

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7527978号
(P7527978)

(45)発行日 令和6年8月5日(2024.8.5)

(24)登録日 令和6年7月26日(2024.7.26)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68
A 6 1 K	31/4745(2006.01)	A 6 1 K	31/4745
A 6 1 K	47/54 (2017.01)	A 6 1 K	47/54
A 6 1 K	47/60 (2017.01)	A 6 1 K	47/60
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
請求項の数 26 (全266頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2020-567763(P2020-567763)	(73)特許権者	505314468
(86)(22)出願日	令和1年6月7日(2019.6.7)		シージェン インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2021-527040(P2021-527040 A)		アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1 , ボセル, エス. イー., 3 0 ティーエイチ ドライブ - 2 1 8 2 3
(43)公表日	令和3年10月11日(2021.10.11)	(74)代理人	100078282
(86)国際出願番号	PCT/US2019/035971		弁理士 山本 秀策
(87)国際公開番号	WO2019/236954	(74)代理人	100113413
(87)国際公開日	令和1年12月12日(2019.12.12)		弁理士 森下 夏樹
審査請求日	令和4年6月7日(2022.6.7)	(72)発明者	ジェフリー, スコット
(31)優先権主張番号	62/681,847		アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1 , ボセル, 3 0 ティーエイチ ドライブ エスイー 2 1 8 2 3
(32)優先日	平成30年6月7日(2018.6.7)	(72)発明者	リスキ, ライアン
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1
(31)優先権主張番号	62/777,491		最終頁に続く
(32)優先日	平成30年12月10日(2018.12.10)		
	最終頁に続く		
(54)【発明の名称】 カンプトテシンコンジュゲート			

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式を有するカンプトテシンコンジュゲート：

$L - (Q - D)_p$

またはその塩〔式中

L は、標的剤に由来するリガンド単位であり、

下付き文字 p は、1 ～ 1 6 の範囲の整数であり、

Q は、以下：

$-Z-A-R L-, -Z-A-R L-Y-, -Z-A-S^*-R L-, -Z-A-S^*-R L-Y-,$

$-Z-A-B(S^*)-R L-$ および $-Z-A-B(S^*)-R L-Y-$

(式中、Z はストレッチャー単位であり、

A は、結合またはコネクター単位であり、

B は、並列コネクター単位であり、

S* は、分配剤であり、

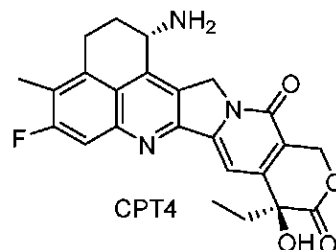
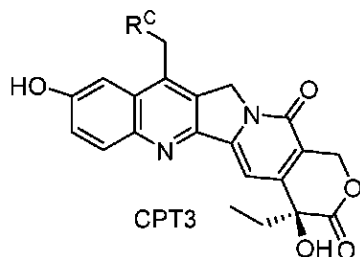
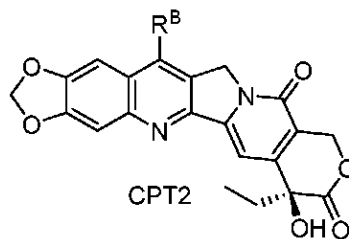
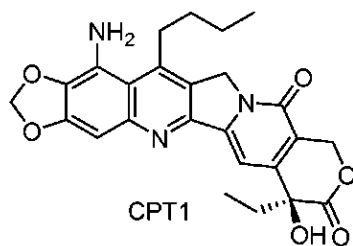
R L は、放出可能リンカーであり、R L は、グルクロニド単位であり、

Y は、スペーサー単位である)

からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、

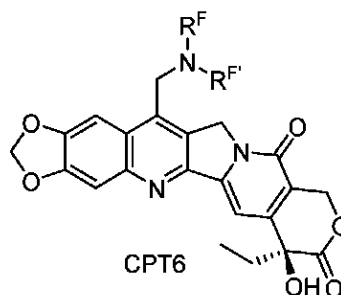
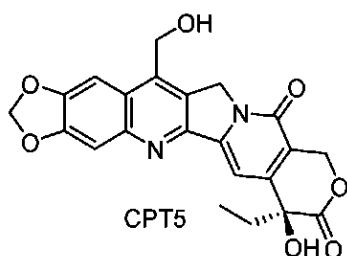
D は、以下の通りの C P T 1、C P T 2、C P T 3、C P T 4、C P T 5、C P T 6 および C P T 7：

【化 2 7 9】

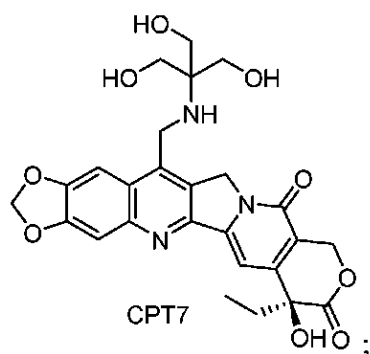


10

【化 2 8 0】



20



30

(式中、

R^B は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) - $C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニルおよびフェニル - $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

40

R^C は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

R^F および $R^{F'}$ はそれぞれ、-H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $(C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ) - $C_1 \sim C_8$ アルキル、N、N - $(C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル) $(C_1 \sim C_4$ アルキル) - アミノ - $C_1 \sim C_8$ アルキル、N、N - ジ $(C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ - $C_1 \sim C_8$ アルキル、N - $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル - $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル C(O) -、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル - C(O) -、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル C(O) -、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル) - $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim$

50

C₁₀ヘテロシクロアルキル、(C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキル)－C₁～C₄アルキル、フェニル、フェニル－C₁～C₄アルキル、ジフェニル－C₁～C₄アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール－C₁～C₄アルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであるか、または

R^FおよびR^F′は、それらの各々が結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、－OH、－OC₁～C₄アルキル、－NH₂、－NHC₁～C₄アルキルおよび－N(C₁～C₄アルキル)₂から選択される0～3つの置換基を有する、5員環、6員環または7員環を形成し、

R^B、R^C、R^FおよびR^F′のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、－OH、－OC₁～C₄アルキル、－NH₂、－NHC₁～C₄アルキルおよび－N(C₁～C₄アルキル)₂からなる群から選択される0～3つの置換基により置換されている)

からなる群から選択される薬物単位であり、

Dの共有結合点は、Qが、－Z－A－RL－、－Z－A－RL－Y－、－Z－A－S^{*}－RL－、－Z－A－B(S^{*})－RL－、－Z－A－S^{*}－RL－Y－または－Z－A－B(S^{*})－RL－Y－である場合、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5またはCPT6のヒドロキシルまたはアミノ置換基のいずれか1つのヘテロ原子に対するものであり、

ただし、共有結合点がCPT6のアミノ置換基の窒素原子に対するものである場合、R^FおよびR^F′の少なくとも1つは、－Hであることを条件とし、

ただし、Dが、そのアミノ置換基の窒素原子を介する共有結合を有するCPT1である場合、－Z－A－RL－、－Z－A－RL－Y－、－Z－A－S^{*}－RL－、－Z－A－B(S^{*})－RL－、－Z－A－S^{*}－RL－Y－および－Z－A－B(S^{*})－RL－Y－の－Z－A－は、加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミド－カプロイル－β－アラニル部分以外であることを条件とする]。

【請求項2】

Qが、以下：

－Z－A－RL－；－Z－A－RL－Y－；－Z－A－S^{*}－RL－；－Z－A－B(S^{*})－RL－；

－Z－A－S^{*}－RL－Y－；および－Z－A－B(S^{*})－RL－Y－

(式中、Aは、コネクター単位である)

からなる群から選択される式を有するリンカー単位である、請求項1に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項3】

Dが、CPT1、CPT4、CPT6またはCPT7であり、

CPT1への共有結合点が、そのアミン官能基の窒素原子を介するものであり、ただし、－Z－A－は、コハク酸アミド部分として、加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミド－カプロイル－β－アラニル以外であることを条件とし、

CPT4への共有結合点が、そのアミン官能基の窒素原子を介するものであり、

CPT6への共有結合点が、そのアミン官能基の窒素原子を介するものであり、ただし、R^FおよびR^F′の少なくとも1つが、－Hであることを条件とし、

CPT7への共有結合点が、その一級ヒドロキシル官能基の1つの酸素原子を介するものである、

請求項1または2に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項4】

前記グルクロニド単位が、以下の式：

10

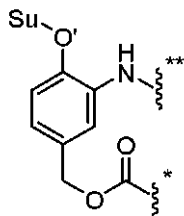
20

30

40

50

【化 2 8 1】



(式中、

Suは、単糖類のヘキソース体であり、

O'は、グリコシダーゼによって切断することができるグリコシド結合の酸素原子を表し

、
単一アスタリスク(*)で印を付けた波線は、R^FおよびR^F'の少なくとも1つが-Hである、CPT1、CPT4もしくはCPT6のアミノ置換基の窒素原子への、またはスパーサー単位(Y)への共有結合部位を示すか、あるいはCPT1～CPT7のいずれか1つのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子への共有結合部位を示し、

二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、Qの残部への共有結合部位を示す)を有する、請求項3に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項5】

—Z—A—が、スクシンイミド—アルカノイル部分またはスクシンイミドおよびトリアゾール部分を含み、その各々が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有しており、トリアゾール部分が、薬物リンカー化合物のアルキニル部分への化学修飾されている標的剤に由来するアジド置換基の1,3-双極子環化付加から必要に応じて形成され、前記標的剤が、前記コンジュゲートの前記リガンド単位への前駆体であるか、または

—Z—A—が、カンプトテシン—リンカー化合物のmDPR部分から誘導可能なコハク酸アミド部分を含むか、もしくは加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミド—プロピオニル部分を含み、

ただし、Dは、そのアミノ置換基の窒素原子を介する共有結合を有しており、—Z—A—は、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミドおよびトリアゾール部分を含むか、もしくはDがCPT1である場合、mDPR部分から誘導可能なコハク酸アミド部分を含むことを条件とするか、または

ただし、DがCPT1である場合、Dは、そのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子への共有結合を有しており、—Z—A—は、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミド—アルカノイル—β—アラニル部分を含むことを条件とする、

請求項4に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項6】

—Z—A—が、スクシンイミド—アルカノイル部分もしくはスクシンイミドおよびトリアゾール部分を含み、その各々が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環、もしくはカンプトテシン—リンカー化合物のmDPRから誘導可能なコハク酸アミド部分を必要に応じて有するか、または

—Z—A—が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有する、以下の式：

10

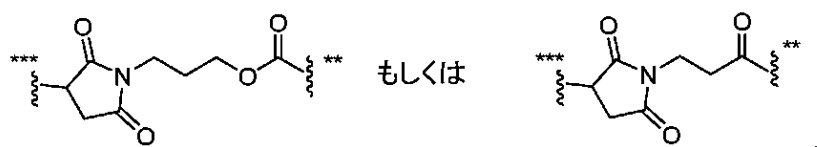
20

30

40

50

【化 2 9 1】

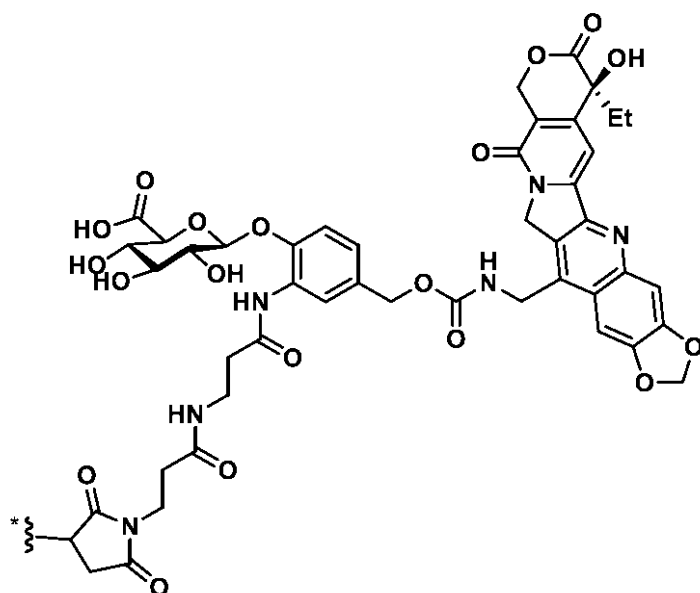


(式中、二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、B、R LまたはS*への共有結合部位を示し、三重アスタリスク(***)で印を付けた波線は、Lの硫黄原子への共有結合点を示す)を有する、請求項1に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項7】

－Q－Dが以下の構造

【化 4 0 1】

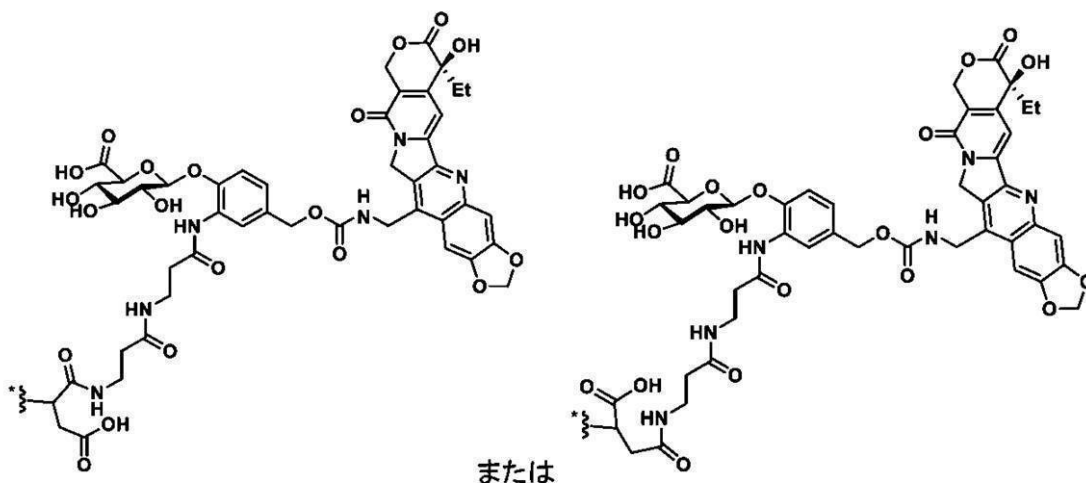


(式中、単一アスタリスク(*)で印を付けた波線は、Lへの共有結合点を示す)を有する、請求項1に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項8】

－Q－Dが以下の式

【化 4 0 2】



10

20

30

40

50

(式中、単一アスタリスク(*)で印を付けた波線は、Lへの共有結合点を示す)を有する、請求項1に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項9】

以下からなる群から選択される式を有する、カンプトテシン-リンカー化合物：

- (i) $Z' - A - RL - D$;
- (ii) $Z' - A - RL - Y - D$;
- (iii) $Z' - A - S^* - RL - D$;
- (iv) $Z' - A - S^* - RL - Y - D$;
- (v) $Z' - A - B(S^*) - RL - D$; および
- (vi) $Z' - A - B(S^*) - RL - Y - D$

10

【式中、

Z' は、求電子基または求核基を有するストレッチャー単位前駆体であり、

A は、結合またはコネクター単位であり、

B は、並列コネクター単位であり、

S^* は、分配剤であり、

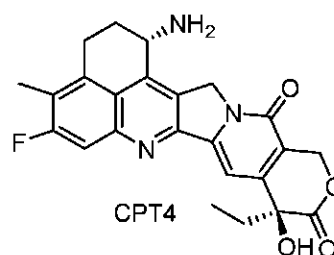
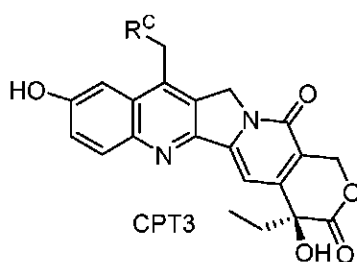
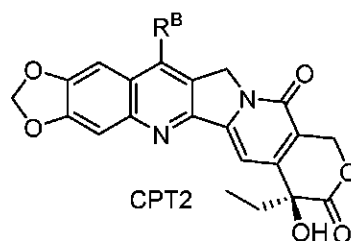
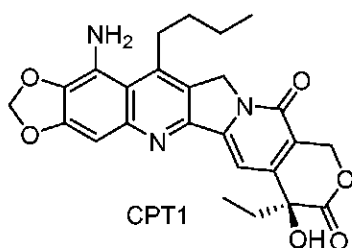
RL は、放出可能リンカーであり、 RL は、グルクロニド単位であり、

Y は、スペーサー単位であり、

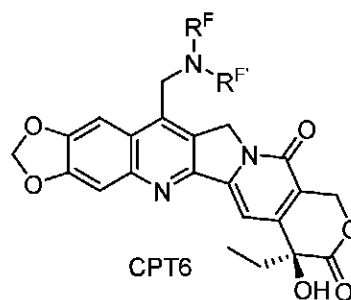
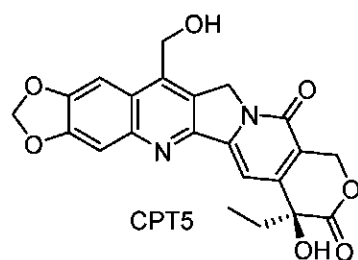
D は、以下の通りのCPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6およびCPT7からなる群から選択されるカンプトテシン化合物：

【化297】

20



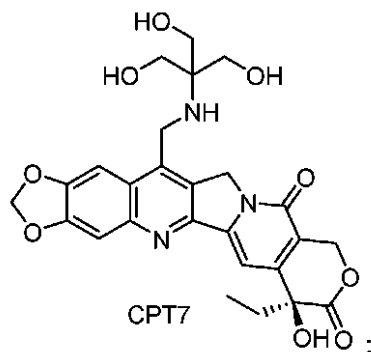
30



40

50

【化 2 9 8】



10

(R^B は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニルおよびフェニル $-C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択される部分であり、

R^C は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される部分であり、

R^F および $R^{F'}$ はそれぞれ、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、($C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ) $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 N 、 $N-(C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-アミノ-C_1 \sim C_8$ アルキル、 N 、 $N-ジ(C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $N-C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル $-C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル $-C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル $C(O)-$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、($C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、($C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニル、フェニル $-C_1 \sim C_4$ アルキル、ジフェニル $-C_1 \sim C_4$ アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール $-C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであるか、または

20

R^F および $R^{F'}$ は、それらの各々が結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ から選択される0～3つの置換基を有する、5員環、6員環または7員環を形成し、

30

R^B 、 R^C 、 R^F および $R^{F'}$ のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ からなる群から選択される0～3つの置換基により置換されている)であり、

前記カンプトテシン-リンカー化合物が、式(i)、式(ii)、式(iii)、式(iv)、式(v)または式(vi)である場合、Dの共有結合点は、CPT1～CPT7のいずれか1つのヒドロキシルまたはアミノ置換基のいずれか1つのヘテロ原子に対するものであり、

40

ただし、共有結合点がCPT6のアミノ置換基の窒素原子に対するものである場合、 R^F および $R^{F'}$ の少なくとも1つは、 $-H$ であることを条件とし、

ただし、Dが、そのアミノ置換基の窒素原子を介する共有結合を有するCPT1である場合、式(i)、式(ii)、式(iii)、式(iv)、式(v)および式(vi)の前記カンプトテシン-リンカー化合物のZ'-A-は、マレイミド-カプロイル-β-アラニル部分以外であることを条件とする]。

【請求項10】

Aが、コネクター単位である、式(i)、式(ii)；式(iii)、式(iv)、式(v)および式(vi)からなる群から選択される式を有する、請求項9に記載のカンプトテシン-リンカー化合物。

50

【請求項 1 1】

Dが、CPT 1、CPT 4またはCPT 6であり、

CPT 1の結合点が、そのアミン官能基の窒素原子を介するものであり、ただし、Z'-A-は、マレイミド-カプロイル-β-アラニル以外であることを条件とし、

CPT 4の結合点が、そのアミン官能基の窒素原子に対するものであり、

CPT 6の結合点が、そのアミン官能基の窒素原子を介するものであり、ただし、R^FおよびR^F'の少なくとも1つは、-Hであることを条件とする、

請求項 1 0 に記載のカンプトテシン-リンカー化合物。

【請求項 1 2】

Z'-A-が、マレイミド-アルカノイル部分またはmDPRを含み、その塩基性窒素原子が、必要に応じてプロトン化されているか、または酸不安定保護基によって保護されており、

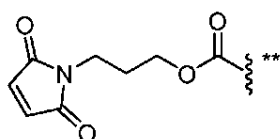
ただし、Dが、そのアミノ置換基の窒素原子を介する共有結合を有するCPT 1である場合、Z'-A-は、mDPRを含む、

請求項 9 ~ 1 1 のいずれか一項に記載のカンプトテシン-リンカー化合物。

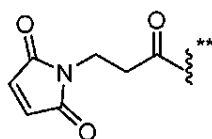
【請求項 1 3】

Z'-A-が、以下：

【化 3 0 3】



および

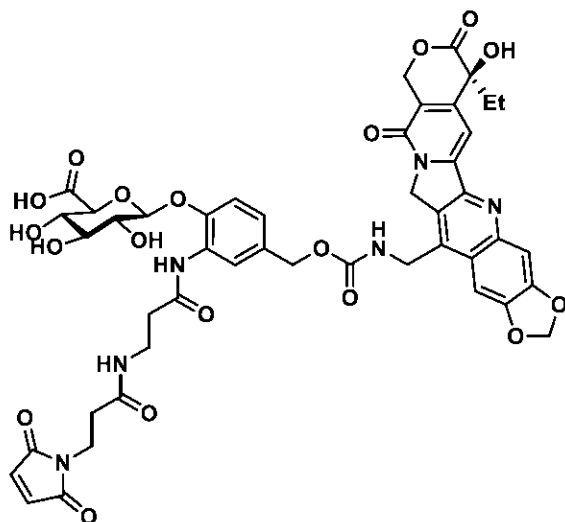


(式中、二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、S*への共有結合部位を示す)からなる群から選択される式を有する、式(i i i)を有する請求項 9 ~ 1 1 のいずれか一項に記載のカンプトテシン-リンカー化合物。

【請求項 1 4】

以下の構造：

【化 3 0 6】



またはその塩を有する、請求項 9 に記載のカンプトテシン-リンカー化合物。

【請求項 1 5】

対象において、がんを処置するための医薬の調製における、カンプトテシンコンジュゲートの使用であって、前記カンプトテシンコンジュゲートが、請求項 1 に記載の式を有す

る、使用。

【請求項 16】

請求項 1 に記載のカンプトテシンコンジュゲートおよび少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的に許容される組成物。

【請求項 17】

それを必要とする対象における、がんを処置するための組成物であって、前記組成物が、有効量の請求項 1 に記載のカンプトテシンコンジュゲートを含む、組成物。

【請求項 18】

請求項 1 に記載のカンプトテシンコンジュゲートを調製する方法であって、前記方法が、請求項 9 に記載のカンプトテシン—リンカー化合物の Z' に対して反応性のある官能基を有する標的剤に接触させて、これにより、それぞれ、構造的に前記標的剤および Z' に対応する前記カンプトテシンコンジュゲートの前記リガンド単位とストレッチャー単位 (Z) との間に共有結合を形成させるステップを含む、方法。

10

【請求項 19】

L が、CD30 抗原に選択的に結合する抗体である、請求項 1 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 20】

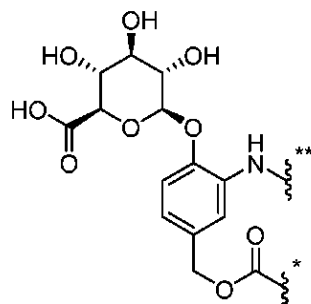
L が、cAC10 である、請求項 19 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 21】

前記グルクロニド単位が、以下の構造：

20

【化 299】



30

(式中、単一アスタリスク (*) で印を付けた波線は、D またはスペーサー単位 (Y) への共有結合部位を示し、二重アスタリスク (**) で印を付けた波線は、A、B または S* への共有結合点を示す)

を有する、請求項 4 に記載のカンプトテシンコンジュゲートまたは請求項 10 に記載のカンプトテシン—リンカー化合物。

【請求項 22】

前記がんが、リンパ腫、白血病および固形腫瘍からなる群から選択される、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 23】

前記がんが、リンパ腫または白血病である、請求項 15 に記載の使用。

40

【請求項 24】

前記標的剤が、少なくとも 1 つのシステイン残基を有する抗 CD30 抗体であり、ここで、前記反応性官能基はチオールであり、Z' はマレイミド部分を含むか、または前記標的剤が、前記反応性官能基としてアジド含有残基を有するよう修飾されている抗 CD30 抗体であり、Z' がアルキン官能基を含み、前記アジドおよびアルキン官能基が、1,3-双極子環化付加を起こして、トリアゾール環系を形成することが可能である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 25】

前記がんが、リンパ腫、白血病および固形腫瘍からなる群から選択される、請求項 17

50

に記載の組成物。

【請求項 26】

前記がんが、リンパ腫または白血病である、請求項 17 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、そのどちらの全体も、すべての目的のため、参照により本明細書に組み込まれている、2018年6月7日出願の米国仮特許出願第62/681,847号、および2018年12月10日出願の同第62/777,491号への優先権の利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

腫瘍細胞へ細胞傷害剤を標的化送達するための抗体 (mAb) が検討されてきた。様々な薬物クラスが、抗体による標的化送達に関して評価されているが、臨床開発を妥当にするほどの好適な毒性プロファイルおよび他の薬理学的特性を有すると同時に、抗体薬物コンジュゲートとして十分に活性があると証明されている薬物クラスは数種に過ぎない。関心を持たれている1つの薬物クラスは、カンプトテシンである。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

通常、リンカーを介した抗体への細胞傷害剤の結合による抗体薬物コンジュゲート (ADC) の設計は、リンカーに結合するために、薬物上にコンジュゲートのハンドルが存在すること、および条件として安定的に抗体に薬物を結合するためのリンカー技術を含めた、様々な因子を考慮することが必要である。このクラスにおける親化合物に関するコンジュゲートのハンドルは、C20ヒドロキシル官能基であり、この場合、リンカーは、カーボネート官能基を介して結合されている (例えば、Walker, M.A. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters(2002) 12(2): 217-219を参照されたい)。しかし、カーボネート官能基は、通常、加水分解に不安定であることが問題であり、このために、体循環への遊離薬物の早すぎる放出が引き起こされ、これにより、ADC効力の低下、コンジュゲートの不十分な免疫学的特異性、および毒性の増大をもたらす恐れがある。したがって、所望の作用部位 (sit) に送達される薬物の量を増大させるため、安定性の改善されたカンプトテシンコンジュゲートが当分野において必要とされている。本発明は、そのような必要性および他の必要性に対処する。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、とりわけ、カンプトテシンコンジュゲート、カンプトテシン-リンカー化合物およびカンプトテシン化合物、それらを調製および使用する方法、ならびにそれらの中間体を提供する。本発明のカンプトテシンコンジュゲートは、血液循環中に安定であるが、遊離薬物が腫瘍細胞近傍またはその内部でコンジュゲートから放出されると、細胞死をもたらすことができる。

【0005】

1つの原理実施形態では、以下の式を有するカンプトテシンコンジュゲート：

$L - (Q - D)_p$

またはその塩 [式中

L は、リガンド単位であり、

下付き文字 p は、1 ~ 16 の整数であり、

Q は、以下：

$-Z-A-$ 、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-RL-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-$

$Z-A-S^*-RL-Y-$ 、

$Z-A-S^*-W-$ 、 $-Z-A-S^*-W-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ 、 $-$

10

20

30

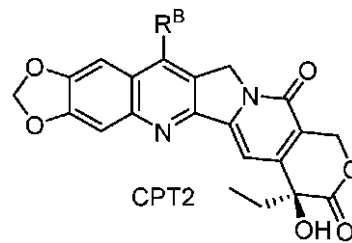
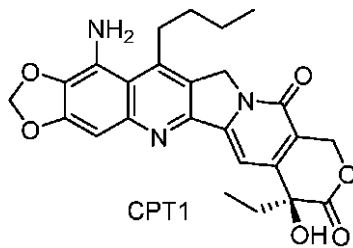
40

50

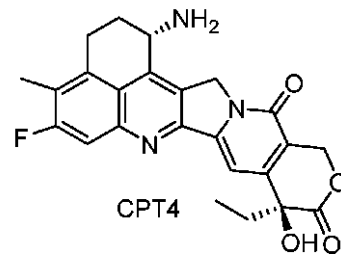
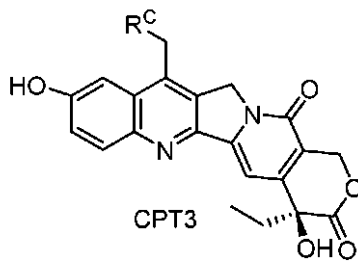
$Z-A-B(S^*)-W-$ 、
 $-Z-A-B(S^*)-W-RL-$ および $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$
 からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、
 式中、 Z はストレッチャー単位であり、
 A は、結合またはコネクター単位であり、
 B は、並列コネクター単位であり、
 S^* は、分配剤であり、
 RL は、放出可能リンカーであり、
 W は、アミノ酸単位であり、
 Y は、スペーサー単位であり、
 D は、以下：

10

【化 1】

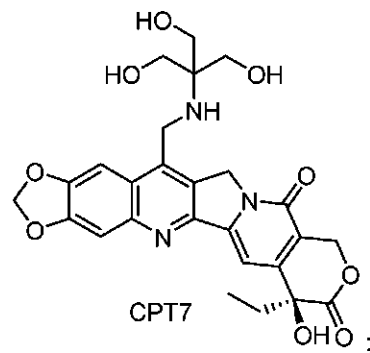
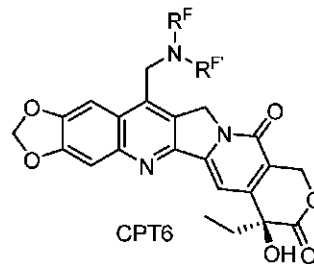
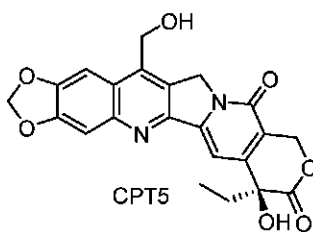


20



【化 2】

30



40

(式中、

R^B は、 H 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル

50

、(C₃～C₈シクロアルキル)－C₁～C₄アルキル、フェニルおよびフェニル－C₁～C₄アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

R^Cは、C₁～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

R^FおよびR^{F'}はそれぞれ、－H、C₁～C₈アルキル、C₁～C₈ヒドロキシアルキル、C₁～C₈アミノアルキル、(C₁～C₄アルキルアミノ)－C₁～C₈アルキル、N、N－(C₁～C₄ヒドロキシアルキル)(C₁～C₄アルキル)－アミノ－C₁～C₈アルキル、N、N－ジ(C₁～C₄アルキル)アミノ－C₁～C₈アルキル、N－C₁～C₄ヒドロキシアルキル－C₁～C₈アミノアルキル、C₁～C₈アルキルC(O)－、C₁～C₈ヒドロキシアルキル－C(O)－、C₁～C₈アミノアルキルC(O)－、C₃～C₁₀シクロアルキル、(C₃～C₁₀シクロアルキル)－C₁～C₄アルキル、C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキル、(C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキル)－C₁～C₄アルキル、フェニル、フェニル－C₁～C₄アルキル、ジフェニル－C₁～C₄アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール－C₁～C₄アルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであるか、または

R^FおよびR^{F'}は、それらの各々が結合している窒素原子と一緒にあって、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、－OH、－OC₁～C₄アルキル、－NH₂、－NHC₁～C₄アルキルおよび－N(C₁～C₄アルキル)₂から選択される0～3つの置換基を有する、5員環、6員環または7員環を形成し、

R^B、R^C、R^FおよびR^{F'}のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、－OH、－OC₁～C₄アルキル、－NH₂、－NHC₁～C₄アルキルおよび－N(C₁～C₄アルキル)₂からなる群から選択される0～3つの置換基により置換されている)からなる群から選択される薬物単位であり、

DのQへの結合点は、Qが、－Z－A－RL－、－Z－A－RL－Y－、－Z－A－S*－RL－、－Z－A－B(S*)－RL－、－Z－A－S*－RL－Y－または－Z－A－B(S*)－RL－Y－(RLは、本明細書において開示されている放出可能リンカーのいずれか1つである)である場合、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6またはCPT7に存在するヒドロキシル官能基または一級もしくは二級アミン官能基のいずれか1つのヘテロ原子を介するものであるか、あるいは

DのQへの結合点は、Qが、－Z－A－、－Z－A－S*－W－もしくは－Z－A－B(S*)－W－である場合、またはQが、－Z－A－S*－RL－、－Z－A－B(S*)－RL－、－Z－A－S*－W－RL－もしくは－Z－A－B(S*)－W－RL－(RLは、グルクロニド単位以外の放出可能単位である)である場合、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6またはCPT7のラクトン環中のヒドロキシル基置換基の酸素原子を介するものであり、

ただし、結合点がCPT6の一級または二級アミノ基の窒素原子に対するものである場合、R^FおよびR^{F'}の少なくとも1つは、－Hであることを条件とし、

ただし、Dが、その一級アミノ基の窒素原子を介する結合を有するCPT1である場合、－Z－A－RL－、－Z－A－RL－Y－、－Z－A－S*－RL－、－Z－A－B(S*)－RL－、－Z－A－S*－RL－Y－および－Z－A－B(S*)－RL－Y－の－Z－A－は、加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミド－カプロイル－β－アラニル以外であることを条件とする]が提供される。

【0006】

上記の他の原理実施形態は、カンプトテシンコンジュゲートを調製するための中間体として有用なカンプトテシン－リンカー化合物であり、このカンプトテシン－リンカー化合物は、カンプトテシンおよびリンカー単位(Q)を含み、リンカー単位は、リガンド単位をもたらす標的リガンドへの共有結合を形成することが可能なストレッチャー単位前駆体(Z')、およびアミノ酸単位を有さないQの一部の態様において、グルクロニド単位で

10

20

30

40

50

ある放出可能リンカー（RL）を含む。

【0007】

別の態様では、それを必要とする対象に、本明細書に記載されているカンプトテシンコンジュゲートを投与するステップを含む、がんを処置する方法が本明細書において提供される。

【0008】

別の態様では、本明細書に記載されているカンプトテシンコンジュゲートを含むキットが本明細書において提供される。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】図1A～1Bは、多発性骨髄腫の*in vitro*バイスタンダー活性モデルにおけるグルクロニドベースのカンプトテシンADCの評価を示す。A. MM. 1R（Ag5+）細胞系に対する、抗Ag5カンプトテシンDAR8のADC（Ag5-（67））の用量応答滴定。生存率はCellTitre-Glo（商標）によってアセスメントした。B. MM. 1RおよびMM. 1R Ag5KO（クリスパーキャスノックアウト）Luc+細胞系の3：1共培養混合物に対する、抗Ag5カンプトテシンDAR8のADC（Ag5-（67））の用量応答滴定。生存率はBright-Glo（商標）によってアセスメントした。

【0010】

【図2】図2は、マウス血漿におけるADCの安定性研究の結果を示す。A. カンプトテシンDAR8のADCを、マウス血漿（Balb C）において摂氏37度でインキュベートした。血漿を、6時間目、24時間目、72時間目、および7日目にサンプリングした。ADCを、IgSelectを用いて血漿から単離し、PNGaseを用いて脱グリコシル化し、ジチオトレイトールを用いて還元した。重鎖および軽鎖のADCの両方をPLRP-MSによってアセスメントして、各時点における薬物担持量を定量化した。

【0011】

【図3】図3は、抗Ag4カンプトテシンDAR4のADC（Ag4-（67））を用いた、7860腎細胞癌皮下マウス異種移植モデルについての平均腫瘍体積グラフを示す。動物に、7860細胞を移植した。7日目に、動物を、平均腫瘍サイズ100mm³の群に分類し、次に3mg/Kgおよび10mg/Kgの単回用量のカンプトテシンADCで処置した。動物を、研究過程中、腫瘍サイズおよび生命徴候について評価した。

【0012】

【図4】図4は、抗Ag2カンプトテシンDAR4のADC（Ag2-（67））で処置した、ホジキンリンパ腫のL540cy皮下マウス異種移植モデルについての平均腫瘍体積グラフを示す。動物に、L540cy細胞を移植した。7日後、動物を、平均腫瘍サイズ100mm³の群に分類し、次に3mg/Kgの単回用量のカンプトテシンADCで処置した。動物を、研究過程中、腫瘍サイズおよび生命徴候について評価した。

【0013】

【図5】図5は、カンプトテシンADCで処置した、Karpas299/Karpas299-BVR未分化大細胞型リンパ腫バイスタンダー皮下異種移植腫瘍モデルの結果を示す。グラフは、抗Ag2カンプトテシンDAR4のADC（Ag2-（67））、および非結合DAR4のADC（h00-（67））についての平均腫瘍体積を示す。動物に、Ag2（+）Karpas299およびAg2（-）Karpas299-ブレンツキシマブベドチン耐性（Karpas299-BVR）細胞の1：1混合物を移植した。8日後、動物を、平均腫瘍サイズ100mm³の群に分類し、次に3mg/Kg、10mg/Kgおよび30mg/Kgの単回用量のカンプトテシンADCで処置した。非結合h00カンプトテシンADCは、30mg/Kgで投薬した。動物を、研究過程中、腫瘍サイズおよび生命徴候について評価した。

【0014】

【図6】図6は、グルクロニドカンプトテシンDAR4のADCを用いた、cak1-1

10

20

30

40

50

腎細胞癌皮下マウス異種移植モデルについての平均腫瘍体積を示す。動物に、外套針を介してcaki-1固形腫瘍を移植した。13日目に、動物を、平均腫瘍サイズ100mm³の群に分類し、次に10mg/Kgおよび30mg/Kgの単回用量のカンプトテシンADCで処置した。動物を、研究過程中、腫瘍サイズおよび生命徴候について評価した。

【0015】

【図7】図7は、グルクロニドカンプトテシンDAR4のADCを用いた、786O腎細胞癌皮下マウス異種移植モデルについての平均腫瘍体積を示す。動物に、786O細胞を移植した。7日目に、動物を、平均腫瘍サイズ100mm³の群に分類し、次に10mg/Kgの単回用量のカンプトテシンADCで処置した。動物を、研究過程中、腫瘍サイズおよび生命徴候について評価した。

【0016】

【図8】図8は、抗Ag2および非結合h00グルクロニドカンプトテシンADCで処置した、ホジキンリンパ腫のL540cy皮下マウス異種移植モデルについての平均腫瘍体積グラフを示す。動物に、L540cy細胞を皮下移植した。7日後、動物を、平均腫瘍サイズ100mm³の群に分類し、次に10mg/kgおよび30mg/kgのAg2-(58)またはAg2-(61)DAR4カンプトテシンADCで、q4d×3で処置した。対応する非結合h00のADCは、30mg/Kgでq4d×3により投与した。動物を、研究過程中、腫瘍サイズおよび生命徴候について評価した。

【0017】

【図9】図9は、Sprague-Dawleyラットにおけるh00mAb、およびh00-カンプトテシンADCの薬物動態プロファイルを示す。ラットに、1mg/kgの親非結合ヒト化抗体(h00)またはh00-(67)DAR8カンプトテシン(camot othecin)のADCを注射した。計画採血から得た試料を処理し、h00親抗体およびADCを、ビオチンコンジュゲートマウス抗ヒト軽鎖カプマAbおよびストレプトアビジンでコーティングされたビーズによって血漿から捕捉した。h00抗体およびADCを、ELISAによってAF647-抗ヒトカプマ検出試薬を使用して定量化した。

【0018】

【図10】図10は、Dele-BVR(ブレンツキシマブベドチン耐性、MDR+)異種移植モデルにおける、グルクロニドカンプトテシン(camptothecin)DAR8のADCについての平均腫瘍体積グラフを示す。動物に、Dele-BVR細胞を皮下移植した。4日後、動物を、平均腫瘍サイズ100mm³の群に分類し、単回用量のカンプトテシンDAR8のADCで処置した。動物を、研究過程中、腫瘍サイズおよび生命徴候について評価した。

【0019】

【図11】図11は、DAR4グルクロニドカンプトテシンADCを用いた、Caki-1腎細胞癌皮下マウス異種移植モデルについての平均腫瘍体積グラフを示す。動物に、Caki-1細胞を移植した。11日目に、動物を、平均腫瘍サイズ100mm³の群に分類し、次に、10mg/Kgの単回用量のカンプトテシンADCで処置した。動物を、研究過程中、腫瘍サイズおよび生命徴候について評価した。

【0020】

【図12】図12は、ヌードマウスRCC異種移植モデルにおける、選択されたカンプトテシンADCの活性を示すグラフである。

【0021】

【図13】図13は、マウスモデルにおける、選択されたカンプトテシンADCの血漿中安定性を示すグラフおよび表である。

【0022】

【図14】図14は、カンプトテシンADCで処置したKarpas299/Karpas299-BVR未分化大細胞型リンパ腫バイスタンダー皮下異種移植腫瘍モデルから得られた、さらなる結果を示す。

【0023】

【図15】図15は、ラクトン環を置換するC20ヒドロキシ基を介してコンジュゲーションが生じる、カンプトテシンコンジュゲートの予期されなかった安定性を示す。

【発明を実施するための形態】

【0024】

定義

特に明記しない限り、本明細書において使用されている以下の用語および言い回しは、以下の意味を有することが意図されている。商標名が、本明細書において使用されている場合、この商標名は、文脈によって特に示さない限り、製品製剤、ジェネリック薬および該商標名製品の活性医薬成分を含む。

【0025】

用語「抗体」は、本明細書で使用される場合、最も幅広い意味で使用され、所望の生物活性を示す、無傷のモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、単一特異性抗体、多特異性抗体（例えば、二特異性抗体）、および抗体断片を具体的に包含する。抗体の生来の形態は四量体であり、2つの同一の対となる免疫グロブリン鎖からなり、これらの対はそれぞれ、1本の軽鎖および1本の重鎖を有する。各対において、軽鎖および重鎖可変領域（ V_L および V_H ）は、一緒になって、抗原への結合を主に担う。軽鎖および重鎖可変ドメインは、「相補性決定領域」または「CDR」とも呼ばれる、3つの超可変領域によって分断されたフレームワーク領域からなる。定常領域は、免疫系によって認識されて、これと相互作用することができる（例えば、Janeway et al., 2001, Immunol. Biology, 5th Ed., Garland Publishing, New Yorkを参照されたい）。抗体は、任意のタイプ（例えば、IgG、IgE、IgM、IgDおよびIgA）、クラス（例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁およびIgA₂）、またはそれらの部分クラスとすることができる。抗体は、任意の好適な種に由来し得る。一部の実施形態では、抗体は、ヒトまたはマウスを起源とする。抗体は、例えば、ヒト、ヒト化またはキメラとすることができる。

【0026】

用語「モノクローナル抗体」とは、本明細書で使用される場合、実質的に均質な抗体の集団をから得られる抗体を指し、すなわち、この集団を構成する個々の抗体は、微量に存在し得る考えられる天然に起こる変異を除くと、同一である。モノクローナル抗体は、高度に特異的であり、単一抗原部位に指向する。修飾語「モノクローナル」は、抗体の実質的に均質な集団から得られる抗体の特性を示し、任意の特定の方法によって抗体を生成することが必要であると解釈されるべきではない。

【0027】

「無傷抗体」は、抗原結合可変領域、ならびに抗体クラスに適切な場合、軽鎖定常ドメイン（ C_L ）および重鎖定常ドメイン、 C_H1 、 C_H2 、 C_H3 および C_H4 を含むものである。定常ドメインは、生来の配列定常ドメイン（例えば、ヒトに生来の配列定常ドメイン）またはそのアミノ酸配列バリエーションであってもよい。

【0028】

「抗体断片」は、抗原結合領域またはその可変領域を含む、無傷抗体の一部を含む。抗体断片の例には、Fab、Fab'、F(ab')₂およびFv断片、ダイアボディ、トライアボディ、テトラボディ、線状抗体、単鎖抗体分子、scFv、scFv-Fc、抗体断片から形成される多特異性抗体断片、Fab発現ライブラリーによって生成した断片、または標的抗原（例えば、がん細胞抗原、ウイルス抗原または微生物抗原）に免疫特異的に結合する上記のいずれかのエピトープ結合断片を含む。

【0029】

「抗原」は、抗体が特異的に結合する実体である。

【0030】

用語「特異的結合」および「特異的に結合する」は、抗体または抗原誘導体が、高い選択性で、標的抗原のその対応するエピトープと結合し、多数の他の抗原とは結合しないことを意味する。通常、抗体または抗体誘導体は、少なくとも、約 1×10^{-7} M、および

好ましくは 10^{-8}M ～ 10^{-9}M 、 10^{-10}M 、 10^{-11}M または 10^{-12}M の親和性で結合し、所定の抗原または密接に関連する抗原以外の非特異的抗原（例えば、BSA、カゼイン）に結合する場合のその親和性よりも少なくとも2倍高い親和性で所定の抗原に結合する。

【0031】

用語「阻害する」または「の阻害」は、測定可能な量によって低減されること、または完全に予防することを意味する。

【0032】

用語「治療有効量」とは、哺乳動物において、疾患または障害を処置するのに有効なコンジュゲートの量を指す。がんの場合、治療有効量のコンジュゲートは、がん細胞の数を低減する、腫瘍サイズを縮小する、末梢臓器へのがん細胞の浸潤を阻害する（すなわち、ある程度、遅延させる、および好ましくは停止させる）、腫瘍転移を阻害する（すなわち、ある程度、遅延させる、および好ましくは停止させる）、腫瘍成長をある程度、阻害する、かつ／またはがんに関連する症状のうちの1つもしくは複数にある程度、緩和することができる。薬物は、薬物が成長を阻害する、および／または存在するがん細胞を死滅させることができる範囲内で、細胞分裂停止性および／または細胞傷害性であってもよい。がんの治療法の場合、有効性は、例えば、疾患進行までの時間（TTP）をアセスメントすることによって、および／または奏効率（RR）を判定することによって測定することができる。

【0033】

用語「実質的な」または「実質的に」とは、大部分であること、すなわち、混合物または試料の集団の $>50\%$ 、好ましくは、集団の 50% 、 55% 、 60% 、 65% 、 70% 、 75% 、 80% 、 85% 、 90% 、 91% 、 92% 、 93% 、 94% 、 95% 、 96% 、 97% 、 98% または 99% よりも高いことを指す。

【0034】

用語「細胞傷害活性」とは、薬物またはカンプトテシンコンジュゲートまたはカンプトテシンコンジュゲートの細胞内代謝物の細胞死滅作用を指す。細胞傷害活性は、 IC_{50} 値として表すことができ、この値は、細胞の半分が生存している、単位体積あたりの濃度（モルまたは質量）である。

【0035】

用語「細胞分裂停止活性」とは、薬物またはカンプトテシンコンジュゲートまたはカンプトテシンコンジュゲートの細胞内代謝物の抗増殖作用を指す。

【0036】

用語「細胞傷害剤」は、本明細書で使用される場合、細胞傷害活性を有しており、かつ細胞の破壊を引き起こす物質を指す。この用語は、化学療法剤、ならびに合成アナログおよびその誘導体を含めた、細菌、真菌、植物または動物起源の小分子毒素または酵素活性毒素などの毒素を含むことが意図されている。

【0037】

用語「細胞分裂停止剤」とは、本明細書で使用される場合、細胞成長または増殖を含めた、細胞の機能を阻害する物質を指す。細胞分裂停止剤には、タンパク質阻害剤、例えば、酵素阻害剤などの阻害剤が含まれる。細胞分裂停止剤は、細胞分裂停止活性を有する。

【0038】

用語「がん」および「がん性」とは、調節されていない細胞成長を通常、特徴とする、哺乳動物における生理的状态または障害を指す、またはこれらであることを記載する。「腫瘍」は、1つまたは複数のがん性細胞を含む。

【0039】

「自己免疫疾患」とは、本明細書で使用される場合、個体自体の組織またはタンパク質から生じる、およびこれらを対象とする疾患または障害を指す。

【0040】

「患者」とは、本明細書で使用される場合、本発明のカンプトテシンコンジュゲートが

10

20

30

40

50

投与される対象を指す。患者には、以下に限定されないが、ヒト、ラット、マウス、モルモット、非ヒト霊長類、ブタ、ヤギ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、鳥および家禽が含まれる。通常、患者は、ラット、マウス、イヌ、ヒトまたは非ヒト霊長類、さらに一般には、ヒトである。

【0041】

文脈により特に示さない限り、用語「処置する」または「処置」とは、治療的処置および予防的なものを指し、その目的ががんの発症または拡大などの、望ましくない生理的変化または障害を阻害することまたはそれらを減速させる（低下させる）ことである。本発明の目的に関する、有益なまたは所望の臨床的な結果は、検出可能であるかまたは検出不可能であるかにかかわらず、以下に限定されないが、症状の緩和、疾患の程度の軽減、疾患の安定化（すなわち、悪化しない）状態、疾患進行の遅延または減速、疾患状態の改善または緩和、および寛解（部分的であるか、または完全であるかにかかわらず）を含む。「処置」はまた、処置を受けない場合に予想される生存と比べて、生存を長くすることを意味し得る。処置を必要とするものには、その状態または障害を既に有するもの、および状態または障害を有しやすいものが含まれる。

10

【0042】

がんの文脈において、用語「処置すること」とは、腫瘍細胞を死滅させること、腫瘍細胞、がん細胞もしくは腫瘍の成長を阻害すること、腫瘍細胞もしくはがん細胞の複製を阻害すること、総合的な腫瘍負荷を低下させること、またはがん性細胞の数を低下させること、および疾患に関連する1つまたは複数の症状を改善することのいずれか、またはこれらのすべてを含む。

20

【0043】

自己免疫疾患の文脈において、用語「処置すること」は、以下に限定されないが、自己免疫抗体を生じる細胞を含めた自己免疫疾患の状態に関連する細胞の複製を阻害すること、自己免疫-抗体負荷を低下させること、および自己免疫疾患の1つまたは複数の症状を改善することのいずれか、またはこれらのすべてを含む。

【0044】

「化合物」は、この用語が本明細書において使用される場合、明確に記載されているか否かにかかわらず、名前が付けられたまたは構造によって表されるかのどちらか一方の化学化合物それ自体、および文脈がその塩形態を除外すると明確にしていない限り、このような塩形態を指し、包含する。用語「化合物」は、溶媒が、本化合物と非共有結合により結合している、または本化合物のカルボニル基が水和化されてgem-ジオールを形成する場合のような本化合物と可逆的に共有結合により結合している化合物の溶媒和物形態をさらに包含する。溶媒和物形態は、化合物自体の形態、およびその塩形態を含み、水和物を含めた、半溶媒和物、一溶媒和物、二溶媒和物を含み、化合物が、2つまたはそれより多い溶媒分子と結合し得る場合、2つまたはそれより多い溶媒分子は、同一であってもよく、または異なってもよい。

30

【0045】

一部の例では、本発明の化合物は、本化合物の固体状態の形態のいずれも暗示するものではない、上記の形態の1つまたは複数、例えば、塩および溶媒和物に明確に言及することを含む。しかし、この言及は、単なる強調に過ぎず、上で特定された形態の他のいずれかを除外するものと解釈されるべきではない。さらに、化合物もしくはリガンド薬物コンジュゲート組成物の塩および／または溶媒和物形態を明確に言及していない場合、そのような省略は、このような塩および／または溶媒和物形態が除外されていると文脈が明確にしていない限り、該化合物またはコンジュゲートの塩および／または溶媒和物形態を除外するものとして解釈されるべきではない。

40

【0046】

言い回し「その塩」とは、この言い回しが本明細書において使用されている場合、化合物（例えば、薬物、薬物リンカー化合物またはリガンド薬物コンジュゲート化合物）の塩形態を指す。化合物の塩形態は、1つまたは複数の内部塩形態であり、かつ／または酢酸

50

イオン、コハク酸イオンまたは他の対イオンなどの別の分子の包接を含む。化合物の塩形態中の対イオンは、通常、親化合物における電荷を安定化させる、有機または無機部分である。化合物の塩形態は、その構造中に、1つまたは1つより多い、電荷を帯びた原子を有する。複数の電荷を帯びた原子が塩形態の一部である場合、複数の対イオンおよび／または複数の電荷を帯びた対イオンが存在する。したがって、化合物の塩形態は、通常、本化合物の非塩形態の原子に対応する1個または複数の電荷を帯びた原子と1個または複数の対イオンを有する。一部の態様では、化合物の非塩形態は、少なくとも1つのアミノ基または他の塩基性部分を含み、したがって、酸の存在下で、塩基性部分との酸付加塩が得られる。他の態様では、化合物の非塩形態は、少なくとも1つのカルボン酸基または他の酸性部分を含み、したがって、塩基の存在下で、カルボン酸陰イオンまたは他の陰イオン部分が得られる。例示的な塩には、以下に限定されないが、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ素、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性ホスフェート、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩 (gentisinate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩（すなわち、1, 1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)）が含まれる。

【0047】

薬学的に許容される塩は、本明細書に記載されている対象に投与するのに好適な化合物の塩形態であり、一部の態様では、P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA, 2002によって記載されている対陽イオンまたは対陰イオンを含む。

【0048】

リンカー単位は、カンプトテシンコンジュゲート中のカンプトテシンをリガンド単位に結合させる二官能性部分である。本発明のリンカー単位は、いくつかの構成要素（例えば、一部の実施形態では、塩基性単位を有するストレッチャー単位；存在することができるまたは存在し得ないコネクター単位；同様に存在することができるまたは存在し得ない並列コネクター単位；放出可能リンカー；および同様に存在することができるまたは存在し得ないスペーサー単位）を有する。

【0049】

「PEG」、「PEG単位」または「ポリエチレングリコール」は、本明細書で 사용되는場合、反復エチレンオキシサブ単位を含む有機部分であり、多分散、単分散または個別性（すなわち、個別の数のエチレンオキシサブ単位を有する）とすることができる。多分散PEGは、サイズおよび分子量が不均質な混合物である一方、単分散PEGは、通常、不均質混合物から精製され、したがって、単一鎖長および分子量をもたらす。好ましいPEG単位は、重合過程によるのではなく、段階的な様式で合成される化合物である個別のPEGである。個別のPEGは、規定および指定された鎖長を有する単一分子をもたらす。

【0050】

本明細書において提供されるPEG単位は、1つまたは複数のポリエチレングリコール鎖を含み、各々が、互いに共有結合した1つまたは複数のエチレンオキシサブ単位を含む。ポリエチレングリコール鎖は、例えば、線状、分岐状または星形状の立体配置で一緒に連結され得る。通常、カンプトテシンコンジュゲートに組み込む前のポリエチレングリコール鎖の少なくとも1つは、一端において、メチレンカルバメート単位のカルバメート窒素に共有結合するため、求電子性基で置換されたアルキル部分により誘導体化されている（すなわち、Rの例を表す）。通常、リンカー単位の残部への共有結合に含まれない、各ポリエチレングリコール鎖中の末端エチレンオキシサブ単位は、PEGキャッピング単位、通常、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CO_2H$ などの必要に応じて置換

されているアルキルにより修飾されている。好ましいPEG単位は、直列に共有結合しており、かつPEGキャッピング単位により一端で終端した4～24個の $-CH_2CH_2O-$ サブ単位を有する単一ポリエチレングリコール鎖を有する。

【0051】

特に示さない限り、用語「アルキル」は、それ自体または別の用語の一部として、表示数の炭素原子を有する、置換または無置換の直鎖状または分岐状飽和または不飽和炭化水素を指す（例えば、「 $-C_1 \sim C_8$ アルキル」または「 $-C_1 \sim C_{10}$ 」アルキルとは、それぞれ、1～8個または1～10個の炭素原子を有するアルキル基を指す）。炭素原子の数が示されていない場合、このアルキル基は、1～8個の炭素原子を有する。代表的な直鎖「 $-C_1 \sim C_8$ アルキル」基には、以下に限定されないが、 $-$ メチル、 $-$ エチル、 $-$ n-プロピル、 $-$ n-ブチル、 $-$ n-ペンチル、 $-$ n-ヘキシル、 $-$ n-ヘプチルおよび $-$ n-オクチルが含まれる一方、分岐 $-C_3 \sim C_8$ アルキルには、以下に限定されないが、 $-$ イソプロピル、 $-$ sec-ブチル、 $-$ イソブチル、 $-$ tert-ブチル、 $-$ イソペンチルおよび -2 -メチルブチルが含まれ、不飽和 $-C_2 \sim C_8$ アルキルには、以下に限定されないが、 $-$ ビニル、 $-$ アリル、 -1 -ブテニル、 -2 -ブテニル、 $-$ イソブチレニル、 -1 -ペンテニル、 -2 -ペンテニル、 -3 -メチル- 1 -ブテニル、 -2 -メチル- 2 -ブテニル、 $-2,3$ -ジメチル- 2 -ブテニル、 -1 -ヘキシル、 2 -ヘキシル、 -3 -ヘキシル、 $-$ アセチレニル、 $-$ プロピニル、 -1 -ブチニル、 -2 -ブチニル、 -1 -ペンチニル、 -2 -ペンチニルおよび -3 -メチル- 1 -ブチニルが含まれる。時として、アルキル基は無置換である。アルキル基は、1つまたは複数の基により置換され得る。他の態様では、アルキル基は飽和されている。

【0052】

特に示さない限り、「アルキレン」は、それ自体または(of)別の用語の一部として、明記した数の炭素原子、通常、1～10個の炭素原子からなり、かつ親アルカンの同一の炭素原子または2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することによって誘導される2つの一価ラジカル中心を有する、置換または無置換の飽和した分岐状または直鎖状または環式炭化水素ラジカルを指す。典型的なアルキレンラジカルには、以下に限定されないが：メチレン($-CH_2-$)、1,2-エチレン($-CH_2CH_2-$)、1,3-プロピレン($-CH_2CH_2CH_2-$)、1,4-ブチレン($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)などが含まれる。好ましい態様では、アルキレンは、分岐状または直鎖状炭化水素である（すなわち、それは、環式炭化水素ではない）。

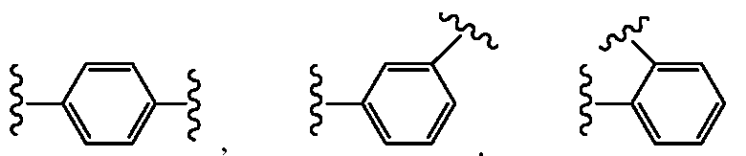
【0053】

特に示さない限り、「アリール」は、それ自体または別の用語の一部として、明記した数の炭素原子、通常、6～20個の炭素原子からなり、親芳香族環系の単一炭素原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される、置換または無置換の一価炭素環式芳香族炭化水素ラジカルを意味する。一部のアリール基は、「Ar」として、例示的な構造で表される。典型的なアリール基には、以下に限定されないが、ベンゼン、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニルなどに由来するラジカルが含まれる。例示的なアリール基は、フェニル基である。

【0054】

特に示さない限り、「アリーレン」は、それ自体または別の用語の一部として、2つの共有結合を有する上で定義したアリール基（すなわち、それは二価である）であり、例示的な基としてフェニルを用いて以下の構造に示されている、オルト、メタまたはパラ配向性にあることができる：

【化3】



10

20

30

40

50

【0055】

特に示さない限り、「C₃～C₈複素環」は、それ自体または別の用語の一部として、3～8個の炭素原子（環員とも呼ばれる）およびN、O、PまたはSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子環員を有しており、かつ親環系の環原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される、一価の置換または無置換芳香族、または非芳香族単環式または二環式環系を指す。複素環中の1個または複数のN、CまたはS原子は、酸化され得る。ヘテロ原子を含む環は、芳香族性または非芳香族性とすることができる。環原子がすべて芳香族性に関与している複素環は、ヘテロアリールと呼ばれ、他には、複素炭素環と呼ばれる。

【0056】

特に明記されていない限り、複素環は、安定な構造をもたらす、任意のヘテロ原子または炭素原子において、そのペンダント基に結合している。したがって、ヘテロアリールは、C連結型ヘテロアリールと称される、その芳香族環系の芳香族炭素を介して、またはN連結型ヘテロアリールと称される、その芳香族環系中の非二重結合性N原子（すなわち、=N-ではない）を介して結合することができる。したがって、窒素含有複素環は、C連結型またはN連結型であってもよく、ピロール-1-イル（N-連結型）およびピロール-3-イル（C連結型）などのピロール部分、ならびにイミダゾール-1-イルおよびイミダゾール-3-イル（両方がN連結型である）およびイミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イルおよびイミダゾール-5-イル部分（これらのすべてが、C連結型である）などのイミダゾール部分を含む。

【0057】

特に示さない限り、「C₃～C₈ヘテロアリール」は、芳香族C₃～C₈複素環であり、この場合、下付き数字は、複素環である環式環系の炭素の総数、またはヘテロアリールである芳香族環系の芳香族炭素の総数を表し、環系のサイズでも、環縮合が存在することでも存在しないことでも暗示するものではない。C₃～C₈複素環の代表例には、以下に限定されないが、ピロリジニル、アゼチジニル、ペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエン、インドリル、ベンゾピラゾリル、ピロリル、チオフエニル（チオフエン）、フラニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イソチアゾリルおよびイソオキサゾリルが含まれる。

【0058】

複素環またはヘテロアリールの環系のサイズは、明示的に示されている場合、この環中の原子の総数によって表示される。例えば、5員または6員のヘテロアリールとしての表示は、ヘテロアリールの複素芳香族環系中の芳香族原子の総数を示す（すなわち、5個または6個）が、その環系における芳香族ヘテロ原子または芳香族炭素の数を暗示するものではない。縮合ヘテロアリールは、それ自体の文脈によって明示的に明記または暗示されており、通常、一緒に縮合して縮合複素芳香族環系を構成する各芳香族環中の芳香族原子の数によって表示される。例えば、5, 6員のヘテロアリールとは、環の一方もしくは両方が芳香族ヘテロ原子を有するか、または1個のヘテロ原子が2つの環の間で共有されている、芳香族6員環に縮合した芳香族5員環である。

【0059】

複素環が非芳香族状態にあり、縮合環系の非芳香族部分による結合を介してより大きな構造の部分となるよう、アリールまたはヘテロアリールに縮合した複素環は、該複素環が、アリールまたはヘテロアリールとの環縮合により置換されている、必要に応じて置換されている複素環の一例である。同様に、縮合環系の芳香族部分との結合を介してより大きな構造の部分である複素環または炭素環に縮合したアリールまたはヘテロアリールは、アリールまたは複素環が、複素環または炭素環との環縮合により置換されている、必要に応じて置換されているアリールまたは複素環の一例である。

【0060】

特に示さない限り、「C₃～C₈ヘテロシクロ」は、それ自体または別の用語の一部と

10

20

30

40

50

して、上で定義したC₃～C₈複素環式を指し、複素環の水素原子の1個が、結合により置き換えられている（すなわち、二価である）。特に示さない限り、「C₃～C₈ヘテロアリーレン」は、それ自体または別の用語の一部として、上で定義したC₃～C₈ヘテロアリール基を指し、ヘテロアリール基の水素原子の1個が、結合により置き換えられている（すなわち、二価である）。

【0061】

特に示さない限り、「C₃～C₈炭素環」は、それ自体または別の用語の一部として、親環系の環原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される、3員、4員、5員、6員、7員または8員の一価の置換または無置換飽和または不飽和非芳香族単環式または二環式炭素環式環である。代表的なC₃～C₈炭素環には、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、1, 3-シクロヘキサジエニル、1, 4-シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、1, 3-シクロヘプタジエニル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエニル、シクロオクチルおよびシクロオクタジエニルが含まれる。

【0062】

特に示さない限り、「C₃～C₈カルボシクロ」は、それ自体または別の用語の一部として、上で定義したC₃～C₈炭素環基であって、炭素環基の水素原子の別の1個が、結合により置き換えられている（すなわち、二価である）、炭素環基を指す。

【0063】

特に示さない限り、用語「ヘテロアルキル」は、それ自体または別の用語と組み合わされて、特に明記しない限り、完全に飽和なまたは1～3の不飽和度を含み、明記した数の炭素原子、および1個～10個、好ましくは1個～3個の、O、N、SiおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子からなる、安定な直鎖もしくは分岐鎖炭化水素またはそれらの組合せであって、窒素および硫黄原子が、必要に応じて酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子が、必要に応じて四級化されていてもよい、炭化水素またはそれらの組合せを意味する。ヘテロ原子O、NおよびSは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に、またはアルキル基が分子の残部に結合している位置に置かれてもよい。ヘテロ原子Siは、アルキル基が分子の残部に結合している位置を含めた、ヘテロアルキル基の任意の位置に置かれ得る。

【0064】

例には、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-NH-CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-O-CH₃、および-CH=CH-N(CH₃)-CH₃が含まれる。例えば、-CH₂-NH-OCH₃および-CH₂-O-Si(CH₃)₃などの最大で2個のヘテロ原子が、連続していてもよい。通常、C₁～C₄ヘテロアルキルまたはヘテロアルキレンは、1～4個の炭素原子、および1個または2個のヘテロ原子を有しており、C₁～C₃ヘテロアルキルまたはヘテロアルキレンは、1～3個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を有する。一部の態様では、ヘテロアルキルまたはヘテロアルキレンは、飽和している。

【0065】

特に示さない限り、用語「ヘテロアルキレン」は、それ自体または別の用語と組み合わされて、-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂-および-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-によって例示される、ヘテロアルキル（上で議論されている）から誘導される二価の基を意味する。ヘテロアルキレン基の場合、ヘテロ原子はまた、末端鎖の一方または両方を占めることができる。さらに、アルキレンおよびヘテロアルキレン連結基の場合、連結基の配向性を暗示するものではない。

【0066】

特に示さない限り、「アミノアルキル」は、それ自体または別の用語と組み合わされて

、ヘテロアルキルであって、本明細書において定義されているアルキル部分が、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノ基により置換されている、ヘテロアルキルを意味する。例示的な非限定的なアミノアルキルは、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ および $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ であり、(R) または (S) 立体配置にある $-CH(CH_3)NH_2$ および $-C(CH_3)(CH_2NH_2)$ などの分岐化学種をさらに含む。代替的に、アミノアルキルは、本明細書において定義されているアルキル部分、基または置換基であり、ラジカル炭素以外の sp^3 炭素が、アミノまたはアルキルアミノ部分により置き換えられており、この場合、その sp^3 窒素は、アルキルの sp^3 炭素を置き換えており、ただし、少なくとも1つの sp^3 炭素がその状態のままであることを条件とする。アミノアルキル部分をより大きな構造または別の部分への置換基という場合、このアミノアルキルは、アミノアルキルのアルキル部分の炭素ラジカルを介して、この構造または部分に共有結合している。

10

【0067】

特に示さない限り、「アルキルアミノ」および「シクロアルキルアミノ」は、それ自体または別の用語と組み合わせられて、本明細書に記載されているアルキルまたはシクロアルキルラジカルを意味し、この場合、アルキルまたはシクロアルキルラジカルのラジカル炭素は、窒素ラジカルと置き換えられており、ただし、少なくとも1つの sp^3 炭素がその状態のままであることを条件とする。アルキルアミノが、その窒素において、別のアルキル部分により置換されているそのような場合では、生じた置換されているラジカルは、時として、ジアルキルアミノ部分、基または置換基と称され、この場合、窒素を置換するアルキル部分が、独立して選択される。

20

【0068】

例示的なおよび非限定的なアミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノ置換基には、 $-N(R')_2$ の構造を有するものが含まれ、これらの例における R' は、水素または $G_1 \sim G_6$ アルキルから、通常、水素またはメチルから独立して選択される一方、ヘテロシクロアルキル中に含まれるシクロアルキルアミンでは、両方の R' は、それらが結合している窒素と一緒に、複素環式環を規定する。両方の R' が、水素またはアルキルである場合、この部分は、時として、それぞれ、一級アミノ基および三級アミン基と記載される。1つの R' が水素であり、もう一方がアルキルである場合、この部分は、時として、二級アミノ基と記載される。一級および二級アルキルアミノ部分は、カルボニル含有求電子中心への求核剤としてより反応性が高い一方、三級アミンは、塩基性がより高い。

30

【0069】

「置換アルキル」および「置換アリール」は、それぞれ、アルキルおよびアリールを意味し、1個または複数の水素原子、通常、1個の水素原子は、それぞれ独立して、置換基により置き換えられている。典型的な置換基には、以下に限定されないが、 $-X$ 、 $-R'$ 、 $-OH$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-N(R')_3$ 、 $=NR'$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'C(=O)R'$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NR'$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-OP(=O)(OR')_2$ 、 $-P(=O)(OR')_2$ 、 $-PO_3^-$ 、 PO_3H_2 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=S)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CQ_2^-$ 、 $-C(=S)OR'$ 、 $-C(=O)SR'$ 、 $-C(=S)SR'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、 $-C(=S)N(R')_2$ 、および $-C(=NR)N(R')_2$ が含まれ、 X はそれぞれ、ハロゲン： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ および $-I$ からなる群から独立して選択され、 R' はそれぞれ、 $-H$ 、 $-G_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $-C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $-C_3 \sim C_{14}$ 複素環、保護基およびプロドラッグ部分からなる群から独立して選択される。

40

【0070】

さらに通常、置換基は、 $-X$ 、 $-R'$ 、 $-OH$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-N(R')_3$ 、 $=NR'$ 、 $-NR'C(=O)R'$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NR'$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=S)R'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、 $-C(=S)N(R')_2$ 、および $-C(=NR)N(R')_2$ からなる群から選択され、 X はそれぞれ、 $-F$ および $-Cl$ からなる群から独

50

立して選択されるか、または $-X$ 、 $-R'$ 、 $-OH$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-N(R')_3$ 、 $-NR'C(=O)R'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NR'$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、 $-C(=NR)N(R')_2$ 、保護基およびプロドラッグ部分からなる群から選択され、 X はそれぞれ、 $-F$ であり、 R' はそれぞれ、水素、 $-C_{1\sim20}$ アルキル、 $-C_6\sim C_{20}$ アリール、 $-C_3\sim C_{14}$ 複素環、保護基およびプロドラッグ部分からなる群から独立して選択される。

【0071】

一部の態様では、アルキル置換基は、 $-N(R')_2$ 、 $-N(R')_3$ および $-C(=NR)N(R')_2$ からなる群から選択され、 R' は、水素および $-C_{1\sim20}$ アルキルからなる群から選択される。他の態様では、アルキルは、PEG単位を定義する一連のエチレンオキシ部分により置換されている。上記のアルキレン、炭素環、カルボシクロ、アリーレン、ヘテロアルキル、ヘテロアルキレン、複素環、ヘテロシクロ、ヘテロアリールおよびヘテロアリーレン基も同様に、置換されていてもよい。

【0072】

「保護基」は、本明細書で使用される場合、それが連結されている原子または官能基が望ましくない反応に関与する能力を阻止または低減する部分を意味する。原子または官能基に対する典型的な保護基は、Greene (1999), "Protective Groups In Organic Synthesis, 3rd Ed.", Wiley Interscienceに提示されている。酸素、硫黄および窒素などのヘテロ原子に対する保護基は、一部の例では、求電子性化合物とのその望ましくない反応を最小限にするため、またはこれを回避するために使用される。他の例では、保護基は、非保護ヘテロ原子の求核性および／または塩基性を低下させるまたはなくすために使用される。保護された酸素の非限定例は、 $-OR^{PR}$ によって与えられ、 R^{PR} は、ヒドロキシルのための保護基であり、ヒドロキシルは、通常、エステルとして保護される（例えば、酢酸エステル、プロピオン酸エステルまたは安息香酸エステル）。ヒドロキシルのための他の保護基は、有機金属試薬または他の高度に塩基性の試薬の求核性を妨害するのを回避し、ヒドロキシルは、通常、アルキルまたはヘテロシクロアルキルエーテル、（例えば、メチルまたはテトラヒドロピラニルエーテル）、アルコキシメチルエーテル（例えば、メトキシメチルまたはエトキシメチルエーテル）、必要に応じて置換されているアリールエーテルおよびシリルエーテル（例えば、トリメチルシリル（TMS）、トリエチルシリル（TES）、tert-ブチルジフェニルシリル（TBDS）、tert-ブチルジメチルシリル（TBS/TBDS）、トリイソプロピルシリル（TIPS）および〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕-メチルシリル（SEM））を含めた、エーテルとして保護される。窒素保護基は、 $-NHR^{PR}$ または $-N(R^{PR})_2$ にあるような一級または二級アミン向けのものを含み、 R^{PR} の少なくとも1つは、窒素原子保護基であるか、または R^{PR} の両方が一緒になって、保護基を含む。

【0073】

保護基は、分子中のどこかの所望の化学変換を行うために必要な反応条件下で、および所望の場合、新しく形成された分子の精製の間の、望ましくない副反応または保護基の時期尚早な喪失を防止または回避することが可能な場合に好適であり、そのような新しく形成された分子の構造または立体化学の完全性に悪影響を及ぼさない条件下で除去することができる。例として、および限定ではなく、好適な保護基は、官能基を保護するため、既に記載したものを含んでもよい。好適な保護基は、時として、ペプチドカップリング反応において使用される保護基である。

【0074】

「芳香族アルコール」は、それ自体またはより大きな構造の一部として、ヒドロキシル官能基 $-OH$ により置換されている芳香族環系を指す。したがって、芳香族アルコールは、その芳香族環系の芳香族炭素に結合したヒドロキシル官能基を有する、本明細書に記載されている任意のアリール、ヘテロアリール、アリーレンおよびヘテロアリーレン部分を指す。芳香族アルコールは、その芳香族環系がこの部分の置換基である場合、より大きな部分の一部であってもよく、または環縮合によってより大きな部分に埋め込まれていても

10

20

30

40

50

よく、1つまたは複数の他のヒドロキシル置換基 (substituent) を含めた、本明細書に記載されている部分により必要に応じて置換されていてもよい。フェノール性アルコールは、芳香族環としてフェノール基を有する芳香族アルコールである。

【0075】

「脂肪族アルコール」は、それ自体またはより大きな構造の一部として、ヒドロキシル官能基-OHに結合している非芳香族炭素を有する部分を指す。ヒドロキシを有する炭素は、無置換であってもよく（すなわち、メチルアルコール）、あるいは1つ、2つまたは3つの必要に応じて置換されている (substituted) 分岐状または非分岐状のアルキル置換基を有して、線状または環式構造内の一級アルコール、または二級もしくは三級脂肪族アルコールを定義することができる。アルコールは、より大きな構造の一部となる場合、ヒドロキシを有する炭素を介する、アルキルもしくはこのヒドロキシルを有する炭素への本明細書に記載されている他の部分の炭素を介する、またはこのアルキルもしくは他の部分の置換基を介する結合によって、この構造の置換基となってもよい。脂肪族アルコール (alcohol) は、非芳香族環式構造（すなわち、必要に応じて置換されている、炭素環およびヘテロ炭素環）であって、ヒドロキシル官能基が、その環式環系の非芳香族炭素に結合している、非芳香族環式構造を企図する。

【0076】

「アリールアルキル」または「ヘテロアリールアルキル」は、本明細書で使用される場合、アリール部分がアルキル部分に結合している置換基、部分または基、すなわちアルキルおよびアリール基が、上記の通りであるアリール-アルキル、例えば、 $C_6H_5-CH_2-$ または $C_6H_5-CH(CH_3)CH_2-$ を意味する。アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、そのアルキル部分の sp^3 炭素を介して、より大きな構造または部分に結合している。

【0077】

「電子求引基」は、本明細書で使用される場合、誘起的におよび／または共鳴によるもののどちらかにより（どちらかが主となる）、結合している原子から電子密度を引っ張る官能基または電気陰性原子を意味し（すなわち、官能基または原子は、誘起的に電子求引性となり得るが、共鳴により総合的に電子供与性となり得る）、陰イオンまたは電子に富む部分を安定化する傾向がある。電子求引性効果は、通常、弱化した形態であっても、電子求引基 (EWG) によって電子不足になった結合原子に結合している他の原子に誘起的に伝えられ、こうして、より遠隔の反応性中心の求電子性に影響を及ぼす。例示的な電子求引基には、以下に限定されないが、 $-C(=O)$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CX_3$ 、 $-X$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2OR'$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')_2$ 、 $-P(=O)(OR')_2$ 、 $-P(=O)(CH_3)NHR'$ 、 $-NO$ 、 $-N(R')_3^+$ が含まれ、 X は、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ または $-I$ であり、 R' は、一部の態様では、出現毎に、水素および $C_1\sim 6$ アルキル、およびアシルオキシなどの本明細書に記載されているあるO連結部分からなる群から独立して選択される。

【0078】

例示的なEWGは、置換およびあるヘテロアリール基（例えば、ピリジン）に応じて、アリール基（例えば、フェニル）も含むことができる。したがって、用語「電子求引基」はまた、電子求引基によりさらに置換されているアリールまたはヘテロアリールを含む。通常、アリールまたはヘテロアリール上の電子求引基は、 $-C(=O)$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CX_3$ および $-X$ であり、独立して選択される X は、ハロゲン、通常、 $-F$ または $-Cl$ である。それらの置換基に応じて、アルキル部分はまた、電子求引基となることもある。

【0079】

「脱離基能」は、カンプトテシンコンジュゲート中のカンプトテシンに対応するアルコール、チオール、アミンまたはアミド含有化合物が、コンジュゲート内での自壊的事象の活性化の後に、遊離薬物としてコンジュゲートから放出される能力に関する。その放出は

10

20

30

40

50

、そのカンプトテシンが結合しているメチレンカルバメート単位の恩恵がないと（すなわち、カンプトテシンは、自壊的部分に直接、結合して、介在性メチレンカルバメート単位を有さない場合）変動し得る。良好な脱離基は、通常、弱塩基であり、このようなコンジュゲートから放出される官能基の酸性が高いほど、その共役塩基は弱い。したがって、カンプトテシンからのアルコール、チオール、アミンまたはアミド含有遊離薬物の脱離基能は、メチレンカルバメート単位（すなわち、カンプトテシンが、自壊的部分に直接、結合しているもの）を使用していない場合に、コンジュゲートから放出される薬物の官能基の pK_a に関係するであろう。したがって、その官能基の pK_a が低いほど、その脱離基能は増大する。他の因子も、メチレンカルバメート単位の恩恵を有していないコンジュゲートからの遊離薬物の放出に寄与し得るが、一般に、より低い pK_a 値を有する官能基を有する薬物は、より高い pK_a 値を有する官能基を介して結合している薬物よりも優れた脱離基となる。別の考慮点は、あまりに低い pK_a 値を有する官能基は、自発的な加水分解により、カンプトテシンの早すぎる喪失による、許容されない活性プロファイルをもたらす恐れがあることである。メチレンカルバメート単位を使用するコンジュゲートの場合、遊離薬物の効率的な放出を可能にする pK_a 値を有する一般的な官能基（すなわち、カルバミン酸）は、カンプトテシンの許容されない喪失を受けることなく、自壊時に生成する。

【0080】

「スクシンイミド部分」とは、本明細書で使用される場合、スクシンイミド環系を含む有機部分を指し、この環系は、その環系のイミド窒素に結合しているアルキレン含有部分を通常、さらに含む、1つのタイプのストレッチャー単位（Z）中に存在する。スクシンイミド部分は、通常、ストレッチャー単位前駆体（Z'）のマレイミド環系への、リガンド単位のスルフィドリル基のマイケル付加から生じる。したがって、スクシンイミド部分は、チオ置換スクシンイミド環系を含み、カンプトテシンコンジュゲート中に存在する場合、カンプトテシンコンジュゲートのリンカー単位の残部により置換されているそのイミド窒素を有しており、Z' のマレイミド環系上に存在した置換基により必要に応じて置換されている。

【0081】

「酸-アミド部分」とは、本明細書で使用される場合、加水分解によりそのカルボニル-窒素結合の1つの切断を受けるスクシンイミド部分のチオ置換スクシンイミド環系から生じるアミド置換基を有するコハク酸を指す。コハク酸-アミド部分をもたらす加水分解により、リンカー単位は、抗体-チオ置換基の脱離によってリンカー単位が結合しているリガンド単位の早すぎる喪失を受ける可能性が低くなる。チオ置換スクシンイミド部分のスクシンイミド環系の加水分解は、ストレッチャー単位前駆体のマレイミド環系中に存在する任意の置換基および標的化リガンドにより導入されたチオ置換基に少なくとも部分的に起因するスクシンイミド環系の2個のカルボニル炭素の反応性の差異による、酸-アミド部分の位置化学異性体をもたらすことが予想される。

【0082】

用語「プロドラッグ」とは、本明細書で使用される場合、化学的または生物学的過程（すなわち、化学反応または酵素による生物学的変換）により、身体内でより生物学的に活性な化合物に変換される、生物学的にそれほど活性ではない化合物または不活性な化合物を指す。通常、生物学的に活性な化合物は、プロドラッグ部分により化合物を化学的に修飾することによって、生物学的にそれほど活性ではない状態（すなわち、プロドラッグに変換される）にされる。一部の態様では、プロドラッグは、タイプIEのプロドラッグであり、これは、細胞外で、例えば消化性流体中、または身体の循環系中、例えば血液中で生体活性化されている。例示的なプロドラッグは、エステルおよびβ-D-グルコピラノシドである。

【0083】

多くの例において、本明細書に記載されているコンジュゲート、リンカーおよび構成要素のアセンブリは、反応性基を指す。「反応性基」またはRGは、リンカー単位（すなわ

10

20

30

40

50

ち、A、W、Y)の構成要素またはカンプトテシンDのどちらか一方と結合を形成することが可能な、反応性部位(RS)を含む基である。RSは、反応性基(RG)内の反応部位である。反応性基には、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成するスルフヒドリル基、ヒドラゾン結合を形成するアルデヒド、ケトンまたはヒドラジン基、ペプチド結合を形成するカルボン酸またはアミノ基、エステル結合を形成するカルボン酸またはヒドロキシ基、スルホンアミド結合を形成するスルホン酸、カルバメート結合を形成するアルコール、およびスルホンアミド結合またはカルバメート結合を形成するアミンが含まれる。

【0084】

以下の表は、反応性基、反応部位、およびこの反応部位の反応後に形成され得る、例示的な官能基の例示である。この表は限定ではない。当業者は、表中に明記されているR'およびR"の部分は、例示的な官能基の1つへのRGの変換時にもたらされる結合形成と適合可能な、実用的な任意の有機部分(例えば、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基または置換アルキル、アリールもしくはヘテロアリール基)であることを理解しているであろう。本発明の実施形態に適用される通り、R'は、場合によって、自己安定性リンカーまたは任意選択の二次リンカーのうちの1つまたは複数の構成要素となることがあること、および、場合によって、R"は、任意選択の二次リンカー、カンプトテシン、安定単位または検出単位のうちの1つまたは複数の構成要素となることがあることも理解されよう。

【表10】

RG	RS	例示的な官能基
1) R'-SH	-S-	R'-S-R", R'-S-S-R"
2) R'-C(=O)OH	-C(=O)-	R'-C(=O)NH-R"
3) R'-C(=O)ONHS	-C(=O)-	R'-C(=O)NH-R"
4) R'S(=O) ₂ -OH	-S(=O) ₂ -	R'S(=O) ₂ NH-R"
5) R'-CH ₂ -X (X is Br, I, Cl)	-CH ₂ -	R'-CH ₂ -S-R"
6) R'-NH ₂	-N-	R'-NHC(=O)R"

実施形態

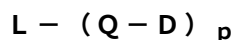
【0085】

本発明のいくつかの実施形態が以下に記載されており、これらは、本発明を限定することを決して意図するものではなく、本コンジュゲートを構成する構成要素のより詳細な議論が続く。当業者は、特定されたコンジュゲートの各々およびその選択された実施形態のいずれかが、各構成要素およびリンカーの範囲全体を含むことが意図されていることを理解しているであろう。

カンプトテシンコンジュゲート

【0086】

1つの原理実施形態では、以下の式を有するカンプトテシンコンジュゲート：



またはその塩 [式中

Lは、リガンド単位であり、

下付き文字pは、1～16の整数であり、

Qは、以下：



) - R L - Y -

からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、

式中、Zはストレッチャー単位であり、

Aは、結合またはコネクター単位であり、

Bは、並列コネクター単位であり、

S*は、分配剤であり、

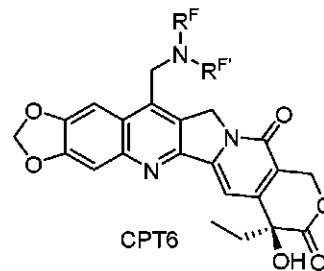
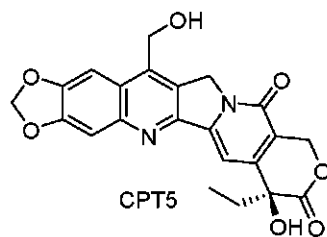
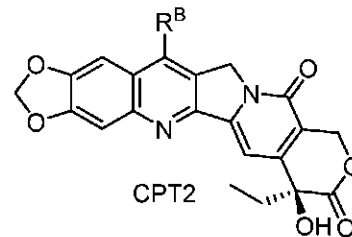
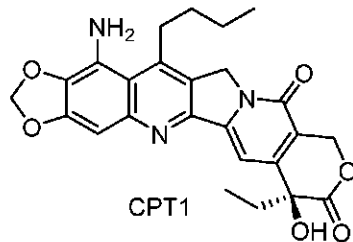
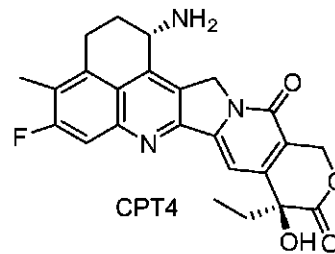
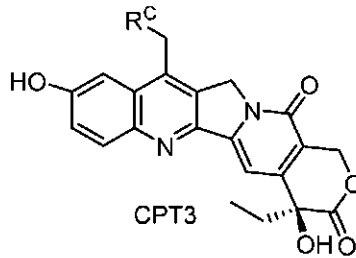
Wは、ペプチド単位であり、

R Lは、放出可能単位であり、

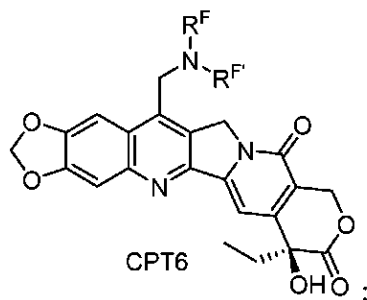
Yは、スペーサー単位であり、

Dは、以下：

【化4】



【化5】



【0087】

(式中、R^Bは、H、C₁～C₈アルキル、C₁～C₈ハロアルキル、C₃～C₈シクロアルキル、(C₃～C₈シクロアルキル) - C₁～C₄アルキル、フェニルおよびフェニル - C₁～C₄アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

【0088】

10

20

30

40

50

R^C は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

【0089】

R^F および R^F はそれぞれ、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $(C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ) $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $N-(C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル) $(C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 N 、 N -ジ $(C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $N-(C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル) $-C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル $-C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル $-C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル $-C(O)-$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニル、フェニル $-C_1 \sim C_4$ アルキル、ジフェニル $-C_1 \sim C_4$ アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール $-C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであるか、または

【0090】

R^F および R^F は、それらの各々が結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ からなる群から選択される0~3つの置換基を有する5員環、6員環または7員環を形成し、 R^B 、 R^C 、 R^F および R^F のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ からなる群から選択される0~3つの置換基により置換されている)

からなる群から選択される薬物単位であり、

【0091】

DのQへの結合点は、Qが、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-RL-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-Y-$ または $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$ (RL は、本明細書において開示されている放出可能リンカーのいずれか1つである)である場合、 $CPT1$ 、 $CPT2$ 、 $CPT3$ 、 $CPT4$ 、 $CPT5$ 、 $CPT6$ または $CPT7$ に存在するヒドロキシル官能基または一級もしくは二級アミン官能基のいずれか1つのヘテロ原子を介するものであるか、あるいは

【0092】

DのQへの結合点は、Qが、 $-Z-A-$ 、 $-Z-A-S^*-W-$ もしくは $-Z-A-B(S^*)-W-$ である場合、またはQが、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-W-RL-$ もしくは $-Z-A-B(S^*)-W-RL-$ (RL は、グルクロニド単位以外の放出可能単位である)である場合、 $CPT1$ 、 $CPT2$ 、 $CPT3$ 、 $CPT4$ 、 $CPT5$ 、 $CPT6$ または $CPT7$ のラクトン環中のヒドロキシル基置換基の酸素原子を介するものであり、

【0093】

ただし、結合点が $CPT6$ のアミノ基の窒素原子に対するものである場合、 R^F および R^F の少なくとも1つは、 $-H$ であることを条件とし、

【0094】

ただし、Dが、そのアミノ基を介する結合を有する $CPT1$ である場合、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-RL-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-Y-$ および $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$ の $-Z-A-$ は、加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミド-カプロイル- β -アラニル以外であることを条件とする]

が本明細書において提供される。

【0095】

実施形態の1つの群では、Dは、式 $CPT5$ を有する。

【0096】

実施形態の1つの群では、Dは、式CPT2を有する。

【0097】

実施形態の1つの群では、Dは、式CPT3を有する。

【0098】

実施形態の1つの群では、Dは、式CPT4を有する。

【0099】

実施形態の1つの群では、Dは、式CPT1を有する。

【0100】

実施形態の1つの群では、Dは、式CPT6を有する。

10

【0101】

実施形態の1つの群では、Dは、式CPT7を有する。

【0102】

実施形態の1つの群では、Qは、以下：

—Z—A—RL—および—Z—A—RL—Y—

【0103】

(式中、RLは、グルクロニド単位である放出可能リンカーであり、基Z、AおよびYは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれか1つにおいて提示されている意味を有する)

からなる群から選択される式を有する。

20

【0104】

実施形態の1つの群では、Qは、以下：

—Z—A—S*—RL—および—Z—A—S*—RL—Y—

【0105】

(式中、RLは、グルクロニド単位である放出可能リンカーであり、基Z、A、S*およびYは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれか1つにおいて提示されている意味を有する)

からなる群から選択される式を有する。

【0106】

実施形態の1つの群では、Qは、以下：

—Z—A—B(S*)—RL—および—Z—A—B(S*)—RL—Y—

【0107】

(式中、RLは、グルクロニド単位である放出可能リンカーであり、基Z、A、S*、BおよびYは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれか1つにおいて提示されている意味を有する)

からなる群から選択される式を有する。

30

【0108】

実施形態の別の群では、Qは、以下：

—Z—A—または—Z—A—RL—

【0109】

(式中、RLは、グルクロニド単位以外の放出可能リンカーであり、基ZおよびAは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれか1つにおいて提示されている意味を有する)

からなる群から選択される式を有する。

40

【0110】

実施形態の別の群では、Qは、以下：

—Z—A—S*—RL—および—Z—A—B(S*)—RL—

【0111】

(式中、RLは、グルクロニド単位以外の放出可能リンカーであり、基Z、A、S*およびBは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれか1

50

つにおいて提示されている意味を有する)
からなる群から選択される式を有する。

【0112】

実施形態の別の群では、Qは、以下：

—Z—A—S*—W—および—Z—A—B(S*)—W—

【0113】

(式中、基Z、A、S*、BおよびWは、上において、および本明細書において具体的に
に列挙した実施形態のいずれか1つにおいて提示されている意味を有する)
からなる群から選択される式を有する。

【0114】

実施形態の別の群では、Qは、以下：

—Z—A—S*—W—RL—および—Z—A—B(S*)—W—RL—

【0115】

(式中、RLは、グルクロニド単位以外の放出可能リンカーであり、基Z、A、S*、
BおよびWは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれ
か1つにおいて提示されている意味を有する)
からなる群から選択される式を有する。

【0116】

実施形態の1つの群では、Qが、—Z—A—RL—、—Z—A—RL—Y—、—Z—A—
—S*—RL—、—Z—A—S*—RL—Y—、—Z—A—B(S*)—RL—または—Z—
—A—B(S*)—RL—Y—の式を有しており、かつ式CPT1を有する薬物単位を含
む、カンプトテシンコンジュゲートは、以下の式：

10

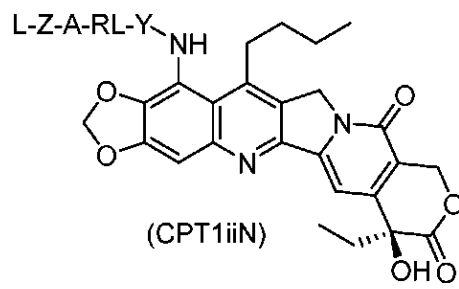
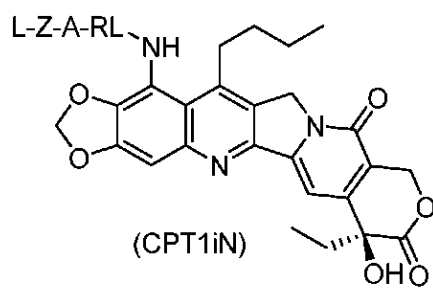
20

30

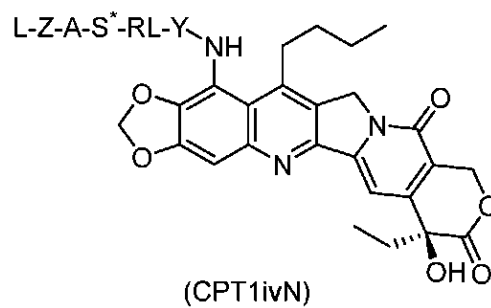
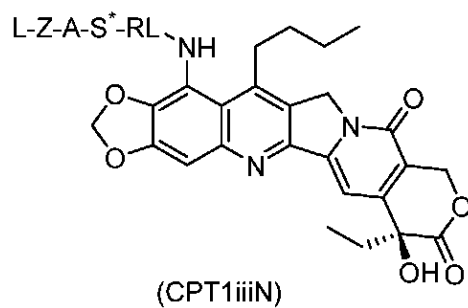
40

50

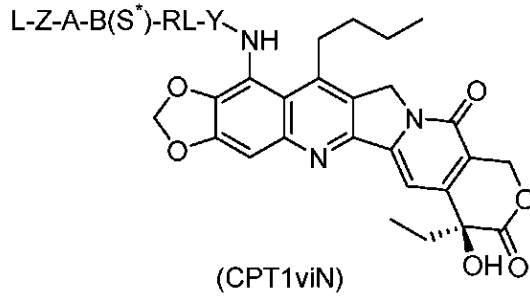
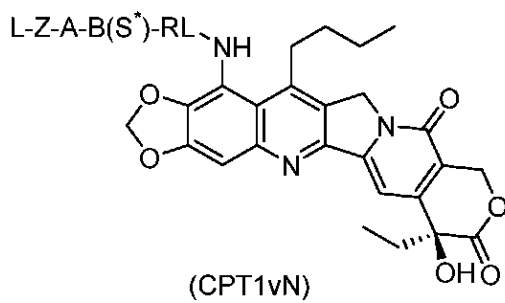
【化 6】



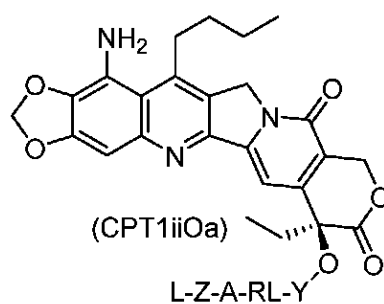
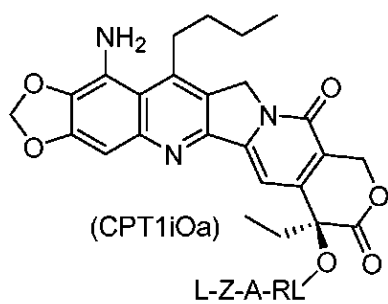
10



20



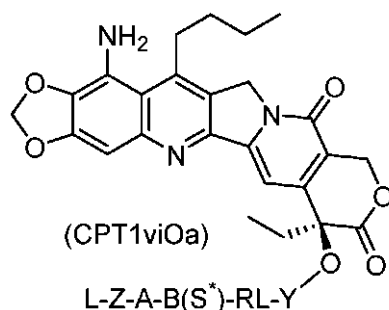
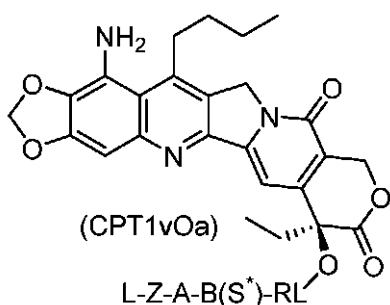
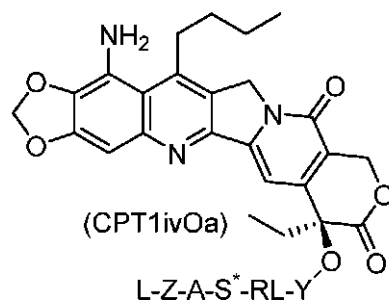
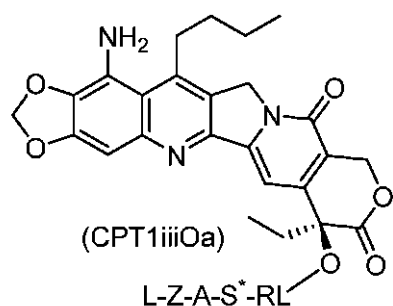
30



40

50

【化 7】



10

20

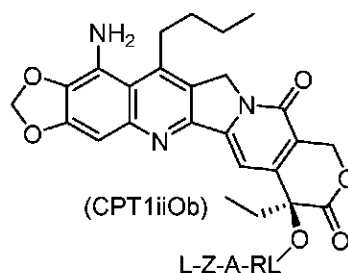
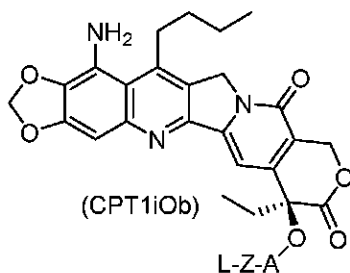
【 0 1 1 7 】

(式中、RLは、本明細書において開示されている放出可能リンカーのいずれか1つであり、好ましくは、RLは、グルクロニド単位であり、基L、Z、A、S*、BおよびYは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれか1つにおいて提示されている意味を有しており、ただし、式CPT1iN、CPT1iiN、CPT1iiiN、CPT1ivN、CPT1vNおよびCPT1viNの-Z-A-は、加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミド-カプロイル-β-アラニル以外であることを条件とする)によってそれぞれ表される。

【 0 1 1 8 】

他の実施形態では、Qが、-Z-A-、-Z-A-RL-、-Z-A-S*-W-、-Z-A-B(S*)-W-、-Z-A-S*-RL-、-Z-A-B(S*)-RL-、-Z-A-S*-W-RL-および-Z-A-B(S*)-W-RL-の式を有しており、かつ式CPT1を有する薬物単位を含む、カンプトテシンコンジュゲートは、以下の式：

【化 8】

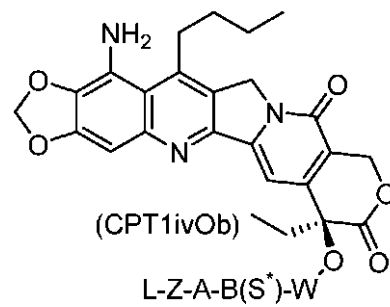
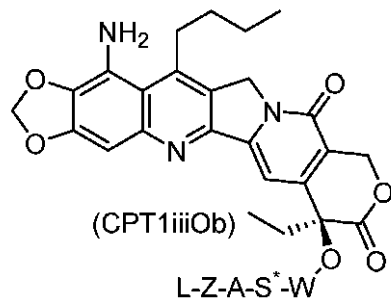


30

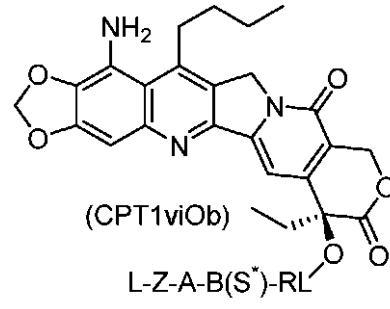
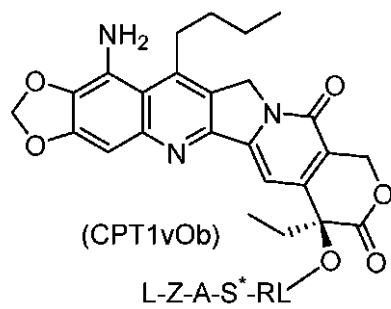
40

50

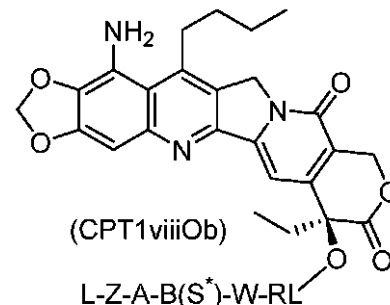
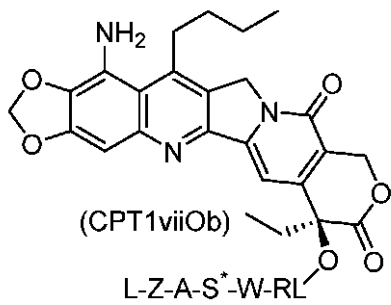
【化 9】



10



20



30

【0119】

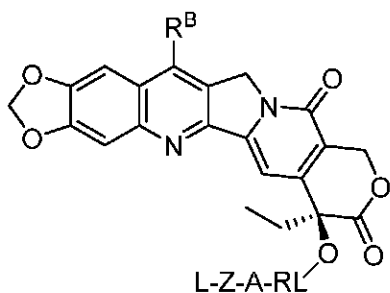
(式中、RLは、グルクロニド単位以外の放出可能リンカーであり、基L、Z、A、S*、BおよびWは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれか1つにおいて提示されている意味を有する) によってそれぞれ表される。

【0120】

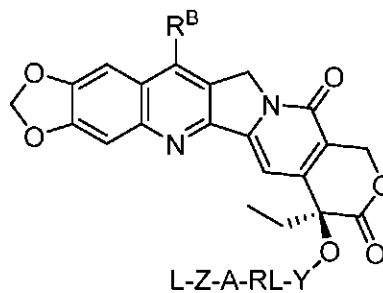
実施形態の別の群では、Qが、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-RL-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-Y-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ または $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$ の式を有しており、かつ式CPT2を有する薬物単位を含む、カンプトテシンコンジュゲートは、以下の式：

