【19】中華民國　　【12】專利公報　（B）

【11】證書號數：I940995
【45】公告日： 中華民國 115 (2026) 年 10 月 01 日
【51】Int. Cl.：　*C07C233/54 (2006.01)*　*C07C231/12 (2006.01)*
A61K47/68 (2017.01)　*A61K39/395 (2006.01)*
A61K31/435 (2006.01)　*A61K31/40 (2006.01)*
A61K31/35 (2006.01)　*A61K31/16 (2006.01)*
發明　　全 7 頁

【54】名　稱：抗體-藥物結合物之新穎製造方法
【21】申請案號：113147001　【22】申請日： 中華民國 107 (2018) 年 08 月 31 日
【11】公開編號：202515848　【43】公開日期： 中華民國 114 (2025) 年 04 月 16 日
【30】優 先 權： 2017/08/31　日本　2017-167690
【72】發 明 人： 仁士良雄 (JP) NISHI, YOSHIO；坂西航平 (JP) SAKANISHI, KOHEI；野口滋 (JP) NOGUCHI, SHIGERU；武田齊大 (JP) TAKEDA, TADAHIRO
【71】申 請 人： 日商第一三共股份有限公司　DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
日本
【74】代 理 人： 王彥評；賴碧宏
【56】參考文獻：
WO　96/26181A1　　WO　2015/115091A1
審查人員：方冠岳

【57】申請專利範圍

1. 一種式(F)所表示的化合物之製造方法,



(F)

其中 R^1 係表示經保護基保護的胺基，R^2 係表示經保護基保護的胺基,
該方法包含下列步驟：
將式(C)所表示的化合物變換為式(F)所表示的化合物的步驟,

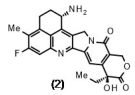


(C)

其中，R^1 係表示與前述相同意義,
其中該步驟包含下列子步驟：
(i)於鹼之存在下，將式(C)所表示的化合物與亞硝酸酯反應而在式(C)所表示的化合物的羰基的 α-位上導入亞硝基；
(ii)對源自亞硝基的氮原子導入保護基；及
(iii)於鉑碳觸媒之存在下，以氫將(ii)之子步驟所製造的化合物加以還原。

2. 如請求項 1 之製造方法，其中 R^1 為經乙醯基、甲氧基乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、三甲基乙醯基、甲醯基、或苄醯基保護的胺基。
3. 如請求項 1 之製造方法，其中 R^1 為經乙醯基或三氟乙醯基保護的胺基。
4. 如請求項 1 之製造方法，其中 R^1 為經乙醯基保護的胺基。

5. 如請求項 1 至 4 中任一項之製造方法，其中 R^2 為經乙醯基、甲氧基乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、三甲基乙醯基、甲醯基、或苄醯基保護的胺基。
6. 如請求項 1 至 4 中任一項之製造方法，其中 R^2 為經乙醯基或三氟乙醯基保護的胺基。
7. 如請求項 1 至 4 中任一項之製造方法，其中 R^2 為經乙醯基保護的胺基。
8. 一種式(2)所表示的化合物之製造方法，



(2)

該方法包含下列步驟：
藉由如請求項 1 至 7 中任一項之製造方法製造式(F)所表示的化合物之步驟；
將式(F)所表示的化合物變換成式(G)所表示的化合物之步驟：



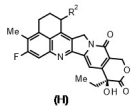
(G)

其中 R^2 係表示與前述相同意義，
然後，將式(G)所表示的化合物與式(1)所表示的化合物稠合：



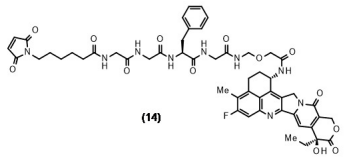
(1)

而將式(G)所表示的化合物變換為式(H)所表示的化合物之步驟：



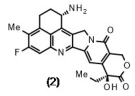
(H)

