

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和4年12月20日(2022.12.20)

【国際公開番号】WO2020/132655

【公表番号】特表2022-514348(P2022-514348A)

【公表日】令和4年2月10日(2022.2.10)

【年通号数】公開公報(特許)2022-025

【出願番号】特願2021-535547(P2021-535547)

【国際特許分類】

C 0 7 D 4 1 7 / 1 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 K 4 7 / 5 4 ( 2 0 1 7 . 0 1 )

A 6 1 K 4 7 / 6 0 ( 2 0 1 7 . 0 1 )

A 6 1 K 4 7 / 6 8 ( 2 0 1 7 . 0 1 )

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

10

【 F I 】

C 0 7 D 4 1 7 / 1 4 C S P

A 6 1 K 4 7 / 5 4

A 6 1 K 4 7 / 6 0

A 6 1 K 4 7 / 6 8

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 L

20

【手続補正書】

【提出日】令和4年12月12日(2022.12.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

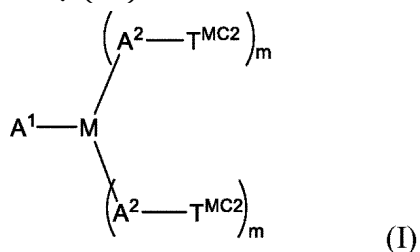
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

30

【請求項1】

式(1)：



40

を有するマルチプレクサ連結アセンブリ(MLA)化合物：

式中、

A<sup>1</sup>は第1の連結基であり；

各A<sup>2</sup>は独立して、結合または独立して選択された第2の連結基であり；

A<sup>1</sup>およびA<sup>2</sup>はそれぞれ、第1連結基もしくは第2の連結基に共有結合している0個もしくは1個の分割基(Y)、または第1連結基もしくは第2の連結基の二価の連結成分を含み；

Mは多重化基または第1のチオール多重化基(T<sup>MC1</sup>)であり；

各T<sup>MC2</sup>は第2のチオール多重化基であり；

下付き文字mは0または1であり；ここで、

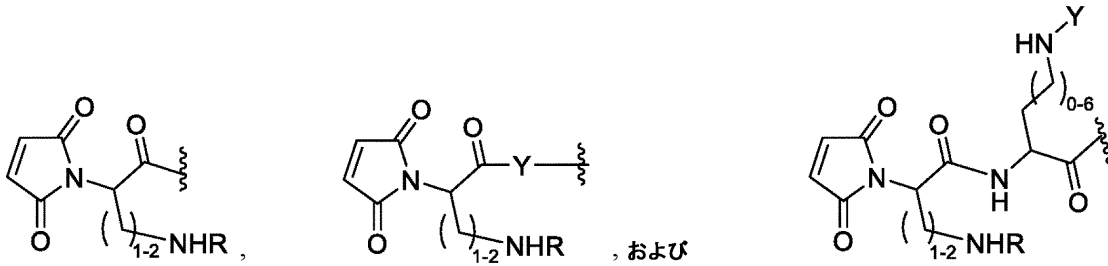
50

下付き文字mが0の場合、Mは、ジスルフィド形態の第1のチオール多重化基 ( $T^{MC1}$ ) であるか、または2個の薬物部分 ( $D^M$ ) に結合した第1のチオール多重化基 ( $T^{MC1}$ ) であり；かつ

下付き文字mが1の場合、各  $T^{MC2}$  は、ジスルフィド形態であるか、または2個の薬物部分 ( $D^M$ ) に結合している。

【請求項2】

$A^1$  が、

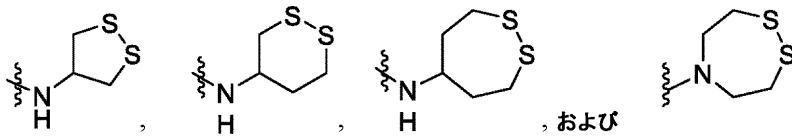


10

からなる群より選択される式を有し、式中、RはHおよびアミン保護基からなる群より選択され；Yは分割基であり；かつ波線はMへの共有結合を示す、請求項1記載のMLA化合物。

【請求項3】

Mが、 $T^{MC1}$  であり、かつ

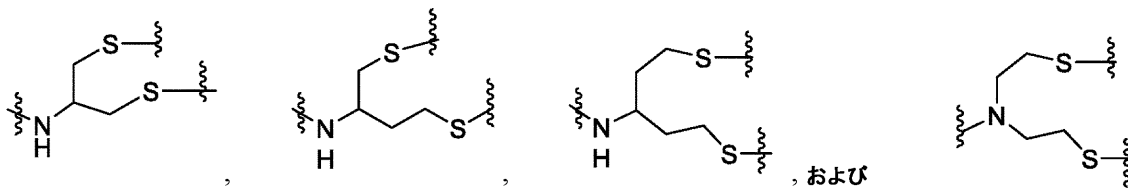


20

からなる群より選択される、請求項2記載のMLA化合物。

【請求項4】

Mが、 $T^{MC1}$  であり、かつ

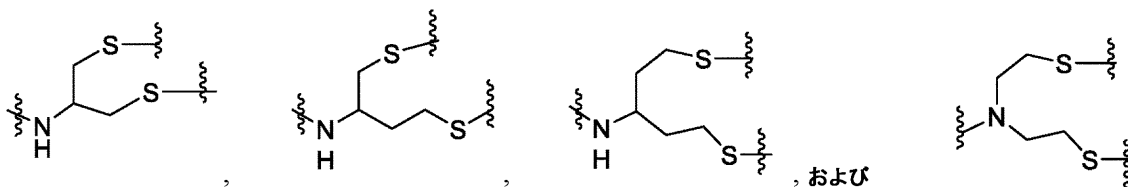


30

からなる群より選択され、かつ硫黄に隣接する波線が  $-A^2-T^{MC2}$  基への共有結合部位を示す、請求項2記載のMLA化合物。

【請求項5】

各  $T^{MC2}$  が、



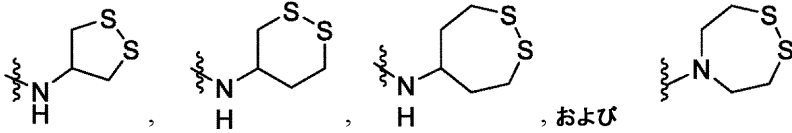
40

からなる群より選択され、ここで、各  $T^{MC2}$  の各硫黄に隣接する波線が薬物部分 ( $D^M$ ) への結合部位を示す、請求項4記載のMLA化合物。