40

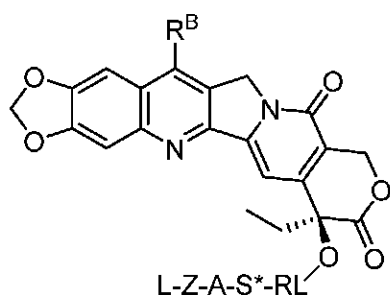
【化 10】



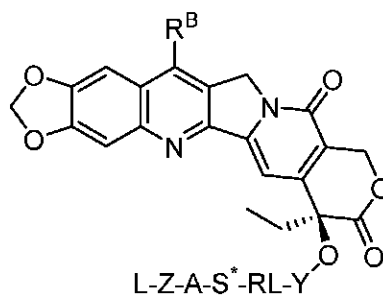
(CPT2iOa)



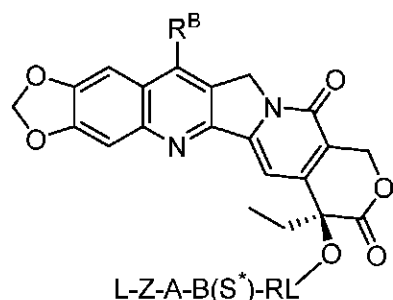
(CPT2iiOa)



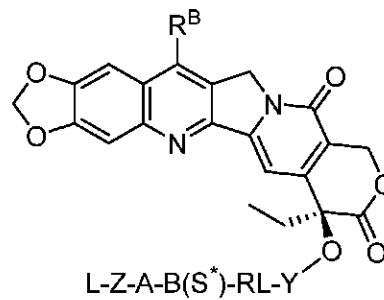
(CPT2iiiOa)



(CPT2ivOa)



(CPT2vOa)



(CPT2viOa)

【0121】

(式中、RLは、本明細書において開示されている放出可能リンカーのいずれか1つであり、好ましくは、RLは、グルクロニド単位であり、基L、Z、A、S^{*}、BおよびYは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれか1つにおいて提示されている意味を有する)によってそれぞれ表される。

【0122】

他の実施形態では、Qが、-Z-A-、-Z-A-RL-、-Z-A-S^{*}-W-、-Z-A-B(S^{*})-W-、-Z-A-S^{*}-RL-、-Z-A-B(S^{*})-RL-、-Z-A-S^{*}-W-RL-および-Z-A-B(S^{*})-W-RL-の式を有しており、かつ式CPT2を有する薬物単位を含む、カンプトテシンコンジュゲートは、以下の式：

10

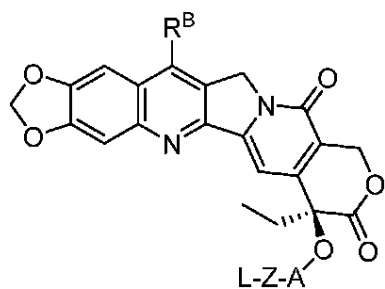
20

30

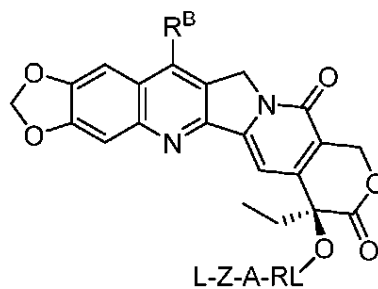
40

50

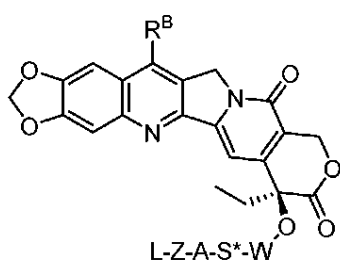
【化 1 1】



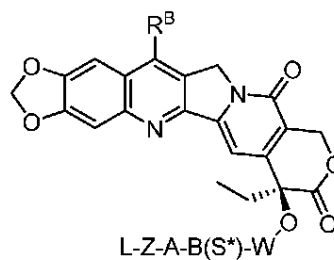
(CPT2iOb)



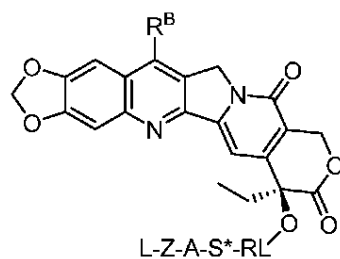
(CPT2iiOb)



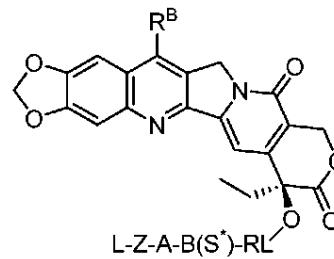
(CPT2iiiOb)



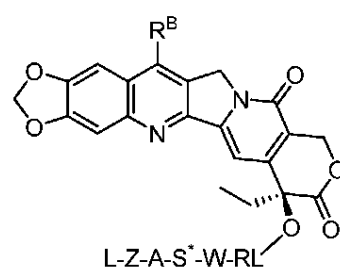
(CPT2ivOb)



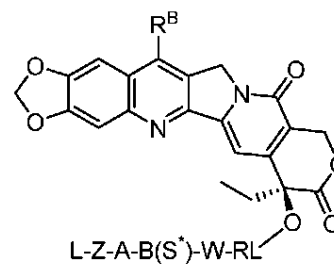
(CPT2vOb)



(CPT2viOb)



(CPT2viiOb)



(CPT2viiiOb)

【 0 1 2 3】

(式中、RLは、グルクロニド単位以外の放出可能リンカーであり、基L、Z、A、S*、BおよびWは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれか1つにおいて提示されている意味を有する) によってそれぞれ表される。

【 0 1 2 4】

実施形態の1つの群では、式CPT2iOa、CPT2iiOa、CPT2iiiOa、CPT2ivOa、CPT2vOa、CPT2viOa、CPT2iOb、CPT2iiOb、CPT2iiiOb、CPT2ivOb、CPT2vOb、CPT2viOb、

10

20

30

40

50

CPT2viiObまたはCPT2viiiOb中の R^B は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $C_1 \sim C_8$ ハロアルキルからなる群から選択される部分である。

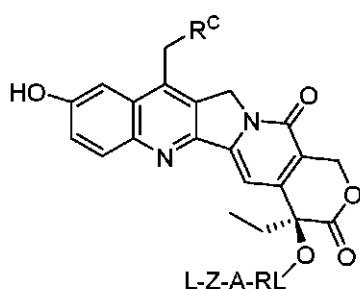
【0125】

実施形態の1つの群では、式CPT2iOa、CPT2iiOa、CPT2iiiOa、CPT2ivOa、CPT2vOa、CPT2viOa、CPT2iOb、CPT2iiOb、CPT2iiiOb、CPT2ivOb、CPT2vOb、CPT2viOb、CPT2viiObまたはCPT2viiiOb中の R^B は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニルおよびフェニル $-C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択される部分であり、 R^B のシクロアルキルおよびフェニル部分は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ からなる群から選択される0～3つの置換基により置換されている。

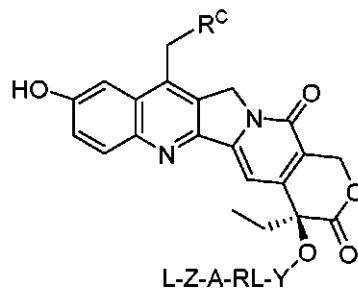
【0126】

実施形態の別の群では、Qが、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-RL-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-Y-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ または $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$ の式を有しており、かつ式CPT3を有する薬物単位を含む、カンプトテシンコンジュゲートは、以下の式：

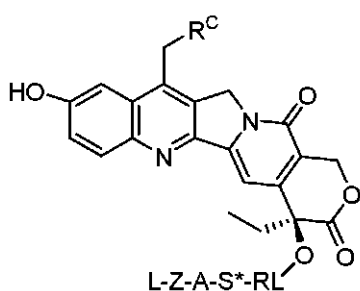
【化12】



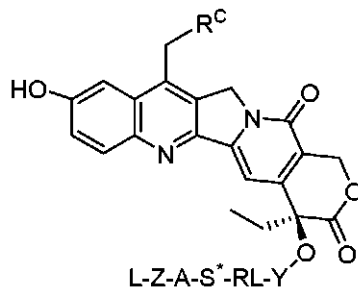
(CPT3iOa)



(CPT3iiOa)



(CPT3iiiOa)



(CPT3ivOa)

10

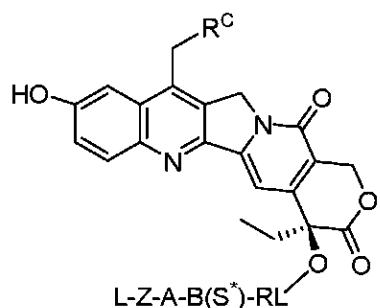
20

30

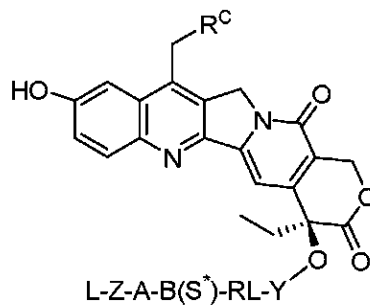
40

50

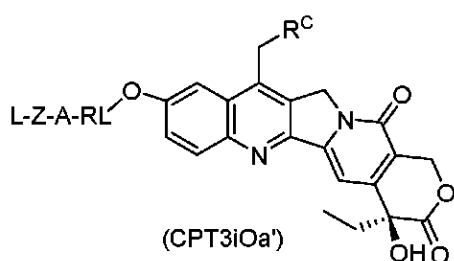
【化 1 3】



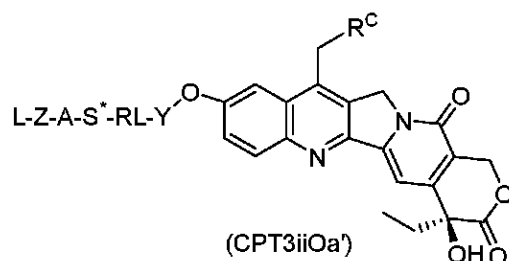
(CPT3vOa)



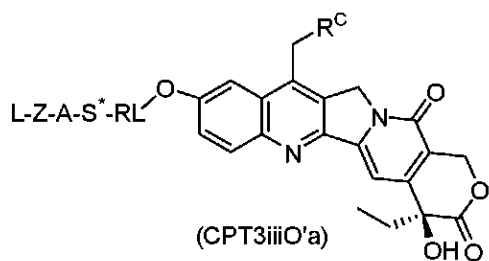
(CPT3viOa)



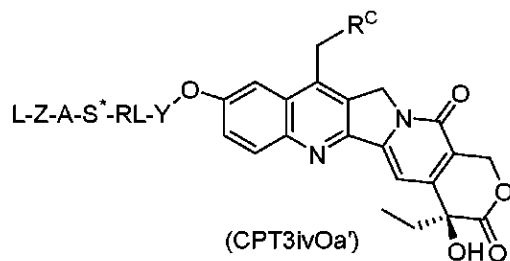
(CPT3iOa')



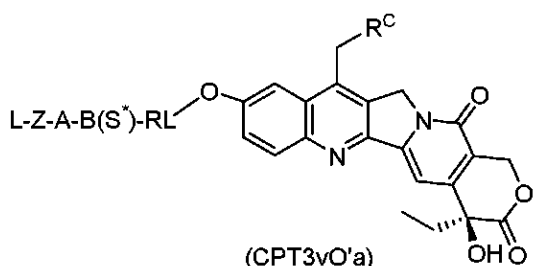
(CPT3iiOa')



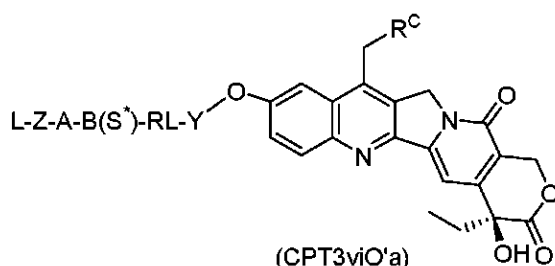
(CPT3iiiO'a)



(CPT3ivOa)



(CPT3vO'a)



(CPT3viO'a)

【0127】

(式中、 RL は、本明細書において開示されている放出可能リンカーのいずれか1つであり、好ましくは、 RL は、グルクロニド単位であり、基 L 、 Z 、 A 、 S^* 、 B および Y は、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれか1つにおいて提示されている意味を有する)によってそれぞれ表される。

【0128】

他の実施形態では、 Q が、 $-Z-A-$ 、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-W-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-W-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-W-RL-$ および $-Z-A-B(S^*)-W-RL-$ の式を有しており、かつ式CPT3を有する薬物単位を含む、カンプトテシンコンジュゲートは、以下の式：

10

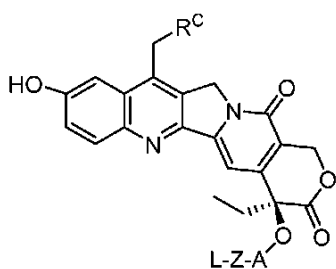
20

30

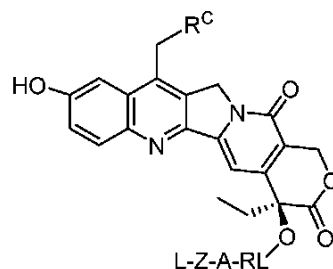
40

50

【化 1 4】

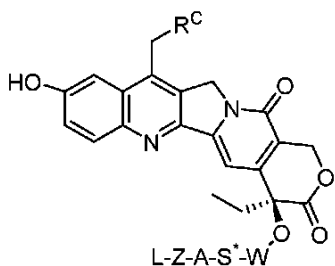


(CPT3iOb)

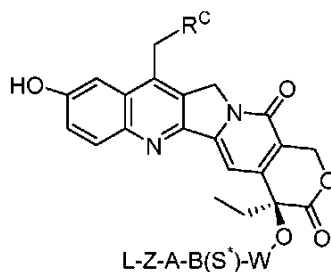


(CPT3iiOb)

10

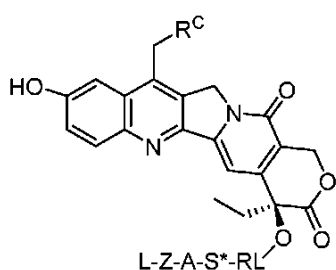


(CPT3iiiOb)

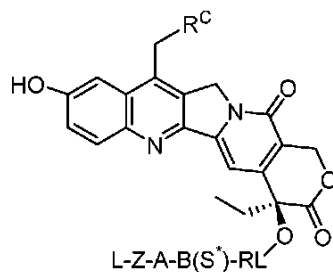


(CPT3ivOb)

20

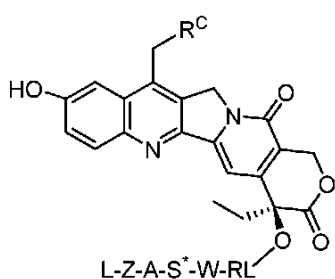


(CPT3vOb)

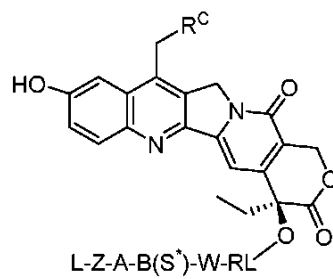


(CPT3viOb)

30



(CPT3viiOb)



(CPT3viiiOb)

40

【 0 1 2 9】

(式中、RLは、グルクロニド単位以外の放出可能リンカーであり、基L、Z、A、S*、BおよびWは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれか1つにおいて提示されている意味を有する) によってそれぞれ表される。

【 0 1 3 0】

実施形態の1つの群では、式CPT3iOa、CPT3iiOa、CPT3iiiOa、CPT3ivOa、CPT3vOa、CPT3viOa、CPT3iO'a、CPT3iiO'a、CPT3iiiO'a、CPT3ivO'a、CPT3vO'a、CPT3viO'a、

50

a、CPT3iOb、CPT3iiOb、CPT3iiiOb、CPT3ivOb、CPT3vOb、CPT3viOb、CPT3viiObまたはCPT3viiiOb中のR^Cは、C₁～C₆アルキルである。

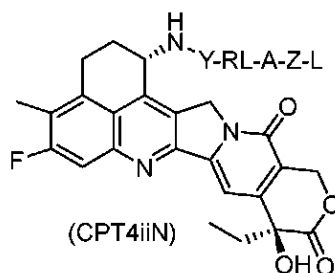
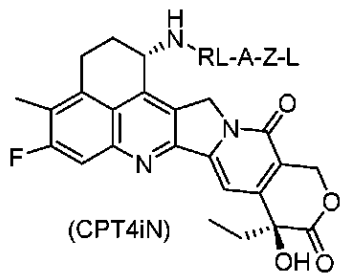
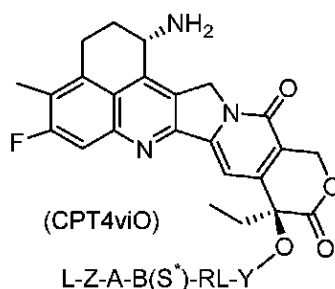
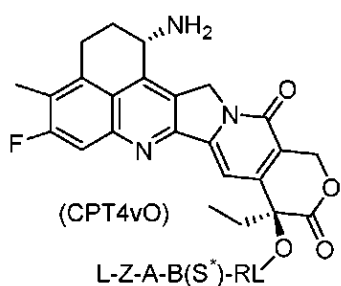
【0131】

実施形態の1つの群では、式CPT3iOa、CPT3iiOa、CPT3iiiOa、CPT3ivOa、CPT3vOa、CPT3viOa、CPT3iO'a、CPT3iiO'a、CPT3iiiO'a、CPT3ivO'a、CPT3vO'a、CPT3viO'a、CPT3iOb、CPT3iiOb、CPT3iiiOb、CPT3ivOb、CPT3vOb、CPT3viOb、CPT3viiObまたはCPT3viiiOb中のR^Cは、C₃～C₆シクロアルキルである。

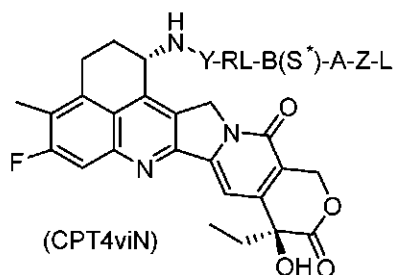
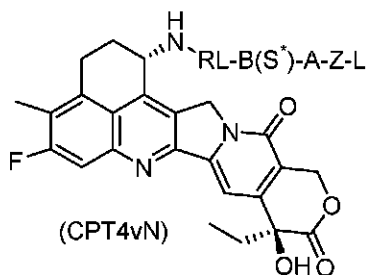
【0132】

実施形態の別の群では、Qが、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-RL-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-Y-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ または $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$ の式を有しており、かつ式CPT4を有する薬物単位を含む、カンプトテシンコンジュゲートは、以下の式：

【化15】



【化16】



【0133】

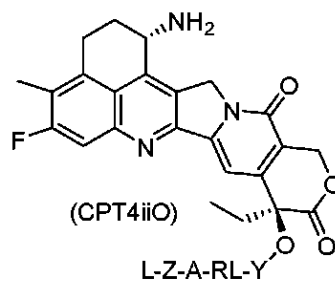
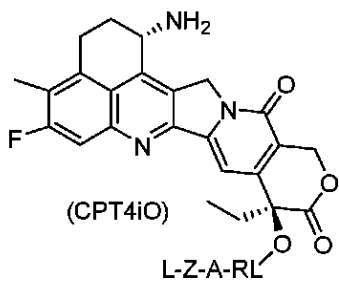
(式中、RLは、本明細書において開示されている放出可能リンカーのいずれか1つであり、好ましくは、RLは、グルクロニド単位であり、基L、Z、A、S*、BおよびYは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれか1つにおいて提示されている意味を有する)

によってそれぞれ表される。

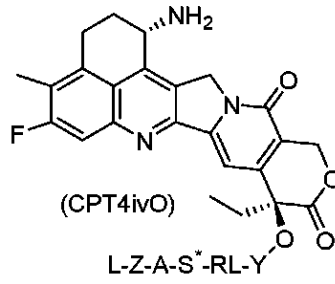
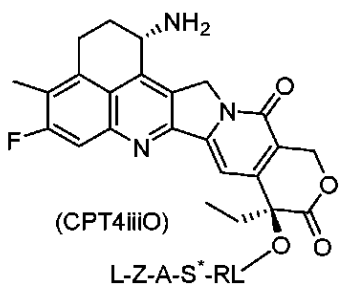
【0134】

他の実施形態では、Qが、 $-Z-A-$ 、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-W-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-W-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-W-RL-$ および $-Z-A-B(S^*)-W-RL-$ の式を有しており、かつ式CPT4を有する薬物単位を含む、カンプトテシンコンジュゲートは、以下の式：

【化17】



10



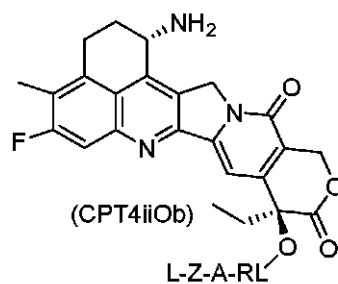
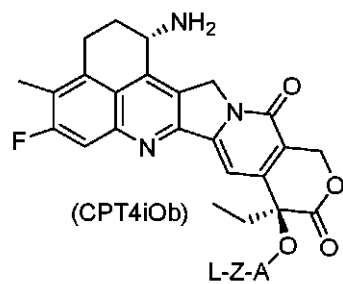
20

30

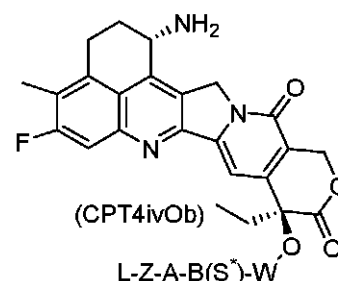
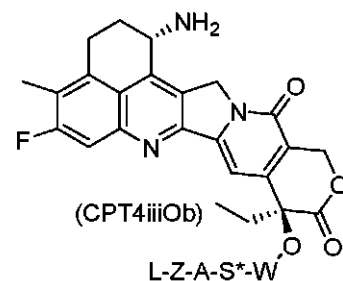
40

50

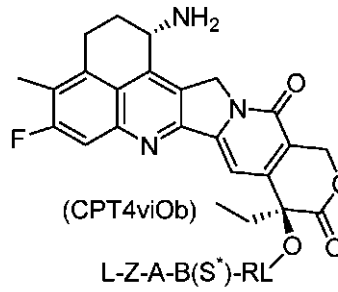
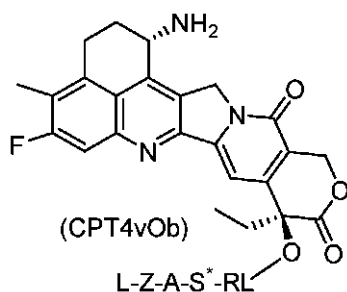
【化 1 8】



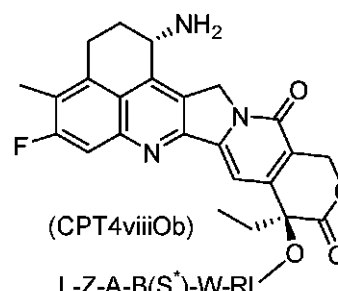
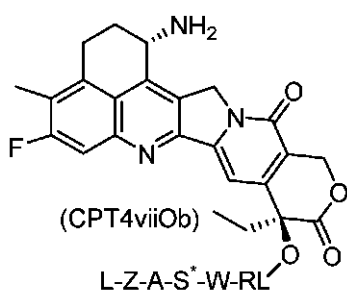
10



20



30



【0135】

(式中、RLは、グルクロニド単位以外の放出可能リンカーであり、基L、Z、A、S*、BおよびWは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれか1つにおいて提示されている意味を有する) によってそれぞれ表される。

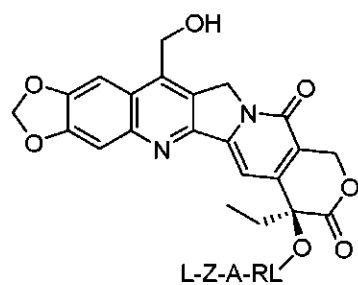
40

【0136】

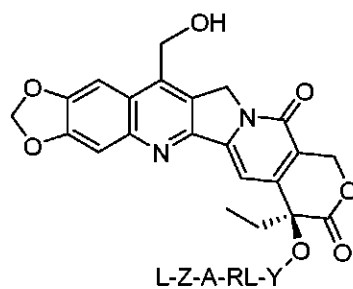
実施形態の別の群では、Qが、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-RL-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-Y-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ または $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$ の式を有しており、かつ式CPT5を有する薬物単位を含む、カンプトテシンコンジュゲートは、以下の式：

50

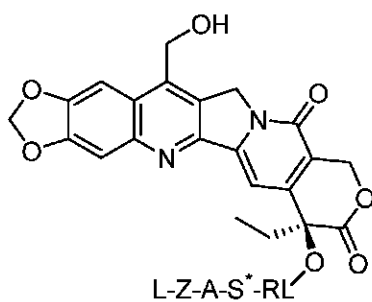
【化 1 9】



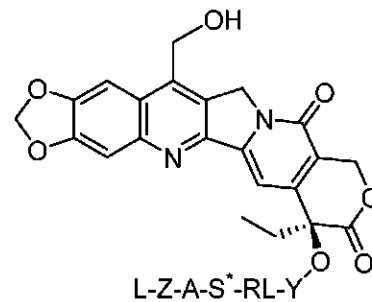
(CPT5iOa)



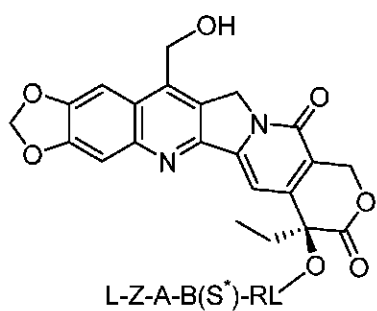
(CPT5iiOa)



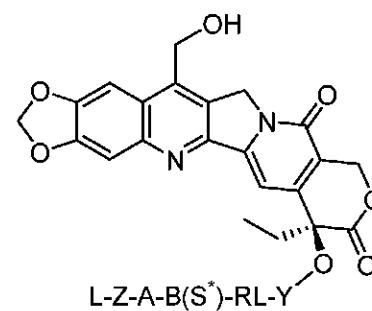
(CPT5iiiOa)



(CPT5ivOa)



(CPT5vOa)



(CPT5viOa)

10

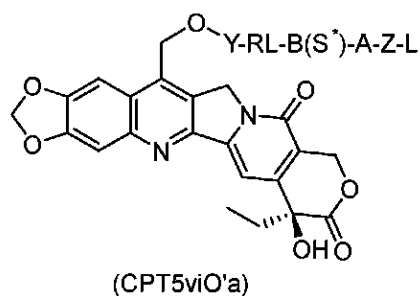
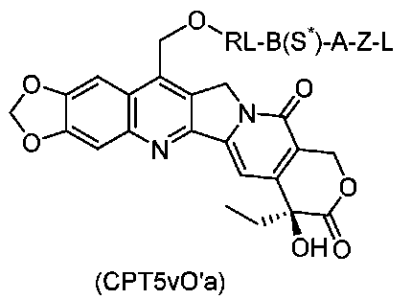
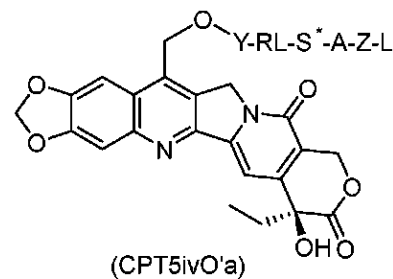
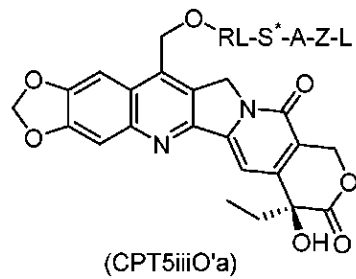
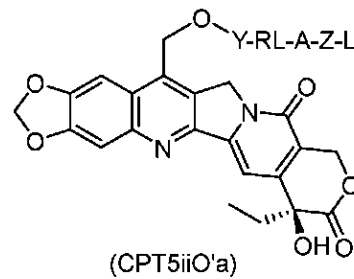
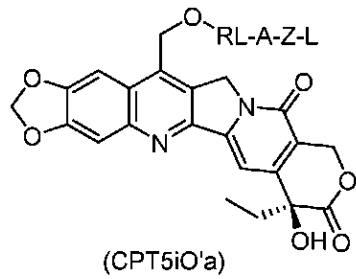
20

30

40

50

【化 20】



【0137】

(式中、RLは、本明細書において開示されている放出可能リンカーのいずれか1つであり、好ましくは、RLは、グルクロニド単位であり、基L、Z、A、S*、BおよびYは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれか1つにおいて提示されている意味を有する)によってそれぞれ表される。

【0138】

他の実施形態では、Qが、 $-Z-A-$ 、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-W-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-W-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-W-RL-$ および $-Z-A-B(S^*)-W-RL-$ の式を有しており、かつ式CPT5を有する薬物単位を含む、カンプトテシンコンジュゲートは、以下の式：

10

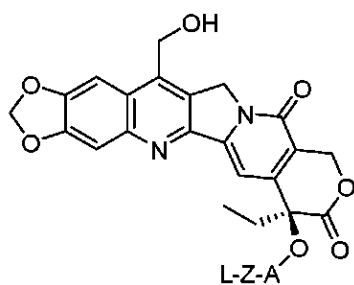
20

30

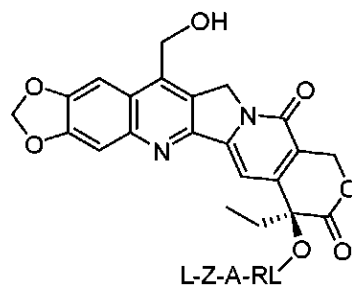
40

50

【化 2 1】



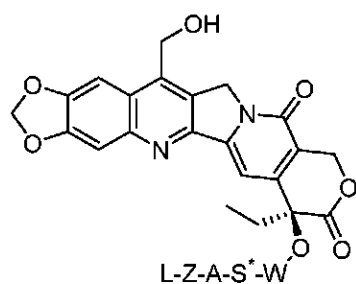
(CPT5iOb)



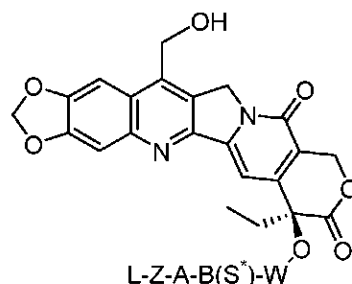
(CPT5iiOb)

10

【化 2 2】

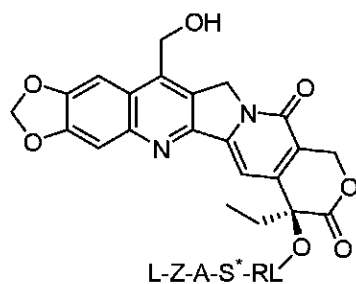


(CPT5iiiOb)

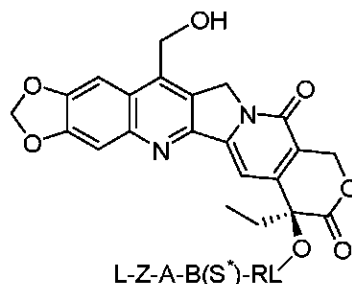


(CPT5ivOb)

20

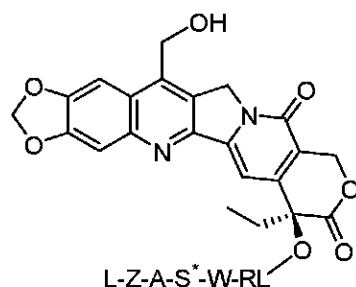


(CPT5vOb)

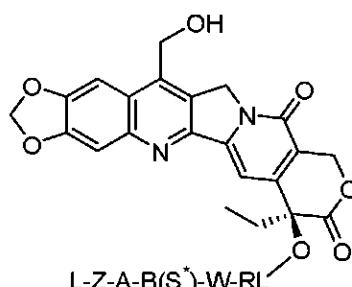


(CPT5viOb)

30



(CPT5viiOb)



(CPT5viiiOb)

40

【 0 1 3 9 】

(式中、RLは、グルクロニド単位以外の放出可能リンカーであり、基L、Z、A、S*、BおよびWは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれか1つにおいて提示されている意味を有する)

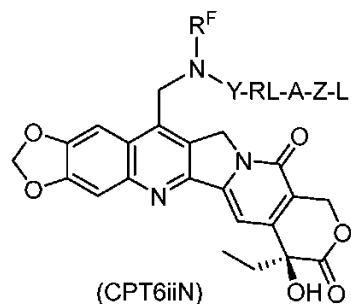
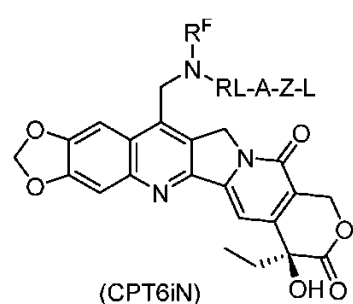
50

によってそれぞれ表される。

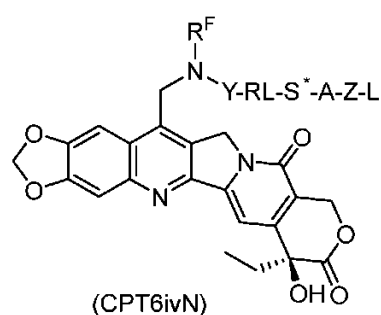
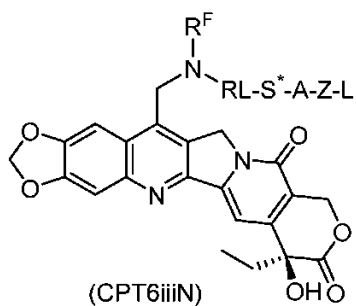
【0140】

実施形態の別の群では、Qが、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-RL-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-Y-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ または $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$ の式を有しており、かつ式CPT6を有する薬物単位を含む、カンプトテシンコンジュゲートは、以下の式：

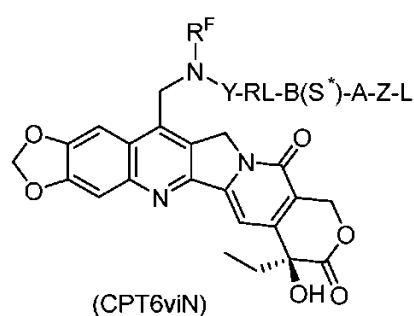
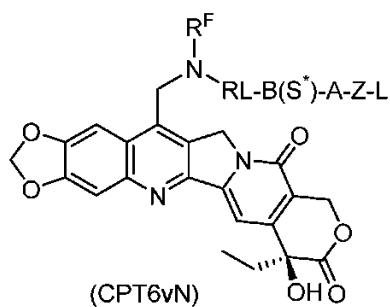
【化23】



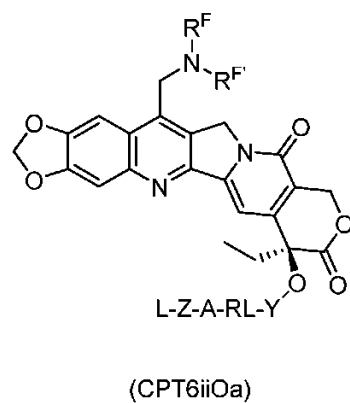
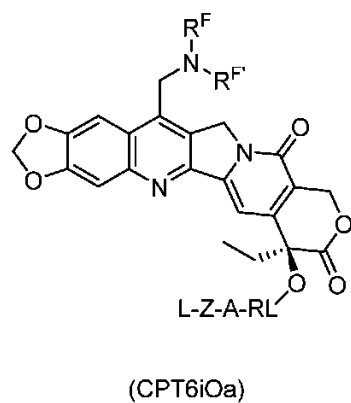
10



20



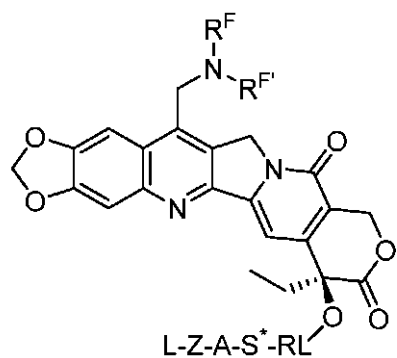
30



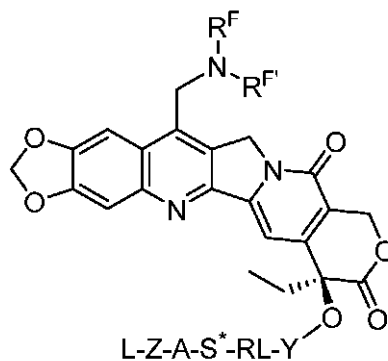
40

50

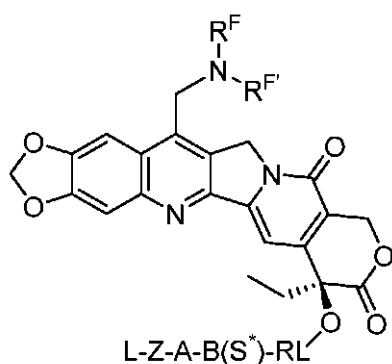
【化 2 4】



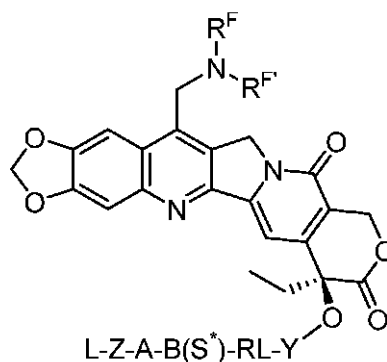
(CPT6iiiOa)



(CPT6ivOa)



(CPT6vOa)



(CPT6viOa)

【0141】

(式中、RLは、本明細書において開示されている放出可能リンカーのいずれか1つであり、好ましくは、RLは、グルクロニド単位であり、基L、Z、A、S^{*}、BおよびYは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれかにおいて提示されている意味を有する)によってそれぞれ表される。

【0142】

他の実施形態では、Qが、-Z-A-、-Z-A-RL-、-Z-A-S^{*}-W-、-Z-A-B(S^{*})-W-、-Z-A-S^{*}-RL-、-Z-A-B(S^{*})-RL-、-Z-A-S^{*}-W-RL-および-Z-A-B(S^{*})-W-RL-の式を有しており、かつ式CPT6を有する薬物単位を含む、カンプトテシンコンジュゲートは、以下の式：

10

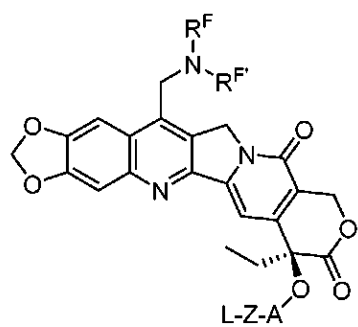
20

30

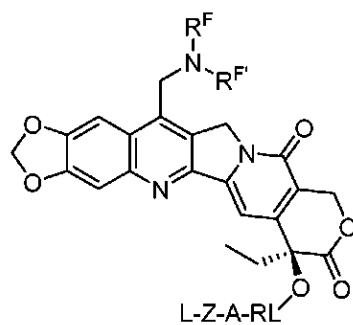
40

50

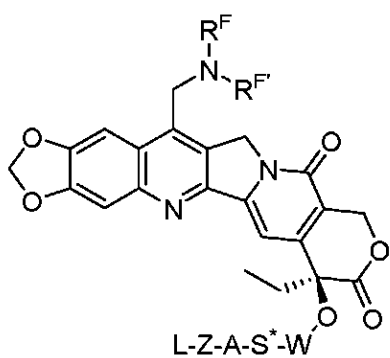
【化 2 5】



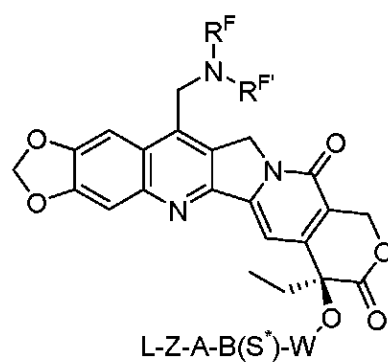
(CPT6iOb)



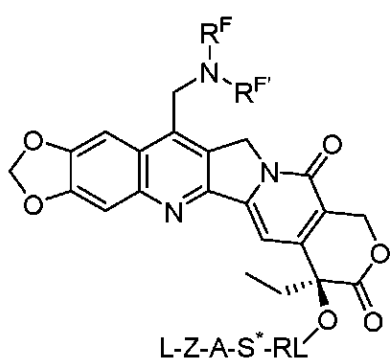
(CPT6iiOb)



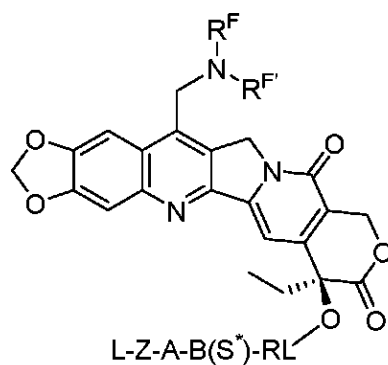
(CPT6iiiOb)



(CPT6ivOb)



(CPT6vOb)



(CPT6viOb)

10

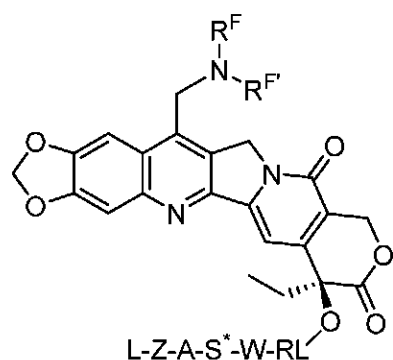
20

30

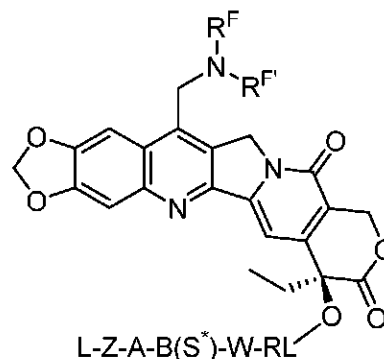
40

50

【化 2 6】



(CPT6viiOb)



(CPT6viiiOb)

【0143】

(式中、RLは、グルクロニド単位以外の放出可能リンカーであり、基L、Z、A、S*、BおよびWは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれか1つにおいて提示されている意味を有する) によってそれぞれ表される。

【0144】

実施形態の1つの群では、式CPT6iN、CPT6iiN、CPT6iiiN、CPT6ivN、CPT6vNまたはCPT6viN中の R^{F} は、 $-\text{H}$ である。

【0145】

実施形態の1つの群では、式CPT6iOa、CPT6iiOa、CPT6iiiOa、CPT6ivOa、CPT6vOa、CPT6viOa、CPT6iOb、CPT6iiOb、CPT6iiiOb、CPT6ivOb、CPT6vOb、CPT6viOb、CPT6viiObまたはCPT6viiiOb中の R^{F} および $\text{R}^{\text{F}'}$ のどちらも、 $-\text{H}$ である。

【0146】

実施形態の1つの群では、式CPT6iN、CPT6iiN、CPT6iiiN、CPT6ivN、CPT6vNまたはCPT6viN中の R^{F} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アミノアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキルアミノ})-\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{アルキル}$ 、 N 、 $\text{N}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ヒドロキシアルキル})$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})$ アミノ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{アルキル}$ 、 N 、 $\text{N}-\text{ジ}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})$ アミノ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{アルキル}$ 、 $\text{N}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ヒドロキシアルキル})-\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{アミノアルキル}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{アルキル}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ヒドロキシアルキル}-\text{C}(\text{O})-$ 、および $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アミノアルキル $\text{C}(\text{O})-$ からなる群から選択される部分である。

【0147】

実施形態の1つの群では、式CPT6iN、CPT6iiN、CPT6iiiN、CPT6ivN、CPT6vNまたはCPT6viN中の R^{F} は、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_{10} \text{シクロアルキル})-\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル}$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_{10} \text{ヘテロシクロアルキル})-\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル}$ 、フェニル、フェニル- $\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル}$ 、ジフェニル $\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル}$ 、ヘテロアリールおよびヘテロアリール- $\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル}$ からなる群から選択される部分であり、 R^{F} のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル}$ および $-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})_2$ からなる群から独立して選択される0~3つの置換基により置換されている。

【0148】

実施形態の1つの群では、式CPT6iN、CPT6iiN、CPT6iiiN、CPT6ivN、CPT6vNまたはCPT6viN中の R^{F} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アミノアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキルアミノ})-\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{アルキル}$ 、 N 、 $\text{N}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ヒドロキシアルキル})$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})$ アミノ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{アルキル}$ 、 N 、 $\text{N}-\text{ジ}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})$ アミノ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{アルキル}$ 、 $\text{N}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ヒドロキシアルキル})-\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{アミノアルキル}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{アルキル}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ヒドロキシアルキル}-\text{C}(\text{O})-$ 、および $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アミノアルキル $\text{C}(\text{O})-$ からなる群から選択される部分である。

T6ivN、CPT6vNまたはCPT6vin中のR^Fは、-H、C₃~C₁₀シクロアルキル、(C₃~C₁₀シクロアルキル)-C₁~C₄アルキル、C₃~C₁₀ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₁₀ヘテロシクロアルキル)-C₁~C₄アルキル、フェニル、フェニル-C₁~C₄アルキル、ジフェニルC₁~C₄アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール-C₁~C₄アルキルからなる群から独立して選択される部分であり、R^Fのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、C₁~C₄アルキル、-OH、-OC₁~C₄アルキル、-NH₂、-NHC₁~C₄アルキルおよび-N(C₁~C₄アルキル)₂からなる群から独立して選択される0~3つの置換基により置換されている。

【0149】

10

実施形態の1つの群では、式CPT6iOa、CPT6iioa、CPT6iiiOa、CPT6ivOa、CPT6vOa、CPT6vioa、CPT6iOb、CPT6iioB、CPT6iiioB、CPT6ivOb、CPT6vOb、CPT6vioB、CPT6viiObまたはCPT6viiiOb中のR^FおよびR^Fは、両方が結合している窒素原子と一緒にあって、ハロゲン、C₁~C₄アルキル、-OH、-OC₁~C₄アルキル、-NH₂、-NHC₁~C₄アルキルおよび-N(C₁~C₄アルキル)₂からなる群から独立して選択される、0~3つの置換基を有する5員環、6員環または7員環を形成する。

【0150】

20

実施形態の1つの群では、式CPT6iOa、CPT6iioa、CPT6iiiOa、CPT6ivOa、CPT6vOa、CPT6vioa、CPT6iOb、CPT6iioB、CPT6iiioB、CPT6ivOb、CPT6vOb、CPT6vioB、CPT6viiObまたはCPT6viiiOb中のR^FおよびR^Fの少なくとも一方は、C₁~C₈アルキル、C₁~C₈ヒドロキシアルキル、C₁~C₈アミノアルキル、(C₁~C₄アルキルアミノ)-C₁~C₈アルキル、N、N-(C₁~C₄ヒドロキシアルキル)(C₁~C₄アルキル)アミノ-C₁~C₈アルキル、N、N-ジ(C₁~C₄アルキル)アミノ-C₁~C₈アルキル、N-(C₁~C₄ヒドロキシアルキル)-C₁~C₈アミノアルキル、C₁~C₈アルキルC(O)-、C₁~C₈ヒドロキシアルキル(hydroxyalkyl)-C(O)-およびC₁~C₈アミノアルキル-C(O)-からなる群から独立して選択される部分であり、他方は、-H、C₁~C₈アルキル、C₁~C₈ヒドロキシアルキル、C₁~C₈アミノアルキル、(C₁~C₄アルキルアミノ)-C₁~C₈アルキル、N、N-(C₁~C₄ヒドロキシアルキル)(C₁~C₄アルキル)アミノ-C₁~C₈アルキル、N、N-ジ(C₁~C₄アルキル)アミノ-C₁~C₈アルキル、N-(C₁~C₄ヒドロキシアルキル)-C₁~C₈アミノアルキル、C₁~C₈アルキルC(O)-、C₁~C₈ヒドロキシアルキル-C(O)-、およびC₁~C₈アミノアルキルC(O)-からなる群から選択される部分である。

30

【0151】

実施形態の1つの群では、式CPT6iO、CPT6iio、CPT6iiiO、CPT6ivO、CPT6vOまたはCPT6vio中のR^FおよびR^Fはそれぞれ、C₁~C₈アルキル、C₁~C₈ヒドロキシアルキル、C₁~C₈アミノアルキル、(C₁~C₄アルキルアミノ)-C₁~C₈アルキル、N、N-(C₁~C₄ヒドロキシアルキル)(C₁~C₄アルキル)アミノ-C₁~C₈アルキル、N、N-ジ(C₁~C₄アルキル)アミノ-C₁~C₈アルキル、N-(C₁~C₄ヒドロキシアルキル)-C₁~C₈アミノアルキル、C₁~C₈アルキルC(O)-、C₁~C₈ヒドロキシアルキル-C(O)-、およびC₁~C₈アミノアルキル-C(O)-からなる群から独立して選択される部分である。

40

【0152】

実施形態の1つの群では、式CPT6iO、CPT6iio、CPT6iiiO、CPT6ivO、CPT6vOまたはCPT6vio中のR^FおよびR^Fの少なくとも一方は、C₃~C₁₀シクロアルキル、C₃~C₁₀シクロアルキル-C₁~C₄アルキル、C₃

50

～C₁₀ヘテロシクロアルキル、(C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキル)－C₁～C₄アルキル、フェニル、フェニル－C₁～C₄アルキル、ジフェニルC₁～C₄アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール－C₁～C₄アルキルからなる群から独立して選択される部分であり、R^FおよびR^Fのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、－OH、－OC₁～C₄アルキル、－NH₂、－NHC₁～C₄アルキルおよび－N(C₁～C₄アルキル)₂からなる群から独立して選択される0～3つの置換基により置換されており、他方は、－H、C₁～C₈アルキル、C₁～C₈ヒドロキシアルキル、C₁～C₈アミノアルキル、(C₁～C₄アルキルアミノ)－C₁～C₈アルキル、N、N－(C₁～C₄ヒドロキシアルキル)(C₁～C₄アルキル)アミノ－C₁～C₈アルキル、N、N－ジ(C₁～C₄アルキル)アミノ－C₁～C₈アルキル、N－(C₁～C₄ヒドロキシアルキル)－C₁～C₈アミノアルキル、C₁～C₈アルキル－C(O)－、C₁～C₈ヒドロキシアルキル－C(O)－、およびC₁～C₈アミノアルキルC(O)－からなる群から選択される部分である。

【0153】

実施形態の1つの群では、式CPT6iO、CPT6iiO、CPT6iiiO、CPT6ivO、CPT6vOまたはCPT6viO中のR^FおよびR^Fの少なくとも一方は、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル－C₁～C₄アルキル、C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキル、(C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキル)－C₁～C₄アルキル、フェニル、フェニル－C₁～C₄アルキル、ジフェニルC₁～C₄アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール－C₁～C₄アルキルからなる群から独立して選択される部分であり、他方は、－H、C₃～C₁₀シクロアルキル、(C₃～C₁₀シクロアルキル)－C₁～C₄アルキル、C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキル、(C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキル)－C₁～C₄アルキル、フェニル、フェニル－C₁～C₄アルキル、ジフェニルC₁～C₄アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール－C₁～C₄アルキルからなる群から選択される部分であり、R^FおよびR^Fのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、－OH、－OC₁～C₄アルキル、－NH₂、－NHC₁～C₄アルキルおよび－N(C₁～C₄アルキル)₂からなる群から独立して選択される0～3つの置換基により独立して置換されている。

【0154】

実施形態の1つの群では、式CPT6iO、CPT6iiO、CPT6iiiO、CPT6ivO、CPT6vOまたはCPT6viO中のR^FおよびR^Fはそれぞれ、－H、C₃～C₁₀シクロアルキル、(C₃～C₁₀シクロアルキル)－C₁～C₄アルキル、C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキル、(C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキル)－C₁～C₄アルキル、フェニル、フェニル－C₁～C₄アルキル、ジフェニルC₁～C₄アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール－C₁～C₄アルキルからなる群から独立して選択される部分であり、R^FおよびR^Fのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、－OH、－OC₁～C₄アルキル、－NH₂、－NHC₁～C₄アルキルおよび－N(C₁～C₄アルキル)₂からなる群から選択される0～3つの置換基により独立して置換されている。

【0155】

実施形態の別の群では、Qが、－Z－A－RL－、－Z－A－RL－Y－、－Z－A－S^{*}－RL－、－Z－A－S^{*}－RL－Y－、－Z－A－B(S^{*})－RL－または－Z－A－B(S^{*})－RL－Y－の式を有しており、かつ式CPT7を有する薬物単位を含む、カンプトテシンコンジュゲートは、以下の式：

10

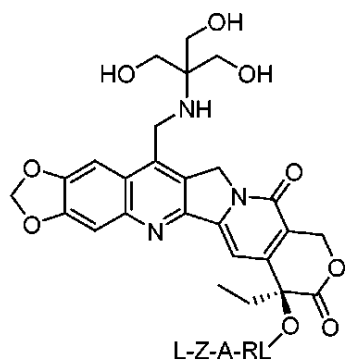
20

30

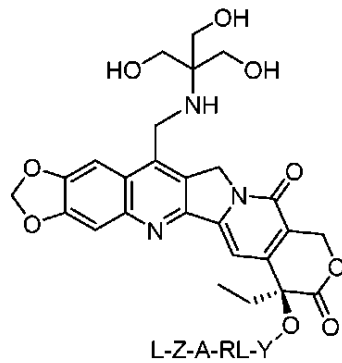
40

50

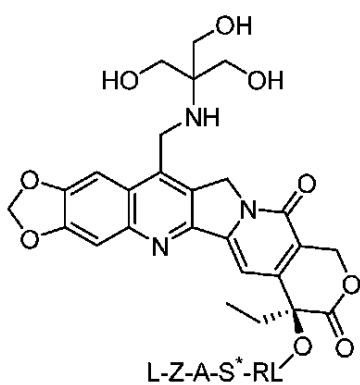
【化 2 7】



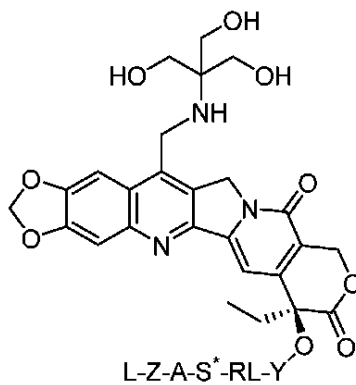
(CPT7iOa)



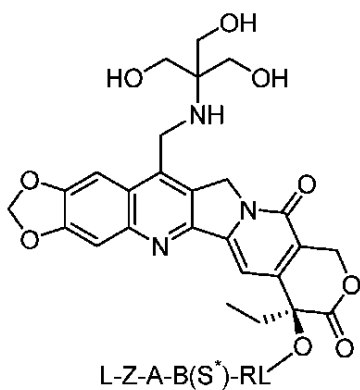
(CPT7iiOa)



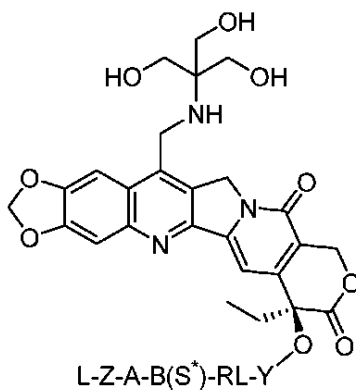
(CPT7iiiOa)



(CPT7ivOa)



(CPT7vOa)



(CPT7viOa)

10

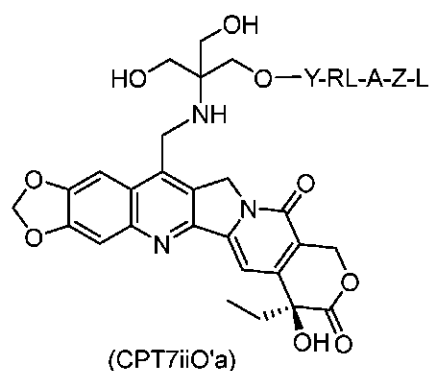
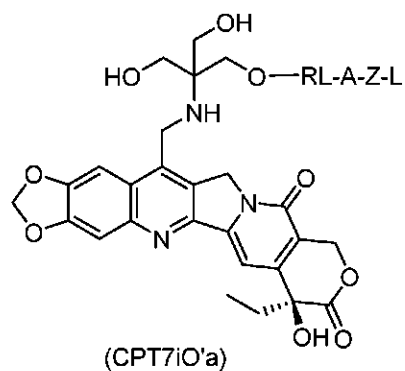
20

30

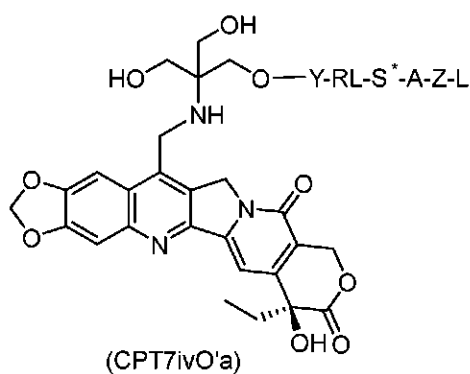
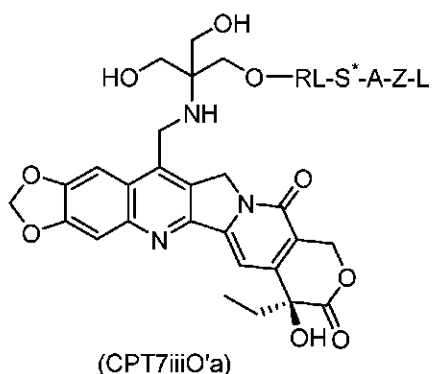
40

50

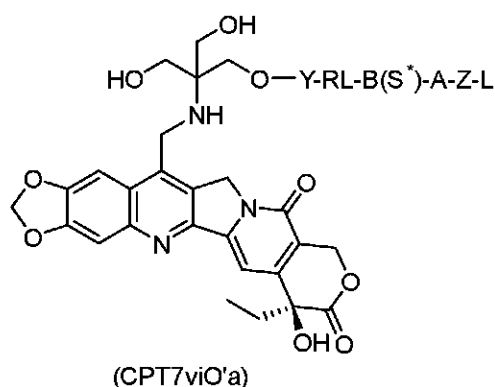
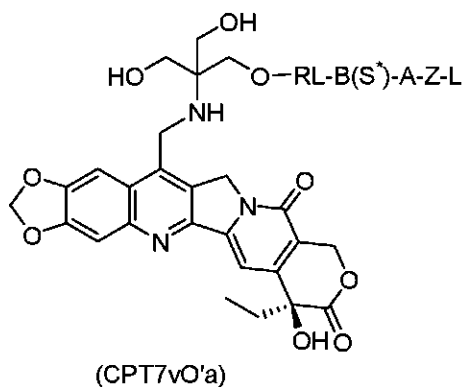
【化 2 8】



10



20



30

【0156】

(式中、RLは、本明細書において開示されている放出可能リンカーのいずれか1つであり、好ましくは、RLは、グルクロニド単位であり、基L、Z、A、S*、BおよびYは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれか1つにおいて提示されている意味を有する) によってそれぞれ表される。

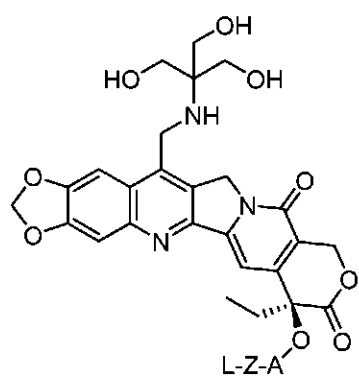
40

【0157】

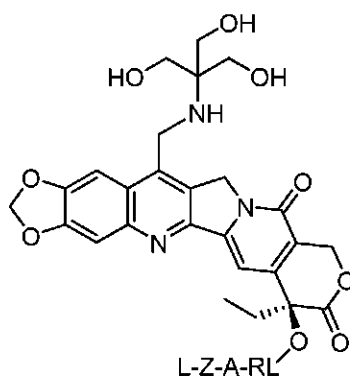
他の実施形態では、Qが、 $-Z-A-$ 、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-W-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-W-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-W-RL-$ および $-Z-A-B(S^*)-W-RL-$ の式を有しており、かつ式CPT5を有する薬物単位を含む、カンプトテシンコンジュゲートは、以下の式：

50

【化 2 9】



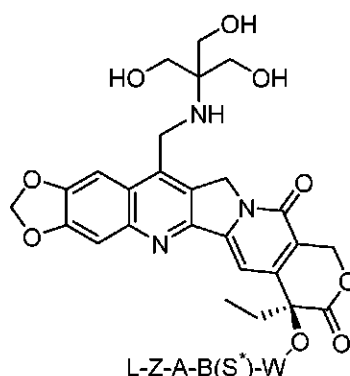
(CPT7iOb)



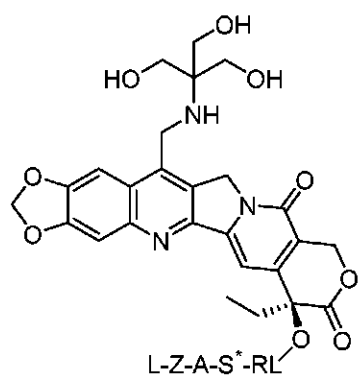
(CPT7iiOb)



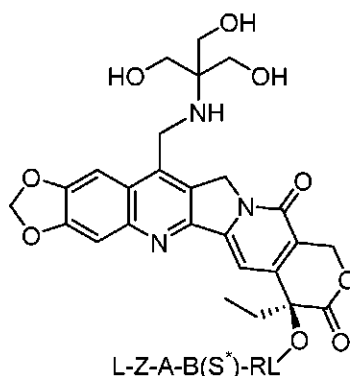
(CPT7iiiOb)



(CPT7ivOb)



(CPT7vOb)



(CPT7viOb)

10

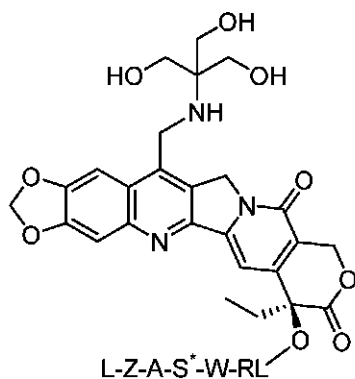
20

30

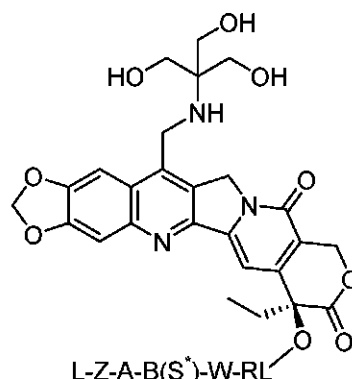
40

50

【化 3 0】



(CPT7viiOb)



(CPT7viiiOb)

10

【0158】

(式中、RLは、グルクロニド単位以外の放出可能リンカーであり、基L、Z、A、S*、BおよびWは、上において、および本明細書において具体的に列挙した実施形態のいずれか1つにおいて提示されている意味を有する)

によってそれぞれ表される。

20

カンプトテシンーリンカー化合物

【0159】

一部の実施形態では、カンプトテシンコンジュゲートを調製する場合、標的剤にコンジュゲートする前に、完全な薬物ーリンカー組合せ物を合成することが望ましいであろう。このような実施形態では、本明細書に記載されているカンプトテシンーリンカー化合物は中間化合物である。それらの実施形態では、カンプトテシンーリンカー化合物中のストレッチャー単位は、リガンド単位に共有結合によりまだ結合しておらず（すなわち、ストレッチャー単位前駆体であるZ'である）、したがって、標的化リガンドにコンジュゲートするための官能基を有する。一実施形態では、カンプトテシンーリンカー化合物は、カンプトテシン化合物（本明細書において、式CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6およびCPT7として示されている）、および放出可能リンカー（RL）としてグルクロニド単位を含むリンカー単位（Q）を含み、この放出可能リンカー（RL）を介して、リガンド単位がカンプトテシンに結合している。

30

【0160】

別の実施形態では、カンプトテシンーリンカー化合物は、式CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6またはCPT7のカンプトテシン化合物、およびグルクロニド単位以外の放出可能リンカー（RL）を含むリンカー単位（Q）を含み、この放出可能リンカー（RL）を介して、リガンド単位がコンジュゲート済みカンプトテシン化合物に結合している。したがって、いずれかの実施形態では、リンカー単位は、RLに加えて、リガンド単位に対する前駆体である標的剤にコンジュゲートするための官能基を含むストレッチャー単位前駆体（Z'）を含み、こうして、RLをリガンド単位に結合させることが可能（直接または間接的）となる。それらの実施形態の一部では、並列コネクター単位（B）は、側鎖付属部（appendage）として分配剤（S*）を添加することが望ましい場合に存在する。それらの実施形態のいずれか1つでは、コネクター単位（A）は、ストレッチャー単位とRLとの間により長い距離を付与することが望ましい場合に存在する。

40

【0161】

実施形態の1つの群では、カンプトテシンーリンカー化合物は、式CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6またはCPT7およびリンカー単位（Q）を有するカンプトテシン化合物を含み、Qは、カンプトテシンーリンカー化合物のリンカー

50

単位（すなわち、A、S*および／またはB（S*））の介在構成要素への結合を介して、ストレッチャー単位前駆体（Z'）に直接、またはZ'に間接的に結合したグルクロニド単位である放出可能リンカー（RL）を含み、Z'は、標的剤への共有結合を形成することが可能な官能基を含む。

【0162】

実施形態の別の群では、カンプトテシンーリンカー化合物は、式CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6またはCPT7およびリンカー単位（Q）を有するカンプトテシンを含み、Qは、カンプトテシンーリンカー化合物のリンカー単位（すなわち、A、S*および／またはB（S*））の介在構成要素への結合を介して、ストレッチャー単位前駆体（Z'）に直接、またはZ'に間接的に結合した、グルクロニド単位（RL）以外の放出可能リンカー（RL）を含み、Z'は、標的剤への共有結合を形成することが可能な官能基を含む。

10

【0163】

カンプトテシンコンジュゲートおよび／またはカンプトテシンーリンカー化合物の文脈において、アセンブリは、その構成要素の群に関連して最良に記載される。一部の手順もまた、本明細書に記載されているが、コンジュゲートおよび化合物を調製するためのアセンブリおよび一般条件の順序は、当業者によって十分に理解されよう。

構成要素の群

リガンド単位：

【0164】

本発明の一部の実施形態では、リガンド単位が存在する。リガンド単位（L）は、標的部分に特異的に結合する標的剤である。実施形態の1つの群では、リガンド単位は、細胞構成要素（細胞結合剤）に、または目的の別の標的分子に特異的および選択的に結合する。リガンド単位は、その標的化構成要素または分子の存在のために、リガンド単位が相互作用する特定の標的細胞集団に対して、カンプトテシン（CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6またはCPT7）を標的にして、提示するように作用し、標的細胞内（すなわち細胞内に）またはその近傍内（すなわち細胞外）に遊離薬物を引き続いて放出することを可能にする。リガンド単位であるLは、以下に限定されないが、タンパク質、ポリペプチドおよびペプチドを含む。好適なリガンド単位は、例えば、抗体、例えば、完全長抗体およびその抗原結合断片、インターフェロン、リンホカイン、ホルモン、増殖因子、およびコロニー刺激因子、ビタミン、栄養輸送分子（以下に限定されないが、トランスフェリンなど）、または他の任意の細胞結合分子もしくは物質を含む。一部の実施形態では、リガンド単位（L）は、抗体または非抗体タンパク質標的剤に由来する。

20

30

【0165】

実施形態の1つの群では、リガンド単位は、グルクロニド放出可能リンカーを含むQ（リンカー単位）に結合されている。上記の通り、さらに他の連結性構成要素が、本明細書に記載されているコンジュゲート中に存在し、カンプトテシン薬物化合物とリガンド単位との間に追加的な空間をもたらす（例えば、ストレッチャー単位および必要に応じてコネクター単位、A）目的、または溶解度を増大させる特性を組成物にもたらす（例えば、分配剤S*）目的を果たすことができる。そのような実施形態の一部では、リガンド単位は、リガンド単位のヘテロ原子を介して、リンカー単位のZに結合している。そのような結合のためのリガンド単位上に存在し得るヘテロ原子は、硫黄（一実施形態では、標的化リガンドのスルフィド基に由来）、酸素（一実施形態では、標的化リガンドのカルボキシルまたはヒドロキシル基に由来）、および必要に応じて置換されている窒素（一実施形態では、標的化リガンドの一級もしくは二級アミン官能基、または別の実施形態では、必要に応じて置換されているアミド窒素に由来）を含む。それらのヘテロ原子は、リガンドの天然状態、例えば天然に存在する抗体における標的化リガンドに存在することができるか、または化学修飾もしくは生物学的操作により、標的化リガンドに導入され得る。

40

【0166】

50

一実施形態では、リガンド単位に対する前駆体である標的剤は、スルフヒドリル官能基を有しており、その結果、リガンド単位は、スルフヒドリル官能基の硫黄原子を介して、リンカー単位に結合している。

【0167】

別の実施形態では、リガンド単位に対する前駆体である標的剤は、カンプトテシンーリンカー化合物中間体のストレッチャー単位前駆体の活性化エステル（このようなエステルは、以下に限定されないが、N-ヒドロキシスクシンイミド（hydroxysuccinimide）、ペンタフルオロフェニルおよびp-ニトロフェニルエステルを含む）と反応することが可能な1つまたは複数のリシン残基を有しており、したがって、リガンド単位の窒素原子、およびリンカー単位のストレッチャー単位のC=O基からなるアミド結合をもたらす。

10

【0168】

さらに別の態様では、リガンド単位に対する前駆体である標的剤は、1つまたは複数のスルフヒドリル基を導入するための化学修飾が可能な1つまたは複数のリシン残基を有する。それらの実施形態では、リガンド単位は、スルフヒドリル官能基の硫黄原子によって、リンカー単位に共有結合により結合している。そのような方法でリシンを修飾するために使用することができる試薬には、以下に限定されないが、N-スクシンイミジルS-アセチルチオアセテート（SATA）および2-イミノチオラン塩酸塩（トラウト試薬）が含まれる。

【0169】

別の実施形態では、リガンド単位に対する前駆体である標的剤は、1つまたは複数のスルフヒドリル官能基をもたらすために修飾が可能な1つまたは複数の炭水化物の基を有する。カンプトテシンコンジュゲート中の化学修飾されているリガンド単位は、スルフヒドリル官能基の硫黄原子を介して、リンカー単位構成要素（例えば、ストレッチャー単位）に結合している。

20

【0170】

さらに別の実施形態では、リガンド単位に対する前駆体である標的剤は、酸化されてアルデヒド（-CHO）官能基をもたらすことができる1つまたは複数の炭水化物の基を有する（例えば、Laguzza, et al., 1989, J. Med. Chem. 32(3):548-55を参照されたい）。これらの実施形態では、対応するアルデヒドは、ストレッチャー単位前駆体上の反応部位と相互作用して、ストレッチャー単位とリガンド単位との間に結合を形成する。標的化リガンド単位上の反応性カルボニル含有官能基と相互作用することが可能なストレッチャー単位前駆体上の反応部位には、以下に限定されないが、ヒドラジンおよびヒドロキシルアミンが含まれる。リンカー単位（Q）または関連化学種を結合させるためにタンパク質を修飾する他のプロトコルは、Coligan et al., Current Protocols in Protein Science, vol. 2, John Wiley & Sons(2002)に記載されている（参照により本明細書に組み込まれている）。

30

【0171】

一部の態様では、リガンド単位に対する前駆体である標的剤は、ストレッチャー単位前駆体（Z'）上の反応性官能基と相互作用することにより結合を形成して、ストレッチャー単位（Z）と、構造的に標的剤に対応するリガンド単位との間の共有結合を形成することが可能である。標的剤と相互作用するそのような能力を有するZ'の官能基は、構造的にリガンド単位に対応する標的剤の性質に依存するであろう。一部の実施形態では、反応性基は、リガンド単位を形成するその結合の前の、ストレッチャー単位に存在するマレイミドである（すなわち、ストレッチャー単位前駆体のマレイミド部分）。ストレッチャー単位へのリガンド単位の共有結合は、Z'のマレイミド官能基と相互作用するリガンド単位に対する前駆体である標的剤のスルフヒドリル官能基を介して達成され、チオ置換スクシンイミドを形成する。スルフヒドリル官能基は、標的剤の天然状態、例えば天然に存在する残基中の標的剤に存在することができるか、または化学修飾もしくは生物学的操作により、標的剤に導入され得る。

40

【0172】

50

さらに別の実施形態では、リガンド単位は抗体に由来し、スルフヒドリル基は、抗体の鎖間ジスルフィドの還元によって生成する。したがって、一部の実施形態では、リンカー単位は、還元した鎖間ジスルフィドに由来するシステイン残基にコンジュゲートされている。

【0173】

さらに別の実施形態では、リガンド単位は抗体に由来し、スルフヒドリル官能基は、例えば、システイン残基の導入によって抗体に化学的に導入される。したがって、一部の実施形態では、リンカー単位（結合したカンプトテシンを含むまたは含まない）は、リガンド単位の導入したシステイン残基により、リガンド単位にコンジュゲートされている。

【0174】

バイオコンジュゲートの場合、薬物コンジュゲートの部位は、コンジュゲートの容易さ、薬物-リンカーの安定性、得られたバイオコンジュゲートの生物物理特性に及ぼす作用、および *in vitro* での細胞傷害性を含めた、いくつかのパラメーターに影響を及ぼし得ることが観察されている。薬物-リンカー安定性に関する、薬物-リンカー部分のリガンド単位へのコンジュゲートの部位は、コンジュゲートした薬物-リンカー部分が、脱離反応を受ける能力に影響を及ぼし、一部の例では、遊離薬物の早すぎる放出を引き起こす恐れがある。標的剤上のコンジュゲートのための部位には、例えば、還元された鎖間ジスルフィド、および操作された部位で選択されたシステイン残基が含まれる。一部の実施形態では、本明細書に記載されているカンプトテシンコンジュゲートを形成するコンジュゲート方法は、還元したジスルフィド結合に由来するチオール残基を使用するコンジュゲート方法に比べて脱離反応を受けにくい遺伝的に操作された部位（例えば、Kabatで説明されるEU指標によれば、位置239）におけるチオール残基を使用する。他の実施形態では、本明細書に記載されているカンプトテシンコンジュゲートを形成するコンジュゲート方法は、鎖間ジスルフィド結合の還元から生じるチオール残基を使用する。

【0175】

一部の実施形態では、カンプトテシンコンジュゲートは、そのリガンド単位として、非免疫反応性タンパク質、ポリペプチドまたはペプチドを含む。したがって、一部の実施形態では、リガンド単位は、非免疫反応性タンパク質、ポリペプチドまたはペプチドに由来する。例には、以下に限定されないが、トランスフェリン、上皮増殖因子（「EGF」）、ボンベシン、ガストリン、ガストリン放出ペプチド、血小板由来増殖因子、IL-2、IL-6、トランスフォーミング増殖因子（「TGF」）（TGF- α およびTGF- β など）、ワクシニア増殖因子（「VGF」）、インスリンならびにインスリン様増殖因子IおよびII、ソマトスタチン、レクチン、ならびに低密度リポタンパク質に由来するアポタンパク質が含まれる。

【0176】

特に好ましいリガンド単位は、抗体に由来する。したがって、本明細書に記載されている実施形態のいずれか1つでは、リガンド単位は、抗体に由来する。有用なポリクローナル抗体は、免疫された動物の血清に由来する抗体分子の不均質集団である。有用なモノクローナル抗体は、特定の抗原決定基（例えば、がん細胞抗原、ウイルス抗原、微生物抗原、タンパク質、ペプチド、炭水化物、化学物質、核酸またはそれらの断片）に対する抗体の均質集団である。目的の抗原に対するモノクローナル抗体（mAb）は、一部の実施形態では、培養物中の連続細胞系によって抗体分子の生成をもたらす、当分野で公知の任意の技法を使用することによって調製される。

【0177】

有用なモノクローナル抗体には、以下に限定されないが、ヒトモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体またはキメラヒトマウス（または、他の種）モノクローナル抗体が含まれる。抗体は、完全長抗体およびその抗原結合断片を含む。ヒトモノクローナル抗体は、当分野で公知の多数の技法のいずれかによって作製することができる（例えば、Teng et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 80:7308-7312; Kozboret al., 1983, Immunology Today 4:72-79; およびOlsson et al., 1982, Meth. Enzymol.92:

10

20

30

40

50

3-16)。

【0178】

本発明を実施するのに有用な抗体は、無傷抗体、または抗体の機能的活性断片、誘導体もしくはアナログであり、抗体またはその断片は、標的細胞（例えば、がん細胞抗原、ウイルス抗原または微生物抗原）、または腫瘍細胞もしくはマトリックスに結合している他の抗体への免疫特異的結合が可能である。この点に関すると、「機能的に活性な」は、断片、誘導体またはアナログが、標的細胞に免疫特異的に結合することが可能であることを意味する。どのCDR配列が抗原に結合するかを判定するため、一部の実施形態では、CDR配列を含む合成ペプチドを、当分野において公知の結合アッセイ法（例えば、BIAコアアッセイ）によって、抗原との結合アッセイに使用する（例えば、Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md; Kabat E et al., 1980, J. Immunology 125(3): 961-969を参照されたい）。

10

【0179】

他の有用な抗体は、以下に限定されないが、F(ab')₂断片、Fab断片、Fvs、単鎖抗体、ダイアボディ、トライアボディ、テトラボディ、scFv、scFv-Fvなどの抗体の断片、または抗体と同じ特異性を有する任意の他の分子を含む。

【0180】

さらに、一部の実施形態では、標準組換えDNA技法を使用して作製されるヒト部分および非ヒト部分の両方を含む、キメラおよびヒト化モノクローナル抗体などの組換え抗体が、有用な抗体である。キメラ抗体は、異なる部分が、例えば、マウスモノクローナルおよびヒト免疫グロブリン定常領域から誘導された可変領域を有するものなどの、異なる動物種に由来する分子である（例えば、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第4,816,567号；および米国特許第4,816,397号を参照されたい）。ヒト化抗体は、非ヒト種に由来する1つまたは複数の相補性決定領域（CDR）、およびヒト免疫グロブリン分子に由来するフレームワーク領域を有する、非ヒト種に由来する抗体分子である（例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、米国特許第5,585,089号を参照されたい）。このようなキメラモノクローナル抗体およびヒト化モノクローナル抗体は、一部の実施形態では、例えば、そのそれぞれの全体が参照により本明細書に組み込まれている、国際公開番号WO87/02671号；欧州特許公開第0184187号；欧州特許公開第0171496号；欧州特許公開第0173494号；国際公開番号WO86/01533号；米国特許第4,816,567号；Berter et al., Science (1988) 240: 1041-1043；Liu et al., Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA (1987) 84: 3439-3443；Liu et al., J. Immunol. (1987) 139: 3521-3526；Sun et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1987) 84: 214-218；Nishimura et al., Cancer. Res. (1987) 47: 999-1005；Wood et al., Nature (1985) 314: 446-449；Shaw et al., J. Natl. Cancer Inst. (1988) 80: 1553-1559；Morrison, Science (1985) 229: 1202-1207；Oi et al., BioTechniques (1986) 4: 214-221；米国特許第5,225,539号；Jones et al., Nature (1986) 321: 552-525；Verhoeyan et al., Science (1988) 239: 1534-1536；およびBeidler et al., J. Immunol. (1988) 141: 4053-4060に記載されている方法を使用する当分野で公知の組換えDNA技法によって生成される。

20

30

40

【0181】

一部の例では、完全ヒト抗体（例えば、非ヒトまたはキメラ抗体への免疫原性が生じる恐れがある場合）が、より望ましく、一部の実施形態では、内因性免疫グロブリン重鎖および軽鎖遺伝子を発現することはできないが、ヒト重鎖遺伝子および軽鎖遺伝子を発現することができる、トランスジェニックマウスを使用して生成される。

【0182】

共有結合により、抗体がその抗原結合免疫特異性を保持することが許容される限り、抗体は、いずれかによって、すなわち任意のタイプの分子のこのような共有結合によって修

50

飾されているアナログおよび誘導体を含む。例えば、限定されないが、抗体の誘導体およびアナログは、例えば、グリコシル化、アセチル化、PEG化、リン酸化、アミド化、既知の保護基／ブロック基による誘導体化、タンパク質分解的切断、細胞の抗体単位または他のタンパク質への連結などによりさらに修飾されているものを含む。一部の実施形態では、それらの多数の化学修飾の1つまたは複数が、以下に限定されないが、特定の化学切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの存在下での代謝合成などを含めた、公知技法により行われる。他の実施形態では、抗体のアナログまたは誘導体は、上記の化学修飾の1つまたは複数と時として組み合わせた、1つまたは複数の非天然アミノ酸を含有する。

【0183】

一部の実施形態では、抗体は、Fc受容体と相互作用するアミノ酸残基中の1つまたは複数の修飾（例えば、置換、欠失または付加）を有する。それらには、抗FcドメインとFcRn受容体との間の相互作用に関与することが特定されている、アミノ酸残基中の修飾が含まれる（例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、国際公開番号WO97/34631号を参照されたい）。

【0184】

一部の実施形態では、がん細胞抗原に免疫特異的な抗体は、市販されているか、または組換え発現技法などの、当業者に公知の方法によって生成される。がん細胞抗原に免疫特異的な抗体をコードするヌクレオチド配列は、例えば、GenBankデータベース、またはそれに類似のデータベース、公開文献から、または型通りのクローニングおよび配列決定によって、時として得られる。

【0185】

具体的な実施形態では、がんを処置するための公知の抗体が使用される。

【0186】

別の具体的な実施形態では、自己免疫疾患の処置のための抗体は、本発明の組成物および方法により使用される。

【0187】

ある特定の実施形態では、有用な抗体は、受容体、または活性化リンパ球に発現される受容体複合体に結合する。そのような受容体または受容体複合体は、一部の実施形態では、免疫グロブリン遺伝子スーパーファミリーメンバー、TNF受容体スーパーファミリーメンバー、インテグリン、サイトカイン受容体、ケモカイン受容体、主要組織適合性タンパク質、レクチンまたは補体制御タンパク質である。

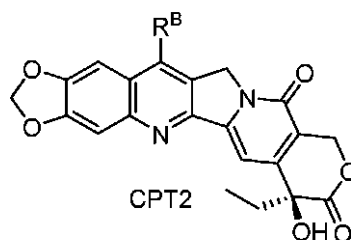
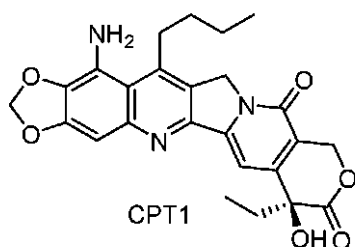
【0188】

一部の実施形態（embodiment）では、カンプトテシンコンジュゲートに組み込まれる抗体は、CD19、CD30、CD33、CD70またはLIV-1に特異的に結合する。カンプトテシン化合物：

【0189】

本明細書に記載されている様々な実施形態において利用されるカンプトテシン化合物は、以下の式：

【化31】



10

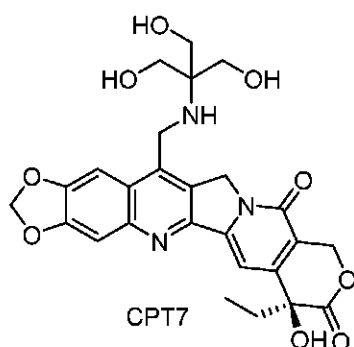
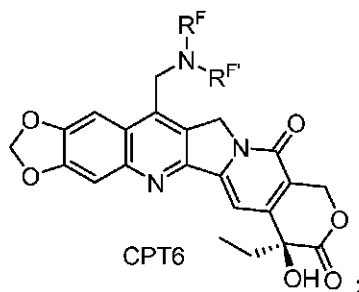
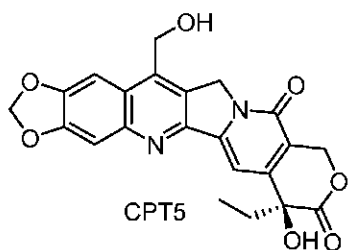
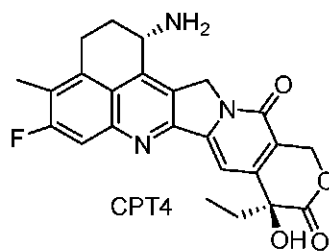
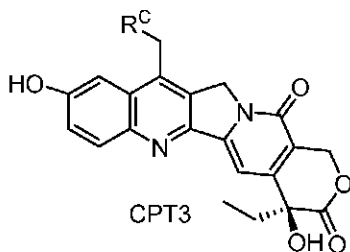
20

30

40

50

【化 3 2】



【0190】

(式中、 R^B は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニルおよびフェニル $-C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択される部分であり、

【0191】

R^C は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される部分であり、

【0192】

R^F および R^F はそれぞれ、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $(C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ) $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 N 、 N $-(C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル) $(C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 N 、 N $-ジ(C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 N $-(C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル) $-C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル $-C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル $-C(O)-$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニル、フェニル $-C_1 \sim C_4$ アルキル、ジフェニル $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール $-C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択される部分であるか、または

【0193】

R^F および R^F は、両方が結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ からなる群から独立して選択される 0 ~ 3 つの置換基を有する

、5員環、6員環または7員環を形成し、

【0194】

R^B 、 R^C 、 R^F および R^F' のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_2$ からなる群から独立して選択される0～3つの置換基により置換されている）
によって表される。

【0195】

本明細書に記載されているカンプトテシンコンジュゲートおよびカンプトテシンリンカー化合物の文脈において有用なさらに他のカンプトテシン化合物は、表Iのカンプトテシン化合物14a～14z、および表Jの化合物18a～18r、および式CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6、CPT7、14a～14zおよび18a～18rとして提示されている構造に対する5環または6環の縮合フレームワークアナログを有するカンプトテシン化合物であり、一部の実施形態では、上記の構造は、以下に限定されないが、ヒドロキシル、チオール、アミンまたはアミド官能基であって、それらの酸素、硫黄または必要に応じて置換されている窒素原子が、リンカーに組み込まれ得、かつ遊離薬物としてカンプトテシンコンジュゲートから放出されることが可能となる、ヒドロキシル、チオール、アミンまたはアミド官能基を含む追加の基を有する。一部の実施形態では、そのような官能基は、リンカー単位(Q)への結合に利用可能なカンプトテシン化合物上の部位だけ提供する。カンプトテシンコンジュゲートの得られる薬物-リンカー部分は、細胞傷害性、細胞分裂停止性または免疫抑制作用を発揮させるために、そのリガンド単位により標的化される部位に活性な遊離薬物を放出することができるものである。

【0196】

「遊離薬物」とは、薬物-リンカー部分から一端放出されると、存在する薬物を指す。一部の実施形態では、遊離薬物には、放出可能リンカーの断片またはスペーサー単位(Y)基が含まれる。放出可能リンカーの断片またはスペーサー単位(Y)を含む遊離薬物は、放出可能リンカーの切断により薬物-リンカー部分の残部から放出されるか、またはスペーサー単位(Y)の基中の結合の切断により放出されて、放出後に生物学的に活性となる。一部の実施形態では、遊離薬物は、自壊性アセンブリ単位への結合のための遊離薬物の官能基が、カンプトテシンコンジュゲートの構成要素ともはや結合していない（前に共有されたヘテロ原子以外）という点で、コンジュゲートされている薬物とは異なる。例えば、アルコール含有薬物の遊離ヒドロキシル官能基は、 $D-O^*H$ と表すことができる一方、コンジュゲートした形態では、 O^* によって表される酸素ヘテロ原子は、自壊性単位のメチレンカルバメート単位に組み込まれている。自壊性部分の活性化および遊離薬物の放出の際に、 O^* への共有結合は、水素原子により置き換えられ、その結果、 O^* により表される酸素ヘテロ原子は、 $-O-H$ として遊離薬物に存在する。

リンカー単位(Q)

【0197】

上記の通り、一部の実施形態では、リンカー単位Qは、以下：

$-Z-A-RL-$ ； $-Z-A-RL-Y-$ ； $-Z-A-S^*-RL-$ ； $-Z-A-B(S^*)-RL-$ ；

$-Z-A-S^*-RL-Y-$ ；および $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$

【0198】

(式中、Zは、ストレッチャー単位であり、Aは、結合またはコネクター単位であり、Bは、分岐単位であり、 S^* は、分配剤であり、RLは、グルクロニド単位である放出可能リンカーであり、Yは、スペーサー単位であり、

【0199】

DのQへの結合点は、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6もしくはCPT7、または表Iの化合物14a～14z、および表Jの化合物18a～18rのいずれか1つに存在する、ヒドロキシル、ならびに一級および二級アミンのヘテロ

10

20

30

40

50

原子のいずれか1つを介する)

からなる群から選択される式を有する。

【0200】

他の実施形態では、リンカー単位Qは、以下：

—Z—A—；—Z—A—RL—；—Z—A—S^{*}—W—；—Z—A—B(S^{*})—W—
；—Z—A—S^{*}—RL—；—Z—A—B(S^{*})—RL—；
—Z—A—S^{*}—W—RL—；および—Z—A—B(S^{*})—W—RL—

【0201】

(式中、Zは、ストレッチャー単位であり、Aは、結合またはコネクター単位であり、Bは、並列コネクター単位であり、S^{*}は、分配剤であり、RLは、グルクロニド単位以外の放出可能リンカーであり、Wは、アミノ酸単位であり、

10

【0202】

Qへの結合点は、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6もしくはCPT7、または表Iの化合物14a~14z、および表Jの化合物18a~18rのいずれか1つのラクトン環のヒドロキシル基置換基を介する)

からなる群から選択される式を有する。

【0203】

実施形態の1つの群では、Qは、以下：—Z—A—S^{*}—RL—および—Z—A—S^{*}—RL—Y—からなる群から選択される式を有する。

【0204】

実施形態の別の群では、Qは、—Z—A—B(S^{*})—RL—および—Z—A—B(S^{*})—RL—Y—からなる群から選択される式を有する。

20

【0205】

実施形態のさらに別の群では、Qは、—Z—A—RL—および—Z—A—RL—Y—からなる群から選択される式を有する。

ストレッチャー単位(Z)または(Z')：

【0206】

ストレッチャー単位(Z)は、カンプトテシンコンジュゲートもしくはカンプトテシン—リンカー化合物の構成要素、またはコンジュゲートの残部にリガンド単位を結合させるように働く他の中間体である。その点では、リガンド単位への結合前のストレッチャー単位(すなわち、ストレッチャー単位前駆体、Z')は、標的化リガンドの官能基と結合を形成することができる官能基を有する。

30

【0207】

一部の実施形態では、ストレッチャー単位前駆体(Z')は、リガンド単位(例えば、抗体)上に存在する反応性求核性基と相互作用することが可能な求電子性基を有して、リガンド単位とリンカー単位のストレッチャー単位との間に共有結合をもたらす。その能力を有する抗体上の求核性基には、以下に限定されないが、スルフヒドリル、ヒドロキシルおよびアミノ官能基が含まれる。抗体の求核性基のヘテロ原子は、ストレッチャー単位前駆体上の求電子性基に反応性があり、リガンド単位とリンカー単位または薬物—リンカー部分のストレッチャー単位との間に共有結合をもたらす。その目的に有用な求電子性基には、以下に限定されないが、マレイミド、ハロアセトアミド基およびNHSEステルが含まれる。求電子性基は、カンプトテシンコンジュゲートまたはリガンド単位—リンカー中間体を形成する抗体結合のための便利な部位を供給する。

40

【0208】

他の実施形態では、ストレッチャー単位前駆体は、リガンド単位(例えば、抗体)上に存在する求電子性基に反応性がある、求核性基を有する反応部位を有する。その目的のための抗体上の有用な求電子性基には、以下に限定されないが、アルデヒドおよびケトンカルボニル基が含まれる。ストレッチャー単位前駆体の求核性基のヘテロ原子は、抗体上の求電子性基と反応して、抗体への共有結合を形成することができる。その目的に有用なストレッチャー単位前駆体上の求核性基には、以下に限定されないが、ヒドラジド、ヒドロ

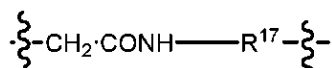
50

【 0 2 0 9 】

10

【 0 2 1 0 】

【化 3 3】



【 0 2 1 1 】

50

シクロ) -NH-, -(C₃~C₈ヘテロシクロ) -C₁~C₁₀アルキレン-NH-, -C₁~C₁₀アルキレン-S-, C₁~C₁₀ヘテロアルキレン-S-, -C₃~C₈カルボシクロ-S-, -O-(C₁~C₈アルキレン)-S-, -アリーレン-S-, -C₁~C₁₀アルキレン-アリーレン-S-, -アリーレン-C₁~C₁₀アルキレン-S-, -C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈カルボシクロ)-S-, -(C₃~C₈カルボシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-S-, -C₃~C₈ヘテロシクロ-S-, -C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-S-または-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-S-である)

を有するものを含む。

【0212】

一部の実施形態では、R¹⁷基は、アミノアルキル部分、例えば-(CH₂)_xNH₂、-(CH₂)_xNHR^aおよび-(CH₂)_xNR^a₂などの塩基性単位(BU)により必要に応じて置換されており、下付き文字xは、1~4の整数であり、R^aはそれぞれ、C₁~C₆アルキルおよびC₁~C₆ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか、または2つのR^a基は、それらが結合している窒素と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニル基を形成する。

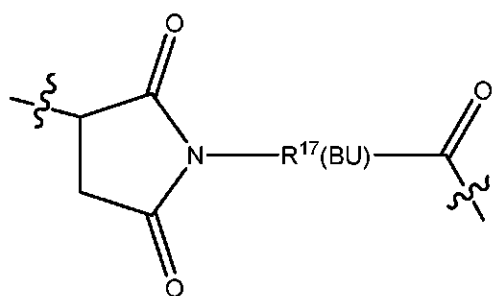
【0213】

例示的なストレッチャー単位は、式ZaまたはZb-BUのものであり、式中、R¹⁷は、-C₁~C₁₀アルキレン-C(=O)-、-C₁~C₁₀ヘテロアルキレン-C(=O)-、-C₃~C₈カルボシクロ-C(=O)-、-O-(C₁~C₈アルキレン)-C(=O)-、-アリーレン-C(=O)-、-C₁~C₁₀アルキレン-アリーレン-C(=O)-、-アリーレン-C₁~C₁₀アルキレン-C(=O)-、-C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈カルボシクロ)-C(=O)-、-(C₃~C₈カルボシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-C(=O)-、-C₃~C₈ヘテロシクロ-C(=O)-、-C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-C(=O)-または-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-C(=O)-である。

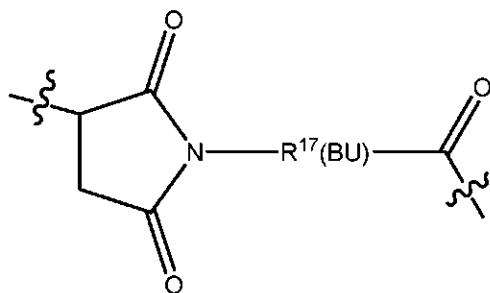
【0214】

したがって、一部の好ましい実施形態は、式ZaおよびZa-BU:

【化34】



(Za)



(Za-BU)

【0215】

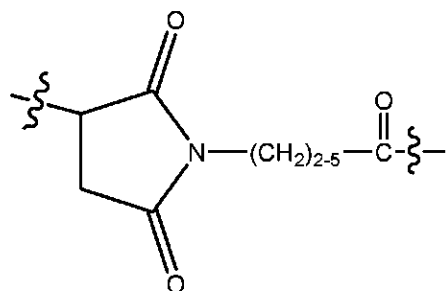
(式中、カルボニル炭素原子に隣接する波線は、Aおよび/またはBの存在または非存在に応じて、上記の式中のB、AまたはS*への結合を示し、他方の波線は、リガンド単

位の硫黄原子へのスクシンイミド環炭素原子の共有結合を示す。合成中に、塩基性単位（BU）の塩基性アミノ官能基は、保護基によって保護され得る）によって表される。

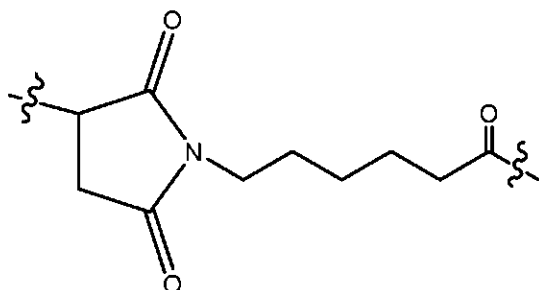
【0216】

式ZaおよびZa-BUのストレッチャー単位のより好ましい実施形態は、以下の通りである：

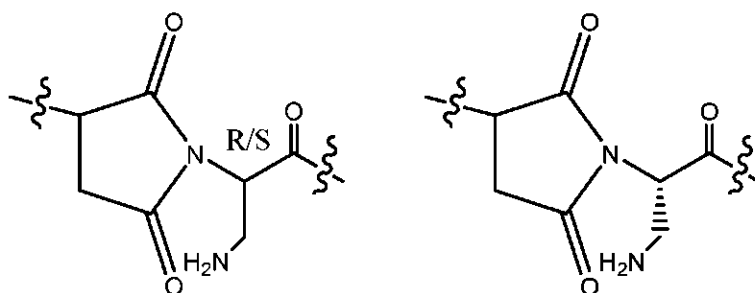
【化35】



10



20



30

【0217】

（式中、カルボニル炭素原子に隣接する波線は、Aおよび／またはBの存在または非存在に応じて、上記の式中のB、AまたはS*への結合を示し、他方の波線は、リガンド単位の硫黄原子へのスクシンイミド環炭素原子の共有結合を示す）。

【0218】

リガンド単位－置換スクシンイミドは、加水分解形態で存在することがあることが理解される。それらの形態は、ZaまたはZa-BUの加水分解に関して以下に例示されており、その加水分解からの位置異性体を表す構造は、式ZbおよびZcまたはZb-BUおよびZc-BUを有する。

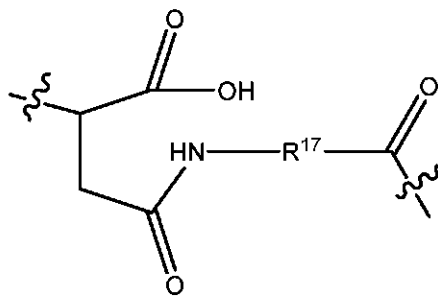
40

【0219】

したがって、他の好ましい実施形態では、ストレッチャー単位（Z）は、以下：

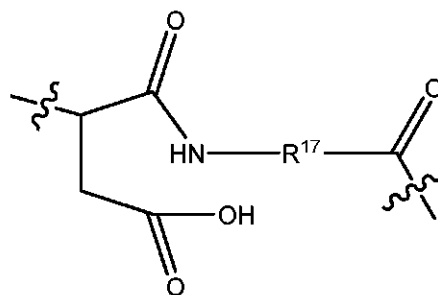
50

【化 3 6】



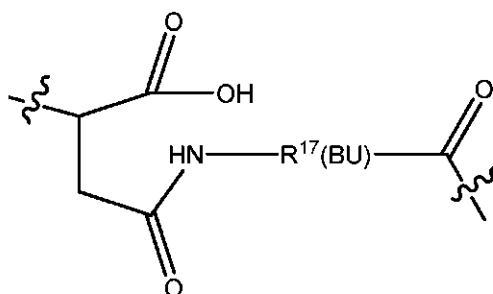
(Zb)

10



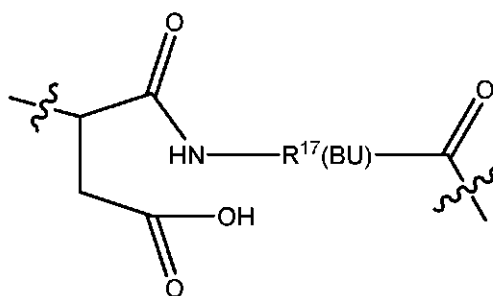
(Zc)

20



(Zb-BU)

30



(Zc-BU)

【0 2 2 0】

(式中、 R^{17} に結合したカルボニル炭素原子に隣接する波線および酸-アミド部分の炭素原子に隣接する波線は、Aおよび／またはBの存在または非存在に応じて、Z aまたはZ a-BUに関して定義した通りであり、 R^{17} は、 $-C_1 \sim C_5$ アルキレンであり、Z b-BUおよびZ c-BU中のアルキレンは、塩基性単位(BU)により置換されており、BUは、 $-(CH_2)_xNH_2$ 、 $-(CH_2)_xNHR^a$ または $-(CH_2)_xN(R^a)_2$ であり、下付き文字xは、1～4の整数であり、 R^a はそれぞれ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか、または R^a の両方が、それらが結合している窒素と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニル基を規定する)

40

によって表されるコハク酸-アミド部分を含む。

【0 2 2 1】

より好ましい実施形態では、 $-Z-A-$ は、マレイミド-アルカン酸部分に由来する部

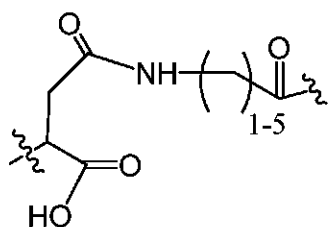
50

分、またはmDPR部分を含む。例えば、WO2013/173337を参照されたい。
実施形態の1つの群では、Z-Aは、マレイミド-プロピオニル部分に由来する。

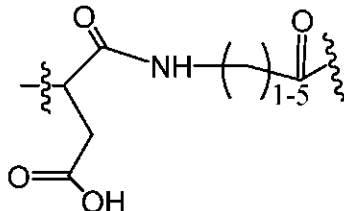
【0222】

したがって、それらのより好ましい実施形態の一部では、ストレッチャー単位（Z）は、以下の通りの式Zb'、Zc'、(R/S)-Zb'-BU、(S)-Zb'-BU、(R/S)-Zc'-BUまたは(S)-Zc'-BUの構造によって表されるコハク酸-アミド部分：