其中 R^2 係表示與前述相同意義，
然後，將式(H)所表示的化合物變換為式(2)所表示的化合物之步驟。
9. 一種式(14)所表示的化合物之製造方法，



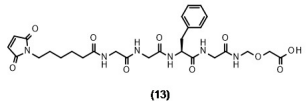
(14)

該方法包含下列步驟：
藉由如請求項 8 之製造方法製造式(2)所表示的化合物之步驟；



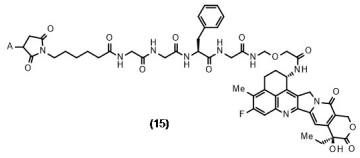
(2)

將式(2)所表示的化合物與式(13)所表示的化合物稠合：



(13)

而將式(2)所表示的化合物變換為式(14)所表示的化合物之步驟。
10. 一種抗體-藥物結合物之製造方法，其中式(15)所表示的藥物連結子(drug-linker)與抗體經由硫醚鍵結合，



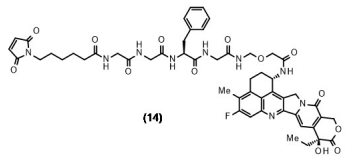
(15)

其中 A 表示與抗體之結合位置，

(3)

該方法包含下列步驟：

(i)藉由如請求項 9 之製造方法製造式(14)所表示的化合物之步驟；



(14)

(ii)將抗體還原之步驟；然後

(iii)將式(14)所表示的化合物與經還原的抗體反應之步驟。

11. 如請求項 10 之製造方法，其中該抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、或抗 GPR20 抗體。

圖式簡單說明

圖 1 係呈示抗 HER2 抗體重鏈之胺基酸序列(序列識別號 1)。

圖 2 係呈示抗 HER2 抗體輕鏈之胺基酸序列(序列識別號 2)。

圖 3 係呈示抗 HER3 抗體重鏈之胺基酸序列(序列識別號 3)。

圖 4 係呈示抗 HER3 抗體輕鏈之胺基酸序列(序列識別號 4)。

圖 5 係呈示抗 TROP2 抗體重鏈之胺基酸序列(序列識別號 5)。

圖 6 係呈示抗 TROP2 抗體輕鏈之胺基酸序列(序列識別號 6)。

圖 7 係呈示抗 B7-H3 抗體重鏈之胺基酸序列(序列識別號 7)。

圖 8 係呈示抗 B7-H3 抗體輕鏈之胺基酸序列(序列識別號 8)。

圖 9 係呈示抗 GPR20 抗體重鏈之胺基酸序列(序列識別號 9)。

圖 10 係呈示抗 GPR20 抗體輕鏈之胺基酸序列(序列識別號 10)。

序列識別號１：抗ＨＥＲ２抗體重鏈之胺基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖 1】

序列識別號２：抗ＨＥＲ２抗體輕鏈之胺基酸序列

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＶＮＴＡＶＡＷＹＱＱ
ＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＲＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＨＹＴＴＰＰＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳ
ＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮ
ＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫ
ＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

【圖 2】

序列識別號３：抗ＨＥＲ３抗體重鏈之胺基酸序列

ＱＶＱＬＱＱＷＧＡＧＬＬＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＡＶＹＧＧＳＦＳＧＹＹＷＳＷＩＲ
ＱＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＥＩＮＨＳＧＳＴＮＹＮＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＶＥＴＳＫＮ
ＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＫＷＴＷＹＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴ
ＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥ
ＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳ
ＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰ
ＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶ
ＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳ
ＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱ
ＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥ
ＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱ
ＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

【圖 3】

序列識別號４：抗ＨＥＲ３抗體輕鏈之胺基酸序列

ＤＩＥＭＴＱＳＰＤＳＬＡＶＳＬＧＥＲＡＴＩＮＣＲＳＳＱＳＶＬＹＳＳＳＮＲＮＹ
ＬＡＷＹＱＱＮＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＷＡＳＴＲＥＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤ
ＦＴＬＴＩＳＳＬＱＡＥＤＶＡＶＹＹＣＱＱＹＹＳＴＰＲＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ
ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶ
ＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡ
ＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