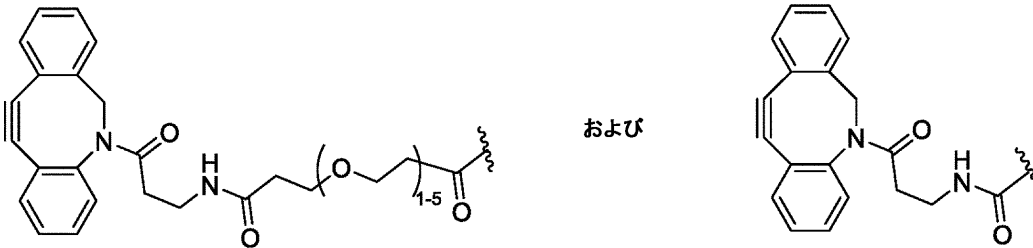
【請求項6】

各  $T^{MC2}$  が、

50

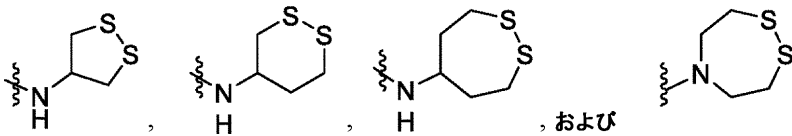


【請求項7】

A<sup>1</sup>が、

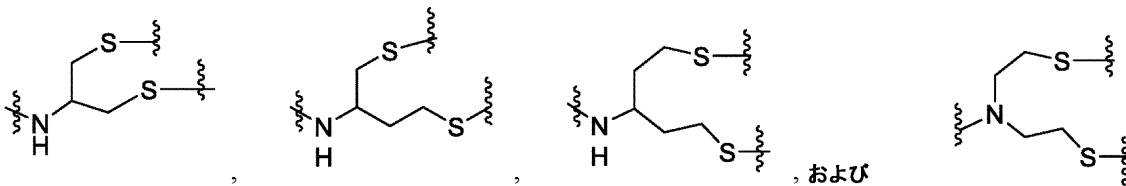
10

【請求項8】

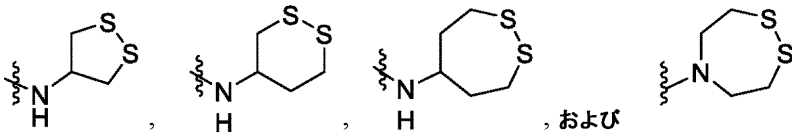
Mが、T<sup>MC1</sup>であり、かつ

20

【請求項9】

下付き文字mが1であり、Mが、T<sup>MC1</sup>であり、かつ

30

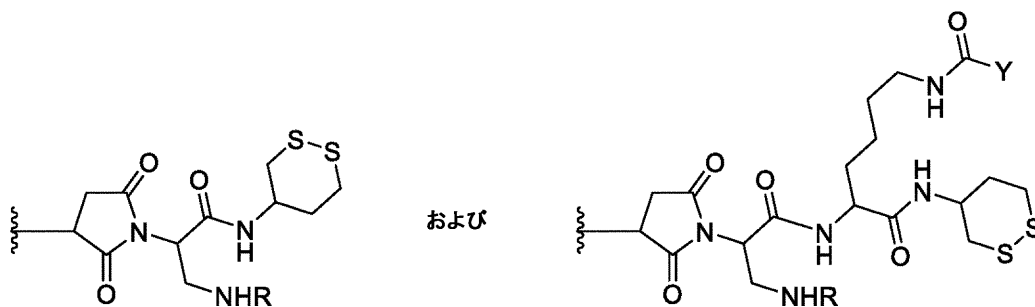


40

【請求項10】

(A<sup>2</sup>-T<sup>MC2</sup>)がそれぞれ、

50

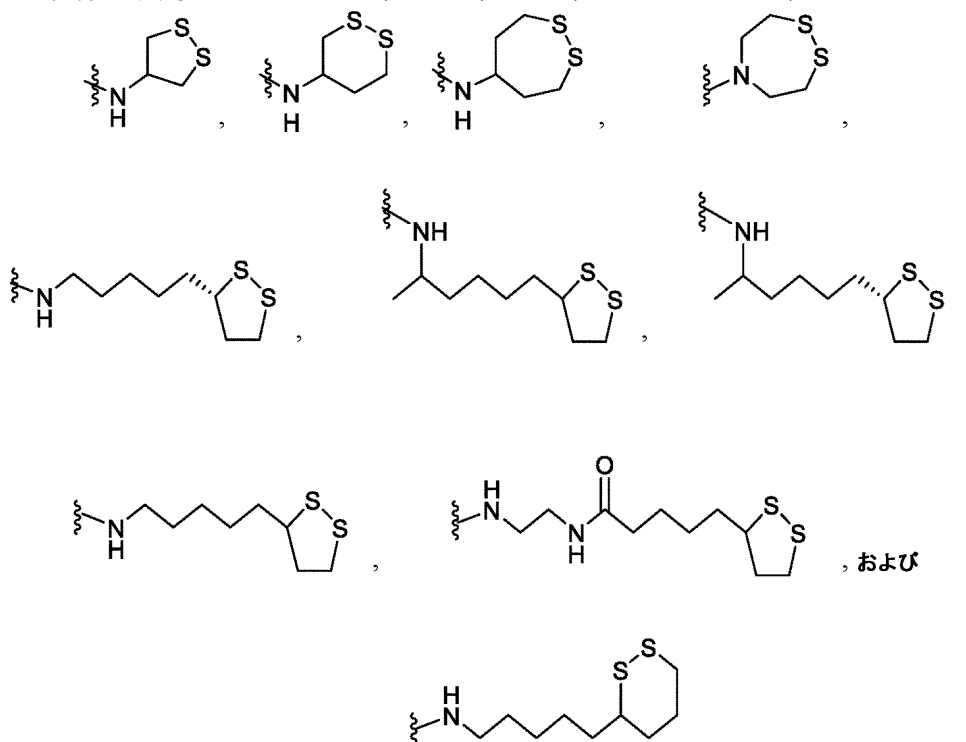


からなる群より独立して選択される式を有し、式中、スクシンイミド環は加水分解された形態でありかつ各Rは独立して、Hおよびアミン保護基からなる群より選択され；Yは分割基であり；該スクシンイミド環の左側の波線はT<sup>MC1</sup>へのチオエーテル結合を示す、請求項1または7記載のMLA化合物。

10

## 【請求項11】

下付き文字mが0であり、かつ、Mが、T<sup>MC1</sup>であり、かつ



20

30

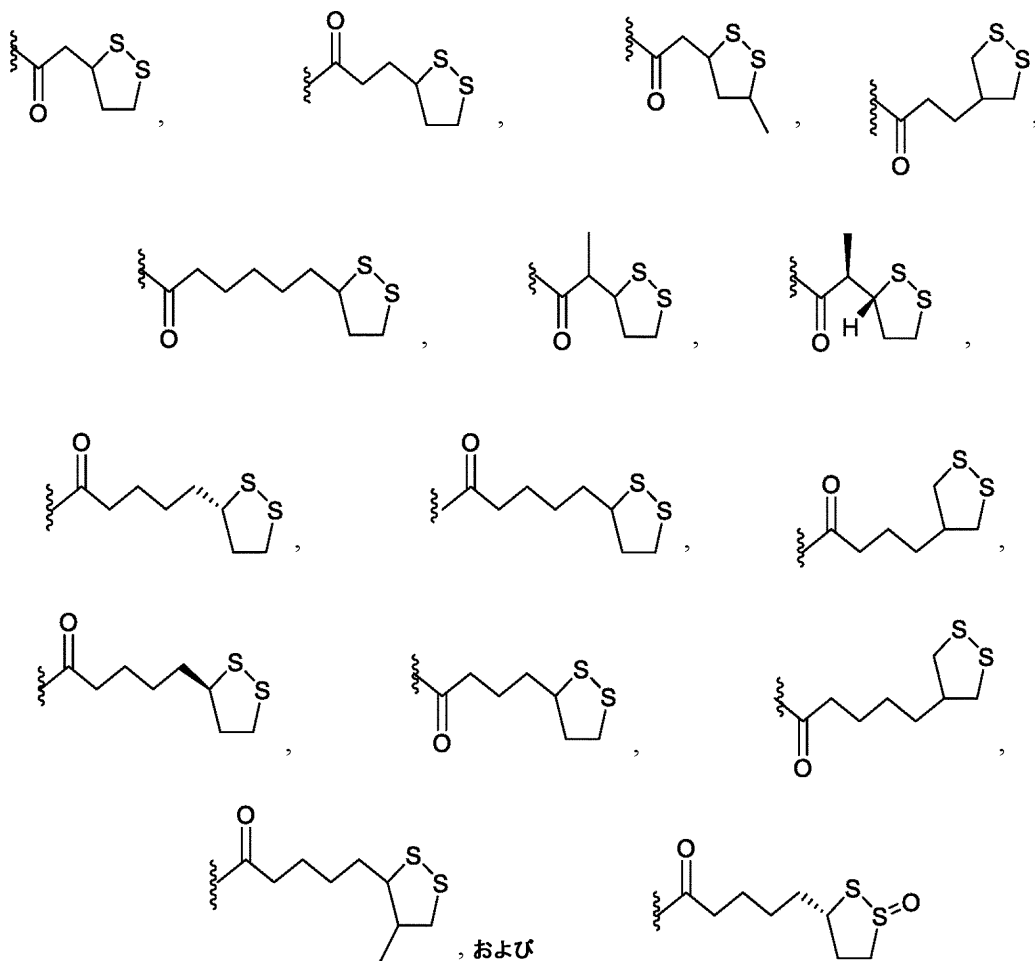
からなる群より選択される、請求項1または7記載のMLA化合物。

## 【請求項12】

下付き文字mが0であり、かつ、Mが、T<sup>MC1</sup>であり、かつ

40

50



からなる群より選択される、請求項1または7記載のMLA化合物。

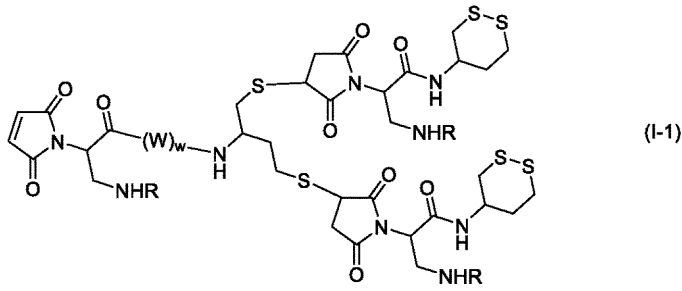
【請求項13】

1-1、1-2、1-1a、および1-2a：

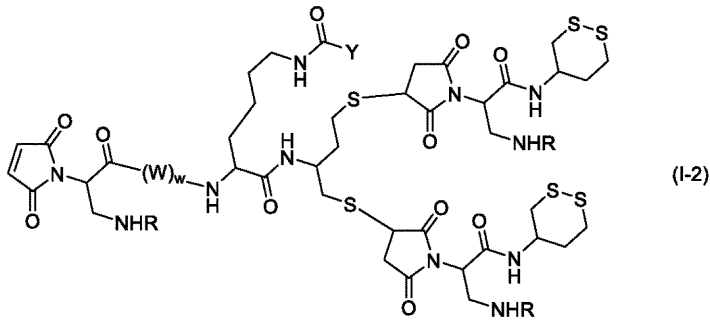
30

40

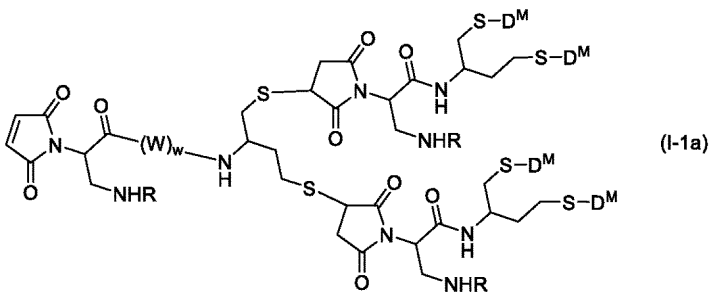
50



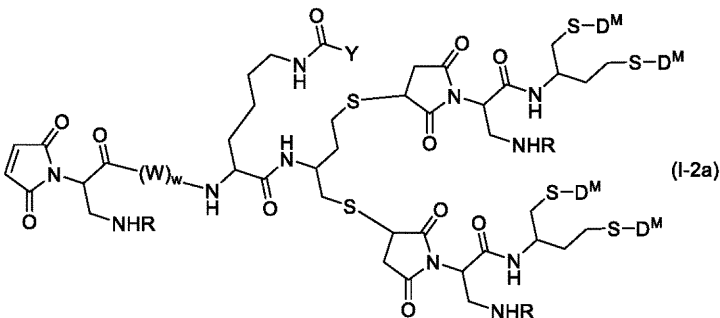
10



20



30



からなる群より選択される式を有し；

式中、

下付き文字wは0～8の整数であり；

各Wは独立して天然または非天然アミノ酸であり；

各Rは独立してHまたはアミン保護基であり；かつ

Yは分割基である、

請求項1記載のMLA化合物。

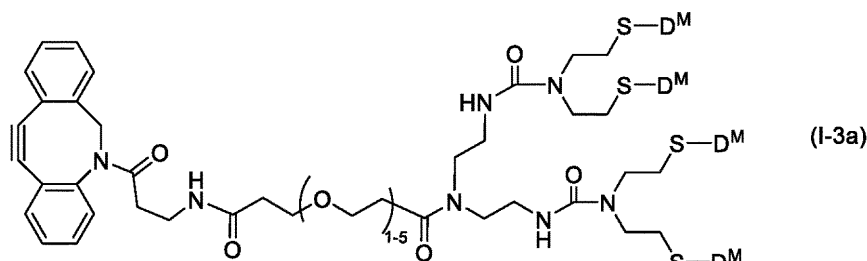
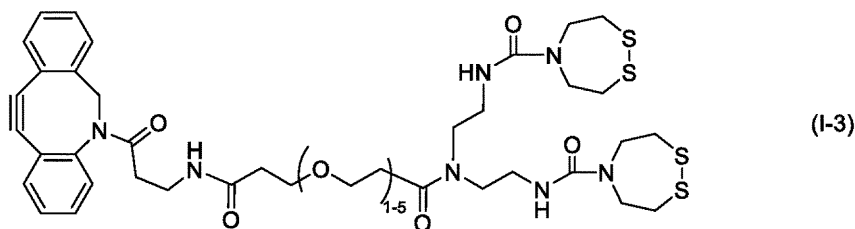
【請求項14】