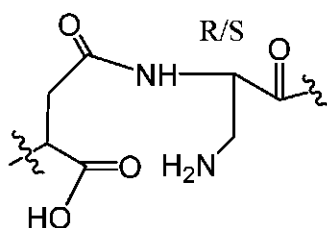
【化37】



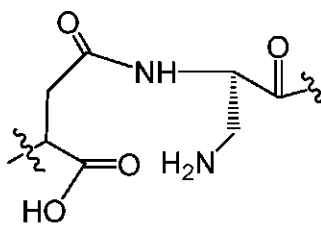
Zb'



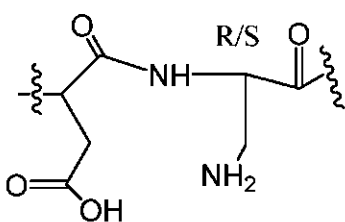
Zc'



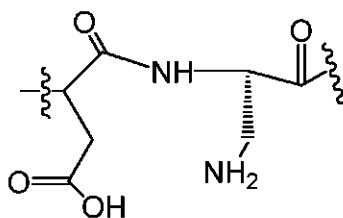
(R/S)-Zb'-BU



(S)-Zb'-BU



(R/S)-Zc'-BU



(S)-Zc'-BU

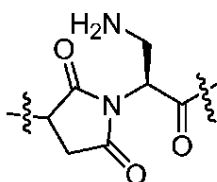
【0223】

（式中、波線は、ZaまたはZa-BUに関して定義されている通りである）
を含む。

【0224】

特に好ましい実施形態では、ストレッチャー単位（Z）は、以下の構造によって表されるスクシンイミド部分：

【化38】



を含むか、

【0225】

10

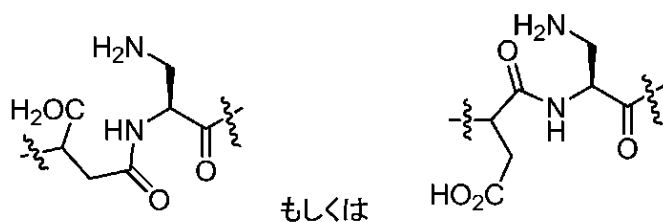
20

30

40

50

または以下の構造によって表されるコハク酸-アミド部分：
【化 3 9】



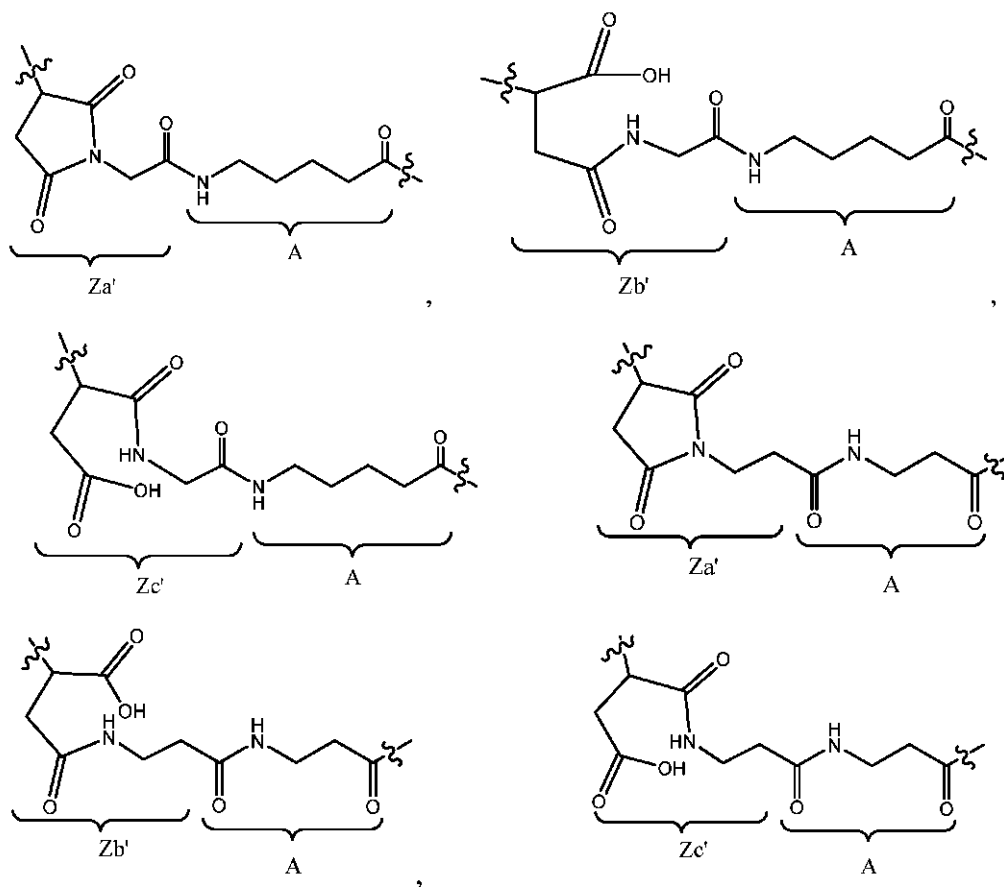
を含む。

10

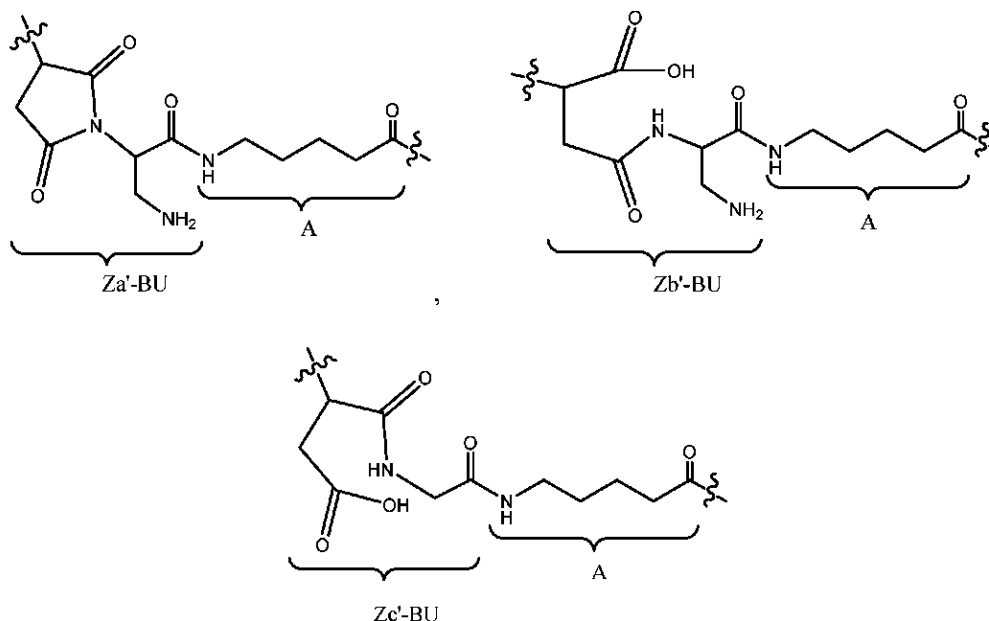
【0 2 2 6】

Z a '、Z b 'もしくはZ c '（式中、Z a、Z bまたはZ cの¹R-は、-CH₂-または-CH₂CH₂-である）を含む、またはZ a'-BU、Z b'-BUもしくはZ c'-BU（Z a-BU、Z b-BUまたはZ c-BUの-R¹⁷（BU）-は、-CH（CH₂NH₂）-である）を含むコネクター単位（A）に結合している例示的なストレッチャー単位は、以下の構造：

【化 4 0】



【化 4 1】



10

【 0 2 2 7 】

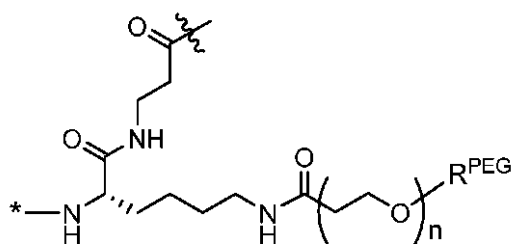
(式中、波線は、Z a または Z a - B U に関して定義されている通りである)を有する。

20

【 0 2 2 8 】

リガンド単位 (L) およびコネクター単位 (A) に結合している他のストレッチャー単位は、上記の構造を有しており、上の - Z a - A -, - Z a (B U) - A -, - Z a ' - A -, - Z a ' (B U) - A -, - Z b - A -, - Z b (B U) - A -, - Z b ' - A -, - Z b ' (B U) -, - Z c ' - A - および Z c ' (B U) - A - 構造のいずれか 1 つにおける A は、以下の構造:

【化 4 2】



30

【 0 2 2 9 】

(式中、下付き文字 n は、8 ~ 2 4 の範囲であり、R^{PEG} は、PEG 単位キャッピング基、好ましくは -CH₃ または -CH₂CH₂CO₂H であり、アスタリスク (*) は、構造的に式 Z a、Z a'、Z b' または Z c' に対応するストレッチャー単位への共有結合を示し、波線は、放出可能リンカー (RL) への共有結合を示す)を有する並列コネクター単位によって置き換えられている。

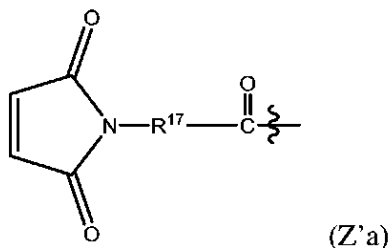
40

【 0 2 3 0 】

リガンド単位へのコンジュゲート前の例示的なストレッチャー単位 (すなわち、ストレッチャー単位前駆体) は、マレイミド部分を含み、式 Z' a の構造:

50

【化 4 3】



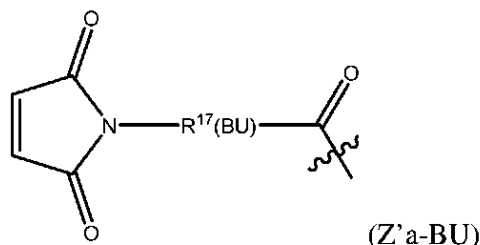
【0 2 3 1】

(式中、カルボニル炭素原子に隣接する波線は、Aおよび／またはBの存在または非存在に応じて、上の式において、B、AまたはS*への結合を示し、 R^{17} は、必要に応じて置換されているアミノアルキル、例えば、 $-(CH_2)_xNH_2$ 、 $-(CH_2)_xNHR^a$ および $-(CH_2)_xN(R^a)_2$ などの塩基性単位により必要に応じて置換されている $-(CH_2)_{1\sim5}$ であり、下付き文字xは、1～4の整数であり、 R^a はそれぞれ、 $C_1\sim6$ アルキルおよび $C_1\sim6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか、または2つの R^a 基は、それらが結合している窒素と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニル基を形成する)を含めた構造によって表される。

【0 2 3 2】

リガンド単位へのコンジュゲート前の他の例示的なストレッチャー単位(すなわち、ストレッチャー単位前駆体)は、マレイミド部分を含み、式Z'a-BUの構造:

【化 4 4】



【0 2 3 3】

(式中、カルボニル炭素原子に隣接する波線は、Aおよび／もしくはBの存在または非存在に応じて、上の式中においてB、AまたはS*への結合を示し、 R^{17} は、必要に応じて置換されているアミノアルキル、例えば、 $-(CH_2)_xNH_2$ 、 $-(CH_2)_xNHR^a$ および $-(CH_2)_xN(R^a)_2$ などの塩基性単位により置換されている $-(CH_2)_{1\sim5}$ であり、下付き文字xは、1～4の整数であり、好ましくは、 R^{17} は、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ であり、下付き文字xは、1または2であり、 R^a はそれぞれ、 $C_1\sim6$ アルキルおよび $C_1\sim6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか、または2つの R^a 基は、それらが結合している窒素と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニル基を形成する)を含めた、構造によって表される。

【0 2 3 4】

式Z'aの一部の好ましい実施形態では、ストレッチャー単位前駆体は、以下の構造:

10

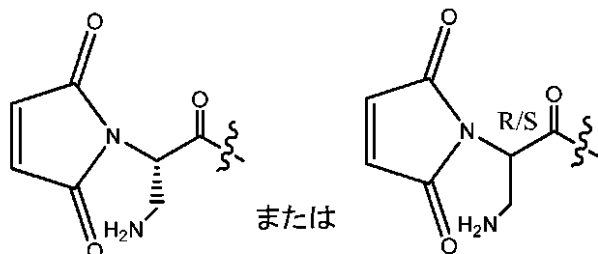
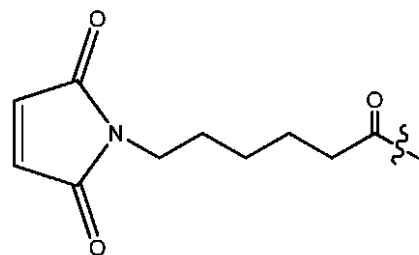
20

30

40

50

【化 4 5】



10

【 0 2 3 5】

(式中、カルボニルに隣接する波線は、Z' a または Z' a - B U に関して定義されている通りである)

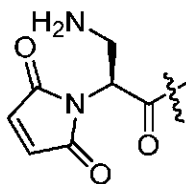
20

のうちの1つによって表される。

【 0 2 3 6】

より好ましい実施形態では、ストレッチャー単位前駆体 (Z') は、マレイミド部分を含み、以下の構造：

【化 4 6】



30

【 0 2 3 7】

(式中、カルボニルに隣接する波線は、Z a' に関して定義されている通りであり、アミノ基は、必要に応じてプロトン化されているか、またはアミノ保護基により保護されている)

によって表される。

【 0 2 3 8】

B U 部分を有するストレッチャー単位では、その部分のアミノ官能基は、合成の間、アミノ保護基、例えば、酸に不安定な保護基 (例えば、B O C) により通常、保護されることが理解されよう。

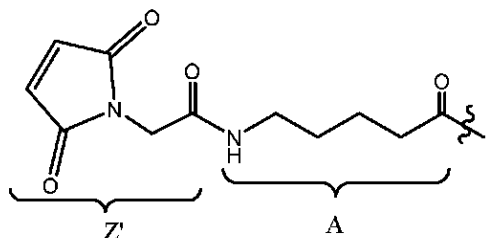
40

【 0 2 3 9】

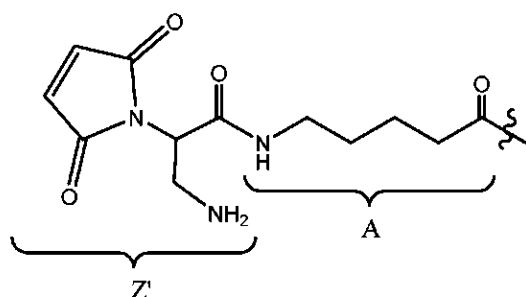
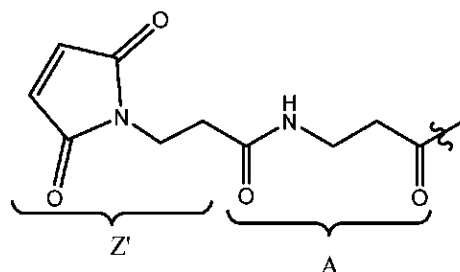
Z' a または Z' a - B U の構造 (式中、 $-{}^1R^7-$ または $-R^{17} (B U)-$ は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH(CH_2NH_2)-$ である) を含むコネクター単位に共有結合により結合している例示的なストレッチャー単位前駆体は、以下の構造：

50

【化 4 7】



【化 4 8】



【 0 2 4 0】

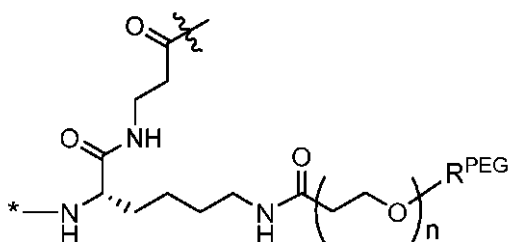
(式中、カルボニルに隣接する波線は、 Z' または $Z' - BU$ に関して定義されている通りである)

を有する。

【 0 2 4 1】

コネクター単位 (A) に結合している他のストレッチャー単位前駆体は、上記の構造を有しており、上の $Z' - A$ および $Z' (BU) - A$ 構造のいずれか 1 つにおける A は、以下の構造

【化 4 9】



【 0 2 4 2】

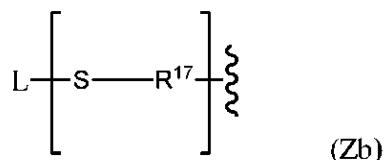
(式中、下付き文字 n は、8 ~ 24 の範囲である。 R^{PEG} は、PEG 単位キャッピング基、好ましくは $-CH_3$ または $-CH_2CH_2CO_2H$ であり、アスタリスク (*) は、構造的に式 Za または Za' に対応するストレッチャー単位前駆体への共有結合を示し、波線は、 RL への共有結合を示す) を有する並列コネクター単位および分配剤 ($-B(S^*)$) によって置き換えられている。ここで示されているものなどの例では、示されている

P E G 基は、異なる長さの P E G 基、および並列コネクター単位に直接、結合し得るか、またはそれに対する結合のために修飾され得る他の分配剤を含めた、様々な分配剤の例となることが意図される。

【0243】

別の実施形態では、ストレッチャー単位は、リガンド単位の硫黄原子とストレッチャー単位の硫黄原子との間のジスルフィド結合を介して、リガンド単位に結合している。この実施形態の代表的なストレッチャー単位は、式 Z b の角括弧内に図示されている：

【化50】



10

【0244】

(式中、波線は、並列コネクター単位 (B) への、または B が存在しない場合、コネクター単位 (A) への、または A および B が存在しない場合、分配剤 (S*) への結合を示し、R¹⁷ は、-C₁~C₁₀アルキレン-、C₁~C₁₀ヘテロアルキレン-、-C₃~C₈カルボシクロ-、-O-(C₁~C₈アルキレン)-、-アリーレン-、-C₁~C₁₀アルキレン-アリーレン-、-アリーレン-C₁~C₁₀アルキレン-、-C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈カルボシクロ)-、-(C₃~C₈カルボシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-、-C₃~C₈ヘテロシクロ-、-C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-、-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-、-C₁~C₁₀アルキレン-C(=O)-、C₁~C₁₀ヘテロアルキレン-C(=O)-、-C₃~C₈カルボシクロ-C(=O)-、-O-(C₁~C₈アルキレン)-C(=O)-、-アリーレン-C(=O)-、-C₁~C₁₀アルキレン-アリーレン-C(=O)-、-アリーレン-C₁~C₁₀アルキレン-C(=O)-、-C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈カルボシクロ)-C(=O)-、-(C₃~C₈カルボシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-C(=O)-、-C₃~C₈ヘテロシクロ-C(=O)-、-C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-C(=O)-、-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-C(=O)-、-C₁~C₁₀アルキレン-NH-、C₁~C₁₀ヘテロアルキレン-NH-、-C₃~C₈カルボシクロ-NH-、-O-(C₁~C₈アルキレン)-NH-、-アリーレン-NH-、-C₁~C₁₀アルキレン-アリーレン-NH-、-アリーレン-C₁~C₁₀アルキレン-NH-、-C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈カルボシクロ)-NH-、-(C₃~C₈カルボシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-NH-、-C₃~C₈ヘテロシクロ-NH-、-C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-NH-、-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-NH-、-C₁~C₁₀アルキレン-S-、C₁~C₁₀ヘテロアルキレン-S-、-C₃~C₈カルボシクロ-S-、-O-(C₁~C₈アルキレン)-S-、-アリーレン-S-、-C₁~C₁₀アルキレン-アリーレン-S-、-アリーレン-C₁~C₁₀アルキレン-S-、-C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈カルボシクロ)-S-、-(C₃~C₈カルボシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-S-、-C₃~C₈ヘテロシクロ-S-、-C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-S-または-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-S-である)。

20

30

40

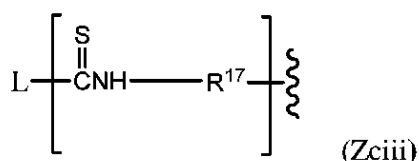
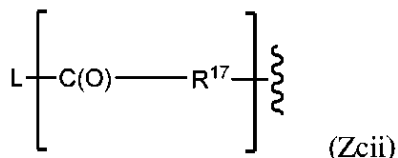
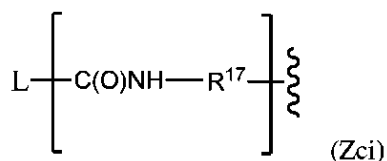
【0245】

さらに別の実施形態では、ストレッチャー単位前駆体の反応性基は、リガンド単位の一級または二級アミノ基との結合を形成することができる、反応部位を含む。これらの反応部位の例には、以下に限定されないが、スクシンイミドエステル、4-ニトロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、テトラフルオロフェニルエステル、無水物、酸塩化物、塩化スルホニル、イソシアネートおよびイソチオシアネートなどの活性化エス

50

テルが含まれる。この実施形態の代表的なストレッチャー単位は、式 Z c i、Z c i i および Z c i i i の角括弧内に図示されている：

【化 5 1】



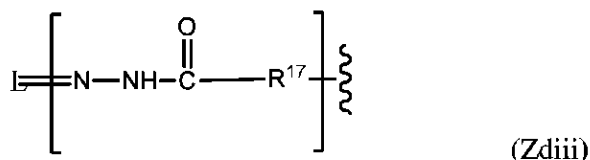
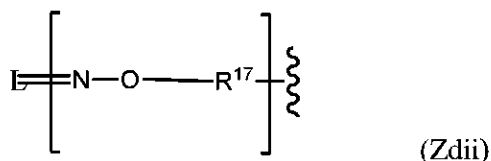
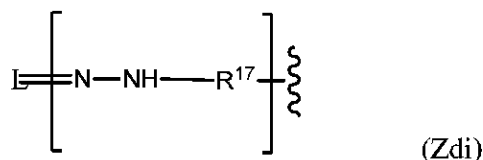
【 0 2 4 6 】

(式中、波線は、並列コネクタ単位 (B) への、または B が存在しない場合、コネクタ単位 (A) への、または A および B が存在しない場合、分配剤 (S*) への結合を示し、R¹⁷ は、-C₁~C₁₀アルキレン-、C₁~C₁₀ヘテロアルキレン-、-C₃~C₈カルボシクロ-、-O-(C₁~C₈アルキレン)-、-アリーレン-、-C₁~C₁₀アルキレン-アリーレン-、-アリーレン-C₁~C₁₀アルキレン-、-C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈カルボシクロ)-、-(C₃~C₈カルボシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-、-C₃~C₈ヘテロシクロ-、-C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-、-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-、-C₁~C₁₀アルキレン-C(=O)-、C₁~C₁₀ヘテロアルキレン-C(=O)-、-C₃~C₈カルボシクロ-C(=O)-、-O-(C₁~C₈アルキレン)-C(=O)-、-アリーレン-C(=O)-、-C₁~C₁₀アルキレン-アリーレン-C(=O)-、-アリーレン-C₁~C₁₀アルキレン-C(=O)-、-C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈カルボシクロ)-C(=O)-、-(C₃~C₈カルボシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-C(=O)-、-C₃~C₈ヘテロシクロ-C(=O)-、-C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-C(=O)-、-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-C(=O)-、-C₁~C₁₀アルキレン-NH-、C₁~C₁₀ヘテロアルキレン-NH-、-C₃~C₈カルボシクロ-NH-、-O-(C₁~C₈アルキレン)-NH-、-アリーレン-NH-、-C₁~C₁₀アルキレン-アリーレン-NH-、-アリーレン-C₁~C₁₀アルキレン-NH-、-C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈カルボシクロ)-NH-、-(C₃~C₈カルボシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-NH-、-C₃~C₈ヘテロシクロ-NH-、-C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-NH-、-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-NH-、-C₁~C₁₀アルキレン-S-、C₁~C₁₀ヘテロアルキレン-S-、-C₃~C₈カルボシクロ-S-、-O-(C₁~C₈アルキレン)-S-、-アリーレン-S-、-C₁~C₁₀アルキレン-アリーレン-S-、-アリーレン-C₁~C₁₀アルキレン-S-、-C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈カルボシクロ)-S-、-(C₃~C₈カルボシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-S-、-C₃~C₈ヘテロシクロ-S-、-C₁~C₁₀アルキレン-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-S-または-(C₃~C₈ヘテロシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-S-である)。

【 0 2 4 7 】

さらに他の実施形態では、ストレッチャー単位前駆体の反応性基は、リガンド単位上に存在するか、またはこれに導入される求電子剤と反応することが可能な反応性求核剤を含有する。例えば、標的化リガンド上の炭水化物部分は、過ヨウ素酸ナトリウムなどの試薬を使用して軽度酸化することができ、酸化された炭水化物の生じた求電子性官能基（ $-CHO$ ）は、Kaneko, T. et al. (1991) Bioconjugate Chem. 2:133-41により記載されているものなどのヒドラジド、オキシム、一級または二級アミン、ヒドラジン、チオセミカルバゾン、ヒドラジンカルボキシレートまたはアリールヒドラジドなどの反応性求核剤を含有するストレッチャー単位前駆体と縮合することができる。この実施形態の代表的なストレッチャー単位は、式 Z di、Z di i および Z di i i の角括弧内に図示されている：

【化 5 2】



【0248】

（式中、波線は、並列コネクター単位（B）もしくはコネクター単位（A）への、または A および B が存在しない場合、分配剤（ S^* ）への結合を示し、 R^{17} は、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレン、 $-C_3 \sim C_8$ カルボシクロ、 $-O-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキレン})-$ 、 $-アリーレン-$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-アリーレン、 $-アリーレン-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- $(C_3 \sim C_8 \text{ カルボシクロ})-$ 、 $-(C_3 \sim C_8 \text{ カルボシクロ})-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $-C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- $(C_3 \sim C_8 \text{ ヘテロシクロ})-$ 、 $-(C_3 \sim C_8 \text{ ヘテロシクロ})-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- $C(=O)-$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_3 \sim C_8 \text{ カルボシクロ}-C(=O)-$ 、 $-O-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキレン})-C(=O)-$ 、 $-アリーレン-C(=O)-$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-アリーレン- $C(=O)-$ 、 $-アリーレン-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- $(C_3 \sim C_8 \text{ カルボシクロ})-C(=O)-$ 、 $-(C_3 \sim C_8 \text{ カルボシクロ})-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ- $C(=O)-$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- $(C_3 \sim C_8 \text{ ヘテロシクロ})-C(=O)-$ 、 $-(C_3 \sim C_8 \text{ ヘテロシクロ})-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-NH、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレン-NH、 $-C_3 \sim C_8 \text{ カルボシクロ}-NH-$ 、 $-O-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキレン})-NH-$ 、 $-アリーレン-NH-$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-アリーレン-NH、 $-アリーレン-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-NH、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- $(C_3 \sim C_8 \text{ カルボシクロ})-NH-$ 、 $-(C_3 \sim C_8 \text{ カルボシクロ})-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-NH、 $-C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ-NH、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- $(C_3 \sim C_8 \text{ ヘテロシクロ})-NH-$ 、 $-(C_3 \sim C_8 \text{ ヘテロシクロ})-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-NH、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン

—S—、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレン—S—、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクロ—S—、—O—($C_1 \sim C_8$ アルキレン)—S—、—アリーレン—S—、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン—アリーレン—S—、—アリーレン— $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン—S—、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン—($C_3 \sim C_8$ カルボシクロ)—S—、—($C_3 \sim C_8$ カルボシクロ)— $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン—S—、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ—S—、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン—($C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ)—S—または—($C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ)— $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン—S—である)。

【0249】

本発明 (prevent invention) の一部の態様では、ストレッチャー単位は、約1000ダルトン以下、約500ダルトン以下、約200ダルトン以下、約30、50もしくは100ダルトン～約1000ダルトン、約30、50もしくは100ダルトン～約500ダルトン、または約30、50もしくは100ダルトン～約200ダルトンの質量を有する。

コネクター単位 (A)

【0250】

一部の実施形態では、コネクター単位 (A) は、ストレッチャー単位 (Z) またはその前駆体 (Z') と放出可能リンカーとの間のさらなる距離を追加することが望ましい場合、カンプトテシンコンジュゲートまたはカンプトテシン—リンカー化合物に含まれている。一部の実施形態では、余分の距離は、RL内での活性化を補助するであろう。したがって、コネクター単位 (A) は、存在する場合、リンカー単位のフレームワークを長くする。その点では、コネクター単位 (A) は、一方の末端において、ストレッチャー単位 (またはその前駆体) と共有結合により結合しており、そのもう一方の末端において、任意選択の並列コネクター単位または分配剤 (S*) に共有結合により結合している。

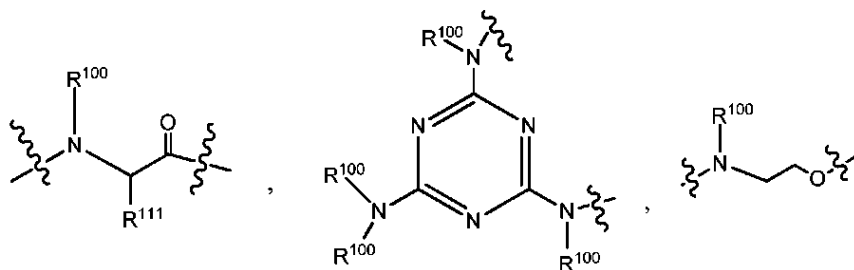
【0251】

当業者は、コネクター単位は、リンカー単位 (Q) の残部への放出可能リンカーの結合をもたらすように働く、任意の基とすることができると理解している。コネクター単位は、例えば、1つまたは複数 (例えば、1～10、好ましくは、1、2、3または4つ) の天然または非天然アミノ酸、アミノアルコール、アミノアルデヒド、ジアミノ残基を含むことができる。一部の実施形態では、コネクター単位は、単一の天然アミノ酸もしくは非天然アミノ酸、アミノアルコール、アミノアルデヒド、またはジアミノ残基である。コネクター単位として作用することが可能な例示的なアミノ酸は、 β -アラニンである。

【0252】

それらの実施形態の一部では、コネクター単位は、以下に表されている式：

【化53】



10

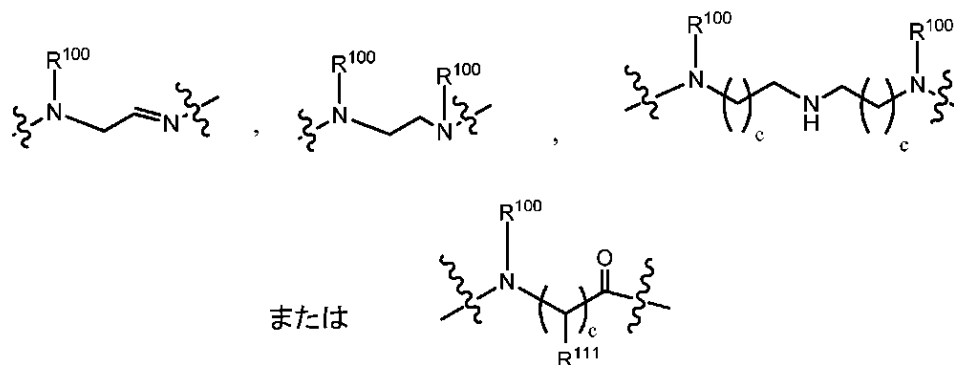
20

30

40

50

【化 5 4】



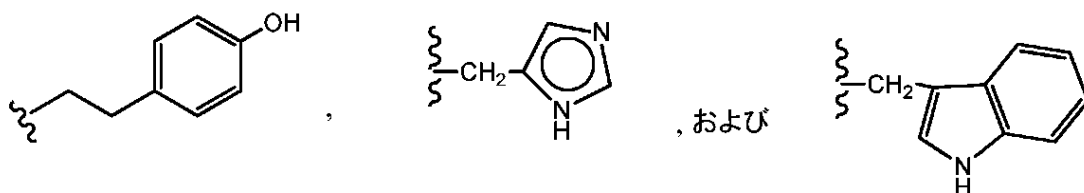
10

【 0 2 5 3】

(式中、波線は、カンプトテシンコンジュゲートまたはカンプトテシンリンカー化合物内のコネクター単位の結合を示し、 R^{111} は、水素、*p*-ヒドロキシベンジル、メチル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCHO}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCHO}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、2-ピリジルメチルー、3-ピリジルメチルー、4-ピリジルメチルー、

20

【化 5 5】



30

からなる群から独立して選択され、

【 0 2 5 4】

R^{100} はそれぞれ、水素または $-\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、好ましくは、水素または CH_3 から独立して選択され、下付き文字 *c* は、1~10、好ましくは1~3から独立して選択される整数である)

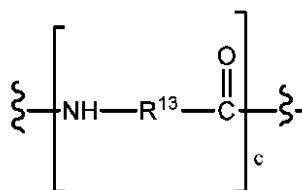
を有する。

【 0 2 5 5】

分配剤 (S^*) または $-\text{B}(S^*)-$ への結合のためのカルボニル基を有する代表的なコネクター単位は、以下の通りである：

40

【化 5 6】



【 0 2 5 6】

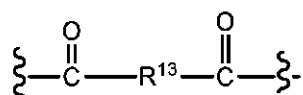
50

(式中、各場合において、 R^{13} は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキレンー、 $-C_3 \sim C_8$ カルボシクロー、 $-アリーレンー$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレンー、 $-C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロー、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー $-アリーレンー$ 、 $-アリーレンー-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー($C_3 \sim C_8$ カルボシクロー)、 $-(C_3 \sim C_8$ カルボシクロー) $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー($C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロー)および $-(C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロー) $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンーからなる群から独立して選択され、下付き文字 c は、1～4の範囲の整数である)。一部の実施形態では、 R^{13} は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、 c は、1である。

【0257】

分配剤(S^*)または $-B(S^*)-$ への結合のためのカルボニル基を有する別の代表的なコネクター単位は、以下の通りである：

【化57】

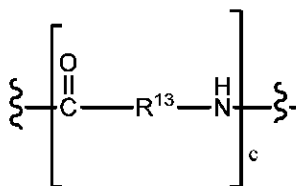


(式中、 R^{13} は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキレンー、 $-C_3 \sim C_8$ カルボシクロー、 $-アリーレンー$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレンー、 $-C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロー、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー $-アリーレンー$ 、 $-アリーレンー-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー($C_3 \sim C_8$ カルボシクロー)、 $-(C_3 \sim C_8$ カルボシクロー) $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー($C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロー)または $-(C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロー) $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンーである)。一部の実施形態では、 R^{13} は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキレンである。

【0258】

分配剤(S^*)または $-B(S^*)-$ に結合するNH部分を有する代表的なコネクター単位は、以下の通りである：

【化58】



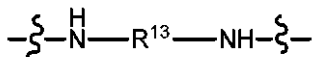
【0259】

(式中、各場合において、 R^{13} は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキレンー、 $-C_3 \sim C_8$ カルボシクロー、 $-アリーレンー$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレンー、 $-C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロー、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー $-アリーレンー$ 、 $-アリーレンー-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー($C_3 \sim C_8$ カルボシクロー)、 $-(C_3 \sim C_8$ カルボシクロー) $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー($C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロー)および $-(C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロー) $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンーからなる群から独立して選択され、下付き文字 c は、1～14である)。一部の実施形態では、 R^{13} は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、下付き文字 c は、1である。

【0260】

分配剤(S^*)または $-B(S^*)-$ に結合するNH部分を有する別の代表的なコネクター単位は、以下の通りである：

【化59】



10

20

30

40

50

【0261】

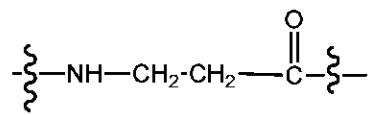
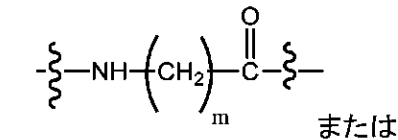
(式中、 R^{13} は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキレンー、 $-C_3 \sim C_8$ カルボシクロー、 $-$ アリーレンー、 $-C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレンー、 $-C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロー、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンーアリーレンー、 $-$ アリーレンー $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー($C_3 \sim C_8$ カルボシクロー)ー、 $-(C_3 \sim C_8$ カルボシクロー) $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー($C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロー)ー、 $-(C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロー) $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー、 $-C(=O)-C_1 \sim C_6$ アルキレンーまたは $-C_1 \sim C_6$ アルキレンー $-C(=O)-C_1 \sim C_6$ アルキレンーである)。

【0262】

コネクター単位の選択された実施形態は、以下の構造

10

【化60】



20

【0263】

(式中、窒素に隣接する波線は、共有結合、ストレッチャー単位(Z) (またはその前駆体Z')を示し、カルボニルに隣接する波線は、分配剤(Z*)または $-B(S^*)-$ への共有結合を示し、mは、1~6、好ましくは2~6、より好ましくは2~4の範囲の整数である)

を有するものを含む。

放出可能リンカー(RL)

【0264】

グルクロニド単位は、リンカー単位内の自壊カスケードの活性化を通じて、カンプトテシンとリガンド単位およびリンカー単位の他の構成要素とを分離する機構を実現する、放出可能リンカーの1つのタイプである。このような実施形態では、自壊カスケードは、グルクロニド単位の炭水化物部分にあるグリコシダーゼの操作によって活性化される。いくつかの糖が、本明細書に記載されている実施形態において有用である。特定の炭水化物部分は、ガラクトース、グルコース、マンノース、キシロース、アラビノース、マンノース-6-ホスフェート、フコース、ラムノース、グロース、アロース、6-デオキシグルコース、ラクトース、マルトース、セロビオース、ゲンチオビオース、マルトリオース、GlucNAc、GalNAc、およびマルトヘキサオースのものが含まれる。

30

【0265】

グリコシド単位は、通常、酸素グリコシド結合を介して、自壊性スパーサーに連結された糖部分(Su)を含む。酸素グリコシド結合の切断は、遊離薬物の放出をもたらす一連の自壊反応を開始する。一部の実施形態では、一連の自壊は、例示的なグリコシド単位である、グルクロニド単位のβ-グルクロニダーゼによる、切断から活性化される。グルクロニド単位は、活性化単位および自壊性スパーサー単位を含む。グルクロニド単位は、酸素グリコシド結合を介して、自壊性スパーサー単位に連結されている糖部分(Su)を含む。

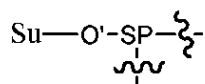
40

【0266】

一部の実施形態では、グルクロニド単位は、酸素グリコシド結合($-O'-$)を介して、以下の式の自壊性単位(SP)：

50

【化 6 1】



【 0 2 6 7 】

(式中、波線は、場合によって、コネクター単位 (A) もしくは並列コネクター単位 (B)、分配剤 (S*)、またはコネクター単位と並列コネクター単位との組合せを介する、直接または間接的のどちらか一方で、式 CPT 1、CPT 2、CPT 3、CPT 4、CPT 5、CPT 6 および CPT 7 のいずれか 1 つの薬物単位、または薬物単位 (カンプトテシン化合物) に結合しているスペーサー単位、およびストレッチャー単位 (Z) またはその前駆体 (Z') への共有結合を示す) に連結されている糖部分 (Su) を含む。

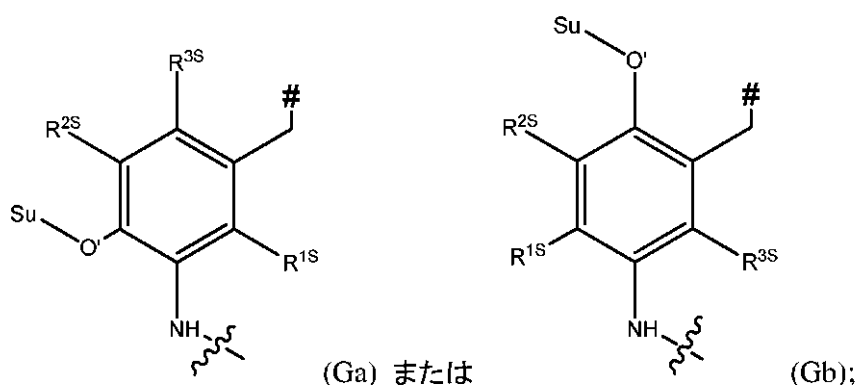
【 0 2 6 8 】

酸素グリコシド結合 (—O'—) は、通常、ヒト、リソソーム β-グルクロニダーゼにより切断可能なグリコシド結合などの、β-グルクロニダーゼ切断部位 (すなわち、Su は、グルクロニドに由来する) である。

【 0 2 6 9 】

一部の実施形態では、グルクロニド単位は、式 G a または G b によって表すことができる：

【化 6 2】



【 0 2 7 0 】

(式中、Su は、糖部分であり、—O'— は、酸素グリコシド結合を表し、R^{1S}、R^{2S} および R^{3S} は、独立して、水素、ハロゲン、—CN、—NO₂ もしくは他の電子求引基、または電子供与基であり、波線は、ストレッチャー単位 (Z) (またはその前駆体 (Z'))、コネクター単位もしくは並列コネクター単位、またはコネクター単位と並列コネクター単位を介して、直接または間接的のどちらか一方) への結合を示し、# は、カンプトテシンまたはスペーサーへの結合 (介在官能基または他の部分を介して、直接または間接的のどちらか一方) を示す)。

【 0 2 7 1 】

好ましい実施形態では、R^{1S}、R^{2S} および R^{3S} は、水素、ハロゲン、—CN または —NO₂ から独立して選択される。他の好ましい実施形態では、R^{1S}、R^{2S} および R^{3S} は、それぞれ水素である。他の好ましい実施形態では、R^{2S} は、電子求引基、好ましくは NO₂ であり、R^{1S} および R^{3S} は、それぞれ水素である。

【 0 2 7 2 】

一部のこのような態様では、一連の自壊性反応を開始するグリコシダーゼ切断を可能にする活性化可能な自壊基は、式 G c によって表される：

10

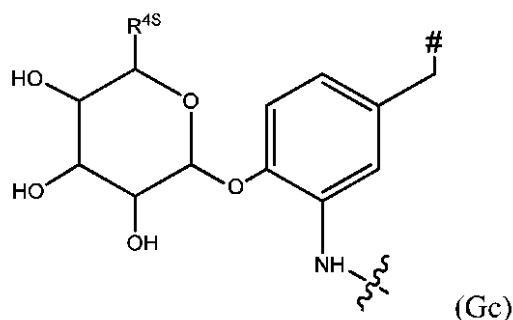
20

30

40

50

【化 6 3】



10

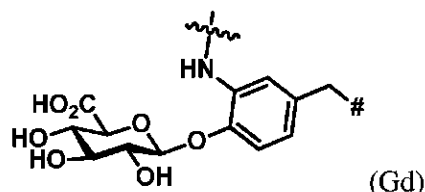
【0 2 7 3】

(式中、 R^{4S} は、 CH_2OH または $-CO_2H$ であり、波線は、コネクター単位もしくは並列コネクター単位、またはコネクター単位と並列コネクター単位を介して、直接または間接的のどちらかで、ストレッチャー単位(Z) (またはその前駆体Z')への共有結合を示し、番号記号(#)は、メチレンカルバメート単位への共有結合を示す)。

【0 2 7 4】

活性化可能な自壊性部分が、グルクロニド単位を含む一部の実施形態では、その単位は、以下の式Gdによって表される：

【化 6 4】



20

【0 2 7 5】

(式中、波線は、コネクター単位もしくは並列コネクター単位、またはコネクター単位と並列コネクター単位を介して、直接または間接的のどちらかで、ストレッチャー単位(Z) (またはその前駆体Z')への共有結合を示し、番号記号(#)は、カンプトテシンに結合したスパーサーまたは官能基のベンジル位炭素の共有結合を示す)。

30

【0 2 7 6】

リンカー単位内の自壊カスケードの活性化により、カンプトテシンとリガンド単位およびリンカー単位の他の構成要素とを分離する機構を実現する別のタイプの放出可能リンカーは、そのフェニレン構成要素が J_m により置換されているp-アミノベンジルオキシカルボニル(PAB)部分を含み、置換基の数を示す下付き文字mは、0~4の範囲の整数であり、Jはそれぞれ、独立して、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-O-$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-H$ ハロゲン、 $-NO_2$ ニトロまたは $-Si$ シアノである。

【0 2 7 7】

一部の実施形態では、RLは、個々の加水分解ステップまたはその後の自壊事象を必要とすることなく、Dを放出することが可能な自壊基である。一部の実施形態では、RLは、PAB基のアミノ窒素原子を介して、Wのカルボニルに連結しており、かつカーボネート基を介して、Dに直接、連結しているPAB部分である。関連する実施形態では、RLは、PAB基のアミノ窒素原子を介して、A、S*またはBのカルボニルに連結しており、カーボネート基を介して、Dに直接、連結しているPAB部分を含む。いかなる特定の理論または機構にも拘泥しないが、RLが、カーボネート基を介して、Dに直接、結合しているPAB部分を含むRLから薬物を放出する可能な機構は、Toki et al. (2002) J Org. Chem. 67:1866-1872に示されている。

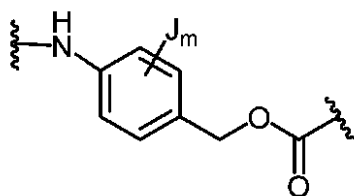
40

【0 2 7 8】

一部の実施形態では、PAB部分を含むRL単位は、以下の式：

50

【化 6 5】



【 0 2 7 9】

(下付き文字mは、0～4の範囲の整数であり、Jはそれぞれ、独立して、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-O-$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-ハロゲン$ 、 $-ニトロ$ または $-シアノ$ である)によって表される。

【 0 2 8 0】

自壊基の他の例には、以下に限定されないが、2-アミノイミダゾール-5-メタノール誘導体 (Hay et al. (1999) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237)、およびオルトまたはパラ-アミノベンジルアセタールなどのPAB部分に電子的に類似する芳香族化合物が含まれる。

他のRLは、置換および無置換4-アミノ酪酸アミド (Rodrigues et al., Chemistry Biology, 1995, 2, 223)、適切に置換されているピシクロ [2.2.1] およびピシクロ [2.2.2] 環系 (Storm, et al., J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 5815) および2-アミノフェニルプロピオン酸アミド (Amsberry, et al., J. Org. Chem., 1990, 55, 5867) などの、アミド結合加水分解時に、環化を受ける。

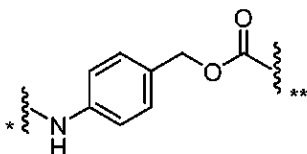
【 0 2 8 1】

一実施形態では、RLは、分岐状ビス(ヒドロキシメチル)スチレン(BHMS)単位である。

【 0 2 8 2】

一部の実施形態では、RLは、以下の式：

【化 6 6】



(式中、**で印を付けた波線は、Dへの結合部位を示し、*で印を付けた波線は、Qの追加のリンカー構成要素への結合点を示す)を有する。

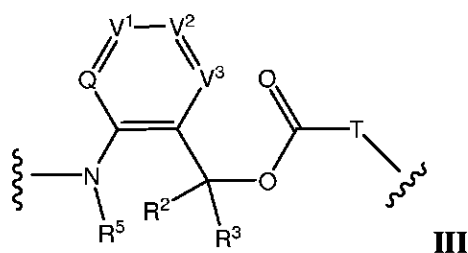
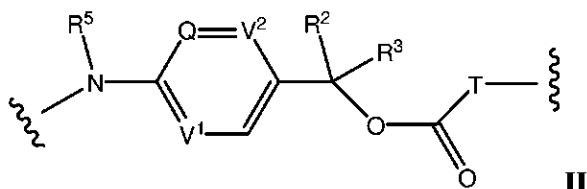
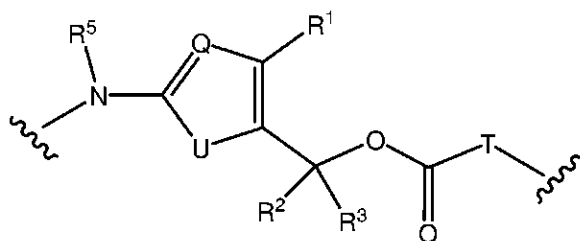
【 0 2 8 3】

一部の実施形態では、RLは、薬物に結合した式I、IIまたはIIIの複素環式「自壊性部分」を含み、細胞内プロテアーゼによる加水分解時に、薬物から自壊性部分を最終的に切断する反応を開始するアミド基を組み込んでおり、こうして、薬物は、コンジュゲートから活性形態で放出される。リンカー部分は、細胞内酵素、例えば、自壊性部分と共有されているアミド結合においてペプチドを切断する、カテプシン(例えば、カテプシンB)などの細胞内プロテアーゼの基質となる自壊性部分に隣接しているペプチド配列をさらに含む。本明細書において開示されている実施形態に関すると、PAB含有RLは、CPT1～CPT7の各々、表Iの化合物14～14zの各々、または表Jの化合物18a～18rの各々に存在する、ラクトン環の三級ヒドロキシルに直接、結合している。

【 0 2 8 4】

一部の実施形態では、複素環式自壊基(RL)は、式I、IIおよびIIIから選択される：

【化 6 7】



10

20

【0285】

(式中、波線は、細胞特異的リガンドおよび薬物部分への共有結合部位を示し、Uは、O、SまたはNR⁶であり、Qは、CR⁴またはNであり、V¹、V²およびV³は、独立して、CR⁴またはNであり、ただし、式IIおよびIIIの場合、Q、V¹およびV²のうちの少なくとも1つはNであり、Tは、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6またはCPT7からのOペンディング (pending) であることを条件とし、

【0286】

R¹、R²、R³およびR⁴は、H、F、Cl、Br、I、OH、-N(R⁵)₂、-N(R⁵)₃⁺、C₁~C₈アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、-SO₂R⁵、-S(=O)R⁵、-SR⁵、-SO₂N(R⁵)₂、-C(=O)R⁵、-CO₂R⁵、-C(=O)N(R⁵)₂、-CN、-N₃、-NO₂、C₁~C₈アルコキシ、C₁~C₈ハロ置換アルキル、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェート、C₁~C₈アルキル、C₁~C₈置換アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈置換アルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₂~C₈置換アルキニル、C₆~C₂₀アリール、C₆~C₂₀置換アリール、C₁~C₂₀複素環およびC₁~C₂₀置換複素環からなる群から独立して選択されるか、または一緒になった場合、R²およびR³は、カルボニル (=O)、または3~7個の炭素原子からなるスピロ炭素環式環を形成し、

【0287】

R⁵およびR⁶は、H、C₁~C₈アルキル、C₁~C₈置換アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈置換アルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₂~C₈置換アルキニル、C₆~C₂₀アリール、C₆~C₂₀置換アリール、C₁~C₂₀複素環およびC₁~C₂₀置換複素環から独立して選択され、

【0288】

C₁~C₈置換アルキル、C₂~C₈置換アルケニル、C₂~C₈置換アルキニル、C₆~C₂₀置換アリールおよびC₂~C₂₀置換複素環は、F、Cl、Br、I、OH、-N(R⁵)₂、-N(R⁵)₃⁺、C₁~C₈アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、C₁~C₈アルキルスルホネート、C₁~C₈アルキルアミノ、4-ジアルキルアミノピリジニウム、C₁~C₈アルキルヒドロキシル、C

30

40

50

$1 \sim C_8$ アルキルチオール、 $-SO_2R^5$ 、 $-S(=O)R^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-SO_2N(R^5)_2$ 、 $-C(=O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(=O)N(R^5)_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ トリフルオロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$ 炭素環、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ 複素環、ポリエチレンオキシ、ホスホネートおよびホスフェートからなる群から選択される1つまたは複数の置換基により独立して置換されている)。

【0289】

コンジュゲートは、細胞外で、または自壊性部分のアミド結合を切断することが可能な酵素の非存在下で安定である。しかし、細胞への進入時に、または好適な酵素への曝露時に、アミド結合は切断して、自発的な自壊性反応を開始し、自壊性部分を薬物に共有結合により連結させている結合の切断をもたらす、それにより、その非誘導体化形態または薬理学的に活性な形態の薬物の放出を行う。

【0290】

本発明のコンジュゲート中の自壊性部分は、1個または複数のヘテロ原子を組み込んで、それにより、溶解度の改善を実現する、切断速度を改善する、および／またはコンジュゲートが凝集する傾向を低下させる。一部の例では、非複素環式のPABタイプのリンカーに比した、本発明の複素環式自壊性リンカー構築体のこのような改善により、有効性の向上、毒性の低下および／または1つもしくは複数の所望の薬物動態特性および／もしくは薬力学特性の改善などの、驚くべきおよび予想外の生物学的特性をもたらす。

【0291】

式I～III中のTは、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6、CPT7、表Iの化合物14a～14z、および表Jの化合物18a～18rのいずれか1つのラクトン環部分にある、三級ヒドロキシル($-OH$)に由来するので、Oであることが理解される。

【0292】

理論またはいかなる特定の機構によっても限定されず、式I、IIまたはIIIのリンカーの複素環式環にある電子求引基の存在により、時として、切断の速度が緩和される。

【0293】

一実施形態では、自壊性部分は、QがNであり、UがOまたはSである、式Iの基である。このような基は、コンジュゲートの溶解度を改善する、非線形構造的特徴を有する。この文脈において、Rは、時として、H、メチル、ニトロまたは CF_3 である。一実施形態では、Qは、Nであり、Uは、Oであり、それにより、オキサゾール環を形成し、Rは、Hである。別の実施形態では、Qは、Nであり、Uは、Sであり、これにより、Rにおいて、Meまたは CF_3 基により必要に応じて置換されているチアゾール環を形成する。

【0294】

別の例示的な実施形態では、自壊性部分は、QがNであり、 V^1 および V^2 が、独立して、NまたはCHである、式IIの基である。別の実施形態では、Q、 V^1 および V^2 は、それぞれNである。別の実施形態では、Qおよび V^1 は、Nである一方、 V^2 は、CHである。別の実施形態では、Qおよび V^2 は、Nである一方、 V^1 は、CHである。別の実施形態では、Qおよび V^1 は、どちらもCHであり、 V^2 は、Nである。別の実施形態では、Qは、Nである一方、 V^1 および V^2 は、どちらもCHである。

【0295】

別の実施形態では、自壊性部分は、Q、 V^1 、 V^2 および V^3 が、それぞれ独立して、NまたはCHである、式IIIの基である。別の実施形態では、Qは、Nである一方、 V^1 、 V^2 および V^3 は、それぞれNである。別の実施形態では、Q、 V^1 および V^2 は、それぞれCHである一方、 V^3 は、Nである。別の実施形態では、Q、 V^2 および V^3 は、それぞれCHである一方、 V^1 は、Nである。別の実施形態では、Q、 V^1 および V^3 は、それぞれCHである一方、 V^2 は、Nである。別の実施形態では、Qおよび V^2 は、どちらもNである一方、 V^1 および V^3 は、どちらもCHである。別の実施形態では、Qおよび V^2 は、どちらもCHである一方、 V^1 および V^3 は、どちらもNである。別の実施形態では

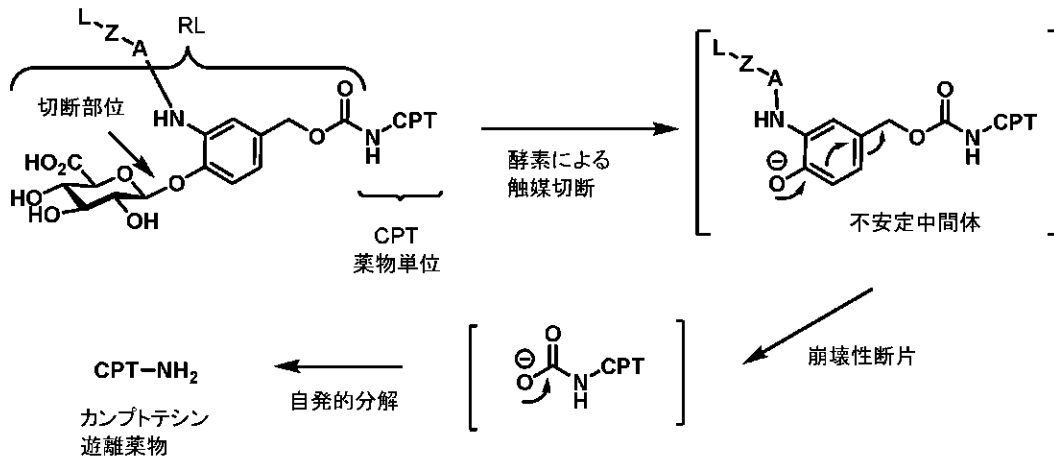
、Qおよび V^3 は、どちらもNである一方、 V^1 および V^2 は、どちらもCHである。

【0296】

理論に拘泥しないが、スキーム1aは、遊離薬物に由来するアミン置換基の窒素原子を介して、グルクロニド単位である放出可能リンカーに結合しているカンプトテシン薬物単位から遊離薬物を放出する機構を図示している。

スキーム1a：

【化68】



10

20

分配剤 (S*)：

【0297】

本明細書に記載されているカンプトテシンコンジュゲートはまた、分配剤 (S*) を含んでもよい。分配剤の部分には、例えば、特定のカンプトテシン薬物単位または連結単位構成要素の疎水性をマスクするために有用である。

【0298】

代表的な分配剤には、ポリエチレングリコール (PEG) 単位、シクロデキストリン単位、ポリアミド、親水性ペプチド、多糖およびデンドリマーが含まれる。

【0299】

ポリエチレングリコール (PEG) 単位、シクロデキストリン単位、ポリアミド、親水性ペプチド、多糖またはデンドリマーが、Qに含まれている場合、これらの基は、「線状の」構成要素として、または側鎖もしくは分岐状の構成要素として存在してもよい。分岐型が存在するような実施形態の場合、リンカー単位は、通常、例えば、PEG単位の、連結単位の残部への単純機能性コンジュゲートをもたらす、リシン残基（または、並列コネクター単位、B）を含むであろう。

ポリエチレングリコール単位 (PEG)

【0300】

多分散PEG、単分散PEGおよび個別のPEGが、本発明の化合物を作製するために使用することができる。多分散PEGは、サイズおよび分子量が不均質な混合物である一方、単分散PEGは、通常、不均質混合物から精製され、したがって、単一鎖長および分子量をもたらす。好ましいPEG単位は、重合法によるのではなく、段階的な様式で合成される化合物である個別のPEGである。個別のPEGは、規定されたおよび指定された鎖長を有する単一分子をもたらす。

30

40

【0301】

本明細書において提供されるPEG単位は、1つまたは複数のポリエチレングリコール鎖を含む。一部の実施形態では、ポリエチレングリコール鎖は、例えば、線状、分岐状または星形状の立体配置で一緒に連結されている。通常、PEG鎖の少なくとも1つは、リンカー単位（例えば、B）の構成要素上の適切な部位への共有結合のために、一方の末端で誘導体化されるか、またはリンカー単位構成要素（例えば、Z-A-S*-RL-Z

50

－A－S*－R L－Y－）の2つを共有結合によりつなげるために、内部に線状の（例えば、二官能性）連結基として使用され得る。リンカー単位内の例示的な結合は、非条件付きで切断可能な連結基、または条件付きで切断可能な連結基によるものである。例示的な結合は、アミド連結基、エーテル連結基、エステル連結基、ヒドラゾン連結基、オキシム連結基、ジスルフィド連結基、ペプチド連結基またはトリアゾール連結基によるものである。一部の実施形態では、リンカー単位内の結合は、非条件付き切断可能な連結基による。一部の実施形態では、リンカー単位内の結合は、エステル連結基、ヒドラゾン連結基、オキシム連結基またはジスルフィド連結基を介するものではない。一部の実施形態では、リンカー単位内の結合は、ヒドラゾン連結基によるものではない。

【0302】

条件付き切断可能な連結基とは、血漿中で循環している間、実質的に切断を受けにくい、細胞内または腫瘍内環境で切断を受けやすい連結基を指す。非条件付き切断可能な連結基は、いかなる生物的環境においても、実質的に切断を受けにくい連結基である。ヒドラゾンの化学的加水分解、ジスルフィドの還元、およびペプチド結合またはグリコシド連結基の酵素による切断は、条件付き切断可能な連結基の例である。

【0303】

一部の実施形態では、PEG単位は、並列コネクタ単位Bに、直接、結合している。PEG単位のもう一方の末端（または、終点）は、自由であり、拘束されておらず、メトキシ、カルボン酸、アルコールまたは別の好適な官能基の形態をとってもよい。メトキシ、カルボン酸、アルコールまたは他の好適な官能基は、PEG単位の末端PEGサブ単位のキャップとして働く。拘束されていないとは、PEG単位がこの拘束されていない部位において、カンプトテシン、抗体、または別の連結構成要素に結合していないことを意味する。当業者は、PEG単位は、反復ポリエチレングリコールサブ単位を含むことに加え、非PEG物質も含有してもよい（例えば、互いに、複数のPEG鎖のカップリングを容易にするため）ことを理解している。非PEG物質は、反復－CH₂CH₂O－サブ単位の部分ではない、PEG単位中の原子を指す。本明細書に提供されている一部の実施形態では、PEG単位は、非PEG要素を介して互いに結合している2つのモノマー状PEG鎖を含む。本明細書に提供されている他の実施形態では、PEG単位は、中央コアまたは並列コネクタ単位に結合している2つの線状PEG鎖を含む（すなわち、PEG単位自体が、分岐状である）。

【0304】

当業者に利用可能ないくつかのPEG結合方法が存在する[例えば、Goodson, et al. (1990) Bio/Technology 8:343（部位特異的突然変異誘発後のそのグリコシル化部位におけるインターロイキン－2のPEG化）；EP0401384（G－CSFへのPEGのカップリング）；Malik, et al., (1992) Exp. Hematol. 20:1028-1035（トレシルクロシドを使用するGM－CSFのPEG化）；PCT公開番号WO90/12874号（システイン特異的mPEG誘導体を使用する、組換えにより導入したシステイン残基を含有するエリスロポエチンのPEG化）；米国特許第5,757,078号（EPOペプチドのPEG化）；米国特許第5,672,662号（Poly(ethylene glycol) and related polymers monosubstituted with propionic or butanoic acids and functional derivatives thereof for biotechnical applications）；米国特許第6,077,939号（ペプチドのN－末端α－炭素のPEG化）；Veronese et al., (1985) Appl. Biochem. Biotechnol 11:141-142(PEGylation of an N-terminal α-carbon of a peptide with PEG-nitrophenylcarbonate("PEG-NPC") or PEG-trichlorophenylcarbonate)；およびVeronese(2001)Biomaterials 22:405-417（ペプチドおよびタンパク質のPEG化に関する総説）を参照されたい]。

【0305】

例えば、PEGは、反応性基を介して、アミノ酸残基に共有結合していてもよい。反応

10

20

30

40

50

性基は、活性化PEG分子が結合し得るものである（例えば、遊離アミノまたはカルボキシル基）。例えば、N末端アミノ酸残基およびリシン（K）残基は、遊離アミノ基を有しており、C末端アミノ酸残基は、遊離カルボキシル基を有する。チオール基（例えば、システイン残基に見出される）は、PEGを結合するための反応性基としても有用である。さらに、ポリペプチドのC末端に特異的に活性基（例えば、ヒドラジド、アルデヒドおよび芳香族-アミノ基）を導入するための酵素により支援される方法が記載されている（Schwarz, et al. (1990) *Methods Enzymol.* 184:160; Rose, et al. (1991) *Bioconjugate Chem.* 2:154; および Gaertner, et al. (1994) *J. Biol. Chem.* 269:7224を参照されたい）。

【0306】

一部の実施形態では、PEG分子は、様々な反応性部分を有する、メトキシル化PEG（「mPEG」）を使用して、アミノ基に結合することができる。このような反応性部分の非限定例には、スクシンイミジルスクシネート（SS）、スクシンイミジルカーボネート（SC）、mPEG-イミデート、パラ-ニトロフェニルカーボネート（NPC）、スクシンイミジルプロピオネート（SPA）および塩化シアヌルが含まれる。このようなmPEGの非限定例には、mPEG-スクシンイミジルスクシネート（mPEG-SS）、mPEG₂-スクシンイミジルスクシネート（mPEG₂-SS）；mPEG-スクシンイミジルカーボネート（mPEG-SC）、mPEG₂-スクシンイミジルカーボネート（mPEG₂-SC）；mPEG-イミデート、mPEG-パラ-ニトロフェニルカーボネート（mPEG-NPC）、mPEG-イミデート；mPEG₂-パラ-ニトロフェニルカーボネート（mPEG₂-NPC）；mPEG-スクシンイミジルプロピオネート（mPEG-SPA）；mPEG₂-スクシンイミジルプロピオネート（mPEG₂-SPA）；mPEG-N-ヒドロキシ-スクシンイミド（mPEG-NHS）；mPEG₂-N-ヒドロキシ-スクシンイミド（mPEG₂-NHS）；mPEG-塩化シアヌル；mPEG₂-塩化シアヌル；mPEG₂-リシノール-NPCおよびmPEG₂-Lys-NHSが含まれる。

【0307】

一般に、PEG単位を構成するPEG鎖の少なくとも1つは、官能基化されており、その結果、他のリンカー単位構成要素への共有結合が可能となる。

【0308】

官能基化は、例えば、アミン、チオール、NHSエステル、マレイミド、アルキン、アジド、カルボニル、またはいくつかの他の官能基によるものを含む。一部の実施形態では、PEG単位は、他のリンカー単位構成要素へのカップリングを実現する、または2つもしくはそれより多いPEG鎖のカップリングを容易にする、非PEG物質（すなわち、-CH₂CH₂O-を含まない物質）をさらに含む。

【0309】

リンカー単位中のPEG単位（または他の分配剤）の存在は、得られたカンプトテシンコンジュゲートの薬物動態に潜在的な2つの影響を及ぼし得る。所望の影響は、カンプトテシンコンジュゲートの露出した疎水性要素により誘発される、またはカンプトテシン自体への非特異的な相互作用の低下に起因する、クリアランスの低下（および、その結果となる曝露の増大）である。第2の影響は、望ましいものではなく、カンプトテシンコンジュゲートの分子量の増大から時として生じる、体積および分布率の低下である。

【0310】

PEGサブ単位の数が増加することによって、コンジュゲートの流体力学的半径が増大し、通常、拡散率の減少をもたらす。ひいては、拡散率の減少により、カンプトテシンコンジュゲートが腫瘍に浸透する能力が、通常、低下する（Schmidt and Wittrup, *Mol Cancer Ther* 2009;8:2861-2871）。これらの2つの競合する薬物動態学作用のために、カンプトテシンコンジュゲートのクリアランスを減少させ、こうして、血漿曝露を増大させるほど十分に大きい、その拡散率を大きく低下させて、カンプトテシンコンジュゲートが意図する標的細胞集団に到達する能力を妨害する程度ほど大きくない、PEGを使

用することが望ましい。特定の薬物ーリンカーに対する最適PEGサイズを選択するための方法に関しては、参照により本明細書に組み込まれている、US 2016/0310612の実施例（例えば、実施例1、18および21）を参照されたい、

【0311】

実施形態の1つの群では、PEG単位は、1つまたは複数の線状PEG鎖を含み、各々は、少なくとも2つのサブ単位、少なくとも3つのサブ単位、少なくとも4つのサブ単位、少なくとも5つのサブ単位、少なくとも6つのサブ単位、少なくとも7つのサブ単位、少なくとも8つのサブ単位、少なくとも9つのサブ単位、少なくとも10のサブ単位、少なくとも11のサブ単位、少なくとも12のサブ単位、少なくとも13のサブ単位、少なくとも14のサブ単位、少なくとも15のサブ単位、少なくとも16のサブ単位、少なくとも17のサブ単位、少なくとも18のサブ単位、少なくとも19のサブ単位、少なくとも20のサブ単位、少なくとも21のサブ単位、少なくとも22のサブ単位、少なくとも23のサブ単位または少なくとも24のサブ単位を有する。好ましい実施形態では、PEG単位は、合計が少なくとも4つのサブ単位、少なくとも6つのサブ単位、少なくとも8つのサブ単位、少なくとも10のサブ単位または少なくとも12のサブ単位を含む。一部のこのような実施形態では、PEG単位は、合計が約72以下のサブ単位、好ましくは合計が約36以下のサブ単位を含む。

10

【0312】

実施形態の別の群では、PEG単位は、合計が、4～72、4～60、4～48、4～36または4～24のサブ単位、5～72、5～60、5～48、5～36または5～24のサブ単位、6～72、6～60、6～48、6～36または6～24のサブ単位、7～72、7～60、7～48、7～36または7～24のサブ単位、8～72、8～60、8～48、8～36または8～24のサブ単位、9～72、9～60、9～48、9～36または9～24のサブ単位、10～72、10～60、10～48、10～36または10～24のサブ単位、11～72、11～60、11～48、11～36または11～24のサブ単位、12～72、12～60、12～48、12～36または12～24のサブ単位、13～72、13～60、13～48、13～36または13～24のサブ単位、14～72、14～60、14～48、14～36または14～24のサブ単位、15～72、15～60、15～48、15～36または15～24のサブ単位、16～72、16～60、16～48、16～36または16～24のサブ単位、17～72、17～60、17～48、17～36または17～24のサブ単位、18～72、18～60、18～48、18～36または18～24のサブ単位、19～72、19～60、19～48、19～36または19～24のサブ単位、20～72、20～60、20～48、20～36または20～24のサブ単位、21～72、21～60、21～48、21～36または21～24のサブ単位、22～72、22～60、22～48、22～36または22～24のサブ単位、23～72、23～60、23～48、23～36または23～24のサブ単位または24～72、24～60、24～48、24～36または24のサブ単位を含む。

20

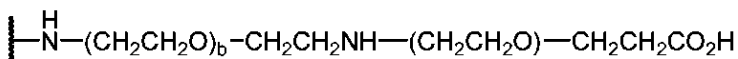
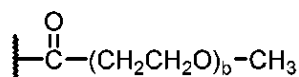
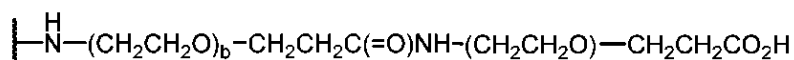
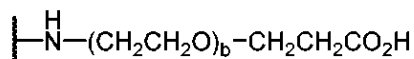
30

【0313】

本明細書に提示されている実施形態のいずれかにおいて使用され得る例示的な線状PEG単位は、以下の通りである：

40

【化 6 9】



10

（式中、波線は、並列コネクター単位（B）への結合部位を示し、nはそれぞれ、4～72、6～72、8～72、10～72、12～72、6～24または8～24から独立して選択される）。一部の実施形態では、下付き文字bは、約4、約8、約12または約24である。

【0314】

本明細書に記載されている通り、PEG単位は、得られたカンプトテシンコンジュゲートのクリアランスを改善するが、腫瘍中に浸透するコンジュゲートの能力に有意に影響を及ぼさないよう選択される。実施形態では、使用のために選択されるPEG単位は、好ましくは、4つのサブ単位～約24のサブ単位、より好ましくは約4つのサブ単位～約12のサブ単位を有する。

20

【0315】

本開示の好ましい実施形態では、PEG単位は、約300ダルトン～約5キロダルトン；約300ダルトン～約4キロダルトン；約300ダルトン～約3キロダルトン；約300ダルトン～約2キロダルトン；または約300ダルトン～約1キロダルトンである。一部のこのような態様では、PEG単位は、少なくとも6つのサブ単位または少なくとも8つ、10もしくは12のサブ単位を有する。一部のこのような態様では、PEG単位は、少なくとも6つのサブ単位または少なくとも8つ、10もしくは12のサブ単位を有するが、72以下のサブ単位、好ましくは36以下のサブ単位を有する。

【0316】

PEGサブ単位に言及する場合、および文脈に応じて、サブ単位の数、例えば、多分散PEGを使用してカンプトテシンコンジュゲートまたはカンプトテシンリンカー化合物の集団に言及する場合、平均数を表すことができることが理解されるであろう。

30

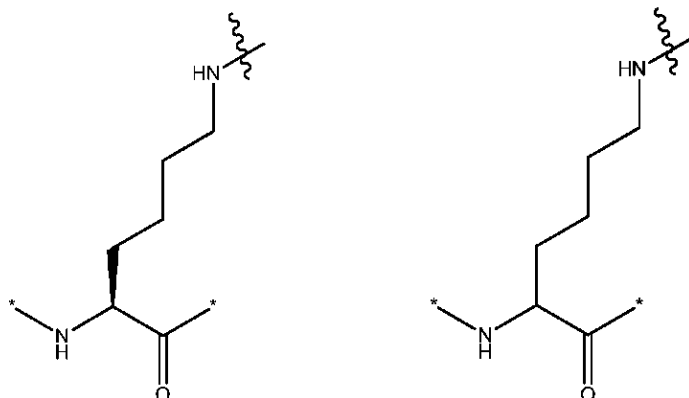
並列コネクター単位（B）：

【0317】

一部の実施形態では、カンプトテシンコンジュゲートおよびカンプトテシンリンカー化合物は、分配剤（リンカー単位中、 $\text{---} \text{B} (\text{S}^*) \text{---}$ として示されている）への結合点を提供する並列コネクター単位を含むであろう。一般的な実施形態として、PEG単位は、以下に示されているリシンなどの並列コネクター単位に結合されてもよく、波線およびアスタリスクは、カンプトテシンコンジュゲートまたはカンプトテシンリンカー化合物のリンカー単位内の共有結合性連結基を示す：

40

【化 7 0】



10

スペーサー単位 (Y) :

【0318】

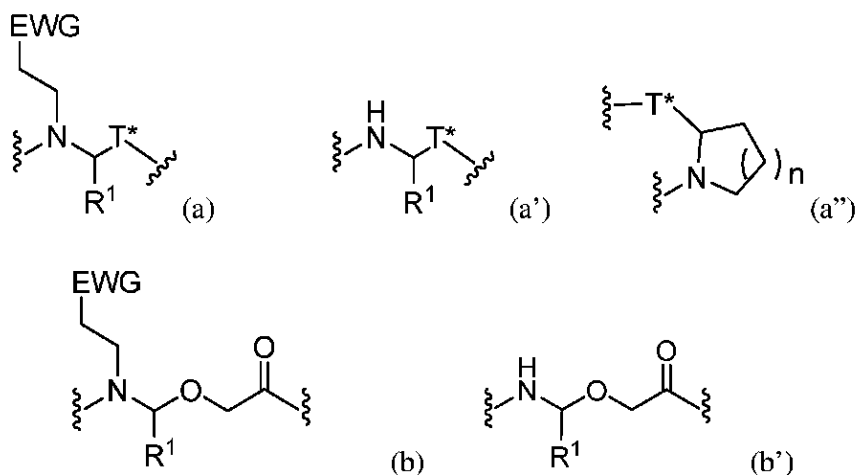
一部の実施形態では、本明細書において提供されるカンプトテシンコンジュゲートは、放出可能リンカー (RL) とカンプトテシンとの間にスペーサー (Y) を有する。スペーサー単位は、RL のカンプトテシンへの結合を容易にする官能基とすることができるか、またはコンジュゲートの残部からカンプトテシン単位の放出をさらに容易にする追加的な構造上の構成要素を提供することができる (例えば、メチレンカルバメート単位)。

20

【0319】

遊離薬物として、カンプトテシン単位の放出をさらに容易にするそのような実施形態では、例示的なスペーサー単位は、以下の式：

【化 7 1】



30

によって表され、

【0320】

式中、EWGは、電子求引基を表し、 R^1 は、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、下付き文字 n は、1 または 2 である。一部の実施形態では、EWG は、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CX_3$ 、 $-X$ 、 $C(=O)OR'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2OR'$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')_2$ 、 $-P(=O)(OR')_2$ 、 $-P(=O)(CH_3)NHR'$ 、 $-NO$ 、 $-N(R')_3^+$ からなる群から選択され、 X は、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ または $-I$ であり、 R' は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキル からなる群から独立して選択され、式 (a)、(a')、(a'')、(b) および (b') の各々における窒素原子に隣接する波線は、RL への共有結合点であり、式 (b) および式 (b') のカルボニル炭素原子に隣接する波線は、式 CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6 もしくは CPT7 のカン

40

50

プトテシンの化合物、または表 I の化合物 14 a ~ 14 z のいずれか 1 つ、または表 J の化合物 18 a ~ 18 r のいずれか 1 つのヒドロキシル、または一級もしくは二級アミンのヘテロ原子への共有結合点であり、

【0321】

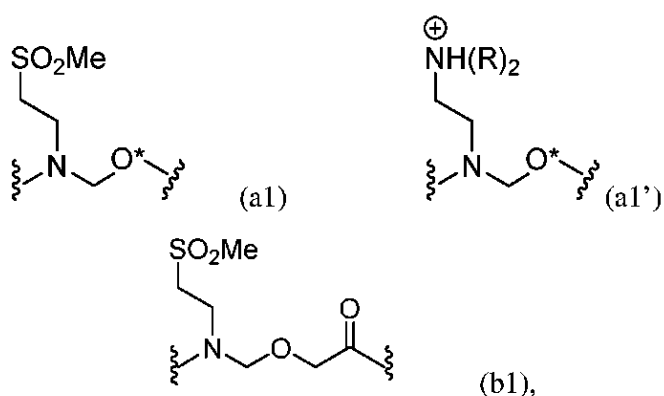
式 (a)、式 (a') および式 (a'') は、例示的なメチレンカルバメート単位を表し、T* は、式 CPT 1、CPT 2、CPT 3、CPT 4、CPT 5、CPT 6 もしくは CPT 7 のカンプトテシンの化合物、または表 I の化合物 14 a ~ 14 z のいずれか 1 つ、または表 J の化合物 18 a ~ 18 r のいずれか 1 つのヒドロキシル、または一級もしくは二級アミン官能基に由来するヘテロ原子であり、T* に隣接する波線は、構造的にカンプトテシン化合物に対応するカンプトテシン薬物単位の残部への共有結合点である。

10

【0322】

さらに他の実施形態では、メチレンカルバメート単位であるスペーサー単位は、以下の式：

【化72】



20

によって表され、

【0323】

式中、R がそれぞれ、独立して、-H または C₁ ~ C₄ アルキルである、式 (a1) および式 (a1') は、メチレンカルバメート単位を表し、O* は、式 CPT 1、CPT 2、CPT 3、CPT 4、CPT 5、CPT 6 もしくは CPT 7 のカンプトテシン化合物、または表 I の化合物 14 a ~ 14 z のいずれか 1 つ、または表 J の化合物 18 a ~ 18 r のいずれか 1 つのラクトン環へのヒドロキシル置換基に由来する、あるいは CPT 5 または CPT 7 のカンプトテシン化合物の別のヒドロキシル置換基に由来する、あるいは R^F および R^F の少なくとも 1 つが、C₁ ~ C₈ ヒドロキシアルキル N, N - (C₁ ~ C₄ ヒドロキシアルキル) (C₁ ~ C₄ アルキル) - アミノ - C₁ ~ C₈ アルキル - または N - C₁ ~ C₄ ヒドロキシアルキル - C₁ ~ C₈ アミノアルキル -、C₁ ~ C₈ アルキル C (O) - である場合、CPT 6 の R^F または R^F のヒドロキシル置換基に由来する酸素原子であり、

30

【0324】

式 (a1)、式 (a1') および式 (b1) の波線は、それぞれ、式 (a)、(a') および (b) からの、それらのこれまでの意味を保持する。式 (a1') では、-CH₂CH₂N⁺(R)₂ 部分は、プロトン化形態の例示的な塩基性単位を表す。

40

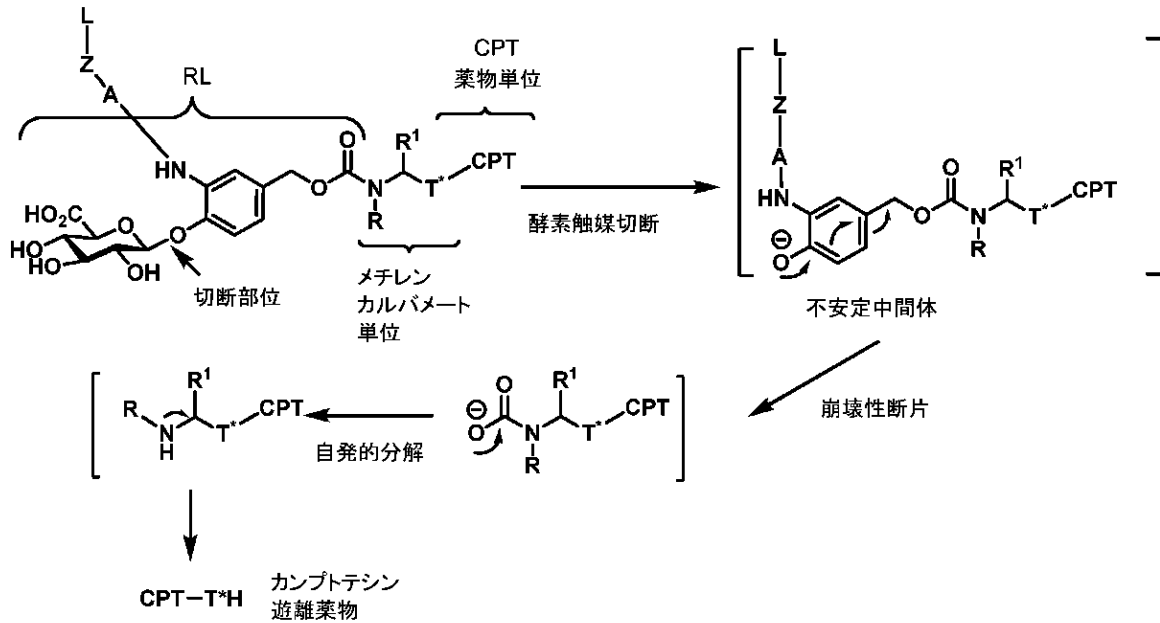
【0325】

理論に拘泥しないが、スキーム 1 b は、自壊性部分を有するカンプトテシンコンジュゲート中のメチレンカルバメート単位に結合しているカンプトテシンからの遊離薬物の放出機構を図示している。そのスキームにおいて、T* は、メチレンカルバメート単位に組み込まれているカンプトテシン化合物のヒドロキシル、または一級もしくは二級アミンに由来するヘテロ原子である。

スキーム 1 b :

50

【化 7 3】



10

下付き文字「p」

20

【0326】

本発明の実施形態の1つの群では、下付き文字pは、個々のカンプトテシンコンジュゲートのリガンド単位上の薬物リンカー部分の数を表し、好ましくは、1～16、1～12、1～10または1～8の範囲の整数である。個々のカンプトテシンコンジュゲートは、カンプトテシンコンジュゲート化合物と称することもできる。実施形態のそのような群において、個々のカンプトテシンコンジュゲートのリガンド単位にコンジュゲートされた1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15または16の薬物リンカー部分が存在する。本発明の実施形態の別の群では、カンプトテシンコンジュゲートとは、各リガンド単位に結合しているカンプトテシン薬物リンカー部分の数を除いて、実質的に同一の個々のカンプトテシンコンジュゲート化合物の集団のことを述べており（すなわち、カンプトテシンコンジュゲート組成物）、その結果、下付き文字pは、カンプトテシンコンジュゲート組成物のリガンド単位に結合しているカンプトテシン薬物リンカー部分の平均数を表す。実施形態のそのような群では、下付き文字pは、1～約16、1～約12、1～約10、または1～約8、2～約16、2～約12、2～約10または2～約8の範囲の数である。一部の実施形態では、下付き文字pの値は、組成物中の平均薬物担持量および主要なADCの薬物担持量を指す。

30

【0327】

一部の実施形態では、コンジュゲートは、鎖間ジスルフィドを介するものであり、リガンド単位になる標的剤にコンジュゲートされている1～約8のカンプトテシンリンカー化合物分子である。一部の実施形態では、コンジュゲートは、導入したシステイン残基および鎖間ジスルフィドを介するものであり、リガンド単位にコンジュゲートされている1～10または1～12または1～14または1～16のカンプトテシンリンカー化合物部分となる。一部の実施形態では、コンジュゲートは、導入したシステイン残基を介するものであり、リガンド単位にコンジュゲートされている2つまたは4つのカンプトテシンリンカー化合物分子となろう。

40

50

【表 1 1 - 1】

カンプトテシン薬物-リンカー化合物

薬物リンカー番号	Z'-A	S*または B(S*)	RL	Y	カンプトテシン (N または O 連結)
グルクロニド薬物-リンカー化合物					
67	mDPr-β-Ala	-	グルクロニド	-	CPT1 (N)
72	mDPr-	Lys (PEG24)- β-Ala	グルクロニド	-	CPT1 (N)
51	mPr-β-Ala	-	グルクロニド	-	"
29	mPr-β-Ala	-	グルクロニド	-	CPT4 (N)
48	mPr-β-Ala	-	グルクロニド	-	13b (N)
100	mDPr-MeGly-	-	グルクロニド	-	CPT4 (N)
55	mPr-MeGly-	-	グルクロニド	(a1)	CPT2 (O)
34	mPr-MeGly-	-	グルクロニド	(a1)	CPT5 (O)
42	mPr-MeGly-	-	グルクロニド	(b1)	CPT4 (N)
103	mPr-β-Ala	-	グルクロニド	-	CPT6 (N)
109a	mPr-MeGly-	-	グルクロニド	-	CPT1 (N)
109b	mPr-MeGly-	-	グルクロニド	-	18q (N)
58	mPr-MeGly-	-	グルクロニド	(a1)	CPT3 (O)
61	mPr-MeGly-	-	グルクロニド	(a1)	CPT3 (O')
150	mPr-MeGly	-	グルクロニド	(a1)	CPT7 (O')
135	mPr-β-Ala	-	グルクロニド	-	14a (N)
138a	mPr-β-Ala	-	グルクロニド	-	18q (N)
138b	mPr-β-Ala	-	グルクロニド†	-	18r (N)
141	mPr-MeGly	-	グルクロニド	(a1)	18m (O)
113	mPr-MeGly	-	グルクロニド	-	18m (O)
114a	mPr-MeGly	-	グルクロニド	-	18h (O)

10

20

30

40

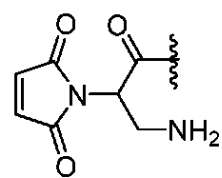
50

【表 1 1 – 2】

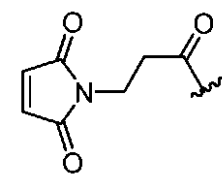
114b	mPr-MeGly	-	グルクロニド	-	6 (O)
150	mPr-MeGly	-	グルクロニド	(a)	CPT7 (O')
クリック薬物リンカー化合物					
86	PropargOPr-MeGly-	-	グルクロニド	(a1)	CPT4 (O')
82	PropargOPr-MeGly-	-	グルクロニド	-	CPT4 (N)
87	PropargOPr-MeGly-	-	グルクロニド	(a1)	CPT4 (O')
63	PropargOPr-MeGly-	-	グルクロニド	(a1)	CPT3 (O')
62	PropargOPr-MeGly-	-	グルクロニド	(a1)	CPT3 (O)
144	PropargOPr-MeGly-	-	グルクロニド	(a1)	CPT6 (N)

† マンノースにより置き換えたグルクロン酸残基

m D P R = マレイミド－アミノプロピオニル：
【化 7 4】



m P R = マレイミド－プロピオニル：
【化 7 5】



P r o p a r g O P r = - (C = O) C H 2 C H 2 O C H 2 C ≡ C H
【表 1 2 – 1】

他のカンプトテシン薬物リンカー化合物

薬物 リンカー 番号	一般式	化合物の構造
------------------	-----	--------

10

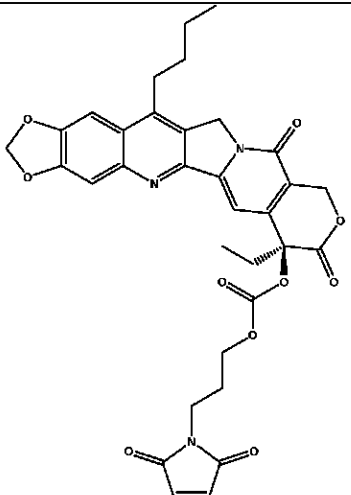
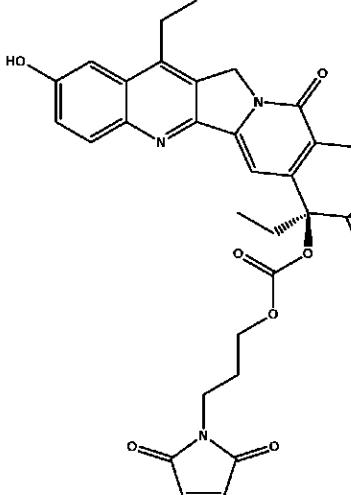
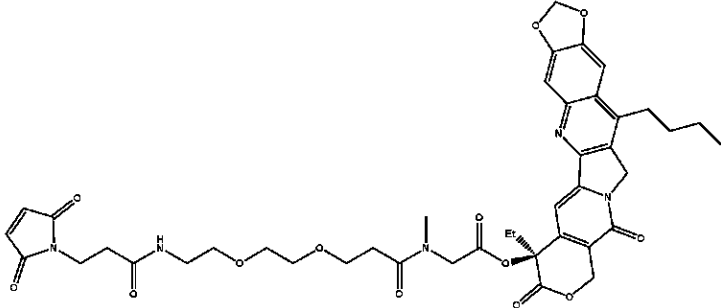
20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

120	Z'-A-D		10
124	Z'-A-D		20
120	Z'-A-S*-W-D		30

10

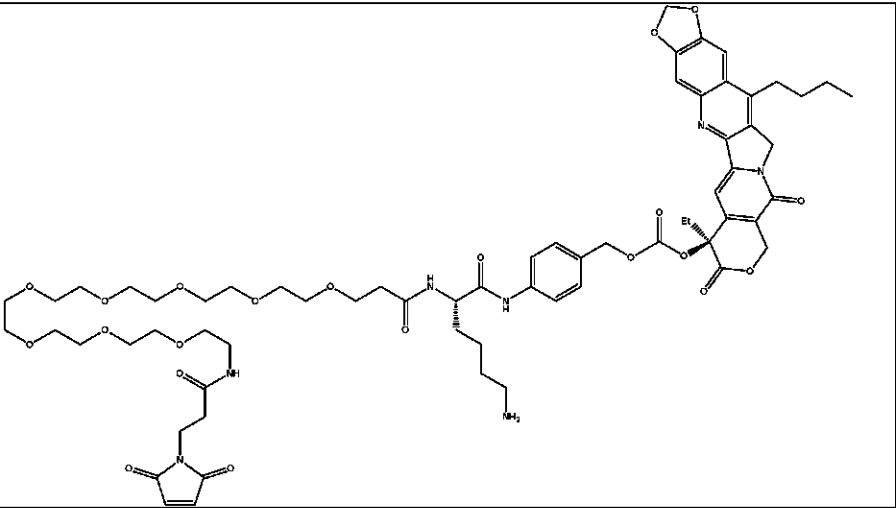
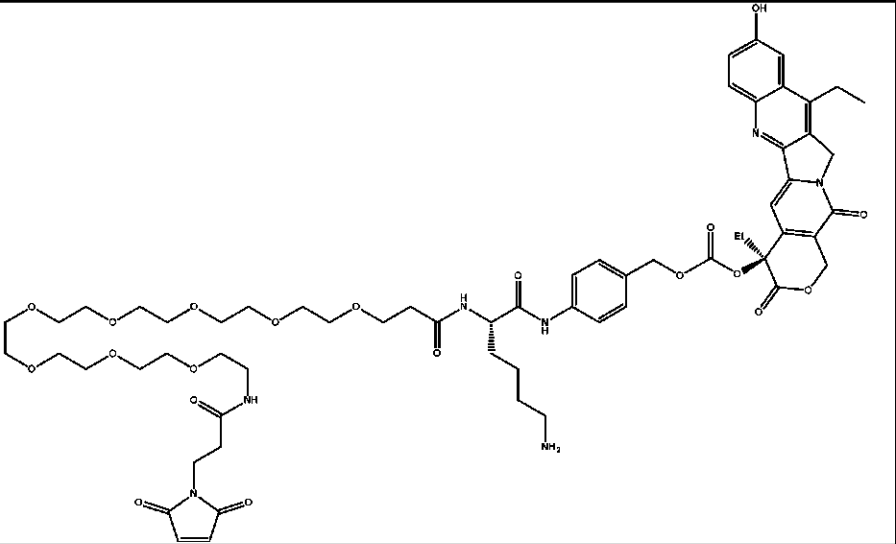
20

30

40

50

【表 1 2 - 3】

133	Z'-A-S*-W-RL-D	
129	Z'-A-S*-W-RL-D	

カンプトテシンコンジュゲート混合物および組成物
【 0 3 2 8 】

本発明は、本明細書に記載されている、カンプトテシンコンジュゲート混合物、および該カンプトテシンコンジュゲートのいずれかを含む医薬組成物を提供する。混合物および医薬組成物は、複数のコンジュゲートを含む。一部の実施形態では、混合物または組成物中のコンジュゲートはそれぞれ、同一であるか、または実質的に同一であるが、混合物または組成物中のリガンド上の薬物－リンカーの分布および薬物担持量は、様々となり得る。例えば、一部の実施形態では、薬物－リンカーを抗体に標的剤としてコンジュゲートするために使用されるコンジュゲート技術は、混合物および／または組成物内の抗体（リガンド単位）上のカンプトテシンリンカー化合物の分布に関して不均質な組成物または混合物をもたらす。そのような実施形態の一部では、このような分子の混合物または組成物中の抗体分子の各々におけるカンプトテシンリンカー化合物の担持量は、1～16の範囲の整数である。

【 0 3 2 9 】

それらの実施形態では、全体として組成物に言及する場合、薬物－リンカーの担持量は、1～約16の範囲の数である。組成物または混合物内では、わずかな割合の非コンジュゲート抗体が存在することがある。混合物または組成物中のリガンド単位あたりの薬物－リンカーの平均数（すなわち、平均薬物－担持量）は、標的細胞に送達することができる薬物の最大量に関するもので、重要な属性である。通常、平均薬物担持量は、1、2、または約2、3、または約3、4、または約4、5、または約5、6、または約6、7、また

は約 7、8、または約 8、9、または約 9、10、または約 10、11、または約 11、12、または約 12、13、または約 13、14、または約 14、15、または約 15、16、または約 16 である。

【0330】

一部の実施形態では、混合物および医薬組成物は、複数の（すなわち、集団）のコンジュゲートを含むが、これらのコンジュゲートは、混合物および／または組成物内のリガンド分子上の薬物－リンカーの分布に関して、ならびに混合物および／または組成物内のリガンド分子上の薬物－リンカーの担持量に関して、同一であるかまたは実質的に同一であり、実質的に均質である。一部のこのような実施形態では、抗体リガンド単位上の薬物－リンカーの担持量は、2 または 4 である。組成物または混合物内では、わずかな割合の非コンジュゲート抗体も存在していることがある。このような実施形態では、平均薬物担持量は、約 2 または約 4 である。通常、このような組成物および混合物は、部位特異的コンジュゲート技法の使用に起因し、コンジュゲートは、導入したシステイン残基によるものである。

10

【0331】

コンジュゲート反応からの調製物における、リガンド単位あたりのカンプトテシンまたはカンプトテシン－リンカー化合物の平均数は、質量分析法、ELISA アッセイ、HPLC（例えば、HIC）などの慣用的な手段によって、通常、特徴付けられる。それらの実例では、下付き文字 p に関するカンプトテシンコンジュゲートの定量的分布が、通常、決定される。他の実例では、均質なカンプトテシンコンジュゲートの分離、精製および特徴付けは、通常、逆相 HPLC または電気泳動などの慣用的な手段によって達成される。

20

【0332】

一部の実施形態では、本組成物は、本明細書に記載されているカンプトテシンコンジュゲートおよび薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。それらの実施形態の一部では、本医薬組成物は、液状形態にある。それらの実施形態の他では、本医薬組成物は、凍結乾燥粉末である。

【0333】

医薬組成物を含む組成物は、精製形態で提供され得る。本明細書で使用される場合、「精製されている」とは、単離された場合、単離物は、単離物の重量基準で、少なくとも 95 % のコンジュゲートを、他の実施形態では、少なくとも 98 % のコンジュゲートを含有することを意味する。

30

使用方法

がんの処置

【0334】

カンプトテシンコンジュゲートは、腫瘍細胞もしくはがん細胞の増殖を阻害するため、腫瘍もしくはがん細胞におけるアポトーシスを引き起こすため、または患者におけるがんを処置するために有用である。したがって、カンプトテシンコンジュゲートは、がんの処置に対する様々な状況に使用される。カンプトテシンコンジュゲートは、腫瘍細胞またはがん細胞に薬物を送達するよう意図されている。理論に拘泥しないが、一実施形態では、カンプトテシンコンジュゲートのリガンド単位は、がん細胞または腫瘍細胞関連抗原に結合するか、またはこれらと会合し、カンプトテシンコンジュゲートは、受容体媒介性エンドサイトーシスまたは他の内在化機構により、腫瘍細胞またはがん細胞の内部に取り込まれる（内在化する）。一部の実施形態では、抗原は、腫瘍細胞もしくはがん細胞に結合するか、または腫瘍細胞もしくはがん細胞に関連する細胞外マトリックスタンパク質である。細胞内部に入ると、活性化単位の活性化を介して、薬物は、細胞内部で放出される。代替的な実施形態では、遊離薬物は、腫瘍細胞またはがん細胞の外部でカンプトテシンコンジュゲートから放出され、次いでこの遊離薬物は、細胞に浸透する。

40

【0335】

一実施形態では、リガンド単位は、腫瘍細胞またはがん細胞に結合する。

【0336】

50

別の実施形態では、リガンド単位は、腫瘍細胞またはがん細胞の表面上にある腫瘍細胞またはがん細胞の抗原に結合する。

【0337】

別の実施形態では、リガンド単位は、腫瘍細胞またはがん細胞に関連する細胞外マトリックスタンパク質である腫瘍細胞またはがん細胞の抗原に結合する。

【0338】

特定の腫瘍細胞またはがん細胞に対するリガンド単位の特異性は、最も効果的に処置される腫瘍またはがんを判定するための重要な考慮点である。例えば、造血組織がんが存在するがん細胞抗原を標的とするカンプトテシンコンジュゲートは、血液悪性疾患の処置に有用である（例えば、抗CD30、抗CD70、抗CD19、抗CD33結合リガンド単位（例えば、抗体）は、血液悪性疾患の処置に有用である）。固形腫瘍に存在するがん細胞抗原を標的とするカンプトテシンコンジュゲートは、一部の実施形態では、このような固形腫瘍を処置するのに有用である。

【0339】

カンプトテシンコンジュゲートにより処置されることが意図されているがんには、以下に限定されないが、例えば、リンパ腫（ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫）および白血病などの造血組織がん、ならびに固形腫瘍が含まれる。造血組織がんの例には、濾胞性リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫および多発性骨髄腫が含まれる。固形腫瘍の例には、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮腫（lymphoendotheliosarcoma）、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸がん、結腸直腸がん、腎臓がん、膵臓がん、骨がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、食道がん、胃がん、口腔がん、鼻腔がん、喉頭がん、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、子宮がん、精巣がん、小細胞肺癌、膀胱癌、肺がん、上皮性癌、神経膠腫、多形膠芽細胞腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経鞘腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、神経芽細胞腫および網膜芽細胞腫が含まれる。

【0340】

好ましい実施形態では、処置されるがんは、上で列挙したリンパ腫および白血病のうちのいずれか1つである。

がんの集学的治療法

【0341】

以下に限定されないが、制御されない細胞成長を特徴とする腫瘍、転移、または他の疾患もしくは障害を含めたがんは、カンプトテシンコンジュゲートの有効量を投与することによって処置または阻害されることが意図されている。

【0342】

実施形態の1つの群では、それを必要とする患者に、有効量のカンプトテシンコンジュゲートおよび化学療法剤を投与するステップを含む、がんを処置する方法が提供される。一実施形態では、化学療法剤は、がんの処置がその薬剤に不応性であることが見出されていないものである。別の実施形態では、化学療法剤は、がんの処置がその薬剤に不応性であることが見出されているものである。

【0343】

実施形態の別の群では、カンプトテシンコンジュゲートは、がんのための処置として手術も受けている患者に投与される。このような実施形態では、化学療法剤、すなわち化学療法剤の1種または組合せ物が、通常、一連のセッションにわたり投与され、このような標準治療の化学療法剤が投与される。

【0344】

実施形態のいずれかの群では、患者はまた、放射線療法などの、追加の処置を受ける。

具体的な実施形態では、カンプトテシンコンジュゲートは、化学療法剤または放射線療法と同時に投与される。別の具体的な実施形態では、化学療法剤または放射線療法は、カンプトテシンコンジュゲートの投与前または投与後に投与される。

【0345】

さらに、化学療法または放射線治療の毒性が高すぎることを判明した、または判明し得る、例えば、処置される対象にとって、許容されないまたは耐えられない副作用をもたらす、化学療法または放射線療法の代替として、カンプトテシンコンジュゲートを用いてがんを処置する方法が提供される。処置される患者は、どの処置が許容されるまたは耐え得るかが判明することに応じて、手術、放射線療法または化学療法などの別のがん処置によって、必要に応じて、処置される。

10

自己免疫疾患の処置

【0346】

カンプトテシンコンジュゲートは、自己免疫疾患を生じる細胞を死滅させるため、またはその望ましくない複製を阻害するため、または自己免疫疾患を処置するために有用であることが意図されている。

