

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7430643号
(P7430643)

(45)発行日 令和6年2月13日(2024.2.13)

(24)登録日 令和6年2月2日(2024.2.2)

(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	47/64 (2017.01)	A 6 1 K	47/64
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/00
請求項の数 39 (全207頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2020-554542(P2020-554542)	(73)特許権者	505314468
(86)(22)出願日	平成31年4月5日(2019.4.5)		シージェン インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2021-521111(P2021-521111 A)		アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1 , ポセル, 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8月26日(2021.8.26)	(74)代理人	100078282
(86)国際出願番号	PCT/US2019/025968		弁理士 山本 秀策
(87)国際公開番号	WO2019/195665	(74)代理人	100113413
(87)国際公開日	令和1年10月10日(2019.10.10)		弁理士 森下 夏樹
審査請求日	令和4年4月4日(2022.4.4)	(72)発明者	ジェフリー, スコット
(31)優先権主張番号	62/653,961		アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1 , ポセル, 3 0 ティーエイチ ドライブ
(32)優先日	平成30年4月6日(2018.4.6)		エスイー 2 1 8 2 3
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	リスキ, ライアン
			アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 カンプトテシンペプチドコンジュゲート

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式：

$L-(Q-D)_p(I)$

または薬学的に許容されるその塩〔式中、

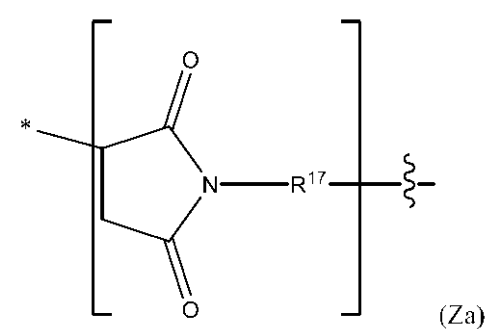
Lは、リガンド単位であり、

Qは、以下：

$-Z-A-S^*-RL-; -Z-A-L^P(S^*)-RL-; -Z-A-S^*-RL-Y-$
 $-; \text{または} -Z-A-L^P(S^*)-RL-Y-$

〔式中、Zは、式Za：

【化183】



[式中、アスタリスクは、前記リガンド単位 (L) への結合位置を示し、

波線は、前記コネクター単位 (A) への結合位置を示し、

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- $C(=O)-$ 、 $-C_3 \sim C_8$ 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-、 $-C_3 \sim C_8$ 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-、 $-O-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキレン})-S-$ 、 $-アリーレン-S-$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$ 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- $(C_3 \sim C_8 \text{ カルボシクロ})-S-$ 、 $-(C_3 \sim C_8 \text{ カルボシクロ})-C_1 \sim C_{10}$ 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- $(C_3 \sim C_8 \text{ ヘテロシクロ})-S-$ 、または $-(C_3 \sim C_8 \text{ ヘテロシクロ})-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-S-であり、

R^{17} は、 $-(CH_2)_x NH_2$ 、 $-(CH_2)_x NHR^a$ または $-(CH_2)_x NR^a_2$ である塩基性単位 (BU) により必要に応じて置換されており、

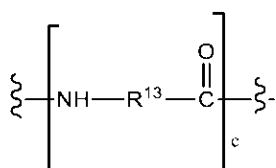
式中、x は、1～4 の整数であり、

R^a はそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_1 \sim 6$ 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2つの R^a 基は、それらが結合している窒素と合わさり、4～6員のヘテロシクロアルキル環またはアゼチジニル、ピロリジニルもしくはピペリジニル基を形成する]

のストレッチャー単位であり、

A は、結合または式：

【化184】

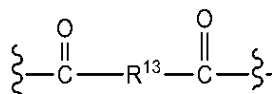


(式中、各場合において、 R^{13} は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキレン-、 $-C_3 \sim C_8$ カルボシクロ-、 $-C_6 \sim C_{20}$ アリーレン-、 $-C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレン-、 $-C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ-、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- $C_6 \sim C_{20}$ アリーレン-、 $-C_6 \sim C_{20}$ アリーレン- $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- $(C_3 \sim C_8 \text{ カルボシクロ})-$ 、 $-(C_3 \sim C_8 \text{ カルボシクロ})-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-、 $-C_1 \sim C_{10}$ ア

ルキレンー（ $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ）ーおよびー（ $C_3 \sim C_8$ 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、下付文字 c は、1～4の範囲の整数である）を有するコネクター単位であるか、または

Aは、式：

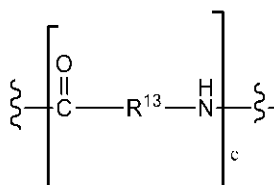
【化185】



（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、 $-C_6 \sim C_{20}$ 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 $-C_6 \sim C_{20}$ アリーレンー、 $-C_6 \sim C_{20}$ 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） $-C_1 \sim C_{10}$ 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） $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンーである）を有するコネクター単位であるか、または

Aは、式：

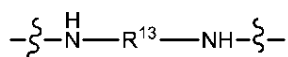
【化186】



（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、 $-C_6 \sim C_{20}$ 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 $-C_6 \sim C_{20}$ アリーレンー、 $-C_6 \sim C_{20}$ 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） $-C_1 \sim C_{10}$ 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） $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレンーからなる群から独立して選択され、下付文字 c は、1～14である）を有するコネクター単位であるか、または

Aは、式：

【化187】



（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、 $-C_6 \sim C_{20}$ 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 $-C_6 \sim C_{20}$ アリーレンー、 $-C_6 \sim C_{20}$ 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） $-C_1 \sim C_{10}$ 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、 $-C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ） $-C_1 \sim C_{10}$ 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）を有するコネクター単位であり、

L^P は、式：

10

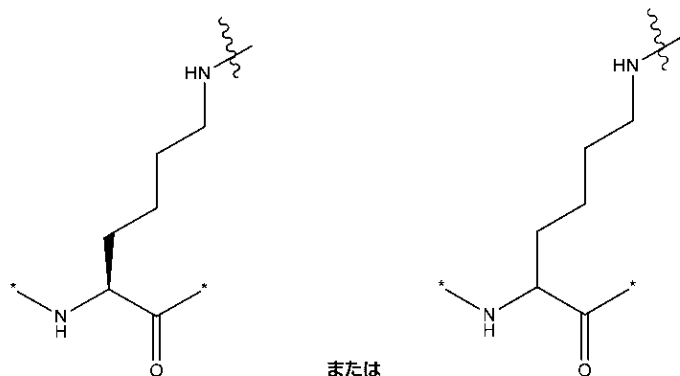
20

30

40

50

【化 1 8 8】

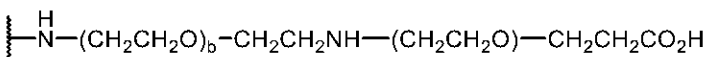
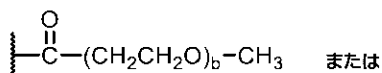
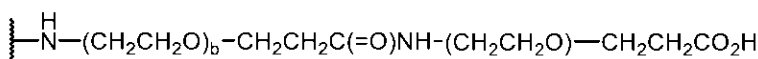
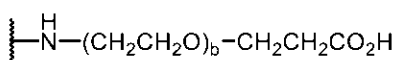


10

(式中、波線は、前記分断剤に対する結合位置を示し、アスタリスクは、AおよびRLへの結合位置を示す)を有する並列コネクター単位であり、

S*は、結合または式：

【化 1 8 9】

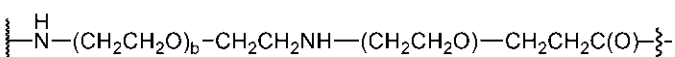
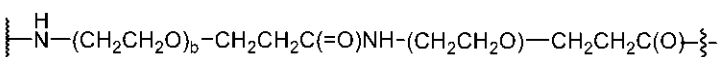
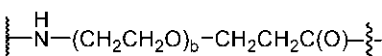


20

(式中、波線は、前記並列コネクター単位 (L^P) への結合部位を示し、bは2~20の整数である)を有する分断剤であるか、または

S*は、式：

【化 1 9 0】



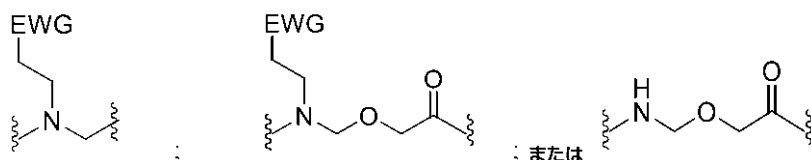
30

(式中、左側の波線は、Z-Aへの結合部位を示し、右側の波線は、RLへの結合部位を示し、各bは独立して2~24から選択される)を有する分断剤であり、

RLは2~8個のアミノ酸を含むペプチドであり、

Yは、式：

【化 1 9 1】



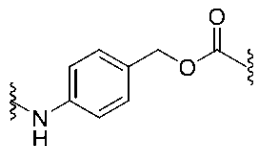
40

(式中、EWGは、-CN、-NO₂、-CX₃、-X、C(=O)OR'、-C(=O)N(R')₂、-C(=O)R'、-C(=O)X、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂OR

50

$\text{'}, -\text{S}(\text{=O})_2\text{NHR'}$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R'})_2$ 、 $-\text{P}(\text{=O})(\text{OR'})_2$ 、 $-\text{P}(\text{=O})(\text{CH}_3)\text{NHR'}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{N}(\text{R'})_3^{\pm}$ からなる群から選択され、 X は、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ または $-\text{I}$ であり、 R' は、水素および $\text{C}_1\sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される)を有するスペーサー単位であるか、または
 Y は、式：

【化192】



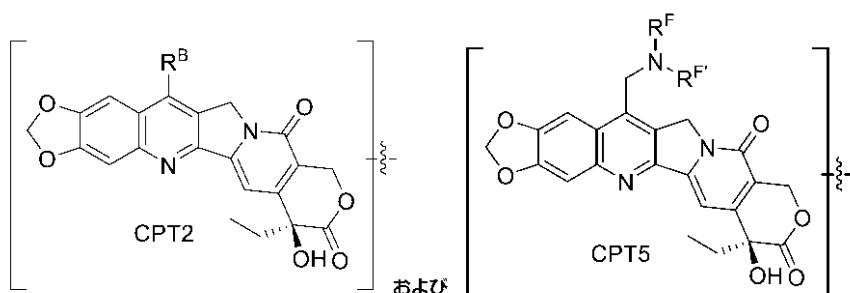
10

を有するスペーサー単位である)

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：

【化193】



20

(式中、

R^{B} は、 H 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルキル- OH 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルキル- $\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルキル- NH_2 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ ハロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、フェニルおよびフェニル $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルからなる群から選択され、

R^{F} および $\text{R}^{\text{F'}}$ はそれぞれ、 H 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ 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、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルアミノ $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ ヒドロキシアルキル $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルキルアミノ $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、ジ $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルキルアミノ $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ ヒドロキシアルキル $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル $\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ ヒドロキシアルキル $\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アミノアルキル $\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ ヘテロシクロアルキル $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、フェニル、フェニル $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、ジフェニル $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 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^{F} および $\text{R}^{\text{F'}}$ は、各々が結合している窒素原子と合わさり、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 $\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルキル)からなる群から選択される0～3個の置換基を有する5員、6員または7員環を形成し、

30

R^{B} 、 R^{F} および $\text{R}^{\text{F'}}$ 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 $\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルキル)からなる群から選択される0～3個の置換基により置換されており、

40

p は、約1～約16の範囲の整数であり、

Q は、 CPT2 または CPT5 に存在するヒドロキシル基またはアミン基のいずれか1つを介して結合している)

からなる群から選択される薬物単位である]

50

を有するカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 2】

D が、式 CPT 2 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。

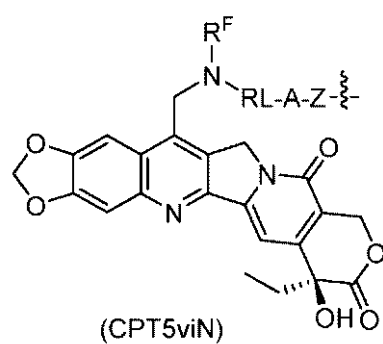
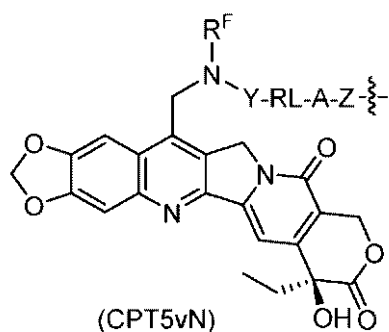
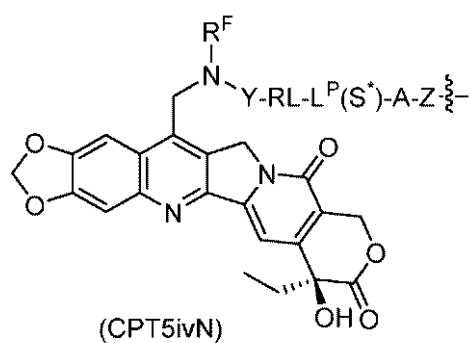
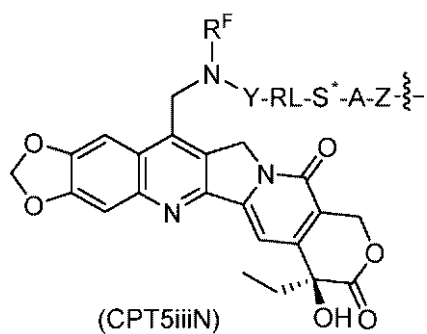
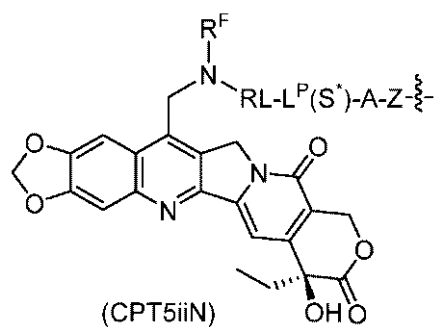
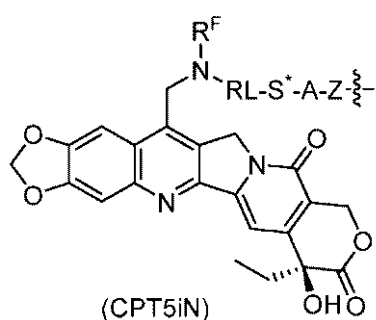
【請求項 3】

D が、式 CPT 5 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 4】

前記コンジュゲートの $-Q-D$ 構成要素が、(CPT5iN)、(CPT5iiN)、(CPT5iiiN)、(CPT5ivN)、(CPT5vN)、(CPT5viN)、(CPT5iO)、(CPT5iiO)、(CPT5iiiO)、(CPT5ivO)、(CPT5vO) および (CPT5viO) :

【化 139】



10

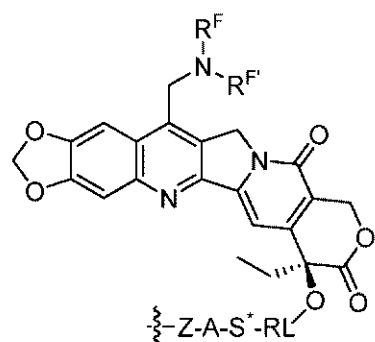
20

30

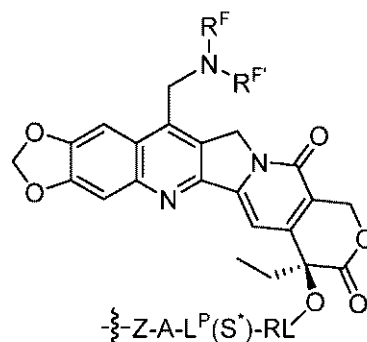
40

50

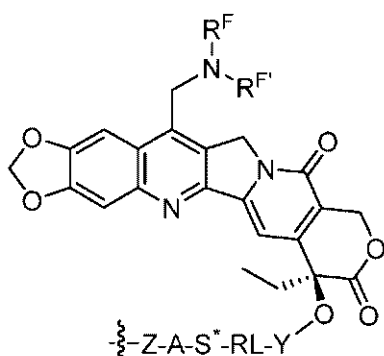
【化 1 4 0】



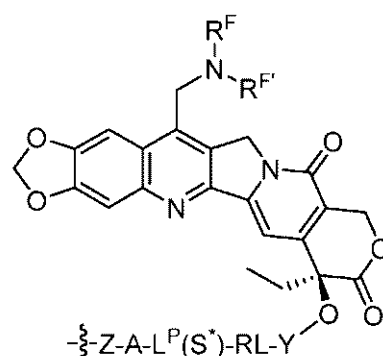
(CPT5iO)



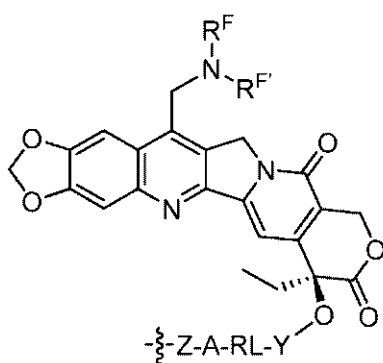
(CPT5iiO)



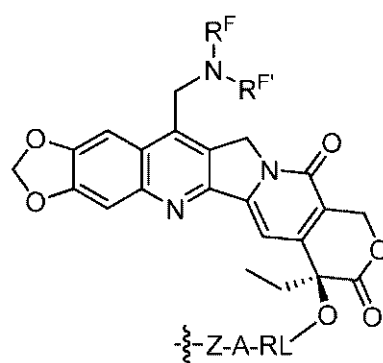
(CPT5iiiO)



(CPT5ivO)



(CPT5vO)



(CPT5viO)

から選択される式を有する、請求項 1 または 3 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 5】

前記カンプトテシンコンジュゲートの前記-Q-D構成要素が、(CPT5iN)、(CPT5iiN)、(CPT5iiiN)、(CPT5ivN)、(CPT5vN) および (CPT5viN) から選択される式を有する、請求項 4 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 6】

R^F が、-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、 $C_1 \sim C$

10

20

30

40

50

8 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、

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アル部分が、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 個の置換基により置換されている、

請求項 5 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 7】

S* が、結合であり、Q が、-Z-A-RL- または -Z-A-RL-Y- である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

10

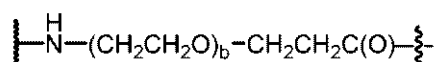
【請求項 8】

S* が、PEG 単位であり、Q が、
-Z-A-S*-RL-；-Z-A-L^P(S*)-RL-；-Z-A-S*-RL-Y-
-；または -Z-A-L^P(S*)-RL-Y-
である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

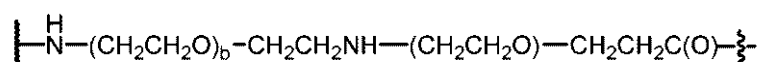
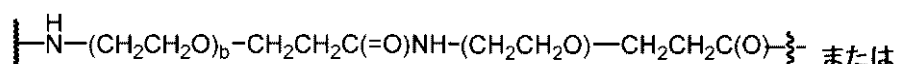
【請求項 9】

前記 PEG 単位が、以下の式：

【化 1 4 1】



20



(式中、左側の波線は、A への結合部位を示し、右側の波線は、RL への結合部位を示し、b は 2～20 の整数であるか、または 2、4、8 もしくは 12 である)

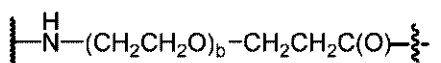
を有する、請求項 8 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 10】

30

前記 PEG 単位が、以下の式：

【化 1 4 2】



(式中、左側の波線は、A への結合部位を示し、右側の波線は、RL への結合部位を示し、b は 2～20 の整数であるか、または 2、4、8 もしくは 12 である)

を有する、請求項 9 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 11】

40

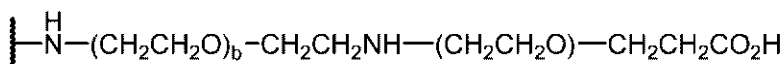
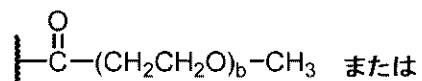
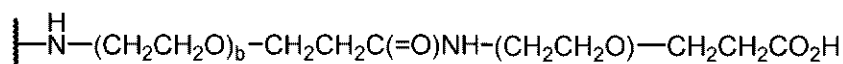
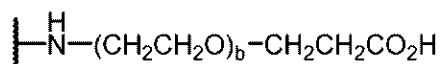
Q が、式 -Z-A-L^P(S*)-RL- または -Z-A-L^P(S*)-RL-Y- であり、S* が、2 個、4 個、8 個または 12 個の -CH₂CH₂O- サブ単位、および C₁～C₄ アルキルまたは C₁～C₄ アルキル-CO₂H である PEG 単位の末端キャップ基を含む、請求項 8 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 12】

S* が、式：

50

【化 1 4 3】



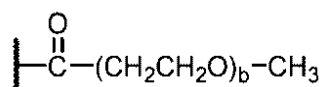
10

(式中、波線は、前記並列コネクター単位 (L^P) への結合部位を示し、 b は 2 ~ 20 の整数であるか、または 2、4、8 もしくは 12 である) のものである、請求項 11 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 13】

S* が、式：

【化 1 4 4】



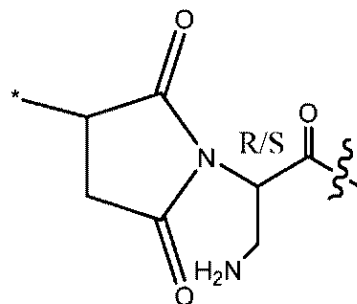
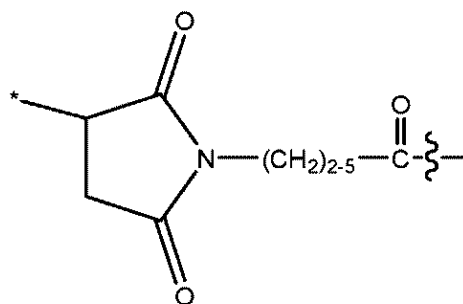
20

(式中、波線は、前記並列コネクター単位 (L^P) への結合部位を示し、 b は 2 ~ 20 の整数であるか、または 2、4、8 もしくは 12 である) のものである、請求項 12 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 14】

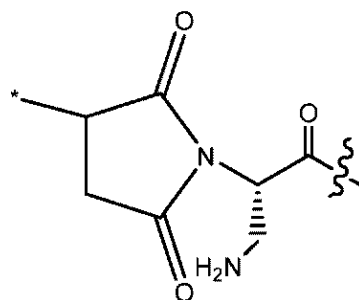
Z が、以下：

【化 1 4 7】



30

または



40

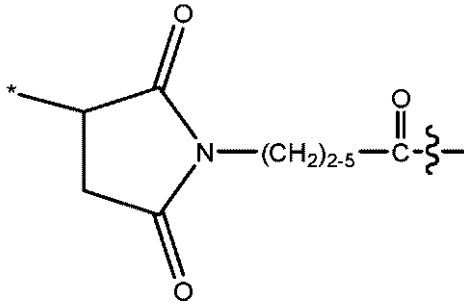
である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 15】

Z が、以下：

50

【化 1 4 8】



10

である、請求項 14 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 1 6】

A が、結合である、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 1 7】

RL が、ジペプチド、トリペプチドまたはテトラペプチドである、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 1 8】

RL が、gly-gly、gly-gly-gly、gly-gly-gly-gly、val-gly-gly、val-cit-gly、val-gln-gly、val-glu-gly、phe-lys-gly、leu-lys-gly、gly-val-lys-gly、val-lys-gly-gly、val-lys-gly、val-lys-ala、val-lys-leu、leu-leu-gly、gly-gly-phe-gly、gly-gly-phe-gly-gly、val-gly または val-lys-β-ala である、請求項 17 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

20

【請求項 1 9】

RL が、以下の式：AA₁-AA₂-AA₃（式中、AA₁、AA₂ および AA₃ は、それぞれ独立してアミノ酸であり、AA₁ は、-NH- に結合しており、AA₃ は、S* に結合している）を有するトリペプチドである、請求項 17 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

30

【請求項 2 0】

AA₃ が、gly または β-ala 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。

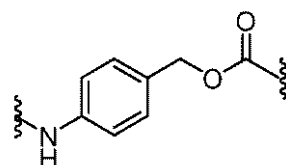
【請求項 2 1】

RL が、val-lys-gly であり、val が、-NH- に結合しており、gly が、S* に結合している、請求項 20 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 2 2】

Y が、以下の式：

【化 1 5 0】



40

である、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 2 3】

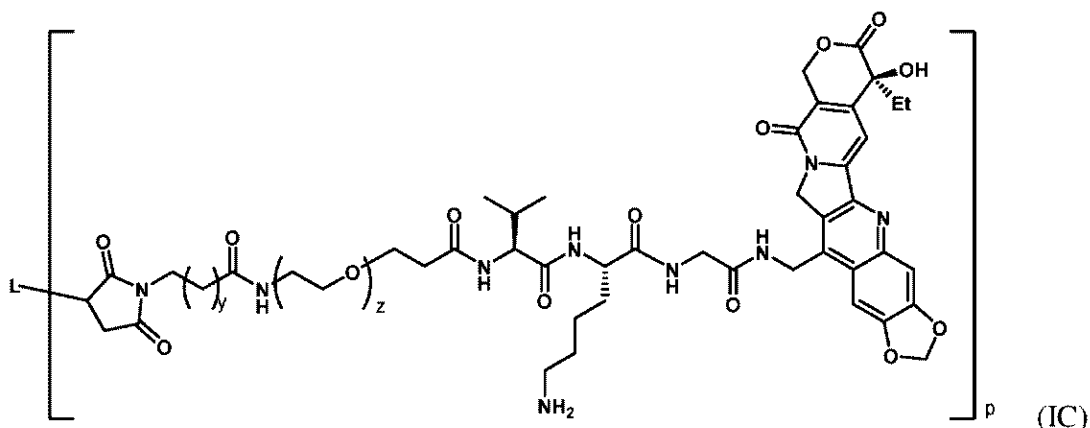
p が、1～16 である、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

50

【請求項 24】

式 (IC) :

【化 153】



10

または薬学的に許容されるその塩、

(式中、

y は、1、2、3 もしくは 4 であり、

z は、2、4、8 もしくは 12 であり、

p は、1 ~ 16 である)

20

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 25】

p が、4 もしくは 8 である、請求項 24 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 26】

前記リガンド単位が、抗体またはその抗原結合性フラグメントである、請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 27】

以下の式：

Q' - D

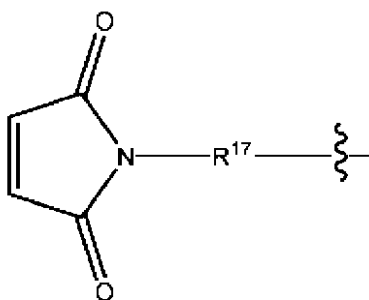
30

または薬学的に許容されるその塩〔式中、

Q は、以下：

 $Z' - A - S^* - R^L -$; $Z' - A - P^L(S^*) - R^L -$; $Z' - A - S^* - R^L - Y -$; $Z' - A - P^L(S^*) - R^L - Y -$ (式中、Z' は、式 Z a :

【化 194】



(Za)

40

〔式中、波線は、前記コネクター単位 (A) への結合位置を示し、

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

50

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、ー $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロー、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、ー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー $C(=O)$ ー、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレンー $C(=O)$ ー、ー $C_3 \sim C_8$ カルボシクロー $C(=O)$ ー、ー O ー ($C_1 \sim C_8$ アルキレン)ー $C(=O)$ ー、ー アリーレンー $C(=O)$ ー、ー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンーアリーレンー $C(=O)$ ー、ー アリーレンー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー $C(=O)$ ー、ー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー ($C_3 \sim C_8$ カルボシクロ)ー $C(=O)$ 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 $C(=O)$ ー、ー $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロー $C(=O)$ ー、ー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー ($C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ)ー $C(=O)$ 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 $C(=O)$ ー、ー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー NH ー、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレンー NH ー、ー $C_3 \sim C_8$ カルボシクロー NH ー、ー O ー ($C_1 \sim C_8$ アルキレン)ー NH ー、ー アリーレンー NH ー、ー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンーアリーレンー NH ー、ー アリーレンー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー NH ー、ー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー ($C_3 \sim C_8$ カルボシクロ)ー NH 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 NH ー、ー $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロー NH ー、ー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー ($C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ)ー NH 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 NH ー、ー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー S ー、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレンー S ー、ー $C_3 \sim C_8$ カルボシクロー S ー、ー O ー ($C_1 \sim C_8$ アルキレン)ー S ー、ー アリーレンー S ー、ー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンーアリーレンー S ー、ー アリーレンー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー S ー、ー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー ($C_3 \sim C_8$ カルボシクロ)ー S 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 S ー、ー $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロー S ー、ー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー ($C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ)ー S ーまたはー ($C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ)ー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー S ーであり、

R^{17} は、ー $(CH_2)_x NH_2$ 、ー $(CH_2)_x NHR^a$ またはー $(CH_2)_x NR^{a2}$ である塩基性単位 (BU) により必要に応じて置換されており、

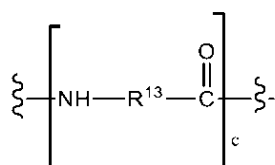
式中、 x は、1～4の整数であり、

R^a はそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_1 \sim 6$ 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2つの R^a 基は、それらが結合している窒素と合わさり、4～6員のヘテロシクロアルキル環またはアゼチジニル、ピロリジニルもしくはピペリジニル基を形成する]

のストレッチャー単位前駆体であり、

Aは、結合または式：

【化195】



(式中、各場合において、 R^{13} は、ー $C_1 \sim C_6$ アルキレンー、ー $C_3 \sim C_8$ カルボシクロー、ー $C_6 \sim C_{20}$ アリーレンー、ー $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレンー、ー $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロー、ー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー $C_6 \sim C_{20}$ アリーレンー、ー $C_6 \sim C_{20}$ アリーレンー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー、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、ー $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンー ($C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ)ーおよびー ($C_3 \sim C_8$ 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、下付文字 c は、1～4の範囲の整数である)を有するコネクター単位であるか、または

Aは、式：

10

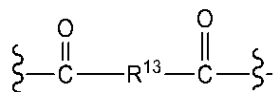
20

30

40

50

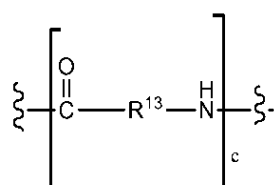
【化 1 9 6】



(式中、 R^{13} は、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレンー、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロー、 $-\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリーレンー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルキレンー、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー $-\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリーレンー、 $-\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリーレンー $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロー)ー、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロー) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロー)ーまたは $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロー) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンーである)を有するコネクター単位であるか、または

A は、式：

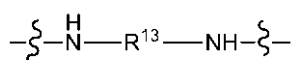
【化 1 9 7】



(式中、各場合において、 R^{13} は、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレンー、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロー、 $-\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリーレンー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルキレンー、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー $-\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリーレンー、 $-\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリーレンー $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロー)ー、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロー) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロー)ーおよび $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロー) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンーからなる群から独立して選択され、下付文字 c は、1 ~ 14 である)を有するコネクター単位であるか、または

A は、式：

【化 1 9 8】



(式中、 R^{13} は、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレンー、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロー、 $-\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリーレンー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルキレンー、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー $-\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリーレンー、 $-\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリーレンー $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロー)ー、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロー) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロー)ー、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロー) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー、 $-\text{C} (= \text{O}) \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレンーまたは $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレンー $-\text{C} (= \text{O}) - \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレンーである)を有するコネクター単位であり、

S* は、結合または式：

10

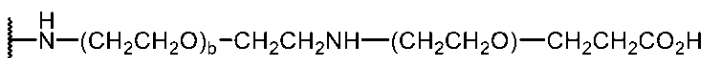
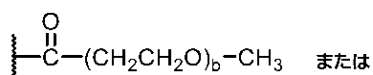
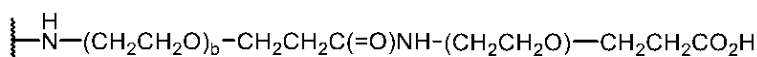
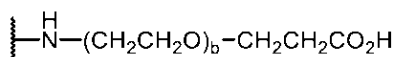
20

30

40

50

【化 1 9 9】

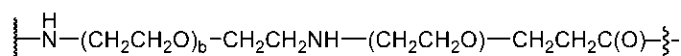
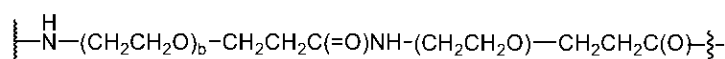
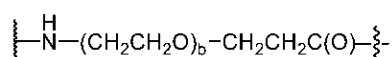


10

(式中、波線は、前記並列コネクター単位 (L^P) への結合部位を示し、 b は 2 ～ 20 の整数である) を有する分断剤であるか、または

S^* は、式：

【化 2 0 0】

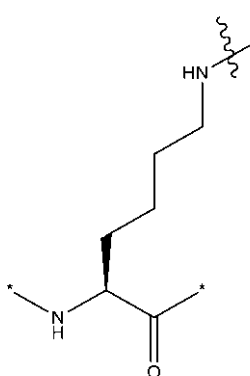


20

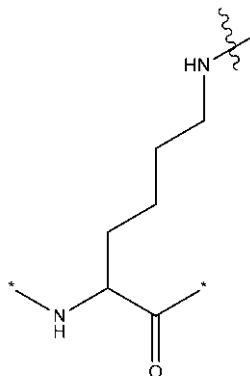
(式中、左側の波線は、 $Z-A$ への結合部位を示し、右側の波線は、 RL への結合部位を示し、各 b は独立して 2 ～ 24 から選択される) を有する分断剤であり、

L^P は、式：

【化 2 0 1】



または



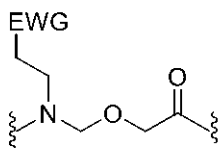
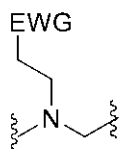
30

(式中、波線は、前記分断剤に対する結合位置を示し、アスタリスクは、 A および RL への結合位置を示す) を有する並列コネクター単位であり、

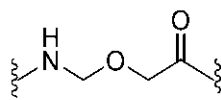
RL は 2 ～ 8 個のアミノ酸を含むペプチドであり、

Y は、式：

【化 2 0 2】



または



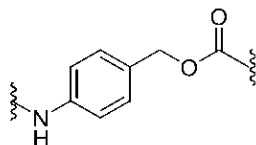
40

(式中、 EWG は、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{X}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{X}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}$

50

$\text{'}, -\text{S}(\text{=O})_2\text{NHR'}$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{P}(\text{=O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{P}(\text{=O})(\text{CH}_3)\text{NHR'}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_3^{\pm}$ からなる群から選択され、 X は、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ または $-\text{I}$ であり、 R' は、水素および $\text{C}_1\sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される)を有するスペーサー単位であるか、または
 Y は、式：

【化203】



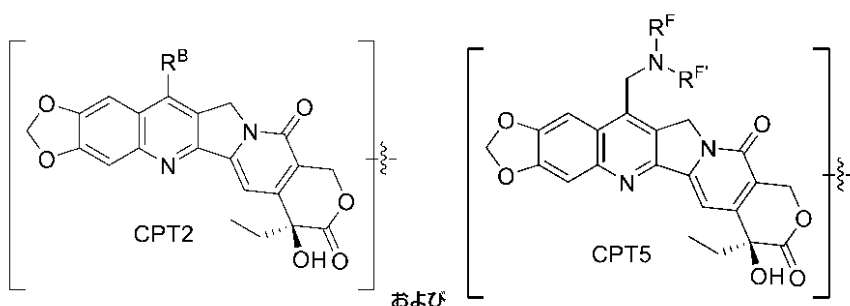
10

を有する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前駆体であり、

D は、以下：

【化204】



20

(式中、

R^{B} は、 H 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルキル- OH 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルキル- $\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルキル- NH_2 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ ハロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、フェニルおよびフェニル $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルからなる群から選択され、

30

R^{F} および $\text{R}^{\text{F}'}$ はそれぞれ、 H 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ ヒドロキシアリル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アミノアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルアミノ $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ ヒドロキシアリル $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルキルアミノ $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、ジ $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルキルアミノ $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ ヒドロキシアリル $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アミノアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル $\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ ヒドロキシアリル $\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アミノアルキル $\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ ヘテロシクロアルキル $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、フェニル、フェニル $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、ジフェニル $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 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^{F} および $\text{R}^{\text{F}'}$ は、各々が結合している窒素原子と合わさり、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 $\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ からなる群から選択される0~3個の置換基を有する5員、6員または7員環を形成し、

40

R^{B} 、 R^{F} および $\text{R}^{\text{F}'}$ 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 $\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ からなる群から選択される0~3個の置換基により置換されており、

Q は、 CPT2 または CPT5 に存在するヒドロキシル基またはアミン基のいずれか1つを介して結合している)

から選択される薬物単位である]

50

のカンプトテシンーリンカー化合物。

【請求項 28】

D が、式 CPT 2 を有する、請求項 27 に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

【請求項 29】

D が、式 CPT 5 を有する、請求項 27 に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

【請求項 30】

前記抗体またはその抗原結合性フラグメントが、それぞれ、配列番号 1、2、3、4、5 および 6 のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2 および CDR-L3 を含む、請求項 26 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 31】

前記抗体またはその抗原結合性フラグメントが、配列番号 7 のアミノ酸配列に少なくとも 95% が同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 8 のアミノ酸配列と少なくとも 95% が同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 30 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 32】

前記抗体またはその抗原結合性フラグメントが、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 30 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

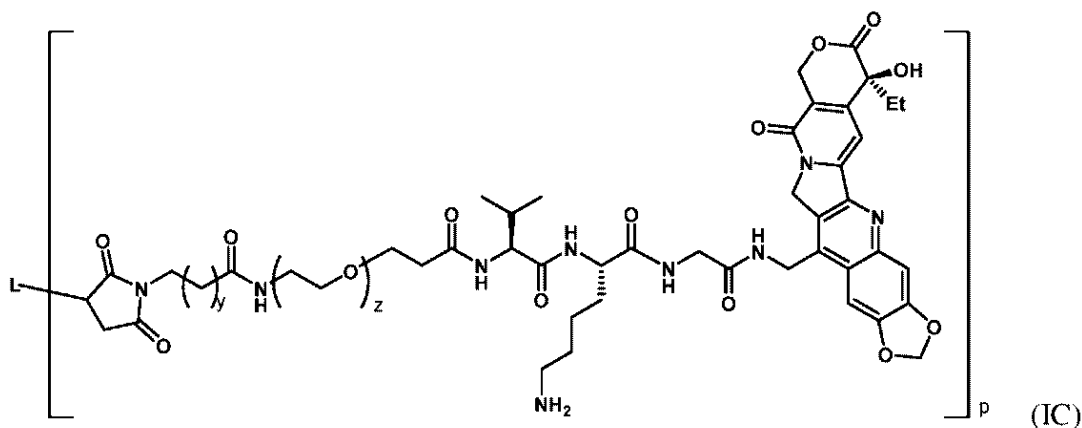
【請求項 33】

前記抗体が、配列番号 9 または配列番号 10 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 11 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 30 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 34】

式 (IC) :

【化 181】



または薬学的に許容されるその塩、

(式中、

y は、1、2、3 もしくは 4 であるか、または 1 もしくは 4 であり、

z は、2 ~ 12 の整数であるか、または 2、4、8 もしくは 12 であり、

p は、1 ~ 16 である)

を有する、請求項 30 から 33 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

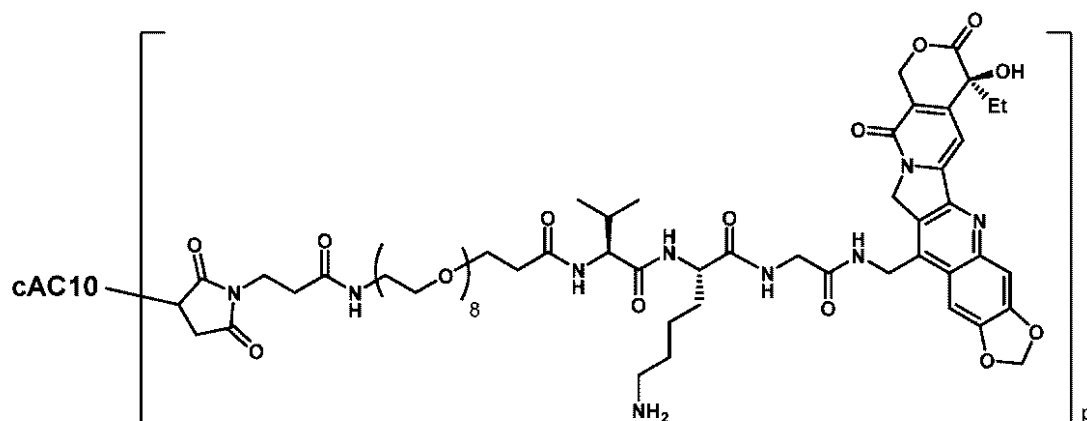
【請求項 35】

p が、2、4 もしくは 8 である、請求項 24 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 36】

以下の式：

【化 1 8 2】



10

または薬学的に許容されるその塩、

(式中、

p は、2、4 または 8 である)

を有する、請求項 2 6 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

【請求項 3 7】

がんまたは自己免疫疾患の処置を必要とする対象におけるがんまたは自己免疫疾患を処置するのに使用するための、請求項 1 から 2 6 および 3 0 から 3 6 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲートを含む組成物。

20

【請求項 3 8】

抗体またはその抗原結合性フラグメントを請求項 2 7 から 2 9 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と反応させるステップを含む、請求項 1 から 2 6 および 3 0 から 3 6 のいずれか一項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。

【請求項 3 9】

請求項 1 から 2 6 および 3 0 から 3 6 のいずれか一項に記載の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。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0 0 0 1】

関連出願への相互参照

本出願は、その全体が参照により本明細書に援用されている、2018年4月6日出願の米国仮特許出願第 6 2 / 6 5 3 , 9 6 1 号の優先利益を主張する。

配列表への参照

【0 0 0 2】

本出願は、参照により本明細書に援用される、2019年3月13日に作成された、13KBを含む、4500-00111__Seq__List__ST25と名付けたファイル中の電子配列表を含む。

【背景技術】

40

【0 0 0 3】

がん細胞への細胞毒性剤の標的化送達のためのモノクローナル抗体 (mAb) の使用について多大な関心が寄せられてきた。いくつかの異なる薬物クラスが抗体を介した送達について評価されてきた一方、僅かな薬物クラスのみが、臨床開発を正当化する適切な毒性プロファイルを有する一方で、抗体薬物コンジュゲートとして十分に活性であることが証明されてきた。関心を集めている1つのクラスはカンプトテシンである。

【0 0 0 4】

リンカーを介した抗体への細胞毒性剤の結合による抗体薬物コンジュゲート (ADC) の設計は、通常、リンカーに結合するための、薬物上にコンジュゲーションの取掛かり部の存在、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、

50

様々な因子を考慮することが必要である。適切なコンジュゲーションの取掛かり部が欠如していると考えられるある種の薬物のクラスは、ADCとしての使用に好適ではないと考えられている。コンジュゲーションの取掛かり部を含むような薬物を修飾することは可能なことがあるが、このような修飾は、薬物の活性プロファイルに負に干渉する恐れがある。

【0005】

エステルおよびカーボネートを含むリンカーはまた、通常、アルコール含有薬物のコンジュゲーションに使用されており、様々な安定性および薬物放出プロファイルを有するADCをもたらす。非最適プロファイルは、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、およびコンジュゲートからの薬物の非特異的放出による毒性の増大をもたらす恐れがある。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

したがって、標的治療に有用な、新規なリンカー技術およびコンジュゲートが必要である。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。

【0007】

本発明は、とりわけ、カンプトテシンコンジュゲート、カンプトテシンー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、ならびにそれらの調製に有用な中間体を提供する。本発明のカンプトテシンコンジュゲートは、循環中で安定であるが、依然として、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可能である。

20

【0008】

1つの主要な実施形態では、カンプトテシンコンジュゲートが提供され、これは、以下の式：

$L - (Q - D)_p$

または薬学的に許容されるその形態 [式中、

Lは、リガンド単位であり、

Qは、以下：

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

30

(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、 L^P は、並列コネクター単位であり、 S^* は、結合または分断剤であり、RLは2～8個のアミノ酸を含むペプチドであり、Yは、スペーサー単位である)

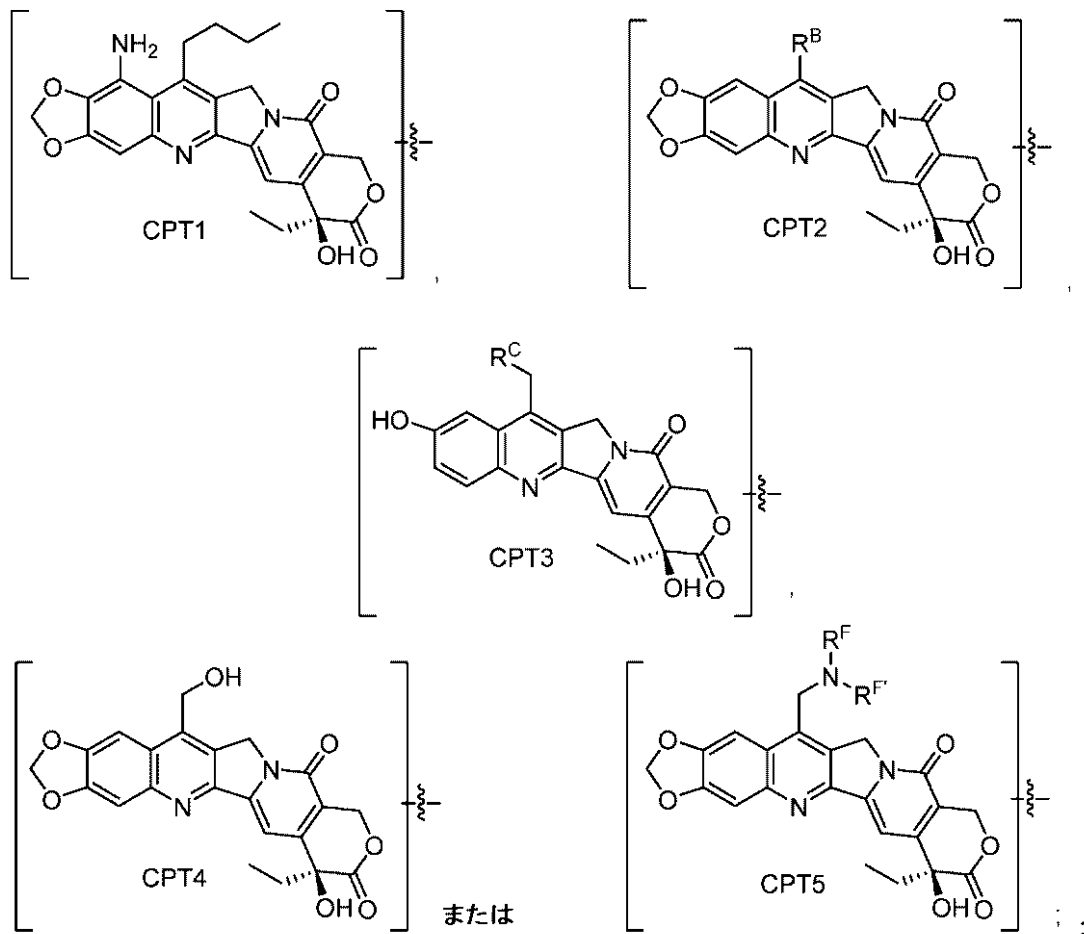
からなる群から選択される式を有するリンカー単位であり、

Dは、以下：

40

50

【化 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、($C_1 \sim C_4$ 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、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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、各々が結合している窒素原子と合わさり、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、OC $C_1 \sim C_4$ アルキル、NH $C_1 \sim C_4$ 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個の置換基を有する5員、6員または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 $C_1 \sim C_4$ アルキル、NH $C_1 \sim C_4$ 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個の置換基により置換されており、

p は、約 1 ～ 約 16 であり、

Q は、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4 または CPT5 に存在するヒドロキシル基またはアミン基のいずれか 1 つを介して結合している）から選択される薬物単位である）を有する。

【0009】

別の主要な実施形態では、カンプトテシンコンジュゲートが提供され、これは、以下の式：

$L - (Q - D)_p$

または薬学的に許容されるその塩 [式中、

L は、リガンド単位であり、

Q は、以下：

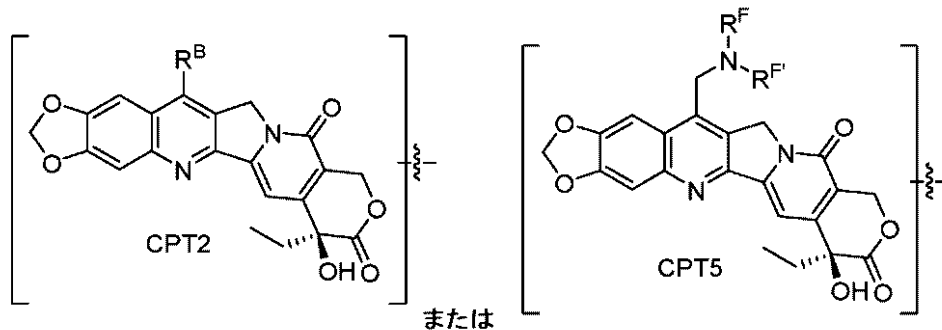
$-Z-A-S^*-RL-$ ； $-Z-A-L^P(S^*)-RL-$ ； $-Z-A-S^*-RL-Y-$ ；および $-Z-A-L^P(S^*)-RL-Y-$

(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、 L^P は、並列コネクター単位であり、 S^* は、結合または分断剤であり、RL は 2 ～ 8 個のアミノ酸を含むペプチドであり、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：

【化 2】



(式中、

R^B は、H、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル-OH、 $-C_1 \sim C_8$ 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^F および $R^{F'}$ はそれぞれ、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアリル、 $C_1 \sim C_8$ 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、($C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアリル) ($C_1 \sim C_4$ 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、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアリル $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアリル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ 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、各々が結合している窒素原子と合わさり、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 個の置換基を有する 5 員、6 員または 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

10

20

30

40

50

個の置換基により置換されており、

p は、約 1 ～ 約 16 であり、

Q は、CPT2 または CPT5 に存在するヒドロキシル基またはアミン基のいずれか 1 つを介して結合している)

からなる群から選択される薬物単位である]

を有する。

【0010】

さらに別の主要な実施形態では、カンプトテシンコンジュゲートが提供され、これは、以下の式：

$L - (Q - D)_p$

または薬学的に許容されるその塩 [式中、

L は、リガンド単位であり、

Q は、以下：

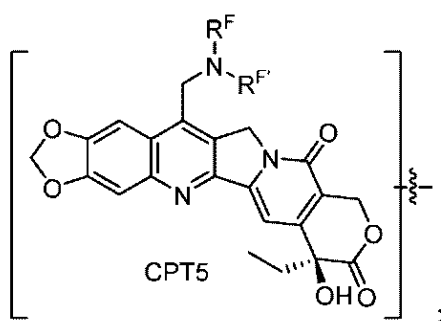
$-Z-A-S^*-RL-$ ； $-Z-A-L^P(S^*)-RL-$ ； $-Z-A-S^*-RL-Y-$ ；および $-Z-A-L^P(S^*)-RL-Y-$

(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、 L^P は、並列コネクター単位であり、 S^* は、結合または分断剤であり、RL は 2 ～ 8 個のアミノ酸を含むペプチドであり、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、以下の構造式：

【化 3】



(式中、

R^F および $R^{F'}$ はそれぞれ、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアリル、 $C_1 \sim C_8$ 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、($C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアリル) ($C_1 \sim C_4$ 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、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアリル $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアリル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ 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、各々が結合している窒素原子と合わさり、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 個の置換基を有する 5 員、6 員または 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 個の置換基により置換されており、

p は、約 1 ～ 約 16 であり、

Qは、CPT5に存在するヒドロキシル基またはアミン基のいずれか1つを介して結合している)

を有する薬物単位である]

を有する。

【0011】

上記の他の主な実施形態は、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(D)およびリンカー単位(Q)からなり、このリンカー単位は、リガンド単位をもたらす標的化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2~8個のアミノ酸からなるペプチドである放出可能なリンカー(RL)からなる。

10

【0012】

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。

【0013】

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-リンカー化合物またはカンプトテシンを使用するがんを処置する方法が本明細書において提供される。

【0014】

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。

20

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

以下の式：

$L - (Q - D)_p \quad (I)$

または薬学的に許容されるその塩〔式中、

Lは、リガンド単位であり、

Qは、以下：

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

$-$ ；または $-Z-A-L^P(S^*)-RL-Y-$

30

〔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、L

Pは、並列コネクター単位であり、S^{*}は、結合または分断剤であり、

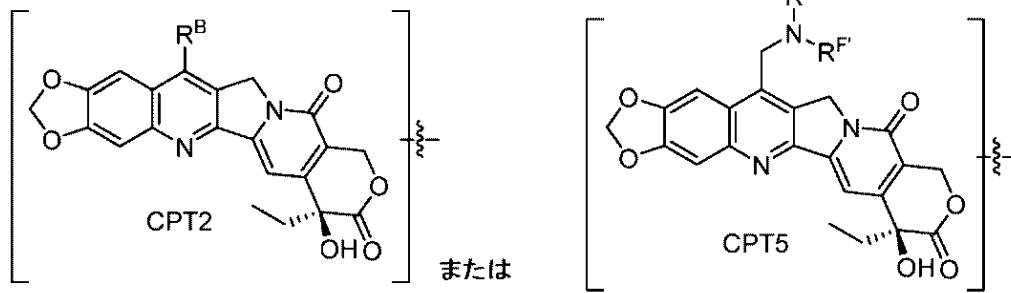
RLは2~8個のアミノ酸を含むペプチドであり、

Yは、スペーサー単位である〕

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：

【化138】



40

〔式中、

R^Bは、H、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル-OH、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル-O- $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-NH₂、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$

50

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^F および R^F はそれぞれ、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアリール、 $C_1 \sim C_8$ 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、($C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアリール) ($C_1 \sim C_4$ 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、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアリール $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアリール $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ 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、ヘテロアリーールおよびヘテロアリーール $C_1 \sim C_4$ 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、各々が結合している窒素原子と合わさり、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 個の置換基を有する 5 員、6 員または 7 員環を形成し、

R^B 、 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 個の置換基により置換されており、

p は、約 1～約 16 であり、

Q は、CPT2 または CPT5 に存在するヒドロキシル基またはアミノ基のいずれか 1 つを介して結合している)

から選択される薬物単位である]

を有するカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 2)

D が、式 CPT2 を有する、項目 1 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 3)

R^B が、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル-OH または $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル-O- ($C_1 \sim C_4$)アルキル- NH_2 である、項目 1 または 2 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 4)

R^B が、 $-CH_2-OH$ または $-CH_2-O-CH_2-NH_2$ である、項目 3 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 5)

R^B が、 $C_1 \sim C_8$ 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る、項目 1 または 2 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 6)

R^B が、 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは $C_1 \sim C_8$ ハロアルキルである、項目 1 または 2 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 7)

D が、式 CPT5 を有する、項目 1 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 8)

前記コンジュゲートの-Q-D 構成要素が、(CPT5 i N)、(CPT5 i i N)、(CPT5 i i i N)、(CPT5 i v N)、(CPT5 v N)、(CPT5 v i N)、(CPT5 i O)、(CPT5 i i O)、(CPT5 i i i O)、(CPT5 i v O)、(CPT5 v O) および (CPT5 v i O) :

10

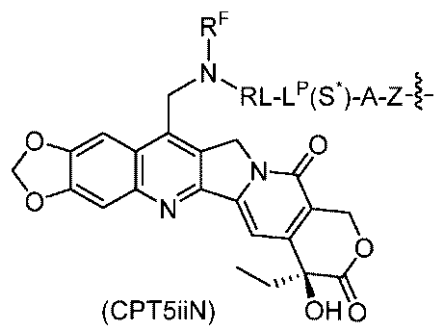
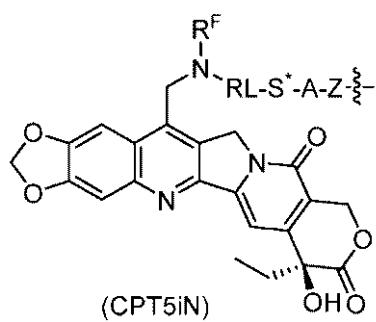
20

30

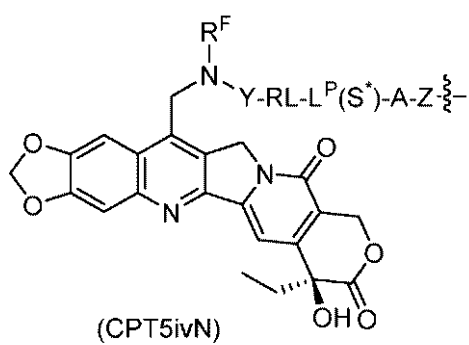
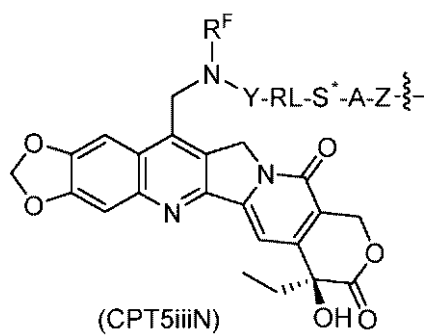
40

50

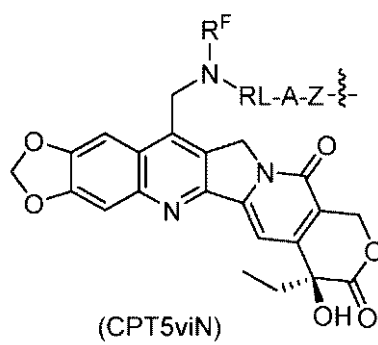
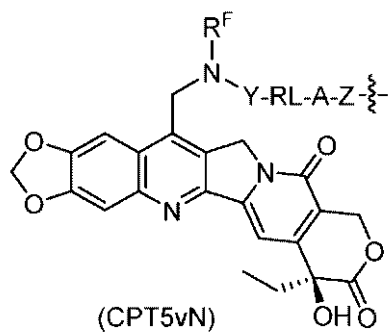
【化 1 3 9】



10



20

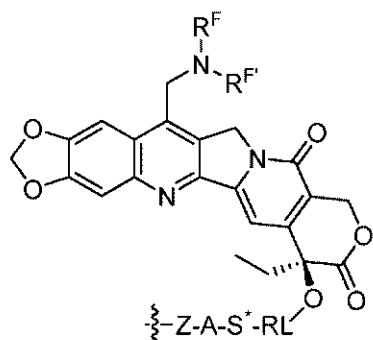


30

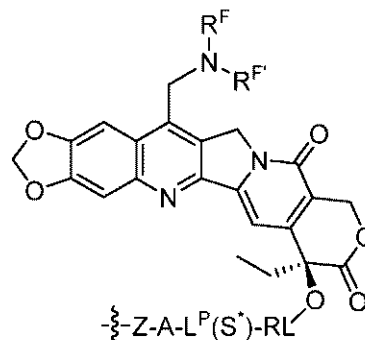
40

50

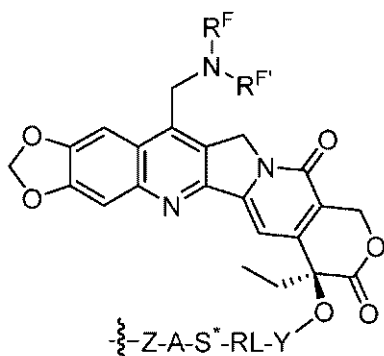
【化 1 4 0】



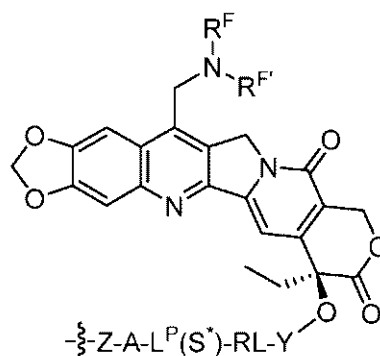
(CPT5iO)



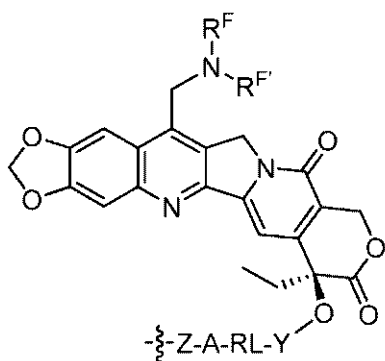
(CPT5iiO)



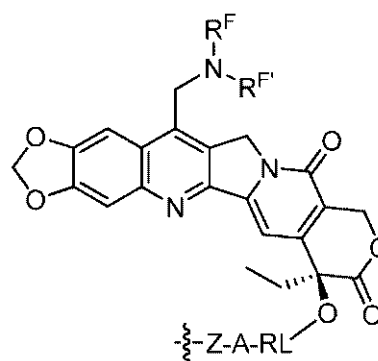
(CPT5iiiO)



(CPT5ivO)



(CPT5vO)



(CPT5viO)

から選択される式を有する、項目 1 または 7 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。
(項目 9)

R^F および $R^{F'}$ がそれぞれ、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)- および $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル C(O)- からなる群から独立して選択され、

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が、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、OC $_1 \sim C_4$ アルキル、NH₂、NH $C_1 \sim C_4$ 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 個の置換基に

より置換されている、

項目 8 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 10)

R^F および R^F がそれぞれ、 $C_3 \sim C_{10}$ 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、

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がそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、OC $_1 \sim C_4$ アルキル、NH $_2$ 、NH C $_1 \sim C_4$ 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 個の置換基により独立して置換されている、

10

項目 8 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 11)

R^F が H である、項目 7 または 8 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 12)

前記カンプトテシンコンジュゲートの前記-Q-D 構成要素が、(CPT5 i N)、(CPT5 i i N)、(CPT5 i i i N)、(CPT5 i v N)、(CPT5 v N) および (CPT5 v i N) から選択される式を有する、項目 8 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

20

(項目 13)

前記コンジュゲートの前記-Q-D 構成要素が、(CPT5 i N)、(CPT5 i i N) および (CPT5 v i N) から選択される式を有する、項目 12 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 14)

R^F が、-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) - および $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル C (O) - からなる群から選択され、

30

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が、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、OC $_1 \sim C_4$ アルキル、NH $_2$ 、NH C $_1 \sim C_4$ 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 個の置換基により置換されている、

項目 12 または 13 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 15)

R^F が、 $C_3 \sim C_{10}$ 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選択され、

40

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がそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、OC $_1 \sim C_4$ アルキル、NH $_2$ 、NH C $_1 \sim C_4$ 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 個の置換基により独立して置換されている、

項目 12 または 13 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 16)

S* が、結合であり、Q が、-Z-A-R L- または -Z-A-R L-Y- である、項目 1 から 15 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 17)

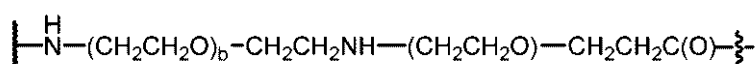
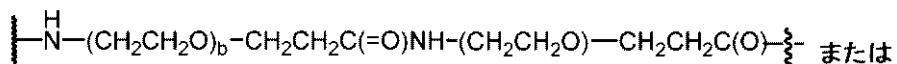
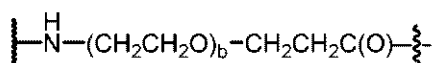
50

S^{*}が、分断剤であり、Qが、
 -Z-A-S^{*}-RL-；-Z-A-L^P(S^{*})-RL-；-Z-A-S^{*}-RL-Y-
 -；または-Z-A-L^P(S^{*})-RL-Y-
 である、項目1から15のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。
 (項目18)

S^{*}が、PEG単位である、項目17に記載のカンプトテシンコンジュゲート。
 (項目19)

前記PEG単位が、以下の式：

【化141】

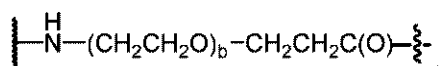


(式中、左側の波線は、Aへの結合部位を示し、右側の波線は、RLへの結合部位を示し、
 bは2～20の整数であるか、または2、4、8もしくは12である)
 を有する、項目18に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目20)

前記PEG単位が、以下の式：

【化142】



(式中、左側の波線は、Aへの結合部位を示し、右側の波線は、RLへの結合部位を示し、
 bは2～20の整数であるか、または2、4、8もしくは12である)
 を有する、項目19に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

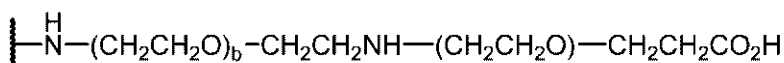
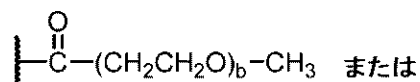
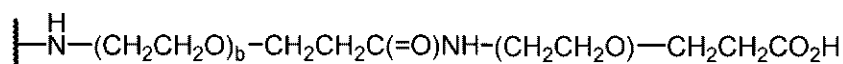
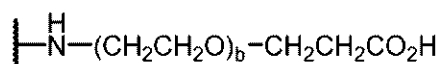
(項目21)

Qが、式-Z-A-L^P(S^{*})-RL-または-Z-A-L^P(S^{*})-RL-Y-
 あり、S^{*}が、2個、4個、8個または12個の-CH₂CH₂O-サブ単位、およびC₁
 ~4アルキルまたはC₁~4アルキル-CO₂HであるPEG単位の末端キャップ基を含む、
 項目17に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目22)

S^{*}が、式：

【化143】



(式中、波線は、前記並列コネクター単位(L^P)への結合部位を示し、bは2～20の
 整数であるか、または2、4、8もしくは12である)

10

20

30

40

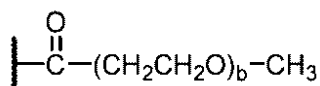
50

のものである、項目 2 1 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 2 3)

S^* が、式：

【化 1 4 4】



(式中、波線は、前記並列コネクター単位 (L^P) への結合部位を示し、 b は 2 ～ 2 0 の整数であるか、または 2、4、8 もしくは 1 2 である)

のものである、項目 2 2 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

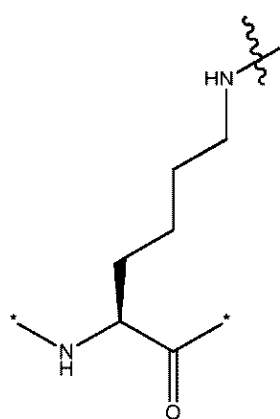
(項目 2 4)

L^P がリシンである、項目 2 1 から 2 3 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

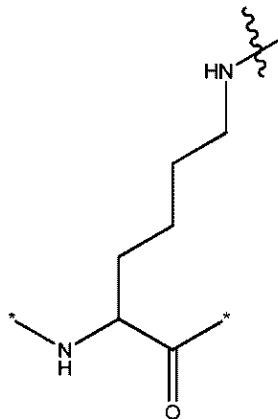
(項目 2 5)

L^P が、式：

【化 1 4 5】



または



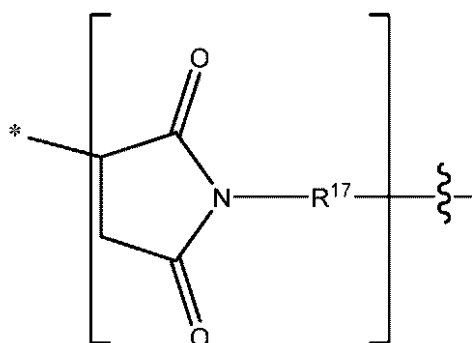
(式中、波線は、前記分断剤に対する結合位置を示し、アスタリスクは、A および R^L への結合位置を示す)

