

明 細 書

発明の名称：

2価BET分解薬およびターゲティング分子－薬物複合体

関連出願の参照

[0001] 本願特許出願は、2023年12月15日に出願された日本出願特願2023-212506号に基づく優先権の主張を伴うものであり、この日本出願の全開示内容は、引用することにより本願発明の開示の一部とされる。

技術分野

[0002] 本発明は、BETタンパク質に対して分解作用を有する2価BET分解薬および該2価BET分解薬を薬物として含むターゲティング分子－薬物複合体に関する。

背景技術

[0003] ヒトにおいては、ヒストンタンパク質のアセチル化リシンを認識する46のブロモドメインタンパク質が知られている。その中の一つとして、BET (bromodomain and extra-terminal domain) ファミリーが報告されており、ヒストンH3およびH4のアセチルリシンを認識する。BETファミリーには、BRD (bromodomain containing protein) 2、BRD3、BRD4およびBRDT (bromodomain testis specific protein) が知られている。BETファミリータンパク質は、N末端に2つのブロモドメイン (BD1、BD2) を有し、配列はファミリー間で強く保存されている。また、BETタンパク質は、がんの増殖 [非特許文献1および2参照] や炎症の進展 [非特許文献3参照] に関与していることが報告されている。

[0004] BRD4は有糸分裂染色体上にP-TEBbをリクルートすることにより、増殖を促進する遺伝子の発現を亢進する。NUT-midline carcinoma (NMC) においては、BRD4-NUT融合タンパク質

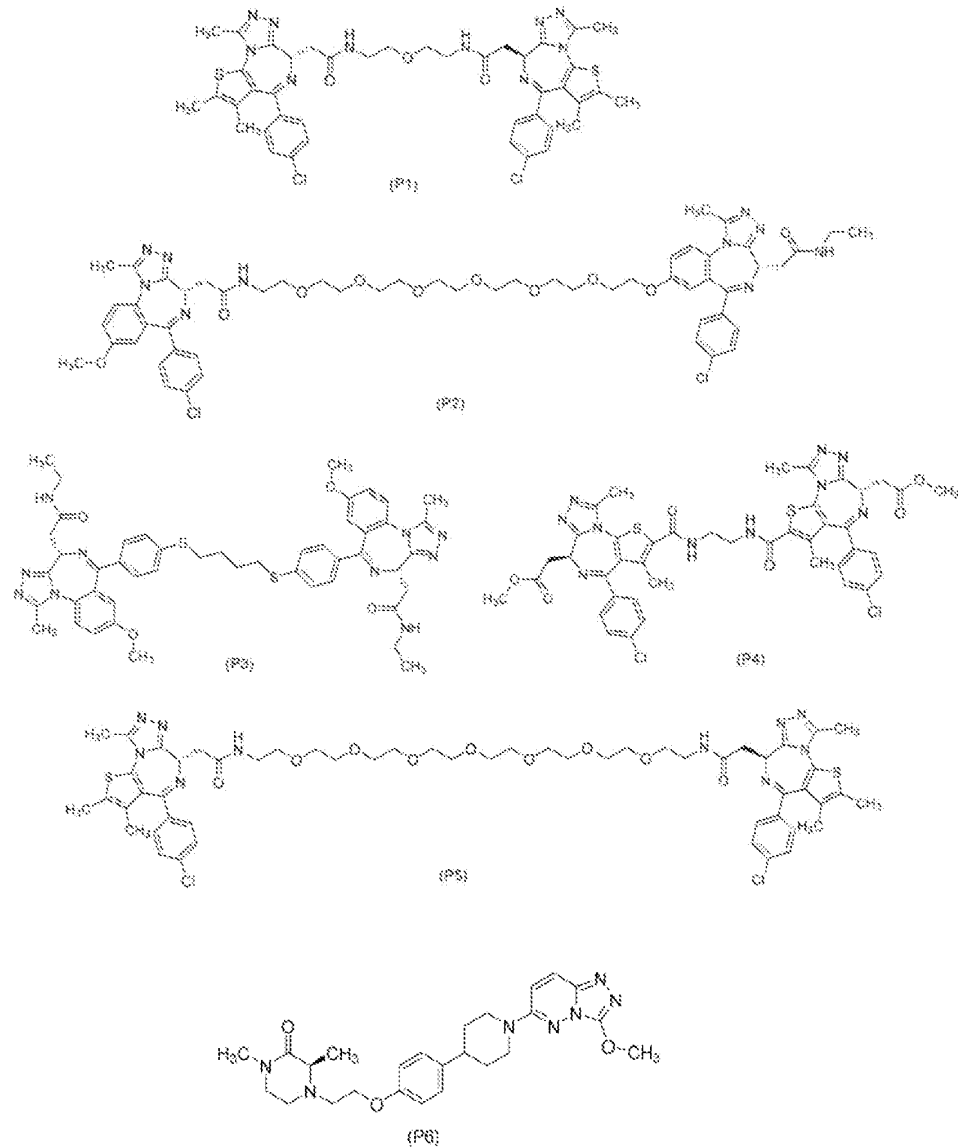
によって、c-MYCタンパク質の発現上昇が確認されている〔非特許文献4参照〕。また、ヒト多発性骨髄腫由来MM1.S細胞において、BET阻害薬JQ-1処置により発現低下する遺伝子の中で、MYC遺伝子の発現低下の程度は最も著しいレベルであることも報告されている〔非特許文献5参照〕。

[0005] 代表的なBET阻害剤としてRVX-208/Apabetalone〔非特許文献6参照〕、I-BET762/GSK-525762A〔非特許文献7参照〕、OTX-015/MK8628〔非特許文献8参照〕、CPI-0610〔非特許文献9参照〕、TEN-010〔非特許文献10参照〕、ABBV-075〔非特許文献11参照〕などが報告されているが、薬事承認された薬剤はまだ無い。

[0006] また、近年、2価のBET阻害剤として、BD1およびBD2ドメインを同時に阻害することにより、より強力なBET阻害活性を示す化合物も報告されている〔非特許文献12参照〕。上記のような2価のBET阻害剤としては、例えば、下記式(P1)～(P6)で表される化合物などが知られている〔非特許文献12および17、特許文献1、2および3参照〕。

[0007]

[化1]



[0008] さらに、新しいBET機能調節薬としてBETタンパク質をユビキチン-プロテアソーム系で分解する化合物が報告されている。BETタンパク質を分解することにより、BET阻害薬よりも効率的にがん細胞のアポトーシスを誘導することが知られている〔非特許文献13参照〕。したがって、BET分解薬は同阻害薬よりも優れた抗がん剤になりうると期待できる。

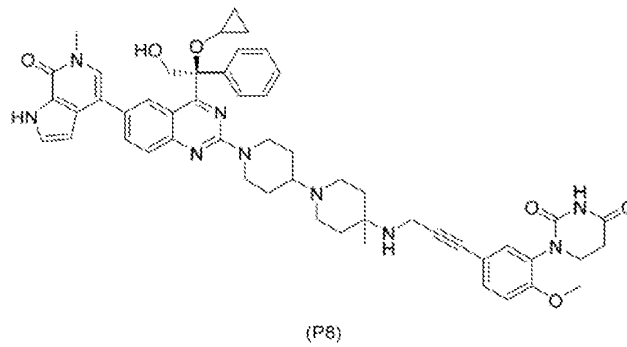
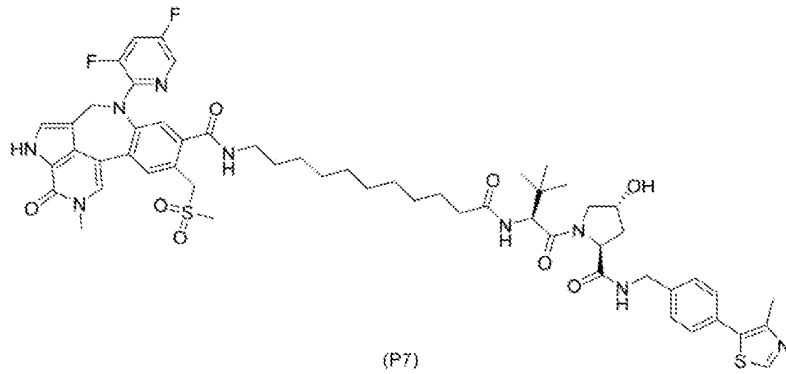
[0009] 上述の2価体に関しても、2つのBETタンパク質に対する低分子リガンドを、特定の構造のスペーサーで結合させることにより、BET分解薬として用いることができることが知られている。より具体的には、例えば、化合物6jとして、N-(4-((2S*, 4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(3-(4-((2S*, 4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ウレイド)アセトアミド(以下、本明細書中ではgと表す)などが知られている[特許文献4参照]。

[0010] 抗体-薬物複合体(ADC)は、一般的に化学合成されたリンカーを介して薬剤を共有結合したモノクローナル抗体で構成される。抗体の特異性の高いターゲティング能力と薬剤の強力な殺傷効果の両方の利点を組み合わせて、標的細胞を正確かつ効率的に除去することが可能となる。現在、FDAに承認されたADCに使用される細胞毒性ペイロードは、主に強力なチューブリン阻害剤、DNA損傷剤、トポイソメラーゼI阻害剤である[非特許文献14参照]。

[0011] 下記式(P7)で表されるBETタンパク質を分解する薬剤(GNE-987)[非特許文献15参照]、(P8)で表されるBETタンパク質を分解する薬剤(EBET-1593)[非特許文献16参照]を、リンカーを介して抗体とコンジュゲートしたADCが報告されている。しかしながら、臨床試験は実施されておらず、BET分解薬がこのような抗体-薬物複合体のペイロードとして有効に機能するかについては明らかではなかった。

[0012]

[化2]



先行技術文献

特許文献

- [0013] 特許文献1：国際公開第2013/033268号パンフレット
特許文献2：国際公開第2015/081284号パンフレット
特許文献3：国際公開第2017/091673号パンフレット
特許文献4：国際公開第2021/065980号パンフレット

非特許文献

- [0014] 非特許文献1：ネイチャー (Nature)、2011年、第478巻、p. 524-528
非特許文献2：セル (Cell)、2011年、第146巻、p. 904-917
非特許文献3：ネイチャー (Nature)、2010年、第468巻、p.

1 1 1 9 - 1 1 2 3

非特許文献4: キャンサー リサーチ (C a n c e r R e s.)、2003年、第63巻、p. 304-307

非特許文献5: セル (C e l l)、2013年、第153巻、p. 320-334

非特許文献6: プロシーディング オブ ザ ナショナル アカデミー オブサイエンス (P r o c. N a t l. A c a d. S c i.)、2013年、第110巻、p. 19754-19759

非特許文献7: ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. M e d. C h e m.)、2013年、第56巻、p. 7501-7515

非特許文献8: オンコターゲット (O n c o t a r g e t)、2015年、第6巻、p. 17698-17712.

非特許文献9: ブラッド (B l o o d)、2015年、第126巻、p. 4255-4255

非特許文献10: モレキュラー キャンサー セラピューテック (M o l. C a n c e r T h e r.)、2015年、第14巻、A49

非特許文献11: キャンサー リサーチ (C a n c e r R e s.)、2016年、第76巻、p. 4718-4718.

非特許文献12: ネイチャー ケミカル バイオロジー (N a t. C h e m. B i o.)、2016年、第112巻、p. 1089-1096

非特許文献13: サイエンス (S c i e n c e)、2015年、第348巻、p. 1376-1381

非特許文献14: シグナル トランスダクト アンド ターゲット セラピー (S i g T r a n s d u c t T a r g e t T h e r)、2022年、第1巻、p. 1-25

非特許文献15: ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. M e d. C h e m.)、2021年、第64巻、p. 2576-2607

非特許文献16: ネイチャー コミュニケーションズ (N a t. C o m m u n

.)、2024年、第15巻、p. 2192-2208

非特許文献17：モレキュラー キャンサー セラピューテック (Mol. Cancer Ther.)、2016年、第15巻、p. 2563-2574

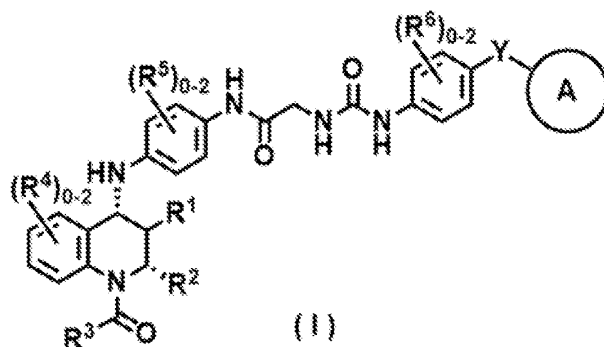
発明の概要

[0015] 本発明者らは、2価BET分解薬の創薬研究を進めるにあたり、既知の2価BET分解薬は高い抗腫瘍活性が認められるものの、末梢神経毒性という安全性上避けなければならない課題を有していることを見出した。本発明者らは、上記課題を解決すべく種々の検討を行い、高い抗腫瘍活性を保ちつつ、末梢神経毒性という安全性上の課題を回避した2価BET分解薬を見出した。また、本発明者らは、見出した2価BET分解薬が抗体-薬物複合体(ADC)などのターゲティング分子-薬物複合体におけるペイロード(薬物)としても有用であることを見出した。

[0016] 本発明は、以下の[1]～[162]を包含する。

[1] 下記式(1)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化3]



(式中、

R¹およびR²は、それぞれ同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表し、

R³は、低級アルキルを表し、

R⁴は、ハロゲンを表し、

R^5 は、ハロゲンを表し、

R^6 は、ハロゲンまたは低級アルコキシを表し、

Y は、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、または $-NH-C(=O)-CH_2-$ を表し、

環Aは、

(i) オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、

(ii) 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または、

(iii) 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいアリールを表す)。

[2] 環Aにおける(i) 脂肪族複素環基が、含窒素脂肪族複素環基である、[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[3] (i) 含窒素脂肪族複素環基で表される環Aが、下記環A'である、

[2]に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化4]

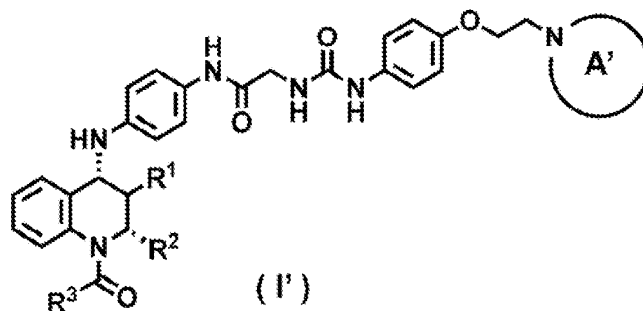


(式中、環A'が置換基を有する場合、環Aの置換基と同義である)。

[4] 式(1)で表される化合物が下記式(1')で表される化合物である

、[1]～[3]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化5]

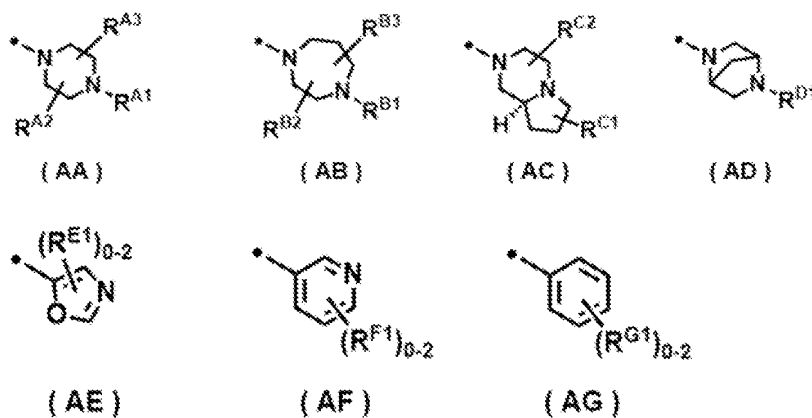


(式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、式(1)と同義であり、

環 A' は、オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる1～3個の置換基を有してもよい含窒素脂肪族複素環基である)。

[5] 環 A が、下記式(AA)、(AB)、(AC)もしくは(AD)で表される含窒素脂肪族複素環基、下記式(AE)もしくは(AF)で表される芳香族複素環基、または下記式(AG)で表されるアリールである、[1]～[4]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化6]



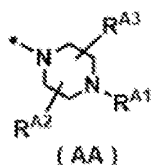
(式中、

R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{D1} 、 R^{E1} 、 R^{F1} および R^{G1} は、それぞれ同一または異なって、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたは低級アルキルカルバモイルを表し、

R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{C1} および R^{C2} は、それぞれ同一または異なって、水素原子、オキソ、低級アルキルまたはヒドロキシ低級アルキルを表す)。

[6] 環Aが、下記式(AA)で表される含窒素脂肪族複素環基である、[1]～[5]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化7]



(式中、

R^{A1} は、低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたはシクロアルキルカルボニルを表し、

R^{A2} および R^{A3} は、それぞれ同一または異なって、水素原子、オキソ、低級アルキルまたはヒドロキシ低級アルキルを表す)。

[7] R^{A1} が、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルである、[6]に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

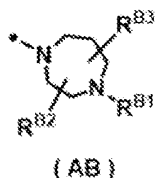
[8] R^{A2} および R^{A3} が、それぞれ同一または異なって、水素原子、オキソまたは低級アルキルである、[6]または[7]に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[9] R^{A1} が、低級アルキルであり、 R^{A2} および R^{A3} が、それぞれ同一または異なって、オキソまたは低級アルキルである、[6]～[8]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[10] 環Aが、下記式(AB)で表される含窒素脂肪族複素環基である、

[1] ~ [5] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩
:

[化8]



(式中、

R^{B1} は、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルを表し、

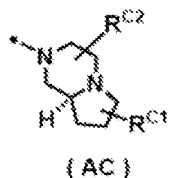
R^{B2} および R^{B3} は、それぞれ同一または異なって、水素原子またはオキソを表す)。

[11] R^{B1} が、低級アルキルである、[10] に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[12] 環Aが、下記式(AC)で表される含窒素脂肪族複素環基である、

[1] ~ [5] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩
:

[化9]



(式中、 R^{C1} および R^{C2} は、それぞれ同一または異なって、水素原子またはオキソを表す)。

[13] 環Aが、下記式(AD)で表される含窒素脂肪族複素環基である、

[1] ~ [5] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩
:

[化10]

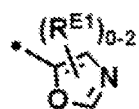


(AD)

(式中、 R^{D1} は、低級アルキルカルボニルを表す)。

[14] 環Aが、下記式(AE)で表される芳香族複素環基である、[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化11]

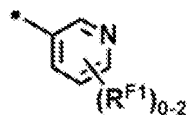


(AE)

(式中、 R^{E1} は、低級アルキルを表す)。

[15] 環Aが、下記式(AF)で表される芳香族複素環基である、[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化12]

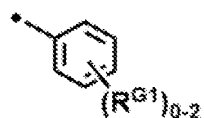


(AF)

(式中、 R^{F1} は、低級アルキルを表す)。

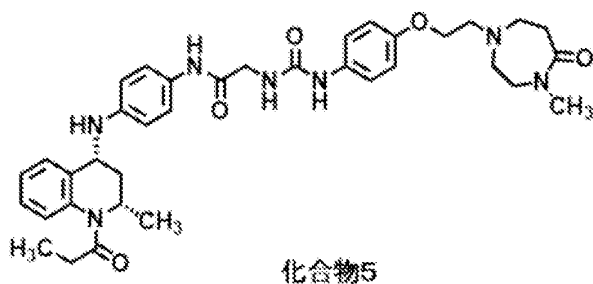
[16] 環Aが、下記式(AG)で表されるアリールである、[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化13]



(AG)

[化16]

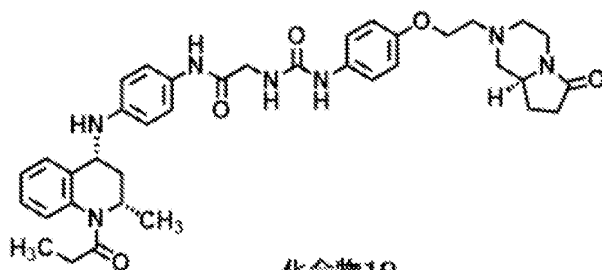


化合物5

で表される化合物またはその薬学的に許容される塩。

[22] 下記式：

[化17]

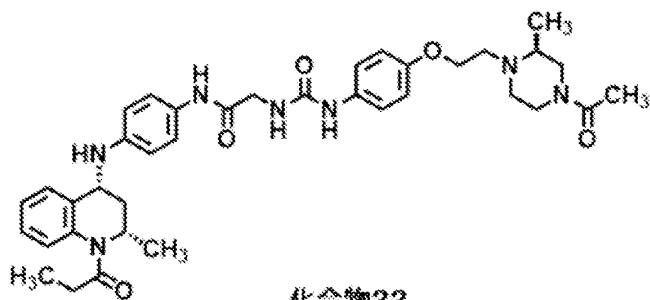


化合物19

で表される化合物またはその薬学的に許容される塩。

[23] 下記式：

[化18]



化合物22

で表される化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔２４〕〔１〕～〔２３〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、がんの治療剤。

〔25〕 がんが、B細胞リンパ腫である、〔24〕に記載の剤。

〔26〕〔1〕～〔23〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を、対象に投与することを含む、がんの治療方法。

〔27〕がんが、B細胞リンパ腫である、〔26〕に記載の方法。

〔28〕がんの治療に使用するための、〔1〕～〔23〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔29〕がんが、B細胞リンパ腫である、〔28〕に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔30〕がんの治療のための薬剤の製造のための、〔1〕～〔23〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

〔31〕がんが、B細胞リンパ腫である、〔30〕に記載の使用。

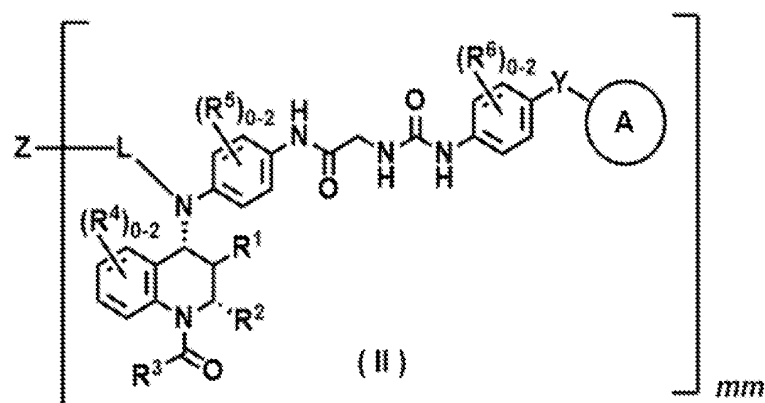
〔32〕ターゲティング分子と薬物とを含むターゲティング分子－薬物複合体であって、薬物が、〔1〕～〔23〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩である、ターゲティング分子－薬物複合体。

〔33〕薬物が、リンカーを介してターゲティング分子と連結している、〔32〕に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

〔34〕ターゲティング分子－薬物複合体が、下記式（Ⅱ）で表される、

〔32〕または〔33〕に記載のターゲティング分子－薬物複合体：

〔化19〕



(式中、

R^1 および R^2 は、それぞれ同一または異なって、水素原子または低級アル

キルを表し、

R^3 は、低級アルキルを表し、

R^4 は、ハロゲンを表し、

R^5 は、ハロゲンを表し、

R^6 は、ハロゲンまたは低級アルコキシを表し、

Yは、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、または $-NH-C(=O)-CH_2-$ を表し、

環Aは、

(i) オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる1～3個の置換基を有してもよい脂肪族複素環基、

(ii) 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる1～3個の置換基を有してもよい芳香族複素環基、または、

(iii) 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる1～3個の置換基を有してもよいアリアルを表し、

Lは、リンカーを表し、

mmは、1～8の整数を表し、

Zは、ターゲティング分子を表す)。

[35] 環Aにおける(i)脂肪族複素環基が、含窒素脂肪族複素環基である、[34]に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[36] (i)脂肪族複素環基で表される環Aが、下記環A'である、[34]または[35]に記載のターゲティング分子-薬物複合体：

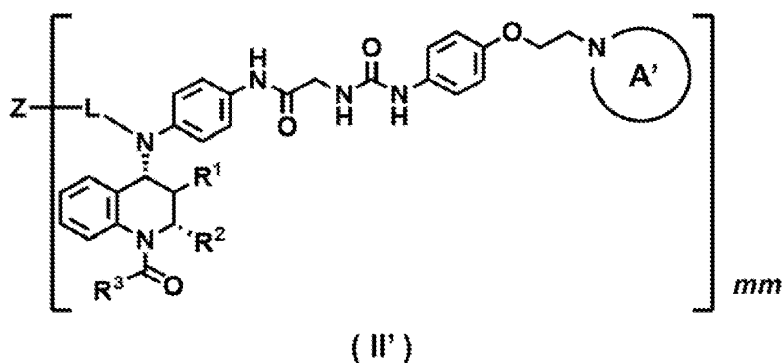
[化20]



(式中、環 A' が置換基を有する場合、環 A' が有する置換基は、環 A の置換基と同義である)。

[37] ターゲティング分子-薬物複合体が、下記式 (I I') で表される、[33] ~ [36] のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体：

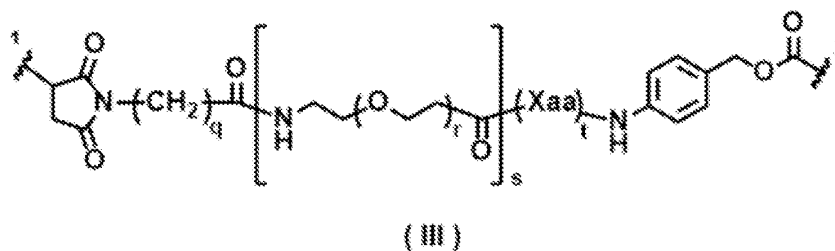
[化21]



(式中、R¹、R²、R³、L、mm、およびZは、式 (I I) と同義であり、環 A' は、オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有してもよい含窒素脂肪族複素環基である)。

[38] L が、下記式 (I I I) で表される、[34] ~ [36] のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体：

[化22]



(式中、

波線 1 は、Z との結合部位を表し、

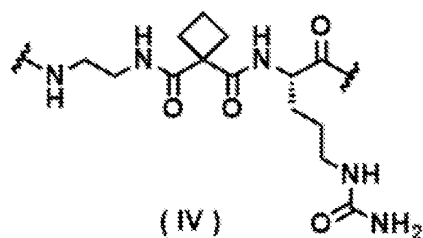
波線 2 は、N 原子との結合部位を表し、

各 X a a は独立して、

(a) バリン、アラニン、シトルリン、グリシン、フェニルアラニン、グルタミン酸、システイン酸、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、ロイシン、イソロイシン、リシン、セリン、プロリン、トレオニンおよびチロシンからなる群から選ばれる少なくとも 1 種のアミノ酸の残基を表すか、または、

(b) 下記式 (IV) :

[化23]



で表されるペプチドミメティックを表し、

q は 1 ～ 5 の整数を表し、

r は 2 ～ 24 の整数を表し、

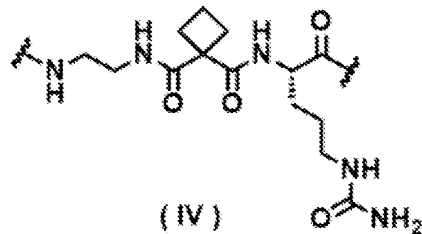
s は 0 または 1 を表し、

t は 1、2、3 または 4 を表す)。

[39] 各 X a a が独立して、バリン、アラニン、シトルリン、グリシン、

プロリン、フェニルアラニンおよびグルタミン酸からなる群から選ばれる少なくとも1種のアミノ酸の残基であるか、または下記式（IV）：

[化24]



で表されるペプチドミメティックである、[38]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[40] 各X a aが独立して、バリンおよびアラニンから選ばれるアミノ酸の残基である、[38]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[41] tが、2である、[38]～[40]のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[42] rが、6または12である、[38]～[41]のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[43] rが、12である、[38]～[41]のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[44] qが、2または5である、[38]～[43]のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[45] qが、2である、[38]～[43]のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[46] sが、1である、[38]～[45]のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[47] ターゲティング分子が、抗体もしくはその抗原結合性断片、低分子化合物またはペプチドである、[32]～[46]のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[48] ターゲティング分子が、抗体またはその抗原結合性断片である、[

32] ~ [46] のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[49] 抗体が、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗Nectin4または抗TROP2抗体である、[48] に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[50] 抗体が、抗CD79b抗体である、[48] に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[51] 抗CD79b抗体が、配列番号11に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号12に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号13に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域（以下「VH」と表記する場合がある。）と、配列番号14に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号15に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号16に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域（以下「VL」と表記する場合がある。）とを含む、[50] に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[52] 抗CD79b抗体のVHのアミノ酸配列が配列番号5に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD79b抗体のVLのアミノ酸配列が配列番号6に記載のアミノ酸配列を含む、[50] または[51] に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[53] 抗CD79b抗体のVHのアミノ酸配列が、配列番号5に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD79b抗体のVLのアミノ酸配列が、配列番号6に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、[50] ~ [52] のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[54] 抗体が、抗CD19抗体である、[48] に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

〔５５〕抗ＣＤ１９抗体が、配列番号１７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲ１、配列番号１８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲ２および配列番号１９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲ３を含むＶＨと、配列番号２０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲ１、配列番号２１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲ２および配列番号２２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲ３を含むＶＬとを含む、〔５４〕に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

〔５６〕抗ＣＤ１９抗体のＶＨのアミノ酸配列が配列番号７に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗ＣＤ１９抗体のＶＬのアミノ酸配列が配列番号８に記載のアミノ酸配列を含む、〔５４〕または〔５５〕に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

〔５７〕抗ＣＤ１９抗体のＶＨのアミノ酸配列が、配列番号７に記載のアミノ酸配列に対して９０％以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗ＣＤ１９抗体のＶＬのアミノ酸配列が、配列番号８に記載のアミノ酸配列に対して９０％以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、〔５４〕～〔５６〕のいずれかに記載のターゲティング分子－薬物複合体。

〔５８〕抗体が、抗ＣＤ２２抗体である、〔４８〕に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

〔５９〕抗ＣＤ２２抗体が、配列番号２３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲ１、配列番号２４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲ２および配列番号２５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲ３を含むＶＨと、配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲ１、配列番号２７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲ２および配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲ３を含むＶＬとを含む、〔５８〕に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

〔６０〕抗ＣＤ２２抗体のＶＨのアミノ酸配列が配列番号９に記載のアミノ酸配列を含み、かつ抗ＣＤ２２抗体のＶＬのアミノ酸配列が配列番号１０に記載のアミノ酸配列を含む、〔５８〕または〔５９〕に記載のターゲティン

グ分子－薬物複合体。

〔61〕抗CD22抗体のVHのアミノ酸配列が、配列番号9に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD22抗体のVLのアミノ酸配列が、配列番号10に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、〔58〕～〔60〕のいずれかに記載のターゲティング分子－薬物複合体。

〔62〕抗体が、抗HER2抗体である、〔48〕に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

〔63〕抗HER2抗体が、配列番号67に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号68に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号69に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVHと、配列番号70に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号71に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号72に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVLとを含む、〔62〕に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

〔64〕抗HER2抗体のVHのアミノ酸配列が配列番号29に記載のアミノ酸配列を含み、かつ抗HER2抗体のVLのアミノ酸配列が配列番号30に記載のアミノ酸配列を含む、〔62〕または〔63〕に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

〔65〕抗HER2抗体のVHのアミノ酸配列が、配列番号29に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗HER2抗体のVLのアミノ酸配列が、配列番号30に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、〔62〕～〔64〕のいずれかに記載のターゲティング分子－薬物複合体。

〔66〕抗体が、抗DLL3抗体である、〔48〕に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

〔67〕抗DLL3抗体が、配列番号73に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号74に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番

号 7 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含む V H と、配列番号 7 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1、配列番号 7 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 および配列番号 7 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含む V L とを含む、[6 6] に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

[6 8] 抗 D L L 3 抗体の V H のアミノ酸配列が配列番号 3 1 に記載のアミノ酸配列を含み、かつ抗 D L L 3 抗体の V L のアミノ酸配列が配列番号 3 2 に記載のアミノ酸配列を含む、[6 6] または [6 7] に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

[6 9] 抗 D L L 3 抗体の V H のアミノ酸配列が、配列番号 3 1 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗 D L L 3 抗体の V L のアミノ酸配列が、配列番号 3 2 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、[6 6] ～ [6 8] のいずれかに記載のターゲティング分子－薬物複合体。

[7 0] 抗体が、抗 G M 2 抗体である、[4 8] に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

[7 1] 抗 G M 2 抗体が、配列番号 7 9 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1、配列番号 8 0 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 および配列番号 8 1 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含む V H と、配列番号 8 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1、配列番号 8 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 および配列番号 8 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含む V L とを含む、[7 0] に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

[7 2] 抗 G M 2 抗体の V H のアミノ酸配列が配列番号 3 3 に記載のアミノ酸配列を含み、かつ抗 G M 2 抗体の V L のアミノ酸配列が配列番号 3 4 に記載のアミノ酸配列を含む、[7 0] または [7 1] に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

[7 3] 抗 G M 2 抗体の V H のアミノ酸配列が、配列番号 3 3 に記載のアミ

ノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗GM2抗体のVLのアミノ酸配列が、配列番号34に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、[70]～[72]のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[74] 抗体が、抗EphA2抗体である、[48]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[75] 抗EphA2抗体が、配列番号85に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号86に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号87に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVHと、配列番号88に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号89に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号90に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVLとを含む、[74]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[76] 抗EphA2抗体のVHのアミノ酸配列が配列番号35に記載のアミノ酸配列を含み、かつ抗EphA2抗体のVLのアミノ酸配列が配列番号36に記載のアミノ酸配列を含む、[74]または[75]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[77] 抗EphA2抗体のVHのアミノ酸配列が、配列番号35に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗EphA2抗体のVLのアミノ酸配列が、配列番号36に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、[74]～[76]のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[78] 抗体が、抗FAP抗体である、[48]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[79] 抗FAP抗体が、配列番号91に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号92に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号93に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVHと、配列番号94に

記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号95に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号96に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVLとを含む、[78]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[80] 抗FAP抗体のVHのアミノ酸配列が配列番号37に記載のアミノ酸配列を含み、かつ抗FAP抗体のVLのアミノ酸配列が配列番号38に記載のアミノ酸配列を含む、[78]または[79]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[81] 抗FAP抗体のVHのアミノ酸配列が、配列番号37に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗FAP抗体のVLのアミノ酸配列が、配列番号38に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、[78]～[80]のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[82] 抗体が、抗SSTR2抗体である、[48]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[83] 抗SSTR2抗体が、配列番号97に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号98に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号99に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVHと、配列番号100に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号101に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号102に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVLとを含む、[82]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[84] 抗SSTR2抗体のVHのアミノ酸配列が配列番号39に記載のアミノ酸配列を含み、かつ抗SSTR2抗体のVLのアミノ酸配列が配列番号40に記載のアミノ酸配列を含む、[82]または[83]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[85] 抗SSTR2抗体のVHのアミノ酸配列が、配列番号39に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み

、かつ、抗SSTR2抗体のVLのアミノ酸配列が、配列番号40に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、[82]～[84]のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[86]抗体が、抗CD30抗体である、[48]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[87]抗CD30抗体が、配列番号103に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号104に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号105に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVHと、配列番号106に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号107に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号108に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVLとを含む、[86]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[88]抗CD30抗体のVHのアミノ酸配列が配列番号41に記載のアミノ酸配列を含み、かつ抗CD30抗体のVLのアミノ酸配列が配列番号42に記載のアミノ酸配列を含む、[86]または[87]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[89]抗CD30抗体のVHのアミノ酸配列が、配列番号41に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD30抗体のVLのアミノ酸配列が、配列番号42に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、[86]～[88]のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[90]抗体が、抗BCMA抗体である、[48]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[91]抗BCMA抗体が、配列番号109に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号110に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号111に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVHと、配列番号112に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号113に記載の

アミノ酸配列からなるCDR2および配列番号114に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVLとを含む、[90]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[92] 抗BCMA抗体のVHのアミノ酸配列が配列番号43に記載のアミノ酸配列を含み、かつ抗BCMA抗体のVLのアミノ酸配列が配列番号44に記載のアミノ酸配列を含む、[90]または[91]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[93] 抗BCMA抗体のVHのアミノ酸配列が、配列番号43に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗BCMA抗体のVLのアミノ酸配列が、配列番号44に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、[90]～[92]のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[94] 抗体が、抗CD33抗体である、[48]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[95] 抗CD33抗体が、配列番号115に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号116に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号117に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVHと、配列番号118に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号119に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号120に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVLとを含む、[94]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[96] 抗CD33抗体のVHのアミノ酸配列が配列番号45に記載のアミノ酸配列を含み、かつ抗CD33抗体のVLのアミノ酸配列が配列番号46に記載のアミノ酸配列を含む、[94]または[95]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[97] 抗CD33抗体のVHのアミノ酸配列が、配列番号45に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD33抗体のVLのアミノ酸配列が、配列番号46に記載のアミ

ノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、[94]～[96]のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[98]抗体が、抗F α L R抗体である、[48]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[99]抗F α L R抗体が、配列番号121に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号122に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号123に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVHと、配列番号124に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号125に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号126に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVLとを含む、[98]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[100]抗F α L R抗体のVHのアミノ酸配列が配列番号47に記載のアミノ酸配列を含み、かつ抗F α L R抗体のVLのアミノ酸配列が配列番号48に記載のアミノ酸配列を含む、[98]または[99]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[101]抗F α L R抗体のVHのアミノ酸配列が、配列番号47に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗F α L R抗体のVLのアミノ酸配列が、配列番号48に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、[98]～[100]のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[102]抗体が、抗CD25抗体である、[48]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[103]抗CD25抗体が、配列番号127に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号128に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号129に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVHと、配列番号130に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号131に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号132に記載のアミノ酸配

列からなるCDR3を含むVLとを含む、[102]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[104] 抗CD25抗体のVHのアミノ酸配列が配列番号49に記載のアミノ酸配列を含み、かつ抗CD25抗体のVLのアミノ酸配列が配列番号50に記載のアミノ酸配列を含む、[102]または[103]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[105] 抗CD25抗体のVHのアミノ酸配列が、配列番号49に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD25抗体のVLのアミノ酸配列が、配列番号50に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、[102]～[104]のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[106] 抗体が、抗CADM1抗体である、[48]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[107] 抗CADM1抗体が、配列番号133に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号134に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号135に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVHと、配列番号136に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号137に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号138に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVLとを含む、[106]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[108] 抗CADM1抗体のVHのアミノ酸配列が配列番号51に記載のアミノ酸配列を含み、かつ抗CADM1抗体のVLのアミノ酸配列が配列番号52に記載のアミノ酸配列を含む、[106]または[107]に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[109] 抗CADM1抗体のVHのアミノ酸配列が、配列番号51に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗CADM1抗体のVLのアミノ酸配列が、配列番号52に記載

のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、[106]～[108]のいずれかに記載のターゲティング分子－薬物複合体。

[110]抗体が、抗CLL1抗体である、[48]に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

[111]抗CLL1抗体が、配列番号139に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号140に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号141に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVHと、配列番号142に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号143に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号144に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVLとを含む、[110]に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

[112]抗CLL1抗体のVHのアミノ酸配列が配列番号53に記載のアミノ酸配列を含み、かつ抗CLL1抗体のVLのアミノ酸配列が配列番号54に記載のアミノ酸配列を含む、[110]または[111]に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

[113]抗CLL1抗体のVHのアミノ酸配列が、配列番号53に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗CLL1抗体のVLのアミノ酸配列が、配列番号54に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、[110]～[112]のいずれかに記載のターゲティング分子－薬物複合体。

[114]抗体が、抗CD38抗体である、[48]に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

[115]抗CD38抗体が、配列番号145に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号146に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号147に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVHと、配列番号148に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号149に記載

のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号150に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVLとを含む、[114]に記載のターゲット分子-薬物複合体。

[116] 抗CD38抗体のVHのアミノ酸配列が配列番号55に記載のアミノ酸配列を含み、かつ抗CD38抗体のVLのアミノ酸配列が配列番号56に記載のアミノ酸配列を含む、[114]または[115]に記載のターゲット分子-薬物複合体。

[117] 抗CD38抗体のVHのアミノ酸配列が、配列番号55に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD38抗体のVLのアミノ酸配列が、配列番号56に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、[114]～[116]のいずれかに記載のターゲット分子-薬物複合体。

[118] 抗体が、抗CD74抗体である、[48]に記載のターゲット分子-薬物複合体。

[119] 抗CD74抗体が、配列番号151に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号152に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号153に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVHと、配列番号154に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号155に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号156に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVLとを含む、[118]に記載のターゲット分子-薬物複合体。

[120] 抗CD74抗体のVHのアミノ酸配列が配列番号57に記載のアミノ酸配列を含み、かつ抗CD74抗体のVLのアミノ酸配列が配列番号58に記載のアミノ酸配列を含む、[118]または[119]に記載のターゲット分子-薬物複合体。

[121] 抗CD74抗体のVHのアミノ酸配列が、配列番号57に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み

、かつ、抗CD74抗体のVLのアミノ酸配列が、配列番号58に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、[118]～[120]のいずれかに記載のターゲティング分子－薬物複合体。

[122] 抗体が、抗Nectin4抗体である、[48]に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

[123] 抗Nectin4抗体が、配列番号187に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号188に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号189に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVHと、配列番号190に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号191に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号192に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVLとを含む、[122]に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

[124] 抗Nectin4抗体のVHのアミノ酸配列が配列番号183に記載のアミノ酸配列を含み、かつ抗Nectin4抗体のVLのアミノ酸配列が配列番号184に記載のアミノ酸配列を含む、[122]または[123]に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

[125] 抗Nectin4抗体のVHのアミノ酸配列が、配列番号183に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗Nectin4抗体のVLのアミノ酸配列が、配列番号184に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、[122]～[124]のいずれかに記載のターゲティング分子－薬物複合体。

[126] 抗体が、抗TROP2抗体である、[48]に記載のターゲティング分子－薬物複合体。

[127] 抗TROP2抗体が、配列番号193に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号194に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号195に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むVHと、配

列番号 196 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 197 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 2 および配列番号 198 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む VL とを含む、[126] に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[128] 抗 TROP 2 抗体の VH のアミノ酸配列が配列番号 185 に記載のアミノ酸配列を含み、かつ抗 TROP 2 抗体の VL のアミノ酸配列が配列番号 186 に記載のアミノ酸配列を含む、[126] または [128] に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[129] 抗 TROP 2 抗体の VH のアミノ酸配列が、配列番号 185 に記載のアミノ酸配列に対して 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗 TROP 2 抗体の VL のアミノ酸配列が、配列番号 186 に記載のアミノ酸配列に対して 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、[126] ~ [128] のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[130] 抗体の重鎖定常領域（以下「CH」と表記する場合がある。）のアミノ酸配列が、

（a）配列番号 1 に記載のアミノ酸配列、または、

（b）配列番号 1 に記載のアミノ酸配列に対して 80% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、[48] ~ [129] のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[131] アミノ酸配列（b）が、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列において、少なくとも 1 個のアミノ酸がシステインに置換されたアミノ酸配列である、[130] に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[132] 抗体の CH のアミノ酸配列が、配列番号 2 に記載のアミノ酸配列を含む、[48] ~ [129] のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[133] 抗体が、重鎖の 239 位のシステインの硫黄原子を介してリンカ

ーLと結合している、[132]に記載のターゲティング分子ー薬物複合体。

[134] 抗体の軽鎖定常領域（以下「CL」と表記する場合がある。）のアミノ酸配列が、

（e）配列番号3に記載のアミノ酸配列、または、

（f）配列番号3に記載のアミノ酸配列に対して80%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列

を含む、[48]～[133]のいずれかに記載のターゲティング分子ー薬物複合体。

[135] アミノ酸配列（f）が、配列番号3に記載のアミノ酸配列において、少なくとも1個のアミノ酸がシステインに置換されたアミノ酸配列である、[134]に記載のターゲティング分子ー薬物複合体。

[136] 抗体のCLのアミノ酸配列が、配列番号4に記載のアミノ酸配列を含む、[48]～[135]のいずれかに記載のターゲティング分子ー薬物複合体。

[137] 抗体が、軽鎖の124位のシステインの硫黄原子を介してリンカーLと結合している、[136]に記載のターゲティング分子ー薬物複合体。

[138] [32]～[137]のいずれかに記載のターゲティング分子ー薬物複合体を有効成分として含有する、がんの治療剤。

[139] がんが、B細胞リンパ腫である、[138]に記載の剤。

[140] [32]～[137]のいずれかに記載のターゲティング分子ー薬物複合体を、対象に投与することを含む、がんの治療方法。

[141] がんが、B細胞リンパ腫である、[140]に記載の方法。

[142] がんの治療に使用するための、[32]～[137]のいずれかに記載のターゲティング分子ー薬物複合体。

[143] がんが、B細胞リンパ腫である、[142]に記載のターゲティング分子ー薬物複合体。

[144] がんの治療のための薬剤の製造のための、[32]～[137]のいずれかに記載のターゲティング分子-薬物複合体の使用。

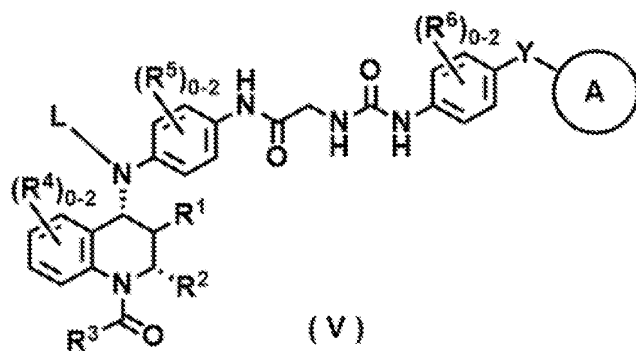
[145] がんが、B細胞リンパ腫である、[144]に記載の使用。

[146] 薬物と薬物に連結したリンカーとを含む薬物-リンカー複合体であって、

薬物が、[1]～[23]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩である、薬物-リンカー複合体。

[147] 薬物-リンカー複合体が、下記式(V)で表される、[146]に記載の薬物-リンカー複合体：

[化25]



(式中、

R^1 および R^2 は、それぞれ同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表し、

R^3 は、低級アルキルを表し、

R^4 は、ハロゲンを表し、

R^5 は、ハロゲンを表し、

R^6 は、ハロゲンまたは低級アルコキシを表し、

Yは、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、または $-NH-C(=O)-CH_2-$ を表し、

環Aは、

(i) オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキ

ルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい含窒素脂肪族複素環基

(i i) 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または、

(i i i) 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよいアリールを表し、

L は、リンカーを表す)。

[1 4 8] 環 A における (i) 脂肪族複素環基が、含窒素脂肪族複素環基である、[1 4 7] に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[1 4 9] (i) 脂肪族複素環基で表される環 A が、下記環 A' である、[1 4 7] または [1 4 8] に記載の薬物－リンカー複合体：

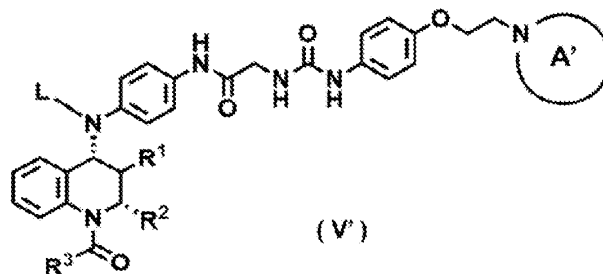
[化26]



(式中、環 A' が置換基を有する場合、環 A' が有する置換基は、環 A の置換基と同義である)。

[1 5 0] 薬物－リンカー複合体が、下記式 (V') で表される、[1 4 6] ～ [1 4 9] のいずれかに記載の薬物－リンカー複合体：

[化27]

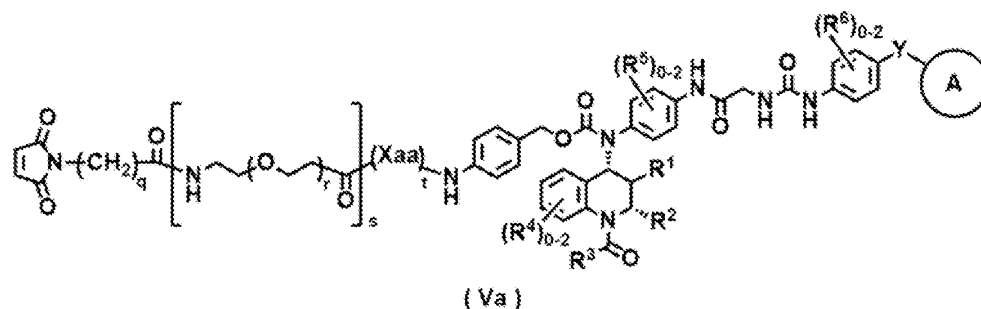


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、およびLは、式(V)と同義であり、

環A'は、オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる1～3個の置換基を有してもよい含窒素脂肪族複素環基である)。

[151] 薬物－リンカー複合体が、下記式(Va)で表される、[147]に記載の薬物－リンカー複合体：

[化28]



(式中、

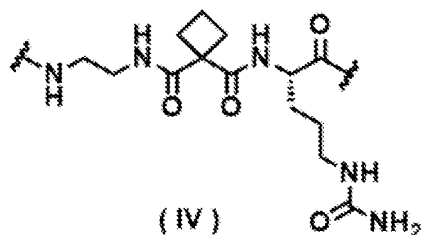
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Yおよび環Aは、前記と同義であり、
各Xaaは独立して、

(a) バリン、アラニン、シトルリン、グリシン、フェニルアラニン、
グルタミン酸、システイン酸、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン

酸、グルタミン、ロイシン、イソロイシン、リジン、セリン、プロリン、トレオニンおよびチロシンからなる群から選ばれる少なくとも１種のアミノ酸の残基を表すか、または

(b) 下記式 (IV) :

[化29]



で表されるペプチドミメティックを表し、

q は 1 ～ 5 の整数を表し、

r は 2 ～ 24 の整数を表し、

s は 0 または 1 を表し、

t は 1、2、3 または 4 を表す)。

[152] 環 A における (i) 脂肪族複素環基が、含窒素脂肪族複素環基である、[151] に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[153] (i) 脂肪族複素環基で表される環 A が、下記環 A' である、[151] または [152] に記載の薬物-リンカー複合体:

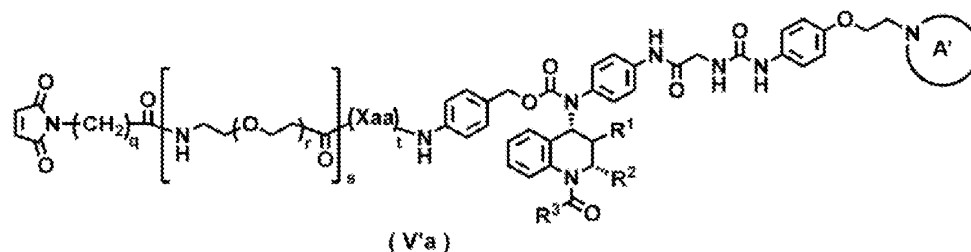
[化30]



(式中、環 A' が置換基を有する場合、環 A' が有する置換基は、環 A の置換基と同義である)。

[154] 薬物-リンカー複合体が、下記式 (V' a) で表される、[146] ～ [153] のいずれかに記載の薬物-リンカー複合体:

[化31]

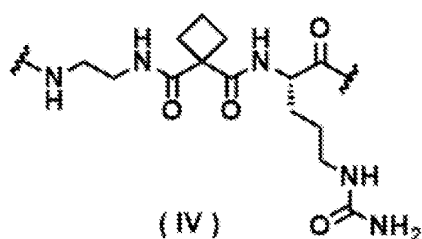


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Xaa 、 q 、 r 、 s 、および t は、式(Va)と同義であり、

環 A' は、オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる1～3個の置換基を有してもよい含窒素脂肪族複素環基である)。

[155] 各 Xaa が独立して、バリン、アラニン、シトルリン、グリシン、フェニルアラニンおよびグルタミン酸から選ばれるアミノ酸の残基であるか、または下記式(IV)：

[化32]



で表されるペプチドミメティックである、[151]～[154]のいずれかに記載の薬物－リンカー複合体。

[156] 各 Xaa が独立して、バリンおよびアラニンから選ばれるアミノ酸の残基である、[151]～[155]のいずれかに記載の薬物－リンカー複合体。

[157] t が、2である、[151]～[156]のいずれかに記載の薬

物ーリンカー複合体。

[158] rが、6または12である、[151]～[157]のいずれかに記載の薬物ーリンカー複合体。

[159] rが、12である、[151]～[158]のいずれかに記載の薬物ーリンカー複合体。

[160] qが、2または5である、[151]～[159]のいずれかに記載の薬物ーリンカー複合体。

[161] qが、2である、[151]～[160]のいずれかに記載の薬物ーリンカー複合体。

[162] sが、1である、[151]～[161]のいずれかに記載の薬物ーリンカー複合体を提供する。

[0017] 式(1)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩は、2価BET分解薬であり、高い抗腫瘍活性を保ちつつ、末梢神経毒性という安全性上の課題を回避することができる。式(1)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩は、抗体ー薬物複合体(ADC)などのターゲティング分子ー薬物複合体におけるペイロード(薬物)としても有用である。

[0018] 式(1)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を薬物として含むターゲティング分子ー薬物複合体は、高い抗腫瘍活性を保ちつつ、末梢神経毒性という安全性上の課題を回避することができる。

図面の簡単な説明

[0019] [図1]図1は、試験例4(化合物およびADCの*in vivo*薬効評価)の結果を示す図である。

[図2]図2は、試験例5(SU-DHL-4細胞株を用いたウェスタンブロッティング(WB)によるBETタンパク質分解評価)の結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0020] 以下、本発明について説明する。本明細書において、「値A～値B」とい

う表現は、値 A 以上値 B 以下を意味する。本明細書に記載の 2 以上の実施形態を組み合わせることができ、このような 2 以上の実施形態の組み合わせも本発明に包含される。

[0021] 《用語の説明》

以下、本明細書で用いられる用語について説明する。以下の説明は、別段規定される場合を除き、本明細書を通じて適用される。

[0022] オキソ

オキソは、式： =O で表される基である。

[0023] 低級アルキル

低級アルキルは、例えば、直鎖または分岐状の炭素数 1 ～ 10 のアルキルである。低級アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

[0024] ヒドロキシ低級アルキル

ヒドロキシ低級アルキルは、1 個以上の水素原子がヒドロキシで置換された低級アルキルである。低級アルキルに関する説明は、上記の通りである。ヒドロキシ低級アルキルにおけるヒドロキシの位置および個数は特に限定されない。ヒドロキシの個数は、例えば 1 ～ 4 個、好ましくは 1 ～ 3 個、より好ましくは 1 または 2 個、より一層好ましくは 1 個である。ヒドロキシ低級アルキルとしては、例えば、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、1, 2-ジヒドロキシエチル、1, 2-ジヒドロキシプロピルなどが挙げられる。

[0025] 低級アルキルカルボニル

低級アルキルカルボニルは、式： -CO- 低級アルキルで表される基である。低級アルキルに関する説明は、上記の通りである。低級アルキルカルボニルとしては、例えば、メチルカルボニル（アセチル）、エチルカルボニル

、*n*-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、*n*-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、*sec*-ブチルカルボニル、*tert*-ブチルカルボニル、*n*-ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、ネオペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル、ヘプチルカルボニル、オクチルカルボニル、ノニルカルボニル、デシルカルボニルなどが挙げられる。

[0026] ヒドロキシ低級アルキルカルボニル

ヒドロキシ低級アルキルカルボニルは、式： —CO—ヒドロキシ低級アルキル で表される基である。ヒドロキシ低級アルキルに関する説明は、上記の通りである。ヒドロキシ低級アルキルカルボニルとしては、例えば、ヒドロキシメチルカルボニル、1-ヒドロキシエチルカルボニル、2-ヒドロキシエチルカルボニル、1-ヒドロキシプロピルカルボニル、2-ヒドロキシプロピルカルボニル、1, 2-ジヒドロキシエチルカルボニル、1, 2-ジヒドロキシプロピルカルボニルなどが挙げられる。

[0027] シクロアルキルカルボニル

シクロアルキルカルボニルは、式： —CO—シクロアルキル で表される基である。シクロアルキルの炭素数は、例えば3～10である。シクロアルキルカルボニルとしては、例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニル、シクロオクチルカルボニル、シクロノニルカルボニル、シクロデシルカルボニルなどが挙げられる。

[0028] ハロゲン

ハロゲンは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子の各原子である。

[0029] 低級アルコキシ

低級アルコキシは、例えば、直鎖または分岐状の炭素数1～10のアルコキシであり、好ましくは炭素数1～5のアルコキシであり、より好ましくは炭素数1～3のアルコキシである。低級アルコキシとしては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、*i*-プロピルオキシ、*n*-ブトキシ、*i*

ーブトキシ、sーブトキシ、tーブトキシなどが挙げられ、好ましくは、メトキシである。

[0030] 低級アルコキシカルボニル

低級アルコキシカルボニルは、式： —CO— 低級アルコキシで表される基である。低級アルコキシに関する説明は、上記の通りである。低級アルコキシカルボニルは、例えば、直鎖または分岐状の炭素数1～11のアルコキシカルボニルであり、好ましくは炭素数1～5のアルコキシカルボニルであり、より好ましくは炭素数1～3のアルコキシカルボニルである。低級アルコキシカルボニルとしては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、イソペントキシカルボニル、ネオペントキシカルボニルなどが挙げられ、好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルである。

[0031] 低級アルキルカルバモイル

低級アルキルカルバモイルは、式： —CONH— 低級アルキルで表される基である。低級アルキルに関する説明は、上記の通りである。低級アルキルカルバモイルは、例えば、直鎖または分岐状の炭素数1～11のアルキルカルバモイルであり、好ましくは炭素数1～5のアルキルカルバモイルであり、より好ましくは炭素数1～3のアルキルカルバモイルである。低級アルキルカルバモイルとしては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどが挙げられ、好ましくは、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルである。

[0032] 脂肪族複素環基

脂肪族複素環基は、環構成元素として、炭素原子に加えて、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選択される炭素原子以外の1個以上のヘテロ原子を含む。脂肪族複素環基におけるヘテロ原子の個数は、例えば1～3個、好ましくは1または2個、より好ましくは2個である。脂肪族複素

環基における炭素原子の数は、脂肪族複素環基のヘテロ原子数および員数に応じて適宜決定される。

- [0033] 脂肪族複素環基において、環を構成する2個の炭素原子がアルキレン基で架橋されていてもよい。環を構成する2個の炭素原子を架橋するアルキレン基の炭素数は、例えば1～3、好ましくは1または2、より一層好ましくは1である。
- [0034] 脂肪族複素環基は、飽和結合のみによって構成されていてもよいし、二重結合を含んでいてもよいが、飽和結合のみによって構成されていることが好ましい。
- [0035] 脂肪族複素環基は、単環式であってもよいし、縮合多環式であってもよい。縮合多環式は、例えば縮合二環式または縮合三環式、好ましくは縮合二環式である。
- [0036] 単環式の脂肪族複素環基の員数は、例えば3～8員、好ましくは4～8員、より好ましくは5～7員、より一層好ましくは6または7員である。
- [0037] 単環式の脂肪族複素環基としては、例えば、ヘテロ原子として窒素原子のみを含む脂肪族複素環基として、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、アゼパニル、1, 4-ジアゼパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどが挙げられる。ヘテロ原子として窒素原子および酸素原子を含む脂肪族複素環基としては、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、モルホリニルなどが挙げられる。ヘテロ原子として窒素原子および硫黄原子を含む脂肪族複素環基としては、チアゾリジニル、チアゾリニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。好ましくはピペラジニルまたは1, 4-ジアゼパニルであり、より好ましくはピペラジニルである。
- [0038] 縮合多環式の脂肪族複素環基は、例えば、ヘテロ原子として窒素原子のみを含む脂肪族複素環基として、3～8員の環が縮合した二環式または三環式

の含窒素脂肪族複素環基であり、具体的には、ヘキサヒドロピロロピラジニル、オクタヒドロピリドピラジニル、オクタヒドロピロロジアゼパニル、デカヒドロピリドジアゼパニル、デカヒドロアゼピノジアゼパニルなどが挙げられる。

[0039] 含窒素脂肪族複素環基

含窒素脂肪族複素環基は、環構成元素として、炭素原子に加えて1個以上の窒素原子を含む脂肪族複素環基である。含窒素脂肪族複素環基における窒素原子の個数は、例えば1～3個、好ましくは1または2個、より好ましくは2個である。含窒素脂肪族複素環基における炭素原子の数は、含窒素脂肪族複素環基のヘテロ原子数および員数に応じて適宜決定される。含窒素脂肪族複素環基の結合手については、特に限定されないが、当該結合手は窒素原子が有することが好ましい。含窒素脂肪族複素環基は、酸素原子および硫黄原子からなる群から選択される窒素原子以外の1個以上のヘテロ原子を含んでいてもよい。含窒素脂肪族複素環基が窒素原子以外のヘテロ原子を含む場合、窒素原子以外のヘテロ原子の個数は、例えば1または2個、好ましくは1個である。

[0040] 含窒素脂肪族複素環基において、環を構成する2個の炭素原子がアルキレン基で架橋されていてもよい。環を構成する2個の炭素原子を架橋するアルキレン基の炭素数は、例えば1～3、好ましくは1または2、より一層好ましくは1である。

[0041] 含窒素脂肪族複素環基は、飽和結合のみによって構成されていてもよいし、二重結合を含んでいてもよいが、飽和結合のみによって構成されていることが好ましい。

[0042] 含窒素脂肪族複素環基は、単環式であってもよいし、縮合多環式であってもよい。縮合多環式は、例えば縮合二環式または縮合三環式、好ましくは縮合二環式である。

[0043] 単環式の含窒素脂肪族複素環基の員数は、例えば3～8員、好ましくは4～8員、より好ましくは5～7員、より一層好ましくは6または7員である

。

[0044] 単環式の含窒素脂肪族複素環基としては、例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、チアゾリジニル、チアゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、1, 4-ジアゼパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどが挙げられる。好ましくはピペラジニルまたは1, 4-ジアゼパニルであり、より好ましくはピペラジニルである。

[0045] 縮合多環式の含窒素脂肪族複素環基は、例えば、3～8員の環が縮合した二環式または三環式の含窒素脂肪族複素環基であり、具体的には、ヘキサヒドロピロロピラジニル、オクタヒドロピリドピラジニル、オクタヒドロピロロジアゼパニル、デカヒドロピリドジアゼパニル、デカヒドロアゼピノジアゼパニルなどが挙げられる。

[0046] 芳香族複素環基

芳香族複素環基は、環構成元素として、炭素原子に加えて、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選択される炭素原子以外の1個以上のヘテロ原子を含む。芳香族複素環基におけるヘテロ原子の個数は、例えば1～3個、好ましくは1または2個である。芳香族複素環基における炭素原子の数は、芳香族複素環基のヘテロ原子数および員数に応じて適宜決定される。

。

[0047] 芳香族複素環基は、単環式であってもよいし、縮合多環式であってもよい。縮合多環式は、例えば縮合二環式または縮合三環式、好ましくは縮合二環式である。

[0048] 芳香族複素環基の員数は、例えば5～10員、好ましくは5～9員、より好ましくは5または6員である。

[0049] 芳香族複素環基としては、例えば、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラ

ゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルなどの5員芳香族複素環基；ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニルなどの6員芳香族複素環基；インダゾリル、インドリジニル、イミダゾピリジル、1, 3-ベンゾジオキソリルなどの9員芳香族複素環基；キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、ナフチリジニル、ベンゾピラニル、ジヒドロベンゾピラニルなどの10員芳香族複素環基などが挙げられる。好ましくはオキサゾリルまたはピリジルである。

[0050] アリール

アリール（アリール基ともいう）は、芳香族炭素環の1個の水素原子を除いてなる1価の芳香族炭化水素基を意味する。アリールにおける炭素原子の数は、特に限定されないが、例えば、6～18が挙げられ、好ましくは、6～10である。

[0051] アリールは、単環式であってもよいし、縮合多環式であってもよい。縮合多環式は、例えば縮合二環式または縮合三環式、好ましくは縮合二環式である。

[0052] アリールとしては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが挙げられる。好ましくはフェニルである。

[0053] 抗体

抗体（免疫グロブリン）は、2本の重鎖（以下「H鎖」とも表記する）と2本の軽鎖（以下「L鎖」とも表記する）とからなる糖タンパク質である。抗体には、IgG、IgM、IgA、IgDおよびIgEの5つのクラスが存在する。抗体の基本構造は各クラスで共通しており、2本の重鎖と2本の軽鎖とがジスルフィド結合および非共有結合によって結合し、Y字型の4本鎖構造を形成している。

[0054] 重鎖、軽鎖ともにN末端に位置するドメインは可変領域と呼ばれ、抗体と抗原との結合特異性に関与している。可変領域よりも下流のC末端側のドメ

インのアミノ酸配列は、定常領域（以下「C領域」とも表記する）と呼ばれる。重鎖は、N末端からC末端に向かって重鎖可変領域（VH）および重鎖定常領域（CH）を有する。CHはさらにN末端側からCH1ドメイン、CH2ドメイン、およびCH3ドメインの3つのドメインに分けられる。軽鎖は、N末端からC末端に向かって軽鎖可変領域（VL）および軽鎖定常領域（CL）を有する。

[0055] VHおよびVLには、それぞれ、3つの相補性決定領域（CDR：Complementarity determining region）、すなわち、CDR1、CDR2およびCDR3が存在する。CDRは、抗原に対する特異性を決定する領域であるため、抗体間でアミノ酸配列が大きく異なり、超可変領域（hypervariable domain）とも呼ばれる。可変領域のCDR以外の部分はフレームワーク領域（FR）と呼ばれ、アミノ酸配列の変化は比較的少ない。VHに存在するCDR1、CDR2およびCDR3はそれぞれCDRH1、CDRH2およびCDRH3とも呼ばれ、VLに存在するCDR1、CDR2およびCDR3はそれぞれCDRL1、CDRL2およびCDRL3とも呼ばれる。

[0056] 本明細書において、CDRおよびFRに割り当てられるアミノ酸位置は、Kabatナンバリングに従って規定される（Sequences of Proteins of Immunological Interest（National Institute of Health, Bethesda, Md.,（1987）および（1991）参照）。

[0057] 本明細書において、定常領域のアミノ酸位置は、KabatのEUナンバリング（Sequences of proteins of immunological interest, NIH Publication No. 91-3242参照）に従って規定される。

[0058] 抗体は、ポリクローナル抗体であってもよいし、モノクローナル抗体であってもよいが、好ましくはモノクローナル抗体である。

[0059] モノクローナル抗体としては、例えば、ハイブリドーマにより生産される

抗体、抗体遺伝子を含む発現ベクターで形質転換した形質転換株により生産される遺伝子組換え抗体などが挙げられる。

[0060] モノクローナル抗体は、単一クローンの抗体産生細胞が分泌する抗体であり、ただ一つのエピトープ（抗原決定基とも呼ばれる）を認識する。モノクローナル抗体を構成するアミノ酸配列（１次構造）は均一である。

[0061] ハイブリドーマは、例えば、抗原で免疫した動物を用いて、抗原特異性を有する抗体生産細胞を誘導し、該抗体生産細胞と骨髓腫細胞とを融合させることにより調製することができる。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマを培養するか、または、該ハイブリドーマ細胞を動物に投与して該動物を腹水がん化させ、培養液または腹水からモノクローナル抗体を分離、精製することにより取得することができる。抗原を免疫する動物としては、ハイブリドーマを製造することが可能であれば、いかなるものも用いることができるが、好ましくはマウス、ラット、ハムスター、ニワトリ、ラビットなどが用いられる。モノクローナル抗体は、動物から抗体産生能を有する細胞を取得し、該細胞に *in vitro* で免疫を施した後に、骨髓腫細胞と融合して製造したハイブリドーマが生産する抗体であってもよい。

[0062] 遺伝子組換え抗体としては、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体などの、遺伝子組換えにより製造される抗体が挙げられる。

[0063] ヒト型キメラ抗体は、ヒト以外の動物の抗体のVHおよびVLと、ヒト抗体のCHおよびCLとからなる抗体である。ヒト型キメラ抗体は、ヒト以外の動物の抗体のVHおよびVLをコードするDNAを取得し、ヒト抗体のCHおよびCLをコードするDNAを有する動物細胞用発現ベクターにそれぞれ挿入してヒト型キメラ抗体発現ベクターを構築し、動物細胞へ導入して発現させることにより製造することができる。

[0064] ヒト型キメラ抗体のCHは、ヒトイムノグロブリン（以下「hlg」と表記する場合がある）に属すればいかなるものでもよく、例えば、hlgGクラスのCH、具体的には、hlgG1、hlgG2、hlgG3、hlgG4といったhlgGサブクラスのCHまたはこれらの改変体を用いることが

できる。ヒト型キメラ抗体のCLは、hlgに属すればいずれのものでもよく、例えば、ヒト κ 鎖またはヒト λ 鎖のCLを用いることができる。

[0065] ヒト化抗体としては、ヒト型CDR移植抗体または表面再構成法によるヒト化抗体が挙げられる。これらのヒト化抗体を製造する方法を組み合わせた方法により製造された抗体も、ヒト化抗体に含まれる。これらの方法で設計されるヒト化抗体のアミノ酸配列において1以上のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列からなり、目的の抗原に結合する（好ましくは特異的に結合する）抗体も、ヒト化抗体に含まれる。

[0066] ヒト型CDR移植抗体は、ヒト以外の動物の抗体のVHおよびVLのCDRのアミノ酸配列をヒト抗体のVHおよびVLの適切な位置に移植した抗体である。ヒト型CDR移植抗体は、以下のようにして製造することができる。すなわち、目的の抗原に結合する（好ましくは特異的に結合する）ヒト以外の動物のモノクローナル抗体のVHおよびVLのCDRのアミノ酸配列を、任意のヒト抗体のVHおよびVLのフレームワーク領域（FR）に移植したV領域をコードするDNAを構築する。次いで、ヒト抗体のCHおよびCLをコードするDNAを有する動物細胞用発現ベクターにそれぞれ挿入してヒト型CDR移植抗体発現ベクターを構築し、動物細胞へ導入することにより発現させる。

[0067] 表面再構成法によるヒト化抗体は、表面再構成方法（Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91 (3) : 969-73およびProtein Engineering 1996, 10, 895-90）により、ヒト以外の動物の抗体の可変領域のアミノ酸のうち、抗体の結合活性に影響を与えないと考えられるFRのアミノ酸残基を、抗原性を低下させると考えられるアミノ酸残基へ置換した抗体である。表面再構成法によるヒト化抗体は、以下のようにして製造することができる。すなわち、目的の抗原に結合する（好ましくは特異的に結合する）ヒト以外の動物のモノクローナル抗体のVHおよびVLのFRのうち、任意のアミノ酸残基を他のアミノ酸残基に置換したV領域をコードするDNAを構築する。次いで、ヒト抗体

のCHおよびCLをコードするDNAを有する動物細胞用発現ベクターにそれぞれ挿入して表面再構成法によるヒト化抗体発現ベクターを構築し、動物細胞へ導入することにより発現させる。

[0068] ヒト化抗体のCHは、ヒトイムノグロブリン（以下「hlg」と表記する場合がある）に属すればいかなるものでもよく、例えば、hlgGクラスのCH、具体的には、hlgG1、hlgG2、hlgG3、hlgG4といったhlgGサブクラスのCHまたはこれらの改変体を用いることができる。ヒト化抗体のCLは、hlgに属すればいずれのものでもよく、例えば、ヒトκ鎖またはヒトλ鎖のCLを用いることができる。

[0069] ヒト抗体は、元来、ヒト体内に天然に存在する抗体を意味するが、最近の遺伝子工学的、細胞工学的、発生工学的な技術の進歩により製造されたヒト抗体ファージライブラリーおよびヒト抗体産生トランスジェニック動物から得られる抗体などもヒト抗体に含まれる。

[0070] ヒト体内に天然に存在する抗体は、例えば、ヒト末梢血リンパ球を単離し、EBウイルスなどを感染させ不死化し、クローニングすることにより、該抗体を産生するリンパ球を培養でき、培養上清中より該抗体を精製することができる。

[0071] ヒト抗体ファージライブラリーは、ヒトB細胞またはヒト抗体産生トランスジェニック動物のB細胞から調製した抗体遺伝子をファージ遺伝子に挿入することによりFab、scFvなどの抗体断片をファージ表面に発現させたライブラリーである。該ライブラリーより、抗原を固定化した基質に対する結合活性を指標として所望の抗原結合活性を有する抗体断片を表面に発現しているファージを回収することができる。該抗体断片は、さらに、遺伝子工学的手法により2本の完全なH鎖および2本の完全なL鎖からなるヒト抗体分子へも変換することができる。

[0072] ヒト抗体産生トランスジェニック動物は、ヒト抗体遺伝子が細胞内に組み込まれた動物を意味する。具体的には、例えば、マウスES細胞へヒト抗体遺伝子を導入し、該ES細胞をマウスの初期胚へ移植後、発生させることによ

リヒト抗体産生トランスジェニックマウスを製造することができる。ヒト抗体産生トランスジェニック動物からのヒト抗体は、通常のヒト以外の動物で行われているハイブリドーマ製造方法を用い、ヒト抗体産生ハイブリドーマを取得し、培養することで培養上清中にヒト抗体を産生蓄積させることにより製造することができる。また、ヒト抗体産生トランスジェニック動物のB細胞を単離し、クローニングすることにより、ヒト抗体遺伝子を単離することができる。

[0073] 抗体の抗原結合性断片

抗体の抗原結合性断片は、目的の抗原に対する結合活性を有する抗体の断片である。抗体の抗原結合性断片は、抗体の機能性断片とも呼ばれる。抗体の抗原結合性断片としては、例えば、F a b、F (a b')₂、F a b'、一本鎖抗体 (s c F v)、二量体化V領域 (d i a b o d y)、ジスルフィド安定化V領域 (d s F v)、C D Rを含むペプチドなどが挙げられる。

[0074] F a bは、抗体をパパインで処理して得られる断片のうち、重鎖のN末端側約半分とL鎖全体とがジスルフィド結合で結合した分子量約5万の抗原結合活性を有する断片である。F a bは、抗体をパパインで処理して得ることができる。また、F a bは、抗体のF a bをコードするDNAを原核生物用発現ベクターまたは真核生物用発現ベクターに挿入し、該ベクターを原核生物または真核生物へ導入して発現させることにより製造することができる。

