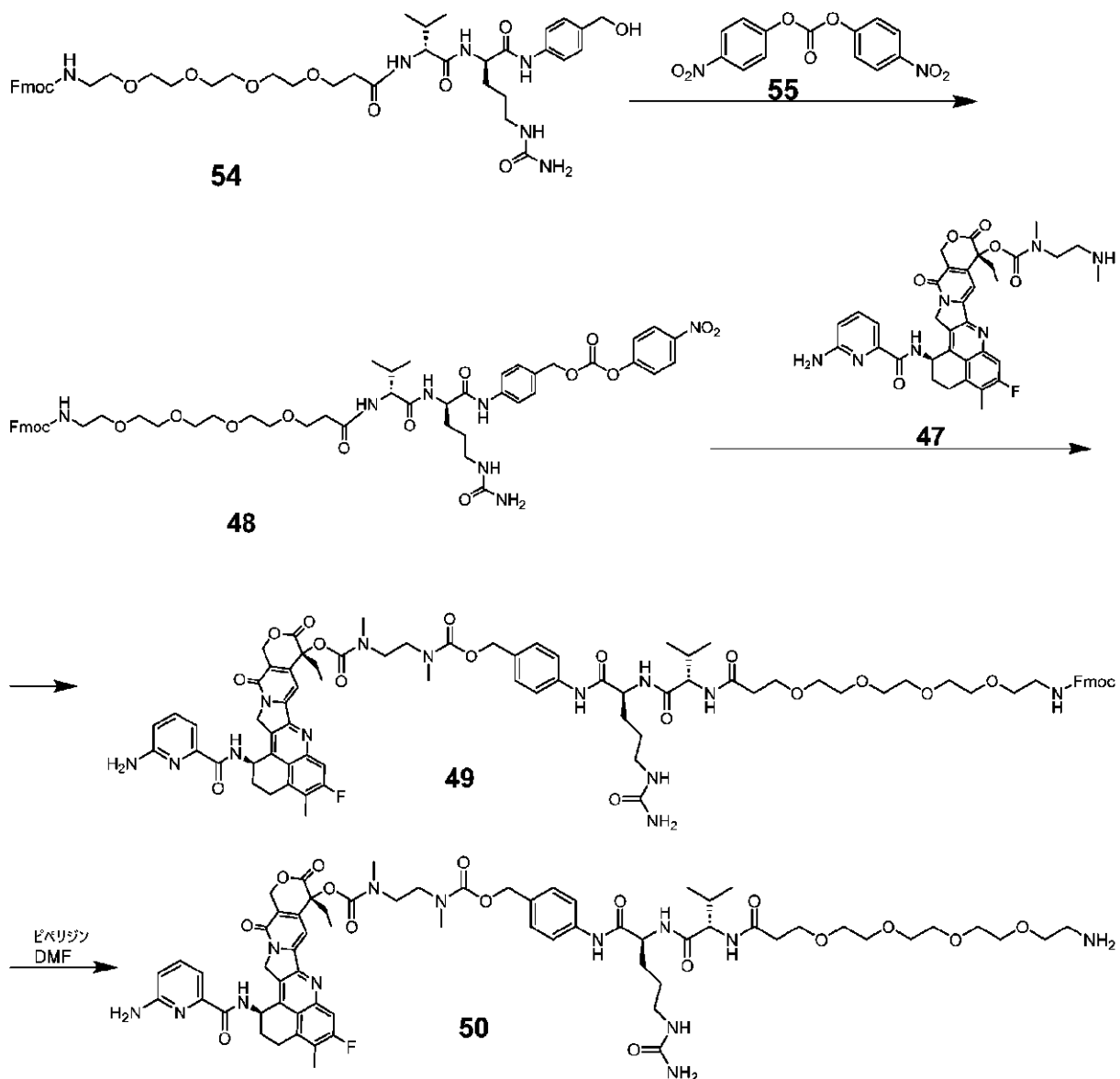
DIEA (10 μ L) を、化合物47 (12 mg、0.014 mmol)、4 (17 mg、0.018 mmol) およびHOAt (3 mg、0.018 mmol) の溶液にゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で15分間攪拌し、HPLCにより精製して化合物L079-018 (8 mg) を黄色がかった粉末として得た。MS m/z 1473.7 (M+H)。

【0517】

(実施例S23)

化合物L079-019の合成。

【化187】



10

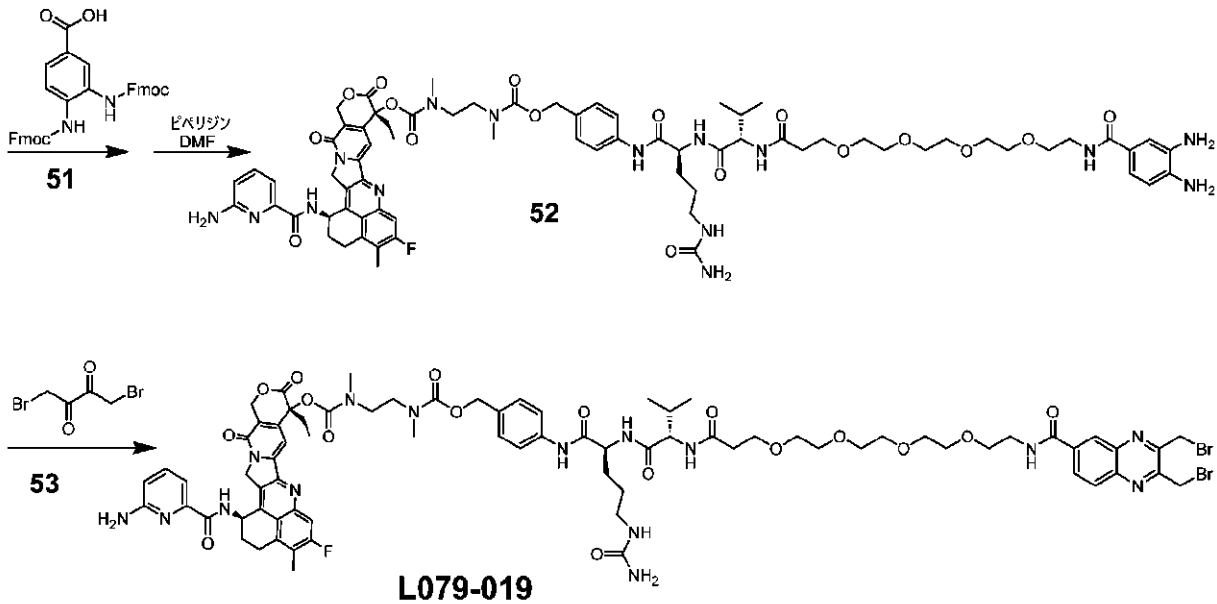
20

30

40

50

【化 1 8 8】



10

DMF (5 mL) 中の化合物 54 (Broadpharm; 300 mg、0.354 mmol)、化合物 55 (161 mg、0.531 mmol) および DIEA (68 mg、0.531 mmol) の溶液を、5 時間攪拌した。粗製物を HPLC により精製して化合物 48 をオフホワイト粉末として得た。

20

【0518】

DIEA (8 μ L) を、DMF (2 mL) 中の化合物 47 (7 mg、0.0105 mmol)、48 (12 mg、0.0118 mmol) および HOAt (1.4 mg、0.0103 mmol) の溶液にゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 49 (15 mg) を黄色がかった粉末として得た。MS m/z 1545.9 (M+H)。

【0519】

ピペリジン (100 μ L) を、DMF (2 mL) 中の化合物 49 (15 mg、0.0097 mmol) の溶液にゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で 15 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 50 (10 mg) を黄色がかった粉末として得た。

30

【0520】

DIEA (6 μ L) を、DMF (2 mL) 中の化合物 50 (10 mg、0.0076 mmol)、51 (5 mg、0.0084 mmol) および HATU (3 mg、0.0079 mmol) の溶液にゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌し、続いて、ピペリジン (100 μ L) を添加し、さらに 15 分間攪拌した。得られた混合物を HPLC により精製して化合物 52 (15 mg) を黄色がかった粉末として得た。

【0521】

アセトニトリル／水中の化合物 52 (15 mg、0.0103 mmol) および 53 (8 mg、0.0328 mmol) の混合物を室温で 15 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L079-019 (3 mg) を黄色がかった粉末として得た。MS m/z 1663.5 (M+H)。

40

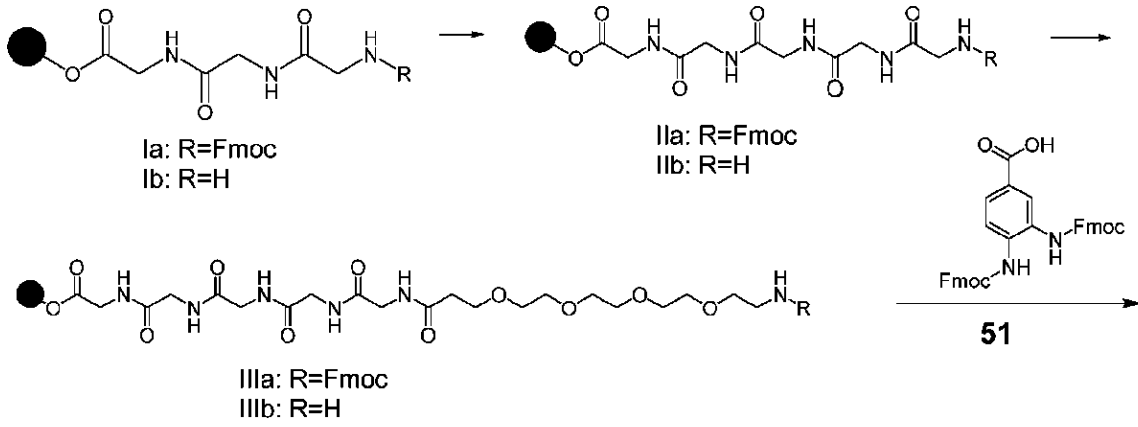
【0522】

(実施例 S24)

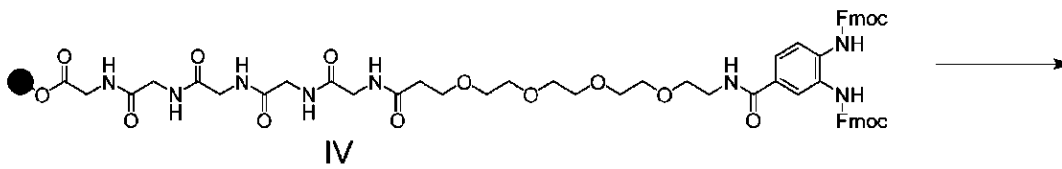
化合物 L079-027 の合成。

50

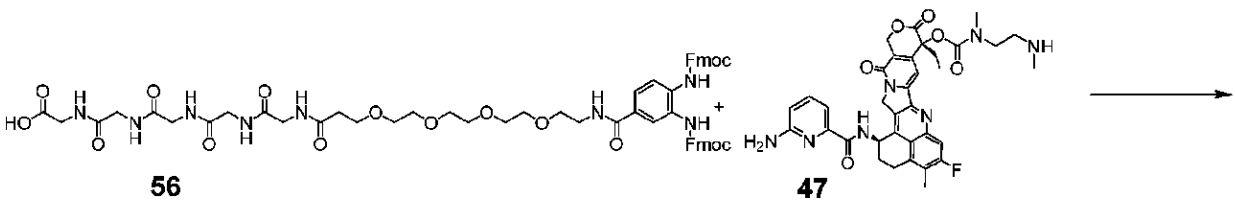
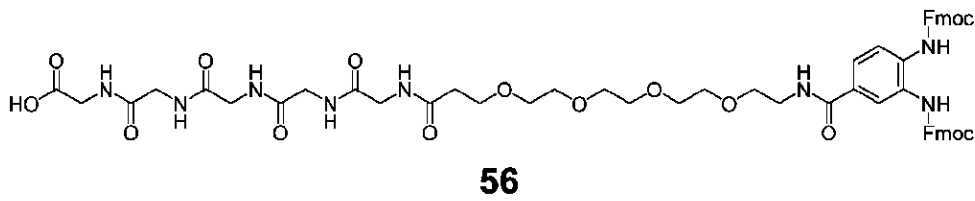
【化 1 8 9 - 1】



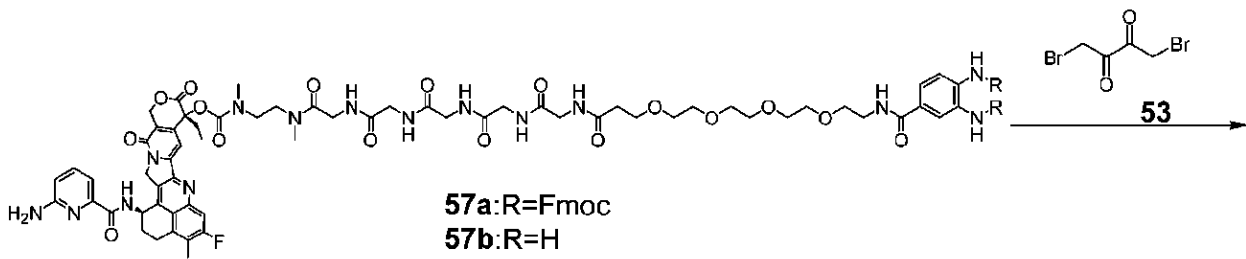
10



20

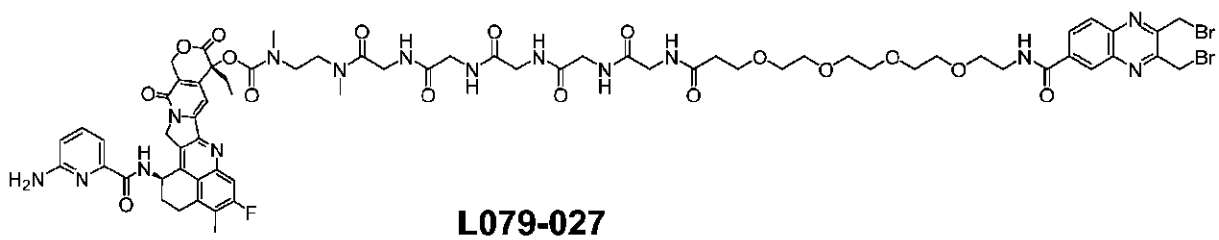


30



40

【化 1 8 9 - 2】



DIEA (12 mL) をジクロロメタン (200 mL) 中の Fmoc-Gly-Gly

50

－Gly－OH（6.7 g、16.2 mmol）の懸濁物にゆっくりと添加した。得られた混合物を、2-クロロトリチルクロリド樹脂（20 g、16.2 mmol）を充填した500 mL 反応容器に添加した。室温で1時間振盪した後、樹脂を濾過し、DMF（300 mL×3）で洗浄して樹脂I aを得た。次いで、樹脂をDMF（200 mL）中の25%ピペリジンで、室温で30分間処理した。樹脂を濾過し、DMF（300 mL×3）で洗浄して樹脂I b（23.5 g、16.2 mmol）を得た。

【0523】

Fmoc－Gly－Gly－OH（2.13 g、6.2 mmol）およびOxyma Pure（CAS 3849-21-6；0.86 g、6 mmol）を無水DMF（100 mL）に溶解した。得られた混合物を、樹脂I b（7.5 g、5 mmol）を充填した250 mL 反応容器にゆっくりと添加し、続いて、N，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（4 mL、25.5 mmol）を添加した。容器を室温で2時間振盪した。樹脂を濾過し、DMF（100 mL×3）で洗浄して樹脂I i aを得た。次いで、樹脂をDMF（100 mL）中の25%ピペリジンで、室温で30分間処理した。樹脂を濾過し、DMF（100 mL×3）で洗浄して樹脂I i bを得た。

10

【0524】

DIEA（2.1 mL）を、DMF（100 mL）中のFmoc－NH－PEG4－CH₂CH₂COOH（2.93 g、6 mmol）およびPyAOP（3.1 g、6 mmol）の混合物にゆっくりと添加した。得られた混合物を容器内の樹脂I i bにゆっくりと添加した。室温で1時間振盪した後、樹脂を濾過し、DMF（100 mL×3）で洗浄して樹脂I I I aを得た。次いで、樹脂をDMF（100 mL）中の25%ピペリジンで、室温で30分間処理した。樹脂を濾過し、DMF（100 mL×3）で洗浄して樹脂I I I bを得た。

20

【0525】

DIEA（2.1 mL）を、DMF（100 mL）中の化合物51（3.6 g、6 mmol）およびPyAOP（3.1 g、6 mmol）の混合物にゆっくりと添加した。得られた混合物を容器内の樹脂I I I bにゆっくりと添加した。室温で1時間振盪した後、樹脂を濾過し、DMF（100 mL×3）およびジクロロメタン（100 mL×2）で洗浄して樹脂I Vを得た。次いで、樹脂をジクロロメタン（100 mL）中の5%TFAで処理して化合物56（0.95 g）を得た。

30

【0526】

DIEA（4 μL）を、DMF（2 mL）中の化合物47（4 mg、0.00605 mmol）、化合物56（7 mg、0.00628 mmol）およびHATU（2.4 mg、0.0060 mmol）の溶液にゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、続いて、さらに15分間、ピペリジン（100 μL）を添加した。混合物をHPLCにより精製して化合物57 b（5 mg）を黄色がかった粉末として得た。

【0527】

アセトニトリル－H₂O中の化合物57 b（5 mg、0.0037 mmol）および化合物53（3 mg、0.0123 mmol）の混合物を室温で15分間攪拌し、HPLCにより精製して化合物L079-027（2 mg）を黄色がかった粉末として得た。MS m/z 1544.8（M+H）。

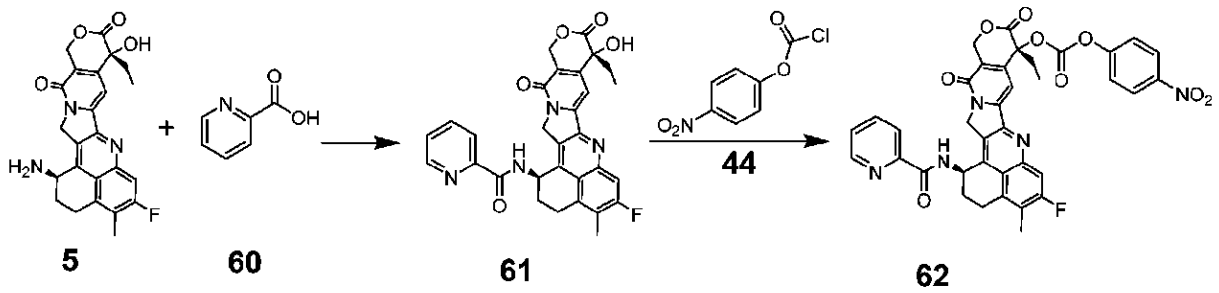
40

【0528】

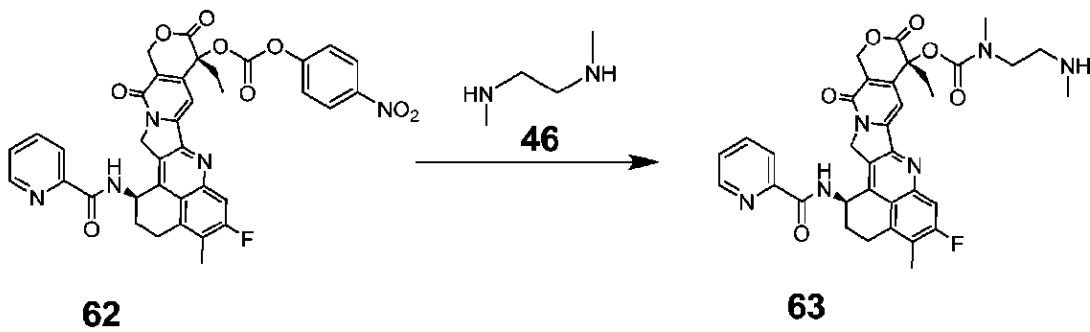
（実施例S25）

化合物L079-034の合成。

【化 1 9 0 - 1】

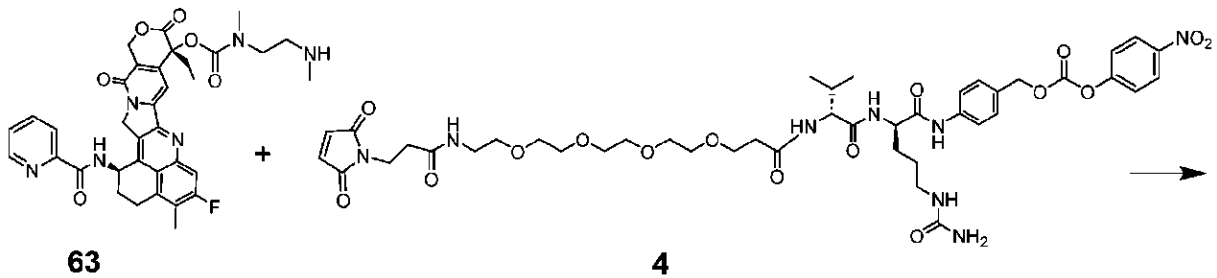


10

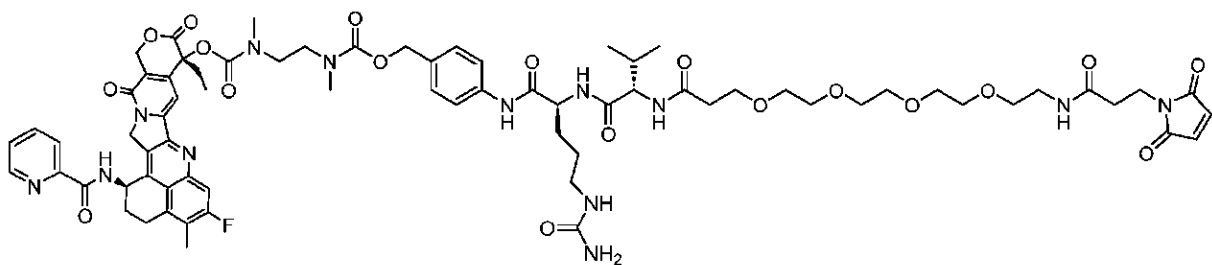


20

【化 1 9 0 - 2】



30



40

L079-034

DIEA (60 μ L) を、DMF (2 mL) 中の化合物 5 (メシル酸塩、33 mg、0.0940 mmol)、化合物 60 (12 mg、0.0975 mmol) および HATU (36 mg、0.0947 mmol) の懸濁物にゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で15分間攪拌し、HPLCにより精製して化合物 61 (33 mg) を黄色がかった粉末として得た。MS m/z 541.5 ($M+H$)。

50

【0529】

DMAP (45 mg、0.3683 mmol) をジクロロメタン中の化合物 61 (33 mg、0.061 mmol) および化合物 44 (61 mg、0.3026 mmol) の懸濁物に添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、HPLCにより精製して化合物 62 (40 mg) を黄色がかった粉末として得た。MS m/z 706.3 (M+H)。

【0530】

化合物 46 (15 μ L) を、DMF (2 mL) 中の化合物 62 (10 mg、0.014 mmol) の溶液に添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、HPLCにより精製して化合物 63 (11 mg) を黄色がかった粉末として得た。MS m/z 655.4 (M+H)。

【0531】

DEA (10 μ L) をDMF (2 mL) 中の化合物 63 (10 mg、0.015 mmol)、化合物 4 (15 mg、0.0159 mmol) およびHOAt (2 mg、0.0147 mmol) の溶液にゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、HPLCにより精製して化合物 L079-034 (9 mg) を黄色がかった粉末として得た。MS m/z 1459.2 (M+H)。

【0532】

(実施例 S26)

化合物 L079-035 の合成。

10

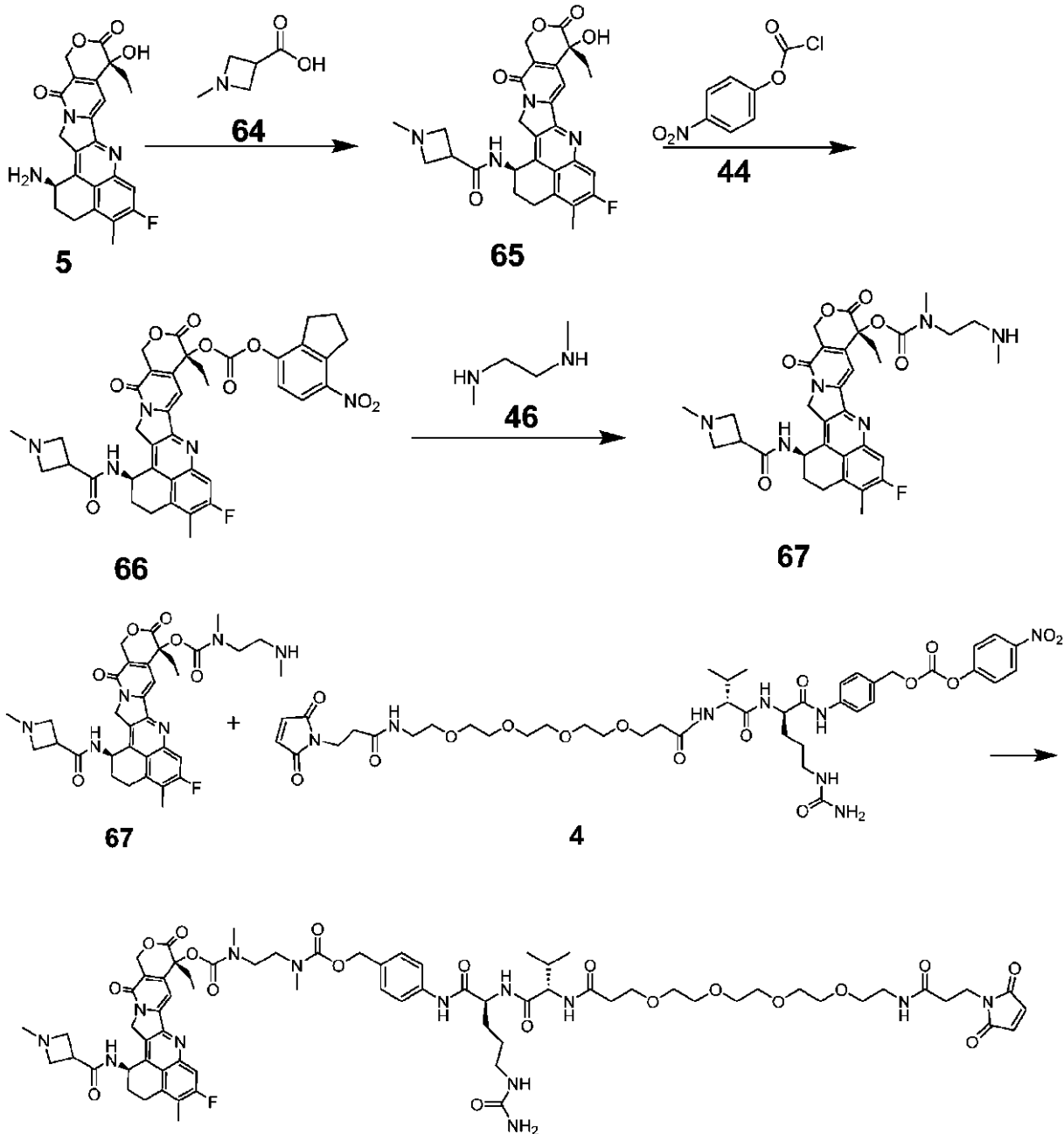
20

30

40

50

【化 1 9 1】

**L079-035**

DIEA (80 μ L) を、DMF (2 mL) 中の化合物 **5** (メシル酸塩、53 mg、0.1 mmol)、化合物 **64** (11.5 mg、0.1 mmol) および HATU (38 mg、0.1 mmol) の懸濁物にゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で15分間

【0533】

DMAP (41 mg、0.3355 mmol) をジクロロメタン中の化合物 **65** (30 mg、0.056 mmol) および化合物 **44** (57 mg、0.2835 mmol) の懸濁物に添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、HPLCにより精製して化合物 **66** (10 mg) を黄色がかった粉末として得た。

【0534】

化合物 **46** (12 μ L) をDMF (2 mL) 中の化合物 **66** (10 mg、0.0143 mmol) の溶液に添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、HPLCにより