のものである、項目 2 4 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 2 6)

Z が、式 Z a：

【化 1 4 6】



(Za)

[式中、アスタリスクは、前記リガンド単位 (L) への結合位置を示し、波線は、前記コネクター単位 (A) への結合位置を示し、

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- $C(=O)-$ 、 $-C_3 \sim C_8$ 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-、 $-C_3 \sim C_8$ 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-、 $-O-(C_1 \sim C_8 \text{アルキレン})-S-$ 、 $-アリーレン-S-$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$ 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- $(C_3 \sim C_8 \text{カルボシクロ})-S-$ 、 $-(C_3 \sim C_8 \text{カルボシクロ})-C_1 \sim C_{10}$ 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- $(C_3 \sim C_8 \text{ヘテロシクロ})-S-$ または $-(C_3 \sim C_8 \text{ヘテロシクロ})-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-S-であり、

R^{17} は、 $-(CH_2)_x NH_2$ 、 $-(CH_2)_x NHR^a$ または $-(CH_2)_x NR^a_2$ である塩基性単位(BU)により必要に応じて置換されており、

(式中、 x は、1～4の整数であり、

R^a はそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_1 \sim 6$ 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2つの R^a 基は、それらが結合している窒素と合わさり、4～6員のヘテロシクロアルキル環またはアゼチジニル、ピロリジニルもしくはピペリジニル基を形成する)]

を有する、項目1から25のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目27)

R^{17} が、 $-(C_1 \sim C_5)$ アルキレン- $C(=O)-$ であり、 R^{17} のアルキレン部分が、前記塩基性単位(BU)により必要に応じて置換されている、項目26に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目28)

Zが、以下：

10

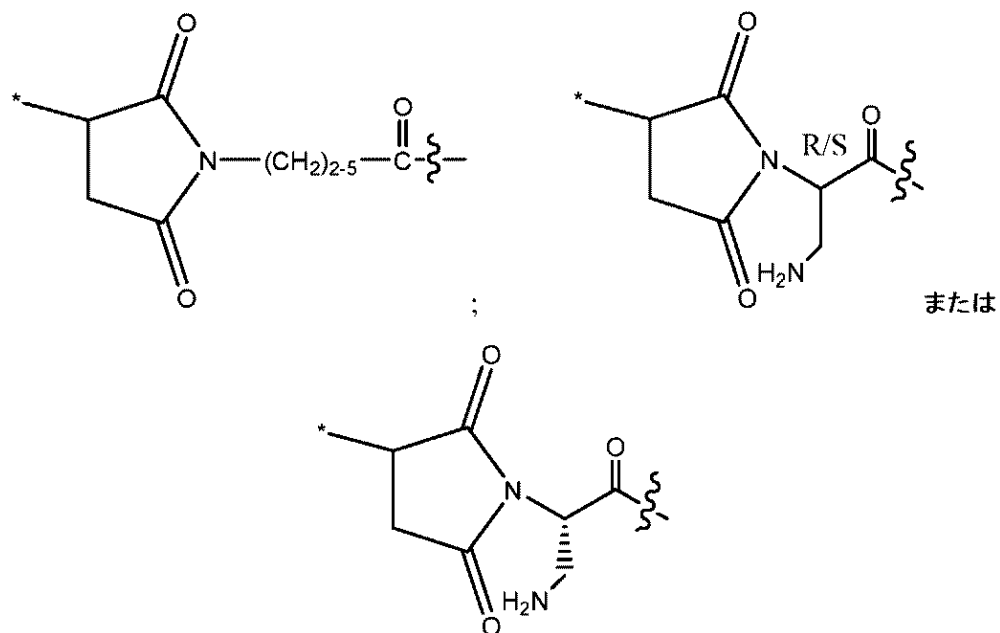
20

30

40

50

【化 1 4 7】



10

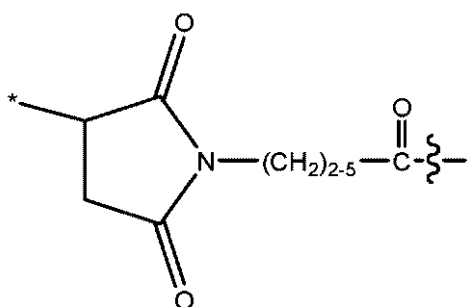
20

である、項目 2 6 または 2 7 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 2 9)

Z が、以下：

【化 1 4 8】



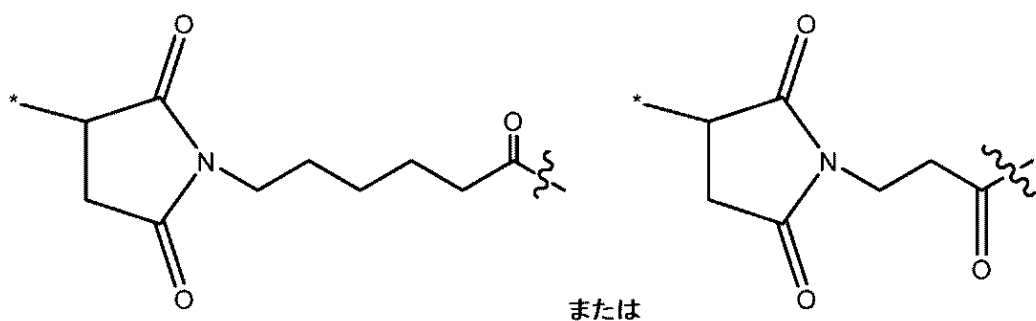
30

である、項目 2 8 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 3 0)

Z が、以下：

【化 1 4 9】



40

である、項目 2 9 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 3 1)

50

A が、結合である、項目 1 から 3 0 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 3 2)

RL が、ジペプチド、トリペプチドまたはテトラペプチドである、項目 1 から 3 1 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 3 3)

RL が、ジペプチドである、項目 3 2 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 3 4)

RL が、トリペプチドである、項目 3 2 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 3 5)

RL が、gly-gly、gly-gly-gly、gly-gly-gly-gly、val-gly-gly、val-cit-gly、val-gln-gly、val-glu-gly、phe-lys-gly、leu-lys-gly、gly-val-lys-gly、val-lys-gly-gly、val-lys-gly、val-lys-ala、val-lys-leu、leu-leu-gly、gly-gly-phe-gly、gly-gly-phe-gly-gly、val-gly または val-lys-β-ala である、項目 3 2 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 3 6)

RL が、以下の式：AA₁-AA₂-AA₃ (式中、AA₁、AA₂ および AA₃ は、それぞれ独立してアミノ酸であり、AA₁ は、-NH- に結合しており、AA₃ は、S* に結合している) を有するトリペプチドである、項目 3 4 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 3 7)

AA₃ が、gly または β-ala である、項目 3 6 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

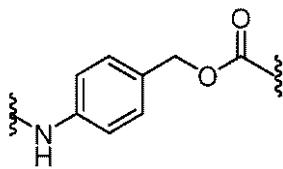
(項目 3 8)

RL が、val-lys-gly であり、val が、-NH- に結合しており、gly が、S* に結合している、項目 3 7 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 3 9)

Y が、以下の式：

【化 1 5 0】



である、項目 1 から 3 8 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 4 0)

p が、1 ~ 1 6 であるか、または 2 ~ 8 であるか、または 2 であるか、または 4 であるか、または 8 である、項目 1 から 3 9 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 4 1)

式 (I B)：

10

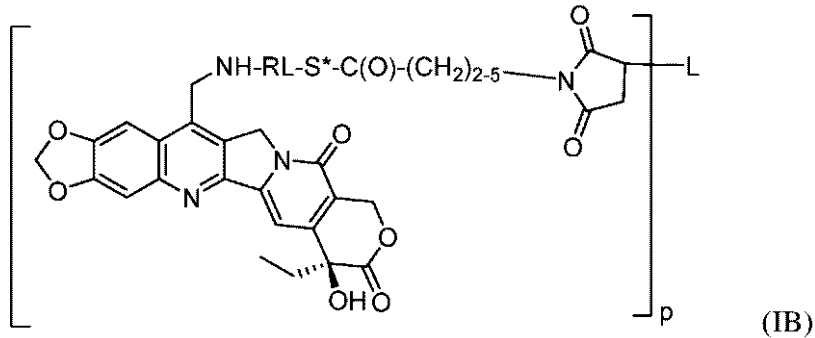
20

30

40

50

【化 1 5 1】



10

または薬学的に許容されるその塩（式中、

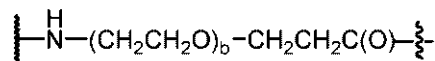
S^* は、PEG 単位であり、

RL は、2～8 個のアミノ酸を含むペプチドであるペプチド放出可能なリンカーである）を有する、項目 1 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

（項目 4 2）

前記 PEG 単位が、以下の式：

【化 1 5 2】



20

（式中、左側の波線は、 $-\text{C}(\text{O})-$ への結合部位を示し、右側の波線は、RL への結合部位を示し、 b は 2～20 の整数であるか、または 2、4、8 もしくは 12 である）を有する、項目 4 1 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

（項目 4 3）

RL が、以下の式： $\text{AA}_1 - \text{AA}_2 - \text{AA}_3$ （式中、 AA_1 、 AA_2 および AA_3 は、それぞれ独立してアミノ酸であり、 AA_1 は、 $-\text{NH}-$ に結合しており、 AA_3 は、 S^* に結合している）を有するトリペプチドである、項目 4 1 から 4 2 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

（項目 4 4）

AA_3 が、gly または $\beta\text{-ala}$ である、項目 4 3 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

（項目 4 5）

AA_3 が、gly である、項目 4 4 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

（項目 4 6）

RL が、val-lys-gly であり、val が、 $-\text{NH}-$ に結合しており、gly が、 S^* に結合している、項目 4 5 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

（項目 4 7）

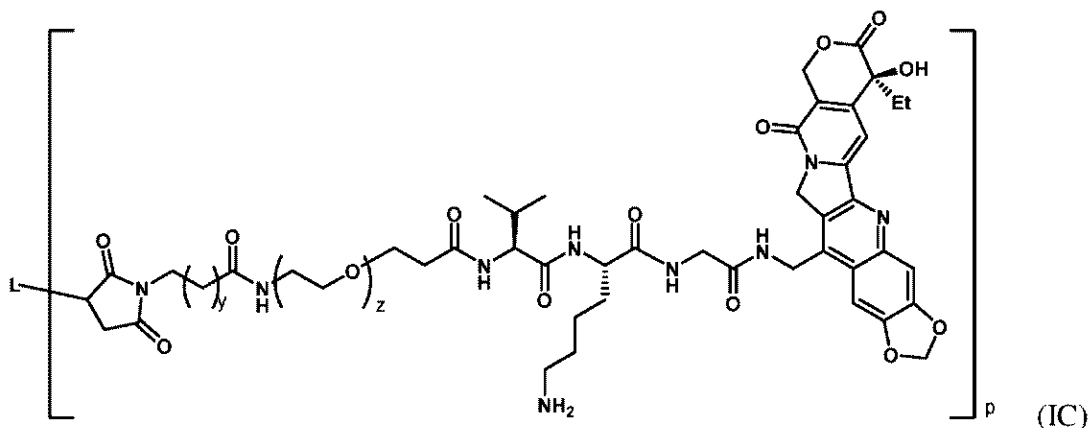
式 (IC)：

30

40

50

【化 1 5 3】



10

または薬学的に許容されるその塩、

(式中、

y は、1、2、3 もしくは 4 であるか、または 1 もしくは 4 であり、

z は、2 ～ 12 の整数であるか、または 2、4、8 もしくは 12 であり、

p は、1 ～ 16 である)

を有する、項目 1 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

20

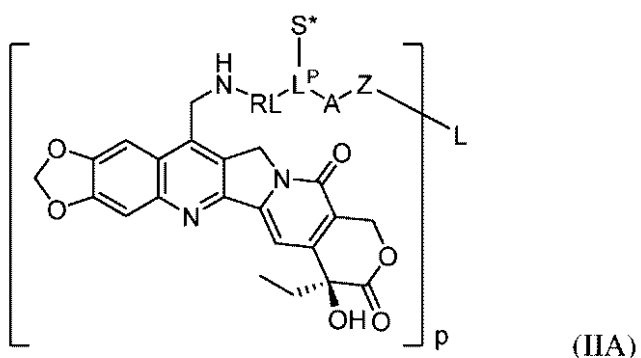
(項目 4 8)

p が、4、5、6、7、8、9 もしくは 10 であるか、または p が、4 もしくは 8 である、項目 4 7 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 4 9)

式 (I I A) :

【化 1 5 4】



30

または薬学的に許容されるその塩 (式中、S* は、PEG 単位である)

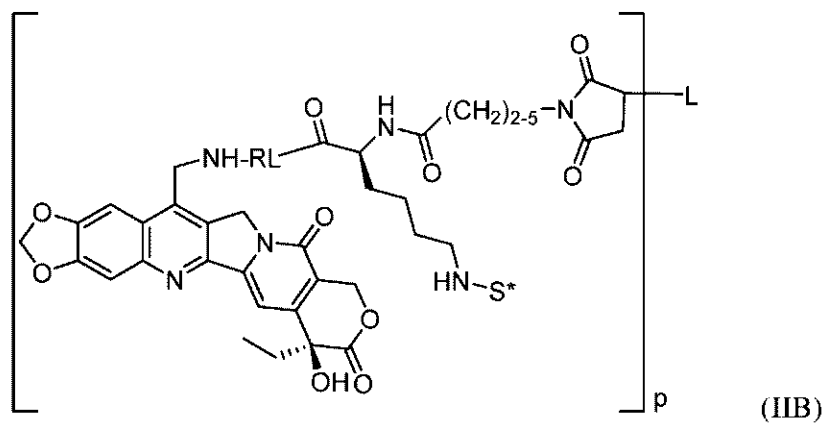
を有する、項目 1 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 5 0)

式 (I I B) :

40

【化 1 5 5】



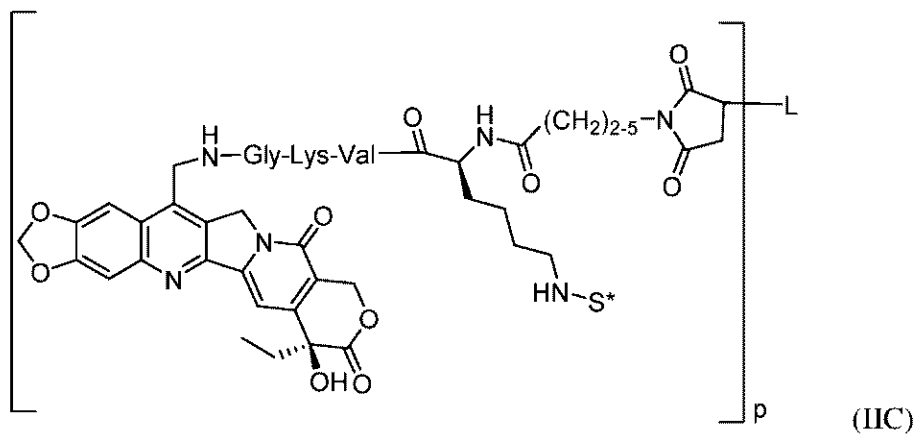
10

または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 4 9 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 5 1)

式 (I I C) :

【化 1 5 6】



20

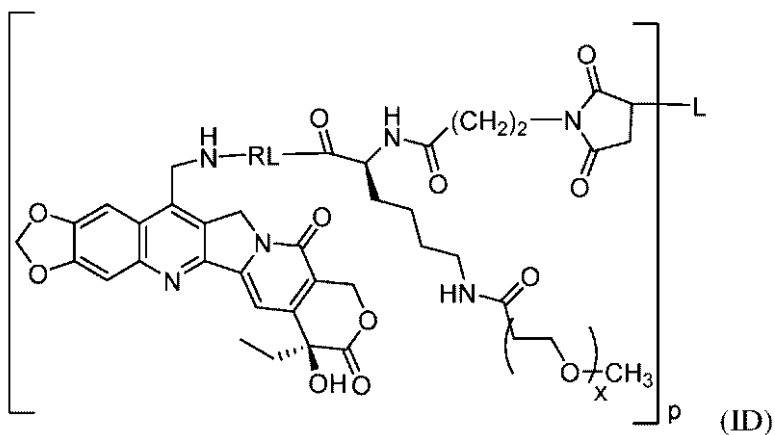
30

または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 4 9 または 5 0 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 5 2)

式 (I I D) :

【化 1 5 7】



40

50

または薬学的に許容されるその塩

(式中、

R_L は、 $gly-gly-gly-gly$ 、 $val-lys-\beta-al$ 、 $val-gln-gly$ 、 $val-lys-al$ 、 $phe-lys-gly$ 、 $val-lys-gly-gly$ 、 $gly-gly$ 、 $val-lys-gly$ 、 $val-gly-gly$ 、 $leu-leu-gly$ 、 $leu-lys-gly$ 、 $val-glu-gly$ 、 $gly-gly-gly$ 、 $val-as$ 、 $p-gly$ 、 $gly-lys-val$ 、 $val-lys$ 、 $val-gly$ および $gly-val-lys-gly$ からなる群から選択されるペプチドであり、

x は、2～20の整数であるか、または2、4、8もしくは12である)

を有する、項目49または50に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目53)

前記リガンド単位が、抗体またはその抗原結合性フラグメントである、項目1から52のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目54)

前記抗体が、モノクローナル抗体またはその抗原結合性フラグメントである、項目53に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目55)

前記抗体が、cAC10抗CD30抗体またはその抗原結合性フラグメントである、項目53または54に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目56)

以下の式：

$Q'-D$

または薬学的に許容されるその塩〔式中、

Q は、以下：

$Z'-A-S^*-R_L-$ ； $Z'-A-L^P(S^*)-R_L-$ ； $Z'-A-S^*-R_L-Y-$ ； $Z'-A-L^P(S^*)-R_L-Y-$

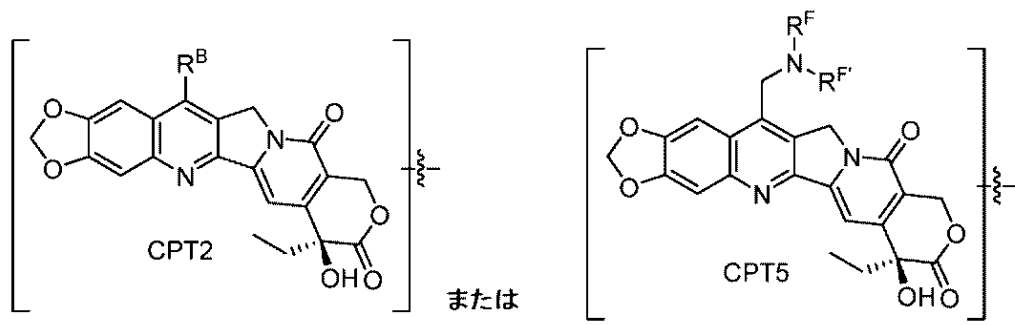
(式中、 Z は、ストレッチャー単位前駆体であり、 A は、結合またはコネクター単位であり、 S^* は、結合または分断剤であり、 L^P は、並列コネクター単位であり、

R_L は2～8個のアミノ酸を含むペプチドを含むペプチド放出可能なリンカーであり、 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前駆体であり、

D は、以下：

【化158】



(式中、

R^B は、 H 、 $-(C_1\sim C_4)$ アルキル- OH 、 $-(C_1\sim C_4)$ アルキル- $O-(C_1\sim C_4)$ アルキル- NH_2 、 $-C_1\sim C_8$ 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^F および $R^{F'}$ はそれぞれ、 H 、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_8$ ヒドロキシアリル、

10

20

30

40

50

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 ヒドロキシアルキル) (C₁～C₄ アルキル) アミノ C₁～C₈ アルキル、ジ(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、各々が結合している窒素原子と合わさり、ハロゲン、C₁～C₄ アルキル、OH、OC₁～C₄ アルキル、NH₂、NH C₁～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 個の置換基を有する 5 員、6 員または 7 員環を形成し、

10

R^B、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、NH C₁～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 個の置換基により置換されており、

Q は、CPT 2 または CPT 5 に存在するヒドロキシル基またはアミン基のいずれか 1 つを介して結合している) から選択される薬物単位である]

を有するカンプトテシンーリンカー化合物。

20

(項目 57)

D が、式 CPT 2 を有する、項目 56 に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目 58)

R^B が、－(C₁～C₄) アルキル－OH または －(C₁～C₄) アルキル－O－(C₁～C₄) アルキル－NH₂ である、項目 56 または 57 に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目 59)

R^B が、－CH₂－OH または －CH₂－O－CH₂－NH₂ である、項目 58 に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目 60)

R^B が、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る、項目 56 または 57 に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

30

(項目 61)

R^B が、C₁～C₈ アルキルまたは C₁～C₈ ハロアルキルである、項目 56 または 57 に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目 62)

D が、式 CPT 5 を有する、項目 56 に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

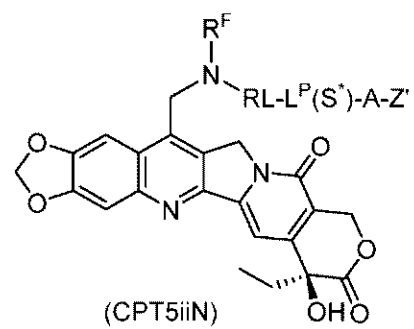
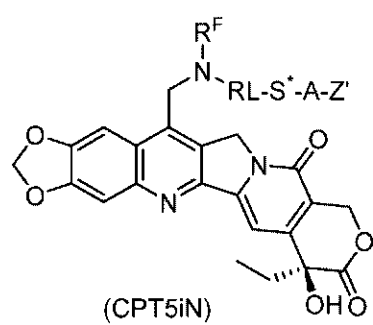
(項目 63)

Q'－D が、(CPT5 i N)、(CPT5 i i N)、(CPT5 i i i N)、(CPT5 i v N)、(CPT5 v N)、(CPT5 v i N)、(CPT5 i O)、(CPT5 i i O)、(CPT5 i i i O)、(CPT5 i v O)、(CPT5 v O) および (CPT5 v i O) :

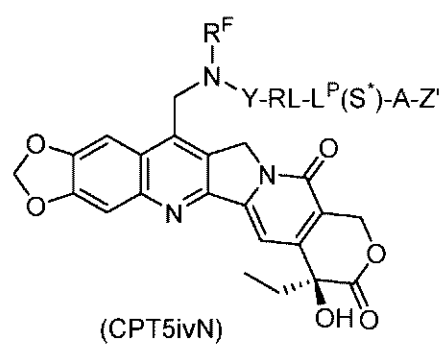
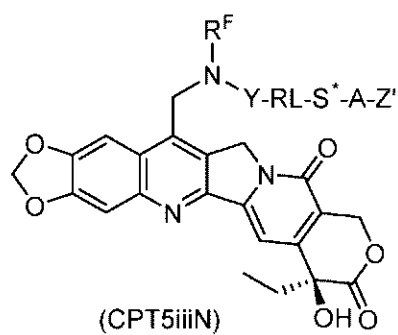
40

50

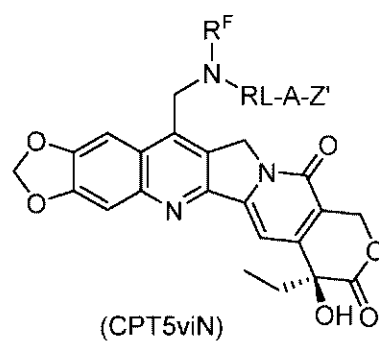
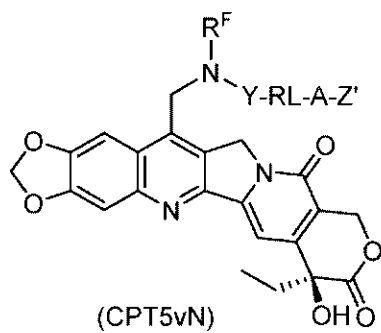
【化 1 5 9 - 1】



10



20

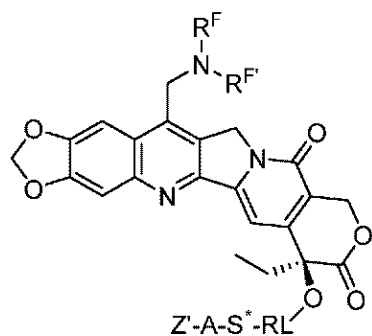


30

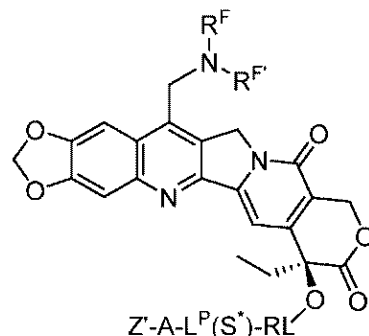
40

50

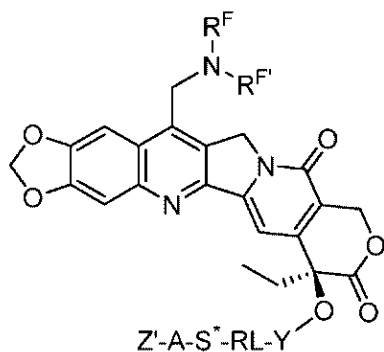
【化 1 5 9 - 2】



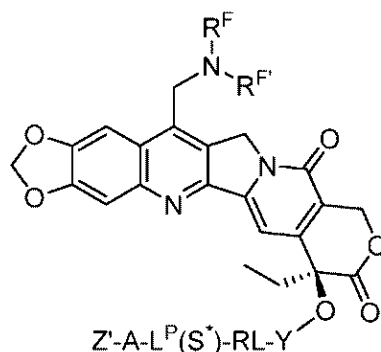
(CPT5iO)



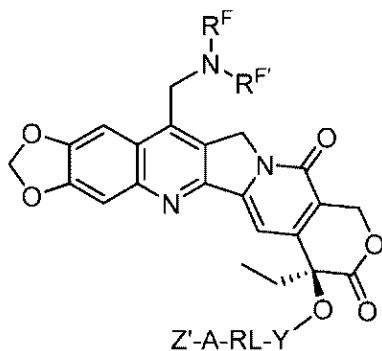
(CPT5iiO)



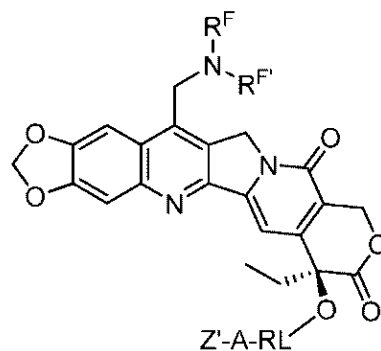
(CPT5iiiO)



(CPT5ivO)



(CPT5vO)



(CPT5viO)

から選択される式を有する、項目 5 6 または 6 2 に記載のカンプトテシン-リンカー化合物。

(項目 6 4)

R^F および $R^{F'}$ がそれぞれ、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 $C(O)-$ および $C_1 \sim C_8$ アミノアルキル $C(O)-$ からなる群から独立して選択され、

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が、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 、NH

C₁～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個の置換基により置換されている、

項目63に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目65)

R^FおよびR^{F'}がそれぞれ、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、

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がそれぞれ、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個の置換基により独立して置換されている、

項目63に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目66)

R^FがHである、項目62または63に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目67)

Q'-Dが、(CPT5iN)、(CPT5iiN)、(CPT5iiiN)、(CPT5ivN)、(CPT5vN)および(CPT5viN)から選択される式を有する、項目63に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目68)

Q'-Dが、(CPT5iN)、(CPT5iiN)および(CPT5viN)から選択される式を有する、項目67に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目69)

R^Fが、-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ヒドロキシアルキル)(C₁～C₄アルキル)アミノC₁～C₈アルキル、ジ(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、

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が、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個の置換基により置換されている、

項目67または68に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目70)

R^Fが、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、

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がそれぞれ、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個の置換基により独立して置換されている、

項目67または68に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目71)

S*が、結合であり、Qが、-Z-A-RL-または-Z-A-RL-Y-である、項目56から70のいずれか一項に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目72)

S*が、分断剤であり、Qが、

10

20

30

40

50

—Z—A—S^{*}—RL—; —Z—A—L^P(S^{*})—RL—; —Z—A—S^{*}—RL—Y—
—; または —Z—A—L^P(S^{*})—RL—Y—である、項目 56 から 70 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。

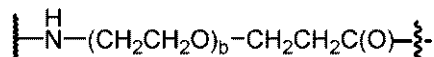
(項目 73)

S^{*}が、PEG 単位である、項目 72 に記載のカンプトテシン—リンカー化合物。

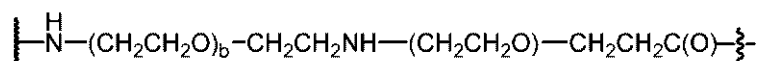
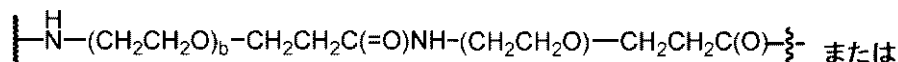
(項目 74)

前記 PEG 単位が、以下の式：

【化 160】



10

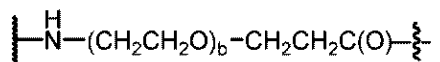


(式中、左側の波線は、A への結合部位を示し、右側の波線は、RL への結合部位を示し
、b は 2 ～ 20 の整数であるか、または 2、4、8 もしくは 12 である)
を有する、項目 73 に記載のカンプトテシン—リンカー化合物。

(項目 75)

前記 PEG 単位が、以下の式：

【化 161】



20

(式中、左側の波線は、A への結合部位を示し、右側の波線は、RL への結合部位を示し
、b は 2 ～ 20 の整数であるか、または 2、4、8 もしくは 12 である)
を有する、項目 74 に記載のカンプトテシン—リンカー化合物。

(項目 76)

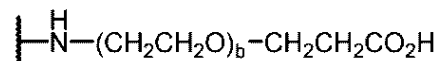
Q が、式 —Z—A—L^P(S^{*})—RL— または —Z—A—L^P(S^{*})—RL—Y—で
あり、S^{*}が、2 個、4 個、8 個または 12 個の —CH₂CH₂O— サブ単位、および C₁
～ 4 アルキルまたは C₁～ 4 アルキル—CO₂H である PEG 単位の末端キャップ基を含む
、項目 72 に記載のカンプトテシン—リンカー化合物。

30

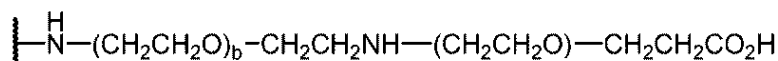
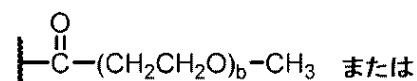
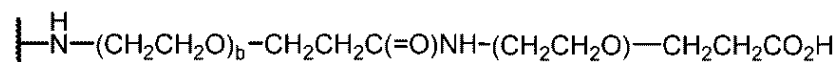
(項目 77)

S^{*}が、式：

【化 162】



40



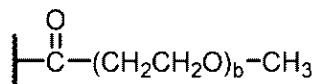
(式中、波線は、前記並列コネクター単位 (L^P) への結合部位を示し、b は 2 ～ 20 の
整数であるか、または 2、4、8 もしくは 12 である)
のものである、項目 76 に記載のカンプトテシン—リンカー化合物。

50

(項目 7 8)

S^{*}が、式：

【化 1 6 3】



(式中、波線は、前記並列コネクター単位 (L^{P}) への結合部位を示し、 b は 2 ～ 2 0 の整数であるか、または 2、4、8 もしくは 1 2 である)

のものである、項目 7 7 に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

10

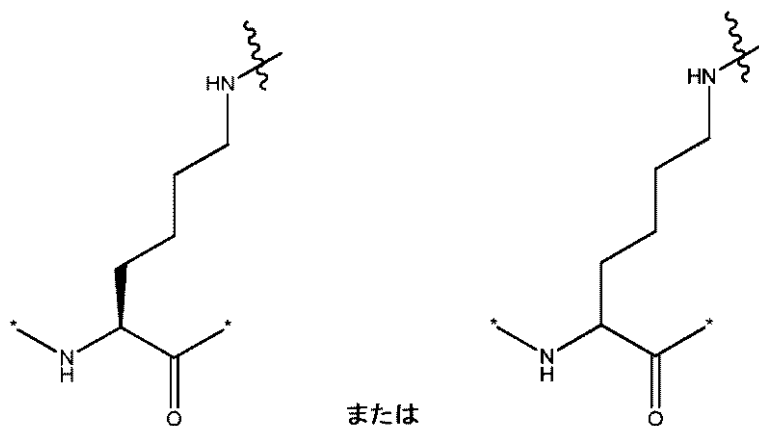
(項目 7 9)

L^{P} がリシンである、項目 7 6 から 7 8 のいずれか一項に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目 8 0)

 L^{P} が、式：

【化 1 6 4】



20

(式中、波線は、前記分断剤に対する結合位置を示し、アスタリスクは、A および R L への結合位置を示す)

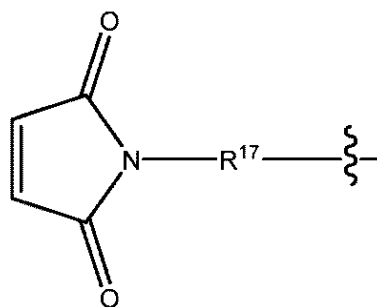
のものである、項目 7 9 に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

30

(項目 8 1)

Z が、式 Z a：

【化 1 6 5】



(Za)

40

[式中、波線は、前記コネクター単位 (A) への結合位置を示し、

R^{17} は、 $\text{---C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン --- 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルキレン --- 、 $\text{---C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロ --- 、 $\text{---O---}(\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキレン})\text{---}$ 、 ---アリーレン--- 、 $\text{---C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン ---アリーレン--- 、 $\text{---アリーレン---C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン --- 、 $\text{---C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アル

50

キレン- ($C_3 \sim C_8$ カルボシクロ) -、- ($C_3 \sim C_8$ 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- ($C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ) -、- ($C_3 \sim C_8$ 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- $C(=O)$ -、- $C_3 \sim C_8$ カルボシクロ- $C(=O)$ -、- O - ($C_1 \sim C_8$ 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- ($C_3 \sim C_8$ カルボシクロ) - $C(=O)$ -、- ($C_3 \sim C_8$ 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- ($C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ) - $C(=O)$ -、- ($C_3 \sim C_8$ 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 -、- $C_3 \sim C_8$ カルボシクロ- NH -、- O - ($C_1 \sim C_8$ 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- ($C_3 \sim C_8$ カルボシクロ) - NH -、- ($C_3 \sim C_8$ 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- ($C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ) - NH -、- ($C_3 \sim C_8$ 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 - であり、

R^{17} は、- (CH_2)_x NH_2 、- (CH_2)_x NHR^a または - (CH_2)_x NR^a_2 である塩基性単位 (BU) により必要に応じて置換されており、

(式中、x は、1 ~ 4 の整数であり、

R^a はそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_1 \sim 6$ 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 2 つの R^a 基は、それらが結合している窒素と合わさり、4 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル環またはアゼチジニル、ピロリジニルもしくはピペリジニル基を形成する)]

を有する、項目 56 から 80 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。

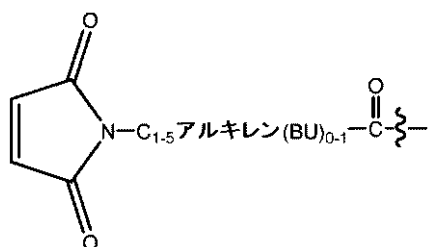
(項目 82)

R^{17} が、- ($C_1 \sim C_5$) アルキレン- $C(=O)$ - であり、 R^{17} のアルキレン部分が、前記塩基性単位 (BU) により必要に応じて置換されている、項目 81 に記載のカンプトテシン-リンカー化合物。

(項目 83)

Z' が、式：

【化 166】



[式中、

カルボニルに隣接する波線は、A への結合点を示しており、

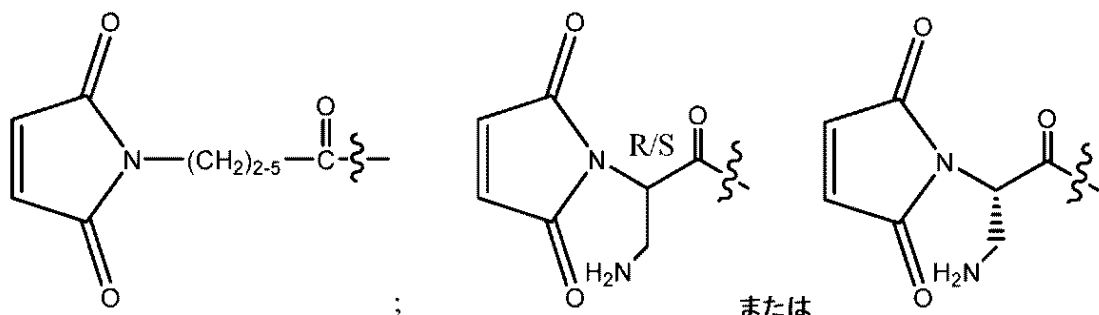
BUは、 $-(CH_2)_xNH_2$ 、 $-(CH_2)_xNHR^a$ または $-(CH_2)_xN(R^a)_2$ である塩基性単位であり、

(式中、xは、1～4の整数であり、
R^aはそれぞれ、独立して、C₁～6アルキルもしくはC₁～6ハロアルキルであるか、
または2つのR^a基は、それらが結合している窒素と合わさり、4～6員のヘテロシクロ
アルキル環、またはアゼチジニル、ピロリジニルもしくはピペリジニル基を形成する)]
を有する、項目81または82に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目84)

Z'が、以下：

【化167】



10

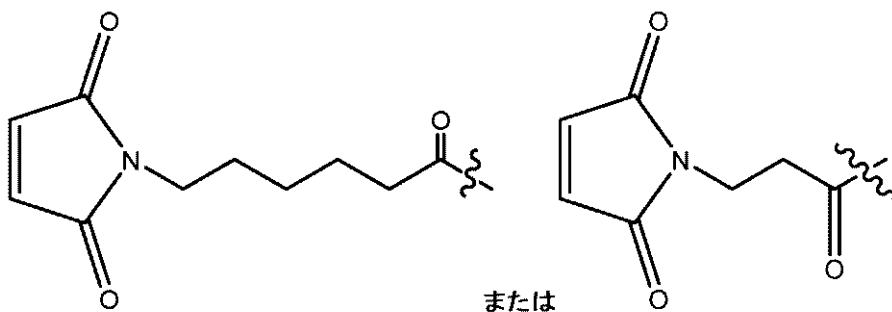
20

(式中、カルボニルに隣接する波線は、Aへの結合点を示している)
である、項目83に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目85)

Z'が、以下：

【化168】



30

である、項目84に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目86)

Aが、結合である、項目56から85のいずれか一項に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目87)

RLが、ジペプチド、トリペプチドまたはテトラペプチドである、項目56から86のいずれか一項に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目88)

RLが、ジペプチドである、項目87に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目89)

RLが、トリペプチドである、項目87に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目90)

RLが、gly-gly、gly-gly-gly、gly-gly-gly-gly、
val-gly-gly、val-cit-gly、val-gln-gly、val-
glu-gly、phe-lys-gly、leu-lys-gly、gly-val

50

-lys-gly, val-lys-gly-gly, val-lys-gly, val-lys-ala, val-lys-leu, leu-leu-gly, gly-gly-phe-gly, gly-gly-phe-gly-gly, val-glyまたはval-lys-β-alaである、項目87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91)

RLが、以下の式：AA₁-AA₂-AA₃ (式中、AA₁、AA₂およびAA₃は、それぞれ独立してアミノ酸であり、AA₁は、-NH-に結合しており、AA₃は、S^{*}に結合している)を有するトリペプチドである、項目89に記載のカンプトテシン-リンカー化合物。

10

(項目92)

AA₃が、glyまたはβ-alaである、項目91に記載のカンプトテシン-リンカー化合物。

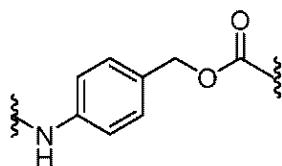
(項目93)

AA₃が、glyである、項目92に記載のカンプトテシン-リンカー化合物。

(項目94)

Yが、以下の式：

【化169】



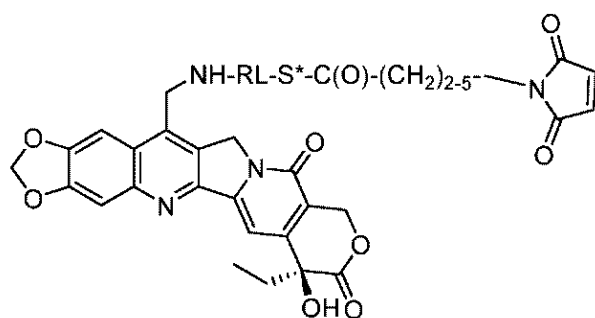
20

である、項目56から93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95)

式：

【化170】



30

または薬学的に許容されるその塩 (式中、

40

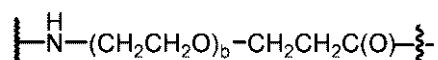
S^{*}は、PEG単位であり、

RLは、2～8個のアミノ酸を含むペプチドであるペプチド放出可能なリンカーである)を有する、項目56に記載のカンプトテシン-リンカー化合物。

(項目96)

前記PEG単位が、以下の式：

【化171】



50

(式中、左側の波線は、 $-C(O)-$ への結合部位を示し、右側の波線は、 RL への結合部位を示し、 b は2～20の整数であるか、または2、4、8もしくは12である)を有する、項目95に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目97)

RL がトリペプチドである、項目95から96のいずれか一項に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目98)

RL が、以下の式： $AA_1-AA_2-AA_3$ (式中、 AA_1 、 AA_2 および AA_3 は、それぞれ独立してアミノ酸であり、 AA_1 は、 $-NH-$ に結合しており、 AA_3 は、 S^* に結合している)を有するトリペプチドである、項目95から97のいずれか一項に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

10

(項目99)

AA_3 が、 gly または $\beta-al$ である、項目98に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目100)

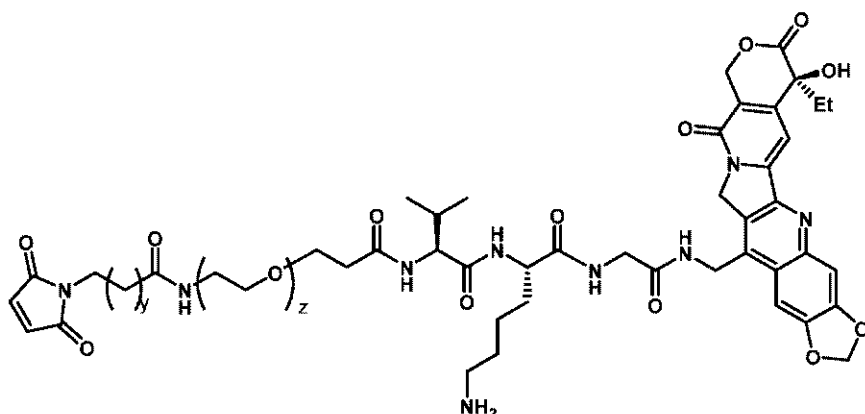
RL が、 $val-lys-gly$ であり、 val が、 $-NH-$ に結合しており、 gly が、 S^* に結合している、項目97に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目101)

式(IC)：

[化172]

20



30

または薬学的に許容されるその塩、

(式中、

y は、1、2、3もしくは4であるか、または1もしくは4であり、

z は、2～12の整数であるか、または2、4、8もしくは12であり、

p は、1～16である)

を有する、項目56に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目102)

40

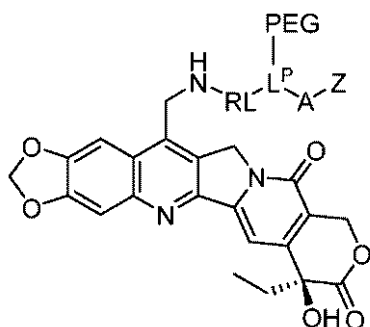
p が、4、5、6、7、8、9もしくは10であるか、または p が、4もしくは8である、項目101に記載のカンプトテシンーリンカー化合物。

(項目103)

式：

50

【化 1 7 3】



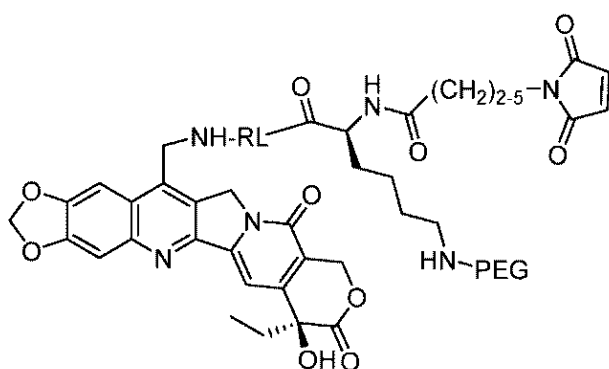
10

または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 5 6 に記載のカンプトデシンーリンカー化合物。

(項目 1 0 4)

式：

【化 1 7 4】



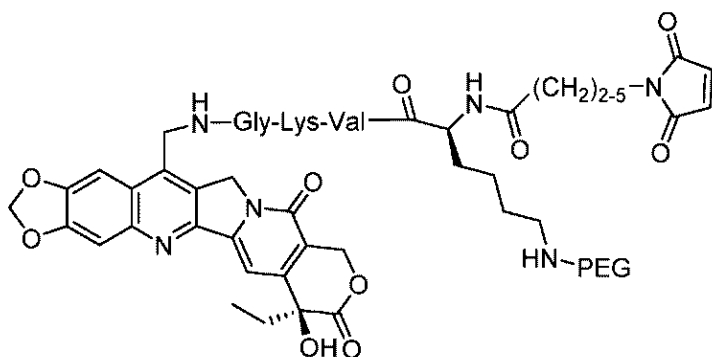
20

または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 5 6 に記載のカンプトデシンーリンカー化合物。

(項目 1 0 5)

式：

【化 1 7 5】



40

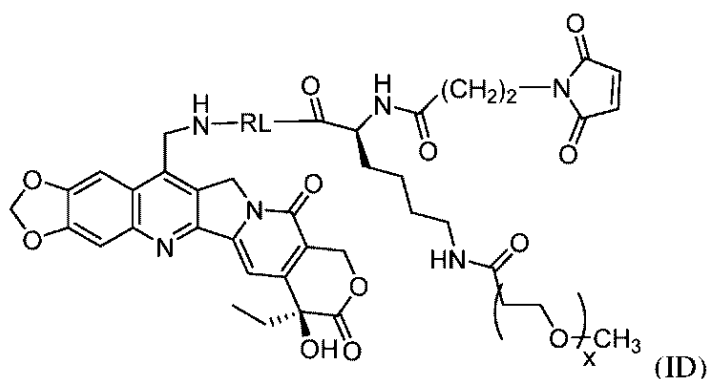
または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 5 6 に記載のカンプトデシンーリンカー化合物。

(項目 1 0 6)

式：

50

【化 1 7 6】



または薬学的に許容されるその塩

(式中、

RLは、gly-gly-gly-gly、val-lys-β-ala、val-gl
n-gly、val-lys-ala、phe-lys-gly、val-lys-gl
y-gly、gly-gly、val-lys-gly、val-gly-gly、le
u-leu-gly、leu-lys-gly、val-glu-gly、gly-gl
y-gly、val-asp-gly、val-lys、val-glyおよびgly-
val-lys-glyからなる群から選択されるペプチドであり、

20

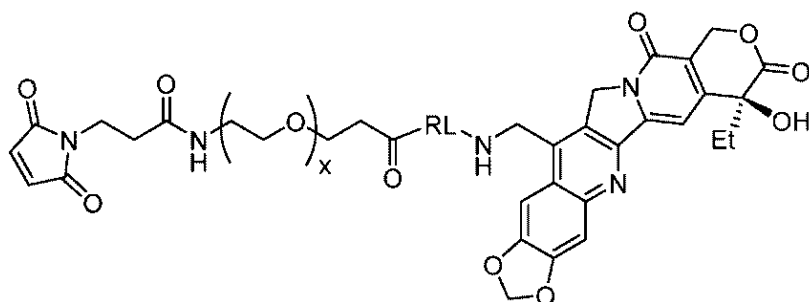
xは、2～20の整数であるか、または2、4、8もしくは12である)

を有する、項目56に記載のカンプトデシン-リンカー化合物。

(項目107)

以下の式：

【化 1 7 7】



(式中、

xは、2～20の整数であるか、または2、4、8もしくは12であり、

RLは、gly-gly-gly-gly、val-lys-β-ala、val-gl
n-gly、val-lys-ala、phe-lys-gly、val-lys-gl
y-gly、gly-gly、val-lys-gly、val-gly-gly、le
u-leu-gly、leu-lys-gly、val-glu-gly、gly-gl
y-gly、val-asp-gly、val-lys、val-glyおよびgly-
val-lys-glyからなる群から選択されるペプチドである)

40

を有する、項目56に記載のカンプトデシン-リンカー化合物。

(項目108)

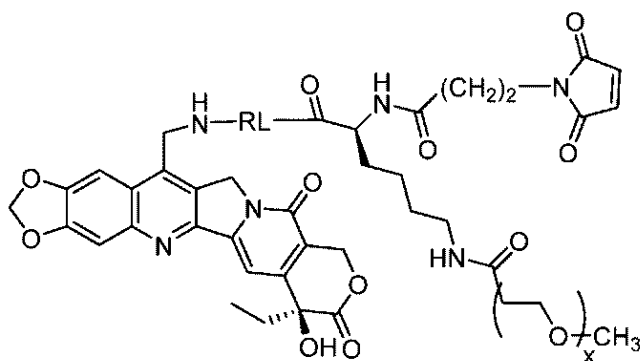
xが、4～12の整数である、項目107に記載のカンプトデシン-リンカー化合物。

(項目109)

以下の式：

50

【化 1 7 8】



10

(式中、

x は、2～20の整数であるか、または2、4、8もしくは12であり、RLは、gly-gly-gly-gly、val-lys-β-ala、val-gln-gly、val-lys-ala、phe-lys-gly、val-lys-gly-gly、gly-gly、val-lys-gly、val-gly-gly、leu-leu-gly、leu-lys-gly、val-glu-gly、gly-gly-gly、val-asp-gly、val-lys、val-glyおよびgly-val-lys-glyからなる群から選択されるペプチドである)

20

を有する、項目56に記載のカンプトテシン-リンカー化合物。

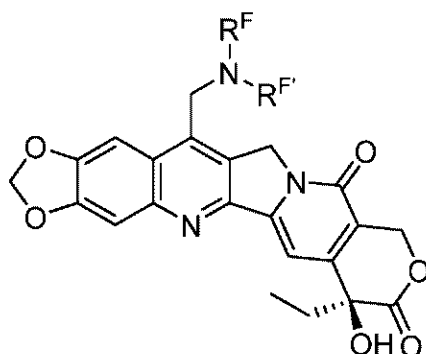
(項目110)

RLがval-lys-glyである、項目108または109に記載のカンプトテシン-リンカー化合物。

(項目111)

以下の式：

【化 1 7 9】



30

(式中、R^FおよびR^{F'}はそれぞれ、独立して、H、グリシル、ヒドロキシアセチル、エチルまたは2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチルであるか、またはR^FおよびR^{F'}は、各々が結合している窒素原子と合わさり、5員、6員もしくは7員のヘテロシクロアルキル環を形成する)

40

であるカンプトテシン化合物。

(項目112)

R^FおよびR^{F'}が、各々が結合している窒素原子と合わさり、6員環を形成する、項目111に記載のカンプトテシン化合物。

(項目113)

前記6員環が、モルホリニル基またはピペラジニル基である、項目112に記載のカンプトテシン化合物。

(項目114)

50

R^F が、Hであり、 R^E が、グリシル、ヒドロキシアセチル、エチルまたは2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチルである、項目111に記載のカンプトテシン化合物。

(項目115)

R^F が、Hであり、 R^E が、脂肪族基を含む、項目111に記載のカンプトテシン化合物。

(項目116)

R^F が、Hであり、 R^E が、アリール基を含む、項目111に記載のカンプトテシン化合物。

(項目117)

R^F が、Hであり、 R^E が、アミド基を含む、項目111に記載のカンプトテシン化合物。

(項目118)

R^F が、Hであり、 R^E が、エチレンオキシド基を含む、項目111に記載のカンプトテシン化合物。

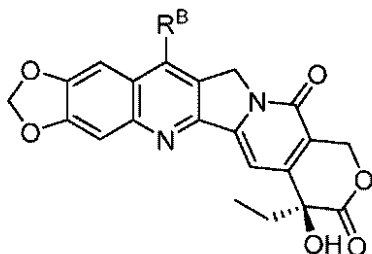
(項目119)

化合物4、化合物5、ならびに表IおよびII中の化合物から選択される群から選択される、項目111から118のいずれか一項に記載のカンプトテシン化合物。

(項目120)

以下の式：

【化180】



または薬学的に許容されるその塩

(式中、 R^B は、-($C_1 \sim C_4$)アルキル-OH、-($C_1 \sim C_4$)アルキル-O-($C_1 \sim C_4$)アルキル-NH₂、- $C_1 \sim C_8$ 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、フェニルまたはフェニル- $C_1 \sim C_4$ アルキルである)

であるカンプトテシン化合物。

(項目121)

R^B が、 $C_1 \sim C_8$ アルキルを含む、項目120に記載のカンプトテシン化合物。

(項目122)

R^B が、シクロプロピル、ペンチル、ヘキシル、tert-ブチルまたはシクロペンチル基を含む、項目121に記載のカンプトテシン化合物。

(項目123)

化合物6および表III中の化合物からなる群から選択される、項目120から122のいずれか一項に記載のカンプトテシン化合物。

(項目124)

前記抗体またはその抗原結合性フラグメントが、それぞれ、配列番号1、2、3、4、5および6のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2およびCDR-L3を含む、項目53から55のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目125)

前記抗体またはその抗原結合性フラグメントが、配列番号7のアミノ酸配列に少なくと

10

20

30

40

50

も 95% が同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 8 のアミノ酸配列と少なくとも 95% が同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、項目 124 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 126)

前記抗体またはその抗原結合性フラグメントが、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、項目 124 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

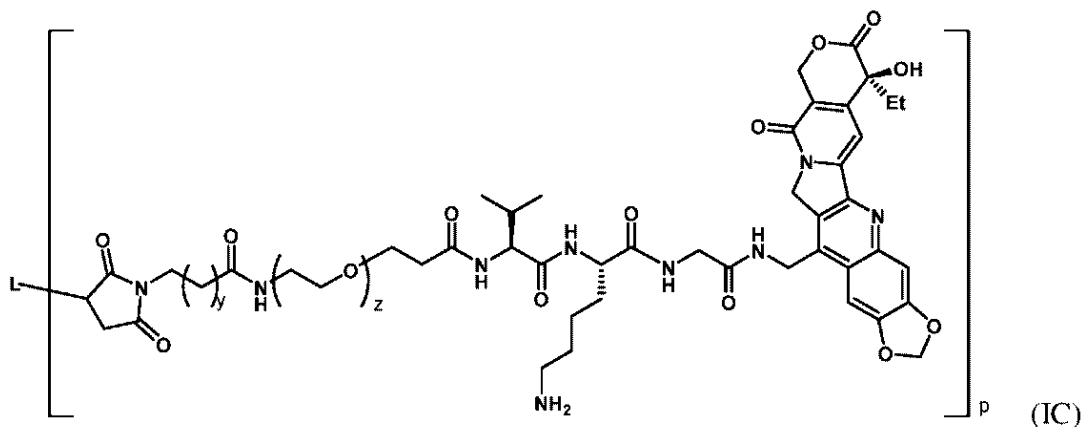
(項目 127)

前記抗体が、配列番号 9 または配列番号 10 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 11 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、項目 124 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 128)

式 (IC) :

【化 181】



または薬学的に許容されるその塩、

(式中、

y は、1、2、3 もしくは 4 であるか、または 1 もしくは 4 であり、

z は、2 ~ 12 の整数であるか、または 2、4、8 もしくは 12 であり、

p は、1 ~ 16 である)

を有する、項目 124 から 127 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 129)

p が、2、3、4、5、6、7、8、9 もしくは 10 であるか、または p が、2、4 もしくは 8 である、項目 128 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 130)

以下の式：

10

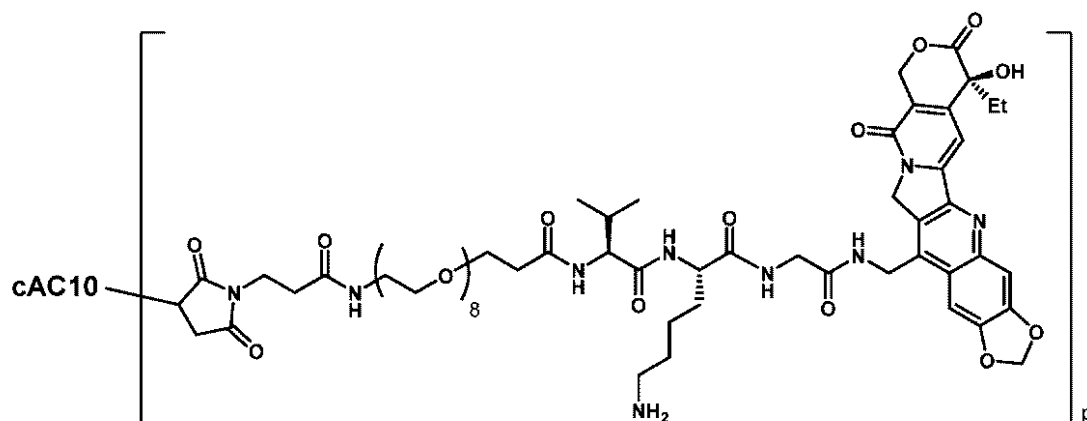
20

30

40

50

【化 1 8 2】



10

または薬学的に許容されるその塩、

(式中、

p は、2、4 または 8 である)

を有する、項目 5 3 から 5 5 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 1 3 1)

p が 8 である、項目 1 3 0 に記載のカンプトテシンコンジュゲート。

(項目 1 3 2)

20

がんの処置を必要とする対象におけるがんを処置する方法であって、前記対象に、有効量の項目 1 から 5 5 および 1 2 4 から 1 3 1 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート、または項目 1 1 1 から 1 2 3 のいずれか一項に記載のカンプトテシン化合物を投与するステップを含む、方法。

(項目 1 3 3)

前記がんが、リンパ腫、白血病または固形腫瘍である、項目 1 3 2 に記載の方法。

(項目 1 3 4)

前記対象に、有効量の追加的な治療剤、1 種もしくは複数の化学療法剤、または放射線療法を投与するステップを含む、項目 1 3 2 または 1 3 3 に記載の方法。

(項目 1 3 5)

30

自己免疫疾患の処置を必要とする対象における自己免疫疾患を処置する方法であって、前記対象に、有効量の項目 1 から 5 5 および 1 2 4 から 1 3 1 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート、または項目 1 1 1 から 1 2 3 のいずれか一項に記載のカンプトテシン化合物を投与するステップを含む、方法。

(項目 1 3 6)

前記自己免疫疾患が、T h 2 リンパ球が関連する障害、T h 1 リンパ球が関連する障害または活性化 B リンパ球が関連する障害である、項目 1 3 5 に記載の方法。

(項目 1 3 7)

がんの処置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、がん細胞に項目 1 1 1 から 1 2 3 のいずれか一項に記載のカンプトテシン化合物を接触させるステップを含む、方法。

40

(項目 1 3 8)

前記がんが、リンパ腫、白血病または固形腫瘍である、項目 1 3 7 に記載の方法。

(項目 1 3 9)

抗体またはその抗原結合性フラグメントを項目 5 6 から 1 1 0 のいずれか一項に記載のカンプトテシン-リンカー化合物と反応させるステップを含む、項目 1 から 5 5 および 1 2 4 から 1 3 1 のいずれか一項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。

(項目 1 4 0)

項目 1 から 5 5 および 1 2 4 から 1 3 1 のいずれか一項に記載の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。

50

(項目 1 4 1)

必要に応じて、追加的な治療剤を含む、項目 1 から 5 5 および 1 2 4 から 1 3 1 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲートを含む、キット。

(項目 1 4 2)

疾患または障害を処置するための、項目 1 から 5 5 および 1 2 4 から 1 3 1 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート、または項目 1 1 1 から 1 2 3 のいずれか一項に記載のカンプトテシン化合物の使用。

(項目 1 4 3)

疾患または障害を処置するための医薬の調製における、項目 1 から 5 5 および 1 2 4 から 1 3 1 のいずれか一項に記載のカンプトテシンコンジュゲート、または項目 1 1 1 から 1 2 3 のいずれか一項に記載のカンプトテシン化合物、および薬学的に許容される添加剤、担体または賦形剤の使用。

【図面の簡単な説明】

【0 0 1 5】

【図 1】図 1 A および 1 B は、ホジキンリンパ腫の L 5 4 0 c y 皮下マウス異種移植片モデルに関して、ペプチドをベースとするカンプトテシン A D C の活性を比較した、平均腫瘍体積のグラフである。

【0 0 1 6】

【図 2】図 2 は、7 8 6 - O 腎細胞癌皮下マウス異種移植片モデルの場合の、平均腫瘍体積に及ぼすペプチドをベースとするカンプトテシン A D C の効果を示すグラフである。

【0 0 1 7】

【図 3 - 1】図 3 A ~ 3 C は、K a r p a s 2 9 9 / K a r p a s 2 9 9 - B V R 未分化大細胞型リンパ腫バイスランダー皮下異種移植片腫瘍モデルの結果を示すグラフである。

【図 3 - 2】図 3 A ~ 3 C は、K a r p a s 2 9 9 / K a r p a s 2 9 9 - B V R 未分化大細胞型リンパ腫バイスランダー皮下異種移植片腫瘍モデルの結果を示すグラフである。

【0 0 1 8】

【図 4 - 1】図 4 A ~ 4 D は、D e l B V R モデルにおける、C D 3 0 特異的カンプトテシン A D C の活性を示すグラフである。

【図 4 - 2】図 4 A ~ 4 D は、D e l B V R モデルにおける、C D 3 0 特異的カンプトテシン A D C の活性を示すグラフである。

【0 0 1 9】

【図 5】図 5 A および 5 B は、D e l B V R モデルにおける、C D 3 0 特異的カンプトテシン A D C の活性、およびブレンツキシマブドチンとの比較を示すグラフである。

【0 0 2 0】

【図 6】図 6 は、単回投与および繰り返し投与を使用する、K a r p a s 2 9 9 モデルにおける、C D 3 0 特異的カンプトテシン A D C の活性を示すグラフである。

【0 0 2 1】

【図 7】図 7 A および 7 B は、単回投与および繰り返し投与を使用する、L 4 2 8 モデルにおける、C D 3 0 特異的カンプトテシン A D C の活性を示すグラフである。

【0 0 2 2】

【図 8】図 8 は、様々な用量を使用する、D E L - 1 5 モデルにおける、C D 3 0 特異的カンプトテシン A D C の活性を示すグラフである。

【0 0 2 3】

【図 9】図 9 は、L 8 2 モデルにおける、C D 3 0 特異的カンプトテシン A D C の活性を示すグラフである。

【0 0 2 4】

【図 1 0】図 1 0 は、マウス血漿における A D C 安定性試験の結果を示すグラフである。

【0 0 2 5】

【図 1 1】図 1 1 は、S p r a g u e - D a w l e y ラットにおける、I g G m A b および I g G - カンプトテシン A D C の薬物動態プロファイルを示すグラフである。

10

20

30

40

50

【0026】

【図12】図12は、クッパー細胞のADC取り込みアッセイの結果を示すグラフである。

【0027】

【図13】図13は、非コンジュゲートcAC10モノクローナル抗体およびCD30特異的カンプトテシンADCを用いる疎水性相互作用クロマトグラフィーの結果を示すグラフである。

【0028】

【図14】図14Aおよび14Bはそれぞれ、ALCL細胞系であるKarpas 299およびHL細胞系であるL540cyにおける、CD30特異的カンプトテシンADCからのin vitroでの薬物放出結果を示すグラフである。

10

【発明を実施するための形態】

【0029】

定義

特に断りのない限り、下記の用語および語句は、本明細書において使用する場合、下記の意味を有することを意図する。商品名が本明細書において使用されるとき、商品名は、文脈によって他に示さない限り、製品の製剤、ジェネリック薬物、および商品名のある製品の活性医薬成分（複数可）を含む。

【0030】

用語「抗体」とは、本明細書において使用する場合、最も広範な意味で使用され、インタクトな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、二重特異性抗体）、および所望の生物活性を示す抗体フラグメントを特にカバーする。抗体の天然形態は四量体であり、2個の同一の対の免疫グロブリン鎖からなり、それぞれの対は1個の軽鎖および1個の重鎖を有する。それぞれの対において、軽鎖および重鎖可変領域（VLおよびVH）は、一緒になって主に抗原への結合に関与する。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」とまた称される、3個の超可変領域によって中断される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、またはこれと相互作用し得る。（例えば、Janewayら、2001年、Immunology, 5版、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）またはサブクラスのものでよい。抗体は、任意の適切な種に由来することができる。一部の実施形態では、抗体は、ヒトまたはマウス起源のものである。抗体は、例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体でよい。

20

30

【0031】

用語「モノクローナル抗体」とは、本明細書において使用する場合、実質的に均質な抗体の集団から得た抗体を指し、すなわち、集団を構成する個々の抗体は、微量で存在し得る可能な天然に存在する変異を除いて同一である。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、単一の抗原部位を指向している。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ものとしての抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするとは解釈されない。

40

【0032】

「インタクトな抗体」とは、抗体クラスについて適切な場合の、抗原結合性可変領域、ならびに軽鎖定常ドメイン（CL）ならびに重鎖定常ドメインCH1、CH2、CH3およびCH4を含むものである。定常ドメインは、天然配列定常ドメイン（例えば、ヒト天然配列定常ドメイン）またはそのアミノ酸配列バリエーションであり得る。

【0033】

「抗体フラグメント」は、抗原結合領域またはその可変領域を含むインタクトな抗体のポーションを含む。抗体断片の例として、Fab、Fab'、(Fab')₂、およびFv断片、二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体、線状抗体、一本鎖抗体分子、scFv、scFv-Fc、抗体断片（複数可）から形成された多特異性抗体断片、Fab

50

発現ライブラリーによって産生された断片（複数可）、または標的とされる抗原（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前述のいずれかのエピトープ結合断片が挙げられる。

【0034】

「抗原」は、そこに抗体が特異的に結合する実体である。

【0035】

用語「特異的結合」および「特異的に結合する」とは、抗体または抗体誘導体が、多数の他の抗原とではなく、その対応する標的抗原のエピトープと高度に選択的な様式で結合することを意味する。典型的には、抗体または抗体誘導体は、少なくとも約 1×10^{-7} M、好ましくは 10^{-8} M から 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）に結合するその親和性の少なくとも2倍大きい親和性で所定の抗原に結合する。

10

【0036】

用語「阻害する」または「の阻害」とは、測定可能な量だけ低減させ、または完全に防止することを意味する。

【0037】

用語「治療有効量」とは、哺乳動物における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、コンジュゲートの治療有効量は、がん細胞の数を低減し得る、腫瘍のサイズを低減し得る、末梢器官中へのがん細胞浸潤を阻害し得る（すなわち、ある程度緩徐化させ、好ましくは停止し得る）、腫瘍転移を阻害し得る（すなわち、ある程度緩徐化させ、好ましくは停止し得る）、ある程度、腫瘍増殖を阻害し得る、かつ／またはがんに関連する症状の1つもしくは複数がある程度軽減し得る。薬物が成長を阻害し、かつ／または存在するがん細胞を死滅させ得る程度にまで、薬物は細胞増殖抑制性および／または細胞毒性でよい。がん療法のために、有効性は、例えば、疾患の進行までの時間（TTP）をアセスメントし、かつ／または奏効率（RR）を決定することによって測定することができる。