[0075] F (a b')₂は、抗体のヒンジ領域のジスルフィド結合の下部をペプシンで分解して得られる、2つのF a b領域がヒンジ部分で結合して構成された、分子量約10万の抗原結合活性を有する断片である。F (a b')₂は、抗体をペプシンで処理して得ることができる。また、F (a b')₂は、F a b'をチオエーテル結合またはジスルフィド結合させることにより製造することができる。

[0076] F a b'は、F (a b')₂のヒンジ領域のジスルフィド結合を切断して得られる分子量約5万の抗原結合活性を有する断片である。F a b'は、F (a b')₂をジチオスレイトールなどの還元剤で処理して得ることができる。

また、F a b' は、F a b' をコードするDNAを原核生物用発現ベクターまたは真核生物用発現ベクターに挿入し、該ベクターを原核生物または真核生物へ導入して発現させることにより製造することができる。

[0077] s c F v は、1本のV Hと1本のV Lとが適当なペプチドリンカー（以下、Pと表記する）で連結された、抗原結合活性を有する断片であり、V H－P－V LまたはV L－P－V Hで表される。

[0078] s c F v は、V HおよびV LをコードするDNAを用いて、s c F v をコードするDNAを構築し、該DNAを原核生物用発現ベクターまたは真核生物用発現ベクターに挿入し、該発現ベクターを原核生物または真核生物へ導入して発現させることにより製造することができる。

[0079] d i a b o d y は、s c F v が二量体化した断片であり、二価の抗原結合活性を有する。二価の抗原結合活性は、同一であってもよいし、異なってもよい。

[0080] d i a b o d y は、V HおよびV LをコードするDNAを用いて、s c F v をコードするDNAをペプチドリンカーのアミノ酸配列の長さが8残基以下となるように構築し、該DNAを原核生物用発現ベクターまたは真核生物用発現ベクターに挿入し、該発現ベクターを原核生物または真核生物へ導入して発現させることにより製造することができる。

[0081] d s F v は、V HおよびV L中のそれぞれ1アミノ酸残基をシステイン残基に置換したポリペプチドを該システイン残基間のジスルフィド結合を介して結合させたものである。システイン残基に置換するアミノ酸残基は既知の方法 [P r o t e i n E n g i n e e r i n g、7、697 (1994)] に従って、抗体の立体構造予測に基づいて選択することができる。

[0082] d s F v は、V HおよびV LをコードするcDNAを用いて、d s F v をコードするDNAを構築し、該DNAを原核生物用発現ベクターまたは真核生物用発現ベクターに挿入し、該発現ベクターを原核生物または真核生物へ導入して発現させることにより製造することができる。

[0083] C D Rを含むペプチドは、V HまたはV LのC D Rの少なくとも1領域以

上を含んで構成される。複数のCDRを含むペプチドは、直接または適当なペプチドリンカーを介して結合させることができる。

[0084] CDRを含むペプチドは、VHおよびVLのCDRをコードするDNAを構築し、該DNAを原核生物用発現ベクターまたは真核生物用発現ベクターに挿入し、該発現ベクターを原核生物または真核生物へ導入して発現させることにより製造することができる。また、CDRを含むペプチドは、Fmoc法、Boc法などの化学合成法によって製造することもできる。

[0085] 二重特異性抗体および多重特異性抗体

抗体またはその抗原結合性断片は、1種の抗原に対して結合特異性を有していてもよいし、2種類以上の異なる抗原に対して結合特異性を有していてもよい。本明細書において、2種類以上の異なる抗原に対して結合特異性を有する抗体またはその抗原結合性断片を多重特異性抗体（マルチスペシフィック抗体）という。多重特異性抗体は、例えば、2種類の異なる抗原に対して結合特異性を有する抗体またはその抗原結合性断片（すなわち二重特異性抗体（バイスペシフィック抗体））であるが、3種類以上の異なる抗原に対して結合特異性を有する抗体またはその抗原結合性断片であってもよい。

[0086] 多重特異性抗体のフォーマットとしては、例えば、国際公開第2009/131239号、国際公開第2014/054804号、国際公開第2001/077342号、国際公開第2007/024715号、Wu et al., Nature Biotechnology, 2007, 25 (11), p. 1290-1297、Labrijn et al., PNAS 2013, vol. 110, no. 13, p. 5145-5150、Jong et al., PLoS Biology 2016, vol. 14, no. 1, e1002344、Kontermann et al., mAbs 2012, vol. 4, issue 2, p. 182-197、Spiess et al., Molecular Immunology 67 (2015) 95-106、Ridgway et al., Protein engineering, 1996 vol. 9 no. 7

p. 617-621、国際公開第2009/080251号、国際公開第2010/151792号および国際公開第2014/033074号などに記載されるフォーマットが挙げられ、これらの文献に記載の方法を用いて作製することができる。

[0087] アミノ酸の欠失、置換、挿入または付加

所定のアミノ酸配列に対するアミノ酸の欠失、置換、挿入または付加は、部位特異的変異導入法 [Molecular Cloning 2nd Edition、Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)、Current Protocols in Molecular Biology、John Wiley & Sons (1987-1997)、Nucleic Acids Research、10、6487 (1982)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、79、6409 (1982)、Gene、34、315 (1985)、Nucleic Acids Research、13、4431 (1985)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、82、488 (1985)] などの周知の技術により行うことができる。

[0088] 所定のアミノ酸配列に対するアミノ酸の欠失、置換、挿入または付加は、欠失、置換、挿入および付加から選択される2種以上が生じている場合を含む。

[0089] 置換、挿入または付加されるアミノ酸残基は、天然型であってもよい、非天然型であってもよい。天然型アミノ酸としては、例えば、L-アラニン、L-アスパラギン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン、L-グルタミン酸、グリシン、L-ヒスチジン、L-イソロイシン、L-ロイシン、L-リジン、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-プロリン、L-セリン、L-スレオニン、L-トリプトファン、L-チロシン、L-バリン、L-システインなどが挙げられる。

[0090] 以下に、相互に置換可能なアミノ酸の好ましい例を示す。同一群に含まれるアミノ酸は相互に置換可能である。

A群：ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、バリン、ノルバリン、アラニン、2-アミノブタン酸、メチオニン、O-メチルセリン、t-ブチルグリシン、t-ブチルアラニン、シクロヘキシルアラニン

B群：アスパラギン酸、グルタミン酸、イソアスパラギン酸、イソグルタミン酸、2-アミノアジピン酸、2-アミノスベリン酸

C群：アスパラギン、グルタミン

D群：リジン、アルギニン、オルニチン、2、4-ジアミノブタン酸、2、3-ジアミノプロピオン酸

E群：プロリン、3-ヒドロキシプロリン、4-ヒドロキシプロリン

F群：セリン、スレオニン、ホモセリン

G群：フェニルアラニン、チロシン

[0091] 配列同一性

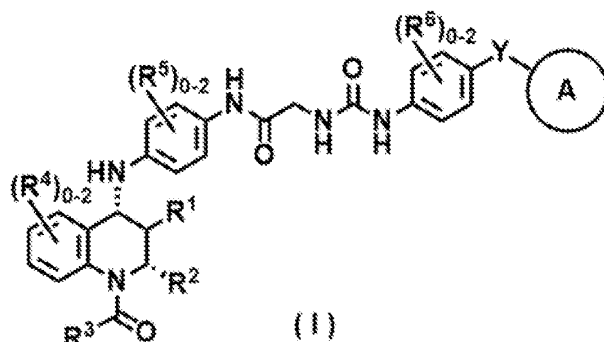
2つのアミノ酸配列の配列同一性に関して使用される「%」は、2つのアミノ酸配列をアミノ酸の一致度が最大となるように整列（アラインメント）させたときの、総アミノ酸数（ギャップを含む。）に対する同一アミノ酸数の百分率を意味する。

[0092] 《第1態様》

本発明の第1態様によれば、下記式（1）で表される化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。本明細書において、下記式（1）で表される化合物を「化合物（1）」と表記する場合がある。化合物（1）またはその薬学的に許容される塩は、2価BET分解薬であり、高い抗腫瘍活性を保ちつつ、末梢神経毒性という安全性上の課題を回避することができる。化合物（1）またはその薬学的に許容される塩は、抗体-薬物複合体（ADC）などのターゲティング分子-薬物複合体におけるペイロード（薬物）としても有用である。

[0093]

[化33]



[0094] 化合物（I）の薬学的に許容される塩としては、例えば、薬学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などが挙げられる。化合物（I）の薬学的に許容される酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩などの有機酸塩などが挙げられる。化合物（I）の薬学的に許容される金属塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などが挙げられる。化合物（I）の薬学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩が挙げられる。化合物（I）の薬学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えば、モルホリン、ピペリジンなどの付加塩が挙げられる。化合物（I）の薬学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えば、リジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩が挙げられる。

[0095] 化合物（I）またはその薬学的に許容される塩の中には、幾何異性体、光学異性体等の立体異性体、互変異性体等が存在し得るものもあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

[0096] 化合物（I）またはその薬学的に許容される塩中の原子の一部またはすべては、それぞれ対応する同位体原子で置き換わっていてもよく、本発明は、

これら同位体原子で置き換わった化合物も包含する。例えば、化合物（１）またはその薬学的に許容される塩中の水素原子の一部またはすべては、原子量 2 の水素原子（重水素原子）であってもよい。

[0097] 化合物（１）またはその薬学的に許容される塩中の原子の一部またはすべてが、それぞれ対応する同位体原子で置き換わった化合物は、市販のビルディングブロックを用いて、後述の製造法と同様な方法で製造することができる。また、化合物（１）またはその薬学的に許容される塩中の水素原子の一部またはすべてが重水素原子で置き換わった化合物は、例えば、１）過酸化重水素を用い、塩基性条件下にカルボン酸等を重水素化する方法（米国特許第 3 8 4 9 4 5 8 号明細書参照）、２）イリジウム錯体を触媒として用い、重水を重水素源として用いてアルコール、カルボン酸等を重水素化する方法 [ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティ (J. Am. Chem. Soc.), Vol. 124, No. 10, 2092 (2002) 参照]、３）パラジウムカーボン触媒を用い、重水素源として重水素ガスのみを用いて脂肪酸を重水素化する方法 [リピッズ (LIPIDS), Vol. 9, No. 11, 913 (1974) 参照]、４）白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、イリジウム等の金属を触媒として用い、重水または重水および重水素ガスを重水素源として用いてアクリル酸、アクリル酸メチル、メタクリル酸、メタクリル酸メチル等を重水素化する方法（特公平 5-19536 号公報、特開昭 61-277648 号公報および特開昭 61-275241 号公報参照）、５）パラジウム、ニッケル、銅または亜クロム酸銅等の触媒を用い、重水を重水素源として用いて、アクリル酸、メタクリル酸メチル等を重水素化する方法（特開昭 63-198638 号公報参照）等を用いて合成することもできる。

[0098] 化合物（１）またはその薬学的に許容される塩を取得したいとき、化合物（１）が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物（１）を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

- [0099] また、化合物（Ⅰ）またはその薬学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。
- [0100] 上記式（Ⅰ）において、 R^1 および R^2 は、それぞれ同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表す。 R^1 および R^2 における低級アルキルは、それぞれ同一または異なって、好ましくは炭素数1～5のアルキル、より好ましくは炭素数1～3のアルキル、より一層好ましくはメチルまたはエチル、より一層好ましくはメチルである。
- [0101] 上記式（Ⅰ）において、 R^3 は、低級アルキルを表す。 R^3 における低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキル、より好ましくは炭素数1～3のアルキル、より一層好ましくはメチルまたはエチル、より一層好ましくはエチルである。
- [0102] 上記式（Ⅰ）において、 R^4 は、ハロゲンを表す。 R^4 におけるハロゲンは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、好ましくは、フッ素原子または塩素原子である。 R^4 の個数は、0～2個であり、好ましくは0個または1個である。 R^4 が2個存在する場合、各 R^4 はそれぞれ同一または異なってもよい。
- [0103] 上記式（Ⅰ）において、 R^5 は、ハロゲンを表す。 R^5 におけるハロゲンは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、好ましくは、塩素原子である。 R^5 の個数は、0～2個であり、好ましくは0個または1個である。 R^5 が2個存在する場合、各 R^5 はそれぞれ同一または異なってもよい。
- [0104] 上記式（Ⅰ）において、 R^6 は、ハロゲンまたは低級アルコキシを表す。 R^6 におけるハロゲンは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、好ましくは、フッ素原子である。 R^6 における低級アルコキシは、好ましくは炭素数1～5のアルコキシであり、より好ましくは炭素数1～3のアルコキシであり、より一層好ましくはメトキシまたはエトキシであり、より一層好ましくはメトキシである。 R^6 の個数は、0～2個であり、好

ましくは0個または1個である。R⁶が2個存在する場合、各R⁶はそれぞれ同一または異なってもよい。

[0105] 上記式(1)において、Yは、例えば、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、または $-NH-C(=O)-CH_2-$ を表し、好ましくは、 $-O-CH_2-CH_2-$ である。

[0106] 1個または複数の不斉炭素原子を有する本発明の化合物は、2つまたはそれ以上の立体異性体として存在し得る。不斉炭素原子への結合を表す実線の使用は、炭素原子におけるすべての可能な立体異性体（例えば、ジアステレオマー混合物、ラセミ混合物、特定のエナンチオマーなど）が含まれることを示すことを意味する。

[0107] 好ましい実施形態において、R¹は水素原子であり、R²は低級アルキルであり、R³は低級アルキルであり、R⁴は存在しない（すなわち、0個）かハロゲンであり、R⁵は存在しない（すなわち、0個）かハロゲンであり、R⁶は存在しない（すなわち、0個）かハロゲンか低級アルコキシであり、Yは $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、または $-NH-C(=O)-CH_2-$ である。

[0108] より好ましい実施形態において、R¹は水素原子であり、R²は炭素数1～5の低級アルキルであり、R³は炭素数1～5の低級アルキルであり、R⁴は存在しないかフッ素原子であり、R⁵は存在しないか塩素原子であり、R⁶は存在しないかフッ素原子か炭素数1～5の低級アルコキシであり、Yは $-O-CH_2-CH_2-$ である。

[0109] より一層好ましい実施形態において、R¹は水素原子であり、R²は炭素数1～3の低級アルキルであり、R³は炭素数1～3の低級アルキルであり、R⁴は存在しないかフッ素原子であり、R⁵は存在しないか塩素原子であり、R⁶は存在しないかフッ素原子か炭素数1～3の低級アルコキシであり、Yは $-O-CH_2-CH_2-$ である。

[0110] より一層好ましい実施形態において、R¹は水素原子であり、R²はメチルであり、R³はエチルであり、R⁴は存在せず、R⁵は存在せず、R⁶は存在せ

ず、Yは $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、または $-NH-C(=O)-CH_2-$ である。より一層好ましい別の実施形態において、 R^1 は水素原子であり、 R^2 はメチルであり、 R^3 はエチルであり、 R^4 はフッ素原子であり、 R^5 は存在せず、 R^6 は存在せず、Yは $-O-CH_2-CH_2-$ である。より一層好ましい別の実施形態において、 R^1 は水素原子であり、 R^2 はメチルであり、 R^3 はエチルであり、 R^4 は存在せず、 R^5 は塩素原子であり、 R^6 は存在せず、Yは $-O-CH_2-CH_2-$ である。

より一層好ましい別の実施形態において、 R^1 は水素原子であり、 R^2 はメチルであり、 R^3 はエチルであり、 R^4 は存在せず、 R^5 は存在せず、 R^6 はフッ素原子であり、Yは $-O-CH_2-CH_2-$ または $-CH_2-CH_2-CH_2-$ である。より一層好ましい別の実施形態において、 R^1 は水素原子であり、 R^2 はメチルであり、 R^3 はエチルであり、 R^4 は存在せず、 R^5 は存在せず、 R^6 はメトキシであり、Yは $-O-CH_2-CH_2-$ である。

[0111] 上記式(1)において、環Aは、(i)オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、(ii)低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または、(iii)低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいアリールを表す。

[0112] (i) 脂肪族複素環基、(ii) 芳香族複素環基および(iii) アリールの置換基である低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキル、よ

り好ましくは炭素数 1～3 のアルキル、より一層好ましくはメチルまたはエチル、より一層好ましくはメチルである。

[0113] (i) 脂肪族複素環基、(ii) 芳香族複素環基および(iii) アリーの置換基であるヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルにおける低級アルキルは、好ましくは炭素数 1～5 のアルキル、より好ましくは炭素数 1～3 のアルキル、より一層好ましくはメチルまたはエチル、より一層好ましくはメチルである。

[0114] (i) 脂肪族複素環基、(ii) 芳香族複素環基および(iii) アリーの置換基であるヒドロキシ低級アルキルおよびヒドロキシ低級アルキルカルボニルにおけるヒドロキシの位置および個数は特に限定されない。ヒドロキシの個数は、例えば 1～4 個、好ましくは 1～3 個、より好ましくは 1 または 2 個、より一層好ましくは 1 個である。

[0115] (i) 脂肪族複素環基、(ii) 芳香族複素環基および(iii) アリーの置換基であるシクロアルキルカルボニルにおけるシクロアルキルは、好ましくは炭素数 3～10 のシクロアルキル、より好ましくは炭素数 3～8 のシクロアルキル、より一層好ましくは炭素数 3～6 のシクロアルキル、より一層好ましくはシクロプロピルである。

[0116] (i) 脂肪族複素環基、(ii) 芳香族複素環基および(iii) アリーの置換基である低級アルコキシカルボニルにおける低級アルコキシは、好ましくは炭素数 1～5 のアルコキシ、より好ましくは炭素数 1～3 のアルコキシ、より一層好ましくはメトキシまたはエトキシ、より一層好ましくはメトキシである。

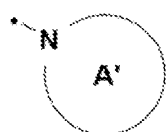
[0117] 環 A が (i) 脂肪族複素環基である場合、(i) 脂肪族複素環基における 1～3 個の置換基は、それぞれ独立して、オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選択される。脂肪族複素環基における 1

～3個の置換基は、オキソ、低級アルキルおよび低級アルキルカルボニルからなる群から選択されることが好ましい。

[0118] 好ましい実施形態において、環Aにおける(i)脂肪族複素環基が含窒素脂肪族複素環基である。

[0119] より好ましい実施形態において、(i)含窒素脂肪族複素環基で表される環Aが、下記環A'である。

[化34]



[0120] 環A'が置換基を有する場合、環A'が有する置換基は、(i)脂肪族複素環基である環Aの置換基と同義である。具体的には、環A'は、(i)脂肪族複素環基である環Aと同様、オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。ここで、上記式中の点(・)はリンカーとの結合部位を表す。

[0121] 含窒素脂肪族複素環基(好ましくは、環A')において、窒素原子(含窒素脂肪族複素環基の結合手を有する窒素原子を除く)が置換基を有していてもよいし、炭素原子が置換基を有していてもよい。1個の炭素原子が2個の置換基を有していてもよい。

[0122] 含窒素脂肪族複素環基(好ましくは、環A')は、好ましくは2個の窒素原子を含む脂肪族複素環基、より好ましくは2個の窒素原子を含む単環式または二環式の脂肪族複素環基、より一層好ましくはピペラジニル、1,4-ジアゼパニルまたはヘキサヒドロピロピラジニルである。含窒素脂肪族複素環基は、飽和結合のみによって構成されていてもよいし、二重結合を含んでいてもよいが、飽和結合のみによって構成されていることが好ましい。含

窒素脂肪族複素環基において、環を構成する2個の炭素原子がアルキレン基で架橋されていてもよい。環を構成する2個の炭素原子を架橋するアルキレン基の炭素数は、例えば1～3、好ましくは1または2、より一層好ましくは1である。

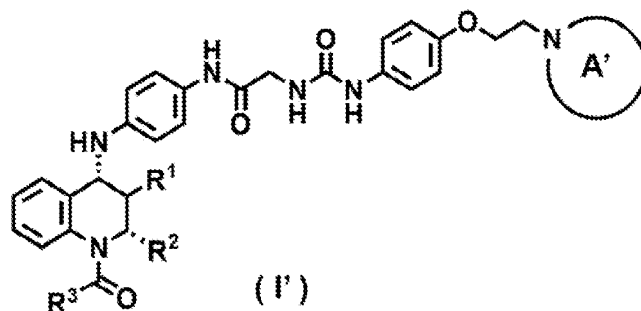
[0123] 含窒素脂肪族複素環基（好ましくは、環A'）が2個の窒素原子を含む単環式の脂肪族複素環基である場合、一方の窒素原子は、含窒素脂肪族複素環基の結合手を構成しており、他方の窒素原子は、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニルおよびシクロアルキルカルボニルからなる群から選択される置換基を有していることが好ましい。他方の窒素原子が有する置換基は、低級アルキル、低級アルキルカルボニルおよびシクロアルキルカルボニルからなる群から選択されることがより好ましく、低級アルキルおよび低級アルキルカルボニルからなる群から選択されることがより一層好ましい。2個の窒素原子を含む単環式の脂肪族複素環基は、他方の窒素原子が有する置換基以外の1または2個の置換基を有していてもよい。他方の窒素原子が有する置換基以外の1または2個の置換基は、それぞれ独立して、オキソ、低級アルキルおよびヒドロキシ低級アルキルからなる群から選択されることが好ましく、オキソおよび低級アルキルからなる群から選択されることがより好ましい。

[0124] 含窒素脂肪族複素環基（好ましくは、環A'）が2個の窒素原子を含む二環式の脂肪族複素環基である場合、一方の窒素原子は、含窒素脂肪族複素環基の結合手を構成しており、他方の窒素原子は、二環に共有されている（したがって、置換基を有しない）ことが好ましい。2個の窒素原子を含む二環式の脂肪族複素環基は、置換基としてオキソを有することが好ましい。2個の窒素原子を含む二環式の脂肪族複素環基は、オキソに加えて、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニルおよびシクロアルキルカルボニルからなる群から選択される1または2個の置換基を有していてもよい。

[0125] 好ましい実施形態において、環Aが(i)脂肪族複素環基である場合、式

(I) で表される化合物は下記式 (I') で表される化合物である。

[化35]



(式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、式 (I) と同義であり、環 A' は、上記に記載の含窒素脂肪族複素環基である)。

- [0126] 式 (I') の化合物の好ましい実施形態において、 R^1 は水素原子であり、 R^2 は低級アルキルであり、 R^3 は低級アルキルである。
- [0127] 式 (I') の化合物のより好ましい実施形態において、 R^1 は水素原子であり、 R^2 は炭素数 1 ～ 5 の低級アルキルであり、 R^3 は炭素数 1 ～ 5 の低級アルキルである。
- [0128] 式 (I') の化合物のより一層好ましい実施形態において、 R^1 は水素原子であり、 R^2 は炭素数 1 ～ 3 の低級アルキルであり、 R^3 は炭素数 1 ～ 3 の低級アルキルである。
- [0129] 式 (I') の化合物のより一層好ましい実施形態において、 R^1 は水素原子であり、 R^2 はメチルであり、 R^3 はエチルである。
- [0130] 環 A が (i i) 芳香族複素環基である場合、芳香族複素環基における 1 ～ 3 個の置換基は、それぞれ独立して、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選択される。芳香族複素環基における 1 ～ 3 個の置換基は、低級アルキルが好ましい。
- [0131] 好ましい実施形態において、環 A における (i i) 芳香族複素環基は、好

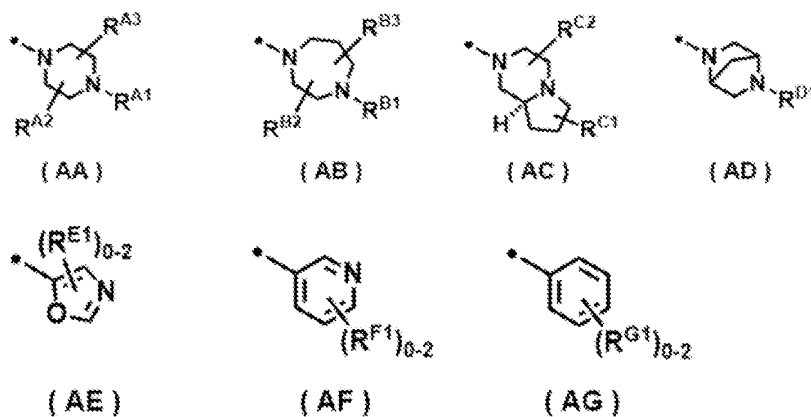
ましくは5員芳香族複素環基または6員芳香族複素環基、より好ましくは窒素原子および／または酸素原子を含む5員芳香族複素環基または6員芳香族複素環基であり、より一層好ましくはオキサゾリルまたはピリジルである。

[0132] 環Aが(i i i)アリールである場合、アリールにおける1～3個の置換基は、それぞれ独立して、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選択される。アリールにおける1～3個の置換基は、低級アルコキシカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選択されることが好ましい。

[0133] 好ましい実施形態において、環Aにおける(i i i)アリールは、好ましくはフェニルである。

[0134] 好ましい実施形態において、環A(環Aが環A'である場合を含む)は、下記式(AA)、(AB)、(AC)もしくは(AD)で表される含窒素脂肪族複素環基、下記式(AE)もしくは(AF)で表される芳香族複素環基、または下記式(AG)で表されるアリールである。

[0135] [化36]



[0136] 上記式(AA)、(AB)、(AC)、(AD)、(AE)、(AF)および(AG)において、R^{A1}、R^{B1}、R^{D1}、R^{E1}、R^{F1}およびR^{G1}は、それぞれ同一または異なって、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級

アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたは低級アルキルカルバモイルを表し、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{C1} および R^{C2} は、それぞれ同一または異なって、水素原子、オキソ、低級アルキルまたはヒドロキシ低級アルキルを表す。

[0137] R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{D1} 、 R^{E1} 、 R^{F1} および R^{G1} における低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキル、より好ましくは炭素数1～3のアルキル、より一層好ましくはメチルまたはエチル、より一層好ましくはメチルである。

[0138] R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{D1} 、 R^{E1} 、 R^{F1} および R^{G1} におけるヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルにおける低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキル、より好ましくは炭素数1～3のアルキル、より一層好ましくはメチルまたはエチル、より一層好ましくはメチルである。ここで、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルに低級アルキルが2個以上存在する場合、それぞれ同一または異なってもよい。

[0139] R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{D1} 、 R^{E1} 、 R^{F1} および R^{G1} におけるヒドロキシ低級アルキルおよびヒドロキシ低級アルキルカルボニルにおけるヒドロキシの位置および個数は特に限定されない。ヒドロキシの個数は、例えば1～4個、好ましくは1～3個、より好ましくは1または2個、より一層好ましくは1個である。

[0140] R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{D1} 、 R^{E1} 、 R^{F1} および R^{G1} における低級アルコキシカルボニルにおける低級アルコキシは、好ましくは炭素数1～5のアルコキシ、より好ましくは炭素数1～3のアルコキシ、より一層好ましくはメトキシまたはエトキシ、より一層好ましくはメトキシである。

[0141] R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{D1} 、 R^{E1} 、 R^{F1} および R^{G1} におけるシクロアルキルカルボニルにおけるシクロアルキルは、好ましくは炭素数3～10のシクロアル

キル、より好ましくは炭素数 3～8 のシクロアルキル、より一層好ましくは炭素数 3～6 のシクロアルキル、より一層好ましくはシクロプロピルである。

- [0142] R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{C1} および R^{C2} における低級アルキルは、好ましくは炭素数 1～5 のアルキル、より好ましくは炭素数 1～3 のアルキル、より一層好ましくはメチルまたはエチル、より一層好ましくはメチルである。
- [0143] R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{C1} および R^{C2} におけるヒドロキシ低級アルキルにおける低級アルキルは、好ましくは炭素数 1～5 のアルキル、より好ましくは炭素数 1～3 のアルキル、より一層好ましくはメチルまたはエチル、より一層好ましくはメチルである。
- [0144] R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{C1} および R^{C2} におけるヒドロキシ低級アルキルにおけるヒドロキシの位置および個数は特に限定されない。ヒドロキシの個数は、例えば 1～4 個、好ましくは 1～3 個、より好ましくは 1 または 2 個、より一層好ましくは 1 個である。
- [0145] 好ましい実施形態において、環 A または環 A' は、上記式 (AA) で表される含窒素脂肪族複素環基であり、上記式 (AA) において、 R^{A1} は、低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニルまたはシクロアルキルカルボニルを表し、 R^{A2} および R^{A3} は、それぞれ同一または異なって、水素原子、オキソ、低級アルキルまたはヒドロキシ低級アルキルを表す。
- [0146] R^{A1} における低級アルキルは、好ましくは炭素数 1～5 のアルキル、より好ましくは炭素数 1～3 のアルキル、より一層好ましくはメチルまたはエチル、より一層好ましくはメチルである。
- [0147] R^{A1} における低級アルキルカルボニルおよびヒドロキシ低級アルキルカルボニルにおける低級アルキルは、好ましくは炭素数 1～5 のアルキル、より好ましくは炭素数 1～3 のアルキル、より一層好ましくはメチルまたはエチル、より一層好ましくはメチルである。

- [0148] R^{A1} におけるヒドロキシ低級アルキルカルボニルにおけるヒドロキシの位置および個数は特に限定されない。ヒドロキシの個数は、例えば1～4個、好ましくは1～3個、より好ましくは1または2個、より一層好ましくは1個である。
- [0149] R^{A1} におけるシクロアルキルカルボニルにおけるシクロアルキルは、好ましくは炭素数3～10のシクロアルキル、より好ましくは炭素数3～8のシクロアルキル、より一層好ましくは炭素数3～6のシクロアルキル、より一層好ましくはシクロプロピルである。
- [0150] R^{A2} および R^{A3} における低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキル、より好ましくは炭素数1～3のアルキル、より一層好ましくはメチルまたはエチル、より一層好ましくはメチルである。
- [0151] R^{A2} および R^{A3} におけるヒドロキシ低級アルキルにおける低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキル、より好ましくは炭素数1～3のアルキル、より一層好ましくはメチルまたはエチル、より一層好ましくはメチルである。
- [0152] R^{A2} および R^{A3} におけるヒドロキシ低級アルキルにおけるヒドロキシの位置および個数は特に限定されない。ヒドロキシの個数は、例えば1～4個、好ましくは1～3個、より好ましくは1または2個、より一層好ましくは1個である。
- [0153] 環Aまたは環A'が上記式(AA)で表される含窒素脂肪族複素環基である場合、 R^{A1} は、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであることが好ましい。
- [0154] 環Aまたは環A'が上記式(AA)で表される含窒素脂肪族複素環基である場合、 R^{A2} および R^{A3} は、それぞれ同一または異なって、水素原子、オキソまたは低級アルキルであることが好ましい。
- [0155] 環Aまたは環A'が上記式(AA)で表される含窒素脂肪族複素環基である場合、 R^{A1} は、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであり、かつ、 R^{A2} および R^{A3} は、それぞれ同一または異なって、水素原子、オキソまた

は低級アルキルであることがより好ましい。

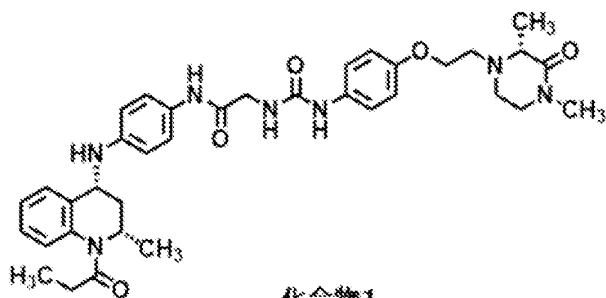
- [0156] 環Aまたは環A'が上記式(AA)で表される含窒素脂肪族複素環基である場合、 R^{A1} は、低級アルキルであり、かつ、 R^{A2} および R^{A3} は、それぞれ同一または異なって、オキソまたは低級アルキルであることがより一層好ましい。
- [0157] 好ましい実施形態において、環Aまたは環A'は、上記式(AB)で表される含窒素脂肪族複素環基であり、上記式(AB)において、 R^{B1} は、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルを表し、 R^{B2} および R^{B3} は、それぞれ同一または異なって、水素原子またはオキソを表す。
- [0158] R^{B1} における低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキル、より好ましくは炭素数1～3のアルキル、より一層好ましくはメチルまたはエチル、より一層好ましくはメチルである。
- [0159] R^{B1} における低級アルキルカルボニルにおける低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキル、より好ましくは炭素数1～3のアルキル、より一層好ましくはメチルまたはエチル、より一層好ましくはメチルである。
- [0160] 環Aまたは環A'が上記式(AB)で表される含窒素脂肪族複素環基である場合、 R^{B1} は、低級アルキルであることが好ましい。
- [0161] 好ましい実施形態において、環Aまたは環A'は、上記式(AC)で表される含窒素脂肪族複素環基であり、上記式(AC)において、 R^{C1} および R^{C2} は、それぞれ同一または異なって、水素原子またはオキソを表す。
- [0162] 好ましい実施形態において、環Aまたは環A'は、上記式(AD)で表される含窒素脂肪族複素環基であり、上記式(AD)において、 R^{D1} は、低級アルキルカルボニルを表す。
- [0163] R^{D1} における低級アルキルカルボニルにおける低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキル、より好ましくは炭素数1～3のアルキル、より一層好ましくはメチルまたはエチル、より一層好ましくはメチルである。
- [0164] 好ましい実施形態において、環Aは、上記式(AE)で表される芳香族複素環基であり、上記式(AE)において、 R^{E1} は、低級アルキルを表す。

- [0165] R^{E1} における低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキル、より好ましくは炭素数1～3のアルキル、より一層好ましくはメチルまたはエチル、より一層好ましくはメチルである。
- [0166] R^{E1} の個数は、例えば0～2個であり、好ましくは1個または2個であり、より好ましくは2個である。
- [0167] 好ましい実施形態において、環Aは、上記式(A F)で表される芳香族複素環基であり、上記式(A F)において、 R^{F1} は、低級アルキルを表す。
- [0168] R^{F1} における低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキル、より好ましくは炭素数1～3のアルキル、より一層好ましくはメチルまたはエチル、より一層好ましくはメチルである。
- [0169] R^{F1} の個数は、例えば0～2個であり、好ましくは1個または2個であり、より好ましくは1個である。
- [0170] 好ましい実施形態において、環Aは、上記式(A G)で表されるアリールであり、上記式(A G)において、 R^{G1} は、低級アルコキシカルボニルまたは低級アルキルカルバモイルを表す。
- [0171] R^{G1} における低級アルコキシカルボニルにおける低級アルコキシは、好ましくは炭素数1～5のアルコキシ、より好ましくは炭素数1～3のアルコキシ、より一層好ましくはメトキシまたはエトキシ、より一層好ましくはメトキシである。
- [0172] R^{G1} における低級アルキルカルバモイルにおける低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキル、より好ましくは炭素数1～3のアルキル、より一層好ましくはメチルまたはエチル、より一層好ましくはメチルである。ここで、低級アルキルカルバモイルに低級アルキルが2個以上存在する場合、それぞれ同一または異なってもよい。したがって、 R^{G1} における低級アルキルカルバモイルは、好ましくはN-メチルカルバモイル、またはN、N-ジメチルカルバモイルである。
- [0173] R^{G1} の個数は、例えば0～2個であり、好ましくは1個または2個であり、より好ましくは1個である。

[0174] 好ましい実施形態において、環Aが(i)含窒素脂肪族複素環基、(ii)芳香族複素環基または(iii)アリールであり、より好ましくは、式(AA)、式(AB)、式(AC)、式(AD)、式(AE)、式(AF)または式(AG)であり、R¹は水素原子であり、R²はメチルであり、R³はエチルであり、R⁴は存在せず、R⁵は存在せず、R⁶は存在せず、Yは-O-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH=CH-CH₂-、または-NH-C(=O)-CH₂-である。好ましい実施形態において、環Aが(i)含窒素脂肪族複素環基であり、より好ましくは式(AA)であり、R¹は水素原子であり、R²はメチルであり、R³はエチルであり、R⁴はフッ素原子であり、R⁵は存在せず、R⁶は存在せず、Yは-O-CH₂-CH₂-である。好ましい別の実施形態において、環Aが(i)含窒素脂肪族複素環基であり、より好ましくは式(AA)であり、R¹は水素原子であり、R²はメチルであり、R³はエチルであり、R⁴は存在せず、R⁵は塩素原子であり、R⁶は存在せず、Yは-O-CH₂-CH₂-である。好ましい別の実施形態において、環Aが(i)含窒素脂肪族複素環基であり、より好ましくは、式(AA)、(AB)、または(AC)であり、R¹は水素原子であり、R²はメチルであり、R³はエチルであり、R⁴は存在せず、R⁵は存在せず、R⁶はフッ素原子であり、Yは-O-CH₂-CH₂-または-CH₂-CH₂-CH₂-である。好ましい別の実施形態において、環Aが(i)含窒素脂肪族複素環基であり、より好ましくは、式(AA)であり、R¹は水素原子であり、R²はメチルであり、R³はエチルであり、R⁴は存在せず、R⁵は存在せず、R⁶はメトキシであり、Yは-O-CH₂-CH₂-である。

[0175] 好ましい実施形態において、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩は、下記式：

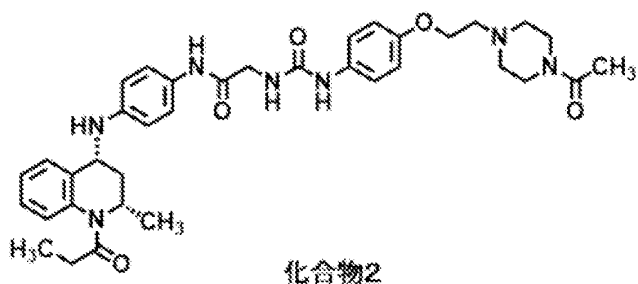
[化37]



で表される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

[0176] 好ましい実施形態において、化合物（1）またはその薬学的に許容される塩は、下記式：

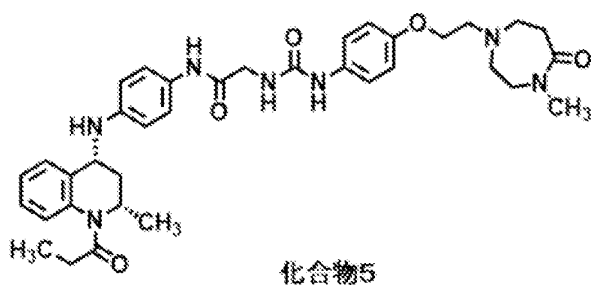
[化38]



で表される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

[0177] 好ましい実施形態において、化合物（1）またはその薬学的に許容される塩は、下記式：

[化39]

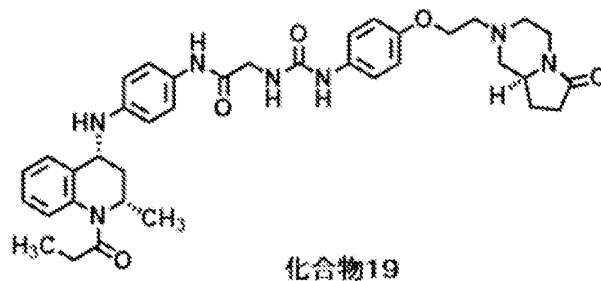


で表される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

[0178] 好ましい実施形態において、化合物（1）またはその薬学的に許容される

塩は、下記式：

[化40]

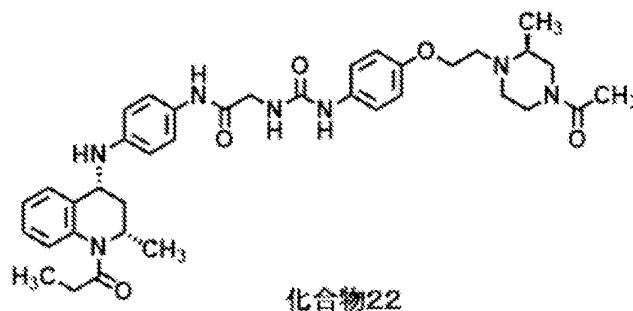


で表される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

[0179] 好ましい実施形態において、化合物（1）またはその薬学的に許容される

塩は、下記式：

[化41]



で表される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

[0180] 《第2態様》

本発明の第2態様によれば、ターゲティング分子と薬物とを含むターゲティング分子-薬物複合体であって、薬物が化合物（1）またはその薬学的に許容される塩である、ターゲティング分子-薬物複合体が提供される。第2態様に係るターゲティング分子-薬物複合体は、高い抗腫瘍活性を保ちつつ、末梢神経毒性という安全性上の課題を回避することができる。薬物（2価BET分解薬）をターゲティング分子と複合体化することにより、薬物を標的細胞に効率的に送達することができる。したがって、薬物（2価BET分解薬）をターゲティング分子と複合体化することにより、*in vivo*において、薬物単独と比較して、より少ない薬物量（2価BET分解薬換算）で抗腫瘍

効果を示すことができる。

- [0181] ターゲティング分子は、例えば、標的細胞の表面に存在するタンパク質またはペプチドなどの分子に結合可能な分子である。ターゲティング分子が標的細胞の表面に存在するタンパク質またはペプチドなどの分子に結合することにより、標的細胞に薬物をデリバリーすることができる。ターゲティング分子は、標的細胞の表面に存在するタンパク質またはペプチドなどの分子に特異的に結合可能であることが好ましい。「特異的」とは、ターゲティング分子がその他の物質に対して有意な結合活性を示さないことを意味する。
- [0182] 標的細胞は、好ましくはがん細胞である。がん細胞の表面に存在するタンパク質またはペプチドなどの分子としては、例えば、受容体、がん抗原、MHC抗原、分化抗原などが挙げられる。タンパク質またはペプチドは、MHCクラスⅠ分子またはMHCクラスⅡ分子に結合してがん細胞の表面に提示されていてもよい。
- [0183] がんは、好ましくは血液がん、より好ましくはリンパ腫、より一層好ましくはB細胞リンパ腫である。したがって、がん細胞の表面に存在するタンパク質またはペプチドなどの分子は、好ましくは血液がん、より好ましくはリンパ腫、より一層好ましくはB細胞リンパ腫に罹患した生体のリンパ球（好ましくはB細胞）で発現しているタンパク質またはペプチドなどの分子である。
- [0184] がん細胞の表面に存在するタンパク質またはペプチドなどの分子としては、葉酸受容体 α （FOLR α ）、ソマトスタチン受容体（SSTR2）、線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）、エリスロポエチン産生肝細胞受容体A2（EphA2）、CD79b、CD19、CD22、HER2、Nectin4、TROP2、DLL3、PSMA、B7H3、B7H4、CD30、CD33、CD25、CD38、CD74、GM2、CADM1、CLL1、BCMA、HER3、CDH6などが挙げられる。これらのうち、ソマトスタチン受容体、線維芽細胞活性化タンパク質、エリスロポエチン産生肝細胞受容体A2、CD79b、CD19、CD22、HER2、Nect

i n 4、T R O P 2、D L L 3、C D 3 0、C D 3 3、C D 2 5、C D 3 8、C D 7 4、G M 2、C A D M 1、B C M A、およびC L L 1が好ましく、C D 7 9 b、C D 1 9、C D 2 2、C D 3 0、C D 3 3、C D 2 5、C D 3 8、B C M A、およびC D 7 4がより好ましく、C D 7 9 b、C D 1 9、C D 2 2、C D 3 0、およびB C M Aがさらに好ましい。

[0185] ターゲティング分子は、例えば、抗体もしくはその抗原結合性断片、低分子化合物またはペプチドである。

[0186] 低分子化合物としては、例えば、葉酸、o n c o F A P、A A Z +、2-[3-(1,3-ジカルボキシプロピル)ウレイド]-ペンタン二酸(D U P A)などが挙げられる。

[0187] 葉酸は、葉酸受容体に結合することができる。したがって、ターゲティング分子として葉酸を含むターゲティング分子-薬物複合体は、その表面に葉酸受容体を有する細胞を標的とすることができる(C. P. L e a m o n e t a l. C a n c e r R e s. 2008, 68, 9839-9844)。

[0188] o n c o F A Pと呼ばれる合成低分子化合物は、線維芽細胞活性化タンパク質に結合することができる。したがって、ターゲティング分子としてオクトレオチドを含むターゲティング分子-薬物複合体は、その表面に線維芽細胞活性化タンパク質を有する細胞を標的とすることができる(J. M i l l u e t a l. P r o c N a t l A c a d S c i U S A. 2021, 118, e2101852118)。

[0189] A A Z +と呼ばれる合成低分子化合物は、炭酸脱水酵素9に結合することができる。したがって、ターゲティング分子としてA A Z +を含むターゲティング分子-薬物複合体は、その表面に炭酸脱水酵素9を有する細胞を標的とすることができる(S. C a z z a m a l l i e t a l. J A m C h e m S o c, 2018, 140, 1617-1621)。

[0190] D U P Aは、前立腺特異的膜抗原に結合することができる。したがって、ターゲティング分子としてD U P Aを含むターゲティング分子-薬物複合体

は、その表面に前立腺特異的膜抗原を有する細胞を標的とすることができる (J. Roy et al. J. Med. Chem. 2015, 58, 3094-3103)。

[0191] ペプチドとしては、例えば、BCY6099、オクトレオチド、RGDペプチド、エキセンジン-4、ボンベシン様ペプチド、BCY8234などが挙げられる。

[0192] BCY6099と呼ばれる二環性ペプチドは、エリスロポエチン産生肝細胞受容体A2 (erythropoietin-producing hepatocellular receptor A2) に結合することができる。したがって、ターゲティング分子としてBCY6099を含むターゲティング分子-薬物複合体は、その表面にエリスロポエチン産生肝細胞受容体A2を有する細胞を標的とすることができる (G. Bennett et al. Mol Cancer Ther 2020, 19, 1385-1394)。

[0193] オクトレオチドは、ソマトスタチン受容体、特にソマトスタチン受容体サブタイプ2型に結合することができる。したがって、ターゲティング分子としてオクトレオチドを含むターゲティング分子-薬物複合体は、その表面にソマトスタチン受容体サブタイプ2型を有する細胞を標的とすることができる (B. H. White et al. J. Med. Chem. 2019, 62, 2708-2719)。

[0194] RGDペプチドは、インテグリン受容体、特に $\alpha v \beta 3$ インテグリン受容体に結合することができる。したがって、ターゲティング分子としてRGDペプチドを含むターゲティング分子-薬物複合体は、その表面に $\alpha v \beta 3$ インテグリン受容体を有する細胞を標的とすることができる (M. Lellie et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 1098-1106)。

[0195] エキセンジン-4は、グルカゴン様ペプチド-1受容体に結合することができる。したがって、ターゲティング分子としてエキセンジン-4を含むタ

ーゲティング分子ー薬物複合体は、その表面にグルカゴン様ペプチドー1受容体を有する細胞を標的とすることができる (S. Son et al. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 105, 13-19.)。

[0196] ボンベシン様ペプチドは、ボンベシン様ペプチド受容体に結合することができる。したがって、ターゲティング分子としてボンベシン様ペプチドを含むターゲティング分子ー薬物複合体は、その表面にボンベシン様ペプチド受容体を有する細胞を標的とすることができる (A. Safavy et al. Bioconjugate Chem. 2006, 17, 565-570)。

[0197] BCY8234は、ネクチンー4に結合することができる。したがって、ターゲティング分子としてBCY8234を含むターゲティング分子ー薬物複合体は、その表面にネクチンー4を有する細胞を標的とすることができる (M. Rigby et al. Mol Cancer Ther MCT-21-0875.)。

[0198] 好ましい実施形態において、ターゲティング分子は、抗体またはその抗原結合性断片である。

[0199] より好ましい実施形態において、ターゲティング分子は、抗体である。

[0200] より一層好ましい実施形態において、抗体は、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体である。

[0201] 以下、抗体が抗CD79b抗体である実施形態について説明する。

[0202] 抗CD79b抗体は、CD79bに結合する抗体である。抗CD79b抗体は、CD79bに特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗CD79b抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであっ

てもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗CD79b抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。

[0203] 一実施形態において、抗CD79b抗体は、ポラツズマブの重鎖可変領域（VH）および軽鎖可変領域（VL）を有する抗体である。

[0204] 一実施形態において、抗CD79b抗体は、配列番号11に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号12に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号13に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域（VH）と、配列番号14に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号15に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号16に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域（VL）とを含む。なお、CDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ、Kabattナンバリングに基づくCDR1、CDR2およびCDR3である。

[0205] 別の実施形態において、抗CD79b抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号5に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD79b抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号6に記載のアミノ酸配列を含む。抗CD79b抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号5に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗CD79b抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号6に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0206] 下記表に示すように、配列番号5に記載のアミノ酸配列を含むVHは、配列番号11に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）、配列番号12に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中の下線部）および配列番号13に記載のアミノ酸配列からなるCDR3（下記表中の下線部）を含み、配列番号6に記載のアミノ酸配列を含むVLは、配列番号14に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）、配列番号15に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中の下線部）および配列番号16に記載のアミノ酸配列からなるCDR3（下記表中の下線部）を含む。

[0207] [表1]

配列番号 5
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSSYWIEWVRQAPGKGLEWIGELPGGGDTNYNEIFK
GRATFSADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCTRRVPRLDYWGQGTLLTVSS
配列番号 6
DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQSVDYEGDSFLNWFYQQKPGKAPKLLIYAASNLESGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNEDPLTFGGGTKEIK

[0208] さらに別の実施形態において、抗CD79b抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号5に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD79b抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号6に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗CD79b抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号5に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗CD79b抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号6に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号5に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号5に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号6に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号6に記載のアミノ酸配列であってもよい。

[0209] 配列番号5に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、配列番号11に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号12に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号13に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

[0210] 配列番号6に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ

酸配列を含むV Lは、配列番号14に記載のアミノ酸配列からなるC D R 1、配列番号15に記載のアミノ酸配列からなるC D R 2および配列番号16に記載のアミノ酸配列からなるC D R 3を含むことが好ましい。

[0211] 配列番号5に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Hは、抗C D 7 9 b抗体のV Hの活性、すなわち、C D 7 9 bに対する結合活性を有する。配列番号5に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号5に記載のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0212] 配列番号6に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Lは、抗C D 7 9 b抗体のV Lの活性、すなわち、C D 7 9 bに対する結合活性を有する。配列番号6に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号6に記載のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0213] 以下、抗体が抗C D 1 9抗体である実施形態について説明する。

[0214] 抗C D 1 9抗体は、C D 1 9に結合する抗体である。抗C D 1 9抗体は、C D 1 9に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗C D 1 9抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗C D 1 9抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。

[0215] 一実施形態において、抗C D 1 9抗体は、ロンカスツキシマブの重鎖可変領域（V H）および軽鎖可変領域（V L）を有する抗体である。

[0216] 一実施形態において、抗C D 1 9抗体は、配列番号17に記載のアミノ酸配列からなるC D R 1、配列番号18に記載のアミノ酸配列からなるC D R

2 および配列番号 19 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含む重鎖可変領域 (V H) と、配列番号 20 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1、配列番号 21 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 および配列番号 22 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含む軽鎖可変領域 (V L) とを含む。なお、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 は、それぞれ、K a b a t ナンバリングに基づく C D R 1、C D R 2 および C D R 3 である。

[0217] 別の実施形態において、抗 C D 19 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 7 に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗 C D 19 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 8 に記載のアミノ酸配列を含む。抗 C D 19 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 7 に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗 C D 19 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 8 に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0218] 下記表に示すように、配列番号 7 に記載のアミノ酸配列を含む V H は、配列番号 17 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1 (下記表中の下線部)、配列番号 18 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 (下記表中の下線部) および配列番号 19 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 (下記表中の下線部) を含み、配列番号 8 に記載のアミノ酸配列を含む V L は、配列番号 20 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1 (下記表中の下線部)、配列番号 21 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 (下記表中の下線部) および配列番号 22 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 (下記表中の下線部) を含む。

[0219] [表2]

配列番号 7
QVQLVQPGAIEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHWVKQAPGGGLEWIGIEIDPSDSYTNYNQN
FQGGKAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGTSTVTVSS
配列番号 8
EIVLTQSPAIMSASPGERVTMTCSASSGVNYMHWYQKPKTSPRRWIYDTSKLASQVPAHFSGS
GSQTSYSLTISSMEPEDAATYYCHQGRGSYTFGGGTKLEIK

[0220] さらに別の実施形態において、抗 C D 19 抗体の V H のアミノ酸配列は、

配列番号 7 に記載のアミノ酸配列に対して 90%以上、好ましくは 95%以上、より好ましくは 96%以上、より一層好ましくは 97%以上、より一層好ましくは 98%以上、より一層好ましくは 99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗 CD19 抗体の VL のアミノ酸配列は、配列番号 8 に記載のアミノ酸配列に対して 90%以上、好ましくは 95%以上、より好ましくは 96%以上、より一層好ましくは 97%以上、より一層好ましくは 98%以上、より一層好ましくは 99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗 CD19 抗体の VH のアミノ酸配列は、配列番号 7 に記載のアミノ酸配列に対して 90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗 CD19 抗体の VL のアミノ酸配列は、配列番号 8 に記載のアミノ酸配列に対して 90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号 7 に記載のアミノ酸配列に対して 90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号 7 に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号 8 に記載のアミノ酸配列に対して 90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号 8 に記載のアミノ酸配列であってもよい。

[0221] 配列番号 7 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH は、配列番号 17 に記載のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 18 に記載のアミノ酸配列からなる CDR2 および配列番号 19 に記載のアミノ酸配列からなる CDR3 を含むことが好ましい。

[0222] 配列番号 8 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL は、配列番号 20 に記載のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 21 に記載のアミノ酸配列からなる CDR2 および配列番号 22 に記載のアミノ酸配列からなる CDR3 を含むことが好ましい。

[0223] 配列番号 7 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH は、抗 CD19 抗体の VH の活性、すなわち、CD19 に対する結合活性を有する。配列番号 7 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 7 に記載のアミ

ノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0224] 配列番号8に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLは、抗CD19抗体のVLの活性、すなわち、CD19に対する結合活性を有する。配列番号8に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号8に記載のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0225] 以下、抗体が抗CD22抗体である実施形態について説明する。

[0226] 抗CD22抗体は、CD22に結合する抗体である。抗CD22抗体は、CD22に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗CD22抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗CD22抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。

[0227] 一実施形態において、抗CD22抗体は、イノツズマブの重鎖可変領域（VH）および軽鎖可変領域（VL）を有する抗体である。

[0228] 一実施形態において、抗CD22抗体は、配列番号23に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号24に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号25に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域（VH）と、配列番号26に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号27に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号28に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域（VL）とを含む。なお、CDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ、Kabatナンバリングに基づくCDR1、CDR2およびCDR3である。

[0229] 別の実施形態において、抗CD22抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番

号 9 に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗 C D 2 2 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 1 0 に記載のアミノ酸配列を含む。抗 C D 2 2 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 9 に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗 C D 2 2 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 1 0 に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0230] 下記表に示すように、配列番号 9 に記載のアミノ酸配列を含む V H は、配列番号 2 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1（下記表中の下線部）、配列番号 2 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2（下記表中の下線部）および配列番号 2 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3（下記表中の下線部）を含み、配列番号 1 0 に記載のアミノ酸配列を含む V L は、配列番号 2 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1（下記表中の下線部）、配列番号 2 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2（下記表中の下線部）および配列番号 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3（下記表中の下線部）を含む。

[0231] [表3]

配列番号 9
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYRFTNYWIHWVRGAPGQGLEWIGGINPGNNYATYRRKF
QGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTREGYGNYGAWFAYWGQGLTVTVSS
配列番号 10
DVQVLTQSPSSLSASVGDRTTITCRSSQSLANSYGNTFLSWYLHKPGKAPQLLIYGISNRFSGVPD
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQGTHQPYTFGGGTKVEIK

[0232] さらに別の実施形態において、抗 C D 2 2 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 9 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上、好ましくは 9 5 % 以上、より好ましくは 9 6 % 以上、より一層好ましくは 9 7 % 以上、より一層好ましくは 9 8 % 以上、より一層好ましくは 9 9 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗 C D 2 2 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 1 0 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上、好ましくは 9 5 % 以上、より好ましくは 9 6 % 以上、より一層好ましくは 9 7 % 以上、より一層好ましくは 9 8 % 以上、より一層好ましくは 9 9 % 以上の配列同一性を有す

るアミノ酸配列を含む。抗CD22抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号9に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗CD22抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号10に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号9に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号9に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号10に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号10に記載のアミノ酸配列であってもよい。

[0233] 配列番号9に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、配列番号23に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号24に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号25に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

[0234] 配列番号10に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLは、配列番号26に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号27に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号28に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

[0235] 配列番号9に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、抗CD22抗体のVHの活性、すなわち、CD22に対する結合活性を有する。配列番号9に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号9に記載のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0236] 配列番号10に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLは、抗CD22抗体のVLの活性、すなわち、CD22に対する結合活性を有する。配列番号10に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号10に記載

のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0237] 以下、抗体が抗HER2抗体である実施形態について説明する。

[0238] 抗HER2抗体は、HER2に結合する抗体である。抗HER2抗体は、HER2に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗HER2抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗HER2抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。

[0239] 一実施形態において、抗HER2抗体は、トラスツズマブの重鎖可変領域（VH）および軽鎖可変領域（VL）を有する抗体である。

[0240] 一実施形態において、抗HER2抗体は、配列番号67に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号68に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号69に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域（VH）と、配列番号70に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号71に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号72に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域（VL）とを含む。なお、CDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ、Kabatナンバリングに基づくCDR1、CDR2およびCDR3である。

[0241] 別の実施形態において、抗HER2抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号29に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗HER2抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号30に記載のアミノ酸配列を含む。抗HER2抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号29に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗HER2抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号30に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0242] 下記表に示すように、配列番号29に記載のアミノ酸配列を含むVHは、配列番号67に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）

、配列番号 6 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 （下記表中の下線部）および配列番号 6 9 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 （下記表中の下線部）を含み、配列番号 3 0 に記載のアミノ酸配列を含む V L は、配列番号 7 0 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1 （下記表中の下線部）、配列番号 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 （下記表中の下線部）および配列番号 7 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 （下記表中の下線部）を含む。

[0243] [表4]

配列番号 29
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSV
KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTTLVTVSS
配列番号 30
DIQMTQSPSSLSASVQDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSG
SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK

[0244] さらに別の実施形態において、抗 H E R 2 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 2 9 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上、好ましくは 9 5 % 以上、より好ましくは 9 6 % 以上、より一層好ましくは 9 7 % 以上、より一層好ましくは 9 8 % 以上、より一層好ましくは 9 9 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗 H E R 2 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 3 0 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上、好ましくは 9 5 % 以上、より好ましくは 9 6 % 以上、より一層好ましくは 9 7 % 以上、より一層好ましくは 9 8 % 以上、より一層好ましくは 9 9 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗 H E R 2 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 2 9 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗 H E R 2 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 3 0 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号 2 9 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号 2 9 に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号 3 0 に記載のアミノ酸配列に対して 9

0%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号30に記載のアミノ酸配列であってもよい。

[0245] 配列番号29に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、配列番号67に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号68に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号69に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

[0246] 配列番号30に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLは、配列番号70に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号71に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号72に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

[0247] 配列番号29に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、抗HER2抗体のVHの活性、すなわち、HER2に対する結合活性を有する。配列番号29に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号29に記載のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0248] 配列番号30に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLは、抗HER2抗体のVLの活性、すなわち、HER2に対する結合活性を有する。配列番号30に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号6に記載のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0249] 以下、抗体が抗DLL3抗体である実施形態について説明する。

[0250] 抗DLL3抗体は、DLL3に結合する抗体である。抗DLL3抗体は、DLL3に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗DLL3抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが

、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗DLL3抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。

[0251] 一実施形態において、抗DLL3抗体は、ロバルピツズマブの重鎖可変領域（VH）および軽鎖可変領域（VL）を有する抗体である。

[0252] 一実施形態において、抗DLL3抗体は、配列番号73に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号74に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号75に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域（VH）と、配列番号76に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号77に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号78に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域（VL）とを含む。なお、CDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ、Kabatナンバリングに基づくCDR1、CDR2およびCDR3である。

[0253] 別の実施形態において、抗DLL3抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号31に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗DLL3抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号32に記載のアミノ酸配列を含む。抗DLL3抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号31に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗DLL3抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号32に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0254] 下記表に示すように、配列番号31に記載のアミノ酸配列を含むVHは、配列番号73に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）、配列番号74に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中の下線部）および配列番号75に記載のアミノ酸配列からなるCDR3（下記表中の下線部）を含み、配列番号32に記載のアミノ酸配列を含むVLは、配列番号76に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）、配列番号77に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中の下線部）および配列番号78に記載のアミノ酸配列からなるCDR3（下記表中の下線部）を含む。

[0255] [表5]

配列番号 31
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAD
DFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARIGDSSPSDYWGQGTLLTVSS
配列番号 32
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVSNDVWYQQKPGQAPRLLIYYASNRYTGIPARFSGS
GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQDDYTSPTWTFGQGTKLEIK

[0256] さらに別の実施形態において、抗D L L 3抗体のV Hのアミノ酸配列は、配列番号31に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗D L L 3抗体のV Lのアミノ酸配列は、配列番号32に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗D L L 3抗体のV Hのアミノ酸配列は、配列番号31に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗D L L 3抗体のV Lのアミノ酸配列は、配列番号32に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号31に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号31に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号32に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号32に記載のアミノ酸配列であってもよい。

[0257] 配列番号31に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Hは、配列番号73に記載のアミノ酸配列からなるC D R 1、配列番号74に記載のアミノ酸配列からなるC D R 2および配列番号75に記載のアミノ酸配列からなるC D R 3を含むことが好ましい。

[0258] 配列番号32に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミ

ノ酸配列を含むV Lは、配列番号76に記載のアミノ酸配列からなるC D R 1、配列番号77に記載のアミノ酸配列からなるC D R 2および配列番号78に記載のアミノ酸配列からなるC D R 3を含むことが好ましい。

[0259] 配列番号31に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Hは、抗D L L 3抗体のV Hの活性、すなわち、D L L 3に対する結合活性を有する。配列番号31に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号31に記載のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0260] 配列番号32に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Lは、抗D L L 3抗体のV Lの活性、すなわち、D L L 3に対する結合活性を有する。配列番号32に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号32に記載のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0261] 以下、抗体が抗G M 2抗体である実施形態について説明する。

[0262] 抗G M 2抗体は、G M 2に結合する抗体である。抗G M 2抗体は、G M 2に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗G M 2抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗G M 2抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。

[0263] 一実施形態において、抗G M 2抗体は、K M 8 9 6 9（国際公開第2001/023431号パンフレット）の重鎖可変領域（V H）および軽鎖可変領域（V L）を有する抗体である。

[0264] 一実施形態において、抗G M 2抗体は、配列番号79に記載のアミノ酸配

列からなるCDR1、配列番号80に記載のアミノ酸配列からなるCDR2
および配列番号81に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変
領域（VH）と、配列番号82に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配
列番号83に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号84に記
載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域（VL）とを含む。
なお、CDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ、Kabatナンバ
リングに基づくCDR1、CDR2およびCDR3である。

[0265] 別の実施形態において、抗GM2抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号
33に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗GM2抗体のVLのアミノ酸配
列は、配列番号34に記載のアミノ酸配列を含む。抗GM2抗体のVHのア
ミノ酸配列は、配列番号33に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗G
M2抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号34に記載のアミノ酸配列から
なってもよい。

[0266] 下記表に示すように、配列番号33に記載のアミノ酸配列を含むVHは、
配列番号79に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）
、配列番号80に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中の下線部）
）および配列番号81に記載のアミノ酸配列からなるCDR3（下記表中の
下線部）を含み、配列番号34に記載のアミノ酸配列を含むVLは、配列番
号82に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）、配列
番号83に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中の下線部）およ
び配列番号84に記載のアミノ酸配列からなるCDR3（下記表中の下線部
）を含む。

[0267] [表6]

配列番号 33
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNMDWVKQSPGQGLEWMGYIYPNNGGTGYNQ
KFKSKVTITVDTSTSTAYMELHSLRSEDAVYYCATYGHYYGYMFAYWQQGTLVTVSS
配列番号 34
DIQLTQSPSSLASPGDRVITITCSASSSVSYMHWFAQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPARFSGS
GGSTYSYSLTISRLPEDIATYYCQQRSSYPYTFGGGKVEIK

- [0268] さらに別の実施形態において、抗GM2抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号33に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗GM2抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号34に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗GM2抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号33に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗GM2抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号34に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号33に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号33に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号34に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号34に記載のアミノ酸配列であってもよい。
- [0269] 配列番号33に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、配列番号79に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号80に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号81に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。
- [0270] 配列番号34に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLは、配列番号82に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号83に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号84に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。
- [0271] 配列番号33に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、抗GM2抗体のVHの活性、すなわち、GM2に対する結合活性を有する。配列番号33に記載のアミノ酸配列に対して上記配

列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 33 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1 ～ 20 個、好ましくは 1 ～ 10 個、より好ましくは 1 ～ 5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0272] 配列番号 34 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL は、抗 GM2 抗体の VL の活性、すなわち、GM2 に対する結合活性を有する。配列番号 34 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 34 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1 ～ 20 個、好ましくは 1 ～ 10 個、より好ましくは 1 ～ 5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0273] 以下、抗体が抗 EphA2 抗体である実施形態について説明する。

[0274] 抗 EphA2 抗体は、EphA2 に結合する抗体である。抗 EphA2 抗体は、EphA2 に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗 EphA2 抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗 EphA2 抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。

[0275] 一実施形態において、抗 EphA2 抗体は、1C1（米国特許出願公開第 2009/0304721 号明細書）の重鎖可変領域（VH）および軽鎖可変領域（VL）を有する抗体である。

[0276] 一実施形態において、抗 EphA2 抗体は、配列番号 85 に記載のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 86 に記載のアミノ酸配列からなる CDR2 および配列番号 87 に記載のアミノ酸配列からなる CDR3 を含む重鎖可変領域（VH）と、配列番号 88 に記載のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 89 に記載のアミノ酸配列からなる CDR2 および配列番号 90 に記載のアミノ酸配列からなる CDR3 を含む軽鎖可変領域（VL）とを含む。なお、CDR1、CDR2 および CDR3 は、それぞれ、Kabat ナ

ンバリングに基づくCDR1、CDR2およびCDR3である。

[0277] 別の実施形態において、抗EphA2抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号35に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗EphA2抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号36に記載のアミノ酸配列を含む。抗EphA2抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号35に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗EphA2抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号36に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0278] 下記表に示すように、配列番号35に記載のアミノ酸配列を含むVHは、配列番号85に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）、配列番号86に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中の下線部）および配列番号87に記載のアミノ酸配列からなるCDR3（下記表中の下線部）を含み、配列番号36に記載のアミノ酸配列を含むVLは、配列番号88に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）、配列番号89に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中の下線部）および配列番号90に記載のアミノ酸配列からなるCDR3（下記表中の下線部）を含む。

[0279] [表7]

配列番号 35
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSHYMMAWVRQAPGKGLEWVSRIGPSGGP THYADS
VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGYDS GYDYVAVAGPAEYFQHWGQ QTLVTV
SS
配列番号 36
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTWLAWYQ QKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FGSGS
GS GT EFSLTISGLQPDDFATYYCQ QYNSYSRTFGG GTKVEIK

[0280] さらに別の実施形態において、抗EphA2抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号35に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗EphA2抗体のVLのアミノ酸配列

は、配列番号 36 に記載のアミノ酸配列に対して 90%以上、好ましくは 95%以上、より好ましくは 96%以上、より一層好ましくは 97%以上、より一層好ましくは 98%以上、より一層好ましくは 99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗 E p h A 2 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 35 に記載のアミノ酸配列に対して 90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗 E p h A 2 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 36 に記載のアミノ酸配列に対して 90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号 35 に記載のアミノ酸配列に対して 90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号 35 に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号 36 に記載のアミノ酸配列に対して 90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号 36 に記載のアミノ酸配列であってもよい。

[0281] 配列番号 35 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H は、配列番号 85 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1、配列番号 86 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 および配列番号 87 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含むことが好ましい。

[0282] 配列番号 36 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L は、配列番号 88 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1、配列番号 89 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 および配列番号 90 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含むことが好ましい。

[0283] 配列番号 35 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H は、抗 E p h A 2 抗体の V H の活性、すなわち、E p h A 2 に対する結合活性を有する。配列番号 35 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 35 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1～20 個、好ましくは 1～10 個、より好ましくは 1～5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0284] 配列番号 36 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミ

ノ酸配列を含むV Lは、抗E p h A 2抗体のV Lの活性、すなわち、E p h A 2に対する結合活性を有する。配列番号36に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号36に記載のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0285] 以下、抗体が抗F A P抗体である実施形態について説明する。

[0286] 抗F A P抗体は、F A Pに結合する抗体である。抗F A P抗体は、F A Pに特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗F A P抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗F A P抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。

[0287] 一実施形態において、抗F A P抗体は、h u 36（米国特許第10864278号明細書）の重鎖可変領域（V H）および軽鎖可変領域（V L）を有する抗体である。

[0288] 一実施形態において、抗F A P抗体は、配列番号91に記載のアミノ酸配列からなるC D R 1、配列番号92に記載のアミノ酸配列からなるC D R 2および配列番号93に記載のアミノ酸配列からなるC D R 3を含む重鎖可変領域（V H）と、配列番号94に記載のアミノ酸配列からなるC D R 1、配列番号95に記載のアミノ酸配列からなるC D R 2および配列番号96に記載のアミノ酸配列からなるC D R 3を含む軽鎖可変領域（V L）とを含む。なお、C D R 1、C D R 2およびC D R 3は、それぞれ、K a b a tナンバリングに基づくC D R 1、C D R 2およびC D R 3である。

[0289] 別の実施形態において、抗F A P抗体のV Hのアミノ酸配列は、配列番号37に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗F A P抗体のV Lのアミノ酸配列は、配列番号38に記載のアミノ酸配列を含む。抗F A P抗体のV Hのアミノ酸配列は、配列番号37に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗F

A P 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 3 8 に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0290] 下記表に示すように、配列番号 3 7 に記載のアミノ酸配列を含む V H は、配列番号 9 1 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1 （下記表中の下線部）、配列番号 9 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 （下記表中の下線部）および配列番号 9 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 （下記表中の下線部）を含み、配列番号 3 8 に記載のアミノ酸配列を含む V L は、配列番号 9 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1 （下記表中の下線部）、配列番号 9 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 （下記表中の下線部）および配列番号 9 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 （下記表中の下線部）を含む。

[0291] [表8]

配列番号 37
QVQLKQSGAELVKPGASVKLSCKTSGYTFTE <u>NIH</u> HWVKQRSGQGLEWIGWFHPGSGSIKYNEKKD
KATLTADKSSSTVYMELSRLTSEDSAVYFCAR <u>HGGTG</u> RGAMDYWGQGTSVTVSS
配列番号 38
DILMTQSPASSVVSLSGQRATISCRASKSVST <u>SAYS</u> YMHWWYQQKPGQPPKLLIYL <u>ASNLES</u> GVPP
RFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYCQHSREL <u>PYTF</u> GGGKLEIK

[0292] さらに別の実施形態において、抗 F A P 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 3 7 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上、好ましくは 9 5 % 以上、より好ましくは 9 6 % 以上、より一層好ましくは 9 7 % 以上、より一層好ましくは 9 8 % 以上、より一層好ましくは 9 9 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗 F A P 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 3 8 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上、好ましくは 9 5 % 以上、より好ましくは 9 6 % 以上、より一層好ましくは 9 7 % 以上、より一層好ましくは 9 8 % 以上、より一層好ましくは 9 9 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗 F A P 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 3 7 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗 F A P 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 3 8

に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号37に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号37に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号38に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号38に記載のアミノ酸配列であってもよい。

[0293] 配列番号37に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、配列番号91に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号92に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号93に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

[0294] 配列番号38に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLは、配列番号94に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号95に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号96に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

[0295] 配列番号37に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、抗FAP抗体のVHの活性、すなわち、FAPに対する結合活性を有する。配列番号37に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号37に記載のアミノ酸配列において、例えば1~20個、好ましくは1~10個、より好ましくは1~5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0296] 配列番号38に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLは、抗FAP抗体のVLの活性、すなわち、FAPに対する結合活性を有する。配列番号38に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号38に記載のアミノ酸配列において、例えば1~20個、好ましくは1~10個、より好ましくは1~5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

- [0297] 以下、抗体が抗SSTR2抗体である実施形態について説明する。
- [0298] 抗SSTR2抗体は、SSTR2に結合する抗体である。抗SSTR2抗体は、SSTR2に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗SSTR2抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗SSTR2抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。
- [0299] 一実施形態において、抗SSTR2抗体は、anti-SSTR2 mAb（米国特許出願公開第2021/0340264号明細書）の重鎖可変領域（VH）および軽鎖可変領域（VL）を有する抗体である。
- [0300] 一実施形態において、抗SSTR2抗体は、配列番号97に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号98に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号99に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域（VH）と、配列番号100に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号101に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号102に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域（VL）とを含む。なお、CDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ、Kabataナンバリングに基づくCDR1、CDR2およびCDR3である。
- [0301] 別の実施形態において、抗SSTR2抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号39に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗SSTR2抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号40に記載のアミノ酸配列を含む。抗SSTR2抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号39に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗SSTR2抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号40に記載のアミノ酸配列からなってもよい。
- [0302] 下記表に示すように、配列番号39に記載のアミノ酸配列を含むVHは、配列番号97に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）、配列番号98に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中の下線部）および配列番号99に記載のアミノ酸配列からなるCDR3（下記表中の

下線部)を含み、配列番号40に記載のアミノ酸配列を含むV_Lは、配列番号100に記載のアミノ酸配列からなるCDR1(下記表中の下線部)、配列番号101に記載のアミノ酸配列からなるCDR2(下記表中の下線部)および配列番号102に記載のアミノ酸配列からなるCDR3(下記表中の下線部)を含む。

[0303] [表9]

配列番号 39
EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFTDYHLNWVRQPPGKALEWLAIRNKRYGYRTEYSA SVKGRFTISRDNSSQILYQMNTLRAEDSATYYCARDYDPFAYWGQGTLVTVSA
配列番号 40
DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSENGNTYLNHWYLRPGGQSPKLLIYKVSNRFGVPS DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPFTFGSGTKLEIK

[0304] さらに別の実施形態において、抗SSTR2抗体のV_Hのアミノ酸配列は、配列番号39に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗SSTR2抗体のV_Lのアミノ酸配列は、配列番号40に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗SSTR2抗体のV_Hのアミノ酸配列は、配列番号39に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗SSTR2抗体のV_Lのアミノ酸配列は、配列番号40に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号39に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号39に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号40に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号40に記載のアミノ酸配列であってもよい。