前記分割基Yがポリエチレングリコール基を含む、請求項13記載のMLA化合物。

【請求項15】

40

50



10

および

から選択される式を有する、請求項1記載のMLA化合物。

【請求項16】

A<sup>1</sup>が、マレイミド基およびハロメチルカルボニル基からなる群より選択される、請求項1または2記載のMLA化合物。

20

【請求項17】

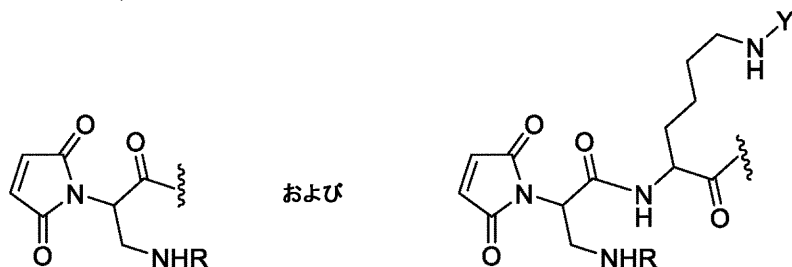
分割基Yをさらに含む、請求項1記載のMLA化合物。

【請求項18】

前記分割基Yがポリエチレングリコール基を含む、請求項17記載のMLA化合物。

【請求項19】

A<sup>1</sup>が、



30

からなる群より選択される式を有し、式中、RはHおよびアミン保護基からなる群より選択され；かつYは分割基である、請求項1または2記載のMLA化合物。

【請求項20】

前記分割基が、PEG<sub>3</sub>、PEG<sub>6</sub>、PEG<sub>12</sub>、およびPEG<sub>24</sub>からなる群より選択されるPEGユニットであり、ここで下付き文字が、直鎖状に連結された反復ポリエチレングリコールサブユニットの数を示す、請求項17記載のMLA化合物。

40

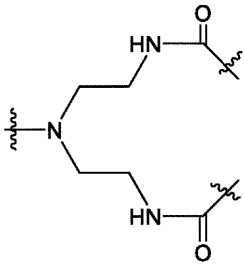
【請求項21】

A<sup>1</sup>が、1,2,3-トリアゾール部分を形成するためのクリック化学に関与し得るアジドまたはアルキン官能基を含む、請求項1記載のMLA化合物。

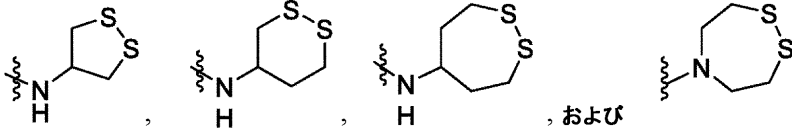
【請求項22】

mが1であり、かつMが、構造：

50



を有する多重化基であり、かつ各T<sup>MC2</sup>が、

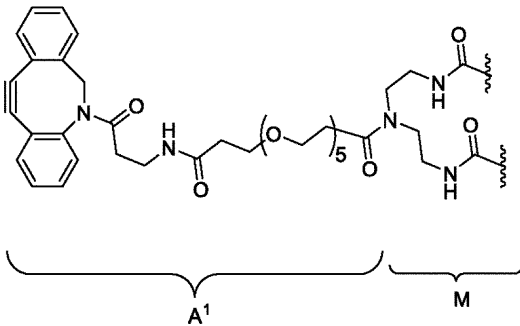


10

からなる群より選択される、請求項1記載のMLA化合物。

【請求項23】

A<sup>1</sup>-M-が、式：

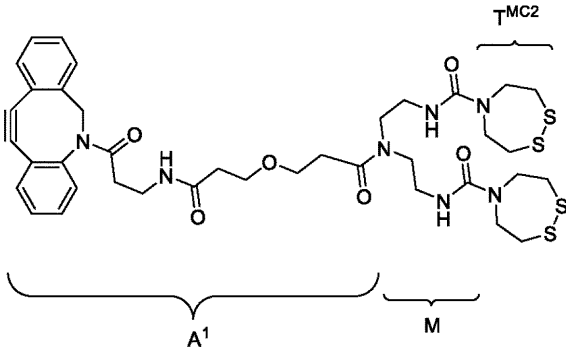


20

を有する、請求項1記載のMLA化合物。

【請求項24】

各A<sup>2</sup>が結合であり、かつA<sup>1</sup>-M-(T<sup>MC2</sup>)<sub>2</sub>が、式：



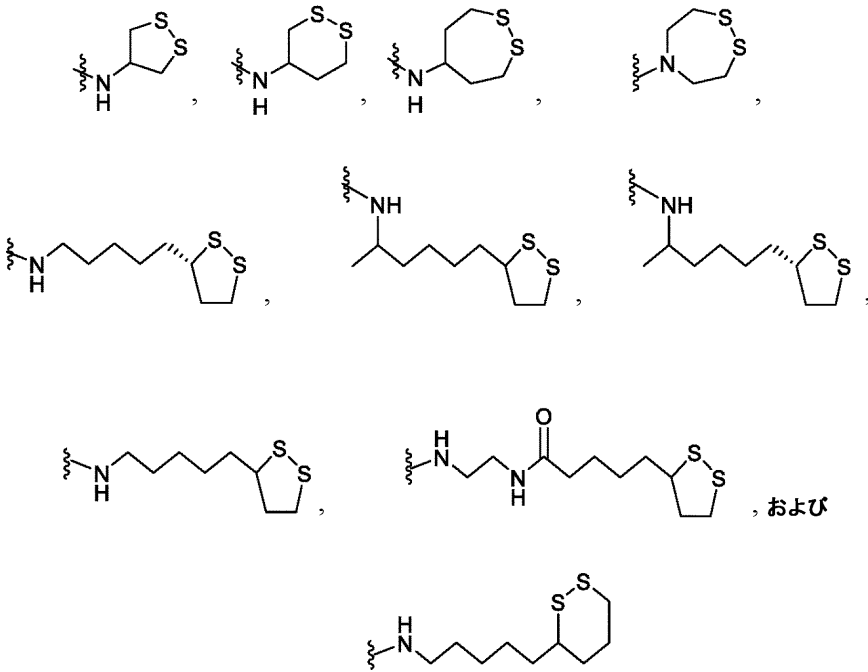
30

を有する、請求項1記載のMLA化合物。

【請求項25】

RがHまたはアミノ保護基であり、Yが分割基であり、かつR<sup>1</sup>が、

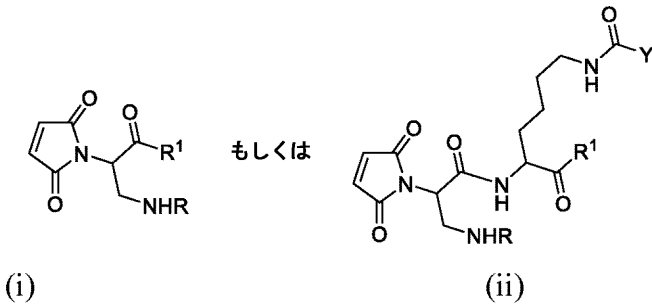
40



10

からなる群より選択される、式 (i) もしくは (ii) :

20

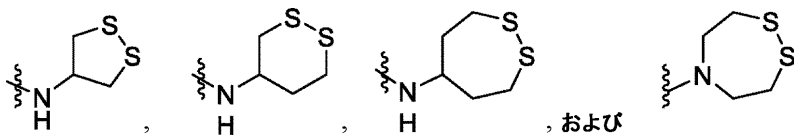


を有する化合物またはその塩。

30

【請求項 26】

R<sup>1</sup> が、

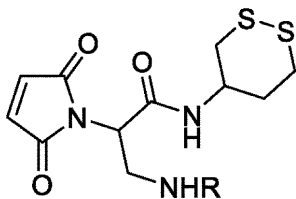


からなる群より選択される、請求項 25 記載の化合物。

40

【請求項 27】

式：



を有する、請求項 25 記載の化合物。

【請求項 28】

抗体と 1 ~ 10 個の共有結合しているマルチプレクサ連結アセンブリ (MLA) ユニットとを含むチオール多重抗体薬物コンジュゲート (TM-ADC) であって、

50

該1～10個の共有結合しているマルチプレクサ連結アセンブリユニットがそれぞれ、該抗体における還元鎖間ジスルフィド結合のシステインチオールにおよび/もしくは操作されたシステイン残基に結合しているか、または該抗体に導入された修飾官能基に結合しているか、またはディールス-アルダー化学もしくは他の付加環化反応のクリック化学由来のヘテロシクロであり、かつ、該共有結合しているマルチプレクサ連結アセンブリユニットがそれぞれ、それに結合した2～4個の薬物部分、および任意の分割基(Y)を有する、該チオール多重抗体薬物コンジュゲート(TM-ADC)。

【請求項29】

前記MLAがそれぞれ、2つの結合している薬物部分を有する、請求項28記載のTM-ADC。

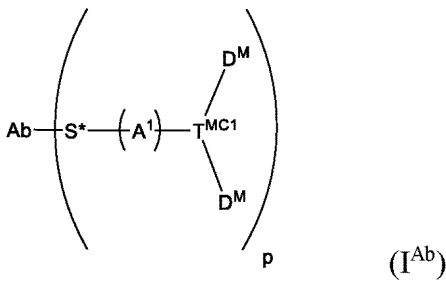
10

【請求項30】

前記薬物部分が細胞毒性物質由来である、請求項29記載のTM-ADC。

【請求項31】

式(I<sup>Ab</sup>)：



20

を有し、

式中、

Abは抗体由来であり；

S\*は、還元鎖間ジスルフィド結合のシステイン残基の硫黄原子、該抗体の操作されたシステイン残基由来の硫黄原子、および該抗体に導入された修飾官能基からなる群より選択されるか、またはディールス-アルダー化学もしくは他の付加環化反応のクリック化学由来のヘテロシクロであり；

30

A<sup>1</sup>は第1の連結基であり；ここでA<sup>1</sup>は任意で、第1の連結基に共有結合している分割基(Y)を含むか、または第1の連結基の二価の連結成分であり；

結合または独立して選択された第2の連結基T<sup>MC1</sup>は第1のチオール多重化基であり；

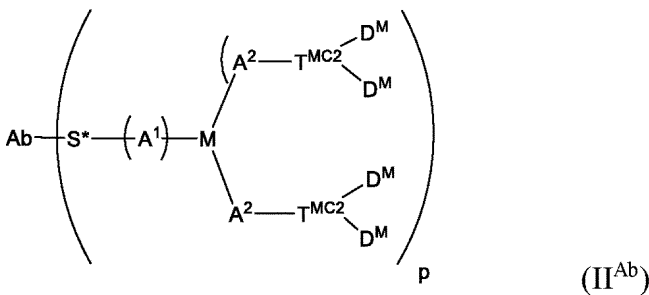
ここでT<sup>MC1</sup>は2つの薬物部分(D<sup>M</sup>)に結合しており；かつ

下付き文字pは1～10の整数である、

請求項28記載のTM-ADC。

【請求項32】

式(II<sup>Ab</sup>)：



40

を有し、

式中、

Abは抗体由来であり；

50

S\*は、還元鎖間ジスルフィド結合のシステイン残基の硫黄原子、該抗体の操作されたシステイン残基由来の硫黄原子、および該抗体に導入された修飾官能基からなる群より選択されるか、またはディールス-アルダー化学もしくは他の付加環化反応のクリック化学由来のヘテロシクロであり；

A<sup>1</sup>は第1の連結基であり；

各A<sup>2</sup>は独立して、結合であるか、または独立して選択された第2の連結基であり；

A<sup>1</sup>およびA<sup>2</sup>はそれぞれ任意で、第1連結基もしくは第2の連結基に共有結合している分割基（Y）を含むか、または第1連結基もしくは第2の連結基の二価の連結成分であり；