【0347】

したがって、カンプトテシンコンジュゲートは、患者における自己免疫疾患の処置に対する様々な状況に使用される。カンプトテシンコンジュゲートは、通常、標的細胞に、カンプトテシン薬物を送達するために使用される。理論に拘泥しないが、一実施形態では、カンプトテシンコンジュゲートは、炎症誘発性または不適切に刺激された免疫細胞の表面の抗原と会合し、カンプトテシンコンジュゲートは、次に、受容体媒介性エンドサイトーシスにより標的細胞の内部に取り込まれる。細胞内部に入ると、リンカー単位は切断され、カンプトテシン薬物単位を遊離薬物として放出する。次に、カンプトテシン遊離薬物は、サイトゾル内に移動することができ、細胞傷害活性または細胞分裂停止活性を誘発する。代替的な実施形態では、カンプトテシン薬物単位は、標的細胞の外部で、カンプトテシンコンジュゲートから切断され、そのような放出に起因するカンプトテシン遊離薬物は、続いて、細胞に浸透する。

20

【0348】

一実施形態では、リガンド単位は、自己免疫抗原に結合する。このような一実施形態では、抗原は、自己免疫状態に関与する細胞の表面に存在する。

30

【0349】

一実施形態では、リガンド単位は、自己免疫疾患状態に関連する活性化リンパ球に結合する。

【0350】

さらなる実施形態では、カンプトテシンコンジュゲートは、特定の自己免疫疾患に関連する自己免疫抗体を生じる細胞を死滅させる、またはその増殖を阻害する。

【0351】

カンプトテシンコンジュゲートにより処置されることが意図されている特定のタイプの自己免疫疾患には、以下に限定されないが、Th2リンパ球関連障害（例えば、アトピー性皮膚炎、アトピー性喘息、鼻結膜炎、アレルギー性鼻炎、オーメン症候群、全身性硬化症および移植片対宿主病）；Th1リンパ球関連障害（例えば、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、シェーグレン症候群、橋本甲状腺炎、グレーブス病、原発性胆汁性肝硬変、ウェグナー肉芽腫症および結核）；および活性化Bリンパ球関連障害（例えば、全身性エリテマトーデス、グッドパスチャー症候群、関節リウマチおよびI型糖尿病）が含まれる。

40

自己免疫疾患の多剤治療法

【0352】

それを必要とする患者に、有効量のカンプトテシンコンジュゲートおよび自己免疫疾患の処置に公知の別の治療剤を投与するステップを含む、自己免疫疾患を処置するための方法もまた開示されている。

組成物および投与方法

50

【0353】

本発明は、本明細書に記載されているカンプトテシンコンジュゲート、および少なくとも1種の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。本医薬組成物は、リガンド単位が結合する抗原の発現に関連する障害を処置するため、患者に化合物を投与することを可能にする任意の形態にある。例えば、コンジュゲートは、液体または固体の形態にある。好ましい投与経路は、非経口である。非経口投与には、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または注入技法が含まれる。一実施形態では、本医薬組成物は、非経口投与される。一実施形態では、本コンジュゲートは、静脈内投与される。投与は任意の好都合な経路、例えば、注入またはボーラス注射による。

【0354】

医薬組成物は、カンプトテシンコンジュゲートが患者への組成物の投与時に、生体利用可能となるよう製剤化される。組成物は、時として、1つまたは複数の投与単位の形態をとる。

【0355】

本医薬組成物を調製する際に使用される物質は、好ましくは、使用される量で非毒性である。本医薬組成物中の活性成分の最適投与量は、様々な因子に依存することは、当業者に明白となろう。関連因子には、非限定的に、動物のタイプ（例えば、ヒト）、化合物の特定の形態、投与様式および使用される組成物が含まれる。

【0356】

一部の実施形態では、本組成物は、液体の形態にある。それらの実施形態の一部では、液体は、注射による送達に有用である。一部の実施形態では、注射により投与するための組成物は、カンプトテシンコンジュゲートに加えて、界面活性剤、保存剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、緩衝剤、安定剤および等張剤からなる群から選択される、1種または複数の賦形剤を含有する。

【0357】

一部の実施形態では、液体組成物は、それらが溶液、懸濁液または他の類似形態であるかどうかにかかわらず、以下：注射用の水、食塩水溶液、好ましくは生理食塩水、リンゲル液、等張性塩化ナトリウムなどの滅菌希釈剤、溶媒または懸濁媒体として働くことができる合成モノグリセリド (monoglyceride) またはジグリセリド、ポリエチレングリコール、グリセリン、シクロデキストリン、プロピレングリコールまたは他の溶媒などの不揮発性油；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤；アミノ酸、酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩などの緩衝剤；非イオン性界面活性剤、ポリオールなどの洗剤；および塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張度を調整するための作用剤のうちの1つまたは複数を含む。非経口組成物は、時として、ガラス、プラスチックまたは他の材料から作製されたアンプル、使い捨てシリンジまたは多回用量用バイアルに封入されている。生理食塩水が、例示的なアジュバントである。注射可能な組成物は、好ましくは滅菌である。

【0358】

特定の障害または状態の処置において有効なコンジュゲートの量は、一部の実施形態では、標準臨床技法によって判定される障害または状態の性質に依存する。さらに、*in vitro* または *in vivo* でのアッセイが、必要に応じて使用されて、最適投与量範囲を特定する一助となる。組成物中に使用される正確な用量は、投与経路、および疾患または障害の深刻度にも依存し、医師の判断および各患者の状況に従い決められるべきである。

【0359】

好適な投与量が得られるように、本組成物は、有効量のカンプトテシンコンジュゲートを含む。通常、この量は、組成物の重量基準で、少なくとも約0.01%の化合物である。

【0360】

静脈内投与の場合、本医薬組成物は、通常、動物の体重の1kgあたり約0.01～約

10

20

30

40

50

100mgのカンプトテシンコンジュゲートを含む。一実施形態では、本組成物は、動物の体重の1kgあたり約1～約100mgのカンプトテシンコンジュゲートを含むことができる。別の態様では、投与量は、体重あたり約0.1～約25mg/kgの化合物の範囲にある。投与量は、使用される薬物に応じて、さらに少なくすることができ、例えば、対象の体重あたり1.0μg/kg～5.0mg/kg、4.0mg/kg、3.0mg/kg、2.0mg/kgまたは1.0mg/kgまたは1.0μg/kg～500.0μg/kgとすることができる。

【0361】

一般に、患者に投与されるコンジュゲートの投与量は、通常、対象の体重あたり約0.01mg/kg～約100mg/kg、または対象の体重あたり1.0μg/kg～5.0mg/kgである。一部の実施形態では、患者に投与される投与量は、対象の体重あたり約0.01mg/kg～約15mg/kgの間にある。一部の実施形態では、患者に投与される投与量は、対象の体重あたり約0.1mg/kg～約15mg/kgの間にある。一部の実施形態では、患者に投与される投与量は、対象の体重あたり約0.1mg/kg～約20mg/kgの間にある。一部の実施形態では、投与される投与量は、対象の体重あたり約0.1mg/kg～約5mg/kgまたは約0.1mg/kg～約10mg/kgの間にある。一部の実施形態では、投与される投与量は、対象の体重あたり約1mg/kg～約15mg/kgの間にある。一部の実施形態では、投与される投与量は、対象の体重あたり約1mg/kg～約10mg/kgの間にある。一部の実施形態では、投与される投与量は、処置サイクルにわたり、対象の体重あたり約0.1～4mg/kg、さらにより好ましくは0.1～3.2mg/kg、またはさらにより好ましくは、0.1～2.7mg/kgの間にある。

【0362】

用語「担体」は、化合物が共に投与される、希釈剤、アジュバントまたは賦形剤を指す。一部の実施形態では、このような医薬用担体は、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱物油、ゴマ油などの、石油、動物、植物または合成起源のものを含めた、水および油などの液体である。他の担体は、食塩水、アカシアガム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイド状シリカ、ウレアを含む。さらに、補助剤、安定化剤、増粘剤、滑沢剤および着色剤が時として使用される。一実施形態では、患者に投与される場合、カンプトテシンコンジュゲートまたはその組成物、および薬学的に許容される担体は滅菌である。

【0363】

水は、本化合物が静脈内に投与される場合、例示的な担体である。食塩水溶液および水性デキストロースおよびグリセロール溶液は、特に注射溶液の場合、液体担体として使用されることが多い。好適な医薬用担体はまた、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、モルト、コメ、小麦粉、チョコク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどの賦形剤を含む。本組成物はまた、所望の場合、湿潤剤もしくは乳化剤、またはpH緩衝化剤を少量、含有する。

【0364】

実施形態では、コンジュゲートは、動物、特にヒトへの静脈内投与に適合した医薬組成物として、型通りの手順に従い製剤化される。通常、静脈内投与向けの担体またはビヒクルは、滅菌等張性の水性緩衝液である。必要な場合、本組成物は可溶化剤を含む。静脈内投与向けの組成物は、注射部位における疼痛を軽減するリグノカインなどの局所麻酔剤を必要に応じて含む。一般に、成分は、活性剤の量を表示するアンプルまたはサシェなどの気密密封容器中、例えば、乾燥凍結乾燥粉末または水不含濃縮物として、単位剤形で個別に供給されるか、または一緒に混合されるかのどちらかである。コンジュゲートが、注入によって投与される場合、コンジュゲートは、通常、例えば、滅菌医薬品グレードの水または食塩水を含有する注入用ボトルに分注される。コンジュゲートが、注射によって投与される場合、成分を投与前に混合することができるよう、注射または食塩水のための滅菌水のアンプルが時として提供される。

【0365】

本医薬組成物は、一般に、滅菌の実質的に等張性のものとして、および米国食品医薬品局の医薬品および医薬部外品の製造管理および品質管理の基準（GMP）規則のすべてを完全に遵守して製剤化される。

カンプトテシンコンジュゲートを調製する方法

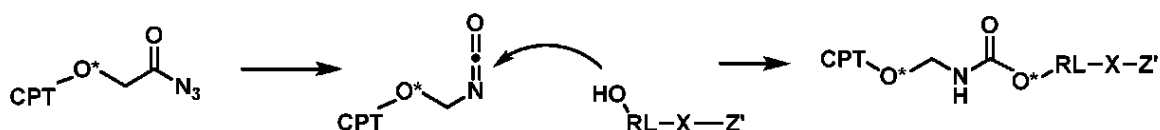
【0366】

本明細書に記載されているカンプトテシンコンジュゲートは、抗体、リンカーおよび薬物単位の直列構成で、または一部をアセンブリし、次に、完了したアセンブリステップによる収束的様式のどちらか一方で調製される。Curtius転位またはクロラミン合成を使用して、本明細書に記載されているコンジュゲートのいくつかの実施形態に有用な、メチレンカルバメートリンカー（スペーサー）を得ることができる。

【0367】

スキーム2：Curtius転位反応を使用する、Yが式（a'）を有する式Z'-A-RL-Y-D、Z'-A-S*-RL-Y-DまたはZ'-A-B（S*）-RL-Y-Dの例示的なカンプトテシン薬物-リンカー化合物の調製

【化76】



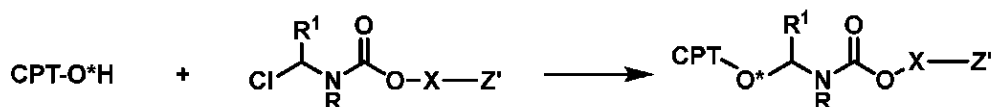
【0368】

スキーム2は、遊離薬物のアシルアジド誘導体のCurtius転位を含む合成戦略を例示しており、CPTは、ヒドロキシル官能基であって、その酸素原子（これは、O*によって表される）が、転位の結果として形成されるメチレンカルバメート単位に組み込まれる、ヒドロキシル官能基を有する、構造的にカンプトテシン化合物に対応するカンプトテシン薬物単位であり、Z'は、ストレッチャー単位前駆体であり、RLは、放出可能リンカーであり、Xは、-A-、-A-S*-または-A-B（S*）-であり、Aは、コネクター単位であり、S*は、分配剤であり、Bは、並列コネクター単位である。ハロエステルのアルキル化、ハロ酸アルキル化、またはジアゾ酢酸エチルもしくはジアゾ酢酸メチルによる金属カルベン挿入などの、アシルアジドを形成する多数のアルキル化の相補的な方法があるので、この戦略は、位置選択性を得るための手段として、複数のアルコールまたは他のヘテロ原子を含有するカンプトテシン薬物に適用されてもよい。Doyle, M. et al. Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds; Wiley: New York, 1998を参照されたい。次に、アシルアジドは、少なくとも化学量論量のアルコールを含有する式Z'-X-RL-OHのリンカー単位中間体と加熱される。

【0369】

スキーム3：スペーサー単位Yが式（a）または式（a'）のメチレンカルバメート単位である、式Z'-A-RL-Y-D、Z'-A-S*-RL-Y-DまたはZ'-A-B（S*）-RL-Y-Dの例示的なカンプトテシン薬物-リンカー化合物の、N-クロロメチルアミン合成による代替調製

【化77】



【0370】

（式中、R¹は、水素またはC₁～C₄アルキルであり、Rは、-Hまたは-CH₂CH₂SO₂Meであり、その他の可変基は、スキーム2からのそれらの意味を有する）

【0371】

N-クロロメチルアミン合成は、非修飾アルコールまたは他のヘテロ原子含有カンプトテシン化合物であって、その使用がスキーム2のアシルアジドを形成するのに必要な条件と適合可能となり得ない、非修飾アルコールまたは他のヘテロ原子含有カンプトテシン化合物の導入を可能にする点で、Curtius転位に対する代替となり、反応性N-クロロメチルアミンとの縮合により進行する。その方法は、例えば、スキーム4によって示されているあるタイプのメチレンカルバメート単位を導入するのにもより好適となる。

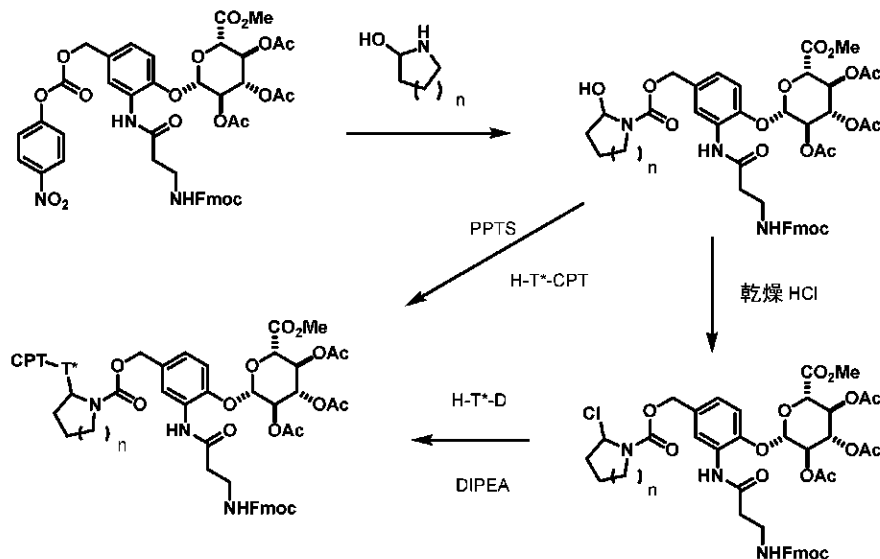
【0372】

スキーム4は、スペーサー単位(Y)が、式(a'')のメチレンカルバメート単位である、式Z'-A-RL-Y-D、Z'-A-S-RL-Y-DまたはZ'-A-B(S*)-RL-Y-Dの例示的なカンプトテシン-リンカー化合物の合成を実証している。p-ニトロフェニルカーボネートと環式アミノールとの反応は、カルバメートをもたらし、このカルバメートは、次に、遊離カンプトテシン薬物のチオール、ヒドロキシル、アミンまたはアミド官能基に由来する求核剤とのアルキル化のための、クロロシクロアルキルアミン(chlorocycloalkylamine)に変換される。代替的に、このカルバメートは、薬物部分の存在下で酸により処理して、示されている薬物-リンカー中間体を組み立てることができる。アルキル化生成物を脱保護し、次いで、得られた遊離アミンと3-マレイミドプロピオン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステルとを縮合し、これにより、コネクター単位に共有結合により結合したストレッチャー単位前駆体を導入し、こうして、カンプトテシン-リンカー化合物が得られる。次に、得られるカンプトテシン-リンカー化合物をチオール含有標的剤と縮合し、自壊性部分および式a''のメチレンカルバメート単位を含むスペーサー単位を有するカンプトテシンコンジュゲートが得られる。

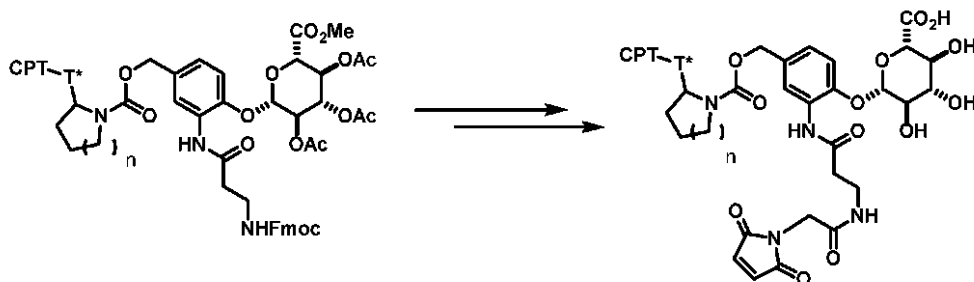
【0373】

スキーム4：スペーサー単位Yが、式(a'')のメチレンカルバメート単位である、式Z'-A-RL-Y-Dの例示的なカンプトテシン薬物-リンカー化合物の調製

【化78】



【化 7 9】



10

【0374】

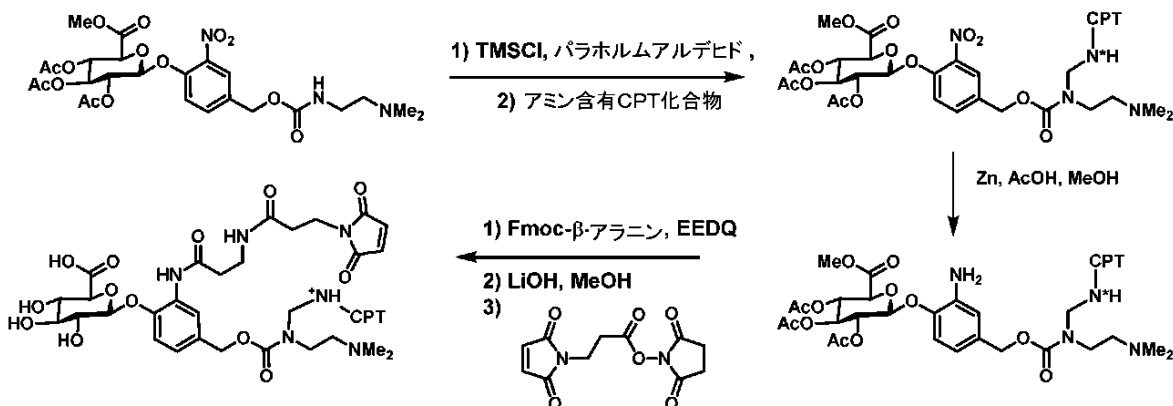
T*がカンプトテシン化合物の一級または二級アミン置換基に由来する窒素原子であるメチレンカルバメート単位を有するカンプトテシンリンカー化合物およびカンプトテシンコンジュゲートの場合、スキーム3またはスキーム4によって提示されている一般手順に従う、クロロメチルアミン (chloromethylamine) による直接アルキル化は、遊離薬物のアミン官能基からの窒素ヘテロ原子の余分、すなわち望ましくない過アルキル化のために好適とはなり得ない。それらの実例では、スキーム5により具現化される方法を使用してもよい。

【0375】

スキーム5：

20

【化 8 0】



30

【0376】

スキーム5において、式(a1')のメチレンカルバメート単位の場合のR置換基として、塩基性単位(すなわち、ジメチルアミノエチル部分)を既に有する中間カルバメートを調製する。そのカルバメートの窒素は、ホルムアルデヒドと縮合し、得られた中間体を脂肪族アミン含有カンプトテシン薬物のアミン官能基でクエンチする。N*は、その官能基からの窒素原子を表す。その縮合により、R¹が水素であり、Rがジメチルアミノエチルである、カンプトテシン薬物単位に共有結合により結合した式(a1')のメチレンカルバメートが形成される。次に、コネクター単位(A)およびストレッチャー単位前駆体(Z')の連続導入のためのハンドルを得るため、フェニルニトロ基をアミンに還元する。

40

番号付け実施形態

【0377】

以下の番号付け実施形態は、本発明の様々な非限定的な態様を記載する。

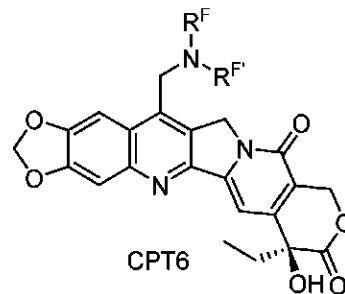
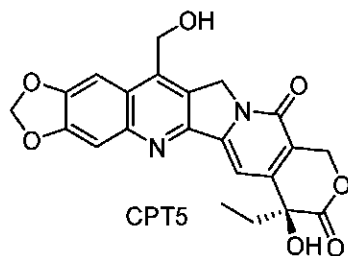
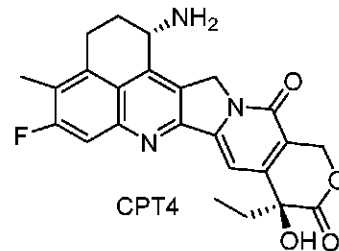
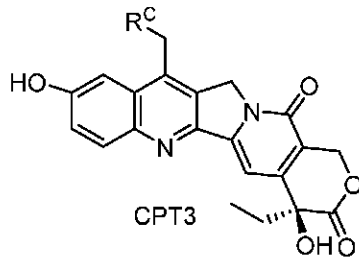
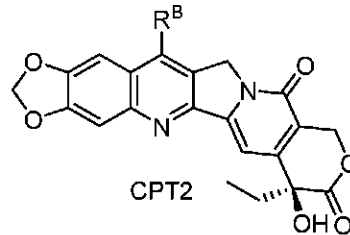
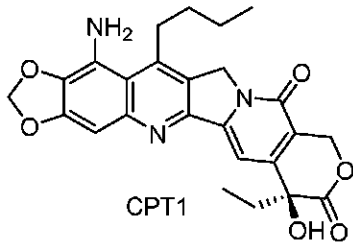
【0378】

1. L-(Q-D)_pの式を有するカンプトテシンコンジュゲートまたはその塩であって、Lが、リガンド単位であり、下付き文字pが、1~16の範囲の整数であり、Qが、-Z-A-、-Z-A-RL、-Z-A-RL-Y-、-Z-A-S*-RL-、-Z-A-S*-RL-Y-、-Z-A-S*-W-、-Z-A-S*-W-RL-、-Z-A-

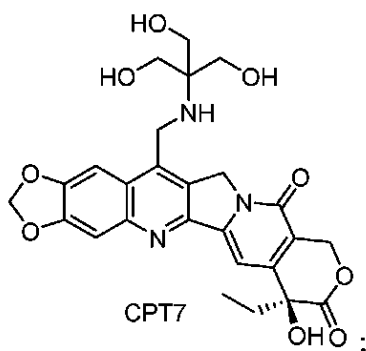
50

—B(S*)—RL—、—Z—A—B(S*)—W—、—Z—A—B(S*)—W—RL—
 および—Z—A—B(S*)—RL—Y—からなる群から選択される式を有するリンカー
 単位であり、Zが、ストレッチャー単位であり、Aが、結合またはコネクター単位であり
 、Bが、並列コネクター単位であり、S*が、分配剤であり、RLが、放出可能リンカー
 であり、Wが、アミノ酸単位であり、Yが、スペーサー単位であり、Dが、以下：

【化 8 1】



【化 8 2】



【0379】

(式中、R^Bは、H、C₁～C₈アルキル、C₁～C₈ハロアルキル、C₃～C₈シクロ
 アルキル、(C₃～C₈シクロアルキル)C₁～C₄アルキル、フェニルおよびフェニル
 —C₁～C₄アルキル—からなる群から選択されるメンバーであり、R^Cは、C₁～C₆
 アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり、R^F
 およびR^Fはそれぞれ、—H、C₁～C₈アルキル、C₁～C₈ヒドロキシアルキル、C₁～
 C₈アミノアルキル、(C₁～C₄アルキルアミノ)—C₁～C₈アルキル—、N、N—(
 C₁～C₄ヒドロキシアルキル)(C₁～C₄アルキル)—アミノ—C₁～C₈アルキル—

、N、N-ジ(C₁～C₄アルキル)アミノ-C₁～C₈アルキル-、N-(C₁～C₄ヒドロキシアリル)-C₁～C₈アミノアルキル-、C₁～C₈アルキルC(O)-、C₁～C₈ヒドロキシアリル-C(O)-、C₁～C₈アミノアルキルC(O)-、C₃～C₁₀シクロアルキル、(C₃～C₁₀シクロアルキル)-C₁～C₄アルキル-、C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキル、(C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキル)-C₁～C₄アルキル-、フェニル、フェニル-C₁～C₄アルキル-、ジフェニル-C₁～C₄アルキル-、ヘテロアリールおよびヘテロアリール-C₁～C₄アルキル-からなる群から独立して選択されるメンバーであるか、またはR^FおよびR^Fは、それらの各々が結合している窒素原子と一緒にあって、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-OH、-OC₁～C₄アルキル、-NH₂、-NHC₁～C₄アルキルおよび-N(C₁～C₄アルキル)₂から選択される0～3つの置換基を有する、5員環、6員環または7員環を形成し、R^B、R^C、R^FおよびR^Fのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-OH、-OC₁～C₄アルキル、-NH₂、-NHC₁～C₄アルキルおよび-N(C₁～C₄アルキル)₂からなる群から選択される0～3つの置換基により置換されている)

の通りのCPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6およびCPT7からなる群から選択される薬物単位であるか、または

【0380】

Dが、表Hの13a～13c、表Iの14a～14z、および表Jの18a～18rからなる群から選択される薬物単位であり、

【0381】

Dの共有結合点が、Qが、-Z-A-RL-、-Z-A-RL-Y-、-Z-A-S*-RL-、-Z-A-B(S*)-RL-、-Z-A-S*-RL-Y-または-Z-A-B(S*)-RL-Y-である場合、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6およびCPT7のいずれか1つ、または表Hの13a～13c、表Iの14a～14z、および表Jの18a～18rのうちのいずれか1つのヒドロキシルまたは脂肪族一級もしくは二級アミノ置換基のいずれか1つのヘテロ原子に対するものであるか、あるいは

【0382】

Dの共有結合点が、Qが、-Z-A-、-Z-A-S*-W-もしくは-Z-A-B(S*)-W-である場合、またはQが、-Z-A-S*-RL-、-Z-A-B(S*)-RL-、-Z-A-S*-W-RL-もしくは-Z-A-B(S*)-W-RL-(RLは、グルクロニド単位以外の放出可能単位である)である場合、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6もしくはCPT7のいずれか1つ、または表Hの13a～13c、表Iの14a～14z、および表Jの18a～18rのいずれか1つのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子に対するものであり、

【0383】

ただし、共有結合点が、CPT6の一級または二級脂肪族アミノ置換基の窒素原子に対するものである場合、R^FおよびR^Fの少なくとも1つは、-Hであることを条件とし、Dが、そのアミノ置換基の窒素原子を介する共有結合を有する化合物CPT1である場合、-Z-A-RL-、-Z-A-RL-Y-、-Z-A-S*-RL-、-Z-A-B(S*)-RL-、-Z-A-S*-RL-Y-および-Z-A-B(S*)-RL-Y-の-Z-A-は、コハク酸アミド部分として、加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミド-カプロイル-β-アラニル部分以外であることを条件とする、カンプトテシンコンジュゲートまたはその塩。

【0384】

2. Qが、-Z-A-RL-、-Z-A-RL-Y-、-Z-A-S*-RL-、-Z-A-B(S*)-RL-、-Z-A-S*-RL-Y-および-Z-A-B(S*)-RL-Y-からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、Aが、コネクター単位であり、RLが、グルクロニド単位である、実施形態1のカンプトテシンコンジュゲ

10

20

30

40

50

ート。

【0385】

3. Dの共有結合点が、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6およびCPT7のいずれか1つのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子を介するものである、実施形態1または2のカンプトテシンコンジュゲート。

【0386】

4. Dの共有結合点が、表Hの13a~13c、表Iの14a~14z、または表Jの18a~18rのいずれか1つのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子を介するものである、実施形態1または2のカンプトテシンコンジュゲート。

【0387】

5. Dの共有結合点が、R^FおよびR^F'の少なくとも1つが、C₁~C₈ヒドロキシアルキルN、N-(C₁~C₄ヒドロキシアルキル)(C₁~C₄アルキル)-アミノ-C₁~C₈アルキル-、N-C₁~C₄ヒドロキシアルキル-C₁~C₈アミノアルキル-、C₁~C₈アルキルC(O)-である場合、CPT6のR^FまたはR^F'のヒドロキシル置換基の酸素原子を介するものである、実施形態1または2のカンプトテシンコンジュゲート。

【0388】

6. Dの共有結合点が、R^FおよびR^F'の少なくとも1つが、C₁~C₈アミノアルキル、(C₁~C₄アルキルアミノ)-C₁~C₈アルキル-、N-(C₁~C₄ヒドロキシアルキル)-C₁~C₈アミノアルキル-またはC₁~C₈アミノアルキルC(O)-である場合、CPT6のR^FまたはR^F'のアミン置換基の窒素原子を介するものである、実施形態1または2のカンプトテシンコンジュゲート。

【0389】

7. Dの共有結合点が、CPT1のアミノ置換基の窒素原子を介するものであり、ただし、-Z-A-は、コハク酸アミド部分として、加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミド-カプロイル-β-アラニル以外であることを条件とする、実施形態1または2のカンプトテシンコンジュゲート。

【0390】

8. Dの共有結合点が、CPT4のアミノ置換基の窒素原子に対するものである、実施形態1または2のカンプトテシンコンジュゲート。

【0391】

9. 共有結合点が、CPT6の置換基の窒素原子を介するものであり、ただし、R^FおよびR^F'の少なくとも(least)1つが-Hであることを条件とする、実施形態1または2のカンプトテシンコンジュゲート。

【0392】

10. Qが、-Z-A-RL-および-Z-A-RL-Y-からなる群から選択される式を有するリンカー単位である、実施形態1~9のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0393】

11. Qが、-Z-A-S*-RL-および-Z-A-S*-RL-Y-からなる群から選択される式を有するリンカー単位である、実施形態1~9のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0394】

12. Qが、-Z-A-B(S*)-RL-および-Z-A-B(S*)-RL-Y-からなる群から選択される式を有するリンカー単位である、実施形態1~9のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0395】

13. Dが、CPT1である、実施形態1~3および7のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0396】

10

20

30

40

50

14. Dが、CPT2である、実施形態1～3のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0397】

15. Dが、CPT3である、実施形態1～3のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0398】

16. Dが、CPT4である、実施形態1～3および8のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0399】

17. Dが、CPT5である、実施形態1～3のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0400】

18. Dが、CPT6である、実施形態1～3、5、6および9のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

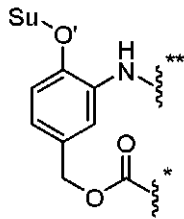
【0401】

18. Dが、CPT7である、実施形態1～3のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0402】

19. RLが、以下の式：

【化83】



【0403】

(式中、Suは、単糖類のヘキサース形態、特にグルクロン酸またはマンノース残基であり、O'は、グリコシダーゼにより切断することができるグリコシド結合の酸素原子を表し、単一アスタリスク(*)で印を付けた波線は、R^FおよびR^F'の少なくとも1つが-HであるCPT1、CPT4、CPT6の、もしくは表Hの13bおよび13c、表Iの14a～14fおよび14i～14o、14sおよび14u～14z、ならびに表Jの18qおよび18rのいずれか1つの一級もしくは二級脂肪族アミノ置換基の窒素原子への、またはスペーサー単位(Y)への共有結合部位を示すか、あるいはCPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6またはCPT7の、または表Hの13a～13c、および表Iの14a～14z、または表Jの18a～18rのいずれか1つのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子への共有結合部位を示し、二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、Qの残部への共有結合部位を示す)を有するグルクロニド単位である、実施形態2～18のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0404】

20. Qが、-Z-A-RL-Y-、-Z-A-S*-RL-Y-または-Z-A-B(S*)-RL-Y-の式を有するリンカー単位であり、スペーサー単位(Y)が、以下の式：

10

20

30

40

50

【化 8 4】



【0 4 0 5】

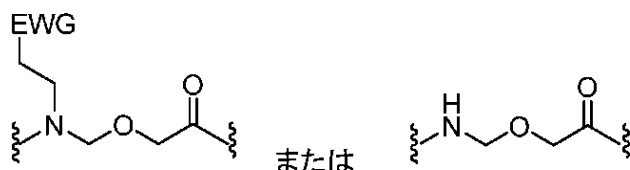
(式中、EWGは、電子求引基であり、O^{*}は、Dのヒドロキシ置換基に由来する酸素原子を表し、窒素原子に隣接する波線は、グルクロニド単位のカルボニル炭素原子への共有結合部位を示し、O^{*}に隣接する波線は、Dの残部への共有結合部位を示す)を有する、実施形態19のカンプトテシンコンジュゲート。

10

【0 4 0 6】

21. Qが、 $-Z-A-RL-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-Y-$ または $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$ の式を有するリンカー単位であり、Dが、R^FおよびR^Fのそれぞれが-HであるCPT1、CPT4およびCPT6からなる群から選択され、スペーサー単位(Y)が、以下の式：

【化 8 5】



20

【0 4 0 7】

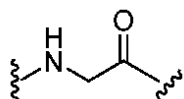
(式中、EWGは、電子求引基であり、窒素原子に隣接する波線は、グルクロニド単位のカルボニル炭素原子への共有結合部位を示し、カルボニル炭素原子に隣接する波線は、R^FおよびR^Fのそれぞれが-Hである、CPT1、CPT4またはCPT6のアミノ置換基の窒素原子への共有結合部位を示す)を有する、実施形態19のカンプトテシンコンジュゲート。

30

【0 4 0 8】

22. Qが、 $-Z-A-RL-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-Y-$ または $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$ の式を有するリンカー単位であり、Dが、R^FおよびR^Fのそれぞれが-Hである、CPT1、CPT4およびCPT6からなる群から選択され、スペーサー単位(Y)が、以下の式：

【化 8 6】



40

【0 4 0 9】

(式中、EWGは、電子求引基であり、窒素原子に隣接する波線は、グルクロニド単位のカルボニル炭素原子への共有結合部位を示し、カルボニル炭素原子に隣接する波線は、R^FおよびR^Fのそれぞれが-Hである、CPT1、CPT4またはCPT6のアミノ置換基の窒素原子への共有結合部位を示す)を有する、実施形態19のカンプトテシンコンジュゲート。

【0 4 1 0】

23. Aが、コネクター単位であり、コネクター単位(Uni)が、トリアゾリル部分を含み、トリアゾール部分が、薬物リンカー化合物のアルキニル部分へのコンジュゲートのリガンド単位への前駆体である、化学修飾されている標的剤からのアジド置換基の1, 3

50

ー双極子環化付加から必要に応じて形成されている、実施形態 1～22 のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0411】

24. $-Z-A-$ が、スクシンイミドーアルカノイル部分またはスクシンイミドおよびトリアゾリル部分を含み、各々が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環、またはカンプトテシンーリンカー化合物のmDPR部分から誘導可能なコハク酸アミド部分を必要に応じて有しており、ただし、CPT1が、そのアミノ置換基の窒素原子を介する共有結合を有する場合、 $-Z-A-$ は、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環、またはmDPR部分から誘導可能なコハク酸アミド部分を必要に応じて有するスクシンイミドおよびトリアゾリル部分を含むことを条件とする、実施形態 1～22 のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲート。

10

【0412】

25. $-Z-A-$ が、コハク酸アミド部分として、加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミドーアルカノイルーβアラニル部分を含み、ただし、DがCPT1である場合、Dは、そのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子への共有結合を有することを条件とする、実施形態 1～22 のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0413】

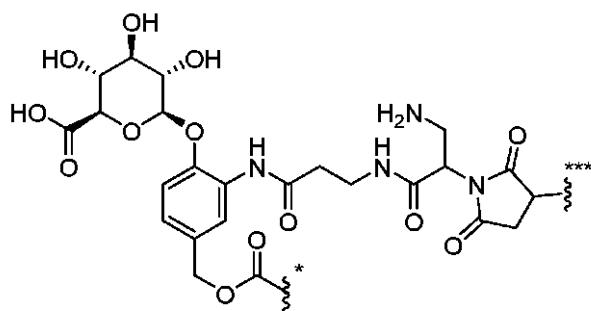
26. $-Z-A-$ が、カンプトテシンーリンカー化合物のmDPR部分から誘導可能なコハク酸アミド部分を含む、実施形態 1～22 のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲート。

20

【0414】

27. Qが、以下の式：

【化87】



30

【0415】

またはその塩（式中、スクシンイミド環は、コハク酸アミド部分として、加水分解形態にあり、単一アスタリスク（*）で印を付けた波線は、 R^F および R^F が $-H$ であるCPT1、CPT4もしくはCPT6の窒素原子への、またはスペーサー単位への共有結合部位を示し、三重アスタリスク（***）で印を付けた波線は、Lの硫黄原子への共有結合点を示す）

40

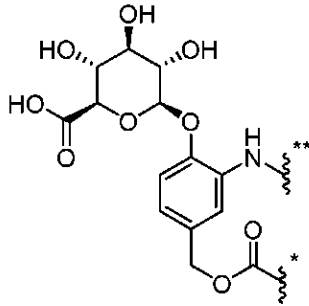
を有する、実施形態 26 のカンプトテシンコンジュゲート。

【0416】

28. RLが、以下の構造：

50

【化 8 8】



10

【0 4 1 7】

(式中、単一アスタリスク(*)で印を付けた波線は、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6もしくはCPT7のラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子への、または R^F および R^F 'のそれぞれが-HであるCPT1、CPT4もしくはCPT6のアミノ置換基の窒素原子への、またはスペーサー単位(Y)への共有結合点を示し、二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、A、B、S*またはZへの共有結合点を示す)

を有するグルクロニド単位である、実施形態2～26のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

20

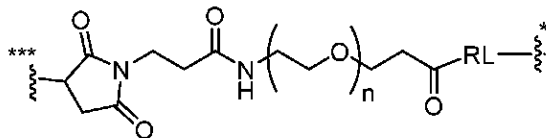
【0 4 1 8】

29. Qが、 $-Z-A-S^*-RL-$ ； $-Z-A-B(S^*)-RL-$ ； $-Z-A-S^*-RL-Y-$ ；および $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$ からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、 $-Z-A-$ が、スクシンイミドプロピオニル部分を含む、実施形態28のカンプトテシンコンジュゲート。

【0 4 1 9】

30. Qが、以下の式：

【化 8 9】



30

【0 4 2 0】

(式中、下付き文字nは、1～50の範囲の整数であり、単一アスタリスク(*)で印を付けた波線は、Dまたはスペーサー単位(Y)への共有結合部位を示し、三重アスタリスク(***)で印を付けた波線は、Lの硫黄原子への共有結合点を示す)を有する $-Z-A-S^*-RL-$ である、実施形態29のカンプトテシンコンジュゲート。

【0 4 2 1】

31. 下付き文字nが4である、実施形態30のカンプトテシンコンジュゲート。

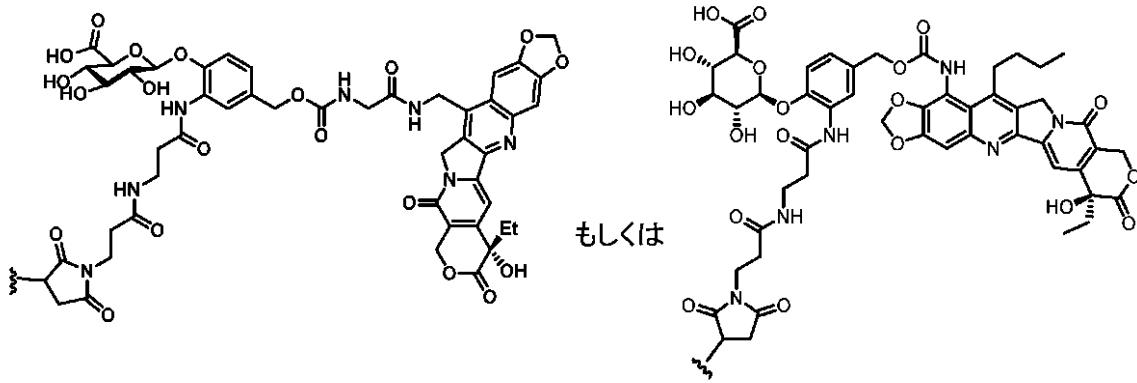
40

【0 4 2 2】

32. $-Q-D$ が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有する、以下の構造：

50

【化 9 0】



10

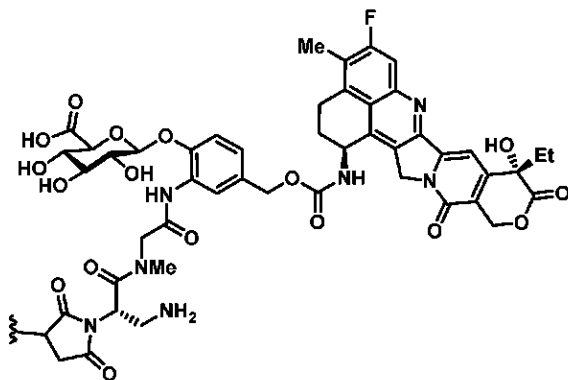
【 0 4 2 3】

またはその塩（式中、波線は、リガンド単位の硫黄原子への共有結合を示す）を有する、実施形態 2 のカンプトテシンコンジュゲート。

【 0 4 2 4】

3 3. -Q-D が、以下の構造：

【化 9 1】



20

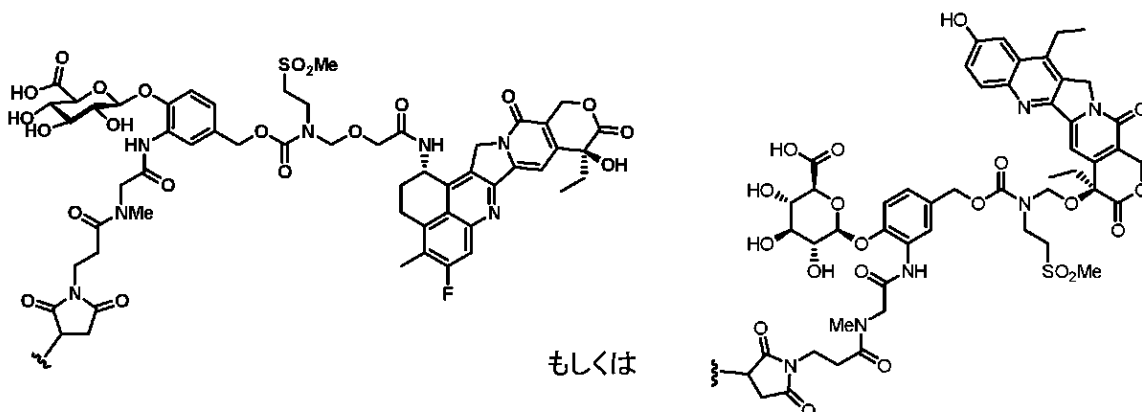
【 0 4 2 5】

またはその塩（式中、波線は、リガンド単位の硫黄原子への共有結合を示し、スクシンイミド環は、コハク酸アミド部分として加水分解形態にある）を有する、実施形態 2 のカンプトテシンコンジュゲート。

【 0 4 2 6】

3 4. -Q-D が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有する、以下の構造：

【化 9 2】



40

50

【0427】

またはその塩（式中、波線は、リガンド単位の硫黄原子への共有結合を示す）を有する、実施形態2のカンプトテシンコンジュゲート。

【0428】

35. Lが、抗体に由来する、実施形態1～34のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0429】

36. 抗体が、CD19、CD30、CD33、CD70およびLIV-1からなる群から選択される抗原に特異的に結合する、実施形態35のカンプトテシンコンジュゲート。

【0430】

37. Qが、 $-Z-A-$ 、 $-Z-A-S^*-W-$ および $-Z-A-B(S^*)-W-$ からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、Aが、コネクター単位であるか、またはQが、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-W-RL-$ および $-Z-A-B(S^*)-W-RL-$ からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、Aが、コネクター単位であり、RLが、グルクロニド単位以外の放出可能リンカーである、実施形態1のカンプトテシンコンジュゲート。

【0431】

38. Qが、 $-Z-A-S^*-W-$ または $-Z-A-S^*-W-RL-$ の式を有するリンカー単位である、実施形態37のカンプトテシンコンジュゲート。

【0432】

39. Qが、 $-Z-A-RL-$ または $-Z-A-S^*-RL-$ の式を有するリンカー単位である、実施形態37のカンプトテシンコンジュゲート。

【0433】

40. Qが、 $-Z-A-$ の式を有するリンカー単位である、実施形態37のカンプトテシンコンジュゲート。

【0434】

41. Dが、CPT2である、実施形態37～40のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0435】

42. Dが、CPT3である、実施形態37～40のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0436】

43. Dが、CPT1である、実施形態37～40のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0437】

44. Dが、CPT4である、実施形態37～40のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0438】

45. Dが、CPT5である、実施形態37～40のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0439】

46. Dが、CPT6である、実施形態37～40のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0440】

47. Dが、CPT7である、実施形態37～40のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0441】

48. Qが、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ および $-Z-A-S^*-W-$

10

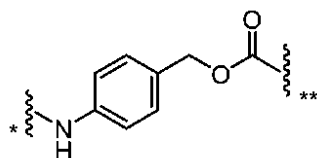
20

30

40

50

R L からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、R L が、以下の式：
【化 9 3】



【0 4 4 2】

(式中、二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、Dへの共有結合部位を示し、単一アスタリスク(*)で印を付けた波線は、A、S*またはWへの共有結合点を示す)を有する、実施形態37~47のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0 4 4 3】

49. -Q-Dが、-Z-A-S*-W-R L-Dの式を有し、式中、Dが、R^FおよびR^{F'}のそれぞれが、アミン置換基の窒素原子への共有結合を有する-Hである、C P T 1、C P T 4またはC P T 6であり、Wが、N-メチル-グリシン(サルコシン)、N-メチル-アラニン、N-メチル-β-アラニン、バリン、N-メチル-バリンからなる群から選択されるアミノ酸単位であるか、またはDが、ラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子への共有結合を有するC P T 1、C P T 2、C P T 3、C P T 4、C P T 5、C P T 6またはC P T 7であり、Wが、グルタミン酸またはリシンからなる群から選択されるアミノ酸単位である、実施形態48のカンプトテシンコンジュゲート。

【0 4 4 4】

50. -Z-A-が、スクシンイミド-アルカノイル部分またはスクシンイミドおよびトリアゾール部分を含み、その各々が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環、またはカンプトテシン-リンカー化合物のm D P Rから誘導可能なコハク酸アミド部分を必要に応じて有する、実施形態37~49のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0 4 4 5】

51. -Z-A-が、コハク酸アミド部分として、加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミド-アルカノイル部分を含む、実施形態37~49のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

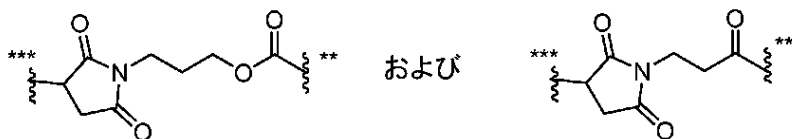
【0 4 4 6】

52. -Z-A-が、カンプトテシン-リンカー化合物のm D P R部分から誘導可能なコハク酸アミド部分を含む、実施形態37~49のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

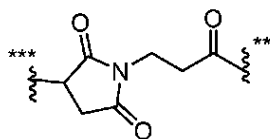
【0 4 4 7】

53. Qが、-Z-A-S*-R L-および-Z-A-S*-W-R L-からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、-Z-A-が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有する、以下：

【化 9 4】



および



【0 4 4 8】

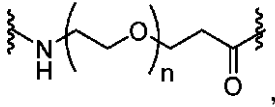
(式中、二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、S*への共有結合部位を示し、三重アスタリスク(***)で印を付けた波線は、Lの硫黄原子への共有結合点を示す)からなる群から選択される式を有する、実施形態37~49のいずれか1つのカンプトテシ

ンコンジュゲート。

【0449】

54. Qが、 $-Z-A-S^*-RL-$ および $-Z-A-S^*-W-RL-$ からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、 S^* が、以下の式：

【化95】



10

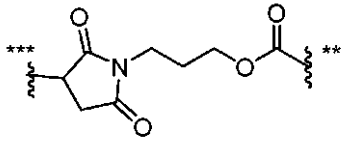
【0450】

(式中、下付き文字 n は、2～36 の範囲の整数である) を有する、請求項 37～49 のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0451】

55. $-Z-A-$ が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有する、以下の式：

【化96】



20

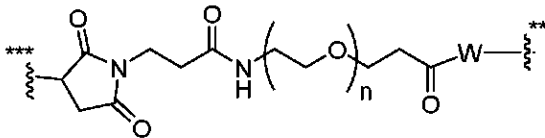
【0452】

(式中、二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、 S^* への共有結合部位を示し、三重アスタリスク(***)で印を付けた波線は、Lの硫黄原子への共有結合点を示す) を有する、請求項 37～49 のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0453】

56. Qが、式 $-Z-A-S^*-W-$ または $-Z-A-S-W-RL-$ のリンカー単位であり、RLが、グルクロニド単位以外であり、いずれかの式における $-Z-A-S^*-W-$ が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有する、以下の式：

【化97】



30

【0454】

(式中、下付き文字 n は、2～10 の範囲の整数であり、二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、DまたはRLへの共有結合部位を示し、三重アスタリスク(***)で印を付けた波線は、Lの硫黄原子への共有結合点を示す) を有する、請求項 37～49 のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0455】

57. 下付き文字 n が 2～4 の範囲の整数である、実施形態 56 のカンプトテシンコンジュゲート。

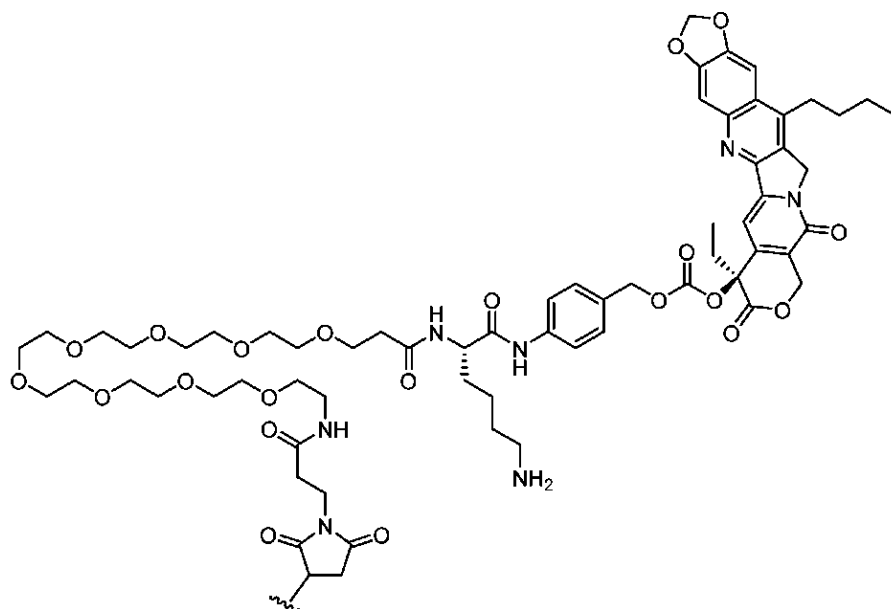
【0456】

58. $-Q-D$ が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有する、以下の構造：

40

50

【化 9 8】



10

【 0 4 5 7】

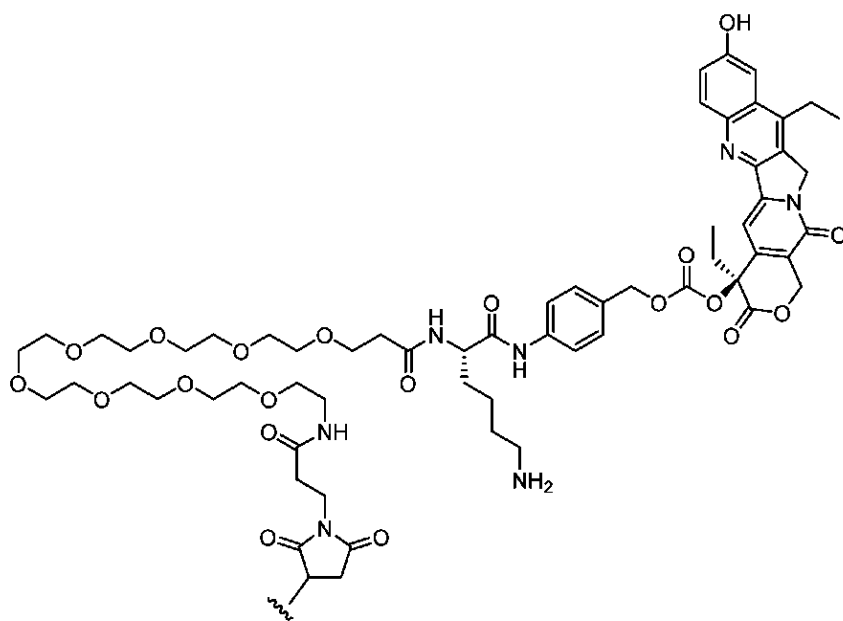
またはその塩（式中、波線は、リガンド単位の硫黄原子への共有結合点を示す）を有する、実施形態 4 9 のカンプトテシンコンジュゲート。

20

【 0 4 5 8】

5 9. -Q-D が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有する、以下の構造：

【化 9 9】



30

40

【 0 4 5 9】

またはその塩（式中、波線は、リガンド単位の硫黄原子への共有結合点を示す）を有する、実施形態 4 9 のカンプトテシンコンジュゲート。

【 0 4 6 0】

6 0. L が抗体である、実施形態 3 7 ～ 5 9 のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲート。

50

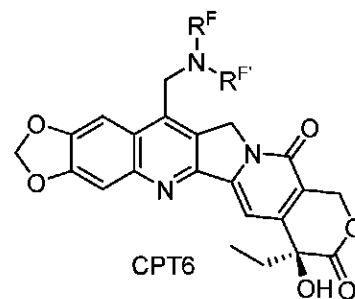
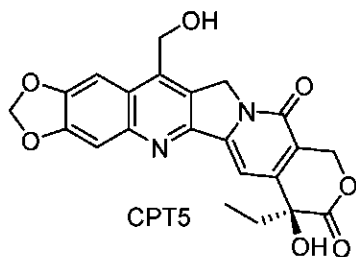
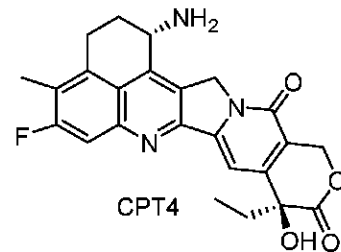
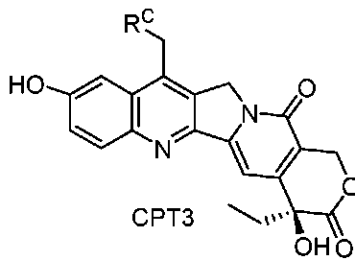
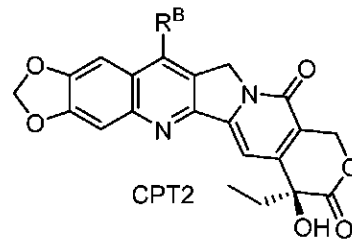
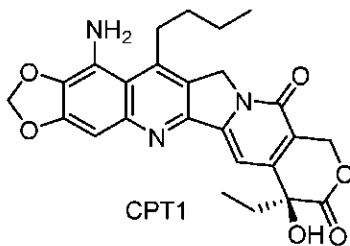
【0461】

61. 抗体が、CD19、CD30、CD33、CD70およびLIV-1からなる群から選択される抗原に特異的に結合する、実施形態60のカンプトテシンコンジュゲート。

【0462】

62. $Z'-A-RL-D(i)$ 、 $Z'-A-RL-Y-D(ii)$ 、 $Z'-A^{\oplus}-SR-L-D(iii)$ 、 $-Z'-A-S^{\oplus}-RL-Y-D(iv)$ 、 $Z'-A-B(S^{\oplus})-RL-D(v)$ 、 $Z'-A-B(S^{\oplus})-RL-Y-D(vi)$ 、 $Z'-A-D(vii)$ 、 $Z'-A-S^{\oplus}-W-D(viii)$ 、 $Z'-A-B(S^{\oplus})-W-D(ix)$ 、 $Z'-A-S^{\oplus}-W-RL-D(x)$ および $Z'-A-B(S^{\oplus})-W-RL-D(xi)$ からなる群から選択される式を有するカンプトテシン-リンカー化合物であって、それぞれの式において Z' が、ストレッチャー単位前駆体であり、 A が、結合またはコネクター単位であり、 B が、並列コネクター単位であり、 $S^{\oplus}$ が、分配剤であり、 RL が、放出可能リンカーであり、 Y が、スペーサー単位であり、 D が、以下：

【化100】



10

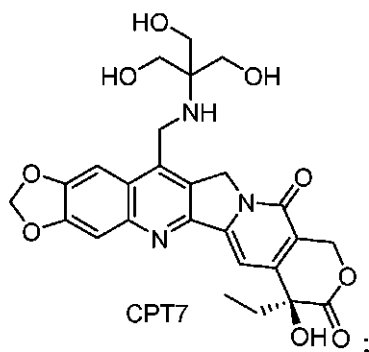
20

30

40

50

【化101】



10

【0463】

(式中、 R^B は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニルおよびフェニル $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、 R^C は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される部分であり、 R^F および R^F はそれぞれ、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、($C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ) $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 N 、 $N-(C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル)($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 N 、 N -ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $N-C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル $-C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル $-C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル $C(O)-$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、($C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、($C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニル、フェニル $-C_1 \sim C_4$ アルキル、ジフェニル $-C_1 \sim C_4$ アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール $-C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択される部分であるか、または R^F および R^F は、それらの各々が結合している窒素原子と一緒にあって、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ から選択される0~3つの置換基を有する、5員環、6員環または7員環を形成し、 R^B 、 R^C 、 R^F および R^F のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ からなる群から選択される0~3つの置換基により置換されている)の通りのCPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6およびCPT7からなる群から選択されるカンプトテシン化合物であるか、または

20

30

【0464】

Dが、表Hの13a~13c、表Iの14a~14z、および表Jの18a~18rからなる群から選択される薬物単位であり、

【0465】

Dの共有結合点が、Qが、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-RL-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-Y-$ または $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$ である場合、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6およびCPT7のいずれか1つ、または表Hの13a~13c、表Iの14a~14z、および表Jの18a~18rのうちのいずれか1つのヒドロキシルまたは脂肪族一級もしくは二級アミノ置換基のいずれか1つのヘテロ原子に対するものであるか、あるいは

40

【0466】

Dの共有結合点が、Qが、 $-Z-A-$ 、 $-Z-A-S^*-W-$ もしくは $-Z-A-B(S^*)-W-$ である場合、またはQが、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-$

50

R L-、-Z-A-S*-W-R L-もしくは-Z-A-B(S*)-W-R L-(R Lは、グルクロニド単位以外の放出可能単位である)である場合、C P T 1、C P T 2、C P T 3、C P T 4、C P T 5、C P T 6もしくはC P T 7のいずれか1つ、または表Hの13 a~13 c、表Iの14 a~14 z、および表Jの18 a~18 rのいずれか1つのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子に対するものであり、

【0467】

ただし、共有結合点が、C P T 6のアミノ置換基の窒素原子に対するものである場合、R^FおよびR^F'の少なくとも1つは-Hであることを条件とし、ただし、Dが、そのアミノ置換基の窒素原子を介する共有結合を有するC P T 1である場合、式(i)、式(ii)、式(iii)、式(iv)、式(v)および式(vi)のカンプトテシン-リンカー化合物のZ'-A-は、マレイミド-カプロイル-β-アラニル部分以外であることを条件とする、カンプトテシン-リンカー化合物。

10

【0468】

63. 式(i)、式(ii)、式(iii)、式(iv)、式(v)および式(vi)からなる群から選択される式を有する、実施形態62のカンプトテシン-リンカー化合物であって、Aが、コネクター単位であり、R Lが、グルクロニド単位である、カンプトテシン-リンカー化合物。

【0469】

64. Dの共有結合点が、C P T 1、C P T 2、C P T 3、C P T 4、C P T 5、C P T 6またはC P T 7のラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子を介するものである、実施形態62または63のカンプトテシン-リンカー化合物。

20

【0470】

65. Dの共有結合点が、表Hの13 a~13 c、表Iの14 a~14 z、および表Jの18 a~18 nのいずれか1つのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子を介するものである、実施形態62または63のカンプトテシン-リンカー化合物。

【0471】

66. R^FおよびR^F'の少なくとも1つがC₁~C₈ヒドロキシアシルN、N-(C₁~C₄ヒドロキシアシル)(C₁~C₄アシル)-アミノ-C₁~C₈アシル、N-C₁~C₄ヒドロキシアシル-C₁~C₈アミノアシル、C₁~C₈アシルC(O)-である場合、Dの共有結合点が、C P T 6のR^FまたはR^F'のヒドロキシル置換基の酸素原子を介するものである、実施形態62または63のカンプトテシン-リンカー化合物。

30

【0472】

67. R^FおよびR^F'の少なくとも1つが、C₁~C₈アミノアシル、(C₁~C₄アシルアミノ)-C₁~C₈アシル、N-(C₁~C₄ヒドロキシアシル)-C₁~C₈アミノアシルまたはC₁~C₈アミノアシルC(O)-である場合、Dの共有結合点が、C P T 6のR^FまたはR^F'のアミノ置換基の窒素原子を介するものである、実施形態62または63のカンプトテシン-リンカー化合物。

【0473】

68. Dの結合点が、C P T 1のアミノ置換基の窒素原子を介するものであり、ただし、Z'-A-が、マレイミド-カプロイル-β-アラニル以外である、実施形態62または63のカンプトテシン-リンカー化合物。

40

【0474】

69. Dの結合点が、C P T 4のアミノ置換基の窒素原子に対するものである、実施形態62または63のカンプトテシン-リンカー化合物。

【0475】

70. Dの結合点が、C P T 6の置換基の窒素原子を介するものであり、ただし、R^FおよびR^F'の少なくとも1つが-Hであることを条件とする、実施形態62または63のカンプトテシン-リンカー化合物。

【0476】

50

71. 式(i)または(ii)を有する、実施形態62～70のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0477】

72. 式(iii)または(iv)を有する、実施形態62～70のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0478】

73. 式(v)または(vi)を有する、実施形態62～70のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0479】

74. 式(i)を有する、実施形態62～70のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0480】

75. 式(ii)を有する、実施形態62～70のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0481】

76. Dが、CPT6である、実施形態62～64、66、67および70～75のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0482】

77. Dが、CPT4である、実施形態62～64、69および71～75のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0483】

78. Dが、CPT1、CPT2、CPT3およびCPT5からなる群から選択される、実施形態62～64および71～75のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0484】

79. Z'がマレイミド部分である、実施形態62～78のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0485】

80. Z'-A-が、マレイミドプロピオニル、マレイミドプロピオニル-β-アラニルまたはmDPRであり、その塩基性窒素が、必要に応じてプロトン化されているか、または酸不安定保護基により保護されており、ただし、Dが、そのアミノ置換基の窒素原子を介する共有結合を有するCPT1である場合、Z'-A-が、マレイミド-カプロイル-β-アラニル部分以外であることを条件とする、実施形態62～78のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

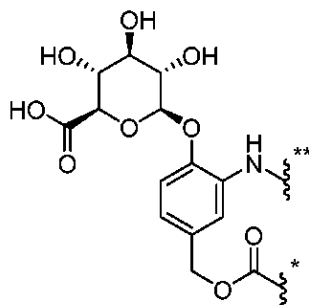
【0486】

81. S*がPEG基である、式(iii)、式(iv)、式(v)および式(vi)を有する、実施形態62～70のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0487】

82. RLが、以下の構造：

【化102】



10

20

30

40

50

【0488】

(式中、単一アスタリスク(*)で印を付けた波線は、Dまたはスペーサー単位(Y)への共有結合部位を示し、二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、A、BまたはS*への共有結合点を示す)

を有するグルクロニド単位である、実施形態63～81のいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0489】

83. スペーサー単位(Y)が、以下の式:

【化103】



10

【0490】

(式中、EWGは、電子求引基であり、O*は、Dのヒドロキシ置換基に由来する酸素原子を表し、窒素原子に隣接する波線は、グルクロニド単位のカルボニル炭素原子への共有結合部位を示し、O*に隣接する波線は、Dの残部への共有結合部位を示す)

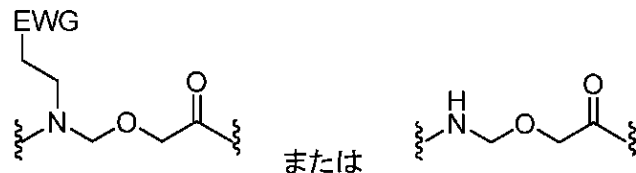
を有する、式(i i)、式(i v)または式(v i)を有する実施形態82のカンプトテシン-リンカー化合物。

20

【0491】

84. Dが、R^FおよびR^{F'}のそれぞれが-Hである、CPT1、CPT4およびCPT6からなる群から選択され、スペーサー単位(Y)が、以下の式:

【化104】



30

【0492】

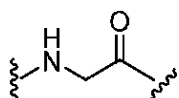
(式中、EWGは、電子求引基であり、窒素原子に隣接する波線は、グルクロニド単位のカルボニル炭素原子への共有結合部位を示し、カルボニル炭素原子に隣接する波線は、R^FおよびR^{F'}のそれぞれが-Hである、CPT1、CPT4またはCPT6のアミノ置換基の窒素原子への共有結合部位を示す)

を有する、式(i i)、式(i v)または式(v i)を有する実施形態82のカンプトテシン-リンカー化合物。

【0493】

85. Dが、R^FおよびR^{F'}のそれぞれが-Hである、CPT1、CPT4およびCPT6からなる群から選択され、スペーサー単位(Y)が、以下の式:

【化105】



40

【0494】

(式中、EWGは、電子求引基であり、窒素原子に隣接する波線は、グルクロニド単位のカルボニル炭素原子への共有結合部位を示し、カルボニル炭素原子に隣接する波線は、

50

R^FおよびR^F'のそれぞれが-Hである、CPT1、CPT4またはCPT6のアミノ置換基の窒素原子への共有結合部位を示す)

を有する、式(i i)、式(i v)または式(v i)を有する実施形態82のカンプトテシン-リンカー化合物。

【0495】

86. Aが、トリアゾリル部分を含むコネクター単位を有するコンジュゲートをもたらすよう、カンプトテシンコンジュゲートのリガンド単位への前駆体である、化学修飾されている標的剤に由来するアジド置換基との1,3-双極子環化付加を起こすことが可能なアルキニル部分を含む、実施形態62~85のいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0496】

87. Z'-A-が、マレイミド-アルカノイル部分またはマレイミドおよびトリアゾリル部分を含み、ただし、CPT1が、そのアミノ置換基の窒素原子を介する共有結合を有する場合、Z'-A-が、マレイミドおよびトリアゾリル部分を含むことを条件とする、実施形態62~85のいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0497】

88. DがCPT1である場合、Dは、そのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子への共有結合を有することを条件として、Z'-A-が、マレイミド-アルカノイル-β-アラニル部分を含む、実施形態62~85のいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0498】

89. Z'-A-が、mDPRを含み、その塩基性窒素原子が、必要に応じてプロトン化されているか、または酸不安定保護基によって保護されている、実施形態58~79のいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0499】

90. Aがコネクター単位である式(v i i)、式(v i i i)もしくは式(i x)を有するか、またはAがコネクター単位であり、RLがグルクロニド単位以外の放出可能リンカーである、式(i)、式(i i i)、式(x)または式(x i)を有する、実施形態62のカンプトテシン-リンカー化合物。

【0500】

91. 式(v i i i)または式(x)を有する、実施形態62または90のカンプトテシン-リンカー化合物。

【0501】

92. 式(i)または式(i i i)を有する、実施形態62または90のカンプトテシン-リンカー化合物。

【0502】

93. 式(v i i)を有する、実施形態62または90のカンプトテシン-リンカー化合物。

【0503】

94. Dが式CPT2を有する、実施形態62および90~93のいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0504】

95. Dが式CPT3を有する、実施形態62および90~93のいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0505】

96. Dが式CPT1を有する、実施形態62および90~93のいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0506】

97. Dが式CPT4を有する、実施形態62および90~93のいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。

10

20

30

40

50

【0507】

98. Dが式CPT5を有する、実施形態62および90～93のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

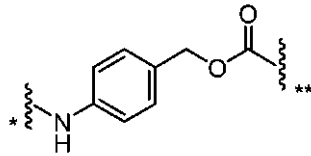
【0508】

99. Dが式CPT6を有する、実施形態62および90～93のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0509】

100. RLが、以下の式：

【化106】



10

【0510】

(式中、二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、Dへの共有結合部位を示し、単一アスタリスク(*)で印を付けた波線は、A、S*またはWへの共有結合点を示す)を有する、式(i)、式(iii)または式(x)を有する、実施形態62および90～99のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

20

【0511】

101. Wが、N-メチルグリシン(サルコシン)、N-メチルアラニン、N-メチルβ-アラニン、バリンおよびN-メチルバリンからなる群から選択されるアミノ酸単位である、式(x)を有する実施形態100のカンプトテシンーリンカー化合物。

【0512】

102. Z'-A-が、マレイミドアルカノイル部分、マレイミドおよびトリアゾール部分またはmDPRを含み、その塩基性窒素原子が、必要に応じてプロトン化されているか、または酸不安定保護基によって保護されている、実施形態62～101のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0513】

102. Z'-A-が、マレイミドアルカノイル部分を含む、実施形態62～101のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0514】

103. Z'-A-がmDPRを含む、実施形態62～101のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0515】

104. Z'-A-が、以下：

【化107】



40

【0516】

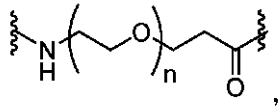
(式中、二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、S*への共有結合部位を示す)からなる群から選択される式を有する、式(iii)または式(x)を有する、実施形態62～70のカンプトテシンーリンカー化合物。

【0517】

105. S*が、以下の式：

50

【化 1 0 8】



【0 5 1 8】

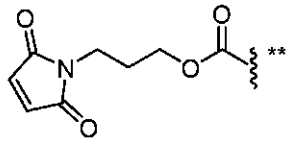
(式中、下付き文字 n は、2 ～ 3 6 の範囲の整数である)

を有する、式 (i i i) または式 (x) を有する、実施形態 6 2 ～ 7 0 および 9 4 ～ 1 0 4 のいずれか 1 つのカンプトデシンーリンカー化合物。

【0 5 1 9】

1 0 6 . $Z' - A -$ が以下の式：

【化 1 0 9】



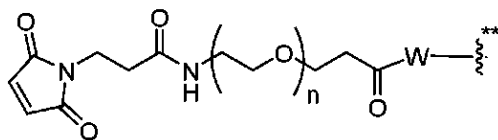
【0 5 2 0】

(式中、二重アスタリスク (**) で印を付けた波線は、 S^* への共有結合部位を示す) を有する、実施形態 6 2 ～ 7 0 および 9 4 ～ 1 0 5 のいずれか 1 つのカンプトデシンーリンカー化合物。

【0 5 2 1】

1 0 7 . $Z' - A - \text{---}^* - W -$ が、以下の式：

【化 1 1 0】



【0 5 2 2】

(式中、下付き文字 n は、2 ～ 1 0 の範囲の整数であり、二重アスタリスク (**) で印を付けた波線は、 D または RL への共有結合部位を示し、三重アスタリスク (***) で印を付けた波線は、 L の硫黄原子への共有結合点を示す) を有する、式 (v i i i) または式 (x) を有する、実施形態 6 2 ～ 7 0 および 9 4 ～ 1 0 5 のいずれか 1 つのカンプトデシンーリンカー化合物。

【0 5 2 3】

1 0 8 . 下付き文字 n が 2 ～ 4 の範囲の整数である、実施形態 1 0 7 のカンプトデシンーリンカー化合物。

【0 5 2 4】

1 0 9 . 以下の構造：

10

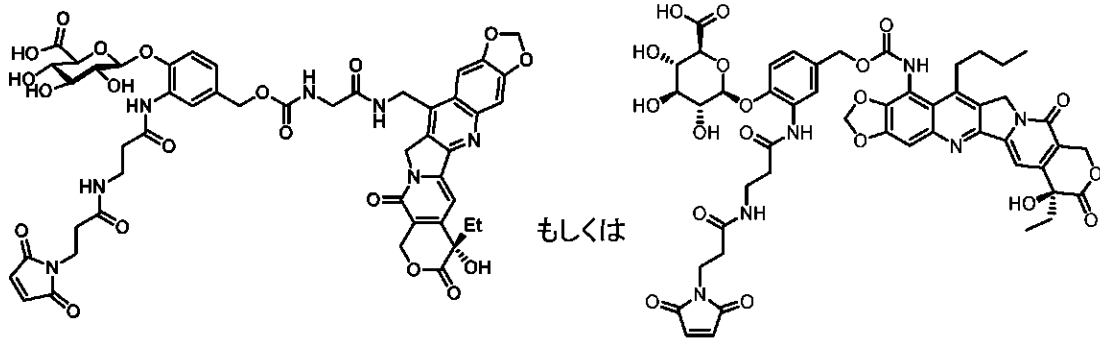
20

30

40

50

【化 1 1 1】



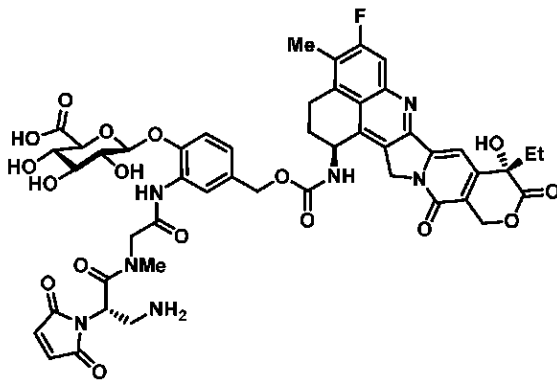
10

またはその塩を有する、実施形態 6 2 のカンプトテシンーリンカー化合物。

【0 5 2 5】

1 1 0. 以下の構造：

【化 1 1 2】



20

【0 5 2 6】

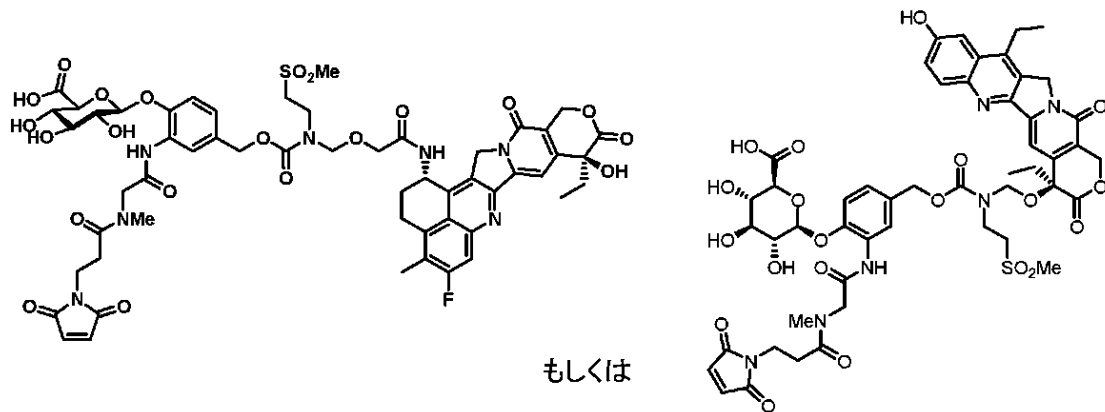
またはその塩を有する、実施形態 6 2 のカンプトテシンーリンカー化合物。

30

【0 5 2 7】

1 1 1. 以下の構造：

【化 1 1 3】



40

【0 5 2 8】

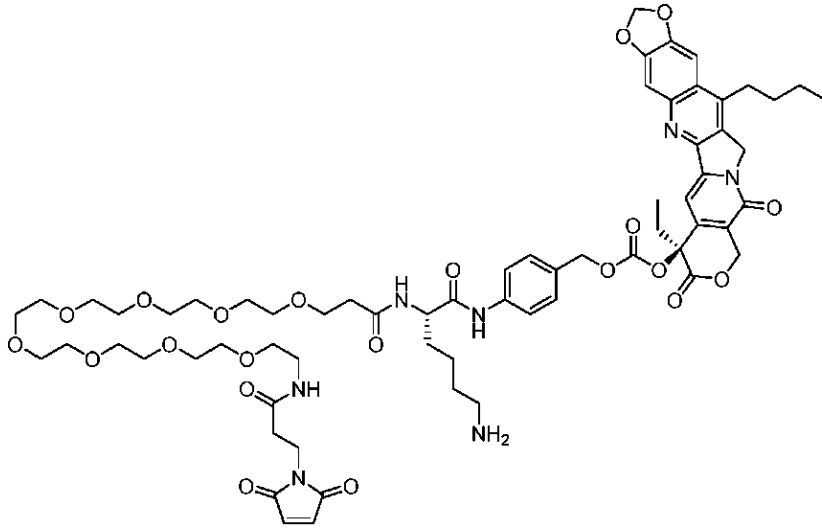
またはその塩を有する、実施形態 6 2 のカンプトテシンーリンカー化合物。

【0 5 2 9】

1 1 2. 以下の構造：

50

【化 1 1 4】



10

【 0 5 3 0】

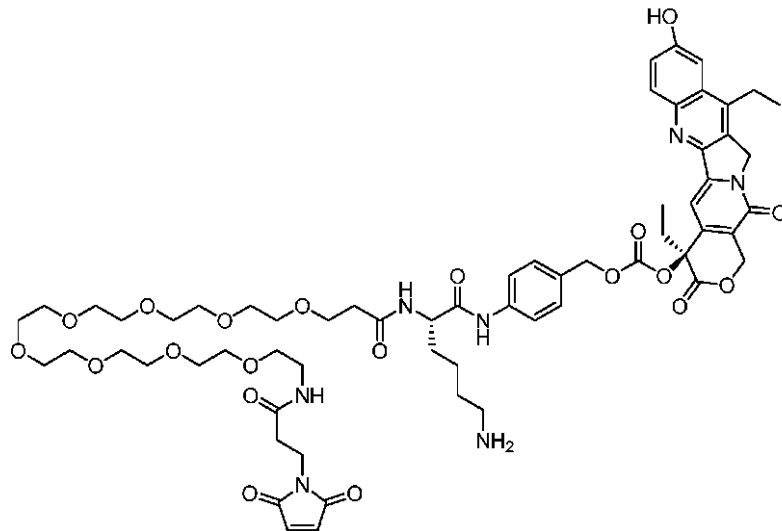
またはその塩を有する、実施形態 6 2 のカンプトテシン-リンカー化合物。

【 0 5 3 1】

20

1 1 3 . 以下の構造：

【化 1 1 5】



30

【 0 5 3 2】

またはその塩を有する、実施形態 6 2 のカンプトテシン-リンカー化合物。

40

【 0 5 3 3】

1 1 4 . 対象においてがんを処置するための医薬の調製における、カンプトテシンコンジュゲートの使用であって、カンプトテシンコンジュゲートが、実施形態 1 ~ 1 1 3 のいずれか 1 つの式を有する、使用。

【 0 5 3 4】

1 1 5 . 前記がんが、リンパ腫、白血病および固形腫瘍からなる群から選択される、実施形態 1 1 4 による使用。

【 0 5 3 5】

1 1 6 . 前記がんが、リンパ腫または白血病である、実施形態 1 1 4 による使用。

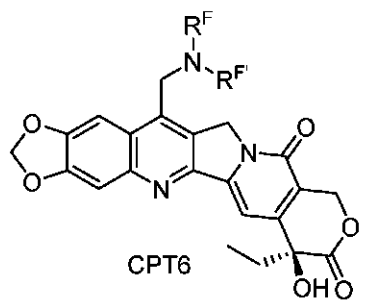
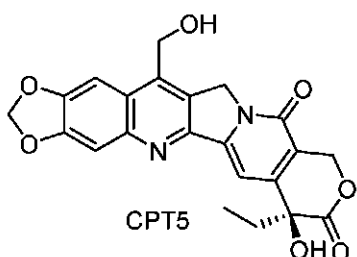
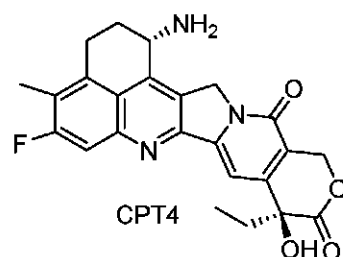
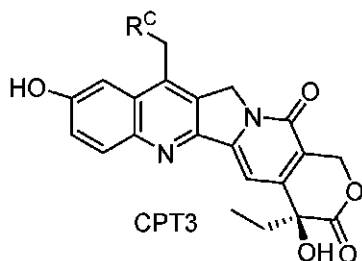
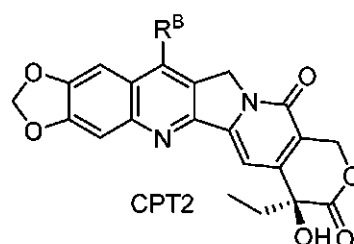
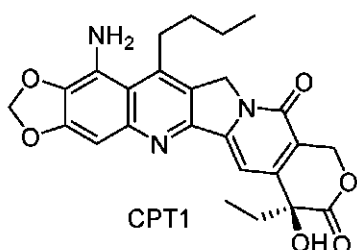
【 0 5 3 6】

50

117. 対象において自己免疫疾患を処置するための医薬の調製における、カンプトテシンコンジュゲートの使用であって、カンプトテシンコンジュゲートが、実施形態1～113のいずれか1つの式を有しており、自己免疫疾患が、Th2リンパ球関連障害、Th1リンパ球関連障害および活性化Bリンパ球関連障害からなる群から選択される、使用。
【0537】

118. 実施形態1～61のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲートを調製する方法であって、実施形態62～113のいずれか1つのカンプトテシンリンカー化合物のZ'に対して反応性がある官能基を有する抗体に接触させるステップを含む、方法。
【0538】

1A. 式L-(Q-D)_pまたはその塩を有するカンプトテシンコンジュゲートであって、Lが、リガンド単位であり、Qが、-Z-A-R_L-, -Z-A-R_L-Y-, -Z-A-S*-R_L-, -Z-A-B(S*)-R_L-, -Z-A-S*-R_L-Y-および-Z-A-B(S*)-R_L-Y-からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、Zが、ストレッチャー単位であり、Aが、結合またはコネクター単位であり、Bが、並列コネクター単位であり、S*が、分配剤であり、R_Lが、グルクロニド単位であり、Yが、スペーサー単位であり、Dが、以下：
【化116】



【0539】

(式中、R^Bは、H、C₁～C₈アルキル、C₁～C₈ハロアルキル、C₃～C₈シクロアルキル、C₃～C₈シクロアルキルC₁～C₄アルキル、フェニルおよびフェニルC₁～C₄アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、R^Cは、C₁～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり、R^FおよびR^F'はそれぞれ、H、C₁～C₈アルキル、C₁～C₈ヒドロキシアルキル、C₁～C₈アミノアルキル、C₁～C₄アルキルアミノC₁～C₈アルキル、(C₁～C₄ヒドロキシアルキ

10

20

30

40

50

ル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim C_8$ アルキル、ジ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアアルキル $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアアルキル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル $C(O)-$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニル、フェニル $C_1 \sim C_4$ アルキル、ジフェニル $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであるか、または R^F および R^F は、それらの各々が結合している窒素原子と一緒にあって、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ から選択される 0 ~ 3 つの置換基を有する、5 員環、6 員環または 7 員環を形成し、 R^B 、 R^C 、 R^F および R^F のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ から選択される 0 ~ 3 つの置換基により置換されており、下付き文字 p は、1 ~ 16 の整数である) からなる群から選択される薬物単位であり、

【0540】

Q が、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5 または CPT6 に存在するヒドロキシルおよびアミン基のいずれかを介して結合しており、D が、CPT1 のアミノ基を介する結合を有する CPT1 である場合、 $-Z-A-$ は、マレイミド-カプロイル-β-アラニル以外である、
カンプトテシンコンジュゲート。

【0541】

2A. Q が、 $-Z-A-RL-$ および $-Z-A-RL-Y-$ からなる群から選択される式を有するリンカー単位である、実施形態 1A のカンプトテシンコンジュゲート。

【0542】

3A. Q が、 $-Z-A-S^*-RL-$ および $-Z-A-S^*-RL-Y-$ からなる群から選択される式を有するリンカー単位である、実施形態 1A のカンプトテシンコンジュゲート。

【0543】

4A. Q が、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ および $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$ からなる群から選択される式を有するリンカー単位である、実施形態 1A のカンプトテシンコンジュゲート。

【0544】

5A. D が式 CPT1 を有する、実施形態 1A ~ 4A のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0545】

6A. D が式 CPT2 を有する、実施形態 1A ~ 4A のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0546】

7A. D が式 CPT3 を有する、実施形態 1A ~ 4A のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0547】

8A. D が式 CPT4 を有する、実施形態 1A ~ 4A のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0548】

9A. D が式 CPT5 を有する、実施形態 1A ~ 4A のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0549】

10A. D が式 CPT6 を有する、実施形態 1A ~ 4A のいずれか 1 つのカンプトテ

10

20

30

40

50

シンコンジュゲート。

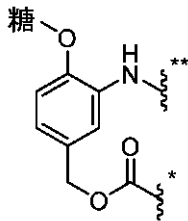
【0550】

11A. Lが抗体である、実施形態1A～4Aのいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0551】

12A. Qが、以下の式：

【化117】



10

【0552】

(式中、糖は、天然または非天然の単糖類のヘキソース体であり、RLは、CPT1、CPT4またはCPT6のいずれかの一級アミンに結合しており、単一*で印を付けた波線は、CPT1、CPT4もしくはCPT6の一級アミンへの、またはスペーサー単位(Y)への結合の部位を示し、**で印を付けた波線は、Qの追加のリンカー構成要素への結合点を示す)

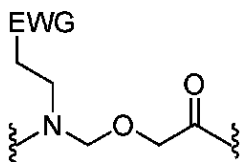
20

を有するグルクロニド単位(RL)を含む、実施形態1Aのカンプトテシンコンジュゲート。

【0553】

13A. スペーサー単位(Y)が存在し、以下：

【化118】



30

【0554】

(式中、EWGは、電子求引基である)

を含む、実施形態12Aのカンプトテシンコンジュゲート。

【0555】

14A. Aが、クリックケミストリーを使用して、アルキンとアジドから形成されるトリアゾールを含む、実施形態12Aのカンプトテシンコンジュゲート。

【0556】

15A. -Z-A-が、マレイミド-アルカン酸構成要素、マレイミドおよびトリアゾール構成要素、またはmDPR構成要素を含む、実施形態12Aのカンプトテシンコンジュゲート。

40

【0557】

16A. -Z-A-が、マレイミド-アルカノイル-β-アラニル構成要素を含む、実施形態12Aのカンプトテシンコンジュゲート。

【0558】

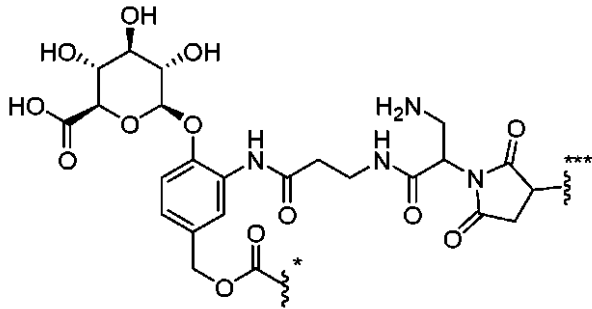
17A. Z-A-が、mDPR構成要素を含む、実施形態12Aのカンプトテシンコンジュゲート。

【0559】

18A. Qが、以下の式：

50

【化 1 1 9】



10

【 0 5 6 0】

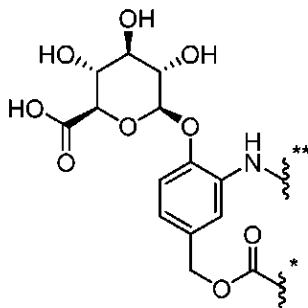
(式中、単一の*で印を付けた波線は、CPT 1、CPT 4もしくはCPT 6の一級アミンへの、またはスペーサー単位への結合の部位を示し、***で印を付けた波線は、Lの硫黄原子への結合点を示す)

を有する、実施形態 1 2 A のカンプトテシンコンジュゲート。

【 0 5 6 1】

1 9 A. グルクロニド単位が、以下の式：

【化 1 2 0】



20

【 0 5 6 2】

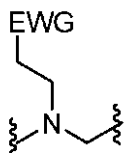
(式中、単一の*で印を付けた波線は、CPT 1、CPT 2、CPT 3、CPT 4、CPT 5もしくはCPT 6のヒドロキシルへの、またはスペーサー単位(Y)への結合点を示し、**で印を付けた波線は、A、B、S*またはZへの結合点を示す)

を有する、実施形態 1 A のカンプトテシンコンジュゲート。

【 0 5 6 3】

2 0 A. スペーサー単位が存在し、以下：

【化 1 2 1】



40

【 0 5 6 4】

(式中、EWGは、電子求引基である)

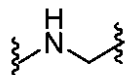
を含む、実施形態 1 9 A のカンプトテシンコンジュゲート。

【 0 5 6 5】

2 1 A. スペーサー単位が存在し、以下：

50

【化 1 2 2】



を含む、実施形態 1 9 A のカンプトテシンコンジュゲート。

【0 5 6 6】

2 2 A. A が、クリックケミストリーを使用して、アルキンとアジドから形成されるトリアゾールを含む、請求項 1 9 A のカンプトテシンコンジュゲート。

【0 5 6 7】

2 3 A. -Z-A- が、マレイミド-アルカン酸構成要素、マレイミドおよびトリアゾール構成要素または m D P R 構成要素を含む、請求項 1 9 A のカンプトテシンコンジュゲート。

【0 5 6 8】

2 4 A. -Z-A- が、マレイミド-アルカノイル-β-アラニル構成要素を含む、実施形態 1 9 A のカンプトテシンコンジュゲート。

【0 5 6 9】

2 5 A. -Z-A- が、m D P R 構成要素を含む、実施形態 1 9 A のカンプトテシンコンジュゲート。

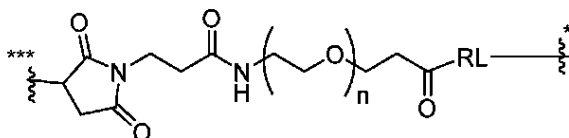
【0 5 7 0】

2 6 A. -Z-A- が、マレイミドプロピオニル構成要素を含み、分配剤 (S*) が前記リンカー単位に存在する、実施形態 1 9 A のカンプトテシンコンジュゲート。

【0 5 7 1】

2 7 A. Q が、以下の式：

【化 1 2 3】



【0 5 7 2】

(式中、n は、1 ~ 5 0 の整数であり、単一の*で印を付けた波線は、D またはスペーサー単位 (Y) への結合の部位を示し、***で印を付けた波線は、L の硫黄原子への結合点を示す)

を有する、実施形態 1 9 A のカンプトテシンコンジュゲート。

【0 5 7 3】

2 8 A. n が 4 である、実施形態 2 7 A のカンプトテシンコンジュゲート。

【0 5 7 4】

2 9 A. L が、C D 1 9、C D 3 0、C D 3 3、C D 7 0 および L I V-1 からなる群から選択される抗原に特異的に結合する抗体である、実施形態 1 A ~ 2 8 A のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0 5 7 5】

3 0 A. Z'-A-RL-D(i)、Z'-A-RL-Y-D(ii)、Z'-A-S-RL-D(iii)、Z'-A-S*-RL-Y-D(iv)、Z'-A-B(S*)-RL-D(v) および Z'-A-B(S*)-RL-Y-D(vi) からなる群から選択される式を有するカンプトテシン-リンカー化合物であって、Z' が、ストレッチャー単位であり、A が結合またはコネクター単位であり、B が、並列コネクター単位であり、S* が、分配剤であり、RL が、グルクロニド単位であり、Y が、スペーサー単位であり、D が、以下：

10

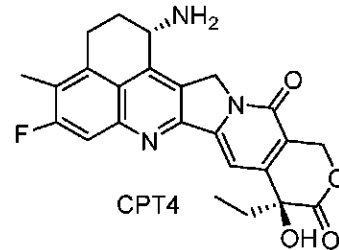
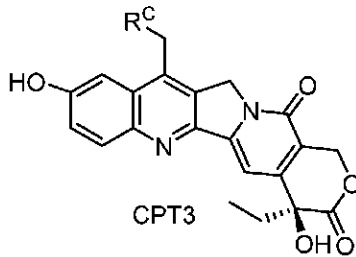
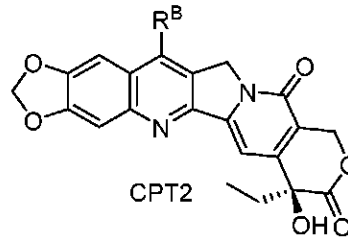
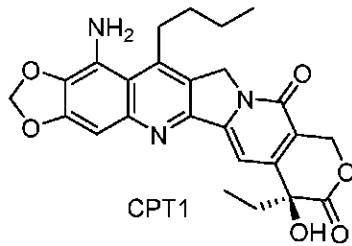
20

30

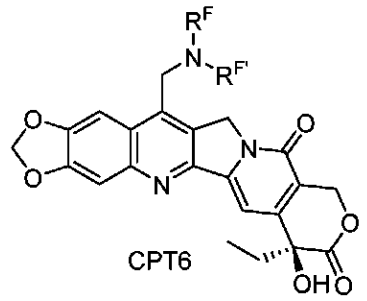
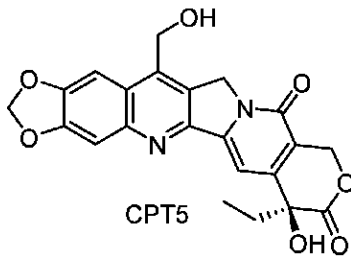
40

50

【化 1 2 4】



【化 1 2 5】



【0 5 7 6】

(R^B は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル $C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニルおよびフェニル $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、 R^C は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり、 R^F および R^F はそれぞれ、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ $C_1 \sim C_8$ アルキル、($C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル)($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_8$ アルキル、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル $-C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル $C(O)-$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニル、フェニル $C_1 \sim C_4$ アルキル、ジフェニル $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであるか、または R^F および R^F は、それらの各々が結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ から選択される0~3つの置換基を有する5員環、6員環または7員環を形成し、 R^B 、 R^C 、 R^F および R^F のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 OH 、 $OC_1 \sim C_4$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ から選択される0~3つの置換基により置換されている)

からなる群から選択されるカンプトテシン化合物であり、

【0577】

下付き文字 p が、1～16の整数であり、 Q が、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5またはCPT6に存在するヒドロキシルおよびアミン基のいずれかを介して結合しており、 D が、CPT1のアミノ基を介した結合を有するCPT1である場合、 $-Z-A-$ が、マレイミド-カプロイル- β -アラニル以外である、カンプトテシン-リンカー化合物。

【0578】

31A. 式(i)または(ii)を有する、実施形態30Aのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0579】

32A. 式(iii)または(iv)を有する、実施形態30Aのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0580】

33A. 式(v)または(vi)を有する、実施形態30Aのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0581】

34A. 式(i)を有する、実施形態30Aのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0582】

35A. 式(ii)を有する、実施形態30Aのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0583】

36A. D が、CPT6である、実施形態30A～34Aのいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0584】

37A. D が、CPT4である、実施形態30A～34Aのいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0585】

38A. D が、CPT1、CPT2、CPT3およびCPT5からなる群から選択される、実施形態30A～34Aのいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0586】

39A. Z' がマレイミド基である、実施形態30A～34Aのいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0587】

40A. $Z'-A-$ が、マレイミドプロピオニル、mDPRまたはマレイミドプロピオニル- β -アラニルである、実施形態30A～34Aのいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0588】

41A. S^* がPEG基である、実施形態30A、および32A～34Aのいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0589】

42A. 前記グルクロニド単位が、以下の式：

10

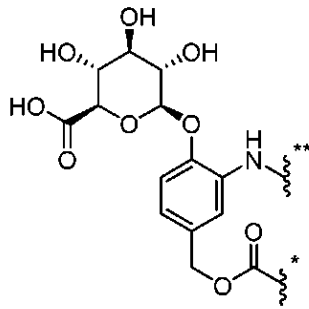
20

30

40

50

【化 1 2 6】



10

【0 5 9 0】

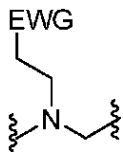
(式中、単一の*で印を付けた波線は、Dまたはスペーサー単位(Y)への結合の部位を示し、**で印を付けた波線は、カンプトテシンーリンカー化合物の追加のリンカー構成要素A、B、S*またはZ'への結合点を示す)

を有する、実施形態30Aのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0 5 9 1】

42A. スペーサー単位が存在し、以下：

【化 1 2 7】



20

【0 5 9 2】

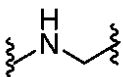
(式中、EWGは、電子求引基である)

を含む、実施形態30Aのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0 5 9 3】

43A. スペーサー単位が存在し、以下：

【化 1 2 8】



を含む、実施形態42Aのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0 5 9 4】

44A. Aが、クリックケミストリーを使用して、アルキンとアジドから形成されるトリアゾールを含む、実施形態42Aのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0 5 9 5】

45A. Z'-A-が、マレイミド-アルカン酸構成要素、マレイミドおよびトリアゾール構成要素またはmDPR構成要素を含む、実施形態42Aのカンプトテシンーリンカー化合物。

40

【0 5 9 6】

46A. Z'-A-が、マレイミド-アルカノイル-β-アラニル構成要素を含む、実施形態42Aのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0 5 9 7】

47A. Z'-A-が、mDPR構成要素を含む、実施形態42Aのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0 5 9 8】

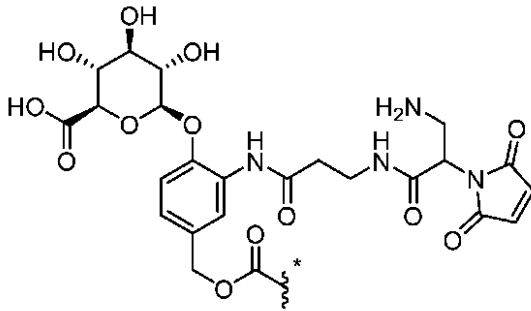
50

48A. Z'-A-がマレイミドプロピオニル構成要素を含み、分配剤（*）が前記リンカー単位に存在する、実施形態42Aのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0599】

49A. 式(i)および(ii)が、以下の式：

【化129】



10

【0600】

（式中、単一の*で印を付けた波線は、CPT1、CPT4もしくはCPT6の一級アミンへの、またはスペーサー単位への結合の部位を示す）
を含む、実施形態30Aのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0601】

50A. それを必要とする対象において、がんを処置する方法であって、対象に実施形態1A～29Aのいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲートを投与するステップを含む、方法。

【0602】

51A. 前記がんが、リンパ腫、白血病および固形腫瘍からなる群から選択される、実施形態50Aの方法。

【0603】

52A. 前記がんが、リンパ腫または白血病である、実施形態50Aの方法。

【0604】

53A. 追加的な治療剤をさらに含む、実施形態50A～53Aのいずれか1つの方法。

【0605】

54A. 前記追加的な治療剤が、1つまたは複数の化学療法剤または放射線療法である、実施形態53Aの方法。

【0606】

55A. それを必要とする対象において、自己免疫疾患を処置する方法であって、対象に実施形態1A～29Aのいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲートを投与するステップを含む、方法。

【0607】

56A. 前記自己免疫疾患が、Th2リンパ球関連障害、Th1リンパ球関連障害および活性化Bリンパ球関連障害からなる群から選択される、実施形態55Aの方法。

【0608】

57A. 実施形態1A～29Aのいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲートを調製する方法であって、抗体を実施形態30A～49Aのいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物と反応させるステップを含む、方法。

【0609】

58A. 実施形態1A～29Aのいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲートを含むキット。

【0610】

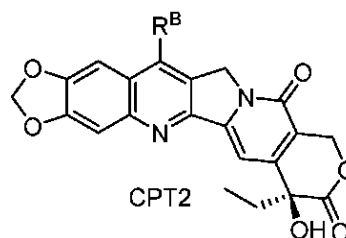
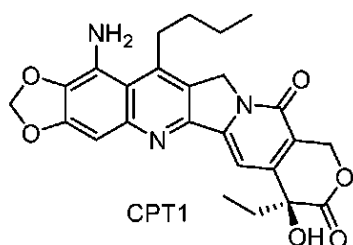
59A. 追加的な治療剤をさらに含む、実施形態58Aのキット。

50

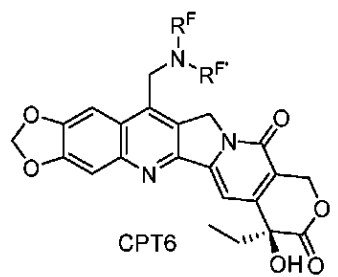
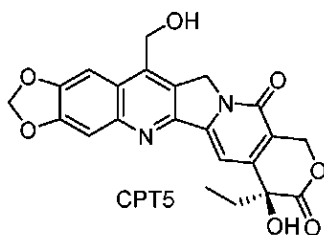
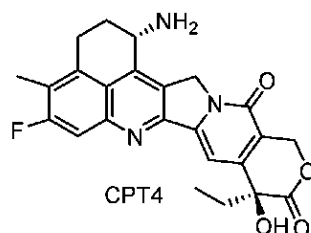
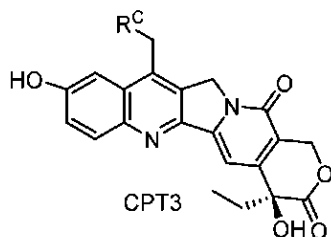
【0611】