精製して化合物 67 (6 mg) を黄色がかった粉末として得た。

【0535】

DIEA (5 μ L) を DMF (2 mL) 中の化合物 67 (6 mg、0.0092 mmol)、化合物 4 (8 mg、0.0085 mmol) および HOAt (1.3 mg、0.0095 mmol) の溶液にゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L079-035 (2.4 mg) を黄色がかった粉末として得た。MS m/z 1451 ($M+H$)。

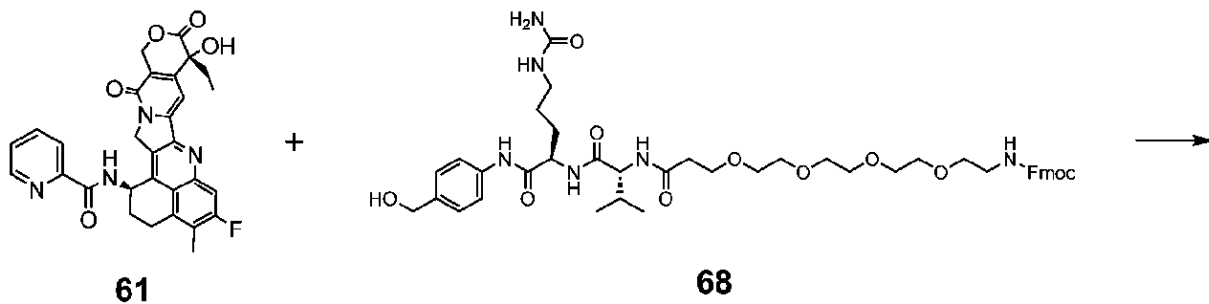
【0536】

(実施例 S27)

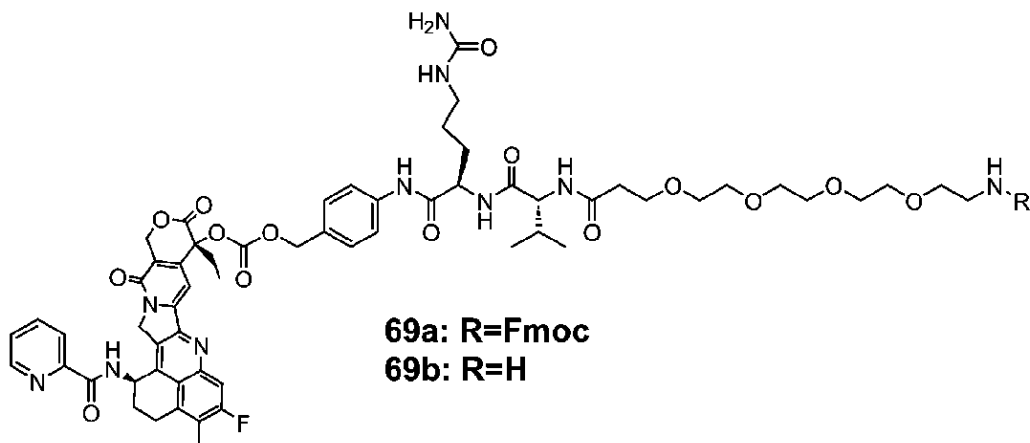
化合物 L079-040 の合成。

【化192-1】

10

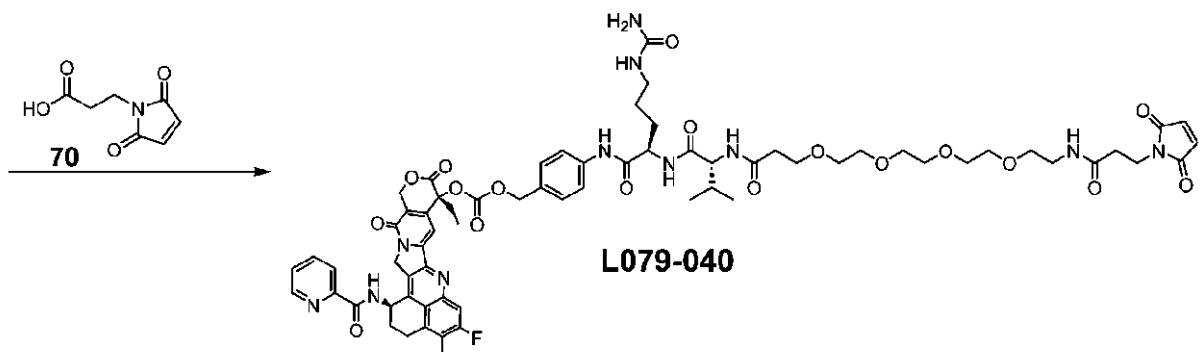


20



30

【化192-2】



40

ジクロロメタン (2 mL) 中の化合物 61 (20 mg、0.037 mmol)、トリホスゲン (8.5 mg、0.0287 mmol) および DMAP (23 mg、0.1885 mmol) の混合物を室温で 30 分間攪拌し、続いて、DMF (0.5 mL) および DIEA (10 μ L) 中の化合物 68 (CAS 2055024-58-1; 47 mg、0.055 mmol) を添加した。混合物をさらに 30 分間攪拌した。混合物を HPLC によ

50

り精製して化合物 69a (10 mg) を黄色がかった粉末として得た。

【0537】

ピペリジン (100 μ L) を、DMF (2 mL) 中の化合物 69a (10 mg、0.007 mmol) の溶液にゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で15分間攪拌し、HPLCにより精製して化合物 69b (8 mg) を黄色がかった粉末として得た。

【0538】

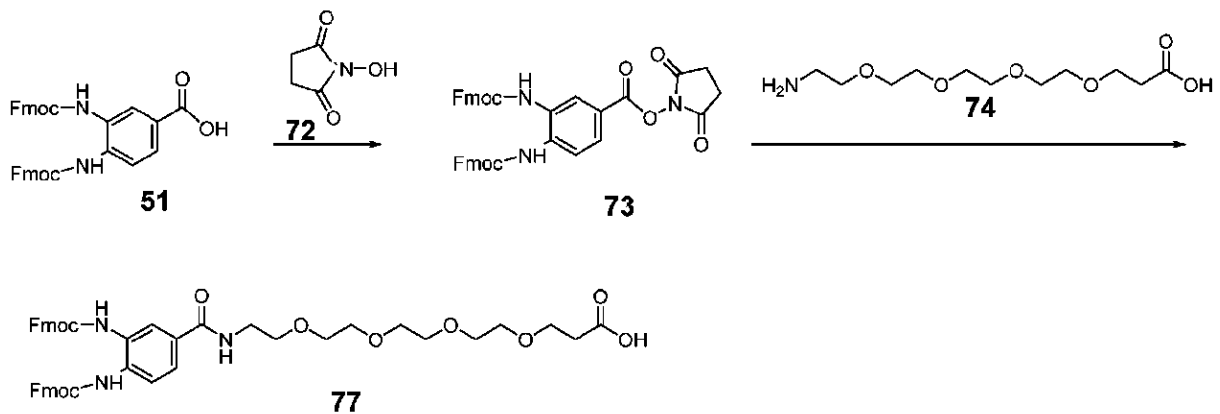
DIEA (8 μ L) をDMF (2 mL) 中の化合物 69b (8 mg、0.0067 mmol)、化合物 70 (2 mg、0.0118 mmol) および HATU (5 mg、0.0131 mmol) の溶液にゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、HPLCにより精製して化合物 L079-040 (3.7 mg) を黄色がかった粉末として得た。MS m/z 1345 ($M+H$)。

【0539】

(実施例 S28)

化合物 L078-121 の合成。

【化193】



10

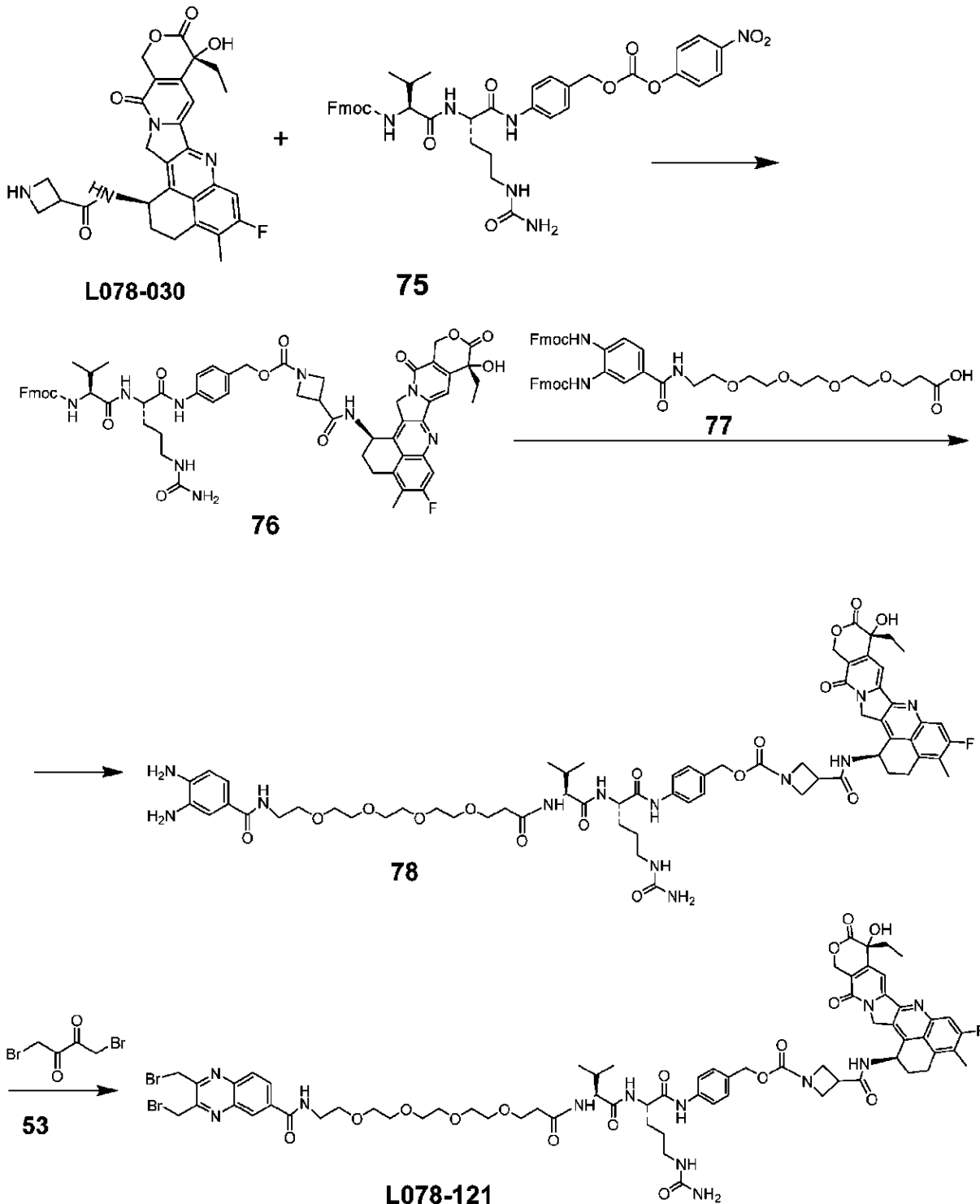
20

30

40

50

【化 1 9 4】



化合物 7 2 (3 8 6 m g 、 3 . 3 5 6 m m o l) を D M F (5 m L) に溶解した。溶液を D C M (5 0 m L) 中の化合物 5 1 (C A S 番号 3 4 5 9 5 8 - 2 2 - 7 ; 1 g 、 1 . 6 7 8 m m o l) および E D C - H C l (9 8 7 m g 、 5 . 0 3 0 m m o l) の溶液に添加した。得られた溶液を 3 0 分間攪拌した。粗製物を D C M で抽出し、水で洗浄し、濃縮して化合物 7 3 を得た。粗化合物 7 3 を 5 0 m L の C H ₃ C N / H ₂ O に溶解し、続いて、5 % N a H C O ₃ 溶液を (溶液の p H を p H 8 に調整するために) 添加した。化合物 7 4 (2 7 7 m g 、 1 . 6 7 8 m m o l) を化合物 7 3 の溶液に添加し、得られた溶液を 3 0 分間攪拌した。次いで、それを濃縮し、H P L C により精製して化合物 7 7 (1 . 1 2 g) M S m / z 8 4 4 . 2 (M + H) を得た。

【 0 5 4 0 】

DMF (3 mL) 中の化合物 L078-030 (40 mg、0.063 mmol)、化合物 75 (CAS 863971-53-3; 73 mg、0.093 mmol)、HOBt (5 mg) および DIEA (16 mg、0.124 mmol) の溶液を 2 時間攪拌した。溶液に 0.5 mL のジエチルアミンを添加し、さらに 30 分間攪拌した。混合物を HPLC により精製して化合物 76 (61 mg) を得た。

【0541】

DMF (3 mL) 中の化合物 76 (61 mg、0.059 mmol)、化合物 77 (50 mg、0.059 mmol) および HATU (23 mg、0.059 mmol) の溶液に、DIEA (19 mg、0.147 mmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、続いて、0.5 mL のジエチルアミンを添加した。混合物をさらに 30 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 78 (42 mg) を得た。

10

【0542】

化合物 78 (42 mg) を 3 mL の 60% CH₃CN / H₂O (1% TFA) に溶解した。溶液にアセトニトリル中の化合物 53 (10 mg) の溶液を添加し、5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L078-121 (25 mg)、MS m/z 1513.7 (M+H) を得た。

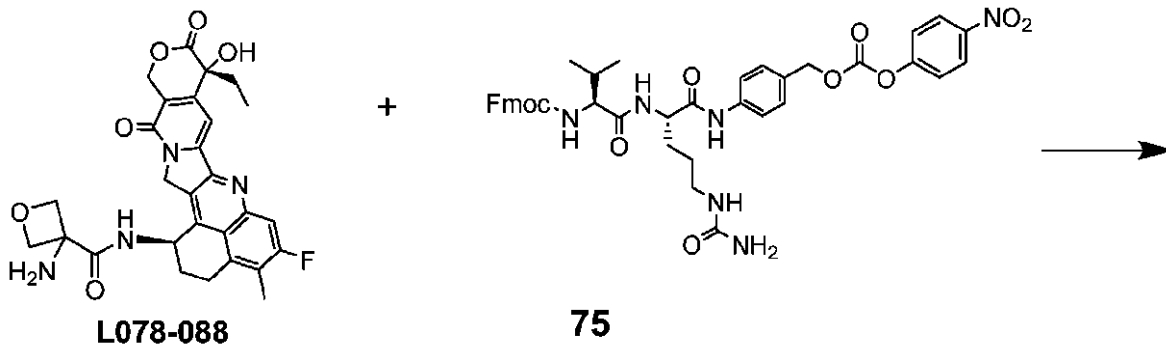
【0543】

(実施例 S29)

化合物 L078-118 の合成。

【化195-1】

20

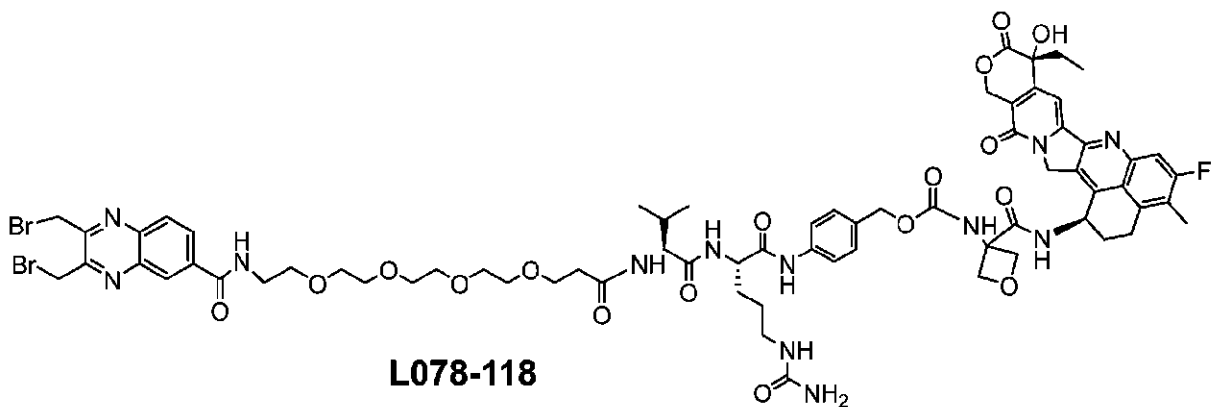
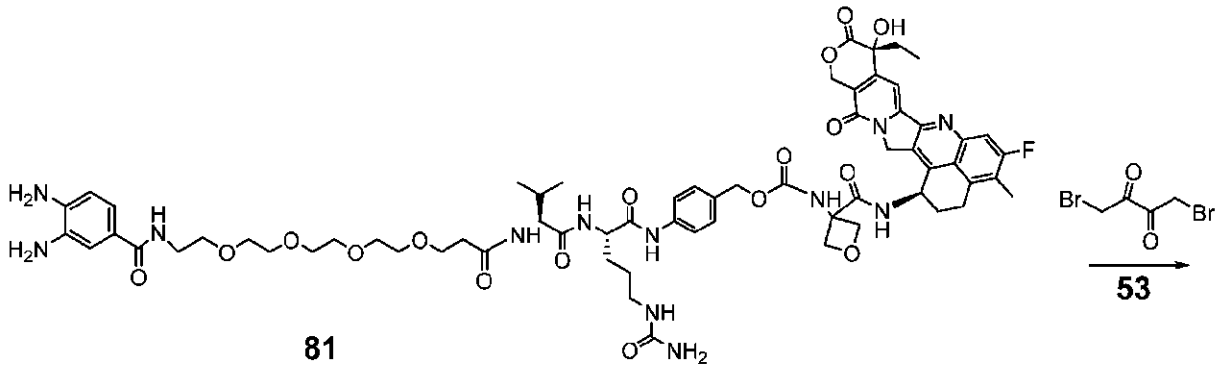
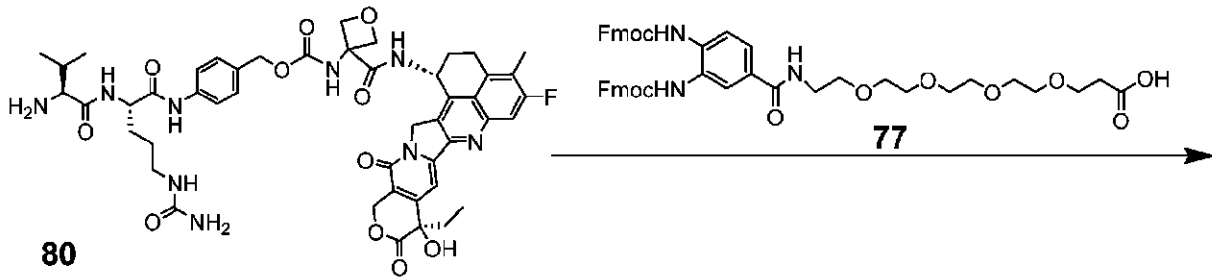


30

40

50

【化 1 9 5 - 2】



3 mL の DMF 中の化合物 L 0 7 8 - 0 8 8 (T F A 塩、4 0 m g、0 . 0 6 2 m m o l)、7 5 (7 1 m g、0 . 0 9 3 m m o l) および H O B t (5 m g) の溶液に、D I E A (1 6 m g、0 . 1 2 4 m m o l) を添加した。溶液を 1 6 時間攪拌した。溶液に 0 . 5 m l のジエチルアミンを添加し、3 0 分間攪拌した。混合物を H P L C により精製して化合物 8 0 (T F A 塩、5 9 m g) を得た。

【 0 5 4 4】

DMF (3 mL) 中の化合物 8 0 (T F A 塩、5 9 m g、0 . 0 5 6 m m o l)、化合物 7 7 (4 7 m g、0 . 0 5 6 m m o l) および H A T U (2 2 m g、0 . 0 5 6 m m o l) の溶液に、D I E A (1 9 m g、0 . 1 4 7 m m o l) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、続いて、0 . 5 mL のジエチルアミンを添加した。混合物をさらに 3 0 分間攪拌し、H P L C により精製して、乾燥させて化合物 8 1 (T F A 塩、3 6 m g) を得た。

【 0 5 4 5】

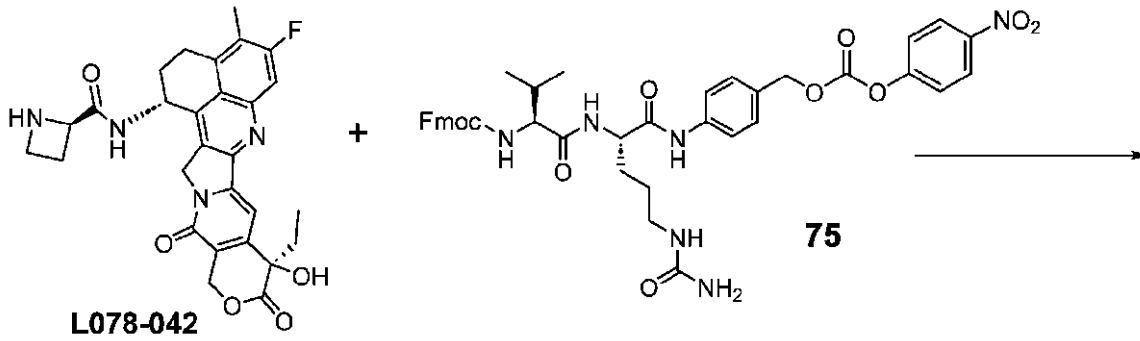
化合物 8 1 (T F A 塩、3 6 m g) を 3 mL の 6 0 % アセトニトリル / H₂O (1 % T F A) に溶解した。溶液にアセトニトリル中の 5 3 (1 0 m g) の溶液を添加し、5 分間攪拌し、H P L C により精製して化合物 L 0 7 8 - 1 1 8 (1 1 m g)、M S m / z 1 5 2 9 . 5 (M + H) を得た。

【 0 5 4 6】

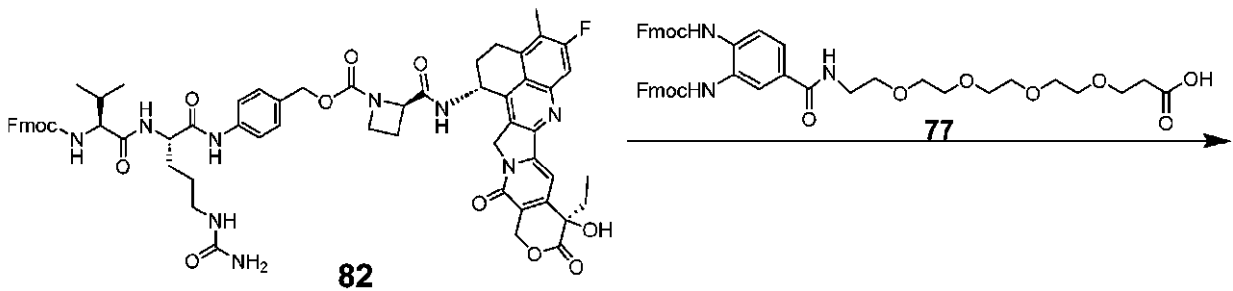
(実施例 S 3 0)

化合物 L 0 7 8 - 1 1 9 の合成。

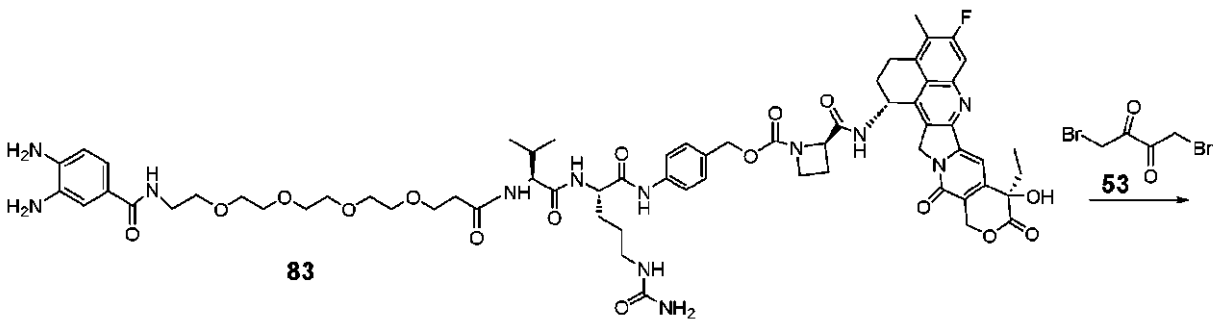
【化 1 9 6】



10

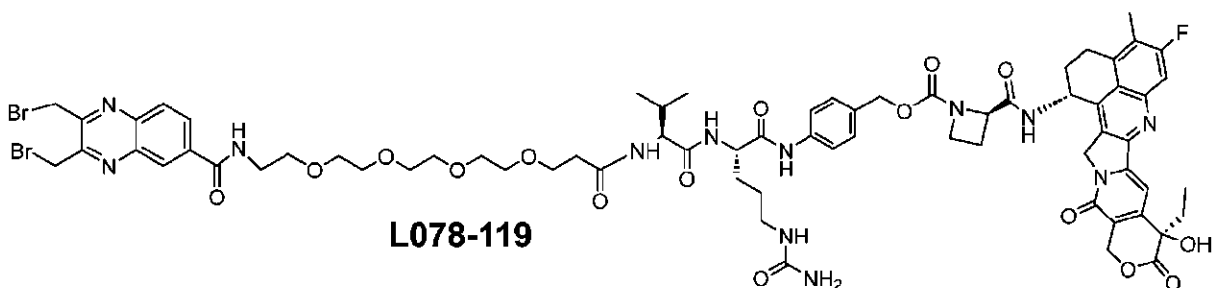


20



30

【化 1 9 7】



40

DMF (3 mL) 中の化合物 L078-042 (TFA 塩、50 mg、0.079 mmol)、化合物 75 (60 mg、0.078 mmol)、HOBt (5 mg) および DIEA (20 mg、0.158 mmol) の溶液を 2 時間攪拌した。溶液に 0.5 mL のジエチルアミンを添加し、溶液をさらに 30 分間攪拌した。混合物を HPLC により精製して化合物 82 (58 mg) を得た。DMF (3 mL) 中の化合物 82 (58 mg、0.056 mmol)、化合物 77 (47 mg、0.056 mmol) および HATU (22 mg、0.056 mmol) の溶液に、DIEA (19 mg、0.147 mmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、続いて、0.5 mL のジエチルアミンを添加した。混合物をさらに 30 分間攪拌し、HPLC により精製し、乾燥させて化合物 83 (52 mg) を得

50

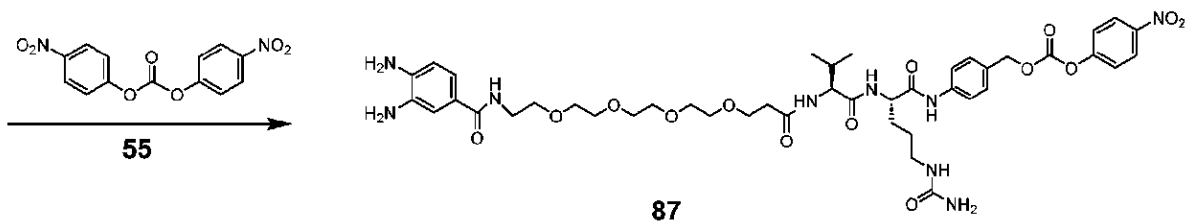
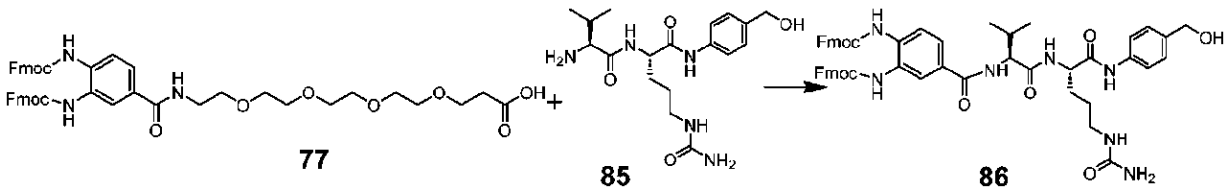
た。化合物 83 (52 mg) を 3 mL の 60% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ (1% TFA) に溶解した。溶液に CH_3CN 中の化合物 53 (10 mg) の溶液を添加し、5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L078-119 (30 mg)、MS m/z 1513.28 (M+H) を得た。