Mは多重化基または第1のチオール多重化基（T<sup>MC1</sup>）であり；

各T<sup>MC2</sup>は還元形態の第2のチオール多重化基であり；

10

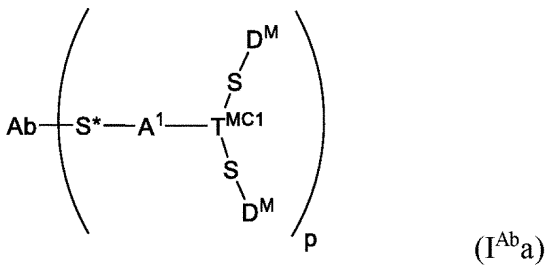
各D<sup>M</sup>は還元形態のT<sup>MC2</sup>基の硫黄原子に結合した薬物部分であり；かつ

下付き文字pは1～10の整数である、

請求項28記載のTM-ADC。

【請求項33】

式(I<sup>Ab a</sup>)：



20

を有し、

式中、

Abは抗体由来であり；

S\*は、還元鎖間ジスルフィド結合のシステイン残基の硫黄原子、該抗体の操作されたシステイン残基由来の硫黄原子、および該抗体に導入された修飾官能基からなる群より選択されるか、またはディールス-アルダー化学もしくは他の付加環化反応のクリック化学由来のヘテロシクロであり；

30

A<sup>1</sup>は、第1連結基もしくは第2の連結基に共有結合している分割基（Y）を任意で含む第1の連結基であるか、または第1連結基もしくは第2の連結基の二価の連結成分であり；

T<sup>MC1</sup>はチオール多重化基であり；

各SはT<sup>MC1</sup>の硫黄原子からなる群より選択され；

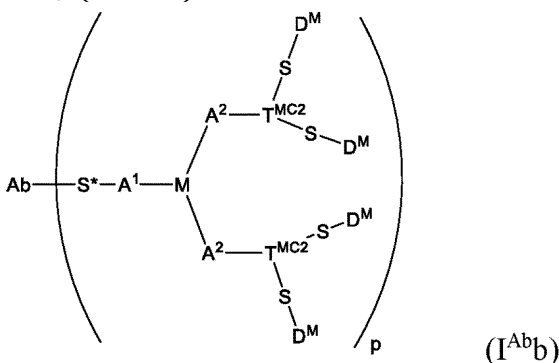
各D<sup>M</sup>は薬物部分であり；かつ

下付き文字pは1～10の整数である、

請求項28記載のTM-ADC。

【請求項34】

式(I<sup>Ab b</sup>)：



40

50

を有し、

式中、

Abは抗体由来であり；

S\*は、還元鎖間ジスルフィド結合のシステイン残基の硫黄原子、該抗体の操作されたシステイン残基由来の硫黄原子、および該抗体に導入された修飾官能基からなる群より選択されるか、またはディールス-アルダー化学もしくは他の付加環化反応のクリック化学由来のヘテロシクロであり；

A<sup>1</sup>は第1の連結基であり；

各A<sup>2</sup>は独立して、結合であるか、または独立して選択された第2の連結基であり；

A<sup>1</sup>およびA<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、第1連結基もしくは第2の連結基に共有結合している0個もしくは1個の分割基(Y)、または第1連結基もしくは第2の連結基の二価の連結成分を含み；

Mは多重化基または第1のチオール多重化基(T<sup>MC1</sup>)であり；

各T<sup>MC2</sup>は独立して第2のチオール多重化基であり；

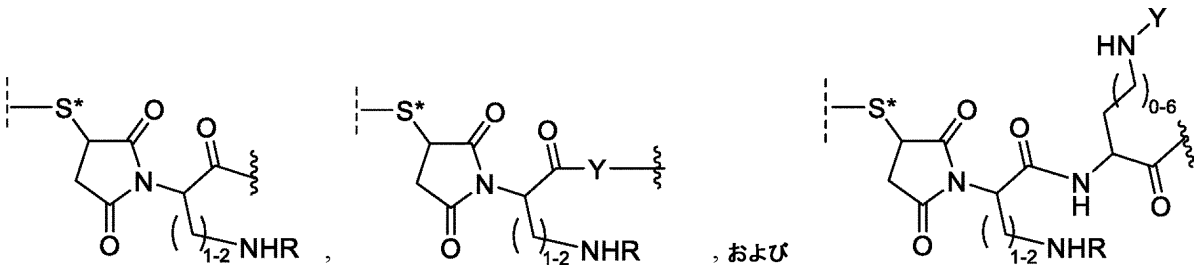
各Sは該第2のチオール多重化基(T<sup>MC2</sup>)の硫黄原子からなる群より選択され；かつ

各D<sup>M</sup>は薬物部分である、

請求項28記載のTM-ADC。

【請求項35】

A<sup>1</sup>が、



からなる群より選択される式を有し、式中、スクシンイミド環は、任意で加水分解された形態であり；S\*は、還元鎖間ジスルフィド結合の硫黄原子および前記抗体の操作されたシステインユニット由来の硫黄原子からなる群より選択され；RはHおよびアミン保護基からなる群より選択され；Yは分割基であり；波線はMへの結合を示し；かつ破線は該抗体への結合を示す、請求項32記載のTM-ADC。

【請求項36】

A<sup>1</sup>が、



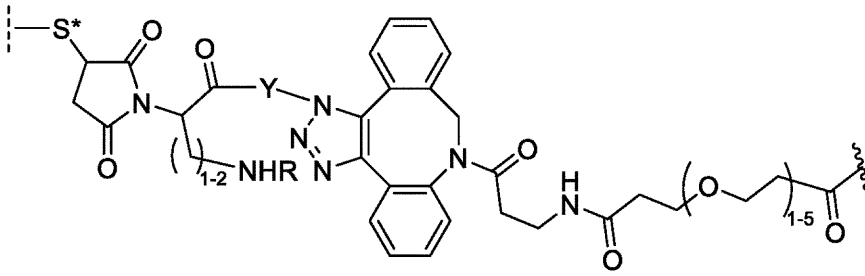
からなる群より選択される式を有し、式中、スクシンイミド環は、任意で加水分解された形態であり；S\*は、還元鎖間ジスルフィド結合の硫黄原子および前記抗体の操作されたシステインユニット由来の硫黄原子からなる群より選択され；RはHおよびアミン保護基からなる群より選択され；Yは分割基であり；波線はMへの結合を示し；かつ破線は該抗体への結合を示す、請求項32記載のTM-ADC。

【請求項37】

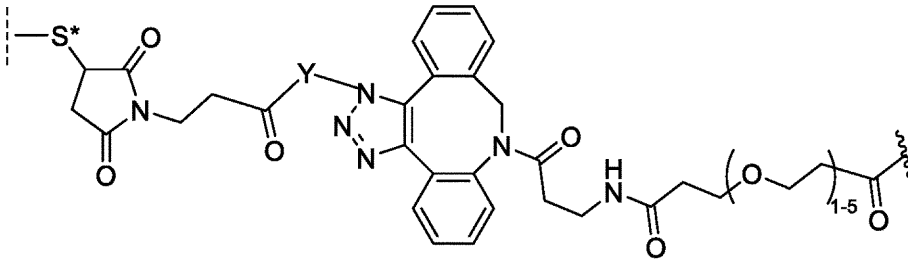
A<sup>1</sup>が、



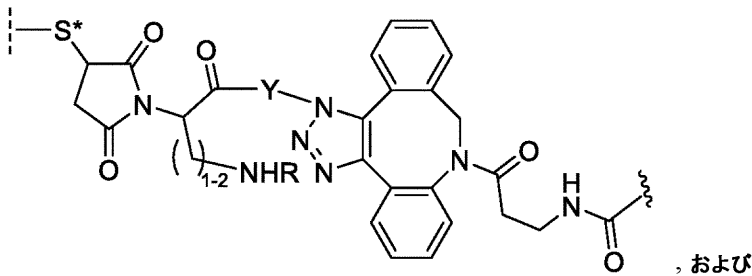
からなる群より選択される式を有し、式中、スクシンイミド環は、任意で加水分解された形態であり；S\*は、還元鎖間ジスルフィド結合の硫黄原子および前記抗体の操作されたシステインユニット由来の硫黄原子からなる群より選択され；RはHおよびアミン保護基からなる群より選択され；Yは分割基であり；波線はMへの結合を示し；かつ破線は該抗体への結合を示す、請求項32記載のTM-ADC。



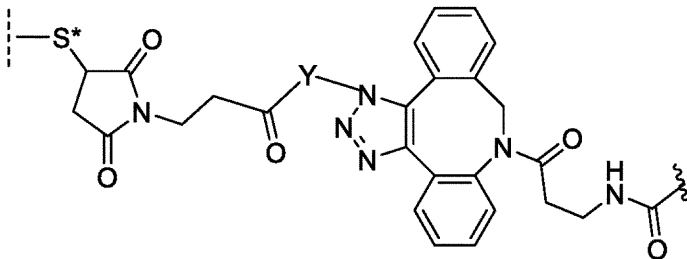
10



20



30

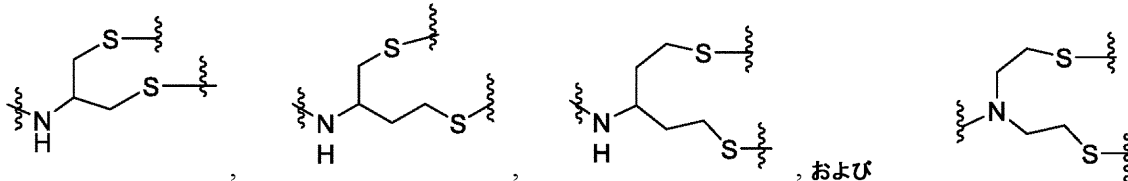


からなる群より選択される式を有し、式中、スクシンイミド環は、任意で加水分解された形態であり； $S^*$ は、還元鎖間ジスルフィド連結の硫黄原子および前記抗体の操作されたシステインユニット由来の硫黄原子からなる群より選択され； $R$ は $H$ およびアミン保護基からなる群より選択され； $Y$ は分割基であり；波線は $M$ への共有結合を示し；かつ破線は該抗体への共有結合を示す、請求項32記載のTM-ADC。

40

【請求項37】

$M$ が $TM^{C1}$ であり、かつ各 $TM^{C1}$ および $TM^{C2}$ が独立して、



からなる群より選択され、かつ各 $TM^{C2}$ がまた、2つの薬物部分( $DM$ )に結合している、請求項32記載のTM-ADC。

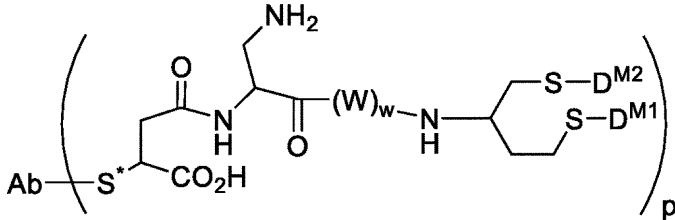
50

## 【請求項 38】

前記 $D^M$ がそれぞれ、mc-VC-PAB-D、mc-D、mc-VC-D、MDPr-D、およびMDPr-Lys(PEG)-Dからなる群より選択され；ここで、各Dが薬物ユニットであり、該薬物ユニットが、化学療法的ヌクレオシドに由来するか、代謝拮抗薬に由来するか、または、2.5もしくはそれ未満のClogPおよび/もしくは80平方オングストロームもしくはそれ以上の極性表面積を特徴とする親水性もしくは軽度に疎水性の化学療法剤に由来する、請求項32、33、または34のいずれか一項記載のTM-ADC。