【圖 4】

序列識別號５：抗ＴＲＯＰ２抗體重鏈之胺基酸序列

ＭＫＨＬＷＦＦＬＬＬＶＡＡＰＲＷＶＬＳＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫ
ＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＴＡＧＭＱＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＮＴＨＳＧＶ
ＰＫＹＡＥＤＦＫＧＲＶＴＩＳＡＤＴＳＴＳＴＡＹＬＱＬＳＳＬＫＳＥＤＴＡＶＹＹ
ＣＡＲＳＧＦＧＳＳＹＷＹＦＤＶＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡ
ＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶ
ＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫ
ＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦ
ＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧ
ＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹ
ＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥ
ＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰ
ＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨ
ＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

訊息序列（１－１９）、可變區域（２０－１４０）、恆定區域（１４１－４７０）

【圖 5】

序列識別號６：抗ＴＲＯＰ２抗體輕鏈之胺基酸序列

ＭＶＬＱＴＱＶＦＩＳＬＬＬＷＩＳＧＡＹＧＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲ
ＶＴＩＴＣＫＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＹＲＹＴ
ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＨＹＩＴ
ＰＬＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶ
ＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤ
ＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳ
ＦＮＲＧＥＣ

訊息序列（１－２０）、可變區域（２１－１２９）、恆定區域（１３０－２３４）

【圖 6】

序列識別號７：抗Ｂ７－Ｈ３抗體重鏈之胺基酸序列

ＭＫＨＬＷＦＦＬＬＬＶＡＡＰＲＷＶＬＳＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫ
ＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＶＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＹＩＮＰＹＮＤＤ
ＶＫＹＮＥＫＦＫＧＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹ
ＣＡＲＷＧＹＹＧＳＰＬＹＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬ
ＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧ
ＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨ
ＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬ
ＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤ
ＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥ
ＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥ
ＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴ
ＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬ
ＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

訊息序列（１－１９）、可變區域（２０－１４１）、恆定區域（１４２－４７１）

【圖 7】

序列識別號８：抗Ｂ７－Ｈ３抗體輕鏈之胺基酸序列

ＭＶＬＱＴＱＶＦＩＳＬＬＬＷＩＳＧＡＹＧＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲ
ＡＴＬＳＣＲＡＳＳＲＬＩＹＭＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＰＬＩＹＡＴＳＮＬＡＳＧ
ＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＷＮＳＮＰ
ＰＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶ
ＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳ
ＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦ
ＮＲＧＥＣ

訊息序列（１－２０）、可變區域（２１－１２８）、恆定區域（１２９－２３３）

【圖 8】

序列識別號９：抗ＧＰＲ２０抗體重鏈之胺基酸序列

ＭＫＨＬＷＦＦＬＬＬＶＡＡＰＲＷＶＬＳＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫ
ＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＳＹＹＩＳＷＩＲＱＡＰＧＱＧＬＫＹＭＧＦＩＮＰＧＳＧＨ
ＴＮＹＮＥＫＦＫＧＲＶＴＩＴＡＤＫＳＳＳＴＡＴＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹ
ＣＡＲＧＡＧＧＦＬＲＩＩＴＫＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰ
ＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳ
ＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮ
ＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦ
ＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶ
ＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫ
ＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲ
ＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴ
ＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡ
ＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

訊息序列（１－１９）、可變區域（２０－１４２）、恆定區域（１４３－４７２）

【圖 9】

序列識別號１０：抗ＧＰＲ２０抗體輕鏈之胺基酸序列

ＭＶＬＱＴＱＶＦＩＳＬＬＬＷＩＳＧＡＹＧＤＴＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲ
ＶＴＩＴＣＲＡＳＫＳＶＳＴＹＩＨＷＹＱＱＫＰＧＫＱＰＫＬＬＩＹＳＡＧＮＬＥＳ
ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＮＹＹＣＱＱＩＮＥＬ
ＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶ
ＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤ
ＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳ
ＦＮＲＧＥＣ

訊息序列（１－２０）、可變區域（２１－１２９）、恆定區域（１３０－２３４）

【圖 10】