20

【0038】

用語「実質的な」または「実質的に」とは、集団の、混合物または試料の大部分、すなわち集団の、混合物または試料の > 50%、好ましくは集団の50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、91%超、92%超、93%超、94%超、95%超、96%超、97%超、98%超、または99%超を指す。

30

【0039】

用語「細胞毒性活性」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効果を指す。細胞毒性活性は、細胞の半分が生存する単位体積当たりの濃度（モル濃度（molar）または質量）である IC_{50} 値として表し得る。

【0040】

用語「細胞増殖抑制活性」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性効果を指す。

40

【0041】

用語「細胞毒性剤」とは、本明細書において使用する場合、細胞毒性活性を有し、かつ細胞の破壊をもたらす物質を指す。この用語は、化学療法剤、ならびに毒素、例えば、合成類似体およびその誘導体を含めた、細菌起源、真菌起源、植物起源または動物起源の小分子毒素または酵素的活性毒素を含むことを意図する。

【0042】

用語「細胞増殖抑制剤」とは、本明細書において使用する場合、細胞成長または増殖を含む細胞の機能を阻害する物質を指す。細胞増殖抑制剤は、阻害剤、例えば、タンパク質阻害剤、例えば、酵素阻害剤を含む。細胞増殖抑制剤は、細胞増殖抑制活性を有する。

50

【0043】

用語「がん」および「がんの」とは、レギュレートされない細胞成長によって典型的には特徴付けられる、哺乳動物における生理学的状態または障害を指し、またはそれを記載する。「腫瘍」は、1つまたは複数のがん細胞を含む。

【0044】

「自己免疫疾患」とは、本明細書において使用する場合、個体自身の組織またはタンパク質から生じ、かつこれらに対する疾患または障害を指す。

【0045】

「患者」とは、本明細書において使用する場合、本発明のカンプトテシンコンジュゲートを投与する対象を指す。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。典型的には、患者は、ラット、マウス、イヌ、ヒトまたは非ヒト霊長類、より典型的には、ヒトである。

【0046】

用語「処置する」または「処置」とは、文脈によって他に示さない限り、治療的処置、および予防を指し、その目的は、望まれない生理学的変化または障害、例えば、がんの発生または拡散を阻害または緩徐化する（減らす）ことである。本発明の目的のために、有益または所望の臨床結果には、これらに限定されないが、検出可能なものであろうともまたは検出が不可能なものであろうとも、症状の軽減、疾患の程度の減弱、疾患の安定化した（すなわち、悪化しない）状態、疾患の進行の遅延または緩徐化、病態の回復または緩和、および寛解（部分的または全体的であらうと）が含まれる。「処置」はまた、処置を受けない場合の予想される生存と比較した、生存の延長を意味することができる。処置を必要とするものは、上記状態または障害を既に有するもの、および上記状態または障害を有する傾向があるものを含む。

【0047】

がんとの関連で、用語「処置する」は、腫瘍細胞を殺傷すること、腫瘍細胞、がん細胞、または腫瘍の成長を阻害すること、腫瘍細胞またはがん細胞の複製を阻害すること、全体的な腫瘍量を減らすこと、またはがん性細胞の数を減少させること、およびその疾患と関連する1つまたは複数の症状を回復させることのいずれかまたは全てを含む。

【0048】

自己免疫疾患との関連で、用語「処置する」は、これらに限定されないが、自己免疫性抗体を産生する細胞を含めた自己免疫疾患の状態と関連する細胞の複製を阻害すること、自己免疫性抗体量を減らすこと、および自己免疫疾患の1つまたは複数の症状を回復させることのいずれかまたは全てを含む。

【0049】

用語「薬学的に許容される形態」とは、本明細書において使用する場合、以下に限定されないが、薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、異性体、プロドラッグおよび同位体標識されているそれらの誘導体を含めた、開示されている化合物の形態を指す。一実施形態では、「薬学的に許容される形態」には、以下に限定されないが、薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグおよび同位体標識されているそれらの誘導体が含まれる。一部の実施形態では、「薬学的に許容される形態」には、以下に限定されないが、薬学的に許容される異性体および立体異性体、プロドラッグおよび同位体標識されているそれらの誘導体が含まれる。

【0050】

ある種の実施形態では、薬学的に許容される形態は、薬学的に許容される塩である。語句「薬学的に許容される塩」とは、本明細書において使用する場合、化合物（例えば、薬物、薬物-リンカー、またはカンプトテシンコンジュゲート）の薬学的に許容される有機塩または無機塩を指す。一部の態様では、化合物は少なくとも1個のアミノ基を含有することができ、したがって、酸付加塩は、アミノ基と形成することができる。例示的な塩には、これらに限定されないが、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュ

10

20

30

40

50

ウ酸塩、クロリド、ブロミド、ヨージド、硝酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、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、ゲンチシネート (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、グルタミン酸塩、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-ナフトエ酸塩)) が含まれる。薬学的に許容される塩は、別の分子、例えば、酢酸イオン、コハク酸イオンまたは他の対イオンの含有を伴い得る。対イオンは、親化合物上の電荷を安定化させる任意の有機または無機部分であり得る。さらに、薬学的に許容される塩は、その構造中に複数の電荷を帯びた原子を有し得る。複数の電荷を帯びた原子が薬学的に許容される塩の部分である場合は、複数の対イオンを有することができる。このように、薬学的に許容される塩は、1個もしくは複数の電荷を帯びた原子および／または1個もしくは複数の対イオンを有することができる。

【0051】

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；存在し得るまたは存在し得ないコネクター単位；同様に存在し得るまたは存在し得ない並列コネクター単位；ペプチド放出可能な連結単位；および同様に存在し得るまたは存在し得ないスペーサー単位) を有する。

【0052】

「PEG単位」は、本明細書において使用する場合、反復エチレンオキシサブ単位 (PEGまたはPEGサブ単位) からなる有機部分であり、多分散性、単分散性または個別性 (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。多分散性PEGは、サイズおよび分子量が不均質な混合物である一方、単分散性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ステップ毎の様式で合成された化合物である個別のPEGを含む。個別のPEGは、規定された指定の鎖長を有する単一分子をもたらす。

【0053】

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からなる。ポリエチレングリコール鎖は、例えば、直鎖状、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少なくとも1つのポリエチレングリコール鎖を、一方の末端において、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の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末端の一方で終端した2〜24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。

【0054】

他に示さない限り、用語「アルキル」は、それ自体で、または別の用語の部分として、示した数の炭素原子を有する置換または非置換の直鎖または分岐状の飽和または不飽和の炭化水素を指す (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ないとき、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、これらに限定されないが、 $-$ 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。一方では、分岐状－ $C_3 \sim C_8$ アルキルには、これらに限定されないが、－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る。不飽和－ $C_2 \sim C_8$ アルキルには、これらに限定されないが、－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。場合によって、アルキル基は、置換されていない。アルキル基は、1個または複数の基で置換することができる。他の態様では、アルキル基は飽和している。

【0055】

他に示さない限り、「アルキレン」は、それ自体で、または別の用語の部分として、記述した数の炭素原子、典型的には1～10個の炭素原子の、親アルカンの同じかまたは2個の異なる炭素原子からの2個の水素原子の除去に由来する2個の一価ラジカル中心を有する、置換または非置換の飽和の分岐状または直鎖または環状の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、これらに限定されないが、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、分岐状または直鎖の炭化水素である（すなわち、これは環状炭化水素ではない）。

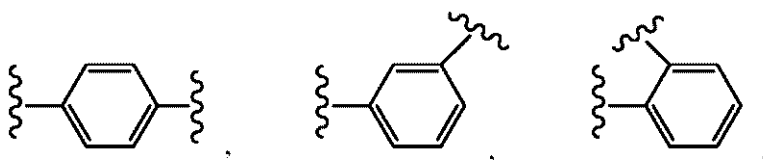
【0056】

他に示さない限り、「アリアル」は、それ自体で、または別の用語の部分として、親芳香族環系の単一の炭素原子からの1個の水素原子の除去によって得られる、記述されている炭素原子の数、典型的には6～20個の炭素原子の置換または非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。いくつかのアリアル基は、例示的な構造において、「Ar」と表される。典型的なアリアル基には、これらに限定されないが、ベンゼン、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニルに由来するラジカルなどが含まれる。例示的なアリアル基は、フェニル基である。

【0057】

他に示さない限り、「アリーレン」は、それ自体で、または別の用語の部分として、2つの共有結合を有する（すなわち、これは二価である）、上記に定義されているようなアリアル基であり、例示的な基としてフェニルを用いる下記の構造において示すようにオルト、メタ、またはパラ配向でよい。

【化4】



【0058】

他に示さない限り、「 $C_3 \sim C_8$ 複素環」は、それ自体で、または別の用語の部分として、3～8個の炭素原子（環員とまた称される）およびN、O、PまたはSから独立に選択される1～4個のヘテロ原子環員を有し、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由来する、一価の置換または非置換の芳香族または非芳香族の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原子は酸化することができる。ヘテロ原子を含む環は、芳香族または非芳香族でよい。環原子がすべて芳香族性に関与している複素環は、ヘテロアリアルと称され、そうでないものは、複素炭素環と称される。他に断らない限り、複素環は、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おり、これは安定的な構造をもたらす。したがって、ヘテロアリアル

は、その芳香族環系の芳香族炭素を介して結合し、C連結型ヘテロアリールと称され得るか、または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）を介して結合し、N連結型ヘテロアリールと称され得る。したがって、窒素含有複素環は、C連結型またはN連結型であり得、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）、ならびにイミダゾール-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（それらのすべてが、C連結型である）などのイミダゾール部分を含む。

【0059】

特に示さない限り、「 $C_3 \sim C_8$ ヘテロアリール」は、芳香族 $C_3 \sim C_8$ 複素環であり、この場合、下付き文字は、複素環の環式環系の炭素の総数、またはヘテロアリールの芳香族環系の芳香族炭素の総数を表し、環系のサイズも、縮合環の存在もしくは非存在も暗示するものではない。 $C_3 \sim C_8$ 複素環の代表例には、これらに限定されないが、ピロリジニル、アゼチジニル、ピペリジニル、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。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、ヘテロアリールのヘテロ芳香族環系中の総数または芳香族原子を示す（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示すものではない。縮合ヘテロアリールは、文脈によってそうであると明示的に明記または暗示され、典型的には、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は、この環の一方また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。

【0060】

複素環が非芳香族のまま、縮合環系の非芳香族部分との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とな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。

【0061】

特に示さない限り、「 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ」は、それ自体で、または別の用語の部分として、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、上で定義した $C_3 \sim C_8$ 複素環式を指す（すなわち、二価である）。特に示さない限り、「 $C_3 \sim C_8$ ヘテロアリーレン」は、それ自体で、または別の用語の部分として、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、上で定義した $C_3 \sim C_8$ ヘテロアリール基を指す（すなわち、二価である）。

【0062】

他に示さない限り、「 $C_3 \sim C_8$ 炭素環」は、それ自体で、または別の用語の部分として、親環系の環原子からの1個の水素原子の除去に由来する、3員、4員、5員、6員、7員または8員の二価の置換または非置換の飽和または不飽和の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 $C_3 \sim C_8$ 炭素環には、これらに限定されないが、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。

【0063】

他に示さない限り、「 $C_3 \sim C_8$ カルボシクロ」は、それ自体で、または別の用語の部分として、炭素環基の水素原子のもう1個が結合で置き換えられている、上記で定義した $C_3 \sim C_8$ 炭素環基を指す（すなわち、これは二価である）。

【0064】

他に示さない限り、用語「ヘテロアルキル」は、それ自体で、または別の用語と組み合わせ、特に明記しない限り、安定的な直鎖または分岐鎖炭化水素、またはこれらの組合せを意味し、これは完全飽和しており、または1～3の不飽和度を含有し、記述した数の炭素原子、ならびにO、N、SiおよびSからなる群から選択される1～10個、好ましくは1～3個のヘテロ原子からなり、ここで窒素および硫黄原子は、任意選択で酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、任意選択で四級化されていてもよい。ヘテロ原子（複数可）O、NおよびSは、ヘテロアルキル基の任意の内部の位置において、またはアルキル基が分子の残部に結合している位置において配置し得る。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て、ヘテロアルキル基の任意の位置において配置し得る。例には、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-NH-C(O)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-O-CH_3$ 、および $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ が含まれる。2個までのヘテロ原子は、連続的、例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ および $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ でよい。典型的には、 $C_1 \sim C_4$ 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、 $C_1 \sim C_3$ 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】

他に示さない限り、用語「ヘテロアルキレン」は、それ自体で、または別の用語と組み合わせ、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ および $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ によって例示されるような（上記で考察するような）ヘテロアルキルに由来する二価基を意味する。ヘテロアルキレン基について、ヘテロ原子はまた、鎖末端の一方または両方を占めることができる。またさらに、アルキレンおよびヘテロアルキレン連結基について、連結基の配向は暗示されない。

【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せられて、ヘテロアルキルであって、本明細書で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 $-C(CH_3)CH_2NH_2$ などの分岐種をさらに含む。代替的に、アミノアルキルは、本明細書で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、アミノ部分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個の 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して述べる場合、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。

【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ラジカルまたはシクロアルキルラジカルを意味し、この場合、アルキルラジカ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個の

10

20

30

40

50

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、窒素を置換しているアルキル部分は、独立して選択される。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 $C_1 \sim C_6$ 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' が、それらが結合している窒素と一緒にあって、複素環式環を定義する。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称される。 R' の一方が水素であり、もう一方がアルキルである場合、この部分は、時として、二級アミノ基と称される。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一層反応性が高い一方、三級アミンは、塩基性がより高い。

10

【0068】

「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、置換基により置換されている。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 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=S)R'$ 、 $-C_2OR'$ 、 $-CO_2^-$ 、 $-C(=S)OR'$ 、 $-C(=O)SR'$ 、 $-C(=S)SR'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、 $-C(=S)N(R')_2$ および $-C(=NR)N(R')_2$ が含まれ、各 X は、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、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_{20}$ 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。

20

【0069】

さらに一般には、置換基は、 $-X$ 、 $-R'$ 、 $-OH$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R'_2)-N(R')_3$ 、 $=NR'$ 、 $-NR'C(=O)R'$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NR'$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=S)R'$ 、 $-C(=O)N(R'_2)-C(=NR)N(R')_2$ および $-C(=NR)N(R')_2$ からなる群から選択される（各 X は、 $-F$ および $-Cl$ からなる群から独立して選択される）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、各 X は、 $-F$ であり、 R' はそれぞれ、水素、 $-C_1 \sim C_{20}$ 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。一部の態様では、アルキル置換基は、 $-N(R')_2$ 、 $-N(R')_3$ および $-C(=NR)N(R')_2$ からなる基から選択され、 R' は、水素および $-C_1 \sim C_{20}$ 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、やはり置換されていてもよい。

40

【0070】

「保護基」は、本明細書において使用する場合、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

50

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。他の場合では、保護基は、非保護ヘテロ原子の求核性および／もしく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の妨害を回避し、ヒドロキシルは、通常、アルキルエーテルまたはヘテロシクロアルキルエーテル（例えば、メチルエーテ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、メトキシメチルエーテ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（TBDPS）、tert-ブチルジメチルシリル（TBS/TBDMS）、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 $-N(R^{PR})_2$ にあるような一級アミン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。

【0071】

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、新規に形成される分子の精製の間の、望ましくない副反応または保護基の早すぎる喪失を阻止または回避することが可能な場合に好適であり、そのような新規に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。

【0072】

「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、芳香族アルコールとは、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として、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一層大きな部分に組み込まれていてもよく、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。

【0073】

「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）、または1つ、2つもしくは3つの必要に応じて置換されている（substitued）分岐状または非分岐状のアルキル置換基を有して、直鎖状構造または環式構造内に一級アルコール、または二級脂肪族アルコール、また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る、この構造の置換基であってもよい。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。

【0074】

「アリールアルキル」または「ヘテロアリールアルキル」は、本明細書において使用する場合、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

ルキル基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、一層大きな構造または部分に結合している。

【0075】

「電子求引基 (EWG)」は、本明細書において使用する場合、どちらか、より主要となる、誘起的におよび／または共鳴のどちらかにより（すなわち、官能基または原子は、誘起的に電子吸引力となり得るが、共鳴により総合的に電子供与性となることがある）、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、陰イオンまたは電子に富む部分を安定化させる傾向がある。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、一層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、出現する毎に、水素および $C_1\sim 6$ アルキル、および本明細書に記載されているあるO連結部分（アシルオキシなど）からなる群から独立して選択される。

【0076】

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）をやはり含むことができる。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がある。

【0077】

「脱離基能」とは、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、遊離薬物として、コンジュゲート内での自壊的事象の活性化の後に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、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なしに変化し得る（すなわち、カンプトテシンは、自壊的部分に直接、結合しており、介在性メチレンカルバメート単位を有さない場合）。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、共役塩基の酸性は弱い。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が使用されない場合（すなわち、カンプトテシンが、直接、自壊的部分に結合しているもの）に、コンジュゲートから放出される薬物の官能基の pK_a に関連するであろう。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。他の因子が、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が、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ろう。別の考慮点は、あまり低い 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期喪失による、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、カンプトテシンの許容されない喪失を受けることなく、遊離薬物が効率的に放出することを可能にする 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、自壊時に生成する。

【0078】

「スクシンイミド部分」とは、本明細書において使用する場合、スクシンイミド環系が

らなる有機部分を指し、この環系は、通常、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からさらになる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ヒ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からなり、この部分は、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。

【0079】

「酸-アミド部分」とは、本明細書において使用する場合、加水分解によりそのカルボニル-窒素結合の1つの開裂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り、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を低くする。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対して少なくとも部分的に寄与し得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。

【0080】

用語「プロドラッグ」とは、本明細書において使用する場合、化学的過程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、身体内で一層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。

【0081】

多くの場合において、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（すなわち、A、W、Y）またはカンプトテシンDのどちらか一方の構成要素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基、ケトン基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基またはアミノ基、エステル結合を形成するカルボン酸基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。以下の表は、反応部位の反応後に形成することができる、反応性基、反応部位および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、表中のR'およびR''部分は、例示的な官能基の1つへのRGの変換時に実現する結合形成と適合可能な任意の有機部分（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基、アリール基またはヘテロアリール基）であるのが効果的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必要に応じた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、必要に応じた二次リンカー、カンプトテシン、安定性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がやはり理解されている。

10

20

30

40

50

【化 5】

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''

10

【0082】

同位体標識化合物はまた、本開示の範囲内にある。本明細書において使用する場合、「同位体標識化合物」または「同位体誘導体」とは、その各々が本明細書に記載されているその医薬塩およびプロドラッグを含めた、現在開示されている化合物であって、1個または複数の原子が、天然において、通常、見いだされる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている、上記の化合物を指す。現在開示されている化合物に組み込まれ得る同位体の例には、それぞれ、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸Fおよび³⁶Clなどの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が含まれる。

20

【0083】

現在開示されている化合物を同位体標識することによって、本化合物は、薬物および／または基質組織分布アッセイに有用となることがある。トリチウム化(³H)および炭素-14(¹⁴C)標識されている化合物は、特に、調製の容易さおよび検出能のために特に好ましい。さらに、重水素(²H)などのより重い同位体による置換によって、一層大きな代謝安定性に起因するある種の治療的利点、例えば、*in vivo*半減期の増大または投与必要量の低減をもたらすことができ、したがって、一部の状況では好ましいことがある。その医薬塩、エステルおよびプロドラッグを含めた、現在開示されている同位体標識化合物は、当分野で公知の任意の手段によって調製することができる。有益性はまた、通常、多量に存在する¹²Cを¹³Cで置き換えることから得ることもできる(WO 2007/005643、WO 2007/005644、WO 2007/016361およびWO 2007/016431を参照されたい)。

30

【0084】

例えば、一次速度論的同位体効果によって、化合物の酸化的代謝を操作する目的のために、重水素(²H)が、本明細書において開示されている化合物に組み込まれ得る。一次速度論的同位体効果とは、同位体核の交換から生じる化学反応に関する速度変化であり、これは、転じて、この同位体交換後の共有結合性結合形成に必要な基底状態エネルギーの変化によって引き起こされる。より重い同位体に変換すると、化学結合に対する基底状態エネルギーの低下が通常、もたらされ、こうして、律速となる結合開裂の速度の低下が引き起こされる。この結合開裂が、多生成物反応の配位に沿って、鞍点領域でまたはその近傍で起こる場合、生成物分布の速度が実質的に改変され得る。説明すると、重水素が交換不可能な位置にある炭素原子に結合している場合、速度差 $k_M/k_D = 2 \sim 7$ が典型である。この速度差が、酸化を受けやすい、本明細書において開示されている化合物に首尾よ

40

50

く適用されると、*in vivo*でのこの化合物のプロファイルは、顕著に改変されて、薬物動態特性の改善をもたらし得る。

【0085】

治療剤を発見および開発する場合、当業者は、*in vitro*での所望の特性を維持すると同時に、薬物動態パラメータを最適化することが可能である。乏しい薬物動態プロファイルを有する多数の化合物が、酸化的代謝を受けやすいと想定することが妥当である。現在利用可能な *in vitro*での肝臓のミクロソームアッセイは、このタイプの酸化的代謝の過程に関する有用な情報をもたらし、このことは、ひいては、このような酸化的代謝に対する耐性による安定性の改善を伴って、本明細書において開示されているものの重水素化化合物の妥当な設計が可能になる。それによって、本明細書に開示されている化合物の薬物動態プロファイルの顕著な改善が得られ、*in vivo*での半減期 ($t_{1/2}$)、極大治療作用時濃度 (C_{max})、用量応答曲線下面積 (AUC) および F の増大に関して、ならびにクリアランス、用量および物質費用の低減に関して、定量的に表すことができる。

【0086】

以下のことが上記を例示するために意図されている：酸化的代謝に対する潜在的な攻撃部位、例えば、ベンジル水素原子、および窒素原子に結合している水素原子を複数有する化合物は、水素原子を様々に組み合わせたものが重水素原子により置き換えられ、その結果、これらの水素原子の一部、大部分または全部が重水素原子により置き換えられた一連の類似体として調製される。半減期の決定により、酸化的代謝に対する耐性の改善が改善される程度の範囲の好都合なおよび正確な決定が可能となる。このように、親化合物の半減期は、このタイプの重水素-水素交換の結果として、最大で100%まで延長され得ると決定される。

【0087】

本明細書において開示されている化合物における重水素-水素交換を使用して、望ましくない毒性代謝産物を減量またはなくすために、開始化合物の代謝産物スペクトルの好都合な改変を実現することもできる。例えば、毒性代謝産物が、酸化的な炭素-水素 (C-H) 結合切断により生じる場合、重水素化類似体は、特定の酸化が律速工程ではない場合でさえも、望ましくない代謝産物の生成が大幅に低減する、またはなくなるであろうと推定するのが妥当となり得る。重水素-水素交換に関する、当技術の状況に関するさらなる情報は、例えば、Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reid et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994 および Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993に見いだされ得る。

【0088】

本発明によって想起される置換基および変数の組合せは、安定な化合物の形成をもたらすものだけである。用語「安定な」とは、本明細書において使用する場合、製造を可能にするほど十分な安定性を有しており、かつ本明細書において詳述される目的（例えば、対象への治療的投与または予防的投与）に有用となるほど十分な期間、化合物の完全性を維持する化合物を指す。

【0089】

本発明の化合物は、その調製に続いて、好ましくは単離および精製されて、95%またはそれより高い重量基準（「実質的に純粋な」）の量を含有する組成物が得られ、この化合物は、次に、本明細書に記載されている通りに使用または製剤化される。ある種の実施形態では、本発明の化合物は、99%を超えて純粋である。

実施形態

【0090】

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一層詳細な議論が続く。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

【0091】

1つの態様では、本明細書には、以下の式：

$L - (Q - D)_p$

または薬学的に許容されるその形態〔式中、

Lは、リガンド単位であり、

Qは、以下：

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

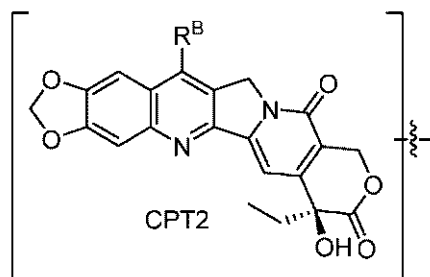
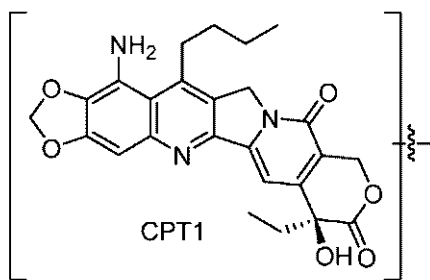
10

（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、
 L^P は、並列コネクター単位であり、 S^* は、結合または分断剤であり、RLは2～8個
 のアミノ酸を含むペプチドであり、Yは、スペーサー単位である）

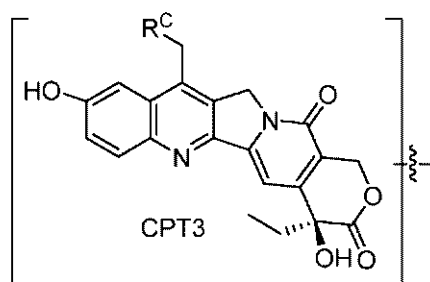
から選択される式を有するリンカー単位であり、

Dは、以下：

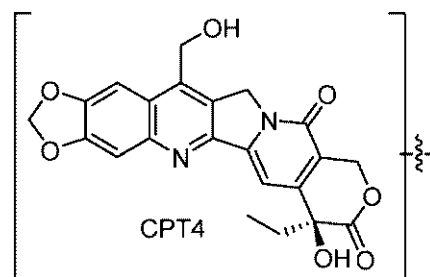
【化6】



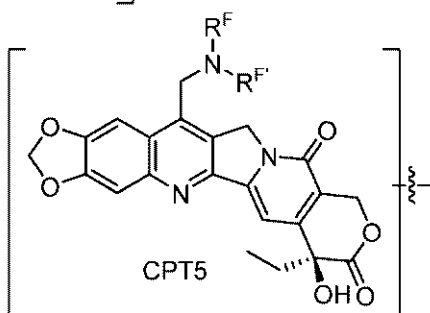
20



30



または



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、 $C_3 \sim C_8$ 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、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアリル、

50

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 ヒドロキシアルキル) (C₁～C₄ アルキル) アミノ C₁～C₈ アルキル、ジ(C₁～C₄ アルキル) アミノ C₁～C₈ アルキル、C₁～C₄ ヒドロキシアルキル C₁～C₈ アミノアルキル、C₂～C₆ ヘテロアルキル、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、各々が結合している窒素原子と合わさり、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 個の置換基を有する 5 員、6 員または 7 員環を形成し、

10

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 から選択される 0～3 個の置換基により置換されており、

p は、約 1～約 16 であり、

Q は、CPT 1、CPT 2、CPT 3、CPT 4 または CPT 5 に存在するヒドロキシル基またはアミン基のいずれか 1 つを介して結合している)

からなる群から選択される薬物単位である]

20

を有するカンプトテシンコンジュゲートが提供される。

【0092】

1 つの態様では、本明細書には、以下の式：

L－(Q－D)_p

または薬学的に許容されるその形態 [式中、

L は、リガンド単位であり、

Q は、以下：

－Z－A－S*－RL－；－Z－A－L^P(S*)－RL－；－Z－A－S*－RL－Y－
－；および－Z－A－L^P(S*)－RL－Y－

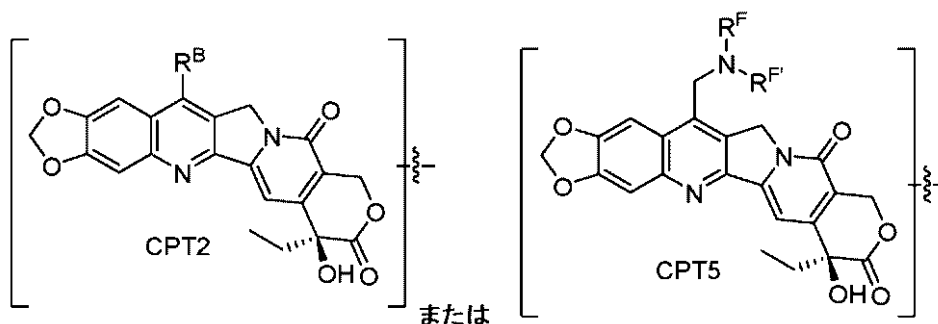
(式中、Z は、ストレッチャー単位であり、A は、結合またはコネクター単位であり、L^P は、並列コネクター単位であり、S* は、結合または分断剤であり、RL は 2～8 個のアミノ酸を含むペプチドであり、Y は、スペーサー単位である)

30

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：

【化 7】



40

(式中、

R^B は、H、－(C₁～C₄) アルキル－OH、－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^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、

50

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ヒドロキシアアルキル)(C₁～C₄アルキル)アミノC₁～C₈アルキル、ジ(C₁～C₄アルキル)アミノC₁～C₈アルキル、C₁～C₄ヒドロキシアアルキルC₁～C₈アミノアルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₈アルキルC(O)－、C₁～C₈ヒドロキシアアルキル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、各々が結合している窒素原子と合わさり、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個の置換基を有する5員、6員または7員環を形成し、

10

R^B、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から選択される0～3個の置換基により置換されており、

pは、約1～約16であり、

Qは、CPT2またはCPT5に存在するヒドロキシル基またはアミン基のいずれか1つを介して結合している)

20

からなる群から選択される薬物単位である]

を有するカンプトテシンコンジュゲートが提供される。

【0093】

さらに別の態様では、本明細書には、以下の式：

L－(Q－D)_p

または薬学的に許容されるその形態 [式中、

Lは、リガンド単位であり、

Qは、以下：

－Z－A－S*－RL－；－Z－A－L^P(S*)－RL－；－Z－A－S*－RL－Y－
－；および－Z－A－L^P(S*)－RL－Y－

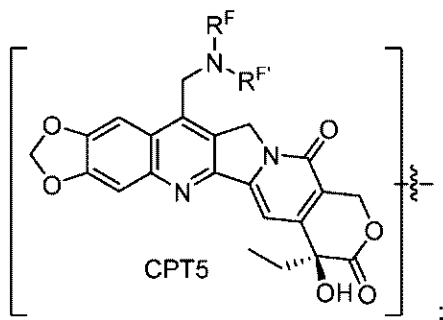
30

(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、L^Pは、並列コネクター単位であり、S*は、結合または分断剤であり、RLは2～8個のアミノ酸を含むペプチドであり、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、以下の構造式：

【化8】



40

(式中、

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ヒドロキシアアルキル)(C₁～C₄アルキル)アミノC₁～C₈アルキル、ジ(C₁～C₄アルキル)アミノC₁～C₈アルキル、C₁～C₄ヒドロキシアアルキルC₁～C₈アミノア

50

ルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシルアルキル $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_8$ 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、各々が結合している窒素原子と合わさり、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個の置換基を有する5員、6員または7員環を形成し、

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個の置換基により置換されており、

p は、約1～約16であり、

Q は、 $CPT5$ に存在するヒドロキシル基またはアミン基のいずれか1つを介して結合している]

を有する薬物単位である]

を有するカンプトテシンコンジュゲートが提供される。

【0094】

実施形態の1つの群では、 D は、式 $CPT5$ を有する。

【0095】

実施形態の1つの群では、 D は、式 $CPT2$ を有する。

【0096】

実施形態の1つの群では、 D は、式 $CPT3$ を有する。

【0097】

実施形態の1つの群では、 D は、式 $CPT4$ を有する。

【0098】

実施形態の1つの群では、 D は、式 $CPT1$ を有する。

【0099】

一部の実施形態では、薬学的に許容される形態は、薬学的に許容される塩である。

【0100】

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。

【0101】

実施形態の別の群では、 Q は、以下：

$-Z-A-L^P(S^*)-RL-$ および $-Z-A-L^P(S^*)-RL-Y-$ からなる群から選択される式を有する。

【0102】

実施形態の1つの群では、カンプトテシンコンジュゲートは、式 $CPT1$ を有する薬物単位を含み、以下：

10

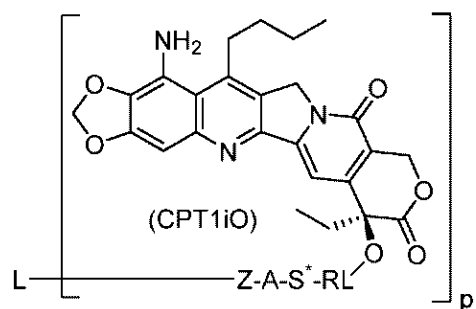
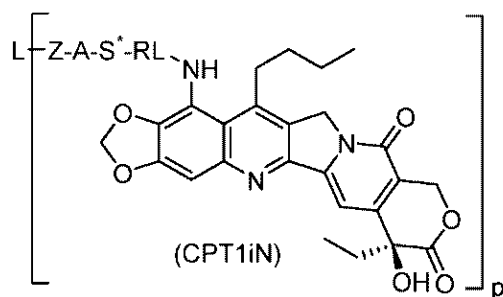
20

30

40

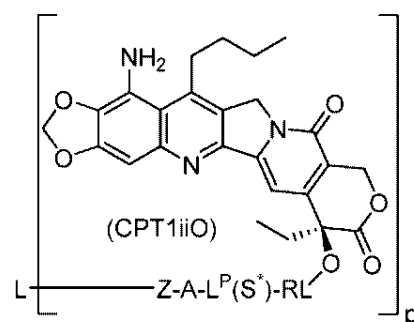
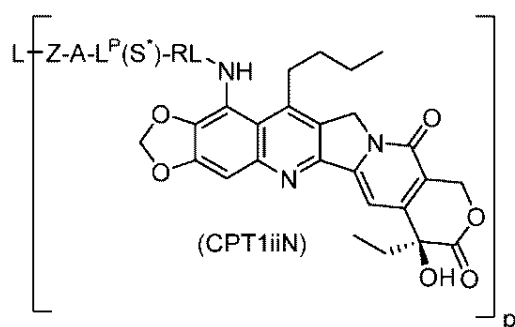
50

【化 9】

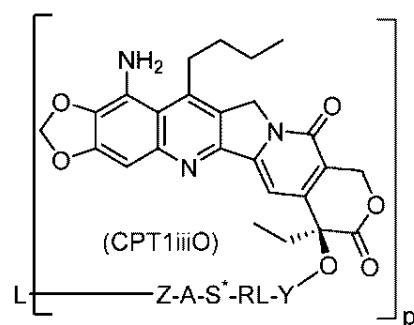
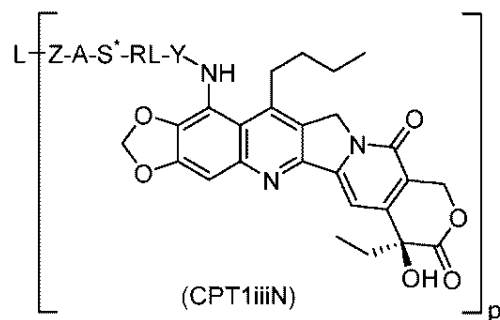


10

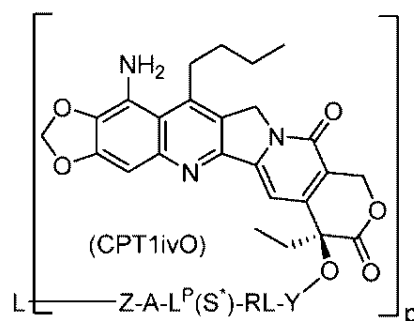
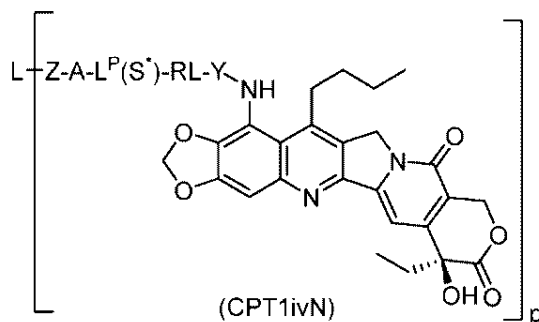
【化 10】



20



30



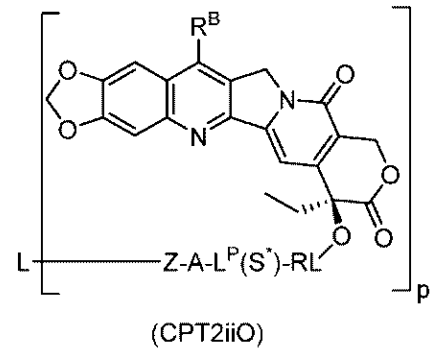
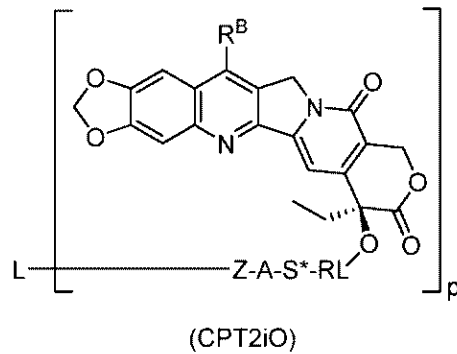
40

(式中、基 L、Z、A、S^{*}、L^P、RL および Y は、上、および本明細書において具体的に列挙されている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) から選択される式によって表される。

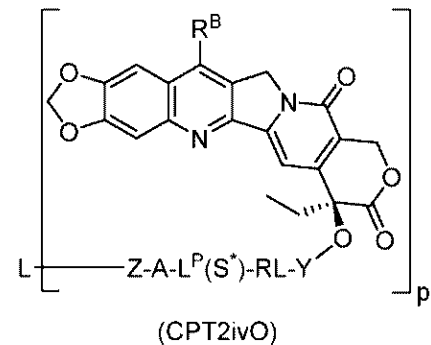
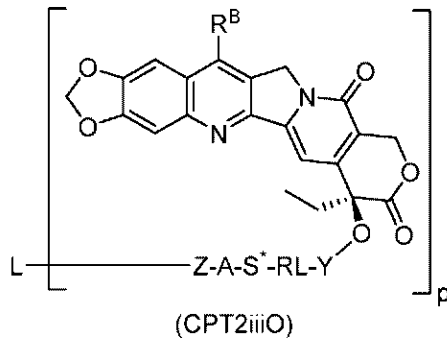
【0103】

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、式 CPT2 を有する薬物単位を含み、以下：

【化 1 1】



10



20

(式中、基 L 、 Z 、 A 、 S^* 、 L^P 、 RL および Y は、上、および本明細書において具体的に列挙されている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) から選択される式によって表される。

【0104】

実施形態の 1 つの群では、 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メンバーである。

【0105】

実施形態の 1 つの群では、 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メンバーであり、 R^B のシクロアルキル部分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) $_2$ から選択される 0 ~ 3 個の置換基により置換されている。

30

【0106】

実施形態の別の群では、 R^B は、 H 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、1-エチルプロピルまたはヘキシルである。他の実施形態では、 R^B は、クロロメチルまたはブromoメチルである。他の実施形態では、 R^B は、フェニルまたはハロ置換フェニルである。他の実施形態では、 R^B は、フェニルまたはフルオロフェニルである。

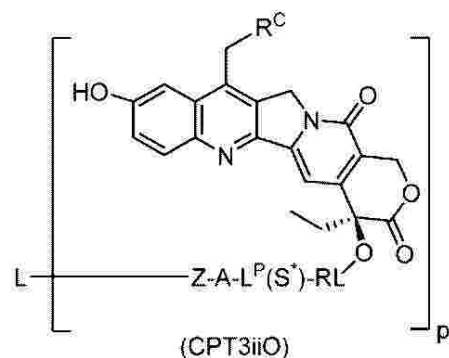
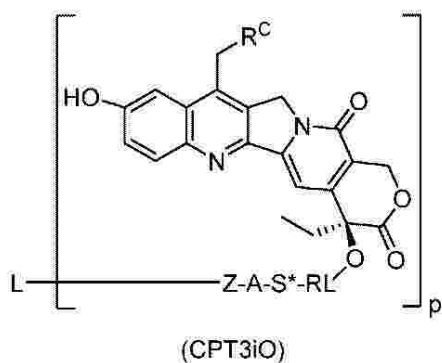
40

【0107】

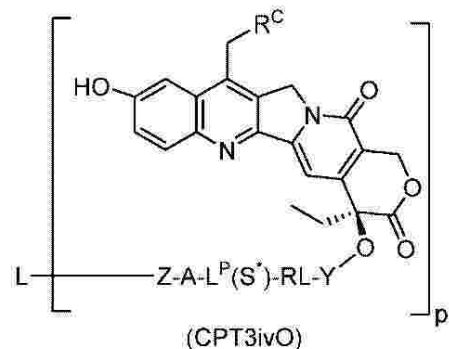
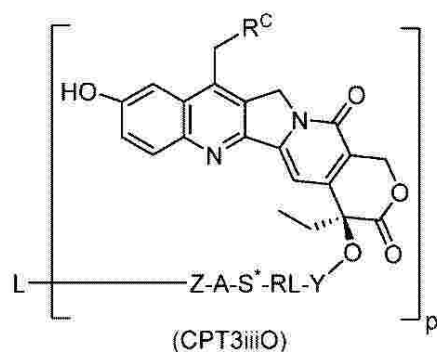
実施形態の別の群では、カンプトテシンコンジュゲートは、式 $CPT3$ を有する薬物単位を含み、以下：

50

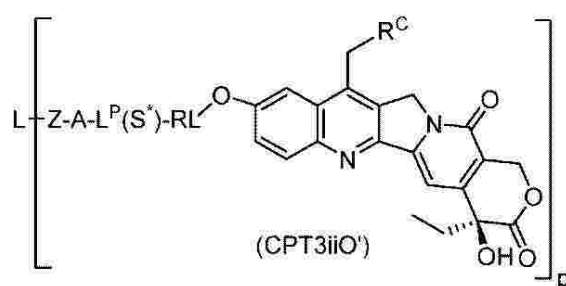
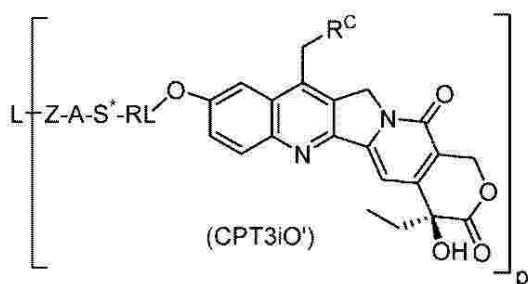
【化 1 2】



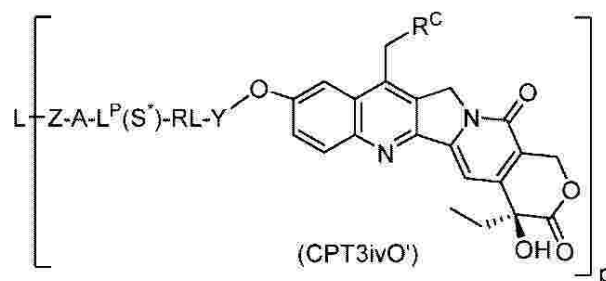
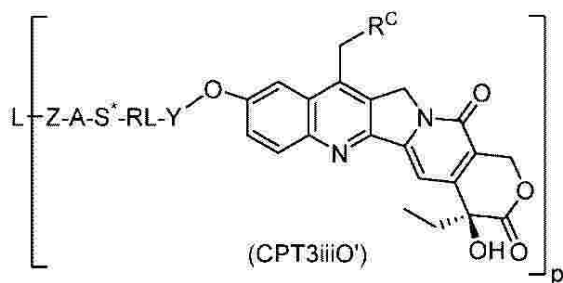
10



20



30



40

(式中、基 L 、 Z 、 A 、 S^* 、 L^P 、 RL および Y は、上、および本明細書において具体的に列挙されている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) から選択される式によって表される。

【0108】

実施形態の 1 つの群では、 R^C は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^C は、メチルである。

【0109】

実施形態の 1 つの群では、 R^C は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

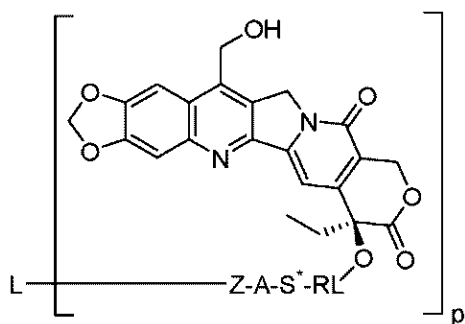
【0110】

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、式 CPT 4 を有する薬物単

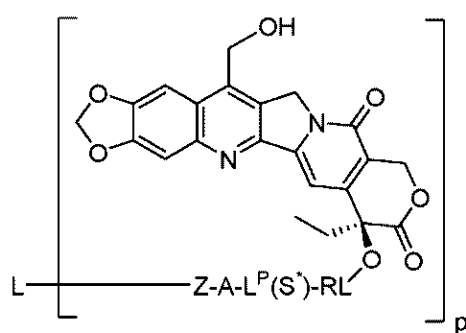
50

位を含み、以下：

【化 1 3】

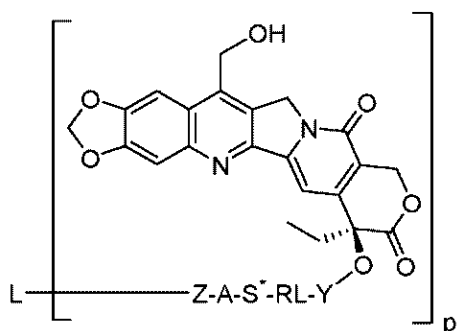


(CPT4iO)

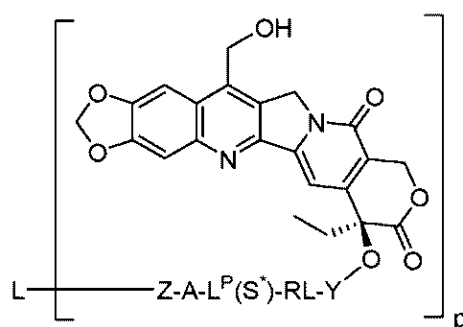


(CPT4iiO)

10



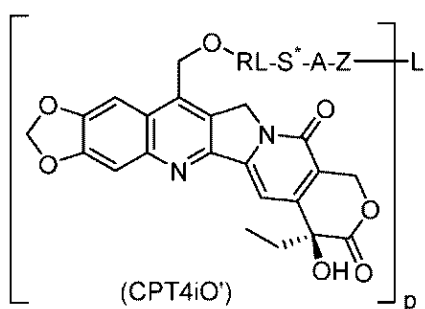
(CPT4iiiO)



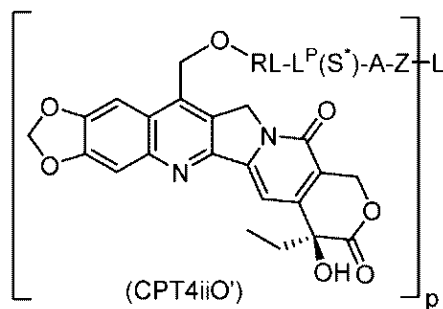
(CPT4ivO)

20

【化 1 4】

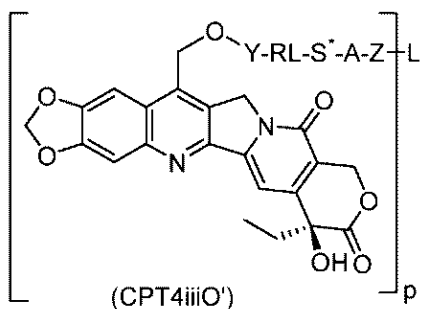


(CPT4iO')

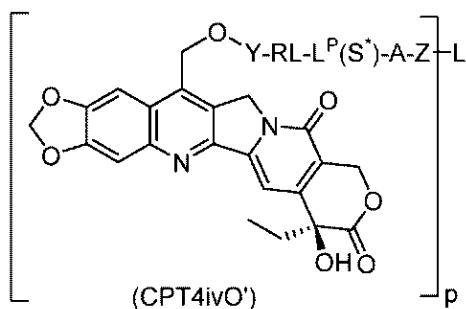


(CPT4iiO')

30



(CPT4iiiO')



(CPT4ivO')

40

(式中、基 L、Z、A、S^{*}、L^P、RL および Y は、上、および本明細書において具体的に列挙されている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) から選択される式によって表される。

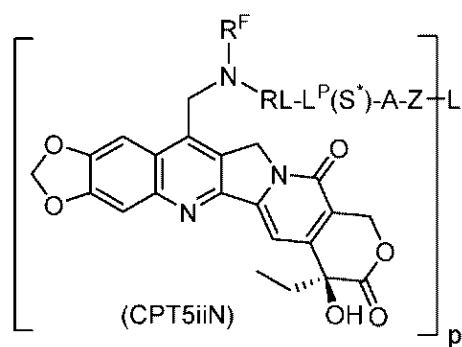
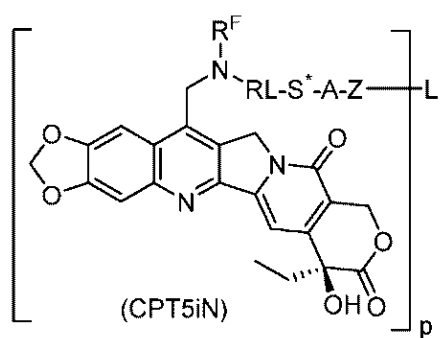
【0111】

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、式 CPT5 を有する薬物単

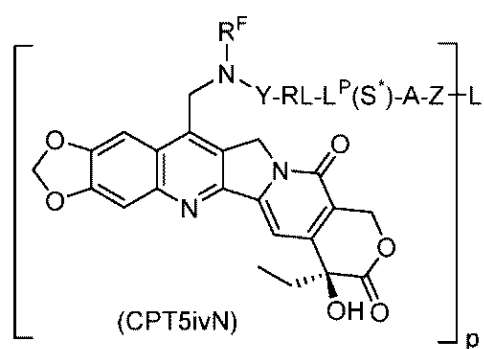
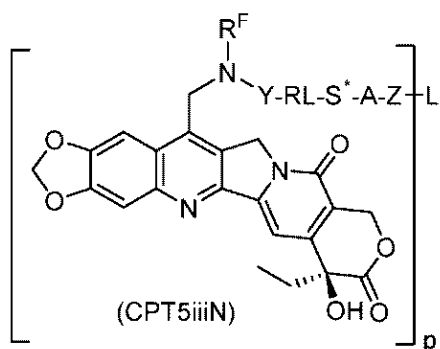
50

位を含み、以下：

【化 1 5 - 1】

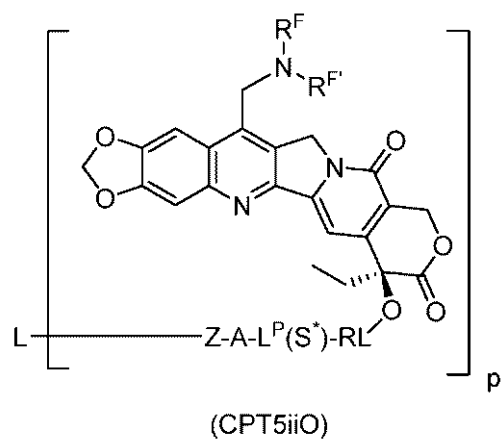
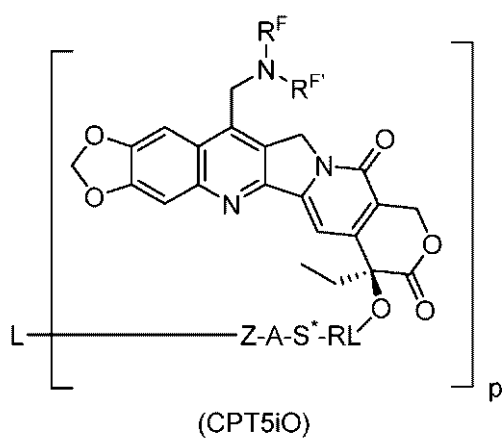


10

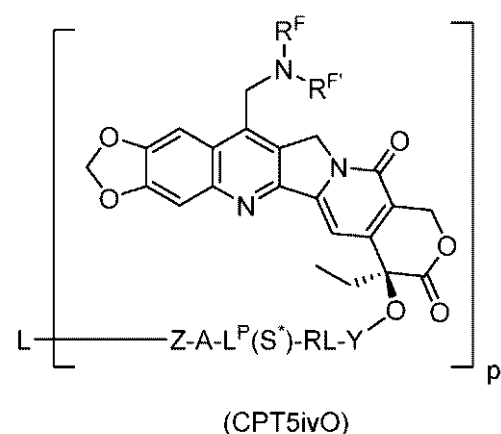
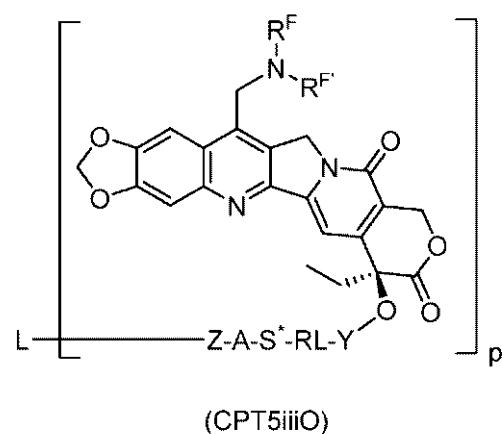


20

【化 1 5 - 2】



30



40

(式中、基 L、Z、A、S*、LP、RL および Y は、上、および本明細書において具体

50

的に列挙されている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) から選択される式によって表される。

【0112】

実施形態の1つの群では、 R^F と $R^{F'}$ のどちらも、Hである。

【0113】

実施形態の1つの群では、 R^F および $R^{F'}$ の少なくとも一方は、 $C_1 \sim C_8$ 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、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルC(O)ー、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキルC(O)ーおよび $C_1 \sim C_8$ アミノアルキルC(O)ーからなる群から独立して選択されるメンバーである。

10

【0114】

実施形態の1つの群では、 R^F および $R^{F'}$ はそれぞれ、 $C_1 \sim C_8$ 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、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルC(O)ー、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキルC(O)ーおよび $C_1 \sim C_8$ アミノアルキルC(O)ーからなる群から独立して選択されるメンバーである。

20

【0115】

実施形態の1つの群では、 R^F および $R^{F'}$ の少なくとも一方は、 $C_3 \sim C_{10}$ 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、 $C_1 \sim C_4$ 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個の置換基により置換されている。

【0116】

実施形態の1つの群では、 R^F および $R^{F'}$ はそれぞれ、H、 $C_3 \sim C_{10}$ 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、 $C_1 \sim C_4$ 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個の置換基により置換されている。

30

【0117】

一部の実施形態では、 R^F は、Hであり、 $R^{F'}$ は、 $C_1 \sim C_8$ アルキルである。

40

【0118】

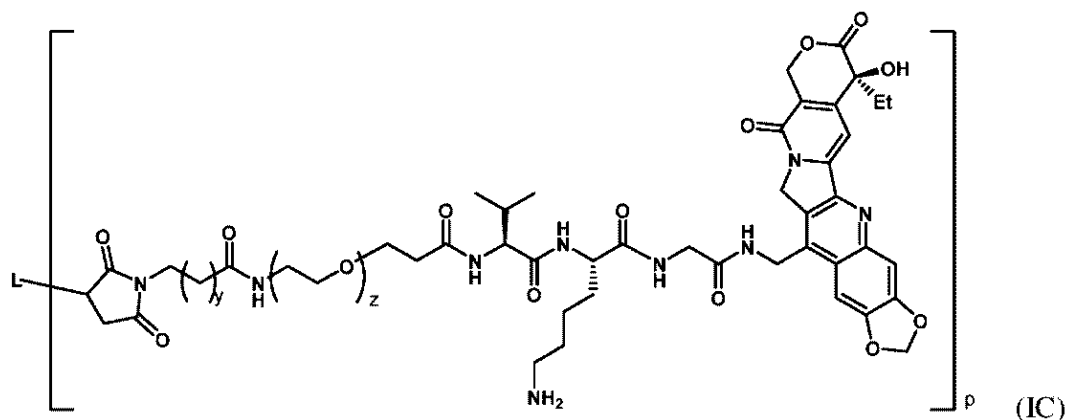
実施形態の1つの群では、 R^F および $R^{F'}$ は、各々が結合している窒素原子と合わさり、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、OC $_1 \sim C_4$ アルキル、NH $_2$ 、NHC $_1 \sim C_4$ アルキルおよびN($C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ から選択される0～3個の置換基を有する、5員環、6員環または7員環を形成する。

【0119】

一部の実施形態では、カンプトテシンコンジュゲートは、式(IC)：

50

【化 1 6】



10

または薬学的に許容されるその塩

(式中、

y は、1、2、3もしくは4であるか、または1もしくは4であり、

z は、2～12の整数であるか、または2、4、8もしくは12であり、

p は、1～16である)

を有する。

20

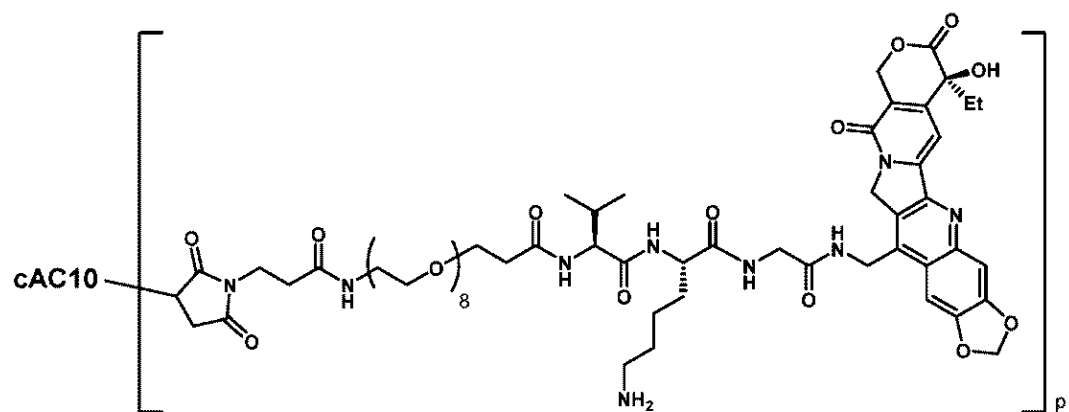
【0120】

これらの実施形態の一部の態様では、p は、2、3、4、5、6、7、8、9または10である。一部の態様では、p は、2、4または8である。

【0121】

一部の実施形態では、カンプトテシンコンジュゲートは、式：

【化 1 7】



30

または薬学的に許容されるその塩

(式中、p は、2、4または8であり、好ましくは、p は、8である)

を有する。

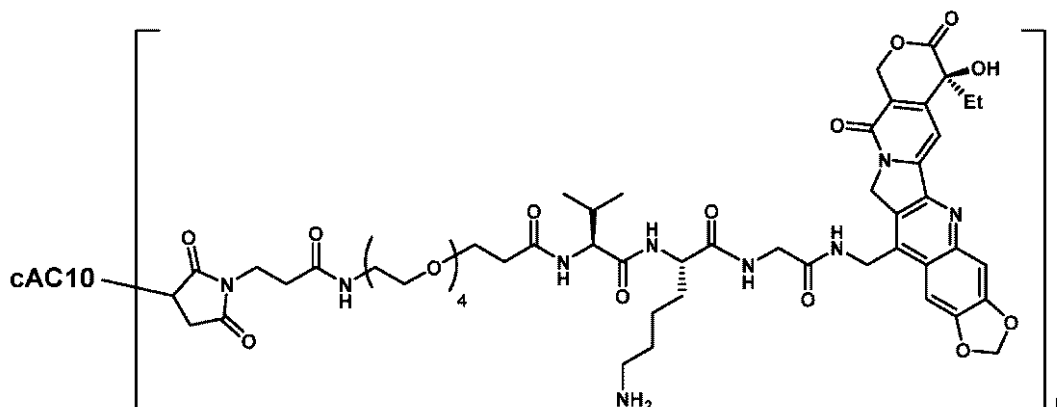
40

【0122】

一部の実施形態では、カンプトテシンコンジュゲートは、式：

50

【化 18】



10

または薬学的に許容されるその塩

(式中、 p は、2、4 または 8 であり、好ましくは、 p は、8 である) を有する。

【0123】

これらの実施形態の一部の態様では、 p は 8 である。

カンプトテシンーリンカー化合物

20

【0124】

一部の態様では、カンプトテシンコンジュゲートを調製する場合、標的化リガンドにコンジュゲーションする前に、完全な薬物ーリンカー組合せ物、またはリンカーの一部と組み合わせて薬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が中間化合物となる。こ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されておらず、したがって、標的化リガンドへのコンジュゲーションのための官能基を有する(すなわち、ストレッチャー単位前駆体、 Z' である)。一態様では、カンプトテシンーリンカー化合物は、カンプトテシン(本明細書において、式 CPT1、CPT2、CPT3、CPT4 および CPT5 として示されている)、およびペプチド放出可能なリンカー(RL)を含むリンカー単位(Q)であって、このペプチド放出可能なリンカー(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リンカー単位(Q)を含む。したがって、リンカー単位は、RL(これは、ペプチドリンカーである)に加えて、リガンド単位へのコンジュゲーションのための官能基であって、RLをリガンド単位に結合させる(直接または間接的)ことが可能な上記の官能基を含むストレッチャー単位前駆体(Z')を含む。一部の実施形態では、並列コネクター単位(L^P)は、側鎖の付属部分として分断剤(Partitioning Agent)(S^*)に付与することが望ましい場合、存在することができる。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とRLとの間に一層長い距離を付与することが望ましい場合に存在する。

30

【0125】

一態様では、カンプトテシンーリンカー化合物は、式 CPT1、CPT2、CPT3、CPT4 または CPT5 を有するカンプトテシン、およびリンカー単位(Q)からなり、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 L^P (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ペプチド放出可能なリンカーを含み、 Z' は、標的化リガンドへの共有結合を形成することが可能な官能基からなる。

40

【0126】

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、組み立ては、その構成要素群に関連して最良に記載される。一部の手順もやは

50

り、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組み立て順序ならびに一般条件は、当業者によって十分に理解されよう。

構成要素群

リガンド単位：

【0127】

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化薬剤である。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、または目的の他の標的分子に特異的かつ選択的に結合する。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またはCPT5）またはカンプトテシンを含有する薬物構成要素を標的させて、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（すなわち細胞外）に遊離薬物を後で放出することを可能にする。リガンド単位、Lには、これらに限定されないが、タンパク質、ポリペプチドおよびペプチドが含まれる。適切なリガンド単位は、例えば、抗体、例えば、完全長抗体およびその抗原結合フラグメント、インターフェロン、リンフォカイン、ホルモン、成長因子およびコロニー刺激因子、ビタミン、栄養素-輸送分子（これらに限定されないが、トランスフェリンなど）、または任意の他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化薬剤である。

【0128】

実施形態の1つの群では、リガンド単位は、ペプチド放出可能なリンカーを含むQ（リンカー単位）に結合している。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て、カンプトテシン薬物化合物とリガンド単位（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）との間に追加的な空間をもたらす目的、または組成物に溶解度を増大する特性をもたらす（例えば、分断剤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には、硫黄（一実施形態では、標的化リガンドのスルフヒドリル基に由来）、酸素（一実施形態では、標的化リガンドのカルボキシル基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）が挙げられる。それらのヘテロ原子は、リガンドの天然状態にある標的化リガンド上に、例えば天然に存在する抗体中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。

【0129】

一実施形態では、リガンド単位は、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。

【0130】

別の実施形態では、リガンド単位は、カンプトテシン-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）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。

【0131】

さらに別の態様では、リガンド単位は、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を介して、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。

【0132】

別の実施形態では、リガンド単位は、修飾されて、1個または複数のスルフヒドリル官能基をもたらしことができる1個または複数の炭水化物基を有する。カンプトテシンコンジュゲート中の化学的に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。

【0133】

さらに別の実施形態では、リガンド単位は、酸化させてアルデヒド（-CHO）官能基をもたらしことができる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）または関連種の結合のためのタンパク質の修飾のための他のプロトコルは、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）。

【0134】

一部の態様では、リガンド単位は、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、標的化リガンド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。標的化リガンドと相互作用するためのそのような能力を有するZ'の官能基は、リガンド単位の性質に依存するであろう。別の実施形態では、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のスルフヒドリル官能基により行われて、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、リガンド単位の天然状態にあるリガンド単位上に、例えば天然に存在する残基中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、リガンド単位に導入され得る。

【0135】

さらに別の実施形態では、リガンド単位は抗体であり、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される。したがって、別の実施形態では、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る。

【0136】

さらに別の実施形態では、リガンド単位は抗体であり、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、別の実施形態では、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。

【0137】

バイオコンジュゲートについて、薬物コンジュゲーションの部位は、コンジュゲーションの容易さ、薬物-リンカーの安定性、それゆえ得られたバイオコンジュゲートの生物物理学的特性に対する効果、および*in vitro*での細胞毒性を含めたいくつかのパラメータに影響を与えることができることが観察された。薬物-リンカー安定性に関して、薬物-リンカー部分のリガンド単位へのコンジュゲーションの部位は、コンジュゲートされる薬物-リンカー部分が脱離反応を受ける能力、一部の 경우에는、遊離薬物の早すぎる放出を引き起こす能力に影響を及ぼし得る。標的化リガンドへのコンジュゲーションのための部位には、例えば、還元後の鎖間ジスルフィド、および操作された部位における選択されたシステイン残基が含まれる。別の実施形態では、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させるコンジュゲーション法は、還元したジスルフィド

結合からのチオール残基を使用するコンジュゲーション法に比べると、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ション法は、脱離反応をより受けやすい部位のチオール残基（例えば、鎖間ジスルフィド還元由来する）を使用する。

【0138】

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である。例には、これらに限定されないが、トランスフェリン、上皮成長因子（「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」）、例えば、TGF- α およびTGF- β 、ワクチニア増殖因子（「VGF」）、インスリンおよびインスリン様成長因子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からのアポタンパク質が含まれる。

【0139】

特に好ましいリガンド単位は、抗体由来である。実際は、本明細書に記載されている実施形態のいずれかにおいて、リガンド単位は、抗体に由来し得る。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な集団である。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、またはそのフラグメント）に対する抗体の均質な集団である。目的の抗原に対するモノクローナル抗体（mAb）は、培養において連続細胞系による抗体分子の産生を実現する当技術分野において公知の任意の技術を使用することによって調製することができる。

【0140】

有用なモノクローナル抗体には、これらに限定されないが、ヒトモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体、またはキメラのヒトマウス（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フラグメントを含む。ヒトモノクローナル抗体は、多数の当技術分野で公知の技術のいずれかによって作製し得る（例えば、Tengら、1983年、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、80巻：7308～7312頁；Kozborら、1983年、Immunology Today、4巻：72～79頁；およびOlsersonら、1982年、Meth. Enzymol.、92巻：3～16頁）。

【0141】

抗体は、標的細胞（例えば、がん細胞抗原、ウイルス抗原、もしくは微生物抗原）に免疫特異的に結合する抗体の機能的活性フラグメント、誘導体もしくは類似体、または腫瘍細胞もしくはマトリックスに結合する他の抗体でよい。これに関しては、「機能的活性な」とは、フラグメント、誘導体または類似体が、標的細胞に免疫特異的に結合することができることを意味する。どのCDR配列が抗原に結合するかを決定するために、CDR配列を含有する合成ペプチドを、当技術分野において公知の任意の結合アッセイ方法（例えば、BIAコアアッセイ）によって、抗原を用いる結合アッセイにおいて使用することができる（例えば、Kabatら、1991年、Sequences of Protein of Immunological Interest、第5版、National Institute of Health, Bethesda, Md；Kabat Eら、1980年、J. Immunology、125巻（3号）：961～969頁を参照されたい）。