## 【請求項 39】

式：



10

を有し、

式中

Abは抗体由来であり；

各 $S^*$ は該抗体由来の硫黄原子であり；

20

各Wは独立して天然または非天然アミノ酸であり；ここで各Wは任意で、Wに共有結合している分割基(Y)を含み；

下付き文字wは0、1、2、または3であり；

$D^{M1}$ は第1の薬物部分であり；

$D^{M2}$ は第2の薬物部分であり；かつ

下付き文字pは1～10の整数である、

請求項28記載のTM-ADC。

## 【請求項 40】

下付き文字wが0である、請求項39記載のTM-ADC。

## 【請求項 41】

下付き文字wが1であり、かつ前記分割基(Y)が、8～72、8～36、もしくは8～24、または12～24個の連続したポリエチレングリコールサブユニットを含むPEGユニットである、請求項39記載のTM-ADC。

30

## 【請求項 42】

$W_w$ がジペプチド残基またはトリペプチド残基である、請求項39記載のTM-ADC。

## 【請求項 43】

$W_w$ において存在する各アミノ酸が独立して、グリシン、アラニン、 $\beta$ -アラニン、およびリジンからなる群より選択されるアミノ酸残基である、請求項42記載のTM-ADC。

## 【請求項 44】

$D^{M1}$ および $D^{M2}$ がそれぞれ第1の薬物リンカー( $D^{L1}$ )および第2の薬物リンカー( $D^{L2}$ )を含み；ここで各 $D^{L1}$ および各 $D^{L2}$ が独立して、マレイミド-カプロイル(mc)、マレイミド-カプロイル-バリン-シトルリン(mc-vc)、マレイミド-カプロイル-バリン-シトルリン-パラアミノベンジルオキシカルボニル(mc-vc-PABC)、およびマレイミドジアミノプロピオニル-バリン-シトルリン(MDPr-vc)から選択され、ここでmcまたはMDPr成分が、任意で加水分解された形態であるその対応するスクシンイミド部分に変換されている、請求項39記載のTM-ADC。

40

## 【請求項 45】

各 $D^{M1}$ および各 $D^{M2}$ が独立して遊離薬物の構造を組み込まれており、該遊離薬物が、化学療法的ヌクレオシド、代謝拮抗薬、または、2.5もしくはそれ未満のClogPおよび/もしくは80平方オングストロームもしくはそれ以上の極性表面積を特徴とする親水性も

50

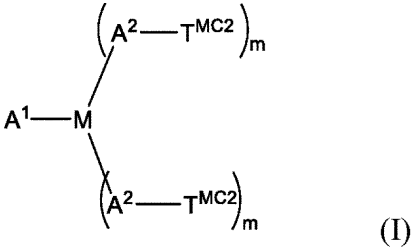
しくは軽度に疎水性の化学療法剤から選択される、請求項39記載のTM-ADC。

- 【手続補正2】
- 【補正対象書類名】明細書
- 【補正対象項目名】0007
- 【補正方法】変更
- 【補正の内容】
- 【0007】

さらに他の局面において、本明細書において提供するものは、記載のTM-ADCを用いる、薬学的組成物、および疾患の処置法である。

[本発明1001]

式(1)：



10

を有するマルチプレクサ連結アセンブリ (MLA) 化合物：

20

式中、

A<sup>1</sup>は第1の連結基であり；

各A<sup>2</sup>は独立して、結合または独立して選択された第2の連結基であり；

A<sup>1</sup>およびA<sup>2</sup>はそれぞれ、第1連結基もしくは第2の連結基に共有結合している0個もしくは1個の分割基 (Y)、または第1連結基もしくは第2の連結基の二価の連結成分を含み；

Mは多重化基または第1のチオール多重化基 (T<sup>MC1</sup>) であり；

各T<sup>MC2</sup>は第2のチオール多重化基であり；

下付き文字mは0または1であり；ここで、

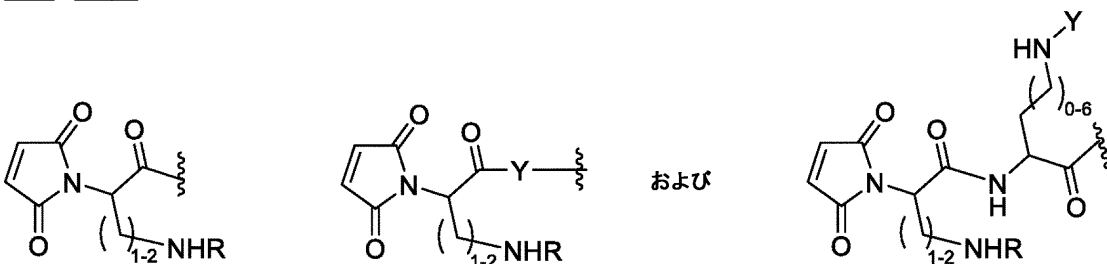
下付き文字mが0の場合、Mは、ジスルフィド形態の第1のチオール多重化基 (T<sup>MC1</sup>) であるか、または2個の薬物部分 (D<sup>M</sup>) に結合した第1のチオール多重化基 (T<sup>MC1</sup>) であり；かつ

30

下付き文字mが1の場合、各T<sup>MC2</sup>は、ジスルフィド形態であるか、または2個の薬物部分 (D<sup>M</sup>) に結合している。

[本発明1002]

A<sup>1</sup>が、



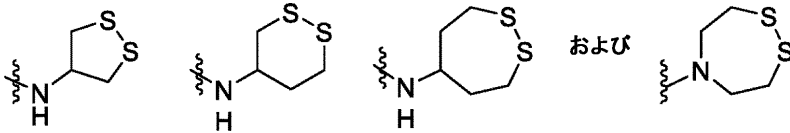
40

からなる群より選択される式を有し、式中、RはHおよびアミン保護基からなる群より選択され；Yは分割基であり；かつ波線はMへの共有結合を示す、本発明1001のMLA化合物。

[本発明1003]

Mが、T<sup>MC1</sup>であり、かつ

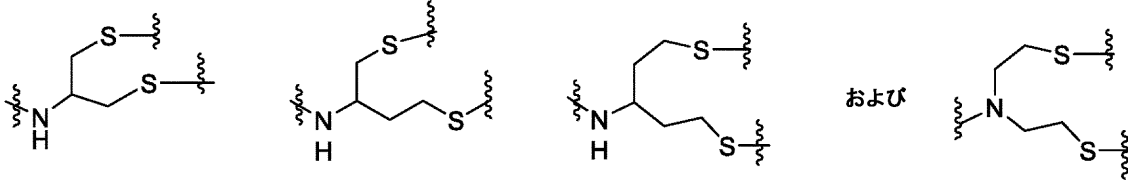
50



からなる群より選択される、本発明1002のMLA化合物。

[本発明1004]

Mが、 $T^{MC1}$ であり、かつ

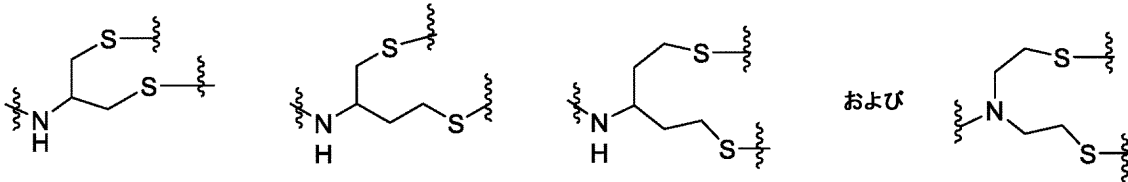


10

からなる群より選択され、かつ硫黄に隣接する波線が $-A^2-T^{MC2}$ 基への共有結合部位を示す、本発明1002のMLA化合物。

[本発明1005]

各 $T^{MC2}$ が、

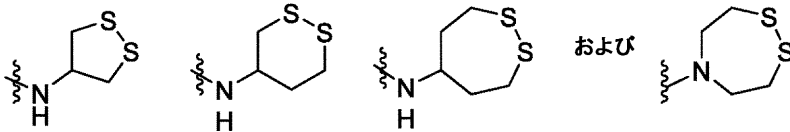


20

からなる群より選択され、ここで、各 $T^{MC2}$ の各硫黄に隣接する波線が薬物部分( $D^M$ )への結合部位を示す、本発明1004のMLA化合物。

[本発明1006]

各 $T^{MC2}$ が、

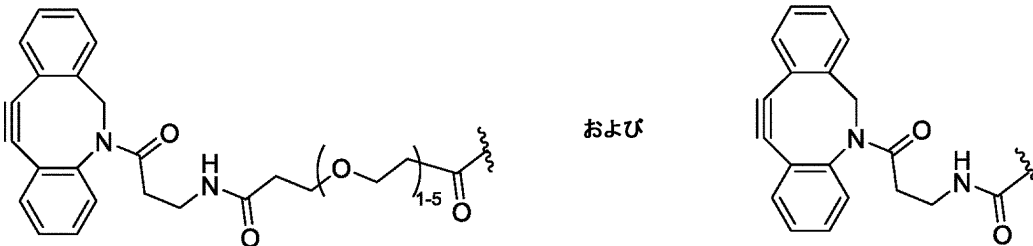


30

からなる群より選択される、本発明1004のMLA化合物。

[本発明1007]

$A^1$ が、

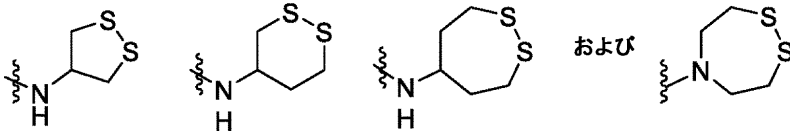


40

からなる群より選択される式を有し、かつ波線がMへの結合を示す、本発明1001のMLA化合物。

[本発明1008]

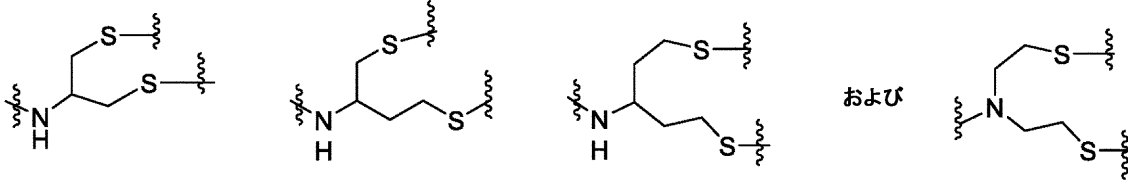
Mが、 $T^{MC1}$ であり、かつ



からなる群より選択される、本発明1007のMLA化合物。

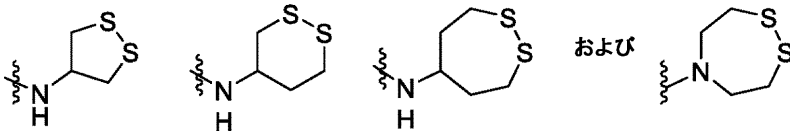
[本発明1009]