【0547】

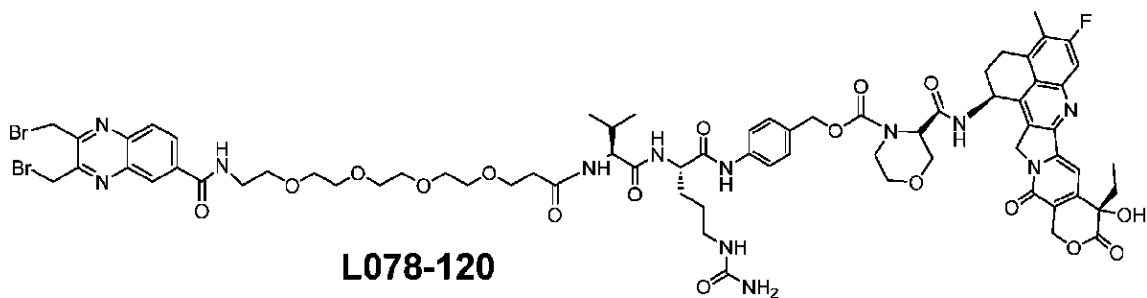
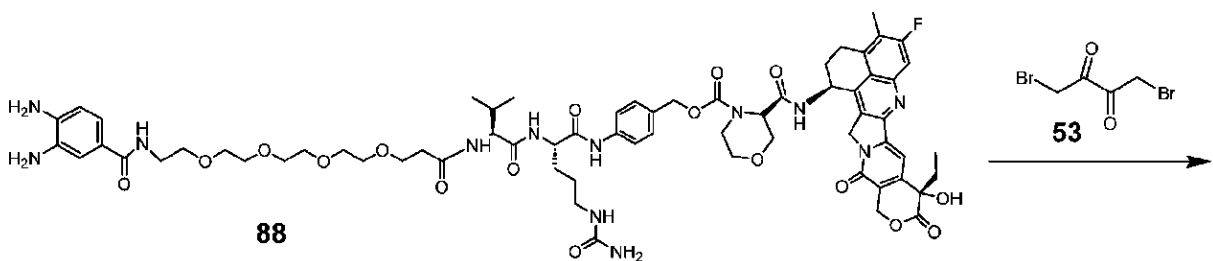
(実施例 S31)

化合物 L078-120 の合成。

【化198】



【化199】



DMF (5 mL) 中の化合物 77 (400 mg、0.474 mmol)、化合物 85 の TFA 塩 (CAS 番号 159857-79-1; 180 mg、0.474 mmol)、H

A T U (180 mg、0.474 mmol) および D I E A (122 mg、0.946 mmol) の溶液を5分間攪拌して化合物86を得た。化合物55 (216 mg、0.711 mmol) を化合物86の粗溶液に添加し、混合物をさらに4時間攪拌した。混合物をHPLCにより精製して化合物87 (123 mg) を得た。

【0548】

化合物L078-048 (TFA塩、40 mg、0.060 mmol)、化合物87 (TFA塩、56 mg、0.060 mmol)、HOBt (5 mg) およびDIEA (16 mg、0.12 mmol) の溶液を2時間攪拌し、HPLCにより精製して化合物88 (28 mg) を得た。化合物88を3 mLの60% CH₃CN/H₂O (1% TFA) に溶解した。溶液にCH₃CN中の化合物53 (10 mg) の溶液を添加し、5分間攪拌し、HPLCにより精製して化合物L078-120 (24 mg)、MS m/z 1543.7 (M+H) を得た。

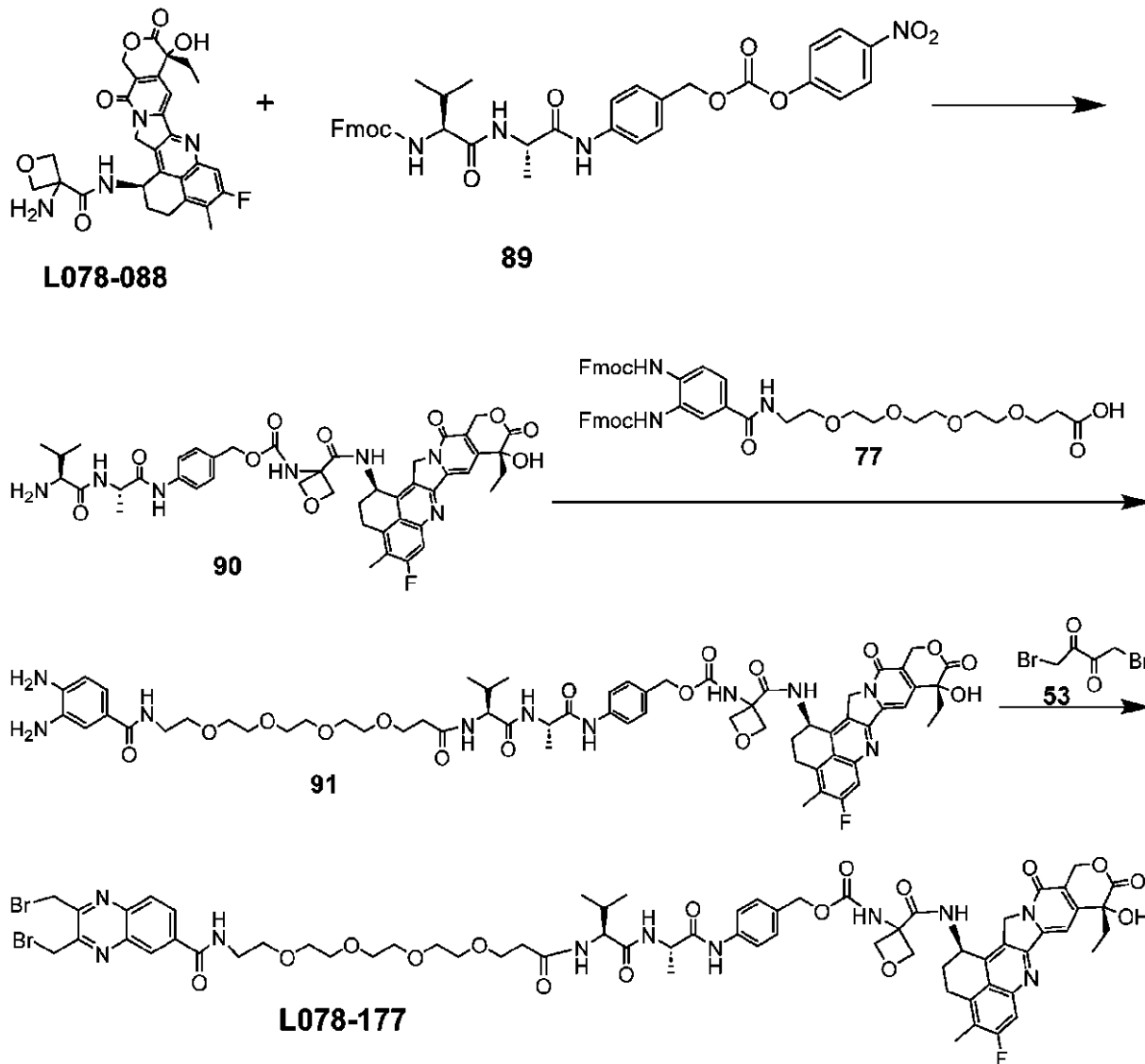
10

【0549】

(実施例S32)

化合物L078-177の合成。

【化200】



20

30

40

DMF (3 mL) 中の化合物L078-088 (TFA塩、30 mg、0.046 mmol)、化合物89 (CAS番号1394238-92-6; 38 mg、0.055 mmol)、HOBt (5 mg) およびDIEA (12 mg、0.092 mmol) の溶液を16時間攪拌し、続いて、0.5 mLのジエチルアミンを添加し、さらに30分間攪拌し

50

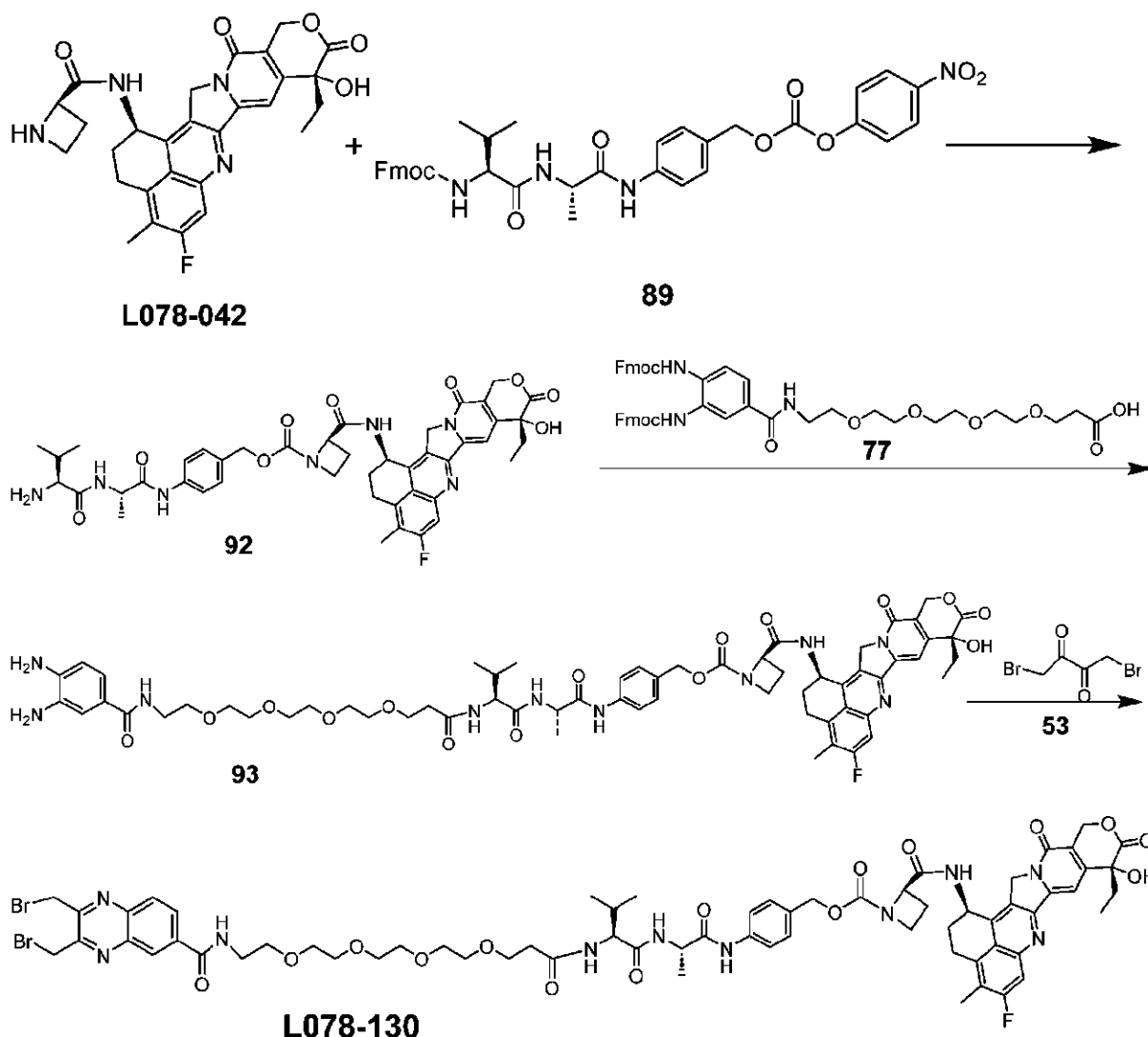
た。混合物をHPLCにより精製して化合物90(20mg)を得た。DMF(3mL)中の化合物90(TFA塩、20mg、0.021mmol)、化合物77(18mg、0.021mmol)およびHATU(8mg、0.021mmol)の溶液に、DIEA(7mg、0.052mmol)を添加した。溶液を5分間攪拌し、続いて、0.5mLのジエチルアミンを添加した。混合物をさらに30分間攪拌し、HPLCにより精製して、化合物91を得た。化合物91を3mLの60%CH₃CN/H₂O(1%TFA)に溶解した。溶液にCH₃CN中の化合物53(6mg)の溶液を添加し、5分間攪拌し、HPLCにより精製して化合物L078-118(4mg)、MS m/z 1442.4(M+H)を得た。

【0550】

(実施例S33)

化合物L078-130の合成。

【化201】



DMF(3mL)中の化合物L078-042(TFA塩、30mg、0.047mmol)、化合物89(40mg、0.059mmol)、HOBt(5mg)およびDIEA(12mg、0.094mmol)の溶液を2時間攪拌した。溶液に0.5mLのジエチルアミンを添加し、さらに30分間攪拌した。混合物をHPLCにより精製して化合物92を得た。DMF(3mL)中の化合物92(TFA塩、45mg、0.047mmol)、化合物77(40mg、0.047mmol)およびHATU(18mg、0.047mmol)の溶液に、DIEA(15mg、0.117mmol)を添加した。溶液

を 5 分間攪拌し、続いて、0.5 mL のジエチルアミンを添加した。次いで、混合物をさらに 30 分間攪拌し、HPLC により精製し、乾燥させて化合物 93 を得た。化合物 93 を 3 mL の 60% CH₃CN / H₂O (1% TFA) に溶解した。化合物 93 の溶液に CH₃CN 中の化合物 53 (10 mg) の溶液を添加し、5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L078-130 (18 mg)、MS m/z 1427.7 (M+H) を得た。

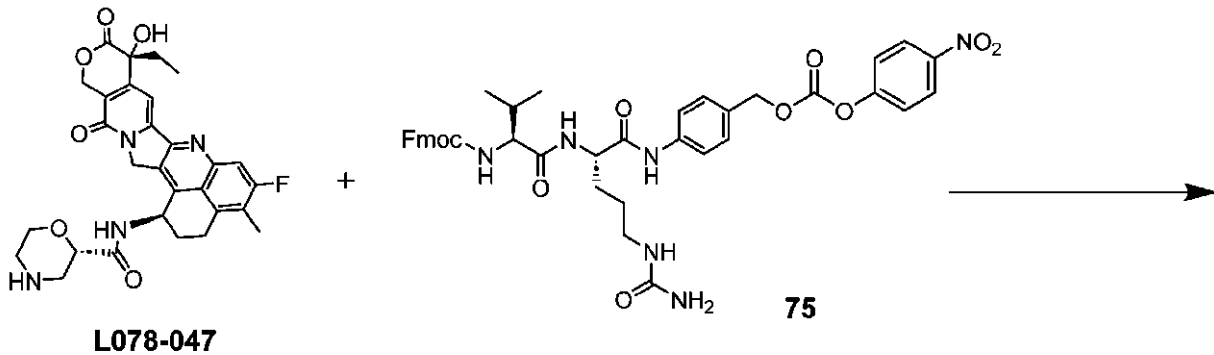
【0551】

(実施例 S34)

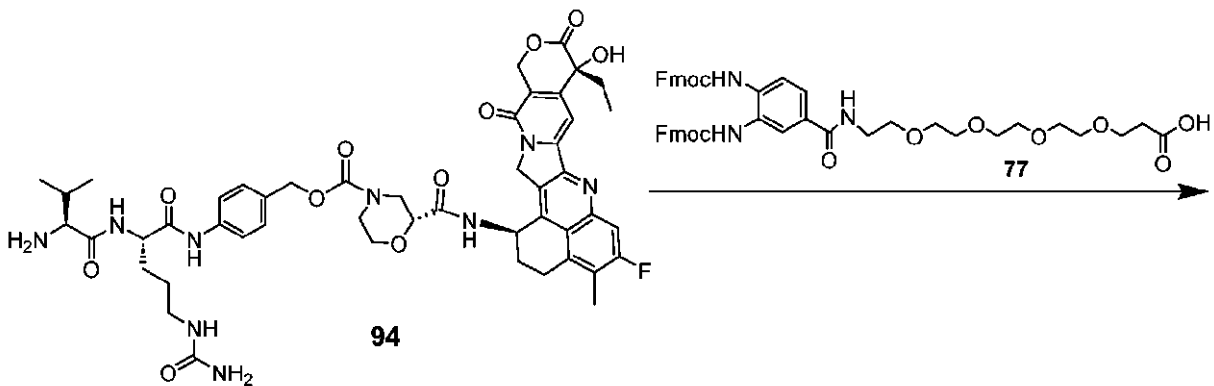
化合物 L078-123 の合成。

【化202】

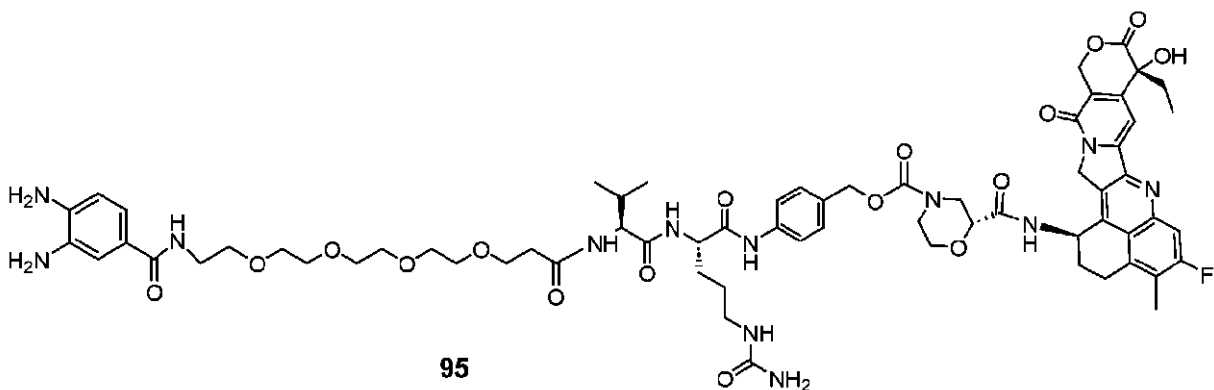
10



20



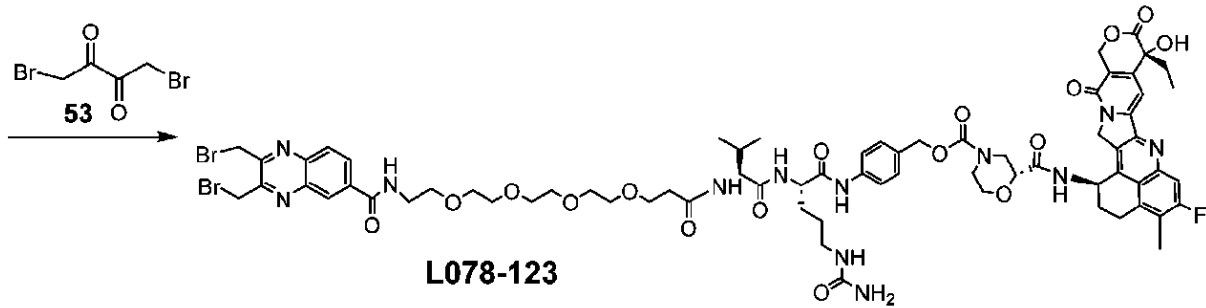
30



40

50

【化 2 0 3】



10

DMF (3 mL) 中の化合物 L 0 7 8 - 0 4 7 (T F A 塩、5 0 m g、0 . 0 7 5 m m o l)、化合物 7 5 (8 6 m g、0 . 1 1 2 m m o l)、H O B T (5 m g) および D I E A (1 9 m g、0 . 1 5 m m o l) の溶液を 2 時間攪拌した。溶液に 0 . 5 m l のジエチルアミンを添加し、溶液をさらに 3 0 分間攪拌した。混合物を H P L C により精製して化合物 9 4 (6 2 m g) を得た。DMF (3 mL) 中の化合物 9 4 (T F A 塩、6 2 m g、0 . 0 5 8 m m o l)、化合物 7 7 (4 9 m g、0 . 0 5 8 m m o l) および H A T U (2 2 m g、0 . 0 5 8 m m o l) の溶液に、D I E A (1 9 m g、0 . 1 4 7 m m o l) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、続いて、0 . 5 m l のジエチルアミンを添加した。混合物を 3 0 分間攪拌し、H P L C により精製し、乾燥させて化合物 9 5 を得た。化合物 9 5 を 3 m l の 6 0 % C H ₃ C N / H ₂ O (1 % T F A) に溶解した。化合物 9 5 の溶液に C H ₃ C N 中の化合物 5 3 (1 0 m g) の溶液を添加し、5 分間攪拌し、H P L C により精製して化合物 L 0 7 8 - 1 2 3 (1 3 m g)、M S m / z 1 5 4 3 . 3 (M + H) を得た。

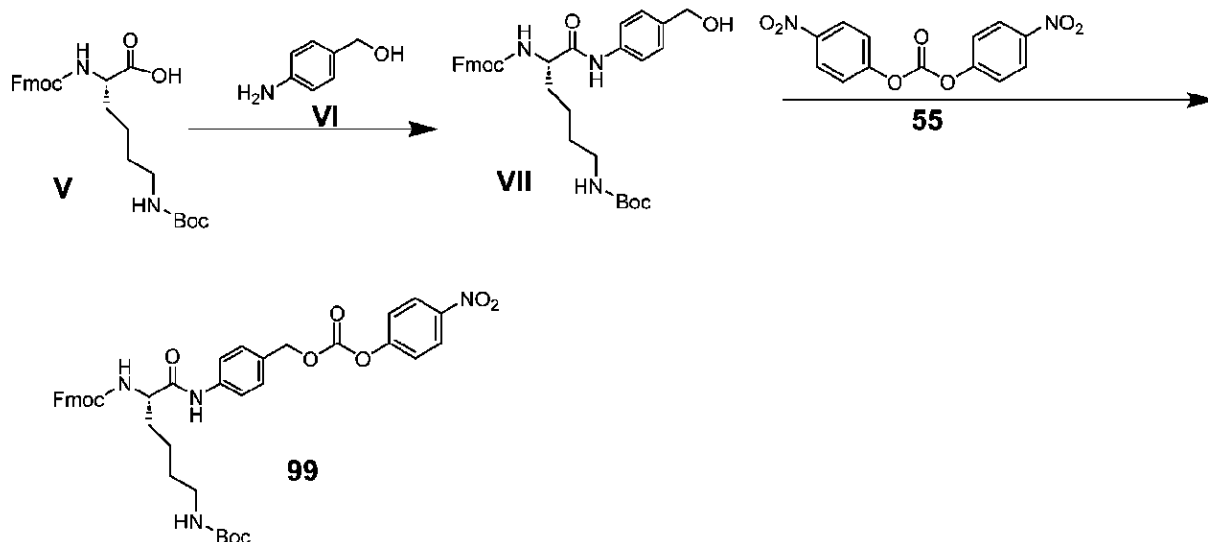
20

【0 5 5 2】

(実施例 S 3 5)

化合物 L 0 7 8 - 1 3 9 の合成。

【化 2 0 4】

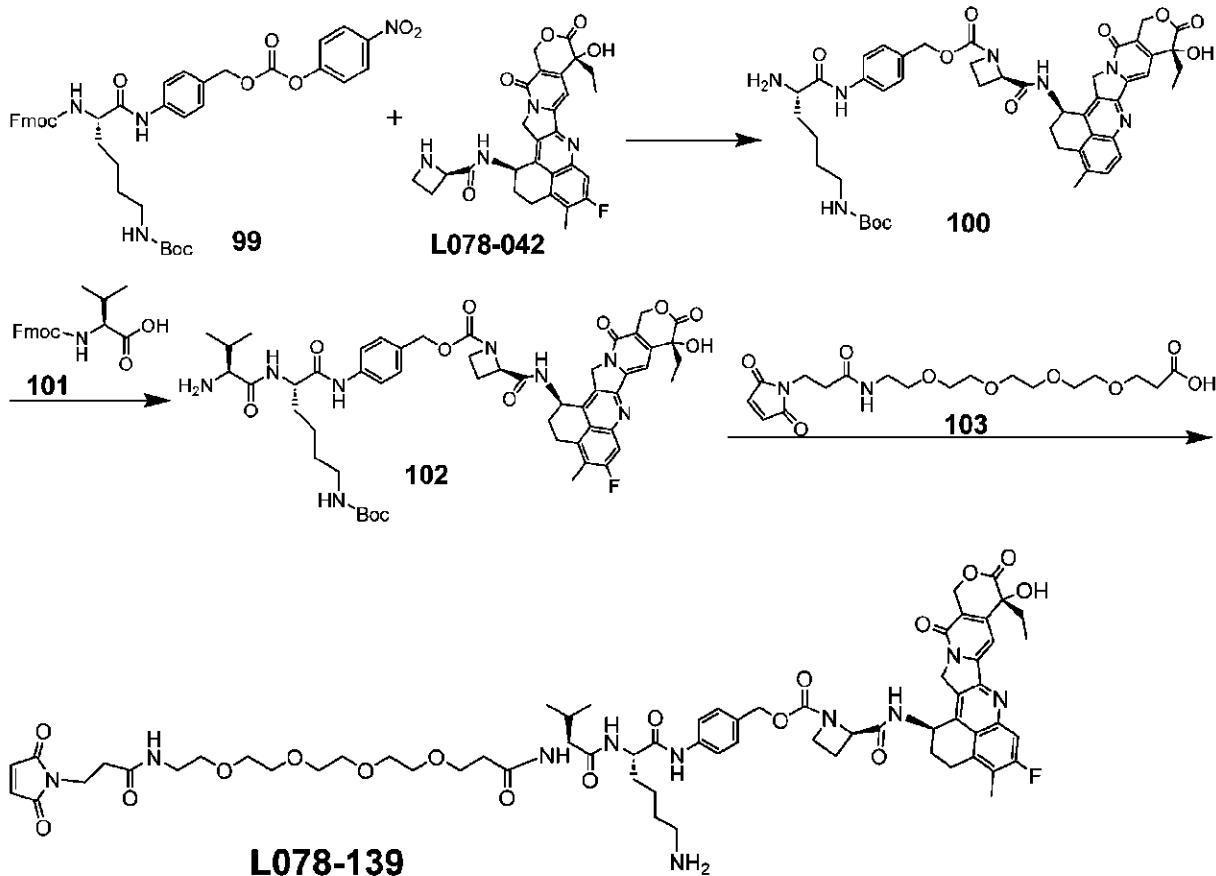


30

40

50

【化 2 0 5】



ジクロロメタン中の化合物 V (1 g、2.13 mmol)、化合物 VI (CAS 番号 5070-13-3; 288 mg、2.34 mmol) および EEDQ (790 mg、3.19 mmol) の溶液を 2 時間攪拌した。溶液を濃縮し、HPLC により精製して化合物 VII (1.1 g) を得た。DMF (10 mL) 中の化合物 VII (1 g、1.916 mmol)、化合物 55 (873 mg、2.874 mmol) および DIEA (258 mg、2 mmol) の溶液を 5 時間攪拌した。粗製物を HPLC により精製して化合物 99 (823 mg) を得た。