【0142】

他の有用な抗体は、これらに限定されないが、F(ab')₂フラグメント、Fabフラグメント、Fv、単鎖抗体、ダイアボディ、トリボディ、トリアボディ、scFv、scFv-Fvなどの抗体のフラグメント、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。

【0143】

さらに、標準的組換えDNA技術を使用して作製することができる、ヒトおよび非ヒトポーションの両方を含む組換え抗体、例えば、キメラ抗体およびヒト化モノクローナル抗体は、有用な抗体である。キメラ抗体は、異なるポーションが、異なる動物種、例えば、マウスモノクローナルに由来する可変領域およびヒト免疫グロブリン定常領域を有するものに由来する分子である。（例えば、参照により本明細書中にその全体が組み込まれている米国特許第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、非ヒト種からの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からのフレームワーク領域を有する非ヒト種からの抗体分子である。（例えば、参照により本明細書中にその全体が組み込まれている米国特許第5,585,089号を参照されたい。）このようなキメラ抗体およびヒト化モノクローナル抗体は、当技術分野で公知の組換えDNA技術によって、例えば、これらの各々が参照により本明細書中にその全体が組み込まれている、国際公開第WO87/02671号；欧州特許出願公開第0184187号；欧州特許出願公開第0171496号；欧州特許出願公開第0173494号；国際公開第WO86/01533号；米国特許第4,816,567号；欧州特許出願公開第012023号；Bertera、1988年、Science、240巻：1041～1043頁；Liuら、1987年、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、84巻：3439～3443頁；Liuら、1987年、J. Immunol.、139巻：3521～3526頁；Sunら、1987年、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、84巻：214～218頁；Nishimuraら、1987年、Cancer. Res.、47巻：999～1005頁；Woodら、1985年、Nature、314巻：446～449頁；およびShawら、1988年、J. Natl. Cancer Inst.、80巻：1553～1559頁；Morrison、1985年、Science、229巻：1202～1207頁；Oiら、1986年、BioTechniques、4巻：214頁；米国特許第5,225,539号；Jonesら、1986年、Nature、321巻：552～525頁；Verhoeyanら、1988年、Science、239巻：1534頁；およびBeidlerら、1988年、J. Immunol.、141巻：4053～4060頁に記載されている方法を使用して産生することができる。

【0144】

一部の例における（例えば、非ヒトまたはキメラ抗体に対する免疫原性が生じ得る場合）完全ヒト抗体はより望ましく、内在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ができないが、ヒト重鎖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産生することができる。

【0145】

抗体は、すなわち、このような共有結合による結合によって、抗体がその抗原結合免疫特異性を保持することを可能とする限り、任意のタイプの分子の共有結合による結合によって修飾されている類似体および誘導体を含む。例えば、限定するためではなく、抗体の誘導体および類似体は、例えば、グリコシル化、アセチル化、PEG化、リン酸化、アミド化、公知の保護基／ブロック基による誘導体化、タンパク質分解的切断、細胞抗体単位または他のタンパク質への連結などによってさらに修飾されているものを含む。多数の化学修飾のいずれかは、これらに限定されないが、特異的切断、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の技術によって行うことができる。さらに、類似体または誘導体は、1種または複数の非天然アミノ酸を含有することができる。

【0146】

抗体は、Fc受容体と相互作用するアミノ酸残基において修飾（例えば、置換、欠失または付加）を有することができる。特に、抗体は、抗FcドメインおよびFcRn受容体の間の相互作用に関与していると同定されているアミノ酸残基において修飾を有すること

ができる（例えば、参照により本明細書中にその全体が組み込まれている国際公開第WO 97/34631号を参照されたい）。

【0147】

がん細胞抗原に対して免疫特異的な抗体は、商業的に得ることができ、または当業者には公知の任意の方法、組換え発現技術などによって産生することができる。がん細胞抗原に対して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同様のデータベース、文献資料から、または通例のクローニングおよび配列決定によって得ることができる。

【0148】

特定の実施形態では、がんの処置のための公知の抗体を使用することができる。

10

【0149】

別の特定の実施形態では、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従って使用される。

【0150】

ある特定の実施形態では、有用な抗体は、活性化リンパ球上に発現する受容体または受容体複合体に結合することができる。受容体または受容体複合体は、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を含むことができる。

【0151】

一部の態様では、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。

20

【0152】

一部の態様では、カンプトテシンコンジュゲートに組み込まれる抗体は、CD30に特異的に結合する。別の態様では、カンプトテシンコンジュゲートに組み込まれる抗体は、国際特許公開第WO 02/43661号に記載されているcAC10抗CD30抗体である。一部の実施形態では、抗CD30抗体は、それぞれ、配列番号1、2、3、4、5および6のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2およびCDR-L3を含む。一部の実施形態では、抗CD30抗体は、配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、最後に(at last) 98%、少なくとも99%または100%が同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、最後に98%、少なくとも99%または100%が同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗CD30抗体は、配列番号9または配列番号10のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

30

【0153】

一部の態様では、カンプトテシンコンジュゲートに組み込まれる抗体は、CD70に特異的に結合する。別の態様では、カンプトテシンコンジュゲートに組み込まれる抗体は、国際特許公開第WO 2006/113909号に記載されているh1F6抗CD70抗体である。一部の態様では、カンプトテシンコンジュゲートに組み込まれる抗体は、CD48に特異的に結合する。別の態様では、カンプトテシンコンジュゲートに組み込まれる抗体は、国際特許公開第WO 2016/149535号に記載されているhMEM102抗CD48抗体である。一部の態様では、カンプトテシンコンジュゲートに組み込まれる抗体は、NTB-Aに特異的に結合する。別の態様では、カンプトテシンコンジュゲートに組み込まれる抗体は、国際特許公開第WO 2017/004330号に記載されているh20F3抗NTB-A抗体である。

40

カンプトテシン：

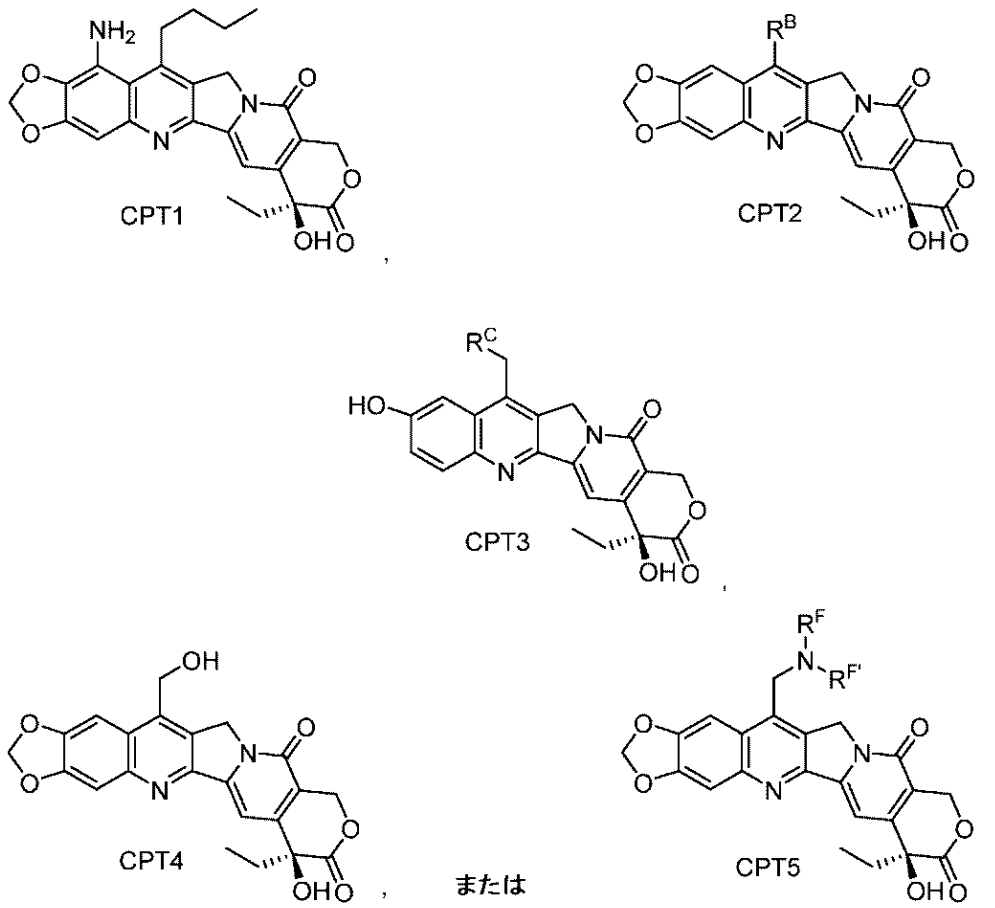
【0154】

本明細書に記載されている様々な態様および実施形態において利用されるカンプトテシ

50

ンは、本明細書に記載されている、以下の式：

【化 19】

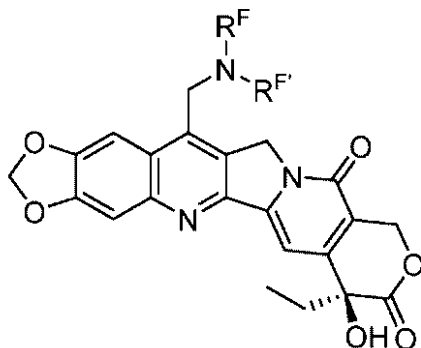


によって表される。

【0155】

特定の実施形態では、カンプトテシンは、以下の式：

【化 20】



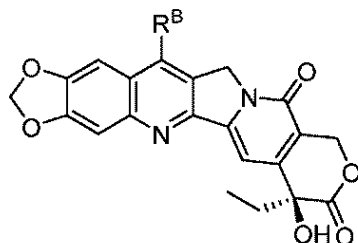
(式中、 R^F および $R^{F'}$ はそれぞれ、独立して、H、グリシル、ヒドロキシアセチル、エチルまたは 2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチルであるか、または R^F および $R^{F'}$ は、各々が結合している窒素原子と合わさり、5員、6員もしくは7員のヘテロシクロアルキル環を形成する) のものである。一部の態様では、 R^F および $R^{F'}$ は、それらの各々が結合している窒素原子と合わさり、6員環を形成する。一部の態様では、6員環は、モルホリニル基またはピペラジニル基である。一部の態様では、 R^F は、Hであり、 $R^{F'}$ は、グリシル、ヒドロキシアセチル、エチルまたは 2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチルである。

シ) エトキシ) エチルである。一部の態様では、 R^F は、Hであり、 R^F は、脂肪族基を含む。 R^F は、Hであり、 R^F は、アリール基を含む。一部の態様では、 R^F は、Hであり、 R^F は、アミド基を含む。一部の態様では、 R^F は、Hであり、 R^F は、エチレンオキシド基を含む。

【0156】

特定の実施形態では、カンプトテシンは、以下の式：

【化21】



10

または薬学的に許容されるその塩

(式中、 R^B は、 $-H$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $-O$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $-NH_2$ 、 $-C_1 \sim C_8$ 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、フェニルまたはフェニル $C_1 \sim C_4$ アルキルである) のものである。一部の態様では、 R^B は、 $C_1 \sim C_8$ アルキルを含む。一部の態様では、 R^B は、シクロプロピル、ペンチル、ヘキシル、*tert*-ブチルまたはシクロペンチル基を含む。

20

【0157】

さらに他のカンプトテシンは、本明細書に記載されているコンジュゲートおよび化合物の文脈において有用である。有効なことに、カンプトテシンは、式CPT1、CPT2、CPT3、CPT4およびCPT5として提供されるそのような構造に類似した5環または6環の縮合フレームワークを有するが、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ヘテロ原子が、リンカーへの組み込みに可能である、上記の官能基を含めた追加の基を有してもよく、コンジュゲートから遊離薬物として放出されることが可能である。一部の態様では、そのような官能基は、薬物に、リンカー単位(Q)への結合に利用可能な部位しか提供しない。得られる薬物-リンカー部分は、細胞傷害性作用、細胞分裂停止作用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その部分を有するカンプトテシンコンジュゲートから活性な遊離薬物を放出することができるものである。

30

【0158】

「遊離薬物」とは、薬物-リンカー部分から放出されると、存在する薬物を指す。一部の実施形態では、遊離薬物には、ペプチド放出可能なリンカー(RL)またはスペーサー単位(Y)基のフラグメントが含まれる。一部の実施形態では、ペプチド放出可能なリンカー基のフラグメントを含む遊離薬物は、生物学的に活性である。ペプチド放出可能なリンカーまたはスペーサー単位(Y)のフラグメントを含む遊離薬物は、放出可能な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)の基における結合の切断により放出されて、放出後に活性となる。一部の実施形態では、遊離薬物は、自壊的アセンブリ単位への結合のための薬物の官能基が、カンプトテシンコンジュゲートの構成要素(前に共有されたヘテロ原子以外)ともはや結合していないという点で、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、自壊的単位のメチレンカルバメート単位に組み込まれる。自壊的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、 $-$

40

50

O-Hとして遊離薬物上に存在する。

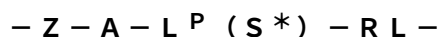
【0159】

一部の実施形態では、カンプトテシンは、生物学的に活性である。一部の実施形態では、このようなカンプトテシンは、トポイソメラーゼを阻害する、腫瘍細胞を死滅する、腫瘍細胞、がん細胞または腫瘍の成長を阻害する、腫瘍細胞もしくはがん細胞の複製を阻害する、総合的な腫瘍負荷を低下させる、またはがん性細胞の数を低下させる、あるいはがんもしくは自己免疫疾患に関連する1つまたは複数の症状を改善する、方法に有用である。このような方法は、例えば、がん細胞にカンプトテシン化合物を接触させるステップを含む。

リンカー単位 (Q)

【0160】

上記の通り、一部の実施形態では、連結基Qは、以下の式：



(式中、Zは、ストレッチャー単位であり、Aは、コネクター単位であり、 L^P は、並列コネクター単位であり、 S^* は、分断剤であり、RLは、ペプチド放出可能なリンカーであり、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。

【0161】

実施形態の1つの群では、Qは、以下：



(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、 S^* は、分断剤であり、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。

ストレッチャー単位 (Z) または (Z') :

【0162】

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の構成要素またはカンプトテシン-リンカー化合物、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働きをする他の中間体である。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。

【0163】

一部の態様では、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対して反応性があり、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に便利な部位を提供する。

【0164】

別の実施形態では、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対して反応性がある、求核性基を有する反応部位を有する。その目的のために有用な抗体上の求電子性基には、以下に限定されないが、アルデヒド基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

10

20

30

40

50

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、ヒドロキシルアミン、アミノ、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およびアリールヒドラジドが含まれる。抗体上の求電子性基は、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に便利な部位を提供する。

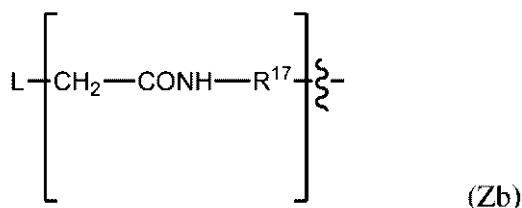
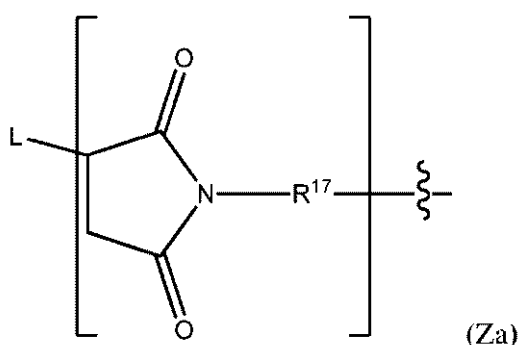
【0165】

一部の実施形態では、リガンド単位の硫黄原子は、標的化リガンドのチオール官能基と対応するストレッチャー単位前駆体のマレイミド部分との反応によって形成されるストレッチャー単位のスクシンイミド環系に結合している。他の実施形態では、リガンド単位のチオール官能基は、アルファハロアセトアミド部分と反応して、そのハロゲン置換基の求核的な置き換えにより、硫黄が結合したストレッチャー単位をもたらす。

【0166】

これらの実施形態の代表的なストレッチャー単位には、式ZaおよびZb（式中、リガンド単位は参照として示される）の角括弧内のものが含まれる：

【化22】



〔式中、波線は、並列コネクター単位（ L^P ）、または L^P が存在しない場合のコネクター単位（A）、または L^P が存在しない場合の分断剤（ S^* ）への結合位置を示し、 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- $C(=O)-$ 、 $-C_3 \sim C_8$ 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-、-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)]。

【0167】

一部の態様では、式Zaの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、xは、1~4の整数であり、R^aはそれぞれ、C₁~6アルキルおよびC₁~6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2つのR^a基は、それらが結合している窒素と合わさり、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基を形成する。

【0168】

例示的なストレッチャー単位は、式ZaまたはZbのものであり、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。

【0169】

別の例示的なストレッチャー単位は、式Zaのものであり、R¹⁷は、-C₁~C₅アルキレン-C(=O)-であり、アルキレンは、必要に応じて置換されているアミノアルキル、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、xは、1~4の整数であり、R^aはそれぞれ、C₁~6アルキルおよびC₁~6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2つのR^a基は、それらが結合している窒素と合わさり、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基を形成する。合成中に、塩基性単位の塩基性アミノ官能基は、保護基によって保護され得る。

【0170】

リガンド単位に結合したストレッチャー単位の例示的な実施形態は、以下の通りである：

10

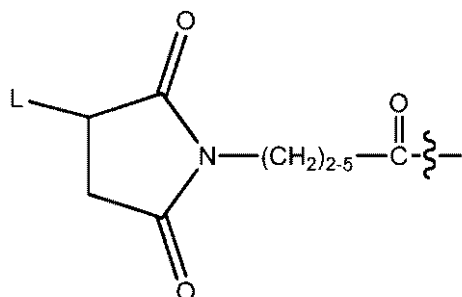
20

30

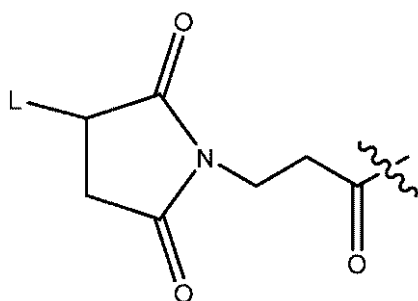
40

50

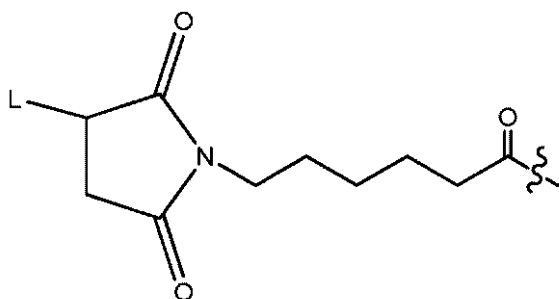
【化 2 3 - 1】



10

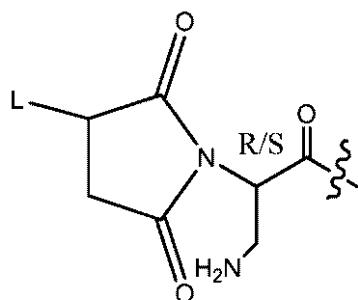


20

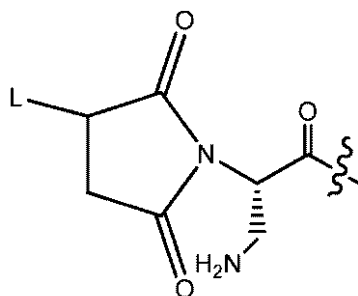


【化 2 3 - 2】

30



40



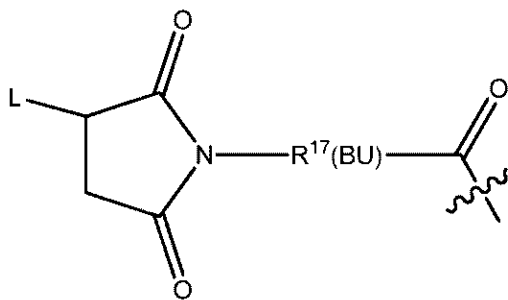
(式中、カルボニルに隣接する波線は、A および / または L^P の存在または非存在に応じて、上記の式中、L^P、A または S* への結合を示す)。

【0 1 7 1】

50

一部の好ましい実施形態では、ストレッチャー単位（Z）は、Lに結合している場合、式Z a'の構造：

【化24】



(Za')

10

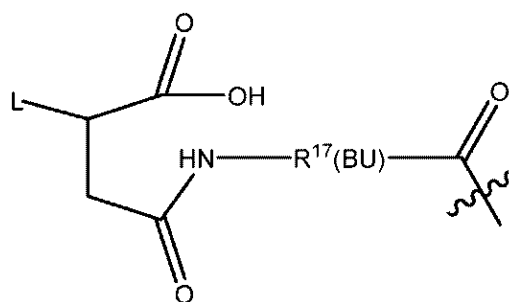
（式中、カルボニルに隣接する波線は、Aおよび／またはL^Pの存在または非存在に応じて、上記の式中、L^P、AまたはS^{*}への結合を示す。R¹⁷は、-C₁~C₅アルキレンであり、このアルキレンは、塩基性単位（BU）により置換されており、BUは、-(CH₂)_xNH₂、-(CH₂)_xNHR^aまたは-(CH₂)_xN(R^a)₂であり、xは、1~4の整数であり、R^aはそれぞれ、C₁~C₆アルキルおよびC₁~C₆ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか、またはR^aの両方が、それらが結合している窒素と一緒に、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基を定義する）によって表されるスクシンイミド部分からなる。

20

【0172】

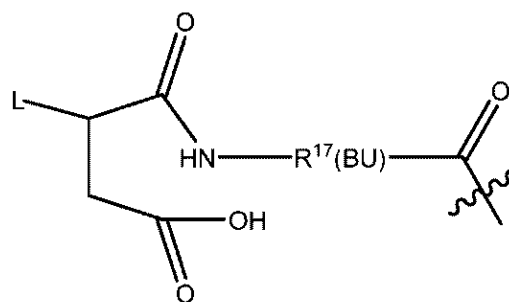
リガンド単位—置換スクシンイミドは、加水分解された形態で存在することがあることが理解されよう。それらの形態は、Lに結合したZ a'の加水分解に関して以下に例示されており、その加水分解に由来する位置異性体を表す構造は、式Z b'およびZ c'である。したがって、他の好ましい実施形態では、ストレッチャー単位（Z）は、Lに結合している場合、以下：

【化25】



(Zb')

30



(Zc')

40

（式中、R¹⁷に結合したカルボニルに隣接する波線は、Aおよび／またはL^Pの存在または非存在に応じて、Z a'に関して定義した通りである。R¹⁷は、-C₁~C₅アルキレンであり、このアルキレンは、塩基性単位（BU）により置換されており、BUは、(CH₂)_xNH₂、-(CH₂)_xNHR^aまたは-(CH₂)_xN(R^a)₂であり、x

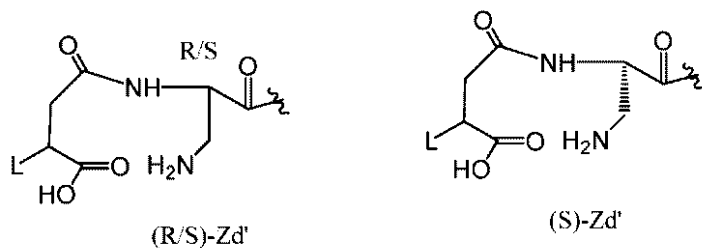
50

は、1～4の整数であり、 R^a はそれぞれ、 $C_1\sim 6$ アルキルおよび $C_1\sim 6$ 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、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基を定義する）によって表される酸アミド部分からなる。

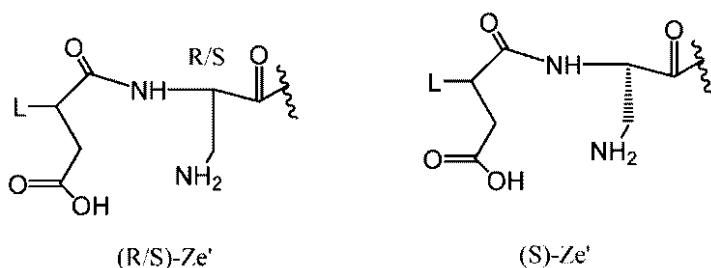
【0173】

一部の実施形態では、ストレッチャー単位（Z）は、Lに結合している場合、式Zd'またはZe'の構造：

【化26】



10



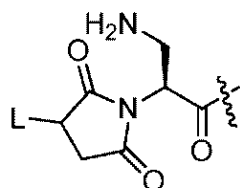
20

（式中、カルボニルに隣接する波線は、Za'に関して定義されている通りである）によって表される酸アミド部分からなる。

【0174】

好ましい実施形態では、ストレッチャー単位（Z）は、Lに結合している場合、以下の構造：

【化27】

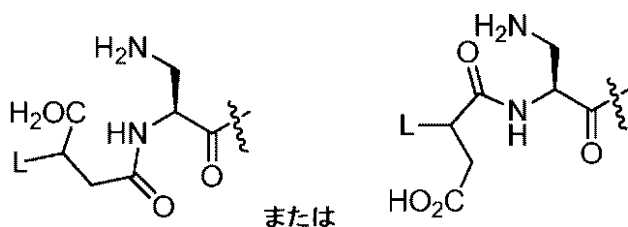


30

によって表されるスクシンイミド部分からなり、上記の構造は、マレイミド-アミノ-プロピオニル（mDPR）類似体（3-アミノ-2-（2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル）プロパン酸誘導体）から生成するか、またはLに結合している場合、以下の構造：

40

【化28】



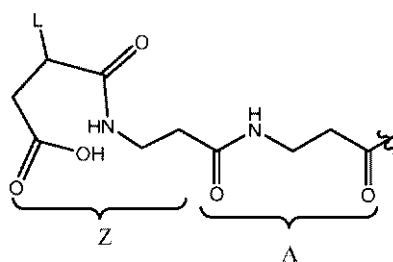
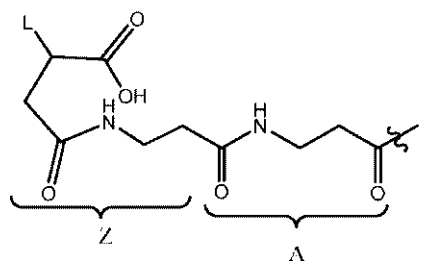
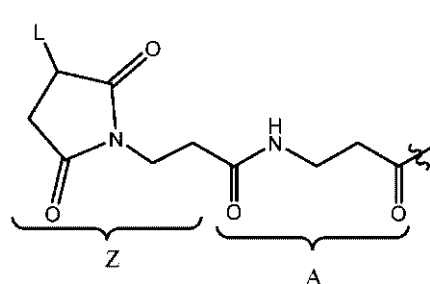
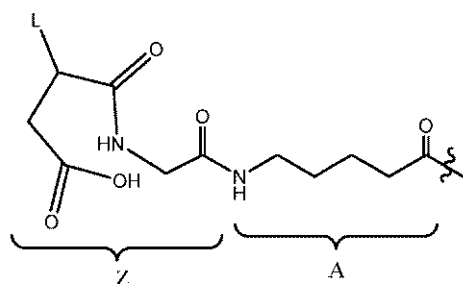
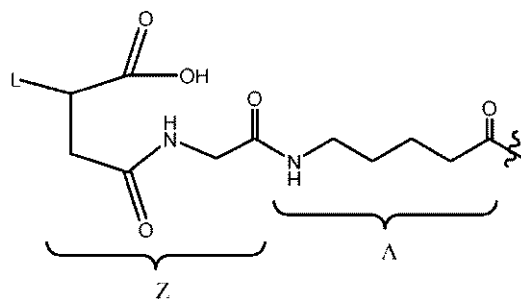
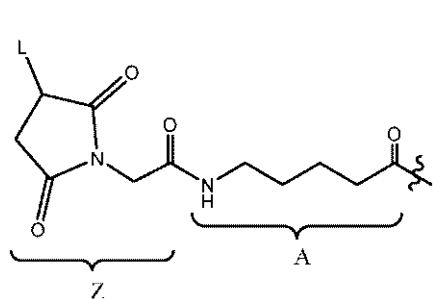
50

によって表される酸-アミド部分からなる。

【0175】

リガンド単位（L）およびコネクター単位（A）に結合している例示的なストレッチャー単位は、Z a、Z a'、Z b'またはZ c'からの構造からなる、以下の構造を有し、 $-R^{17}$ または $-R^{17}(BU)-$ は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH(CH_2NH_2)-$ ：

【化29-1】



10

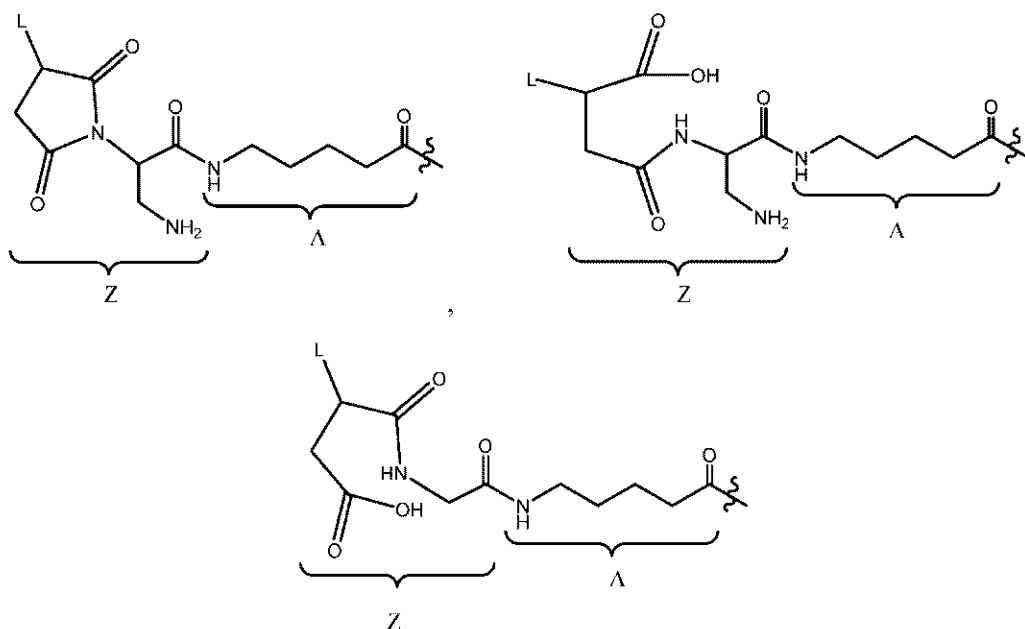
20

30

40

50

【化 2 9 - 2】



10

(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る) である。

20

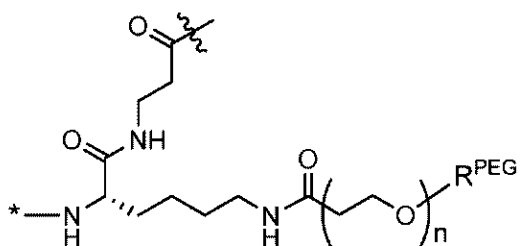
【0 1 7 6】

実施形態の1つの群では、Z-A-は、マレイミド-アルカン酸構成要素またはmDP R構成要素を含む。例えば、WO 2 0 1 3 / 1 7 3 3 7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構成要素である。

【0 1 7 7】

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、上記のZ-A構造中のAは、以下の構造

【化 3 0】



30

(式中、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-CH₃または-CH₂CH₂CO₂Hであり、アスタリスク(*)は、構造中の式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、放出可能なリンカー(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。

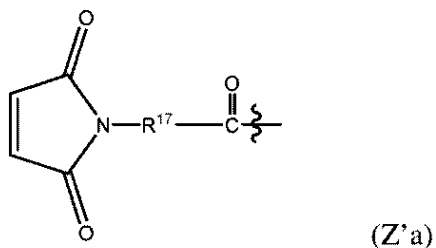
40

【0 1 7 8】

リガンド単位へのコンジュゲーション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、マレイミド部分からなり、式Z' aの構造:

50

【化 3 1】

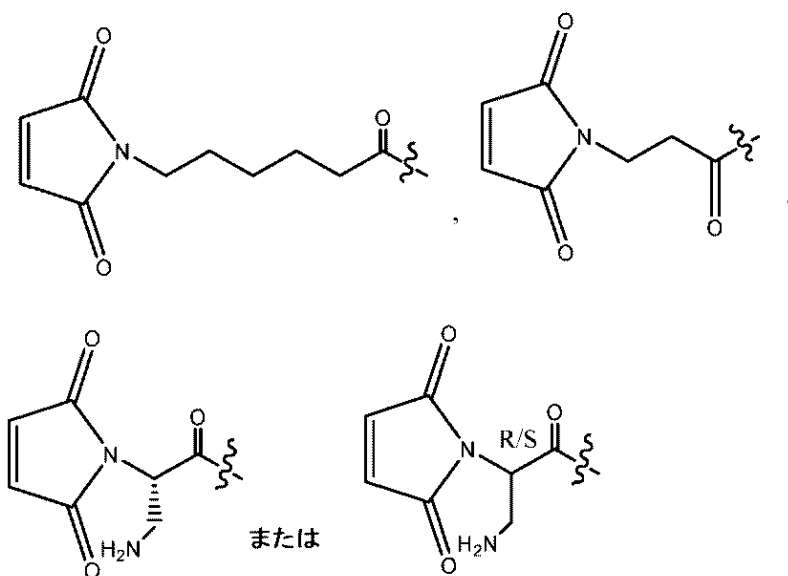


(式中、カルボニルに隣接する波線は、Z a' に関して定義されている通りであり、R¹⁷ は、必要に応じて置換されているアミノアルキル、例えば、 $-(CH_2)_xNH_2$ 、 $-(CH_2)_xNHR^a$ および $-(CH_2)_xN(R^a)_2$ などの塩基性単位により必要に応じて置換されている $-(CH_2)_1 \sim 5-$ であり、x は、1~4 の整数であり、R^a はそれぞれ、C₁~6 アルキルおよび C₁~6 ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか、または 2 つの R^a 基は、それらが結合している窒素と合わさり、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピ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。

【0179】

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 (Z') は、以下の構造：

【化 3 2】



(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る) のうちの 1 つによって表される。

【0180】

他の好ましい実施形態では、ストレッチャー単位前駆体 (Z') は、マレイミド部分からなり、式 Z a' の構造：

10

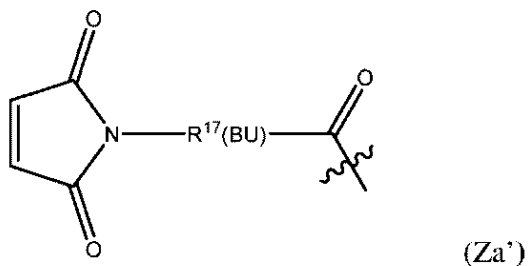
20

30

40

50

【化 3 3】



10

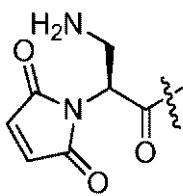
(式中、 R^{17} に結合したカルボニルに隣接する波線は、 Za' に関して定義した通りであり、 R^{17} は、 $-C_1 \sim C_5$ アルキレンーであり、このアルキレンは、塩基性単位 (BU) により置換されており、BU は、 $-(CH_2)_x NH_2$ 、 $-(CH_2)_x NHR^a$ または $-(CH_2)_x N(R^a)_2$ であり、 x は、1~4 の整数であり、 R^a はそれぞれ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか、または R^a の両方が、それらが結合している窒素と一緒に、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基を定義する) によって表される。

【0181】

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、マレイミド部分からなり、以下の構造：

20

【化 3 4】



(式中、カルボニルに隣接する波線は、 Za' に関して定義されている通りである) によって表される。

30

【0182】

BU 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、BOC) により保護されていてもよいことが理解されよう。

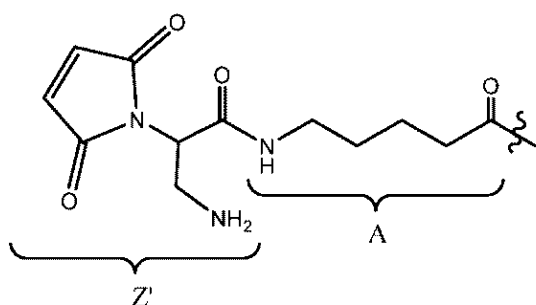
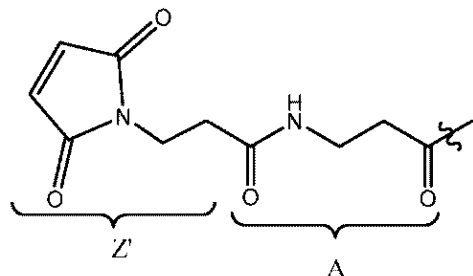
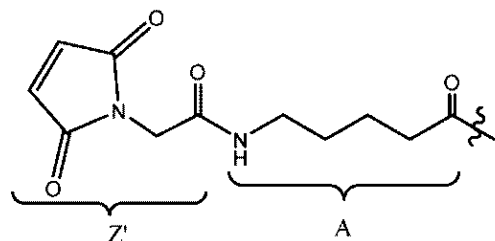
【0183】

Za または Za' に由来する構造 (式中、 $-R^{17}-$ または $-R^{17}(BU)-$ は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH(CH_2NH_2)-$ である) からなる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：

40

50

【化 3 5】

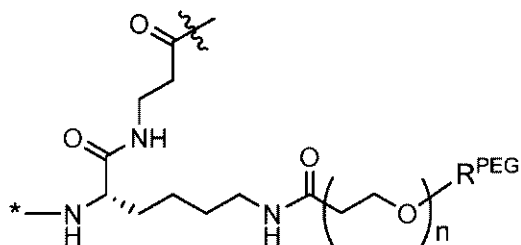


(式中、カルボニルに隣接する波線は、Z a ' に関して定義されている通りである) を有する。

【0184】

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 構造中の A は、以下の構造

【化 3 6】



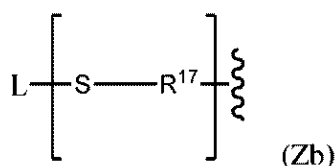
(式中、n は、8 ~ 24 の範囲である。R^{PEG} は、PEG 単位キャッピング基、好ましくは -CH₃ または -CH₂CH₂CO₂H であり、アスタリスク (*) は、構造中の式 Z a または Z a ' に対応するストレッチャー単位前駆体への共有結合を示し、波線は、R L への共有結合を示す) を有する並列コネクター単位および分断剤 (-L^P(S*)-) によって置き換えられている。ここで示されているものなどの例では、示されている PEG 基は、異なる長さの PEG 基、および並列コネクター単位に直接、結合し得るか、またはそれに対する結合のために修飾され得る他の分断剤を含めた、様々な例示的な分断剤であることが意図される。

【0185】

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されている。この実施形態の代表的なストレッチャー単位は、式 Z b の角括弧内に示される：

【化 3 7】

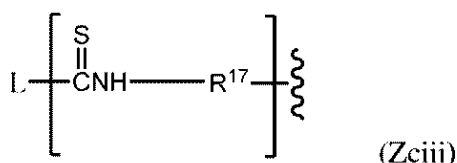
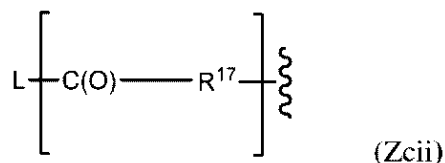
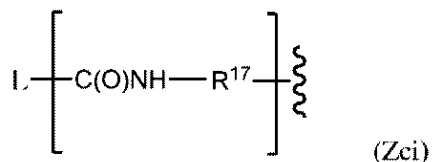


〔式中、波線は、並列コネクタ単位（ L^P ）、または L^P が存在しない場合のコネクタ単位（A）、または A および L^P が存在しない場合の分断剤（ S^* ）への結合位置を示し、 R^{17} は、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレン、 $-C_3 \sim C_8$ カルボシクロ、 $-O-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキレン})-$ 、 $-アリーレン-$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-アリーレン、 $-アリーレン-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-（ $C_3 \sim C_8$ 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-（ $C_3 \sim C_8$ 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- $C(=O)-$ 、 $-C_3 \sim C_8$ 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-（ $C_3 \sim C_8$ 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-（ $C_3 \sim C_8$ 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、 $-C_3 \sim C_8$ 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-（ $C_3 \sim C_8$ 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-（ $C_3 \sim C_8$ 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、 $-O-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキレン})-S$ 、 $-アリーレン-S$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$ 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、 $-(C_3 \sim C_8 \text{ カルボシクロ})-C_1 \sim C_{10}$ 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 $-(C_3 \sim C_8 \text{ ヘテロシクロ})-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-S である〕。

【0186】

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 e i、Z e i i および Z e i i i の角括弧内に示される：

【化 3 8】



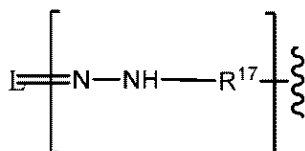
〔式中、波線は、並列コネクター単位（ L^{P} ）、または L^{P} が存在しない場合のコネクター単位（A）、または A および L^{P} が存在しない場合の分断剤（ S^* ）への結合位置を示し、 R^{17} は、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルキレン、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロ、 $-\text{O}-$ （ $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキレン） $-$ 、 $-\text{アリーレン}$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン $-\text{アリーレン}$ 、 $-\text{アリーレン}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロ） $-$ 、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロ) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロ、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロ） $-$ 、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロ) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルキレン $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロ $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ （ $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキレン） $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{アリーレン}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン $-\text{アリーレン}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{アリーレン}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロ） $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロ) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロ $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロ） $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロ) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン $-\text{NH}-$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルキレン $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロ $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ （ $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキレン） $-\text{NH}-$ 、 $-\text{アリーレン}-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン $-\text{アリーレン}-\text{NH}-$ 、 $-\text{アリーレン}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロ） $-\text{NH}-$ 、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロ) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロ $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロ） $-\text{NH}-$ 、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロ) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン $-\text{S}-$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルキレン $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロ $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ （ $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキレン） $-\text{S}-$ 、 $-\text{アリーレン}-\text{S}-$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン $-\text{アリーレン}-\text{S}-$ 、 $-\text{アリーレン}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロ） $-\text{S}-$ 、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロ) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロ $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロ） $-\text{S}-$ または $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロ) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン $-\text{S}-$ である〕。

【0187】

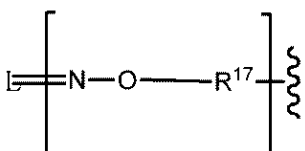
さらに別の態様では、ストレッチャー単位前駆体の反応性基は、リガンド単位上に存在するか、またはこれに導入される求電子剤と反応することが可能な反応性求核剤を含む。例えば、標的化リガンド上の炭水化物部分は、過ヨウ素酸ナトリウムなどの試薬を使用し

て軽度に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、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アリア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Zdi、ZdiiおよびZdiiiの角括弧内に図示されている：

【化39】

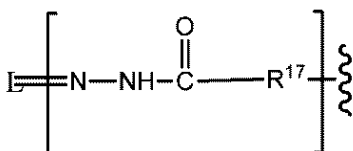


(Zdi)



(Zdii)

【化40】



(Zdiii)

（式中、波線は、並列コネクター単位（L^P）もしくはコネクター単位（A）への結合を、またはAおよびL^Pが存在しない場合、分断剤（S*）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

ーレンーSー、ーアリーレンーC₁～C₁₀アルキレンーSー、ーC₁～C₁₀アルキレンー(C₃～C₈カルボシクロ)ーSー、ー(C₃～C₈カルボシクロ)ーC₁～C₁₀アルキレンーSー、ーC₃～C₈ヘテロシクローSー、ーC₁～C₁₀アルキレンー(C₃～C₈ヘテロシクロ)ーSーまたはー(C₃～C₈ヘテロシクロ)ーC₁～C₁₀アルキレンーSーである)。

【0188】

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)

10

【0189】

コネクター単位(A)は、ストレッチャー単位(Z)を分断剤(S*)または並列コネクター単位/分断剤の組合せ(ーL^P(S*)ー)に結合させる働きをする。一部の実施形態では、コネクター単位(A)は、構成要素に直接、連結する結合である。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')とペプチド放出可能なリンカー(RL)との間にさらなる距離を追加するために、カンプトテシンコンジュゲートまたはカンプトテシンーリンカー化合物に含まれている。一部の態様では、追加の距離は、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延長させる。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)と共有結合しており、そのもう一方の末端において、必要に応じた並列コネクター単位(L^P)または分断剤(S*)に共有結合により結合している。

20

【0190】

当業者は、コネクター単位は、分断剤/ペプチド放出可能なリンカー部分(ーS*ーRLー)または並列コネクター単位/分断剤/ペプチド放出可能なリンカー部分(ーL^P(S*)ーRLー)が、リンカー単位(Q)の残部に結合するよう働く、任意の基とすることができているであろう。コネクター単位は、例えば、1個または複数(例えば、1～10個、好ましくは、1、2、3または4個)の天然アミノ酸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、ジアミノ残基からなることができる。一部の態様では、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。

30

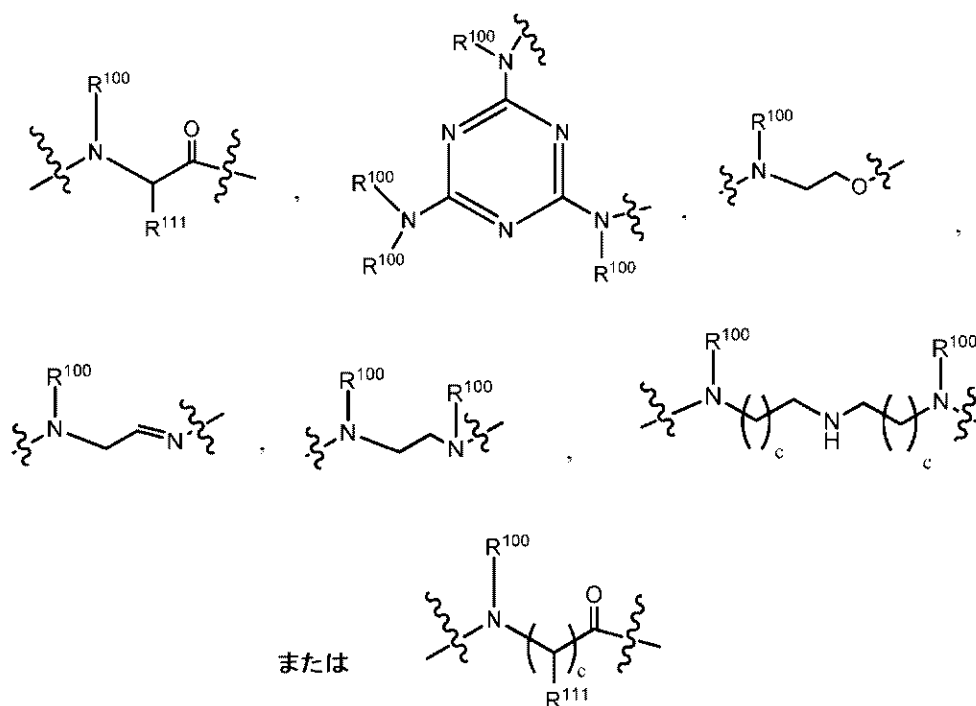
【0191】

一部の態様では、コネクター単位は、以下に表されている式：

40

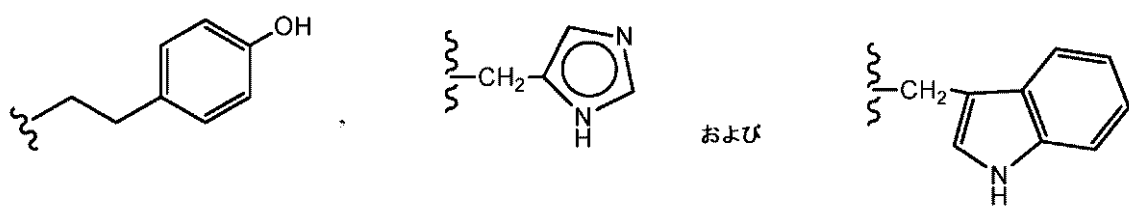
50

【化 4 1】



(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単位¹¹¹の結合を示し、R¹¹¹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、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-CH₂CH₂SCH₃、-CH₂CONH₂、-CH₂COOH、-CH₂CH₂CONH₂、-CH₂CH₂COOH、-(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂、-(CH₂)₃NH₂、-(CH₂)₃NHCOCH₃、-(CH₂)₃NHCHO、-(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂、-(CH₂)₄NH₂、-(CH₂)₄NHCOCH₃、-(CH₂)₄NHCHO、-(CH₂)₃NHCONH₂、-(CH₂)₄NHCONH₂、-CH₂CH₂CH(OH)CH₂NH₂、2-ピリジルメチル-、3-ピリジルメチル-、4-ピリジルメチル-

【化 4 2】

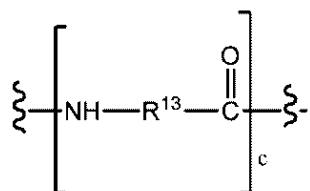


からなる群から独立して選択され、 R^{100} はそれぞれ、水素または $-C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは水素または CH_3 から独立して選択され、下付文字 c は、 $1 \sim 10$ 、好ましくは $1 \sim 3$ から独立して選択される整数である）を有する。

【 0 1 9 2 】

分断剤 (S*) または $-L^P(S^*)-$ 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：

【化 4 3】

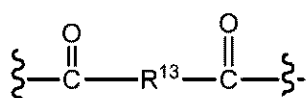


(式中、各場合において、 R^{13} は、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレンー、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロー、 $-\text{アリーレンー}$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルキレンー、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンーアリーレンー、 $-\text{アリーレンー}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロー)ー、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロー) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロー)ーおよび $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロー) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 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、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレンであり、 c は、1である。

【0193】

分断剤(S^*)または $-\text{L}^{\text{P}}(\text{S}^*)-$ 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 4 4】

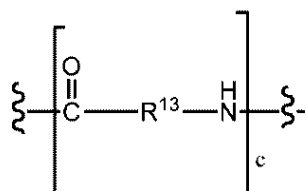


(式中、 R^{13} は、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレンー、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロー、 $-\text{アリーレンー}$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルキレンー、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンーアリーレンー、 $-\text{アリーレンー}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロー)ー、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロー) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロー)ーまたは $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロー) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンーである)。一部の実施形態では、 R^{13} は、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレンである。

【0194】

分断剤(S^*)または $-\text{L}^{\text{P}}(\text{S}^*)-$ 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 4 5】

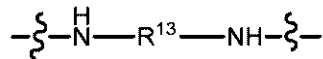


(式中、各場合において、 R^{13} は、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレンー、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロー、 $-\text{アリーレンー}$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルキレンー、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンーアリーレンー、 $-\text{アリーレンー}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロー)ー、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクロー) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンー($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロー)ーおよび $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ ヘテロシクロー) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレンーからなる群から独立して選択され、下付文字 c は、1～14である)。一部の実施形態では、 R^{13} は、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレンであり、下付文字 c は、1である。

【0195】

分断剤 (S*) または $-L^P(S^*)-$ 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 4 6】

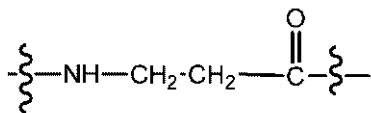
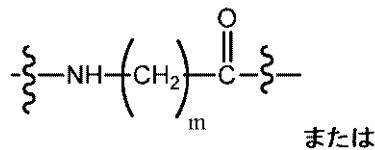


(式中、 R^{13} は、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキレンー、 $-\text{C}_3\sim\text{C}_8$ カルボシクロー、 $-\text{アリーレンー}$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ ヘテロアルキレンー、 $-\text{C}_3\sim\text{C}_8$ ヘテロシクロー、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキレンーアリーレンー、 $-\text{アリーレンー}-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキレンー、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキレンー ($\text{C}_3\sim\text{C}_8$ カルボシクロー)ー、 $-(\text{C}_3\sim\text{C}_8$ カルボシクロー) $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキレンー、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキレンー ($\text{C}_3\sim\text{C}_8$ ヘテロシクロー)ー、 $-(\text{C}_3\sim\text{C}_8$ ヘテロシクロー) $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキレンー、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキレンーまたは $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキレンー $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキレンーである)。

【0196】

コネクター単位を選択された実施形態は、以下の構造

【化 4 7】



(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、分断剤 (S*) または $-L^P(S^*)-$ 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。

ペプチド放出可能なリンカー (RL)：

【0197】

一部の実施形態では、ペプチド放出可能なリンカー (RL) は、2 個またはそれより多い、アミノ酸の連続配列または非連続配列 (例えば、その結果、RL は、2~12 個以下のアミノ酸を有する) を含む。ペプチド放出可能なリンカーは、例えば、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド、ペンタペプチド、ヘキサペプチド、ヘプタペプチド、オクタペプチド、ノナペプチド、デカペプチド、ウンデカペプチドまたはドデカペプチド単位を含む、またはこれらからなることができる。一部の態様では、酵素の存在下 (例えば、腫瘍関連プロテアーゼ) では、アミノ酸間のアミド連結は、切断され、これにより最後には、遊離薬物の放出をもたらす。

【0198】

各アミノ酸は、天然または非天然の、および／または D-もしくは L-異性体とすることができ、ただし、RL は、切断されると、カンプトテシンの放出を開始する、切断可能な結合を含むことを条件とする。一部の実施形態では、ペプチド放出可能なリンカーは、天然アミノ酸しか含まないであろう。一部の態様では、ペプチド放出可能なリンカーは、2~12 個以下のアミノ酸を連続配列で有するであろう。

【0199】

一部の実施形態では、各アミノ酸は、アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リシン、ロイシン、セリン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、プロリン、トリプトファン、バリン、システイン、メチオニン、セレノシステイン、オルニチン、ペニシラミン、 β

ーアラニン、アミノアルカン酸、アミノアルキン酸、アミノアルカン二酸、アミノ安息香酸、アミノヘテロシクロアルカン酸、ヘテロシクロカルボン酸、シトルリン、スタチン、ジアミノアルカン酸、およびその誘導体からなる群から独立に選択される。一部の実施形態では、各アミノ酸は、アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リシン、ロイシン、セリン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、プロリン、トリプトファン、バリン、システイン、メチオニン、およびセレノシステインからなる群から独立に選択される。一部の実施形態では、各アミノ酸は、アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リシン、ロイシン、セリン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、プロリン、トリプトファン、およびバリンからなる群から独立に選択される。一部の実施形態では、各アミノ酸は、タンパク新生または非タンパク新生アミノ酸から選択される。

10

【0200】

別の実施形態では、各アミノ酸は、以下のL-（天然）アミノ酸：アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リシン、ロイシン、セリン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、トリプトファンおよびバリンからなる群から独立して選択される。

【0201】

別の実施形態では、各アミノ酸は、このような天然アミノ酸の以下のD-異性体：アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リシン、ロイシン、セリン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、トリプトファンおよびバリンからなる群から独立して選択される。

20

【0202】

特定の実施形態では、ペプチド放出可能なリンカーは、天然アミノ酸だけからなる。他の実施形態では、ペプチド放出可能なリンカーは、非天然アミノ酸だけからなる。一部の実施形態では、ペプチド放出可能なリンカーは、非天然アミノ酸に結合した天然アミノ酸からなる。一部の実施形態では、ペプチド放出可能なリンカーは、天然アミノ酸のD-異性体に結合した天然アミノ酸からなる。

【0203】

別の実施形態では、各アミノ酸は、β-アラニン、N-メチルグリシン、グリシン、リシン、バリンおよびフェニルアラニンからなる群から独立して選択される。

30

【0204】

例示的なペプチド放出可能なリンカーには、-Val-Lys-Gly-、-Val-Cit-、-Phe-Lys-または-Val-Ala-を有する、ジペプチドまたはトリペプチドが含まれる。

【0205】

有用なペプチド放出可能なリンカーは、特定の酵素、例えば、腫瘍関連プロテアーゼによる酵素的切断に対するその選択性の点で、設計されて最適化され得る。一部の実施形態では、連結の切断は、カテプシンB、CもしくはD、またはプラスミンプロテアーゼによって触媒される。

40

【0206】

一部の実施形態では、ペプチド放出可能なリンカー（RL）は、 $-(AA)_2 \sim 12$ または $-(AA-AA)_1 \sim 6$ によって表され、AAは、出現毎に、天然アミノ酸または非天然アミノ酸から独立して選択される。一態様では、AAは、出現する毎に、天然アミノ酸から独立して選択される。別の態様では、RLは、式： $AA_1-AA_2-AA_3$ を有するトリペプチドであり、AA₁、AA₂およびAA₃は、それぞれ独立してアミノ酸であり、AA₁は、-NH-に結合しており、AA₃は、S*に結合している。さらに別の態様では、AA₃は、glyまたはβ-alαである。

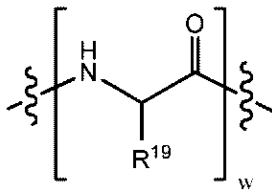
【0207】

一部の実施形態では、ペプチド放出可能なリンカーは、以下の角括弧中表示されてい

50

る式を有しており、下付文字 w は、2～12の範囲の整数であり、または w は、2、3または4であるか、または w は、3である：

【化48】

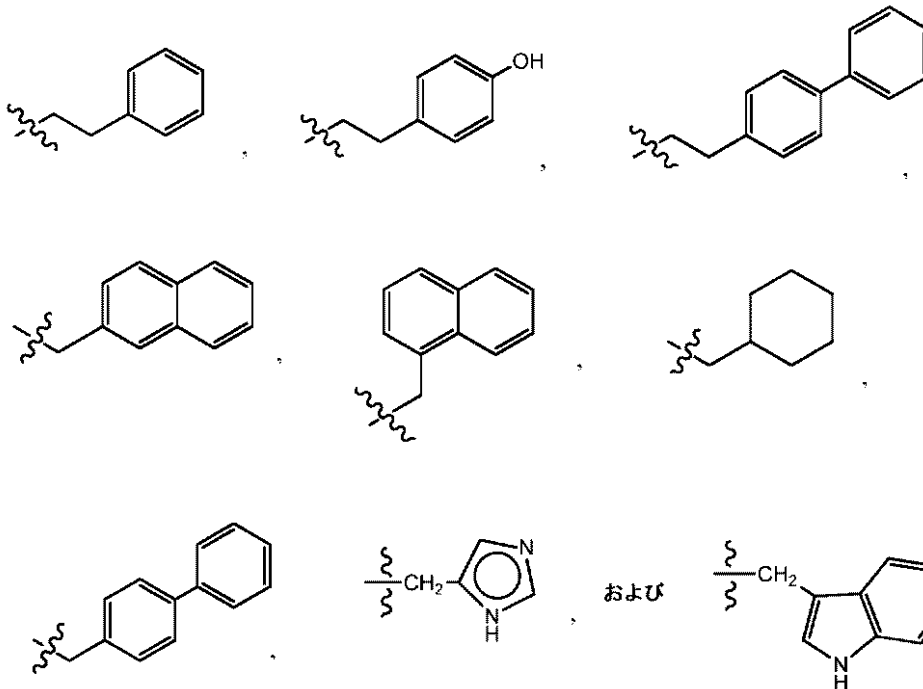


10

(R^{19} は、各場合において、水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、ベンジル、*p*-ヒドロキシベンジル、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCHO}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCHO}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、フェニル、シクロヘキシル、

20

【化49】



30

40

からなる群から独立して選択される)。

【0208】

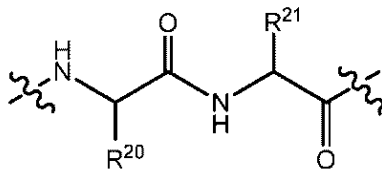
一部の態様では、 R^{19} はそれぞれ、独立して、水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ または $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ である。一部の態様では、 R^{19} はそれぞれ、独立して、水素、イソプロピルまたは $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ である。

【0209】

例示的なペプチド放出可能なリンカーは、式(Pa)、(Pb)および(Pc)

50

【化 5 0】



(Pa)

(式中、 R^{20} および R^{21} は、以下：

【化 5 1】

 R^{20}

ベンジル

メチル

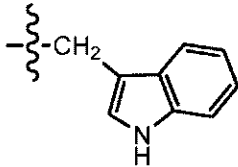
イソプロピル

イソプロピル

ベンジル

イソブチル

sec-ブチル



ベンジル

ベンジル

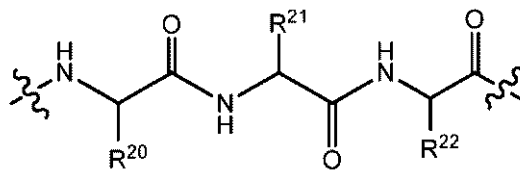
 R^{21} $(CH_2)_4NH_2$; $(CH_2)_4NH_2$; $(CH_2)_4NH_2$; $(CH_2)_3NHCONH_2$; $(CH_2)_3NHCONH_2$; $(CH_2)_3NHCONH_2$; $(CH_2)_3NHCONH_2$; $(CH_2)_3NHCONH_2$;

メチル; および

 $(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$;

の通りである)

【化 5 2】



(Pb)

(式中、 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は、以下：

10

20

30

40

50

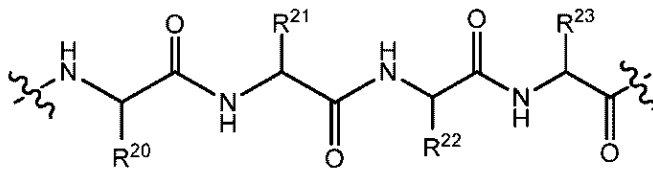
【化 5 3】

$\underline{R^{20}}$	$\underline{R^{21}}$	$\underline{R^{22}}$
ベンジル	ベンジル	$-(CH_2)_4NH_2$
イソプロピル	ベンジル	$-(CH_2)_4NH_2$
H	ベンジル	$-(CH_2)_4NH_2$
イソプロピル	$-(CH_2)_4NH_2$	-H

10

の通りである)

【化 5 4】



(Pc)

20

(式中、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} および R^{23} は、以下：

【化 5 5】

$\underline{R^{20}}$	$\underline{R^{21}}$	$\underline{R^{22}}$	$\underline{R^{23}}$
H	ベンジル	イソブチル	H; および
メチル	イソブチル	メチル	イソブチル

の通りである) によって表される。

【0210】

30

【0001】 一部の実施形態では、RLは、gly-gly、gly-gly-gly、gly-gly-gly-gly、val-gly-gly、val-cit-gly、val-gln-gly、val-glu-gly、phe-lys-gly、leu-lys-gly、gly-val-lys-gly、val-lys-gly-gly、val-lys-gly、val-lys-ala、val-lys-leu、leu-leu-gly、gly-gly-phe-gly、gly-gly-phe-gly-gly、val-glyおよびval-lys-β-alaからなる群から選択されるペプチドを含む。

【0211】

40

他の実施形態では、RLは、gly-gly-gly、gly-gly-gly-gly、val-gly-gly、val-cit-gly、val-gln-gly、val-glu-gly、phe-lys-gly、leu-lys-gly、gly-val-lys-gly、val-lys-gly-gly、val-lys-gly、val-lys-ala、val-lys-leu、leu-leu-gly、gly-gly-phe-glyおよびval-lys-β-alaからなる群から選択されるペプチドを含む。

【0212】

また他の実施形態では、RLは、gly-gly-gly、val-gly-gly、val-cit-gly、val-gln-gly、val-glu-gly、phe-lys-gly、leu-lys-gly、val-lys-gly、val-lys-

50

ala、val-lys-leu、leu-leu-glyおよびval-lys-β-alaからなる群から選択されるペプチドを含む。

【0213】

さらに他の実施形態では、RLは、gly-gly-gly-gly、gly-val-lys-gly、val-lys-gly-glyおよびgly-gly-phe-glyからなる群から選択されるペプチドを含む。

【0214】

他の実施形態では、RLは、val-gln-gly、val-glu-gly、phe-lys-gly、leu-lys-gly、val-lys-gly、val-lys-ala、val-lys-leu、leu-leu-glyおよびval-lys-β-alaからなる群から選択されるペプチドである。

10

【0215】

また他の実施形態では、RLは、val-lys-glyである。

【0216】

また他の実施形態では、RLは、val-lys-β-alaである。

分断剤 (S*) :

【0217】

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、分断剤 (S*) を含むことができる。分断剤の部分は、例えば、特定のカンプトテシンまたは他の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。

20

【0218】

代表的な分断剤には、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。

【0219】

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」構成要素として、または側鎖もしくは分岐状構成要素として存在してもよい。分岐型が存在するそのような実施形態の場合、リンカー単位は、通常、例えば、連結単位の残部へのPEG単位の単純な機能性コンジュゲーションをもたらす、リシン残基（または、並列コネクター単位、L^P）を含むであろう。

30

【0220】

ポリエチレングリコール (PEG) 単位

多分散性PEG、単分散性PEGおよび別個のPEGは、本発明の化合物における分断剤の部分として使用することができる。多分散性PEGは、サイズおよび分子量の不均一な混合物であり、一方、単分散性PEGは典型的には、不均一な混合物から精製され、したがって、単一の鎖長および分子量を実現する。好ましいPEGは、別個のPEG、すなわち重合過程によるのではなくステップ毎の様式で合成された化合物である。別個のPEGは、明確および特定の鎖長を有する単一分子を提供する。

【0221】

本明細書において提供するPEGは、1個または複数のポリエチレングリコール鎖を含む。ポリエチレングリコール鎖は、少なくとも2つのエチレンオキシド (CH₂CH₂O) サブ単位からなる。ポリエチレングリコール鎖は、例えば、直鎖状、分岐状または星形状の構成で一緒に連結することができる。典型的には、PEG鎖の少なくとも1つは、リンカー単位の構成要素（例えば、L^P）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ているか、またはリンカー単位構成要素（例えば、Z-A-S*-RL-、Z-A-S*-RL-Y-）の2つを共有結合によりつなげるために、線上の（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、条件付きでなく切断可能な連結により、または条件付きで切断可能な連結を介する。例示的な結合は、アミド連結、エーテル連結、エステル連結、ヒドラゾン連結、オキシム連結、ジスルフィド連結、ペプチド連結またはトリアゾール連結を介してである。一部の態様では、リン

40

50

カー単位内の結合は、条件付きでなく切断可能な連結によってである。一部の態様では、リンカー単位内の結合は、エステル連結、ヒドラゾン連結、オキシム連結、またはジスルフィド連結を介してではない。一部の態様では、リンカー単位内の結合は、ヒドラゾン連結を介してではない。

【0222】

条件付きで切断可能な連結は、血漿中で循環している間は切断に対して実質的に感受性でないが、細胞内または腫瘍内環境において切断に対して感受性である連結を指す。条件付きでなく切断可能な連結は、いかなる生物環境においても切断に対して実質的に感受性でないものである。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の酵素的切断は、条件付きで切断可能な連結の例である。

10

【0223】

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単位の他の末端（複数可）は遊離し、繋がれておらず、メトキシ、カルボン酸、アルコールまたは他の適切な官能基の形態を取り得る。メトキシ、カルボン酸、アルコールまたは他の適切な官能基は、PEG単位の末端PEGサブ単位のためのキャップとして作用する。繋がれていないとは、その繋がれていない部位において、カンプトテシンに、抗体に、または別の連結構成要素に、PEG単位が結合していないことを意味する。PEG単位は、繰り返しエチレングリコールサブ単位を含むことに加えて、また非PEG材料を含有し得ることを当業者は理解する（例えば、複数のPEG鎖の互いへのカップリングを促進する）。非PEG材料は、繰り返し-CH₂CH₂O-サブ単位の部分ではないPEG単位中の原子を指す。本明細書において提供す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個のモノマーPEG鎖を含む。本明細書において提供する他の実施形態では、PEG単位は、中心コアまたは並列コネクタ単位に結合している2個の直鎖状PEG鎖を含む（すなわち、PEG単位自体は分岐状である）。