下付き文字mが1であり、Mが、 $T^{MC1}$ であり、かつ



10

からなる群より選択され；かつ、 $T^{MC2}$ が、

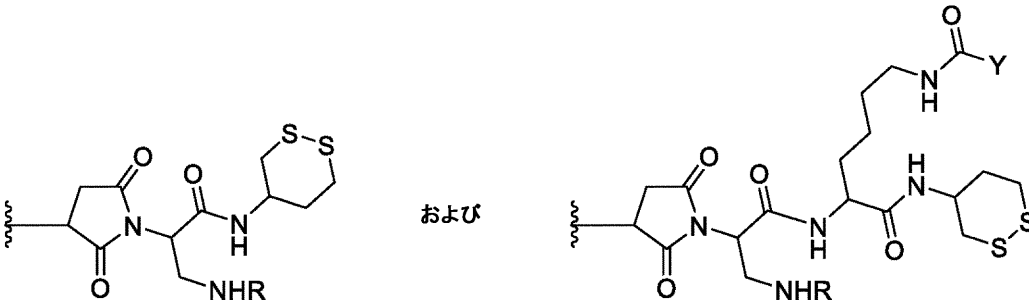


20

からなる群より選択される、本発明1001または1007のMLA化合物。

[本発明1010]

( $A^2-T^{MC2}$ )がそれぞれ、



30

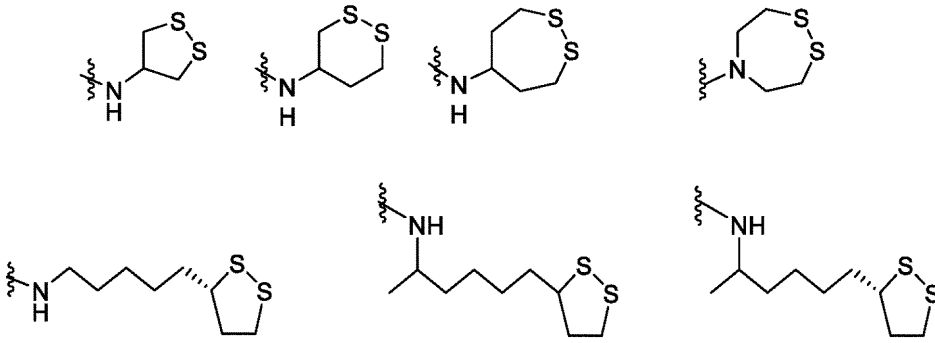
からなる群より独立して選択される式を有し、式中、スクシニイミド環は加水分解された形態でありかつ各Rは独立して、Hおよびアミン保護基からなる群より選択され；Yは分割基であり；該スクシニイミド環の左側の波線は $T^{MC1}$ へのチオエーテル結合を示す、本発明1001または1007のMLA化合物。

[本発明1011]

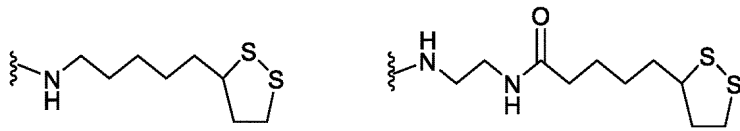
下付き文字mが0であり、かつ、Mが、 $T^{MC1}$ であり、かつ

40

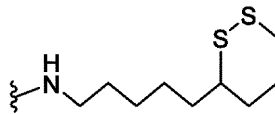
50



10



および

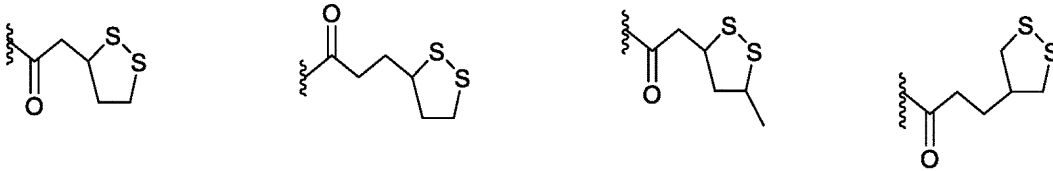


20

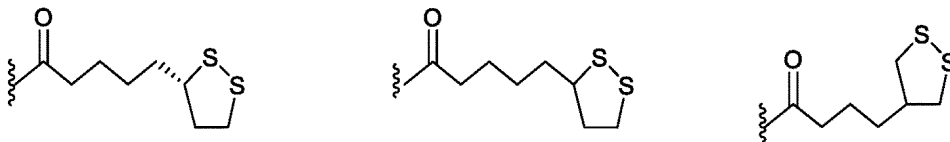
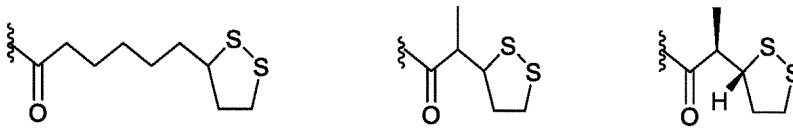
からなる群より選択される、本発明1001または1007のMLA化合物。

[本発明1012]

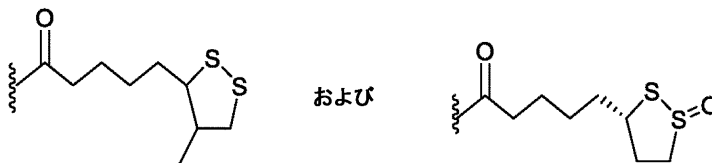
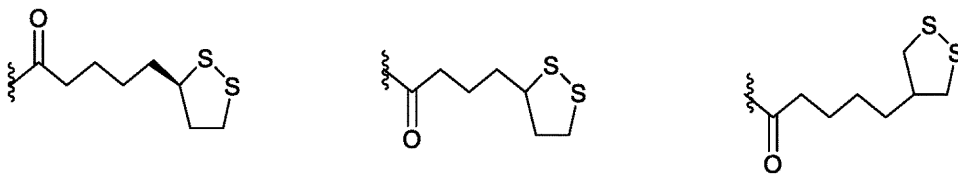
下付き文字mが0であり、かつ、Mが、TMC1であり、かつ



30



40

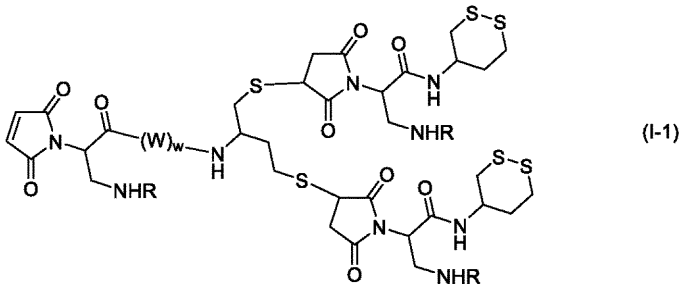


50

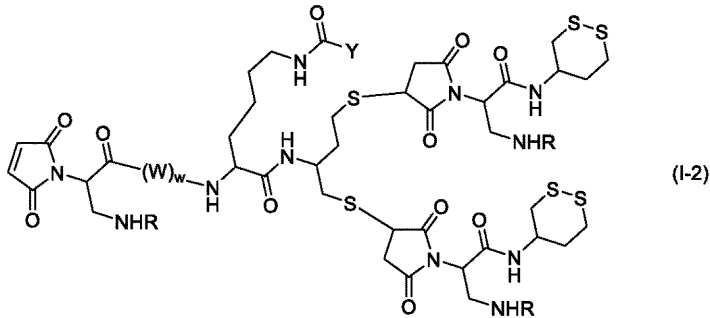
からなる群より選択される、本発明1001または1007のMLA化合物。

[本発明1013]

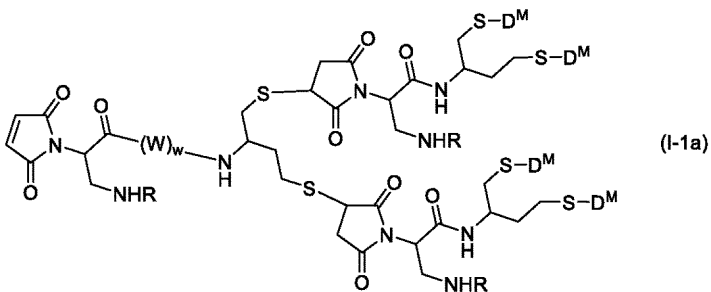
1-1、1-2、1-1a、および1-2a:



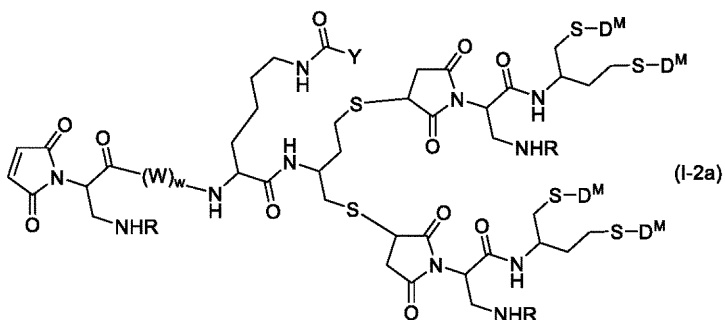
10



20



30



40

からなる群より選択される式を有し;

式中、

下付き文字wは0~8の整数であり;

各Wは独立して天然または非天然アミノ酸であり;

各Rは独立してHまたはアミン保護基であり;かつ

Yは分割基である、

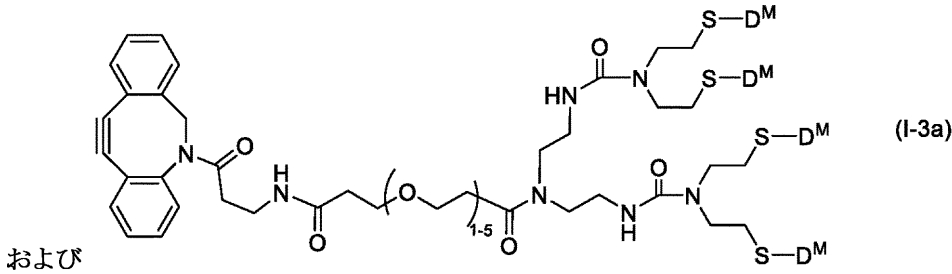
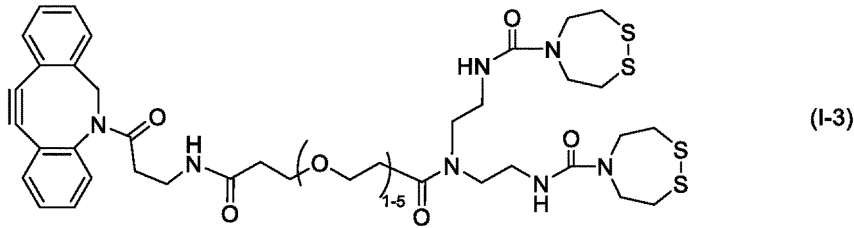
本発明1001のMLA化合物。