【0553】

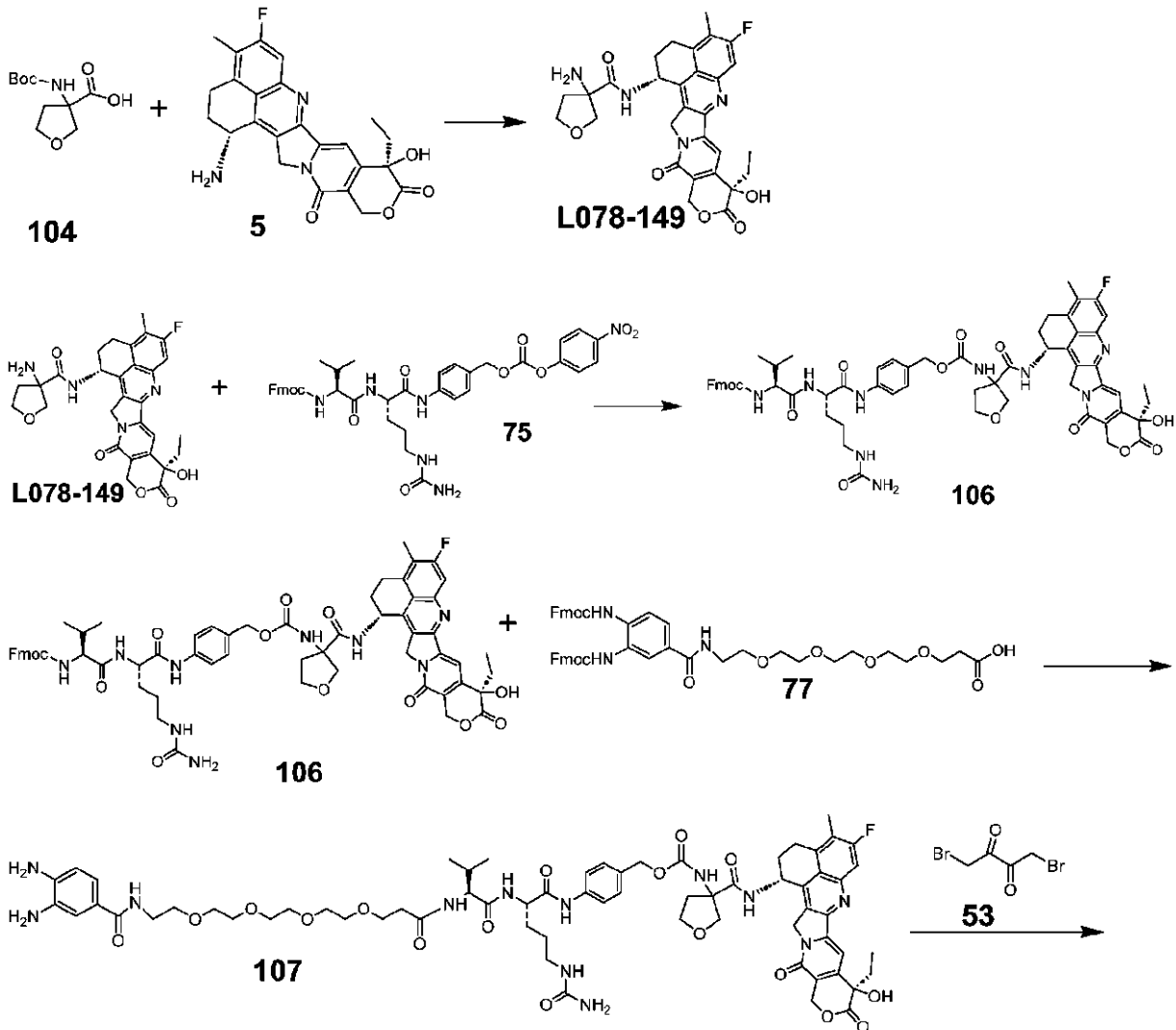
DMF (3 mL) 中の化合物 L078-042 (TFA 塩、50 mg、0.079 mmol)、化合物 99 (64 mg、0.087 mmol)、HOBt (5 mg) および DIEA (20 mg、0.16 mmol) の溶液を 2 時間攪拌し、続いて、0.5 mL のジエチルアミンを添加し、次いで、さらに 30 分間攪拌した。混合物を HPLC により精製して化合物 100 (58 mg) を得た。DMF (3 mL) 中の化合物 100 (TFA 塩、58 mg、0.057 mmol)、化合物 101 (20 mg、0.057 mmol) および HATU (21 mg、0.057 mmol) の溶液に、DIEA (19 mg、0.144 mmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、続いて、0.5 mL のジエチルアミンを添加した。混合物をさらに 30 分間攪拌し、HPLC により精製し、乾燥させて化合物 102 (16 mg) を得た。化合物 102 (TFA 塩、16 mg、0.014 mmol)、化合物 103 (6 mg、0.014 mmol) および HATU (6 mg、0.016 mmol) の溶液に、DIEA (5 mg、0.035 mmol) を添加した。5 分間攪拌した後、粗製物を HPLC により精製し、乾燥させた。残留物をジクロロメタン (1 mL) 中の 30% TFA で 30 分間処理して、HPLC により精製して L078-139 (TFA 塩、4 mg)、MS m/z 1293.4 ($M+H$) を得た。

【0554】

(実施例 S 3 6)

化合物 L 0 7 8 - 1 6 3 の合成。

【化 2 0 6 - 1】

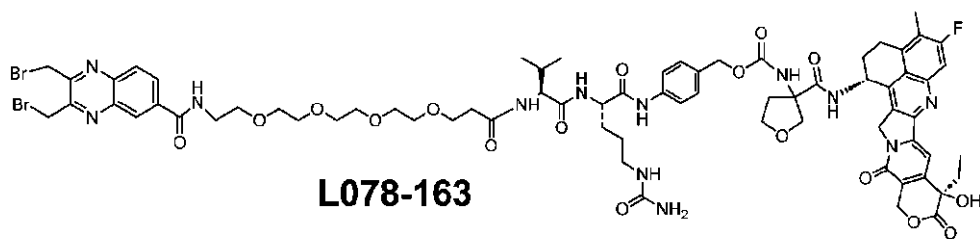


10

20

30

【化 2 0 6 - 2】



40

3 mL の DMF 中の化合物 104 (44 mg、0.188 mmol)、化合物 5 (メシル酸塩、100 mg、0.188 mmol) および HATU (71 mg、0.188 mmol) の溶液に、DIEA (49 mg、0.376 mmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、HPLC により精製した。得られた生成物をジクロロメタン (1 mL) 中の 50 % TFA で 30 分間処理し、濃縮して化合物 L078-149 (TFA 塩、130 mg) を黄色粉末として得た。MS m/z 548.4 (M+H)。

【0555】

DMF (3 mL) 中の L078-149 (TFA 塩、30 mg、0.045 mmol)、化合物 75 (50 mg、0.065 mmol)、HOBt (5 mg) および DIEA (

50

12 mg、0.09 mmol) の溶液を16時間攪拌し、続いて、ジエチルアミン (0.5 mL) を添加し、さらに30分間攪拌した。混合物をHPLCにより精製して化合物106 (28 mg) を得た。DMF (3 mL) 中の化合物106 (28 mg、0.026 mmol)、化合物77 (23 mg、0.026 mmol) およびHATU (10 mg、0.026 mmol) の溶液に、DIEA (9 mg、0.065 mmol) を添加した。溶液を5分間攪拌し、続いて、0.5 mLのジエチルアミンを添加した。混合物をさらに30分間攪拌し、HPLCにより精製し、乾燥させて化合物107を得た。化合物107を3 mLの60% CH₃CN / H₂O (1% TFA) に溶解した。溶液にCH₃CN中の化合物53 (8 mg) の溶液を添加し、5分間攪拌し、HPLCにより精製して化合物L078-163 (7 mg)、MS m/z 772.2 (M/2 + H) を得た。

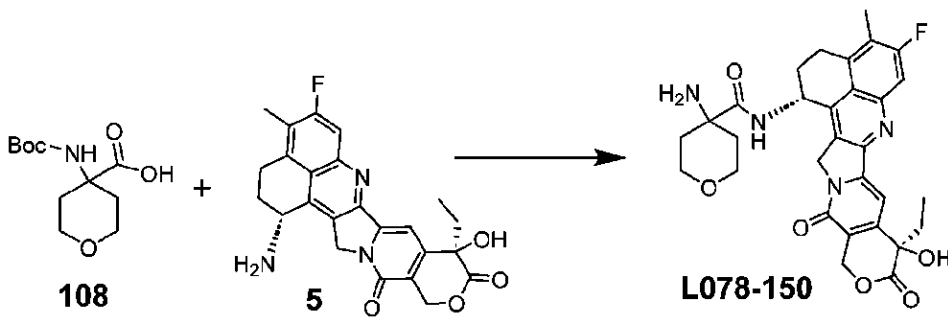
10

【0556】

(実施例S37)

化合物L078-164の合成。

【化207-1】



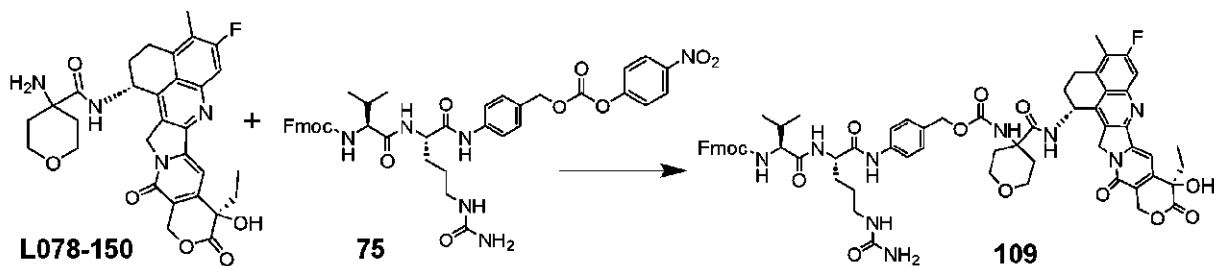
20

30

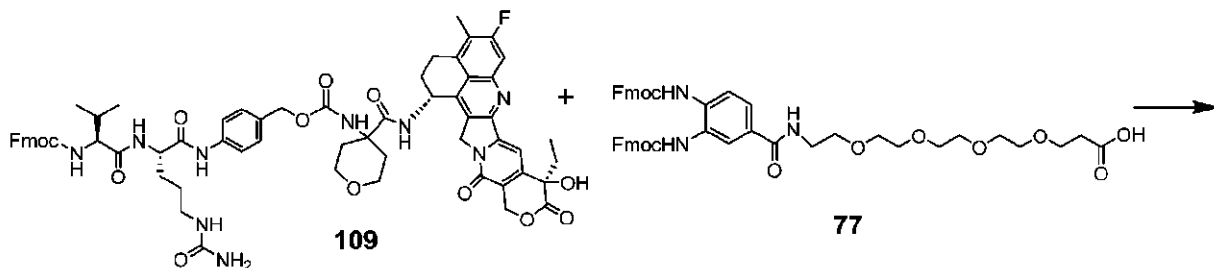
40

50

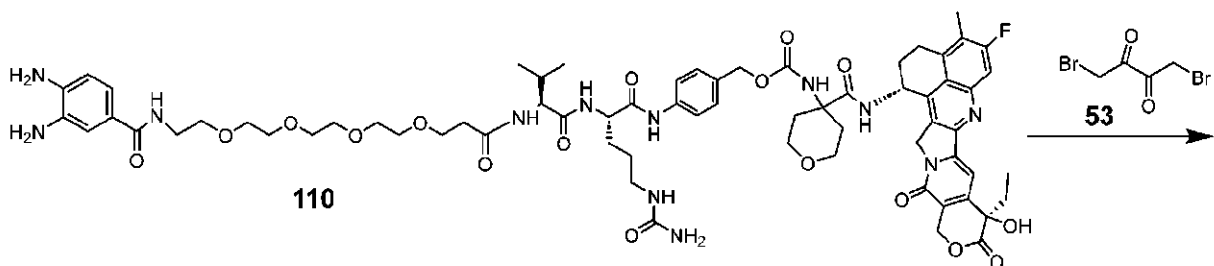
【化 2 0 7 - 2】



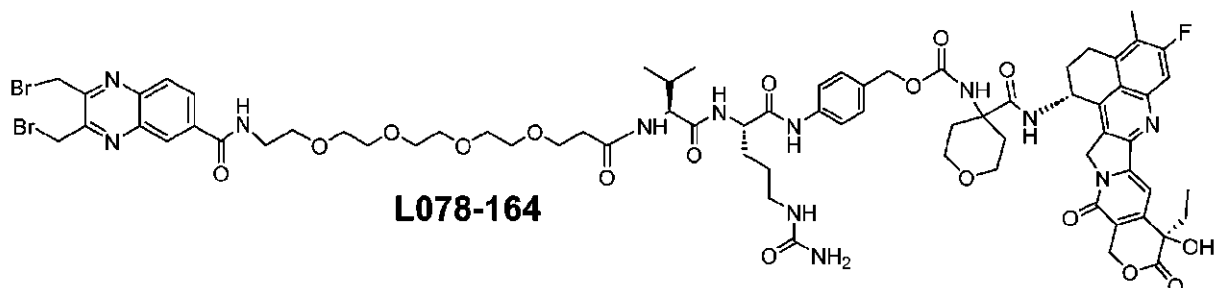
10



20



30



3 mL の DMF 中の化合物 108 (23 mg、0.094 mmol)、化合物 5 (メシル酸塩、5 mg、0.094 mmol) および HATU (36 mg、0.094 mmol) の溶液に、DIEA (30 mg、0.235 mmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、HPLC により精製した。得られた生成物を DCM (1 mL) 中の 50% TFA で 30 分間処理し、濃縮して化合物 L078-150 (TFA 塩、57 mg) を黄色粉末として得た。MS m/z 564.2 (M+H)。

【0557】

DMF (3 mL) 中の化合物 L078-150 (TFA 塩、27 mg、0.04 mmol)、化合物 75 (46 mg、0.06 mmol)、HOBt (5 mg) および DIEA (10 mg、0.08 mmol) の溶液を 16 時間攪拌し、続いて、ジエチルアミン (0.5 mL) を添加し、さらに 30 分間攪拌した。混合物を HPLC により精製して化合物 109 (19 mg) を得た。DMF (3 mL) 中の化合物 109 (19 mg、0.018 mmol)、化合物 77 (15 mg、0.018 mmol) および HATU (7 mg、0.018 mmol) の溶液に、DIEA (6 mg、0.045 mmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、続いて、0.5 mL のジエチルアミンを添加した。混合物をさらに 30 分間攪拌し、HPLC により精製し、乾燥させて化合物 110 を得た。化合物 110 を 3 mL の 60% CH₃CN / H₂O (1% TFA) に溶解した。化合物 110 の溶液に CH₃CN 中の化合物 53 (8 mg) の溶液を添加し、5 分間攪拌し、HPLC により精製

40

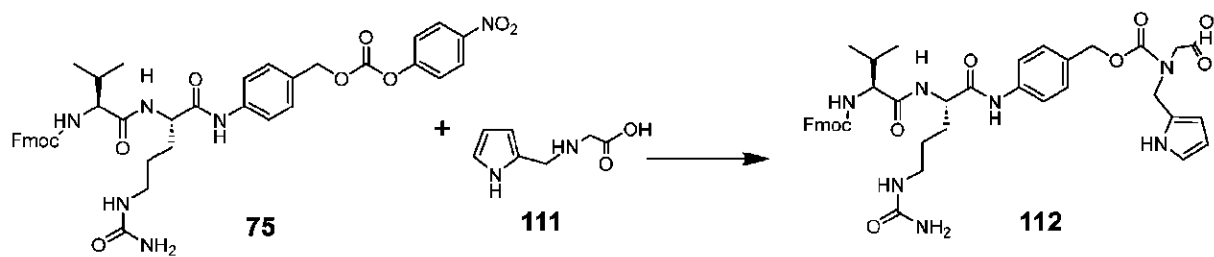
50

して化合物 L 0 7 8 - 1 6 4 (5 m g) 、 M S m / z 1 5 5 6 . 2 (M + H) を得た。
【 0 5 5 8 】

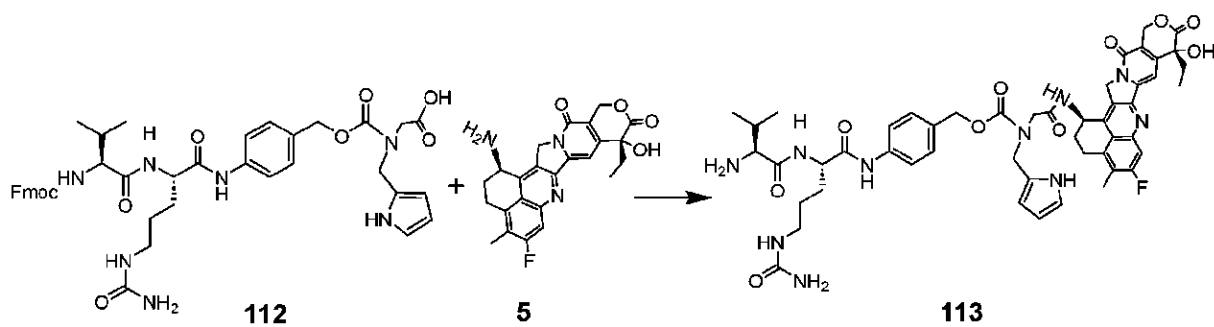
(実施例 S 3 8)

化合物 L 0 7 8 - 1 7 3 の合成。

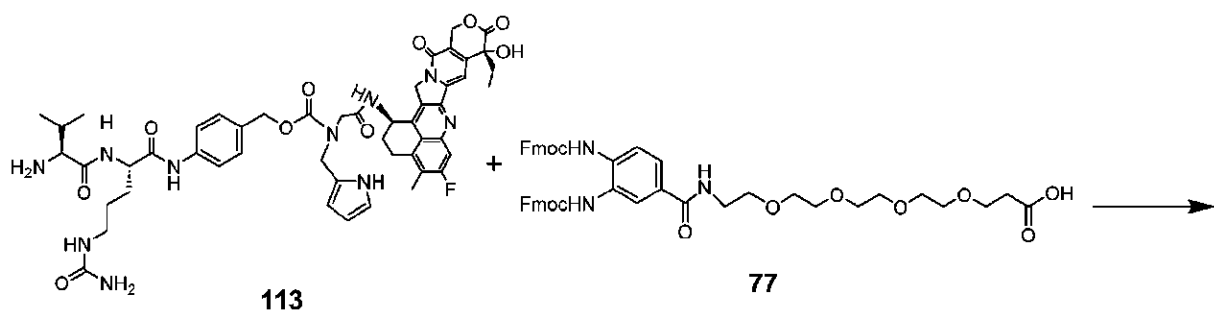
【 化 2 0 8 - 1 】



10



20

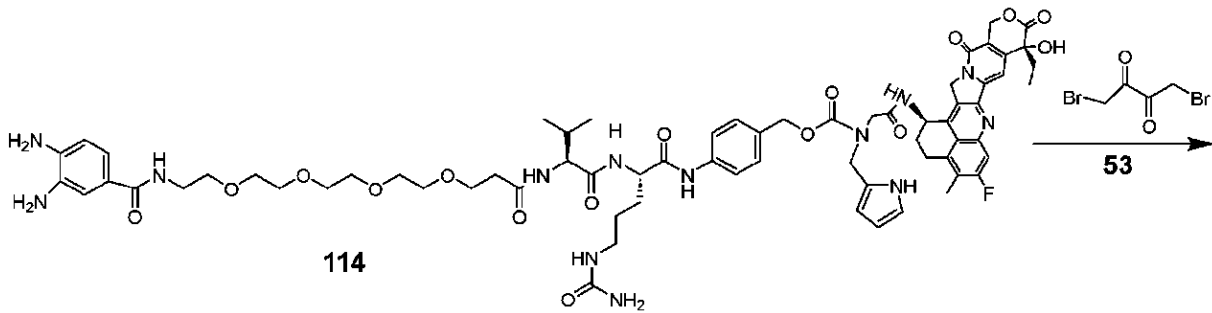


30

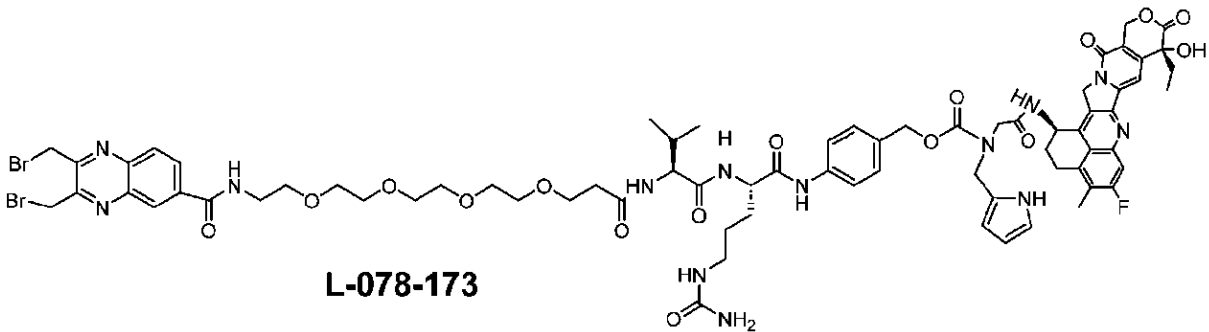
40

50

【化 2 0 8 - 2】



10



20

DMF (3 mL) 中の化合物 7 5 (50 mg、0.065 mmol)、化合物 1 1 1 (10 mg、0.065 mmol)、HOBT (5 mg) および DIEA (17 mg、0.143 mmol) の溶液を 20 分間攪拌した。粗混合物を HPLC により精製して化合物 1 1 2 (36 mg) を得た。DMF (2 mL) 中の化合物 1 1 2 (36 mg、0.046 mmol)、化合物 5 (メシル酸塩、24 mg、0.046 mmol) および HATU (17 mg、0.046 mmol) の溶液に、DIEA (12 mg、0.092 mmol) を添加した。5 分間攪拌した後、0.5 mL のジエチルアミンを溶液に添加し、さらに 30 分間攪拌した。混合物を HPLC により精製して化合物 1 1 3 を TFA 塩として得た。DMF (3 mL) 中の化合物 1 1 3 (TFA 塩、36 mg、0.046 mmol)、化合物 7 7 (39 mg、0.046 mmol) および HATU (18 mg、0.046 mmol) の溶液に、DIEA (12 mg、0.092 mmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、続いて、0.5 mL のジエチルアミンを添加した。混合物をさらに 30 分間攪拌し、HPLC により精製し、乾燥させて化合物 1 1 4 を得た。化合物 1 1 4 を 3 mL の 60% CH₃CN / H₂O (1% TFA) に溶解した。CH₃CN 中の化合物 5 3 (8 mg) の溶液を化合物 1 1 4 の溶液に添加し、5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L 0 7 8 - 1 7 3 (13 mg)、MS m/z 1567.0 (M+H) を得た。

30

【0559】

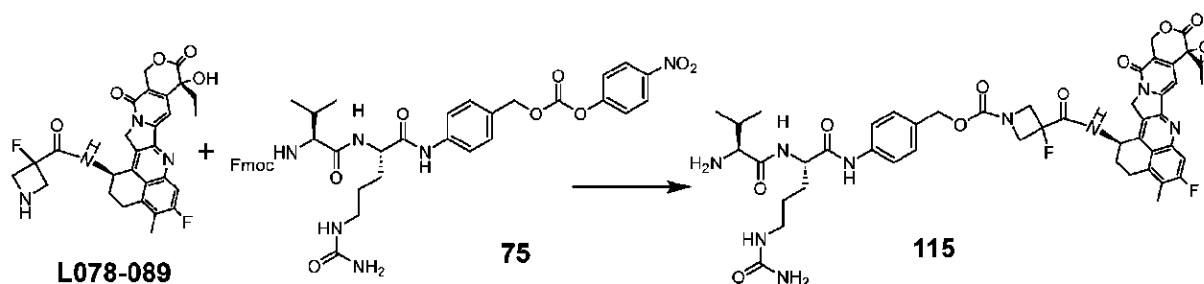
(実施例 S 3 9)

化合物 L 0 7 8 - 1 7 0 の合成。

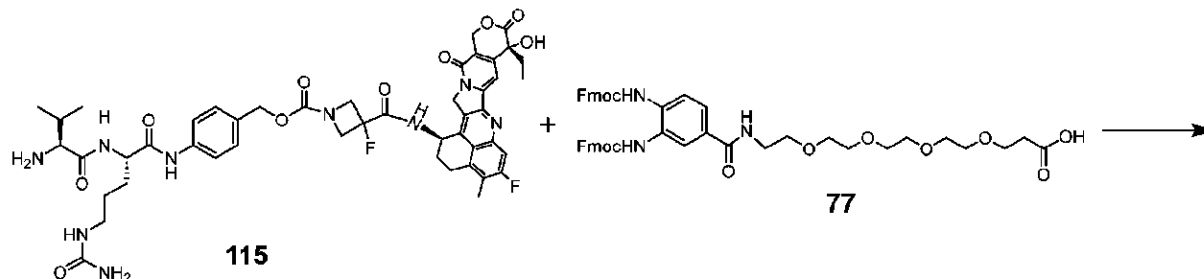
40

50

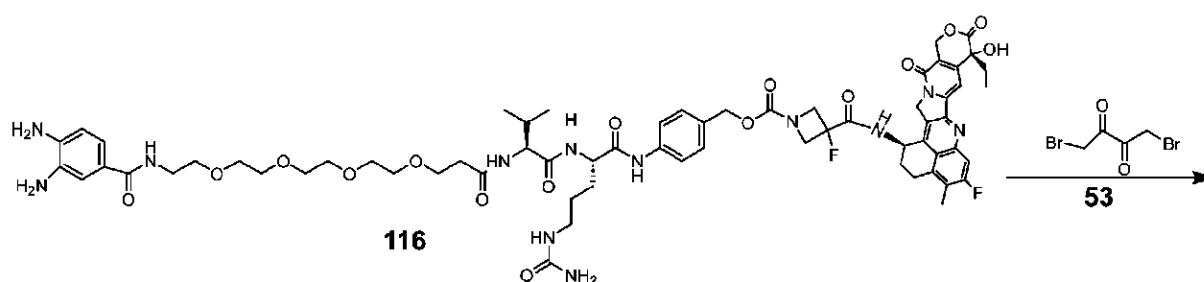
【化 2 0 9】



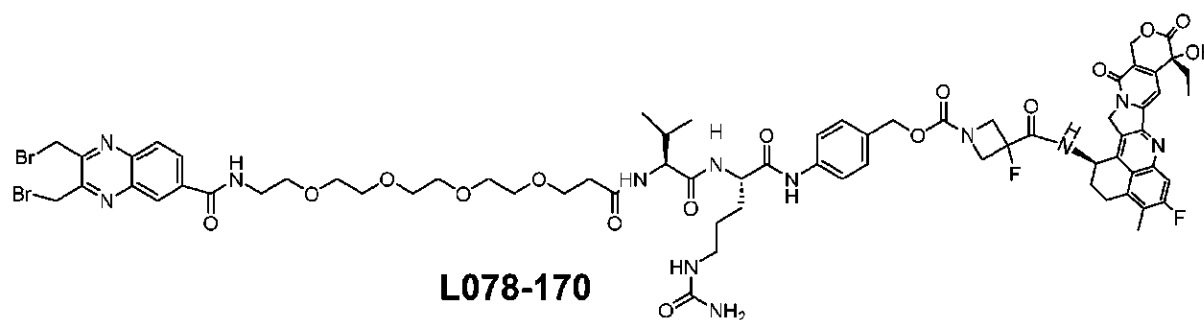
10



20



30



40

DMF (3 mL) 中の化合物 L078-089 (TFA 塩、27 mg、0.041 mmol)、化合物 75 (32 mg、0.041 mmol)、HOBt (5 mg) および DIEA (11 mg、0.082 mmol) の溶液を 15 時間攪拌し、続いて、0.5 mL のジエチルアミンを添加し、さらに 30 分間攪拌した。混合物を HPLC により精製して化合物 115 (28 mg) を得た。DMF (3 mL) 中の化合物 115 (TFA 塩、28 mg、0.026 mmol)、化合物 77 (23 mg、0.026 mmol) および HATU (10 mg、0.026 mmol) の溶液に、DIEA (9 mg、0.065 mmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、続いて、0.5 mL のジエチルアミンを添加した。混合物をさらに 30 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 116 を得た。化合物 116 を 3 mL の 60% CH₃CN / H₂O (1% TFA) に溶解した。CH₃CN 中の化合物 53 (8 mg) の溶液を化合物 116 の溶液に添加し、5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L078-170 (6 mg)、MS m/z 1531.8 (M+H) を得た。

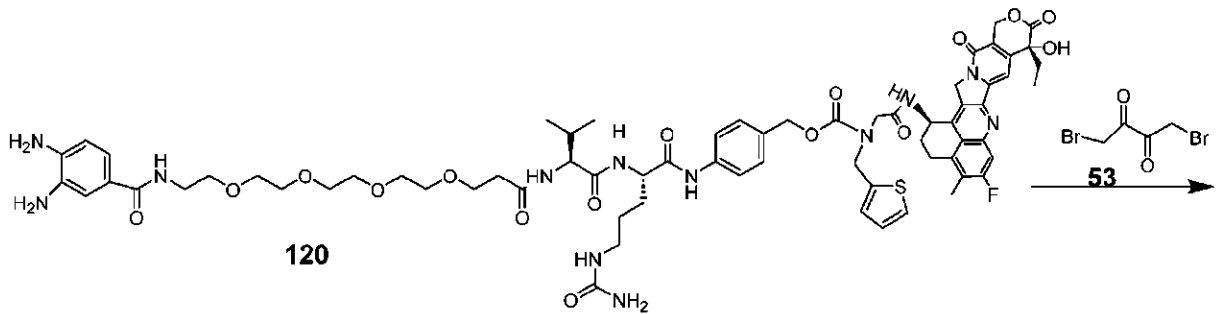
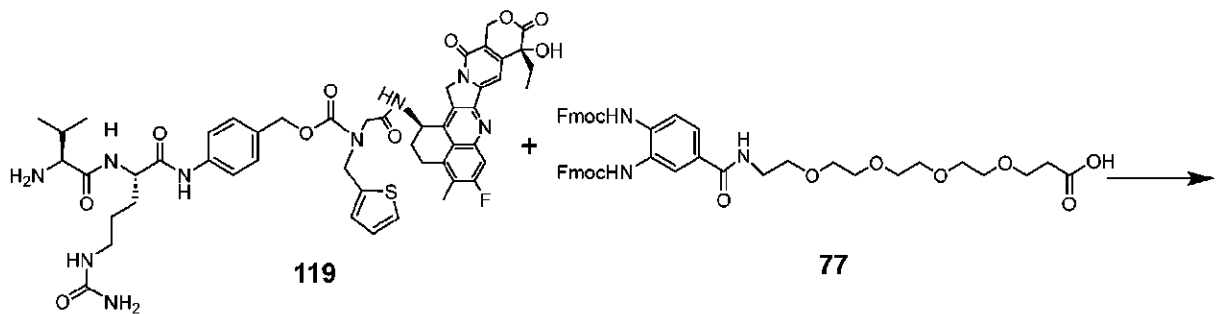
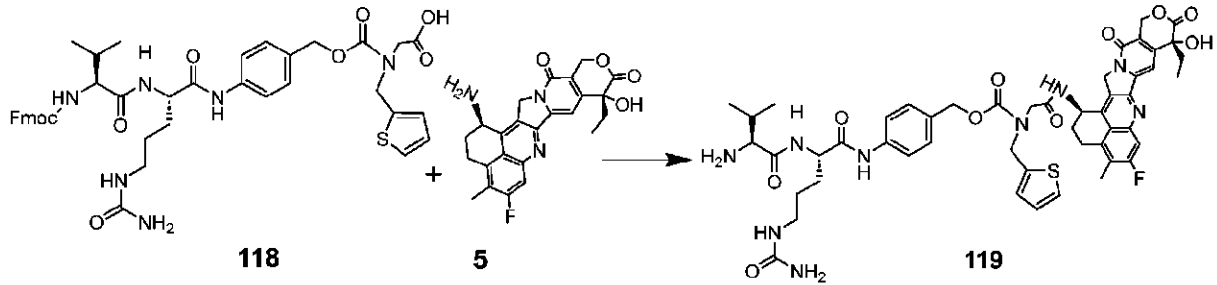
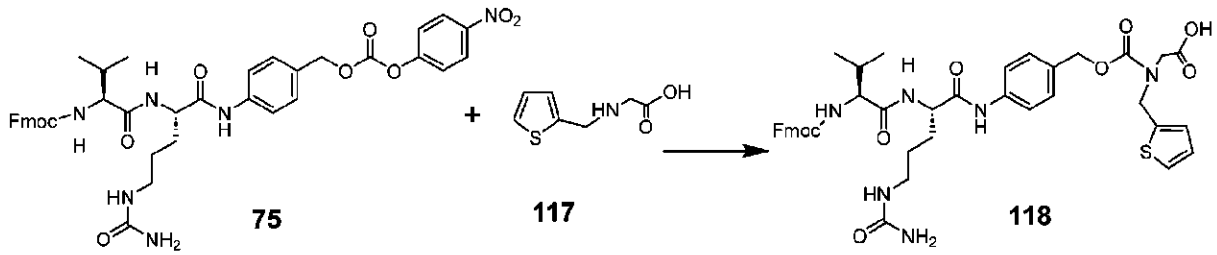
【0560】

(実施例 S40)

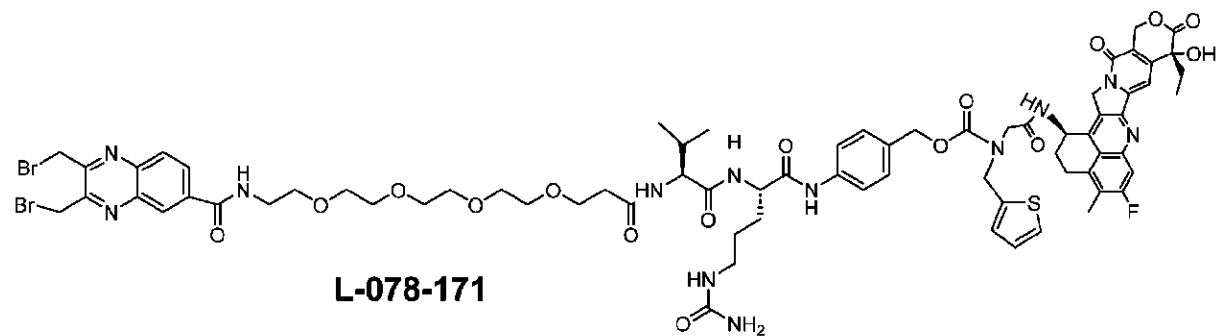
化合物 L078-171 の合成。

50

【化 2 1 0 - 1】



【化 2 1 0 - 2】



DMF (3 mL) 中の化合物 75 (54 mg、0.070 mmol)、化合物 117 (20 mg、0.070 mmol)、HOBt (5 mg) および DIEA (18 mg、0.14 mmol) の溶液を 20 時間攪拌した。粗混合物を HPLC により精製して化合物 1

10

20

30

40

50

18 (19 mg) を得た。DMF (2 mL) 中の化合物 118 (19 mg、0.023 mmol)、化合物 5 (メシル酸塩、13 mg、0.023 mmol) および HATU (9 mg、0.023 mmol) の溶液に、DIEA (8 mg、0.058 mmol) を添加した。5 分間攪拌した後、0.5 mL のジエチルアミンを溶液に添加し、さらに 30 分間攪拌した。混合物を HPLC により精製して化合物 119 (20 mg) を TFA 塩として得た。DMF (3 mL) 中の化合物 119 (TFA 塩、20 mg、0.018 mmol)、化合物 77 (16 mg、0.018 mmol) および HATU (7 mg、0.018 mmol) の溶液に、DIEA (6 mg、0.045 mmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、続いて、0.5 mL のジエチルアミンを添加した。混合物をさらに 30 分間攪拌し、HPLC により精製し、乾燥させて化合物 120 を得た。化合物 120 を 3 mL の 60% CH₃CN / H₂O (1% TFA) に溶解した。CH₃CN 中の化合物 53 (8 mg) の溶液を化合物 120 の溶液に添加し、5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L078-171 (7 mg)、MS m/z 1583.8 (M+H) を得た。

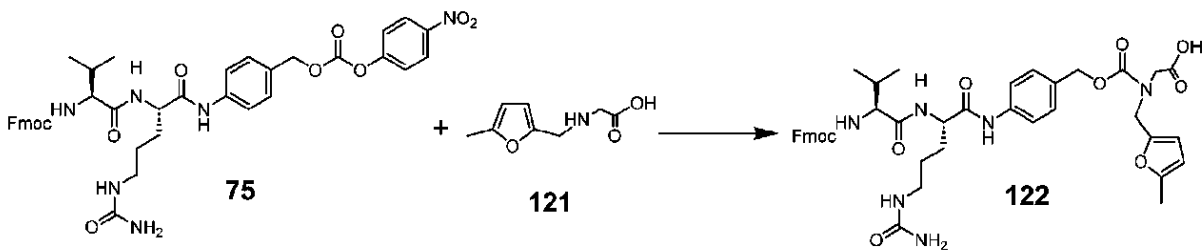
10

【0561】

(実施例 S41)

化合物 L078-162 の合成。

【化211-1】



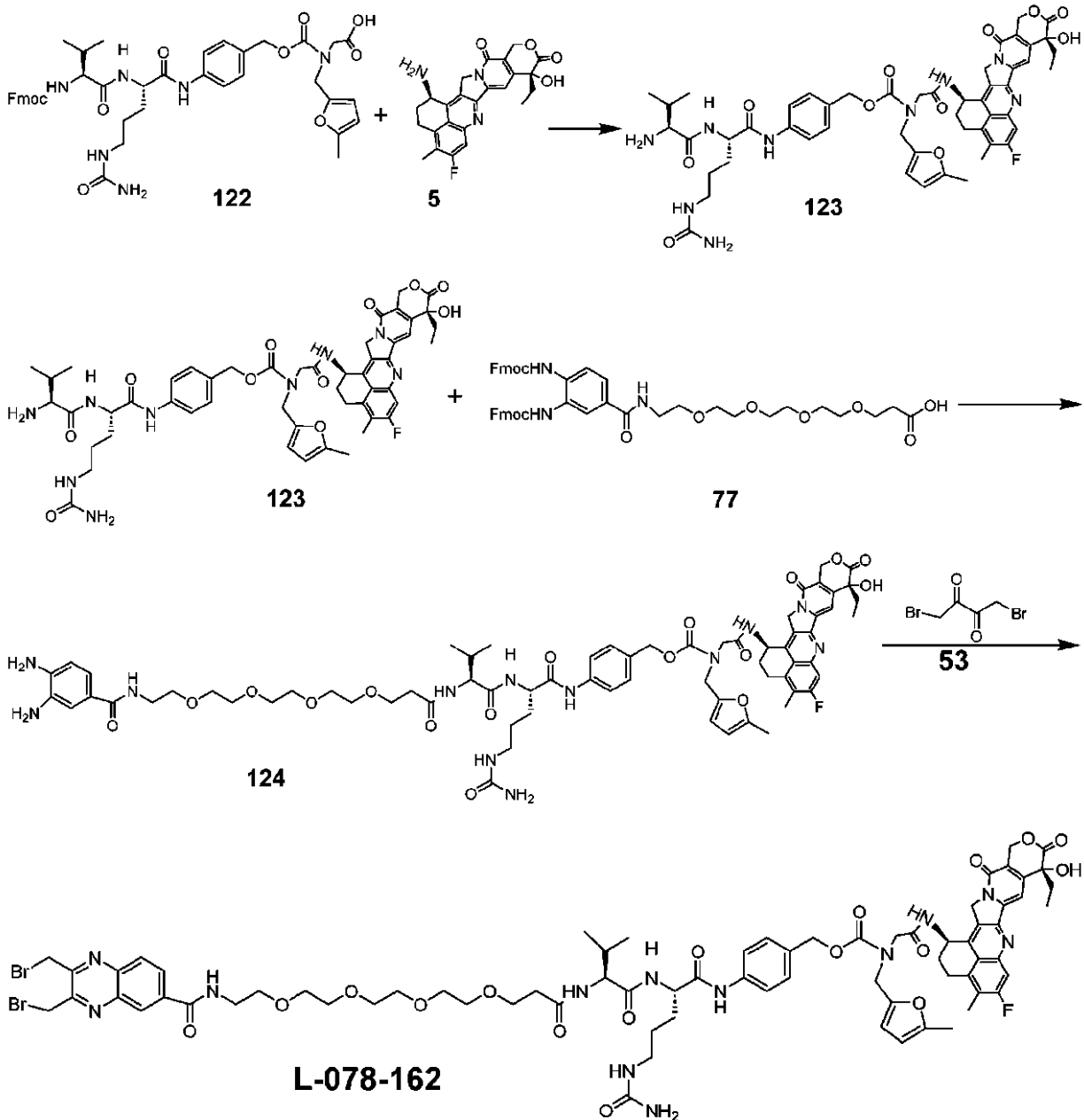
20

30

40

50

【化 2 1 1 - 2】



DMF (3 mL) 中の化合物 75 (50 mg、0.065 mmol)、化合物 121 (19 mg、0.070 mmol)、HOBT (5 mg) および DIEA (21 mg、0.16 mmol) の溶液を 10 分間攪拌して化合物 122 を得た。化合物 5 (メシル酸塩、35 mg、0.065 mmol)、DMF (2 mL) 中の HATU (25 mg、0.065 mmol)、および DIEA (17 mg、0.13 mmol) を、化合物 122 (52 mg、0.065 mmol) の溶液に添加した。5 分間攪拌した後、0.5 mL のジエチルアミンを溶液に添加し、さらに 30 分間攪拌した。混合物を HPLC により精製して化合物 123 (26 mg) を TFA 塩として得た。DMF (3 mL) 中の化合物 123 (TFA 塩、26 mg、0.023 mmol)、化合物 77 (20 mg、0.023 mmol) および HATU (9 mg、0.023 mmol) の溶液に、DIEA (8 mg、0.059 mmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、続いて、0.5 mL のジエチルアミンを添加した。混合物をさらに 30 分間攪拌し、HPLC により精製し、乾燥させて化合物 124 (18 mg) を得た。化合物 124 を 3 mL の 60% CH₃CN / H₂O (1% TFA) に溶解した。化合物 124 の溶液に CH₃CN 中の化合物 53 (8 mg) の溶液を添加し、5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L078-171 (8 mg)、M

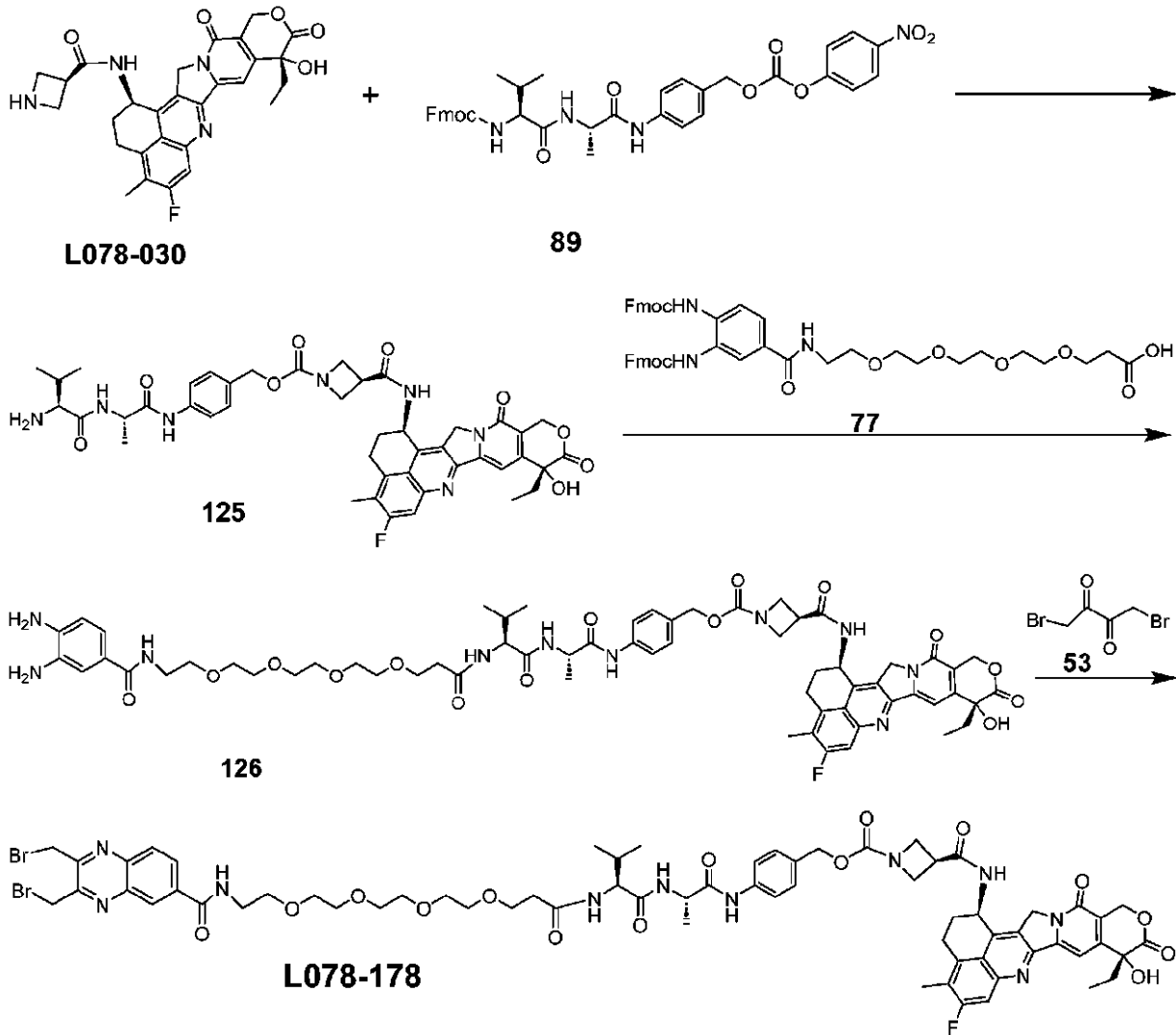
S m/z 1584.1 (M+H) を得た。

【0562】

(実施例 S42)

化合物 L078-178 の合成。

【化212】



DMF (3 mL) 中の化合物 L078-030 (TFA 塩、30 mg、0.047 mmol)、化合物 89 (39 mg、0.057 mmol)、HOBt (5 mg) および DIEA (11 mg、0.114 mmol) の溶液を 30 分間攪拌し、続いて、0.5 mL のジエチルアミンを添加し、次いで、さらに 30 分間攪拌した。混合物を HPLC により精製して化合物 125 (42 mg) を得た。DMF (3 mL) 中の化合物 125 (TFA 塩、42 mg、0.044 mmol)、化合物 77 (37 mg、0.044 mmol) および HATU (17 mg、0.044 mmol) の溶液に、DIEA (14 mg、0.11 mmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、続いて、0.5 mL のジエチルアミンを添加した。混合物をさらに 30 分間攪拌し、HPLC により精製し、乾燥させて化合物 126 を得た。化合物 126 を 3 mL の 60% CH₃CN/H₂O (1% TFA) に溶解した。CH₃CN 中の化合物 53 (13 mg) の溶液を化合物 126 の溶液に添加し、5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L078-178 (12 mg)、m/z 1427.7 (M+H) を得た。

【0563】

(実施例 S43)

10

20

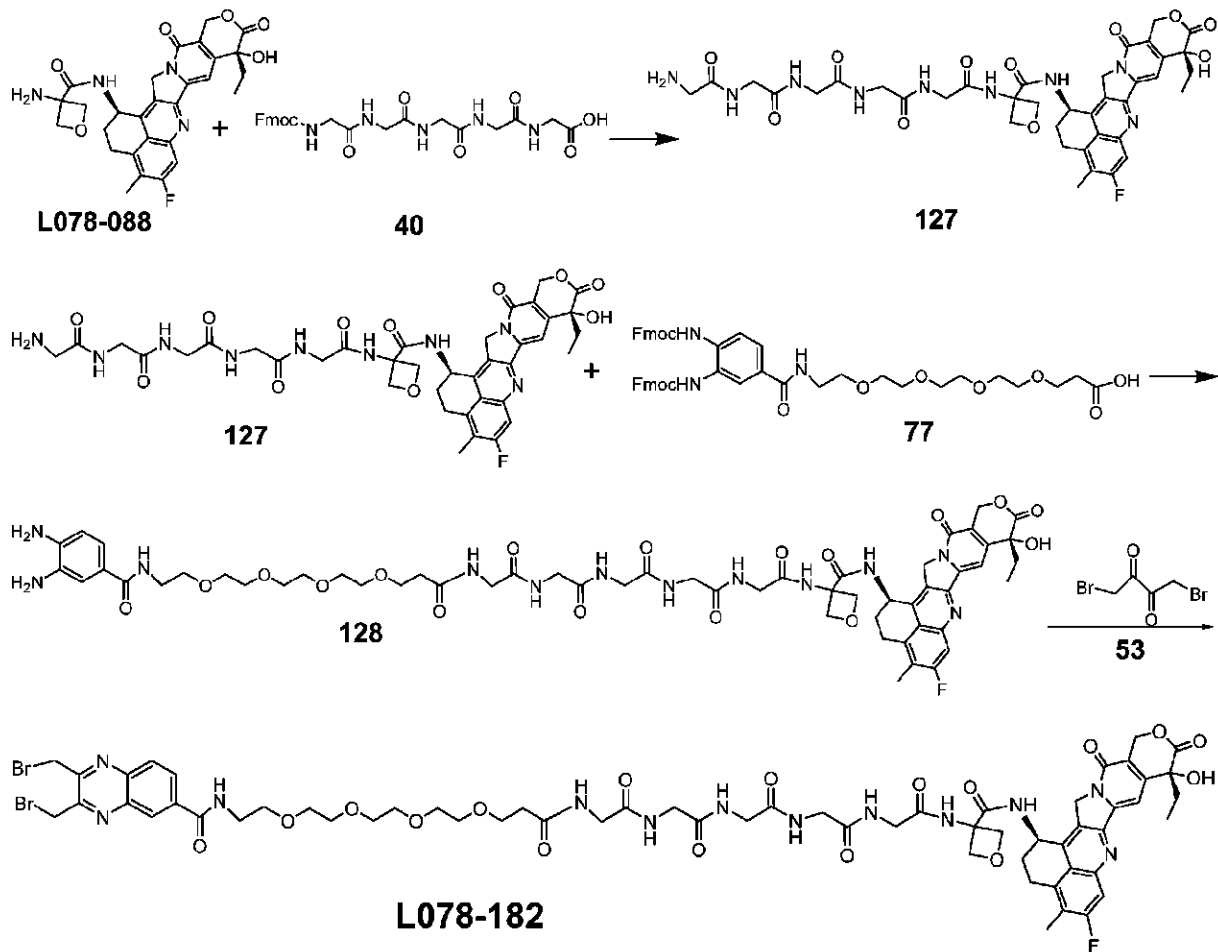
30

40

50

化合物 L 0 7 8 - 1 8 2 の合成。

【化 2 1 3】



10

20

30

40

DMSO (3 mL) 中の化合物 L 0 7 8 - 0 8 8 (TFA 塩、30 mg、0.046 mmol)、化合物 40 (24 mg、0.046 mmol) および HATU (18 mg、0.046 mmol) の溶液に、DIEA (11 mg、0.114 mmol) を添加した。5 分間攪拌した後、ジエチルアミン (0.5 mL) を溶液に添加し、さらに 30 分間攪拌した。混合物を HPLC により精製して化合物 127 (21 mg) を得た。DMF (3 mL) 中の化合物 127 (TFA 塩、21 mg、0.022 mmol)、化合物 77 (19 mg、0.022 mmol) および HATU (9 mg、0.022 mmol) の溶液に、DIEA (7 mg、0.055 mmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、続いて、0.5 mL のジエチルアミンを添加した。混合物を 30 分間攪拌し、HPLC により精製し、乾燥させて化合物 128 を得た。化合物 128 を 3 mL の 60% CH₃CN / H₂O (1% TFA) に溶解した。CH₃CN 中の化合物 53 (13 mg) の溶液を化合物 128 の溶液に添加し、5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 L 0 7 8 - 1 8 2 (8 mg)、 m/z 1409.1 (M+H) を得た。

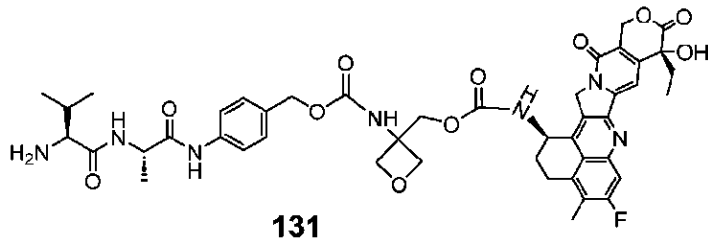
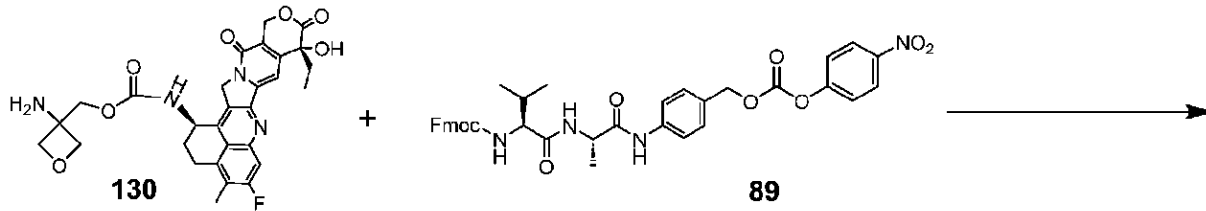
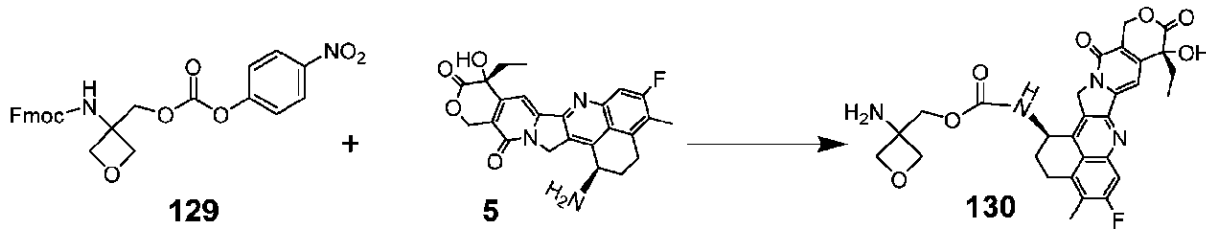
【0564】

(実施例 S 4 4)

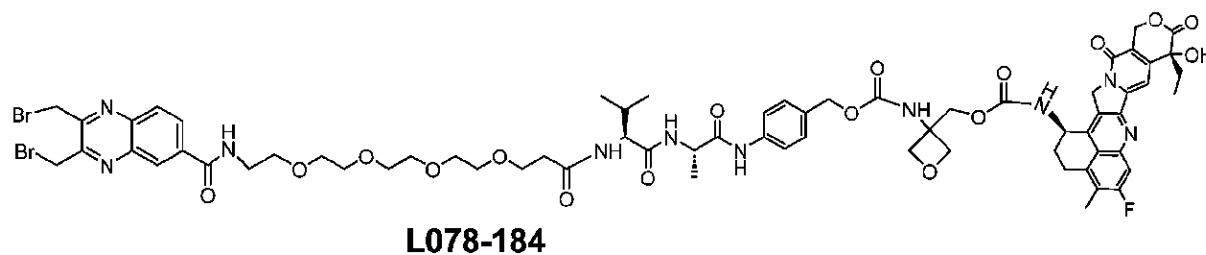
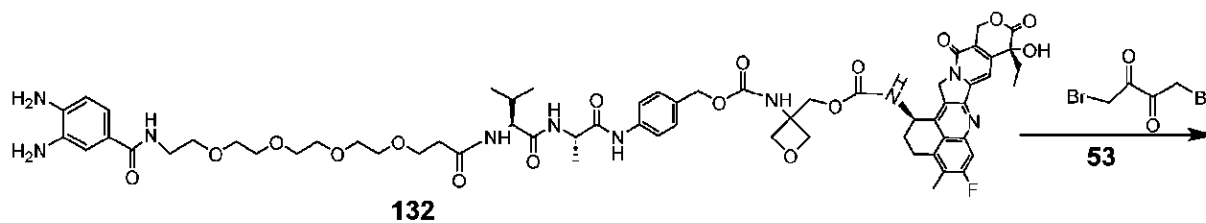
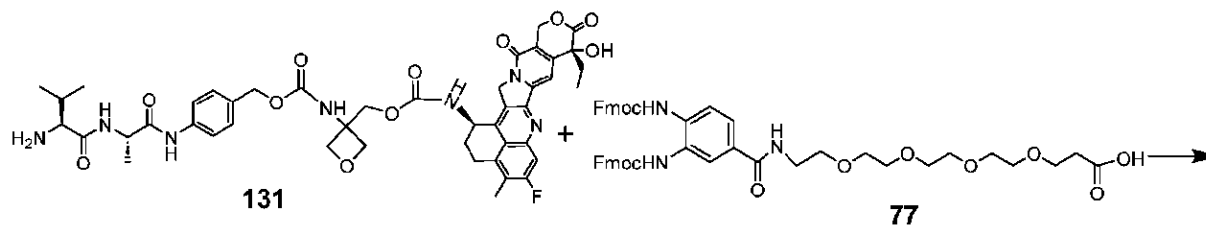
化合物 L 0 7 8 - 1 8 4 の合成。

50

【化 2 1 4】



【化 2 1 5】



DMF (3 mL) 中の化合物 129 (15 mg、0.03 mmol)、化合物 5 (10 mg、0.02 mmol)、HOBt (3 mg) および DIEA (11 mg、0.114 mmol) の溶液を 5 時間攪拌し、続いて、0.5 mL のジエチルアミンを添加し、次いで、さらに 30 分間攪拌した。混合物を HPLC により精製して化合物 130 (21 mg

10

20

30

40

50

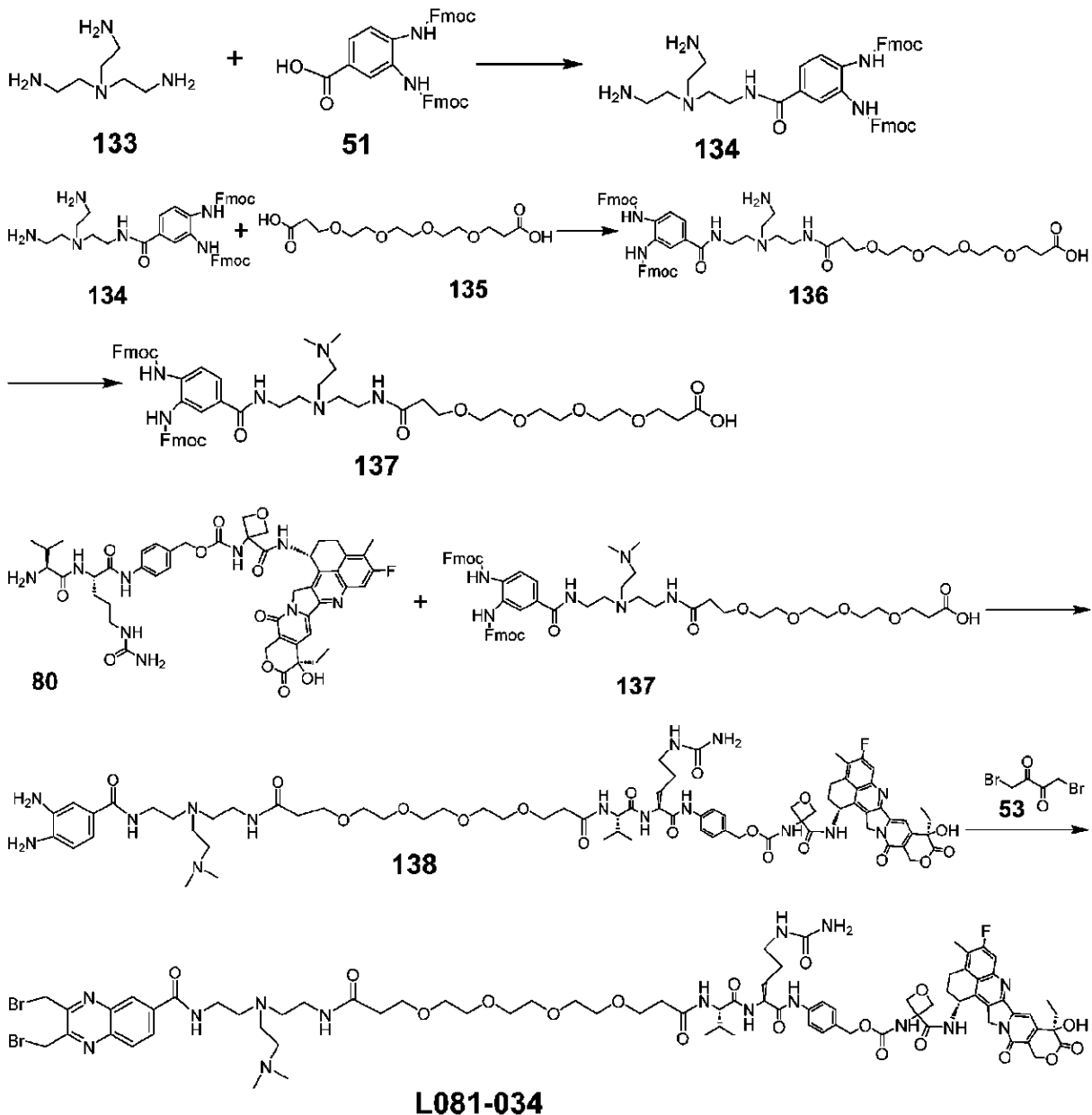
を得た。DMF (3 mL) 中の化合物 130 (TFA 塩、21 mg、0.031 mmol)、化合物 89 (21 mg、0.031 mmol)、HOBt (5 mg) および DIEA (10 mg) の溶液を 30 分間攪拌し、続いて、0.5 mL のジエチルアミンを添加した。混合物をさらに 30 分間攪拌し、HPLC により精製し、乾燥させて化合物 131 (16 mg) を得た。DMF (2 mL) 中の化合物 131 (16 mg、0.016 mmol)、化合物 77 (14 mg、0.016 mmol) および HATU (6 mg、0.016 mmol) の溶液に、DIEA (5 mg、0.04 mmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、続いて、0.5 mL のジエチルアミンを添加し、次いでさらに 30 分間攪拌した。溶液を HPLC により精製し、乾燥させて化合物 132 を得た。化合物 132 を 3 mL の 60% CH₃CN / H₂O (1% TFA) に溶解した。CH₃CN 中の化合物 53 (5 mg) の溶液を化合物 132 の溶液に添加した。溶液を HPLC により精製して化合物 L078-184 (4 mg)、m/z 1475.3 (M+H) を得た。

【0565】

(実施例 S45)

化合物 L081-034 の合成。

【化216】



DMF (3 mL) 中の化合物 51 (500 mg、0.839 mmol)、HATU (3

10

20

30

40

50

19 mg、0.839 mmol) および DIEA (108 mg、0.839 mmol) の溶液を1分間攪拌した。次いで、溶液を DCM (20 mL) 中の化合物 133 (CAS 番号 33527-91-2; 367 mg、2.52 mmol) の溶液に滴下添加した。DCM を減圧下で蒸発させた。残留物を HPLC により精製して化合物 134 (172 mg) を得た。

【0566】

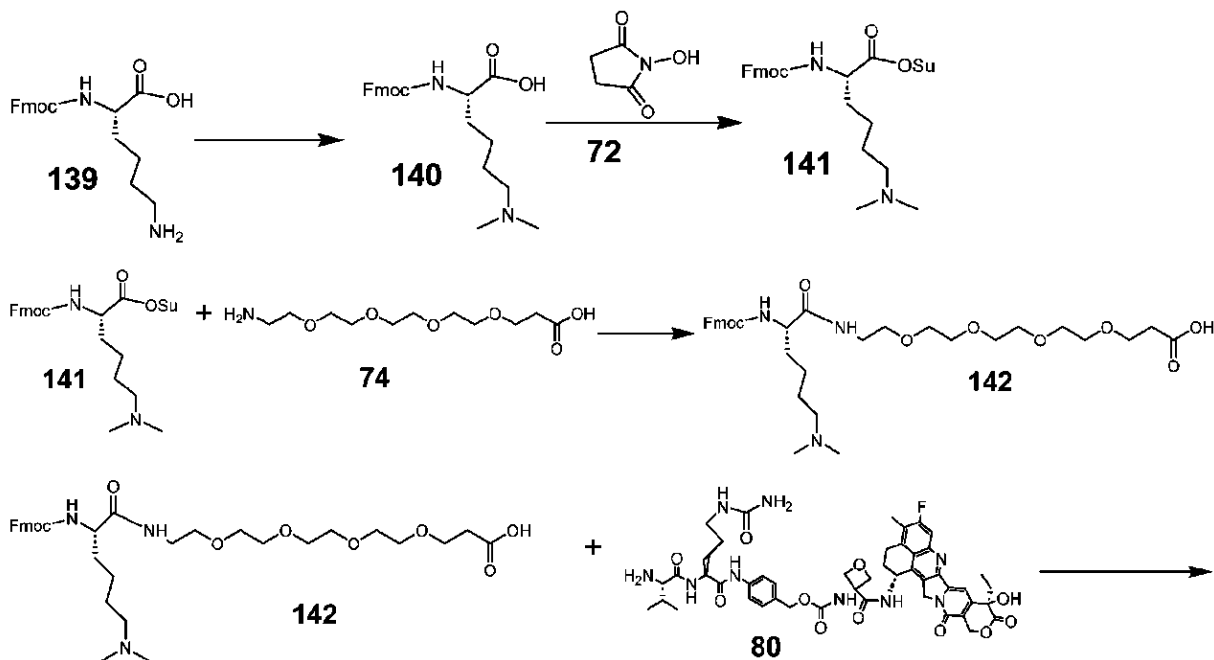
DMF (3 mL) 中の化合物 134 (TFA 塩、60 mg、0.057 mmol)、化合物 135 (17 mg、0.057 mmol)、HATU (22 mg、0.057 mmol) および DIEA (29 mg、0.228 mmol) の溶液を5分間攪拌した。混合物を HPLC により精製し、濃縮して化合物 136 を得た。MeOH (2 mL) 中の化合物 136 (粗製物そのまま) の溶液にホルムアルデヒド (水中 37%、0.2 mL) を添加した。溶液を5分間攪拌し、続いて、NaCNBH₃ (10 mg) を添加し、次いでさらに30分間攪拌した。溶液を HPLC により精製して化合物 137 (24 mg) を得た。DMF (2 mL) 中の化合物 137 (TFA 塩、24 mg、0.023 mmol)、化合物 80 (TFA 塩、25 mg、0.023 mmol)、HATU (9 mg、0.023 mmol) および DIEA (12 mg、0.092 mmol) の溶液を5分間攪拌し、続いて、ジエチルアミン (0.5 mL) を添加し、さらに30分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 138 を得た。化合物 138 を 60% CH₃CN / H₂O (0.5% TFA) に溶解し、アセトニトリル中の化合物 53 (5 mg) の溶液と混合した。溶液を HPLC により精製して化合物 L081-034 (9 mg)、m/z 1713.9 (M+H) を得た。

【0567】

(実施例 S46)

化合物 L081-036 の合成。

【化217】



10

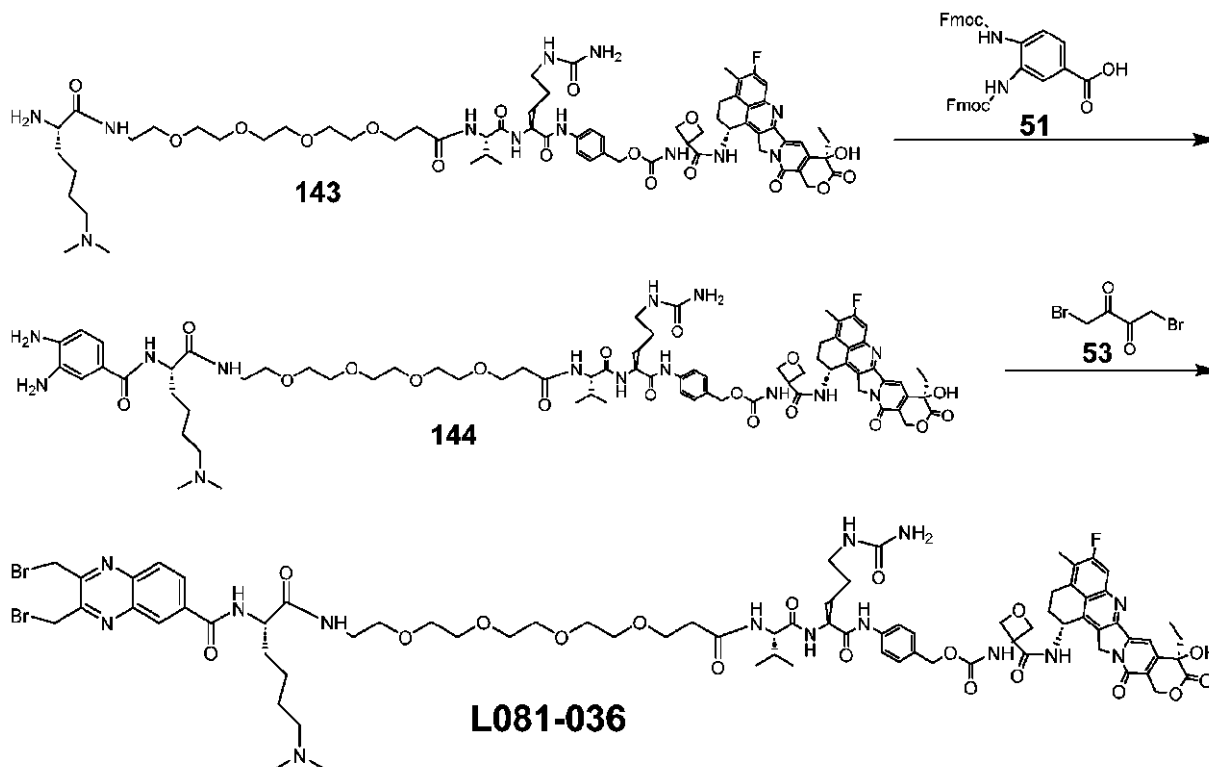
20

30

40

50

【化 2 1 8】



10

20

MeOH (10 mL) 中の化合物 139 (CAS 番号 139262-23-0; 塩酸塩、500 mg、1.237 mmol) の溶液に 37% CH₂O (1 mL) を添加した。溶液を 2 分間攪拌し、続いて、NaCNBH₃ (200 mg) を添加した。溶液を 20 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 140 (502 mg) を得た。DCM 中の化合物 140 (150 mg、0.294 mmol)、化合物 72 (CAS 番号 6066-82-6; 50 mg、0.44 mmol) および EDC-HCl (168 mg、0.882 mmol) の溶液を 1 時間攪拌した。溶液を EtOAc で抽出し、濃縮することによって、化合物 141 を得た。化合物 141 を 50% CH₃CN/H₂O (5 mL) に溶解した。溶液に化合物 74 (CAS 番号 663921-15-1; 78 mg、0.294 mmol) および 10% NaHCO₃ (溶液を pH 8.5 にする) を添加した。溶液を 30 分間攪拌し、濃縮し、精製して化合物 142 (157 mg) を得た。

30

【0568】

DMF (3 mL) 中の化合物 142 (15 mg、0.02 mmol)、化合物 80 (20 mg、0.02 mmol)、HATU (8 mg、0.02 mmol) および DIEA (10 mg、0.08 mmol) の溶液を 5 分間攪拌した。混合物を HPLC により精製し、濃縮して化合物 143 (17 mg) を得た。6 化合物 143 (17 mg、0.011 mmol)、化合物 51 (7 mg、0.011 mmol)、HATU (5 mg、0.011 mmol) および DIEA (6 mg、0.044 mmol) の溶液を、5 分間、DMF (2 mL) 中で攪拌し、続いて、ジエチルアミン (0.5 mL) を添加し、次いでさらに 30 分間攪拌した。溶液を HPLC により精製して化合物 144 を得た。化合物 144 をアセトニトリル中の化合物 53 (5 mg) の溶液と混合した。溶液を HPLC により精製して化合物 L081-036 (12 mg)、m/z 1686.2 (M+H) を得た。

40

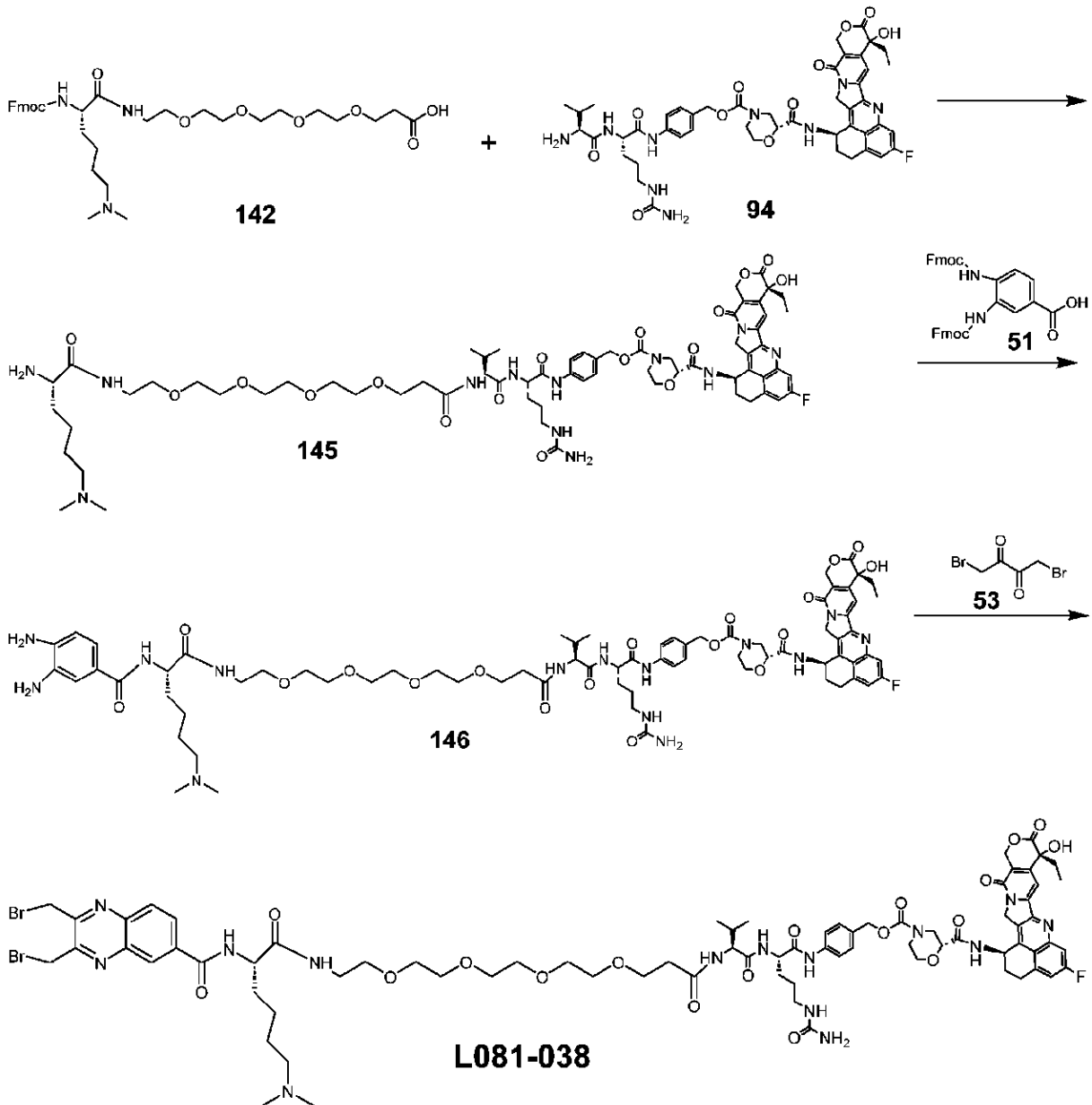
【0569】

(実施例 S47)

化合物 L081-038 の合成。

50

【化 2 1 9】



DMF (3 mL) 中の化合物 142 (TFA 塩、15 mg、0.023 mmol)、化合物 94 (TFA 塩、20 mg、0.023 mmol)、HATU (8 mg、0.02 mmol) および DIEA (10 mg、0.08 mmol) の溶液を 5 分間攪拌した。混合物を HPLC により精製し、濃縮して化合物 145 (20 mg) を得た。化合物 145 (TFA 塩、20 mg、0.013 mmol)、化合物 51 (8 mg、0.013 mmol)、HATU (5 mg、0.013 mmol) および DIEA (7 mg、0.052 mmol) の溶液を 5 分間、DMF (2 mL) 中で攪拌し、続いて、ジエチルアミン (0.5 mL) を添加し、次いでさらに 30 分間攪拌した。溶液を HPLC により精製して化合物 146 を得た。化合物 146 をアセトニトリル中の化合物 53 (5 mg) の溶液と混合した。溶液を HPLC により精製して化合物 L081-038 (13 mg)、 m/z 1701.2 (M+H) を得た。

【0570】

(実施例 S48)

化合物 L081-045 の合成。

10

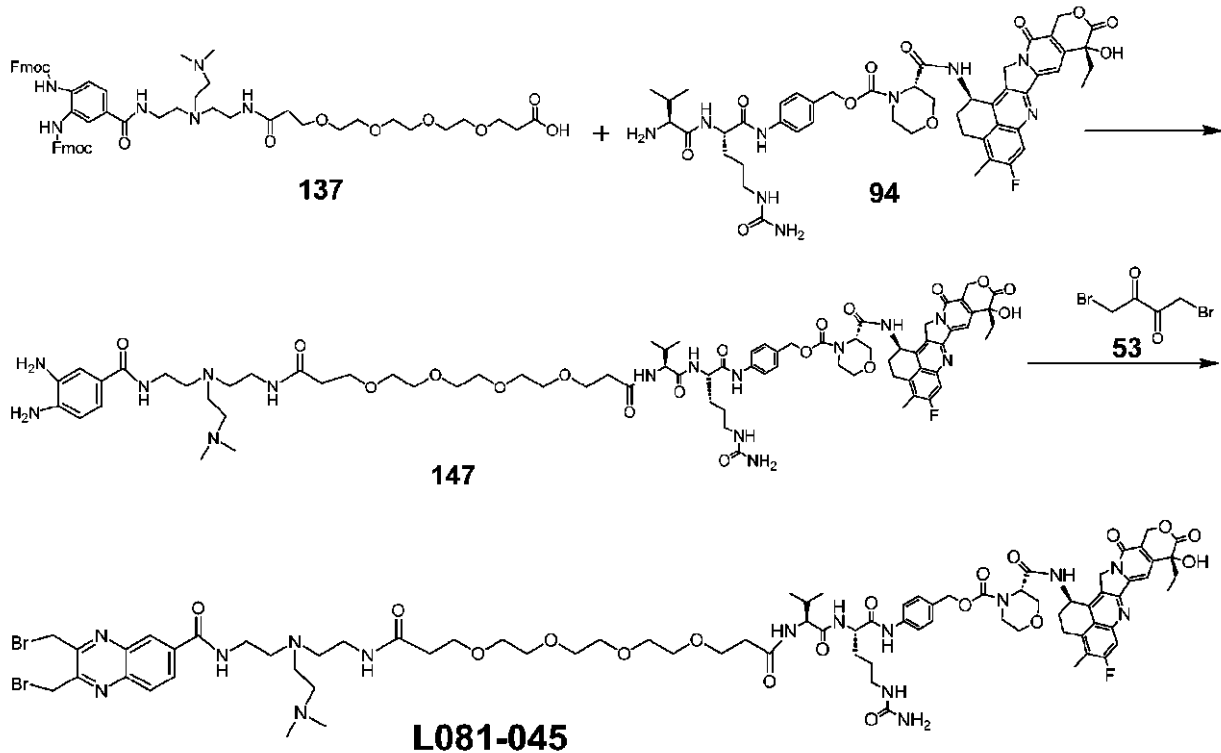
20

30

40

50

【化 2 2 0】



10

20

30

40

50

化合物 137 (TFA 塩、18 mg、0.014 mmol)、化合物 94 (15 mg、0.014 mmol)、HATU (6 mg、0.014 mmol) および DIEA (8 mg、0.056 mmol) の溶液を、5 分間、DMF (2 mL) 中で攪拌し、続いて、ジエチルアミン (0.5 mL) を添加し、次いでさらに 30 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 147 を得た。化合物 147 を 60% CH₃CN / H₂O (0.5% TFA) に溶解し、アセトニトリル中の化合物 53 (5 mg) の溶液と混合した。溶液を HPLC により精製して化合物 L081-045 (5 mg)、*m/z* 1728.6 (M+H) を得た。

【0571】

抗体-薬物コンジュゲート (ADC) の調製

その合成を上で提供した、薬物-リンカー化合物を、抗 HER2 抗体とコンジュゲートすることにより、抗体-薬物コンジュゲート (ADC) を調製した。

【0572】

薬物-リンカー化合物を抗 HER2 抗体などの抗体にコンジュゲートするための 3 つの一般に適用可能な手順を開発した。ADC-1 の調製について説明する手順を、2, 3-ビス (プロモメチル) キノキサリンを含む化合物の、システイン基のチオールへのコンジュゲーションに使用する。ADC-2 の調製について説明する手順を、マレイミドを含む化合物の、システイン基のチオールへのコンジュゲーションに使用する。ADC-3 の調製について説明する手順を、活性化カルボン酸を有する化合物の、リシン基のアミンへのコンジュゲーションに使用する。

【0573】

ADC-1 の調製

親和性精製された抗 HER2 抗体を、5 mg/mL の濃度でコンジュゲーション緩衝液 (50 mM リン酸ナトリウム緩衝液、pH 7.2、4 mM EDTA) に緩衝液交換した。この抗体ストックの一部分に、15 倍モル過剰でトリス (2-カルボキシエチル) ホスフィン (TCEP) の新たに調製した 10 mM 水溶液を添加した。得られた混合物を 4 ~ 8 °C で一晩インキュベートした。次いで、過剰な未反応 TCEP を、新たなコンジュゲーション緩衝液を用いる数ラウンドの遠心限外濾過により除去した。還元された抗体材料

の回収を、抗体吸光係数に関連してUV-Vis解析によって定量化した。

【0574】

薬物-リンカー化合物の抗体へのコンジュゲーションを開始するために、化合物を5 mMの濃度まで3:2のアセトニトリル/水混合物に新たに溶解した。次いで、プロピレングリコール (PG) を、還元され、精製された (TCEP除去された) 抗HER2抗体の一部に添加して、20% (v/v) PGの最終濃度を得、その直後に薬物-リンカー化合物を8倍モル過剰で添加した。入念に混合し、周囲温度で2時間インキュベートした後、粗コンジュゲーション反応物をHIC-HPLCクロマトグラフィーにより解析して、280 nm波長検出で反応完了 (出発抗体ピークの消失) を確認した。次いで、得られたADCコンジュゲート (ADC-1) の精製を、PBSで平衡させたSuperdex 200 pgカラム (GE Healthcare) を装備したAKTAシステムを使用してゲル濾過クロマトグラフィーにより行った。平均薬物抗体比 (DAR) を、HIC-HPLCクロマトグラムの比較ピーク面積積分に基づいて算出した。得られたADCコンジュゲート (ADC-1) についての高分子量 (HMW) 凝集体の低いパーセント (<5%) の確証を、分析用SEC-HPLCを使用して決定した。

10

【0575】

ADC-2の調製

親和性精製された抗HER2抗体を、ADC-1と同一の方法でコンジュゲーション緩衝液に緩衝液交換した。この抗HER2抗体溶液の一部に、3倍モル過剰でTCEPの新たに調製した10 mM水溶液を添加した。得られた混合物を37℃で2時間インキュベートした。次いで、薬物-リンカー化合物を5 mMになるように無水ジメチルスルホキシド (DMSO) に新たに溶解した。この混合物の一部を還元された抗HER2抗体溶液に6倍モル過剰で添加した。入念に混合し、周囲温度で2時間インキュベートした後、粗コンジュゲーション反応物をHIC-HPLCクロマトグラフィーにより解析して、280 nm波長検出で反応完了 (出発抗体ピークの消失) を確認した。得られたADC-コンジュゲート (ADC-2) の精製および解析をADC-1と同一の方法で進めた。これについて得られた平均DARを、HIC-HPLCクロマトグラムの比較ピーク面積積分に基づいて算出した。得られたADC-コンジュゲート (ADC-2) についての高分子量 (HMW) 凝集体の確認を、分析用SEC-HPLCを使用して決定した。

20

30

【0576】

ADC-3の調製

0~30%有機溶媒を含有するpH6.0~9.0の緩衝液中の0.5~50 mg/mLの抗体の溶液に、0.1~10当量の活性化薬物リンカーコンジュゲートを少しずつまたは連続流で添加した。穏やかに攪拌または振盪しながら0.5~50時間、0~40℃で反応を行い、HIC-HPLCによってモニターした。得られた粗ADC生成物を、ADC-1と同一の方法で最新式の手順を使用する、脱塩、緩衝液交換/製剤化および必要に応じて精製という必要な下流のステップに付した。ADC生成物をHIC-HPLCにより特徴付けた。これについて得られた平均DARを、HIC-HPLCクロマトグラムの比較ピーク面積積分に基づいて算出した。

40

【0577】

(実施例B1)

カンプトテシン誘導体のin vitro有効性

カンプトテシン誘導体のin vitro有効性を、次のヒトがん細胞系: アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関 (American Type Culture Collection) (ATCC; Manassas, VA) から購入したSkBr-3 (Her2+) およびMDA-MB-468 (HER2-) を使用して評価し、10%ウシ胎仔血清 (FBS; カタログ番号MT35011CV; Corning) および1×ペニシリン-ストربتマイシン (カタログ番号30-002-CI; Corning) を補充したDMEM/F-12培地 (カタログ番号10-090-CV; Corning) で細胞を

50

慣用的に培養し、加湿環境において5%CO₂を伴う37℃で維持した。

【0578】

腫瘍細胞を細胞ストリッパーによる剥離によって収集した。CountessまたはCountess II自動細胞計数器を使用して、トリパンブルー排除により、生存細胞計数を行った。細胞生存度アッセイ：全ての細胞を収集し、384ウェル白色壁透明底プレート（カタログ番号3765；Corning）における10%ウシ胎仔血清および1×ペニシリン-ストレプトマイシンを補充したDMEM/F-12培地（完全成長培地）に875細胞/ウェルの密度で播種した。プレートを37℃で4～6時間維持して細胞をプレートに接着させた。プレートの外側のウェルは完全成長培地のみを含み、これらのウェルを細胞生存度アッセイのバックグラウンド減算に使用した。試験物品の作業溶液を、完全成長培地での5倍段階希釈を用いて2×最終濃度で調製した。細胞処理を三連で行い、120時間のアッセイのために37℃で維持した。処理後、CellTiter-Glo 2.0アッセイ（カタログ番号G9243；Promega；Madison、WI、USA）により、製造業者の指示に基づいて、細胞生存率を決定した。CellTiter-Glo試薬は、代謝的に活性な細胞におけるATPと反応して、生存細胞数に正比例する発光読み取りをもたらす。手短に述べると、プレートをインキュベーターから取り出し、室温まで平衡化させた後、CellTiter-Glo試薬を添加した。Tecan Sparkマイクロプレートリーダー（Tecan；Mannedorf、Switzerland）を使用して、発光を測定した。

10

【0579】

細胞傷害アッセイのために、培地のみを含む外側のウェルからの平均発光を用いて生の発光データをバックグラウンド減算し、Excel（Microsoft；Albuquerque、NM）を使用して未処理対照に対して正規化した。用量応答関係およびEC50値を、GraphPad Prism 8.0を使用して4パラメーターロジスティック方程式にフィッティングする正規化データの非線形回帰解析に基づいて決定した。

20

【0580】

カンプトテシン誘導体についての細胞生存率を図1A、1B、5Aおよび5B、ならびに表4Aおよび4Bに示す。カンプトテシン誘導体の対応する構造を図2および6に示す。

【0581】

標準的な細胞生存度アッセイを使用して、HER2発現SkBr-3およびHER2陰性MDA-MB-468がん細胞系に対する本明細書に記載するカンプトテシン誘導体（TFA塩形態）（および対照：エキサテカンメシル酸塩およびDxd TFA塩）の*in vitro*細胞傷害活性を評価した。図1A、1B、5Aおよび5Bに示されているように、カンプトテシン誘導体は、5日間のアッセイで、SkBr-3およびMDA-MB-468細胞生存率を用量依存的に低下させた。EC50により決定される効力の範囲を約0.7～564 nMであると決定したが、大部分のEC50は、1桁台の範囲内であった（表4Aおよび4B）。カンプトテシン誘導体は、両方の細胞系にわたって、HER2発現レベルに関係なく用量依存的に細胞増殖を阻害した。

30

【0582】

ヒト腫瘍細胞におけるカンプトテシン誘導体のEC50値（nM）の要約を表4Aおよび4Bに提示する。

40

【表 4 A】

表4A: ヒト腫瘍細胞におけるカンプトテシン誘導体のEC₅₀値 (nM)

誘導体番号	EC50 (nM)	
	SkBr-3 (+)	MDA-MB-468 (-)
L078-025	4.6	4.7
L078-026	2.8	3.6
L078-027	1.6	4.2
L078-028	5.6	16.8
L078-029	0.8	2.0
L078-030	49.6	57.2
L078-031	4.3	5.7
L078-042	2.3	5.7
L078-043	1.8	3.7
L078-046	5.5	5.7
L078-047	11.0	15.7
L078-048	5.6	5.7
L078-049	2.3	4.7
L078-050	1.6	3.0
L078-051	2.8	5.4
L078-065	3.2	6.0
L078-066	3.0	5.6
L078-081	162.7	81.4
L078-082	2.5	3.2
L060-177	2.7	5.1
エキサテカン	0.69	1.1
Dxd	2.2	2.0

10

20

【表 4 B】

表4B: ヒト腫瘍細胞におけるカンプトテシン誘導体のEC₅₀値 (nM)

誘導体番号	EC50 (nM)	
	SkBr-3 (+)	MDA-MB-468 (-)
L078-153	11.82	10.08
L078-154	316.70	564.20
L078-155	10.95	6.07
L078-156	14.93	8.83
L078-157	36.22	14.13
L079-091	4.44	5.44
L079-076	145.80	77.85
L079-096	1.67	N/D
L078-088	2.72	7.32
L079-078	7.52	6.05
L078-150	4.83	3.01
L078-149	7.71	5.01
Dxd	3.66	3.16
エキサテカン	0.54	1.99

30

40

50

【0583】

(実施例B2)

抗体-薬物コンジュゲート(ADC)の*in vitro*有効性。

本発明者らのADCの*in vitro*有効性を、図3A、3B、4Aおよび4BにHER2-SET0218とも表示されている抗HER2-Dxd(この場合、Dxdは、マレイミド-グリシン-グリシン-フェニルアラニン-グリシン(GGFG)ペプチドリンカーを介して、抗HER2抗体に共有結合されている)の有効性と比較した。抗HER2抗体を、化合物L078-030-LT、L078-044、L078-045、L078-055、L078-056、L078-057、L078-058、L078-059、L078-062、L078-063、L078-064、L078-065LT、L078-066LT、L079-018、L079-019、L079-027、L079-034、L079-035、L079-040、L078-121、L078-118、L078-119、L078-120、L078-177、L078-130、L078-123、L078-163、L078-164、L078-173、L078-170、L078-171、L078-178、L078-182、L081-034、L081-036、またはL081-038にコンジュゲートした。抗HER2抗体は、配列番号7のVL配列および配列番号8のVH配列を含んでいた。

10

【0584】

ADC-L079-040について得られた平均薬物-抗体比(DAR)は、約1.0であった。ADC-L079-018およびADC-L079-019について得られた平均DARは、1.8~1.9であった。ADC-L079-034およびADC-L079-027について得られた平均DARは、2.2~2.3であった。ADC-L078-164、ADC-L078-171およびADC-L078-123について得られた平均DARは、2.75~3.05であった。ADC-L078-178、ADC-L078-170、ADC-L078-177、ADC-L078-120、ADC-L078-118、ADC-L079-034、ADC-L079-036、ADC-L078-121、ADC-L078-163およびADC-L078-173について得られた平均DARは、3.2~3.5であった。ADC-L078-044、ADC-L078-045、ADC-L078-058、ADC-L078-059、ADC-L078-063、ADC-L078-064、ADC-L078-066LT、ADC-L078-182、ADC-L078-130、ADC-L079-035および対照ADC-SET-0218(DAR4)について得られた平均DARは、3.8~4.1であった。ADC-L078-056、ADC-L078-057、ADC-L078-119、ADC-L081-038およびADC-L078-062について得られた平均DARは、3.6~3.7であった。ADC-L078-065LTについて得られた平均DARは、4.4であった。ADC-L078-030-LTおよびADC-SET0218(DAR8)について得られた平均DARは、6.2~6.4であった。

20

30

【0585】

ADCを、次のヒトがん細胞系：アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関(ATCC; Manassas, VA)から購入したHER2陽性SkBr-3、HER2陽性NCI-N87およびHER2陰性MDA-MB-468を使用して評価し、10%ウシ胎仔血清(FBS; カタログ番号MT35011CV; Corning)および1×ペニシリン-ストレプトマイシン(カタログ番号30-002-CI; Corning)を補充したDMEM/F-12培地(カタログ番号10-090-CV; Corning)で細胞を慣用的に培養し、加湿環境において5%CO₂を伴う37℃で維持した。

40

【0586】

腫瘍細胞を細胞ストリッパーによる剥離によって収集した。CountessまたはCountess II自動細胞計数器を使用して、トリパンブルー排除により、生存細胞計数を行った。細胞生存度アッセイ：全ての細胞を収集し、384ウェル白色壁透明底プレート(カタログ番号3765; Corning)における10%ウシ胎仔血清および1

50

×ペニシリン-ストレプトマイシンを補充したDMEM/F-12培地（完全成長培地）に875細胞/ウェルの密度で播種した。プレートを37℃で4～6時間維持して細胞をプレートに接着させた。プレートの外側のウェルは完全成長培地のみを含み、これらのウェルを細胞生存度アッセイのバックグラウンド減算に使用した。被験物質の作業溶液を、完全成長培地での5倍段階希釈を用いて2X最終濃度で調製した。細胞処理を三連で行い、120時間アッセイのために37℃で維持した。処理後、CellTiter-Glo 2.0アッセイ（カタログ番号G9243; Promega; Madison, WI, USA）により、製造業者の使用説明書に基づいて、細胞生存率を決定した。CellTiter-Glo試薬は、代謝活性細胞におけるATPと反応して、生存細胞数に正比例する発光読み出し情報をもたらす。手短に述べると、プレートをインキュベーターから取り出し、室温と平衡させた後、CellTiter-Glo試薬を添加した。Tecan Sparkマイクロプレートリーダー（Tecan; Mannedorf, Switzerland）を使用して、発光を測定した。

10

【0587】

細胞傷害性アッセイのために、培地のみを収容している外側のウェルからの平均発光を用いて生発光データをバックグラウンド減算し、Excel（Microsoft; Albuquerque, NM）を使用して未処理対照に対して正規化した。用量応答関係およびEC50値を、GraphPad Prism 8.0を使用して4パラメーターロジスティック方程式にフィッティングする正規化データの非線形回帰解析に基づいて決定した。

20

【0588】

ADC-L078-030-LT、ADC-L078-044、ADC-L078-045、ADC-L078-055、ADC-L078-056、ADC-L078-057、ADC-L078-058、ADC-L078-059、ADC-L078-062、ADC-L078-063、ADC-L078-064、ADC-L078-065LT、ADC-L078-066LT、ADC-L079-018、ADC-L079-019、ADC-L079-027、ADC-L079-034、ADC-L079-035、ADC-L079-040、ADC-L078-121、ADC-L078-118、ADC-L078-119、ADC-L078-120、ADC-L078-177、ADC-L078-130、ADC-L078-123、ADC-L078-163、ADC-L078-164、ADC-L078-173、ADC-L078-170、ADC-L078-171、ADC-L078-178、ADC-L078-182、ADC-L081-034、ADC-L081-036、ADC-L081-038および対照（HER2-SET0218、HER2抗体、STI-1499-SET0218（Iso-Dxdとも表示される）、およびDxd毒素）についての細胞生存率を、図3A、3B、4A、4B、7A、7Bおよび7C、ならびに表5、6および7に示す。STI-1499-SET0218は、Dxdが抗SARS-CoV-2抗体にコンジュゲートされている、Dxdについてのアイソタイプ対照である。HER2-SET0218は、上に記載される。

30

【0589】

標準的な細胞生存度アッセイを使用して、HER2陽性SkBr-3、HER2陽性NCI-N87およびHER2陰性MDA-MB-468がん細胞系に対する本明細書に記載するADCのin vitro細胞傷害活性および標的化特異性を評価した。図3A、3B、4A、4B、7A、7Bおよび7Cに示されているように、ADC-L078-030-LT、ADC-L078-044、ADC-L078-045、ADC-L078-055、ADC-L078-056、ADC-L078-057、ADC-L078-058、ADC-L078-059、ADC-L078-062、ADC-L078-063、ADC-L078-064、ADC-L078-065LT、ADC-L078-066LT、ADC-L079-018、ADC-L079-019、ADC-L079-027、ADC-L079-034、ADC-L079-035、ADC-L079-

40

50

040、ADC-L078-121、ADC-L078-118、ADC-L078-119、ADC-L078-120、ADC-L078-177、ADC-L078-130、ADC-L078-123、ADC-L078-163、ADC-L078-164、ADC-L078-173、ADC-L078-170、ADC-L078-171、ADC-L078-178、ADC-L078-182、ADC-L081-034、ADC-L081-036、ADC-L081-038での処理は、5日間のアッセイで、SkBr-3およびNCI-N87細胞生存率を用量依存的に低下させ、MDA-MB-468細胞に対して強力な活性を示さなかった。HER2陽性SkBr-3細胞系に対する約0.096から>1000nMのEC50およびHER2陽性NCI-N87細胞系に対する約5から>1000nMのEC50により決定される様々な効力が観察された（表5、6および7）。

10

【0590】

同じリンカーおよびコンジュゲーション化学（L¹-L²-L³）を使用したADC-L078-055、ADC-L078-056、ADC-L078-058、およびADC-L078-059の比較は、EC₅₀ 0.3812nMから>1000nMの効力の大きな変動を明らかにした。ADC間の違いは、-C(O)NH-DへのL³（モルホリンである）結合の立体化学および位置である。

【0591】

一部のADC、例えば、ADC-L078-055およびADC-L078-058は、HER2陽性SkBr-3細胞とHER2陰性MDA-MB-468細胞との間では細胞傷害のあまり大きな差を示さなかったが、他のADCは、HER2陽性SkBr-3細胞に対してHER2陰性MDA-MB-468細胞と比較して1500倍を超える細胞傷害を示した（ADC-L078-056およびADC-L078-062）。

20

【0592】

アイソタイプ対照STI1499-SET0218（SARS-COV-2-リンカー-Dxd）は、HER2標的化ADCであるHER2-SET0218（HER2-リンカー-Dxd）と比較して160分の1未満の活性であり、これは、細胞傷害がHER2標的化により駆動されることを示していた。HER2陰性MDA-MB-468細胞では、HER2抗体も、大部分のHER2標的化ADCも、1μM以下の濃度で細胞傷害を示さなかった（図3B、4B、7Bならびに表5、6および7）が、少数のADCは、ある程度の細胞傷害を示した（例えば、20nM~310nMの範囲のEC₅₀を有する、ADC-L078-059、ADC-L078-030-LT、ADC-L079-040、Her2-L078-057、Her2-L078-059、Her2-L078-064、ADC-L078-066-LT、Her2-L078-177、およびADC-L078-063）。対照的に、Dxdおよび他の非コンジュゲート型カンプトテシン誘導体は、全ての細胞系にわたって、HER2発現レベルに関係なく平均EC₅₀約0.7nM~163nMで用量依存的に細胞増殖を阻害した。

30

【0593】

抗HER2 ADCおよび対照のEC₅₀値（nM）の要約を表5に提示する。

40

【表 5】

表5: ヒト腫瘍細胞における抗HER2 ADCのEC₅₀値(nM)

ADC 番号	EC50 (nM)	
	SkBr-3 (+)	MDA-MB-468 (-)
HER2-L078-055	>1000	>1000
HER2-L078-056	0.3812	>1000
HER2-L078-062	0.1920	870.5
HER2-L078-063	0.4826	187.3
HER2-SET0218	0.9334	66.79
STI1499-SET0218	112.1	115.4
HER2 mAb	>1000	>1000
Dxd	3.10	2.55

10

【 0 5 9 4 】

抗HER2 ADCおよび対照のEC₅₀値(nM)の要約を表6に提示する。

20

【表 6】

表6:ヒト腫瘍細胞における抗HER2 ADCのEC₅₀値(nM)

ADC 番号	EC50 (nM)	
	SkBr-3 (+)	MDA-MB-468 (-)
HER2-L078-030-LT	0.096	19.47
HER2-L078-044	4.830	>1000
HER2-L078-045	0.4634	>1000
HER2-L078-057	0.7058	229.6
HER2-L078-058	>1000	>1000
HER2-L078-059	11.67	309.2
HER2-L078-064	0.5972	280.7
HER2-L078-065LT	1.379	>1000
HER2-L078-066LT	9.275	174.3
HER2-SET0218	0.7102	69.63
STI1499-SET0218	118.4	105.8
HER2 mAb	>1000	>1000
Dxd	3.844	2.566

30

40

【 0 5 9 5 】

抗HER2 ADCのEC₅₀値(nM)の要約を表7に提示する。

50

【表 7 - 1】

表7:ヒト腫瘍細胞における抗HER2 ADCのEC₅₀値(nM)

ADC 番号	EC ₅₀ (nM)		
	SkBr-3	NCI-N87	MDA-MB-468
HER2-L079-018	865.00	N/D	735.50
HER2-L079-019	>1000	N/D	>1000
HER2-L079-027	>1000	N/D	>1000

10

【表 7 - 2】

HER2-L079-034	>1000	N/D	>1000
HER2-L079-035	>1000	N/D	>1000
HER2-L079-040	3.73	N/D	6.53
HER2-L078-121	15.33	N/D	1028.00
HER2-L078-118	0.86	17.24	293.30
HER2-L078-119	9.35	N/D	779.40
HER2-L078-120	3.76	31.06	803.70
HER2-L078-177	0.14	7.16	195.60
HER2-L078-130	0.50	N/D	731.90
HER2-L078-123	365.10	N/D	834.50
HER2-L078-163	39.79	N/D	457.60
HER2-L078-164	244.70	N/D	550.40
HER2-L078-173	26.56	428.50	799.70
HER2-L078-170	30.24	621.60	764.30
HER2-L078-171	787.10	N/D	706.80
HER2-L078-178	0.54	122.10	>1000
HER2-L078-182	1.95	38.48	>1000
HER2-L081-034	3.80	895	N/D
HER2-L081-036	4.95	>1000	N/D
HER2-L081-038	3.10	995	N/D
HER2-Dxd	8.52	5.16	80.71
HER2 mAb	>1000	N/D	>1000
Iso-Dxd	150.60	983.80	168.20

20

30

40

N / D は、実行しなかった。

【 0 5 9 6 】

50

(実施例 B 3)

抗体－薬物コンジュゲート (ADC) の *in vivo* 有効性。

Her 2 抗体 Herceptin (トラスツズマブ) を、Myonex LLC (Horsham, PA, USA) から購入した。

【0597】

雌 Nu/Nu マウス、6 週齢を、Charles River Laboratories (Wilmington, MA) から購入した。受け取りの際、ケージごとにマウス 5 匹の群を制御された環境のビバリウムに収容し、実験の前に 72 時間、馴化させた。齧歯動物用固形飼料および水を適宜提供した。動物の健康状態を馴化期間中に決定した。各ケージを群番号および研究番号により識別し、耳標を使用してマウスを個々に識別した。研究は、承認された IACUC プロトコルに従って行い、Explora Bio Labs (San Diego, CA) によって管理されている Sorrento Therapeutics Inc (4955 Directors Places, San Diego, CA) のビバリウムにおいて実施した。

【0598】

動物を、週に 2 回、生存率、死亡率、移動性、姿勢、体重 (BW)、および窮迫の他の徴候を含む、一般的な臨床状態について観察した。動物が、毒性、または毒性と疾患の組合せに起因して、瀕死になったかまたはそれらの BW の $> 15\%$ を喪失した場合、それらを安楽死させ、記録した。

【0599】

ヒト胃がん細胞系 NCL-N87 細胞を、 10% FBS (カタログ番号 FB-02、Omega Scientific, Tarzana, CA) を補充した RPMI 1640 培地 (カタログ番号 10-041-CV、Corning, Corning, NY) で $5\% \text{CO}_2$ 加湿環境において 37°C で 2～3 週間にわたって培養し、拡大させた後、移植のために収集した。Countess II 自動細胞計数器 (カタログ番号 AMQAX1000、Invitrogen, Carlsbad, CA) を用いてトリパンブルー色素排除アッセイにより決定した細胞生存率は、移植前には $> 90\%$ であった。

【0600】

$100 \mu\text{l}$ の PBS (カタログ番号 21-040-CV、Corning)－マトリゲル (カタログ番号 354234、Corning) $1:1$ (v/v) 混合物中の 150 万個の NCL-N87 細胞を、s.c. 注射により各マウスの右上側腹部に移植した。

【0601】

腫瘍体積測定を腫瘍細胞接種の 11 日後に開始し、初回投薬後、週に 2 回行った。デジタルノギス (カタログ番号 62379-531、VWR, Radnor, PA) を使用することにより、最も長い長手方向の直径を長さとして、および最も幅の広い横断直径 (traverse diameter) を幅として測定した。次いで、腫瘍体積 (TV) を式: $TV = [\text{長さ} \times (\text{幅})^2] / 2$ により算出し、Excel (Microsoft Office, Redmond, WA.) で解析した。 $100 \text{mm}^3 \sim 500 \text{mm}^3$ の間の腫瘍を担持しているマウスを各群 ($N = 7$ 匹のマウス) に無作為に割り当てた。各群の平均腫瘍体積は、およそ 170mm^3 であった。

【0602】

次いで、各群のマウスを、表 8 に示すレジメンに従って、PBS (ビヒクル)、HER 2 Ab (トラスツズマブ) 単独、または HER 2-ADC の単回用量 (3mg/kg または 10mg/kg) で処置した。全ての化合物を、PBS で、マウスごとに処置レジメンおよび 0.2ml の注射体積に従って算出した作業濃度に希釈した。

【0603】

10

20

30

40

50

【表 8】

表8. 処置群および処置レジメンの要約

群	マウスの数	初期腫瘍量 (mm ³ , 平均 ± SEM)	処置レジメン	観察継続 期間(日)
1	7	167.36 ± 11.36	ビヒクル / PBS, i.v., 1回	28
2	7	165.54 ± 11.51	Her2 Ab (トラスツズマブ), 3 mg/kg, i.v., 1回	28
3	7	166.47 ± 10.66	Her2-SET0218 (DAR4), 3 mg/kg, i.v., 1回	28
4	7	165.69 ± 8.77	Her2-L078-118, 3 mg/kg, i.v., 1回	28
5	7	164.87 ± 11.13	Her2-L078-120, 3 mg/kg, i.v., 1回	28
6	7	166.44 ± 10	Her2-L078-170, 3 mg/kg, i.v., 1回	28
7	7	163.51 ± 9.31	Her2-L078-173, 3 mg/kg, i.v., 1回	28
8	7	163.6 ± 9.45	Her2-L078-177, 3 mg/kg, i.v., 1回	28
9	7	163.63 ± 10.96	Her2-L078-178, 3 mg/kg, i.v., 1回	28
10	7	166.17 ± 10.96	Her2-L078-182, 3 mg/kg, i.v., 1回	28
11	7	166.61 ± 11.34	Her2-SET0218 (DAR4), 10 mg/kg, i.v., 1回	28
12	7	163.44 ± 9.54	Her2-L078-118, 10 mg/kg, i.v., 1回	28
13	7	166.37 ± 10.56	Her2-L078-120, 10 mg/kg, i.v., 1回	28
14	7	167.1 ± 11.29	Her2-SET0218 (DAR8), 3 mg/kg, i.v., 1回	28

10

20

【0604】

GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA) を使用して腫瘍成長曲線をプロットし、値を平均 ± SEMとして提示した。

30

【0605】

TV (腫瘍体積) は、次のように算出した: $TV = [長さ \times (幅)^2] / 2$ (式中、長さは、最も長い長手方向の直径であり、幅は、最も幅の広い横径である)。

【0606】

TV 変化% は、次のように算出した: $TV \text{ 変化\%} = (TV_{dx} - TV_{d0}) / TV_{d0} \times 100$ (式中、 TV_{dx} は、最初の処置後 x 日目の TV であり、 TV_{d0} は、最初の処置の直前の TV である)。

【0607】

腫瘍退縮率 (TR%) は、次のように算出した: $TR\% = (1 - TV_{dx} / TV_{d0}) \times 100$ (式中、 TV_{dx} は、最初の処置後 x 日目の TV であり、 TV_{d0} は、最初の処置の直前の TV である)。

40

【0608】

腫瘍成長阻害率 (TGI%) は、次のように算出した:

$TGI\% = [1 - (TV_{dx} - TV_{d0})_{\text{処置}} / (TV_{dx} - TV_{d0})_{\text{対照}}] \times 100$ (式中、 $(TV_{dx} - TV_{d0})_{\text{処置}}$ は、処置群の TV 変化であり、 $(TV_{dx} - TV_{d0})_{\text{対照}}$ は、対照群の TV 変化である)。

対照群との多重比較を伴う二元配置 ANOVA を統計解析に使用した。P < 0.05 を統計的に有意と見なした。有意性のレベルを * p < 0.05、** p < 0.01、*** p

50

< 0.001 、**** $p < 0.0001$ とカテゴリー分けした。

【0609】

全ての群の腫瘍成長曲線を図8A、8Bおよび9Aに示す。

【0610】

表9は、処置後28日目の腫瘍成長阻害（TGI%）および腫瘍退縮（TR%）についてのデータを要約する。統計解析を表10Aおよび10Bに示す。

【0611】

Her2-Ab（トラスツズマブ）単独、および全てのHer2 ADCは、1～3週間の処置後に（ビヒクルPBSと比較して）NCI-N87腫瘍の成長を有意にかつ迅速に阻害した。

【0612】

3mg/kgの単回用量投与後、Her2-L078-118、Her2-L078-182、Her2-L078-120、およびHer2-SET0218（陽性対照）のADCは、それぞれ、76.3%（21日目）、74.8%（28日目）、77.7%（14日目）および64.4%（28日目）の最大TGIを有した。10mg/kgの単回用量投与後、NCI-N87腫瘍モデルに対するHer2-L078-118の効果はHer2-SET0218（DAR4）と同等であったが、Her2-L078-120は、投薬後28日目に50%を超えるはるかに高い腫瘍退縮率を示すことから明らかなように最も強い有効性を実証した。

【0613】

Her2-SET0218（DxdとコンジュゲートしたHer2 ADC）と比較して、ADCであるHer2-L078-118、Her2-L078-182およびHer2-L078-120は、図8Cおよび9Bに示されているように、腫瘍成長阻害に関して用量依存的なかつHer2-SET0218より良好な有効性を示した。

【0614】

Her2-L078-120は、表9に示されているように、処置後28日目までに100%腫瘍成長阻害および50%を超える腫瘍退縮によって、試験したADCの中で最良の有効性を実証した。体重低減は、いずれの処置群においても観察されなかった（データは示していない）。オフターゲット毒性の明らかな徴候は、いずれの処置群においても観察されなかった。

【0615】

10

20

30

40

50

【表 9】

表9: 処置後28日目のTGI%およびTR%の要約データ

処置群	TGI % (28日目)	TR % (28日目)
低用量 3 mg/kg		
ビヒクル / PBS	0.0	0.0
Her2 Ab (トラスツズマブ), 3 mg/kg	46.5	0.0
Her2-SET0218 (DAR4), 3 mg/kg	64.4	0.0
Her2-L078-118(DAR3.34), 3 mg/kg	72.0	0.0
Her2-L078-120, 3 mg/kg	74.8	0.0
Her2-L078-170, 3 mg/kg	48.2	0.0
Her2-L078-173, 3 mg/kg	57.4	0.0
Her2-L078-177, 3 mg/kg	66.8	0.0
Her2-L078-178, 3 mg/kg	56.7	0.0
Her2-L078-182, 3 mg/kg	74.3	0.0
Her2-SET0218 (DAR8), 3 mg/kg	60.2	0.0
高用量 10 mg/kg		
ビヒクル / PBS	0.0	0.0
Her2-SET0218(DAR4), 10 mg/kg	96.0	12.4
Her2-L078-118, 10 mg/kg	98.6	15.7
Her2-L078-120, 10 mg/kg	100.0	51.9