20

【0224】

当業者が利用可能ないくつかのPEG結合方法が存在する[例えば、Goodsonら（1990年）Bio/Technology、8巻：343頁（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ら、（1992年）、Exp. Hematol.、20巻：1028～1035頁（トレシルクロリドを使用したGM-CSFのPEG化）；ACT公開番号第WO90/12874号（システイン特異的mPEG誘導体を使用した組換え技術によって導入され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（ポリ（エチレングリコール）およびプロピオン酸またはブタン酸で一置換されている関連するポリマー、およびバイオ技術用途のためのその機能的誘導体）；米国特許第6,077,939号（ペプチドのN-末端アルファ炭素のPEG化）；Veroneseら、（1985年）Appl. Biochem. Biotechnol.、11巻：141～142頁（PEG-ニトロフェニルカーボネート（「PEG-NPC」）またはPEG-トリクロロフェニルカーボネートによるペプチドのN-末端α-炭素のPEG化）；ならびにVeronese、（2001年）Biomaterials、22巻：405～417頁（ペプチドおよびタンパク質PEG化についての総論）を参照されたい]。

30

【0225】

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得る。反応性基は、それに対して活性化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、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、システイン残基上で見出されるような）はまた、PEGを結合させるための反応性基として有用である。さらに、ポリペプチドのC末端において特異的に活性化基（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って補助される方法

40

50

が記載されている (Schwarzら、(1990年) *Methods Enzymol.*、184巻:160頁; Roseら、(1991年) *Bioconjugate Chem.*、2巻:154頁; および Gaertnerら、(1994年) *J. Biol. Chem.*、269巻:7224頁を参照されたい]。

【0226】

一部の実施形態では、PEG分子は、異なる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し得る。このような反応性部分の非限定的例には、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の非限定的例は、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-シアヌルクロリド; mPEG₂-シアヌルクロリド; mPEG₂-リシノール-NPC、およびmPEG₂-Lys-NHSを含む。

【0227】

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。

【0228】

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、カルボニルまたは別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ために、非PEG材料 (すなわち、-CH₂CH₂O-を含まない材料) をさらに含む。

【0229】

リンカー単位中のPEG単位 (または他の分断剤) 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及ぼす潜在的な2つのインパクトを有し得る。望ましいインパクトは、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、生じる暴露の増大) である。第2のインパクトは、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加に時として起因する、分布の体積および速度の低下である。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加し、典型的には、拡散性の減少がもたらされる。ひいては、拡散性の減少により、典型的には、カンプトテシンコンジュゲートが腫瘍中に浸透する能力が低下する (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的効果のため、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、そうすることで血漿曝露を増大させるのに十分に大きい、その拡散性を大きく低下させ、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には大きくない、PEGを使用することが望ましい。特定の薬物-リンカーのための最適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援用されている実施例 (例えば、US 2016/0310612の実施例1、18および21) を参照されたい。

【0230】

実施形態の1つの群では、PEG単位は、それぞれが、少なくとも2個のサブ単位、少

なくとも3個のサブ単位、少なくとも4個のサブ単位、少なくとも5個のサブ単位、少なくとも6個のサブ単位、少なくとも7個のサブ単位、少なくとも8個のサブ単位、少なくとも9個のサブ単位、少なくとも10個のサブ単位、少なくとも11個のサブ単位、少なくとも12個のサブ単位、少なくとも13個のサブ単位、少なくとも14個のサブ単位、少なくとも15個のサブ単位、少なくとも16個のサブ単位、少なくとも17個のサブ単位、少なくとも18個のサブ単位、少なくとも19個のサブ単位、少なくとも20個のサブ単位、少なくとも21個のサブ単位、少なくとも22個のサブ単位、少なくとも23個のサブ単位、または少なくとも24個のサブ単位を有する、1個または複数の直鎖状PEG鎖を含む。好ましい実施形態では、PEG単位は、合計少なくとも4個のサブ単位、少なくとも6個のサブ単位、少なくとも8個のサブ単位、少なくとも10個のサブ単位、または少なくとも12個のサブ単位を含む。一部のこのような実施形態では、PEG単位は、合計約72個のサブ単位以下、好ましくは合計約36個のサブ単位以下を含む。

【0231】

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

【0232】

一部の実施形態では、分断剤S*は、2～20個、または2～12個、または4～12個、または4個、8個もしくは12個の $-CH_2CH_2O-$ サブ単位を含む、直鎖状PEG単位である。一部の実施形態では、直鎖状PEG単位は、PEG単位の一方向の末端において、RL単位に結合しており、PEG単位のもう一方の末端において、ストレッチャー単位／コネクタ単位(Z-A-)に結合している。一部の実施形態では、PEG単位は、RL単位とアミド結合を形成する $-CH_2CH_2C(O)-$ 基を介して、RL単位に結合しており(例えば、 $-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2C(O)-RL$)、Z-A-部分とアミド結合を形成する $-NH-$ 基を介して、ストレッチャー単位／コネクタ単位(Z-A-)に結合している(例えば、 $Z-A-NH-(CH_2CH_2O)_n-$)。

【0233】

RLおよびストレッチャー単位／コネクタ単位(Z-A-)に結合しているPEG単位に関する例示的な実施形態は、以下：

10

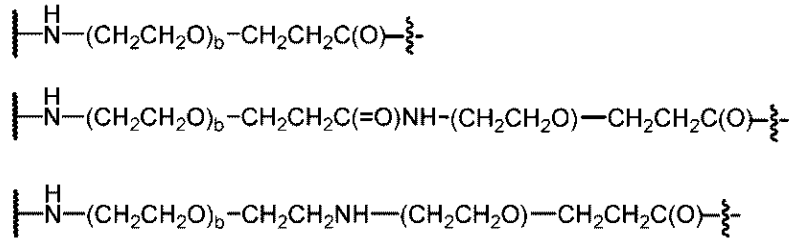
20

30

40

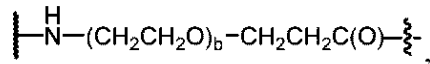
50

【化 5 6】



に示されており、特定の実施形態では、PEG 単位は以下：

【化 5 7】



(式中、左側の波線は、Z-A-への結合部位を示し、右側の波線は、RLへの結合部位を示し、bはそれぞれ、2～72、4～72、6～72、8～72、10～72、12～72、2～24、4～24、6～24または8～24、2～12、4～12、6～12および8～12から独立して選択される)である。一部の実施形態では、下付文字bは、2、4、8、12または24である。一部の実施形態では、下付文字bは、2である。一部の実施形態では、下付文字bは、4である。一部の実施形態では、下付文字bは、8である。一部の実施形態では、下付文字bは、12である。

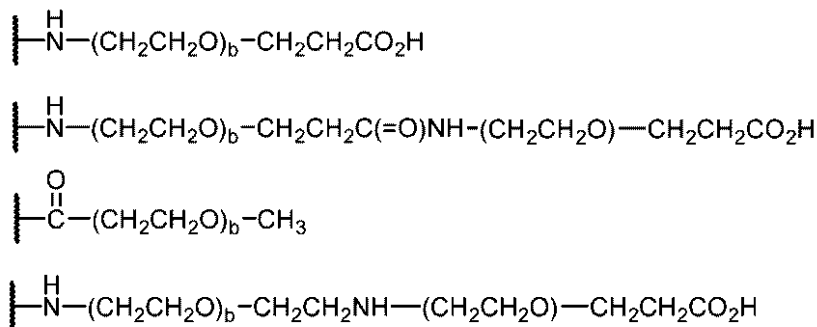
【0 2 3 4】

一部の実施形態では、直鎖状PEG単位は、一方の末端において並列コネクター単位に結合しており、もう一方の末端において末端キャップを含む。一部の実施形態では、PEG単位は、並列コネクター単位であるリシン残基のアミノ基とのアミド結合を形成するカルボニル基を介して、並列コネクター単位に結合しており(例えば、 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{LP}-$)、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキルおよび $\text{C}_1\sim 4$ アルキル $-\text{CO}_2\text{H}$ からなる群から選択されるPEG単位末端キャップ基を含む。一部の実施形態では、分断剤S*は、4個、8個または12個の $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ サブ単位および末端メチルキャップを含む、直鎖状PEG単位である。

【0 2 3 5】

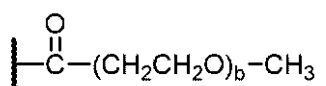
本明細書に提供されている実施形態のいずれかにおいて使用され得る例示的な直鎖状PEG単位は、以下：

【化 5 8】



の通りであり、特定の実施形態では、PEG単位は以下：

【化 5 9】



10

20

30

40

50

(式中、波線は、並列コネクター単位 (L^P) 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) である。一部の実施形態では、下付文字 b は、約 4、約 8、約 12 または約 24 である。

【0236】

本明細書において使用する場合、用語「PEG2」、「PEG4」、「PEG8」および「PEG12」とは、PEGサブ単位の数を含むPEG単位の実施形態を指す (すなわち、サブスクリプション (subscription) 「 b 」の数)。例えば、「PEG2」とは、2個のPEGサブ単位を含むPEG単位の実施形態を指し、「PEG4」とは、4個のPEGサブ単位を含むPEG単位の実施形態を指し、「PEG8」とは、8個のPEGサブ単位を含むPEG単位の実施形態を指し、「PEG12」とは、12個のPEGサブ単位を含むPEG単位の実施形態を指す。カンプトテシン-ライナー化合物

10

【0237】

本明細書に記載されている通り、PEGサブ単位の数、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させるが、腫瘍に浸透するコンジュゲートの能力に大きくインパクトを与えないように選択される。実施形態では、使用のために選択されるPEGサブ単位数は、好ましくは、2個のサブ単位~約24個のサブ単位、4個のサブ単位~約24個のサブ単位、より好ましくは約4個のサブ単位~約12個のサブ単位を有する。

【0238】

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個のサブ単位または少なくとも8個、10個または12個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個のサブ単位または少なくとも8個、10個または12個のサブ単位であるが、72個以下のサブ単位、好ましくは36個以下のサブ単位を有する。

20

【0239】

PEGサブ単位に言及するとき、および文脈によって、例えば、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し、そして多分散性PEGを使用するとき、サブ単位数は、平均数を表すことができることを認識されたい。

30

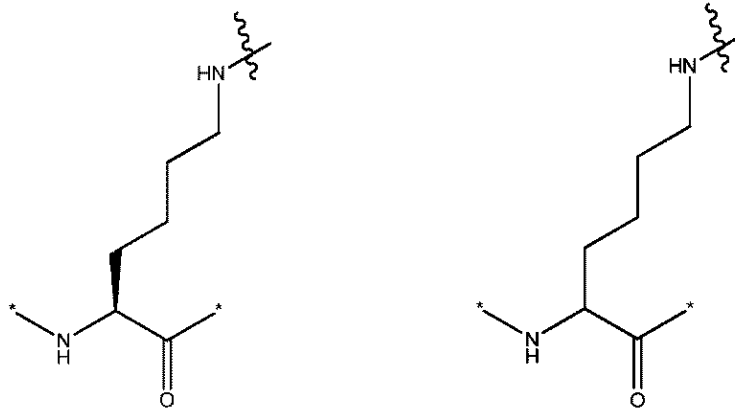
並列コネクター単位 (L^P) :

【0240】

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、分断剤 (リンカー単位中、 $-L^P(S^*)-$ 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ることができ、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のリンカー単位またはカンプトテシンリンカー化合物:

40

【化 6 0】



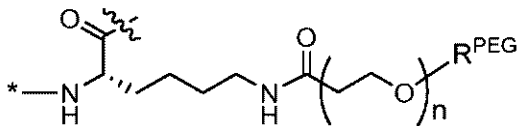
10

内の共有結合的連結を示す。

【 0 2 4 1】

一部の実施形態では、並列コネクタ単位 (L^P) および分断剤 (S^*) (一緒になって、 $-L^P(S^*)-$) は、以下の構造

【化 6 1】



20

(式中、 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、式 Za 、 Za' 、 Zb' または Zc' において対応するコネクタ単位 A への共有結合を示し、波線は、放出可能なリンカー (RL) への共有結合を示す) を有する。一部の実施形態では、この構造は、式 Za または Za' 中のコネクタ単位 A に結合している。一部の実施形態では、 n は、2、4、8 または 12 である。ここで示されているものなどの例では、示されている PEG 基は、異なる長さの PEG 基、および並列コネクタ単位に直接、結合し得るか、またはこの単位への結合のために修飾され得る他の分断剤を含めた、様々な分断剤の例示であることが意図される。

30

スペーサー (Y) :

【 0 2 4 2】

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、放出可能なリンカー (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の放出をさらに容易にする追加的な構造上の構成要素 (例えば、自壊的パラアミノベンジル (PAB) 構成要素) を提供することができる。

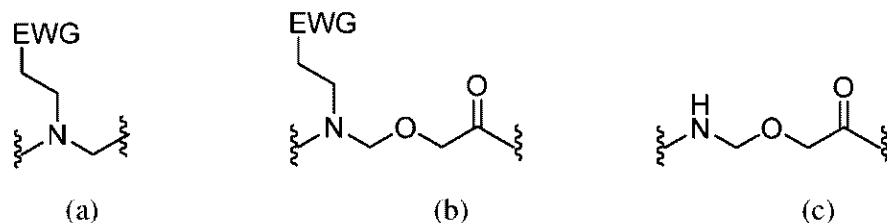
40

【 0 2 4 3】

さらに他のスペーサー単位は、以下の式 :

50

【化 6 2】

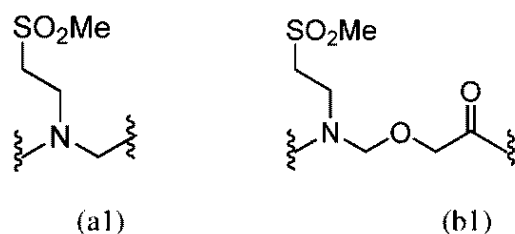


(式中、各場合において、EWGは、電子求引基を表す) によって表される。一部の実施形態では、EWGは、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{X}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{X}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}'$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_3)\text{NHR}'$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_3^+$ からなる群から選択され、Xは、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ または $-\text{I}$ であり、 R' は、水素および $\text{G}_1 \sim \text{G}_6$ アルキルからなる群から独立して選択される。

【0 2 4 4】

また他の実施形態では、スペーサー単位は、以下の式：

【化 6 3】

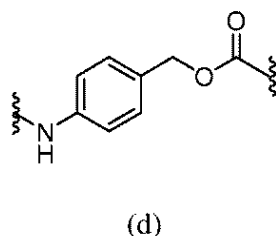


によって表される。

【0 2 4 5】

また他の実施形態では、スペーサー単位は、以下の式：

【化 6 4】



によって表される。

下付文字「p」

【0 2 4 6】

本発明の一態様では、下付文字 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して称することもできる。本明細書における実施形態のいずれかにおいて、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個の薬物リンカー部分とすることができる。本発明の別の態様では、実施形態の群の1つは、各リガンド単位に結合したカンプトテシンリンカー化合物部分の数を除いて、実質的

に同一の個々のカンプトテシンコンジュゲートの集団を記載し（すなわち、カンプトテシンコンジュゲート組成物）、したがって、 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リンカー化合物部分の数平均を表す。実施形態のそのような群では、 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。一部の態様では、 p は、約2である。一部の態様では、 p は、約4である。一部の態様では、 p は、約8である。一部の態様では、 p は、約16である。一部の態様では、 p は、2である。一部の態様では、 p は、4である。一部の態様では、 p は、8である。一部の態様では、 p は、16である。一部の態様では、 P 値は、平均薬物負荷量、および組成物中の主要なADCの薬物負荷量を指す。

【0247】

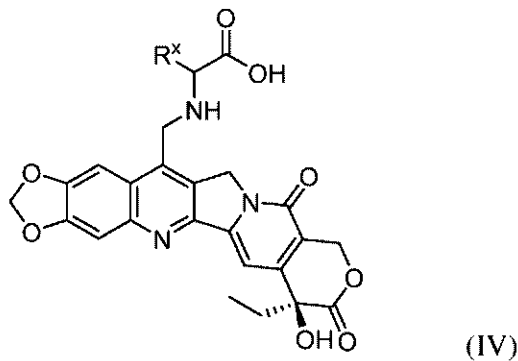
一部の態様では、コンジュゲーションは、鎖間ジスルフィドを介するものであり、リガンド分子にコンジュゲートされている1～約8のカンプトテシンリンカー化合物（Q-D）分子となろう。一部の態様では、コンジュゲーションは、導入したシステイン残基および鎖間ジスルフィドを介するものであり、リガンド分子にコンジュゲートされている1～10または1～12または1～14または1～16のカンプトテシンリンカー化合物分子となろう。一部の態様では、コンジュゲーションは、導入したシステイン残基を介するものとなり、リガンド分子にコンジュゲートされている2または4つのカンプトテシンリンカー化合物分子となろう。

部分放出された遊離薬物

【0248】

一部の実施形態では、コンジュゲート中のRL単位が切断されて、そこに結合している1つのアミノ酸残基を有する薬物部分が残る化合物である。一部の実施形態では、部分放出遊離薬物（薬物-アミノ酸コンジュゲート）は、式（IV）の化合物：

【化65】



あるいは立体異性体、またはそれらの立体異性体の混合物、または薬学的に許容されるそれらの塩（ R^x は、本明細書に記載されているアミノ酸側鎖である）である。一部の実施形態では、 R^x は、H、メチル、イソプロピル、ベンジルまたは $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ である。一部の実施形態では、 R^x は、Hまたはメチルである。一部の実施形態では、 R^x は、Hである。一部の実施形態では、 R^x は、メチルである。

【0249】

一部の実施形態では、式（IV）の化合物は、生物活性化合物である。一部の実施形態では、このような化合物は、トポイソメラーゼを阻害する、腫瘍細胞を死滅させる、腫瘍細胞、がん細胞または腫瘍の成長を阻害する、腫瘍細胞もしくはがん細胞の複製を阻害する、総合的な腫瘍負荷を低下させる、またはがん性細胞の数を低下させる、あるいはがんもしくは自己免疫疾患に関連する1つまたは複数の症状を改善する方法に有用である。このような方法は、例えば、がん細胞に式（IV）の化合物を接触させるステップを含む。

カンプトテシンコンジュゲート混合物および組成物

【0250】

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。一部の態様では、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、これらの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負荷量は、様々となり得る。例えば、薬物リンカーを標的化リガンドとしての抗体にコンジュゲートするために使用されるコンジュゲーション技術は、混合物および／または組成物中の抗体（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恐れがある。一部の態様では、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対するカンプトテシンリンカー化合物の負荷量は、1～14の範囲の整数である。

10

【0251】

それらの態様では、全体として組成物を述べる場合、薬物リンカーの負荷量は、1～約14の範囲の数である。組成物または混合物中では、非コンジュゲート抗体の百分率がやはり小さくてもよい。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数平均（すなわち、平均の薬物負荷量）は、標的細胞に送達することができる薬物量の最大量が決まるので、重要な属性である。平均薬物負荷量は、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とすることができる。

20

【0252】

一部の態様では、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、同一であるかまたは実質的に同一であり、混合物および／または組成物中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／または組成物中のリガンド分子上の薬物リンカーの負荷量に関して、実質的に均質である。このような態様の一部では、抗体リガンド単位上の薬物リンカーの負荷量は、2または4である。組成物または混合物中では、非コンジュゲート抗体の百分率は、やはり小さくてもよい。このような実施形態では、平均薬物負荷量は、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ション技法の使用に起因し、コンジュゲーションは、導入したシステイン残基によるものである。

30

【0253】

コンジュゲーション反応からの調製時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数平均は、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特徴付けることができる。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もまた、決定することができる。一部の例では、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、逆相HPLCまたは電気泳動などの手段によって実現することができる。

【0254】

一部の態様では、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。一部の態様では、本医薬組成物は、液状形態にある。一部の態様では、本医薬組成物は、固体である。一部の態様では、本医薬組成物は、凍結乾燥粉末である。

40

【0255】

医薬組成物を含めた組成物は、精製した形態で提供することができる。本明細書において使用する場合、「精製した」とは、単離したとき、単離物が、単離物の重量によって少なくとも95%の、および、別の態様では、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。

使用方法

がんの処置

50

【0256】

本明細書に記載の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し、腫瘍もしくはがん細胞においてアポトーシスをもたらす、または患者においてがんを処置するのに有用である。したがって、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、該対象に本明細書に記載されている1種または複数のカンプトテシン (Captothecin) コンジュゲートを投与するステップを含む方法が、本明細書において提供される。

【0257】

したがって、がんの処置のための種々の状況においてカンプトテシンコンジュゲートを使用することができる。カンプトテシンコンジュゲートを使用して、薬物を腫瘍細胞またはがん細胞に送達することができる。理論に束縛されるものではないが、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、がん細胞もしくは腫瘍細胞関連抗原に結合し、または会合し、カンプトテシンコンジュゲートは、受容体媒介エンドサイトーシスまたは他の内部移行機序によって腫瘍細胞またはがん細胞内に取り込まれる（内部移行する）ことができる。抗原は、腫瘍細胞もしくはがん細胞に結合することができ、または腫瘍細胞もしくはがん細胞と関連している細胞外マトリックスタンパク質でよい。細胞内に入ると、薬物は、ペプチド切断によって細胞内で放出される。代替の実施形態では、遊離の薬物は、腫瘍細胞またはがん細胞の外でカンプトテシンコンジュゲートから切断され、遊離の薬物はそれに続いて、細胞に浸透する。

【0258】

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。

【0259】

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抗原またはがん細胞抗原に結合する。

【0260】

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と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抗原またはがん細胞抗原に結合する。

【0261】

特定の腫瘍細胞またはがん細胞についてのリガンド単位の特異性は、最も効果的に処置されるこれらの腫瘍またはがんを決定するために重要であり得る。例えば、造血性のがん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、血液悪性腫瘍を処置するために有用であり得る（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、血液悪性腫瘍を処置するのに有用であり得る）。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、このような固形腫瘍を処置するのに有用であり得る。

【0262】

カンプトテシンコンジュゲートで処置することができるがんには、これらに限定されないが、造血性のがん、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、ならびに固形腫瘍が含まれる。造血性のがんの例には、濾胞性リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄球性白血病、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、リンパ管内皮肉腫、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、咽喉がん、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、ヘパトーマ、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、子宮がん、睾丸がん、小細胞肺癌、膀胱癌、肺がん、上皮癌、神経膠腫、多形神経膠芽腫、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、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、皮膚がん、黒色腫、神経芽細

10

20

30

40

50

胞腫、および網膜芽細胞腫が含まれる。

【0263】

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。

がんについての多様式治療

【0264】

これらに限定されないが、腫瘍、転移、または制御されない細胞成長によって特徴付けられる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投与によって処置または阻害することができる。

【0265】

他の実施形態では、がんを処置する方法であって、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ことを含む、方法を提供する。一実施形態では、化学療法剤は、それによってがんの処置が難治性であると見出されてこなかったものである。別の実施形態では、化学療法剤は、それによってがんの処置が難治性であると見出されてきたものである。カンプトテシンコンジュゲートは、がんについての処置として手術をまた受けた患者に投与することができる。

【0266】

一部の実施形態では、患者はまた、さらなる処置、例えば、放射線療法を受ける。特定の実施形態では、カンプトテシンコンジュゲートは、化学療法剤とまたは放射線療法と併行的に投与される。別の特定の実施形態では、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の前または後に投与される。

【0267】

化学療法剤は、一連のセッションに亘って投与することができる。化学療法剤の任意の1つまたは組合せ、例えば、標準治療の化学療法剤（複数可）を投与することができる。

【0268】

さらに、カンプトテシンコンジュゲートによるがんの処置の方法は、化学療法または放射線療法が、かなり有毒であり、例えば、処置される被験体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ことが証明され、または証明することができる場合に、化学療法または放射線療法への代替として提供される。処置される患者は、どの処置が許容されるまたは耐えられるかが分かるかに応じて、別のがん処置、例えば、手術、放射線療法または化学療法により任意選択で処置することができる。

自己免疫疾患の処置

【0269】

カンプトテシンコンジュゲートは、自己免疫疾患を生じさせる細胞を死滅させ、またはその細胞の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。

【0270】

カンプトテシンコンジュゲートは、患者において自己免疫疾患の処置のために種々の状況においてそれに応じて使用することができる。カンプトテシンコンジュゲートを使用して、薬物を標的細胞へと送達することができる。理論に束縛されるものではないが、一実施形態では、カンプトテシンコンジュゲートは、炎症促進性または不適切に刺激された免疫細胞の表面上の抗原と会合し、次いで、カンプトテシンコンジュゲートは、受容体媒介エンドサイトーシスによって標的細胞内に取り込まれる。一旦細胞内に入ると、リンカー単位は切断され、カンプトテシンの放出をもたらす。次いで、放出されたカンプトテシンは、自由にサイトゾル中を移動し、細胞毒性活性または細胞増殖抑制活性が誘導される。代替の実施形態では、薬物は、標的細胞の外側でカンプトテシンコンジュゲートから切断され、カンプトテシンはそれに続いて細胞に浸透する。

【0271】

一実施形態では、リガンド単位は、自己免疫性抗原へと結合する。一態様では、抗原は、自己免疫状態に関与している細胞の表面上に存在する。

【0272】

10

20

30

40

50

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

【0273】

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と関連する自己免疫性抗体を産生する細胞を死滅させ、またはその細胞の増殖を阻害する。

【0274】

カンプトテシンコンジュゲートで処置することができる特定のタイプの自己免疫疾患には、これらに限定されないが、Th2リンパ球が関連する障害（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リンパ球が関連する障害（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（Sjorgren's syndrome）、橋本甲状腺炎、グレーブス病、原発性胆汁性肝硬変、ウェゲナー肉芽腫症、および結核）；ならびに活性化Bリンパ球が関連する障害（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。

自己免疫疾患の複数薬物療法

【0275】

自己免疫疾患を処置するための方法であって、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のために公知である別の治療剤を投与することを含む、方法がまた開示されている。組成物および投与の方法

【0276】

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薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。カンプトテシンコンジュゲートは、それにリガンド単位が結合する抗原の発現と関連する障害の処置のために、化合物を患者に投与することを可能とする任意の形態でよい。例えば、コンジュゲートは、液体または固体の形態でよい。好ましい投与経路は、非経口である。非経口投与は、皮下注射、静脈内注射、筋肉注射、胸骨内注射または注入技術を含む。一態様では、組成物は、非経口的に投与される。一態様では、コンジュゲートは、静脈内に投与される。投与は、任意の好都合な経路によって、例えば、注入またはボーラス注射によってでよい。

【0277】

医薬組成物は、患者への組成物の投与によって化合物が生物学的に利用可能となるように製剤化することができる。組成物は、1個または複数の投薬単位の形態を取ることができる。

【0278】

医薬組成物の調製において使用される材料は、使用される量で無毒性であり得る。医薬組成物中の活性成分（複数可）の最適な投与量は、種々の要因によって決まることは当業者には明らかである。関連要因には、これらに限定されないが、動物のタイプ（例えば、ヒト）、化合物の特定の形態、投与の様式、および用いる組成物が含まれる。

【0279】

組成物は、例えば、液体の形態でよい。液体は、注射による送達のために有用であり得る。注射による投与のための組成物において、界面活性剤、保存剤、湿潤剤、分散化剤、懸濁化剤、緩衝剤、安定剤および等張剤の1つまたは複数をまた含むことができる。

【0280】

液体組成物はまた、これらが液剤、懸濁剤または他の同様の形態であろうとも、下記の1つまたは複数を含むことができる：無菌の賦形剤（diluent）、例えば、注射用水、食塩溶液、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、不揮発性油、例えば、溶媒または懸濁媒としての役割を果たすことができる合成モノまたはジグリセリド（diglyceride）、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；抗菌剤、例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベン；抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム；キレート剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸；緩衝剤、例えば、アミノ酸、アセテート

10

20

30

40

50

、シトレートまたはホスフェート；洗剤、例えば、非イオン性界面活性剤、ポリオール；および浸透圧の調節のための剤、例えば、塩化ナトリウムまたはデキストロース。非経口の組成物は、ガラス、プラスチックまたは他の材料でできているアンプル、使い捨て注射器または複数用量バイアル中に封入することができる。生理食塩水は、例示的なアジュバントである。注射用組成物は好ましくは無菌である。

【0281】

特定の障害または状態の処置において有効であるコンジュゲートの量は障害または状態の性質によって決まり、標準的な臨床技術によって決定することができる。さらに、*in vitro*または*in vivo*のアッセイを任意選択で用いて、最適な投与量範囲の同定を助けることができる。組成物中に用いる正確な用量はまた、投与経路、および疾患または障害の重症度によって決まり、医師の判断および各患者の状況によって決定すべきである。

【0282】

組成物は、適切な投与量が得られるような有効量の化合物を含む。典型的には、この量は、組成物の重量によって化合物の少なくとも約0.01%である。

【0283】

静脈内投与のために、組成物は、動物の体重kg当たり約0.01～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。一態様では、組成物は、動物の体重kg当たり約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、投与される量は、約0.1～約25mg/kg体重の範囲の化合物である。使用される薬物に応じて、投与量は、一層少なくすることができ、例えば、対象の体重の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。

【0284】

一般に、患者に投与されるコンジュゲートの投与量は典型的には、約0.01mg/kg～約100mg/kg被験体の体重、または1.0μg/kg～5.0mg/kg被験体の体重である。一部の実施形態では、患者に投与される投与量は、約0.01mg/kg～約15mg/kg被験体の体重である。一部の実施形態では、患者に投与される投与量は、約0.1mg/kg～約15mg/kg被験体の体重である。一部の実施形態では、患者に投与される投与量は、約0.1mg/kg～約20mg/kg被験体の体重である。一部の実施形態では、投与される投与量は、約0.1mg/kg～約5mg/kgまたは約0.1mg/kg～約10mg/kg被験体の体重である。一部の実施形態では、投与される投与量は、約1mg/kg～約15mg/kg被験体の体重である。一部の実施形態では、投与される投与量は、約1mg/kg～約10mg/kg被験体の体重である。一部の実施形態では、投与される投与量は、処置サイクルに亘って、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被験体の体重である。

【0285】

用語「担体」とは、それと一緒に化合物を投与する、賦形剤、アジュバントまたは添加剤 (*excipient*) を指す。このような医薬担体は、液体、例えば、水および油（石油起源、動物起源、野菜起源または合成起源のものを含めた）、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油でよい。担体は、食塩水、アラビアゴム、ゼラチン、デンプン糊、タルク、ケラチン、コロイド状シリカ、尿素でよい。さらに、助剤、安定化剤、増粘剤、滑沢剤および着色剤を使用することができる。一実施形態では、患者に投与するとき、化合物または組成物および薬学的に許容される担体は無菌である。

【0286】

化合物が静脈内に投与されるとき、水が例示的な担体である。食塩水およびデキストロース水溶液およびグリセロール溶液はまた、特に、注射用溶液のために、液体担体として用いることができる。適切な医薬担体はまた、添加剤、例えば、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、米、小麦粉、チョーク、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、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールを含む。本組成物はまた、必要に応じて、微量の湿潤剤または乳化剤、またはpH緩衝剤を含有することができる。
【0287】

一実施形態では、コンジュゲートは、動物、特に、人間への静脈内投与のために適合させた医薬組成物として通例の手順によって製剤化する。典型的には、静脈内投与のための担体またはビヒクルは、無菌の等張性の緩衝水溶液である。必要である場合、組成物はまた、可溶化剤を含むことができる。静脈内投与のための組成物は、注射の部位における疼痛を和らげるための局所麻酔剤、例えば、リグノカインを任意選択で含むことができる。一般に、成分は、別々に、または単位剤形で一緒に混合されて、例えば、密封された容器、例えば、活性剤の量を示すアンプルまたはサッシュ中の乾燥した凍結乾燥粉末または水非含有の濃縮物として提供される。コンジュゲートが注入によって投与される場合、これは、例えば、無菌の医薬グレードの水または食塩水を含有する注入ボトルで調剤することができる。コンジュゲートが注射によって投与される場合、成分を投与の前に混合できるように、注射用滅菌水または食塩水のアンプルを提供することができる。

10

【0288】

医薬組成物は一般に、無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全ての適正製造規範（GMP）の規制に完全にのっとり製剤化される。

カンプトテシンコンジュゲートを調製する方法

20

【0289】

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、または一部を組み立てて、次に、完了した組み立て工程によって収束的にのどちらか一方で調製することができる。

【0290】

実施形態の1つの群では、本明細書において提供されるカンプトテシンーリンカー化合物は、好適なリガンド単位と合わさって、カンプトテシンーリンカー化合物のリガンド単位への共有結合を容易にする。一部の実施形態では、リガンド単位は、鎖間ジスルフィド連結を還元する結果として、リンカー化合物の結合に利用可能なチオールを少なくとも2つ、少なくとも4つ、少なくとも6つまたは8つ有する抗体である。一部の実施形態では、カンプトテシンーリンカー化合物は、抗体上に導入されたシステイン部分を介して、リガンド単位に結合する。

30

治療的使用向けキット

【0291】

一部の態様では、がん処置および自己免疫疾患の処置に使用するためのキットが提供される。このようなキットは、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医薬組成物を含むことができる。

【0292】

一部の実施形態では、本キットは、本明細書に記載されている治療的方法のいずれかでの使用に関する指示書を含むことができる。含まれる指示書は、対象における、所期の活性、例えば、がんなどの疾患または状態の処置を実現するため、対象への医薬組成物の投与の説明を提示することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物の使用に関連する指示書には、意図する処置のための投与量、投与スケジュールおよび投与経路に関する情報を含むことができる。容器は、単位用量、バルクパッケージ（例えば、多回用量パッケージ）またはサブ単位用量とすることができる。本開示のキットで供給される指示書は、通常、ラベル上の指示書または添付文書である。ラベルまたは添付文書は、本医薬組成物が、対象における、発症の処置、遅延、および／または疾患もしくはは障害の改善のために使用されることを示す。

40

【0293】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるキットは、好適なパッケージ中に存

50

在する。好適なパッケージには、以下に限定されないが、バイアル、ボトル、広口瓶、可撓性パッケージ等が含まれる。同様に、吸入器、鼻腔投与用デバイスまたは注入用デバイスなどの特定のデバイスと組み合わせて使用するためのパッケージも企図される。一部の実施形態では、キットは、滅菌アクセスポートを有することができる（例えば、容器は、静脈内溶液バッグ、または皮下注射用ニードルによる穿刺可能な栓を有するバイアルとすることができる）。

【0294】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるキットには、本明細書に記載されている自己免疫疾患のがんの処置に有用な追加的な治療剤が含まれる。

例示的な実施形態

【0295】

実施形態1： 以下の式：

$L - (Q - D)_p$

または薬学的に許容されるその塩〔式中、

Lは、リガンド単位であり、

Qは、以下：

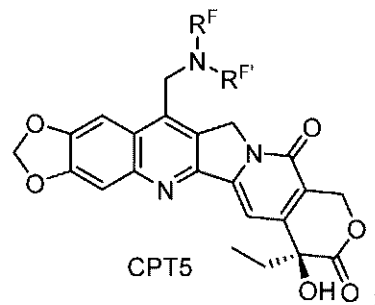
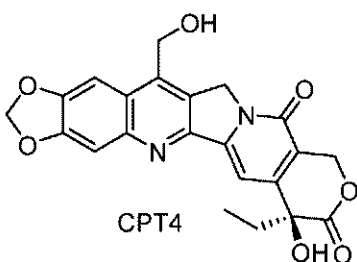
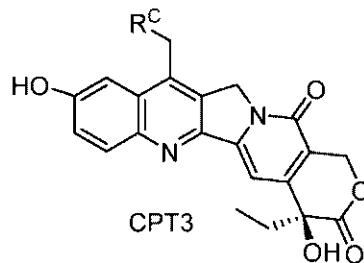
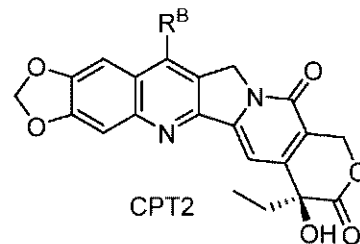
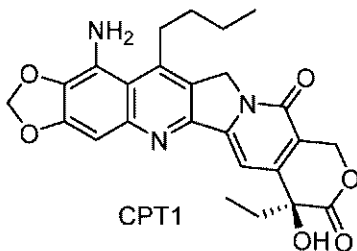
$-Z-A-S^*-RL-$ ； $-Z-A-L^P(S^*)-RL-$ ； $-Z-A-S^*-RL-Y-$ ；および $-Z-A-L^P(S^*)-RL-Y-$

（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単位であり、 L^P は、並列コネクタ単位であり、 S^* は、分断剤であり、RLは2～8個のアミノ酸を含むペプチドであり、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：

【化66】



10

20

30

40

50

(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、各々が結合している窒素原子と合わさり、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 個の置換基を有する 5 員、6 員または 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 個の置換基により置換されており、

下付き文字 p は、1～16 の整数であり、

Q は、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4 または CPT5 に存在するヒドロキシ基およびアミン基のいずれかを介して結合している)

からなる群から選択される薬物単位である]

を有するカンプトテシンコンジュゲート。

【0296】

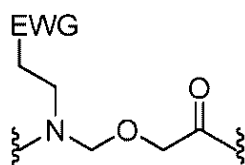
実施形態 2：D が、式 CPT5 を有する、実施形態 1 のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態 3：D が、式 CPT2 を有する、実施形態 1 のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態 4：D が、式 CPT3 を有する、実施形態 1 のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態 5：D が、式 CPT4 を有する、実施形態 1 のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態 6：D が、式 CPT1 を有する、実施形態 1 のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態 7：L が抗体である、実施形態 1 のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態 8： R^B が、H、 $C_1 \sim C_8$ 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メンバーである、実施形態 1 または 3 のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態 9： R^B が、 $C_3 \sim C_8$ 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^B のシクロアルキルおよびフェニル部分が、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 個の置換基により置換されている、実施形態 1 または 3 のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態 10： R^C が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態 1 または 4 のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態 11： R^C が、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである、実施形態 1 または 4 のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態 12： R^F と R^F の両方が H 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。実施形態 13： R^F および R^F の少なくとも一方が、 $C_1 \sim C_8$ 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 $C(O)-$ および $C_1 \sim C_8$ 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メンバーである、実施形態1または2のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態14： R^F および R^F がそれぞれ、 $C_1 \sim C_8$ 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 $C(O)-$ および $C_1 \sim C_8$ 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メンバーである、実施形態1または2のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態15： R^F および R^F の少なくとも一方が、 $C_3 \sim C_{10}$ 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、ヘテロアリアルおよびヘテロアリアル $C_1 \sim C_4$ 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アル部分が、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個の置換基により置換されている、実施形態1または2のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態16： R^F および R^F がそれぞれ、 $C_3 \sim C_{10}$ 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、ヘテロアリアルおよびヘテロアリアル $C_1 \sim C_4$ 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アル部分が、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個の置換基により置換されている、実施形態1または2のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態17： R^F および R^F が、各々が結合している窒素原子と合わさり、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個の置換基を有する、5員環、6員環または7員環を形成する、実施形態1または2のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態18：Qが、以下：

—Z—A—S*—RL—；および—Z—A—S*—RL—Y—；

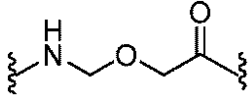
(式中、Zは、ストレッチャー単位であり、Aは、結合またはコネクタ単位であり、S*は、分断剤であり、Yは、スペーサー単位である)からなる群から選択される式を有するリンカー単位である、実施形態1のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態19：Z—A—が、マレイミド—アルカン酸構成要素またはmDPR構成要素を含む、実施形態18のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態20：RLがジペプチドである、実施形態18のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態21：RLがトリペプチドである、実施形態1のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態22：RLがテトラペプチドである、実施形態18のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態23：RLがペンタペプチドである、実施形態18のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態24：RLが、 β -アラニン、N-メチルグリシン、グリシン、リシン、バリンおよびフェニルアラニンからなる群から選択されるアミノ酸を含む、実施形態18から23のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。実施形態25：Yが存在し、以下：

【化67】



(式中、EWGは電子求引基である)を含む、実施形態1のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態26: Yが存在し、以下:

【化68】

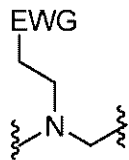


を含む、実施形態1のカンプトテシンコンジュゲート。

【0297】

実施形態27: Yが存在し、以下:

【化69】



(式中、EWGは電子求引基である)を含む、実施形態1のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態28: EWGが、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{X}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}'$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{X}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}'$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_3)\text{NHR}'$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_3^+$ からなる群から選択されるメンバーであり、Xが、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ または $-\text{I}$ であり、R'が、水素およびC₁~6アルキルからなる群から独立して選択される、実施形態25または27のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態29: RLが、gly-gly、gly-gly-gly、gly-gly-gly-gly、val-gly-gly、val-cit-gly、val-gln-gly、val-glu-gly、phe-lys-gly、leu-lys-gly、gly-val-lys-gly、val-lys-gly-gly、val-lys-gly、val-lys-ala、val-lys-leu、leu-leu-gly、gly-gly-phe-gly、gly-gly-phe-gly-gly、val-glyおよびval-lys-β-alaからなる群から選択されるペプチドである、実施形態1から27のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。実施形態30: RLが、gly-gly、gly-gly-gly、gly-gly-gly-gly、val-gly-gly、val-cit-gly、val-gln-gly、val-glu-gly、phe-lys-gly、leu-lys-gly、gly-val-lys-gly、val-lys-gly-gly、val-lys-gly、val-lys-ala、val-lys-leu、leu-leu-gly、gly-gly-phe-gly、gly-gly-phe-gly-gly、val-glyおよびval-lys-β-alaからなる群から選択されるペプチドであり、Yが、PEG単位であり、Z-Xが、マレイミド-アルカン酸構成要素またはmDPR構成要素である、実施形態1から27のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。実施形態31: S*が、PEG単位であり、Z-Aが、マレイミドプロピオニル構成要素またはmDPR構成要素である、実施形態1から27のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。実施形態32: Z-Aが、マレイミドプロピオニル構成要素である、実施形態31のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態33: Qが、以下の式:

10

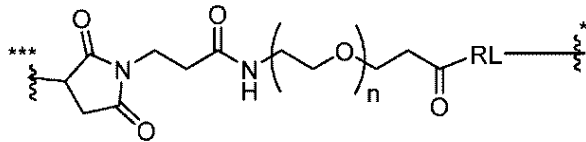
20

30

40

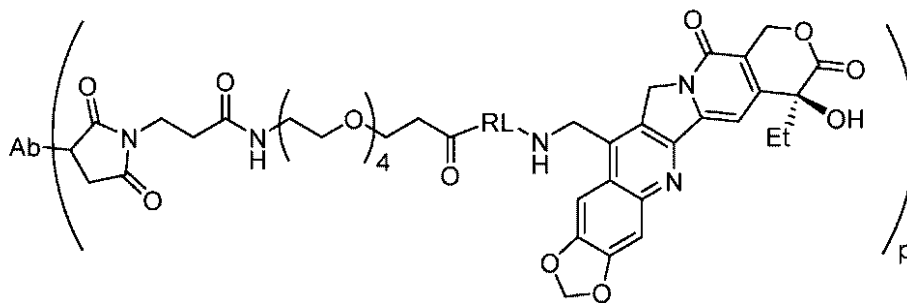
50

【化 70】



(式中、 n は、2～20の整数であり、 RL は、ジ、トリ、テトラまたはペンタペプチドであり、1つの*により印をつけた波線は、 D またはスペーサー単位(Y)への結合部位を示し、***で印をつけた波線は、 L の硫黄原子への結合点を示す)を有する、実施形態31のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態34： n が4～10の整数である、実施形態33のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態35： L 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抗体である、実施形態1から34のいずれか1つのカンプトテシンコンジュゲート。実施形態36：コンジュゲートが、以下の式：

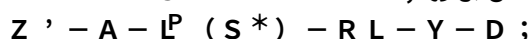
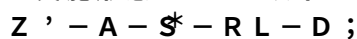
【化 71】



(式中、 Ab は、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な抗体であり、 RL は、gly-gly-gly-gly、val-lys- β -ala、val-gln-gly、val-lys-ala、phe-lys-gly、val-lys-gly-gly、gly-gly、val-lys-gly、val-gly-gly、leu-leu-gly、leu-lys-gly、val-glu-gly、gly-gly-gly、val-asp-gly、val-lys、val-glyおよびgly-val-lys-glyからなる群から選択されるペプチドであり、 p は、1～16の整数である)のものである、実施形態1のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態37： RL が、val-lys- β -ala、val-gln-gly、val-lys-ala、phe-lys-gly、val-lys-gly、val-gly-gly、leu-leu-gly、leu-lys-gly、val-glu-gly、gly-gly-glyおよびval-asp-glyからなる群から選択される、実施形態36のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態38： RL が、val-lys- β -ala、val-gln-gly、val-lys-ala、phe-lys-gly、val-lys-gly、val-gly-gly、leu-lys-gly、val-glu-glyおよびval-asp-glyからなる群から選択される、実施形態36のカンプトテシンコンジュゲート。実施形態39： RL がval-lys-glyである、実施形態36のカンプトテシンコンジュゲート。

【0298】

実施形態40：以下の式：



[式中、

L は、リガンド単位であり、

Qは、以下：

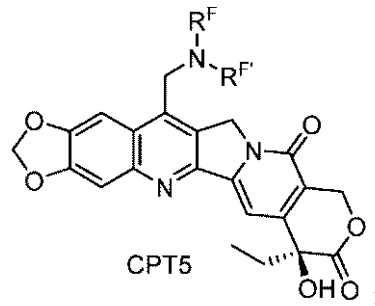
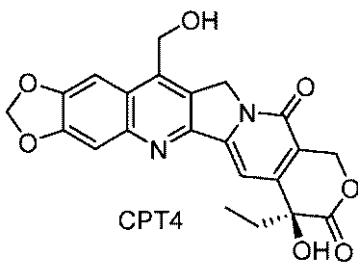
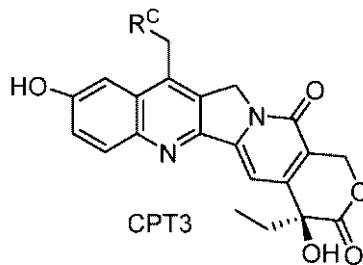
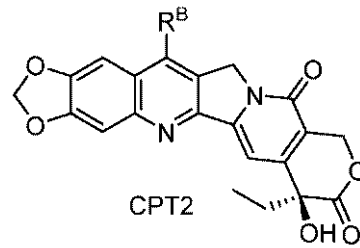
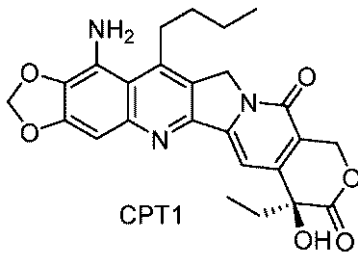
—Z—A—S*—RL—；—Z—A—L^P（S*）—RL—；—Z—A—S*—RL—Y—
—；および—Z—A—L^P（S*）—RL—Y—

（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単位であり、L^Pは、並列コネクタ単位であり、S*は、分断剤であり、RLは2～8個のアミノ酸を含むペプチドであり、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：

【化72】



（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ヒドロキシアリル、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ヒドロキシアリル）（C₁～C₄アルキル）アミノC₁～C₈アルキル、ジ（C₁～C₄アルキル）アミノC₁～C₈アルキル、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、各々が結合している窒素

原子と合わさり、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個の置換基を有する5員、6員または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個の置換基により置換されており、

下付き文字pは、1～16の整数であり、

Qは、CPT1、CPT2、CPT3、CPT4またはCPT5に存在するヒドロキシル基およびアミン基のいずれかを介して結合している)

からなる群から選択される薬物単位である]

を有するカンプトテシン-リンカー化合物。

【0299】

実施形態41：式(i)または(iii)を有する、実施形態40のカンプトテシン-リンカー化合物。実施形態42：式(ii)または(iv)を有する、実施形態40のカンプトテシン-リンカー化合物。実施形態43：式(i)を有する、実施形態40のカンプトテシン-リンカー化合物。実施形態44：式(iii)を有する、実施形態40のカンプトテシン-リンカー化合物。実施形態45：Dが、CPT5である、実施形態40から44のいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。実施形態46： R^B が、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メンバーである、実施形態40から44のいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。実施形態47： R^B が、 $C_3 \sim C_8$ 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^B のシクロアルキル部分およびフェニル部分が、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個の置換基により置換されている、実施形態40から44のいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。実施形態48： R^C が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態40から44のいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。実施形態49： R^C が、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである、実施形態40から44のいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。実施形態50： R^F と R^F 'の両方がHである、実施形態40から44のいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。実施形態51： R^F および R^F 'の少なくとも一方が、 $C_1 \sim C_8$ 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)-および $C_1 \sim C_8$ 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メンバーである、実施形態40から44のいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。実施形態52： R^F および R^F 'がそれぞれ、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)-および $C_1 \sim C_8$ 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メンバーである、実施形態40から44のいずれか1つのカンプトテシン-リンカー化合物。実施形態53： R^F および R^F 'の少なくとも一方が、 $C_3 \sim C_{10}$ 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り、 R^F および R^F 'のシクロアルキル、ヘテ

10

20

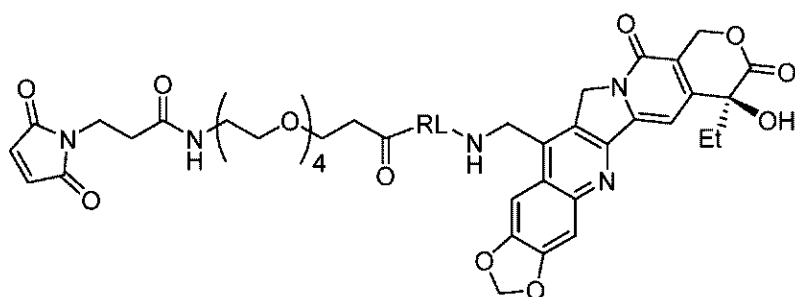
30

40

50

ロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリール部分が、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個の置換基により置換されている、実施形態40から44のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。実施形態54： R^F および $R^{F'}$ がそれぞれ、 H 、 $C_3 \sim C_{10}$ 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が、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個の置換基により置換されている、実施形態40から44のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。実施形態55： R^F および $R^{F'}$ が、各々が結合している窒素原子と合わさり、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個の置換基を有する、5員環、6員環または7員環を形成する、実施形態40から44のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。実施形態56： $Z'-A-$ が、マレイミドプロピオニル、 $mDPR$ 、マレイミドカプロイル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40から55のいずれか1つのカンプトテシンーリンカー化合物。実施形態57： $Z'-A-$ がマレイミドプロピオニルである、実施形態56のカンプトテシンーリンカー化合物。実施形態58： $Z'-A-$ が $mDPR$ である、実施形態56のカンプトテシンーリンカー化合物。実施形態59： S^* がPEG基である、実施形態40のカンプトテシンーリンカー化合物。実施形態60： RL が、 $gly-gly$ 、 $gly-gly-gly$ 、 $gly-gly-gly-gly$ 、 $gly-gly-gly-gly-gly$ 、 $val-gly-gly$ 、 $val-cit-gly$ 、 $val-gln-gly$ 、 $val-glu-gly$ 、 $phe-lys-gly$ 、 $leu-lys-gly$ 、 $gly-val-lys-gly$ 、 $val-lys-gly-gly$ 、 $val-lys-gly$ 、 $val-lys-ala$ 、 $val-lys-leu$ 、 $leu-leu-gly$ 、 $gly-gly-phe-gly$ 、 $gly-gly-phe-gly-gly$ 、 $val-gly$ および $val-lys-\beta-ala$ からなる群から選択されるペプチドを含む、実施形態40のカンプトテシンーリンカー化合物。実施形態62： RL が、 $gly-gly$ 、 $gly-gly-gly$ 、 $gly-gly-gly-gly$ 、 $val-gly-gly$ 、 $val-cit-gly$ 、 $val-gln-gly$ 、 $val-glu-gly$ 、 $phe-lys-gly$ 、 $leu-lys-gly$ 、 $gly-val-lys-gly$ 、 $val-lys-gly-gly$ 、 $val-lys-gly$ 、 $val-lys-ala$ 、 $val-lys-leu$ 、 $leu-leu-gly$ 、 $gly-gly-phe-gly$ 、 $gly-gly-phe-gly-gly$ 、 $val-gly$ および $val-lys-\beta-ala$ からなる群から選択されるペプチドを含み、 $Z'-A-$ 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 -アラニルであり、 S^* が、PEG基である、実施形態40のカンプトテシンーリンカー化合物。実施形態62：以下：

【化73】



10

20

30

40

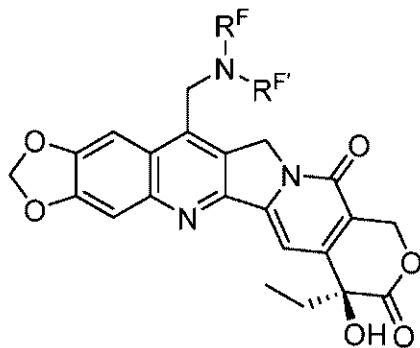
50

(式中、RLは、gly-gly-gly-gly、val-lys-β-ala、val-gln-gly、val-lys-ala、phe-lys-gly、val-lys-gly-gly、gly-gly、val-lys-gly、val-gly-gly、leu-leu-gly、leu-lys-gly、val-glu-gly、gly-gly-gly、val-asp-gly、val-lys、val-glyおよびgly-val-lys-glyからなる群から選択されるペプチドである) からなる群から選択される、実施形態40のカンプトテシンリンカー化合物。実施形態63：RLが、val-lys-β-ala、val-gln-gly、val-lys-ala、phe-lys-gly、val-lys-gly、val-gly-gly、leu-leu-gly、leu-lys-gly、val-glu-gly、gly-gly-glyおよびval-asp-glyからなる群から選択される、実施形態62のカンプトテシンリンカー化合物。実施形態64：RLが、val-lys-β-ala、val-gln-gly、val-lys-ala、phe-lys-gly、val-lys-gly、val-gly-gly、leu-lys-gly、val-glu-glyおよびval-asp-glyからなる群から選択される、実施形態62のカンプトテシンリンカー化合物。実施形態65：RLが、val-lys-glyである、実施形態62のカンプトテシンリンカー化合物。

【0300】

実施形態66：以下の式：

【化74】

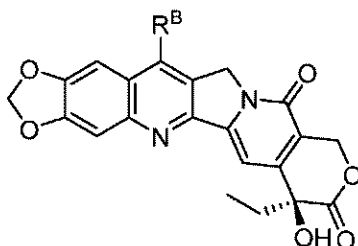


(式中、 R^F および $R^{F'}$ はそれぞれ、独立して、H、グリシル、ヒドロキシアセチル、エチルおよび2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチルからなる群から選択されるメンバーであるか、または R^F および $R^{F'}$ は、各々が結合している窒素原子と合わさり、モルホリノを形成する)を有するカンプトテシン化合物。実施形態67： R^F が、Hであり、 $R^{F'}$ が、グリシル、ヒドロキシアセチル、エチル、2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチルである、実施形態66のカンプトテシン化合物。実施形態68： R^F および $R^{F'}$ が、それらの各々が結合している窒素原子と合わさり、モルホリノを形成する、実施形態66のカンプトテシン化合物。

【0301】

実施形態69：以下の式：

【化75】



10

20

30

40

50

(式中、 R^B は、シクロプロピル、ペンチル、ヘキシル、tert-ブチルおよびシクロペンチルからなる群から選択されるメンバーである)を有するカンプトテシン化合物。

【0302】

実施形態70：それを必要とする対象におけるがんを処置する方法であって、対象に実施形態1から39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。実施形態71：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70の方法。実施形態72：前記がんが、リンパ腫または白血病である、実施形態70の方法。実施形態73：追加的な治療剤をさらに含む、実施形態70から73のいずれか1つの方法。実施形態74：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73の方法。

10

【0303】

実施形態75：それを必要とする対象における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から39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。実施形態76：前記自己免疫疾患が、Th2リンパ球が関連する障害、Th1リンパ球が関連する障害および活性化Bリンパ球が関連する障害からなる群から選択される、実施形態75の方法。

【0304】

実施形態77：実施形態1から39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40から65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。

20

【0305】

実施形態78：実施形態1から39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。実施形態79：追加的な治療剤をさらに含む、実施形態77のキット。

【実施例】

【0306】

実験手順

30

40

50

【表 A】

合成に関する略称

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
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
Mal	3-マレイミド
MP	3-マレイミドプロピオニル
MC	3-マレイミドカプロイル
mDPR	マレイミド-アミノ-プロピオニル
MS	質量分析法
OSu	N-ヒドロキシスクシンイミド
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

物質および方法

特に示さない限り、以下の物質および方法が、この項目に記載されている合成手順に適用可能である。市販の無水溶媒はすべて、さらに精製することなく使用した。出発原料、試薬および溶媒は、商業的供給業者から購入した（Sigma AldrichおよびFischer）。生成物は、Biotage Isolera One flash精製システム（Charlotte, NC）を利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。UPLC-MSは、Waters Acuity UPLC BEH C18 2.1×50mm、1.7 μm、逆相カラムを装備したWaters Acuity UPLCシステムにインターフェースしたWaters シングル四十極検出器の質量分析計で行った。溶離液は、0.1%ギ酸を含むアセトニトリルおよび0.1%水性ギ酸となる溶媒からなった。一般方法は、0.5 mL/分の流速を用い、1.7分間かけて3~60%のアセトニトリル、次に、2.0分まで60~95%で直線勾配、次いで、2.5分まで均一濃度の95%アセトニトリル、次に、3%を2.8~3.0分間、カラムを平衡にすることからなる勾配とした。2=0.4 mL/分）、Acuity UPLC BEH C18 2.1×50mm、1.7 μm 逆相カラムを装備した。分取HPLCは、Waters 2998 PDA検出器を構成した、Waters 2454二成分勾配モジュール溶媒送達システムで行った。生成物は、水中の0.05%トリフルオロ酢酸およびアセトニトリル中の0.05%トリフルオロ酢酸を溶出した、適切な直径のカラムのPhenomenex Max-RP 4 μm Synergi 80 Å 250mm逆相カ

ムを用いて精製した。

カンプトテシン化合物調製

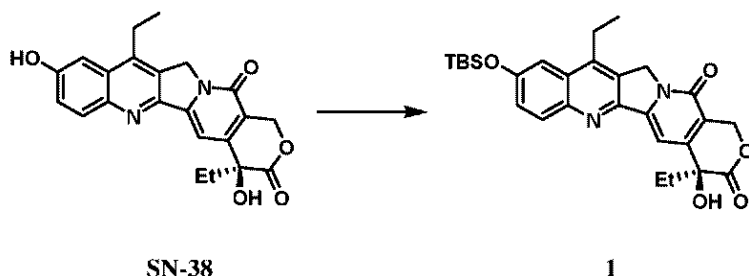
【0307】

以下の実施例において提示したカンプトテシン化合物は、本明細書に記載されているカンプトテシン—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使用することができる。

(実施例1)

SN-38のTBS保護：

【化76】

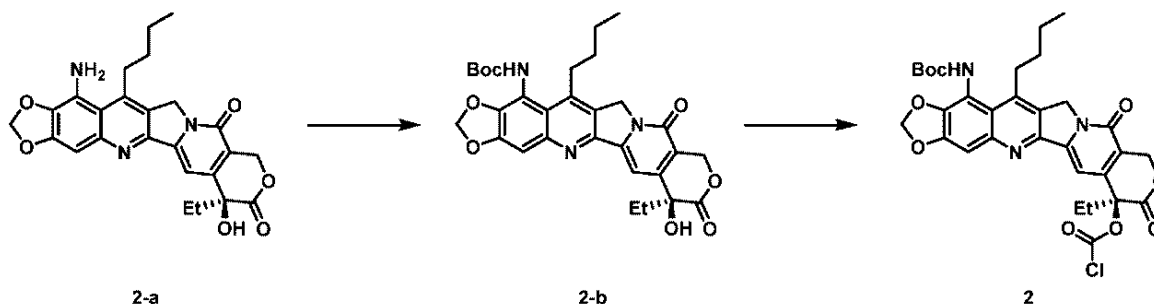


【0308】

MedChemExpressから購入した7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン (SN-38) (160.0 mg、0.4077 mmol) を無水DCM (2 mL) に懸濁した。DIPEA (0.22 mL、1.3 mmol)、次いでTBSCl (154 mg、1.02 mmol) を加えた。SN-38 が可溶性になり、UPLC-MSによって完全な変換が観察されるまで、この反応物を30分間、撹拌した。この反応物をMeOHでクエンチし、シリカのプラグにより濾過して、真空で濃縮した。得られた無色油状物をHexにより粉末にした。生成物が溶液から沈殿した。沈殿物を濾過により採集し、Hexですすぐと、TBS-SN-38 (1) がオフホワイト色の固体 (200 mg、0.395 mmol、97%) として得られた。Rt = 1.86分 疎水性UPLC法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₂₈H₃₅N₂O₅Siの計算値507.23、実測値506.96。

(実施例2)

【化77】



【0309】

化合物2-aは、Burke, P. J., Jeffrey, S. C. et al. in 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2-a (50 mg、0.108 mmol) をDCM (1 mL) に溶解した。この反応物に、DMAP (13 mg、0.11 mmol)、次いでBoc₂O (24 mg、0.11 mmol) を加えた。この反応物を5分間、撹拌し、この時点で、所望の生成物への完全な変換が観察された。保護生成物をカラムクロマトグラフィー10 G Biotage Ultra、DCM中の0~5% MeOHによって精製した。所望の生成物を含む画分を真空で

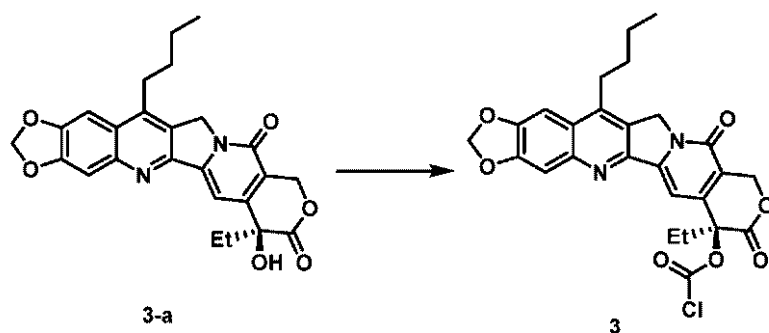
濃縮すると、化合物 2-b が黄色固体 (49 mg、0.087 mmol、80%) として得られた。R_t = 2.24 分、一般 UPLC 法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₃₀H₃₄N₃O₈ の計算値 564.23、実測値 564.10。

【0310】

化合物 2-b (49 mg、0.087 mmol) を無水 DCM (2 mL) に溶解した。DMAP (37 mg、0.304 mmol) を加え、この反応物を 0℃ まで冷却した。この反応物に、DCM に 10 mg/mL で溶解したトリホスゲン (12 mg、0.039 mmol) を 15 分間かけて、滴下添加した。2 uL となる一定分量を 98 uL の MeOH 希釈液にクエンチし、UPLC-MS に注入した。MeOH 付加物への完全な変換を UPLC-MS によって観察した。この反応混合物 (化合物 2) を好適なリンカーとのカップリング工程に直接使用することができる。R_t = 2.09 分、一般 UPLC 法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₃₂H₃₆N₃O₁₀ の計算値 622.24、実測値 622.02。

(実施例 3)

【化 78】



【0311】

化合物 3-a (150 mg、0.334 mmol) を無水 DCM (2 mL) に溶解した。DMAP (143 mg、1.17 mmol) を加えた。無水 DCM (50 mg/mL) に溶解したトリホスゲン (45 mg、0.15 mmol) を 5 分間かけて、滴下添加した。この反応物を室温で 30 分間、攪拌した。2 uL となる反応混合物の一定分量を 98 uL の MeOH 希釈液でクエンチした。MeOH カルボネートへのほぼ完全な変換が観察され、クロロギ酸エステルの形成が示された。生成物 3 を好適なリンカーとのカップリング工程にさらに精製することなく使用することができる。R_t = 1.55 分、一般 UPLC 法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₂₇H₂₇N₂O₈ の計算値 507.18、実測値 507.06。

(実施例 4)

7-メチルアミノ誘導体-メチレンジオキシカンプトテシン (本明細書において、7-MAD-MDCPT または化合物 4 と称する) の調製

10

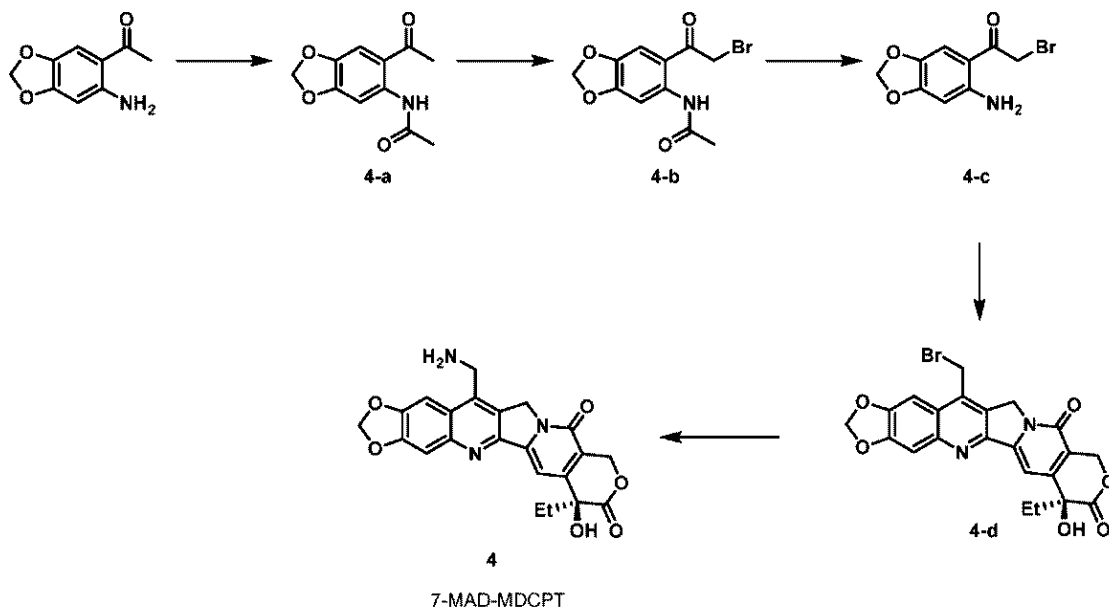
20

30

40

50

【化 7 9】



【0312】

6-アミノ-3,4-(メチレンジオキシ)アセトフェノン(5.00g、27.9mmol)をDCM(100mL)に溶解した。この反応物を0℃に冷却し、DIPEA(7.29mL、41.9mmol)を加え、次いで塩化アセチル(2.49mL、34.9mmol)をゆっくりと添加した。この反応物を室温まで温め、30分間、攪拌した。UPLC-MSによって、完全な変換が観察された。反応物をMeOH(5mL)によりクエンチし、この反応物を真空で濃縮すると、化合物4-aが白色固体として得られ、さらに精製することなく次の工程に使用した。Rt=1.37分、一般UPLC法。MS(m/z) [M+H]⁺ C₁₁H₁₂NO₄の計算値222.08、実測値222.11。

【0313】

前の工程からの化合物4-a(27.9mmol)をAcOH(100mL)に溶解した。AcOH中のHBr 33%w/w(9.78mL、55.8mmol)をゆっくりと加えた。臭素(1.44mL、27.9mmol)を15分間かけて、滴下添加した。この反応物を30分間、攪拌し、この時点で、所望の生成物への変換が観察された。この反応物を氷水に注ぎ入れて、沈殿物を濾過により採集し、水で洗浄した。濾液を乾燥すると黄色粉末が得られ、これは、出発原料を含む所望の生成物化合物4-bと不純物のジブロモ化生成物との混合物であり、この混合物をさらに精製することなく次の工程に使用した(7.2g、24mmol、86%)。Rt=1.58分、一般UPLC法。MS(m/z) [M+H]⁺ C₁₁H₁₁BrNO₄の計算値299.99、実測値299.90。

【0314】

化合物4-b(7.2g、24mmol)をEtOH(100mL)に溶解した。濃HBr(5mL)を加え、この反応物を60分間、加熱して還流した。脱保護生成物へのほぼ完全な変換が観察された。この反応物を真空で濃縮し、DCM(200mL)およびH₂O(200mL)により希釈した。水相をDCM(3×200mL)により抽出し、採集した有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。粗生成物をDCM中の0~10%MeOHのカラムクロマトグラフィーにより精製した。少量の不純物を含む所望の生成物を含有する画分を濃縮すると、化合物4-cが黄色粉末(4.05g、15.7mmol、65%)として得られた。Rt=1.57分、一般UPLC法。MS(m/z) [M+H]⁺ C₉H₉BrNO₃の計算値257.98、実測値257.71。

10

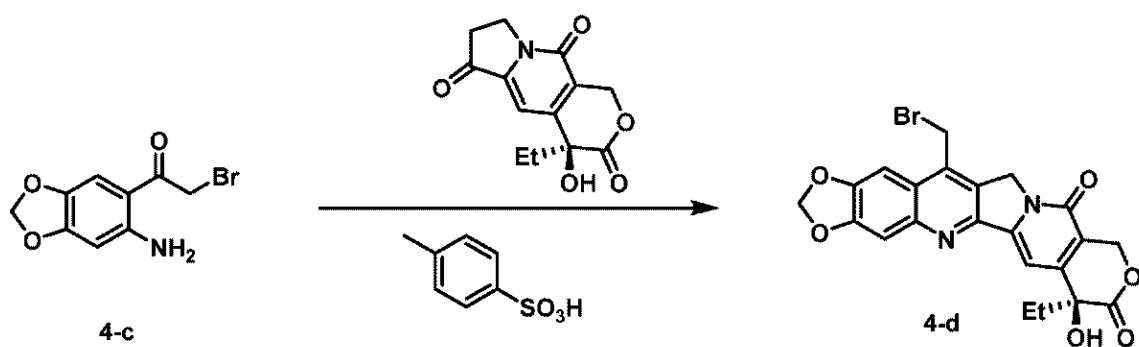
20

30

40

50

【化 8 0】



10

【0315】

化合物 4-c (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) をフラスコに投入した。DCM (5 mL) を加えて固体を均質にし、次に、窒素下で溶媒蒸発させた。次に、高真空下 (1 mbar) で無溶媒の固体を 120 °C まで 60 分間、加熱した。反応物を室温まで冷却し、粗生成物が H₂O により沈殿し、濾過して H₂O により洗浄した。この沈殿物を DCM 中の 0~10% MeOH のカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含む画分を真空で濃縮すると、化合物 4-d が褐色固体 (989 mg、2.04 mmol、53%) として得られた。R_t = 1.57 分、一般 UPLC 法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₉H₉BrNO₃ の計算値 257.98、実測値 257.71。R_t = 1.62 分、一般 UPLC 法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₂₂H₁₇BrN₂O₆ の計算値 485.03、実測値 484.95。

20

【0316】

化合物 4-d (188 mg、0.387 mmol) を EtOH (5 mL) に溶解した。ヘキサメチレンテトラミン (163 mg、1.16 mmol) を加え、この反応物を還流して 90 分間、攪拌した。この反応物を冷却し、水性濃 HCl (0.1 mL) を加えた。この反応物を濃縮し、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すると、化合物 4 がオフホワイト色の固体 (109 mg、0.259 mmol、67%) として得られた。

30

【0317】

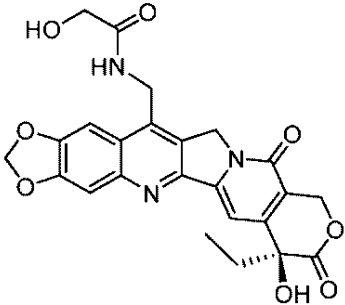
以下の化合物は、従来の方法を使用して、7-MAD-MDCPT (化合物 4) または化合物 4-d から調製することができる：

40

50

【表 I - 1】

表I.