1B. 式 $L-(Q-D)_p$ またはその塩を有するカンプトテシンコンジュゲートであって、Lが、リガンド単位であり、Qが、 $-Z-A-$ 、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-W-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-W-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-W-RL-$ および $-Z-A-B(S^*)-W-RL-$ からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、Zが、ストレッチャー単位であり、Aが、結合またはコネクター単位であり、Bが、並列コネクター単位であり、 S^* が、分配剤であり、RLが、放出可能リンカーであり、Wが、アミノ酸単位であり、Dが、以下：

【化130】



【化131】



【0612】

(式中、 R^B は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル $C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニルおよびフェニル $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、 R^C は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり、 R^F および $R^{F'}$ はそれぞれ、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ $C_1 \sim C_8$ アルキル、($C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim C_8$ アルキル、ジ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル $C(O)-$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニル、フェニル $C_1 \sim C_4$ アルキル、ジフェニル $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであるか、または R^F および $R^{F'}$ は、それらの各々が結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH$

2、 $\text{NHC}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルおよび $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})_2$ から選択される0～3つの置換基を有する5員環、6員環または7員環を形成し、 R^B 、 R^C 、 R^F および R^F のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 OH 、 $\text{OC}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 NH_2 、 $\text{NHC}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルおよび $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})_2$ から選択される0～3つの置換基により置換されている)からなる群から選択される薬物単位であり、

【0613】

DのQへの結合点は、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5またはCPT6のラクトン環のヒドロキシル置換基の酸素原子を介するものである、
カンプトテシンコンジュゲート。

【0614】

2B. Qが、式 $-\text{Z}-\text{A}-\text{S}^*-\text{W}-$ を有するリンカー単位である、実施形態1Bのカンプトテシンコンジュゲート。

【0615】

3B. Qが、式 $-\text{Z}-\text{A}-\text{S}^*-\text{W}-\text{RL}-$ を有するリンカー単位である、実施形態1Bのカンプトテシンコンジュゲート。

【0616】

4B. Qが、式 $-\text{Z}-\text{A}-$ を有するリンカー単位である、実施形態1Bのカンプトテシンコンジュゲート。

【0617】

5B. Dが式CPT2を有する、実施形態1B～4Bのいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0618】

6B. Dが式CPT3を有する、実施形態1B～4Bのいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0619】

7B. Dが式CPT1を有する、実施形態1B～4Bのいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0620】

8B. Dが式CPT4を有する、実施形態1B～4Bのいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0621】

9B. Dが式CPT5を有する、実施形態1B～4Bのいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0622】

10B. Dが式CPT6を有する、実施形態1B～4Bのいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

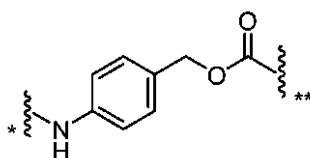
【0623】

11B. Lが抗体である、実施形態1B～4Bのいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。

【0624】

12B. RLが、以下の式：

【化132】



【0625】

(式中、**で印を付けた波線は、Dへの結合部位を示し、*で印を付けた波線は、Qの別のリンカー構成要素への結合点を示す)

を有する、実施形態3Bのカンプトテシンコンジュゲート。

【0626】

13B. Wが、N-メチルグリシン、N-メチルアラニン、N-メチルβ-アラニン、バリンおよびN-メチルバリンからなる群から選択されるアミノ酸単位である、実施形態12Bのカンプトテシンコンジュゲート。

【0627】

14B. -Z-A-が、マレイミド-アルカノイル部分またはマレイミドおよびトリアゾール部分またはmDPR部分を含む、実施形態12Bのカンプトテシンコンジュゲート。

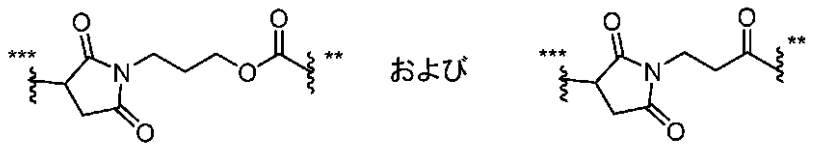
【0628】

15B. -Z-A-が、マレイミド-アルカノイル部分を含む、実施形態12Bのカンプトテシンコンジュゲート。

【0629】

16B. -Z-A-が、以下：

【化133】



【0630】

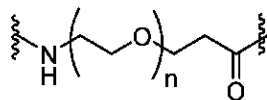
(式中、**で印を付けた波線は、S*への結合部位を示し、***で印を付けた波線は、Lの硫黄原子への結合点を示す)

からなる群から選択される式を有する、実施形態12Bのカンプトテシンコンジュゲート。

【0631】

17B. S*が、以下の式を有し：

【化134】



【0632】

下付き文字nが、2～36の整数である、実施形態12Bのカンプトテシンコンジュゲート。

【0633】

18B. Wが、N-メチルグリシン、N-メチルアラニン、N-メチルβ-アラニン、バリンおよびN-メチルバリンからなる群から選択されるアミノ酸単位である、実施形態2Bのカンプトテシンコンジュゲート。

【0634】

19B. -Z-A-が、マレイミド-アルカノイル部分またはマレイミドおよびトリアゾール部分またはmDPR部分を含む、実施形態12Bのカンプトテシンコンジュゲート。

【0635】

20B. -Z-A-が、マレイミド-アルカノイル部分を含む、実施形態2Bのカンプトテシンコンジュゲート。

【0636】

21B. -Z-A-が、以下：

10

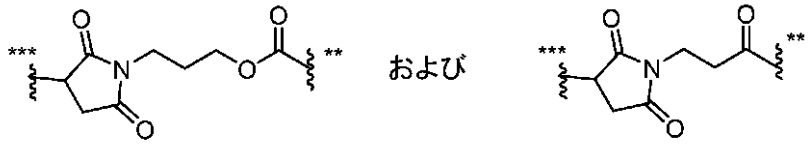
20

30

40

50

【化 1 3 5】



【 0 6 3 7】

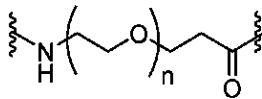
(式中、**で印を付けた波線は、S*への結合部位を示し、***で印を付けた波線は、Lの硫黄原子への結合点を示す)

からなる群から選択される式を有する、実施形態 2 B のカンプトテシンコンジュゲート。

【 0 6 3 8】

2 2 B. S*が、以下の式：

【化 1 3 6】

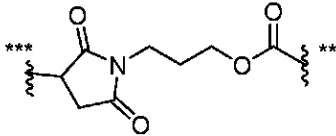


を有する、実施形態 2 B のカンプトテシンコンジュゲート。

【 0 6 3 9】

2 3 B. -Z-A-が、以下：

【化 1 3 7】



【 0 6 4 0】

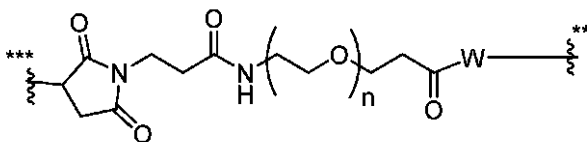
(式中、**で印を付けた波線は、S*への結合部位を示し、***で印を付けた波線は、Lの硫黄原子への結合点を示す)

である、実施形態 1 8 B のカンプトテシンコンジュゲート。

【 0 6 4 1】

2 4 B. Qが、以下の式：

【化 1 3 8】



【 0 6 4 2】

(式中、nが、2～10の整数であり、**で印を付けた波線は、Dへの結合部位を示し、***で印を付けた波線は、Lの硫黄原子への結合点を示す)

を有する、実施形態 1 8 B のカンプトテシンコンジュゲート。

【 0 6 4 3】

2 5 B. nが2～4である、実施形態 2 7 B のカンプトテシンコンジュゲート。

【 0 6 4 4】

2 6 B. Lが、CD 1 9、CD 3 0、CD 3 3、CD 7 0およびL I V-1からなる

10

20

30

40

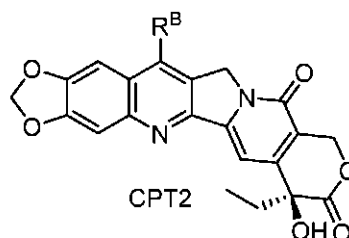
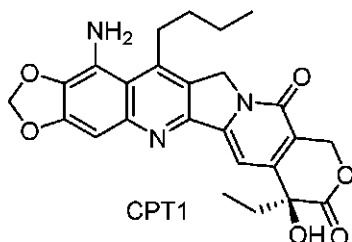
50

群から選択される抗原に選択的に結合する抗体である、実施形態 1 B ～ 2 5 B のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲート。

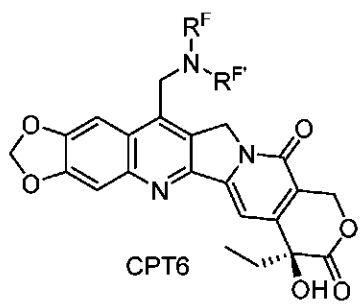
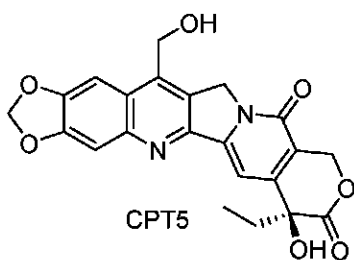
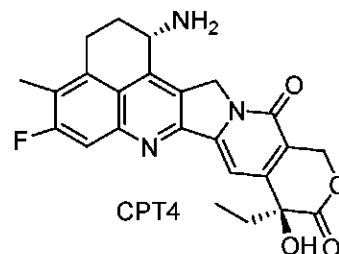
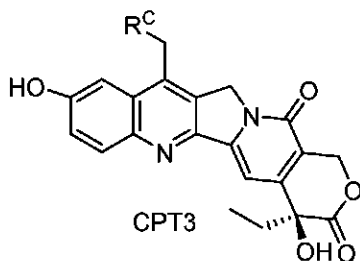
【0645】

27B. $Z' - A - D$ (i)、 $Z' - A - RL - D$ (ii)、 $Z' - A^* - SW - D$ (iii)、 $Z' - A - S^* - W - RL - D$ (iv)、 $Z' - A - B(S^*) - RL - D$ (v) および $Z' - A - B(S^*) - W - RL - D$ からなる群から選択される式を有するカンプトテシン-リンカー化合物であって、 Z' が、ストレッチャー単位であり、 A が結合またはコネクター単位であり、 B が、並列コネクター単位であり、 S^* が、分配剤であり、 RL が、放出可能リンカー単位であり、 D が、以下：

【化139】



【化140】



【0646】

(式中、 R^B は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル $C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニルおよびフェニル $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、 R^C は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり、 R^F および $R^{F'}$ はそれぞれ、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ $C_1 \sim C_8$ アルキル、($C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim C_8$ アルキル、ジ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル $C(O)-$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニル、フェニル $C_1 \sim C_4$ アルキル、ジフェニル $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択

10

20

30

40

50

されるメンバーであるか、または

【0647】

R^F および $R^{F'}$ は、それらの各々が結合している窒素原子と一緒にあって、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ から選択される 0～3 つの置換基を有する 5 員環、6 員環または 7 員環を形成し、 R^B 、 R^C 、 R^F および $R^{F'}$ のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 O 、 H 、 $OC_1 \sim C_4$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ から選択される 0～3 つの置換基により置換されており、 R^B 、 R^C 、 R^F および $R^{F'}$ のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 O 、 H 、 $OC_1 \sim C_4$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ からなる群から選択される 0～3 つの置換基により置換されている)

10

からなる群から選択される薬物単位であり

【0648】

D の Q への結合点が、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5 または CPT6 のラクトン環のヒドロキシル置換基の酸素原子を介するものである、カンプトテシンーリンカー化合物。

【0649】

28B. 式 (i) または (ii) を有する、実施形態 27B のカンプトテシンーリンカー化合物。

20

【0650】

29B. 式 (iii) または (iv) を有する、実施形態 27B のカンプトテシンーリンカー化合物。

【0651】

30B. 式 (v) または (vi) を有する、実施形態 27B のカンプトテシンーリンカー化合物。

【0652】

31B. 式 (i) を有する、実施形態 27B のカンプトテシンーリンカー化合物。

【0653】

32B. 式 (ii) を有する、実施形態 27B のカンプトテシンーリンカー化合物。

30

【0654】

33B. D が、CPT2 である、実施形態 27B～31B のいずれか 1 つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0655】

34B. D が、CPT3 である、実施形態 27B～31B のいずれか 1 つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0656】

35B. D が、CPT1、CPT4、CPT5 および CPT6 からなる群から選択される、実施形態 27B～31B のいずれか 1 つのカンプトテシンーリンカー化合物。

40

【0657】

36B. Z' がマレイミド基である、実施形態 27B～31B のいずれか 1 つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0658】

37B. Z'-A- が、マレイミドプロピオニル、mDPR またはマレイミドプロピオニル-β-アラニルである、実施形態 27B～31B のいずれか 1 つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0659】

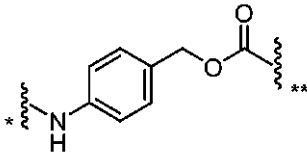
38B. S* が PEG 基である、実施形態 27B、および 29B～31B のいずれか 1 つのカンプトテシンーリンカー化合物。

50

【0660】

39B. RLが、以下の式：

【化141】



【0661】

(式中、**で印を付けた波線は、Dへの結合部位を示し、*で印を付けた波線は、Qの別のリンカー構成要素への結合点を示す)

を有する、実施形態27Bのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0662】

40B. Z'-A-が、マレイミド-アルカン酸部分またはマレイミドおよびトリアゾール部分またはmDPR部分を含む、実施形態39Bのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0663】

41B. Z'-A-が、マレイミド-アルカノイル-β-アラニル構成要素を含む、実施形態39Bのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0664】

42B. Z'-A-が、mDPR部分を含む、実施形態39Bのカンプトテシン-リンカー化合物。

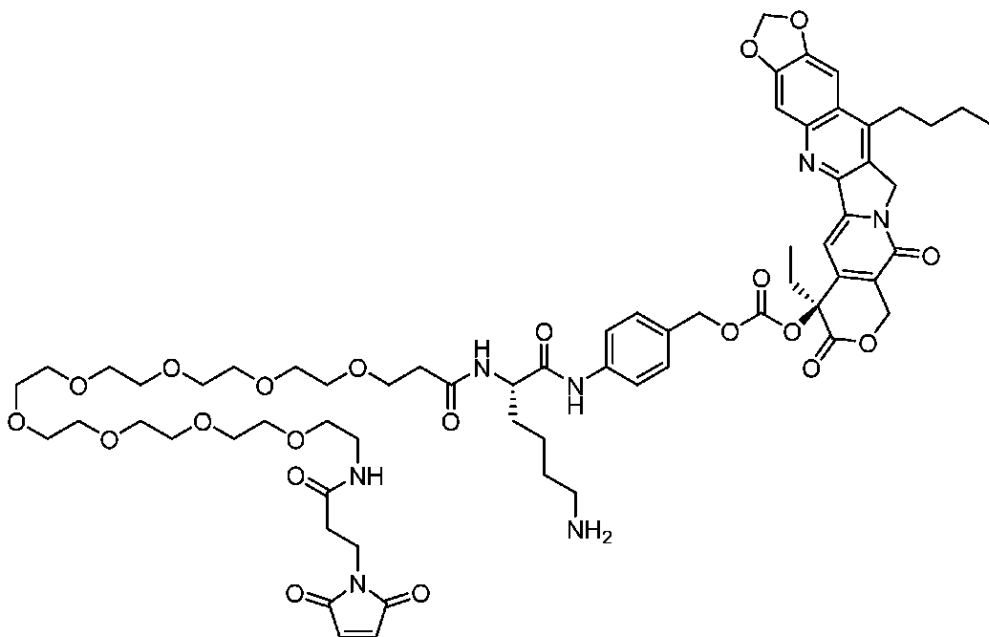
【0665】

43B. Z'-A-がマレイミドプロピオニル部分を含み、分配剤(ヅ)が存在する、実施形態39Bのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0666】

44B. 以下の式：

【化142】



を有する、実施形態39Bのカンプトテシン-リンカー化合物。

【0667】

45B. 以下の式：

10

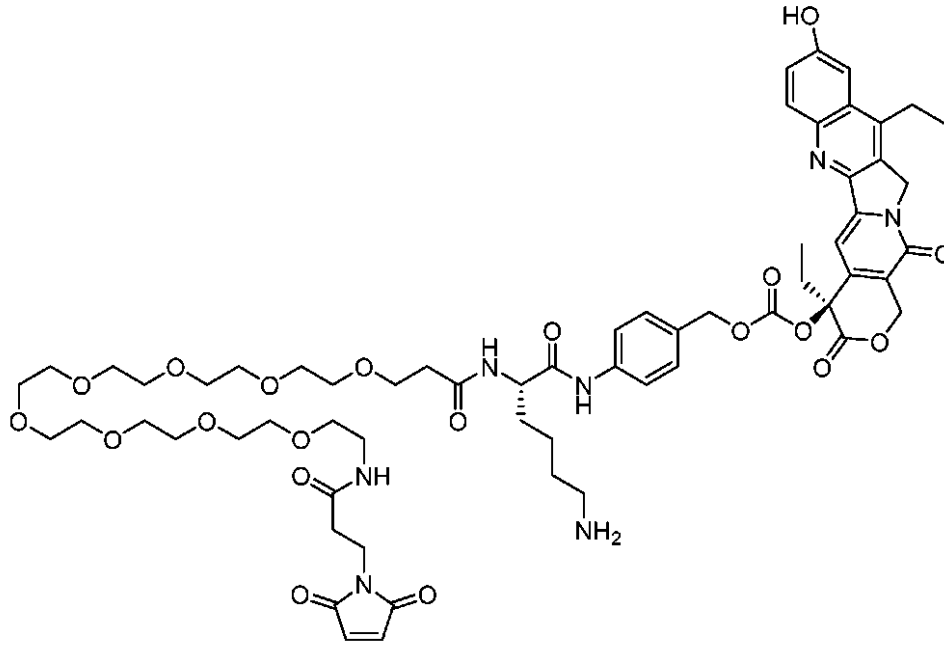
20

30

40

50

【化 1 4 3】



を有する、実施形態 3 9 B のカンプトテシン-リンカー化合物。

【 0 6 6 8】

4 6 B. それを必要とする対象において、がんを処置する方法であって、対象に実施形態 1 B ~ 2 9 B のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲートを投与するステップを含む、方法。

【 0 6 6 9】

4 7 B. 前記がんが、リンパ腫、白血病および固形腫瘍からなる群から選択される、実施形態 4 6 B の方法。

【 0 6 7 0】

4 8 B. 前記がんが、リンパ腫または白血病である、実施形態 4 6 B の方法。

【 0 6 7 1】

4 9 B. 追加的な治療剤を投与するステップをさらに含む、実施形態 4 6 B ~ 4 8 B のいずれか 1 つの方法。

【 0 6 7 2】

5 0 B. 前記追加的な治療剤が、1 つもしくは複数の化学療法剤または放射線療法である、実施形態 3 9 B の方法。

【 0 6 7 3】

5 1 B. それを必要とする対象において、自己免疫疾患を処置する方法であって、対象に実施形態 1 B ~ 2 6 B のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲートを投与するステップを含む、方法。

【 0 6 7 4】

5 2 B. 前記自己免疫疾患が、T h 2 リンパ球関連障害、T h 1 リンパ球関連障害および活性化 B リンパ球関連障害からなる群から選択される、実施形態 5 1 B の方法。

【 0 6 7 5】

5 3 B. 実施形態 1 B ~ 2 6 B のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲートを調製する方法であって、遊離チオールを有する抗体を実施形態 2 7 B ~ 4 3 B のいずれか 1 つのカンプトテシン-リンカー化合物と反応させるステップを含む、方法。

【 0 6 7 6】

5 4 B. 実施形態 1 B ~ 2 6 B のいずれか 1 つのカンプトテシンコンジュゲートを含むキット。

【0677】

55B. 追加的な治療剤をさらに含む、実施形態54Bのキット。

【0678】

1C. 以下の式：

 $L - (Q - D)_p$

を有するカンプトテシンコンジュゲート

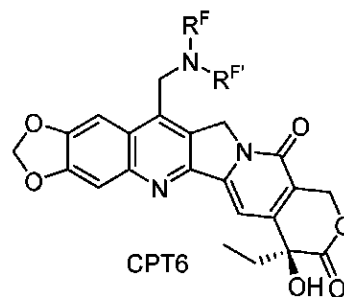
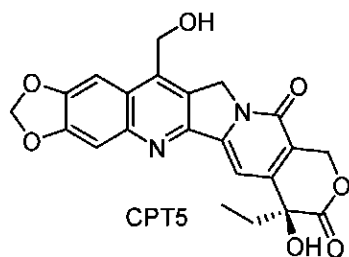
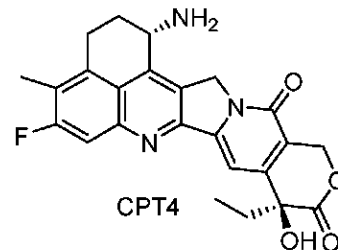
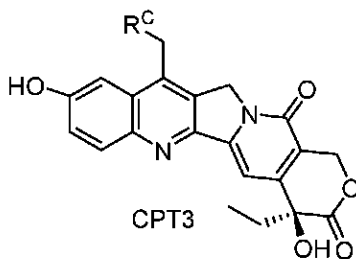
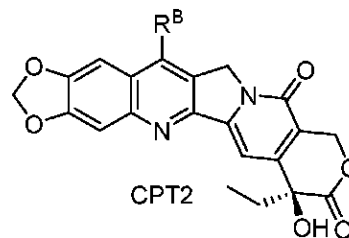
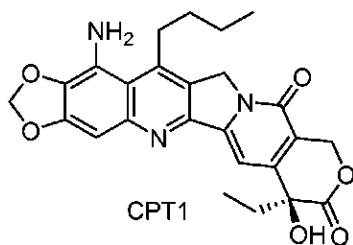
【0679】

またはその塩〔式中、Lは、標的剤に由来する、特に、がん細胞抗原に選択的に結合する抗体に由来するリガンド単位であり、下付き文字pは、1～16の範囲の整数であり、Qは、 $-Z-A-$ 、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-RL-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-W-$ 、 $-Z-A-S^*-W-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-W-$ および $-Z-A-B(S^*)-W-RL-$ および $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$ からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、

【0680】

Zは、ストレッチャー単位であり、Aは、結合またはコネクター単位であり、Bは、並列コネクター単位であり、 S^* は、分配剤であり、RLは、放出可能リンカーであり、Wは、アミノ酸単位であり、Yは、スペーサー単位であり、Dは、以下の通りのCPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6およびCPT7：

【化144】



10

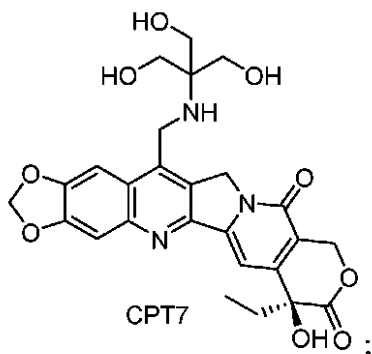
20

30

40

50

【化 1 4 5】



10

【0 6 8 1】

(式中、 R^B は、 H 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) - $C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニルおよびフェニル - $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、 R^C は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり、 R^F および R^F はそれぞれ、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、($C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ) - $C_1 \sim C_8$ アルキル、 N 、 N - ($C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル) - アミノ - $C_1 \sim C_8$ アルキル、 N 、 N - ジ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ - $C_1 \sim C_8$ アルキル、 N - $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル - $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル - $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル $C(O)-$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、($C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル) - $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、($C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) - $C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニル、フェニル - $C_1 \sim C_4$ アルキル、ジフェニル - $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール - $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであるか、または R^F および R^F は、それらの各々が結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ から選択される0~3つの置換基を有する、5員環、6員環または7員環を形成し、 R^B 、 R^C 、 R^F および R^F のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ からなる群から選択される0~3つの置換基により置換されている)からなる群から選択される薬物単位であるか、または D は、表Hの13a~13c、表Iの14a~14a、および表Jの18a~18rのいずれか1つのカンプトテシン化合物であり、

20

30

【0 6 8 2】

Q が、 $-Z-A-R_L-$ 、 $-Z-A-R_L-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-R_L-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-R_L-$ 、 $-Z-A-S^*-R_L-Y-$ または $-Z-A-B(S^*)-R_L-Y-$ である場合、 D の共有結合点は、 $CPT1$ 、 $CPT2$ 、 $CPT3$ 、 $CPT4$ 、 $CPT5$ 、 $CPT6$ もしくは $CPT7$ 、または表Hの13a~13c、表Iの14a~14a、および表Jの18a~18rのいずれか1つにあるヒドロキシルまたはアミノ置換基のいずれか1つのヘテロ原子に対するものであるか、あるいは Q が、 $-Z-A-$ 、 $-Z-A-S^*-W-$ もしくは $-Z-A-B(S^*)-W-$ である場合、または Q が、 $-Z-A-S^*-R_L-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-R_L-$ 、 $-Z-A-S^*-W-R_L-$ もしくは $-Z-A-B(S^*)-W-R_L-$ (R_L は、グルクロニド単位以外の放出可能単位である)である場合、 D の共有結合点は、 $CPT1$ 、 $CPT2$ 、 $CPT3$ 、 $CPT4$ 、 $CPT5$ 、 $CPT6$ もしくは $CPT7$ 、または表Hの13a~13c、表Iの14a~14a、および表Jの18a~18rのいずれか1つのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子に

40

50

対するものであり、

【0683】

ただし、共有結合点が、CPT6のアミノ置換基の窒素原子に対するものである場合、 R^F および R^F 'の少なくとも1つは、 $-H$ であることを条件とし、Dが、そのアミノ置換基の窒素原子を介する共有結合を有するCPT1である場合、 $-Z-A-R_L-$ 、 $-Z-A-R_L-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-R_L-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-R_L-$ 、 $-Z-A-S^*-R_L-Y-$ および $-Z-A-B(S^*)-R_L-Y-$ の $-Z-A-$ は、加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミド-カプロイル- β -アラニル部分以外であることを条件とする】。

【0684】

2C. Qが、 $-Z-A-R_L-$ ； $-Z-A-R_L-Y-$ ； $-Z-A-S^*-R_L-$ ； $-Z-A-B(S^*)-R_L-$ ； $-Z-A-S^*-R_L-Y-$ ；および $-Z-A-B(S^*)-R_L-Y-$ からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、Aが、コネクタ単位であり、 R_L が、グルクロニド単位である、実施形態1Cのカンプトテシンコンジュゲート。

【0685】

3C. Dの共有結合点が、CPT1～CPT7のうちのいずれか1つのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子を介するものである、実施形態2Cのカンプトテシンコンジュゲート。

【0686】

4C. Dが、CPT1、CPT4、CPT6またはCPT7であり、CPT1への共有結合点が、そのアミン官能基の窒素原子を介するものであり、ただし、 $-Z-A-$ は、コハク酸アミド部分として、加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミド-カプロイル- β -アラニル以外であることを条件とし、

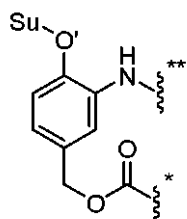
【0687】

CPT4への共有結合点が、そのアミン官能基の窒素原子を介するものであり、CPT6への共有結合点が、そのアミン官能基の窒素原子を介するものであり、ただし、 R^F および R^F 'の少なくとも1つは $-H$ であり、CPT7への共有結合点が、その一級ヒドロキシル官能基の1つの酸素原子を介するものであることを条件とする、実施形態2Cのカンプトテシンコンジュゲート。

【0688】

5C. グルクロニド単位が、以下の式：

【化146】



【0689】

(式中、Suは、単糖類のヘキソース体であり、O'は、グリコシダーゼにより切断することができるグリコシド結合の酸素原子を表し、単一アスタリスク(*)で印を付けた波線は、 R^F および R^F 'の少なくとも1つが $-H$ である、CPT1、CPT4もしくはCPT6のアミノ置換基の窒素原子への、またはスペーサー単位(Y)への共有結合部位を示すか、あるいはCPT1～CPT7のいずれか1つのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子への共有結合部位を示し、二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、Qの残部への共有結合部位を示す)

を有し、

【0690】

10

20

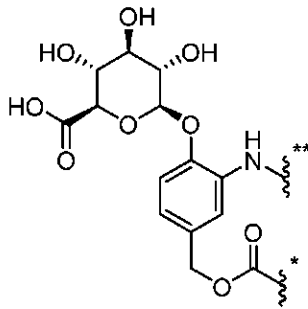
30

40

50

特に、グルクロニド単位が、以下の式：

【化 1 4 7】



10

を有する、実施形態 2 C、3 C または 4 C のカンプトテシンコンジュゲート。

【0 6 9 1】

6 C. Q が、 $-Z-A-RL-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-Y-$ または $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$ の式を有するリンカー単位であり、スペーサー単位 (Y) が、以下の式：

【化 1 4 8】



20

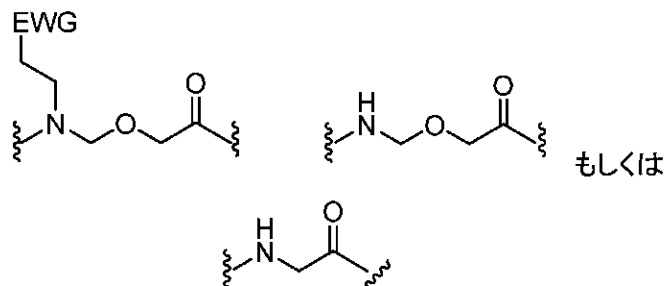
【0 6 9 2】

(式中、EWG は、電子求引基であり、 O^* は、D のヒドロキシ置換基に由来する酸素原子を表し、窒素原子に隣接する波線は、グルクロニド単位のカルボニル炭素原子への共有結合部位を示し、 O^* に隣接する波線は、D の残部への共有結合部位を示す) を有するか、または

【0 6 9 3】

D が、 R^F および R^F ' のそれぞれが $-H$ である、CPT 1、CPT 4 もしくは CPT 6 である場合、スペーサー単位 (Y) が、以下の式：

【化 1 4 9】



40

【0 6 9 4】

(式中、EWG は、電子求引基であり、窒素原子に隣接する波線は、グルクロニド単位のカルボニル炭素原子への共有結合部位を示し、カルボニル炭素原子に隣接する波線は、CPT 1、CPT 4 または CPT 6 のアミノ置換基の窒素原子への共有結合部位を示す) を有する、実施形態 5 C のカンプトテシンコンジュゲート。

【0 6 9 5】

7 C. $-Z-A-$ が、スクシンイミドアルカノイル部分もしくはスクシンイミドおよびトリアゾリル部分を含み、その各々が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のス

50

クシンイミド環を必要に応じて有しており、トリアゾール部分が、薬物リンカー化合物のアルキニル部分への化学修飾されている標的剤に由来するアジド置換基の1, 3-双極子環化付加から必要に応じて形成され、標的剤が、コンジュゲートのリガンド単位への前駆体であるか、または

【0696】

—Z—A—が、カンプトテシン—リンカー化合物のmDPR部分から誘導可能なコハク酸アミド部分を含むか、もしくは加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミド—プロピオニル部分を含み、

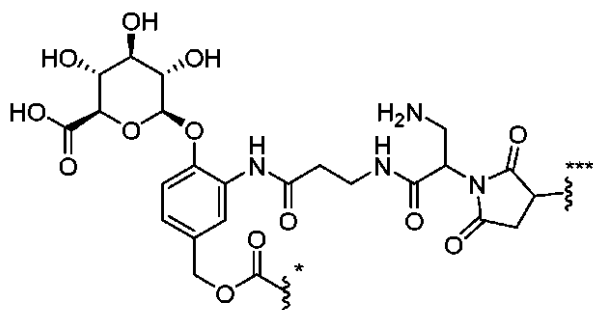
【0697】

ただし、Dは、そのアミノ置換基の窒素原子を介する共有結合を有し、—Z—A—は、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミドおよびトリアゾリル部分を含むか、もしくはDがCPT1である場合、mDPR部分から誘導可能なコハク酸アミド部分を含むことを条件とし、または、Dは、そのラクトン環上にヒドロキシル置換基の酸素原子への共有結合を有しており、DがCPT1である場合、—Z—A—は、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミド—アルカノイル—β—アラニル部分を含むことを条件とする、実施形態5Cのカンプトテシンコンジュゲート。

【0698】

8C. Qが、以下の式：

【化150】



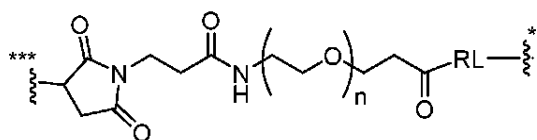
【0699】

またはその塩（—Z—A—は、好ましくはそのスクシンイミド環が、コハク酸アミド部分として加水分解形態であるスクシンイミド—アルカノイル—β—アラニル部分であり、スクシンイミド環は、カンプトテシン—リンカー化合物のmDPR部分から誘導可能であり、単一アスタリスク（*）で印を付けた波線は、CPT1～CPT7のいずれか1つのラクトン環を置換するヒドロキシル官能基の酸素原子への、R^FおよびR^F′が—HであるCPT1、CPT4もしくはCPT6のアミン官能基の窒素原子への、またはスパーサー単位への共有結合部位を示し、三重アスタリスク（***）で印を付けた波線は、Lの硫黄原子への共有結合点を示す）を有するか、または

【0700】

Qが—Z—A—S*—RLである場合、Qが、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有する、以下の式：

【化151】



【0701】

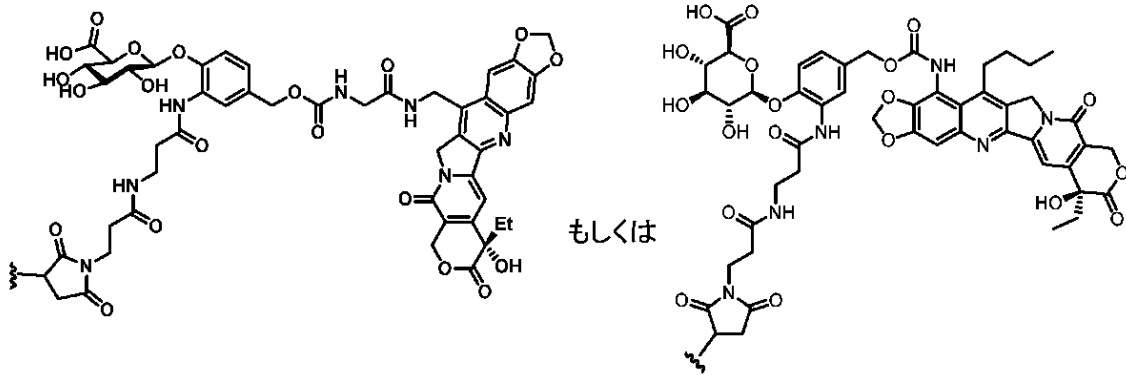
（式中、下付き文字nは、1～50の範囲の整数、好ましくは4であり、単一アスタリ

スク（*）で印を付けた波線は、CPT1～CPT7のいずれか1つのヒドロキシもしくはアミン官能基のヘテロ原子への、またはスペーサー単位（Y）への共有結合部位を示し、三重アスタリスク（***）で印を付けた波線は、Lの硫黄原子への共有結合点を示す）を有する、実施形態7Cのカンプトテシンコンジュゲート。

【0702】

9C. -Q-Dが、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有する、以下の構造：

【化152】



10

20

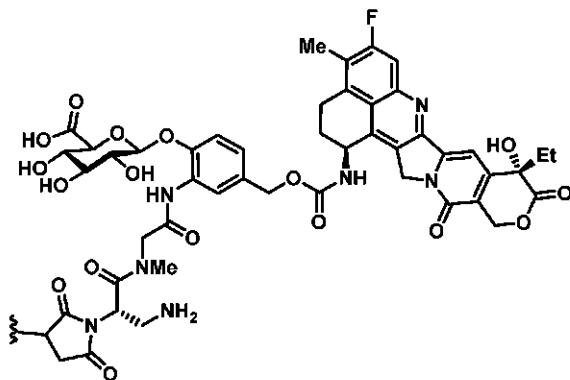
【0703】

またはその塩（式中、波線は、リガンド単位の硫黄原子へのスクシンイミド環の共有結合部位を示す）を有するか、あるいは

【0704】

-Q-Dが、以下の構造：

【化153】



30

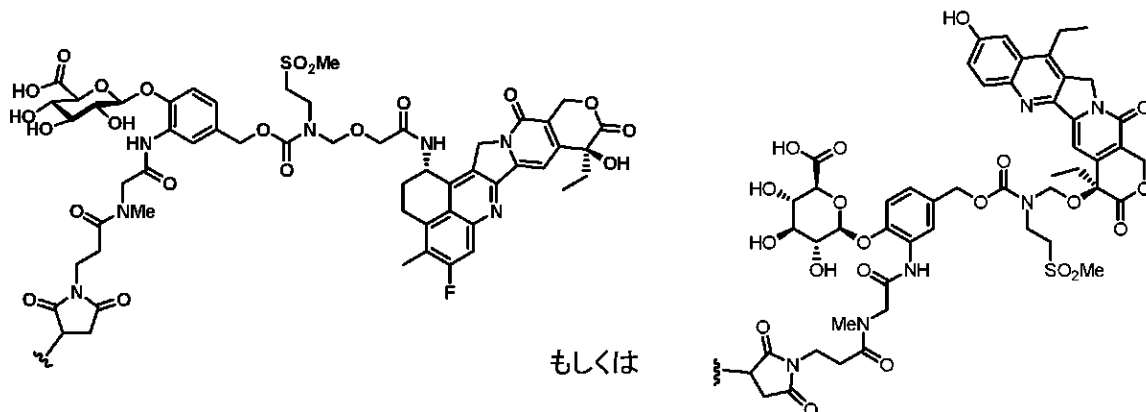
【0705】

またはその塩を有するか、あるいは-Q-Dが、以下の構造

40

50

【化 1 5 4】



10

【0 7 0 6】

またはその塩（式中、波線は、リガンド単位の硫黄原子へのスクシンイミド環の共有結合部位を示し、スクシンイミド環は、コハク酸アミド部分として加水分解形態にある）を有する、実施形態 6 C のカンプトテシンコンジュゲート。

【0 7 0 7】

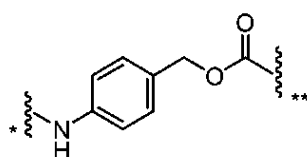
1 0 C. Q が、 $-Z-A-$ ； $-Z-A-S^*-W-$ および $-Z-A-B(S^*)-W-$ からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、A が、コネクター単位であるか、または Q が、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ ； $-Z-A-B(S^*)-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-W-RL-$ および $-Z-A-B(S^*)-W-RL-$ からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、A が、コネクター単位であり、RL が、グルクロニド単位以外の放出可能リンカーである、実施形態 1 C のカンプトテシンコンジュゲート。

20

【0 7 0 8】

1 1 C. Q が、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ および $-Z-A-S^*-W-RL-$ からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、RL が、以下の式：

【化 1 5 5】



30

【0 7 0 9】

（式中、二重アスタリスク（**）で印を付けた波線は、D への共有結合部位を示し、単一アスタリスク（*）で印を付けた波線は、A、S* または W への共有結合点を示す）を有する、実施形態 1 0 C のカンプトテシンコンジュゲート。

【0 7 1 0】

1 2 C. $-Q-D$ が、 $-Z-A-S^*-W-RL-D$ の式を有し、D が、R^F および R^F ' のそれぞれが -H である CPT 1、CPT 4 もしくは CPT 6 であり、そのそれぞれが、アミン置換基の窒素原子への共有結合を有し、W が、N-メチルグリシン（サルコシン）、N-メチルアラニン、N-メチルβ-アラニン、バリン、N-メチルバリン からなる群から選択されるアミノ酸単位であるか、または

40

【0 7 1 1】

D が、ラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子への共有結合を有する CPT 1 ~ CPT 7 のいずれか 1 つであり、W が、グルタミン酸もしくはリシンからなる群から選択されるアミノ酸単位である、

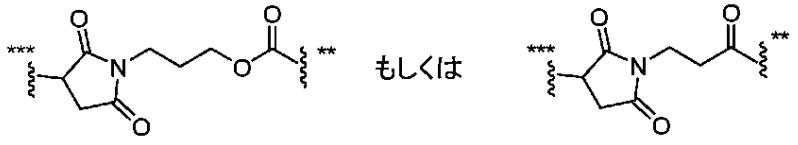
実施形態 1 0 C または 1 1 C のカンプトテシンコンジュゲート。

50

【0712】

13C. $-Z-A-$ が、スクシンイミド-アルカノイル部分もしくはスクシンイミドおよびトリアゾール部分を含み、その各々が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環、もしくはカンプトテシン-リンカー化合物のmDPRから誘導可能なコハク酸アミド部分を必要に応じて有しているか、または $-Z-A$ が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有する、以下の式：

【化156】



10

【0713】

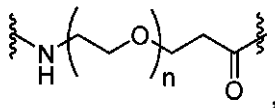
(式中、二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、 S^* への共有結合部位を示し、三重アスタリスク(***)で印を付けた波線は、Lの硫黄原子への共有結合点を示す)を有する、実施形態12Cのカンプトテシンコンジュゲート。

【0714】

14C. Qが、 $-Z-A-S^*-R_L-$ および $-Z-A-S^*-W-R_L-$ からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、 S^* が、以下の式：

20

【化157】

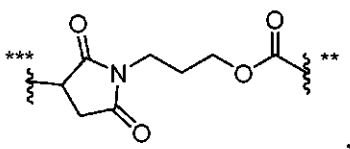


【0715】

(式中、下付き文字nは、2～36の範囲の整数であり、窒素原子に隣接する波線は、Aのカルボニル炭素原子への共有結合部位を示し、カルボニル炭素原子に隣接する波線は、 $-Z-A-S^*-R_L-$ の R_L または $-Z-A-S^*-W-R_L-$ のWのアミン官能基の窒素原子への共有結合部位を示し、特に、Qのいずれかの式における $-Z-A-$ は、以下の式：

30

【化158】



【0716】

(式中、二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、 S^* のアミン官能基の窒素原子への共有結合部位を示し、三重アスタリスク(***)で印を付けた波線は、Lの硫黄原子への共有結合点を示す)を有する、実施形態11Cのカンプトテシンコンジュゲート。

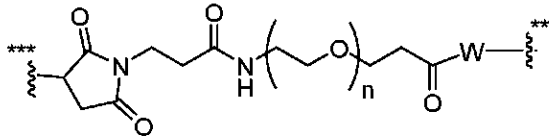
40

【0717】

15C. Qが、式 $-Z-A-S^*-W-$ または $-Z-A-S-W-R_L-$ のリンカー単位であり、いずれかの式における $-Z-A-S^*-W-$ が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有する、以下の式：

50

【化 1 5 9】



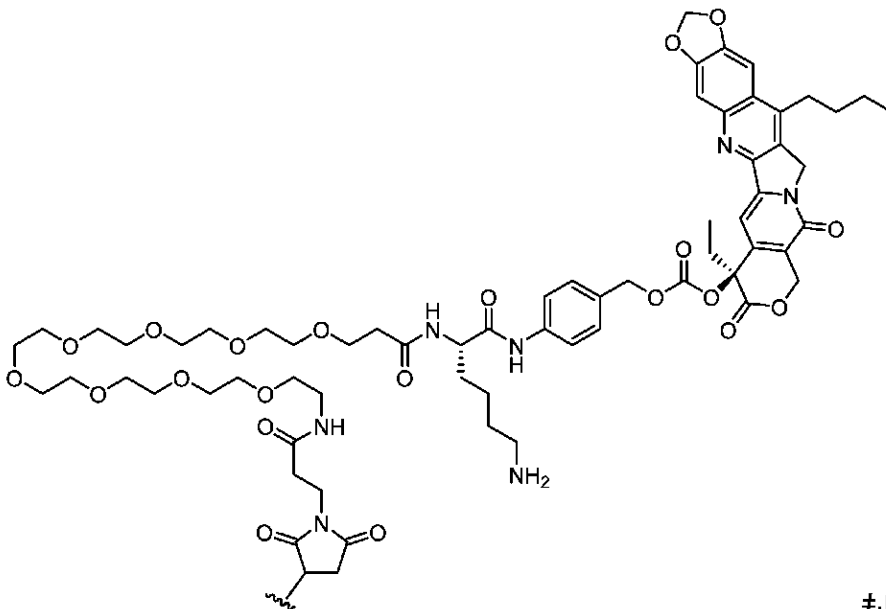
【 0 7 1 8】

(式中、下付き文字 n は、2～10 の範囲、好ましくは 2～4 の範囲の整数であり、二重アスタリスク (**) で印を付けた波線は、D または R L への共有結合部位を示し、三重アスタリスク (***) で印を付けた波線は、L の硫黄原子への共有結合点を示す) を有する、実施形態 11C のカンプトテシンコンジュゲート。

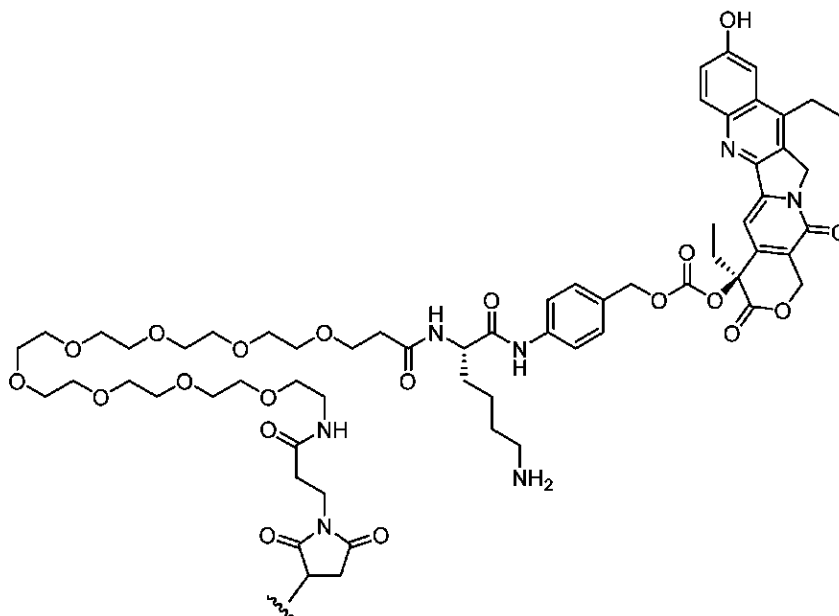
【 0 7 1 9】

16C. -Q-D が、以下の構造：

【化 1 6 0】



もしくは



10

20

30

40

50

またはその塩（波線は、リガンド単位の硫黄原子への、必要に応じてコハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環の共有結合点を示す）を有する、実施形態 10 C のカンプトテシンコンジュゲート。

【0720】

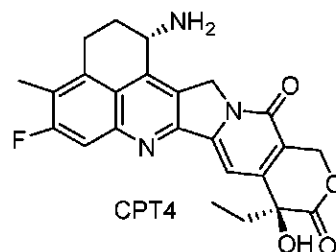
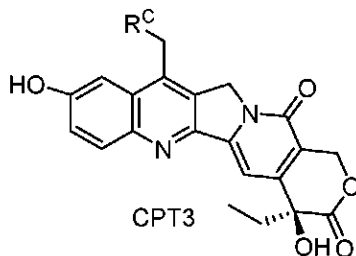
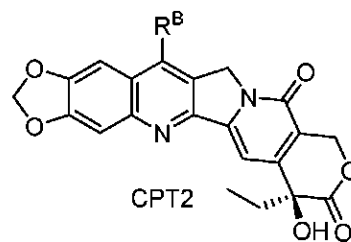
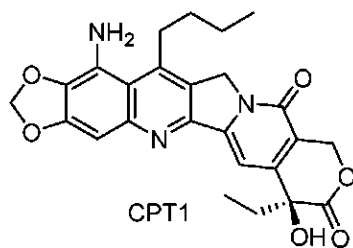
17 C. 以下からなる群から選択される式を有する、カンプトテシンーリンカー化合物：

- (i) $Z' - A - RL - D$;
- (ii) $Z' - A - RL - Y - D$;
- (iii) $Z' - A - S^* - RL - D$;
- (iv) $Z' - A - S^* - RL - Y - D$;
- (v) $Z' - A - B(S^*) - RL - D$;
- (vi) $Z' - A - B(S^*) - RL - Y - D$;
- (vii) $Z' - A - D$
- (viii) $Z' - A - S^* - W - D$
- (ix) $Z' - A - B(S^*) - W - D$
- (x) $Z' - A - S^* - W - RL - D$; および
- (xi) $Z' - A - B(S^*) - W - RL - D$

【0721】

〔式中、 Z' は、ストレッチャー単位前駆体であり、 A は、結合またはコネクター単位であり、 B は、並列コネクター単位であり、 S^* は、分配剤であり、 RL は、放出可能リンカーであり、 Y は、スペーサー単位であり、 D は、以下の通りの CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5、CPT6 および CPT7 からなる群から選択されるカンプトテシン化合物：

【化161】



10

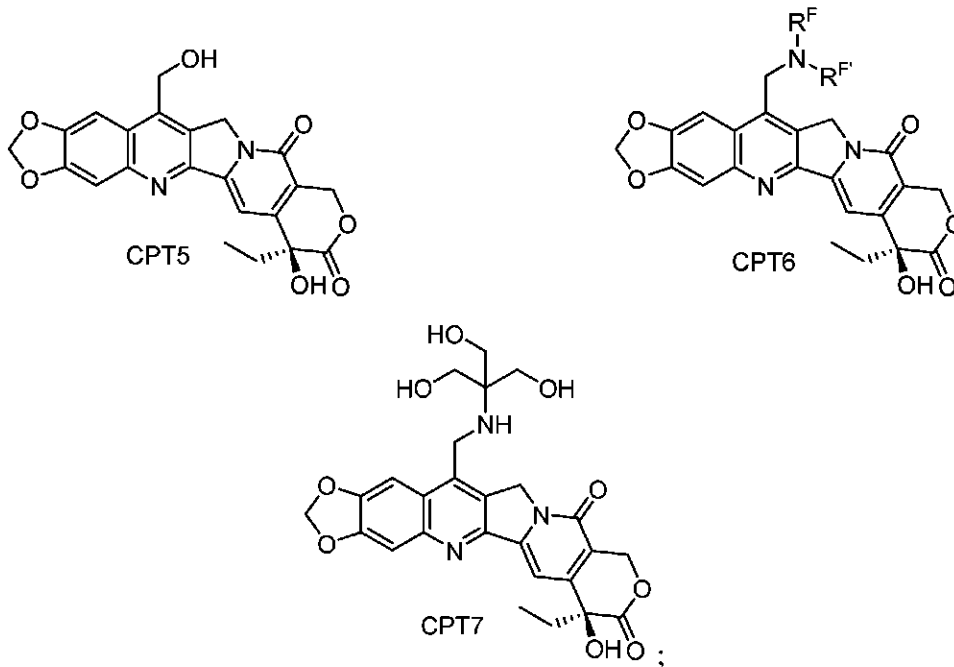
20

30

40

50

【化 1 6 2】



10

20

【0 7 2 2】

(R^B は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニルおよびフェニル $-C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択される部分であり、 R^C は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される部分であり、 R^F および $R^{F'}$ はそれぞれ、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、($C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ) $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 N 、 $N-(C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-アミノ-C_1 \sim C_8$ アルキル、 N 、 $N-ジ(C_1 \sim C_4$ アルキル) $アミノ-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $N-C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル $-C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル $-C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル $C(O)-$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、($C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、($C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニル、フェニル $-C_1 \sim C_4$ アルキル、ジフェニル $-C_1 \sim C_4$ アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール $-C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであるか、または R^F および $R^{F'}$ は、それらの各々が結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ から選択される0~3つの置換基を有する、5員環、6員環もしくは7員環を形成し、 R^B 、 R^C 、 R^F および $R^{F'}$ のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ からなる群から選択される0~3つの置換基により置換されている)であり、

30

40

【0 7 2 3】

カンプトテシン-リンカー化合物が、式(i)、式(ii)、式(iii)、式(iv)、式(v)または式(vi)である場合、Dの共有結合点は、CPT1~CPT7のいずれか1つのヒドロキシルまたはアミノ置換基のいずれか1つのヘテロ原子に対するものであるか、あるいはカンプトテシン-リンカー化合物が、式(vii)、式(viii)もしくは式(ix)であるか、またはカンプトテシン-リンカー化合物が、 R_L がグルク

50

ロニド単位以外の放出可能単位である式 (i i i)、式 (i v)、式 (x) もしくは式 (x i) である場合、D の共有結合点は、C P T 1 ~ C P T 7 のいずれか 1 つのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子に対するものであり、

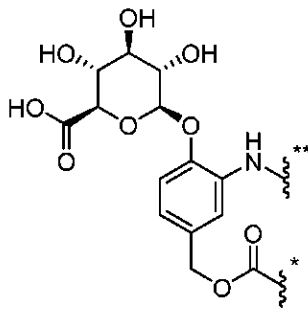
【0724】

ただし、共有結合点が、C P T 6 のアミノ置換基の窒素原子に対するものである場合、 R^F および R^F ' の少なくとも 1 つは、 $-H$ であることを条件とし、ただし、D が、そのアミノ置換基の窒素原子を介する共有結合を有する C P T 1 である場合、式 (i)、式 (i i)、式 (i i i)、式 (i v)、式 (v) および式 (v i) のカンプトテシンーリンカー化合物の $Z' - A -$ は、マレイミドーカプロイルー β -アラニル部分以外であることを条件とする】。

【0725】

18C. A が、コネクター単位であり、R L が、特に以下の構造：

【化163】



【0726】

(式中、単一アスタリスク (*) で印を付けた波線は、D またはスペーサー単位 (Y) への共有結合部位を示し、二重アスタリスク (**) で印を付けた波線は、A、B または S* への共有結合点を示す)

を有するグルクロニド単位である、式 (i)、式 (i i) ; 式 (i i i)、式 (i v)、式 (v) および式 (v i) からなる群から選択される式を有する、実施形態 17C のカンプトテシンーリンカー化合物。

【0727】

19C. D の共有結合点が、C P T 1 ~ C P T 7 のいずれか 1 つのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子を介するものである、実施形態 18C のカンプトテシンーリンカー化合物。

【0728】

20C. D が、C P T 1、C P T 4 または C P T 6 であり、C P T 1 の結合点が、そのアミン官能基の窒素原子を介するものであり、ただし、 $Z' - A -$ が、マレイミドーカプロイルー β -アラニル以外であり、C P T 4 の結合点が、そのアミン官能基の窒素原子に対するものであり、C P T 6 の結合点が、そのアミン官能基の窒素原子を介するものであることを条件とし、ただし、 R^F および R^F ' の少なくとも 1 つが、 $-H$ であることを条件とする、実施形態 18C のカンプトテシンーリンカー化合物。

【0729】

21C. S* が PEG 基である、式 (i i i)、式 (i v)、式 (v) および式 (v i) を有する、実施形態 17C のカンプトテシンーリンカー化合物。

【0730】

22C. D が、C P T 1 ~ C P T 7 のいずれか 1 つであり、スペーサー単位 (Y) が、以下の式：

10

20

30

40

50

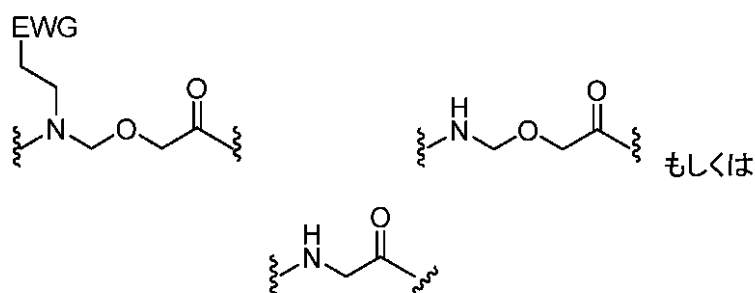
【化 1 6 4】



【0 7 3 1】

(式中、EWGは、電子求引基であり、O*は、Dのヒドロキシ官能基に由来する酸素原子を表し、窒素原子に隣接する波線は、グルクロニド単位のカルボニル炭素原子への共有結合部位を示し、O*に隣接する波線は、Dの残部への共有結合部位を示す)を有するか、またはDが、R^FおよびR^F'のそれぞれが-HであるCPT1、CPT4およびCPT6からなる群から選択され、スペーサー単位(Y)が、以下の式：

【化 1 6 5】



【0 7 3 2】

(式中、EWGは、電子求引基であり、窒素原子に隣接する波線は、グルクロニド単位のカルボニル炭素原子への共有結合部位を示し、カルボニル炭素原子に隣接する波線は、R^FおよびR^F'のそれぞれが-Hである、CPT1、CPT4またはCPT6のアミン官能基の窒素原子への共有結合部位を示す)を有する、式(i i)、式(i v)または式(v i)を有する実施形態18Cのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0 7 3 3】

23C. Aが、トリアゾリル部分を含むコネクター単位を有するコンジュゲートをもたらすよう、カンプトテシンコンジュゲートのリガンド単位への前駆体である、化学修飾されている標的剤に由来するアジド置換基との1, 3-双極子環化付加を起こすことが可能なアルキニル部分を含む、実施形態17C~22Cのいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0 7 3 4】

23C. Z'-A-が、マレイミド-アルカノイル部分またはmDPRを含み、その塩基性窒素原子が、必要に応じてプロトン化されているか、または酸不安定保護基により保護されており、ただし、Dが、そのアミノ置換基の窒素原子を介する共有結合を有するCPT1である場合、Z'-A-は、mDPRを含み、特に、DがCPT1である場合、Dが、そのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子への共有結合を有することを条件として、Z'-A-が、mDPRまたはマレイミド-アルカノイル-β-アラニル部分を含むことを条件とする、実施形態17C~22Cのいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0 7 3 5】

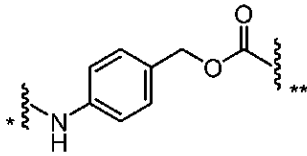
24C. Aがコネクター単位である、式(v i i)、式(v i i i)もしくは式(i x)を有する、またはAがコネクター単位であり、RLがグルクロニド単位以外の放出可能リンカーである、式(i)、式(i i i)、式(x)もしくは式(x i)を有する、実

施形態 17C のカンプトテシンーリンカー化合物。

【0736】

25C. RL が、以下の式：

【化166】



10

【0737】

(式中、二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、Dへの共有結合部位を示し、単一アスタリスク(*)で印を付けた波線は、A、S*またはWへの共有結合点を示す)を有する、式(i)、式(iii)または式(x)を有する、実施形態24Cのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0738】

26C. Wが、N-メチル-グリシン(サルコシン)、N-メチル-アラニン、N-メチル-β-アラニン、バリンおよびN-メチル-バリンからなる群から選択されるアミノ酸単位である、式(x)を有する実施形態25Cのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0739】

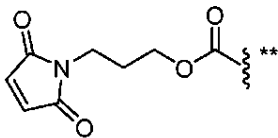
27C. Z'-A-が、マレイミド-アルカノイル部分またはmDPRを含み、その塩基性窒素原子が、必要に応じてプロトン化されているか、または酸不安定保護基によって保護されている、実施形態24C、25Cまたは26Cのカンプトテシンーリンカー化合物。

20

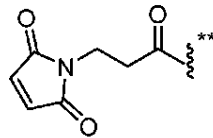
【0740】

28C. Z'-A-が、以下：

【化167】



および



30

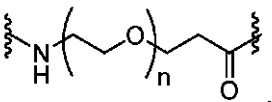
【0741】

(式中、二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、S*への共有結合部位を示す)からなる群から選択される式を有する、式(iii)または式(x)を有する、実施形態24C、25Cまたは26Cのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0742】

29C. S*が、以下の式：

【化168】



40

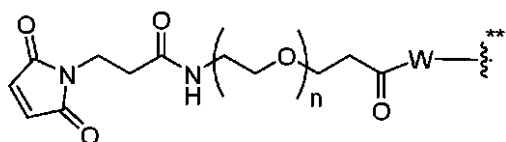
【0743】

(式中、下付き文字nは、2~36の範囲の整数である)を有する、式(iii)または式(x)を有する、実施形態24C、25Cまたは26Cのカンプトテシンーリンカー化合物。

【0744】

50

30C. Z'-A-S*-W-が以下の式：
【化169】



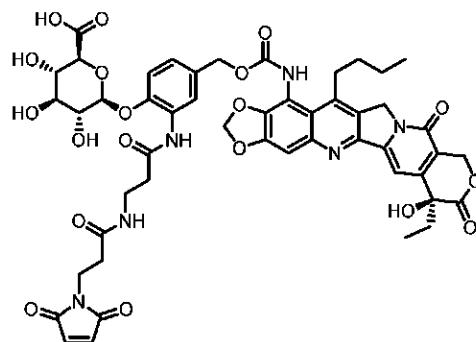
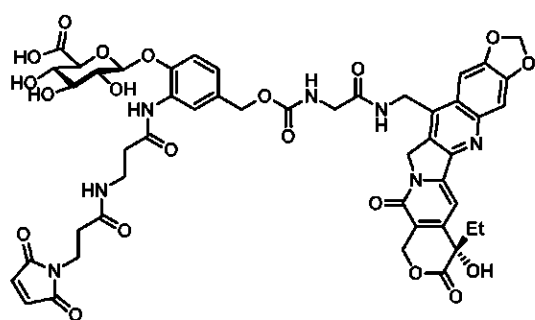
【0745】

(式中、下付き文字 n は、2～10 の範囲、好ましくは 2～4 の範囲の整数であり、二重アスタリスク (**) で印を付けた波線は、D または R L への共有結合部位を示す) を有する式 (viii) または式 (x) の実施形態 24C または 25C のコンプトテシンーリンカー化合物。

【0746】

31C. 以下の構造：

【化170】



10

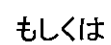
20

30

40

50

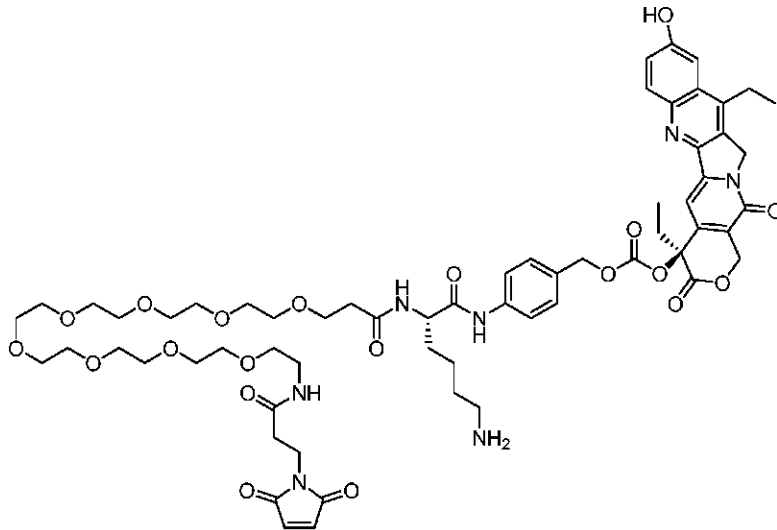
10



40

50

【化 1 7 2】



10

【 0 7 4 7】

またはその塩を有する、実施形態 1 7 C のカンプトテシン-リンカー化合物。

【 0 7 4 8】

3 2 C. 対象において、がんを処置するための医薬の調製における、カンプトテシンコンジュゲートの使用であって、カンプトテシンコンジュゲートが、実施形態 1 C の式を有しており、特に前記がんが、リンパ腫、白血病および固形腫瘍、好ましくはリンパ腫または白血病からなる群から選択される、使用。

20

【 0 7 4 9】

3 3 C. 実施形態 1 C のカンプトテシンコンジュゲートおよび少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的に許容される組成物。

【 0 7 5 0】

3 4 C. それを必要とする対象における、がんを処置するための、有効量の実施形態 1 C のカンプトテシンコンジュゲートを含む組成物であって、特に前記がんが、リンパ腫、白血病および固形腫瘍、好ましくはリンパ腫または白血病からなる群から選択される、組成物。

30

【 0 7 5 1】

3 5 C. 実施形態 1 のカンプトテシンコンジュゲートを調製する方法であって、前記方法が、請求項 1 7 のカンプトテシン-リンカー化合物の Z' に対して反応性のある官能基を有する標的剤に接触させて、これにより、それぞれ、構造的に標的剤および Z' に対応する、カンプトテシンコンジュゲートのリガンド単位とストレッチャー単位 (Z) との間に共有結合を形成するステップを含み、特に、

【 0 7 5 2】

標的剤が、反応性官能基がチオールである、少なくとも 1 つのシステイン残基を有する抗体であり、Z' がマレイミド部分を含むか、または
標的剤が、反応性官能基としてアジド含有残基を有するよう修飾されている抗体であり、Z' が、アルキン官能基を含み、前記アジドおよびアルキン官能基が、1, 3-双極子環化付加を起こして、トリアゾール環系を形成することが可能である、方法。

40

【実施例】

【 0 7 5 3】

材料および方法

以下の材料および方法は、別段の指定がない限り、この節で記載される合成手順に適用することができる。すべての商業的に入手可能な無水溶媒を、さらなる精製なしに使用した。出発材料、試薬および溶媒は、商業的供給業者 (Sigma Aldrich および F

50

i s c h e r) から購入した。生成物は、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって、B i o t a g e I s o l e r a O n e (商標) フラッシュ精製システム (C h a r l o t t e、NC) を利用して精製した。U P L C - M S は、W a t e r s A c q u i t y (商標) U P L C システムとインターフェース接続した質量分析計である W a t e r s 単一四重極検出器で、表 A ~ F に示されている U P L C 方法を使用して実施した。分取 H P L C は、W a t e r s 2 9 9 8 P D A 検出器と共に構成された W a t e r s 2 4 5 4 バイナリグラジエントモジュール溶媒送達システムで行った。生成物は、別段特定されない限り、適切な直径の P h e n o m e n e x M a x - R P 4 μ m S y n e r g i (商標) 8 0 Å 2 5 0 m m 逆相カラムによって、水中 0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸およびアセトニトリル中 0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸で溶離して精製した。

10

【 0 7 5 4 】

【表 1 3 】

表A:カラム-Waters Acuity UPLC BEH C18 2.1×50mm、1.7 μ m、逆相カラム、
溶媒A-0.1%ギ酸水溶液、溶媒B-アセトニトリルと0.1%ギ酸(方法A)。

時間(分)	流量(mL/分)	A%	B%	グラジエント
初期	0.5	97	3	
1.70	0.5	40	60	リニア
2.00	0.5	5	95	リニア
2.50	0.5	5	95	リニア
2.80	0.5	97	3	リニア
3.00	0.5	97	3	リニア

20

【 0 7 5 5 】

【表 1 4 】

表B:カラム-Waters Acuity UPLC BEH C18 2.1×50mm、1.7 μ m、逆相カラム、
溶媒A-0.1%ギ酸水溶液、溶媒B-アセトニトリルと0.1%ギ酸(方法B)。

時間(分)	流量(mL/分)	A%	B%	グラジエント
初期	0.6	97	3	
1.50	0.6	5	95	リニア
2.40	0.6	5	95	リニア
2.50	0.6	97	3	リニア
2.80	0.6	97	3	リニア

40

【 0 7 5 6 】

50

【表 1 5】

表C:カラム-Kinetex F5 1.7 μ m 100 Å、2.1 × 50mm、逆相カラム、
溶媒A-0.1%ギ酸水溶液、溶媒B-アセトニトリルと0.1%ギ酸(方法C)。

時間(分)	流量(mL/分)	A%	B%	グラジエント
初期	0.5	97	3	
2.50	0.5	40	95	リニア
3.50	0.5	5	95	リニア
3.75	0.5	97	3	リニア
4.00	0.5	97	3	リニア

10

【 0 7 5 7】

【表 1 6】

表D:カラム-Waters CORTECS C18 1.6 μ m、2.1 × 50mm、逆相カラム、
溶媒A-0.1%ギ酸水溶液、溶媒B-アセトニトリルと0.1%ギ酸(方法D)。

20

時間(分)	流量(mL/分)	A%	B%	グラジエント
初期	0.6	97	3	
1.70	0.6	40	60	リニア
2.00	0.6	5	95	リニア
2.50	0.6	5	95	リニア
2.80	0.6	97	3	リニア
3.00	0.6	97	3	リニア

30

【 0 7 5 8】

【表 1 7】

表E:カラム-Waters CORTECS C18 1.6 μ m、2.1 × 50mm、逆相カラム、
溶媒A-0.1%ギ酸水溶液、溶媒B-アセトニトリルと0.1%ギ酸(方法E)。

時間(分)	流量(mL/分)	A%	B%	グラジエント
初期	0.6	97	3	
1.50	0.6	5	95	リニア
2.40	0.6	5	95	リニア
2.50	0.6	97	3	リニア
2.80	0.6	97	3	リニア

40

【 0 7 5 9】

50

【表 1 8】

表F:カラム-Waters CORTECS C8 1.6 μ m、2.1 $\times$ 50mm、逆相カラム、
溶媒A-0.1%ギ酸水溶液、溶媒B-アセトニトリルと0.1%ギ酸(方法F)。

時間(分)	流量(mL/分)	A%	B%	グラジエント
初期	0.6	97	3	
1.50	0.6	5	95	リニア
2.40	0.6	5	95	リニア
2.50	0.6	97	3	リニア
2.80	0.6	97	3	リニア

【 0 7 6 0】

10

20

30

40

50

【表 19】

表 G:略語一覧

AcOH	酢酸
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル保護基
DCM	ジクロロメタン
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド (dimethyacetamide)
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
Fmoc	9-フルオレニルメチルカルバメート
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3- トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘ キサフルオロホスフェート
Hex	ヘキサン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
MP	3-マレイミドプロピル
MS	質量分析
OSu	N-ヒドロキシスクシンイミド
PEG	ポリエチレングリコール
PPTS	ピリジニウムパラ-トルエンスルホン酸
Prep	分取
TFA	トリフルオロ酢酸
TSTU	N,N,N',N'-テトラメチル-O-(N-スクシンイミジ ル)ウロニウムテトラフルオロボレート
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー

カンプトテシン化合物の調製

【0761】

以下の実施例で提供されるカンプトテシン化合物は、本明細書に記載されるカンプトテシン-リンカー化合物およびカンプトテシンコンジュゲートの調製において使用することができる。

【0762】

(実施例1)

10

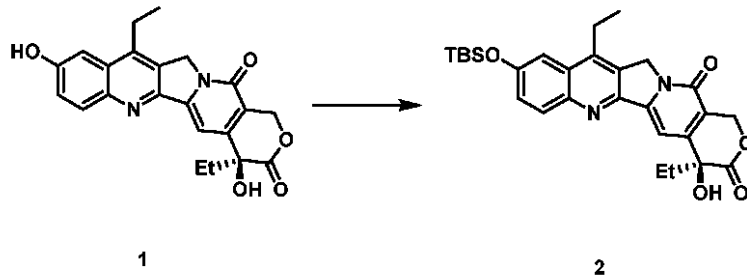
20

30

40

50

【化173】



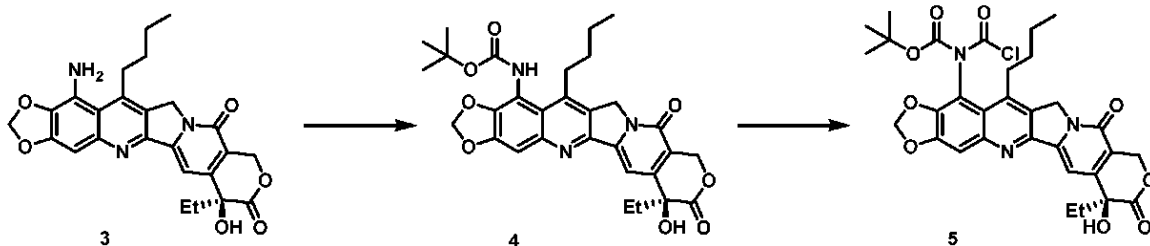
【0763】

MedChemExpressから購入したSN-38（化合物1、160.0mg、0.4077mmol）を、無水DCM（2mL）に懸濁させた。DIPEA（0.22mL、1.3mmol）を添加した後、TBSCl（154mg、1.02mmol）を添加した。化合物1が可溶性になるまで、反応物を30分間攪拌し、完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物をMeOHでクエンチし、シリカプラグを介して濾過し、真空中で濃縮した。得られた無色の油状物を、Hexと共に研和した。生成物が溶液から沈殿した。沈殿物を濾過によって収集し、Hexですすいで、化合物2（TBS-SN-38）を濁った白色の固体として得た（200mg、0.395mmol、97%）。LC-MS（方法B）： $t_R=1.86$ 分； $C_{28}H_{35}N_2O_5Si$ のMS（ m/z ） $[M+H]^+$ 算出値507.23、実測値506.96。

【0764】

（実施例2）

【化174】



【0765】

化合物3を、Bioconjugate Chem. 2009, 20,1242-1250によって記載されている手順に従って合成した。化合物3（50mg、0.108mmol）をDCM（1mL）に溶解させた。DMAP（13mg、0.11mmol）を反応物に添加した後、Boc₂O（24mg、0.11mmol）を添加した。反応物を5分間攪拌し、その時点で、所望の生成物への完全な変換が観察された。保護された生成物を、カラムクロマトグラフィー10G Biotage Ultraによって、DCM中0~5%MeOHで精製した。所望の生成物を含有する画分を、真空中で濃縮して、化合物4を黄色の固体として得た（49mg、0.087mmol、80%）。LC-MS（方法A）： $t_R=2.24$ 分； $C_{30}H_{34}N_3O_8$ のMS（ m/z ） $[M+H]^+$ 算出値564.23、実測値564.10。

【0766】

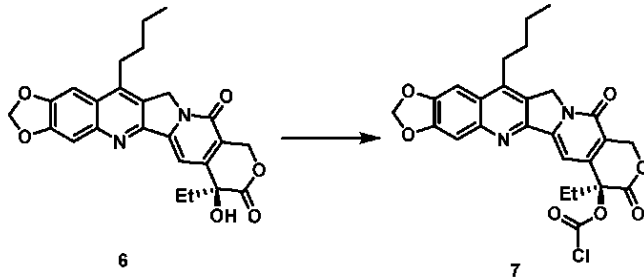
化合物4（49mg、0.087mmol）を、無水DCM（2mL）に溶解させた。DMAP（37mg、0.304mmol）を添加し、反応物を0℃に冷却した。DCMに10mg/mLで溶解させたトリホスゲン（12mg、0.039mmol）を、反応物に15分にわたって滴下添加した。2μLのアリコートを、MeOH希釈剤98μL中でクエンチし、UPLC-MS上に注入した。MeOH付加物への完全な変換が、UPLC-MSによって観察された。反応混合物（化合物5）は、適切なリンカーとのカップリ

ングステップで直接使用することができる。LC-MS（方法A）： $t_R = 2.09$ 分； $C_{32}H_{36}N_3O_{10}$ のMS（ m/z ） $[M+H]^+$ 算出値622.24、実測値622.02。

【0767】

（実施例3）

【化175】



10

【0768】

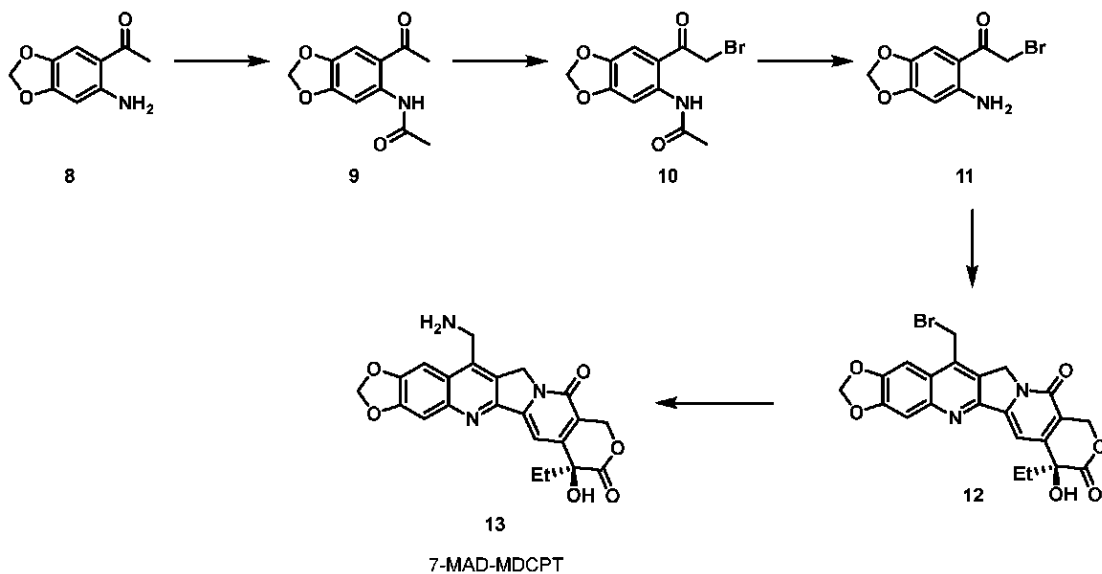
Bioconjugate Chem. (2009) 20: 1242-1250に記載されている手順に従って合成した化合物6（150mg、0.334mmol）を、無水DCM（2mL）に溶解させた。DMAP（143mg、1.17mmol）を添加した。無水DCM（50mg/mL）に溶解させたトリホスゲン（45mg、0.15mmol）を、5分にわたって滴下添加した。反応物を室温で30分間攪拌した。反応混合物の2μLのアリコートを、MeOH希釈剤98μL中でクエンチした。MeOH炭酸塩へのほぼ完全な変換が観察され、クロロギ酸塩の形成が示された。そうして得られた化合物7は、適切なリンカーとのカップリングステップで、さらなる精製なしに使用される。LC-MS（方法A）： $t_R = 1.55$ 分； $C_{27}H_{27}N_2O_8$ のMS（ m/z ） $[M+H]^+$ 算出値507.18、実測値507.06。

20

【0769】

（実施例4）

【化176】



30

40

【0770】

TCI Research Chemicals（カタログ番号A1356）から得た6-アミノ-3,4-(メチレンジオキシ)-アセトフェノン（8、5.00g、27.9mmol）を、DCM（100mL）に溶解させた。反応物を0℃に冷却し、DIPEA

50

(7.29 mL、41.9 mmol) を添加した後、塩化アセチル (2.49 mL、34.9 mL) をゆっくり添加した。反応物を室温に加温し、30 分間撹拌した。完全な変換が UPLC-MS によって観察された。反応物を MeOH (5 mL) でクエンチし、反応物を真空中で濃縮して、化合物 9 を白色の固体として得、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。LC-MS (方法 A) : $t_R = 1.37$; $C_{11}H_{12}NO_4$ の MS (m/z) [$M+H$]⁺ 算出値 222.08、実測値 222.11。

【0771】

化合物 9 (27.9 mmol) を、AcOH (100 mL) に溶解させた。AcOH (9.78 mL、55.8 mmol) 中 HBr 33% w/w をゆっくり添加した。臭素 (1.44 mL、27.9 mmol) を 15 分にわたって滴下添加した。反応物を 30 分間撹拌し、その時点で、所望の生成物への変換が観察された。反応物を氷水上に注ぎ、沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄した。濾液を乾燥させて、所望の生成物である化合物 10 と、出発材料および不純物である二臭素化生成物の混合物である黄色の粉末を得、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した (7.2 g、24 mmol、86%)。LC-MS (方法 A) : $t_R = 1.58$ 分; $C_{11}H_{11}BrNO_4$ の MS (m/z) [$M+H$]⁺ 算出値 299.99、実測値 299.90。

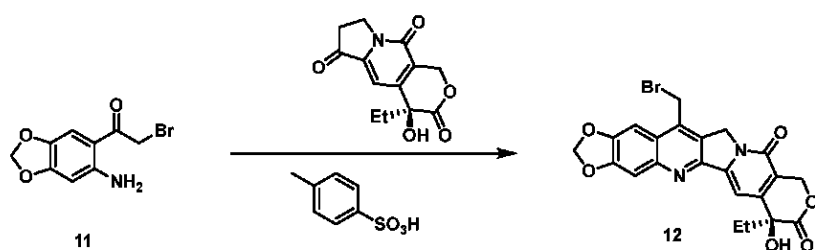
【0772】

化合物 10 (7.2 g、24 mmol) を、EtOH (100 mL) に溶解させた。濃 HBr (5 mL) を添加し、反応物を 60 分間加熱還流させた。脱保護生成物へのほぼ完全な変換が観察された。反応物を真空中で濃縮し、DCM (200 mL) および H₂O (200) mL で希釈した。水相を DCM (3×200 mL) で抽出し、収集した有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィーによって、DCM 中 0~10% MeOH で精製した。所望の生成物を少量の不純物と共に含有する画分を濃縮して、化合物 11 を黄色の粉末として得た (4.05 g、15.7 mmol、65%)。LC-MS (方法 A) : $t_R = 1.57$ 分; $C_9H_9BrNO_3$ の MS (m/z) [$M+H$]⁺ 算出値 257.98、実測値 257.71。

【0773】

(実施例 5)

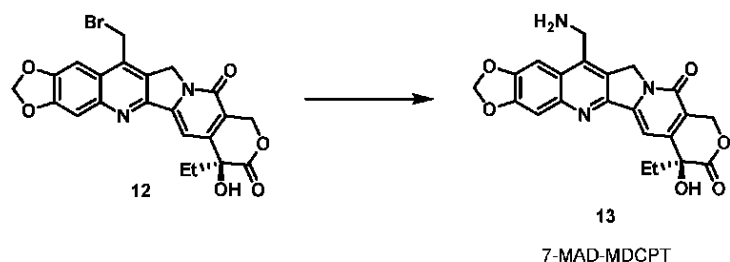
【化 177】



【0774】

化合物 11 (1.00 g、3.87 mmol)、p-TSA (667 mg、3.87 mmol)、および 4-エチル-4-ヒドロキシ-7,8-ジヒドロ-1H-ピラノ [3,4-f] インドリジン-3,6,10 (4H)-トリオン (1.02 g、3.87 mmol、Avra Laboratories Pvt. Ltd. から得た) を、フラスコに入れた。DCM (5 mL) を添加して、固体をホモジナイズし、次に窒素下で蒸発させた。次に、純粋な固体を、120°C に高真空下 (1 mbar) で 60 分間加熱した。反応物を室温に冷却し、粗製生成物を H₂O で沈殿させ、濾過し、H₂O で洗浄した。沈殿物を、カラムクロマトグラフィーによって、DCM 中 0~10% MeOH で精製した。所望の生成物を含有する画分を、真空中で濃縮して、化合物 12 を褐色の固体として得た (989 mg、2.04 mmol、53%)。LC-MS (方法 A) : $t_R = 1.62$ 分 (一般法 UPLC); $C_{22}H_{17}BrN_2O_6$ の MS (m/z) [$M+H$]⁺ 算出値 485.03、実測値 484.95。

【0775】
(実施例6)
【化178】



10

【0776】

化合物12 (188mg、0.387mmol)を、EtOH (5mL)に溶解させた。ヘキサメチレンテトラミン (163mg、1.16mmol)を添加し、反応物を還流状態で90分間攪拌した。反応物を冷却し、濃HCl水溶液 (0.1mL)を添加した。反応物を濃縮し、分取HPLCによって精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥させて、化合物13を濁った白色の固体として得た (109mg、0.259mmol、67%)。LC-MS (方法A) : $t_R = 0.89$; $C_{22}H_{20}N_3O_6$ のMS (m/z) [$M+H$] $^+$ 算出値 422.14、実測値 422.16。

20

【0777】

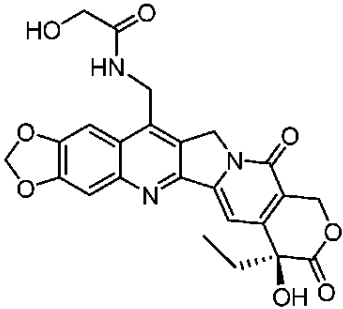
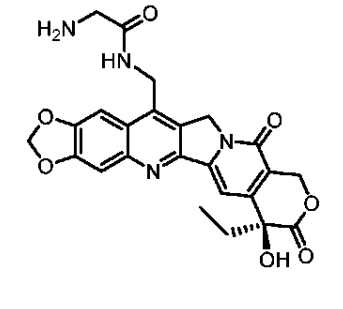
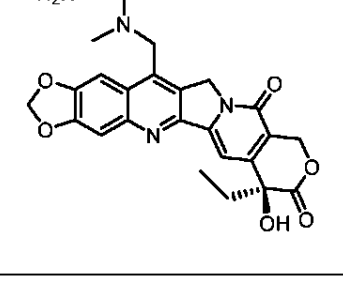
30

40

50

【表 20】

表H:化合物13(7-MAD-MDCPT)から調製したカンプトテシン化合物

番号	構造	親の正確な質量	算出されたMS (m/z) [M + H] ⁺	観察されたMS (m/z)	t_R
13a		479.13	480.14	480.08	1.20
13b		478.15	479.16	479.11	1.05
13c		492.16	493.17	493.00	1.4

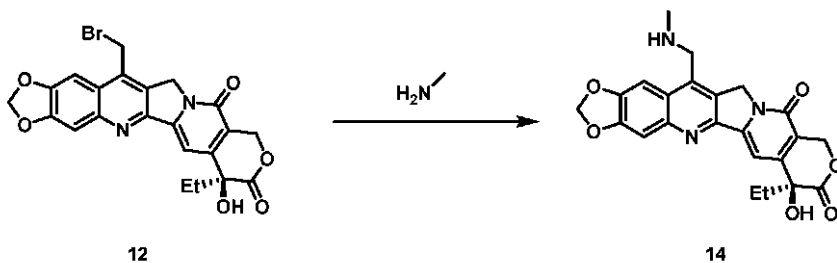
【0778】

表Hのカンプトテシン化合物は、式W-CPTの例示的な化合物であり、これは、Q-Dが式-Z-A-S*-W-Dもしくは-Z-A-B(S*)-W-Dを有するカンプトテシンのカンプトテシンコンジュゲートに、または式Z'-A-S*-W-DもしくはZ'-A-B(S*)-W-Dの薬物リンカー化合物に、それぞれ、第一級ヒドロキシまたはアミン官能基の酸素原子または窒素原子との共有結合を介して組み込まれる。

【0779】

(実施例7)

【化179】



10

20

30

40

50

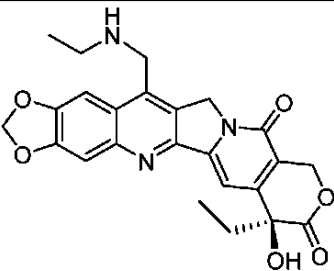
【0780】

実施例4からの化合物12 (10.0 mg、20.6 μmol) を、無水DMF (0.25 mL) に溶解させた。メチルアミン (THF中2 M、0.031 mL、62 μmol) を添加した。反応物を30分間攪拌し、次にAcOH (20 μL) でクエンチした。反応物を、分取HPLCによって精製した。所望の生成物(14)を含有する画分を凍結乾燥させて、黄色の固体を得た (3.27 mg、7.51 μmol 、36%)。LC-MS (方法D) : t_R = 1.57分; $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrNO}_3$ のMS (m/z) [$M+H$]⁺算出値257.98、実測値257.71。 t_R = 0.93分 (方法A) ; $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6$ のMS (m/z) [$M+H$]⁺算出値436.15、実測値435.78。

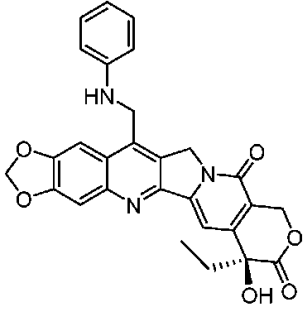
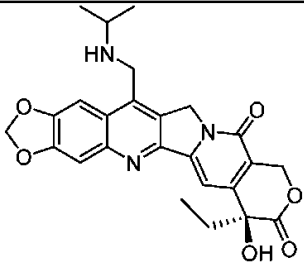
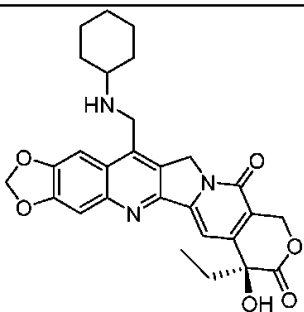
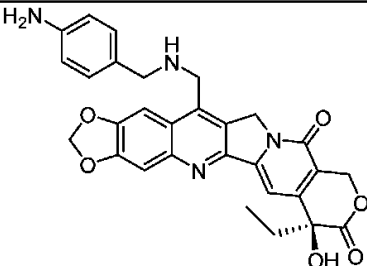
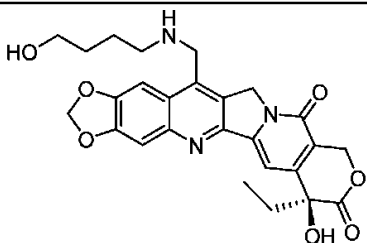
【0781】

【表21-1】

表I:実施例7に従って調製した他のカンプトテシン化合物

番号	構造	親の正確な質量	算出されたMS (m/z) [$M+H$]	観察されたMS (m/z)	t_R^*
14a		449.158685	450.17	450.14	1.19

【表 2 1 - 2】

14b		497.158685	498.17	498.05	1.22
14c		463.174336	464.18	464.00	0.98
14d		503.205636	504.22	504.16	1.16
14e		526.185235	527.20	526.08	1.11
14f		493.1849	494.19	493.88	1.03

10

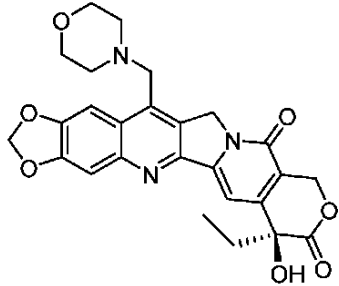
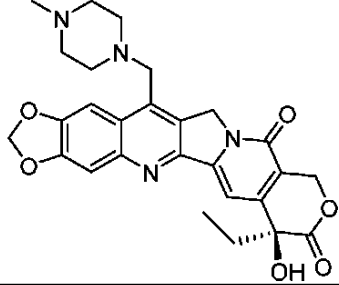
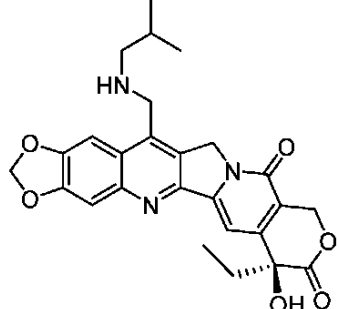
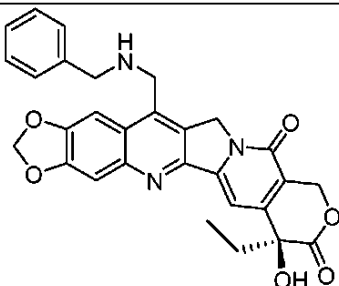
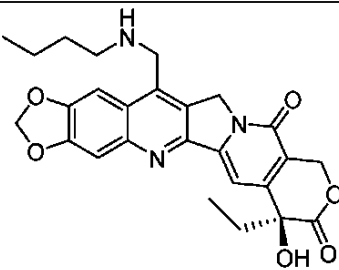
20

30

40

50

【表 2 1 - 3】

14g		491.16925	492.18	491.74	1.19
14h		504.200885	505.21	504.93	1.10
14i		477.189986	478.20	478.26	1.30
14j		511.174336	512.18	512.21	1.20
14k		477.189986	478.20	477.68	1.13

10

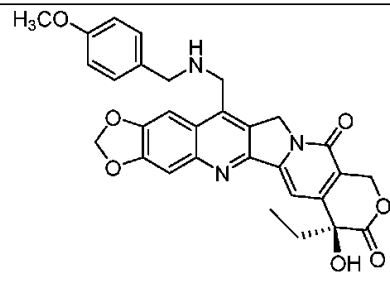
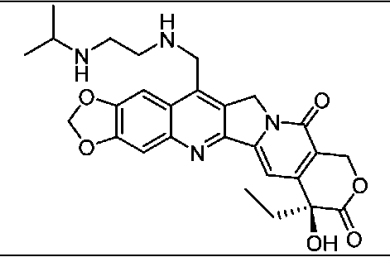
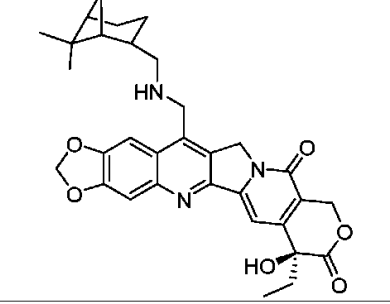
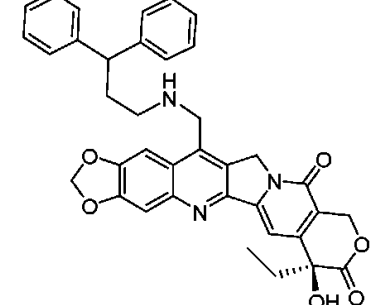
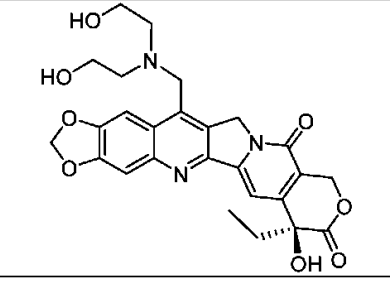
20

30

40

50

【表 2 1 - 4】

14l		541.1849	542.19	542.37	1.30
14m		506.216535	507.23	507.94	0.76
14n		557.252586	558.26	557.89	1.51
14o		615.236936	616.25	615.60	1.56
14p		509.179815	510.19	509.69	1.09

10

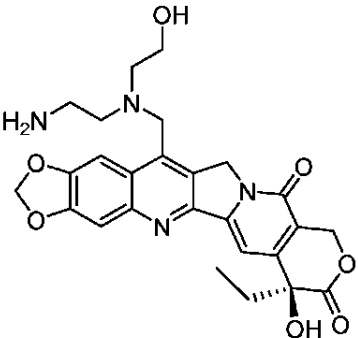
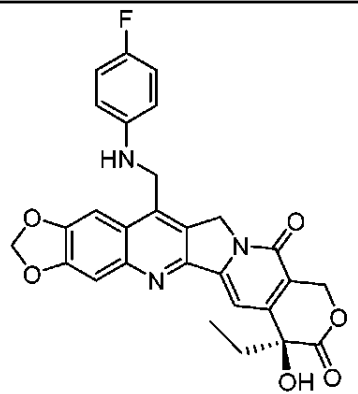
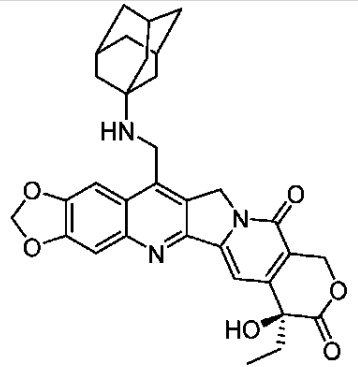
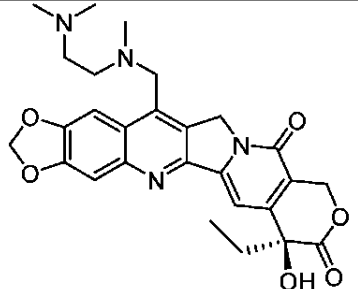
20

30

40

50

【表 2 1 - 5】

14q		508.195799	509.21	508.91	1.11
14r		515.149264	516.16	515.09	1.33
14s		555.236936	556.25	555.85	1.49
14t		506.216535	507.23	506.58	1.17

10

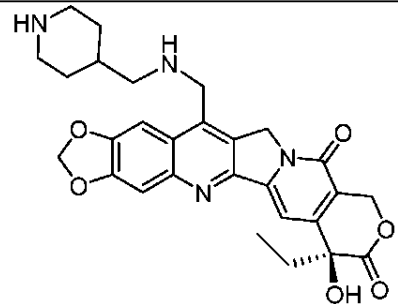
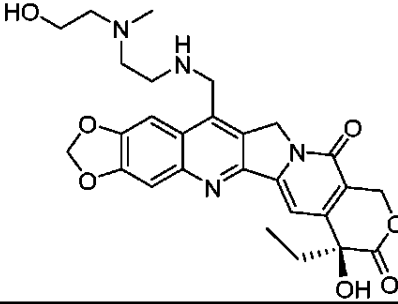
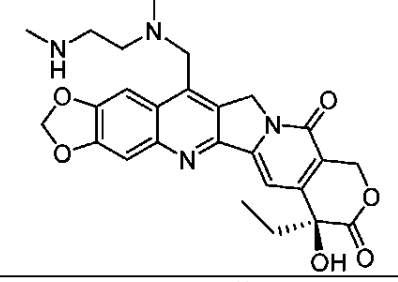
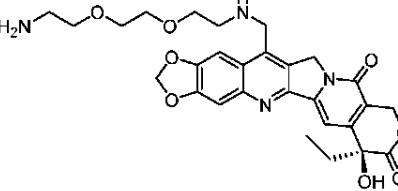
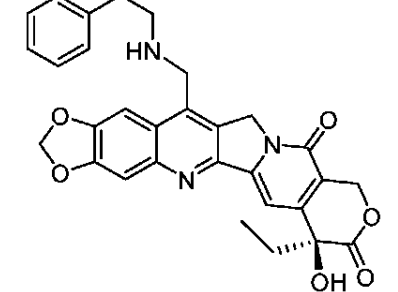
20

30

40

50

【表 2 1 - 6】

14u		518.216535	519.23	519.09	1.00
14v		522.211449	523.22	522.68	1.04
14w		492.200885	493.21	492.71	1.07
14x		552.222014	553.23	553.14	1.08
14y		525.189986	526.20	525.59	1.31

10

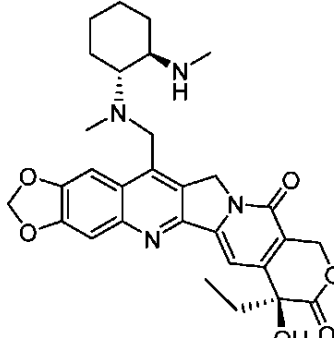
20

30

40

50

【表 2 1 - 7】

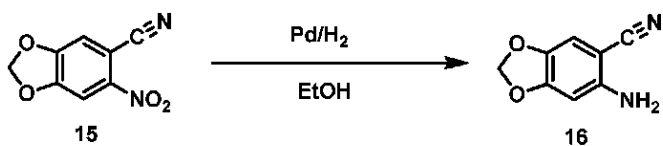
14z		546.247835	547.26	546.64	1.26
-----	---	------------	--------	--------	------

* LC-MS 方法 A

【0782】

(実施例 8)

【化 180】



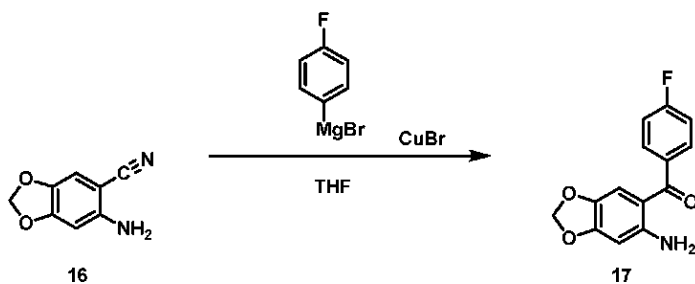
【0783】

Heterocycles, (2007) 71: 39-48) に記載される通り、6-ニトロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボニトリル (化合物 15、2.00 g、10.4 mmol) を調製し、次に EtOH (50 mL) に溶解させた。反応物を窒素雰囲気下に置いた。Pd/C (2.22 g、10% w/w、2.08 mmol) を反応物に添加し、それを水素雰囲気下に置いた。反応物を 2 時間攪拌した。反応物を、セライト床を介して濾過し、次に MeOH ですすいだ。溶離液を真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって、MeOH 中 0~10% DCM で精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮して、化合物 16 を赤色の固体として得た (1.46 g、9.00 mmol、87%)。LC-MS (方法 D) : $t_R = 1.14$ 分; $C_8H_7N_2O_2$ の MS (m/z) $[M+H]^+$ 算出値 163.05、実測値 162.37。

【0784】

(実施例 9)

【化 181】



【0785】

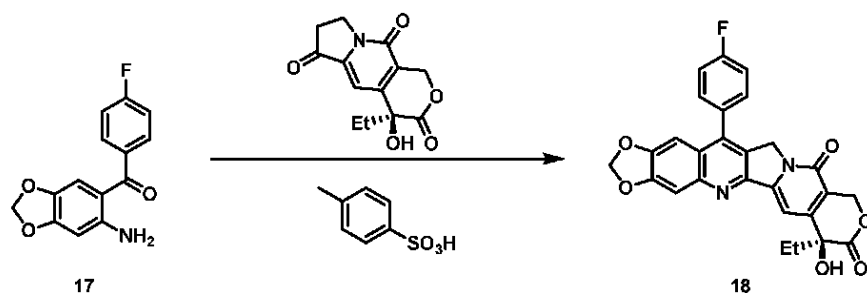
6-アミノ-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボニトリル (化合物 16、50 mg、0.31 mmol) を窒素雰囲気下に置き、無水 THF (1 mL) に溶解させた。CuBr (1.5 mg、0.010 mmol) を添加した後、THF (1.23 mL) 中 1 M の 4-フルオロフェニルマグネシウムブロミドを添加した。反応物を 60℃ に 30 分間

加熱し、次に室温に冷却した。15% H_2SO_4 溶液を反応物にゆっくり添加し、次に30分間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 (50 mL) に注ぎ、次に EtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィー10G Biotage Ultraによって、Hex中0~10% EtOAc で精製した。所望の生成物を含む画分を、真空中で濃縮して、化合物17を赤色の固体として得た (46.2 mg、0.178 mmol、58%)。LC-MS (方法D) : $t_R = 1.81$ 分; $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FNO}_3$ のMS (m/z) [$M+H$]⁺ 算出値260.07、実測値259.46。