- [0305] 配列番号 39 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H は、配列番号 97 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1、配列番号 98 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 および配列番号 99 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含むことが好ましい。
- [0306] 配列番号 40 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L は、配列番号 100 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1、配列番号 101 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 および配列番号 102 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含むことが好ましい。
- [0307] 配列番号 39 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H は、抗 S S T R 2 抗体の V H の活性、すなわち、S S T R 2 に対する結合活性を有する。配列番号 39 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 39 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1～20 個、好ましくは 1～10 個、より好ましくは 1～5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。
- [0308] 配列番号 40 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L は、抗 S S T R 2 抗体の V L の活性、すなわち、S S T R 2 に対する結合活性を有する。配列番号 40 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 40 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1～20 個、好ましくは 1～10 個、より好ましくは 1～5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。
- [0309] 以下、抗体が抗 C D 30 抗体である実施形態について説明する。
- [0310] 抗 C D 30 抗体は、C D 30 に結合する抗体である。抗 C D 30 抗体は、C D 30 に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗 C D 30 抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗 C D 30 抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗

体であることが好ましい。

- [0311] 一実施形態において、抗CD30抗体は、ブレンツキシマブの重鎖可変領域（VH）および軽鎖可変領域（VL）を有する抗体である。
- [0312] 一実施形態において、抗CD30抗体は、配列番号103に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号104に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号105に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域（VH）と、配列番号106に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号107に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号108に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域（VL）とを含む。なお、CDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ、Kabatナンバリングに基づくCDR1、CDR2およびCDR3である。
- [0313] 別の実施形態において、抗CD30抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号41に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD30抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号42に記載のアミノ酸配列を含む。抗CD30抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号41に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗CD30抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号42に記載のアミノ酸配列からなってもよい。
- [0314] 下記表に示すように、配列番号41に記載のアミノ酸配列を含むVHは、配列番号103に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）、配列番号104に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中の下線部）および配列番号105に記載のアミノ酸配列からなるCDR3（下記表中の下線部）を含み、配列番号42に記載のアミノ酸配列を含むVLは、配列番号106に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）、配列番号107に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中の下線部）および配列番号108に記載のアミノ酸配列からなるCDR3（下記表中の下線部）を含む。

[0315]

[表10]

配列番号 41
QIQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYTFTDYYITWVKQKPGQGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFK
GKATLTVDTSSTAFMQLSSLTSEDVAVYFCANYGNYWFAYWGQGTQVTVSA
配列番号 42
DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDGDSYMNIWYQQKPGQPPKVLIIYAASNLESGIPAR
FSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYCQQSNEDPWTFGGGTKLEIK

- [0316] さらに別の実施形態において、抗CD30抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号41に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD30抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号42に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗CD30抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号41に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗CD30抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号42に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号41に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号41に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号42に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号42に記載のアミノ酸配列であってもよい。
- [0317] 配列番号41に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、配列番号103に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号104に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号105に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。
- [0318] 配列番号42に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミ

ノ酸配列を含むV Lは、配列番号106に記載のアミノ酸配列からなるCD R 1、配列番号107に記載のアミノ酸配列からなるCD R 2および配列番号108に記載のアミノ酸配列からなるCD R 3を含むことが好ましい。

[0319] 配列番号41に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Hは、抗CD30抗体のV Hの活性、すなわち、CD30に対する結合活性を有する。配列番号41に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号41に記載のアミノ酸配列において、例えば1〜20個、好ましくは1〜10個、より好ましくは1〜5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0320] 配列番号42に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Lは、抗CD30抗体のV Lの活性、すなわち、CD30に対する結合活性を有する。配列番号42に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号42に記載のアミノ酸配列において、例えば1〜20個、好ましくは1〜10個、より好ましくは1〜5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0321] 以下、抗体が抗BCMA抗体である実施形態について説明する。

[0322] 抗BCMA抗体は、BCMAに結合する抗体である。抗BCMA抗体は、BCMAに特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗BCMA抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗BCMA抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。

[0323] 一実施形態において、抗BCMA抗体は、ペランタマブの重鎖可変領域（V H）および軽鎖可変領域（V L）を有する抗体である。

[0324] 一実施形態において、抗BCMA抗体は、配列番号109に記載のアミノ酸配列からなるCD R 1、配列番号110に記載のアミノ酸配列からなるC

D R 2 および配列番号 1 1 1 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含む重鎖可変領域（V H）と、配列番号 1 1 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1、配列番号 1 1 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 および配列番号 1 1 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含む軽鎖可変領域（V L）とを含む。なお、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 は、それぞれ、K a b a t ナンバリングに基づく C D R 1、C D R 2 および C D R 3 である。

[0325] 別の実施形態において、抗 B C M A 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 4 3 に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗 B C M A 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 4 4 に記載のアミノ酸配列を含む。抗 B C M A 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 4 3 に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗 B C M A 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 4 4 に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0326] 下記表に示すように、配列番号 4 3 に記載のアミノ酸配列を含む V H は、配列番号 1 0 9 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1（下記表中の下線部）、配列番号 1 1 0 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2（下記表中の下線部）および配列番号 1 1 1 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3（下記表中の下線部）を含み、配列番号 4 4 に記載のアミノ酸配列を含む V L は、配列番号 1 1 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1（下記表中の下線部）、配列番号 1 1 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2（下記表中の下線部）および配列番号 1 1 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3（下記表中の下線部）を含む。

[0327] [表11]

配列番号 43
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRGHSDTYYN
QKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAIYDGYDVLDNWGQGTLLTVSS
配列番号 44
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSLNLSGVPSRFSGS
GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQGTKLEIK

[0328] さらに別の実施形態において、抗 B C M A 抗体の V H のアミノ酸配列は、

配列番号43に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗BCMA抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号44に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗BCMA抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号43に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗BCMA抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号44に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号43に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号43に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号44に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号44に記載のアミノ酸配列であってもよい。

- [0329] 配列番号43に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、配列番号109に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号110に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号111に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。
- [0330] 配列番号44に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLは、配列番号112に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号113に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号114に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。
- [0331] 配列番号43に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、抗BCMA抗体のVHの活性、すなわち、BCMAに対する結合活性を有する。配列番号43に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号43に記載

のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0332] 配列番号44に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLは、抗BCMA抗体のVLの活性、すなわち、BCMAに対する結合活性を有する。配列番号44に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号44に記載のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0333] 以下、抗体が抗CD33抗体である実施形態について説明する。

[0334] 抗CD33抗体は、CD33に結合する抗体である。抗CD33抗体は、CD33に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗CD33抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗CD33抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。

[0335] 一実施形態において、抗CD33抗体は、ゲムツズマブの重鎖可変領域（VH）および軽鎖可変領域（VL）を有する抗体である。

[0336] 一実施形態において、抗CD33抗体は、配列番号115に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号116に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号117に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域（VH）と、配列番号118に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号119に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号120に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域（VL）とを含む。なお、CDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ、Kabatナンバリングに基づくCDR1、CDR2およびCDR3である。

[0337] 別の実施形態において、抗CD33抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番

号 4 5 に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗 C D 3 3 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 4 6 に記載のアミノ酸配列を含む。抗 C D 3 3 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 4 5 に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗 C D 3 3 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 4 6 に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0338] 下記表に示すように、配列番号 4 5 に記載のアミノ酸配列を含む V H は、配列番号 1 1 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1（下記表中の下線部）、配列番号 1 1 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2（下記表中の下線部）および配列番号 1 1 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3（下記表中の下線部）を含み、配列番号 4 6 に記載のアミノ酸配列を含む V L は、配列番号 1 1 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1（下記表中の下線部）、配列番号 1 1 9 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2（下記表中の下線部）および配列番号 1 2 0 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3（下記表中の下線部）を含む。

[0339] [表12]

配列番号 45
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTN <u>YDINWVRQAPGGGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKF</u> <u>KAKATLTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCASGYEDAMDYWGQGTTVTVSS</u>
配列番号 46
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCKASQDINSYLSWFQQKPGKAPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGS GSGQDYTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPLTFGGGTKVEIK

[0340] さらに別の実施形態において、抗 C D 3 3 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 4 5 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上、好ましくは 9 5 % 以上、より好ましくは 9 6 % 以上、より一層好ましくは 9 7 % 以上、より一層好ましくは 9 8 % 以上、より一層好ましくは 9 9 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗 C D 3 3 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 4 6 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上、好ましくは 9 5 % 以上、より好ましくは 9 6 % 以上、より一層好ましくは 9 7 % 以上、より一層好ましくは 9 8 % 以上、より一層好ましくは 9 9 % 以上の配列同一性を有

するアミノ酸配列を含む。抗CD33抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号45に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗CD33抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号46に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号45に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号45に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号46に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号46に記載のアミノ酸配列であってもよい。

[0341] 配列番号45に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、配列番号115に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号116に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号117に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

[0342] 配列番号46に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLは、配列番号118に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号119に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号120に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

[0343] 配列番号45に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、抗CD33抗体のVHの活性、すなわち、CD33に対する結合活性を有する。配列番号45に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号45に記載のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0344] 配列番号46に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLは、抗CD33抗体のVLの活性、すなわち、CD33に対する結合活性を有する。配列番号46に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号46に記載

のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0345] 以下、抗体が抗F α L R α 抗体である実施形態について説明する。

[0346] 抗F α L R α 抗体は、F α L R α に結合する抗体である。抗F α L R α 抗体は、F α L R α に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗F α L R α 抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗F α L R α 抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。

[0347] 一実施形態において、抗F α L R α 抗体は、ミルベツキシマブの重鎖可変領域（VH）および軽鎖可変領域（VL）を有する抗体である。

[0348] 一実施形態において、抗F α L R α 抗体は、配列番号121に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号122に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号123に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域（VH）と、配列番号124に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号125に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号126に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域（VL）とを含む。なお、CDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ、Kabatナンバリングに基づくCDR1、CDR2およびCDR3である。

[0349] 別の実施形態において、抗F α L R α 抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号47に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗F α L R α 抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号48に記載のアミノ酸配列を含む。抗F α L R α 抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号47に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗F α L R α 抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号48に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0350] 下記表に示すように、配列番号47に記載のアミノ酸配列を含むVHは、

配列番号 1 2 1 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1（下記表中の下線部）、配列番号 1 2 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2（下記表中の下線部）および配列番号 1 2 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3（下記表中の下線部）を含み、配列番号 4 8 に記載のアミノ酸配列を含む V L は、配列番号 1 2 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1（下記表中の下線部）、配列番号 1 2 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2（下記表中の下線部）および配列番号 1 2 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3（下記表中の下線部）を含む。

[0351] [表13]

配列番号 47
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDFYMNWVRQPPGKAPEWLGFIRNKANGYTTEFN
PSVKGRFTISRDN SKNSLYLQMNSLKTEDTATYYCARTLYGYAYYYVMDAWGQGTLVTVSS
配列番号 48
DIQMTQSPSSLSASLGDRVITITORTSEDIFRNLA WYQQKPGKAPKLLIYDTNRLADGVPSRFSGS
GSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQYDNYPLTFGGGTKLEIK

[0352] さらに別の実施形態において、抗 F o L R α 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 4 7 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上、好ましくは 9 5 % 以上、より好ましくは 9 6 % 以上、より一層好ましくは 9 7 % 以上、より一層好ましくは 9 8 % 以上、より一層好ましくは 9 9 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗 F o L R α 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 4 8 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上、好ましくは 9 5 % 以上、より好ましくは 9 6 % 以上、より一層好ましくは 9 7 % 以上、より一層好ましくは 9 8 % 以上、より一層好ましくは 9 9 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗 F o L R α 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 4 7 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗 F o L R α 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 4 8 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号 4 7 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号 4 7 に

記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号48に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号48に記載のアミノ酸配列であってもよい。

[0353] 配列番号47に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、配列番号121に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号122に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号123に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

[0354] 配列番号48に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLは、配列番号124に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号125に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号126に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

[0355] 配列番号47に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、抗FOLR α 抗体のVHの活性、すなわち、FOLR α に対する結合活性を有する。配列番号47に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号47に記載のアミノ酸配列において、例えば1~20個、好ましくは1~10個、より好ましくは1~5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0356] 配列番号48に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLは、抗FOLR α 抗体のVLの活性、すなわち、FOLR α に対する結合活性を有する。配列番号48に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号48に記載のアミノ酸配列において、例えば1~20個、好ましくは1~10個、より好ましくは1~5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0357] 以下、抗体が抗CD25抗体である実施形態について説明する。

[0358] 抗CD25抗体は、CD25に結合する抗体である。抗CD25抗体は、CD25に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗CD25抗体は

、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗CD25抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。

[0359] 一実施形態において、抗CD25抗体は、カミダンルマブの重鎖可変領域（VH）および軽鎖可変領域（VL）を有する抗体である。

[0360] 一実施形態において、抗CD25抗体は、配列番号127に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号128に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号129に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域（VH）と、配列番号130に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号131に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号132に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域（VL）とを含む。なお、CDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ、Kabatナンバリングに基づくCDR1、CDR2およびCDR3である。

[0361] 別の実施形態において、抗CD25抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号49に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD25抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号50に記載のアミノ酸配列を含む。抗CD25抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号49に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗CD25抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号50に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0362] 下記表に示すように、配列番号49に記載のアミノ酸配列を含むVHは、配列番号127に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）、配列番号128に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中の下線部）および配列番号129に記載のアミノ酸配列からなるCDR3（下記表中の下線部）を含み、配列番号50に記載のアミノ酸配列を含むVLは、配列番号130に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）、配列番号131に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中の下線部）および配列番号132に記載のアミノ酸配列からなるCDR3（下記

表中の下線部)を含む。

[0363] [表14]

配列番号 49
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSRYIINWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGVENYAQKFQ
GRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARKDWF ¹ WDYWGQGTLLVTVSS
配列番号 50
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIIYGASSRATGIPDRFSGS
GSQTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS ² SPLTFGGGTKVEIK

[0364] さらに別の実施形態において、抗CD25抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号49に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD25抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号50に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗CD25抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号49に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗CD25抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号50に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号49に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号49に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号50に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号50に記載のアミノ酸配列であってもよい。

[0365] 配列番号49に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、配列番号127に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号128に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号129に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

- [0366] 配列番号50に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_Lは、配列番号130に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号131に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号132に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。
- [0367] 配列番号49に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_Hは、抗CD25抗体のV_Hの活性、すなわち、CD25に対する結合活性を有する。配列番号49に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号49に記載のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。
- [0368] 配列番号50に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_Lは、抗CD25抗体のV_Lの活性、すなわち、CD25に対する結合活性を有する。配列番号50に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号50に記載のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。
- [0369] 以下、抗体が抗C₁ADM1抗体である実施形態について説明する。
- [0370] 抗C₁ADM1抗体は、C₁ADM1に結合する抗体である。抗C₁ADM1抗体は、C₁ADM1に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗C₁ADM1抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗C₁ADM1抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。
- [0371] 一実施形態において、抗C₁ADM1抗体は、PTA021__A3（米国特許第8420084号明細書）の重鎖可変領域（V_H）および軽鎖可変領域（V_L）を有する抗体である。

[0372] 一実施形態において、抗C A D M 1 抗体は、配列番号 1 3 3 に記載のアミノ酸配列からなるC D R 1、配列番号 1 3 4 に記載のアミノ酸配列からなるC D R 2 および配列番号 1 3 5 に記載のアミノ酸配列からなるC D R 3 を含む重鎖可変領域（V H）と、配列番号 1 3 6 に記載のアミノ酸配列からなるC D R 1、配列番号 1 3 7 に記載のアミノ酸配列からなるC D R 2 および配列番号 1 3 8 に記載のアミノ酸配列からなるC D R 3 を含む軽鎖可変領域（V L）とを含む。なお、C D R 1、C D R 2 およびC D R 3 は、それぞれ、K a b a t ナンバリングに基づくC D R 1、C D R 2 およびC D R 3 である。

[0373] 別の実施形態において、抗C A D M 1 抗体のV Hのアミノ酸配列は、配列番号 5 1 に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗C A D M 1 抗体のV Lのアミノ酸配列は、配列番号 5 2 に記載のアミノ酸配列を含む。抗C A D M 1 抗体のV Hのアミノ酸配列は、配列番号 5 1 に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗C A D M 1 抗体のV Lのアミノ酸配列は、配列番号 5 2 に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0374] 下記表に示すように、配列番号 5 1 に記載のアミノ酸配列を含むV Hは、配列番号 1 3 3 に記載のアミノ酸配列からなるC D R 1（下記表中の下線部）、配列番号 1 3 4 に記載のアミノ酸配列からなるC D R 2（下記表中の下線部）および配列番号 1 3 5 に記載のアミノ酸配列からなるC D R 3（下記表中の下線部）を含み、配列番号 5 2 に記載のアミノ酸配列を含むV Lは、配列番号 1 3 6 に記載のアミノ酸配列からなるC D R 1（下記表中の下線部）、配列番号 1 3 7 に記載のアミノ酸配列からなるC D R 2（下記表中の下線部）および配列番号 1 3 8 に記載のアミノ酸配列からなるC D R 3（下記表中の下線部）を含む。

[0375]

[表15]

配列番号 51
QITLKESGPTLVKPTQTTLTCTFSQFSLSTSGVGVGWIRPPGKALEWLALIIYWDDDKRYSPSL
KSRLTITKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCAHRRVEWVTLAQNWFDPWGQGTLLTVSS
配列番号 52
DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGS
QSGTDFTLTISNLPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGTKVEIK

- [0376] さらに別の実施形態において、抗C A D M 1 抗体のV Hのアミノ酸配列は、配列番号5 1 に記載のアミノ酸配列に対して9 0 %以上、好ましくは9 5 %以上、より好ましくは9 6 %以上、より一層好ましくは9 7 %以上、より一層好ましくは9 8 %以上、より一層好ましくは9 9 %以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗C A D M 1 抗体のV Lのアミノ酸配列は、配列番号5 2 に記載のアミノ酸配列に対して9 0 %以上、好ましくは9 5 %以上、より好ましくは9 6 %以上、より一層好ましくは9 7 %以上、より一層好ましくは9 8 %以上、より一層好ましくは9 9 %以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗C A D M 1 抗体のV Hのアミノ酸配列は、配列番号5 1 に記載のアミノ酸配列に対して9 0 %以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗C A D M 1 抗体のV Lのアミノ酸配列は、配列番号5 2 に記載のアミノ酸配列に対して9 0 %以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号5 1 に記載のアミノ酸配列に対して9 0 %以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号5 1 に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号5 2 に記載のアミノ酸配列に対して9 0 %以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号5 2 に記載のアミノ酸配列であってもよい。
- [0377] 配列番号5 1 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Hは、配列番号1 3 3 に記載のアミノ酸配列からなるC D R 1、配列番号1 3 4 に記載のアミノ酸配列からなるC D R 2 および配列番号1 3 5 に記載のアミノ酸配列からなるC D R 3 を含むことが好ましい。
- [0378] 配列番号5 2 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミ

ノ酸配列を含むV Lは、配列番号136に記載のアミノ酸配列からなるCD R 1、配列番号137に記載のアミノ酸配列からなるCD R 2および配列番号138に記載のアミノ酸配列からなるCD R 3を含むことが好ましい。

[0379] 配列番号51に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Hは、抗C A D M 1抗体のV Hの活性、すなわち、C A D M 1に対する結合活性を有する。配列番号51に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号51に記載のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0380] 配列番号52に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Lは、抗C A D M 1抗体のV Lの活性、すなわち、C A D M 1に対する結合活性を有する。配列番号52に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号52に記載のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0381] 以下、抗体が抗C L L 1抗体である実施形態について説明する。

[0382] 抗C L L 1抗体は、C L L 1に結合する抗体である。抗C L L 1抗体は、C L L 1に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗C L L 1抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗C L L 1抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。

[0383] 一実施形態において、抗C L L 1抗体は、6 E 7 L A H I e（国際公開第2016/205200号パンフレット）の重鎖可変領域（V H）および軽鎖可変領域（V L）を有する抗体である。

[0384] 一実施形態において、抗C L L 1抗体は、配列番号139に記載のアミノ

酸配列からなるCDR1、配列番号140に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号141に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域（VH）と、配列番号142に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号143に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号144に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域（VL）とを含む。なお、CDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ、Kabatナンバリングに基づくCDR1、CDR2およびCDR3である。

[0385] 別の実施形態において、抗CLL1抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号53に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗CLL1抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号54に記載のアミノ酸配列を含む。抗CLL1抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号53に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗CLL1抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号54に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0386] 下記表に示すように、配列番号53に記載のアミノ酸配列を含むVHは、配列番号139に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）、配列番号140に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中の下線部）および配列番号141に記載のアミノ酸配列からなるCDR3（下記表中の下線部）を含み、配列番号54に記載のアミノ酸配列を含むVLは、配列番号142に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）、配列番号143に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中の下線部）および配列番号144に記載のアミノ酸配列からなるCDR3（下記表中の下線部）を含む。

[0387] [表16]

配列番号 53
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYYMHWVRQAPGQGLEWIGRINPYAGAAFY SQN
FKDRVTLTVDTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCAIERGADLEGYAMDYWGQGT LTVTVSS
配列番号 54
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSVSTSSYNYMHWYQKPGKPKLLIKYASNLESGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHSWEIPLTIFGQGTKVEIK

- [0388] さらに別の実施形態において、抗C L L 1抗体のV Hのアミノ酸配列は、配列番号53に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗C L L 1抗体のV Lのアミノ酸配列は、配列番号54に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗C L L 1抗体のV Hのアミノ酸配列は、配列番号53に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗C L L 1抗体のV Lのアミノ酸配列は、配列番号54に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号53に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号53に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号54に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号54に記載のアミノ酸配列であってもよい。
- [0389] 配列番号53に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Hは、配列番号139に記載のアミノ酸配列からなるC D R 1、配列番号140に記載のアミノ酸配列からなるC D R 2および配列番号141に記載のアミノ酸配列からなるC D R 3を含むことが好ましい。
- [0390] 配列番号54に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Lは、配列番号142に記載のアミノ酸配列からなるC D R 1、配列番号143に記載のアミノ酸配列からなるC D R 2および配列番号144に記載のアミノ酸配列からなるC D R 3を含むことが好ましい。
- [0391] 配列番号53に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Hは、抗C L L 1抗体のV Hの活性、すなわち、C L L 1に対する結合活性を有する。配列番号53に記載のアミノ酸配列に対して上

記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 53 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1 ～ 20 個、好ましくは 1 ～ 10 個、より好ましくは 1 ～ 5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0392] 配列番号 54 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL は、抗 CLL 1 抗体の VL の活性、すなわち、CLL 1 に対する結合活性を有する。配列番号 54 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 54 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1 ～ 20 個、好ましくは 1 ～ 10 個、より好ましくは 1 ～ 5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0393] 以下、抗体が抗 CD 38 抗体である実施形態について説明する。

[0394] 抗 CD 38 抗体は、CD 38 に結合する抗体である。抗 CD 38 抗体は、CD 38 に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗 CD 38 抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗 CD 38 抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。

[0395] 一実施形態において、抗 CD 38 抗体は、ガラツムマブの重鎖可変領域（VH）および軽鎖可変領域（VL）を有する抗体である。

[0396] 一実施形態において、抗 CD 38 抗体は、配列番号 145 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 146 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 2 および配列番号 147 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む重鎖可変領域（VH）と、配列番号 148 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 149 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 2 および配列番号 150 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む軽鎖可変領域（VL）とを含む。なお、CDR 1、CDR 2 および CDR 3 は、それぞれ、Kabat ナンバリングに基づく CDR 1、CDR 2 および CDR 3 である。

[0397] 別の実施形態において、抗CD38抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号55に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD38抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号56に記載のアミノ酸配列を含む。抗CD38抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号55に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗CD38抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号56に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0398] 下記表に示すように、配列番号55に記載のアミノ酸配列を含むVHは、配列番号145に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）、配列番号146に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中の下線部）および配列番号147に記載のアミノ酸配列からなるCDR3（下記表中の下線部）を含み、配列番号56に記載のアミノ酸配列を含むVLは、配列番号148に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）、配列番号149に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中の下線部）および配列番号150に記載のアミノ酸配列からなるCDR3（下記表中の下線部）を含む。

[0399] [表17]

配列番号 55
<u>EVQLLES</u> GGGLVQPGGSLRLSCAIVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTTYADS
<u>VKGRFTISRDN</u> SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGEPVFDYWGGGTLTVTSS
配列番号 56
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGS
GS
<u>SGTDFTLTIS</u> SLPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK

[0400] さらに別の実施形態において、抗CD38抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号55に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD38抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号56に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一

層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗CD38抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号55に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗CD38抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号56に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号55に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号55に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号56に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号56に記載のアミノ酸配列であってもよい。

[0401] 配列番号55に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、配列番号145に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号146に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号147に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

[0402] 配列番号56に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLは、配列番号148に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号149に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号150に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

[0403] 配列番号55に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、抗CD38抗体のVHの活性、すなわち、CD38に対する結合活性を有する。配列番号55に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号55に記載のアミノ酸配列において、例えば1~20個、好ましくは1~10個、より好ましくは1~5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0404] 配列番号56に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLは、抗CD38抗体のVLの活性、すなわち、CD38に対する結合活性を有する。配列番号56に記載のアミノ酸配列に対して上

記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 56 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1 ～ 20 個、好ましくは 1 ～ 10 個、より好ましくは 1 ～ 5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

- [0405] 以下、抗体が抗 CD74 抗体である実施形態について説明する。
- [0406] 抗 CD74 抗体は、CD74 に結合する抗体である。抗 CD74 抗体は、CD74 に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗 CD74 抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗 CD74 抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。
- [0407] 一実施形態において、抗 CD74 抗体は、ミラツズマブの重鎖可変領域（VH）および軽鎖可変領域（VL）を有する抗体である。
- [0408] 一実施形態において、抗 CD74 抗体は、配列番号 151 に記載のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 152 に記載のアミノ酸配列からなる CDR2 および配列番号 153 に記載のアミノ酸配列からなる CDR3 を含む重鎖可変領域（VH）と、配列番号 154 に記載のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 155 に記載のアミノ酸配列からなる CDR2 および配列番号 156 に記載のアミノ酸配列からなる CDR3 を含む軽鎖可変領域（VL）とを含む。なお、CDR1、CDR2 および CDR3 は、それぞれ、Kabat ナンバリングに基づく CDR1、CDR2 および CDR3 である。
- [0409] 別の実施形態において、抗 CD74 抗体の VH のアミノ酸配列は、配列番号 57 に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗 CD74 抗体の VL のアミノ酸配列は、配列番号 58 に記載のアミノ酸配列を含む。抗 CD74 抗体の VH のアミノ酸配列は、配列番号 57 に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗 CD74 抗体の VL のアミノ酸配列は、配列番号 58 に記載のアミノ酸配列からなってもよい。
- [0410] 下記表に示すように、配列番号 57 に記載のアミノ酸配列を含む VH は、

配列番号 1 5 1 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1（下記表中の下線部）、配列番号 1 5 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2（下記表中の下線部）および配列番号 1 5 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3（下記表中の下線部）を含み、配列番号 5 8 に記載のアミノ酸配列を含む V L は、配列番号 1 5 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1（下記表中の下線部）、配列番号 1 5 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2（下記表中の下線部）および配列番号 1 5 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3（下記表中の下線部）を含む。

[0411] [表18]

配列番号 57
QVQLQSQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFDDD
FKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSSRGKNEAWFAYWGQGTLLVTVSS
配列番号 58
DIQLTQSPSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFAQRRPGQSPRLIYTVSNRFSQVDP
RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSSSHVPPTFGAGTRLEIK

[0412] さらに別の実施形態において、抗 C D 7 4 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 5 7 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上、好ましくは 9 5 % 以上、より好ましくは 9 6 % 以上、より一層好ましくは 9 7 % 以上、より一層好ましくは 9 8 % 以上、より一層好ましくは 9 9 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗 C D 7 4 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 5 8 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上、好ましくは 9 5 % 以上、より好ましくは 9 6 % 以上、より一層好ましくは 9 7 % 以上、より一層好ましくは 9 8 % 以上、より一層好ましくは 9 9 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗 C D 7 4 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 5 7 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗 C D 7 4 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 5 8 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号 5 7 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号 5 7 に記載のア

ミノ酸配列であってもよく、配列番号 58 に記載のアミノ酸配列に対して 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号 58 に記載のアミノ酸配列であってもよい。

[0413] 配列番号 57 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_H は、配列番号 151 に記載のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 152 に記載のアミノ酸配列からなる CDR2 および配列番号 153 に記載のアミノ酸配列からなる CDR3 を含むことが好ましい。

[0414] 配列番号 58 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_L は、配列番号 154 に記載のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 155 に記載のアミノ酸配列からなる CDR2 および配列番号 156 に記載のアミノ酸配列からなる CDR3 を含むことが好ましい。

[0415] 配列番号 57 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_H は、抗 CD74 抗体の V_H の活性、すなわち、CD74 に対する結合活性を有する。配列番号 57 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 57 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1～20 個、好ましくは 1～10 個、より好ましくは 1～5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0416] 配列番号 58 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_L は、抗 CD74 抗体の V_L の活性、すなわち、CD74 に対する結合活性を有する。配列番号 58 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 58 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1～20 個、好ましくは 1～10 個、より好ましくは 1～5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0417] 以下、抗体が抗 NECTIN4 抗体である実施形態について説明する。

[0418] 抗 NECTIN4 抗体は、NECTIN4 に結合する抗体である。抗 NECTIN4 抗体は、NECTIN4 に特異的に結合する抗体であることが好

ましい。抗NECTIN4抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗NECTIN4抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。

[0419] 一実施形態において、抗NECTIN4抗体は、エンホルツマブの重鎖可変領域（VH）および軽鎖可変領域（VL）を有する抗体である。

[0420] 一実施形態において、抗NECTIN4抗体は、配列番号187に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号188に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号189に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域（VH）と、配列番号190に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号191に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号192に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域（VL）とを含む。なお、CDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ、Kabatナンバリングに基づくCDR1、CDR2およびCDR3である。

[0421] 別の実施形態において、抗NECTIN4抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号183に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗NECTIN4抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号184に記載のアミノ酸配列を含む。抗NECTIN4抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号183に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗NECTIN4抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号184に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0422] 下記表に示すように、配列番号183に記載のアミノ酸配列を含むVHは、配列番号187に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）、配列番号188に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中の下線部）および配列番号189に記載のアミノ酸配列からなるCDR3（下記表中の下線部）を含み、配列番号184に記載のアミノ酸配列を含むVLは、配列番号190に記載のアミノ酸配列からなるCDR1（下記表中の下線部）、配列番号191に記載のアミノ酸配列からなるCDR2（下記表中

の下線部) および配列番号 1 9 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 (下記表中の下線部) を含む。

[0423] [表19]

配列番号 183
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQAPGKGLEWVS YISSSSSTIYY ADSV
KGRFTISRDNAKNSLSLQMNSLRDEDTAVYYCAR AYYYGMDV WGQGTTVTVSS
配列番号 184
DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWYQQKPGKAPKFLIYA A ASTLQSGVPSRFSG
SGSGTDFLTISLQPEDFATYYC QQANSE FPPTFGGGTKVEIK

[0424] さらに別の実施形態において、抗 N E C T I N 4 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 1 8 3 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上、好ましくは 9 5 % 以上、より好ましくは 9 6 % 以上、より一層好ましくは 9 7 % 以上、より一層好ましくは 9 8 % 以上、より一層好ましくは 9 9 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗 N E C T I N 4 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 1 8 4 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上、好ましくは 9 5 % 以上、より好ましくは 9 6 % 以上、より一層好ましくは 9 7 % 以上、より一層好ましくは 9 8 % 以上、より一層好ましくは 9 9 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗 N E C T I N 4 抗体の V H のアミノ酸配列は、配列番号 1 8 3 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗 N E C T I N 4 抗体の V L のアミノ酸配列は、配列番号 1 8 4 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号 1 8 3 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号 1 8 3 に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号 1 8 4 に記載のアミノ酸配列に対して 9 0 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号 1 8 4 に記載のアミノ酸配列であってもよい。

[0425] 配列番号 1 8 3 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H は、配列番号 1 8 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1、配列番号 1 8 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 および配列

番号 189 に記載のアミノ酸配列からなる CDR3 を含むことが好ましい。

[0426] 配列番号 184 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL は、配列番号 190 に記載のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 191 に記載のアミノ酸配列からなる CDR2 および配列番号 192 に記載のアミノ酸配列からなる CDR3 を含むことが好ましい。

[0427] 配列番号 183 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH は、抗 NECTIN4 抗体の VH の活性、すなわち、NECTIN4 に対する結合活性を有する。配列番号 183 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 183 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1～20 個、好ましくは 1～10 個、より好ましくは 1～5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0428] 配列番号 184 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL は、抗 NECTIN4 抗体の VL の活性、すなわち、NECTIN4 に対する結合活性を有する。配列番号 184 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 184 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1～20 個、好ましくは 1～10 個、より好ましくは 1～5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0429] 以下、抗体が抗 TROP2 抗体である実施形態について説明する。

[0430] 抗 TROP2 抗体は、TROP2 に結合する抗体である。抗 TROP2 抗体は、TROP2 に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗 TROP2 抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗 TROP2 抗体は、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体のいずれであってもよいが、ヒト化抗体であることが好ましい。

[0431] 一実施形態において、抗 TROP2 抗体は、サシツズマブの重鎖可変領域 (VH) および軽鎖可変領域 (VL) を有する抗体である。

[0432] 一実施形態において、抗TRO P 2抗体は、配列番号193に記載のアミノ酸配列からなるCD R 1、配列番号194に記載のアミノ酸配列からなるCD R 2および配列番号195に記載のアミノ酸配列からなるCD R 3を含む重鎖可変領域（V H）と、配列番号196に記載のアミノ酸配列からなるCD R 1、配列番号197に記載のアミノ酸配列からなるCD R 2および配列番号198に記載のアミノ酸配列からなるCD R 3を含む軽鎖可変領域（V L）とを含む。なお、CD R 1、CD R 2およびCD R 3は、それぞれ、K a b a tナンバリングに基づくCD R 1、CD R 2およびCD R 3である。

[0433] 別の実施形態において、抗TRO P 2抗体のV Hのアミノ酸配列は、配列番号185に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗TRO P 2抗体のV Lのアミノ酸配列は、配列番号186に記載のアミノ酸配列を含む。抗TRO P 2抗体のV Hのアミノ酸配列は、配列番号185に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗TRO P 2抗体のV Lのアミノ酸配列は、配列番号186に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0434] 下記表に示すように、配列番号185に記載のアミノ酸配列を含むV Hは、配列番号193に記載のアミノ酸配列からなるCD R 1（下記表中の下線部）、配列番号194に記載のアミノ酸配列からなるCD R 2（下記表中の下線部）および配列番号195に記載のアミノ酸配列からなるCD R 3（下記表中の下線部）を含み、配列番号186に記載のアミノ酸配列を含むV Lは、配列番号196に記載のアミノ酸配列からなるCD R 1（下記表中の下線部）、配列番号197に記載のアミノ酸配列からなるCD R 2（下記表中の下線部）および配列番号198に記載のアミノ酸配列からなるCD R 3（下記表中の下線部）を含む。

[0435]

[表20]

配列番号 185
QVQLQQSGSELKKPGASVKVSOCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGGGLKWMGWINTYTGEPTYTD
DFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCARGGFGSSYWYFDVWGQGSGLVTVSS
配列番号 186
DIQLTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQDVSI AV AWYQQKPGKAPKLLIYS AS YRYTGVPDRFSGS
GSQTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYITPLTFGAGTKVEIK

- [0436] さらに別の実施形態において、抗TRO2抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号185に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗TRO2抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号186に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗TRO2抗体のVHのアミノ酸配列は、配列番号185に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗TRO2抗体のVLのアミノ酸配列は、配列番号186に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号185に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号185に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号186に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号186に記載のアミノ酸配列であってもよい。
- [0437] 配列番号185に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、配列番号193に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号194に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号195に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。
- [0438] 配列番号186に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するア

ミノ酸配列を含むV_Lは、配列番号196に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号197に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号198に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

[0439] 配列番号185に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_Hは、抗TROP2抗体のV_Hの活性、すなわち、TROP2に対する結合活性を有する。配列番号185に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号185に記載のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0440] 配列番号186に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_Lは、抗TROP2抗体のV_Lの活性、すなわち、TROP2に対する結合活性を有する。配列番号186に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号186に記載のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。

[0441] 以下、抗体が抗CD79b抗体であって、ヒト抗体G4055である（ヒト抗体G4055）である実施形態について説明する（以下、抗CD79b抗体（ヒト抗体G4055）や抗CD79b__G4055抗体ともいう）。

[0442] 抗CD79b抗体（ヒト抗体G4055）は、CD79bに結合する抗体である。抗CD79b抗体（ヒト抗体G4055）は、CD79bに特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗CD79b抗体（ヒト抗体G4055）は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗CD79b抗体（ヒト抗体G4055）は、ヒト抗体である。

[0443] 一実施形態において、抗CD79b抗体（ヒト抗体G4055）は、配列番号157に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号158に記載

のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号159に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域(VH)と、配列番号160に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号161に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号162に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域(VL)とを含む。なお、CDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ、Kabatナンバリングに基づくCDR1、CDR2およびCDR3である。

[0444] 別の実施形態において、抗CD79b抗体(ヒト抗体G4055)のVHのアミノ酸配列は、配列番号59に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD79b抗体(ヒト抗体G4055)のVLのアミノ酸配列は、配列番号60に記載のアミノ酸配列を含む。抗CD79b抗体(ヒト抗体G4055)のVHのアミノ酸配列は、配列番号59に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗CD79b抗体(ヒト抗体G4055)のVLのアミノ酸配列は、配列番号60に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0445] 下記表に示すように、配列番号59に記載のアミノ酸配列を含むVHは、配列番号157に記載のアミノ酸配列からなるCDR1(下記表中の下線部)、配列番号158に記載のアミノ酸配列からなるCDR2(下記表中の下線部)および配列番号159に記載のアミノ酸配列からなるCDR3(下記表中の下線部)を含み、配列番号60に記載のアミノ酸配列を含むVLは、配列番号160に記載のアミノ酸配列からなるCDR1(下記表中の下線部)、配列番号161に記載のアミノ酸配列からなるCDR2(下記表中の下線部)および配列番号162に記載のアミノ酸配列からなるCDR3(下記表中の下線部)を含む。

[0446]

[表21]

配列番号 59
QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCATSGFTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVALIWYDGSNKYYADS
VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGDYDDHYGMDVWGQGTTVTVSS
配列番号 60
AIQLTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSQS
GSQTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSFPLTFGGGTKVEIK

- [0447] さらに別の実施形態において、抗CD79b抗体（ヒト抗体G4055）のVHのアミノ酸配列は、配列番号59に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD79b抗体（ヒト抗体G4055）のVLのアミノ酸配列は、配列番号60に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗CD79b抗体（ヒト抗体G4055）のVHのアミノ酸配列は、配列番号59に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗CD79b抗体（ヒト抗体G4055）のVLのアミノ酸配列は、配列番号60に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号59に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号59に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号60に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号60に記載のアミノ酸配列であってもよい。
- [0448] 配列番号59に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、配列番号157に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号158に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号159に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

- [0449] 配列番号 60 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_L は、配列番号 160 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 161 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 2 および配列番号 162 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 3 を含むことが好ましい。
- [0450] 配列番号 59 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_H は、抗 CD79b 抗体（ヒト抗体 G4055）の V_H の活性、すなわち、CD79b に対する結合活性を有する。配列番号 59 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 59 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1～20 個、好ましくは 1～10 個、より好ましくは 1～5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。
- [0451] 配列番号 60 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_L は、抗 CD79b 抗体（ヒト抗体 G4055）の V_L の活性、すなわち、CD79b に対する結合活性を有する。配列番号 60 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 60 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1～20 個、好ましくは 1～10 個、より好ましくは 1～5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。
- [0452] 以下、抗体が抗 CD79b 抗体であって、ヒト抗体 G4022 である（ヒト抗体 G4022）である実施形態について説明する（以下、抗 CD79b 抗体（ヒト抗体 G4022）や抗 CD79b__G4022 抗体ともいう）。
- [0453] 抗 CD79b 抗体（ヒト抗体 G4022）は、CD79b に結合する抗体である。抗 CD79b 抗体（ヒト抗体 G4022）は、CD79b に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗 CD79b 抗体（ヒト抗体 G4022）は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗 CD79b 抗体（ヒト抗体 G4022）は、ヒト抗体である。
- [0454] 一実施形態において、抗 CD79b 抗体（ヒト抗体 G4022）は、配列

番号 1 6 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1、配列番号 1 6 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 および配列番号 1 6 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含む重鎖可変領域 (V H) と、配列番号 1 6 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1、配列番号 1 6 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 および配列番号 1 6 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含む軽鎖可変領域 (V L) とを含む。なお、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 は、それぞれ、K a b a t ナンバリングに基づく C D R 1、C D R 2 および C D R 3 である。

[0455] 別の実施形態において、抗 C D 7 9 b 抗体 (ヒト抗体 G 4 0 2 2) の V H のアミノ酸配列は、配列番号 6 1 に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗 C D 7 9 b 抗体 (ヒト抗体 G 4 0 2 2) の V L のアミノ酸配列は、配列番号 6 2 に記載のアミノ酸配列を含む。抗 C D 7 9 b 抗体 (ヒト抗体 G 4 0 2 2) の V H のアミノ酸配列は、配列番号 6 1 に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗 C D 7 9 b 抗体 (ヒト抗体 G 4 0 2 2) の V L のアミノ酸配列は、配列番号 6 2 に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0456] 下記表に示すように、配列番号 6 1 に記載のアミノ酸配列を含む V H は、配列番号 1 6 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1 (下記表中の下線部)、配列番号 1 6 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 (下記表中の下線部) および配列番号 1 6 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 (下記表中の下線部) を含み、配列番号 6 2 に記載のアミノ酸配列を含む V L は、配列番号 1 6 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1 (下記表中の下線部)、配列番号 1 6 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 (下記表中の下線部) および配列番号 1 6 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 (下記表中の下線部) を含む。

[0457]

[表22]

配列番号 61
EVQLVESGGGLVQPGRSRLRLSCAASGFTFDGYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWDGRHIGYADS
VKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCSKDKGTVTSYYYYYGTDVWGQGTTVTVSS
配列番号 62
AIQLTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGS
GSQTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPFTFGPGTKVDIK

- [0458] さらに別の実施形態において、抗CD79b抗体（ヒト抗体G4022）のVHのアミノ酸配列は、配列番号61に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD79b抗体（ヒト抗体G4022）のVLのアミノ酸配列は、配列番号62に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗CD79b抗体（ヒト抗体G4022）のVHのアミノ酸配列は、配列番号61に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗CD79b抗体（ヒト抗体G4022）のVLのアミノ酸配列は、配列番号62に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号61に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号61に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号62に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号62に記載のアミノ酸配列であってもよい。
- [0459] 配列番号61に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、配列番号163に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号164に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号165に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

- [0460] 配列番号 6 2 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L は、配列番号 1 6 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1、配列番号 1 6 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 および配列番号 1 6 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含むことが好ましい。
- [0461] 配列番号 6 1 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H は、抗 C D 7 9 b 抗体（ヒト抗体 G 4 0 2 2）の V H の活性、すなわち、C D 7 9 b に対する結合活性を有する。配列番号 6 1 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 6 1 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1 ～ 2 0 個、好ましくは 1 ～ 1 0 個、より好ましくは 1 ～ 5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。
- [0462] 配列番号 6 2 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L は、抗 C D 7 9 b 抗体（ヒト抗体 G 4 0 2 2）の V L の活性、すなわち、C D 7 9 b に対する結合活性を有する。配列番号 6 2 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 6 2 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1 ～ 2 0 個、好ましくは 1 ～ 1 0 個、より好ましくは 1 ～ 5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。
- [0463] 以下、抗体が抗 C D 7 9 b 抗体であって、ヒト抗体 G 4 0 4 6 である（ヒト抗体 G 4 0 4 6）である実施形態について説明する（以下、抗 C D 7 9 b 抗体（ヒト抗体 G 4 0 4 6）や抗 C D 7 9 b __ G 4 0 4 6 抗体ともいう）。
- [0464] 抗 C D 7 9 b 抗体（ヒト抗体 G 4 0 4 6）は、C D 7 9 b に結合する抗体である。抗 C D 7 9 b 抗体（ヒト抗体 G 4 0 4 6）は、C D 7 9 b に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗 C D 7 9 b 抗体（ヒト抗体 G 4 0 4 6）は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗 C D 7 9 b 抗体（ヒト抗体 G 4 0 4 6）は、ヒト抗体である。
- [0465] 一実施形態において、抗 C D 7 9 b 抗体（ヒト抗体 G 4 0 4 6）は、配列

番号 1 6 9 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1、配列番号 1 7 0 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 および配列番号 1 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含む重鎖可変領域 (V H) と、配列番号 1 7 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1、配列番号 1 7 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 および配列番号 1 7 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含む軽鎖可変領域 (V L) とを含む。なお、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 は、それぞれ、K a b a t ナンバリングに基づく C D R 1、C D R 2 および C D R 3 である。

[0466] 別の実施形態において、抗 C D 7 9 b 抗体 (ヒト抗体 G 4 0 4 6) の V H のアミノ酸配列は、配列番号 6 3 に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗 C D 7 9 b 抗体 (ヒト抗体 G 4 0 4 6) の V L のアミノ酸配列は、配列番号 6 4 に記載のアミノ酸配列を含む。抗 C D 7 9 b 抗体 (ヒト抗体 G 4 0 4 6) の V H のアミノ酸配列は、配列番号 6 3 に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗 C D 7 9 b 抗体 (ヒト抗体 G 4 0 4 6) の V L のアミノ酸配列は、配列番号 6 4 に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0467] 下記表に示すように、配列番号 6 3 に記載のアミノ酸配列を含む V H は、配列番号 1 6 9 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1 (下記表中の下線部)、配列番号 1 7 0 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 (下記表中の下線部) および配列番号 1 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 (下記表中の下線部) を含み、配列番号 6 4 に記載のアミノ酸配列を含む V L は、配列番号 1 7 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1 (下記表中の下線部)、配列番号 1 7 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 (下記表中の下線部) および配列番号 1 7 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 (下記表中の下線部) を含む。

[0468]

[表23]

配列番号 63
QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVALIWYDGSNKYYADS
VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGDYDYHYGMDVWGQGTTITVSS
配列番号 64
AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKPKLLIYDASSLESGVPSRFGSGS
GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSFPLTFGGGTKVEIK

- [0469] さらに別の実施形態において、抗CD79b抗体（ヒト抗体G4046）のVHのアミノ酸配列は、配列番号63に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD79b抗体（ヒト抗体G4046）のVLのアミノ酸配列は、配列番号64に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗CD79b抗体（ヒト抗体G4046）のVHのアミノ酸配列は、配列番号63に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗CD79b抗体（ヒト抗体G4046）のVLのアミノ酸配列は、配列番号64に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号63に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号63に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号64に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号64に記載のアミノ酸配列であってもよい。
- [0470] 配列番号63に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、配列番号169に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号170に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号171に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

- [0471] 配列番号 6 4 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L は、配列番号 1 7 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 1、配列番号 1 7 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 2 および配列番号 1 7 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含むことが好ましい。
- [0472] 配列番号 6 3 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H は、抗 C D 7 9 b 抗体（ヒト抗体 G 4 0 4 6）の V H の活性、すなわち、C D 7 9 b に対する結合活性を有する。配列番号 6 3 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 6 3 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1 ～ 2 0 個、好ましくは 1 ～ 1 0 個、より好ましくは 1 ～ 5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。
- [0473] 配列番号 6 4 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L は、抗 C D 7 9 b 抗体（ヒト抗体 G 4 0 4 6）の V L の活性、すなわち、C D 7 9 b に対する結合活性を有する。配列番号 6 4 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 6 4 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1 ～ 2 0 個、好ましくは 1 ～ 1 0 個、より好ましくは 1 ～ 5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。
- [0474] 以下、抗体が抗 C D 7 9 b 抗体であって、ヒト抗体 G 4 0 4 7 である（ヒト抗体 G 4 0 4 7）である実施形態について説明する（以下、抗 C D 7 9 b 抗体（ヒト抗体 G 4 0 4 7）や抗 C D 7 9 b _ G 4 0 4 7 抗体ともいう）。
- [0475] 抗 C D 7 9 b 抗体（ヒト抗体 G 4 0 4 7）は、C D 7 9 b に結合する抗体である。抗 C D 7 9 b 抗体（ヒト抗体 G 4 0 4 7）は、C D 7 9 b に特異的に結合する抗体であることが好ましい。抗 C D 7 9 b 抗体（ヒト抗体 G 4 0 4 7）は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれであってよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。抗 C D 7 9 b 抗体（ヒト抗体 G 4 0 4 7）は、ヒト抗体である。
- [0476] 一実施形態において、抗 C D 7 9 b 抗体（ヒト抗体 G 4 0 4 7）は、配列

番号 175 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 176 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 2 および配列番号 177 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む重鎖可変領域 (VH) と、配列番号 178 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 179 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 2 および配列番号 180 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む軽鎖可変領域 (VL) とを含む。なお、CDR 1、CDR 2 および CDR 3 は、それぞれ、Kabat ナンバリングに基づく CDR 1、CDR 2 および CDR 3 である。

[0477] 別の実施形態において、抗 CD79b 抗体 (ヒト抗体 G4047) の VH のアミノ酸配列は、配列番号 65 に記載のアミノ酸配列を含み、かつ、抗 CD79b 抗体 (ヒト抗体 G4047) の VL のアミノ酸配列は、配列番号 66 に記載のアミノ酸配列を含む。抗 CD79b 抗体 (ヒト抗体 G4047) の VH のアミノ酸配列は、配列番号 65 に記載のアミノ酸配列からなってもよく、抗 CD79b 抗体 (ヒト抗体 G4047) の VL のアミノ酸配列は、配列番号 66 に記載のアミノ酸配列からなってもよい。

[0478] 下記表に示すように、配列番号 65 に記載のアミノ酸配列を含む VH は、配列番号 175 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 1 (下記表中の下線部)、配列番号 176 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 2 (下記表中の下線部) および配列番号 177 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 3 (下記表中の下線部) を含み、配列番号 66 に記載のアミノ酸配列を含む VL は、配列番号 178 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 1 (下記表中の下線部)、配列番号 179 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 2 (下記表中の下線部) および配列番号 180 に記載のアミノ酸配列からなる CDR 3 (下記表中の下線部) を含む。

[0479]

[表24]

配列番号 65
<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVALIWYDGSNKYYADS</u>
<u>VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGDYYDSGSSYYHYGMDVWGQGT TTVTSS</u>
配列番号 66
<u>AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGVSSALAWYQQKPGKPPKLLIYDASSLESGVPSRFSQS</u>
<u>SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSFPLTFGGGTKVEIK</u>

- [0480] さらに別の実施形態において、抗CD79b抗体（ヒト抗体G4047）のVHのアミノ酸配列は、配列番号65に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、抗CD79b抗体（ヒト抗体G4047）のVLのアミノ酸配列は、配列番号66に記載のアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗CD79b抗体（ヒト抗体G4047）のVHのアミノ酸配列は、配列番号65に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよく、抗CD79b抗体（ヒト抗体G4047）のVLのアミノ酸配列は、配列番号66に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなってもよい。配列番号65に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号65に記載のアミノ酸配列であってもよく、配列番号66に記載のアミノ酸配列に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列は、配列番号66に記載のアミノ酸配列であってもよい。
- [0481] 配列番号65に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHは、配列番号175に記載のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号176に記載のアミノ酸配列からなるCDR2および配列番号177に記載のアミノ酸配列からなるCDR3を含むことが好ましい。

- [0482] 配列番号 66 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_L は、配列番号 178 に記載のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 179 に記載のアミノ酸配列からなる CDR2 および配列番号 180 に記載のアミノ酸配列からなる CDR3 を含むことが好ましい。
- [0483] 配列番号 65 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_H は、抗 CD79b 抗体（ヒト抗体 G4047）の V_H の活性、すなわち、CD79b に対する結合活性を有する。配列番号 65 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 65 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1～20 個、好ましくは 1～10 個、より好ましくは 1～5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。
- [0484] 配列番号 66 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_L は、抗 CD79b 抗体（ヒト抗体 G4047）の V_L の活性、すなわち、CD79b に対する結合活性を有する。配列番号 66 に記載のアミノ酸配列に対して上記配列同一性を有するアミノ酸配列としては、例えば、配列番号 66 に記載のアミノ酸配列において、例えば 1～20 個、好ましくは 1～10 個、より好ましくは 1～5 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。
- [0485] 以下、抗体（例えば、抗 CD79b 抗体、抗 CD19 抗体、抗 CD22 抗体、抗 HER2 抗体、抗 DLL3 抗体、抗 GM2 抗体、抗 EphA2 抗体、抗 97 抗体、抗 SSTR2 抗体、抗 CD30 抗体、抗 BCMA 抗体、抗 CD33 抗体、抗 FOLR α 抗体、抗抗体、抗 CADM1 抗体、抗 CLL1 抗体、抗 CD38 抗体、抗 CD74 抗体、抗 NECTIN4 抗体または抗 TROP2 抗体）の重鎖定常領域（CH）について説明する。
- [0486] 抗体（例えば、抗 CD79b 抗体、抗 CD19 抗体、抗 CD22 抗体、抗 HER2 抗体、抗 DLL3 抗体、抗 GM2 抗体、抗 EphA2 抗体、抗 FAP 抗体、抗 SSTR2 抗体、抗 CD30 抗体、抗 BCMA 抗体、抗 CD33 抗体、抗 FOLR α 抗体、抗 CD25 抗体、抗 CADM1 抗体、抗 CLL1

抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体)のCHは、ヒトイムノグロブリン(以下「hlg」と表記する場合がある)に属すればいかなるものでもよく、例えば、hlgGクラスのCH、具体的には、hlgG1、hlgG2、hlgG3、hlgG4といったhlgGサブクラスのCHまたはこれらの改変体を用いることができる。

[0487] 抗体(例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体)のCHは、例えば、hlgG1のCHもしくはその改変体、またはhlgG4のCHもしくはその改変体である。

[0488] 一実施形態において、抗体(例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体)のCHのアミノ酸配列は、(a)配列番号1に記載のアミノ酸配列、または(b)配列番号1に記載のアミノ酸配列に対して80%以上、好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、より一層好ましくは95%以上、より一層好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。配列番号1に記載のアミノ酸配列は、hlgG1のCHのアミノ酸配列である。抗体(例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体)のCHのアミノ酸配列は、(a)配列番号1に記載のアミノ酸配列、または(b)配列番号1に記載のアミノ酸配列に対して80%以上、好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、より一層好ましくは95%以上、より一層好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。配列番号1に記載のアミノ酸配列は、hlgG1のCHのアミノ酸配列である。抗体(例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体)のCHのアミノ酸配列は、(a)配列番号1に記載のアミノ酸配列、または(b)配列番号1に記載のアミノ酸配列に対して80%以上、好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、より一層好ましくは95%以上、より一層好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。配列番号1に記載のアミノ酸配列は、hlgG1のCHのアミノ酸配列である。

L R α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体)のCHのアミノ酸配列は、アミノ酸配列(a)または(b)からなってもよい。アミノ酸配列(b)としては、例えば、配列番号1に記載のアミノ酸配列において、例えば1~20個、好ましくは1~10個、より好ましくは1~5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。アミノ酸配列(b)としては、例えば、配列番号1に記載のアミノ酸配列において、少なくとも1個のアミノ酸がシステインに置換されたアミノ酸配列が挙げられる。なお、システインに置換されるアミノ酸は、システイン以外のアミノ酸である。

[0489] 別の実施形態において、抗体(例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体)のCHのアミノ酸配列は、(c)配列番号2に記載のアミノ酸配列、または(d)配列番号2に記載のアミノ酸配列に対して80%以上、好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、より一層好ましくは95%以上、より一層好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗体(例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体)のCHのアミノ酸配列は、アミノ酸配列(c)または(d)からなってもよい。アミノ酸配列(d)としては、例えば、配列番号2に記載のアミノ酸配

列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。アミノ酸配列(d)としては、例えば、配列番号2に記載のアミノ酸配列において、少なくとも1個のアミノ酸がシステインに置換されたアミノ酸配列が挙げられる。なお、システインに置換されるアミノ酸は、システイン以外のアミノ酸である。

[0490] 別の実施形態において、抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）のCHのアミノ酸配列は、(i) 配列番号181に記載のアミノ酸配列、または(j) 配列番号181に記載のアミノ酸配列に対して80%以上、好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、より一層好ましくは95%以上、より一層好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）のCHのアミノ酸配列は、アミノ酸配列(i) または(j) からなってもよい。アミノ酸配列(j) としては、例えば、配列番号181に記載のアミノ酸配列において、例えば1～20個、好ましくは1～10個、より好ましくは1～5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。アミノ酸配列(j) としては、例えば、配列番号181に記載のアミノ酸配列において、少なくとも2個のアミノ酸がシステイン

およびリジンに置換されたアミノ酸配列が挙げられる。なお、システインに置換されるアミノ酸は、システイン以外、リジンに置換されるアミノ酸は、リジン以外のアミノ酸である。

[0491] 別の実施形態において、抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）のCHのアミノ酸配列は、(k) 配列番号182に記載のアミノ酸配列、または(l) 配列番号182に記載のアミノ酸配列に対して80%以上、好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、より一層好ましくは95%以上、より一層好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）のCHのアミノ酸配列は、アミノ酸配列(k) または(l) からなってもよい。アミノ酸配列(l) としては、例えば、配列番号182に記載のアミノ酸配列において、例えば1~20個、好ましくは1~10個、より好ましくは1~5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。アミノ酸配列(l) としては、例えば、配列番号182に記載のアミノ酸配列において、少なくとも2個のアミノ酸がシステインおよびフェニルアラニンに置換されたアミノ酸配列が挙げられる。なお、システインに置換されるアミノ酸は、システイン以外、フェニルアラニンに置換されるアミノ酸は、フェニルアラニン以外のアミノ酸である。

[0492] 下記表に示すように、配列番号 2 に記載のアミノ酸配列は、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列において、K a b a t の E U ナンバリングにより示される重鎖の 2 3 9 位のセリン（下記表中の下線部）がシステイン（下記表中の下線部）に置換されたアミノ酸配列である。重鎖の 2 3 9 位のセリンのシステインでの置換を以下「S 2 3 9 C 変異」と表記する場合がある。薬物－リンカー複合体におけるリンカーと、抗体（例えば、抗 C D 7 9 b 抗体、抗 C D 1 9 抗体、抗 C D 2 2 抗体、抗 H E R 2 抗体、抗 D L L 3 抗体、抗 G M 2 抗体、抗 E p h A 2 抗体、抗 F A P 抗体、抗 S S T R 2 抗体、抗 C D 3 0 抗体、抗 B C M A 抗体、抗 C D 3 3 抗体、抗 F o L R α 抗体、抗 C D 2 5 抗体、抗 C A D M 1 抗体、抗 C L L 1 抗体、抗 C D 3 8 抗体、抗 C D 7 4 抗体、抗 N E C T I N 4 抗体または抗 T R O P 2 抗体）の C H とは、S 2 3 9 C 変異により導入されたシステインの硫黄原子を介して結合させることができる。

[0493] [表25]

配列番号 1
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
配列番号 2
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPCVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK

[0494] アミノ酸配列（d）において、S 2 3 9 C 変異は保持されていることが好ましい。

[0495] 下記表に示すように、配列番号 1 8 1 に記載のアミノ酸配列は、ヒト I g

G 4 重鎖定常領域（C H）において、K a b a t の E U ナンバリングにより示される重鎖の 2 3 9 位のセリンがシステイン（下記表中の下線部）に置換され、上記重鎖の 4 0 9 位のアルギニンがリジン（下記表中の下線部）に置換されたアミノ酸配列である。重鎖定常領域として、上記配列を含むかまたは上記配列からなる I g G 4 バリエントは、F c γ 受容体（F c g R）への結合を弱めたヌルボディ（N u l l b o d y）型として用いることができる。重鎖の 2 3 9 位のセリンのシステインでの置換を以下「S 2 3 9 C 変異」と表記し、重鎖の 4 0 9 位のアルギニンのリジンでの置換を以下「R 4 0 9 K 変異」と表記する場合がある。薬物－リンカー複合体におけるリンカーと、抗体（例えば、抗 C D 7 9 b 抗体、抗 C D 1 9 抗体、抗 C D 2 2 抗体、抗 H E R 2 抗体、抗 D L L 3 抗体、抗 G M 2 抗体、抗 E p h A 2 抗体、抗 F A P 抗体、抗 S S T R 2 抗体、抗 C D 3 0 抗体、抗 B C M A 抗体、抗 C D 3 3 抗体、抗 F o L R α 抗体、抗 C D 2 5 抗体、抗 C A D M 1 抗体、抗 C L L 1 抗体、抗 C D 3 8 抗体、抗 C D 7 4 抗体、抗 N E C T I N 4 抗体または抗 T R O P 2 抗体）の C H とは、S 2 3 9 C 変異により導入されたシステインの硫黄原子を介して結合させることができる。

[0496] [表26]

配列番号 181
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNV ²³⁹ DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGG <u>PCV</u> FLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDV ⁴⁰⁹ VSQEDPEVQFNWYVDQGEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS <u>K</u> TVDKSRWQEGNVFSCSYMHEALHNHYTQKSL
SLSLGK

[0497] アミノ酸配列（j）において、S 2 3 9 C 変異および R 4 0 9 K 変異は保持されていることが好ましい。

[0498] 下記表に示すように、配列番号 1 8 2 に記載のアミノ酸配列は、ヒト I g G 4 重鎖定常領域（C H）において、K a b a t の E U ナンバリングにより示される重鎖の 2 3 9 位のセリンがシステイン（下記表中の下線部）に置換

され、上記重鎖の435位のヒスチジンがフェニルアラニン（下記表中の下線部）に置換されたアミノ酸配列である。重鎖定常領域として、上記配列を含むかまたは上記配列からなるIgG4バリエーションは、胎児性Fc受容体（FcRn）への結合を弱めた短半減期型として用いることができる。重鎖の239位のセリンのシステインでの置換を以下「S239C変異」と表記し、重鎖の435位のヒスチジンのフェニルアラニンでの置換を以下「H435F変異」と表記する場合がある。薬物－リンカー複合体におけるリンカーと、抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）のCHとは、S239C変異により導入されたシステインの硫黄原子を介して結合させることができる。

[0499] [表27]

配列番号 182
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP <u>C</u> VFLFPP
KPKD T LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNEYTQ
KSLSLSPGK

[0500] アミノ酸配列（I）において、S239C変異およびH435F変異は保持されていることが好ましい。

[0501] 抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗T

ROP2抗体)は、CHに結合した1又は2以上の糖鎖を有していてもよい。抗体(例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROPO2抗体)が有する糖鎖は、例えば、N型糖鎖及びO型糖鎖から選択することができるが、N型糖鎖であることが好ましい。N型糖鎖は、例えば、CHのアスパラギン残基に結合したN型糖鎖であり、O型糖鎖は、例えば、CHのセリン残基又はスレオニン残基に結合したO型糖鎖である。N型糖鎖としては、例えば、複合型糖鎖、ハイマンノース型糖鎖、ハイブリッド型糖鎖等が挙げられる。O型糖鎖としては、例えば、コア1～コア8等が挙げられる。

[0502] 以下、抗体(例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROPO2抗体)の軽鎖定常領域(CL)について説明する。

[0503] 抗体(例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROPO2抗体)のCLは、hlgに属すればいずれのものでもよく、例えば、ヒト κ 鎖もしくはヒト λ 鎖のCLまたはこれらの改変体を用いることができる。

[0504] 抗体(例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗

HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体)のCLは、例えば、ヒト κ 鎖のCLまたはその改変体である。

[0505] 一実施形態において、抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体)のCLのアミノ酸配列は、(e)配列番号3に記載のアミノ酸配列、または(f)配列番号3に記載のアミノ酸配列に対して80%以上、好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、より一層好ましくは95%以上、より一層好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。配列番号3に記載のアミノ酸配列は、ヒト κ 鎖のCHのアミノ酸配列である。抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体)のCLのアミノ酸配列は、アミノ酸配列(e)または(f)からなってもよい。アミノ酸配列(f)としては、例えば、配列番号3に記載のアミノ酸配列において、例えば1~20個、好ましくは1~10個、より好ましくは1~5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。アミノ酸配列(f)としては、例えば、配列番号3に記載のアミノ

酸配列において、少なくとも1個のアミノ酸がシステインに置換されたアミノ酸配列が挙げられる。なお、システインに置換されるアミノ酸は、システイン以外のアミノ酸である。

[0506] 別の実施形態において、抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）のCLのアミノ酸配列は、(g)配列番号4に記載のアミノ酸配列、または(h)配列番号4に記載のアミノ酸配列に対して80%以上、好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、より一層好ましくは95%以上、より一層好ましくは96%以上、より一層好ましくは97%以上、より一層好ましくは98%以上、より一層好ましくは99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）のCLのアミノ酸配列は、アミノ酸配列(g)または(h)からなってもよい。アミノ酸配列(h)としては、例えば、配列番号4に記載のアミノ酸配列において、例えば1~20個、好ましくは1~10個、より好ましくは1~5個のアミノ酸が欠失、置換、挿入または付加されたアミノ酸配列が挙げられる。アミノ酸配列(h)としては、例えば、配列番号4に記載のアミノ酸配列において、少なくとも1個のアミノ酸がシステインに置換されたアミノ酸配列が挙げられる。なお、システインに置換されるアミノ酸は、システイン以外のアミノ酸である。

[0507] 下記表に示すように、配列番号4に記載のアミノ酸配列は、配列番号3に

記載のアミノ酸配列において、K a b a t の E U ナンバリングにより示される軽鎖の 1 2 4 位のグルタミン（下記表中の下線部）がシステイン（下記表中の下線部）に置換されたアミノ酸配列である。軽鎖の 1 2 4 位のグルタミンのシステインでの置換を以下「Q 1 2 4 C 変異」と表記する場合がある。薬物－リンカー複合体におけるリンカーと、抗体（例えば、抗 C D 7 9 b 抗体、抗 C D 1 9 抗体または抗 C D 2 2 抗体）の C L とは、Q 1 2 4 C 変異により導入されたシステインの硫黄原子を介して結合させることができる。

[0508] [表28]

配列番号 3
RTVAAPSVFIFPPSDE <u>Q</u> LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSS TL TL SSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 4
RTVAAPSVFIFPPSDE <u>Q</u> LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSS TL TL SSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

- [0509] アミノ酸配列（h）において、Q 1 2 4 C 変異は保持されていることが好ましい。
- [0510] 以下、抗体（例えば、抗 C D 7 9 b 抗体、抗 C D 1 9 抗体、抗 C D 2 2 抗体、抗 H E R 2 抗体、抗 D L L 3 抗体、抗 G M 2 抗体、抗 E p h A 2 抗体、抗 F A P 抗体、抗 S S T R 2 抗体、抗 C D 3 0 抗体、抗 B C M A 抗体、抗 C D 3 3 抗体、抗 F o L R α 抗体、抗 C D 2 5 抗体、抗 C A D M 1 抗体、抗 C L L 1 抗体、抗 C D 3 8 抗体、抗 C D 7 4 抗体、抗 N E C T I N 4 抗体または抗 T R O P 2 抗体）の C H および C L の組み合わせについて説明する。
- [0511] 一実施形態において、抗体（例えば、抗 C D 7 9 b 抗体、抗 C D 1 9 抗体、抗 C D 2 2 抗体、抗 H E R 2 抗体、抗 D L L 3 抗体、抗 G M 2 抗体、抗 E p h A 2 抗体、抗 F A P 抗体、抗 S S T R 2 抗体、抗 C D 3 0 抗体、抗 B C M A 抗体、抗 C D 3 3 抗体、抗 F o L R α 抗体、抗 C D 2 5 抗体、抗 C A D M 1 抗体、抗 C L L 1 抗体、抗 C D 3 8 抗体、抗 C D 7 4 抗体、抗 N E C T I N 4 抗体または抗 T R O P 2 抗体）の C H のアミノ酸配列は、アミノ酸配列（c）または（d）、好ましくはアミノ酸配列（c）を含み、抗体（例え

ば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体)のCLのアミノ酸配列は、アミノ酸配列(e)または(f)、好ましくはアミノ酸配列(e)を含む。

[0512] 別の実施形態において、抗体(例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体)のCHのアミノ酸配列は、アミノ酸配列(a)または(b)、好ましくはアミノ酸配列(a)を含み、抗体(例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体)のCLのアミノ酸配列は、アミノ酸配列(g)または(h)、好ましくはアミノ酸配列(g)を含む。

[0513] さらに別の実施形態において、抗体(例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体)のCHのアミノ酸配列は、アミノ酸配列(c)または(d)、好ましくはアミノ酸配列(c)を含み、抗

体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）のCLのアミノ酸配列は、アミノ酸配列（g）または（h）、好ましくはアミノ酸配列（g）を含む。

[0514] さらに別の実施形態において、抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）のCHのアミノ酸配列は、アミノ酸配列（a）または（b）、好ましくはアミノ酸配列（a）を含み、抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）のCLのアミノ酸配列は、アミノ酸配列（e）または（f）、好ましくはアミノ酸配列（e）を含む。

[0515] さらに別の実施形態において、抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）のCHのアミノ酸配列は、アミノ酸配列（i）または（j）、好ましくはアミノ酸配列（i）を含み、抗

体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）のCLのアミノ酸配列は、アミノ酸配列（e）または（f）、好ましくはアミノ酸配列（e）を含む。

[0516] さらに別の実施形態において、抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）のCHのアミノ酸配列は、アミノ酸配列（k）または（l）、好ましくはアミノ酸配列（k）を含み、抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）のCLのアミノ酸配列は、アミノ酸配列（e）または（f）、好ましくはアミノ酸配列（e）を含む。

[0517] さらに別の実施形態において、抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）のCHのアミノ酸配列は、アミノ酸配列（i）または（j）、好ましくはアミノ酸配列（i）を含み、抗

体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）のCLのアミノ酸配列は、アミノ酸配列（g）または（h）、好ましくはアミノ酸配列（g）を含む。

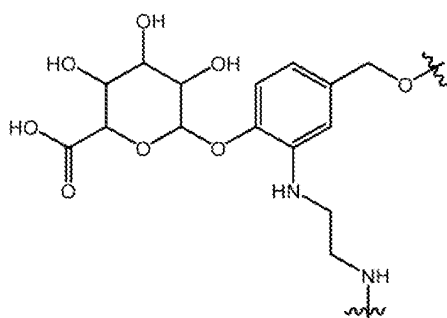
[0518] さらに別の実施形態において、抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）のCHのアミノ酸配列は、アミノ酸配列（k）または（l）、好ましくはアミノ酸配列（k）を含み、抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）のCLのアミノ酸配列は、アミノ酸配列（g）または（h）、好ましくはアミノ酸配列（g）を含む。

[0519] ターゲティング分子-薬物複合体において、薬物（化合物（l）またはその薬学的に許容される塩）は、リンカーを介してターゲティング分子と連結していることが好ましい。

[0520] リンカーは、ターゲティング分子と薬物とを結合する機能を有するものであればどのような構造でもよい。例えば、標的の細胞または組織の近傍または内部で切断されるなどの特別な機能を有する構造や、複数の薬物を結合できるように分岐した構造などを有していてもよい。例えば、公知のリンカー

(例えば、S. J. Walsh et al. Chem. Soc. Rev. 2021, 50, 1305–1353; L. N. Tumey, (2020). Antibody–Drug Conjugates—Methods and Protocols: New York, Springer; および L. Ducry, (2013). Antibody–Drug Conjugate: New York, Springer などに記載のリンカー) を、公知の製造方法 (例えば、M. Frigerio & A. F. Kyle, Curr. Top. Med. Chem. 2017, 17, 3393–3424) を参考に、化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩に結合させることができる。具体的には、例えば、ペプチド、オリゴ糖、 $-(CH_2)-$ 、酸素原子、硫黄原子、 $-NH-$ 、 $-(CH_2CH_2O)-$ 、 $-CO-$ 、 $-PO-$ 、アミノ酸、パラアミノベンジル (PAB)、炭素数が 3～10 の環状アルキル、および下記式で示される構造からなる群から選択されるいずれか一つからなるリンカー、または上記群から選ばれる二以上の単位を連結してなる構造を含むリンカーが挙げられる。

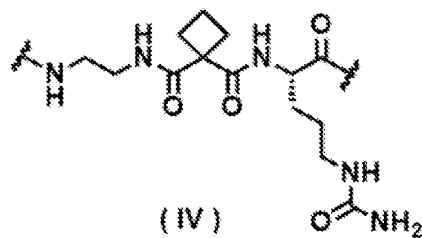
[0521] [化42]



[0522] リンカーを構成するアミノ酸としては、例えば、バリン (Val)、シトルリン (Cit)、フェニルアラニン (Phe)、リシン (Lys)、D-バリン (D-Val)、ロイシン (Leu)、イソロイシン (Ile)、グリシン (Gly)、アラニン (Ala)、アスパラギン (Asn)、グルタミン酸 (Glu)、システイン酸 (Cys)、アルギニン (Arg)、グル

タミン (G l n)、セリン (S e r)、プロリン (P r o)、トレオニン (T h r)、チロシン (T y r) などおよびそれらの組み合わせが挙げられる。また、アミノ酸は、例えば下記式 (I V) :

[化43]



などで表されるペプチドミメティックであってもよい。

[0523] ターゲティング分子（ターゲティング分子が抗体である場合、抗体に結合する糖鎖も含む）に導入された、 α 、 β 不飽和カルボニル基、 α 、 β 不飽和スルフィニル基、 α 、 β 不飽和スルホニル基、スルフヒドリル基、水酸基、アミノ基、アミド基、ホルミル基、カルボキシ基、アジド基、アルキニル基、アルケニル基、ハロアルキル基、カルボニル基などの官能基を、リンカーに含まれる官能基と適切な条件で反応させることにより、ターゲティング分子とリンカーとを連結させることができる。例えば、抗体中のスルフヒドリル基などの求核性官能基と、リンカーに含まれる α 、 β 不飽和カルボニル基などのマイケルアクセプターとを求核反応させることにより結合を形成することができる。また例えば、抗体中のアジド基とリンカーに含まれるアルキニル基とを、触媒の存在下または非存在下で環化反応させることにより結合を形成することができる。

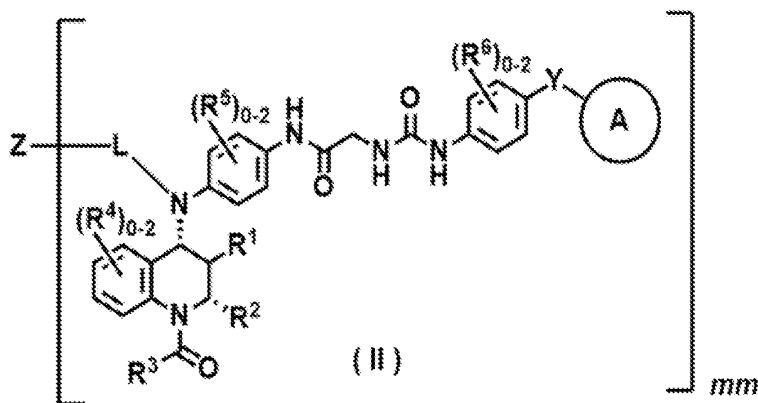
[0524] ターゲティング分子が抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）である場合、リンカーは、抗体のCH

および／またはCLのアミノ酸残基に結合しているか、抗体のCHのアミノ酸残基に結合したN型糖鎖に結合していることが好ましい。

- [0525] ターゲティング分子が、CHにS239C変異が導入されている抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）である場合、239位のシステインのSH基とリンカーの官能基とにより形成される－S－を介して（すなわち、239位のシステインの硫黄原子を介して）抗体とリンカーとが結合していることが好ましい。
- [0526] ターゲティング分子が、CLにQ124C変異が導入されている抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）である場合、124位のシステインのSH基とリンカーの官能基とに形成される－S－を介して（すなわち、124位のシステインの硫黄原子を介して）抗体とリンカーとが結合していることが好ましい。
- [0527] ターゲティング分子が、アジド基を有する糖鎖がCHに導入されている抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HER2抗体、抗DLL3抗体、抗GM2抗体、抗EphA2抗体、抗FAP抗体、抗SSTR2抗体、抗CD30抗体、抗BCMA抗体、抗CD33抗体、抗FOLR α 抗体、抗CD25抗体、抗CADM1抗体、抗CLL1抗体、抗CD38抗体、抗CD74抗体、抗NECTIN4抗体または抗TROP2抗体）である場合、糖鎖のアジド基とリンカーの官能基とから形成されるトリアゾールを介して抗体とリンカーとが結合していることが好ましい。

[0528] ターゲティング分子-薬物複合体は、下記式 (I I) で表されることが好ましい。

[0529] [化44]



[0530] 上記式 (I I) において、

R^1 および R^2 は、それぞれ同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表し、

R^3 は、低級アルキルを表し、

R^4 は、ハロゲンを表し、

R^5 は、ハロゲンを表し、

R^6 は、ハロゲンまたは低級アルコキシを表し、

Y は、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、または $-NH-C(=O)-CH_2-$ を表し、

環 A は、

(i) オキシ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、

(ii) 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から

選ばれる 1 ～ 3 個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または、

(i i i) 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる 1 ～ 3 個の置換基を有していてもよいアリールを表し、

L は、リンカーを表し、

m m は、1 ～ 8 の整数を表し、

Z は、ターゲティング分子を表す。

[0531] 上記式 (I) における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Y および環 A に関する説明は、上記式 (I I) における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Y および環 A にも適用される。

[0532] 上記式 (I I) において、m m は、好ましくは 1 ～ 20 の整数、より好ましくは 1 ～ 8 の整数、より一層好ましくは 1 ～ 4 の整数であり、1 または 2 が最も好ましい。

[0533] 好ましい実施形態において、上記式 (I I) における、環 A における (i) 脂肪族複素環基が含窒素脂肪族複素環基である。

[0534] より好ましい実施形態において、上記式 (I I) における、(i) 含窒素脂肪族複素環基で表される環 A が、下記環 A' である。

[化45]



[0535] 環 A' が置換基を有する場合、環 A' が有する置換基は、(i) 脂肪族複素環基である環 A の置換基と同義である。

[0536] より好ましい実施形態において、上記式 (I I) のターゲティング分子ー薬物複合体が、下記式 (I I') で表されるターゲティング分子ー薬物複合

[化,46]

[0538] ターゲティング分子が抗体である実施形態において、2種以上のターゲティング分子-薬物複合体の混合物における平均薬物抗体比(DAR)は、好ましくは1~8、より好ましくは1~4、より一層好ましくは1~2である。DARは、Antibody-Drug Conjugates (Laurent Ducry編、2013年、Humana Press社)またはAntibody-Drug Conjugates Methods and Protocols (L. Nathan Tumey編、2020年、Humana Press社)などに記載の方法に従い、疎水性相互作用クロマトグラフィー(HIC)分析または抗体-薬物複合体を還元した後に逆相HPLC分析を行い、そのピーク面積比から、あるいは、抗体-薬物複合体を前処理(PNGase Fを用いた糖鎖除去後、還元操作により重鎖と軽鎖に分離)した後にLC/MS分析を行い、リンカーペイロードが結

合または未結合の重鎖および軽鎖のイオン強度比から算出することができる。

[0539] ターゲティング分子が抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体または抗CD22抗体）である場合、リンカーLは、抗体のCHおよび／またはCLのアミノ酸残基に結合しているか、抗体のCHのアミノ酸残基に結合したN型糖鎖に結合していることが好ましい。

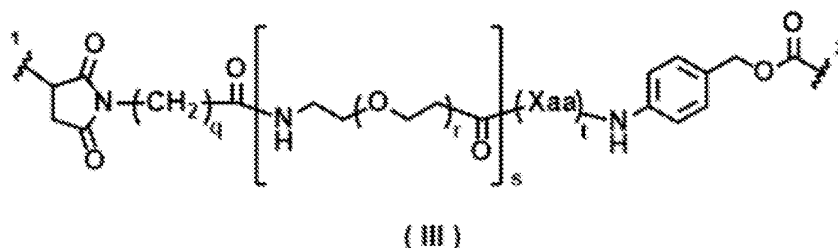
[0540] ターゲティング分子が、CHにS239C変異が導入されている抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体または抗CD22抗体）である場合、239位のシステインのSH基とリンカーLの官能基とにより形成される-S-を介して（すなわち、239位のシステインの硫黄原子を介して）抗体とリンカーLとが結合していることが好ましい。

[0541] ターゲティング分子が、CLにQ124C変異が導入されている抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体または抗CD22抗体）である場合、124位のシステインのSH基とリンカーLの官能基とに形成される-S-を介して（124位のシステインの硫黄原子を介して）抗体とリンカーLとが結合していることが好ましい。

[0542] ターゲティング分子が、アジド基を有する糖鎖がCHに導入されている抗体（例えば、抗CD79b抗体、抗CD19抗体または抗CD22抗体）である場合、糖鎖のアジド基とリンカーの官能基とから形成されるトリアゾールを介して抗体とリンカーとが結合していることが好ましい。

[0543] ターゲティング分子-薬物複合体が上記式（I I）または（I I'）で表される場合、Lは、下記式（I I I）で表されることが好ましい。

[0544] [化47]



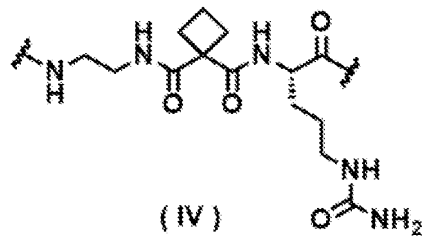
[0545] 上記式 (I I I) において、

波線 1 は、Z との結合部位を表し、

波線 2 は、N 原子との結合部位を表し、

各 X a a は独立して、バリン、アラニン、シトルリン、グリシン、フェニルアラニン、グルタミン酸、システイン酸、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、ロイシン、イソロイシン、リシン、セリン、プロリン、トレオニンおよびチロシンから選択されるアミノ酸の残基を表すか、または下記式 (I V) :

[化48]



で表されるペプチドミメティックを表し、

q は 1 ～ 5 の整数を表し、

r は 2 ～ 24 の整数を表し、

s は 0 または 1 を表し、

t は 1、2、3 または 4 を表す。

[0546] 上記式 (I I I) において、t が 2、3 または 4 を表す場合、t 個の X a a は、同一であってもよいし、異なってもよい。

[0547] 上記式 (I I I) において、各 X a a は独立して、バリン、アラニン、シトルリン、グリシン、フェニルアラニン、グルタミン酸およびプロリンからなる群から選択される少なくとも 1 つのアミノ酸の残基であるか、または上記式 (I V) で表されるペプチドミメティックであることが好ましく、バリンおよびアラニンから選択されるアミノ酸の残基であることがより好ましい。

[0548] 上記式 (I I I) において、各 X a a の左側の結合手は、各 X a a が有す

るアミノ基により形成されており、各 $X a a$ の右側の結合手は、各 $X a a$ が有するカルボキシル基により形成されている。すなわち、上記式 (111) において、各 $X a a$ は、 $-NH-X a a'-CO-$ [式中、 $X a a'$ は、 $X a a$ からアミノ基及びカルボキシル基を除いた部分を表す。] で表される。

[0549] 上記式 (111) において、 q は、好ましくは2または5、より好ましくは2である。

[0550] 上記式 (111) において、 r は、好ましくは6または12、より好ましくは12である。

[0551] 上記式 (111) において、 s は、好ましくは1である。

[0552] 上記式 (111) において、 t は、好ましくは2である。

[0553] 上記 (111) において、 t が2であり、2個の $X a a$ がバリンおよびアラニンであることが好ましい。すなわち、 $-(X a a)_t-$ は、式：-バリン残基-アラニン残基-で表されるジペプチド残基であることが好ましい。式：-バリン残基-アラニン残基-で表されるジペプチド残基において、アラニン残基がN原子と結合していることが好ましい。

[0554] 本発明の別の実施形態において、ターゲティング分子-薬物複合体は、上記式 (1) または上記式 (1') で表される化合物上のN原子が4級アンモニウム塩となり、リンカー (L) と結合することもできる。上記式 (1) で表される化合物の環Aとしては、(i) 脂肪族複素環基または (ii) 芳香族複素環基におけるヘテロ原子として窒素原子を含むことが好ましい。

[0555] 《第3態様》

本発明の第3態様によれば、第1態様に係る化合物 (1) もしくはその薬学的に許容される塩または第2態様に係るターゲティング分子-薬物複合体を有効成分として含有する、がんの治療剤が提供される。

[0556] 一実施形態において、がんは、好ましくは血液がんであり、より好ましくはリンパ腫であり、より一層好ましくはB細胞リンパ腫である。

[0557] B細胞リンパ腫としては、例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ種 (DLBCL)、慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫、リンパ形質細胞

性リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫、マルトリリンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫などが挙げられる。これらのうち、DLBCLが好ましい。

[0558] 別の実施形態において、第2態様におけるターゲティング分子-薬物複合体のターゲティング分子が抗CD79b抗体、抗CD22抗体、抗CD19抗体、または抗CD74抗体の場合（具体的には、抗CD79b抗体を用いたADC、抗CD22抗体を用いたADC、抗CD19抗体を用いたADC、または抗CD74抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、B細胞リンパ腫が好ましく、それぞれ、CD79b陽性のB細胞リンパ腫、CD22陽性のB細胞リンパ腫、CD19陽性のB細胞リンパ腫、またはCD74陽性のB細胞リンパ腫がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗HER2抗体の場合（具体的には、抗HER2抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、乳癌、胃癌、大腸癌、または膀胱癌が好ましく、HER2陽性の乳癌、HER2陽性の胃癌、HER2陽性の大腸癌、またはHER2陽性の膀胱癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗DLL3抗体、または抗GM2抗体の場合（具体的には、抗DLL3抗体を用いたADC、または抗GM2抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、小細胞肺癌が好ましく、それぞれDLL3陽性の小細胞肺癌、またはGM2陽性の小細胞肺癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗EphA2抗体の場合（具体的には、抗EphA2抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、胆管腺癌、神経膠芽腫、上咽頭癌、胃癌、ユーイング肉腫、または卵巣癌が好ましく、EphA2陽性の胆管腺癌、EphA2陽性の神経膠芽腫、EphA2陽性の上咽頭癌、EphA2陽性の胃癌、EphA2陽性のユーイング肉腫、またはEphA2陽性の卵巣癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗FAP抗体の場合（具体的には、抗FAP抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、甲状腺癌、または急性骨髄性白血病（例えば、急性単球性白血病など）が好ましく、FAP陽性の甲状腺癌、FAP陽性の急性骨髄性白血病（例えば、FAP陽性の急性単球性白血病など）が

より好ましい。上記ターゲティング分子が抗SSTR2抗体の場合（具体的には、抗SSTR2抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、すい臓癌が好ましく、SSTR2陽性のすい臓癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗CD30抗体の場合（具体的には、抗CD30抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、T細胞リンパ腫が好ましく、CD30陽性のT細胞リンパ腫がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗BCMA抗体、抗CD38抗体、または抗CLL1抗体の場合（具体的には、抗BCMA抗体を用いたADC、抗CD38抗体を用いたADCの場合、または抗CLL1抗体の場合）、上記がんとしては、多発性骨髄腫が好ましく、それぞれ、BCMA陽性の多発性骨髄腫、CD38陽性の多発性骨髄腫、またはCLL1陽性の多発性骨髄腫がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗CD33抗体の場合（具体的には、抗CD33抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、急性骨髄性白血病（例えば、急性単球性白血病など）が好ましく、CD33陽性の急性骨髄性白血病（例えば、CD33陽性の急性単球性白血病など）がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗FOLR α 抗体の場合（具体的には、抗FOLR α 抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、卵巣癌、子宮体癌、乳癌、または非小細胞肺癌が好ましく、FOLR α 陽性の卵巣癌、FOLR α 陽性の子宮体癌、FOLR α 陽性の乳癌、またはFOLR α 陽性の非小細胞肺癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗CD25抗体の場合（具体的には、抗CD25抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、B細胞リンパ腫、または急性骨髄性白血病（例えば、急性単球性白血病など）が好ましく、CD25陽性のB細胞リンパ腫、またはCD25陽性の急性骨髄性白血病（例えば、CD25陽性の急性単球性白血病など）がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗CADM1抗体の場合（具体的には、抗CADM1抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、T細胞リンパ腫、または小細胞肺癌が好ましく、CADM1陽性のT細胞リンパ腫、またはCADM1陽性の小細胞肺癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗NECTIN4抗体の場合（具

体的には、抗NECTIN4抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、膀胱癌（例えば、尿路上皮癌など）が好ましく、NECTIN4陽性の膀胱癌（例えば、NECTIN4陽性の尿路上皮癌など）がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗TROP2抗体の場合（具体的には、抗TROP2抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、肺癌（例えば非小細胞肺癌など）、または膀胱癌が好ましく、TROP2陽性の肺癌（例えば、TROP2陽性の非小細胞肺癌など）、またはTROP2陽性の膀胱癌がより好ましい。

- [0559] がんの治療剤は、例えば、がんの治療が必要な動物またはヒト、好ましくは、がんの治療が必要なヒトに投与される。
- [0560] 第1態様に係る化合物（I）もしくはその薬学的に許容される塩または第2態様に係るターゲティング分子－薬物複合体は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常、各種の医薬製剤として提供することが望ましい。
- [0561] 医薬製剤は、活性成分として第1態様に係る化合物（I）もしくはその薬学的に許容される塩または第2態様に係るターゲティング分子－薬物複合体を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、医薬製剤は、活性成分を薬学的に許容される一種または二種以上の担体（例えば、希釈剤、溶剤、賦形剤など）と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。
- [0562] 一実施形態において、医薬製剤は、第1態様に係る化合物（I）もしくはその薬学的に許容される塩と、一種または二種以上の担体とを含む医薬組成物である。
- [0563] 別の実施形態において、医薬製剤は、第2態様に係るターゲティング分子－薬物複合体と、一種または二種以上の担体とを含む医薬組成物である。
- [0564] 投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、例えば静脈内などの非経口をあげることができる。

- [0565] 投与形態としては、例えば注射剤などが挙げられる。
- [0566] 非経口投与に適当な、例えば注射剤などは、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合液などの希釈剤または溶剤などを用いて製造することができる。
- [0567] 第1態様に係る化合物(Ⅰ)もしくはその薬学的に許容される塩または第2態様に係るターゲティング分子-薬物複合体の投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常経口の場合、成人一人あたり、0.01~1000mg、好ましくは0.05~100mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、成人一人あたり0.001~1000mg、好ましくは0.01~100mgを1日1回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。
- [0568] 第1態様に係る化合物(Ⅰ)もしくはその薬学的に許容される塩の配合量は、がんの治療剤の剤形などに応じて適宜調整することができる。
- [0569] 第2態様に係るターゲティング分子-薬物複合体の配合量は、がんの治療剤の剤形などに応じて適宜調整できる。
- [0570] 《第4態様》
- 本発明の第4態様によれば、第1態様に係る化合物(Ⅰ)もしくはその薬学的に許容される塩または第2態様に係るターゲティング分子-薬物複合体を、対象に投与することを含む、がんの治療方法が提供される。
- [0571] 対象は、がんの治療を必要とする対象である。対象には、ヒト以外の動物も包含されるが、好ましくはヒトである。
- [0572] 一実施形態において、がんは、好ましくは血液がんであり、より好ましくはリンパ腫であり、より一層好ましくはB細胞リンパ腫である。
- [0573] B細胞リンパ腫としては、例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫、マルトリリンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫、濾

胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫などが挙げられる。これらのうち、DLBCLが好ましい。

[0574] 別の実施形態において、第2態様におけるターゲティング分子-薬物複合体のターゲティング分子が抗CD79b抗体、抗CD22抗体、抗CD19抗体、または抗CD74抗体の場合（具体的には、抗CD79b抗体を用いたADC、抗CD22抗体を用いたADC、抗CD19抗体を用いたADC、または抗CD74抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、B細胞リンパ腫が好ましく、それぞれ、CD79b陽性のB細胞リンパ腫、CD22陽性のB細胞リンパ腫、CD19陽性のB細胞リンパ腫、またはCD74陽性のB細胞リンパ腫がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗HER2抗体の場合（具体的には、抗HER2抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、乳癌、胃癌、大腸癌、または膀胱癌が好ましく、HER2陽性の乳癌、HER2陽性の胃癌、HER2陽性の大腸癌、またはHER2陽性の膀胱癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗DLL3抗体、または抗GM2抗体の場合（具体的には、抗DLL3抗体を用いたADC、または抗GM2抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、小細胞肺癌が好ましく、それぞれDLL3陽性の小細胞肺癌、またはGM2陽性の小細胞肺癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗EphA2抗体の場合（具体的には、抗EphA2抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、胆管腺癌、神経膠芽腫、上咽頭癌、胃癌、ユーイング肉腫、または卵巣癌が好ましく、EphA2陽性の胆管腺癌、EphA2陽性の神経膠芽腫、EphA2陽性の上咽頭癌、EphA2陽性の胃癌、EphA2陽性のユーイング肉腫、またはEphA2陽性の卵巣癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗FAP抗体の場合（具体的には、抗FAP抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、甲状腺癌、または急性骨髄性白血病（例えば、急性単球性白血病など）が好ましく、FAP陽性の甲状腺癌、FAP陽性の急性骨髄性白血病（例えば、FAP陽性の急性単球性白血病など）がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗SSTR2抗体の場合（具体的

には、抗SSTR2抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、すい臓癌が好ましく、SSTR2陽性のすい臓癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗CD30抗体の場合（具体的には、抗CD30抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、T細胞リンパ腫が好ましく、CD30陽性のT細胞リンパ腫がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗BCMA抗体、抗CD38抗体、または抗CLL1抗体の場合（具体的には、抗BCMA抗体を用いたADC、抗CD38抗体を用いたADCの場合、または抗CLL1抗体の場合）、上記がんとしては、多発性骨髄腫が好ましく、それぞれ、BCMA陽性の多発性骨髄腫、CD38陽性の多発性骨髄腫、またはCLL1陽性の多発性骨髄腫がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗CD33抗体の場合（具体的には、抗CD33抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、急性骨髄性白血病（例えば、急性単球性白血病など）が好ましく、CD33陽性の急性骨髄性白血病（例えば、CD33陽性の急性単球性白血病など）がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗FOLR α 抗体の場合（具体的には、抗FOLR α 抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、卵巣癌、子宮体癌、乳癌、または非小細胞肺癌が好ましく、FOLR α 陽性の卵巣癌、FOLR α 陽性の子宮体癌、FOLR α 陽性の乳癌、またはFOLR α 陽性の非小細胞肺癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗CD25抗体の場合（具体的には、抗CD25抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、B細胞リンパ腫、または急性骨髄性白血病（例えば、急性単球性白血病など）が好ましく、CD25陽性のB細胞リンパ腫、またはCD25陽性の急性骨髄性白血病（例えば、CD25陽性の急性単球性白血病など）がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗CADM1抗体の場合（具体的には、抗CADM1抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、T細胞リンパ腫、または小細胞肺癌が好ましく、CADM1陽性のT細胞リンパ腫、またはCADM1陽性の小細胞肺癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗NECTIN4抗体の場合（具体的には、抗NECTIN4抗体を用いたADCの場合）、上記がんとして

は、膀胱癌（例えば、尿路上皮癌など）が好ましく、NECTIN4陽性の膀胱癌（例えば、NECTIN4陽性の尿路上皮癌など）がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗TROP2抗体の場合（具体的には、抗TROP2抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、肺癌（例えば非小細胞肺癌など）、または膀胱癌が好ましく、TROP2陽性の肺癌（例えば、TROP2陽性の非小細胞肺癌など）、またはTROP2陽性の膀胱癌がより好ましい。

[0575] 第3態様に関する説明は、第4態様にも適用される。

[0576] 《第5態様》

本発明の第5態様によれば、がんの治療に使用するための、第1態様に係る化合物（I）もしくはその薬学的に許容される塩または第2態様に係るターゲティング分子-薬物複合体が提供される。

[0577] 一実施形態において、がんは、好ましくは血液がんであり、より好ましくはリンパ腫であり、より一層好ましくはB細胞リンパ腫である。

[0578] B細胞リンパ腫としては、例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ種（DLBCL）、慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫、マルトリリンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫などが挙げられる。これらのうち、DLBCLが好ましい。

[0579] 別の実施形態において、第2態様におけるターゲティング分子-薬物複合体のターゲティング分子が抗CD79b抗体、抗CD22抗体、抗CD19抗体、または抗CD74抗体の場合（具体的には、抗CD79b抗体を用いたADC、抗CD22抗体を用いたADC、抗CD19抗体を用いたADC、または抗CD74抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、B細胞リンパ腫が好ましく、それぞれ、CD79b陽性のB細胞リンパ腫、CD22陽性のB細胞リンパ腫、CD19陽性のB細胞リンパ腫、またはCD74陽性のB細胞リンパ腫がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗HER2抗体の場合（具体的には、抗HER2抗体を用いたADCの場合）、上

記がんとしては、乳癌、胃癌、大腸癌、または膀胱癌が好ましく、HER2陽性の乳癌、HER2陽性の胃癌、HER2陽性の大腸癌、またはHER2陽性の膀胱癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗DLL3抗体、または抗GM2抗体の場合（具体的には、抗DLL3抗体を用いたADC、または抗GM2抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、小細胞肺癌が好ましく、それぞれDLL3陽性の小細胞肺癌、またはGM2陽性の小細胞肺癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗EphA2抗体の場合（具体的には、抗EphA2抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、胆管腺癌、神経膠芽腫、上咽頭癌、胃癌、ユーイング肉腫、または卵巣癌が好ましく、EphA2陽性の胆管腺癌、EphA2陽性の神経膠芽腫、EphA2陽性の上咽頭癌、EphA2陽性の胃癌、EphA2陽性のユーイング肉腫、またはEphA2陽性の卵巣癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗FAP抗体の場合（具体的には、抗FAP抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、甲状腺癌、または急性骨髄性白血病（例えば、急性単球性白血病など）が好ましく、FAP陽性の甲状腺癌、FAP陽性の急性骨髄性白血病（例えば、FAP陽性の急性単球性白血病など）がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗SSTR2抗体の場合（具体的には、抗SSTR2抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、すい臓癌が好ましく、SSTR2陽性のすい臓癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗CD30抗体の場合（具体的には、抗CD30抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、T細胞リンパ腫が好ましく、CD30陽性のT細胞リンパ腫がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗BCMA抗体、抗CD38抗体、または抗CLL1抗体の場合（具体的には、抗BCMA抗体を用いたADC、抗CD38抗体を用いたADCの場合、または抗CLL1抗体の場合）、上記がんとしては、多発性骨髄腫が好ましく、それぞれ、BCMA陽性の多発性骨髄腫、CD38陽性の多発性骨髄腫、またはCLL1陽性の多発性骨髄腫がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗CD33抗体の場合（具体的には、抗CD33抗体を用いたADCの場合

）、上記がんとしては、急性骨髄性白血病（例えば、急性単球性白血病など）が好ましく、CD33陽性の急性骨髄性白血病（例えば、CD33陽性の急性単球性白血病など）がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗FOLR α 抗体の場合（具体的には、抗FOLR α 抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、卵巣癌、子宮体癌、乳癌、または非小細胞肺癌が好ましく、FOLR α 陽性の卵巣癌、FOLR α 陽性の子宮体癌、FOLR α 陽性の乳癌、またはFOLR α 陽性の非小細胞肺癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗CD25抗体の場合（具体的には、抗CD25抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、B細胞リンパ腫、または急性骨髄性白血病（例えば、急性単球性白血病など）が好ましく、CD25陽性のB細胞リンパ腫、またはCD25陽性の急性骨髄性白血病（例えば、CD25陽性の急性単球性白血病など）がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗CADM1抗体の場合（具体的には、抗CADM1抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、T細胞リンパ腫、または小細胞肺癌が好ましく、CADM1陽性のT細胞リンパ腫、またはCADM1陽性の小細胞肺癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗NECTIN4抗体の場合（具体的には、抗NECTIN4抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、膀胱癌（例えば、尿路上皮癌など）が好ましく、NECTIN4陽性の膀胱癌（例えば、NECTIN4陽性の尿路上皮癌など）がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗TROP2抗体の場合（具体的には、抗TROP2抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、肺癌（例えば非小細胞肺癌など）、または膀胱癌が好ましく、TROP2陽性の肺癌（例えば、TROP2陽性の非小細胞肺癌など）、またはTROP2陽性の膀胱癌がより好ましい。

[0580] 第3態様に関する説明は、第5態様にも適用される。

[0581] 《第6態様》

本発明の第6態様によれば、がんの治療のための薬剤の製造のための、第1態様に係る化合物（I）もしくはその薬学的に許容される塩または第2態

様に係るターゲティング分子－薬物複合体の使用が提供される。

[0582] 一実施形態において、がんは、好ましくは血液がんであり、より好ましくはリンパ腫であり、より一層好ましくはB細胞リンパ腫である。

[0583] B細胞リンパ腫としては、例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫、マルトリリンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫などが挙げられる。これらのうち、DLBCLが好ましい。

[0584] 別の実施形態において、第2態様におけるターゲティング分子－薬物複合体のターゲティング分子が抗CD79b抗体、抗CD22抗体、抗CD19抗体、または抗CD74抗体の場合（具体的には、抗CD79b抗体を用いたADC、抗CD22抗体を用いたADC、抗CD19抗体を用いたADC、または抗CD74抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、B細胞リンパ腫が好ましく、それぞれ、CD79b陽性のB細胞リンパ腫、CD22陽性のB細胞リンパ腫、CD19陽性のB細胞リンパ腫、またはCD74陽性のB細胞リンパ腫がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗HER2抗体の場合（具体的には、抗HER2抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、乳癌、胃癌、大腸癌、または膀胱癌が好ましく、HER2陽性の乳癌、HER2陽性の胃癌、HER2陽性の大腸癌、またはHER2陽性の膀胱癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗DLL3抗体、または抗GM2抗体の場合（具体的には、抗DLL3抗体を用いたADC、または抗GM2抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、小細胞肺癌が好ましく、それぞれDLL3陽性の小細胞肺癌、またはGM2陽性の小細胞肺癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗EphA2抗体の場合（具体的には、抗EphA2抗体を用いたADCの場合）、上記がんとしては、胆管腺癌、神経膠芽腫、上咽頭癌、胃癌、ユーイング肉腫、または卵巣癌が好ましく、EphA2陽性の胆管腺癌、EphA2陽性の神経膠芽腫、EphA2陽性の上咽頭癌、EphA2陽性の胃癌、EphA2陽性のユ

ーイング肉腫、またはE p h A 2陽性の卵巣癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗F A P抗体の場合（具体的には、抗F A P抗体を用いたA D Cの場合）、上記がんとしては、甲状腺癌、または急性骨髄性白血病（例えば、急性単球性白血病など）が好ましく、F A P陽性の甲状腺癌、F A P陽性の急性骨髄性白血病（例えば、F A P陽性の急性単球性白血病など）がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗S S T R 2抗体の場合（具体的には、抗S S T R 2抗体を用いたA D Cの場合）、上記がんとしては、すい臓癌が好ましく、S S T R 2陽性のすい臓癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗C D 3 0抗体の場合（具体的には、抗C D 3 0抗体を用いたA D Cの場合）、上記がんとしては、T細胞リンパ腫が好ましく、C D 3 0陽性のT細胞リンパ腫がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗B C M A抗体、抗C D 3 8抗体、または抗C L L 1抗体の場合（具体的には、抗B C M A抗体を用いたA D C、抗C D 3 8抗体を用いたA D Cの場合、または抗C L L 1抗体の場合）、上記がんとしては、多発性骨髄腫が好ましく、それぞれ、B C M A陽性の多発性骨髄腫、C D 3 8陽性の多発性骨髄腫、またはC L L 1陽性の多発性骨髄腫がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗C D 3 3抗体の場合（具体的には、抗C D 3 3抗体を用いたA D Cの場合）、上記がんとしては、急性骨髄性白血病（例えば、急性単球性白血病など）が好ましく、C D 3 3陽性の急性骨髄性白血病（例えば、C D 3 3陽性の急性単球性白血病など）がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗F o L R α 抗体の場合（具体的には、抗F o L R α 抗体を用いたA D Cの場合）、上記がんとしては、卵巣癌、子宮体癌、乳癌、または非小細胞肺癌が好ましく、F o L R α 陽性の卵巣癌、F o L R α 陽性の子宮体癌、F o L R α 陽性の乳癌、またはF o L R α 陽性の非小細胞肺癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗C D 2 5抗体の場合（具体的には、抗C D 2 5抗体を用いたA D Cの場合）、上記がんとしては、B細胞リンパ腫、または急性骨髄性白血病（例えば、急性単球性白血病など）が好ましく、C D 2 5陽性のB細胞リンパ腫、またはC D 2 5陽性の急性骨髄性白血病（例えば、C D 2 5

陽性の急性単球性白血病など）がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗C A D M 1 抗体の場合（具体的には、抗C A D M 1 抗体を用いたA D C の場合）、上記がんとしては、T細胞リンパ腫、または小細胞肺癌が好ましく、C A D M 1 陽性のT細胞リンパ腫、またはC A D M 1 陽性の小細胞肺癌がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗N E C T I N 4 抗体の場合（具体的には、抗N E C T I N 4 抗体を用いたA D C の場合）、上記がんとしては、膀胱癌（例えば、尿路上皮癌など）が好ましく、N E C T I N 4 陽性の膀胱癌（例えば、N E C T I N 4 陽性の尿路上皮癌など）がより好ましい。上記ターゲティング分子が抗T R O P 2 抗体の場合（具体的には、抗T R O P 2 抗体を用いたA D C の場合）、上記がんとしては、肺癌（例えば非小細胞肺癌など）、または膀胱癌が好ましく、T R O P 2 陽性の肺癌（例えば、T R O P 2 陽性の非小細胞肺癌など）、またはT R O P 2 陽性の膀胱癌がより好ましい。

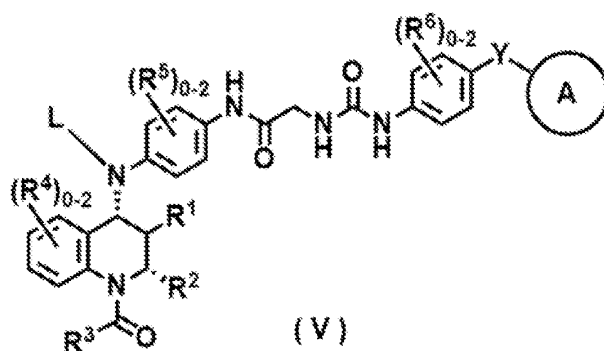
[0585] 第3態様に関する説明は、第6態様にも適用される。

[0586] 《第7態様》

本発明の第7態様によれば、薬物と薬物に連結したリンカーとを含む薬物ーリンカー複合体であって、薬物が化合物（I）またはその薬学的に許容される塩である、薬物ーリンカー複合体が提供される。なお、本明細書において、薬物ーリンカー複合体を「リンカーペイロード」という場合がある。

[0587] 好ましい実施形態において、薬物ーリンカー複合体は、下記式（V）で表される。

[0588] [化49]



[0589] 上記式 (V) において、

R^1 および R^2 は、それぞれ同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表し、

R^3 は、低級アルキルを表し、

R^4 は、ハロゲンを表し、

R^5 は、ハロゲンを表し、

R^6 は、ハロゲンまたは低級アルコキシを表し、

Y は、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、または $-NH-C(=O)-CH_2-$ を表し、

環 A は、

(i) オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、

(ii) 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または、

(iii) 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよいアリールを表し、

L は、リンカーを表す。

[0590] 上記式 (I) における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y および環 A に関する説明は、上記式 (V) における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y および環 A にも適用される。上記 (II) における L に関する説明は、上記 (V) における L にも適用される。

[0591] 好ましい実施形態において、上記式 (V) における、環 A における (i) 脂肪族複素環基が含窒素脂肪族複素環基である。

[0592] より好ましい実施形態において、上記式 (V) における、(i) 含窒素脂肪族複素環基で表される環 A が、下記環 A' である。

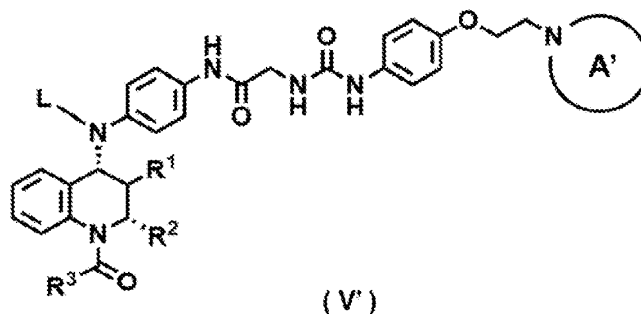
[化50]



[0593] 環 A' が置換基を有する場合、環 A' が有する置換基は、(i) 脂肪族複素環基である環 A の置換基と同義である。

[0594] より好ましい実施形態において、上記式 (V) の薬物-リンカー複合体が、下記式 (V') で表される薬物-リンカー複合体である。

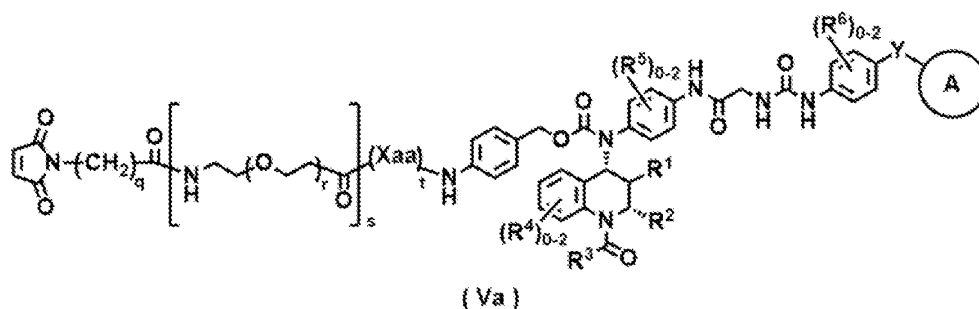
[化51]



[0595] 上記式 (I)、(I') における R¹、R²、および R³ に関する説明は、上記式 (V') における R¹、R²、および R³ にも適用される。上記式 (I)、(I') における環 A' に関する説明は、上記式 (V') における環 A' にも適用される。上記 (II) における L に関する説明は、上記 (V') における L にも適用される。

[0596] より好ましい実施形態において、薬物-リンカー複合体は、下記式 (Va) で表される。

[0597] [化52]



[0598] 上記式 (Va) において、

R^1 および R^2 は、それぞれ同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表し、

R^3 は、低級アルキルを表し、

R^4 は、ハロゲンを表し、

R^5 は、ハロゲンを表し、

R^6 は、ハロゲンまたは低級アルコキシを表し、

Y は、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、または $-NH-C(=O)-CH_2-$ を表し、

環 A は、

(i) オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい含窒素脂肪族複素環基、

(ii) 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または、

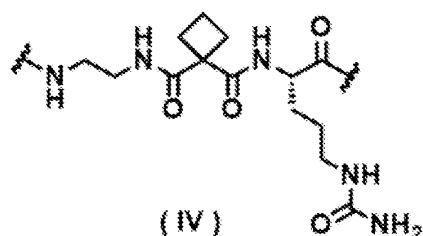
(iii) 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル

、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる 1 ～ 3 個の置換基を有していてもよいアリアル

を表し、

各 X a a は独立して、バリン、アラニン、シトルリン、グリシン、フェニルアラニン、グルタミン酸、システイン酸、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、ロイシン、イソロイシン、リジン、セリン、プロリン、トレオニンおよびチロシンからなる群から選択される少なくとも 1 種のアミノ酸残基であるか、または下記式 (I V) :

[化53]



で表されるペプチドミメティックであることを表し、

q は 1 ～ 5 の整数を表し、

r は 2 ～ 24 の整数を表し、

s は 0 または 1 を表し、

t は 1、2、3 または 4 を表す。

[0599] 上記式 (I) における R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および環 A に関する説明は、上記式 (V a) における R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および環 A にも適用される。

[0600] 上記式 (I I I) における X a a、q、r、s および t に関する説明は、上記式 (V a) における X a a、q、r、s および t にも適用される。

[0601] 好ましい実施形態において、上記式 (V a) における、環 A における (i) 脂肪族複素環基が含窒素脂肪族複素環基である。

[0602] より好ましい実施形態において、上記式 (V a) における、(i) 含窒素脂肪族複素環基で表される環 A が、下記環 A' である。

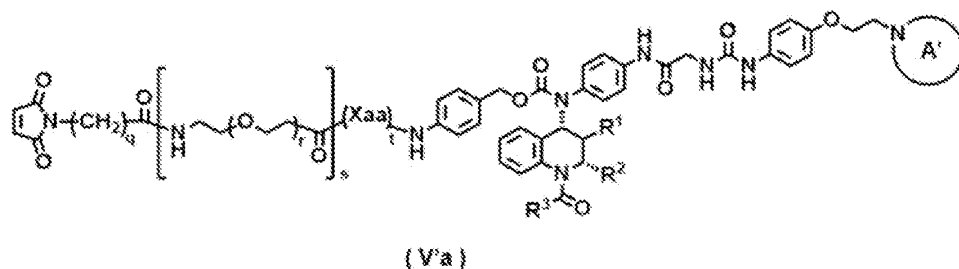
[化54]



[0603] 環 A' が置換基を有する場合、環 A' が有する置換基は、(i) 脂肪族複素環基である環 A の置換基と同義である。

[0604] より好ましい実施形態において、上記式 (V a) の薬物－リンカー複合体が、下記式 (V' a) で表される薬物－リンカー複合体である。

[化55]



[0605] 上記式 (I)、(I') における R¹、R²、および R³ に関する説明は、上記式 (V' a) における R¹、R²、および R³ にも適用される。上記式 (I)、(I') における環 A' に関する説明は、上記式 (V' a) における環 A' にも適用される。上記式 (III) における Xaa、q、r、s および t に関する説明は、上記式 (V' a) における Xaa、q、r、s および t にも適用される。

[0606] 第 7 態様に係る薬物－リンカー複合体は、第 2 態様に係るターゲティング分子－薬物複合体の製造に使用することができる。

[0607] 《製造方法》

以下、化合物 (I)、薬物－リンカー複合体、ターゲティング分子－薬物複合体の一般的製造法についてそれぞれ説明する。

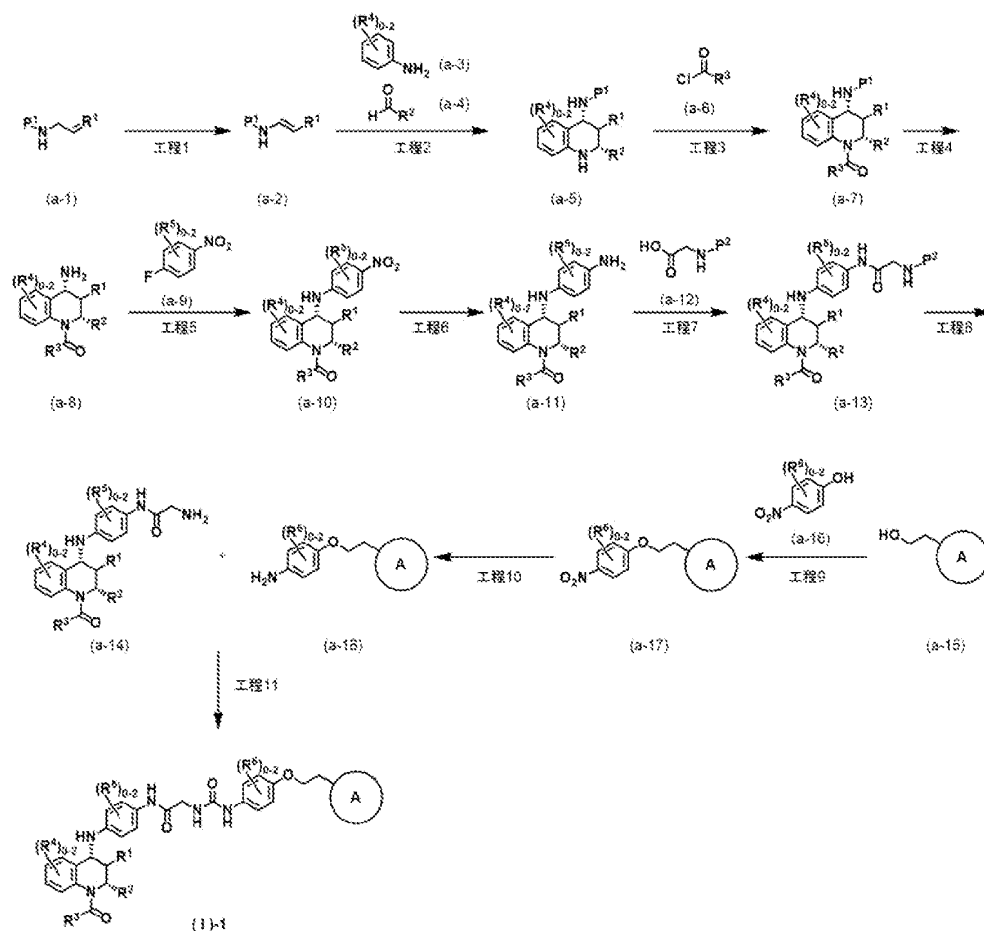
[0608] なお、以下に示す製造法において、定義した基が該製造法の条件下で変化

するかまたは該製造法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および除去方法〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第53版 (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, fifth Edition)、グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons Inc. (2014年) などに記載の方法〕などを用いることにより、目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。また、以下に示す製造法において、得られた生成物が光学異性体の混合物である場合には、任意の工程において、有機合成化学で常用される光学分割などの精製操作を行うことで、目的とした単一の光学異性体を得ることができる。

[0609] [製造法 1-1]

式 (I) で表される化合物のうち、Y が $-O-CH_2-CH_2-$ である化合物 (I)-1 は、以下の工程に従い製造することができる。

[化56]



[0610] 上記工程において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および環Aは、それぞれ前記と同義であり、 P^1 は、例えば、ホルミル、tert-ブトキシカルボニル (Boc)、p-メトキシベンジル (PMB) などのアミンの保護基を表し、 P^2 は、例えば、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル (Teoc)、tert-ブトキシカルボニル (Boc)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、アリルオキシカルボニル (Alloc) などのアミンの保護基を表す。

[0611] (工程1)

化合物(a-2)は、化合物(a-1)および0.001当量~0.5当量のロジウム触媒を、溶媒中、 -20°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、

5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

ロジウム触媒としては、例えばトリス（トリフェニルホスフィン）カルボニル水素化ロジウムなどが挙げられる。

[0612] 溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン（THF）、アセトニトリルなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0613] 化合物（a-1）は、市販品として得られるか、又は公知の方法〔例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p. 118、丸善株式会社（2004年）など〕もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0614] （工程2）

化合物（a-5）は、化合物（a-3）、1当量～5当量の化合物（a-2）、および1当量～5当量の化合物（a-4）を、触媒量の塩化ビスマス（III）の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0615] 溶媒としては、例えばTHF、アセトニトリルなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0616] 化合物（a-3）は、市販品として得られるか、または公知の方法〔例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p. 351、丸善株式会社（2004年）など〕もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0617] 化合物（a-4）は、市販品として得られるか、又は公知の方法〔例えば、実験化学講座、第5版、15巻、p. 1、丸善株式会社（2004年）など〕もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0618] 化合物（a-5）は、有機合成化学で常用される光学分割などの精製操作で単一の光学異性体を得ることができる。

[0619] （工程3）

化合物（a-7）は、化合物（a-5）および1当量～5当量の化合物（a-6）を、1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (DBU)、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられる。

[0620] 溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、N-メチルピロリドン (NMP)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、THF、アセトニトリルなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0621] 化合物 (a-6) は、市販品として得られるか、又は公知の方法 [例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p. 101、丸善株式会社 (2004年) など] もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0622] (工程4)

化合物 (a-8) は、化合物 (a-7) における P¹ が例えばホルミルまたは Boc の場合、化合物 (a-7) を、1当量～大過剰量の酸の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0623] 酸としては、例えば塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ビス (トリフルオロメタンスルホンニル) イミドなどが挙げられる。

[0624] 溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、THF、アセトニトリルなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0625] また、別の手法として、化合物 (a-8) は、化合物 (a-7) における P¹ が例えば PMB の場合、化合物 (a-7) を、1当量～5当量の酸化剤の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～12

0時間反応させることにより製造することができる。また、P¹がBocの場合と同様の方法によっても製造することができる。

[0626] 酸化剤としては、例えば2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)、硝酸セリウム(IV)アンモニウム(CAN)などが挙げられる。

溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、アセトニトリル、水などが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0627] (工程5)

化合物(a-10)は、化合物(a-8)および1当量～5当量の化合物(a-9)を、1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0628] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、LDA、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、DBU、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。

[0629] 溶媒としては、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリルなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0630] 化合物(a-9)は、市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.341、丸善株式会社(2004年)など]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0631] (工程6)

化合物(a-11)は、化合物(a-10)を、1当量～大過剰量の鉄、および1当量～大過剰量の酸の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

できる。

[0632] 酸としては、例えば塩化アンモニウム、酢酸、塩酸などが挙げられる。

[0633] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、水などが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0634] (工程7)

化合物(a-13)は、化合物(a-11)および1当量～5当量の化合物(a-12)を、1当量～大過剰の縮合剤、1当量～大過剰の塩基、および、必要により0.01当量～大過剰の添加剤の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0635] 縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム六フッ化リン酸塩(HATU)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノーカルベニウム六フッ化リン酸塩(COMU)、クロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスファート(TCFH)などが挙げられる。

[0636] 塩基としては、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、1-メチルイミダゾール(NMI)などが挙げられる。

[0637] 添加剤としては、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水合物(HOBT)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチルなどが挙げられる。

[0638] 溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、DMF、DMA、THF、アセトニトリルなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0639] 化合物(a-12)は、市販品として得られるか、または公知の方法〔例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.175、丸善株式会社(200

4年) など] もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0640] (工程8)

化合物(a-14)は、化合物(a-13)におけるP²が例えばTeocの場合、化合物(a-13)を1当量~10当量のフッ素化合物の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間~120時間反応させることにより製造することができる。

[0641] フッ素化合物としては、例えば、フッ化セシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)などが挙げられる。

[0642] 溶媒としては、例えば、THF、DMF、NMPなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0643] また、別の手法として、化合物(a-14)は、化合物(a-13)におけるP²が例えばBocの場合、化合物(a-13)を、1当量~大過剰の酸の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~120時間反応させることにより製造することができる。

[0644] 酸としては、例えば、塩化水素、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミドなどが挙げられる。

溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、THF、アセトニトリルなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0645] また、別の手法として、化合物(a-14)は、化合物(a-13)におけるP²が例えばFmocの場合、化合物(a-13)を、1当量~大過剰の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~120時間反応させることにより製造することができる。

[0646] 塩基としては、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンなどが挙げられる。

[0647] 溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリルなどが挙げられ、これらは単独でま

たは混合して用いることができる。

[0648] また、別の手法として、化合物 (a-14) は、化合物 (a-13) における P² が例えば A l l o c の場合、化合物 (a-13) を、0.001~0.5 当量のパラジウム触媒、および 1 当量~大過剰の添加剤の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間~120 時間反応させることにより製造することができる。

[0649] パラジウム触媒としては、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (P d (P P h₃)₄)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (P d₂ (d b a)₃) などが挙げられる。

[0650] 添加剤としては、例えば、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、N, N-ジメチルバルビツール酸、フェニルシランなどが挙げられる。

[0651] 溶媒としては、例えば、THF、DMF、NMP などが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0652] (工程 9)

化合物 (a-17) は、化合物 (a-15)、および 1~10 当量の化合物 (a-16) を、1~10 当量のホスフィン化合物、および 1~10 当量のアゾ化合物の存在下、溶媒中、-78℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5 分間~120 時間反応させることにより製造することができる。

[0653] ホスフィン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが挙げられる。

[0654] アゾ化合物としては、例えばジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD)、ジ-tert-ブチルアザジカルボキシレート、ジイソプロピルアザジカルボキシレート (DIAD)、N, N, N', N'-テトラメチルアザジカルボキサミド、1, 1'-(アザジカルボニル)ジピペラジン、N, N, N', N'-テトライソプロピルアザジカルボキサミドなどが挙げられる。

[0655] 用いられるホスフィン化合物とアゾ化合物の組み合わせとしては、例えばトリフェニルホスフィンと DIAD の組み合わせが好ましい。

[0656] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロ

エタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMPなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0657] 化合物(a-15)は、市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p. 1、丸善株式会社(2005年)など]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0658] 化合物(a-16)は、市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p. 171、丸善株式会社(2005年)など]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0659] (工程10)

化合物(a-18)は、化合物(a-17)を、0.001当量~0.5当量のパラジウム触媒の存在下、水素雰囲気下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~120時間反応させることにより製造することができる。

[0660] パラジウム触媒としては、例えばパラジウム炭素、水酸化パラジウムなどが挙げられる。

[0661] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサンなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0662] (工程11)

化合物(I)-1は、化合物(a-14)、1当量~10当量の化合物(a-18)、および0.4当量~10当量のカルボニル試薬を、1当量~大過剰の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間~120時間反応させることにより製造することができる。

[0663] カルボニル試薬としては、例えば、ホスゲン、トリホスゲン、1,1-カルボニルジイミダゾール(CDI)などが挙げられる。

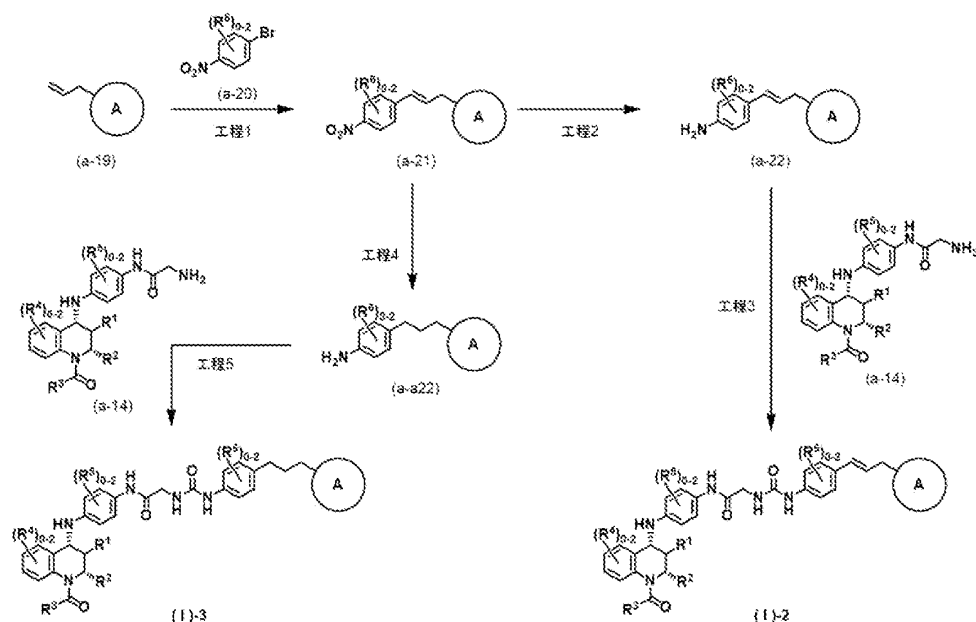
[0664] 塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられる。

[0665] 溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DMF、NMP、ピリジンなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0666] [製造法 1-2]

式(1)で表される化合物のうち、Yが $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である化合物(1)-2、および、Yが $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ である化合物(1)-3は、以下の工程に従い製造することができる。

[化57]



[0667] 上記工程において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶および環Aは、それぞれ前記と同義である。

[0668] (工程 1)

化合物(a-21)は、化合物(a-19)を1~10当量の化合物(a-20)、0.1~10当量の塩基、および0.001~1当量のパラジウム触媒の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間~120時間反応させることにより製造することができる。

[0669] 塩基としては、例えば酢酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム

、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、DBUなどが挙げられる。

[0670] パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム・ジクロロメタン 1 : 1 付加物などが挙げられる。

[0671] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、1, 4-ジオキサン、DMF、DMA、NMPなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0672] 化合物（a-19）は市販品として得られるか、または公知の方法〔例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p. 118、丸善株式会社（2004年）など〕もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0673] 化合物（a-20）は市販品として得られるか、または公知の方法〔例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p. 341、丸善株式会社（2004年）など〕もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0674] （工程2）

化合物（a-22）は、化合物（a-21）を用いて、製造法1-1の工程6と同様にして製造することができる。

[0675] （工程3）

化合物（1）-2は、化合物（a-14）、および1当量～10当量の化合物（a-22）を用いて、製造法1-1の工程11と同様にして製造することができる。

[0676] （工程4）

化合物（a-a22）は、化合物（a-21）を用いて、製造法1-1の工程10と同様にして製造することができる。

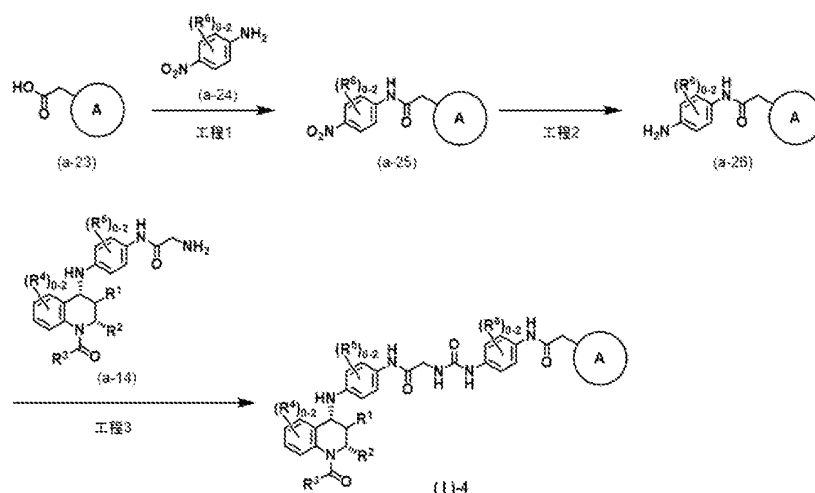
[0677] （工程5）

化合物 (1) - 3 は、化合物 (a - 14) 、および 1 当量～10 当量の化合物 (a - a22) を用いて、製造法 1 - 1 の工程 11 と同様にして製造することができる。

[0678] [製造法 1 - 3]

式 (1) で表される化合物のうち、Y が $-NH-C(=O)-CH_2-$ である化合物 (1) - 4 は、以下の工程に従い製造することができる。

[化58]



[0679] 上記工程において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および環 A は、それぞれ前記と同義である。

[0680] (工程 1)

化合物 (a - 25) は、化合物 (a - 23) 、および 1 当量～10 当量の化合物 (a - 24) を用いて、製造法 1 - 1 の工程 7 と同様にして製造することができる。

[0681] 化合物 (a - 23) は市販品として得られるか、または公知の方法 [例えば、実験化学講座、第 5 版、16 巻、p. 351、丸善株式会社 (2005 年) など] もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0682] 化合物 (a - 24) は市販品として得られるか、または公知の方法 [例えば、実験化学講座、第 5 版、14 巻、p. 351、丸善株式会社 (2004 年) など] もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0683] (工程2)

化合物(a-26)は、化合物(a-25)を用いて、製造法1-1の工程6と同様にして製造することができる。

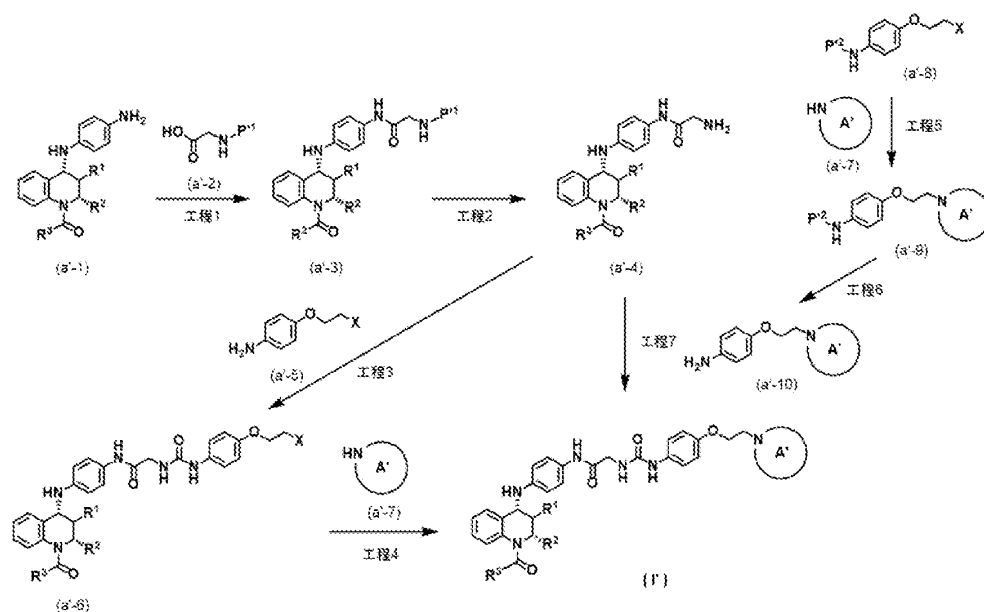
[0684] (工程3)

化合物(1)-4は、化合物(a-14)、および1当量~10当量の化合物(a-26)を用いて、製造法1-1の工程11と同様にして製造することができる。

[0685] [製造法1-4]

式(1)で表される化合物のうち式(1')で表される化合物は、以下の工程に従い製造することができる。

[0686] [化59]



[0687] 上記工程において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および環 A' は、それぞれ前記と同義であり、 X はハロゲンなどの脱離基を表し、 P'^1 および P'^2 は、それぞれ同一または異なって、例えば、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル(Teoc)、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)、アリルオキシカルボニル(Alloc)などのアミンの保護基を表す。

[0688] (工程1)

化合物(a' - 3)は、化合物(a' - 1)および1当量～5当量の化合物(a' - 2)を、1当量～大過剰の縮合剤、1当量～大過剰の塩基、および、必要により0.01当量～大過剰の添加剤の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0689] 縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム六フッ化リン酸塩(HATU)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノーカルベニウム六フッ化リン酸塩(COMU)などが挙げられる。

[0690] 塩基としては、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。

[0691] 添加剤としては、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチルなどが挙げられる。

[0692] 溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)、テトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリルなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0693] 化合物(a' - 1)は、WO2021/065980の参考例7に記載の方法などによって得ることができる。

[0694] 化合物(a' - 2)は、市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)など]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0695] (工程2)

化合物 (a' - 4) は、化合物 (a' - 3) における P¹ が例えば T e o c の場合、化合物 (a' - 3) を 1 当量～10 当量のフッ化物イオンの存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5 分間～120 時間反応させることにより製造することができる。

[0696] フッ化物イオンとしては、例えば、フッ化セシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド (T B A F) などが挙げられる。

[0697] 溶媒としては、例えば、T H F、DMF、N-メチルピロリドン (NMP) などが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0698] また、別の手法として、化合物 (a' - 4) は、化合物 (a' - 3) における P¹ が例えば B o c の場合、化合物 (a' - 3) を、1 当量～大過剰の酸の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間～120 時間反応させることにより製造することができる。

[0699] 酸としては、例えば、塩化水素、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ビス (トリフルオロメタンスルホニル) イミドなどが挙げられる。

[0700] 溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、T H F、アセトニトリルなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0701] また、別の手法として、化合物 (a' - 4) は、化合物 (a' - 3) における P¹ が例えば F m o c の場合、化合物 (a' - 3) を、1 当量～大過剰の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間～120 時間反応させることにより製造することができる。

[0702] 塩基としては、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンなどが挙げられる。

[0703] 溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、DMF、DMA、NMP、ジメチルスルホキシド (DMSO)、T H F、アセトニトリルなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0704] また、別の手法として、化合物 (a' - 4) は、化合物 (a' - 3) にお

けるP¹が例えばAlIocの場合、化合物(a' - 3)を、0.001~0.5当量のパラジウム触媒、および1当量~大過剰の添加剤の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~120時間反応させることにより製造することができる。

[0705] パラジウム触媒としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(Pd(PPh₃)₄)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(Pd₂(dba)₃)などが挙げられる。

[0706] 添加剤としては、例えば、ペペリジン、ピロリジン、モルホリン、N, N-ジメチルバルビツール酸、フェニルシランなどが挙げられる。

[0707] 溶媒としては、例えば、THF、DMF、NMPなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0708] (工程3)

化合物(a' - 6)は、化合物(a' - 4)、1当量~10当量の化合物(a' - 5)、および0.4当量~10当量のカルボニル試薬を、1当量~大過剰の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間~120時間反応させることにより製造することができる。

[0709] カルボニル試薬としては、例えば、ホスゲン、トリホスゲン、1, 1-カルボニルジイミダゾール(CDI)などが挙げられる。

[0710] 塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられる。

[0711] 溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DMF、NMP、ピリジンなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0712] 化合物(a' - 5)は、市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、15巻、p. 1、丸善株式会社(2004年)など]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0713] (工程4)

化合物(1)は、化合物(a' - 6)、1当量～10当量の化合物(a' - 7)を、1当量～大過剰の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0714] 塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられる。

[0715] 溶媒としては、例えば、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリルなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0716] 化合物(a' - 7)は市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p. 351、丸善株式会社(2004年)など]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0717] (工程5)

化合物(a' - 9)は、化合物(a' - 8)および化合物(a' - 7)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0718] (工程6)

化合物(a' - 10)は、化合物(a' - 9)を用いて、製造法1の工程2と同様にして製造することができる。

[0719] (工程7)

化合物(1)は、化合物(a' - 4)および1当量～10当量の化合物(a' - 10)を用いて、製造法1の工程3と同様にして製造することができる。

[製造法2]

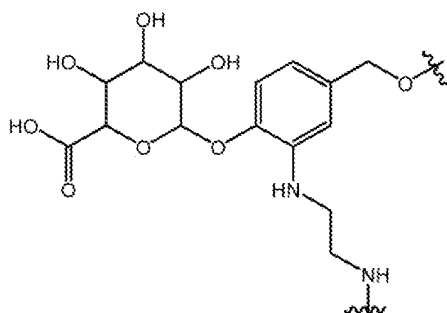
次に、ターゲティング分子-薬物複合体におけるターゲティング分子とコ

ンジュゲートさせるための、式（１）で表される化合物を薬物として含む、薬物－リンカー複合体の製造法について説明する。

[0720] 薬物－リンカー複合体に含まれるリンカーは、ターゲティング分子と薬物を結合する機能を有するものであればどのような構造でもよい。例えば、標的の細胞または組織の近傍または内部で切断されるなどの特別な機能を有する構造や、複数の薬物を結合できるように分岐した構造などを有していてもよい。本発明のターゲティング分子－薬物複合体には、例えば、公知のリンカー（例えば、S. J. Walsh et al. Chem. Soc. Rev. 2021, 50, 1305–1353; L. N. Tumey, (2020). Antibody–Drug Conjugates–Methods and Protocols: New York, Springer; およびL. Ducry, (2013). Antibody–Drug Conjugate: New York, Springerなどに記載のリンカー）を、公知の製造方法（例えば、M. Frigerio & A. F. Kyle, Curr. Top. Med. Chem. 2017, 17, 3393–3424）を参考に、本発明の薬物（式（１）で表される化合物）に結合させて用いることができる。具体的には、例えば、ペプチド、オリゴ糖、 $-(CH_2)-$ 、酸素原子、硫黄原子、 $-NH-$ 、 $-(CH_2CH_2O)-$ 、 $-CO-$ 、 $-PO-$ 、アミノ酸、パラアミノベンジル（PAB）、炭素数が3～10の環状アルキル、および下記式で示される構造からなる群から選択されるいずれか一つからなるリンカー、または上記群から選ばれる二以上の単位を連結してなる構造を含むリンカーが挙げられる。

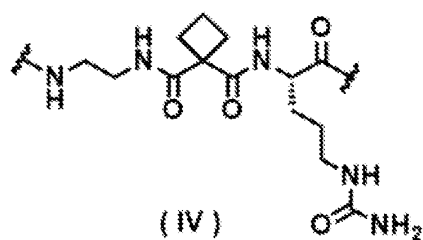
[0721]

[化60]



[0722] リンカーを構成するアミノ酸としては、例えば、バリン (Val)、シトルリン (Cit)、フェニルアラニン (Phe)、リシン (Lys)、D-バリン (D-Val)、ロイシン (Leu)、グリシン (Gly)、アラニン (Ala)、イソロイシン (Ile)、アスパラギン (Asn)、グルタミン酸 (Glu)、システイン酸 (Cys)、アルギニン (Arg)、グルタミン (Gln)、セリン (Ser)、プロリン (Pro)、トレオニン (Thr) およびチロシン (Tyr) などまたはそれらの組み合わせが挙げられる。また、アミノ酸は、例えば下記式 (IV) :

[化61]

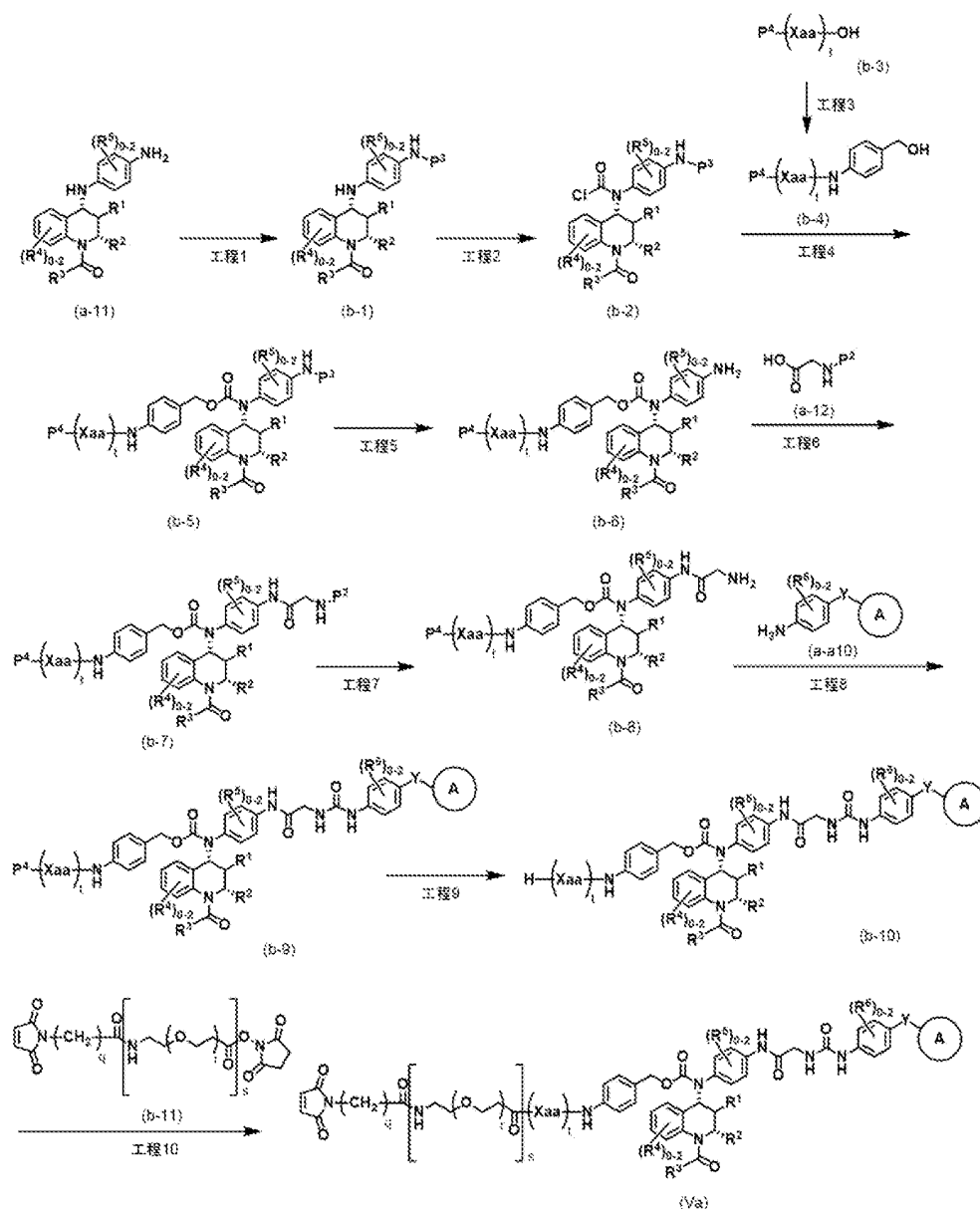


などで表されるペプチドミメティックであってもよい。

[0723] より具体的には、薬物-リンカー複合体の一態様として、例えば、式 (V) (例えば式 (Va)) で表される薬物-リンカー複合体の一般的製造法について説明する。

[0724] 式 (Va) で表される薬物-リンカー複合体は、以下の工程に従い製造することができる。

[0725] [化62]



[0726] 上記工程において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y 、環A、Xaa、 q 、 r 、 s 、 t および P^2 は、それぞれ前記と同義であり、 P^3 および P^4 は、それぞれ同一または異なって、例えば2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル (Troc)、tert-ブトキシカルボニル (Boc)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、アリルオキシカルボニル

(A l l o c) などのアミンの保護基を表す。一つの実施形態において、上記工程により製造される式 (V a) で表される薬物-リンカー複合体およびその工程として、 R^1 、 R^2 、 R^3 、X a a、q、r、s、t および P^2 は、それぞれ前記と同義であり、 P^3 および P^4 は、それぞれ同一または異なって、例えば 2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル (T e o c)、t e r t -ブトキシカルボニル (B o c)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (F m o c)、アリルオキシカルボニル (A l l o c) などのアミンの保護基を表し、 R^4 、 R^5 、 R^6 が存在せず、Y が $-O-CH_2-CH_2-$ であり、環 A が環 A' である、式 (V a) で表される薬物-リンカー複合体およびその工程が挙げられる。

[0727] (工程 1)

化合物 (b-1) は、化合物 (a-11) を、1 当量～大過剰のカルボニル試薬、および、必要により 1 当量～大過剰の塩基の存在下、溶媒中、 -20°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間～120 時間反応させることにより製造することができる。

[0728] 化合物 (b-1) における P^3 が例えば T e o c の場合、カルボニル試薬としては、例えば、N-(2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ)スクシンイミド (T e o c-O S u)、4-(2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ)ニトロベンゼン (T e o c-O N p) などが挙げられる。

[0729] 化合物 (b-1) における P^3 が例えば B o c の場合、カルボニル試薬としては、例えば、二炭酸ジ-t e r t -ブチルなどが挙げられる。

[0730] 化合物 (b-1) における P^3 が例えば F m o c の場合、カルボニル試薬としては、例えば、クロロギ酸 9-フルオレニルメチル (F m o c-C l)、N-((9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニルオキシ)スクシンイミド (F m o c-O S u) などが挙げられる。

[0731] 化合物 (b-1) における P^3 が例えば A l l o c の場合、カルボニル試薬としては、例えば、クロロギ酸アリル (A l l o c-C l) などが挙げられ

る。

[0732] 塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4－ジメチルアミノピリジンなどが挙げられる。

[0733] 溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DMF、NMP、ピリジンなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0734] (工程2)

化合物(b-2)は、化合物(b-1)を、0.4当量～10当量のトリホスゲン、1当量～大過剰の塩基の存在下、溶媒中、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0735] 塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。

[0736] 溶媒としては、例えば、THF、アセトニトリルなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0737] (工程3)

化合物(b-4)は、化合物(b-3)および1当量～10当量の4－ヒドロキシメチルアニリンを用いて、製造法1-1の工程7と同様にして製造することができる。

[0738] 化合物(b-3)は、市販品として得られるか、または公知の方法〔例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p. 351、丸善株式会社(2004年)など〕もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0739] なお、AAに含まれる官能基の種類に応じて必要な保護、脱保護工程を含んでもよい。

[0740] (工程4)

化合物(b-5)は、化合物(b-2)を、1当量～10当量の化合物(b-4)、および1当量～大過剰の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用い

る溶媒の沸点との間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0741] 塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、LDA、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどが挙げられる。

[0742] 溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリルなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0743] (工程5)

化合物(b-6)は、化合物(b-5)を用いて、製造法1-1の工程8と同様にして製造することができる。

[0744] (工程6)

化合物(b-7)は、化合物(b-6)および化合物(a-12)を用いて、製造法1-1の工程7と同様にして製造することができる。

[0745] (工程7)

化合物(b-8)は、化合物(b-7)を用いて、製造法1-1の工程8と同様にして製造することができる。

[0746] (工程8)

化合物(b-9)は、化合物(b-8)、および1当量～10当量の化合物(a-a10)を用いて、製造法1-1の工程11と同様にして製造することができる。

[0747] 化合物(a-a10)のうち、Yが $-O-CH_2-CH_2-$ である化合物は、化合物(a-18)として入手することができる。

[0748] 化合物(a-a10)のうち、Yが $-CH=CH-CH_2-$ である化合物は、化合物(a-22)として入手することができる。

[0749] 化合物(a-a10)のうち、Yが $-NH-C(=O)-CH_2-$ である化合物は、化合物(a-26)として入手することができる。

[0750] 化合物 (a-a 10) のうち、Y が $-CH_2-CH_2-CH_2-$ である化合物は、化合物 (a-a 22) として入手することができる。

[0751] (工程 9)

化合物 (b-10) は、化合物 (b-9) を用いて、製造法 1-1 の工程 8 と同様にして製造することができる。

[0752] (工程 10)

化合物 (Va) は、化合物 (b-10) を、1 当量～10 当量の化合物 (b-11)、および、必要により 1 当量～大過剰の塩基の存在下、溶媒中、 $-20^{\circ}C$ と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5 分間～120 時間反応させることにより製造することができる。

[0753] 塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられる。

[0754] 溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DMF、NMP、ピリジンなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0755] 化合物 (b-11) は、市販品として得られるか、または公知の方法 [例えば、実験化学講座、第 5 版、16 巻、p. 258、丸善株式会社 (2004 年) など] もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0756] [製造法 3]

次に、製造法 2 で得られた薬物-リンカー複合体を用いて、ターゲティング分子にコンジュゲートさせ、本発明のターゲティング分子-薬物複合体の製造法について説明する。

[0757] 便宜と簡潔のために、限定されるものではないが、本明細書のターゲティング分子のコンジュゲーションに関する以下の詳細な説明は、ターゲティング分子が抗体、低分子化合物またはペプチド分子である場合を主に記載しているが、当業者であれば、ターゲティング分子が例示以外の場合であっても、変更すべき点は変更して、コンジュゲートされ得ることを理解することが

できる。

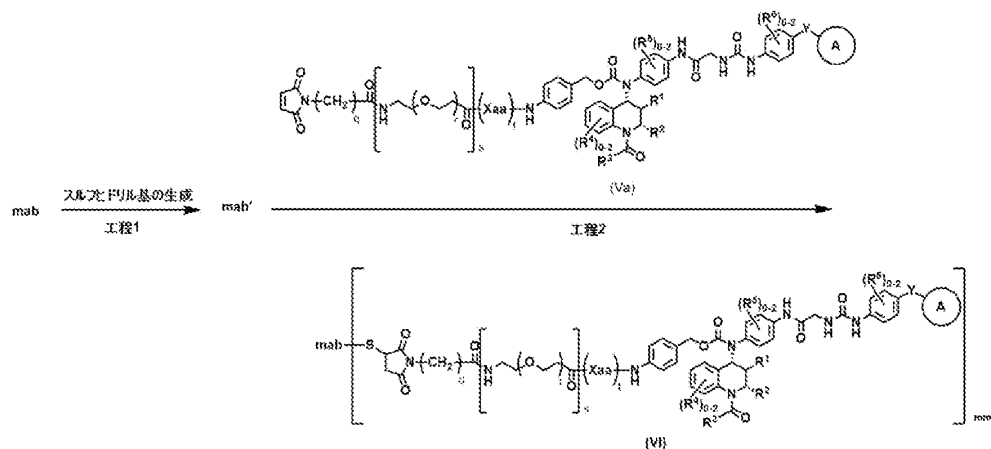
[0758] ターゲティング分子が抗体である場合、抗体と薬物－リンカー複合体を公知の方法（例えば、L. N. Tumey, (2020). *Antibody－Drug Conjugates－Methods and Protocols*: New York, Springer; および L. Ducry, (2013). *Antibody－Drug Conjugate*: New York, Springer などに記載の方法）により結合させることで製造することができる。

[0759] 例えば抗体分子（抗体に結合する糖鎖も含む）に導入した α , β 不飽和カルボニル基、 α , β 不飽和スルフィニル基、 α , β 不飽和スルホニル基、スルフヒドリル基、水酸基、アミノ基、アミド基、ホルミル基、カルボキシル基、アジド基、アルキニル基、アルケニル基、ハロアルキル基、カルボニル基などの官能基を、薬物－リンカー複合体に含まれる官能基と適切な条件で反応させる方法が挙げられる。抗体に含まれる官能基と薬物－リンカー複合体に含まれる官能基の組み合わせは公知情報により適切に選択することができる。例えば抗体分子中のスルフヒドリル基などの求核性官能基と、薬物－リンカー複合体に含まれる α , β 不飽和カルボニル基などのマイケルアクセプターと求核反応させることにより結合を形成することもできる。また例えば抗体分子中のアジド基と薬物－リンカー複合体に含まれるアルキニル基を、触媒の存在下または非存在下で環化反応させることにより結合を形成することもできる。

[0760] より具体的には、抗体－薬物複合体の一態様として、例えば、式(VI)で表される抗体－薬物複合体が挙げられる。

[0761] 式(VI)で表される抗体－薬物複合体は、以下の工程に従い製造することができる。

[化63]



[0762] 上記工程において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Y、環A、Xaa、q、r、sおよびtは、それぞれ前記と同義であり、mabは抗体を表し、mab'はスルフヒドリル基を有する抗体を表し、mmは1～8を表す。一つの実施形態において、上記工程により製造される式(VI)で表される抗体-薬物複合体およびその工程として、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Xaa、q、r、sおよびtは、それぞれ前記と同義であり、mabは抗体を表し、mab'はスルフヒドリル基を有する抗体を表し、mmは1～8を表し、 R^4 、 R^5 、 R^6 が存在せず、Yが $-O-CH_2-CH_2-$ であり、環Aが環A'である、式(VI)で表される抗体-薬物複合体およびその工程が挙げられる。

[0763] (工程1) スルフヒドリル基の生成

mab'は、mabを用いて、例えばL. N. Tumey, (2020). *Antibody-Drug Conjugates-Methods and Protocols*: New York, Springer; およびL. Ducry, (2013). *Antibody-Drug Conjugate*: New York, Springerなどに記載の方法などで得ることができる。

[0764] 具体的には、例えば、1当量～大過剰の還元剤の存在下、溶媒中、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間反応させることにより製造することができる。

[0765] 還元剤としては、例えば、ジチオトレイトール、2-メルカプトエタノール、トリス（2-カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（TCEP）などが挙げられる。

[0766] 溶媒としては、例えば、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩酸塩緩衝液（Tris-HCl）、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）、N-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸緩衝液（HEPES）、酢酸系緩衝液、ホウ酸系緩衝液、リン酸系緩衝液、炭酸系緩衝液、クエン酸系緩衝液などが挙げられ、反応時のpHは、通常2～12である。

[0767] また、別の手法として、任意の位置にシステイン変異を有するmabを用いて、10当量～大過剰の還元剤の存在下、溶媒中、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間反応させたのちに、必要により還元剤を除去し、10当量～大過剰の酸化剤、および必要により添加剤の存在下、溶媒中、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間反応させることにより製造することができる。

[0768] 還元剤としては、例えば、ジチオトレイトール、2-メルカプトエタノール、TCEPなどが挙げられる。

[0769] 酸化剤としては、例えば、デヒドロアスコルビン酸（DHAA）などが挙げられる。

[0770] 添加剤としては、例えば、エチレンジアミン四酢酸などが挙げられる。

[0771] 溶媒としては、例えば、Tris-HCl、PBS、HEPES、酢酸系、ホウ酸系、リン酸系、炭酸系、クエン酸系緩衝液などが挙げられ、反応時のpHは、通常2～12である。

[0772] （工程2）

抗体-薬物複合体（V1）は、工程1で得られるmab'、1当量～大過剰の製造法2の工程10で得られる化合物（Va）、および必要により用いる溶媒の体積比1%～50%の添加剤の存在下、溶媒中、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間反応させることにより製造すること

ができる。

[0773] 添加剤としては、例えば、DMF、DMA、DMSO、プロピレングリコール、アセトニトリルなどが挙げられる。

[0774] 溶媒としては、例えば、Tris-HCl、PBS、HEPES、酢酸系、ホウ酸系、リン酸系、炭酸系、クエン酸系緩衝液などが挙げられ、反応時のpHは、通常2～12である。

[0775] なお、当業者であれば、上記の条件および方法が例示であって、本発明を限定するものではなく、コンジュゲーションのための他の方法も当該分野にて知られており、本発明にて用いることができることを理解することができる。

[0776] 上記に記載した抗体-薬物複合体(ADC)の調製、精製、分析などの操作は、Antibody-Drug Conjugates (Laurent Ducry編、2013年、Humana Press社)またはAntibody-Drug Conjugates Methods and Protocols (L. Nathan Tumey編、2020年、Humana Press社)などに記載の公知の方法を使用してもよい。

[0777] ターゲティング分子が低分子化合物またはペプチド分子である場合、低分子化合物またはペプチド分子と薬物-リンカー複合体を有機化学合成で常用される化学反応(例えば、Kelly Bugatti, ChemBioChem, 2023, 24, e202300254などに記載の方法)により、両者を結合させることで製造することができる。

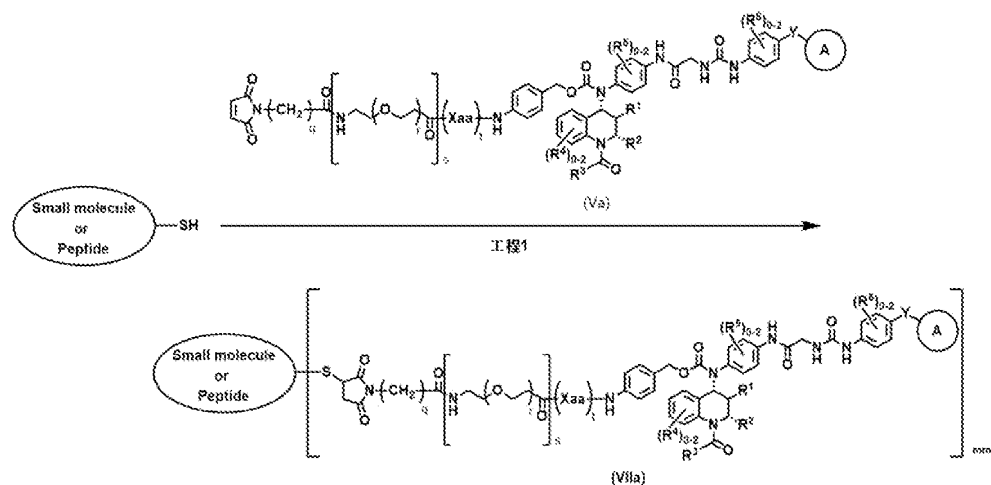
[0778] 例えば低分子化合物またはペプチド分子に含まれる α 、 β 不飽和カルボニル基、 α 、 β 不飽和スルフィニル基、 α 、 β 不飽和スルホニル基、スルフヒドリル基、水酸基、アミノ基、アミド基、ホルミル基、カルボキシ基、アジド基、アルキニル基、アルケニル基、ハロアルキル基、カルボニル基などの官能基を、薬物-リンカー複合体に含まれる官能基と適切な条件で反応させる方法が挙げられる。低分子化合物またはペプチド分子に含まれる官能基

と薬物－リンカー複合体に含まれる官能基の組み合わせは公知情報により適切に選択することができる。例えば低分子化合物またはペプチド分子中のスルフィドヒドロシル基などの求核性官能基と、薬物－リンカー複合体に含まれる α 、 β 不飽和カルボニル基などのマイケルアクセプターと求核反応させることにより結合を形成することもできる。また例えば低分子化合物またはペプチド分子中のカルボキシル基と薬物－リンカー複合体に含まれるアミノ基を、縮合剤の存在下で縮合反応させることにより結合を形成することもできる。

[0779] より具体的には、低分子化合物－薬物複合体、またはペプチド分子－薬物複合体の一態様として、例えば、式(VIIa)で表される低分子化合物－薬物複合体またはペプチド分子－薬物複合体が挙げられる。

[0780] 式(VIIa)で表される低分子化合物－薬物複合体、またはペプチド分子－薬物複合体は、以下の工程に従い製造することができる。

[化64]



[0781] 上記工程において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Y、環A、Xaa、q、r、sおよびtは、それぞれ前記と同義であり、Small moleculeは低分子化合物を表し、Peptideはペプチド分子を表し、mmは1～8を表す。

[0782] 式(VIIb)で表される低分子化合物－薬物複合体またはペプチド分子－薬物複合体は、以下の工程に従い製造することができる。

[0783] (工程 1)

低分子化合物－薬物複合体またはペプチド分子－薬物複合体 (V I I a) は、低分子化合物またはペプチド分子、1 当量～大過剰の製造法 2 の工程 10 で得られる化合物 (V a)、および必要により 1 当量～大過剰の塩基の存在下、溶媒中、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間～24 時間反応させることにより製造することができる。

[0784] 塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられる。

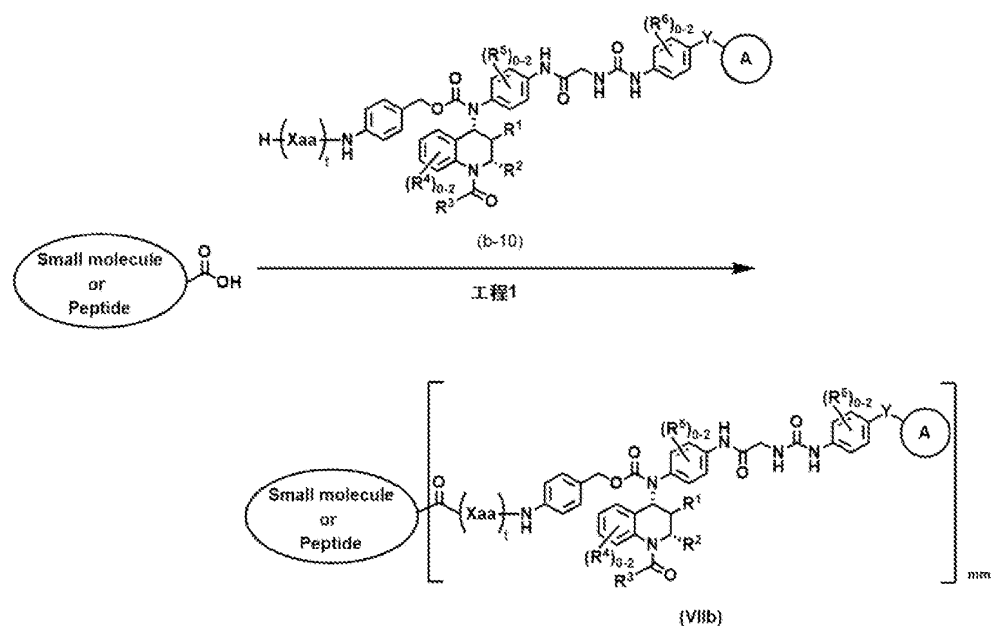
[0785] 溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリルなどが挙げられる。

[0786] 低分子化合物は市販品として得られるか、または公知の方法 [例えば、実験化学講座、第 5 版、16 巻、p. 1、丸善株式会社 (2005 年) など] もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0787] ペプチド分子は市販品として得られるか、または公知の方法 [例えば、実験化学講座、第 5 版、16 巻、p. 257、丸善株式会社 (2005 年) など] もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0788] 式 (V I I b) で表される低分子化合物－薬物複合体またはペプチド分子－薬物複合体は、以下の工程に従い製造することができる。

[化65]



[0789] 上記工程において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y、環A、Xaaおよびtは、それぞれ前記と同義であり、Small moleculeは低分子化合物を表し、Peptideはペプチド分子を表し、mmは1～8を表す。

[0790] 式(VIIb)で表される低分子化合物-薬物複合体またはペプチド分子-薬物複合体は、以下の工程に従い製造することができる。

[0791] (工程1)

低分子化合物-薬物複合体またはペプチド分子-薬物複合体(VIIb)は、低分子化合物またはペプチド分子および1当量～5当量の化合物(b-10)を用いて、製造法1-1の工程7と同様にして製造することができる。

[0792] 低分子化合物は市販品として得られるか、または公知の方法〔例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p. 1、丸善株式会社(2005年)など〕もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0793] ペプチド分子は市販品として得られるか、または公知の方法〔例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p. 257、丸善株式会社(2005年)など〕もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0794] 《遺伝子組換え抗体の作製》

遺伝子組換え抗体の作製例として、以下にヒト化抗体の作製方法を示す。
遺伝子組換えのマウス抗体、ラット抗体およびラビット抗体なども同様の方法で作製することができる。

[0795] (1) 遺伝子組換え抗体発現用ベクターの構築

遺伝子組換え抗体発現用ベクターは、ヒト抗体のC HおよびC LをコードするDNAが組み込まれた動物細胞用発現ベクターであり、動物細胞用発現ベクターにヒト抗体のC HおよびC LをコードするDNAをそれぞれクローニングすることにより構築することができる。

[0796] ヒト抗体のC領域は任意のヒト抗体のC HおよびC Lを用いることができる。例えば、ヒト抗体の $\gamma 1$ サブクラスのC Hおよび κ クラスのC Lなどを用いることができる。ヒト抗体のC HおよびC LをコードするDNAには、cDNAを用いることができるが、エキソンとイントロンからなる染色体DNAを用いることもできる。ヒト抗体のC HまたはC LをコードするDNAに、アミノ酸残基をコードするコドンが付加、挿入または置換することにより、該当する位置にアミノ酸残基を付加、挿入または置換することができる。動物細胞用発現ベクターには、ヒト抗体のC領域をコードする遺伝子を組み込み発現できるものであればいかなるものでも用いることができる。例えば、pAGE107 [Cytotechnol., 3, 133 (1990)]、pAGE103 [J. Biochem., 101, 1307 (1987)]、pHSG274 [Gene, 27, 223 (1984)]、pKCR [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78, 1527 (1981)]、pSG1bd2-4 [Cytotechnol., 4, 173 (1990)] またはpSE1UK1Sed1-3 [Cytotechnol., 13, 79 (1993)]、pCI (Promega社) などを用いることができる。動物細胞用発現ベクターのうちプロモーターとエンハンサーには、SV40の初期プロモーター [J. Biochem., 101, 1307 (1987)]、モロニーマウス白血病ウイルスLTR [Biochem

. Biophys. Res. Commun., 149, 960 (1987)
] または免疫グロブリンH鎖のプロモーター [Cell, 41, 479 (1985)] とエンハンサー [Cell, 33, 717 (1983)] などが挙げられる。

[0797] 遺伝子組換え抗体発現用ベクターには、抗体H鎖およびL鎖が同一のベクター上に存在するタイプ（タンデム型）の遺伝子組換え抗体発現用ベクター [J. Immunol. Methods, 167, 271 (1994)]、または抗体H鎖およびL鎖が別々のベクター上に存在するタイプを用いることができる。タンデム型の遺伝子組換え抗体発現用ベクターには、pKANTEX93（国際公開第97/10354号公報）、pEE18 [Hybridoma, 17, 559 (1998)] などを、H鎖およびL鎖が別々のベクター上に存在するタイプの遺伝子組換え抗体発現用ベクターには、pC1-hKおよびpC1-hG1またはpC1-hG4ベクター（それぞれ、Promega社pC1ベクターにヒトL鎖（ κ ）C領域、およびヒトH鎖（G1またはG4）C領域を挿入したベクター）などを用いることができる。

[0798] （2）ヒト化抗体発現ベクターの構築

（1）で得られる遺伝子組換え抗体発現用ベクターのヒト抗体のCHまたはCLをコードするそれぞれの遺伝子上流に、目的の遺伝子組換え抗体のVHまたはVLをコードするcDNAをそれぞれクローニングし、ヒト化抗体発現ベクターを構築することができる。

[0799] 遺伝子組換え抗体発現ベクターを導入する宿主細胞には、遺伝子組換え抗体を発現させることができる宿主細胞であれば、いかなる細胞でも用いることができる。例えば、Expi293細胞（Thermo Scientific社）、Expi293F細胞（Thermo Scientific社）、CHO-K1（ATCC CCL-61）、DUKXB11（ATCC CCL-9096）、Pro-5（ATCC CCL-1781）、CHO-S（Life Technologies、Cat#11619）、

ラットミエローマ細胞 YB2/3HL.P2.G11.16Ag.20 (ATCC 番号: CRL1662、または YB2/0ともいう)、マウスミエローマ細胞 NS0、マウスミエローマ細胞 SP2/0-Ag14 (ATCC 番号: CRL1581)、マウス P3X63-Ag8.653 細胞 (ATCC 番号: CRL1580)、ジヒドロ葉酸還元酵素遺伝子 (Dihydrofolate Reductase、以下、dhfr と表記する) が欠損した CHO 細胞 (CHO/DG44 細胞) [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 4216 (1980)] などを用いることができる。

[0800] 宿主細胞への発現ベクターの導入には、リポフェクション法 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 7413 (1987)] などを用いることができる。

[0801] また、細胞内糖ヌクレオチド GDP-フコースの合成に関与する酵素などのタンパク質、N-グリコシド結合複合型糖鎖の還元末端の N-アセチルグルコサミンの 6 位にフコースの 1 位が α 結合する糖鎖修飾に関与する酵素などのタンパク質若しくは細胞内糖ヌクレオチド GDP-フコースのゴルジ体への輸送に関与するタンパク質などの活性が低下または欠失した宿主細胞、例えば α 1, 6-フコース転移酵素遺伝子が欠損した CHO 細胞 (国際公開第 2005/035586 号公報、国際公開第 02/31140 号公報)、レクチン耐性を獲得した Lec13 [Somatic Cell and Molecular genetics, 12, 55 (1986)] などを用いることもできる。

[0802] 動物細胞培養用培地には、RPMI 1640 培地 (サーモフィッシャー社製)、GIT 培地 (日本製薬社製)、EX-CELL 301 培地 (SAFC Biosciences 社製)、IMDM 培地 (サーモフィッシャー社製) 若しくは Hybridoma SFM 培地 (サーモフィッシャー社製)、またはこれら培地に FBS などの各種添加物を添加した培地などを用いる。得られた形質転換株を培地中で培養することで培養上清中に遺伝子組換え抗体を発現蓄積させる。培養上清中の遺伝子組換え抗体の発現量および抗原結

合活性はE L I S A法などにより測定できる。また、d h f r遺伝子増幅系（日本国特開平2－257891号公報）などを利用して、形質転換株の産生する遺伝子組換え抗体の発現量を向上させることができる。

[0803] 遺伝子組換え抗体は、形質転換株の培養上清よりプロテインAーカラムを用いて精製することができる [Monoclonal Antibodies－Principles and practice, Third edition, Academic Press (1996)、Antibodies－A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory (1988)]。また、ゲル濾過、イオン交換クロマトグラフィーおよび限外濾過などのタンパク質の精製で用いられる方法を組み合わせることもできる。

[0804] 精製した遺伝子組換え抗体のH鎖、L鎖或いは抗体分子全体の分子量は、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 [Nature, 227, 680 (1970)]、またはウェスタンブロッティング法 [Monoclonal Antibodies－Principles and practice, Third edition, Academic Press (1996)、Antibodies－A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory (1988)] など用いて測定することができる。

[0805] (3) 精製モノクローナル抗体または該抗体の抗原結合性断片の活性評価
精製した本発明のモノクローナル抗体または該抗体の抗原結合性断片の活性評価は、以下のように行うことができる。

[0806] 精製した抗体の抗原に対する結合活性は、抗原陽性細胞に反応させ、反応後の細胞を1～10% bovine serum albumin (BSA) を含むPBS（以下、BSA－PBSと記す）などで、よく洗浄した後、第2抗体として蛍光試薬などで標識した抗イムノグロブリン抗体と反応させ、その後フローサイトメトリーを用いて測定することができる。また、蛍光抗体法 [Cancer Immunol. Immunother., 36,

373 (1993)] などを用いても測定できる。細胞は目的抗原を発現していればいずれの細胞でもよく、例えば、抗原陽性のヒト細胞、ヒト細胞株、抗原強制発現細胞株などが挙げられる。

実施例

[0807] 以下の参考例および実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル(¹H NMR)は、300 MHzまたは400 MHzで測定されたものであり、化合物および測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。また、合成した各化合物の命名には、必要によりChemDraw Professional version 20.1.1を用いた。

[0808] [実施例 1] 2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物1) (工程1) W02021/065980の参考例7の工程3に記載の方法に従い合成した1-((2S,4R)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(3.0 g, 9.7 mmol)をDMF(50 mL)に溶解し、HATU(4.8 g, 13 mmol)、(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)グリシン(3.5 g, 12 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.8 g, 29 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することで、(9H-フルオレン-9-イル)メチル (2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマートの粗生成物(6.5 g)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 589.

[0809] (工程2) 工程1で得られた(9H-フルオレン-9-イル)メチル (2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマートの粗生成物(6.5 g)をDMF(65 mL)に溶解し、ピペリジン(4.7 g, 55 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反

応混合物を逆相HPLC(0.05%トリフルオロ酢酸(TFA)-アセトニトリル溶液/0.05%TFA水溶液 = 5/95~100/0)で精製することにより、2-アミノ-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(2.8 g, 2工程トータル収率69%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 367.

[0810] (工程3) W02021/065980の参考例40の工程3に記載の方法に従い合成した(R)-4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)-1, 3-ジメチルピペラジン-2-オン(160 mg, 0.60 mmol)をアセトニトリル(10 mL)に溶解し、0℃で、トリホスゲン(89 mg, 0.30 mmol)を加え、0℃で2時間攪拌した。反応混合物に、0℃で、工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(220 mg, 0.60 mmol)およびトリエチルアミン(300 mg, 3.0 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=10/1)で精製することにより、化合物1(100 mg, 収率 26%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 656. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 6H), 7.17 (s, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.80-4.65 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 4.01 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23-1.10 (m, 1H), 1.07-0.97 (m, 6H).

[0811] [実施例2] 2-(3-(4-(2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物2)
(工程1) 市販のtert-ブチル (4-(2-クロロエトキシ)フェニル)カルバマート(300 mg, 1.10 mmol)および市販の1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(170

mg, 1.33 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、tert-ブチル (4-(2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)カルバマート(660 mg, 収率 定量的)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 364.

[0812] (工程2) 工程1で得られたtert-ブチル (4-(2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)カルバマート(400 mg, 1.1 mmol)をジクロロメタン(1.7 mL)に溶解し、TFA(1.7 mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、1-(4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン TFA塩の粗生成物(290 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 264.

[0813] (工程3) 工程2で得られた1-(4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン TFA塩の粗生成物(55 mg)をDMF(2 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.20 mL, 1.5 mmol)およびCDI(41 mg, 0.25 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、W02021/065980の実施例5iに記載の方法に従い合成した2-アミノ-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセトアミド 塩酸塩(100 mg, 0.23 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(2.6 mg, 0.02 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相HPLC(アセトニトリル/10 mM重炭酸アンモニウム水溶液 = 5/95~90/10)で精製することにより、化合物2(45 mg, 2工程トータル収率30%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 656. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 8.65 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33-7.21 (m, 4H), 7.15 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.05-4.04 (m, 5H), 3.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.83 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.61-2.56 (m, 6H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.28-1.23 (m, 3H), 1.14-1.13 (m, 3H), 0.87-0.84 (m, 1H).

[0814] [実施例3] 2-(3-(4-(2-(((3R, 5S)-4-アセチル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イ

ル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物3)

(工程1) 市販のtert-ブチル (4-(2-クロロエトキシ)フェニル)カルバマート(300 mg, 1.1 mmol)および市販の1-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(210 mg, 1.3 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、tert-ブチル (4-(2-((3R, 5S)-4-アセチル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)カルバマート(550 mg, 収率 定量的)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 392.

[0815] (工程2) 工程1で得られたtert-ブチル (4-(2-((3R, 5S)-4-アセチル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)カルバマート(430 mg, 1.1 mmol)を用いて、実施例2の工程2と同様にして、1-((2R, 6S)-4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(500 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 292.

[0816] (工程3) 工程2で得られた1-((2R, 6S)-4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン TFA塩の粗生成物(95 mg)およびWO2021/065980の実施例5iに記載の方法に従い合成した2-アミノ-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセトアミド 塩酸塩(95 mg, 0.22 mmol)を用いて、実施例2の工程3と同様にして、化合物3(48 mg, 2工程トータル収率 35%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 684. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 8.66 (br s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.28-7.25 (m, 4H), 7.16-7.13 (m, 4H), 6.78 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.52 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.35 (br s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.07 (t, J = 6.6 Hz, 5H), 3.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.78-2.75 (m, 3H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.40-2.21 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.44-1.21 (m, 8H), 1.16-1.13 (m, 9H), 0.87-0.85 (m, 1H).

[0817] [実施例4] 2-(3-(4-(2-((2S, 6R)-4-アセチル-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イ

ル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物4)

(工程1) 市販のtert-ブチル (4-(2-クロロエトキシ)フェニル)カルバマート(300 mg, 1.1 mmol)および市販の1-((3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン 塩酸塩(320 mg, 1.7 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、tert-ブチル (4-(2-((2S, 6R)-4-アセチル-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)カルバマート(550 mg, 収率 定量的)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 392.

[0818] (工程2) 工程1で得られたtert-ブチル (4-(2-((2S, 6R)-4-アセチル-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)カルバマート(240 mg, 0.62 mmol)を用いて、実施例2の工程2と同様にして、1-((3S, 5R)-4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン TFA塩の粗生成物(240 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 292.

[0819] (工程3) 工程2で得られた1-((3S, 5R)-4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン TFA塩の粗生成物(58 mg)およびWO2021/065980の実施例5iに記載の方法に従い合成した2-アミノ-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセトアミド 塩酸塩(96 mg, 0.22 mmol)を用いて、実施例2の工程3と同様にして、化合物4(18 mg, 2工程トータル収率 13%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 684. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 8.52 (br s, 1H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.16 (t, J = 8.4 Hz, 5H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.14 (br s, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 4.04-4.02 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 3H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 3H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.42-1.02 (m, 13H), 0.95-0.73 (m, 2H).

[0820] [実施例5] N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ

キノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(3-(4-(2-(4-メチル-5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド(化合物5)

(工程1) 市販の4-(2-ブロモエトキシ)アニリン(100 mg, 0.46 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(170 mg, 0.46 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、2-(3-(4-(2-ブロモエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(50 mg, 収率 18%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 609.

[0821] (工程2) 工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブロモエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(45 mg, 0.07 mmol)、および市販の4-メチル-1,4-ジアゼパン-5-オン(9 mg, 0.07 mmol)をDMA(2 mL)に溶解し、ヨウ化カリウム(12 mg, 0.07 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(19 mg, 0.14 mmol)を加え、100°Cで終夜撹拌した。反応混合物を逆相HPLC(アセトニトリル/5 mM 重炭酸アンモニウム水溶液 = 10/90~95/5)で精製することにより、化合物5(22 mg, 収率 45%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 656. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 6H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 4.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.50-3.40 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.73-2.50 (m, 7H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 6H).

[0822] [実施例6] N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(3-(4-(2-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド(化合物6)

(工程1) 市販の1-(2-ブロモエトキシ)-4-ニトロベンゼン(220 mg, 0.88 mmol)および市販の1-メチルピペラジン-2-オン(100 mg, 0.88 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、1-メチル-4-(2-(4-ニトロフェノキシ)エチル)ピペラジン-2-オン(160 mg, 収率 65%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 280.

[0823] (工程2) 工程1で得られた1-メチル-4-(2-(4-ニトロフェノキシ)エチル)ピペラジン-2-オン(160 mg, 0.57 mmol)をメタノール(7 mL)に溶解し、10%パラジウム/炭素(40 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=40/1)で精製することにより、4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)-1-メチルピペラジン-2-オン(140 mg, 収率 93%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 250.

[0824] (工程3) 工程2で得られた4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)-1-メチルピペラジン-2-オン(25 mg, 0.10 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(29 mg, 0.08 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物6(15 mg, 収率 23%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 642. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.33-7.23 (m, 6H), 7.23-7.15 (s, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.80-4.65 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 1H), 4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 4H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.30-1.10 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 6H).

[0825] [実施例7] 2-(3-(4-(2-((S)-3, 4-ジメチル-5-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物7)

実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブロモエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(60 mg, 0.10 mmol)、および市販の(S)-1, 6-ジメチルピペラジン-2-オン 塩酸塩(49 mg, 0.30 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物7(23 mg, 収率 35%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 656. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 6H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.67-2.54 (m, 4H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.07-0.96 (m, 6H).

- [0826] [実施例8] 2-(3-(4-(2-((S)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物8)
(工程1) 市販のtert-ブチル (S)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシラート(500 mg, 2.5 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、トリエチルアミン(760 mg, 7.5 mmol)、およびアセチルクロリド(290 mg, 3.7 mmol)を0℃に加え、0℃で2時間攪拌した。反応混合物に、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することで、tert-ブチル (S)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-カルボキシラートの粗生成物(520 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 243.

- [0827] (工程2) 工程2で得られたtert-ブチル (S)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-カルボキシラートの粗生成物(520 mg)をジクロロメタン(4 mL)に溶解し、4 mol/L 塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液(4.0 mL, 16 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することで、(S)-1-(2-メチルピペラジン

-1-イル)エタン-1-オン 塩酸塩の粗生成物(380 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 143.

[0828] (工程3) 実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブロモエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(60 mg, 0.10 mmol)、および工程2で得られた(S)-1-(2-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン 塩酸塩の粗生成物(53 mg)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物8(27 mg, 収率 41%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 670. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.33-7.22 (m, 6H), 7.22-7.14 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 1H), 4.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 4H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 5H), 1.26-1.08 (m, 4H), 1.07-0.96 (m, 6H).

[0829] [実施例9] 2-(3-(4-(2-((R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物9)
(工程1) 市販のtert-ブチル (R)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシラート(500 mg, 2.5 mmol)を用いて、実施例8の工程1と同様にして、tert-ブチル (R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-カルボキシラートの粗生成物(520 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 243.

[0830] (工程2) 工程1で得られたtert-ブチル (R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-カルボキシラートの粗生成物(520 mg)を用いて、実施例8の工程2と同様にして、(R)-1-(2-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン 塩酸塩の粗生成物(380 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 143.

[0831] (工程3) 工程2で得られた(R)-1-(2-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン塩酸塩の粗生成物 (100 mg)、および市販の1-(2-ブロモエトキシ)-4-ニトロベンゼン(140 mg, 0.56 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、(R)-1-(2-メチル-4-(2-(4-ニトロフェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(160 mg, 収率 98%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 308.

[0832] (工程4) 工程3で得られた(R)-1-(2-メチル-4-(2-(4-ニトロフェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(160 mg, 0.52 mmol)を用いて、実施例6の工程2と同様にして、(R)-1-(4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(160 mg, 収率 97%)を得た。

[0833] (工程5) 工程4で得られた(R)-1-(4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(25 mg, 0.09 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(30 mg, 0.08 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物9(24 mg, 収率 40%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 670. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.33-7.22 (m, 6H), 7.22-7.14 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 1H), 4.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 4H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 5H), 1.26-1.08 (m, 4H), 1.07-0.96 (m, 6H).

[0834] [実施例10] 2-(3-(4-(2-(4-エチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物10)

実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブロモエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(40 mg, 0.07 mmol)、および市販の1-エチルピペラジン-2-オン(11 mg, 0.09 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物10(18 mg, 収率 40%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 656. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 6H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.33-3.23 (m, 4H), 3.08 (s, 2H), 2.85-2.70 (m, 4H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.22-1.09 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 9H).

[0835] [実施例11] 2-(3-(4-(2-((S)-2,4-ジメチル-5-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物11)

実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブromoエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(70 mg, 0.12 mmol)、および市販の(S)-1,5-ジメチルピペラジン-2-オン 塩酸塩(11 mg, 0.09 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物11(12 mg, 収率 15%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 656. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 6H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 4.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.31-3.24 (m, 3H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 1H), 1.25-1.10 (m, 1H), 1.09-0.96 (m, 9H).

[0836] [実施例12] 2-(3-(4-(2-((R)-3,4-ジメチル-5-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物12)

実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブロモエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(60 mg, 0.10 mmol)、および市販の(R)-1,6-ジメチルピペラジン-2-オン 塩酸塩(49 mg, 0.30 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物12(13 mg, 収率 20%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 656. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 6H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.67-2.54 (m, 4H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.07-0.96 (m, 6H).

[0837] [実施例13] 2-(3-(4-(2-(4-(シクロプロパンカルボニル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物13)

実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブロモエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(40 mg, 0.07 mmol)、および市販のシクロプロピル(ピペラジン-1-イル)メタノン(13 mg, 0.09 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物13(30 mg, 収率 67%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 682. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.33-7.21 (m, 6H), 7.21-7.12 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.70 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.60-2.50 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.35-2.

2.0 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 1H), 1.15-2.00 (m, 6H), 0.85-0.70 (m, 4H).

[0838] [実施例14] 2-(3-(4-(2-((1R, 4R)-5-アセチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物14)

実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブromoエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(40 mg, 0.07 mmol)、および市販の1-((1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エタン-1-オン(12 mg, 0.09 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物14(17 mg, 収率 38%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 668. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.33-7.23 (m, 6H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 3H), 2.29-2.16 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 6H).

[0839] [実施例15] 2-(3-(4-(2-(4-アセチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物15)

実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブromoエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(40 mg, 0.07 mmol)、および市販の1-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)エタン-1-オン(12 mg, 0.09 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物15(25 mg, 収率 58%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 670. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.33-7.21 (m, 6H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.85 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.51-3.40 (m, 4H), 2.87-2.75 (m, 3H), 2.72-2.60 (m, 3H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.85-1.66 (m, 2H), 1.21-1.09 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 6H).

[0840] [実施例16] 2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-5-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物16)

実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブromoエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(70 mg, 0.12 mmol)、および市販の(R)-1,5-ジメチルピペラジン-2-オン 塩酸塩(44 mg, 0.35 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物16(13 mg, 収率 17%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 656. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 6H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 4.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.31-3.24 (m, 3H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 1H), 1.25-1.10 (m, 1H), 1.09-0.96 (m, 9H).

[0841] [実施例17] N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(3-(4-(2-(4-メチル-3-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド(化合物17)

実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブromoエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(70 mg, 0.12 mmol)、および市販の1-

メチル-1,4-ジアゼパン-2-オン 塩酸塩(44 mg, 0.35 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物17(6.0 mg, 収率 8%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 656. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.34-7.21 (m, 6H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.48-3.38 (m, 3H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.70-2.58 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.22-1.09 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 6H).

[0842] [実施例18] N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(3-(4-(2-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド(化合物18)

実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブromoエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(60 mg, 0.10 mmol)、および市販の1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン塩酸塩(53 mg, 0.30 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物18(20 mg, 収率 30%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 670. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 6H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.49-3.41 (m, 3H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.59-2.68 (m, 4H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.38-2.18 (m, 4H), 1.22-1.09 (m, 1H), 1.07-0.93 (m, 9H).

[0843] [実施例19] N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(3-(4-(2-((S)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド(化合物19)

実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブロモエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(60 mg, 0.10 mmol)、および市販の(S)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-6(2H)-オン 塩酸塩(52 mg, 0.30 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物19(20 mg, 収率 30%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 668. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.33-7.23 (m, 6H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 3H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 3H), 2.13-2.01 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.21-1.09 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 6H).

[0844] [実施例20] 2-(3-(4-(2-(4-アセチル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物20) (工程1) 市販のtert-ブチル 3, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート(500 mg, 2.5 mmol)を用いて、実施例8の工程1と同様にして、tert-ブチル 4-アセチル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレートの粗生成物(510 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 257.

[0845] (工程2) 工程1で得られたtert-ブチル 4-アセチル-3, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレートの粗生成物(510 mg)を用いて、実施例8の工程2と同様にして、1-(2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン 塩酸塩の粗生成物(360 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 157.

[0846] (工程3) 実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブロモエトキシ)フェニル)ウ

レイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(65 mg, 0.11 mmol)、および工程2で得られた1-(2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン 塩酸塩の粗生成物(62 mg)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物20(30 mg, 収率 40%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 684. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 6H), 7.22-7.14 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.79-4.71 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.69-2.54 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.35 (s, 6H), 1.22-1.09 (m, 1H), 1.07-0.97 (m, 6H).

[0847] [実施例21] 2-(3-(4-(2-((R)-4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物21)
(工程1) 市販のtert-ブチル (R)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシラート(500 mg, 2.5 mmol)を用いて、実施例8の工程1と同様にして、tert-ブチル (R)-4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-カルボキシラートの粗生成物(510 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 243.

[0848] (工程2) 工程1で得られたtert-ブチル (R)-4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-カルボキシラートの粗生成物(510 mg), を用いて、実施例8の工程2と同様にして(R)-1-(3-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン 塩酸塩の粗生成物(380 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 143.

[0849] (工程3) 実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブromoエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(60 mg, 0.10 mmol)、および工

程2で得られた(R)-1-(3-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン 塩酸塩の粗生成物(53 mg)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物21(1.7 mg, 収率 3%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 670. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.67 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.25-7.15 (m, 4H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.90-5.80 (m, 1H), 5.05-4.90 (m, 1H), 4.25-4.05 (m, 6H), 3.3.95-3.80 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.80-2.52 (m, 3H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.35-1.20 (m, 1H), 1.20-1.12 (m, 9H).

[0850] [実施例22] 2-(3-(4-(2-((S)-4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物22)

実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブromoエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(60 mg, 0.10 mmol)、および市販の(S)-1-(3-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン 塩酸塩(53 mg, 0.30 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物22(6.5 mg, 収率 10%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 670. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.67 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 4H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.90-5.80 (m, 1H), 5.05-4.90 (m, 1H), 4.25-4.05 (m, 6H), 3.3.95-3.80 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.80-2.52 (m, 4H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.35-1.20 (m, 1H), 1.20-1.12 (m, 9H).

[0851] [実施例23] 2-(3-(4-(2-(4-アセチル-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物23)
(工程1) 市販のtert-ブチル 2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート(5

00 mg, 2.3 mmol)を用いて、実施例8の工程1と同様にして、tert-ブチル 4-アセチル-2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートの粗生成物(510 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 257.

[0852] (工程2) 工程1で得られたtert-ブチル 4-アセチル-2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートの粗生成物(510 mg)を用いて、実施例8の工程2と同様にして、1-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン 塩酸塩の粗生成物(360 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 157.

[0853] (工程3) 実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブロモエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(65 mg, 0.11 mmol)、および工程2で得られた1-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン 塩酸塩の粗生成物(62 mg)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物23(6.9 mg, 収率 10%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 684. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.45-7.20 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 4H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.90-5.80 (m, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 4H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.70-2.52 (m, 3H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.31-1.22 (m, 1H), 1.20-1.12 (m, 6H), 1.10-1.00 (m, 6H).

[0854] [実施例24] 2-(3-(4-(2-((1S,4S)-5-アセチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物24)

実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブロモエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(65 mg, 0.11 mmol)、および市販の1-((1*S*, 4*S*)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エタン-1-オン 塩酸塩(57 mg, 0.32 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物24(6.5 mg, 収率 9%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 668. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 4H), 7.13-6.89 (m, 1H), 6.81 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.05-4.90 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 2H), 4.15-4.00 (m, 4H), 4.00-3.73 (m, 3H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.32-3.08 (m, 2H), 2.96-2.71 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 1H), 1.25-1.12 (m, 6H).

[0855] [実施例25] 2-(3-(4-(2-((2*R*, 6*R*)-4-アセチル-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2*S*, 4*R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物25)

(工程1) 市販のtert-ブチル (2*S*, 6*S*)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート(250 mg, 1.2 mmol)を用いて、実施例8の工程1と同様にして、tert-ブチル (2*S*, 6*S*)-4-アセチル-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートの粗生成物(330 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 257.

[0856] (工程2) 工程1で得られたtert-ブチル (2*S*, 6*S*)-4-アセチル-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートの粗生成物(330 mg)を用いて、実施例8の工程2と同様にして、1-((3*S*, 5*S*)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン 塩酸塩の粗生成物(260 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 157.

[0857] (工程3) 実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブromoエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2*S*, 4*R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(65 mg, 0.11 mmol)、およびエ

程2で得られた1-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン塩酸塩の粗生成物(68 mg)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物25(6.6 mg, 収率 9%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 684. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.23-7.14 (m, 4H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.05-4.90 (m, 1H), 4.20-3.98 (m, 5H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.20-2.99 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.71-2.52 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.31-1.22 (m, 1H), 1.20-1.05 (m, 12H).

[0858] [実施例26] 2-(3-(4-(2-((3S, 5S)-4-アセチル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物26)

(工程1) 市販のtert-ブチル (3S, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート(260 mg, 1.2 mmol)を用いて、実施例8の工程1と同様にして、tert-ブチル (3S, 5S)-4-アセチル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートの粗生成物(360 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 257.

[0859] (工程2) 工程1で得られたtert-ブチル (3S, 5S)-4-アセチル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートの粗生成物(360 mg)を用いて、実施例8の工程2と同様にして、1-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン塩酸塩の粗生成物(300 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 157.

[0860] (工程3) 実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブロモエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(65 mg, 0.11 mmol)、および工程2で得られた1-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン塩酸塩の粗生成物(68 mg)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物26

(6.0 mg, 収率 8%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 684. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.23-7.14 (m, 4H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.05-4.90 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 5H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 4H), 2.75-2.52 (m, 4H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.31-1.22 (m, 1H), 1.20-1.05 (m, 6H).

[0861] [実施例27] 2-(3-(4-(2-((S)-4-アセチル-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物27)

(工程1) 市販のtert-ブチル (S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシラート(800 mg, 3.7 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、トリエチルアミン(1.1 g, 11 mmol)、および無水酢酸(380 mg, 3.7 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で洗浄し、得られた有機層を減圧濃縮することで、tert-ブチル (S)-4-アセチル-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシラートの粗生成物(800 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 259.

[0862] (工程2) 工程1で得られたtert-ブチル (S)-4-アセチル-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシラートの粗生成物(400 mg)を用いて、実施例2の工程2と同様にして、(S)-1-(2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オンの粗生成物(400 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 159.

[0863] (工程3) 実施例5の工程1で得られた2-(3-(4-(2-ブロモエトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(200 mg, 0.33 mmol)、および工程2で得られた(S)-1-(2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オンの粗生成物(450 mg)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物27(

20 mg, 収率 9%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 686. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.34–7.22 (m, 6H), 7.16 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.82–4.65 (m, 2H), 4.33–4.10 (m, 2H), 4.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81–3.55 (m, 3H), 3.21–2.87 (m, 3H), 2.81–2.58 (m, 4H), 2.32–2.12 (m, 2H), 2.12–1.82 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.27–1.10 (m, 1H), 1.07–0.97 (m, 6H)

[0864] [実施例28]

2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-N-(4-(3-(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ウレイド)フェニル)アセタミド(化合物28)

(工程1) 市販の4-ニトロアニリン(500 mg, 3.6 mmol)をアセトニトリル(10 mL)に溶解し、2-ブロモアセチルブロミド(1.0 g, 5.1 mmol)、および炭酸水素ナトリウム(910 mg, 11 mmol)を0℃で加え、0℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)で精製することにより、2-ブロモ-N-(4-ニトロフェニル)アセタミド(650 mg, 収率 65%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 259.

[0865] (工程2) 工程1で得られた2-ブロモ-N-(4-ニトロフェニル)アセタミド(300 mg, 1.2 mmol)をアセトニトリル(7 mL)に溶解し、炭酸カリウム(320 mg, 2.3 mmol)、および市販の(R)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(220 mg, 1.7 mmol)を加え、70℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)で精製することにより、(R)-2-(2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-N-(4-ニトロフェニル)アセタミド(350 mg, 収率 93%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 307.

[0866] (工程3) 工程2で得られた(R)-2-(2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-N-(4-ニトロフェニル)アセタミド(350 mg, 1.1 mmol)を用いて、実施例6の工程2と同様にして、(R)-N-(4-アミノフェニル)-2-(2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)アセタミド(250 mg, 収率 76%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 277.

[0867] (工程4) 工程3で得られた(R)-N-(4-アミノフェニル)-2-(2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)アセタミド(61 mg, 0.22 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(80 mg, 0.22 mmol)を用いて、実施例2の工程3と同様にして、化合物28(11 mg, 収率 7.6%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 669. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.68 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 6H), 7.26-7.13 (m, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.35 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 3.87 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.39-3.18 (m, 5H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.22-1.09 (m, 1H), 1.07-0.97 (m, 6H).

[0868] [実施例29]

2-(3-(4-(3-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)プロピル)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物29)

(工程1) 市販の1-(3-ブロモプロピル)-4-ニトロベンゼン(100 mg, 0.41 mmol)、および市販の(R)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(63 mg, 0.49 mmol)を

用いて、実施例5の工程2と同様にして、(R)-1,3-ジメチル-4-(3-(4-ニトロフェニル)プロピル)ピペラジン-2-オン(100 mg, 収率 84%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 292.

- [0869] (工程2) 工程1で得られた(R)-1,3-ジメチル-4-(3-(4-ニトロフェニル)プロピル)ピペラジン-2-オン(100 mg, 0.34 mmol)を用いて、実施例6の工程2と同様にして、(R)-4-(3-(4-アミノフェニル)プロピル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(83 mg, 収率 93%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 262.

- [0870] (工程3) 工程2で得られた(R)-4-(3-(4-アミノフェニル)プロピル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(79 mg, 0.30 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(110 mg, 0.30 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物29(100 mg, 収率 51%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 654. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.26-7.36 (m, 6H), 7.17 (d, J=4.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 6.40-6.30 (m, 1H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.87 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.70-2.50 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.1.25-1.10 (m, 4H), 1.15-1.10 (m, 6H).

- [0871] [実施例30]

2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)-2-メトキシフェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物30)

(工程1) 市販の3-メトキシ-4-ニトロフェノール(300 mg, 1.8 mmol)をTHF(15 mL)に溶解し、市販の2-ブロモエタン-1-オール(330 mg, 2.7 mmol)、トリフェニルホスフィン(PPh₃)(560 mg, 2.1 mmol)、およびDIAD(460 mg, 2.1 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=95/5~30/70)で精製することにより、4-(2-ブromoエトキシ)-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン(500 mg, 収率 92%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 276.

- [0872] (工程2) 工程1で得られた4-(2-ブromoエトキシ)-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン(300 mg, 1.1 mmol)、および(R)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(210 mg, 1.6 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、(R)-4-(2-(3-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(300 mg, 収率 80%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 324.

- [0873] (工程3) 工程2で得られた(R)-4-(2-(3-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(300 mg, 0.93 mmol)を用いて、実施例6の工程2と同様にして、(R)-4-(2-(4-アミノ-3-メトキシフェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(250 mg, 収率 86%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 294.

- [0874] (工程4) 工程3で得られた(R)-4-(2-(4-アミノ-3-メトキシフェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(64 mg, 0.22 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(80 mg, 0.22 mmol)を用いて、実施例2の工程3と同様にして、化合物30(53 mg, 収率 35%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 686. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.64 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 4H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.01 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.64-6.55 (m, 3H), 6.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.72 (m, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88-3.80 (m, 5H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.80-2.61 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz

, 3H), 1.22–1.09 (m, 1H), 1.07–0.97 (m, 6H).

[0875] [実施例31]

メチル 3-(2-(4-(3-(2-((4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキシエチル)ウレイド)フェノキシ)エチル)ベンゾエート(化合物31)

(工程1) 市販のメチル 3-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾエート(300 mg, 1.7 mmol)をTHF(15 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60%w/w (鉱油混合物), 270 mg, 6.7 mmol)を加え、0℃で20分間攪拌した。反応混合物に市販の1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(0.20 mL, 1.8 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/水=10/100~100/0)で精製することにより、メチル 3-(2-(4-ニトロフェノキシ)エチル)ベンゾエート(150 mg, 収率 30%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 302.

[0876] (工程2) 工程1で得られたメチル 3-(2-(4-ニトロフェノキシ)エチル)ベンゾエート(150 mg, 0.49 mmol)を用いて、実施例6の工程2と同様にして、メチル 3-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)ベンゾエート(110 mg, 収率 84%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 272.

[0877] (工程3) 工程2で得られたメチル 3-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)ベンゾエート(74 mg, 0.27 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(100 mg, 0.27 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物31(33 mg, 収率 19%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 662. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35–7.20 (m, 6H), 7.16 (s, 2H), 6.81 (d,

J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.18-4.06 (m, 3H), 3.86 (s, 5H), 3.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.19-1.07 (m, 1H), 1.07-0.86 (m, 6H).

[0878] [実施例32]

2-(3-(4-(2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ)-3-フルオロフェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物32)

(工程1) 市販の2-フルオロ-4-ニトロフェノール(500 mg, 3.2 mmol)をTHF(10 mL)に溶解し、2-ブロモエタン-1-オール(480 mg, 3.8 mmol)、PPh₃(1.0 g, 3.8 mmol)、およびDIAD(770 mg, 3.8 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=2/1)で精製することにより、1-(2-ブロモエトキシ)-2-フルオロ-4-ニトロベンゼン(720 mg, 86%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 264.

[0879] (工程2) 工程1で得られた1-(2-ブロモエトキシ)-2-フルオロ-4-ニトロベンゼン(130 mg, 0.49 mmol)、および1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(130 mg, 0.98 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、1-(4-(2-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(120 mg, 収率 78%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 312.

[0880] (工程3) 工程2で得られた1-(4-(2-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(120 mg, 0.38 mmol)を用いて、実施例6の工程2と同様にして、1-(4-(2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(95 mg, 収率 88%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 282.

[0881] (工程4) 工程3で得られた1-(4-(2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(95 mg, 0.33 mmol)、および実施例1の工

程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(120 mg, 0.33 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物32(6.5 mg, 収率 2.9%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 674. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.69 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 4H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.7.14-7.05 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.48 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 3H), 3.86 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.50-3.40 (m, 4H), 2.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.51-2.38 (m, 3H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.25-1.10 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 6H).

[0882] [実施例33]

2-(3-(3-フルオロ-4-(2-(4-メチル-5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物33)

(工程1) 実施例32の工程1で得られた1-(2-ブロモエトキシ)-2-フルオロ-4-ニトロベンゼン(130 mg, 0.49 mmol)、および市販の4-メチル-1,4-ジアゼパン-5-オン(82 mg, 0.64 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、1-(2-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)エチル)-4-メチル-1,4-ジアゼパン-5-オンの粗生成物(120 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 312.

[0883] (工程2) 工程1で得られた1-(2-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)エチル)-4-メチル-1,4-ジアゼパン-5-オンの粗生成物(120 mg)を用いて、実施例6の工程2と同様にして、1-(2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)エチル)-4-メチル-1,4-ジアゼパン-5-オン(100 mg, 2工程トータル収率 72%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 282.

[0884] (工程3) 工程2で得られた1-(2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)エチル)-4-

-メチル-1,4-ジアゼパン-5-オン(39 mg, 0.14 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(51 mg, 0.14 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物33(38 mg, 収率 40%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 674. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.68 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 4H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.37 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 3H), 3.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.69-2.50 (m, 8H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.30-1.15 (m, 1H), 1.07-0.97 (m, 6H).

[0885] [実施例34]

N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(3-(4-(3-(4-メチル-5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)プロピル)フェニル)ウレイド)アセタミド(化合物34)

(工程1) 市販の1-(3-ブロモプロピル)-4-ニトロベンゼン(130 mg, 0.53 mmol)、および市販の4-メチル-1,4-ジアゼパン-5-オン(89 mg, 0.69 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、4-メチル-1-(3-(4-ニトロフェニル)プロピル)-1,4-ジアゼパン-5-オンの粗生成物(110 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 292.

[0886] (工程2) 工程1で得られた4-メチル-1-(3-(4-ニトロフェニル)プロピル)-1,4-ジアゼパン-5-オンの粗生成物(110 mg)を用いて、実施例6の工程2と同様にして、1-(3-(4-アミノフェニル)プロピル)-4-メチル-1,4-ジアゼパン-5-オン(95 mg, 2工程トータル収率 69%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 262.

[0887] (工程3) 工程2で得られた1-(3-(4-アミノフェニル)プロピル)-4-メチル-1,4-ジアゼパン-5-オン(36 mg, 0.14 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2

-アミノ-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(50 mg, 0.14 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物34(34 mg, 収率 35%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 654. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.67 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 6H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.35 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.81-4.72 (m, 2H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.87 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.70-2.50 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 5H), 2.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34-2.20 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 1H), 1.07-0.97 (m, 6H).

[0888] [実施例35]

2-(3-(4-(2-((S)-4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)-3-フルオロフェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物35)

(工程1) 実施例32の工程2で得られた1-(2-ブロモエトキシ)-2-フルオロ-4-ニトロベンゼン(130 mg, 0.49 mmol)、および市販の(S)-1-(3-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン 塩酸塩(130 mg, 0.74 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、(S)-1-(4-(2-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)エチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オンの粗生成物(90 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 326.

[0889] (工程2) 工程1で得られた(S)-1-(4-(2-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)エチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オンの粗生成物(90 mg)を用いて、実施例6の工程2と同様にして、(S)-1-(4-(2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)エチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(80 mg, 2工程トータル収率 55%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 296.

[0890] (工程3) 工程2で得られた(S)-1-(4-(2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)エチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(40 mg, 0.14 mmol)、およ

び実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(50 mg, 0.14 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物35(22 mg, 収率 24%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 688. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.68 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 4H), 7.26-7.13 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.37 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.81-4.69 (m, 1H), 4.18-4.02 (m, 3H), 3.86 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.04-2.75 (m, 3H), 2.74-2.53 (m, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.34-2.17 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.26-1.09 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 9H).

[0891] [実施例36]

2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-N-(3-フルオロ-4-(3-(2-((4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ウレイド)フェニル)アセタミド(化合物36)

(工程1) 市販の3-フルオロ-4-ニトロアニリン(620 mg, 4.0 mmol)をアセトニトリル(10 mL)に溶解し、市販の2-ブロモアセチルブロミド(890 mg, 4.4 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.5 g, 12 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することで、2-ブロモ-N-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)アセタミドの粗生成物(890 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 277.

[0892] (工程2) 工程1で得られた2-ブロモ-N-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)アセタミドの粗生成物(890 mg)をアセトニトリル(20 mL)に溶解し、(R)-1, 3-ジメチルピペラジン-2-オン(820 mg, 6.4 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.3 g, 9.6 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニ

トリル/水 = 0/100~100/0)で精製することにより、(R)-2-(2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-N-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)アセタミド(550 mg, 2工程トータル収率 42%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 325.

[0893] (工程3) 工程2で得られた(R)-2-(2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-N-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)アセタミド(550 mg, 1.7 mmol)を用いて、実施例6の工程2と同様にして、(R)-N-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-2-(2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)アセタミド(330 mg, 収率 66%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 295.

[0894] (工程4) 工程3で得られた(R)-N-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-2-(2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)アセタミド(50 mg, 0.17 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(62 mg, 0.17 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物36(29 mg, 収率 24%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 687. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.78 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 5H), 7.22-7.14 (m, 2H), 6.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.89 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.50-3.25 (m, 5H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.25-1.10 (m, 1H), 1.07-0.97 (m, 6H).

[0895] [実施例37]

2-(3-(3-フルオロ-4-(2-((S)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド

ド(化合物37)

(工程1) 実施例32の工程1で得られた1-(2-プロモエトキシ)-2-フルオロ-4-ニトロベンゼン(130 mg, 0.49 mmol)、および市販の(S)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン 塩酸塩(130 mg, 0.74 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、(S)-2-(2-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)エチル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンの粗生成物(100 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 324.

[0896] (工程2) 工程1で得られた(S)-2-(2-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)エチル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンの粗生成物(100 mg)を用いて、実施例6の工程2と同様にして、(S)-2-(2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)エチル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン(80 mg, 2工程トータル収率 55%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 294.

[0897] (工程3) 工程2で得られた(S)-2-(2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)エチル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン(40 mg, 0.14 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(50 mg, 0.14 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物37(36 mg, 収率 37%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 686. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.68 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 7.26-7.13 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.37 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 3H), 3.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.31-2.13 (m, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.57-1.43 (m, 1H), 1.26-1.09 (

m, 1H), 1.07–0.97 (m, 6H).

[0898] [実施例38]

N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(3-(4-(2-(4-メチル-5-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル)アセタミド)フェニル)ウレイド)アセタミド(化合物38)

(工程1) 実施例28の工程1で得られた2-ブromo-N-(4-ニトロフェニル)アセタミド(130 mg, 0.50 mmol)、および市販の4-メチル-1, 4-ジアゼパン-5-オン(84 mg, 0.65 mmol)を用いて、実施例36の工程1と同様にして、2-(4-メチル-5-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-N-(4-ニトロフェニル)アセタミドの粗生成物(130 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 307.

[0899] (工程2) 工程1で得られた2-(4-メチル-5-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-N-(4-ニトロフェニル)アセタミドの粗生成物(130 mg)を用いて、実施例6の工程2と同様にして、N-(4-アミノフェニル)-2-(4-メチル-5-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル)アセタミド(100 mg, 2工程トータル収率 72%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 277.

[0900] (工程3) 工程2で得られたN-(4-アミノフェニル)-2-(4-メチル-5-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル)アセタミド(38 mg, 0.14 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(50 mg, 0.14 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物38(56 mg, 収率 61%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 669. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.69 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37–7.22 (m, 6H), 7.22–7.14 (m, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.36 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85–4.70 (m, 1H), 4.20–4.10 (m, 1H), 3.87 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.54–3.47 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.75–2.60 (m, 8H), 2.35–2.20 (m, 1H), 1.25–1.10 (m, 1H), 1.08–0.97 (m, 6H)

[0901] [実施例39]

N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(3-(4-(2-((S)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)アセタミド)フェニル)ウレイド)アセタミド(化合物 39)

(工程1) 実施例28の工程1で得られた2-ブロモ-N-(4-ニトロフェニル)アセタミド(130 mg, 0.48 mmol)、および市販の(S)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-6(2H)-オン 塩酸塩(130 mg, 0.72 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、(S)-N-(4-ニトロフェニル)-2-(6-オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)アセタミドの粗生成物(120 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 319.

[0902] (工程2) 工程1で得られた(S)-N-(4-ニトロフェニル)-2-(6-オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)アセタミドの粗生成物(120 mg)を用いて、実施例6の工程2と同様にして、(S)-N-(4-アミノフェニル)-2-(6-オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)アセタミド(90 mg, 2工程トータル収率 65%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 289.

[0903] (工程3) 工程2で得られた(S)-N-(4-アミノフェニル)-2-(6-オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)アセタミド(40 mg, 0.14 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(51 mg, 0.14 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物39(5.6 mg, 収率 5.7%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 681. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.69 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 6H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40-6.33 (m, 1H), 5.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.87 (d, J = 5.2 Hz, 2H)

), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.31-2.18 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.94 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.25-1.10 (m, 1H), 1.08-0.97 (m, 6H).

[0904] [実施例40]

2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S*,4R*)-6-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物40)
(工程1) 市販の4-フルオロアニリン(9 g, 80 mmol)をアセトニトリル(150 mL)に溶解し、塩化ビスマス(III)(2.6 g, 8.1 mmol)、および N-ビニルホルムアミド(12 g, 170 mmol)を加え、80℃で4時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/水=0/100~100/0)で精製することにより、N-(((2S*,4R*)-6-フルオロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(4.2 g, 収率 25%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 209.

[0905] (工程2) 工程1で得られたN-(((2S*,4R*)-6-フルオロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(4.2 g, 20 mmol)をピリジン(25 mL)に溶解し、プロピオニルクロリド(5.6 g, 61 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/水=0/100~100/0)で精製することにより、N-(((2S*,4R*)-6-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(2.8 g, 収率 53%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 265.

[0906] (工程3) 工程2で得られたN-(((2S*,4R*)-6-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(2.0 g, 7.6 mmol)をメタノール(25 mL)に溶解し、塩酸(6 mol/L, 10 mL)を加え、80℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相シリカゲルカラム

クロマトグラフィー(アセトニトリル/水=0/100~100/0)で精製することにより、1-((2S*,4R*)-4-アミノ-6-フルオロ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(1.2 g, 収率 67%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 237.

- [0907] (工程4) 工程3で得られた1-((2S*,4R*)-4-アミノ-6-フルオロ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(2 g, 9 mmol)をNMP(20 mL)に溶解し、市販の1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(2.4 g, 17 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.3 g, 25 mmol)を加え、120℃で2日間撹拌した。反応混合物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/水=0/100~100/0)で精製することにより、1-((2S*,4R*)-6-フルオロ-2-メチル-4-((4-ニトロフェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(510 mg, 収率 17%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 358.

- [0908] (工程5) 工程4で得られた1-((2S*,4R*)-6-フルオロ-2-メチル-4-((4-ニトロフェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(510 mg, 1.4 mmol)を用いて、実施例6の工程2と同様にして、1-((2S*,4R*)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-6-フルオロ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(350 mg, 収率 75%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 328.

- [0909] (工程6) 工程5で得られた1-((2S*,4R*)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-6-フルオロ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(300 mg, 0.91 mmol)、および市販のN-Fmoc-グリシン(300 mg, 1.0 mmol)を用いて、実施例1の工程1と同様にして、(9H-フルオレン-9-イル)メチル(2-((4-((2S*,4R*)-6-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート(210 mg, 収率 38%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 607.

- [0910] (工程7) 工程6で得られた(9H-フルオレン-9-イル)メチル(2-((4-((2S*,4R*)

-6-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート(250 mg, 0.41 mmol)を用いて、実施例1の工程2と同様にして、2-アミノ-N-(4-(((2S*,4R*)-6-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(110 mg, 収率 69%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 385.

[0911] (工程8) 工程7で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S*,4R*)-6-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(200 mg, 0.52 mmol)、およびW02021/065980の参考例40の工程3に記載の方法に従い合成した(R)-4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(140 mg, 0.52 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物40(63 mg, 収率 18%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 674. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.35-7.24 (m, 5H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 4.01 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 3H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.22-1.10 (m, 1H), 1.06-0.96 (m, 6H).

[0912] [実施例41]

2-(3-(2-フルオロ-4-(2-(4-メチル-5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物41)

(工程1) 市販の3-フルオロ-4-ニトロフェノール(800 mg, 5.1 mmol)、および2-ブロモエタン-1-オール(1.3 g, 10 mmol)を用いて、実施例30の工程1と同様にして、4-(2-ブロモエトキシ)-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン(1.0 g, 収率 70%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 264.

- [0913] (工程2) 工程1で得られた4-(2-ブロモエトキシ)-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン(270 mg, 1.1 mmol)を用いて、実施例6の工程2と同様にして、4-(2-ブロモエトキシ)-2-フルオロアニリン(230 mg, 収率 91%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 234.

- [0914] (工程3) 工程2で得られた4-(2-ブロモエトキシ)-2-フルオロアニリン(230 mg, 0.98 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(360 mg, 0.98 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、2-(3-(4-(2-ブロモエトキシ)-2-フルオロフェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(500 mg, 収率 76%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 626.

- [0915] (工程4) 工程3で得られた2-(3-(4-(2-ブロモエトキシ)-2-フルオロフェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(60 mg, 0.096 mmol)、および市販の4-メチル-1, 4-ジアゼパン-5-オン(18 mg, 0.14 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物41(4.2 mg, 収率 6.4%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 674. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.84 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 4H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 13.2, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.73-6.67 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.50-3.40 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.68-2.54 (m, 7H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.22-1.09 (m, 1H), 1.07-0.97 (m, 6H).

- [0916] [実施例42]

2-(3-(2-フルオロ-4-(2-((S)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-

2-(1H)-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物42)

実施例41の工程3で得られた2-(3-(4-(2-ブromoエトキシ)-2-フルオロフェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(100 mg, 0.16 mmol)、および市販の(S)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-6(2H)-オン 塩酸塩(85 mg, 0.48 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物42(19 mg, 収率 17%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 686. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.85 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 4H), 7.17 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.88 (dd, J = 13.2, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 4.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 3H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.25-1.10 (m, 1H), 1.07-0.97 (m, 6H).

[0917] [実施例43]

2-(3-(4-(2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ)-2-フルオロフェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物43)

実施例41の工程3で得られた2-(3-(4-(2-ブromoエトキシ)-2-フルオロフェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(60 mg, 0.096 mmol)、および市販の1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(18 mg, 0.14 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物43(5.7 mg, 収率 8.8%)を得た。ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 674. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1

H), 7.84 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 4H), 7.22-7.14 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.74-6.67 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 4.05 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.50-3.40 (m, 4H), 2.70 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 4H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.26-1.09 (m, 1H), 1.07-0.97 (m, 6H).

[0918] [実施例44]

2-(3-(4-(2-((S)-4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)-2-フルオロフェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物44)

実施例41の工程3で得られた2-(3-(4-(2-ブromoエトキシ)-2-フルオロフェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(250 mg, 0.40 mmol)、および市販の(S)-1-(3-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン 塩酸塩(210 mg, 1.2 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、化合物44(7.4 mg, 収率 2.7%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 688. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.70 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.85 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 4H), 7.22-7.14 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 13.2, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.74-6.67 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.87 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.03-2.77 (m, 3H), 2.70-2.50 (m, 3H), 2.40-2.19 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.25-1.10 (m, 1H), 1.08-0.97 (m, 9H).

[0919] [実施例45]

2-(3-(4-(3-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3

, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物45)
(工程1) 市販の4-ブromo-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン(440 mg, 2.0 mmol)を1, 4-ジオキサンおよび水の混合溶媒(10 mL, 4:1)に溶解し、市販の(E)-tert-ブチルジメチル((3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アリル)オキシ)シラン(600 mg, 2.0 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(330 mg, 0.40 mmol)、および炭酸カリウム(550 mg, 4.0 mmol)を加え、90°Cで1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1)で精製することにより、(E)-tert-ブチル((3-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)アリル)オキシ)ジメチルシラン(400 mg, 収率 64%)を得た。
ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 312.

[0920] (工程2) 工程1で得られた(E)-tert-ブチル((3-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)アリル)オキシ)ジメチルシラン(400 mg, 1.3 mmol)をTHF(10 mL)に溶解し、TBAF(500 mg, 1.9 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で精製することにより、(E)-3-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロップ-2-エン-1-オール(170 mg, 収率 67%)を得た。
ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 198.

[0921] (工程3) 工程2で得られた(E)-3-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロップ-2-エン-1-オール(170 mg, 0.86 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、トリエチルアミン(260 mg, 2.6 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド(150 mg, 1.3 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈しジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することで(E)-3-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)アリル メタンスルホナートの粗生成物(210 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 276.

- [0922] (工程4) 工程3で得られた(E)-3-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)アリル メタンスルホナート(210 mg, 0.76 mmol)をNMP(5 mL)に溶解し、市販の(R)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(200 mg, 1.5 mmol)、ヨウ化カリウム(130 mg, 0.76 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(300 mg, 2.3 mmol)を加え、70°Cで2時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/水=0/100~60/40)で精製することにより、(R,E)-4-(3-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)アリル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(110 mg, 2工程トータル収率 42%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 308.

- [0923] (工程5) 工程4で得られた(R,E)-4-(3-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)アリル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(50 mg, 0.16 mmol)を用いて、実施例6の工程2と同様にして、(R)-4-(3-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロピル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(25 mg, 収率 55%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 280.

- [0924] (工程6) 工程5で得られた(R)-4-(3-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロピル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(25 mg, 0.080 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(32 mg, 0.08 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物45(10 mg, 収率 17%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 672. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.69 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.96 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 4H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 12.6, 2.0 Hz, 1H), 6.96-6.87 (m, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.62 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.89 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.35-3.25 (m, 3H), 3.05-2.

96 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.64-2.54 (m, 3H), 2.33-2.19 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.22-1.09 (m, 4H), 1.07-0.97 (m, 6H).

[0925] [実施例46]

2-(3-(4-((E)-3-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)プロップ-1-エン-1-イル)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物46)

(工程1) 市販の1-ブロモ-4-ニトロベンゼン(450 mg, 2.2 mmol)、および市販の(E)-tert-ブチルジメチル((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アリル)オキシ)シラン(660 mg, 2.2 mmol)を用いて、実施例45の工程1と同様にして、(E)-tert-ブチルジメチル((3-(4-ニトロフェニル)アリル)オキシ)シラン(580 mg, 収率 89%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 294.

[0926] (工程2) 工程1で得られた(E)-tert-ブチルジメチル((3-(4-ニトロフェニル)アリル)オキシ)シラン(580 mg, 2.0 mmol)を用いて、実施例45の工程2と同様にして、(E)-3-(4-ニトロフェニル)プロップ-2-エン-1-オール(200 mg, 収率 57%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 180.

[0927] (工程3) 工程2で得られた(E)-3-(4-ニトロフェニル)プロップ-2-エン-1-オール(200 mg, 1.1 mmol)を用いて、実施例45の工程3と同様にして、(E)-3-(4-ニトロフェニル)アリル メタンスルホナート(97 mg, 収率 34%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 258.

[0928] (工程4) 工程3で得られた(E)-3-(4-ニトロフェニル)アリル メタンスルホナート(97 mg, 0.37 mmol)、および市販の(R)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(190 mg, 1.5 mmol)を用いて、実施例45の工程4と同様にして、(R,E)-1,3-ジメチル-4-(3-(4-ニトロフェニル)アリル)ピペラジン-2-オン(100 mg, 収率 92%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 290.

[0929] (工程5) 工程4で得られた(R,E)-1,3-ジメチル-4-(3-(4-ニトロフェニル)アリル)ピペラジン-2-オン(100 mg, 0.34 mmol)をエタノールおよび水の混合溶媒(3 mL, 2:1)に溶解し、鉄(190 mg, 3.5 mmol)、塩化アンモニウム(180 mg, 3.5 mmol)を加え、80℃で1時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=5/1)で精製することにより、(R,E)-4-(3-(4-アミノフェニル)アリル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(60 mg, 収率 67%)を得た。
ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 260.

[0930] (工程6) 工程5で得られた(R,E)-4-(3-(4-アミノフェニル)アリル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(60 mg, 0.23 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(84 mg, 0.23 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物46(22 mg, 収率 15%)を得た。
ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 652. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.68 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.40-7.21 (m, 8H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.61(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.50-6.40 (m, 2H), 6.20-6.10 (m, 1H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.87 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.66-2.53 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.21-1.09 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 6H).

[0931] [実施例47]

2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S*,4R*)-7-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物47)
(工程1) 市販の3-フルオロアニリン(20 g, 180 mmol)と市販のN-ビニルホルムアミド(26 g, 370 mmol)を用いて、実施例40の工程1と同様にして、N-(((2S*,4R*)-7-フルオロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(28 g, 収率 70%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 209.

- [0932] (工程2) 工程1で得られたN-((2S*, 4R*)-7-フルオロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(34 g, 160 mmol)を用いて、実施例40の工程2と同様にして、N-((2S*, 4R*)-7-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(24 g, 収率 56%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 265.

- [0933] (工程3) 工程2で得られたN-((2S*, 4R*)-7-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(24 g, 92 mmol)を用いて、実施例40の工程3と同様にして、1-((2S*, 4R*)-4-アミノ-7-フルオロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(13 g, 収率 59%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 237.

- [0934] (工程4) 工程3で得られた1-((2S*, 4R*)-4-アミノ-7-フルオロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(1.3 g, 5.5 mmol)をDMF(10 mL)に溶解し、市販の1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(2.3 g, 17 mmol)、および炭酸カリウム(2.3 g, 17 mmol)を加え、120°Cで16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジエチルエーテル/酢酸エチル=12/1~1/2)で精製することにより、1-((2S*, 4R*)-7-フルオロ-2-メチル-4-((4-ニトロフェニル)アミノ)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(340 mg, 収率 16%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 358.

- [0935] (工程5) 工程4で得られた1-((2S*, 4R*)-7-フルオロ-2-メチル-4-((4-ニトロフェニル)アミノ)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(320 mg, 0.90 mmol)を用いて、実施例6の工程2と同様にして、1-((2S*, 4R*)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-7-フルオロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)

)-イル)プロパン-1-オン(280 mg, 収率 90%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 328.

- [0936] (工程6) 工程5で得られた1-((2S*, 4R*)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-7-フルオロ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(280 mg, 0.86 mmol)、およびN-Fmoc-グリシン(280 mg, 0.94 mmol)を用いて、実施例1の工程1と同様にして、(9H-フルオレン-9-イル)メチル(2-((4-((2S*, 4R*)-7-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート(500 mg, 収率 89%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 607.

- [0937] (工程7) 工程6で得られた(9H-フルオレン-9-イル)メチル(2-((4-((2S*, 4R*)-7-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート(500 mg, 0.82 mmol)を用いて、実施例1の工程2と同様にして、2-アミノ-N-(4-((2S*, 4R*)-7-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(180 mg, 45%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 385.

- [0938] (工程8) 工程7で得られた2-アミノ-N-(4-((2S*, 4R*)-7-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(100 mg, 0.27 mmol)、およびWO2021/065980の参考例40の工程3に記載の方法に従い合成した(R)-4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(70 mg, 0.27 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物47(49 mg, 収率 27%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 674. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.32 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.

2.0-3.00 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.79-2.59 (m, 3H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.15-1.00 (m, 6H).

[0939] [実施例48]

N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(3-(4-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド(化合物48)

(工程1) 市販の4-ニトロフェノール(170 mg, 1.0 mmol)、および市販の2-(6-メチルピリジン-3-イル)エタン-1-オール(150 mg, 1.1 mmol)を用いて、実施例30の工程1と同様にして、2-メチル-5-(2-(4-ニトロフェノキシ)エチル)ピリジン(180 mg, 収率 69%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 259.

[0940] (工程2) 工程1で得られた2-メチル-5-(2-(4-ニトロフェノキシ)エチル)ピリジン(180 mg, 0.69 mmol)を用いて、実施例6の工程2と同様にして、4-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)エトキシ)アニリン(120 mg, 収率 75%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 229.

[0941] (工程3) 工程2で得られた4-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)エトキシ)アニリン(30 mg, 0.13 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(48 mg, 0.13 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物48(18 mg, 収率 23%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 621. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 6H), 7.25-7.13 (m, 3H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.31 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.72 (m, 1H), 4.10 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 3.85 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.21-1.08 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 6H).

[0942] [実施例49]

N-(4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(3-(4-(2-(5-メチルピリジン-3-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド(化合物49)

(工程1) 市販の3-ブロモ-5-メチルピリジン(1.0 g, 5.8 mmol)を1, 4-ジオキサンおよび水の混合溶媒(16 mL, 7:1)に溶解し、市販の(E)-2-(2-エトキシビニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(1.4 g, 7.0 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(0.47 g, 0.58 mmol)、および炭酸カリウム(2.4 g, 17 mmol)を加え、80℃で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で精製することにより、(E)-3-(2-エトキシビニル)-5-メチルピリジン(900 mg, 収率 88%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 164.

[0943] (工程2) 工程1で得られた (E)-3-(2-エトキシビニル)-5-メチルピリジン(900 mg, 5.5 mmol)をTHF(6 mL)に溶解し、2 mol/L塩酸(6 mL)を加え、80℃で2時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7に中和し、ジクロロメタンおよびメタノールの混合溶媒(10:1)で抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、2-(5-メチルピリジン-3-イル)アセトアルデヒドの粗生成物(650 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 136.

[0944] (工程3) 工程2で得られた2-(5-メチルピリジン-3-イル)アセトアルデヒドの粗生成物(650 mg)をメタノール(10 mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(360 mg, 9.6 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンおよびメタノールの混合溶媒(10:1)で抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、2-(5-メチルピ

リジン-3-イル)エタン-1-オール)の粗生成物(500 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 138.

- [0945] (工程4) 工程3で得られた2-(5-メチルピリジン-3-イル)エタン-1-オールの粗生成物(650 mg)、および市販の4-ニトロフェノール(1.3 g, 9.5 mmol)を用いて、実施例30の工程1と同様にして、3-メチル-5-(2-(4-ニトロフェノキシ)エチル)ピリジン(150 mg, 3工程トータル収率 11%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 259.

- [0946] (工程5) 工程4で3-メチル-5-(2-(4-ニトロフェノキシ)エチル)ピリジン(15 mg, 0.58 mmol)を用いて、実施例46の工程5と同様にして、4-(2-(5-メチルピリジン-3-イル)エトキシ)アニリン(100 mg, 収率 69%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 229.

- [0947] (工程6) 工程5で得られた4-(2-(5-メチルピリジン-3-イル)エトキシ)アニリン(19 mg, 0.082 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(30 mg, 0.082 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物49(30 mg, 収率 57%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 621. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33-7.21 (m, 6H), 7.16 (t, J = 2.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.33 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.12 (q, J = 6.4 Hz, 3H), 3.85 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.66-2.51 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.26-1.09 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 6H).

- [0948] [実施例50]

N,N-ジメチル-3-(2-(4-(3-(2-((4-((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキシエチル)ウレイド)フェノキシ)エチル)ベンズアミド(化合物50)

(工程1) 実施例31の工程3から得られた化合物31(140 mg, 0.21 mmol)をメタ

ノール(2 mL)に溶解し、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(0.5 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を2 mol/L塩酸を用いてpH4に調整し、水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=10/0~9/1)で精製することにより、3-(2-(4-(3-(2-((4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキシエチル)ウレイド)フェノキシ)エチル)ベンゾエート(120 mg, 収率 81%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 650.

[0949] (工程2) 工程1で得られた3-(2-(4-(3-(2-((4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキシエチル)ウレイド)フェノキシ)エチル)ベンゾエート (55 mg, 0.085 mmol)、および市販の30% ジメチルアミン エタノール溶液(0.2 mL)を用いて、実施例1の工程1と同様にして、化合物50(41 mg, 収率 71%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 677. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.42-7.20 (m, 9H), 7.16 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.13 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.85 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 1H), 1.25-1.10-1.15 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 6H).

[0950] [実施例51]

N-メチル-3-(2-(4-(3-(2-((4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキシエチル)ウレイド)フェノキシ)エチル)ベンズアミド(化合物51)

実施例50の工程1で得られた3-(2-(4-(3-(2-((4-(((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキシエチル)ウレイド)フェノキシ)エチル)ベンゾエート(55 mg, 0.085

mmol)、および市販のメチルアミン 塩酸塩(12 mg, 0.17 mmol)を用いて、実施例1の工程1と同様にして、化合物51(20 mg, 収率 35%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 663. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 6H), 7.16 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.28 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.14 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.85 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.25-1.10 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 6H).

[0951] [実施例52]

N-(2-クロロ-4-(((2S*, 4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド(化合物52)

(工程1) W02021/065980の参考例1の工程3に記載の方法に従い合成した1-[(2S*, 4R*)-4-アミノ-2-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン(2 g, 9.2 mmol)、および市販の2-クロロ-4-フルオロ-1-ニトロベンゼン(3.2 g, 18 mmol)を用いて、実施例47の工程4と同様にして、1-((2S*, 4R*)-4-((3-クロロ-4-ニトロフェニル)アミノ)-2-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(3.0 g, 収率 89%)

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 374.

[0952] (工程2) 工程1で得られた1-((2S*, 4R*)-4-((3-クロロ-4-ニトロフェニル)アミノ)-2-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(3.0 g, 8.0 mmol)を用いて、実施例46の工程5と同様にして、1-((2S*, 4R*)-4-((4-アミノ-3-クロロフェニル)アミノ)-2-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(1.0 g, 収率 37%)

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 344.

[0953] (工程3) 工程2で得られた1-((2S*, 4R*)-4-((4-アミノ-3-クロロフェニル)ア

ミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(1.0 g, 2.9 mmol)、およびN-Fmoc-グリシン(1.0 g, 3.5 mmol)を用いて、実施例1の工程1と同様にして、(9H-フルオレン-9-イル)メチル(2-((2-クロロ-4-(((2S*, 4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート(190 mg, 収率 11%) ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 623.

[0954] (工程4) 工程3で得られた(9H-フルオレン-9-イル)メチル(2-((2-クロロ-4-(((2S*, 4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート(130 mg, 0.21 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、2-アミノ-N-(2-クロロ-4-(((2S*, 4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(80 mg, 収率 96%)を得た。
ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 401.

[0955] (工程5) 工程4で得られた2-アミノ-N-(2-クロロ-4-(((2S*, 4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(80 mg, 0.20 mmol)、およびW02021/065980の参考例40の工程3に記載の方法に従い合成した(R)-4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(53 mg, 0.20 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、化合物52(8.9 mg, 収率 6.4%)を得た。
ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 690. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.30 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65-6.58 (m, 1H), 6.38-6.29 (m, 2H), 4.85-4.72 (m, 1H), 4.35-4.21 (m, 1H), 4.01 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.13-3.00 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23-1.10 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 6H).

[0956] [実施例53]

N-(4-(((2S*, 4R*)-6-クロロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロ

キノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド(化合物53)

(工程1) 市販の3-クロロアニリン(10 g, 78 mmol)とN-ビニルホルムアミド(12g, 160 mmol)を用いて、実施例40の工程1と同様にして、N-((2S*,4R*)-7-クロロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(15 g, 収率 43%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 225.

[0957] (工程2) 工程1で得られたN-((2S*,4R*)-7-クロロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(11 g, 49 mmol)を用いて、実施例40の工程2と同様にして、N-((2S*,4R*)-7-クロロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(4.3 g, 収率 25%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 281.

[0958] (工程3) 工程2で得られたN-((2S*,4R*)-7-クロロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(4.3 g, 15 mmol)を用いて、実施例40の工程3と同様にして、1-((2S*,4R*)-4-アミノ-7-クロロ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(2.1 g, 収率 52%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 253.

[0959] (工程4) 工程3で得られた1-((2S*,4R*)-4-アミノ-7-クロロ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(800 mg, 3.2 mmol)、および市販の1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(2.2 g, 16 mmol)を用いて、実施例47の工程4と同様にして、1-((2S*,4R*)-6-クロロ-2-メチル-4-((4-ニトロフェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(300 mg, 収率 24%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 374.

[0960] (工程5) 工程4で得られた1-((2S*,4R*)-6-クロロ-2-メチル-4-((4-ニトロフェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(200 mg, 0.53 mmol)を用いて、実施例46の工程5と同様にして、1-((2S*,4R*)-4-((4-

アミノフェニル)アミノ)-6-クロロ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(100 mg, 収率 51%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 344.

- [0961] (工程6) 工程5で得られた1-((2S*,4R*)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-6-クロロ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(100 mg, 0.26 mmol)、およびN-Fmoc-グリシン(77 mg, 0.26 mmol)を用いて、実施例1の工程1と同様にして、(9H-フルオレン-9-イル)メチル(2-((4-((2S*,4R*)-6-クロロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート(120 mg, 収率 65%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 623.

- [0962] (工程7) 工程6で得られた(9H-フルオレン-9-イル)メチル(2-((4-((2S*,4R*)-6-クロロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート(120 mg, 0.18 mmol)を用いて、実施例1の工程2と同様にして、2-アミノ-N-(4-((2S*,4R*)-6-クロロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(80 mg, 収率 95%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 401.

- [0963] (工程8) 工程7で得られた2-アミノ-N-(4-((2S*,4R*)-6-クロロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(40 mg, 0.10 mmol)、およびW02021/065980の参考例40の工程3に記載の方法に従い合成したR)-4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(26 mg, 0.10 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物53(31 mg, 収率 46%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 690. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.69 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 6H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.01 (t, J = 5.8

Hz, 2H), 3.86 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.78-2.53 (m, 3H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.09 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 6H).

[0964] [実施例54]

2-(3-(4-(2-(2,4-ジメチルオキサゾール-5-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(化合物54)

(工程1) 市販の5-ブロモ-2,4-ジメチルオキサゾール(1.0 g, 5.7 mmol)、および市販の(E)-2-(2-エトキシビニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.1 g, 5.7 mmol)を用いて、実施例49の工程1と同様にして、(E)-5-(2-エトキシビニル)-2,4-ジメチルオキサゾール(520 mg, 収率 55%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 168.

[0965] (工程2) 工程1で得られた(E)-5-(2-エトキシビニル)-2,4-ジメチルオキサゾール(520 mg, 3.1 mmol)を用いて、実施例49の工程2と同様にして、2-(2,4-ジメチルオキサゾール-5-イル)アセトアルデヒド(230 mg, 収率 53%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 140.

[0966] (工程3) 工程2で得られた2-(2,4-ジメチルオキサゾール-5-イル)アセトアルデヒド(230 mg, 1.7 mmol)を用いて、実施例49の工程3と同様にして、2-(2,4-ジメチルオキサゾール-5-イル)エタン-1-オール(40 mg, 収率 17%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 142.

[0967] (工程4) 工程3で得られた2-(2,4-ジメチルオキサゾール-5-イル)エタン-1-オール(40 mg, 0.28 mmol)、および4-フルオロニトロベンゼン(40 mg, 0.28 mmol)を用いて、実施例31の工程1と同様にして、2,4-ジメチル-5-(2-(4-ニトロフェノキシ)エチル)オキサゾール(35 mg, 収率 47%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 263.

[0968] (工程5) 工程4で得られた2,4-ジメチル-5-(2-(4-ニトロフェノキシ)エチル)-1,3-オキサゾール(35 mg, 0.13 mmol)を用いて、実施例46の工程5と同様にして、4-(2-(2,4-ジメチルオキサゾール-5-イル)エトキシ)アニリン(28 mg, 収率 90%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 233.

[0969] (工程6) 工程5で得られた4-(2-(2,4-ジメチルオキサゾール-5-イル)エトキシ)アニリン(28 mg, 0.12 mmol)、および実施例1の工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセタミド(44 mg, 0.12 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、化合物54(21 mg, 収率 28%)を得た。

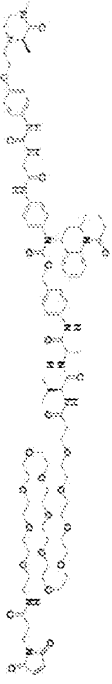
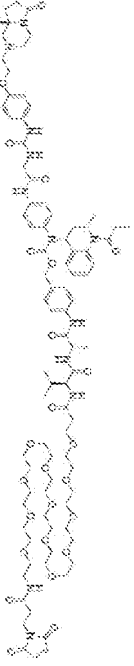
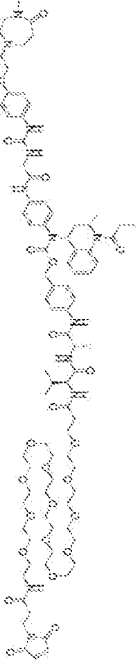
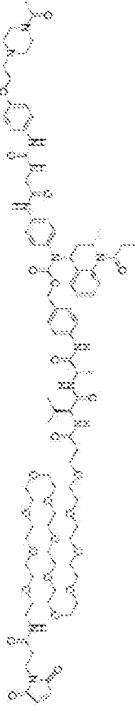
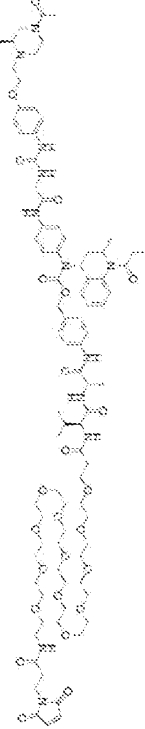
ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 625. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 9.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 6H), 7.16 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.17-4.02 (m, 3H), 3.85 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.26-1.08 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 6H).

[0970] [実施例 LP-1~LP-29]

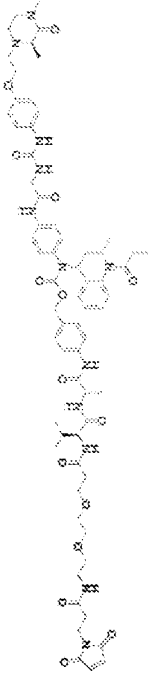
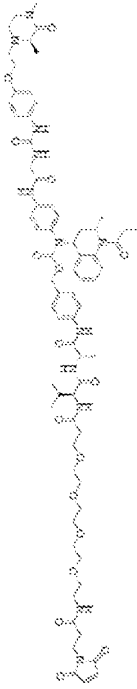
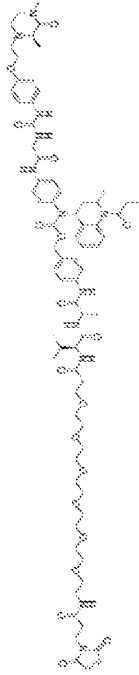
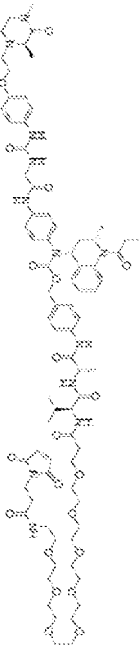
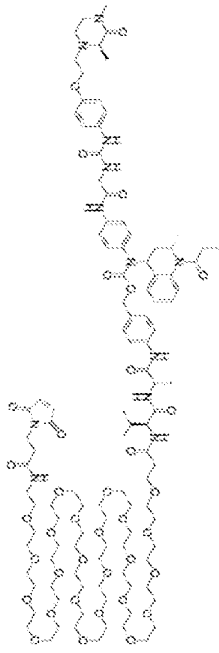
下記表に示す化合物LP-1~LP-29を製造した。

[0971]

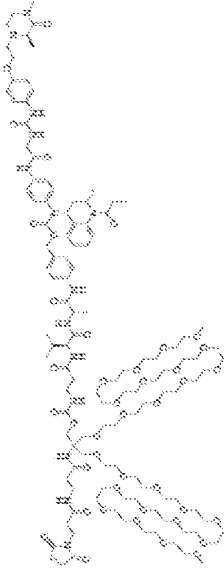
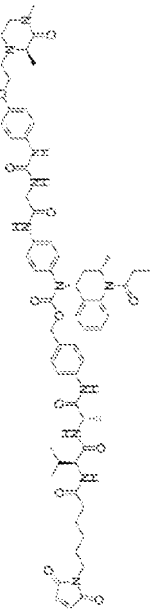
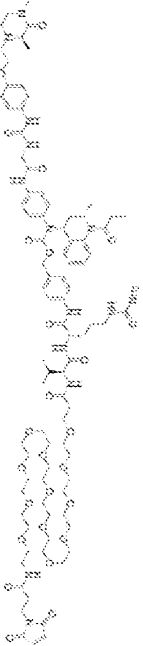
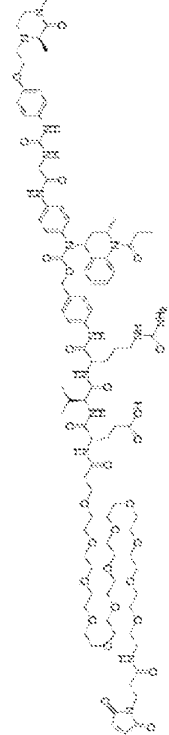
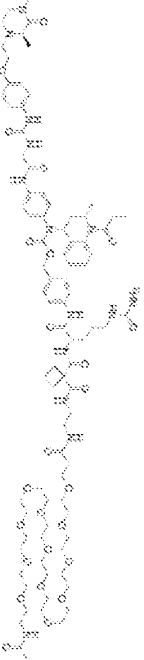
[表29-1]

No.	Structure	Exact Mass
LP-1		1725
LP-2		1737
LP-3		1725
LP-4		1725
LP-5		1739

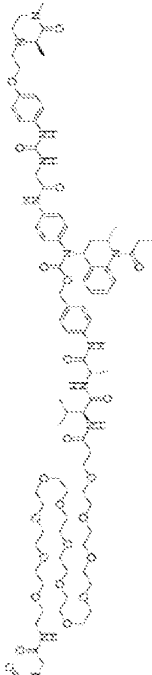
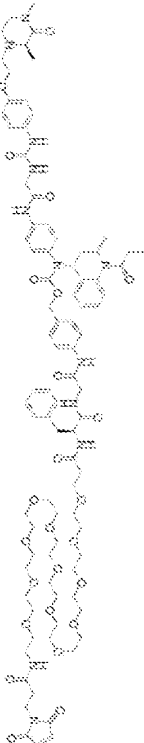
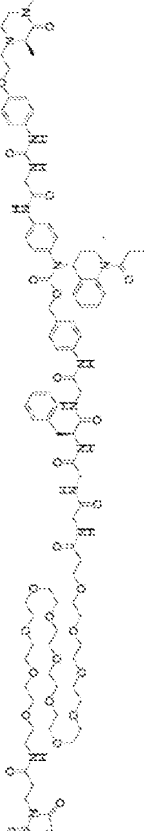
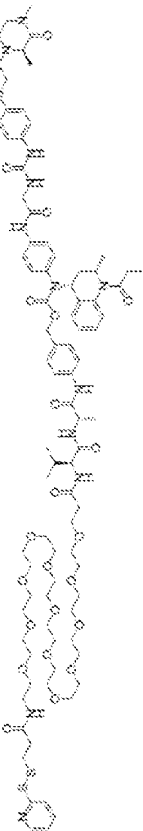
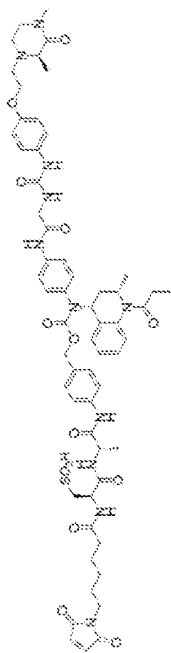
[表29-2]

No.	Structure	Exact Mass
LP-6		1285
LP-7		1373
LP-8		1461
LP-9		1549
LP-10		2253

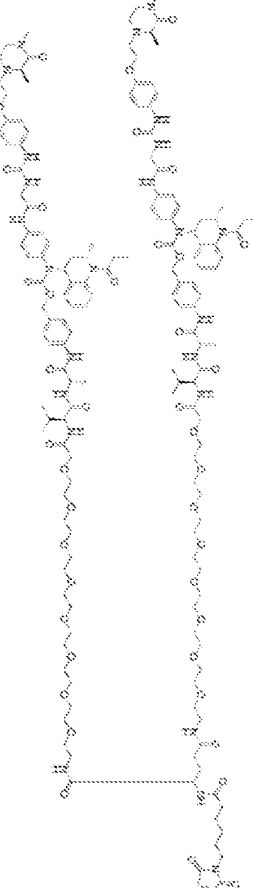
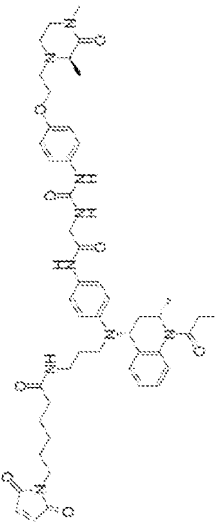
[表29-3]

No.	Structure	Exact Mass
LP-11		2489
LP-12		1168
LP-13		1811
LP-14		1940
LP-15		1880

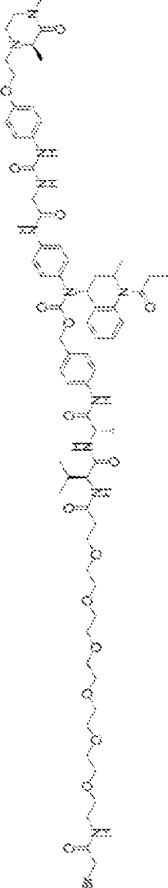
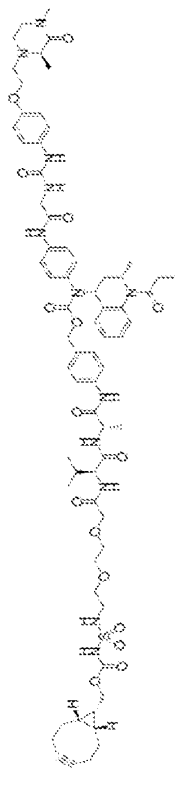
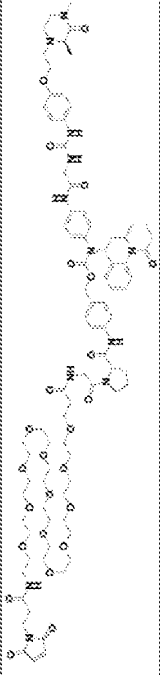
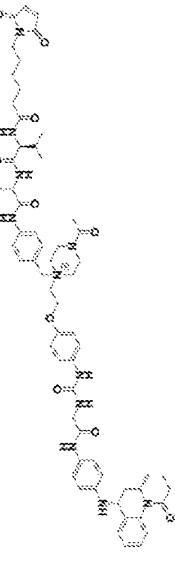
[表29-4]

No.	Structure	Exact Mass
LP-16		1711
LP-17		1759
LP-18		1873
LP-19		1771
LP-20		1220

[表29-5]

No.	Structure	Exact Mass
LP-21		1254
LP-22		1316
LP-23		3072
LP-24		905

[表29-6]

No.	Structure	Exact Mass
LP-25		1430
LP-26		2085
LP-27		1375
LP-28		1709
LP-29		1125

[0972] [実施例 LP-1] 4-((2S, 5S)-49-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-5-イソプロピル-2-メチル-4, 7, 47-トリオキソ-10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43-ドデカオキサ-3, 6, 46-トリアザノナテトラコンタナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロ

ピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-1)
(工程1)

実施例LP-20の工程8で得られた4-((S)-2-アミノプロパナミド)ベンジル(4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(2.3 g, 2.6 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程10と同様にして、4-((S)-2-((S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル(4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(1.5 g, 収率 45%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1198.

[0973] (工程2)

工程1で得られた4-((S)-2-((S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル(4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(1.5 g, 1.3 mmol)を用いて、実施例1の工程2と同様にして、4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル(4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(1.1 g, 収率 83%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 975.

[0974] (工程3)

工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル(4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イ

ル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(12 mg, 0.013 mmol)、および市販の2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル1-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-3-オキソ-7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-ドデカオキサ-4-アザトリテトラコンタン-43-オエート(13 mg, 0.015 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-1(21 mg, 収率 95%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1726. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.20 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54-7.40 (m, 5H), 7.29-7.26 (m, 5H), 7.12-7.07 (m, 5H), 6.89 (br s, 1H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.36 (br s, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 5.02-4.99 (m, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.65-4.63 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 2H), 4.05-4.02 (m, 4H), 3.83-3.76 (m, 4H), 3.65-3.47 (m, 42H), 3.37-3.30 (m, 5H), 3.15-3.14 (m, 1H), 3.03-2.75 (m, 6H), 2.53-2.45 (m, 6H), 2.30-2.21 (m, 4H), 1.75-1.73 (m, 1H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.42-1.40 (m, 4H), 1.27-1.24 (m, 2H), 1.01-0.91 (m, 12H).

[0975] [実施例 LP-2] 4-((2S, 5S)-49-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-5-イソプロピル-2-メチル-4, 7, 47-トリオキソ-10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43-ドデカオキサ-3, 6, 46-トリアザノナテトラコンタナミド)ベンジル ((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(2-(3-(4-(2-((S)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)カルバマート(化合物LP-2)

(工程1)

実施例LP-20の工程5で得られた4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパナミド)ベンジル(4-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(750 mg, 0.83 mmol)を用

いて、実施例2の工程2と同様にして、4-((S)-2-アミノプロパナミド)ベンジル (4-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物(670 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 809.

[0976] (工程2)

工程1で得られた4-((S)-2-アミノプロパナミド)ベンジル (4-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物(670 mg)およびN-Boc-L-バリン(270 mg, 1.2 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程6と同様にして、4-((S)-2-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(640 mg, 2工程トータル収率 77%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1009.

[0977] (工程3)

工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(630 mg, 0.63 mmol)を用いて、実施例1の工程2と同様にして、4-((S)-2-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-アミノアセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(150 mg, 収率 31%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 786.

[0978] (工程4)

工程3で得られた4-((S)-2-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-アミノアセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(81 mg, 0.10 mmol)および市販の4-(2-クロロエトキシ)アニリン(27 mg, 0.16 mmol)を用いて、実施例2の工程3と同様にして、4-((S)-2-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-クロロエトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(74 mg, 収率 73%)を得た。

ESIMS, (M-Boc+H)⁺, m/z: 884.

[0979] (工程5)

工程4で得られた4-((S)-2-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-クロロエトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(36 mg, 0.036 mmol)、および市販の(S)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-6(2H)-オン 塩酸塩(13 mg, 0.073 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、4-((S)-2-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル ((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(2-(3-(4-(2-((S)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)カルバマート(28 mg, 収率 70%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1088.

[0980] (工程6)

工程5で得られた4-((S)-2-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル ((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(2-(3-(4-(2-((S)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド

)アセタミド)フェニル)カルバマート(27 mg, 0.025 mmol)を用いて、実施例2の工程2と同様にして、4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル ((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(2-(3-(4-(2-((S)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)カルバマート(15 mg, 収率 63%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 988.

[0981] (工程7)

工程6で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル ((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(2-(3-(4-(2-((S)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)カルバマート(15 mg, 0.016 mmol)、および市販の2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル 1-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-3-オキソ-7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-ドデカオキサ-4-アザトリテトラコンタン-43-オエート(16 mg, 0.019 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-2(12 mg, 収率 43%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1738. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.15 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.91-7.64 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 5H), 7.09 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.32 (br s, 1H), 5.12-5.01 (m, 2H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 2H), 4.05-4.02 (m, 4H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.61-3.51 (m, 43H), 3.38-3.37 (m, 2H), 3.22-3.19 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.63-2.60 (m, 5H), 2.53-2.39 (m, 6H), 2.28-2.20 (m, 5H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.75-1.73 (m, 1H), 1.61-1.59 (m, 2H), 1.44-1.42 (m, 3H), 1.07-0.95 (m, 14H), 0.88-0.84 (m, 2H).

[0982] [実施例 LP-3] 4-((2S, 5S)-49-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-5-イソプロピル-2-メチル-4, 7, 47-トリオキソ-10, 13, 16, 19, 22, 25, 28,

31, 34, 37, 40, 43-ドデカオキサ-3, 6, 46-トリアザノナテトラコンタナミド)ベンジル ((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(2-(3-(4-(2-(4-メチル-5-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)カルバマート(化合物LP-3)

(工程1)

実施例LP-2の工程4で得られた4-((S)-2-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-クロロエトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(37 mg, 0.038 mmol)、および市販の4-メチル-1, 4-ジアゼパン-5-オン(9.7 mg, 0.076 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、4-((S)-2-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル ((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(2-(3-(4-(2-(4-メチル-5-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)カルバマート(28 mg, 収率 68%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1076.

[0983] (工程2)

工程1で得られた4-((S)-2-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル ((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(2-(3-(4-(2-(4-メチル-5-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)カルバマート(28 mg, 0.026 mmol)を用いて、実施例2の工程2と同様にして、4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル ((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(2-(3-(4-(2-(4-メチル-5-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)カルバマート(9.4 mg, 収率 38%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 975.

[0984] (工程3)

工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル ((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(2-(3-(4-(2-(4-メチル-5-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)カルバマート (9.4 mg, 0.0096 mmol)、および市販の2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル 1-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-3-オキソ-7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-ドデカオキサ-4-アザトリテトラコンタン-43-オエート (10 mg, 0.012 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-3 (8.9 mg, 収率 54%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1726. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.16 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.34 (br s, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 5.03-5.00 (m, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.63 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.34-4.26 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.05-4.04 (m, 4H), 3.82-3.77 (m, 4H), 3.62-3.53 (m, 47H), 3.39-3.36 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 5H), 2.86-2.84 (m, 3H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 5H), 2.51-2.46 (m, 4H), 2.28-2.22 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 1H), 1.43-1.42 (m, 4H), 1.09-0.95 (m, 12H), 0.89-0.85 (m, 2H).

[0985] [実施例 LP-4] 4-((2S, 5S)-49-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-5-イソプロピル-2-メチル-4, 7, 47-トリオキソ-10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43-ドデカオキサ-3, 6, 46-トリアザノナテトラコンタナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート (化合物LP-4) (工程1)

実施例LP-20の工程6で得られた4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパナミド)ベンジル (4-(2-アミノアセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート (600 mg, 0.87 mmol)、および実施例2の工程2で得られた1-(4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン TFA塩の粗生成物(280 mg)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート (600 mg, 収率 70%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 976.

[0986] (工程2)

工程1で得られた4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート (600 mg, 0.62 mmol)を用いて、実施例2の工程2と同様にして、4-((S)-2-アミノプロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート (230 mg, 収率 42%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 876.

[0987] (工程3)

工程2で得られた4-((S)-2-アミノプロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート (30 mg, 0.034 mmol)、および市販のN-Fmoc-L-バリン (23 mg, 0.068 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程6と同様にして、4-((S)-2-((S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチルブ

タナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(41 mg, 収率 99%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1198.

[0988] (工程4)

工程3で得られた4-((S)-2-((S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(41 mg, 0.034 mmol)を用いて、実施例1の工程2と同様にして、4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(19 mg, 収率 57%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 975.

[0989] (工程5)

工程4で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(9.4 mg, 0.0096 mmol)、および市販の2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル 1-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-3-オキソ-7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-ドデカオキサ-4-アザトリテトラコンタン-43-オエート(10 mg, 0.012 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-4(11 mg, 収率 65%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1727. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.16 (br s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H),

7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.40–7.38 (m, 2H), 7.27–7.26 (m, 2H), 7.10–7.08 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.33 (br s, 1H), 5.16–5.07 (m, 1H), 5.07–4.91 (m, 1H), 4.78–4.76 (m, 1H), 4.64–4.62 (m, 1H), 4.34–4.26 (m, 1H), 4.24–4.15 (m, 1H), 4.08–4.06 (m, 4H), 3.83–3.81 (m, 4H), 3.69–3.48 (m, 48H), 3.39–3.38 (m, 3H), 2.90–2.87 (m, 2H), 2.67–2.63 (m, 7H), 2.53–2.46 (m, 3H), 2.28–2.23 (m, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.44–1.42 (m, 4H), 1.29–1.26 (m, 3H), 1.03–0.91 (m, 16H).

[0990] [実施例 LP-5] 4-((2S, 5S)-49-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-5-イソプロピル-2-メチル-4, 7, 47-トリオキソ-10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43-ドデカオキサ-3, 6, 46-トリアザノナテトラコンタナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((S)-4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-5)(工程1)

実施例LP-2の工程4で得られた4-((S)-2-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-クロロエトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(35 mg, 0.036 mmol)、および市販の(S)-1-(3-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン 塩酸塩(13 mg, 0.071 mmol)を用いて、実施例5の工程2と同様にして、4-((S)-2-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((S)-4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(16 mg, 収率 42%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 1089.

[0991] (工程2)

工程1で得られた4-((S)-2-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((S)-4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(16 mg, 0.015 mmol)を用いて、実施例2の工程2と同様に、4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((S)-4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(5.1 mg, 収率 34%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 989.

[0992] (工程3)

工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((S)-4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(5.1 mg, 0.0052 mmol)、および市販の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-3-オキソ-7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-ドデカオキサ-4-アザトリテトラコンタン-43-オエート(5.4 mg, 0.0062 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様に、化合物LP-5(6.6 mg, 収率 74%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1740. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.10 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.12-7.07 (m, 4H), 6.92-6.84 (m, 1H), 6.79 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.25 (br s, 1H), 5.18-5.07 (m, 1H), 5.05-4.93 (m, 1H), 4.77-4.76 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.24-4.11 (m, 2H), 4.10-3.95 (m, 3H), 3.83-3.77 (m, 4H), 3.61-3.51 (m, 49H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.18-2.62 (m, 7H), 2.51-2.46 (m, 4H)

), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.44-1.42 (m, 4H), 1.13-0.96 (m, 14H), 0.89-0.85 (m, 2H).

[0993] [実施例 LP-6] 4-((2S, 5S)-19-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-5-イソプロピル-2-メチル-4, 7, 17-トリオキソ-10, 13-ジオキサ-3, 6, 16-トリアザノナデカンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-6)

実施例LP-1の工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(10 mg, 0.010 mmol)、および市販の2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル 3-(2-(2-(3-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパナミド)エトキシ)エトキシ)プロパノエート(5.2 mg, 0.012 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-6(9.9 mg, 収率 75%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1286. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.22 (br s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 7.91-7.76 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.59-7.32 (m, 4H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.17-6.99 (m, 4H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.64 (br s, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.19-5.07 (m, 1H), 5.05-4.89 (m, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 4.05-4.02 (m, 4H), 3.86-3.64 (m, 5H), 3.60-3.40 (m, 5H), 3.40-3.19 (m, 3H), 3.19-3.08 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.92-2.73 (m, 2H), 2.59-2.49 (m, 6H), 2.34-2.16 (m, 2H), 2.14-1.93 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 6H), 1.30-1.21 (m, 3H), 1.06-1.03 (m, 6H), 0.92-0.86 (m, 7H).

[0994] [実施例 LP-7] 4-((2S, 5S)-25-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-5-イソプロピル-2-メチル-4, 7, 23-トリオキソ-10, 13, 16, 19-テトラオ

キサ-3,6,22-トリアザペンタコサンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-7)

実施例LP-1の工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(10 mg, 0.010 mmol)、および市販の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-3-オキソ-7,10,13,16-テトラオキサ-4-アザノナデカン-19-オエート(6.3 mg, 0.012 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-7(7.5 mg, 収率 53%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1374. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.17 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 4H), 7.13-7.12 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.36 (br s, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.77-4.76 (m, 1H), 4.62-4.60 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 3H), 4.04-4.02 (m, 4H), 3.80-3.75 (m, 3H), 3.64-3.56 (m, 12H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 5H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.59-2.44 (m, 5H), 2.27-2.20 (m, 2H), 1.92-1.73 (m, 4H), 1.59-1.55 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 6H), 1.30-1.21 (m, 3H), 1.13-1.03 (m, 4H), 0.96-0.93 (m, 4H), 0.91-0.84 (m, 2H).

[0995] [実施例 LP-8] 4-((2S,5S)-31-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-5-イソプロピル-2-メチル-4,7,29-トリオキソ-10,13,16,19,22,25-ヘキサオキサ-3,6,28-トリアザヘントリアコンタナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウ

レイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-8)

実施例LP-1の工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(10 mg, 0.010 mmol)、および市販の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-3-オキソ-7,10,13,16,19,22-ヘキサオキサ-4-アザペンタコサン-25-オエート(7.4 mg, 0.012 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-8(8.9 mg, 収率 59%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1462. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.14 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.13-7.12 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.77-4.76 (m, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 4.05-4.03 (m, 3H), 3.81-3.74 (m, 3H), 3.64-3.46 (m, 20H), 3.36-3.28 (m, 4H), 3.17-3.12 (m, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 3H), 2.52-2.44 (m, 4H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.41 (t, J = 8.2 Hz, 6H), 1.33-1.18 (m, 3H), 1.08-1.04 (m, 5H), 0.97-0.94 (m, 6H), 0.89-0.85 (m, 5H).

[0996] [実施例 LP-9] 4-((2S,5S)-37-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-5-イソプロピル-2-メチル-4,7,35-トリオキソ-10,13,16,19,22,25,28,31-オクタオキサ-3,6,34-トリアザヘプタトリアコンタナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-9)

実施例LP-1の工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(10 mg, 0.010 mmol)、および市販の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-3-オキソ-7,10,13,16,19,22,25,28-オクタオキサ-4-アザヘントリアコンタン-31-オエート(8.5 mg, 0.012 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-9(10 mg, 収率 63%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1550. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.16 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.33 (br s, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 5.02-4.99 (m, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.31-4.21 (m, 2H), 4.05-4.03 (m, 4H), 3.80-3.74 (m, 4H), 3.64-3.46 (m, 26H), 3.35-3.32 (m, 5H), 3.14 (dt, J = 20.8, 7.2 Hz, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.84 (tt, J = 18.8, 5.8 Hz, 2H), 2.64-2.61 (m, 6H), 2.52-2.44 (m, 4H), 2.27-2.20 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 6H), 1.27-1.24 (m, 2H), 1.08-1.04 (m, 6H), 0.99-0.93 (m, 6H), 0.91-0.84 (m, 1H).

[0997] [実施例 LP-10] 4-((2S,5S)-85-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-5-イソプロピル-2-メチル-4,7,83-トリオキソ-10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46,49,52,55,58,61,64,67,70,73,76,79-テトラコサオキサ-3,6,82-トリアザペンタオクタコンタナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-10)

実施例LP-1の工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミ

ド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(10 mg, 0.010 mmol)、および市販の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-3-オキソ-7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46,49,52,55,58,61,64,67,70,73,76-テトラコサオキサ-4-アザノナヘプタコンタン-79-オエート(17 mg, 0.012 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-10(14 mg, 収率 58%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 2255. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.13 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38-7.26 (m, 4H), 7.12-7.08 (m, 4H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.69 (s, 2H), 6.28 (br s, 1H), 5.12-5.02 (m, 2H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 2H), 4.06-4.04 (m, 4H), 3.83-3.79 (m, 4H), 3.65-3.51 (m, 88H), 3.38-3.34 (m, 6H), 3.17-3.15 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 6H), 2.53-2.46 (m, 3H), 2.27-2.23 (m, 3H), 1.82-1.67 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 6H), 1.29-1.25 (m, 3H), 1.06-1.04 (m, 6H), 0.98-0.96 (m, 6H), 0.87-0.85 (m, 2H).

[0998] [実施例 LP-11] 4-((49S,52S)-40-(3-(3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパナミド)プロパナミド)-49-イソプロピル-52-メチル-40-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-トリデカオキサノナトリアコンチル)-43,47,50-トリオキソ-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,42-テトラデカオキサ-44,48,51-トリアザトリペンタコンタン-53-アミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-11)

実施例LP-1の工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミ

ド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(10 mg, 0.010 mmol)、および市販の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル40-(3-(3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパナミド)プロパナミド)-40-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-トリデカオキサノナトリアコンチル)-43-オキソ-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,42-テトラデカオキサ-44-アザヘプタテトラコンタン-47-オエート(20 mg, 0.012 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-11(13 mg, 収率 51%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 2500. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.19 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 6H), 7.30-7.28 (m, 4H), 7.16-7.09 (m, 5H), 6.86 (br s, 1H), 6.80 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.70-6.66 (m, 2H), 6.27 (br s, 1H), 6.16 (br s, 1H), 5.16-5.13 (m, 1H), 5.02-4.99 (m, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.44-4.42 (m, 1H), 4.30-4.29 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 1H), 4.06-4.04 (m, 4H), 3.79-3.72 (m, 5H), 3.65-3.53 (m, 92H), 3.38-3.31 (m, 12H), 3.16-3.15 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 4H), 2.52-2.48 (m, 6H), 2.30-2.28 (m, 4H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.44-1.40 (m, 6H), 1.29-1.25 (m, 3H), 1.03-0.92 (m, 12H).

[0999] [実施例 LP-12] 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサナミド)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-12)

実施例LP-1の工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピ

ペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(10 mg, 0.010 mmol)、および市販の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノエート(3.8 mg, 0.012 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-12(6.7 mg, 収率 56%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1169. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.34 (br s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 5H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.04-6.90 (m, 4H), 6.76-6.66 (m, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.44 (br s, 1H), 5.10-4.97 (m, 2H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 4H), 3.47-3.35 (m, 5H), 3.24-3.22 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 4H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.34-2.01 (m, 8H), 1.64-1.25 (m, 13H), 1.06-1.01 (m, 6H), 0.88-0.84 (m, 6H).

[1000] [実施例 LP-13] 4-((2S, 5S)-49-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-5-イソプロピル-4,7,47-トリオキソ-2-(3-ウレイドプロピル)-10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43-ドデカオキサ-3,6,46-トリアザノナテトラコンタナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-13)

(工程1)

市販の(4-アミノフェニル)メタノール(5.0 g, 40.7 mmol)をDMF(50 mL)に溶解し、N-Boc-L-シトルリン(12.3 g, 44.7 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(21.3 mL, 122.0 mmol)およびHATU(23.2 g, 61.0 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=90/10)で精製することにより、tert-ブチル (S)-(1-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル-アミノ)-1

-オキソ-5-ウレイドペンタン-2-イル)カルバマート(6.0 g, 収率 39%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 382.

[1001] (工程2)

W02021/065980の参考例7に記載の方法に従い合成した1-((2S, 4R)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(24 g, 77.6 mmol)、4-ニトロフェニル-2-(トリメチルシリル)エチルカルボネート(22 g, 77.6 mmol)およびトリエチルアミン(23.6 g, 232.7 mmol)をN-メチル-2-ピロリドン(250 mL)に溶解し、70℃で6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、有機層をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-(トリメチルシリル)エチル(4-((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバマート(22 g, 収率 63%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 454.

[1002] (工程3)

工程2で得られた2-(トリメチルシリル)エチル(4-((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバマート(0.53 g, 1.18 mmol)をアセトニトリルに溶解し、トリホスゲン0.70 g, 2.36 mmol)を加え、トリエチルアミン(3.3 mL, 23.6 mmol)を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応混合物に1 mol/L塩酸を加え、有機層をクロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、2-(トリメチルシリル)エチル(4-((クロロカルボニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバマートの粗生成物を得た。

[1003] (工程4)

工程3で得られた2-(トリメチルシリル)エチル(4-((クロロカルボニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ア

ミノ)フェニル)カルバマートの粗生成物全量をTHF(11.8 mL)に溶解し、0℃に冷却した。工程1で得られたtert-ブチル (S)-(1-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル-アミノ)-1-オキソ-5-ウレイドペンタン-2-イル)カルバマート(0.54 g, 1.42 mmol)およびtert-ブトキシカリウム(0.27 g, 2.36 mmol)を加え、0℃で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=99/1~90/10)で精製することにより、4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル ((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)アミノ)フェニル)カルバマート(0.52 g, 2工程トータル収率 51%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 862.

[1004] (工程5)

工程4で得られた4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル ((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)アミノ)フェニル)カルバマート(0.70 g, 0.81 mmol)をDMF(8.1 mL)に溶解し、フッ化セシウム(0.62 g, 4.07 mmol)を加え、室温で2時間攪拌し、50℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=99/1~85/15)で精製することにより、4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-アミノフェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.42 g, 収率 72%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 717.

[1005] (工程6)

市販のN-Fmoc-グリシン(0.26 g, 0.88 mmol)をDMF(5.9 mL)に溶解し、COMU

(0.38 g, 0.88 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.3 mL, 1.76 mmol)を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物に、工程5で得られた4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-アミノフェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.42 g, 0.59 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノアセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 995.

[1006] (工程7)

工程6で得られた4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノアセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物全量を用い、実施例1の工程2と同様にして、4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-アミノアセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.38 g, 2工程トータル収率 84%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 774.

[1007] (工程8)

W02021/065980の参考例40に記載の(R)-4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)-1, 3-ジメチルピペラジン-2-オン(0.14 g, 0.52 mmol)をDMF(10 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.18 mL, 1.29 mmol)およびCDI(84.0 mg, 0.52 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に工程7で得られた4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-アミノアセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テ

トラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.20 g, 0.26 mmol)のDMF溶液(1 mL)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=95/5~80/20)で精製することにより、4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキシピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.22 g, 収率 81%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1063.

[1008] (工程9)

工程8で得られた4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキシピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.12 g, 0.52 mmol)をクロロホルム(1.6 mL)に溶解し、メタノール(0.4 mL)およびトリフルオロ酢酸(2.0 mL, 26.0 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、THFおよび酢酸エチルを1:1で混合した溶液で抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥することにより、4-((S)-2-アミノ-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキシピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(69.7 mg, 収率 66%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 963.

[1009] (工程10)

工程9で得られた4-((S)-2-アミノ-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル(4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキシピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,

2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.15 g, 0.16 mmol)をDMF(1.6 mL)に溶解し、室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.14 mL, 0.79 mmol)およびN-Fmoc-L-バリン(0.13 g, 0.32 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、4-((S)-2-((S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メトキシブタナミド)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1284.

[1010] (工程11)

工程10で得られた4-((S)-2-((S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メトキシブタナミド)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物全量を用い、実施例1の工程2と同様にして、4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メトキシブタナミド)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(48.3 mg, 2工程トータル収率 29%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1062.

[1011] (工程12)

工程11で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メトキシブタナミド)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(8.4 mg, 0.0079 mmol)をDMF(0.5 mL)に溶解し、トリエチルアミン(

0.003 mL, 0.02 mmol)および市販の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-3-オキソ-7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-ドデカオキサ-4-アザトリテトラコンタン-43-オエート(8.2 mg, 0.0095 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=97/3~85/15)で精製することにより、化合物LP-13(9.4 mg, 収率 66%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1812. ¹H NMR (CD₃OD, δ): 7.64-7.51 (m, 4H), 7.41-7.23 (m, 6H), 7.23-7.15 (m, 4H), 6.88 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 2H), 5.09-5.06 (m, 2H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.77-3.75 (m, 6H), 3.64-3.58 (m, 48H), 3.49 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.44-3.41 (m, 3H), 3.13-3.10 (m, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.56 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 2.55-2.46 (m, 3H), 2.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.38-1.37 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 0.98 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.92-0.85 (m, 1H).

[1012] [実施例 LP-14] (S)-45-(((S)-1-(((S)-1-((4-(((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソ-5-ウレイドペンタン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)-1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-3,43-ジオキソ-7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-ドデカオキサ-4,44-ジアザオクタテトラコンタン-48-オイック酸(化合物LP-14)

(工程1)

実施例LP-13の工程11で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メトキシブタナミド)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル(4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメ

チル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(21.3 mg, 0.02 mmol)、および市販のtert-ブチル (S)-4-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5-オキソペンタノエート(17.1 mg, 0.04 mmol)を用い、実施例LP-13の工程6と同様にし、tert-ブチル (S)-4-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5-(((S)-1-(((S)-1-((4-((((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソ-5-ウレイドペンタン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-5-オキソペンタノエートの粗生成物を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1469.

[1013] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (S)-4-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5-(((S)-1-(((S)-1-((4-((((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソ-5-ウレイドペンタン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-5-オキソペンタノエートの粗生成物全量を用い、実施例1の工程2と同様にし、tert-ブチル (S)-4-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5-(((S)-1-(((S)-1-((4-((((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソ-5-ウレイドペンタン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-5-オキソペンタノエート(28.0 mg, 2工程トータル収率 定量的)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1247.

[1014] (工程3)

工程2で得られた(S)-4-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5-(((S)-1-(((S)-1-((4-((((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソ-5-ウレイドペンタン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-5-オキソペンタノエート(22.0 mg, 0.02 mmol)をクロロホルム(0.6 mL)に溶解し、TFA(0.3 mL, 3.89 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相HPLC(アセトニトリル/10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液=25/75~35/65)で精製することにより、(S)-4-アミノ-5-(((S)-1-(((S)-1-((4-((((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソ-5-ウレイドペンタン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-5-オキソペンタン酸(9.2 mg, 収率 44%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1191.

[1015] (工程4)

工程3で得られた(S)-4-アミノ-5-(((S)-1-(((S)-1-((4-((((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソ-5-ウレイドペンタン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-5-オキソペンタン酸(9.2 mg, 0.0077 mmol)を用い、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-14(13.4 mg, 収率 89%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1941. ¹H NMR (CD₃OD, δ): 7.58-7.56 (m, 4H), 7.34-7

.33 (m, 3H), 7.28–7.25 (m, 3H), 7.19–7.17 (m, 4H), 6.87–6.85 (m, 2H), 6.81 (s, 2H), 5.12–5.03 (m, 2H), 4.76–4.70 (m, 1H), 4.47 (dd, J = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.78–3.68 (m, 7H), 3.64–3.57 (m, 48H), 3.50–3.48 (m, 2H), 3.38–3.35 (m, 2H), 3.18–3.12 (m, 1H), 3.05–3.00 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.90–2.89 (m, 1H), 2.82–2.79 (m, 1H), 2.52 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.47–2.45 (m, 3H), 2.36–2.25 (m, 2H), 2.21–2.05 (m, 2H), 2.00–1.87 (m, 2H), 1.83–1.75 (m, 1H), 1.63–1.53 (m, 2H), 1.36 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.30–1.27 (m, 1H), 0.99 (t, J = 8.5 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.93–0.87 (m, 1H).

[1016] [実施例 LP-15] 4-((S)-2-(1-((46-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-4,44-ジオキソ-7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-ドデカオキサ-3,43-ジアザヘキサテトラコンチル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボキサミド)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキサピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-15)

(工程1)

市販のtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバマート(0.25 g, 1.56 mmol)および市販の1-(エトキシカルボニル)シクロブタン-1-カルボン酸(0.32 g, 1.87 mmol)をTHF(15.6 mL)に溶解し、室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.36 mL, 7.80 mmol)およびHATU (0.71 g, 1.87 mmol)を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を1 mol/L塩酸および1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、エチル 1-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボキシラートの粗生成物(0.78 g)を得た。

ESIMS, (M-H)⁻, m/z: 313.

[1017] (工程2)

工程1で得られたエチル 1-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボキシラートの粗生成物(0.78 g)をエタノール(15.6 mL)に溶解し、室温で4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(11.7 mL, 46.8 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムで水層を洗浄した。得られた水層を0℃に冷却し、6 mol/L塩酸(7.0 mL)を加え、1 mol/L 塩酸を加えた。水層をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、1-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボン酸(0.43 g, 2工程トータル収率 96%)を得た。

ESIMS, (M-H)⁻, m/z: 285.

[1018] (工程3)

工程2で得られた1-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボン酸(30.0 mg, 0.10 mmol)および実施例LP-13の工程9で得られた4-((S)-2-アミノ-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(50.0 mg, 0.05 mmol)を用い、実施例LP-13の工程6と同様にして、4-((S)-2-(1-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボキサミド)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキサピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(33.5 mg, 収率 52%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1231.

[1019] (工程4)

工程3で得られた4-((S)-2-(1-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エ

チル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボキサミド)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキサピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(33.5 mg, 0.03 mmol)を用い、実施例LP-14の工程3と同様にして、4-((S)-2-(1-((2-アミノエチル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボキサミド)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキサピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(16.5 mg, 収率 54%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1132.

[1020] (工程5)

工程4で得られた4-((S)-2-(1-((2-アミノエチル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボキサミド)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキサピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(16.5 mg, 0.02 mmol)を用い、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-15(20.4 mg, 収率 74%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1882. ¹H NMR (CD₃OD, δ): 7.59-7.56 (m, 4H), 7.36-7.33 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 3H), 7.19-7.17 (m, 4H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (s, 2H), 5.12-5.06 (m, 2H), 4.72 (dd, J = 15.5, 9.2 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 9.6, 4.3 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.75-3.74 (m, 1H), 3.75 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.54-3.53 (m, 2H), 3.48 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.38-3.35 (m, 6H), 3.21-3.15 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.88 (dt, J = 13.6, 5.2 Hz, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.55-2.22 (m, 9H), 2.45 (t, J = 7.0 Hz, 9H), 2.39 (t, J = 6.1 Hz, 9H), 1.95-1.92 (m, 3H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.37 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz,

3H), 1.00 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[1021] [実施例 LP-16] 4-((44S, 47S)-1-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-44-イソプロピル-47-メチル-2, 42, 45-トリオキソ-6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-ドデカオキサ-3, 43, 46-トリアザオクタテトラコンタン-48-アミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-16)

(工程1)

実施例LP-1の工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(70 mg, 0.072 mmol)、および市販の1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-オキソ-2, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカオキサ-4-アザトリテトラコンタン-43-オイック酸(72 mg, 0.086 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程6と同様にして、4-((45S, 48S)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-45-イソプロピル-48-メチル-3, 43, 46-トリオキソ-2, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカオキサ-4, 44, 47-トリアザノナテトラコンタン-49-アミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物(130 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1798.

[1022] (工程2)

工程1で得られた4-((45S, 48S)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-45-イソプロピル-48-メチル-3, 43, 46-トリオキソ-2, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカオキサ-4, 44, 47-トリアザノナテトラコンタン-49-アミド)ベンジル

(4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物(130 mg)を用いて、実施例1の工程2と同様にして、4-((41S,44S)-1-アミノ-41-イソプロピル-44-メチル-39,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-ドデカオキサ-40,43-ジアザペンタテトラコンタン-45-アミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(18 mg, 2工程トータル収率 16 %)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1574.

[1023] (工程3)

工程2で得られた4-((41S,44S)-1-アミノ-41-イソプロピル-44-メチル-39,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-ドデカオキサ-40,43-ジアザペンタテトラコンタン-45-アミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(13 mg, 0.0081 mmol)、および市販の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)アセテート(2.4 mg, 0.0097 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-16(6.9 mg, 収率 50%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1712. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.10 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 6H), 7.13-7.08 (m, 5H), 6.80 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.22 (br s, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 5.03-5.00 (m, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.63-4.62 (m, 1H), 4.30-4.29 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.07-4.04 (m, 4H), 3.79-3.77 (m, 2H), 3.64-3.50 (m, 39H), 3.41-3.31 (m, 4H), 3.19-3.16 (m, 2H), 3.04-3.02 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2

.90-2.84 (m, 2H), 2.66-2.65 (m, 6H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.27-1.19 (m, 4H), 1.09-1.04 (m, 6H), 0.97 (t, J = 8.2 Hz, 6H), 0.87-0.85 (m, 1H).

[1024] [実施例 LP-17] 4-((S)-5-ベンジル-49-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-4,7,47-トリオキソ-10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43-ドデカオキサ-3,6,46-トリアザノナテトラコンタナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-17)
(工程1)

市販のN-Boc-グリシン(15.7 g, 89.4 mmol)を用い、実施例LP-13の工程1と同様にしてtert-ブチル (2-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル-アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート(6.0 g, 収率 29%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 281.

[1025] (工程2)

実施例LP-13の工程2で得られた2-(トリメチルシリル)エチル (4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバマート(4.0 g, 8.82 mmol)を用い、実施例LP-13の工程3と同様にして、2-(トリメチルシリル)エチル (4-((クロロカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバマートの粗生成物(3.0 g)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 516.

[1026] (工程3)

工程2で得られた2-(トリメチルシリル)エチル (4-((クロロカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバマートの粗生成物(3.0 g)、および工程1で得られたtert-ブチル (2-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル-アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート(3.26 g, 11.6 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程4と同様にして

、4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセタミド)ベンジル((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)アミノ)フェニル)カルバマート(5.16 g, 2工程トータル収率 56%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 760.

[1027] (工程4)

工程3で得られた4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセタミド)ベンジル((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)アミノ)フェニル)カルバマート(1.2 g, 1.58 mmol)をTHF(20 mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(0.83 g, 3.16 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~0/100)で精製することにより、4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセタミド)ベンジル(4-アミノフェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.70 g, 収率 72%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 616.

[1028] (工程5)

工程4で得られた4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセタミド)ベンジル(4-アミノフェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.70 g, 1.14 mmol)を用い、実施例LP-13の工程6と同様にして、4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセタミド)ベンジル(4-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.70 g, 収率 69%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 895.

[1029] (工程6)

工程5で得られた4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセタミド)ベンジル (4-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.70 g, 0.78 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセタミド)ベンジル (4-(2-アミノアセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.32 g, 収率 61%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 673.

[1030] (工程7)

工程6で得られた4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセタミド)ベンジル (4-(2-アミノアセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.65 g, 0.97 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセタミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.50 g, 収率 37%)を得た。

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 963.

[1031] (工程8)

工程7で得られた4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセタミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.32 g, 0.33 mmol)を用い、実施例LP-14の工程3と同様にして、4-(2-アミノアセタミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.24 g,

収率 84%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 862.

[1032] (工程9)

工程8で得られた4-((S)-2-アミノ-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(50.0 mg, 0.06 mmol)およびN-Fmoc-L-フェニルアラニン(45.0 mg, 0.12 mmol)を用い、実施例LP-13の工程6と同様にして、4-(2-((S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-フェニルプロパナミド)アセタミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1232.

[1033] (工程10)

工程9で得られた4-(2-((S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-フェニルプロパナミド)アセタミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物全量を用いて、実施例1の工程2と同様にして、4-(2-((S)-2-アミノ)-3-フェニルプロパナミド)アセタミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(43.3 mg, 2工程トータル収率 74%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1010.

[1034] (工程11)

工程10で得られた4-(2-((S)-2-アミノ)-3-フェニルプロパナミド)アセタミ

ド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(10.0 mg, 0.0099 mmol)を用い、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-17(11.0 mg, 収率 63%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z:1761. ¹H NMR (CD₃OD, δ): 7.63-7.61 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.28-7.23 (m, 7H), 7.20-7.18 (m, 5H), 6.86 (dt, J = 9.7, 2.6 Hz, 2H), 6.80 (s, 2H), 5.14-5.03 (m, 2H), 4.73 (dd, J = 14.4, 8.1 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.86 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.68-3.56 (m, 48H), 3.52-3.46 (m, 6H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 3H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.88 (dt, J = 13.8, 5.3 Hz, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.56-2.43 (m, 4H), 2.30-2.26 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.33-1.25 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[1035] [実施例 LP-18] 4-((S)-5-ベンジル-55-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-4,7,10,13,53-ペンタオキソ-16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46,49-ドデカオキサ-3,6,9,12,52-ペンタアザペンタペンタコンタナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-18)
(工程1)

実施例 LP-17の工程8で得られた4-(2-アミノアセタミド)ベンジル(4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(50.0 mg, 0.06 mmol)および市

販の((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)グリシルグリシル-L-フェニルアラニン(58.0 mg, 0.12 mmol)を用い、実施例LP-13の工程6と同様に、4-((S)-11-ベンジル-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,6,9,12-テトラオキソ-2-オキサ-4,7,10,13-テトラアザペンタデカン-15-アミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1347.

[1036] (工程2)

工程1で得られた4-((S)-11-ベンジル-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,6,9,12-テトラオキソ-2-オキサ-4,7,10,13-テトラアザペンタデカン-15-アミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物全量を用いて、実施例1の工程2と同様に、4-(2-((S)-2-(2-(2-アミノアセタミド)アセタミド)-3-フェニルプロパナミド)アセタミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(26.7 mg, 2工程トータル収率 41%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1123.

[1037] (工程3)

工程2で得られた4-(2-((S)-2-(2-(2-アミノアセタミド)アセタミド)-3-フェニルプロパナミド)アセタミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(13.0 mg, 0.01 mmol)を用い、実施例LP-13の工程12と同様に、化合物LP-18(17.4 mg, 収率 80%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1873. ¹H NMR (CD₃OD, δ): 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60–7.57 (m, 4H), 7.43 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38–7.33 (m, 4H), 7.29–7.24 (m, 4H), 7.20–7.19 (m, 3H), 6.87–6.85 (m, 2H), 6.80 (s, 2H), 5.10 (dd, J = 20.6, 13.0 Hz, 2H), 4.77–4.70 (m, 1H), 4.09–4.08 (m, 6H), 4.00 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.75 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.68–3.65 (m, 2H), 3.61–3.57 (m, 48H), 3.47 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.36–3.34 (m, 2H), 3.22–3.20 (m, 4H), 3.02 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.90–2.88 (m, 1H), 2.85–2.78 (m, 1H), 2.54–2.45 (m, 4H), 2.32–2.28 (m, 2H), 1.38–1.35 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.02–1.00 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[1038] [実施例 LP-19] 4-((2S, 5S)-5-イソプロピル-2-メチル-4,7,47-トリオキソ-4,9-(ピリジン-2-イルジスルファンイル)-10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43-ドデカオキサ-3,6,46-トリアザノナテトラコンタナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-19)

実施例LP-1の工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(9.7 mg, 0.010 mmol)、および市販の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 3-オキソ-1-(ピリジン-2-イルジスルファンイル)-7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-ドデカオキサ-4-アザトリテトラコンタン-43-オエート(11 mg, 0.012 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-19(4.0 mg, 収率 23%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1772. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.10 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.46 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66–7.61 (m, 5H), 7.50–7.48 (m, 2H), 7.41–7.38 (m, 1H), 7.34–7.17 (m, 3H), 7

.12-7.08 (m, 9H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.21 (br s, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 5.02-4.99 (m, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.65-4.63 (m, 1H), 4.21-4.20 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 4H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 38H), 3.44-3.25 (m, 5H), 3.16-3.13 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.89-2.75 (m, 2H), 2.63-2.61 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 3H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.63-1.61 (m, 2H), 1.46-1.38 (m, 8H), 1.07-0.98 (m, 10H), 0.89-0.85 (m, 8H).

[1039] [実施例 LP-20] (R)-3-(((S)-1-((4-(((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-2-(6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサナミド)-3-オキソプロパン-1-スルホン酸(化合物LP-20)
(工程1)

市販のN-Boc-L-アラニン(15.4 g, 81.2 mmol)を用い、実施例LP-13の工程1と同様にして、tert-ブチル (S)-1-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバマート(7.0 g, 収率 29%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 295.

[1040] (工程2)

実施例LP-13の工程2で得られた2-(トリメチルシリル)エチル (4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバマート(3.5 g, 7.72 mmol)を用い、実施例LP-13の工程3と同様にして、2-(トリメチルシリル)エチル (4-((クロロカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバマート(3.5g, 収率 94%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 516.

[1041] (工程3)

工程2で得られた2-(トリメチルシリル)エチル (4-((クロロカルボニル)((2

S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバマート (3.85 g, 7.46 mmol) および工程1で得られた tert-ブチル (S)-(1-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバマート (4.39 g, 14.9 mmol) を用いて、実施例LP-13の工程4と同様にして、4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパナミド)ベンジル ((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)アミノ)フェニル)カルバマート (5.06 g, 収率 73%) を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 774.

[1042] (工程4)

工程3で得られた4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパナミド)ベンジル ((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)アミノ)フェニル)カルバマート (1.2 g, 1.55 mmol) を用いて、実施例LP-17の工程4と同様にして、4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパナミド)ベンジル (4-アミノフェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 630.

[1043] (工程5)

工程4で得られた4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパナミド)ベンジル(4-アミノフェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物全量を用い、実施例LP-13の工程6と同様にして、4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート (1.5 g, 2工程トータル収率 94%) を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 909.

[1044] (工程6)

工程5で得られた4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(1.5 g, 1.65 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパナミド)ベンジル (4-(2-アミノアセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(1 g, 収率 88%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 687.

[1045] (工程7)

工程6で得られた4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパナミド)ベンジル (4-(2-アミノアセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(1 g, 1.46 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.80 g, 収率 56%)を得た。

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 976.

[1046] (工程8)

工程7で得られた4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.80 g, 0.82 mmol)を用い、実施例LP-14の工程3と同様にして、4-((S)-2-アミノプロパナミド)ベンジル(4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-

メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.20 g, 収率 28%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 876.

[1047] (工程9)

工程8で得られた4-((S)-2-アミノ-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(81.6 mg, 0.09 mmol)および市販のN-Fmoc-D-システイン酸(72.9 mg, 0.19 mmol)を用い、実施例LP-13の工程6と同様にして、(R)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-(((S)-1-((4-((((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロパン-1-スルホン酸の粗生成物を得た

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1250.

[1048] (工程10)

工程9で得られた(R)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-(((S)-1-((4-((((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロパン-1-スルホン酸の粗生成物全量を用い、実施例1の工程2と同様にして、(R)-2-アミノ-3-(((S)-1-((4-((((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロパン-1-スルホン酸(74.9 mg, 2工程トー

タル収率 78%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1028.

[1049] (工程11)

工程10で得られた(R)-2-アミノ-3-(((S)-1-((4-(((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロパン-1-スルホン酸(25.0 mg, 0.02 mmol)および市販の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノエート(9.00 mg, 0.03 mmol)を用い、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-20(20.9 mg, 収率 70%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z:1221. ¹H NMR (CD₃OD, δ): 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.35-7.33 (m, 3H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.16-7.14 (m, 4H), 6.85 (dt, J = 10.0, 2.7 Hz, 2H), 6.76 (s, 2H), 5.10-5.05 (m, 2H), 4.78-4.70 (m, 2H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.40-3.33 (m, 4H), 3.20-3.18 (m, 2H), 3.02 (dt, J = 13.8, 5.3 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.87 (dt, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 4H), 1.62-1.56 (m, 5H), 1.47-1.44 (m, 1H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.28 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.01 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[1050] [実施例 LP-21] 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサナミド)-3-メチルブタナミド)-5-ウレイドペンタナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-21)

実施例LP-13の工程11で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メトキシブタナミド)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(25.0 mg, 0.02 mmol)および市販の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノエート(8.71 mg, 0.03 mmol)を用い、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-21(18.1 mg, 収率 61%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1255. ¹H NMR (CD₃OD, δ): 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34-7.32 (m, 3H), 7.27-7.26 (m, 3H), 7.19-7.17 (m, 4H), 6.85 (td, J = 6.3, 3.9 Hz, 2H), 6.77 (s, 2H), 5.12-5.03 (m, 2H), 4.72 (dd, J = 15.0, 8.8 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 3H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.19 (dt, J = 12.6, 5.4 Hz, 2H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.87 (dt, J = 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 3H), 2.07 (td, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 7H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32-1.30 (m, 2H), 0.98 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 4.5 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 0.92-0.90 (m, 1H).

[1051] [実施例 LP-22] 4-((S)-5-ベンジル-18-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-4,7,10,13-テトラオキソ-3,6,9,12-テトラアザオクタデカンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-22)

実施例LP-18の工程2で得られた4-(2-((S)-2-(2-(2-アミノアセタミド)アセタミド)-3-フェニルプロパナミド)アセタミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R

)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(10 mg, 0.0089 mmol)、および市販の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノエート(3.0 mg, 0.0098 mmol)を用い、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-22(5.1 mg, 収率 44%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z:1317. ¹H NMR (CD₃OD, δ): 7.72-7.70 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 4H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.33-7.32 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 5H), 7.20-7.19 (m, 5H), 6.86 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 5.12-5.07 (m, 2H), 5.01-4.82 (m, 2H), 4.73-4.72 (m, 1H), 4.54 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 4.09-3.99 (m, 5H), 3.87-3.78 (m, 5H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 4H), 3.30-3.16 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.52-2.49 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 3H), 1.59-1.51 (m, 4H), 1.35-1.21 (m, 7H), 1.00-0.99 (m, 4H), 0.92-0.89 (m, 1H).

[1052] [実施例 LP-23] 4-((2S,5S,35S,67S,70S)-71-((4-(((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-35-(6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサナムイド)-5,67-ジイソプロピル-2,70-ジメチル-4,7,34,38,65,68,71-ヘプタオキソ-9,12,15,18,21,24,27,30,42,45,48,51,54,57,60,63-ヘキサデカオキサ-3,6,33,39,66,69-ヘキサアザヘンヘプタコンタナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-23)

(工程1)

実施例LP-1の工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミ

ド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(57 mg, 0.059 mmol)、および市販の1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-オキソ-2,7,10,13,16,19,22,25,28-ノナオキサ-4-アザトリアコンタン-30-オイック酸(57 mg, 0.088 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程6と同様にして、4-((32S,35S)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-32-イソプロピル-35-メチル-3,30,33-トリオキソ-2,7,10,13,16,19,22,25,28-ノナオキサ-4,31,34-トリアザヘキサトリアコンタン-36-アミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物(95 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1607.

[1053] (工程2)

工程1で得られた4-((32S,35S)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-32-イソプロピル-35-メチル-3,30,33-トリオキソ-2,7,10,13,16,19,22,25,28-ノナオキサ-4,31,34-トリアザヘキサトリアコンタン-36-アミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物(95 mg)を用いて、実施例1の工程2と同様にして、4-((2S,5S)-32-アミノ-5-イソプロピル-2-メチル-4,7-ジオキソ-9,12,15,18,21,24,27,30-オクタオキサ-3,6-ジアザトリアコンタナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(28 mg, 2工程トータル収率 34%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1386.

[1054] (工程3)

市販のN-Boc-L-グルタミン酸(100 mg, 0.40 mmol)をTHF(4 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.28 mL, 2.0 mol)およびパーフルオロフェニル 2,2,2-トリフルオロアセテート(0.21 mL, 1.2 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、水層をクロロホルムで抽出し、得られた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=9/1~1/1)で精製することにより、ビス(パーフルオロフェニル)(tert-ブトキシカルボニル)-L-グルタメート(210 mg, 収率 90%)を得た。ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 580.

[1055] (工程4)

工程2で得られた4-((2S, 5S)-32-アミノ-5-イソプロピル-2-メチル-4,7-ジオキソ-9,12,15,18,21,24,27,30-オクタオキサ-3,6-ジアザトリアコンタナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(26 mg, 0.019 mmol)をDMF(0.4 mL)に溶解し、工程3で得られたビス(パーフルオロフェニル)(tert-ブトキシカルボニル)-L-グルタメート(5.4 mg, 0.0093 mmol)を加え、室温で23時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、4-((2S, 5S, 35S, 67S, 70S)-35-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-71-((4-((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-5,67-ジイソプロピル-2,70-ジメチル-4,7,34,38,65,68,71-ヘプタオキソ-9,12,15,18,21,24,27,30,42,45,48,51,54,57,60,63-ヘキサデカオキサ-3,6,33,39,66,69-ヘキサアザヘンヘプタコンタナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物(28 mg)を得た。

ESIMS, (M+2H)²⁺, m/z: 1491.

[1056] (工程5)

工程4で得られた4-((2S, 5S, 35S, 67S, 70S)-35-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-71-((4-(((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-5, 67-ジイソプロピル-2, 70-ジメチル-4, 7, 34, 38, 65, 68, 71-ヘプタオキソ-9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63-ヘキサデカオキサ-3, 6, 33, 39, 66, 69-ヘキサアザヘンヘプタコンタナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物(28 mg)を用いて、実施例2の工程2 と同様にして、4-((2S, 5S, 35S, 67S, 70S)-35-アミノ-71-((4-(((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-5, 67-ジイソプロピル-2, 70-ジメチル-4, 7, 34, 38, 65, 68, 71-ヘプタオキソ-9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63-ヘキサデカオキサ-3, 6, 33, 39, 66, 69-ヘキサアザヘンヘプタコンタナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(8.6 mg, 2工程トータル収率 31%)を得た。

ESIMS, (M+2H)²⁺, m/z: 1441.

[1057] (工程6)

工程5で得られた4-((2S, 5S, 35S, 67S, 70S)-35-アミノ-71-((4-(((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-

-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-5,67-ジイソプロピル-2,70-ジメチル-4,7,34,38,65,68,71-ヘプタオキソ-9,12,15,18,21,24,27,30,42,45,48,51,54,57,60,63-ヘキサデカオキサ-3,6,33,39,66,69-ヘキサアザヘンヘプタコンタナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(8.6 mg, 0.0030 mmol)、および市販の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノエート(1.1 mg, 0.0036 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-23(8.9 mg, 収率 97%)を得た。

ESIMS, (M+2H)²⁺, m/z: 1538. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.33 (br s, 2H), 9.22 (br s, 2H), 7.98 (br s, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 14H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 5H), 7.14-7.11 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 8H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 6.67 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 6.42 (br s, 2H), 5.14-5.11 (m, 2H), 5.02-4.99 (m, 2H), 4.77-4.74 (m, 2H), 4.65-4.63 (m, 2H), 4.44-4.42 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 4H), 4.05-4.02 (m, 13H), 3.67-3.50 (m, 63H), 3.33-3.31 (m, 8H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 14H), 2.63 (s, 4H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.24-2.10 (m, 8H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.58-1.38 (m, 16H), 1.27-1.24 (m, 4H), 1.07-1.04 (m, 8H), 0.95-0.90 (m, 12H).

[1058] [実施例 LP-24] N-(3-((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)プロピル)-6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサナムド(化合物LP-24)

(工程1)

実施例LP-13の工程2で得られた2-(トリメチルシリル)エチル (4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)

フェニル)カルバマート(1.0 g, 2.2 mmol)を酢酸(10 mL)に溶解し、市販のtert-ブチル (3-オキソプロピル)カルバマート(1.2 g, 6.6 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.83 g, 13 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=90/10~0/100)で精製することにより、2-(トリメチルシリル)エチル (4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバマート(1.5 g, 収率 98%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 611.

[1059] (工程2)

工程1で得られた2-(トリメチルシリル)エチル (4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバマート(1.3 g, 2.1 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程5と同様にして、tert-ブチル (3-((4-アミノフェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)プロピル)カルバマート(0.9 g, 収率 87%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 467.

[1060] (工程3)

工程2で得られたtert-ブチル (3-((4-アミノフェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)プロピル)カルバマート(900 mg, 1.9 mmol)、および市販の((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)グリシン(570 mg, 1.9 mmol)を用いて、実施例1の工程1と同様にして、(9H-フルオレン-9-イル)メチル (2-((4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート(850 mg, 収率 57%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 746.

[1061] (工程4)

工程3で得られた(9H-フルオレン-9-イル)メチル (2-((4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート(850 mg, 1.1 mmol)を用いて、実施例1の工程2と同様にして、tert-ブチル (3-((4-(2-アミノアセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)プロピル)カルバマート(430 mg, 収率 71%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 524.

[1062] (工程5)

工程4で得られたtert-ブチル (3-((4-(2-アミノアセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)プロピル)カルバマート(430 mg, 0.82 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、tert-ブチル (3-((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)プロピル)カルバマート(550 mg, 収率 77%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 813.

[1063] (工程6)

工程5で得られたtert-ブチル (3-((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)プロピル)カルバマート(500 mg, 0.62 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(350 mg, 1.2 mmol)を0℃で加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC(アセトニトリル/10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液=10/90~40/60)で精製することにより、N-(4-((3-アミノプロピル)(

(2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキシピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセトアミド(260 mg, 収率 56%)を得た。
ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 713.

[1064] (工程7)

工程6で得られたN-(4-((3-アミノプロピル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキシピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセトアミド(16 mg, 0.022 mmol)、および市販の2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル 6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノエート(10 mg, 0.033 mmol)用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-24(18 mg, 収率 91%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 907. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 8.79 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 3H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.73 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.64 (s, 2H), 6.58 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.46 (br s, 1H), 6.38 (br s, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 4H), 3.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.33-3.27 (m, 6H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 4H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.79-2.76 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.16 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.60-1.50 (m, 5H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 1.30-1.26 (m, 3H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1065] [実施例 LP-25] 4-((26S, 29S)-1-ブromo-26-イソプロピル-29-メチル-2, 24, 27-トリオキソ-6, 9, 12, 15, 18, 21-ヘキサオキサ-3, 25, 28-トリアザトリアコンタン-30-アミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキシピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-25)

(工程1)

市販の1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-オキソ-2,7,10,13,16,19,22-ヘプタオキサ-4-アザペンタコサン-25-オイック酸(43 mg, 0.044 mmol)をDMF(1 mL)に溶解し、COMU(0.38 g, 0.88 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.3 mL, 1.8 mmol)を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物に実施例LP-1の工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(43 mg, 0.044 mmol)を加え、室温で22時間攪拌した。反応混合物に、ピペリジン(0.043 mL, 0.44 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、逆相HPLC(アセトニトリル/10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液=25/75~35/65)で精製することにより、4-((23S,26S)-1-アミノ-23-イソプロピル-26-メチル-21,24-ジオキソ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサ-22,25-ジアザヘプタコサン-27-アミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(29 mg, 収率 51%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1311.

[1066] (工程2)

工程1で得られた4-((23S,26S)-1-アミノ-23-イソプロピル-26-メチル-21,24-ジオキソ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサ-22,25-ジアザヘプタコサン-27-アミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(8.2 mg, 0.063 mmol)、およびN-(ブromoアセトキシ)スクシンイミド(1.8 mg, 0.0075 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-25(8.5 mg, 収率 95%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1432. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.21 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 7.97–7.89 (m, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.59–7.39 (m, 8H), 7.25–7.23 (m, 3H), 7.11–7.08 (m, 5H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.36 (br s, 1H), 5.13–5.10 (m, 1H), 5.01–4.98 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.63–4.61 (m, 1H), 4.30–4.29 (m, 1H), 4.21–4.20 (m, 1H), 4.07–4.04 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.76–3.74 (m, 2H), 3.64–3.28 (m, 25H), 3.14–3.12 (m, 1H), 2.96–2.94 (m, 4H), 2.70–2.63 (m, 4H), 2.52–2.20 (m, 3H), 1.75–1.72 (m, 1H), 1.59–1.57 (m, 1H), 1.46–1.42 (m, 6H), 1.31–1.27 (m, 3H), 1.07–1.04 (m, 4H), 0.97–0.94 (m, 4H), 0.87–0.85 (m, 3H).

[1067] [実施例 LP-26] 4-((28S, 61S, 64S)-28-(6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサナムイド)-61-イソプロピル-64-メチル-27, 31, 59, 62-テトラオキソ-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 53, 56-ヘキサデカオキサ-26, 32, 60, 63-テトラアザペンタヘキサコンタン-65-アミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-26)
(工程1)

実施例LP-1の工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(30 mg, 0.031 mmol)、および市販の1-(9H-フルオレン-9-yl)-3-オキソ-2, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28-ノナオキサ-4-アザヘントリアコンタン-31-オイック酸 (31 mg, 0.046 mmol)を用いて、実施例LP-25の工程1と同様にして、4-((29S, 32S)-1-アミノ-29-イソプロピル-32-メチル-27, 30-ジオキソ-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24-オクタオキサ-28, 31-ジアザトリトリアコンタン-33-アミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1

-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(29 mg, 収率 67%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1399.

[1068] (工程2)

市販のN-Fmoc-L-グルタミン酸 5-tert-ブチルエステル(37 mg, 0.087 mmol)、および市販の2,5,8,11,14,17,20,23-オクタオキサペンタコサン-25-アミン(50 mg, 0.13 mmol)用いて、実施例LP-13の工程6と同様にして、tert-ブチル (S)-28-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-27-オキソ-2,5,8,11,14,17,20,23-オクタオキサ-26-アザヘントリアコンタン-31-オエート(69 mg, 収率 100%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 791.

[1069] (工程3)

工程2で得られたtert-ブチル (S)-28-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-27-オキソ-2,5,8,11,14,17,20,23-オクタオキサ-26-アザヘントリアコンタン-31-オエート(69 mg, 0.087 mmol)用いて、実施例2の工程2と同様にして、(S)-28-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-27-オキソ-2,5,8,11,14,17,20,23-オクタオキサ-26-アザヘントリアコンタン-31-オイック酸の粗生成物(64 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 736.

[1070] (工程4)

工程3で得られた(S)-28-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-27-オキソ-2,5,8,11,14,17,20,23-オクタオキサ-26-アザヘントリアコンタン-31-オイック酸の粗生成物(64 mg)用いて、実施例LP-23の工程3と同様にして、パーフルオロフェニル (S)-28-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-27-オキソ-2,5,8,11,14,17,20,23-オクタオキサ-26-アザヘントリアコンタン-31-オエート(52 mg, 収率 66%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 902.

[1071] (工程5)

工程1で得られた4-((29S, 32S)-1-アミノ-29-イソプロピル-32-メチル-27, 30-ジオキソ-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24-オクタオキサ-28, 31-ジアザトリトリアコンタン-33-アミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(19 mg, 0.014 mmol)をDMF(0.2 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.012 mL, 0.07 mmol)および工程4で得られたパーフルオロフェニル (S)-28-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-27-オキソ-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-オクタオキサ-26-アザヘントリアコンタン-31-オエート(0.1 mol/L DMF溶液, 0.16 mL, 0.016 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物にピペリジン(0.014 mL, 0.14 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相HPLC(アセトニトリル/10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液=30/70~35/65)で精製することにより、4-((28S, 61S, 64S)-28-アミノ-61-イソプロピル-64-メチル-27, 31, 59, 62-テトラオキソ-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 53, 56-ヘキサデカオキサ-26, 32, 60, 63-テトラアザペンタヘキサコンタン-65-アミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(12 mg, 収率 46%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1895.

[1072] (工程6)

工程5で得られた4-((28S, 61S, 64S)-28-アミノ-61-イソプロピル-64-メチル-27, 31, 59, 62-テトラオキソ-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 53, 56-ヘキサデカオキサ-26, 32, 60, 63-テトラアザペンタヘキサコンタン-65-アミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(12 mg

、0.0063 mmol)および市販の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノエート(2.3 mg, 0.0076 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-26(13 mg, 収率 定量的)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 2087. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.25 (br s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50-7.43 (m, 7H), 7.29-7.28 (m, 4H), 7.13-7.09 (m, 5H), 6.80 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.29 (br s, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 5.03-5.00 (m, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.65-4.63 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.23-4.22 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 4H), 3.79-3.77 (m, 2H), 3.64-3.45 (m, 60H), 3.39-3.30 (m, 11H), 3.18-3.14 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 4H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 4H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 4H), 1.43-1.40 (m, 7H), 1.09-1.04 (m, 6H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 0.87-0.85 (m, 2H).

[1073] [実施例 LP-27] 4-((2S,5S)-14-((N-(((1R,8S,9s)-ビスクロ[6.1.0]ノン-4-yn-9-イル)メトキシ)カルボニル)スルファモイル)アミノ)-5-イソプロピル-2-メチル-4,7-ジオキソ-9,12-ジオキサ-3,6-ジアザテトラデカンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-27) (工程1)

実施例LP-1の工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(25 mg, 0.026 mmol)、および市販の1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-オキソ-2,7,10-トリオキサ-4-アザドデカン-12-オイック酸(15 mg, 0.038 mmol

)を用いて、実施例LP-25の工程1と同様にして、4-((2S, 5S)-14-アミノ-5-イソプロピル-2-メチル-4, 7-ジオキソ-9, 12-ジオキサ-3, 6-ジアザテトラデカンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート (19 mg, 収率 64%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1121.

[1074] (工程2)

市販の((1R, 8S, 9s)-ピシクロ[6.1.0]ノン-4-イン-9-イル)メタノール (3.7 mg, 0.025 mmol)をアセトニトリル (0.4 mL)に溶解し、クロロスルホニル イソシアナート (0.0025 mL, 0.028 mmol)を加え、0℃で5分間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン (0.014 mL, 0.10 mmol)を加え、0℃で10分間攪拌した。反応混合物に工程1で得られた4-((2S, 5S)-14-アミノ-5-イソプロピル-2-メチル-4, 7-ジオキソ-9, 12-ジオキサ-3, 6-ジアザテトラデカンアミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート (19 mg, 0.017 mmol)を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、水層をクロロホルムで抽出し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC (アセトニトリル/10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液=30/70~40/60)で精製することにより、化合物LP-27 (5.9 mg, 収率 26%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1376. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.08 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 5H), 7.28-7.20 (m, 8H), 7.13 (br s, 1H), 7.06-7.03 (m, 4H), 6.79-6.76 (m, 2H), 6.32-6.01 (m, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 5.14-5.12 (m, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.78-4.76 (m, 2H), 4.44-4.42 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 6H), 3.66-3.62 (m, 4H), 3.33-3.31 (m, 4H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.98-2.76 (m, 6H), 2.51-2.47 (m, 1

H), 2.25-2.14 (m, 8H), 1.38-1.27 (m, 16H), 1.08-1.04 (m, 6H), 0.92-0.83 (m, 8H).

[1075] [実施例 LP-28] 4-((S)-1-(46-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-4,44-ジオキソ-7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-ドデカオキサ-3,43-ジアザヘキサテトラコンタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物LP-28)
(工程1)

市販のN-Fmoc-L-プロリン(1.0 g, 4.2 mmol)、および市販の4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)アニリン(1.4 g, 4.2 mmol)を用いて、実施例1の工程1と同様にして、(9H-フルオレン-9-イル)メチル(S)-2-((4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラートの粗生成物(1.5 g)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 557.

[1076] (工程2)

工程1で得られた(9H-フルオレン-9-イル)メチル(S)-2-((4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラートの粗生成物(1.5 g)を用いて、実施例1の工程2と同様にして、(S)-N-(4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド(700 mg, 2工程トータル収率 50%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 335.

[1077] (工程3)

工程2で得られた(S)-N-(4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド(700 mg, 2.1 mmol)、およびN-Boc-グリシン(370 mg, 2.1 mmol)を用いて、実施例1の工程1と同様にして、tert-ブチル (S)-2-(2-((4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバマートの粗

生成物(1.0 g)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 492.

[1078] (工程4)

工程3で得られたtert-ブチル (S)-(2-(2-((4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバマートの粗生成物(1.0 g)を用いて、実施例45の工程2と同様にし、tert-ブチル (S)-(2-(2-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバマート(640 mg, 2工程トータル収率 81%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 378.

[1079] (工程5)

実施例LP-13の工程3で得られた2-(トリメチルシリル)エチル 4-((クロロカルボニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバマート(400 mg, 0.78 mmol)、および工程4で得られたtert-ブチル (S)-(2-(2-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバマート(440 mg, 1.2 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程4と同様にし、4-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド)ベンジル ((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)アミノ)フェニル)カルバマート(500 mg, 収率 71%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 857.

[1080] (工程6)

工程5で得られた4-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド)ベンジル ((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)アミノ)フェニル)カルバマート(500 mg, 0.58 mmol)を用いて、実施例45の工程2と同様にし、4-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)グリシル)

ピロリジン-2-カルボキサミド)ベンジル (4-アミノフェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(400 mg, 収率 90%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 713.

[1081] (工程7)

工程6で得られた4-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド)ベンジル (4-アミノフェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(400 mg, 1.2 mmol)、およびN-Fmoc-グリシン(210 mg, 1.2 mmol)を用いて、実施例1の工程1と同様にして、4-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド)ベンジル (4-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(400 mg, 収率 61%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 992.

[1082] (工程8)

工程7で得られた4-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド)ベンジル (4-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(400 mg, 0.40 mmol)を用いて、実施例1の工程2と同様にして、4-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド)ベンジル (4-(2-アミノアセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(200 mg, 収率 61%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 770.

[1083] (工程9)

工程8で得られた4-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド)ベンジル (4-(2-アミノアセタミド)フェニル)((2S, 4R)

-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(190 mg, 0.25 mmol)、および市販の(R)-4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(65 mg, 0.25 mmol)を用いて、実施例2の工程3と同様にして、4-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(150 mg, 収率 53%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1060.

[1084] (工程10)

工程9で得られた4-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(780 mg, 0.74 mmol)を用いて、実施例2の工程2と同様にして、4-((S)-1-グリシルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(160 mg, 収率 22%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 959.

[1085] (工程11)

工程10で得られた4-((S)-1-グリシルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(15 mg, 0.016 mmol)、および市販の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-3-オキソ-7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-ドデカオキサ-4-アザトリテトラコンタン-43-オエート(16 mg, 0.019 mmol)

)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-28(18 mg, 収率 68%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1710. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 10.12 (br s, 1H), 9.95 (br s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.11-7.89 (m, 2H), 7.77-7.62 (m, 2H), 7.60-7.44 (m, 3H), 7.42-7.24 (m, 5H), 7.24-7.07 (m, 3H), 7.00 (s, 2H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.43-6.23 (m, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H), 5.02 (q, J = 12.7 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.46-4.35 (m, 1H), 4.28-4.10 (m, 2H), 4.06-3.96 (m, 4H), 3.94-3.83 (m, 4H), 3.63-3.55 (m, 4H), 3.54-3.44 (m, 42H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 3H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.78-2.63 (m, 2H), 2.39 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.70-1.54 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 1H), 1.37-1.14 (m, 9H), 1.00-0.75 (m, 4H).

[1086] [実施例 LP-29] 4-アセチル-1-(4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサナミド)-3-メチルブタナミド)プロパンアミド)ベンジル)-1-(2-(4-(3-(2-((4-((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ウレイド)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イウム(化合物LP-29)
(工程1)

市販のN-Boc-L-アラニン(11 g, 57 mmol)、および市販の4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)アニリン(13 g, 56 mmol)を用いて、実施例1の工程1と同様にして、tert-ブチル (S)-(1-((4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバマート(19 g, 収率 94%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 409.

[1087] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (S)-(1-((4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバマート(9

.0 g, 22 mmol)を用いて、実施例2の工程2と同様にして、(S)-2-アミノ-N-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)プロパンアミド(4.5 g, 収率 99%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 195.

[1088] (工程3)

市販のN-Boc-バリン(3.0 g, 14 mmol)をDMF(50 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.4 g, 41 mmol)、およびCDI(2.5 g, 15 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に工程2で得られた(S)-2-アミノ-N-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)プロパンアミド(2.7 g, 14 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=10/1)で精製することにより、tert-ブチル ((S)-1-(((S)-1-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバマート(1.4 g, 収率 25%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 394.

[1089] (工程4)

工程3で得られたtert-ブチル ((S)-1-(((S)-1-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバマート(1.2 g, 3.1 mmol)をTHF(30 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.46 g, 4.6 mmol)、およびMsCl(0.8 g, 4.6 mmol)を0℃に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に臭化リチウム(0.79 g, 9.2 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=90/10~40/60)で精製することにより、tert-ブチル ((S)-1-(((S)-1-((4-(ブROMOMETHYL)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバマート(640 mg, 収率 29%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 456.

[1090] (工程5)

実施例2の工程3で得られた化合物2(59 mg, 0.090 mmol)をDMF(0.9 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(47 mg, 0.14 mmol)および工程4で得られたtert-ブチル ((S)-1-((S)-1-((4-(ブロモメチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバマート(74 mg, 0.16 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相HPLC(アセトニトリル/0.1% TFA水溶液=28/72)で精製することにより、4-アセチル-1-(4-((S)-2-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパンアミド)ベンジル)-1-(2-(4-(3-(2-((4-((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ウレイド)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イウム(44 mg, 収率 47%)を得た。

ESIMS, (M)⁺, m/z: 1032.

[1091] (工程6)

工程5で得られた4-アセチル-1-(4-((S)-2-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタナミド)プロパンアミド)ベンジル)-1-(2-(4-(3-(2-((4-((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ウレイド)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イウム(44 mg, 0.043 mmol)を用いて、実施例2の工程2と同様にして、4-アセチル-1-(4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパンアミド)ベンジル)-1-(2-(4-(3-(2-((4-((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ウレイド)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イウムの粗生成物(40 mg)を得た。

ESIMS, (M)⁺, m/z: 932.

[1092] (工程7)

工程6で得られた4-アセチル-1-(4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパンアミド)ベンジル)-1-(2-(4-(3-(2-((4-((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミ

ノ)-2-オキソエチル)ウレイド)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イウムの粗生成物(40 mg)および市販の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノエート(23 mg, 0.073 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程12と同様にして、化合物LP-29(17 mg, 2工程トータル収率 35%)を得た。

ESIMS, (M)⁺, m/z: 1125. ¹H NMR (CD₃OD, δ): 9.95 (br s, 1H), 9.57 (br s, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40–7.16 (m, 9H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.63–4.53 (m, 2H), 4.51–4.32 (m, 2H), 4.18–4.06 (m, 3H), 4.02–3.93 (m, 2H), 3.90–3.83 (m, 2H), 3.77–3.55 (m, 4H), 3.53–3.40 (m, 4H), 3.33–3.28 (m, 4H), 2.74–2.53 (m, 2H), 2.47–2.34 (m, 1H), 2.33–2.23 (m, 2H), 2.22–2.13 (m, 3H), 2.12–1.97 (m, 2H), 1.70–1.50 (m, 2H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40–1.20 (m, 4H), 1.16–1.07 (m, 6H), 1.03–0.94 (m, 6H), 0.93–0.83 (m, 1H).

[1093] [参考例 1] 抗体、抗体結合性断片の作製

公知の抗CD79b抗体(ヒト化抗体huMA79b.v28, W02009/012268A1)、抗CD19抗体(ヒト化抗体RB4v1.2, W02018/229222A1)、抗CD22抗体(マウスモノクローナル抗体5/44のCDRをグラフトしたヒト化抗体, W02006/042240A2)、抗Her2抗体(ヒト化抗体HUV_{HK}IおよびHUV_{LK}I, W01992/022653A1)、抗DLL3抗体(ヒト化抗体hSC16.15およびhSC16.56, W02014/130879A2)、抗GM2抗体(ヒト化抗体KM8969, W02001/023431A1)、抗EphA2抗体(ヒト化抗体1C1, US2009/0304721A1)、抗FAP抗体(ヒト化抗体hu36, US10864278B2)、抗FOLR1抗体(ヒト化抗体HV7LV3, W02014/186403A2)、抗SSTR2抗体(ヒト化抗体anti-SSTR2 mAb, US2021/0340264A1)、抗CD30抗体(ヒト化抗体AC10, W02003/043583A2)、抗BCMA抗体(ヒト化抗体CA8 Humanised V_H J6およびCA8 Humanised V_L M0, W02012/163805A1)、抗CD33抗体(ヒト化抗体h2H12, US9587019B2)、抗CD25抗体(ヒト化抗体HuMax-TAC, W02014/057119A1)、抗CLL1抗体(ヒト化抗体6E7LAHle, W02016/205200A1)、抗C

ADM1抗体(ヒト化抗体PTA021_A3, US8420084B2)、抗CD38抗体(ヒト化抗体anti body-005, W02006/099875A1)、抗CD74抗体(ヒト化抗体hLL1Vk, W02003/07456 7A2)、抗Nectin4抗体(ヒト化抗体VH3-48およびL5, W02012/047724A1)、および抗TR0P2抗体(ヒト化抗体RS7, US8574575B2)の可変領域のアミノ酸配列情報をもとに抗体を作製した。抗CD79b抗体(ヒト抗体G4055, G4022, G4046, G4047)は、ヒト抗体産生トランスジェニックマウスにCD79bの細胞外N末端領域のペプチドを投与し、シングルB細胞の抗体遺伝子をクローニングすることによりモノクローナル抗体を新規に取得した。同定した抗体遺伝子の可変領域のアミノ酸配列情報をもとに抗体を作製した。それぞれの抗体の重鎖可変領域(VH)、軽鎖可変領域(VL)、重鎖定常領域(CH)および軽鎖定常領域(CL)のアミノ酸配列を表30に示す。表中、Ab-24およびAb-28はそれぞれ抗CD79b抗体(ヒト抗体G4055)を表し、Ab-25およびAb-29はそれぞれ抗CD79b抗体(ヒト抗体G4022)を表し、Ab-26およびAb-30はそれぞれ抗CD79b抗体(ヒト抗体G4046)を表し、Ab-27およびAb-31はそれぞれ抗CD79b抗体(ヒト抗体G4047)を表す。

[1094]

[表30-1]

抗体 番号	抗原	変異箇所	可変領域										定常領域	
			VH					VL					CH	CL
			全長	CDR1	CDR2	CDR3	全長	CDR1	CDR2	CDR3	全長	CDR1	CDR2	CDR3
			配列番号					配列番号					配列番号	
Ab-1	CD79b	CH	5	11	12	13	6	14	15	16	2	2	3	3
Ab-2	CD79b	CL	5	11	12	13	6	14	15	16	1	1	4	4
Ab-3	CD79b	CH/CL	5	11	12	13	6	14	15	16	2	2	4	4
Ab-4	CD22	CH	9	23	24	25	10	26	27	28	2	2	3	3
Ab-5	CD19	CH	7	17	18	19	8	20	21	22	2	2	3	3
Ab-6	CD79b	-	5	11	12	13	6	14	15	16	1	1	3	3
Ab-7	CD79b	CL	5	11	12	13	6	14	15	16	199	199	4	4
Ab-8	HER2	CH	29	67	68	69	30	70	71	72	2	2	3	3
Ab-9	CD79b	CH	5	11	12	13	6	14	15	16	182	182	3	3
Ab-10	OLL3	CH	31	73	74	75	32	76	77	78	2	2	3	3
Ab-11	GM2	CH	33	79	80	81	34	82	83	84	2	2	3	3
Ab-12	EphA2	CH	35	85	86	87	36	88	89	90	2	2	3	3
Ab-13	FAP	CH	37	91	92	93	38	94	95	96	2	2	3	3
Ab-14	SSTR2	CH	39	97	98	99	40	100	101	102	2	2	3	3
Ab-15	CD30	CH	41	103	104	105	42	106	107	108	2	2	3	3
Ab-16	BCMA	CH	43	109	110	111	44	112	113	114	2	2	3	3
Ab-17	CD33	CH	45	115	116	117	46	118	119	120	2	2	3	3
Ab-18	FoLRα	CH	47	121	122	123	48	124	125	126	2	2	3	3
Ab-19	CD25	CH	49	127	128	129	50	130	131	132	2	2	3	3
Ab-20	CADM1	CH	51	133	134	135	52	136	137	138	2	2	3	3

[表30-2]

抗体 番号	抗原	変異箇所	可変領域										定常領域	
			VH					VL					CH	CL
			全長	CDR1	CDR2	CDR3	全長	CDR1	CDR2	CDR3	配列番号			
												配列番号		
Ab-21	GLL1	GH	S239C	53	139	140	141	54	142	143	144	2	3	
Ab-22	CD38	CH	S239C	55	145	146	147	56	148	149	150	2	3	
Ab-23	GD74	GH	S239C	57	151	152	153	58	154	155	156	2	3	
Ab-24	CD79b	CH	S239C	59	157	158	159	60	160	161	162	2	3	
Ab-25	CD79b	GH	S239C	61	163	164	165	62	166	167	168	2	3	
Ab-26	CD79b	CH	S239C	63	169	170	171	64	172	173	174	2	3	
Ab-27	CD79b	GH	S239C	65	175	176	177	66	178	179	180	2	3	
Ab-28	CD79b	CL	Q124C	59	157	158	159	60	160	161	162	1	4	
Ab-29	CD79b	CL	Q124C	61	163	164	165	62	166	167	168	1	4	
Ab-30	CD79b	CL	Q124C	63	169	170	171	64	172	173	174	1	4	
Ab-31	CD79b	CL	Q124C	65	175	176	177	66	178	179	180	1	4	
Ab-32	HER2	-	-	29	67	68	69	30	70	71	72	1	3	
Ab-33	CD79b	CH	S239C, H435F	5	11	12	13	6	14	15	16	182	3	
Ab-34	NECTIN4	CH	S239C	183	187	188	189	184	190	191	192	2	3	
Ab-35	TROP2	CH	S239C	185	193	194	195	196	196	197	198	2	3	

- [1095] CHが配列番号1である抗体の作製には、シグナル配列をコードする合成遺伝子およびヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)をコードする合成遺伝子を含む、pCI-0tCAG_hG1プラスミドベクターを用いた。pCI-0tCAG_hG1プラスミドベクターは、Promega社製pCIベクターを主骨格としてヒト抗体重鎖遺伝子を発現させるために必要な制限酵素サイトBstZ17IおよびNheIを導入し、全合成によって作製されたベクターである。
- [1096] CHが配列番号2である抗体の作製には、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)において、重鎖の239番目(EUナンバリング)のセリンがシステインに置換されている変異型CHをコードする合成遺伝子を含む、pCI-0tCAG_hG1プラスミドベクターの改変体を用いた。なお、重鎖の239番目(EUナンバリング)のセリンのシステインへの置換を以下「S239C変異」と表記する。
- [1097] CHが配列番号181である抗体の作製には、ヒトIgG4サブクラスの野生型CHにおいて、重鎖の239番目(EUナンバリング)のセリンがシステイン、409番目(EUナンバリング)のアルギニンがリジンに置換されている変異型CHをコードする合成遺伝子を含む、pCI-0tCAG_hG4PEプラスミドベクターの改変体を用いた。なお、重鎖の239番目(EUナンバリング)のセリンのシステインへの置換を以下「S239C変異」と、重鎖の409番目(EUナンバリング)のアルギニンのリジンへの置換を以下「R409K変異」と表記する。
- [1098] CHが配列番号182である抗体の作製には、ヒトIgG1サブクラスの野生型CHにおいて、重鎖の239番目(EUナンバリング)のセリンがシステイン、435番目(EUナンバリング)のヒスチジンがフェニルアラニンに置換されている変異型CHをコードする合成遺伝子を含む、pCI-0tCAG_hG1プラスミドベクターの改変体を用いた。なお、重鎖の239番目(EUナンバリング)のセリンのシステインへの置換を以下「S239C変異」と、重鎖の435番目(EUナンバリング)のヒスチジンのフェニルアラニンへの置換を以下「H435F変異」と表記する。
- [1099] CLが配列番号3である抗体の作製には、シグナル配列をコードする合成遺伝

子およびヒトκ鎖の野生型CLをコードする合成遺伝子を含む、pCI-0tCMV_hKプラスミドベクターを用いた。pCI-0tCMV_hKプラスミドベクターは、Promega社製pCIベクターを主骨格としてヒト抗体軽鎖遺伝子を発現させるために必要な制限酵素サイトXbaIおよびBsiWIを導入し、全合成によって作製されたベクターである。

[1100] CLが配列番号4である抗体の作製には、ヒトκ鎖の野生型CL(配列番号3)において、軽鎖の124番目(EUナンバリング)のグルタミンがシステインに置換されている変異型CLをコードする合成遺伝子を含む、pCI-0tCMV_hKプラスミドベクターの改変体を用いた。なお、軽鎖の124番目(EUナンバリング)のグルタミンのシステインへの置換を以下「Q124C変異」と表記する。

[1101] 抗体重鎖の発現ベクターであるpCI-hG1およびpCI-hG4プラスミドベクターは、制限酵素BstZ17IおよびNheIで切断したpCI-0tCAG_hG1プラスミドベクターまたはその改変体に、VHの合成遺伝子をIn-Fusion反応により挿入し構築した。抗体軽鎖の発現ベクターであるpCI-hKプラスミドベクターは、制限酵素XbaIおよびBsiWIで切断したpCI-0tCMV_hKプラスミドベクターまたはその改変体に、VLの合成遺伝子をIn-Fusion反応により挿入し構築した。これらのベクターとExpi293 Expression System(Thermo Fisher Scientific社)を使用して、ヒト抗体を産生した。手順は付属マニュアルに従い以下のように行った。

[1102] 1反応あたり 6×10^8 個のExpi293F細胞(Thermo Fisher Scientific社)を200mLのExpi293 Expression Medium(Thermo Fisher Scientific社)に加えた。Opti-MEM(Thermo Fisher Scientific社)に120μgのpCI-hG1またはpCI-hG4プラスミドベクター、120μgのpCI-hKプラスミドベクターおよびExpiFectamin 293 Reagent(Thermo Fisher Scientific社)を添加し、20分間静置した後に、該プラスミド溶液を上記の細胞含有液に添加した。さらに一晩の培養後に、該細胞含有液にExpiFectamin 293 Transfection Enhancerを添加した(培養ボリュームはトータルで300mL)。該細胞含有液をさらに2日間培養した後に、培養上清を回収した。

[1103] 抗体の精製には、MabSelect SuRe(Cytiva社)を使用した。回収した培養上

清を遠心分離し、得られた培養上清をフィルターでろ過した。カラムに1mLの担体を充填し、ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水(DPBS)でバッファを置換した。該カラムに培養上清を添加し、担体に抗体を吸着させた後に、該カラムを10mLのDPBSで2回洗浄した。該カラムに2.5mLのArg-Antibody Elution Buffer(ナカライテスク社)またはクエン酸バッファを添加して抗体を溶出させた。NAPカラム(Cytiva社)を用いて該抗体溶液をDPBSにバッファ交換し、以降の解析に使用した。

[1104] 得られた抗体は、

VHおよびVLが公知の抗CD79b抗体のVHおよびVL(配列番号5および6)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗CD79b抗体(Ab-1)、

VHおよびVLが公知の抗CD79b抗体のVHおよびVL(配列番号5および6)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)にQ124C変異が導入されている変異型CL(配列番号4)である、抗CD79b抗体(Ab-2)、

VHおよびVLが公知の抗CD79b抗体のVHおよびVL(配列番号5および6)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)にQ124C変異が導入されている変異型CL(配列番号4)である、抗CD79b抗体(Ab-3)、

VHおよびVLが公知の抗CD22抗体のVHおよびVL(配列番号9および10)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗CD22抗体(Ab-4)、

VHおよびVLが公知の抗CD19抗体のVHおよびVL(配列番号7および8)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗CD19抗体(Ab-5)、

号3)である、抗CD19抗体(Ab-5)、

VHおよびVLが公知の抗CD79b抗体のVHおよびVL(配列番号5および6)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗CD79b抗体(野生型)(Ab-6)

VHおよびVLが公知の抗CD79b抗体のVHおよびVL(配列番号5および6)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)のFab領域である変異型CH(配列番号199)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)にQ124C変異が導入されている変異型CL(配列番号4)である、抗CD79b抗体のFab(Ab-7)

、

VHおよびVLが公知の抗HER2抗体のVHおよびVL(配列番号29および30)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗HER2抗体(Ab-8)、

VHおよびVLが公知の抗CD79b抗体のVHおよびVL(配列番号5および6)と同一であり、CHが、ヒトIgG4サブクラスの野生型CHにS239CおよびR409K変異が導入されている変異型CH(配列番号182)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗CD79b抗体(Ab-9)、

VHおよびVLが公知の抗DLL3抗体のVHおよびVL(配列番号31および32)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗DLL3抗体(Ab-10)、

VHおよびVLが公知の抗GM2抗体のVHおよびVL(配列番号33および34)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗GM2抗体(Ab-11)、

VHおよびVLが公知の抗EphA2抗体のVHおよびVL(配列番号35および36)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列

番号3)である、抗EphA2抗体(Ab-12)、

VHおよびVLが公知の抗FAP抗体のVHおよびVL(配列番号37および38)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗FAP抗体(Ab-13)、

VHおよびVLが公知の抗SSTR2抗体のVHおよびVL(配列番号39および40)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗SSTR2抗体(Ab-14)、

VHおよびVLが公知の抗CD30抗体のVHおよびVL(配列番号41および42)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗CD30抗体(Ab-15)、

VHおよびVLが公知の抗BCMA抗体のVHおよびVL(配列番号43および44)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗BCMA抗体(Ab-16)、

VHおよびVLが公知の抗CD33抗体のVHおよびVL(配列番号45および46)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗CD33抗体(Ab-17)、

VHおよびVLが公知の抗FoLR α 抗体のVHおよびVL(配列番号47および48)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗FoLR α 抗体(Ab-18)、

VHおよびVLが公知の抗CD25抗体のVHおよびVL(配列番号49および50)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列

番号3)である、抗CD25抗体(Ab-19)、

VHおよびVLが公知の抗CADM1抗体のVHおよびVL(配列番号51および52)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗CADM1抗体(Ab-20)、

VHおよびVLが公知の抗CLL1抗体のVHおよびVL(配列番号53および54)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗CLL1抗体(Ab-21)、

VHおよびVLが公知の抗CD38抗体のVHおよびVL(配列番号55および56)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗CD38抗体(Ab-22)、

VHおよびVLが公知の抗CD74抗体のVHおよびVL(配列番号57および58)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗CD74抗体(Ab-23)、

VHおよびVLのアミノ酸配列が配列番号59および60のアミノ酸配列であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗CD79b_G4055抗体(Ab-24)、

VHおよびVLのアミノ酸配列が配列番号61および62のアミノ酸配列であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗CD79b_G4022抗体(Ab-25)、

VHおよびVLのアミノ酸配列が配列番号63および64のアミノ酸配列であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)であ

る、抗CD79b_G4046抗体(Ab-26)、

VHおよびVLのアミノ酸配列が配列番号65および66のアミノ酸配列であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒトκ鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗CD79b_G4047抗体(Ab-27)、

VHおよびVLのアミノ酸配列が配列番号59および60のアミノ酸配列であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)であり、CLが、ヒトκ鎖の野生型CL(配列番号3)にQ124C変異が導入されている変異型CL(配列番号4)である、抗CD79b_G4055抗体(Ab-28)、

VHおよびVLのアミノ酸配列が配列番号61および62のアミノ酸配列であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)であり、CLが、ヒトκ鎖の野生型CL(配列番号3)にQ124C変異が導入されている変異型CL(配列番号4)である、抗CD79b_G4022抗体(Ab-29)、

VHおよびVLのアミノ酸配列が配列番号63および64のアミノ酸配列であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)であり、CLが、ヒトκ鎖の野生型CL(配列番号3)にQ124C変異が導入されている変異型CL(配列番号4)である、抗CD79b_G4046抗体(Ab-30)、

VHおよびVLのアミノ酸配列が配列番号65および66のアミノ酸配列であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)であり、CLが、ヒトκ鎖の野生型CL(配列番号3)にQ124C変異が導入されている変異型CL(配列番号4)である、抗CD79b_G4047抗体(Ab-31)、

VHおよびVLが公知の抗HER2抗体のVHおよびVL(配列番号29および30)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)であり、CLが、ヒトκ鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗HER2抗体(野生型)(Ab-32)、

VHおよびVLが公知の抗CD79b抗体のVHおよびVL(配列番号5および6)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239CおよびH435F変異が導入されている変異型CH(配列番号182)であり、CLが、ヒトκ鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗CD79b抗体(Ab-33)、

VHおよびVLが公知の抗NECTIN4抗体のVHおよびVL(配列番号183および184)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗NECTIN4抗体(Ab-34)、ならびに

VHおよびVLが公知の抗TROP2抗体のVHおよびVL(配列番号185および186)と同一であり、CHが、ヒトIgG1サブクラスの野生型CH(配列番号1)にS239C変異が導入されている変異型CH(配列番号2)であり、CLが、ヒト κ 鎖の野生型CL(配列番号3)である、抗TROP2抗体(Ab-35)であった。

[1105] [共通操作1] 限外濾過

抗体または抗体-薬物複合体の溶液を、アミコンウルトラ(50K、メルクミリポア社)を用いて、メーカーカタログに記載の方法に従い、所望のバッファーに交換した。

抗体の抗原結合性断片または抗体の抗原結合性断片-薬物複合体の溶液は、アミコンウルトラ(10K、メルクミリポア社)を用いて、メーカーカタログに記載の方法に従い、所望のバッファーに交換した。

[1106] [共通操作2] ゲル濾過

抗体または抗体-薬物複合体の溶液をNAP(登録商標)カラム(Cytiva社)を用いて、メーカーカタログに記載の方法に従い、ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水(DPBS、ギブコ社)に交換した。

[1107] [共通操作3] 陽イオン交換カラムクロマトグラフィー精製

抗体-薬物複合体または抗体の抗原結合性断片-薬物複合体のMESバッファー(50 mmol/L、2-モルホリノエタンスルホン酸水溶液、pH=5.5)溶液を陽イオン交換カラム(Vivapure S(ザルトリウス社)またはHiTrap Capto S、Cytiva社)を用いてメーカーカタログに記載の操作方法に従い、NaCl濃度を順次上昇させたMESバッファーにて溶出・分画し、抗体-薬物複合体を含む画分を回収した。

[1108] [共通操作4] サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)分析

抗体または抗体－薬物複合体、抗体の抗原結合性断片または抗体の抗原結合性断片－薬物複合体を、SEC分析条件 1 に示す条件にてSEC分析し、単量体比率、単量体HPLC面積を測定した。

抗体の抗原結合性断片または抗体の抗原結合性断片－薬物複合体は、SEC分析条件 2 に示す条件にてSEC分析し、単量体比率、単量体HPLC面積を測定した

[1109] <SEC分析条件 1>

カラム ; XBridge(登録商標) Protein BEH SEC 200 Å, 2.5 µm, 4.6×150 mm (ウォーターズ)

ガードカラム ; XBridge(登録商標) Protein BEH SEC 200 Å, 2.5 µm, 4.6×30 mm (ウォーターズ)

移動相 : 0.5 mol/L 塩化ナトリウム、0.05 mol/L リン酸バッファー (pH7) : エタノール=95:5

流速 : 0.3 mL/min, イソクラティック

カラム温度 : 25°C

検出波長 ; 227 nm

<SEC分析条件 2>

カラム ; XBridge(登録商標) Protein BEH SEC, 125 Å, 2.5 µm, 4.6×150 mm (ウォーターズ)

移動相 : 0.5 mol/L 塩化ナトリウム、0.05 mol/L リン酸バッファー (pH7) : エタノール=95:5

流速 : 0.3 mL/min, イソクラティック

カラム温度 : 25°C

検出波長 ; 227 nm

[1110] [共通操作5] 抗体－薬物複合体または抗体の抗原結合性断片－薬物複合体の濃度測定

抗体－薬物複合体または抗体の抗原結合性断片－薬物複合体の濃度測定は、原料として使用する抗体または抗体の抗原結合性断片と抗体－薬物複合体または抗体の抗原結合性断片－薬物複合体の227 nmにおける吸光係数が同じ

であると仮定し、検量線法により測定した。

原料として使用する抗体の227 nmにおける検量線を、[共通操作4] SEC分析記載の方法に従い作成した。抗体－薬物複合体または抗体の抗原結合性断片－薬物複合体をHPLCにインジェクションし、そのインジェクション量、希釈率、227 nmにおける面積値および原料として使用する抗体の検量線から抗体－薬物複合体または抗体の抗原結合性断片－薬物複合体の濃度を算出した。

[1111] [共通操作6] 抗体－薬物複合体または抗体の抗原結合性断片－薬物複合体の平均薬物抗体比の測定

平均薬物抗体比(DAR)は、Antibody-Drug Conjugates(Laurent Ducry編、2013年、Humana Press社)またはAntibody-Drug Conjugates Methods and Protocols(L. Nathan Tumey編、2020年、Humana Press社)などに記載の方法に従い、抗体－薬物複合体または抗体の抗原結合性断片－薬物複合体を前処理(PNGase Fを用いた糖鎖除去後、還元操作により重鎖と軽鎖に分離)した後にLC/MS分析を行い、リンカーペイロードが結合または未結合の重鎖および軽鎖のイオン強度比から平均薬物抗体比を算出した。抗体の抗原結合性断片－薬物複合体はLC/MS分析を行い、リンカーペイロードが結合または未結合の軽鎖のイオン強度比から平均薬物抗体比を算出した。

[1112] [実施例ADC-1]

(工程1) 抗体の還元

参考例1で得られたAb-1を用いて4.4 mg/mLのPBS溶液を調製し、6.0 mLを量りとり、DPBSを加えて、1.5 mg/mLに濃度調整した(18 mL)。500 mmol/Lのトリスカルボキシエチルホスフィン塩酸塩水溶液(TCEP、0.018 mL、溶液の体積に対し体積比で0.1%)を加え、混和後37°Cで1時間反応させた。[共通操作1]を用いてEDTA/PBS(1.0 mmol/Lのエチレンジアミン四酢酸含有PBS、pH 6.5)にバッファー交換し、Ab-1を還元した抗体溶液4.5 mL(4.9 mg/mL)を得た。

[1113] (工程2) 抗体の再酸化

工程1で得られたAb-1を還元した抗体溶液(4.5 mL)に、デヒドロアスコルビン酸(DHAA)の10 mmol/L DMSO溶液(0.53 mL、抗体に対し30当量)を加え、混和

後、室温で2時間反応させた。[共通操作1]を用いてEDTA/PBS(1.0 mmol/L エチレンジアミン四酢酸含有PBS、pH 7.6)にバッファー交換し、再酸化した抗体溶液2.2 mL(9.8 mg/mL)を得た。

[1114] (工程3) ADCの合成

工程2で得られた再酸化した抗体溶液(0.69 mL)に、DPBS(0.44 mL)、実施例LP-1で得られたLP-1を用いて調製した10 mmol/LのDMSO溶液(0.045 mL、抗体に対し10当量)およびプロピレングリコール(1.1 mL)を順次加え、混和後、室温で1 時間反応させた。DPBSを用いて4.5 mLに希釈後、[共通操作2]に記載のゲル濾過を行った。得られた溶液を[共通操作1]を用いて、0.050 mg/mLポリソルベート80含有PBS(PS80/PBS)にバッファー交換し、ADC-1溶液1.5 mLを得た。[共通操作4]に記載の手法により、単量体比率を測定したところ、97%であった。[共通操作5]に記載の手法により、濃度を測定したところ、3.5 mg/mLであった。[共通操作6]に記載の手法により、平均DARを測定したところ、1.6であった。

[1115] [実施例ADC-2]

参考例1で得られた抗体Ab-1および実施例LP-3で得られた化合物LP-3を用いて、実施例ADC-1と同様にして、下記表31に記載のADC-2を得た。

[1116] [実施例ADC-3]

参考例1で得られた抗体Ab-1および実施例LP-2で得られた化合物LP-2を用いて、実施例ADC-1と同様にして、下記表31に記載のADC-3を得た。

[1117] [実施例ADC-4]

参考例1で得られた抗体Ab-1および実施例LP-4で得られた化合物LP-4を用いて、実施例ADC-1と同様にして、下記表31に記載のADC-4を得た。

[1118] [実施例ADC-5]

参考例1で得られた抗体Ab-1および実施例LP-5で得られた化合物LP-5を用いて、実施例ADC-1と同様にして、下記表31に記載のADC-5を得た。

[1119] [実施例ADC-6]

参考例1で得られた抗体Ab-1および実施例LP-8で得られた化合物LP-8を用い

て、実施例ADC-1の操作手順のうち、精製工程として[共通操作2]の代わりに[共通操作3]を行い、その他の工程は実施例ADC-1と同様にして、下記表31に記載のADC-6を得た。

[1120] [実施例ADC-7]

参考例1で得られた抗体Ab-1および実施例LP-12で得られた化合物LP-12を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-7を得た。

[1121] [実施例ADC-8]

参考例1で得られた抗体Ab-1および実施例LP-13で得られた化合物LP-13を用いて、実施例ADC-1と同様にして、下記表31に記載のADC-8を得た。

[1122] [実施例 ADC-9]

参考例1で得られた抗体Ab-1および実施例LP-19で得られた化合物LP-19を用いて、実施例ADC-1と同様にして、下記表31に記載のADC-9を得た。なお、平均DAR測定においては[共通操作6]の前処理から還元処理を除いて分析を行い、リンカーペイロードが結合または未結合の抗体のイオン強度比から平均薬物抗体比を算出した。

[1123] [実施例ADC-10]

参考例1で得られた抗体Ab-1および実施例LP-20で得られた化合物LP-20を用いて、実施例ADC-1と同様にして、下記表31に記載のADC-10を得た。

[1124] [実施例ADC-11]

参考例1で得られた抗体Ab-5および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-11を得た。

[1125] [実施例ADC-12]

参考例1で得られた抗体Ab-4および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-12を得た。

[1126] [実施例ADC-13]

参考例1で得られた抗体Ab-1および実施例LP-21で得られた化合物LP-21を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-13を得た。

[1127] [実施例ADC-14]

参考例1で得られた抗体Ab-1および実施例LP-23で得られた化合物LP-23を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-14を得た。

[1128] [実施例ADC-15]

参考例1で得られた抗体Ab-1および実施例LP-26で得られた化合物LP-26を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-15を得た。

[1129] [実施例ADC-16]

参考例1で得られた抗体Ab-6を用いて3.9 mg/mLのPBS溶液を調製し、0.51 mLを量りとり、GlyCLICK(登録商標) Azide Activation(Genovis社)を用いて、メーカーカタログ記載の方法に従い、アジド基を導入した抗体溶液0.92 mLを得た。得られた抗体溶液から0.91 mLを量りとり、実施例LP-27で得られたLP-27を用いて調製した10 mmol/LのDMSO溶液(0.012 mL、抗体に対し10当量)およびプロピレングリコール(0.092 mL)を順次加え、混和後、室温で2 時間反応させた。[共通操作1]を用いて 抗体溶液の溶媒をMESバッファー(50 mmol/Lの2-モルホリノエタンスルホン酸水溶液、pH 5.5)に交換し、[共通操作3]に記載の陽イオン交換カラムクロマトグラフィー精製を行った。得られた溶液を[共通操作1]を用いて、0.050 mg/mLのポリソルベート80含有PBS(PS80/PBS)にバッファー交換し、ADC-16溶液0.44 mLを得た。[共通操作4]に記載の手法により、単量体比率を測定したところ、97%であった。[共通操作5]に記載の手法により、濃度を測定したところ、2.7 mg/mLであった。平均DAR測定においては[共通操作6]の前処理からPNGase F処理を除いて分析を行ったところ、2.0であった。

[1130] [実施例ADC-17]

参考例1で得られた抗体Ab-8および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-17を得た。

[1131] [実施例ADC-18]

参考例1で得られた抗体Ab-9および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-18を得た。

[1132] [実施例ADC-19]

参考例1で得られた抗体Ab-32および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、メルク社のADC Expressサービス(商標)(出願日当時リンク: [adc-express-flyer-fl4728en-mk.pdf](https://www.sigmaaldrich.com/japan/adc-express-flyer-fl4728en-mk.pdf) ([sigmaaldrich.com](https://www.sigmaaldrich.com)))を利用することで、下記表31に記載のADC-19を得た。

[1133] [実施例ADC-20]

参考例1で得られた抗体Ab-32および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、メルク社のADC Expressサービス(商標)(出願日当時リンク: [adc-express-flyer-fl4728en-mk.pdf](https://www.sigmaaldrich.com/japan/adc-express-flyer-fl4728en-mk.pdf) ([sigmaaldrich.com](https://www.sigmaaldrich.com)))を利用することで、下記表31に記載のADC-20を得た。

[1134] [実施例ADC-21]

参考例1で得られた抗体Ab-10および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-21を得た。

[1135] [実施例ADC-22]

参考例1で得られた抗体Ab-11および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-22を得た。

[1136] [実施例ADC-23]

参考例1で得られた抗体Ab-12および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-23を得た。

[1137] [実施例ADC-24]

参考例1で得られた抗体Ab-13および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-24を得た。

[1138] [実施例ADC-25]

参考例1で得られた抗体Ab-18および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-25を得た。

[1139] [実施例ADC-26]

参考例1で得られた抗体Ab-14および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-26を得た。

[1140] [実施例ADC-27]

参考例1で得られた抗体Ab-15および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-27を得た。

[1141] [実施例ADC-28]

参考例1で得られた抗体Ab-16および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-28を得た。

[1142] [実施例ADC-29]

参考例1で得られた抗体Ab-17および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-29を得た。

[1143] [実施例ADC-30]

参考例1で得られた抗体Ab-19および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-30を得た。

[1144] [実施例ADC-31]

参考例1で得られた抗体Ab-21および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-31を得た。

[1145] [実施例ADC-32]

参考例1で得られた抗体Ab-20および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-32を得た。

[1146] [実施例ADC-33]

参考例1で得られた抗体Ab-27（抗CD79b抗体（ヒト抗体G4047））および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-33を得た。

[1147] [実施例ADC-34]

参考例1で得られた抗体Ab-24（抗CD79b抗体（ヒト抗体G4055））および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-34を得た。

[1148] [実施例ADC-35]

参考例1で得られた抗体Ab-25（抗CD79b抗体（ヒト抗体G4022））および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-1と同様にして、下記表

31に記載のADC-35を得た。

[1149] [実施例ADC-36]

参考例1で得られた抗体Ab-26（抗CD79b抗体（ヒト抗体G4046））および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-36を得た。

[1150] [実施例ADC-37]

参考例1で得られた抗体Ab-28（抗CD79b抗体（ヒト抗体G4055））および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-37を得た。

[1151] [実施例ADC-38]

参考例1で得られた抗体Ab-29（抗CD79b抗体（ヒト抗体G4022））および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-38を得た。

[1152] [実施例ADC-39]

参考例1で得られた抗体Ab-30（抗CD79b抗体（ヒト抗体G4046））および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-39を得た。

[1153] [実施例ADC-40]

参考例1で得られた抗体Ab-31（抗CD79b抗体（ヒト抗体G4047））および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-40を得た。

[1154] [実施例ADC-41]

参考例1で得られた抗体Ab-1および実施例LP-28で得られた化合物LP-28を用いて、実施例ADC-1と同様にして、下記表31に記載のADC-41を得た。

[1155] [実施例ADC-42]

参考例1で得られた抗体Ab-1および実施例LP-29で得られた化合物LP-29を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-42を得た。

[1156] [実施例ADC-43]

参考例1で得られた抗体Ab-22および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-43を得た。

[1157] [実施例ADC-44]

参考例1で得られた抗体Ab-33および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-44を得た。

[1158] [実施例ADC-45]

参考例1で得られた抗体Ab-7および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-45を得た。

[1159] [実施例ADC-46]

参考例1で得られた抗体Ab-23および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-46を得た。

[1160] [実施例ADC-47]

参考例1で得られた抗体Ab-34および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-47を得た。

[1161] [実施例ADC-48]

参考例1で得られた抗体Ab-35および実施例LP-1で得られた化合物LP-1を用いて、実施例ADC-6と同様にして、下記表31に記載のADC-47を得た。

[1162]

[表31-1]

ADC No	抗体	抗原	変異	リンカー ペイロード	平均 DAR	ADC 濃度 (mg/mL)	単量体比率 (%)
ADC-1	Ab-1	CD79b	重鎖 S239C	LP-1	1.6	3.5	97
ADC-2	Ab-1	CD79b	重鎖 S239C	LP-3	1.6	2.0	97
ADC-3	Ab-1	CD79b	重鎖 S239C	LP-2	1.6	2.1	98
ADC-4	Ab-1	CD79b	重鎖 S239C	LP-4	1.6	2.3	97
ADC-5	Ab-1	CD79b	重鎖 S239C	LP-5	1.6	2.2	97
ADC-6	Ab-1	CD79b	重鎖 S239C	LP-8	1.8	3.3	98
ADC-7	Ab-1	CD79b	重鎖 S239C	LP-12	2.1	4.3	98
ADC-8	Ab-1	CD79b	重鎖 S239C	LP-13	1.8	6.0	98
ADC-9	Ab-1	CD79b	重鎖 S239C	LP-19	1.8	2.3	98
ADC-10	Ab-1	CD79b	重鎖 S239C	LP-20	1.7	2.4	98
ADC-11	Ab-5	CD19	重鎖 S239C	LP-1	1.8	2.3	99
ADC-12	Ab-4	CD22	重鎖 S239C	LP-1	1.7	2.3	95
ADC-13	Ab-1	CD79b	重鎖 S239C	LP-21	1.8	2.4	97
ADC-14	Ab-1	CD79b	重鎖 S239C	LP-23	3.7	1.8	96
ADC-15	Ab-1	CD79b	重鎖 S239C	LP-26	1.8	2.6	95
ADC-16	Ab-6	CD79b	—	LP-27	2.0	2.7	97
ADC-17	Ab-8	HER2	重鎖 S239C	LP-1	1.8	5.7	99
ADC-18	Ab-9	CD79b	重鎖 S239C, R409K	LP-1	1.7	2.6	88
ADC-19	Ab-32	HER2	—	LP-1	3.2	2.0	98
ADC-20	Ab-32	HER2	—	LP-1	4.1	2.0	98
ADC-21	Ab-10	DLL3	重鎖 S239C	LP-1	1.9	2.29	98
ADC-22	Ab-11	GM2	重鎖 S239C	LP-1	1.8	1.6	99
ADC-23	Ab-12	EphA2	重鎖 S239C	LP-1	1.7	1.7	98
ADC-24	Ab-13	FAP	重鎖 S239C	LP-1	1.7	1.5	99
ADC-25	Ab-18	FoLR α	重鎖 S239C	LP-1	1.7	1.7	99
ADC-26	Ab-14	SSTR2	重鎖 S239C	LP-1	2	3.1	99
ADC-27	Ab-15	CD30	重鎖 S239C	LP-1	1.8	2.9	96
ADC-28	Ab-16	BCMA	重鎖 S239C	LP-1	1.7	2.5	98

[表31-2]

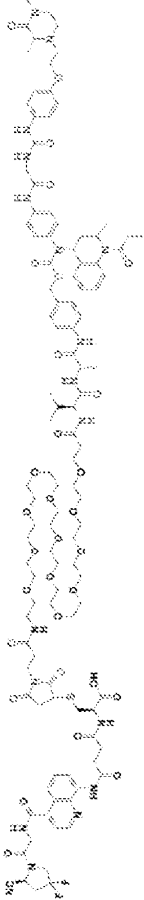
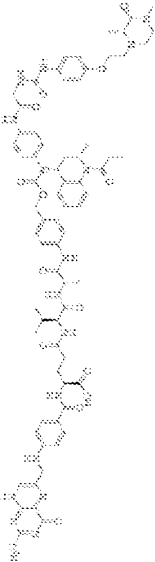
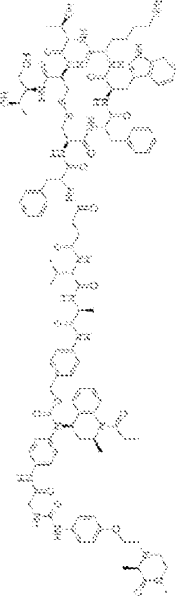
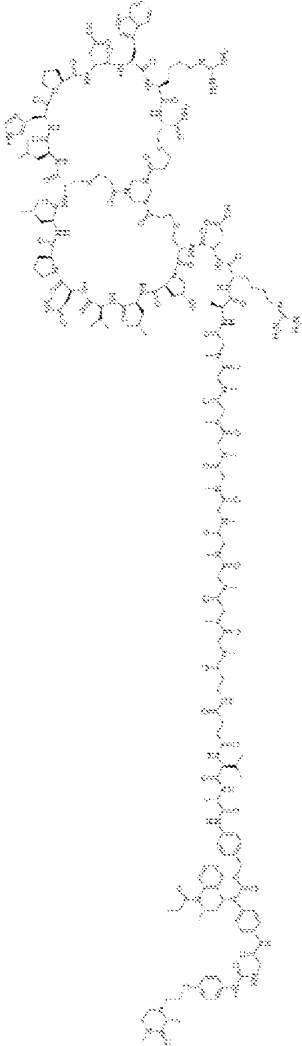
ADC No	抗体	抗原	変異	リンカー ペイロード	平均 DAR	ADC 濃度 (mg/mL)	単量体比率 (%)
ADC-29	Ab-17	CD33	重鎖 S239C	LP-1	1.9	2.7	95
ADC-30	Ab-19	CD25	重鎖 S239C	LP-1	1.7	2.8	97
ADC-31	Ab-21	CLL1	重鎖 S239C	LP-1	1.9	3.3	92
ADC-32	Ab-20	CADM1	重鎖 S239C	LP-1	1.8	3.5	97
ADC-33	Ab-27	CD79b	重鎖 S239C	LP-1	1.6	3.7	97
ADC-34	Ab-24	CD79b	重鎖 S239C	LP-1	1.8	2.7	97
ADC-35	Ab-25	CD79b	重鎖 S239C	LP-1	1.9	3.5	95
ADC-36	Ab-26	CD79b	重鎖 S239C	LP-1	1.8	3.2	98
ADC-37	Ab-28	CD79b	軽鎖 Q124C	LP-1	1.6	3.2	98
ADC-38	Ab-29	CD79b	軽鎖 Q124C	LP-1	2	3.1	98
ADC-39	Ab-30	CD79b	軽鎖 Q124C	LP-1	1.6	3.6	98
ADC-40	Ab-31	CD79b	軽鎖 Q124C	LP-1	1.6	3.4	98
ADC-41	Ab-1	CD79b	重鎖 S239C	LP-28	1.9	3.6	94
ADC-42	Ab-1	CD79b	重鎖 S239C	LP-29	2.2	2.5	95
ADC-43	Ab-22	CD38	重鎖 S239C	LP-1	1.6	2.5	98
ADC-44	Ab-33	CD79b	重鎖 S239C, H435F	LP-1	2.0	3.4	99.5
ADC-45	Ab-7	CD79b	軽鎖 Q124C	LP-1	1.1	2	99.5
ADC-46	Ab-23	CD74	重鎖 S239C	LP-1	1.9	1.6	99
ADC-47	Ab-34	Nectin4	重鎖 S239C	LP-1	2.0	2.7	98
ADC-48	Ab-35	TROP2	重鎖 S239C	LP-1	2.1	1.5	99

[1163] [実施例 SMDC-1、SMDC-2、PDC-1、PDC-2]

下記表に示す化合物SMDC-1、SMDC-2、PDC-1およびPDC-2を製造した。

[1164]

[表32]

No.	Structure	Exact Mass
SMDG-1		2287
SMDG-2		1398
PDG-1		2075
PDG-2		4237

[1165] [実施例 SMDG-1]

N-(4-((4-((2-((S)-2-シアノ-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバモイル)キノリン-8-イル)アミノ)-4-オキソブタノイル)-S-(1-((S)-45-(((S)-1-((4-(((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)-46-メチル-3,43-ジオキソ-7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-ドデカオキサ-4,44-ジアザヘプタテトラコンチル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル)-L-システイン(化合物SMDC-1)

(工程1)

W02021/160825のExample 2に記載の方法に従い合成した(S)-4-((4-((2-(2-シアノ-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバモイル)キノリン-8-イル)アミノ)-4-オキソブタン酸 (15 mg, 0.033 mmol)および市販のtert-ブチル S-トリチル-L-システイン(16.4 mg, 0.039 mmol)を用いて、実施例LP-13の工程1と同様にして、tert-ブチル N-(4-((4-((2-((S)-2-シアノ-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバモイル)キノリン-8-イル)アミノ)-4-オキソブタノイル)-S-トリチル-L-システイナートの粗生成物を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 861.

[1166] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル N-(4-((4-((2-((S)-2-シアノ-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバモイル)キノリン-8-イル)アミノ)-4-オキソブタノイル)-S-トリチル-L-システイナートの粗生成物の全量を、ジクロロメタン(0.60 mL)に溶解し、トリイソプロピルシラン(26 mg, 0.17 mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.60 mL, 7.8 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相HPLC(0.05%TFAアセトニトリル溶液/0.05%TFA水溶液 = 15/85~25/75)で精製することにより、(4-((4-((2-((S)-2-シアノ-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)

カルバモイル)キノリン-8-イル)アミノ)-4-オキソブタノイル)-L-システインの粗生成物を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 563.

[1167] (工程3)

工程2で得られた(4-((4-((2-((S)-2-シアノ-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバモイル)キノリン-8-イル)アミノ)-4-オキソブタノイル)-L-システインの粗生成物の全量をTHF(0.60 mL)に溶解し、室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.020 mL, 0.12 mmol)および実施例LP-1の工程3で得られた化合物LP-1 (15 mg, 0.0087 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=90/10~60/40)で精製することにより、化合物SMDC-1 (8.8 mg, 3工程トータル収率 12%)を得た。

ESIMS, (M+2H)²⁺, m/z: 1145.

[1168] [実施例SMDC-2]

N²-(4-(((2-アミノ-4-オキソ-4,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)ベンゾイル)-N⁵-((S)-1-(((S)-1-((4-(((4-((2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-L-グルタミン(化合物SMDC-2)

(工程1)

市販の(S)-2-(4-(((2-アミノ-4-オキソ-4,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)ベンザミド)-5-((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)-5-オキソペンタン酸 (15 mg, 0.028 mmol) をDMSO(1.0 mL)に溶解し、実施例LP-1の工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチ

ル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(27 mg, 0.028 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.015 mL, 0.084 mmol)を加え、室温で終夜攪拌し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC(アセトニトリル/5mM 重炭酸アンモニウム水溶液=15/85~25/75)で精製することにより、化合物SMDC-2(16 mg, 41%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1399.

[1169] [実施例 PDC-1]

4-((S)-2-((S)-2-(4-(((R)-1-(((4R,7S,10S,13R,16S,19R)-13-((1H-インドール-3-イル)メチル)-10-(4-アミノブチル)-16-ベンジル-4-(((2R,3R)-1,3-ジヒドロキシブタン-2-イル)カルバモイル)-7-((R)-1-ヒドロキシエチル)-6,9,12,15,18-ペンタオキソ-1,2-ジチア-5,8,11,14,17-ペンタアザシクロイコサン-19-イル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-4-オキソブタナミド)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(化合物PDC-1)

(工程1)

実施例LP-1の工程2で得られた4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.22 g, 0.22 mmol)をDMF(2.2 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.19 mL, 1.1 mmol)、無水コハク酸 (27 mg, 0.27 mmol)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=97/3~80/20)で精製することにより、4-(((S)-1-(((S)-1-((4-(((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリ

ン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-4-オキソブタン酸(0.22 g, 95%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1076.

[1170] (工程2)

工程1で得られた4-(((S)-1-(((S)-1-((4-(((4-2-(3-(4-2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-4-オキソブタン酸(0.22 g, 0.21 mmol)をDMF(2.1 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.36 mL, 2.1 mmol)、トリフルオロ酢酸ペンタフルオロフェニル(0.29 g, 1.0 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した白色結晶をろ取した。得られた結晶をクロロホルムに溶解し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することによって、ペンタフルオロフェニル 4-(((S)-1-(((S)-1-((4-(((4-2-(3-(4-2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-4-オキソブタンオートの粗生成物を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 1242.

[1171] (工程3)

市販のオクトレオチド 酢酸塩(22 mg, 0.020 mmol)をDMF(0.50 mL)およびT HF(0.50 mL)に溶解し、-78℃に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.018 mL, 0.10 mmol)、(9H-フルオレン-9-イル)メチル (2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)カルボナート(7.6 mg, 0.022 mmol)を加え、-40℃で1時間攪

拌し、 -20°C で終夜攪拌した。反応混合液にベンジルアミンを加え、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=97/3~85/15)で精製することにより、(9H-フルオレン-9-イル)メチル 4-((4R, 7S, 10S, 13R, 16S, 19R)-13-((1H-インドール-3-イル)メチル)-19-((R)-2-アミノ-3-フェニルプロパナミド)-16-ベンジル-4-((2R, 3R)-1, 3-ジヒドロキシブタン-2-イル)カルバモイル)-7-((R)-1-ヒドロキシエチル)-6, 9, 12, 15, 18-ペンタオキソ-1, 2-ジチア-5, 8, 11, 14, 17-ペンタアザシクロイコサン-10-イル)ブチル)カルバマート(16 mg, 63%)を得た。

ESIMS, $(\text{M}+\text{H})^{+}$, m/z : 1242.

[1172] (工程4)

工程3で得られた(9H-フルオレン-9-イル)メチル 4-((4R, 7S, 10S, 13R, 16S, 19R)-13-((1H-インドール-3-イル)メチル)-19-((R)-2-アミノ-3-フェニルプロパナミド)-16-ベンジル-4-((2R, 3R)-1, 3-ジヒドロキシブタン-2-イル)カルバモイル)-7-((R)-1-ヒドロキシエチル)-6, 9, 12, 15, 18-ペンタオキソ-1, 2-ジチア-5, 8, 11, 14, 17-ペンタアザシクロイコサン-10-イル)ブチル)カルバマート(16 mg, 0.013 mmol)をTHF(0.13 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.011 mL, 0.064 mmol)、工程2で得られたペンタフルオロフェニル 4-(((S)-1-(((S)-1-((4-(((4-((2-((3-((4-((2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-4-オキソブタノエートの粗生成物(22 mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0~90/10)で精製することにより、4-((S)-2-((S)-2-(4-((R)-1-(((4R, 7S, 10S, 13R, 16S, 19R)-13-((1H-インドール-3-イル)メチル)-10-(4-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)ブチル)-16-ベンジル-4-((2R, 3R)-1, 3-ジヒドロキシブタン-2-

イル)カルバモイル)-7-((R)-1-ヒドロキシエチル)-6, 9, 12, 15, 18-ペンタオキソ-1, 2-ジチア-5, 8, 11, 14, 17-ペンタアザシクロイコサン-19-イル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-4-オキソブタナミド)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(18 mg, 62%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 2298.

(工程5)

工程4で得られた4-((S)-2-((S)-2-(4-(((R)-1-(((4R, 7S, 10S, 13R, 16S, 19R)-13-((1H-インドール-3-イル)メチル)-10-(4-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)ブチル)-16-ベンジル-4-(((2R, 3R)-1, 3-ジヒドロキシブタン-2-イル)カルバモイル)-7-((R)-1-ヒドロキシエチル)-6, 9, 12, 15, 18-ペンタオキソ-1, 2-ジチア-5, 8, 11, 14, 17-ペンタアザシクロイコサン-19-イル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-4-オキソブタナミド)-3-メチルブタナミド)プロパナミド)ベンジル (4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(18 mg, 0.0080 mmol)を用いて、実施例1の工程2と同様にして、化合物PDC-1(12 mg, 69%)を得た。

ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 2076.

[実施例 PDC-2]

BCY6099-化合物1 複合体(化合物PDC-2)

(工程1)

W02019/122863のCompound 66に記載の方法に従い合成したBCY6099(10 mg, 0.0030 mmol)および実施例PDC-1の工程2で得られたペンタフルオロフェニル 4-(((S)-1-((S)-1-((4-(((4-(2-(3-(4-(2-((R)-2, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレイド)アセタミド)フェニル)((2S, 4R)

-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-4-オキソブタノエートの粗生成物(4.14 mg)を用いて、実施例PDC-1の工程4と同様にして、化合物PDC-2(8.9 mg, 69%)を得た。

ESIMS, $(M+3H)^{3+}$, m/z : 1414.

[1173] [参考例 2] 比較化合物の合成

W02021/065980の実施例6jに記載の方法に従いN-(4-(((2S*, 4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(3-(4-(((2S*, 4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ウレイド)アセトアミドを合成した。

[1174] [試験例1] SU-DHL-4細胞株を用いた化合物のin vitro細胞生存阻害効果の評価

SU-DHL-4細胞(Code No. ACC 495, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH; DSMZ)は、37°C、炭酸ガスインキュベーター(95% air、5% CO₂)を用い、終濃度10 vol%となる量の非働化ウシ胎児血清(FBS: Code No. 10099-148, Thermo Fisher Scientific)および終濃度1 vol%となる量のペニシリン/ストレプトマイシン溶液(PS: Code No. 15140-122, Thermo Fisher Scientific)を添加したRPMI1640培地(Code No. 11875-093, Thermo Fisher Scientific)で培養した。20-40 mLの容量で 1×10^6 cells/mL以下の細胞濃度を保つように、週に2回の間隔で継代した。

[1175] 培養したSU-DHL-4細胞を透明な384-wellプレート(Code No. 781182, Greiner bio-one)に2000 cells/wellで播種した。播種後に、37°C、炭酸ガスインキュベーター内で18~25時間前培養した。次に、被験化合物の1、0.1または0.01 mmol/L DMSO溶液を調製し、上記FBSとPSを含むRPMI1640培地で終濃度の200倍になるように公比 $\sqrt{10}$ で9段階の希釈系列を作製し、各ウェルに1/200容量添加した。この際、DMSOの終濃度が0.1 vol%となるように調製した。被験化合物を添加後、37°C、炭酸ガスインキュベーター内で72時間培養した。次

に、各ウェルに、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)で2倍または4倍希釈したCell Counting Kit-8(Code No. CK04, DOJINDO)溶液を0.020 mLずつ添加した。37℃、炭酸ガスインキュベーター内で2～3時間呈色反応させ、SpectraMax 340PC(Molecular Devices)を用いて、波長450 nmにおける吸光度を測定した。以下の式により、細胞生存阻害率を算出し、50%の細胞生存阻害率を示す被験化合物の濃度(IC₅₀値)を算出した。

$$\text{細胞生存阻害率 (\%)} = 100 - (A-B)/(C-B) \times 100$$

A: 被験化合物を添加したウェルの吸光度

B: 細胞を添加しなかったウェルの吸光度

C: 被験化合物を添加しなかったウェルの吸光度

[1176] その結果は、以下の表33におけるSU-DHL-4 IC₅₀(nmol/L)の列に示す通りであった。

[1177] 以上のように、被験化合物に代表される本発明の化合物(I)は、SU-DHL-4細胞に対して、IC₅₀値が5 nmol/Lを下回るほどに強い細胞生存阻害効果を示した。従って、本発明の化合物(I)は、B細胞リンパ腫などのがん(なかでも、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)を治療するために有用であることがわかった。

[1178] [試験例2] 神経細胞(HIP-009細胞)を用いた化合物のin vitro細胞生存阻害効果の評価

HIP-009細胞(Code No. 23002-009, Hippocampal Neural Stem Cells, Cosmo Bio)は、37℃、炭酸ガスインキュベーター(95% air、5% CO₂)を用い、Neural StemCell Growth Media (Code No. 21001-250, Cosmo Bio)で週に1～2回半量ずつ培地を交換しながらコンフルエントになるまで2～4週間培養後、Neuro Transition Media (Code No. 21003-250, Cosmo Bio)で分化移行させ、Neural Differentiation media (Code No. 210040250, Cosmo Bio)を用いて、384-wellプレート(Code No. 781091, Greiner bio-one)に5000～10000 cells/0.04 mL/wellで播種した。週に1～2回半量ずつ培地を交換しながら、神経突起を伸長させた。各培地は説明書に記載の通りにサプリメントを添加し、0.22 μmフィルターに通してから使用した。384-wellプレートに播種後3週間以降

に、神経突起が伸長したことを確認して評価に用いた。

- [1179] 細胞を剥離する際には、Trypsin (Code No. 41004-100, Cosmo Bio)を添加し、37℃、炭酸ガスインキュベーター(95% air、5% CO₂)で3～10分インキュベートした。等量の Trypsin Inhibitor (Code No. 41005-100, Cosmo Bio)を添加し、細胞剥離反応を止めた。
- [1180] 384-wellプレートには、細胞播種前に、次の操作を行った。ポリ（エチレンイミン）溶液 (Code No. 03880-100ML, Sigma-Aldrich) を1×Borate Buffer (Pierce 20×Borate Buffer (Code No. 28341, Thermo Fisher)を希釈したもの）で希釈して作製した0.07%のポリ（エチレンイミン）溶液を、0.02 mLずつ各wellに添加し37℃で1時間インキュベートした。その後0.1 mLのPBSで2回、0.1 mLの大塚蒸留水で1回洗浄し、一晚静置して乾燥させた。PBSで0.0033 mg/mLに希釈したLaminin from Engelbreth-Holm-Swarm murine sarcoma basement membrane (Code No. L2020-1MG, Sigma-Aldrich) を0.02 mLずつ各wellに添加し 37℃で1時間インキュベートした。Lamininを吸い出し、播種直前まで大塚蒸留水0.1 mLを添加して静置した。
- [1181] 被験化合物添加前にCell3iMager duos (SCREENホールディングス)を用いてday0の細胞を撮像し、細胞が占める総面積を算出した。被験化合物（10000 mmol/L DMSO溶液）を、上記Neural Differentiation Mediaを用いて、終濃度の5倍になるように公比 $\sqrt{10}$ で9段階に希釈し、各ウェルに1/5容量添加した。この際、DMSOの終濃度が0.1 vol%となるように調製した。被験化合物を添加後、37℃、炭酸ガスインキュベーター(95% air、5% CO₂)内で7日間培養した。Cell3iMager duosを用いて、day7の細胞を撮像し細胞が占める総面積を算出した。以下の式により、細胞生存阻害率を算出し、50%の細胞生存阻害率を示す被験化合物の濃度(IC₅₀値)を算出した。
- $$\text{細胞生存阻害率 (\%)} = 100 - A/B \times 100$$
- A: Day7の細胞の総面積
- B: Day0の細胞の総面積
- [1182] その結果は、以下の表33におけるHIP-009 IC₅₀(nmol/L)の列に示す通りであ

った。本結果と、試験例1の結果を用いることで、各化合物の神経細胞に対する選択性を下記の式にてそれぞれ算出した。

$$\text{神経選択性} = \text{HIP-009細胞のIC}_{50}\text{値} / \text{SU-DHL-4細胞のIC}_{50}\text{値}$$

[1183] 神経選択性の計算結果は、以下の表33における神経選択性の列に記した。

[1184] 上記により算出した各化合物の神経選択性の値を用いて、各化合物の神経選択性が比較化合物の神経選択性に比べ、どれだけ改善したかを下記の式で算出した。

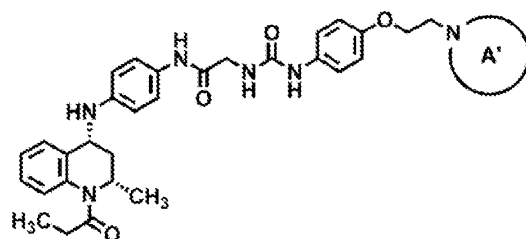
$$\text{改善度（対比較化合物）} = \text{各化合物の神経選択性} / \text{比較化合物の神経選択性}$$

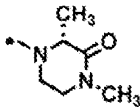
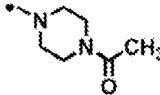
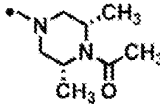
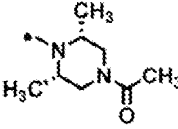
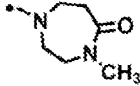
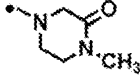
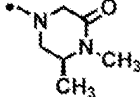
[1185] 改善度（対比較化合物）の計算結果は、以下の表33における改善度の列に記した。

[1186] 以上のように、被験化合物に代表される本発明の化合物(I)は、公知の比較化合物に比べ、神経細胞に対する選択性が大幅に改善した。従って、本発明の化合物(I)は、末梢神経毒性という安全性上避けなければならない課題を回避した医薬品としてより望ましい特徴を有していることがわかった。

[1187]

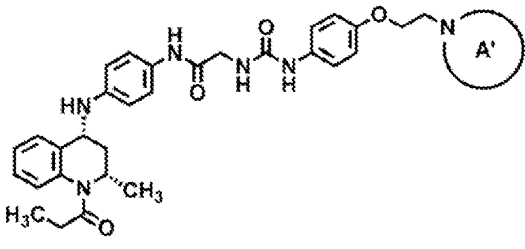
[表33-1]



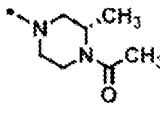
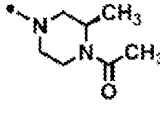
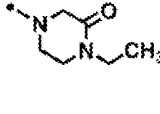
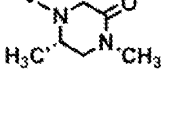
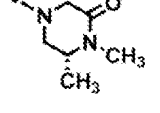
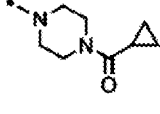
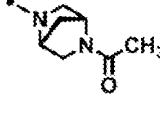
化合物番号		SU-DHL-4 IC ₅₀ (nmol/L)	HIP-009 IC ₅₀ (nmol/L)	神経選択性	改善度 (対比較化合物)
1		0.061	160	2600	20
2		0.075	480	6300	48
3		0.050	320	6300	48
4		0.061	100	1700	13
5		0.021	96	4500	35
6		0.20	600	3000	23
7		3.4	2300	660	5.1

[1188]

[表33-2]

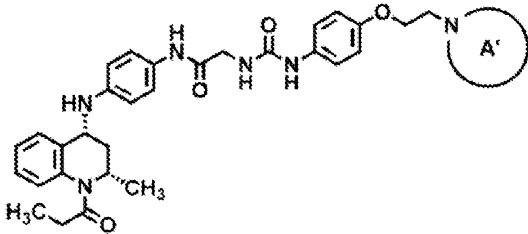


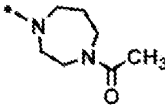
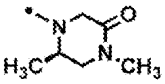
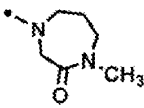
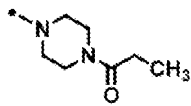
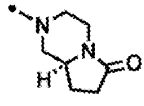
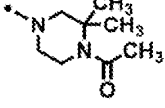
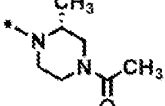
The chemical structure shows a central core consisting of a benzene ring fused to a six-membered ring containing a nitrogen atom. This nitrogen is part of a cyclic amide system. A substituent A' is attached to the benzene ring via a linker that includes an amide group and an ether group.

化合物番号		SU-DHL-4 IC ₅₀ (nmol/L)	HIP-009 IC ₅₀ (nmol/L)	神経選択性	改善度 (対比較化合物)
8		0.026	260	10000	77
9		0.14	520	3900	30
10		0.99	1600	1600	12
11		0.19	900	4900	38
12		0.42	830	2000	15
13		0.52	760	1500	12
14		0.27	720	2600	20

[1189]

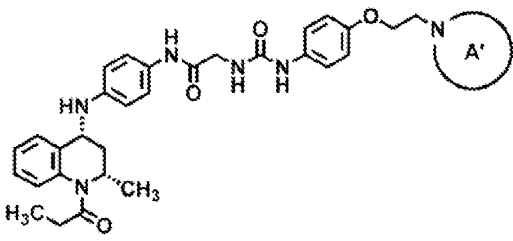
[表33-3]

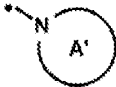
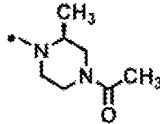
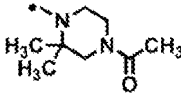
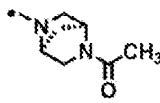
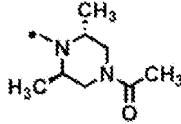
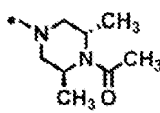
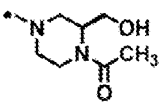


化合物番号		SU-DHL-4 IC ₅₀ (nmol/L)	HIP-009 IC ₅₀ (nmol/L)	神経選択性	改善度 (対比較化合物)
15		0.27	650	2400	18
16		0.94	2100	2300	18
17		0.29	2500	8700	67
18		0.20	850	4300	33
19		0.033	320	9600	74
20		1.8	2500	1400	11
21		0.072	530	7400	57

[1190]

[表33-4]



化合物番号		SU-DHL-4 IC ₅₀ (nmol/L)	HIP-009 IC ₅₀ (nmol/L)	神経選択性	改善度 (対比較化合物)
22		0.081	560	6900	53
23		2.0	2100	1100	8.5
24		1.5	1400	930	7.2
25		0.61	980	1600	12
26		0.40	910	2300	18
27		0.92	4200	4600	35
比較化合物		0.098	13	130	-

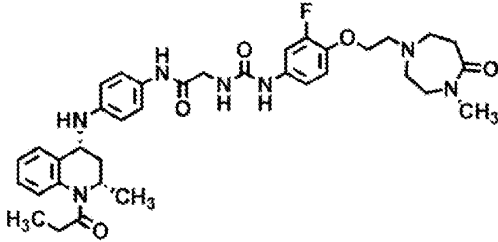
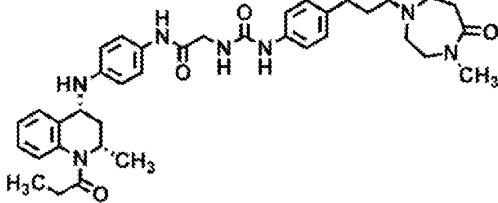
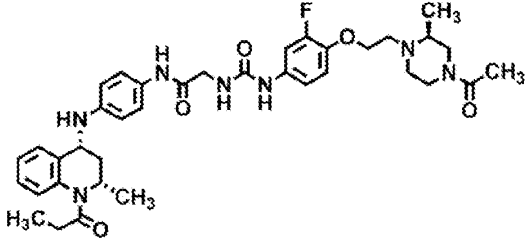
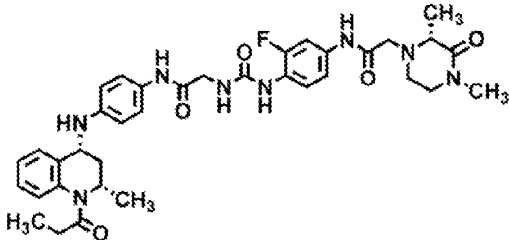
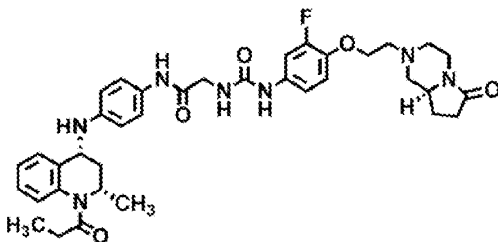
[1191]

[表33-5]

化合物番号	構造式	① SU-DHL-4 IC ₅₀ (nmol/L)	② HIP-009 IC ₅₀ (nmol/L)	③ 神経選択性	④ 改善度(対比較化合物)
28		① 0.30	② 340	③ 1100	④ 26
29		① 0.26	② 270	③ 1000	④ 24
30		① 0.13	② 270	③ 2000	④ 46
31		① 0.21	② 270	③ 1300	④ 29
32		① 0.028	② 80	③ 2800	④ 65

[1192]

[表33-6]

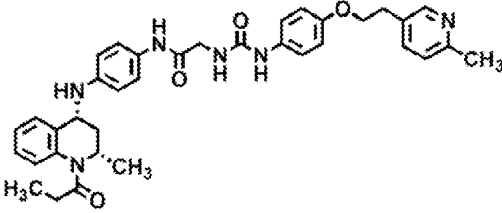
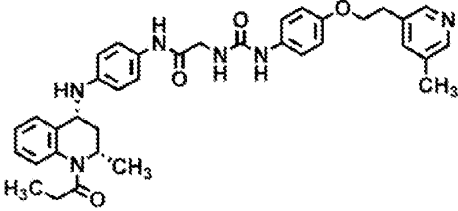
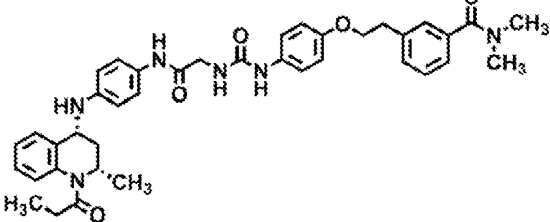
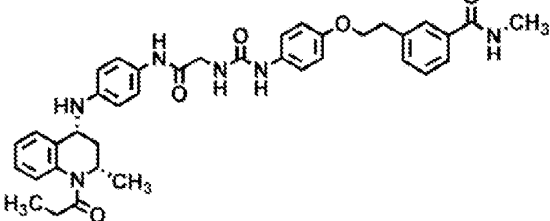
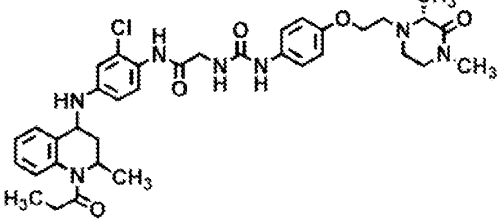
化合物番号	構造式	① SU-DHL-4 IC ₅₀ (nmol/L) ② HIP-009 IC ₅₀ (nmol/L) ③ 神経選択性 ④ 改善度 (対比較化合物)
33		① 0.016 ② 16 ③ 1000 ④ 23
34		① 0.21 ② 120 ③ 600 ④ 14
35		① 0.028 ② 69 ③ 2500 ④ 57
36		① 0.14 ② 77 ③ 540 ④ 12
37		① 0.012 ② 32 ③ 2700 ④ 63

[表33-7]

化合物番号	構造式	① SU-DHL-4 IC ₅₀ (nmol/L) ② HIP-009 IC ₅₀ (nmol/L) ③ 神経選択性 ④ 改善度 (対比較化合物)
38		① 0.31 ② 280 ③ 910 ④ 21
39		① 0.28 ② 160 ③ 560 ④ 13
40		① 0.032 ② 190 ③ 5800 ④ 130
41		① 0.031 ② 47 ③ 1500 ④ 35
42		① 0.033 ② 71 ③ 2200 ④ 50

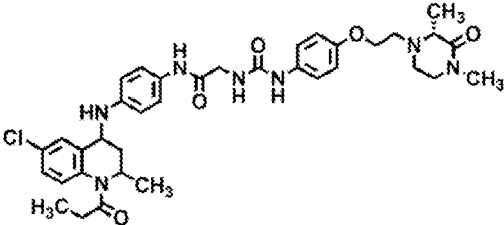
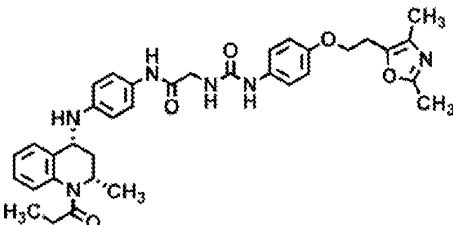
[1194]

[表33-9]

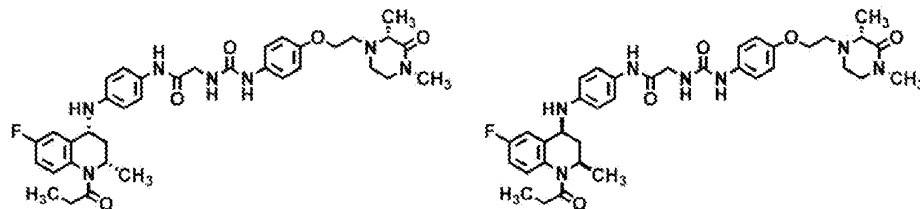
化合物番号	構造式	① SU-DHL-4 IC ₅₀ (nmol/L) ② HIP-009 IC ₅₀ (nmol/L) ③ 神経選択性 ④ 改善度 (対比較化合物)
48		① 0.17 ② 200 ③ 1200 ④ 28
49		① 0.38 ② 290 ③ 760 ④ 17
50		① 0.33 ② 350 ③ 1100 ④ 25
51		① 0.042 ② 80 ③ 1900 ④ 44
52		① 0.11 ② 60 ③ 550 ④ 13

[1196]

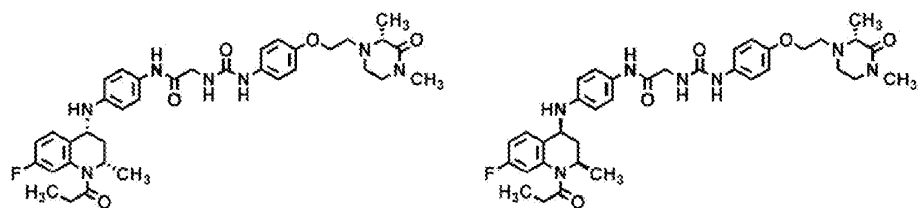
[表33-10]

化合物番号	構造式	① SU-DHL-4 IC ₅₀ (nmol/L)
		② HIP-009 IC ₅₀ (nmol/L)
		③ 神経選択性
		④ 改善度(対比較化合物)
53		① 0.065 ② 46 ③ 710 ④ 16
54		① 0.12 ② 190 ③ 1600 ④ 37

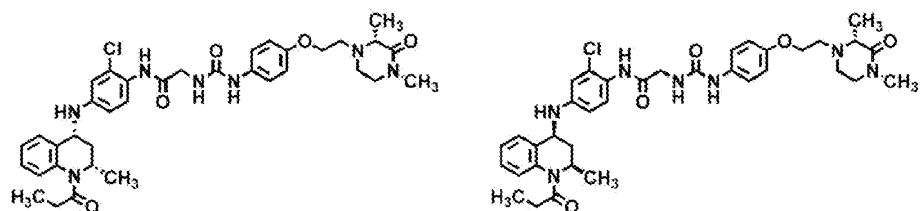
表中、化合物番号 40 の化合物は、下記の 2 種類のジアステレオマー混合物であるが、構造活性相関から、活性本体は左側の化合物であることが推定される：



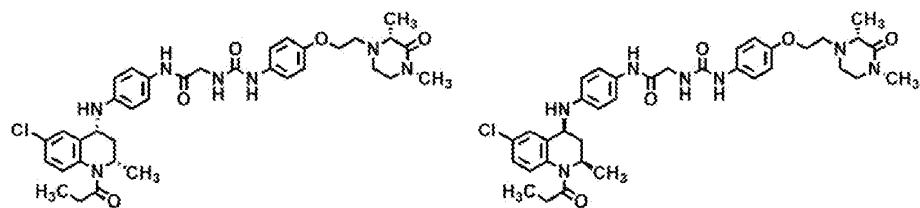
表中、化合物番号 47 の化合物は、下記の 2 種類のジアステレオマー混合物であるが、構造活性相関から、活性本体は左側の化合物であることが推定される：



表中、化合物番号 52 の化合物は、下記の 2 種類のジアステレオマー混合物であるが、構造活性相関から、活性本体は左側の化合物であることが推定される：



表中、化合物番号 53 の化合物は、下記の 2 種類のジアステレオマー混合物であるが、構造活性相関から、活性本体は左側の化合物であることが推定される：



[1197] [参考例3] DLL3安定発現NCI-N417細胞の樹立方法

NCI-N417細胞をRPMI培地で 1.6×10^6 cells/mLに調整し、24 well plate (Code No. 142475, Thermo) に125 μ Lで播種 (2×10^5 cells/well) した。10 mg/mLのPolybrene (Hexadimethrine bromide, Code No. H9268-5G, Sigma-Aldrich) 0.4 μ L (最終濃度8 μ g/mL)、RPMI1640培地 300 μ LおよびDLL3 (NM_016941) Human Tagged ORF Clone Lentviral Particle (Origene)200 μ Lを

混合し、250 μ Lを細胞に添加し、37°C、1000×g、2時間でスピニングした。1.5 mLチューブに回収し、300×g、5分間、室温で遠心し、終濃度10 vol%となる量の非働化FBSおよび終濃度1 vol%となる量のPS溶液を添加したRPMI培地で洗浄後、24 well plateに全量を播種し、37°Cインキュベーターで72時間培養した。その後3日おきに 1.5×10^5 cells/mLになるよう継代しながら拡大培養した。 1×10^6 cells/mLで5 mLに調整し、Cell sorter MA900 (Sony Biotechnology Inc.)でGFP陽性画分をソーティング (100 μ L Chip, 488 nmレーザー) し、96 well plate (Code No. 163320, Thermo Fisher Scientific) に約1細胞ずつ播種した。約2週間後、増殖したwellの細胞を安定発現株として樹立した。

[1198] [試験例3]細胞株を用いたADCのin vitro細胞生存阻害効果の評価

市販の各種細胞 (SU-DHL-4細胞、EoL-1細胞、SUP-M2細胞、OPM-2細胞、MOLM-13細胞、NOMO-1細胞、MOLP-8細胞、NCI-N417細胞、NCI-H146細胞、OVCAR3細胞、U937細胞、RT4細胞、IGR-OV1細胞、UM-UC-3細胞およびMIA PaCa-2細胞) および市販のNCI-N417細胞にDLL3遺伝子を導入し作製したDLL3安定発現NCI-N417細胞 (以下、DLL3安定発現NCI-N417細胞ともいう) は、それぞれ、37°C、炭酸ガスインキュベーター (95% air、5% CO₂) を用い、終濃度10 vol%となる量の非働化FBSおよび終濃度1 vol%となる量のPS溶液を添加した培地で培養した。SU-DHL-4細胞、EoL-1細胞、SUP-M2細胞、OPM-2細胞、MOLM-13細胞、NOMO-1細胞、MOLP-8細胞、DLL3安定発現NCI-N417細胞、NCI-N417細胞、NCI-H146細胞、IGR-OV1細胞、およびU937細胞のそれぞれの培養には、RPMI1640培地を用いた。また、OVCAR3細胞、RT4細胞、UM-UC-3細胞およびMIA PaCa-2細胞のそれぞれの培養には、DMEM培地を用いた。SU-DHL-4細胞、EoL-1細胞、SUP-M2細胞、OPM-2細胞、MOLM-13細胞、NOMO-1細胞、MOLP-8細胞およびU937細胞は、T75フラスコ (Code No. 156800, Thermo Fisher Scientific) に20 mLの容量で、 4×10^6 cells/mL以下 (例えば、 1×10^6 cells/mL以下) の細胞数での播き込み数となるように、週に2回の間隔で継代した。OVCAR3細胞、DLL3安定発現NCI-N417細胞、NCI-N417細胞、RT4細胞、IGR-OV1細胞、UM-UC-3細胞およ

びMIA PaCa-2細胞は、T75フラスコ (Code No. 156499, Thermo Fisher Scientific) で、継代時に培養上清を吸引除去後、3 mLのリン酸緩衝生理食塩水(PBS)で洗浄後、2.0 mLのTrypLETM Express Enzyme (1×), phenol red (Code No. 12605010, Thermo Fisher Scientific)を加えて37℃インキュベーターで2～5分静置し細胞を剥離した。その後、8.0 mLのDMEM培地で懸濁した。

[1199] 培養した各細胞を、それぞれ黒色の384-wellプレート (Code No. 781086, Greiner bio-one)に播種した。播種数は、SU-DHL-4細胞、OVCAR3細胞およびU937細胞を2000 cells/well、EoL-1細胞を2600 cells/well、SUP-M2細胞を1000 cells/well、OPM-2細胞、MOLM-13細胞およびIGR-OV1細胞を3000 cells/well、NOMO-1細胞、MOLP-8細胞、DLL3安定発現NCI-N417細胞およびNCI-N417細胞を4000 cells/well、NCI-H146細胞を8000 cells/well、RT4細胞、UM-UC-3細胞およびMIA PaCa-2細胞を500 cells/wellとした。播種後に、37℃、炭酸ガスインキュベーター内で18～25時間前培養した。次に、被験物質を2500 nmol/L、または25 nmol/Lに調製し、10 vol%非働化FBS、1 vol%PSおよび20 vol%非働化したヒト血清 (Code No. H4522-20ML, Sigma-Aldrich) を含むRPMI1640またはDMEM培地中で、終濃度の5倍になるように公比10で6段階に希釈し、各ウェルに1/5容量添加した。なお、ヒト血清は抗体の非特異的な結合を抑制するために添加した。被験化合物を添加後、37℃、炭酸ガスインキュベーター内で92時間、96時間または144時間、50 μL/wellで培養した。次に、各ウェルに、PBSで4倍希釈したCellTiter-Glo 2.0 Cell Viability Assay (Code No. G924B, Promega) 溶液を0.020 mLずつ 添加した。室温で約10分反応させ、EnVision (PerkinElmer)を用いて、発光を測定した。以下の式により、細胞生存阻害率を算出し、50%の細胞生存阻害率を示す被験化合物の濃度(IC₅₀値)を算出した。

$$\text{細胞生存阻害率 (\%)} = 100 - (A-B)/(C-B) \times 100$$

A: 被験化合物を添加したウェルの発光

B: 細胞を添加しなかったウェルの発光

C: 被験化合物を添加しなかったウェルの発光

[1200] その結果は、以下の表34における IC_{50} (nmol/L)の列に示す通りであった。

[1201] [表34-1]

ADC 番号	評価時間 (時間)	抗原陽性細胞		抗原陰性細胞	
		細胞名	IC_{50} (nmol/L)	細胞名	IC_{50} (nmol/L)
ADC-1	96	SU-DHL-4	0.034	EoL-1	79
ADC-2	96	SU-DHL-4	0.012	EoL-1	16
ADC-3	96	SU-DHL-4	0.026	EoL-1	18
ADC-4	96	SU-DHL-4	0.091	EoL-1	38
ADC-5	96	SU-DHL-4	0.080	EoL-1	16
ADC-6	96	SU-DHL-4	0.022	EoL-1	33
ADC-7	96	SU-DHL-4	0.020	EoL-1	120
ADC-8	96	SU-DHL-4	0.022	EoL-1	130
ADC-9	96	SU-DHL-4	0.022	EoL-1	84
ADC-10	96	SU-DHL-4	0.026	EoL-1	160
ADC-11	96	SU-DHL-4	0.0072	EoL-1	140
ADC-12	96	SU-DHL-4	0.015	EoL-1	14
ADC-13	96	SU-DHL-4	0.012	EoL-1	52
ADC-14	96	SU-DHL-4	0.010	EoL-1	>5.0
ADC-15	96	SU-DHL-4	0.039	EoL-1	260
ADC-16	96	SU-DHL-4	0.023	EoL-1	110
ADC-17	144	RT-4	0.12	UM-UC-3	6.4
ADC-18	96	SU-DHL-4	0.013	EoL-1	100
ADC-21	72	DLL3 安定発現 NCI-N417	<0.001	N/A	N/A
ADC-22	72	NCI-N417	0.33	NCI-H146	57
ADC-23	96	OVCAR3	13	U937	210
ADC-24	96	U937	13	OVCAR3	150
ADC-25	96	IGR-OV1	0.031	SU-DHL-4	5
ADC-27	96	SUP-M2	0.035	OPM-2	15
ADC-28	96	OPM-2	0.024	EoL-1	19
ADC-29	96	MOLM-13	0.017	SU-DHL-4	19
ADC-30	96	NOMO-1	1.3	SU-DHL-4	19

[表34-2]

ADC 番号	評価時間 (時間)	抗原陽性細胞		抗原陰性細胞	
		細胞名	IC ₅₀ (nmol/L)	細胞名	IC ₅₀ (nmol/L)
ADC-31	96	MOLP-8	0.0041	SU-DHL-4	32
ADC-32	96	SUP-M2	0.014	SU-DHL-4	17
ADC-33	96	SU-DHL-4	0.019	EoL-1	45
ADC-34	96	SU-DHL-4	0.0079	EoL-1	30
ADC-35	96	SU-DHL-4	2.67	EoL-1	34
ADC-36	96	SU-DHL-4	0.010	EoL-1	68
ADC-37	96	SU-DHL-4	0.012	EoL-1	24
ADC-38	96	SU-DHL-4	2.03	EoL-1	24
ADC-39	96	SU-DHL-4	0.012	EoL-1	23
ADC-40	96	SU-DHL-4	0.020	EoL-1	24
ADC-41	96	SU-DHL-4	0.024	EoL-1	4.9
ADC-42	96	SU-DHL-4	0.13	EoL-1	210
ADC-43	96	OPM-2	0.019	EoL-1	46
ADC-44	96	SU-DHL-4	0.010	EoL-1	93
ADC-45	96	SU-DHL-4	0.23	EoL-1	20
ADC-46	96	SU-DHL-4	<0.005	MIA PaCa-2	160
ADC-47	144	RT-4	0.10	UM-UC-3	40
ADC-48	144	RT-4	0.0032	UM-UC-3	47

[1202] 以上のように、被験化合物に代表される本発明のADCは、SU-DHL-4細胞をはじめとする複数の細胞株に対して IC₅₀値が0.1 nmol/Lを下回るほどに強い抗原依存的な細胞生存阻害効果を示した。抗原陽性細胞として使用した細胞の由来は表35に示す通りである。したがって、本発明のADCは、B細胞リンパ腫（なかでも、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫）をはじめ、T細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、急性単球白血病、小細胞肺癌、卵巣癌、膀胱癌など、血液がんや固形癌を治療するために有用であることが分かった。また、本発明のADCは、抗原陽性細胞株では強い生存阻害効果を示した一方で、抗原陰性細胞株では生存阻害効果は相対的に弱かった。抗原陽性細胞株での生存阻害効果は、抗原陰性細胞株での生存阻害効果に対して10倍以上（多くは100倍以上）強い活性を示し、目的以外の細胞を傷害しづらい安全性上

副作用の懸念の少ない医薬品として、より望ましい特徴を有していることがわかった。

[1203] [表35]

細胞	由来
SU-DHL-4	B 細胞リンパ腫 (びまん性大細胞リンパ腫)
DLL3 安定発現 NCI-N417	小細胞肺癌
NCI-N417	小細胞肺癌
OVCAR3	卵巣癌
U937	急性骨髄性白血病
SUP-M2	T 細胞リンパ腫
OPM-2	多発性骨髄腫
MOLM-13	急性骨髄性白血病
IGR-OV1	卵巣癌
MOLP-8	多発性骨髄腫
NOMO-1	急性単球性白血病
RT-4	膀胱癌
UM-UC-3	膀胱癌
MIA PaCa-2	膵臓癌

[1204] [試験例4] 化合物およびADCのin vivo薬効評価

5週齢の雄性SCIDマウスの腹側皮下に50 vol% Matrigel (Corning)を含むPhosphate Buffered Saline (PBS)に懸濁したSU-DHL-4細胞を 1×10^7 個/0.1 mL/headで移植した。移植後15日目に腫瘍体積が140 mm³以上の個体を選択し、群分けした。

[1205] 群分け日をday0として、day1およびday8に1 mg/kg body weightで、希釈した化合物1を尾静脈内に投与した。また、day1に3 mg/kg body weight希釈したADC-1を尾静脈内に投与した。対照群には0.05 mg/mLポリソルベート80を含むPBSを投与した。化合物1は4.29% Tween80（最終的なDMSOとTween80の割合は、それぞれ30%と3%）に希釈した。ADC-1は0.05 mg/mLポリソルベート80入りのPBSに希釈した。マウスの腫瘍体積および体重は週2回測定した。結果を

図1に示す。

[1206] 図1に示すように、化合物1に代表される本発明の化合物(I)、およびADC-1に代表される本発明のADCは強い抗腫瘍活性を示した。従って、化合物1に代表される本発明の化合物(I)、およびADC-1に代表される本発明のADCは、B細胞リンパ腫などのがん(なかでも、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)を治療するために有用であることがわかった。

[1207] [試験例5]SU-DHL-4細胞株を用いたウエスタンブロッティング(WB)によるBETタンパク質分解評価

SU-DHL-4は、10 vol% FBSとPSを含むRPMI1640培地を用いて継代培養した。培養の条件は、37℃、5% CO₂とした。

[1208] タンパク質の検出には次の抗体を用いた。

1次抗体:

抗BRD4抗体: BRD4 (E2A7X) Rabbit mAb (Cell Signaling Technology、Cat No. #13440S)

抗BRD2抗体: Brd2 (D89B4) Rabbit mAb (Cell Signaling Technology、Cat No. #5848S)

抗BRD3抗体: 抗BRD3抗体 (2088C3a) (Santa Cruz Biotechnology、Cat No. sc-81202)

抗beta actin抗体: Monoclonal Anti- β Actin antibody produced in mouse (SIGMA、Cat No. A5441)

抗GAPDH抗体: Monoclonal Anti-GAPDH antibody produced in mouse (SIGMA、Cat No. G8795)

2次抗体:

Anti-Mouse IgG, HRP-Linked Whole Ab Sheep (Cytiva、Cat No. NA931-1ML)

Anti-Rabbit IgG, HRP-Linked Whole Ab Donkey (Cytiva、Cat No. NA934-1ML)

[1209] 被験化合物(化合物1, 2, 5, 19または化合物22)によるSU-DHL-4細胞株に

におけるBRD4、BRD2およびBRD3タンパク質量の変動をWBによって検出した。

培養したSU-DHL-4細胞を透明な6-wellプレート(Code No. 140675, Thermo Fisher Scientific)に 6×10^5 cells/wellで播種した。播種後に、37℃、炭酸ガスインキュベーター内で18～25時間前培養した。次に、被検化合物の0.1 mmol/L DMSO溶液を調製し、上記FBSとPSを含むRPMI1640培地中で終濃度の200倍になるように希釈し、各ウェルに1/200容量添加した。この際、DMSOの終濃度が0.1 vol%となるように調製した。被験化合物を添加後、37℃、炭酸ガスインキュベーター内で24時間、50 μ L/wellで培養した。

[1210] 細胞を回収後、上清をアスピレートし、ペレットにLysis buffer 6 (R&D systems, Cat No. 895561) を0.1 mL/sampleで添加した。氷上で60分間インキュベートした後、ボルテックスし、約530×g 10 分間 4℃の条件で遠心し上清を回収した。

[1211] Pierce BCA Protein Assay Kit (Thermo Fisher, Cat No.23225) を用いて、kitに付属のマニュアルに従い、各サンプルのタンパク質濃度を定量後、1 mg/mLになるようLane Marker Reducing Sample Buffer (5x) (Thermo Fisher, Cat No.39000) とLysis buffer 6で希釈調製した。95℃、5分間インキュベートし、WBサンプルとした。WBサンプルは泳動まで-30℃に保存した。

[1212] WBサンプルを解凍し、vortex後spin downして使用した。電気泳動用ゲルとして、SuperSep Ace, 5-20 % 17 well (Wako, Cat No.194-15021) を用いた。0.010 mL/well (タンパク量0.01 mg/well) でサンプルを添加し、SDS-PAGEでタンパク質を分離した。

[1213] 電気泳動後のゲルから、セミドライ式転写装置 (ATT0, Cat No.WSE-4020) を用い、Immobilon-P Transfer membrane (Merck Millipore, Cat No. IPVH3 04F0) にタンパク質を転写した (100 mA/gel、60 分間)。

[1214] 転写膜のブロッキングとして、5 w/v % スkimミルク (nakarai, Cat No. 31149-75) を含む 1X TBS Tween™-20 (TBS-T, Thermo Scientific, Cat No. 28360) (以下5% スkimミルク-TBS-Tと記載) に1時間浸した。

[1215] 1次抗体反応として、BRD4抗体、BRD2抗体およびGAPDH抗体は、5% スkimミ

ルク-TBS-Tで1000倍希釈し、4℃で一晩反応させた。Beta actin抗体は、5% スキムミルク-TBS-Tで2000倍希釈し、4℃で一晩反応させた。BRD3抗体は、Can Get Signal Solution 1 (TOY0B0, Cat No. NKB-201) で200倍希釈し、4℃で一晩反応させた。

[1216] BRD4抗体およびBRD2抗体の2次抗体反応として、Anti-Rabbit IgG, HRP-Linked Whole Ab Donkey抗体を5 % スキムミルク-TBS-Tで5000倍希釈し、1時間反応させた。BRD3抗体, beta actin抗体およびGAPDH抗体の2次抗体反応として、Anti-Mouse IgG, HRP-Linked Whole Ab Sheep 抗体を5 % スキムミルク-TBS-Tで5000倍希釈し、1時間反応させた。

[1217] 発光試薬としては、BRD4、BRD2およびBRD3の検出ではSupersignal West Femo Maximum Sensitivity Substrate (Thermo Fisher, Cat No. #34096) を用い、beta actinおよびGAPDHの検出ではSuperSignal West Pico Chemiluminescent Substrate (Thermo Fisher, Cat No. #34080) を用い、Amersham imager 600 imagers (AI600, Cytiva) で検出を行った。結果を図2に示す。

[1218] 図2に示すように、化合物1, 2, 5, 19または化合物22を添加した群では、Controlに比べてバンドが薄くなり、被験化合物に代表される本発明の化合物はBRD2、BRD3およびBRD4などのBETタンパク質の分解を誘導することが示された。

配列表フリーテキスト

[1219] 配列番号2－人工配列の説明：S 2 3 9 C変異を含むh l g 1のCH改変体のアミノ酸配列

配列番号4－人工配列の説明：Q 1 2 4 C変異を含むヒトκ鎖のCL改変体のアミノ酸配列

配列番号5－人工配列の説明：抗CD 7 9 b抗体のVHのアミノ酸配列

配列番号6－人工配列の説明：抗CD 7 9 b抗体のVLのアミノ酸配列

配列番号7－人工配列の説明：抗CD 1 9抗体のVHのアミノ酸配列

配列番号8－人工配列の説明：抗CD 1 9抗体のVLのアミノ酸配列

配列番号9－人工配列の説明：抗CD 2 2抗体のVHのアミノ酸配列

配列番号 10－人工配列の説明：抗CD22抗体のVLのアミノ酸配列

配列番号 11－人工配列の説明：抗CD79b抗体のCDRH1のアミノ酸配列

配列番号 12－人工配列の説明：抗CD79b抗体のCDRH2のアミノ酸配列

配列番号 13－人工配列の説明：抗CD79b抗体のCDRH3のアミノ酸配列

配列番号 14－人工配列の説明：抗CD79b抗体のCDRL1のアミノ酸配列

配列番号 15－人工配列の説明：抗CD79b抗体のCDRL2のアミノ酸配列

配列番号 16－人工配列の説明：抗CD79b抗体のCDRL3のアミノ酸配列

配列番号 17－人工配列の説明：抗CD19抗体のCDRH1のアミノ酸配列

配列番号 18－人工配列の説明：抗CD19抗体のCDRH2のアミノ酸配列

配列番号 19－人工配列の説明：抗CD19抗体のCDRH3のアミノ酸配列

配列番号 20－人工配列の説明：抗CD19抗体のCDRL1のアミノ酸配列

配列番号 21－人工配列の説明：抗CD19抗体のCDRL2のアミノ酸配列

配列番号 22－人工配列の説明：抗CD19抗体のCDRL3のアミノ酸配列

配列番号 23－人工配列の説明：抗CD22抗体のCDRH1のアミノ酸配列

配列番号 24－人工配列の説明：抗CD22抗体のCDRH2のアミノ酸配列

列

配列番号 25－人工配列の説明：抗CD22抗体のCDRH3のアミノ酸配

列

配列番号 26－人工配列の説明：抗CD22抗体のCDRL1のアミノ酸配

列

配列番号 27－人工配列の説明：抗CD22抗体のCDRL2のアミノ酸配

列

配列番号 28－人工配列の説明：抗CD22抗体のCDRL3のアミノ酸配

列

配列番号 29－人工配列の説明：抗HER2抗体のVHのアミノ酸配列

配列番号 30－人工配列の説明：抗HER2抗体のVLのアミノ酸配列

配列番号 31－人工配列の説明：抗DLL3抗体のVHのアミノ酸配列

配列番号 32－人工配列の説明：抗DLL3抗体のVLのアミノ酸配列

配列番号 33－人工配列の説明：抗GM2抗体のVHのアミノ酸配列

配列番号 34－人工配列の説明：抗GM2抗体のVLのアミノ酸配列

配列番号 35－人工配列の説明：抗EphA2抗体のVHのアミノ酸配列

配列番号 36－人工配列の説明：抗EphA2抗体のVLのアミノ酸配列

配列番号 37－人工配列の説明：抗FAP抗体のVHのアミノ酸配列

配列番号 38－人工配列の説明：抗FAP抗体のVLのアミノ酸配列

配列番号 39－人工配列の説明：抗SSTR2抗体のVHのアミノ酸配列

配列番号 40－人工配列の説明：抗SSTR2抗体のVLのアミノ酸配列

配列番号 41－人工配列の説明：抗CD30抗体のVHのアミノ酸配列

配列番号 42－人工配列の説明：抗CD30抗体のVLのアミノ酸配列

配列番号 43－人工配列の説明：抗BCMA抗体のVHのアミノ酸配列

配列番号 44－人工配列の説明：抗BCMA抗体のVLのアミノ酸配列

配列番号 45－人工配列の説明：抗CD33抗体のVHのアミノ酸配列

配列番号 46－人工配列の説明：抗CD33抗体のVLのアミノ酸配列

配列番号 47－人工配列の説明：抗FOLR α 抗体のVHのアミノ酸配列

配列番号 48－人工配列の説明：抗 F o L R α 抗体の V L のアミノ酸配列

配列番号 49－人工配列の説明：抗 C D 2 5 抗体の V H のアミノ酸配列

配列番号 50－人工配列の説明：抗 C D 2 5 抗体の V L のアミノ酸配列

配列番号 51－人工配列の説明：抗 C A D M 1 抗体の V H のアミノ酸配列

配列番号 52－人工配列の説明：抗 C A D M 1 抗体の V L のアミノ酸配列

配列番号 53－人工配列の説明：抗 C L L 1 抗体の V H のアミノ酸配列

配列番号 54－人工配列の説明：抗 C L L 1 抗体の V L のアミノ酸配列

配列番号 55－人工配列の説明：抗 C D 3 8 抗体の V H のアミノ酸配列

配列番号 56－人工配列の説明：抗 C D 3 8 抗体の V L のアミノ酸配列

配列番号 57－人工配列の説明：抗 C D 7 4 抗体の V H のアミノ酸配列

配列番号 58－人工配列の説明：抗 C D 7 4 抗体の V L のアミノ酸配列

配列番号 59－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 5 5) 抗体の V H のアミノ酸配列

配列番号 60－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 5 5) 抗体の V L のアミノ酸配列

配列番号 61－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 2 2) 抗体の V H のアミノ酸配列

配列番号 62－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 2 2) 抗体の V L のアミノ酸配列

配列番号 63－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 4 6) 抗体の V H のアミノ酸配列

配列番号 64－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 4 6) 抗体の V L のアミノ酸配列

配列番号 65－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 4 7) 抗体の V H のアミノ酸配列

配列番号 66－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 4 7) 抗体の V L のアミノ酸配列

配列番号 67－人工配列の説明：抗 H E R 2 抗体の C D R H 1 のアミノ酸配

列

配列番号 68－人工配列の説明：抗HER2抗体のCDRH2のアミノ酸配列

配列番号 69－人工配列の説明：抗HER2抗体のCDRH3のアミノ酸配列

配列番号 70－人工配列の説明：抗HER2抗体のCDRL1のアミノ酸配列

配列番号 71－人工配列の説明：抗HER2抗体のCDRL2のアミノ酸配列

配列番号 72－人工配列の説明：抗HER2抗体のCDRL3のアミノ酸配列

配列番号 73－人工配列の説明：抗DLL3抗体のCDRH1のアミノ酸配列

配列番号 74－人工配列の説明：抗DLL3抗体のCDRH2のアミノ酸配列

配列番号 75－人工配列の説明：抗DLL3抗体のCDRH3のアミノ酸配列

配列番号 76－人工配列の説明：抗DLL3抗体のCDRL1のアミノ酸配列

配列番号 77－人工配列の説明：抗DLL3抗体のCDRL2のアミノ酸配列

配列番号 78－人工配列の説明：抗DLL3抗体のCDRL3のアミノ酸配列

配列番号 79－人工配列の説明：抗GM2抗体のCDRH1のアミノ酸配列

配列番号 80－人工配列の説明：抗GM2抗体のCDRH2のアミノ酸配列

配列番号 81－人工配列の説明：抗GM2抗体のCDRH3のアミノ酸配列

配列番号 82－人工配列の説明：抗GM2抗体のCDRL1のアミノ酸配列

配列番号 83－人工配列の説明：抗GM2抗体のCDRL2のアミノ酸配列

配列番号 84－人工配列の説明：抗 GM2 抗体の C D R L 3 のアミノ酸配列

配列番号 85－人工配列の説明：抗 E p h A 2 抗体の C D R H 1 のアミノ酸配列

配列番号 86－人工配列の説明：抗 E p h A 2 抗体の C D R H 2 のアミノ酸配列

配列番号 87－人工配列の説明：抗 E p h A 2 抗体の C D R H 3 のアミノ酸配列

配列番号 88－人工配列の説明：抗 E p h A 2 抗体の C D R L 1 のアミノ酸配列

配列番号 89－人工配列の説明：抗 E p h A 2 抗体の C D R L 2 のアミノ酸配列

配列番号 90－人工配列の説明：抗 E p h A 2 抗体の C D R L 3 のアミノ酸配列

配列番号 91－人工配列の説明：抗 F A P 抗体の C D R H 1 のアミノ酸配列

配列番号 92－人工配列の説明：抗 F A P 抗体の C D R H 2 のアミノ酸配列

配列番号 93－人工配列の説明：抗 F A P 抗体の C D R H 3 のアミノ酸配列

配列番号 94－人工配列の説明：抗 F A P 抗体の C D R L 1 のアミノ酸配列

配列番号 95－人工配列の説明：抗 F A P 抗体の C D R L 2 のアミノ酸配列

配列番号 96－人工配列の説明：抗 F A P 抗体の C D R L 3 のアミノ酸配列

配列番号 97－人工配列の説明：抗 S S T R 2 抗体の C D R H 1 のアミノ酸配列

配列番号 98－人工配列の説明：抗 S S T R 2 抗体の C D R H 2 のアミノ酸配列

配列番号 99－人工配列の説明：抗 S S T R 2 抗体の C D R H 3 のアミノ酸配列

配列番号 100－人工配列の説明：抗 S S T R 2 抗体の C D R L 1 のアミノ酸配列

配列番号 101－人工配列の説明：抗 S S T R 2 抗体の C D R L 2 のアミノ

酸配列

配列番号 102 – 人工配列の説明：抗 SSTR2 抗体の CDR L3 のアミノ酸配列

配列番号 103 – 人工配列の説明：抗 CD30 抗体の CDR H1 のアミノ酸配列

配列番号 104 – 人工配列の説明：抗 CD30 抗体の CDR H2 のアミノ酸配列

配列番号 105 – 人工配列の説明：抗 CD30 抗体の CDR H3 のアミノ酸配列

配列番号 106 – 人工配列の説明：抗 CD30 抗体の CDR L1 のアミノ酸配列

配列番号 107 – 人工配列の説明：抗 CD30 抗体の CDR L2 のアミノ酸配列

配列番号 108 – 人工配列の説明：抗 CD30 抗体の CDR L3 のアミノ酸配列

配列番号 109 – 人工配列の説明：抗 BCMA 抗体の CDR H1 のアミノ酸配列

配列番号 110 – 人工配列の説明：抗 BCMA 抗体の CDR H2 のアミノ酸配列

配列番号 111 – 人工配列の説明：抗 BCMA 抗体の CDR H3 のアミノ酸配列

配列番号 112 – 人工配列の説明：抗 BCMA 抗体の CDR L1 のアミノ酸配列

配列番号 113 – 人工配列の説明：抗 BCMA 抗体の CDR L2 のアミノ酸配列

配列番号 114 – 人工配列の説明：抗 BCMA 抗体の CDR L3 のアミノ酸配列

配列番号 115 – 人工配列の説明：抗 CD33 抗体の CDR H1 のアミノ酸

配列

配列番号 1 1 6－人工配列の説明：抗CD33抗体のCDRH2のアミノ酸

配列

配列番号 1 1 7－人工配列の説明：抗CD33抗体のCDRH3のアミノ酸

配列

配列番号 1 1 8－人工配列の説明：抗CD33抗体のCDRL1のアミノ酸

配列

配列番号 1 1 9－人工配列の説明：抗CD33抗体のCDRL2のアミノ酸

配列

配列番号 1 2 0－人工配列の説明：抗CD33抗体のCDRL3のアミノ酸

配列

配列番号 1 2 1－人工配列の説明：抗FOLR α 抗体のCDRH1のアミノ

酸配列

配列番号 1 2 2－人工配列の説明：抗FOLR α 抗体のCDRH2のアミノ

酸配列

配列番号 1 2 3－人工配列の説明：抗FOLR α 抗体のCDRH3のアミノ

酸配列

配列番号 1 2 4－人工配列の説明：抗FOLR α 抗体のCDRL1のアミノ

酸配列

配列番号 1 2 5－人工配列の説明：抗FOLR α 抗体のCDRL2のアミノ

酸配列

配列番号 1 2 6－人工配列の説明：抗FOLR α 抗体のCDRL3のアミノ

酸配列

配列番号 1 2 7－人工配列の説明：抗CD25抗体のCDRH1のアミノ酸

配列

配列番号 1 2 8－人工配列の説明：抗CD25抗体のCDRH2のアミノ酸

配列

配列番号 1 2 9－人工配列の説明：抗CD25抗体のCDRH3のアミノ酸

配列

配列番号 1 3 0－人工配列の説明：抗CD25抗体のCDRL1のアミノ酸

配列

配列番号 1 3 1－人工配列の説明：抗CD25抗体のCDRL2のアミノ酸

配列

配列番号 1 3 2－人工配列の説明：抗CD25抗体のCDRL3のアミノ酸

配列

配列番号 1 3 3－人工配列の説明：抗CADM1抗体のCDRH1のアミノ

酸配列

配列番号 1 3 4－人工配列の説明：抗CADM1抗体のCDRH2のアミノ

酸配列

配列番号 1 3 5－人工配列の説明：抗CADM1抗体のCDRH3のアミノ

酸配列

配列番号 1 3 6－人工配列の説明：抗CADM1抗体のCDRL1のアミノ

酸配列

配列番号 1 3 7－人工配列の説明：抗CADM1抗体のCDRL2のアミノ

酸配列

配列番号 1 3 8－人工配列の説明：抗CADM1抗体のCDRL3のアミノ

酸配列

配列番号 1 3 9－人工配列の説明：抗CLL1抗体のCDRH1のアミノ酸

配列

配列番号 1 4 0－人工配列の説明：抗CLL1抗体のCDRH2のアミノ酸

配列

配列番号 1 4 1－人工配列の説明：抗CLL1抗体のCDRH3のアミノ酸

配列

配列番号 1 4 2－人工配列の説明：抗CLL1抗体のCDRL1のアミノ酸

配列

配列番号 1 4 3－人工配列の説明：抗CLL1抗体のCDRL2のアミノ酸

配列

配列番号 1 4 4－人工配列の説明：抗 C L L 1 抗体の C D R L 3 のアミノ酸

配列

配列番号 1 4 5－人工配列の説明：抗 C D 3 8 抗体の C D R H 1 のアミノ酸

配列

配列番号 1 4 6－人工配列の説明：抗 C D 3 8 抗体の C D R H 2 のアミノ酸

配列

配列番号 1 4 7－人工配列の説明：抗 C D 3 8 抗体の C D R H 3 のアミノ酸

配列

配列番号 1 4 8－人工配列の説明：抗 C D 3 8 抗体の C D R L 1 のアミノ酸

配列

配列番号 1 4 9－人工配列の説明：抗 C D 3 8 抗体の C D R L 2 のアミノ酸

配列

配列番号 1 5 0－人工配列の説明：抗 C D 3 8 抗体の C D R L 3 のアミノ酸

配列

配列番号 1 5 1－人工配列の説明：抗 C D 7 4 抗体の C D R H 1 のアミノ酸

配列

配列番号 1 5 2－人工配列の説明：抗 C D 7 4 抗体の C D R H 2 のアミノ酸

配列

配列番号 1 5 3－人工配列の説明：抗 C D 7 4 抗体の C D R H 3 のアミノ酸

配列

配列番号 1 5 4－人工配列の説明：抗 C D 7 4 抗体の C D R L 1 のアミノ酸

配列

配列番号 1 5 5－人工配列の説明：抗 C D 7 4 抗体の C D R L 2 のアミノ酸

配列

配列番号 1 5 6－人工配列の説明：抗 C D 7 4 抗体の C D R L 3 のアミノ酸

配列

配列番号 1 5 7－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 5 5) 抗体の C D

R H 1 のアミノ酸配列

配列番号 1 5 8－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 5 5) 抗体の C D

R H 2 のアミノ酸配列

配列番号 1 5 9－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 5 5) 抗体の C D

R H 3 のアミノ酸配列

配列番号 1 6 0－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 5 5) 抗体の C D

R L 1 のアミノ酸配列

配列番号 1 6 1－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 5 5) 抗体の C D

R L 2 のアミノ酸配列

配列番号 1 6 2－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 5 5) 抗体の C D

R L 3 のアミノ酸配列

配列番号 1 6 3－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 2 2) 抗体の C D

R H 1 のアミノ酸配列

配列番号 1 6 4－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 2 2) 抗体の C D

R H 2 のアミノ酸配列

配列番号 1 6 5－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 2 2) 抗体の C D

R H 3 のアミノ酸配列

配列番号 1 6 6－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 2 2) 抗体の C D

R L 1 のアミノ酸配列

配列番号 1 6 7－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 2 2) 抗体の C D

R L 2 のアミノ酸配列

配列番号 1 6 8－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 2 2) 抗体の C D

R L 3 のアミノ酸配列

配列番号 1 6 9－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 4 6) 抗体の C D

R H 1 のアミノ酸配列

配列番号 1 7 0－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 4 6) 抗体の C D

R H 2 のアミノ酸配列

配列番号 1 7 1－人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 4 6) 抗体の C D

R H 3 のアミノ酸配列

配列番号 1 7 2 ー人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 4 6) 抗体の C D

R L 1 のアミノ酸配列

配列番号 1 7 3 ー人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 4 6) 抗体の C D

R L 2 のアミノ酸配列

配列番号 1 7 4 ー人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 4 6) 抗体の C D

R L 3 のアミノ酸配列

配列番号 1 7 5 ー人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 4 7) 抗体の C D

R H 1 のアミノ酸配列

配列番号 1 7 6 ー人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 4 7) 抗体の C D

R H 2 のアミノ酸配列

配列番号 1 7 7 ー人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 4 7) 抗体の C D

R H 3 のアミノ酸配列

配列番号 1 7 8 ー人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 4 7) 抗体の C D

R L 1 のアミノ酸配列

配列番号 1 7 9 ー人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 4 7) 抗体の C D

R L 2 のアミノ酸配列

配列番号 1 8 0 ー人工配列の説明：抗 C D 7 9 b (G 4 0 4 7) 抗体の C D

R L 3 のアミノ酸配列

配列番号 1 8 1 ー人工配列の説明：R 4 0 9 K 変異および S 2 3 9 C 変異を含む h l g G 4 の C H 改変体のアミノ酸配列

配列番号 1 8 2 ー人工配列の説明：S 2 3 9 C 変異および H 4 3 5 F 変異を含む h l g G 1 の C H 改変体のアミノ酸配列

配列番号 1 8 3 ー人工配列の説明：抗 N E C T I N 4 抗体の V H のアミノ酸配列

配列番号 1 8 4 ー人工配列の説明：抗 N E C T I N 4 抗体の V L のアミノ酸配列

配列番号 1 8 5 ー人工配列の説明：抗 T R O P 2 抗体の V H のアミノ酸配列

配列番号 186－人工配列の説明：抗 TROP 2 抗体の VL のアミノ酸配列

配列番号 187－人工配列の説明：抗 NECTIN 4 抗体の CDRH1 のアミノ酸配列

配列番号 188－人工配列の説明：抗 NECTIN 4 抗体の CDRH2 のアミノ酸配列

配列番号 189－人工配列の説明：抗 NECTIN 4 抗体の CDRH3 のアミノ酸配列

配列番号 190－人工配列の説明：抗 NECTIN 4 抗体の CDRL1 のアミノ酸配列

配列番号 191－人工配列の説明：抗 NECTIN 4 抗体の CDRL2 のアミノ酸配列

配列番号 192－人工配列の説明：抗 NECTIN 4 抗体の CDRL3 のアミノ酸配列

配列番号 193－人工配列の説明：抗 TROP 2 抗体の CDRH1 のアミノ酸配列

配列番号 194－人工配列の説明：抗 TROP 2 抗体の CDRH2 のアミノ酸配列

配列番号 195－人工配列の説明：抗 TROP 2 抗体の CDRH3 のアミノ酸配列

配列番号 196－人工配列の説明：抗 TROP 2 抗体の CDRL1 のアミノ酸配列

配列番号 197－人工配列の説明：抗 TROP 2 抗体の CDRL2 のアミノ酸配列

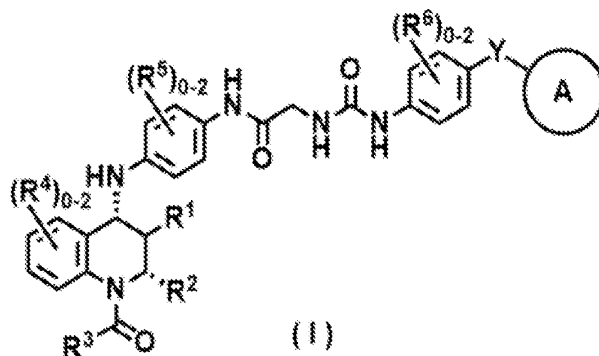
配列番号 198－人工配列の説明：抗 TROP 2 抗体の CDRL3 のアミノ酸配列

配列番号 199－人工配列の説明：抗 CD79b 抗体の抗原結合性断片の重鎖のアミノ酸配列

請求の範囲

[請求項1] 下記式（I）で表される化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化1]



(式中、

R¹およびR²は、それぞれ同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表し、

R³は、低級アルキルを表し、

R⁴は、ハロゲンを表し、

R⁵は、ハロゲンを表し、

R⁶は、ハロゲンまたは低級アルコキシを表し、

Yは、-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, または-NH-C(=O)-CH₂-を表し、

環Aは、

(i) オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、

(ii) 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモ

イルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または、

(i i i) 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよいアリールを表す)。

[請求項2] 環 A における (i) 脂肪族複素環基が、含窒素脂肪族複素環基である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項3] (i) 含窒素脂肪族複素環基で表される環 A が、下記環 A' である、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

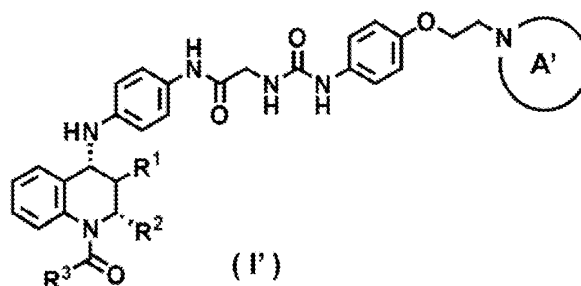
[化2]



(式中、環 A' が置換基を有する場合、環 A' が有する置換基は、環 A の置換基と同義である)。

[請求項4] 式 (I) で表される化合物が、下記式 (I') で表される化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化3]



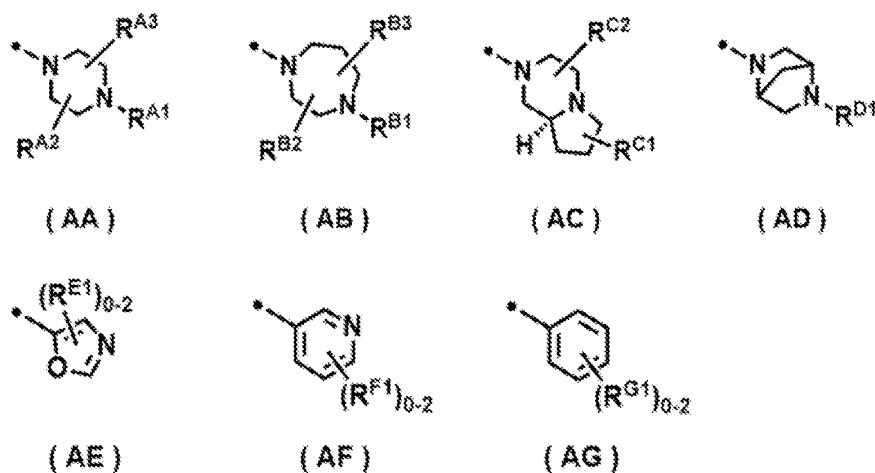
(式中、R¹、R²、およびR³は、式 (I) と同義であり、

環A'は、オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい含窒素脂肪族複素環基である）。

[請求項5]

環Aが、下記式(AA)、(AB)、(AC)もしくは、(AD)で表される脂肪族複素環基、下記式(AE)もしくは(AF)で表される芳香族複素環基、または下記式(AG)で表されるアリールである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化4]



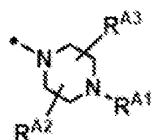
(式中、

R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{D1} 、 R^{E1} 、 R^{F1} および R^{G1} は、それぞれ同一または異なって、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたは低級アルキルカルバモイルを表し、

R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{C1} および R^{C2} は、それぞれ同一または異なって、水素原子、オキソ、低級アルキルまたはヒドロキシ低級アルキルを表す）。

[請求項6] 環Aが、下記式(AA)で表される脂肪族複素環基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化5]



(AA)

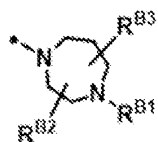
(式中、

R^{A1} は、低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたはシクロアルキルカルボニルを表し、

R^{A2} および R^{A3} は、それぞれ同一または異なって、水素原子、オキソ、低級アルキルまたはヒドロキシ低級アルキルを表す)。

[請求項7] 環Aが、下記式(AB)で表される脂肪族複素環基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化6]



(AB)

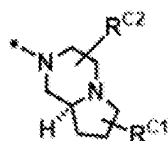
(式中、

R^{B1} は、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルを表し、

R^{B2} および R^{B3} は、それぞれ同一または異なって、水素原子またはオキソを表す)。

[請求項8] 環Aが、下記式(AC)で表される脂肪族複素環基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化7]



(AC)

(式中、 R^{C1} および R^{C2} は、それぞれ同一または異なって、水素原子またはオキソを表す)。

[請求項9] 環Aが、下記式(AD)で表される脂肪族複素環基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化8]

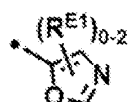


(AD)

(式中、 R^{D1} は、低級アルキルカルボニルを表す)。

[請求項10] 環Aが、下記式(AE)で表される芳香族複素環基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化9]

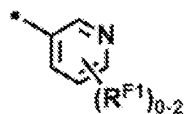


(AE)

(式中、 R^{E1} は、低級アルキルを表す)。

[請求項11] 環Aが、下記式(AF)で表される芳香族複素環基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化10]

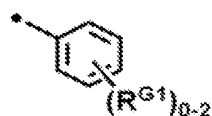


(AF)

(式中、 R^{F1} は、低級アルキルを表す)。

[請求項12] 環Aが、下記式(A G)で表されるアリールである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化11]



(AG)

(式中、 R^{G1} は、低級アルコキシカルボニルまたは低級アルキルカルバモイルを表す)。

[請求項13] Yが、 $-O-CH_2-CH_2-$ である請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

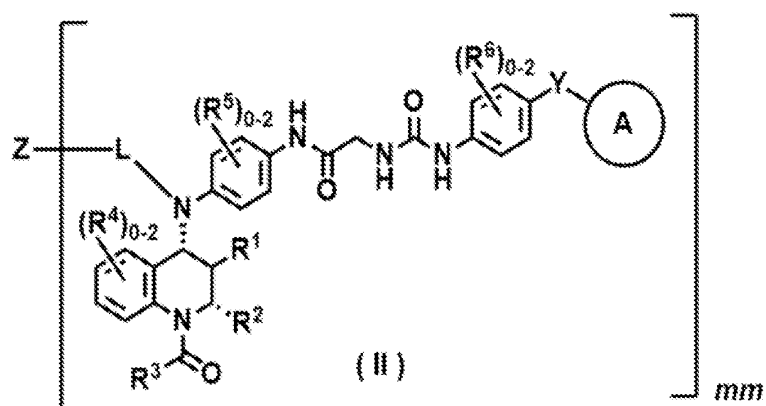
[請求項14] ターゲティング分子と薬物とを含む、ターゲティング分子-薬物複合体であって、

薬物が、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩である、ターゲティング分子-薬物複合体。

[請求項15] 薬物が、リンカーを介してターゲティング分子と連結している、請求項14に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[請求項16] ターゲティング分子-薬物複合体が、下記式(II)で表される、請求項15に記載のターゲティング分子-薬物複合体：

[化12]



(式中、

R^1 および R^2 は、それぞれ同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表し、

R^3 は、低級アルキルを表し、

R^4 は、ハロゲンを表し、

R^5 は、ハロゲンを表し、

R^6 は、ハロゲンまたは低級アルコキシを表し、

Yは、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、または $-NH-C(=O)-CH_2-$ を表し、

環Aは、

(i) オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、

(ii) 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい芳

香族複素環基、または、

(i i i) 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる 1 ～ 3 個の置換基を有していてもよいアリールを表し、

L は、リンカーを表し、

m m は、1 ～ 8 の整数を表し、

Z は、ターゲティング分子を表す）。

[請求項17] (i) 脂肪族複素環基で表される環 A が、下記環 A' である、請求項 16 に記載のターゲティング分子－薬物複合体：

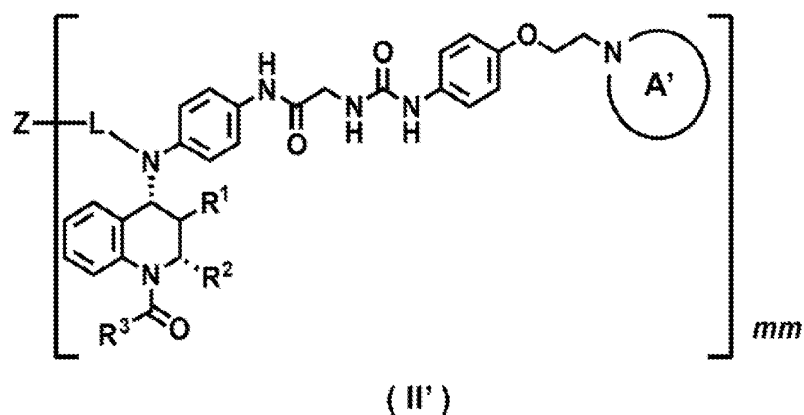
[化13]



(式中、環 A' が置換基を有する場合、環 A' が有する置換基は、環 A の置換基と同義である)。

[請求項18] ターゲティング分子－薬物複合体が、下記式 (I I') で表される、請求項 16 に記載のターゲティング分子－薬物複合体：

[化14]



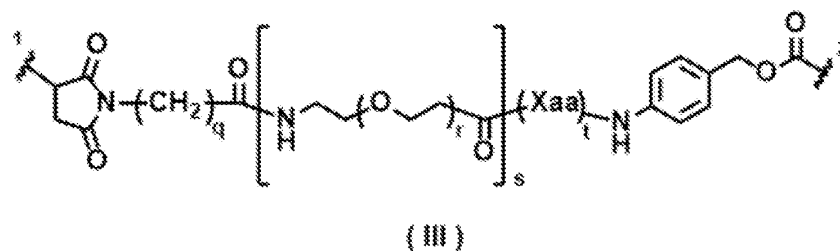
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L 、 mm 、および Z は、式(II)と同義であり、

環 A' は、オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい含窒素脂肪族複素環基である)。

[請求項19]

L が、下記式(III)で表される、請求項16に記載のターゲット分子-薬物複合体：

[化15]



(式中、

波線1は、 Z との結合部位を表し、

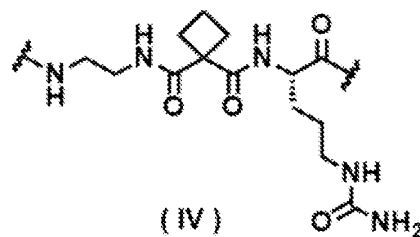
波線2は、 N 原子との結合部位を表し、

各 X a a は、独立して、

(a) バリン、アラニン、シトルリン、グリシン、フェニルアラニン、グルタミン酸、システイン酸、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、ロイシン、イソロイシン、リシン、セリン、プロリン、トレオニンおよびチロシンからなる群から選ばれる少なくとも 1 種のアミノ酸の残基を表すか、または、

(b) 下記式 (I V) :

[化16]



で表されるペプチドミメティックを表し、

q は 1 ～ 5 の整数を表し、

r は 2 ～ 24 の整数を表し、

s は 0 または 1 を表し、

t は 1、2、3 または 4 を表す)。

[請求項20] ターゲティング分子が、抗体もしくはその抗原結合性断片、低分子化合物またはペプチドである、請求項 14 に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[請求項21] ターゲティング分子が抗体である、請求項 14 に記載のターゲティング分子-薬物複合体。

[請求項22] 抗体が、抗 CD 79 b 抗体、抗 CD 19 抗体、抗 CD 22 抗体、抗 HER 2 抗体、抗 DLL 3 抗体、抗 GM 2 抗体、抗 Eph A 2 抗体、抗 FAP 抗体、抗 SSTR 2 抗体、抗 CD 30 抗体、抗 BCMA 抗体、抗 CD 33 抗体、抗 FOLR α 抗体、抗 CD 25 抗体、抗 CADM 1 抗体、抗 CLL 1 抗体、抗 CD 38 抗体、抗 CD 74 抗体、抗 Ne

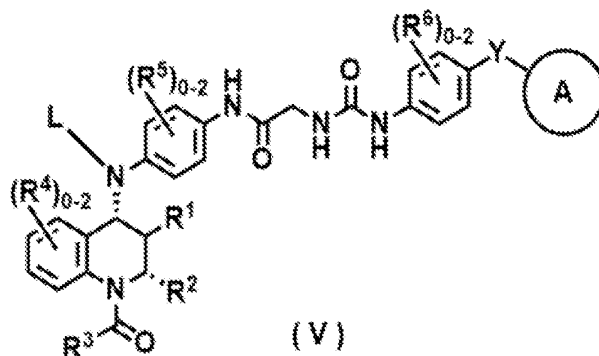
ct in 4 または抗 TROP 2 抗体である、請求項 21 記載のターゲット分子-薬物複合体。

[請求項23] 薬物と薬物に連結したリンカーとを含む薬物-リンカー複合体であって、

薬物が、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩である、薬物-リンカー複合体。

[請求項24] 薬物-リンカー複合体が、下記式 (V) で表される、請求項 23 に記載の薬物-リンカー複合体：

[化17]



(式中、

R^1 および R^2 は、それぞれ同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表し、

R^3 は、低級アルキルを表し、

R^4 は、ハロゲンを表し、

R^5 は、ハロゲンを表し、

R^6 は、ハロゲンまたは低級アルコキシを表し、

Y は、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、または $-NH-C(=O)-CH_2-$ を表し、

環 A は、

(i) オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アル

コキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、

(i i) 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または、

(i i i) 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよいアリールを表し、

L は、リンカーを表す)。

[請求項25] (i) 脂肪族複素環基で表される環 A が、下記環 A' である、請求項 2 4 に記載の薬物－リンカー複合体：

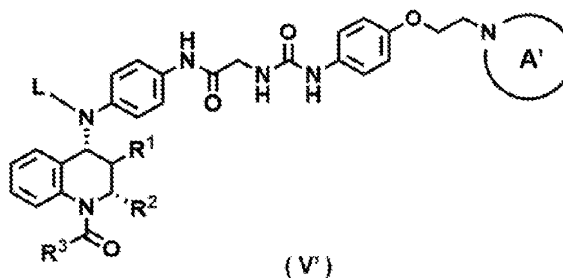
[化18]



(式中、環 A' が置換基を有する場合、環 A' が有する置換基は、環 A の置換基と同義である)。

[請求項26] 薬物－リンカー複合体が、下記式 (V') で表される、請求項 2 4 に記載の薬物－リンカー複合体：

[化19]



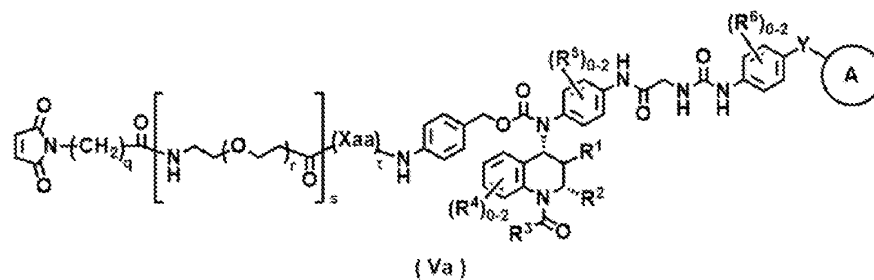
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および L は、式(V)と同義であり、

環 A' は、オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシ低級アルキルカルボニル、低級アルコシカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよび低級アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい含窒素脂肪族複素環基である)。

[請求項27]

薬物－リンカー複合体が、下記式(Va)で表される、請求項24に記載の薬物－リンカー複合体：

[化20]



(式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y および環 A は、前記と同義であり、

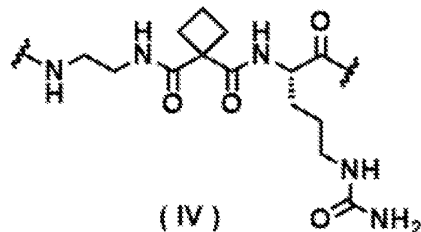
各 Xaa は、独立して、

(a) バリン、アラニン、シトルリン、グリシン、フェニルアラニン、グルタミン酸、システイン酸、アルギニン、アスパラギン、

アスパラギン酸、グルタミン、ロイシン、イソロイシン、リジン、セリン、プロリン、トレオニンおよびチロシンからなる群から選ばれる少なくとも1種のアミノ酸の残基を表すか、または、

(b) 下記式 (I V) :

[化21]



で表されるペプチドミメティックを表し、

q は 1 ～ 5 の整数を表し、

r は 2 ～ 24 の整数を表し、

s は 0 または 1 を表し、

t は 1、2、3 または 4 を表す)。

[請求項28]

(i) 脂肪族複素環基で表される環 A が、下記環 A' である、請求項 27 に記載の薬物-リンカー複合体 :

[化22]



(式中、環 A' が置換基を有する場合、環 A' が有する置換基は、環 A の置換基と同義である)。

[請求項29]

薬物-リンカー複合体が、下記式 (V' a) で表される、請求項 27 に記載の薬物-リンカー複合体 :