化合物番号	構造	親の正確質量	MSの計算値 (m/z) [M + H] ⁺	MSの実測値 (m/z)	RT
4a		479.13	480.14	480.08	1.20

10

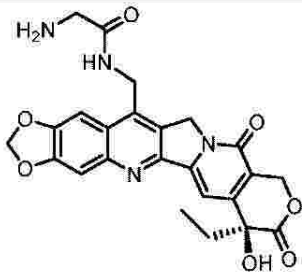
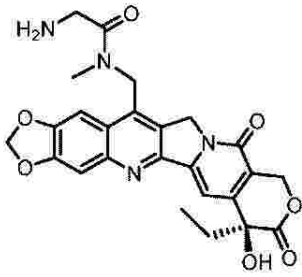
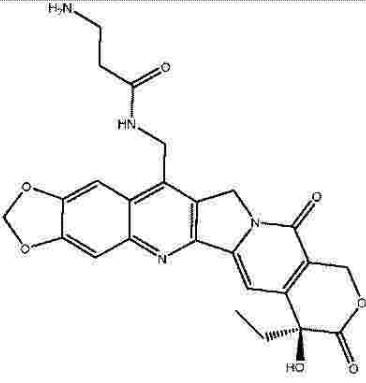
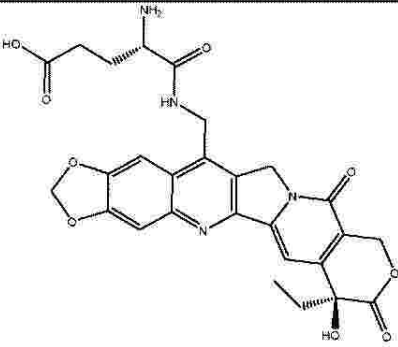
20

30

40

50

【表 I - 2】

4b		478.15	479.16	479.11	1.05
4c		492.16	493.17	493.00	1.4
4d		492.16	493.17	493.20	0.99
4e		550.17	551.18	551.20	0.94

(実施例 5)

10

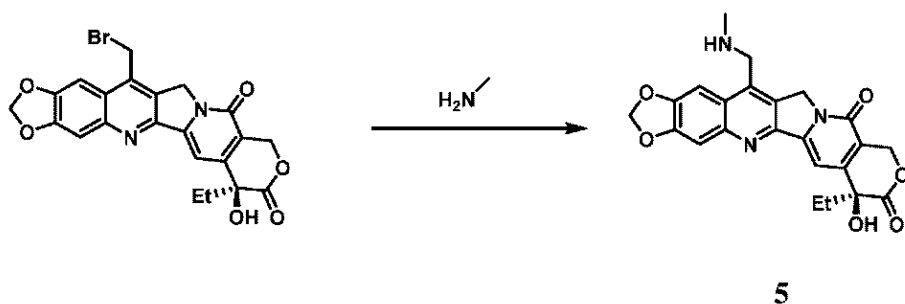
20

30

40

50

【化 8 1】



10

【0318】

基質（実施例4からの4-d、10.0mg、20.6 μ mol）を無水DMF（0.25mL）に溶解した。メチルアミン（THF中、2M、0.031mL、62 μ mol）を加えた。この反応物を30分間、攪拌し、次に、AcOH（20 μ L）によりクエンチした。この反応物を分取HPLCによって精製した。所望の生成物（5）を含む画分を凍結乾燥すると、黄色固体（3.27mg、7.51 μ mol、36%）が得られた。R_t=1.57分、一般UPLC法。MS（m/z）[M+H]⁺ C₉H₉BrNO₃の計算値257.98、実測値257.71。R_t=0.93分、一般UPLC法。MS（m/z）[M+H]⁺ C₂₃H₂₂N₃O₆の計算値436.15、実測値435.78。

20

【0319】

実施例5a～5aaは、化合物5に関して概説した一般手順に従い作製した。

【表II-1】

表II.

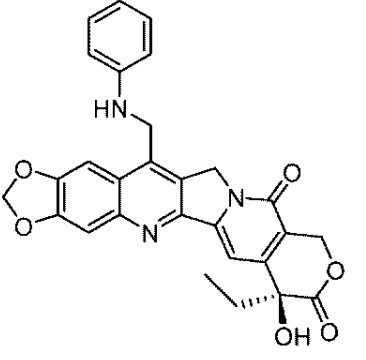
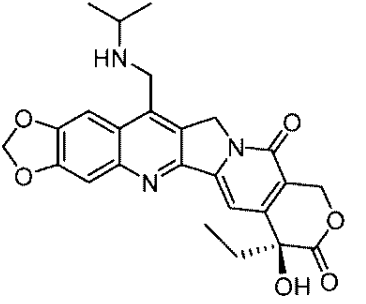
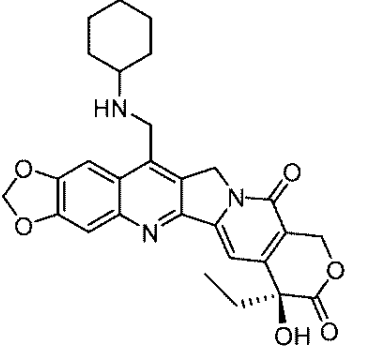
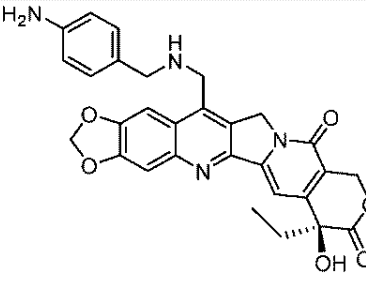
化合物番号	構造	親の正確質量	MSの計算値 (m/z) [M+H]	MSの実測値 (m/z)	RT
5a		449.158685	450.17	450.14	1.19

30

40

50

【表 I I - 2】

5b		497.158685	498.17	498.05	1.22
5c		463.174336	464.18	464.00	0.98
5d		503.205636	504.22	504.16	1.16
5e		526.185235	527.20	526.08	1.11

10

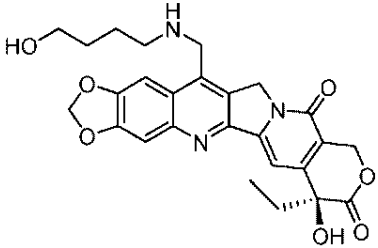
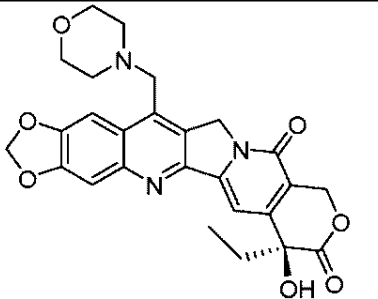
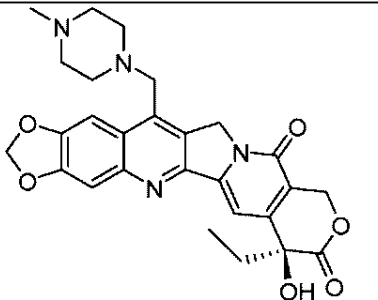
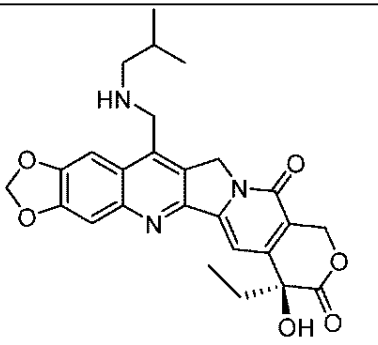
20

30

40

50

【表 I I - 3】

5f		493.1849	494.19	493.88	1.03
5g		491.16925	492.18	491.74	1.19
5h		504.200885	505.21	504.93	1.10
5i		477.189986	478.20	478.26	1.30

10

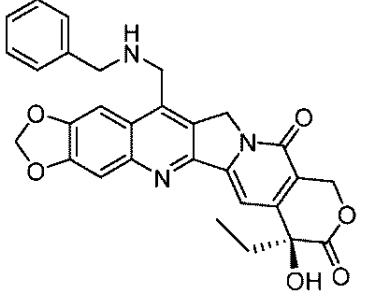
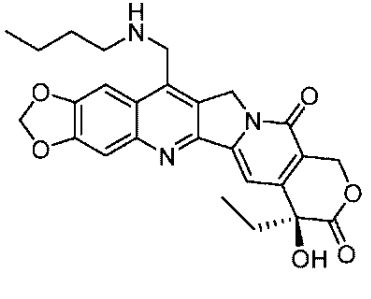
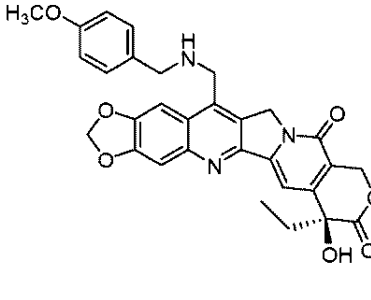
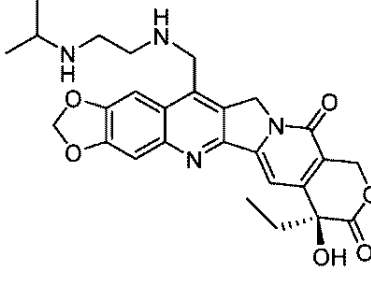
20

30

40

50

【表 I I - 4】

5j		511.174336	512.18	512.21	1.20
5k		477.189986	478.20	477.68	1.13
5l		541.1849	542.19	542.37	1.30
5m		506.216535	507.23	507.94	0.76

10

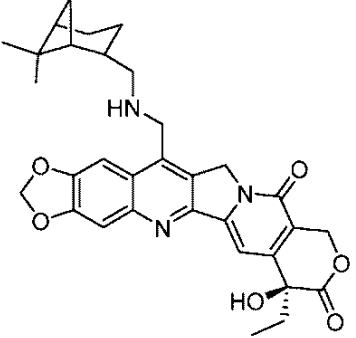
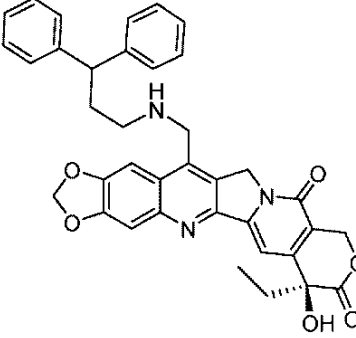
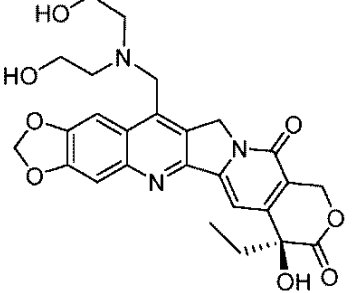
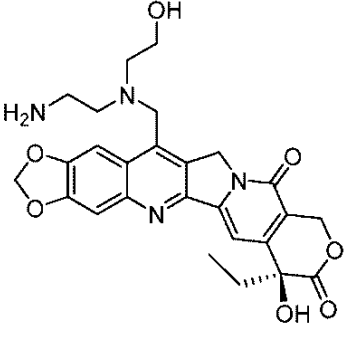
20

30

40

50

【表 I I - 5】

5n		557.252586	558.26	557.89	1.51
5o		615.236936	616.25	615.60	1.56
5p		509.179815	510.19	509.69	1.09
5q		508.195799	509.21	508.91	1.11

10

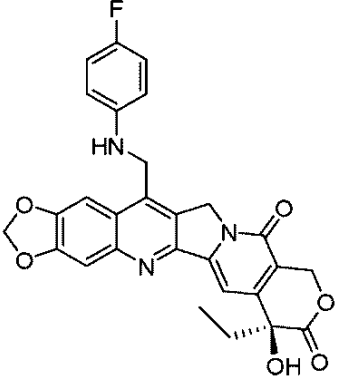
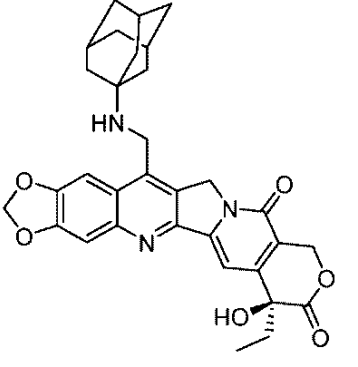
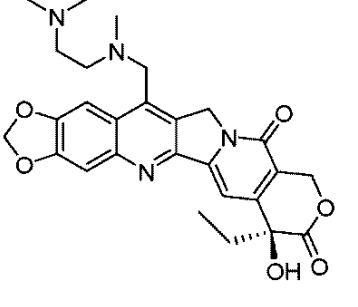
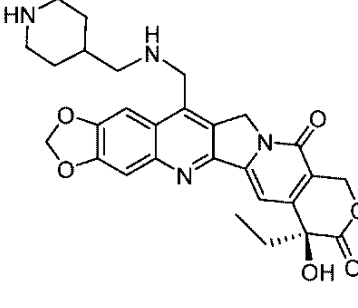
20

30

40

50

【表 I I - 6】

5r		515.149264	516.16	515.09	1.33
5s		555.236936	556.25	555.85	1.49
5t		506.216535	507.23	506.58	1.17
5u		518.216535	519.23	519.09	1.00

10

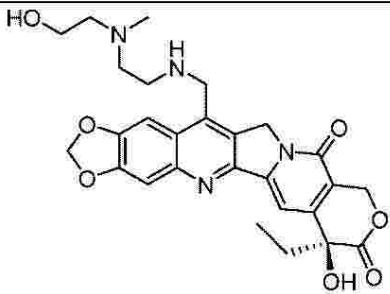
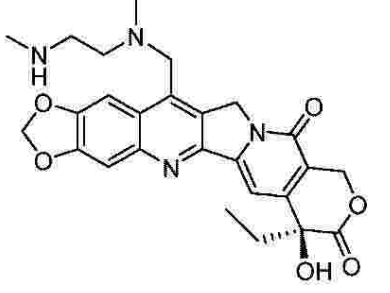
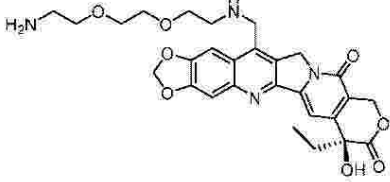
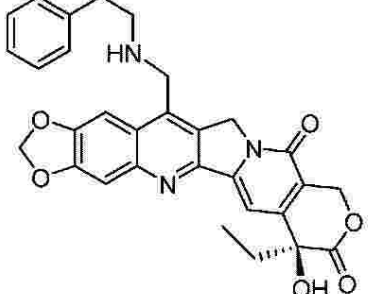
20

30

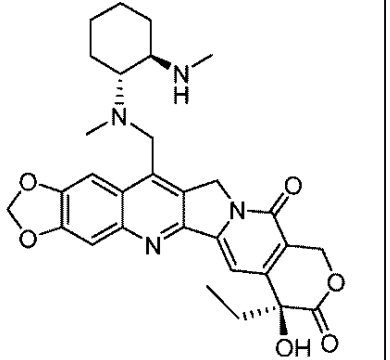
40

50

【表 I I - 7】

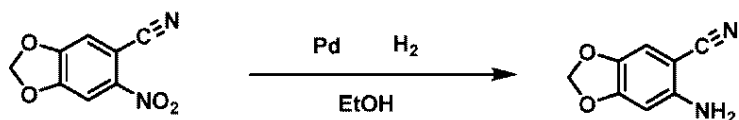
5w		522.211449	523.22	522.68	1.04
5x		492.200885	493.21	492.71	1.07
5y		552.222014	553.23	553.14	1.08
5z		525.189986	526.20	525.59	1.31

【表 I I - 8】

5aa		546.247835	547.26	546.64	1.26
-----	---	------------	--------	--------	------

(実施例 6)

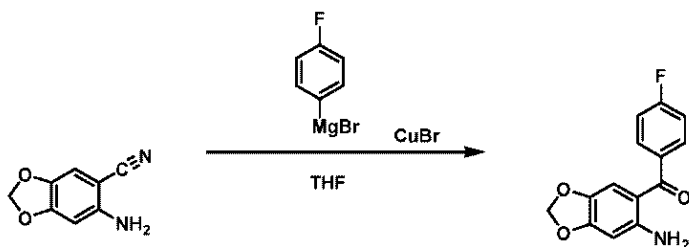
【化 8 2】



【0320】

6-ニトロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボニトリル (2.00 g、10.4 mmol) を EtOH (50 mL) に溶解した。反応物を窒素雰囲気下に置いた。この反応物に Pd/C (2.22 g、10% w/w、2.08 mmol) を加えた。反応物を水素雰囲気下に置いた。この反応物を2時間、撹拌した。この反応物をセライト床により濾過して、MeOHですすいだ。溶離液を真空中で濃縮し、MeOH中の0~10% DCMのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮すると、赤色固体 (1.46 g、9.00 mmol、87%) が得られた。R_t=1.14分、一般UPLC法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₈H₇N₂O₂の計算値163.05、実測値162.37。

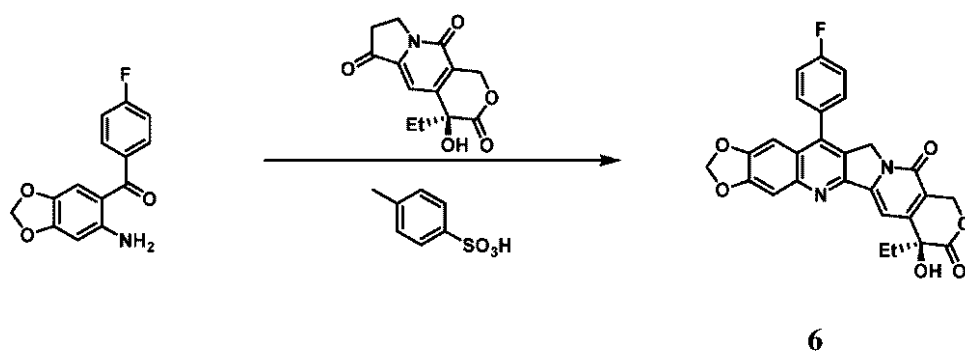
【化 8 3】



【0321】

6-アミノ-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボニトリル (50 mg、0.31 mmol) を窒素雰囲気下に置き、無水THF (1 mL) に溶解した。CuBr (1.5 mg、0.010 mmol)、次いでTHF中1Mの臭化4-フルオロフェニルマグネシウム (1.23 mL) を加えた。この反応物を30分間、60℃まで加熱し、次に、室温まで冷却した。15% H₂SO₄溶液をこの反応物にゆっくりと加え、30分間、撹拌した。この反応物を飽和NaHCO₃ (50 mL) に注ぎ入れて、EtOAc (3×50 mL) により抽出した。有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。粗生成物をHex中の0~10% EtOAcによるカラムクロマトグラフィー10G Biota ge Ultra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すると、赤色固体 (46.2 mg、0.178 mmol、58%) が得られた。R_t=1.81分、一般UPLC法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₁₄H₁₁FN₂O₃の計算値260.07、実測値259.46。

【化 8 4】



10

【0322】

基質（46.2mg、0.178mmol）、p-TSA（30.7mg、0.178mmol）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（46.9mg、0.178mmol）をシンチレーション用バイアルに投入した。DCM（1mL）を加えて、固体を均質にした。溶媒を窒素下で濃縮した。高真空下（1mbar）で無溶媒の固体を60分間、120℃まで加熱した。この反応物をDCM（50mL）に再構成し、H₂Oにより洗淨して、有機相をMgSO₄で洗淨乾燥し、濾過して真空で濃縮した。粗生成物をDCM中の0～10%MeOHによるカラムクロマトグラフィー10G Biotage Ultraによって精製した。所望の生成物（6）を含む画分を真空で濃縮すると、赤色固体（32.9mg、0.0676mmol、38%）が得られた。R_t=1.81分、一般UPLC法。MS（m/z）[M+H]⁺ C₂₇H₂₀FN₂O₆の計算値487.13、実測値487.19。

20

【0323】

実施例6a～6oは、化合物6に関して上記と類似の手順を使用して合成した。

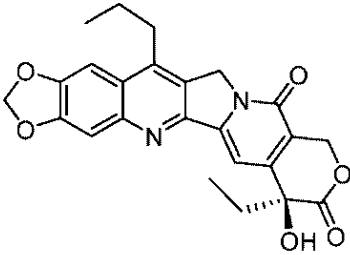
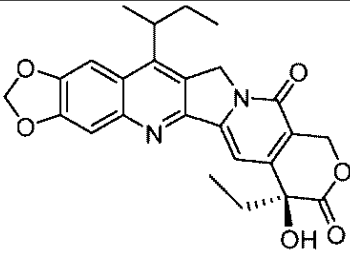
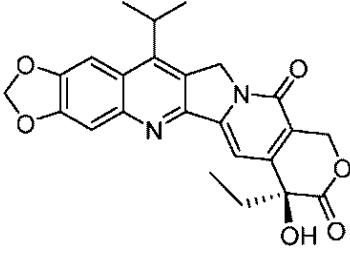
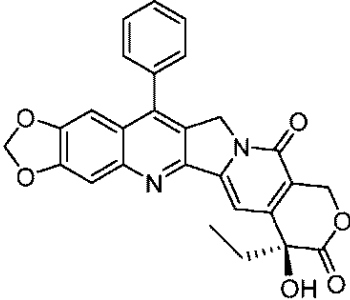
30

40

50

【表 I I I - 1】

表 III.

化合物番号	構造	親の正確質量	MSの計算値 (<i>m/z</i>) [M + H] ⁺	MSの実測値 (<i>m/z</i>)	RT
6a		434.147786	435.16	434.81	1.62
6b		448.163437	449.17	448.78	1.71
6c		434.147786	435.16	434.81	1.59
6d		468.132136	469.14	469.15	1.77

10

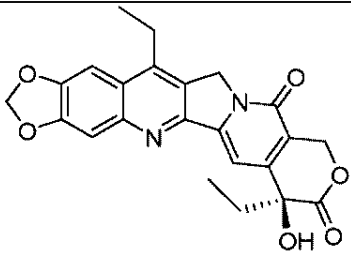
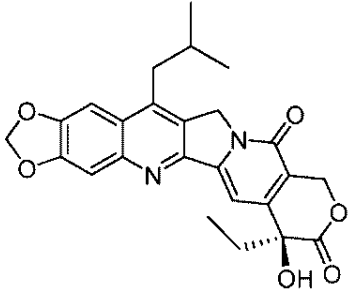
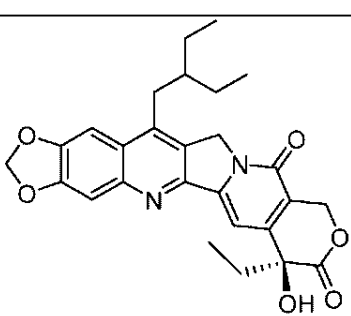
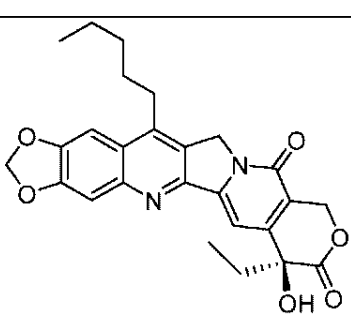
20

30

40

50

【表 I I I - 2】

6e		420.132136	421.14	420.85	1.48
6f		448.163437	449.17	448.78	1.76
6g		476.194737	477.20	476.81	2.00
6h		462.179087	463.19	462.94	1.93

10

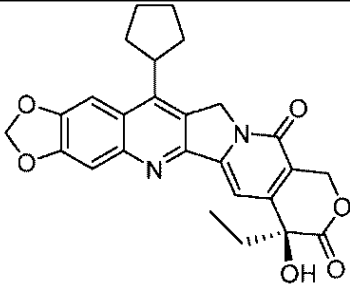
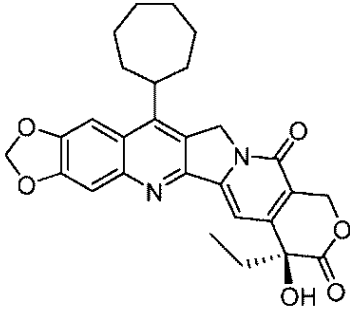
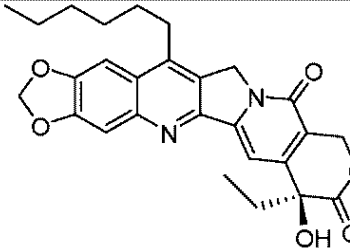
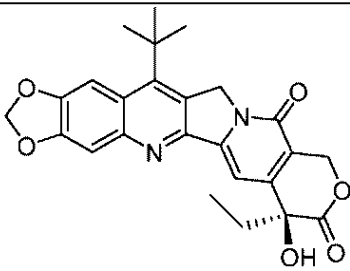
20

30

40

50

【表 I I I - 3】

6i		460.163437	461.17	460.80	1.79
6j		488.194737	489.20	489.12	2.03
6k		476.194737	477.20	478.07	2.06
6l		448.163437	449.17	448.87	1.69

10

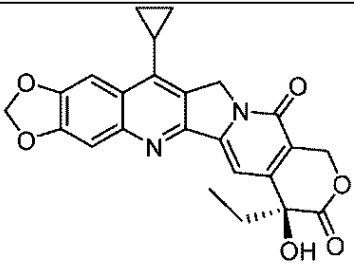
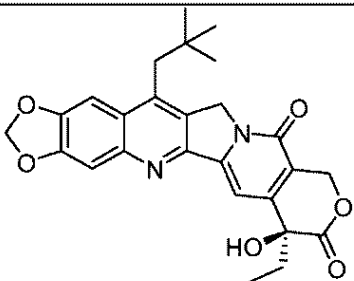
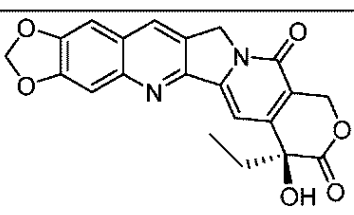
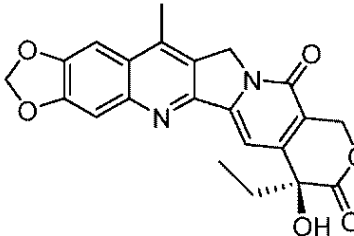
20

30

40

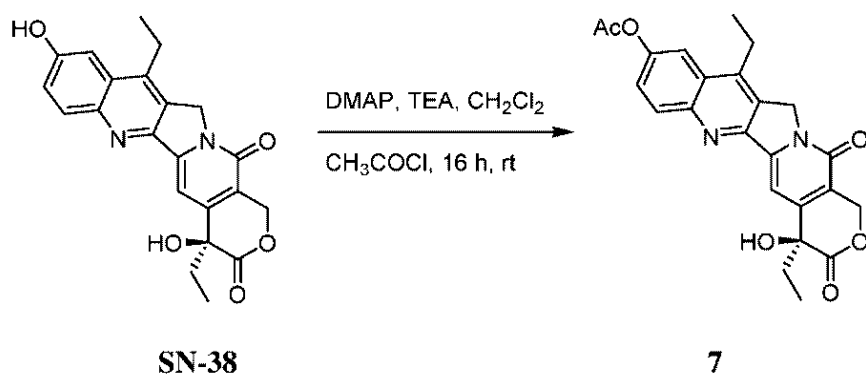
50

【表 I I I - 4】

6m		432.132136	433.14	433.16	1.56
6n		462.179087	463.19	463.04	1.83
6o		392.100836	393.11	393.01	1.31
6p					

(実施例 7)

【化 8 5】



【0324】

7-エチル-10-ヒドロキシーカンプトテシン (SN-38) (76.0 mg、0.19 mmol) をジクロロメタンに溶解し、次いで、トリエチルアミン (128 μ L、0.92 mmol) および DMAP (2.60 mg、0.02 mmol) を加えた。混合物

を氷浴中で 0℃ に冷却し、次いで、塩化アセチル (15.9 μ L、0.22 mmol) を滴下添加した。反応混合物を室温で 16 時間、攪拌した。この反応物をジクロロメタンにより希釈し、飽和 NH₄Cl、水およびブラインで洗浄した。次に、有機相を MgSO₄ で脱水し、濾過して濃縮し、Biotage フラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH 0~15%) によりシリカ上で精製すると、アセチル化 SN-38 (7) が得られた。MS (m/z)、計算値 435.15 ($M+H$)⁺、実測値 435.07。

(実施例 8)

【0325】

実施例 8 における化合物を公開手順および一般方法に従い調製した。

【表 IV-1】

表 IV.

化合物番号	構造	MS の計算値 (m/z) [$M+H$] ⁺	MS の実測値 (m/z)	RT

10

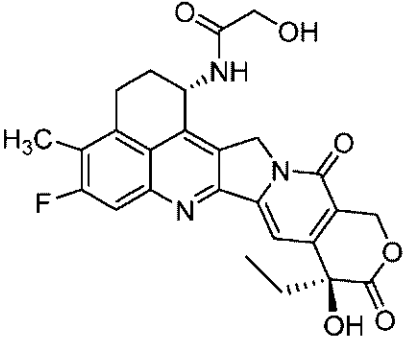
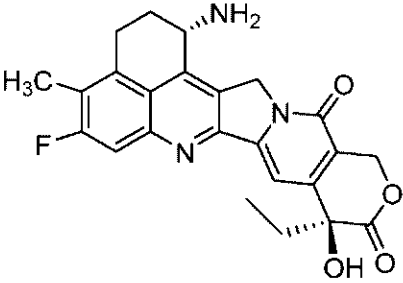
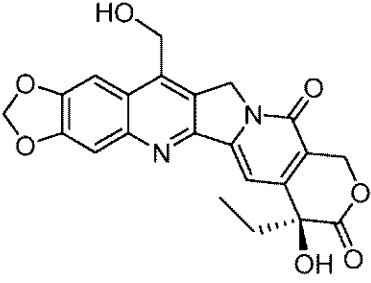
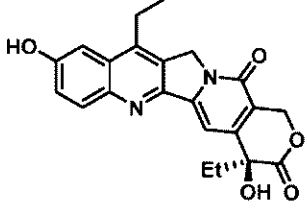
20

30

40

50

【表 I V - 2】

8a		494.17	494.05	1.23
8b				
8c		423.12	423.04	1.29
8d				

カンプトテシンリンカーの調製

(実施例 1 - 1)

MC-Gly-Gly-Phe-Gly-アミノメトキシアセチル-7-MAD-MDC
PTの調製

10

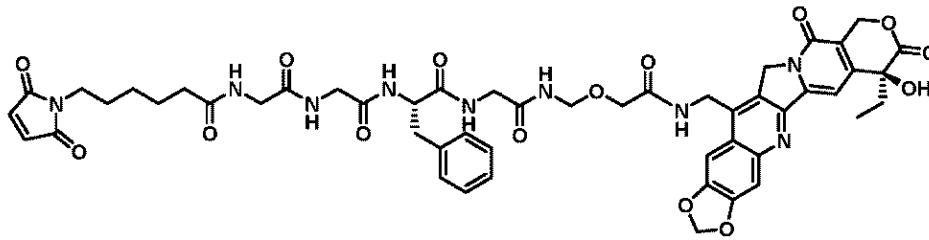
20

30

40

50

【化 8 6】

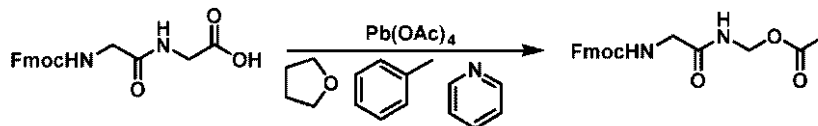


Ex_1-1

10

MC-GGF G-ヘミアミナール-グリコール酸の合成

【化 8 7】



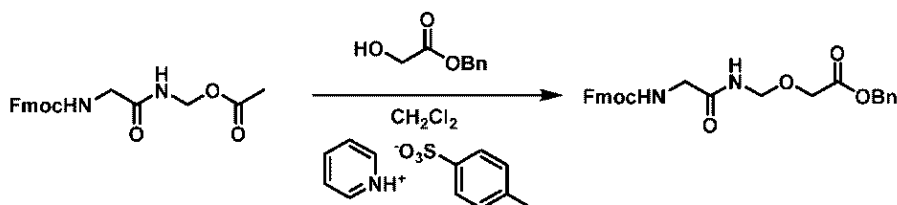
【0 3 2 6】

公開されている手順 (WO 2015 / 155998、PCT / JP 2015 / 002020) に基づいて、Fmoc-Gly-Gly-OH (4.70 g、13.3 mmol) を一部、THF (120 mL)、トルエン (40 mL) およびピリジン (2 mL) に溶解した。四酢酸鉛 (7.35 g、16.6 mmol) を溶液に加えた。この溶液はオレンジ色になった。この反応物を加熱して還流した。1 時間後、この溶液は、白色沈殿物を伴って無色になった。この反応物を合計で 3 時間、攪拌し、次に、セライト床により濾過して、EtOAc ですすぎ、真空で濃縮した。この粗製残留物を Hex 中の 10~100% EtOAc によるカラムクロマトグラフィー 100 G KP-Sil によって精製した。所望の生成物を含む画分を真空で濃縮すると、無色固体 (3.39 g、9.19 mmol、69%) が得られた。Rt = 1.85 分、一般 UPLC 法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₁₈H₁₇N₂O₃ の計算値 309.12、実測値 309.13 によるヘミアミナールのフラグメントのために、イミニウムしか観察することができなかった。

20

PPTS 置換：

【化 8 8】



40

【0 3 2 7】

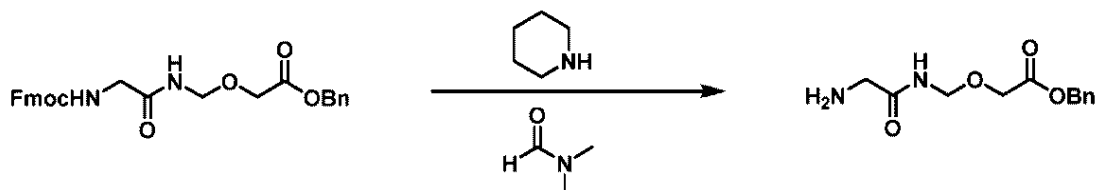
基質 (3.39 g、9.19 mmol) を無水 DCM (50 mL) に溶解した。グリコール酸ベンジル (benzyl glycoate) (13.05 mL、91.94 mmol)、次いで PPTS (231 mg、0.919 mmol) を加え、この反応物を一晩、還流した。UPLC-MS によって、ほぼ完全な変換が観察された。反応混合物を EtOAc (200 mL) により希釈し、水 (3 × 200 mL) により洗浄し、MgSO₄ で乾燥して、濾過して真空で濃縮した。この粗製残留物を Hex 中の 10~100% EtOAc によるカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮すると、白色粉末 (4.30 g、9.06 mmol、99%) が得られた。Rt = 2.18 分、一般 UPLC 法。MS (m/z) [M+Na]⁺ C₂₇H₂₆N₂NaO₆ の計算値 497.17

50

、実測値 497.06。

Fmoc 脱保護：

【化89】



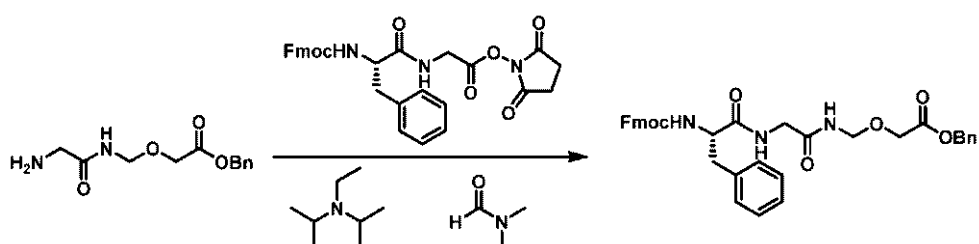
10

【0328】

基質（1.00 g、2.11 mmol）を DMF 中の 20% ピペリジンに溶解して、20 分間、撹拌した。この反応物を真空中で濃縮し、さらに精製することなく次の工程に使用した。

Fmoc-Phe-OSu カップリング：

【化90】



20

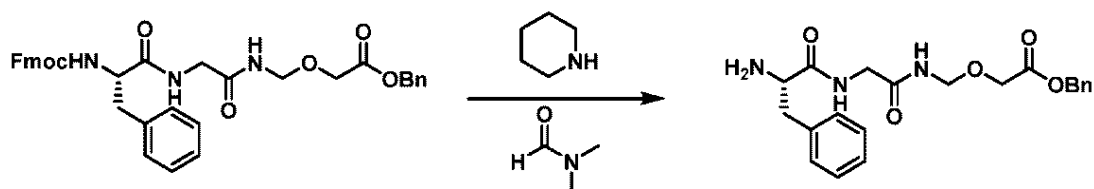
【0329】

前の工程からの粗生成物（2.11 mmol）を DMF（2 mL）に溶解した。DIEA（0.73 mL、4.2 mmol）、次いで Fmoc-Phe-OSu（1.71 g、3.16 mmol）を加えた。この反応物を室温で 30 分間、撹拌し、次に、真空中で濃縮して、Hex 中の 10~100% EtOAc によるカラムクロマトグラフィー 100 G KP-Sil によって精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮すると、白色固体（910 mg、1.46 mmol、70%）が得られた。Rt = 2.28 分、一般 UPLC 法。MS (m/z) [M+Na]⁺ C₃₆H₃₅N₃NaO₇ の計算値 644.24、実測値 644.04。

30

Fmoc 脱保護：

【化91】



40

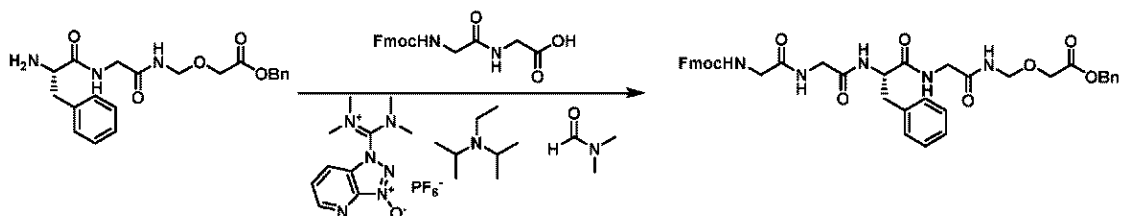
【0330】

基質（910 mg、1.46 mmol）を DMF 中の 20% ピペリジンに溶解して、20 分間、撹拌した。この反応物を真空中で濃縮し、さらに精製することなく次の工程に使用した。

Fmoc ジペプチドカップリング：

50

【化 9 2】

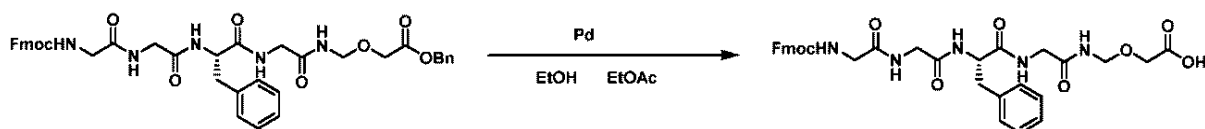


【0 3 3 1】

前の工程からの粗生成物（1.46 mmol）を無水DMF（2 mL）に溶解した。この反応物にDIPEA（1.00 mL、5.76 mmol）およびFmoc-L-Glu-OH（1.07 g、3.02 mmol）、次いでHATU（1.09 g、2.88 mmol）を加えた。この反応物を30分間、撹拌した。この反応物をAcOHによりクエンチし、H₂O（0.05% TFA）中の10～95% MeCNの分取HPLC 50 mmにより精製した。所望の生成物を含む画分を真空で濃縮すると、白色固体（650 mg、0.88 mmol、61%）が得られた。R_t = 2.13分、一般UPLC法。MS（m/z）[M+Na]⁺ C₄₀H₄₁N₅NaO₉の計算値758.28、実測値758.13。

Pd触媒によるベンジルエステルの脱保護：

【化 9 3】

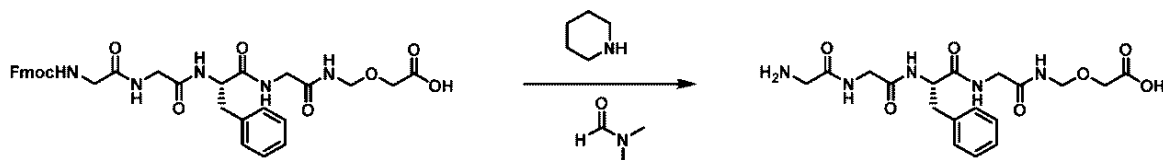


【0 3 3 2】

基質（650 mg、0.88 mmol）を2：1 EtOH：EtOAc（12 mL）に懸濁し、窒素雰囲気（atmosphere）下に置いた。溶液に、Pd/C（10% w/w、132 mg、0.124 mmol）を加えた。水素を1時間、反応物に通気した（1 atm）。反応物をセライトにより濾過して、MeOHですすぎ、真空で濃縮した。さらに精製することなく次の工程に使用した。

Fmoc脱保護：

【化 9 4】



【0 3 3 3】

前の工程からの粗製固体（0.88 mmol）をDMF（8 mL）に溶解した。ピペリジン（2 mL）を加えた。10分間、撹拌した。この反応物を真空で濃縮すると、白色固体が得られた。さらに精製することなく次の工程に使用した。

MC-O Suカップリング：

10

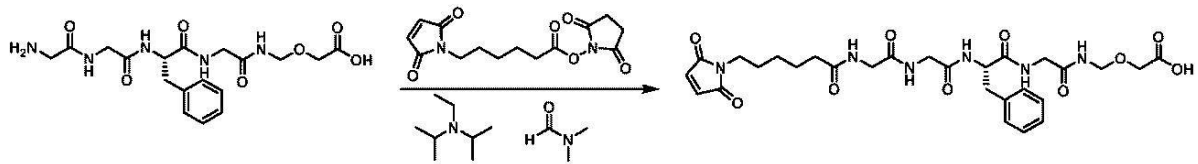
20

30

40

50

【化 9 5】



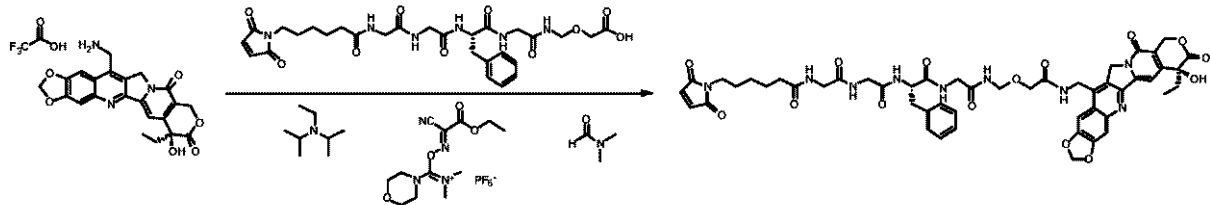
【0 3 3 4】

前の工程からの粗生成物 (0.88 mmol) を DMF (10 mL) に溶解した。DIPEA (1 mL)、次いで MC-OSu (407 mg、1.32 mmol) を加えた。この反応物を 10 分間、攪拌した。UPLC-MS によって、完全な変換が観察された。AcOH (1 mL) を加えて反応をクエンチした。TFA (H₂O 0.05%) 中の 10~95% MeCN の分取 HPLC 50 mm により精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥すると、白色固体 (453 mg、0.735 mmol、83%) が得られた。R_t = 1.21 分、一般 UPLC 法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₂₈H₃₇N₆O₁₀ の計算値 617.26、実測値 617.07。

10

MC-GGFG-グリコール酸リンカーの 7-MAD-MDCPT とのカップリング：

【化 9 6】



20

【0 3 3 5】

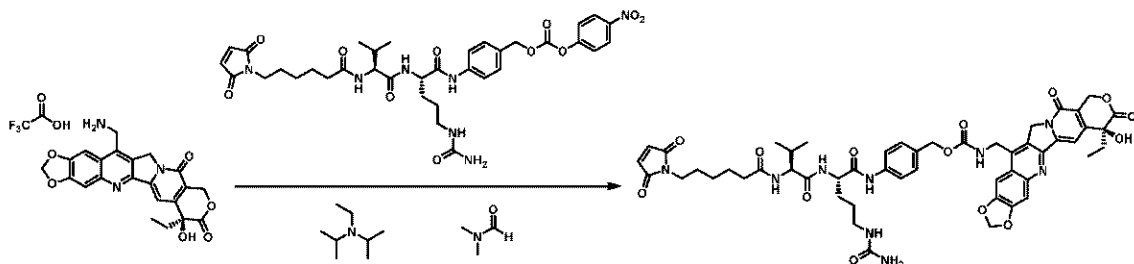
MC-GGFG-グリコール酸 (46 mg、0.075 mmol) を DMF (0.5 mL) に溶解した。DIPEA (26 μL、0.149 mmol)、次いで COMU (32 mg、0.075 mmol) を加えた。この反応物を室温で 30 分間、攪拌した。活性化した酸溶液を、7-MAD-MDCPT 薬物固体 (実施例 4 に由来) に直接、加えた。5 分後に、UPLC-MS によって完全な変換が観察された。この反応物を AcOH によりクエンチし、H₂O (0.05% TFA) 中の 10~95% MeCN の分取 HPLC により精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥すると、所望の生成物が白色固体 (8.00 mg、7.84 μmol、21%) として得られた。R_t = 1.93 分、一般 UPLC 法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₅₀H₅₄N₉O₁₅ の計算値 1020.37、実測値 1020.09。

30

(実施例 2-1)

MC-Val-Cit-PABA-7-MAD-MDCPT の調製

【化 9 7】



40

Ex_2-1

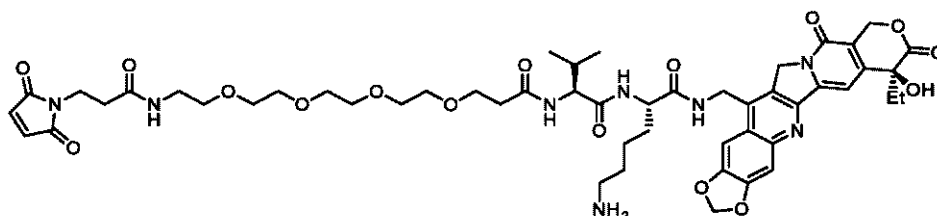
【0 3 3 6】

50

7-MAD-MDCPT TFA塩 (20.0 mg、0.0374 mmol) および MC-Val-Cit-PABA-PNP (82.7 mg、0.112 mmol) を無水DMF (0.5 mL) に溶解した。DIPEA (26 μ L、0.149 mmol) を加えた。10分後に、UPLC-MSによって完全な変換が観察された。この反応物をAcOHによりクエンチし、H₂O (0.05% TFA) 中の10~95% MeCNの分取HPLC 21mmにより精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥すると、白色粉末 (2.4 mg、2.4 μ mol、6%) が得られた。Rt = 1.59分、一般UPLC法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₅₁H₅₈N₉O₁₄の計算値1020.41、実測値1020.09。

(実施例3-1)

MP-PEG4-Val-Lys-7-MAD-MDCPTの調製
【化98】



Ex_3-1

MP-PEG4-VK (Boc) -OHの固相ペプチド合成
【0337】

反応容器に2-クロロトリチル樹脂 (1.6 mmol/g、2グラム) を加え、DMFにより2回、洗浄した。樹脂を20 mLのDMF中で10分間、膨潤させて、次に、排液した。10 mLのDMFに溶解したFmoc-Lys (Boc) -OH (937 mg、2 mmol) およびDIPEA (0.7 mL、4 mmol) を樹脂に加え、室温で30分間、振とうした。MeOH (5 mL) を樹脂に加えて5分間、振とうし、次に排液して、DMFで5回、洗浄した。置換は、1 mmol/gであったと見なした。樹脂をDCMで3回、洗浄し、MeOHで3回、洗浄し、次に、一晚、高真空下で乾燥した。調製したFmoc-Lys (Boc) -2-クロロトリチル樹脂 (1グラム) を反応容器に加えた。樹脂をDMFで3回、洗浄し、10 mL DMF中で10分間、膨潤させて、次に、排液した。一般的な脱保護手順を使用して、Fmocを脱保護した。一般的なカップリング手順を使用して、Fmoc-Val-OHを樹脂にカップリングし、次に、一般脱保護手順を行った。一般的なカップリング手順を使用してMP-PEG4-OHをカップリングした。次に、樹脂をDCMで3回、次いでMeOHで3回、洗浄し、一晚、高真空下に置いた。1 mLの酢酸、2 mLのヘキサフルオロイソプロパノールおよび7 mLのDCMの溶液中で樹脂を1時間、攪拌することによって、ペプチドを樹脂から切り離した。次に、樹脂を濾過して、DCMで3回、すすぎ、次に、この溶液を真空で濃縮した。白色粉末を2:1 DMA:H₂O (3 mL) に溶解し、以下に記載する0.05%水性TFA中のMeCN (0.05% TFA) の5~60~95%勾配溶出を使用する、30×250 mm Phenomenex Max-RP 4 μ m Synergi 80 Å逆相カラムを使用する分取HPLCにより精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥すると、白色粉末 (343 mg、0.461 mmol、46%) が得られた。Rt = 1.50分、一般UPLC法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₃₄H₅₇N₅O₁₃の計算値744.16、実測値744.40。

5~60~95%の勾配溶出

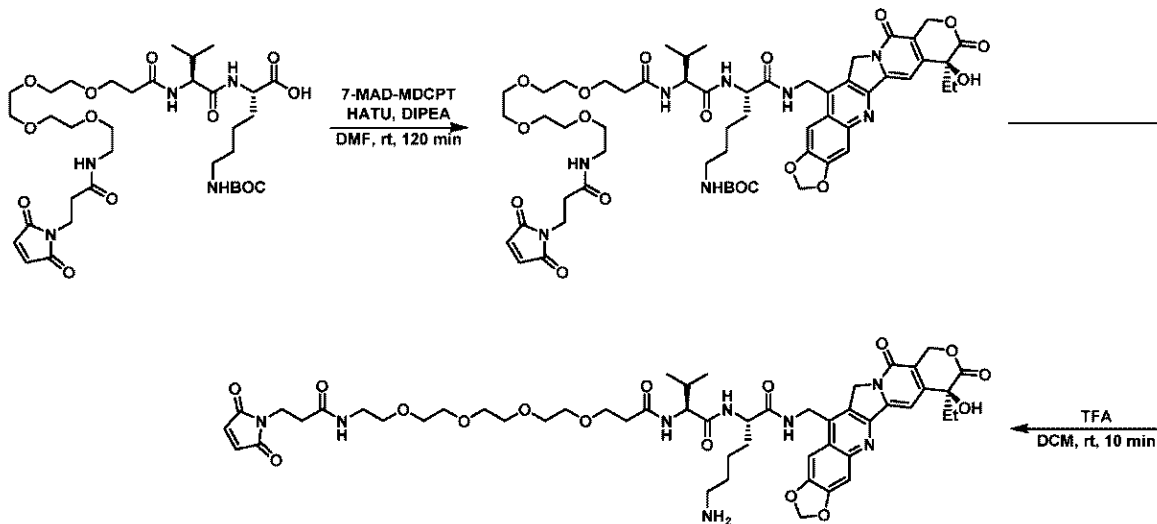
【表 B】

時間(分)	流速(mL/分)	% MeCN
開始時	8	5
3	8	5
5	15	5
48	15	60
50	15	95
55	15	95
56	15	5
60	15	5

【0338】

MP-PEG4-VK (Boc) -OHと7-MAD-MDCPTとのカップリング、
およびBoc脱保護

【化99】



【0339】

MP-PEG4-VK (Boc) -OH (30 mg、0.040 mmol) を無水DMF (0.5 mL) およびDIPEA (50 μ L、0.28 mmol) に溶解した。この溶液にHATU (15.3 mg、0.0403 mmol) を加えた。反応物を室温で30分間、攪拌した。活性化酸溶液を7-MAD-MDCPT固体 (17 mg、0.04 mmol) に直接、加えた。UPLC-MSによって、反応の完了をモニタリングした。完全な変換が、120分後に観察された。この反応物をAcOH (50 μ L、0.87 mmol) で酸性にし、既に記載した0.05%水性TFA中のMeCN (0.05% TFA) の5~60~95%勾配溶出を使用する、21 $\times$ 250 mm Phenomenex Max-RP 4 μ m Synergi 80 Å 逆相カラムを使用する分取HPLCにより精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥すると、黄色粉末 (5 mg、0.0044 mmol、11%) が得られた。Rt=1.70分、一般UPLC法。MS (m/z) [M+H

] + $C_{57}H_{75}N_7O_{18}$ の計算値 1146.52、実測値 1147.19。

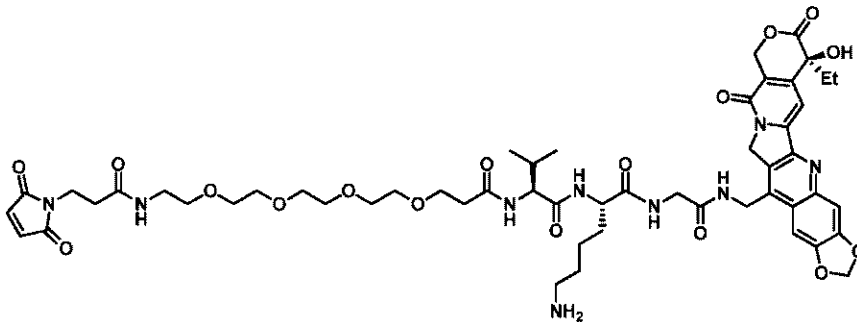
【0340】

MP-PEG4-VK(Boc)-7-MAD-MDCPTをDCM中の20%TFAに溶解した。UPLC-MSによって、反応の完了をモニタリングした。10分間後に完全な変換。この反応物を真空中で濃縮し、2:1 DMA:H₂O中の10%AcOHに再構成し、既に記載した0.05%水性TFA中のMeCN(0.05%TFA)の5~60~95%勾配溶出を使用する、21×250mm Phenomenex Max-RP 4μm Synergi 80Å逆相カラムを使用する分取HPLCによって精製した。385nmの吸光度を有する画分を採集した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥すると、化合物3-1が黄色粉末(2.5mg、0.0023mmol、55%)として得られた。Rt=1.12分、一般UPLC法。MS(m/z) [M+H]⁺ $C_{52}H_{67}N_7O_{16}$ の計算値 1046.47、実測値 1047.26。

(実施例4-1)

MP-PEG4-Val-Lys-Gly-7-MAD-MDCPTの調製

【化100】



Ex_4-1

MP-PEG4-VK(Boc)G-OHの固相ペプチド合成

【0341】

2-クロロトリチル樹脂に事前に1.1mmol/gで負荷されている非保護グリシンをBAChemから購入した。樹脂(1グラム)を反応容器に加えた。樹脂をDMFで4回、洗浄し、完全に排液した。樹脂をDMF中で30分間、振とうすることによって膨潤させて、排液した。一般的なカップリング手順を使用して、Fmoc-Lys(Boc)-OHを樹脂にカップリングした。一般脱保護手順を使用して、Fmocを脱保護した。一般的なカップリング手順を使用して、Fmoc-Val-OHを樹脂にカップリングして、次に、一般脱保護手順を行った。一般的なカップリング手順を使用してMP-PEG4-OHをカップリングした。次に、樹脂をDCMで3回、次いでMeOHで3回、洗浄し、一晚、高真空中に置いた。1mLの酢酸、2mLのヘキサフルオロイソプロパノールおよび7mLのDCMの溶液中で樹脂を1時間、攪拌することによって、ペプチドを樹脂から切断した。次に、樹脂を濾過して、DCMで3回、すすぎ、次に、この溶液を真空中で濃縮した。白色粉末を2:1 DMA:H₂O(3mL)に溶解し、以下に記載する0.05%水性TFA中のMeCN(0.05%TFA)の5~60~95%勾配溶出を使用する、30×250mm Phenomenex Max-RP 4μm Synergi 80Å逆相カラムを使用する分取HPLCにより精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥すると、白色粉末(354mg、0.442mmol、40%)が得られた。Rt=1.39分、一般UPLC法。MS(m/z) [M+H]⁺ $C_{36}H_{59}N_6O_{14}$ の計算値 801.42、実測値 801.02。

5~60~95%の勾配溶出

10

20

30

40

50

【表 C】

時間(分)	流速(mL/分)	% MeCN
開始時	8	5
3	8	5
5	15	5
48	15	60
50	15	95
55	15	95
56	15	5
60	15	5

10

一般 Fmoc 脱保護手順

20

【0342】

樹脂に 20% ピペリジンの DMF (10 mL) 溶液を加え、1 分間、振とうして排液した。この樹脂にさらなる DMF 中の 20% ピペリジン (10 mL) を加え、30 分間、振とうして排液した。樹脂を DMF で 4 回、洗浄し、完全に排液した。

一般的なカップリング手順

【0343】

Fmoc アミノ酸 (3 mmol)、HATU (3 mmol)、DIPEA (6 mmol) からなる DMF (10 mL) 溶液を調製した。この溶液を樹脂に加え、60 分間、振とうした。この反応容器を排液し、DMF で 4 回、洗浄した。

MP-PEG4-VK (Boc) G-OSu の合成

30

【0344】

MP-PEG4-VKG-OH (90.0 mg、0.112 mmol) を無水 DMF (0.3 mL) に溶解し、DIPEA (0.05 mL、0.302 mmol) を加えた。反応容器に TSTU (67.6 mg、0.224 mmol) を加え、N-ヒドロキシスクシンイミド (OSu) 活性化エステルへの変換を UPLC-MS によりモニタリングした。5 分後に完全な変換が観察された。この反応物を AcOH (0.05 mL、0.874 mmol) により酸性にした。DCM 中の 0~10% MeOH の勾配溶出を用いる、10 G Ultra シリカゲルカラムを使用する Biotage フラッシュクロマトグラフィーによって反応物を精製した。所望の生成物を含む画分を真空で濃縮すると、白色固体が得られ、これは、所望の生成物 MP-PEG4-VK (Boc) G-OSu (91.2 mg、0.102 mmol、90%) であった。Rt = 1.48、一般 UPLC 法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₄₀H₆₂N₇O₁₆ の計算値 898.44、実測値 898.33。MP-PEG4-VK (Boc) G-OSu と 7-MAD-MDCPT とのカップリング

40

【0345】

MP-PEG4-VK (Boc) G-OSu (50 mg、0.056 mmol) を含む反応容器に、無水 DMF (0.48 mL) に溶解した 7-MAD-MDCPT (24 mg、0.057 mmol) の溶液を直接、加えた。この反応容器に DIPEA (0.05 mL、0.303 mmol) を加えた。塩基を加えると、濁りのない黄色溶液が濁った。UPLC-MS によって、反応の完了をモニタリングした。5 分後に、所望のカップリングした生成物への完全な変換が観察された。この反応物を AcOH (0.05 mL、0.87

50

mmol) により酸性にし、DCM中の0～10% MeOHの勾配溶出を用いるシリカゲルカラムより濾過することによって精製した。この溶離液を真空で濃縮すると、黄色固体が得られ、これは、所望の生成物MP-PEG4-VKG-7-MAD-MDCPT (32mg、0.027mmol、48%) であった。Rt=1.59分、一般UPLC法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₅₈H₇₇N₉O₁₉の計算値1204.54、実測値1204.25。

MP-PEG4-VK(Boc)-G-7-MAD-MDCPTのBoc脱保護

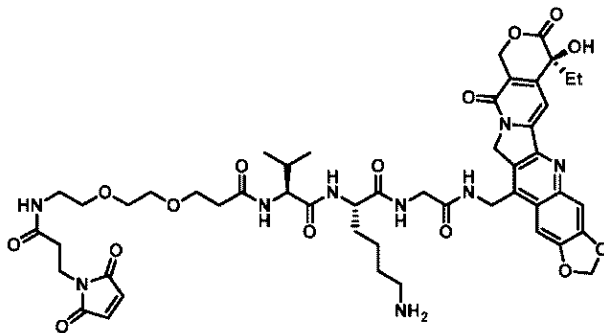
【0346】

MP-PEG4-VK(Boc)-G-7-MAD-MDCPTをDCM中の20% TFAに溶解した。UPLC-MSによって、反応の完了をモニタリングした。10分後に完全な変換が観察された。この反応物を真空で濃縮し、2:1 DMA:H₂O中の10% AcOHに再構成し、既に記載した0.05%水性TFA中のMeCN (0.05% TFA) の5～60～95%勾配溶出を使用する、21×250mm Phenomenex Max-RP 4μm Synergi 80Å 逆相カラムを使用する分取HPLCにより精製した。385nmの吸光度を有する画分を採集した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥すると、化合物実施例4-1が黄色粉末 (33mg、.030mmol、80%) として得られた。Rt=1.12分、一般UPLC法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₅₃H₆₉N₉O₁₇の計算値1104.49、実測値1104.70。

(実施例4-2)

MP-PEG2-Val-Lys-Gly-7-MAD-MDCPTの調製

【化101】



Ex_4-2

【0347】

化合物実施例4-2は、PEG4をPEG2に置き換えることによって、実施例4-1に記載されている一般手順を使用して合成した。

(実施例4-3)

MP-PEG8-Val-Lys-Gly-7-MAD-MDCPTの調製

10

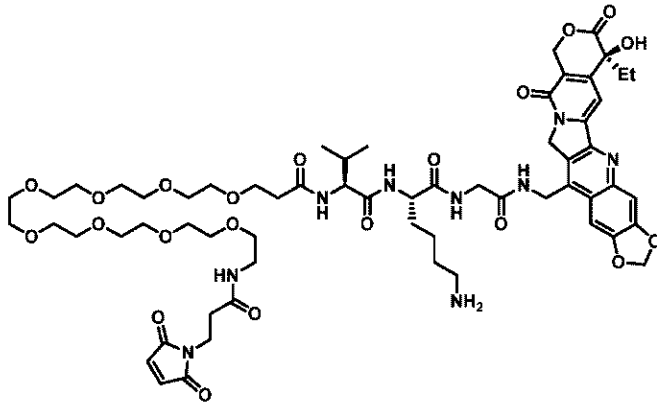
20

30

40

50

【化 1 0 2】



Ex_4-3

10

【 0 3 4 8】

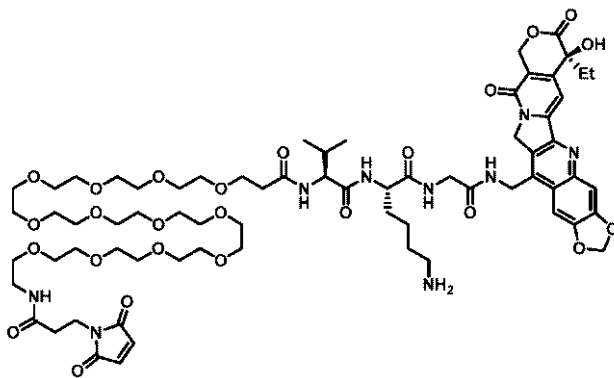
化合物実施例 4-3 は、PEG 4 を PEG 8 に置き換えることによって、実施例 4-1 に記載されている一般手順を使用して合成した。

(実施例 4-4)

MP-PEG 12-Val-Lys-Gly-7-MAD-MDCPT の調製

20

【化 1 0 3】



Ex_4-4

30

【 0 3 4 9】

化合物実施例 4-4 は、PEG 4 を PEG 12 に置き換えることによって、実施例 4-1 に記載されている一般手順を使用して合成した。

【 0 3 5 0】

以下の表は、化合物実施例 4-2、実施例 4-3 および実施例 4-4 に関する特徴付けデータを要約している。

40

【表 V】

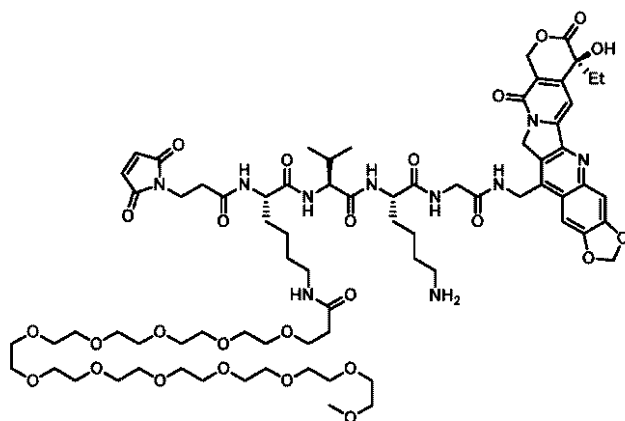
表 V.