[本発明1014]

前記分割基Yがポリエチレングリコール基を含む、本発明1013のMLA化合物。

50

[本発明1015]



から選択される式を有する、本発明1001のMLA化合物。

[本発明1015]

$A^1$ が、マレイミド基およびハロメチルカルボニル基からなる群より選択される、本発明1001または1002のMLA化合物。

[本発明1016]

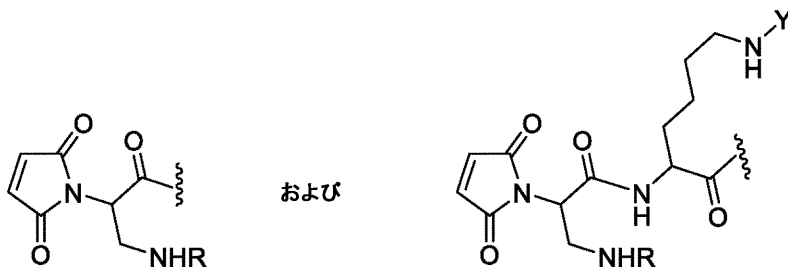
分割基の基Yをさらに含む、本発明1001のMLA化合物。

[本発明1017]

前記分割基Yがポリエチレングリコール基を含む、本発明1017のMLA化合物。

[本発明1019]

$A^1$ が、



からなる群より選択される式を有し、式中、RはHおよびアミン保護基からなる群より選択され；かつYは分割基である、本発明1001または1002のMLA化合物。

[本発明1020]

前記分割基が、PEG<sub>3</sub>、PEG<sub>6</sub>、PEG<sub>12</sub>、およびPEG<sub>24</sub>からなる群より選択されるPEGユニットであり、ここで下付き文字が、直鎖状に連結された反復ポリエチレングリコールサブユニットの数を示す、本発明1017のMLA化合物。

[本発明1021]

$A^1$ が、1,2,3-トリアゾール部分を形成するためのクリック化学に關与し得るアジドまたはアルキン官能基を含む、本発明1001のMLA化合物。

[本発明1022]

mが1であり、かつMが、構造：

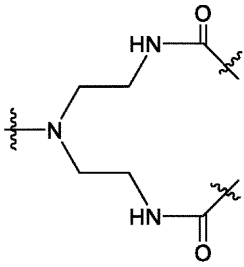
10

20

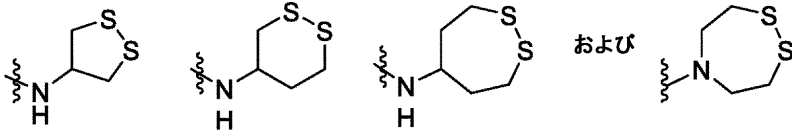
30

40

50



を有する多重化基であり、かつ各T<sup>MC2</sup>が、

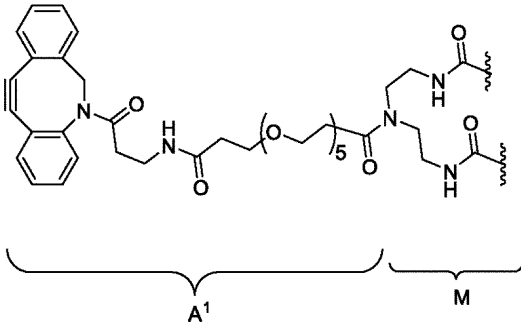


10

からなる群より選択される、本発明1001のMLA化合物。

[本発明1018]

A<sup>1</sup>-M-が、式：

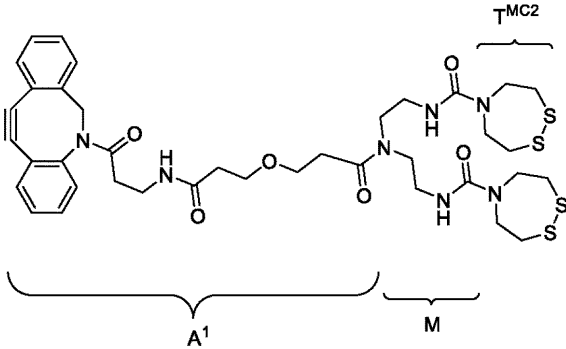


20

を有する、本発明1001のMLA化合物。

[本発明1019]

各A<sup>2</sup>が結合であり、かつA<sup>1</sup>-M-(T<sup>MC2</sup>)<sub>2</sub>が、式：



30

40

を有する、本発明1001のMLA化合物。

[本発明1020]

RがHまたはアミノ保護基であり、Yが分割基であり、かつR<sup>1</sup>が、

50



該1～10個の共有結合しているマルチプレクサ連結アセンブリユニットがそれぞれ、抗体における還元鎖間ジスルフィド結合のシステインチオールにおよび/もしくは操作されたシステイン残基に結合しているか、または抗体に導入された修飾官能基に結合しているか、またはディールス-アルダー化学もしくは他の付加環化反応のクリック化学由来のヘテロシクロであり、かつ、該共有結合しているマルチプレクサ連結アセンブリユニットがそれぞれ、それに結合した2～4個の薬物部分、および任意の分割基(Y)を有する、該チオール多重抗体薬物コンジュゲート(TM-ADC)。

[本発明1024]

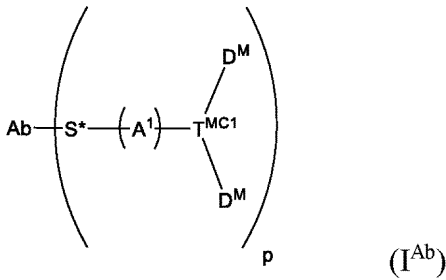
前記MLAがそれぞれ、2つの結合している薬物部分を有する、本発明1028のTM-ADC。

[本発明1030]

前記薬物部分が細胞毒性物質由来である、本発明1029のTM-ADC。

[本発明1031]

式(I<sup>Ab</sup>):



を有し、

式中、

Abは抗体由来であり；

S\*は、還元鎖間ジスルフィド結合のシステイン残基の硫黄原子、該抗体の操作されたシステイン残基由来の硫黄原子、もしくは該抗体に導入された修飾官能基からなる群より選択されるか、またはディールス-アルダー化学もしくは他の付加環化反応のクリック化学由来のヘテロシクロであり；

A<sup>1</sup>は第1の連結基であり；ここでA<sup>1</sup>は任意で、第1の連結基に共有結合している分割基(Y)を含むか、または第1の連結基の二価の連結成分であり；

結合または独立して選択された第2の連結基T<sup>MC1</sup>は第1のチオール多重化基であり；

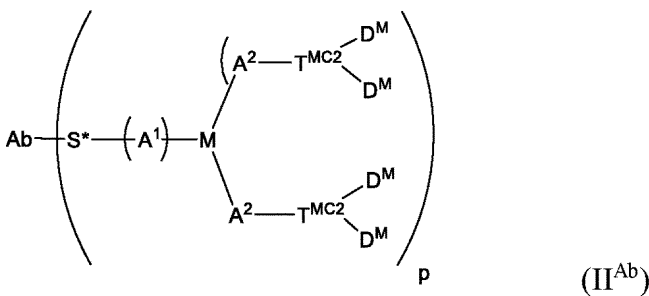
ここでT<sup>MC1</sup>は2つの薬物部分(D<sup>M</sup>)に結合しており；かつ

下付き文字pは1～10の整数である、

本発明1028のTM-ADC。

[本発明1025]

式(II<sup>Ab</sup>):



を有し、

式中、

Abは抗体由来であり；

S\*は、還元鎖間ジスルフィド結合のシステイン残基の硫黄原子、該抗体の操作された

10

20

30

40

50

システイン残基由来の硫黄原子、もしくは該抗体に導入された修飾官能基からなる群より  
選択されるか、またはディールス-アルダー化学もしくは他の付加環化反応のクリック化  
学由来のヘテロシクロであり；

A<sup>1</sup>は第1の連結基であり；

各A<sup>2</sup>は独立して、結合であるか、または独立して選択された第2の連結基であり；

A<sup>1</sup>およびA<sup>2</sup>はそれぞれ任意で、第1連結基もしくは第2の連結基に共有結合している分  
割基（Y）を含むか、または第1連結基もしくは第2の連結基の二価の連結成分であり；

Mは多重化基または第1のチオール多重化基（T<sup>MC1</sup>）であり；

各T<sup>MC2</sup>は還元形態の第2のチオール多重化基であり；

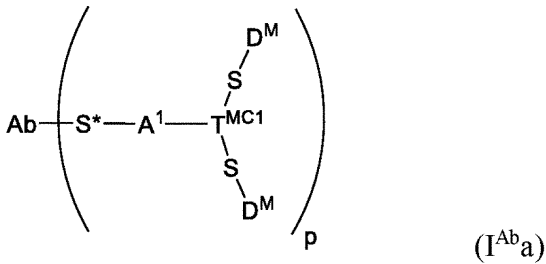
各D<sup>M</sup>は還元形態のT<sup>MC2</sup>基の硫黄原子に結合した薬物部分であり；かつ

下付き文字pは1～10の整数である、

本発明1028のTM-ADC。

[本発明1026]

式（I<sup>Ab a</sup>）：



を有し、

式中、

Abは抗体由来であり；

S\*は、還元鎖間ジスルフィド結合のシステイン残基の硫黄原子、該抗体の操作された  
システイン残基由来の硫黄原子、もしくは該抗体に導入された修飾官能基からなる群より  
選択されるか、またはディールス-アルダー化学もしくは他の付加環化反応のクリック化  
学由来のヘテロシクロであり；

A<sup>1</sup>は、第1連結基もしくは第2の連結基に共有結合している分割基（Y）を任意で含む  
第1の連結基であるか、または第1連結基もしくは第2の連結基の二価の連結成分であり；

T<sup>MC1</sup>はチオール多重化基であり；

各SはT<sup>MC1</sup>の硫黄原子からなる群より選択され；

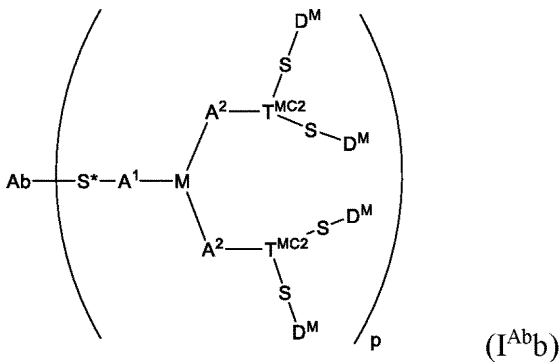
各D<sup>M</sup>は薬物部分であり；かつ

下付き文字pは1～10の整数である、

本発明1028のTM-ADC。

[本発明1027]