【 0 6 1 6 】

【表 1 0 A】

表10A: 統計解析 (3mg/kg、i.v.、1回)

	PBSに対するp値、0日目から種々の時点までのTV変化%に関するダネット検定を伴う二元配置ANOVA。n.s 有意性なし、* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001, **** p < 0.0001							
	4日目	7日目	11日目	14日目	18日目	21日目	25日目	28日目
Her2 Ab (トラスツズマブ)	ns	ns	ns	ns	*	ns	*	*
Her2-SET0218 (DAR4)	ns	*	**	**	**	***	***	***
Her2-L078-118	ns	**	***	****	***	***	****	****
Her2-L078-120	ns	*	**	***	****	****	****	****
Her2-L078-170	ns	ns	ns	ns	ns	*	**	*
Her2-L078-173	ns	ns	ns	ns	ns	*	***	***
Her2-L078-177	ns	ns	*	*	*	**	****	****
Her2-L078-178	ns	ns	*	**	**	**	**	**
Her2-L078-182	ns	ns	**	**	***	****	****	****
Her2-SET0218 (DAR8)	ns	**	***	****	***	***	****	****

【 0 6 1 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 0 B】

表10B: 統計解析 (10mg/kg、i.v.、1回)

	PBSに対するp値、0日目から種々の時点までのTV変化%に関するダネット検定を伴う二元配置ANOVA。n.s 有意性なし、* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001, **** p < 0.0001							
	4日目	7日目	11日目	14日目	18日目	21日目	25日目	28日目
Her2-SET0218 (DAR4)	**	****	****	****	****	****	****	****
Her2-L078-118	ns	****	****	****	****	****	****	****
Her2-L078-120	ns	****	****	****	****	****	****	****

【 0 6 1 8 】

理解を明確にするために図示および例によってある程度詳細に上述の発明を説明してきたが、これらの説明および例は、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきでない。本明細書に引用した全ての特許および科学文献の開示は、それら全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【図面】

【図 1 A】

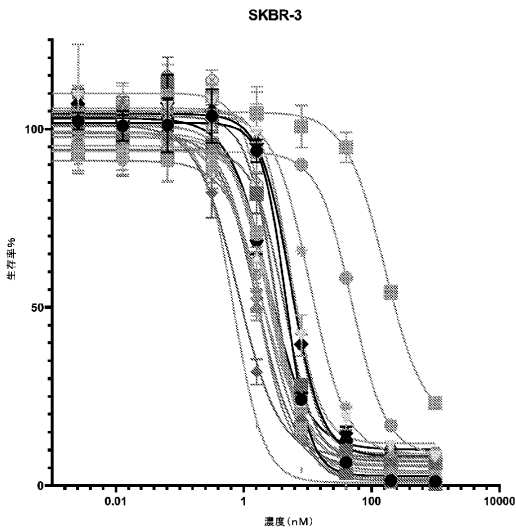


FIG.1A

【図 1 B】

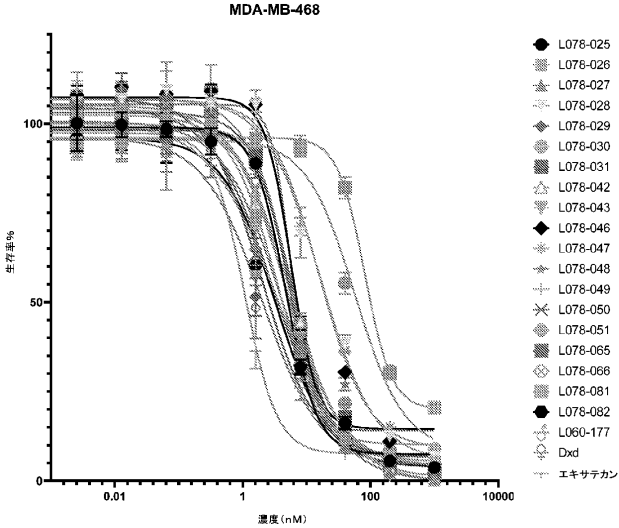


FIG.1B

【図 2 - 1】

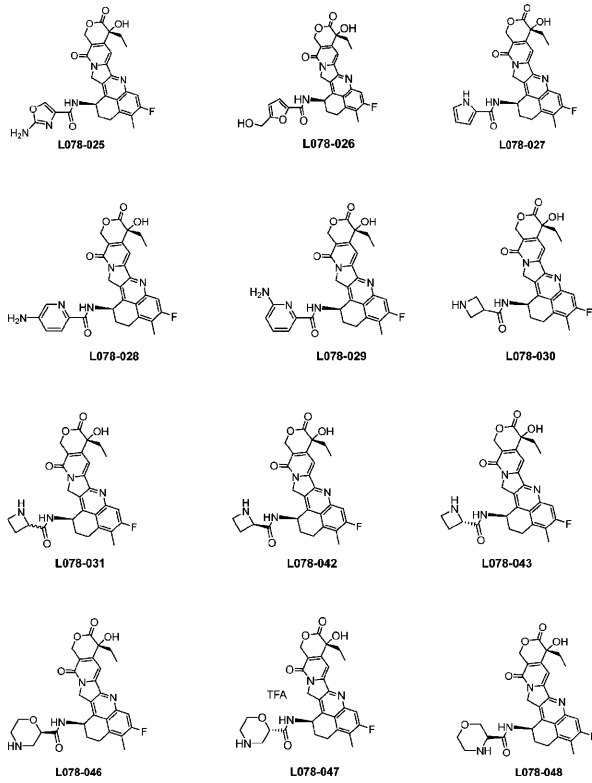


FIG. 2

【図 2 - 2】

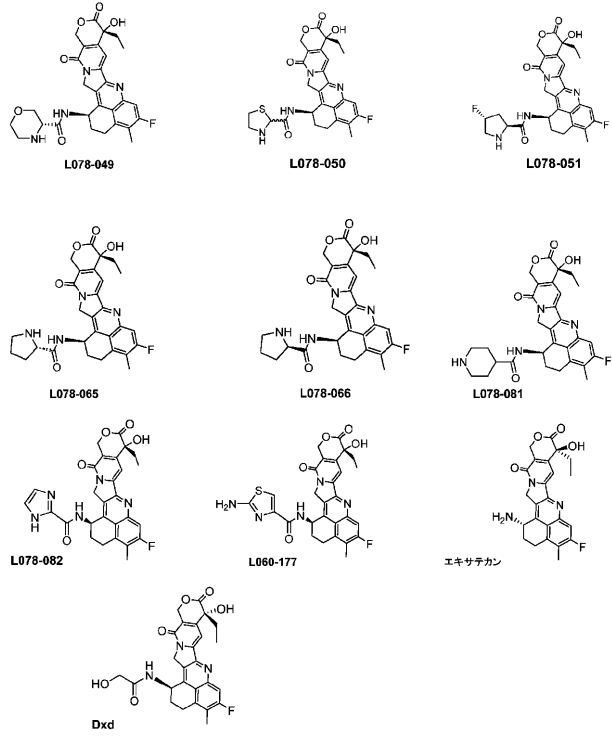


FIG. 2 (続き)

【図 3 A】

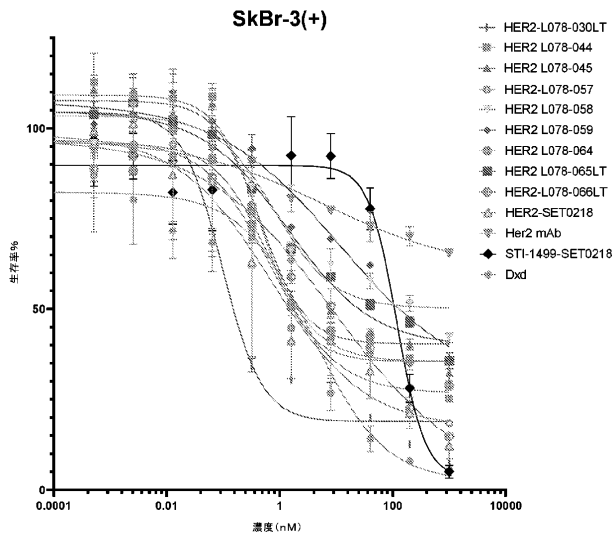


FIG. 3A

【図 3 B】

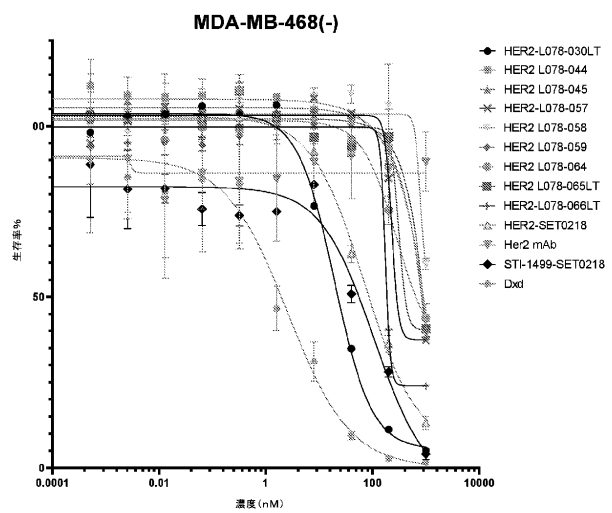


FIG. 3B

10

20

30

40

50

【図 4 A】

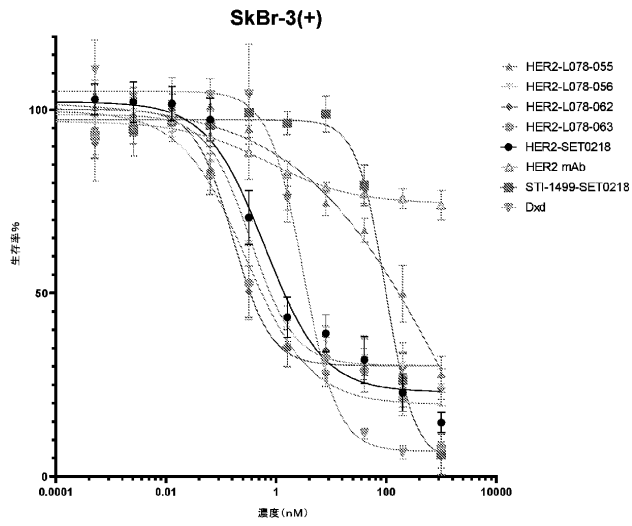


FIG. 4A

【図 4 B】

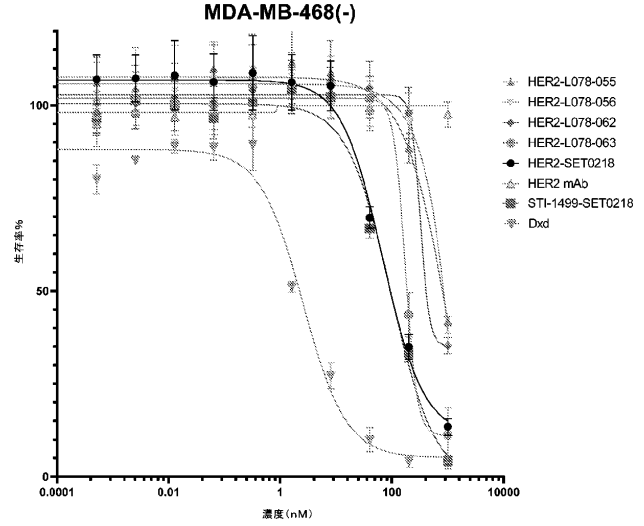


FIG. 4B

【図 5 A】

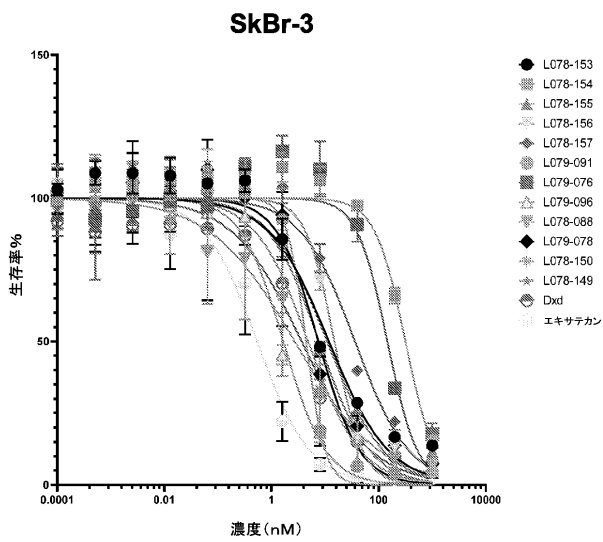


FIG. 5A

【図 5 B】

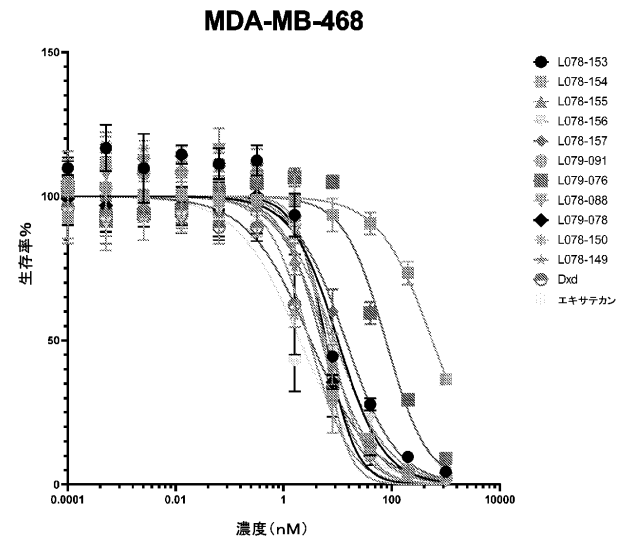


FIG. 5B

【図 6】

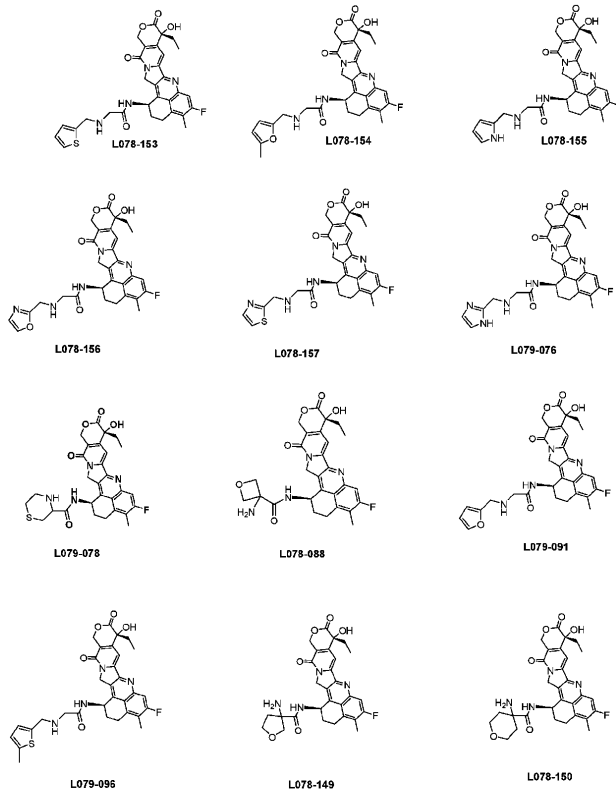


FIG. 6

【図 7 A】

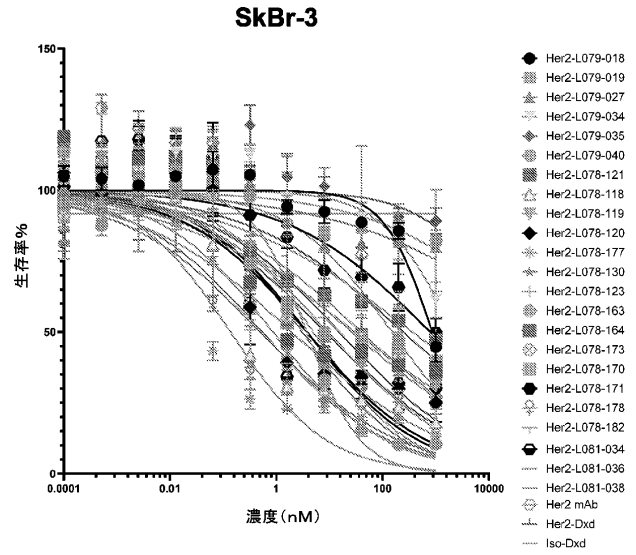


FIG. 7A

【図 7 B】

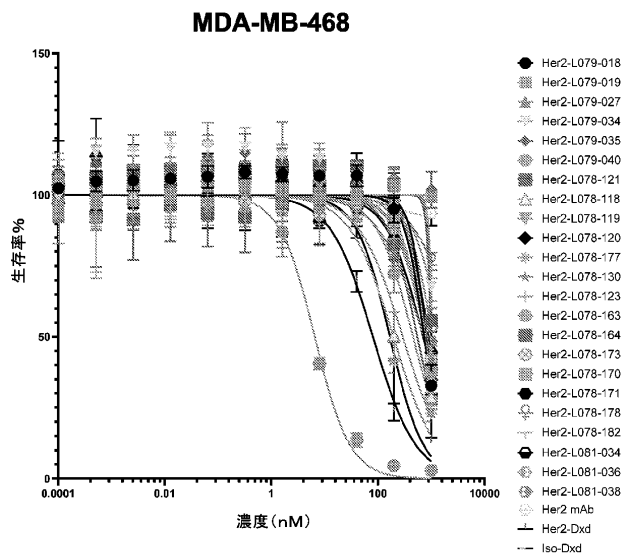


FIG. 7B

【図 7 C】

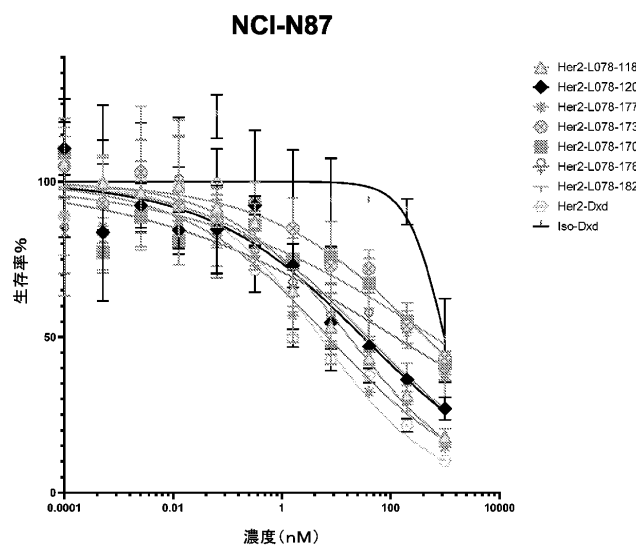


FIG. 7C

10

20

30

40

50

【図 8 A】

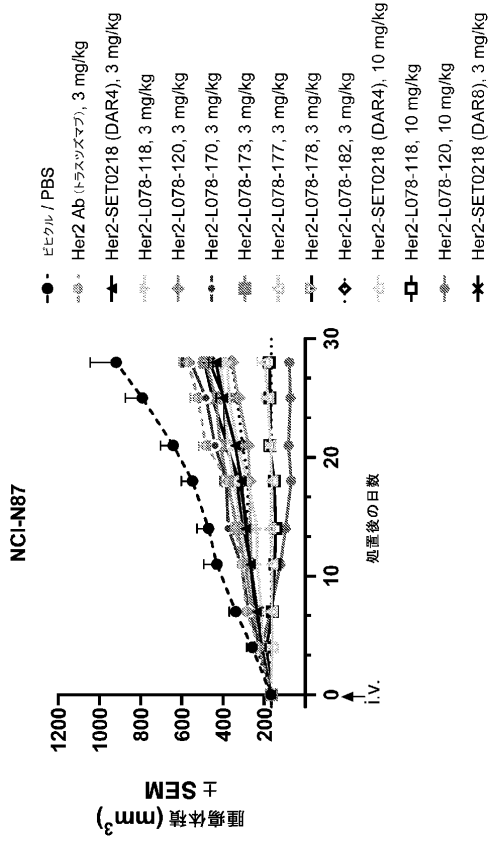


FIG. 8A

【図 8 B】

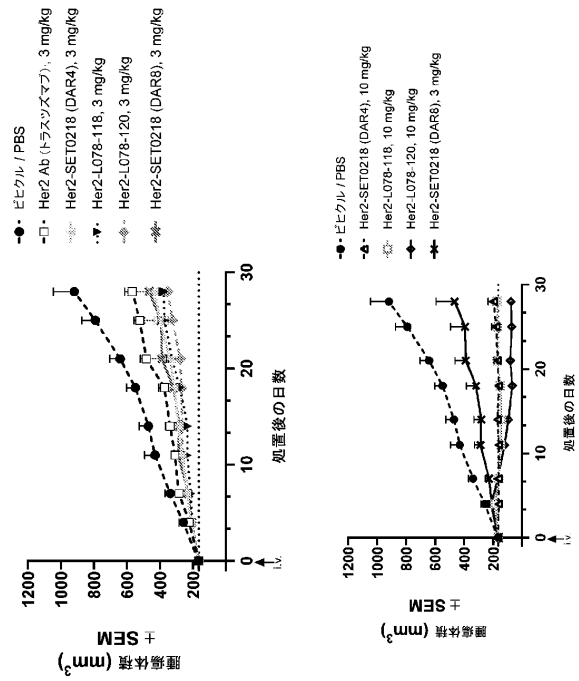


FIG. 8B

10

20

【図 8 C】

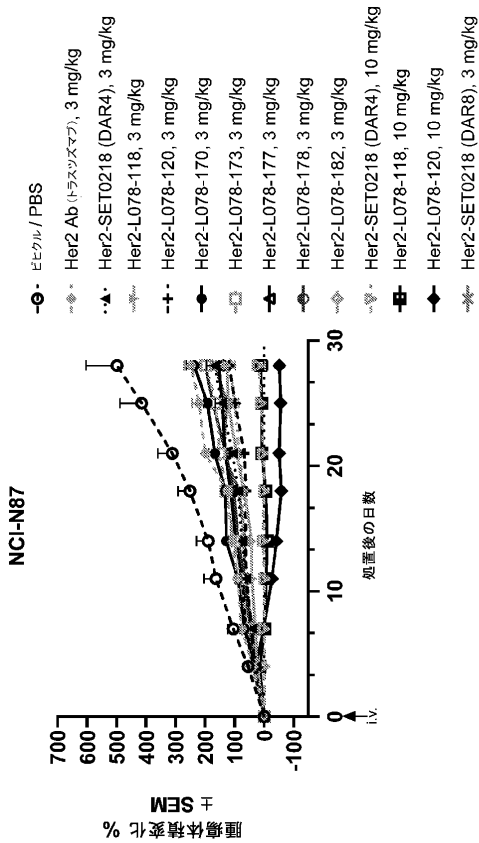


FIG. 8C

【図 9 A】

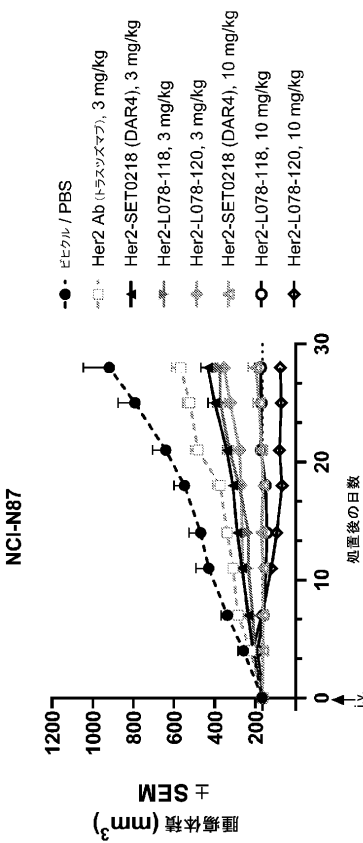


FIG. 9A

30

40

50

【図 9 B】

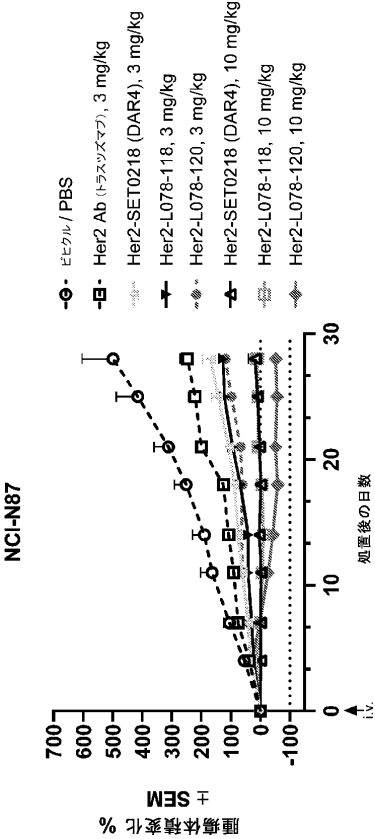


FIG. 9B

【配列表】

202550928600001.xml

10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和6年11月7日(2024.11.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2025509286000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/064054

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K47/68 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021/052402 A1 (SICHUAN BAILI PHARMACEUTICAL CO LTD [CN]) 25 March 2021 (2021-03-25) claims 17-19, 21-22 -----	1-136
A,P	WO 2022/068878 A1 (DUALITY BIOLOGICS SUZHOU CO LTD [CN]) 7 April 2022 (2022-04-07) compounds: P-II-9 - P-II-15, P-II-19, P-II-21, P-II-24, P-II-25, II-A-5 - II-A-8, II-A-10; page 104 - page 108; claims 59, 63 -----	1-136
A,P	WO 2022/236136 A1 (ALX ONCOLOGY INC [US]) 10 November 2022 (2022-11-10) page 203 - page 208; claims 35, 83 -----	1-136

☐ 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

16 June 2023

Date of mailing of the international search report

03/07/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Strenkowska, Malwina

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/064054

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/064054

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021052402 A1	25-03-2021	AU 2020347715 A1	07-04-2022
		BR 112022004913 A2	07-06-2022
		CN 112125915 A	25-12-2020
		EP 4032892 A1	27-07-2022
		IL 291337 A	01-05-2022
		JP 2022548908 A	22-11-2022
		US 2022411436 A1	29-12-2022
		WO 2021052402 A1	25-03-2021

WO 2022068878 A1	07-04-2022	AU 2021354823 A1	30-03-2023
		CA 3195515 A1	07-04-2022
		CN 115175705 A	11-10-2022
		CN 115925796 A	07-04-2023
		CN 116199739 A	02-06-2023
		CN 116239601 A	09-06-2023
		TW 202214230 A	16-04-2022
		US 11607459 B1	21-03-2023
		US 2023086097 A1	23-03-2023
		WO 2022068878 A1	07-04-2022

WO 2022236136 A1	10-11-2022	TW 202309042 A	01-03-2023
		WO 2022236136 A1	10-11-2022

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 K	31/475	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
C 1 2 N	5/09	(2010.01)	A 6 1 K	31/475	
C 0 7 K	16/28	(2006.01)	C 1 2 N	5/09	
C 1 2 N	15/13	(2006.01)	C 0 7 K	16/28	
			C 1 2 N	15/13	

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

(72)発明者 ホン, ユーフェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ジュディシャル ドライブ 9 3 8 0, ソレント セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 フー, ヤンウェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ジュディシャル ドライブ 9 3 8 0, ソレント セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ヤン, ジェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ジュディシャル ドライブ 9 3 8 0, ソレント セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

F ターム (参考)

4B065 AA90X AA90Y BD26 BD39 CA44
 4C076 CC15 CC16 CC17 CC27 CC29 EE41 EE59 FF34
 4C085 AA14 AA16 AA25 BB36 CC23 DD62 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 MA01 MA04 NA10 NA14 ZA59 ZA66
 ZA81 ZB26 ZC41
 4H045 AA10 AA20 BA72 CA40 DA76 EA20 FA74