化合物番号	親の正確質量	MSの計算値 (m/z) [M+H] ⁺	MSの実測値 (m/z)	RT
Ex_4-2	1015.428712	1016.44	1016.29	1.14
Ex_4-3	1279.586001	1280.60	1280.54	1.20
Ex_4-4	1455.69086	1456.70	1456.71	1.24

(実施例 4-5)

50

MP-Lys [(C(O)(CH₂CH₂O)₁₂-CH₃)]-Val-Lys-Gly
-7-MAD-MDCPTの調製
【化104】



Ex_4-5

MP-Lys [(C(O)(CH₂CH₂O)₁₂-CH₃)]-Val-Lys(Boc)
-Gly-OHの固相ペプチド合成
【0351】

2-クロロトリチル樹脂に事前に0.87mmol/gで負荷されている非保護グリシンをIris Biotechから購入した。樹脂(0.287グラム、0.25mmol)を反応容器に加えた。樹脂をDMFで3回、洗浄し、完全に排液した。樹脂をDMF中で30分間、振とうすることによって膨潤させ、排液した。一般的なカップリング手順を使用して、Fmoc-Lys(Boc)-OHを樹脂にカップリングした。一般脱保護手順を使用して、Fmocを脱保護した。一般的なカップリング手順を使用して、Fmoc-Val-OHを樹脂にカップリングし、次に、一般脱保護手順を行った。HATUを添加しない一般カップリング手順を使用して、Fmoc-Lys(PEG12)-OSu(WO2015057699)をカップリングした。一般脱保護手順を使用して、Fmocを脱保護した。HATUを添加しない一般カップリング手順を使用して、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をカップリングした。次に、樹脂をDCMで3回、次いでEt₂Oで3回、洗浄し、一晚、高真空下に置いた。1mLの酢酸、2mLのトリフルオロエタノールおよび7mLのDCMの溶液中で樹脂を1時間、攪拌することによって、ペプチドを樹脂から切り離した。次に、樹脂を濾過して、DCMで3回、すすぎ、次に、この溶液を真空で濃縮した。粗製物質をDMSO(2mL)に溶解し、水性0.1%ギ酸中のMeCN(0.1%ギ酸)の5~60~95%勾配溶出を使用する、21×250mm Phenomenex Max-RP 4μm Synergi 80 Å 逆相カラムを使用する分取HPLCにより精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮すると、粘ちような油状物が得られた。この油状物をMeCN(2mL)に溶解し、Et₂Oで沈殿させた。生成物を濾過により採集すると、無色のアモルファス固体(170.7mg、0.136mmol、55%)が得られた。R_t=1.32分、一般UPLC法。MS(m/z) [M+H]⁺ C₅₇H₁₀₂N₇O₂₃の計算値1252.70、実測値1252.79。

一般Fmoc脱保護手順

【0352】

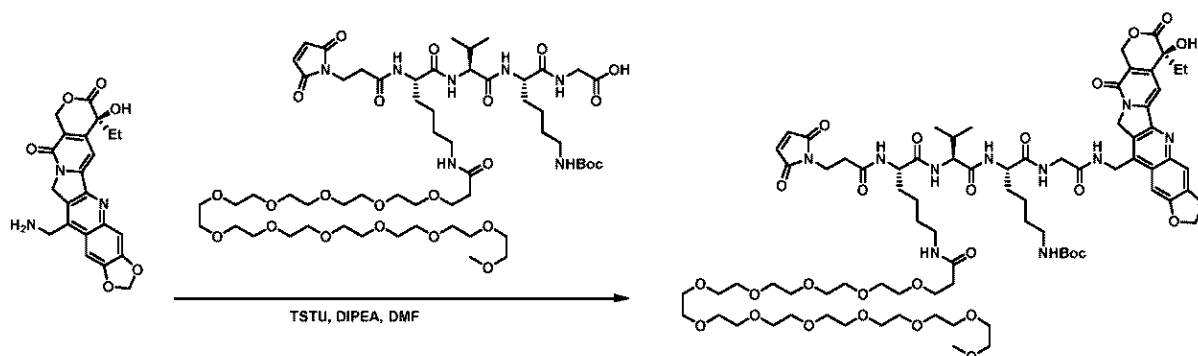
樹脂に20%ピペリジンのDMF(5mL)溶液を加え、1分間、振とうして排液した。樹脂にさらなるDMF中の20%ピペリジン(5mL)を加え、30分間、振とうして排液した。樹脂をDMFで4回、洗浄し、完全に排液した。

一般的なカップリング手順

【0353】

Fmocアミノ酸 (0.75 mmol)、HATU (0.75 mmol)、DIPEA (1.5 mmol) からなるDMF (5 mL) 溶液を調製した。この溶液を樹脂に加え、60分間、振とうした。この反応容器を排液し、DMFで4回、洗浄した。

【化105】



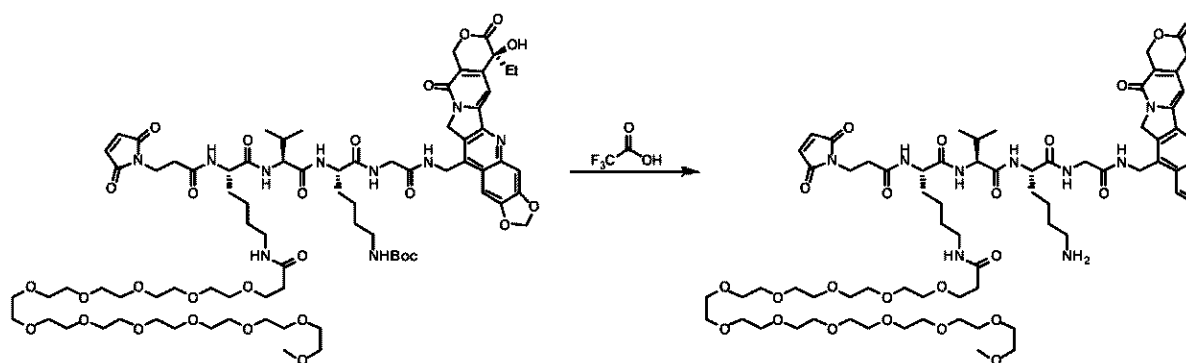
10

【0354】

MP-Lys [(C(O)(CH₂CH₂O)₁₂-CH₃)]-Val-Lys(Boc)-Gly-OH (59.4 mg、0.0475 mmol) を無水DMF (0.1 mL) に溶解した。DIPEA (12.4 μL、0.0712 mmol)、次いでTSTU (14.3 mg、0.0475 mmol) を加えた。この反応物を10分間、攪拌し、酸のNHSエステルへの活性化を完了させた。この反応物に7-MAD-MDCPT (10.0 mg、0.02373 mmol、DMF中100 mg/mL) を加えた。5分後に完全な変換が観察された。この反応物をAcOH (25 μL) によりクエンチし、H₂O (0.1% TFA) 中の5~60~95% MeCNの分取HPLCにより精製した。所望の生成物を含む画分を真空で濃縮すると、黄色固体 (12.3 mg、0.00740 mmol、31%) が得られた。R_t=1.56分、一般UPLC法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₇₉H₁₁₈N₁₀O₂₈の計算値1655.82、実測値1655.89。

20

【化106】



30

【0355】

化合物をDCM中の20% TFAに溶解した。UPLC-MSによって、反応の完了をモニタリングした。10分後に完全な変換が観察された。この反応物を真空で濃縮し、H₂O (0.05% TFA) 中の40% MeCNに再構成し、凍結乾燥すると、化合物実施例4-5が、TFA塩と推定される黄色粉末 (12.99 mg、0.00778 mmol、105.16%) として得られた。R_t=1.27分、一般UPLC法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₇₄H₁₁₁N₁₀O₂₆の計算値1555.77、実測値1555.86。

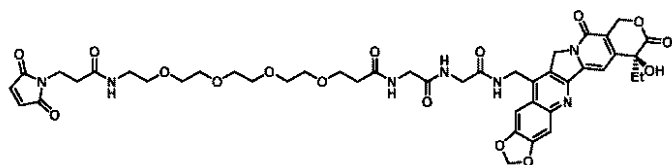
40

(実施例5-1)

MP-PEG4-Gly-Gly-7-MAD-MDCPTの調製

50

【化 107】



Ex_5-1

【0356】

ペプチドMP-PEG4-Gly-Gly-OHは、以下の一般手順を使用して、固相ペプチド合成によって合成した。

10

膨潤の一般手順

【0357】

2-クロロトリチル樹脂に事前に1.1 mmol/gで負荷されている未保護アミノ酸樹脂(200 mg)をBAC hemから購入した。樹脂を反応容器に加えた。樹脂をDMF(4×2 mL)で洗浄し、完全に排液した。樹脂をDMF(2 mL)中で30分間、振とうすることによって膨潤させて、排液した。

一般Fmoc脱保護手順：

【0358】

樹脂に20%ピペリジンのDMF(2 mL)溶液を加え、1分間、振とうして排液した。樹脂にさらなるDMF中の20%ピペリジン2 mLを加え、30分間、振とうして排液した。樹脂をDMF(4×2 mL)で洗浄し、完全に排液した。

20

一般的なカップリング手順：

【0359】

Fmocアミノ酸(0.6 mmol)、HATU(0.6 mmol)、DIPEA(0.6 mmol)からなるDMF(2 mL)溶液を調製した。この溶液を樹脂に加え、60分間、振とうした。反応容器を排液して、DMF(4×2 mL)で洗浄し、完全に排液した。

一般切断手順：

【0360】

1:2:7 AcOH:ヘキサフルオロイソプロパノール:DCM(5 mL)の溶液中で樹脂を1時間、攪拌することによって、ペプチドを樹脂から切り離した。次に、この樹脂を濾過して、DCM(3×10 mL)によりすすぎ、次に、この溶液を真空中で濃縮し、水性0.05%TFA中のMeCN(0.05%TFA)の5~60~95%勾配溶出を使用する、21×250 mm Phenomenex Max-RP 4 μm Synergi 80 Å 逆相カラムを使用する分取HPLCにより精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥すると、白色粉末が得られた。

30

【0361】

固相ペプチド合成の一般手順を使用して、ペプチドMP-PEG4-Gly-Gly-OHを合成し、白色粉末(45 mg、0.085 mmol、42%)を得た。Rt=0.83分、一般UPLC法。MS(m/z) [M+H]⁺ C₂₂H₃₅N₄O₁₁の計算値531.23、実測値530.82。

40

TSTUカップリング手順：

【0362】

ペプチド(45 mg、0.085 mmol)を、0.2 mLのDMFに溶解した。TSTU(28 mg、0.093 mmol、1.1当量)を加えた。DIPEA(1.2当量)を加え、この反応物を30分間、攪拌した。この反応物をAcOHでクエンチした。DCM中のFCCO~10%MeOH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すると、白色粉末(10 mg、0.016 mmol、19%)が得られた。Rt=0.96分、一般UPLC法。MS(m/z) [M+H]⁺ C₂₆H₃₈N₅O₁₃の計算

50

値 628.25、実測値 627.94。

【0363】

DMF中の20mg/mLの7-MAD-MDCPT(1.1当量)をNHSエステルペプチドに直接、加えた。DIPEA(18μL、0.10mmol、1.2当量)を加え、30分間、撹拌した。この反応物を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すると、白色粉末が得られた。Rt=1.25分、一般UPLC法。MS(m/z) [M+H]⁺ C₄₄H₅₂N₇O₁₆の計算値934.35、実測値934.52。

一般脱保護手順：

【0364】

酸不安定保護基を有するペプチドをベースとする薬物リンカーをDCM中の20%TFA(2mL)に溶解し、30分間、撹拌した。この反応物を真空で濃縮した。

【0365】

実施例5-1に関して報告した一般手順を使用して、化合物5-1a~5-1sを合成した。各実施例における薬物部分は、実施例5-1に関して示したアミノメチル窒素における、N連結を介して連結した式CPT5のものである。

10

20

30

40

50

【表 V I - 1】

表 VI.

化合物番号	Z'-A	S* or L ^P (S*)	RL	Y	カンプトテシン (N結合)
Ex_5-1a	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₄ - CH ₂ CH ₂ C(O)-	Gly-Gly-Gly	-	7-MAD-MDCPT
Ex_5-1b	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₄ - CH ₂ CH ₂ C(O)-	Val-Gly-Gly	-	7-MAD-MDCPT
Ex_5-1c	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₄ - CH ₂ CH ₂ C(O)-	Val-Glu-Gly	-	7-MAD-MDCPT
Ex_5-1d	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₄ - CH ₂ CH ₂ C(O)-	Val-Gln-Gly	-	7-MAD-MDCPT
Ex_5-1e	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₄ - CH ₂ CH ₂ C(O)-	Leu-Lys-Gly	-	7-MAD-MDCPT
Ex_5-1f	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₄ - CH ₂ CH ₂ C(O)-	Gly-Val-Lys- Gly	-	7-MAD-MDCPT
Ex_5-1g	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₄ - CH ₂ CH ₂ C(O)-	Val-Lys-Gly- Gly	-	7-MAD-MDCPT
Ex_5-1h	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₄ - CH ₂ CH ₂ C(O)-	Phe-Lys-Gly	-	7-MAD-MDCPT
Ex_5-1i	Mal-(CH ₂) ₅ C(O)-	-	Val-Lys-Gly	-	7-MAD-MDCPT
Ex_5-1j	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₄ - CH ₂ CH ₂ C(O)-	Leu-Leu-Gly	-	7-MAD-MDCPT
Ex_5-1k	Mal-(CH ₂) ₅ C(O)-	-	Gly-Gly-Phe- Gly	-	7-MAD-MDCPT
Ex_5-1l	Mal-(CH ₂) ₅ C(O)-	-	Gly-Gly-Phe- Gly-Gly	-	7-MAD-MDCPT
Ex_5-1m	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₄ - CH ₂ CH ₂ C(O)-	Val-Lys-Ala	-	7-MAD-MDCPT
Ex_5-1n	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₄ - CH ₂ CH ₂ C(O)-	(Gly) ₄	-	7-MAD-MDCPT
Ex_5-1o	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₄ - CH ₂ CH ₂ C(O)-	Val-Cit-Gly	-	7-MAD-MDCPT
Ex_5-1p	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₄ - CH ₂ CH ₂ C(O)-	Val-Gly	-	7-MAD-MDCPT

【表 V I - 2】

Ex_5-1q	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₄ - CH ₂ CH ₂ C(O)-	Val-Lys-β- Ala	-	7-MAD-MDCPT
Ex_5-1r	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₄ - CH ₂ CH ₂ C(O)-	Val-Lys-Glu	-	7-MAD-MDCPT
Ex_5-1s	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₄ - CH ₂ CH ₂ C(O)-	Val-Glu-Glu	-	7-MAD-MDCPT

【表 V I - 3】

特徴付けデータ:

化合物番号	親の正確質量	MSの計算値(m/z) [M + H] ⁺	MSの実測値 (m/z)	RT
Ex_5-1a	990.360692	991.37	991.55	1.23
Ex_5-1b	1032.407643	1033.42	1033.55	1.33
Ex_5-1c	1104.428772	1105.44	1105.53	1.34
Ex_5-1d	1103.444756	1104.45	1104.66	1.31
Ex_5-1e	1117.496792	1118.51	1118.63	1.21
Ex_5-1f	1160.502606	1161.51	1161.31	1.13
Ex_5-1g	1160.502606	1161.51	1161.70	1.11
Ex_5-1h	1151.481142	1152.49	1152.68	1.22
Ex_5-1i	898.386119	899.40	899.31	1.23
Ex_5-1j	1102.485893	1103.50	1103.40	1.60
Ex_5-1k	932.334084	933.34	933.16	1.51
Ex_5-1l	989.355547	990.37	990.58	1.46
Ex_5-1m	1117.496792	1118.51	1118.63	1.18
Ex_5-1n	1047.382156	1048.39	1048.49	1.23

【表 V I - 4】

Ex_5-1o	1132.471305	1133.48	1133.57	1.30
Ex_5-1p	975.386179	976.40	976.61	1.37
Ex_5-1q	1117.496792	1118.51	1118.63	0.99
Ex_5-1r	1175.502271	1176.51	1176.41	1.11
Ex_5-1s	1176.449901	1177.46	1177.03	1.24

(実施例 6 - 1)

M C - G l y - G l y - P h e - G l y - 7 - N H C H ₂ O C H ₂ - M D C P T の調製

10

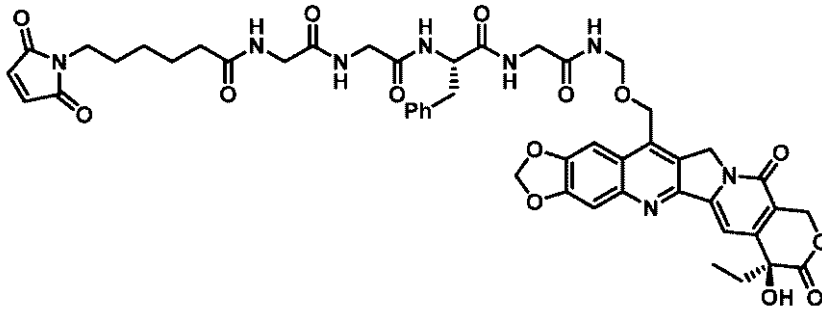
20

30

40

50

【化108】

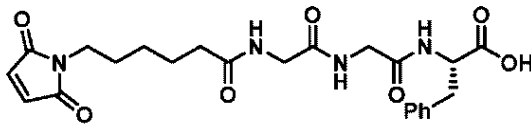


Ex_6-1

10

MC-Gly-Gly-Phe-OHの固相ペプチド合成

【化109】



【0366】

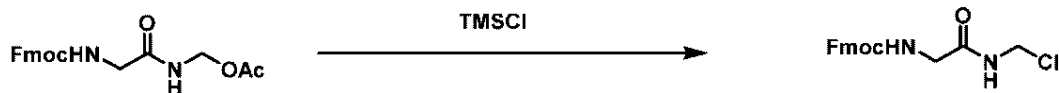
2-クロロトリチル樹脂に事前に1.1 mmol/gで負荷されている非保護フェニルアラニンをBAC hemから購入した。樹脂(1グラム)を反応容器に加えた。樹脂をDMFで4回、洗浄し、完全に排液した。樹脂をDMF中で30分間、振とうすることによって膨潤させ、排液した。一般的なカップリング手順を使用して、Fmoc-Gly-OHを樹脂にカップリングした。一般脱保護手順を使用して、Fmocを脱保護した。一般的なカップリング手順を使用して、Fmoc-Gly-OHを樹脂にカップリングして、次に、一般脱保護手順を行った。一般的なカップリング手順を使用して、MC-OHをカップリングした。次に、樹脂をDCMで3回、洗浄し、次いでMeOHで3回、洗浄し、一晚、高真空下に置いた。1 mLの酢酸、2 mLのヘキサフルオロイソプロパノールおよび7 mLのDCMの溶液中で樹脂を1時間、攪拌することによって、ペプチドを樹脂から切断した。次に、樹脂を濾過して、DCMで3回、すすぎ、この溶液を真空で濃縮した。白色固体を、水性0.05% TFA中のMeCN(0.05% TFA)の5~60~95%勾配溶出を使用する、30×250 mm Phenomenex Max-RP 4 μm Synergi 80 Å逆相カラムを使用する分取HPLCにより精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥すると、白色粉末(207 mg、0.438 mmol、44%)が得られた。Rt=1.28分、一般UPLC法。MS(m/z) [M+H]⁺ C₂₃H₂₉N₄O₇の計算値473.20、実測値473.00。

20

30

Fmoc-Gly-7-NHCH₂OCH₂-MDCPTの調製

【化110】



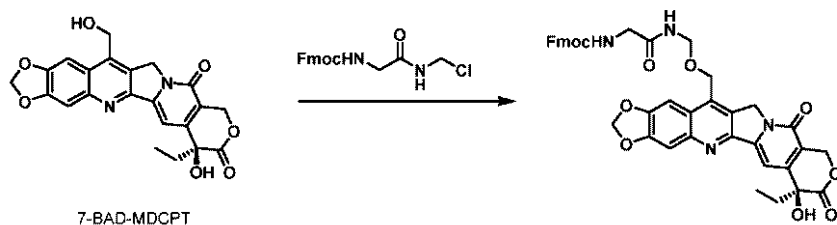
40

【0367】

基質(52 mg、0.014 mmol)をDCM(1 mL)に溶解した。TMSCl(0.25 mL)を加えた。この反応混合物を20分間、攪拌し、次に、真空で濃縮した。粗生成物を次の工程に、直ちに使用した。

50

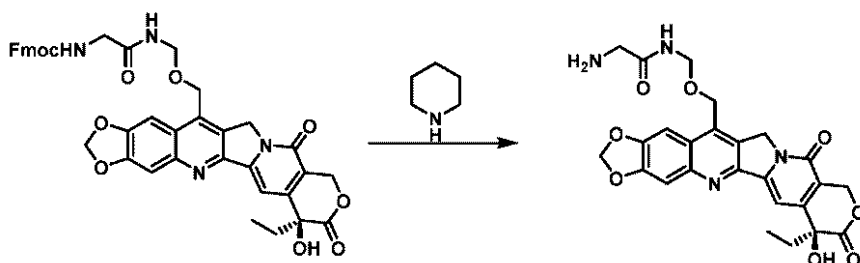
【化 1 1 1】



【0 3 6 8】

前の工程からの活性化リンカーを無水DCM (1 mL) に溶解し、7-BAD-MDCPT (20.0 mg、0.0474 mmol) の固体に直接、加えた。この反応容器を密封し、60℃で24時間、攪拌した。この反応物をMeOHによりクエンチして、真空で濃縮した。粗生成物をDCM中の0～10% MeOHによるカラムクロマトグラフィー10 G Biotage Ultraによって精製した。所望の生成物および不純物である遊離薬物を含む画分を真空で濃縮すると、黄色固体 (25 mg、50% 純度、0.017 mmol、36%) が得られた。Rt = 1.77分、一般UPLC法。MS (m/z) [M + H]⁺ C₄₀H₃₅N₄O₁₀の計算値731.24、実測値731.07。

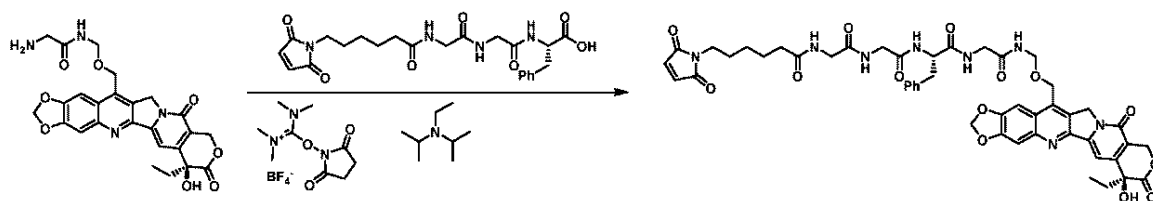
【化 1 1 2】



【0 3 6 9】

基質 (0.017 mmol) をDMF中の20%ピペリジン (1 mL) に溶解した。この反応物を5分間、攪拌し、次に、真空で濃縮した。この反応物をH₂O (0.05% TFA) 中の10～95% MeCNによる分取HPLC 21mmによって精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥すると、黄色固体 (5.2 mg、0.010 mmol、60%) が得られた。Rt = 1.02分、一般UPLC法。MS (m/z) [M + H]⁺ C₂₅H₂₄N₄O₈の計算値509.17、実測値509.00。

【化 1 1 3】



Ex_6-1

【0 3 7 0】

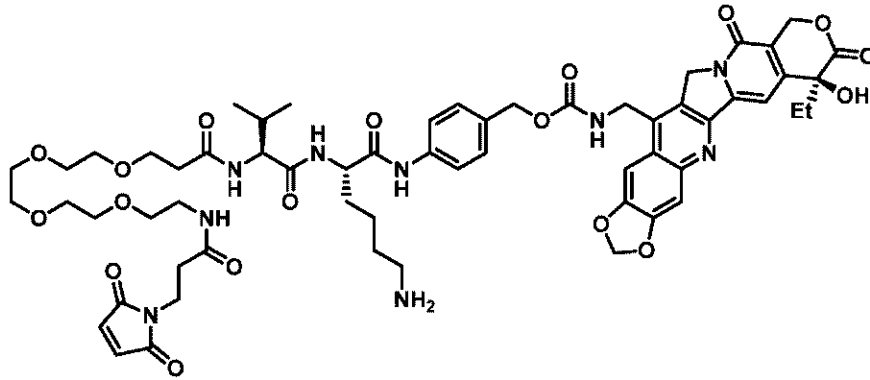
MC-GFG-OH (14.5 mg、0.0307 mmol) をDMF (0.5 mL) に溶解した。DIPEA (9 μL、0.05 mmol)、次いでTSTU (9.3 mg、0.031 mmol) を加えた。この反応物を5分間、攪拌した。NHSエステル生成物への完全な変換をUPLC-MSによって観察した。薬物-Gly固体に、活性化NHS

エステル溶液を直接加えた。5分後に完全な変換がUPLC-MSによって観察された。この反応物を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すると、黄色粉末(3.30mg、3.43 μ mol、34%)が得られた。 $R_t=1.53$ 分、一般UPLC法。MS(m/z) [$M+H$] $^+$ $C_{48}H_{51}N_8O_{14}$ の計算値963.35、実測値963.14。

(実施例7-1)

MP-PEG4-Val-Lys-PABA-7-MAD-MDCPTの調製

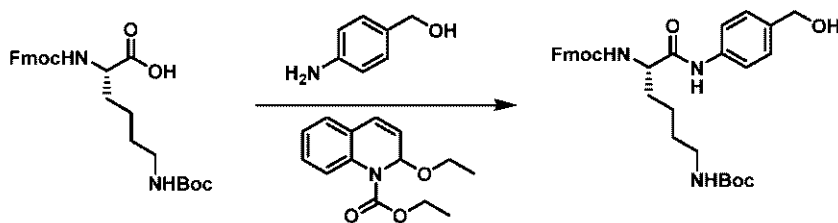
【化114】



Ex_7-1

EEDQとFmoc-Lys(Boc)-PABAのカップリング

【化115】

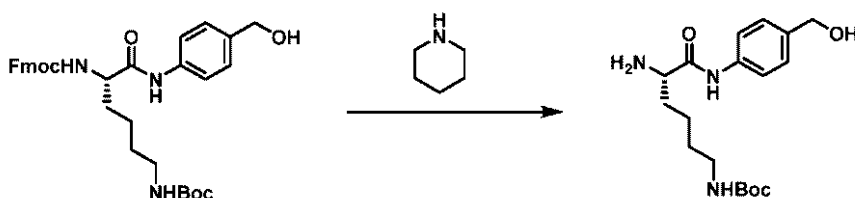


【0371】

Fmoc-Lys(Boc)-OH(500mg、1.07mmol)を1mLのDCMに懸濁し、攪拌した。EEDQ(528mg、2.13mmol)、次いでPABA(263mg、2.13mmol)を加えた。反応剤は、1分後に可溶となり、次に、10分後に混合物から沈殿した。UPLC-MSによって、完全な変換が観察された。沈殿物を濾過して、DCM(3 $\times$ 50mL)により洗浄した。所望の生成物が、白色固体(612mg、1.07mmol、定量的)として得られた。さらに精製することなく次の工程に使用した。 $R_t=2.08$ 分、一般UPLC法。MS(m/z) [$M+H$] $^+$ $C_{33}H_{40}N_3O_6$ の計算値574.29、実測値574.28。

脱保護

【化116】



10

20

30

40

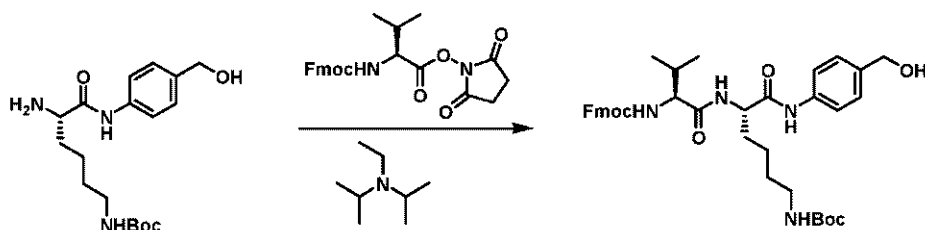
50

【0372】

基質（612mg、1.07mmol）をDMF中の20%ピペリジン溶液5mLに溶解した。この反応物を室温で10分間、攪拌した。UPLC-MSによって、完全な変換が観察された。この反応物を真空中で濃縮し、さらに精製することなく次の工程に使用した。Rt=0.80分、一般UPLC法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₁₈H₃₀N₃O₄の計算値352.22、実測値351.69。

Fmoc-Val-OSuのカップリング

【化117】



10

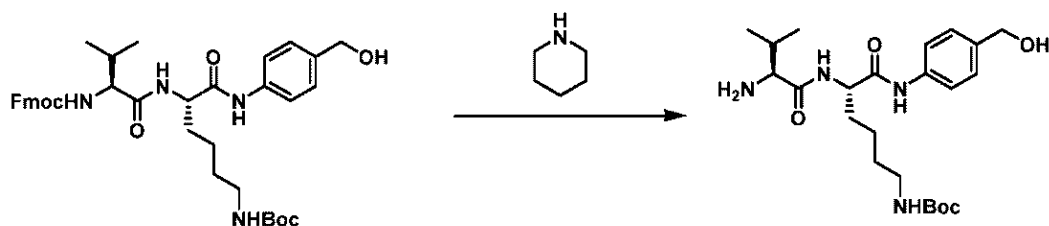
【0373】

前の工程からの粗製基質（1.07mmol）をDMF（2mL）に溶解した。Fmoc-Val-OSu（581mg、1.33mmol）、次いでDIPEA（0.37mL、2.13mmol）を加え、30分間、攪拌した。UPLC-MSによって、完全な変換が観察された。この反応をAcOHでクエンチし、真空中で濃縮し、FCC 100G KP-Sil（DCM中の0~10% MeOH）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すると、白色固体（716mg、1.06mmol、99%）が得られた。Rt=2.12分、一般UPLC法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₃₈H₄₉N₄O₇の計算値673.36、実測値673.31。

20

脱保護

【化118】



30

【0374】

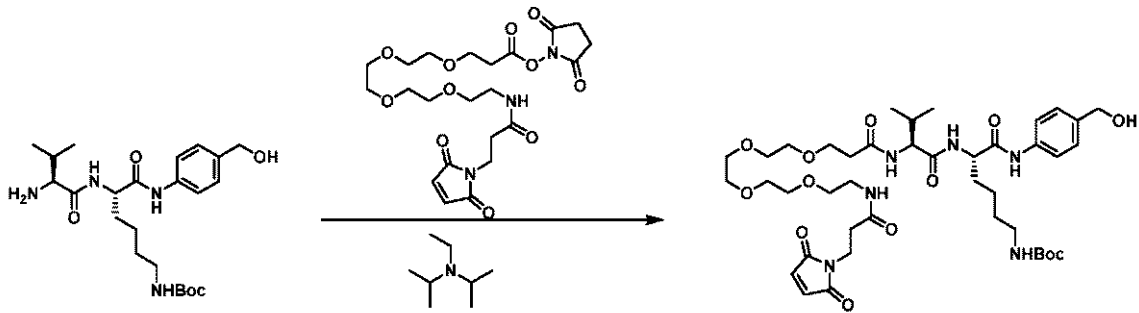
基質（716mg、1.06mmol）をDMF中の20%ピペリジン溶液5mLに溶解した。この反応物を室温で10分間、攪拌した。UPLC-MSによって、完全な変換が観察された。この反応物を真空中で濃縮し、さらに精製することなく次の工程に使用した。Rt=0.94分、一般UPLC法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₂₃H₃₉N₄O₅の計算値451.29、実測値450.72。

40

MP-PEG4-OSuカップリング

50

【化 1 1 9】



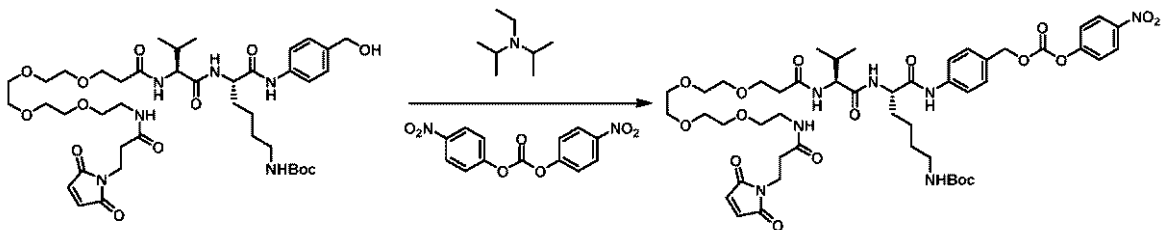
10

【0 3 7 5】

前の工程からの粗製基質（1.06 mmol）をDMF（1 mL）に溶解した。MP-PEG4-OSu（1.09 mg、2.13 mmol）、次いでDIPEA（0.55 mL、3.19 mmol）を加え、30分間、撹拌した。UPLC-MSによって、完全な変換が観察された。粗製反応混合物を次の工程に使用した。Rt=1.40分、一般UPLC法。MS（m/z）[M+H]⁺ C₄₁H₆₅N₆O₁₃の計算値849.46、実測値849.06。

PNP活性化

【化 1 2 0】



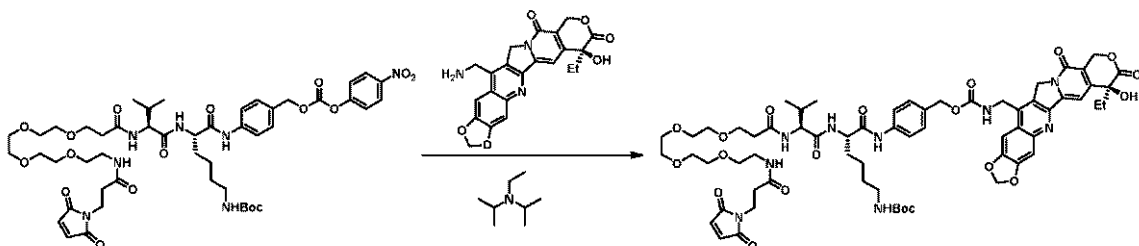
20

【0 3 7 6】

以前のものに由来する粗製反応混合物に、ビス・ニトロフェノールカーボネート（969 mg、3.19 mmol）を加えた。この反応物を30分間、撹拌した。UPLC-MSによって、完全な変換が観察された。この反応物をAcOHによりクエンチし、H₂O（0.05% TFA）中の10~50~70~95% MeCNの分取HPLC 50 mmにより精製した。GenevacのHPLC溶解法を使用し、所望の生成物を含む画分を真空で濃縮した。濃縮画分は白色固体（621 mg、0.612 mmol、58%）をもたらした。Rt=1.26分、一般UPLC法。MS（m/z）[M+H]⁺ C₄₈H₆₈N₇O₁₇の計算値1014.47、実測値1014.25。

7-MAD-MDCPTのカップリング

【化 1 2 1】



40

【0 3 7 7】

活性化リンカー（93 mg、0.092 mmol）に、DMF中、50 mg/mLで溶解した7-MAD-MDCPT（10 mg、24 mmol）を直接、加えた。DIPEA

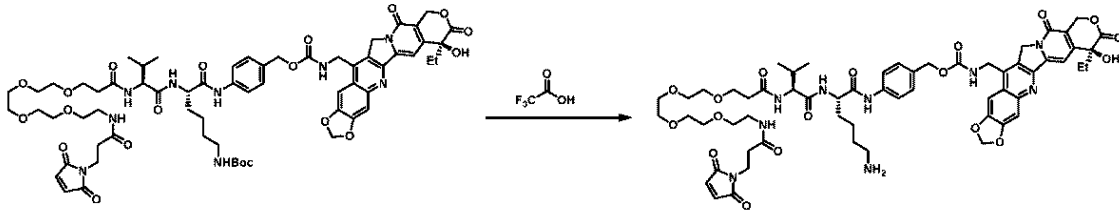
50

(0.047 mL、36 mmol)を加え、この反応物を撹拌した。この反応物は、10分後に生成物へとゆっくりと進行したことが観察された。反応を加速するため、触媒量のDMAP (0.01 mg)を加えた。30分後にUPLC-MSによって完全な変換が観察された。この反応物をAcOHによりクエンチし、H₂O (0.05% TFA)中の10~36~54~95% MeCNの分取HPLC 21mmにより精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥すると、黄色粉末 (22.4 mg、17.3 μmol、72.5%) が得られた。R_t = 1.66分、一般UPLC法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₆₄H₈₂N₉O₂₀の計算値1296.57、実測値1296.54。

Boc脱保護：

【化122】

10



【0378】

基質 (3.5 mg、2.7 μmol)をDCM中の10% TFA (2 mL)に溶解した。10分間、撹拌し、この時点で、UPLC-MSによってほぼ完全な変換を観察した。反応物をMeOH (2 mL)により希釈し、真空で濃縮した。0.3 mL DMSO中で再構成した。濃縮後、生成物の分解は観察されなかった。0.05% TFAを含むH₂O中の5~25~41~95% MeCNによる分取HPLC 10mmによって、この反応物を精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥すると、黄色粉末 (1.9 mg、1.6 μmol、59%) が得られた。R_t = 1.22分、一般UPLC法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₅₉H₇₄N₉O₁₈の計算値1196.52、実測値1196.23。

20

(実施例8-1)

【0379】

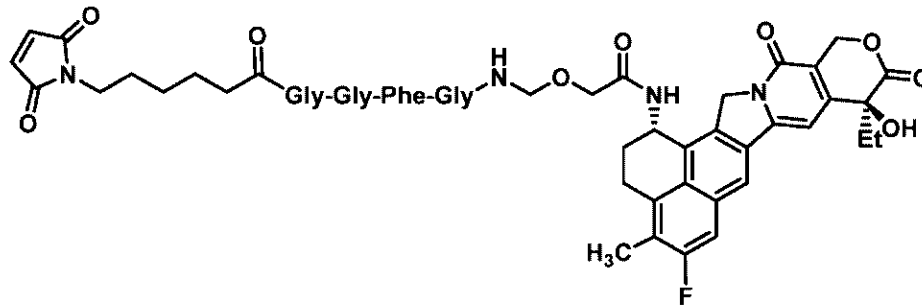
生物学の実施例および後の表において、本実施例中の比較化合物を調製し、評価に使用した。それらの比較化合物の構造は、以下の通りである：

30

40

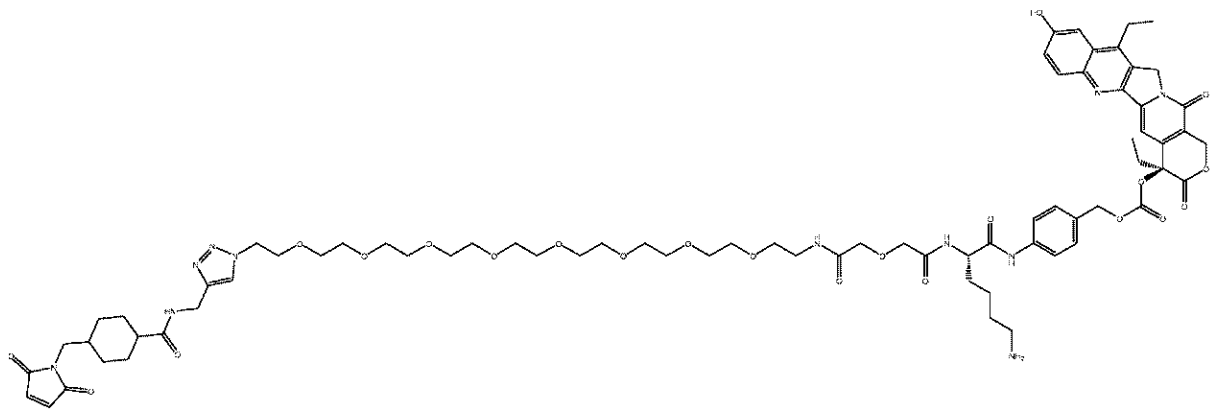
50

【化 1 2 3】



Ex_8-1a

10



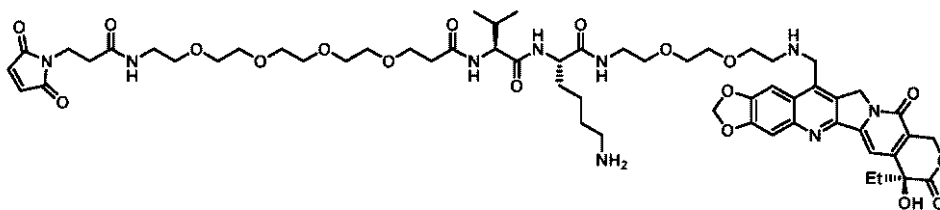
Ex_8-1b

20

(実施例 9-1)

MP-PEG4-Val-Lys-7-NH(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂NHCH₂-MDCPTの調製

【化 1 2 4】



Ex_9-1a

30

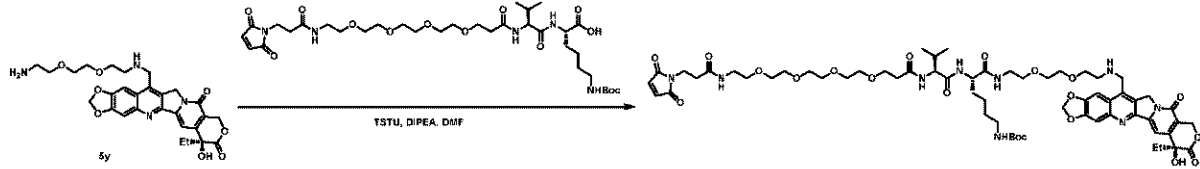
【0380】

MP-PEG4-VK(Boc)-OHペプチド(10.0mg、0.0181mmol)を無水DMF(0.2mL)に溶解した。DIPEA(6.3μL、0.036mmol)、次いでTSTU(5.99mg、0.0199mmol)を加えた。酸により20分間、NHSエステルを活性化させた。0.1mLのDMF中の薬物(化合物5y)をこの反応物に加えた。5分後に完全な変換がUPLC-MSによって観察された。この反応物をAcOH(10μL)によりクエンチし、H₂O(0.05%TFA)中の5~60~95%MeCNの分取HPLC 21×250mmにより精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥すると、黄色粉末(11.62mg、9.09μmol、50%)が得られた。

40

50

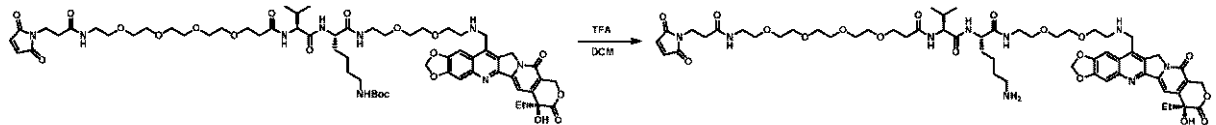
【化 1 2 5】



【0 3 8 1】

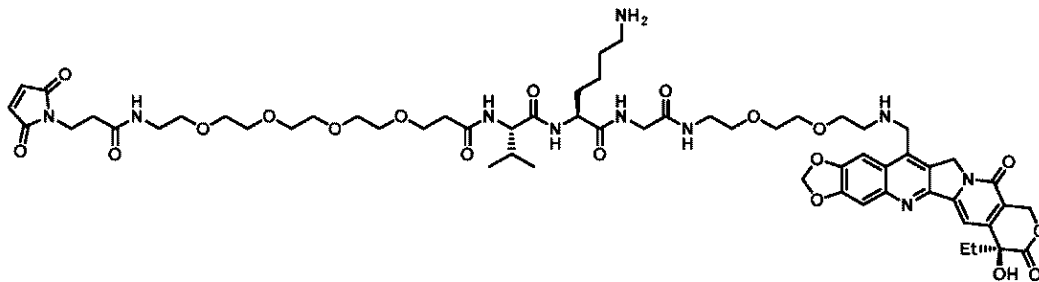
基質（11.62mg、9.09 μ mol）をDCM中の20%TFA（2mL）に溶解した。10分後、脱保護生成物への完全な変換がUPLC-MSによって観察された。この反応物を真空中で濃縮し、H₂O（0.05%TFA）中の5～60～95%MeCNによる分取HPLC 10×250mm MaxRPによって精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥すると、黄色粉末（2.96mg、2.51 μ mol、28%）が得られた。

【化 1 2 6】



MP-PEG4-Val-Lys-Gly-7-NH(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂NHCH₂-MDCPTの調製

【化 1 2 7】



Ex_9-1b

【0 3 8 2】

化合物実施例9-1bは、化合物実施例9-1aの調製に関して上で記載した一般手順を使用して合成した。

【0 3 8 3】

以下の表は、化合物実施例9-1aおよび実施例9-1bに関する特徴付けデータを要約している。

10

20

30

40

50

【表 V I I】

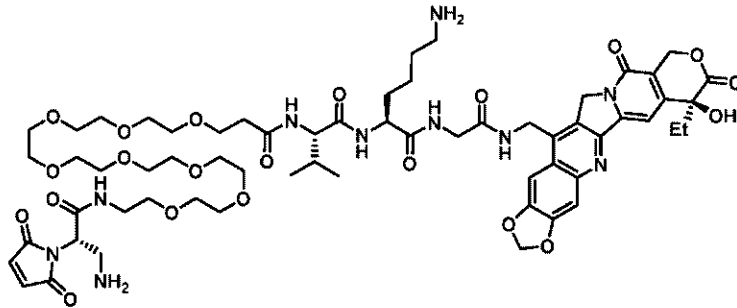
表 VII.

化合物番号	親の正確質量	MSの計算値 (m/z) [M+H] ⁺	MSの実測値 (m/z)	RT
Ex_9-1a	1177.554307	1178.56	1178.68	1.06
Ex_9-1b	1234.57577	1235.58	1235.52	0.99

(実施例 10-1)

mDPR-PEG8-Val-Lys-Gly-7-MAD-MDCPTの調製

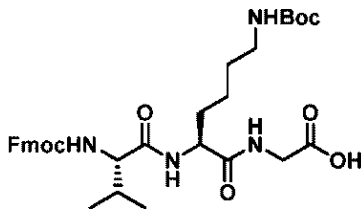
【化 128】



Ex_10-1a

Fmoc-VK(Boc)G-OHの固相ペプチド合成：

【化 129】



【0384】

2-クロロトリチル樹脂に事前に0.87mmol/gで負荷されている非保護グリシンをIris Biotechから購入した。樹脂(2グラム)を反応容器に加えた。樹脂を30分間、DCMにより膨潤させて、DMFで3回、洗浄し、完全に排液した。一般的なカップリング手順を使用して、Fmoc-Lys(Boc)-OHを樹脂にカップリングした。一般脱保護手順を使用して、Fmocを脱保護した。一般的なカップリング手順を使用して、Fmoc-Val-OHを樹脂にカップリングした。次に、樹脂をDCMで3回、次いでEt₂Oで3回、洗浄し、真空下で乾燥した。4mLの酢酸、8mLのトリフルオロエタノールおよび28mLのDCMの溶液中で樹脂を1時間、攪拌することによって、ペプチドを樹脂から切り離した。次に、樹脂を濾過して、DCMで3回、すすぎ、次に、この溶液を真空で濃縮した。粗製残留物を2mLのMeCNで溶解し、100mLのEt₂Oで沈殿させた。沈殿物を濾過により採集すると、白色粉末(738.6mg、1.180mmol、68%)が得られた。Rt=2.06分、一般UPLC法。MS(m/z) [M+H]⁺ C₃₃H₄₅N₄O₈の計算値625.32、実測値625.30。

一般Fmoc脱保護手順

【0385】

樹脂に20%ピペリジンのDMF(20mL)溶液を加え、1分間、振とうして排液した。樹脂にさらなるDMF中の20%ピペリジン20mLを加え、30分間、振とうして

排液した。樹脂をDMFで4回、洗浄し、完全に排液した。

一般的なカップリング手順

【0386】

Fmocアミノ酸(5mmol)、HATU(5mmol)、DIPEA(5mmol)からなるDMF(20mL)溶液を調製した。この溶液を樹脂に加え、60分間、振とうした。この反応容器を排液し、DMFで4回、洗浄した。

【化130】



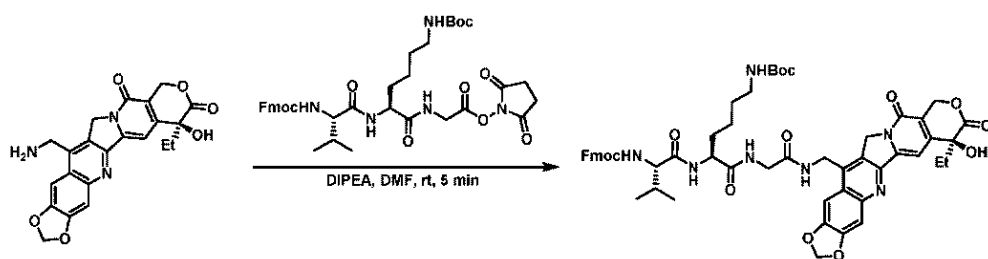
10

【0387】

Fmoc-Val-Lys(Boc)-Gly-OHペプチド(738.6mg、1.180mmol)を無水DMF(4mL)に溶解した。TSTU(373.7mg、1.24mmol)、次いでDIPEA(0.31mL、1.77mmol)を加えた。この反応物を室温で15分間、攪拌し、この時点で、UPLC-MSによって完全な変換を観察した。この反応物をAcOH(0.20mL)によりクエンチした。反応物をEtOAc(100mL)により希釈し、H₂O(3×100mL)で洗浄してMgSO₄で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。この残留物を最小量のDCM(5mL)に再懸濁し、ヘキサン(100mL)で沈殿させた。沈殿物を濾過により採集して真空中で乾燥すると、所望の生成物Fmoc-Val-Lys(Boc)-Gly-OSuが白色粉末(759.7mg、1.05mmol、89%)として得られた。R_t=2.12分、一般UPLC法。MS(m/z) [M+H]⁺ C₃₇H₄₈N₅O₁₀の計算値722.34、実測値722.39。

20

【化131】



30

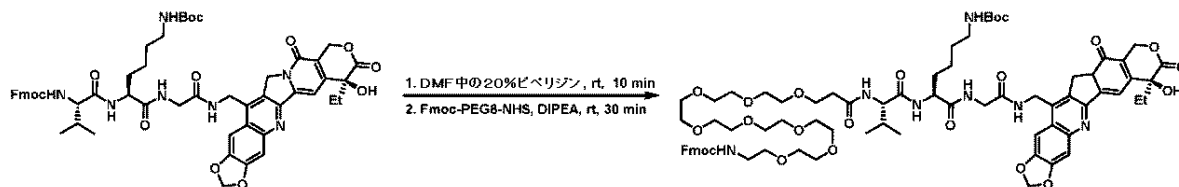
【0388】

7-MAD-MDCPT(50.0mg、0.118mmol)を無水DMF(1mL)に溶解した。Fmoc-Val-Lys(Boc)-Gly-OSu(129mg、0.178mmol)、次いでDIPEA(0.041mL、0.24mmol)を加えた。この反応物を室温で5分間、攪拌し、この時点で、UPLC-MSによって所望の生成物への完全な変換を観察した。この反応物を真空中で濃縮し、FCC 10G Biota g e Ultra(DCM中の0~6%MeOH)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すると、所望の生成物Fmoc-Val-Lys(Boc)-Gly-7-MAD-MDCPTが黄褐色固体(97.9mg、0.0953mmol、80%)として得られた。R_t=2.07分、一般UPLC法。MS(m/z) [M+H]⁺ C₅₆H₆₃N₆O₁₃の計算値1028.44、実測値1028.22。

40

50

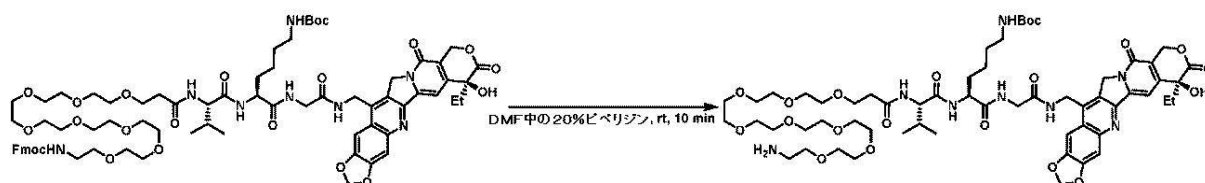
【化132】



【0389】

Fmoc-Val-Lys(Boc)-Gly-7-MAD-MDCPT (97.9 mg、0.0953 mmol) をDMF中の20%ピペリジンに溶解した。この反応物を室温で10分間、撹拌した。UPLC-MSによってFmoc脱保護生成物への完全な変換を観察した。この反応物を真空中で濃縮すると、所望のH-Val-Lys(Boc)-Gly-7-MAD-MDCPTが黄褐色固体として得られ、これを無水DMF (0.5 mL) に溶解した。この反応物にFmoc-PEG8-NHS (90.6 mg、0.119 mmol、Broadpharm:BP-21634、CAS:1334170-03-4)、次いでDIPEA (0.025 mL、0.143 mmol) を加えた。この反応物を室温で30分間、撹拌し、この時点で、UPLC-MSによって完全な変換を観察した。この反応物をAcOH (0.025 mL) によりクエンチし、ギ酸中のH₂O (0.1% TFA) 中の5~40~95% MeCNの分取HPLC 21×250 mm Max-RPにより精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮すると、所望の生成物Fmoc-PEG8-Val-Lys(Boc)-Gly-7-MAD-MDCPTが黄褐色固体 (53.2 mg、0.0367 mmol、2工程通算で38%) として得られた。R_t=1.32分 疎水性UPLC法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₇₄H₉₉N₈O₂₂の計算値1451.69、実測値1452.15。

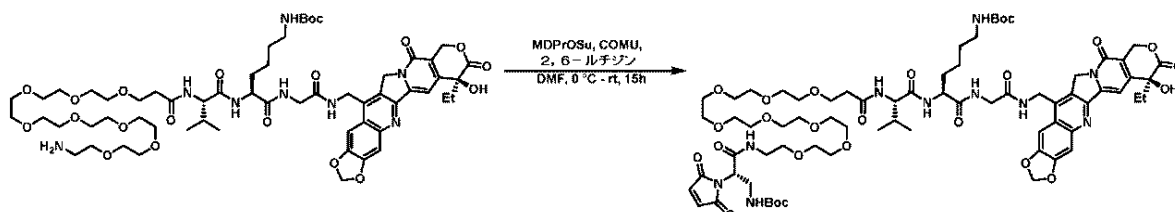
【化133】



【0390】

Fmoc-PEG8-Val-Lys(Boc)-Gly-7-MAD-MDCPT (53.2 mg、0.0367 mmol) をDMF中の20%ピペリジンに溶解した。この反応物を室温で10分間、撹拌し、この時点で、UPLC-MSによって完全な変換を観察した。反応物を真空中で濃縮すると、H-PEG8-Val-Lys(Boc)-Gly-7-MAD-MDCPTが黄褐色固体として得られた。粗生成物の無水DMF中の0.0367 Mの溶液を調製し、次の工程における試薬として使用し、マレイミド類似体を形成した。

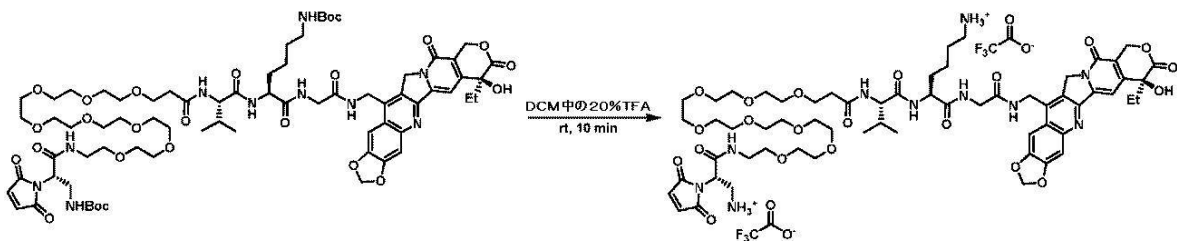
【化134】



【0391】

DMF (0.50 mL、0.018 mmol) 中の粗製 H-PEG8-Val-Lys (Boc)-Gly-7-MAD-MDCPT (0.0367 M) を氷/水浴で冷却した。この反応物に MDPR (Boc)-OH (15.6 mg、0.0550 mmol、CAS: 1491152-23-8、調製は、WO2013173337 に記載) および COMU (23.6 mg、0.0550 mmol)、次いで 2,6-ルチジン (lutidine) (12.8 μ L、0.110 mmol) を加えた。この反応物を 1 時間かけて室温まで温め、一晚 (15 時間)、撹拌した。UPLC-MS によって、完全な変換が観察された。この反応物を AcOH (0.020 mL) によりクエンチし、H₂O (0.1% 酢酸) 中の 5~60~95% MeCN の分取 HPLC 10 $\times$ 250 mm Max-RP により精製した。所望の生成物を含む画分を真空で濃縮し、mdPR (Boc)-PEG8-Val-Lys (Boc)-Gly-7-MAD-MDCPT が黄色固体 (13.4 mg、8.97 μ mol、49%) として得られた。R_t=1.71 分、一般 UPLC 法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₇₁H₁₀₃N₁₀O₂₅ の計算値 1495.71、実測値 1495.04。

【化 135】

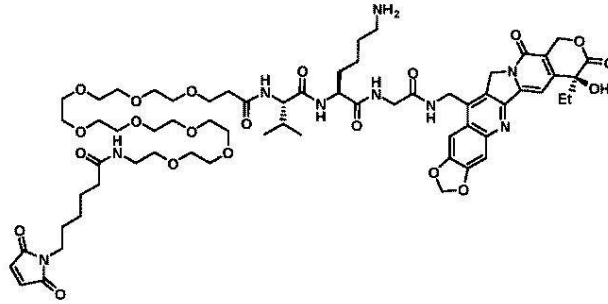


【0392】

MDPR (Boc)-PEG8-Val-Lys (Boc)-Gly-7-MAD-MDCPT (13.4 mg、8.97 μ mol) を DCM 中の 20% TFA に溶解し、10 分間、撹拌した。UPLC-MS によって、完全な変換が観察された。この反応物を真空で濃縮し、H₂O (0.05% TFA) 中の 5~30~95% MeCN による分取 HPLC 10 $\times$ 250 mm Max-RP によって精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥すると、mdPR-PEG8-Val-Lys-Gly-7-MAD-MDCPT (化合物 (Compound) 実施例 10-1a) が黄色固体として得られ、これは、二 TFA 塩 (13.4 mg、8.77 μ mol、98%) であると推定した。R_t=1.06 分、一般 UPLC 法。MS (m/z) [M+Na]⁺ C₆₁H₈₆N₁₀NaO₂₁ の計算値 1317.59、実測値 1317.50。

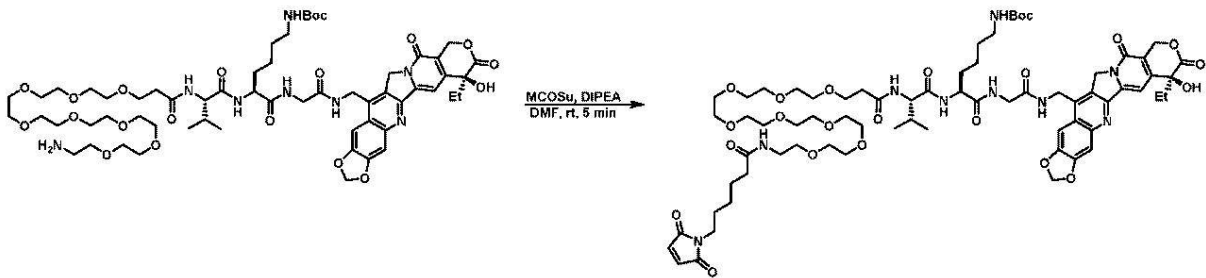
MC-PEG8-Val-Lys-Gly-7-MAD-MDCPT の調製

【化136】



Ex_10-1b

10



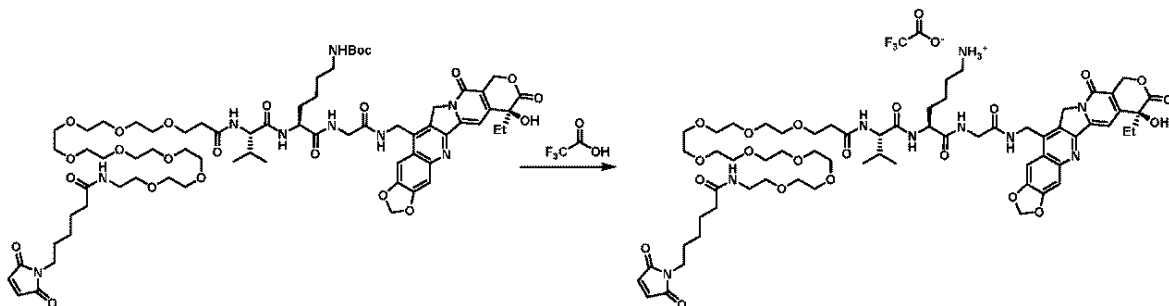
20

【0393】

DMF中、0.0367Mの粗製H-PEG8-Val-Lys(Boc)-Gly-7-MAD-MDCPT(化合物実施例10-1aの調製に関する上の手順に由来)(0.50mL、0.018mmol)にMCOSu(17.0mg、0.0550mmol、TCI America:S0428、CAS:55750-63-5)、次いでDIPEA(9.6μL、0.055mmol)を加えた。この反応物を室温で5分間、攪拌し、この時点で完全な変換を観察した。この反応物をAcOH(0.02mL)によりクエンチし、H₂O(0.1%ギ酸)中の5~60~95%MeCNの分取HPLC 10×250mm Max-RPにより精製した。所望の生成物を含む画分を真空で濃縮し、MC-PEG8-Val-Lys(Boc)-Gly-7-MAD-MDCPTが黄色固体(17.4mg、18.3μmol、67%)として得られた。R_t=1.63分、一般UPLC法。MS(m/z)[M+H]⁺C₆₉H₁₀₀N₉O₂₃の計算値1422.69、実測値1422.27。

30

【化137】



40

【0394】

MC-PEG8-Val-Lys(Boc)-Gly-7-MAD-MDCPT(17.4mg、12.2μmol)をDCM中の20%TFAに溶解し、20分間、攪拌した。UPLC-MSによって、完全な変換が観察された。この反応物を真空で濃縮し、H₂

50

O (0.05% TFA) 中の5~40~95% MeCNによる分取HPLC 10×250mm Max-RP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すると、MC-PEG8-Val-Lys-Gly-7-MAD-MDCPT (化合物実施例10-1b) が黄色固体として得られ、これは、TFA塩 (16.54mg、11.52μmol、94%) であると推定した。Rt=1.27分、一般UPLC法。MS (m/z) [M+H]⁺ C₆₄H₉₂N₉O₂₁の計算値1322.64、実測値1322.15。
カンプトテシンコンジュゲーション法

【0395】

完全にまたは一部が還元されたADCを50%プロピレングリコール (PG) 1X PBS混合物中で調製した。還元したmAbにPGの半分を加え、半分のPGを1mMのカンプトテシン薬物-リンカーのDMSOストック溶液に加えた。還元したmAbに、25%の部分中で、PG/薬物-リンカーミックスを加えた。薬物-リンカーの添加を完了した後、活性炭 (1mgのmAbに対して1mgの活性炭) で処理することによって過剰の薬物-リンカーを除去した。次に、活性炭を濾過により除去し、NAP5またはPD10カラムを使用し、得られたADCを1X PBS中の5%トレハロース (pH7.4) に緩衝液交換した。

生物学的実施例

in vitroでの低分子およびADCの評価

【0396】

in vitroの効力は、複数のがん細胞系列で評価した。全ての細胞系列は、IDEXX BioresearchでSTRプロファイリングによって認証されており、蘇生後2か月以内の培養であった。対数期増殖で培養した細胞を、20% FBSを補充した150μlのRPMI 1640を含有する96ウェルプレート中で24時間播種した。細胞培養培地中の抗体薬物コンジュゲートの段階希釈物を4倍の作業濃度にて調製し、50μlの各希釈物を96ウェルプレートに加えた。試験物の添加の後、細胞を試験物質と共に37℃にて4日間インキュベートした。96時間後、増殖阻害を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。三連で決定したIC₅₀値を、未処置の対照に対する細胞成長における50%の低減をもたらす濃度としてここで定義する。

【0397】

以下の表において、ADCおよびCPT遊離薬物に関する、IC₅₀値が、それぞれ、ng/mLおよびmmol/mLの濃度で示されており、括弧内の値は、未処置細胞に対する、試験した最高濃度 (特に示さない限り、ADCの場合、1000ng/mL、およびCPT遊離化合物の場合、1μM) で残留している細胞の割合を表す。細胞生存率は、ADCに96時間、曝露させた後の、CellTiter-Glo染色によって求めた。ND=決定せず。Ag1は、がん細胞に対して、偏在しており、かつ容易に内在化可能な抗原を標的とする抗体であり、Ag2は、CD30 (+) がん細胞を標的とするcAC10抗体であり、Ag3は、CD70 (+) がん細胞を標的とするh1F6抗体であり、Ag4は、CD48 (+) がん細胞を標的とするhMEM102抗体であり、Ag5は、NTB-Aを発現するがん細胞を標的とするh20F3抗体であり、h00は、非結合性対照抗体である。

【0398】

表1A~1D。カンプトテシンADC (DAR=8) のin vitro効力 (IC₅₀値)。A. 腎癌細胞 (786-O)、膵臓がん細胞 (BxPC3)、肝臓癌細胞 (Hep G2)、急性前骨髄球性白血病細胞 (HL-60)、ホジキンリンパ腫細胞 (L540cy)、多発性骨髄腫細胞 (MM.1R)、急性骨髄性白血病細胞 (MOLM13)、バーキットリンパ腫細胞 (Ramos)、黒色腫細胞 (SK-MEL-5) およびBリンパ球がん細胞 (SU-DHL-4およびU266) を標的とする抗Ag1 ADC、B. ホジキンリンパ腫細胞 (DELおよびL540cy) および非ホジキンリンパ腫細胞 (Kar pas299) (これらは、抗原ネガティブである腎癌細胞 (786-O) に試験した場

合、抗原ポジティブである)を標的とする抗A g 2 ADC、C. 腎癌細胞(786-O、Caki-1およびUM-RC-3)およびバーキットリンパ腫細胞(Raji)を標的とする抗A g 3 ADC、ならびにD. 多発性骨髄腫(myleoma)細胞(EJM、KMM-1、MM.1R)およびBリンパ球がん細胞(NCI-H929およびU-266)(これらは、抗原ネガティブリンパ芽球細胞系(TF-1a)に試験した場合、抗原ポジティブである)を標的とする抗A g 4 ADCおよび抗A g 5 ADC。実施例8-1aとは、A g 1-MC-G G F G-NHCH₂-DXd(1)を指し、実施例4-1は、MP-PEG4-VKG-7-MAD-MDCPTを指す。