式（I<sup>Ab b</sup>）：



を有し、

式中、

Abは抗体由来であり；

S\*は、還元鎖間ジスルフィド結合のシステイン残基の硫黄原子、該抗体の操作されたシステイン残基由来の硫黄原子、もしくは該抗体に導入された修飾官能基からなる群より選択されるか、またはディールス-アルダー化学もしくは他の付加環化反応のクリック化学由来のヘテロシクロであり；

A<sup>1</sup>は第1の連結基であり；

各A<sup>2</sup>は独立して、結合であるか、または独立して選択された第2の連結基であり；

A<sup>1</sup>およびA<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、第1連結基もしくは第2の連結基に共有結合している0個もしくは1個の分割基(Y)、または第1連結基もしくは第2の連結基の二価の連結成分を含み；

Mは多重化基または第1のチオール多重化基(T<sup>MC1</sup>)であり；

各T<sup>MC2</sup>は独立して第2のチオール多重化基であり；

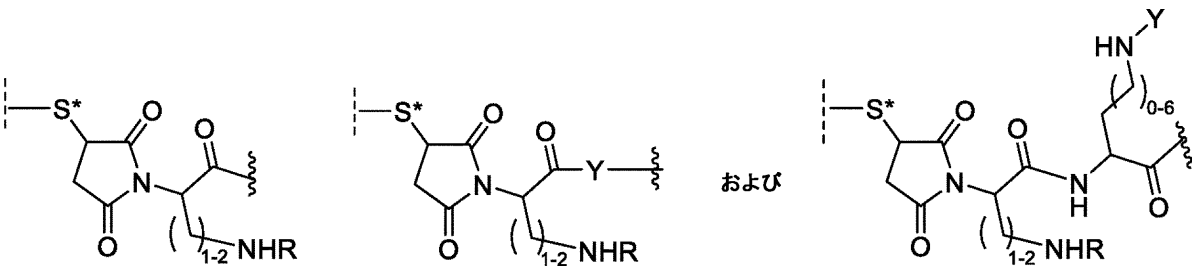
各Sは該第2のチオール多重化基(T<sup>MC2</sup>)の硫黄原子からなる群より選択され；かつ

各D<sup>M</sup>は薬物部分である、

本発明1028のTM-ADC。

[本発明1028]

A<sup>1</sup>が、



からなる群より選択される式を有し、式中、スクシンイミド環は、任意で加水分解された形態であり；S\*は、還元鎖間ジスルフィド結合の硫黄原子または前記抗体の操作されたシステインユニット由来の硫黄原子からなる群より選択され；RはHおよびアミン保護基からなる群より選択され；Yは分割基であり；波線はMへの結合を示し；かつ破線は該抗体への結合を示す、本発明1032、1033、または1034のいずれかのTM-ADC。

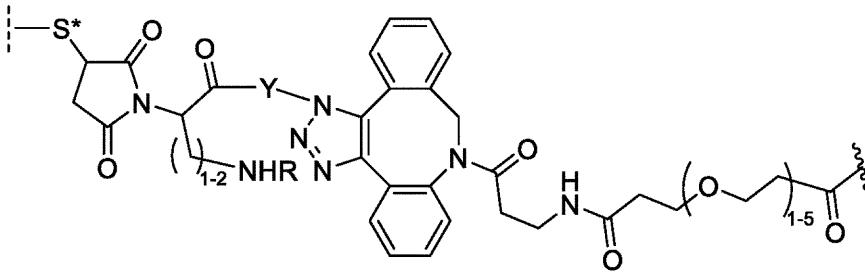
[本発明1029]

A<sup>1</sup>が、

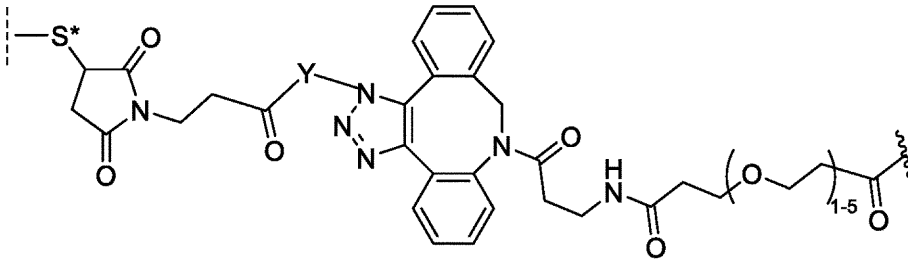


40

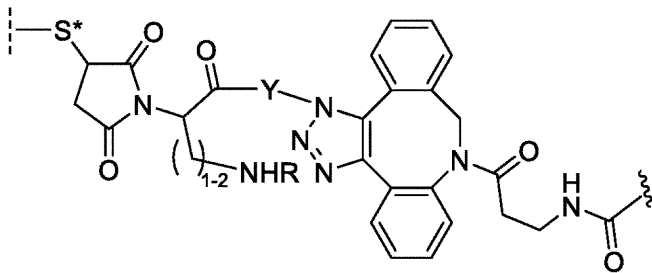
50



10

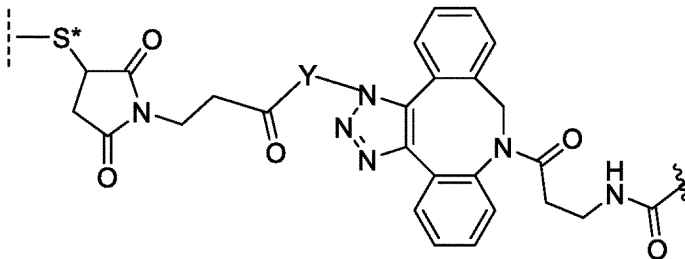


20



および

30

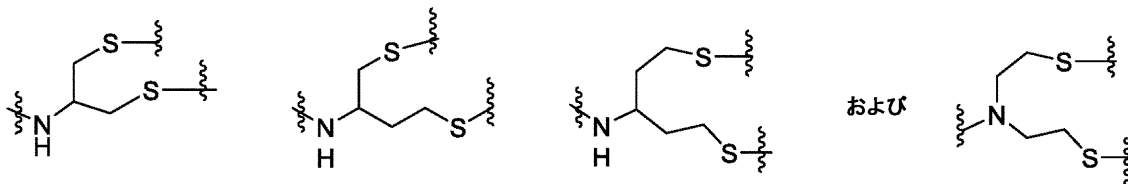


からなる群より選択される式を有し、式中、スクシンイミド環は、任意で加水分解された形態であり； $S^*$ は、還元鎖間ジスルフィド連結の硫黄原子または前記抗体の操作されたシステインユニット由来の硫黄原子からなる群より選択され；RはHおよびアミン保護基からなる群より選択され；Yは分割基であり；波線はMへの共有結合を示し；かつ破線は該抗体への共有結合を示す、本発明1032、1033、または1034のいずれかのTM-ADC

40

#### [本発明1030]

Mが $T^{MC1}$ であり、かつ各 $T^{MC1}$ および $T^{MC2}$ が独立して、



および

からなる群より選択され、かつ各 $T^{MC2}$ がまた、2つの薬物部分( $D^M$ )に結合している、

50

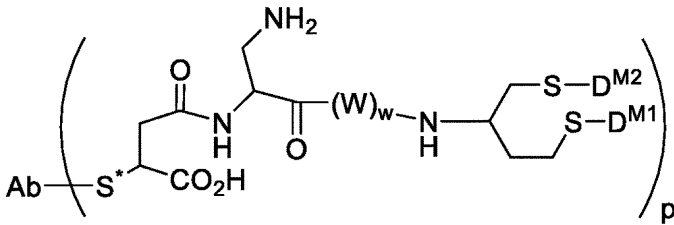
本発明1032のTM-ADC。

[本発明1031]

前記D<sup>M</sup>がそれぞれ、mc-VC-PAB-D、mc-D、mc-VC-D、MDPr-D、およびMDPr-Lys(PEG)-Dからなる群より選択され；ここで、各Dが薬物ユニットであり、該薬物ユニットが、化学療法的ヌクレオシドに由来するか、代謝拮抗薬に由来するか、または、2.5もしくはそれ未満のClogPおよび/もしくは80平方オングストロームもしくはそれ以上の極性表面積を特徴とする親水性もしくは軽度に疎水性の化学療法剤に由来する、本発明1032、1033、または1034のいずれかのTM-ADC。

[本発明1032]

式：



を有し、

式中

- Abは抗体由来であり；
  - 各S\*は該抗体由来の硫黄原子であり；
  - 各Wは独立して天然または非天然アミノ酸であり；ここで各Wは任意で、Wに共有結合している分割基の分割基(Y)を含み；
  - 下付き文字wは0、1、2、または3であり；
  - D<sup>M1</sup>は第1の薬物部分であり；
  - D<sup>M2</sup>は第2の薬物部分であり；かつ
  - 下付き文字pは1~10の整数である、
- 本発明1028~1033のいずれかのTM-ADC。

[本発明1040]

下付き文字wが0である、本発明1039のTM-ADC。

[本発明1041]

下付き文字wが1であり、かつ前記分割基(Y)が、8~72、8~36、もしくは8~24、または12~24個の連続したポリエチレングリコールサブユニットで構成されたPEGユニットである、本発明1039のTM-ADC。

[本発明1033]

W<sub>w</sub>がジペプチド残基またはトリペプチド残基である、本発明1039のTM-ADC。

[本発明1034]

W<sub>w</sub>において存在する各アミノ酸が独立して、グリシン、アラニン、D-アラニン、およびリジンからなる群より選択されるアミノ酸残基である、本発明1042のTM-ADC。

[本発明1035]

D<sup>M1</sup>およびD<sup>M2</sup>がそれぞれ第1の薬物リンカー(D<sup>L1</sup>)および第2の薬物リンカー(D<sup>L2</sup>)を含み；ここで各D<sup>L1</sup>および各D<sup>L2</sup>が独立して、マレイミド-カプロイル(mc)、マレイミド-カプロイル-バリン-シトルリン(mc-vc)、マレイミド-カプロイル-バリン-シトルリン-パラアミノベンジルオキシカルボニル(mc-vc-PABC)、およびマレイミドジアミノプロピオニル-バリン-シトルリン(MDPr-vc)から選択され、ここでmcまたはMDPr成分が、任意で加水分解された形態であるその対応するスクシンイミド部分に変換されている、本発明1039のTM-ADC。

[本発明1036]

各D<sup>M1</sup>および各D<sup>M2</sup>が独立して遊離薬物の構造を組み込まれており、該遊離薬物が、化学療法的ヌクレオシド、代謝拮抗薬、または、2.5もしくはそれ未満のClogPおよび/

10

20

30

40

50

もしくは80平方オングストロームもしくはそれ以上の極性表面積を特徴とする親水性もしくは軽度に疎水性の化学療法剤から選択される、本発明1039のTM-ADC。

10

20

30

40

50