【0786】

(実施例10)

【化182】



【0787】

化合物17 (46.2 mg、0.178 mmol)、p-TSA (30.7 mg、0.178 mmol)、および4-エチル-4-ヒドロキシ-7,8-ジヒドロ-1H-ピラノ[3,4-f]インドリジン-3,6,10(4H)-トリオン (46.9 mg、0.178 mmol、Avra Laboratories Pvt. Ltd. から得た) を、シンチレーションバイアルに入れた。DCM (1 mL) を添加して、固体をホモジナイズした。溶媒を窒素下で濃縮した。純粋な固体を高真空下 (1 mbar) で120℃に60分間加熱した。反応物をDCM (50 mL) で復元し、 H_2O で洗浄し、有機相を洗浄し MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィー10G Biotage Ultraによって、DCM中0~10% MeOHで精製した。所望の生成物 (18) を含む画分を、真空中で濃縮して、赤色の固体を得た (32.9 mg、0.0676 mmol、38%)。LC-MS (方法D) : $t_R = 1.81$ 分; $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_6$ のMS (m/z) [$M+H$]⁺ 算出値487.13、実測値487.19。

【0788】

【表22-1】

表J: 実施例9および10の手順に従って調製した他のカンプトテシン化合物

番号	構造	親の正確な質量	算出されたMS (m/z) [$M+H$] ⁺	観察されたMS (m/z)	t_R^*
----	----	---------	--	-------------------	---------

10

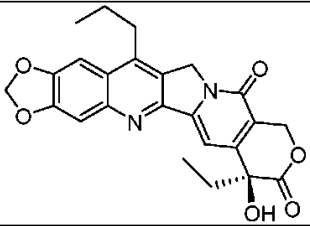
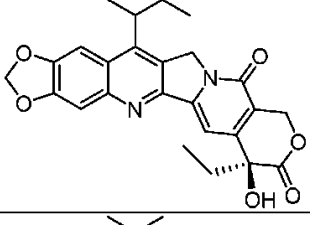
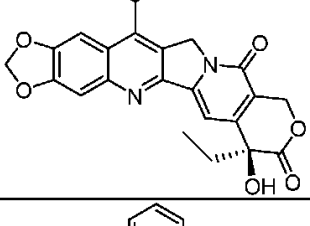
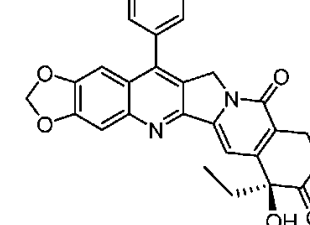
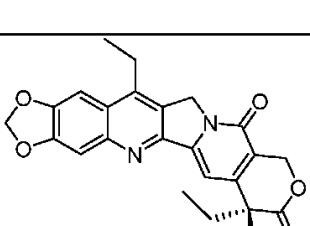
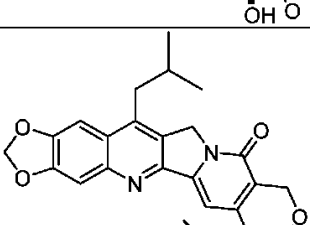
20

30

40

50

【表 2 2 - 2】

18a		434.147786	435.16	434.81	1.62
18b		448.163437	449.17	448.78	1.71
18c		434.147786	435.16	434.81	1.59
18d		468.132136	469.14	469.15	1.77
18e		420.132136	421.14	420.85	1.48
18f		448.163437	449.17	448.78	1.76

10

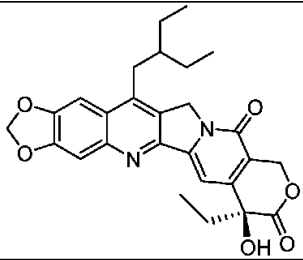
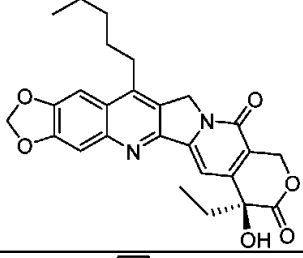
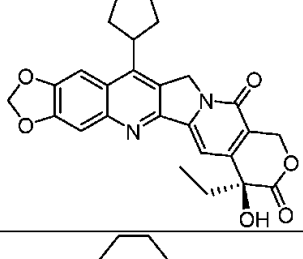
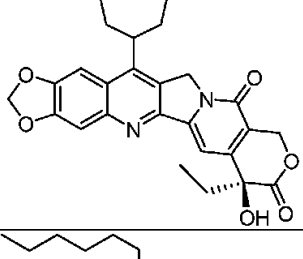
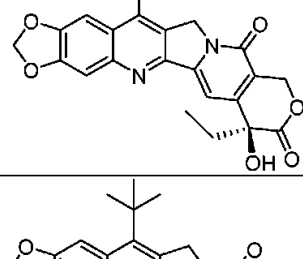
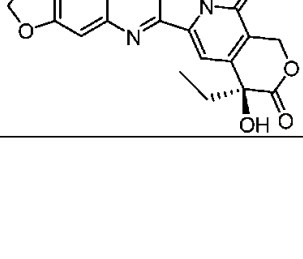
20

30

40

50

【表 2 2 - 3】

18g		476.194737	477.20	476.81	2.00
18h		462.179087	463.19	462.94	1.93
18i		460.163437	461.17	460.80	1.79
18j		488.194737	489.20	489.12	2.03
18k		476.194737	477.20	478.07	2.06
18l		448.163437	449.17	448.87	1.69

10

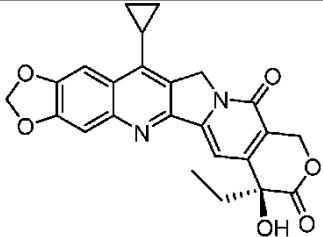
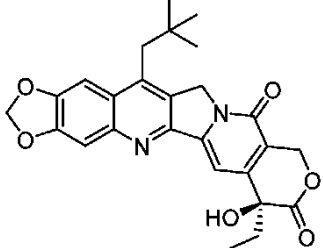
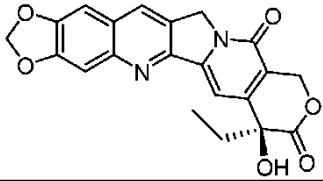
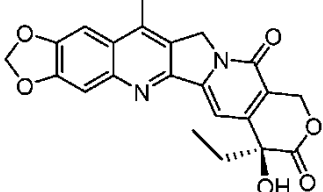
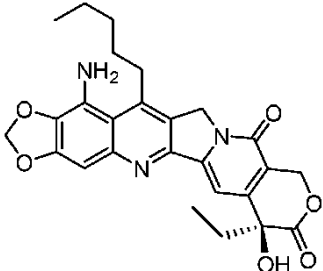
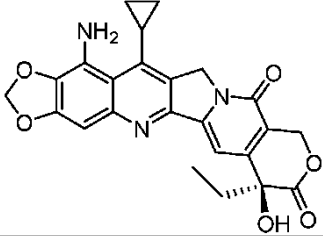
20

30

40

50

【表 2 2 - 4】

18m		432.132136	433.14	433.16	1.56
18n		462.179087	463.19	463.04	1.83
18o		392.100836	393.11	393.01	1.31
18p		406.12	407.13	407.07	1.42
18q		477.18999	478.20	478.17	1.26
18r		447.14304	448.15	448.00	1.33

* LC-MS方法A、ただし18q(方法E)および18r(方法D)を除く

【 0 7 8 9 】
 (実施例 1 1)

10

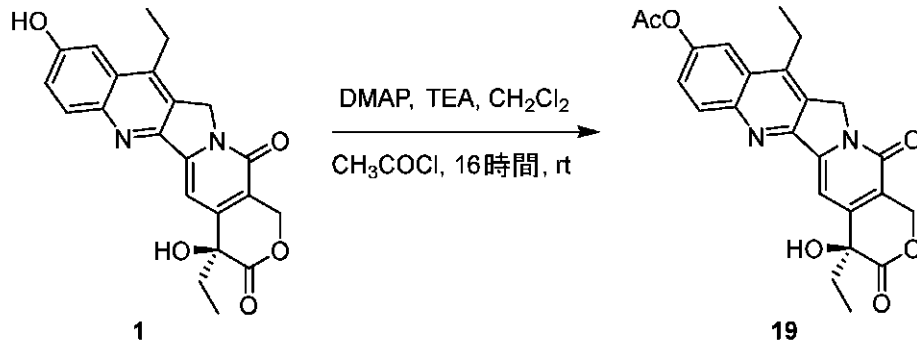
20

30

40

50

【化 1 8 3】



10

【0 7 9 0】

MedChemExpressから得たSN-38（化合物1、76.0mg、0.19mmol）を、ジクロロメタンに溶解させた後、トリエチルアミン（128μL、0.92mmol）およびDMAP（2.60mg、0.02mmol）を添加した。混合物を氷浴で0℃に冷却した後、塩化アセチル（15.9μL、0.22mmol）を滴下添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和NH₄Cl、水、およびブラインで洗浄した。次に、有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカ上でBiotaゲフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/MeOH0~15%）を介して精製して、アセチル化SN-38（19）を得た。MS（m/z）（M+H）⁺算出値435.15、実測値435.07。

20

【0 7 9 1】

【表 2 3 - 1】

表K:本明細書に記載される通り調製したカンプトデシン化合物:

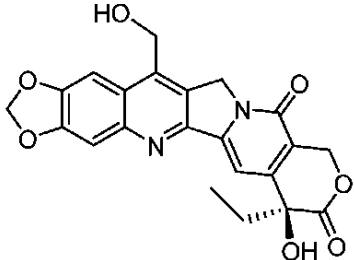
実施例 番号	構造	親の正確 な質量	算出された MS (m/z) [M + H] ⁺	観察された MS (m/z)	t _R
20a		440.077514	441.09	441.02	1.49
20b		484.026999	485.04	484.95	1.53

30

40

50

【表 2 3 - 2】

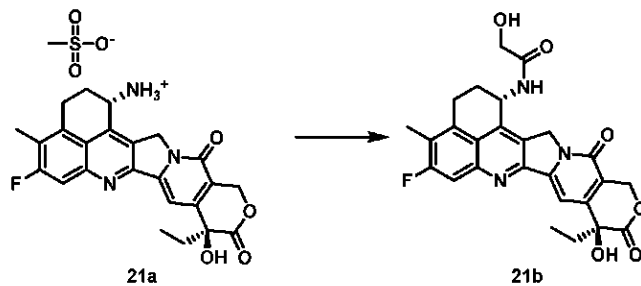
20c		422.11	423.12	423.04	1.29
-----	---	--------	--------	--------	------

10

【0792】

(実施例 12)

【化 184】



20

【0793】

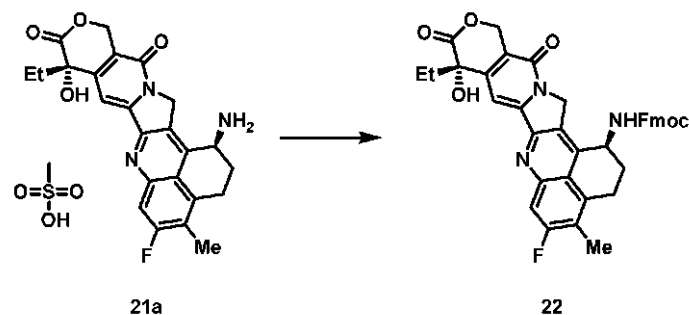
メシル酸エキサテカン（化合物 21a）20.0mg、0.0376mmol、Med Chem Express カタログ番号：HY-13631A から得た）を、無水 DCM（1mL）に懸濁させた。DIPEA（20.0μL、0.0146mmol）を添加した後、アセトキシアセチルクロリド（5.0μL、0.046mmol）を添加した。反応物を 30 分間攪拌し、次に MeOH でクエンチし、真空中で濃縮した。反応混合物を MeOH（1mL）に再溶解させた。LiOH（20mg）を添加した。アセテートの完全な脱保護が観察された。AcOH でクエンチした。分取 HPLC 10mm によって、0.05% TFA を伴う H₂O 中 10～95% MeCN で精製した。所望の生成物を含有する画分を、真空中で濃縮して、化合物 21b を黄色の固体として得た（15.3mg、0.0310mmol、82%）。LC-MS（方法 A）：t_R=1.46 分；C₂₆H₂₅N₃O₆ の MS（m/z）[M+H]⁺ 算出値 494.17、実測値 494.05。

30

【0794】

(実施例 13)

【化 185】



40

【0795】

メシル酸エキサテカン（化合物 21a、20.0mg、0.0376mol）を、MeCN（1mL）および H₂O 中 0.75M の NaHCO₃ に溶解させた。Fmoc-OS

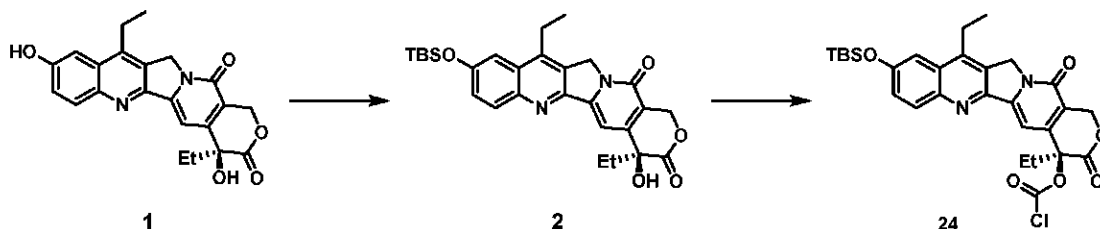
50

u (19.0 mg、0.0564 mmol) を添加し、反応物を2時間30分撹拌した。反応物をH₂O (50 mL) で希釈し、pHを中性に調整し、DCM (3×50 mL) で抽出した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、分取TLCによって、DCM中0～5% MeOHで精製した。所望の生成物を含む帯状物を擦過し、濾過し、DCM中10% MeOHで洗浄し、溶離液を真空中で濃縮して、化合物22をオレンジ色の固体として得た (19.1 mg、0.0290 mmol、77%)。LC-MS (方法A) : t_R = 2.23分; C₃₉H₃₃FN₃O₆のMS (m/z) [M+H]⁺ 算出値658.24、実測値658.09。

【0796】

(実施例14)

【化186】



【0797】

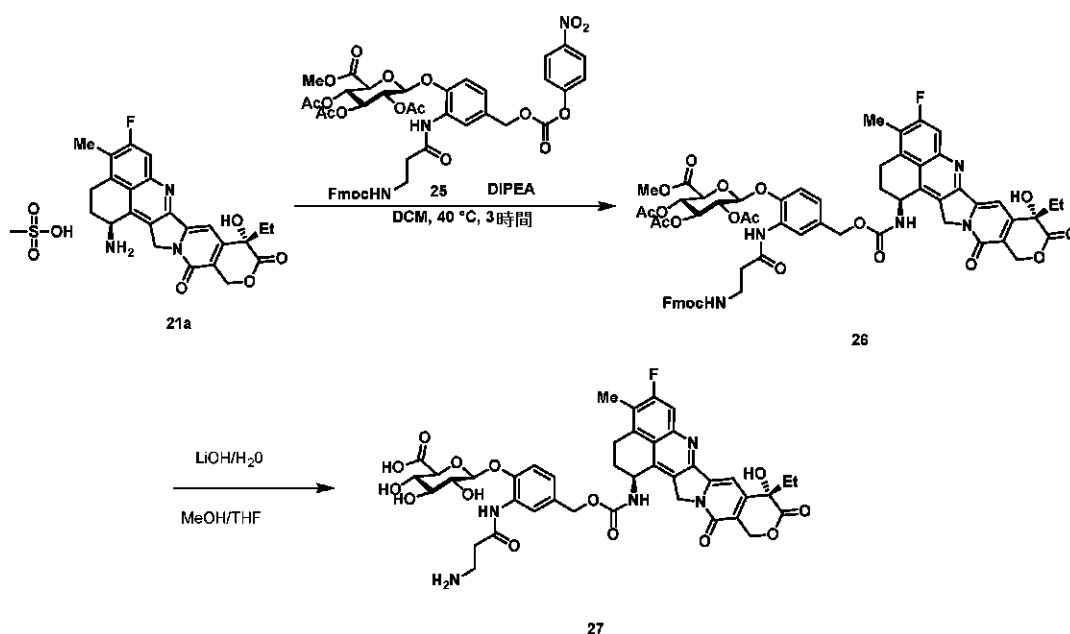
実施例1に従って調製した化合物2 (132 mg、0.260 mmol) を、無水DCM 2 mLに溶解させた。DMAP (111 mg、0.911 mmol) を添加した。トリホスゲン (34.8 mg、0.117 mmol) を、無水DCMに50 mg/mLで溶解させ、溶液を、撹拌した反応溶液に5分にわたって滴下添加した。反応溶液の2 μLのアリコート、MeOH希釈剤98 μL中でクエンチした。15分後に、UPLC-MSによってMe-炭酸塩へのほぼ完全な変換が観察された。化合物24を含む反応混合物を、本明細書に記載されるカップリング反応ですぐに使用した。

カンプトテシン薬物リンカー化合物の調製

【0798】

(実施例15)

【化187】



【0799】

メシル酸エキサテカン（化合物 21a、5.00mg、9.41 μ mol）を、無水DCMに溶解させた。DIPEA（5.0 μ L、28 μ mol）を添加した後、Bioconjugate Chem. (2006) 17: 831-840によって既に記載されている化合物 25（17.2mg、18.8 μ mol）を添加した。反応物を40 $^{\circ}$ Cで3時間攪拌した。反応物をMeOHでクエンチし、真空中で濃縮した。粗製反応混合物を、次のステップで使用した。LC-MS（方法A）： t_R =2.32分； $C_{63}H_{61}FN_5O_{19}$ のMS（ m/z ）[M+H]⁺算出値1210.39、実測値1210.08。

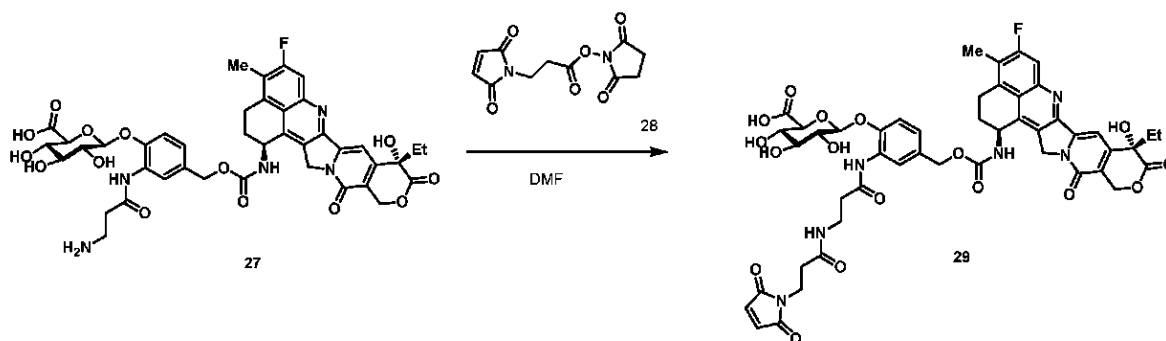
【0800】

先のステップからの粗製化合物 26（9.41 μ mol）を、THF（1mL）およびMeOH（1mL）中1MのLiOHに溶解させた。反応物を5分間攪拌し、次にH₂Oを添加し、さらに5分間攪拌した。反応物をAcOH（100 μ L）でクエンチし、真空中で濃縮し、分取HPLC 21mmによって、0.05%TFAを伴うH₂O中5~60~95%MeCNで精製した。所望の生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、化合物 27を黄色の粉末として得た（1.1mg、1.3 μ mol）。LC-MS（方法A）： t_R =1.29分； $C_{41}H_{43}FN_5O_{14}$ のMS（ m/z ）[M+H]⁺算出値848.28、実測値848.03。

【0801】

（実施例 16）

【化 188】



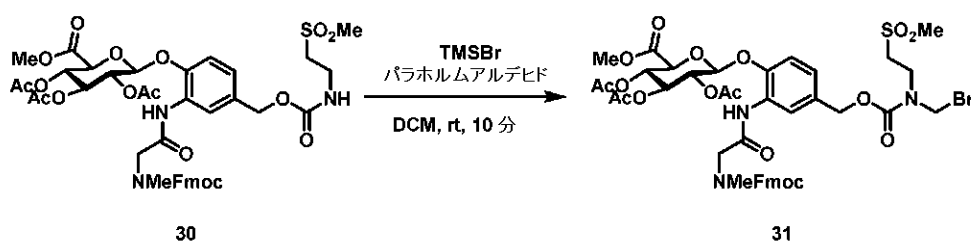
【0802】

化合物 27（1.1mg、1.3 μ mol）を、無水DMF（0.5mL）に溶解させた。DIPEA（1 μ L）を添加した後、TCI（CAS：55750-62-4）から購入したN-スクシンイミジル3-マレイミドプロピオネート（28、0.63mg、2.4 μ mol）を添加した。反応物を5分間攪拌した。完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物をAcOH（10 μ L）でクエンチし、次に、分取HPLC 10mmによって、0.05%TFAを伴うH₂O中5~60~95%MeCNで精製した。所望の生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、化合物 29を黄色の粉末として得た（1.21mg、1.21 μ mol、93%）。LC-MS（方法A）： t_R =1.52分； $C_{48}H_{48}FN_6O_{17}$ のMS（ m/z ）[M+H]⁺算出値999.31、実測値999.07。

【0803】

（実施例 17）

【化 189】



10

20

30

40

50

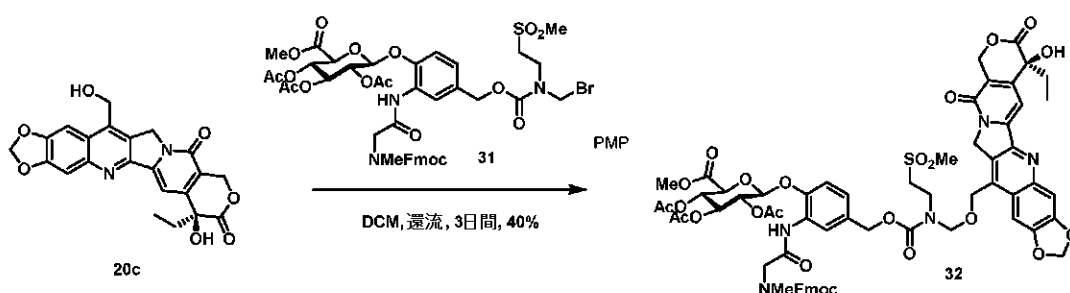
【0804】

実施例21および22によって記載される通り調製した化合物30（210mg、0.234mmol）を、ベンチ（bench）DCM（3mL）に溶解させた。パラホルムアルデヒド（300～600mg、xs）を添加した。激しく攪拌しながらTMSBr（0.1mL）を添加した。反応物を10分間攪拌すると、その時点で、完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応混合物を、シリンジフィルターを介して濾過し、DCM（2×3mL）ですすぎ、トルエン（3mL）を添加して、最終混合物を共沸させた。真空中で濃縮して、白色の固体を得た。次のステップでさらなる精製なしに使用した。MeOH希釈剤を使用して、MeOHでクエンチされた付加物をUPLC-MSによって観察した。LC-MS（方法A）： $t_R=2.19$ 分； $C_{44}H_{51}N_3NaO_{18}S$ のMS（ m/z ） $[M+Na]^+$ 算出値964.28、実測値965.17。

【0805】

（実施例18）

【化190】



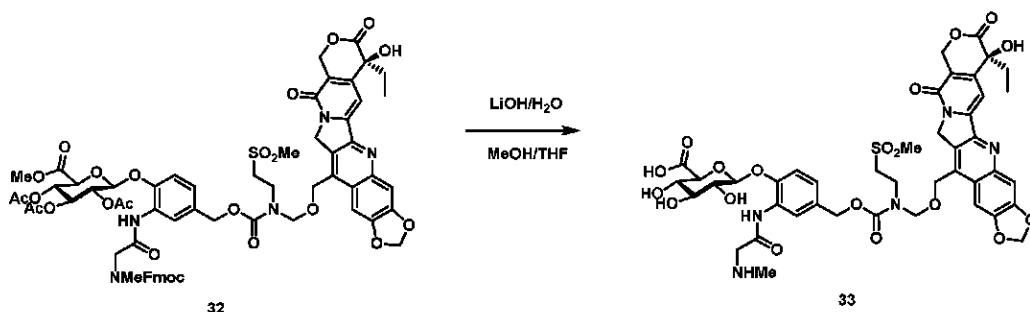
【0806】

7-BAD-MDCPTと呼ばれる化合物20c（20mg、0.047mmol）を、トルエンと共に3回共沸させ、使用前に高真空中で乾燥させた。実施例16からの粗製化合物31（231mg、0.234mmol）を、無水DCMに溶解させ、1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン（PMP、51.4μL、0.284mmol）を添加した。塩基を添加した後、溶液中化合物31の最小限の加水分解が、UPLC-MSによって観察された。化合物31の溶液を、薬物反応容器に直接添加し、次に加熱還流させた。化合物20cは、DCMにごくわずかに可溶性である。反応物を、完了についてUPLC-MSによってモニタリングすると、3日間の加熱還流が必要であった。その後、反応物をMeOHでクエンチし、真空中で濃縮し、FCC Biotage 10G Ultraによって、DCM中0～10%MeOHで精製した。所望の生成物（化合物32）を含有する画分を濃縮して、黄色の固体（50mg、約50%w/w、0.019mmol、40%）を二量体化加水分解リンカーとのおよそ50%w/wの混合物として得た。 $t_R=1.46$ 分（一般法UPLC）； $C_{65}H_{66}N_5O_{24}S$ のMS（ m/z ） $[M+H]^+$ 算出値1332.38、実測値1332.54。

【0807】

（実施例19）

【化191】



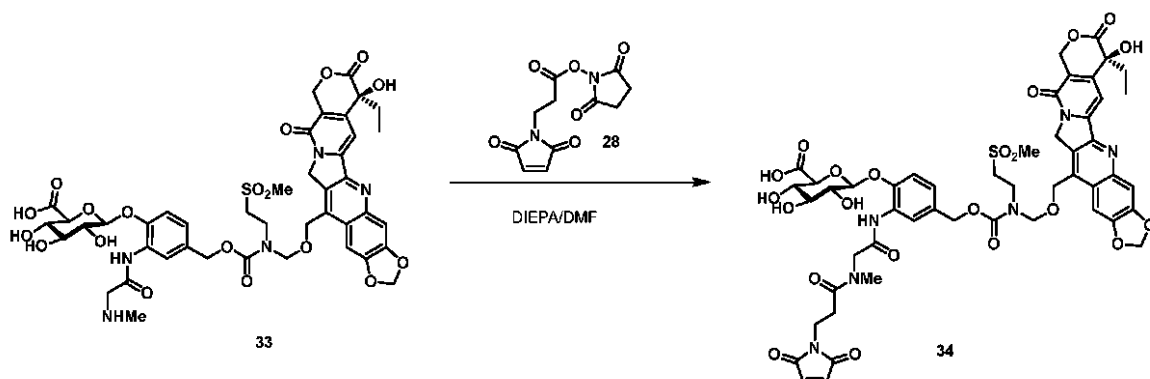
【0808】

化合物32 (50 mg、50% w/w、0.019 mmol) を、1:1のMeOH:THF (1 mL) に溶解させた。LiOH (20 mg、0.84 mmol) を添加し、60分間攪拌した。水 (0.5 mL) を添加した。完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物をAcOHでクエンチし、真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製した。所望の生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、所望の生成物である化合物33を黄色の固体として得た (5 mg、0.005 mmol、27%)。LC-MS (方法A) : $t_R = 0.84$ 分; $C_{43}H_{48}N_5O_{19}S$ のMS (m/z) $[M+H]^+$ 算出値970.27、実測値969.92。

【0809】

(実施例20)

【化192】



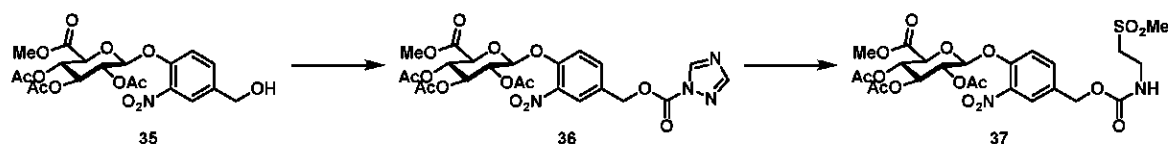
【0810】

化合物33 (5 mg、0.005 mmol) を、DMF (0.5 mL) に溶解させた。DIPEA (10 μ L) を添加した後、3-(マレイミド)-プロピオン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (28、4.1 mg、0.016 mmol) を添加し、45分間攪拌し、その時点で、完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物をAcOH (20 μ L) でクエンチし、分取HPLC 10mm Max-RP C12によって、H₂O中5~60~95% MeCNで精製した。所望の生成物である化合物34を含有する画分を凍結乾燥させて、黄色の粉末を得た (2.33 mg、2.08 μ mol、40.3%)。LC-MS (方法A) : $t_R = 1.35$ 分; $C_{50}H_{53}N_6O_{22}S$ のMS (m/z) $[M+H]^+$ 算出値1121.29、実測値1121.25。

【0811】

(実施例21)

【化193】



【0812】

Bioconjugate Chem. (2006) 17: 831-840の手順に従って調製した化合物35 (2.00 g、4.12 mmol) を、無水DCM (20 mL) に溶解させた。DIPEA (3.59 mL、20.60 mmol) を添加した後、1,1'-カルボニルジー (1,2,4-トリアゾール) (744 mg、4.53 mmol) を添加した。反応物を5分間攪拌し、化合物36を含有する反応混合物を、次のステップで使用した。

【0813】

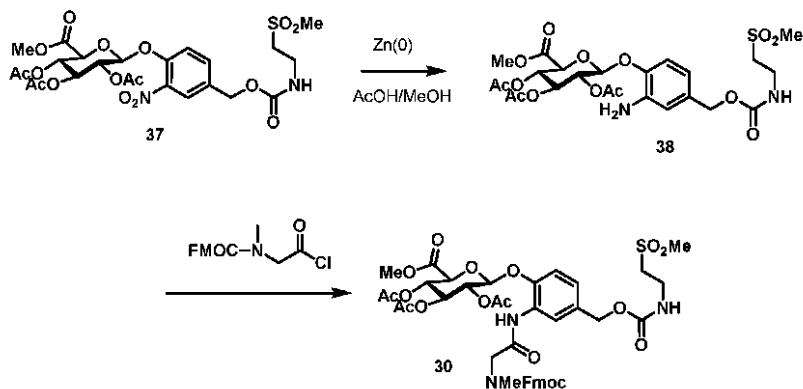
化合物36 (4.12 mmol) を含有する反応混合物に、2-(メチルスルホニル)

ーエタンアミン（0.61 mL、6.2 mmol）を添加した。反応物を5分間攪拌し、その時点で、完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物を真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィーKP-Sil 100 Gによって、Hex中10～100% EtOAcで精製した。所望の生成物を含む画分を、真空中で濃縮して、化合物37を無色の固体として得た（2.40 g、3.78 mmol、92%）。LC-MS（方法A）： $t_R=1.71$ 分； $C_{24}H_{30}N_2NaO_{16}S$ のMS（ m/z ） $[M+Na]^+$ 算出値657.12、実測値656.93。

【0814】

（実施例22）

【化194】



【0815】

化合物37（2.40 g、3.78 mmol）を、MeOH（20 mL）に溶解させた。AcOH（10 mL）を反応物に添加した後、亜鉛末（7.42 g、113 mmol）を添加した。反応物を20分間攪拌し、その時点で、完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物を、シリカを介してDCM中20% MeOHで溶離して濾過した。溶離液を濃縮し、次のステップで使用した。

【0816】

粗製化合物38（3.78 mmol）を、無水DCM（10 mL）に溶解させた。DIPEA（3.30 mL、18.9 mmol）を添加した後、Fmoc-Sar-Cl（2.50 g、7.58 mmol）を添加した。反応物を5分間攪拌し、その時点で、完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物をMeOHでクエンチし、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィーKP-Sil 100 Gによって、Hex中10～100% EtOAcで精製した。所望の生成物を含む画分を、真空中で濃縮して、化合物30を無色の固体として得た。LC-MS（方法A）： $t_R=2.17$ 分； $C_{42}H_{48}N_3O_{17}S$ のMS（ m/z ） $[M+H]^+$ 算出値898.27、実測値898.09。

【0817】

（実施例23）

10

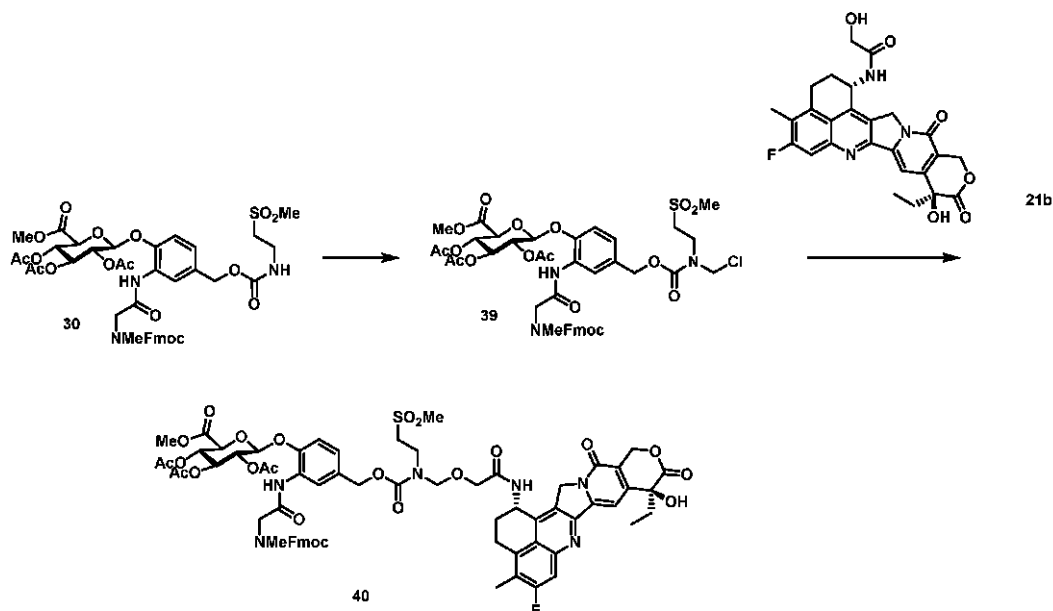
20

30

40

50

【化 195】



10

【0818】

化合物30(200mg、0.223mmol)を、DCM(2mL)に溶解させた。パラホルムアルデヒド(200mg、6.68mmol)を添加した後、TMSCl(1mL)を添加した。反応物を15分間攪拌し、次に濾過し、DCM(2×2mL)ですすぎ、トルエン(2mL)を添加して、最終混合物を共沸させた。溶離液を濃縮して、白色の固体を得た。粗製化合物39を、次のステップですぐに使用した。

【0819】

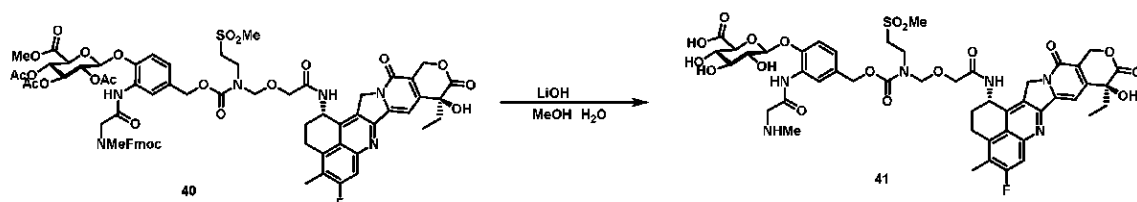
粗製化合物39(0.223mmol)を、無水DCM(1mL)に溶解させた。DIPEA(0.047mL、0.27mmol)を反応物に添加した。反応溶液を、固体化合物21-b(22mg、0.045mmol)に直接添加した。反応物を120分間攪拌した。反応物をMeOHでクエンチし、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって、DCM中0~10%MeOHで精製した。所望の生成物および少量の不純物を含有する画分を、真空中で濃縮して、化合物40を白色の固体として得た(30mg、80%w/w、0.021mmol、48%)。LC-MS(方法A): $t_R=2.25$ 分; $C_{69}H_{72}FN_6O_{23}S$ のMS(m/z) [M+H]⁺算出値1403.44、実測値1404.03。

30

【0820】

(実施例24)

【化 196】



40

【0821】

化合物40(30mg、0.021mmol)を、MeOH(1mL)に溶解させた。LiOH(25mg、1.1mmol)を反応物に添加し、反応物を、溶解を助けるために超音波処理した。反応物を10分間攪拌し、次にH₂O(1mL)を添加した。反応物をさらに20分間攪拌し、次にAcOHでクエンチした。反応物を真空中で濃縮し、分取

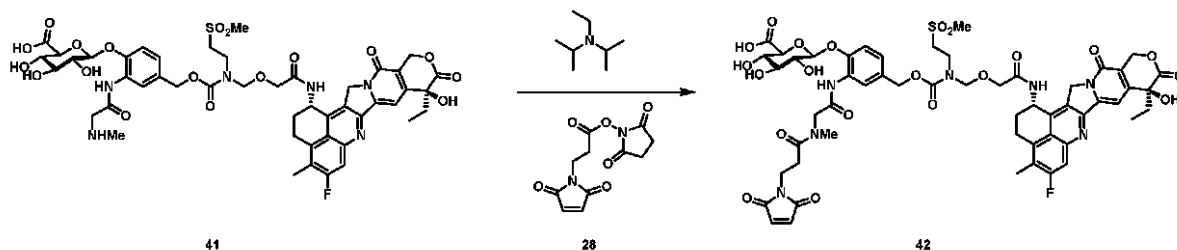
50

HPLC 21mmによって、0.05% TFAを伴うH₂O中5~60~95% MeCNで精製した。所望の生成物を含む画分を精製して、化合物41を白色の固体として得た(14.5mg、0.0139mmol、65%)。LC-MS(方法A): t_R=1.29分; C₄₇H₅₄FN₆O₁₈SのMS(m/z) [M+H]⁺算出値1041.32、実測値1041.24。

【0822】

(実施例25)

【化197】



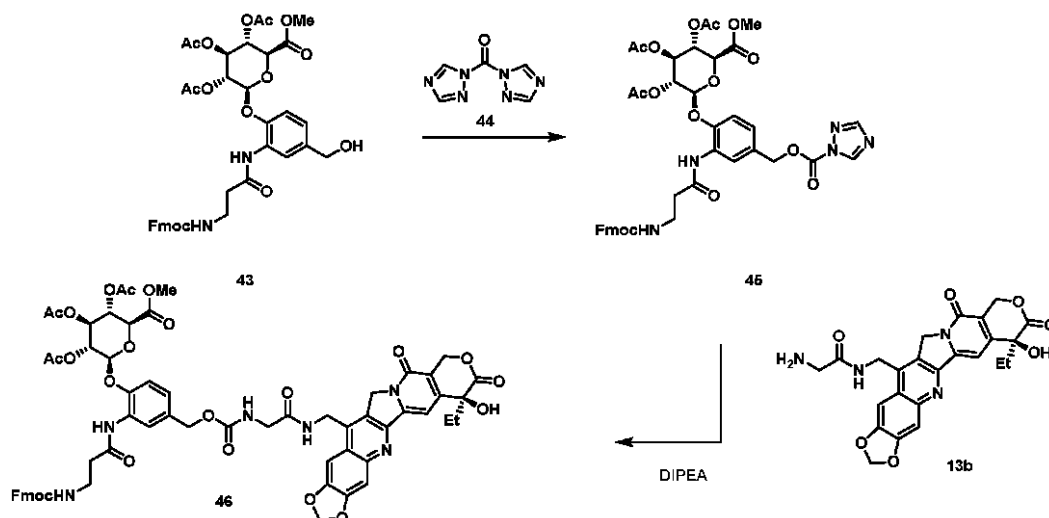
【0823】

化合物41(14.5mg、0.0139mmol)を、無水DMF(0.5mL)に溶解させた。DIPEA(15μL、0.084mmol)を添加した後、3-(マレイミド)プロピオン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(28、11mg、0.042mmol)を添加した。反応物を、室温で80分間撹拌した。反応物をAcOHでクエンチし、分取HPLC 10mmによって、0.05% TFAを伴うH₂O中5~60~95% MeCNで精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥させて、化合物42を黄色の固体として得た(2.24mg、1.88μmol、13%)。LC-MS(方法A): t_R=1.49分; C₅₄H₅₉FN₇O₂₁SのMS(m/z) [M+H]⁺算出値1192.35、実測値1192.31。

【0824】

(実施例26)

【化198】



【0825】

Bioconjugate Chem. (2006) 17: 831-840) の手順に従って調製した化合物43(200mg、0.267mmol)を、DCM(1mL)に溶解させた。カルボニルジトリアゾール(44、131.52mg、0.801mmol)を添加し、反応物を30分間撹拌した。完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物をEtOAc(5

0 mL) で希釈し、H₂O (3 × 50 mL) で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、化合物45を白色の固体として得た(209 mg、0.248 mmol、93%)。LC-MS (方法D) : t_R = 2.07分; C₄₁H₄₂N₅O₁₅のMS (m/z) [M+H]⁺算出値844.27、実測値844.02。生成物を、次のステップでさらなる精製なしに使用した。

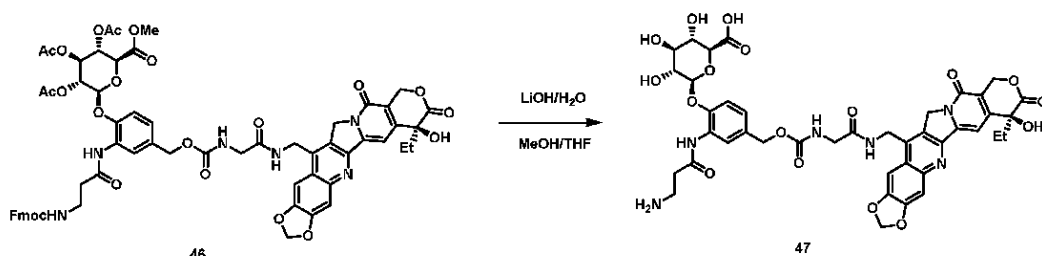
【0826】

化合物45 (100 mg、0.119 mmol) およびH-Gly-7-MAD-MD CPTと呼ばれる化合物13b (18 mg、0.039 mmol) を、DMF (0.5 mL) に溶解させた。DIPEA (0.1 mL) を添加し、反応物を室温で攪拌した。15分後に、化合物45の加水分解と共に、所望の生成物である化合物46へのおよそ50%の変換が観察された。注記：化合物46および加水分解生成物は、UPLC-MSによって同じ保持時間を有していた。反応物をAcOHでクエンチし、真空中で濃縮し、次に、カラムクロマトグラフィーによって、DCM中0~5% MeOHで精製した。化合物46を、不純物である50%の化合物13bと共に含有する画分を濃縮して、白色の固体を得た(46 mg、50% w/w、0.018 mmol、46%)。LC-MS (方法E) : t_R = 1.32分; C₆₃H₆₁N₆O₂₂のMS (m/z) [M+H]⁺算出値1253.38、実測値1253.47。

【0827】

(実施例27)

【化199】



【0828】

化合物46 (0.018 mmol) を、MeOH (0.5 mL) およびTHF (0.5 mL) に溶解させた。LiOH (25 mg、1.0 mmol) を添加した。反応物を超音波処理して、LiOHを可溶化し、攪拌した。10分後に水を添加した(0.5 mL)。100分後に、UPLC-MSによって完全な変換が観察された。反応物をAcOH (0.2 mL) でクエンチした。反応物を濃縮し、次に分取HPLCによって10mm Max-RPを使用し、0.05% TFAを伴うH₂O中5~60~95 MeCNのグラジエントで精製した。所望の生成物である化合物47を含有する画分を、真空中で濃縮して、黄色の固体を得た(8.4 mg、9.4 μmol、51%)。LC-MS (方法D) : t_R = 0.92分; C₄₁H₄₃N₆O₁₇のMS (m/z) [M+H]⁺算出値891.27、実測値891.06。

【0829】

(実施例28)

10

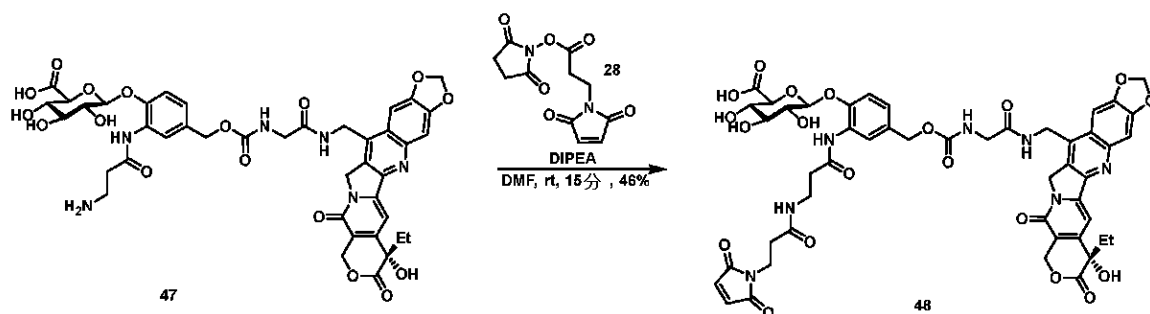
20

30

40

50

【化200】



10

【0830】

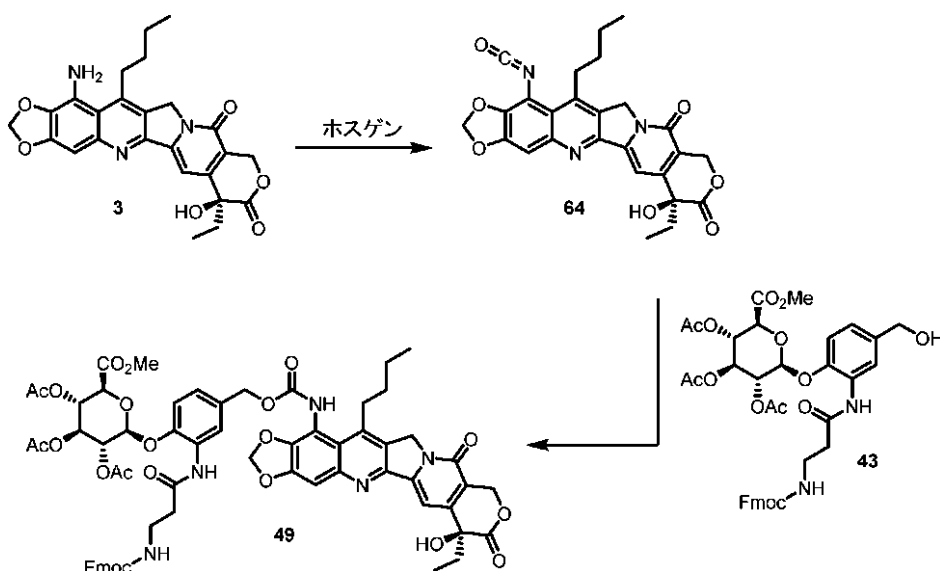
化合物47 (8.4 mg、9.4 μmol) を、DMF (0.2 mL) に溶解させた。3-(マレイミド)プロピオン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (28、7.5 mg、0.028 mmol) を添加した。DIPEA (9 μL 、0.05 mmol) を添加した。反応物を5分間攪拌し、その時点で、完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物をAcOH (0.05 mL) でクエンチし、分取HPLC 10mm Max RP C12によって精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥させて、10%不純物を含む黄色の粉末を得た。凍結乾燥させた粗製生成物を、分取HPLC 10mm Max RP C12によって再精製し、所望の生成物を含む画分を凍結乾燥させて、化合物48を黄色の固体として得た (1.33 mg、1.28 μmol 、13.5%)。LC-MS (方法D) : t_R = 1.08分; $\text{C}_{48}\text{H}_{48}\text{N}_7\text{O}_{20}$ のMS (m/z) [$M+H$]⁺ 算出値1042.30、実測値1042.19。

20

【0831】

(実施例29)

【化201】



30

40

【0832】

火力乾燥させたフラスコに化合物3 (30 mg、65 μmol) を入れ、 N_2 でフラッシュした。無水DCM (3.25 mL) を添加した後、ホスゲン (トルエン中20%、1.2 mL) を添加した。反応物をキャップし、24時間攪拌した。反応混合物をMeOHに投入し、メチルカルバメート付加物を観察することによって、イソシアネートの形成を確認した。LC-MS (方法A) : t_R = 1.58分、MS m/z (ES⁺) 実測値522.32。反応物を N_2 ストリーム下で攪拌して乾燥させ、高真空下に1時間置いて化

50

化合物 64 を提供し、それをさらなる精製なしに先のために持ち越した。

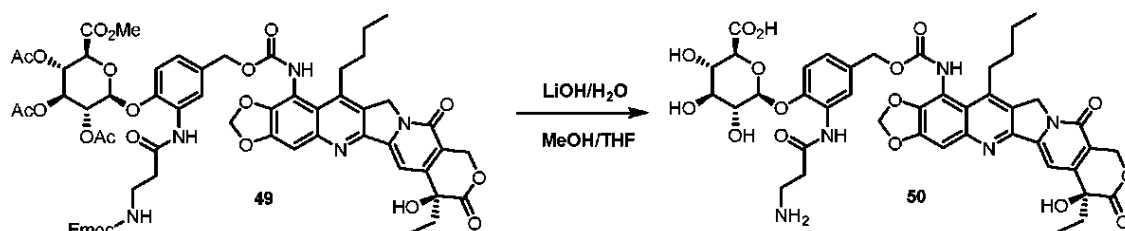
【0833】

Bioconjugate Chem. (2006) 17: 831-840 の手順に従って調製した化合物 43 (103 mg、138 μmol) を、無水 DMF (1.5 mL) に可溶化し、化合物 64 (32 mg、65 μmol) を入れたフラスコに添加した。反応物を N_2 下で 24 時間攪拌し、次に真空中で濃縮乾燥させた。粗製混合物を、1 mM クロマトロン (chromatotron) プレート上にロードし、DCM/MeOH (1%、2%、3% MeOH のグラジエント) で溶離して、化合物 49 を得た (25 mg、31%)。LC-MS (方法 A) : $t_R = 2.23$ 分; MS (m/z) ($M+H$)⁺ 算出値 1238.22、実測値 1238.40。

【0834】

(実施例 30)

【化202】



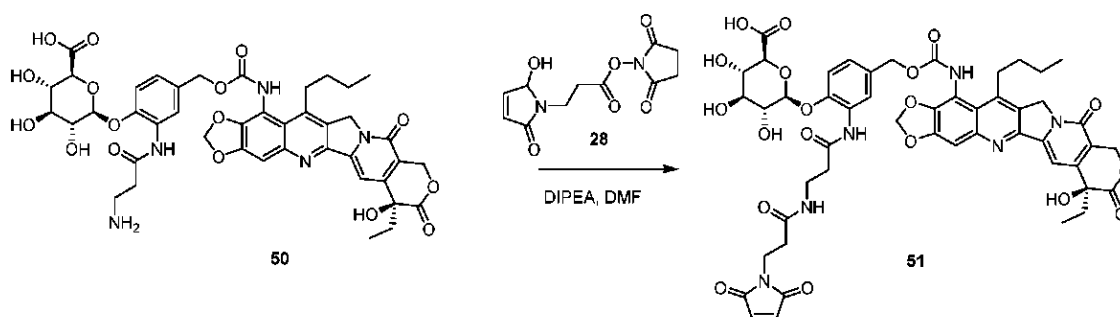
【0835】

化合物 49 (3.41 mg、33 μmol) を、MeOH (1.1 mL) および THF (1.1 mL) に可溶化し、次に 0°C に冷却した。LiOH-水和物 (14 mg、333 μmol) を、 H_2O (1.1 mL) に溶かし、次に攪拌しながら反応物に滴下添加した。反応物を静置して RT に加温し、4.5 時間後に停止させた。MeOH および THF を真空中で除去し、DMSO を添加して可溶化させ、次に、反応物を分取 HPLC によって精製して、化合物 50 を提供した (9 mg、31%)。LC-MS (方法 A) : $t_R = 1.16$ 分; MS m/z (ES⁺) 実測値 876.23。

【0836】

(実施例 31)

【化203】



【0837】

3-(マレイミド)プロピオン酸 N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (28) を、無水 DMF に溶解させ、化合物 50 に最終濃度 30 mM まで添加した後、DIPEA を添加した。反応物を LC-MS によってモニタリングした。完了したら、溶液を酢酸で中和し、濃縮し、次に、分取 HPLC によって精製して、化合物 51 を得た。LC-MS (方法 A) : $t_R = 1.36$ 分、MS (m/z) ($M+H$)⁺ 算出値 1026.96、実測値 1027.21。

【0838】

(実施例 32)

10

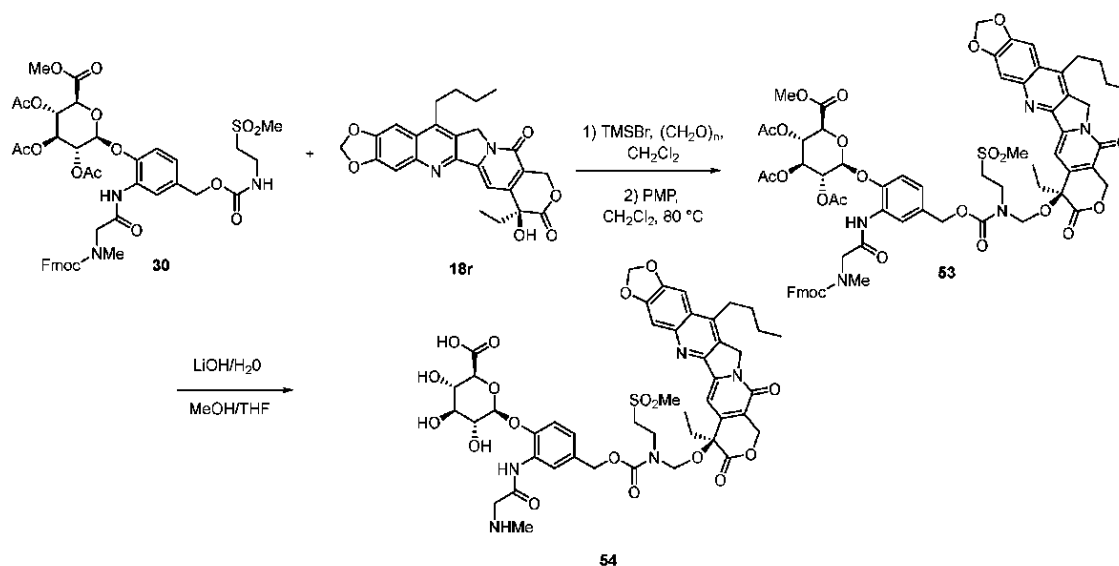
20

30

40

50

【化 2 0 4】



10

【 0 8 3 9】

オープン乾燥させたフラスコ中、実施例 21 に記載される通り調製した化合物 30 (162 mg、180 μmol) を、無水ジクロロメタン (1 mL) に溶解させた後、パラホルムアルデヒド (10.8 mg、0.36 mmol) および TMSBr (250 μL 、1.40 mmol) を添加した。メタノールでクエンチし、LC-MS によってメタノール付加物の形成を観察することによってモニタリングしながら、溶液を室温で 10 分間撹拌した。反応物を濾過し、無水トルエンおよびジクロロメタンで洗浄し、真空中で 3 サイクル乾燥させて粗製生成物を得、それを、その後の反応でさらなる精製なしに使用した。粗製化合物を、無水ジクロロメタンに再溶解し、Bioconjugate Chem. (2009) 20: 1242-1250 の手順に従って調製した化合物 18r (32.3 mg、72 μmol) に添加した後、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン (PMP、200 μL 、0.96 mmol) を添加した。反応物をキャップし、 80°C で 2 時間マイクロ波処理し、LC-MS によってモニタリングした。完了したら、溶媒を除去し、分取 HPLC によって精製して、所望の生成物である化合物 53 を得た。MS (m/z) ($M+H$)⁺ 算出値 1358.39、実測値 1358.03。

20

【 0 8 4 0】

粗製化合物 53 を、MeOH および THF に溶解させ、 0°C に冷却した。 H_2O 中 LiOH を、最終濃度 10 mM まで反応フラスコにゆっくり添加した。反応物を室温に加温し、LC-MS によってモニタリングした。完了したら、溶液を酢酸で中和し、濃縮し、次に、分取 HPLC によって精製して、化合物 54 を得た。MS (m/z) ($M+H$)⁺ 算出値 996.01、実測値 996.36。

30

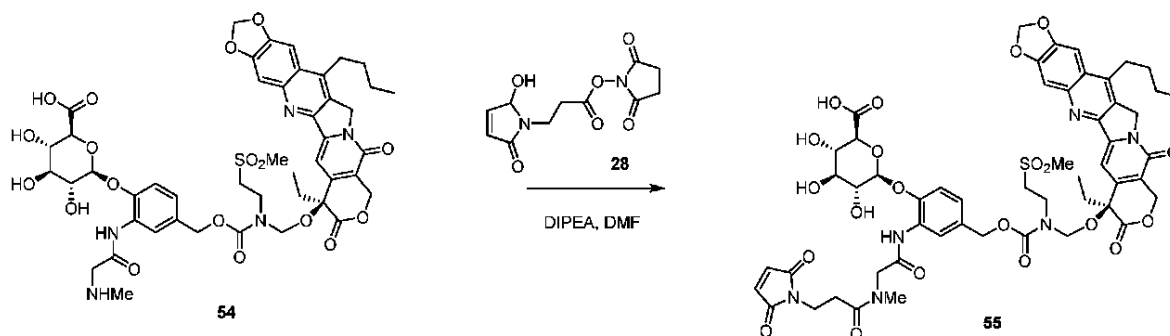
【 0 8 4 1】

(実施例 33)

40

50

【化 2 0 5】



10

【 0 8 4 2】

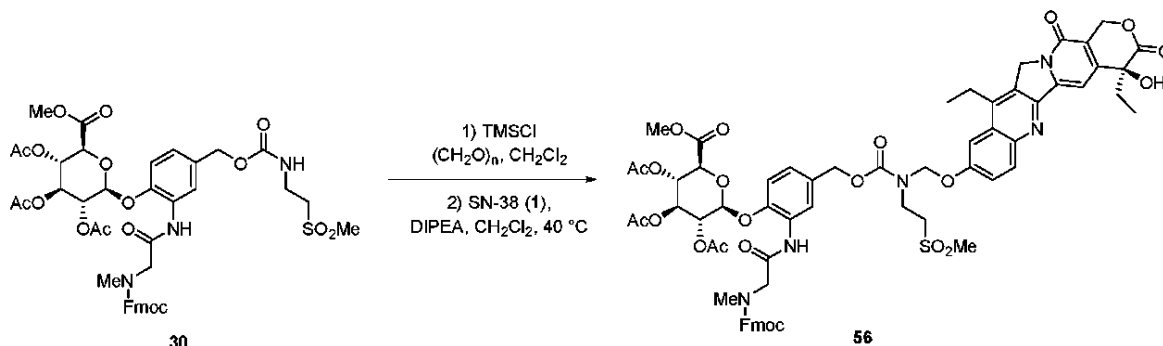
3-(マレイミド)プロピオン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(28)を、無水DMFに溶解させ、化合物54に最終濃度30mMまで添加した後、DIPEAを添加した。反応物をLC-MSによってモニタリングした。完了したら、溶液を酢酸で中和し、濃縮し、次に、分取HPLCによって精製して、化合物55を得た。LC-MS(方法A): $t_R = 1.75$ 分、MS(m/z)($M+H$) $^+$ 算出値1147.13、実測値1147.02。

【 0 8 4 3】

(実施例34)

20

【化 2 0 6】



30

【 0 8 4 4】

オープン乾燥させたフラスコ中、実施例21に記載される通り調製した化合物30(1235mg、1.38mmol)を、無水ジクロロメタン(5mL)に溶解させた後、パラホルムアルデヒド(13.8mg、0.46mmol)およびTMSCl(1.0mL、7.88mmol)を添加した。メタノールでクエンチし、LC-MSによってメタノール付加物の形成を観察することによってモニタリングしながら、溶液を室温で30分間攪拌した。メタノール付加物のMS(m/z)($M+H$) $^+$ 算出値942.29、実測値942.28。反応物を濾過し、無水トルエンおよびジクロロメタンで洗浄し、真空中で3サイクル乾燥させた。粗製生成物を、無水ジクロロメタン(6mL)およびDIPEA(359μL、2.06mmol)に溶解させ、SN-38(化合物1、90mg、0.23mmol)を含有するフラスコに添加した。反応物をキャップし、40℃で18時間攪拌した。反応混合物を、シリカ上でBiotaゲフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、0~10%)によって精製して、化合物56を得た。MS(m/z)($M+H$) $^+$ 算出値1302.40、実測値1302.36。

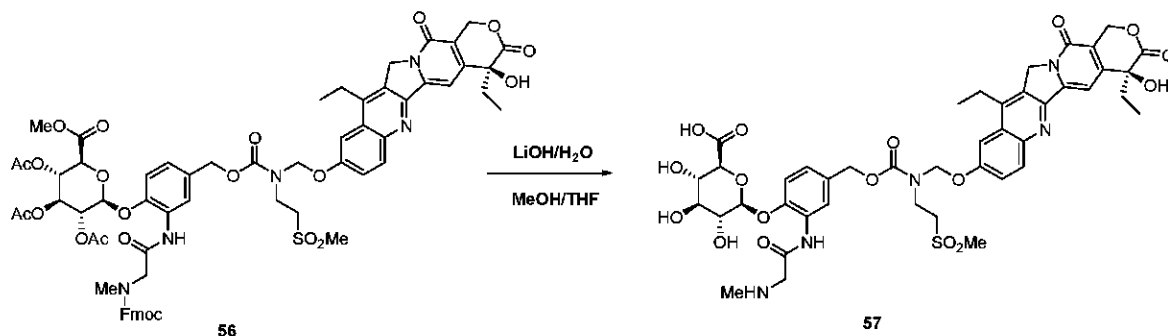
40

【 0 8 4 5】

(実施例35)

50

【化 2 0 7】



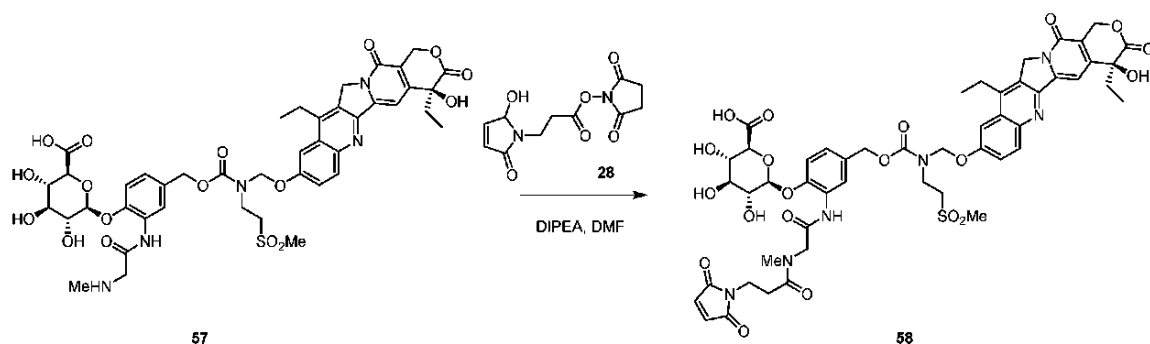
【 0 8 4 6】

化合物 56 (282.6 mg、0.22 mmol) を、THF および MeOH に溶解させ、氷浴中で 0℃ に冷却した。LiOH (91.1 mg、2.17 mmol) を H₂O に溶解させ、滴下添加した。反応物を室温で攪拌し、45 分以内に完了した。反応物を酢酸で中和し、濃縮し、分取 HPLC によって直接精製して、化合物 57 を得た。

【 0 8 4 7】

(実施例 36)

【化 2 0 8】



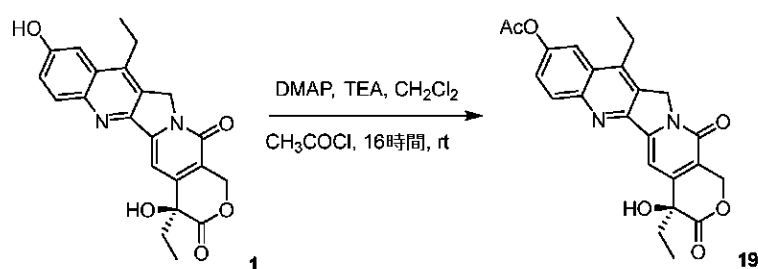
【 0 8 4 8】

3-(マレイミド)プロピオン酸 N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (28) を、DMF および DIPEA に溶解させ、化合物 57 に添加した。反応物を、LC-MS によってモニタリングされる通り、完了するまで 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸で中和し、分取 HPLC によって直接精製して、化合物 58 を得た。LC-MS (方法 A) : t_R = 1.40 分 ; MS (m/z) (M+H)⁺ 算出値 1091.31、実測値 1091.47。

【 0 8 4 9】

(実施例 37)

【化 2 0 9】



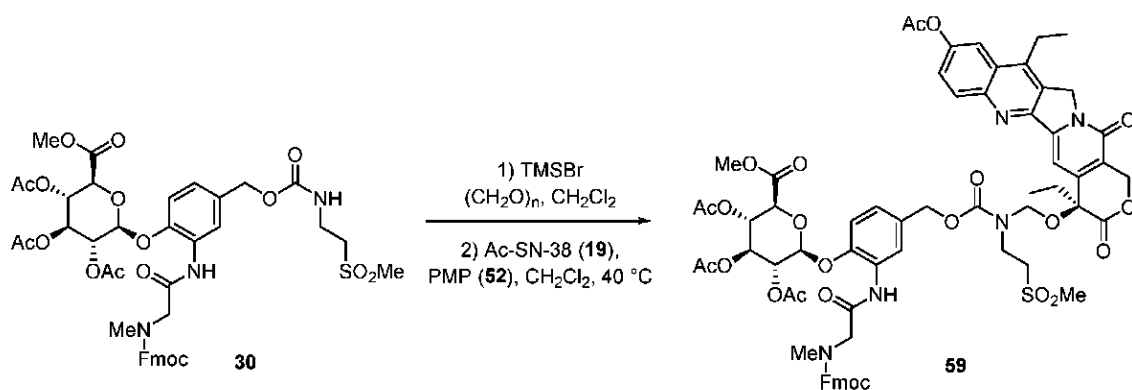
【 0 8 5 0】

SN-38 (1,76.0mg、0.19mmol、MedChemExpressから購入した)を、ジクロロメタンに溶解させた後、トリエチルアミン(128μL、0.92mmol)およびDMAP(2.60mg、0.02mmol)を添加した。混合物を氷浴中で0℃に冷却した後、塩化アセチル(15.9μL、0.22mmol)を滴下添加した。反応混合物を、室温で16時間攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和NH₄Cl、水、およびブラインで洗浄した。次に、有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカ上でBiotaゲフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH 0~15%)によって精製して、化合物19(Ac-SN-38)を提供した。MS(m/z)(M+H)⁺算出値435.15、実測値435.07。

【0851】

(実施例38)

【化210】



【0852】

オーブン乾燥させたフラスコ中、化合物30(1.12g、1.24mmol)を、無水ジクロロメタン(5mL)に溶解させた後、パラホルムアルデヒド(12.4mg、0.41mmol)およびTMSBr(300μL、1.68mmol)を添加した。メタノールでクエンチし、LC-MSによってメタノール付加物の形成を観察することによってモニタリングしながら、溶液を室温で10分間攪拌した。反応物を濾過し、無水トルエンおよびジクロロメタンで洗浄し、真空中で3サイクル乾燥させた。粗製生成物を、無水ジクロロメタンに溶解させ、化合物19(90.0mg、0.21mmol)に添加した後、1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン(3.90mL、1.86mmol)を添加した。反応物をキャップし、40℃で18時間攪拌した。反応混合物を、シリカ上でBiotaゲフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、0~10%)によって精製して、化合物59を得た。MS(m/z)(M+H)⁺算出値1344.41、実測値1344.46。

【0853】

(実施例39)

10

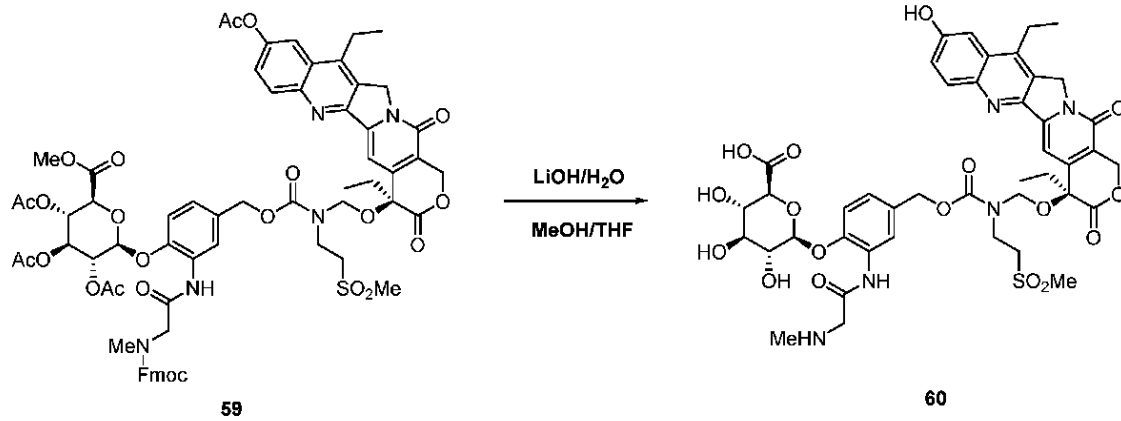
20

30

40

50

【化 2 1 1】



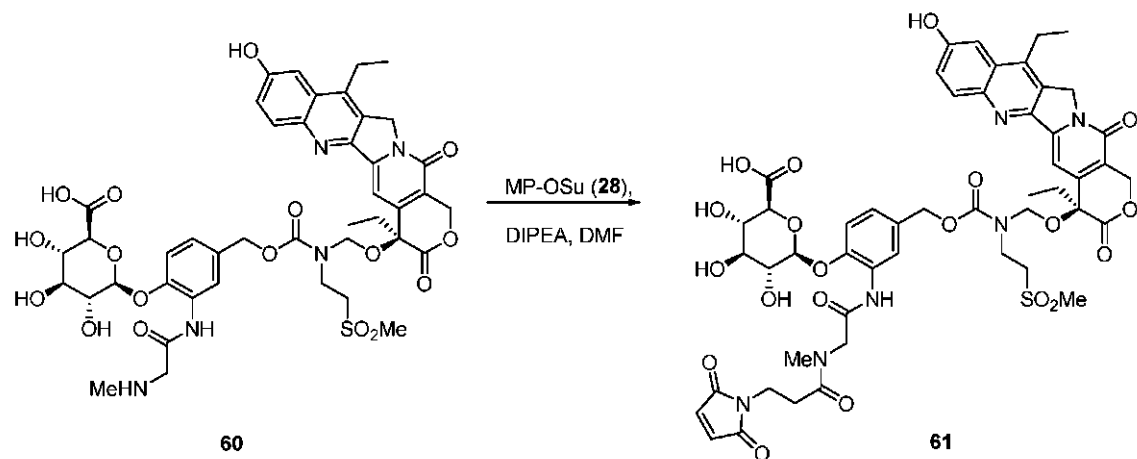
10

【0 8 5 4】

化合物 59 (290.0 mg、0.22 mmol) を、THF および MeOH に溶解させ、氷浴中で 0℃ に冷却した。LiOH (90.5 mg、2.16 mmol) を H₂O に溶解させ、滴下添加した。反応物を室温で攪拌し、45 分以内に完了した。反応物を酢酸で中和し、濃縮し、分取 HPLC によって直接精製して、脱保護された中間体化合物 60 を得た。

20

【化 2 1 2】



30

【0 8 5 5】

MP-OSu と呼ばれる 3-(マレイミド)プロピオン酸 N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (28) を、DMF および DIPEA に溶解させ、化合物 60 に添加した。反応物を、LC-MS によってモニタリングされる通り、完了するまで 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸で中和し、分取 HPLC によって直接精製して、化合物 61 を得た。LC-MS (方法 A) : t_R = 1.42 分、MS (m/z) (M+H)⁺ 算出値 1091.31、実測値 1091.31。

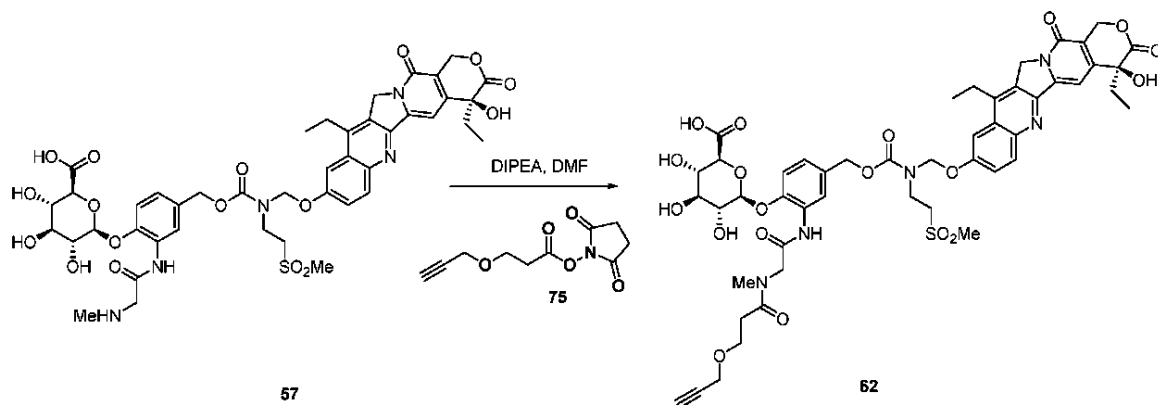
40

【0 8 5 6】

(実施例 40)

50

【化 2 1 3】



10

【0 8 5 7】

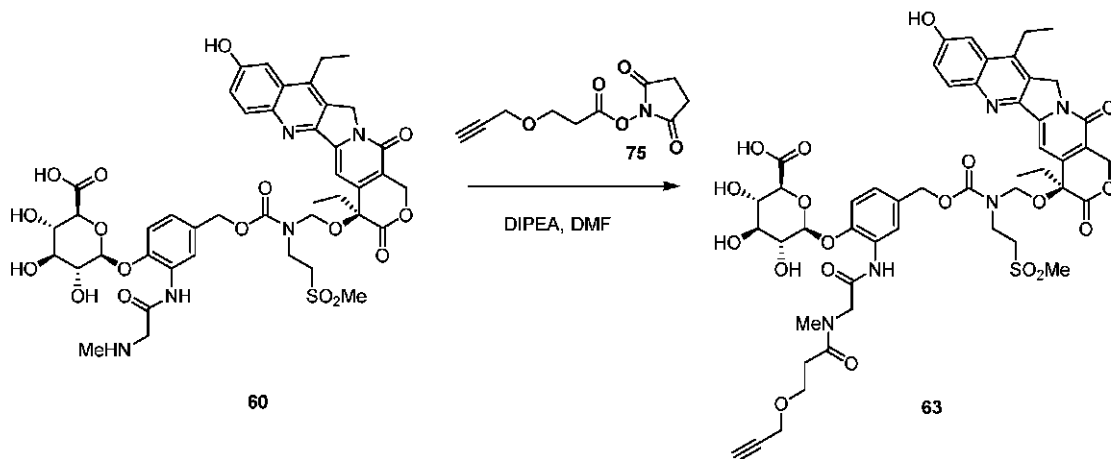
Click Chemistry Tools (CAS: 1174157-65-3) から購入した化合物 75 (3 当量) を、DMF および DIPEA に溶解させ、化合物 57 に添加した。反応物を、LC-MS によってモニタリングされる通り、完了するまで 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸で中和し、分取 HPLC によって直接精製して、化合物 62 を得た。LC-MS (方法 A) : $t_R = 1.43$ 分、MS (m/z) ($M+H$)⁺ 算出値 1050.06、実測値 1050.07。

20

【0 8 5 8】

(実施例 41)

【化 2 1 4】



30

【0 8 5 9】

化合物 63 を、実施例 37 の手順に従って調製した。LC-MS (方法 A) ; $t_R = 1.44$ 分 ; MS (m/z) ($M+H$)⁺ 算出値 1050.06、実測値 1050.0。

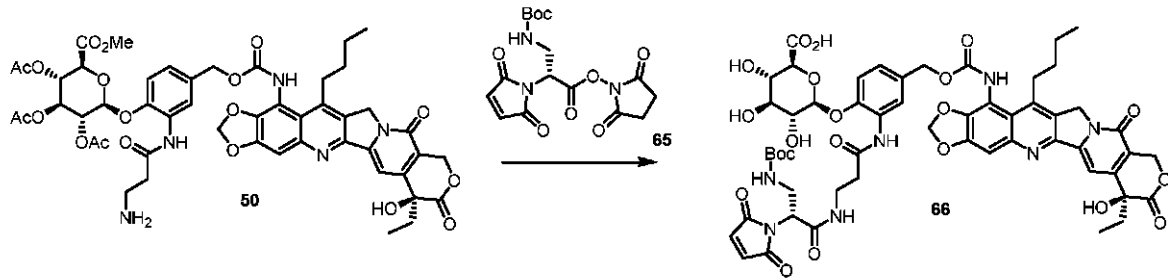
40

【0 8 6 0】

(実施例 42)

50

【化 2 1 5】



10

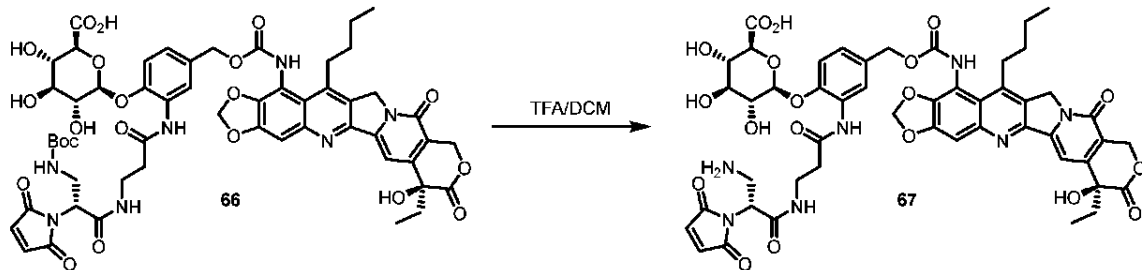
【0 8 6 1】

Nature Biotechnology (2014) 32: 1059-1065) の手順に従って調製した、mDPR (Boc)-OSu と呼ばれる化合物 65 (6 mg、16 μmol) を、無水 DMF (0.25 mL) に溶解させ、実施例 30 の手順に従って調製した化合物 50 (9 mg、10 μmol) を含有するフラスコに添加した。反応物を、DIPEA (9 μL) を添加しながら攪拌し、反応は 1.5 時間で完了した。次に、反応物を AcOH (9 μL) でクエンチし、DMSO で希釈し、次に、分取 HPLC によって精製して、化合物 66 を提供した (7 mg、61%)。LC-MS (方法 A) : $t_R = 1.57$ 分 ; MS m/z (ES+) 実測値 1143.51。

【0 8 6 2】

(実施例 4 3)

【化 2 1 6】



30

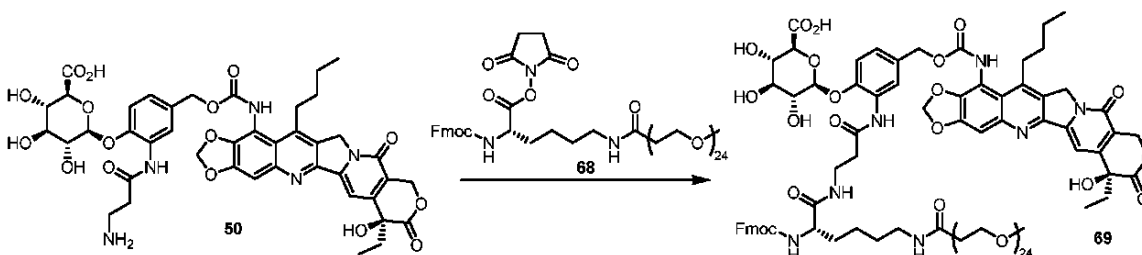
【0 8 6 3】

化合物 66 (7 mg、6 μmol) を、無水 DCM (0.54 mL) 中で 0℃において攪拌した後、TFA (0.06 mL) を滴下添加した。反応は 2.5 時間で完了した。反応物を DMSO で希釈し、DCM を真空中で除去し、次に、分取 HPLC によって精製して、化合物 67 を提供した (4 mg、64%)。LC-MS (方法 A) : $t_R = 1.18$ 分 ; MS m/z (ES+) 実測値 1041.22。

【0 8 6 4】

(実施例 4 4)

【化 2 1 7】



40

【0 8 6 5】

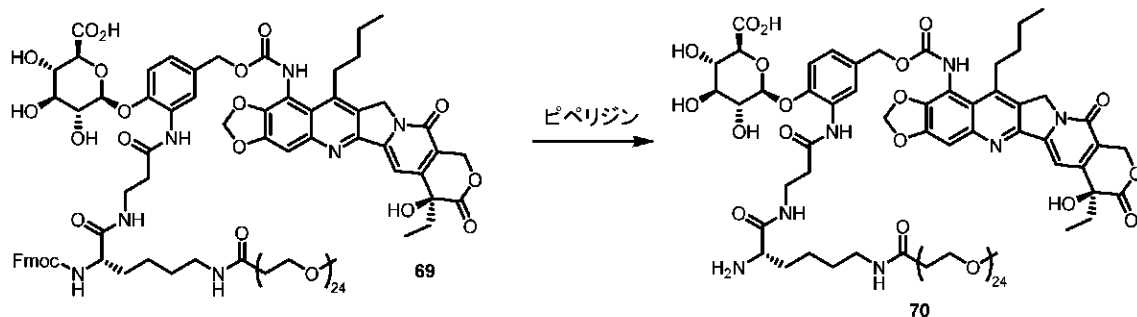
50

Fmoc-Lys(PEG24)-OSuと呼ばれる、WO2017165851の手順に従って調製した化合物68(86mg、56 μ mol)を、無水DMF(0.93mL)に溶かし、実施例30の手順に従って調製した化合物50(32mg、37 μ mol)を入れたフラスコに添加した。DIPEA(32 μ L)を添加し、反応物を1時間攪拌し、DMSOで希釈し、分取HPLCによって精製して、化合物69を提供した(25mg、29%)。LC-MS(方法A): t_R =1.68分; MS m/z (ES+) 実測値1163.50(1/2質量)。

【0866】

(実施例45)

【化218】



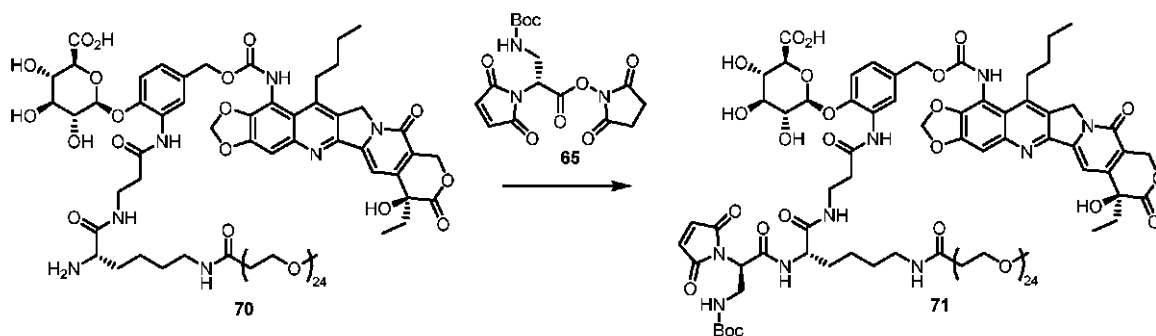
【0867】

化合物69(10、25mg、11 μ mol)を、DMF(0.55mL)中20%ピペリジンに溶かし、1時間攪拌した。次に、反応物をDMSOで希釈し、分取HPLCによって精製して、化合物70を提供した(22mg、95%)。LC-MS(方法A): t_R =1.31分、MS m/z (ES+) 実測値1052.41(1/2質量)。

【0868】

(実施例46)

【化219】



【0869】

mDPr(Boc)-OSuと呼ばれる化合物65(8mg、21 μ mol)を、DMF(0.2mL)に可溶化し、次に化合物70(11、22mg、10 μ mol)を含有するフラスコに移した後、DIPEA(9 μ L)を添加した。反応物を3時間攪拌し、AcOH(9 μ L)でクエンチし、DMSOで希釈し、分取HPLCによって精製して、化合物71を提供した(12mg、51%)。LC-MS(方法A): t_R =1.58分; MS m/z (ES+) 実測値1185.52(1/2質量)。

【0870】

(実施例47)

10

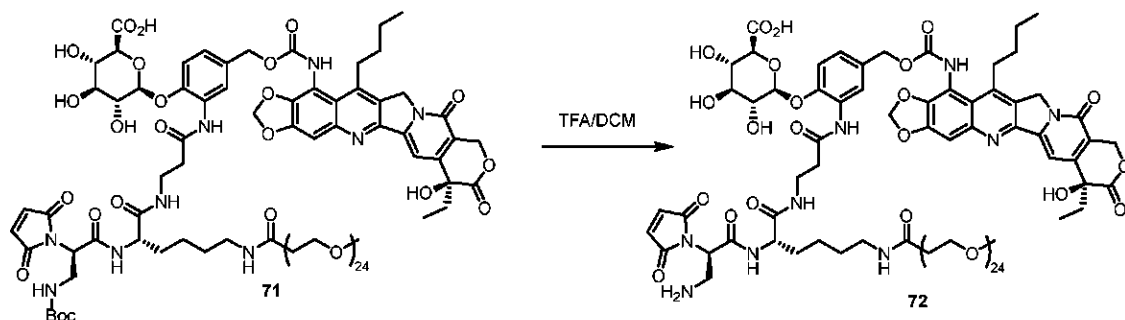
20

30

40

50

【化 2 2 0】



10

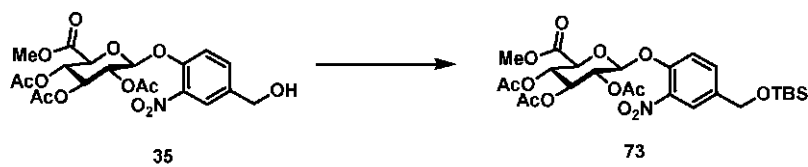
【0 8 7 1】

化合物 71 を、無水 DCM (0.45 mL) に可溶化し、0 °C に冷却した。TFA (0.05 mL) を添加し、反応物を 3 時間攪拌した。次に、反応物を DMSO で希釈し、DCM を真空中で除去し、次に、分取 HPLC によって精製して、化合物 72 を提供した (10 mg、88%)。LC-MS (方法 A) : $t_R = 1.32$ 分 ; MS m/z (ES+) 実測値 1135.85 (1/2 質量)。

【0 8 7 2】

(実施例 48)

【化 2 2 1】



20

【0 8 7 3】

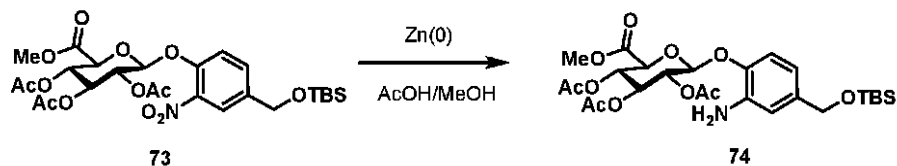
Bioconjugate Chem. (2006) 17: 831-840 の手順に従って調製した化合物 35 (660 mg、1.36 mmol) を、DCM (5 mL) に溶解させた。DIPEA (0.71 mL、4.1 mmol) を添加した後、TBSOTf (0.34 mL、1.5 mmol) をゆっくり添加した。反応物を 5 分間攪拌し、MeOH でクエンチし、真空中で濃縮した。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィー 25 G KP-Sil によって、Hex 中 10 ~ 80 % EtOAc で精製した。所望の生成物を含有する画分を、真空中で濃縮して、化合物 73 を無色の固体として得た (731 mg、1.22 mmol、90%)。LC-MS (方法 A) : $t_R = 2.44$ 分 ; $C_{26}H_{37}NNaO_{13}Si$ の MS (m/z) [$M + Na$]⁺ 算出値 622.19、実測値 622.10。

30

【0 8 7 4】

(実施例 49)

【化 2 2 2】



40

【0 8 7 5】

化合物 73 (731 mg、1.22 mmol) を、5 : 1 の MeOH : AcOH (10 mL) に溶解させた。亜鉛末 (2.39 g、36.6 mmol) を反応物に添加した。反応物を 10 分間攪拌し、次にセライト床を介して濾過し、MeOH ですすいだ。溶離液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー 25 G KP-Sil によって、Hex 中 10 ~ 10

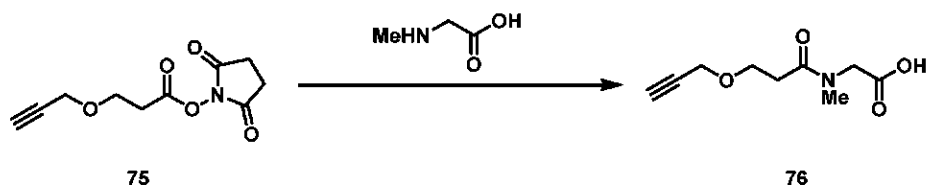
50

0% EtOAcで精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮して、化合物74を無色の固体として得た(693mg、1.22mmol、99%)。LC-MS(方法A): $t_R = 2.40$ 分; $C_{26}H_{40}NO_{11}Si$ のMS(m/z) $[M+H]^+$ 算出値570.24、実測値571.08。

【0876】

(実施例50)

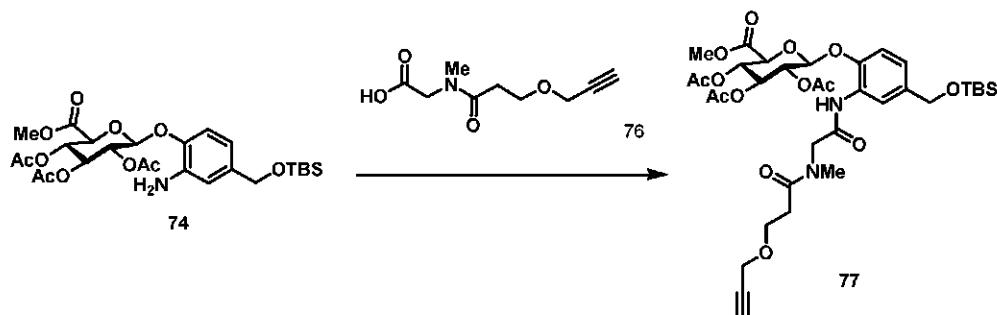
【化223】



【0877】

PropargOPrと呼ばれる、Click Chemistry Tools(CAS:1174157-65-3)から得られた化合物75(1.05g、4.66mmol)を、DMF(10mL)に溶解させた。N-メチルグリシンであるH-Sar-OH(831mg、9.33mmol)およびDIPEA(2.4mL、14mmol)を添加した。反応物を45分間攪拌し、AcOHでクエンチし、分取HPLCによって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮して、化合物76を無色の固体として得た(821.3mg、4.12mmol、88%)。LC-MS(方法A): $t_R = 0.81$ 分; $C_9H_{14}NO_4$ のMS(m/z) $[M+H]^+$ 算出値200.09、実測値199.72。

【化224】



【0878】

(実施例51)

【0879】

実施例49からの化合物74(636mg、1.22mmol)を、DMF(5mL)に溶解させた。DIPEA(1.06mL、6.08mmol)、実施例50からの化合物76(727mg、3.65mmol)およびHATU(1.38g、3.65mmol)を反応物に添加した。反応物を90分間攪拌し、次にEtOAc(200mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(200mL)およびH₂O(2×200mL)で洗浄した。有機部分をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィーによって、Hex中10~80%EtOAcで精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮して、化合物77を無色の固体として得た(823mg、1.10mmol、90%)。LC-MS(方法A): $t_R = 2.34$ 分; $C_{35}H_{51}N_2O_{14}Si$ のMS(m/z) $[M+H]^+$ 算出値751.31、実測値751.22。

【0880】

(実施例52)

10

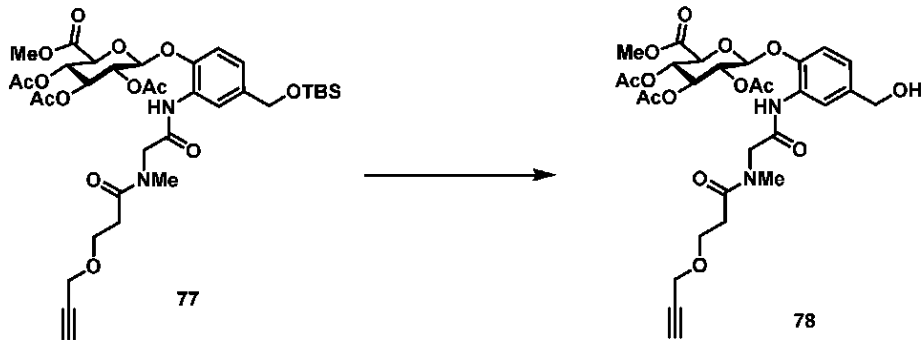
20

30

40

50

【化 2 2 5】



10

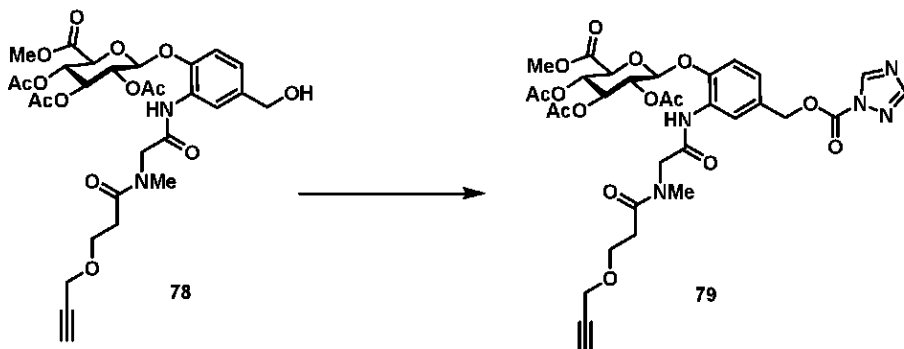
【0 8 8 1】

化合物 77 (823 mg、1.10 mmol) を、1 : 1 : 1 の THF : H₂O : AcOH に溶解させ、室温で 24 時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、EtOAc (200 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (3 × 200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、化合物 78 を無色の固体として得た (601 mg、0.944 mmol、86%)。LC-MS (方法 A) : t_R = 1.55 分; C₂₉H₃₇N₂O₁₄ の MS (m/z) [M+H]⁺ 算出値 637.22、実測値 637.04。

【0 8 8 2】

(実施例 53)

【化 2 2 6】



30

【0 8 8 3】

化合物 78 (300 mg、0.47 mmol) を、DCM (2 mL) に溶解させた。1, 1'-カルボニル-1, 2, 4-トリアゾール (232 mg、1.41 mmol) を添加した。反応物を 30 分間撹拌し、次に EtOAc (50 mL) で希釈し、H₂O (3 × 50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、化合物 79 を無色の固体として得 (340 mg、0.465 mmol、99%)、それを、その後のステップで精製なしに使用した。LC-MS (方法 A) : t_R = 1.68 分; C₃₂H₃₈N₅O₁₅ の MS (m/z) [M+H]⁺ 算出値 732.24、実測値 732.11。

40

【0 8 8 4】

(実施例 54)

50

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **79** to compound **80**. The reaction involves the substitution of the triazole group in **79** with a sulfonamide group using $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$ in DCM/DIEPA .

化合物 79 (200 mg、0.273 mmol) を、DCM (2 mL) に溶解させた。Enamine から購入した 2-(メチルスルホニル)-エタンアミン (54 μ L、0.547 mmol) および DIPEA (0.14 mL、0.82 mmol) を反応物に添加した。反応物を 10 分間攪拌し、次に EtOAc (50 mL) で希釈し、1 M の HCl (3 $\times$ 50 mL)、H₂O (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、化合物 80 を無色の固体として得た (210 mg、0.267 mmol、98%)。LC-MS (方法 A) ; t_R=1.64 分; C₃₃H₄₄N₃O₁₇S の MS (m/z) [M+H]⁺ 算出値 786.24、実測値 786.14。

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound **81** from compound **21a** and compound **79**.

Compound **21a** (left) is a complex polycyclic molecule featuring a sulfonic acid group (SO_3H).

Compound **79** (top) is a long-chain molecule containing a terminal alkyne and a triazole group.

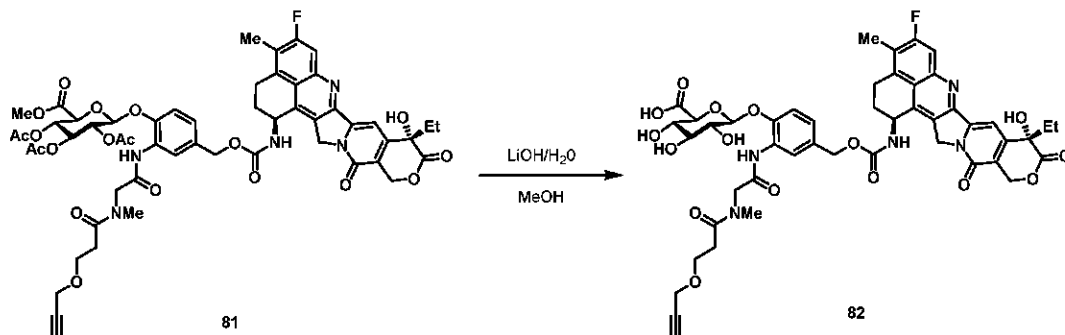
The reaction is catalyzed by DIEPA in DMF, resulting in the formation of compound **81** (right), which is the coupled product of the two starting materials.

メシル酸エキサテカン (21a、10.0mg、0.0188mmol) を、無水DMF (0.5mL) に溶解させた。DIPEA (16μL、0.094mmol) および化合物79 (41.3mg、0.0564mmol) を反応物に添加した。反応物を60℃で5時間加熱した。反応物をAcOHでクエンチし、分取HPLCによって精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥させて、化合物81を黄色の粉末として得た (1.4mg、1.3μmol、6.8%)。LC-MS (方法A) : t_R = 2.10分; C₅₄H₅₇N₅FO₁₉のMS (m/z) [M+H]⁺ 算出値1098.36、実測値1098.51。

(实施例 56)

50

【化 2 2 9】



10

【0 8 8 9】

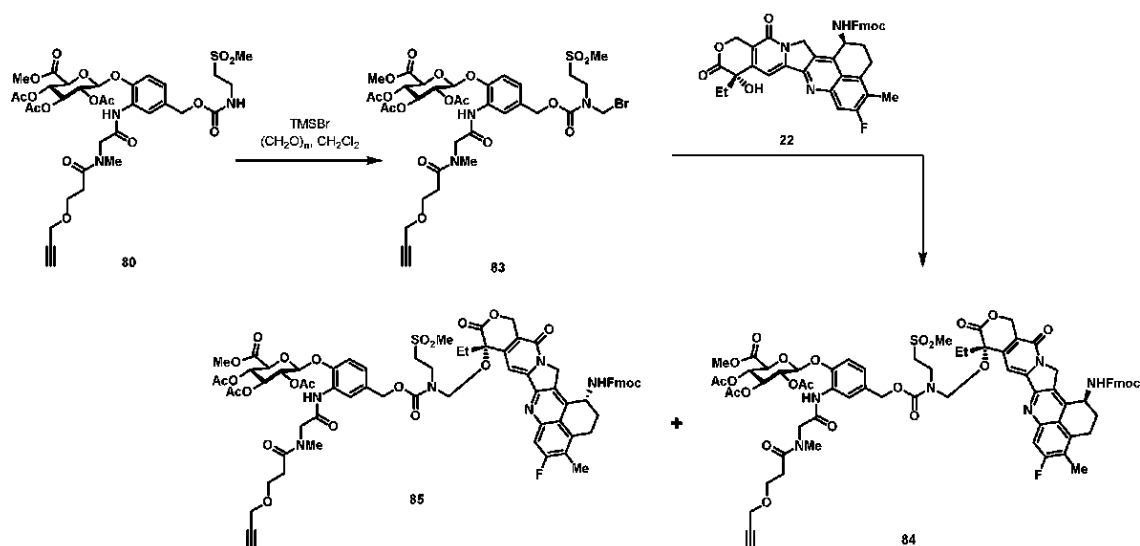
化合物 81 (1.4 mg、1.3 μmol) を、MeOH (0.5 mL) に溶解させた。LiOH (5 mg、0.209 mmol) を添加し、反応物を、溶解を助けるために超音波処理し、5 分間攪拌した。H₂O (0.5 mL) を反応物に添加し、5 分間攪拌し、次に AcOH でクエンチし、真空中で濃縮した。反応物を、分取 HPLC 10 mm によって、H₂O 中 5 ~ 95 % MeCN で精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥させて、化合物 82 を黄色の粉末として得た (0.7 mg、0.7 μmol 、57%)。LC-MS (方法 A) : t_R = 1.62 分。C₄₇H₄₉FN₅O₁₆ の MS (m/z) [$M+H$]⁺ 算出値 958.32、実測値 958.62。

20

【0 8 9 0】

(実施例 57)

【化 2 3 0】



30

【0 8 9 1】

化合物 80 (50.0 mg、0.0636 mmol) を、DCM (1 mL) に溶解させた。パラホルムアルデヒド (100 mg、3.3 mmol) を反応物に添加した後、TMSBr (21 μL 、0.16 mmol) を添加した。反応物を 15 分間攪拌した。アリコート MeOH 中でクエンチし、MeOH 付加物への完全な変換が UPLC-MS によって観察された。反応物を、0.45 μm の PTFE フィルターを介して濾過し、DCM (2 $\times$ 2 mL) ですすぎ、トルエン (2 mL) を添加して、最終混合物を共沸させた。溶離液を濃縮して、化合物 83 を無色の固体として得、それを、次のステップですぐに使用した。

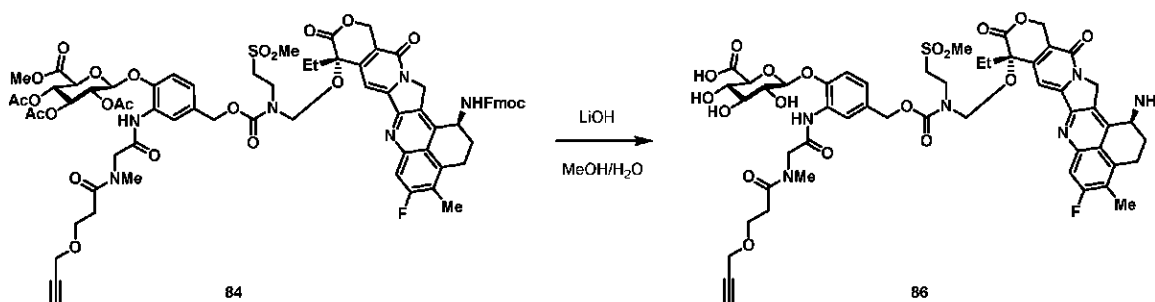
【0 8 9 2】

40

50

化合物 83 (0.0636 mmol) を、無水 DCM (0.5 mL) に溶解させた。1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン (21 μ L, 0.11 mmol) を反応物に添加し、反応溶液を、固体化合物 22 (12.0 mg, 0.0183 mmol) に直接添加した。反応物を室温で 3.5 時間攪拌し、その時点で、完全な変換が UPLC-MS によって観察された。反応物を AcOH でクエンチし、濃縮し、分取 HPLC 21 mm によって、H₂O 中 10~95% MeCN で精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮して、化合物 84 を黄色の固体として得た (5.4 mg, 3.7 μ mol, 20%)。LC-MS (方法 A) : t_R = 2.30 分; C₇₃H₇₆FN₆O₂₃S の MS (m/z) [M+H]⁺ 算出値 1455.47、実測値 1455.43。エキサテカン Fmoc 保護アミンのエピマー化物と推定された、観察された生成物を含有する画分を、真空中で濃縮して、化合物 85 を黄色の固体として得た (2.1 mg, 1.4 μ mol, 8%)。LC-MS (方法 A) : t_R = 2.33 分; C₇₃H₇₆FN₆O₂₃S の MS (m/z) [M+H]⁺ 算出値 1455.47、実測値 1455.63。

【化 231】



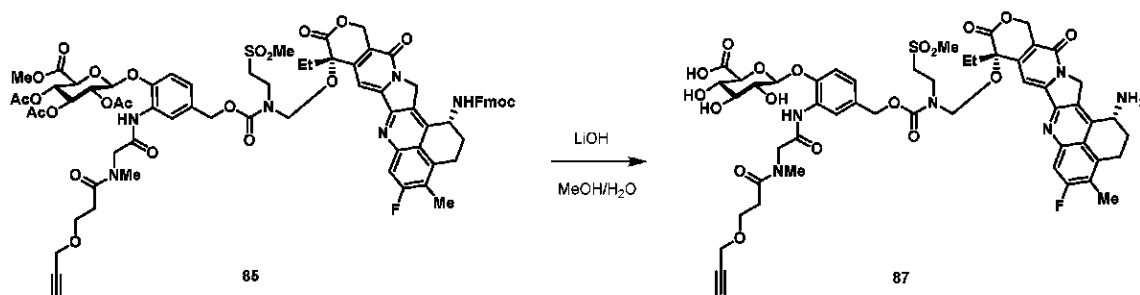
【0893】

化合物 84 (5.4 mg, 3.7 μ mol) を、MeOH (1 mL) に溶解させた。LiOH (25 mg) を添加し、反応物を、溶解を助けるために超音波処理した。反応物を 10 分間攪拌し、H₂O (1 mL) を添加し、さらに 20 分間攪拌した。反応物を AcOH でクエンチし、濃縮し、分取 HPLC 10 mm によって、0.05% TFA を伴う H₂O 中 5~60~95% MeCN で精製した。所望の生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、化合物 86 を黄色の粉末として得た (1.96 mg, 1.79 μ mol, 48%)。LC-MS (方法 A) : t_R = 1.22 分; C₅₁H₅₈FN₆O₁₈S の MS (m/z) [M+H]⁺ 算出値 1093.35、実測値 1093.56。

【0894】

(実施例 58)

【化 232】



【0895】

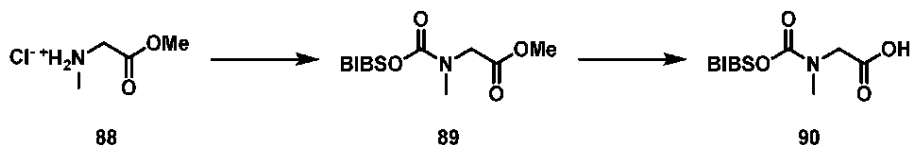
実施例 57 からの化合物 85 (2.1 mg, 1.4 μ mol) を、MeOH (1 mL) に溶解させた。LiOH (25 mg) を添加し、反応物を、溶解を助けるために超音波処理した。反応物を 10 分間攪拌し、H₂O (1 mL) を添加し、さらに 20 分間攪拌した。反応物を AcOH でクエンチし、濃縮し、分取 HPLC 10 mm によって、0.05

% T F Aを伴う H₂O 中 5 ~ 6 0 ~ 9 5 % M e C N によって精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥させて、化合物 8 7 を黄色の粉末として得た (0 . 9 8 m g 、 0 . 9 0 μ m o l 、 6 2 %) 。 L C - M S (方法 A) : t_R = 1 . 4 0 分 ; C₅₁H₅₈FN₆O₁₈S の M S (m / z) [M + H]⁺ 算出値 1 0 9 3 . 3 5 、実測値 1 0 9 3 . 1 8 。

【 0 8 9 6 】

(実施例 5 9)

【 化 2 3 3 】



10

【 0 8 9 7 】

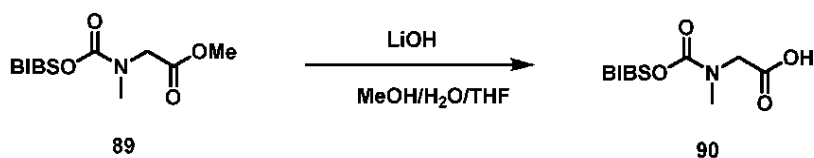
サルコシンメチルエステル H C L (8 8 、 5 . 0 0 g 、 3 5 . 8 m m o l) を、無水 D C M (1 0 0 m L) に懸濁させた。D I P E A (1 8 . 7 m L 、 1 0 7 . 5 m m o l) を添加し、反応物を超音波処理し、激しく攪拌して、H - S a r - O M e を可溶化した。溶液はわずかに不透明であった。C O₂ を反応物中に 3 0 分間発泡させた。G e l e s t , I n c . から購入したジ-tert-ブチルイソブチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (B I B S O T f 、 2 0 m L 、 7 2 m m o l) を、反応物に添加し、1 時間攪拌した。ドライアイスのペレットを、反応混合物に添加した。発泡を休止した後、反応物を濃縮し、H e x (2 0 0 m L) で希釈し、1 M の H C l 水溶液 (3 × 2 0 0 m L) で洗浄し、M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィーによって、H e x 中 0 ~ 1 0 % E t O A c で精製した。9 : 1 の H e x : E t O A c K M n O₄ 染色剤中、R_f = 0 . 2 5 。所望の生成物を含む画分を、真空中で濃縮して、化合物 8 9 を無色の油状物として得た (1 0 . 3 8 m g 、 3 0 . 0 3 m m o l 、 8 4 %) 。 L C - M S (方法 C) : t_R = 1 . 6 7 分 ; C₁₇H₃₆N O₄ S i の M S (m / z) [M + H]⁺ 算出値 3 4 6 . 2 4 、実測値 3 4 6 . 9 9 。

20

【 0 8 9 8 】

(実施例 6 0)

【 化 2 3 4 】



30

【 0 8 9 9 】

化合物 8 9 を、1 : 1 : 1 の T H F : M e O H : H₂O (6 0 m L) に溶解させた。L i O H (1 . 8 0 g 、 7 5 . 1 m m o l) を添加し、反応物を 1 0 分間攪拌し、その時点で、完全な変換が U P L C - M S によって観察された。反応物を A c O H でクエンチし、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって、D C M 中 0 ~ 1 0 % M e O H で精製した。所望の生成物を含む画分を、真空中で濃縮して、化合物 9 0 を無色の固体として得た (8 . 7 9 m g 、 2 6 . 5 m m o l 、 8 8 %) 。 L C - M S (方法 C) : t_R = 1 . 5 0 分 ; C₁₆H₃₄N O₄ S i の M S (m / z) [M + H]⁺ 算出値 3 3 2 . 2 3 、実測値 3 3 1 . 8 6 。

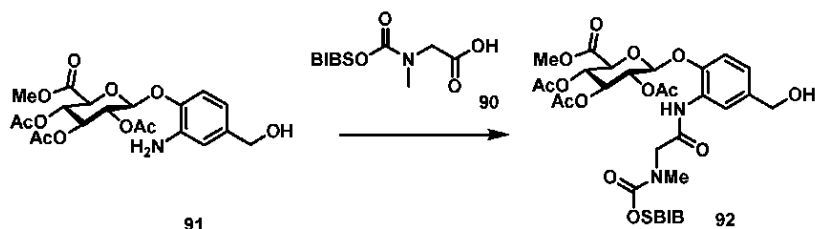
40

【 0 9 0 0 】

(実施例 6 1)

50

【化 2 3 5】



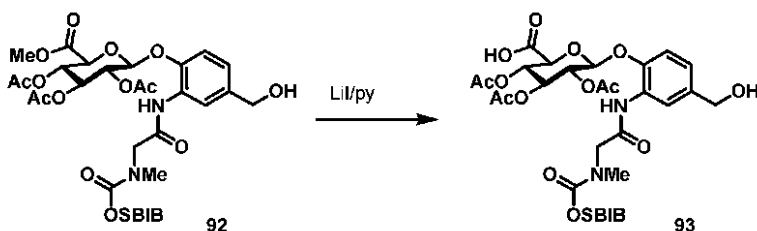
【0 9 0 1】

Bioconjugate Chem. (2006) 17: 831-840の方法に従って調製した化合物 9 1 (4.00 g、8.78 mmol) を、DCM (10 mL) に溶解させた。実施例 6 0 からの BIBS-Sar-OH (9 0、5.82 g、17.6 mmol) を添加した後、EEDQ (6.52 g、26.4 mmol) を添加した。反応物を 90 分間攪拌した。反応物を EtOAc (200 mL) で希釈し、1 M の HCl 水溶液 (3 × 200 mL)、飽和 NaHCO₃ (3 × 200 mL)、水 (200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィーによって、Hex 中 0 ~ 60 % EtOAc で精製した。所望の生成物を含有する画分を、真空中で濃縮して、化合物 9 2 を無色の固体として得た (5.16 g、6.71 mmol、76 %)。LC-MS : t_R = 1.58 分 ; C₃₆H₅₇N₂O₁₄Si の MS (m/z) [M+H]⁺ 算出値 769.36、実測値 769.29。

【0 9 0 2】

(実施例 6 2)

【化 2 3 6】



【0 9 0 3】

化合物 9 2 (2.70 g、3.51 mmol) を、無水ピリジン (10 mL) に溶解させた。LiI (2.82 g、21.1 mmol) を添加し、反応物をシールし、115 °C で一晚 (約 16 時間) 加熱した。反応物を EtOAc (200 mL) で希釈し、1 M の HCl 水溶液 (3 × 200 mL) で洗浄し、H₂O で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィーによって、Hex 中 0 ~ 60 % EtOAc で精製した。所望の生成物を含有する画分を、真空中で濃縮して、化合物 9 3 を無色の固体として得た (2.06 g、2.73 mmol、78 %)。LC-MS (方法 C) : t_R = 1.50 分 ; C₃₅H₅₅N₂O₁₄Si の MS (m/z) [M+H]⁺ 算出値 755.34、実測値 755.32。

【0 9 0 4】

(実施例 6 3)

10

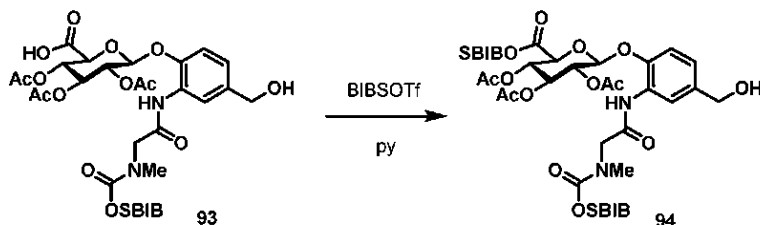
20

30

40

50

【化 2 3 7】



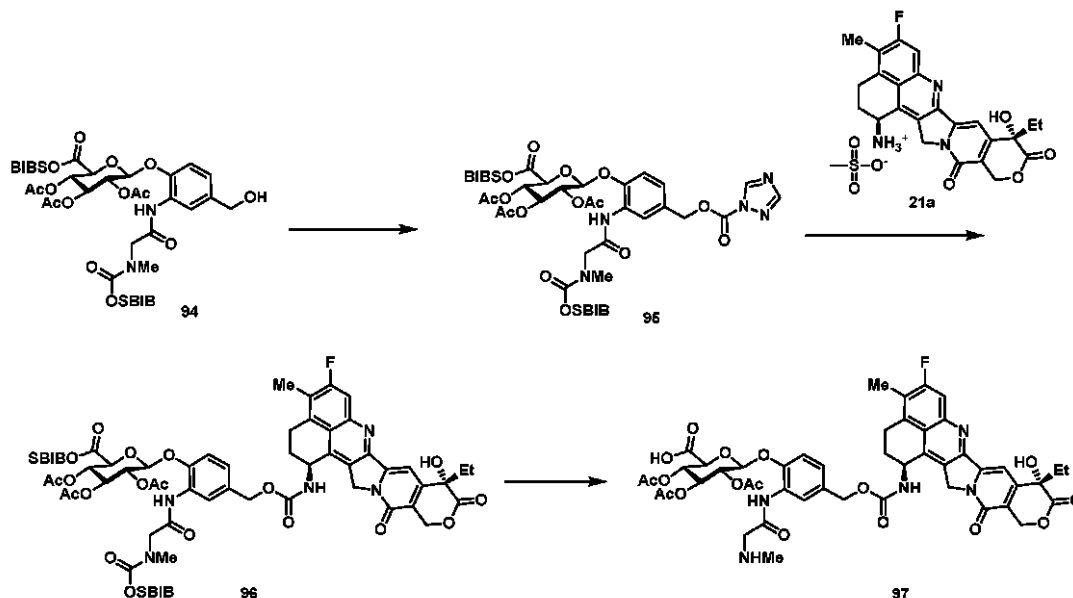
【0 9 0 5】

化合物 93 (700 mg、0.927 mmol) を、ピリジン (2 mL) に溶解させた。Gelest Inc. から購入した BIBSOTf (0.78 mL、2.78 mmol) を添加した。反応物を 30 分間攪拌し、EtOAc (50 mL) で希釈し、1 M の HCl (3×50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィーによって、Hex 中 0~60% EtOAc で精製した。所望の生成物を含有する画分を、真空中で濃縮して、化合物 94 を無色の固体として得た (723 mg、0.758 mmol、82%)。LC-MS (方法 C) : t_R = 1.85 分; C₄₇H₈₁N₂O₁₄Si₂ の MS (m/z) [M+H]⁺ 算出値 953.52、実測値 953.34。

【0 9 0 6】

(実施例 6 4)

【化 2 3 8】



【0 9 0 7】

化合物 94 (723 mg、0.758 mmol) を、DCM (2 mL) に溶解させた。CDT (373 mg、2.28 mmol) を添加し、反応物を 30 分間攪拌した。反応物を EtOAc (50 mL) で希釈し、H₂O (3×50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、化合物 95 を無色の固体として得 (790 mg、0.753 mmol、99%)、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。LC-MS (方法 C) : t_R = 1.86 分; C₅₀H₈₂N₅O₁₅Si₂ の MS (m/z) [M+H]⁺ 算出値 1048.53、実測値 1049.29

【0 9 0 8】

化合物 95 (395 mg、0.376 mmol) を、無水 DMF 0.5 mL に溶解させ、固体メシル酸エキサテカン (21-a、25 mg、0.047 mmol) に直接添加し

た後、DIPEA (0.081 mL、0.47 mmol) を添加した。反応物を一晚 (およそ15時間) 撹拌した。完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物をEtOAc (20 mL) で希釈し、飽和NH₄Cl (3×20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、化合物96を粗製生成物として得、それを、次のステップでさらなる精製なしに使用した。LC-MS (方法C) : t_R=1.89分; C₇₂H₁₀₁N₅O₁₉Si₂のMS (m/z) [M+H]⁺算出値1414.66、実測値1414.71。

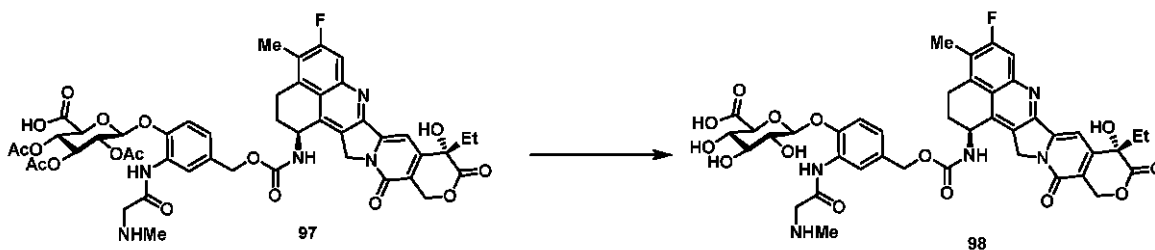
【0909】

粗製化合物96 (0.047 mmol) を、無水DMF 1 mLに溶解させた。AcOH (200 μL) を添加した。THF (0.28 mL) 中1 MのTBAFを、反応物に添加した。完全な変換が、45分後に観察された。シリカ (100 mg) を添加して、フッ化物をクエンチした。反応物を濾過し、分取HPLC 21 mmによって、0.05% TFAを伴うH₂O中10~95% MeCNで精製した。所望の生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、化合物97を黄色の粉末として得た (45 mg、0.046 mmol、98%)。LC-MS (方法A) : t_R=1.53分; C₄₇H₄₉N₅O₁₇のMS (m/z) [M+H]⁺算出値974.31、実測値974.10。

【0910】

(実施例65)

【化239】



【0911】

化合物97 (45 mg、0.046 mmol) を希釈して、10 mMのDMSO溶液 (4.6 mL) を形成した。PBS 7.4 (10×、4.6 mL) を添加して、5 mM溶液を作成した。アセチルエステラーゼ800単位/mLの溶液を添加して、2.5 mM薬物リンカー溶液 (9.2 mL) を形成した。反応物を40℃で一晩 (およそ15時間) 撹拌した。完全な変換が観察された。反応物を冷却MeOH 200 mLで希釈し、遠心分離し、上清を収集し、濃縮し、分取HPLC 21 mmによって、0.05% TFAを伴うH₂O中10~95% MeCNで精製した。所望の生成物を含有する画分を、凍結乾燥させて、化合物98を黄色の粉末として得た (30 mg、0.035 mmol)。LC-MS (方法A) : t_R=1.30分; C₄₁H₄₃N₅O₁₄のMS (m/z) [M+H]⁺算出値848.28、実測値847.97。

【0912】

(実施例66)

10

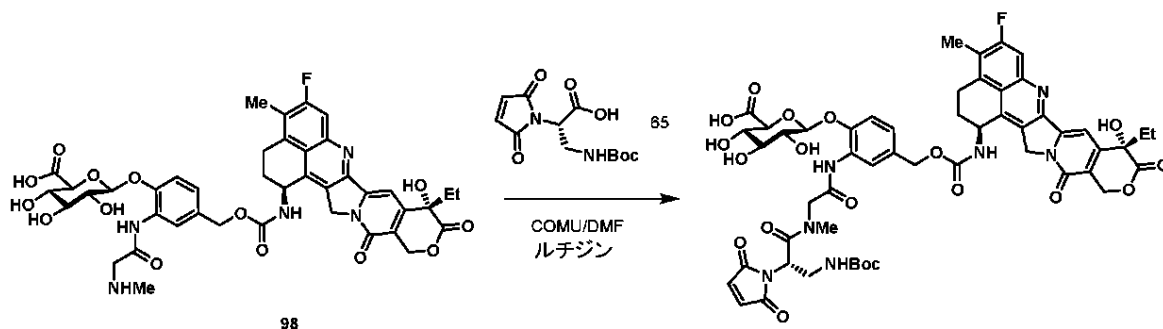
20

30

40

50

【化 2 4 0】



10

【0 9 1 3】

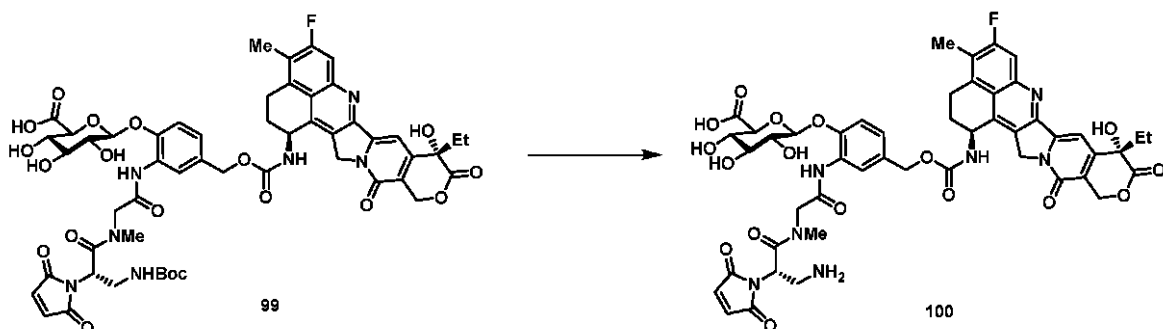
Nature Biotechnology (2014) 32: 1059-1062の手順に従って調製したマレイミド-DPr (Boc)-OH (65、26.6 mg、0.0936 mmol) を、0℃に冷却した無水DMF 0.5 mLに溶解させた。ルチジン (0.022 mL、0.19 mmol) を添加した後、COMU (38.7 mg、0.0905 mmol) を添加した。反応物を30分間撹拌した。活性化マレイミド-DPr (Boc)-OH溶液を、固体化合物98 (30 mg、0.035 mmol) に直接添加した。反応物を60分間撹拌し、その時点で、完全な変換が観察された。反応物をAcOHでクエンチし、分取HPLC 21 mmによって、H₂O中10~95% MeCNで精製した。所望の生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、化合物99を黄色の固体として得た (4.5 mg、4.0 μmol、13%)。LC-MS (方法A) : t_R=1.72分; C₅₃H₅₇N₇O₁₉のMS (m/z) [M+H]⁺ 算出値1114.37、実測値1114.69。

20

【0 9 1 4】

(実施例67)

【化 2 4 1】



30

【0 9 1 5】

化合物99 (4.5 mg、4.0 μmol) を、DCM中20% TFAに溶解させた。25分後、化合物100への完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物を真空中で濃縮し、分取HPLC 10 mmによって、0.05% TFAを伴うH₂O中10~95% MeCNで精製した。所望の生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、化合物100を白色の粉末として得た (3.91 mg、3.86 μmol、96%)。LC-MS (方法A) : t_R=1.31分; C₄₈H₅₀N₇O₁₇のMS (m/z) [M+H]⁺ 算出値1014.32、実測値1014.07。

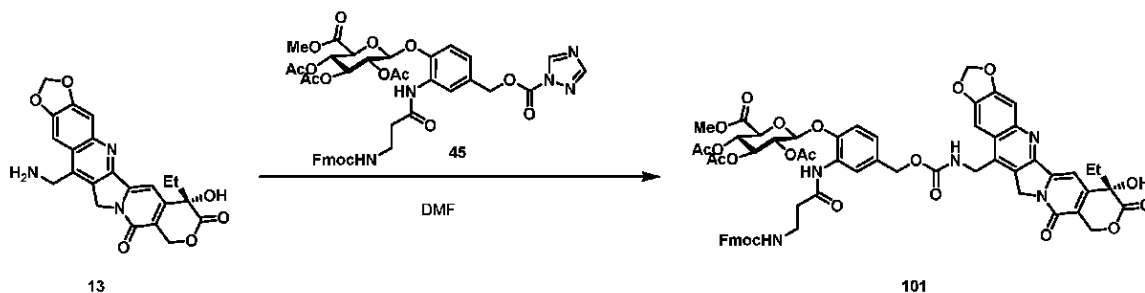
40

【0 9 1 6】

(実施例68)

50

【化 2 4 2】



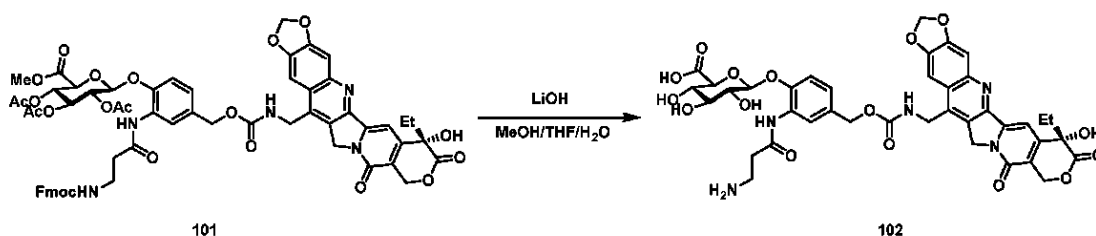
【0 9 1 7】

実施例 26 の手順に従って調製した化合物 45 (82 mg、0.097 mmol)、および 7-MAD-MDCPT と呼ばれる化合物 13 (14 mg、0.033 mmol) を、DCM (2 mL) に溶解させた後、DMF (0.5 mL) を添加した。DCM を蒸発させて、DMF 中反応混合物を濃縮させた。30 分後、生成物への変換は観察されず、さらに、化合物 45 の加水分解も観察されなかった。DIPEA (0.1 mL) を反応混合物に添加すると、透明な赤色の反応混合物は不透明になった。反応物を、一晚 (約 15 時間) 室温で攪拌した。薬物から所望の薬物リンカー生成物へのおよそ 50% の変換が観察され、残りの活性化 CDT リンカーの約 10% の加水分解が観察された。[注記：UPLC-MS 分析のために MeOH 希釈剤を使用すると、リンカー-CDT が $t = 30$ 分で観察され (中性反応)、リンカー-OCOMe が $t = 15$ 時間で観察された (塩基添加後)]。反応物を、45 °C において真空下で 60 分間ゆっくり濃縮した。完全な変換が UPLC-MS によって観察されるまで、反応混合物を 60 °C で 4 時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、次に、カラムクロマトグラフィーによって、DCM 中 0 ~ 5 % MeOH で精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮して、化合物 101 を白色の固体として得た (28 mg、0.023 mmol、70%)。LC-MS (方法 A) : $t_R = 2.17$ 分 ; $C_{61}H_{58}N_5O_{21}$ の MS (m/z) [$M+H$]⁺ 算出値 1196.36、実測値 1196.19。

【0 9 1 8】

(実施例 69)

【化 2 4 3】



【0 9 1 9】

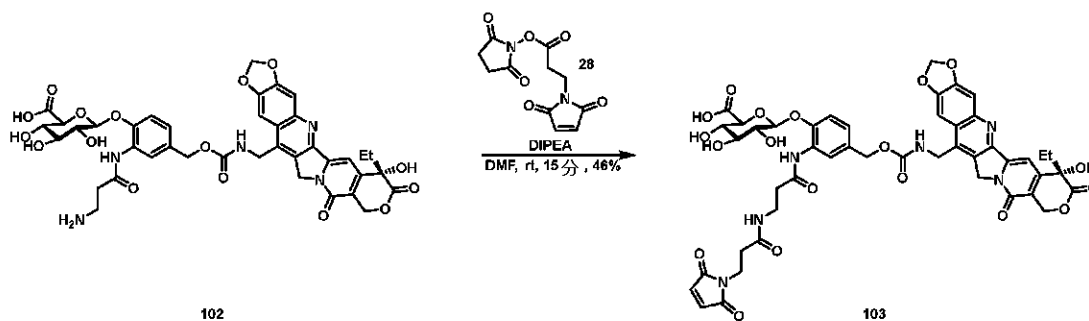
化合物 101、28 mg、0.023 mmol を、MeOH (0.5 mL) および THF (0.5 mL) に溶解させた。LiOH (25 mg、1.0 mmol) を添加した。反応物を、LiOH を可溶化するために超音波処理し、次に攪拌した。10 分後、水を添加した (0.5 mL)。90 分後、脱保護グルクロニドへの完全な変換が、UPLC-MS によって観察された。ピペリジン (0.05 mL) を添加した。さらに 60 分後、Fmoc の完全な脱保護が観察された。反応物を AcOH (0.2 mL) でクエンチした。反応物を濃縮し、次に分取 HPLC によって 10 mm Max-RP を使用し、0.05 % TFA を伴う H₂O 中 5 ~ 60 ~ 95 MeCN のグラジエントで精製した。所望の生成物を含有する画分を、真空中で濃縮して、化合物 102 を黄色の固体として得た (10.1 mg、0.0121 mmol、51.8%)。LC-MS (方法 A) : $t_R = 1.05$ 分

; $C_{39}H_{40}N_5O_{16}$ の MS (m/z) [$M+H$] $^{+}$ 算出値 834.25、実測値 833.71。

【0920】

(実施例 70)

【化 244】



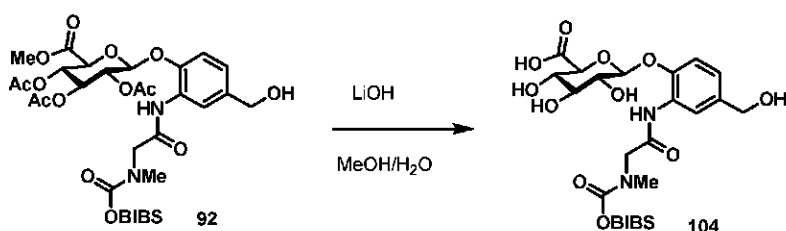
【0921】

化合物 102 (10.1 mg、0.0121 mmol) を、DMF (0.2 mL) に溶解させた。3-(マレイミド)プロピオン酸 N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (9.7 mg、0.036 mmol) を添加した。DIPEA (13 μ L、0.073 mmol) を添加した。反応物を 15 分間攪拌し、その時点で、完全な変換が UPLC-MS によって観察された。反応物を AcOH (0.05 mL) でクエンチし、次に、分取 HPLC 10 mm Max RP C12 によって、0.05% TFA を伴う H_2O 中 5~60~95% MeCN で精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥させて、化合物 103 を黄色の粉末として得た (5.53 mg、0.00561 mmol、46.4%)。LC-MS (方法 A) t_R = 1.24 分; $C_{46}H_{45}N_6O_{19}$ の MS (m/z) [$M+H$] $^{+}$ 算出値 985.27、実測値 985.45。

【0922】

(実施例 71)

【化 245】



【0923】

実施例 60 の手順に従って調製した化合物 92 (500 mg、0.65 mmol) を、MeOH (10 mL) に溶解させた。LiOH (500 mg、21 mmol) を添加した。反応物を超音波処理し、5 分間攪拌した。 H_2O を添加し、5 分攪拌した。完全な変換が観察された。反応物を AcOH でクエンチし、真空中で濃縮し、分取 HPLC によって精製した。所望の生成物を含む画分を、真空中で濃縮して、化合物 104 を無色の固体として得た (295 mg、0.469 mmol、72%)。LC-MS (方法 C): t_R = 1.23 分; $C_{29}H_{49}N_2O_{11}Si$ の MS (m/z) [$M+H$] $^{+}$ 算出値 629.31、実測値 629.01。

【0924】

(実施例 72)

10

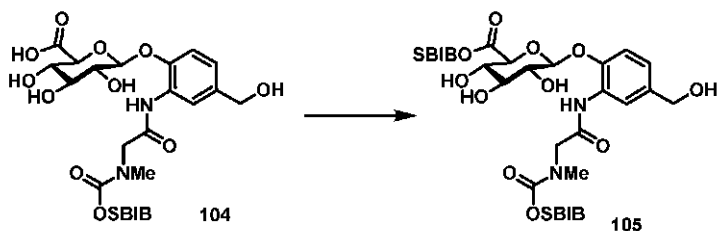
20

30

40

50

【化246】



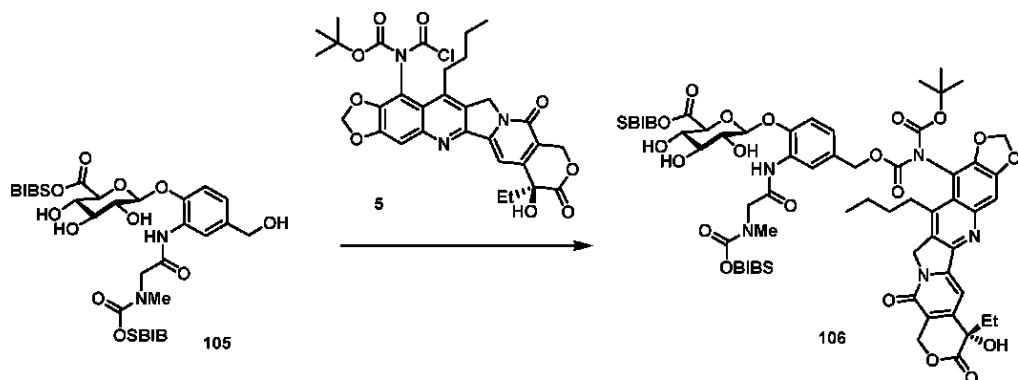
【0925】

化合物104 (295 mg、0.469 mmol) を無水ピリジン (5 mL) に溶解させ、0℃に冷却した。BIBSO Tf (0.392 mL、1.41 mmol) を15分にならって滴下添加し、各化学量論当量を添加した後、UPLC-MSによって完了についてチェックした。反応物をEtOAc (100 mL) で希釈し、1 MのHCl (3×100 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィー50 G KP-Silによって、Hex中10～100% EtOAcで精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮して、化合物105を無色の固体として得た (301 mg、0.363 mmol、77%)。LC-MS (方法C) : t_R = 1.65分; C₄₁H₇₅N₂O₁₁Si₂のMS (m/z) [M+H]⁺算出値827.49、実測値827.31。

【0926】

(実施例73)

【化247】



【0927】

化合物105 (218 mg、0.264 mmol) を、無水DCM (1 mL) に溶解させ、0℃に冷却した。実施例2からの化合物5 (0.087 mmol) の反応溶液を、DCM反応溶液に直接添加した。反応混合物を1時間にわたって室温に加温した。室温で16時間攪拌した。反応物をMeOHでクエンチし、次に、フラッシュクロマトグラフィー50 G KP-Silによって、DCM中0～10% MeOHで精製した。所望の生成物を含有する画分を、真空中で濃縮して、化合物106を黄色の固体として得た (66.1 mg、0.0467 mmol、53%)。LC-MS (方法C) : t_R = 1.76分; C₇₂H₁₀₆N₅O₂₀Si₂のMS (m/z) [M+H]⁺算出値1416.70、実測値1416.74。

【0928】

(実施例74)

10

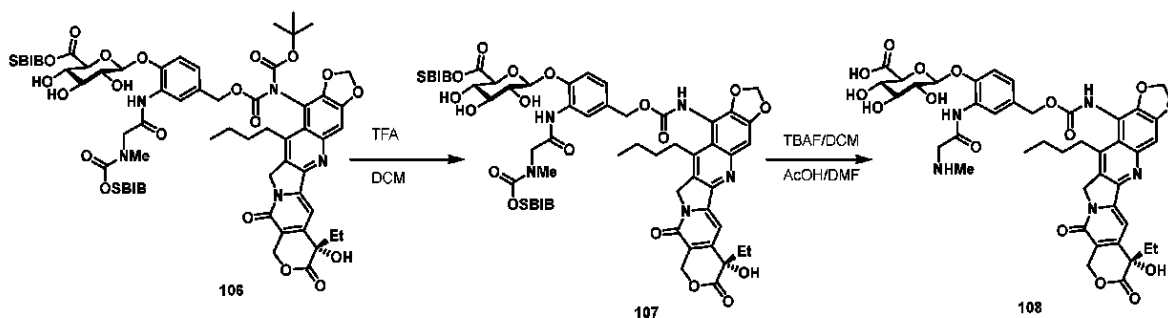
20

30

40

50

【化248】



10

【0929】

化合物106 (66.1mg、0.0467mmol)を、DCM (2mL)に溶解させた。TFA (0.4mL)を添加した。反応物を20分間攪拌した。完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物を真空中で濃縮して、化合物107を黄色の固体として得、次のステップでさらなる精製なしに使用した。LC-MS (方法A) : $t_R = 1.68$ 分; $C_{67}H_{98}N_5O_{18}Si_2$ のMS (m/z) [$M+H$] $^+$ 算出値1316.64、実測値1316.80。

【0930】

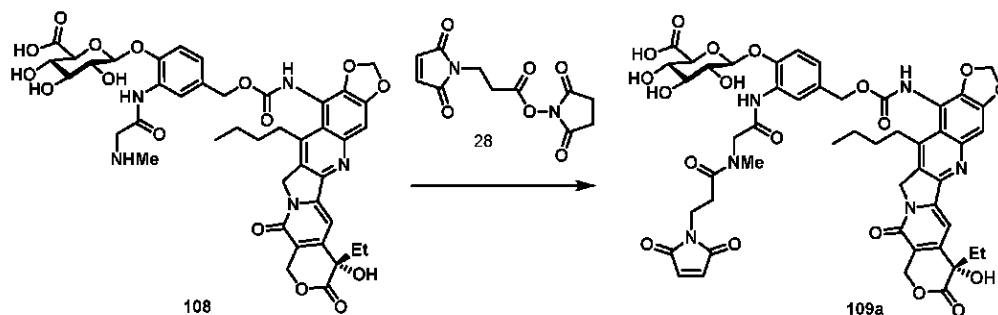
粗製化合物107 (0.0467mmol)を、無水DMF (1mL)に溶解させた。AcOH (200 μ L)を添加した後、THF (200 μ L)中1MのTBAFを添加した。反応物を、室温で30分間攪拌した。完全な変換がUPLC-MSによって観察された。シリカ (約100mg)を添加して、フッ化物アニオンをクエンチした。反応混合物を、シリンジフィルターを介して濾過し、2 $\times$ 1mLの2:1のDMA:H₂O 10% AcOHですすぎ、分取HPLC 30mmによって、0.05% TFAを伴うH₂O中10~95% MeCNで精製した。所望の生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、化合物108を黄色の粉末として得た (33.5mg、0.0383mmol、82%)。LC-MS (方法A) : $t_R = 1.16$; $C_{42}H_{45}N_5O_{16}$ のMS (m/z) [$M+H$] $^+$ 算出値875.29、実測値875.82。

20

【0931】

(実施例75)

【化249】



40

【0932】

化合物108 (33.5mg、0.0383mmol)を、DMFに溶解させた。DIEA (0.040mL、0.23mmol)を反応物に添加した後、3-(マレイミド)プロピオン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (28、30.6mg、115mmol)を添加した。反応物を90分間攪拌した。完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物をAcOHでクエンチし、分取HPLC-21mmによって精製した。所望の生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、化合物109aを黄色の粉末として得た (26.2mg、0.0255mmol、67%)。LC-MS (方法A) : $t_R = 1$

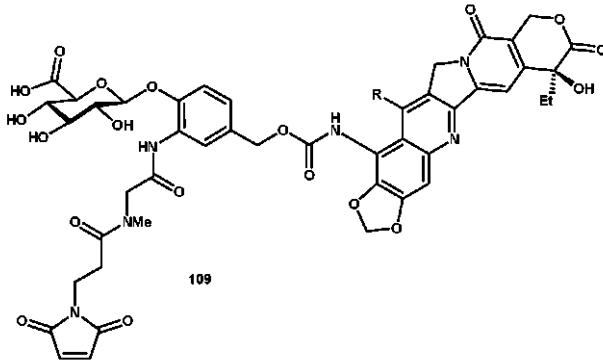
50

・ 39分； $C_{49}H_{51}N_6O_{19}$ のMS (m/z) $[M+H]^+$ 算出値1027.32、実測値1026.88。

【0933】

化合物18qから出発して合成された、Rがn-ペンチルである化合物（化合物109b）を含む、一般式109の薬物リンカー化合物を調製するために、実施例10の化合物18a～18pのいずれかを用いて、類似の手順を使用する

【化250】



10

【0934】

【式中、Rは、実施例10の化合物18a～18pで提供されているR基のいずれか1つである】。

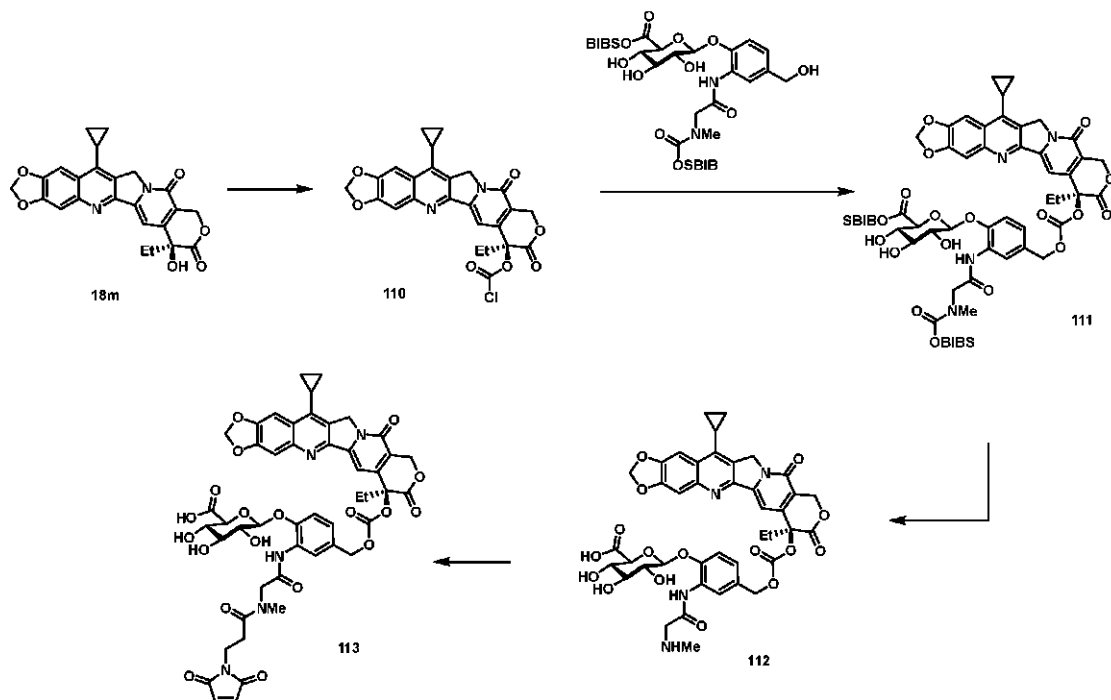
【0935】

（実施例76）

【0936】

化合物113を、以下の反応スキームに従って調製する。

【化251】



30

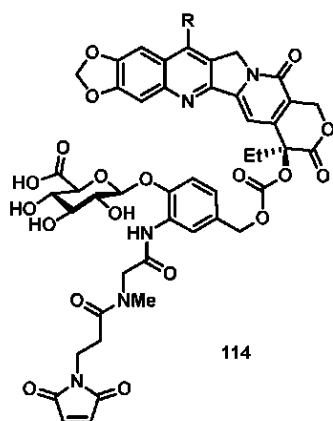
40

【0937】

化合物18hから出発して合成された、Rがn-ペンチルである化合物（化合物114a）、および化合物6から出発して合成された、Rがn-ブチルである化合物（化合物114b）を含む、一般式114の薬物リンカー化合物を調製するために、実施例10の化

50

化合物 18 a ~ 18 p のいずれかを用いて、類似の手順を使用する
【化 252】



10

【0938】

【式中、Rは、実施例10の化合物18a~18pで提供されているR基のいずれか1つである】。

【0939】

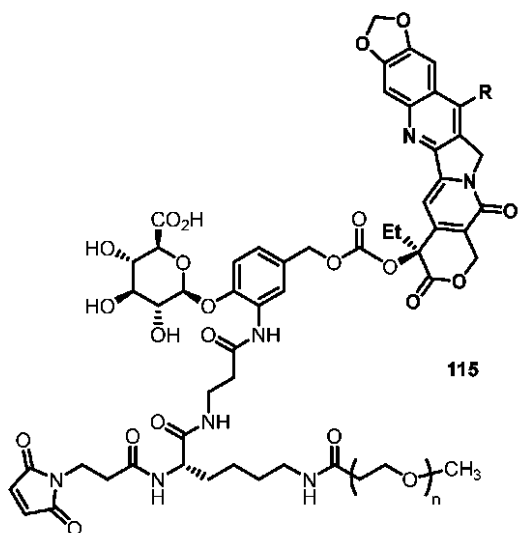
(実施例77)

【0940】

20

実施例76、ならびに実施例44および45の反応スキームに従って、式115の化合物を調製する

【化 253】



30

【0941】

40

【下付き文字nは、整数4~24であり、Rは、実施例10の化合物18a~18において提供されているR基のいずれか1つである】。

【0942】

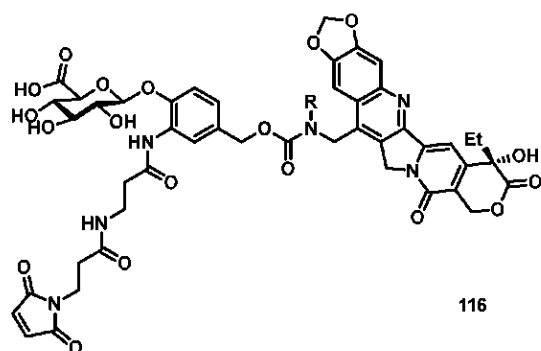
(実施例78)

【0943】

実施例26~28の手順に従って、式116の化合物を調製する

50

【化 2 5 4】



10

【 0 9 4 4】

【式中、Rは、反応性求核（nucleophilic）基がR置換基に存在しない限りにおいて、化合物 4 5 のカップリング反応と適合性がある、実施例 7 のカンプトテシン化合物 1 4 a ～ 1 4 z における基のいずれかである】。

【 0 9 4 5】

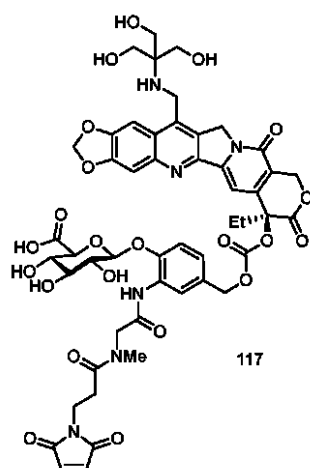
（実施例 7 8）

【 0 9 4 6】

実施例 1 4 および実施例 7 3 ～ 7 5 の手順に従って、式 1 1 7 の化合物を調製する。

20

【化 2 5 5】

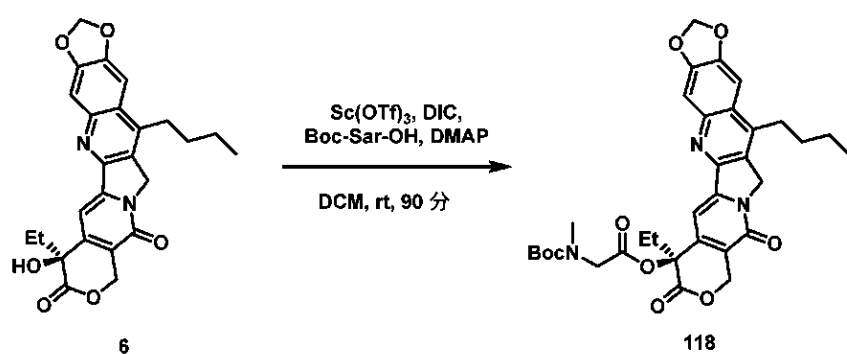


30

【 0 9 4 7】

（実施例 7 9）

【化 2 5 6】



40

【 0 9 4 8】

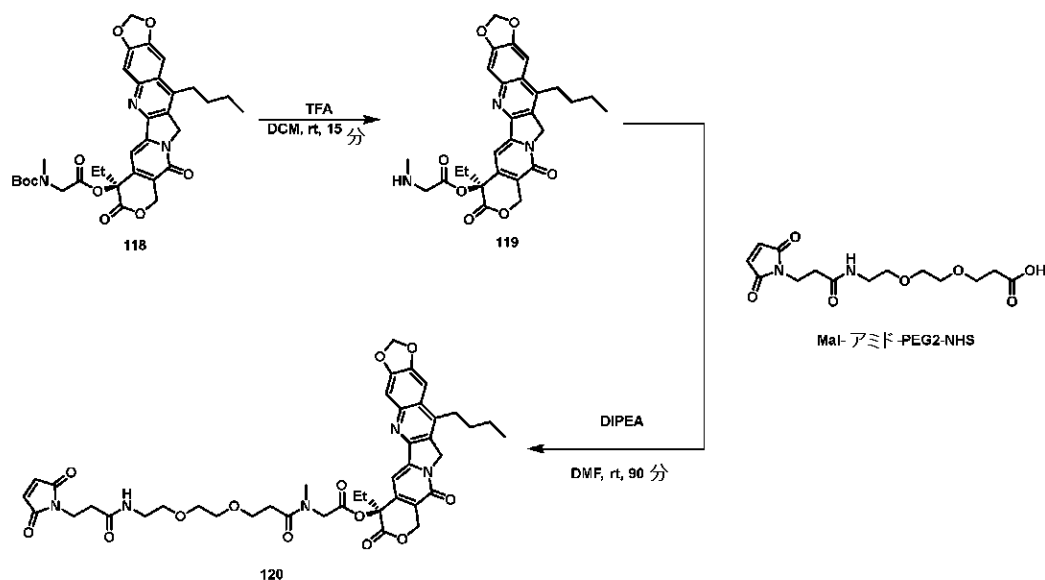
50

Bioconjugate Chem. (2009) 20: 1242-1250の手順に従って調製した化合物 6 (19.0 mg、0.0424 mmol) を、無水 DCM (0.5 mL) に溶解させた。DMAP (15.4 mg、0.127 mmol)、Sc(OTf)₃ (12.5 mg、0.0254 mmol)、Boc-Sar-OH (24.1 mg、127 mmol) および DIC (21 μL、136 mmol) を反応物に添加した。反応物を 90 分間攪拌した。反応物を、カラムクロマトグラフィーによって、DCM 中 0~5% MeOH で精製した。所望の生成物を含む画分を、真空中で濃縮して、化合物 2 を黄色の固体として得た。LC-MS (方法 A) : t_R = 1.52 分; C₃₃H₃₈N₃O₉ の MS (m/z) [M+H]⁺ 算出値 620.26、実測値 619.96。

【0949】

(実施例 80)

【化 257】



【0950】

化合物 118 (25.2 mg、0.0407 mmol) を、DCM (2 mL) 中 20% TFA に溶解させた。反応物を 15 分間攪拌し、その時点で、完全な変換が UPLC-MS によって観察された。反応物を真空中で濃縮して、化合物 119 を黄色の固体として得、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。LC-MS (方法 A) : t_R = 0.93 分; C₂₈H₃₀N₃O₇ の MS (m/z) [M+H]⁺ 算出値 520.21、実測値 519.87。

【0951】

粗製生成物 119 (0.0407 mmol) を、無水 DMF (0.5 mL) に溶解させた。DIPEA (35 μL、0.203 mmol) を添加した後、Broadpharm (CAS: 955094-26-5) から得られた Mal-アミド-PEG2-NHS (52 mg、0.122 mmol) を添加した。反応物を 90 分間攪拌し、AcOH (50 μL) でクエンチし、分取 HPLC によって精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥させて、化合物 120 を黄色の粉末として得た (18.9 mg、0.0228 mmol、56%)。LC-MS (方法 A) : t_R = 1.16 分; C₄₂H₄₈N₅O₁₃ の MS (m/z) [M+H]⁺ 算出値 830.32、実測値 829.86。化合物 120 は、一般式 Z'-A-W-CPT2 の例示的な薬物リンカー化合物である。

【0952】

(実施例 81)

10

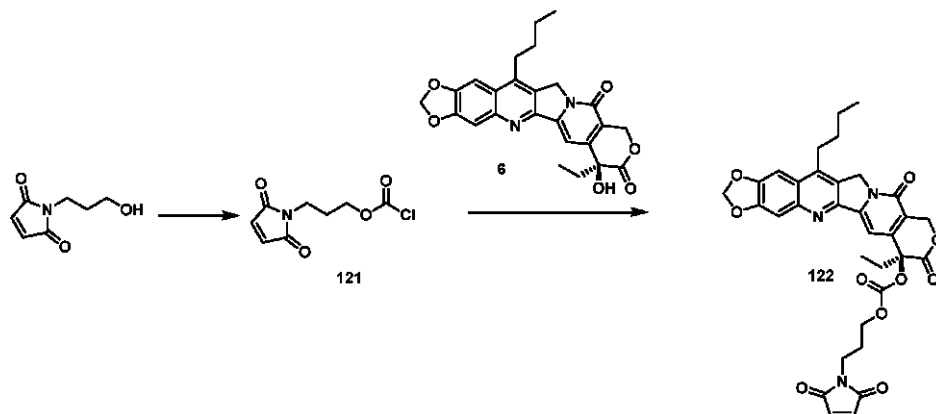
20

30

40

50

【化 2 5 8】



10

【0 9 5 3】

N-(3-ヒドロキシプロピル)マレイミド (455 mg、2.93 mmol) を、無水 DCM (4 mL) に溶解させた。トルエン中ホスゲン 20% w/w を添加し、反応物を 60 分間攪拌し、次に窒素流下で濃縮した後、真空中で濃縮して粗製化合物 122 を提供し、それを DCM 中 50 mg/mL で復元し、次のステップで直接使用した。

【0 9 5 4】

Bioconjugate Chem. (2009) 20: 1242-1250 の手順に従って調製した化合物 6 (10 mg、0.022 mmol) を、無水 DCM (0.5 mL) に溶解させた。DMAP (3 mg、0.02 mmol) を反応物に添加した。先のステップで調製した化合物 64 のクロロギ酸塩溶液 (1 mL) を、反応物に添加した。反応物を 90 分間攪拌した。所望の生成物へのおよそ 50% の変換が観察された。反応物を、FCC 10 G Biotage Ultra によって、DCM 中 0~5% MeOH で精製した。所望の生成物を含む画分を、真空中で濃縮して、化合物 65 を黄色の固体として得た (7.5 mg、0.012 mmol、53%)。LC-MS (方法 A) : $t_R = 2.17$ 分; $C_{33}H_{32}N_3O_{10}$ の MS (m/z) [$M+H$] $^+$ 算出値 630.21、実測値 629.98。化合物 122 は、一般式 Z'-A-CPT2 の例示的な薬物リンカー化合物である。

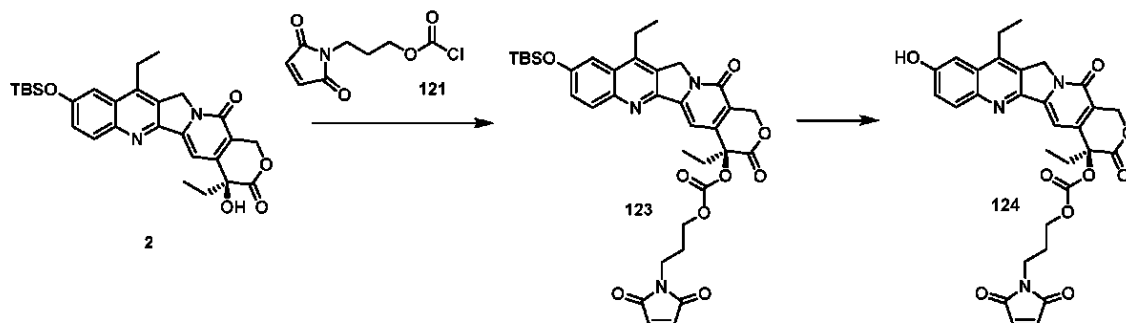
20

30

【0 9 5 5】

(実施例 82)

【化 2 5 9】



40

【0 9 5 6】

実施例 1 の手順に従って調製した化合物 2 (45 mg、0.088 mmol) を、無水 DCM (0.5 mL) に溶解させた。DIPEA (0.05 mL) および DMAP (11 mg、0.09 mmol) を反応物に添加した。既に記載されている化合物 64 のクロロギ酸塩溶液 (1.1 mL) を、溶液に添加し、反応物を 60 分間攪拌した。所望の生成物へのおよそ 70% の変換が観察された。反応物を MeOH でクエンチし、次にシリカを介して DCM 中 10% MeOH で濾過した。溶離液を濃縮して、化合物 123 を白色の固体

50

として得 (0.088 mmol)、それを、次のステップでさらなる精製なしに使用した。LC-MS (方法B) : $t_R = 1.91$ 分; $C_{36}H_{42}N_3O_9Si$ のMS (m/z) [$M+H$]⁺ 算出値 688.27、実測値 687.99。

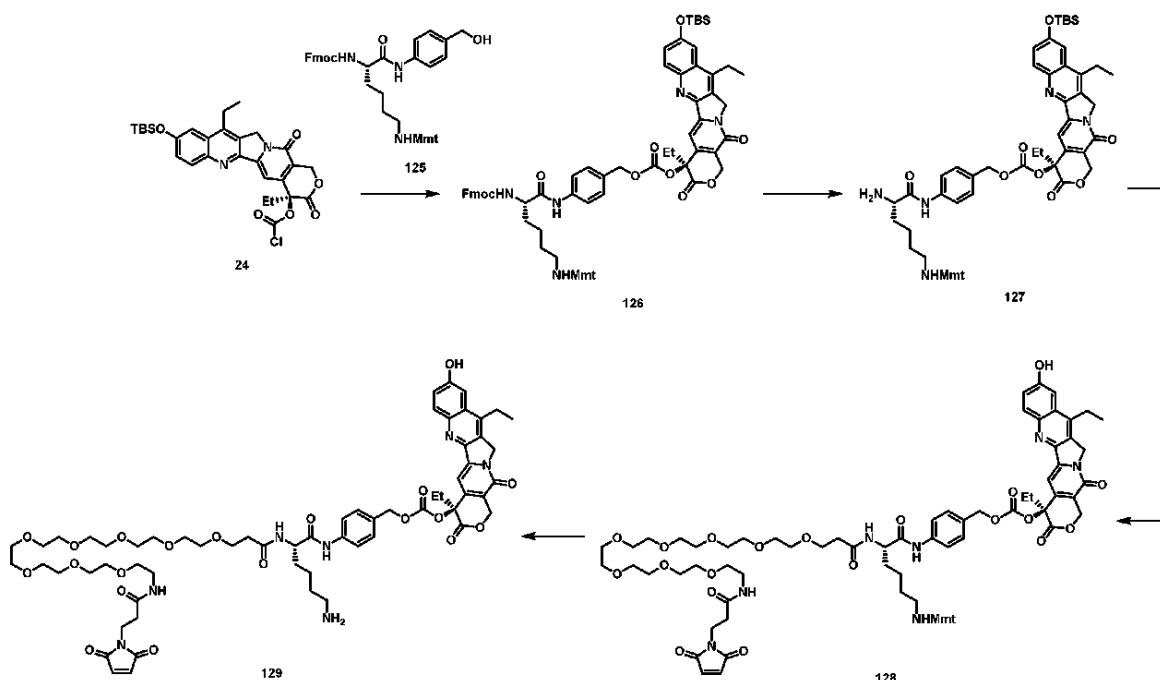
【0957】

粗製化合物 123 (0.088 mmol) を、DMF (2 mL) に溶解させた。AcOH (0.5 mL) を、反応混合物に添加した後、THF (0.440 mL、0.444 mmol) 中 1 M の TBAF を添加した。反応物を 30 分間攪拌し、次に、分取 HPLC 21 mm によって、0.05% TFA を伴う H₂O 中 5~95% MeCN で精製した。所望の生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、化合物 124 を黄色の粉末として得た (10.24、0.01785 mmol、20%)。LC-MS (方法A) : $t_R = 1.24$ 分; $C_{30}H_{28}N_3O_9$ のMS (m/z) [$M+H$]⁺ 算出値 574.18、実測値 573.90。化合物 124 は、一般式 Z'-A-CPT3 の例示的な薬物リンカー化合物である。

【0958】

(実施例 83)

【化260】



【0959】

実施例 14 に従って調製した化合物 24 のクロロギ酸塩反応混合物に、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2002) 12: 217-219 の手順に従って調製した固体化合物 125 (291 mg、0.390 mmol) を添加した。10 分後に、生成物への変換が UPLC-MS によって観察された。反応物を MeOH でクエンチし、真空中で濃縮し、次に、カラムクロマトグラフィーによって、DCM 中 0~10% MeOH で大まかに精製した。不純物 (遊離薬物、リンカー) を含む、所望の生成物を含有する画分を濃縮して、化合物 126 をわずかに黄色の固体として得、それを、次のステップでさらなる精製なしに使用した。LC-MS (方法C) : $t_R = 1.85$ 分; $C_{77}H_{80}N_5O_{11}Si$ のMS (m/z) [$M+H$]⁺ 算出値 1278.56、実測値 1278.09。

【0960】

粗製化合物 126 を、DCM 中 50% Et₂NH に溶解させた。反応物を 30 分間攪拌し、その時点で、完全な Fmoc 脱保護物が UPLC-MS によって観察された。反応混合物を真空中で濃縮した。蒸発させた後、TBS 保護基の完全な脱保護物が観察された。反応物を、カラムクロマトグラフィーによって、DCM 中 0~10% MeOH で精製した

。所望の生成物および微量の不純物を含有する画分を、真空中で濃縮して、化合物127を濁った白色の固体として得(100mg、0.10mmol、41%)、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。Rt=1.03分、疎水的方法UPLC。C₅₆H₅₆N₅O₉のMS(m/z)[M+H]⁺算出値942.41、実測値942.18。

【0961】

粗製化合物127(100mg、0.10mmol)を、無水DMF(2mL)に溶解させた。DIPEA(0.037mL、0.212mmol)を添加した後、MP-PEG8-OSu(81mg、117mmol)を添加した。5分後に、完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物をMeOHおよびAcOHでクエンチし、真空中で濃縮して、粗製化合物128を提供し、それを、次のステップでさらなる精製なしに使用した。

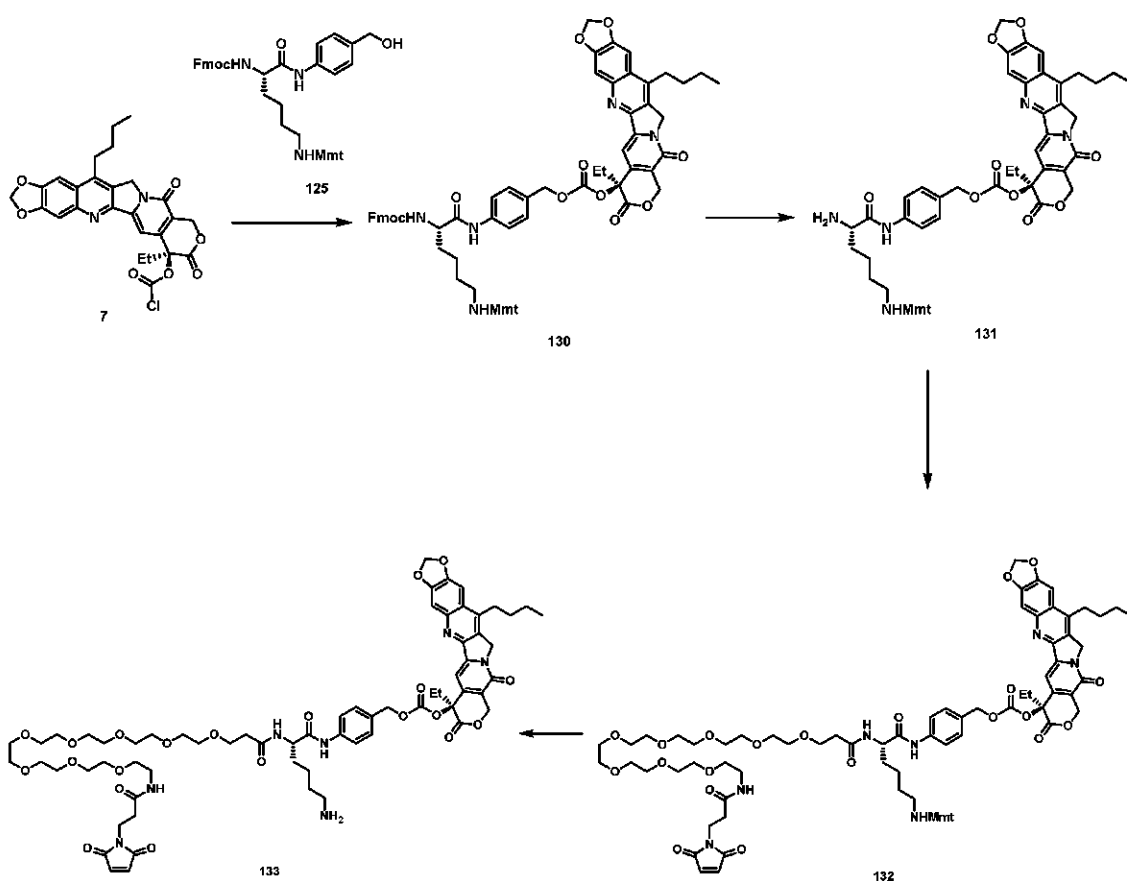
【0962】

粗製化合物128を、DCM中20%TFAに溶解させ、1時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製した。所望の生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、化合物129を濁った白色の固体として得た(31.0mg、0.0249mmol、23%)。LC-MS(方法A):t_R=1.37分;C₆₂H₈₂N₇O₂₀のMS(m/z)[M+H]⁺算出値1244.56、実測値1243.93。化合物129は、一般式Z'-A-S^{*}-W-RL-CPT3の例示的な薬物リンカー化合物である。

【0963】

(実施例84)

【化261】



【0964】

実施例3からの化合物7のクロロギ酸塩溶液(0.334mmol)に、Bioorganic& Medicinal Chemistry Letters(2002)12:217-219の手順に従って調製した化合物125(372mg、0.499mmol)を一度に添加した。反応物を45分間撹拌した

。既に記載されている試料調製を使用すると、クロロギ酸塩から所望の生成物へのほぼ完全な変換が観察された。反応物をMeOHでクエンチし、真空中で濃縮し、FCC 50 G K P - S i lによって、DCM中0~5% MeOHで、段階的グラジエントを使用して精製した。所望の生成物および不純物混合物を含有する画分を、真空中で濃縮して、化合物130を黄色の固体として得(450 mg、約80% w/w、0.294 mmol)、それを、次のステップでさらなる精製なしに使用した。LC-MS (方法A) : $t_R = 1.61$ 分; $C_{74}H_{70}N_5O_{12}$ のMS (m/z) $[M+H]^+$ 算出値1220.50、実測値1220.16。

【0965】

粗製化合物130 (0.294 mmol) を、DCM中50% Et₂HN 10 mL に溶解させた。反応物を30分間攪拌し、その時点で、ほぼ完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物を真空中で濃縮して、化合物131を黄色の固体として得、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。LC-MS (方法A) : $t_R = 1.20$ 分; $C_{59}H_{60}N_5O_{10}$ のMS (m/z) $[M+H]^+$ 算出値998.43、実測値998.26。

【0966】

先のステップからの粗製化合物131 (0.294 mmol) を、無水DCM (5 mL) に溶解させた。DMF (250 mg/mL) に溶解させたMP-Peg8-OSu (483 mg、0.701 mmol) を添加した。DIPEA (0.3 mL) を添加し、反応物を30分間攪拌し、その時点で、化合物132への完全な変換がUPLC-MSによって観察された。化合物132を含有する反応混合物を、次のステップでさらなる精製なしに使用した。LC-MS (方法A) : $t_R = 1.37$ 分; $C_{85}H_{102}N_7O_{22}$ のMS (m/z) $[M+H]^+$ 算出値1572.71、実測値1571.90。

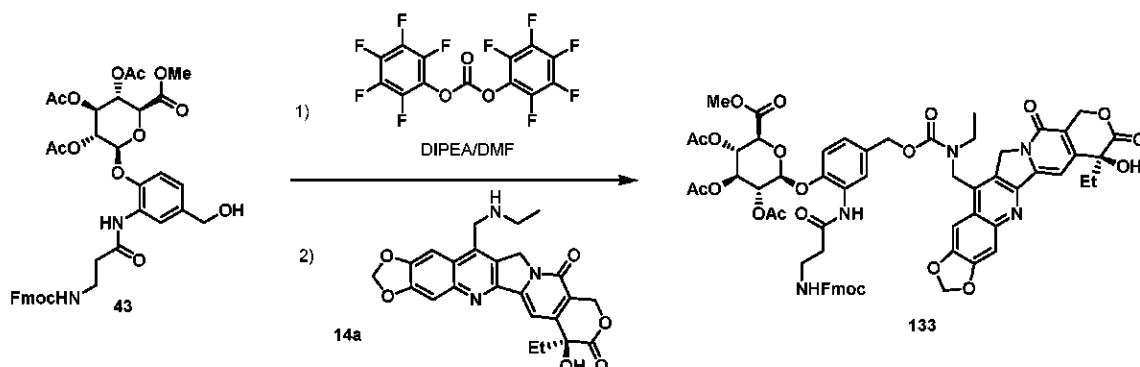
【0967】

粗製化合物132を含有する反応混合物(化合物57、0.294 mmol)を、TFA (1 mL) でクエンチし、酸性化した。反応物を室温で20分間攪拌し、その時点で、完全な変換が観察された。反応物を真空中で濃縮し、分取HPLC 30 mm C18によって、0.05% TFAを伴うH₂O中10~95% MeCNで精製した。所望の生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、化合物133を黄色の固体として得た(107 mg、0.0823 mmol、28%)。LC-MS (方法A) : $t_R = 1.17$ 分; $C_{65}H_{86}N_7O_{21}$ のMS (m/z) $[M+H]^+$ 算出値1300.59、実測値1300.69。化合物133は、一般式Z'-A-S*-W-RL-CPT2の例示的な薬物リンカー化合物である。

【0968】

(実施例85)

【化262】



【0969】

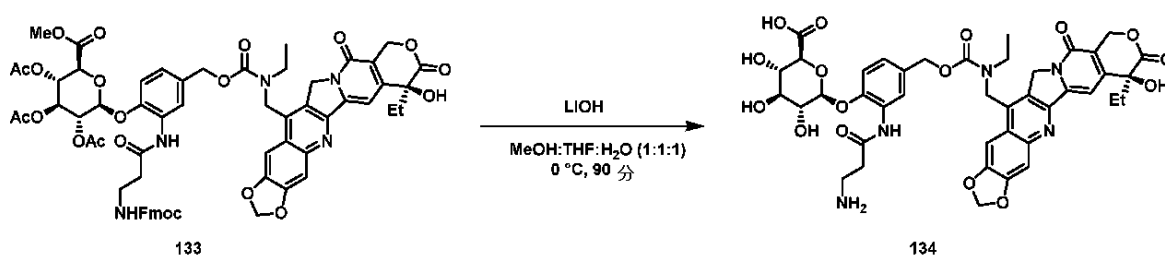
Bioconjugate Chem. (2006) 17: 831-840の手順に従って調製した化合物43 (143.4 mg、0.1916 mmol) を、無水DMF (0.5 mL) に溶解させた。D

IPEA (0.0334 mL、0.192 mmol)。そのDMF溶液に、ビス(ペンタフルオロフェニル)カーボネート(75.5 mg、0.192 mmol、TCI Americaから購入、製品番号B3604)を添加した。反応物を30分間撹拌した後、無水DMF 0.5 mL中、実施例7からの化合物14a(28.7 mg、0.0639 mmol)を添加した。反応物を室温で2時間撹拌した。完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物をAcOH(0.035 mL)でクエンチし、次に、分取HPLCによって21.2×250 mm Max-RPカラムで、0.05% TFAを伴うH₂O中30~95% MeCNのグラジエントを使用して精製した。所望の生成物を含む画分を、真空中で濃縮して、化合物133を黄色の固体として得た。(76.6 mg、0.0623 mmol、98%)。LC-MS(方法F): t_R=1.68分; C₆₃H₆₂N₅O₂₁のMS(m/z) [M+H]⁺算出値1224.39、実測値1224.46。

【0970】

(実施例86)

【化263】



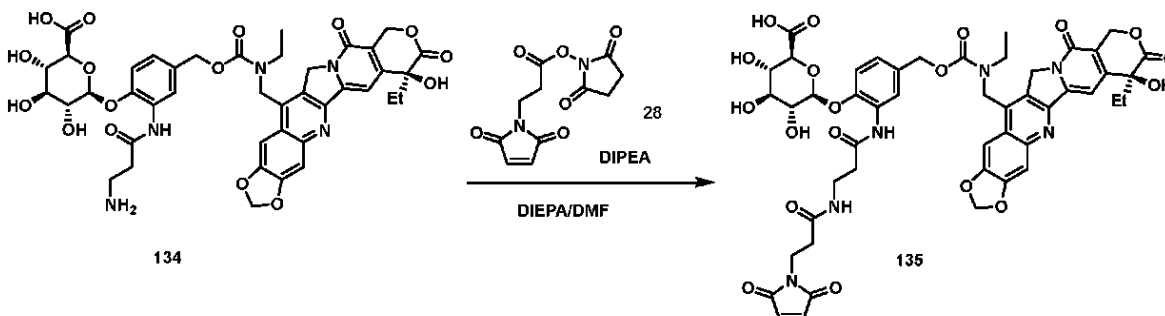
【0971】

化合物133(76.6 mg、0.0623 mmol)を、1:1のTHF:MeOH(2 mL)に溶解させた。反応物を氷/水浴で冷却した。LiOH(45 mg、1.9 mmol)を添加し、反応物を30分間撹拌した。アセテートが脱保護された生成物への変換が、UPLC-MSによって観察された。H₂O(1 mL)を、反応混合物に添加した。反応物を60分間撹拌した。完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物をAcOH(0.2 mL)でクエンチし、真空中で濃縮し、分取HPLCによって21.2×250 mm Max-RPカラムを使用して、0.05% TFAを伴うH₂O中5~40~95% MeCNのグラジエントで溶離して精製した。所望の化合物を含む画分を、真空中で濃縮して、化合物134を黄色の固体として得た(33.3 mg、0.0386 mmol、62%)。LC-MS(方法D): t_R=1.09分; C₄₁H₄₄N₅O₁₆のMS(m/z) [M+H]⁺算出値862.28、実測値862.16。

【0972】

(実施例87)

【化264】



【0973】

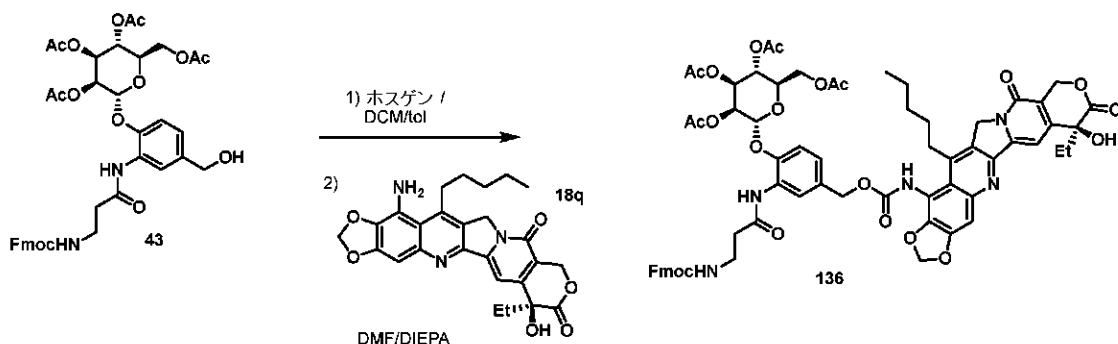
無水DMF(0.5 mL)およびDIPEA(0.020 mL、0.116 mmol)

に溶解させた化合物134 (33.3 mg、0.0386 mmol) に、TCI America (製品番号S0427) から購入した3-(マレイミド)プロピオン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (28、15.4 mg、0.0580 mmol) を添加した。反応物を30分間攪拌した。5分後に、完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物をAcOH (0.020 mL) でクエンチし、分取HPLCによって21.2 × 250 mm Max-RPで、0.05% TFAを伴うH₂O中5~40~95% MeCNで溶離して精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥させて、化合物135を黄色の粉末として得た (21.85 mg、0.02157 mmol、55.8%)。LC-MS (方法D) : t_R = 1.27分; C₄₈H₄₉N₆O₁₉のMS (m/z) [M+H]⁺ 算出値1013.30、実測値1013.38。

【0974】

(実施例88)

【化265】



【0975】

実施例10の化合物18q (100.0 mg、0.2094 mmol) を、無水DCM (4 mL) に溶解させた。トルエン (2 mL、3.51 mmol) 中20% w/wのホスゲン、反応物に添加した。反応物を2時間攪拌し、その時点で、反応物の2 μLアリコートにMeOH 98 μLでクエンチし、形成されたMeOH付加物をUPLC-MSによって観察することによって、活性化イソシアネート中間体への完全な変換が観察された。反応物を窒素ストリーム下で濃縮し、次に高真空下でさらに乾燥させた。化合物43 (239.6 mg、0.3141 mmol) を、無水DMF (1 mL) に溶解させ、次に、活性化固体イソシアネートに直接添加した。DIEPA (0.11 mL、0.63 mmol) を添加し、反応物を攪拌して、すべての成分を溶解させた。反応物を30分間攪拌し、その時点で、完全な変換が観察された。反応物をMeOHでクエンチし、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって25 G KP-Silカラムで、DCM中0~6% MeOHで溶離して精製した。所望の生成物および薬物関連不純物を含む画分を濃縮して、化合物113を黄色の固体として得た (186.6 mg、0.1474 mmol、70%)。生成物を、次のステップでさらなる精製なしに使用した。LC-MS (方法D) : t_R = 2.14分; C₆₆H₆₈N₅O₂₁のMS (m/z) [M+H]⁺ 算出値1266.44、実測値1266.57。

【0976】

(実施例89)

10

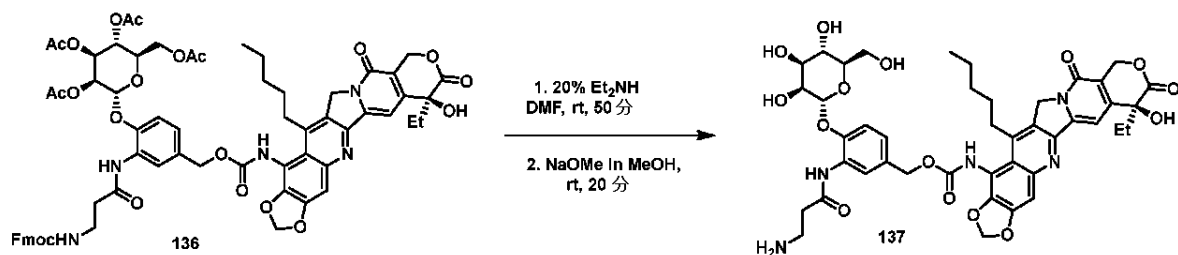
20

30

40

50

【化266】



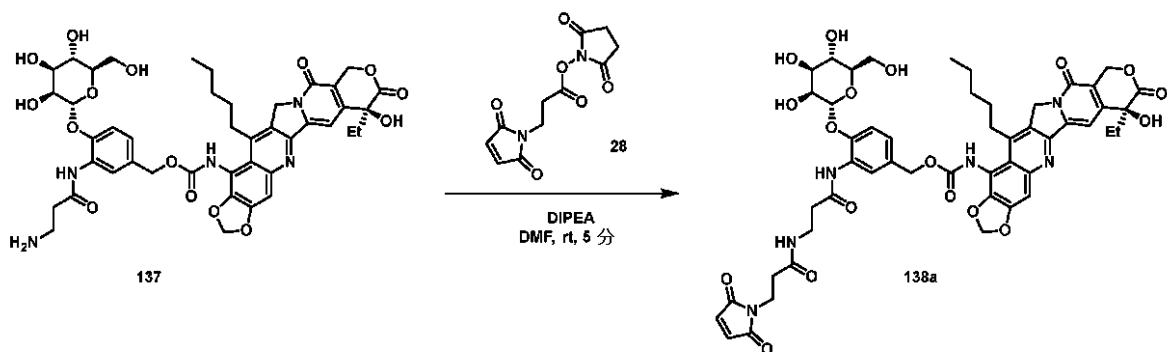
【0977】

化合物136 (186.6 mg、0.1474 mmol) を、DMF (2 mL) 中20%ジエチルアミンに溶解させた。反応物を50分間攪拌し、その時点で、Fmoc保護基のほぼ完全な脱保護が観察された。反応物を真空中で濃縮し、MeOH (2 mL) に再溶解させた。NaOMe (MeOH中0.5 M、1.77 mL、0.884 mmol) を添加し、反応物を室温で20分間攪拌した。20分後に、完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物をAcOHで中和し、真空中で濃縮し、分取HPLCによって21.2×250 mm Max-RPカラムで、0.05% TFAを伴うH₂O中5~40~95% MeCNで溶離して精製した。所望の生成物を含む画分を、真空中で濃縮して、化合物137を黄色の固体として得た (22.5 mg、0.0257 mmol、17%)。LC-MS (方法D) : t_R = 1.13 分; C₄₃H₅₀N₅O₁₅のMS (m/z) [M+H]⁺ 算出値876.33、実測値876.22。

【0978】

(実施例90)

【化267】



【0979】

化合物137 (22.5 mg、0.0257 mmol) を、無水DMF (0.5 mL) に溶解させた。DIPEA (0.027 mL、0.15 mmol) を反応物に添加した後、3-(マレイミド)プロピオン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (28、20.5 mg、0.0771 mmol、TCI Americaから購入、製品番号S0427) を添加した。反応物を5分間攪拌した。完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物をAcOH (0.030 mL) でクエンチし、分取HPLCによって21.2×250 mm Max-RPカラムで、0.05% TFAを伴うH₂O中5~40~95% MeCNで溶離して精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥させて、化合物138aを黄色の粉末として得た (11.36 mg、0.01106 mmol、43.1%)。LC-MS (方法D) : t_R = 1.33 分; C₅₀H₅₅N₆O₁₈のMS (m/z) [M+H]⁺ 算出値1027.36、実測値1027.15。

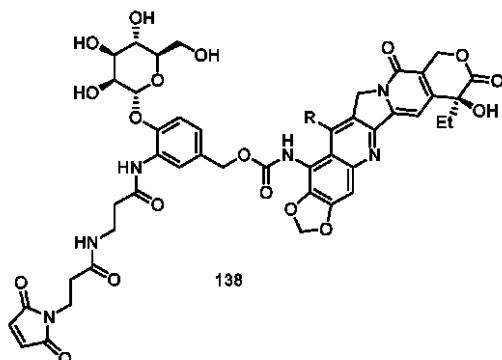
【0980】

(実施例91)

【0981】

マンノース残基部分がグルクロン酸によって置き換えられることを除いて化合物 18 r から出発して合成された、R がシクロプロピルである薬物リンカー化合物（化合物 138 b）を含む、一般式 138 の薬物リンカー化合物を、実施例 88～90 からの手順に従って調製する

【化 268】



10

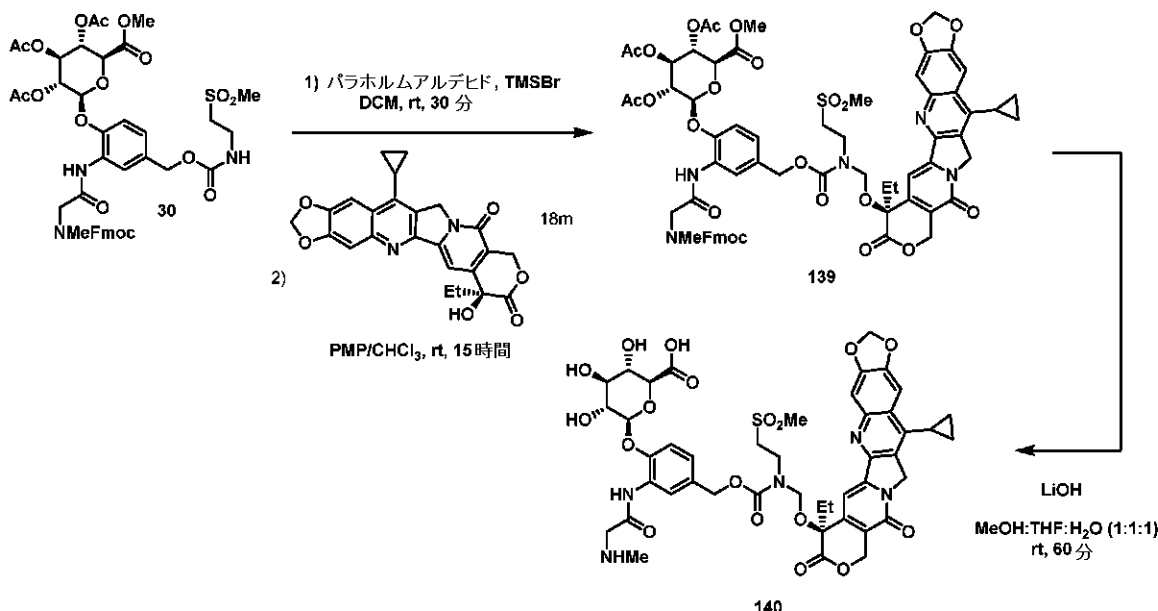
【0982】

【式中、R は、実施例 10 の化合物 18 a～18 p で提供されている R 基のいずれか 1 つである】。

【0983】

（実施例 92）

【化 269】



30

【0984】

実施例 21 および 22 によって記載される通り調製した化合物 30（623 mg、0.694 mmol）を、無水 DCM（4 mL）に溶解させた。パラホルムアルデヒド（208 mg、6.94 mmol）を反応物に添加した後、TMSBr（0.12 mL、0.925 mmol）を添加した。反応物を、室温で 30 分間攪拌し、その時点で、活性化クロロメチル中間体への完全な変換が、UPLC-MS によって観察された。反応物を、シリンジフィルターを介して濾過し、DCM 2 mL ですすぎ、トルエン（2 mL）を添加して、最終混合物を共沸させた。溶離液を真空中で濃縮して、無色の固体を得た。実施例 10 からの化合物 18 m（100.0 mg、0.2313 mmol）を、トルエンと共に共沸させた。クロロメチル中間体を、無水 CHCl₃（6 mL）に溶解させ、化合物 18 m に

50

直接添加した後、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン (PMP、0.17 mL、0.93 mmol) を添加した。反応物を、室温で15時間攪拌し、MeOHでクエンチし、真空中で濃縮した。化合物139を含有する粗製反応混合物を、次のステップで精製なしに使用した。

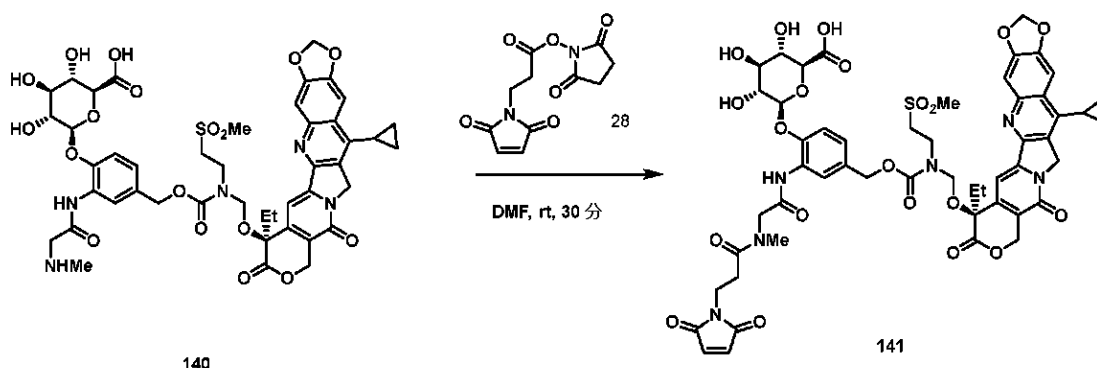
【0985】

粗製化合物139 (0.2313 mmol) を、1:1のMeOH:THF (4 mL) に溶解させた。LiOH (55.4 mg、2.31 mmol) を添加し、反応物を30分間攪拌した。H₂O (2 mL) を添加し、反応物を30分間攪拌した。反応物をAcOH (0.1 mL) でクエンチし、真空中で濃縮し、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによってBiotage Ultra C18 60 Gカラムを使用し、0.1%ギ酸を伴うH₂O中5~30~95% MeCNのグラジエントで溶離して精製した。所望の生成物および不純物を含有する画分を濃縮し、分取HPLCによって21.2×250 mm Max-RPカラムを使用し、0.1%ギ酸を伴うH₂O中5~30~95% MeCNのグラジエントで再精製した。所望の生成物を含有する画分を、真空中で濃縮して、化合物140を黄色の固体として得た (40.9 mg、0.0417 mmol、18%)。LC-MS (方法D) : t_R=1.23分; C₄₅H₅₀N₅O₁₈SのMS (m/z) [M+H]⁺算出値980.29、実測値980.20。

【0986】

(実施例93)

【化270】



【0987】

化合物140 (40.9 mg、0.0417 mmol) を、無水DMF (1 mL) に溶解させた。DIPEA (43 μL、0.25 mmol) を添加した後、3-(マレイミド)プロピオン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (28、33.3 mg、0.125 mmol)、TCI Americaから購入、製品番号S0427) を添加した。反応物を30分間攪拌した。完全な変換がUPLC-MSによって観察された。反応物をAcOH (5 μL) でクエンチし、分取HPLCによって21.2×250 mm Max-RPカラムで、0.1%ギ酸を伴うH₂O中5~40~95% MeCNで溶離して精製した。所望の生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、化合物141を黄色の粉末として得た (8.94 mg、7.90 μmol、19%)。LC-MS (方法D) : t_R=1.47分; C₅₂H₅₅N₆O₂₁SのMS (m/z) [M+H]⁺算出値1131.31、実測値1131.43。

【0988】

(実施例94)

10

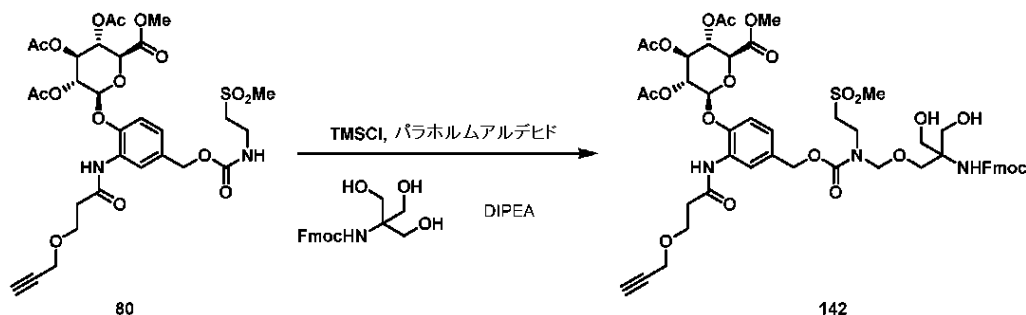
20

30

40

50

【化 2 7 1】



10

【0 9 8 9】

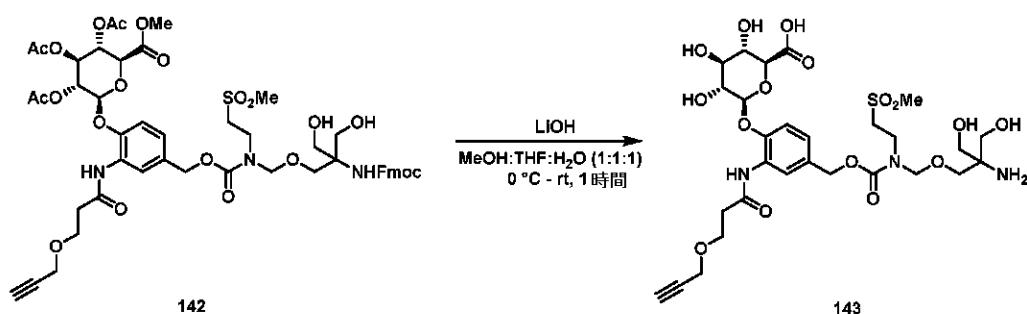
実施例 5 4 によって調製した化合物 8 0 (2 0 0 m g、0 . 2 6 2 m m o l) を、D C M (4 m L) に溶解させた。パラホルムアルデヒド (2 5 0 m g) を添加した後、T M S C l (2 m L) を添加した。反応物を 2 0 分間攪拌し、その時点で、2 μ L アリコートに M e O H 9 8 μ L 中でクエンチして、対応する M e O H 付加物を U P L C - M S によって観察することによって、活性化クロロメチル中間体への完全な変換が観察された。反応物を、シリンジフィルターを介して濾過し、D C M (2 m L) ですすぎ、トルエン (2 m L) を添加した。溶媒を真空中で蒸発させ、使用のために準備が整うまで、最終生成物を高真空状態に置いた。F m o c - トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン (T H A M) を、W O 2 0 0 6 / 0 0 6 1 9 6 に記載される通り調製した。F m o c - T H A M (2 7 0 m g、0 . 7 8 6 m m o l) を D C M (2 m L) に溶解させ、活性化中間体に直接添加した。D I P E A (0 . 1 3 6 m L、0 . 7 8 6 m m o l) を添加し、反応物を 1 時間攪拌した。完全な変換が U P L C - M S によって観察された。反応物を M e O H でクエンチし、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって 5 0 G K P - S i l カラムを使用し、H e x 中 2 0 ~ 1 0 0 % E t O A c のグラジエントで精製した。所望の生成物を含む画分を、真空中で濃縮して、化合物 1 4 2 を無色の固体として得た (2 4 2 . 3 m g、0 . 2 2 6 4 m m o l、8 6 %)。L C - M S (方法 D) : $t_R = 2 . 0 4$ 分; $C_{50}H_{60}N_3O_{21}S$ の M S (m/z) $[M+H]^+$ 算出値 1 0 7 0 . 3 4、実測値 1 0 7 0 . 4 2。

20

【0 9 9 0】

(実施例 9 5)

【化 2 7 2】



40

【0 9 9 1】

化合物 1 4 2 (2 4 2 . 3 m g、0 . 2 2 6 4 m m o l) を、1 : 1 の M e O H : T H F (4 m L) に溶解させ、氷 / 水浴で冷却した。L i O H (5 4 m g、2 . 6 m m o l) を反応物に添加し、3 0 分間攪拌した。H₂O (2 m L) を反応物に添加し、室温に加熱し、3 0 分間攪拌した。脱保護生成物への完全な変換が観察された。反応物を A c O H で中和し、真空中で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィーによって B i o t a g e C 1 8 U l t r a 3 0 G カラムを使用し、0 . 1 % ギ酸を伴う H₂O 中 5 ~ 2 0 ~ 9 5

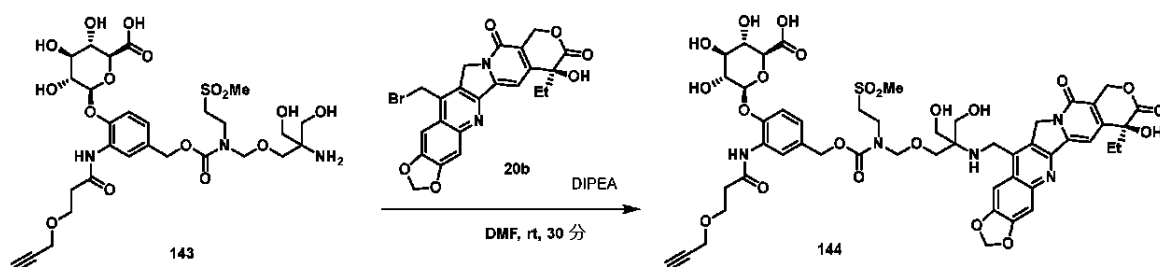
50

% MeCN のグラジエントで溶離して精製した。所望の生成物を含有する画分を、真空中で濃縮して、化合物 143 を無色の固体として得た (88.3 mg、0.125 mmol、55%)。LC-MS (方法 D) : $t_R = 0.60$ 分 ; $C_{28}H_{42}N_3O_{16}S$ の MS (m/z) [$M+H$]⁺ 算出値 708.23、実測値 707.84。

【0992】

(実施例 96)

【化 273】



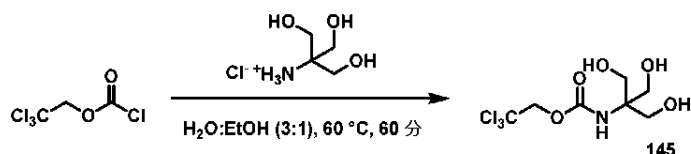
【0993】

化合物 143 (88.3 mg、0.125 mmol) を、無水 DMF (0.5 mL) に溶解させた。化合物 20b (30.0 mg、0.0618 mmol) を反応物に添加した後、DIPEA (0.032 mL、0.024 mmol) を添加した。反応物を 30 分間攪拌し、その時点で生成物への完全な変換が観察された。反応物を AcOH (0.050 mL) でクエンチし、次に分取 HPLC によって 21.2 × 250 mm Max-RP カラムを使用し、0.1% ギ酸を伴う H₂O 中 5~40~95% MeCN のグラジエントで溶離して精製した。所望の生成物を含有する画分を、真空中で濃縮して、化合物 144 を黄色の固体として得た (1.69 mg、0.00104 mmol、1.7%)。LC-MS (方法 D) : $t_R = 1.03$ 分 ; $C_{50}H_{58}N_5O_{22}S$ の MS (m/z) [$M+H$]⁺ 算出値 1112.33、実測値 1112.42。

【0994】

(実施例 97)

【化 274】



【0995】

トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンヒドロクロリド (2.00 g、4.72 mmol) を、3:1 の水:エタノール (8 mL) に溶解させた。クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (1.32 mL、4.72 mmol) を、反応混合物に添加した。反応物を 60 °C で 60 分間攪拌した。反応物を室温に冷却し、EtOAc (100 mL) で希釈し、1 M の HCl (3 × 100 mL) で洗浄し、飽和 NaCl (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、化合物 145 を無色の固体として得た (1.64 g、5.52 mmol、58%)。LC-MS (方法 D) : $t_R = 1.06$ 分 ; $C_7H_{13}Cl_3NO_5$ の MS (m/z) [$M+H$]⁺ 算出値 295.99、実測値 296.12。

【0996】

(実施例 98)

10

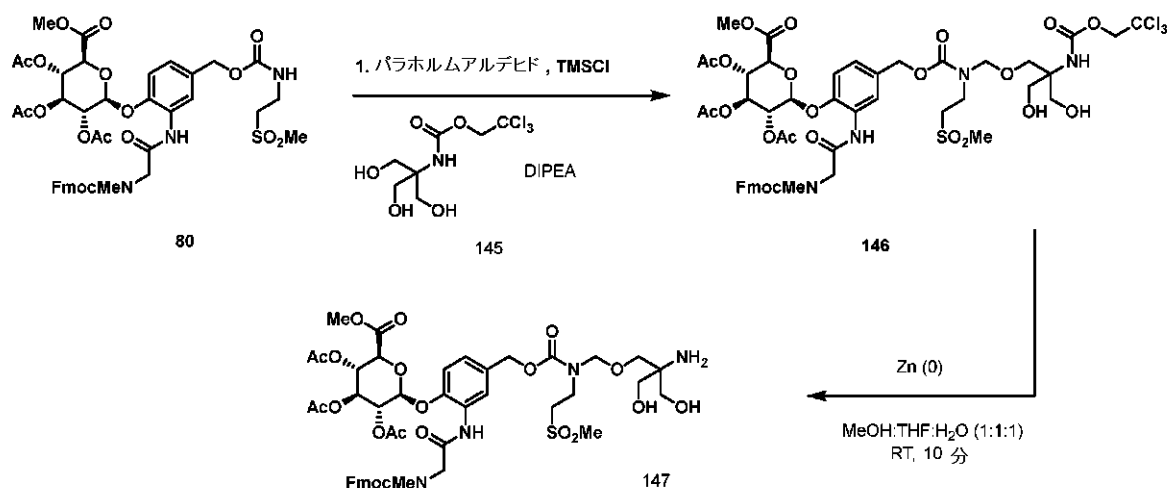
20

30

40

50

【化 2 7 5】



【0 9 9 7】

化合物 80 (300 mg、0.334 mmol) を、DCM (2 mL) に溶解させた。パラホルムアルデヒド (300 mg、10.0 mmol) を添加した後、TMSCl (1 mL) を添加した。反応物を 10 分間攪拌し、その時点で、2 μ L アリコートに MeOH 98 μ L で希釈し、MeOH 付加物を UPLC-MS によって観察することによって、完全な変換が観察された。反応物をシリンジフィルターで濾過し、DCM (1 mL) で洗浄し、トルエン (2 mL) を添加して、濃縮時に最終混合物を共沸させた。溶離液を真空中で濃縮して、無色の固体を得た。化合物 145 を、使用前にトルエンと共に共沸させた。活性化クロロメチル化合物を、無水 DCM (1 mL、Mols する上で追加の乾燥) に溶解させた。DIPEA (0.23 mL、1.3 mmol) を添加した後、化合物 145 を添加した。反応物を 30 分間攪拌し、その時点で、完全な変換が観察された。反応物を MeOH (0.1 mL) でクエンチし、真空中で濃縮して、化合物 146 を無色の固体として得、それを次のステップで精製なしに使用した。LC-MS (方法 D) : t_R = 2.16 分 ; C₅₀H₆₀Cl₃N₄O₂₂S の MS (m/z) [M+H]⁺ 算出値 1205.25、実測値 1205.16。

【0 9 9 8】

粗製化合物 146 (0.334 mmol) を、1:1:1 の MeOH:THF:AcOH (3 mL) に溶解させた。亜鉛末 (218 mg、3.34 mmol) を添加し、反応物を 10 分間攪拌した。脱保護 (deprotect) 生成物への完全な変換が、UPLC-MS によって観察された。反応物を濾過し、溶離液を濃縮した。粗製生成物を、分取 HPLC によって 30 $\times$ 250 mm Max-RP カラムを使用し、0.1% ギ酸を伴う H₂O 中 5 ~ 30 ~ 50 ~ 95% MeCN で精製した。所望の生成物を含有する画分を、体積が半分 に低減されるまで真空中で濃縮し、水溶液を飽和 NaHCO₃ で塩基性にし、次に CHCl₃ (3 $\times$ 50 mL) および EtOAc (3 $\times$ 50 mL) で抽出した。有機物を合わせ、MgSO₄ で乾燥させた。濾過し、真空中で濃縮して、化合物 147 を白色の固体として得た (103.4 mg、0.1003 mmol、30%)。LC-MS (方法 D) : t_R = 1.65 分 ; C₄₇H₅₉N₄O₂₀S の MS (m/z) [M+H]⁺ 算出値 1031.34、実測値 1031.42。

【0 9 9 9】

(実施例 99)

10

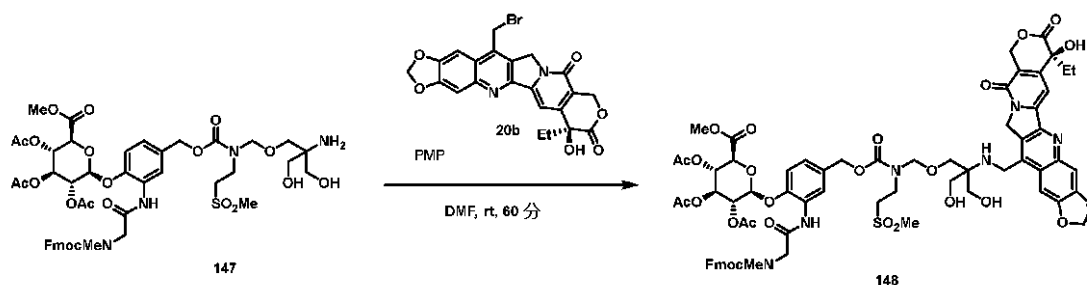
20

30

40

50

【化 2 7 6】



10

【1 0 0 0】

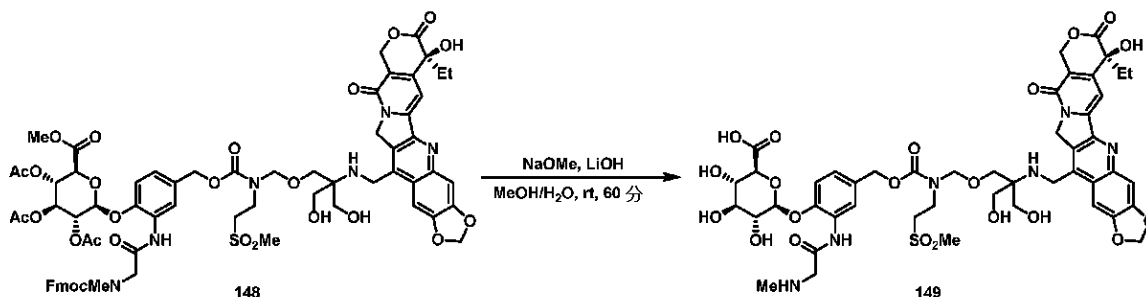
化合物 147 (103.4 mg、0.1003 mmol) を、無水 DMF (0.5 mL) に溶解させた。1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン (PMP、0.036 mL、0.20 mmol) を添加した後、化合物 20b (97.3 mg、0.201 mmol) を添加した。反応物を 60 分間攪拌し、その時点で、完全な変換が UPLC-MS によって観察された。反応物を AcOH (0.030 mL) でクエンチし、次に、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって 50 G Biotage C18 ultra カラムを使用し、0.1% ギ酸を伴う H₂O 中 5~60~95% MeCN のグラジエントで溶離して精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮して、化合物 148 を濁った白色の固体として得た (18.7 mg、0.0130 mmol、13%)。LC-MS (方法 D) : t_R = 1.79 分; C₆₉H₇₅N₆O₂₆S の MS (m/z) [$M+H$]⁺ 算出値 1435.44、実測値 1435.27。

20

【1 0 0 1】

(実施例 100)

【化 2 7 7】



30

【1 0 0 2】

化合物 148 (18.7 mg、0.0130 mmol) を、MeOH (1 mL) に溶解させた。NaOMe (MeOH 中 0.5 M、0.026 mL、0.013 mmol) を添加し、反応物を 30 分間攪拌した。H₂O (1 mL) を添加した後、LiOH (1.5 mg、0.065 mmol) を添加し、反応物を 30 分間攪拌した。脱保護生成物への完全な変換が、UPLC-MS によって観察された。反応物を AcOH で中和し、濃縮し、分取 HPLC によって 10 × 250 mm カラムを使用し、0.1% ギ酸を伴う H₂O 中 5~25~95% MeCN のグラジエントで溶離して精製した。所望の生成物を含む画分を、真空中で濃縮して、化合物 149 を黄色の固体として得た (3.9 mg、0.0036 mmol、28%)。LC-MS (方法 D) : t_R = 0.92 分; C₄₇H₅₇N₆O₂₁S の MS (m/z) [$M+H$]⁺ 算出値 1073.33、実測値 1073.81。

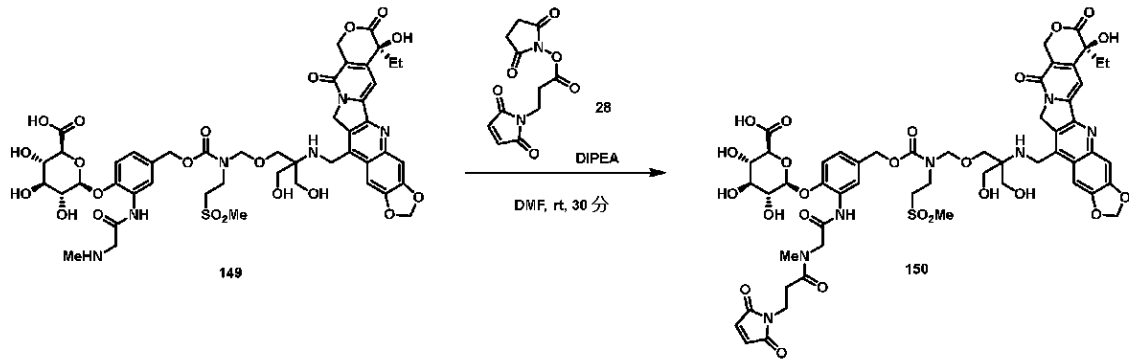
40

【1 0 0 3】

(実施例 101)

50

【化 2 7 8】



10

【1 0 0 4】

化合物 149 (3.9 mg、0.0036 mmol) を、無水 DMF (0.2 mL) に溶解させた。DIPEA (1.3 μ L、0.0073 mmol) を添加した後、N-スクシンイミジル 3-マレイミドプロピオネート (1.1 mg、0.0040 mmol、TCI America から購入、製品番号 S0427) を添加した。反応物を 30 分間攪拌した。完全な変換が UPLC-MS によって観察された。反応物を AcOH (5 μ L) でクエンチし、分取 HPLC によって 10 $\times$ 250 mm Max RP カラムで、0.1% ギ酸を伴う H₂O 中 5 ~ 30 ~ 95% MeCN で溶離して精製した。所望の生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、化合物 126 を黄色の粉末として得た (0.23 mg、0.19 μ mol、5%)。R_t = 1.06 分、CORTECS C18 一般法 UPLC。C₅₄H₆₂N₇O₂₄S の MS (m/z) [M+H]⁺ 算出値 1224.36、実測値 1224.46。

20

生物学的実施例

in vitro 小分子および ADC の評価

【1 0 0 5】

in vitro 効力を、複数のがん細胞系でアセスメントした。すべての細胞系は、IDEXX Bioresearch において STR プロファイリングによって認証されたものであり、蘇生後 2 カ月以内の間、培養した。log 相成長で培養した細胞を、20% FBS を補充した 150 μ L の RPMI 1640 を含有する 96 ウェルプレート内に、24 時間播種しておいた。細胞培養培地における抗体-薬物コンジュゲートの段階希釈物を、4 $\times$ 使用濃度で調製し、各希釈物 50 μ L を、96 ウェルプレートに添加した。試験物質を添加した後、細胞を、試験物質と共に 37 $^{\circ}$ C で 4 日間インキュベートした。96 時間後、成長阻害を、CellTiter-Glo (登録商標) (Promega、Madison、WI) によってアセスメントし、発光をプレートリーダーで測定した。ここで、三通りに決定した EC₅₀ 値は、未処置対照に対して細胞成長を 50% 低減する濃度と定義される。

30

カンプトテシンコンジュゲーション方法

【1 0 0 6】

鎖間ジスルフィド結合の 1 つまたは複数のシステイン残基に変換されている、完全にまたは部分的に還元された ADC を、50% プロピレングリコール (PG) 1 $\times$ PBS 混合物中で調製した。PG の半分を添加して、mAb を還元し、半分の PG を、マレイミド部分から構成された Z' 成分を有するカンプトテシン薬物リンカー化合物の 1 mM の DMSO ストック溶液に添加した。PG/薬物-リンカーミックスを、還元された mAb に添加して 25% 分ずつ添加した。カンプトテシン薬物-リンカー化合物の添加が完了した後、過剰の化合物を、活性炭 (1 mg の mAb に対して木炭 1 mg) で処置することによって除去した。次に、木炭を濾過によって除去し、得られた ADC を、NAP5 または PD10 カラムを使用し、1 $\times$ PBS、pH 7.4 中 5% トレハロースに緩衝液交換した。

40

【1 0 0 7】

50

Z' がアルキン部分から構成されているカンプトテシン薬物リンカー化合物について、還元抗体を、 N^6 -ジアゾ- N^2 -(3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパノイル)-L-リシンのマレイミド含有化合物を用いて同じ方式で処置して、アジド標識化抗体を提供し、それに100mol%過剰のアルキン含有カンプトテシン薬物-リンカー化合物を添加する。得られた混合物に、 $CuSO_4$ の最終濃度が0.5mMになるように、100mMの $CuSO_4$ および100mMのトリス-ヒドロキシプロピルトリアゾリルメチルアミン (THPTA) の1:5混合物から調製した溶液を添加した後、溶液中のアミノグアニジンの最終濃度が5mMになるような量の100mMのアミノグアニジン溶液、およびアスコルビン酸ナトリウムの最終濃度も5mMになるような量の100mMのアスコルビン酸ナトリウム溶液を添加する。カンプトテシン薬物リンカーの元の濃度を維持するために、必要に応じて、十分な量の1:5の $CuSO_4$:THPTAおよびアスコルビン酸ナトリウム溶液と共に、追加のカンプトテシン薬物リンカーを添加して、コンジュゲーションを完了させる。アジド官能基とアルキン官能基の反応により、トリアゾール環系から構成されている薬物リンカー部分を有するカンプトテシンADCが得られる。

in vivoモデル方法

【1008】

すべての実験を、実験動物ケア評価認証協会 (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care) によって完全に公認されている施設内で、動物実験委員会 (Animal Care and Use Committee) に従って実施した。有効性実験を、786-0、L540cy、BXPc3、Colo205およびCaki-1モデルで実施した。細胞懸濁液としての腫瘍細胞を、免疫不全SCIDまたはヌードマウスに皮下移植した。腫瘍が生着したら、平均腫瘍体積が約100mm³に達した場合に、マウスを研究群に無作為化した(1群当たりマウス5匹)。ADCまたは対照を、腹腔内注射によって1回投与した。時間関数としての腫瘍体積を、式 $(L \times W^2) / 2$ を使用して決定した。腫瘍体積が750mm³に達した場合、動物を安楽死させた。長期的退縮を示すマウスは、移植の10~12週後に終了した。

ADCの血漿中安定性の決定

【1009】

すべてのADCストックを、2.5mg/mLに標準化した。単回使用の2.5mLアリコートのカエン酸化マウス (Balb C) を、使用前に摂氏-80度で保存した。マウス血漿におけるADCのストック溶液を、以下の通り作成した。血漿200μL中ADC (50μg) (1時点当たり、0.25mg/mL) で、最終PBS濃度13.85。血漿試料を、6時間、1日、3日、および7日時点で摂氏37度においてインキュベートし、二度繰り返してサンプリングした。各時点の後、試料を、分析のために処理するまで、摂氏-80度で保存した。1×PBS中IgSelectの50%スラリーを調製した。各時点の試料について、IgSelectスラリー50μLを、3μMフィルタープレートに添加し、真空を適用して、上清を除去した。樹脂を洗浄し(1mLの1×PBSで2回)、それぞれ洗浄した後に真空を適用した。試料(180μL)を適用し、フィルタープレートを振とうした(摂氏4度において1200rpmで1時間。次に、真空を適用して、血漿を除去した。樹脂を、PBS1mL+50mMのNaCl、PBS1mL、および水1mLで洗浄し、それぞれ洗浄した後に真空を適用した。次に、試料プレートを、350μLのWaters収集プレート上で500×gにおいて2分間遠心分離した。ADCを、Gly50μL、pH3 (2×50μL) で処置し、500rpmにおいて4℃で2分間混合し、500×gで3分間遠心分離することによって、樹脂から、各ウェルが1Mのトリス、pH7.4緩衝剤10μLを含有する350μLの96ウェルプレートに溶離した。ADC濃度を、UV-Visプレートリーダーを使用して決定した。試料を、試料1つ当たりPNGase1μLを使用し、摂氏37度で1時間インキュベートして脱グリコシル化した。各ADCを、100mMのDTT12μLを添加し、摂氏37度で1

5 分間インキュベートすることによって還元した。最後に、試料（10 μ L または 50 μ L 注入）を、15 分間の PLRP-MS 方法を使用して分析して、軽鎖および重鎖組成をアセスメントした。

ADC の PK 分析実験方法

【1010】

この手順は、げっ歯類 K_2EDTA 血漿における全ヒト IgG を定量化するための方法を説明する。

【1011】

この方法は、 K_2EDTA げっ歯類血漿中全抗体 (TA b) としてヒト抗体および／または抗体-薬物コンジュゲート試験物質を定量化するために、ビオチンコンジュゲートマウス抗ヒト軽鎖カッパ mAb (SDIX) を捕捉試薬として使用し、Alexafluor-647 にコンジュゲートした同じ抗体を検出試薬として使用する。アッセイは、GyroLab xPlore (商標) プラットフォームを使用して行われ、そのプラットフォームは、ディスクを含有するマイクロ流体構造と、リガンド結合アッセイを行うためのナノリットルスケールのストレプトアビジンでコーティングされたビーズカラムを利用する。簡潔には、研究試料を、必要に応じてプールされた未処理げっ歯類 K_2EDTA 血漿で希釈し、次に、標準物質、対照、および血漿ブランクと共に、1:10 の最小必要希釈 (MRD) で、Rexxip-HX 緩衝剤で希釈した後、96 ウェルの試料プレートにロードした。リン酸緩衝食塩水、pH 7.4 と Tween-20 (PBS-T) 中 1 μ g/mL のビオチン-抗ヒトカッパ捕捉試薬、Rexxip-F 緩衝剤中 25 nM の AF647-抗ヒトカッパ検出試薬、および PBS-T 洗浄緩衝剤を、96 ウェルの試薬プレートに添加し、両方のプレートをシールし、機器に添加した。実行ファイルを GyroLab Control ソフトウェアで確立し、試料テンプレートを Excel にエクスポートして、試料名および希釈係数を入力した。次に、このテンプレートを GyroLab Control にインポートし戻した後、実行を開始した。アッセイは逐次的に行い、すなわち、ビオチン化捕捉試薬を、最初に BioAffy 1000 CD に適用し、ディスクを PBS-T ですすぎ、次に希釈した血漿ブランク、標準、対照、および試料を添加した。その後 PBS-T によるすすぎ後、AF647-コンジュゲート検出試薬を適用した。最終的な PBS-T によるすすぎ後、ディスクの各カラムを、レーザー誘起蛍光検出 (励起波長 635 nm) で読み取った。蛍光応答を、試料中に存在する全抗体 (ng/mL) に変換するために、1% PMT で検出された応答を、GyroLab Evaluator ソフトウェアを使用して 5 パラメーターロジスティック回帰 (5-PL) に供した。

【1012】

げっ歯類 K_2EDTA 血漿中の全ヒト IgG を定量化するためのアッセイの範囲は、非コンジュゲート抗体試験物質については 22.9 ng/mL (LLOQ) ~ 50,000 ng/mL (ULOQ) であり、ADC については 22.9 ng/mL (LLOQ) ~ 100,000 ng/mL (ULOQ) であった。品質管理レベルは、80.0 ng/mL (LQC)、800 ng/mL (MQC)、および 8,000 ng/mL (HQC2) および 40,000 ng/mL (HQC1) で確立した。

【1013】

この試験方法を、非 GLP 非臨床研究の裏付けとして、げっ歯類 K_2EDTA 血漿中全ヒト IgG の定量的決定に適用する。この方法は、cGMP または GLP 準拠方式での使用について、Seattle Genetics において認定されておらず、または妥当性が検証されていないものであった。

結果

【1014】

以下の表では、ADC および CPT 遊離薬物についての IC₅₀ 値は、それぞれ ng/mL および mmol/mL 濃度で与えられ、括弧内の値は、未処置細胞に対する、試験最高濃度 (別段指定されない限り、ADC については 1000 ng/mL および CPT 遊離化合物については 1 μ M) において残った細胞パーセントを表す。細胞生存率は、ADC

に96時間曝露した後、CellTiter-Glo染色によって決定した。ND＝決定されず。Ag1は、がん細胞上の普遍的な、容易に内部移行可能な抗原を標的とする抗体を指し、h00は、非結合対照抗体であり、Ag2は、CD30抗原を標的にするcAC10を指し、Ag3は、Tーリンパ球上に見出されるフコシル化末梢血抗原を標的にする抗体を指し、Ag4は、活性化TおよびBリンパ球上の表面抗原を標的にする抗体を指し、Ag5は、末梢血リンパ球に共通する表面抗原を標的にする抗体を指す。

【1015】

カンプトテシンコンジュゲートが、試験した細胞系の1つまたは複数において*in vitro*で活性であることが見出された場合、*in vivo*データは、以下の表の*in vitro*データと相関することが見出された。予想外に、*in vitro*活性が低いことが見出された一部の化合物は、*in vivo*で良好な活性を示した。

10

【1016】

h00コンジュゲートは、一般に、カンプトテシンコンジュゲートが免疫学的特異性を有するかどうかを決定するために使用される。しかし、試験したコンジュゲートの一部は、いくつかの不安定性を有するように設計され、したがって、コンジュゲートが標的抗原に結合したら、そのコンジュゲートは、内部移行を必要とすることなく、標的にされた細胞の近傍内で遊離薬物を放出することができた。したがって、このようなコンジュゲートについては、抗原結合が存在しない状態で、カンプトテシン薬物単位の一部の喪失が预期される。

【1017】

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表1.ルクロニドベースのカンプトテシンDAR8のADCのin vitro細胞傷害性。灰色セル内の値は、IC₅₀(ng/mL)濃度に対応する。白色セルの値は、未処置細胞に対する、試験最高濃度(1000ng/mL)で残った細胞パーセントを表す。細胞生存率を、ADCに96時間曝露した後、CellTiter-Glo染色によって決定した。

CPT-ADC	786-O		BxPC3		HepG2		HL-60		HL-60/RV		L540cy	
Agl-(51)	>1K	36	>1K	52	38	40	>1K	ND	15	10	2	2
h00-(51)	>1K	100	>1K	-	>1K	92	>1K	100	>1K	100	>1K	100
Agl-(55)	>1K	94	>1K	44	198	46	>1K	100	146	40	7	4
h00-(55)	>1K	-	>1K	100	>1K	87	>1K	100	>1K	100	>1K	-
Agl-(61)	>1K	100	>1K	ND	>1K	91	>1K	90	>1K	96	99	35
h00-(61)	>1K	100	>1K	ND	>1K	ND	>1K	75	>1K	95	>1K	89
Agl-(58)	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	86	>1K	ND	2	42
h00-(58)	>1K	100	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	92
Agl-(109a)	487	44	61	49	98	35	>1K	95	164	7	8	2
h00-(109a)	>1K	96	>1K	99	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND
Agl-(103)	>1K	83	>1K	51	>1K	63	>1K	ND	>1K	ND	63	5
Agl-(100)	>1K	79	>1K	64	>1K	53	>1K	ND	249	30	16	3
h00-(100)	>1K	100	>1K	ND	>1K	ND	>1K	100	>1K	ND	>1K	100
Agl-(42)	>1K	60	>1K	47	656	45	986	ND	>1K	84	26	0
h00-(42)	>1K	100	>1K	100	>1K	ND	>1K	ND	>1K	94	>1K	86
Agl-(34)	915.1	43	650	46	>1K	64	297	37	>1K	100	31	2
Agl-(67)	91	44	>1K	51	53	37	>1K	ND	157	4	7	2
h00-(67)	>1K	100	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	100	>1K	100
Agl-(48)	14	18	19	34	36	40	84	0	>1K	78	2.3	2
Agl-(29)	>1K	77	694	45	>1K	55	>1K	100	173	41	35	2
h00-(29)	>1K	94	>1K	90	>1K	76	>1K	100	>1K	100	>1K	82

CPT-ADC	786-O		BxPC3		HepG2		HL-60		HL60/RV		L540cy	
Agl-(114b)	43	6	61	9	41	24	981	ND	61	2	7	2
h00-(114b)	100	7	72	21	112	24	>1K	78	417	ND	36	2
Agl-(135)	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	83	35	7
h00-(135)	>1K	100	>1K	ND	>1K	89	>1K	95	>1K	ND	>1K	ND

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

Ag1-(109b)	148	36	198	47	>1K	52	>1K	ND	51	14	10	3
h00-(109b)	>1K	ND	>1K	ND	>1K	89	>1K	ND	>1K	85	>1K	ND
Ag1-(138b)	152	29	85	40	82	36	>1K	ND	44	5	10	2
h00-(138b)	>1K	86	>1K	69	>1K	48	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND
Ag1-(113)	38	7	98	15	79	31	873	ND	94	3	7	2
h00-(113)	95	2	153	15	261	24	>1K	84	287	10	34	3
Ag1-(138a)	>1K	60	>1K	56	>1K	36	>1K	87	301	43	15	4
Ag1-(144)	171	3	405	38	859	38	>1K	ND	>1K	ND	250	3
Ag1-(114a)	66	3	84	30	57	23	>1K	83	128	9	15	2
h00-(114a)	138	6	133	21	180	27	>1K	ND	>1K	83	67	1
Ag1-(141b)	>1K	52	>1K	51	>1K	55	>1K	109	103	28	10	3
h00-(141b)	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	99	>1K	100
Ag1-(67)	83	39	165	48	182	43	>1K	72	104	15	6	2

CPT-ADC	MM.1R		MOLM13		Ramos		SK-MEL-5		SU-DHL-4		U266	
Ag1-(51)	3	3	3	1	1	5	72	32	5	9	>1K	54
h00-(51)	>1K	75	>1K	70	ND	ND	>1K	86	>1K	97	>1K	-
Ag1-(55)	6	0	>1K	44	ND	ND	>1K	65	27	14	>1K	100
h00-(55)	>1K	100	>1K	111	ND	ND	>1K	100	>1K	100	>1K	100
Ag1-(61)	>1K	73	>1K	73	105	19	>1K	100	>1K	78	>1K	89
h00-(61)	>1K	84	>1K	83	>1K	98	>1K	100	>1K	96	>1K	85
Ag1-(58)	>1K	59	>1K	65	1	29	>1K	ND	>1K	57	>1K	82
h00-(58)	>1K	ND	>1K	88	>1K	98	>1K	ND	>1K	99	>1K	93
Ag1-(109a)	6	1	201	12	4	7	>1K	55	9	6	629	47
h00-(109a)	>1K	64	>1K	72	>1K	ND	>1K	ND	>1K	84	>1K	61
Ag1-(103)	365	38	261	17	37	8	>1K	82	347	29	>1K	63
Ag1-(100)	18	6	249	31	8	14	>1K	75	48	20	>1K	65
h00-(100)	>1K	ND	>1K	71	>1K	96	>1K	94	>1K	ND	>1K	24
Ag1-(42)	13	1	180	0	7	6	>1K	58	20	4	51	39
h00-(42)	>1K	87	>1K	83	>1K	95	>1K	98	>1K	92	>1K	87
Ag1-(34)	16	4	72	2	1	4	>1K	ND	12	6	225	33
Ag1-(67)	7	2	172	13	1	5	>1K	52	7	5	>1K	61
h00-(67)	>1K	82	>1K	73	>1K	88	>1K	90	>1K	66	>1K	ND
Ag1-(48)	1	1	21	0	0.2	4	536	41	1	3	8	22
Ag1-(29)	75	18	40	2	37	21	>1K	78	156	23	>1K	100
h00-(29)	>1K	81	>1K		>1K	96	>1K		>1K	100	>1K	100

CPT-ADC	MM.1R		MOLM-13		Ramos		SK-MEL-5		SU-DHL-4		U266	
Ag1-(114b)	9	1	194	0	7	4	91	5	13	3	181	37
h00-(114b)	49	0	276	12	25	0	108	ND	61	1	483	39
Ag1-(135)	203	31	251	30	44	25	>1K	92	110	22	>1K	85
h00-(135)	>1K	95	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	97	>1K	99
Ag1-(109b)	12	4	227	23	8	12	>1K	46	17	8	126	49

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

h00-(109b)	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	74	>1K	ND
Agl-(138b)	10	3	146	8	7	2	634	ND	12	7	164	35
h00-(138b)	>1K	ND	>1K	78	614	ND	>1K	93	>1K	ND	>1K	ND
Agl-(113)	7	0.6	237	ND	12	5	139	2	12	4	56	23
h00-(113)	59	0	679	ND	48	4	222	14	68	2	401	ND
Agl-(138a)	14	7	>1K	ND	10	ND	>1K	ND	24	17	>1K	ND
Agl-(144)	115	2	413	ND	7	3	221	ND	34	2	293	42
Agl-(114a)	13	1	321	37	9	4	156	11	20	2	401	33
h00-(114a)	78	2	>1K	ND	46	0	230	ND	79	1	805	ND
Agl-(141b)	10	2	>1K	60	5	16	>1K	54	13	8	931	ND
h00-(141b)	>1K	ND	>1K	92	>1K	108	>1K	ND	>1K	99	>1K	ND
Agl-(67)	7	3	136	26	14	4	>1K	ND	10	11	>1K	ND

10

【1 0 1 8】

【表 2 - 1】

表2.非グルクロニドベースのカンプトテシンDAR8のADCのin vitro細胞傷害性。灰色セル内の値は、IC₅₀(ng/mL)濃度に対応する。白色セルの値は、未処置細胞に対する、試験最高濃度(1000ng/mL)で残った細胞パーセントを表す。細胞生存率を、ADCに96時間曝露した後、CellTiter-Glo染色によって決定した。

20

CPT ADCs	786-O		BxPC3		HepG2		HL-60		HL60/RV		L540cy	
Agl-(122)	++	+	++	++	++	++	+	++	++	++	+++	+
Agl-(124)	++	ND	++	++	++	++	+	++	++	+	+++	+
Agl-(120)	+++	+	++	++	++	++	+	++	++	ND	+++	+
Agl-(133)	+++	+	+++	+	+++	+	++	+	+++	+	+++	+
Agl-(129)	+++	+	+++	+	+++	+	++	+	++	+	+++	+
h00-(120)	++	+	++	++	++	++	+	ND	++	++	+++	+
h00-(133)	+++	+	+++	+	+++	+	++	+	++	+	+++	+
h00-(129)	+++	+	++	+	+++	+	++	+	++	ND	+++	+
h00-(124)	++	ND	++	+	++	++	+	ND	++	ND	++	+
h00-(122)	++	ND	++	++	++	++	+	++	++	++	+++	+

30

40

CPT ADCs	MOLM13		Ramos		SK-MEL-5		SU-DHL-4		U266		MM.1R	
Agl-(122)	++	++	++	+	++	++	++	+	+	++	++	ND

50

【表 2 - 2】

Ag1-(124)	++	+	+++	+	++	++	++	+	++	+	++	ND
Ag1-(120)	++	ND	+++	+	++	+++	+++	+	++	ND	+++	+
Ag1-(133)	+++	+	+++	+	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	+
Ag1-(129)	+++	+	+++	+	++	+++	+++	+	+++	++	+++	+
h00-(120)	++	+	+++	+	++	+++	+++	+	++	++	+++	+
h00-(133)	++	+	+++	+	+++	+++	+++	+	++	++	+++	+
h00-(129)	+++	+	+++	+	++	+++	+++	+	++	+	+++	+
h00-(124)	++	ND	+++	+	++	++	++	+	++	++	++	ND
h00-(122)	++	ND	++	+	++	++	++	+	+	ND	++	ND

灰色セル、IC₅₀値(ng/mL):>1K、100≤++≤1000、+++<100。

白色セル、1ug/mLにおける最大阻害%:<20%、++≥20%。

NDは、決定されず。

【1019】

【表 3 - 1】

表3.グルクロニドカンプトテシンDAR8 Ag2およびAg3のADCのin vitro細胞傷害性効力。

濃度は、IC₅₀(ng/mL)値に対応する。括弧内の値は、未処置対照に対する、試験最高濃度(10000ng/mL)で残った細胞パーセントを表す。細胞生存率を、ADCに96時間曝露した後、CellTiter-Glo染色によって決定した。

ADCs	H3396 (CellBank) CD30 -Ley + 乳房癌	Ls174T (CellBank) Ley + 結腸癌	RCA (CellBank) Ley + CD30 - 結腸癌	SK-OV-3 (CellBank) Ley + CD30 - 卵巣癌
Ag2-(67)	5339 (45%)	>10,000 (56%)	9173 (38%)	>10,000 (100%)
Ag2-(72)	>10,000 (63%)	>10,000 (69%)	>10,000 (80%)	>10,000 (100%)
Ag3-(67)	574 (24%)	1132 (22%)	5852 (10%)	>10,000 (100%)
Ag3-(72)	1779 (25%)	2684 (17%)	9873 (49%)	>10,000 (100%)

10

20

30

40

50

【表 3 – 2】

ADCs	HDLM-2 Ley – CD30 340K HL	Karpas 299 (CellBank) Ley – CD30 290K ALCL	L540cy (CellBank) Ley – CD30 355K HL
Ag2-(67)	19 (15%)	13 (23%)	4 (0%)
Ag2-(72)	7 (26%)	20 (25%)	4 (0%)
Ag3-(67)	>10,000 (100%)	>10,000 (76%)	9166 (30%)
Ag3-(72)	>10,000 (100%)	>10,000 (100%)	>10,000 (100%)

10

【 1 0 2 0 】
【表 4】

20

表4A-C.グルクロニドカンプトテシンDAR8のADCのin vitro細胞傷害性効力。A.抗Ag2のADC、B.抗Ag4のADCおよびC.抗Ag5のADC。灰色セルの濃度は、IC₅₀値 (ng/mL)に対応する。白色セルの値は、未処置対照に対する、試験最高濃度 (10000ng/mL)で残った細胞パーセントを表す。細胞生存率を、ADCに96時間曝露した後、CellTiter-Glo染色によって決定した。

A

ADC/薬物	786-O		DEL		Karpas 299		KM-H2		L1236		L-428		L540cy	
Ag2-(67)	>10K	ND	3	0	9	24	>10K	71	>10K	ND	>10K	ND	4	1

30

B

ADC/薬物	786-O		ACHN		Caki-1		L540cy		Raji		UM-RC-3	
Ag4-(67)	4944	31	>10K	ND	>10K	57	46	32	408	32	75	35

C

ADC/薬物	EJM		KMM-1		MM.1R		NCI-H929		TF-1a		U-266	
Ag5-(67)	2213	34	207	40	12	3	8	3	>10K	ND	>10K	ND

40

【 1 0 2 1 】

50

【表 5】

表5.可変Ag2発現を伴うAg2+腫瘍系に対する、選択された抗Ag2グルクロニドベースのDAR8カンプトテシンADCのin vitro細胞傷害性効力。灰色セルの値は、IC₅₀(ng/mL)濃度に対応する。白色セルの値は、未処置細胞に対する、試験最高濃度(1000ng/mL)で残った細胞パーセントを表す。細胞生存率を、ADCに96時間曝露した後、CellTiter-Glo染色によって決定した。括弧内の各値は、がん細胞上の標的にされた抗原の平均コピー数である。

ADC/ 薬物	DEL (285,005)		Karpas 299 (318,870)		KM-H2 (74,663)		L428 (70,324)		L540cy (408,529)	
Ag2-(67)	7	0	9	37	>1K	100	>1K	91	6	1
Ag2-(100)	10	3	>1K	59	>1K	ND	>1K	98	14	1
Ag2-(109a)	7	0	11	46	>1K	ND	>1K	ND	9	1
Ag2-(34)	7	0	174	47	>1K	ND	>1K	96	13	1
Ag2-(103)	7	0	>1K	51	>1K	ND	>1K	93	9	1
Ag2-(58)	>1K	59	>1K	67	>1K	100	>1K	ND	48	19
Ag2-(61)	>1K	64	>1K	63	>1K	100	>1K	89	81	25
h00-(67)	>1K	ND	>1K	ND	>1K	100	>1K	93	>1K	100
h00-(100)	>1K	100	>1K	88	>1K	ND	>1K	97	>1K	97
h00-(109a)	>1K	92	>1K	ND	>1K	75	>1K	ND	>1K	94
h00-(34)	>1K	ND	>1K	80	>1K	ND	>1K	92	>1K	84
h00-(103)	>1K	92	>1K	97	>1K	95	>1K	99	>1K	67
h00-(58)	>1K	ND	>1K	95	>1K	ND	>1K	97	>1K	90
h00-(61)	>1K	ND	>1K	80	>1K	57	>1K	97	>1K	89

【 1 0 2 2 】

【表 6】

表6. Ag2(+)親DELおよびAg2(+), MDR(+), DEL-BVR細胞系に対する、グルクロニドカンプトテシンADC Ag2-(67)の細胞傷害活性。親DELリンパ腫細胞系を、ブレンツキシマブベドチンの存在下で培養して、MDR表現型の過剰発現を誘導して、DELブレンツキシマブベドチン耐性系(DEL-BVR)を得た。IC₅₀値(灰色セル、ng/mL)を、親(DEL)およびMDR+(DEL-BVR)系について決定した。ブレンツキシマブベドチン(Ag2-vcMMAE(8))のADCが、対照として含まれていた。白色セルの値は、未処置細胞に対する、試験最高用量(1000ng/mL)で残った細胞パーセントを表す。細胞生存率を、ADCに96時間曝露した後、CellTiter-Glo染色によって決定した。

ADC/ 薬物	DEL		DEL/BVR	
Ag2-(67) (8)	6	1	4	0
Ag2-vcMMAE (8)	0.5	1	>1000	93

【 1 0 2 3 】

10

20

30

40

50

【表 7】

表7. CellTitre-GloによってアセスメントされたMM.1R細胞(Ag5-陽性)の生存率、MM.1RおよびMM.1R Ag5KO_{luc}+細胞の3:1共培養物、ならびにBright-GloによってアセスメントされたMM.1R Ag5KO_{luc}+細胞の生存率に対する、Ag5(抗Ag5)グルクロニドカンプトテシンADCについてのIC₅₀値(ng/mL)の表。灰色セルの濃度は、IC₅₀値(ng/mL)に対応する。白色セルの値は、未処置対照に対する、試験最高濃度(10000ng/mL)で残った細胞パーセントを表す。

ADC/ 薬物	MM.1R		3:1 共培養物		MM.1R CD48- Luc+	
Ag5-(34)	90	0	1592	0	2477	3
Ag5-(103)	91	0	2886	15	>10K	ND
Ag5-(48)	5	2	>10K	ND	>10K	ND
Ag5-(109a)	18	3	82	12	>10K	ND
Ag5-(67)	14	1	75	11	>10K	ND
Ag5-(141b)	7.5	2	11.5	3	>10K	ND
Ag5-(135)	37	9	1190	ND	>10K	ND

【1024】

【表 8】

表8. Ag5-(67)で処置したMM.1R、3:1共培養物およびMM.1R Ag5KO_{luc}+, ならびにMM.1R Ag5KO_{luc}+細胞についてのIC₅₀値(ng/mL)。灰色セルの濃度は、IC₅₀値(ng/mL)に対応する。白色セルの値は、未処置対照に対する、試験最高濃度(10000ng/mL)で残った細胞パーセントを表す(図1を参照)。

抗体 -(薬物) (DAR)	MM.1R		3:1 共培養物		MM.1R CD48 KO luc+	
Ag5-(67) (8)	15	16	112	34	>500	94

【1025】

10

20

30

40

50

【表 9 - 1】

表9. 薬物担持量を定量化するためにPLRP-MSによって決定された、マウス血漿中摂氏37度でインキュベートしたカンプトテシンDAR8のADCの安定性(図2および13参照)。

コンジュゲート	出発 dr/Ab	終了 dr/Ab	無傷薬物の最終%
h00-(61)	7.2	5.05	70
h00-(109a)	8	6.2	78
h00-(67)	8	8	100
h00-(58)	6.1	4.39	72

10

【表 9 - 2】

h00-(42)	7.8	5.65	72
h00-(120)	8	3.4	43
h00-(133)	8	1.2	15
h00-(129)	4.8	1.4	29
h00-IMMU*	6.8	0	0
h00-(124)	6.8	0	0

20

* IMMUは、*European Journal of Medicinal Chemistry* (2019) 167: 583-593に記載されている、CL2Aを標的にするカンプトテシンコンジュゲートである

30

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

以下の式を有するカンプトテシンコンジュゲート：

$L - (Q - D)_p$

またはその塩〔式中

L は、標的剤に由来する、特にがん細胞抗原に選択的に結合する抗体に由来するリガンド単位であり、

40

下付き文字 p は、1 ~ 16 の範囲の整数であり、

Q は、以下：

$-Z-A-$ 、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-RL-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-Y-$ 、

$-Z-A-S^*-W-$ 、 $-Z-A-S^*-W-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-W-$ 、

$-Z-A-B(S^*)-W-RL-$ および $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$

(式中、Z はストレッチャー単位であり、

A は、結合またはコネクター単位であり、

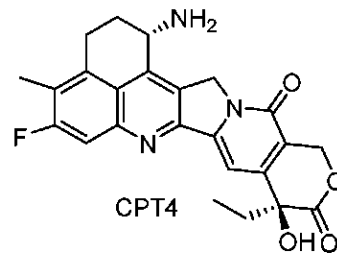
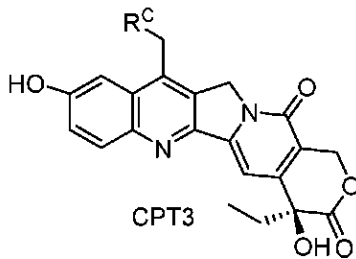
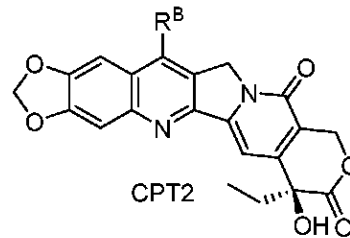
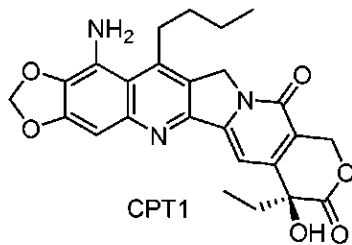
50

B は、並列コネクター単位であり、
S^{*} は、分配剤であり、
RL は、放出可能リンカーであり、
W は、アミノ酸単位であり、
Y は、スペーサー単位である）

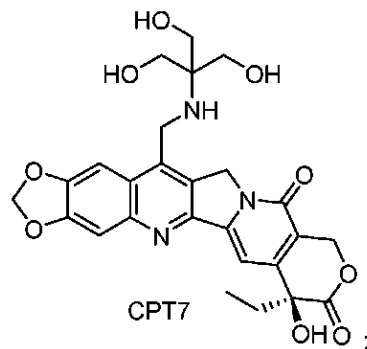
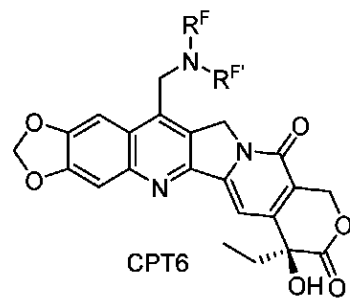
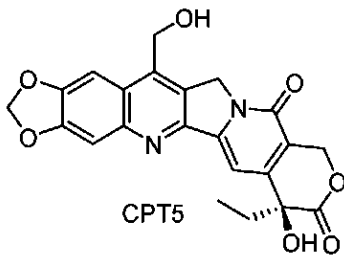
からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、

D は、以下の通りの CPT 1、CPT 2、CPT 3、CPT 4、CPT 5、CPT 6 および CPT 7 :

【化 2 7 9】



【化 2 8 0】



(式中、

R^B は、H、C₁~C₈アルキル、C₁~C₈ハロアルキル、C₃~C₈シクロアルキル、
(C₃~C₈シクロアルキル)-C₁~C₄アルキル-、フェニルおよびフェニル-C₁
~C₄アルキル-からなる群から選択されるメンバーであり、

R^C は、C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択される

メンバーであり、

R^F および $R^{F'}$ はそれぞれ、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $(C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ) $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 N 、 $N-(C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル) $(C_1 \sim C_4$ アルキル) $-アミノ-C_1 \sim C_8$ アルキル、 N 、 $N-ジ(C_1 \sim C_4$ アルキル) $アミノ-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $N-C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル $-C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル $-C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル $C(O)-$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニル、フェニル $-C_1 \sim C_4$ アルキル、ジフェニル $-C_1 \sim C_4$ アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール $-C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであるか、または

R^F および $R^{F'}$ は、それらの各々が結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル)₂ から選択される 0～3 つの置換基を有する、5 員環、6 員環または 7 員環を形成し、

R^B 、 R^C 、 R^F および $R^{F'}$ のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル)₂ からなる群から選択される 0～3 つの置換基により置換されている)

からなる群から選択される薬物単位であり、

D の共有結合点は、Q が、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-RL-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-Y-$ または $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$ である場合、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5 または CPT6 のヒドロキシルまたはアミノ置換基のいずれか 1 つのヘテロ原子に対するものであるか、あるいは

D の共有結合点は、Q が、 $-Z-A-$ 、 $-Z-A-S^*-W-$ もしくは $-Z-A-B(S^*)-W-$ である場合、または Q が、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-W-RL-$ もしくは $-Z-A-B(S^*)-W-RL-$ (RL は、グルクロニド単位以外の放出可能単位である) である場合、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4、CPT5 または CPT6 のラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子に対するものであり、

ただし、共有結合点が CPT6 のアミノ置換基の窒素原子に対するものである場合、 R^F および $R^{F'}$ の少なくとも 1 つは、 $-H$ であることを条件とし、

ただし、D が、そのアミノ置換基の窒素原子を介する共有結合を有する CPT1 である場合、 $-Z-A-RL-$ 、 $-Z-A-RL-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-$ 、 $-Z-A-B(S^*)-RL-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-Y-$ および $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$ の $-Z-A-$ は、加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミド-カプロイル-β-アラニル部分以外であることを条件とする]。

(項目 2)

Q が、以下：

$-Z-A-RL-$ ； $-Z-A-RL-Y-$ ； $-Z-A-S^*-RL-$ ； $-Z-A-B(S^*)-RL-$ ；

$-Z-A-S^*-RL-Y-$ ；および $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$

(式中、A は、コネクター単位であり、RL は、グルクロニド単位である)

からなる群から選択される式を有するリンカー単位である、項目 1 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 3)

D の共有結合点が、CPT1～CPT7 のいずれか 1 つのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子を介するものである、項目 2 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 4)

Dが、CPT1、CPT4、CPT6またはCPT7であり、
 CPT1への共有結合点が、そのアミン官能基の窒素原子を介するものであり、ただし、
 $-Z-A-$ は、コハク酸アミド部分として、加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミド-カプロイル- β -アラニル以外であることを条件とし、
 CPT4への共有結合点が、そのアミン官能基の窒素原子を介するものであり、
 CPT6への共有結合点が、そのアミン官能基の窒素原子を介するものであり、ただし、
 R^F および $R^{F'}$ の少なくとも1つが、 $-H$ であることを条件とし、
 CPT7への共有結合点が、その一級ヒドロキシル官能基の1つの酸素原子を介するものである、

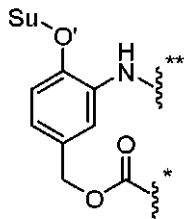
10

項目2に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 5)

前記グルクロニド単位が、以下の式：

【化281】



20

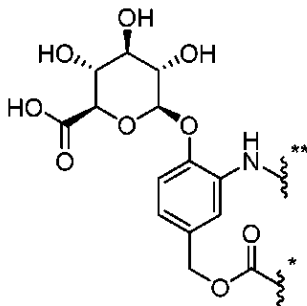
(式中、

Suは、単糖類のヘキソース体であり、
 O'は、グリコシダーゼによって切断することができるグリコシド結合の酸素原子を表し、
 単一アスタリスク(*)で印を付けた波線は、 R^F および $R^{F'}$ の少なくとも1つが $-H$ である、CPT1、CPT4もしくはCPT6のアミノ置換基の窒素原子への、またはスパーサー単位(Y)への共有結合部位を示すか、あるいはCPT1~CPT7のいずれか1つのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子への共有結合部位を示し、
 二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、Qの残部への共有結合部位を示す)を有し、

30

特に、前記グルクロニド単位が、以下の式：

【化282】



40

を有する、項目2、3または4に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 6)

Qが、 $-Z-A-RL-Y-$ 、 $-Z-A-S^*-RL-Y-$ または $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$ の式を有するリンカー単位であり、
 スパーサー単位(Y)が、以下の式：

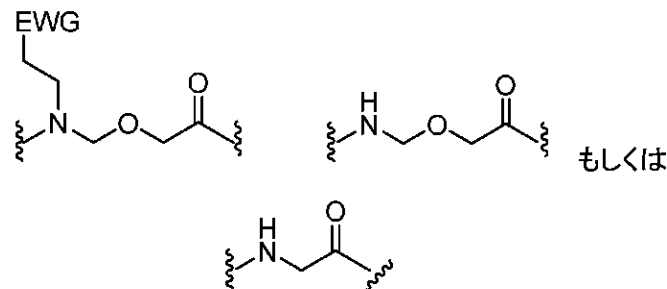
50

【化 2 8 3】



(式中、EWGは、電子求引基であり、
 O^* は、Dのヒドロキシ置換基に由来する酸素原子を表し、
 窒素原子に隣接する波線は、前記グルクロニド単位のカルボニル炭素原子への共有結合部位を示し、
 O^* に隣接する波線は、Dの残部への共有結合部位を示す)
 を有するか、または
 Dが、 R^F および $R^{F'}$ のそれぞれが-Hである、CPT1、CPT4もしくはCPT6である場合、スパーサー単位(Y)が、以下の式：

【化 2 8 4】



(式中、
 EWGは、電子求引基であり、
 窒素原子に隣接する波線は、前記グルクロニド単位のカルボニル炭素原子への共有結合部位を示し、
 カルボニル炭素原子に隣接する波線は、CPT1、CPT4またはCPT6のアミノ置換基の窒素原子への共有結合部位を示す)
 を有する、項目5に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目7)

-Z-A-が、スクシンイミド-アルカノイル部分またはスクシンイミドおよびトリアゾリル部分を含み、その各々が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有しており、トリアゾール部分が、薬物リンカー化合物のアルキニル部分への化学修飾されている標的剤に由来するアジド置換基の1,3-双極子環化付加から必要に応じて形成され、前記標的剤が、前記コンジュゲートの前記リガンド単位への前駆体であるか、または

-Z-A-が、カンプトテシン-リンカー化合物のmDPR部分から誘導可能なコハク酸アミド部分を含むか、もしくは加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミド-プロピオニル部分を含み、

ただし、Dは、そのアミノ置換基の窒素原子を介する共有結合を有しており、-Z-A-は、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミドおよびトリアゾリル部分を含むか、もしくはDがCPT1である場合、mDPR部分から誘導可能なコハク酸アミド部分を含むことを条件とするか、または

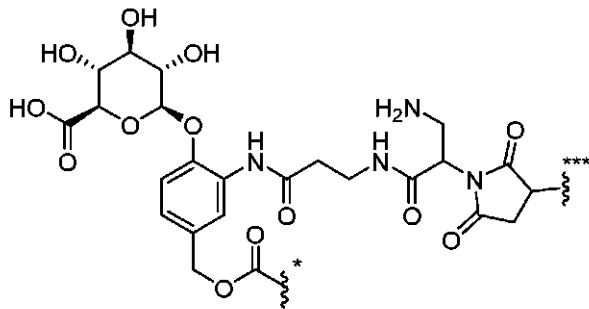
ただし、DがCPT1である場合、Dは、そのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子への共有結合を有しており、-Z-A-は、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有するスクシンイミド-アルカノイル-β-アラニル部分を含むことを条件とする、

項目 5 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 8)

Q が、以下の式：

【化 2 8 5】



10

もしくはその塩（式中、 $-Z-A-$ は、好ましくはそのスクシニミド環が、コハク酸アミド部分として加水分解形態であるスクシニミド-アルカノイル- β -アラニル部分であり、スクシニミド環は、カンプトテシン-リンカー化合物のmDPR部分から誘導可能であり、

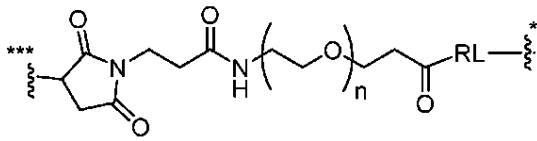
単一アスタリスク(*)で印を付けた波線は、CPT1~CPT7のいずれか1つのラクトン環を置換するヒドロキシル官能基の酸素原子への、 R^F および R^F が-HであるCPT1、CPT4もしくはCPT6のアミン官能基の窒素原子への、またはスパーサー単位への共有結合部位を示し、

20

三重アスタリスク(***)で印を付けた波線は、Lの硫黄原子への共有結合点を示す)を有するか、または

Qが、 $-Z-A-S^*-RL$ である場合、Qが、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシニミド環を必要に応じて有する、以下の式：

【化 2 8 6】



30

(式中、下付き文字nは、1~50の範囲の整数、好ましくは4であり、

単一アスタリスク(*)で印を付けた波線は、CPT1~CPT7のいずれか1つのヒドロキシもしくはアミン官能基のヘテロ原子への、またはスパーサー単位(Y)への共有結合部位を示し、

三重アスタリスク(***)で印を付けた波線は、Lの硫黄原子への共有結合点を示す)を有する、

項目 7 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

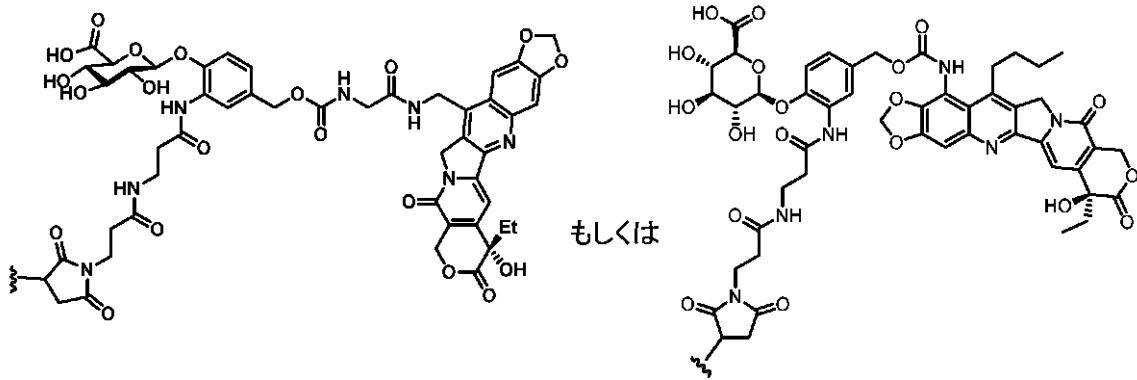
(項目 9)

-Q-Dが、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシニミド環を必要に応じて有する、以下の構造：

40

50

【化 2 8 7】

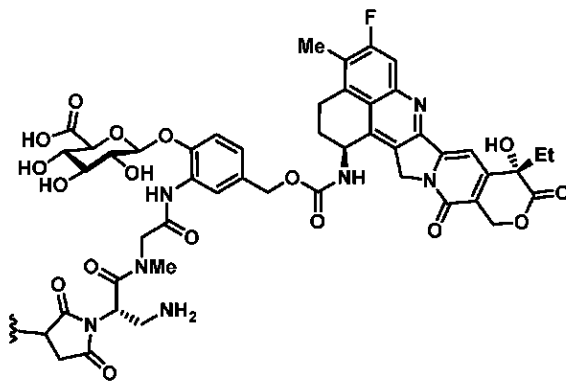


10

またはその塩（式中、波線は、前記リガンド単位の硫黄原子へのスクシンイミド環の共有結合部位を示す）を有するか、あるいは

—Q—Dが、以下の構造：

【化 2 8 8】

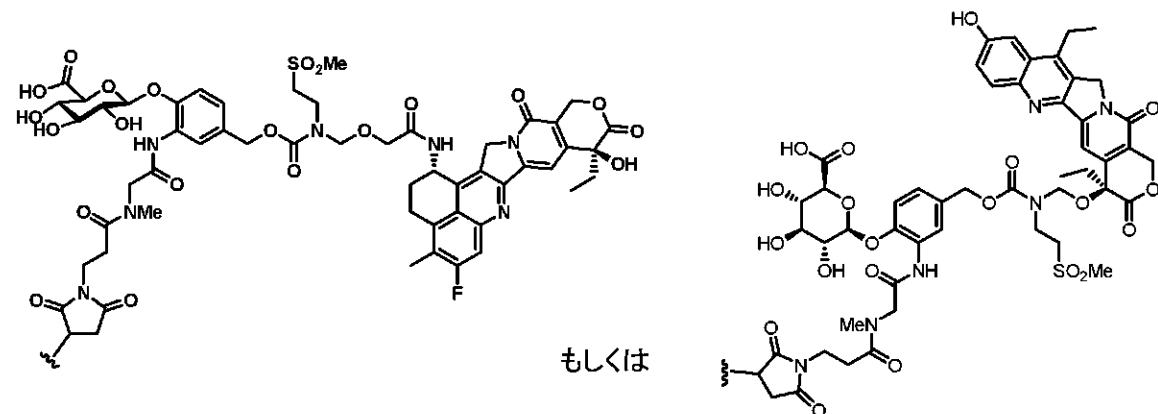


20

またはその塩を有するか、あるいは

—Q—Dが、以下の構造：

【化 2 8 9】



40

またはその塩（式中、波線は、前記リガンド単位の硫黄原子へのスクシンイミド環の共有結合部位を示し、スクシンイミド環は、コハク酸アミド部分として加水分解形態にある）を有する、項目 6 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

（項目 1 0）

Qが、以下：

—Z—A—；—Z—A—S^{*}—W—および—Z—A—B（S^{*}）—W—

50

(式中、Aはコネクター単位である)

からなる群から選択される式を有するリンカー単位であるか、または

Qが、以下：

$-Z-A-R L-$ 、 $-Z-A-S^*-R L-$ ；

$-Z-A-B(S^*)-R L-$ 、 $-Z-A-S^*-W-R L-$ 、および $-Z-A-B(S^*)-W-R L-$ 、

(式中、Aは、コネクター単位であり、RLは、グルクロニド単位以外の放出可能リンカーである)

からなる群から選択される式を有するリンカー単位である、

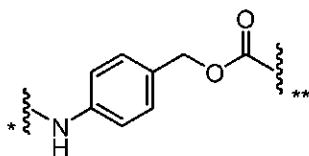
項目1に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目11)

Qが、 $-Z-A-R L-$ 、 $-Z-A-S^*-R L-$ および $-Z-A-S^*-W-R L-$ からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、

RLが、以下の式：

【化290】



(式中、

二重アスタリスク(**)で印を付けた波線は、Dへの共有結合部位を示し、

単一アスタリスク(*)で印を付けた波線は、A、S*またはWへの共有結合点を示す)を有する、項目10に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目12)

$-Q-D$ が、 $-Z-A-S^*-W-R L-D$ の式を有しており、式中、

Dが、R^FおよびR^F'のそれぞれが-Hである、CPT1、CPT4もしくはCPT6であり、その各々が、アミン官能基の窒素原子への共有結合を有しており、

Wが、N-メチル-グリシン(サルコシン)、N-メチル-アラニン、N-メチル-β-アラニン、バリン、N-メチル-バリンからなる群から選択されるアミノ酸単位であるか、または

Dが、ラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子への共有結合を有するCPT1～CPT7のいずれか1つであり、

Wが、グルタミン酸またはリシンからなる群から選択されるアミノ酸単位である、

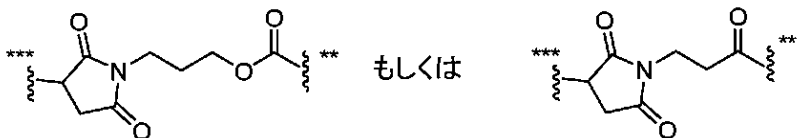
項目10または11に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目13)

$-Z-A-$ が、スクシンイミド-アルカノイル部分もしくはスクシンイミドおよびトリアゾール部分を含み、その各々が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環、もしくはカンプトテシン-リンカー化合物のmDPRから誘導可能なコハク酸アミド部分を必要に応じて有するか、または

$-Z-A-$ が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシンイミド環を必要に応じて有する、以下の式：

【化291】



10

20

30

40

50

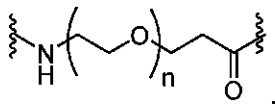
(式中、二重アスタリスク (***) で印を付けた波線は、 S^* への共有結合部位を示し、三重アスタリスク (***) で印を付けた波線は、 L の硫黄原子への共有結合点を示す) を有する、項目 1 2 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 1 4)

Q が、 $-Z-A-S^*-RL-$ および $-Z-A-S^*-W-RL-$ からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、

S^* が、以下の式：

【化 2 9 2】



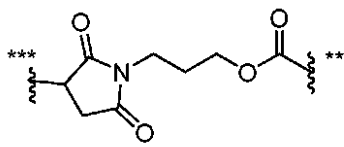
10

(式中、下付き文字 n は、2 ～ 3 6 の範囲の整数であり、

窒素原子に隣接する波線は、 A のカルボニル炭素原子への共有結合部位を示し、カルボニル炭素原子に隣接する波線は、 $-Z-A-S^*-RL-$ の RL または $-Z-A-S^*-W-RL-$ の W のアミン官能基の窒素原子への共有結合部位を示す) を有し、

特に、 Q のいずれかの式における $-Z-A-$ は、以下の式：

【化 2 9 3】



20

(式中、二重アスタリスク (**) で印を付けた波線は、 S^* のアミン官能基の窒素原子への共有結合部位を示し、三重アスタリスク (***) で印を付けた波線は、 L の硫黄原子への共有結合点を示す)

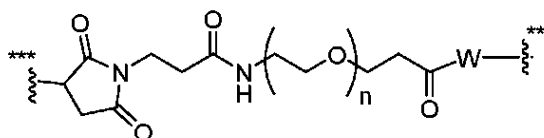
を有する、項目 1 1 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

30

(項目 1 5)

Q が、式 $-Z-A-S^*-W-$ または $-Z-A-S-W-RL-$ のリンカー単位であり、いずれかの式における $-Z-A-S^*-W-$ が、コハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシイミド環を必要に応じて有する、以下の式：

【化 2 9 4】



40

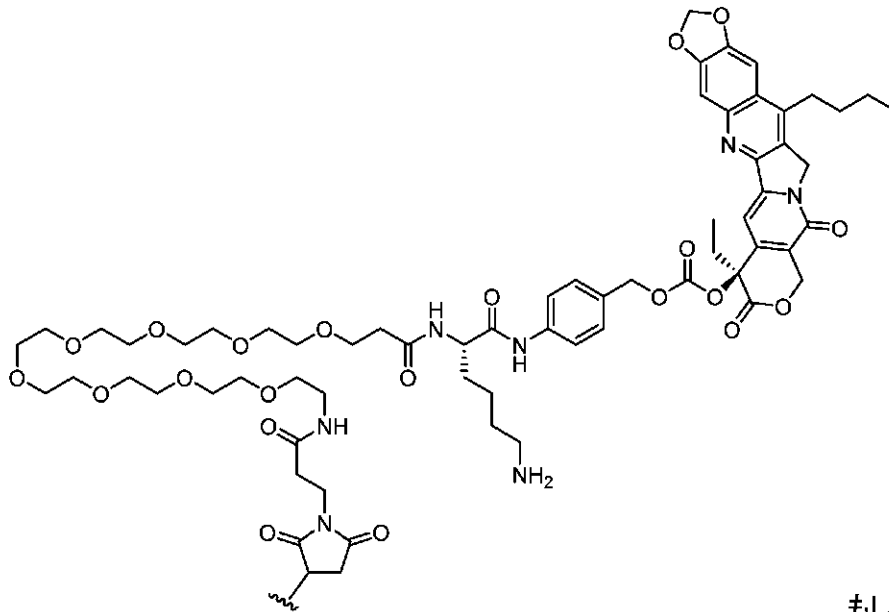
(式中、下付き文字 n は、2 ～ 1 0 の範囲、好ましくは 2 ～ 4 の範囲の整数であり、二重アスタリスク (**) で印を付けた波線は、 D または RL への共有結合部位を示し、三重アスタリスク (***) で印を付けた波線は、 L の硫黄原子への共有結合点を示す) を有する、項目 1 1 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 1 6)

$-Q-D$ が、以下の構造：

50

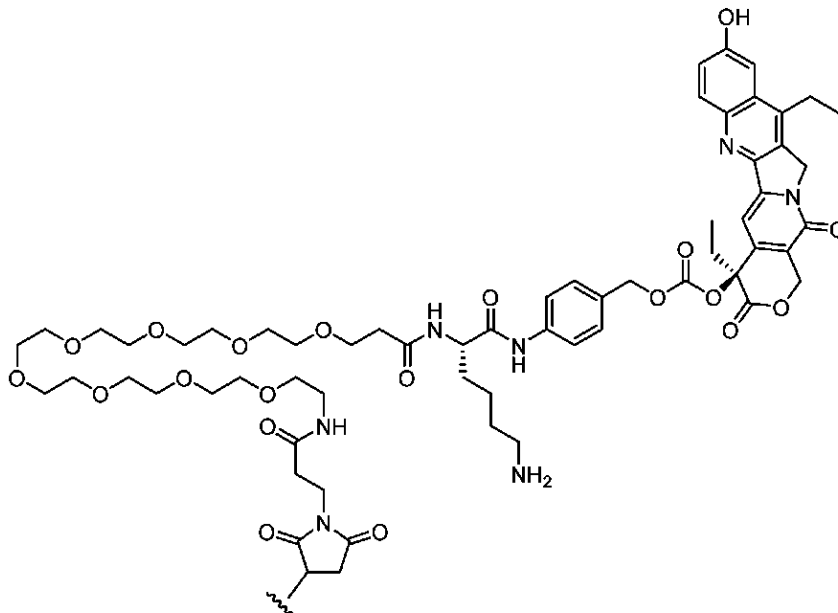
【化 2 9 5】



10

もしくは

【化 2 9 6】



20

30

またはその塩（式中、波線は、前記リガンド単位の硫黄原子への、必要に応じてコハク酸アミド部分として加水分解形態のスクシニミド環の共有結合点を示す）を有する、項目 10 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

40

（項目 17）

以下からなる群から選択される式を有する、カンプトテシンーリンカー化合物：

(v i i) $Z' - A - RL - D$;

(v i i i) $Z' - A - RL - Y - D$;

(i x) $Z' - A - S^* - RL - D$;

(x) $Z' - A - S^* - RL - Y - D$;

(x i) $Z' - A - B (S^*) - RL - D$;

(x i i) $Z' - A - B (S^*) - RL - Y - D$;

(v i i) $Z' - A - D$

50

(v i i i) Z' - A - S* - W - D

(i x) Z' - A - B (S*) - W - D

(x) Z' - A - S* - W - R L - D ; および

(x i) Z' - A - B (S*) - W - R L - D

[式中、

Z' は、ストレッチャー単位前駆体であり、

A は、結合またはコネクター単位であり、

B は、並列コネクター単位であり、

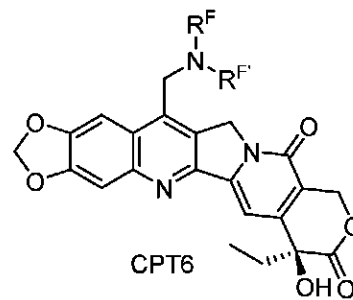
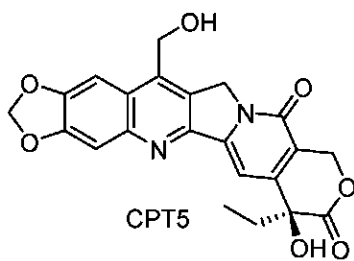
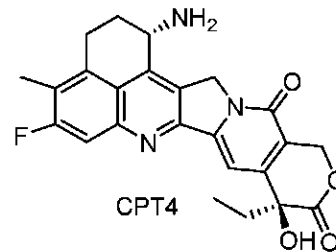
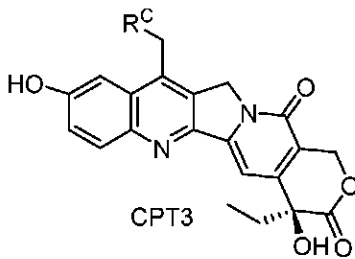
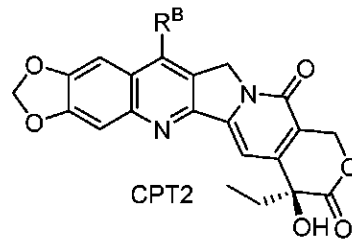
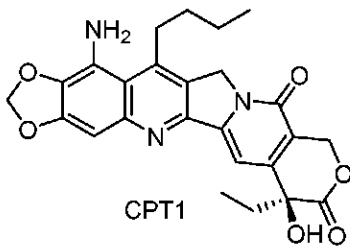
S* は、分配剤であり、

R L は、放出可能リンカーであり、

Y は、スペーサー単位であり、

D は、以下の通りの C P T 1、C P T 2、C P T 3、C P T 4、C P T 5、C P T 6 および C P T 7 からなる群から選択されるカンプトテシン化合物：

【化 2 9 7】



10

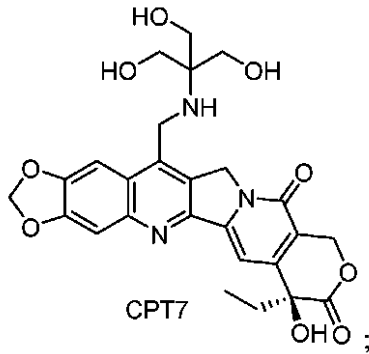
20

30

40

50

【化 2 9 8】



10

(R^Bは、-H、C₁～C₈アルキル、C₁～C₈ハロアルキル、C₃～C₈シクロアルキル、(C₃～C₈シクロアルキル)-C₁～C₄アルキル、フェニルおよびフェニル-C₁～C₄アルキルからなる群から選択される部分であり、

R^Cは、C₁～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルからなる群から選択される部分であり、

R^FおよびR^{F'}はそれぞれ、-H、C₁～C₈アルキル、C₁～C₈ヒドロキシアルキル、C₁～C₈アミノアルキル、(C₁～C₄アルキルアミノ)-C₁～C₈アルキル、N、N-(C₁～C₄ヒドロキシアルキル)(C₁～C₄アルキル)-アミノ-C₁～C₈アルキル、N、N-ジ(C₁～C₄アルキル)アミノ-C₁～C₈アルキル、N-C₁～C₄ヒドロキシアルキル-C₁～C₈アミノアルキル、C₁～C₈アルキルC(O)-、C₁～C₈ヒドロキシアルキルC(O)-、C₁～C₈アミノアルキルC(O)-、C₃～C₁₀シクロアルキル、(C₃～C₁₀シクロアルキル)-C₁～C₄アルキル、C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキル、(C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキル)-C₁～C₄アルキル、フェニル、フェニル-C₁～C₄アルキル、ジフェニル-C₁～C₄アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール-C₁～C₄アルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであるか、または

20

R^FおよびR^{F'}は、それらの各々が結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-OH、-OC₁～C₄アルキル、-NH₂、-NHC₁～C₄アルキルおよび-N(C₁～C₄アルキル)₂から選択される0～3つの置換基を有する、5員環、6員環または7員環を形成し、

30

R^B、R^C、R^FおよびR^{F'}のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-OH、-OC₁～C₄アルキル、-NH₂、-NHC₁～C₄アルキルおよび-N(C₁～C₄アルキル)₂からなる群から選択される0～3つの置換基により置換されている)であり、

前記カンプトテシン-リンカー化合物が、式(i)、式(ii)、式(iii)、式(iv)、式(v)または式(vi)である場合、Dの共有結合点は、CPT1～CPT7のいずれか1つのヒドロキシルまたはアミノ置換基のいずれか1つのヘテロ原子に対するものであるか、あるいは

40

前記カンプトテシン-リンカー化合物が、式(vii)、式(viii)もしくは式(ix)であるか、または前記カンプトテシン-リンカー化合物が、RLがグルクロニド単位以外の放出可能単位である式(iii)、式(iv)、式(x)または式(xi)である場合、Dの共有結合点は、CPT1～CPT7のいずれか1つのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子に対するものであり、

ただし、共有結合点がCPT6のアミノ置換基の窒素原子に対するものである場合、R^FおよびR^{F'}の少なくとも1つは、-Hであることを条件とし、

ただし、Dが、そのアミノ置換基の窒素原子を介する共有結合を有するCPT1である場合、式(i)、式(ii)、式(iii)、式(iv)、式(v)および式(vi)の前記カンプトテシン-リンカー化合物のZ'-A-は、マレイミド-カプロイル-β-アラ

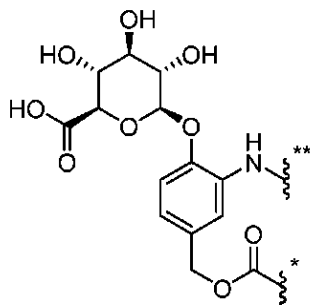
50

ニル部分以外であることを条件とする]。

(項目 18)

A が、コネクター単位であり、R L が、特に以下の構造：

【化 299】



10

(式中、単一アスタリスク (*) で印を付けた波線は、D またはスペーサー単位 (Y) への共有結合部位を示し、二重アスタリスク (**) で印を付けた波線は、A、B または S* への共有結合点を示す)

を有するグルクロニド単位である、式 (i)、式 (ii)；式 (iii)、式 (iv)、式 (v) および式 (vi) からなる群から選択される式を有する、項目 17 に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

20

(項目 19)

D の共有結合点が、CPT 1～CPT 7 のいずれか 1 つのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子を介するものである、項目 18 に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目 20)

D が、CPT 1、CPT 4 または CPT 6 であり、

CPT 1 の結合点が、そのアミン官能基の窒素原子を介するものであり、ただし、Z'-A- は、マレイミド-カプロイル-β-アラニル以外であることを条件とし、

CPT 4 の結合点が、そのアミン官能基の窒素原子に対するものであり、

CPT 6 の結合点が、そのアミン官能基の窒素原子を介するものであり、ただし、R^F および R^F' の少なくとも 1 つは、-H であることを条件とする、

30

項目 18 に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目 21)

S* が PEG 基である、式 (iii)、式 (iv)、式 (v) および式 (vi) を有する、項目 17 に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目 22)

D が、CPT 1～CPT 7 のいずれか 1 つであり、

スペーサー単位 (Y) が、以下の式：

【化 300】



40

(式中、EWG は、電子求引基であり、

O* は、D のヒドロキシ官能基に由来する酸素原子を表し、

窒素原子に隣接する波線は、前記グルクロニド単位のカルボニル炭素原子への共有結合部位を示し、

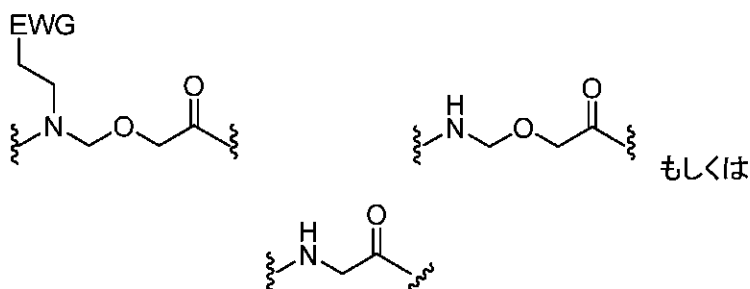
O* に隣接する波線は、D の残部への共有結合部位を示す) を有するか、または

50

Dが、 R^F および $R^{F'}$ のそれぞれが-Hである、CPT 1、CPT 4およびCPT 6からなる群から選択され、

スパーサー単位(Y)が、以下の式：

【化301】



10

(式中、

EWGは、電子求引基であり、

窒素原子に隣接する波線は、前記グルクロニド単位のカルボニル炭素原子への共有結合部位を示し、

カルボニル炭素原子に隣接する波線は、 R^F および $R^{F'}$ のそれぞれが-Hである、CPT 1、CPT 4またはCPT 6のアミン官能基の窒素原子への共有結合部位を示す)を有する、式(i i)、式(i v)または式(v i)を有する、項目18に記載のカンプトテシン-リンカー化合物。

20

(項目23)

Aが、トリアゾリル部分を含むコネクター単位を有するコンジュゲートをもたらすよう、カンプトテシンコンジュゲートのリガンド単位への前駆体である、化学修飾されている標的剤に由来するアジド置換基との1, 3-双極子環化付加を起こすことが可能なアルキニル部分を含む、項目17~22のいずれか一項に記載のカンプトテシン-リンカー化合物。

(項目23A)

Z'-A-が、マレイミド-アルカノイル部分またはmDPRを含み、その塩基性窒素原子が、必要に応じてプロトン化されているか、または酸不安定保護基によって保護されており、

30

ただし、Dが、そのアミノ置換基の窒素原子を介する共有結合を有するCPT 1である場合、Z'-A-は、mDPRを含み、特に、

DがCPT 1である場合、Dは、そのラクトン環上のヒドロキシル置換基の酸素原子への共有結合を有することを条件として、Z'-A-が、mDPRまたはマレイミド-アルカノイル-β-アラニル部分を含むことを条件とする、

項目17~22いずれか一項に記載のカンプトテシン-リンカー化合物。

(項目24)

Aがコネクター単位である、式(v i i)、式(v i i i)もしくは式(i x)を有するか、またはAが、コネクター単位であり、RLが、グルクロニド単位以外の放出可能リンカーである、式(i)、式(i i i)、式(x)もしくは式(x i)を有する、項目17に記載のカンプトテシン-リンカー化合物。

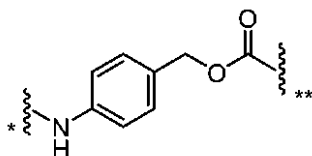
40

(項目25)

RLが、以下の式：

50

【化 3 0 2】



(式中、
二重アスタリスク (**) で印を付けた波線は、D への共有結合部位を示し、
単一アスタリスク (*) で印を付けた波線は、A、S* または W への共有結合点を示す)
を有する、式 (i)、式 (iii) または式 (x) を有する項目 2 4 に記載のカンプトテ
シンーリンカー化合物。

10

(項目 2 6)

W が、N-メチル-グリシン (サルコシン)、N-メチル-アラニン、N-メチル-β-
アラニン、バリンおよび N-メチル-バリンからなる群から選択されるアミノ酸単位で
ある、式 (x) を有する項目 2 5 に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目 2 7)

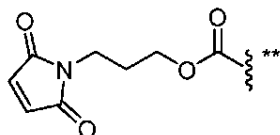
Z'-A- が、マレイミド-アルカノイル部分または mDPR を含み、その塩基性窒素原
子が、必要に応じてプロトン化されているか、または酸不安定保護基によって保護されて
いる、項目 2 4、2 5 または 2 6 に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

20

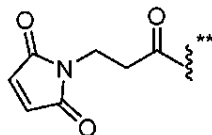
(項目 2 8)

Z'-A- が、以下：

【化 3 0 3】



および



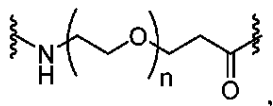
(式中、二重アスタリスク (**) で印を付けた波線は、S* への共有結合部位を示す)
からなる群から選択される式を有する、式 (iii) または式 (x) を有する項目 2 4、
2 5 または 2 6 に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

30

(項目 2 9)

S* が、以下の式：

【化 3 0 4】



40

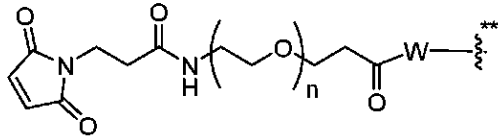
(式中、下付き文字 n は、2 ~ 3 6 の範囲の整数である)
を有する、式 (iii) または式 (x) を有する項目 2 4、2 5 または 2 6 に記載のカン
プトテシンーリンカー化合物。

(項目 3 0)

Z'-A-S*-W- が、以下の式：

50

【化 3 0 5】

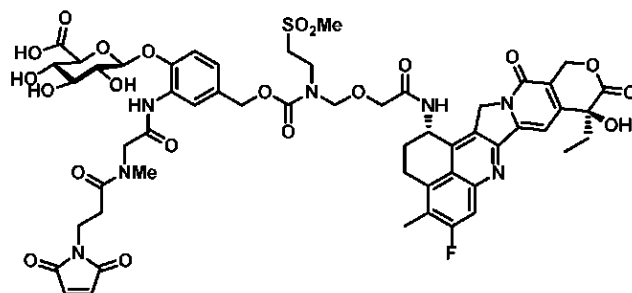
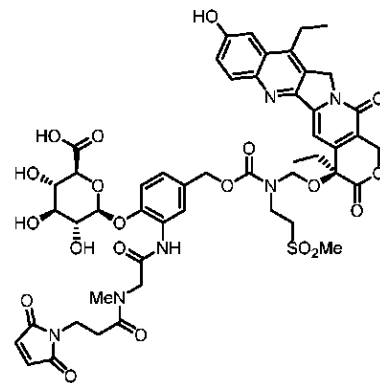
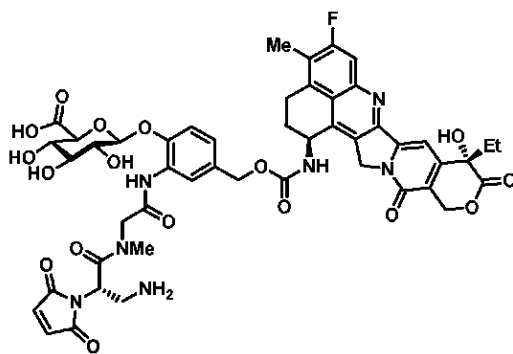
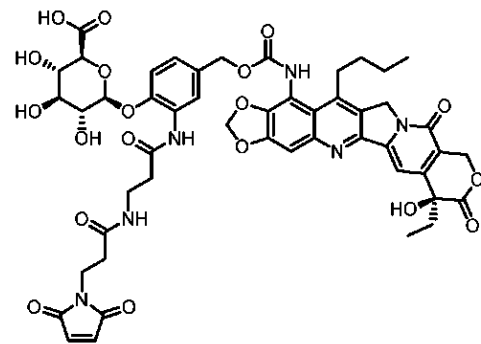
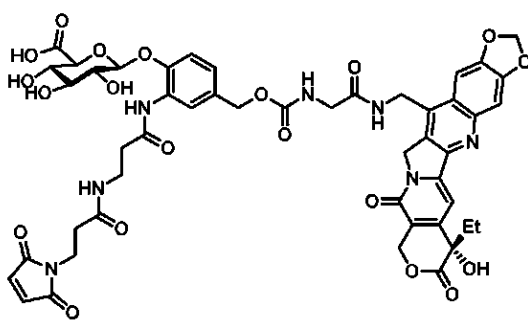


(式中、下付き文字 n は、2～10 の範囲、好ましくは 2～4 の範囲の整数であり、二重アスタリスク (**) で印を付けた波線は、D または RL への共有結合部位を示す) を有する式 (v i i i) または式 (x) の、項目 2 4 または 2 5 に記載のカンプトデシン—リンカー化合物。

(項目 3 1)

以下の構造：

【化 3 0 6】



10

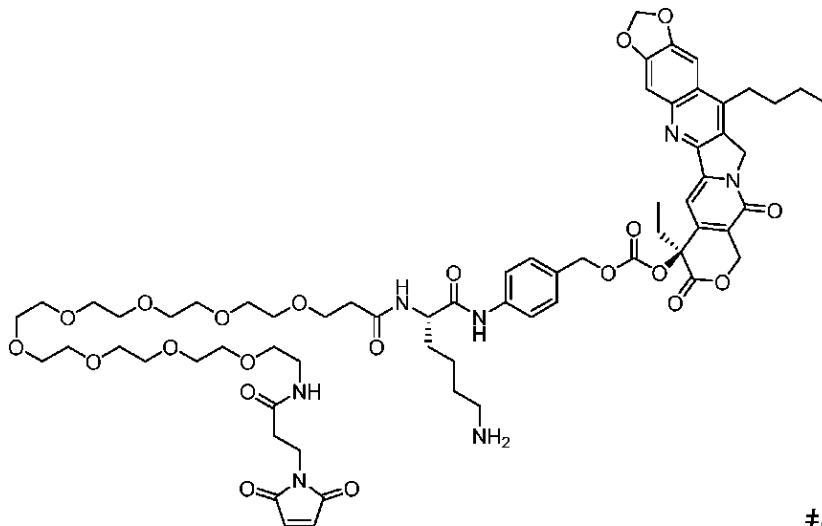
20

30

40

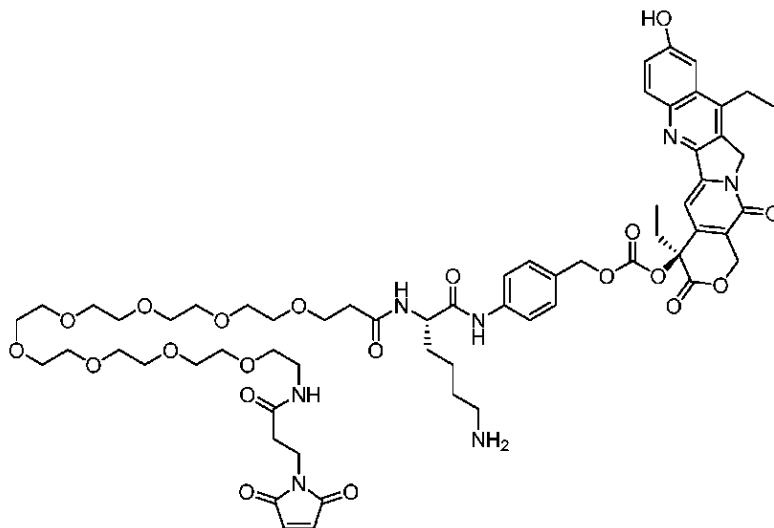
50

【化 3 0 7】



10

もしくは



20

30

またはその塩を有する、項目 1 7 に記載のカンプトテシン-リンカー化合物。

(項目 3 2)

対象において、がんを処置するための医薬の調製における、カンプトテシンコンジュゲートの使用であって、前記カンプトテシンコンジュゲートが、項目 1 に記載の式を有し、特に前記がんが、リンパ腫、白血病および固形腫瘍、好ましくはリンパ腫または白血病からなる群から選択される、使用。

(項目 3 3)

項目 1 に記載のカンプトテシンコンジュゲートおよび少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的に許容される組成物。

40

(項目 3 4)

それを必要とする対象における、がんを処置するための組成物であって、前記組成物が、有効量の項目 1 に記載のカンプトテシンコンジュゲートを含み、特に前記がんが、リンパ腫、白血病および固形腫瘍、好ましくはリンパ腫または白血病からなる群から選択される、組成物。

(項目 3 5)

項目 1 に記載のカンプトテシンコンジュゲートを調製する方法であって、前記方法が、項目 1 7 に記載のカンプトテシン-リンカー化合物の Z' に対して反応性のある官能基を有する標的剤に接触させて、これにより、それぞれ、構造的に前記標的剤および Z' に対応する前記カンプトテシンコンジュゲートの前記リガンド単位とストレッチャー単位 (Z) と

50

の間に共有結合を形成させるステップを含み、特に、
 前記標的剤が、反応性官能基がチオールであり、少なくとも1つのシステイン残基を有する抗体であり、Z' がマレイミド部分を含むか、または
 前記標的剤が、反応性官能基としてアジド含有残基を有するように修飾されている抗体であり、Z' が、アルキン官能基を含み、前記アジドおよびアルキン官能基が、1, 3-双極子環化付加を起こして、トリアゾール環系を形成することが可能である、方法。

【図面】

【図 1】

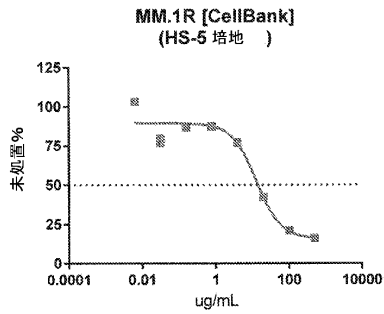


FIG. 1A

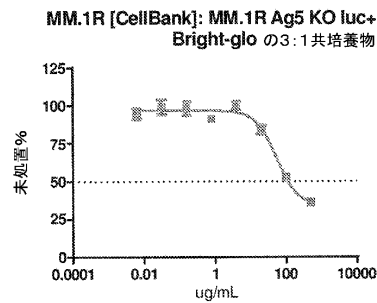


FIG. 1B

【図 2】

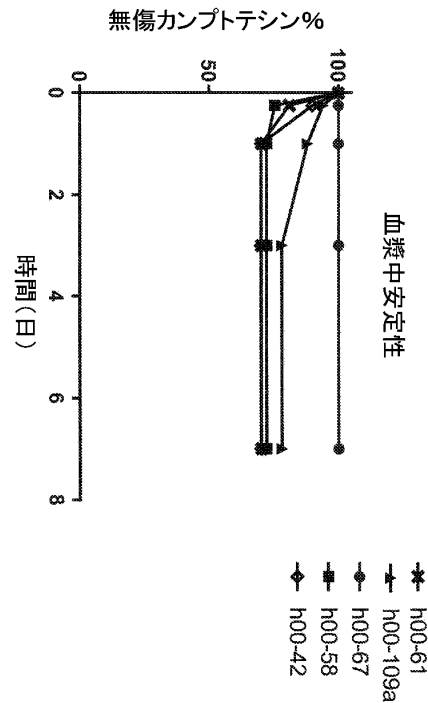


FIG. 2

【図 3】

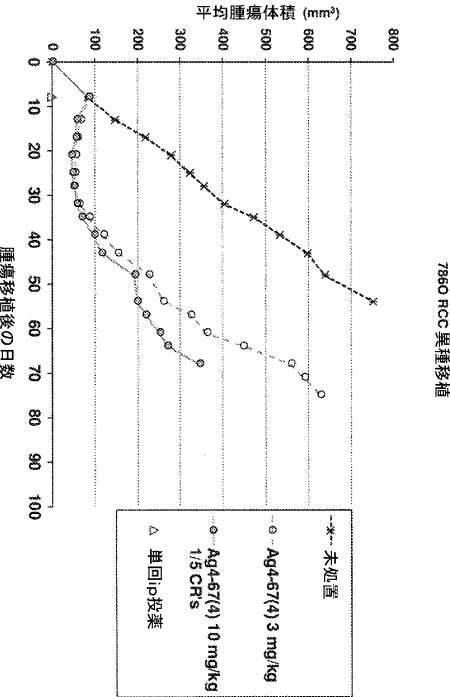


FIG. 3

【図 4】

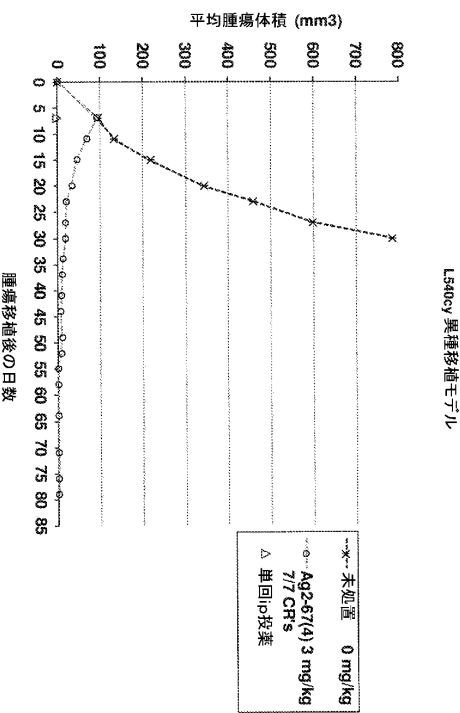


FIG. 4

【図 5】

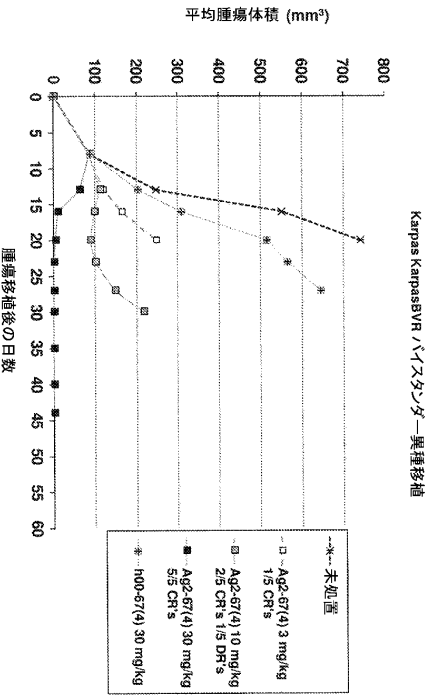


FIG. 5

【図 6】

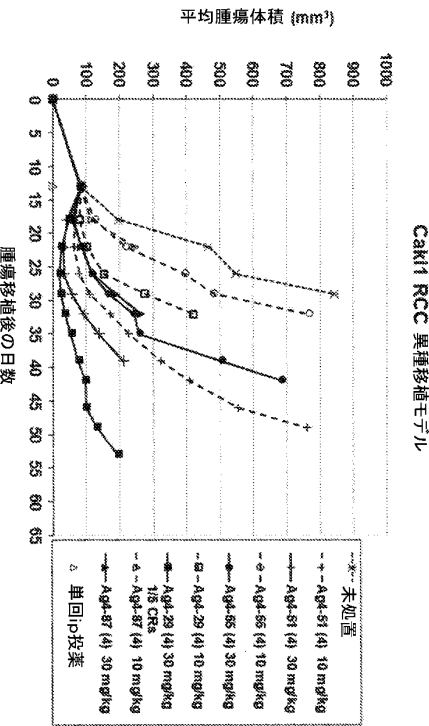


FIG. 6

10

20

30

40

50

【図 7】

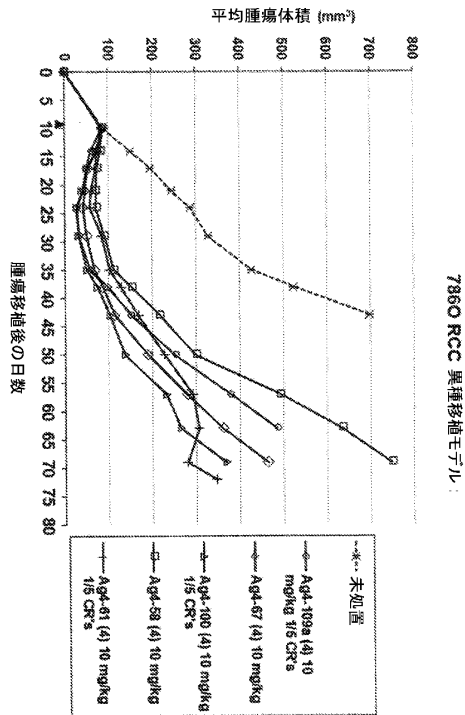


Fig. 7

【図 8】

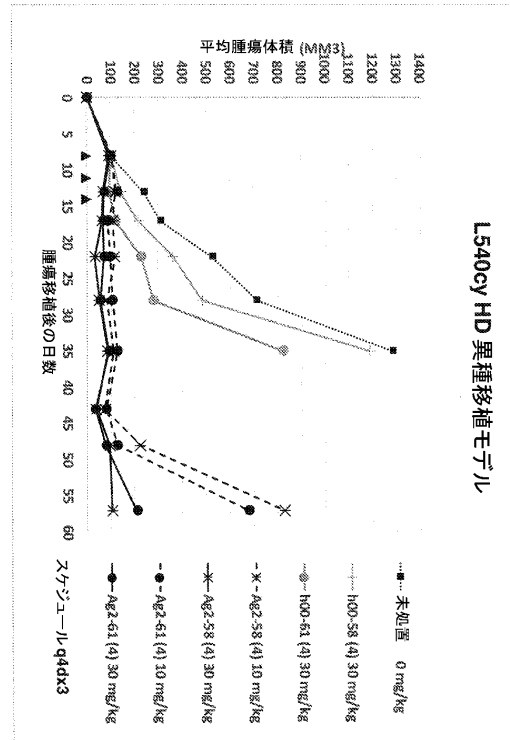


Fig. 8

【図 9】

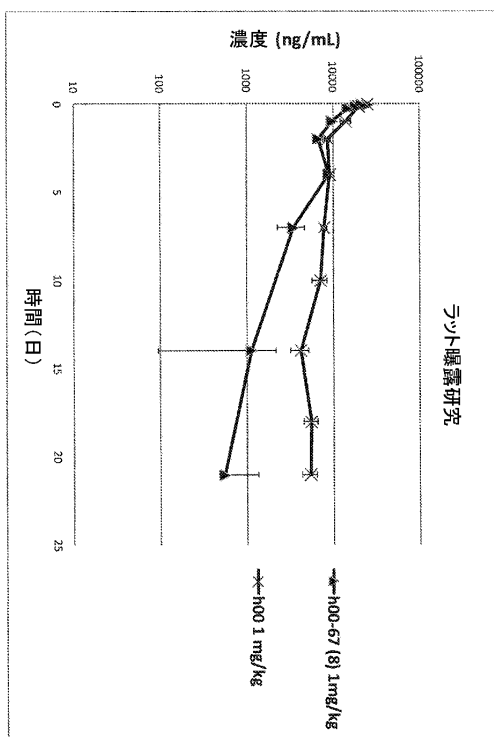


Fig. 9

【図 10】

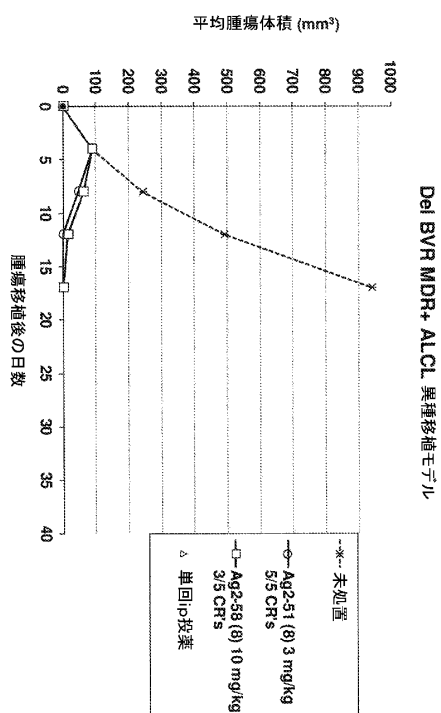


Fig. 10

10

20

30

40

50

【図 1 1】

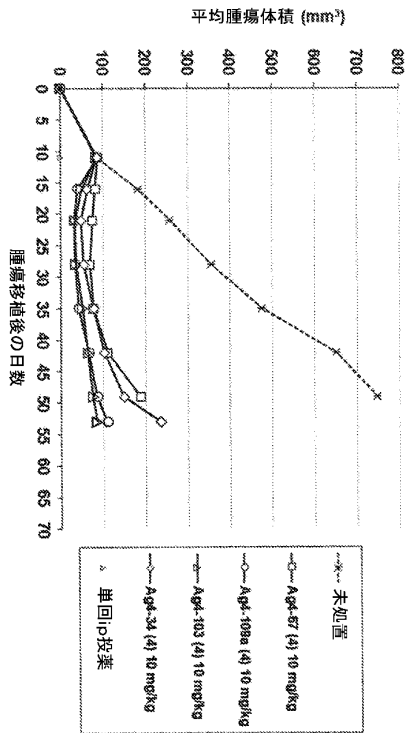


Fig. 11

【図 1 2】

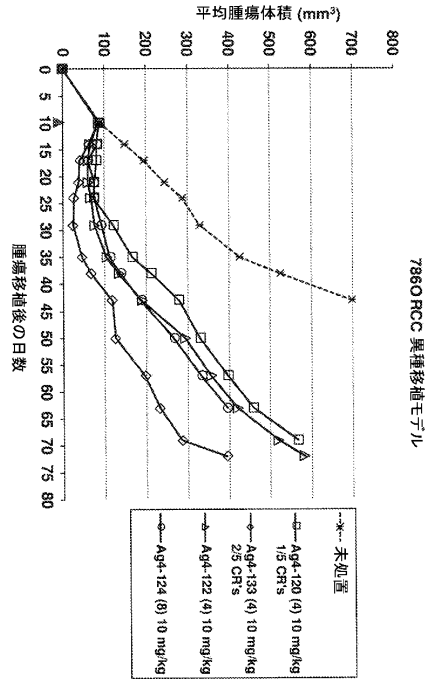


Fig. 12

【図 1 3】

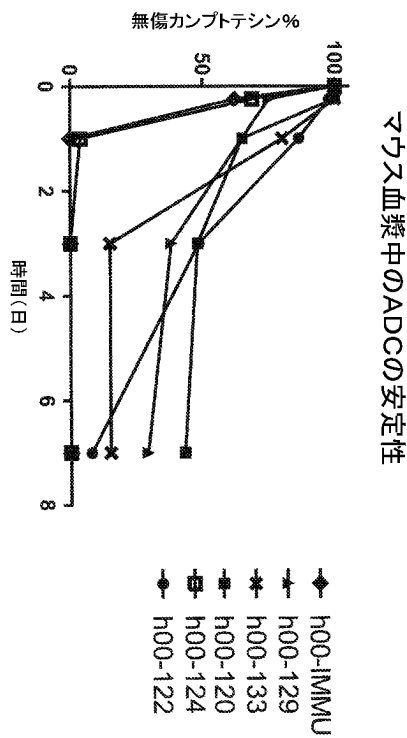


Fig. 13

【図 1 4】

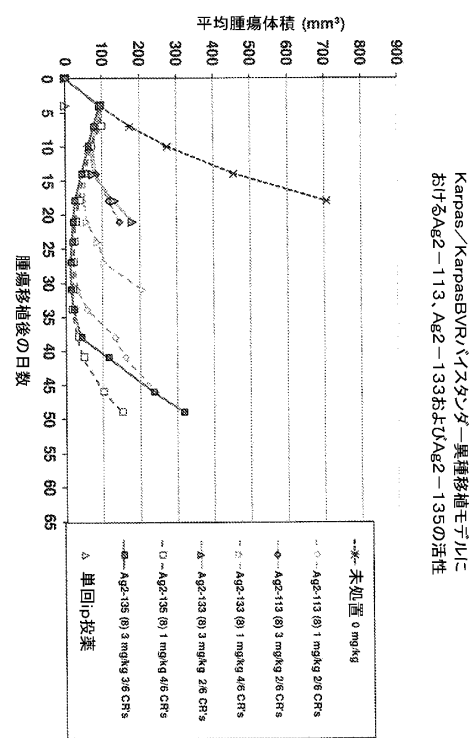


Fig. 14

10

20

30

40

50

【図 15】

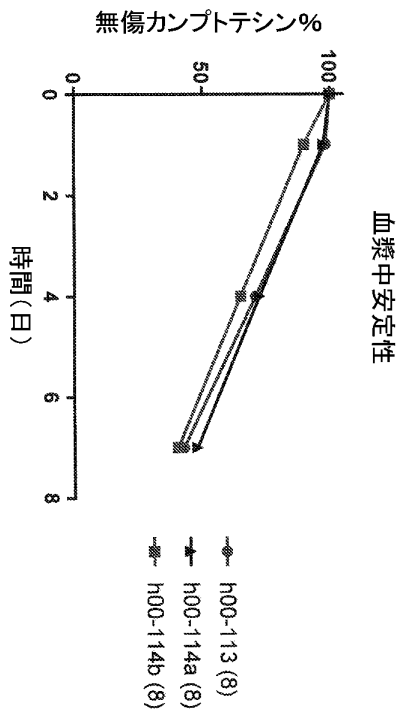


Fig. 15

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 35/02 (2006.01)
C 0 7 D 491/22 (2006.01)

F I

A 6 1 P 35/02
C 0 7 D 491/22

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

, ボセル, 30ティーエイチ ドライブ エスイー 21823

(72)発明者 ラウ, ウランド

アメリカ合衆国 ワシントン 98021, ボセル, 30ティーエイチ ドライブ エスイー 21823

審査官 原口 美和

(56)参考文献

国際公開第2015/095755 (WO, A1)

米国特許出願公開第2017/0182179 (US, A1)

国際公開第2016/094517 (WO, A1)

米国特許出願公開第2016/0310612 (US, A1)

米国特許出願公開第2017/0182181 (US, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 47/60

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

C 0 7 D 491/22

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)