【0399】

【表1A】

表1A. 抗Ag1 ADC

ADC (抗体-薬物)	786-O		BxPC3		HepG2		HL-60		L540cy		MM.1R	
Ag1-Ex_4-1	9	(11)	20	(41)	41	(44)	81	(2)	4	(1)	2	(0)
Ag1-Ex_8-1a	86	(31)	>1K	(50)	>1K	(ND)	256	(16)	26	(2)	13	(3)
Ag1-Ex_9-1a	625	(ND)	329	(41)	224	(35)	307	(32)	53	(1)	11	(1)
Ag1-Ex_9-1b	>1K	(50)	939	(39)	490	(20)	>1K	(51)	121	(1)	19	(2)
ADC (抗体-薬物)	MOLM13		Ramos		SK-MEL-5		SU-DHL-4		U266			
Ag1-Ex_4-1	27	(0)	0.1	(2)	68	(35)	1	(3)	15	(30)		
Ag1-Ex_8-1a	89	(0)	1	(1)	766	(40)	12	(8)	693	(45)		
Ag1-Ex_9-1a	54	(0)	0.5	(3)	385	(47)	7	(4)	192	(21)		
Ag1-Ex_9-1b	80	(1)	1	(4)	>1K	(64)	11	(4)	334	(37)		

【0400】

【表1B】

表1B. 抗Ag2 ADC

ADC (抗体-薬物)	786-O (ag-)		DEL		Karpas 299		L540cy	
Ag2-Ex_4-1	>10K	(89)	2	(0)	2	(9)	2	(1)
Ag2-Ex_8-1a	>10K	(91)	5	(0)	27	(25)	17	(1)

【0401】

【表1C】

表1C. 抗Ag3 ADC

ADC (抗体-薬物)	786-O		Caki-1		Raji		UM-RC-3	
Ag3-Ex_4-1	37	(18)	36	(24)	1130	(45)	16	(30)
Ag3-Ex_8-1a	>10K	(54)	>10K	(68)	5559	(ND)	65	(40)

【0402】

【表1D-1】

表1D. 抗Ag4 ADCおよび抗Ag5 ADC

ADC* (抗体-薬物)	EJM	KMM-1	MM.1R	NCI-H929	TF-1a (ag-)	U-266
Ag4-Ex_4-1	53 (27)	18 (16)	4 (1)	6 (2)	>10K (83)	17 (38)
Ag4-Ex_8-1a	2785 (0)	75 (34)	9 (0)	9 (3)	>10K (ND)	>10K (ND)

【表 1 D - 2】

Ag5-Ex_4-1	150 (31)	177 (16)	5 (0)	80 (2)	>10K (68)	97 (28)
Ag5-Ex_8-1a	7192 (ND)	5294 (45)	177 (ND)	2928 (ND)	>10K (ND)	>10K (ND)

CD30+親DELおよびCD30／MDR+DEL-BVR細胞系に対する特異的活性【0403】

表2. CD30+親DELおよびCD30／MDR+DEL-BVR細胞系に対するカンプトテシンAg2-Ex_4-1 (DAR=8) の特異的活性。ブレンツキシマブペドチンの存在下で親DELリンパ腫細胞系を培養し、MDR表現型の過剰発現を誘発し、DELブレンツキシマブペドチン耐性系列 (DEL-BVR) にした。Ag2-vc-MMAE (DAR=4) である、ブレンツキシマブペドチンを対照として含ませた。実施例4-1は、MP-PEG4-VKG-7-MAD-MDCPTを指す。

【表 D】

ADC (抗体-薬物)	DEL	DEL-BVR
Ag2-Ex_4-1 (8)	1 (0)	4 (0)
Ag2-vcMMAE (4)	0.5 (1)	>1000 (93)

凝集レベル

【0404】

表3. ペプチドをベースとするカンプトテシン薬物-リンカー (DAR=4) のADC凝集レベル。ADC凝集は、サイズ排除クロマトグラフィー (SEC) によって決定した。ペプチドをベースとするカンプトテシン薬物-リンカー構築物に親水性ペプチド配列および／またはPEG4単位を含めると、凝集レベルは低く観察された。

【表 3 - 1】

表3

ADC (抗体-薬物)	薬物-リンカーの説明	%凝集
Ag1-Ex_5-1	MP-PEG4-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	4.37
Ag1-Ex_5-1a	MP-PEG4-Gly-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	3.22
Ag1-Ex_5-1n	MP-PEG4-Gly-Gly-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	4.03
Ag1-Ex_5-1b	MP-PEG4-Val-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	2.88
Ag1-Ex_5-1o	MP-PEG4-Val-Cit-Gly-7-MAD-MDCPT	6.69
Ag1-Ex_5-1d	MP-PEG4-Val-Gln-Gly-7-MAD-MDCPT	4.35

【表 3 - 2】

Ag1-Ex_5-1c	MP-PEG4-Val-Glu-Gly-7-MAD-MDCPT	3.07
Ag1-Ex_5-1h	MP-PEG4-Phe-Lys-Gly-7-MAD-MDCPT	3.1
Ag1-Ex_5-1e	MP-PEG4-Leu-Lys-Gly-7-MAD-MDCPT	3.14
Ag1-Ex_5-1f	MP-PEG4-Gly-Val-Lys-Gly-7-MAD-MDCPT	3.32
Ag1-Ex_5-1g	MP-PEG4-Val-Lys-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	3.3
Ag1-Ex_5-1i	MC-Val-Lys-Gly-7-MAD-MDCPT*	高い
Ag1-Ex_5-1m	MP-PEG4-Val-Lys-Ala-7-MAD-MDCPT	3.89
Ag1-Ex_5-1j	MP-PEG4-Leu-Leu-Gly-7-MAD-MDCPT	7.66
Ag1-Ex_5-1k	MC-Gly-Gly-Phe-Gly-7-MAD-MDCPT	23.79
Ag1-Ex_5-1l	MC-Gly-Gly-Phe-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	3.79
Ag1-Ex_5-1p	MP-PEG4-Val-Gly-7-MAD-MDCPT	5.25
Ag1-Ex_6-1	MC-GGF'G-HAPI-7-BAD-MDCPT	4.12
Ag1-Ex_5-1q	MP-PEG4-Val-Lys-B-Ala-7-MAD-MDCPT	3.69

- 4未満のDAR

【0405】

表4. 様々ながん細胞系に対するペプチドをベースとするカンプトテシン抗Ag1 DAR4 ADCの*in vitro*効力(IC₅₀値)は、配列依存的効力があることを実証する。

【0406】

表4A. 腎がん細胞(786-O)、膵臓がん細胞(BxPC3)、肝臓がん細胞(HepG2)および急性前骨髄球性白血病細胞(HL-60)。

【0407】

表4B. 多剤抵抗性急性前骨髄球性白血病細胞(HL-60/RV)、ホジキンリンパ腫細胞(L540cy)、多発性骨髄腫細胞(MM.R1)および急性骨髄性白血病細胞(MOLM13)。

【0408】

表4C. バーキットリンパ腫細胞(Ramos)、黒色腫細胞(SK-MEL-5)およびBリンパ球がん細胞(SU-DHL-4およびU266)。

【表4A-1】

表4A

ADC (抗体-薬物)	薬物-リンカーの説明	786-O	BxPC3	HepG2	HL-60
Ag1-Ex_5-1	MP-PEG4-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	500 (45)	90 (43)	>1K (70)	322 (30)
Ag1-Ex_5-1a	MP-PEG4-Gly-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (51)	136 (44)	>1K (61)	411 (ND)

10

20

30

40

50

【表 4 A - 2】

Ag1-Ex_5-1n	MP-PEG4-Gly-Gly-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (51)	>1K (52)	>1K (65)	683 (ND)
Ag1-Ex_5-1b	MP-PEG4-Val-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (49)	142 (46)	>1K (65)	264 (12)
Ag1-Ex_5-1o	MP-PEG4-Val-Cit-Gly-7-MAD-MDCPT	141 (41)	150 (40)	>1K (67)	335 (1)
Ag1-Ex_5-1d	MP-PEG4-Val-Gln-Gly-7-MAD-MDCPT	194 (38)	140 (48)	>1K (62)	252 (8)
Ag1-Ex_5-1c	MP-PEG4-Val-Glu-Gly-7-MAD-MDCPT	179 (36)	269 (49)	>1K (57)	284 (10)
Ag1-Ex_5-1m	MP-PEG4-Val-Lys-Ala-7-MAD-MDCPT	>1K (63)	108 (46)	>1K (54)	212 (5)
Ag1-Ex_5-1h	MP-PEG4-Phe-Lys-Gly-7-MAD-MDCPT	124 (34)	87 (46)	>1K (62)	384 (0)
Ag1-Ex_5-1j	MP-PEG4-Leu-Leu-Gly-7-MAD-MDCPT	91 (29)	107 (48)	>1K (57)	164 (9)
Ag1-Ex_5-1k	MC-Gly-Gly-Phe-Gly-7-MAD-MDCPT	205 (44)	>1K (52)	>1K (57)	798 (ND)
Ag1-Ex_5-1e	MP-PEG4-Leu-Lys-Gly-7-MAD-MDCPT	77 (35)	192 (49)	>1K (57)	325 (0)
Ag1-Ex_5-1l	MC-Gly-Gly-Phe-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	89 (34)	200 (48)	>1K (39)	238 (7)
Ag1-Ex_5-1f	MP-PEG4-Gly-Val-Lys-Gly-7-MAD-MDCPT	75 (30)	>1K (51)	>1K (59)	292 (9)
Ag1-Ex_5-1p	MP-PEG4-Val-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (85)	>1K (65)	>1K (92)	299 (22)
Ag1-Ex_5-1g	MP-PEG4-Val-Lys-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	973 (48)	>1K (51)	>1K (57)	296 (27)
Ag1-Ex_6-1	MC-GGFG-HAPI-7-BAD-MDCPT	>1K (86)	>1K (ND)	>1K (ND)	>1K (ND)
Ag1-Ex_5-1q	MP-PEG4-Val-Lys-B-Ala-7-MAD-MDCPT	71 (29)	56 (41)	>1K (63)	115 (3)

【表 4 B - 1】

表 4B

ADC (抗体-薬物)	薬物-リンカーの説明	HL60/RV	L540cy	MM.R1	MOLM13
Ag1-Ex_5-1	MP-PEG4-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (96)	49 (5)	13 (1)	101 (1)
Ag1-Ex_5-1a	MP-PEG4-Gly-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (ND)	33 (4)	11 (0)	78 (2)
Ag1-Ex_5-1n	MP-PEG4-Gly-Gly-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (85)	55 (4)	14 (0)	112 (1)
Ag1-Ex_5-1b	MP-PEG4-Val-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (100)	16 (3)	15 (0)	85 (2)
Ag1-Ex_5-1o	MP-PEG4-Val-Cit-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (ND)	19 (1)	16 (0)	88 (0)
Ag1-Ex_5-1d	MP-PEG4-Val-Gln-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (100)	15 (2)	13 (0)	69 (2)
Ag1-Ex_5-1c	MP-PEG4-Val-Glu-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (72)	13(1)	18 (2)	85 (1)
Ag1-Ex_5-1m	MP-PEG4-Val-Lys-Ala-7-MAD-MDCPT	>1K (ND)	20 (2)	17 (0)	78 (0)
Ag1-Ex_5-1h	MP-PEG4-Phe-Lys-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (100)	22 (2)	25 (1)	100 (1)
Ag1-Ex_5-1j	MP-PEG4-Leu-Leu-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (74)	13 (2)	9 (0)	52 (0)

10

20

30

40

50

【表 4 B - 2】

Ag1-Ex_5-1k	MC-Gly-Gly-Phe-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (41)	21 (2)	15 (0)	103 (0)
Ag1-Ex_5-1e	MP-PEG4-Leu-Lys-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (82)	15 (2)	20 (1)	82 (1)
Ag1-Ex_5-1l	MC-Gly-Gly-Phe-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (ND)	16 (2)	22 (1)	90 (0)
Ag1-Ex_5-1f	MP-PEG4-Gly-Val-Lys-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (97)	18 (2)	22 (1)	93 (1)
Ag1-Ex_5-1p	MP-PEG4-Val-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (95)	>1K (88)	189 (30)	154 (1)
Ag1-Ex_5-1g	MP-PEG4-Val-Lys-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	>1K (ND)	28 (3)	28 (3)	108 (1)
Ag1-Ex_6-1	MC-GGFG-HAPI-7-BAD-MDCPT	>1K (ND)	77 (9)	>1K (38)	255 (16)
Ag1-Ex_5-1q	MP-PEG4-Val-Lys-B-Ala-7-MAD-MDCPT	>1K (89)	8 (2)	4 (0)	38 (0)

10

【表 4 C】

表 4C

ADC (抗体-薬物)	薬物-リンカーの説明	Ramos	SK-MEL-5	SU-DHL-4	U266
Ag1-Ex_5-1	MP-PEG4-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	2 (4)	>1K (51)	11 (6)	98 (27)
Ag1-Ex_5-1a	MP-PEG4-Gly-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	1 (4)	>1K (ND)	11 (4)	99 (33)
Ag1-Ex_5-1n	MP-PEG4-Gly-Gly-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	4 (4)	>1K (72)	13 (4)	95 (38)
Ag1-Ex_5-1b	MP-PEG4-Val-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	1 (4)	>1K (ND)	7 (2)	62 (20)
Ag1-Ex_5-1o	MP-PEG4-Val-Cit-Gly-7-MAD-MDCPT	1 (3)	>1K (57)	8 (2)	67 (23)
Ag1-Ex_5-1d	MP-PEG4-Val-Gln-Gly-7-MAD-MDCPT	1 (4)	>1K (ND)	7 (3)	61 (23)
Ag1-Ex_5-1c	MP-PEG4-Val-Glu-Gly-7-MAD-MDCPT	2 (5)	>1K (ND)	7 (3)	63 (25)
Ag1-Ex_5-1m	MP-PEG4-Val-Lys-Ala-7-MAD-MDCPT	2 (4)	>1K (ND)	6 (3)	77 (28)
Ag1-Ex_5-1h	MP-PEG4-Phe-Lys-Gly-7-MAD-MDCPT	1 (4)	>1K (57)	10 (3)	104 (28)
Ag1-Ex_5-1j	MP-PEG4-Leu-Leu-Gly-7-MAD-MDCPT	1 (4)	>1K (56)	4 (3)	36 (26)
Ag1-Ex_5-1k	MC-Gly-Gly-Phe-Gly-7-MAD-MDCPT	2 (4)	>1K (ND)	15 (3)	51 (26)
Ag1-Ex_5-1e	MP-PEG4-Leu-Lys-Gly-7-MAD-MDCPT	1 (3)	>1K (58)	7 (2)	69 (23)
Ag1-Ex_5-1l	MC-Gly-Gly-Phe-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	2 (5)	996 (ND)	9 (3)	84 (29)
Ag1-Ex_5-1f	MP-PEG4-Gly-Val-Lys-Gly-7-MAD-MDCPT	1 (3)	>1K (59)	9 (3)	67 (26)
Ag1-Ex_5-1p	MP-PEG4-Val-Gly-7-MAD-MDCPT	11 (11)	>1K (ND)	>1K (80)	>1K (ND)
Ag1-Ex_5-1g	MP-PEG4-Val-Lys-Gly-Gly-7-MAD-MDCPT	1 (4)	>1K (ND)	7 (3)	70 (25)
Ag1-Ex_6-1	MC-GGFG-HAPI-7-BAD-MDCPT	14 (6)	>1K (71)	421 (10)	>1K (ND)
Ag1-Ex_5-1q	MP-PEG4-Val-Lys-B-Ala-7-MAD-MDCPT	0.2 (4)	>1K (ND)	2 (3)	25 (25)

20

30

40

【0409】

表 5. 様々ながん細胞系に対する、選択した疎水性が様々なペプチドをベースとするカンプトテシン抗 Ag 1 (DAR = 8) ADC の評価

【0410】

表 5A. 腎がん細胞 (786-O)、膵臓がん細胞 (BxPC3)、肝臓がん細胞 (HepG2)、MDR (-) および MDR (+) 急性前骨髄球性白血病細胞 (それぞれ、HL-60 および HL60/RV) およびホジキンリンパ腫細胞 (L540cy)。

50

【0411】

表5B. 多発性骨髄腫細胞 (MM-R1)、急性骨髄性白血病細胞 (MOLM13)、バーキットリンパ腫細胞 (Ramos)、黒色腫細胞 (SK-MEL-5) およびBリンパ球がん細胞 (SU-DHL-4 および U266)。

【表5A-1】

表5A

ADC (抗体-薬物)	薬物-リンカーの説明	凝集	786-O	BxPC3	HepG2 (800)	HL-60	HL60/RV	L540cy
Agl-Ex_5-ld	MP-PEG4-VQG-7-MAD-MDCPT	25%	7 (6)	21 (35)	136 (42)	145 (3)	898 (ND)	5 (2)
Agl-Ex_5-lq	MP-PEG4-VKBetaA-7-MAD-MDCPT		13 (11)	13 (34)	>1K (53)	96 (2)	>1K (79)	5 (1)
Agl-Ex_5-lc	MP-PEG4-VEG-7-MAD-MDCPT		13 (10)	15 (34)	>1K (50)	139 (3)	>1K (ND)	5 (0)
Agl-Ex_5-lj	MP-PEG4-LLG-7-MAD-MDCPT	86%	6 (6)	21 (35)	138 (38)	165 (3)	294 (27)	5 (1)
Agl-Ex_5-lo	MP-PEG4-VCG-7-MAD-MDCPT	55%	10 (9)	17 (35)	136 (47)	122 (3)	>1K (72)	5 (1)
Agl-Ex_6-l	MC-GGFG-HAPI-7-BAD-MDCPT		>1K (55)	80 (44)	>1K (56)	>1K (ND)	98 (47)	21 (1)
Agl-Ex_5-lb	MP-PEG4-VGG-7-MAD-MDCPT		20 (16)	20 (39)	344 (46)	156 (5)	>1K (ND)	6 (2)
Agl-Ex_5-lm	MP-PEG4-VKA-7-MAD-MDCPT		34 (21)	30 (40)	88 (49)	129 (4)	>1K (72)	4 (1)
Agl-Ex_4-l	MP-PEG4-VKG-7-MAD-MDCPT	1.7%	14 (12)	25 (37)	291 (50)	165 (5)	>1K (ND)	5 (1)
Agl-Ex_4-2	MP-PEG2-VKG-7-MAD-MDCPT		9 (7)	26 (33)	17 (28)	96 (3)	>1K (64)	4 (2)
Agl-Ex_4-3	MP-PEG8-VKG-7-MAD-MDCPT	1.6%	11 (11)	18 (35)	19 (34)	117 (3)	>1K (82)	5 (2)
Agl-Ex_4-4	MP-PEG12-VKG-7-MAD-MDCPT	1.9%	9 (10)	18 (34)	8 (39)	98 (53)	>1K (76)	4 (3)
Agl-Ex_4-5	MP-Lys(PEG12)-VKG-7-MAD-MDCPT	2.3%	11 (10)	27 (40)	21 (31)	122 (4)	>1K (83)	5 (3)
Agl-Ex_5-lr	MP-PEG4-VKE-7-MAD-MDCPT		33 (12)	51 (34)	-	173 (3)	>1K (67)	15 (2)
Agl-Ex_5-ls	MP-PEG4-VEE-7-MAD-MDCPT		13 (19)	31 (48)	-	52 (8)	13 (3)	3 (3)

【表5A-2】

Agl-Ex_8-1a	mc-gly-gly-phe-gly-NHCH2-DXd(1)		>1K (51)	162 (46)	>1K (59)	314 (40)	>1K (96)	19 (2)
-------------	---------------------------------	--	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-----------

10

20

30

40

50

【表 5 B】

表 5B

ADC (抗体-薬物)	薬物-リンカーの説明	凝集	MM.1R	MOLM13	Ramos	SK-MEL-5	SU-DHL-4	U266
Ag1-Ex_5-1d	MP-PEG4-VQG-7-MAD-MDCPT	25%	3 (0)	61 (0)	0.03 (2)	180 (40)	1 (1)	22 (32)
Ag1-Ex_5-1q	MP-PEG4-VKBetaA-7-MAD-MDCPT		2 (0)	36 (0)	0.1 (0)	>1K (ND)	1 (1)	16 (29)
Ag1-Ex_5-1c	MP-PEG4-VEG-7-MAD-MDCPT		3 (0)	62 (0)	0.2 (2)	387 (45)	1 (2)	13 (25)
Ag1-Ex_5-1j	MP-PEG4-LLG-7-MAD-MDCPT	86%	3 (0)	82 (0)	0.2 (1)	118 (39)	2 (1)	9 (27)
Ag1-Ex_5-1o	MP-PEG4-VCG-7-MAD-MDCPT	55%	3 (0)	55 (0)	0.1 (1)	321 (42)	1 (2)	11 (25)
Ag1-Ex_6-1	MC-GGI'G-HAPI-7-BAD-MDCPT		42 (18)	223 (5)	4 (1)	>1K (76)	23 (6)	777 (48)
Ag1-Ex_5-1b	MP-PEG4-VGG-7-MAD-MDCPT		4 (0)	57 (0)	0.2 (2)	>1K (54)	2 (2)	13 (25)
Ag1-Ex_5-1m	MP-PEG4-VKA-7-MAD-MDCPT		3 (0)	61 (1)	0.1 (2)	>1K (50)	1 (3)	13 (29)
Ag1-Ex_4-1	MP-PEG4-VKG-7-MAD-MDCPT	1.7%	5 (0)	64 (0)	0.1 (3)	>1K (ND)	2 (2)	24 (32)
Ag1-Ex_4-2	MP-PEG2-VKG-7-MAD-MDCPT		2 (2)	30 (0)	0.2 (3)	31 (34)	1 (4)	20 (28)
Ag1-Ex_4-3	MP-PEG8-VKG-7-MAD-MDCPT	1.6%	3 (2)	33 (0)	0.3 (3)	84 (27)	2 (4)	20 (28)
Ag1-Ex_4-4	MP-PEG12-VKG-7-MAD-MDCPT	1.9%	2 (2)	36 (1)	0.3 (3)	33 (33)	2 (3)	20 (27)
Ag1-Ex_4-5	MP-Lys(PEG12)-VKG-7-MAD-MDCPT	2.3%	3 (2)	42 (0)	0.4 (4)	86 (36)	2 (3)	19 (32)
Ag1-Ex_5-1r	MP-PEG4-VKE-7-MAD-MDCPT		-	>1K (ND)	1 (7)	-	>1K (ND)	-
Ag1-Ex_5-1s	MP-PEG4-VEE-7-MAD-MDCPT		-	14 (2)	0.04 (2)	-	0.4 (2)	-
Ag1-Ex_8-1a	mc-gly-gly-phe-gly-NHCH2-DXd(1)		15 (4)	89 (1)	0.5 (2)	>1K (68)	10 (5)	>1K (57)

【0412】

表6. 非結合性対照(h00)ADCと比較した、Ag1を発現する様々ながん細胞を標的とするペプチドをベースとするカンプトテシン(DAR=8)の*in vitro*評価

【0413】

表6A. 腎がん細胞(786-O)、膵臓がん細胞(BxPC3)、肝臓がん細胞(HepG2)、MDR(-)およびMDR(+)急性前骨髄球性白血病細胞(それぞれ、HL-60およびHL60/RV)およびホジキンリンパ腫細胞(L540cy)。

【0414】

表6B. 多発性骨髄腫細胞(MM.R1)、急性骨髄性白血病細胞(MOLM13)、バーキットリンパ腫細胞(Ramos)、黒色腫細胞(SK-MEL-5)およびBリンパ球がん細胞(SU-DHL-4およびU266)。

10

20

30

40

50

【表 6 A】

表 6A

ADC (抗体-薬物)	786-O	BxPC3	HepG2	HL-60	HL60/RV	L540cy
Ag1-Ex_1-1	27 (23)	47 (33)	36 (36)	216 (3)	104 (33)	7 (2)
h00-Ex_1-1	>1K (100)	>1K (98)	>1K (ND)	>1K (ND)	>1K (83)	>1K (ND)
Ag1-Ex_2-1	>1K (50)	855 (50)	68 (41)	987 (ND)	>1K (ND)	15 (1)
h00-Ex_2-1	>1K (97)	>1K (ND)	>1K (ND)	>1K (ND)	>1K (84)	>1K (100)
Ag1-Ex_3-1	>1K (44)	190 (43)	199 (15)	>1K (ND)	>1K (62)	160 (36)
h00-Ex_3-1	>1K (92)	>1K (100)	>1K (95)	>1K (94)	>1K (ND)	>1K (100)
Ag1-Ex_7-1	197 (21)	46 (36)	122 (43)	843 (ND)	>1K (ND)	23 (1)
Ag1-Ex_6-1	>1K (86)	>1K (ND)	>1K (ND)	>1K (ND)	>1K (ND)	77 (9)
Ag1-Ex_9-1a	625 (ND)	328 (41)	224 (35)	307 (32)	>1K (ND)	53 (1)
h00-Ex_9-1a	>1K (ND)	635 (49)	646 (35)	>1K (ND)	>1K (ND)	930 (ND)
Ag1-Ex_9-1b	>1K (50)	939 (39)	490 (20)	>1K (51)	>1K (94)	121 (1)
h00-Ex_9-1b	>1K (82)	>1K (ND)	923 (ND)	>1K (ND)	>1K (ND)	>1K (ND)
Ag1-Ex_10-1a	7 (9)	31 (31)	-	113 (4)	>1K (97)	4 (3)
h00-Ex_10-1a	>1K (99)	>1K (100)	-	>1K (ND)	>1K (ND)	>1K (86)
Ag1-Ex_10-1b	10 (10)	37 (34)	-	119 (4)	>1K (93)	5 (3)
h00-Ex_10-1b	>1K (98)	>1K (100)	-	>1K (ND)	>1K (94)	>1K (89)

【表 6 B - 1】

表 6B

ADC (抗体-薬物)	MM.1R	MOLM13	Ramos	SK-MEL-5	SU-DHL-4	U266
Ag1-Ex_1-1	4 (0)	58 (0)	ND (ND)	164 (31)	2 (4)	17 (27)

10

20

30

40

50

【表 6 B - 1】

h00- Ex_1-1	>1K (ND)	>1K (92)	ND (ND)	>1K (ND)	>1K (ND)	>1K (ND)
Ag1-Ex_2-1	18 (0)	429 (ND)	4 (2)	>1K (57)	27 (3)	254 (30)
h00-Ex_2-1	>1K (94)	>1K (ND)	>1K (77)	>1K (88)	>1K (86)	>1K (ND)
Ag1-Ex_3-1	>1K (85)	183 (4)	ND (ND)	>1K (55)	>1K (ND)	127 (37)
h00-Ex_3-1	>1K (87)	>1K (100)	ND (ND)	>1K (ND)	>1K (ND)	>1K (ND)
Ag1-Ex_7-1	38 (6)	170 (2)	3 (2)	367 (14)	14 (2)	85 (24)
Ag1-Ex_6-1	>1K (38)	255 (16)	14 (6)	>1K (71)	421 (10)	>1K (ND)
Ag1-Ex_9-1a	11 (1)	54 (0)	0.5 (3)	385 (47)	7 (4)	192 (21)
h00- Ex_9-1a	811 (ND)	>1K (ND)	329 (ND)	>1K (ND)	572 (ND)	>1K (ND)
Ag1-Ex_9-1b	19 (2)	80 (1)	1 (4)	>1K (64)	11 (4)	334 (37)
h00- Ex_9-1b	981 (ND)	>1K (ND)	377 (ND)	>1K (ND)	569 (ND)	>1K (ND)
Ag1-Ex_10-1a	3 (2)	59 (2)	0.2 (3)	128 (44)	2 (4)	37 (40)
h00- Ex_10-1a	>1K (65)	>1K (66)	>1K (86)	>1K (93)	>1K (89)	>1K (69)
Ag1-Ex_10-1b	2 (0)	65 (0)	1 (3)	273 (38)	1 (3)	30 (38)
h00- Ex_10-1b	>1K (73)	>1K (68)	>1K (100)	>1K (ND)	>1K (ND)	>1K (65)

10

20

【0415】

表 7. 遊離薬物としてのカンプトテシン化合物の細胞傷害性効力。

【0416】

表 7 A. 腎がん細胞 (786-O)、膵臓がん細胞 (B x P C 3)、肝臓がん細胞 (Hep G 2)、MDR (-) および MDR (+) 急性前骨髄球性白血病細胞 (それぞれ、HL-60 および HL 60 / RV)、ホジキンリンパ腫細胞 (L 5 4 0 c y) および多発性骨髄腫細胞 (MM. 1 R)

30

【0417】

表 7 B. 急性骨髄性白血病細胞 (M O L M - 1 3)、バーキットリンパ腫細胞 (R a m o s)、黒色腫細胞 (S K - M E L - 5) および B リンパ球がん細胞 (S U - D H L - 4 および U 2 6 6)。

【0418】

++++ IC₅₀ 0.1 ~ < 1 nM の間、+++ IC₅₀ 1 ~ ≤ 10 nM の間、+ IC₅₀ > 10 nM ~ ≤ 100 nM の間、+ IC₅₀ > 100 nM ~ ≤ 1000 nM の間、□ IC₅₀ > 1000 nM。

40

50

【表 7 A - 1】

表 7A

化合物番号	786-O	BxPC3	HL-60	HL60/RV	L540cy	MM.1R
6	+++	+++	ND	++++	++++	+++
6b	+++	+++	ND	+++	+++	+++
6c	+++	+++	ND	+++	+++	+++
6d	+++	+++	+++	+++	+++	+++
6j	+++	+++	++	+++	+++	+++
6e	++++	+++	+++	+++	++++	++++
6k	+++	+++	+	++	+++	+++
6f	+++	+++	++	+++	+++	+++
6l	+++	+++	+++	+++	+++	+++
6g	+++	+++	++	+++	+++	+++
6p	++++	++++	++	+++	++++	++++
6h	++++	+++	++	++	+++	+++
6m	++++	+++	++	+++	++++	++++
6i	+++	+++	++	+++	+++	+++
6n	+++	+++	++	+++	+++	+++
6o	+++	+++	+	++	+++	+++
5e	++	++	++	+	+++	+++
5	+++	++	++	++	+++	+++
5f	+++	++	++	+	+++	+++
5a	+++	+++	++	+++	+++	+++
5g	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5b	+++	+++	++	+++	++++	+++
5h	+++	++	++	++	+++	+++
5c	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5i	+++	+++	++	+++	+++	+++
5d	+++	+++	++	+++	+++	+++
5j	+++	+++	++	+++	+++	+++
5k	+++	+++	++	+++	+++	+++

10

20

30

40

50

【表 7 A - 2】

5q	++	+	+	+	++	++
5l	++	++	++	++	++	+++
5r	+++	+++	++	++	+++	+++
5m	++	+	+	□	++	++
5s	++	++	+	++	++	++
5n	+++	++	+	+	+++	+++
5t	+++	++	+	++	+++	+++
5o	++	++	+	++	+++	++
5u	++	++	+	+	++	++
5p	++	++	+	+	++	+++
5w	++	++	+	++	++	++
5x	++	+	+	+	++	++
5y	+++	+++	++	++	+++	+++
4c	++	+	+	+	++	++
4d	+	+	+	□	+	+++
4e	┐	+	┐	┐	+	ND
5z	+++	++	++	++	+++	+++
8b	+++	+++	++	++	+++	+++
5aa	++	+	+	+	++	++
8a	+++	++	+	++	+++	+++
6q	++	++	+	+	++	++
9b	++++	+++	++	++	++++	++++
4	+++	+++	++	++	+++	+++
4b	+	+	+	□	++	++
6r	+++	+++	++	+++	+++	+++
8c	+++	+++	++	+++	++++	+++
9a	+++	++	+	+	+++	+++
4a	++	++	++	++	++	+++
8d	+++	+++	+++	++	++	+++
6a	+++	+++	+++	+++	++++	+++

10

20

30

40

50

【表 7 B - 1】

表 7B

化合物番号	MOLM13	Ramos	SK-MEL-5	SU-DHL-4	U266
6	++++	++++	+++	++++	+++
6b	+++	+++	+++	+++	+++
6c	+++	++++	+++	++++	+++
6d	+++	++++	+++	++++	+++
6j	+++	++++	+++	+++	+++
6e	+++	++++	+++	++++	+++
6k	++	++++	+++	+++	+++
6f	+++	+++	+++	+++	+++
6l	+++	++++	+++	+++	+++
6g	+++	++++	+++	+++	+++
6p	+++	++++	++++	++++	++++
6h	++	++++	+++	++++	+++
6m	+++	++++	+++	++++	+++
6i	+++	++++	+++	++++	+++
6n	+++	+++	+++	+++	+++
6o	++	++++	+++	+++	+++
5e	+++	+++	++	+++	++
5	+++	+++	+++	+++	+++
5f	+++	+++	+++	+++	+++
5a	+++	+++	+++	+++	+++
5g	+++	++++	+++	+++	+++
5b	++	++++	+++	++++	+++
5h	+++	+++	++	+++	++
5c	+++	++++	+++	+++	+++
5i	+++	+++	+++	+++	+++
5d	+++	+++	+++	+++	+++
5j	+++	+++	+++	+++	+++
5k	+++	+++	+++	+++	+++

10

20

30

40

50

【表 7 B - 2】

5q	++	++	+	++	++
5l	+++	+++	++	+++	++
5r	++	+++	+++	+++	+++
5m	++	+++	+	++	++
5s	++	++	++	++	++
5n	+	+++	++	+++	++
5t	++	+++	++	+++	++
5o	++	+++	++	++	++
5u	++	+++	++	++	++
5p	++	+++	++	++	++
5w	++	+++	++	++	++
5x	++	++	++	++	++
5y	+++	++++	+++	+++	+++
4c	+++	+++	+	++	++
4d	++	++	++	++	++
4e	+	+	ND	□	ND
5z	++	+++	++	+++	++
8b	++	++++	+++	+++	+++
5aa	++	+++	++	++	++
8a	++	+++	++	+++	++
6q	++	++	+	++	++
9b	++	++++	+++	++++	+++
4	+++	+++	+++	++++	+++
4b	++	++	+	++	++
6r	+++	++++	+++	+++	+++
8c	+++	++++	+++	++++	+++
9a	++	++++	+++	+++	+++
4a	+++	++	+++	++	+++
8d	+++	++	+++	+++	+++
6a	+++	++++	+++	++++	+++

i n v i v oモデル法

【0419】

実験はすべて、実験動物ケア評価認証協会 (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care) によって完全に認定された設備において、動物実験承認委員会 (Animal Care and Use Committee) に従って行った。有効性実験は、786-O、L540cyおよびKarpas/Karpas-BVR、DeLBVR、Karpas299、L428、DEL-15およびL82異種移植片モデルで行った。免疫力が低下したSCIDまたはヌードマウスに、腫瘍細胞を細胞懸濁液として皮下移植した。腫瘍生着に際して、平均腫瘍体積が約100mm³に到達すると、マウ

スを試験群（1群あたり5匹のマウス）に無作為化した。ADCまたは対照を、腹腔内注射により1回、投与した。抗体に結合した薬物-リンカーの数平均は、ADCの次の括弧中に表示する（本明細書において、薬物-抗体比（DAR）数、例えば、DAR4、DAR8などとも称する）。時間の関数としての腫瘍体積は、式 $(L \times W^2) / 2$ を使用して決定した。腫瘍体積が 750 mm^3 に到達したら、動物を安楽死させた。埋め込み後の10～12週間後に、持続的な退縮を示すマウスを終結させた。

【0420】

動物にL540cy細胞を埋め込んだ。7日後に 100 mm^3 の平均腫瘍サイズを有する動物を群に分類し、次に、3または 10 mg/kg で、単回用量のカンプトテシンADC cAC10-Ex__8-1a（4）またはcAC10-Ex__4-1（4）で処置した。別の実験において、1または 3 mg/kg で、単回用量のカンプトテシンADC cAC10-Ex__4-1（8）またはcAC10-Ex__4-3（8）により処置した。試験過程の間に、腫瘍サイズおよび生存兆候に関して動物を評価した。これらの結果が、図1Aおよび1Bに示されている。

【0421】

動物に786-O細胞を埋め込んだ。10日目に 100 mm^3 の平均腫瘍サイズを有する動物を群に分類し、次に、 10 mg/kg で、単回用量のカンプトテシンADC cAC10-Ex__8-1a（4）またはcAC10-Ex__4-1（4）で処置した。試験過程の間に、腫瘍サイズおよび生存兆候に関して動物を評価した。これらの結果が、図2に示されている。

【0422】

CD30+Karpas299およびCD30-Karpas299-ブレンツキシマブベドチン抵抗性（Karpas299-BVR）細胞の1：1混合物を動物に埋め込んだ。8日後に、 100 mm^3 の平均腫瘍サイズを有する動物を群に分類し、次に、 10 mg/kg で、単回用量のカンプトテシンADC cAC10-Ex__8-1a（4）またはcAC10-Ex__4-1（4）で処置した。別の実験において、3または 10 mg/kg で、単回用量のカンプトテシンADC cAC10-Ex__8-1a（8）、cAC10-Ex__4-1（8）またはcAC10-Ex__4-3（8）により動物を処置した。試験過程の間に、腫瘍サイズおよび生存兆候に関して動物を評価した。これらの結果が、図3A～3Cに示されている。

【0423】

動物にDeLBVR細胞を埋め込んだ。7日目に 100 mm^3 の平均腫瘍サイズを有する動物を群に分類し、次に、0.3または 1 mg/kg で、単回用量のカンプトテシンADC cAC10-Ex__4-1（8）、cAC10-Ex__4-3（8）、cAC10-Ex__4-4（8）またはcAC10-Ex__4-5（8）により処置した。試験過程の間に、腫瘍サイズおよび生存兆候に関して動物を評価した。これらの結果が、図4に示されている。

【0424】

動物にDeLBVR細胞を埋め込んだ。7日目に、 100 mm^3 の平均腫瘍サイズを有する動物を群に分類し、次に、1もしくは 2 mg/kg で、単回用量のカンプトテシンADC cAC10-Ex__4-1（4）またはcAC10-Ex__4-1（8）で、あるいは0.6もしくは 1 mg/kg で、単回用量カンプトテシンADC cAC10-Ex__4-3（4）またはcAC10-Ex__4-3（8）により処置した。試験過程の間に、腫瘍サイズおよび生存兆候に関して動物を評価した。これらの結果が、図5に示されている。

【0425】

動物にKarpas299細胞を埋め込んだ。7日後に、 100 mm^3 の平均腫瘍サイズを有する動物を群に分類し、次に、1、3もしくは 10 mg/kg で、単回用量の非結合性対照h00-Ex__4-3（8）、または単回用量または多回用量のどちらかで、カンプトテシンADC cAC10-Ex__4-3（8）により処置した。試験過程の間に

、腫瘍サイズおよび生存兆候に関して動物を評価した。これらの結果が、図6に示されている。

【0426】

動物にL428細胞を埋め込んだ。7日後に、 100 mm^3 の平均腫瘍サイズを有する動物を群に分類し、次に、1、3もしくは 10 mg/kg で、単回用量または多回用量のどちらかで、カンプトテシンADC cAC10-Ex__4-3 (8)により処置した。試験過程の間に、腫瘍サイズおよび生存兆候に関して動物を評価した。これらの結果が、図7に示されている。

【0427】

動物にDEL-15細胞を埋め込んだ。7日後に 100 mm^3 の平均腫瘍サイズを有する動物を群に分類し、次に、0.1、0.3もしくは 1 mg/kg で、単回用量のカンプトテシンADC cAC10-Ex__4-3 (8)により処置した。試験過程の間に、腫瘍サイズおよび生存兆候に関して動物を評価した。これらの結果が、図8に示されている。

【0428】

動物にL82細胞を埋め込んだ。7日後に、 100 mm^3 の平均腫瘍サイズを有する動物を群に分類し、次に、 1 mg/kg で、単回用量のカンプトテシンADC cAC10-Ex__4-1 (8)により処置した。試験過程の間に、腫瘍サイズおよび生存兆候に関して動物を評価した。これらの結果が、図9に示されている。

【0429】

図1～9のデータにより、cAC10-Ex__4-1、cAC10-Ex__4-3、cAC10-Ex__4-4およびcAC10-Ex__4-5 ADCはすべて、試験したモデルに対して、*in vivo*で抗腫瘍活性を示すことが示された。図1～9のデータにより、cAC10-Ex__4-1およびcAC10-Ex__4-3 ADCは、Karpas/Karpas BVRバースタンダーモデルにおける活性の改善を含めた、cAC10-Ex__8-1a ADCに比べて、*in vivo*での効力が改善されたことを示すことがやはり示された(図3A～3Cに示されている通り)。

ADC血漿中安定性の決定

【0430】

ADCストック溶液をすべて、 2.5 mg/mL に正規化した。使用前に、クエン酸処置した(citrated)マウス(Balb C)の 2.5 mL の一定分量となる単回使用分を -80°C で貯蔵した。マウス血漿中のADC中のストック溶液を以下の通り作製した。 13.85 における最終PBS濃度を含む $200\text{ }\mu\text{L}$ の血漿中のADC($50\text{ }\mu\text{g}$) (時間点あたり、 0.25 mg/mL)。血漿試料を6時間、1日、3日および7日時点で、摂氏 37° でインキュベートし、二連でサンプリングした。各時間点の後に、分析のために試料を処理するまで、それらを摂氏 -80° で貯蔵した。 $1\times\text{PBS}$ 中のIgSelectの50%スラリーを調製した。各時間点の試料について、 $50\text{ }\mu\text{L}$ のIgSelectスラリーを $3\text{ }\mu\text{M}$ のフィルタープレートに加え、真空を適用して上清を除去した。樹脂を洗浄($2\times 1\text{ mL } 1\times\text{PBS}$)し、各洗浄後、真空を適用した。試料($180\text{ }\mu\text{L}$)を適用し、フィルタープレートを摂氏 4° で1時間、振とう(1200 rpm)した。次に、真空を適用して、血漿を除去した。樹脂を $1\text{ mL PBS}+50\text{ mM NaCl}$ 、 1 mL PBS および 1 mL の水で洗浄し、毎洗浄後、真空を適用した。次に、Waters 350 μL 収集プレート上で、試料プレートを $500\times\text{g}$ で2分間、遠心分離した。 $50\text{ }\mu\text{L Gly pH3}$ ($2\times 50\text{ }\mu\text{L}$)により処理することによって、ADCを樹脂から溶出し、 500 rpm において、 4°C で2分間、混合し、 $500\times\text{g}$ で3分間、遠心分離して、 $350\text{ }\mu\text{L}$ の96ウェルプレートに入れ、各ウェルは、 1 M Tris (pH7.4) 緩衝液 $10\text{ }\mu\text{L}$ を含有した。ADC濃度は、UV-可視プレートリーダーを使用して決定した。試料あたり $1\text{ }\mu\text{L}$ のPNGアーゼを使用して試料を脱グリコシル化し、摂氏 37° で1時間、インキュベートした。 100 mM DTT を $12\text{ }\mu\text{L}$ 添加することによって各ADCを還元し、摂氏 37° で15分間、インキュベートした。最後に、これらの試料($10\text{ }\mu\text{L}$ または $50\text{ }\mu\text{L}$ の注入)を、15分間のPLRP-MS方法を使用して分析し、

軽鎖および重鎖組成を評価して、各時間点における薬物－負荷量を定量した。図10に示される通り、実施例4－1をベースとするADCは、実施例8－1aおよび実施例8－1bをベースとするADCに比べて、マウスの血漿中のex vivoでの薬物－リンカー安定性が改善されており、in vivo活性の改善に寄与することを実証した。

ADC PK分析実験方法

【0431】

この手順は、げっ歯類K₂EDTA血漿における全ヒトIgGの定量に関する方法を記載する。

【0432】

この方法は、K₂EDTAげっ歯類血漿中の全抗体（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品を定量するために、捕捉試薬として、ビオチン－コンジュゲートしたマウス抗ヒト軽鎖カッパmAb（SDIX）、および検出試薬としてAlexafluor-647にコンジュゲートした同じ抗体を使用する。このアッセイは、GyroLab xPloreプラットフォームを使用して行い、このプラットフォームは、その表面でリガンド－結合アッセイを行うナノリットルスケールのストレプトアビジン被覆ビーズカラムを含むマイクロ流体構造体を含むディスクを利用する。手短に述べると、試験試料を、必要に応じてプールしたナイーブなげっ歯類のK₂EDTA血漿により希釈し、次に、96ウェルの試料プレートに負荷する前に、校正器と連動して、対照および血漿ブランクを最小量の必要な1：10希釈（MRD）で、Rexxip-HX緩衝液により希釈した。Tween-20（PBS-T）を含むリン酸緩衝生理食塩水（pH7.4）中、1ug/mLのビオチン－抗ヒトカッパ捕捉試薬、Rexxip-F緩衝液中の25nMのAF647－抗ヒトカッパ検出試薬、およびPBS-T洗浄用緩衝液を96ウェル試薬用プレートに加え、両方のプレートを密封して、機器に加えた。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、試料名称および希釈ファクターを入力した。次に、実行開始前に、このテンプレートをGyroLab Controlにインポートして戻した。このアッセイは一連のものであった：ビオチン化捕捉試薬をまず、BioAffy1000 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、標準品、対照および試料を加えた。後のPBS-Tでのすすぎの後に、AF647－コンジュゲートした検出試薬を適用した。最後のPBS-Tのすすぎ後に、ディスクの各カラムをレーザー誘起蛍光検出（励起波長：635nm）で読み取った。蛍光応答を試料中に存在するng/mLでの全抗体に変換するため、GyroLab Evaluatorソフトウェアを使用して、1% PMTで検出した応答に5パラメータロジスティック回帰（5-PL）を施した。

【0433】

げっ歯類K₂EDTA血漿中の全ヒトIgGを定量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品の場合、22.9ng/mL（LLOQ）～50,000ng/mL（ULOQ）であり、ADCの場合、22.9ng/mL（LLOQ）～100,000ng/mL（ULOQ）とした。品質対照レベルは、80.0ng/mL（LQC）、800ng/mL（MQC）および8,000ng/mL（HQC2）および40,000ng/mL（HQC1）で確立した。

【0434】

カンプトテシン（DAR8）のADCを、マウス血漿（Balb C）中、摂氏37度でインキュベートした。血漿は、6時間時、24時間時、72時間時および7日目にサンプリングした。ADCは、IgSelectを含む血漿から単離し、PNGアーゼを用いて脱グリコシル化し、ジチオスレイトールで還元した。ADCの重鎖および軽鎖の両方をPLRP-MSにより評価し、各時間点に関して、薬物－負荷量を定量した。

【0435】

ラットに、1mg/kgの親IgG、またはIgG－カンプトテシン実施例4－1および実施例8aのADCを注入した。予定した採血からの試料を処理し、ビオチン－コンジ

10

20

30

40

50

ュゲートしたネズミ抗ヒト軽鎖カッパmAbおよびストレプトアジピン被覆ビーズにより、血漿からヒトIgG抗体およびADCを捕捉した。ヒトIgG抗体およびADCは、AF647-抗ヒトカッパ検出試薬を使用するELISAにより定量した。図11に示される通り、実施例4-1をベースとするADCは、実施例8-1aをベースとするADCに比べて、クッパー細胞（肝臓マクロファージ）による取り込みが低いことを示した。アッセイは、肝臓によるin vivoでのADCクリアランスの代用であり、実施例4-1をベースとするADCの場合、クリアランス速度が低いことを示唆している。

クッパー細胞のin vitroアッセイ

【0436】

クッパー細胞アッセイにおいて試験したADCは、蛍光色素および細胞傷害性マレイミド薬物-リンカーにより二重標識した。まず、抗体を蛍光色素（AlexaFluor647 NHSエステル、ThermoFisher、品番A20006）で平均DAR=4にコンジュゲートした。次に、TCEPを使用して、色素標識化抗体を還元し、マレイミド薬物-リンカーを用いて、平均DAR=8にコンジュゲートした。精製済みラットクッパー細胞（Life Technologies Corp. 品番RTKCCS）を、50,000個の細胞/ウェルの密度でコラーゲンIをコーティングした96ウェルプレート（ThermoFisher、品番A1142803）にプレート培養し、ADCを添加する前に24~48時間、プレートに付着させた。細胞培養培地中、クッパー細胞を0.1mg/mLの濃度のADCと共に24時間インキュベートした。24時間のインキュベート後、培地を除去し、Verseneで細胞を解離させて、コニカルボトムプレートに移し、遠心分離器中、400×gで5分間、細胞をペレット化することにより1回、洗浄し、次に、PBS+2% BSA中に再懸濁した。ForeCytソフトウェアを装備したIntellicyte iQueスクリーナーを使用して計数し、各処理条件の場合の平均蛍光強度（MFI）によって細胞に取り込まれたADCを測定した。図12に示される通り、実施例4-1をベースとするADC（DAR8）は、実施例8-1aをベースとするADC（DAR8）に比べて、クッパー細胞（肝臓マクロファージ）による取り込みは低いことを示した。アッセイは、肝臓によるin vivoでのADCクリアランスの代用であり、実施例4-1をベースとするADCの場合、クリアランス速度が低いことを示唆している。

疎水性相互作用クロマトグラフィー（HIC）を使用する疎水性試験

【0437】

裸のcAC10、cAC10-Ex_4-1（8）およびcAC10-Ex_8-1a（8）（約75μg）を、25℃でブチルHIC NPRカラム（2.5μm、4.6mm×3.5mm、Tosoh Bioscience、PN14947）に注入し、0.8mL/分の流速で、Bが0~100%となる12分間の直線勾配（移動相A、25mMリン酸カリウム中の1.5M硫酸アンモニウム、pH7；移動相B、25mMリン酸カリウム、pH7、25%イソプロパノール）で溶出した。多重波長検出器およびEmpower3ソフトウェアを装備したWaters Alliance HPLCシステムを使用して、抗体あたり様々な薬物比を有する抗体種を解像して定量した。図13に示されている通り、cAC10-Ex_4-1 ADCは、cAC10-Ex_8-1a ADCまたは裸のcAC10抗体と比べて、疎水性が低下していることを示した。ADCの疎水性は、ADCクリアランスおよび非特異的なADC取り込みへの寄与因子である。

薬物放出試験

【0438】

cAC10-Ex_4-3 ADC（DAR8）からのin vitro薬物放出をALCL細胞系であるKarpas299およびHL細胞系であるL540cyで試験した。非結合性h00-Ex_4-3 ADC（DAR8）を対照に使用した。新しい培地（それぞれ、RPMI+10% FBS、RPMI+20% FBS）において、Karpas299（CD30ポジティブ、T細胞リンパ腫）およびL540cy（CD30ポジティブ、ホジキンリンパ腫）細胞を5E6個の細胞/mL（合計が5E6個の細胞）でプレート

培養した。プレート培養の際に、細胞に、 10 ng/mL の培養物で、cAC10-Ex_4-3 ADC (DAR8) および h00-Ex_4-3 (DAR8) を投与した。処置細胞を 37°C でインキュベートし、投与後24時間で採取した。採取に際して、細胞をペレット化してPBSにより洗浄し、少量のPBS中で凍結した。分析用の質量スペクトル(LC-MS/MS)の試料調製に関すると、内部標準を含有する冷メタノール中に細胞を抽出し、氷上でインキュベートした。インキュベート後、試料を遠心分離にかけ、上清(抽出した低分子を含有)を除去して、窒素下で乾燥した。乾燥試料を、 0.1% ギ酸を含有する 95% 水中で再構成し、Sciex 6500+トリプル四重極質量分析計に接続したWaters Acquity BEH C18 ($1.7\text{ }\mu\text{m}$, $2.1\times 50\text{ mm}$) カラムに注入した。図14Aおよび14Bにおいて示されている通り、遊離薬物化合物4および化合物4bは、cAC10-Ex_4-3 ADC (DAR8) で処置した細胞中には存在したが、h00-Ex_4-3 ADC (DAR8) で処置した細胞中では検出不可能である。

【表E】

配列表

配列番号	説明	配列
1	cAC10 CDR-H1	DYYIT
2	cAC10 CDR-H2	WIYPCSGNTKYNEKFKC
3	cAC10 CDR-H3	YCNWFAAY
4	cAC10 CDR-L1	KASQSVDFDGD SYMN
5	cAC10 CDR-L2	AASNLES
6	cAC10 CDR-L3	QQSNEDPWT
7	cAC10 VH	QIQQQSGPEVVKPCASVKLSCKASGYTFDYITWVKQKPGQGLEWIGWIYPCSGNTKYNEKFKCKATLTVDTSSTAFMQLSSLTSEDTAVYFCANYGNWFAAYWCQCTQVTVSA
8	cAC10 VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDCDSYMNWYQQKPCPPKVLITYAASNLES GIPARFSGSGSTDEFTLNHPVEEEDAATYYCQQSNEDPWTFGGCTKLEIK
9	cAC10 HC	QIQQQSGPEVVKPCASVKLSCKASGYTFDYITWVKQKPGQGLEWIGWIYPCSGNTKYNEKFKCKATLTVDTSSTAFMQLSSLTSEDTAVYFCANYGNWFAAYWCQCTQVTVSAASTKCPVFEPLAPSSKSTSGCTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLCTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLEGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPCK
10	cAC10 HC v2	QIQQQSGPEVVKPCASVKLSCKASGYTFDYITWVKQKPGQGLEWIGWIYPCSGNTKYNEKFKCKATLTVDTSSTAFMQLSSLTSEDTAVYFCANYGNWFAAYWCQCTQVTVSAASTKCPVFEPLAPSSKSTSGCTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLCTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLEGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPCK
11	cAC10 LC	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDCDSYMNWYQQKPCPPKVLITYAASNLES GIPARFSGSGSTDEFTLNHPVEEEDAATYYCQQSNEDPWTFGGCTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

Figure 1A

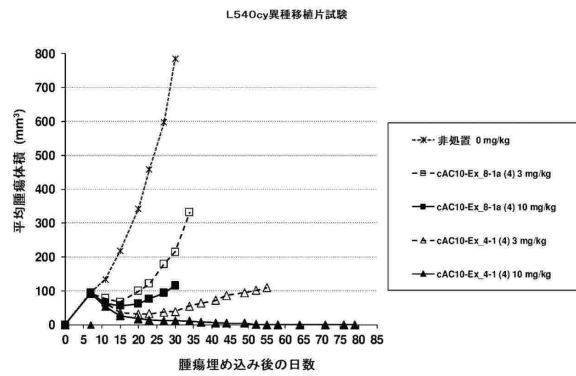
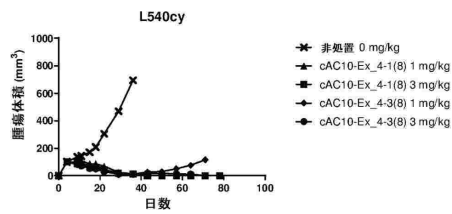
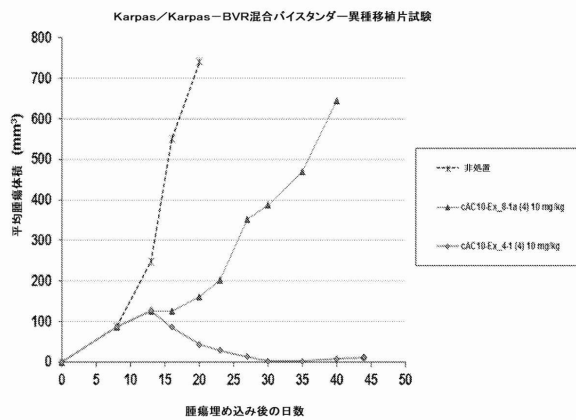


Figure 1B



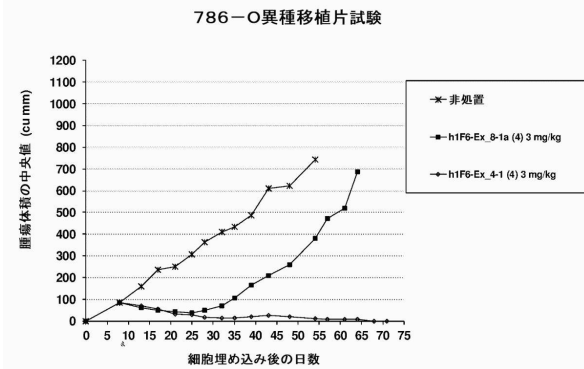
【図 3 - 1】

Figure 3A



【図 2】

Figure 2



【図 3 - 2】

Figure 3B

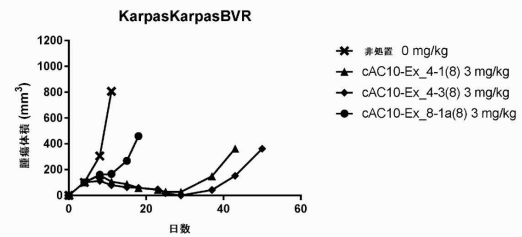
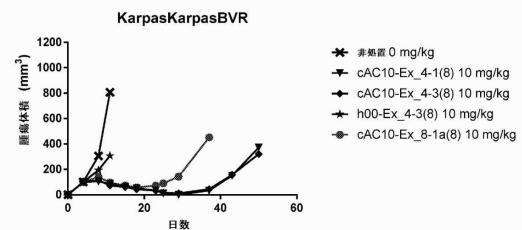


Figure 3C



10

20

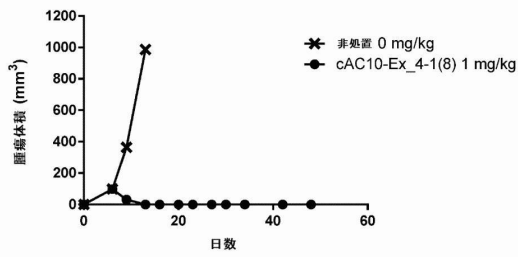
30

40

50

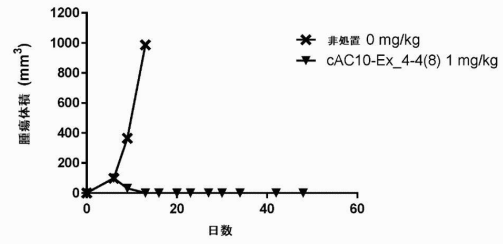
【図 4 - 1】

Figure 4A



【図 4 - 2】

Figure 4C



10

Figure 4B

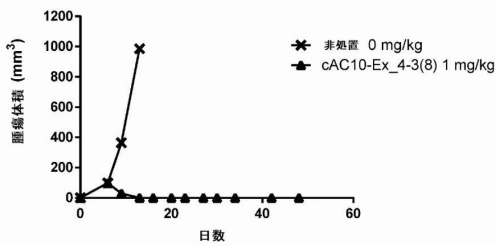
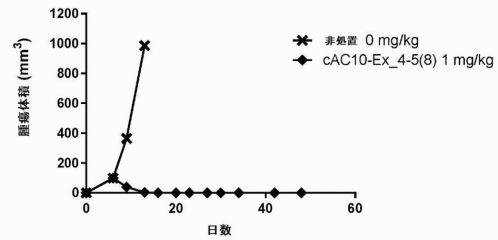


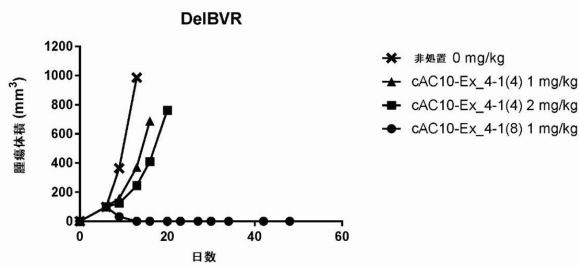
Figure 4D



20

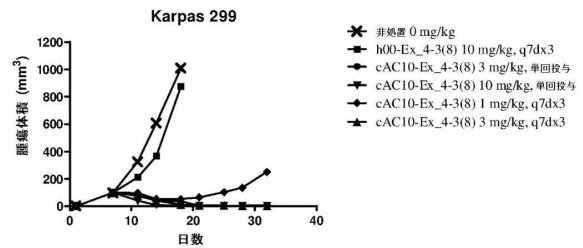
【図 5】

Figure 5A



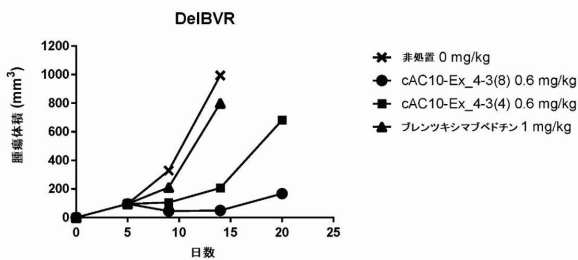
【図 6】

Figure 6



30

Figure 5B

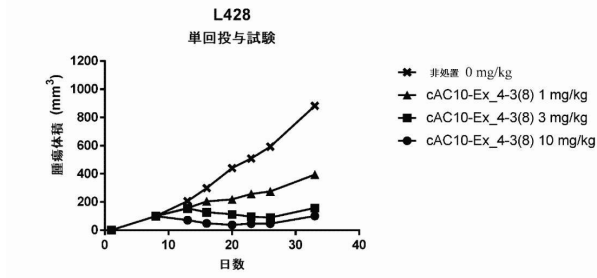


40

50

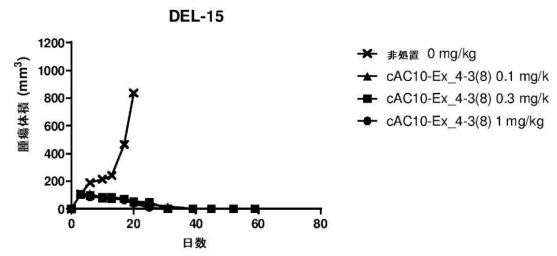
【図 7】

Figure 7A



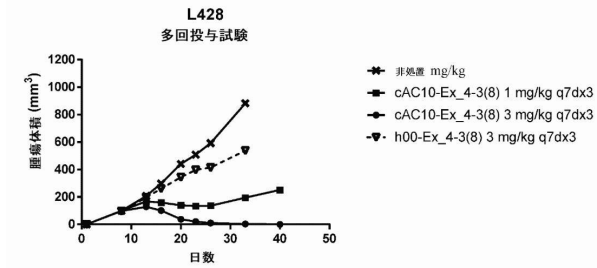
【図 8】

Figure 8



10

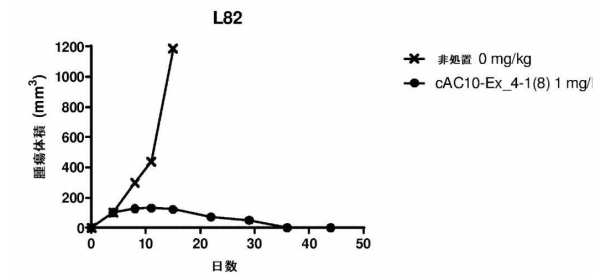
Figure 7B



20

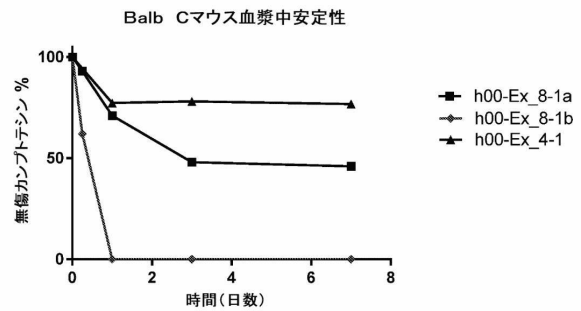
【図 9】

Figure 9



【図 10】

Figure 10



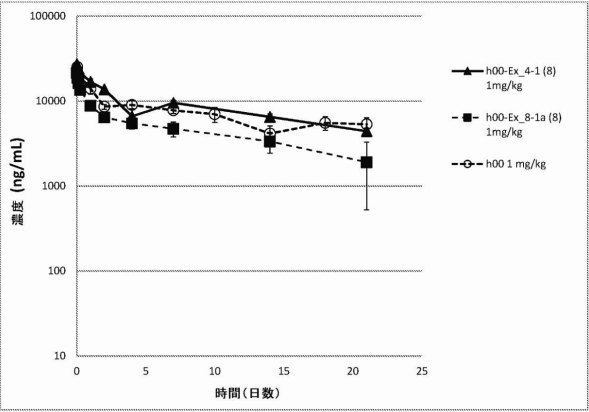
30

40

50

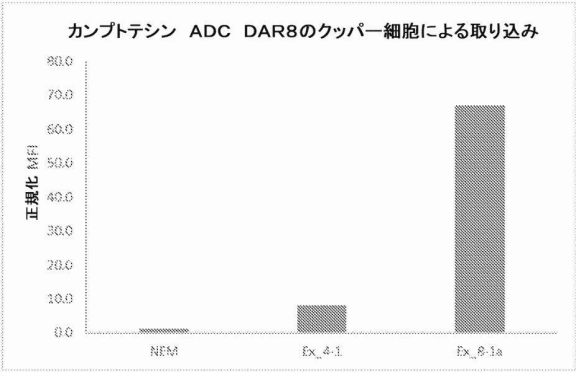
【図 1 1】

Figure 11



【図 1 2】

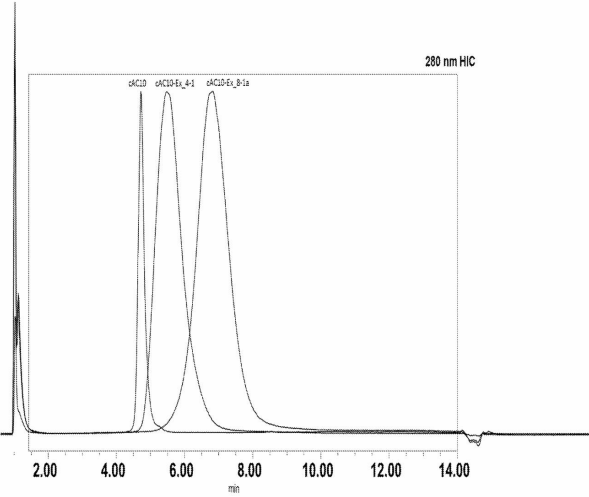
Figure 12



10

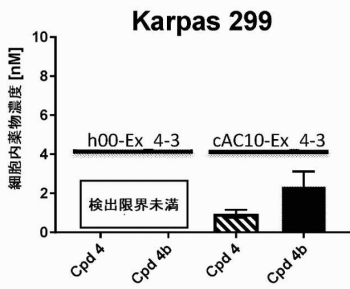
【図 1 3】

Figure 13



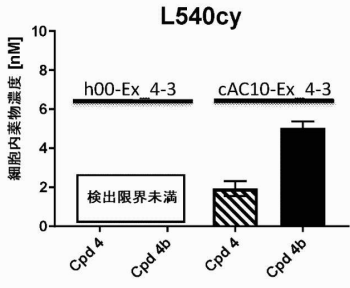
【図 1 4】

Figure 14A



20

Figure 14B



30

40

50

【配列表】
0007430643000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C O 7 D	491/22	(2006.01)	C O 7 D	491/22	
C O 7 K	5/06	(2006.01)	C O 7 K	5/06	Z N A
C O 7 K	5/08	(2006.01)	C O 7 K	5/08	
C O 7 K	5/10	(2006.01)	C O 7 K	5/10	
C O 7 K	7/06	(2006.01)	C O 7 K	7/06	
C O 7 K	16/28	(2006.01)	C O 7 K	16/28	

, ボセル, 30ティーエイチ ドライブ エスイー 21823

(72)発明者

ライアン, モーリーン

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

(72)発明者

コ克蘭, ジュリア

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 春日 淳一

(56)参考文献

国際公開第01/074402 (WO, A2)

特表2009-531325 (JP, A)

特開2000-109475 (JP, A)

特開平06-228141 (JP, A)

特表2017-500299 (JP, A)

Bioconjugate Chem, 2009年, Vol.20, p.1242-1250

Cancer Research, 2004年, Vol.64, p.6679-6683

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K, A61P

CAplus/REGISTRY (STN)

JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII)